

Vol. 73 No. 1-3

December 2021

CODEN: KDIZAA

ISSN 0368-5063

鹿児島大学医学雑誌
MEDICAL JOURNAL OF
KAGOSHIMA UNIVERSITY

鹿大医誌

Med J

Kagoshima Univ

鹿児島大学医学会

MEDICAL SOCIETY OF KAGOSHIMA UNIVERSITY

Index

【Original Article】

Relationship between Frailty and Life in Elderly Patients with Cardiovascular Disease: Longitudinal Study from Admission to 3 Months after Discharge

Tomomi MASUMITSU, Akira KISANUKI, Masaaki MIYATA, Sayoko NIWA

P1-9

【Case Report】

Thrombocytopenia Caused by Pregabalin and Possibly Mirogabalin Administered for Herpes Zoster Pain: A Case Report

Keiko KAWANO, Tatsuya KAMINOSOSNO, Masayuki NAGANO

P10-15

【Original Article】

Protective Effects of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Ischemia Reperfusion Injury of the Spinal Cord in Rabbits

Itsumi IMAGAMA, Ko-ichi KAWAHARA, Hikari UENO, Ikuro MARUYAMA, Yutaka IMOTO

P16-22

【Case Report】

Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis during Pregnancy: A Case Report

Yuki NOMOTO, Heiji YOSHINAKA, Yasuyo OHI, Naoki HAYASHI, Yuka EGUCHI,
Hazuki SAHO, Ayako NAGATA, Yasuaki SAGARA, Yoshiaki SHINDEN, Takao OHTSUKA

P23-27

【Case Report】

Laparoscopic and Endoscopic Cooperative Surgery for Gastric Submucosal Tumor in the Cardia: A Case Report

Mayumi KAMMURA, Masaki KITAZONO, Naotaka IKEDA, Tomohiro OYAMA, Go KAMIMURA,
Rikiya SATO, Shuichiro UCHIYAMA, Ryoichi TOYOSAKI, Toyokuni SUENAGA, Shunji SHIMAOKA

P28-32

【Case Report】

A Case of Graves' Disease Diagnosed due to Rapid-Onset Unilateral Exopthalmos

Miyako ARIMA, Tomoyo OUELLETTE, Yukari NISHIZAWA, Hiroki ITOU,
Kenji YAMAGUCHI, Noboru ARIMURA, Hideo ARIMA, Youichi KANEKO

P33-39

目次

【原著】

循環器疾患をもつ高齢患者のフレイルと生活の関係：入院から退院3か月後の縦断的調査による検討

益満 智美, 木佐貫 彰, 宮田 昌明, 丹羽 さよ子

1-9 頁

【症例報告】

帯状疱疹神経痛患者へのプレガバリンとおそらくはミロガバリン投与によって引き起こされた血小板減少の一症例

河野 恵子, 上之蘭 達也, 長野 真行

10-15 頁

【原著】

遺伝子組換えトロンボモジュリンの虚血再灌流障害に対する脊髄保護効果

今釜 逸美, 川原 幸一, 上野 光理, 丸山 征郎, 井本 浩

16-22 頁

【症例報告】

Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis during Pregnancy: A Case Report

Yuki NOMOTO, Heiji YOSHINAKA, Yasuyo OHI, Naoki HAYASHI, Yuka EGUCHI,
Hazuki SAHO, Ayako NAGATA, Yasuaki SAGARA, Yoshiaki SHINDEN, Takao OHTSUKA

23-27 頁

【症例報告】

腹腔鏡内視鏡合同手術 (LECS) により切除術を行った噴門部胃粘膜下腫瘍の一例

上村 真弓, 北蘭 正樹, 池田 直隆, 大山 智宏, 上村 豪, 佐藤 力弥,
内山 周一郎, 豊崎 良一, 末永 豊邦, 島岡 俊治

28-32 頁

【症例報告】

急激な片側性眼球突出を契機にバセドウ病と診断された1例

有馬 都, ウェレット 朋代, 西澤 由香理, 伊東 大樹, 山口 桂司, 有村 昇,
有馬 豪男, 金子 洋一

33-39 頁

循環器疾患をもつ高齢患者のフレイルと生活の関係： 入院から退院3か月後の縦断的調査による検討

益満 智美¹, 木佐貫 彰², 宮田 昌明¹, 丹羽 さよ子¹

¹鹿児島大学医学部保健学科看護学専攻
²公益財団法人慈愛会いづろ今村病院

Relationship between frailty and life in elderly patients with cardiovascular disease: longitudinal study from admission to 3 months after discharge

Tomomi MASUMITSU¹, Akira KISANUKI², Masaaki MIYATA¹, Sayoko NIWA¹

1) Department of Nursing, School of Health Science, Faculty of Medicine, Kagoshima University
2) Izuro Imamura Hospital

(Received 11 August 2020; Revised 6 October 2020; Accepted 27 October 2020)

* Address to correspondence

Tomomi MASUMITSU

Department of Nursing, School of Health Science, Faculty of Medicine, Kagoshima University

8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima Japan, 890-8544

Phone: +81-99-275-6760

e-mail: t-masu@health.nop.kagoshima-u.ac.jp

Abstract

Background: In this study, we examined the relationship between the frailty status and daily activities before and after hospitalization in patients with cardiovascular diseases.

Methods: The 31 patients admitted to a ward of Cardiovascular Medicine in a Hospital from November, 2018 to May, 2019 were enrolled. Finally, 25 patients with informed consents were analyzed. A questionnaire survey was performed on admission, discharge and 3 months after discharge.

Results: In 25 participants at admission, 15 (60%) were in the non-frailty status group and 10 (40%) were in the frailty status group. As a result of intergroup comparison, the frailty status group was significantly older than the non-frailty status group ($p=0.014$), and the nutritional evaluation of elderly people and the albumin level at admission in the frailty status group were significantly lower compared with the non-frailty status group ($p=0.019$, $p=0.012$). There was a tendency for significant differences in N-terminal-pro-B-natriuretic peptide (NT-proBNP). For the living style in hospital, the rate of lie on bed in the frailty status group was more compared with the non-frailty status group ($p=0.039$). The 4 frail patients at discharge did not participated in the social activities 2 weeks after discharge. Furthermore, the exercise level 3 months after discharge in the frail patients ($n=3$) was significantly lower than that in the non-frail patients ($n=9$) ($p=0.036$).

Conclusion: It was suggested that the frailty status of elderly inpatients with cardiovascular diseases was associated with the prehospital undernutrition and the social activities and exercise levels after discharge.

Key words: cardiovascular disease, elderly, frailty

和文抄録

緒言

近年の高齢者への医療は目覚ましく発達してきたが、高齢者は予備力が低くストレスや環境による変化に適応しにくいため入院を契機にフレイルに陥りやすい。自立した生活から要介護状態への移行を招く原因としてフレイルが注目されている。循環器疾患があるとフレイルの発症率は1.5倍となることが報告されている。地域在住高齢者におけるフレイルの研究は数多く報告されているが、循環器疾患をもつ高齢入院患者におけるフレイルの生活の中での関連要因についての報告は見当たらない。本研究では、循環器疾患をもつ高齢患者のフレイルに影響を及ぼす要因について、入院前の生活との関係および入院から退院後の生活との関係から検討する。

方法

対象は2018年11月から2019年5月にA病院心臓血管内科B病棟に入院した75歳以上の患者31名のうち、本研究への参加同意が得られ、認知機能低下のない25名である。入院時、退院時、退院3か月後の3回の時期に分けて質問紙調査を行った。フレイルの判定は、厚生労働省作成の基本チェックリストを用いて、総点7点以下を非フレイル、8点以上をフレイルと判定した。分析はフィッシャーの正確確率検定あるいはMann-Whitney U検定を用いた。危険率5%未満を有意水準とした。

結果

分析対象者25名のうち、入院時の非フレイル群は15名(60%)、フレイル群は10名(40%)であった。解析の結果、入院時のフレイル群は非フレイル群よりも有意に高齢であった。入院時の高齢者栄養評価、アルブミン値は有意に低値を示し、心不全の重症度NT-proBNPは高い傾向を示した。また、入院時にフレイル状態の高齢者は入院前の生活で家庭での役割の程度が少ない傾向があった。入院時にフレイル状態である高齢者は、入院期間が長い傾向があり、入院中臥床がちに過ごす割合が有意に高かった。退院時にフレイル状態である高齢者は、退院直後の生活では趣味の程度が少ない傾向があり、社会活動への参加が有意に少なかった。また、退院3か月後の生活では、運動の程度が有意に少なく、家庭での役割の程度が少ない傾向があり、家で臥床がちに過ごす傾向があった。

結論

循環器疾患をもつ高齢患者のフレイル状態は、年齢、NT-proBNP、栄養状態、家庭の役割や社会参加、運動など日常生活との関連が示唆された。よって、循環器疾患をもつ高齢患者のフレイル予防のためには心臓リハビリテーションにより活動耐性を高めながら日常生活を活性化させる支援を、入院前から多職種と連携しながら行っていく必要がある。

緒言

わが国の高齢化は急速に進行しており、「平成30年度

版高齢社会白書（内閣府）¹⁾によると、総人口に占める高齢者人口の割合は27.7%となった。高齢者人口のうち前期高齢者が13.9%、後期高齢者が13.8%となり、特に後期高齢者は2054年まで増加傾向が続くと見込まれている。2018年における平均寿命は男性が81.25年、女性が87.32年²⁾で長寿国であるが、健康寿命との差は男性で約9年、女性で約13年³⁾である。これはこの期間、要介護状態にあることを意味している。

自立した生活から要介護状態への移行を招く原因としてフレイルが注目されている。わが国での地域在住高齢者におけるフレイルの頻度は65歳以上で11.3%、80歳以上で34.9%であったと報告されており⁴⁾、年齢とともにフレイルの頻度は高くなることが示されている。また、循環器疾患をもつ高齢者は加齢に加えて活動制限をきたしやすい病態を有するため、循環器疾患患者においては、ADLが自立していた者でも循環器疾患発症後にADL障害をきたしやすいこと⁵⁾、入院により身体機能の低下やADL制限が生じやすいこと^{6,7)}が報告されている。さらに、高齢者心不全とフレイルの関係性も指摘されており、心不全患者におけるフレイルの合併率は44.5%にも上がることが報告されている⁸⁾。

近年では循環器疾患に対する治療は目覚ましく進歩しており、今までは治療の対象とならなかった超高齢者も治療の対象となってきている。したがって、後期高齢者の増加とともに今後、循環器疾患をもつフレイル高齢者の入院患者が増加することが推測される。

現在、地域在住高齢者を対象にしたフレイル評価や研究は多いが、循環器疾患をもつ高齢患者におけるフレイルに影響を及ぼす生活の中での要因について着目した研究はほとんどない。

そこで本研究では、循環器疾患をもつ高齢患者のフレイルについて、入院前の生活との関係および入院から退院後の生活との関係を明らかにすることを目的とした。

方法

1. 研究対象： A病院心臓血管内科に循環器疾患を有し心機能の治療目的で入院した75歳以上の患者で、認知症または認知機能低下のない患者を対象とし

た。認知症または認知機能低下の判断については、認知症の診断がされていないことと病棟看護師や家族から認知機能低下による言動がないことを確認して判断した。

2. 調査期間：2018年11月から2019年8月
3. 調査方法：入院時、退院時（退院1～2週間後）、退院3か月後の3回の時期に分けて質問紙調査を行った。入院時は個別面接質問紙調査を行い、退院時・退院3か月後は郵送質問紙調査を実施した。
4. 調査項目
 - 1) 基本属性： 調査項目は、年齢、性別、BMI、高齢者栄養評価（Geriatric Nutritional Risk Index）、疾患名、高血圧や糖尿病などの合併症の有無、内服薬の数、要介護認定の有無、身体障害者手帳の有無であった。高齢者栄養評価は、入院時のアルブミン値(Alb)と入院時の体重を用いて（ $[14.89 \times \text{Alb}] + 41.7 \times [\text{現体重}/\text{標準体重}]$ ）の式で算出し、判断基準は、 $98 \leq$ 高齢者栄養評価が栄養状態良好とされる⁹⁾。
 - 2) 臨床検査データ： 調査項目は、血清クレアチニン、推定糸球体濾過量、血清ヘモグロビン、ヘモグロビンA1c、総コレステロール、高比重リポタンパク質コレステロール、低比重リポタンパク質コレステロール、トリグリセリド、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、脳性ナトリウム利尿ペプチド/BNP前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)、総蛋白、血清アルブミン(Alb)、C反応性蛋白、尿酸を調査した。
 - 3) 基本チェックリスト：基本チェックリストは厚生労働省の作成した選択形式の自記式評価表である（表1）。基本チェックリストはフレイルの評価方法として世界的に用いられているFriedらのCHS基準やそれ以外のフレイル評価方法とも関連性が検証されており¹⁰⁾、フレイル評価に有用とされている¹¹⁾。質問項目は、手段的・社会的ADL、身体機能、栄養状態、口腔機能、閉じこもり、認知機能、抑うつ7領域25項目で構成され、「はい、いいえ」で回答し、各項目の問いに該当した場合に、1点と配点する。先行研究で検討されている基準に沿って¹²⁾、0～7点を非フレイル、8点以上をフレイルと判定した。

入院時は基本チェックリスト^{10,12)}原版を用いたが、退院時、退院3か月後での調査では、内容を一部改変して使用した。例えば、問9の転倒に関する質問の原版は、「この一年間に転んだことがありますか」に対し、退院3か月後での調査では「退院後、転んだことがありますか」、問13の咀嚼に関する質問の原版は「半年前に比べて硬いものが食べにくくなりましたか」に対し、退院時での調査では「入院前に比べて硬いものが食べにくくなりましたか」な

ど、時間軸を変えて使用した。

- 4) 日常生活に関する質問： 日常生活に関する質問項目は、先行研究¹³⁻¹⁸⁾を参考にフレイルに影響を及ぼす可能性のある項目を考案した（表2）。各項目の回答法は4件法（順位尺度）とした。例えば、仕事(有償労働)の程度として「全くしていない」、「あまりしていない」、「たまにしている」、「ほぼ毎日している」の4件法とした。
- 5) 倫理的配慮： 対象者にはヘルシンキ宣言の趣旨に沿い本研究の主旨および目的について研究者が文書を用いながら直接説明し署名にて同意を得た。本研究は、鹿児島大学医学系（疫学研究等）研究倫理審査委員会（170352疫）の承認を得て実施した。
5. 分析方法： 入院時のフレイルの有無と基本属性および臨床検査データとの関係を検討するために、性別、高血圧の有無、糖尿病の有無、その他の合併症の有無、要介護認定の有無、身体障害者手帳の有無についてはフィッシャーの正確確率検定を、年齢、BMI、高齢者栄養評価、内服薬の数、臨床検査データについてはMann-Whitney U検定を用いて群間比較を行った。各時期のフレイル状態と生活との関係を検討するために、フィッシャーの正確確率検定を行った。さらに、入院時のフレイルと有意な関係が認められた項目については、性別および年齢（80歳未満と80歳以上）による層別分析を行った。
以上の統計解析にはIBM SPSS Statistics (Ver. 25)を用い、いずれも危険率5%未満を有意水準とした。

結果

1. 調査対象および分析対象： 2018年11月から2019年5月にA病院心臓血管内科に循環器疾患を有し心機能の治療目的で入院した75歳以上の患者は31名であった。その内、調査参加者は同意を得られなかった患者3名、認知機能低下・認知症の患者3名を除いた25名を調査対象とした。
入院時の分析対象者は当初の調査対象者の25名であったが、退院時の分析対象者は、自宅退院でなく転院した患者1名、郵送にて回答の得られなかった患者9名、フレイル状態を判定できない患者1名を除いた14名であった。退院3か月後の分析対象者は、退院後3か月の間に入院または手術をした患者3名、郵送にて回答の得られなかった患者6名を除いて16名であった（図1）。
2. 入院時のフレイルに関連する要因： 分析対象者25名のうち、入院時の非フレイル群は15名（60%）、フレイル群は10名（40%）であった（表3）。年齢では、フレイル群は非フレイル群よりも高齢であった（p

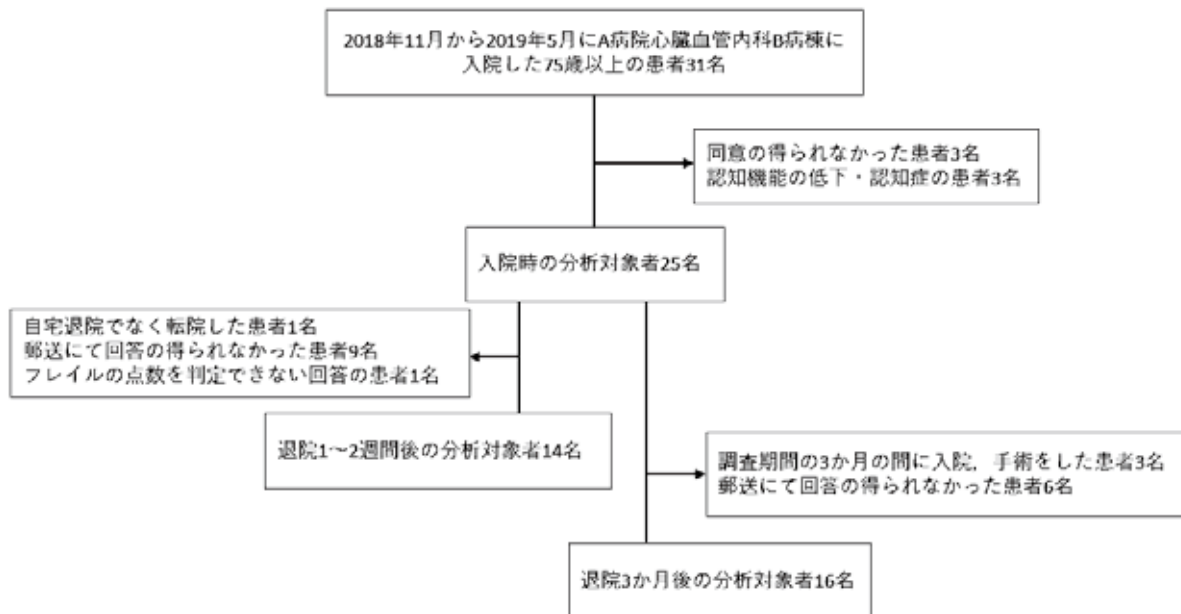


図1 分析対象者

表1 基本チェックリスト (厚生労働省作成)

No.	質問項目	回答	
1	バスや電車で一人で外出していますか	0.はい	1.いいえ
2	日用品の買い物をしていますか	0.はい	1.いいえ
3	預貯金の出し入れをしていますか	0.はい	1.いいえ
4	友人の家を訪ねていますか	0.はい	1.いいえ
5	家族や友人の相談にのっていますか	0.はい	1.いいえ
6	階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	0.はい	1.いいえ
7	椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか	0.はい	1.いいえ
8	15分位続けて歩いていますか	0.はい	1.いいえ
9	この1年間に転んだことがありますか	1.はい	0.いいえ
10	転倒に対する不安は大きいですか	1.はい	0.いいえ
11	6か月で2~3kg以上の体重減少がありましたか	1.はい	0.いいえ
12	身長 cm 体重 kg (BMI=) (注)	1.はい	0.いいえ
13	半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか	1.はい	0.いいえ
14	お茶や汁物などでむせることがありますか	1.はい	0.いいえ
15	口の渇きが気になりますか	1.はい	0.いいえ
16	週に1回以上は外出していますか	0.はい	1.いいえ
17	昨年と比べて外出の回数が減っていますか	1.はい	0.いいえ
18	周りの人から「いつも同じことを聞く」などの物忘れがあるとされますか	1.はい	0.いいえ
19	自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか	0.はい	1.いいえ
20	今日が何月何日かわからない時がありますか	1.はい	0.いいえ
21	(ここ2週間) 毎日の生活に充実感がない	1.はい	0.いいえ
22	(ここ2週間) これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	1.はい	0.いいえ
23	(ここ2週間) 以前は案じてきていたことが今はおっくうに感じられる	1.はい	0.いいえ
24	(ここ2週間) 自分が役に立つ人間だと思えない	1.はい	0.いいえ
25	(ここ2週間) わけもなく疲れたような感じがする	1.はい	0.いいえ

(注) BMI=体重 (kg)÷身長 (m)が18.5未満の場合に該当とする。

表2 日常生活に関する質問

- 問1. 日中の活動についてお聞きします。
1) 仕事 (収入のあるもの) について、該当するものに○をつけてください。
全くしていない あまりしていない たまにしている ほぼ毎日している
- 2) 家庭での家事などの決められた役割 (孫の世話や庭の手入れなども含む) がありますか。
全くない あまりない たまにある 毎日ある
- 3) 社会活動 (ボランティアや地域の活動など) に参加していますか。
全くしていない あまりしていない たまにしている よくしている
- 4) 日中の過ごし方について、どのように過ごしていますか。
ほとんど横になって過ごしている たまに横になっている あまり横になることはない 全く横になることはない
- 5) 生活の中で趣味などの楽しいと思えることがありますか。
全くない あまりない たまにある 非常にある
- 6) 健康のために適切な運動をしていますか。
全くしてない あまりしてない たまにしている よくしている
- 問2. 睡眠についてお聞きします。睡眠で休養が十分とれていますか。
全くとれない あまりとれない たまにとれる いつもとれる
- 問3. 食事についてお聞きします。一日一食でも食事を抜くことがありますか。
ある たまにある あまりない 全くない
- 問4. 入院中の過ごし方について、どのように過ごしていますか。
ほとんど横になって過ごしている たまに横になっている あまり横になることはない 全く横になることはない

=0.014)。入院時の高齢者栄養評価、およびAlb値は、フレイル群が非フレイル群よりも低値を示した(p=0.019, p=0.012)。また、NT-proBNPはフレイル群が非フレイル群よりも高い傾向を示した(p=0.096)。

また、入院前の生活との関係については、入院時にフレイル状態にある高齢者は、家庭での役割の程度が少ない傾向があった(表4, p=0.063)。

- 入院時のフレイルと入院期間および病院での日中の過ごし方との関係：入院時にフレイル状態である高齢者は、非フレイル群と比べ、入院期間が長い傾向(p=0.084)があり、病院での日中の過ごし方も「ほとんど横になって過ごしている」割合が高かった(表5, p=0.039)。さらに、性別および年齢で層別した上で、入院時のフレイル状態による病院での日中の過ごし方を比較したが、層別前と同様の傾向であった。
- 退院時のフレイルと退院後の生活との関係：退院

時にフレイル状態である高齢者は、退院直後の生活では趣味の程度が少ない傾向(p=0.078)があり、社会活動への参加の程度が「全くしていない」者が多かった(表6, p=0.002)。次に、退院3か月後の生活では、退院時にフレイル状態である高齢者は、運動の程度が少なかった(表7, p=0.036)。また、家庭での役割の程度が少ない傾向(p=0.091)があり、家での日中の過ごし方が「ほとんど横になって過ごしている」傾向(p=0.073)があった。

- 入院時から退院時・退院3か月後のフレイル合併の推移：入院時から退院3か月後まで継続して追跡できた12名についてフレイル合併の推移をみると、入院時に非フレイルであった患者9名中1名が退院時にはフレイルを合併し退院3か月後も改善しなかった。残りの8名は退院後も非フレイルであった。入院時にフレイルを合併していた患者3名中1名は退院時には非フレイルとなったが、3か月後には再びフレイルであった。残りの2名は退院後も改善しなかった。

表3 調査対象者の基本属性および臨床検査データの非フレイル群・フレイル群での比較

	全体 n=25	入院時非フレイル群 n=15	入院時フレイル群 n=10	p値
年齢(歳)	81 (75-90)	79 (75-86)	84 (75-90)	0.014*
性別 男性	14 (56%)	7 (47%)	7 (70%)	0.414
女性	11 (44%)	8 (53%)	3 (30%)	
BMI	23 (17.4-29.4)	24 (17.4-29.4)	21.4 (18.9-29.3)	0.367
高齢者栄養評価	106.6 (82.2-119.8)	108.6 (89.2-119.8)	98.7 (82.2-116.0)	0.019*
疾患名				
虚血性心疾患	10 (40%)	6 (40%)	4 (40%)	
弁膜症	6 (24%)	2 (13%)	4 (40%)	
不整脈	6 (24%)	4 (27%)	2 (20%)	
心不全	2 (8%)	2 (13%)	0	
肺高血圧	1 (4%)	1 (7%)	0	
世帯構成				
高齢者世帯(独居を含む)	16 (64%)	12 (48%)	4 (16%)	0.087+
子世帯との同居	9 (36%)	3 (12%)	6 (24%)	
高血圧	10 (40%)	7 (47%)	3 (30%)	0.678
糖尿病	5 (20%)	3 (20%)	2 (20%)	0.999
その他の合併症	23 (92%)	13 (87%)	10 (100%)	0.500
内服薬の数	7 (3-17)	7 (3-15)	6.5 (4-17)	0.650
要介護認定	2 (8%)	0	2 (20%)	0.150
身体障害者手帳	4 (16%)	4 (27%)	0	0.125
臨床検査項目				
Cr	0.85 (0.49-2.86)	0.85 (0.49-1.75)	0.87 (0.66-2.86)	0.428
eGFR	58.5 (12.9-85.7)	59.4 (29.8-75.4)	56.4 (12.9-85.7)	0.781
Hb	12.5 (9.6-16.2)	13 (10.0-16.1)	11.9 (9.6-16.2)	0.367
HbA1c	6 (4.9-8.0)	6 (4.9-6.7)	6.2 (5.3-8.0)	0.212
T-CHO	179 (96-261)	189 (125.0-261.0)	167 (96-252)	0.367
HDL-C	55 (28-97)	55 (33-97)	53.5 (28-78)	0.605
LDL-C	97 (52-178)	107 (66-178)	92.5 (52.0-152.0)	0.531
TG	129 (52.0-269.0)	133 (70.0-269.0)	107.5 (52.0-170.0)	0.216
AST	26 (15.0-44.0)	26 (15-42)	28 (18-44)	0.461
NT-proBNP	617.8 (68.9-6817.0)	377.7 (68.9-5909.0)	1139 (77.9-6817.0)	0.096+
TP	7.2 (6.2-8.4)	7.2 (6.2-8.4)	7.3 (6.2-8.0)	0.807
Alb	4 (2.9-4.5)	4.1 (3.4-4.5)	3.7 (2.9-4.4)	0.012**
CRP	0.18 (0.02-3.04)	0.16 (0.02-0.81)	0.18 (0.02-3.04)	0.931
UA	5.3 (2.8-10.0)	5.6 (2.8-10.0)	5.1 (4.2-9.0)	0.765

年齢, BMI, 高齢者栄養評価, 内服薬の数, 臨床検査項目はMann-WhitneyのU検定その他はFisherの正確確率検定 *p<0.10 **p<0.01 *p<0.05 数値は中央値 (range)または人数 (%), BMI:Body Mass Index.

*Cr: クリアチニン, eGFR: 推定糸球体濾過量, Hb: ヘモグロビン, T-CHO: 総コレステロール, HDL-C: 高密度リポタンパク質コレステロール, LDL-C: 低密度リポタンパク質コレステロール, TG: トリグリセリド, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, NT-proBNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)前駆体N端フラグメント, TP: 総蛋白, Alb: 血清アルブミン, CRP: C反応性蛋白, UA: 尿酸

表4 入院時のフレイルの合併と入院前の生活との関係

入院時のフレイルの状態	非フレイル群 (n=15)	フレイル群 (n=10)	P値
仕事(有償収入)の程度			
全くしていない	8 (53%)	9 (90%)	0.179
あまりしていない	0 (0%)	0 (0%)	
たまにしている	1 (7%)	0 (0%)	
ほぼ毎日している	6 (40%)	1 (10%)	
家庭での役割の程度			
全くない	1 (7%)	4 (40%)	0.063+
あまりない	0 (0%)	1 (10%)	
たまにある	2 (13%)	1 (10%)	
毎日ある	12 (80%)	4 (40%)	
社会活動参加の程度			
全くしていない	6 (40%)	9 (90%)	0.101
あまりしていない	1 (7%)	0 (0%)	
たまにしている	3 (20%)	0 (0%)	
よくしている	5 (33%)	1 (10%)	
家での日中の過ごし方			
ほとんど横になって過ごしている	1 (7%)	3 (30%)	0.190
たまに横になっている	3 (20%)	4 (40%)	
あまり横になることはない	6 (40%)	2 (20%)	
全く横になることはない	5 (33%)	1 (10%)	
趣味の程度			
全くない	1 (7%)	2 (20%)	0.408
あまりない	2 (13%)	2 (20%)	
たまにある	4 (27%)	4 (40%)	
非常にある	8 (53%)	2 (20%)	
運動の程度			
全くしていない	2 (13%)	4 (40%)	0.192
あまりしていない	4 (27%)	2 (20%)	
たまにしている	2 (13%)	3 (30%)	
よくしている	7 (47%)	1 (10%)	
睡眠の質の程度			
ほとんどとれない	0 (0%)	0 (0%)	0.166
あまりとれない	2 (13%)	1 (10%)	
たまにとれる	1 (7%)	4 (40%)	
いつもとれる	12 (80%)	5 (50%)	
一日一食でも抜く程度			
ある	2 (13%)	0 (0%)	0.330
たまにある	0 (0%)	2 (20%)	
あまりない	1 (7%)	1 (10%)	
全くない	12 (80%)	7 (70%)	

Fisherの正確確率検定 *p<0.10 **p<0.05

考察

1. 循環器疾患を持ちながらの生活とフレイルとの関係：
わが国での地域在住高齢者におけるフレイルの頻度は65歳以上で11.3%，80歳以上で34.9%と報告されているが⁴⁾，本研究によると循環器疾患を持ちながら生活している75歳以上の高齢患者ではフレイルの合併率は40%と地域在住高齢者より高率であった。この理由のひとつとして，本研究は高齢者の中でも後期高齢者を対象としたものであることが考えられる。後期高齢者は前期高齢者と比較し，加齢による様々な生理的予備能の衰えにより，外的なストレスに対する脆弱性が高まり，感染症，手術，事故を契機として元の生活機能を維持することができなくなる¹⁹⁾。もうひとつには，先行研究において高齢者心不全とフレイルの関係性が指摘されてお

り⁸⁾，本研究においても心不全の重症度の指標であるNT-proBNPはフレイル群が非フレイル群よりも高い傾向を示した。このことから，心不全はフレイルの重要な要因である可能性が考えられた。

また，循環器疾患を持ちながらの生活とフレイルとの関係では，家庭で役割を持っているかどうかフレイル発生に關与している可能性が考えられた。家庭で役割を果たすには日常生活の中で歩行量や姿勢の変換量が多く，多くの体力要素が關連する²⁰⁾ことが報告されている。また，高齢者にとって「生活の中で役割をもつ」ことは，生活に張りを実感するようになること²¹⁾やQOL領域の精神的活力や主観的健康観が高いこと^{15,18)}と關連することが報告されている。すなわち，家庭で役割をもつことは身体的にも精神的にもフレイル改善につながる活動となっているのではないかと考える。特に循環器疾患をもつ高齢者では，日常生活動作にも制限があるため，家庭の中でその状態や状況に見合った役割を見出し，役割を担うことができるよう支援することは重要である²²⁾と考える。

表5 入院時のフレイルの合併と入院期間・病院での過ごし方の関係

	非フレイル	フレイル	p値
入院期間(日数)	5 (3-13)	11 (3-18)	0.084*
病院での日中の過ごし方			
ほとんど横になって過ごしている	5 (33.3)	8 (80)	0.039*
たまに横になっている	6 (40)	0 (0)	
あまり横になることはない	3 (20)	2 (20)	
全く横になることはない	1 (6.7)	0 (0)	

入院期間はMann-WhitneyのU検定、病院での日中の過ごし方はFisherの正確確率検定 *p<0.10 *p<0.05 数値は中央値 (range)または人数 (%)

表6 退院時のフレイルの合併と退院直後の生活との関係

退院時のフレイルの状態	非フレイル群 (n=10)	フレイル群 (n=4)	P値
仕事 (有償収入) の程度			
全くしていない	4 (40%)	2 (50%)	0.999
あまりしていない	0 (0%)	0 (0%)	
たまにしている	4 (40%)	1 (25%)	
ほぼ毎日している	2 (20%)	1 (25%)	
家庭での役割の程度			
全くない	0 (0%)	0 (0%)	0.664
あまりない	1 (10%)	0 (0%)	
たまにある	2 (20%)	2 (50%)	
毎日ある	7 (70%)	2 (50%)	
社会活動参加の程度			
全くしていない	0 (0%)	4 (100%)	0.002*
あまりしていない	3 (30%)	0 (0%)	
たまにしている	4 (40%)	0 (0%)	
よくしている	3 (30%)	0 (0%)	
家での日中の過ごし方			
ほとんど横になって過ごしている	0 (0%)	2 (50%)	0.161
たまに横になっている	3 (30%)	0 (0%)	
あまり横になることはない	3 (30%)	1 (25%)	
全く横になることはない	4 (40%)	1 (25%)	
趣味の程度			
全くない	0 (0%)	0 (0%)	0.078*
あまりない	1 (11%)	2 (50%)	
たまにある	2 (22%)	2 (50%)	
非常にある	6 (67%)	0 (0%)	
運動の程度			
全くしていない	1 (10%)	2 (50%)	0.275
あまりしていない	1 (10%)	1 (25%)	
たまにしている	4 (40%)	0 (0%)	
よくしている	4 (40%)	1 (25%)	
睡眠の質の程度			
ほとんどとれない	3 (33.3%)	0 (0%)	0.227
あまりとれない	0 (0%)	1 (25%)	
たまにとれる	2 (22.2%)	0 (0%)	
いつもとれる	4 (44.4%)	3 (75%)	
一日一食でも抜く程度			
ある	0 (0%)	0 (0%)	0.640
たまにある	1 (10%)	0 (0%)	
あまりない	3 (30%)	0 (0%)	
全くない	10 (60%)	4 (40%)	

Fisherの正確確率検定 *p<0.10 *p<0.05

表7 退院時のフレイルの合併と退院3か月後の生活との関係

退院時のフレイルの状態	非フレイル群 (n=9)	フレイル群 (n=3)	P値
仕事 (有償収入) の程度			
全くしていない	6 (67%)	3 (100%)	0.999
あまりしていない	1 (11%)	0 (0%)	
たまにしている	1 (11%)	0 (0%)	
ほぼ毎日している	1 (11%)	0 (0%)	
家庭での役割の程度			
全くない	0 (0%)	0 (0%)	0.091*
あまりない	1 (11%)	2 (67%)	
たまにある	2 (22%)	1 (33%)	
毎日ある	6 (67%)	0 (0%)	
社会活動参加の程度			
全くしていない	2 (22.2%)	3 (100%)	0.195
あまりしていない	2 (22.2%)	0 (0%)	
たまにしている	3 (33.3%)	0 (0%)	
よくしている	2 (22.2%)	0 (0%)	
家での日中の過ごし方			
ほとんど横になって過ごしている	0 (0%)	2 (67%)	0.073*
たまに横になっている	3 (33.3%)	0 (0%)	
あまり横になることはない	3 (33.3%)	1 (33%)	
全く横になることはない	3 (33.3%)	0 (0%)	
趣味の程度			
全くない	0 (0%)	0 (0%)	0.191
あまりない	1 (11.4%)	2 (67%)	
たまにある	4 (44.4%)	1 (33%)	
非常にある	4 (44.4%)	0 (0%)	
運動の程度			
全くしていない	0 (0%)	2 (67%)	0.036*
あまりしていない	1 (11%)	0 (0%)	
たまにしている	2 (22%)	1 (33%)	
よくしている	6 (67%)	0 (0%)	
睡眠の質の程度			
ほとんどとれない	0 (0%)	0 (0%)	0.714
あまりとれない	1 (11%)	1 (33%)	
たまにとれる	3 (33%)	0 (0%)	
いつもとれる	5 (56%)	2 (67%)	
一日一食でも抜く程度			
ある	0 (0%)	0 (0%)	0.714
たまにある	1 (11%)	1 (33.3%)	
あまりない	2 (22%)	1 (33.3%)	
全くない	6 (67%)	1 (33.3%)	

Fisherの正確確率検定 *p<0.10 *p<0.05

また、本研究では、入院時のフレイルの状態と高齢者栄養評価、Alb値とに有意な関連が認められた。循環器病棟に入院した心不全患者の、52%が軽度の低栄養状態、15%が中度から重度の低栄養状態にあったことが報告されており²²⁾、低栄養状態の心不全患者は決して少なくない。低栄養状態は疲労感の増大や活力の低下、筋力低下による歩行速度の低下、活動量の低下といった社会的・精神的なフレイル低下が加わり、悪循環が形成され、介護のリスクは高くなる²³⁾と報告されている。また、循環器疾患をもつ高齢患者において、低栄養状態は、治療予後や心臓リハビリテーションの治療効果への悪影響²⁴⁾、再入院率や死亡率を高める²⁵⁾ことも報告されており、フレイルだけでなく様々な悪影響をもたらす要因である。したがって、今後、循環器疾患をもつ高齢患者が低栄養となる背景を明らかにし、改善策を講じていくことが重要であると考えられる。

2. フレイルの合併が入院生活に及ぼす影響：近年は医療費削減の目的からも在院日数は短縮化され、早期退院が進んでいるが、循環器疾患患者では、65歳以上で43.3日、75歳以上で52.9日と、他の疾患の総数の平均在院日数よりもさらに長くなることが報告されている²⁵⁾。本研究において、入院時にフレイル状態である高齢者は、非フレイル群と比べ、入院期間が長い傾向があり、病院での日中の過ごし方も「ほとんど横になって過ごしている」割合が高かった。地域在住高齢者のフレイルの要因として日常生活の運動や活動量、座りがちな生活が報告されているが²⁶⁾、入院中、73%～83%の高齢者がベッドで横になって過ごすこと^{27,28)}、入院により身体機能の低下やADL制限が生じやすいこと^{6,7)}が報告されている。つまり、循環器疾患をもつ高齢患者は、入院時にフレイルの合併があると、入院の長期化によりフレイルの状態の増悪を来す可能性が考えられる。
3. 退院時のフレイル状態が退院後の生活・フレイルに及ぼす影響：退院時にフレイルがある循環器疾患をもつ高齢患者では、退院直後の生活の中で社会活動への参加が少なくなることが示された。また、退院時にフレイルがあると、退院3か月後には運動することが少なく、家庭での役割もほとんどない状態で臥床がちに過ごす傾向がみられた。社会参加は生活機能の中でも社会的に自立した生活を送るために必要な高次な生活機能であるため、生活機能の中でも早期に低下しやすい傾向がある²⁹⁾。つまり、社会参加がフレイルを合併している循環器疾患をもつ高齢患者では低下しやすいことは容易に推測できる。また、今回の、退院時のフレイルによる退院3か月

後の生活への影響については、社会参加の低下はその後時間をかけてIADL、ADLの低下に波及するとの報告がある²⁹⁾ように、退院直後の社会参加の低下の影響もあるかもしれない。一方、高齢者の社会参加には、生活機能の維持や認知症発症リスクの低減などへの効果も報告されている^{30,31)}。したがって、社会参加を維持できるように支援することは生活機能全般の維持および低下の予防に極めて重要であると考えられる。高齢者の社会参加への支援については、高齢者の社会参加は長い人生の中で低下する生活機能に応じて、徐々に対象や形態を変えながら移行し、シームレスに社会参加を継続させることがフレイル予防に効果的である^{32,33)}ことが報告されている。

4. 循環器疾患をもつ高齢患者に対する支援：本研究により、循環器疾患をもつ高齢患者のフレイルを予防・改善するには、家庭での役割や運動、社会参加など日常生活を活発化させることが重要であることが示唆された。一方、フレイルがあれば、臥床がちな生活や活動性の低下などの日常生活の停滞を招き、さらにフレイルを悪化させるという悪循環が示唆された。

大川は、高齢者では、生活機能低下の悪循環を早期に発見すれば、それから脱却し良循環に転換させることができるとし、疾患から安静へのルートを断ち切ることの重要性³⁴⁾を指摘している。つまり、入院前の早い段階で患者の日常生活に潜むフレイル発生の要因を発見し日常生活の中からその要因を排除していくこと、そして入院中も不必要な安静を避け活動を維持し退院後の生活を活発化していけるような支援をすることが重要であると考えられる。しかし、循環器疾患をもつ高齢患者の場合には「心機能の状態」が日常生活に影響を及ぼしている可能性がある。循環器疾患をもつ高齢者が生活を活発化させていくには、必要な栄養を確保しながら心臓リハビリテーションを行うことが極めて重要である。心臓リハビリテーションにより活動耐性を高め、身体状態に合わせた運動や活動を取り入れ、基本的な日常生活動作だけでなく社会活動への参加まで、生活機能を拡大していけるような支援が必要であると考えられる。

以上、入院前、外来時から、そして入院中だけでなく退院後も継続して病気と生活の両面から多職種で共通認識をもった支援がフレイルや要介護への移行を防ぎ、病気をもちながらもその人らしく生きていくことにつながると考える。

5. 本研究の限界と今後の課題：まず、調査対象者が少なく、解析結果にバイアスを生じている可能性があるため一般化には限界がある。また、サンプル数

が少ないために、多変量解析での分析ができず、年齢と性別以外の変数間の影響と因果関係を明確にすることができなかった。すなわち、循環器疾患を持つ高齢者の生活のなかに潜むフレイルの要因を明らかにするには、さらにデータを蓄積することが今後の課題である。また、今回の研究で得た結果を踏まえた介入研究を実施し、検証していくことも必要であると考えられる。

もうひとつには、今回の研究は、前期高齢者と比し加齢による影響やストレスに対する脆弱性が高い状態にある年齢層である後期高齢者を対象とした研究結果であるので、前期高齢者との差異については今後検討する必要があると考える。

結論

本研究では、心臓血管内科に入院した循環器疾患を有する75歳以上の患者を対象に、入院時、退院時、退院3か月後にフレイルに関連する項目を調査し、循環器疾患をもつ高齢者のフレイルに影響を及ぼす要因について、入院前の生活との関係および入院から退院後の生活との関係から検討した。解析の結果は以下の通りである。

1. 入院時のフレイル群は非フレイル群よりも有意に高齢であった。また、入院時の高齢者栄養評価、アルブミン値は有意に低値を示した。
2. 入院時にフレイル状態である高齢者は、病院での日中の過ごし方が「ほとんど横になって過ごしている」割合が有意に高かった。
3. 退院時にフレイル状態である高齢者は、退院直後の生活では社会活動への参加が有意に少なかった。また、退院3か月後の生活では、運動の程度が有意に少なかった。

以上の結果は、循環器疾患をもつ高齢者のフレイル予防・改善の対策に資するものと考えられる。

利益相反

本研究に関連して開示すべき利益相反はない。

謝辞

本研究の実施にあたり、ご協力いただきました対象患者のみなさま、研究を快く受け入れて、ご協力くださいました研究実施施設の病棟師長、スタッフのみなさまに心より感謝いたします。

文献

- 1) 内閣府. 平成30年度版高齢社会白書(全体版). https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2018/zenbun/pdf/1s1s_01.pdf. (閲覧日2019年11月25日).

- 2) 厚生労働省：平成30年簡易生命表の概況.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life18/dl/life18-02.pdf>. (閲覧日2019年4月20日).
- 3) 厚生労働省：第11回健康日本21(第二次)推進専門委員会資料.
https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000166296_7.pdf. (閲覧日2020年4月20日).
- 4) Shimada H, Makizako H, Doi T, et al. Combined Prevalence of Frailty and Mild Cognitive Impairment in a Population of Elderly Japanese People. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:518-524.
- 5) Gill TM, Allore HG, Holford TR, et al. Hospitalization, restricted activity, and the development of disability among older persons. *JAMA* 2004;292:2115-2124.
- 6) Graf C. Functional decline in hospitalized older adults. *Am J Nurs* 2006;106:58-67.
- 7) Ferrucci L, Guralnik JM, Pahor M, et al. Hospital diagnoses, Medicare charges, and nursing home admissions in the year when older persons become severely disabled. *JAMA* 1997;277:728-734.
- 8) Carlos RP, Emilio PG, Ana IFM, et al. The frailty syndrome is associated with adverse health outcomes in very old patients with stable heart failure: A prospective study in six Spanish hospitals. *Int J Cardiol* 2017;236:296-303.
- 9) Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 2005;82:777-783.
- 10) 厚生労働省：基本チェックリストの活用等について. <https://www.mhlw.go.jp/topics/2009/05/dl/tp0501-sankou8-1.pdf>. (閲覧日2019年11月13日).
- 11) Sompaio P, Sewo Y, Carvalho S, et al. Validation and translation of the Kihon Checklist (frailty index) into Brazilian Portuguese. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14:561-569.
- 12) Satake S, Senda K, Hong Y, et al. Validity of the Kihon checklist for assessing frailty status. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:709-715.
- 13) 吉田純一, 熊谷秋三. フレイル防御因子としての社会参加の役割. *健康科学* 2019;41:11-21.
- 14) 解良武士, 河合恒, 吉田英世, 他. 2年後にフレイルから改善した都市在住高齢者の心身機能の特徴. *理学療法学* 2015;42:586-595.
- 15) 佐藤美由紀, 斎藤恭平, 芳賀博. 地域高齢者の家庭内役割とQOLの関連. *日本保健福祉学会誌* 2011;17:11-19.
- 16) 内山真, 金野倫子, 鈴木貴浩, 他. 高齢者にお

- ける睡眠の問題とフレイル. 老年精神医学雑誌 2016;27:511-520.
- 17) 吉葉かおり, 武見ゆかり, 石川みどり, 他. 埼玉県在住一人暮らし高齢者の食品摂取の多様性と食物アクセスとの関連. 日本公衆衛生雑誌 2015;62:707-718.
 - 18) 村田伸, 津田彰. 在宅障害者後期高齢者の家庭内役割とQOLとの関連. 行動医学研究 2006;12:8-14.
 - 19) 荒井秀典. フレイルの意義. 日本老年医学会雑誌 2014;51:497-501.
 - 20) 種田行男, 荒尾孝, 西嶋洋子, 他. 高齢者の身体的活動能力(生活体力)の測定法の開発. 日本公衆衛生雑誌 1996;43:196-207.
 - 21) 甲斐美貴子, 竹内佳織, 人見裕子, 他. 在宅における高齢者の役割の意味 高齢者の聞き取り調査から. 日本看護学論文集地域看護 2006;36:165-167.
 - 22) Bermejo RMA, Ferreiro RG, Roman AV, et al. Nutritional status is related to heart failure severity and hospital readmissions in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2017;230:108-114.
 - 23) 中村丁次. 健康長寿と栄養. 日本体質医学会誌 2019;81:57-64.
 - 24) Suzuki N, Kida K, Suzuki T, et al. Assessment of transthyretin combined with mini nutritional assessment on admission provides useful prognostic information in patients with acute decompensated heart failure. *Int Heart J* 2015;56:226-233.
 - 25) 厚生労働省：平成29年患者調査の概況，退院患者の平均在院日数等. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.hhtml>. (閲覧日2019年12月20日) .
 - 26) Peterson MJ, Giuliani C, Morey MC, et al. Physical activity as a preventative factor for frailty: the health, aging, and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:61-68.
 - 27) Callen B, Mahoney J, Grieves C, et al. Frequency of hallway ambulation by hospitalized older adults on medical units of an academic hospital. *Geriatr Nurs* 2004;25:212-217.
 - 28) Brown C, Redden D, Flood K, et al. The underrecognized epidemic of low mobility during hospitalization of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1660-1665.
 - 29) Fujiwara Y, Shinkai S, Kumagai S, et al. Longitudinal changes in higher-level functional capacity of an older population living in a Japanese urban community. *Arch Gerontol Geriatr* 2003;36:141-153.
 - 30) Nonaka K, Suzuki H, Murayama H, et al. For how many days and what types of group activities should older Japanese adults be involved in to maintain health? A 4-year longitudinal study. *PLoS One* 2017;12:e0183829.
 - 31) Nemoto Y, Saito T, Kanamori S, et al. An additive effect of leading role in the organization between social participation and dementia onset among Japanese older adults: the AGES cohort study. *BMC Geriatrics* 2017;17:297.
 - 32) Fujiwara Y, Shinkai S, Kobayashi E, et al. Engagement in paid work as a protective predictor of BADL disability in Japanese urban and rural community-dwelling elderly residents; An 8-years prospective study. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:126-134.
 - 33) 藤原佳典, 杉原陽子, 新開省二. ボランティア活動が高齢者の心身の健康に及ぼす影響；地域保健福祉における高齢者ボランティアの意義. 日本公衆衛生雑誌 2005;52:293-307.
 - 34) 大川弥生. ICFから高齢者医療・介護を考える；生活機能学の立場から. 老年看護学 2009;13:18-27.

Thrombocytopenia Caused by Pregabalin and Possibly Mirogabalin Administered for Herpes Zoster Pain: A Case Report

Keiko KAWANO*, Tatsuya KAMINOSONO, Masayuki NAGANO

Department of Anesthesiology, Tenyoukai Central Hospital

(Received 2 March 2020; Revised 11 November 2020; Accepted 17 November 2020)

* Address to correspondence

Keiko KAWANO

Department of Anesthesiology, Tenyoukai Central Hospital

6-7 Izumi-Cho, Kagoshima-City, Kagoshima, Japan, 892-0822,

Phone:+81-99-226-8181

FAX:+81-99-224-2752

e-mail: heykawkey@gmail.com

Abstract

A 68-year-old woman developed pain in the left lateral region of her abdomen, and three days later, rashes appeared at the T11 level on her left side (day 0). On day 9 after the onset of rash, she consulted a primary doctor and was given loxoprofen. Subsequently, she visited our hospital because of severe persistent pain on day 12 and was administered 150-300 mg/day of pregabalin, which was given from day 12 to day 43. Her platelet count continued to decrease from $18.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ to $8.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ under 100-300 mg/day of pregabalin. Reducing the dose of pregabalin to 50 mg seemed to increase the platelet count to $10.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ on days 40-43. On day 43, pregabalin was switched to 10 mg/day of mirogabalin. Although we initiated mirogabalin, the platelet count was further reduced to $6.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ on the fifth day of treatment. After mirogabalin was discontinued, the platelet count started to recover rapidly up to $17.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ until day 63. During this course of treatment, 0.2% ropivacaine was administered through an epidural catheter from day 20 to day 60, 20 mg/day of duloxetine was also given, and 200 mg/day of carbamazepine was continued throughout from day 28 and from day 37. The alteration in the patient's platelet count seemed to be unrelated to epidural analgesia, duloxetine, and carbamazepine because the platelet count recovered to normal levels without discontinuing these drugs. In summary, we herein report a case of thrombocytopenia caused by pregabalin and possibly mirogabalin.

Key words: Pregabalin, Mirogabalin, adverse drug effect, thrombocytopenia, herpes zoster

Introduction

Pregabalin is a widely used drug for neuropathic pain. The main sites of pregabalin action are the presynaptic $\alpha_2\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels, which are distributed throughout the peripheral and central nervous system¹⁾. Mirogabalin has high binding affinities for the $\alpha_2\delta$ subunits and

yields fewer adverse reactions of a neuropsychiatric nature²⁾. Mirogabalin appeared on the market after pregabalin and was characterized by fewer neuropathic side effects than pregabalin.

According to the Pharmaceutical Interview Forms of Japan, thrombocytopenia as a side effect of pregabalin has been reported in 2 out of 1,860 cases, and its incidence is estimated to be 0.3%-

1%³⁾. Data from France have indicated a rate of 0.29%⁴⁾. In contrast, no cases of mirogabalin-induced thrombocytopenia have been reported.

We report a case of thrombocytopenia in a patient following the administration of pregabalin and mirogabalin to relieve herpes zoster pain. Here, we describe the course of events of the case.

Case Presentation

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case.

The patient was a 68-year-old female with a height of 150 cm and body weight of 64 kg. She had no relevant medical or family history.

The patient had been healthy since birth and had never developed any significant illnesses. However, she had recently developed pain in the left lateral region of the abdomen, and three days later, rashes

appeared that extended from the left lateral region of the abdomen to the left side of the dorsum (day 0). On day 9 after the onset of rash, she consulted a primary doctor and was diagnosed with herpes zoster. Loxoprofen was orally administered for three days, but no antiviral agents were provided. On day 12, the patient visited our hospital because of severe persistent pain. Physical examination revealed pain due to herpes zoster on the left side at the T11 level. As her serum creatinine level and estimated glomerular filtration rate were 0.49 mg/dl and 93.2 ml/min, we administered 150–300 mg/day pregabalin. Despite the administration of pregabalin, the patient's visual analogue scale (VAS) score was 81/100. On day 19, she was admitted to our hospital for pain relief. At the time of admission, scarring was observed in most of the region with rashes. Furthermore, the patient complained of persistent spontaneous pain and haphalgnesia at the site. Vital signs were within the normal range.

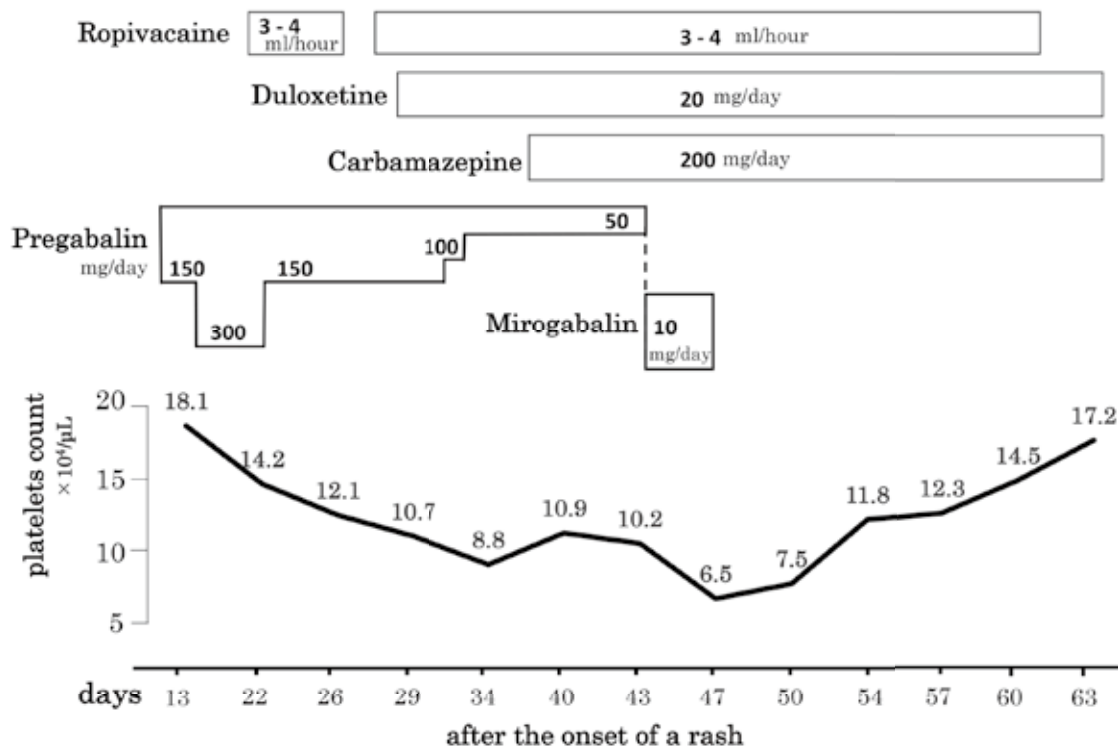


Figure 1, Clinical course of drug administration and alternation of platelet count from day 13 to day 63 after onset of Varicella-Zoster rash. Continuous epidural infusion of 0.2% ropivacaine was performed on days 20~26 and days 29~ 54.

Fig. 1 shows the treatment course and alteration in the platelet count. On day 20, an indwelling epidural catheter was placed at Th9/10. As the patient had local dermatitis on the dorsum, the indwelling epidural catheter could not be placed in the optimal position. A continuous epidural infusion of 4 ml/hr of 0.2% ropivacaine alone was administered via the catheter at an infusion rate of 3-4 mL/h. Subsequently, the patient's VAS score changed from 81/100 to 46/100. Epidural analgesia was performed daily from days 20 to 60. Therefore, sufficient efficacy could not be obtained; hence, on admission, 300 mg/day of pregabalin was orally administered. However, the patient experienced somnolence and abnormal thoughts, which was probably caused by pregabalin. The dose of pregabalin was gradually reduced as follows: 150 mg/day on day 22, 100 mg/day on day 32, and 50 mg/day on day 41. During that period, duloxetine and carbamazepine were added. The physician noticed that the platelet count had decreased from $18.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ to $8.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ and then had recovered due to the decreasing dose of pregabalin. Pregabalin-induced thrombocytopenia was suspected at that time. Consequently, pregabalin was discontinued on day 42, and 5 mg/day of mirogabalin was started. Five days later, the patient's platelet count was $6.5 \times 10^4/\mu\text{L}$. We suspected that mirogabalin was also inducing thrombocytopenia; therefore, mirogabalin was discontinued on day 45.

On day 13, the patient's platelet count was $18.1 \times 10^4/\mu\text{L}$. It was reduced to $8.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ during the course of pregabalin administration. Five days after pregabalin was switched to mirogabalin, the platelet count decreased to $6.5 \times 10^4/\mu\text{L}$. After the discontinuation of mirogabalin, the platelet count recovered to $17.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ on day 63. Most likely, the immediate discontinuation of mirogabalin avoided severe thrombocytopenia.

After mirogabalin discontinuation, pain relief at a VAS score of 34/100 was obtained by epidural analgesia and the administration of duloxetine and carbamazepine. During hospitalization, 20 mg/day of duloxetine was concomitantly administered from day 28, and 200 mg/day of carbamazepine was administered from day 37. However, the

platelet count improved without a discontinuation or dose reduction of duloxetine or carbamazepine. Continuous epidural infusion of 0.2% ropivacaine was performed on days 20~26 and days 29~54. No elevation in hepatic enzyme levels was observed during the hospitalization period. No hepatic disease or splenomegaly was observed on abdominal ultrasound on day 50. Moreover, no signs of bleeding were observed during the disease course, and no significant changes in white blood cell counts, C-reactive protein or red blood cell counts were observed during that period.

Discussion

Bates et al. (2008) first reported pregabalin-induced thrombocytopenia in a 91-year-old female⁵. According to a database from France, the incidence of pregabalin-induced haematologic side effects is 6.9%, and 23.6% of the cases include thrombocytopenia³. Regarding the outcome of thrombocytopenia, 68.4% of the patients recovered without sequelae.

As mirogabalin is a newly approved drug that was first used in April 2019 in Japan, thrombocytopenia has not often been reported as a side effect. A search of MEDLINE, EMBASE, International Pharmacological Abstracts, Reaction Weekly, and Drug Information for mirogabalin (from April 2019 to July 2020) with the search terms "mirogabalin" and "thrombocytopenia" yielded no published cases. Therefore, this is probably the first published report of mirogabalin-induced thrombocytopenia.

We judge that the doses of pregabalin and mirogabalin were appropriate, as renal function was normal and no adverse effects, such as thrombocytopenia, were observed.

For the treatment of pain, several concomitant drugs are generally employed. Likewise, in the present case, we used concomitant drugs, such as oral carbamazepine, duloxetine and epidural ropivacaine. The incidence of carbamazepine-induced immunological thrombocytopenia is reported relatively high⁶. However, progression of thrombocytopenia was evident before the oral administration of 200 mg/day carbamazepine. A

recovery in the platelet count was observed after the discontinuation of mirogabalin, without the discontinuation of carbamazepine. Therefore, it is unlikely that carbamazepine was associated with thrombocytopenia in the present case. Additionally, thrombocytopenia has not been reported as a side effect of duloxetine or ropivacaine, and the platelet count improved by neither discontinuing nor decreasing these drugs. Therefore, it was concluded that there was limited association between these drugs and thrombocytopenia in this case.

In addition, patients with varicella-zoster virus (VZV) infection are known to develop thrombocytopenia. In case reports^{7,8)} of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) following VZV infection, the incidence of acute ITP among people with VZV infection was 1.9%. The onset of acute ITP was observed after an average of 8.5 days from the onset of rash (range 2–30). The symptoms of chronic ITP persisted for more than 3 months⁷⁾. Among 11 patients who developed ITP following VZV infection, 4 showed acute ITP and 7 exhibited chronic ITP. Another study reported that acute ITP was caused by an immunological mechanism, namely, the cross-immunity between VZV and the antigens on the platelet membranes⁷⁾. However, that study investigated thrombocytopenia in cases of chickenpox, which is the initial infection of VZV. There are reports of the onset of thrombocytopenia occurring three days⁹⁾ and ten days¹⁰⁾ after the onset of the herpes zoster rash. It appears that the onset of herpes zoster infection caused by VZV relapse occurs slightly earlier than that of chickenpox. Thrombocytopenia became evident in the present case 22 days after rash onset; hence, it seems much more likely that the thrombocytopenia observed here was not caused by herpes zoster but by pregabalin and mirogabalin.

Both pregabalin and mirogabalin, having similar structures, have high affinities for the $\alpha_2\delta$ subunits of the calcium channels. Therefore, the two drugs may induce thrombocytopenia in a similar manner.

An immune-mediated mechanism is considered responsible for pregabalin- and mirogabalin-induced

thrombocytopenia. The hypothesis is that drug-induced immune thrombocytopenia occurs through changes in the affinity for platelet antibodies. While platelet antibodies exist in the human body to provide innate immunity, most platelet antibodies have a weak affinity for glycoproteins on the platelet surface. Therefore, normally, antigens on platelet membranes are rarely bound to these antibodies. A complementary interaction between a causal drug and platelet antibodies at the structural or electric charge level increases their affinity for platelet antigens on the platelet membranes⁷⁾. Therefore, to develop drug-induced thrombocytopenia, it is necessary for the patient to be consecutively exposed to the causal drug for 5-7 days. After discontinuation of the drug, its amount decreases in the body, and the platelet count immediately improves. Aster reported a decreased platelet count in a 29-year-old patient from day 7 following administration of the causal drug⁶⁾. The platelet count recovered to its normal level within 7 days of drug discontinuation. In the present case, the platelet count was normal up to 2 days after pregabalin administration. However, it was reduced on day 9 of continuous administration and further reduced with additional continuous administration. The platelet count recovered immediately after drug discontinuation. In the present case, decreasing pregabalin from day 32 and discontinuing mirogabalin from day 47 seemed to cause immediate recovery of the platelet count.

Although thrombocytopenia occurred in the present case, no reductions in the white blood cell or red blood cell count were observed (Fig. 1), and no elevation in the C-reactive protein level was observed. Moreover, the patient's rashes healed, except for a small area on the dorsum. Therefore, it is possible that the acute herpes zoster infection resolved. The platelet count in the present case was not related to the inflammation mechanism or bone marrow activity.

The platelet count started to recover from day 34. For only five days after mirogabalin was administered, the platelet count had decreased from $10.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ to $6.5 \times 10^4/\mu\text{L}$, which probably was related to both the discontinued pregabalin and the added mirogabalin.

Retrospectively, mirogabalin seemed to further decrease the platelet counts.

In cases of severe thrombocytopenia, all medications should generally be discontinued. However, this would not have been ideal in the present patient because of severe pain resulting from the discontinuation. We suspected strongly, in this case, that pregabalin and mirogabalin were the causative drugs of thrombocytopenia because of the observed relationship between the dose of the medicine and the platelet count, as shown in Fig 1. Other medications, such as ropivacaine, duloxetine, and carbamazepine, did not seem to affect the platelet count. We noticed that the doses of pregabalin and mirogabalin seemed to influence the alteration in the platelet count. Therefore, only mirogabalin (and not ropivacaine, duloxetine, or carbamazepine) was discontinued on day 47. The platelet count started improving after the discontinuation of mirogabalin and recovered completely after day 47, that is, subsequent to the discontinuation of both pregabalin and mirogabalin. Therefore, we conclude that the thrombocytopenia observed in the current case was caused by pregabalin and possibly mirogabalin.

Conclusion

Based on the results of this study, we report a case of thrombocytopenia caused by pregabalin and possibly mirogabalin. Pregabalin has already been reported to induce thrombocytopenia in many cases, but mirogabalin has not yet been reported in this regard. The present study may be the first to show that mirogabalin yields thrombocytopenia as an adverse effect.

Furthermore, clinicians need to be aware of the alteration in platelet counts that may accompany not only HSV infection but also analgesic drug therapy in cases of herpes zoster.

COI Disclosure

The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

- 1) Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;105:1805-1815.
- 2) Domon Y, Arakawa N, Inoue T, et al. Binding characteristics and analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for the $\alpha 2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2018;365:573-582.
- 3) Pharmaceutical Interview Forms, Pregabalin capsules/OD tablets; 2018. p136-138. Pfizer. in Japanese
- 4) Fuzier R, Serres I, Guitton E. Adverse drug reactions to Gabapentin and Pregabalin. *Drug Safety* 2013;36:55-62.
- 5) Bates D, Kirby S, Louw A. Thrombocytopenia possibly induced by pregabalin. A Review of the French Pharmacovigilance database. *Can J Hosp Pharm* 2008;6:446-447.
- 6) Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357:580-587.
- 7) Amir A, Gilad O, Yacobovich J, Scheuerman O, Tamary H, Garty BZ. Post-varicella thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatrica* 2010;99:1385-1388.
- 8) Wright JF, Blanchette VS, Wang H, et al. Freedman J. Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* 1996;95:145-152.
- 9) Shingh N, Gayowski T, Yu V. Herpes zoster-associated idiopathic thrombocytopenic purpura in a liver transport recipient: a case report and overview. *Transpl Int* 1995; 8:58-60.
- 10) Maruchi E, Kimura S, Hozumi S, Ikegami R. A case of herpes zoster with sudden thrombopenia. *Rinsho Hihuka*. 2009;63:65-67, in Japanese.

帯状疱疹神経痛患者へのプレガバリンとおそらくはミロガバリン投与によって引き起こされた血小板減少の一症例

河野恵子, 長野真行, 上之蘭達也

天陽会中央病院 麻酔科

和文抄録

症例は、68才女性。左側腹部に疼痛出現し、その3日後、左Th11の帯状疱疹が出現 (day 0)。近医を受診、鎮痛剤の投与を受けた。疼痛が増悪するため、皮疹発現後12日目 (day 12)、当院を受診。プレガバリン内服を開始、入院治療となった。プレガバリンは投与量50~300mg/日でday43まで投与された。初診時は $18.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であった血小板は、プレガバリン投与中は減少していき $8.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ まで低下をみた。プレガバリンを300mg/日から150mg/日 (day 22)、100mg/日 (day 32)、50mg/日 (day 41) と減量するにつれ血小板は $10.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$ まで回復をみた。Day 43で投与量50mg/日であったプレガバリンは中止しミロガバリン10mg/日を開始したが、ミロガバリン投与5日目 (day 50) の血小板数は $6.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ まで減少していた。すぐにミロガバリンを中止したところ、中止3日後には、血小板数は $7.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と回復し始め、以後、漸次増加をみた。ミロガバリン中止後16日目 (day 63) には血小板数は、 $17.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と正常範囲に達した。入院中はday 20 ~ day 60の間、0.2%ロピバカイン持続投与による持続硬膜外ブロック.0を併用した。また、day 20よりデュロキセチン20 mg/日を、day 28よりカルバマゼピン200mg/日を開始し継続した。持続硬膜外ブロック、デュロキセチン、カルバマゼピンは同量が投与継続されたままであり減量することなく血小板数の正常範囲内への回復がみられことから、血小板減少に対して硬膜外ブロックやこれらの薬剤の関与はなかったと判断した。プレガバリン、ミロガバリン投与によって血小板減少がみられ、両者の中止によって速やかに改善したことにより、今回の症例において、血小板減少はプレガバリンによって引き起こされた可能性があり、おそらくミロガバリンも関与していたと考えられる。

Protective Effects of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Ischemia Reperfusion Injury of the Spinal Cord in Rabbits

Itsumi IMAGAMA¹⁾, Ko-ichi KAWAHARA^{2,3,*}, Hikari UENO²⁾,
Ikuro MARUYAMA³⁾, Yutaka IMOTO¹⁾

¹⁾ Cardiovascular and Gastroenterological Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan

²⁾ Department of Biomedical Engineering, Laboratory of Functional Foods, Osaka Institute of Technology, Osaka, Japan

³⁾ Department of Systems Biology in Thromboregulation, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan

(Received 13 January 2021; Revised 15 January 2021; Accepted 18 January 2021)

* Address to correspondence

Ko-ichi KAWAHARA

Department of Biomedical Engineering, Laboratory of Functional Foods, Osaka Institute of Technology

5-16-1 Omiya, Osaka Asahi-ku, Osaka 535-8585, Japan

Phone: +81 66954 8585

e-mail: koichi.kawahara@oit.ac.jp

Abstract

OBJECTIVES: Paraplegia is a well-known severe complication of ischemic spinal injury that occurs during surgery for descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm. Although several surgical procedures and medications have been used to prevent paraplegia, the strategy for preventing paraplegia has not yet been established. Thrombomodulin (TM), expressed on the plasma membrane of endothelial cells, has been considered to exert cytoprotective effects against ischemia reperfusion injury (IRI). The protective effect of recombinant human soluble (rhs) TM against IRI in the liver and kidneys has been reported; we investigated whether rhsTM can prevent paraplegia in a rabbit ischemic spinal injury model. Moreover, we examined whether rhsTM protects rat pheochromocytoma cell line, PC12, from hypoxia-reoxygenation damage.

METHODS: Twenty-two New Zealand white rabbits were intravenously injected with isotonic saline (group C; n = 11) or isotonic saline containing rhsTM (group T; n = 11) before clamping of the aorta just below the branching of the renal artery for 30 minutes. Hind limb motor function was assessed 48 hours after aortic declamping as per the modified Tarlov score. PC12 cells were pretreated without rhsTM (group N) or with 1 µg or 10 µg of rhsTM (group A1 or A2), oxygen and glucose were depleted for 210 minutes, and the cells were incubated for another 24 hours. The cell viability was assessed using the methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) method.

RESULTS: Lower limb motor function was significantly better in group T as compared to that in group C *in vivo* experiment ($p < 0.05$). The cell viability of the PC12 cells in group A2 was higher than that in group N after the hypoxia-reoxygenation experiment ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: The results suggest that rhsTM may prevent paraplegia due to IRI of the spinal cord during surgical intervention for descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm.

Keywords: descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm, ischemia reperfusion injury, spinal cord, recombinant human soluble thrombomodulin

Introduction

Paraplegia is a severe complication of ischemia reperfusion injury (IRI) in the spinal cord that occurs during surgery for descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm. In spite of the various surgical procedures and medications that have been used for preventing paraplegia, the strategy for preventing paraplegia needs to be improved. The surgical procedures to prevent paraplegia include peripheral perfusion, controlled hypothermia, segmental clamping, intercostal artery reconstruction, and cerebrospinal fluid drainage^{1,2)}. In addition to these surgical methods, the effectiveness of many pharmaceutical spine-protecting drugs, such as free radical scavengers, steroids, sodium channel blockers, opioid antagonists, and vasodilators have been experimentally proved³⁾.

The surgical methods for preventing paraplegia are insufficient because of several critical limitations. Controlled hypothermia promotes the tendency of bleeding and prolongs the extracorporeal circulation. Segmental clamping cannot be performed in case of very large aneurysms or severe calcification. Moreover, cerebrospinal fluid drainage cannot be performed in emergency situations. Thus, spinal cord protection with suitable drugs is extremely useful because it can be performed irrespective of the patient's condition and the surgical procedure.

In recent years, inflammatory response has been identified as an important cause of ischemic injury of the spinal cord³⁾. Recombinant human soluble thrombomodulin (rhsTM) reportedly exerts anti-inflammatory effects against IRI in the liver and kidney⁴⁻⁷⁾. Here, we investigated the protective effect of rhsTM on spinal IRI using rabbit model *in vivo* and confirmed its protective effect by using an *in vitro* PC12 cell model.

Methods

Materials: Recombinant human soluble thrombomodulin (rhsTM) was supplied by the

Asahi Kasei Pharma Corporation (Tokyo, Japan). Ketamine was purchased from Daiichi Sankyo Co., Ltd (Tokyo Japan), and medetomidine hydrochloride was procured from Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd (Fukushima, Japan). A 3-[4,5-di-methylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) was purchased from Chemical Dojin Co., Ltd (Kumamoto, Japan).

***In vivo* experiments (Animal study):** New Zealand white rabbits were purchased from KBT Oriental Co., Ltd. (Saga, Japan). Twenty-two New Zealand white male rabbits (body weight, 2.97-3.57 kg) were equally divided into two groups. All the rabbits were allowed free access to food and water before and after the experiment. Animal care and all other procedures were performed as per the "Guidelines for proper conduct of Animal Experiments" of Science Council of Japan. The *in vivo* experimental procedure has been shown in Figure 1. The rabbits were premedicated with an intramuscular injection of ketamine (25 mg/kg) and medetomidine hydrochloride (0.5 mg/kg). During the procedure, a continuous drip infusion of isotonic saline was administered at 20 mL/h via the left ear marginal vein for about 3 hours. A 24-gauge catheter was inserted into the right common carotid artery to monitor the systemic blood pressure. Without intubation, 0.5 L/min of oxygen was administered using a mask, and spontaneous respiration was managed without mechanical ventilation. The heart rate was monitored using electrocardiogram, and rectal temperature was measured continuously. Under sterile conditions, laparotomy was performed via abdominal midline incision. We administered 20 mL of isotonic saline (group C: n = 11) or rhsTM (6 mg/kg) + 20 mL of isotonic saline (group T: n = 11) intravenously for 30 minutes before aortic clamping, and 6 mg/kg of rhsTM was administered in according to the report of Abeyama⁸⁾. After exposing the aorta, 200 units/kg of heparin sodium of the rabbits was administered intravenously. Three minutes after the heparin sodium injection, clamping was performed just distal of the branching of the left renal artery and proximal of the aortic bifurcation and at the origin of the posterior mesenteric artery (PMA) for 30 minutes to induce ischemic spinal injury (Figure 1). During the procedure, invasive arterial blood pressure, electrocardiogram, heart rate, and rectal temperature

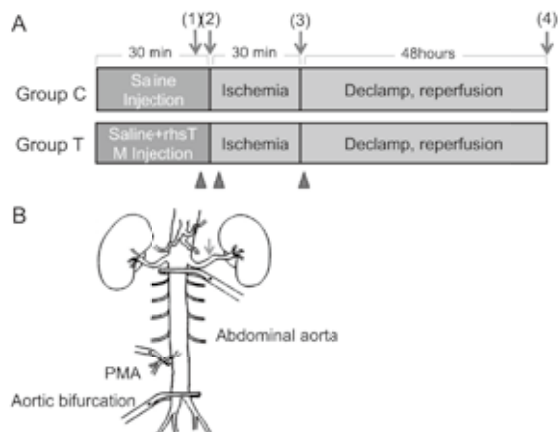


Figure 1. Experimental procedure *in vivo*. (A) Twenty-two rabbits were divided into two groups; group C and group T. Rabbits in Group C were injected with saline and those in Group T were injected with saline containing rhsTM before clamping of the aorta. Arrows show the timings of (1) heparin injection, (2) clamping aorta, (3) declamping aorta, and (4) neurological evaluation. Arrowheads represent three points of ABG measurement before and after clamping of the aorta and after declamping aorta. (B) Clamping was performed at the sites at the abdominal aorta just below the branching of the left renal artery (arrow), above the aortic bifurcation, and the origin of the posterior mesenteric artery (PMA).

were continuously monitored; arterial blood gas (ABG) data (pH, PaO₂ and PaCO₂) were measured at three time points. After removing the clamp, the abdominal wound was closed.

Neurological evaluation: Hind limb motor function was assessed 48 hours after aortic declamping with the modified Tarlov score as follows: 0 = absence of voluntary movement; 1 = spontaneous movement but inability to support weight; 2 = ability to support weight but no ability to walk; 3 = ability to walk but with marked spasticity or ataxia or both; 4 = ability to run but with mild spasticity or ataxia; 5 = normal motor function⁹.

Cell culture: The rat pheochromocytoma cell line, PC12, was obtained from the American Type Cell Culture Collection (Manassas, VA) and maintained at the Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 medium supplemented with 10% horse serum, 5% fetal calf serum, 2.5 µg/mL amphotericin, and 100 U/mL penicillin at 37°C in a humidified 5% CO₂ atmosphere.

Cell treatment: The PC12 cells were seeded at a density of 4×10^5 cells per well in 96-well dishes and subjected to oxygen-glucose deprivation (OGD), as described previously¹⁰. Briefly, the cells were initially incubated with glucose-free RPMI 1640 medium, 2% horse serum, and 1% fetal calf serum without or with 1 µg/mL or 10 µg/mL of rhsTM (group N or A1 or A2). The cells were then placed in an anaerobic jar

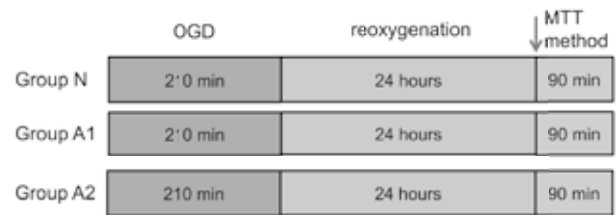


Figure 2. Experimental design *in vitro*. The PC12 cells were divided into the following three groups: Group N, Group A1, and Group A2 that were pretreated without, with 1 µg/mL and 10 µg/mL rhsTM. The three groups were incubated under hypoxic condition for 210 minutes. After the following 24 hours reoxygenation, MTT experiment was performed.

for 210 minutes. MTT assay was performed after the cells were moved back to normoxia and incubated for another 24 hours (Figure 2).

Cell viability: MTT assay was used to measure the cell viability, as described previously¹¹. After the above-mentioned cell treatment, 2.5 mg/mL of MTT was added to each well, and the plate was incubated for 90 minutes thereafter. The formazan product was solubilized by adding 100 µL of dimethyl sulfoxide. The absorbance of the cell lysates was measured at a test wavelength of 570 nm, and the absorbance was measured at the reference wavelength of 630 nm using iMark Microplate Absorbance Reader (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). The values of each column were represented as percentage of control (% of control) (n = 12).

Statistical analyses: *In vivo*, the data were analyzed using the Microsoft Excel Statistical Package. Data are presented as the mean ± standard deviation values. Differences between the groups were evaluated using the Welch's t test. *In vitro*, all statistical analyses were performed using GraphPad version 8 (GraphPad Software, Inc.). Data are presented as the mean ± the standard error of the mean values. Differences between the groups were evaluated using one-way analysis of variance with a post-hoc Tukey's test. P < 0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results

***In vivo* experiments:** The mean body weight of each rabbits group was comparable, 3.20 ± 0.17 kg in group C and 3.30 ± 0.16 kg in group T. Moreover, there was no significant difference between group C and T in terms of the hemodynamic variables (mean invasive arterial blood pressure and heart rate), rectal

Table 1. Comparison of blood pressure, heart rate and body temperature between the two groups at each timing.

		Group C (n=11)	Group T (n=11)	P
Blood Pressure (mmHg)	Before clamp	66 ± 9	62 ± 5	0.250
	After clamp	70 ± 9	69 ± 5	0.692
	After reperfusion	63 ± 10	62 ± 8	0.684
Heart rate (times/minutes)	Before clamp	169 ± 27	166 ± 24	0.842
	After clamp	147 ± 20	142 ± 21	0.569
	After reperfusion	165 ± 16	155 ± 16	0.135
Rectal temperature (°C)	Before clamp	37.6 ± 0.6	37.6 ± 0.6	1.0
	After clamp	36.7 ± 1.0	36.3 ± 0.8	0.309
	After reperfusion	36.0 ± 0.9	35.4 ± 0.9	0.135

temperature, and arterial blood gas values (pH, PaO₂ and PaCO₂) at before and after aortic clamping and after reperfusion (Tables 1 and 2).

Neurological function: The hind limb motor function was evaluated after aortic operation with the modified Tarlov score (Figure 3). In group C, eight rabbits exhibited grade 0 paralysis, and three exhibited grade 5 normal neurological function. In group T, two rabbits had grade 0 paralysis, and nine had grade 5 normal neurological function. The average modified Tarlov score of group T was significantly higher than that of group C (4.09 ± 2.02 in group T vs. 1.36 ± 2.33 in group C; $p = 0.008$). This result suggests that pre-clamping administration of rhsTM in rabbit ischemic spinal injury model may prevent paraplegia.

In vitro experiments: The cell viability of PC12 cells against OGD stress was assessed using the MTT method. The cell viability in group A2 was significantly higher than that in group N at 210 minutes of OGD [$115.9 \pm 4.7\%$ in group A2 ($n = 12$) vs. $100 \pm 5.0\%$ in group N ($n = 12$) at 210 minutes; $p = 0.0476$). These results suggest that pretreated rhsTM has a protective effect on PC12 cells in a culture model of hypoxia-reoxygenation (Figure 4).

Discussion

Descending thoracic and thoracoabdominal aneurysms are currently treated with stent grafting, and the complication of paraplegia is considered rare (4-7% incidence); however, for anatomical reasons, stent grafting cannot be performed in all cases, and vascular grafting is still commonly performed.

Table 2. Comparison of pH, PaO₂ and PaCO₂ between the two groups at each timing.

		Group C (n=11)	Group T (n=11)	P
pH	Before clamp	7.29 ± 0.04	7.28 ± 0.04	0.689
	After clamp	7.28 ± 0.06	7.28 ± 0.03	0.928
	After reperfusion	7.26 ± 0.05	7.24 ± 0.04	0.314
PaO ₂ (mmHg)	Before clamp	353 ± 64	349 ± 58	0.863
	After clamp	388 ± 72	421 ± 47	0.223
	After reperfusion	375 ± 110	394 ± 57	0.616
PaCO ₂ (mmHg)	Before clamp	66 ± 7	63 ± 7	0.219
	After clamp	67 ± 9	60 ± 9	0.084
	After reperfusion	67 ± 12	62 ± 10	0.277

Among the possible complications, paraplegia is reportedly the most serious, with a prevalence of 8-28%, and it is mostly caused by ischemia reperfusion injury associated with aortic clamping and declamping²⁾.

Several studies have investigated and identified the mechanisms underlying ischemia reperfusion injury and the importance of inflammatory response in various organs, including the spinal cord¹²⁾. The spinal-protecting effects of drugs acting on proteolytic enzymes and free radicals involved in inflammatory response in the endothelial cells, neutrophils, and macrophages have been reported. Iwamoto *et al.* showed that sivelestat sodium, a neutrophil elastase inhibitor, plays a major role in protecting the spinal cord by suppressing the inflammatory response in a rabbit ischemic spinal injury model¹²⁾. Liu *et al.* reported that ulinastatin administration significantly improved postischemic neurologic function with concomitant reduction of apoptotic cell death in the spinal cord ischemia reperfusion rabbit model¹³⁾. Nazil *et al.* investigated the protective effect of atorvastatin on ischemia-induced spinal cord injury in a rabbit model¹⁴⁾.

TM is a glycoprotein that presents on the membrane surface of endothelial cells, consisting of 5 domains; N-terminal lectin-like domain (D1), an EGF-like domain (D2), an O-glycosylation-rich domain (D3), transmembrane domain (D4) and cytoplasmic domain (D5). Thrombin binds EGF-like domain in TM that contributed to the anti-coagulant effect by activating protein C (APC). TM reportedly showed not only anti-coagulant, but also an anti-inflammatory effect⁸⁾.

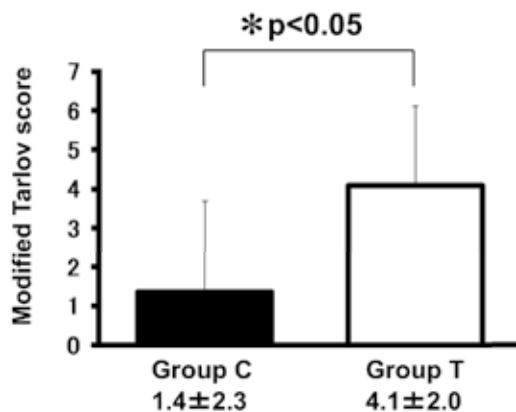


Figure 3. Evaluation of hind limb motor function. The modified Tarlov score in group T was significantly higher than that in group C ($p = 0.008$).

Recently, rhsTM was clinically used for disseminated intravascular coagulation (DIC) owing to the anti-thrombin and anti-coagulation effects mediated by APC. Furthermore, anti-inflammatory and protective effects on ischemia-reperfusion injury of rhsTM in liver and kidney were reported⁴⁻⁷.

Sharfuddin *et al.* reported that TM treatment prevented ischemia-induced renal dysfunction and improved survival in acute renal failure caused by clamping of the suprarenal aorta of rats. Moreover, the authors demonstrated that TM significantly improved microvascular erythrocyte flow rates and reduced microvascular endothelial leukocyte rolling and attachment⁴. Ozaki *et al.* reported the administration of rhsTM in rats with clamped aorta at the proximal and distal renal artery significantly improve renal function, independent of the coagulating factors⁵. The cytoprotective effects of rhsTM on ischemic liver have also been reported. Intravenous administration of rhsTM rescued the liver function in rats who underwent hepatectomy and liver transplantation^{6,7}. Based on the above-mentioned reports on the kidneys and liver, we investigated and confirmed the protective effect of rhsTM on ischemic spinal cord model in rabbits and on hypoxia reoxygenation damage in PC12 cells. Previously, Kim *et al.* has shown the neuroprotective effect of ethyl pyruvate (EP), a pyruvate derivative, on primary microglial cells stimulated by OGD or hydrogen peroxide treatment by removing reactive oxygen species (ROS)¹⁰. Our study showed that rhsTM increased the cell viability in PC12 cells challenging by OGD. This *in vitro* data showing the

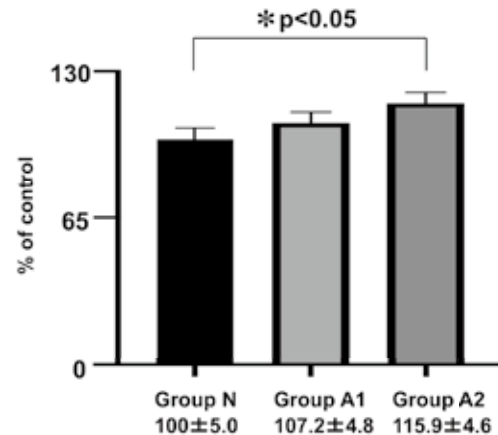


Figure 4. Evaluation of the viability in the PC12 cells. The viability of the PC12 cells in group A2 ($n = 12$) was higher than that in group N ($n = 12$) under OGD condition for 210 minutes ($p = 0.0476$).

protective effect of TM on PC12 cells might be caused by suppressing ROS in OGD-treated cells.

The present study has certain limitations. At first, the duration of sustained spinal cord ischemia *in vivo* was 30 minutes, this may be insufficient time for sustained ischemia in complicated cases, such as in the aortic aneurysm operation of Crawford types II and III. Secondly, the observation time was not sufficient for evaluating the delayed death of motor neurons. Thirdly, because of the differences in the species between humans and rabbits/rats in the experiments, it is unclear whether the administered dose of rhsTM would be safe for humans. In fact, the dose was much higher than that used in clinical practice, however, there were no hemorrhagic complications in our rabbit model. To our knowledge, this is the first study to demonstrate that rhsTM protects against spinal cord IRI in rabbit model. Our findings suggest that rhsTM is a novel therapeutic agent against paraplegia caused by IRI in the spinal cord. In the future, rhsTM is expected to be used for preventing IRI with heparin sodium in aortic operation.

Conclusion

We demonstrated the beneficial effects of rhsTM *in vivo* and *in vitro*. The administration of rhsTM decreased IRI-induced paraplegia in rabbit model and the treatment of rhsTM suppressed OGD-induced PC12 damage. Our findings suggested that rhsTM is attributed to the protective effect against paraplegia caused by spinal cord IRI in aortic aneurysm surgery.

For its clinical application, the administered dose, timing of administration, and adverse effects require further investigation.

COI declaration

I.M. have received research funding from Asahi Kasei Pharma Corporation, outside of the submitted work. All other authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgments

We thank the late Ms. Nobue Uto, Ms. Tomoka Nagasato and Ms. Hisayo Sameshima (Department of Laboratory and Vascular Medicine) for their technical support and the late Mr. Ryoza Kamimura (Institute of Laboratory Animal Science) for advising the procedure of animal experiments.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This research was supported by the following; Grant-in-Aid for Scientific Research (18H02906) (K.K.), (19K09274) (Y.I.).

References

- 1) Kawaharada N, Higami T. Open surgery of thoracoabdominal aortic aneurysm. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2011;112:11-16. in Japanese
- 2) Sinha AC, Cheung AT. Spinal cord protection and thoracic aortic surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2010;23:95-102.
- 3) Nazli Y, Colak N, Namuslu M, et al. Cilostazol attenuates spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits. *J Cardio Vasc Anes* 2015;29:351-359.
- 4) Sharfuddin AA, Sandoval RM, Berg DT, et al. Soluble thrombomodulin protects ischemic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:524-534.
- 5) Ozaki T, Anas C, Maruyama S, et al. Intrarenal administration of recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates ischaemic acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:110-119.
- 6) Tanemura A, Kuriyama N, Azumi Y, et al. Thrombomodulin administration attenuates ischemia-reperfusion injury of the remnant liver after 70% hepatectomy in rats: simulated model of small-for-size graft in living donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2014;46:1107-1111.
- 7) Kashiwadate T, Miyagi S, Hara Y, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) prevents warm ischemia-reperfusion injury in liver grafts from non-heart-beating donors. *Transplantation Proceedings* 2012;44:369-372.
- 8) Abeyama K, Stern DM, Ito Y, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel anti-inflammatory mechanism. *J Clin Invest* 2005;115:1267-1274.
- 9) Hallenbeck JM, Jacobs TP, Faden AI. Combined PGI₂, indomethacin, and heparin improves neurological recovery after spinal trauma in cats. *J Neurosurg* 1983;58:749-754
- 10) Kim JB, Yu YM, Kim SW, Lee JK. Anti-inflammatory mechanism is involved in ethyl pyruvate-mediated efficacious neuroprotection in the postischemic brain. *Brain Res* 2005;1060:188-192.
- 11) Kikuchi K, Kawahara K, Tancharoen S, et al. The free radical scavenger edaravone rescues rats from cerebral infarction by attenuating the release of high-mobility group box-1 in neuronal cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329; 865-874
- 12) Iwamoto S, Higashi A, Ueno T, Goto M, Iguro Y, Sakata R. Protective effect of sivelestat sodium hydrate (ONO-5046) on ischemic spinal cord injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8:606-609.
- 13) Liu B, Huang W, Xiao X, Xu Y, Ma S, Xia Z. Neuroprotective effect of ulinastatin on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits. *Oxid Med Cell Longev* 2015;Article ID624819.
- 14) Nazli Y, Colak N, Alpay MF, Uysal S, Uzunlar AK, Cakir O. Neuroprotective effect of atorvastatin in spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Clinics* 2015;70:52-60.

遺伝子組み換えトロンボモジュリンの虚血再灌流障害に対する脊髄保護効果

今釜逸美¹⁾, 川原幸一^{2,3)}, 上野光理²⁾, 丸山征郎³⁾, 井本浩¹⁾

¹⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 心臓血管・消化器外科学

²⁾大阪工業大学工学部生命工学科 機能性食品研究室

³⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 システム血栓制御学

和文要約

【背景】 下行大動脈瘤や胸腹部大動脈瘤置換術において脊髄虚血による対麻痺は重篤な合併症の一つである。その予防として外科的、薬物的なさまざまな脊髄保護方法が試みられてきているが、未だ確立された方法はない。近年肝・腎の虚血再灌流障害に対する抗炎症作用を持つ遺伝子組み換えトロンボモジュリン (recombinant human soluble thrombomodulin: 以下rhsTM) の保護効果が報告されている。我々は今回の研究で、ウサギの脊髄虚血モデルとPC12細胞を使って、脊髄の虚血再灌流障害に対するrhsTMの保護効果を*in vivo*及び*in vitro*実験で検討した。

【方法】 *In vivo*実験: 22羽のNew Zealand white rabbitsを等しく2グループに分けた。腹部正中切開で開腹し、左腎動脈直下と大動脈分岐部直上、後腸間膜動脈起始部を遮断し、30分間の脊髄虚血を作成した。大動脈遮断前30分間に経静脈的に生食20mL (C群: n = 11)またはrhsTM (6mg/kg) +生食/ 20mL (T群: n = 11)を投与した。大動脈遮断解除48時間後にmodified Tarlov scoreで後ろ脚の運動機能評価を行った。

*In vitro*実験: 神経細胞モデルとしてラット副腎髄質由来親褐色性細胞腫由来のPC12細胞を用いた。rhsTM非投与群 (N群)と1, 10 µg/mLのrhsTM投与群 (A1, A2群)とに分け、虚血病態を模したoxygen-glucose deprivation (OGD)条件下にプレートを210分間嫌気性培養装置アネロパックジャーに入れ、24時間後の細胞生存率をMTT法で評価した。

【結果】 *In vivo* 実験: C群の8羽が麻痺のgrade 0, 3羽が正常のgrade 5であった。T群の2羽がgrade 0, 9羽がgrade 5であった。Modified Tarlov scoreの平均はT群で4.1 ± 2.0, C群で1.4 ± 2.3であり、有意にT群で高値であった(p < 0.05)。ウサギ脊髄虚血モデルに対するrhsTMの遮断前投与による対麻痺の予防効果が示唆された。

In vitro 実験: 細胞生存率はN群100 ± 5.0%に対して、A2群115.9 ± 4.7%であり、A2群がN群に比べて有意に高かった(p < 0.05)。神経細胞モデルの虚血に対して、rhsTM投与による保護的作用が示唆された。

【結論】 rhsTMの虚血前投与による虚血再灌流障害の軽減、脊髄保護効果が*in vivo*実験、*in vitro*実験でともに示唆された。大動脈瘤手術での虚血再灌流障害に対するrhsTMの脊髄保護効果が期待されるが、その臨床応用には投与量や投与時期、副作用などの更なる検討が必要である。

Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis during Pregnancy: A Case Report

Yuki NOMOTO^{1,3,*}, Heiji YOSHINAKA¹, Yasuyo OHI², Naoki HAYASHI¹, Yuka EGUCHI¹,
Hazuki SAHO³, Ayako NAGATA³, Yasuaki SAGARA⁴, Yoshiaki SHINDEN³,
Takao OHTSUKA³

¹) Department of Breast Surgery, Kagoshima City Hospital, Kagoshima, Japan

²) Department of Pathology, Sagara Hospital, Kagoshima, Japan

³) Department of Digestive Surgery, Breast and Thyroid Surgery, Kagoshima University Hospital, Kagoshima, Japan

⁴) Department of Breast Surgical Oncology, Sagara Hospital, Kagoshima, Japan

(Received 19 October 2020; Revised 15 January 2021; Accepted 12 February 2021)

* Address to correspondence

Yuki NOMOTO

Department of Breast Surgery, Kagoshima City Hospital

37-1 Uearata, Kagoshima 890-8760, Japan

Phone: +81 99230 7000

e-mail: y.arai1984@live.jp

Abstract

Background: Granulomatous mastitis (GM) is a rare chronic inflammatory disease. The causes of GM have not been fully understood. The relationship between GM and *Corynebacterium* species has begun to be observed, but the culture of *Corynebacterium* species is very difficult. In recent years, cystic neutrophilic granulomatous mastitis (CNGM) has been pathologically observed and proposed as a cause of GM.

Case presentation: We present a woman in her 30s (25 weeks pregnant) who had redness and pain in her left breast. At first, she was diagnosed with mastitis and was given antibiotics, but the symptoms did not improve. After that, multiple erythematous lesions appeared on the front, lower part of both legs, and arthritis appeared in her legs. GM with erythema nodosum (EN) was suspected, and prednisolone (PSL) was administered. While the symptoms in the lower legs improved, her left breast symptoms persisted. A core needle biopsy was obtained from the left breast abscess, and it was diagnosed as GM. Because she was a pregnant woman, only PSL was administered without fat-soluble antibiotics such as tetracycline. As the breast symptoms gradually improved, the dose of PSL was gradually decreased and then discontinued. The period of treatment with PSL was 17 months. A review of the pathologic findings of breast biopsy specimens, including Gram staining, revealed the diagnosis of CNGM.

Conclusions: We present a case of CNGM during pregnancy. When hesitating to use fat-soluble antibiotics, such as tetracycline, PSL may be considered one of the treatments for CNGM.

Keywords: cystic neutrophilic granulomatous mastitis, pregnancy, *Corynebacterium* infection

Background

Granulomatous mastitis (GM) is a rare chronic inflammatory disease. The cause of GM has not been fully elucidated; however, some recent reports have shown that GM might be related to *Corynebacterium* infection¹⁾. Renshaw et al. reported the concept of cystic neutrophilic granulomatous mastitis (CNGM) in 2011, which suggests that there is a strong relationship between GM and *Corynebacterium* infection. It is known that GM sometimes accompanies erythema nodosum (EN). Both GM and EN occur frequently in women who are pregnant or have given birth (even years ago), but only three cases of GM with EN during pregnancy have been reported to date²⁻⁴⁾. Herein, we present a case of CNGM in a case of GM during pregnancy. In this case, complications with EN were also suspected.

Case presentation

Consent to publish the clinical data was obtained from the patient. We present a woman in her 30s (25 weeks pregnant) without any relevant past medical history who experienced redness and pain in her left breast. She visited a hospital and was diagnosed with mastitis. She was administered antibiotics (CFPN-PI) for a week; however, the symptoms did not improve. On the 20th day after the onset of symptoms, she visited another hospital, and incisional drainage was performed. Upon culturing the pus, neither aerobic nor anaerobic bacteria were found. On the 25th day, multiple painful erythematous lesions (maximum size, 6 cm) appeared on the front of both lower legs. On the 30th day, the erythema worsened, and she could not walk because of severe arthritis in her lower legs. GM with EN was suspected based on the clinical course, and prednisolone (PSL) treatment (20 mg/day) was started. The erythema and arthritis in her legs improved, while the symptoms involving her left breast did not. On the 48th day, a core needle biopsy was performed on a left breast abscess, and a diagnosis of GM was made based on the pathological findings (Figure 1).

On the 63rd day, she was admitted to the Department of Obstetrics in our hospital because of oligohydramnios. Then, she visited our department for treatment of the

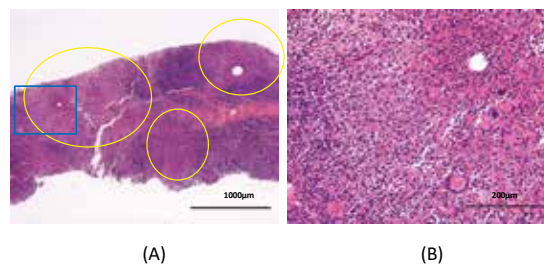


Figure 1. Pathological images of the abscess needle biopsy

A. Low power-field (H.E. stain ×40)

Epithelioid granuloma formation with the appearance of multinucleated giant cells is widely observed, and the lobular structure is destroyed. (Granuloma in the yellow circle. The blue square is the image of B.)

B. High power field (H.E. stain ×200)

In the granulomas, necrosis is not observed, and a small abscess is seen.



Figure 2. Clinical finding of the left breast

Mottled redness is seen over the inferior aspect of her left breast and a viscous yellowish-brown liquid drain from the reddened area.

abscess in the left breast. There was a mottled redness apparent on the inferior aspect of her left breast, and a viscous yellowish-brown liquid drained from a part of the reddened area (Figure 2). By that time, the erythematous lesions on her lower legs had disappeared. Ultrasonography revealed a mottled low echoic area over the inferior aspect of her left breast. The reddened areas of the skin were thin, and a fistula was partially observed between the low echoic area and the skin (Figure 3). The results of general bacterial culture were negative for both anaerobic bacteria and *Mycobacterium tuberculosis*. On the 82nd day, an emergency cesarean section was performed. Because she wanted to breastfeed, PSL administration was continued without incisional drainage or fat-soluble antibiotics, such as tetracycline. She was discharged on the 89th day, and the dose of PSL at this time was 15 mg/day. Thereafter, her symptoms gradually improved, and the dose of PSL was gradually reduced. She breastfed for 11 months, and treatment with PSL was discontinued three months after she stopped breastfeeding; the duration of treatment with PSL was 17 months. Her symptoms disappeared during the surveillance period of 14 months.

To determine the causative pathogens of GM, we

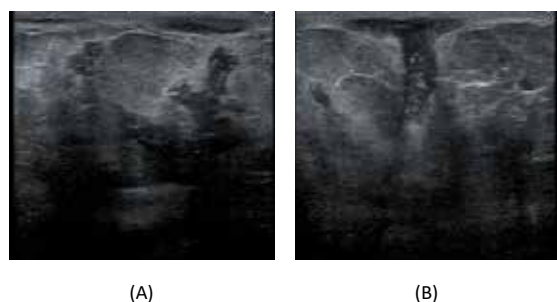


Figure 3. Images of the breast ultrasound examination

A. Over the inferior aspect of the left breast, immediately below the areola, mottled low echoic areas are observed.
B. Under the skin redness, the low echoic area penetrated to the skin.

performed Gram staining on the biopsy specimen. Subsequently, we identified small cystic spaces in the granuloma, aggregated neutrophils, and a small number of gram-positive bacilli (GPB) in the cystic spaces. Based on these findings, the patient was diagnosed with CNGM (Figure 4).

Discussion

GM is a rare, benign, and chronic inflammatory disease first reported by Wolloch and Kessler in 1972⁵. Although identified approximately 30 years ago, the etiology of this disease has not yet been fully elucidated. Therefore, a treatment strategy has not yet been established. The treatments for GM include antibiotics, steroids, immunosuppressants, and surgical resection². In recent years, there have been some reports suggesting that GM is caused by *Corynebacterium* infection. Paviour et al. reported that 9 of 12 cases of GM were associated with a *Corynebacterium* infection¹. Among the *Corynebacterium* species, *C. kroppenstedtii* was most frequently isolated⁶. *C. kroppenstedtii* is a rare lipophilic *Corynebacterium* that lacks the characteristic acid in its cell envelope. Due to its dependence on lipids, the breast is a favorable site for its growth and proliferation⁷. For the culture of *C. kroppenstedtii*, lipid-supplemented media containing 1% Tween 80⁶ is required. *C. kroppenstedtii* is sensitive to many antibacterial drugs, but water-soluble antibiotics are less effective in the mammary glands. Therefore, in such cases, it is necessary to administer fat-soluble antibiotics, such as tetracycline¹. Taylor et al. reported 34 cases of inflammatory breast disease in which microbiological

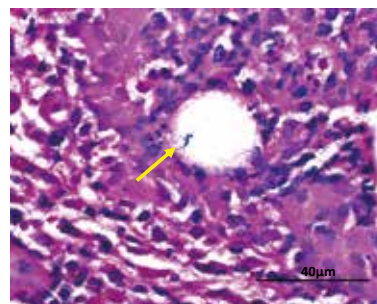


Figure 4. Pathological image of the abscess needle biopsy (Gram stain ×1000)

Small cystic spaces are present in the granuloma, and neutrophils are aggregated. A small number of gram-positive bacilli are seen in the cystic space. (A yellow arrow indicates gram-positive bacillus).

specimens revealed the presence of *Corynebacterium* and/or histological specimens showed coryneform bacteria. Fourteen out of the 34 cases had coryneform bacteria on the histological sections, and the bacilli were confirmed to have empty spaces, consistent with dissolved lipids, and were surrounded by neutrophils⁶. In 2011, Renshaw et al. coined the term “cystic neutrophilic granulomatous mastitis” to draw attention to the distinct pattern of *Corynebacterium* infection in the breast that includes “enlarged vacuoles within neutrophilic inflammation” and the presence of GPB within the cystic spaces. Although all three cases reported by them showed GPB in single cystic spaces, they could not culture the bacteria in any of the cases⁸. This means that even if the causative bacterium of GM cannot be cultured, the bacteria may be present in the lesion of GM. The relationship with *Corynebacterium* species, which are GPB, has been strengthened. In 2020, Wu et al. summarized 141 cases of CNGM reported since 2002⁹. Epidemiological studies have revealed a relationship between CNGM and pregnancy (ranging from pregnancy to several years after birth). They pointed out that a review of the literatures clearly demonstrated the lack of a definitive all-encompassing definition of CNGM. Although there was no universal consensus on the definition of CNGM, morphological features suggestive of this evolving entity included lipid vacuoles rimmed by neutrophils and epithelioid histiocytes and contained GPB. They concluded that it was important to be aware of the association between CNGM and *Corynebacterium* species and pointed out the difficulties in detecting these organisms in tissue specimens by Gram staining and/or microbiological culture⁹.

EN has various causes. The most common causes are infections (28-48%), followed by sarcoidosis (11-25%), drugs (3-10%), pregnancy (2-5%) and enteropathies (1-4%). However, in many cases, it is impossible to determine the cause. The high incidence of EN in women suggests that it is related to sex hormones, and it may lead to the frequent occurrence during pregnancy or while using oral contraceptive pills. EN occurs in 4.6% of pregnant women. The role of sex hormones in the etiology of EN and their influence on the immunological system are not sufficiently known¹⁰⁾. Some researchers have argued that EN is a self-limited disease and requires no treatment. They reported that the treatments should be directed at the underlying associated condition¹¹⁾¹²⁾. EN is sometimes reported to be associated with GM. Metehan *et al.* insisted that we should keep in mind that EN can be caused by GM¹³⁾. Ten cases of GM with EN have been reported to date, since the first report by Adams in 1987^{13,14)}. Among them, 3 cases were associated with pregnancy²⁻⁴⁾. Among these 3 cases, PSL alone was administered to 2 patients, and the other patient was administered PSL, colchicine, and azathioprine. The duration of treatment was not reported. Vural *et al.* reported that current knowledge could not definitely claim that EN, arthritis, and GM are autoimmune reactive processes; however, successful treatment using immunosuppressant agents and the lack of any other possible etiology may suggest an underlying autoimmune mechanism¹⁵⁾. Our patient developed GM during pregnancy, and EN complications were also suspected based on the clinical course. We could not culture any bacteria in the pus of the lesion, but the diagnosis of CNGM was made based on the detection of GPB in tissue specimens by Gram staining and the pathological findings. We considered that the patient's EN-related symptoms, which may have occurred as an immune response to GM, were alleviated with PSL treatment. In this case, PSL rapidly improved the symptoms of EN and arthritis, while PSL took a long time to improve the symptoms of GM. We think that PSL might be useful for GM to some extent, and the discontinuation of breastfeeding might be one of the reasons for the improvement of the symptoms. If she was not a pregnant or breastfeeding woman and if it was known that the case was CNGM from the

beginning of treatment, it would have been possible to use antibiotics for radical treatment of GM, and the duration of treatment could have been reduced to less than 17 months. We hope that further case accumulation will define the pathogenesis of CNGM and establish a treatment.

Conclusion

We present the first case of CNGM during pregnancy. When hesitating to use fat-soluble antibiotics, such as tetracycline, PSL may be considered one of the treatments for CNGM.

COI Disclosure

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Paviour S, Musaad S, Roberts S, et al. *Corynebacterium* species isolated from patients with mastitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:1434-1440.
2. Salesi M, Karimifar M, Salimi F, Mahzouni P. A case of granulomatous mastitis with erythema nodosum and arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31:1093-1095.
3. Olfatbakhsh A, Beheshtian T, Djavid GE. Granulomatous mastitis, erythema nodosum, and oligoarthritis in a pregnant woman. *Breast J* 2008;14:588-590.
4. Kageyama R, Ueda H, Hashizume H. A case of granulomatous mastitis, erythema nodosum and oligoarthritis in a pregnant woman with high serum granulocyte-colony-stimulating factor. *Eur J Dermatol* 2016;26:205-207.
5. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: A lesion clinically stimulating carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1972;58:642-646.
6. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology* 2003;35:109-119.
7. Flèche-Matéos L, Berthet N, Lomprez F, et al. Recurrent breast abscesses due to *Corynebacterium*

- kroppenstedtii, a human pathogen uncommon in Caucasian women. *Case Rep Infect Dis* 2012; Article ID 120968, 5pages.
8. Renshaw AA, Derhagopian RP, Gould EW. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an underappreciated pattern strongly associated with gram-positive bacilli. *Am J Clin Pathol* 2011;136:424-427.
 9. Wu JM, Turashvili G. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an update. *J Clin Pathol* 2020;73:445-453.
 10. Małgorzata C, Aleksandra S, Piotr W. Erythema nodosum – review of the literature. *Reumatologia* 2016;54:79–82.
 11. Alexander KCL, Kin FL, Joseph ML. Erythema nodosum. *World J Pediatr* 2018;14:548–554.
 12. Passarini B, Infusino SD. Erythema nodosum. *G Ital Dermatol Venereol* 2013;148:413-417.
 13. Metehan G, Zeynep MA, Hatice G. Is erythema nodosum coexisting with lesions of the breast a suggestive sign for idiopathic granulomatous mastitis? *Turk J Surg* 2018;34:71-73.
 14. Adams DH, Hubscher SG, Scott DG. Granulomatous mastitis– a rare cause of erythema nodosum. *Postgrad Med J* 1987;63:581-582.
 15. Vural S, Ertop P, Ceyhan K, Şanlı H. An unusual cause of oligoarthritis and erythema nodosum: idiopathic granulomatous mastitis. *Arch Rheumatol* 2017;32:71-75.

腹腔鏡内視鏡合同手術（LECS）により切除術を行った 噴門部胃粘膜下腫瘍の一例

上村真弓, 北藺正樹, 池田直隆, 大山智宏, 上村 豪,
佐藤力弥, 内山周一郎, 豊崎良一, 末永豊邦, 島岡俊治

鹿児島共済会南風病院

Laparoscopic and Endoscopic Cooperative Surgery for Gastric Submucosal Tumor in the Cardia: A Case Report

Mayumi KAMMURA, Masaki KITAZONO, Naotaka IKEDA, Tomohiro OYAMA
Go KAMIMURA, Rikiya SATO, Shuichiro UCHIYAMA, Ryoichi TOYOSAKI
Toyokuni SUENAGA, Shunji SHIMAOKA

Department of Surgery, Nanpuh Hospital, Kagoshima
(Received 18 February 2021; Revised 1 July 2021; Accepted 12 July 2021)

* Address to correspondence

Mayumi KAMMURA
Department of Surgery, Nanpuh Hospital
14-3 Nagata, Kagoshima Japan 892-0854
Phone: +81-99-226-9111
e-mail:ma-kammura@nanpuh.or.jp

Abstract

Laparoscopic surgery is performed as a treatment for gastric submucosal tumors, but in cases of intragastric growth around the cardia, excision and suture may cause gastric deformity and other various complications. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) is a method of resecting the tumor firmly and minimizing the deformation of the remnant stomach, by endoscopically preceded mucosal resection along the tumor margin and then laparoscopically full-thickness incision. We experienced a case with gastric submucosal tumor in the cardia resected by LECS.

Key words: LECS, GIST, gastric submucosal tumor

抄録

胃粘膜下腫瘍に対する治療として腹腔鏡手術が行われているが、噴門部周囲の胃内発育型の症例では、切除・縫合により胃の変形を来たし様々な障害を生じる可能性がある。腹腔鏡内視鏡合同手術（laparoscopic and endoscopic

cooperative surgery : LECS) は内視鏡的に腫瘍辺縁に沿った粘膜切除を先行し更に腹腔鏡的に全層切開することで、腫瘍は正確に切除し残胃の変形も最小限に抑えられる方法である。今回我々はLECSにより切除した噴門部胃粘膜下腫瘍の1例を経験した。

はじめに

腹腔鏡内視鏡合同手術 (laparoscopic and endoscopic cooperative surgery : LECS) は、2008年比企らによって報告された¹⁾。胃粘膜下腫瘍に対する治療として腹腔鏡手術が専ら行われているが、胃内発育型の症例では無計画に自動縫合器などを用いて切除すると、余分な粘膜や筋層の欠損により胃自体の変形を起し、狭窄や通過障害の原因ともなり得る^{1,2)}。胃の変形や機能障害を最小限に抑えるために各施設でLECSが導入され、当院でも臨床的に実施している。当院での初回導入例として、噴門部に発生した胃内発育型の胃粘膜下腫瘍に対しLECSを行い、良好な経過が得られたため、報告する。

症例

患者：36歳，女性。

主訴：胃痛。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：上記主訴にて近医受診。上部消化管内視鏡検査を施行し噴門部に粘膜下腫瘍を認め、当院消化器内科紹介受診。手術の方針となった。

入院時現症：腹部は平坦・軟で、腫瘍は触知しなかった。

血液生化学所見：異常値認めず。

上部消化管内視鏡検査所見：胃噴門部・小弯・後壁寄りに粘膜下腫瘍を認めた。12×30 mm程度の大きさで表面に凹凸あり (Fig.1)。超音波内視鏡では第4層由来の低エコーを認め (Fig.2)，内部は均一だが間質様の線状高エコーがみられた。超音波内視鏡下吸引針生検 (endoscopic ultrasound-fine needle aspiration : EUS-FNA) を行ったところ，紡錘形の細胞が認められた。免疫染色ではc-KIT (+)，CD34 (+)，S-100 (-) であり，消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor : GIST) が疑われた。

腹部造影CT所見：胃噴門部小弯側に13×19×14 mm大の粘膜下腫瘍あり。内部構造は均一で漸増性に造影された (Fig.3)。周囲への浸潤所見は認めず。

以上より，有症状かつ生検にてGISTが疑われたことから，胃粘膜下腫瘍の治療方針 (GIST診療ガイドライン)³⁾ に基づき，手術の方針とした。

手術所見：腹腔鏡にて噴門部後壁に腫瘍のわずかな隆起を視認したが，管内発育型の腫瘍であったため，腹腔鏡



Figure.1 Upper endoscopic findings
Submucosal tumors were found in the gastric cardia, lesser curvature, and posterior wall.

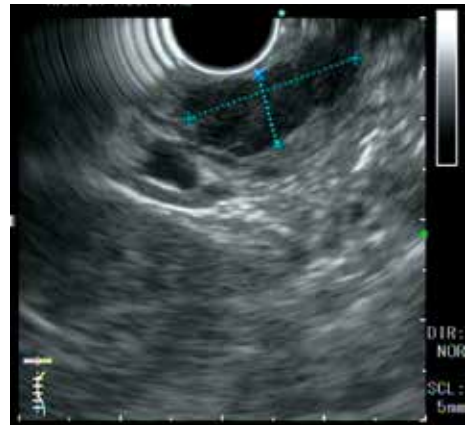


Figure.2 Endoscopic ultrasonographic examination
Low echoic mass connected to the 4th layer.



Figure.3 Abdominal dynamic CT findings
There was a submucosal tumor measuring 13 × 19 × 14 mm on the lesser curvature side of the gastric cardia. The internal structure was uniform and gradually contrasted.

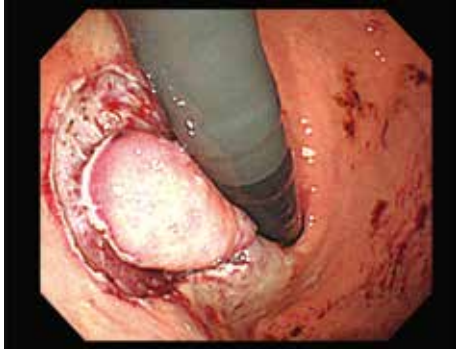


Figure.4 Operative findings
The submucosal layer was peeled off by the ESD procedure at the edge of the lesion by oral endoscopy.



Figure.8 Operative findings
Endoscopic image after suturing.



Figure.5 Operative findings
The serosal muscularis layer at the peeled site was cut out by laparoscopic operation.



Figure.6 Operative findings
The gastric wall defect was closed by continuous suturing using an absorbable wound closure device by endoscopic hand-suturing technique.



Figure.7 Operative findings
Photo after suturing is completed.

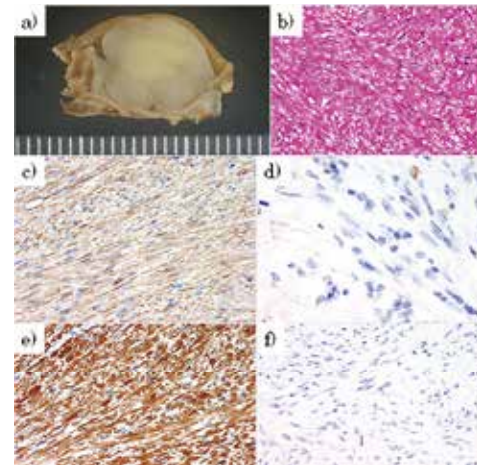


Figure.9 Immunostaining of final pathology

- a) Secant plane is a grayish white fibrous nodular lesion with a well-defined border.
- b) Bundled and spiral proliferation of rough spindle-shaped cells was observed.
- c) Immunostaining showed α -SMA positive.
- d) Immunostaining showed c-kit negative.
- e) Immunostaining showed Desmin positive.
- f) Immunostaining showed ki-67:2%.

のみでは腫瘍の全貌を把握することはできなかった。まず、経口内視鏡により病変辺縁を内視鏡的粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection：ESD）の手技で粘膜下層を剥離（Fig.4）したのちに、腹腔鏡により剥離された部位の漿膜筋層を切り抜いた（Fig.5）。標本を回収したのち、胃壁欠損部は、自動縫合器を使わずに、腹腔鏡用受針器を用いた腹腔鏡下縫合技術（ハンドスーチャーリング・テクニック）により、吸収性有棘連続縫合糸を用いて連続縫合により縫合閉鎖した（Fig.6, 7）。修復された部分の胃壁を内視鏡的に観察し（Fig.8）、狭窄や変形の無いことを確認し、手術終了した。手術時間は2時間49分、出血量は10mLであった。術後は順調に経過し10日目に退院した。

最終病理：leiomyoma, intramural type, 12×12 mm, mitosis

(0/50 HPF), ly0, v0, pPM0, pPDM0, 免疫染色 (a-SMA (+), Desmin (+), c-KIT(-), Ki-67: 2%) (Fig.9).

考察

本症例においては、術前にGISTが疑われていたが、切除病理組織診断では平滑筋腫と診断された。術前標本を再検討したところ、c-KIT陽性像は組織挫滅による偽陽性であったと判断した。GIST診療ガイドラインでは2～5 cmの病変に対しては可能であればEUS-FNA施行が推奨されているが、2 cm以下の病変では一般的に検体採取率が低いと報告されており、本症例でも2 cm未満の比較的腫瘍径の小さいものだったため、FNAでは組織検体量が少なく十分な検討が困難であった可能性が示唆された^{3,4)}。

2008年にLECSが提唱されて以来、比較的小さな胃粘膜下腫瘍に対し、胃の機能を温存しつつ根治性も確保できるようになったのは革新的である^{2,5)}。Hikiらは従来法では腫瘍の辺縁がわかりにくく切除範囲が大きくなり過ぎるため残胃の変形を生じてしまうような胃粘膜下腫瘍症例でも、内視鏡的に腫瘍辺縁に沿った粘膜切除を先行し更に腹腔鏡的に全層切開することで、腫瘍は正確に切除しつつ残胃の変形も最小限に抑えられる方法を発表した^{1,2)}。この報告により、腹腔鏡と胃内視鏡を併用する手技LECSが認知され、一つの手術手技として体系化し、2014年に保険収載されるに至った⁶⁾。

胃の部分切除で特に問題となるのが噴門部周囲の腫瘍である。噴門部において従来の腹腔鏡的手術手技によって自動縫合器を用いて切除すると、狭窄や不自然な胃の変形を生じやすく術後に様々なトラブルが生じる可能性がある。そのためやむを得ず噴門側胃切除や場合によっては胃全摘術などover surgeryとも言われかねない術式を選択せざるを得ない場面があった。本症例も、噴門部に発生した胃内発育型の粘膜下腫瘍であり、2 cm未満の小さな腫瘍であるにも関わらず従来であれば過剰な胃切除を伴う術式も検討すべき症例であったが、LECSの導入により、最小限の胃壁切除で腫瘍を切除することができた。

LECSでは、腹腔鏡では確認し難い腫瘍を胃内視鏡により粘膜面から観察しつつ、正確な切離ラインを決定できるという利点がある。腹腔鏡的手技により全層性の切離が可能であり、根治性の面でも安心である。更に修復も腹腔鏡的に行えるため安全性も担保されると言える。Hikiらが最初に報告した手技自体は狭義のLECSであり、“classical LECS”とも呼ばれる⁶⁾。今回選択したclassical LECSの適応は、胃内発育部分を持つ5 cmまでの胃粘膜下腫瘍で、腫瘍の粘膜面への露出を伴わないものである。粘膜下腫瘍のDelleに伴う潰瘍などの存在は腫瘍細胞が腹腔内へ散布する危険性がある¹⁾。また、胃内腔を開放

する手技であるため、胃内溶液の腹腔内への漏出が避けられず、腹腔内感染が懸念されることも欠点として挙げられる⁷⁾。これらの欠点を克服し、またその適応を、潰瘍を伴う胃粘膜下腫瘍やリンパ節転移の可能性のない胃癌へと広げるため、複数のLECS関連手技が報告されている⁶⁾。

LECS関連手技として現在主に4つの術式が報告されている。①inverted-LECS⁶⁻⁸⁾、②CLEAN-NET (combination of laparoscopic and endoscopic approaches to neoplasia with non-exposure technique)^{9,10)}、③ non-exposed endoscopic wall inversion surgery (NEWS)^{11,12)}、④Closed LECS^{13,14)}である。①のinverted LECSではclassical LECSと手技は同様だが胃内容液が腹腔内に漏出しないよう工夫を付加した手技であり、胃を穿孔させる前に全周性に正常胃壁に針糸をかけて腹壁側に吊り上げ、王冠状に吊り上げた後に胃壁を穿孔させ検体を切除する。腫瘍は腹腔内には取り出さず経口的に取り出す⁷⁾。②のCLEAN-NETでは、胃内視鏡的に粘膜マーキングを全周性においたのち、腹腔鏡的に漿膜筋層を全周性に切開する。病変は粘膜のみでつながっている状態となるので腹腔側に牽引・外反しながら、全層性に自動縫合器を用いて検体を切除する方法である⁹⁾。腫瘍を腹腔内に露出することなく切除可能であるため、びらん面を伴うような病変の場合にも適切な術式と考えられる¹⁰⁾。③のNEWSでは、胃内視鏡的に粘膜マーキングを全周性においたのち、腹腔鏡的に漿膜筋層を全周性に切開するところまではCLEAN-NETと同様であるが、そのあと病変部を内反させスぺーサーを入れ、漿膜筋層を縫合閉鎖する。胃内視鏡的にマーキングに沿って粘膜を全周切開して検体を切除し、粘膜はクリッピングにて縫合閉鎖する¹⁰⁾。胃粘膜下腫瘍においては、手術適応とされた腔内あるいは壁内発育型GIST(疑い)が良い適応となる。ただし、最終的に病変を経口的に摘出するため短径3 cm以下の病変を対象とするなど腫瘍径によりその適応が制限される¹²⁾。④のClosed LECSでは粘膜マーキングに沿って胃内視鏡的に全周性に粘膜切開したのち、病変を内反させスぺーサーを入れ、漿膜筋層を腹腔鏡的に縫合閉鎖する。そして胃内視鏡的に漿膜筋層を全周切開し検体を切除する方法である¹³⁾。適応についてはNEWSと同様に経口で腫瘍を回収するため3 cm以下の胃粘膜下腫瘍が適応とされている¹⁴⁾。

本症例では腫瘍の粘膜面への露出を伴っていなかったことや、LECSの初回導入例であったことから、classical LECSを選択したが、より胃の変形を最小限に留めるため、胃壁欠損部の閉鎖は自動縫合器ではなく腹腔鏡下縫合技術による連続縫合によって縫合閉鎖した。穿孔式手技による腹腔内感染の予防としては、日本感染症学会のガイドラインに基づき周術期予防抗菌薬の投与を行い¹⁵⁾、か

つ、術前に胃管を挿入し胃内容物を可能な限り吸引することで対応し、幸い感染症の合併なく経過した。

今回我々はLECSの初回導入例としてClassical LECSの一例を経験した。今後は当院においてもその適応拡大に向け、腫瘍の性状や部位によってその他のLECS関連手術の導入も考慮していくべきと考えている。これらの新しい技術も消化器内科との密な連携が重要であり、症例に対する慎重な検討が必要と思われる。データを集積し患者にとって最大のメリットとなるよう技術的な改善を続けていく必要がある。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

- 11) 比企直樹, 福永哲, 三木明, ほか. 胃粘膜下腫瘍に対する新しい術式: 腹腔鏡・内視鏡合同医局所切除. 日消外会誌2008; 41: 1661-1668.
- 2) Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, et al. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. Surg Endosc 2008; 22: 1729-1735.
- 3) 日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST研究会 (編): GIST診療ガイドライン 第3版補訂版. 金原出版, 2014.
- 4) 徳永周子, 木田光広, 山内浩史, ほか. 消化管粘膜下腫瘍手術症例における術前EUS-FNAの診断能についての検討. Prog Dig Endosc 2012; 80(2): 37-41.
- 5) 比企直樹. 腹腔鏡・内視鏡合同胃局所切除術(LECS)の有用性. 消化器外科 2011; 34: 769-774.
- 6) Hiki N, Nunobe S. Laparoscopic endoscopic cooperative surgery (LECS) for the gastrointestinal tract: Updated indications. Ann Gastroenterol Surg 2019; 3: 239-246.
- 7) 三ツ井崇司, 箱崎悠平, 大井悠, ほか. 胃腫瘍に対する腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS). 臨床外科 2019; 74(10): 1206-1213.
- 8) Nunobe S, Hiki N, Gotoda T, et al. Successful application of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) for a lateral-spreading mucosal gastric cancer. Gastric Cancer 2012; 15: 338-342.
- 9) Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, et al. Endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, and beyond: full-layer resection for gastric cancer with nonexposure technique (CLEAN-NET) . Surg Oncol Clin N Am 2012; 21: 129-140.
- 10) 上之園芳一, 有上貴明, 夏越祥次. 早期胃癌へのセンチネルリンパ節転移診断に基づくCLEAN-NETの応用. 日本消化器病学会雑誌2017; 114: 224-229.
- 11) Goto O, Mitsui T, Fujishiro M, et al. New method of endoscopic full-thickness resection: a pilot study of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery in an ex vivo porcine model. Gastric Cancer 2011; 14: 183-187.
- 12) 後藤修, 竹内裕也, 北川雄光, ほか. NEWSの適応と手技. Gastroenterol Endosc 2015; 57(8): 1632-1640.
- 13) Kikuchi S, Nishizaki M, Kuroda S, et al. Nonexposure laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (closed laparoscopic and endoscopic cooperative surgery) for gastric submucosal tumor. Gastric cancer 2017; 20: 553-557.
- 14) 西崎正彦, 岡田裕之, 藤原俊義. 腹腔鏡内視鏡合同手術 外科医の立場から. 日消誌 2017; 114: 218-223.
- 15) 朝野和典. 「病態栄養学からみた感染制御: 特殊病態下における周術期の感染制御を目的とした栄養管理」周術期における感染制御を目的とした適正な抗菌薬使用. 外科と代謝・栄養 2019; 53(2): 61-67.

急激な片側性眼球突出を契機にバセドウ病と診断された1例

有馬都¹, ウェレット朋代¹, 西澤由香理¹, 伊東大樹¹,
山口桂司¹, 有村昇², 有馬豪男³, 金子洋一¹

かねこクリニック¹, 鹿児島市立病院眼科², なかのクリニック³

A case Of Graves' Disease Diagnosed Due to Rapid-Onset Unilateral Exophthalmos

Miyako ARIMA¹, Tomoyo OUELLETTE¹, Yukari NISHIZAWA¹, Hiroki ITOU¹,
Keiji YAMAGUCHI¹, Noboru ARIMURA², Hideo ARIMA³, Youichi KANEKO¹

Kaneko Clinic¹, Department of Ophthalmology Kagoshima City Hospital², Nakano Clinic³
(Received 16 April 2021; Revised 10 August 2021; Accepted 10 August 2021)

* Address to correspondence

Miyako ARIMA
Kaneko Clinic
8-6 Uearata, Kagoshima Japan 890-0055
Phone: +81-99-214-2800
e-mail: m_arima@kaneko-clinic.or.jp

Abstract

Introduction: Unilateral thyroid ophthalmopathy is relatively rare and difficult to make a diagnosis.

Case: A 39-year-old woman presented a local ophthalmologist with a rapid-onset unilateral exophthalmos. Magnetic resonance imaging (MRI) showed no intraorbital tumor. Thyroid functional tests showed TSH: <0.01μIU/mL, free T3: 5.2 pg/mL, free T4: 1.5 ng/dL, TSH receptor antibody (TRAb): 0%. After examining the patient, we immediately referred her to an ophthalmologist of the core hospital because it was rapid-onset and unilateral exophthalmos. Hertel exophthalmometer showed protrusion by 13 mm right and 17 mm left. Clinical activity score (CAS) was one point. Hematological studies showed free T4: 1.89ng/dL and TSH receptor stimulating antibody (TSAb): 346%. These findings led to the diagnosis of Graves' disease and thyroid ophthalmopathy. We started her treatment with thiamazole and levothyroxine sodium hydrate. After 8 months treatment, exophthalmos improved and the patient's psychosocial QOL also improved.

Discussion: For the diagnosis and treatment of unilateral thyroid ophthalmopathy, cooperation between two departments of thyroid and ophthalmology is important.

Key words: Graves' disease, thyroid ophthalmopathy, unilateral, rapid-onset, TSH receptor stimulating antibody (TSAb), psychosocial QOL, Cooperation.

抄録

緒言：バセドウ病における片側性甲状腺眼症は比較的稀である。一般眼科や内科，皮膚科を受診することが多いために診断がつきにくいと言われ，各科が連携をとって診療にあたることが重要である。今回，急激な片側性眼球突出を契機にバセドウ病と診断され，他院眼科と連携して治療を行うことができた1例を経験したので報告する。

症例：39歳，女性。急激な左眼球突出にて近医眼科受診。近隣脳外科にて磁気共鳴画像検査（MRI）を施行し眼窩内腫瘍は認められなかった。TSH： $<0.01 \mu\text{IU/mL}$ ，free T3： 5.2pg/mL ，free T4： 1.5ng/dL ，TSHレセプター抗体（TRAb）： 0% と甲状腺中毒症が認められたため9日後当院を紹介受診した。左眼の眼球突出，上眼瞼後退を認めたが，明らかな視力低下や複視，眼痛は認めなかった。血液検査にて，free T4： 1.89ng/dL ，TSAAb： 346% と高値であったことより，バセドウ病による甲状腺機能亢進症と診断しチアマゾール（MMI）とサイロキシン（T4）製剤を併用して治療を開始した。眼症に関しては，急激発症であり片側性のため患者本人の心理的な苦痛が大きく，また遠隔地からの受診で頻回な受診が困難であったため，当院初診同日に中核病院眼科を紹介受診とした。眼球突出度：右13mm，左17mm。視力障害なし。複視なし。眼圧：右14mmHg，左17mmHg。Clinical activity score（CAS）は1点であった。MRIにて左上直筋の肥大を認めた。甲状腺眼症診断基準に基づき甲状腺眼症と診断され， α ブロッカー点眼薬を開始し経過観察の方針となった。治療開始当初は眼症に対する患者の不安は大きかったが，中核病院眼科への速やかな紹介受診が行われ，内科的，眼科的治療が同時に開始された結果，8か月後には眼球突出度は改善し，患者の社会心理面に關するquality of life（QOL）も改善を認めた。

考察：甲状腺科，眼科が連携をとったことで早期の診断と治療開始につながり，眼球突出度の改善と患者の社会心理面に關するQOLの改善にもつながったと考えられる。

結論：急激な片側性眼球突出を契機にバセドウ病と診断された1例を経験した。片側性甲状腺眼症の診断，治療のためには甲状腺科と眼科の連携が重要である。

緒言

バセドウ病における片側性甲状腺眼症は比較的稀である。一般眼科や内科，皮膚科を受診することが多いために診断がつきにくいと言われ，各科が連携をとって診療にあたることが重要である。今回，急激な片側性眼球突出を契機にバセドウ病と診断され，他院眼科と連携して治療を行うことができた1例を経験したので報告する。

症例

症例：39歳，女性。

主訴：左眼球突出。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙なし，飲酒なし。

現病歴：11月X日 家族に左眼球突出を指摘され，X+4日後に近医眼科を受診。視力：右1.2 左1.2，眼圧：右14mmHg 左16mmHg，左眼球突出を認め，左眼が完全には閉じなかった。同日，脳外科を紹介受診しMRIが施行され，眼窩内腫瘍は認めなかった（図1）。TSH： $<0.1 \mu\text{IU/mL}$ （基準値： $0.4 \sim 4.0$ ），free T3： 5.2pg/mL （基準値： $2.4 \sim 4.3$ ），free T4： 1.5ng/dL （基準値： $0.9 \sim 1.8$ ），TRAb（第1世代）： 0.0% （基準値： 15% 以下），AST： 24IU/L （基準値： $10 \sim 40$ ），ALT： 42IU/L （基準値： $10 \sim 40$ ）， γ GTP： 65IU/L （基準値： 48 以下），CK： 72U/L （基準値： $50 \sim 210$ ），AMY： 68U/L （基準値： $39 \sim 134$ ），T-Chol： 163mg/dL （基準値： $150 \sim 219$ ），HDL-C： 55mg/dL （基準値： $40 \sim 90$ ），TG： 56mg/dL

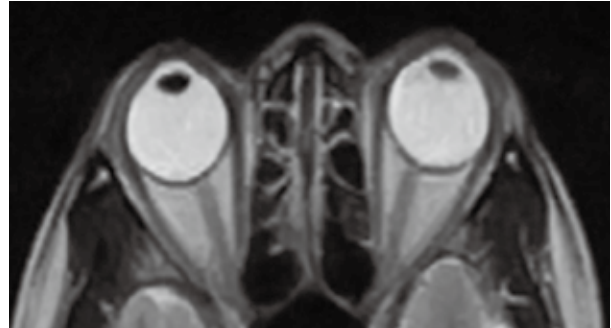


図1 MRI：眼窩内腫瘍なし。

dL（基準値： $50 \sim 149$ ），Cr： 0.54mg/dL （基準値： $0.46 \sim 0.82$ ），Na： 138mmol/L （基準値： $135 \sim 145$ ），Cl： 106mmol/L （基準値： $98 \sim 108$ ），K： 3.9mmol/L （基準値： $3.5 \sim 5.0$ ），Ca： 8.7mg/dL （基準値： $8.6 \sim 10.2$ ），TG： 108mg/dL （基準値： $50 \sim 149$ ），CRP： 0.08mg/dL （基準値： 0.30 以下），WBC： $5020/\mu\text{L}$ （基準値： $3500 \sim 9700$ ），Hb： 13.1g/dL （基準値： $11.2 \sim 15.2$ ）。甲状腺中毒症が認められたため，X+9日後に当院を紹介され受診した。

当院初診時診察所見：左眼の眼球突出，上眼瞼後退を認めた。

MRI：左眼上直筋の軽度肥大を認めた（図2 a右眼 b左眼）。

頸部超音波検査：甲状腺腫大なし，血流亢進なし，腫瘍性病変も認めなかった（図3）。

血液検査：free T3： 5.6pg/mL （基準値： $2.4 \sim 4.3$ ），free

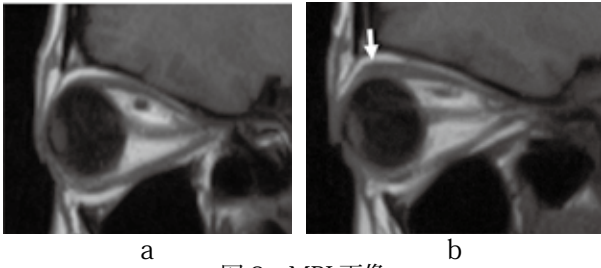


図2 MRI画像

a 右眼 異常なし. b 左眼 上直筋の軽度肥大(矢印)あり.

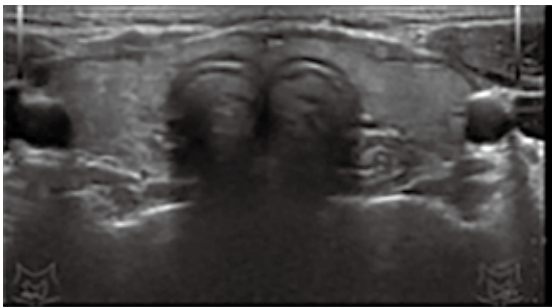


図3 初診時甲状腺エコー：甲状腺腫大なく、血流亢進なく、腫瘍性病変も認めなかった。

T4: 1.89 ng/dL (基準値: 0.9 ~ 1.8), TSH: <0.1 μ IU/mL (基準値: 0.4 ~ 4.0), TSH刺激性レセプター抗体 (TSAb): 346% (基準値: 120%以下), TPOAb: 10.2IU/mL (基準値: 28.0未満), TgAb: 1.43IU/mL (基準値: 16.0未満). TSAb陽性でありバセドウ病による甲状腺機能亢進症と診断した. 眼症に関しては、急激発症であり片側性のため患者本人の心理的な苦痛が大きく、また遠隔地からの受診で頻回な受診が困難であったため、同日、中核病院眼科を紹介受診とした。

中核病院眼科初診時所見：Hertel眼球突出計では右眼13mm、左眼17mmであった。左眼のみ上眼瞼後退、Graefe

表1 CASにおける本症例の活動性

Clinical activity score (CAS)	
眼球や球後の痛み・圧迫感や違和感	
眼球運動時(上方視、下方視、側方視)の痛み	
眼瞼の発赤	
眼瞼の腫脹	
結膜の発赤	
結膜の浮腫	
涙丘の腫脹	
1~3ヶ月間に2mm以上の眼球突出の進行	
1~3か月間に視力の低下	
1~3か月間に8度以上の眼球運動障害	
CASが10項目中4項目以上、または前半の7項目中3項目以上は活動性眼症を示唆する。	

眼瞼の腫脹を認めるのみで、CASは1点であり非活動性であった。

徴候を認めた(図4)。視力は右眼1.2 (n.c), 左眼1.2 (1.2)で視力低下は認めなかった。また複視も認めなかった。眼圧は右眼14mmHg, 左眼17mmHgであった。左眼の眼球突出については甲状腺眼症診断基準に基づき甲状腺眼症と診断された。

Clinical activity score (CAS)¹⁾による眼症の活動性(表1): 眼瞼の腫脹を認めるのみで、眼窩部の痛み・圧迫感や違和感、眼球運動時の痛み、眼瞼の発赤、結膜の発赤、結膜の浮腫、涙丘の腫脹は認めず、1点であり非活動性であった。
NOSPECS分類²⁾による眼症の重症度(表2): 眼瞼後退中等度(2点)、眼瞼腫脹軽度(1点)、結膜所見なし(0点)、眼球突出度軽度(1点)、外眼筋所見なし(0点)、角膜所見なし(0点)、視神経・網膜所見なし(0点)であった。
Graves' Orbitopathy Quality of Life (GO-QOL): 視機能に関する質問項目(車の運転、仕事や家事、戸外の散歩、読書、テレビ鑑賞、趣味や娯楽、したいことができない)は初診時よりいずれも「制限なし」もしくは「いいえ」であり100であった。社会心理面に関する質問項目では、治

表2 NOSPECS分類における本症例の重症度

アメリカ甲状腺学会のNOSPECS分類	障害なし(0)	軽度の障害(a)	中等度の障害(b)	高度の障害(c)
0 No physical signs or symptoms				
I Only signs, no symptoms (lid retraction, lid lag)	眼瞼後退 眼瞼開大 8mm未満	8~10mm未満	10~12mm未満	12mm以上
II Soft tissue involvement (sandy sensation, lacrimation, photophobia, lid fullness, conjunctival injection, chemosis, lid edema)	眼瞼腫脹 結膜 所見なし	軽度 充血、充血、浮腫	中等度 上方輪部角結膜炎	高度 眼瞼睫毛内反 兎眼 上強膜血管怒張
III Proptosis	眼球突出度 15mm未満	15~18mm未満	18~21mm未満	21mm以上
IV Extraocular muscle involvement	外眼筋 所見なし	周辺視で複視	第1眼位以外での複視	第1眼位で複視
V Corneal involvement	角膜 所見なし	点状性浸潤 角膜全体におよぶ浸潤	潰瘍	穿孔、壊死
VI Sight loss (optic nerve involvement)	視神経・網膜 所見なし	乳頭発赤・浮腫 視力: 0.3~1.0未満	球後視神経症 0.1~0.3未満	うっ血乳頭、乳頭周辺 網膜のびまん性混濁、網膜絡膜腫瘍 0.1未満

 軽度の眼症
 中等度~重度の眼症
 最重度の眼症

眼瞼後退中等度(2点)、眼瞼腫脹軽度(1点)、結膜所見なし(0点)、眼球突出度軽度(1点)、外眼筋所見なし(0点)、角膜所見なし(0点)、視神経・網膜所見なし(0点)であった。

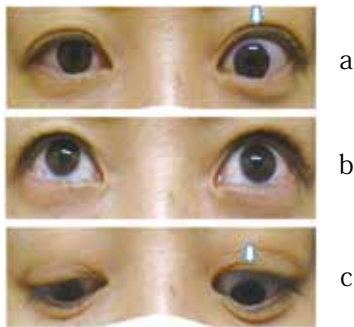


図4 初診時外眼部写真：
Hertel 眼球突出計で右眼 13mm，左眼 17mm。
a 左眼に上眼瞼後退（矢印）を認めた。
c Graefe 徴候（矢印）を認めた。

療開始当初，眼症のために顔貌の変化が気になる：とても，他人の視線が気になる：少し，他人の振る舞いが気になる：少し，自信がもてない：少し，他人と接したくない：少し，友達ができにくい：いいえ，写真に写りたくない：とても，顔貌の変化を隠したい：とても，の結果であり37.5であった。

治療経過：当院初診時にFT3およびFT4値が基準値よりごくわずかに高値であったため，甲状腺機能低下症を避けるためにMMI 5mg/日とT4製剤25 μ g/日を併用して治療を開始した。7週間後にFT3，FT4ともに増悪したため

T4製剤を中止した後MMI 10mg/日に増量したところ，9週間後よりFT3，FT4ともに基準値内となった。中核病院眼科では，初診時の眼症の重症度や活動性が軽度であり，症状が固定していないことから経過観察の方針となり，左眼の眼圧低下目的に塩酸ブナゾシン点眼が処方された。眼球突出，上眼瞼後退の改善が乏しいため，治療開始2か月以降に左眼に対してステロイドテノン嚢下注射が3回施行され，治療開始8ヶ月後には，眼球突出度は右眼14mm，左眼14mmと正常化した（図5）。

右眼にごく軽度の上眼瞼後退が認められたが，左眼の上眼瞼後退，Graefe徴候は消失した（図6）。

治療後のCASによる眼症の活動性：眼窩部の痛み・圧迫感や違和感，眼球運動時の痛み，眼瞼の発赤，眼瞼の腫脹，結膜の発赤，結膜の浮腫，涙丘の腫脹 いずれも認めず0点であった。

治療後のNOSPECS分類による眼症の重症度：眼瞼後退なし（0点），眼瞼腫脹軽度（1点），結膜所見なし（0点），眼球突出なし（0点），外眼筋所見なし（0点），角膜所見なし（0点），視神経・網膜所見なし（0点）であった。

治療後のGO-QOL：視機能に関する質問項目は，初診時と変わらずいずれも「制限なし」もしくは「いいえ」であり100であった。社会心理面に関する項目もすべての回答が「いいえ」となり100となった。

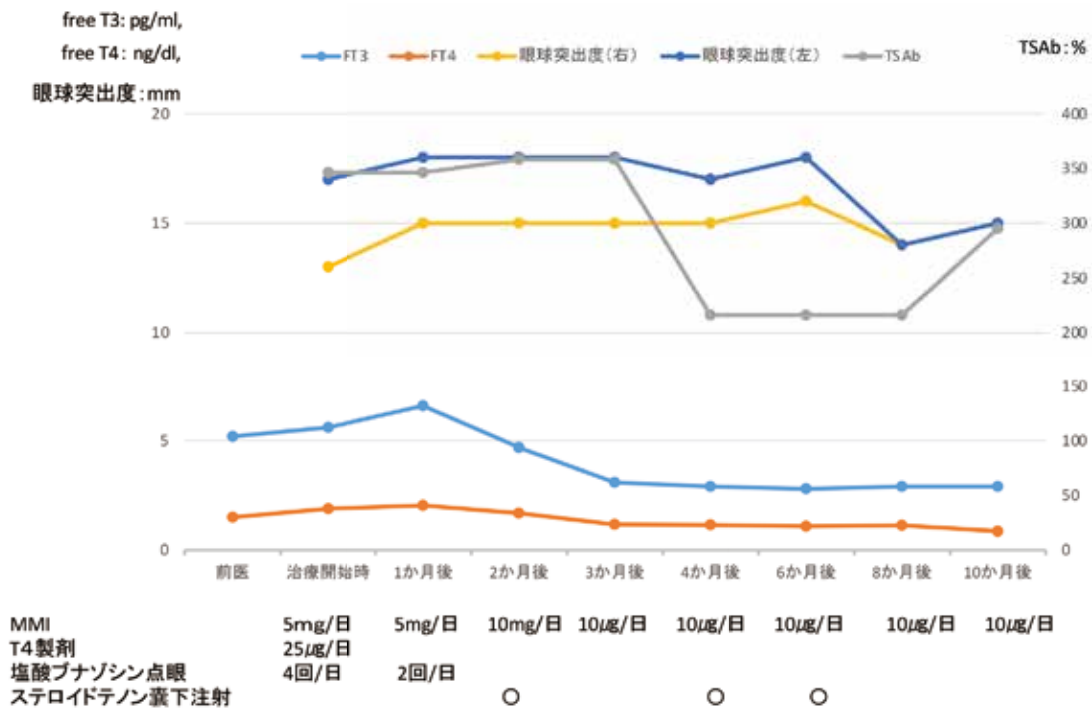


図5 治療と甲状腺機能の経過

甲状腺機能低下症を避けるためにMMI 5mg/日＋T4製剤 25 μ g/日で治療を開始した。7週間後にFT3，FT4ともに増悪傾向となりT4製剤を中止した後MMI 10mg/日に増量し，9週間後よりFT3，FT4ともに基準値内となった。眼所見については塩酸ブナゾシン点眼で経過観察を行ったが，眼球突出の改善が乏しいため，治療開始2か月後以降に左眼に対してステロイドテノン嚢下注射を3回施行した。治療開始8ヶ月後には，眼球突出度は右眼14mm，左眼14mmと正常化した。

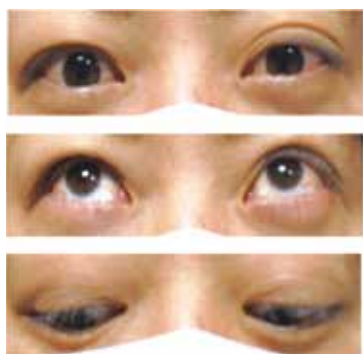


図6 治療開始8ヶ月後の外眼部写真：
Hertel 眼球突出計で右眼 14mm, 左眼 14mm, 左眼の上眼瞼後退, Graefe 徴候は消失したが, 右眼にごく軽度の上眼瞼後退を認めた。

倫理的配慮：本報告にあたり, 主旨を説明し署名および同意を得た。

考察

甲状腺眼症は, 眼瞼や涙腺, 球後軟部組織の外眼筋や脂肪組織などの眼窩組織に対する自己免疫性炎症性疾患である。自己免疫性甲状腺疾患に眼症候を有する場合, もしくは画像診断にて眼球突出や外眼筋の腫大などが認められる場合に甲状腺眼症と診断される。甲状腺眼症は, バセドウ病の25～50%に, 慢性甲状腺炎の2%に合併すると報告されている^{3,5)}。

発症には性差, 民族差, 遺伝的素因, タバコなどの環境因子, 機械的因子, 甲状腺機能などの関与が指摘されている。自己免疫異常の抗原として認識される候補として外眼筋⁶⁾, TSH受容体^{7,8)}, サイログロブリン⁹⁾, insulin-like growth factor-1受容体^{10,11)}がある。現在最も支持されている仮説はTSH受容体説であるが, 抗TSH受容体抗体が陰性のバセドウ病や橋本病においても眼症が発生することから, TSH受容体説だけでは説明しにくい症例も存在しており, いまだに病因については分かっていないことが多い。

甲状腺眼症による眼障害は上眼瞼後退, 眼球突出, 涙液分泌低下などの原発性障害と, 原発性障害を原因として二次的に発症する眼瞼腫脹や結膜の充血, 角膜上皮障害などの続発性障害がある¹²⁾。眼瞼後退や眼瞼浮腫など眼瞼の所見が62.9%と最も多く, 続いて眼球運動障害58.2%, 眼球突出45.4%, 高眼圧症19.2%, 視神経障害2.9%となっている¹³⁾。

甲状腺眼症は一般的に両眼性に生じるが, 片眼性のものが約10-20%存在するとされる¹⁴⁻¹⁶⁾。また, 甲状腺眼症の80%は甲状腺機能亢進症を伴うが, 20%はバセドウ病の既往のない甲状腺機能正常または低下症の患者にみられる¹⁷⁾。正常甲状腺機能に伴う甲状腺眼症は比較的軽症で片側性であることが多いとされる¹⁸⁾。初期から出現する甲状腺眼症の症状は眼瞼浮腫を伴う上眼瞼後退である⁶⁾

が, 片側性に眼瞼浮腫を生じる疾患には虫刺症や接触性皮膚炎, 悪性リンパ腫なども鑑別に挙げられる¹⁴⁾ため鑑別が必要である。また, 眼球突出は甲状腺眼症に最も特徴的な所見であるが, 原因となり得る疾患や症候群は多数あり慎重な鑑別を要する。両側性の眼球突出は全身疾患に伴うものが多いが, 内分泌性疾患の眼球突出度は軽度であったとの報告もある¹⁹⁾。片眼性の眼球突出は炎症や腫瘍などの場合が多くその両者で約2/3を占めるとされる¹⁹⁾。片眼性の眼球突出のうち甲状腺眼症であったものは17%であったとの報告がある²⁰⁾。

これらの理由から, 甲状腺眼症の患者はまず一般眼科や内科, 皮膚科を受診することが多いが, 鑑別疾患が多く診断が困難となることも少なくない。そのため, 甲状腺眼症専門機関への紹介基準が作られており, 甲状腺専門医・眼科専門医・放射線医が連携して診療にあたることが大切である²¹⁾。

甲状腺中毒症の原因として最も頻度が高いのは, バセドウ病である。バセドウ病の診断のためには血中の抗TRAbが陽性であるか, TRAbが陰性の場合にはTSAAbを測定し陽性であることを確認することが必要である²²⁾。TRAbは甲状腺機能亢進とは相関するが甲状腺眼症の活動性とは必ずしも相関しない。しかし, TSAAbは甲状腺眼症の活動性と相関することが多い²³⁾。したがって, 正常甲状腺機能の甲状腺眼症患者では, TRAbが正常でTSAAbが高値となる場合も多く, 診断には両者の抗体価測定が必要である²³⁾。本症例は, 急激な片眼性眼球突出を主訴に受診した前医にてMRIが施行され眼窩内腫瘍が否定されると同時に, 甲状腺ホルモンが検査されたことで甲状腺中毒症が指摘され甲状腺科受診につながった。TRAbは陰性であったがTSAAbが陽性であったためバセドウ病および甲状腺眼症と診断された。

甲状腺眼症では角膜障害, 眼球運動障害, 視神経障害などにより, ドライアイ, 複視, 視力障害などをきたし, 重症例では日常生活や就業に支障が生じQOLが著しく損なわれる¹²⁾。また, 視機能上のQOLが比較的良好で眼科での積極的な治療がなされない症例でも, 眼瞼症状や眼球突出などの整容性に関わる症状が強い症例も多く²⁴⁾, 顔面の変化に起因した精神的な障害を引き起こす可能性がある²⁵⁾ため, 美容上の問題など社会心理的な要因によるQOLの低下への配慮が必要²⁶⁾とされる。QOLに対する質問票は, 一般に使用される形式では眼症の外見上の問題や機能上の問題を評価することが難しいため, 眼症に特異的なアンケートが開発されている。現在は視機能に関する8項目と外見による社会心理面に関する8項目, 計16項目で判定されるGO-QOLが主に用いられており²⁷⁾, 0-100までのスコアに変換され, 眼症患者の平均は, 視機能では54.7, 外見による社会心理面は60.1とされて

いる¹²⁾。本症例は、急激な片側性の眼球突出であったことや遠隔地からの受診であったことから患者の不安が大きく、治療開始時のGO-QOLの社会心理面のスコアは眼症患者平均より低かったと考えられた。しかし、中核病院眼科への速やかな紹介受診が行われ、内科的、眼科的治療が同時に開始された結果、眼球突出が改善し、GO-QOLの社会心理面のスコアも改善を認めたと考えられる。本症例のような片側性甲状腺眼症の症例では、確定診断に至るまでに両側性に比べて時間がかかることが予想され、早期診断、治療のためには甲状腺科と眼科の連携が重要であると考えられる。片側性甲状腺眼症は内科的治療下でも増悪することや、両眼性に移行する報告もある¹⁴⁾ので、今後も慎重な経過観察が必要である。

結論

急激な片側性眼球突出を契機にバセドウ病と診断された1例を経験した。片側性甲状腺眼症の診断、治療のためには甲状腺科と眼科の連携が重要である。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

- Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 9-14.
- Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 725-727.
- Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21: 168-199.
- Hiromatsu Y, Kaku H, Miyake I, Murayama S, Soejima E. Role of cytokines in the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 217-221.
- 川本晃司, 西田輝夫. 日常みる角膜疾患(4)甲状腺眼症. *臨床眼科* 2003; 57: 1174-1177.
- Wall JR, Bernard N, Boucher A, et al. Pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy: an autoimmune disorder of the eye muscle associated with Graves' hyperthyroidism and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 68: 1-8.
- Feliciello A, Porcellini A, Ciullo I, Bonavolonta G, Avvedimento EV, Fenzi G. Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue. *Lancet* 1993; 342: 337-338.
- Khoo DH, Eng PH, Ho SC, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid* 2000; 10: 1093-1100.
- Douglas RS, Afifyan NF, Hwang CJ, et al. Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 430-438.
- Pritchard J, Horst N, Cruikshank W, Smith TJ. Igs from patients with Graves' disease induce the expression of T cell chemoattractants in their fibroblasts. *J Immunol* 2002; 168: 942-950.
- Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank W, Smith TJ. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. *J Immunol* 2003; 170: 6348-6354.
- 日本甲状腺学会・日本内分泌学会. 甲状腺眼症診療の手引き. Published. メディカルレビュー社 2020.
- 長内一, 大塚賢二, 中村靖, 橋本雅人, 中川喬, 上條桂一. 甲状腺眼症患者242例における臨床的血液学的検討. *あたらしい眼科* 1998; 15: 1043-1047.
- 船越建, 田村舞, 諏訪部寿子, 五味博子, 川久保洋, 渡辺彰浩. 片側の上眼瞼浮腫より診断に至った甲状腺機能亢進症の1例. *皮膚科の臨床* 2007; 49: 104-105.
- 森加奈, 小幡博人, 水流忠彦. 片眼の眼瞼浮腫で発症した甲状腺眼症の1例. *臨床眼科* 2004; 58: 781-783.
- 宇井恵里, 井上立州, 高本紀子, ほか. 片眼性から両眼性に移行したBasedow眼症の1例. *臨床眼科* 2008; 62: 1869-1873.
- 廣松雄治. 甲状腺眼症 (Basedow病眼症) の病因と診療指針—眼症診療の手引き. *医学のあゆみ* 2017; 260: 723-728.
- Eckstein AK, Losch C, Glowacka D, et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1052-1056.
- 内籾久人, 松葉賢一, 可児一孝, 井出俊一. 神大眼科5年間の一側性眼球突出の統計. *眼科臨床医報* 1973; 67: 228-232.
- 岸原紘子, 市邊義章, 清水公也. 北里大学における片眼性眼球突出の検討. *臨床眼科* 2006; 60: 1957-1960.
- バセドウ病悪性眼球突出症(甲状腺眼症)の診断基準と治療指針.
- 日本甲状腺学会. バセドウ病治療ガイドライン 2019. 東京: 南江堂 2019.
- 石川恵里, 高橋靖弘, 柿崎裕彦. 甲状腺眼症の病態と診療のコツ. *臨床眼科* 2018; 72: 182-194.

- 24) 木村亜紀子. 甲状腺眼症 (特集 斜視診療のコツ).
Oculista = オクリスタ 2015; 60-64.
- 25) 三村真土. 甲状腺眼症に対する機能面を考慮した眼
形成再建外科手術. 神経眼科 2020; 37: 285-292.
- 26) 廣松雄治. Basedow 病眼症. 日本内科学会雑誌 2010;
99: 755-762.
- 27) Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L,
Prummel MF, Wiersinga WM. Quality of life in patients
with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased:
measurement by the medical outcomes study instrument.
Thyroid 1997; 7: 885-889.

Author Index

第73卷 人名検索

A			N		
Miyako ARIMA	有馬 都	33	Masayuki NAGANO	長野 真行	10
Hideo ARIMA	有馬 豪男	33	Ayako NAGATA		23
Noboru ARIMURA	有村 昇	33	Yukari NISHIZAWA	西澤 由香理	33
			Sayoko NIWA	丹羽 さよ子	1
			Yuki NOMOTO		23
E			O		
Yuka EGUCHI		23	Yasuyo OHI		23
			Takao OHTSUKA		23
H			Tomoyo OUELLETTE	ウヰレット 朋代	33
Naoki HAYASHI		23	Tomohiro OYAMA	大山 智宏	28
			S		
I			Yasuaki SAGARA		23
Naotaka IKEDA	池田 直隆	28	Hazuki SAHO		23
Itsumi IMAGAMA	今釜 逸美	16	Rikiya SATO	佐藤 力弥	28
Yutaka IMOTO	井本 浩	16	Shunji SHIMAOKA	島岡 俊治	28
Hiroki ITOU	伊東 大樹	33	Yoshiaki SHINDEN		23
			Toyokuni SUENAGA	未永 豊邦	28
K			T		
Go KAMIMURA	上村 豪	28	Ryoichi TOYOSAKI	豊崎 良一	28
Tatsuya KAMINOSOSNO	上之蘭 達也	10	U		
Mayumi KAMMURA	上村 真弓	28	Shuichiro UCHIYAMA	内山 周一郎	28
Youichi KANEKO	金子 洋一	33	Hikari UENO	上野 光理	16
Ko-ichi KAWAHARA	川原 幸一	16	Y		
Keiko KAWANO	河野 恵子	10	Kenji YAMAGUCHI	山口 桂司	33
Akira KISANUKI	木佐貫 彰	1	Heiji YOSHINAKA		23
Masaki KITAZONO	北蘭 正樹	28			
M					
Ikuro MARUYAMA	丸山 征郎	16			
Tomomi MASUMITSU	益満 智美	1			
Masaaki MIYATA	宮田 昌明	1			

Editorial Board

編集委員会

Editor-in-Chief Chihaya KORIYAMA 郡山 千早

Editors

Tatsuhiko FURUKAWA	古川 龍彦
Masahisa HORIUCHI	堀内 正久
Michiyo HIGASHI	東 美智代
Shuji KANMURA	上村 修司
Shin-ichiro MORI	盛 真一郎
Hideyuki TERAZONO	寺蘭 英之

Acknowledgement

All editorial board members deeply appreciate following reviewers. They sincerely estimated manuscripts and gave proper advices to the authors. Their gratuitous works support editing this journal.

Reviewers

査読者

Kazuyasu FUJII	藤井 一恭
Kohei GODAI	五代 幸平
Hiroshi HASHIGUCHI	橋口 裕
Michiyo HIGASHI	東 美智代
Shuji KANMURA	上村 修司
Takuro KUBOZONO	窪蘭 琢郎
Shin-ichiro MORI	盛 真一郎
Akihiro NAKAJO	中条 哲浩
Hideyuki TERAZONO	寺蘭 英之
Futoshi UWATOKO	上床 太心
Munekazu YAMAKUCHI	山口 宗一
Hiroyuki YAMAMOTO	山本 裕之