

三重中央医療センター 研究業績集 第23巻

Annual Report vol.23



令和6年度

—2024—

巻 頭 言

新年あけましておめでとうございます。

年始から豊洲市場の初セリにてマグロが5億円で競り落とされたり、株価が最高額を更新したり世の中では景気がよいニュースがあふれていますが医療界では病院倒産のニュースが相次いでおり、世の中の流れから取り残されている感じがあります。来年度の診療報酬改定率が大幅にアップしたことは期待できますが、このままでは医療職を志す若者はいなくなるのではと危惧しております。

暗い話はさておき当院の臨床研究に関わる2024年度の業績は607ポイントと2023年度からは大きくアップしました。このポイントは皆様の研究活動の賜物であり、点数に応じて臨床研究部に運営費が支給されております。貢献していただいた皆様には心より御礼申し上げます。点数が伸びた主な要因は論文発表で、英文論文が24本、和文論文が23本と増加したことです（薬剤部、呼吸器内科、リハビリ室、脳神経外科、新生児科から筆頭英文論文を投稿して頂きました）。学会発表でも国際学会での発表が4回あり国内学会でも各部署より積極的に発表して頂いています。

しかしながら昨年の国立病院医学会では当院からは34題と金沢開催にしては少なく、優秀演題も5題のみでした。そこで来年の国立病院学会からは皆さんが参加しやすいよう出張費用の援助についての規定を緩和しました。私自身この学会ではできる限り皆さんの発表を聞くよう心掛けていますが、今回も演者の皆さんが堂々と発表されており内容も興味深く拝聴させていただきました。来年度は横浜で開催されますが日頃の臨床研究に積極的に参加していただき、ぜひ発表して頂きたいと思います。そして夜は中華街で互いの親睦を深めていただき楽しい職場にしていってください。

最後に日頃より臨床研究活動を支援して頂き、本誌の発刊に尽力いただきました臨床研究部スタッフの皆様には心より感謝いたします。

令和8年1月

国立病院機構三重中央医療センター

院長 下村 誠

目 次

巻 頭 言

令和6年度業績

| | |
|----------------|-----|
| 糖尿病・内分泌内科 | 1 |
| 呼吸器内科 | 18 |
| 消化器内科 | 40 |
| 循環器内科 | 48 |
| 脳神経内科 | 52 |
| 小児科 | 58 |
| 新生児科 | 59 |
| 消化器外科 | 62 |
| 救急科 | 73 |
| 整形外科 | 74 |
| リハビリテーション科 | 75 |
| 呼吸器外科 | 85 |
| 脳神経外科 | 91 |
| 心臓血管外科 | 105 |
| 産婦人科 | 106 |
| 耳鼻咽喉科 | 109 |
| 泌尿器科 | 110 |
| 皮膚科 | 111 |
| 歯科口腔外科 | 112 |
| 麻酔科 | 113 |
| 放射線科・中央放射線室 | 114 |
| 臨床検査科 | 115 |
| 栄養管理室 | 116 |
| 薬剤部 | 117 |
| 看護部 | 143 |
| 看護学校 | 147 |
| 事務部 | 149 |
| 臨床研究に係わる業績のまとめ | 151 |
| 編集後記 | 155 |

糖尿病・内分泌内科

【 著書・論文 】

1. 井田紗矢香、田中剛史、宮原健吉、宗吉佑樹、後藤浩之
分娩6ヵ月後に緩徐進行1型糖尿病(probable)に至ったGAD抗体陽性妊娠糖尿病の1例
糖尿病 67(5):215-221 2024年5月
2. 田中剛史、井田紗矢香、宗吉佑樹、宮原健吉、後藤浩之、山本高範、梁川 樹、井田 諭
新しい糖尿病治療薬イメグリミンの短期使用成績 ―その効果と問題点―
雲出川 41:15-21 2025年3月

【 学会・研究発表 】

1. 宗吉佑樹、宮原健吉、井田紗矢香、田中剛史、後藤浩之
2型糖尿病に合併した筋強直性ジストロフィー1型(DM1)の一例
第67回日本糖尿病学会年次学術集会 2024年5月17日 東京
2. 山本高範、梁川 樹、井田紗矢香、宮原健吉、宗吉佑樹、後藤浩之、田中剛史
GIP/GLP-1受容体作動薬チルゼパチドの短期使用成績 ～食行動への影響～
第67回日本糖尿病学会年次学術集会 2024年5月17日 東京
3. 西村元伸、米澤一也、郡山暢之、瀧 秀樹、加藤 研、山本裕一、田中剛史、渡邊知一、畑尾満佐子、石井有李子、肥田和之、武田昌也、小出純子、齋藤美穂、澤村守夫、正田純史
多面的管理達成者の糖尿病性腎臓病予後改善効果予測のための非侵襲的指標の確立-2(DKDrem-2)
(第2報)
第67回日本糖尿病学会年次学術集会 2024年5月17日 東京
4. 井田紗矢香、宮原健吉、宗吉佑樹、後藤浩之、田中剛史
経口GLP-1受容体作動薬(経口セマグルチド)の使用経験
第67回日本糖尿病学会年次学術集会 2024年5月19日 東京
5. 田中剛史、梁川 樹、井田紗矢香、宮原健吉、宗吉佑樹、後藤浩之、山本高範
GIP/GLP-1受容体作動薬チルゼパチドの短期使用成績 ～HbA1c、体重への影響～
第67回日本糖尿病学会年次学術集会 2024年5月19日 東京
6. 尾畑千代美、渡辺静香、齋藤 文、井田紗矢香、宗吉佑樹、後藤浩之、田中剛史
当院糖尿病看護外来自験例からの考察
第98回日本糖尿病学会中部地方会 2024年9月16日 金沢
7. 田中剛史、梁川 樹、井田紗矢香、宗吉佑樹、後藤浩之、山本高範
デュラグルチドからチルゼパチドへ切り替え例の検討 ～HbA1c、体重への影響～
第98回日本糖尿病学会中部地方会 2024年9月16日 金沢

8. 山本高範、梁川 樹、井田紗矢香、宗吉 佑樹、後藤浩之、田中剛史
デュラグルチドからチルゼパチドへ切り替え例の検討 ～食行動への影響～
第98回日本糖尿病学会中部地方会 2024年9月16日 金沢
9. 田中剛史
チルゼパチド使用時の留意点について(自験例報告)
第39回日本糖尿病合併症学会 2024年10月5日 つくば
10. 金丸周正、井田紗矢香、中西朝子、宗吉佑樹、後藤浩之
三重県津市で感染したと考えられたツツガムシ病の一例
第21回三重卒後研修医学会 2025年2月1日 津

【講演・研究会】

1. 田中剛史 対象一医師
病診連携による糖尿病関連腎臓病 (DKD)/慢性腎臓病 (CKD)の重症化予防
第540回水曜会 2024年4月24日 津
2. 田中剛史 対象一医師
地域における糖尿病重症化予防の実際
DKD Management Seminar 2024 2024年5月23日 津
3. 田中剛史 対象一医師
今、見直されるインスリン療法 ～より確実な血糖マネージメントを目指して～
外来インスリン導入セミナー 2024年6月12日 津
4. 田中剛史 対象一医師
GIP/GLP-1 受容体作動薬を用いた2型糖尿病治療戦略
Incretin Online Seminar in GiFU 2024年8月28日 岐阜
5. 田中剛史 対象一医師
GIP/GLP-1 受容体作動薬を用いた2型糖尿病治療戦略
Diabetes web seminar ～糖尿病治療薬の新しい選択肢について考える～ 2024年9月11日
富士宮
6. 田中剛史 対象一医師
GIP/GLP-1 受容体作動薬を用いた2型糖尿病治療戦略
糖尿病を考える会 in 三河 2024年9月19日 愛知
7. 田中剛史 対象一医師
GIP/GLP-1 受容体作動薬を用いた2型糖尿病治療戦略
Incretin web seminar 2024年9月25日 茨城

8. 田中剛史 対象一医師
GIP/GLP-1 受容体作動薬を用いた 2 型糖尿病治療戦略
GIP/GLP-1 受容体作動薬を用いた 2 型糖尿病治療 2024 年 10 月 8 日 名古屋
9. 田中剛史 対象一医師
津市における糖尿病性腎症重症化予防の現状と問題点
CKD 地域医療連携セミナー 2024 年 11 月 14 日 津
10. 田中剛史 対象一医師
糖尿病重症化予防について（医師の立場から①）「糖尿病重症化予防プログラムの基礎知識」
令和 6 年度糖尿病重症化予防人材育成研修会 2024 年 11 月 16 日 津
11. 山本高範 対象一医師
2 型糖尿病患者における食行動変容について
学術講演会 2024 年 11 月 28 日 伊勢
12. 田中剛史 対象一医師
GIP/GLP-1 受容体作動薬を用いた 2 型糖尿病治療戦略
学術講演会 2024 年 11 月 28 日 伊勢
13. 田中剛史 対象一医師
GIP/GLP-1 受容体作動薬を用いた 2 型糖尿病治療戦略
マンジャロ東海北陸学術講演会 2024 年 12 月 5 日 岡崎
14. 田中剛史 対象一医師
GIP/GLP-1 受容体作動薬を用いた 2 型糖尿病治療戦略
マンジャロ Web 講演会 2025 年 1 月 20 日 静岡
15. 田中剛史 対象一医師
GIP/GLP-1 受容体作動薬を用いた 2 型糖尿病治療戦略
糖尿病治療を考える会 in 西尾 2025 年 2 月 5 日 西尾
16. 田中剛史 対象一医師
GIP/GLP-1 受容体作動薬を用いた 2 型糖尿病治療戦略
マンジャロの使い方研究会 2025 年 2 月 26 日 岐阜
17. 田中剛史 対象一医師
DKD（糖尿病関連腎臓病）に対する介入のポイント
糖尿病性腎症を考える会 2025 年 2 月 27 日 津

分娩6カ月後に緩徐進行1型糖尿病 (probable) に至った GAD抗体陽性妊娠糖尿病患者の1例

井田紗矢香 田中 剛史 宮原 健吉
宗吉 佑樹 後藤 浩之

要約：28歳女性、妊娠25週に切迫早産のため当院産婦人科入院となった。入院時の採血にて随時血糖値164 mg/dL、HbA1c 5.5%であった。75 g OGTT 施行され、3点基準値以上であり妊娠糖尿病と診断された。さらにGAD抗体陽性を認め、精査加療目的に当科紹介となった。インスリン療法を行い、HbA1cは5%台で経過し、妊娠39週に正常分娩で男児を出産した。分娩後はインスリン不要となり、分娩6週後の75 g OGTTは境界型であったが、分娩6カ月後に緩徐進行1型糖尿病 (probable) に至った。GAD抗体陽性の妊娠糖尿病妊婦は将来的に1型糖尿病に移行するリスクが高く、慎重な経過観察が必要であると報告されている。本症例は、GAD抗体陽性をスクリーニングできたことにより、1型糖尿病発症リスクを念頭に置きフォローアップを行い、早期治療介入することができた貴重な症例であった。

Key words：妊娠糖尿病、緩徐進行1型糖尿病、GAD抗体

[糖尿病67(5)：215~221, 2024]

緒言

GAD抗体は1型糖尿病発症の数年前より血中に存在し、1A型糖尿病の予測・診断マーカーとして広く用いられている^{1,2)}。

GAD抗体陽性の妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, 以下GDMと略す)の妊婦は将来的に1型糖尿病に移行するリスクが高く慎重な経過観察が必要であると報告されている³⁻⁵⁾。

一般に、GDM既往女性は分娩後、75 g oral glucose tolerance test (以下OGTTと略す)を行うことにより、境界型あるいは糖尿病型への移行がないか評価が行われる⁶⁾。しかしながら、自覚症状がない、あるいは育児が忙しいなどを理由に受診を中断する患者も少なくない⁷⁾。また医療者側の要因としてGDM既往者への産後教育が十分に実施されていないことや、フォローアップシステムが明確でなく、実際には長期間にわたりフォローアップすることが困難であることがあげられ

る^{6,8,9)}。

今回、妊娠中にGAD抗体陽性をスクリーニングできたことにより、1型糖尿病発症リスクが高いことを患者・医療者ともに認識し、慎重に経過観察を行った結果、分娩6カ月後に緩徐進行1型糖尿病 (probable) に至ったGAD抗体陽性GDMについて報告する。

症例

患者：28歳、女性。

主訴：特になし。

既往歴：特になし。

妊娠分娩歴：1妊0産。

生活歴：飲酒なし、喫煙なし。職業は事務職。

家族歴：父 2型糖尿病、重症筋無力症。母 高血圧。

内服歴：特になし。

現病歴：X年12月、妊娠25週に切迫早産と診断され、当院産婦人科紹介入院となった。入院時に施行さ

独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター糖尿病・内分泌内科 (〒514-1101 三重県津市久居明神町 2158-5)

連絡先：井田紗矢香 (〒514-1101 三重県津市久居明神町 2158-5 独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター糖尿病・内分泌内科)

受付日：2023年12月19日 / 採択日：2024年3月8日

Table 1 初診時検査所見
初診時の検査所見を示す.

| 尿検査 | | 生化学 | |
|-------------------|-------------------|------------------|----------------------------------|
| 糖 | (4+) | TP | 6.3 g/dL |
| 蛋白 | (-) | ALB | 3.5 g/dL |
| ケトン体 | (+/-) | T-Bil | 0.4 mg/dL |
| 潜血 | (-) | AST | 12 IU/L |
| | | ALT | 12 IU/L |
| | | AMY | 61 IU/L |
| | | BUN | 6.5 mg/dL |
| 血算 | | Cr | 0.40 mg/dL |
| WBC | 9980 / μ L | eGFR | 150.1 mL/min/1.73 m ² |
| RBC | 375 g/dL | CPK | 21 IU/L |
| Hb | 11.4 g/dL | UA | 3.5 mg/dL |
| Hct | 33.3 % | Tcho | 225 mg/dL |
| PLT | 20.8 / μ L | Na | 137 mEq/dL |
| | | K | 3.8 mEq/dL |
| | | Cl | 104 mEq/dL |
| | | 抗 ACHRAb | 陰性 |
| 糖尿病関連検査 | | 甲状腺機能 | |
| 随時血糖値 | 164 mg/dL | FT3 | 2.32 pg/mL |
| HbA1c | 5.5 % | FT4 | 0.59 ng/dL |
| GA | 13.4 % | TSH | 1.12 μ U/mL |
| | | 抗 TSHreceptor 抗体 | 0.8 IU/L |
| 空腹時血糖値 | 76 mg/dL | 抗サイログロブリン抗体 | 11 IU/mL |
| 朝食後 2 時間血糖値 | 149 mg/dL | 抗 TPO 抗体 | 9.0 IU/mL |
| 空腹時 CPR 値 | 2.01 ng/mL | | |
| 朝食後 2 時間後 CPR 値 | 11.16 ng/mL | HLADNA タイピング | |
| 24 時間蓄尿 CPR | 640.1 μ g/day | HLA-DRB1 | 04 : 01 : 01 04 : 05 : 01 |
| | | HLA-DQB1 | 03 : 02 : 01 04 : 01 : 01 |
| GAD 抗体 | 936 U/mL | | |
| 抗 ZnT8 抗体 | 82.3 U/mL | | |
| IA-2 抗体 | 0.6 U/mL 未満 | | |
| 抗インスリン抗体 | 0.4 % | | |
| ICA | 陰性 | | |
| 妊娠 26 週の 75 gOGTT | | | |
| 負荷前血糖値 | 92 mg/dL | | |
| 負荷後 1 時間血糖値 | 200 mg/dL | | |
| 負荷後 2 時間血糖値 | 161 mg/dL | | |

れた採血・尿検査にて随時血糖値 164 mg/dL, 尿糖 4+であった。そこで 75 g OGTT 施行され、負荷前血糖値 92 mg/dL, 負荷後 1 時間値 200 mg/dL, 2 時間値 161 mg/dL であり GDM と診断された。さらに GAD 抗体が強陽性を認め、精査治療目的に当科紹介となった。

初診時身体所見：身長 165 cm, 体重 70 kg (妊娠前 67 kg), 妊娠前 BMI 24.6 kg/m², 体温 36.5 度, 血圧 106/72 mmHg, 脈拍 84 回/分・整, 呼吸平静, 意識清明, 心音は整で雑音なし。呼吸音正常。神経学的異常所見なし。アキレス腱反射正常。深部振動覚 (C128

音叉) 両側内踝 10 秒以上。

初診時検査所見：(Table 1)

尿検査では尿糖陽性であった。血液検査では空腹時血糖値 76 mg/dL, HbA1c 5.5 %, GA 13.4 %であった。膵島関連自己抗体は GAD 抗体 936 U/mL, 抗 ZnT8 抗体 82.3 U/mL と陽性であった。抗サイログロブリン抗体および抗 TPO 抗体は陰性であった。糖尿病網膜症は認めず、蓄尿アルブミン 11.2 mg/日と糖尿病性腎症の合併は認めなかった。HLA DNA タイピングでは 1 型糖尿病の疾患感受性遺伝子を確認した。

臨床経過：これまで検診で糖尿病を指摘されたこと

GAD 抗体陽性妊娠糖尿病患者の1例

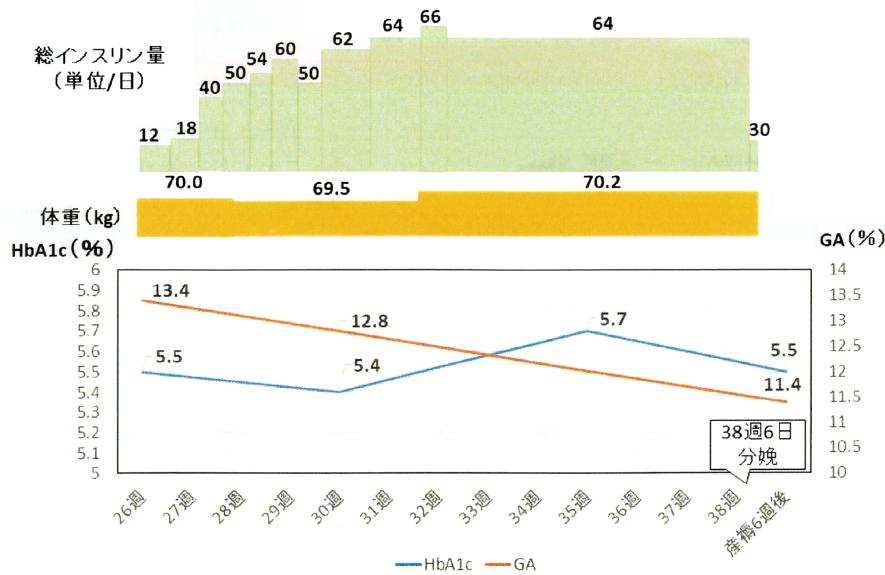


Fig. 1 妊娠経過中のHbA1c, グリコアルブミン (GA), 必要インスリン量及び体重の推移を示す。

Table 2 分娩後75 gOGTT 負荷試験

分娩6週間後, 分娩6カ月後, 分娩6カ月後(再検時)の75 gOGTTの結果を示す。

| | 分娩6週間後 | | 分娩6カ月後 | | 分娩6カ月後(再検) | |
|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 血糖値 (mg/dL) | IRI (μU/mL) | 血糖値 (mg/dL) | IRI (μU/mL) | 血糖値 (mg/dL) | IRI (μU/mL) |
| 負荷前 | 92 | 15.1 | 102 | 12.5 | 105 | 14.5 |
| 30分値 | 167 | 89.8 | 189 | 49.6 | 182 | 51.4 |
| 60分値 | 210 | 100.3 | 224 | 64.3 | 240 | 84.7 |
| 120分値 | 189 | 99.5 | 221 | 78.6 | 235 | 128.6 |

はなく, HbA1c 5.5%, 空腹時血糖値は100 mg/dL未未満で推移し, 妊娠中の明らかな糖尿病の診断基準はみかさなかった。妊娠25週時に75 gOGTT負荷試験で3点基準値以上であり, 妊娠糖尿病と診断した。GAD抗体を測定したところ陽性であった。空腹時血中CPR 2.01 ng/mL, 24時間蓄尿CPR 640.1 μg/日であり, インスリン分泌能は保たれておりインスリン抵抗性をみとめた (Table 1)。

食事療法では血糖コントロールは難しく, 妊娠26週4日よりインスリンアスパルトを毎食直前に使用して血糖管理を行い, 妊娠中は最大66単位/日の投与を行った。空腹時血糖値は100 mg/dL前後, HbA1cは5%台で推移し, GAは13%前後で推移した。妊娠39週に正常分娩で2608 gの男児を出産した。分娩後, インスリンを中止したが, 空腹時血糖値80 mg/dL台, 随時血糖値120 mg/dL未未満で推移した (Fig. 1)。

GDM診断時, GAD抗体陽性であり, 1型糖尿病発症の可能性が高いことを説明したところ, インスリンを

継続していくことへの不安, 及び出産, 仕事, 日常生活などに関して将来を悲観する発言もみられ, 本人と家族ともに大きな精神的動揺がみられた。そのため, 産婦人科担当医とともに検討を行い, 十分な時間を設けて本人・家族への説明を行った。その結果, 将来に対する不安の軽減がみられ, また1型糖尿病発症のリスク及びインスリン継続の重要性への理解が深まり, 分娩後のフォローアップの重要性を理解いただいた。

GDMの分娩後フォローは, 妊娠による糖代謝への影響がなくなるとされる分娩6~12週後に, 糖代謝異常評価のための75 gOGTTを行うことが推奨されている⁶⁾。分娩6週後に75 gOGTTを施行し, 負荷後2時間値189 mg/dLと境界型であった。分娩6カ月後に75 gOGTTによる再評価を行ったところ負荷後2時間値221 mg/dLと糖尿病型であった。この時点ではHbA1cは6.2%であった (Table 2)。糖尿病発症の可能性を考え, その後1カ月以内に75 gOGTTを再検した。その結果, 負荷後2時間値が235 mg/dLであり,

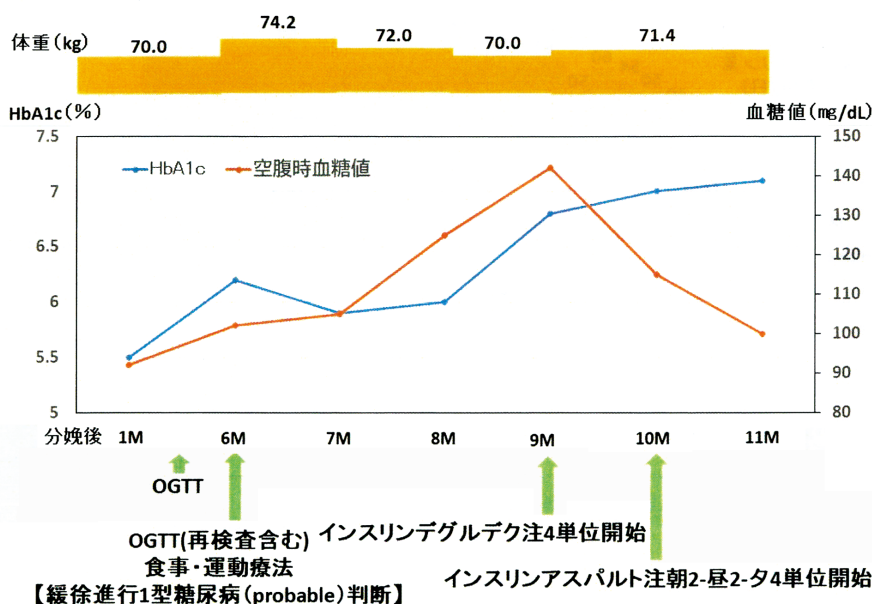


Fig. 2 分娩後の空腹時血糖値、HbA1c および体重の推移、OGTT 施行時、インスリン開始の時期を示す。

糖尿病型であったことから、糖尿病と診断した。空腹時血中 CPR 2.26 ng/mL (空腹時血糖値 100 mg/dL) とインスリン分泌能は保たれていた。発症様式から緩徐進行1型糖尿病 (probable) と判断した。また GAD 抗体を再検したところ、1530 U/mL と上昇がみられた。腹部 CT で脾に異常はなかった。

出産後、育児の負担から食生活が乱れていたことや BMI 27 kg/m² と産後体重が戻っていないこともあり、食事運動療法を実践しつつ、持続グルコースモニターを装着し、インスリン導入のタイミングを考慮していくこととした。食事運動療法の効果もあり、空腹時血糖値は 100 mg/dL 前後、随時血糖値は 140 mg/dL 未満で推移し、診断1カ月後 HbA1c は 5.9 % まで改善した。しかし、その後、徐々に空腹時血糖値、HbA1c ともに上昇をみとめた。診断3カ月後(分娩9カ月後)に空腹時血糖値及び HbA1c の上昇をみとめた。産後完全には体重が戻っておらず BMI 26 kg/m² と肥満をみとめ、このまま食事運動療法で経過をみることも可能であったが、第2子育児希望もあったため早期インスリン導入とし、インスリンデグルデクを開始した。その後、持続グルコースモニターを再度施行し血糖プロフィールを確認したところ、食後血糖値の優位な上昇も認め、診断4カ月後(分娩10カ月後)にインスリンアスパルトも開始し、強化インスリン療法とした。その際、空腹時 CPR 2.67 ng/mL (空腹時血糖値 100 mg/dL) とインスリン分泌能は保たれていた。その後、インスリンデグルデク 6 単位/日、インスリンアスパルト 22 単位/日まで増量し、以後、HbA1c 6 % 台と安定

して推移している (Fig. 2)。

考 察

本症例は妊娠糖尿病診断時に GAD 抗体陽性であったが、GDM 診断時の抗 GAD 抗体陽性率は韓国では 1.7 %³⁾、スウェーデン 6.2 %⁴⁾、デンマーク 2.2 %⁵⁾ と報告されている。本邦での報告は少ないが、東京女子医科大学東医療センターでは 2012 年 5 月から 2015 年 11 月までの GDM 235 例中、GAD 抗体陽性者は 1 例であったとの報告がある¹⁰⁾。また、北里大学病院における GDM 265 例のうち GAD 抗体陽性者は 1 例であったとの報告もある¹¹⁾。当院でも 2018 年 1 月から 2021 年 3 月に抗 GAD 抗体を測定した GDM 62 例中、陽性例は本症例 1 例のみであった。本邦における抗体陽性率も低値であると推察され、本症例は珍しい症例であると考えられる。

GAD 抗体陽性 GDM のうち、韓国において 33 % (産後 6 週まで)³⁾、スウェーデンでは 50 % (産後 8 年まで)⁴⁾、デンマークでは 100 % (産後 3 年まで)⁵⁾、産後に 1 型糖尿病を発症したと報告されている。研究ごとのフォローアップ期間の違いが発症率に影響した可能性があるものの、産後早期に 1 型糖尿病を発症するリスクは高いと考えられる。本患者も産後 6 カ月後に緩徐進行 1 型糖尿病 (probable) に至ったことにより、これら先行研究の経過に合致する経過と考えられた。

膵島関連自己抗体に関して、産後 2 年以内に 1 型糖尿病を発症するリスクが、1 抗体陽性では 17 %、2 抗体陽性では 61 %、3 抗体陽性では 84 % と自己抗体陽性

性数が多いほど1型糖尿病を発症するリスクが高くなると報告されている¹²⁾。上記論文ではZnT8抗体に関しては触れられていないが、本患者は、GAD抗体とZnT8抗体と2抗体陽性であり、1型糖尿病発症リスクは高かったと考えられる。

2023年に緩徐進行1型糖尿病の診断基準が改訂され、1)経過のどこかの時点で膵島関連自己抗体が陽性である、2)原則として、糖尿病の診断時、ケトosisもしくはケトアシドーシスはなく、ただちには高血糖是正のためインスリン療法が必要とならないこと、3)経過とともにインスリン分泌能が緩徐に低下し、糖尿病の診断後3カ月を過ぎてからインスリン療法が必要になり、最終観察時点で内因性インスリン欠乏状態(空腹時血清Cペプチド<0.6 ng/mL)であること、の3項目で、これら全てを満たす症例を「緩徐進行1型糖尿病(definite)」と診断する。1)および2)のみを満たす場合は、インスリン非依存状態の糖尿病であり、「緩徐進行1型糖尿病(probable)」と定義された¹³⁾。本症例は1)に関してはGAD抗体と抗ZnT8抗体が陽性である。2)に関しては第2子挙児希望があったため早期にインスリン導入を行ったものの、インスリン抵抗性も強く、ただちにインスリン療法が必要であったとは考えていない。そのため1)、2)は満たすと考えられたが、空腹時血中CPR 2.26 ng/mLであり3)は満たさず、緩徐進行1型糖尿病(probable)と判断した。またHOMA-IR 3.8とインスリン抵抗性を認めており緩徐進行1型糖尿病と2型糖尿病の鑑別において、非常に苦慮した。しかし、発症年齢が若く、抗GAD抗体1530 U/mLと強陽性であり、家族歴もなく、また生活習慣の改善・減量で改善が見られず、2型糖尿病の治療経過とは合わない点から緩徐進行1型糖尿病(probable)と判断した。

緩徐進行1型糖尿病は診断早期からのインスリン導入が膵β細胞機能低下を抑制するために効果的であると報告されている¹⁴⁾。しかし、緩徐進行1型糖尿病(probable)は膵島関連自己抗体が陽性ではあるもののインスリン非依存状態にあり、SU薬を除く経口糖尿病薬やGLP-1受容体作動薬による治療が選択肢となる可能性が示唆されている¹³⁾。本国における緩徐進行1型糖尿病と全く同一ではないものの、海外ではインスリン分泌能が保持されている空腹時CPR 0.7 nmol/L (2.1 ng/mL)以上のLADA(latent autoimmune diabetes in adults)の場合は2型糖尿病と同様の治療を適用することが推奨されている¹⁵⁾。

上述の如く、本症例はインスリン分泌能が保たれており、食生活が乱れていたことや産後体重が戻っておらず、BMI 27 kg/m²と肥満であったためインスリン抵抗性もみとめた。そのため、まずは食事運動療法、減

量を指導した。本邦における緩徐進行1型糖尿病に対する薬物治療としてはインスリン治療が基本となる。ただし、インスリン分泌能が保持されている緩徐進行1型糖尿病(probable)に対するインスリン導入のタイミングには苦慮することも多い。本症例は食事療法をまず行ったが、4 kgの減量をしたにもかかわらず血糖は悪化傾向となった。本症例は第2子挙児希望があったため持続グルコースモニターを併用して血糖プロフィールも参考にしつつ、患者の気持ちに配慮しながらインスリン導入を行った。

GDMの抗GAD抗体陽性率は低いため、GDM全例でGAD抗体を測定することには議論の余地があると思われる。しかしながら、GAD抗体陽性GDMと陰性GDMでは年齢やBMI、血清学的特徴などに明らかな違いがなく、現時点ではGAD抗体を測定する以外に鑑別は難しい^{3,16,17)}。本症例はGAD抗体陽性を確認できたことにより、GDMの血糖コントロールに加え、産後早期に発症した緩徐進行1型糖尿病の早期発見・早期治療が可能であった。そのためGDM症例に対するGAD抗体検査が望ましいと考えられるものの、どのようなGDM患者に、どのタイミングで検査をすべきかに関するさらなる検討が必要である。

またGDMの分娩後のフォローアップ率は低いことが問題となっている。患者側の要因としては仕事や育児が忙しく受診の調整が困難であり、「分娩後に治る」と考えており、受診の意義を理解できておらずドロップアウトに至るといった理由があげられている⁷⁾。また、医療者側の要因としては、GDM既往者への産後教育が十分に実施されていないことや、フォローアップシステムが明確でなく、実際には長期間にわたりフォローアップすることが困難であることがあげられる^{6,8,9)}。本症例は将来に対する不安を持っていたこと及び1型糖尿病発症リスクが高いことが推察されたこともあり、産婦人科担当医との連携を行いながら、患者と関わりを持つ方針とした。その結果、患者の理解が深まり、産後の適切なフォローにつながったと考えられた。

GAD抗体陽性を確認できたことにより1型糖尿病発症リスクが高いことを患者・医療者ともに認識できた結果、緩徐進行1型糖尿病(probable)に対し早期治療介入することができた貴重な症例であった。

結 語

GDM診断時にGAD抗体が陽性であり、分娩6カ月に緩徐進行1型糖尿病(probable)に至った1例を経験した。GAD抗体陽性妊婦は分娩後、1型糖尿病発症リスクが高く慎重な経過観察が必要である。GDMの中にGAD抗体陽性妊婦が紛れている可能性を念頭に

置き、髒島関連自己抗体を評価することの重要性を感じた症例であった。

要旨は第 65 回日本糖尿病学会総会にて発表した。

本症例報告を行うにあたっては、三重中央医療センター倫理審査委員会での審議を受け承認された。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：田中剛史 (講演料：イーライリリー)

文 献

- 1) Gorus FK, Goubert P, Semakula C, Vandewalle CL, De Schepper J, Scheen A, Christie MR, Pipeleers DG (1997) IA-2-autoantibodies complement GAD 65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetologia* 40: 95-99
- 2) 日本糖尿病学会. 糖尿病専門医研修ガイドブック (改訂第 8 版), p 129
- 3) Yu SH, Park S, Kim HS, Park SY, Yim CH, Han KO, Yoon HK, Jang HC, Chung HY, Kim SH (2009) The prevalence of GAD antibodies in Korean women with gestational diabetes mellitus and their clinical characteristics during and after pregnancy. *Diabetes/metabolism research and reviews* 25: 329-334
- 4) Nilsson C, Ursing D, Törn C, Aberg A, Landin-Olsson M (2007) Presence of GAD antibodies during gestational diabetes mellitus predicts type 1 diabetes. *Diabetes care* 30: 1968-1971
- 5) Petersen JS, Dyrberg T, Damm P, Kühl C, Mølsted-Pedersen L, Buschard K (1996) GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia* 39: 1329-1333
- 6) 荒田尚子, 川崎麻紀 (2023) 妊娠糖尿病既往女性のフォローアップに関する診療ガイドライン. *糖尿病と妊娠* 23 : S54-S55
- 7) Paez KA, Eggleston EM, Griffey SJ, Farrar B, Smith J, Thompson J, Gillman MW (2014) Understanding why some women with a history of gestational diabetes do not get tested for diabetes. *Women's health issues: official publication of the Jacobs Institute of Women's Health* 24: e373-e379
- 8) 福本まりこ (2018) GDM 既往女性のフォローアップ率の低さに対する対策. *糖尿病と妊娠* 18 : S33-S35
- 9) 安日一郎 (2020) 妊娠糖尿病の分娩後管理. *産科と婦人科* 87 : 542-550
- 10) 市村靖彦, 柳沢慶香, 神原美沙, 村岡光恵, 高木耕一郎, 佐倉 宏, 内湯安子 (2017) 妊娠糖尿病として発見された後に緩徐進行 1 型糖尿病と判明した 2 例. *糖尿病と妊娠* 17 : 59-64
- 11) 鈴木まり重, 市川雷師, 小泉知子, 高野幸路, 七里眞義 (2019) 当施設における抗 GAD 抗体陽性の妊娠糖尿病および妊娠中の明らかな糖尿病妊婦の頻度に関する検討. *糖尿病と妊娠* 19 : 37-41
- 12) Fuchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler AG (1997) Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multi-center study. *Diabetes* 46: 1459-1467
- 13) 島田 朗, 川崎英二, 阿比留教生, 栗田卓也, 及川洋一, 大澤春彦, 梶尾 裕, 小澤純二, 高橋和真, 中條大輔, 能宗伸輔, 福井智康, 三浦順之助, 安田和基, 安田尚史, 今川彰久, 池上博司 (2023) 緩徐進行 1 型糖尿病の診断基準 (2023). *糖尿病* 66 : 587-591
- 14) Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, Takei I, Yamada S, Harii N, Shimura H, Kobayashi T (2008) Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93: 2115-2121
- 15) Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD (2020) Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes* 69: 2037-2047
- 16) Incani M, Baroni MG, Cossu E (2019) Testing for type 1 diabetes autoantibodies in gestational diabetes mellitus (GDM): is it clinically useful? *BMC endocrine disorders* 19: 44
- 17) Cossu E, Incani M, Pani MG, Gattu G, Serafini C, Strazzera A, Bertocchini L, Cimmini FA, Barchetta I, Cavallo MG, Baroni MG (2018) Presence of diabetes-specific autoimmunity in women with gestational diabetes mellitus (GDM) predicts impaired glucose regulation at follow-up. *Journal of endocrinological investigation* 41: 1061-1068

— Abstract —

A Patient With Gad Antibody-positive Gestational Diabetes Mellitus Who Developed Slowly Progressive Type 1 Diabetes Mellitus (Probable) Six Months After Delivery

Sayaka Ida, Tsuyoshi Tanaka, Takeyoshi Miyahara, Yuki Muneyoshi and Hiroyuki Goto

Department of Diabetes and Endocrinology, National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center

A 28-year-old woman was admitted to our hospital with impending preterm labor at 25 weeks of gestation. Her blood glucose level was 164 mg/dL, and her HbA1c was 5.5 %. A 75 gOGTT was performed, and she was diagnosed with gestational diabetes mellitus because her blood glucose level was higher than the 3-point standard value. She was also positive for the GAD antibody and was referred to our department for a further examination and treatment. After treatment with insulin therapy, her HbA1c level remained in the 5 % range, and she gave birth to a baby boy at 39 weeks of gestation via normal delivery. She was insulin-free after delivery, and her 75 gOGTT was borderline 6 weeks after delivery; however, 6 months after delivery, she developed slowly progressive type 1 diabetes mellitus (probable). Pregnant women with GAD antibody-positive gestational diabetes mellitus are at high risk of developing type 1 diabetes mellitus in the future, and careful follow-up is required. This is a valuable case in which screening for GAD antibody positivity allowed us to follow the patient with an eye on her risk of developing type 1 diabetes, enabling intervention for early treatment.

J. Japan Diab. Soc. 67(5): 215~221, 2024

学 Science 術

新しい糖尿病治療薬イメグリミンの短期使用成績 —その効果と問題点—

三重中央医療センター 糖尿病・内分泌内科 田中剛史、井田紗矢香、宗吉佑樹、宮原健吉、後藤浩之
三重中央医療センター 薬剤部 山本高範、築川 樹
伊勢赤十字病院 糖尿病・代謝内科 井田 諭

はじめに

新しい2型糖尿病治療薬イメグリミン（ツイミーグ[®]）は血糖依存的なインスリン分泌を促進し、血糖値を改善させる^{1~5}ため、インスリン分泌能の低下した症例により適応と考えられる⁶。また、骨格筋および肝臓のインスリン感受性を有意に改善することが報告されており^{5,6}、インスリン抵抗性増大患者にもその効果が期待される。しかし、消化器症状などの副作用が報告されており、また、わが国以外に承認された国はなく（2023年8月時点）、さらに、わが国においても薬剤流通量不足のため実臨床のエビデンスや使用報告が少なく、投与に躊躇することも多い。このため、短期間であっても使用経験を積極的に公開することは重要と考える。

今回、当院でイメグリミンを投与し、6ヵ月間経過した症例を retrospective に検討した。

I 対象と方法

対象は2021年12月から2022年11月に当科外来にてイメグリミンを投与された症例49例。そのうち、副作用等にて中断した9例および糖尿病初回治療例3例を除く37例（70.0±9.8歳、男：女=16：21）について、投与後6ヵ月間のHbA1cおよびBMIの変化をretrospective に解析した。

イメグリミン開始時のHbA1c（%）は7.1～11.0（平均8.6）、BMI(kg/m²)は18.8～30.6（平均24.7）。併用糖尿病治療薬はビッグアナイド薬20例、GLP-1受容体作動薬16例、DPP-4阻害薬15例、SGLT2阻害薬13例、スルホニル尿素薬または速効型インスリン分泌促進薬（グ

リニド薬）10例、チアゾリジン薬8例、インスリン7例などであった（表1）。統計学的検討は Repeated Measures ANOVA およびpaired *t*-test, student *t*-test を用い、危険率5%にて有意差ありとした。

本研究は、当院倫理委員会の承認を受けて行われた（承認番号：MCERB-202305）。

II 結果

HbA1c（%）は6ヵ月間で8.6±0.9から7.6±0.9へと有意に低下していた（*p*<0.005）が、BMI（kg/m²）は24.7±3.7から24.5±3.7と有意な変化は認めなかった（図1）。イメグリミン開始時のHbA1cと6ヵ月後のHbA1c変化量（ΔHbA1c）には有意の正相関を認めた（*p*=0.034）が、開始時BMIとΔHbA1cには相関は認めなかった（図2）。

表1 解析37例の背景

| | |
|-------------------------|----------|
| 年齢（歳） | 70.0±9.8 |
| 性別（男：女） | 16：21 |
| BMI（kg/m ² ） | 24.7±3.7 |
| HbA1c（%） | 8.6±0.9 |
| 併用糖尿病治療薬（併用薬なし1例） | |
| SU/Glinide | 10 |
| DPP-4i | 15 |
| BG | 20 |
| TZD | 8 |
| SGLT2i | 13 |
| α-GI | 2 |
| GLP-1RA | 16 |
| Insulin | 7 |

SU：スルホニル尿素薬、Glinide：速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4i：DPP-4阻害薬、BG：ビッグアナイド薬、TZD：チアゾリジン薬、SGLT2i：SGLT2阻害薬、α-GI：α-グルコシダーゼ阻害薬、GLP-1RA：GLP-1受容体作動薬

イメグリミン開始時のCPR index (CPI) と Δ HbA1c間に相関は認めなかった。開始時のHOMA-Rと Δ HbA1cにも相関は認めなかった(図3)。また、開始時CPI2分位別およびBMI2分位別に Δ HbA1cを比較したが、いずれも有意差は認めなかった(図4)。併用薬剤別の6ヵ月後のHbA1cの改善度は0.66~1.06%であったが、

薬剤間に有意差は認めなかった(図5)。

投与中止を含む全49例中、悪心・嘔吐が10例あったが、そのうち3例が嘔吐をきたしていた。なお、ビグアナイド薬の併用は10例中8例(500~2250mg/日)であったが、ビグアナイド薬未使用例でも2例に嘔吐例があった(表2)。

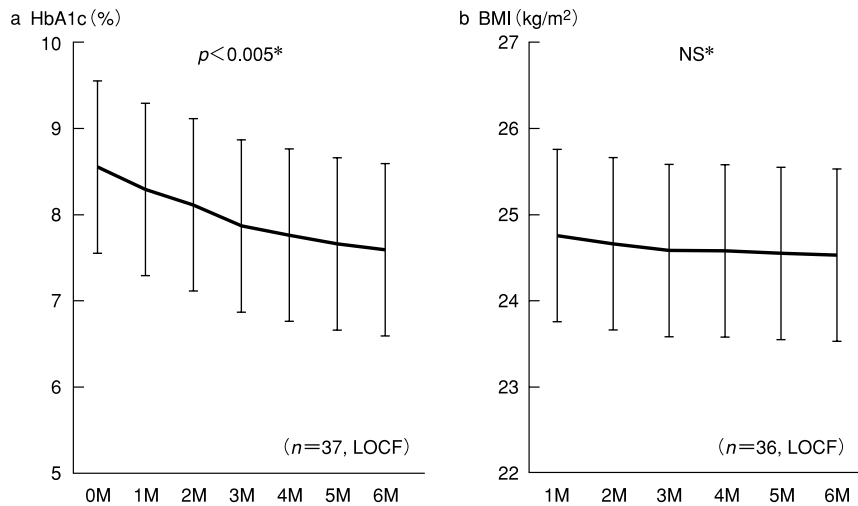


図1 イメグリミン投与6ヵ月間の推移

a: HbA1c (%) は6ヵ月間で 8.6 ± 0.9 から 7.6 ± 0.9 へと有意に低下していた ($p < 0.005$)。

b: BMI は 24.7 ± 3.7 から 24.5 ± 3.7 と有意な変化は認めなかった。

*: ANOVA, LOCF: last observation carried forward

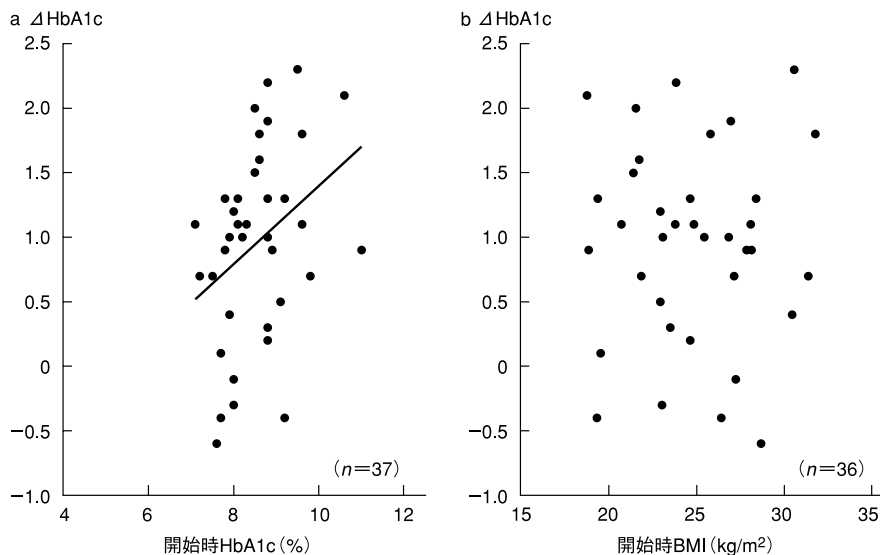


図2 開始時HbA1c, BMIと Δ HbA1c

a: イメグリミン開始時のHbA1cと6ヵ月後のHbA1c変化量(Δ HbA1c)には有意の正相関を認めた ($p = 0.034$)。

b: イメグリミン開始時BMIと Δ HbA1cには相関は認めなかった。

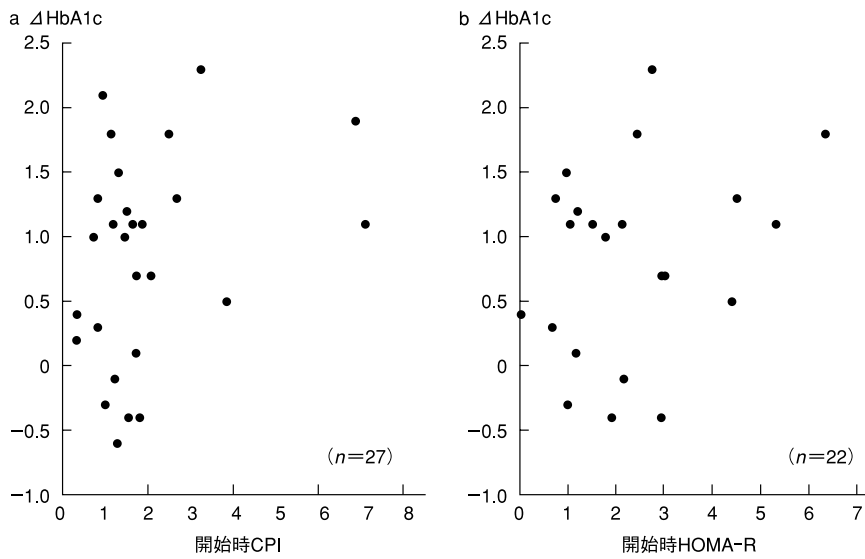


図3 開始時 CPI, HOMA-R と Δ HbA1c

- a: イメグリミン開始時の CPR index (CPI) と Δ HbA1c 間に相関は認めなかった。
- b: イメグリミン開始時の HOMA-R と Δ HbA1c にも相関は認めなかった。

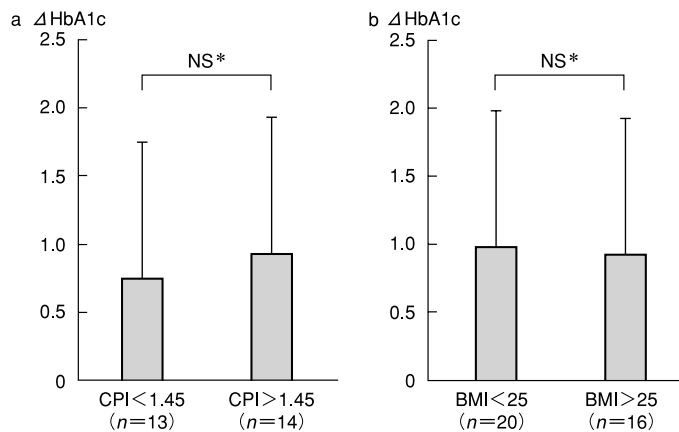


図4 開始時 CPI, BMI 2分位と Δ HbA1c

- a: イメグリミン開始時の CPI 2分位別に Δ HbA1c を比較したが、有意差は認めなかった。
- b: イメグリミン開始時の BMI 2分位別に Δ HbA1c を比較したが、有意差は認めなかった。

*t-test

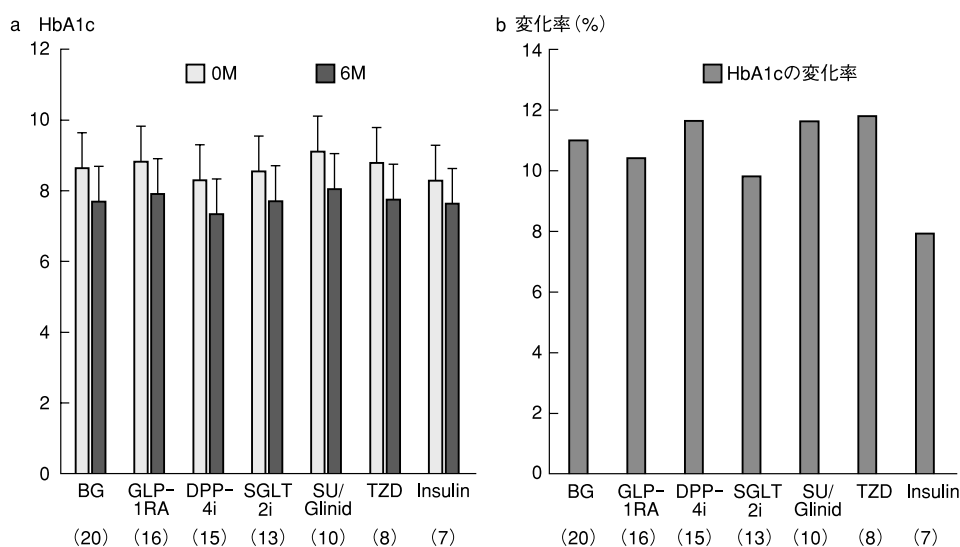


図5 併用薬剤別 HbA1c の変化

a: 併用薬剤別のイメグリミン開始時と6ヵ月後のHbA1c。HbA1cの改善度は0.66~1.06%であった。

b: 開始時からのHbA1c変化率は薬剤間に有意差は認めなかった (t-test)。

BG: ビグアナイド薬, GLP-1RA: GLP-1 受容体作動薬, DPP-4i: DPP-4 阻害薬, SGLT2i: SGLT2 阻害薬, SU: スルホニル尿素薬, Glinide: 速効型インスリン分泌促進薬, TZD: チアゾリジン薬

表2 悪心・嘔吐出現例の詳細

| 年齢/性別 | BG (mg) | HbA1c (%) | BMI | 詳細 |
|-------|---------|-----------|------|--------------------|
| 71/F | 2250 | 8.9 | 28.2 | 軽度むかつきあるも消失 |
| 63/F | 1000 | 7.6 | 28.7 | 悪心 (+) も BG 薬減量で継続 |
| 74/M | 1500 | 7.7 | 19.6 | 悪心 (+) も BG 薬減量で継続 |
| 70/F | 1500 | 8.8 | 26.9 | 軽度吐き気あるも自然消失 |
| 68/M | 500 | 8.3 | 22.5 | 吐き気あるも BG 薬中止で軽快 |
| 54/M | 1000 | 14.6 | 20.7 | 軽度吐き気あるも消失 |
| 70/F | なし | 7.8 | 22.1 | 嘔吐, 吐き気のため2ヵ月で中止 |
| 64/F | 1000 | 8.6 | 29.0 | 嘔吐のため1ヵ月で中止 |
| 62/F | 1000 | 7.4 | 23.4 | 悪心のため1ヵ月で中止 |
| 75/M | なし | 8.2 | 24.5 | 開始直後から下痢・嘔吐のため中止 |

BG: ビグアナイド薬

Ⅲ 考察

2021年9月, 世界に先駆けてわが国で承認された経口2型糖尿病治療薬のイメグリミン塩酸塩(イメグリミン)は, 血糖依存的な膵β細胞でのインスリン分泌促進作用^{1~5)}, 膵β細胞保護作用⁷⁾と肝臓での糖新生を抑制し骨格筋での糖取り込み促進, インスリン感受性の亢進といった膵外作用^{5,6)}の2つの薬理作用をもつ。このため, 日本糖尿病学会では「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」の病態に応じた薬剤選択においてイメグリミンを「非肥満(インスリン分泌不全を想定)」と「肥満(インスリン抵抗性を想定)」のいずれ

にも配している⁸⁾。

イメグリミンは単独投与のほか, インスリンを含めた他の糖尿病治療薬との併用も認められており, 特に第Ⅲ相試験TIMES1試験⁹⁾では単剤24週間投与でHbA1cは0.87%低下, 他の経口剤との併用のTIMES2試験¹⁰⁾では52週でHbA1cは0.56~0.92%低下, インスリンとの併用のTIMES3試験¹¹⁾では52週でHbA1cは0.64%低下した。TIMES1~3のいずれも日本人2型糖尿病患者が対象であり, 投与量も現在わが国で薬価収載されているものであり, 信頼の高いデータといえる。

また, 血糖低下作用は日本人2型糖尿病患者を

対象としてIntermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring (isCGM) を用いた研究では、time below range (TBR) を増やすことなくtime in range (TIR) を有意に増やし、患者の血糖プロフィールを改善したとの報告もある¹²⁾。

これらのことから、イメグリミンは日本人2型糖尿病治療において、新たな選択肢となることが期待される。しかし、発売後の期間も短く、その使用法はまだ一定の見解はない。また、効果および有害事象についてのデータ集積も十分とはいえない。さらに、長期投与が可能となった後まもなく、薬剤の供給不足が生じたため、新規投与開始はおろか、すでに投与をしていた症例においても中止を余儀なくされる事態も生じており、さらなるデータ蓄積が困難な状況となっている。

今回、われわれは6ヵ月間と短期間の使用であっても、早急に経験症例を公表することが必要と考え、報告した。

当科外来にてイメグリミン投与を開始された2型糖尿病49例のうち、投与中止9例(副作用4例、服薬困難1例、治療中断2例、他2例)、糖尿病治療が開始されたばかりの3例を除いた37例についてretrospectiveに検討した(表1)。

HbA1cは6ヵ月間で約1%低下しており、本薬の血糖降下作用を実感させるものであったが、BMIには変化がなく、体重の減少作用も肥満をきたすこともないと考えられた(図1)。

イメグリミンは血糖依存的にインスリン分泌を促進させることから、欧米人よりインスリン分泌能が低い日本人に適しているとの意見もあり⁶⁾、投与開始時のCPIと Δ HbA1cを比較したが、相関は認めず(図3)、また、開始時CPIを2分位して比較したが、やはり有意差は認めなかった(図4)。逆に、インスリン抵抗性についても投与開始時のBMI、HOMA-Rと Δ HbA1cを比較したが、相関は認めず(図2、3)、また、開始時BMIを2分位して比較したが、やはり有意差は認めなかった(図4)。

以上から、イメグリミンがインスリン分泌低下例により有効であるのか、インスリン分泌能は残存している抵抗性主体の患者にも有効であるのか、判断できなかった。これは、症例数が少なく、投与期間も6ヵ月と短いことが影響していると思

われ、今後、本薬の流通が正常化した後のデータ集積が待たれる。

併用薬剤別の効果の差については、TIMES2試験¹⁰⁾の結果ではGLP-1受容体作動薬との併用例でやや改善度が悪かったとの報告があるが、今回の調査では、併用薬剤間に有意差は認めなかった。

一方、低血糖を除く副作用は、悪心、下痢、便秘、腹部不快感、上腹部痛などの胃腸障害が主であるとされており、その頻度はTIMES2試験¹⁰⁾において、特にビグアナイド薬との併用で悪心10.9%、嘔吐4.7%と報告されている。今回、われわれのデータでも全49例中、悪心が10例(20.4%)、さらに3例(6.1%)が嘔吐をきたしていた。しかし、嘔吐をきたした3例中、ビグアナイド薬併用は1例のみであった。メトホルミンは、mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase (mGPDH) を抑制することで呼吸鎖複合体を非競合的に阻害して細胞内の酸素消費速度を低下させるため、乳酸アシドーシスを起こすリスクがあるが、これに対し、イメグリミンは呼吸鎖を競合的に阻害し、酸素消費量に影響を与えないため、乳酸アシドーシスを起こすリスクが低いといわれている¹³⁾。臨床試験においてもイメグリミンの乳酸アシドーシスのリスクを明確に示す結果は認められていない^{14,15)}が、悪心出現時、特にメトホルミン併用時には迅速に減量または中止を検討すべきであると考えられる。なお、今回のデータで悪心・嘔吐の出現時期はいずれも服用開始直後から2ヵ月以内であったことも注目すべき点であり、同薬の投与は1~2週の少なめの日数で開始し、悪心・嘔吐がないことを確認して、徐々に処方日数を延長すべきであろう。

結論

イメグリミンはすぐれた血糖降下作用を有し、他の糖尿病治療薬との併用においても有用であると考えられる。しかし、市販後の経過も短く、十分な臨床エビデンスが集積しているとはいえない。また、消化器症状を中心とした副作用の発現にも十分な注意が必要である。

【利益相反】 本論文に関して利益相反はない。

文献

- 1) Pacini G, Mari A, Fouquieray P, Bolze S, Roden M. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves β -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:541-5.
- 2) Hallakou-Bozec S, Kergoat M, Fouquieray P, Bolze S, Moller D. Imeglimin amplifies glucose-stimulated insulin release from diabetic islets via a distinct mechanism of action. *PLoS One* 2021;16: e0241651.
- 3) Funazaki S, Yoshida M, Yamada H, Kakei M, Kawakami M, Dezaki K, et al. A novel mechanism of imeglimin-mediated insulin secretion via the cADPR-TRP channel pathway. *J Diabetes Investig* 2022;13:34-41.
- 4) Khan K. Retrospective, single-center, observational study on the effects of imeglimin on the daily glycemic profile assessed by intermittent continuous glucose monitoring. *J Cardiovasc Dis Res* 2023;14:1-7.
- 5) Hallakou-bozec S, Vial G, Kergoat M, Fouquieray P, Bolze S, Borel A-L, et al. Mechanism of action of imeglimin: a novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:664-73.
- 6) Fouquieray P, Leverve X, Fontaine E, Baquie M, Wollheim C, Bozec S, et al. Imeglimin-A new oral anti-diabetic that targets the three key defects of type 2 Diabetes. *J Diabetes Metab* 2011;2:126:1-8.
- 7) Li J, Inoue R, Togashi Y, Okuyama T, Satoh A, Shirakawa J, et al. Imeglimin ameliorates β -cell apoptosis by modulating the endoplasmic reticulum homeostasis pathway. *Diabetes* 2022;71:424-39.
- 8) 坊内良太郎, 近藤龍也, 太田康晴, 後藤温, 田中大祐, 佐藤博亮ほか. コンセンサステートメント 2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム. *糖尿病* 2022;65:419-34.
- 9) Dubourg J, Fouquieray P, Thang C, Grouin J-M, Ueki K. Efficacy and safety of imeglimin monotherapy versus placebo in Japanese patients With Type 2 Diabetes (TIMES 1) : a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter phase 3 trial. *Diabetes Care* 2021;44:952-9.
- 10) Dubourg J, Fouquieray P, Qinslot D, Grouin J-M, Kaku K. Long-term safety and efficacy of imeglimin as monotherapy or in combination with existing antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 2) : a 52-week, open-label, multicentre phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab* 2022;24: 609-19.
- 11) Reihac C, Dubourg J, Thang C, Grouin J-M, Fouquieray P, Watada H. Efficacy and safety of imeglimin add-on to insulin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 3) : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with a 36-week open-label extension period. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:838-48.
- 12) Oda T, Satoh M, Nagasawa K, Sasaki A, Hasegawa Y, Ishigaki Y, et al. The effects of imeglimin on the daily glycemic profile evaluated by intermittently scanned continuous glucose monitoring: retrospective, single-center, observational study. *Diabetes Ther* 2022;13:1635-43.
- 13) Vial G, Lamatche F, Cottet-Rousselle, Hallakou-Bozec S, Borel A-L, Fontaine E. The mechanism by which imeglimin inhibits gluconeogenesis in rat liver

cells. *Endocrinol Diabetes Metab* 2021;23:4:e00211.

- 14) Theurey P, Vial G, Fontaine E, Monternier P-A, Fouqueray P, Hallakou-Bozec S, et al. Reduced lactic acidosis risk with imeglimin: comparison with metformin. *Physiological Reports* 2022; DOI: 10.14814/phy2.15151.
- 15) Dubourg J, Ueki K, Grouin J-M, Fouqueray P. Efficacy and safety of imeglimin in Japanese patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:800-10.

Short-term Results of Imeglimin, A new Diabetes Drug

Efficacy and Problems

Tsuyoshi Tanaka¹⁾, Sayaka Ida¹⁾, Yuki Muneyoshi¹⁾, Takeyoshi Miyahara¹⁾,
Takanori Yamamoto²⁾, Tatsuki Yanagawa²⁾, Hiroyuki Goto¹⁾ and Satoshi Ida³⁾

¹⁾*NHO Mie Chuo Medical Center, Department of Diabetes and endocrinology*

²⁾*NHO Mie Chuo Medical Center, Department of Pharmacy*

³⁾*Japanese Red Cross Ise Hospital, Diabetes Metabolic Internal Medicine*

Background: Imeglimin, a new type 2 diabetes drug, is said to promote blood glucose-dependent insulin secretion and also to improve insulin sensitivity in skeletal muscle and liver. However, side effects such as gastrointestinal symptoms have been reported, and there is little evidence or reports of its use.

Results: In the present study, we retrospectively reviewed patients who had been treated with imeglimin at our hospital for 6 months.

HbA1c (%) significantly decreased from 8.6 ± 0.9 to 7.6 ± 0.9 in 6 months ($p < 0.005$), while BMI did not significantly change from 24.7 ± 3.7 to 24.5 ± 3.7 . No correlation was observed between CPR index (CPI) and Δ HbA1c at the start of imeglimine or between HOMA-R and Δ HbA1c at the start.

Adverse effects included nausea in 10 of 49 patients (20%) and vomiting in 3 (6%). Only one of the vomiting cases occurred with metformin.

Conclusion: Imeglimin has a good hypoglycemic effect, but gastrointestinal symptoms should be kept in mind.

<2023年8月28日 受稿>

Therapeutic Research (44巻10号 P765-771、2023年10月) より転載。

呼吸器内科

【 著書・論文 】

1. Tadashi Nishimura, Hajime Fujimoto, Takumi Fujiwara, Kentaro Ito, Atsushi Fujiwara, Hisamichi Yuda, Hidetoshi Itani, Masahiro Naito, Shuji Kodama, Kazuki Furuhashi, Akihiko Yagi, Haruko Saiki, Taro Yasuma, Tomohito Okano, Atsushi Tomaru, Motoaki Tanigawa, Masamichi Yoshida, Osamu Hataji, Hidenori Ibata, Corina N D'Alessandro-Gabazza, Esteban C Gabazza, Tetsu Kobayashi
Impact of immune-related adverse events on survival outcomes in extensive-stage small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors
Cancer medicine 13(8):e7188. 2024年4月 Impact Factor : 3.100 (2023, JCR®)
2. Tadashi Nishimura, Hajime Fujimoto
Is the onset of immune-related adverse events themselves a prognostic factor or a confounding factor?
Lung Cancer DOI:10.1016/j.lungcan.2024.107561 2024年4月
(191:107561 2024年5月) Impact Factor : 4.400 (2023, JCR®)
3. 岩中宗一、森田大智、久留 仁、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲、藤原雅也、藤本 源、小林 哲
Franssen 針で診断した粟粒影を呈する R E T 融合遺伝子陽性肺癌の一例
三重医報 762:36-39 2024年5月
4. 川口瑛久、渡邊文亮、安達勝利、垂見啓俊、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
病理病期 IA2 で切除できた高悪性度粘表皮癌の1例
気管支学 46(3) : 172-176 2024年5月
5. Tadashi Nishimura, Takumi Fujiwara, Hajime Fujimoto
When and how should next-generation sequencing and comprehensive genomic profiling assays be performed?
Cancer science DOI:10.1111/cas.16270 2024年7月
(115(9) : 3194-3195 2024年9月) Impact Factor : 4.300 (2023, JCR®)
6. Tadashi Nishimura, Hajime Fujimoto
Challenges and Issues for an Aging Society: Can We Realize the Maximum Happiness of the Greatest Number?
CHEST 166(1) : e21 2024年7月 Impact Factor : 8.600 (2023, JCR®)
7. Tadashi Nishimura, Hajime Fujimoto, Takumi Fujiwara, Tomohito Okano, Taro Yasuma, Esteban C Gabazza, Hidenori Ibata, Tetsu Kobayashi
Transforming Lung Cancer Management: A Promising Case Study of Immune Checkpoint Inhibitor Success Following a Multidisciplinary Approach
Diagnostics 14(19) : 2159 2024年9月 Impact Factor : 3.300 (2023, JCR®)

8. Tadashi Nishimura, Hajime Fujimoto
PFS, OS or toxicity: what is the most important factor in the treatment of EGFR-mutated lung cancer?
Annals of Oncology DOI:10.1016/j.annonc.2024.10.010 2024年10月
(36(2):220-221 2025年2月) Impact Factor : 65.400 (2023, JCR®)
9. Tadashi Nishimura, Megumi Nakamura, Jun Kako, Hajime Fujimoto
Palliative Care, Advance Care Planning, and Craftsmanship: What He Taught Me Through End-of-Life Care.
Journal of palliative medicine DOI:10.1089/jpm.2024.0512 2025年1月
(28(5):689-690 2025年5月) Impact Factor : 2.200 (2023, JCR®)
10. Tadashi Nishimura, Hajime Fujimoto
Would compassion be able to intervene?
Palliative and Supportive Care 23(8):e45 DOI:10.1017/S1478951524001925 2025年1月
Impact Factor : 1.900 (2023, JCR®)
11. 川口瑛久、渡邊文亮、安達勝利、垂見啓俊、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
胸部写真読影研究会 病理病期 IA2 で切除できた高悪性度粘表皮癌の1例
雲出川 41 : 26-29 2025年3月

【学会・研究発表】

1. 西村 正、藤本 源、藤原拓海、伊藤健太郎、藤原篤史、油田尚総、井谷英敏、谷川元昭、吉田正道、畑地 治、井端英憲、小林 哲
進展型小細胞肺癌患者における免疫関連有害事象の有無による有効性の検討
第64回日本呼吸器学会学術講演会 2024年4月7日 横浜
2. 岩中宗一、久留 仁、垂見啓俊、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲、藤本 源、小林 哲
Nocardia otitidiscaviarum による肺ノカルジア症の1例
第64回日本呼吸器学会学術講演会 2024年4月7日 横浜
3. 久留 仁、垂見啓俊、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
中耳結核、咽頭結核を合併した肺結核の一例
第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2024年5月31日 長崎
4. 坂倉康正、森田大智、久留 仁、岩中宗一、西村 正、内藤雅大、井端英憲
当院で呼吸器検体より Mycobacterium fortuitum を検出した症例の臨床的検討
第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2024年5月31日 長崎

5. 岩中宗一、久留 仁、垂見啓俊、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲、藤本 源、小林 哲
Nocardia otitidiscaviarum による肺ノカルジア症の 1 例
第 125 回日本呼吸器学会東海地方会 2024 年 6 月 9 日 名古屋
6. 岩中宗一、森田大智、垂見啓俊、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲、藤原雅也、藤本 源、小林 哲
フランシオン針で診断した粟粒影を呈する R E T 陽性肺がんの一例
第 47 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 2024 年 6 月 27 日 大阪
7. 川口瑛久、渡邊文亮、安達勝利、久留 仁、垂見啓俊、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
術後気管支断端棲の検討 ― 蛍光内視鏡を用いた筋弁血流評価の経験 ―
第 47 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 2024 年 6 月 27 日～28 日 大阪
8. 岩中宗一、森田大智、垂見啓俊、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲、藤原雅也、藤本 源、小林 哲
Franseen 針で診断した粟粒影を呈する R E T 陽性肺がんの一例
第 67 回日本呼吸器内視鏡学会中部支部会 2024 年 7 月 6 日 名古屋
9. 金丸周正、川口瑛久、渡邊文亮、安達勝利、森田大智、久留 仁、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、
内藤雅大、井端英憲
気管支拡張症を伴う有癭性膿胸に対して気管支充填術が有用であった 1 例 (再掲)
第 67 回日本呼吸器内視鏡学会中部支部会 2024 年 7 月 6 日 名古屋
10. 小西友美、武田紗和、鈴木亮平、近澤香織、雲井直美、橋本真理子、井端英憲
ESBL 産生菌と CDI の感染対策向上に向けた AST の取り組み
第 39 回日本環境感染学会総会学術集会 2024 年 7 月 27 日 京都
11. 久留 仁、森田大智、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
呼吸不全に対しステロイドパルスを行った粟粒結核の一例
第 126 回日本肺呼吸器学会東海地方会 2024 年 10 月 5 日 岐阜
12. 木下義也、森田大智、久留 仁、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) を合併
したマイコプラズマ肺炎の一例
第 126 回日本呼吸器学会東海地方会 2024 年 10 月 5 日 岐阜
13. 内藤雅大
肺がん 座長
第 126 回日本呼吸器学会東海地方会 2024 年 10 月 5 日 岐阜
14. 西村 正、森田大智、久留 仁、岩中宗一、坂倉康正、内藤雅大、井端英憲、藤本 源、小林 哲
肺多発結節影を呈し、急速に進行した肺紡錘細胞癌の 1 例
第 126 回日本呼吸器学会東海地方会 2024 年 10 月 5 日 岐阜

15. 久留 仁、森田大智、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
呼吸不全に対しステロイドパルスを行った粟粒結核の一例
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
16. 森田大智、久留 仁、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
間質性肺炎治療中に急激な経過をたどった播種性クリプトコックス症の一例
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪
17. 坂倉康正、森田大智、久留 仁、岩中宗一、西村 正、内藤雅大、井端英憲
当院で呼吸器検体より *Mycobacterium fortuitum* を検出した症例の臨床的検討
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪
18. 岩中宗一、森田大智、垂見啓俊、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
過去8年間に当院で軟性気管支鏡下に除去した気道異物の報告
呼吸器インターベンションセミナー 2024年11月23日 鳥羽
19. T. Nishimura, H. Fujimoto, T. Fujiwara, K. Ito, A. Fujiwara, H. Yuda, H. Itani, E. C. Gabazza,
T. Kobayashi
Investigation of prognostic factors in extensive stage small cell lung cancer with immune
checkpoint inhibitors in first-line treatment using real-world data; are immune-related
adverse events also a prognostic factor?
ESMO ASIA 2024 2024年12月7日 シンガポール
20. 内藤雅大
パネルディスカッション 司会
第68回日本呼吸器内視鏡学会中部支部会 2024年12月21日 名古屋

【講演・研究会】

1. 西村 正 対象一医師
脳転移を有する非小細胞肺癌の治療戦略 ファシリテーター
第16回Lung Cancer Investigation Network in Yokai 2024年5月22日 名古屋
2. 内藤雅大 対象一医師
特別講演 I 座長
AZ Lung Cancer Seminar in Mie 2024年6月11日 津 (ハイブリット開催)
3. 内藤雅大 対象一医師
パネリスト
Lung Cancer Seminar in Mie 2024年6月20日 津 (Web 開催)

4. 西村 正 対象一医師
小細胞肺癌の長期予後予測因子を考える ～三重県下他施設共同後ろ向き研究の報告～
Mie Lung Cancer Symposium 2024年7月5日 津
5. 西村 正 対象一医師
ALK 陽性肺癌の治療戦略を考える
Lung Cancer Symposium 2024年7月16日 津
6. 西村 正 対象一医師
irAEについて ～呼吸器内科の立場から～
南勢地区GC WEB セミナー 2024年7月26日 津
7. 内藤雅大 対象一医師
パネリスト
AZ Lung Cancer Meeting in Mie 2024年9月19日 津 (ハイブリット開催)
8. 西村 正 対象一医師
ニボルマブ+イピリムマブ追考宣言 座長
NSCLC web カンファレンス in 三重 2024年9月19日 津
9. 内藤雅大 対象一医師
一般講演 座長
三重肺癌キモセラピー研究会 2024年10月1日 津 (Web 開催)
10. 西村 正 対象一医師
小細胞肺癌の長期予後予測因子を考える ～三重県下他施設共同後ろ向き研究の報告～
Lung Cancer Conference 2024 2024年10月2日 松山
11. 内藤雅大 対象一医師
一般講演、特別講演 座長
肺がんサポーターケア Web セミナー 2024年11月7日 津 (Web 開催)
12. 岩中宗一 対象一医師
最適なED-SCLC/IV期 NSCLC 治療を考える
Lung Cancer Next Generation Seminar in Mie 2024年11月7日 津
13. 内藤雅大 対象一医師
Session II 座長
がんトータルマネジメント Web セミナー 2024年11月20日 津 (ハイブリット開催)

14. 内藤雅大 対象一医師
当番幹事
第97回東海呼吸器感染症研究会 2025年1月11日 名古屋（ハイブリット開催）

15. 西村 正 対象一医師
Clinical practiceにおいて我々が遂行すべきMISSIONとは？～SPIRALグループ,府立医大からの研究報告について～ 座長
Lung Cancer Young expert meeting 2025年1月31日 津

16. 西村 正 対象一医師
最適なED-SCLC/IV期NSCLC治療を考える パネリスト
Lung Cancer Next Generation Seminar in Mie 2025年2月27日 津

17. 西村 正 対象一医師
Case studyから考える肺癌治療
NSCLC Expert Practical workshop in 東海 2025年3月21日 名古屋



【主催講演・研究会】

1. 内藤雅大 対象一市民
喫煙とがん
がん患者サロン交流会 2024年6月19日 津

2. 内藤雅大 対象一医師
呼吸器感染症～抗酸菌、アスペルギルスを中心に～
外来感染対策向上加算カンファレンス 2024年8月21日 津

3. 内藤雅大 対象一ICT
呼吸器感染症～抗酸菌を中心に～
ICT相互カンファレンス 2024年11月19日 津

Impact of immune-related adverse events on survival outcomes in extensive-stage small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors

Tadashi Nishimura^{1,2}  | Hajime Fujimoto² | Takumi Fujiwara^{2,3} | Kentaro Ito⁴ | Atsushi Fujiwara⁵ | Hisamichi Yuda⁶ | Hidetoshi Itani⁷ | Masahiro Naito¹ | Shuji Kodama⁵ | Kazuki Furuhashi² | Akihiko Yagi² | Haruko Saiki² | Taro Yasuma⁸ | Tomohito Okano² | Atsushi Tomaru² | Motoaki Tanigawa⁷ | Masamichi Yoshida⁵ | Osamu Hataji⁴ | Hidenori Ibata¹ | Corina N. D'Alessandro-Gabazza⁸ | Esteban C. Gabazza^{2,8}  | Tetsu Kobayashi²

¹Department of Pulmonary Medicine, Mie Chuo Medical Center, Tsu, Japan

²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mie University Faculty and Graduate School of Medicine, Tsu, Japan

³Department of Genomic Medicine, Mie University Hospital, Tsu, Japan

⁴Respiratory Center, Matsusaka Municipal Hospital, Matsusaka, Japan

⁵Department of Pulmonary Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan

⁶Department of Pulmonary Medicine, Kuwana City Medical Center, Kuwana, Japan

⁷Department of Respiratory Medicine, Ise Red Cross Hospital, Ise, Japan

⁸Department of Immunology, Mie University Faculty and Graduate School of Medicine, Tsu, Japan

Correspondence

Esteban C. Gabazza, Department of Immunology, Mie University Faculty and Graduate School of Medicine, Edobashi 2-174, Tsu 514-8507, Mie, Japan.
Email: gabazza@doc.medic.mie-u.ac.jp

Abstract

Background: Immune checkpoint inhibitors have recently become the standard of care in the first-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer. Although immune-related adverse events have been reported to influence prognosis in non-small cell lung cancer patients, few studies have investigated the prognostic value of immune-related adverse events in small cell lung cancer patients. In this study, we evaluated the prognosis of patients who developed immune-related adverse events after first-line treatment with immune checkpoint inhibitor-based chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer.

Methods: We enrolled 90 patients with extensive-stage small cell lung cancer who received immune checkpoint inhibitor-based chemotherapy as first-line treatment from September 2019 to December 2022 in six hospitals in Japan. The patients were categorized into groups with and without immune-related adverse events.

Results: There were 23 patients with and 67 without immune-related adverse events. Seventeen patients had grade 1–2 immune-related adverse events, and nine (including overlapping cases) had grade ≥ 3 . The most frequent immune-related adverse event was a skin rash. The median survival time was 22 months in patients with immune-related adverse events and 9.3 months in patients without immune-related adverse events. The hazard ratio was 0.40 (95% confidence interval: 0.19–0.83, $p = 0.013$).

Conclusions: The results of this study show that immune-related adverse events are associated with improved survival outcomes in patients with extensive-stage small cell lung cancer.

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

© 2024 The Authors. *Cancer Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd.

KEYWORDS

immune checkpoint inhibitor, immune-related adverse events, small cell lung cancer

1 | BACKGROUND

Small cell lung cancer (SCLC) is a highly aggressive type of cancer that often presents with distant metastases at diagnosis.¹ Approximately 70% of SCLC patients are diagnosed with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC), which has a poor prognosis and a median survival of less than 1 year.¹ In recent years, the introduction of immune checkpoint inhibitors (ICI) in combination with chemotherapy has improved the survival outcomes and the quality of life of ES-SCLC patients and has become the first-line standard of care for this disease.^{2–6} However, using ICI also carries the risk of immune-related adverse events (irAE), which can affect various organs and systems.^{2–6} The incidence and severity of irAE vary depending on the type and regimen of ICI, tumor histology, and patient characteristics.^{2–6}

In non-small cell lung cancer (NSCLC), several studies have suggested that irAE is associated with a better response and longer survival in patients treated with ICI.^{7–13} However, the prognostic impact of irAE in ES-SCLC patients who received ICI-chemotherapy as first-line treatment is still unclear and needs further investigation. In

this study, we retrospectively analyzed the clinical data of ES-SCLC patients who developed irAE after receiving ICI-based chemotherapy and compared their survival outcomes with those who had no irAE.

1.1 | Patients and methods

This retrospective study included patients with ES-SCLC who received first-line therapy with ICIs plus chemotherapy between September 2019 and December 2022 at six medical centers in Japan. The chemotherapy regimen consisted of carboplatin (area under the curve: 5 mg/mL per min) and etoposide (100 mg/m²) for up to four cycles. The ICI doses were 1500 mg every 4 weeks for durvalumab and 1200 mg every 3 weeks for atezolizumab. Electronic medical records were used to collect patient information. Patients with insufficient information or missing observation periods were excluded from the study (Figure 1). The patients were divided into two groups based on the presence or absence of irAEs. We compared the two groups' progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

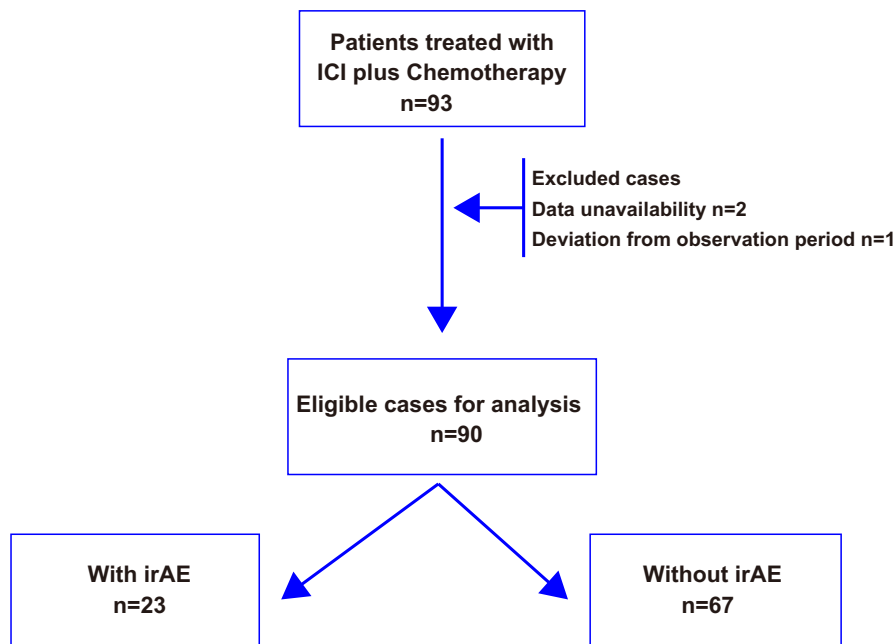


FIGURE 1 Study flow chart. ICI, immune checkpoint inhibitor; irAE, immune-related adverse event.

1.2 | Diagnostic workup

Patients with pathologically diagnosed small cell lung cancer and distant metastasis were defined as having ES-SCLC. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) was used to evaluate target lesions in the brain, and contrast-enhanced computed tomography, or positron emission tomography, was used to evaluate target lesions in other organs. The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 was applied to assess response and disease control rates. Performance status was assessed using the Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS). The American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline was followed to evaluate immune-related adverse events (irAEs).¹⁴ Oncologists diagnosed irAEs after ruling out other possible causes based on the following criteria: (1) pathological evidence of irAEs; (2) a multidisciplinary consensus involving at least two oncologists; and (3) clinical improvement with irAE-specific treatment.^{14–16}

1.3 | Ethics statement

Because this is a retrospective cohort study, the Institutional Review Boards of the participating hospitals approved waiving the need for informed consent by publishing an opt-out statement on each hospital's website. The protocol for the current clinical investigation was approved by the Committee for Clinical Investigation of the following institutions: Mie Chuo Medical Center (Approval No: MCERB-202307; Date: April 4, 2023), Mie Prefectural General Medical Center (Approval No: 2023-S4; Date: June 7, 2023), Mie University Hospital (Approval No: H2023-128; Date: June 21, 2023), Kuwana City Medical Center (Approval No: 232; Date: June 7, 2023), Matsusaka Municipal Hospital (Approval No: J-242-230526-7-6; Date: May 26, 2023), and Ise Red Cross Hospital (Approval No: ER2023-72; Date: October 3, 2023).

1.4 | Statistical analysis

Kaplan–Meier curves and log-rank tests were used to evaluate progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Landmark analyses were performed for OS survival curves for patients alive at 2, 3, and 6 months to adjust for immortal bias. The Mann–Whitney *U*-test was used to assess continuous variables, and the Fisher exact test was used to evaluate categorical variables. The Cox proportional hazards regression model was used for univariate and multivariate analyses. A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant. The statistical analysis was performed using the R

software package version 4.0.3 (R Development Core Team, Vienna, Austria) and the EZR version 1.54 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan).¹⁷

2 | RESULTS

2.1 | Patient characteristics and irAE

Ninety-three patients were enrolled in this study, but only 90 met the eligibility criteria (Figure 1). The median age of the entire patient cohort was 72 years (range: 50–93 years). Of the total patients, 82 were male and 8 were female. Patients were stratified into two groups based on the presence or absence of immune-related adverse events (irAEs). The irAE group comprised 23 patients, while the non-irAE group comprised 67 (Figure 1). The baseline characteristics of patients in both groups are presented in Table 1. There were no significant differences between the two groups with regard to any of the background factors. The types and grades of irAEs are detailed in Table 2. The most frequently encountered irAEs were skin rash and hypothyroidism. Three patients experienced more than one irAE. The median time for the onset of irAEs was 75 days (range: 10–1002 days). The treatment was interrupted in three patients due to irAEs (Table 2).

2.2 | Survival analysis

In all patient groups, the PFS was 4.9 months (95% confidence interval [CI]: 4.3–5.4 months; Figure 2A), and the median OS was 9.7 months (95% CI: 8.7–16.5 months; Figure 2B). In the cohort with irAE, the median PFS was 5.1 months (95% CI: 4.5–5.9 months), whereas in the group without irAE, it was 4.5 months (95% CI: 4.1–5.3 months; *p*=0.941; Figure 3A). The median OS was significantly extended in the irAE group, with a median survival time of 22.8 months (95% CI: 10.3–not assessed months) compared to the group without irAE, which had a median OS of 9.3 months (95% CI: 7.0–11.0 months; *p*=0.010; Figure 3B). It is noteworthy that the number at risk in the group without irAE at the initiation of PFS and OS is different. This discrepancy can be attributed to patients who did not undergo CT scans at the conclusion of treatment, rendering them ineligible for Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) evaluation. Consequently, the data for PFS was incomplete. However, as the date and time of death were meticulously documented, the count of events for OS is higher. This incongruity emanates from the inclusion of real-world cases in the study. A landmark analysis was conducted to account for immortal time bias. In the 2- and 3-month landmark

TABLE 1 Characteristics of the patients.

| Factor (%) | Group | Without irAE | With irAE | p-Value |
|----------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| <i>n</i> | | 67 | 23 | – |
| Age [range] | | 72.00 [50.00, 93.00] | 73.00 [56.00, 83.00] | 0.813 |
| Sex | Male | 59 (88.1) | 23 (100.0) | 0.108 |
| | Female | 8 (11.9) | 0 (0.0) | |
| Smoking status | Negative | 1 (1.5) | 1 (4.3) | 0.448 |
| | Positive | 66 (98.5) | 22 (95.7) | |
| ECOG PS | 0 | 20 (29.9) | 11 (47.8) | 0.165 |
| | 1 | 37 (55.2) | 8 (34.8) | |
| | 2 | 8 (11.9) | 3 (13.0) | |
| | 3 | 0 (0.0) | 1 (4.3) | |
| | 4 | 2 (3.0) | 0 (0.0) | |
| First line treatment | CBDCA + etoposide + atezolizumab | 42 (62.7) | 10 (43.5) | 0.143 |
| | CBDCA + etoposide + durvalumab | 25 (37.3) | 13 (56.5) | |
| Total ICI cycle [range] | | 5.00 [1.00, 51.00] | 5.00 [1.00, 37.00] | 0.219 |
| Liver metastasis | Negative | 45 (67.2) | 17 (73.9) | 0.611 |
| | Positive | 22 (32.8) | 6 (26.1) | |
| Malignant pleural effusion | Negative | 49 (73.1) | 15 (65.2) | 0.595 |
| | Positive | 18 (26.9) | 8 (34.8) | |
| Bone metastasis | Negative | 48 (71.6) | 14 (60.9) | 0.434 |
| | Positive | 19 (28.4) | 9 (39.1) | |
| Brain metastasis | Negative | 52 (77.6) | 19 (82.6) | 0.771 |
| | Positive | 15 (22.4) | 4 (17.4) | |
| Adrenal metastasis | Negative | 54 (80.6) | 18 (78.3) | 0.771 |
| | Positive | 13 (19.4) | 5 (21.7) | |

Abbreviations: CBDCA, carboplatin; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; irAE, immune-related adverse event.

TABLE 2 Immuno-related adverse events.

| | <i>n</i> (%) | Grade 1–2, <i>n</i> (%) | Grade ≥3, <i>n</i> (%) | Systemic steroid therapy, <i>n</i> (%) | Treatment interruption due to irAE, <i>n</i> (%) |
|------------------------------|--------------|----------------------------|---------------------------|---|--|
| Any | 26 (100.0) | 17 (100.0) | 9 (100.0) | 9 (100.0) | 4 (%) |
| Rash/inflammatory dermatitis | 6 (23.0) | 5 (29.4) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 (0.0) |
| Hypothyroidism | 5 (19.2) | 4 (23.5) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Pneumonitis | 4 (15.3) | 4 (23.5) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 1 (25.0) |
| Hypophysitis | 2 (7.6) | 2 (11.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Polyarthritits | 2 (7.6) | 1 (5.8) | 1 (11.1) | 2 (22.2) | 0 (0.0) |
| Hepatitis | 2 (7.6) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Encephalitis | 1 (3.8) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (25.0) |
| Myositis | 1 (3.8) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Infusion reaction | 1 (3.8) | 1 (5.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Autoimmune hemolytic anemia | 1 (3.8) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (25.0) |
| Myocarditis | 1 (3.8) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (25.0) |

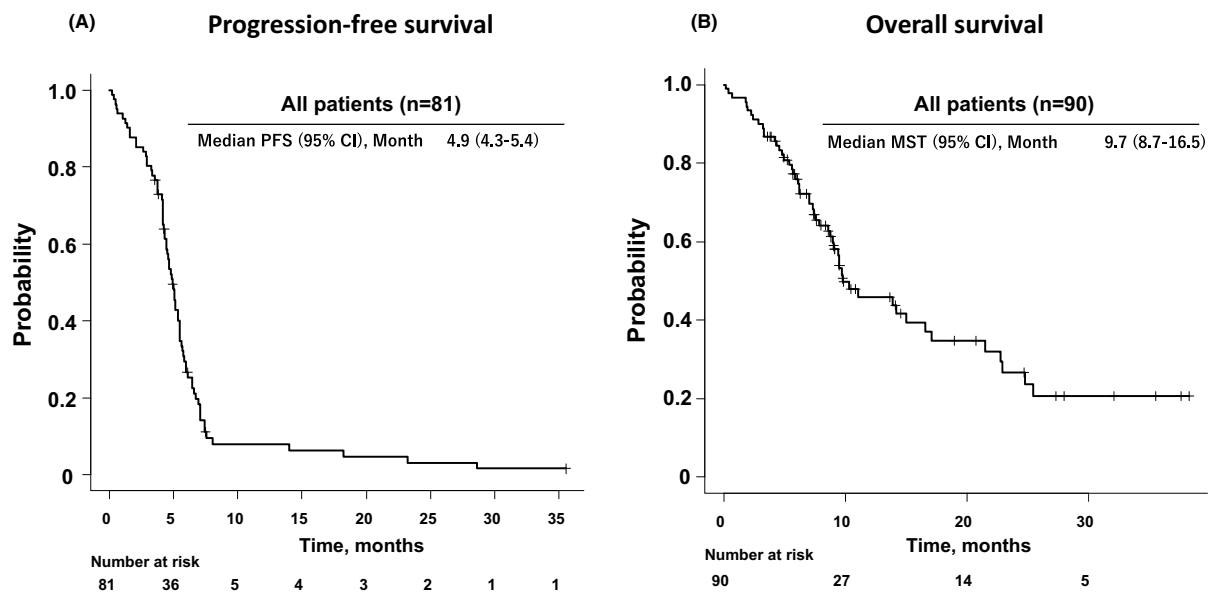


FIGURE 2 Kaplan–Meier curves of progression-free survival and overall survival in all patients. Progression-free survival (A) and overall survival (B) are shown. CI, confidence interval; MST, median survival time; PFS, progression-free survival.

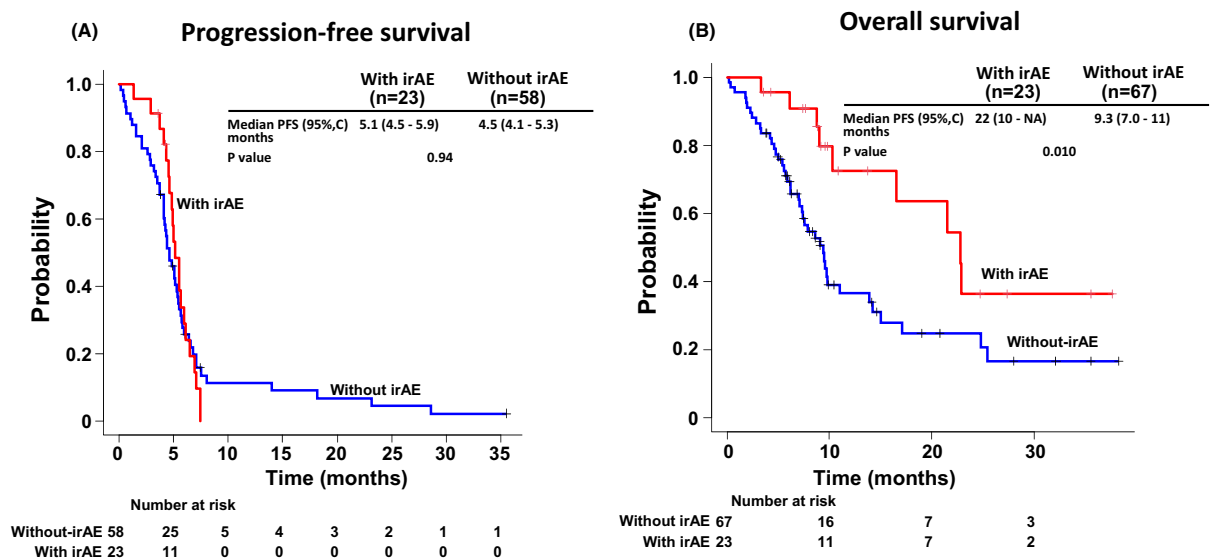


FIGURE 3 Kaplan–Meier curves of progression-free survival and overall survival in patients with and without immune-related adverse events. Progression-free survival (A) and overall survival (B) are shown. CI, confidence interval; irAE, immune-related adverse event; MST, median survival time; NA, not assessed; PFS, progression-free survival.

analyses, significant extensions in OS were observed in the irAE group compared to the group without irAE (Figure 4A,B; Table 3). However, the 6-month landmark analysis did not reveal any statistically significant differences (Figure 4C; Table 3).

Survival curves were also analyzed based on the grade of irAEs and prednisolone treatment. However, no significant findings were identified, probably due to the limited number of patients (Figure S1). Swimmer's plots are described in Figure 5A,B. All but two cases completed

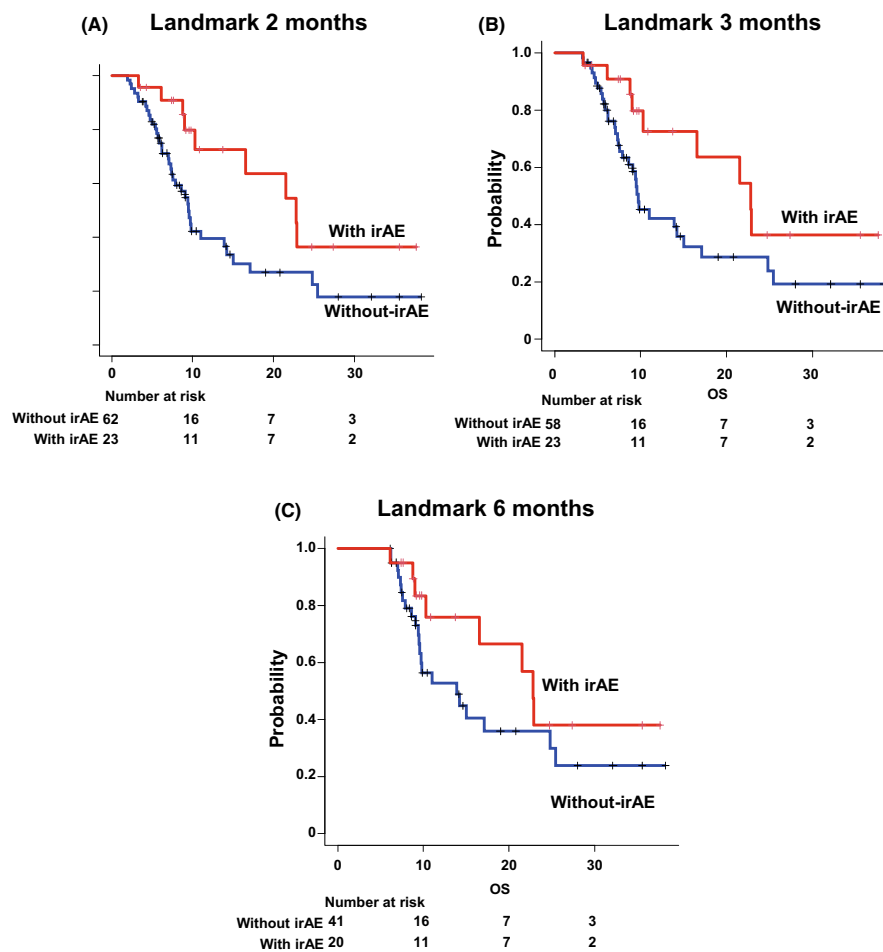


FIGURE 4 Kaplan–Meier curves for overall survival with landmark analysis. The survival curves for patients who were alive at 2 months (A), 3 months (B), and 6 months (C) after starting treatment are described. irAE, immune-related adverse event; MST, median survival time.

TABLE 3 Landmark analysis for overall survival.

| | With irAE | | Without irAE | | p Value (Log-rank) | Hazard ratio (95% CI) |
|-------------------|-----------|----------------------|--------------|---------------------|--------------------|-------------------------------|
| | n | MST (95% CI), months | n | MST (95% CI), month | | |
| Landmark 2 months | 23 | 22.8 (10.3–NA) | 62 | 9.4 (7.3–14.2) | 0.023 | 0.43 (0.21–0.91), $p = 0.027$ |
| Landmark 3 months | 23 | 22.8 (10.3–NA) | 58 | 9.6 (7.8–14.9) | 0.045 | 0.47 (0.22–1.0), $p = 0.050$ |
| Landmark 6 months | 20 | 22.8 (10.3–NA) | 41 | 13.9 (9.4–24.8) | 0.16 | 0.56 (0.25–1.2), $p = 0.17$ |

Abbreviations: CI, confidence interval; MST, median survival time.

immune checkpoint inhibitor (ICI) treatment. All but one case experienced irAE within 160 days.

2.3 | Univariate and multivariate analyses

Univariate and multivariate analyses were performed using the Cox proportional hazards regression. Both univariate and multivariate analyses revealed that Eastern

Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 2 or higher and the absence of irAEs were poor prognostic factors for OS (Table 4).

3 | DISCUSSION

This study provides novel and important insights into the prognostic role of irAEs in patients with ES-SCLC

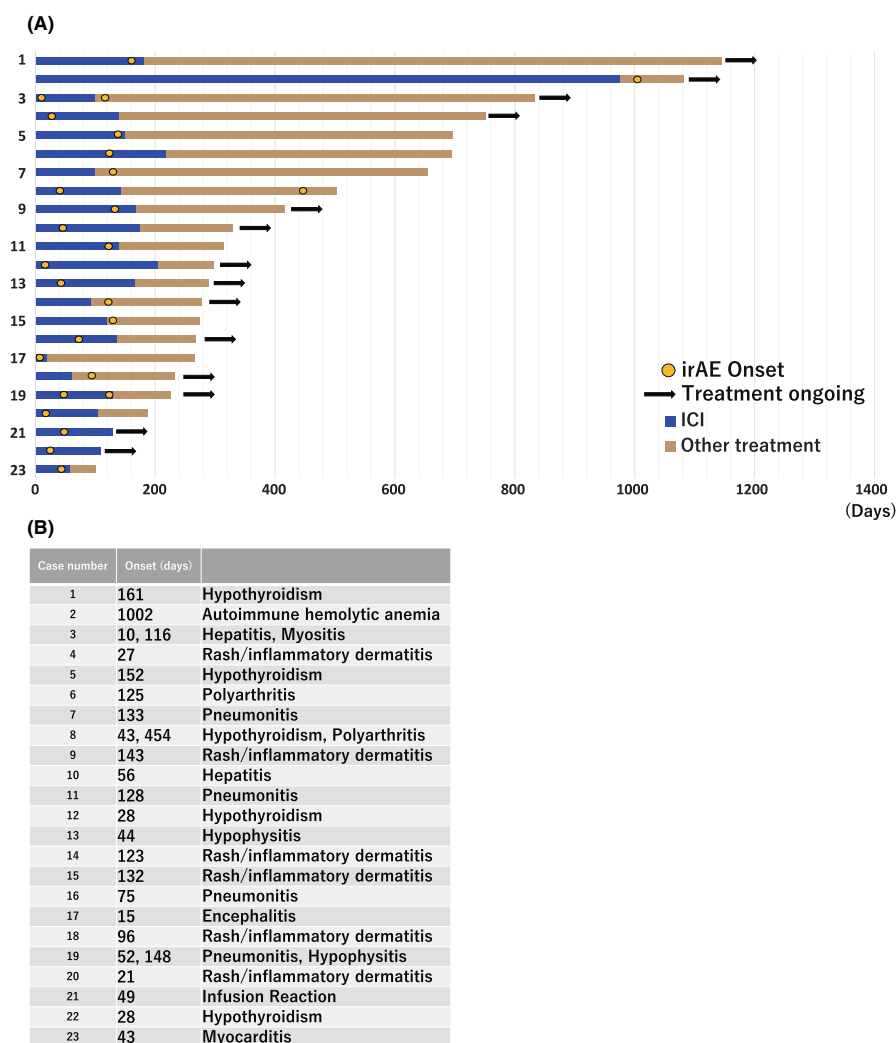


FIGURE 5 Swimmer plots depicting patients with immune-related adverse events. Individual swimmer's plot for patients with immune-related adverse events (irAE; A) and details of the irAE (B). ICI, immune checkpoint inhibitor.

who received first-line treatment with ICIs plus chemotherapy. Previous studies have shown that irAEs are associated with improved survival outcomes in patients with non-SCLC and in patients with SCLC who received second-line ICI therapy.⁷⁻¹⁴ However, this is the first study to demonstrate that irAEs are also a favorable prognostic factor for patients with ES-SCLC who received first-line ICI plus chemotherapy, suggesting that irAEs may be a surrogate marker of treatment efficacy and a predictor of long-term survival benefit for this aggressive disease.

There have been numerous reports exploring the correlation between irAEs and prognosis.⁷⁻¹⁴ Shimozaki et al. found that patients with irAE in solid tumors, including non-small cell lung cancer, malignant melanoma, renal cell carcinoma, and gastric cancer, exhibited

superior progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).¹¹ Another study on non-small cell lung cancer demonstrated excellent PFS and OS in patients with irAE, particularly those treated with nivolumab.^{8-10,13} Recently, Socinski et al. conducted a pooled analysis of patients enrolled in a clinical trial using atezolizumab, analyzing 2503 patients with a landmark analysis to avoid bias.¹² Their findings indicated a prognostic impact of irAE, showing a hazard ratio of 0.69 for OS in patients with irAE compared to those without irAE.¹² The underlying mechanisms of how irAEs influence prognosis are still unclear. One possible explanation is that ICIs activate exhausted T cells to cross-react with both tumor antigens and self-antigens, resulting in irAEs and enhanced anti-tumor immunity.^{18,19} Therefore, patients with irAEs may have more tumor cell death and antigen

TABLE 4 Univariate and multivariate analyses.

| Factor | Overall survival | | | |
|----------------------------|---------------------|---------|-----------------------|---------|
| | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
| | Hazard ratio | p Value | Hazard ratio | p Value |
| Age | | | | |
| <70 | Reference | 0.14 | Reference | 0.23 |
| ≥70 | 1.57 (0.86–2.87) | | 1.48 (0.78–2.81) | |
| Sex | | | | |
| Male | Reference | 0.75 | Reference | 0.72 |
| Female | 1.16 (0.46–2.93) | | 0.84 (0.32–2.20) | |
| ECOG performance status | | | | |
| 0–1 | Reference | 0.0037 | Reference | 0.00059 |
| ≥2 | 2.71 (1.38–5.32) | | 4.04 (1.82–8.96) | |
| Brain metastasis | | | | |
| Negative | Reference | 0.56 | Reference | 0.19 |
| Positive | 0.81 (0.41–1.62) | | 0.58 (0.26–1.32) | |
| Liver metastasis | | | | |
| Negative | Reference | 0.17 | Reference | 0.69 |
| Positive | 1.55 (0.83–2.87) | | 1.18 (0.53–2.64) | |
| Malignant pleural effusion | | | | |
| Negative | Reference | 0.8 | Reference | 0.83 |
| Positive | 1.08 (0.6–1.94) | | 1.08 (0.52–2.23) | |
| Bone metastasis | | | | |
| Negative | Reference | 0.59 | Reference | 0.34 |
| Positive | 0.84 (0.45–1.58) | | 0.71 (0.34–1.45) | |
| Adrenal metastasis | | | | |
| Negative | Reference | 0.21 | Reference | 0.13 |
| Positive | 1.50 (0.8–2.83) | | 1.69 (0.85–3.37) | |
| irAE | | | | |
| Without | Reference | 0.013 | Reference | 0.00082 |
| With | 0.40 (0.19–0.83) | | 0.24 (0.10–0.55) | |

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; irAE, immune-related adverse event.

activity induced by ICIs, which could lead to durable tumor control and prolonged survival. Another possible explanation is that genomic variants associated with irAEs may modulate both the immune response and the tumor biology, affecting both irAEs and prognosis.²⁰ Further studies are needed to elucidate the molecular and immunological mechanisms of irAEs and their impact on survival outcomes.

Our study also has implications for the optimal use of ICIs in ES-SCLC treatment. The IMPOWER133 trial showed that adding ICIs to carboplatin and etoposide improved survival in patients with ES-SCLC compared to chemotherapy alone.²¹ However, other trials failed to show any benefit of ICIs as a second-line treatment for ES-SCLC.^{22–25} Thus, it seems that the efficacy of ICIs is

mainly observed during the first-line treatment and that subsequent ICI therapy may not be effective for patients who did not respond to first-line ICI plus chemotherapy. Therefore, it is crucial to identify biomarkers that can predict the response to first-line ICI plus chemotherapy and guide the selection of patients who may benefit from this treatment. We propose that irAEs may be a biomarker, as they reflect the immune activation and the tumor sensitivity to ICIs. We also believe that genomic variants associated with irAEs may be another potential biomarker, as they may influence both the immune response and the tumor biology.

Our study has some limitations that should be acknowledged. First, this is a retrospective study that may be subject to selection bias and confounding factors. Second,

the number of patients with irAEs is small, which limits the statistical power and generalizability of our findings. Third, some irAEs may occur long after the administration of ICIs, which may lead to a selection bias in favor of patients who survive longer after treatment.²⁶ We performed a landmark analysis to adjust for this bias and found a trend toward a better prognosis in the irAE group, but the long-term follow-up may not be accurate due to the small sample size. Fourth, we could not perform multivariate or subgroup analyses to account for other factors that may influence the prognosis, such as the number and type of irAEs, the use of steroids, and the line of therapy.^{10,11,14} These factors may have different effects on the survival outcomes of patients with irAEs.

In our report, the incidence of Grade 3 or higher adverse events exceeded that observed in clinical trials. Fujimoto et al. conducted a prospective observational study utilizing real-world data of ES-SCLC with ICI to chemotherapy in Japan.²⁷ Their findings indicated that patients not eligible for inclusion in clinical trials experienced a higher frequency of Grade 3 or higher adverse events.²⁷ Therefore, we attribute the higher occurrence of Grade 3 or higher adverse events in our data to the inclusion of real-world patients, encompassing demographics not typically represented in clinical trials, such as elderly patients and those with poor performance status.

In summary, the present study unveils for the first time that patients afflicted with ES-SCLC who experienced irAEs following ICI as a first-line treatment exhibited significantly improved OS compared to patients without irAEs. This observation underscores the potential of irAEs as a surrogate marker for treatment effectiveness and as a pivotal prognostic factor in this challenging disease. Nevertheless, it is imperative to acknowledge the limitations of our study, including its small sample size, retrospective design, and the absence of genomic analysis. Consequently, our findings warrant validation through larger cohorts, prospective study designs, and comprehensive genomic profiling of irAE-related variants.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tadashi Nishimura: Conceptualization (equal); resources (equal); writing – original draft (equal). **Hajime Fujimoto:** Conceptualization (equal); supervision (equal). **Takumi Fujiwara:** Conceptualization (equal); supervision (equal). **Kentaro Ito:** Data curation (equal); resources (equal); supervision (equal). **Atsushi Fujiwara:** Data curation (equal); validation (equal). **Hisamichi Yuda:** Data curation (equal); validation (equal). **Hidetoshi Itani:** Data curation (equal); resources (equal). **Masahiro Naito:** Data curation

(equal); resources (equal); validation (equal). **Shuji Kodama:** Data curation (equal); resources (equal). **Kazuki Furuhashi:** Data curation (equal). **Akihiko Yagi:** Data curation (equal). **Haruko Saiki:** Data curation (equal). **Taro Yasuma:** Data curation (equal). **Tomohito Okano:** Data curation (equal). **Atsushi Tomaru:** Data curation (equal); resources (equal). **Motoaki Tanigawa:** Data curation (equal); resources (equal). **Masamichi Yoshida:** Data curation (equal); resources (equal). **Osamu Hataji:** Data curation (equal); resources (equal). **Hidenori Ibata:** Conceptualization (equal); resources (equal); supervision (equal). **Corina N. D'Alessandro-Gabazza:** Data curation (equal); writing – review and editing (equal). **Esteban C. Gabazza:** Conceptualization (equal); writing – review and editing (equal). **Tetsu Kobayashi:** Conceptualization (equal); data curation (equal); supervision (equal).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest related to the present work. However, some of the authors have conflicts of interest outside the scope of the present study. K. Ito received lecture fees from Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Takeda Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, AstraZeneca, Pfizer, Merck Sharp & Dohme (MSD), Ono Pharmaceutical, and Taiho Pharmaceutical. O. Hataji received grants from AbbVie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Byer, Chugai Pharmaceutical, Eli Lilly, Fukuda Denshi, GlaxoSmithKline, Insmed, Janssen Pharmaceutical, Kyorin Pharmaceutical, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Ono Pharmaceutical, Sanofi, and Takeda Pharmaceutical, and lecture fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Fukuda Denshi, GlaxoSmithKline, Kyorin Pharmaceutical, Merck Biopharma, Merck Sharp & Dohme (MSD), Meiji Seika Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma, Nippon Kayaku, Nippon Chemiphar, Novartis, Ono Pharmaceutical, Sanofi, Takeda Pharmaceutical, Taiho Pharmaceutical, and Boehringer Ingelheim. E.C. Gabazza received funding from the 2022 and 2023 Takeda Foundations. T. Kobayashi received grants from Chugai Pharma and lecture fees from AstraZeneca.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

All data are available upon reasonable request to the first author of the article.

ORCID

Tadashi Nishimura  <https://orcid.org/0000-0002-1688-1602>

Esteban C. Gabazza  <https://orcid.org/0000-0001-5748-1499>

REFERENCES

- Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24:4539-4544.
- Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:51-65.
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line Atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220-2229.
- Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated overall survival and PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with Atezolizumab, carboplatin, and etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol*. 2021;39:619-630.
- Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open*. 2022;7:100408.
- Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394:1929-1939.
- Chen X, Nie J, Dai L, et al. Immune-related adverse events and their association with the effectiveness of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a real-world study from China. *Front Oncol*. 2021;11:607531.
- Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of immune-related adverse events with Nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:374-378.
- Sato K, Akamatsu H, Murakami E, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2018;115:71-74.
- Shankar B, Zhang J, Naqash AR, et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6:1952-1956.
- Shimozaki K, Sukawa Y, Beppu N, et al. Multiple immune-related adverse events and anti-tumor efficacy: real-world data on various solid tumors. *Cancer Manag Res*. 2020;12:4585-4593.
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Efficacy of Atezolizumab in patients with non-small cell lung cancer: pooled analyses of the phase 3 IMpower130, IMpower132, and IMpower150 randomized clinical trials. *JAMA Oncol*. 2023;9:527-535.
- Toi Y, Sugawara S, Kawashima Y, et al. Association of Immune-Related Adverse Events with clinical benefit in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with Nivolumab. *Oncologist*. 2018;23:1358-1365.
- Ricciuti B, Naqash AR, Naidoo J, et al. Association between immune-related adverse events and clinical outcomes to programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1 blockade in SCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2020;1:100074.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1714-1768.
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management working group. *J Immunother Cancer*. 2017;5:95.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-458.
- Pauken KE, Dougan M, Rose NR, Lichtman AH, Sharpe AH. Adverse events following cancer immunotherapy: obstacles and opportunities. *Trends Immunol*. 2019;40:511-523.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.
- Groha S, Alaiwi SA, Xu W, et al. Germline variants associated with toxicity to immune checkpoint blockade. *Nat Med*. 2022;28:2584-2591.
- Reck M, Mok TSK, Mansfield A, et al. Brief report: exploratory analysis of maintenance therapy in patients with extensive-stage SCLC treated first line with Atezolizumab plus carboplatin and etoposide. *J Thorac Oncol*. 2022;17:1122-1129.
- Imai H, Nagai Y, Minemura H, et al. Efficacy and safety of amrubicin monotherapy after atezolizumab plus carboplatin and etoposide in patients with relapsed small-cell lung cancer. *Investig New Drugs*. 2022;40:1066-1079.
- Kushiro K, Watanabe S, Goto Y, et al. Efficacy and safety of amrubicin therapy after chemoimmunotherapy in small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11:1858-1865.
- Nishimura T, Fujimoto H, Fujiwara T, et al. Efficacy and safety of Amrubicin in small cell carcinoma previously treated with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14:14.
- Uematsu S, Kitazono S, Tanaka H, et al. Clinical efficacy of amrubicin in patients with small cell lung cancer relapse after first-line treatment including immune checkpoint inhibitors: a retrospective multicenter study (TOPGAN 2021-01). *Thorac Cancer*. 2023;14:168-176.
- Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of Nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:785-792.
- Fujimoto D, Morimoto T, Tamiya M, et al. Outcomes of Chemoimmunotherapy among patients with extensive-stage small cell lung cancer according to potential clinical trial eligibility. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e230698.

SUPPORTING INFORMATION

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

How to cite this article: Nishimura T, Fujimoto H, Fujiwara T, et al. Impact of immune-related adverse events on survival outcomes in extensive-stage small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer Med*. 2024;13:e7188. doi:[10.1002/cam4.7188](https://doi.org/10.1002/cam4.7188)

When and how should next-generation sequencing and comprehensive genomic profiling assays be performed?

Dear Editor,

I have worked as a respiratory physician in a community hospital for 8 years. During that time, lung cancer treatment has undergone a major paradigm shift. Targeted therapy for lung cancer has expanded, and most patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) are now being evaluated using genetic analysis with a next-generation sequencing or a multiplex reverse transcriptase polymerase chain reaction assay. Ishida et al. provide an excellent study that explains the utility of comprehensive genomic profiling assays.¹ However, the hospital where I work is a community hospital and access to these tests is limited. I was inspired by this study and would like to share two clinical questions regarding current companion diagnostics. And if possible, I would like to hear an experts opinion on genomic medicine.

First, is it possible to measure all genes with only one next-generation sequencing test? In the case of epidermal growth factor receptor (EGFR), discrepancies between next-generation sequencing and PCR have been reported.² In Sakaguchi et al., EGFR-tyrosine kinase inhibitors were reported to be successful even in cases reported as negative by next-generation sequencing and positive for EGFR by PCR. For the ALK fusion gene, 15.5% of immunohistochemistry-positive patients are negative for next-generation sequencing tests.³ Therefore, the usefulness of immunohistochemistry in detecting ALK-positive patients has also attracted attention. Next-generation sequencing is also useful for measuring the resistance mechanism of EGFR-positive lung cancer,^{4,5} and it might be important to use targeted therapy for sequencing in the future. Which test should a patient with lung cancer undergo first at diagnosis? Should each of these tests be performed separately or simultaneously? Adequate solutions to these problems have not yet been found.

The second question is whether there is a need for more than two tests using next-generation sequencing. The study by Ishida et al. is a high-impact paper discussing the usefulness of comprehensive genomic profiling assays.¹ (In their paper, comprehensive genomic profiling assays refers to FoundationOne and the OncoGuide NCC Oncopanel System.) Their paper demonstrated that new targets were found in people who had already undergone a gene test and subsequently undergone comprehensive genomic profiling assays. Noteworthy in their paper are the details of the 20 individuals

for whom new therapeutic targets were found. Was their first test a single-plex test or an Oncomine Dx Target Test Multi-CDx? What were the histological type, sex, and smoking history of these 20 patients? These information will help us determine which patients should undergo comprehensive genomic profiling assays. As mentioned in their paper, Oncomine Dx Target Test Multi-CDx and comprehensive genomic profiling assays might detect different variants.⁶ Although the usefulness of comprehensive genomic profiling assays is clear, it is questionable whether those tests should be repeated for patients who have already undergone Oncomine Dx Target Test Multi-CDx. Unfortunately, Japanese insurance policies allow patients to receive comprehensive genomic profiling assays only once in their lifetime. Working in a hospital that cannot perform comprehensive genomic profiling assays, I wonder when and which patients should undergo comprehensive genomic profiling assays.

As mentioned above, there is no perfect test, and it is important to take advantage of the characteristics of each test and perform it in a timely manner. We need to provide optimal medical care without overlooking the genetic mutations of the patients, and at optimal cost. Further research and discussion are needed to answer these questions.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tadashi Nishimura: Conceptualization; writing – original draft.
Takumi Fujiwara: Writing – review and editing. **Hajime Fujimoto:** Writing – review and editing.

FUNDING INFORMATION

We do not receive any financial support from any company or organization.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

ETHICS STATEMENT

Approval of the research protocol by an Institutional Reviewer Board: N/A.


Informed Consent: N/A.

Registry and the Registration No. of the study/trial: N/A.

Animal Studies: N/A.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2024 The Author(s). *Cancer Science* published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japanese Cancer Association.

Tadashi Nishimura^{1,2} 
Takumi Fujiwara^{2,3}
Hajime Fujimoto²

¹Department of Pulmonary Medicine, Mie Chuo Medical Center,
Tsu City, Mie, Japan

²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mie
University Faculty and Graduate School of Medicine, Tsu, Mie,
Japan

³Department of Genomic Medicine, Mie University Hospital,
Tsu, Japan

Correspondence

Tadashi Nishimura, Department of Pulmonary Medicine, Mie
Chuo Medical Center, 2158-5 Hisaimyoin-Cho, Tsu City, Mie
514-1101, Japan.

Email: shidatafireflash@gmail.com

ORCID

Tadashi Nishimura  <https://orcid.org/0000-0002-1688-1602>

REFERENCES

1. Ishida M, Iwasaku M, Doi T, et al. Nationwide data from comprehensive genomic profiling assays for detecting driver oncogenes

in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2024;115:1656-1664. doi:[10.1111/cas.16130](https://doi.org/10.1111/cas.16130)

2. Sakaguchi T, Iketani A, Esumi S, et al. Clinical importance of the range of detectable variants between the OncoPrint dx target test and a conventional single-gene test for EGFR mutation. *Sci Rep*. 2023;13(1):1-7. doi:[10.1038/s41598-023-40271-w](https://doi.org/10.1038/s41598-023-40271-w)
3. Batra U, Nathany S, Sharma M, et al. IHC versus FISH versus NGS to detect ALK gene rearrangement in NSCLC: all questions answered? *J Clin Pathol*. 2022;75(6):405-409. doi:[10.1136/jclinpath-2021-207408](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2021-207408)
4. Osoegawa A, Yamaguchi M. High incidence of C797S mutation in patients with long treatment history of EGFR tyrosine kinase inhibitors including Osimertinib. *JTO Clin Res Reports*. 2021;2(7):100191. doi:[10.1016/j.jtocrr.2021.100191](https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100191)
5. Piotrowska Z, Ahn M-J, Pang YK, et al. LBA53 ELIOS: a multi-centre, molecular profiling study of patients (pts) with epidermal growth factor receptor-mutated (EGFRm) advanced NSCLC treated with first-line (1L) osimertinib. *Ann Oncol*. 2022;33:S1420-S1421. doi:[10.1016/j.annonc.2022.08.055](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.055)
6. Amemiya K, Hirotsu Y, Nagakubo Y, et al. Actionable driver DNA variants and fusion genes can be detected in archived cytological specimens with the OncoPrint dx target test multi-CDx system in lung cancer. *Cancer Cytopathol*. 2021;129(9):729-738. doi:[10.1002/ncy.22434](https://doi.org/10.1002/ncy.22434)

Interesting Images

Transforming Lung Cancer Management: A Promising Case Study of Immune Checkpoint Inhibitor Success Following a Multidisciplinary Approach

Tadashi Nishimura ^{1,2}, Hajime Fujimoto ², Takumi Fujiwara ^{2,3}, Tomohito Okano ², Taro Yasuma ^{2,4}, Esteban C. Gabazza ^{2,4,*}, Hidenori Ibata ¹ and Tetsu Kobayashi ²

- ¹ Department of Pulmonary Medicine, Mie Chuo Medical Center, Hisaimyoin-cho 2158-5, Tsu 514-1101, Mie, Japan; ibatah@drive.ocn.ne.jp (H.I.)
 - ² Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mie University Faculty and Graduate School of Medicine, Edobashi 2-174, Tsu 514-8507, Mie, Japan
 - ³ Department of Genomic Medicine, Mie University Hospital, Edobashi 2-174, Tsu 514-8507, Mie, Japan
 - ⁴ Department of Immunology, Mie University Faculty and Graduate School of Medicine, Edobashi 2-174, Tsu 514-8507, Mie, Japan
- * Correspondence: gabazza@med.mie-u.ac.jp; Tel.: +81-59-231-5017

Abstract: A 54-year-old female patient diagnosed with Stage IIIb squamous cell carcinoma (cT2aN3M0) initially received chemoradiotherapy. Two years after initial treatment, cancer relapse led to the administration of nivolumab, which was halted due to the development of drug-induced pneumonitis. Subsequent management with prednisolone and eight different cytotoxic agents failed to prevent metastasis to the cervical lymph nodes. The tumor's programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression rate was recorded at 10%. Four years after her diagnosis, the patient received a ninth-line therapy combining cisplatin, gemcitabine, and necitumumab, followed by palliative neck radiation due to increasing lymph node size. Remarkable tumor regression occurred three months after introducing atezolizumab as the tenth-line treatment, suggesting that previous treatments, particularly radiotherapy and cisplatin, might have enhanced PD-L1 expression, aligning with the existing literature. This case highlights the urgent need for further research to elucidate the intricate interplay between treatment history and PD-L1 expression in squamous cell carcinoma, emphasizing the importance of accumulating case studies to inform therapeutic strategies.

Keywords: lung cancer; atezolizumab; immune checkpoint inhibitor



check for updates

Citation: Nishimura, T.; Fujimoto, H.; Fujiwara, T.; Okano, T.; Yasuma, T.; Gabazza, E.C.; Ibata, H.; Kobayashi, T. Transforming Lung Cancer Management: A Promising Case Study of Immune Checkpoint Inhibitor Success Following a Multidisciplinary Approach. *Diagnostics* **2024**, *14*, 2159. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14192159>

Received: 30 August 2024

Revised: 25 September 2024

Accepted: 27 September 2024

Published: 28 September 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

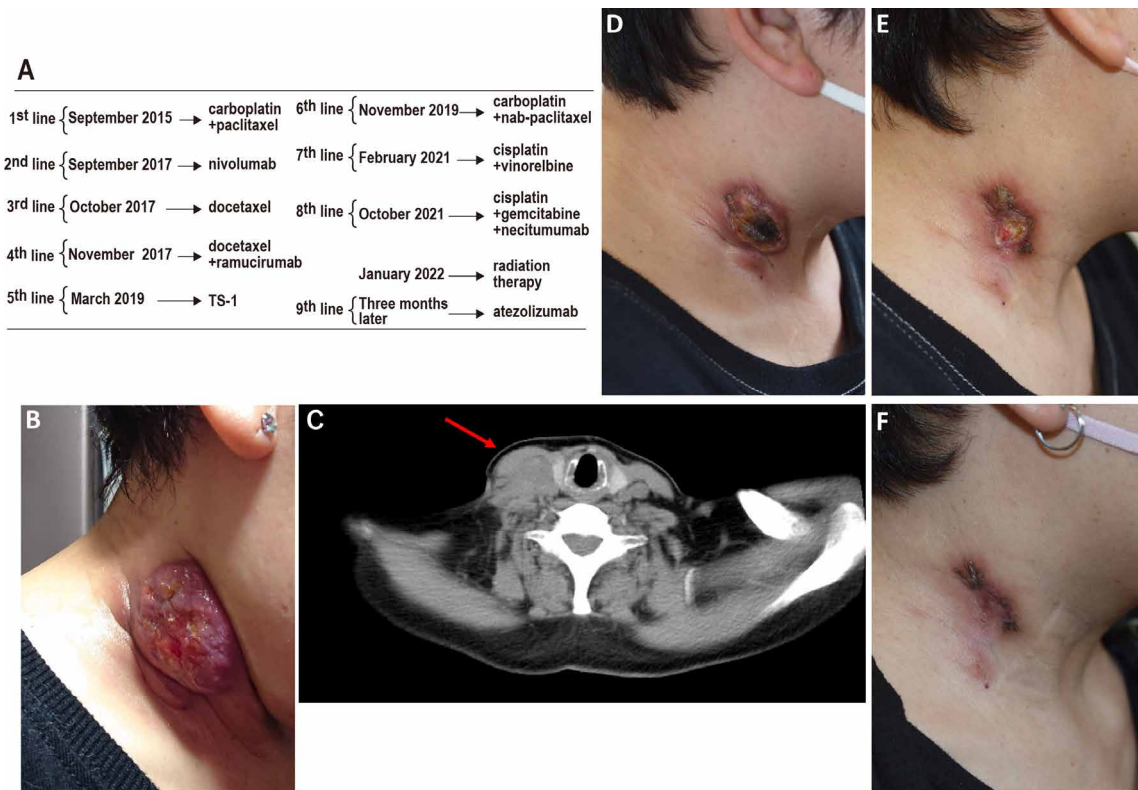


Figure 1. Rapid and marked reduction in right cervical lymph node size post-atezolizumab therapy. Cancer treatment typically adheres to evidence-based protocols established in international clinical guidelines. Despite this, progression can occur even with strict adherence to recommended therapies. We present a challenging case of a 54-year-old female diagnosed with Stage IIIb squamous cell carcinoma (cT2aN3M0), initially managed with chemoradiotherapy ((A); 1st-line therapy). Following a relapse two years later, nivolumab was administered ((A); 2nd-line therapy). Unfortunately, the emergence of drug-induced pneumonitis necessitated the discontinuation of nivolumab and the initiation of prednisolone therapy. Despite subsequent treatment with eight different cytotoxic anticancer agents ((A); 3rd- to 7th-line therapy), metastasis to the cervical lymph nodes continued to progress ((B,C), red arrow indicates the tumor). Genomic profiling of cervical lymph node samples via next-generation sequencing (FoundationOne®, Foundation Medicine, Inc., Cambridge, MA, USA) revealed amplifications of fibroblast growth factors (FGF)3, FGF4, FGF19, KIT, platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA), Cyclin D1 (CCND1), phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA), and SRY-box transcription factor 2 (SOX2), along with a tumor mutational burden (TMB) of 11.35 Muts/Mb. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression, assessed using the 22C3 assay, was found to be 10%. Four years post-diagnosis, the eighth-line therapy (A) comprising cisplatin, gemcitabine, and necitumumab was initiated. However, due to the enlargement of the right cervical lymph node, palliative neck radiation therapy consisted of 2 Gy/day for 10 days; in total, 20 Gy was administered (A). Radiation was delivered with fractionation over 10 days, rather than 5, to avoid potential bleeding from repeated irradiation due to the overlap in the areas receiving 60 Gy in both 2015 and 2022 [1]. Remarkably, three months later, the administration of atezolizumab as the ninth-line therapy (A) resulted in a significant reduction in tumor size (D–F). Two significant observations emerged from the patient’s treatment trajectory. Initially, while nivolumab induced pneumonitis, atezolizumab did not precipitate this adverse event, suggesting a variance in the side effect profiles of anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapies [2]. Secondly, despite modest PD-L1 expression and tumor mutational burden (TMB), the patient experienced long-term efficacy with the

immune checkpoint inhibitor. Notably, she had undergone irradiation and cisplatin treatment just before the administration of immune checkpoint inhibitors. The existing literature suggests that both cisplatin and irradiation may enhance PD-L1 expression, potentially explaining the late-line success observed in this case, mirroring other documented instances [3,4]. Growing evidence supports the combination of radiotherapy with immune checkpoint inhibitor therapy [4–6], as indicated by similar case reports [7], although others suggest caution [8]. This case exemplifies the unpredictable and individual nature of cancer treatment outcomes and highlights the importance of personalized medicine. It also underlines the potential of revisiting previously failed therapies under altered physiological contexts, such as changes in PD-L1 expression induced by specific treatments. While conclusions drawn from a single case are inherently limited, this patient's experience offers valuable insights into the complex dynamics between cancer biology, treatment history, and therapeutic response. It underscores the critical need for ongoing research and the accumulation of detailed case studies to enhance our understanding of how treatments can be optimized based on individual patient profiles, providing hope and potentially life-extending options for those facing advanced cancers.

Author Contributions: Patient care and treatment: T.N., H.F., T.F. and T.O. Supervision: H.I. and T.K. Writing—original draft preparation: T.N. Writing—review and editing: T.Y. and E.C.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This case report was approved by the Ethical Committee of the Mie Chuo Medical Center (approval no: MCCR-202343; date: 27 November 2023).

Informed Consent Statement: Written informed consent has been obtained from the patients to publish this paper.

Data Availability Statement: All data are available upon reasonable request to the first author of this article.

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

References

1. Grimm, J.; Vargo, J.A.; Mavroidis, P.; Moiseenko, V.; Emami, B.; Jain, S.; Caudell, J.J.; Clump, D.A.; Ling, D.C.; Das, S.; et al. Initial data pooling for radiation dose-volume tolerance for carotid artery blowout and other bleeding events in hypofractionated head and neck retreatments. *Int. J. Radiat. Oncol.* **2021**, *110*, 147–159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Khunger, M.; Rakshit, S.; Pasupuleti, V.; Hernandez, A.V.; Mazzone, P.; Stevenson, J.; Pennell, N.A.; Velcheti, V. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of trials. *Chest* **2017**, *152*, 271–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Shin, J.; Chung, J.-H.; Kim, S.H.; Lee, K.S.; Suh, K.J.; Lee, J.Y.; Lee, J.-O.; Kim, J.-W.; Kim, Y.-J.; Lee, K.-W.; et al. Effect of platinum-based chemotherapy on PD-L1 expression on tumor cells in non-small cell lung cancer. *Cancer Res. Treat.* **2019**, *51*, 1086–1097. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Shaverdian, N.; Lisberg, A.E.; Bornazyan, K.; Veruttipong, D.; Goldman, J.W.; Formenti, S.C.; Garon, E.B.; Lee, P. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* **2017**, *18*, 895–903. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Castorina, P.; Castiglione, F.; Ferini, G.; Forte, S.; Martorana, E.; Giuffrida, D. Mathematical modeling of the synergistic interplay of radiotherapy and immunotherapy in anti-cancer treatments. *Front. Immunol.* **2024**, *15*, 1373738. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Zagardo, V.; Harikar, M.; Ferini, G. Is an immune-oriented use of radiation therapy possible? An increasingly open question under the spotlight of immunotherapy. *Oncologie* **2024**, *26*, 487–491. [[CrossRef](#)]
7. Fujita, T.; Amano, H.; Nakamura, M.; Hirano, S.; Nakamura, S. Remarkable response to immune checkpoint inhibitor monotherapy in an EGFR-mutant pulmonary adenocarcinoma patient with 0% expression of PD-L1. *J. Thorac. Oncol.* **2023**, *18*, e93–e94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Parisi, S.; Napoli, I.; Lillo, S.; Cacciola, A.; Ferini, G.; Iati, G.; Pontoriero, A.; Tamburella, C.; Davì, V.; Pergolizzi, S. Spine ablation in a metastatic lung cancer patient treated with immunotherapy and radiotherapy. The first case report of bystander effect on bone. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2022**, *28*, 237–241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

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

Letter to the Editor

Cite this article: Nishimura T, Fujimoto H (2025) Would compassion be able to intervene?. *Palliative and Supportive Care* 23, e45, 1. <https://doi.org/10.1017/S1478951524001925>

Received: 29 October 2024
Accepted: 6 November 2024

Corresponding author: Tadashi Nishimura;
Email: shidatafireflash@gmail.com

To the editor,

As someone who has been involved in the treatment of lung cancer, I was impressed by the work in 2010 of Dr. Temel and colleagues that early palliative treatment improves overall survival (Temel et al. 2010). Most recently, Dr. Temel and colleagues' approach of providing stepped palliative care was published (Temel et al. 2024). These trends indicate that palliative care remains important in lung cancer treatment. However, I guess that the problems in implementing these papers are the uneven distribution of palliative care specialists in different regions and the differences in individual physicians' attitudes toward patients and palliative care.

The study by Andrea Bovero et al. is a great study that relates patient dignity and symptoms to the abstract concept of physician compassion (Bovero et al. 2024). I try to be a good clinician to my patients, and this is an excellent study that shows what that is and what behaviors are important to them. However, as the authors mention, there are some limitations to this study. It is a cross-sectional study and only healthcare providers willing to participate were selected, and these could be biases. Most shockingly, The compassion patient survey (COMP_PT) was associated with the Patient Dignity Inventory (PDI), whereas the compassion healthcare provider survey (COMP_HCP) was not. Does this mean that it is difficult to intervene in the PDI by educating and raising awareness among health care providers? And are there currently intervention studies underway or planned to address these? I intend to personally instruct other health care providers on the content of the COMP_PT and HCP from this study, but I would like to hear the authors' next steps. If these results are to be used in an intervention study, I guess that a prospective study is needed to compare the results of the introduction of education at different facilities and to compare patient dignity and symptoms over time.

Of the 2 problems indicated in the first paragraph, the problem of uneven distribution of palliative care physicians has begun to show evidence of using remote technology (Greer et al. 2024). In order to provide optimal palliative care to more patients, I hope that the study by Andrea Bovero et al. and the education using it will eliminate the differences in awareness among individual physicians.

Competing interests. The authors have no conflict of interest to declare.

References

- Bovero A, Di Girolamo I, Botto R, et al. (2024) The association of compassion with dignity and symptoms in end-of-life cancer patients. *Palliative and Supportive Care* 1–6. doi:10.1017/S1478951524000956
- Greer JA, Temel JS, El-Jawahri A, et al. (2024) Telehealth vs In-Person early palliative care for patients with advanced lung cancer: A multisite randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 332(14), 1153–1164. doi:10.1001/jama.2024.13964
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. (2010) Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 363(8), 733–742. doi:10.1056/NEJMoa1000678
- Temel JS, Jackson VA, El-Jawahri A, et al. (2024) Stepped palliative care for patients with advanced lung cancer. *Journal of the American Medical Association* 332(6), 471. doi:10.1001/jama.2024.10398

© The Author(s), 2025. Published by Cambridge University Press. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution and reproduction, provided the original article is properly cited.



消化器内科

【 著書・論文 】

1. Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy with Versican Expression In a Patient with Advanced Gastric Cancer:A Rare Autopsy Case Report
Cureus Journal of Medical Science 16(7):e65690 2024年7月
Impact Factor : 1.300 (2023, JCR®)
2. Hirai Y, Uraoka T, Wada M, Mori H, Fujimoto A, Sakakibara Y, Toyokawa T, Kagaya T, Sasaki Y, Mannami T, Kuwai T, Watanabe N, Hamada H, Esaka N, Kimura T, Fujii H, Hosoda Y, Shimada M, Miyabayashi H, Somada S, Mabe K, Inoue S, Saito H, Furuya K, Kawamura N, Kudo T, Hori K, Sakamoto N, Kato M, Higuchi N, Harada N, NHO Network Gastrointestinal Study Grp
Urgent Contrast-Enhanced Computed Tomography before Early Colonoscopy in the Management of Colonic Diverticular Bleeding: A Multicenter Randomized Controlled Trial
Digestion 106(3):176-188 2024年10月 Impact Factor : 3.600 (2023, JCR®)

【 学会・研究発表 】

1. 渡邊典子
座長
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪
2. 野田悠介、葛原正樹、宮田徹也、倉田一成、藤原雅也、湯浅浩行、田口由紀子、渡邊典子
腹膜原発が疑われた悪性中皮腫の1例
日本消化器病学会東海支部第141回例会 2024年11月16日 津
3. 倉田一成、野田悠介、宮田徹也、葛原正樹、渡邊典子
2型自己免疫性膵炎の1例
日本消化器病学会東海支部第141回例会 2024年11月16日 津
4. 野田悠介、倉田一成、宮田徹也、久田浩央、葛原正樹、渡邊典子
2型自己免疫性膵炎の1例
第3回三重消化器内科談話会 2025年2月1日 津

【 講演・研究会 】

1. 葛原正樹 対象一医師
Qualityの高い胃がん検診を目指して
津市胃がん研修会 2024年5月16日 津
2. 渡邊典子 対象一医師
座長
MIE CAP 2024年7月4日 津

3. 渡邊典子 対象一医師
座長
IBD Seminar in 津 2024年11月7日 津

Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy With Versican Expression in a Patient With Advanced Gastric Cancer: A Case Report of a Rare Autopsy

Review began 06/19/2024

Review ended 07/21/2024

Published 07/29/2024

© Copyright 2024

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

DOI: 10.7759/cureus.65690

Satoru Muramatsu¹, Masaya Fujiwara², Kurata Kazunari³, Masatoshi Watanabe⁴, Noriko Watanabe⁵

1. Department of Pathology, Mie University Hospital, Tsu, JPN 2. Department of Pathology, Mie Chuo Medical Center, Tsu, JPN 3. Department of Gastroenterology, Mie Chuo Medical Center, Tsu, JPN 4. Department of Pathology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, JPN

Corresponding author: Satoru Muramatsu, muramatsu51@med.mie-u.ac.jp

Abstract

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) is a rare but fatal complication of a malignant tumor that causes rapidly progressive pulmonary hypertension (PH). We report the case of a 70-year-old Japanese man who died of respiratory failure during chemotherapy for gastric cancer and was diagnosed with PTTM at autopsy. The autopsy revealed PTTM-specific histological findings, such as tumor emboli with fibrin-rich clots and fibrocellular intimal proliferation in the vessels. The cancer cells were immunohistochemically positive for vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor, whereas the thickened intima of the pulmonary arteries was positive for versican (VCAN). As VCAN is an extracellular matrix proteoglycan that is dramatically increased in vascular lesions of pulmonary arterial hypertension, this case demonstrates that VCAN is also involved in the pathophysiology of PTTM.

Categories: Pathology, Oncology, Pulmonology**Keywords:** versican, autopsy, respiratory failure, gastric cancer, pulmonary tumor thrombotic microangiopathy

Introduction

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) is a rare condition associated with neoplastic disorders that leads to pulmonary hypertension (PH), right-sided heart failure, and a poor prognosis [1]. PTTM was first reported in 1990 by von Herbay et al. [2]. Most cases of PTTM originate from adenocarcinoma, predominantly gastric cancer, and are diagnosed at autopsy. PTTM is found in 3.3% of autopsy cases in patients with malignancy, but as high as 16% in patients with gastric cancer. Ante-mortem diagnosis is rare and difficult because of the rapid progression of PH, right-sided heart failure, and death [1].

Platelet-derived growth factor (PDGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) produced by tumor cells are considered to be important factors involved in fibrocytic proliferation of the vascular intima [3]. Versican (VCAN) is an extracellular matrix proteoglycan that is present in small amounts in normal blood vessels, but it is known to increase dramatically in vascular lesions, suggesting the involvement of VCAN in pulmonary vascular remodeling [4].

Herein, we report the case of a 70-year-old Japanese man who died of respiratory failure during chemotherapy for gastric cancer and was diagnosed with PTTM at autopsy. We also showed VCAN expression in the matrix of tumor emboli and in the intima and media of small pulmonary arteries with tumor emboli, as well as VEGF and PDGF expression in tumor cells.

Case Presentation

A 70-year-old Japanese man was diagnosed with advanced gastric cancer (moderately differentiated tubular adenocarcinoma, cT3N3M1) one year ago (Figure 1). After 11 cycles of chemotherapy with tegafur-gimeracil-oteracil potassium and cisplatin (CDDP), the patient was started on outpatient chemotherapy with ramucirumab and paclitaxel three weeks before admission due to further progression of gastric cancer. The patient was admitted to our hospital with bilateral lower-extremity edema and loss of appetite. Ramucirumab and paclitaxel chemotherapy was discontinued.

How to cite this article

Muramatsu S, Fujiwara M, Kazunari K, et al. (July 29, 2024) Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy With Versican Expression in a Patient With Advanced Gastric Cancer: A Case Report of a Rare Autopsy. *Cureus* 16(7): e65690. DOI 10.7759/cureus.65690

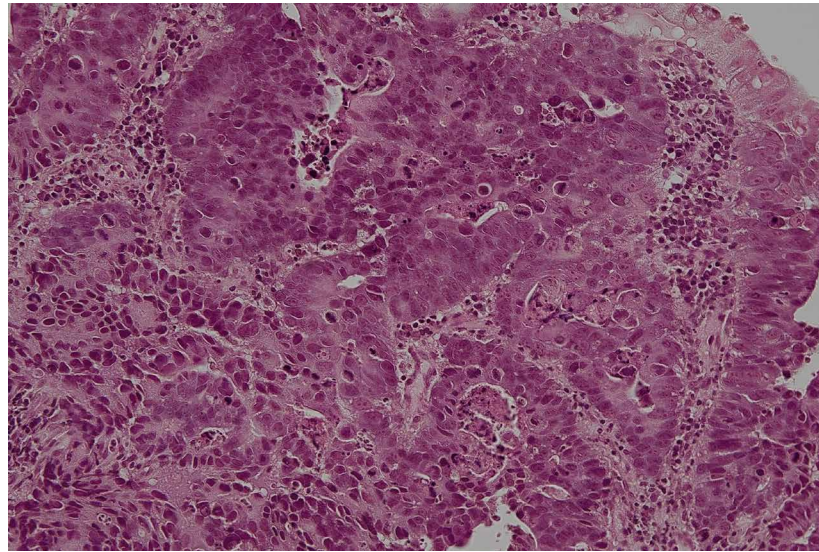


FIGURE 1: Histopathological findings of the gastric lesion on biopsy (hematoxylin & eosin staining, original magnification 20×).

Moderately differentiated tubular adenocarcinoma was demonstrated.

Abdominal contrast-enhanced computed tomography (CECT) revealed gastric wall thickening, multiple swollen lymph nodes, liver and bone metastases, and thrombosis of the inferior vena cava. Chest CECT revealed bilateral pleural effusion but no pulmonary emboli (Figure 2). Anticoagulation with oral rivaroxaban for inferior vena cava thrombosis was initiated on the first day, and fever was observed from the sixth day. On the eighth day, the fever resolved; however, hematemesis and progressive anemia were observed, and anticoagulation therapy was discontinued. On the same day, oxygen administration was started owing to decreased oxygen saturation, but there was no improvement; his respiratory condition worsened, and he died on the 18th day.



FIGURE 2: Contrast-enhanced computed tomography of the chest demonstrates bilateral pleural effusion but no pulmonary emboli.

An autopsy was performed with the approval of the patient's family. Macroscopically, a Borrmann type 3 lesion (85×35 mm), which formed an ulcer and had an indistinct border with the surrounding area, was observed at the greater curvature of the middle of the stomach corpus, with erosion and ulcerative and infiltrative lesions in the upper body of the stomach. Microscopically, a poorly differentiated adenocarcinoma was detected (Figure 3) that had invaded the muscularis propria and showed severe vascular invasion in the muscularis propria and subserosa. Peripancreatic, para-aortic, and perigastric lymph node metastases were detected, as well as metastases in the liver, adrenal gland, and bone marrow.

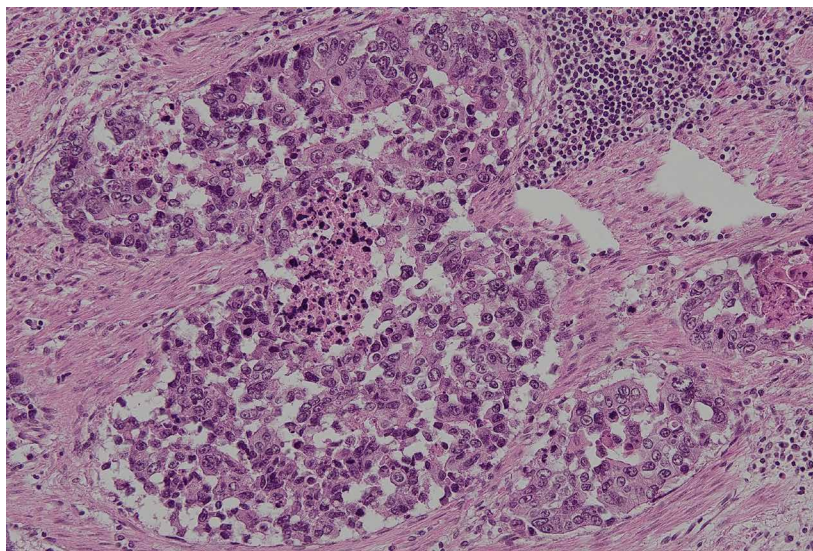


FIGURE 3: Histopathological findings of the gastric lesion on autopsy (hematoxylin & eosin staining, original magnification 20×).

Poorly differentiated adenocarcinoma was demonstrated.

In the respiratory system, the weight of both lungs increased (left: 420 g, right: 515 g), with congestion and edema, and metastasis was observed in the hilar lymph nodes, but not in the lung parenchyma. No obvious thrombi were detected in the pulmonary artery or its main branches (Figure 4). Microscopically, diffuse multiple tumor emboli and clot formation were observed in the small pulmonary arteries and arterioles throughout both lungs, and fibro-cellular intimal proliferation was observed in the intima of these vessels (Figure 5). Organized thrombi and vascular recanalization were also observed. All these findings are characteristic of PTTM. No evidence of carcinomatous lymphangiosis was observed.



FIGURE 4: Grossly, the right lung demonstrated edematous tissue and congestion, along with metastasis in the lymph node (indicated by the white arrow).

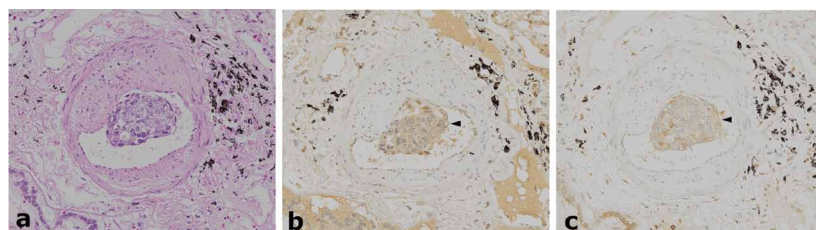


FIGURE 5: Immunohistochemical findings of the metastatic cells in the small pulmonary arteries.

a) Hematoxylin and eosin staining (original magnification 20×). b) Staining for vascular endothelial growth factor (VEGF) (original magnification 20×); positive in the cytoplasm of tumor cells (indicated by black arrowhead). c) Staining for platelet-derived growth factor (PDGF) (original magnification 20×); positive in the cytoplasm of tumor cells (indicated by black arrowhead).

The final diagnosis was PTTM owing to a poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach. Immunohistochemical staining of the PTTM lesion was performed for VEGF using an anti-VEGFA antibody

(mouse monoclonal, ab1316), PDGF using an anti-PDGF AA antibody (rabbit polyclonal, ab216619), and VCAN using an anti-VCAN antibody (rabbit monoclonal, ab270445). The expressions of VEGF and PDGF were detected in tumor cells that adhered to the vascular intima (Figure 5). VCAN was detected in the matrix of tumor emboli and within the intima and media of the small pulmonary arteries and small arterioles with tumor emboli but was only weakly expressed in the surrounding alveolar wall and not in tumor cells (Figure 6).

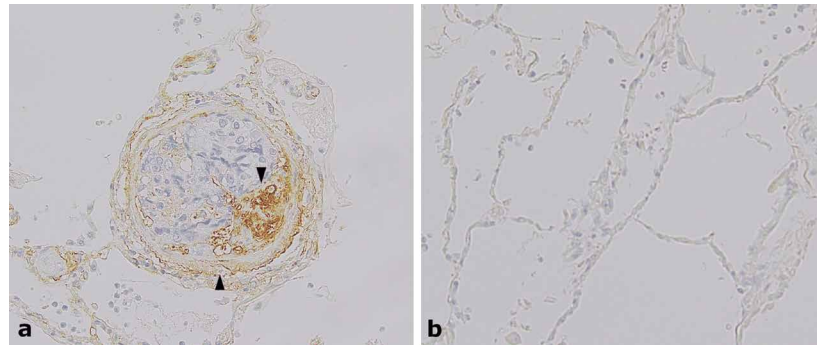


FIGURE 6: Immunohistochemical findings of versican (VCAN) (original magnification 20×).

a) Versican is expressed in the cytoplasm of proliferating intimal cells and vascular smooth muscle cells (indicated by black arrowhead) but was not detected in tumor cells. b) Very weak or no expression in the alveolar wall.

Discussion

PTTM is a rare but fatal disease characterized by rapidly progressive hypoxia and PH. Ante-mortem diagnosis of PTTM is currently challenging, apart from only a few cases, including pulmonary aspiration cytopathology [5,6]. Although chemotherapy, anticoagulation, steroids, oxygen therapy, and medications used to treat pulmonary arterial hypertension (PAH) are applied, the optimal management of PTTM has not been determined. PTTM is pathologically considered the result of tumor emboli-induced coagulation cascade activation, fibrin clot formation, and fibrocellular intimal proliferation, leading to vascular luminal stenosis, mainly in the pulmonary arterioles and small arteries [1-6]. Although the mechanism is not fully understood, complex interactions between tumor cells, endothelial cells, smooth muscle cells, and inflammatory cells via cytokines and growth factors, such as VEGF and PDGF, are considered to play crucial roles in PTTM [1,7,8]. Therefore, it is important to inhibit this intimal proliferation to improve PH. Moreover, PH can be partially or completely controlled by imatinib (PDGF receptor antagonist) and bevacizumab (VEGF receptor inhibitor) [7,8]. In this case, the expression of PDGF and VEGF in tumor cells was also confirmed, and these molecular-targeted agents may have been useful. However, in PTTM with progressive dyspnea, the effects of molecular-targeted agents are limited or ineffective.

In addition, we observed VCAN expression in vascular lesions. VCAN is a large chondroitin sulfate-containing proteoglycan that interacts with hyaluronan through specific domains in its core protein and is mainly derived from smooth muscle cells and adventitial fibroblasts [4]. VCAN is expressed in many tissues during embryogenesis and at low levels in healthy adult tissues. However, VCAN is rehashed and accumulates in inflammation and mechanical stress. VCAN plays a role in wound healing and tissue remodeling [9]. For example, VCAN accumulation occurs in various human lung diseases, especially in vascular lesions in PAH [4]. PAH is characterized by vasoconstriction, wall thickening of the pulmonary arteries, and increased vascular resistance. Increased VCAN expression has also been observed in malignant tumors [9]. PAH, which is caused by PTTM, is characterized by the remodeling of the pulmonary vasculature rather than mechanical obstruction by tumor cells. However, an interesting point in our patient is that immunohistochemical staining shows no expression of VCAN in tumor cells. The signals from PDGF and VEGF stimulate the formation of VCAN-hyaluronan aggregates in the extracellular matrix and the expansion of the extracellular matrix [10]. This may result in the increased synthesis of VCAN. VCAN-hyaluronan aggregates also provide a permissive environment for arterial smooth muscle growth [4]. In addition, inhibition of VCAN blocks the proliferation of smooth muscle cells, suggesting a key role in arterial remodeling in vascular disease [11]. Thus, we also speculate that VCAN is involved in the pathogenesis of PTTM, leading to the discovery of specific antiproliferative agents.

Conclusions

In PTTM, PH is caused by the intimal fibrocellular proliferation of the pulmonary arteries or arterioles. In this case, we confirmed the expression of VEGF and PDGF in tumor cells, and VCAN in the vascular lesions,

using immunohistochemical staining. It is possible that VCAN is induced by these growth factors and contributes to the intimal thickening.

Additional Information

Author Contributions

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

Concept and design: Satoru Muramatsu, Masatoshi Watanabe, Masaya Fujiwara

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Satoru Muramatsu, Noriko Watanabe, Masatoshi Watanabe, Masaya Fujiwara, Kurata Kazunari

Drafting of the manuscript: Satoru Muramatsu, Masatoshi Watanabe

Critical review of the manuscript for important intellectual content: Noriko Watanabe, Masatoshi Watanabe, Masaya Fujiwara, Kurata Kazunari

Supervision: Noriko Watanabe, Masatoshi Watanabe, Masaya Fujiwara

Disclosures

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

References

1. Godbole RH, Saggarr R, Kamangar N: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Pulm Circ.* 2019, 9:1-15. [10.1177/2045894019851000](https://doi.org/10.1177/2045894019851000)
2. von Herbay A, Illes A, Waldherr R, et al.: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer.* 1990, 66:587-92. [10.1002/1097-0142\(19900801\)66:3<587::aid-cnrcr2820660330>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900801)66:3<587::aid-cnrcr2820660330>3.0.co;2-j)
3. Bowers SL, Kemp SS, Aguera KN, Koller GM, Forgy JC, Davis GE: Defining an upstream VEGF (vascular endothelial growth factor) priming signature for downstream factor-induced endothelial cell-pericyte tube network coassembly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020, 40:2891-909. [10.1161/ATVBAHA.120.314517](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314517)
4. Chang YT, Chan CK, Eriksson I, et al.: Versican accumulates in vascular lesions in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2016, 6:347-59. [10.1086/686994](https://doi.org/10.1086/686994)
5. Onoda H, Imamura T, Inao K, Kinugawa K: How to diagnose and treat pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Int Heart J.* 2020, 61:409-12. [10.1536/ihj.19-549](https://doi.org/10.1536/ihj.19-549)
6. Unno K, Ohtani H, Sakamoto A, et al.: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by metastatic ovarian cancer: an antemortem diagnosis with pulmonary aspiration cytopathology. *Intern Med.* 2023, 62:3649-55. [10.2169/internalmedicine.1641-23](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1641-23)
7. Yoshikawa S, Hara T, Suzuki M, Fujioka M, Taniguchi Y, Hirata KI: Imatinib dramatically improved pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) associated with metastatic breast cancer. *Int Heart J.* 2020, 61:624-8. [10.1536/ihj.19-556](https://doi.org/10.1536/ihj.19-556)
8. Lu L, Wang Z, Li H, Li X, Ma S, Wang L, Yang B: Bevacizumab combined with pemetrexed successfully treated lung adenocarcinoma complicated with pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a case report and literature review. *Ann Palliat Med.* 2021, 10:767-77. [10.21037/apm-20-2220](https://doi.org/10.21037/apm-20-2220)
9. Islam S, Watanabe H: Versican: a dynamic regulator of the extracellular matrix. *J Histochem Cytochem.* 2020, 68:763-75. [10.1369/0022155420953922](https://doi.org/10.1369/0022155420953922)
10. Evanko SP, Johnson PY, Braun KR, Underhill CB, Dudhia J, Wight TN: Platelet-derived growth factor stimulates the formation of versican-hyaluronan aggregates and pericellular matrix expansion in arterial smooth muscle cells. *Arch Biochem Biophys.* 2001, 394:29-38. [10.1006/abbi.2001.2507](https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2507)
11. Wight TN: Arterial remodeling in vascular disease: a key role for hyaluronan and versican. *Front Biosci.* 2008, 13:4933-7. [10.2741/3052](https://doi.org/10.2741/3052)

循環器内科

【 著書・論文 】

1. 新谷卓也
心電図検討会 左脚エリアペーシングによって、より生理的な心室内伝導が得られた完全房室ブロックの一例
雲出川 41:30-32 2025年3月

【 学会・研究発表 】

1. 内藤若菜、落合康平、梅原 健、鈴木桂太、関口健一、川崎 敦、佐藤友昭
当院における循環器疾患の患者への作業療法介入：処方件数と実施単位数の推移
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪

【 講演・研究会 】

1. 新谷卓也 対象一医師・コメディカル
心電図の読み方
三重県保険医協会学術集会 2024年4月14日 津

臨床研究コーナー

心電図検討会

左脚エリアペーシングによって、より生理的な心室内伝導が得られた完全房室ブロックの一例

三重中央医療センター 循環器内科 新谷卓也

<症例>

82歳 女性

<現病歴>

20XX年X月、前胸部違和感出現し、近医を受診。心拍数が40回程度であることより当院へ紹介受診となった。

当院来院時の心電図（図1）では完全房室ブロックを呈しており、恒久式ペースメーカー植え込み術の適応と考えられた。

<既往歴>

高血圧症

2型糖尿病

<経過>

ペースメーカー植え込み術を実施した。

完全房室ブロックであり、心室はほぼ100%ペーシングになることが予測されたため、左脚エリアペーシングを選択実施した。

左前胸部鎖骨下にポケットを作成し、同部より胸郭外穿刺法にて鎖骨下静脈にシースを挿入。Medtronic社製インナーシース（C315 Hisデリバリーカテーテル）を右室中隔に誘導、His束電位が記録される部位より2cmほど心室側に進めたところで、インナーシースより造影。シース先端が中隔に垂直にあ



図1

たっていることを確認。

SelectSecure 3830 Leadを緩徐にBody turnさせつつ、インピーダンスと体表面心電図でのV₁波形を確認しながら至適ペーシング部位を探った。3箇所目の部位で、V₁でのノッチがスクリューを進めるに伴い後方へ移動し、最終的にq Rとなったことが確認できた。

心房リードは従来の如く右心耳におき、良好な閾値を得たところでスクリューインした。

体表面心電図ではほぼJunctional beatのQRS波形と同じペーシング波形が得られた。リード固定位置は図2の如くである。

合併症なく経過し、約1週間後の閾値、インピーダンスの変化がないことを確認の上、退院となった。

■考察

恒久式ペースメーカー留置術は古典的な治療法であるが、従来の右室心尖部ペーシングは人工的な左脚ブロックを作ってしまうこととなり、左室収縮の同期性が悪化することで心不全のリスクであることが指摘されてきた。

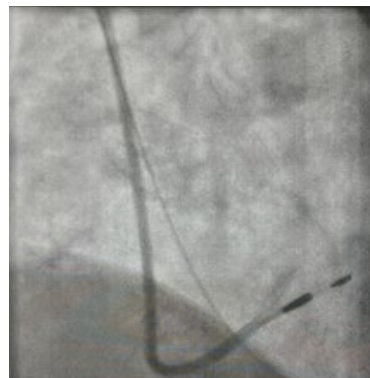


図2

刺激伝導系を直接捕捉しようとするペースングも古くから検討され、His束ペースングは2000年に報告されたが、当時は専用のシースやリードは開発されておらず、その手技はあまり浸透しなかった。

その後のシースやリードの開発により2015年頃よりHis束ペースングの成功率が上がり、2018年には右室ペースングと比較して5年間の観察期間において心不全、死亡リスクを軽減することが報告された¹⁾。本報告での成功率は80%であったが、2017年に報告された左脚ペースング²⁾は右室中隔からペースングリードを中隔筋肉内にねじ込む新しい発想で、His束ペースに比べてペースング閾値が上昇しづらく、ターゲット領域がHis束より広いことから手技の難易度が下がったことで注目された。

本手技の目的は左脚を捕捉することであり、左脚に直接リードが刺入されていなくとも刺激伝導系の直接捕捉が可能となることから成功率も高く、2022年のヨーロッパからの報告では92.4%（徐脈での適応症例）としてい



図3



図4

る³⁾。

同報告では左室腔内へのリード穿通などの合併症の報告があるが、致命的な結果には繋がっておらず、比較的安全性も高いと評価される。手技的にも従来の心室中隔ペースングとさほど変わらない技術で実施可能であり、本症例においても初めての経験であったが、手技時間は従来の方法と比べてもプラス60分以内（術時間：100分）にとどまった。

本症例ではペースング時のQRS幅は92msと洞調律時86ms、接合部調律時88msと比べてもほぼ不変であり、左室の収縮同期性は生理的伝導と同等と考えてよい。ペースングからV₆誘導のR波ピークまでの時間（V₆RWPT）は70msであり、左脚を捕捉しているものと推測される。

同期不全を伴う心不全症例に対して心室再同期療法(CRT)が考慮されるが、この治療法の目指す方向はQRS幅の短縮であり、今後代替されてゆく可能性もある。2024年の日本不整脈心電学会の不整脈治療ガイドラインのフォーカスアップデート⁴⁾においてCRTの代替療法としての刺激伝導系ペースング治療はIIaとされ、冠静脈の走行に左右されない手法として期待できる。

■ 結語

左脚エリアペースングを経験し、良好な結果を得た。今後の手技の確立と長期成績に期待したい。

■ 参考文献

- 1) Permanent His-bundle pacing: Long term lead performance and clinical outcomes, Heart rhythm 2018;15: 696-702
- 2) A Novel Pacing Strategy With Low and Stable Output: Pacing the Left Bundle Branch Immediately Beyond the Conduction Block, Can J Cardiol; 33: 1736. e1-1736. e3
- 3) Left bundle branch area pacing outcomes: the multicenter European MELOS study: Euro Heart J

2022;43,4161-4173

- 4) 2024年JCS/JHRSガイドラインフォー
カスアップデート版 不整脈治療

脳神経内科

【 著書・論文 】

1. 村井克昌、北川長生
抑うつ、亜急性進行性認知機能障害から筋強剛・関節拘縮を呈し意識障害にまで進行した高齢発症 ACTH 単独欠損症の 1 例
脳神経内科 100(6):627-631 2024 年 6 月

【 学会・研究発表 】

1. 梅原 健、吉丸公子、北川長生
精神科における言語聴覚士の役割 ―急性期総合病院からの派遣―
第 25 回日本言語聴覚学会 2024 年 6 月 22 日 神戸
2. 梅原 健、吉丸公子、北川長生、下村 誠、森川将行
摂食嚥下障害に対する急性期総合病院と精神科病院との連携
第 74 回日本病院学会 2024 年 7 月 5 日 津
3. 松岡知也、有川茂雄、林 理絵、大内智洋、北川長生
GBS による後頸部皮下膿瘍からの直接浸潤により細菌性髄膜炎を発症した 1 例
第 169 回日本神経学会東海北陸地方会 2024 年 7 月 6 日 名古屋

【 講演・研究会 】

1. 松岡知也 対象―医師
左中大脳動脈閉塞により Hemi ballismus chorea を生じた 1 例
三重大学脳神経内科同門会 2024 年 12 月 7 日 津

【 主催講演・研究会 】

1. 北川長生 対象―市民
物忘れが気になったら
三重中央医療センター 出前！市民公開講座 2025 年 1 月 10 日 津



抑うつ、亜急性進行性認知機能障害から 筋強剛・関節拘縮を呈し意識障害にまで進行した 高齢発症 ACTH 単独欠損症の1例*

村井克昌^{**1)} 北川長生^{**}

Key Words : isolated ACTH deficiency, depression, cognitive impairment, treatable dementia

はじめに

Adrenocorticotrophic hormone (以下, ACTH と略)単独欠損症は, 40歳から60歳代の中高齢者に好発するが, 75歳以上での発症例は比較的稀である。神経症状として抑うつや意識障害, 認知機能障害, 筋・関節症状を示す症例が散見される。

われわれは亜急性に進行する認知機能障害と四肢の著明な筋強剛を呈した高齢発症 ACTH 単独欠損症の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 76歳, 男性。

主訴: 食欲低下, 意欲低下, 全身倦怠感。

家族歴: 特記すべき事項はない。

既往歴: 1985年, 高血圧。1993年, 潰瘍性大腸炎でステロイドパルス療法を受け改善, ステロイド投与は4カ月で終了し, 以後寛解状態で内服もなく経過。

現病歴: 2001年7月初旬から食欲低下, 意欲

低下, 全身倦怠感が出現。近医で抗うつ剤の処方を受けたが改善はなかった。7月中旬には朝・昼を勘違いしたり寝室がどこだったかなどと尋ねたりするなど, 見当識障害のような症状がみられるようになった。8月2日には歴史教室でしっかりと講演をしたが, 全身倦怠感が残るために同日静養目的で精神病院に入院。スルピリド150 mg投与を受けた。歩行時のふらつきも訴えるようになり, 8月8日近医に転院し維持液点滴とメトクロプラミド, シチコリン投与を受けた。8月16日 FT4 軽度低下を認め, 甲状腺末50 µg投与開始。8月17日から辻褃の合わない言動がみられ, 不穏状態が出現し, ハロペリドール5 mg投与を数回受けた。その後も言動異常, 理解力低下などの症状がさらに進行した。ADLも寝たきり状態まで悪化し, 原因不明で精査・治療のため, 8月31日, 国立三重中央病院(現 国立病院機構三重中央医療センター)に転院した。

入院時理学的所見: 一般身体所見では身長159 cm, 体重60 kg。体温36.8℃, 血圧152/80 mmHg, 脈拍80/分・整で低血圧なし。心音・呼吸音に異常なし。皮膚に色素沈着なし。表情

* Isolated ACTH deficiency with depression and subacute progressing cognitive impairment. Report of an elderly case. (Accepted January 9, 2024).

** Katsumasa MURAI, M.D. & Takeo KITAGAWA, M.D.: 国立病院機構三重中央医療センター脳神経内科〔〒514-1101 三重県津市久居明神町2158-5〕; Department of Neurology, National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center, Tsu, Mie 514-1101, Japan.

¹⁾ 現 介護老人保健施設上野の郷脳神経内科〔〒516-1104 三重県伊勢市上野町2855-1〕

表1 入院時検査所見(2001年8月31日)

| 測定値 | | 基準値 | 測定値 | | 基準値 |
|-------|------------------------------|---------------|-------|----------------|-------------|
| WBC | 4,700 / μ l | (3,420~8,410) | TP | 6.0 g/dl | (6.5~8.5) |
| RBC | 403 $\times 10^4$ / μ l | (414~548) | ALB | 3.2 g/dl | (4.1~5.3) |
| Hb | 12.3 g/dl | (13.4~16.9) | T-Bil | 1.0 mg/dl | (0.2~1.3) |
| Plt. | 20.8 $\times 10^4$ / μ l | (13.4~30.4) | AST | 31 IU/l | (10~35) |
| CRP | 5.06 mg/dl | (0~0.3) | ALT | 8 IU/l | (10~35) |
| RPR | (-) | | ALP | 146 IU/l | (100~314) |
| TPHA | (-) | | LDH | 204 IU/l | (110~202) |
| HBsAg | (-) | | BUN | 13.1 mg/dl | (8.6~21) |
| HCV抗体 | (-) | | Cr | 0.65 mg/dl | (0.65~1.06) |
| HIV | (-) | | Na | 133 mEq/l | (138~145) |
| RF | (-) | | K | 4.2 mEq/l | (3.4~4.7) |
| FT3 | 2.6 pg/ml | (1.92~3.38) | Cl | 97 mEq/l | (99~108) |
| FT4 | 1.1 ng/dl | (0.71~1.85) | Mg | 1.7 mg/dl | (1.9~2.6) |
| TSH | 2.2 μ IU/ml | (0.49~4.67) | BS | 84 mg/dl | (68~108) |
| | | | CK | 219 IU/l | (50~200) |
| | | | NH3 | 20 μ mol/l | (9~33) |
| | | | T-cho | 134 mg/dl | (142~220) |
| | | | TG | 99 mg/dl | (50~149) |
| | | | HDL | 31 mg/dl | (43~98) |

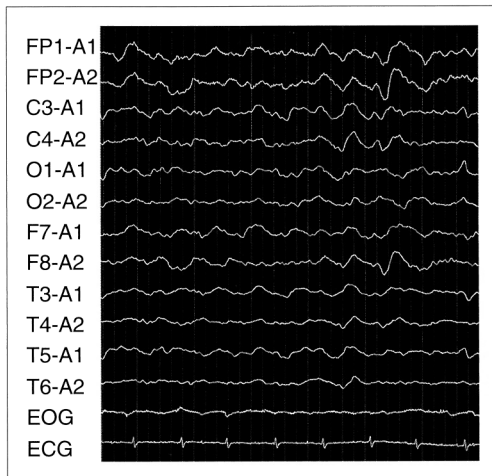


図1 入院時脳波(2001年9月4日)
三相波, 前頭部優位に徐波混入。

は無欲状(apathetic)で名前が言えるのみで, 計算も不可能. Japan Coma Scale 3点, 失見当識を認めた. 刺激で驚愕反射(startle response)あり. 項部固縮が高度で四肢の筋強剛も強く, 下肢は股関節・膝関節は軽度屈曲し関節拘縮も認めた. Myerson徴候・snout reflex陽性, 把握反射陽性, 前頭葉症状を認めた. Babinski徴候陰性. 自発動作は少なく, 自力座位は不能であった.

入院時検査所見: 入院時検査所見(表1)では, WBC 4,700/ μ l, Hb 12.3 g/dlとごく軽度の貧血を認めた. 一般生化学では血糖 84 mg/dlと正常で, Na 133 mEq/lと軽度の低ナトリウム血症を認めた. 入院第5病日 WBC 4,120/ μ l, 好酸球 9.0% : 371/ μ lと好酸球増多も認めた. 内分泌検査では FT3 2.60 pg/ml, FT4 1.10 ng/dl, TSH 2.20 μ IU/ml. 髄液検査は細胞数 15/ μ l, 蛋白 43 mg/dl, 細胞診陰性.

画像所見および脳波所見: 入院時の頭部MRIのT2強調画像では, 下垂体正常, 前頭・側頭葉の萎縮を認め, 両側大脳基底核や視床に複数のラクナ梗塞散在. 入院時の脳波所見では両側性の前頭部優位のびまん性徐波が主体であった(図1). 入院時の脳血流シンチでは, 全般性の血流低下を認めた.

入院後経過: 入院後の経過を図2に示す. まずビタミンB₁欠乏の可能性を考えビタミンB₁投与開始. 翌日から抗生剤も投与. しかし症状の改善はみられず, 第8病日 Na 126 mEq/lと低ナトリウム血症も進行した. 第12病日, 湿性ラ音が全肺野で聴取されCTで肺炎, 両側胸水, 心嚢水を認めた. 抗生剤や利尿剤を投与しつつ, 薬剤性パーキンソニズムの可能性を考えスルピリド中止やl-dopaを胃管から投与開始, また, intact

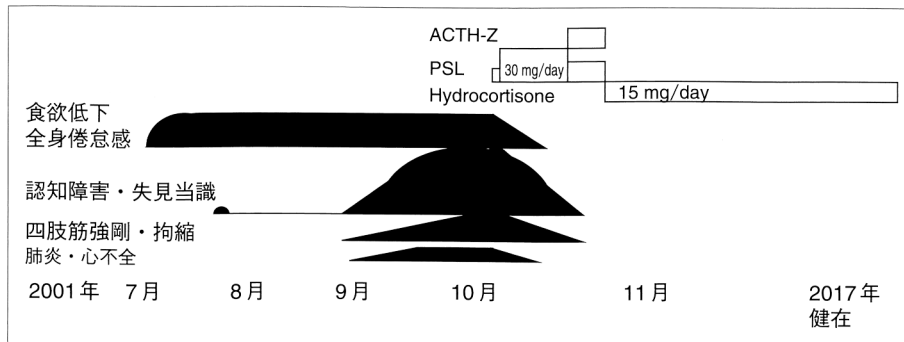


図2 経過表

表2 CRH 負荷試験(2001年10月8日)

| | 負荷前 | 30分後 | 60分後 | 90分後 | 120分後 |
|--------|-----|------|------|------|-------|
| ACTH | 9 | 11 | 10 | 9 | 9 |
| コルチゾール | 2.5 | 2.3 | 3.0 | 3.0 | 2.8 |

基準値：ACTH 7~56 pg/ml, コルチゾール 5~17.9 μg/dl.

表3 ACTH 負荷試験(2001年10月22日から5日連続：9時に ACTH-Z 1.0 mg/day 投与)

| | 10/22 | 10/23 | 10/24 | 10/25 | 10/26 | 10/27 |
|----------|-------|-------|---------|---------|---------|---------|
| コルチゾール | 3.6 | 24.4 | 32.6 | 29.9 | 33.8 | 34.7 |
| コルチゾール U | 66.2 | 170.0 | 1,640.0 | 1,720.0 | 1,660.0 | 1,490.0 |
| 17-OHCS | 2.6 | 3.8 | 22.0 | 18.0 | 16.8 | 21.2 |

基準値：コルチゾール U(尿中コルチゾール)11.2~80.3 μg/day, 17-OHCS 2.1~11.5 mg/day.

PTH 低値のため副甲状腺機能低下などの可能性も考えビタミン D を投与した。しかし、第 32 病日、心不全や肺炎は増悪し BNP 414 pg/ml, 心エコー検査で left ventricular ejection fraction (LVEF)0.53, 左室壁運動 diffuse hypoactive. 喀痰培養で MRSA 3+, 緑膿菌 1+。第 37 病日、マンシエットを巻くのがやっとなほど四肢硬直が強く神経症状も悪化した。

第 22 病日の内分泌検査では、intact PTH 5 pg/ml, ACTH 5 pg/ml, コルチゾール 2.3 μg/dl とホルモン値の低下を認めた。下垂体ホルモン GH, TSH, LH, FSH, PRL の基礎値に低下はなかった。そこで第 39 病日、CRH 負荷試験を実施したところ、ACTH の反応は認められなかった(表 2)。第 40 病日、副腎不全を疑いプレドニゾン点滴 10 mg/日から投与を開始し 30 mg/日で維持した。

プレドニゾン投与開始 3 日後から意識・見当

識の改善がみられ、目の冴えあり、発話量は徐々に増加し、治療開始 10 日後頃(10 月 19 日)ほぼ意識清明になった。その後、プレドニゾン点滴 20 mg/日に減量。治療開始 13 日後(10 月 22 日)にプレドニゾン点滴 20 mg/日投与下で ACTH 負荷試験を実施した(表 3)。ACTH に対して血中コルチゾールおよび尿中 17-OHCS 排泄量は良好に反応し増加を認めた。また、GRF, TRH および LH-RH 負荷試験に対する GH, TSH, LH, FSH 反応は正常であった。なお、抗下垂体抗体も陰性であった。これらの検査結果から本症例の下垂体性 ACTH 単独欠損症の診断が確定した。

その後、心エコー検査で LVEF も 0.66 と正常化し、BNP は 201 pg/ml(10 月 15 日)→241 pg/ml(10 月 26 日)→19.2 pg/ml(11 月 9 日)と改善を認めた。10 月下旬頃に四肢筋強剛・関節拘縮も消失し、11 月初旬に MMSE 検査は 28 点で

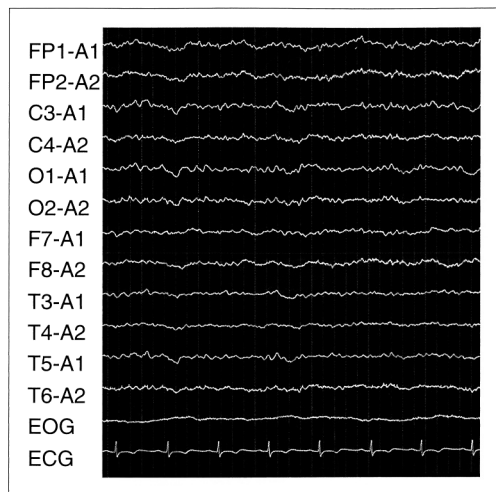


図3 退院後の脳波(2001年11月14日)
徐波は消失し、α波出現良好。

認知機能も良好になり、11月16日に独歩退院した。

退院直前、頭部MRIで下垂体のサイズは正常で異常信号はなく、下垂体は正常に造影された。脳波所見では、症状改善後は徐波混入は減少し、基礎律動は著明に改善した(図3)。

退院後(2002年2月7日)、脳血流シンチでは、症状改善後には全体に顕著な改善を認めた。ヒドロコルチゾン 15 mg/日で維持療法を継続し、発症からおよそ16年が経過した時点では認知機能低下もなく健在であった。

考 察

ACTH単独欠損症は、本邦でも300例以上の報告がみられ、臨床症状としては、全身倦怠感、食欲不振、意識障害などの副腎不全症状が主体である¹⁾²⁾。また、その他の神経症状としては低血糖や低ナトリウム血症に伴うせん妄、うつ状態などの精神機能低下³⁾⁴⁾、認知機能障害^{5)~7)}、筋・関節症状^{4)8)~10)}などの報告がみられる。本症例では経過中に明らかな甲状腺機能低下症や低血糖はなく、低ナトリウム血症補正にもかかわらず神経症状が悪化した。ステロイド投与で劇的に改善がみられた。認知機能障害に関して、ACTHやグルココルチコイドそれ自体が認知機能などに影響を与えること、グルココルチコイド濃度減少に伴う低ナトリウム血症が認知機能などに影響

を与えることが知られている。

また、関節拘縮を伴うACTH単独欠損症については、頻度は多くないが症例報告は散見される⁴⁾⁸⁾¹⁰⁾。機序については腱膜のナトリウムの貯留による腱短縮などが想定されているが、いまだ詳細は不明である。

ACTH単独欠損症の脳波所見については、基礎律動の著明な徐波化がみられるという報告が散見される⁹⁾¹¹⁾。これも副腎不全とそれに伴う低ナトリウム血症の改善とともに軽快した。

ACTH単独欠損症と自己免疫疾患との関係についても、橋本病などの自己免疫疾患の合併が多く、抗下垂体抗体の出現頻度が高いことから、主に自己免疫が原因ではないかと推測されているが、詳細は不明である¹²⁾¹³⁾。

本症例では神経症状がかなり増悪し、意識障害も出現し始めた時点ではじめて低ナトリウム血症が顕著になっており、初期の段階で副腎不全と診断することが難しかった。

近年、日本では認知症患者が急激に増加し社会問題となってきているが、多くの患者には対症療法程度の治療薬しかなく早急な治療法の開発が喫緊の課題となっている¹⁴⁾。このような状況において、認知機能障害を呈する患者に対して比較的安易に抗認知症薬や抗精神病薬が処方される傾向にあり、そのためtreatable dementiaの鑑別は非常に重要である。症例によってはせん妄(低活動型せん妄)・意識障害が起こり認知症と鑑別することが困難な場合もあるが、それでも治療可能な症例として、甲状腺機能低下症や低血糖のほかにも、ACTH単独欠損症のような内分泌機能異常由来の認知機能障害も考慮すべきと考え報告した。

ま と め

食欲低下、抑うつ症状で初発し亜急性に進行する認知機能障害から意識障害に至り副腎皮質ホルモン補充により認知機能の改善を認めたACTH単独欠損症の76歳男性例を報告した。食欲不振、全身倦怠感、意識障害などの症状や低ナトリウム血症、好酸球増多などの検査所見から副腎不全を鑑別することが重要であり、本例では副腎皮質ホルモン補充により長期間認知機能も問

題なく予後良好であった。

認知症患者に対して比較的安易に抗認知症薬や抗精神病薬を処方されるなかで、本症は *treatable dementia* の鑑別で考慮すべき病態として甲状腺機能低下症や低血糖以外の内分泌機能異常由来の認知機能障害の症例として報告した。

文 献

- 1) 橋本浩三. ACTH 単独欠損症. 治療 1992 ; 74 : 39-49.
- 2) 岩崎泰正, 橋本浩三. ACTH 単独欠損症. 日内会誌 2008 ; 97 : 747-51.
- 3) 平尾健太郎, 黄川田雅之, 乙黒源英, ほか. 悪心, 嘔吐で発症し, うつ状態との鑑別が困難であった高齢者 ACTH 単独欠損症の 1 例. 日老医誌 2007 ; 44 : 117-21.
- 4) 新田永俊, 石黒英明, 樋口砂里, ほか. うつ症状, 関節拘縮で発症した ACTH 単独欠損症の 2 例. 神経内科 1993 ; 38 : 165-71.
- 5) 永井洋子, 清水弘行, 佐藤則之, 森 昌朋. 副腎皮質ホルモン補充により痴呆状態の改善を認めた ACTH 単独欠損症の一例. 日内分泌会誌 1994 ; 70 : 989-94.
- 6) 藤田純一, 金井晶子, 細島英樹, ほか. 治療経過中に痴呆様症状を呈した ACTH 単独欠損症の 1 例. 神奈川県精神医学会誌 2003 ; 53 : 45-50.
- 7) Schmidli RS, Donald RA, Espiner EA. ACTH deficiency : problems in recognition and diagnosis. NZ Med J 1989 ; 102 : 255-7.
- 8) 山徳雅人, 長谷川泰弘. ステロイド補充療法, リハビリテーションによって四肢関節拘縮の改善を認めた ACTH 単独欠損症の 1 例. 聖マリアンナ医科大学雑誌 2019 ; 47 : 7-12.
- 9) 久保尚美, 糸数直哉, 井上 忍. 神経筋症状を主訴とした ACTH 単独欠損症の 1 例. 脳と発達 1997 ; 29 : 67-72.
- 10) 種田朝音, 大河原舜太, 滑川将気, ほか. 臨床的に *stiff-person* 症候群を呈し, ホルモン補充療法で速やかに改善した ACTH 単独欠損症の 1 例. 臨床神経 2022 ; 62 : 736-9.
- 11) 野村久美子, 布谷隆治, 藤田泰三, ほか. 脳波異常を呈した若年発症の ACTH 単独欠損症の 1 例. 奈医誌 1997 ; 48 : 127-32.
- 12) Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, et al. Autoimmune pituitary disease : New concepts with clinical implications. Endocr Rev 2020 ; 41 : bnz003.
- 13) Matsuo K, Koga M, Oishi M, et al. Cognitive impairment caused by isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency without other hypo-adrenalism signs – Autoimmune encephalopathy mimics. Intern Med 2020 ; 59 : 119-20.
- 14) 松永晶子, 米田 誠. 治せる認知症 内分泌機能異常に伴う認知症. Brain Nerve 2016 ; 68 : 399-405.

<Abstract>

Isolated ACTH deficiency with depression and subacute progressing cognitive impairment. Report of an elderly case.

by

Katsumasa MURAI, M.D. & Takeo KITAGAWA, M.D.

from

Department of Neurology, National Hospital

Organization Mie Chuo Medical Center,

Tsu, Mie 514-1101, Japan.

We encountered a patient with isolated ACTH deficiency accompanying depressive mood, loss of motivation and cognitive impairment. A 76-year-old man was first referred to local hospital on July 2001 with appetite loss, loss of motivation and general fatigue. Neurological examination revealed marked muscular rigidity and contracture of major joints of lower extremities. The brain MRI findings were multiple lacunar infarcts in the bilateral putamen and thalamus. Cerebrospinal fluid findings were normal. Electroencephalograms (EEGs) displayed bilateral diffuse theta waves. After hospital admission, he had aspiration pneumonia with hypoxia, and congestive cardiac failure. Serum ACTH level and serum cortisol level were under normal range. Endocrinological studies disclosed isolated ACTH deficiency.

The results of other studies were compatible with a diagnosis of isolated ACTH deficiency. Symptoms including muscular rigidity and cognitive impairment were dramatically improved by glucocorticoids supplementation therapy.

小児科

【 著書・論文 】

1. Ai Shiono, Motoki Bonno, Hidemi Toyoda, Masahiro Ogawa, Shigeki Tanaka, Masahiro Hirayama
Autonomic Nervous System in Preterm Very Low Birth Weight Neonates with Intraventricular Hemorrhage
American Journal of Perinatology 41 : e577-e583 2024年5月
Impact Factor : 1.200 (2023, JCR®)

【 学会・研究発表 】

1. 下村 誠、佐藤友昭、小川昌宏、酒井陽子
当院におけるハラスメント防止の取り組み
第26回日本医療マネジメント学会学術総会 2024年6月21日 福岡
2. 高橋幸利、太田晶子、遠山 潤、池田ちづる、本田涼子、小川昌宏、岩崎 康、西村貴文、金子英雄、船戸道徳、世羅康彦、高橋純哉、澤井康子、植月元一
乳児てんかん性スパズム症候群学童期50例の自閉症スペクトラム：治療とリハの影響 PARS 解析
第57回日本てんかん学会学術集会 2024年9月12日 福岡
3. 高橋幸利、太田晶子、遠山 潤、池田ちづる、本田涼子、小川昌宏、岩崎 康、西村貴文、金子英雄、船戸道徳、世羅康彦、高橋純哉、澤井康子、植月元一
乳児てんかん性スパズム症候群学童期50例の自閉症スペクトラム：生活学習の影響 PARS 解析
第57回日本てんかん学会学術集会 2024年9月12日 福岡
4. 坂本花菜、杉野典子、堀口駿一、伊藤道子、坂崎友則、水谷健佑、北村創也、大森あゆ美、佐々木直哉、大槻祥一郎、内菌広匡、櫻井直人、井戸正流、田中滋己、小川昌宏
当院NICU退院時の乳幼児の言語発達に関する発達検査の後方視的検討
第292回日本小児科学会 東海地方会 2024年11月24日 豊明

【 主催講演・研究会 】

1. 櫻井直人 対象一医師
こどものウイルス感染症
令和6年度第2回外来感染対策向上加算カンファレンス 2025年2月12日 津

新生児科

【 著書・論文 】

1. Ai Shiono, Motoki Bonno, Hidemi Toyoda, Masahiro Ogawa, Shigeki Tanaka, Masahiro Hirayama
Autonomic Nervous System in Preterm Very Low Birth Weight Neonates with Intraventricular Hemorrhage (再掲)
American Journal of Perinatology 41 : e577-e583 2024年5月 Impact Factor : 1.200 (2023, JCR®)
2. 内藺広匡
忘れ得ぬ症例 先天性ミオパチーの生涯に立ち会って
三重県小児科医会会報 124 : 34-35 2024年9月

【 学会・研究発表 】

1. 杉野典子
早産児のフォローアップにおける読み能力の評価
第66回日本小児科神経学会学術集会 2024年5月30日 名古屋
2. 鬼頭留実香、村井伯啓、平賀詩乃、近藤 修、杉野典子、内藺広匡
当院におけるNICU入院から退院後フォローを行った児の神経学的評価及び発達について (再掲)
第51回ハイリスク児フォローアップ研究会 2024年6月2日 浜松
3. 北村創矢、水谷健佑、乙部 裕、大森あゆ美、大槻祥一郎、杉野典子、佐々木直哉、内藺広匡
当院で出生した極低出生体重児の消化管穿孔発症リスクについての検討
第32回三重県胎児・新生児研究会 2024年7月21日 津
4. 高橋和哉、村瀬結香、下村優莉奈、榊原洸太、柏原優花、榎本尚助、北村亜紗、吉村公一、山口恭平、水谷健佑、菅田 健
非典型的な皮膚症状を呈した全身型新生児ヘルペス感染症の一例
周産期医療研究会 2024年11月2日 津
5. 堀口駿一
網羅的遺伝子解析(Priority-i)で診断に至ったMalan症候群の一例
第32回東海新生児研究会 2024年11月2日 名古屋
6. 北村創矢、水谷健佑、乙部 裕、大森あゆ美、大槻祥一郎、杉野典子、佐々木直哉、内藺広匡
口唇口蓋裂を合併した出生体重376gの超低出生体重児に対して、抜管後に高流量経鼻カニューラを用いて呼吸管理を行った1例
第68回日本新生児成育医学会・学術集会 2024年11月8日 松本
7. 水谷健佑、大槻祥一郎、北村創矢、大森あゆ美、杉野典子、佐々木直哉、内藺広匡
ヒドロコルチゾン治療を受けた中等度早産児における3歳時発達予後の検討
第68回日本新生児成育医学会・学術集会 2024年11月8日 松本

8. 杉野典子、水谷健佑、北村創矢、大森あゆ美、佐々木直哉、内藪広匡
早産児の視力のフォローアップと知的発達の関係
第 68 回日本新生児成育医学会・学術集会 2024 年 11 月 8 日 松本
9. 坂本花菜、杉野典子、堀口駿一、伊藤道子、坂崎友則、水谷健佑、北村創矢、大森あゆ美、佐々木直哉、
大槻祥一郎、内藪広匡、櫻井直人、井戸正流、田中滋己、小川昌宏
当院 NICU 退院児の乳幼児の言語発達に関する発達検査の後方視的検討
第 292 回日本小児科学会東海地方会 2024 年 11 月 24 日 豊明
10. 杉野典子、内藪広匡
登園・登校渋りが続く小学生へ小児科医ができること
令和 6 年度第 2 回発達障がい連続講座 2025 年 2 月 13 日 津
11. 伊藤道子
NICU 入院中にエコーウイルス 18 による髄膜炎を発症した生後 2 か月の超早産児の一例
第 293 回日本小児科学会東海地方会 2025 年 2 月 23 日 名古屋

【講演・研究会】

1. 佐々木直哉、廣野絵美 対象一三重県立看護大学学生
新生児蘇生法 B コース講習会 24-0050-B-24
三重県立看護大学看護学科講義 助産論Ⅱ 2024 年 4 月 30 日 津
2. 佐々木直哉 対象一三重大学医学部看護学科学生
胎児・新生児の主たる疾患の診断と治療（総論）
三重大学医学部看護学科 助産師課程 4 年生講義 助産技術学Ⅰ 2024 年 5 月 15 日 津
3. 佐々木直哉、青木美音 対象一三重大学医学部看護学科学生
新生児蘇生法 B コース講習会 24-0051-B-24
三重大学医学部看護学科 助産師課程 4 年生講義 助産技術学Ⅱ 2024 年 5 月 30 日 津
4. 内藪広匡 対象一新人助産師
早期新生児のアセスメント、異常の評価と対応
新人助産師研修 2025 年 1 月 13 日 津

【主催講演・研究会】

1. 佐々木直哉、水谷健佑 対象一三重県救急隊員
新生児蘇生法 P コース講習会 24-0135-P-24
令和 6 年度第 1 回日本周産期・新生児医学会認定新生児蘇生法講習会 2024 年 9 月 28 日 津

2. 佐々木直哉、北村創矢 対象—三重県救急隊員
新生児蘇生法Pコース講習会 24-0136-P-24
令和6年度第2回日本周産期・新生児医学会認定新生児蘇生法講習会 2024年10月12日 津
3. 佐々木直哉、水谷健佑、樋口みどり、東真由美 対象—当院助産師・看護師
新生児蘇生法Sコース講習会 24-1679-S-24 2024年10月27日 津
4. 佐々木直哉、濱野 愛、樋口みどり、東真由美 対象—三重県救急隊員
新生児蘇生法Bコース講習会 25-0031-B-24 2025年3月9日 津
5. 佐々木直哉、北村創矢、水谷健佑、樋口みどり 対象—医師・研修医・助産師
新生児蘇生法Aコース講習会 25-0186-A-24 2025年3月15日 津

消化器外科

【 著書・論文 】

1. 林 泰三、水上拓哉、辰巳亜依、林 麻未、大森隆夫、松田敏明、信岡 祐、湯淺浩行、下村 誠
腹腔鏡手術で切除しえた成人胃消化管重複症の1例
日本外科系連合学会誌 49(4) : 382-389 2024年8月

【 学会・研究発表 】

1. 水上拓哉、湯淺浩行、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、信岡 祐、下村 誠
脾動脈瘤破裂を契機に発見された血管型 Ehlers-Danlos 症候群の1例
第110回日本消化器病学会総会 2024年5月9日~11日 徳島
2. 下村 誠、佐藤友昭、小川昌宏、酒井陽子
当院におけるハラスメント防止の取り組み (再掲)
第26回日本医療マネジメント学会学術総会 2024年6月21日 福岡
3. 下村 誠
能登半島地震 DMAT 派遣における幹部としての活動報告
第74回日本病院学会 2024年7月5日 津
4. 林 泰三、水上拓哉、辰巳亜依、林 麻未、大森隆夫、信岡 祐、湯淺浩行、下村 誠
SOX+Nivolumab が奏効し、Conversion surgery を行った Stage IV 胃癌の2例
第79回日本消化器外科学会総会 2024年7月17日 下関
5. 湯淺浩行、水上拓哉、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、信岡 祐、下村 誠
当科における閉塞性大腸癌に対する治療成績
第79回日本消化器外科学会総会 2024年7月17日 下関
6. 岡田京子、山路隆斗、水上拓哉、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、湯淺浩行、信岡 祐、
下村 誠
消化器外科医師事務作業補助者(MA)によるNCDの取り組み 入院支援室への介入に向けて
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
7. 川村啓悟、山路隆斗、水上拓哉、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、湯淺浩行、信岡 祐、
下村 誠
上部消化管内視鏡困難な症例に対し腹腔鏡補助下経皮的胃瘻造設術を行った1例
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪
8. 金井 陸、湯淺浩行、水上拓哉、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、信岡 祐、下村 誠
仙骨前面に発生した神経鞘腫の1例
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪

9. 山路隆斗、湯淺浩行、水上拓哉、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、信岡 祐、下村 誠
腹腔鏡下にて切除し得た腹腔内 solitary fibrous tumor の1例
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪
10. 吉田侑生、山路隆斗、水上拓哉、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、湯淺浩行、信岡 祐、
下村 誠
腹腔鏡下に修復したMorgagni 孔ヘルニアの1例
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪
11. 野田悠介、葛原正樹、宮田徹也、倉田一成、藤原雅也、湯淺浩行、田口由紀子、渡邊典子
腹膜原発が疑われた悪性中皮腫の1例
日本消化器病学会東海支部第141回例会 2024年11月16日 津
12. 山路隆斗、湯淺浩行、水上拓哉、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、信岡 祐、下村 誠
腹腔鏡下にて切除し得た腹腔内 solitary fibrous tumor の1例
第86回日本臨床外科学会総会 2024年11月21日 宇都宮
13. 金井 陸、湯淺浩行、水上拓哉、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、信岡 祐、下村 誠
仙骨前面に発生した神経鞘腫の1例
第86回日本臨床外科学会総会 2024年11月21日 宇都宮
14. 川村啓悟、山路隆斗、水上拓哉、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、湯淺浩行、信岡 祐、
下村 誠
上部消化管内視鏡困難な症例に対し腹腔鏡補助下経皮的胃瘻造設術を行った1例
第37回日本内視鏡外科学会総会 2024年12月5日～7日 福岡
15. 湯淺浩行、山路隆斗、水上拓哉、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、信岡 祐、下村 誠
当科におけるS状結腸憩室炎による結腸膀胱瘻に対する腹腔鏡下手術の治療戦略
第37回日本内視鏡外科学会総会 2024年12月5日～7日 福岡
16. 山路隆斗、湯淺浩行、水上拓哉、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、信岡 祐、下村 誠
インドシアニングリーン蛍光法を併施した腹腔鏡下肝嚢胞天蓋切除術の3例
第37回日本内視鏡外科学会総会 2024年12月5日～7日 福岡
17. 吉田侑生、山路隆斗、水上拓哉、辰巳亜依、林 泰三、林 麻未、大森隆夫、湯淺浩行、信岡 祐、
下村 誠
腹腔鏡下に修復したMorgagni 孔ヘルニアの1例
第37回日本内視鏡外科学会総会 2024年12月5日～7日 福岡

18. 水上拓哉、湯淺浩行、山路隆斗、林 泰三、林 麻未、草深智樹、信岡 祐、下村 誠
用手的整復後、待機的に腹腔鏡下修復術を施行した閉鎖孔ヘルニア嵌頓の5例
第19回東海ヘルニア研究会 2025年2月15日 名古屋

【講演・研究会】

1. 信岡 祐 対象一高校生
現役、消化器外科医から高校生のみなさんへ
医療講座 2024年5月21日 津
2. 信岡 祐 対象一医師
ビデオクリニック
三重県内視鏡外科研究会 2024年9月7日 松阪
3. 湯淺浩行 対象一高校生
がんを学ぶ
がん教育 2025年2月19日 久居

【主催講演・研究会】

1. 信岡 祐 対象一市民
知っておいてほしい消化器がんに対する手術と薬の進歩
三重中央医療センター 出前！市民公開講座 2024年11月9日 津

症例報告



腹腔鏡手術で切除しえた成人胃消化管重複症の1例

三重中央医療センター外科¹⁾, 松阪中央総合病院外科²⁾

林 泰三¹⁾ 水上 拓哉¹⁾ 辰巳 亜依¹⁾ 林 麻未¹⁾
大森 隆夫¹⁾ 松田 敏明²⁾ 信岡 祐¹⁾ 湯浅 浩行¹⁾
下村 誠¹⁾

内容要旨

症例は23歳女性。既往歴なし。心窩部痛を主訴に受診し、精査の結果、胃前庭部大彎側に胃の固有筋層を供する2.5cm大の嚢胞性腫瘤を認め、胃消化管重複症の疑いで手術を施行した。手術は腹腔鏡下胃局所切除を施行した。嚢胞性腫瘤と共有する胃の固有筋層と粘膜下層の間を剥離・切除し、筋膜欠損部は有棘糸での連続縫合で閉鎖した。標本検体は胃との交通は認めず、病理結果で嚢胞内に胃底腺上皮や胃体部腺を含む粘膜と、胃の固有筋層を供する筋層、およびランゲルハンス島を認め、胃消化管重複症の診断となった。

消化管重複症は舌根部から肛門までのどの部位からも発生しうる先天性疾患である。発生部位は、空腸・回腸が約35~53%と最も多く、胃の消化管重複症は3~8%と稀である。多くは腹痛などの症状で小児期に発症し、成人発症は少なく、成人の胃消化管重複症に対して腹腔鏡手術を行った報告も少ない。今回、腹腔鏡下に切除しえた成人胃消化管重複症を経験したため報告する。

索引用語：胃消化管重複症，重複胃，腹腔鏡

はじめに

消化管重複症は舌根から肛門までのいずれの消化管にも起こりえる先天性疾患である。その発生部位・形態・合併症に伴い多彩な症状・画像所見を呈するため、術前診断に難渋する症例もある。今回、比較的発生の少ない胃消化管重複症の腹腔鏡手術を経験したため報告する。

症 例

患 者：23歳，女性。
主 訴：右側腹部痛。
家族歴：特記事項なし。
既往歴：気管支喘息（小児期のみ）。
現病歴：4年前に他院にて急性胃腸炎の診断で

入院保存加療を行った。その後、何度も右側腹部から心窩部の痛みの訴えがあり、近医受診するが原因ははっきりせず、鎮痛剤などで加療されていた。今回、就寝中に右側腹部痛があり、症状が改善しないため当院救急外来に搬送となった。

初診時現症：血圧121/76mmHg，脈拍100回/分，呼吸数18回/分，SpO₂：99%（room air），体温37.2℃，腹部：平坦，軟，右側腹部から季肋部に圧痛あり，反跳痛あり，筋性防御なし，腸蠕動音正常。

血液検査所見：WBC 6,200，CRP 0.05未満，妊娠反応陰性，その他血液一般，生化学検査に異常所見は認めなかった。

腹部CT検査所見：胃前庭部に2.5cm大の嚢胞性腫瘤を認めた。腫瘤周囲の脂肪織濃度は上昇しており炎症の存在を疑った。造影CTでは肥厚した嚢胞壁を認め、内壁は胃粘膜と同程度の造影効果を示した（Fig. 1）。

腹部MRI検査所見：胃前庭部に隣接し，T2強調

受付：2023年10月23日，採用：2024年2月29日

連絡先 林 泰三
〒514-1101 三重県津市久居明神町2158-5
三重中央医療センター

腹腔鏡下に切除しえた成人胃消化管重複症の1例



Fig. 1 Contrast-enhanced CT image. Small cysts were observed in the greater curvature of the gastric anterior vestibule, and they were continuous with the stomach wall.



Fig. 2 MRI image. The small cysts were continuous with the muscular layer of the stomach wall.

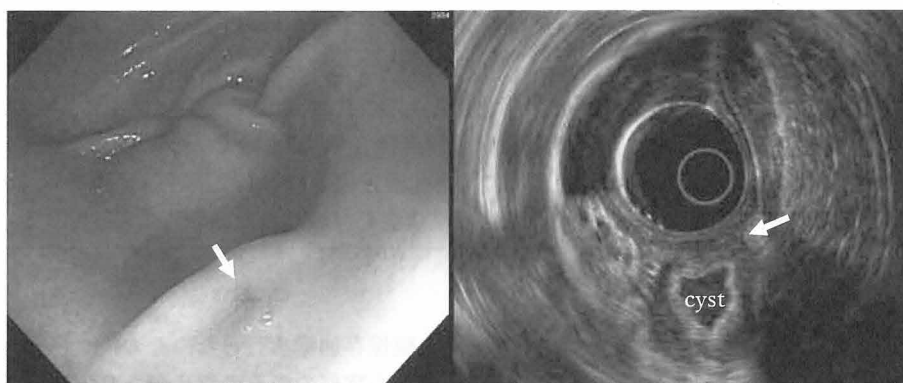


Fig. 3 Upper gastrointestinal endoscopy. A gentle elevation was observed in the anterior part of the greater curvature with a slight depression at the top. Endoscopic ultrasound image. The small cyst shared the fourth layer of the stomach.

画像で内部高信号を示す2.5cm大の嚢胞性腫瘍があり、壁は均一な低信号を示し、胃壁構造と近似し胃壁との連続性が疑われた (Fig. 2)。

上部消化管内視鏡検査所見：胃前庭部大彎になだらかな隆起あり、その頂点にわずかな陥凹を認めた。超音波内視鏡検査では、胃壁に連続して40×25mm大の低エコー腫瘍を認め、内部に無エコー領域を認めた。腫瘍と胃壁は一部で第4層を共有していた (Fig. 3)。

以上の経過から胃消化管重複症での嚢胞内圧の上昇による腹痛の診断で保存加療を行った後に、腹痛の軽快を待って待機的に腹腔鏡手術を行う方

針となった。

手術所見 (Fig. 4)：臍部に小切開法で12mmカメラポートを留置し、左側腹部に5mmポート、右側腹部に3.5mmポートを留置した。前庭部大彎に大網に被覆され、胃から連続する腫瘍を認めた。腫瘍近傍の大網をEndo-loop™ (ETHICON社) およびEndo-close™ (COVIDIEN社) を用いて頭側腹側に牽引した。胃壁の筋層を腫瘍につけるように胃粘膜下層で剝離・切除し、腫瘍を臍部創から摘出した。胃壁の漿膜筋層欠損部を3-0 STRATAFIX spiral™ (ETHICON社) で連続縫合閉鎖して手術を終了した。

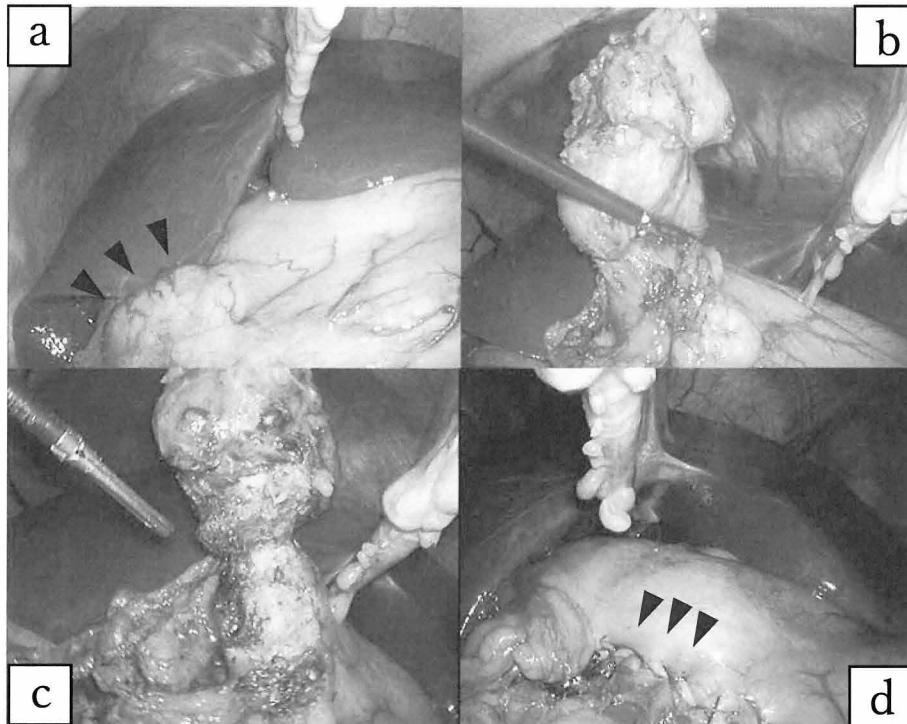


Fig. 4 Operative findings. a: A small cyst was continuously present on the stomach wall. b: Vasa recta was dissected, and gastroepiploic artery was preserved. c: The tumor was dissected from the submucosal layer of the stomach. d: Continuous suturing and closed defect in the seromuscular layer of the gastric wall.

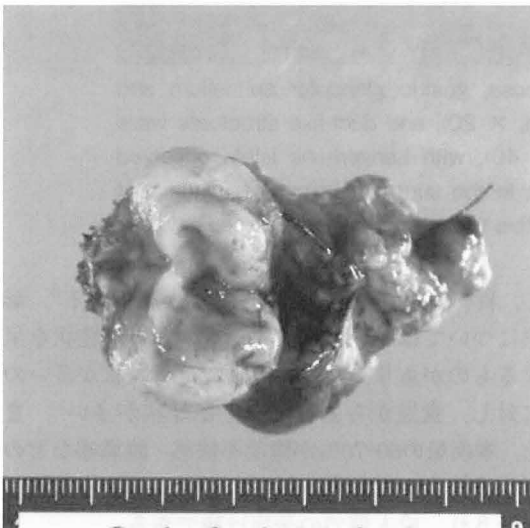


Fig. 5 Findings of the resected specimen. A 2.5-cm white-colored tumor, which had gastric mucosa, was observed.

手術時間：1時間44分 出血量：5 ml

摘出標本の肉眼所見 (Fig. 5)：胃壁と筋層を共有する2.5cm大、白色の腫瘍を認めた。嚢胞内粘膜には潰瘍などの炎症所見はなく、胃壁附着部側の嚢胞粘膜に小さな陥凹を認めるも、同部位での胃側との交通は認めなかった。

病組織学的所見 (Fig. 6)：嚢胞壁は粘膜および固有筋層を有し、粘膜には胃腺窩上皮とともに胃体部腺を認めた。また陥凹部には連続して絨毛状の粘膜となり幽門線様組織、導管状の構造と、周囲にはランゲルハンス島が認められ、異所性腺の存在が疑われた。周囲間質には出血、高度炎症細胞浸潤がみられ、線維性結合組織増生を伴った。

術後経過：術後経過は良好であり、術後1日目から水分摂取、術後3日目から経口摂取を開始し、術後8日目に退院となった。術後1年の経過観察中に腹痛の再発は認めず、経口摂取の異常も認めていない。

腹腔鏡下に切除しえた成人胃消化管重複症の1例

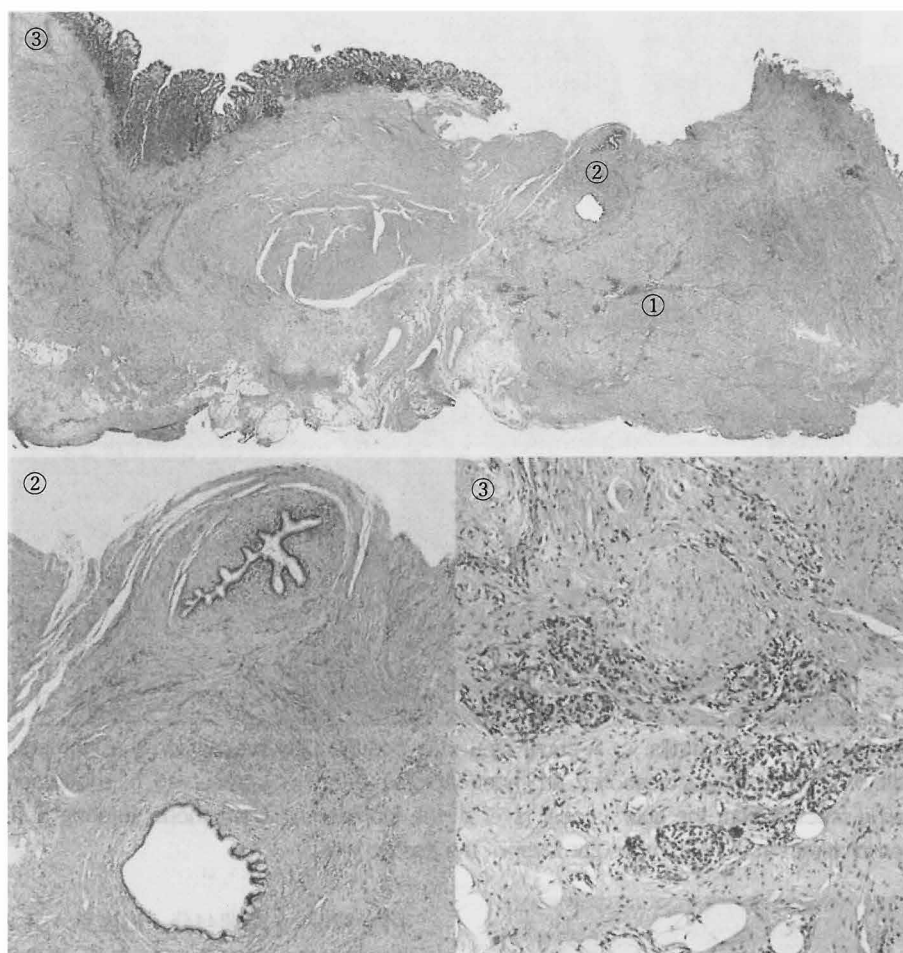


Fig. 6 Histopathological findings. In the mucosa, gastric glandular epithelium and gastric body gland were observed (① HE stain, $\times 20$), and duct-like structures were observed around the recess (② HE stain, $\times 40$), with Langerhans islets observed in the surrounding area (③ HE stain, $\times 100$). In the surrounding stroma, significant inflammatory cell infiltration and fibrous connective tissue proliferation were observed.

考 察

消化管重複症 (duplication of the alimentary tract) は、1940年にLaddおよびGross¹⁾によって提唱された総称名で、①消化管に接すること、②消化管筋層に連続する平滑筋層を有すること、③内面が消化管上皮を有すること、と定義されている。

消化管重複症は舌根部から肛門までのどの部位からも発生しうる先天性疾患であり、発生年齢・発症部位・形態によって様々な症状・病態を呈する。

発生部位は、空腸・回腸が約35～53%と最も多

く、胃の消化管重複症は3～8%と稀である¹⁾。形態については、球状を呈するものと、管腔状を呈するものがあり、結腸・直腸では管腔状が多いのに対し、食道から回盲部までは球状が多い²⁾。また、本疾患の60-70%が腹部不快感・腹満感などの症状で発症するといわれており³⁾、多くが小児期に診断され、成人例での発症は稀である。

胃の消化管重複症の局在については、大彎側の発生が63.6%と多く、正常胃壁と密着している⁴⁾。また脾と癒着している例もあり、主脾管や異常な脾管と交通し、脾炎を発症し腹痛を主訴に発見さ

Table 1 Lapaloscopic resections of adult gastric duplication cyst

| Author | Reporting year | Case | Location | Size | Operative procedure |
|--------------------------|----------------|------|----------|------|---------------------------------------|
| Uchida ¹³⁾ | 1997 | 62 F | U, Less | 34mm | LPG (detail unclear) |
| Maeda ¹⁴⁾ | 1999 | 34 F | U, Less | — | LPG (detail unclear) |
| Kanemoto ¹⁵⁾ | 2005 | 29 F | U, Gre | 70mm | LPG (detail unclear) |
| Okano ¹⁶⁾ | 2006 | 70 M | U, Less | 40mm | LPG (automatic suturing machine) |
| Kubo ¹⁷⁾ | 2010 | 26 F | U, Post | 55mm | SILPG (dissecting the muscular layer) |
| Ooshima ¹⁸⁾ | 2013 | 83 F | L, Gre | 47mm | LADG |
| Oowada ¹⁹⁾ | 2013 | 41 F | L, Gre | 20mm | LDG |
| Tachi ²⁰⁾ | 2014 | 35 F | U, Post | 30mm | LPG (full-thickness incision) |
| Kanda ²¹⁾ | 2015 | 20 F | L, Gre | 90mm | LPG (detail unclear) |
| Takada ²²⁾ | 2017 | 71 F | L, Gre | 40mm | LPG (full-thickness incision) |
| Kajihara ²³⁾ | 2018 | 57 M | U, Gre | 50mm | LPG (automatic suturing machine) |
| Okada ²⁴⁾ | 2019 | 41 F | U, Less | 40mm | LPG (dissecting the muscular layer) |
| Takahashi ²⁵⁾ | 2020 | 36 F | M, Gre | 20mm | LPG (full-thickness incision) |
| Watanabe ²⁶⁾ | 2020 | 34 M | U, Gre | 40mm | LPG (detail unclear) |
| Inoue ²⁷⁾ | 2021 | 42 M | U, Gre | 50mm | LPG (full-thickness incision) |

LPG: laparoscopic partial gastrectomy; SILPG: single-incision laparoscopic partial gastrectomy; LADG: laparoscopy-assisted distal gastrectomy; LDG: laparoscopic distal gastrectomy

れる例もある⁵⁾⁶⁾。形態については閉鎖した球状の嚢胞として存在し、胃内腔とは交通は持たないことが多い⁷⁾。

本症例は消化管重複症の中でも比較的稀な成人の胃の消化管重複症であった。腫瘤径が2.5cm×4.0cmと小さく、幽門輪から離れた位置に存在していたため、小児期には閉塞や疼痛などの症状を呈しなかったものと考えられた。内視鏡像では粘膜下隆起の頂点にわずかに陥凹を認めたため、術前には胃壁との交通の存在を疑われたが、摘出標本では胃壁との交通は確認されておらず、閉鎖腔であったと考えられた。

胃の消化管重複症の病理学所見では、内面に正常胃粘膜に加え、小腸、大腸の上皮が存在することがあり、さらには37%の症例で膵組織が構成要素として存在している⁷⁾。本例においては、病理検査所見で胃腺窩上皮と併に体部腺や幽門線様組織がみられ、内面は胃粘膜を有していた。また、固有筋層を有し、前庭部大彎の筋層とこれを共有することからも胃の消化管重複症として矛盾しなかった。さらに、膵管上皮は確認できなかったものの、導管状の組織の周囲にラ氏島が存在することから、異所性膵が存在していたことが推察された。

古野らは胃重複腸管に副膵管が開口していた患

者において、繰り返す膵炎を呈した症例を報告しており⁸⁾、またWhiddonらは3年間膵炎を繰り返した患者に対し、胃重複腸管とそこに開口する異常膵管と異所性膵を診断し、切除することで症状が根治したことを報告している⁹⁾。

本症例では、術中所見として膵とは癒着を認めず、標本において主膵管や副膵管の重複腸管内へのあきらかな開口は認めなかった。また、病理学的には膵組織は認めなかったがランゲルハンス島を認めたため、元々は膵組織があり慢性的に膵炎を起こし腹痛症状を呈していたが、経過の中で線維性結合組織に置き換わったのではないかと考えられた。

症候性の消化管重複症に対する治療は外科的切除であるが、無症候性の胃消化管重複症においても重複胃粘膜の癌化の報告があり¹⁰⁾¹¹⁾、一般的には外科的切除が検討される。手術は基本的には正常腸管と共通の血管支配であるため重複腸管のみの切除は困難であることが多く、正常腸管を含めて重複腸管を切除し、端々吻合を行うことが多かった。しかし、近年では粘膜剥去術や自動縫合器を用いた正常腸管との隔壁を切除するなど、機能温存を心がけた術式も行われている¹²⁾。医学中央雑誌にて「腹腔鏡+胃消化管重複症/重複胃/胃

重複症」をキーワード（会議録含む）に1997年から2022年5月までの期間で検索し、かつ成人の症例に限定すると、15症例^{13)~27)}を検索しえた（Table 1）。腫瘍の局在については11例が大彎側で、噴門部・胃穹窿部・胃体上部が11例と上部に多く認めた。術式については腹腔鏡下胃局所切除が12例、腹腔鏡下幽門側胃切除が2例であった。胃局所切除の具体的な手技の内訳は、全層切開+縫合が4例、自動縫合器が2例、筋層剝離/腫瘍核出+漿膜筋層縫合が2例であった。本症例も若年患者の胃前庭部大彎に存在する腫瘍で、幽門側胃切除は過剰侵襲と考えられた。また自動縫合器による胃部分切除も考慮されたが、前庭部の変形による術後合併症の可能性やステープルの遺残を考慮し自動縫合器の使用はしなかった。小児では胃消化管重複症と悪性腫瘍の合併の報告はないため²⁸⁾、基本的には良性疾患と考えてよく、できるだけ胃壁筋層を温存し嚢胞側の粘膜下層での切除が好まれるが、年齢を増すごとに重複胃粘膜の癌化の可能性が増加する²⁹⁾³⁰⁾ため、成人症例では全層での切除も散見される²⁰⁾²²⁾²⁵⁾²⁷⁾。本症例では、成人症例であったため粘膜下層での剝離・切除と筋膜欠損部の縫合としたが、悪性を疑う所見もなく比較的若年であったことを考慮すると、小児のように筋層を温存可能であったと考えられた。

今回、非常に稀な成人胃消化管重複症による腹痛に対し、腹腔鏡手術で機能温存に配慮した胃部分切除を成しえた1例を経験した。腹腔鏡手術での胃部分切除は、若年発症の多い消化管重複症の機能温存を考えるうえで、良い選択肢と考えられる。

文 献

- 1) Ladd WE, Gross RE: Surgical treatment of duplication of the alimentary tract. Surg Gyne Obst 70:295-307, 1940
- 2) 長嶺信夫, 宮城 靖, 遠藤 巖: 消化管重複症一症例報告並びに本邦文献報告180例の統計的考察一, 外科診療 84:466-471, 1977
- 3) 大野耕一, 辻本嘉助, 中平公士, 他: 小児消化管重複症の3例. 日小外会誌 29:1298-1304, 1993
- 4) Bartels RJ: Duplication of the stomach: Case report and review of the literature. Am J Surg 33:747-752, 1967
- 5) 宮崎洋史, 植松繁人, 前田 大, 他: 副隣管と交通し臍のう胞と鑑別困難であった胃重複症の一例. 臍臓 3:359, 1988
- 6) 佐々木勉, 片山哲夫, 政野裕紀, 他: 臍との交通により臍炎を繰り返した胃重複症の1例. 日消外会誌 44:239-245, 2011
- 7) Lewis PL, Holder T, Feldman M. Duplications of the stomach: report of case and review of the English literature. Arch Surg 82:634-640, 1961
- 8) 古野 渉, 福田篤久, 吉丸耕一郎, 他: 当科で経験した消化管重複症7例の検討. 日小外会誌 49:799, 2013
- 9) Whiddon DR, Olutoye OO, Broderick TJ, et al: Recurrent acute pancreatitis caused by a gastric duplication communicating with an aberrant pancreas. Am Surg 65:121-124, 1999
- 10) 豊泉惣一郎, 小沢弘祐, 鈴木昭一, 他: 早期胃痛を併存した胃嚢胞の一例. 日消外会誌 19:973-976, 1986
- 11) 河村祐一郎, 井上克彦, 大佐古智文, 他: 嚢胞内に早期癌を合併した胃重複嚢胞の1例. 日消外会誌 38:1709-1715, 2005
- 12) 窪田昭男, 田附裕子, 西川正則, 他: 消化管重複症(重複腸管)の診断と治療. 小児外科 44:45-48, 2012
- 13) 内田信治, 柳瀬 晃, 高木賢明, 他: 腹腔鏡下に切除しえた胃重複症の1例. 日消外会誌 30:1511, 1997
- 14) 前田誠司, 早川哲史, 赤毛義美, 他: 腹腔鏡下胃部分切除を施行した多房性重複胃. 日臨外会誌 60:2783, 1999
- 15) 金本高明, 松木 充, 谷掛雅人, 他: 術前に嚢嚢胞性腫瘍と鑑別に苦慮した重複胃の1例. 臨放 50:1063-1066, 2005
- 16) 岡野圭一, 山本尚樹, 橋本 希, 他: 腹腔鏡下切除を行ったGastric Duplicationの1例. 日内視鏡外会誌 11:348, 2006
- 17) 九穂明子, 杉山順子, 松田 年, 他: 腹腔鏡下胃切除術により切除し得た胃重複症の1例. 日臨外会誌 71:829, 2010
- 18) 大島典彦, 佐藤真輔, 渡邊昌也, 他: 腹腔鏡下胃切除術を施行した高齢者の重複胃管の1例. 日臨外会誌 74:643, 2013
- 19) 太和田昌宏, 長尾成敏, 田中秀治, 他: 腹腔鏡下幽門側胃切除にて切除した胃迷入臍・重複胃の1

- 例. 日臨外会誌 74:643, 2013
- 20) 建智 博, 春田周宇介, 篠原 尚, 他: 腹腔鏡下胃局所切除しえた成人胃重複症の 1 例—本邦における報告を踏まえて—. 日消外会誌 813, 2014
- 21) 神田幸洋, 嘉陽宗史, 藤居勇貴, 他: 極めて稀な胃重複症と分割瘻の合併奇形に対して手術を施行した 1 例. 日消外会誌 70:6, 2015
- 22) 高田暢夫, 尾崎和秀, 谷岡信寿, 他: 腹腔鏡下切除術を施行した胃重複症の 1 例. 外科 79:474-478, 2017
- 23) 梶原脩平, 平木将紹, 久保 洋, 他: 粘膜下腫瘍の形態を呈した胃重複嚢胞に対して腹腔鏡下胃部分切除術を施行した 1 例. 日内外会誌 23:273-277, 2018
- 24) 岡田幸士, 佐々木滋, 沖 彰, 他: 腹腔鏡下に切除した胃重複症の 1 例. 北関東医 69:329-334, 2019
- 25) 高橋優太, 田中則光, 岡田尚大, 他: 腹腔鏡下に切除した胃重複症の 1 例. 日外連会誌 45:754-758, 2020
- 26) 渡辺日向子, 丁田泰宏, 久保田哲史, 他: 粘膜下腫瘍の携帯を呈した胃重複症に対して腹腔鏡下・内視鏡合同手術 (Laparoscopy and Endoscopy Cooperative Surgery: LECS) による胃局所切除を施行した 1 例. 日臨外会誌 80:690, 2020
- 27) 井上正純, 木全 大, 金田崇良, 他: 腹腔鏡下胃局所切除を行った胃重複症の 1 例. 日臨外会誌 82:72-78, 2021
- 28) 八木勇磨, 新開真人, 川見明央, 他: 胃重複症の 3 例. 小児外科 53:930-933, 2021
- 29) Fukumoto K, Suzuki S, Sakaguchi T, et al: Adenocarcinoma arising from gastric duplication: a case report with literature review. Clin J Gastroenterol 1:148-152, 2008
- 30) Horne G, Ming-Lum C, Kirkpatrick AW, et al: High-grade neuroendocrine carcinoma arising in a gastric duplication cyst: a case report with literature review. Int J Surg Pathol 15:187-191, 2007

A Case of Laparoscopically Resected Adult Gastric Duplication Cyst

Taizo Hayashi¹⁾ Takuya Mizugami¹⁾ Ai Tatsumi¹⁾ Mami Hayashi¹⁾
Takao Omori¹⁾ Akitoshi Matsuda²⁾ Yu Nobuoka¹⁾ Hiroyuki Yuasa¹⁾ and
Makoto Shimomura¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Mie Chuo Medical Center,

²⁾Department of Surgery, Matuszaka Chuo General Hospital

A 23-year-old woman with no significant medical history presented with epigastric pain. Upon thorough examination, a 2.5-cm cystic tumor continuous with the muscular layer of the stomach was identified in the anterior wall of the gastric fundus, raising suspicion of a gastric duplication. Subsequently, the patient underwent a laparoscopic local resection of the stomach. The gastric wall near the tumor was dissected between the muscular layer and submucosal layer and then excised. The muscular defect was closed using interrupted sutures and barbed sutures. No communication with the gastric lumen existed. Pathological assessment revealed the presence of gastric mucosa, including gastric fundic glandular epithelia and gastric body glands, continuous with the muscular layer within the cyst. Additionally, Langerhans islets were observed, confirming the diagnosis of gastric duplication.

Gastric duplication is a congenital disorder that can occur in any part of the gastrointestinal tract, from the tongue base to the anus. The most common site of occurrence is the ileum, accounting for approximately 35%–53% of cases, whereas cases of gastric duplication are rare, comprising only 3%–8%. Symptoms often manifest during childhood, with abdominal pain being a common presentation. Adult-onset cases are uncommon. Moreover, literature on laparoscopic surgery for adult cases of gastric duplication is limited. Therefore, we report this case of an adult gastric duplication, which was successfully resected by laparoscopy.

Key words: duplication cyst of the stomach, gastric duplication, laparoscopic surgery

救急科

【 著書・論文 】

1. Hiroki Funao, Ryo Momosaki, Mayumi Tsujikawa, Eiji Kawamoto, Ryo Esumi, Motomu Shimaoka
Virtual Reality-Applied Home-Visit Rehabilitation for Patients With Chronic Pain: Protocol
for Single-Arm Pre-Post Comparison Study
JMIR research protocols 13:e58734 2024年12月 Impact Factor : 1.500 (2023, JCR®)

【 学会・研究発表 】

1. 信岡 祐
院内災害対応研修 ～災害対応エキスパートコース～ を重ねて
第74回日本病院学会 2024年7月5日 津
2. 信岡 祐
三重DMATの派遣に関わる課題 能登半島地震派遣後アンケート調査から
第30回日本災害医学会総会・学術集会記念大会 2025年3月8日 名古屋
3. 信岡 祐
能登半島地震に対し、病院間連携や非DMAT隊員を加えて編成し対応した三重DMAT派遣
第30回日本災害医学会総会・学術集会記念大会 2025年3月8日 名古屋

【 講演・研究会 】

1. 信岡 祐 対象—医療関係者
三重県L-DMAT研修 2024年8月3日～4日 松阪
2. 信岡 祐 対象—消防職員
通信司令員教育研修会 2024年9月11日 鈴鹿
3. 信岡 祐 対象—医療関係者
MCLS研修会 2025年1月19日 鈴鹿
4. 信岡 祐 対象—中学生
中学春季セミナー 2025年3月14日 津

整形外科

【学会・研究発表】

1. 田中 雅、高北久嗣、山口敏郎、前田ひづき
当院整形外科における入院骨折患者数の推移について
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
2. 山口敏郎、長谷川正裕
人工膝関節置換術後の脛骨コンポーネント周囲の骨密度の変化について
第2回日本膝関節学会 2024年12月6日～7日 宜野湾
3. 山口敏郎、前田ひづき、高北久嗣、長谷川正裕
人工膝関節置換術後の脛骨インプラント周囲の骨密度の変化について
第55回日本人工股関節学会 2025年2月21日～22日 名古屋

リハビリテーション科

【 著書・論文 】

1. Ken Umehara, Akio Yamamoto, Takeo Kitagawa, Kimiko Yoshimaru, Akira Ishikawa
Effect of physical frailty on maximum phonation time in community-dwelling older individuals who visited a neurology outpatient clinic. (再掲)
Journal of oral rehabilitation doi.org/10.1111/joor.13698 2024年4月
(51(7) : 1221-1228 2024年7月) Impact Factor : 4.000 (2023, JCR®)
2. 梅原 健
呼吸器障害への訪問リハ 呼吸器障害に対する言語聴覚療法的視点
訪問リハビリテーション 14(3) : 192-199 2024年8月
3. Kohei Ochiai, Issei Kameda, Yuki Kato, Miho Shimizu, Ryo Momosaki
Impact of Delayed Postoperative Rehabilitation on Patients with Valvular Heart Disease :
A Retrospective Cohort Study
Progress in Rehabilitation Medicine 10:1-8 2025年2月 Impact Factor : 1.500 (2023, JCR®)

【 学会・研究発表 】

1. 鬼頭留実香、村井伯啓、平賀詩乃、近藤 修、杉野典子、内菌広匡
当院における NICU 入院から退院後フォローを行った児の神経学的評価及び発達について (再掲)
第 51 回ハイリスク児フォローアップ研究会 2024 年 6 月 2 日 浜松
2. 梅原 健、吉丸公子、北川長生
精神科における言語聴覚士の役割 -急性期総合病院からの派遣-
第 25 回日本言語聴覚学会 2024 年 6 月 22 日 神戸
3. 梅原 健、吉丸公子、北川長生、下村 誠、森川将行
摂食嚥下障害に対する急性期総合病院と精神科病院との連携
第 74 回日本病院学会 2024 年 7 月 5 日 津
4. 落合康平、内藤若菜、梅原 健
高齢心不全患者における身体機能と最大発声持続時間の関連
第 30 回日本心臓リハビリテーション学会 2024 年 7 月 13~14 日 神戸
5. 梅原 健
大規模災害時に ST として何ができるのか
第 5 回三重県言語聴覚学会 2024 年 7 月 28 日 津
6. 内藤若菜、落合康平、梅原 健、鈴木桂太、関口健一、川崎 敦、佐藤友昭
当院における循環器疾患の患者への作業療法介入 : 処方件数と実施単位数の推移
第 78 回国立病院総合医学会 2024 年 10 月 18 日 大阪

7. 梅原 健、柳瀬成章
口腔機能管理の裾野を広げる言語聴覚士と口腔外科の連携
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
8. 落合康平、内藤若菜、梅原 健
入院高齢心不全患者における最長発声持続時間と歩行速度の関連
第8回日本循環器理学療法学会 2024年11月23日～24日 仙台
9. 梅原 健
発災時にリハ専門職が何をすればよいのか
第27回高知県言語聴覚学会 2025年1月26日 高知

【講演・研究会】

1. 梅原 健 対象—JRAT 関係者
初動対応チームの活動
三重 JRAT 支援活動報告会 2024年5月11日 Web 開催
2. 梅原 健 対象—国立栄養士東海北陸協議会
平時から災害における摂食嚥下障害の対応
国立栄養士東海北陸協議会 2024年6月8日 三重
3. 梅原 健 対象—JRAT のR-スタッフ登録者、他
令和6年能登半島地震のR-スタッフとしての活動紹介と振り返り 一次世代のR-スタッフは君だー
「R-スタッフブラッシュアップコース」研修 2024年12月18日 Web 開催
4. 梅原 健 対象—岐阜県PTOTST、ケアマネ等
災害時における摂食・嚥下障害への対応
災害研修会 2025年2月14日 岐阜
5. 梅原 健 対象—石川県DrPTOTST等
能登半島地震の経験を南海トラフ地震に生かすためにはどうすれば良いか
石川 JRAT 災害研修 2025年2月22日 石川
6. 梅原 健 対象—伊勢市保健所関係者
災害時に備え平時からの取り組みを
給食施設従事者研修会 2025年3月5日 伊勢市保健所

ORIGINAL ARTICLE

Impact of Delayed Postoperative Rehabilitation on Patients with Valvular Heart Disease: A Retrospective Cohort Study

Kohei Ochiai, RPT ^{a,b} Issei Kameda, RPT ^b Yuki Kato, MD ^b Miho Shimizu, RPT, PhD ^c and Ryo Momosaki, MD, PhD, MPH ^b

Objectives: Delayed initiation of postoperative rehabilitation may be detrimental for improving everyday activities in postoperative patients with valvular heart disease. Rehabilitation is essential for postoperative valvular heart disease; however, the effective starting time of rehabilitation is unknown. This study aimed to investigate whether a delay in postoperative rehabilitation affects outcomes in patients after waiting for surgery for valvular heart disease. **Methods:** Data from the JMDC database were extracted for 4330 patients diagnosed with valvular heart disease and who underwent surgery within 5 days of admission. Patient characteristics were compared between the usual rehabilitation group (started rehabilitation within 2 days postoperatively) and the delayed rehabilitation group (started rehabilitation at 3–5 days postoperatively). The primary outcome was hospitalization-associated disability (HAD); that is, the proportion of patients who showed a decline in the Barthel Index during hospitalization. Barthel Index at discharge, pulmonary complications following hospitalization, and postoperative complications were the secondary outcomes. Outcomes were compared in the usual and delayed rehabilitation groups after propensity score matching. **Results:** Of the 4330 patients, 3845 patients were assigned to the usual rehabilitation group, and 485 patients were assigned to the delayed rehabilitation group. After propensity score matching, statistical analysis was performed on the usual and delayed rehabilitation groups, which each contained 418 patients. The delayed rehabilitation group had significantly higher rates of HAD (10.5% vs 8.1%) and respiratory complications (14.8% vs 11.2%) than the usual rehabilitation group. **Conclusions:** Delayed postoperative rehabilitation may be associated with poor prognosis in patients with valvular heart disease.

Key Words: early rehabilitation; hospitalization-associated disability; postoperative complication; retrospective cohort study; valvular heart disease

INTRODUCTION

Valvular heart disease is a major cardiovascular disease worldwide, and the burden of disease associated with valvular heart disease is expected to increase over the next several decades.¹⁾ Rheumatic valvular disease in young adults and aortic stenosis, mitral regurgitation, and aortic regurgitation in the older adults are common valvular diseases worldwide.²⁾ In developed countries, aortic stenosis and mitral regurgitation are showing increased prevalence as populations age,

and chronic hypertension, atherosclerosis, and other cardiovascular diseases are becoming more common.¹⁾ In developing countries, the prevalence of rheumatic valvular disease is increasing, likely caused by decreased premature mortality that has resulted from improved availability of antibiotics and echocardiography.¹⁾ Aortic valve disease is associated with aging and chronic cardiovascular disease, accounting for 61% of deaths caused by valvular heart disease.¹⁾ Surgical valve replacement for aortic valve disease has been reported to reduce symptoms and improve survival.^{3–5)} In Japan, the

Received: September 19, 2024, Accepted: February 12, 2025, Published online: February 21, 2025

^a Department of Rehabilitation Medicine, Mie Chuo Medical Center, Tsu, Japan

^b Department of Rehabilitation Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan

^c Department of Rehabilitation, Mie University Hospital, Tsu, Japan

Correspondence: Ryo Momosaki, MD, PhD, MPH, 2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan, E-mail: momosakiryo@gmail.com

Copyright © 2025 The Japanese Association of Rehabilitation Medicine



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives (CC BY-NC-ND) 4.0 License. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

need for treatment of valvular heart disease is increasing; among cardiac surgery cases, the number of valve surgery cases is the highest.⁶⁾

More than 50% of patients hospitalized for valvular heart disease developed hospitalization-associated disability (HAD), 90% of whom underwent surgery.⁷⁾ Fifty percent of patients who begin walking more than 6 days after surgery develop HAD, suggesting that early rehabilitation is significant for HAD prevention.⁸⁾ In cases of acute heart failure, early rehabilitation is associated with maintenance of the Barthel Index (BI).⁹⁾ Starting rehabilitation within 3 days following coronary artery bypass graft (CABG) surgery has been reported to improve activities of daily living (ADL) at discharge.¹⁰⁾ However, the effectiveness of early rehabilitation has not been reported in the postoperative period for valvular heart disease. In general, early and aggressive rehabilitation is performed in the intensive care unit (ICU).^{11,12)} Early rehabilitation in the ICU is safe and effective in maintaining ADL.¹³⁾ In patients undergoing CABG surgery, early postoperative rehabilitation was effective in improving ADL at discharge.¹⁰⁾ Although early postoperative rehabilitation for valvular heart disease is widespread,¹⁴⁾ the disadvantages of delayed rehabilitation are unknown. This study aimed to determine whether delayed rehabilitation affects patient outcomes after waiting for surgery for valvular heart disease.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Data Source

This retrospective cohort study used a hospital-based database developed by JMDC. As of June 2023, the JMDC database contained Diagnosis Procedure Combination (DPC) survey data of approximately 16 million cases from 830 participating hospitals.¹⁵⁾ Data including administrative claims and some clinical details were collected for all inpatients discharged from the participating hospitals. The following patient data are included in the database: age, sex, diagnosis, and comorbidities recorded in the International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) codes. The attending physicians recorded all diagnoses and comorbidities. In previous studies using the DPC database, the specificity of medical record data for diagnosis exceeded 96%, with 50%–80% sensitivity.¹⁶⁾ The overall diagnostic validity was high, suggesting that it can be a relatively accurate surrogate for clinical data.

Participants

Patients admitted to the participating hospitals between

April 2017 and December 2022 and had a valvular heart disease diagnosis (ICD-10 codes K554 and K555) were selected. Patients who underwent surgery for valvuloplasty and valve replacement within 5 days of admission were included. The following exclusion criteria were used: admitted to the emergency department; did not start rehabilitation within 5 days postoperatively; underwent transcatheter valve therapy; missing BI score; underwent surgery after 5 days of admission; underwent coronary artery bypass grafting or multiple heart surgery, including coronary artery bypass grafting. Patient characteristics were compared between the group that started rehabilitation within 2 days postoperatively (usual rehabilitation group) and the group that started rehabilitation at 3–5 days postoperatively (delayed rehabilitation group). For each group, rehabilitation was initiated and supervised by a physical or occupational therapist. The database used in this study is an administrative claims database. In Japan, costs for rehabilitation services lasting more than 20 min are reimbursed by national health insurance. Therefore, we only used data on the number and date of provision of rehabilitation services. The Ethics Committee of Mie University determined that no ethical review was required for studies using the JMDC database, because this database is generally available and widely used in research. Because the JMDC provided deidentified and unlinked data, informed consent was not required.

Outcomes

To evaluate independence at admission and discharge, ADL status was measured using the BI, which is a 10-item scale that measures the ability to eat, groom, bathe, toilet, dress, walk, transfer, and climb stairs as well as the status of fecal and urinary incontinence. The BI is calculated by adding 5, 10, or 15 points for each variable (final score=0–100 points). In this study, the primary outcome was HAD; that is, the proportion of patients who showed a decline in BI during hospitalization.¹⁷⁾ Secondary outcomes were BI at discharge, pulmonary complications following hospitalization, and postoperative complications including pneumonia, pressure ulcers, and deep vein thrombosis.

Statistical Analysis

Continuous data were presented as mean \pm standard deviation, and differences were analyzed using Student's *t*-test. Categorical data were presented as percentages, and differences were analyzed using the χ^2 test. One-to-one propensity score (PS) matching was performed between the usual and delayed rehabilitation groups, and the PS was calculated us-

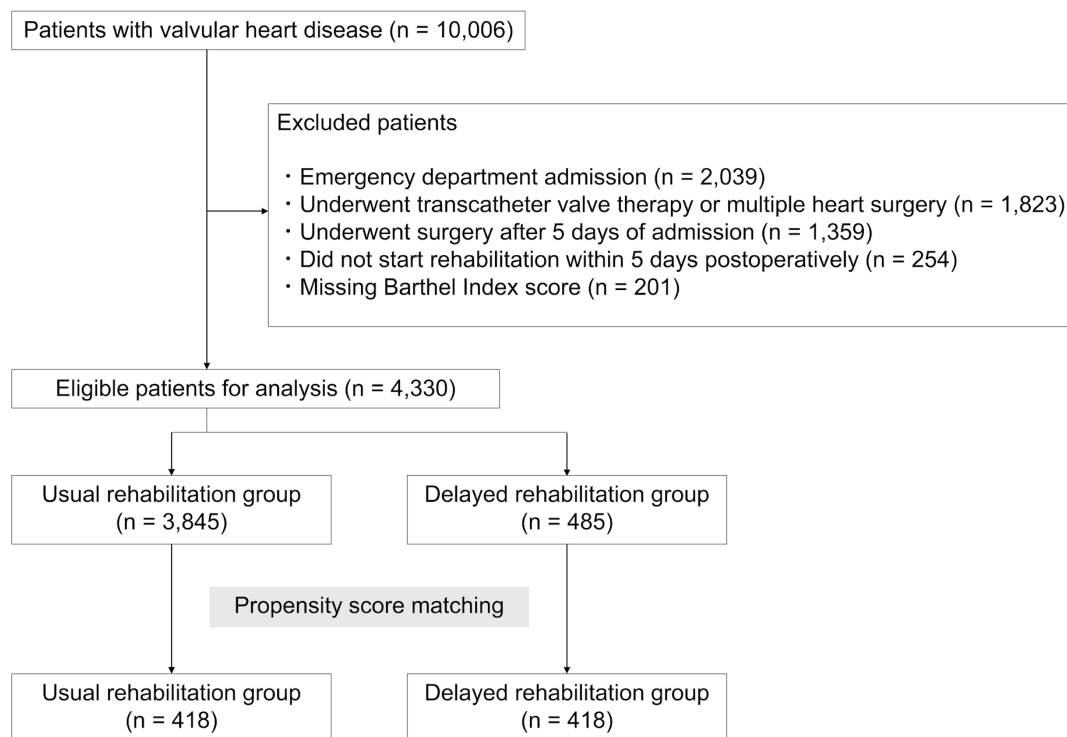


Fig. 1. Flowchart of patient selection.

ing a multivariate logistic regression model with the following independent variables: sex, age, BI on admission, ICU length of stay, days on ventilator, Hospital Frailty Risk Score (HFRS), body mass index, year of admission, number of beds, atrial fibrillation as comorbidity at admission (ICD10: I480–I489), chronic kidney disease (ICD10: N181–N189), and heart failure (ICD10: I110, I500, I501, and I509). In addition to one-to-one PS matching, nearest neighbor matching was performed using a caliper of 0.2 standard deviations from the pooled PS.

HFRS is a scale for frailty risk assessment using a weighted score based on the ICD-10. A high HFRS indicates a high frailty risk.¹⁸⁾ The HFRS is highly consistent with scores on common frailty rating scales and can predict adverse events, including in-hospital death and readmission, in patients with heart failure, pneumonia, hip fracture, vertebral compression fracture, and COVID-19, which are common in the older adult population.^{19–22)}

The threshold for statistical significance was $P < 0.05$. Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences version 30 (IBM, Armonk, NY, USA).

RESULTS

During the study period, 10,006 patients hospitalized for valvular heart disease were identified from the JMDC database. After applying the exclusion criteria, 4330 patients with valvular heart disease were eligible for this study (**Fig. 1**).

The patient characteristics are summarized in **Table 1**. Before PS matching, 3845 patients were included in the usual rehabilitation group and 485 patients were included in the delayed rehabilitation group. Patients in the delayed rehabilitation group had significantly higher HFRS and longer ICU stay than those in the usual rehabilitation group. After PS matching, the usual rehabilitation group and the delayed rehabilitation group each contained 418 patients. The baseline patient characteristics were well balanced between the groups.

The outcomes are summarized in **Table 2**. Before PS matching, patients in the delayed rehabilitation group had significantly lower BI at discharge, more pulmonary complications (14.6% vs 8.2%), more postoperative complications, and higher HAD incidence (10.9% vs 5.9%) than those in the

Table 1. Patient characteristics

| Characteristic | Unmatched groups | | P value | Propensity score-matched groups | | P value |
|--------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------|
| | Usual rehabilita- tion (n=3845) | Delayed rehabil- itation (n=485) | | Usual rehabilita- tion (n=418) | Delayed rehabil- itation (n=418) | |
| Male sex | 2180 (56.7) | 273 (56.3) | 0.864 | 227 (54.3) | 235 (56.2) | 0.578 |
| Age, years | 69.5 ± 11.8 | 68.3 ± 13.2 | 0.05 | 69.6 ± 11.9 | 68.8 ± 12.6 | 0.173 |
| BMI, kg/m ² | 22.6 ± 3.2 | 22.9 ± 3.4 | 0.081 | 22.8 ± 3.1 | 22.9 ± 3.4 | 0.323 |
| BI at admission | 98.5 ± 8.7 | 97.7 ± 10.8 | 0.104 | 97.8 ± 10.8 | 97.7 ± 10.7 | 0.439 |
| HFRS | 1.3 ± 2.0 | 1.6 ± 1.8 | 0.001 | 1.5 ± 2.3 | 1.6 ± 1.8 | 0.251 |
| Alb, g/dL | 3.5 ± 0.9 | 3.4 ± 1.0 | 0.697 | 3.5 ± 0.8 | 3.4 ± 0.9 | 0.358 |
| Hb, g/dL | 12.0 ± 2.3 | 11.6 ± 2.0 | 0.174 | 11.8 ± 2.3 | 11.5 ± 2.1 | 0.229 |
| ICU LOS, days | 3.4 ± 2.6 | 3.7 ± 2.3 | 0.029 | 3.4 ± 3.1 | 3.6 ± 2.3 | 0.095 |
| Time on ventilator, days | 1.6 ± 3.3 | 1.7 ± 3.6 | 0.403 | 1.5 ± 2.4 | 1.6 ± 3.7 | 0.218 |
| Year of admission | | | | | | |
| 2017 | 233 (6.1) | 14 (2.9) | 0.016 | 15 (3.6) | 14 (3.3) | 0.872 |
| 2018 | 615 (16.0) | 64 (13.2) | | 58 (13.8) | 52 (12.4) | |
| 2019 | 810 (21.1) | 101 (20.8) | | 90 (21.5) | 85 (20.3) | |
| 2020 | 798 (20.8) | 111 (22.9) | | 91 (21.8) | 95 (22.7) | |
| 2021 | 785 (20.4) | 102 (21.0) | | 94 (22.5) | 89 (21.3) | |
| 2022 | 604 (15.7) | 93 (19.2) | | 70 (16.7) | 83 (19.9) | |
| Number of beds | | | | | | |
| 20–99 | 176 (4.6) | 11 (2.3) | <0.001 | 27 (6.5) | 9 (2.2) | 0.037 |
| 100–199 | 200 (5.2) | 84 (17.3) | | 63 (15.1) | 69 (16.5) | |
| 200–299 | 335 (8.7) | 2 (0.4) | | 2 (0.5) | 2 (0.5) | |
| 300–499 | 1283 (33.4) | 156 (32.2) | | 136 (32.5) | 130 (31.1) | |
| 500– | 1851 (48.1) | 232 (47.8) | | 190 (45.5) | 208 (49.8) | |
| Hospital LOS, days | 21.0 ± 10.6 | 21.7 ± 11.3 | 0.202 | 21.0 ± 10.9 | 21.6 ± 11.6 | 0.211 |
| Atrial fibrillation | 835 (21.7) | 126 (26.0) | 0.033 | 94 (22.5) | 106 (25.4) | 0.331 |
| CKD | 110 (2.9) | 8 (1.6) | 0.123 | 8 (1.9) | 6 (1.4) | 0.59 |
| Heart failure | 895 (23.3) | 128 (26.4) | 0.128 | 98 (23.4) | 112 (26.8) | 0.264 |

Data given as number (percentage) or mean ± standard deviation.

BMI, body mass index; BI, Barthel index; HFRS, Hospital Frailty Risk Score; Alb, albumin; Hb, hemoglobin; ICU, intensive care unit; LOS, length of stay; CKD, chronic kidney disease.

usual rehabilitation group. After PS matching, patients in the delayed rehabilitation group had more pulmonary complications (14.8% vs 11.2%) and higher HAD incidence (10.5% vs 8.1%) than those in the usual rehabilitation group.

DISCUSSION

We used data from a nationwide database to investigate the association between delayed postoperative rehabilitation and outcomes in patients that were hospitalized and had surgery for valvular heart disease. In postoperative patients with valvular heart disease, delayed early rehabilitation was associated with higher incidence of pulmonary complications and HAD when compared with usual rehabilitation.

In post-CABG and post-aortic surgery, early rehabilitation within 3 days postoperatively was associated with improved ADL at discharge, shorter ICU stay, and shorter hospital stay.^{10,23} In this study, the delayed rehabilitation group had a higher incidence of HAD, which was consistent with the results of previous studies that showed early rehabilitation leads to better outcomes. However, in our study, the timing of rehabilitation was not associated with the length of hospital stay. Ventilator use time is associated with the ICU length of stay and hospital length of stay.²⁴ Herein, the difference in ICU stay was only 0.2 days, and no difference in ventilator use time was observed between the delayed and usual rehabilitation groups. Therefore, both groups were considered stable, and the timing of the initiation of rehabilitation had

Table 2. Comparison of outcomes

| Outcome | Unmatched groups | | P value | Propensity score-matched groups | | P value |
|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------|---------------------------------|--------------------------------|---------|
| | Usual rehabilitation (n=3845) | Delayed rehabilitation (n=485) | | Usual rehabilitation (n=418) | Delayed rehabilitation (n=418) | |
| BI at discharge | 97.7 ± 11.2 | 95.6 ± 14.8 | 0.003 | 96.8 ± 14.2 | 96.0 ± 13.9 | 0.209 |
| Pulmonary complications | 284 (7.4) | 71 (14.6) | <0.001 | 32 (7.7) | 62 (14.8) | 0.001 |
| Postoperative complications | 3.1 ± 2.3 | 3.7 ± 2.0 | <0.001 | 3.4 ± 2.4 | 3.8 ± 2.0 | 0.019 |
| HAD | 201 (5.2) | 53 (10.9) | <0.001 | 24 (5.7) | 44 (10.5) | 0.011 |

Data given as number (percentage) or mean ± standard deviation.
BI, Barthel index; HAD, Hospitalization-associated disability.

little impact on the length of hospital stay.

Pulmonary complications frequently occur following cardiac surgery.²⁵⁾ Postoperative complications occur in 58% of postoperative cardiac surgery patients, which delay hospital discharge and functional recovery.²⁶⁾ Postoperative pulmonary complications would reduce BI at discharge. In the present study, the delayed rehabilitation group had more pulmonary complications and higher HAD incidence, suggesting that delayed rehabilitation can lead to pulmonary complications and HAD.

Because no difference was observed between the usual and delayed rehabilitation groups for the length of ICU stay or the number of days on a ventilator, disease severity was not the main reason for delayed rehabilitation. Facility and doctor preferences, surgery on weekends, and other factors may be the primary causes of delayed rehabilitation.

In the study of Sezai et al.,¹⁴⁾ early rehabilitation of postoperative patients with valvular heart disease was reported to increase BI at discharge and reduce the length of hospital stay, suggesting the effectiveness of early rehabilitation. Their study included emergency admissions and those who underwent multiple surgeries. We limited our study to patients waiting for surgery and excluded those who underwent multiple surgeries. Previous studies probably included more severely ill patients than ours. A previous study included patients who had surgery within 2 weeks of admission and those who started rehabilitation within 2 weeks after surgery. In contrast, our study included patients who had surgery within 5 days of admission and those who started rehabilitation within 5 days after surgery. We unified the severity of illness in patients and set a short postoperative rehabilitation initiation period to investigate the negative effects of even a slight delay in rehabilitation.

Following cardiac surgery, patients with impaired physical function not only develop HAD but also have high readmis-

sion rates.²⁷⁾ Among patients with HAD, less than 50% of older adults recover to their pre-morbid ADL within 1 year of hospital discharge, with high nursing home placement and death rates.^{28,29)} HAD is a poor prognostic factor, and HAD prevention is significant. Delayed postoperative rehabilitation may increase HAD and decrease life expectancy. Therefore, preventing delayed rehabilitation is a feasible alternative for improving the quality of care in acute care.

The findings of this study suggest that delayed postoperative rehabilitation is detrimental. However, owing to various barriers, some hospitals are unable to implement early rehabilitation.³⁰⁾ These barriers may include structural barriers, such as limited staff and equipment, and cultural barriers, such as a lack of mobilization culture and early rehabilitation not being a priority. Given that surgery is frequently performed on Thursdays or Fridays, weekend rehabilitation may be necessary for providing early rehabilitation. In addition, we consider that there is further need for risk assessment of ADL decline, rehabilitation for selected high-risk patients, training of therapists, and interprofessional education.

This study has some limitations. First, we could not adjust for variables not included in the database. Therefore, the effects of unmeasured confounders, including intraoperative findings and cardiac function, may be present. Cardiac function at baseline could influence postoperative management and outcomes, which could be a confounding factor in this study. We adjusted for preoperative heart failure, so the impact of heart function may have been reduced somewhat, although the lack of data is a limitation of this study. Second, given that data were not available after discharge, we were unable to analyze long-term outcomes after discharge. Furthermore, we did not have detailed information on the rehabilitation programs or demographics of the therapists who provided the rehabilitation. Despite these limitations, this study showed that delayed rehabilitation was associated

with an increased incidence of pulmonary complications and HAD among postoperative patients with valvular heart disease.

CONCLUSION

To widely disseminate early rehabilitation to postoperative patients with valvular heart disease, we believe that further training of therapists should be considered. Furthermore, to determine the appropriate number of therapists to be employed, research on the cost-effectiveness of early rehabilitation with outcomes such as preventing readmission is needed. To confirm the effect of early rehabilitation on postoperative patients with valvular heart disease, further studies including randomized controlled trials are warranted. Delayed postoperative rehabilitation may be detrimental to the prognosis of patients with valvular heart disease.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the staff of the Department of Rehabilitation Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, who were involved in this study. This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science (Grant Number 22K19669).

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A: Valvular heart disease epidemiology. *Med Sci (Basel)* 2022;10:32–43. <https://doi.org/10.3390/medsci10020032>, PMID:35736352
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M: Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005–1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8), PMID:16980116
- Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmehl HC, Schmitz W, Kübler W: The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982;66:1105–1110. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.66.5.1105>, PMID:7127696
- Murphy ES, Lawson RM, Starr A, Rahimtoola SH: Severe aortic stenosis in patients 60 years of age or older: left ventricular function and 10-year survival after valve replacement. *Circulation* 1981;64:III184–III188. PMID:7249320
- Lund O: Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation* 1990;82:124–139. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.82.1.124>, PMID:2364510
- Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Minatoya K, Sato Y, Toh Y, Abe T, Endo S, Hirata Y, Ishida M, Iwata H, Kamei T, Kawaharada N, Kawamoto S, Kohno K, Kumamaru H, Matsumiya G, Motomura N, Nakahara R, Okada M, Saji H, Saito A, Shimizu H, Suzuki K, Takemura H, Taketani T, Takeuchi H, Tatsuishi W, Yamamoto H, Yasuda T, Watanabe M, Yoshimura N, Tsuchida M, Sawa Y: Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2019: annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2023;71:595–628. <https://doi.org/10.1007/s11748-023-01945-4>, PMID:37470949
- Jonckers M, Van Grootven B, Willemyns E, Hornikx M, Jeuris A, Dubois C, Herregods MC, Deschodt M: Hospitalization-associated disability in older adults with valvular heart disease: incidence, risk factors and its association with care processes. *Acta Cardiol* 2018;73:566–572. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1421300>, PMID:29301463
- Hori K, Usuba K, Sakuyama A, Adachi Y, Hirakawa K, Nakayama A, Nagayama M, Shimokawa T, Takanashi S, Isobe M: Hospitalization-associated disability after cardiac surgery in elderly patients—exploring the risk factors using machine learning algorithms. *Circ Rep* 2021;3:423–430. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-21-0057>, PMID:34414331
- Suzuki S, Momosaki R, Watanabe T, Abo M: Effectiveness of early rehabilitation for acute heart failure: a retrospective cohort study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019;39:E23–E25. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000422>, PMID:31241524
- Ohbe H, Nakamura K, Uda K, Matsui H, Yasunaga H: Effect of early rehabilitation on physical function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a nationwide inpatient database study. *J Clin Med* 2021;10:618–627. <https://doi.org/10.3390/jcm10040618>, PMID:33561986

11. Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, Hatakeyama J, Takei T, Yamakawa K, Inoue S, Nishida O: Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8:e019998. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019998>, PMID:29730622
12. Taito S, Shime N, Ota K, Yasuda H: Early mobilization of mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *J Intensive Care* 2016;4:50–56. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0179-7>, PMID:27478617
13. Kayambu G, Boots R, Paratz J: Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013;41:1543–1554. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827ca637>, PMID:23528802
14. Sezai A, Shimokawa T, Kanaoka K, Fukuma N, Sekino H, Shiraishi H, Sumita Y, Nakai M, Iwanaga Y, Furukawa Y, Miura S, Oya Y, Yasu T, Makita S: Efficacy of early cardiac rehabilitation after cardiac surgery—verification using Japanese diagnosis procedure combination data. *Circ Rep* 2022;4:505–516. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-22-0088>, PMID:36408360
15. Nagai K, Tanaka T, Kodaira N, Kimura S, Takahashi Y, Nakayama T: Data resource profile: JMDC claims databases sourced from medical institutions. *J Gen Fam Med* 2020;21:211–218. <https://doi.org/10.1002/jgf2.367>, PMID:33304714
16. Yamana H, Moriwaki M, Horiguchi H, Kodan M, Fushimi K, Yasunaga H: Validity of diagnoses, procedures, and laboratory data in Japanese administrative data. *J Epidemiol* 2017;27:476–482. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.09.009>, PMID:28142051
17. Covinsky KE, Pierluissi E, Johnston CB: Hospitalization-associated disability: “She was probably able to ambulate, but I’m not sure”. *JAMA* 2011;306:1782–1793. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1556>, PMID:22028354
18. Gilbert T, Neuburger J, Kraindler J, Keeble E, Smith P, Ariti C, Arora S, Street A, Parker S, Roberts HC, Bardsley M, Conroy S: Development and validation of a Hospital Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: an observational study. *Lancet* 2018;391:1775–1782. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30668-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30668-8), PMID:29706364
19. Kundi H, Wadhera RK, Strom JB, Valsdottir LR, Shen C, Kazi DS, Yeh RW: Association of frailty with 30-day outcomes for acute myocardial infarction, heart failure, and pneumonia among elderly adults. *JAMA Cardiol* 2019;4:1084–1091. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3511>, PMID:31553402
20. Shimizu A, Maeda K, Fujishima I, Kayashita J, Mori N, Okada K, Uno C, Shimizu M, Momosaki R: Hospital Frailty Risk Score predicts adverse events in older patients with hip fractures after surgery: analysis of a nationwide inpatient database in Japan. *Arch Gerontol Geriatr* 2022;98:104552. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104552>, PMID:34653923
21. Shimizu A, Maeda K, Fujishima I, Kayashita J, Mori N, Okada K, Uno C, Shimizu M, Momosaki R: Hospital Frailty Risk Score predicts adverse events in older patients with vertebral compression fractures: analysis of data in a nationwide in-patient database in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2022;22:233–239. <https://doi.org/10.1111/ggi.14356>, PMID:35100663
22. Kundi H, Çetin EH, Canpolat U, Aras S, Celik O, Ata N, Birinci S, Çay S, Özeke Ö, Tanboğa IH, Topaloğlu S: The role of frailty on adverse outcomes among older patients with COVID-19. *J Infect* 2020;81:944–951. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.029>, PMID:33002560
23. Nakamura K, Ohbe H, Uda K, Matsui H, Yasunaga H: Effectiveness of early rehabilitation following aortic surgery: a nationwide inpatient database study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2022;70:721–729. <https://doi.org/10.1007/s11748-022-01786-7>, PMID:35182302
24. Camp SL, Stamou SC, Stiegel RM, Reames MK, Skipper ER, Madjarov J, Velardo B, Geller H, Nussbaum M, Geller R, Robicsek F, Lobdell KW: Can timing of tracheal extubation predict improved outcomes after cardiac surgery? *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2009;1:39–47. PMID:23439795
25. Khan NA, Quan H, Bugar JM, Lemaire JB, Brant R, Ghali WA: Association of postoperative complications with hospital costs and length of stay in a tertiary care center. *J Gen Intern Med* 2006;21:177–180. <https://doi.org/10.1007/s11606-006-0254-1>, PMID:16606377
26. Chen B, You X, Lin Y, Dong D, Xie X, Zheng X, Li D, Lin W: A systematic review and meta-analysis of the effects of early mobilization therapy in patients after cardiac surgery: a protocol for systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e18843. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018843>, PMID:31977881

27. Morisawa T, Saitoh M, Otsuka S, Takamura G, Tahara M, Ochi Y, Takahashi Y, Iwata K, Oura K, Sakurada K, Takahashi T: Perioperative changes in physical performance affect short-term outcome in elderly cardiac surgery patients. *Geriatr Gerontol Int* 2021;21:676–682. <https://doi.org/10.1111/ggi.14227>, PMID:34212472
28. Boyd CM, Landefeld CS, Counsell SR, Palmer RM, Fortinsky RH, Kresevic D, Burant C, Covinsky KE: Recovery of activities of daily living in older adults after hospitalization for acute medical illness. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2171–2179. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02023.x>, PMID:19093915
29. Brown CJ, Roth DL, Allman RM, Sawyer P, Ritchie CS, Roseman JM: Trajectories of life-space mobility after hospitalization. *Ann Intern Med* 2009;150:372–378. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00005>, PMID:19293070
30. Alaparthi GK, Gatty A, Samuel SR, Amaravadi SK: Effectiveness, safety, and barriers to early mobilization in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract* 2020;2020:1–14. <https://doi.org/10.1155/2020/7840743>, PMID:33294221

呼吸器外科

【 著書・論文 】

1. 川口瑛久、渡邊文亮、安達勝利、垂見啓俊、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
病理病期 IA2 で切除できた高悪性度粘表皮癌の 1 例（再掲）
気管支学 46(3) : 172-176 2024 年 5 月
2. 川口瑛久、渡邊文亮、安達勝利、垂見啓俊、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
胸部写真読影研究会 病理病期 IA2 で切除できた高悪性度粘表皮癌の 1 例（再掲）
雲出川 41 : 26-29 2025 年 3 月

【 学会・研究発表 】

1. 渡邊文亮、川口瑛久、安達勝利
病理病期 IA 期肺癌における術後再発から見た縮小手術の妥当性についての検討
第 124 回日本外科学会定期学術集会 2024 年 4 月 18 日～20 日 名古屋
2. 渡邊文亮、川口瑛久、安達勝利
単孔式区域切除術において区域間の同定ならびに切離マージンを確保するためのこだわり
第 67 回関西胸部外科学会学術集会 2024 年 6 月 13 日～14 日 大阪
3. 川口瑛久、渡邊文亮、安達勝利、久留 仁、垂見啓俊、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
術後気管支断端瘻の検討 — 蛍光内視鏡を用いた筋弁血流評価の経験 —（再掲）
第 47 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 2024 年 6 月 27 日～28 日 大阪
4. 金丸周正、川口瑛久、渡邊文亮、安達勝利、森田大智、久留 仁、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、
内藤雅大、井端英憲
気管支拡張症を伴う有癭性膿胸に対して気管支充填術が有用であった 1 例（再掲）
第 67 回日本呼吸器内視鏡学会中部支部会 2024 年 7 月 6 日 名古屋
5. 渡邊文亮、川口瑛久、安達勝利、森田大智、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲
Pancoast 腫瘍に対し低侵襲化を目指した胸壁合併肺切除
第 125 回日本肺癌学会中部支部学術集会 2024 年 8 月 31 日 岐阜
6. 川口瑛久、川口晃司、篠原周一、藤永一弥、加納 収、金田真史、樽川智人、渡邊文亮、安達勝利、
篠田真里、庄村 心、高尾仁二
多施設の外科治療成績からみた cT4 肺癌の実際：三重呼吸器外科関連データベース (MiTSD) に
よる多施設共同研究
第 65 回日本肺癌学会学術集会 2024 年 10 月 31 日～11 月 2 日 横浜
7. 渡邊文亮、川口瑛久、安達勝利
Pancoast 腫瘍に対し Uniportal VATS 手技を用い低侵襲化を目指した胸壁合併肺切除術
第 77 回日本胸部外科学会定期学術集会 2024 年 11 月 1 日～4 日 金沢

8. 渡邊文亮、川口瑛久

当院における単孔式複雑肺区域切除術の導入 —手術の安定化までに必要な症例数の検討—
第37回日本内視鏡外科学会総会 2024年12月5日～7日 福岡

【講演・研究会】

1. 渡邊文亮、川口瑛久、安達勝利、浦田康久、日置 巖 対象—医師

Checkmate 816 レジメン後に Extended type B double sleeve left upper lobectomy を施行し肺全摘
術を回避し得た1例

第35回中部肺癌手術検討会 2024年7月20日 名古屋

臨床研究コーナー

胸部写真読影研究会 病理病期IA2で切除できた高悪性度粘表皮癌の1例

三重中央医療センター 呼吸器外科 川口瑛久、渡邊文亮、安達勝利
三重中央医療センター 呼吸器内科 垂見啓俊、岩中宗一、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲

■はじめに

粘表皮癌 (mucoepidermoid carcinoma: MEC) は原発性肺癌の0.2%未満と稀であり、さらに高悪性度粘表皮癌 (High-grade MEC) はMECの中でも稀である¹。発見時には遠隔転移をきたしている例や、外科的完全切除症例でも進行例が多いことで知られる。今回病理病期IA2で切除できた症例を経験したため報告する。

■症例

患者：69歳男性。

現病歴：冠動脈バイパス術の術前CTで右中葉肺門部に2.8cm大の充実性結節が偶発的に指摘された。冠動脈バイパス術を先行した後、精査目的に当科紹介となった。

既往歴：胃潰瘍

アレルギー：ゾルピデム酒石酸塩

喫煙歴：40本×26年 (20～45歳)

Brinkman index 1040

身体所見：身長170cm、体重71kg、呼吸音清

胸部X線：心陰影右第2弓と重なる浸潤影あり。

胸部CT (Fig.1)：B⁵を主座とした2.8cm大の充実性結節がB⁵内腔へ突出しており、S⁵末梢は無気肺像を呈していた。明らかなリンパ節腫大は認めなかった。

FDG-PET：S⁵結節にSUVmax 6.05の集積をみとめ、明らかな転移を疑うリンパ節への集積や遠隔転移は認めなかった。

気管支鏡 (Fig.2)：B⁵は入口部で閉塞し、表面は滑沢で血管増生を伴う黄色の隆起性病変をみとめ、同部位を生検した。病変部より中

枢の気管支粘膜に異常所見は認めなかった。
気管支鏡検査検体病理：粘液産生細胞、扁平上皮様細胞が小胞巣状に増生し、CK5/6、p40が陽性、形態からMECの診断であった。以上よりcT1cN0M0、stage IA3 と診断、気管支鏡所見で腫瘍表面の滑沢所見や周囲粘膜面の正常所見、リンパ節転移を疑う所見に乏しいことから、Low-grade MECと考え、胸腔鏡下右中葉切除術+ND1bの方針とした。



Fig.1
術前CTで右中葉内に2.8cmの結節が指摘された。

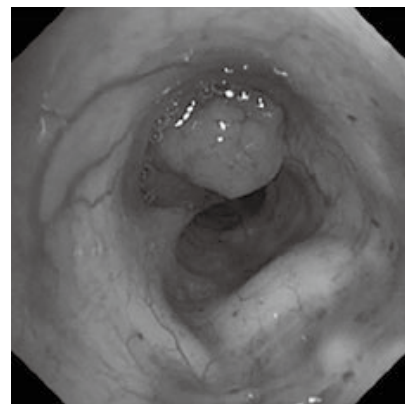


Fig. 2
B⁵は入口部で閉塞し、表面は滑沢で血管増生を伴う黄色の隆起性病変をみとめた。

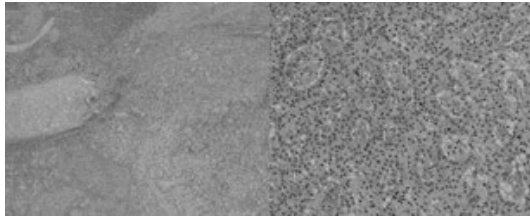


Fig. 3
顕微鏡所見では、非角化性扁平上皮様細胞と中間細胞の増生をみとめ、気管支軟骨への浸潤をみとめた。
左図: Hematoxylin and eosin staining, low-power field
右図: Hematoxylin and eosin staining, high-power field

さらに血管気管支3Dモデル、気管支鏡検査によって、中葉気管支入口部から病変部まで1.2cm以上の距離が保たれていることを術前に確認し、中葉気管支の切離には自動縫合器を用いる方針とした。

手術所見：3ポート完全鏡視下で手術を施行した。胸腔内に明らかな播種や胸水は認めなかった。中葉気管支を全周性に剥離したところ、気管支末梢壁に白色変化をみとめ、病変部と同定した。壁外浸潤は肉眼的に否定的であり、気管支壁は周囲組織より剥離可能であった。中葉気管支は自動縫合器で切離可能と判断した。中葉気管支切離後、迅速病理で断端陰性を確認した。肺門部リンパ節郭清を施行、手術終了とした。

病理組織学所見 (Fig.3)：腫瘍径 1.5×1.5cm、気管支内を主座とした黄白色充実性腫瘍、非角化型の扁平上皮様細胞、中間細胞の増殖と気管支軟骨への浸潤をみとめた。核分裂像が散見でき、CK5/6、p40陽性。pT1bN0M0 StageIA2、High-grade MECの診断となった。PD-L1は40%発現、肺癌マルチCDx解析で治療対象となる遺伝子は検出しなかった。

術後経過：術後経過良好であり、術後4日目にドレーン抜去、術後6日目に退院となった。現在も外来で経過観察中、術後1年間再発なく経過している。

■考察

MECは粘液を有する細胞と、扁平上皮細胞、中間細胞からなる悪性上皮性腫瘍である。MECは原発性肺癌・気管支腫瘍の0.16%と稀な腫瘍であり、本邦報告におけるMECのうちHigh-grade MECは29%と非常に稀である²。High-grade MECに対しての有効な治療法は未だ確立しておらず、手術適応症例においては外科的完全切除が求められる。Low-grade MECに対しては縮小手術の検討がなされており、比較的予後良好と報告されている^{2,3}。しかし本症例は永久病理診断がHigh-grade MECであり、リンパ節転移を認める進行例が多く報告されている組織型である。肺門部リンパ節転移は陰性であったが、郭清範囲は縦隔リンパ節郭清まで評価すべきであったと反省する。

High-grade MECは報告が稀であり、過去20年間で振り返っても11例のみであった(会議録を除く)⁴⁻¹⁰。今回我々は、11例のうち手術を施行した8例に自験例を加えた9例を集計し、臨床的特徴を検討した(Table.1)。男性が5例、女性が4例と性差なく、平均年齢は46.3歳と比較的若年にみられた。発生は右側が2例、左側が7例と左側に多く、肺門部発生が2例、主気管支の粘膜変化をみとめたものが2例、区域内発生が4例であった。末梢閉塞を伴う症例が6例みられたことから、中枢発生が多いことが特徴であった。

| No. | Reference | Age | Sex | Preoperative diagnosis | Side | Location | Atelectasis | Preoperative diagnostic method | cTNM | cStage | Operation | Nodal Dissection | pTNM | pStage | Adjuvant | Outcome |
|-----|----------------|-----|-----|----------------------------|-------|--------------------------|-------------|--------------------------------|---------|--------|------------------|------------------|-----------|--------|-----------|------------|
| 1 | Mum(2006) | 31 | M | Adenocarcinoma | left | S3 | - | CT guide | T1cN2M0 | IIIA | lobectomy | 2b | T1cN2M0 | IIIA | - | 3.8M/dead |
| 2 | Mum(2006) | 37 | M | Adenocarcinoma | left | hilum | + | TBLB | T3N2M0 | IIIB | sleeve lobectomy | 2b | T3N2M0 | IIIB | radiation | 14.5M/dead |
| 3 | Kawakubo(2009) | 68 | M | Squamous carcinoma | left | hilum | + | TBLB | T2aN0M0 | IB | pneumonectomy | N/A | T2aN0M0 | IB | N/A | N/A |
| 4 | Kanemoto(2012) | 17 | F | Squamous carcinoma | left | N/A | N/A | N/A | T3N0M0* | IIIB* | pneumonectomy | N/A | N/A | N/A | CRT | 9Y/dead |
| 5 | Yamada(2013) | 51 | F | Adenocarcinoma or Squamous | right | S ⁶ +bronchus | - | brushing cytology | N/A | N/A | pneumonectomy | 2a | N/A | N/A | gefitinib | 18M/dead |
| 6 | Sato(2016) | 35 | F | MEC | left | S ⁵ +bronchus | + | TBLB | T2aN2M0 | IIIA | pneumonectomy | 2a-2 | T2aN2M0 | IIIA | CRT | alive |
| 7 | Mori(2019) | 74 | M | carcinoma | left | S ⁹ | + | TBLB | T3N0M0 | IIIB | lobectomy | 2a-1 | T4(2)N0M0 | IIIA | - | 11M/dead |
| 8 | Onodera(2019) | 35 | F | MEC | left | S ⁴ | + | TBLB | T2bN2M0 | IIIA | pneumonectomy | 2a | T2aN2M0 | IIIA | CRT | 4Y/alive |
| 9 | our case | 69 | M | MEC | right | S ⁵ | + | TBLB | T1cN0M0 | IA3 | lobectomy | 1b | T1bN0M0 | IA2 | - | 10M/alive |

Table 1. 高悪性度粘表皮癌の本邦報告例

M, male; F, female; TBLB, transbronchial lung biopsy; CRT: chemoradiotherapy, N/A, not available.

* 肺癌取り扱い規約第7版準拠

術前にMECの診断に至った症例は3例のみで、どれもHigh-grade MECの診断には至らなかった。術式は5例が肺全摘、4例が肺葉切除で、左上葉切除の1例でsleeve切除を施行された報告⁴もあった。病理病期はIII期が5例と進行例が多くみられ、リンパ節郭清もND2a以上であった。気管支の切離方法について記載がある報告はなかった。本症例では気管支の切離に自動縫合器を用いたが、確実なマージン確保のため術中気管支断端の評価が必要と考えた。断端陽性であればwedge resection、sleeve resectionによる気管支形成術を施行する方針とした。

術後補助療法は放射線化学療法が3例と多く、分子標的薬が1例にみられた。術後1年以内に再発または転移を来した症例は6例で、術後2年以内に死亡した症例が4例、長期生存は9年が1例にみられた。術後再発例が多く、2年以内に死亡した4例のうち2例が30代と若年であった。High-grade MECは年齢問わず進行例が多いことが特徴といえる。

再発例や手術適応のないHigh-grade MECに対する治療については未だ確立されていない。PD-L1 75%発現の臨床病期IV症例に対して、1次治療としてPembrolizumabを使用し部分奏功、その後24ヶ月以上の生存報告がある¹¹。また、Exon19 欠失が検出された臨床病期IV症例に対して、化学放射線療法後の2次治療としてGefetinibを使用し、部分奏功となった報告がある¹²。本症例は高悪性度MECではあるがStage IA2で切除でき、また有効な術後補助療法も確立されていないことから、慎重に経過観察することとした。

■結語

今回病理病期IA2で切除できたHigh-grade MECの症例を経験した。しかし過去の報告からHigh-grade MECは年齢問わず中枢発生、進行例が多く、今後も症例を集積し治療法が確立されることを望まれる。

■利益相反

本論文について申告する利益相反はない。

■謝辞

最後に、本症例の病理組織学的診断にご尽力頂いた、当院病理診断科の藤原雅也先生に深謝致します。

■引用文献

- Leonardi HK, Jung-Legg Y, Legg MA, et al. Tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma clinicopathological features and results of treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:431-438.
- 鈴木一彦、森 祐二、中田尚志、ほか。気管支管状切除・端々吻合術を施行した中間気管支幹原発粘表皮癌の1例—本邦報告104例の臨床像に関する文献的考察—。肺癌。2000;40:121-127.
- 宮原尚文、宮原 聡、吉田康浩、ほか。Flap bronchoplastyを用いたLow-grade mucoepidermoid carcinomaのS6区域切除の1例。日呼外会誌。2015;29:919-945.
- 文 敏景、河野 匡、濱本 篤、ほか。若年成人に発生した高悪性度粘表皮癌の2例。日呼外会誌。2007;21:718-723.
- 川久保尚徳、加藤雅人、松本耕太郎、ほか。左肺一側無気肺を呈し左肺摘除術を行ったmucoepidermoid carcinomaの1例。肺癌。2009;49:317-321.
- Ayae K, Yoshiko O, Shinji S, et al. Proton Beam Therapy for Inoperable Recurrence of Bronchial High-grade Mucoepidermoid Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42:552-555.
- 山田響子、西村秀紀、有村隆明、ほか。肺粘表皮癌の3切除例—本邦報告例33例の検討。日呼外会誌。2013;27:841-847.
- Sato N, Ishibashi N, Abe K. Two Surgical Cases of Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma. *JJSRE.* 2016;38:315-318.
- 森 将鷹、井上政昭、本多陽平、ほか。多形癌と粘表皮癌を併発した同時性多発肺

- 癌の1例。肺癌。2019;59:66-70.
10. 小野寺 賢、佐藤伸之、小林数真、ほか。Alectinib hydrochlorideが奏効したanaplastic lymphoma kinase融合遺伝子陽性肺粘表皮癌。胸部外科。2019;72:889-892.
 11. 宇津木光克、大澤 翔、小野昭浩。維持透析中にペムプロリズマブを投与し奏効をみた高悪性度肺粘表皮癌の1例。日呼外会誌。2021;10:407-410.
 12. 玉置岳史、谷尻 力、片芝雄一、ほか。ゲフィチニブにより奏効をみたEGFR遺伝子変異を伴う肺粘表皮癌の1例。肺癌。2010;50:27-32.

脳神経外科

【 著書・論文 】

1. Masanori Tsuji, Fujimaro Ishida, Ryuta Yasuda, Tomonori Ichikawa, Takenori Sato, Kazuhiro Furukawa, Yoichi Miura, Yasuyuki Umeda, Naoki Toma, Hidenori Suzuki
A case of bilateral vertebral artery dissecting aneurysms presenting with subarachnoid hemorrhage evaluated using computational fluid dynamics: Which is the rupture side?
Brain Hemorrhages DOI:10.1016/j.hest.2024.04.006 2024年4月 (6(1) : 57-60 2025年2月)
Impact Factor : 1.300 (2023, JCR®)
2. Munenari Ikezawa, Satoru Tanioka, Hirofumi Nishikawa, Orhun Utku Aydin, Adam Hilbert, Takahiro Miyazaki, Masashi Fujimoto, Fujimaro Ishida, Yusuke Kamei, Hidenori Suzuki, Masaki Mizuno, Dietmar Frey
Temporal Shape Changes of Pedicle Screw-rod Constructs After Lumbar Interbody Fusion
Spine DOI: 10.1097/BRS.0000000000005051. 2024年6月 (49(21) :1504-1511 2024年11月)
Impact Factor : 3.500 (2023, JCR®)
3. Masashi Fujimoto, Takahiro Miyazaki, Atsushi Yamamoto, Munenari Ikezawa, Satoru Tanioka, Hirofumi Nishikawa, Masaki Mizuno and Hidenori Suzuki
A novel approach to evaluation of lumbar bone density using Hounsfield units in volume of interest on computed tomography imaging
Journal of Neurosurgery Spine 40(6) :708-716 2024年6月 Impact Factor :3.100 (2023, JCR®)
4. 辻 正範、石田藤麿、鈴木秀謙
CFD を用いた小型未破裂脳動脈瘤の増大予測
Computational fluid dynamics for predicting the growth of small unruptured cerebral aneurysms
Medical Science Digest 50(6) : 4(46)-3(47) 2024年6月
5. Satoru Tanioka, Orhun Utku Aydin, Adam Hilbert, Fujimaro Ishida, Kazuhiko Tsuda, Tomohiro Araki, Yoshinari Nakatsuka, Tetsushi Yago, Tomoyuki Kishimoto, Munenari Ikezawa, Hidenori Suzuki & Dietmar Frey
Prediction of hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage using a multimodal neural network
Scientific reports 14(1) 2024年7月 Impact Factor : 3.900 (2023, JCR®)
6. 三浦洋一、市川智教、鈴木有芽、金丸英樹、辻 正範、安田竜太、石田藤麿、当麻直樹、鈴木秀謙
頸動脈狭窄症と高トリグリセライド血症の関連
The Mt. Fuji Workshop on CVD 41 : 01-04 2024年8月
7. Satoru Tanioka, Orhun Utku Aydin, Adam Hilbert, Yotaro Kitano, Fujimaro Ishida, Kazuhiko Tsuda, Tomohiro Araki, Yoshinari Nakatsuka, Tetsushi Yago, Tomoyuki Kishimoto, Munenari Ikezawa, Hidenori Suzuki and Dietmar Frey

Reliability of ABC/2 volumetric estimation in spontaneous intracerebral hemorrhage for hematoma expansion prediction scores

European Stroke Journal DOI : 10.1177/23969873241293572. 2024年10月

Impact Factor : 4.500 (2023, JCR®)

8. Julia Kiewitz, Orhun Utku Aydin, Adam Hilbert, Marie Gultom, Anouar Nouri, Ahmed A Khalil, Peter Vajkoczy, Satoru Tanioka, Fujimaro Ishida, Nora F Dengler, Dietmar Frey
Deep learning-based multiclass segmentation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage
Frontiers in Neurology 15 2024年12月 Impact Factor : 2.800 (2023, JCR®)

9. 霜坂辰一
失われていない時を求めて
雲出川 41 : 46-49 2025年3月

【学会・研究発表】

1. 岸本智之、畑崎聖二、平山亮太、池澤宗成、山本陽子、深澤恵児、石田藤麿
外科医なのに内視鏡！？神経内視鏡で見た脳卒中
第31回三重大学脳神経外科 MNC セミナー 2024年5月31日 津
2. 池澤宗成、藤本昌志、石田藤麿、水野正喜
頸椎MRI 信号値による頸椎前方除圧固定術後 cage 沈下の検討
第39回日本脊髄外科学会 2024年6月14日 大阪
3. 黒田祐輔、当麻直樹、石田藤麿
破裂AICA 解離性動脈瘤の1例
MNET 2024年6月15日
4. 池澤宗成、平山亮太、岸本智之、山本陽子、深澤恵児、石田藤麿
骨粗鬆症性椎体骨折に対する calcium phosphate cement を用いた椎体形成術の経験
第23回三重大学脊髄外科研究会 2024年7月19日 津
5. 黒田祐輔、当麻直樹、石田藤麿
破裂AICA 解離性動脈瘤の1例
CSNET 2024年8月1日
6. Fujimaro Ishida, Kazuhiro Furukawa, Masanori Tsuji, Keita Hirayama, Munenari Ikezawa, Tomonori Kishimoto, Yoko Yamamoto, Keiji Fukazawa, Hidenori Suzuki
Morphological consideration for shape irregularity of cerebral aneurysm using convex hull
17th Japan-Korea Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke 2024年9月4日 Seoul

7. Munenari Ikezawa, Satoru Tanioka, Fujimaro Ishida, Yusuke Kamei
Shape changes of screw-rod constructs over time following short- segment lumbar interbody fusion
Eurospine annual meeting 2024 2024年10月2日～4日 Wien
8. 池澤宗成、藤本昌志、平山亮太、岸本智之、山本陽子、深澤恵児、石田藤麿、水野正喜
Cervical endplate bone quality を用いた頰椎前方除圧固定術後における cage subsidence の検討
一般社団法人日本脳神経外科学会 第83回学術総会 2024年10月16日 横浜
9. 岸本智之、平山亮太、池澤宗成、山本陽子、深澤恵児、石田藤麿
Convex hull を用いた不整な脳動脈瘤の形態学的考察
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪
10. 池澤宗成、藤本昌志、水野正喜
Cervical endplate bone quality を用いた頰椎前方除圧固定術後における cage subsidence の検討
第59回日本脊髄障害医学会 2024年11月7日 沖縄
11. 深澤恵児、平山亮太、池澤宗成、岸本智之、山本陽子、石田藤麿
頰動脈ステント留置術後再狭窄に対する治療方法の工夫についての検討
第40回日本脳神経血管内治療学会学術集会 2024年11月22日 熊本
12. 石田藤麿、辻 正範、古川和博、岸本智之、山本陽子、池澤宗成、深澤恵児、鈴木秀謙
Convex hull を用いた不整な脳動脈瘤の形態学的評価による破裂状態の診断
第40回日本脳神経血管内治療学会学術集会 2024年11月21日 熊本
13. 深澤恵児、平山亮太、池澤宗成、岸本智之、山本陽子、石田藤麿
当院における髄液シャント術連続50例の検討 ～シャント合併症低減を目指して～
第34回三重大学脳神経外科同門会 2024年12月22日 津
14. 石田智久、石田藤麿
Time of flight (TOF)-MRA 形状重ね合わせを用いた中大脳動脈瘤の評価
画論 32nd The Best Image 2024年12月25日 東京
15. 深澤恵児、平山亮太、池澤宗成、岸本智之、山本陽子、石田藤麿
CERTAS Plus を使用した当院における髄液シャント術連続50例の検討
第26回日本正常圧水頭症学会学術集会 2025年2月8日 御茶ノ水
16. 岸本智之、平山亮太、池澤宗成、山本陽子、深澤恵児、石田藤麿
Traumatic middle meningeal artery aneurysm を認めた急性硬膜外血腫の一例
第48回日本脳神経外傷学会 2025年2月22日 東京

17. 深澤恵児、平山亮太、池澤宗成、岸本智之、山本陽子、石田藤麿
Eagle 症候群に対する外科的治療に関する検討
STROKE 2025 2025 年 3 月 6 日 横浜
18. 石田藤麿、辻 正範、古川和博、鈴木秀謙
CFD を用いた血行力学に基づく未破裂脳動脈瘤破裂リスクの評価
第 48 回日本脳神経 CI 学会総会 2025 年 3 月 21 日 東京

【 講演・研究会 】

1. 深澤恵児、平山亮太、池澤宗成、岸本智之、山本陽子、石田藤麿 対象一医師
脳出血が疑われた脳梗塞の一例
第 20 回三重中央地区脳卒中懇話会 2024 年 5 月 23 日 津
2. 深澤恵児 対象一医師事務作業補助者
脳卒中について学ぼう！
日本医師事務作業補助者協会 第 5 回三重地方会 2024 年 6 月 29 日 津
3. 岸本智之、畑崎聖二 対象一医師
三重大学での内視鏡手術トレーニング
第 42 回中部神経内視鏡研究会 2024 年 9 月 21 日 津
4. 岸本智之、畑崎聖二、平山亮太、池澤宗成、山本陽子、深澤恵児、石田藤麿 対象一医師
尿崩症を認めず視障害で発症した神経下垂体胚腫の一例
第 34 回三重大学脳神経外科同門会 2024 年 12 月 22 日 津
5. 池澤宗成、藤本昌志、平山亮太、岸本智之、山本陽子、深澤恵児、石田藤麿、水野正喜 対象一医師
当院における側方進入腰椎椎体間固定術(LLIF)の導入と初期治療経験
第 34 回三重大学脳神経外科同門会 2024 年 12 月 22 日 津
6. 石田藤麿 対象一医師
脳出血の治療戦略
第 130 回七栗リハビリテーションセミナー 2025 年 2 月 7 日 津
7. 石田藤麿 対象一医師
脳出血の治療戦略
神経救急カンファレンス 2025 年 3 月 19 日 津



Clinical Research

A case of bilateral vertebral artery dissecting aneurysms presenting with subarachnoid hemorrhage evaluated using computational fluid dynamics: Which is the rupture side?

Masanori Tsuji^{a,*}, Fujimaro Ishida^b, Ryuta Yasuda^a, Tomonori Ichikawa^a, Takenori Sato^a, Kazuhiro Furukawa^c, Yoichi Miura^a, Yasuyuki Umeda^d, Naoki Toma^a, Hidenori Suzuki^a

^a Department of Neurosurgery, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Mie, Japan

^b Department of Neurosurgery, Mie Chuo Medical Center, National Hospital Organization, Tsu, Mie, Japan

^c Hisai Neurosurgical Clinic, Tsu, Mie, Japan

^d Department of Neurosurgery, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Mie, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 March 2024

Received in revised form 22 April 2024

Accepted 23 April 2024

Available online 24 April 2024

Keywords:

Computational fluid dynamics

Rupture status

Bilateral vertebral artery dissecting aneurysms

ABSTRACT

Background: Saccular aneurysms (SAs) have been long studied in hemodynamics using computational fluid dynamics (CFD), while dissecting aneurysms (DAs) remain unclear. To estimate which side of the aneurysm ruptured, we evaluated the hemodynamics of the bilateral vertebral artery DAs (VADAs).

Case presentation: A 44-year-old male was diagnosed with subarachnoid hemorrhage by the rupture of either side of bilateral VADAs. The rupture side could not be determined on admission (Day 0). CFD was performed using a patient-specific geometry model obtained from 3-dimensional (3D) rotational angiography (RA) on day 1. We predicted that the right DA had ruptured based on the hemodynamics, associated with flow stagnation and complexity in the ruptured SAs by a transient analysis with the patient-specific blood flow velocity waveforms. After careful observation, gadolinium-enhanced MRI on day 16 showed a contrast effect in the right wall and a change in the right shape was confirmed on the second 3D RA on day 17. According to both imaging evaluations and CFD, the right was presumed to be ruptured, and a flow-diverter stent was placed at the right VA. The right VADA did not re-rupture for 12 months.

Conclusion: Our results indicated that hemodynamics of ruptured DAs would be similar to that of ruptured SAs.

© 2024 International Hemorrhagic Stroke Association. Publishing services by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co. Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Computational fluid dynamics (CFD) revealed the hemodynamic characteristics related to rupture status, rupture point and

Abbreviations: 3D, 3-dimension; AFI, aneurysm formation indicator; CFD, computational fluid dynamics; CT, computed tomography; CTA, computed tomography angiography; D, dimension; DA, dissecting aneurysm; FV, flow velocity; LSA, low shear area; LSAR, low shear area ratio; LWSS, low wall shear stress; MRI, magnetic resonance imaging; NWSS, normalized wall shear stress; OSI, oscillatory shear index; OVI, oscillatory velocity index; PA, parent artery; RA, rotational angiography; RRT, relative residence time; SA, saccular aneurysm; SAH, subarachnoid hemorrhage; VADA, vertebral artery dissecting aneurysm; VISTA, volume isotropic turbo spin-echo acquisition; WSS, wall shear stress; WSSG, wall shear stress gradient.

* Corresponding author at: Department of Neurosurgery, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Mie, Japan

E-mail address: masanori00010413@icloud.com (M. Tsuji).

<https://doi.org/10.1016/j.hest.2024.04.006>

2589-238X/© 2024 International Hemorrhagic Stroke Association. Publishing services by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co. Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

remodeling of aneurysm wall.^{1–3} However, these studies were performed on saccular aneurysms (SAs). Since there have been few reports regarding the hemodynamics of dissecting aneurysms (DAs), it is unclear whether DAs have similar hemodynamics to SAs. We experienced a case of bilateral vertebral artery DAs (VADAs) of which either side ruptured, resulting in subarachnoid hemorrhage (SAH). We performed CFD on the DAs and successfully identified the ruptured side by adapting the previously reported hemodynamic parameters for the rupture status of SAs, which are discussed in this case report.

2. Case presentation

A 44-year-old man was admitted to our hospital for SAH with a chief complaint of headache and no history of head trauma. The World Federation of Neurological Surgeons grade was II. Non-

contrast head computed tomography (CT) on admission (day 0) showed no laterality of the hematoma that was slightly significant in the posterior fossa (Fig. 1A). Three-dimensional (3D) CT angiography (CTA) using an Aquilion One (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) showed no SA, but there appeared to be DAs in the bilateral VAs (Fig. 1B). 3D rotational angiography (RA) using an Allura imaging system (Philips Medical Systems, Best, Netherlands) was performed on day 1, and dilated and stenotic lesions were observed in the intracranial portion of bilateral VAs (Fig. 1C, E). The patient was diagnosed with bilateral VADAs presenting SAH. However, because the ruptured side could not be determined, the patient was under watchful observation with repeated imaging studies. Gadolinium-enhanced vessel wall magnetic resonance imaging (MRI) (Ingenia Elition 3.0 T; Philips Healthcare, Best, the Netherlands) was performed by the volume isotropic turbo spin-echo acquisition (VISTA) on day 16 and showed a contrast effect on the right DA wall (Fig. 1G). In addition to the findings, 3D RA on day 17 revealed focal bulging on the dilated lesion in the right DA. In contrast, the stenotic lesion of the left DA improved (Fig. 1D, F). Based on the chronological findings, the right VADA was determined to rupture and treated with a flow-diverter stent placed from the right VA to the basilar artery. 3D RA at 6 months after treatment showed spontaneous occlusion of the left VADA, with similar findings at 12 months. The right VADA did not re-rupture at 12 months, proving the efficacy of the treatment.

Initially, we planned to acquire the vessel geometry by 3D CTA to perform CFD analysis including the proximal side of bilateral VAs. However, 3D CTA showed a contrast defect at the stenotic lesion of the left VADA (Fig. 1B). Therefore, the patient-specific geometry models were generated from the virtual reality modeling

language dataset using 3D RA. Based on the 3D vessel geometry, vessels with a diameter of less than 1 [mm] were excluded and their surfaces were smoothed using commercial software (3-matic 16.0; Materialise Japan, Yokohama, Japan). Since the 3D RA in the unilateral VA did not show the contralateral VA, it was necessary to fuse them. The left VA was slightly visualized retrogradely from the confluence in the 3D RA of the right VA (Fig. 1C). This finding was used as a clue to fuse the bilateral geometries of VAs using the 3-matic (Fig. 2). The computational hybrid meshes were generated with tetrahedral and prism elements (ICEM CFD 2021 R2; ANSYS, Inc., Canonsburg, PA, USA). Sizes of tetrahedral elements ranged from 0.1 to 0.6 [mm]. The vessel wall was covered with six prismatic boundary layers, depending on the vessel diameter, to ensure an accurate local definition of the velocity gradient. For a fully developed laminar flow, identical linear inlet extensions were added to the inlet boundaries of the bilateral VAs^{1–7} with the same linear length. The uniform extension length facilitated matching the timing of the developed laminar flow reaching the aneurysm. Solving the continuity and Navier-Stokes equations yielded 3D incompressible laminar flow fields in the fluid domain. Numerical modeling was performed using a commercially available CFD package (CFX 2021 R2; ANSYS, Inc. Canonsburg, PA, USA). A blood density of 1056 [kg/m³] and a blood dynamics viscosity of 0.0035 [Pa·s] were assumed. A transient analysis was performed using the patient-specific blood flow velocity (FV) waveforms in bilateral extracranial vertebral arteries obtained by phase contrast MRI (Fig. 1H) on day 8. Traction-free boundary conditions were applied at outlets. The time steps were 0.0001 [s], and one pulsatile cycle was taken as output with initial values specification of prior steady state analysis. The entire

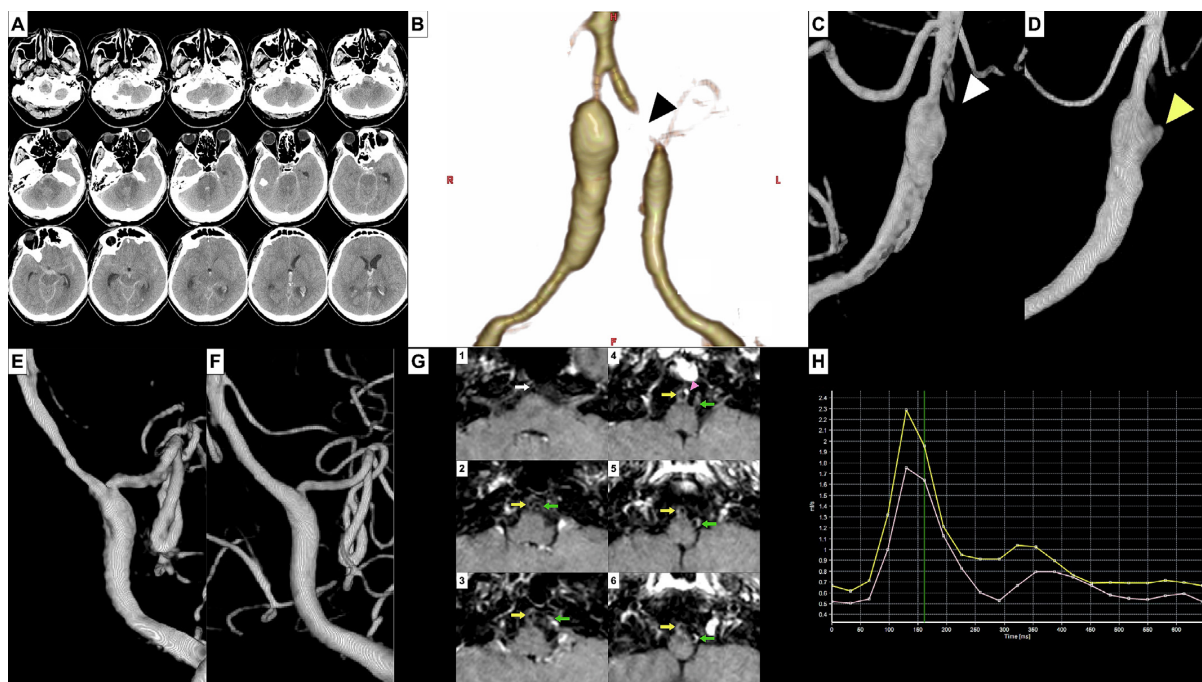


Fig. 1. A, Non-contrast head CT on admission (day 0) showing SAH that is slightly prominent in the posterior fossa. B, 3D CTA on day 0 showing bilateral VADAs. A black arrowhead indicates contrast defect due to a stenotic lesion in the distal portion of the left VADA. C, 3D RA of the right VADA on day 1. A white arrowhead indicates the retrogradely visualized left VA. D, 3D RA of the right VADA on day 1. A yellow arrowhead indicates newly appearing bulging on the right VADA. E, 3D RA of the left VADA on day 1. F, 3D RA of the left VADA on day 17 showing improvement in the stenotic lesion in the left VA. G, Vessel wall MRI (gadolinium-enhanced VISTA T1-weighted imaging) on day 17. 1 to 6 means distal to proximal cross sections. A white arrow indicates VA union. Yellow and green arrows indicate the right and left VAs, respectively. A pink arrowhead indicates the area of strongest wall enhancement of the right VADA. H, Patient-specific blood flow velocity waveforms in bilateral extracranial VAs obtained by phase contrast MRI on day 8 (pink, right VA; yellow, left VA).

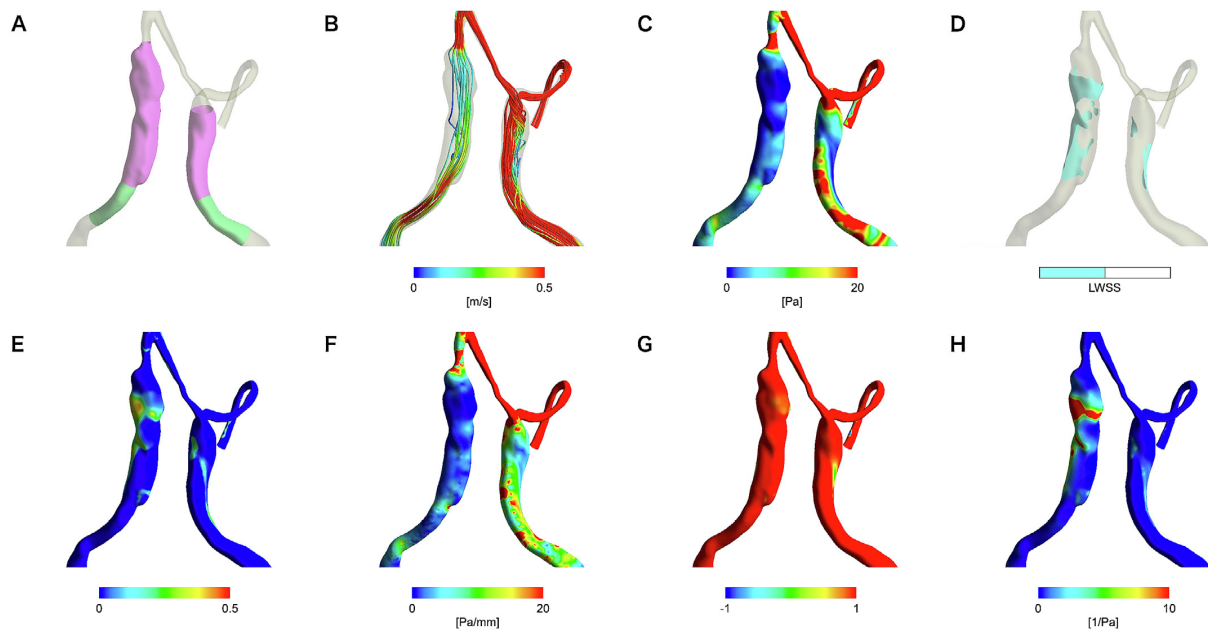


Fig. 2. Definition of VADA domes and the PAs, and visualization of various hemodynamic parameters. A, Domes (pink) and PAs (green) defined to calculate hemodynamic parameters; B, Streamlines of FV; C, WSS; D, LSA, the area with WSS values below the LWSS were LSA; E, OSI; F, WSSG; G, AFI; and H, RRT.

Table 1
Morphological variables and hemodynamic parameters in the left and right dissecting aneurysms.

| | Left aneurysm | Right aneurysm |
|---------------------------------|---------------|----------------|
| Morphological variables | | |
| Dome area, (cm ²) | 1.83 | 3.36 |
| Dome volume, (cm ³) | 0.16 | 0.35 |
| Hemodynamic parameters | | |
| FV, (m/s) | 0.50 | 0.12 |
| WSS, Pa | 10.50 | 1.97 |
| NWSS | 0.61 | 0.42 |
| OSI | 0.01 | 0.06 |
| WSSG, (Pa/mm) | 9.46 | 1.97 |
| LSAR | 0.12 | 0.28 |
| AFI | 0.96 | 0.86 |
| RRT, (1/Pa) | 0.31 | 2.92 |
| OVI x 10 ⁻¹ | 0.09 | 0.36 |

AFI indicated aneurysm formation indicator; FV, flow velocity at aneurysm dome; LSAR, low shear area ratio; NWSS, normalized wall shear stress; OSI, oscillatory shear index; OVI, oscillatory velocity index; RRT, relative residence time; WSS, wall shear stress; and WSSG, wall shear stress gradient.

dilated portions of the bilateral VAs were defined as aneurysms and the proximal side of the aneurysm was defined as the parent artery (PA) (Fig. 2A).

In previous reports, wall shear stress (WSS), normalized WSS (NWSS), oscillatory shear index (OSI), WSS gradient (WSSG), low shear area ratio (LSAR), aneurysms formation indicator (AFI), relative residence time (RRT), and oscillatory velocity index (OVI) were significant hemodynamic parameters to determine the rupture status of SAs.^{1–6,8,9} We defined low WSS (LWSS) as 10 % of time-averaged WSS of PA, low shear area (LSA) as the area below LWSS, and LSAR as the ratio of LSA to the entire dome.¹ We compared the hemodynamic parameters between the right and left VADAs using the vessel geometry on day 1 to determine which VADA had similar hemodynamics to that of the rupture state of SAs.

Morphological variables showed that the area and volume of the right VADA were approximately twice as large as the left one. Regarding to hemodynamic parameters, the right VADA had lower WSS, NWSS, WSSG, and AFI, and higher OSI, LSAR, RRT, and OVI than the left one (Table 1, Fig. 2).

3. Discussions

Ruptured VADA is reported to account for about 3 % of all SAH cases.¹⁰ Among all VADA cases, 12–30 % were estimated to have bilateral VADAs,¹¹ in which the ruptured side may be problematic. Identifying the rupture site by contrast effects even in the posterior circulation aneurysms may be valuable for decision-making, although the efficacy remains unknown in VADAs.¹² The application of CFD to bilateral VADAs presenting with SAH was only reported in two cases. Kono et al reported that a VADA with lower WSS was determined to be ruptured using the patient-specific blood FV waveforms: however, the validity of the analyses was not discussed, because bilateral VADAs were treated at a single session before the shape change was observed.¹³ The other report examined rupture status by measuring WSS, NWSS, OSI, WSSG, and AFI in bilateral VADAs using the average blood flow waveform of normal VAs. However, it failed to determine the rupture side due to inconsistent results among parameters.¹⁴ At this point, it was still unknown whether hemodynamic characteristics of CFD determined in ruptured SAs could be adapted to ruptured DAs or which parameters related to rupture status in SAs should be substituted in that in DAs. In our case, the rupture side in bilateral VADAs could be determined by both contrast effects in the DA wall and changes in the DA shape. Furthermore, by assessing all hemodynamic parameters previously identified in determining the rupture status in SAs,^{1,3–6,8,9,15} with the patient-specific blood flow velocity waveforms, our results would contribute to a better understanding of the hemodynamics characterizing the rupture status of DAs.

Many parameters have been developed to measure the hemodynamic characteristics of SAs using CFD. The most representative

parameter was WSS, which was related to aneurysm initiation, growth, and rupture^{3,8,9,16,17}. NWSS, OSI, and WSSG indicate the time-averaged WSS of the entire dome divided by that of PA, the fluctuation and gradient of WSS, respectively.^{2,6,9,18} AFI and RRT were parameters associated with intra-aneurysm flow stagnation: AFI was measured at a single point in the systolic phase and RRT was calculated throughout the cardiac cycle^{8,15}. OVI was the fluctuation of the velocity vector of the blood flow within the aneurysm dome^{4–6}. In previous reports, WSS, NWSS, WSSG and AFI were lower and OSI, LSAR, RRT and OVI were higher in ruptured SAs than unruptured ones^{1–6,8,9}.

In other words, in SAs, the hemodynamic characteristics of ruptured aneurysms were intra-aneurysmal flow stagnation and complex flow.³ In this case, the hemodynamic characteristics of the right VADA matched ruptured SAs in all of the parameters.

There were some limitations in this report. Firstly, this study was based on a single case, so we cannot apply these findings to a generalized strategy of bilateral VADAs. In the case of SAs, an inflammatory cell-mediated pathway due to low WSS was reported to cause the aneurysm wall to become fragile, leading to rupture.¹⁶ On the other hand, VADA may be caused by trauma or connective tissue diseases.^{19,20} It remains unclear whether the hemodynamic characteristics of SAs and DAs, which differ morphologically and pathologically, could be treated similarly. Secondly, in this case, we assumed that the dilated portions of VADAs had ruptured, so we did not consider the possibility of VADA rupture at the stenotic portion. We estimated which of the bilateral VADAs was in ruptured status, and did not discuss the rupture point. However, continued research on the hemodynamics of DAs may lead to elucidating the hemodynamics of aneurysms other than SAs.

4. Conclusions

Our results indicated that the hemodynamics of DAs would be similar to that of SAs in terms of intra-aneurysmal flow stagnation and complex flow.

Ethical Approval

The study was approved by the ethics committee of Mie University Graduate School of Medicine. All clinical practices and observations were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Consent to Participate

Written informed consent was obtained from the participants.

CRedit authorship contribution statement

Masanori Tsuji: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Software, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation. **Fujimaro Ishida:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Software, Project administration, Methodology, Conceptualization. **Ryuta Yasuda:** Writing – review & editing, Validation, Investigation. **Tomonori Ichikawa:** Writing – review & editing, Validation, Investigation. **Takenori Sato:** Writing – review & editing, Validation, Investigation. **Kazuhiro Furukawa:** Writing – review & editing, Project administration, Methodology, Conceptualization. **Yoichi Miura:** Writing – review & editing, Validation, Investigation. **Yasuyuki Umeda:** Writing – review & editing, Project administration. **Naoki Toma:** Writing – review &

editing, Validation, Investigation. **Hidegori Suzuki:** Writing – review & editing, Supervision, Software, Resources.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper. All the authors have consented to the publication of this manuscript. Hidegori Suzuki is an associate editor of *Brain Hemorrhages* and was not involved in the editorial review or the decision to publish this article.

Funding

The authors declare no sources of funding for this project.

References

1. Fukazawa K, Ishida F, Umeda Y, et al. Using computational fluid dynamics analysis to characterize local hemodynamic features of middle cerebral artery aneurysm rupture points. *World Neurosurg.* 2015;83(1):80–86.
2. Furukawa K, Ishida F, Tsuji M, et al. Hemodynamic characteristics of hyperplastic remodeling lesions in cerebral aneurysms. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191287.
3. Miura Y, Ishida F, Umeda Y, et al. Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms. *Stroke.* 2013;44(2):519–521.
4. Sano T, Ishida F, Tsuji M, et al. Hemodynamic differences between ruptured and unruptured cerebral aneurysms simultaneously existing in the same location: 2 case reports and proposal of a novel parameter oscillatory velocity index. *World Neurosurg.* 2017;98(868).
5. Tanioka S, Ishida F, Kishimoto T, et al. Quantification of hemodynamic irregularity using oscillatory velocity index in the associations with the rupture status of cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2019;11(6):614–617.
6. Tanioka S, Ishida F, Yamamoto A, et al. Machine learning classification of cerebral aneurysm rupture status with morphologic variables and hemodynamic parameters. *Radiol Artif Intell.* 2020;2(1).
7. Tsuji M, Ishikawa T, Ishida F, et al. Stagnation and complex flow in ruptured cerebral aneurysms: a possible association with hemostatic pattern. *J Neurosurg.* 2017;126(5):1566–1572.
8. Mantha A, Karmonik C, Benndorf G, et al. Hemodynamics in a cerebral artery before and after the formation of an aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(5):1113–1118.
9. Meng H, Wang Z, Hoi Y, et al. Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation. *Stroke.* 2007;38(6):1924–1931.
10. Ishikawa T, Yamaguchi K, Anami H, et al. Stent-assisted coil embolisation for bilateral vertebral artery dissecting aneurysms presenting with subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiol J.* 2016;29(6):473–478.
11. Yamaura A, Watanabe Y, Saeki N. Dissecting aneurysms of the intracranial vertebral artery. *J Neurosurg.* 1990;72(2):183–188.
12. Nagahata S, Nagahata M, Obara M, et al. Wall enhancement of the intracranial aneurysms revealed by magnetic resonance vessel wall imaging using three-dimensional turbo spin-echo sequence with motion-sensitized driven-equilibrium: a sign of ruptured aneurysm? *Clin Neuroradiol.* 2016;26(3):277–283.
13. Kono K, Shintani A, Fujimoto T, et al. Stent-assisted coil embolization and computational fluid dynamics simulations of bilateral vertebral artery dissecting aneurysms presenting with subarachnoid hemorrhage: case report. *Neurosurgery.* 2012;71(6):E1192–E1201.
14. Terashima M, Miura Y, Ishida F, et al. One-stage stent-assisted coil embolization for rupture-side-unknown bilateral vertebral artery dissecting aneurysms in an acute stage: A case report. *NMC Case Rep J.* 2018;5(2):45.
15. Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, et al. Hemodynamic–morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke.* 2011;42(1):144–152.
16. Meng H, Tutino V, Xiang J, et al. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(7):1254–1262.
17. Sforza DM, Kono K, Tateshima S, et al. Hemodynamics in growing and stable cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(4):407–412.
18. Taylor CA, Hughes TJ, Zarins CK. Finite element modeling of three-dimensional pulsatile flow in the abdominal aorta: relevance to atherosclerosis. *Ann Biomed Eng.* 1998;26(6):975–987.
19. Ohshima T, Miyachi S, Isaji T, et al. Bilateral vertebral artery dissection and unilateral carotid artery dissection in case of Ehlers-Danlos syndrome type IV. *World Neurosurg.* 2019;121:83–87.
20. Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, et al. Dissecting aneurysms of the bilateral vertebral arteries with subarachnoid hemorrhage: report of three cases. *Neurosurgery.* 2002;50(6):1372–1375.

CFD を用いた小型未破裂脳動脈瘤の増大予測

Computational fluid dynamics for predicting the growth of small unruptured cerebral aneurysms

辻 正範¹⁾・石田 藤麿²⁾・鈴木 秀謙¹⁾

¹⁾三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座 脳神経外科

²⁾三重中央医療センター 脳神経外科

Key Words: computational fluid dynamics, unruptured cerebral aneurysms, high shear concentration ratio

■ Abstract ■

脳動脈瘤の破裂リスクは瘤の最大径や不整な形状の有無で評価されるが、数値流体力学で計算された血行力学が動脈瘤の新たな評価法として活用されている。動脈瘤は増大後に破裂することが多いため、事前に増大を予測することができれば、くも膜下出血の発症を予防できる可能性がある。我々の研究チームが報告した、小型未破裂脳動脈瘤の増大と関連する血行力学の特徴について紹介する。

■ はじめに

脳動脈瘤の発生、増大や破裂機序には血行力学が深く関与しており¹⁻³⁾、近年、数値流体力学(Computational Fluid Dynamics, CFD)を用いた血行力学的パラメータで検討されている。未破裂脳動脈瘤は増大すると破裂リスクが高まるため⁴⁾、比較的破裂リスクが低いとされる最大径が3-5mmの小型瘤でも、増大すれば積極的な治療介入が推奨される⁵⁾。一方、増大していない小型未破裂脳動脈瘤に対する明確な治療指針は存在しない。そこで小型未破裂脳動脈瘤の増大リスクを予測するため、CFDを用いて増大に関連する血行力学の特徴について検討した。

■ 研究プロトコール

2013年から三重県で開始された「流体解析に基づいた未破裂脳動脈瘤多施設共同前向き観察研究(Systematic Multicenter study of unruptured cerebral Aneurysms based on Rheological Technique analysis at

Masanori Tsuji¹⁾, Fujimaro Ishida²⁾, Hidenori Suzuki¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Mie University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Neurosurgery, Mie Chuo Medical Center, National Hospital Organization

Mie, SMART Mie)」の2022年までの登録症例718例を対象とした。組入れ基準は1) 3 dimensional (D)-Computational Tomography Angiography (CTA) または 3D-digital Subtraction Angiography (DSA) を実施した症例、2) 最大径が3-5mmの動脈瘤、3) 研究登録時に日常生活における自立度指標である modified Rankin Scale が0-2の症例とした。

登録時の Magnetic Resonance Angiography (MRA) を基準として、1年以降に撮影したMRAで形状変化がなかったものを安定群、観察期間を問わず0.5 mm以上の形状変化を伴ったものを増大群と定義した。

■ 解析手法

3D-CTA または 3D-DSA で得られた血管形状を画像処理ソフトの Mimics Innovation Suite (Materialise Japan) で形状モデルを作成し、Stereolithography (STL) データで出力した。ANSYS ICEM CFD 2021 R2(ANSYS Inc.) で格子作成し、CFX 2021 R2 で数値モデリングおよび非定常解析を行った。流体は密度 1056 kg/m³、粘稠度 0.0035 Pa・s の Newton 流体とした。

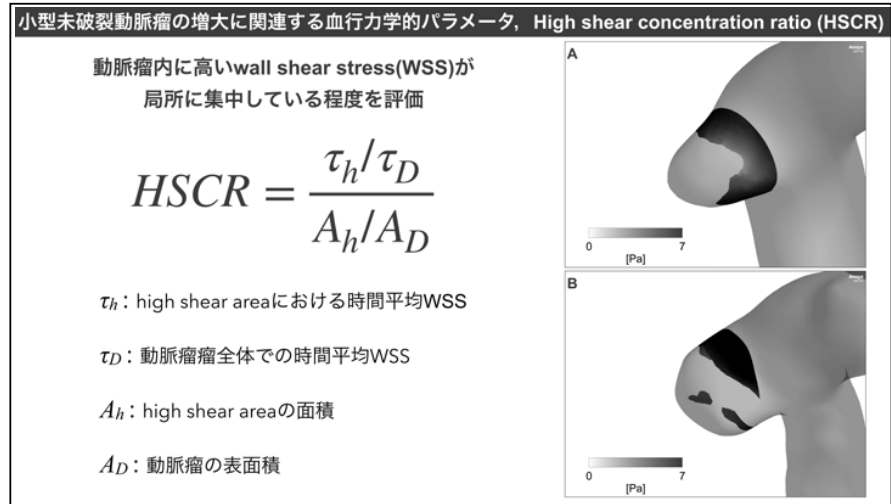
■ 形態学的指標

動脈瘤の最大径を含めた各種形態学的指標を、血管形状の STL データを基に ImageJ (National Institutes of Health) で計測した¹⁾。

■ 血行力学的パラメータ

動脈瘤に関する血行力学的パラメータは多々報

安定群 (A) と増大群 (B) の代表例を可視化したもの。High Shear Area (HSA) における時間平均 Wall Shear Stress (WSS) を示す。HSA の割合は A で 0.35, B で 0.23 と増大例で低い。High WSS (HWSS) の値は A で 3.56 Pa, B で 6.87 Pa。HSCR は A で 4.56, B で 8.48 であり、増大例では狭い HSA に高い WSS が局所集中していることが分かる。



告されており、その中でも基本的なパラメータは血流によって血管壁に生じるせん断応力 (Wall Shear Stress, WSS) である²⁾。これまで高い WSS と動脈瘤増大との関連が示唆されていたが、予測は困難であった³⁾。そこで動脈瘤全体の時間平均 WSS の 110% を High WSS (HWSS), HWSS 以上の領域を High Shear Area (HSA) と定義した。高い WSS が局所にどれだけ集中しているかを評価するため、新しい血行力学的パラメータ, High Shear Concentration Ratio (HSCR) を開発した。HSCR は $HSCR = (\tau_h / \tau_D) / (A_h / A_D)$ と定義され、 τ_h は HSA における時間平均 WSS, τ_D は瘤全体での時間平均 WSS, A_h は HSA の面積, A_D は動脈瘤の表面積を意味する。つまり狭い HSA に高い WSS が集中している場合に HSCR は大きくなる。

■統計解析

形態学的指標、血行力学的パラメータにおける安定群と増大群の比較を Brunner-Munzel test で行い、P value < 0.05 未満を統計学的有意差ありと定義した。

■結果

185 症例 215 個の動脈瘤が登録され、瘤は安定群 182 個、増大群 33 個に分類された。形態学的指標では動脈瘤の最大径で有意差を認めなかつ

た。血行力学的パラメータでは安定群と比較して増大群では HSCR が有意に高かった (6.39 vs 4.98, $p < 0.01$) (図)。

■まとめ

増大した小型未破裂脳動脈瘤は高い WSS が局所集中しており、CFD で増大予測が可能になることが示唆された。2024 年 4 月時点で SMART Mie の登録は 850 症例を超え、動脈瘤の形状データの他にも既往歴や家族歴、内服歴、登録時の血液検査等の膨大なデータが蓄積されており、さらに診断精度の高い動脈瘤の増大予測や、破裂リスクと関連する血行力学的特徴を明らかにしたい。

文 献

- 1) Tsuji M., Ishikawa T., Ishida F., *et al.*: Stagnation and complex flow in ruptured cerebral aneurysms: a possible association with hemostatic pattern. *J Neurosurg*, 2017; 125: 1566-1572.
- 2) Miura Y., Ishida F., Umeda Y., *et al.*: Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*, 2013; 44: 519-521.
- 3) Cebra JR., Mut F., Weir J., *et al.*: Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011; 32: 145-151.
- 4) Inoue T., Shimizu H., Fujimura M., *et al.*: Annual rupture risk of growing unruptured cerebral aneurysms detected by magnetic resonance angiography. *J Neurosurg*, 2012; 117: 20-25.
- 5) Miyamoto S., Ogasawara K., Kuroda S., *et al.*: Japan stroke society guideline 2021 for the treatment of stroke. *Int J Stroke*, 2022; 17: 1039-1049.



Pen relay

失われていない時を求めて

霜坂 辰一

年をとった、と思う日々になりました。人や物の名前が思い出せなくなり、若い頃なら気にも止めなかった排泄機能の「がまん時間」が短くなっています。外来で患者さんには「年齢が進めばそんなものですよ」と言っているものの、自分の身に起これば内心あせりがつります。脳には神経細胞が1000億個あり、20歳を過ぎれば1日20万個の神経細胞が消滅していくのだから、老人の脳はスカスカなんですよ、と看護学校では講義をしながら、自分のこととしては考えていないのです。「興奮毒性による神経細胞の消滅とその抑止」が研究テーマ（第232回水曜会「脳虚血の基礎と臨床」1998年7月22日）だったのに、自分の脳を保護するまでの成果には至りませんでした。

そんな神経細胞の減少による老化現象でうつ的な気分でしたが、大谷翔平選手の大活躍から思わぬ影響を受け、今年から、老人の脳に関してネガティブな姿勢からポジティブな発想に変えました。

大谷はドジャースと1000億円の契約をしたと伝えられました。大谷は30歳、80歳まで50年、1日20万円を使うと1ヶ月で600万円、1年で7300万円、10年で7.3億円、50年で37億円使うこととなります。1000-37=963。ちょっと待て、大谷には80歳でもまだ963億円も残っているのだ。だとすれば、考えて、活動して、脳を酷使して1日20万個の神経細胞を消耗しても、80歳で950億個が残っている、充分じゃないですか皆さん、「どんどん頭を酷使しなさい、減るもんじゃなし」と看護学生にハッパをかけています。なくなったものを嘆くより、残っているものを活かす

ことが老人の正しい生き方だと思うようになりました。

三重中央医療センターを退職して5年。このペンリレーの場では、この5年の出来事を振り返りながら、まだ失われていない神経細胞が何を思い出すか、残った神経細胞にどんな「時」が記録されているか、それを確認する作業をしようと決めました。

退職したら素九鬼子の『旅の重さ』（1972年刊）を持って四国遍路をしようと考えていました。みずみずしい少女に憧れ、1970年前後に目指した「自由」と違った「自由」をそこに見て、いつかは四国遍路だと思っていました。誰が書いたか忘れてしまいましたが、「子どもの頃に食べたお菓子がとてもおいしくて、ずっと記憶にとどまり、いつかはまた食べてみたい、と思いついて年月が過ぎ、気がついたら老人になっていた」というのと近い感じがします。

四国遍路の夢は2020年1月に始まる新型コロナの混乱で吹き飛んでしまいました。年明けからいよいよ活動開始、と意気込んで旅行申し込みも済んでいましたが、訳の分からない恐怖から旅行はキャンセルにしました。

予定が吹き飛ぶことには慣れていました。三重大学脳神経外科に入局した当時、県内の病院に脳神経外科を標榜する施設はなく、毎日のように急患が搬送され手術をしていたので、脳神経外科は「毎日外科」と呼ばれていました。若手と呼ばれた時期も、その後、少し責任ある位置にいた時期

も、電話で呼ばれ、ポケベルで呼ばれ、携帯で呼ばれ（技術は進歩しても、忙しさは軽減されなかった）、予定が吹き飛ぶことが人生だ、という人生観に飼いつけられていましたから、人生最後と思われる予定変更も別段苦になったわけでもありません。

予定の中止、外出禁止、交流会参加の自粛、などなどで家にこもりました。世界中で全力を尽くす医療者たちへの感謝が広がったこの時期に私が感じた違和感は何だろう、と考えていました。そう、ピンチランナーの気持。昭和の少年草野球でレギュラーになれない子が、試合の最後のほうで、平等を装ってちょっとだけピンチランナーとして登場させてもらうあの儀式。ベンチからは「リー、リー、リー」と二盗を目指して「リードせよ、もっとリードせよ」と煽られ、本人も周囲もそんな実力はないと分かっているながら、自分でも「リーリー」と弱々しい声を発しながら、一塁ベースをこわごわ少し離れてみせる行動は、私のようなコロナに対して何もできない医療者でも、喝采を送られる側の人間として勘定に入られているなら、コロナに関わっているように見せなければいけない姿勢と同じだと感じたのです。「ピンチランナーに選ばれるほど恐ろしく、また胸が野望に湧きたつことはなかった！」（『ピンチランナー調書』大江健三郎 1976年刊）。未知の感染症を前に、私はピンチランナーとして指名されるかもしれない時を、家の中でじっと座って待つしかありませんでした。

新型コロナの前にも、人類には多くの悲劇的、壊滅的な感染症の歴史がありました。しかし、同時代を生きていない人間にはその感染症の怖さを実感できず、自分の知らない「物語」になっています。

医療の最前線にいた現役時代、痛恨の記憶として残る感染症はエイズとプリオン病です。

エイズの情報は1981年、ニューヨーク モンテフィオーレ病院の神経病理学の権威 平野朝雄先生を三重大学での講演のためにご案内する役目をいただいたとき、近鉄特急の中で「最近ニューヨークでは変な病気が流行っているね」と先生からお聞きしたのが最初です。エイズが「New

York Native」に「同性愛者の肺炎」として最初に報告されたのが1981年5月ですから、ニューヨークのホットな話題はリアルタイムでした。エイズウィルス発見のニュースは1983年5月です。1921年頃アフリカに登場したエイズが、アフリカに出稼ぎに出ているハイチ人の手を借りてカリブ海へ、そしてアメリカに上陸して姿を現した瞬間を耳にしたのでした（『エイズの起源』ジャック・ペパン 翻訳2013年刊）。

初めてのエイズ患者の開頭術では外科医も麻酔科医も手術室も発汗するような緊張に包まれたことを思い出します。

エイズはまた、思わぬ方向から日本を襲いました。アメリカからの輸血液製剤の中にエイズウィルスが混入し、1982年から加熱製剤が認可される85年7月までにかけて1400名以上の血液製剤関連エイズ患者を生んでしまいました。脳神経外科医も血友病患者の緊急開頭術では血液製剤の使用は不可避であり、当事者として歴史に立ち会っていました。

脳神経外科医として、もうひとつ、医原性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJ病）を引き起こしてしまったことも悔やまれる記憶です（ドイツ製ヒト乾燥硬膜がCJ病を引き起こすプリオンに汚染されていて、手術で乾燥硬膜を使用した多数の患者さんにCJ病を発症させてしまった）。80万年前の古代から続く人類による人類の食人習慣により発症すると考えられていた「クールー病」の研究などから、何かがある、と研究が続けられていましたが、1980年代に入ってから「プリオン」の動きが活発になります。1982年にプルシナー教授が感染性因子を「プリオン」と命名し「プリオン仮説」がスタートします。1986年英国で狂牛病が出現し、1996年、感染した牛肉を食べたことが原因と推定される人間の変異型CJ病10例が報告されました。1987年アメリカでヒト乾燥硬膜使用によりCJ病が発症する危険性が報告されました。1990年から留学していたサンフランシスコにはプルシナー教授がいました。1990年頃はプリオン研究が急ピッチで進んでいた時期です。一般のラボでは日没以降は強盗の危険があるので帰るように指導されていましたが（大学病院内でもホールドアップがあった、という話は時々

聞きましたし、遅くまで研究室に残るなら内側からロックすること)、プルシナー教授のラボでは夜中も、土日もフル回転と聞いていました。研究指導のボスにプルシナー教授の話題を向けると「ああ、彼ね」と素っ気ない反応でした。

1997年プルシナー教授はノーベル賞を獲得します。

後日、プリオン研究の歴史を書いた『眠れない一族』(ダニエル・T・マックス 翻訳2007年刊)に、嫌われ者の野心家としてプルシナー教授が言及されていて、当時のボスの反応によく納得がいったものでした。外部の評判と内部の評価の乖離はどこにでもあるものです。

ヒト乾燥硬膜使用によりCJ病が発症する可能性があるとの最初の言及から10年、1997年に厚労省はヒト硬膜回収の緊急命令を出しました。開頭術後1年から30年(平均13年)でCJ病は発症し、日本では154名の患者数が報告され、世界最多の患者数になってしまいました。

歴史を時系列で振り返れば見えるのに、その中にいた自分にはまったく見えていない、今思えば、感染症に対して鈍感でした。

ピンチランナーとして走る必要もなくなった頃、2022年2月、ロシアがウクライナを侵略しました。コロナ禍に追い打ちをかけられるように心がふさぎました。

‘how many times must the cannonballs fly before they’re forever banned?’ (『風に吹かれて』ボブ・ディラン1963年)。どれだけの人がボブ・ディランを歌ったのか、どれだけの時間歌ったのか、学校帰りの新宿で、ロックアウトに抵抗する校庭で。慌ただしく経過した1969年から70年、ジョーン・バエズの歌う『花はどこへ行った』に合わせて口ずさみ、PPMの『Cruel War』をエンドレスで聴いていました。こんな特記すべきはずの過去も、センチメンタリズムとして時間に埋没してしまったようです。21世紀に、空いっぱいには砲弾が飛び交い、街が廃墟となる。情報をたくさん持ち、賢くなったはずなのに、戦争を止める力を持った歌は聞こえてきません。絶望的な局面で「白鳥の歌」が聞こえてくるのでしょうか。今は誰も街頭には出ず、閉じこもってネットの中で過ごし、そこでは歌が広がっているのか、SNS

をやらない自分が知らないだけなのかと不安がよぎります。「義憤を覚え粛々と暴走する『オールド・テロリスト』(村上 龍 2018年刊年)」にはなれないけれど、それでも、できることは1つあります、「たった一人の反乱」。

「君ひとりが反対して世界が変わると思っているのかい？」

「そうは思いません。でも世界が私を変えられないことは証明できます」、できるのはそこまでの、55年前と同じ。

人生は回転木馬のように、ぐるぐるめぐって季節は過ぎていく、と『いちご白書』(米映画 1970年)の中で、パフィー・セントメリーは『サークル・ゲーム』を歌いました。回るたびに、人間も周囲の景色も変わって行って、ひと回りごとに次々と素晴らしい未来が展開する、と人生を賛歌しました。でも、現実には回転木馬が何度回っても同じ景色のくり返し。「人生に二周目があればいいのに・・・」(『月の上の観覧車』荻原 浩 2011年刊)。一周だからいいのかもしれない。

いま、日々の時間の大部分を使っているのは生命38億年の歴史をたどることです。途切れることのなかった一連の生命の連鎖を想像するのが好きです。果てしなく細胞分裂だけを繰り返して生命の連続性を維持した何億年という長い歴史を考えると、進歩もなく同じことを繰り返すのは太古からの生命に潜む遺伝子の本質なのでしょう。だがしかし、生命は進歩を求めてメスからオスを産み出し、遺伝子交換を促して進化のスピードを上げました。進化を邪魔する永遠の生命を排し、「死」を誕生させました。

生命史を見れば、人類がこのまま永続するはずもありません。どのように終焉を迎えるのか、1万年後か、10万年後か、できることならば、見極めてみたいと思います。宇宙からの使者により滅びるのか、『ターミネーター』(米映画 1984年)のようにAIに殺されるのか、克服できない感染症が登場するのか、新人類に駆逐されるのか、自滅か。137億年前のビッグバンで誕生した水素をもとに生命が形作られているなら、この身体が再び原初の水素まで分解され、次の生命を構成する材料となるのもいいでしょう。

ただひとつ、最後の一人となった人類（エンドリング）には、せめて矜持を持って人類史を書ききって欲しいと願います。愚かにも闘争的ではあったけれど、文明や文化を築き上げ、宇宙に孤立する地球を守るべきものと意識し、他の生物種に対しても思いやりがあった種として、記録を残して欲しい。どうしようもなく身勝手に、今だけ、自分だけの享樂しか考えず、武力とお金が力の源泉だ、と傲慢になった人類は一部であった、と記録に残して欲しい、そういう未来であって欲しい。

消滅していない神経細胞は過去を記録しています。失われていない記憶も、やがて消滅します。この5年の間に、世界の混乱に同調して記憶が過去と現在を飛び交いました。世界の方向性は見えませんが、もうしばらく世界を眺め、夢想して、そのあとは、生命が進化のために仕組んだ「老いて死ぬ」プログラムに従うだけです。私という「遺伝子の乗り物」（リチャード・ドーキンス）は終点に近づき、遺伝子はすでに次世代の乗り物に乗り移っています。

さあ、それまでは野菜を育て、果樹を愛でよう、「たとえ明日、地球が減びるとも、私は今日、リンゴの木を植える」。

心臓血管外科

【学会・研究発表】

1. 下村 誠、佐藤友昭、小川昌宏、酒井陽子
当院におけるハラスメント防止の取り組み（再掲）
第26回日本医療マネジメント学会学術総会 2024年6月21日 福岡
2. 内藤若菜、落合康平、梅原 健、鈴木桂太、関口健一、川崎 敦、佐藤友昭
当院における循環器疾患の患者への作業療法介入：処方件数と実施単位数の推移（再掲）
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪

産婦人科

【 著書・論文 】

1. Kuniaki Toriyabe, Asa Kitamura, Makoto Ikejiri, Ryotaro Hashizume, Maki Nakamura, Emi Teramoto, Hiroki Takeuchi, Eiji Kondo, Tomoaki Ikeda
Cytomegalovirus DNA Loads in Organs of Congenitally Infected Fetus
Viruses-Basel 16(6) 2024年6月 Impact Factor : 3.500 (2023, JCR®)
2. 稲井由佳、張 凌雲、北村亜紗、山口恭平
腹腔鏡下副角切除術を施行した非交通性副角妊娠の1例
東海産婦人科内視鏡手術研究会雑誌 12 : 54-59 2024年10月

【 学会・研究発表 】

1. 北村亜紗、鳥谷部邦明、玉石雄也、高倉 翔、真木晋太郎、二井理文、田中博明、小畑英慎、紀平正道、森川文博、近藤英司、池田智明
サイトメガロウイルス(CMV)未感染妊婦における次回妊娠初期 CMV 抗体スクリーニング結果の検討。
第76回日本産科婦人科学会学術講演会 2024年4月20日 横浜
2. 村瀬結香、山口恭平、下村優莉奈、稲井由佳、榊原洸太、柏原優花、北村亜紗、張 凌雲、吉村公一
当院における分娩誘発と周産期予後についての検討
第76回日本産科婦人科学会学術講演会 2024年4月21日 横浜
3. 山口恭平、村瀬結香、横山由佳、榊原洸太、奥村亜純、柏原優花、北村亜紗、張 凌雲
正期産 SGA 児に関わる周産期因子の検討
第76回日本産科婦人科学会学術講演会 2024年4月21日 横浜
4. Naosuke Enomoto, Masafumi Nii, Shoichi Magawa, Sho Takakura, Shintaro Maki, Eiji Kondo, Tomoaki Ikeda
Evaluation of placental function during pregnancy using magnetic resonance imaging
The Joint Fetal and Neonatal Societies International Conference2024 2024年6月20日
University of Nottingham
5. 北村亜紗、鳥谷部邦明、玉石雄也、高倉 翔、真木晋太郎、二井理文、田中博明、小畑英慎、紀平正道、森川文博、山口恭平、近藤英司、池田智明
サイトメガロウイルス(CMV)未感染妊婦の分娩後のCMV 初感染：妊婦4万人での検討から
第60回日本周産期・新生児医学会学術集会 2024年7月13日 大阪
6. 榎本尚助、二井理文、真川祥一、玉石雄也、高倉 翔、真木晋太郎、山口恭平、近藤英司、池田智明
機能的磁気共鳴画像 (BOLD-MRI : blood oxygenation level-development magnetic resonance imaging) を用いた胎盤機能評価について
第32回三重県胎児・新生児研究会 2024年7月21日 津

7. 張 凌雲、榊原光太、下村優梨奈、横山由佳、村瀬結香、柏原優花、北村亜紗、吉村公一、山口恭平
 当院における v NOTES の導入術式及び治療成績
 第 64 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2024 年 9 月 14 日 東京
8. 高橋和哉、村瀬結香、下村優莉奈、榊原光太、柏原優花、榎本尚助、北村亜紗、吉村公一、山口恭平、
 水谷健佑、菅田 健
 非典型的な皮膚症状を呈した全身型新生児ヘルペス感染症の一例（再掲）
 周産期医療研究会 2024 年 11 月 2 日 津
9. 榎本尚助、矢嶋秀彬、榎本紗也子、阪本美登、森下みどり、北野裕子、二井理文、西岡美喜子、渡邊純子、
 高山恵理奈、植村 碧、立花亮太、寺田堅斗、武内大輝、池田智明
 当院での広汎子宮頸部摘出術後の転帰、妊娠率、周産期成績について
 第 69 回日本生殖医学会学術講演会・総会 2024 年 11 月 14 日 名古屋
10. 榎本尚助、漆山大知、尾臺珠美、小野寺洋平、小寺千聡、末光徳匡、杉田洋佑、長崎澄人、草開 妙、
 中野和俊、細川義彦、小松宏彰
 「OGOG プロジェクトの目指す創部管理」ハンズオンセミナー開催報告 ～OGOG プロジェクト 10～
 第 54 回日本創傷治癒学会 2024 年 12 月 3 日 東京

【 講演・研究会 】

1. 榎本尚助 対象一医師
 OGOG webinar 2024 2024 年 5 月 14 日 Web 開催
2. 榎本尚助 対象一医師
 OCOG ハンズオンセミナー 2024 年 6 月 5 日 東京
3. 榎本尚助 対象一医師
 中部周産期セミナー 2024 年 6 月 8 日 名古屋
4. 真川祥一、前田佳紀、山口恭平、葛西 路、桂木真司、賀来隆治、池田智明
 対象一医師、看護師、助産師
 胎児生理学と CTG に関する教育コース 2024 年 7 月 6 日～7 日 群馬
5. 榎本尚助 対象一医師
 ハンズオンセミナー
 第 60 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2024 年 7 月 15 日 大阪
6. 榎本尚助 対象一医師
 OGOG ハンズオンセミナー 2024 年 8 月 3 日 東京

7. 下村優莉奈 対象一医師
巨大子宮筋腫の一例
第4回三重県産婦人科手術手技研究会 2024年11月28日 津

8. 榎本尚助 対象一医師
OCOG セミナー 2025年1月25日 岩手

9. 榎本尚助 対象一医師
帝王切開後のケロイド・肥厚性瘢痕を予防するための OGOG project の取り組み
第145回東海産科婦人科学会スポンサードセミナー 2025年3月2日 名古屋

耳鼻咽喉科

【 著書・論文 】

1. 佐橋紀男、村山貢司、岸川禮子、三宅 尚、宇佐神篤、伊藤由紀子、白崎英明、劔田幸子、佐藤護人、南 利幸、難波弘行
花粉情報等標準化委員会の再発足と新標準化花粉情報基準の紹介
日本花粉学会会誌 69(2) : 49-52 2024年4月
2. 西田幸平
特集 内視鏡下鼻副鼻腔手術 ―基本とコツでうまくなる 術後パッキングの位置づけ
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 96(13) : 1146-1150 2024年12月
3. 乙田愛美、小林正佳
特集 鼻科診療の論点 ―異なる立場の対話とディベート― 嗅覚障害に対する治療 手術療法の立場から
JOHNS 41(2) : 205-208 2025年2月

【 学会・研究発表 】

1. 西田幸平
鼻内手術後に鼻中隔粘膜に痂皮が形成されたが穿孔を回避し得た例
第125回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2024年5月17日 大阪
2. 西田幸平、乙田愛美
内視鏡下鼻副鼻腔手術後当日夜の右眼瞼腫脹・眼球突出例
第63回日本鼻科学会総会・学術講演会 2024年9月28日 新宿
3. 伊藤由紀子
スギ型、ヒノキ型花粉飛散数予測モデルの再検討
日本花粉学会第65回大会 2024年11月9日 調布
4. 伊藤由紀子、西田幸平、乙田愛美、春田桃歩、八杉美咲
三重県津市久居地区でのスギ、ヒノキ型花粉の2025年予測と2024年飛散結果について
第50回東海花粉症研究会 2024年12月14日 名古屋
5. 伊藤由紀
花粉飛散数予測モデルについて ―重回帰式に関する要点と注意点―
第50回東海花粉症研究会 2024年12月14日 名古屋

泌尿器科

【学会・研究発表】

1. 服部優菜、荒瀬栄樹、長谷川嘉弘
BCG 膀胱内注入療法に伴う肝機能障害、間質性肺炎の一例
第 74 回三重泌尿器科医会 2024 年 7 月 14 日 津
2. 荒瀬栄樹、服部優菜、長谷川嘉弘
去勢抵抗性前立腺癌に対する塩化ラジウム-233（ゾーフィゴ）治療の予後に及ぼす因子の検討
第 74 回三重泌尿器科医会 2024 年 7 月 14 日 津
3. 荒瀬栄樹、服部優菜、長谷川嘉弘
去勢抵抗性前立腺癌に対する塩化ラジウム-233（ゾーフィゴ）治療の予後に及ぼす因子の検討
第 74 回日本泌尿器科学会中部総会 2024 年 11 月 21 日 金沢

【主催講演・研究会】

1. 長谷川嘉弘 対象一市民
前立腺癌の診断と治療
がんに関する市民公開講座 がん診療におけるゲノム医療 2024 年 9 月 14 日 津

皮膚科

【学会・研究発表】

1. 金丸周正、井田紗矢香、中西朝子、宗吉佑樹、後藤浩之
三重県津市で感染したと考えられたツツガムシ病の一例（再掲）
第21回三重卒後研修医学会 2025年2月1日 津

歯科口腔外科

【学会・研究発表】

1. 梅原 健、柳瀬成章
口腔機能管理の裾野を広げる言語聴覚士と口腔外科の連携
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
2. 加納慶子、乾眞登可、若林宏紀、柳瀬成章
単純性骨嚢胞が疑われた上顎骨嚢胞の1例
第5回ウインターデンタルミーティング in 津 2024年12月15日 津

麻醉科

【学会・研究発表】

1. 眞野陽菜、森川好香、長谷川隆、宮崎茉莉
小児の肺原発滑膜肉腫による続発性気胸に対する麻醉経験
日本麻醉科学会東海北陸支部第22回学術集会 2024年9月7日 名古屋
2. 森川好香、眞野陽菜、大川真駒、長谷川隆
単純遮断で切除可能であった下大静脈原発血管平滑筋肉腫の麻醉経験
日本麻醉科学会東海北陸支部第22回学術集会 2024年9月7日 名古屋

放射線科・中央放射線室

【学会・研究発表】

1. 蒔田 潤
依頼内容と異なる診断となった症例
令和6年度東海北陸地区技師会研修会 2024年6月8日 名古屋
2. 村田侑紀
単純CTで見える肺塞栓症の症例と BoulusTracking 法を用いた造影方法
令和6年度東海北陸地区技師会研修会 2024年6月8日 名古屋
3. 岡由依莉
一般撮影装置 KONIKA MINOLTA AeroDR における画像物理評価
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪

【主催講演・研究会】

1. 水上慶一 対象—市民
放射線科の検査の違い ～被ばくは大丈夫？CTとMRI？単純？造影？その疑問に答えます～
ミエチュウオウ文化祭 市民公開講座 2024年11月9日 津

臨床検査科

【 著書・論文 】

1. Satoru Muramatsu, Masaya Fujiwara, Kurata Kazunari, Masatoshi Watanabe, Noriko Watanabe
Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy With Versican Expression in a Patient With
Advanced Gastric Cancer: A Case Report of a Rare Autopsy (再掲)
Cureus Journal of Medical Science 16(7) : e65690 2024年7月
Impact Factor : 1.300 (2023, JCR®)

【 学会・研究発表 】

1. 岩中宗一、森田大智、久留 仁、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲、藤原雅也、藤本 源、小林 哲
フランシーン針で診断した粟粒影を呈するRET陽性肺がんの一例 (再掲)
第47回日本呼吸器内視鏡学会 2024年6月27日 大阪
2. 岩中宗一、森田大智、垂見啓俊、坂倉康正、西村 正、内藤雅大、井端英憲、藤原雅也、藤本 源、小林 哲
Franseen 針で診断した粟粒影を呈するRET陽性肺がんの一例 (再掲)
第67回日本呼吸器内視鏡学会中部支部会 2024年7月6日 名古屋
3. 小嶋洋美、大場美怜、前田由実、藤原雅也
Synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract の1例
第63回日本臨床細胞学会秋期大会 2024年11月16日 幕張
4. 野田悠介、葛原正樹、宮田徹也、倉田一成、藤原雅也、湯浅浩行、田口由紀子、渡邊典子
腹膜原発が疑われた悪性中皮腫の1例 (再掲)
日本消化器病学会東海支部第141回例会 2024年11月16日 津

【 講演・研究会 】

1. 羽根頼子 対象一検査技師
血液型検査基礎、不規則抗体スクリーニング基礎、交差適合試験基礎
輸血細胞治療部門 実技講習会 2024年9月14日 津
2. 河内亮介 対象一検査技師
凝固・線溶検査のピットフォールと症例
臨床血液部門勉強会 2024年10月4日 津

【 主催講演・研究会 】

1. 木下絵里 対象一結核医療従事者
結核菌の採取方法と培養のコツ
結核医療を担う呼吸器内科医等の確保・育成支援事業「結核医療従事者」研修会
2024年12月11日～2025年2月26日 津

栄養管理室

【学会・研究発表】

1. 尾畑千代美、渡辺静香、齋藤 文、井田紗矢香、宗吉佑樹、後藤浩之、田中剛史
当院糖尿病看護外来自験例からの考察（再掲）
第98回日本糖尿病学会中部地方会 2024年9月16日 金沢

【主催講演・研究会】

1. 岡田奈央 対象—外来患者
糖尿病腎症を予防する食事 ～減塩食～
糖尿病教室 2024年6月17日 津
2. 齋藤 文 対象—市民
老いてもりもり高齢者のための食事指針
三重中央医療センター 出前！市民公開講座 2024年7月9日 津
3. 吉岡彩月 対象—外来患者
夏バテしないための食事の取り方
患者サロンクローバー 2024年7月17日 津
4. 齋藤 文 対象—市民
老いてもりもり高齢者のための食事指針
三重中央医療センター 出前！市民公開講座 2024年9月19日 津
5. 齋藤 文 対象—市民
老いてもりもり高齢者のための食事指針
三重中央医療センター 出前！市民公開講座 2024年12月12日 津
6. 吉岡彩月 対象—外来患者
風邪をひかないための食事の取り方
患者サロンクローバー 2024年12月18日 津
7. 渡辺静香 対象—外来患者
糖尿病に役立つ！栄養成分表示のみかた
糖尿病教室 2025年2月17日 津

薬剤部

【 著書・論文 】

1. Yuki Asai, Asami Muramatsu, Tatsuya Kobayashi, Ikuhiro Takasaki, Toshiki Murasaka, Ai Izukawa, Kahori Miyada, Takahiro Okazaki, Tatsuki Yanagawa, Yasuharu Abe, Yasushi Takai, Takuya Iwamoto
A multicentral prospective cohort trial of a pharmacist-led nutritional intervention on serum potassium levels in outpatients with chronic kidney disease: The MieYaku-Chronic Kidney Disease project
PLOS ONE 19(5) : e0304479 2024年5月 Impact Factor : 2.600 (2023, JCR®)
2. 鈴木亮平
メディケーションエラーの分析及び検証による医療安全への貢献
医療薬学 50(5) : 273-275 2024年5月
3. Hayahide Ooi, Yuki Asai, Yoshiki Koriyama, Masaaki Takahashi
Decreased Hepatic Functional Reserve Increase the Risk of Piperacillin/Tazobactam-induced Abnormal Liver Enzyme Levels: A Retrospective Case-Control Study
Annals of Pharmacotherapy 1060028024 2024年6月 Impact Factor : 2.300 (2023, JCR®)
4. Yuki Asai, Hiroki Arihara, Saki Omote, Ena Tanio, Saena Yamashita, Takashi Higuchi, Ei Hashimoto, Momoko Yamada, Hinako Tsuji, Yoshihiro Kondo, Makoto Hayashi, Takumi Tashiro, Yuji Hayakawa, Yoshiaki Yamamoto, Takuya Iwamoto
A decision tree model for predicting high mono-N-desethylamiodarone concentrations and reducing tissue toxicity in patients with low-dose amiodarone therapy: A multicentral retrospective cohort study
International journal of clinical pharmacology and therapeutics 62(9) : 402-411
2024年7月 Impact Factor : 0.700 (2023, JCR®)
5. Tatsuki Yanagawa, Yuki Asai, Nobuyuki Zakoji, Shingo Hosoe, Yoshihiro Kondo, Shinnosuke Ootsuki, Hidekazu Kato, Maria Aoki, Yoshiaki Yamamoto, Takanori Yamamoto, Masaaki Takahashi
Changes in urinary output due to concomitant administration of sacubitril / valsartan and atrial natriuretic peptide in patients with heart failure : a multicenter retrospective cohort study
Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences 10(1) : 56 2024年9月
Impact Factor : 1.200 (2023, JCR®)
6. 春田桃歩、大井勇秀、朝居祐貴、榊原洸太、前川友香、高橋昌明
うつ病を既往にもつ妊娠中の明らかな糖尿病患者に間歇スキャン式持続血糖測定器を導入し血糖コントロール改善に貢献した1症例
日本病院薬剤師会雑誌 60(11) : 1228-1233 2024年11月

7. 鈴木亮平、浜田将太、糀屋絵理子、田口怜奈、神保美紗子、竹屋 泰、溝神文博
在宅医療における多職種による情報共有および服薬管理・薬物療法に関する業務の実態調査
医療薬学 51(1):35-45 2025年1月
8. 鈴木亮平
リハビリテーション医療の現場で役に立つポリファーマシーの知識
急性期病棟におけるポリファーマシー対策
MEDICAL REHABILITATION 309:38-43 2025年1月

【学会・研究発表】

1. 山本高範、梁川 樹、井田紗矢香、宮原健吉、宗吉佑樹、後藤浩之、田中剛史
GIP/GLP-1 受容体作動薬チルゼパチドの短期使用成績 ～食行動への影響～ (再掲)
第67回日本糖尿病学会年次学術集会 2024年5月17日 東京
2. 田中剛史、梁川 樹、井田紗矢香、宮原健吉、宗吉佑樹、後藤浩之、山本高範
GIP/GLP-1 受容体作動薬チルゼパチドの短期使用成績 ～HbA1c, 体重への影響～ (再掲)
第67回日本糖尿病学会年次学術集会 2024年5月19日 東京
3. 小西友美、武田紗和、鈴木亮平、近澤香織、雲井直美、橋本真理子、井端英憲
ESBL 産生菌と CDI の感染対策向上に向けた AST の取り組み (再掲)
第39回日本環境感染学会総会学術集会 2024年7月27日 京都
4. 山本高範、梁川 樹、井田紗矢香、宗吉佑樹、後藤浩之、田中剛史
デュラグルチドからチルゼパチドへ切り替え例の検討 ～食行動への影響～ (再掲)
第98回日本糖尿病学会中部地方会 2024年9月16日 金沢
5. 田中剛史、梁川 樹、井田紗矢香、宗吉佑樹、後藤浩之、山本高範
デュラグルチドからチルゼパチドへ切り替え例の検討 ～HbA1c, 体重への影響～ (再掲)
第98回日本糖尿病学会中部地方会 2024年9月16日 金沢
6. 大井勇秀、朝居祐貴、高橋昌明
肝予備能低下とアンピシリン/スルバクタム誘発性肝障害の発現リスクに関する検討
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
7. 築川 樹、朝居祐貴、座光寺伸幸、細江慎吾、近藤芳皓、大月慎之助、加藤瑛一、青木まりあ、
山本吉章、山本高範、高橋昌明
サクビトリルバルサルタンとヒトナトリウム利尿ペプチドの併用が心不全患者の尿量に及ぼす影響：
多施設共同後ろ向きコホート研究
第34回日本医療薬学会年会 2024年11月2日 千葉

8. 鈴木亮平、神保美紗子、水野智博、島崎良知、藤原久登、眞中章弘、小島太郎、竹屋 泰、亀井美和子、溝神文博
特定機能病院・地域支援病院のウェブサイトに掲載される情報連携ツールの実態調査
第34回日本医療薬学会年会 2024年11月3日 千葉
9. 大井勇秀、朝居祐貴、郡山恵樹、高橋昌明
Albumin-bilirubin score がアンピシリン/スルバクタム誘発性肝障害の発現リスクに及ぼす影響
第34回日本医療薬学会年会 2024年11月4日 千葉
10. 伊藤由紀子、西田幸平、乙田愛美、春田桃歩、八杉美咲
三重県津市久居地区でのスギ、ヒノキ型花粉の2025年予測と2024年飛散結果について（再掲）
第50回東海花粉症研究会 2024年12月14日 名古屋

【講演・研究会】

1. 大井勇秀 対象—MR
能登半島地震における医薬品供給の現状と問題点
三重県病院薬剤師会 MR・MS 研修会 2024年10月4日 津
2. 鈴木亮平 対象—薬剤師
日常業務から臨床研究へ発展させよう！～私の成功体験と失敗談を踏まえて～
関信地区国立病院薬剤師会 令和6年度第4回臨床研究推進研修会 2025年1月25日 東京
3. 山内貴子 対象—医師
不眠症治療の変遷～当院の事例を踏まえて～
睡眠マネジメントセミナー 2025年3月12日 津

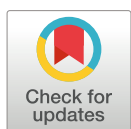
【主催講演・研究会】

1. 大井勇秀 対象—市民
災害時のトイレ問題
三重中央医療センター 出前！市民公開講座 2024年6月21日 津
2. 青野智恵美、大井勇秀、平山果歩 対象—津市薬剤師会
薬薬連携研修
令和6年度三重中央医療センター薬薬連携研修会 2024年11月12日 津

RESEARCH ARTICLE

A multicaltral prospective cohort trial of a pharmacist-led nutritional intervention on serum potassium levels in outpatients with chronic kidney disease: The MieYaku-Chronic Kidney Disease project

Yuki Asai^{1,2*}, Asami Muramatsu³, Tatsuya Kobayashi⁴, Ikuhiro Takasaki⁵, Toshiki Murasaka⁶, Ai Izukawa⁷, Kahori Miyada⁸, Takahiro Okazaki⁹, Tatsuki Yanagawa², Yasuharu Abe¹⁰, Yasushi Takai¹¹, Takuya Iwamoto¹



1 Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Mie University Hospital, Mie University, Tsu, Mie, Japan, **2** Pharmacy, National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center, Tsu, Mie, Japan, **3** Nutrition Management Office, National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center, Tsu, Mie, Japan, **4** Mie Pharmaceutical Association Kaiei Hisai Dispensing Pharmacy, Tsu, Mie, Japan, **5** Hisai Center Pharmacy, Tsu, Mie, Japan, **6** Konan Pharmacy, Tsu, Mie, Japan, **7** Ai Pharmacy Myojin Store, Tsu, Mie, Japan, **8** Sugi Pharmacy Hisai Intergarden Store, Tsu, Mie, Japan, **9** Department of Cardiology, National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center, Tsu, Mie, Japan, **10** Mie Pharmaceutical Association, Tsu, Mie, Japan, **11** Department of Pharmacy, Mie Heart Center Hospital, Taki, Mie, Japan

OPEN ACCESS

Citation: Asai Y, Muramatsu A, Kobayashi T, Takasaki I, Murasaka T, Izukawa A, et al. (2024) A multicaltral prospective cohort trial of a pharmacist-led nutritional intervention on serum potassium levels in outpatients with chronic kidney disease: The MieYaku-Chronic Kidney Disease project. PLoS ONE 19(5): e0304479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304479>

Editor: Amir Hossein Behnouth, Tehran University of Medical Sciences, ISLAMIC REPUBLIC OF IRAN

Received: November 10, 2023

Accepted: May 11, 2024

Published: May 31, 2024

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304479>

Copyright: © 2024 Asai et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The raw laboratory data supporting the findings of this study are

* yuki0715asai@gmail.com

Abstract

Although dietary potassium restriction is an acceptable approach to hyperkalemia prevention, it may be insufficient for outpatients with chronic kidney disease (CKD). Most outpatients with CKD use community pharmacies owing to the free access scheme in Japan. The MieYaku-CKD project included a community pharmacist-led nutritional intervention for dietary potassium restriction, with the goal of determining its efficacy for patients' awareness of potassium restriction and serum potassium levels in outpatients with CKD. This was a five-community pharmacy multicenter prospective cohort study with an open-label, before-and-after comparison design. Eligible patients ($n = 25$) with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 45 mL/min/1.73 m² received nutritional guidance from community pharmacists. The primary outcome was a change in serum potassium levels at 12 weeks post-intervention. The eligible patients' knowledge, awareness, and implementation of potassium restriction were evaluated using a questionnaire. The median value of serum potassium was significantly reduced from 4.7 mEq/L before to 4.4 mEq/L after the intervention [$p < 0.001$, 95% confidence interval (CI): 0.156–0.500], with no changes in eGFR ($p = 0.563$, 95% CI: -2.427–2.555) and blood urine nitrogen/serum creatinine ratio ($p = 0.904$, 95% CI: -1.793–1.214). The value of serum potassium had a tendency of attenuation from 5.3 to 4.6 mEq/L ($p = 0.046$, 95% CI: 0.272–1.114) in the eGFR < 30 mL/min/1.73 m² group. A questionnaire revealed that after the intervention, knowledge and attitudes regarding dietary potassium restriction were much greater than before, suggesting that the decrease in serum potassium levels may be related to this nutritional guidance. Our findings indicate that

openly available in repository Mendeley Data at <https://data.mendeley.com/datasets/c9kydmj6c2/1>. DOI is [10.17632/c9kydmj6c2.1](https://doi.org/10.17632/c9kydmj6c2.1).

Funding: This work was supported by grant of Japan Pharmaceutical Association "Yakuzaishi shokuno shinko kenkyu josei jigyo"(grant for research and studies which seek to develop pharmacy profession and function in healthcare and pharmaceutical affairs) (Grant No. jpa2022-03). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

implementing a dietary potassium restriction guidance program in community pharmacies is feasible and may result in lower serum potassium levels in outpatients with CKD.

1 Introduction

Hyperkalemia is a life-threatening metabolic problem that can lead to cardiac arrest in extreme cases [1]. Patients with chronic kidney disease (CKD) often acquire this condition, with an incidence rate of 14–20% in patients with CKD [2]. Serum potassium levels ≥ 5.5 mEq/L in CKD may be associated with increases in acute- [3] and long-term [4] mortality. Therefore, hyperkalemia is the most important adverse event that shortens lifetime in patients with CKD. The mechanism of developing hyperkalemia is attributed to be reduced kidney function because serum potassium is primarily extracted via urine. In fact, during CKD stage 3b [5], urinary excretion rate is substantially reduced, and the occurrence of hyperkalemia events is elevated [3]. While the prevalence of hyperkalemia in patients with CKD has recently increased due to increased prescription of renin-angiotensin system inhibitors (RASi) [6, 7], discontinuation of RASi [8], or mineralocorticoid receptor antagonists [9] due to hyperkalemia may be associated with a higher risk of death and major adverse cardiovascular events; therefore, even drugs that cause hyperkalemia should be continued for the long-term prognosis of patients with CKD.

Dietary potassium restriction is a reasonable approach for preventing hyperkalemia and has been advised for patients with CKD worldwide [10]. A meta-analysis revealed that dietary potassium restriction can lower serum potassium levels [11]. However, because of influencing factors that alter serum potassium levels, such as hydration level, acid-base status, glycemic management, and gastrointestinal complications, it is challenging to identify the appropriate potassium intake for specific patients with CKD [12]. Further complicating potassium restriction is the fact that different foods have different potassium contents [13], and severe potassium restriction in the diet (restricting vegetable and fruit intake) has been associated with death regardless of CKD stage [14]. Various lifestyle habits (cigarette smoking, infrequent alcohol consumption, and low physical activity) and characteristics (younger age, higher body mass index, male gender, and lower educational attainment) may be involved in low-adherence to CKD-specific dietary recommendations, including potassium restriction [15], indicating that guidance regarding potassium restriction needs to be individualized to fit the patient's lifestyle and characteristics. Therefore, it is crucial that dietary potassium restriction be managed by healthcare workers in conjunction with patients with CKD.

The role of the pharmacist extends beyond dispensing medications and plays an essential role in health promotion and screening [16]. There are 61,715 community pharmacies in United States, and 48.1% people live within 1 mile of any pharmacy [17]. Therefore, it goes without saying that community pharmacies are highly accessible healthcare locations for many outpatients with CKD. Hyperkalemia episodes occurred in 47.3% of the outpatients [3], indicating that community pharmacists can help outpatients with CKD in restricting their potassium intake. To the best of our knowledge, no information exists on the effects of community pharmacist-led nutritional interventions on serum potassium levels in outpatients with CKD, therefore, we hypothesized that the nutritional guidance provided by community pharmacists for outpatients with CKD may be a useful technique for dietary potassium restriction.

The present study aims to investigate the influence of community pharmacist-led nutritional guidance about dietary potassium restriction on the patient awareness and serum

potassium levels in outpatients with CKD in a community setting (MieYaku Chronic Kidney [MY-CKD] Project).

2 Materials and methods

2.1 Study design

This was a multicenter prospective cohort study with an open-label, before-and-after comparison design. This study was conducted in five community pharmacies belonging to the Tsu Pharmaceutical Association. Cardiologists, registered dieticians, and pharmacists from the National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center (Mie, Japan) participated in this study.

2.2 Participants

Urinary potassium excretion decreases estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 45 mL/min/1.73 m² in the Japanese population [5], therefore, the cut-off value for eligible patients with CKD was set at eGFR < 45 mL/min/1.73 m². The inclusion criterion was adult outpatients (age ≥ 18 years old) at Mie Chuo Medical Center with eGFR < 45 mL/min/1.73 m². As a result, the following patients were excluded from the study: patients (a) below the age of 18, (b) with communication difficulties, (c) with hypokalemia (serum potassium level < 4.0 mEq/L), (d) undergoing hemodialysis, (e) taking potassium preparations, and (f) who received a refill prescription. If the patient brought a refill prescription, serum potassium level could not be evaluated because there is no need to visit the Mie Chuo Medical center during or after the 12-week follow-up period. Therefore, “those who received a refill prescription” was set as an exclusion criterion.

2.3 Outcomes

All registered patients were followed up for 12 weeks. The following patients were excluded from the outcome evaluation during the observation period: those with (1) changes in the dosage of drugs affecting serum potassium levels, such as RASi, mineralocorticoid receptor antagonists, loop diuretics, or potassium-binding agents; (2) hemodialysis introduction; and (3) failure to complete the questionnaires at 12 weeks.

The primary outcome was the change in serum potassium levels from baseline (pre-intervention, day 1) to 12 weeks (post-intervention, day 84). eGFR and blood urine nitrogen (BUN)/serum creatinine ratio were assessed as indicators of renal function and hydration [18], respectively. The development of acute kidney injury (AKI) was elucidated during the 12-week follow-up period. An AKI was defined as an increase of at least 0.3 mg/dL in creatinine within 48 h or a 1.5-fold increase in creatinine, which is known or presumed to have occurred within 7 days [19]. Additionally, the difference between sodium and chloride levels (Na-Cl) mEq/L as a surrogate marker of metabolic acidosis in the present study [20]. In a subgroup study, the reduction of serum potassium levels was compared between eGFR < 30 and eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m². Laboratory data were collected from Mie Chuo Medical Center's elective medical records.

The secondary outcome was the change in patients' attitudes toward potassium restriction at 12 weeks. Information about the questionnaire survey were listed in the [S1 Methods](#). Questions 1 and 2 inquired about their understanding of hyperkalemia and potassium restrictions, respectively. Questions 3 and 4 were designed to address attitudes toward potassium restriction. Changes in the ratio between pre- and post-intervention were evaluated from questions 1

to 4. In the post-intervention period, questions 5 and 6 were meant to assess future awareness of potassium restriction.

2.4 Adverse event

The systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP) were monitored before and after the intervention. Cases of hypokalemia that required treatment were also collected.

2.5 Pharmacist intervention strategy

The intervention scheme is shown in Fig 1.

2.5.1 Training. On November 1, 2022, a cardiologist (TO), registered dietician (AM), and pharmacist (YA) gave a seminar to community pharmacists on potassium control in CKD. This educational program included a 60-min classroom session as well as a web-based component. Thirty-six community pharmacists attended the lectures and discussed their participation in the MY-CKD project. The purpose of this training was to standardize the quality of pharmacist interventions and eliminate study bias. Details of the lecture contents are provided in S1 Table.

2.5.2 Intervention. All the following interventions were implemented at each community pharmacy:

On the first intervention day (day 1), community pharmacists met with patients to describe the goals of the MY-CKD project, how to gather laboratory data, and lifestyle adjustments to avoid dialysis. Using a nutritional guidance sheet, community pharmacists lectured on dietary techniques for potassium restriction (S1 Fig). These nutritional guidance documents were

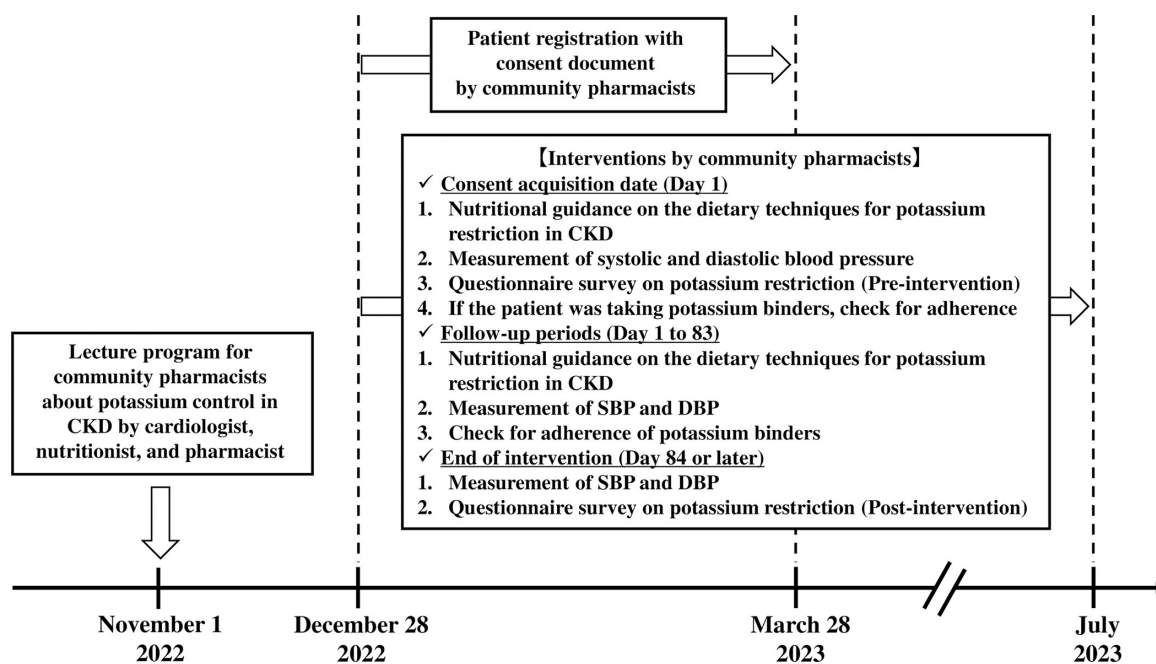


Fig 1. Schematic illustrating the MieYaku-Chronic Kidney Disease (MY-CKD) project. CKD, chronic kidney disease. DBP, diastolic blood pressure. SBP, systolic blood pressure.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304479.g001>

mostly prepared by a registered dietician (AM) in consultation with healthcare workers. Following the lecture, a questionnaire was used to assess baseline awareness of potassium restriction, and SBP and DBP were measured at rest. Adherence was assessed if the patient was taking potassium-binding agents.

We continued to monitor the patient for dietary changes, kidney function, and serum potassium levels during the follow-up period.

A questionnaire survey to evaluate the awareness of potassium restriction was conducted 12 weeks after the intervention. SBP and DBP were measured at rest.

2.6 Sample size

In a prior study, nutritional advice for a potassium-restricted diet resulted in a decrease of up to 0.5 mEq/L in serum potassium levels [11]. The maximum standard deviation for serum potassium levels among individuals has been reported to be 0.8 mmol/L [21]. With a standard deviation of serum potassium levels of 1.0 mEq/L, and a mean difference of 0.5 mEq/L due to intervention, using a corresponding t-test ($\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.20$), the number of cases necessary for the trial was calculated to be $n = 34$. Although similar reports have not existed, the estimated percentage dropouts over the observation period were set as 15.0% [22], the target number of registered patients was established as 40.

2.7 Statistical analysis

The Wilcoxon signed-rank test was used to examine differences in continuous variables, such as serum potassium, eGFR, BUN/creatinine ratio, Na-Cl, SBP, and DBP between pre- and post-intervention because respective variables followed a non-normal distribution. In the questionnaire survey, the rate of responses on the 4-point scale were compared pre- and post-intervention for questions 1 to 4, using the McNemar test. The effect size of changes in serum potassium level mediated by this intervention was calculated. All statistical analyses were performed using SPSS Statistics version 27 (IBM Japan, Tokyo, Japan), and the significance level was set at two-sided $p < 0.05$.

2.8 Ethics approval statement

This study was conducted in accordance with the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects. The study protocol was approved by the National Hospital Organization, Mie Chuo Medical Center (approval ref. MCERB-202238) and Mie Pharmaceutical Association (approval ref. 2022-3). When community pharmacists referred to the value of eGFR on the prescription issued by Mie Chuo Medical Center, if they met the inclusion criteria, consent to participate in this study was obtained from the patients by each community pharmacist using a written consent document. All data were analyzed anonymously. We registered the protocol for this study in the University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN000049814).

3 Results

3.1 Characteristics of the participants

Enrolment in the MY-CKD project began on December 28, 2022, with five community pharmacies, and terminated on March 28, 2023. A total of 35 patients with CKD were resistant to treatment. Fig 2 shows that during the observation period, 25 patients were eligible for outcome evaluation based on the exclusion criteria, and the required number of patients was reached.

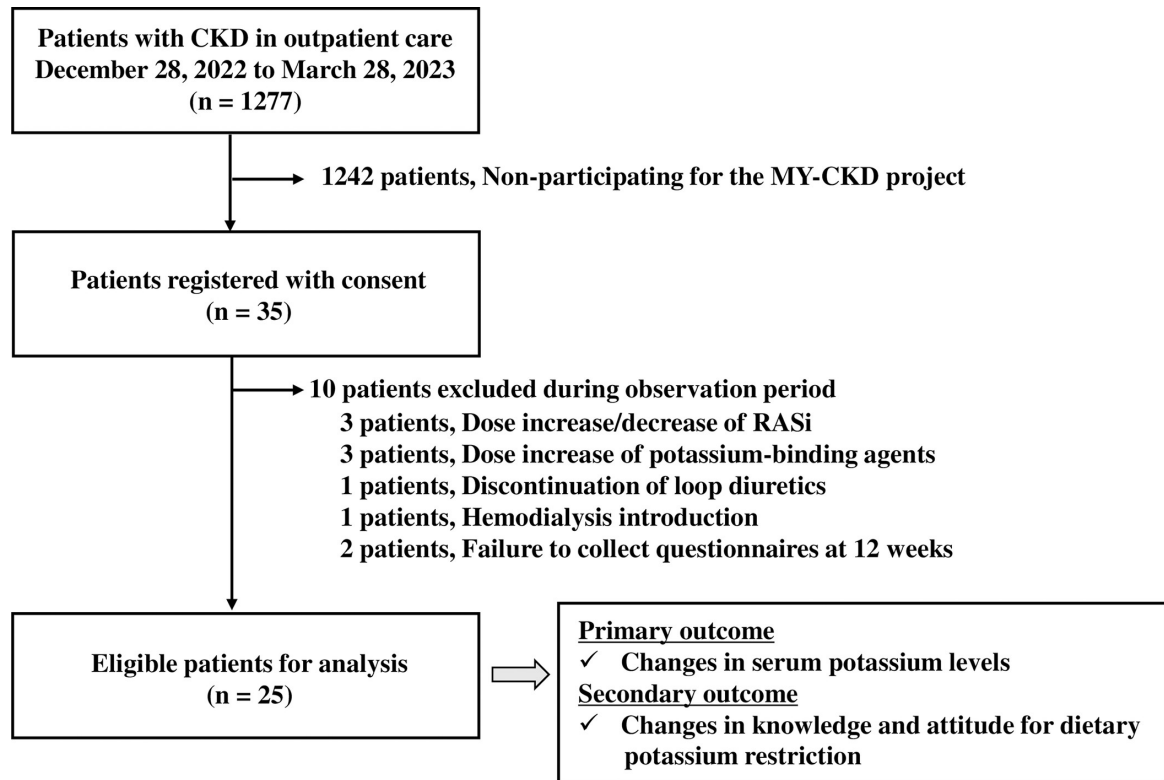


Fig 2. Flowchart showing the selection of eligible patients. CKD, chronic kidney disease. RASi, renin-angiotensin system inhibitors.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304479.g002>

The baseline patient characteristics are presented in [Table 1](#). There were 19 patients (64.0%) who were men, with a median age of 78 and a body mass index of 22.6 kg/m². The median eGFR was 35.0 mL/min/1.73 m² (range: 30.5–36.7 mL/min/1.73 m²), which corresponds to the G3b stage. The baseline serum potassium level was 4.7 mEq/L (range: 4.3–5.1 mEq/L), which was close to the upper reference limit. While all patients cooked largely for themselves, only 8.0% (n = 2) requested advice from registered dietitians. Medication was self-managed by 80.0% of respondents. Only 12.0% (n = 3) of patients were taking potassium-binding agents.

3.2 Outcomes

[Fig 3A](#) shows that the median value of serum potassium significantly decreased from 4.7 mEq/L before intervention to 4.4 mEq/L post-intervention [$p < 0.001$, 95% confidence interval (CI): 0.156–0.500], and its effect size was -0.67. In contrast, eGFR ($p = 0.563$, 95%CI: -2.427–2.555) ([Fig 3B](#)) and BUN/creatinine ratio ($p = 0.904$, 95%CI: -1.793–1.214) ([Fig 3C](#)) did not change. In addition, the developed AKI was not observed during the 12-week follow-up period. There was no significant difference in the value of Na-Cl between pre- and post-intervention ($p = 0.377$, 95%CI: -1.324–0.444). In subgroup analysis, serum potassium levels had a tendency of attenuation in the eGFR < 30 mL/min/1.73 m² group (n = 6), from 5.3 mEq/L to 4.6 mEq/L ($p = 0.046$, 95%CI: 0.272–1.114) ([Fig 4A](#)). On the other hand, patients with

Table 1. Baseline characteristics of eligible patients.

| Factors | n = 25 |
|---|--------------------------------|
| Basic property | |
| Male/Female, (Male, %) | 19/6 (76.0) |
| Age | 78 (70, 83) ^a |
| Body mass index (kg/m ²) | 22.6 (21.8, 24.9) ^a |
| Comorbidity | |
| Diabetes mellitus, n (%) | 17 (68.0) |
| Heart failure, n (%) | 13 (52.0) |
| Hypertension, n (%) | 22 (88.0) |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 133 (125, 142) ^a |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 72 (65, 79) ^a |
| Laboratory data | |
| Na (mEq/L) | 139 (138, 140) ^a |
| Cl (mEq/L) | 106 (104, 107) ^a |
| Na-Cl (mEq/L) | 33 (32, 35) ^a |
| K (mEq/L) | 4.7 (4.3, 5.1) ^a |
| AST (IU/L) | 22 (21, 25) ^a |
| ALT (IU/L) | 16 (13, 22) ^a |
| Serum creatinine (mg/dL) | 1.5 (1.3, 1.7) ^a |
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) | 35.0 (30.5, 36.7) ^a |
| BUN (mg/dL) | 27.7 (22.0, 30.4) ^a |
| BUN/creatinine ratio | 17.0 (13.6, 21.5) ^a |
| Hemoglobin (g/dL) | 12.9 (11.6, 13.6) ^a |
| Lifestyle | |
| Primary meal format at home | |
| Cooking by themselves, n (%) | 25 (100.0) |
| Required advice from registered dietitians, n (%) | 2 (8.0) |
| Medications | |
| Manage medicine | |
| Self-management, n (%) | 20 (80.0) |
| Family-management, n (%) | 5 (20.0) |
| RAS inhibitors, n (%) | 17 (68.0) |
| MRA, n (%) | 5 (20.0) |
| Loop diuretics, n (%) | 7 (28.0) |
| Potassium-binding agents, n (%) | 3 (12.0) |
| SGLT2 inhibitors, n (%) | 5 (20.0) |

ALT: alanine aminotransferase. AST: aspartate aminotransferase. BUN: blood urea nitrogen. eGFR: estimated glomerular filtration rate. MRA: mineralocorticoid receptor antagonist. RAS: renin-angiotensin system. SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2. ^aEach value represents the median (25th, 75th percentile).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304479.t001>

eGFR \geq 30 mL/min/1.73 m² showed a significant decrease in serum potassium levels ($p = 0.009$, 95%CI: 0.057–0.364) (Fig 4B).

The percentage of responses changed significantly for all questions (Fig 5). For questions 1 and 2, no patients answered "Not at all" when asked about their understanding of the risk of hyperkalemia and potassium-rich foods ($p < 0.001$). Concerning routine potassium restriction awareness (question 3), the percentage of "Every time" increased ($p = 0.143$), while the percentage of "Not at all" decreased ($p = 0.008$). For question 4, "Is it bothersome to be aware of

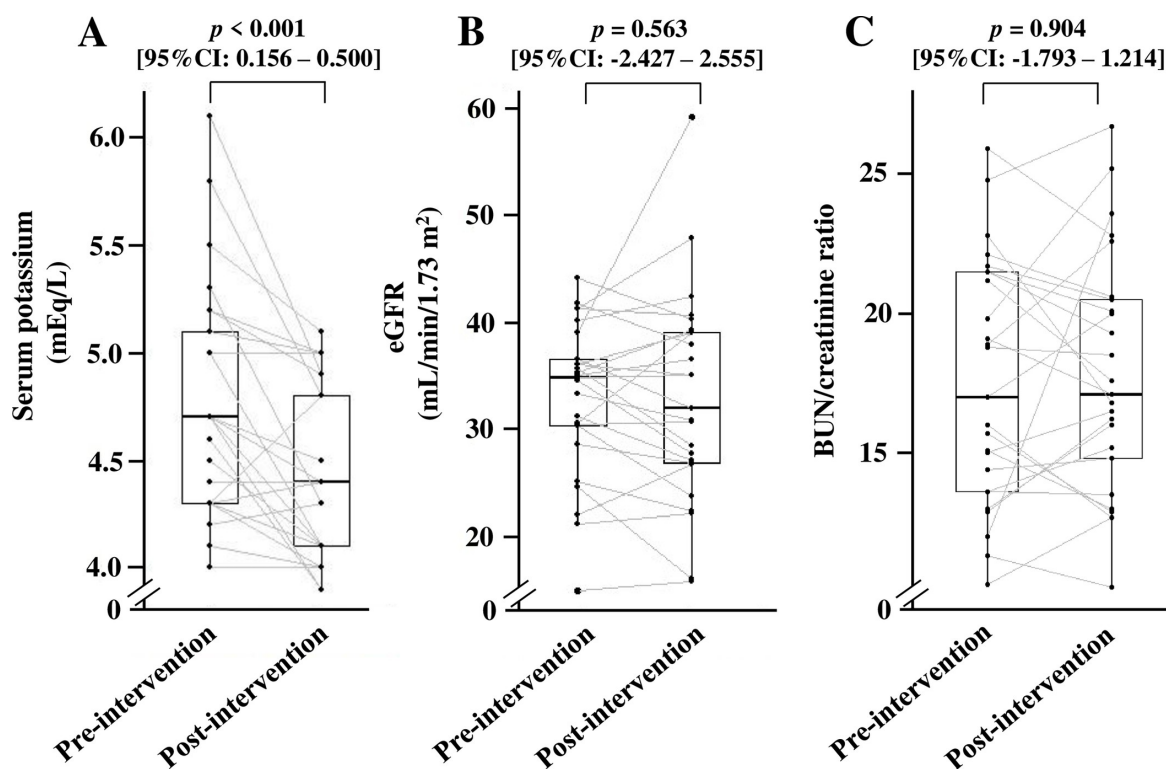


Fig 3. Effect of nutritional intervention on (A) serum potassium levels, (B) eGFR, and (C) BUN/creatinine ratio. The number of patients included in the analysis of each parameter was 25. BUN, blood urine nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate. The differences in respective variables between pre- and post-intervention were compared using the Wilcoxon signed-rank test.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304479.g003>

your potassium intake?" the percentages who replied "Not at all" ($p < 0.001$) and "Not much" ($p = 0.012$) decreased, while the percentage who answered "Slightly" ($p = 0.136$) and "Extremely" increased ($p = 0.122$). "Frequently" was the most prevalent response to the question "Has this guidance made you more careful about your intake of foods containing potassium?", (56.0%, 14/25), followed by "Not that much," "Sometimes," and "Not at all." Finally, 68.0% (17/25) of respondents claimed they will continue to avoid consuming potassium-containing foods in the future.

3.3 Adverse event

Although the SBP and DBP of the six patients could not be followed in post-intervention, there were no significant changes in the median values of SBP or DBP following intervention (S2 Fig). Furthermore, there were no cases of hypokalemia requiring potassium supplementation.

4 Discussion

In the present study, serum potassium levels decreased without any changes in hydration levels, kidney function, or developing AKI. Furthermore, patients who underwent dose modification with concomitant drugs that affected serum potassium levels were excluded, suggesting

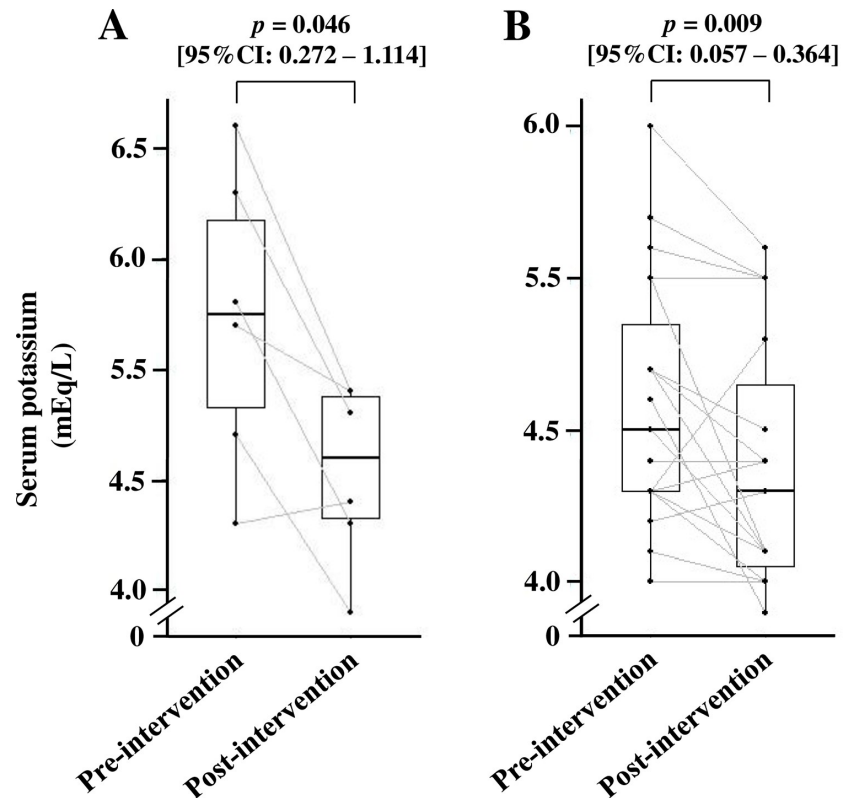


Fig 4. Changes in serum potassium levels in (A) $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ and (B) $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. The number of patients in $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ and $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ were six and 19, respectively. eGFR, estimated glomerular filtration rate. The differences in respective variables between pre- and post-intervention were compared using the Wilcoxon signed-rank test.

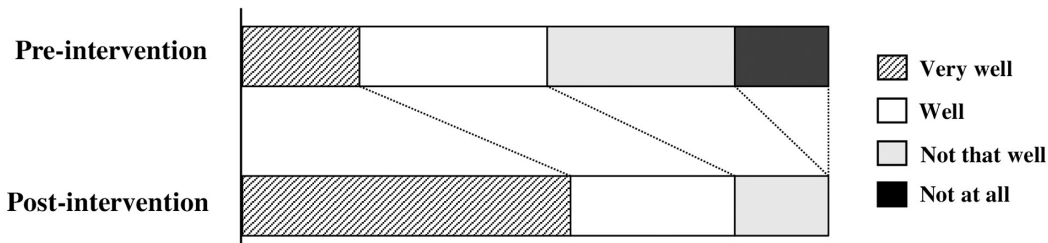
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304479.g004>

that the decrease in serum potassium levels could be attributed to nutritional guidance. The results of our questionnaire survey also support this hypothesis.

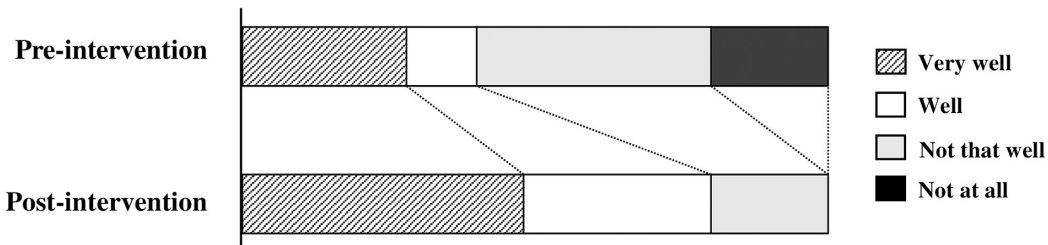
Although hyperkalemia is commonly defined as serum potassium levels $\geq 5.5 \text{ mEq/L}$, levels $> 5.0 \text{ mEq/L}$ have been linked to an increased risk of mortality in CKD stages 4–5 [23]. The reduction of serum potassium levels to less than 5.0 mEq/L in patients with $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ may help improve the prognosis of CKD patients; therefore, stricter control of serum potassium levels is required in the CKD stage of the patients in this study.

Patient knowledge of CKD is often minimal, with only 26.5% of patients with an $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ reporting awareness [24]. Moreover, even among hemodialysis patients, the level of knowledge acquisition regarding potassium restriction was poor [25]. Following the current nutritional intervention, 0.0% of patients answered "Not at all" when asked about the risk of hyperkalemia and foods with high potassium content (Fig 5), indicating increased knowledge among patients with CKD. Terlizzi et al. [26] found that multidisciplinary team support could help patients maintain a healthy nutritional status while delaying dialysis. The MY-CKD project's strengths were that community pharmacists learned the basics through lectures from cardiologists, registered dietitians, and hospital pharmacists (S1 Table),

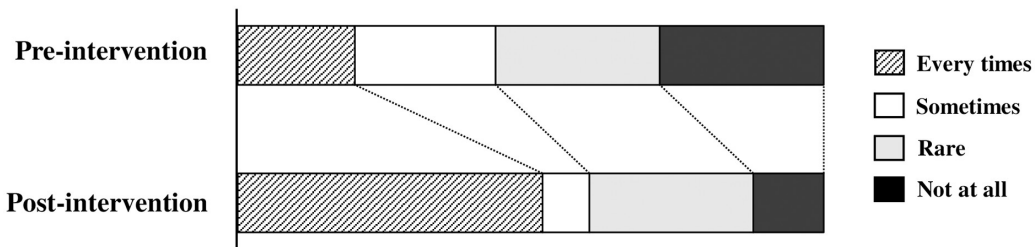
Q1. Do you know that high level of serum potassium can be dangerous?



Q2. Do you know what foods have high potassium content?



Q3. Do you routinely regulate your consumption of foods with high potassium content?



Q4. Is it bothersome to be aware of your potassium intake?

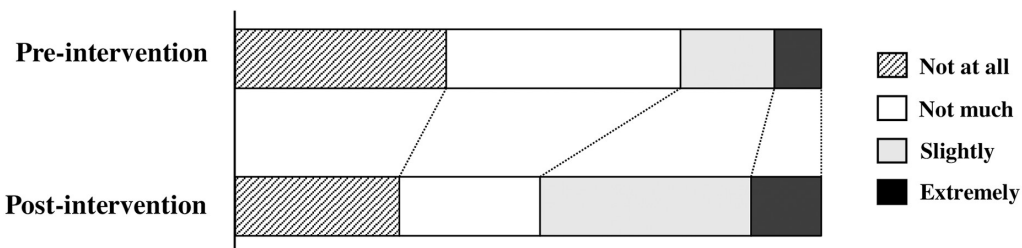


Fig 5. Evaluation of changes in understanding and attitude regarding dietary potassium restriction obtained using a questionnaire survey. The number of patients that responded to each question of the questionnaire was 25. The rate of responses on the 4-point scale were compared pre- and post-intervention for question 1 to 4, respectively, using the McNemar test.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304479.g005>

and community pharmacists then passed on their knowledge to patients with CKD. Additionally, community pharmacists shared the goal of lowering serum potassium levels in patients with CKD, and constant follow-up on cooking procedures for potassium reduction was deemed important during the observation period. As all patients enrolled in this trial cooked for themselves (Table 1), this intervention strategy may result in a change in attitude toward routine potassium restriction. However, the percentage of patients with problematic potassium restriction increased (Fig 5). The MY-CKD project is thought to have provided the patient with information about the pathogenesis of CKD and potassium restriction. However, this may lead to patients needing nutritional management.

It is well-known that potassium intake is responsible for the dose-dependent reduction of blood pressure [27]. However, severe potassium restriction may cause blood pressure fluctuation in patients with CKD [28]. Therefore, the effect of dietary potassium restriction on SBP and DBP was classified as a negative event in this study. Neither SBP nor DBP changed significantly after the intervention (S2 Fig), suggesting that the degree of potassium restriction had no effect on blood pressure.

Our study had several limitations. First, the long-term persistence of the dietary potassium restriction could not be determined. Second, because the sample size was limited, and required sample size could not be reached, there could be unexplained confounding factors, such as patient selection bias. Third, in patients with $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ in Japan, the frequency of hyperkalemia was considerably higher in the winter (December–February) than that in the summer (June–August) [29]. Seasonal changes may have had an impact on 52.0% (13/25) of patients whose observation end date was in summer, indicating that seasonal variations cannot be ruled out. Fourth, the efficiency of this intervention strategy in patients undergoing hemodialysis remains unknown. Fifth, although the quality of the intervention method may be elevated with the participation of nephrologists, the National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center did not have staff nephrologists. Therefore, it was considered necessary to construct a project with the participation of nephrologists in future investigations. Sixth, because the questionnaire used in the present study was developed originally, the relationship between changes in awareness/knowledge and specific dietary changes through questionnaires was not validated. Therefore, the extent to which the patients' diets have changed by the present questionnaire would not be fully evaluated. Finally, because this study only included patients with CKD who were outpatients at a secondary hospital in Japan, the impact on patients who attended hospitals with different characteristics, such as tertiary hospitals or clinics, is unknown. A cluster-randomized controlled study in Japan found that a lifestyle advising program in community pharmacies can lower SBP [30] and hemoglobin A1c [31]. Given these limitations and evidence, a cluster-randomized controlled design with long-term follow-up of potassium restriction is needed to evaluate the variability in serum potassium levels when patients are supported by community pharmacists.

CKD is one of the most important global public health problems that shortens the lifetime by increasing the requirement for dialysis treatment and risk of cardiovascular events [32]. The number of community pharmacies in Japan is comparable to those in the United States [17, 33], therefore, the evidence from the MY-CKD project of dietary potassium restriction by community pharmacist will provide great benefit for patients with CKD. Therefore, the present intervention strategy may serve as a model case in the world for nutritional guidance provided to CKD patients by community pharmacists.

5 Conclusion

This is the first study to show that a community pharmacist-led nutritional intervention mediated through the MY-CKD project improves dietary potassium restriction attitudes and lowers

serum potassium levels in patients with CKD. Although few studies have demonstrated the benefits of community pharmacist activities in practice, the implementation of nutritional interventions, such as potassium restriction, for patients with CKD by educated community pharmacists certainly contributes directly to the improvement of community populations' health.

Supporting information

S1 Checklist. CONSORT checklist.

(DOC)

S2 Checklist. STROBE statement—checklist of items that should be included in reports of cohort studies.

(DOCX)

S1 File. Study protocol in English.

(DOCX)

S2 File. Study protocol in Japanese.

(DOCX)

S1 Methods. The questionnaire contents in MY-CKD project.

(DOCX)

S1 Table. Lecture contents in the MY-CKD project.

(DOCX)

S1 Fig. The nutritional guidance document of MY-CKD project.

(PPTX)

S2 Fig. Changes in (A) SBP and (B) DBP by dietary potassium restriction. The number of patients in pre-intervention and in post-intervention were 25 and 19, respectively. DBP, diastolic blood pressure. SBP, systolic blood pressure. CI, confidence interval. The differences in respective variables between pre- and post-intervention were compared using the Wilcoxon signed-rank test.

(PPTX)

Acknowledgments

We thank Tomoharu Hasebe, Hiroya Inui, Chie Suezawa, Zyun Niato, Akira Sato, Yuji Nakagawa, Yuko Niimi, Yasuki Ogino, Hiroki Sugino, Ryota Kobayashi, Yoshihiro Kinoshita, Takahiro Fukuyama, Koji Terada, Shinichi Maegawa, Kosuke Miyachi, Tomohiko Aoki, Taisuke Matsumuro, and Nobuyuki Nakagawa for their institutional enrollment in the MY-CKD project.

Author Contributions

Conceptualization: Yuki Asai, Asami Muramatsu, Toshiki Murasaka, Takahiro Okazaki, Tatsuki Yanagawa, Yasuharu Abe, Yasushi Takai, Takuya Iwamoto.

Data curation: Yuki Asai, Tatsuya Kobayashi, Ikuhiro Takasaki, Toshiki Murasaka, Ai Izukawa, Kahori Miyada, Tatsuki Yanagawa.

Formal analysis: Yuki Asai, Takuya Iwamoto.

Funding acquisition: Yuki Asai.

Investigation: Yuki Asai, Tatsuya Kobayashi, Ikuhiro Takasaki, Toshiki Murasaka, Ai Izukawa, Kahori Miyada, Takahiro Okazaki, Tatsuki Yanagawa, Yasuharu Abe.

Methodology: Yuki Asai, Asami Muramatsu, Takahiro Okazaki, Tatsuki Yanagawa, Yasuharu Abe, Yasushi Takai, Takuya Iwamoto.

Project administration: Yuki Asai, Asami Muramatsu, Tatsuya Kobayashi, Ikuhiro Takasaki, Toshiki Murasaka, Ai Izukawa, Kahori Miyada, Takahiro Okazaki, Tatsuki Yanagawa, Yasuharu Abe, Yasushi Takai.

Resources: Yuki Asai.

Writing – original draft: Yuki Asai.

Writing – review & editing: Yasuharu Abe, Yasushi Takai, Takuya Iwamoto.

References

1. Pun PH, Lehigh RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int.* 2011; 79: 218–227. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.315> PMID: 20811332
2. Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, risk factors, and clinical outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24: 315–318. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.06.004> PMID: 29031358
3. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 1156–1162. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.132> PMID: 19546417
4. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int.* 1996; 49: 800–805. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.111> PMID: 8648923
5. Ueda Y, Ookawara S, Ito K, Miyazawa H, Kaku Y, Hoshino T, et al. Changes in urinary potassium excretion in patients with chronic kidney disease. *Kidney Res. Clin Pract.* 2016; 35: 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2016.02.001> PMID: 27366661
6. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004; 351: 543–551. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040135> PMID: 15295047
7. Saito Y, Yamamoto H, Nakajima H, Takahashi O, Komatsu Y. Incidence of and risk factors for newly diagnosed hyperkalemia after hospital discharge in non-dialysis-dependent CKD patients treated with RAS inhibitors. *PLoS One.* 2017; 12: e0184402. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184402> PMID: 28877239
8. Xu Y, Fu EL, Trevisan M, Jernberg T, Sjölander A, Clase CM, et al. Stopping renin-angiotensin system inhibitors after hyperkalemia and risk of adverse outcomes. *Am Heart J.* 2022; 243: 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.09.014> PMID: 34610282
9. Trevisan M, Fu EL, Xu Y, Savarese G, Dekker FW, Lund LH, et al. Stopping mineralocorticoid receptor antagonists after hyperkalemia: trial emulation in data from routine care. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23: 1698–1707. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2287> PMID: 34196082
10. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J.* 2018; 39: 2314–2325. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy060> PMID: 29522134
11. Morris A, Krishnan N, Kimani PK, Lycett D. Effect of dietary potassium restriction on serum potassium, disease progression, and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Ren Nutr.* 2020; 30: 276–285. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.09.009> PMID: 31734057
12. Naber T, Purohit S. Chronic kidney disease: role of diet for a reduction in the severity of the disease. *Nutrients.* 2021; 13: 3277. <https://doi.org/10.3390/nu13093277> PMID: 34579153
13. Cupisti A, Kovesdy CP, D'Alessandro C, Kalantar-Zadeh K. Dietary approach to recurrent or chronic hyperkalemia in patients with decreased kidney function. *Nutrients.* 2018; 10: 261. <https://doi.org/10.3390/nu10030261> PMID: 29495340

14. Wakasugi M, Yokoseki A, Wada M, Momotsu T, Sato K, Kawashima H, et al. Vegetable and fruit intake frequency and mortality in patients with and without chronic kidney disease: a hospital-based cohort study. *J Ren Nutr*. 2023; 33: 566–574.
15. Kaesler N, Baid-Agrawal S, Grams S, Nadal J, Schmid M, Schneider MP, et al. Low adherence to CKD-specific dietary recommendations associates with impaired kidney function, dyslipidemia, and inflammation. *Eur J Clin Nutr*. 2021; 75: 1389–1397. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00849-3> PMID: 33531632
16. Eades CE, Ferguson JS, O'Carroll RE. Public health in community pharmacy: a systematic review of pharmacist and consumer views. *BMC Public Health*. 2011; 11: 582. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-582> PMID: 21777456
17. Berenbrok LA, Tang S, Gabriel N, Guo J, Sharareh N, Patel N, et al. Access to community pharmacies: A nationwide geographic information systems cross-sectional analysis. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2022; 62: 1816–1822.e2. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2022.07.003> PMID: 35965233
18. Robinson BE, Weber H. Dehydration despite drinking: beyond the BUN/Creatinine ratio. *J Am Med Dir Assoc*. 2004; 5: S67–S71. <https://doi.org/10.1097/01.JAM.0000035860.71185.39> PMID: 14984614
19. Kidney Disease Improving Global Outcomes: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Section 2: AKI Definition. 2012. [Cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>.
20. Nihon Jinzo Gakkai. [Special issue: Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2013; 55: 585–860. PMID: 23980478
21. Kurita N, Wakita T, Ishibashi Y, Fujimoto S, Yazawa M, Suzuki T, et al.: Association between health-related hope and adherence to prescribed treatment in CKD patients: multicenter cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2020; 21: 453. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02120-0> PMID: 33129292
22. Sedgwick P. Randomised controlled trials: the importance of sample size. *BMJ*. 2015; 350: h1586. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1586> PMID: 25801454
23. de Rooij ENM, de Fijter JW, Le Cessie S, Hoorn EJ, Jager KJ, Chesnaye NC, et al.: Serum potassium and risk of death or kidney replacement therapy in older people with CKD stages 4–5: eight-year follow-up. *Am J Kidney Dis*. 2023; 82: 257–266.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.03.008> PMID: 37182596
24. Chu CD, Chen MH, McCulloch CE, Powe NR, Estrella MM, Shlipak MG, et al. Patient awareness of CKD: a systematic review and meta-analysis of patient-oriented questions and study setting. *Kidney Med*. 2021; 3: 576–585.e1. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.03.014> PMID: 34401725
25. Montazeri RS, Sharifi N. Evaluation of nutritional knowledge in terms of dietary sources of protein, phosphorous, potassium and fluids restriction in hemodialysis patients. *Jentashapir J Health Res*. 2014; 5: e21878.
26. Terlizzi V, Sandrini M, Vizzardi V, Tonoli M, Facchini A, Manili L, et al.: Ten-year experience of an outpatient clinic for CKD-5 patients with multidisciplinary team and educational support. *Int Urol Nephrol*. 2022; 54: 949–957 <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02963-y> PMID: 34331637
27. Filippini T, Naska A, Kasdagli MI, Torres D, Lopes C, Carvalho C, et al. Potassium intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9: e015719. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015719> PMID: 32500831
28. Suh SH, Song SH, Oh TR, Choi HS, Kim CS, Bae EH, et al. Association of urinary potassium excretion with blood pressure variability and cardiovascular outcomes in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Nutrients*. 2021; 13: 4443. <https://doi.org/10.3390/nu13124443> PMID: 34959995
29. Koyama T, Makinouchi R, Machida S, Matsui K, Shibagaki Y, Imai N. Seasonal changes in the prevalence of hyperkalemia in the emergency department: a single center study. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58: 282. <https://doi.org/10.3390/medicina58020282> PMID: 35208608
30. Okada H, Onda M, Shoji M, Sakane N, Nakagawa Y, Sozu T, et al. Effects of lifestyle advice provided by pharmacists on blood pressure: The COMMunity Pharmacists ASSist for Blood Pressure (COM-PASS-BP) randomized trial. *Biosci Trends*. 2018; 11: 632–639. <https://doi.org/10.5582/bst.2017.01256> PMID: 29249774
31. Okada H, Onda M, Shoji M, Sakane N, Nakagawa Y, Sozu T, et al. Effects of lifestyle intervention performed by community pharmacists on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the community pharmacists assist (compass) project, a pragmatic cluster randomized trial. *Pharmacology & Pharmacy* 2016; 7: 124–132.
32. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2015; 5: 2–7. <https://doi.org/10.1038/kisup.2015.2> PMID: 26097778


33. Ministry of Health, Labour and Welfare. First Working Group on the Work of Pharmacy Pharmacists and the Functions of Pharmacies. [Cited 2023 Oct 7]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000896856.pdf>

SHORT REPORT

Open Access



Changes in urinary output due to concomitant administration of sacubitril/valsartan and atrial natriuretic peptide in patients with heart failure: a multicenter retrospective cohort study

Tatsuki Yanagawa¹, Yuki Asai^{1,2*} , Nobuyuki Zakoji³, Shingo Hosoe⁴, Yoshihiro Kondo⁵, Shinnosuke Ootsuki⁶, Hidekazu Kato⁷, Maria Aoki⁸, Yoshiaki Yamamoto⁹, Takanori Yamamoto¹⁰ and Masaaki Takahashi¹

Abstract

Background Sacubitril/valsartan is an angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) that inhibits the degradation of endogenous natriuretic peptides. Therefore, ARNIs may increase the efficacy of human atrial natriuretic peptide (hANP), a drug for acute heart failure, by mediating its pharmacological mechanism. This study was aimed at evaluating the effects of ARNIs on the pharmacological effects of hANP by using surrogate marker, such as urinary output, in patients with heart failure.

Methods In this multicenter retrospective cohort study, adult patients with heart failure who were taking angiotensin II receptor blockers (ARB) or ARNIs combined with hANP were enrolled. Information on basic characteristics, clinical laboratory data, medical history, and severity of cardiac insufficiency were collected from electronic medical records. The primary outcome was the change in adjusted fluid balance, calculated by IN-volume (mL/day) – OUT-volume (mL/day) / daily hANP dosage (μg).

Results Ninety-two and 62 patients in the ARB + hANP and ARNI + hANP groups, respectively, were eligible for analysis. The adjusted fluid balance in the ARNI + hANP group was significantly lower than that in the ARB + hANP group ($p=0.001$). After propensity score matching, 27 patients from each group were included. Similarly, there was a significant reduction in adjusted fluid balance in the ARNI + hANP group after propensity score matching ($p=0.026$).

Conclusions These findings suggest that ARNIs may enhance the efficacy of hANP and the combination of the two may be effective in the treatment of heart failure.

Keywords Sacubitril/valsartan, Natriuretic peptide, Heart failure, Multicenter retrospective cohort study

*Correspondence:

Yuki Asai

yuki0715asai@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Renin–angiotensin–aldosterone inhibitors, including angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs), have been used for treating patients with heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF) [1]. Furthermore, sacubitril/valsartan, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI), has been reported to reduce the risk of hospitalization and death associated with HF compared with those related to enalapril [2]. Therefore, sacubitril/valsartan has been recommended for reducing morbidity and mortality in patients with HFrEF in the 2022 American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Failure Society of America guideline [3].

Sacubitril/valsartan is decomposed into sacubitril and valsartan in the body [4]. While valsartan inhibits angiotensin II receptor-mediated vasoconstriction, leading to myocardial hypertrophy and fibrosis, and water and sodium reabsorption [5], sacubitril is further metabolized to the active neprilysin inhibitor. Neprilysin is a membrane-bound protease distributed in a wide range of tissues in the body and is responsible for the degradation of natriuretic peptides [6]. Atrial natriuretic peptides (ANPs) are known to contribute to a decrease in vascular tone, increase renally mediated excretion of electrolytes and water, and have antifibrotic and antihypertrophic effects in the heart [7].

In Japan, human ANPs (hANPs) have been administered intravenously to patients with acute HF to ensure urinary output [8]. Nogue et al. [9] reported that switching from an ACEI/ARB to an ARNI may increase blood ANP levels. Considering this evidence [9] and the pharmacological mechanism of ARNIs, neprilysin inhibition by sacubitril may elevate hANP concentrations in the body; however, the underlying mechanisms remain unknown.

Hence, this multicenter study was aimed at evaluating the effects of ARNIs on the pharmacological effects of hANPs based on the urinary output in patients with HF.

Methods

Study design

This multicenter, retrospective cohort study was conducted at seven hospitals belonging to the Tokai-Hokuriku Group of the National Hospital Organization (Mie Chuo Medical Center, Shizuoka Medical Center, Toyohashi Medical Center, Nagoya Medical Center, Kanazawa Medical Center, Nagara Medical Center, and National Center for Geriatrics and Gerontology).

Data collection and exclusion criteria

Data on adult patients with HF receiving ARBs, ARNIs, and hANPs at the seven hospitals from September 1, 2020, to March 31, 2023, were collected. The exclusion criteria were as follows: (1) receipt of concomitant therapy for only 1 day, (2) unavailability of IN-volume (fluid intake and infusion volume) or OUT-volume (urinary output) measurements; (3) unknown ARB, ARNI, or hANP dosage; and (4) use of dialysis. Clinical data on patient characteristics (sex, age, weight, height, body surface area, clinical laboratory data, New York Heart Association [NYHA] classification, medical history, and concomitant medications); ARB, ARNI, and hANP dosages; ARB, ARNI, and hANP initiation dates; discharge and death dates; IN-volume; and OUT-volume were collected from electronic medical records. The data on concomitant medications were evaluated immediately prior to the initiation of combination therapy with ARB/ARNI and hANP. Adjusted fluid balance was calculated using the following formulae:

$$\text{Adjusted fluid balance (mL/day}/\mu\text{g hANP)} = \text{IN-volume (mL/day)} - \text{OUT-volume (mL/day)}/\text{daily hANP dosage}(\mu\text{g})$$

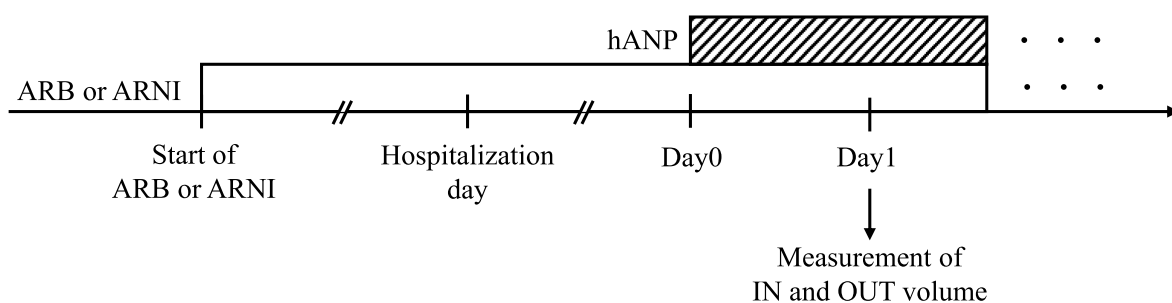


Fig. 1 Schematic illustrating the study procedures. ARB, angiotensin II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; hANP, human atrial natriuretic peptide; PS, propensity score

Outcome

The design scheme used in this study is illustrated in Fig. 1. The start date of combination therapy with ARB/ARNI and hANP was defined as day 0. As the accurate time for conducting this combination therapy was unknown, and the diuretic may exert a maximal effect on day 1 [10], the fluid balance data were collected on day 1. The primary endpoint was the adjusted fluid balance. ARNIs increase endogenous ANP levels mediated by neprilysin inhibition, which leads to an increase in urinary output, without concomitant use of hANP [9, 11]. Whereas a diuretic effect of ARNIs was observed on the first day, this phenomenon was not observed on the fifth day [12]. Therefore, we evaluated the adjusted fluid balance in patients who received ARBs or ARNIs for more than 5 days, at the time of combination therapy with ARB/ARNI and hANP as sub-group analysis.

Statistical analysis

As continuous variables were abnormally distributed, the Mann–Whitney *U* test was used. The chi-square test was used to compare categorical variables. To remove the influence of confounding factors, 1:1 propensity score (PS) matching was performed between the ARB+hANP and ARNI+hANP groups. The PS was calculated using the following variables: age; body mass index (BMI); creatinine clearance; medical history (atrial fibrillation, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and myocardial

infarction); NYHA classification; and concomitant drugs such as loop diuretics, thiazide diuretics, tolvaptan, mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, and nitrates. The ARB+hANP and ARNI+hANP pairs were matched 1:1 with a caliper of 0.2 of the standard deviation of the logit of the PS. After PS matching, the respective baseline patient characteristics were evaluated and standardized differences were calculated. All statistical analyses were performed using SPSS version 28 (IBM Japan, Tokyo, Japan), and statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

From September 2020 to March 2023, 125 patients received ARBs and hANPs, and 83 patients received ARNIs and hANPs (Fig. 2). Based on the exclusion criteria, 92 and 62 patients in the ARB+hANP and ARNI+hANP groups, were eligible for the present study, respectively. The characteristics of patients in the ARB+hANP and ARNI+hANP groups are listed in Table 1. There were no significant differences in basic characteristics, such as sex, age, and clinical laboratory data, between the two groups. A higher percentage of patients in the ARB+hANP group had hypertension. A gap was observed between the NYHA classification ($p < 0.001$). Whereas the value of diastolic blood pressure was significantly lower in the ARB+hANP group

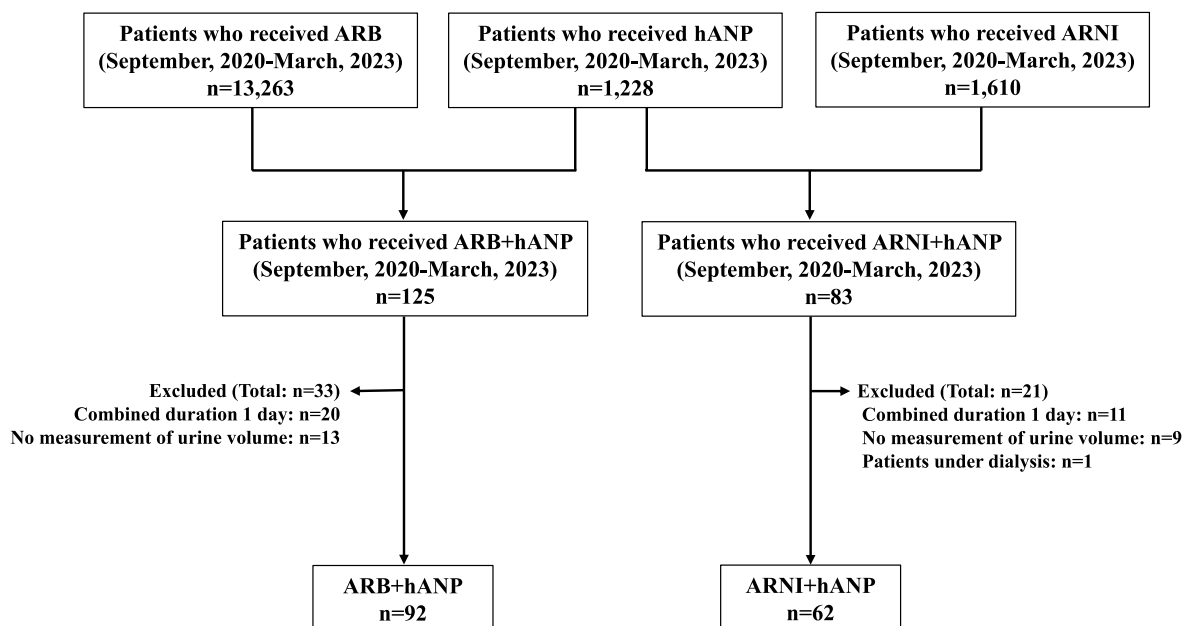


Fig. 2 Flow diagram illustrating the patient recruitment process. ARB, angiotensin II receptor blockers; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; hANP, human atrial natriuretic peptide; PS, propensity score

Table 1 Baseline characteristics of the eligible patients

| Factors | ARB + hANP n = 92 | ARNI + hANP n = 62 | P value |
|---|----------------------|--------------------------------|---------------------|
| Basic property | | | |
| Sex (Male/Female) | 56/36 | 41/21 | 0.507 ^a |
| Age (years) | 84 (77, 88) | 82 (72, 88) ^c | 0.263 ^b |
| Body Weight (kg) | 55.9 (48.2, 68.8) | 57.3 (48.0, 68.5) ^c | 0.897 ^b |
| Height (m) | 1.56 (1.47, 1.65) | 1.61 (1.48, 1.67) ^c | 0.110 ^b |
| Body Mass Index (kg/m ²) | 23.2 (20.6, 26.6) | 22.5 (19.4, 25.2) ^c | 0.239 ^b |
| Body surface area (m ²) | 1.54 (1.34, 1.72) | 1.59 (1.40, 1.73) ^c | 0.392 ^b |
| Clinical laboratory data | | | |
| Na (mEq/L) | 140 (136, 143) | 140 (137, 143) ^c | 0.601 ^b |
| K (mEq/L) | 4.3 (3.7, 4.7) | 4.4 (3.8, 4.7) ^c | 0.625 ^b |
| Blood urea nitrogen (mg/dL) | 26.7 (19.7, 38.0) | 27.9 (20.0, 40.0) ^c | 0.609 ^b |
| Serum creatinine (mg/dL) | 1.31 (0.93, 1.83) | 1.39 (1.11, 1.79) ^c | 0.202 ^b |
| Creatinine clearance (mL/min) | 30.5 (20.3, 46.1) | 28.3 (22.1, 41.0) ^c | 0.614 ^b |
| Medical history | | | |
| Atrial fibrillation, n (%) | 31 (34) | 29 (47) | 0.103 ^a |
| Hypertension, n (%) | 81 (88) | 40 (65) | <0.001 ^a |
| Diabetes, n (%) | 29 (32) | 22 (35) | 0.608 ^a |
| Hyperlipidemia, n (%) | 29 (32) | 19 (31) | 0.908 ^a |
| Myocardial infarction, n (%) | 14 (15) | 12 (19) | 0.501 ^a |
| Valve replacement /Valvuloplasty, n (%) | 5 (5) | 2 (3) | 0.519 ^a |
| CABG, n (%) | 5 (5) | 1 (2) | 0.402 ^a |
| PCI, n (%) | 10 (11) | 7 (11) | 0.935 ^a |
| PMI, n (%) | 5 (5) | 5 (8) | 0.516 ^a |
| NYHA Classification | | | |
| Class I, n (%) | 4 (4) | 2 (3) | <0.001 ^a |
| Class II, n (%) | 43 (47) | 8 (13) | - |
| Class III, n (%) | 31 (34) | 37 (60) | - |
| Class IV, n (%) | 6 (7) | 9 (15) | - |
| Unknown, n (%) | 8 (9) | 6 (10) | - |
| Blood pressure | | | |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 120 (105, 133) | 124 (108, 140) | 0.051 ^b |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 62 (55, 72) | 71 (65, 78) | <0.001 ^b |
| Oral medication | | | |
| Loop diuretic, n (%) | 60 (65) | 38 (61) | 0.619 ^a |
| Azosemide dosage (mg) | 30 (30, 30) | 30 (15, 30) | 0.805 ^b |
| Furosemide dosage (mg) | 20 (20, 40) | 20 (20, 40) | 0.941 ^b |
| Torsemide dosage (mg) | 6 (4, 8) | 8 (4, 8) | 0.683 ^b |
| Thiazide diuretic, n (%) | 6 (7) | 3 (5) | 0.741 ^a |
| Indapamide dosage (mg) | 1 (0.75, 1) | 1 (1, 1) | 1.000 ^b |
| Hydrochlorothiazide dosage (mg) | 9.38 (7.81, 10.9) | - | - |
| Trichloromethiazide dosage (mg) | 1 (1, 1) | 1 (1, 1) | 1.000 ^b |
| Tolvaptan, n (%) | 32 (35) | 31 (50) | 0.060 ^a |
| Tolvaptan dosage (mg) | 7.5 (3.75, 7.5) | 7.5 (7.5, 15) | 0.153 ^b |
| MRA, n (%) | 26 (28) | 29 (47) | 0.019 ^a |
| Spironolactone dosage (mg) | 25 (12.5, 25) | 25 (25, 25) | 0.435 ^b |
| Eplerenone dosage (mg) | 50 (50, 50) | 50 (50, 50) | 0.857 ^b |
| Esaxerenone dosage (mg) | 1.25 (1.25, 1.25) | 1.25 (1.25, 1.25) | 1.000 ^b |
| β blocker, n (%) | 37 (40) | 31 (50) | 0.231 ^a |

Table 1 (continued)

| Factors | ARB + hANP n = 92 | ARNI + hANP n = 62 | P value |
|-----------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|
| SGLT2 inhibitor, n (%) | 10 (11) | 22 (35) | <0.001 ^a |
| Empagliflozin dosage (mg) | 10 (10, 10) | 10 (10, 13.8) | 0.494 ^b |
| Dapagliflozin dosage (mg) | 10 (10, 10) | 10 (10, 10) | 0.424 ^b |
| Canagliflozin dosage (mg) | 100 (100, 100) | 100 (100, 100) | 1.000 ^b |
| Nitrate medicine, n (%) | 4 (4) | 4 (6) | 0.715 ^a |
| Number of internal medicine | 8 (6, 11) | 9 (7, 12) ^c | 0.363 ^b |
| Intravascular medication | | | |
| Catecholamine, n (%) | 5 (5) | 5 (8) | 0.525 ^a |

ARB Angiotensin II receptor blocker, ARNI Angiotensin receptor neprilysin inhibitor, CABG Coronary artery bypass grafting, hANP human atrial natriuretic peptide, MRA Mineralocorticoid receptor antagonist, NYHA New York Heart Association, PCI Percutaneous coronary intervention, PMI Pacemaker implantation, SGLT2 Sodium glucose cotransporter 2

^a Chi-square test

^b Mann-Whitney U test

^c Each value represents the median (25th, 75th percentile)

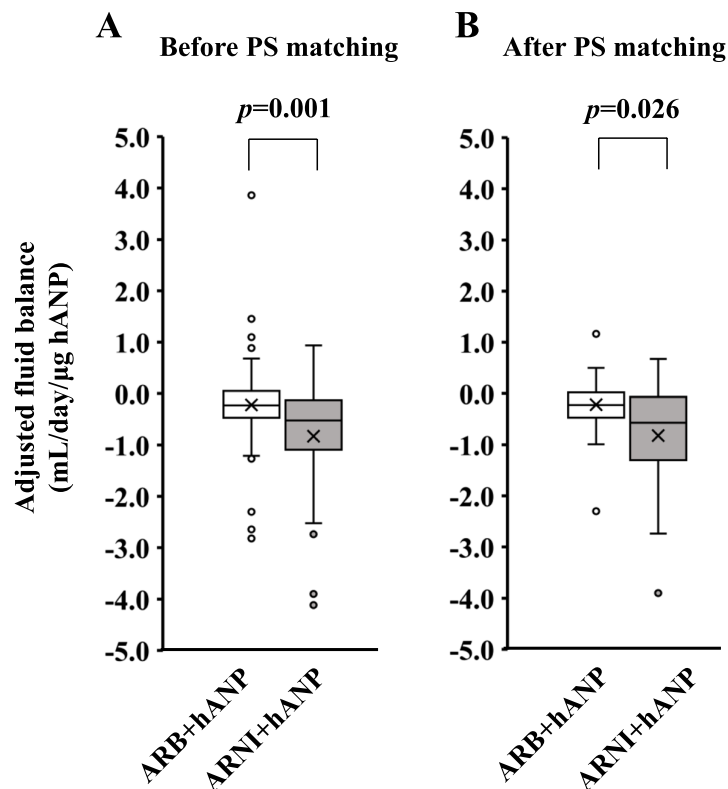


Fig. 3 Fluid balance in the ARB + hANP and ARNI + hANP groups. **A** Adjusted fluid balance in the ARB + hANP and ARNI + hANP groups before PS matching. **B** Adjusted fluid balance in the ARB + hANP and ARNI + hANP groups after PS matching. Adjusted fluid balance was calculated as follows: In-volume (mL/day) – OUT-volume (mL/day) /daily hANP dosage. ARB, angiotensin II receptor blockers; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; hANP, human atrial natriuretic peptide; PS, propensity score

compared to the ARNI+hANP group ($p < 0.001$), no significant differences were observed in systolic blood pressure. Regarding concomitant drugs, the ARNI+hANP group was more likely to use MRAs and SGLT2 inhibitors. The differences in tolvaptan and loop diuretics dosage between the ARB+hANP and ARNI+hANP groups were not significant.

The adjusted fluid balance is shown in Fig. 3A. The adjusted fluid balance in the ARNI+hANP group was significantly lower than that in the ARB+hANP group ($p = 0.001$). In patients who received ARBs or ARNIs for more than 5 days, the adjusted fluid balance in the hANP+ARNI group also decreased on day 1 ($p = 0.023$) (Supplementary Fig. 1). In the sensitivity analysis, we compared the adjusted fluid balance after PS matching. After 1:1 PS matching, both ARB+hANP and ARNI+hANP groups included 27 patients each. Data on the basic characteristics of the patients after PS matching are shown in Table 2. There were no significant

intergroup differences, and the standardized difference was less than 0.1, except for the BMI. A significant decrease in the adjusted fluid balance was observed in the ARNI+hANP group compared with that in the ARB+hANP group ($p = 0.026$) (Fig. 3B).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate that concomitant use of ARNIs may increase urinary output compared to that of ARBs in patients treated with hANP. Moreover, the sensitivity analysis showed a decrease in the adjusted fluid balance, suggesting that the results of this study are highly reliable.

The ratio of hypertension, NYHA classification, diastolic blood pressure, MRA, and SGLT2 inhibitor were significantly different between the two groups (Table 1). The diuretic effect of MRA is relatively weak, and the beneficial effect of MRAs on HF has been attributed to non-diuretic effects [13]. On the other hand, SGLT2 inhibitors

Table 2 Baseline characteristics after propensity score matching

| Factors | ARB+hANP n=27 | ARNI+hANP n=27 | P value | Std diff |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|----------|
| Basic property | | | | |
| Age (years) | 84 (78, 88) | 84 (78, 90) ^c | 0.749 ^b | 0.011 |
| Body Mass Index (kg/m ²) | 23.5 (20.6, 26.9) | 22.5 (20.0, 24.0) ^c | 0.539 ^b | 0.120 |
| Clinical laboratory data | | | | |
| Creatinine clearance (mL/min) | 30.1 (17.8, 41.0) | 28.2 (23.2, 37.0) ^c | 0.789 ^b | 0.049 |
| Medical history | | | | |
| Atrial fibrillation, n (%) | 16 (59) | 13 (48) | 0.413 ^a | 0.043 |
| Hypertension, n (%) | 22 (81) | 22 (81) | 1.000 ^a | 0.000 |
| Diabetes, n (%) | 5 (19) | 6 (22) | 0.735 ^a | 0.021 |
| Hyperlipidemia, n (%) | 4 (15) | 9 (33) | 0.111 ^a | 0.086 |
| Myocardial infarction, n (%) | 5 (19) | 5 (19) | 1.000 ^a | 0.000 |
| NYHA Classification | | | | |
| Class I, n (%) | 1 (4) | 2 (7) | 0.673 ^a | 0.036 |
| Class II, n (%) | 10 (37) | 7 (26) | - | 0.058 |
| Class III, n (%) | 14 (52) | 14 (52) | - | 0.000 |
| Class IV, n (%) | 2 (7) | 4 (15) | - | 0.052 |
| Oral medication | | | | |
| Loop diuretic, n (%) | 21 (78) | 20 (74) | 0.750 ^a | 0.012 |
| Thiazide diuretic, n (%) | 1 (4) | 2 (7) | 1.000 ^a | 0.036 |
| Tolvaptan, n (%) | 14 (52) | 14 (52) | 1.000 ^a | 0.000 |
| MRA, n (%) | 12 (44) | 11 (41) | 0.783 ^a | 0.015 |
| β blocker, n (%) | 15 (56) | 13 (48) | 0.586 ^a | 0.029 |
| SGLT2 blocker, n (%) | 5 (19) | 5 (19) | 1.000 ^a | 0.000 |
| Nitrate medicine, n (%) | 1 (4) | 1 (4) | 1.000 ^a | 0.000 |

ARB Angiotensin II receptor blocker, ARNI Angiotensin receptor neprilysin inhibitor, hANP human atrial natriuretic peptide, MRA Mineralocorticoid receptor antagonist, NYHA New York Heart Association, SGLT2 Sodium glucose cotransporter 2, Std diff Standardized difference

^a Chi-square test.

^b Mann-Whitney U test

^c Each value represents the median (25th, 75th percentile)

can increase urine output in HF patients [14]. Owing to these differences, we implemented PS matching to adjust for confounding factors, and differences in fluid levels were observed (Fig. 3B), suggesting that ARNI may potentially enhance the diuretic effect of hANP more effectively than ARB. In addition, this study included a large number of elderly patients (over the age of 80 years) compared with previous studies that investigated the background of patients with HF in Japan [15], indicating the efficacy of the ARNI and hANP combination in elderly patients with HF.

In sub-group analysis, we compared the adjusted fluid balance in patients who received ARBs or ARNIs for more than 5 days, at the time of combination therapy with ARB/ARNI and hANP to exclude the diuretic effect of ARNI alone. The adjusted fluid balance was lower in the ARNI+hANP group than in the ARB+hANP group, even after 5 days (Supplementary Fig. 1). Since hANP has an intramolecular neprilysin degradation site in its molecular structure [16, 17], it has been suggested that the suppression of hANP degradation by sacubitril results in an increased urinary output.

The present study has several limitations. First, the severity data of HF, such as clinical scenarios, serum ANPs, serum brain natriuretic peptides concentration, and ejection fraction data could not be elucidated because there are many missing values or descriptions. Second, although there were no significant differences in diuretic dosages among groups, the possibility that the combined effect of the diuretics influenced the fluid balance cannot be denied. Considering these limitations, future studies with larger sample sizes and greater statistical power should be conducted. Despite these limitations, the strength of this study was that it was a multicenter study, which minimized the scientific rigor and external validity biases.

Conclusions

This study indicates that ARNIs may potentiate the action of hANPs and that the combination of ARNIs and hANPs may be useful in the treatment of HF.

Abbreviations

| | |
|-------|---|
| ACEI | Angiotensin-converting enzyme inhibitors |
| ANP | Atrial natriuretic peptide |
| ARB | Angiotensin II receptor blockers |
| ARNI | Angiotensin receptor neprilysin inhibitor |
| BMI | Body mass index |
| CABG | Coronary artery bypass grafting |
| hANP | Human atrial natriuretic peptide |
| HF | Heart failure |
| HFrEF | HF with reduced ejection fraction |
| MRA | Mineralocorticoid receptor antagonist |
| NYHA | New York Heart Association |
| PCI | Percutaneous coronary intervention |
| PMI | Pacemaker implantation |
| PS | Propensity score |
| SGLT2 | Sodium-glucose cotransporter 2 |

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s40780-024-00379-1>.

Supplementary Material 1: Fig. 1. Adjusted fluid balance in patients in whom the concomitant therapy was administered for more than 5 days. Adjusted fluid balance was calculated as follows: In-volume (mL/day) – OUT-volume (mL/day) /daily hANP dosage. ARB, angiotensin II receptor blockers; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; hANP, human atrial natriuretic peptide; PS, propensity score.

Acknowledgements

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

Authors' contributions

Conceived of designed the study: TY, YA, YY, TY, and MT. Performed research: TY, NZ, SH, YK, SO, HK, and MA. Analyzed data: TY and YA. Wrote the paper: TY and YA. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The present study was funded by Grants from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) Grants-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI) (Grant No. 22K15331).

Availability of data and materials

The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study was conducted in accordance with ethical guidelines for medical and health research involving human subjects. The study design was approved by Mie Chuo Medical Center (approval ref. MCERB-202252), Shizuoka Medical Center (approval ref. 2022-R33), Toyohashi Medical Center (approval ref. 4–21), Nagoya Medical Center (approval ref. 2022–055), Kanazawa Medical Center (approval ref. R04-066), Nagara Medical Center (approval ref. 2022–9), and the National Center for Geriatrics and Gerontology (approval ref. 22TB37). Owing to the retrospective study design, consent was obtained from each patient using an opt-out document posted on the website of the respective hospital.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Author details

¹National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center, Tsu, Mie 514-1101, Japan. ²Department of Pharmacy, Mie University Hospital, Faculty of Medicine, Mie University, 2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan. ³National Hospital Organization Shizuoka Medical Center, 762-1 Nagasawa, Shimizu, Shizuoka, Sunto-gun 411-8611, Japan. ⁴National Hospital Organization Toyohashi Medical Center, 50 Hamamichigami, Imure-cho, Toyohashi, Aichi 440-8510, Japan. ⁵National Hospital Organization Nagoya Medical Center, 4-1-1 Sannomaru, Naka-Ku, Nagoya, Aichi 460-0001, Japan. ⁶National Hospital Organization Kanazawa Medical Center, 1-1 Shimoishibiki, Kanazawa, Ishikawa 920-8650, Japan. ⁷National Hospital Organization Nagara Medical Center, 1300-7 Nagara, Gifu 502-8558, Japan. ⁸National Center for Geriatrics and Gerontology, 7-430 Morioka, Obu, Aichi 474-8511, Japan. ⁹Department of Clinical Research, National Hospital Organization Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, 886 Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka 420-8688, Japan. ¹⁰National Hospital Organization Mie National Hospital, 357 Osatokubota, Tsu, Mie 514-0125, Japan.

Received: 17 February 2024 Accepted: 10 September 2024
Published online: 16 September 2024

Publisher's Note

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

References

1. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P, Anand IS, Lam CSP, Voors AA. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2022;10:73–84.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin Inhibition versus enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2022;145:e876–94.
4. Murphy SP, Prescott MF, Camacho A, Iyer SR, Maisel AS, Felker GM, Butler J, Piña IL, Ibrahim NE, Abbas C, Burnett JC Jr, Solomon SD, Januzzi JL. Atrial natriuretic peptide and treatment with sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2021;9:127–36.
5. Havakuk O, Elkayam U. Angiotensin receptor-neprilysin Inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22:356–64.
6. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2021;227:107863.
7. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides.* 2019;111:18–25.
8. Nogi K, Ueda T, Matsue Y, Sumita Y, Nishimura K, Kawakami R, Okura H, Miyamoto Y, Yasuda S, Tsutsui H, Komuro I, Ogawa H, Saito Y. Effect of carperitide on the 1 year prognosis of patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022;9:1061–70.
9. Nougoué H, Pezel T, Picard F, Sadoune M, Arrigo M, Beauvais F, Launay JM, Cohen-Solal A, Vodovar N, Logeart D. Effects of sacubitril/valsartan on neprilysin targets and the metabolism of natriuretic peptides in chronic heart failure: A mechanistic clinical study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:598–605.
10. Suzuki S, Yoshihisa A, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Abe Y, Saito T, Ohwada T, Suzuki H, Saitoh S, Kubota I, Takeishi Y. AVCMA investigators. Acute heart failure volume control multicenter randomized (AVCMA) trial: comparison of tolvaptan and carperitide. *J Clin Pharmacol.* 2013;12:1277–85.
11. Chatur S, Claggett BL, Vardeny O, Jering K, Desai AS, Pfeffer MA, Lefkowitz M, McMurray JJV, Solomon SD, Vaduganathan M. Sacubitril/valsartan and loop diuretic requirement in heart failure with preserved ejection fraction in the Paragon-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:87–94.
12. Ayalasomayajula S, Schuehly U, Pal P, Chen F, Zhou W, Sunkara G, Langenickel TH. Effect of the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of furosemide. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:926–36.
13. Verbrugge FH, Damman K. Spironolactone: diuretic or disease-modifying drug in heart failure with preserved ejection fraction? *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1611–4.
14. Carvalho PEP, Veiga TMA, Simões E Silva AC, Gewehr DM, Dagostin CS, Fernandes A, Nasi G, Cardoso R. Cardiovascular and renal effects of SGLT2 inhibitor initiation in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(8):1044–55.
15. Ide T, Kaku H, Matsushima S, Tohyama T, Enzan N, Funakoshi K, Sumita Y, Nakai M, Nishimura K, Miyamoto Y, Tsuchihashi-Makaya M, Hatano M, Komuro I, Tsutsui H. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure from the large-scale Japanese registry of acute decompensated heart failure (JROADHF). *Circ J.* 2021;85:1438–50.
16. Ichiki T, Burnett JC. Atrial natriuretic peptide -Old but new therapeutic in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2017;81:913–9.
17. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J.* 2011;278:1808–17.

看護部

【 著書・論文 】

1. 谷口朋子
3. 日々の生活のなかでできること
糖尿病ケア+ (プラス) 22(1) : 20-23 2025年1月
2. 谷口朋子
13. 今年は「運動の秋」にしませんか？
糖尿病ケア+ (プラス) 22(1) : 88-91 2025年1月

【 学会・研究発表 】

1. 下村 誠、佐藤友昭、小川昌宏、酒井陽子
当院におけるハラスメント防止の取り組み (再掲)
第26回日本医療マネジメント学会学術総会 2024年6月21日 福岡
2. 小西友美、武田紗和、鈴木亮平、近澤香織、雲井直美、橋本真理子、井端英憲
ESBL産生菌とCDIの感染対策向上に向けたASTの取り組み (再掲)
第39回日本環境感染学会総会学術集会 2024年7月27日 京都
3. 尾畑千代美、渡辺静香、齋藤 文、井田紗矢香、宗吉佑樹、後藤浩之、田中剛史
当院糖尿病看護外来自験例からの考察 (再掲)
第98回日本糖尿病学会中部地方会 2024年9月16日 金沢
4. 中村めぐみ
がんが急速に進行する過程でのACP—臓器提供の希望を実現させるために—
第55回日本看護協会学術集会 2024年9月27日 熊本
5. 井畑朋子
入退院支援センター開設後の取り組みとその成果
第17回日本医療マネジメント学会 2024年10月5日 兵庫
6. 伊富静佳
各部署急変シミュレーション研修開催に対して開催部署の副看護師長が抱えている困難感
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
7. 中村めぐみ
アドバンスケアプランニングに基づき、患者と家族の希望を地域と共に支える
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪

8. 別府萌恵
感染症病棟における非日本語話者の病院避難に関する問題点と改善策
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
9. 須崎成実
医療的ケア児の家族に対する在宅ケアシートを使用した退院支援の現状と今後の課題
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪
10. 稲吉瑠美
重症心身障害病棟でのがん患者の看護を行う看護師の育成
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪
11. 中井紘子
肺癌手術でICUに入床した患者の睡眠障害要因の調査
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪
12. 三鬼胡桃
「多職種で支えた呼吸器疾患患者の症例」ーアドバンス・ケア・プランニング実践の振り返りー
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪
13. 谷口真里
緩和尿路ストーマ造設によりトリプルストーマとなる患者のストーマ位置決め検討
第78回国立病院総合医学会 2024年10月19日 大阪
14. 中村めぐみ
進行胃がんを患った娘に新たな支援方法を模索する母親の支援
第39回日本がん看護学会学術集会 2025年2月23日 札幌

【講演・研究会】

1. 佐々木直哉、廣野絵美 対象一三重県立看護大学学生
新生児蘇生法Bコース講習会 24-0050-B-24 (再掲)
三重県立看護大学看護学科講義 助産論Ⅱ 2024年4月30日 津
2. 佐々木直哉、青木美音 対象一三重大学医学部看護学科学学生
新生児蘇生法Bコース講習会 24-0051-B-24 (再掲)
三重大学医学部看護学科 助産師課程4年生講義 助産技術学Ⅱ 2024年5月30日 津
3. 尾畑千代美 対象一医師・コメディカル
当院専門外来自験例からの考察
第7回津・久居一志地区糖尿病ミーティング 2024年6月1日 津

4. 岩本有理、榊原 葵、樋口雄哉 対象一医療機関に勤務するメディカル
救急蘇生・AED 取り扱い 応急処置等
救命救急講習会 2024 年 6 月 9 日 津
5. 中村めぐみ 対象一看護師
チーム医療
三重県がんにおける質の高い看護師育成研修 2024 年 7 月 (Web 開催) 津
6. 落合明美 対象一三重県看護師協会公募看護師
看護職が知っておきたい社会福祉制度と退院支援
ジェネラリスト研修 2024 年 10 月 16 日 津
7. 鈴木 薫 対象一県内周産期医療に関わる方
当院の母乳育児支援の実際
第 14 回周産期救急医療連絡会 2024 年 11 月 21 日 津
8. 廣野絵美 対象一周産期センター勤務の 5 年目以上の看護師
医療的ケア児とその家族への支援
小児在宅移行支援指導者育成研修 2024 年 12 月 4 日～5 日 津
9. 松岡達也 対象一津市久居唐人クラブ
脳卒中の予防
津市久居老人クラブ連合会研修会 2024 年 12 月 6 日 津
10. 岩本有理、小野純子、樋口雄哉 対象一医療法人 久居病院
一次救命処置
医療法人 久居病院院内全体研修会 2024 年 12 月 6 日 津
11. 落合さち子、東真由美、松田敬子 対象一県内助産師
院内助産 助産師外来の実際
令和 6 年度第 2 回三重県助産師会セミナー 2024 年 12 月 8 日 津
12. 廣野絵美 対象一県内周産期医療に携わる就業 1～2 年目の助産師
ハイリスク新生児の看護
三重県新人助産師合同研修 2025 年 1 月 13 日 津

【主催講演・研究会】

1. 宮崎紘子 対象一市民
あなたが、大切な人が、がんと言われたら ～三重中央医療センターができる支援～
がんに関する市民公開講座 がん診療におけるゲノム医療 2024 年 9 月 14 日 津

2. 佐々木直哉、水谷健佑、樋口みどり、東真由美 対象一当院助産師・看護師
新生児蘇生法Sコース講習会 24-1679-S-24 2024年10月27日 津
3. 水谷恵里 対象一市民
うつる病気から正しく身を守るために
ミエチュウオウ文化祭2024 2024年11月9日 津
4. 佐々木直哉、濱野 愛、樋口みどり、東真由美 対象一三重県救急隊員
新生児蘇生法Bコース講習会 25-0031-B-24 2025年3月9日 津
5. 佐々木直哉、北村創矢、水谷健佑、樋口みどり 対象一助産師・看護師
新生児蘇生法Aコース講習会 25-0186-A-24 2025年3月15日 津

看護学校

【 著書・論文 】

1. 沢口夏希
再考!いまどきの学生へのコミュニケーションの教え方 まず聴くこと!患者の心を開き信頼関係を築く方法をどう教える?
看護人材育成 21(1) : 78-83 2024年4月

【 学会・研究発表 】

1. 金田 瞳、加藤良雄
「気づく」「解釈」の理解を深める音に焦点を置いた授業案の検討
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
2. 沢口夏季、山本真世
臨床判断能力向上に向けての授業実践
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
3. 三田地泉美、三輪満貴代
1年次の地域・在宅看護対象論において学生が「暮らし」を理解するため工夫 ～学生自身の「健康」と「暮らし」をもとに考える効果～
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
4. 青樹智美
「暮らす」や「支えあって生きる」ことへの理解を促す授業方法の検討
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪

【 講演・研究会 】

1. 横地有紀 対象—看護師
臨地実習の意義 実習指導者の役割 指導に必要な知識・技術
令和6年度独立行政法人国立病院機構榊原病院 院内実習指導者研修 2024年5月27日 津
2. 青樹智美 対象—高校生
看護学校の学校生活
三重県立久居高等学校「看護医療探求」 2024年5月28日 津
3. 篠田和佐 対象—看護師
日頃の学生の様子、学生との意図的な関わりについて
実習指導者コース基礎編 2024年7月1日 津
4. 志賀かなえ 対象—看護師・助産師
実習指導方法論 実習指導の原理・方法
令和6年度独立行政法人国立病院機構東海北陸グループ 助産師・看護師実習指導者講習会

2024年8月22日、11月12日、14日 名古屋 (Web開催)

5. 海野朋美 対象—看護師・助産師
実習指導方法論 実習指導の原理・方法
令和6年度独立行政法人国立病院機構東海北陸グループ 助産師・看護師実習指導者講習会
2024年8月23日、27日、29日、11月13日、15日、18日 名古屋 (Web開催)
6. 横地有紀 対象—看護師・助産師
実習指導方法論 実習指導の評価
令和6年度独立行政法人国立病院機構東海北陸グループ 助産師・看護師実習指導者講習会
2024年8月26日、28日、29日、11月12日、14日、18日 名古屋 (Web開催)
7. 沢口夏希 対象—看護師・助産師
実習指導方法演習
令和6年度独立行政法人国立病院機構東海北陸グループ 助産師・看護師実習指導者講習会
2024年9月2日～18日、11月21日～12月6日 名古屋 (Web開催)
8. 三田地泉美 対象—看護師・助産師
実習指導方法演習
令和6年度独立行政法人国立病院機構東海北陸グループ 助産師・看護師実習指導者講習会
2024年9月2日～18日、11月21日～12月6日 名古屋 (Web開催)
9. 沢口夏希 対象—看護師・助産師
実習指導者が元気になるための研修
令和6年度三重県実習指導者講習会フォローアップ研修 2024年10月21日 津

事務部

【学会・研究発表】

1. 岡田京子、山路隆斗、水上拓哉、林 泰三、林 麻未、辰巳亜依、大森隆夫、信岡 祐、湯淺浩行、
下村 誠
外科医師事務作業補助者によるNCD登録の取り組み ～入院支援室の介入～（再掲）
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
2. 宮本由季、岡田京子、堀岡直行
入院支援室における医師事務作業補助者の役割
第78回国立病院総合医学会 2024年10月18日 大阪
3. 宮本由季、岡田京子、山本真由美、荒居志帆
入院支援室における医師事務作業補助者の役割
日本医師事務作業補助者協会 第13回全国学術集会 2024年10月20日 東京

令和6年度

臨床研究に係わる業績のまとめ

備考. 獲得した研究費の詳細

(金額単位:円)

| 文部科学省関連研究費 | | | | | |
|----------------|-------------------------------|------------|-------|-----------------|--|
| 1 | 日本学術振興会科研費 | ¥450,000 | 大井 勇秀 | 薬剤師 | 肝予備機能を活用したテイコプラニン誘発肝障害の高精度予測モデルの構築 |
| 2 | 日本学術振興会科研費 | ¥1,001,000 | 小川 昌宏 | 臨床研究部長 | 縦断研究による胎児期から成人までの個体・環境要因と青年期の社会的行動との関係解明 |
| 3 | 日本学術振興会科研費 | ¥130,000 | 田中 滋己 | 小児科医師 | 縦断研究による胎児期から成人までの個体・環境要因と青年期の社会的行動との関係解明 |
| その他の財団などからの研究費 | | | | | |
| 1 | 三重県周産期ネットワークシステム運営研究事業委託費 | ¥6,004,900 | 下村 誠 | 院長 | 三重県周産期ネットワークシステム運営研究 |
| 2 | 公益社団法人久居一志地区医師会 | ¥500,000 | 下村 誠 | 院長 | 救急医療の充実研究 |
| 3 | 財団法人国際協力医学研究振興財団糖尿病予防のための戦略研究 | ¥200,000 | 田中 剛史 | 内科医師 | 2型糖尿病を対象とした血管合併症抑制のための強化学療法と従来治療とのランダム化比較試験 |
| 4 | 公益社団法人岡三加藤文化振興財団 | ¥650,000 | 大井 勇秀 | 薬剤師 | 肝予備機能を活用したテイコプラニン誘発肝障害の高精度予測モデルの構築 |
| 5 | 公益財団法人三重県医師会 | ¥300,000 | 石田 藤磨 | 広報部長 | 3次元形状を用いた形態学的指標による未破裂脳動脈瘤破裂リスクの評価 |
| その他の競争的研究費 | | | | | |
| 1 | 共同研究 | ¥200,000 | 山口恭平 | 総合周産期母子医療センター部長 | 多職種による糖尿病女性のプレコンセプション・ケア・バンドルの開発とその有効性に関する研究 |
| 2 | 共同研究 | ¥100,000 | 山口恭平 | 総合周産期母子医療センター部長 | 子宮頸部中等度異形成の自然寛解に関する臨床研究 |
| 令和6年度 合計 | | ¥9,535,900 | | | |

業績集に掲載した論文の掲載許可一覧

表. 業績集に掲載した論文の掲載許諾一覧

| | 出版社名 | 雑誌名 | 料金 | 可否 |
|---|---------------|------------------------|----|----|
| 1 | (一社)日本糖尿病学会 | 糖尿病 | 無料 | 許可 |
| 2 | (公社)久居一志地区医師会 | 雲出川 | 無料 | 許可 |
| 3 | 科学評論社 | 脳神経内科 | 無料 | 許可 |
| 4 | 日本外科系連合学会 | 日本外科系連合学会誌 | 無料 | 許可 |
| 5 | (株)ニュー・サイエンス社 | Medical Science Digest | 無料 | 許可 |

編集後記

令和6年度三重中央医療センター研究業績集（第23巻）をお届けいたします。

昨年度の論文発表は47本（英文24本、和文23本）であり、学会発表は総数185件（国際学会4件、国内学会181件）でした。カテゴリ別獲得ポイントは、業績発表509.5、治験・EBM臨床研究等24.0、競争的資金獲得74.4、総合計607.9となりました。（令和5年度実績：論文36本、学会発表177件、総合計550.8）

臨床研究部（75病院中）の順位は22位（令和5年度29位）と、着実な前進がみられました。日々の診療、教育、臨床研究にご尽力いただいている職員の皆さまに、心より感謝申し上げます。

本号より、業績集は冊子体からオンラインの電子版へと移行いたしました。これまで紙媒体として大切に積み重ねてきた歩みに敬意を表しつつ、新しい時代にふさわしい形での発信を始めます。オンライン化により、業績をより広く共有できる環境が整いました。時間や場所にとらわれない情報発信は、研究や診療のつながりをさらに広げる力になるものと期待しております。

また、環境負荷やコストの軽減という点でも、持続可能な取り組みの一助となれば幸いです。電子版ならではの可能性を生かし、本業績集が今後のさらなる発展への架け橋となることを願っております。引き続き、皆さまのご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

末筆ながら、本業績集の編集・発行にご尽力いただいたスタッフの皆さまに深謝申し上げます。

令和8年2月

臨床研究部長

小川昌宏

令和8年2月発行

三重中央医療センター 研究業績集

第23巻 令和6年度

発行 独立行政法人国立病院機構
三重中央医療センター

責任者 小川 昌宏
三重県津市久居明神町2158-5
電話 059-259-1211

印刷 伊藤印刷株式会社
三重県津市大門32-13
電話 059-226-2545
