

原著 · 研究 · 症例

救急センター日誌からみた自殺企図者の現状と課題

鶴岡市荘内病院 心療科
柏倉 貢、斎藤 明美

要 約

平成23年の鶴岡市の自殺死亡者は39名で、交通事故による死亡者の4.8倍であった。鶴岡市の自殺死亡率は国や県よりも高水準にあるため、自殺企図者および自殺死亡者を減らす事は重要な課題である。

本研究の目的は、当院の救急センターを受診した自殺企図者の現状を明らかにし、当院の課題と自殺予防対策において果たすべき役割を検討する事である。

平成24年1～12月に救急センター日誌で自傷または自殺企図が確認された受診者を対象とし、①年齢②性別③自殺手段④自殺企図理由・動機⑤転帰を調べた。その結果、自傷・自殺企図で受診した患者は実数で45名(0.25%)、延べ人数53名(0.29%)で、そのうち87%が未遂者であった。自殺手段は急性薬物中毒が最多で66.7%、自殺企図理由・動機は不詳が33%で最多だったが、情報収集に限界があった。転帰は入院後自宅等への退院が最多で41.5%、次がER診察後に帰宅(入院せずにかかりつけ医受診指示)で24.5%だった。当院受診・退院後に精神科受診を確認できないケースが多く、自殺未遂者への事後対応は十分とは言えなかった。精神医療につなぐ役割を強化していく必要があるが、自殺未遂者対策は医療機関だけでは困難である。地域で見守る体制を構築し、多職種でサポートしていく事が必要と考える。

Key word : 自傷、自殺企図、急性薬物中毒、自殺未遂者対策

1. はじめに

山形県の自殺者数は平成10年に急増して以来、13年連続で300人を超え推移していたが、平成23年に272人と300人を下回った。自殺死亡率(人口10万人当たりの自殺者数)も全国平均より高水準で推移していたが、平成23年は22.8人/10万人(全国24位)と、平成22年の26.4人/10万人(全国7位)より低下している。しかし、鶴岡市の自

殺死亡率は県や全国より高く、平成21年(31.2人/10万人)、22年(24.3人/10万人)と減少したが、平成23年(28.8人/10万人)に再び増加している。

NPO法人ライフリンク^{注1)}の自殺の地域診断によると、鶴岡市は自営業者の自殺率が全国を100としたとき216と高かった。自殺に至るまでの年月が最も短いのが自ら起業した自営業者だった。また、高齢化率が高い市町村では自殺率が高い傾向にあった。従って、鶴岡市の自殺企図者および

Suicide attempt's present condition and subject as seen from the emergency center diary.
Kou KASHIWAGURA, Akemi SAITOU

自殺死亡者を減らす事はこの地域にとって重要な課題である。

当院は南庄内地域の基幹病院であり、地域の自殺企図者が救急搬送される場合が多い。しかし、当院には精神科常勤医師がいないため、急性薬物中毒、リストカット等の自殺企図で救急センターを受診した患者には、身体面での治療が終了した時点で精神科医療機関の受診を勧めている。しかし、救急受診後、精神科治療に繋がっているかは不確実で、自殺企図者への介入が不十分な状況が存在している。大量服薬を繰り返し死亡した自殺症例を経験した事を契機とし、当院救急センターを受診した自殺企図者を調査した。

これまで当院救急センターの自殺企図状況について調査した報告はない。現状を把握し今後当院で取り組むべき自殺予防対策を考える事は重要と考える。

2. 目的

本研究の目的は、①当院における自殺企図者の救急受診の現状と転帰を明らかにし、そこからみえてくる課題を探る事、②自殺予防対策における当院の果たすべき役割を検討する事である。

3. 対象

平成24年1月1日～12月31日に当院救急センターを受診した患者18,358名中、以下の基準を満たすものを対象とした。

適格基準：救急センター日誌から自傷または自殺企図が確認されたケース。

除外基準：自殺か否か判断としないケース

(例：心肺停止で搬送されたが突然死と判断されたケース、精神科薬を服用中の患者が入浴中溺死したケース等)。

4. 方法

当院救急センターでは、簡単な受診状況を日誌として記録している。平成24年1～12月の日誌に記載された“薬物中毒”“縊頸”“リストカット”“自傷”“自殺”“〇〇(精神科)通院中”“CPA搬送”のキーワードを含む受診者について、電子カルテで受診時の診療記録を確認し自殺企図か否か、受診者数を把握した。自殺企図と判断されたケースについては、①年齢②性別③自殺手段④自殺企図理由・動機⑤転帰について電子カルテの医師・看護師記録から調査した。

未遂歴については、調査期間の前後も電子カルテで調べ、①平成24年以前の診療記録で自殺未遂が確認できたもの②平成25年1～12月迄の診療記録で自殺未遂・既遂が確認できたものを未遂歴ありとみなした。

5. 倫理的配慮

本研究で得られたデータは、研究目的以外には使用せず、個人が特定されないよう配慮した。

6. 結果

①自殺企図者数、未遂・既遂の割合(図1-a)

平成24年1～12月に救急センターを受診した患者は18,358名で、自傷および自殺企図で受診した患者は実数で45名(0.25%)、延べ人数で53名(0.29%)だった。自殺企図者45名中、未遂者は39名(87%)、既遂者は6名(13%)だった。

②自殺企図者の年齢・性別(図1-b)、年齢別受診状況(図1-c)

性別は男性19名、女性26名で、平均年齢は男性44才、女性47才、全体で46才だった。男性では30代が最多で5名(26%)、次いで50代が4名(21%)だった。女性では20代6名(23%)、40代6

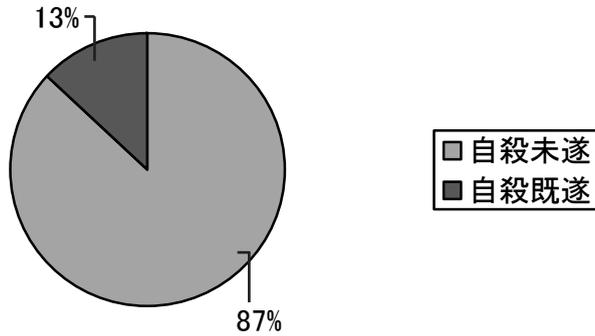


図1-a 自殺未遂・既遂の割合

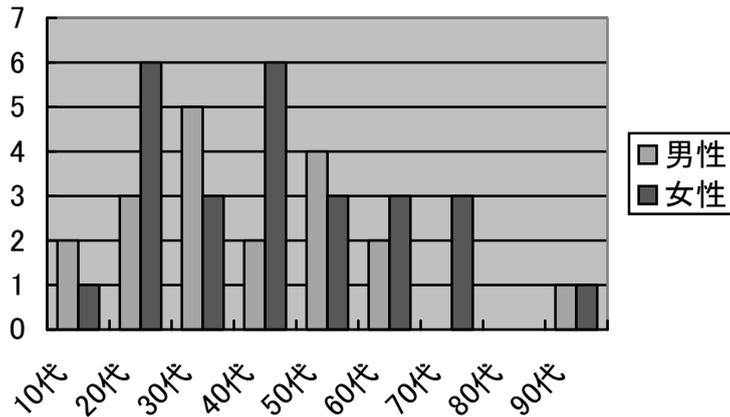


図1-b 自殺企図者の年齢・性別

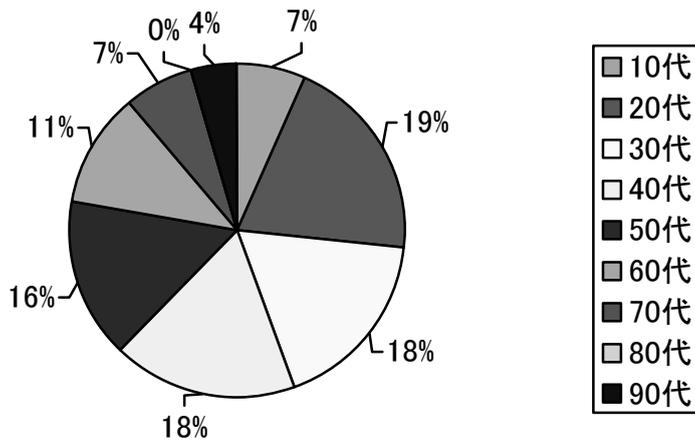


図1-c 年代別受診状況

名(23%)だった。自殺企図者全体では20代~50代が全体の71%を占めていた。

③自殺手段(図2) *複数回答あり

自殺手段は薬物が最多で38名(66.7%)、次い

でリストカット9名(15.8%)、縊頸7名(12.3%)、刺傷2名(3.5%)、飛降り1名(1.8%)だった。

④自殺企図理由・動機(表1) *複数回答あり

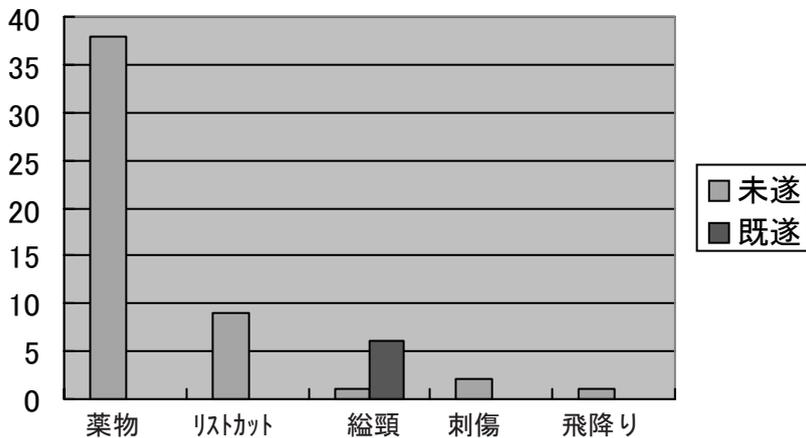


図2 自殺手段

表1. 自殺企図理由・動機 (複数回答)

理由・動機	人数 (%)
不詳	26 (33%)
精神疾患あり	17 (22%)
不眠	6 (8%)
身体疾患あり	5 (6%)
夫婦・男女間の問題	4 (5%)
ケンカ・口論後	4 (5%)
親近者の死	3 (4%)
1人暮らし	3 (4%)
その他	10 (13%)

自殺企図理由・動機は不詳が最多で33%だった。電子カルテからの情報収集には限界があり、理由の特定はできなかったが、精神疾患の既往のある患者が22%と多かった。

⑤自殺企図者の転帰 (図3) *対象53名

入院後に自宅等へ退院が24名 (45.3%) で最多。次がE R診察後に帰宅 (入院せずにかかりつけ医受診指示) が13名 (24.5%)、入院後に精神科病院・リハビリ病院へ転院が5名 (9.4%)、E R診察後に精神科病院へ転院が3名 (5.7%)、E R診察後に精神科併設の三次救急へ転送が2名 (3.8%)、入院中に死亡が1名 (1.9%)、E R診察後に死亡確認が5名 (9.4%) だった。

入院率は56.6% (30/53%) で、入院中の心療科紹介率は30% (9/30%)、心療科紹介理由は治

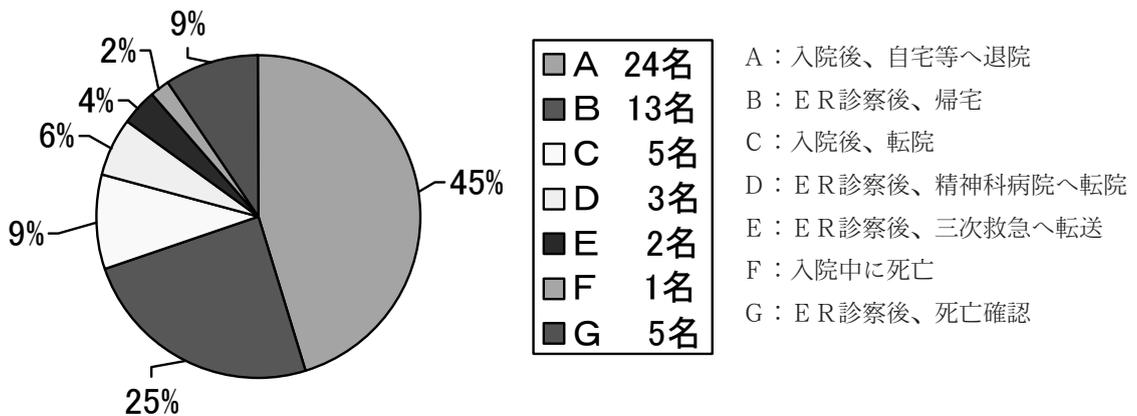


図3 転 帰

療目的、転院目的、退院の判断だった。

⑥既遂者の内訳

既遂者6名の内訳は、性別では男性4名(67%)、女性2名(33%)。年代では60代が3名(50%)。自殺手段は縊頸が100%だった。既遂者の中には、既遂1ヶ月前に左母指切傷で救急センターを受診したケースが1名、既遂1ヶ月前に頭痛・下痢を主訴に受診したケースが1名あった。

他に、調査期間後1年以内の既遂が1名あった。平成24年5月～平成25年3月迄に急性薬物中毒で計5回救急センターを受診していて、精神科医療につないだケースだったが、自殺を止める事はできなかった。

既遂者の自殺企図理由は特定できず、遺書があったのは3名(50%)だった。

既遂者の精神科通院歴の有無は、通院歴ありが2名(33%)、通院歴なしが1名、不明が3名(50%)だった。

7. 考 察

平成24年の鶴岡市の自殺死亡者は24名で、その内6名(25%)が当院救急センターに搬送されていた。

自殺企図者の救急センター受診状況を調査してわかった事は、自殺企図者の87%が未遂者だった事である。既遂者の6.7倍に相当する。自殺未遂は少なく見積っても既遂の10倍以上あるといわれており、潜在する自殺企図者は更に多い事が推測される。調査期間の前後を調べると、救急センターを再受診している患者は12名おり、未遂者の31%に相当した。その約7割が女性で年代では20代が最多であり、再受診者全体の83%を20～40代が占めていた。従って、20～40代の未遂者の再企図防止対策を考える必要がある。

次にわかった事は、自殺手段で最多なのが急性薬物中毒だった事である。このような点から考えても、地域の精神科医療機関との情報共有が重要

と考えられる。特に頻回自殺未遂者には、かかりつけ医への情報提供が不可欠である。

当院の課題は、自殺未遂者への事後対応が十分とはいえ、精神科治療に確実に繋がっていない事である。初回自殺企図6名のうち精神科通院歴がない患者に未介入のケースはなかったが、リストカットの既往歴があり精神科通院歴のない患者に未介入だったケースが2件あった。“死ぬ気はない”自傷行為の患者を精神科受診につなぐべきかどうかは意見が別れるところだが、リストカットが若年者に多く、自分で問題解決できないための行為である事を考えれば、何らかの介入が必要になるだろう。このように、未遂者の多くは精神的治療にのりにくい患者の可能性が高く、多職種によるケアが必要と考えられる。

多くの自殺は複数の要因が連鎖して起きているといわれており、自殺予防対策は医療機関だけでは困難である。地域と連携してケアしていかねばならない。今後は鶴岡市自殺予防対策ネットワークと連携し、支援体制の構築を図り、多職種による心理社会的支援に力をいれていく事が重要と考える。

8. お わ り に

自殺で1人亡くなると最低4～5人が遺族になるといわれており、遺族に対する取り組みにも目を向ける必要がある。救急センターに啓発資料をおく事は当院でも可能な支援と考える。また、本研究結果を元に、コメディカルができる事として、自殺企図者リストを作成し、自殺企図者に関する情報を心療科と救急センターが共有する事が考えられる。地域ケアにつなげていく方法については、今後検討したいと考える。

注¹⁾ 特定非営利活動法人自殺対策支援センター
ライフリンク；自殺総合対策、自死遺族ケアの推進、自殺予防・防止のための啓発活

動に取り組んでいる。

〈参 考 文 献〉

- 1) 厚生労働省人口動態統計
- 2) 山形県ホームページ：山形県の自殺者数等の現状. [引用日2014-6-29]
<https://www.pref.yamagata.jp/ou/kenfukushi/090014/chiikifukushi/jisi>
- 3) NPO法人ライフリンクホームページ：
2013/02/28『自殺実態白書』【第一版】／
2013/03/01「全市区町村の地域の自殺の基礎資料」. [引用日2014-2-26].
<http://www.lifelink.or.jp/hp/whitepaper.htm/>
- 4) 自殺未遂患者への対応；日本臨床救急医学会.
平成21年

脊椎手術における体位固定方法の確立

—4点支持器を使用した腹臥位体位固定マニュアル完成にむけての取り組み—

鶴岡市立荘内病院 手術センター

阿部 和佳、 飯田 愛、 佐藤 智子

要 約

4点支持器を使用した腹臥位手術では、前額部、前胸部、腸骨部、膝蓋部が圧迫されるため発赤や表皮剥離が多く報告されている。

当院でも平成24年度に、6例の表皮剥離・水疱形成などの皮膚障害が発生したため、皮膚・排泄ケア認定看護師、整形外科医師を交えての脊椎手術体位の学習会を開き、4点支持器を使用した腹臥位の体位固定方法の検討を行った。しかし、学習会后、体位固定方法のマニュアル作成までは至らず、スタッフ間での体位固定方法が統一されていない現状にあった。

そこで、聞き取り調査から現状を把握し、実際の体圧測定の結果から体位固定方法や使用物品を検討し、マニュアル作成を行った。その結果リーフレット形式で写真を掲載し、実際に行っている体位固定方法に、関節の角度や注意点など知りたい内容のポイントをおさえた当センター独自の4点支持器を使用した腹臥位体位固定マニュアルが完成した。

Key word : 脊椎手術 体圧測定 マニュアル 腹臥位 体位固定

I. はじめに

中野¹⁾は「手術を受ける患者様は、数時間に亘り同一体位を余儀なくされる。その為、手術室看護師は、患者様の体位を安全・安楽に固定するという重要な役割を担っている」と述べている。

4点支持器を使用した脊椎腹臥位手術は、前額部、前胸部、腸骨部、膝蓋部に体圧が集中する為、発赤や表皮剥離が多く報告されている。当センターでも平成24年度に6例の皮膚障害（表皮剥離・水疱形成）が発生した。このことから、昨年度に体位

固定方法の学習会を行ったが、体位固定マニュアルを作成するまでには至らなかった。また、脊椎手術に関わるスタッフも毎回異なるため、使用物品や体位固定方法は個人の判断に任せられている現状にある。

そこで、体位固定方法の統一を図る事でリスクを回避し、安全な周手術期看護を提供できる事を目的に、4点支持器を使用した当センター独自の腹臥位体位固定マニュアルを作成したので報告する。

<用語の定義>

4点支持器：当センターで使用している脊椎外

Establishment of a patient positioning method in spine surgery

—Preparation of a care manual in placing patients in prone position using a four-point frame.—

Waka ABE A i IIDA Tomoko SATOU

科用手術フレーム（図1）



図1 4点支持器

ソフトナース®：当センターで体圧分散目的に使用している厚さ約6cmの低ウレタンフォーム

II. 研究方法

1. 対象：当センター看護師23名（主幹、主査を除く）
2. 期間：平成25年7月～10月
3. 方法

1) 聞き取り調査

独自の脊椎手術、頸椎手術用調査シートを作成し、2～4人のグループ毎に被験者をたて、実際に体位固定を行う。そして、使用物品、体圧分散用具の使用方法、上肢・下肢の良肢位の取り方や抑制方法、注意点、工夫している点についての聞き取りを行う。

2) 体位固定方法・物品の検討

1) 調査結果より使用物品別に関し、体圧測定計（PREDIA®）を用い、前額部、胸部、腸骨部、膝蓋部、足関節、足背の体圧測定を行い比較する（前額部以外は、左右同時に測定し、平均値で比較する）。

3) マニュアル作成

(1) 1) の調査結果と 2) の使用物品別の体圧測定結果から得られたデータを統合し、使用物品と標準的な体位固定方法の決定を行う。

(2) 腹臥位における良肢位、皮膚・神経・循環障害を予防するための注意事項を再度文献より明らかにして、さらに医師からの確認を得る。

(3) 使用物品や体位固定方法の写真を掲載したリーフレット形式のマニュアルを作成する。

4. 倫理的配慮

収集したデータや資料は厳重に管理し、秘密の保持に努める。情報収集においては、個人の特定に繋がる情報収集は行わない。

III. 結果

聞き取り調査の結果、使用物品の種類については脊椎手術、頸椎手術共にスタッフ全員が同一であり、ソフトナース®の長さ、挿入位置に相違があった。

長さの違うソフトナース®は、下肢全体を乗せるソフトナース®（以下、下肢用ソフトナース®）で、幅55cm×長さ65cmのソフトナース®（以下、短いソフトナース®）と幅55cm×長さ110cmのソフトナース®（以下、長いソフトナース®）に分かれた。体圧測定の結果では、短いソフトナース®では6名中4名の足背が浮いており、足関節にかかる圧が高く最高値で29mmHgであった。一方、長いソフトナース®では、下肢全体が乗る事で足背が浮いていた4名の足関節の圧も低下し、最高値で19mmHgであった（図2）。そして、前額

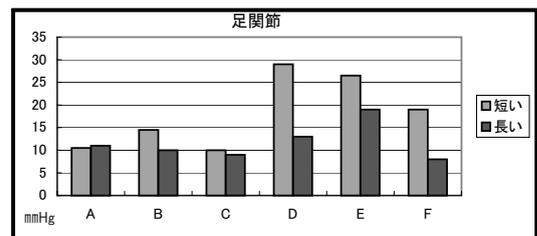


図2：下肢用ソフトナースの長さの違いによる

体圧比較（足関節）

部、胸部、腸骨部、膝蓋部においても、6名中4名が長いソフトナース®を用いた方が圧は全体的に低い結果となった(図3)。また、被験者からは「長い方が楽」という意見も聞かれたため、下肢用ソフトナース®は長い物を採用した。

さらに、患者の体型に合わせ大腿部に使用するソフトナース®(以下、大腿ソフトナース®)の挿入位置については、下肢用ソフトナース®の上側と下側に分かれた。そして、それぞれに大腿ソフトナース®を挿入し体圧測定を行ったところ6名中4~5名は同じもしくは10mmHg未満の差で

あった(図4)。体圧値から上側と下側のどちらが有効か結果は出なかったが、被験者からは、「下の方が楽」という意見が聞かれた事から、大腿部を広い面積で支えることに繋がると考え、大腿ソフトナース®の挿入位置は下側とした。

脊椎手術時の上肢の固定については、多くのスタッフが患者の体格や関節可動域に合わせ固定しているが、良肢位の明確な角度がわからないという意見もあった。そこで、マニュアルには関節の角度を明示した。また、頸椎手術においては、体幹の抑制帯の固定方法にばらつきがあり、抑制帯

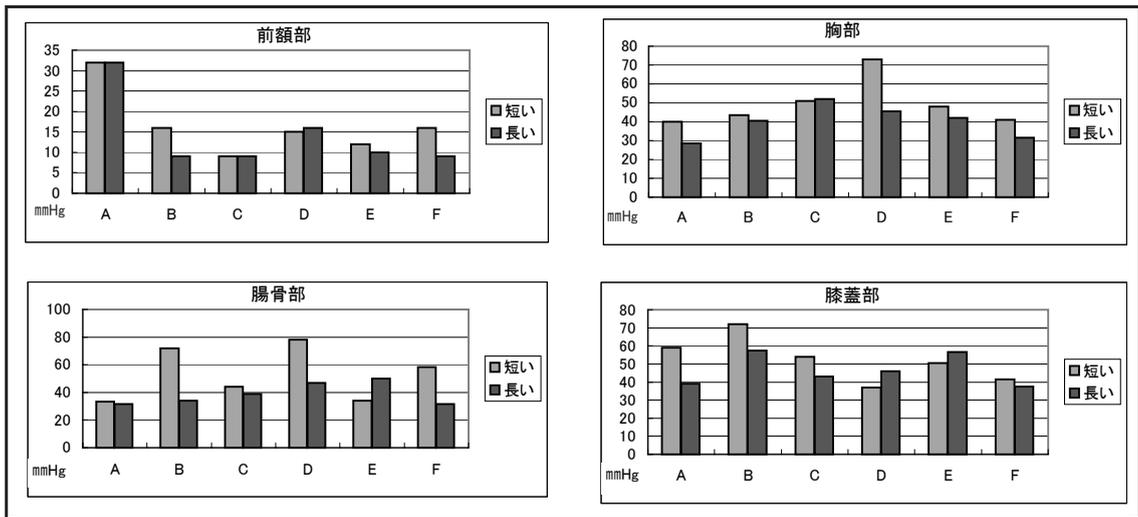


図3：下肢用ソフトナースの長さの違いによる体圧比較(その他)

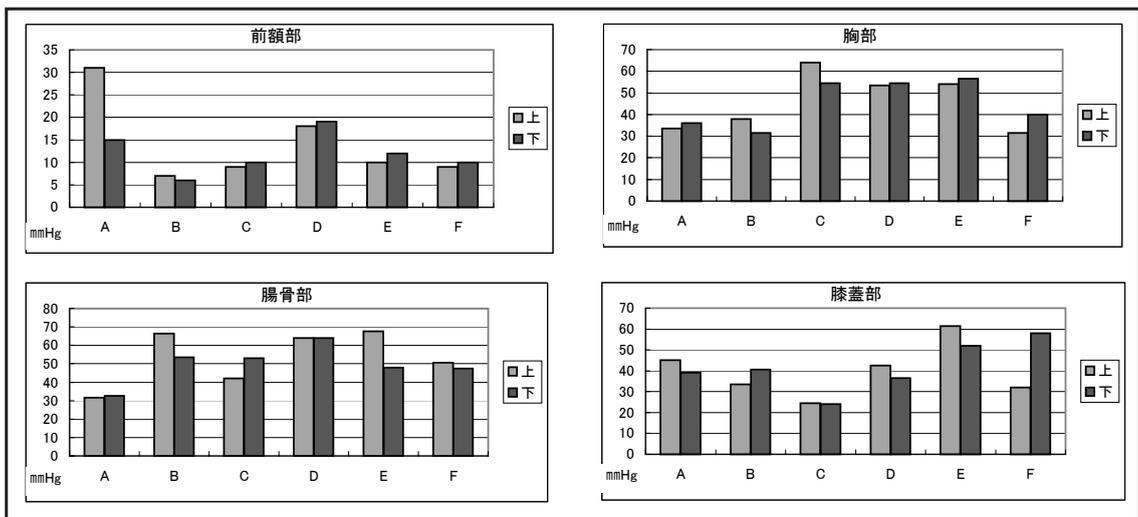


図4：大腿用ソフトナースの挿入場所での圧比較

の使用法、固定箇所、固定時の注意点を明記した。その他、間欠的空気圧迫装置（フットポンプ®）やチューブ類については、皮膚に接触する部分へのタオルの挿入や、圧迫や屈曲に注意しているという意見も聞かれ、マニュアルに取り入れる事とした。

また、医師に体位固定時の注意点を確認して両腸骨の支持器による大腿静脈の圧迫や、腓骨神経麻痺の危険性についてアドバイスがあった。そこで、下肢の静脈還流障害を予防する為、腹臥位前後に足背動脈や後脛骨動脈の触診を行う事、腓骨神経麻痺予防の為、下肢の抑制帯の位置に注意する事をマニュアルに追加した。

マニュアルを完成させるにあたり、大きく全身の写真を掲載して使用物品や手術台の準備、体位固定時のポイントを明示した。そして、すぐに実践の場で使用しやすいように簡易的なリーフレット形式とし、一目で見やすいように工夫した（図5）（図6）。

IV. 考 察

今回、体位固定マニュアルの作成において体圧測定結果や被験者の意見から、広い面積で支える事が体圧分散に繋がるという実証を得た。桑江²⁾は、「手術中はこまめな体位変換ができないため、いかに局所の圧力を下げることが重要となる。すなわち、低反発マットレスなどを用いて広い面積で体重を支えることにより、単位面積に掛かる圧力を小さくする（体圧分散）工夫が必要である。」と述べている。この事から、下肢全体を面で支えた事は体圧分散に効果的であり桑江が述べた事と一致している。

マニュアル作成のポイントとして、長谷川³⁾は「わかりやすい（見やすい・理解しやすい）」「探しやすい（知りたい内容）」「更新しやすい」とあげている。今回、リーフレット形式で写真を掲載し、ポイントを簡潔明瞭に明示する事で、わかり

やすく見やすいマニュアルになったと考える。そして、実際に行っている体位固定方法に関節の角度や注意点を加えた事は、知りたい内容を一目で確認できるものとなった。さらに、医師からの視点も加えた事で、医師が交代した場合でもポイントを再確認しやすく、簡便に改訂できるものとなった。

少人数制の聞き取り調査は、皆が意見を述べやすく、体位固定についての意見交換を行う事でスタッフ同士の知識を深める効果もあったと考える。また、スタッフ個々の体位固定方法を詳しく把握する事ができ、さらに、被験者をたて実践しながら聴取した事で、患者の立場にたった体位固定を考えるきっかけにもなった。また、記述式のアンケートだけでは表現しきれない具体的な体位固定方法やポイントも得ることができた。このことから数ある腹臥位の体位固定マニュアルをそのまま導入するよりも、より実践的な当センター独自のマニュアル作成に繋がったと考えられる。

今後は、マニュアルを実際使用し評価をしていく事で、より安全な周手術期看護を提供できると考える。

V. 結 論

現状の把握をし、実際の体位固定方法から体圧測定を行い実証が得られた事で、実践的で根拠に基づいた独自性のある体位固定マニュアルを作成することが出来た。

引用文献

- 1) 中野真由美：未病と抗老化第20巻, p181, 2012
- 2) 桑江克樹：術式別手術体位マニュアル【決定版】，第1版，第1刷，p15，日総研出版，2007
- 3) 長谷川明美：体位マニュアルの改訂と成果オペナーシング，vol26，no.1，p115，2011

頌椎手術体位固定時の術前準備



ベッドは上下逆転し
頭台と足台を付け替える

- ①4点フレーム
 - ②膝用クッション×1
 - ③下肢用三角枕
 - ④長いソフトナース
 - ③大腿ソフトナース×2
 - ④覆い布2~3枚
 - ⑤タオル4~6枚
 - ⑥足抑制帯2~3本
 - ⑦フットポンプ
- (入院棟へ帰室する場合は
入院棟持参
集中治療センターへ帰室する
場合はICUより借りる)
- ⑧フットポンプ用ストック
ネット1組

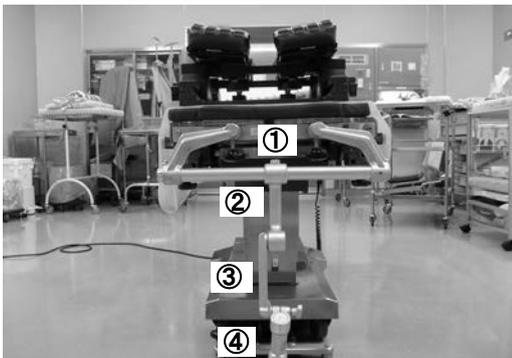


フレームに直接体幹が触れないよう
にタオル又は覆い布を敷く



縦置きに置いた覆い布またはタオル
の上に下肢用抑制帯→三つ折りし
た覆い布の順で載せておく。

3点固定支持器のとりつけ



- 1. ①を頭台を外したところに設置
- 2. ②・③・④を組み立てて①に設置



<3点固定支持器のとりつけに必要な物品>
3点固定爪セット、アーム
ヘキサザックアルコール
覆い布を丸めた処置枕
これらを整形板にのせて準備する

図5：頌椎マニュアル

頸椎手術体位固定時のポイント

腹臥位前後、足背動脈または後脛骨動脈が触れることを確認し×印でマーキングをする。
腹臥位前に触知出来ない場合は、手術記録用紙に記載すること。

頸部が屈曲しすぎて体幹につかないように注意する。

女性では乳房、男性では陰部の圧迫が無いように注意する。

大腿と下腿の受圧面積を広くする。

45°以下

前額部がアームに触れていないか確認。必要時タオルなど使用する。

フォーレの圧迫、屈曲、牽引がないか確認する。

ベッドを最低まで下げる場合
フットポンプ破損に注意する！

下肢用抑制帯で上肢と手関節を固定する。

体格に応じて大腿部に隙間が生じる場合、大腿クッションを用い、受圧面を安定させる。

Aラインの刺入部が圧迫されないように注意して固定する。

フットポンプのコードと皮膚の接触面をタオルで保護する。

腓骨頭の圧迫による腓骨神経麻痺に注意する。

図6：頸椎マニュアル

当院におけるベンダムスチン使用レジメンにおける骨髄毒性

鶴岡市立荘内病院 薬 局

石川 大介、 佐藤 導

要 約

ベンダムスチン (Bendamustine) (以下、Bd) は近年、特に低悪性度B細胞リンパ腫 (indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma) (以下、indolent B-NHL) やマントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma) (以下、MCL) に対する高い有効性と低毒性が注目され、わが国では2010年再発・難治性のindolent B-NHLとMCLに対して承認された。鶴岡市立荘内病院 (以下、当院) においても、2011年11月から使用されているが、その毒性により治療継続が困難になる症例を経験した。今回、当院における治療状況について電子カルテを用いて後ろ向きに調査し、当院と試験などの報告との違いを明らかにすることを目的に調査した。2011年11月から2014年3月の期間にBdを投与された患者は11例であり、Bd療法が6例、Bdとリツキシマブの併用療法 (以下、RB療法) が5例であった。投与量については1サイクル目より標準投与量より減量して投与されており、サイクルが進むにつれ減量して投与している傾向がみられた。有害事象については、Bd療法におけるGrade 3/4の血液毒性は頻度が高く、特にリンパ球減少は必発であった。RB療法においては、Bd療法と比べ血小板減少の頻度が低い傾向はあったが、リンパ球減少は同様に必発であった。臨床試験との比較では、骨髄毒性は同様の傾向があったが、年齢、前治療レジメン数、投与延期の割合は当院の方が多い傾向にあった。症例数が少ない今回の限られた調査結果からではあるが骨髄毒性が高度に出現することがわかった。当院では、前治療も多い高齢の方の治療にも選択されており、骨髄毒性が高度に出現し遷延したことに影響したのではないかと思われた。

Key word : ベンダムスチン リツキシマブ 低悪性度B細胞リンパ腫 マントル細胞リンパ腫
骨髄毒性

【 緒 言 】

ベンダムスチン (Bendamustine) (以下、Bd) は旧東ドイツで開発され、ナイトロジェンマスタードグループに属しアルキル化剤の特徴を有する一方、クロラムブシルのベンゼン環がベンゾイミダゾール環に置換されているためにプリンアナログの作用特徴も有した既存の抗がん剤との交差耐性

をもたないユニークな抗がん剤である。本薬剤は、低悪性度B細胞リンパ腫 (indolent B-Cell non-Hodgkin lymphoma) (以下、indolent B-NHL)、慢性リンパ性白血病、骨髄腫、乳がん、小細胞肺癌への有効性が示されて、ドイツで承認されている^{1),2)}。近年、Bd は特に、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma : FL) に代表されるindolent B-NHLやマントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma) (以下、MCL) に対する高い有

Bone marrow toxicity in the treatment of bendamustine-based regimen at Shonai Hospital
Daisuke ISHIKAWA, Toru SATO

効性と低毒性が注目され、米国では臨床開発試験が終了し、わが国では開発治験としてのphase I study¹⁾ およびphase II study³⁾ が終了し、2010年再発・難治性のindolent B-NHLとMCLに対して承認された。

また、低毒性であることについて、RummelらはBdとリツキシマブの併用療法（以下、RB療法）を前治療歴のある再発・難治性のindolent NHLやMCLの患者に対して実施し、Grade 3/4の好中球減少は16%に認められたものの、血小板減少は3%と稀であり、非血液毒性もGrade1の嘔気・嘔吐が認められたのみであったと報告している⁴⁾。

鶴岡市立荘内病院（以下、当院）においても、2011年11月から使用されているが、その毒性により治療継続が困難になる症例も経験しており、それまでの報告との違いを感じる時があった。そこで今回、当院における治療状況をまとめ把握することで、当院と試験などの違いを明らかにすることを目的に調査した。

【 方 法 】

当院において、2011年11月から2014年3月の期間にBdを投与された患者を対象として、患者背景、実施状況、有害事象について電子カルテを用いて後ろ向きに調査した。当院におけるBd療法、RB療法のレジメン内容を表1に示す。有害事象については、有害事象共通言語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0）に基づき、臨床検査値の血液学的データおよび生化学的データより評価した。

【 結 果 】

1. 患者背景

調査対象の患者は11例、Bd療法が6例、RB療法が5例であった。対象患者の背景を表2に示した。

2. 実施状況

各サイクルでの標準投与量に対する投与量の割

表1 当院におけるBd療法およびRB療法のスケジュール

	薬剤名	標準投与量	投与日		薬剤名	標準投与量	投与日
Bd療法	Bendamustine	120mg/m ²	day1-2	RB療法	rituximab	375mg/m ²	day1
					Bendamustine	90mg/m ²	day2-3
• 21日を1サイクルとして投与する				• 28日を1サイクルとして投与する			

表2 患 者 背 景

	Bd療法	RB療法
症例数	6	5
性別	男性/女性	2/3
年齢 ^{a)}	64(55-76)	63(51-81)
前治療レジメン ^{a)}	3.5(1-7)	3(1-8)
病理分類	粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫	3
	濾胞性リンパ腫	1
	マントル細胞リンパ腫	1
	サブタイプ不明	1
		1

a) 中央値（範囲）

合の結果より、1サイクル目より標準投与量より減量して投与されており、サイクルが進むにつれ減量して投与している傾向がみられた。

3. 有害事象

Bd療法、RB療法におけるGrade 3 / 4 の血液毒性をそれぞれ表 4、表 5 に示す。

Bd療法におけるGrade 3 / 4 の血液毒性は頻度が高く、特にリンパ球減少は必発であった。投与量を減量したサイクルでの血液毒性をみても頻度は高く、投与量減量により血液毒性が軽減する一定の傾向はみられなかった。RB療法においては、血小板減少の頻度が低い傾向はあったが、リンパ

表 3 実施状況

	Bd療法	RB療法
投与サイクル数 ^{a)}	3(1-4)	4(3-6)
各サイクルでの標準投与量に対する投与量の割合 (%)	84.2/72.2/60.1/49.0%	79.9/75.2/70.1/72.0/74.1/84.2%
延べサイクル数	16	22
投与延期サイクル数 (%)	12	11
	(75.0%)	(50.0%)
Bdの投与量減量サイクル数 (%)	8(50.0%)	5(22.7%)
	5	4
減量後の投与延期サイクル数 (%)	(62.5%)	(80.0%)
	66.7%	36.4%
転帰	3例	3例
	1例	1例
	2例	2例

a) 中央値 (範囲)

表 4 Bd療法における血液毒性 (Grade 3 / 4)

	各サイクルでの例数 (%)				全サイクル (%)	減量時サイクル (%)
	1	2	3	4		
白血球減少	2/6 (33%)	5/5 (100%)	3/4 (75%)	1/1 (100%)	68.8%	75.0%
好中球減少	2/6 (33%)	4/5 (80%)	4/4 (100%)	1/1 (100%)	68.8%	50.0%
血小板減少	3/6 (50%)	3/5 (60%)	2/4 (50%)	1/1 (100%)	56.3%	62.5%
リンパ球減少	6/6 (100%)	5/5 (100%)	3/4 (75%)	1/1 (100%)	93.8%	87.5%

球減少は同様に必発であった。投与量を減量したサイクルでの血液毒性もBd療法と同様の傾向であった。

Grade 3 / 4 の非血液毒性については、Bd療法においてGrade3のサイトメガロウィルス感染症が1例認められたのみであった。

表 5 RB療法における血液毒性(Grade 3 / 4)

	各サイクルでの例数 (%)						全 サイクル (%)	減量時 サイクル (%)
	1	2	3	4	5	6		
白血球減少	2/5 (40%)	3/5 (60%)	3/5 (60%)	3/4 (75%)	1/2 (50%)	0/1 (0%)	54.5%	80.0%
好中球減少	2/5 (40%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)	3/4 (75%)	1/2 (50%)	0/1 (0%)	45.5%	80.0%
血小板減少	0/5 (0%)	0/5 (0%)	1/5 (20%)	1/4 (25%)	0/2 (0%)	0/1 (0%)	9.1%	20.0%
リンパ球減少	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	4/4 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	100.0%	100.0%

【 考 察 】

臨床試験と当院の状況を患者背景、血液毒性、投与延期の点で比較する。

患者背景（表6）については臨床試験より年齢が高く、前治療レジメン数も同等か多い傾向にあった。また、Grade 3 / 4 の血液毒性（表7）については、リンパ球減少のデータはないものの臨床試験と比較し、Bd療法において血小板減少以外同様の頻度であり、RB療法においては頻度が高い傾向にあった。また、2013年4月に報告された

トレアキシン®点滴静注用100mg特定使用成績調査（全例調査）⁵⁾では、骨髄毒性に関してリツキシマブ併用も含めていたデータであるが、白血球減少が55.1%、好中球減少が60.0%、血小板減少が27.3%、リンパ球減少が73.9%と報告しているが、リンパ球減少が当院では頻度が高いものの同様の傾向にあると思われる。投与延期（表8）に関しては投与延期を必要とした割合が高い傾向があった。延期の主な理由は骨髄抑制の遷延と考えるが、臨床試験での次サイクル開始基準である好中球数1000/ μ L以上及び血小板数7.5万/ μ L以上という臨床検査値だけでみれば、投与延期なしに

表 6 患者背景比較

	Bd療法		RB療法	
	当 院	第 II 相 臨床試験 ²⁾	当 院	第 II 相 臨床試験 ⁶⁾
年 齢	B-NHL	63歳	58.5歳	63歳
	MCL	74歳	70歳	
前 治 療 レ ジ メ ン 数	B-NHL	4	2	3.5
	MCL	4	4	

表7 骨髄毒性(Grade 3/4)比較

	Bd療法		RB療法	
	当院	第Ⅱ相臨床試験 ²⁾	当院	第Ⅱ相臨床試験 ⁶⁾
白血球減少	68.8%	65.0%	54.5%	30.3%
好中球減少	68.8%	72.0%	45.5%	36.4%
血小板減少	56.3%	16.0%	9.1%	9.1%
リンパ球減少	93.8%	—	100.0%	—

表8 投与延期比較

	Bd療法		RB療法	
	当院	第Ⅱ相臨床試験 ²⁾	当院	第Ⅱ相臨床試験 ⁶⁾
投与延期	71.4% (43.8% ^{a)})	21%	50.0% (27.3% ^{a)})	12%

a) 投与延期基準を満たしていた割合

投与できた症例もみられた。当初は臨床試験や全例調査の結果より骨髄毒性の頻度が高いのではないかと考えていたが、全体でみると同様の頻度で発生していると考えられた。

有害事象としてサイトメガロウィルス感染症が1例認められた。Bdはリンパ球、特にCD4リンパ球を減少させると言われおり、この感染症はリンパ球減少に起因する可能性が考えられる。当院ではニューモシスチス肺炎や帯状疱疹などの日和見感染予防としてST合剤とバラシクロピルの予防内服が行われているが、予防投与に関するコンセンサスはまだないと思われるサイトメガロウィルス感染症についても発症の可能性については疑っていく必要があると思われる。

また、臨床試験では最大6サイクルまで投与する計画が組まれており、実際Bd療法の第Ⅱ相臨床試験³⁾では投与サイクルの中央値が5サイクル、RB療法の第Ⅱ相臨床試験⁶⁾では投与サイクル中央値が6サイクルと予定投与サイクル数を完遂できている例が多い。当院においては、Bd療法で中央値3サイクル、RB療法で中央値4サイクルと有害事象により治療を継続することが困難な例

があった。RudolfらはBdの前治療歴のある再発・難治性の慢性リンパ性白血病や低悪性度B細胞リンパ腫患者にBdを含むレジメンで再治療を行ったところ高い奏効率が得られ、寛解も持続したと報告している⁷⁾。この報告をもとにすれば、血液毒性が可逆的であるところで、一旦治療をやめ、増悪時に再度Bdによる治療を行っても効果が得られる可能性があり、今後の治療方針を考える上で1つの選択肢になる可能性がある。

【 結 語 】

症例数が少ない今回の限られた調査結果から骨髄毒性が高度に出現し、投与量減量や投与延期をすることによる明らかな骨髄毒性の軽減はみられない傾向があった。当院では、前治療も多い高齢の方の治療にも選択されており、骨髄毒性が高度に出現し遷延したことに影響した可能性が考えられる。今後は、当院の状況を踏まえ、治療方針や状況を医師に確認しながら提案やフィードバックを行っていききたい。

【 文 献 】

- 1) Ogura M, Uchida T, et al : Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2010 Sep;101(9):2054-8.
- 2) Cheson BD, Rummel MJ, et al: Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 20;27(9):1492-501.
- 3) Ohmachi K, Ando K, et al : Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2010 Sep; 101(9): 2059-64.
- 4) Rummel MJ, Al-Batran SE, et al : Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23:3383-3389, 2005
- 5) エーザイ株式会社：トレアキシ[®]点滴静注用100mg特定使用成績調査（全例調査）
－再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びヒマン[®]細胞リンパ腫における安全性及び有効性に関する調査(全例調査)－ 調査結果報告書
- 6) Robinson KS, Williams ME, et al: Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 20;26(27):4473-9. D
- 7) Rudolf Weide ,Stefan Feiten et al : Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions *Leukemia & Lymphoma*, August 2013, Vol. 54, No. 8 : P1640-1646

判定に苦慮した肺原発小型円形細胞腫瘍の一例

鶴岡市立荘内病院 病理科¹⁾

同 呼吸器科²⁾

石栗 永里奈¹⁾、阿部 美沙子¹⁾

山岸 格史²⁾、内ヶ崎 新也¹⁾

要 約

76歳女性。近医にて肺胞タンパク症疑いと診断された。胸の痛みが続き、めまいがひどく自宅で倒れ当院救急センター初診。前医にて胸部X線写真で右肺巨大腫瘤影を認め「稀な組織型の肺癌か肉腫疑い、左副腎に転移疑い」と診断され当院呼吸器科へ紹介となった。2012年9月24日に当院受診予定であったが、胸の痛みの訴えが強く同年9月19日に再度救急センター受診。即日入院となり、右背部より穿刺吸引細胞診を施行した。細胞診断class V、推定組織型は鑑別困難であった。初動の段階で細胞診的判定に苦慮し、低分化型癌腫（悪性神経内分泌腫瘍、低分化型扁平上皮癌）を考えたが確定に至らず、細胞診穿刺吸引材料中のセルブロック標本から、骨外性 Ewing ファミリー腫瘍 extraskelatal Ewing sarcoma family of tumor（以下、ESFT）への糸口をつかんだ症例を経験したので報告する。ESFT は骨外性 Ewing 肉腫、PNET、Askin's tumor の総称であり、共通の染色体転座を有し、これに起因する共通の融合遺伝子の発現を認める。^{1) 2)} 診断は病理学的診断に加え免疫組織学的検索により CD99 がびまん性に陽性を示し、分子生物学的検索にて EWS-FLI1 や EWS-ERG などの ESFT に特異的な融合遺伝子を認めることで確定となる。^{2) 3) 4)} 本例は分子生物学的検索までには至らず、患者は同年12月に永眠された。

Key word : 骨外性 Ewing ファミリー腫瘍 extraskelatal Ewing sarcoma family of tumor (ESFT)、CD99

はじめに

肺原発悪性腫瘍の多くは上皮性腫瘍であり、非上皮性腫瘍は稀である。上皮性悪性腫瘍は腺癌や扁平上皮癌など、気管支原性の悪性腫瘍の他にカルチノイドや小細胞癌といった神経内分泌系細胞の性格を有する腫瘍が含まれる。³⁾ 本例は比較的均質な小型円形の腫瘍細胞であり、当初細胞診で

は、繊細な核クロマチンパターンやロゼット様構造、重積性のある大型細胞集塊などの所見から、低分化型癌腫（悪性神経内分泌腫瘍、低分化型扁平上皮癌）を疑ったが、組織型の推定までには至らなかった。セルブロック標本にて免疫組織学的検索を施行しCD99がびまん性に陽性を示したこと、他の上皮系、神経系、筋系、リンパ球系マーカーが陰性であったことから初めてESFTが診断候補としてあげられた。

A case of primary pulmonary small round-cell tumor with difficulties in cytological diagnosis
Erina ISHIGURI Fusako ABE Masashi YAMAGISHI Shinya UCHIGASAKI

【症 例】

症 例 76歳女性
主 訴 右季肋部痛
既往歴 虫垂炎術後、認知症
家族歴 特記なし

入院時の検査所見（表1）ではCRP1.4mg/dlと炎症を示唆する所見が得られ、LDHは1614IU/lと高値を示した。他の生化学検査、凝固検査、血液検査は正常であり、腫瘍マーカーであるCEA、CYFRA、ProGRPも正常範囲内であった。

表1 検査所見

<生化学検査>

TP : 5.9g/dl、Alb : 3.1g/dl、
A/G比 : 1.1、CRP : 1.4mg/dl、
T-Bil : 0.4mg/dl、AST47IU/l、
ALT : 11IU/l、ALP : 283IU/l、
LDH : 1614IU/l、 γ -GTP : 52、
Na : 141mEq/l、K : 4.0mEq/l、
Cl : 107mEq/l、BUN : 13.8mg/dl、
CRE : 0.44mg/dl、UA : 4.8、
CK : 42IU/l、eGFR : 101.6、
判定 : 1期、血糖 : 103mg/dl
CEA : 8.1ng/ml、CYFRA : 2.0
ng/ml、
ProGRP : 29.8pg/ml

<血液検査>

WBC : 7100/ μ l、RBC : 384 \times 10⁴/ μ l、Hgb : 11.2g/dl、Hct : 34.8%、MCV : 90.6fl、
MCH : 29.2pg、MCHC : 32.2%、RDW : 14.1、
PLT : 28.7 \times 10⁴/ μ l、MPV : 8.7fl
Seg(NEUT) 77.7%、Eo 1.3 %、Baso0.4%、

Mono : 7.1 %、Ly : 13.5%

<血液ガス分析（動脈血）>

FO2(I) : 21.0、pH : 7.43、pCO2 : 39、pO2 : 71、
pH(T) : 7.43、 pCO2(T) : 39、
pO2(T) : 71、HCO3- : 25.4、ABE : 1.6、SBE :
1.5、SBC : 25.8、tCO2(B) : 23.1、
K : 3.8、Na : 143、Ca : 1.20、Cl : 114、Ca(7.4) :
1.22、Anion gap(K+) : 7.4、
Hct : 35、tHb \sim C : 11.4、sO2 \sim C : 94.5

当院CT検査（図1）では、右下葉、肺門主体に比較的境界明瞭な長径12cm大の巨大肺腫瘤影を認め、一部肋骨に骨破壊様の所見が見られた。また胸壁浸潤の所見も見られた。右縦隔、肺門、肺門

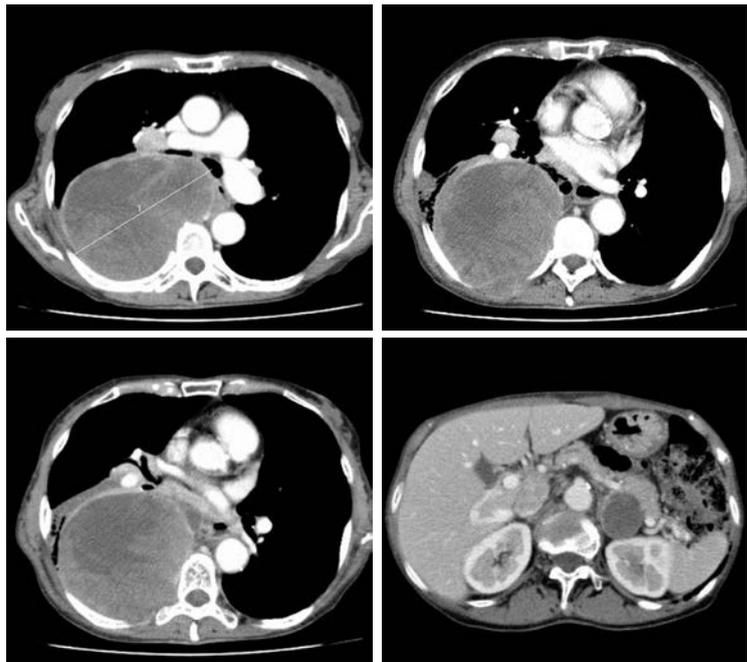


図1 CT画像 肺野

右下葉、肺門主体に長径12cm大の巨大肺腫瘤影を認める。左副腎への転移が疑われる。

下部、及び大動脈傍リンパ節が腫大しており左副腎に腫瘤を認め状況より転移が疑われた。右胸水が少量認められた。以上より右肺癌疑い(T3 or 4 N2 M1)と診断され、右背部より腫瘍穿刺吸引細胞診施行、Papanicolaou染色一枚とGiemsa染色一枚を作製し鏡検した。

【細胞診所見】

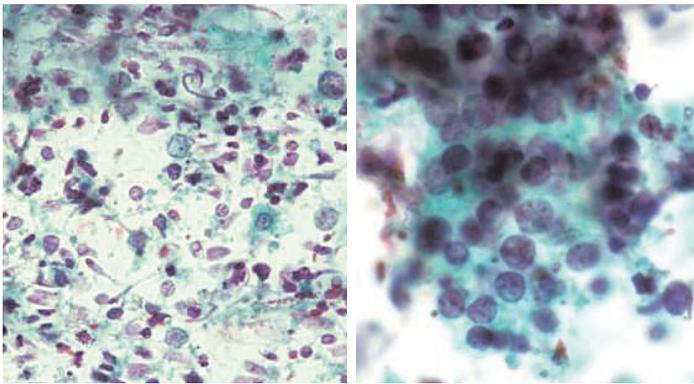


図2 多数のリンパ球と壊死物を背景に、小型円形の異型細胞が孤在性ないし集塊状に多数出現していた。(左；対物20倍、右；対物60倍)

多数のリンパ球と壊死物を背景に異型細胞が孤在性ないし集塊状に見られた。異型細胞はN/C比大、核クロマチンは細～微細顆粒状に増量、核小体は小型で1～数個見られるが目立たなかった。細胞質は淡明で細胞境界は不明瞭であった(図2)。

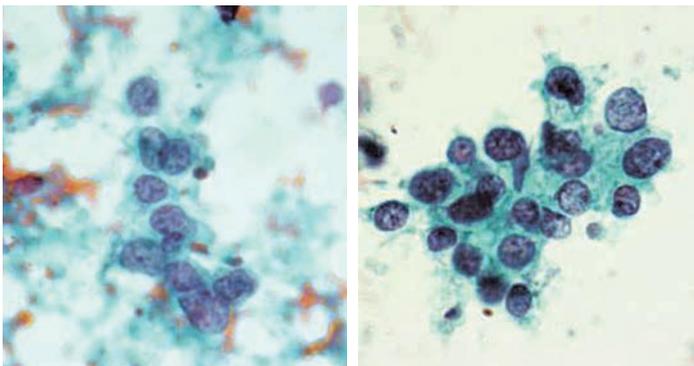


図3 異型細胞は繊細な核クロマチン構造を呈していた(左；対物60倍)。一部、ロゼット様構造を呈する異型細胞が見られた(右；対物60倍)。悪性神経内分泌腫瘍を疑った細胞所見である。

核クロマチンが繊細であったこと、ロゼット様構造が見られたことから悪性神経内分泌腫瘍を考え、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌(以下、LCNEC)を最初に疑った(図3)。異型細胞が成熟リンパ球の5倍程の大きさで、大型細胞集塊が見られたことから、小細胞癌は否定的と考えLCNECを考えた(図4)。当院で過去に経験したLCNEC細胞像と今回の細胞像を比較検討した。過去に経験したLCNEC細胞像は、N/C比大、核クロマチンは細～粗顆粒状、核形不整を呈した異型細胞が孤在性～集塊状に出現しており、一部に大型の異型細胞が見られた。核小体は2～数個見られ不整形で目立っていた(図5)。それに比し、本例の細胞像では異型細胞が比較的均質な小円形細胞であり細胞異型は弱かったことからLCNECは否定的と考えた(図6)。

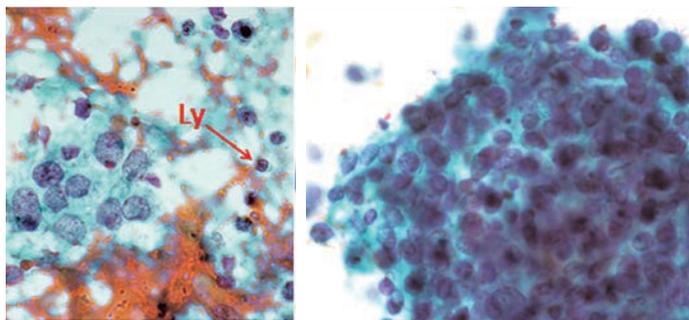


図4 異型細胞は成熟リンパ球の5倍程の大きさを呈しており(左；対物60倍、成熟リンパ球；矢印→)、大型細胞集塊も見られた(右；対物40倍)。小細胞癌は否定的と考え、LCNECを疑った細胞所見である。

次に重積性のある大型の異型細胞集塊に着目した。弱拡大にて、細胞のひきちぎれ像、流れのある細胞配列、集塊辺縁の敷石様配列などを思わせる所見が見られた。強拡大では細胞配列が分かりづらくははっきりとはしなかった(図7)。このような所見より低分化扁平上皮癌の可能性も考慮した。過去に当院で経験した低分化扁平上皮癌の細

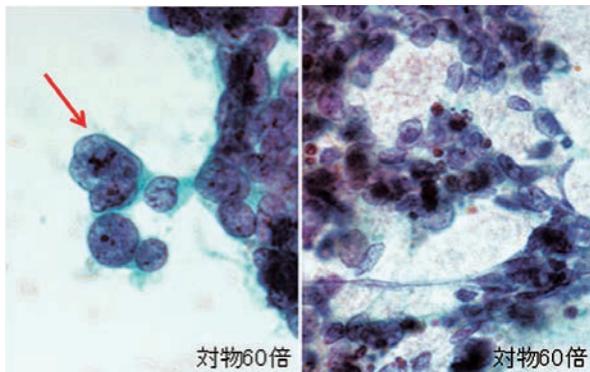


図5 当院で過去に経験したLCNec細胞像

異型細胞は類円形から不整形を呈し、核クロマチンは細～粗顆粒状に増量、核小体は不整形かつ明瞭であった。一部に大型の異型細胞が見られた（左；対物60倍、大型異型細胞；矢印→）。結合性のゆるい平面的な細胞集塊が見られ、核線などのアーチファクトが見られた（右；対物60倍）。

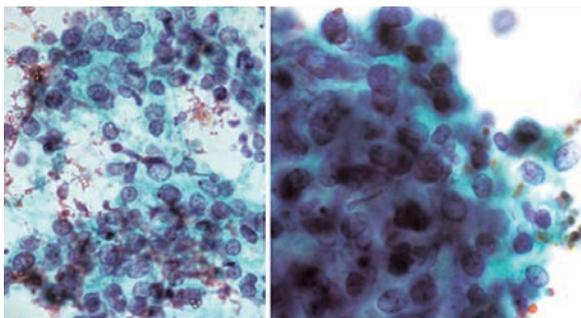


図6 本例の細胞像

異型細胞は比較的均質な小円形細胞であり、孤在性ないし集塊状に出現していた（左；対物40倍）。また一部に重積性のある大型異型細胞集塊が見られた（右；対物60倍）。

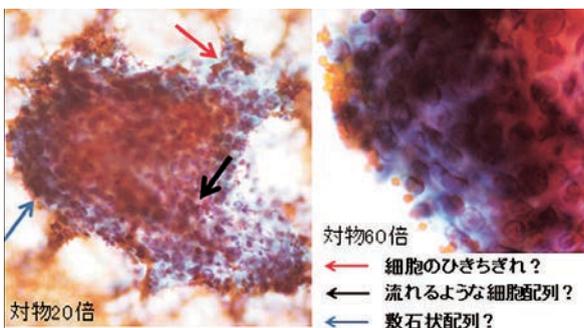


図7 本例の細胞像

重積性のある大型異型細胞集塊が見られた。集塊辺縁は敷石様配列にも見え、はっきりとはしないが細胞の流れやひきちぎれ像のような所見が見られた（左；対物20倍）。強拡大像では細胞配列ははっきりとはしなかった（右；対物60倍）。

胞像と今回の細胞像を比較検討した。過去に経験した例では、重積性のある大型異型細胞集塊に流れのある細胞配列が明瞭に見られた。異型細胞は孤在性ないし集塊状に出現し、核は類円形から不整形、核クロマチンは細～粗顆粒状に増量、明瞭な核小体が2～数個見られた（図8）。本例は異型細胞が比較的均質な小円形細胞であり、流れのある細胞配列や敷石様配列もはっきりとはせず、低分化扁平上皮癌も否定的と考えた。

細胞診では、組織型推定までには至らず、細胞診断をclass V、推定組織型は鑑別困難とした。

【病理組織所見】

穿刺吸引細胞診材料中の細胞集塊小片でセルブロック標本を作製した。腫瘍細胞は小型円形の充実性増殖を呈し、一部に紡錘形細胞が見られた（図9）。腫瘍細胞が小円形細胞であったため、ESFT、poorly differentiated synovial sarcoma、small cell carcinoma、malignant lymphomaが鑑別疾患としてあげられ、免疫組織化学的検索を施行した。CD99（+）、CD56（+）、EMA（-）、他の上皮系、非上皮系、筋系、リンパ球系、神経系マーカーは陰性であった。特にCD99はびまん性に強陽性を示した。PAS染色は弱陽性であった（表2、図10）。

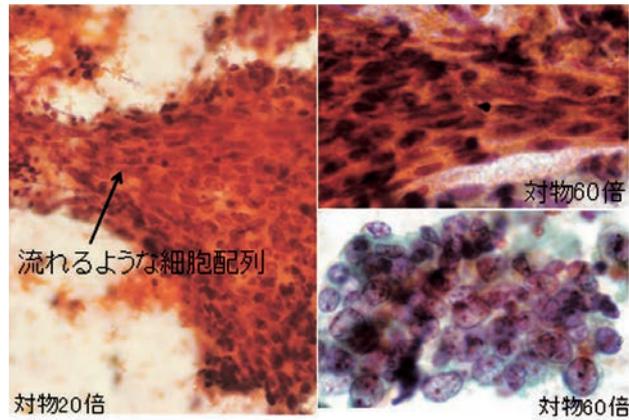


図8 過去に当院で経験した低分化扁平上皮癌の細胞像
 重積性のある大型異型細胞集塊が見られ、流れるような細胞配列が明瞭に見られた（左；対物20倍、右上；対物60倍、流れるような細胞配列；矢印→）。細胞異型は強く、核クロマチンは細～粗顆粒状に増量しており、核小体は2～数个見られ目立っていた（右下；対物60倍）。

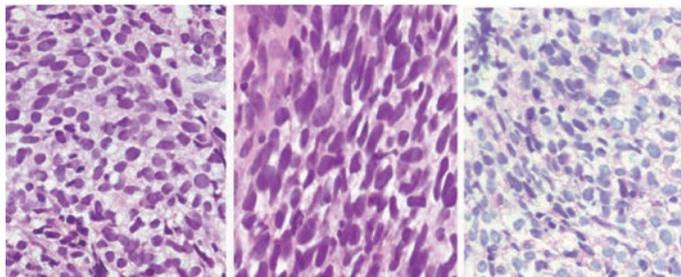


図9 セルブロック標本
 異型細胞は小型円形の充実性増殖を認め（HE染色、左；対物40倍）、一部に紡錘形細胞が見られた（HE染色、中央；対物60倍）。PAS染色では弱陽性を示した（右；対物20倍）

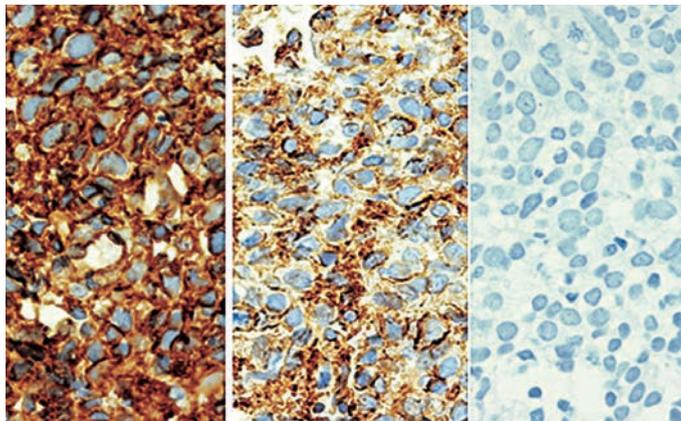


図10 免疫組織化学染色
 CD99がびまん性に強陽性（左）、CD56は細胞質に陽性（中央）、EMAは陰性であった（右）。

表2 免疫組織化学染色結果一覧

【陽性】

CD99、CD56

【陰性】

CK(AE1/AE3)、CK7、CK20、CK5/6、TTF-1、EMA、Synaptophysin、chromogranin A、desmin、S-100、calretinin、c-kit、CD34、CD79a、CD3、bcl-2、TdT

表3 ESFTにおける染色体異常とキメラ遺伝子 (第8章Ewing肉腫ファミリー腫瘍診療ガイドライン²⁾より)

染色体異常	キメラ遺伝子
t (11;22) (q24;q12)	EWS - FLI1
t (21;22) (q22;q12)	EWS - ERG
t (7;22) (p22;q12)	EWS - ETV1
t (17;22) (q12;q12)	EWS - E1AF
t (2;22) (q33;q12)	EWS - FEV

【考 察】

腫瘍細胞が小型円形細胞であったことから、鑑別診断としてESFT、poorly differentiated synovial sarcoma、small cell carcinoma、malignant lymphomaの4つが挙げられたが、円形細胞性腫瘍は多く存在し、診断には注意が必要である。^{5) 6)} 本例でみた細胞所見、特に繊細な核クロマチンパターンやロゼット様構造がESFTを疑うべき所見であるかどうか、その特徴的な細胞所見については今後の検討課題でもある。

【ま と め】

ESFTは小児～若年成人に好発する小円形細胞肉腫である。多くは骨に発生するが骨外からも発生し、軟部組織のほか、まれに実質臓器からも生じる。⁴⁾ 診断は病理学的診断に加え分子生物学的診断を行うことでより確実となる。^{2) 4) 7)} ESFTにおける染色体異常とキメラ遺伝子を表3にまとめ

た。免疫組織学的診断では、MIC2遺伝子産物で表面蛋白の一つであるCD99が陽性であればESFTの可能性が高い。²⁾ 本例は76歳と高齢であり、肺原発の稀な症例であった。細胞診では当初、低分化の癌腫(悪性神経内分泌腫瘍、もしくは低分化扁平上皮癌)を疑ったが、個々の細胞所見より否定的と考えられた。本例を含め形態観察における細胞診断には困難なものもあり、必要に応じて免疫組織学的検索や分子生物学的検索の併用が望ましいと考えられる。採取検体が微量であったとしても可能な限りセルブロック標本を作製し組織学的検索を試みることで、免疫組織学的検索の選択範囲が広がる。セルブロック標本が診断に有意なものであることを今回の症例を経験し再認識した。

【文 献】

- 1) 桧垣 直純、他：肺外への有茎性発育形態を呈した肺原発Ewing肉腫/primitive neuroectodermal tumorの1例、日臨外会誌、73 (9)、2225-2230、2012
- 2) 第8章Ewing肉腫ファミリー腫瘍 診療ガイドライン：日本小児血液・がん学会
- 3) 田中 健大、他：肺腫瘍の病理－小円形細胞腫瘍を中心に、日本臨床細胞学会岡山県支部会誌、29巻、1-3、2010
- 4) 元井 亨：Ewing肉腫、青笹 克之、癌診療指針のための病理診断プラクティス 骨・軟部腫瘍、初版、143-155、株式会社 中山書店、東京都、2013
- 5) 北條 洋：一組織形態に基づく軟部腫瘍の鑑別診断－円形細胞性軟部肉腫の鑑別診断、病理と臨床、30 (2)、136-145、2012
- 6) 渡辺 みか：骨軟部領域における小細胞性腫瘍の細胞像－Ewing肉腫との鑑別を中心として－、J.Jpn.Soc.Clin.2008、47 (2)、152-153
- 7) 石田 剛：小型円形細胞腫瘍、長谷川 匡、腫瘍病理鑑別診断アトラス 軟部腫瘍、第一版、161-168、株式会社 文光堂、東京、2011

当地における幼児肥満と幼児肥満予防教室の現状

鶴岡市立荘内病院 小児科

佐藤 聖子、坂井 知倫、堀口 祥、新井 啓、佐藤 紘一、
庄司 圭介、齋藤 なか、吉田 宏、伊藤 末志

要 旨

鶴岡市が行っている三歳児健康診査（以下、3歳健診）の10年分の資料を調査分析し、3歳児を中心とした幼児肥満の割合の推移、背景、危険因子などの検討と、3歳健診の事後措置として行っている幼児肥満予防教室（2005年に旧鶴岡保健所から鶴岡市が委嘱、名称：元気キッズ）受講者の受講後の経過などの調査検討を行った。3歳健診からの元気キッズ受講者53例の内訳は、男児26例、女児27例であり、ほぼ同数であった。受診時の年月齢は3歳6ヶ月から4歳3ヶ月であり、平均が3歳10か月であった。3歳健診時のKaup指数（以下、K指数）は18.5以上20.0未満が39例（74%）で、20.0以上が14例（26%）であった。元気キッズ受講時には、18.5未満が17例（32%）と3歳健診後に肥満の程度が改善した例が多くみられた。元気キッズ3回目受講を指示した例が16例でありそのうち1例のみが元気キッズを終了となっており肥満改善困難例ほど、受講回数が増加していた。元気キッズ受講者の中で一日のおやつ回数を決めていない群では平均K指数が高かった。受講者の4か月健診時の栄養が人工乳の割合が72.5%であり、平成24年度の4か月健診受講者全体（N=949）の30.4%と比較して、有意（ $P<0.0001$ ）に人工乳の割合が高かった。

Key words：三歳児健康診査、幼児肥満予防教室、Kaup指数、肥満度、育児環境

<はじめに>

肥満児の増加が社会問題化して久しい。小児肥満は、乳児肥満、幼児肥満、学童肥満、思春期肥満に分類される。乳児肥満が幼児肥満に移行するのは10%程度とされているが、幼児肥満が学童肥満に移行する確率は高く80%前後とされている。さらに、学童肥満・思春期肥満も放置されれば80%が成人肥満へ移行するとされている。このような背景から、筆者らは1987年から旧鶴岡保健所で幼児肥満予防教室（やんちゃりか教室）を開講し、1991年には当院小児科外来に肥満外来を開設、さ

らに鶴岡市教育委員会は1993年に小児成人病（のちに生活習慣病）予防検診を開始した。これらにより学童肥満・思春期肥満は他の地域よりも早く、2000年をピークに減少に転じ、現在も減少傾向が続いている。

しかし、学童肥満への移行率が高い幼児肥満の減少傾向は明らかでない。今回、鶴岡市が行っている3歳健診の10年分の資料を調査分析し、3歳児を中心とした幼児肥満の割合の推移、背景、危険因子などの検討と、3歳健診の事後措置として行っている幼児肥満予防教室（2005年からは鶴岡市が開設、名称：元気キッズ）受講者の受講後の経過などの調査検討を行った。

Preschool children's obesity and effects of community-based obesity prevention program for preschool children in TSURUOKA city
Seiko SATO, Tomonori Sakai, Shou Horiguchi, Kei Arai, Koichi SATO, Keisuke SHOJI, Naka SAITO, Hiroshi YOSHIDA, Sueshi ITO

＜調査対象およびおよび方法＞

調査対象は1991年度～1995年度の5年間に鶴岡市が行った3歳健診を受診した児のうち山形県医師会会報第1報¹⁾で示した調査項目に回答が得られた調査(旧鶴岡保健所所管内の自治体から三川町を除外)の7,468名(男児:3,812名、女児:3,656名)でありこれをA群とした。また、2007年度から2011年度の5年間に鶴岡市が行った3歳健診を受診した児のうち山形県医師会会報第1報²⁾で示した調査項目に回答が得られた5,357名(男児:2,787名、女児:2,570名)としこれをB群とした。

また幼児肥満の定義は肥満度15%以上とした。

肥満度は各年月齢別、性別の標準身長および体重が内蔵されているマイクロコンピューター(ポケットグロウスケッカー)によって算出した。有意差検定はt-検定および χ^2 -検定により行った。

さらに、元気キッズに関しては1歳6か月健診

ではK指数が20.0以上、3歳健診では同指数が18.5以上の幼児が元気キッズの受講勧奨対象になる。2013年4月の時点で元気キッズ最終受講後5年以上経過した例は調査対象から除外した。2005年6月に受講した例を始めとして、2013年3月に受講した例を含めると73例であった。その内訳は1歳6か月健診からが14例、3歳健診からが53例、その他が6例であった(表-1)。なお、「その他」には3歳健診時には受講勧奨対象には当たらず、その後に肥満が明らかになった例で、地域の保健師や保育園、幼稚園の保育士から紹介された例などが含まれる。

今回は、このうち3歳健診からの受講勧奨例53例を中心に調査した。

また、元気キッズ受講時にはその都度アンケート調査を行っている。その中から表-2に示した項目を抽出し、初診時の家族の認識状況などの調査を行った。

表-1 調査対象児の内訳

受講勧奨健診	例数	男児	女児	受講時の年月齢	(人)
1歳6ヶ月健診	14	10	4	1歳9か月～2歳10か月	
3歳健診	53	26	27	3歳6ヶ月～4歳3ヶ月	
その他	6	5	1	4歳7か月～6歳2か月	
計	73	41	32		

表-2 元気キッズを初めて受講した時の質問

- ① 家族の考え
 - ア. 太っていることを改善したい
 - イ. 成長とともに肥満は改善すると思っている。
 - ウ. 太っているとは思っていない。
 - エ. その他
- ② 主な保育者
- ③ 一日のおやつ回数
 - ア. 1～2回
 - イ. 決まっていない
 - ウ. ほとんど食べない
- ④ おやつを食べ方
 - ア. 時間を決めて食べる
 - イ. 買い置きのおやつを自由に食べる
 - ウ. その他
- ⑤ 次の症状がありますか
 - ア. いびきをかく
 - イ. 寝息が高い
 - ウ. おねしょをする
 - エ. 落ち着きがない

< 結 果 >

3歳健診での年次別、性別の肥満児の割合を表3に示す。年次別、性別の比較では、A群では年々肥満児の減少傾向が認められたが、B群では減少傾向が認められなかった。A群では肥満児の割合に性差は認められなかったが、B群では男児より女児に多い傾向が認められた。

出生体重別の肥満児の割合を表4に示す。出

表-3 3歳健診での年次別、性別の肥満児の割合

肥満児の割合			
年	男児 (%)	女児 (%)	全体 (%)
(A群)			
1991	5.5	6.3	5.9#
1992	4.9	6.3	5.6
1993	5.7	5.0	5.4
1994	5.8	4.4	5.1
1995	3.8	4.2	4.0#
	5.2	5.3	5.2
	# : p<0.05		
(B群)			
2007	5.6#	8.2	6.8
2008	5.7	5.5	5.6
2009	5.6	5.3	5.4
2010	4.1	7.1	5.6
2011	4.0#	6.1	5.0
	5.0*	6.4*	5.7
	# : p=0.076 *: p<0.05		

表-4 出生体重別、肥満児の割合

肥満児の割合			
出生体重 (g)	A群 (%)	B群 (%)	全体 (%)
~2499	1.7	1.2	1.4
2500~2999	3.1	3.5	3.3
3000~3499	4.9	6.2	5.4
3500~3999	8.4	10.4	9.0
4000~	12.0	16.9	13.3

生体重別の比較ではA、B群ともに出生体重が増加するに従い肥満児の割合が高くなることが確認された。その傾向はA群よりB群に強く認められた。

育児環境（家族状況）と肥満児の割合を表5に示す。育児環境では、母の年齢、母の就業の有

表-5 育児環境（家族の状況）と肥満児の割合

肥満児の割合			
母の年齢	A群 (%)	B群 (%)	全体 (%)
32歳以上	5.4	6.1	5.7
32歳未満	5.1	5.0	5.1
母の就業			
有り	5.4	5.7	5.5
無し	4.8	5.8	5.2
同居家族数			
6名以上	5.9	6.3	6.0#
6名未満	4.5	5.3	4.9#
	# : p<0.001		
本人も含めた同胞数			
1名	4.2	5.2	4.8
2名	5.3	5.8	5.5
3名以上	5.6	6.0	5.7
肥満児の割合			
出生順位	A群 (%)	B群 (%)	全体 (%)
第1子	5.3	5.7	5.5
第2子	5.0	5.0	5.0#
第3子以降	5.6	7.3	6.2#
	# : p<0.05		
日中の第一保育者			
保育施設	4.4	5.4	4.9#
母	5.5	5.8	5.6
祖父母	6.3	7.7	6.5#
その他	4.3	6.7	5.2
	# : p<0.01		

無に肥満児の割合の差は認められなかった。同居家族数では6名以上で有意に肥満児の割合が高かった。同胞数では差を認めなかったが、出生順位で第2子と第3子以降の群の比較で第3子以降の群に肥満児が多い傾向を認めた。日中の第一保育者の比較では、祖父母の群で最も肥満児の割合が高く、保育施設の群との間に有意差を認めた。

肥満児の肥満度別および性別の内訳を表-6に

示す。15~20%の軽度肥満児群の割合がA群の54.5%に対しB群では67.4%と有意に軽度肥満児の割合が増加していた。それに伴い中等度以上の肥満児の割合が減少していた。性別では女兒に比べ男児においてよりその傾向が強く、軽度肥満児群の割合は男児ではA群の53.8%に対しB群では73.6%と増加、女兒ではA群の55.2%に対しB群では62.2%であった。

表-6 肥満児の肥満度別、性別の割合

	肥 満 度			
	15%~20%	20%~30%	30%~40%	40%~
A群(N=391)				
肥満児数	213	122	29	27
(%)	54.5*	31.2	7.4	6.9

男児	106	59	10	22
(%)	53.8	29.9	5.1	11.2
女兒	107	63	18	6
(%)	54.2	32.5	9.3	3.1

B群(N=304)				
肥満児数	205	77	18	4
(%)	67.4*	25.3	5.9	1.3

男児	103	29	7	1
(%)	73.6	20.7	5.0	0.7
女兒	102	48	11	3
(%)	62.2	29.3	6.7	1.8

* : p < 0.001

K指数が18.5以上の肥満児の割合を表-7に示す。K指数が18.5以上の中等度以上の肥満児の割合は、A群(3.2%)に比しB群(2.2%)において有意に低下していた。

表-7 Kaup指数が18.5以上の肥満児の割合

	A群	B群
調査対象	7,468	5,357
K指数 ≥ 18.5	235	115
割合 (%)	3.2*	2.2*

* : p < 0.001

3歳健診からの元気キッズ受講者53例の内訳は、男児26例、女兒27例であり、ほぼ同数であった。受診時の年月齢は3歳6ヶ月から4歳3ヶ月であり、平均が3歳10か月であった。3歳健診からの例(N=53)の三歳児健診時、元気キッズ受講時のK指数による分類および元気キッズの結果を表-8に示す。

表－8 3歳児健診からの例（N＝53）の3歳健診時、元気キッズ受講時のK指数による分類および元気キッズの結果

K指数	3歳健診		元気キッズ		初回受講での事後指導 終了 経過観察	
	n.	%	n.	%	n.	n.
18.5未満	0	0	17	32.1	12	5
18.5以上、20.0未満	39	73.6	27	50.9	3	24
20.0以上	14	26.4	9	17.0	0	9
計					15	38

3歳健診時のK指数は18.5以上20.0未満が39例（74%）であり、20.0以上が14例（26%）であった。元気キッズ受講時には、18.5未満が17例（32%）と3歳児健診後に肥満の程度が改善した例が多くみられた。これは健診時の助言指導が効果的であったことを示している。18.5以上20.0未満例は39例から27例（51%）に減少、20.0以上の例も14例から9例（17%）に減少していた。3歳健診時の平均K指数は19.6であり、元気キッズ受講時には19.3（平均肥満度：25.1%）であった。これにより、元気キッズ受講が1回で終了した例は15例であり、それらの平均K指数は17.4であった。他の38例は経過観察のため次回の元気キッズ受講日が指示される。

2回目以降もK指数の改善の程度により、受講を完了する例が増加するが、就学時までには改善が見られない例については入学先の小学校での指導を受けることになる。

表－2の質問に対する回答と各群の平均K指数を表－9に示す。①では「成長とともに肥満は改善する」と思っている家族が半数であった。②では日中の第一保育者が母である場合が平均K指数が19.6と最も高かった。③では「おやつ回数が決まっ

ていない」例が22.6%あり、平均K指数が19.5と高かった。④「買い置きのおやつを自由に食べている」例が26.4%であり、平均K指数が19.5と高かった。⑤の症状に関しては重複回答も含まれているが、いびきをかく例が多くみられた。

表－9 表－2の質問に対する回答と各群の平均K指数

	人数（N＝53）		平均K指数
	n.	%	
①家族の考え			
ア.	18	33.9	19.4
イ.	25	47.2	19.3
ウ.	10	18.9	19.0
②主な保育者			
母	22	41.6	19.6
祖父母	19	35.8	19.4
保育施設	12	22.6	18.9
③一日のおやつ回数			
ア.	40	75.5	19.2
イ.	12	22.6	19.5
ウ.	1	1.9	18.4
④おやつの食べ方			
ア.	32	60.4	19.1
イ.	14	26.4	19.5
イ.	6	11.3	19.8
⑤次の症状がありますか			
ア. いびきをかく	12		
イ. 寝息が高い	7		
ウ. おねしょをする	7		
エ. 落ち着きがない	2		

元気キッズ受講者の中で両親が肥満、高血圧、いびき、糖尿病に罹患しているかどうかについて表-10に示す。父に関してはいびきが最も多く次に肥満が多かった。母に関しては肥満が最も多く次にいびきが多かった。父母のどちらかに肥満がある児は84.9%に及んだ。

表-10 両親の疾患の状況 (N=53) 数

		肥満	高血圧	いびき	糖尿病
父	n.	22	6	32	1
	%	41.5	11.3	60.4	1.9
母	n.	25	3	9	0
	%	47.2	5.7	17.0	0
父母とも	n.	16			
	%	30.2			
どちらか	n.	45			
	%	84.9			

元気キッズ受講者と2012年度の健診受診者の4ヶ月健診時の栄養状況について比較し表-11に示した。人工ミルク、混合栄養に割合が受講者に多く2012年度の健診受診者に対して有意な結果となった。

初回元気キッズ受講で終了となった16人のK指数に関して図-1に、初回元気キッズでdrop outした5人についてのK指数に関して図-2に、元気キッズ受講2回目で終了となった14人のK指数を図-3に示した。紹介受講で経過観察となった32人についてK指数をそれぞれ3歳健診と元気キッズ時について図-4に示した。元気キッズ受講2回目の児(32例)のその後に関しては2回目で終了が14例、2回目で小学校に行った例が1例、2回目で肥満外来に行った例が1例、3回目受講を指示した例が16例であった。3回目受講を指示した例の中で脱落した例が1例、3回目で終了した例が1例、3回目で小学校へ行った例が10例、経過観察中が4例であった。

表-11 4ヶ月健診時の栄養について受講者と平成24年度の健診受診者の比較

	母乳		人口(ミルク)		混合		計
	n.	%	n.	%	n.	%	
受講者	9	17.6	37	72.5	5	9.8	51
4ヶ月健診受診者	296	31.2	289	30.4	364	38.4	949
p	<0.05		<0.0001		<0.0001		

Kaup指数

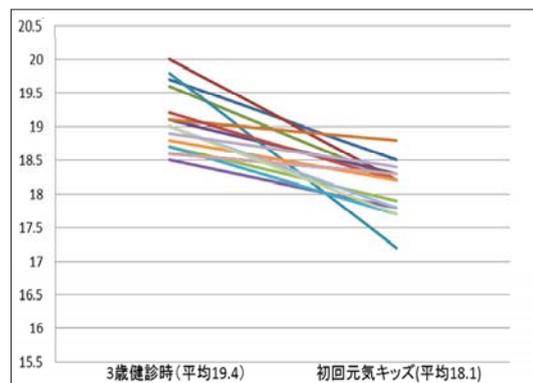


図-1 初回元気キッズで終了になった(N=16)のK指数

Kaup指数

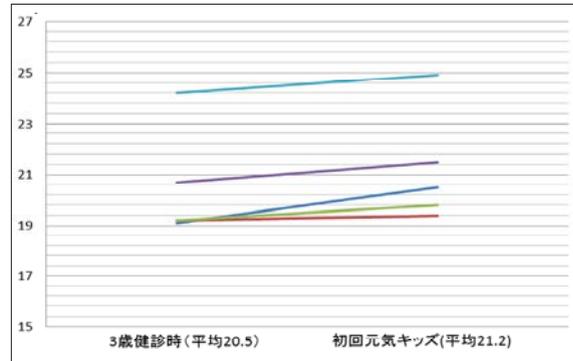


図-2 初回元気キッズでdrop outした(N=5)のK指数

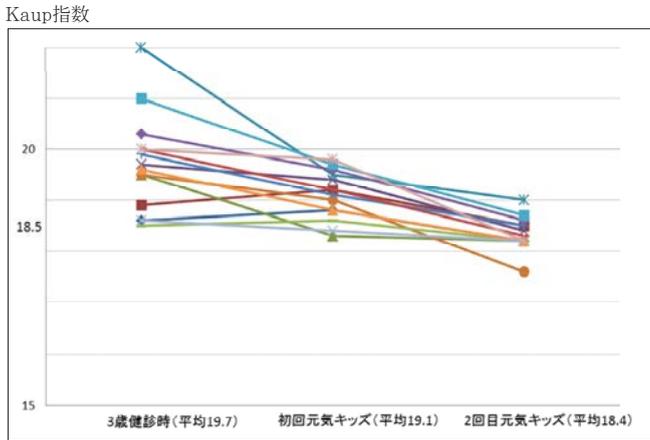


図-3 2回目の元気キッズで終了になった(N=14)のK指数の推移

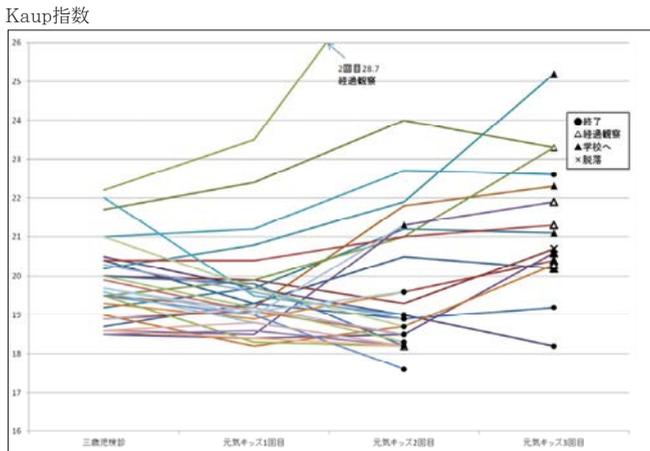


図-4 初回受講で経過観察となった例のその後のKaup指数の推移 (n=32)

＜考 察＞

3歳健診に関しては出生体重別の比較ではA、B群ともに出生体重が増加するに従い肥満児の割合が高くなることが確認され、その傾向はA群よりB群に強く認められたが、幼児肥満は出生体重と正の相関があるという報告に矛盾しない結果となった³⁾。

育児環境では、母の年齢、母の就業の有無で肥満児の割合に有意差は認められず、同居家族数が6名以上で有意に肥満児の割合が高かった。長谷川⁴⁾の報告では対象が5歳児ではあるが兄弟が少ない方が肥満児の割合が高いとしており今回の結

果と一致しなかった。今回の調査では家族の同居家族数のみの検討であり、家族構成やほかの兄弟との年齢差も検討する必要があると考えられた。年齢差は不明であるが第3子以降の群に肥満児が多い傾向を認め、日中の第一保育者の比較では祖父母の群に多かったことから過度なケアや甘やかしが肥満と関係していることが考えられた。

3歳時健診では第1保育者が祖父母の肥満児が多かったが、元気キッズでは受講時の日中の第一保育者は母である場合が多く、他に対し平均K指数が高かった。幼児の肥満に関しては母子の関わり方も関係しており、母親が普段どのように子どもに対して関わっているか把握する必要があると考えられる。

肥満度別での比較では、15～20%の軽度肥満児群の割合が男女ともに増加していた。高度肥満児は減少したが軽度肥満児は増加傾向にあるという結果であった。

また、鶴岡市では3歳健診でK指数が18.5以上の児に対して幼児肥満予防教室(元気キッズ)受講を勧奨し、食事指導や運動指導を行っている。

それらの児に関しては健診時にも助言が行われているため、受講時には肥満が改善されている例が多くみられた。一日のおやつを開始を決めていない群では平均K指数が高かった。おやつの買い置きもK指数上昇の原因の一つであることが示唆された。

受講者の両親のどちらかが肥満である割合は84.9%と高かった。橋本ら⁵⁾によると母乳栄養児を対象にしたものであるが、肥満のある母親の児と肥満のない母親の児では生後3カ月から3歳まで肥満のある母親の児のほうがK指数は有意に高いという報告があり今回の調査でも肥満の遺伝を示唆するものと考えられた。また、遺伝だけでなく親の影響は児の身体運動量にもあるといわれて

いる⁶⁾ため受講者の親に対し積極的に屋外運動するように指導することが必要である。1歳6ヶ月健診においても元気キッズ受講対象者には同じことがいえる。

受講者の4ヵ月健診時の栄養が人工乳の割合が72.5%であり、平成24年度の4ヵ月健診受講者全体(N=949)の30.4%と比較して、有意(P<0.0001)に人工乳の割合が高かった。山川ら⁷⁾の報告によると母乳のみで育てられたこどもと、粉ミルクのみで育てられたこどもでは肥満度を示す体格指数(BMI)で「過体重」になるリスクが15%、「肥満」になるリスクが45%、それぞれ減少するとの結果得られた。今回の調査でも人工乳により肥満のリスク高くなることは示唆されたが、母乳育児がなぜ肥満予防に効果があるかについては、現段階では不明である。

受講者の経過では初回元気キッズで終了となった児のK指数は17.5~18.5に分布している。しかし2回目の元気キッズで終了となったK指数では18.5~20に多く分布しており1回目の元気キッズまでにいかにK指数を下げるができるかが重要と考えられた。元気キッズ3回目の児に関してはK指数は受講を重ねるごとに増加している。Solveig⁸⁾らの報告によると5歳時点で過体重の小児は正常体重の同級生と比べて14歳時点で肥満になるリスクが約4倍とのことであり、元気キッズ3回目の児に関しても今後思春期肥満になるリスクが高いと考えられる。

<おわりに>

鶴岡市が行っている3歳健診の調査票から幼児肥満の割合の推移、背景、危険因子などの検討と元気キッズ受講者の受講後の経過などの調査検討を行った。元気キッズにより幼児肥満は改善している。幼児肥満は思春期肥満そして成人肥満へと関係しており今後も幼児肥満対策の役割は大きいと考えられる。

そのためには保健指導も重要であるが保護者の認識も必要である。

<引用文献>

- 1) 和田雅樹、長崎啓祐、吉田宏、他：過去5年間の鶴岡保健所管内の三歳児健康調査から、第五報：齲歯の背景と危険因子について 山形県医師会会報 第547号：41-47 1997
- 2) 伊藤末志、堀口祥、久保暢大、他：鶴岡市における三歳児健康調査から 一過去の5年間(1991年~1995年度)と最近の5年間(2007年~2011年度)との比較を含め— 第一報：受診者の背景および経年的推移について、山形県医師会会報 第744号：21-28, 2013
- 3) 菊池透：出生体重および乳幼児期の成長と小児思春期の肥満および代謝異常との関連—わが国の疫学研究から— 小児科臨床 64：2297-2302, 2011
- 4) 長谷川智子：幼児肥満と社会的要因との関連について J.Seizon and Life Sci.Vol.10 B,1999.12
- 5) 橋本 浩、西尾 健治、新家 興、武田 以知郎：乳幼児および幼児期の肥満に関する検討—母乳栄養児のKaup指数の変化について— 小児科臨床 59:1019-1023, 1996
- 6) Griffiths M, Payne PR: Energy expenditure in small children of obese and non-obese parents: Nature 260:698-700, 1976
- 7) Yamakawa M, Yorifuji T, Inoue S, Kato T, Doi H. Breastfeeding and obesity among schoolchildren: A nationwide longitudinal survey in Japan [published online August 12, 2013]. JAMA Pediatr.
- 8) Solveig A. Cunningham, Ph.D., Michael R. Kramer, Ph.D., and K.M. Venkat Narayan, M.D.: Incidence of Childhood Obesity in the United States: N Engl J Med 2014; 370: 403-411 January

下部消化管SSI発生率の推移からみたサーベイランスの効果

鶴岡市立荘内病院 ICT（感染対策チーム）

栗田 香・若松 由紀子・鈴木 聡・佐藤 香

要 旨

筆者はICT所属看護師として、以前より当院の消化管手術後の創感染が多いという印象を持っていた。そこで、外科の開腹手術に対して2008年の1年分を後ろ向きで調査し、腹腔鏡手術も含めるJANISの全国統計（以下JANISとする）と比較したところ、手術部位感染（以下SSIとする）の発生率は驚くほど高かった。特に結腸においてJANISでは15.8%だが、当院では38.7%（29/75症例）であり、直腸はJANISで18.4%、当院では23.3%（7/30症例）と極めて高い感染率であった。そこで、2009年7月よりSSIの発生を低減する目的でSSIの前向きサーベイランスを開始した。同時に、関係部署の医師・看護師など他職種で話し合ったSSI予防対策を随時遂行する事で、SSI発生率の変化を追跡し、その予防対策の有効性を評価した。下部消化管における主な予防策は、手術創プロテクターの使用、創洗浄方法の変更、閉創セットや真皮縫合の導入であった。その結果、結腸では、2009年のSSI発生率26.8%（11/41症例）から2013年には13.8%（9/65症例）まで低下した。一方、直腸SSI発生率は2009年の18.2%（2/11症例）が2013年には16.7%（4/24症例）に変化した。SSIサーベイランスの結果を他職種で共有し、新たな予防策をたてていくことで、下部消化管開腹術後のSSIを低減できることが示唆された。

Key words : SSI サーベイランス 下部消化管

はじめに

SSIは治癒経過を遅延させ、医療費を増大させるとともに、患者は多くの不安・問題を抱えることとなる。このため、感染対策の重要性が認識されており、SSIサーベイランスを行うことは、その発生率を低下させると言われている¹⁻³⁾。筆者はICT（Infection Control Team、感染管理チーム）に所属し手術センター勤務の看護師であるが、以前より当院の消化器手術術後の創感染が多いの

ではないかと感じていた。そこで開腹手術に対して2008年の1年間を後ろ向きにSSIの発生率を調査すると、結腸では38.7%（29/75症例）、直腸は23.3%（7/30症例）で、これは同時期の腹腔鏡も含めた全国調査の結果（JANIS）⁴⁾ではあるが、結腸手術のSSI発生率15.8%、直腸手術18.4%と比べてきわめて高率であることがわかった。この危機的な結果を踏まえて、当院外科では消化管手術を対象に2009年7月よりSSIサーベイランスを開始した。SSI発生率の結果は、ICTを中心とし、外科医、麻酔科医、手術室センター看護師、外科

Evaluation of the SSI surveillance of the lower digestive tract surgery
Kaori KURITA, Yukiko WAKAMATSU, Satoshi SUZUKI, Kaoru SATOU

入院棟・外来看護師、検査技師から構成される「SSI対策検討会」にはかられ、感染症例を個々に検討し、新たな感染対策の必要性などについて討論された。その結果、特に下部消化管においてSSI発生率の低下につながったので報告すると共に、SSIサーベイランスを行うことの意義について考察する。

1. 対象および方法

1) 対 象

2009年7月1日から2013年12月31日までに当院で行われた外科の結腸・直腸の開腹手術を受けた患者399名(表1)。

表1. 対象患者背景

		結腸(n=299)	直腸(n=100)
A S A	1	8(2.7%)	9(9%)
	2	191(63.9%)	58(58%)
	3	92(30.8%)	31(31%)
	4	8(2.7%)	2(2%)
創分類	準清潔	229(76.6%)	82(82%)
	不潔	38(12.7%)	8(8%)
	汚染・感染	32(10.7%)	10(10%)
ストーマ	あり	70(23.4%)	26(26%)
	なし	229(76.6%)	74(74%)
SSI発生率		52/299(17.4%)	26/100(26.0%)

結腸手術を受けた患者背景は以下のとおりである。平均年齢は73(26-93)歳。男性は165名(55.2%)、女性は134名(44.8%)で計299名。ASA分類¹⁾では、正常で健康な患者である1が8名(2.7%)、2が191(63.9%)名、3が92名(30.8%)、重度の全身性疾患があり、常に生命の危険がある患者4が8名(2.7%)。創分類¹⁾では、準清潔創が229名(76.6%)、不潔が38名(12.7%)、汚染・感染が32名(10.7%)。人工肛門造設の有無は、有りが70名(23.4%)で、無しが229名(76.6%)だった。

一方、直腸手術を受けた患者の背景は以下のとおりである。平均年齢は72(19-92)歳。男

性は60名(60%)、女性は40名(40%)で計100名。ASA分類では、1が9名(9%)、2が58名(58%)、3が31名(31%)、4が2名(2%)。創分類では、準清潔創が82名(82%)、不潔が8名(8%)、汚染・感染が10名(10%)。人工肛門造設の有無は、有りが26名(26%)で、無しが74名(74%)だった。

2) 方 法

各症例のデータ集積方法は、以下のとおりである。

- ① 手術室看護師が情報収集用シートに記入し、感染管理認定看護師(ICN)が内容を確認しデータ入力をする。
- ② 医師は、手術後30日間(退院後は外来受診時)SSIが無いかわ創部の観察を行い、カルテに記載する。
- ③ 医師は、創部より浸出液や膿があった場合は、培養提出を行う。
- ④ 看護師は、フローシートに感染兆候がないか記載する。
- ⑤ ICT看護師は、毎週金曜日に外科の回診に同行し、創部の観察と処置手順など遵守状況を確認する。

SSI判定方法は、NHSNマニュアル手術部位感染判定基準³⁾を使用し、膿性浸出液や培養結果などから外科医師と相談しICNが判定した。

結 果

1) SSI 発生率の変化

結腸のSSI発生率は、サーベイランス初年度の2009年は26.8%(11/41症例)で、2010年には18.0%(11/61症例)と減少し、11年には14.5%(9/62症例)まで減少した。2012年には17.1%(12/70症例)とやや上昇したが、13年には13.9%(9/65症例)と再び減少に転じた(図1)。これは、同年度のJANISの全国平均13.7%に近づく発生率であり、SSI予防対策の効果が如実に現れ

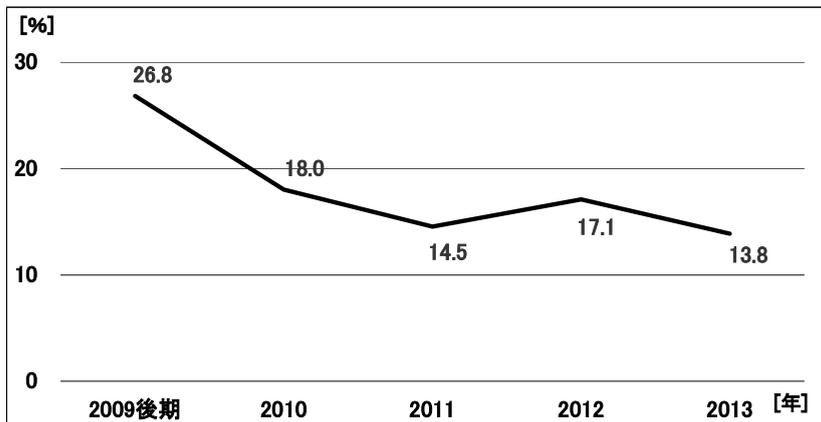


図 1. 結腸手術のSSI発生率

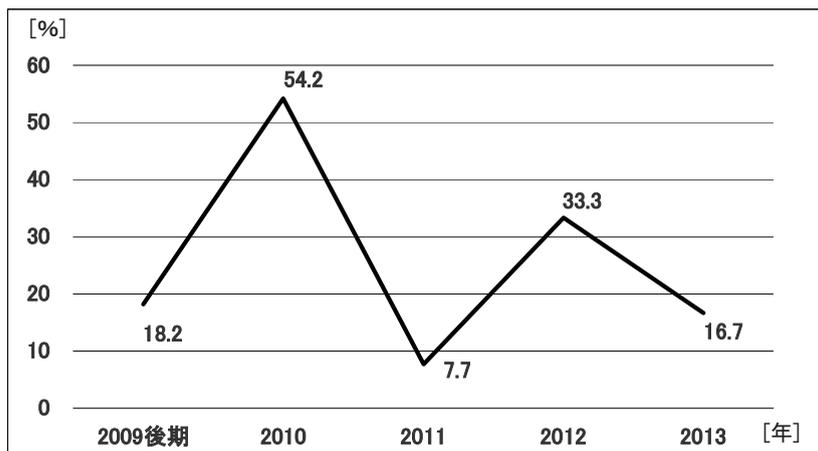


図 2. 直腸手術のSSI発生率

たものと思われた。

一方、直腸では2009年18.2% (2/11症例)、2010年54.2% (13/24症例)、2011年7.7% (2/26症例)、2012年33.3% (5/15症例)と対象症例数が少ない事も影響したためか、SSI発生率の推移に一定の傾向を認めなかった(図2)。

2) SSI予防対策

SSI発生率の結果のフィードバックは、半年毎に開催されるSSI対策検討会で分析され、新規SSI予防対策について話し合われた。以下に6回の本会で話し合われた予防対策を示す(表2)。

第1回目の検討会では、対策の遵守状況を確認

しながら、他施設のサーベイランスの取り組みを紹介し、当院でも行える対策について検討を行った。外来では、術前の患者指導で特に皮膚の清浄に力を入れた。手術センターにおける手術時手洗い(2ステージ法)は、よく乾燥させてから擦式アルコール製剤を使用すること、皮膚消毒後2分以上乾燥させることとした。閉腹時皮下洗浄方法については、スポンジで強くこする従来法から、組織の損傷を少なくするためガーゼを使用し優しく洗浄する方法に変更とした。ICUでは、術後患者の適温管理を行い、入院棟では、処置時の手指衛生を確実にを行うこととした。

2010年のSSI発生率は、結腸18.0% (11/61症例)、

表 2. SSI予防対策一覧

1回 2009年4月	<ul style="list-style-type: none"> ・手術時手洗いでは、よく乾燥させてから擦式アルコール製剤を使用する ・皮膚消毒後2分以上乾燥させる ・抗菌薬入りの縫合糸の使用、手術創プロテクターの使用 ・閉腹時皮下洗浄方法をスポンジ使用からガーゼへ変更 ・手術創の保護をガーゼからドレープに変更 ・手術後1日目の創処置を廃止 ・術後体温の適温管理 ・創部処置時の手袋着用と手指消毒
2回 2010年2月	<ul style="list-style-type: none"> ・術後保温の徹底 ・手術時手袋交換の際のウェルパス使用
3回 2010年10月	<ul style="list-style-type: none"> ・閉創セットの導入
4回 2011年4月	<ul style="list-style-type: none"> ・閉創時皮下洗浄方法をガーゼから、20mlシリンジにプラスチックニードルを使用した高圧洗浄に変更
5回 2012年11月	<ul style="list-style-type: none"> ・手術時手洗い方法に「ラビング法」を追加 ・抗菌薬の効果的な投与
6回 2013年3月	<ul style="list-style-type: none"> ・閉創方法をステープラー縫合から真皮縫合に変更

直腸54.2% (13/24) といずれも高率であった。原因別で見ると、皮下膿瘍の発生率が高く、結腸では16.4% (10/61症例) で、直腸では41.7% (10/24症例) であった。結腸SSI11例のうち10例 (90.9%)、直腸13例のうち10例 (76.9%) の皮下膿瘍SSIであり、皮下膿瘍SSIに対する対策の必

要性が強く求められた (図3)。

これに対し2010年11月から閉創セットの導入が決定された。閉創セットには、手術中に使用した汚染器械に代わり、閉創専用に準備した清潔な器械や手袋が入っている。また、創洗浄方法についても見直し、2011年4月からセーフバイアクセス

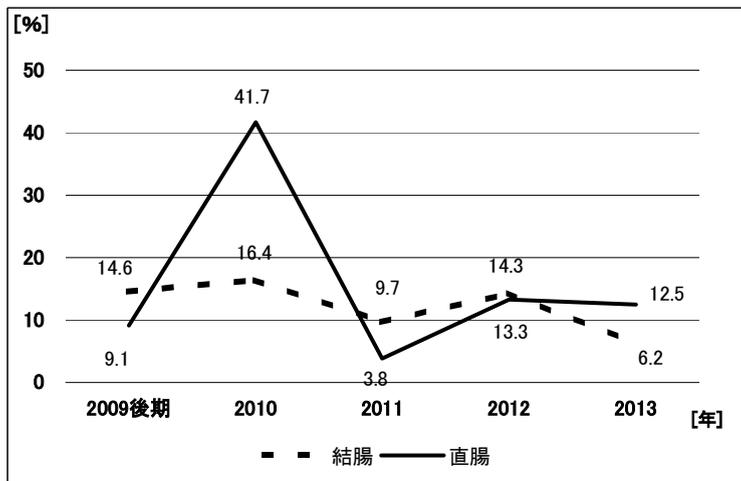


図 3. 結腸・直腸の皮下膿瘍発生率

をシリンジに取り付けて、生食で創を洗浄する高圧シャワー洗浄法を導入した。これにより、2011年では皮下膿瘍発生率が結腸では前年度の16.4%から9.7%に、直腸では41.7%から3.8%まで大幅に低下した。

考 察

SSIの原因はすべて術中の細菌汚染であると言われているが⁹⁾、その発生に関わる要因は数多くある。したがって、一つの対策だけでSSIの発生を下げることが容易ではない。針原らは、消化器外科におけるSSIの起因菌の多くは腸内細菌であり、手術中に術野を汚染させない手技を忠実に行うことが重要であると述べている⁶⁾。当院での手術中の術野の汚染対策としては、手術創プロテクターの使用、閉腹時皮下洗浄方法の検討、閉創セットの導入などである。閉創セットについては、準備の際手術の流れが一時止まってしまうため、当初導入にあまり協力的でない医師がいたが、荻野らが、「創洗浄」+「手術器具交換」は、術中汚染に起因すると思われる創感染の予防に有用であると述べているように⁷⁾、閉創セットの導入が皮下膿瘍SSIに対して有効な対策であることを主張した事で、しだいにその対策の必要性を理解していただき定着するようになった。閉創時の皮下洗浄に関しては、Carlosら⁸⁾が19G静注針を装着した20mlシリンジによる創部の加圧洗浄で術後の創感染が有意に減少したと報告している。当院では、20mlシリンジにプラスチックニードルを装着し、200mlから400mlの生理食塩水で加圧洗浄しており、創部に付着した細菌を物理的に減少させることが創感染に対して有効と考えられる。また、術野の汚染対策ではないが、真皮縫合においては、抜鉤処置が不要で整容性にも優れていることの他に、創部の血流を保つ目的やステープラーのように外界との連続がないことなど、創感染の予防に関しても多くの利点がある。近年その有用

性を報告した文献が散見される。竹末らが行った手術症例数の多い施設の外科医を対象に行ったアンケート調査では⁹⁾、622施設のうち63.2%が真皮縫合を実施していると報告しており、創閉鎖手技について日本でもグローバル化が進んでいることが示されたと述べている。

当院外科で行われた下部消化管手術のうち、結腸手術のSSI発生率は図1で示した様に2009年の26.8%から2013年には13.8%と低下した。表2で示した様に、その間様々なSSI予防対策が行われた。どの対策が最も効果的であったかを明らかにすることはできないが、筆者の印象としては前述した術野の汚染対策（手術創プロテクターの使用、皮下高圧洗浄、閉創セットの導入、真皮縫合）が有効であったと考えている。一方、直腸手術では、結腸手術ほどに年次変化を認めなかったが、おおむねSSI発生率は低下傾向にあった。ただし、直腸手術は人工肛門増設などの汚染手術も多い為、SSI予防対策が結腸手術ほどに効をそうしたとは言えなかったのかも知れない。直腸手術において、ストーマを造設した26例のうち、半数の13例にSSIを認めた。一方、ストーマのない場合は74例中13例17.6%のSSI発生率にとどまった。また、外科医のスキルもSSIに深く関与していると考えられる。当院では8名の外科医が勤務しているが、その半数以上が半年から1年で転勤となる。施設ごとに異なる対策や診療材料などを考慮すると、短期間の異動がチームプレーとしての外科手術手技に影響を及ぼし、結果的にSSIの発症の一因になったとも考えられるかもしれない。

次にサーベイランスを行う意義について考える。SSIサーベイランスは、ただ単に感染率を把握するだけでなく、その発症要因や対策、課題について検討する機会を提供してくれる。針原らは、単なる調査ではなく積極的な感染対策の活動と理解する必要があると述べている¹⁰⁾。当院が行っているSSI対策検討会は、医師やICNが講師となってレクチャーを取り入れる事で、他施設の対策や新

しい対策の考え方を学ぶ場ともなっている。さらに医師、看護師、薬剤師など他職種が一堂に会する場であり、同じ目線で討論できる情報交換の場でもあり、SSI 対策検討会に参加することで、SSIを低減させ手術患者に不利益をできるだけ与えないようにする意識を共有することに大きな意味があるものと考えている。

針原らは、精度の高いSSIサーベイランスがSSI発生率を低下させると述べている⁶⁾¹⁰⁾。今ICTに求められているのは、サーベイランスの結果を正しく分析し、そこから導き出される対策をより有効なものにするために、今まで以上にSSIに関する部署が協力して取り組める環境を整備していくことであろう。そして、より質の高いSSIサーベイランスは必ずや当院のSSI発生率を全国レベルまでに低減しえるものと考えている。

文 献

- 1) 小林寛伊：今日から始める手術部位感染サーベイランス，メディカ出版，大阪，2003
- 2) 賀来満夫，満田年広，他：感染対策ICTジャーナル，Vol.4 No.4，2009
- 3) 西村チエ子：手術部位感染対策の現状と今後の課題，手術医学，33 (4)，129-131，2012
- 4) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業：JANIS <http://www.nih-janis.jp/>
- 5) 森兼啓太訳：改訂5版サーベイランスのためのCDCガイドライン-NHSNマニュアル（2011年版），メディカ出版，大阪，2012
- 6) 針原康，小西敏郎：SSI対策の現状と今後，手術医学，33 (2)，20 - 25，2012
- 7) 荻野崇之，能浦真吾，他：大腸癌手術における創感染対策，外科治療，Vol.101, No.2, 171-172，2009：8
- 8) Carlos R, Cervantes - Sanchez, Rafael Gutierrez-Vega, et al: Syring Pressur Irrigation of Subdermic Tissue after Appendectomy to Decrease Incidence of Postoperative Wound Infection. World J Surg 2000;24:38-42
- 9) 竹末芳生：消化器手術における創閉鎖法と腹腔内ドレーン使用法の標準化，日本外科感染症学会雑誌11 (2)，93-101，2014
- 10) 針原康，小西敏郎：JHAISにおけるSSIサーベイランスの歴史と今後の展望，日本外科感染症学会雑誌10 (1)，67-74，2013

肺原発低分化型滑膜肉腫の1例

鶴岡市立荘内病院 病理科

鈴木 俊市¹⁾ 正岡 俊明²⁾

内ヶ崎新也¹⁾ 深瀬 眞之¹⁾

鶴岡市立荘内病院病理科¹⁾

同呼吸器外科²⁾

要 約

【背景】稀な肺原発低分化型滑膜肉腫を経験したので報告する。

【症例】20代男性。検診の胸部単純X線で右上肺野に結節影を指摘された。PET-CTで同結節影に集積が認められ、悪性腫瘍の疑いで手術の方針となった。手術材料では20×20×18mmの境界明瞭な腫瘤が認められた。病理組織診では類円形核を有するN/C比の高い腫瘍細胞が密に増殖していた。一部には短紡錘形細胞のstoriform patternも認められた。捺印細胞診標本では類円形の腫瘍細胞が多数出現していたが、一部には短紡錘形の細胞も見られた。Papanicolaou染色及びHE染色での組織型推定は困難であった。免疫染色ではvimentin、NCAM、CD99、bcl-2、p53が陽性であった。Reverse transcription polymerase chain reaction(以下、RT-PCR)を施行したところ、SYT-SSX1融合遺伝子を検出したため、低分化型滑膜肉腫と診断した。

【まとめ】肺原発滑膜肉腫は稀な腫瘍で、単相型や低分化型の診断は困難である。その腫瘍の特徴や形態を理解した上で、免疫組織化学染色及び分子遺伝学的検査に繋げることが重要である。

Key words : synovial sarcoma, lung, SYT-SSX fused gene, RT-PCR, case report

【はじめに】

滑膜肉腫は、染色体転座 t(X;18)(p11.2;q11.2)に由来する SYT-SSX 融合遺伝子に特徴づけられる肉腫であり¹⁾、若年者の関節近傍の軟部組織に好発し、実質臓器原発のものは稀である。組織学的な上皮性分化の程度により二相型 biphasic type、単相型 monophasic type、低分化型 poorly differentiated type に分類されるが、組織学的形

態が特徴的な前1者に比して後2者には多数の鑑別診断が挙がるため、診断に難渋することが少なくない²⁾。今回我々は、診断に苦慮した若年者の肺原発低分化型滑膜肉腫を経験し、その病理組織像及び細胞像を観察する機会を得たので報告する。

【症 例】

患 者：20代男性

既往歴、家族歴：特記事項なし

A case report of primary pulmonary poorly differentiated synovial sarcoma
Shunichi SUZUKI¹⁾ Toshiaki MASAOKA²⁾ Shinya UCHIGASAKI¹⁾ Masayuki FUKASE¹⁾

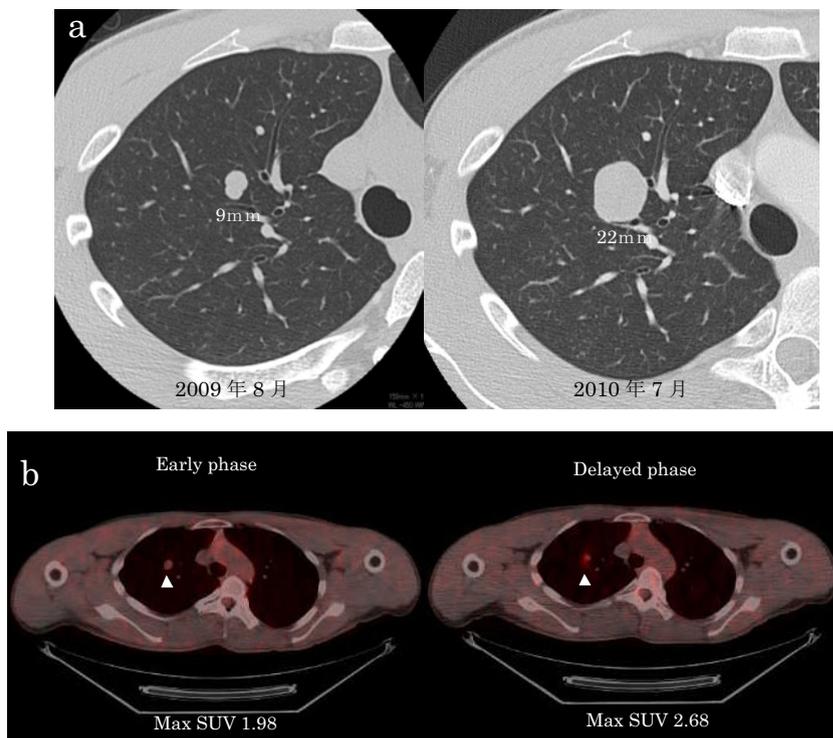


図1 a, CT画像。11か月で9mmから22mmへ増大している。
b, PET-CT画像。遅延相でより強い集積を認める(矢印)。

現病歴：検診の胸部単純X線にて右上肺野に結節影を指摘され、2009年8月に当院を受診。右肺S1に腫瘍径9mmの結節を指摘されたが、臨床的に過誤腫などの良性病変が疑われたため経過観察されていた。2009年8月から2010年7月にかけて、腫瘍径9mmから22mmへと増大したため(図1a) PET-CTを施行したところ、右肺腫瘍にFDGの集積が認められ、遅延相でより強い集積が認められた(図1b)。血液検査ではCEA、Pro-GRP、sIL-2Rなどの腫瘍マーカーに異常は見られず、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原も陰性であった。気管支鏡検査でも悪性細胞は認められなかったが、PET-CTの結果より悪性腫瘍の可能性が疑われたため、2010年7月に手術を行った。腫瘍に対する針生検の迅速診断で悪性と診断され、肺癌に準じて右肺上葉切除術及びリンパ節郭清術が施行された。術後病理診断は肺原発低分化型滑膜肉腫であった。患者本人の希望で化学療法は行われず経過観

察されていたが、2012年に右腎転移、2014年に右肺S6に転移を指摘されいずれも手術が行われており、肺転移病変手術の後に化学療法が施行されている。

【細胞所見】

右上葉切除術の術中迅速診断時に腫瘍の捺印細胞診が施行された。全体的にはN/C比の高い円型ないし類円形の異型細胞が明らかな上皮性結合を示さずに出現していた(図2a,b)。一部には線維系ないし神経系を思わせる紡錘形の腫瘍細胞が流れるように出現しており(図2c)、storiform patternを思わせる配列も見られた(図2d)。出現細胞の多くは、核小体を1~3個有する小型の異型類円形細胞で、核分裂像も多く認められた(図2e)。迅速組織診の所見もほぼ同様で、小細胞癌、悪性リンパ腫及び他の malignant small

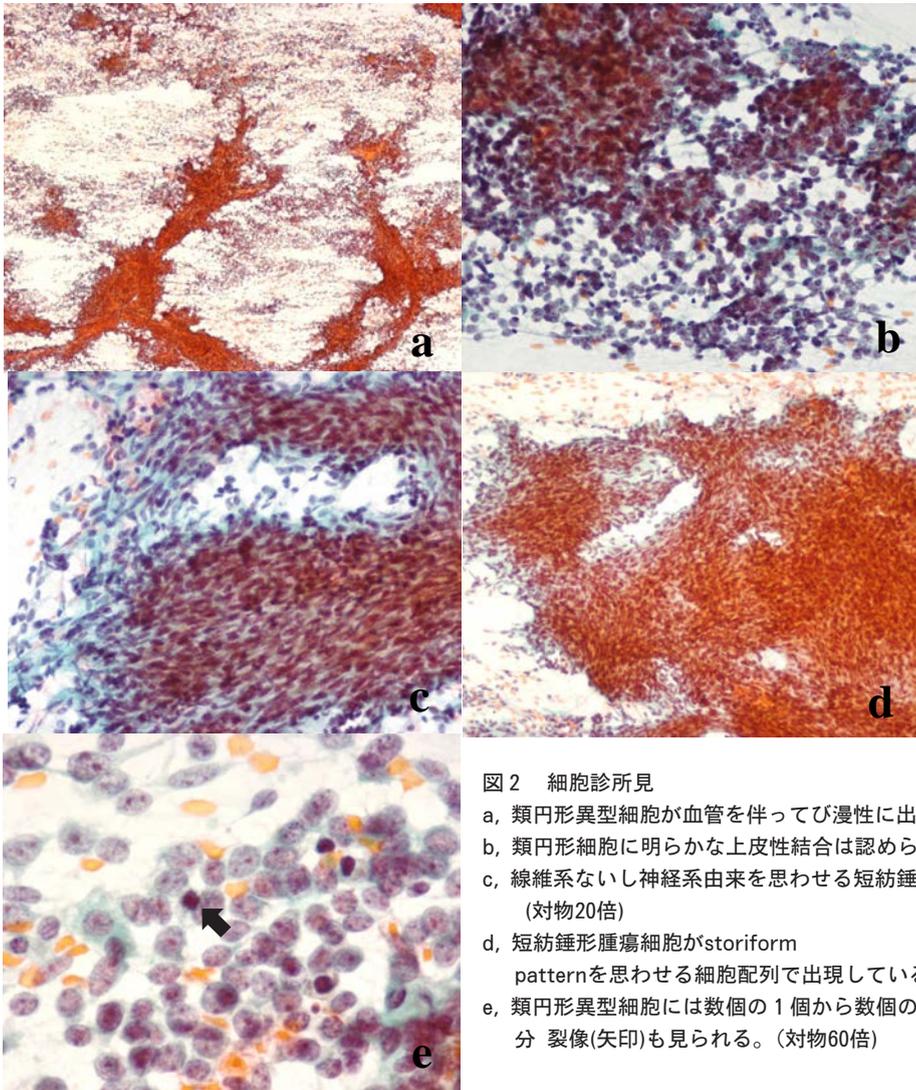


図2 細胞診所見

- a, 類円形異型細胞が血管を伴ってび漫性に出現している。(対物4倍)
- b, 類円形細胞に明らかな上皮性結合は認められない。(対物20倍)
- c, 線維系ないし神経系由来を思わせる短紡錘形～紡錘形腫瘍細胞。(対物20倍)
- d, 短紡錘形腫瘍細胞がstoriform patternを思わせる細胞配列で出現している。(対物10倍)
- e, 類円形異型細胞には数個の1個から数個の明瞭核小体を認め、核分裂像(矢印)も見られる。(対物60倍)

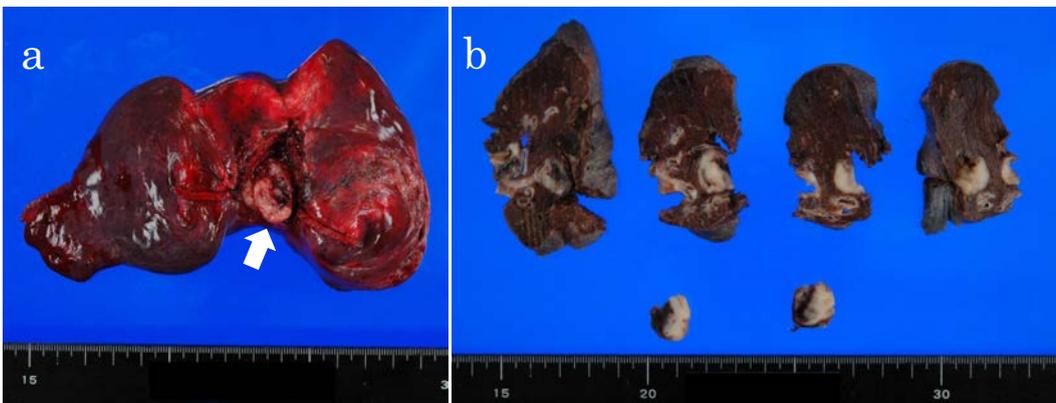


図3 肺原発巣マクロ像

- a, 摘出材料の全体像(未固定)。暗赤褐色の腫瘍が認められる(矢印)。
- b, ホルマリン固定後の断面像。20×20×18mmの境界明瞭な腫瘍。

round cell tumor 等が疑われたが組織型推定には至らず、永久標本での判定に委ねることとなった。

【病理組織所見】

肉眼的には、20×20×18mmの比較的境界明瞭な暗赤褐色の柔らかい腫瘍が認められた(図3 a,b)。腫瘍細胞の密度に濃淡が見られ(図4 a)、密度の低い部位では腫瘍細胞は紡錘形で流れる様に配列しており、一部には storiform pattern も認められた(図4 b)。密度が高い部位では類円形の腫瘍細胞が増殖していた。核分裂像も散見され、捺印細胞診像とよく相関した像であった(図4 c)。また血管侵襲像が認められた(図4 d)。まず肺原発の小細胞癌を考えたが、免疫組織化学的には、

EMA及び AE1/AE3、CAM5.2、TTF-1、CEA 等の上皮系マーカーは陰性であり、肺小細胞癌を含む上皮性腫瘍は否定された。また S-100、chromogranin A、synaptophysin (神経系マーカー)、melan A (メラノサイトマーカー)、SMA、desmin (筋系マーカー)、CD34、CD3、CD20 (血液系マーカー) はいずれも陰性、calretinin、p53一部陽性、NCAM、CD99、bcl-2、vimentin がび漫性に陽性、Ki-67 index 35%であった(図5)。以上より神経系腫瘍、筋系腫瘍、悪性リンパ腫、悪性黒色腫も否定されたが、組織型確定には至らなかった。なお、その後2012年に右腎転移(図6 a)、2014年に右肺S6転移(図6 b)を指摘されいづれも手術が行われているが、組織学的形態は同様であった。

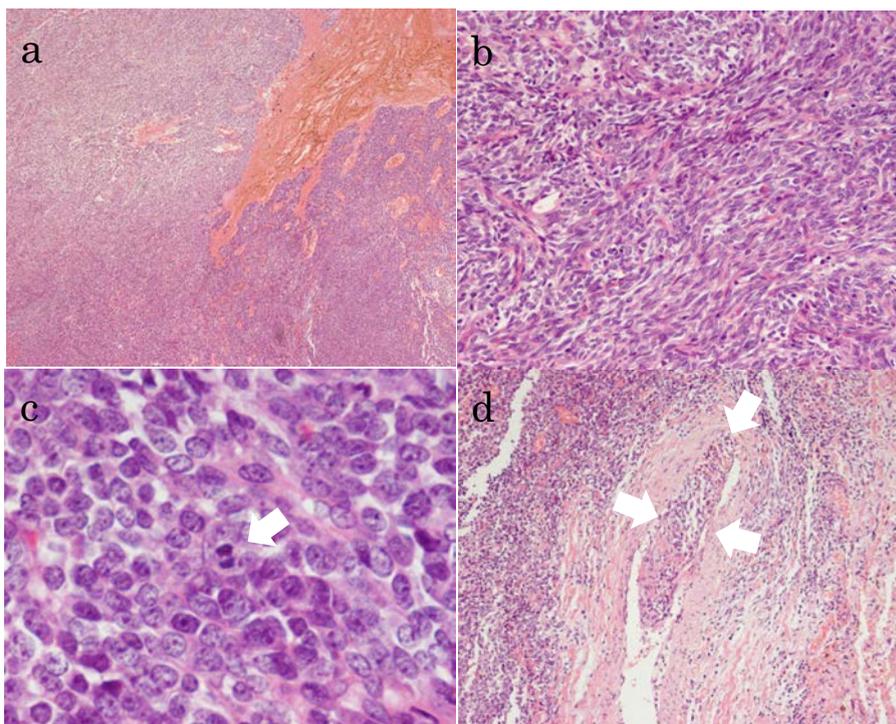


図4 病理組織所見

- a, 腫瘍細胞の核密度に濃淡が認められた。(対物4倍)
- b, 核密度が低く見えた部位では短紡錘形から紡錘形の腫瘍細胞が流れるように配列し、一部にはstoriform patternも認められた。(対物20倍)
- c, 核密度が高く見えた部位には、類円形異型細胞が密に増殖しており、核分裂像(矢印)も認められた。(対物60倍)
- d, 血管浸潤像(矢印)が認められた。(対物10倍)

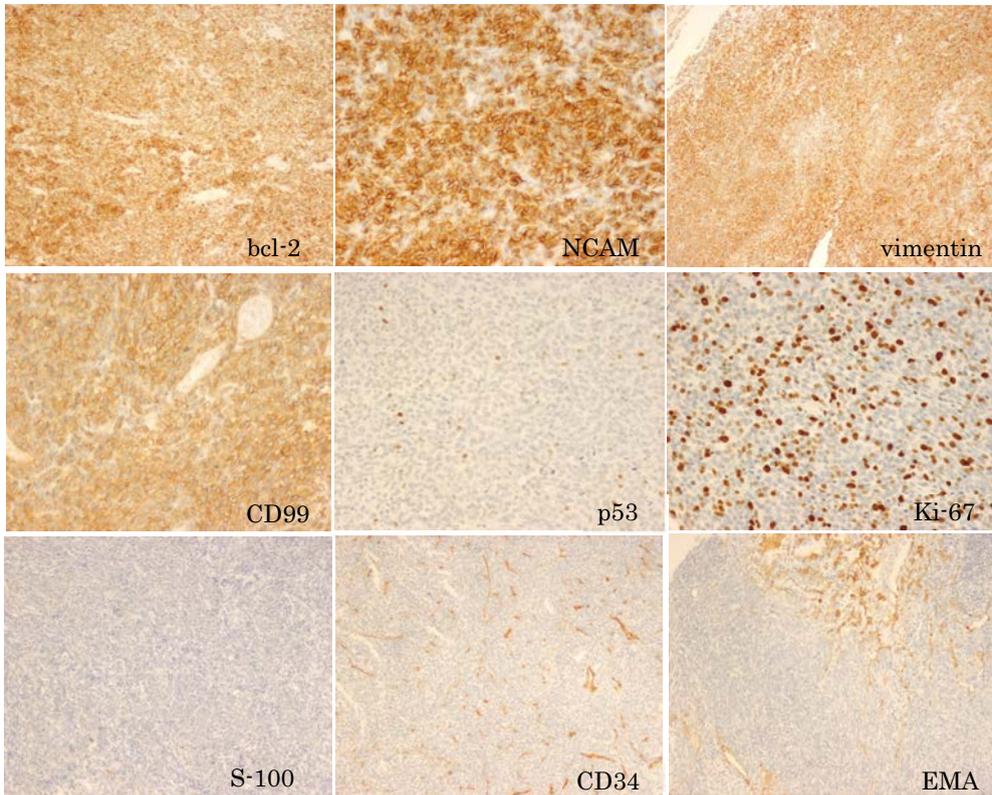


図5 免疫組織化学染色

bcl-2、NCAM、vimentin、CD99がび漫性に陽性、p53一部陽性、Ki-67 index 35%であった。
 神経系マーカー、筋系マーカー、リンパ球系マーカー、上皮マーカー等は陰性であった。
 (bcl-2、EMA、CD34、S-100、vimentin 対物10倍、NCAM、CD99、Ki-67、p53 対物20倍)

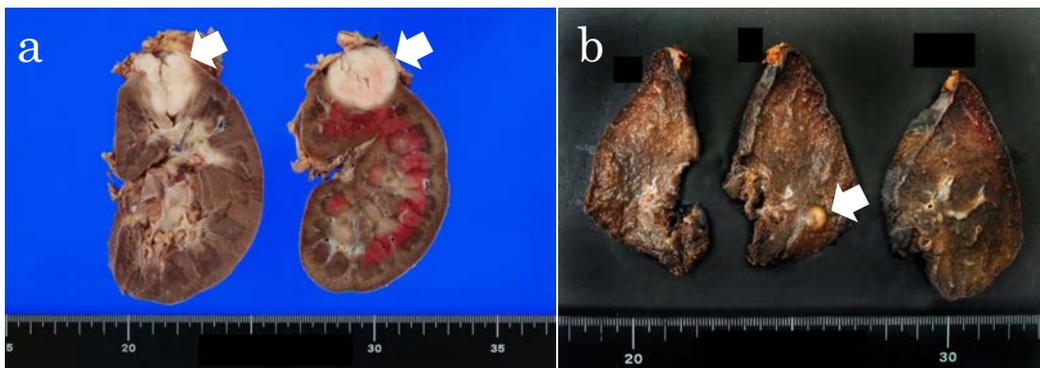


図6 転移巣マクロ像

a, 初回手術から約2年後の腎転 移巣(矢印)。
 b, 初回手術から約4年後の肺転 移巣(矢印)。

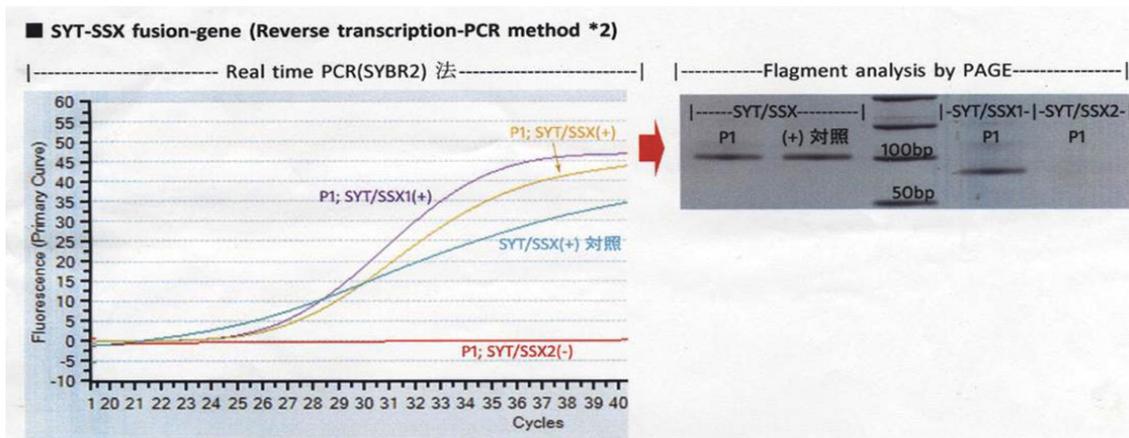


図7 ホルマリン固定後のパラフィン包埋検体を用いて、融合遺伝子検出を目的としたRT-PCRを施行した(P1が本例)。t(X;18)(p11.2;q11.2)に由来するSYT-SSX 1融合遺伝子の増幅が認められ、電気泳動でもバンドが確認された。

【分子遺伝学的検査】

【考 察】

ホルマリン固定後のパラフィン包埋検体を用いて、融合遺伝子検出を目的としたRT-PCRを施行したところ、滑膜肉腫に特異的なt(X;18)(p11.2;q11.2)に由来するSYT-SSX 1融合遺伝子の増幅が認められ、電気泳動でもバンドが確認された(図7)。この結果より本症例は滑膜肉腫と考えられた。

単相型滑膜肉腫と低分化型滑膜肉腫の鑑別点としては、異型の程度や密な小型類円形腫瘍細胞の出現、高悪性度紡錘形細胞肉腫類似の形態等が挙げられるが、本症例では類円形腫瘍細胞の密な増殖と紡錘形細胞肉腫類似の腫瘍細胞やstoriform patternが観察されたことから、低分化型の基準²⁾³⁾を満たすと考えられた。以上より、本症例は最終的に低分化型滑膜肉腫と診断された。ガリウムシンチグラフィ及び全身造影CTでも他に腫瘍は指摘されなかったことから、原発は肺であると考えられた。

滑膜肉腫は、t(X;18)(p11.2;q11.2)に由来するSYT-SSX融合遺伝子に特徴づけられる肉腫で¹⁾、若年者の関節近傍の軟部組織に好発する腫瘍であり、実質臓器原発は稀である。滑膜肉腫の組織型には、二相型、単相型、低分化型があり、二相型滑膜肉腫は、上皮様成分と非上皮様成分が混在する特徴的形態から診断は比較的容易であるが、単相型と低分化型は鑑別診断が多岐にわたるためその診断は困難になりがちである。単相型と低分化型との鑑別点としては、強い細胞異型、高い細胞密度を示す小型類円形腫瘍細胞、高悪性度紡錘形細胞肉腫に類似した形態をとる、などがあるが²⁾³⁾、本症例は低分化型の条件に該当すると考えられる。低分化型滑膜肉腫は、小円形腫瘍細胞の形態をとる場合はEwing's sarcoma family of tumor(以下ESFT)や横紋筋肉腫、悪性リンパ腫、線維性腫瘍細胞の場合は紡錘形細胞肉腫や平滑筋肉腫等との鑑別が問題となる。本症例は免疫組織化学的検索によりその大部分との鑑別は可能であったが、ESFTとの鑑別には分子遺伝学的検査による融合遺伝子の検出が不可欠であった。

滑膜肉腫の確定診断には、分子遺伝学的検査によってX染色体短腕上のSSX遺伝子と18番染色体長腕上のSYT遺伝子の相互転座t(X;18)(p11.2;q11.2)に由来するSYT-SSX融合遺伝子を確認する必要がある¹⁾。腫瘍の発生に関してSYT-SSX融合遺伝子が果たす役割の詳細は不明であるが、マウスでの報告ではSYT遺伝子は胚発生への関与が示唆されている⁴⁾。また、SSX遺伝子には転写抑制領域が存在することが確認されており⁵⁾、SYT-SSX融合遺伝子は約60kDaの蛋白に翻訳を受け核内に局限し⁶⁾、転写活性を促進する作用があることが報告されている⁷⁾。以上より、転写活性を促進させ腫瘍発生に関与すると想定されている。

SYTの転座相手はSSX1、SSX2、SSX4の3種類報告されており、それぞれSYT-SSX1、SYT-SSX2、SYT-SSX4(極めて稀)を形成する。Kawaiら⁸⁾は滑膜肉腫45例の検討の中でSYT-SSX1が64%、SYT-SSX2が36%に見られたとしている。またSYT-SSX2融合遺伝子を有する群はSYT-SSX1融合遺伝子を有する群に比し、無転移生存率が有意に良好であったと報告している。

二相型と单相型の予後に差はないが、低分化型は他の2つの組織型より予後が悪く、転移を起こしやすいとされている³⁾。他の予後規定因子としては完全切除の可否や初回の腫瘍径が5cmを超えるか否かなどがあるが⁹⁾、本症例は初回腫瘍径5cm未満で完全切除術を行ったにもかかわらず再発を繰り返していることから、低分化型として矛盾しないと考えられる。

滑膜肉腫は軟部に好発し実質臓器原発は稀であるが、近年はRT-PCRやFluorescence in situ hybridizationなどの分子遺伝学的検査が一般的になりSYT-SSX融合遺伝子の検索が容易になったことから、心臓や肺、食道など多数の実質臓器での発生が報告されている。Okamotoら¹⁰⁾は肺原発滑膜肉腫11例の検討の中で、発生年齢平均58歳、中央値50歳と滑膜肉腫全体に比して肺原発例

はやや高齢よりであるとしているが、本症例は20代であり該当しなかった。また肺の解剖学的特性により再発や遠隔転移を起こしやすいと報告しているが、この点に関しては本症例も合致すると考えられる。

今回の症例は分子遺伝学的検査が診断に不可欠であったが、確定診断に至るまでの出発点は、あくまでHE染色やPapanicolaou染色などの一般染色による形態観察である。初回鏡検時には、肺小細胞癌や悪性リンパ腫、他のmalignant small round cell tumor等との鑑別が困難であると考えたが、異型を呈する類円形細胞の高密度出現と、短紡錘形細胞が流れるように配列しstoriform patternを示唆する所見が混在している像が得られており、かつ若年者であることから、確定は不可能としても、肺小細胞癌や悪性リンパ腫、ESFTと共に低分化型滑膜肉腫を有力な鑑別診断として挙げることは可能であったと考えられる。今回は摘出材料が初めから得られたが、軟部腫瘍に関しては穿刺吸引細胞診材料しかなかったり組織片が得られても極々少量であったりする。滑膜肉腫に限らず、分子遺伝学的検査で確定診断が行われる腫瘍は増加の一途をたどっているが、検査の成否は検体の質に大きく影響される。その腫瘍の特性や形態を正しく理解し、早い段階で分子遺伝学的検査を意識した未固定材料の凍結保存や追加採取の依頼を行うことが、確実かつ早期の診断確定に繋がると考えられた。

RT-PCR検査を実施していただいた長岡赤十字病院病理診断部の江村巖部長、高頭秀吉技師(遺伝子分析科学認定士)にこの場を借りて深謝いたします。

本論文の要旨は、第50回日本臨床細胞学会秋期大会(2011年10月東京)で発表した。

文 献

- 1) J, Clark., P, Rocques., et al. Identification of novel genes, SYT and SSX, involved in the t(X;18)(p11.2;q11.2) translocation found in human synovial sarcoma. *Nat Genet* 7 : 502 - 508, 1994
- 2) D, Fletcher., J, Bridge., et al. WHO classification of tumors of soft tissue and bone. 4thed, p213 - 215. IARC Press, Lyon, 2013
- 3) 長谷川匡, 小田義直. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 軟部腫瘍, p116 - 125. 文光堂,東京, 2011
- 4) DR, de Bruijn., E, Baats., et al. Isolation and characterization of the mouse homolog of SYT, a gene implicated in the development of human synovial sarcomas. *Oncogene* 13 : 634 - 648, 1996
- 5) FL, Lim., M, Soulez., et al. A KRAB-related domain and novel transcription repression domain in proteins encoded by SSX genes that are disrupted in human sarcomas. *Oncogene* 17 : 2013 - 2018, 1998
- 6) N, Hashimoto., N, Araki., et al. SYT-SSX fusion proteins in synovial sarcomas: detection and characterization with new antibodies. *Cancer Lett* 149 : 31 - 36, 2000
- 7) D, Brett., S, Whitehouse., et al. The SYT protein involved in the t(X;18) synovial sarcoma translocation is a transcriptional activator localized in nuclear bodies. *Hum Mol Genet* 6 : 1559 - 1564. 1997
- 8) A, Kawai., J, Woodruff., et al. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med* 338 : 153 - 160, 1998
- 9) M, Ladanyi., C, Antonescu., et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: A multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer res* 62 : 135 - 140, 2002
- 10) S, Okamoto., M, Hisaka., et al. Primary pulmonary synovial sarcoma: a clinicopathologic, immunohistological, and molecular study of 11 cases. *Hum Pathol* 35 : 850 - 856, 2004