

地方独立行政法人 佐賀県医療センター好生館

医学雑誌

好生

論文 01

好生館医学会発表演題 55

エッセイ 61

vol.60
2026



佐賀県医療センター

好生館

巻 頭 言

地方独立行政法人
佐賀県医療センター好生館
理事長 樗 木 等

好生館医学雑誌「好生」は40周年を迎えました。

「好生館医学会」は好生館の設立の理念「学問無くして名医となること覚束なき儀なり」を重く捉え、日常の臨床経験、研究発表、大所高所からの特別講演、医療政策の話題、診療報酬情報などと多岐にわたります。令和7年度は医学会のテーマを「みんなで創る好生館カイゼンプロジェクト」といたしました。臨床研修医、専攻医、若手の医師、その他の全職員に積極的に発表・報告を奨励しています。

好生館医学雑誌「好生」は、好生館医学会の受け皿としての位置付けを兼ねて1986年7月に第1号が発行され40周年を迎えました。基幹型臨床研修指定病院をはじめ医師部門、看護部門や多くの職種部門で施設認定を受けている好生館は、「好生」をアカデミア活動の表現の場と位置付け、医学会発表や報告を論文化することを指導しています。

原著、総説、症例報告、基礎研究のみならずエッセイなど広く投稿を募集し、職員そして館外の皆様にも裨益するものを目指しています。特に、若手好生館職員には「好生」を論文投稿の登竜門的な位置付けとして期待しています。

後年、「好生」を手にして、好生館が注力していた臨床、研究、地域医療、多職種連携などが推し測れたらと思います。館外の方の寄稿者を含め、多くの皆様に見ていただき楽しんでいただければ幸いです。今年度40周年記念を迎えたことを期に、好生館の設立の理念に添える医学雑誌として益々充実していくように願っています。

Contents

好生 vol.60

巻頭言

論文

1

総説	小児がんであるヒト神経芽腫の培養細胞を用いた非対称細胞分裂の同定と解析 総合臨床研究所 泉 秀樹	2
総説	医療統計におけるデータの要約方法—記述統計の基本と応用：平均値と中央値の適切な使い分け— 総合臨床研究所 貞嶋 栄司	6
原著	非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡のタイミングと臨床転帰の検討 消化器内科 富永 直之 他	11
原著	動画説明支援ツールMediOS [®] が術前麻酔説明に与える影響についての検討 麻酔科 三浦 大介 他	15
原著	急性大動脈症候群に対するTEVARの早期・中期成績 心臓血管外科 大崎 隼 他	18
原著	当館における大量輸血プロトコルの運用状況と臨床的有用性の評価 検査部 吉田 剛士 他	21
原著	短期間で複数回の時間外外来受診歴のある重症血友病患者への包括的アプローチの考察 総合教育研修センター 原 瑞希 他	28
二次出版	Hemodynamic subtype classification of type II endoleaks using time-enhanced curves and its association with aneurysmal enlargement Department of Radiology Kota Mitsui et al.	30
事例報告	救急外来患者のための帰宅指示書開発への取り組み 総合教育研修センター 坂井 耀一 他	47
症例報告	劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS：Streptococcal Toxic Shock Syndrome）により急速に致死経過をたどった一例 総合教育研修センター 中島 陽美 他	49
症例報告	佐賀県医療センター好生館で脳死判定および臓器移植に至った一例 総合教育研修センター 田中 康聖 他	52

好生館医学会発表演題

年間テーマ：みんなで創る好生館カイゼンプロジェクト

55

発表	当館リハビリテーションセンターにおけるクリニカルクラークシップの取り組みと今後の課題 リハビリテーションセンター 野田 昇吾	56
----	---	----

エッセイ 61

エッセイ	好生館命名のルーツを訪ねて：中国の古典・書経より 元佐賀県立病院・好生館館長 太田 善郎	62
エッセイ	映画「国宝」を観て思い出したこと 医療安全管理部 内藤 光三	64
作品紹介	化学療法室に通われている患者さんより 手作りの花束ブランケット	65

委員会設置要綱・投稿規定・査読要領 67

地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館医学雑誌「好生」編集委員会設置要綱	68
地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館医学雑誌「好生」投稿規定	69
地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館医学雑誌「好生」査読要領	70

編集後記	76
------	----

The background is a complex geometric pattern composed of numerous triangles of varying sizes. A horizontal band of lighter, yellowish-white triangles runs across the center of the image. Above this band, the triangles are primarily in shades of light blue and green. Below the band, the triangles transition into shades of blue and purple. The overall effect is a textured, low-poly aesthetic.

論文

総説

論文

総説

小児がんであるヒト神経芽腫の培養細胞を用いた
非対称細胞分裂の同定と解析

Analysis of asymmetric cell division using human neuroblastoma cells as a model system

総合臨床研究所 疾患病態研究部 泉 秀樹

神経幹細胞は、自己複製を行う対称細胞分裂 (Symmetric cell division: SCD) と、自己複製細胞と分化細胞を同時に生み出す非対称細胞分裂 (Asymmetric cell division: ACD) の両方を用いて神経系の発生を制御している。神経芽腫は神経堤由来の未分化細胞から発生すると考えられており、正常神経幹細胞における細胞分裂制御機構との関連が注目されている。ヒト神経芽腫培養細胞は、無限増殖能を有する一方で、レチノイドなどによる分化誘導能も保持しており、がん幹細胞様細胞のモデルとして利用されてきた。私たちはヒト神経芽腫培養細胞を用いて、ヒトがん細胞においてもACDが進化的に保存された形で起こることを示し、さらにMYCNがSCDとACDの分裂運命制御に関与することを明らかにした。本総説では、神経芽腫の培養細胞を用いたACD研究の歴史を概説し、ヒト神経芽腫の培養細胞がACDの分子機構を解明する上で理想的なモデル系であることを論じる。

キーワード：小児がん、神経芽腫、非対称細胞分裂、Neuroblastoma、MYCN、ACD (Asymmetric cell division)、SCD (Symmetric cell division)

1. はじめに

神経幹細胞は、自己複製と分化のバランスを維持するために、対称細胞分裂 (Symmetric cell division (SCD)) と非対称細胞分裂 (Asymmetric cell division (ACD)) を使い分けている。発生初期にはSCDによって幹細胞数を増加させ、その後ACDによって神経細胞やグリア細胞への分化を促進する。この細胞分裂様式の制御異常は、発生異常のみならず腫瘍形成にも関与すると考えられている。

神経芽腫は、小児がんの中で代表的な固形腫瘍の一つであり、臨床的にも生物学的にも非常に多様性を示す^{1,2,3)}。患者は一般に、低リスク、中間リスク、高リスクの3群に分類される。低リスク群では最小限の治療で十分な場合がある一方、高リスク群では集学的治療にもかかわらず予後不良であることが多い。神経芽腫の生物学的特徴の一つとして、がん遺伝子であるMYCN遺伝子の増幅が予後や悪性度と強く関連することが知られており、全体の約20%でMYCN増幅が認められる^{1,3)}。

近年の研究により、MYCNは単なるがん遺伝子としての機能にとどまらず、正常な神経幹細胞や前駆細胞の自己複製にも重要な役割を果たすことが明らかになってきた⁴⁾。神経芽腫は、シュワン細胞、メラノサイト、平滑筋、末梢神経、グリアなど多様な細胞系列を生み出す多能性神経堤細胞に由来すると考えられている⁵⁾。そのため、神経芽腫細胞は、増殖能と分化能の両方を有する“がん幹細胞”様の性質を持っていることが示唆されていた⁶⁾。

がん幹細胞は、腫瘍内の細胞不均一性を生み出す機構として非対称細胞分裂 (Asymmetric cell division: ACD) を行うと考えられている^{7,8)} (図1)。ACDは、1回の分裂で自

己複製能を持つ幹細胞と分化細胞を同時に生み出す、発生や組織の維持のために必要な生理的な仕組みである。ショウジョウバエの神経芽細胞の研究では、ACDを阻害すると自己複製と分化のバランスが破綻し、腫瘍形成につながることが示されている^{9,10)}。そこで私たちは、ヒト神経芽腫の培養細胞がACDのモデルになるのではないかと考え、研究を開始した。

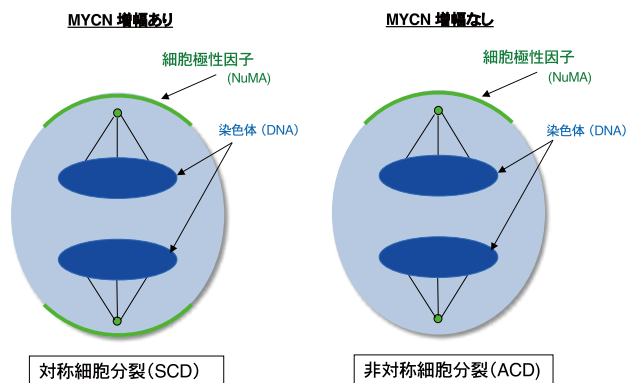


図1 ヒト神経芽腫細胞における
NuMA依存的非対称細胞分裂の検出

非対称細胞分裂とは、1つの細胞が同じ娘細胞を2つ作るのではなく、性質の異なる2つの細胞を同時に作る分裂様式である。有糸分裂後期において、紡錘体極に局在するNuMAは、細胞極性シグナルとして細胞皮質にも局在し、細胞皮質に局在したNuMAが適切な極性分裂を保証する。MYCN増幅を有する神経芽腫細胞では、NuMAの細胞皮質局在に基づく分裂は対称的であるのに対し、MYCN増幅を有さない細胞では、NuMAの細胞皮質局在に基づく分裂は非対称的である (MYCN増幅を有さない神経芽腫細胞の非対称細胞分裂の割合は約20%であり、一方、MYCN増幅を有する神経芽腫細胞の非対称細胞分裂の割合は数%である。)

2. ヒト神経芽腫細胞における非対称細胞分裂の同定

ACDの研究は、線虫の胚、ショウジョウバエの神経芽細胞や雄性生殖幹細胞などのモデルで最初に発見され、研究が行われてきた^{11,12)}。これらの遺伝学的研究から、ACDの基本機構は共通しており、高度に保存されていることが明らかとなった。

ヒト神経芽腫の培養細胞は、増殖能と分化誘導能を併せ持つ点で特徴的であり、さらに神経芽腫は、胎児期において、正常幹細胞が対称細胞分裂（SCD）によりその数が一定数整い、次に分化した細胞を増やすACDが盛んに行われている時期に発生すると考えられている小児がんである¹³⁾。これらの理由から、私たちは、ヒト神経芽腫の培養細胞をACD研究のモデルとして用いて解析を始めた。その結果、Nuclear and mitotic apparatus (NuMA) という様々な非対称細胞分裂に参与する細胞極性因子に注目した。NuMAは、有糸分裂期に紡錘体極および細胞皮質へ局在する極性形成因子であり、ショウジョウバエから哺乳類まで保存されたACD関連分子として知られている。神経芽腫細胞では、有糸分裂後期におけるNuMAの細胞皮質局在の対称性または非対称性を指標としてACDを評価したところ、MYCN増幅を有する細胞株では主にSCDが観察される一方で、MYCN非増幅細胞株ではACDが観察されることがわかった¹⁴⁾ (図1)。NuMAは、進化上、高度に保存されたタンパク質であることから、これらの結果は、ヒト神経芽腫細胞におけるACDは、ショウジョウバエからヒトまで共通して見られる、進化的に保存された現象であることが示唆された。

3. MYCNによる細胞分裂運命制御

MYCNは、他のMYC (MYC、MYCL) と共にファミリーを構成する、遺伝子の発現を調節する代表的な転写因子である。私たちの解析の結果、MYCNの発現レベルは、自己複製するか分化するかという細胞分裂運命を強く規定していた。すなわち、MYCNの過剰発現はSCDを誘導する一方、発現低下はACDを誘導した¹⁴⁾。さらに、MYCNタンパク質上の転写活性のカギとなるロイシンジッパーと呼ばれるドメインを欠損させたMYCN変異体を用いた実験では、SCDが誘導されず、ACDを示したことから、MYCNの転写活性がSCDに必須であることが明らかになった¹⁴⁾。

MYCNの直接的な転写標的は、まだほとんど解明されていないが、High mobility group A1 (HMGA1) を含む複数の遺伝子が、MYCN依存的な分裂運命制御に関与することが報告されている¹⁵⁾ (図2)。すなわちMYCNは、アルデヒド脱水素酵素であるAldehyde Dehydrogenase 18 Family Member A1 (ALDH18A1) と正のフィードバックループを形成してSCDを誘導する¹⁶⁾。一方、MYCNのアンチセンス遺伝子によってコードされるNCYMは、

MYCNのリン酸化を抑制して安定化させ¹⁷⁾、やはりSCDを誘導する¹⁸⁾。

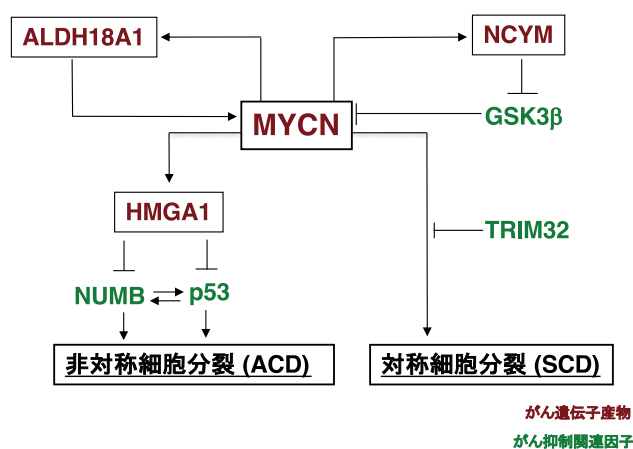


図2 MYCNによって制御される細胞分裂運命の経路²⁴⁾

本図は、MYCNを中心とした分裂様式制御ネットワークの全体像を示す。MYCN と ALDH18A1 は、それぞれの転写発現に関して正のフィードバック・ループを形成している¹⁶⁾。この正のフィードバックループは、対称細胞分裂（SCD）を効果的に誘導する。NCYM は GSK3 β による MYCN のリン酸化を阻害し¹⁷⁾、その結果として SCDを誘導する¹⁸⁾。HMGA1 は MYCN の転写標的遺伝子である¹⁵⁾。HMGA1 は NUMB²⁵⁾ および p53の発現を抑制する²⁶⁾。NUMB と p53 は非対称細胞分裂（ACD）を誘導する^{27,28)}。最後に、TRIM32 は MYCN のプロテアソーム依存的分解を促進し、ACDを誘導する。このようにMYCN 依存性腫瘍細胞はSCDを示し、MYCN の分解はACDを引き起こす。

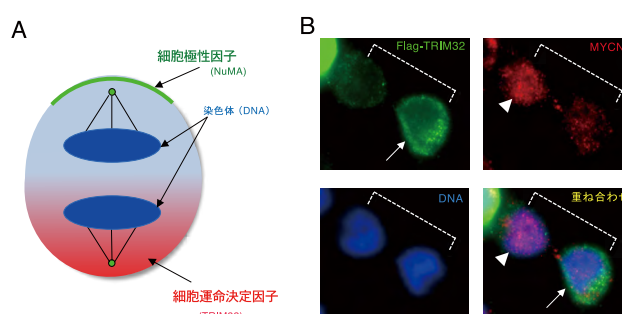


図3 ヒト神経芽腫細胞におけるTRIM32の発現による非対称細胞分裂の誘導

- (A) TRIM32 の過剰発現はACDを誘導することができる。有糸分裂後期において、NuMA は細胞極性シグナルとして極性分裂を誘導する一方、TRIM32 は細胞運命決定因子としてACDを誘導する。
- (B) MYCN 増幅を有する SK-N-DZ 神経芽腫細胞に Flag-TRIM32 発現ベクターを導入した際に観察されるACDの代表的画像。TRIM32 は MYCN の分解を担うユビキチンリガーゼをコードしている。

4. ヒト神経芽腫細胞における非対称細胞分裂の誘導

一般にがん細胞は、がん細胞中に存在するがん幹細胞の自己複製能が高いと悪性度が高いと考えられていることから、私たちは、神経芽腫細胞にACDを誘導するようにできれば、悪性度が低下するのではないかと考え、ショウジョウバエの脳組織でACDを誘導し、さらに欠損すると脳腫瘍を引き起こすBrain tumor (Brat) 遺伝子に注目し、そのヒトホモログであるTRIM32を解析した¹⁹⁾。その結果、TRIM32は、ユビキチンリガーゼ活性を有し²⁰⁾、神経芽腫細胞の分裂期に紡錘極においてMYCNと結合し、MYCNの分解を促進した。さらにTripartite Motif Containing 32 (TRIM32) を過剰発現させると、ACDが起こりにくいMYCN増幅型神経芽腫細胞株においてもACDが誘導され(図3)、細胞の悪性度を低下させる活性があることがわかった²¹⁾。

5. 結論

本総説では、1) ヒト神経芽腫細胞がACDのモデルとなること、2) MYCNが細胞分裂様式を制御すること、3) ACD誘導が悪性度低下につながる可能性の3点を中心に概説した。

前述のとおり、多くの神経芽腫の培養細胞は、増殖と分化の両方を行う特別な能力を持っているユニークな細胞である⁶⁾。これまでの研究により、ヒト神経芽腫培養細胞はその分化能の違いに基づいて、神経芽腫型 (N-type)、基質接着型 (S-type)、および中間型 (I-type) の3つの表現型に分類されることが示されていた⁶⁾。これら3種類のうち、形態学的、生化学的および増殖特性に基づき、I-typeは分化能と悪性化能を併せ持つことから、神経芽腫のがん幹細胞に相当するものとして認識されている。さらに、神経芽腫は、胎児の発生段階において、ACDが盛んに行われている時期に発生する時期に発生する典型的な小児がんである¹³⁾。

本総説では、ヒト神経芽腫培養細胞を用いて、ヒトがん細胞におけるACDの存在とその分子機構について明らかにしてきた経緯について紹介し、また人為的にACDを誘導するとがん細胞の悪性化が低下する事例について概説した。一般にACDは、細胞内環境による制御と細胞外環境(ニッチ)による制御の両方により成り立っていると考えられている。したがって今後は、がんの治療の観点から、腫瘍微小環境などを含めた細胞外環境によるACDの誘導についての研究が必要となるであろう。この点においても、神経芽腫の培養細胞系は、in vitro で多様な細胞外環境を構築できるという利点を有しており、解析がしやすいきわめて有用な細胞モデル系である。

神経幹細胞におけるACDは、ショウジョウバエやマウスを中心に広く研究されてきた。一方、神経芽腫におけるACD研究は、主として培養細胞系を用いた解析が中心で

あり、生体内における細胞分裂様式については未解明な部分が多い。近年ではオルガノイドや空間トランスクリプトーム解析技術の進歩により、腫瘍組織内での幹細胞動態を直接解析できる可能性が高まっている。今後は神経芽腫の腫瘍微小環境がACDに与える影響を解明し、ACD誘導を利用した新たな治療戦略へ発展させることが期待される。

6. 追記

本総説では紹介できなかったが、私たちの研究はその後、がん幹細胞マーカーCD133がオートファジーを制御してACDを調節していることを報告している^{22,23)}。この発見については、また別の機会に紹介したい。

7. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご協力いただいた共同研究者の金子安比古博士(故人)(埼玉県立がんセンター)と中川原 章博士(サガハイマツ)に感謝申し上げます。なお、本総説は、許可を得て文献¹³⁾を元に日本語に改編し、さらに大幅に加筆・修正しました。

文献

1. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(3):203-16.
2. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16078.
3. Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(3):214-41.
4. Huang M, Weiss WA. Neuroblastoma and MYCN. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(10):a014415.
5. Kerosuo L, Neppala P, Hsin J, Mohlin S, Vieceli FM, Torok Z, et al. Enhanced expression of MycN/CIP2A drives neural crest toward a neural stem cell-like fate: Implications for priming of neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(31):E7351-E60.
6. Ross RA, Spengler BA. Human neuroblastoma stem cells. *Semin Cancer Biol*. 2007;17(3):241-7.
7. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature*. 2006;441(7097):1068-74.
8. Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*. 2013;501(7467):328-37.
9. Caussinus E, Gonzalez C. Induction of tumor growth by altered stem-cell asymmetric division in *Drosophila melanogaster*. *Nat Genet*. 2005;37(10):1125-9.

10. Clevers H. Stem cells, asymmetric division and cancer. *Nat Genet.* 2005;37(10):1027-8.
11. Gonczy P. Mechanisms of asymmetric cell division: flies and worms pave the way. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(5):355-66.
12. Knoblich JA. Asymmetric cell division: recent developments and their implications for tumour biology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11(12):849-60.
13. Izumi H, Kaneko Y, Nakagawara A. Analysis of Asymmetric Cell Division Using Human Neuroblastoma Cell Lines as a Model System. *Symmetry.* 2021;13(10):1907.
14. Izumi H, Kaneko Y. Evidence of asymmetric cell division and centrosome inheritance in human neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(44):18048-53.
15. Giannini G, Cerignoli F, Mellone M, Massimi I, Ambrosi C, Rinaldi C, et al. High mobility group A1 is a molecular target for MYCN in human neuroblastoma. *Cancer Res.* 2005;65(18):8308-16.
16. Guo YF, Duan JJ, Wang J, Li L, Wang D, Liu XZ, et al. Inhibition of the ALDH18A1-MYCN positive feedback loop attenuates MYCN-amplified neuroblastoma growth. *Sci Transl Med.* 2020;12(531).
17. Suenaga Y, Islam SM, Alagu J, Kaneko Y, Kato M, Tanaka Y, et al. NCYM, a Cis-antisense gene of MYCN, encodes a de novo evolved protein that inhibits GSK3beta resulting in the stabilization of MYCN in human neuroblastomas. *PLoS Genet.* 2014;10(1):e1003996.
18. Kaneko Y, Suenaga Y, Islam SM, Matsumoto D, Nakamura Y, Ohira M, et al. Functional interplay between MYCN, NCYM, and OCT4 promotes aggressiveness of human neuroblastomas. *Cancer Sci.* 2015;106(7):840-7.
19. Betschinger J, Mechtler K, Knoblich JA. Asymmetric segregation of the tumor suppressor brat regulates self-renewal in Drosophila neural stem cells. *Cell.* 2006;124(6):1241-53.
20. Schwamborn JC, Berezikov E, Knoblich JA. The TRIM-NHL protein TRIM32 activates microRNAs and prevents self-renewal in mouse neural progenitors. *Cell.* 2009;136(5):913-25.
21. Izumi H, Kaneko Y. Trim32 facilitates degradation of MYCN on spindle poles and induces asymmetric cell division in human neuroblastoma cells. *Cancer Res.* 2014;74(19):5620-30.
22. Izumi H, Li Y, Shibaki M, Mori D, Yasunami M, Sato S, et al. Recycling endosomal CD133 functions as an inhibitor of autophagy at the pericentrosomal region. *Sci Rep.* 2019;9(1):2236.
23. Izumi H, Li Y, Yasunami M, Sato S, Mae T, Kaneko Y, et al. Asymmetric Pericentrosomal CD133 Endosomes Induce the Unequal Autophagic Activity During Cytokinesis in CD133-Positive Human Neuroblastoma Cells. *Stem Cells.* 2022;40(4):371-84.
24. Izumi H, Kaneko Y, Nakagawara A. The Role of MYCN in Symmetric vs. Asymmetric Cell Division of Human Neuroblastoma Cells. *Front Oncol.* 2020;10:570815.
25. Puca F, Tosti N, Federico A, Kuzay Y, Pepe A, Morlando S, et al. HMGA1 negatively regulates NUMB expression at transcriptional and post transcriptional level in glioblastoma stem cells. *Cell Cycle.* 2019;18(13):1446-57.
26. Puca F, Colamaio M, Federico A, Gemei M, Tosti N, Bastos AU, et al. HMGA1 silencing restores normal stem cell characteristics in colon cancer stem cells by increasing p53 levels. *Oncotarget.* 2014;5(10):3234-45.
27. Colaluca IN, Tosoni D, Nuciforo P, Senic-Matuglia F, Galimberti V, Viale G, et al. NUMB controls p53 tumour suppressor activity. *Nature.* 2008;451(7174):76-80.
28. Cicalese A, Bonizzi G, Pasi CE, Faretta M, Ronzoni S, Giulini B, et al. The tumor suppressor p53 regulates polarity of self-renewing divisions in mammary stem cells. *Cell.* 2009;138(6):1083-95.

総説

医療統計におけるデータの要約方法
—記述統計の基本と応用：平均値と中央値の適切な使い分け—Data Summarization in Medical Statistics:
Basics and Applications of Descriptive Statistics with Appropriate Use of Mean and Median

総合臨床研究所 貞嶋 栄司

本稿では、医療統計におけるデータの要約方法（記述統計）について概説する。記述統計は統計解析の基盤であり、データの特性を把握するために不可欠である。特に平均値と中央値はそれぞれ異なる特性を有し、分布形状に応じた適切な使い分けが求められる。正規分布では平均値と標準偏差が有用である一方、非正規分布では中央値と四分位範囲が適している。さらに、平均値は外れ値の影響を受けやすいものの、集団全体の規模や経時の変化を反映する指標として有用である。また、ヒストグラムや箱ひげ図などの作図により分布を可視化することが重要である。以上より、目的に応じた要約統計量の選択と可視化が重要である。

キーワード：記述統計、平均値、中央値、データ可視化、医療統計
Key words: Descriptive statistics, Mean, Median, Data visualization, Medical statistics

1. はじめに

医学研究においてデータを適切に要約する記述統計は、統計解析以前の最も重要な工程である。解析手法の高度化が進む一方で、基礎となる記述統計の理解が不十分なまま結果が解釈される場面も少なくない。誤ったデータの要約は誤った統計手法や結果の解釈を導き、臨床的意思決定に影響を及ぼす可能性がある。

本稿では、医療統計におけるデータの要約方法について概説する。特に平均値と中央値の適切な使い分けについて詳述し、あわせて作図の基本原則についても述べる。

2. 記述統計の目的

臨床研究では、対象となる被験者集団からデータを収集・集積し、データベースを作成する。しかし、データベースを眺めるだけでは情報は限定的であり、その特性を見出すことは難しい。そこで、記述統計あるいは作図を利用して、分布特性や規則性を見出すことを目的とする。

3. データの種類と要約統計量

1) 変数の種類

データの要約方法は、変数の性質に依存する^{1,2)}。そこで、医学研究で扱う変数を表1に示す。データは質的データと量的データに大別される。量的データの方が多くの情報量を含む。

2) 要約統計量

データから求められる量を統計量と呼び、データ分布にみられる特性を要約的に表す統計量を要約統計量という¹⁾。要約統計量には、代表値とばらつきを表す散布度の2つの指標¹⁾があり、以下に重要なものを示す。

①代表値

データ全体を代表する1つの値（中心点）である。

- ・比率³⁾：ある現象が起こる頻度の割合（%）。
- ・平均値³⁾：観測値の総和を観測値の個数で割った値。
利点) すべてのデータの情報を反映するため、全体的な傾向を把握しやすい。
欠点) 分布の形状や外れ値の影響を受けやすい。
- ・中央値³⁾：観測値を小さい順に並べたときに中央に来る値。ただし、観測値の個数が偶数の場合は中央2つの値の平均をとる。
利点) 外れ値の影響を受けにくく、データの中心の値を適切に示す。
欠点) 全体の合計や総量の変化を反映しにくい。
- ・最頻値³⁾：観測値の中で最も頻度の高い値。

②散布度

- ・標準偏差^{2,3)}：分散（各観測値と平均値との差の二乗の平均）の平方根。
- ・四分位範囲³⁾：観測値を小さい順に並べ、下位25%（第1四分位）から上位25%（第3四分位）までの範囲。
- ・範囲³⁾：最大値と最小値の差。

これらの指標を組み合わせることで、データの代表値と散布度を把握することが可能となる。

3) データの種類と要約統計量の組合せ（表2）

要約統計量は、データの尺度に応じて適切に選択される。一般に、尺度が高度になる（名義尺度→順序尺度→間隔尺度→比例尺度）に従い、計算可能な統計量は増加する。

質的データ（名義尺度・順序尺度）では比率や最頻値が基本となる。しかし、順序尺度であっても評価カテゴリが5段階以上の場合には、量的データとして扱い、中央値（四分位範囲）や平均値（標準偏差）を用いることが可能である。また、指標に合わせて適切な作図を併用することで、デー

タの理解がより容易となる。

4) 平均値と中央値の使い分け

量的データの要約において、平均値と標準偏差は最も広く用いられている指標である。しかし、これらの指標が適切に解釈されるためには、データが正規分布に従うという前提が重要となる。

正規分布では、データは平均値を中心として左右対称に分布する。このとき平均値は分布の中心を適切に表す代表値となる。また、標準偏差はデータのばらつきを示す指標として機能し、理論上、平均値 ± 1 標準偏差の範囲には約68%、平均値 ± 2 標準偏差の範囲には約95%の観測値が含まれる(図1)。したがって、正規分布に従う場合には、平均値と標準偏差の組み合わせによって分布特性を簡潔に要約することが可能である¹⁾。

一方、臨床データでは分布が歪んでいることが少なくない。例えば、入院期間や医療費などは右に歪んだ分布を示すことが多い。このような場合、平均値は外れ値の影響を受けて分布の中心から乖離する可能性がある¹⁾。

この点を示すために、平均値および標準偏差を同一とした右に歪んだ分布と左に歪んだ分布の例を図2に示す。両分布はいずれも平均値0、標準偏差1に標準化されているが、中央値は分布の歪みに応じて異なる位置に存在する。すなわち、右に歪んだ分布では平均値は中央値より大きく、左に歪んだ分布では平均値は中央値より小さくなる(図2)。

このように、分布が歪んでいる場合には平均値が適切でない場合があり、中央値と四分位範囲の組み合わせが有用となる。中央値と四分位範囲の関係から、分布の歪みの方向や程度を推測することも可能である^{1,2)}。

したがって、要約統計量の選択に先立ち、ヒストグラムや箱ひげ図などにより分布形状を視覚的に確認することが重要である。

4. 作図によるデータの可視化

データの要約においては、数値による記述統計に加えて、作図による可視化が極めて重要である。適切な図を用いることで、分布の形状や群間差、外れ値の存在などを直感的に把握することが可能となる。一方で、不適切な図の選択は誤解を招く可能性があるため、データの特性に応じた選択が必要である(表2)。

1) 円グラフ

質的データの構成割合を視覚的に示す図であるが、カテゴリ数が多い場合や差が小さい場合には比較が困難であり、使用には注意を要する。

2) 棒グラフ

質的データの比較に有用である。一方、連続変数の平均値のみを棒グラフで示す方法は、分布情報が失われるため注意が必要である。

3) ヒストグラム(図3a)

分布の歪みや外れ値、多峰性の有無などを把握できる基本的な図である。要約統計量を呈示する前に作成することが推奨される。

4) 箱ひげ図(図3b)

中央値、四分位範囲、および外れ値を同時に視覚化できる。箱は第1四分位数から第3四分位数までの範囲を示し、中央線は中央値を示す。ひげはデータの分布範囲を示し、外れ値は個別に表示される。

箱ひげ図は、分布の歪みやばらつきを簡潔に表現できるため、群間比較において特に有用である。非正規分布における要約統計量(中央値・四分位範囲)との整合性も高い。

5) パイオリンプロット(図4)

箱ひげ図に加えて、データの分布密度を滑らかに表示した図である。分布の形状を詳細に把握できる点が特徴であり、特に多峰性や分布の非対称性を視覚的に示すのに有用である。

以上のように、作図は単なる補助的手段ではなく、データの特性を理解し適切な要約統計量を選択するための重要な工程である。したがって、記述統計量を提示する前に分布を可視化することが、適切な統計解析および結果解釈の基盤となる^{1,2)}。

5. 非正規分布における平均値の応用

非正規分布においては中央値が代表値として適切であることが多いが、平均値が有用となる場面も存在する。その一例が、家計の金融資産保有額のような資産データである。

日本の家計の金融資産は右に歪んだ分布を示し、平均値は中央値よりも大きくなる。例えば、2025年の二人以上世帯の金融資産保有額(金融資産保有世帯)は、平均値2,309万円に対し中央値は1,050万円と大きな乖離が認められる⁴⁾。

図5に示すように、平均値は緩やかに上昇しており、資産総額の増加を反映している。一方、中央値は大きな変化を示さない。また、両者の乖離は近年拡大しており、格差の拡大が示唆される。このように、平均値は外れ値の影響を受けやすいが、総量や経時的変化を反映する指標として有用である。したがって、非正規分布においても、解析目的に応じて平均値と中央値を適切に使い分けことが重要である。すなわち、個々の典型的な状況を把握する場合には中央値を用い、集団全体の規模や変化を評価する場合には平均値を用いることが有用である。

この考え方は医療分野にも応用される。入院日数や外来待ち時間の推移を評価する場合には、医療資源の総使用量を反映する指標として平均値が有用である。

6. まとめ

本稿では、医療統計におけるデータの要約方法について概説した。記述統計は統計解析の基盤であり、データの特徴を理解するために不可欠である。

平均値と中央値はそれぞれ異なる特性を有しており、分布形状に応じて適切に使い分ける必要がある。さらに、作図を併用することで分布の理解が深まり、統計解析の妥当性を高めることができる。

記述統計は単なる前処理ではなく、データ理解の中核をなす重要な工程である。適切な要約と可視化を行うことが、信頼性の高い研究結果と臨床的意思決定につながる。

参考文献

1. 丹後俊郎, 松井茂之 [編集]. 新版医学統計のハンドブック. 朝倉書店; 2018年.
2. 丹後俊郎, 小西貞則 [編集]. 医学統計学の事典 新装版. 朝倉書店; 2018年.
3. B.S. エヴェリット [著], 宮原英夫, 池田憲昭, 鶴田陽和 [訳] 医学統計学辞典
4. 令和7年(2025年)家計の金融行動に関する世論調査[二人以上世帯調査] 3 金融資産保有額(金融資産保有世帯). 金融経済教育推進機構(J-FLEC). https://www.j-flec.go.jp/data/kakekin_2025/

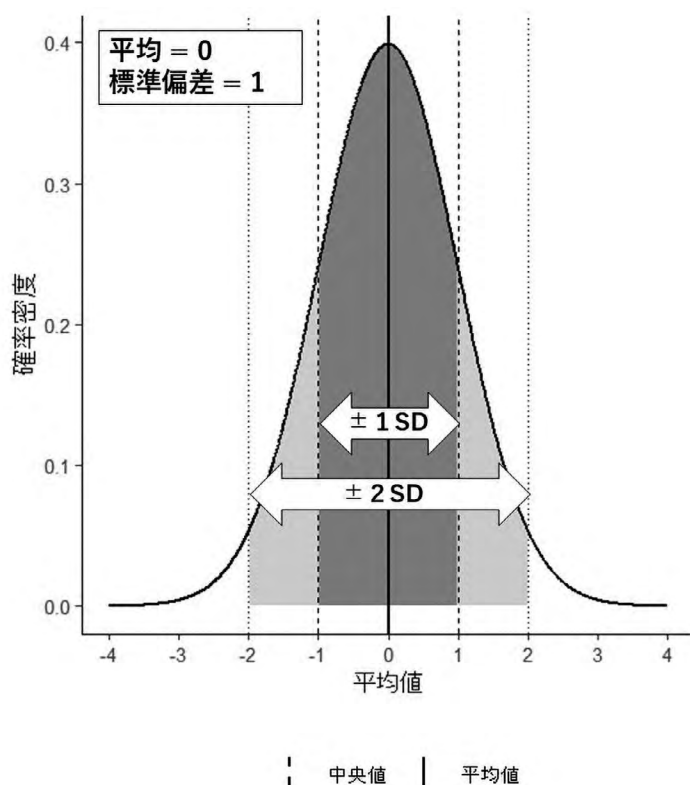


図1 正規分布における平均値と標準偏差の関係
平均0、標準偏差1の正規分布を示した模式図である。濃灰色部分は平均値±1標準偏差(±1SD)の範囲を示し、理論上全体の約68%が含まれる。淡灰色部分は平均値±2標準偏差(±2SD)の範囲を示し、約95%が含まれる。

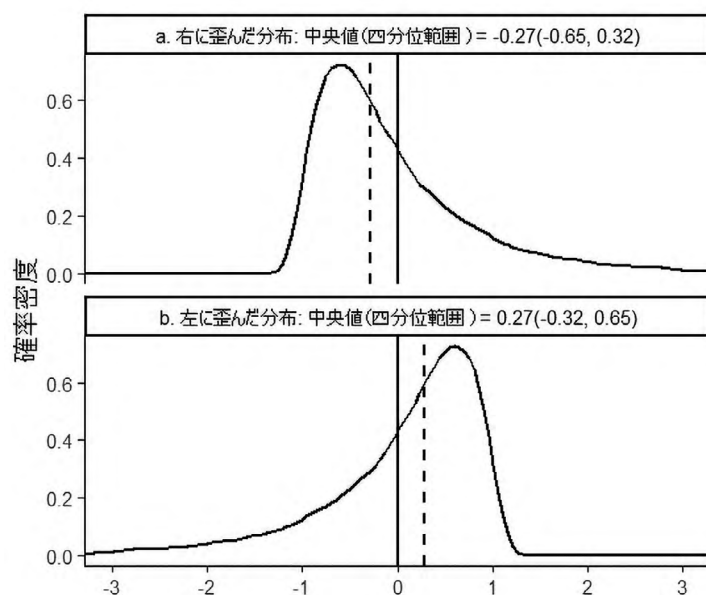


図2 非正規分布における平均値と標準偏差の関係
右に歪んだ分布(a)および左に歪んだ分布(b)の例を示したものである。両分布は平均値0、標準偏差1となるように標準化している。実線は平均値、破線は中央値を示す。分布が歪んでいる場合には平均値と中央値は一致せず、右に歪んだ分布では平均値は中央値より大きく、左に歪んだ分布では平均値は中央値より小さくなる。

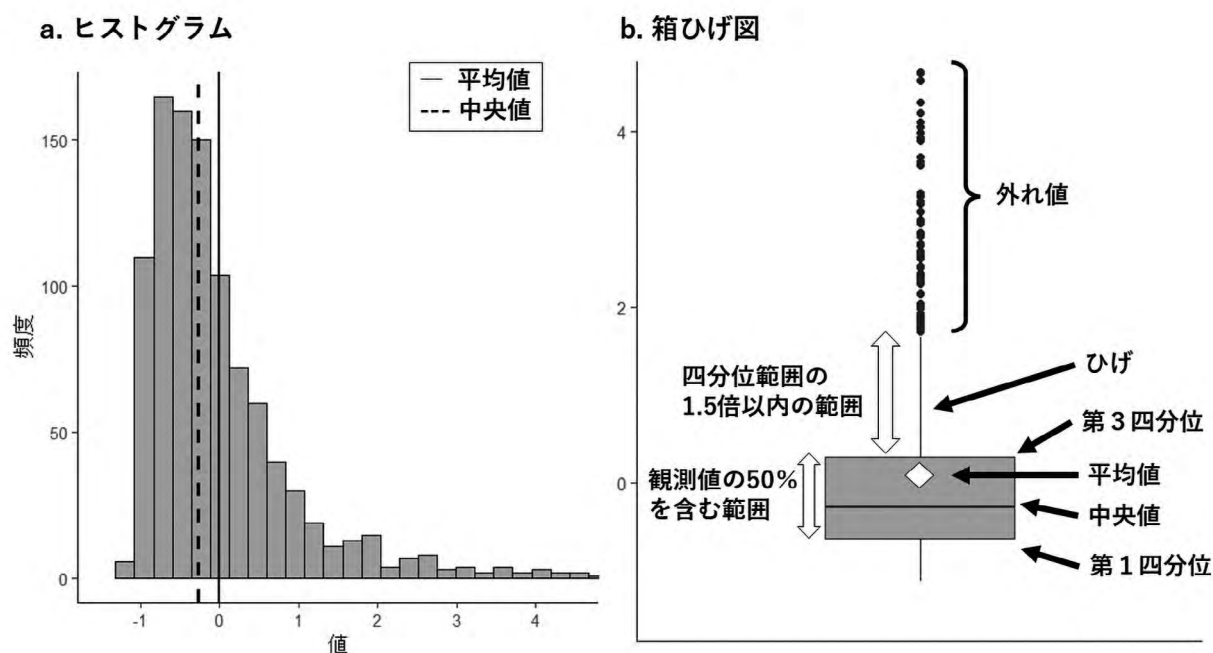


図3 ヒストグラム(a)および箱ひげ図(b)によるデータ分布の可視化

- a. ヒストグラムは連続変数の分布を示す図であり、歪みやばらつき、外れ値の有無を視覚的に把握することができる。
- b. 箱ひげ図は中央値、四分位範囲および外れ値を示す図である。箱は第1四分位数から第3四分位数までの範囲を示し、中央線は中央値、ひし形は平均値を示す。箱の上下に伸びるひげは四分位範囲の1.5倍以内の範囲を示し、それを超える値は外れ値として表示される。

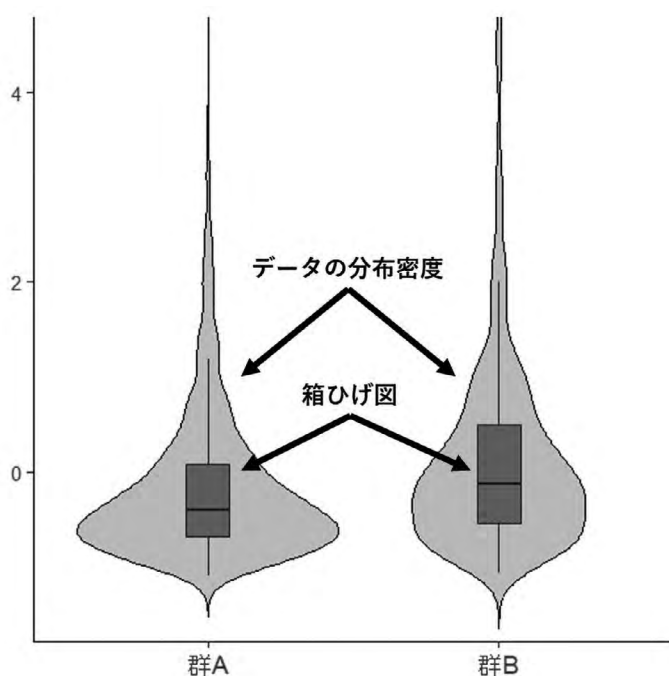


図4 バイオリンプロットと箱ひげ図による群間比較
群Aおよび群Bにおける連続変数の分布を、バイオリンプロットと箱ひげ図を併用して示したものである。バイオリンプロットはデータの分布密度を示し、分布の歪みや多峰性を視覚的に把握することができる。箱ひげ図は中央値および四分位範囲を示す。両者を組み合わせることで、分布形状と要約統計量を同時に評価することが可能であり、群間比較に有用である。

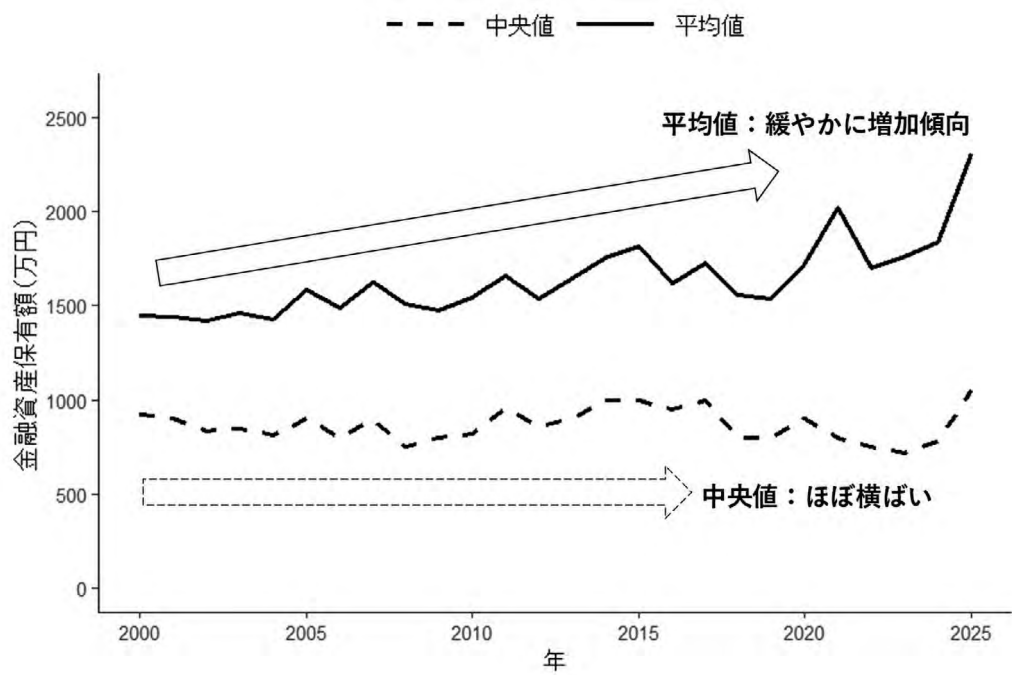


図5 金融資産保有額における平均値と中央値の推移 (文献4のデータを基に作成)

二人以上世帯における金融資産保有額の平均値および中央値の年次推移を示す。平均値は一貫して中央値を上回っており、分布が右に歪んでいることを示唆する。平均値は緩やかな上昇傾向を示し、家計全体の資産規模の増加を反映している。一方、中央値は大きな変化を示さず、個々の典型的な世帯の資産水準が大きく変化していないことが示唆される。さらに、平均値と中央値の乖離は近年拡大しており、資産分布の不均一性の増大が示唆される。

表1 変数の種類と特徴

尺度	分類	特徴	例
a. 名義尺度	質的データ	分類あるいは区別だけが意味を持つ尺度	性別、人種、診断など
b. 順序尺度	質的データ	分類だけでなく順序が意味を持つ尺度 (間隔が等しくない)	順位、重症度分類、満足度など
c. 間隔尺度	量的データ	順序に加えて間隔に意味を持つ尺度 (間隔が等しい) 任意にゼロが設定されているため「差」に意味がある	体温、偏差値など
d. 比例尺度	量的データ	間隔尺度に加え、絶対的なゼロを持つ尺度 「差」にも「比」にも意味がある	身長、体重、血糖値など

表2 変数の尺度と要約統計量、作図の対応

尺度	代表値	ばらつき	作図
a. 名義尺度	比率・最頻値	－	円グラフ・棒グラフ
	比率・最頻値	－	棒グラフ
b. 順序尺度	平均値*	標準偏差*	エラーバー付棒グラフ/折れ線グラフ
	中央値*	範囲・四分位範囲*	箱ひげ図
c. 間隔尺度	平均値	標準偏差	エラーバー付棒グラフ/折れ線グラフ
	中央値	範囲・四分位範囲	箱ひげ図
d. 比例尺度	平均値	標準偏差	エラーバー付棒グラフ/折れ線グラフ
	中央値	範囲・四分位範囲	箱ひげ図

* 評価カテゴリーが5段階以上の場合には、量的データとして取り扱うことがある

原著

非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡のタイミングと臨床転帰の検討

Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Timing of Endoscopy and Clinical Outcomes

消化器内科 富永 直之、阿部 日向子、野村 忠洋、森田 竜麻、松永 拓也

唐津赤十字病院 中山 賢一郎、宮原 貢一

背景と目的：急性上部消化管出血は院内死亡率約10%を有する重大な救急疾患であり、24時間以内の内視鏡検査が国際ガイドラインで推奨されている。しかし、より早期（6時間以内）の内視鏡実施が予後改善に寄与するかは明確ではない。本研究では、6時間以内の内視鏡検査が、それ以降の実施と比較して、死亡率や再出血率を改善するかを検証することを目的とした。

方法：2023年1月から2026年12月にかけて、佐賀県内の救急指定病院2施設において、非静脈瘤性上部消化管出血に対して内視鏡検査および止血治療を実施した227例を後ろ向きに解析した。来院から内視鏡実施までの時間が6時間以内の症例を緊急群（ $n=155$ ）、6時間超を待機群（ $n=71$ ）として比較検討した。ショック離脱不能例および静脈瘤破裂疑い例は除外した。出血重症度の評価にはGlasgow-Blatchford Scoreを使用し、主要評価項目は再出血率および30日以内死亡率とした。副次評価項目として、院内死亡率、予後不良因子の探索を行った。

結果：年齢中央値は77歳（範囲20-99歳）、男性147例（64.8%）であった。緊急群と待機群でGlasgow-Blatchford Scoreに有意差は認められなかった（中央値11.0 vs 11.0、 $p=0.739$ ）。再出血は全体で13例（5.7%）、30日以内死亡は4例（1.8%）に認められ、死因は感染症3例、心不全1例で出血関連死は0例であった。緊急群と待機群の再出血率（5.8% vs 5.6%、 $p=1.000$ ）、30日以内死亡率（1.9% vs 1.4%、 $p=1.000$ ）、院内死亡率（2.6% vs 4.2%、 $p=0.681$ ）はいずれも有意差を認めなかった。

結論：6時間以内の内視鏡検査は、それ以降の実施と比較して予後改善効果を示さなかった。予後に重要なのは内視鏡実施時間ではなく、全身状態管理と合併症予防である。働き方改革の観点からも、夜間休日の緊急内視鏡は適切なリスク層別化に基づく慎重な適応判断が必要である。

キーワード：上部消化管出血、緊急内視鏡、内視鏡的止血術、再出血、予後

Key words: Upper gastrointestinal bleeding; Emergency endoscopy; Endoscopic hemostasis; Rebleeding; Prognosis

はじめに

急性上部消化管出血は緊急入院を要する重大な救急疾患であり、院内死亡率は約10%と報告されている¹⁻³⁾。国際的なガイドラインでは、24時間以内の内視鏡検査が推奨されているが^{4,5)}、より早期の内視鏡実施が予後改善に寄与するかについては議論が分かれている⁶⁻⁸⁾。

しかし近年、こうした早期内視鏡の有効性に疑問を投げかける大規模研究が相次いで報告されている。Lauらの国際的ランダム化比較試験では⁹⁾、非静脈瘤性出血において、6時間以内の緊急内視鏡群と24時間以内の早期内視鏡群を比較したところ、30日死亡率は緊急内視鏡群で有意な予後改善は認められなかった。

さらに、Guoらの香港における大規模コホート研究では¹⁰⁾、非静脈瘤性出血において、入院後6～24時間に内視鏡を実施した群が最も良好な予後を示し、6時間以内の緊急内視鏡群では、かえって30日死亡率、再治療率、ICU入室率が有意に高いことが報告された。この研究では、特に併存疾患の少ない患者や非静脈瘤性出血において、緊急内視鏡が予後悪化と関連することが示され、内視鏡前の十分な全身状態の安定化と薬剤管理（PPI投与など）の重要性が強調

されている。

一方で、予後に影響を及ぼす因子として、出血の重症度や内視鏡所見よりも、全身状態や併存疾患の影響が大きいことが明らかになってきている。Laursenらは¹¹⁾、上部・下部消化管出血患者の死亡率予測において、高齢（ ≥ 75 歳）、低アルブミン血症、腎機能障害、肝硬変、遠隔転移のある悪性腫瘍、意識障害、ASA高スコアなどの全身状態因子が死亡率の独立した予測因子であることを示している。

本研究では、非静脈瘤性上部消化管出血患者を対象に、来院から6時間以内の内視鏡検査が、それ以降の実施と比較して死亡率や再出血率を低減させるかを多施設共同後ろ向き研究により検証した。

方法

研究デザイン、設定、参加者

2023年1月1日から2026年12月31日にかけて、佐賀県内の救急指定病院2施設に緊急入院した急性上部消化管出血患者を対象とした多施設後ろ向き観察研究を実施した。本研究は参加施設の倫理委員会の承認を得て、オプトアウト方式で実施した。

対象は非静脈瘤性上部消化管出血に対して内視鏡検査および止血治療を実施した227例とした。除外基準は、(1) ショック状態を離脱できない症例、(2) 食道静脈瘤破裂が

疑われる症例、(3) 必要なデータ収集が不十分な症例とした。

患者は来院から内視鏡実施までの時間により、緊急群（6時間以内）と待機群（6時間超）に分類した。

変数と評価項目

入院時のデータとして、年齢、性別、バイタルサイン（収縮期血圧、心拍数）、臨床症状（吐血、タール便、失神）、初期検査所見（ヘモグロビン、血小板数、アルブミン、BUN、クレアチニン、PT-INR）を収集した。出血重症度の評価にはGlasgow-Blatchford Score¹²⁾を使用した。併存疾患（肝不全、心不全、腎不全）、服薬歴（NSAID、ステロイド、抗血小板薬、抗凝固薬）、入院中のデータとして、造影CT実施の有無とExtravasation（血管外漏出：造影剤が消化管内に漏出している所見）の有無、輸血の有無、内視鏡止血処置の実施、Second Look内視鏡（止血確認目的に後日改めて内視鏡を行うこと）の実施、IVR（血管内治療）の実施、手術の実施、併発症の有無を収集した。

主要評価項目は入院30日以内死亡率、再出血率とした。再出血は入院中の内視鏡的または臨床的に確認された出血の再燃と定義した。死亡の確認は医療記録および死亡診断書から行い、死因は出血関連と非出血関連に分類した。

統計解析

2群間の比較には、連続変数にはMann-Whitney U検定を、カテゴリ変数にはカイ二乗検定またはFisherの正確確率検定を用いた。統計的有意水準は $p<0.05$ とした。

すべての統計解析にはR（バージョン4.2.2）およびPython（バージョン3.9）を使用した。

結果

患者背景と臨床的特徴

解析対象は227例（年齢中央値77歳、四分位範囲66-83歳、男性147例[64.8%]）であった。緊急群155例（68.4%）、待機群71例（31.4%）で、欠損値は1例のみであった（表1）。

両群間で患者背景、重症度スコア、初期検査所見、併存疾患、服薬歴、治療介入のいずれにおいても統計的有意差は認められなかった（表1、表2）。Glasgow-Blatchford Scoreの中央値は両群ともに11.0であり、出血の重症度に差はなかった。

表1 患者背景と臨床的特徴

項目	緊急群 (n=155)	待機群 (n=71)	p値
人口統計学的特徴			
年齢(歳) 中央値[範囲]	77.0 [20.0-97.0]	79.0 [22.0-99.0]	0.120
男性、n(%)	102(65.8)	45(63.4)	0.838
バイタルサイン			
収縮期血圧(mmHg) 中央値[範囲]	117.0 [65.0-199.0]	114.0 [78.0-237.0]	0.345
心拍数(回/分) 中央値[範囲]	85.0 [50.0-130.0]	92.0 [50.0-137.0]	0.201
初期検査所見			
ヘモグロビン(g/dL) 中央値[範囲]	8.1 [3.6-14.7]	8.3 [3.4-15.1]	0.810
血小板数($\times 10^4/\mu\text{L}$) 中央値[範囲]	20.0 [2.0-99.7]	21.5 [2.2-250.0]	0.231
アルブミン(g/dL) 中央値[範囲]	3.2 [1.3-5.0] (n=151)	3.0 [1.1-4.8] (n=68)	0.363
BUN(mg/dL) 中央値[範囲]	38.5 [10.1-143.0]	41.0 [10.3-113.0]	0.347
クレアチニン(mg/dL) 中央値[範囲]	1.0 [0.4-13.0]	0.9 [0.2-9.8]	0.262
PT-INR 中央値[範囲]	1.0 [0.7-6.7] (n=148)	1.0 [0.8-4.3] (n=62)	0.165
重症度スコア			
Glasgow-Blatchford 中央値[範囲]	11.0 [0.0-21.0]	11.0 [3.0-18.0]	0.739

BUN: 血中尿素窒素; PT-INR: プロトロンビン時間国際標準比

表2 治療介入と併存疾患

項目	緊急群 (n=155)	待機群 (n=71)	p値
臨床症状、n(%)			
吐血	63(40.6)	37(52.1)	0.142
タール便	99(63.9)	38(53.5)	0.183
失神	13(8.4)	8(11.3)	0.656
画像検査、n(%)			
CT実施	98(63.2)	49(69.0)	0.486
Extravasation陽性	9/98(9.2)	6/49(12.2)	0.773
治療介入、n(%)			
輸血実施	104(67.1)	42(59.2)	0.313
内視鏡止血実施	112(72.3)	51(71.8)	1.000
Second Look内視鏡実施	95(61.3)	43(60.6)	1.000
IVR実施	3(1.9)	0(0.0)	0.554
手術実施	0(0.0)	0(0.0)	1.000
併存疾患、n(%)			
肝不全	8(5.2)	3(4.2)	1.000
心不全	28(18.1)	7(9.9)	0.166
腎不全	0(0.0)	0(0.0)	0.925
服薬歴、n(%)			
NSAIDs	41(26.5)	22(31.0)	0.585
ステロイド	7(4.5)	2(2.8)	0.723
抗血小板薬	32(20.6)	18(25.4)	0.536
抗凝固薬	28(18.1)	8(11.3)	0.271
併発症、n(%)			
肺炎	6(3.9)	4(5.6)	0.510
Mallory-Weiss症候群	3(1.9)	0(0.0)	0.554

CT: コンピュータ断層撮影; IVR: 血管内治療; NSAID: 非ステロイド性抗炎症薬

主要評価項目：再出血率と入院30日以内死亡率

全体で再出血は13例（5.7%）、入院30日以内死亡は4例（1.8%）に認められた。緊急群と待機群の比較では、再出血率（5.8% vs 5.6%、 $p=1.000$ ）、入院30日以内死亡率（1.9% vs 1.4%、 $p=1.000$ ）はいずれも有意差を認めなかった（表3）。

30日以内死亡4例の死因の内訳は、感染症（肺炎など）3例、心不全1例であり、出血関連死は0例であった。

表3 主要評価項目および副次評価項目

アウトカム	全体 (n=227)	緊急群 (n=155)	待機群 (n=71)	p値
主要評価項目				
再出血、n(%)	13(5.7)	9(5.8)	4(5.6)	1.000
入院30日以内死亡、n(%)	4(1.8)	3(1.9)	1(1.4)	1.000
死因(入院30日以内死亡)				
感染症、n	3	2	1	
心不全、n	1	1	0	
出血関連死、n	0	0	0	

考察

来院から6時間以内に内視鏡を実施した群と、それ以降に実施した群の予後を比較した結果は、両群間に統計的有意差は認められなかった。出血重症度の指標となるGlasgow-Blatchfordスコアの分布も両群で同等であり、患者背景の偏りは少なかったと考えられる。

この結果は、近年の大規模国際研究の知見と一致する。Lauらの多国籍ランダム化比較試験では⁹⁾、6時間以内の緊急内視鏡が24時間以内の早期内視鏡と比較して30日死亡率を改善しないことが示され、むしろ緊急内視鏡群で止血処置率が高かったにもかかわらず予後改善に寄与しなかった。さらにGuoらの6,474例を対象とした香港における大規模コホート研究では¹⁰⁾、入院後6時間以内の緊急内視鏡群は6～24時間の早期内視鏡群と比較して30日死亡率、再治療率、ICU入室率がいずれも有意に高く、内視鏡前の対応が予後改善に重要であることが示唆されている。本研究でも、内視鏡のタイミングそのものが予後を左右する決定的因子ではないことが確認された。

また本研究における入院30日以内死亡4例の死因分析では、感染症3例、心不全1例であり、出血そのものに起因する死亡は認められなかった。これは、急性上部消化管出血患者の予後が、出血の制御だけでなく、全身状態や併存疾患の管理によって大きく左右されることを示唆しており、先行研究とも一致している^{13,14)}。Guoらの研究でも¹⁰⁾、併存疾患の少ない患者（Charlson Comorbidity Index ≤ 2 ）において緊急内視鏡の悪影響が顕著であったのに対し、重度併存疾患を有する患者では内視鏡タイミングによる差が認められず、併存疾患そのものが死亡の主要因であることが示されている。Laursenらは¹¹⁾、年齢 ≥ 75 歳、アルブミ

ン <30 g/L、クレアチニン $>150\mu\text{mol/L}$ 、肝硬変、遠隔転移のある悪性腫瘍などの全身状態因子が死亡率の独立予測因子として同定され、これらの因子を元に開発されたABCスコアによれば、高リスク群（ABCスコア ≥ 8 点）では30日死亡率が25%に達した。出血重症度スコア（Glasgow-Blatchford Scoreなど）よりもこれらの全身状態因子の方が予後予測能に優れており（AUROC 0.81-0.84 vs 0.65-0.75）、出血自体の制御よりも全身管理が予後決定に重要であることが強調されている。早急な内視鏡検査が胃内容物停滞時の誤嚥リスクを高め、かえって予後を悪化させる可能性も指摘されている^{15,16)}。今回の死因は感染症が大半を占めており、緊急内視鏡を行った群の死亡数も多いことから、関連があるかもしれない。

本研究の結果は、働き方改革の観点からも重要な意義を持つ。6時間以内の内視鏡検査が予後改善効果を示さなかったことは、夜間休日に急いで内視鏡検査を行うメリットが少ないことを示唆している。適切にリスク層別化に基づき、真に緊急対応が必要な患者を選別し、待機的に治療可能な患者については、胃内容物の排出を待って安全に内視鏡検査を実施することが、誤嚥性肺炎の予防と医療従事者の負担軽減の両面から望ましいと考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第1に、後ろ向き観察研究であり、選択バイアスの影響を受ける可能性がある。内視鏡実施時間の決定は医師の判断に委ねられており、より重症と判断された患者が緊急群に振り分けられた可能性は否定できない。しかし、Glasgow-Blatchford Scoreをはじめとする重症度指標に有意差がなかったことから、2群の重症度は同等であったと考えられる。第2に、2施設のみのデータで一般化には限界があり、より大規模な多施設前向き研究による検証が必要である。第3に、発生事象数が少ない点である。30日以内死亡は4例（1.8%）、再出血は13例（5.7%）のみであり、統計的検出力は限られている。第4に、内視鏡実施時間の6時間というカットオフ値の妥当性については、さらなる検討が必要である。より細かい時間区分での解析や、連続変数としての解析が今後の課題である。

結論として、非静脈瘤性上部消化管出血患者において、来院から6時間以内の内視鏡検査は、それ以降の実施と比較して、予後改善効果を示さなかった。真に緊急対応が必要な高リスク患者を層別化し、その他の患者については、誤嚥リスクを避けるために胃内容物の排出を待って内視鏡検査を実施することが望ましい。

謝辞

本研究にご協力いただいた患者様、および共同研究施設の医療従事者の皆様に深謝申し上げます。データ収集と解析にご協力いただいた皆様に謝辞を申し上げます。

資金調達

本研究は外部資金の支援を受けていません。

利益相反

本研究において開示すべき利益相反はありません。

参考文献

1. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(3):345-360.
2. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*. 2011;60(10):1327-1335.
3. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, et al. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):84-89.
4. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):805-822.
5. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2019;364:l536.
6. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, et al. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):936-944.
7. Targownik LE, Murthy S, Keyvani L, et al. The role of rapid endoscopy for high-risk patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(7):425-429.
8. Wysocki JD, Srivastav S, Winstead NS. A nationwide analysis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):30-36.
9. Lau JY, Yu Y, Tang RS, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1299-1308.
10. Guo CLT, Wong SH, Lau LHS, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a territory-wide cohort study. *Gut*. 2022;71(6):1094-1102.
11. Laursen SB, Oakland K, Laine L, et al. ABC score: a new risk score that accurately predicts mortality in acute upper and lower gastrointestinal bleeding: an international multicentre study. *Gut*. 2021;70(4):707-716.
12. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 2000;356(9238):1318-1321.
13. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):101-113.
14. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(5):741-749.
15. Rotondano G, Cipolletta L, Koch M, et al. Timing of endoscopy in patients with acute upper GI bleeding: a prospective cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(1):76-81.
16. Cooper GS, Chak A, Way LE, et al. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointest Endosc*. 1999;49(2):145-152.

原著

動画説明支援ツールMediOS[®]が術前麻酔説明に与える影響についての検討

Utility of the MediOS Video-Assisted Explanation Tool for Preoperative Anesthesia Consultation

麻酔科部長 三浦 大介、手術室看護師長 草場 智恵子

術前麻酔説明は重要であるが、医療者の業務負担が課題である。本研究では動画型患者説明ツール『MediOS[®]』の導入が術前説明時間と患者の理解度に与える影響を検証した。従来群（対面のみ）とMediOS[®]群（動画視聴後に対面）を比較した結果、麻酔科医の診察時間は約23%（116秒）、看護師の説明時間は約37%（170秒）有意に短縮された。また患者アンケートでは、95%が内容を「理解できた」と答え、約70%が不安軽減や安心感を得たと回答した。

説明時間の短縮により、医療者は個別のリスク評価や不安への対応など、付加価値の高いコミュニケーションに十分な時間を充てることが可能となった。以上より、MediOS[®]を用いた動画説明は対面時間を短縮して業務効率を改善すると同時に、患者の理解度と心理的状態を維持・向上させる有効な手段であることが示された。

キーワード：動画説明支援、術前麻酔説明、MediOS

Key words: Video-Assisted Explanation, Preoperative Anesthesia Consultation

背景

周術期医療において、術前麻酔説明は安全な麻酔管理を実現するための重要なプロセスである。麻酔方法、合併症、術後管理に関する説明は、患者の理解を促進し、不安を軽減し、インフォームド・コンセントの質を担保する上で不可欠である。しかしながら、その説明内容や質は担当医の経験や説明技術、業務負担に影響を受ける可能性があり、また一定の時間を要するという課題がある。

近年、動画を用いた患者教育ツールの有効性が多数報告されている。ランダム化比較試験では、動画を補助的に用いることで、従来の口頭説明のみと比較して患者の知識理解度が有意に向上することが示されている^{1,2)}。また、システマティックレビューにおいても、動画教育は理解度の向上や情報保持の改善に寄与することが報告されている^{3,4)}。さらに、処置前の不安軽減や満足度向上といった心理的アウトカムの改善も示されている^{1,5)}。

これらの知見は、動画が標準化された情報提供手段として有効であることを示唆している。一方で、麻酔科領域においては、動画説明が「業務効率」や「説明時間」に与える影響を検証した報告は限られている。高齢化の進行に伴い手術件数は増加傾向にあり、麻酔科医の業務負担は年々増大している。術前外来では、併存疾患を有する高齢患者への個別化説明が必要であり、一定の時間を確保することが求められる。しかし、人的資源には限界があり、説明の質を担保しながら効率化を図ることが重要な課題となっている。

MediOS[®]は、医療説明を動画形式で標準化して提供す

る患者説明ツールであり、麻酔方法や合併症、周術期管理に関する基本情報を視覚的・聴覚的に提示することが可能である。動画によって基礎的な説明を事前に共有することで、対面説明では個別リスクや質疑応答に重点を置くことができ、結果として説明時間の短縮や業務効率の改善が期待される。

しかしながら、動画型麻酔説明ツールが術前説明時間を実際に短縮するかどうかを臨床的に検証した研究はこれまでに報告されていない。

本研究では、術前麻酔説明にMediOS[®]を導入した場合、従来の対面説明のみの場合と比較して説明時間が短縮するかを検証し、さらに、患者満足度および理解度への影響についても評価することを目的とした。

方法

2025年8月から2026年2月までの間に、麻酔科術前外来にて定期手術の麻酔に関する説明を受けた患者を対象に調査を行った。2025年8月の1ヶ月間は従来の方法で対面での麻酔科診察および麻酔同意の取得、手術室看護師による術前オリエンテーションを行い（従来群）、2025年9月～2026年2月は術前麻酔説明と術前オリエンテーションをタブレットにてMediOS[®]の麻酔説明用の動画を視聴したのちに、麻酔科診察と同意の取得、手術室看護師の説明を行い（MediOS[®]群）、それぞれに要した時間を調査し比較検討を行った。（参考に動画のQRコードを掲載）さらに、MediOS[®]の動画視聴後に表示できるアンケート機能を使用して、患者および家族からの動画内容に関する理解度や感想などのアンケート結果の集計も行った。

統計解析は、連続変数について正規性をShapiro-Wilk検定で評価した後、正規分布に従う場合はStudentのt検定、

非正規分布の場合はMann-Whitney U検定を用いて2群間比較を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。統計解析にはRを使用した。

結果

麻酔科診察及び同意取得に要した時間は、従来群では患者1人当たり510秒であったのに対し、MediOS[®]群では394秒で、動画説明導入によって116秒（約23%）の対面説明時間の有意な短縮を認めた（ $p < 0.001$ ）。また看護師による術前オリエンテーションに要した時間は、従来群では患者1人当たり470秒であったのに対しMediOS[®]群では300秒で、動画説明導入によって170秒（約37%）の対面説明時間の短縮を認めた（ $p < 0.001$ ）。麻酔科及び看護師の対面での術前説明にかかる合計時間は、従来群では患者1人当たり1,018秒であったのに対しMediOS[®]群では720秒で、動画説明導入によって298秒（約30%）の説明時間の短縮効果を認めた（ $p < 0.001$ ）（図1）。

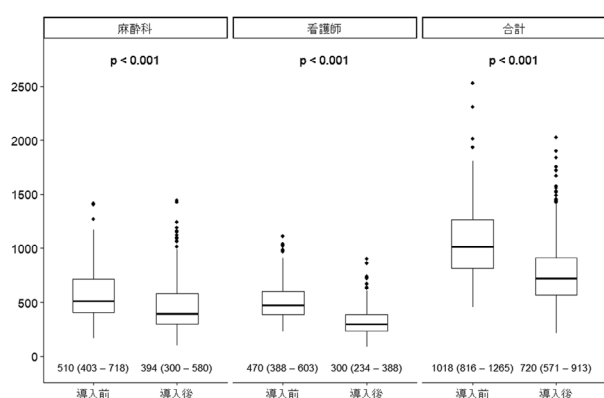


図1)MediOS[®]導入前後での説明時間の比較

またアンケートの結果を図2、3に示す。動画視聴を行った年齢は各年代で大きな差は認めなかった（図2）。

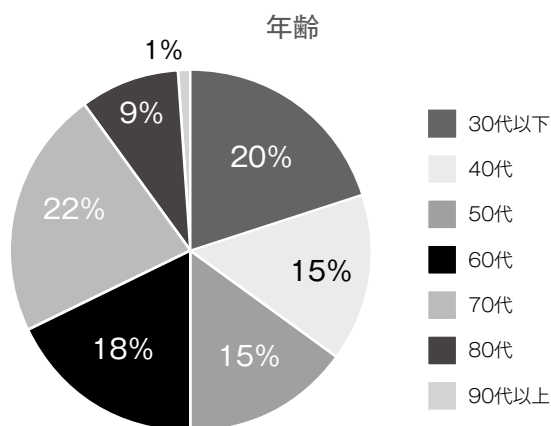
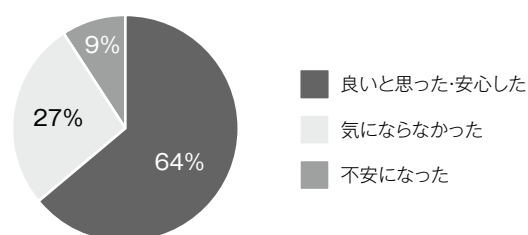


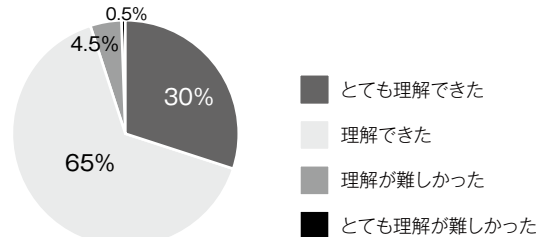
図2)動画視聴を行った年齢構成

動画視聴の案内を受けた時の心境に関する質問では良いと思った・安心したと回答した人が64%、気にならなかったと回答した人が27%であった一方で不安になったと回答した人は9%であった。また動画視聴終了後の心境を尋ねた質問では、安心したと回答した人が36%、不安が軽減されたと回答した人が34%、変化なしと回答した人が24%、より不安になったと回答した人は6%であった。また動画内容の理解に関する質問では、とても理解できたと回答した人が30%、理解できたと回答した人が65%、理解が難しかったと回答した人は5%であった。さらに、今後他の説明でも動画による説明を導入して欲しいかという質問では導入して欲しいとの回答が41%、どちらでもよいが56%、導入してほしくないと回答した人は3%であった。

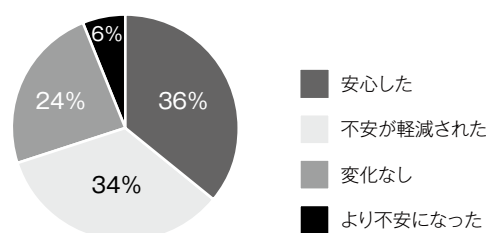
動画視聴の案内を受けた時の心境はいかがでしたか？



動画の内容は理解出来ましたか？



動画視聴終了後の心境はいかがでしたか？



今後他の説明でも動画による説明を導入して欲しいですか？

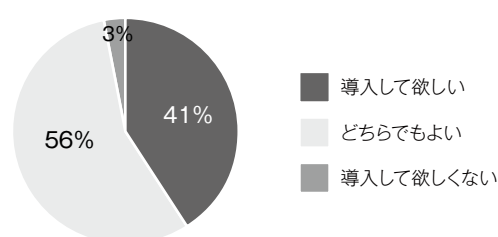


図3)MediOS[®]視聴後のアンケートによる回答の集計

考察

本研究ではMediOS[®]使用による動画による事前説明の結果、術前麻酔説明に要する時間が患者1人あたり23%減少した、看護師の術前看護説明にかかる時間も37%減少した。これは、1日（17枠）の術前外来に換算すると、対面での説明に要する時間を麻酔科医が33分、看護師が48分、合計84分に相当する時間を短縮にすることが出来た。これによって、これまで外来終了後に行っていた麻酔科医と手術室看護師による情報共有を診療時間内に行う事が出来るようになっただけでなく、診察時間に余裕が生まれたため、患者個々の問題に関する問診や診察に十分な時間をかける事が出来るようになった。さらに、本研究で得られた時間短縮効果は、単なる効率化にとどまらず、術前外来における医療の質の再配分という観点からも重要な意義を有すると考えられる。すなわち、動画によって標準化された基礎的情報提供を事前に完結させることで、対面診察では個別リスク評価や患者特有の不安、併存疾患への対応といった「付加価値の高いコミュニケーション」に時間を充てる事が可能になった。この点は、単に説明時間を短縮するのではなく、「説明内容の質的転換」をもたらしたと解釈できる。

また、患者アンケートの結果からは、動画視聴後に約70%の患者で安心感の向上または不安の軽減が認められ、理解度に関しても95%が「理解できた」と回答しており、動画による情報提供が患者教育として十分に機能している事が示唆された。これは、先行研究で報告されている動画教育の有効性と整合する結果であり¹⁻⁵⁾、麻酔科領域においても同様の効果が期待できることを支持するものである。一方で、約6%の患者では不安の増強がみられた点には留意が必要であり、動画内容の表現方法や情報量の調整、視聴後のフォロー体制の重要性が示唆される。特に麻酔に関する合併症の説明は不可避であるが、その提示方法によっては不安を助長する可能性があるため、説明やリスクの伝え方を工夫し、より適切にしていけることが今後の課題である。

さらに、本研究では看護師による術前オリエンテーション時間の短縮効果が麻酔科医より大きかった点（37%減）も注目に値する。これは、看護師による説明内容が比較的標準化しやすい領域であることを反映し、動画との親和性が高いことを示唆している。すなわち、動画導入は多職種にまたがる業務効率化ツールとして機能しうる可能性があり、術前外来全体のワークフロー改善に寄与することが期待される。

一方で、本研究にはいくつかの限界が存在する。第一に、本研究は単施設における前後比較研究であり、時期的要因やスタッフの習熟度といった交絡因子の影響を完全には排除できない。第二に、動画視聴時間そのものは評価対象に含まれておらず、患者全体としての説明に要する「総時間」

ではない点には留意が必要である。ただし、医療者の業務負担という観点では対面時間の削減が本質的なアウトカムであるとも考えられる。第三に、患者満足度や理解度の評価は自己申告によるものであり、客観的な知識評価や長期的な情報保持の評価は行っていない。

今後は、動画説明が臨床アウトカム（例えば術前不安スコア、術後満足度、合併症理解度など）に与える影響を検証する必要がある。また、患者背景（年齢、教育レベル、デジタルリテラシー）による効果の差異や、最適な動画の長さ・構成といった要素の検討も重要である。

さらに、電子カルテや予約システムと連携した事前視聴の仕組みを構築することで、外来滞在時間のさらなる短縮や医療資源の最適化につながる可能性がある。

MediOS[®]を用いた動画説明は、術前麻酔説明における対面時間を有意に短縮しつつ、患者理解度および心理的アウトカムを維持または改善する有効な手段であることが示唆された。

参考文献

1. Yap J, Teo TY, Foong P, et al. A randomized controlled trial on the effectiveness of a portable patient education video prior to coronary angiography and angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Dec;96(7):1409-1414. PMID: 31867778; doi:10.1002/ccd.28655
2. von Hertzberg-Boelch S, Fuchs K, Schubring J, et al. An informational video for informed consent improves patient comprehension before total hip replacement—a randomized controlled trial. *Int Orthop.* 2025 Jun;49(6):1303-1308. PMID: 40169412; doi:10.1007/s00264-025-06503-6
3. Grilo AM, Ferreira AC, Ramos MP, et al. Effectiveness of educational videos on patient's preparation for diagnostic procedures: systematic review and meta-analysis. *Prev Med Rep.* 2022;28:101895. PMID: 35855928; doi:10.1016/j.pmedr.2022.101895
4. Deshpande N, Wu M, Kelly C, et al. Video-based educational interventions for patients with chronic illnesses: systematic review. *J Med Internet Res.* 2023;25:e41092. PMID: 37467015; doi:10.2196/41092
5. Akca A, Yilmaz G, Corbacioglu Esmer A, et al. Use of video-based multimedia information to reduce anxiety before office hysteroscopy: a randomized trial. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2020;15(2):329-336. PMID: 32489494; doi:10.5114/wiitm.2019.89378

原著

急性大動脈症候群に対するTEVARの早期・中期成績

Early and Mid-Term Outcomes of TEVAR for Acute Aortic Syndrome

心臓血管外科 大崎 隼、里 学、三保 貴裕、永島 聖恭

【目的】急性大動脈症候群（AAS；acute aortic syndrome）は予後不良な病態で、胸部ステントグラフト内挿術（TEVAR；thoracic endovascular aortic repair）により救命率向上が期待される。本研究でAASに対するTEVARの早期・中期成績を後方視的に検討した。【方法】2016年12月から2024年2月、当院で施行したAASに対するTEVAR13例を対象とした。【結果】平均年齢74.0±12.0歳。男性6例。B型解離8例、A型解離1例、下行大動脈瘤4例。適応は破裂9例、切迫破裂2例、偽腔拡大1例、下肢虚血1例。早期死亡なし。追加治療は4例で、感染1例を除き全て解離症例であった。平均観察期間26.8±16.5ヵ月で生存率は1年83.1%、2年73.8%、大動脈関連死なし。【結語】AASへのTEVARは早期・中期成績とも良好であった。特に解離を伴う破裂症例では有用なブリッジ治療となりえる。

キーワード：急性大動脈症候群、胸部ステントグラフト内挿術

Key words：Acute aortic syndrome; Thoracic endovascular aortic repair

背景

急性大動脈症候群（AAS；acute aortic syndrome）は急性大動脈解離（AAD；acute aortic dissection）、壁内血腫（IMH；intramural hematoma）、穿通性動脈硬化性潰瘍（PAU；penetrating atherosclerotic ulcer）などを含む急性かつ致死的な大動脈疾患群で臨床的には破裂または切迫破裂を広義のAASとして含む場合がある¹⁾。破裂や切迫破裂を伴う症例では、迅速かつ確な治療介入が生命予後に直結する。従来の開胸手術は高い侵襲性を有し、高齢者や併存疾患を有する患者にとってリスクが大きかった。近年では、TEVARはAASに対する低侵襲な治療選択肢として注目されている。しかし、TEVARは解剖学的制限があることや再破裂の可能性が残ることが問題となる²⁾。本研究では、当院におけるAASに対するTEVARの早期および中期成績を後方視的に検討し、その有効性と限界について考察する。

対象と方法

2016年12月～2024年2月までに当院で手術加療を受けたAAS患者105例のうち、TEVARを施行した13例を対象にした（図1）。なお、同期間に行われた全TEVARは46例であった。すべての症例について電子カルテを用いて後方視的に検討した。TEVARの適応は解離のエントリーまたは破裂部位をステントグラフトでカバー可能な解剖学的条件を満たすこととし、近位・遠位ともにlanding zoneが10mm以上、大動脈径が40mm以下と定義した。なお、landing zoneはエントリー部位からの距離とした。現在の

市販デバイスでは、landing zoneは、瘤化していない、あるいは解離が及んでいない正常な大動脈が20mm以上あることが条件となるが、やや短めのlanding zoneを許容して治療を行った。早期成績は30日以内の全死亡、大動脈関連死亡および大動脈関連イベント、追加治療の有無を、中期成績は生存率および追加治療の有無を評価した。統計解析は、EZR（Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan）を用いて行った。生存曲線はKaplan-Meier法を用いた。

- 2016年12月～2024年2月
- 単施設
- 後方視的研究

AASに対して手術を受けた患者（n=105）

開胸手術
・急性A型大動脈解離（n=88）
・胸部大動脈瘤破裂（n=3）
・胸部大動脈瘤切迫破裂（n=1）

TEVARを受けた患者（n=13）

図1 対象集団(AASに対してTEVARを受けた患者)

結果

患者背景および術前状態を表1、病因・適応を表2に示す。AASに対するTEVARを施行した13例で、平均年齢は74.0±12.0歳、男性は6例（46.2%）、大動脈手術歴を有するのは4例（30.8%）、ショックバイタル2例（15.4%）、下肢虚血1例（7.7%）であった。病因は、急性B型大動脈解離（TBAAD: type B acute aortic dissection）8例が最多であった。手術適応は、破裂が9例（69.2%）、切迫破裂が2例（15.4%）であった。手術は表3に示すように、平均手術時間92.5±29.1分で、Zone 4でのTEVARが

7例(53.8%)であった。胸部ステントグラフトには全例でGORE TAG(W. L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA)を用いた。手術成功率100%、入院死亡0%であった。早期の大動脈関連イベントは4例に認め、その内2例はtype r endoleak、1例はtype r endoleak及び破裂、1例は大動脈の形態変化を認めた(表4)。早期に追加治療を要した症例は4例(表5)で、初回手術から再介入までの期間は平均 14.3 ± 12.2 日であった。その4例のうち、3例はTBAADに関連し、type r endoleakや偽腔の再拡大を認め、手術適応とした。

中期成績(図2)としての1年および2年の全生存率はそれぞれ83.1%、73.8%、大動脈関連イベントを1例(偽腔拡大)に認め、腎動脈ステント留置及び偽腔内コイリングによる追加治療を施行したが、大動脈関連死は0%であった。

表1 患者背景と術前状態

	mean $\pm$ SD, N (%)
年齢	74.0 $\pm$ 12.0
男性	6 (46.2)
高血圧症	8 (61.5)
脂質異常症	3 (23.1)
糖尿病	1 (7.7)
冠動脈疾患	0
慢性腎臓病(eGFR<30)	4 (30.8)
心房細動	2 (15.4)
慢性閉塞性肺疾患	1 (7.7)
大動脈手術歴	4 (30.8)
ショックバイタル	2 (15.4)
下肢虚血	1 (7.7)

表2 病因、手術適応

病因	N (%)
急性A型大動脈解離	1 (7.7)
急性B型大動脈解離	8 (61.6)
下行大動脈瘤	4 (30.8)
手術適応	
破裂	9 (69.2)
切迫破裂	2 (15.4)
下肢虚血	1 (7.7)
偽腔急速拡大	1 (7.7)

表3 手術データ

	mean $\pm$ SD, N (%)
手術時間(分)	92.5 $\pm$ 29.1
造影剤使用量(mL)	75.0 $\pm$ 53.2
放射線被曝時間(min)	15.0 $\pm$ 10.0
放射線量(mGy)	573.4 $\pm$ 295.1
使用したステントグラフト機種	13 (100%)
– Gore TAG	
使用したステントグラフト数	1.4本(範囲:1-3本)
landing zone	
– Zone 2	1 (7.7%)
– Zone 3	5 (38.5%)
– Zone 4	7 (53.8%)

表4 早期成績

	N (%)
入院死亡	0
大動脈関連イベント	4 (30.8)
– endoleak	3 (23.1)*
– 脊髄虚血(追加麻酔、直腸膀胱障害)	0
– 逆行性A型大動脈解離	0
– Distal stent graft-induced new entry	0
– 急速拡大	0
– 破裂	1 (7.7)*
– 大動脈の形態変化	1 (7.7)

* type r endoleakと破裂の両方を認めた症例が1例あり。

表5 早期に追加治療を施行した症例

原因	追加治療
Case 1 感染	下行大動脈人工血管置換術
Case 2 Type r endoleak	Re-TEVAR
Case 3 Type r endoleak、破裂	Re-TEVAR
Case 4 Type r endoleak	下行大動脈banding、 偽腔内トロンビン注入

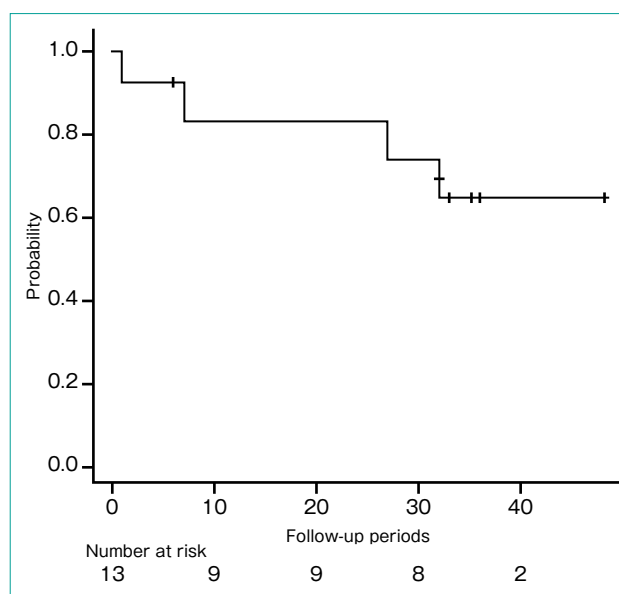


図2 中期成績

考察

AASは危機的状況のため、迅速な治療介入が重要である。その選択肢として、開胸下での人工血管置換術とTEVARがある。IRADからの報告³⁾では、TBAADに対する外科治療は院内死亡が約30%であり、決して良好とは言えない。特に70歳以上や術前ショックあるいは低血圧状態の患者においては多変量解析で独立した予後不良因子とされる。

TEVARは、その迅速性と低侵襲性が特徴である。本邦で破裂を伴う急性B型大動脈解離に対して緊急手術を施行した23例のうち、TEVAR 9例の院内死亡率が0%と良好な成績の報告⁴⁾がある。一方、2施設で実施された破裂を伴う急性B型大動脈解離に対するTEVAR18例の院

内死亡率が11例（61%）と高率であった報告⁵⁾がされている。いずれも症例数は多くなく、術前状態がその成績に影響している可能性があり、慎重な解釈をすべきである。ただ、解剖学的に可能で、迅速に対応可能な状態であれば、TEVARは低侵襲で有効な治療選択肢と言える。また、SVSの報告²⁾にある30日死亡率17%、1年死亡率42%というデータが示す通り、長期予後は決して良好とは言えず、特に破裂症例では再破裂のリスクがあることが報告されている。本研究では入院中に再破裂を1例認めたが、迅速に治療できたことが救命につながった。その他の追加治療症例に関しては、適切なタイミングでの追加治療を施行できたことが救命につながったと思われる。症例数は少ないが、適切なタイミングでの追加治療が生命予後改善効果をもたらすことが示唆された。AASの中でも、特に解離・破裂症例では、緊急TEVARをブリッジ治療として位置づけることが重要と思われた。

また、早期成績の向上のみならず、CTで大動脈径拡大やendoleakを早期発見し、適切なタイミングでの治療介入を行うことで長期成績の改善を目指すことが重要である。ただし、適切なフォローアップを行い、再介入のタイミングを把握したとしても、追加治療をどのように行うか、という問題が残る。追加治療が必要となることが多い解離症例では、偽腔拡大やtype r endoleakに対して追加治療を行う際、根治的には開胸下での下行・胸腹部大動脈人工血管置換術が標準治療である。本研究では、下行大動脈bandingと偽腔内トロンビン注入療法が奏功した1例を経験したものの、高齢者では耐術能の観点から追加治療としての外科的治療が困難である症例が多いことが問題である。また、血管内治療を行うにも、偽腔への追加手技やphysician-modified endograft (PMEG) などの特殊なステントグラフト治療などやや煩雑な治療が必要となる。これらは、一部の施設でのみ確立した治療と言わざるを得ないのが現状であり、今後こうした症例にも対処できるようにすることが当院の課題と思われた。

結語

当院におけるAASに対するTEVARの早期および中期成績は良好であった。特に破裂を伴う急性B型大動脈解離においてはブリッジ治療として有用であり、再介入タイミングの最適化により、さらなる治療成績の向上が期待される。

参考文献

1. Vilacosta I, San Román JA, Di Bartolomeo R, et al. Acute aortic syndrome revisited: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(21):2106-2121.
2. Society for Vascular Surgery Outcomes Committee. Report on the results of thoracic endovascular aortic repair for acute, complicated, type B aortic dissection at 30 days and 1 year. *J Vasc Surg* 2009;49(3):561-573.
3. Fattori R, Tsai TT, Myrmet T, et al. Role and results of surgery in acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2006;114(Suppl):I357-I364.
4. Minami T, Imoto K, Uchida K, et al. Clinical outcomes of emergency surgery for acute type B aortic dissection with rupture. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44(2):360-364.
5. Chino S, Kato N, Nakajima K, et al. Thoracic endovascular aortic repair for the treatment of ruptured acute type B aortic dissection. *Jpn J Radiol* 2019;37(4):321-327.

原著

当館における大量輸血プロトコルの運用状況と臨床的有用性の評価

Evaluation of the operational status and clinical utility of the massive transfusion protocol in our hospital

検査部¹⁾、輸血部²⁾

吉田 剛士¹⁾、萩尾 修平¹⁾、西田 千恵¹⁾、橋本 茜¹⁾、山口 健太¹⁾、松下 義照¹⁾、飯野 忠史²⁾、久保田 寧¹⁾

救急医療の現場では、外傷や消化管出血、産科出血などにより、短時間に大量の輸血を要する症例が存在する。これらの症例に対しては、血液製剤の迅速な供給に加え、輸血過誤を防止するための明確な運用体制の整備が不可欠である。2020年、救急外来における緊急輸血対応時のインシデント発生を契機として、大量輸血プロトコル（massive transfusion protocol：MTP）を作成し導入した。本研究では、MTP運用開始後における導入効果の検証および、救急救命士を含む当館職員を対象にMTPの認知度に関するアンケート調査を実施した。その結果、MTP導入後は緊急・大量輸血の運用が標準化され、迅速な輸血準備が可能となった一方で、MTPの認知度や運用理解には職種間で違いがあった。以上より、MTPは緊急・大量輸血時の体制整備に有用であるが、継続的な教育と周知が今後の課題である。

キーワード：緊急輸血、多職種連携、輸血安全管理、認知度調査、輸血部門の役割

Key words：Emergency transfusion, Multidisciplinary collaboration, Transfusion safety management, Awareness survey, Role of the transfusion service

1. はじめに

救急医療の現場では、外傷や消化管出血、産科出血などにより短時間で大量の輸血を要する症例が存在する。このような症例に対しては、血液製剤の迅速な供給とともに、輸血過誤を防止するための明確な運用体制が不可欠である。近年、これらの課題に対応する手段として、事前に決めた血漿製剤（fresh frozen plasma：FFP）、血小板製剤（platelet concentrates：PC）、赤血球製剤（red blood cell：RBC）を1：1：1の比率で先制的に投与する大量輸血プロトコル（massive transfusion protocol：MTP）を用いることが強く推奨されている¹⁾。

当館は外傷センターを有する三次救急医療機関として稼働しているが、これまで当館独自のMTPはなく、輸血検査室は常勤4名体制、平日時間外および休日は、検査部の時間外業務担当者1名～2名体制で館内輸血マニュアルの緊急輸血対応に準じ対応を行ってきた。しかし、2020年10月に救急外来（以下：ER）での緊急輸血時に発生したインシデントを契機として、救急科主導でMTPを策定・導入した。今回、MTP運用開始後の導入の効果を検証するとともにMTP認知に関する実態調査の結果を報告し、今後の課題についても考察する。

2. 当館の輸血実績

当館における過去11年の血液製剤の使用実績を以下に示す。赤血球製剤および血小板製剤の使用量は2015年度から

概ね同程度で推移していたが、2021年度以降は血液内科での使用量が増え、以降増加傾向にある（図1、図2）。一方、新鮮凍結血漿の使用量は、全期間を通じて概ね同程度で推移していたが、2024年度は術中使用および血漿交換症例での使用が増加していた（図3）。

3. 緊急時の輸血体制

当館では、緊急時の輸血を緊急度1～3に分類し運用している。輸血依頼時に、オーダー医が緊急度を選択し、それに応じて血液製剤出庫までの輸血検査方法を決定している（表1）。オーダー医が緊急度1を選択した場合、検査部へは、オーダー医からO型赤血球製剤（RBC）およびAB型新鮮凍結血漿（FFP）の輸血オーダーとともにAB型FFPの融解指示が連絡される運用となっている。

人員体制については、平日の日勤帯（8時30～17時15分）では、輸血専従技師が2名～4名で対応している。一方、平日時間外（17時15分～翌8時30分）および休祝日は、検査部の時間外業務担当者1名～2名での対応に加えて輸血専従技師1名のオンコール体制をとっている。ERに輸血用血液製剤専用の保冷庫は設置していないため、血液製剤は全て輸血検査室で管理している。したがって、緊急輸血時にはERから医師や看護師、救急救命士が輸血検査室へ輸血製剤を受け取りに来る体制をとっている。

表1 緊急度分類及び輸血検査の所要時間

緊急度	所要時間	検査
1	5分以内	なし（未交差）
2	30分以内	ABO・RhD血液型 交差適合試験（生理食塩液法）
3	60分以内	ABO/RhD血液型 交差適合試験（間接抗グロブリン試験）

Department of Clinical Laboratory Medicine¹⁾
Department of Blood Transfusion²⁾
Takeshi Yoshida¹⁾, Syuhei Hagio¹⁾, Chie Nishida¹⁾, Akane Hashimoto¹⁾, Kenta Yamaguchi¹⁾, Yoshiteru Matsushita¹⁾, Tadafumi Iino²⁾, Yasushi Kubota¹⁾

3-(1). 緊急（未交差）輸血の実績

2020年度から2024年度までの5年間の当館での緊急輸血の実績は、毎年約20例前後で推移しており、日勤帯と夜勤帯で大きな差は認められなかった（図4）。

3-(2). インシデント事例

2020年、休日時間外にERで実施された緊急輸血の際、複数の医師から重複した出庫指示が出されたことによって、RBC 2単位およびFFP 4単位が未使用のまま廃棄されるインシデントが発生した。情報の共有ができていなかったことが原因であり、本事例を契機として、確実な指示系統の構築を目的に救急科と協議を行い、緊急・大量輸血時のプロトコル（MTP）を作成した。

4. 緊急・大量輸血時のプロトコル

当館のMTPは、必要な血液製剤を切れ目なく、かつ無駄なく輸血を行うという目的のもと作成され、血液型不明時と血液型確定時の2つの状況に分けて運用している。本プロトコルは医師、看護師、輸血専従技師の役割分担についてERおよび輸血検査室で協議し、輸血・血液製剤管理委員会の承認を得て運用を開始した。

4-(1). 血液型不明時（図5）

主治医が緊急・大量輸血の方針を宣言することでMTPが開始される。開始時には現場スタッフの役割および連絡先を明確化する。検査部へは、コマンダーとなる医師（以下：輸血担当医）から、O型RBC 8単位およびAB型FFP 8単位の輸血オーダーとともに、O型RBC 4単位およびAB型FFP 4単位の融解指示が連絡される。検査部での対応は緊急輸血時の運用（表1）に準じる。患者の血液型が確定した後は、同型RBC 8単位、同型FFP 8単位、血小板製剤（PC）10単位がオーダーされ、RBCに関しては緊急度2（生理食塩液法）で対応する。以降の追加輸血に関しては輸血担当医からの連絡に基づき対応する。

4-(2). 血液型確定時（図6）

同型RBC 8単位および同型FFP 8単位の輸血オーダーとともに、O型RBC 4単位がオーダーされる。O型RBC 4単位およびAB型FFP 4単位の融解指示、ならびに同型RBCについては緊急度2対応の連絡が行われる。以降の追加輸血についても、輸血担当医からの連絡に基づき対応する。

4-(3). プロトコル作成後のMTPを使用した症例数

プロトコル作成後の2021年度から2024年度までに当館で緊急・大量輸血対応を行ったMTP症例は、年間3～4例程度であり、日勤帯と夜勤帯の間で大きな差は認められなかった（図7）。

4-(4). プロトコル作成後の効果

プロトコル作成後は、緊急性の高い症例について迅速に患者情報を共有できるようになり、各職種の役割が明確化されたことで、迅速な対応が可能となった。検査部においては、輸血関連の指示・連絡が輸血担当医に一本化されたことによって、混乱なく輸血対応を行うことが可能となった。また、プロトコル運用開始以降、緊急輸血症例における血液製剤廃棄事例は発生していない。これらの結果から、プロトコル作成は緊急・大量輸血の迅速で安全な遂行に一定の効果があつたと考えられる。

5. アンケート調査

MTP作成後5年が経過した時点において、MTPの認知度を把握する目的と認知度向上を目的とした取り組みの効果を検証するためにアンケート調査を実施した。

（調査対象及び期間）

本調査の対象は、医師（研修医を含む）、看護師、臨床検査技師、救急救命士とした。アンケート調査は2025年2月（1回目）および2025年12月（2回目）に実施し、回答者職種、経験年数、MTPの認知度、導入効果および運用上の課題について調査した。調査方法は、館内情報ポータルへのアンケート機能を用いて実施した。

（アンケート結果）

2025年2月に実施した1回目のアンケート調査では、800名中482名から回答を得た（回答率 60%）。アンケートの設問内容を（表2）に示す。

表2 アンケートの設問内容

カテゴリ	設問内容	回答形式
背景	職種	単一選択
背景	臨床経験年数	単一選択
背景	勤続年数	単一選択
背景	輸血症例の経験はありますか	単一選択
背景	緊急輸血の経験はありますか	単一選択
認知度	当館の大量輸血プロトコル(MTP)を知っていますか	単一選択
背景	MTP症例の経験はありますか	単一選択
効果	MTP症例を経験した回答者の評価	4段階
自由記載	輸血に関することについて	自由記載

回答者の内訳は医師（研修医含む）73名（15.1%）、看護師365名（75.7%）、救急救命士4人（0.8%）、臨床検査技師40名（8.3%）であった。輸血症例の経験があると回答した者は97.3%、緊急輸血の経験があると回答した者は29.5%であった（表3）。

表3 回答者背景および輸血経験(1回目)

項目	n (%)
職種	
医師(研修医含む)	73 (15.1)
看護師	365 (75.7)
救急救命士	4 (0.8)
臨床検査技師	40 (8.3)
輸血経験	
輸血症例の経験あり	469 (97.3)
緊急輸血の経験あり	142 (29.5)

当館のMTPについて「知っている」と回答した者は25.9%であり(図8a)、また、「知っている」と回答した者のうち、12.9%はMTP症例の経験があった(図8b)。MTP症例を経験した回答者における評価では、「できた」と評価した者は3名(17.6%)、「まあまあできた」と評価した者は9名(52.9%)であった(図8c)。

また自由記載欄には、「プロトコル使用の宣言により緊急性の共有が可能であった」、「素早くて確実な処置・対応ができた」などの意見があった。これらの結果から、MTPは概ね高く評価されている一方で、スタッフの認知度の低さから周知不足の課題も明らかとなった。

1回目のアンケート調査によって、当館スタッフにおけるMTPの認知度が十分でないことが明らかとなった。これを課題と捉え、認知度向上を目的として、以下の取り組みを実施した。具体的には、① MTPに関する内容を研修医オリエンテーションに追加、② 検査部内の輸血検査部門時間外トレーニング内容へ追加、③ 館内情報ポータルを活用し館内スタッフへの周知、を実施した。これらの取り組みは、全職種を対象に段階的に実施した。初回アンケート調査および取り組みの実施後、MTPに対する認知度および評価の変化を検討する目的で、2回目のアンケート調査を1回目実施から10か月後の2025年12月に実施した。調査対象、調査方法および設問内容は初回アンケートと同一とした。

2回目のアンケート調査では、900名中456名から回答を得た(回答率 50.6%)。回答者の内訳は、医師(研修医含む) 52名(11.4%)、看護師348名(76.2%)、救急救命士3人(0.7%)、臨床検査技師38名(8.5%)であった。輸血症例の経験があると回答した者は91.0%、緊急輸血の経験があると回答した者は23.9%であった(表4)。

表4 回答者背景および輸血経験(2回目)

項目	n (%)
職種	
医師(研修医含む)	52 (11.4)
看護師	348 (76.2)
救急救命士	3 (0.7)
臨床検査技師	38 (8.5)
輸血経験	
輸血症例の経験あり	415 (91.0)
緊急輸血の経験あり	109 (23.9)

当館のMTPについて「知っている」と回答した者は45.6%であり(図9a)、そのうち6.3%はMTP症例の経験があった(図9b)。MTP症例を経験した回答者における評価では、「できた」と回答した者は4名(14.8%)、「まあまあできた」と回答した者は10名(37.0%)であった(図9c)。

また自由記載では、「方針の共有が容易であった」、「方法が確立しており、その場の意見に左右されなかった」などの意見が得られた。一方で、「マニュアルの閲覧が容易であれば、より確認しやすい」、「ERへの掲示があると良い」といった運用改善に関する新たな意見も認められた。

6. 考察

ERに外傷患者が搬入された際、多くの医療スタッフは治療や処置に集中するため、輸血製剤の管理が疎かになりやすい。本研究においてMTP作成の契機となった輸血製剤廃棄事例では、情報共有が不足したことで複数の医師から重複した輸血製剤オーダーが出るなど、コミュニケーションエラーおよび不適切な輸血製剤管理が問題点として浮かび上がった。MTPを円滑に運用するためには、輸血製剤の館内在庫や使用状況を把握し、不足が生じないように適切に連絡・発注を行うなど、多職種間での情報共有が不可欠である。日勤帯においては輸血専従技師が常時対応可能であるが、時間外では輸血専従ではない臨床検査技師が1名で全ての検査業務を担当しているため、輸血製剤の準備に時間を要する可能性がある。当館の輸血部門では、時間外業務担当者を対象として、技術および知識の維持・向上を目的に、輸血検査に関する机上問題や試験管法による凝集判定の目合わせを年1回実施している。しかし、緊急輸血を想定した実践的なトレーニングは新人教育時に限られており、その後の継続的な訓練は十分に実施できていないのが現状であり、今後の課題である。緊急輸血症例や年間数例程度と発動頻度の低いMTPに対しても迅速かつ確実に対応できる体制を構築するためには、定期的なシミュレーション形式のトレーニングなど、実践的教育の導入を検討する必要があると考えられた。

今回、MTP認知度向上を目的とした取り組みの効果を評価するため、院内での周知前後でアンケート調査を行い、その結果を比較・検討した。その結果、初回アンケート調査において当館のMTPを「知っている」と回答した割合は25.9%と低く、MTPが十分に周知されていない実態が明らかとなった。一方で、MTP症例を経験した回答者の多くは、MTPを概ね肯定的に評価しており、プロトコル自体の有用性は一定程度認識されていると考えられた。初回アンケートの結果を踏まえ、研修医オリエンテーションや輸血検査部門の時間外トレーニングへの追加、館内情報ポータルを用いた周知など、全職種を対象とした段階的な介入を実施した。その後に行った2回目アンケート調査では、MTPを「知っている」と回答した割合が45.6%へと増加しており、これらの取り組みが認知度向上に一定の効果をもたらした可能性が示唆された。特に、全職種を対象とした周知活動は、MTPのように多職種連携を必要とするプロトコルの普及において重要であると考えられる。一方で、「MTPを知っている」かつMTP症例を経験した回答者の割合は、1回目のアンケート（12.9%）と2回目のアンケート（6.3%）で一定の変動は認められた。これは、MTP症例自体が年間3～4例と限られていることが影響している可能性があり、認知度の向上が必ずしも実践経験の増加に直結しないことを示唆している。また、自由記載では、MTPの標準化や方針共有の容易さといった肯定的意見が引き続き得られた一方で、マニュアルの視認性や掲示方法に関する具体的な改善要望が新たに挙げられており、運用の質をさらに向上させるための課題が明確となった。これらの結果は、認知度の向上だけでなく、実際の臨床現場における「即時に参照可能な情報提供」の重要性を示していると考えられる。

7. まとめ

当館におけるMTPは、実際の使用経験者からは概ね高く評価されている一方で、MTPの存在が院内スタッフに十分に認識されているとは言い難いことがアンケート調査で判明した。MTPの周知向上の取り組み後には認知度の改善が認められたが、さらなる周知方法の工夫や、現場で即座に活用可能なMTPの情報提示の整備が今後の課題である。また、2025年12月より新たに導入されたトラウマコードの発令対象となる重症外傷症例では、大量輸血は必須であろう。トラウマコード発令も想定し、継続的な教育および評価を通じて、MTPの適切な運用体制を構築していくことが重要である。

8. 謝辞

本研究についてのアンケート調査にご回答いただいた皆様に感謝いたします。なお、本論文の要旨は第73回日本輸血・細胞治療学会学術集会で発表しました。

参考文献

1. 宮田茂樹, 板倉敦夫, 上田裕一, 他: 大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン. 日本輸血細胞治療学会誌, 65(1): 21-92, 2019.

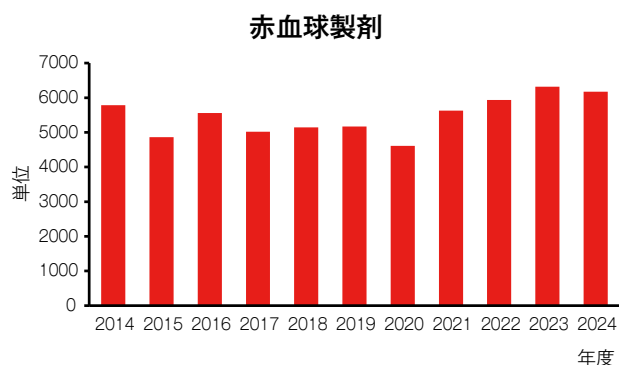


図1 赤血球製剤の使用実績

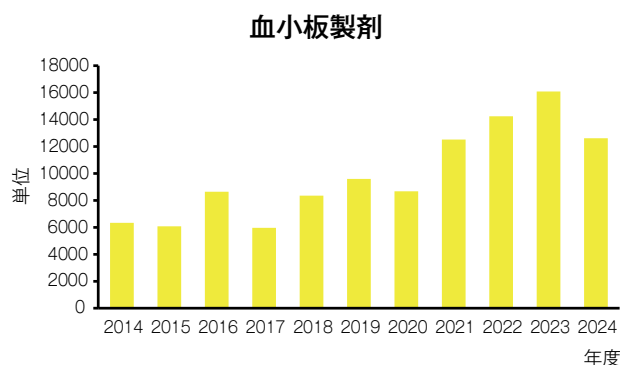


図2 血小板製剤の使用実績

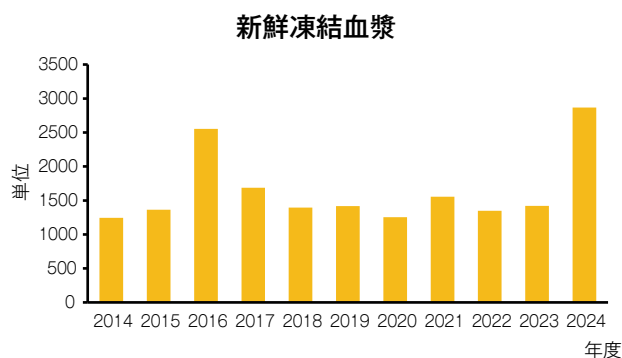


図3 新鮮凍結血漿の使用実績

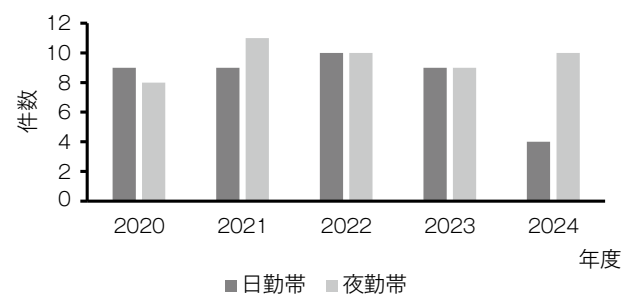


図4 緊急(未交差)輸血の実績

大量輸血プロトコル(血液型確定者) () 型

目的
必要な血液を切れ目なく、無駄なく輸血を行う

注意点
輸血量、投与方法、追加オーダーなど不明時は診療リーダー医に相談
施行したことは診療リーダー医、担当看護師に報告
輸血施行時はダブルチェックを行う

1.大量輸血の方針を宣言。輸血担当医を含む役割の確認
輸血担当医() PHS() / 診療リーダー医() PHS()
検査部() PHS(時間内: 2880 時間外: 2517) / 担当看護師() PHS()
※それぞれの役割の人の名前・PHS番号を上記に記入。
※検査部へ連絡
大量輸血を行う方針であることを伝える。
輸血情報は輸血担当医のPHSで一本化すると伝える。

2. クロスマッチ、輸血前保存の採血指示

3. 輸血をオーダーする。
好転歴・輸血歴: 登録する
RBC (同型) 8単位、FFP(同型) 8単位オーダーする。
RBC: O型RhD(+) 4単位 オーダーする。
検査部へ
→RBC: O型RhD(+) 4単位取りに行くこと、FFP(同型) 4単位溶解を連絡
RBC(同型)は生食法が終わり次第連絡をするように指示
担当看護師へ→輸血を検査部へ取りに行くように指示

※必要に応じてK吸着フィルターでオーダー
※RBC: O型RhD(+)の使用は診療リーダー医に確認
※RBC (同型)、FFP(同型)がない時はRBC: O型RhD(+)、FFP: AB型RhD(+)を使用

4. Rapid infuser、Hot line、K吸着フィルターのプライミング指示
※必要に応じて(診療リーダー医に確認)

→裏面へ続く

輸血オーダー方法; 血液型登録、血液製剤請求
・血液型登録

①自動で登録済

②わかる範囲で登録

④確定後製剤請求

※依頼血液型:
患者血液型がすでに登録されている
※緊急時(同型の血液型がない場合は
RBCはO型、RhD(+)
FFPはAB型、RhD(+)) でオーダー

※製剤の建数・単位数の選択

※必要時: 洗浄赤血球
K吸着フィルターの選択

クロスマッチ・保存血オーダー
(採血オーダーからも出せます)

※他の血液製剤をオーダーするときは確定後行

図6 血液型確定時のプロトコル

→ 前から続き

5. トラネキサム酸 1g iv 指示

6. 輸血の準備が整い次第、輸血を適宜取りに行かせ、
ID/名前/lot番号ダブルチェックし、RBCやFFPの輸血開始
※輸血が途切れないよう努める
※RBCはバイタル次第で4単位取ってくるかは決める
※FFPはなくなる前に溶解指示を出す(溶解時間: 約30分)

7. カルチコール 2A ゆっくり iv 適宜指示
※RBC 4-8単位でカルチコール 1-2Aが目安
※30-60分毎に血液ガス施行し、Ca²⁺>1.1mmol/lを目標とする

8. 輸血がなくなる前に、輸血(RBC, FFP, PC)の追加オーダー
※RBC 8単位、FFP 8単位、PC 10単位
RBC(同型)やFFP(同型)不足時はRBC: O型RhD(+), FFP: AB型RhD(+)で代用
※この時点で一度診療リーダー医へ報告
※検査部へ連絡。RBCは生食法とすることを伝える
※上記同様に輸血が途切れないようする
※適宜Ca製剤投与を行う
※RBC: FFP: PC=1:1:1となることを目安に輸血を行う

9. 追加輸血の必要時、診療リーダー医へ報告し追加オーダー
※以降の追加輸血については診療リーダー医と相談

入院までの輸血使用量

RBC(赤血球)		FFP(新鮮凍結血漿)		PC(血小板)	
同型	異型	同型	異型	単位	単位
単位	単位	単位	単位	単位	単位

26 好生 vol.60, 2026

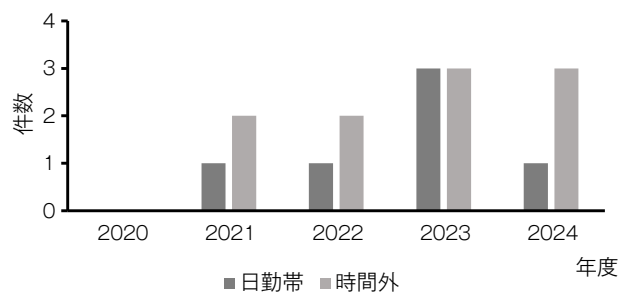


図7 MTP症例の件数

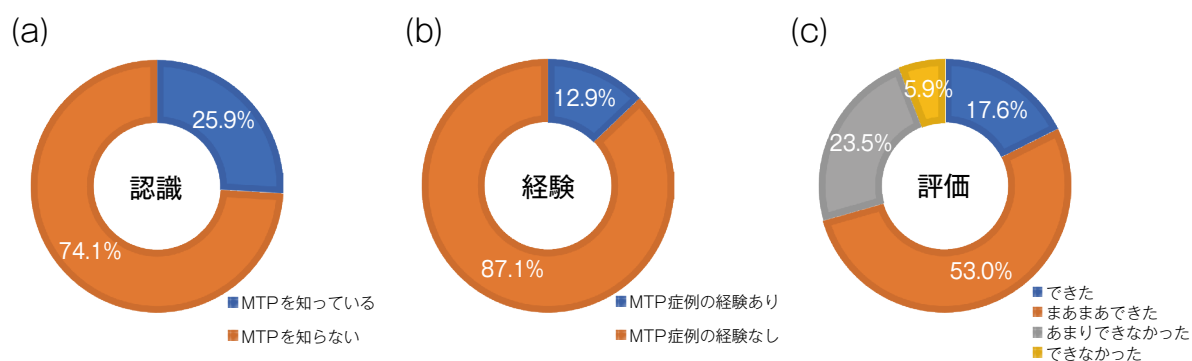


図8 MTPについてのアンケート(1回目)の回答結果

(a) MTP認知度(b) MTPを知っている回答者のMTPの経験の有無(c) MTP経験者の自己評価

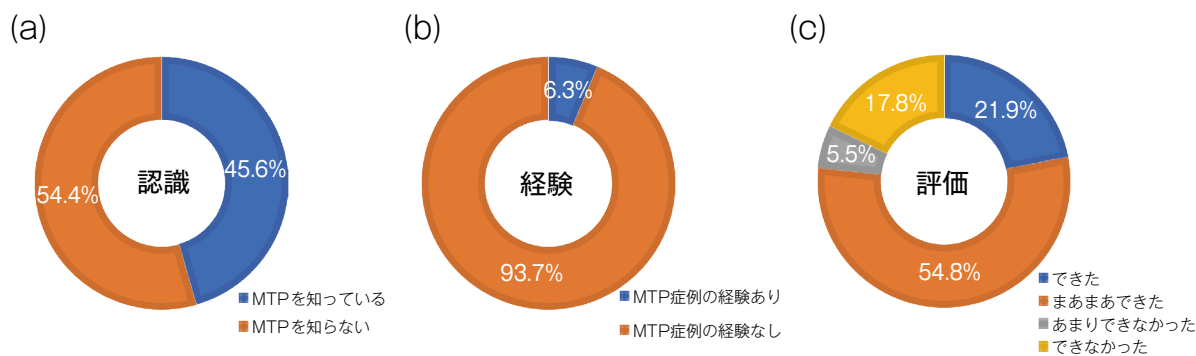


図9 MTPについてのアンケート(2回目)の回答結果

(a) MTP認知度(b) MTPを知っている回答者のMTPの経験の有無(c) MTP経験者の自己評価

原著

短期間で複数回の時間外外来受診歴のある重症血友病患者への包括的アプローチの考察

Consideration of a comprehensive approach for patients with severe hemophilia who have made multiple after-hours outpatient visits within a short period

総合教育研修センター¹⁾、救急科²⁾

原 瑞希¹⁾、甘利 香織^{1,2)}、藤田 尚宏^{1,2)}

血友病は血液凝固因子の量的・質的異常により出血傾向をきたす遺伝性疾患であり、幼少期から関節内や筋肉内に出血をきたす。同一関節での出血が反復することで不可逆な関節変形や拘縮を生じた場合、患者のQOLに大きく影響する。そのため出血後に凝固因子を補充するのではなく、定期的に欠乏している凝固因子を補充することで出血自体を予防し、関節障害のリスクを低減することが重要である。血友病患者の定期通院を困難にする要因としては、医療的課題・社会/生活的課題・心理的課題があるが、担当医のみならず各医療者が血友病患者の治療目的を理解し、個々の患者のライフステージやQOLを考慮した働きかけに努めることが重要である。

キーワード：血友病、凝固障害、第Ⅷ因子、血友病性関節症、補充療法、生活の質

Key words: Hemophilia, Coagulopathy, Coagulation factor Ⅷ, Hemophilic arthropathy, Replacement therapy, Quality of life

背景

血友病とは、凝固因子の量的・質的異常により出血傾向をきたす遺伝性疾患である。第Ⅷ因子が欠乏する血友病A、第Ⅸ因子が欠乏する血友病Bに分類され、X連鎖劣性遺伝形式であるため、通常患者は男性、女性は保因者となる。幼少期から関節内や筋肉内に出血を生じることで発見されることが多く、同一関節に出血を反復することで不可逆な関節変形と拘縮をきたし、患者のQOLを大きく損ねる結果となる。口腔内や消化管、尿路など関節・筋肉以外でも出血症状をきたすことがあるが、頭蓋内や腹腔内での出血は時に致死的状态をも引き起こしかねない。臨床的重症度は凝固因子活性と相関し、重症 (<1%)・中等症 (1~5%)・軽症 (5~40%) に分類される。2024年時点で本邦での血友病患者数は血友病Aで5,956名、血友病Bが1,345名と報告されている。¹⁾

血友病の基本的な治療は、欠乏している凝固因子を経静脈的に補充することであり、製剤投与のタイミングによって出血時補充療法、予備的補充療法、定期補充療法の3つに分類される。出血時補充療法は出血した後に応急的に投与するもの、予備的補充療法は運動など出血の危険性が高い活動の前にあらかじめ投与するもの、定期補充療法は非出血時に長期的・定期的に投与を継続するものを指し、特に定期補充療法は、関節障害の予防に有効であり、現在最も推奨されている治療法の一つである。^{2,3)}

また、補充療法により同種抗体 (インヒビター) が出現することがあるため、定期的な抗体測定が必要とされている。

血友病患者において定期検査・定期治療は患者の生命予後およびQOLの担保のためには非常に重要であり、専門

外来への定期通院が必要不可欠であるが、血友病患者の定期通院には多くの課題がある。今回我々は、小児期は定期通院できていたものの、現在は定期通院することなく、外傷を契機とした血腫形成などのみに救急外来を複数回にわたり受診しながらも、定期通院へつなげることが困難な症例を経験したためここに報告する。

症例

【患者】51歳、男性

【主訴】左下腿打撲

【現病歴】

1歳時に血友病A重症型の診断を受け、現在は当院血液内科に不定期通院中である。

X日の15時ごろ、田植え機に乗ろうとした際に左下腿外側を打撲した。外出血は認めなかったが、内出血があり歩行しにくかったため、20時ごろ時間外外来を受診した。

【既往歴】血友病A (重症型) →在宅自己注射継続中

【内服薬】定期内服なし

【アレルギー】特記なし

【生活歴】喫煙：20歳から15本/日 飲酒：なし

【来院時現症】

意識清明、体温 36.5℃、脈拍数70/min、

血圧 107/67mmHg、呼吸数18/min、SpO₂ 96% (RA)

【身体所見】

左下腿外側に5cm大の内出血を伴う打撲痕あり、軽度の発赤・腫脹あり、外出血なし、自発痛なし、下腿～足部に感覚・運動障害なし、末梢冷感なし、左下腿外側以外に外傷痕なし

【時間外外来での対応】

血液内科医師によりあらかじめ作成されていた申し送りを参考にクロスエイト1000Uを経静脈投与した。5

Clinical education and training center¹⁾, Neurology²⁾, Mizuki Hara¹⁾, Kaori Amari^{1,2)}, Fujita Naohiro^{1,2)}

分後にバイタル再検し、BP：111/66mmHg、PR：55/分、SpO₂：98%（RA）と明らかな異常を認めなかったため、静脈路からの出血持続がないことを確認し帰宅とした。

【その後の経過】

X+2日に血液内科外来へ本人より電話連絡あり、腫脹は改善傾向とのことだったが、X+7日、X+13日、X+15日にも他部位の打撲や外傷による腫脹、疼痛のため再度時間外外来を受診された。いずれの場合もX日と同様に凝固因子の補充を行い、帰宅となった。

考察

血友病患者の定期通院を困難にさせる課題として、医療的課題と社会的・生活的課題、さらには心理的課題が考えられる。はじめに、医療的課題についてであるが、血友病患者は生涯にわたって補充療法を継続する必要がある、アドヒアランスを維持し続けなければならない。また、血液内科医が所属する医療機関での診断と治療継続が必要であるなど、通院先にも制約がある。そのため、地域によっては頻回の受診が困難な場合が想定される。これらの課題への対応として、まずは患者や家族へ正確な疾患教育を行い、定期通院の重要性を共有することが重要である。また、頻回通院の負担軽減のために、在宅自己注射の導入、携帯アプリなどの使用が有効であると考えられる。

次に社会的・生活的課題であるが、長期的な通院計画を立てるうえで、受診にかかる物理的な距離や時間、経済的負担が妨げとなる可能性は多いに考えられる。また、幼少期には可能であった通院が、就学・就労の関係で継続困難となるケースも珍しくない。これらに対しては、遠隔診療を活用することで必要最低限の通院回数にとどめるなどの対応が可能である。また、学校や職場に対し、医療的側面から積極的に助言を行い、患者が通学や就労と通院を両立しやすくなるよう働きかけることも重要である。

最後に心理的課題であるが、血友病は遺伝性疾患であり一般的な疾患と比較して患者数が少ないため、近くに同様の課題を抱えた患者が少ないことが不安やストレスとなる場合がある。また、先天性血友病であれば幼少期に診断がつくことが多く、本人よりも患者家族において疾患の受け入れが困難なケースも想定される。これらに対しては、病院内外での心理的サポートの強化が重要である。具体的には、患者会への紹介や、心理士・カウンセラーを含めた多職種での介入などがあげられる。

本症例は、1歳時に重症血友病Aの診断を受けており、定期通院および定期補充療法が強く推奨される病態であるにもかかわらず、外傷時のみ不定期に時間外外来を受診している患者であった。問診・診察時の様子からは、血友病の病態や出血時に凝固因子の補充が必要であることは理解できており、一見して疾患への認識が大きく外れている印

象は受けなかった。また、幼児期に診断を受け数十年間出血時補充療法を行っていることもあり、疾患の受け入れは十分にできている様子であり、心理的障壁が定期通院を遠ざけているとは考えにくかった。しかしながら現状は定期受診に至っておらず、その原因および医療者として介入すべき点について、以下のように考察した。

まず医療的課題について、患者は血友病への病態理解は良好であるため、時間外外来受診時程度出血症状であれば大きな問題は生じにくいと推察される。また、複数回の出血歴があるが関節障害や致死出血はきたしていないため、患者は定期治療の必要性をあまり感じていない可能性が高い。しかしながら、出血リスクや転倒リスクは血友病の有無にかかわらず年齢とともに上昇していく⁴⁾ため、関節障害や重篤出血を生じる可能性は今後高くなっていき、それに伴い定期補充療法はより大きな意義を持つようになる。医療者としてはこの点を患者に説明し、十分な理解が得られるよう努める必要があると考えられる。

次に社会的・生活的課題について、時間外外来受診の時間帯やカルテ記録を振り返ると、日中の受傷であっても終業後や仕事の休憩時間などに受診していることが分かった。すなわち、本患者は通院のために仕事を休むことが難しい状況にあり、これが定期受診から遠ざかる一つの要因となっていると予測される。職場自体が休みにくい環境なのか、患者自身が休むことに抵抗を感じているのかにもよるが、いずれにしても患者あるいは職場に対して上述のような出血リスクの上昇について情報提供を行い、定期通院しやすい環境を整えるための努力をしなければならない。

結語

血友病患者において、出血症状およびそれに伴う合併症を予防するためには定期の外来通院および定期補充療法の継続が必要である。理想的な治療計画が達成されていない場合、医療スタッフはその障壁となっているものに対して適切に働きかけをしていかなければならない。

参考文献

- 1) 一般社団法人 日本血栓止血学会 用語集 “血友病”
- 2) Effects of replacement therapies with clotting factors in patients with hemophilia: A systematic review and meta-analysis (PLoS One. 2022 Jan 14;17(1):e0262273)
- 3) Factor VIII replacement prophylaxis in patients with hemophilia A transitioning to adults: a systematic literature review (Orphanet J Rare Dis. 2021 Jun 26;16(1):287)
- 4) 日本脳卒中データバンク報告書2024年

Hemodynamic subtype classification of type II endoleaks using time-enhanced curves and its association with aneurysmal enlargement

Kota Mitsui, RT, B.Sc.¹⁾, Yunosuke Nishihara, MD, Ph.D.²⁾, Norisato Tuda, RT, M.Sc.¹, Manabu Sato, MD, Ph.D.³⁾.

1. Department of Radiology

2. Department of Radiology, St. Mary's Hospital, Fukuoka, Japan

3. Department of Cardiovascular Surgery

Objective:

This study aimed to: (1) investigate the hemodynamic characteristics of type II endoleaks using mathematical simulations based on pharmacokinetic analysis; and (2) validate the simulation results using clinical data from four-dimensional computed tomography (4D-CT) to assess the relationship between time-enhanced curves (TECs) and aneurysm enlargement.

Methods:

A mathematical model was created to simulate the hemodynamics of type II endoleaks, incorporating nine compartments representing various cardiovascular components. Simulations were performed under different conditions, leading to the classification of endoleaks into four hemodynamic types. Clinical data were collected from 45 patients who underwent 4D-CT scans at a single center between April 2017 and April 2022. The study cohort included two groups: 20 patients with type II endoleaks identified within 1 week after endovascular aortic repair and 25 patients with persistent type II endoleaks diagnosed during follow-up imaging ranging from 6 months to 9 years post endovascular aortic repair. To evaluate aneurysm volume changes, follow-up CT scans were conducted 6 months or 1 year after the 4D-CT. The primary outcome was evaluating the consistency between simulation results and clinical TEC data obtained from 4D-CT. The secondary outcomes assessed the relationship between individual TEC parameters derived from clinical TEC data and aneurysm enlargement.

Results:

The mathematical simulations successfully classified type II endoleaks into four hemodynamic types. Clinical validation showed a high concordance between simulation and clinical TEC shapes. A significant difference was observed in various TEC parameters between the stable and enlarged groups. The simulation-based analysis revealed a strong association between aneurysm enlargement and the most informative parameters, including 80% enhancement duration (area under the curve [AUC], 0.88; sensitivity, 0.87; specificity, 0.80; 95% confidence interval [CI], 0.779-0.990; cutoff, 16.9), peak-to-peak timefeeder (AUC, 0.78; sensitivity, 0.93; specificity, 0.60; 95% CI, 0.621-0.937; cutoff, 13.0), and upslope (AUC, 0.86; sensitivity, 0.73; specificity, 0.93; 95% CI, 0.740-0.972; cutoff, 11.7).

Conclusions:

This study utilized mathematical simulations and clinical validation to characterize the hemodynamics of type II endoleaks. The results demonstrate the strong association of TEC parameters, derived from 4D-CT, with aneurysm enlargement, highlighting their potential for guiding timely intervention in clinical practice.

Key words : 1. Endovascular aortic repair, 2. Four-dimensional computed tomography, 3. Hemodynamics, 4. Pharmacokinetic analysis, 5. Type II endoleaks

Conflict of interest or funding statement

The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

This article is a secondary publication of the following Open Access article:

Mitsui, K., Nishihara, Y., Tsuda, N., & Sato, M. (2025). Hemodynamic subtype classification of type II endoleaks using time-enhanced curves and its association with aneurysmal enlargement. *JVS-Vascular Science*, 6, 100288.

<https://doi.org/10.1016/j.jvssci.2025.100288>

© 2025 The Author (s). Published by Elsevier Inc. on behalf of the Society for Vascular Surgery.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (CC BY-NC-ND) license.

Introduction

In recent years, the treatment of abdominal aortic aneurysms has prominently involved the use of endovascular aortic repair (EVAR), especially for high-risk patients unsuitable for open surgery.¹ EVAR for abdominal aortic aneurysms was first reported by Parodi et al in 1991,² and numerous randomized controlled trials have reported that EVAR outperforms surgical treatment regarding acute-phase outcomes.³⁻⁸ However, over a follow-up period exceeding 10 years, treatment outcomes tend to reverse, with EVAR being associated with significant events like aneurysm rupture and aneurysm-related mortality.⁹⁻¹⁷

The most common complication post-EVAR is endoleaks, with type II endoleaks in particular, constituting the majority of cases.¹⁸⁻²⁰ Type II endoleaks are defined as retrograde blood flow into arterial branches (such as the inferior mesenteric artery [IMA] and lumbar arteries [LAs]) that branch from the aneurysm. This retrograde flow occurs into the endoleak cavity (EC), the isolated space within the aneurysm sac filled with this blood flow. Feeders refer to the arterial branches, such as the IMA and LA, that supply blood into the EC, whereas drainers refer to branches that carry blood away from the EC, and approximately 80% are reported to either persist or decrease/disappear within 5 years.²⁰ However, persistent type II endoleaks occasionally lead to aneurysm diameter enlargement, a critical factor in aneurysm rupture.²¹ Predicting aneurysm diameter enlargement could facilitate early intervention, potentially improving EVAR outcomes.²² Risk factors associated with aneurysm enlargement include the patency of the IMA and the number of patent LAs branching from the aneurysm sac, the maximum diameters of feeders and drainers, and the volume and diameter of the EC.²³⁻²⁵ Although structural evaluation of type II endoleaks has been the focus of previous studies, research on the hemodynamic characteristics of these endoleaks is scarce.

Four-dimensional computed tomography (4D-CT) has recently been widely used to diagnose endoleaks types.²⁶⁻²⁹ 4D-CT combines temporal and spatial imaging to produce dynamic, contrast-enhanced sequences that allow for detailed analysis of blood flow and vascular structures. Using 4D-CT, we analyzed time-enhanced curves (TECs), representing changes in contrast enhancement over time at specific anatomic points, such as the aorta, feeders, and EC. We reported the possibility of the prediction for diameter enlargement in type II endoleaks by

analyzing TECs obtained from 4D-CT.³⁰ However, the limited number of patients and TEC analysis focused only on the aorta and EC points in a previous study require further validation. In this study, we conducted mathematical simulations using pharmacokinetic analysis to comprehensively understand the hemodynamic features of type II endoleaks.

Mathematical simulation using pharmacokinetic analysis has been reported to be accurate and easy to obtain TECs, which were previously complicated and consistent with clinical results under various conditions in the aorta.³¹⁻³³

This study evaluated the feasibility of classifying subtypes based on hemodynamic characteristics of type II endoleaks. We simulated TECs for the aorta, feeder, and EC under various conditions to classify subtypes based on the hemodynamic features of type II endoleaks. Additionally, we reported the usefulness of TEC analysis in 4D-CT for evaluating the relationship between aneurysm diameter enlargement and TEC by comparing our simulated TECs with clinical data.

Methods

The design of the type II endoleaks model

The simulation of the aorta, feeder, and EC involved the use of mathematical simulations with pharmacokinetic analysis.³¹⁻³³ A compartmental model comprising nine compartments was designed to simplify type II endoleaks, including the right heart, pulmonary circulation, left heart, aorta, peripheral arteries, venous system, feeder, EC, and drainer (Fig 1). Certain anatomical elements were simplified to ensure computational feasibility while preserving essential flow characteristics. Specifically, structures such as the aortic arch vessels and smaller branches of the peripheral arteries were grouped into larger compartments to avoid unnecessary complexity. This approach ensures the model captures the critical flow dynamics relevant to the endoleak and surrounding vasculature.

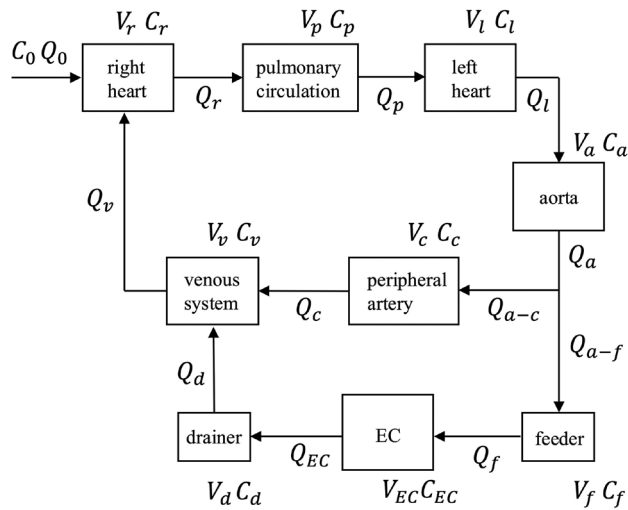


Fig 1 Physiologically based pharmacokinetic model simulates contrast effects by adding type II endoleaks

Type II endoleak model was designed to include the feeder branching from the aorta and the drainer transitioning to the venous system. Blood flow from the aorta was directed towards the peripheral arteries and the feeder. The flow directed to the feeder was altered to a user-defined value in the model.

The blood volume in each compartment was denoted as V , with subscripts V_r , V_p , V_l , V_a , V_c , V_v , V_f , V_{EC} , and V_d .

The blood flow in each compartment was denoted as Q , with subscripts Q_0 , Q_r , Q_p , Q_l , Q_a , Q_c , Q_v , Q_f , Q_{EC} , and Q_d .

Given that the aorta branches into peripheral arteries and feeder, the respective input blood flow rates were split into Q_{a-c} and Q_{a-f} (where $Q_a = Q_{a-c} + Q_{a-f}$).

Unlike a fully detailed physiological model that accounts for every vessel and branch, this model focuses on the primary components involved in the endoleak process. The feeder and drainer are vessels branching from the EC, where the feeder represents the inflow pathway supplying blood to the EC, and the drainer facilitates outflow toward the venous system.

In this model, the feeder and the drainer are defined in the same manner as peripheral arteries. However, blood from the drainer does not flow directly into the peripheral arteries but instead follows an alternative path that eventually connects to the venous system, reflecting the altered flow dynamics observed in type II endoleaks.

To maintain clinical relevance while ensuring a simplified hemodynamic representation, the model assumes a single feeder and a single drainer, characteristic of a typ-

ical type II endoleak. This balance between physiological accuracy and computational efficiency is crucial for pharmacokinetic analysis of contrast medium, allowing for a practical yet representative assessment of flow dynamics in type II endoleaks.

The change in iodine content per unit of time in each plot was calculated using the Runge-Kutta method of the ninth order, employing a system of nine simultaneous differential equations. The simulation environment utilized a Microsoft Excel (Microsoft, Washington, USA) add-in (Excel using Visual Basic for Applications: VBA).

The contrast medium concentration in each compartment was denoted as C , with C_0 representing the injected contrast medium, and subscripts such as C_r for the right heart, C_p for pulmonary circulation, C_l for the left heart, C_a for the aorta, C_c for peripheral arteries, C_v for the venous system, C_f for the feeder, C_{EC} for EC, and C_d for the drainer. The blood volume (V) and flow (Q) in each compartment are represented with subscripts, as detailed in Fig 1.

The coupled differential equations for each compartment are as follows:

$$\text{right heart} : V_r \cdot \frac{dC_r}{dt} = Q_0 C_0 - Q_r C_r + Q_v C_v$$

$$\text{pulmonary circulation} : V_p \cdot \frac{dC_p}{dt} = Q_r C_r - Q_p C_p$$

$$\text{left heart} : V_l \cdot \frac{dC_l}{dt} = Q_p C_p - Q_l C_l$$

$$\text{aorta} : V_a \cdot \frac{dC_a}{dt} = Q_l C_l - Q_a C_a$$

$$\text{peripheral arteries} : V_c \cdot \frac{dC_c}{dt} = Q_{a-c} C_a - Q_c C_c$$

$$\text{venous system} : V_v \cdot \frac{dC_v}{dt} = \frac{Q_c C_c}{k_p} + \frac{Q_d C_d}{k_p} - \frac{Q_v C_v}{k_p}$$

$$\text{feeder} : V_f \cdot \frac{dC_f}{dt} = Q_{a-f} C_a - Q_f C_f$$

$$\text{EC} : V_{EC} \cdot \frac{dC_{EC}}{dt} = Q_f C_f - Q_{EC} C_{EC}$$

$$\text{drainer} : V_d \cdot \frac{dC_d}{dt} = Q_{EC} C_{EC} - Q_d C_d$$

k_p is the distribution coefficient between tissues and blood, and in this simulation, it was set to $k_p = 1$ since the contrast medium does not transition into cells³²⁾.

Simulated TEC

We used the average values with 4D-CT to diagnose endoleaks after EVAR at our institution as simulation patient parameters. The circulatory blood volume was calculated using the Ogawa formula with input values of

height: 155 cm and weight: 55 kg. The average age was 80, and the cardiac index was 2.4 L/min/m²³⁴⁾. Primary circulatory blood volume distribution was allocated: right heart: 3.5%, pulmonary circulation: 9%, left heart: 3.5%, aorta: 2%, peripheral arteries: 18%, venous system: 64%^{32, 34)}. The circulatory blood volumes of the feeder, EC, and drainer were designed to be derived from the distribution of peripheral arteries. Based on clinical cases, the circulatory blood volumes of the feeder and drainer were set to 1 mL. Assuming various types of type II endoleaks, V_{EC} was varied as 0.5, 1, 2, 4, and 8 mL²⁶⁾, and Q_{a-f} was altered at ratios of 0.05, 0.2, 0.4, 0.6, and 0.8% relative to the ejection volume of Q_a ³⁵⁾. Each set of varied parameters was simulated TEC for the feeder and EC. The shapes of TEC, the upslope and washout-slope at the onset of TEC, the iodine quantity in peak enhancement, and the iodine

quantity in the equilibrium-phase were compared under each condition, and subtype classification was performed based on hemodynamic features. Notably, the vertical axis of TEC was expressed in iodine quantity (mgI) to mitigate the impact of CT system and scanning conditions since using CT number would be influenced by them.

Verification in a clinical
Patient population

This study was a case-control single-center research approved by our institution's Institutional Review Board (approval number: 24-11-01-01, approval date: November 15, 2024). We identified patients in which 4D-CT was performed to diagnose the type of endoleaks and assess their detailed characteristics between April 2017 and April 2022 (Fig 2).

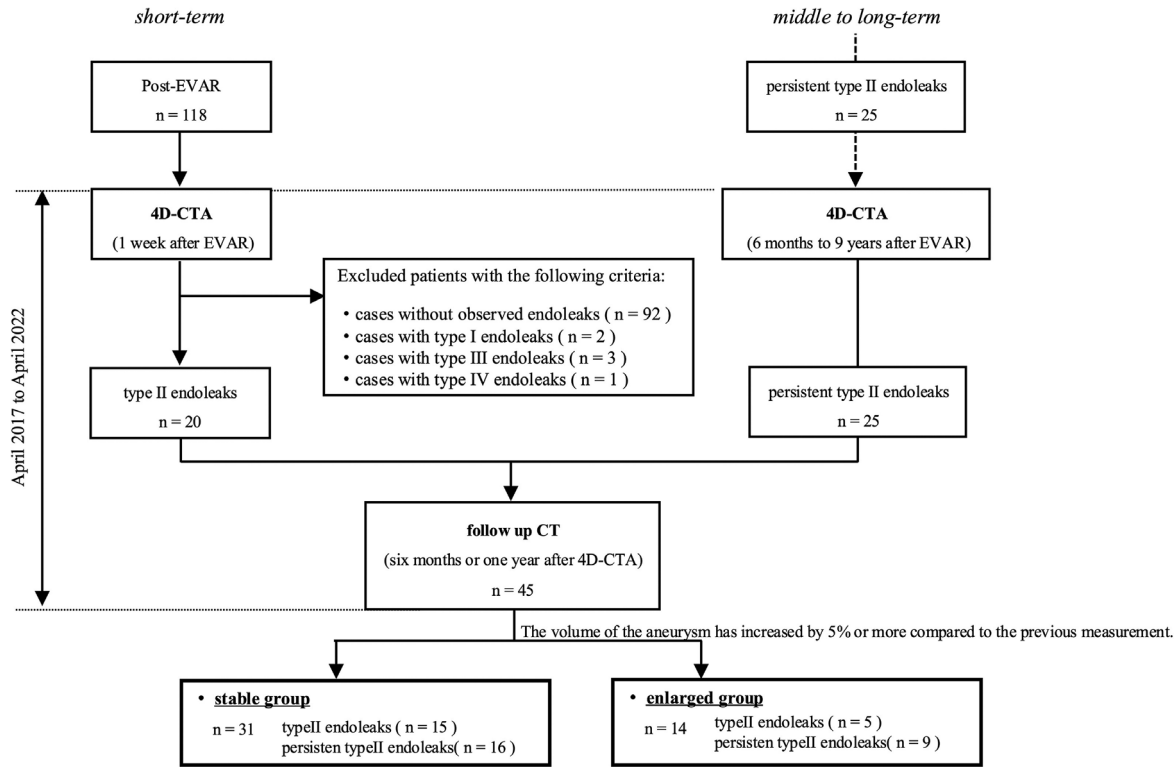


Fig 2 Overview of the study design and patient cohort

Clinical data were collected from 45 patients who underwent 4D-CT at a single center between April 2017 and April 2022. Out of 118 patients who underwent imaging within one week after EVAR, 92 patients without endoleaks, two with type I endoleaks, three with type III endoleaks, and one with type IV endoleaks were excluded. The final cohort included 20 patients with type II endoleaks identified within one week after EVAR and 25 patients with persistent type II endoleaks diagnosed during follow-up imaging (6 months to 9 years post-EVAR). Aneurysm volume changes were assessed using

follow-up CT scans six months or one year after the 4D-CT.

The cohort consisted of 118 patients who underwent 4D-CT within one week after EVAR for type diagnosis and 25 patients with persistent type II endoleaks (diagnosed during short- to long-term follow-up, ranging from 6 months to 9 years after EVAR) who were evaluated with 4D-CT for detailed assessment.

Among the 118 patients who underwent 4D-CT within one week after EVAR, no endoleak was observed in 92

patients (78%), two patients (1.7%) had type I endoleak, 20 patients (16.9%) had type II endoleak, three patients (2.5%) had type III endoleak, and one patient (0.8%) had type IV endoleak.

In total, 45 patients were included in this study: 20 with type II endoleaks identified within one week after EVAR and 25 with persistent type II endoleaks (ranging from 6 months to 9 years post-EVAR). A persistent type II endoleak is defined as one that persists for more than six months. Patients in which the endoleaks had persisted for over six months at the time of 4D-CT imaging were classified as persistent type II endoleaks, while those that had not were classified as type II endoleaks.

Müller-Wille et al²⁵⁾ report that the enlargement of an aneurysm is defined as an increase in aneurysm volume of 5% or more during the follow-up period. While some studies define aneurysm volume expansion as an increase of 5 mm or more³⁶⁾, or 2% or more²³⁾, we chose a 5% or

more increase as a threshold to account for the potential influence of measurement location and inter-observer variability.

We categorized the patients into two groups based on follow-up CT scans conducted at six months or one year after the 4D-CT for type diagnosis of endoleaks: the enlarged group (14/45 patients) if the aneurysm volume increased by 5% or more and the stable group (31/45 patients) for patients with less than 5% volume expansion. The rate of aneurysm expansion refers to the percentage change in volume between the follow-up CT scan and the initial 4D-CT scan performed for endoleak diagnosis. The percentage change in aneurysm volume was calculated using the following formula:

$$\text{Rate of aneurysm expansion (\%)} : \frac{\text{Follow-up volume} - \text{Initial volume}}{\text{Initial volume}} \times 100$$

Table I Background of patients enrolled in this study

	stable group	enlarged group	<i>p</i>
number of samples (male, female)	31 (27, 4)	14 (7, 7)	
rate of aneurysm expansion [%]	-0.13 (-70.83 - 3.81)	11.29 (5.05 - 33.15)	
age [y]	82 (70 - 94)	86 (69 - 89)	.214
body height [cm]	161 (145 - 171)	151 (143 - 164)	.161
body weight [kg]	56 (36 - 85)	53 (42 - 67)	.221
volume of contrast media [mL]	39 (25 - 60)	37 (29 - 47)	.200
smoking habits	18 (58.1%)	4 (28.6%)	.219
comorbidities			
ischemic heart disease	0 (0%)	0 (0%)	n.s
cerebrovascular disease	1 (3.2%)	0 (0%)	.580
chronic obstructive pulmonary disease	7 (22.6%)	2 (14.3%)	.753
chronic kidney disease	1 (3.2%)	0 (0%)	.580
estimated Glomerular Filtration Rate [mL/min/1.73m ²]	65 (41 - 118)	58 (49 - 99)	.634
medications			
statins	11 (35.5%)	4 (28.6%)	.620
beta-blockers	10 (32.3%)	5 (35.7%)	.489
antiplatelet agents	22 (71.0%)	11 (78.6%)	.101
anticoagulants	6 (19.4%)	3 (21.4%)	.630
stent-grafts			
excluder	10 (32.3%)	6 (42.9%)	.506
zenith	9 (29.0%)	6 (42.9%)	.162
endurant	8 (25.8%)	2 (14.3%)	.753
powerlink	3 (9.7%)	0 (0%)	.299
AFX	1 (3.2%)	0 (0%)	.575
aneurysm anatomy			
number of patent LA	4 (2- 5)	5 (3 -5)	.037*
blood volume of the EC [mL]	0.95 (0.1 - 11.5)	2.70 (0.17 - 48.6)	.054
the time from the surgery date to the final follow-up [day]	370 (171 - 3372)	734 (183 - 1339)	.195

EC, Endoleak cavity. Data are presented as number (%) or median (range). * *p* < .05.
No significant differences in patient backgrounds were observed between the stable and enlarged groups, except for the number of patients with patent LA, which showed a significant difference.

A 3D workstation (ZIOSTATION2, Ziosoft, Tokyo, Japan) was used to measure aneurysm volume, including the vascular lumen. Two radiologic technologists measured aneurysm volume, encompassing the region from the proximal to the distal part of the aneurysm, including the artery, and measured using a 3D workstation. The average value of the measurements was categorized into enlarged and stable groups using a threshold of 5% difference from the previous measurement as the threshold for aneurysm volume.

Image Acquisition

A CT system (Aquilion ONE Global Standard, Canon Medical Systems, Tochigi, Japan) and an automatic contrast medium injector (Dual Shot GX7, Nemoto Kyorindo, Tokyo, Japan) were the single systems used in this study. The 4D-CT images were acquired with a nonhelical 22 phases scan (scan range: 160 mm) using a tube voltage of 100 kVp, total imaging time of 60 seconds, total CTDIvol of 70 mGy, and hybrid iterative reconstruction

(FC15 of the standard reconstruction kernel for the abdomen, Adaptive Iterative Dose Reduction 3D: AIDR 3D enhanced).

The contrast medium injection route was employed with a 20G indwelling needle at the right midline vein. We performed the test bolus tracking method³⁷⁾ to determine the imaging timing accurately. The test bolus (TB) and the main bolus (MB) were administered at the same injection rate. The contrast medium injection duration for TB was 3 seconds, followed by 5 seconds of saline, and for MB, 10 seconds of contrast medium followed by 5 seconds of saline. The interval between TB and MB was set to 15 seconds to ensure no interference between their TECs. The contrast medium dose was 240 mgI/kg of body weight.

The peak enhancement of the TEC formed by the aorta in the TB phase was used as a trigger. Imaging was performed 13 seconds after the trigger, assuming imaging before the contrast medium from the main bolus reached the aorta (Fig 3).

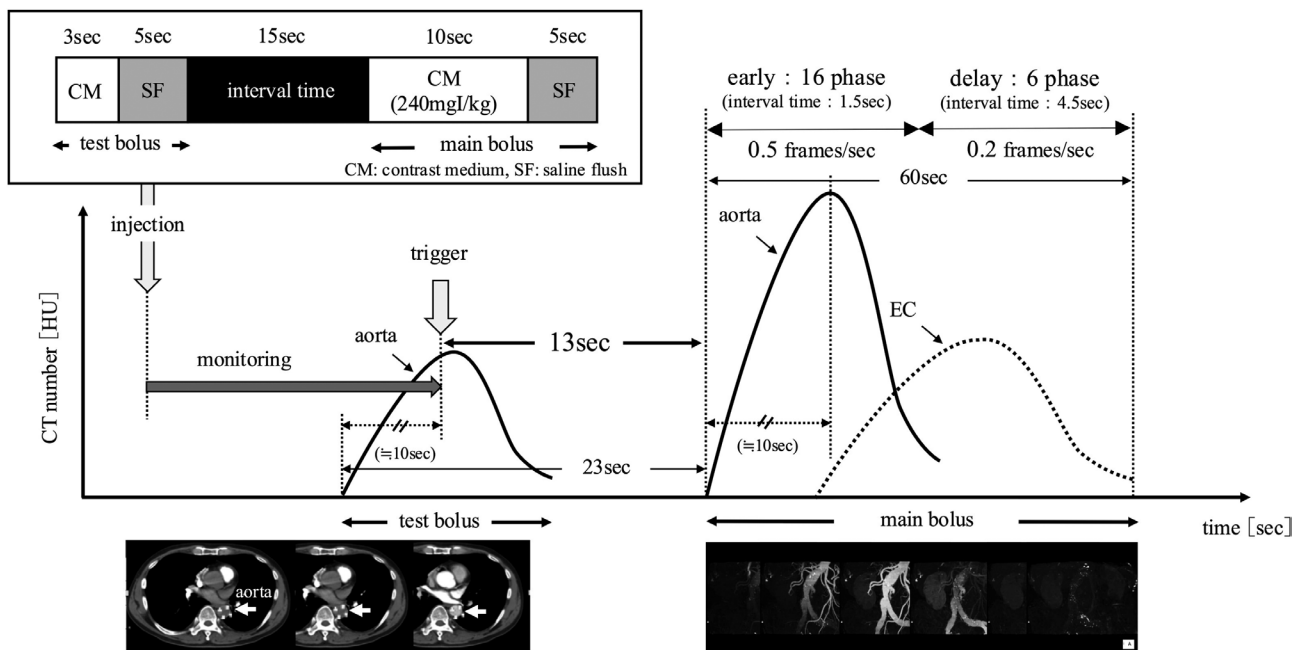


Fig 3 Obtaining the scan timing for taking 4D-CT after EVAR using the TBT method and how to set the delay time

The imaging phases of 4D-CTA were designed considering blood flow dynamics, including Type I–IV endoleaks. Type I and Type III endoleaks were observed in phases similar to the aorta due to their rapid blood flow. Consequently, early imaging phases were performed with shorter acquisition intervals. In contrast, Type II and Type IV endoleaks, which have slower blood flow, were detected several seconds after contrast reached the aorta,

with some exhibiting significantly delayed flow patterns. An imaging time axis of approximately one minute was employed to account for this substantial delay.

The TBT method optimized radiation exposure and contrast agent volume, ensuring phase optimization and reproducibility. Specifically, all patients underwent imaging data acquisition for one minute, starting when the contrast reached the aorta.

Measurement method of TEC in clinical

TEC in clinical was obtained from the raw images of 4D-CT performed for type diagnosis of endoleaks. All acquired phases of the 4D-CTA were utilized for both endoleak-type diagnosis and TEC analysis. In this 4D-CT, the patent LA and IMA were identifiable. All patients included in this study involved a single feeding artery.

The measurement positions for TEC in clinical practice were as follows: For the EC, the position with the slow-

est contrast enhancement was selected. To minimize the impact of respiratory motion, the LA was measured near the vertebral column. The IMA and aorta were measured at the cross-sectional level, where respiratory fluctuations were least pronounced. The region of interest (ROI) size was adjusted appropriately to encompass areas with pixels having uniform CT numbers. All ROIs were obtained as short-axis images of the vessels (Fig 4).

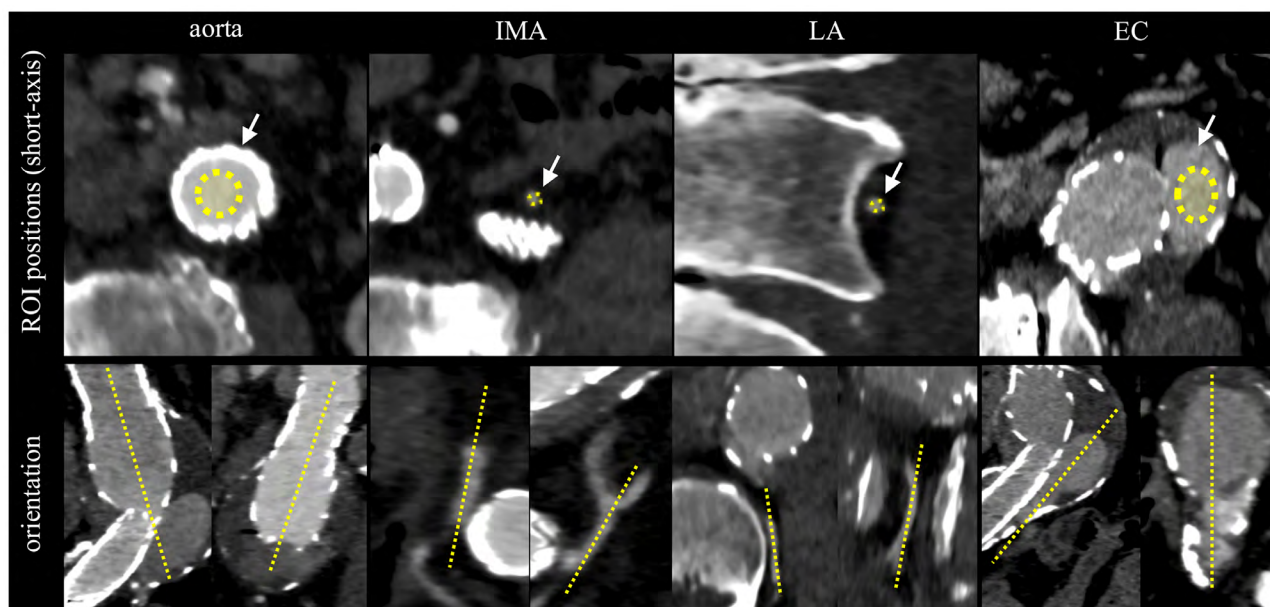


Fig 4 The settings for ROI positioning for TEC

For the EC, the position with the slowest contrast enhancement was selected. The LA was measured near the vertebral column to minimize the impact of respiratory motion. The IMA and aorta were measured at the cross-sectional level with minimal respiratory fluctuations. ROI was adjusted to include areas with uniform CT numbers, and all ROI was obtained as short-axis images of the vessels.

Additionally, the vertical axis of the TEC represented the enhancement number, which was calculated by subtracting the non-contrast CT number from the contrast-enhanced CT number. TEC analysis was performed using the average CT number within the ROI. The creation of the TEC was conducted with consensus between two radiological technologists.

Statistical analysis

Power analysis was conducted to determine the required sample size to detect a significant difference between the two groups. In a previous study by Nishihara et al. 30, which analyzed 10 patients, significant differences were

observed in upslope (HU/sec), washout-slope (HU/sec), and 80% enhancement duration (sec) between the two groups. While the published study reported only medians and ranges, we estimated the means and standard deviations based on the raw data.

For the power analysis, we assumed an expected difference in means of approximately 10 and a standard deviation of roughly 10 for each parameter (upslope, washout-slope, 80% enhancement duration) based on our prior study's dataset.

A significance level of 0.05 (two-tailed test) and a power of 0.8 were assumed. The ratio of sample sizes between the two groups (stable group: enlarged group) was set to 3, based on reports indicating that 25-50% of persistent type II endoleaks result in aneurysm enlargement²³⁻²⁵. As a result, the required sample sizes were 11 for the enlarged group and 33 for the stable group.

Subtype classification based on hemodynamic features was conducted using TEC in clinical to confirm the consistency of the simulated TEC. The hemodynamic subtype classification based on TEC in clinical practice was performed by visual assessment of the TEC shape

through consensus between two radiologic technologists. Specifically, if the upslope and washout slope of the TEC in the aorta, feeder, and EC were all similar, it was classified as type II-1. If only the aorta and feeder showed similarity, it was classified as type II-2. If only the feeder and EC were similar, it was classified as type II-3. If none of these regions showed similarity, it was classified as type II-4. At the time of subtype classification, the presence or absence of aneurysm enlargement was blinded.

We set parameters of TEC in clinical such as arrival time of contrast medium, time of peak enhancement, time to peak enhancement, 80% enhancement duration (time maintaining 80% or more of the peak enhancement), upslope, washout-slope, peak enhancement, the difference in time of peak enhancement between the aorta and EC (peak-to-peak time_{aorta}), and the difference in time of peak enhancement between the feeder and EC (peak-to-peak time_{feeder}) (Fig 5). These parameters were obtained from TEC in the aorta, feeder, and EC in 4D-CT and compared between the enlarged and stable groups by the Mann-Whitney *U* test with a statistical significance level of less than 5%. Furthermore, Spearman's correlation coefficient was employed to evaluate the relationship between the number of patent LA, which showed significant differences in patient backgrounds, and each TEC parameter. Correlation coefficients were interpreted to identify potential associations, a statistical significance level of less than 5%.

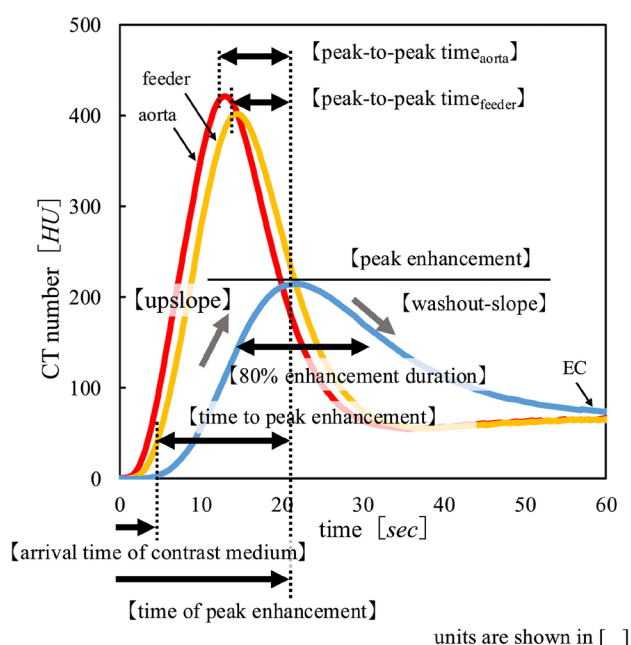


Fig 5 Measurement protocol for TEC obtained from 4D-CT

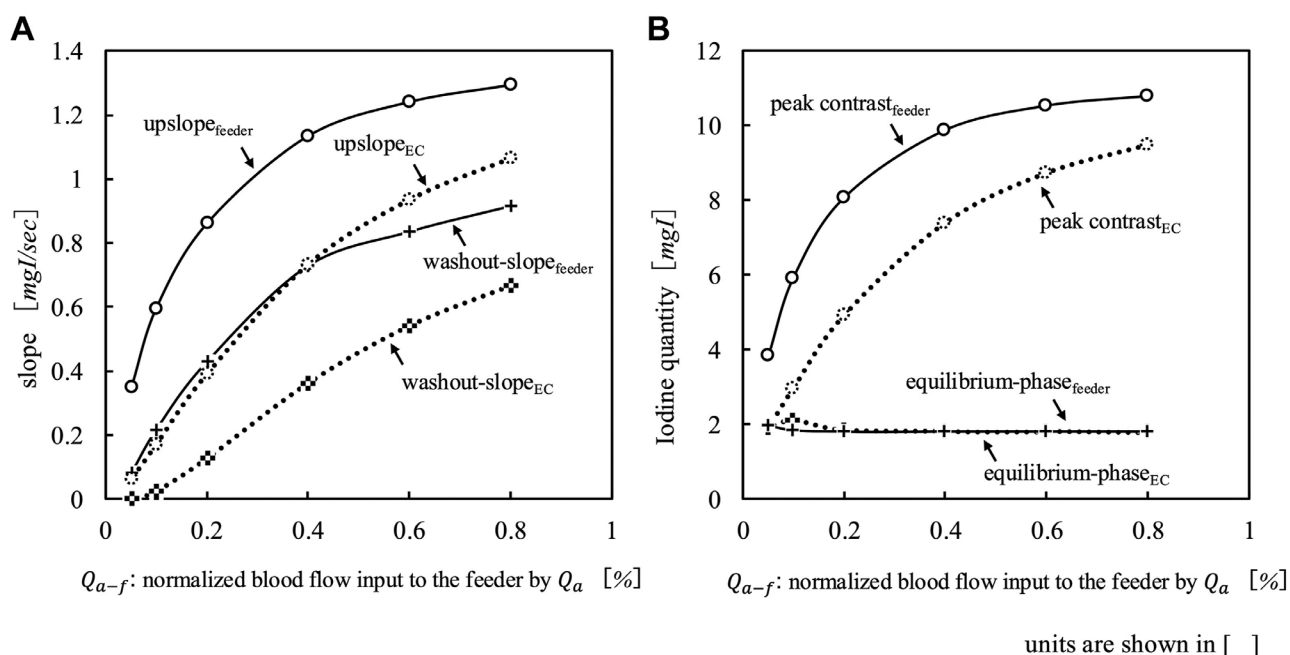
An investigation was conducted on parameters related to the temporal axis (arrival time of contrast medium, time of peak enhancement, time to peak enhancement, 80% enhancement duration, peak-to-peak time_{aorta}, peak-to-peak time_{feeder}) CT number (peak enhancement), and slopes (upslope, washout-slope) derived from TEC.

For each parameter exhibiting particularly significant differences, the accuracy was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves calculating the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and cutoff values. All statistical analyses were conducted using the statistical software EZR version 1.68³⁸⁾.

Results

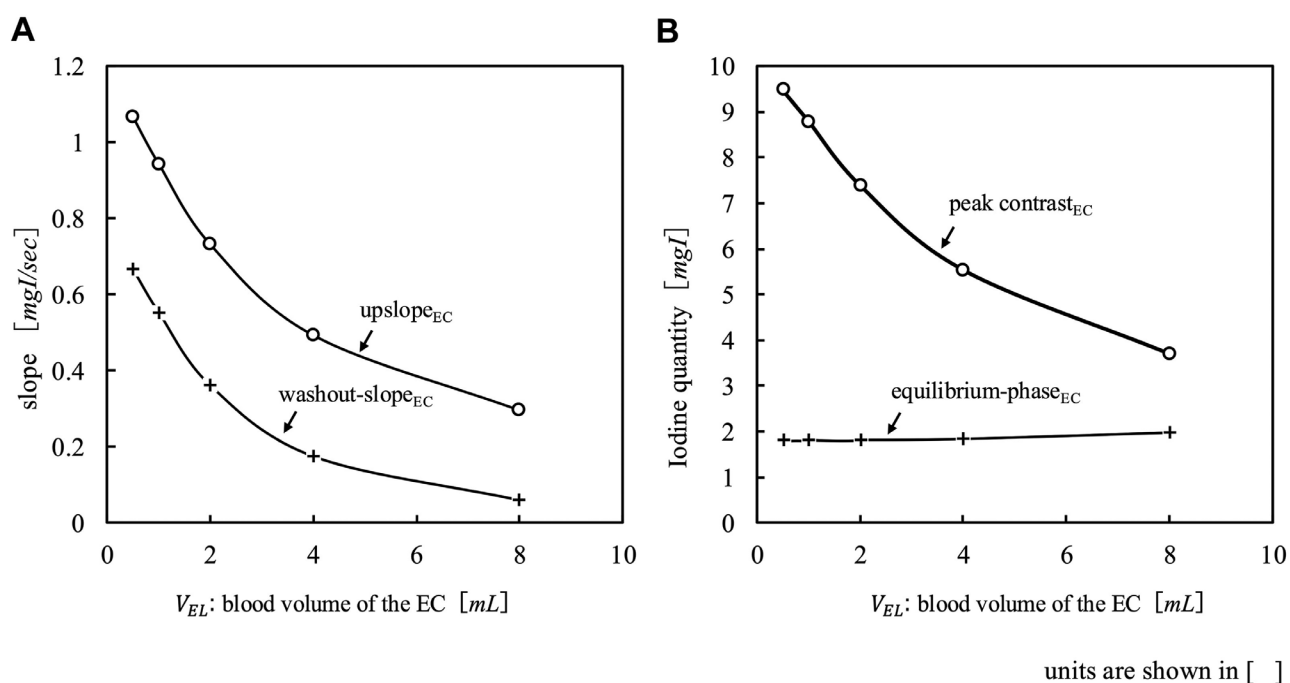
Simulation of TEC:

The TEC for the feeder varied with Q_{a-f} , and the TEC for the EC fluctuated based on V_{EC} and Q_{a-f} . As the value in Q_{a-f} increased, the upslope, washout-slope, and iodine quantity in peak enhancement of both feeder and EC TECs increased. In contrast, the iodine quantity in the equilibrium-phase remained unchanged (Fig 6). As the value increased in V_{EC} increased, the upslope, downslope, and iodine quantity in peak enhancement of the EC TEC decreased. In contrast, the iodine quantity in the equilibrium-phase remained constant (Fig 7). Through mathematical simulations using pharmacokinetic analysis, manipulating two factors, V_{EC} and Q_{a-f} , resulted in the classification of type II endoleaks into four subtypes based on their hemodynamic characteristics (Fig 8).

Fig 6 Relationship between each parameter of TEC and Q_{a-f}

When the blood flow to the feeder was altered (with a fixed blood volume of 4 mL in the EC), an increase in blood flow to the feeder resulted in an elevation of both the feeder and EC upslope and washout-slope (a). The

iodine quantity in peak contrast also increased, but there was no change in the iodine quantity in the equilibrium-phase (b).

Fig 7 Relationship between each parameter of time-enhanced curves and V_{EC}

When the blood volume in the EC was altered (with a fixed blood flow to the feeder at 0.4%), an increase in EC's blood volume decreased both EC upslope and wash-

out-slope (a). The iodine quantity in peak contrast also decreased, but there was no change in the iodine quantity equilibrium-phase (b).

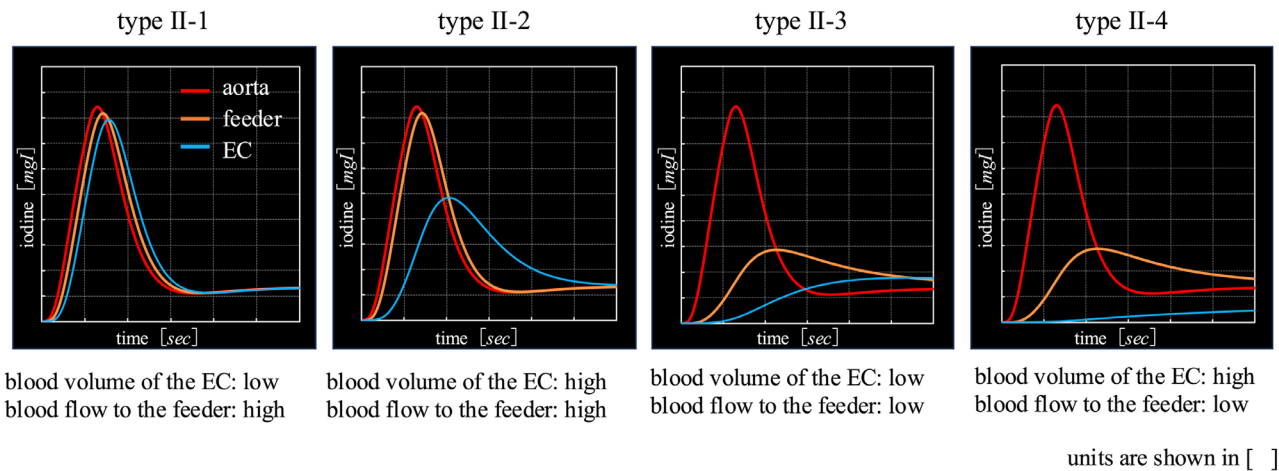


Fig 8 Subtype classification by hemodynamic characteristics using TEC of persistent type II endoleaks

Through mathematical simulations, the variations in blood flow to the feeder and the blood volume in the EC led to the classification of four subtypes.

type II-1 : V_{EC} is low, and Q_{a-f} is high

type II-2 : V_{EC} is high, and Q_{a-f} is high

type II-3 : V_{EC} is low, and Q_{a-f} is low

type II-4 : V_{EC} is high, and Q_{a-f} is low

Inter-observer Error and Threshold for Aneurysm Expansion:

Regarding follow-up protocols, the effect of the interval difference between six months and one year on aneurysm enlargement rate was insignificant in this study. The inter-observer error between the two measures was 0.14% (range: -1.24% to 0.53%). The 5% threshold for aneurysm expansion adopted in this study was sufficiently more significant than the observed inter-observer error. In addition, the rates of aneurysm expansion were 11.29% (range: 5.05% to 33.15%) and -0.13% (range: -70.83% to 3.81%) in the enlarged and stable groups, respectively.

Hemodynamic Subtype Classification based on TEC

Classification of hemodynamic subtypes using TEC obtained from 4D-CT revealed the following distribution: type II-1, 44.4% (20/45 patients); type II-2, 44.4% (20/45 patients); type II-3, 11.1% (5/45 patients); and type II-4, 0% (0/45 patients). All patients in the expanded group were type II-2 (14/14 patients), and 80.6% (25/31 patients) of patients in the stable group were type II-1 (20/31 patients) or II-3 (5/31 patients).

Comparison of TEC between the Two Groups

There were apparent differences in the TEC shapes for EC in the enlarged and stable groups and significant differences ($p < .001$) in the time of peak enhancement, time to peak enhancement, 80% enhancement duration, upslope, washout-slope, peak enhancement, peak-to-peak time_{aorta}, and peak-to-peak time_{feeder}. Furthermore, there was a significant difference in the arrival time of the contrast medium ($p = .04$) (Table II). For the enlarged group compared to the stable group, time of peak enhancement, time to peak enhancement, 80% enhancement duration, peak-to-peak time_{aorta}, and peak-to-peak time_{feeder} were increased. In contrast, upslope, washout-slope, and peak contrast were decreased. In addition, differences in the number of patent LA were observed between the two groups, with the enlarged group tending to have a higher number of patent LA. When comparing arterial branch numbers with each TEC parameter, a weak correlation ($r = -0.296$, $p = .048$) was observed between the number of patent LA and the upslope of TEC. However, no significant correlation was found between the number of patent LA and the other TEC parameters.

Table II Comparison of each parameter of TEC in stable and enlarged group

parameter	comparison of two groups			correlation with the number of patent LA	
	stable group	enlarged group	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
arrival time of contrast medium [sec]	12.0 (2.0 - 40.0)	18.0 (4.0 - 49.0)	.040*	0.179	.239
time of peak enhancement [sec]	27.0 (16.0 - 60.0)	44.0 (24.0 - 60.0)	< .001***	0.205	.177
time to peak enhancement [sec]	13.0 (6.0 - 33.0)	21.0 (14.0 - 47.0)	< .001***	0.155	.310
80% enhancement duration [sec]	8.2 (4.0 - 30.0)	22.5 (7.2 - 32.3)	< .001***	0.155	.327
upslope [HU/sec]	15.0 (2.8 - 37.0)	7.1 (1.3 - 18.7)	< .001***	-0.296	.048*
washout-slope [HU/sec]	10.0 (1.5 - 27.8)	2.4 (0.7 - 8.3)	< .001***	-0.188	.239
peak enhancement [HU]	220 (84 - 402)	159 (51 - 335)	< .001***	0.205	.196
peak-to-peak time _{aorta} [sec]	10.0 (2.0 - 48.0)	24.0 (8.0 - 47.0)	< .001***	0.274	.069
peak to peak time _{feeder} [sec]	4.0 (0.1 - 46.0)	14.0 (0.1 - 56.0)	< .001***	0.248	.101

LA, Lumbar artery. * $p < .05$. *** $p < .001$.
The shapes of TECs were different between the stable group and the enlarged group, and significant differences were observed in various parameters of TECs.

Comparison of predictive accuracy for aneurysm enlargement using TEC Parameters

The association between each TEC parameter and aneurysm enlargement was found to be very high, with the following results: For the 80% enhancement duration, the AUC was 0.88 (sensitivity: 0.87, specificity: 0.80, 95% confidence interval: 0.779-0.990, cutoff: 16.9). For sensitivity

for peak-to-peak time_{feeder}, the AUC was 0.78 (sensitivity: 0.93, specificity: 0.60, 95% confidence interval: 0.621-0.937, cutoff: 13.0). For specificity for upslope, the AUC was 0.86 (sensitivity: 0.73, specificity: 0.93, 95% confidence interval: 0.740-0.972, cutoff: 11.7). These results demonstrate the strong association of these parameters with aneurysm enlargement (Table III).

Table III Comparison of the relationship between each parameter of TEC and aneurysmal enlargement in the stable and enlarged groups

parameter	AUC	cut off	sensitivity	specificity	95% confidence interval
time of peak enhancement [sec]	0.80	39.0	0.83	0.73	0.675 - 0.934
time to peak enhancement [sec]	0.81	14.0	0.50	0.92	0.689 - 0.935
80% enhancement duration [sec]	0.88	16.9	0.87	0.80	0.779 - 0.990
upslope [HU/sec]	0.86	11.7	0.73	0.93	0.740 - 0.972
washout-slope [HU/sec]	0.84	4.8	0.73	0.80	0.727 - 0.960
peak enhancement [HU]	0.74	187	0.67	0.80	0.566 - 0.914
peak-to-peak time _{aorta} [sec]	0.80	16.0	0.80	0.80	0.670 - 0.939
peak to peak time _{feeder} [sec]	0.78	13.0	0.93	0.60	0.621 - 0.937

AUC, Area under the curve; CI, confidence interval.
Highly accurate associations with aneurysm diameter enlargement were observed with each parameter of TECs. Notably, parameters such as 80% enhancement duration (AUC, 0.88; sensitivity, 0.87; specificity, 0.8, 95% CI, 0.779-0.990; cutoff, 16.9), upslope (AUC, 0.86; sensitivity, 0.73; specificity, 0.93; 95% CI, 0.740-0.972; cutoff, 11.7), and peak-to-peak time-feeder (AUC, 0.78; sensitivity, 0.93; specificity, 0.6; 95% CI, 0.621-0.937; cutoff, 13.0) demonstrated strong predictive performance.

Discussion

There is currently no clear guideline for managing persistent type II endoleaks, and decisions often rely on the preferences of both patients and vascular surgeons. Some

evidence suggests that a subset of persistent type II endoleaks can lead to aneurysm enlargement and rupture, with reports indicating that 25–50% of persistent type II endoleaks result in enlargement^{23–25,39)}. In our study, 31%

(14/45 patients) of type II endoleaks and persistent type II endoleaks demonstrated a tendency toward enlargement. Consequently, identifying risk factors that lead to aneurysm enlargement during regular surveillance is crucial for appropriate management.

Sarac et al.³⁶⁾ reported that smoking is associated with continued aneurysm growth, whereas Timaran et al.²⁴⁾ concluded that smoking is not a significant predictor of aneurysm enlargement. Similarly, no significant relationship between smoking and aneurysm enlargement was observed in this study. Regarding blood volume of the EC, Timaran et al.²⁴⁾ suggested an association with aneurysm enlargement, but no such correlation was observed in our study. The smaller blood volume of the EC observed here compared to Timaran et al. may explain the lack of association. Additionally, Bargellini et al.⁴⁰⁾ also found no significant link between blood volume of the EC and aneurysm enlargement, and their results, like ours, indicated relatively small blood volume of the EC. These findings suggest that EC volume has limitations as a predictive factor, mainly when the volume is small, and its predictive capability may be restricted in such cases.

Marchiori et al.⁴¹⁾ proposed an association between the number of patent LA and aneurysm enlargement, which aligns with our findings. We observed a weak correlation between the number of patent LA and the TEC parameter upslope, with no significant correlations with other parameters. This suggests that TEC analysis may capture dynamic hemodynamic characteristics that traditional morphological evaluations cannot. While morphological parameters such as EC volume and the number of patent lumbar arteries have a certain degree of predictive capability, their effectiveness is limited. Therefore, TEC analysis can serve as a valuable predictive factor, either as an alternative or combined with morphological assessments.

Bargellini et al.⁴⁰⁾ examined the hemodynamic characteristics of persistent type II endoleaks using ultrasound, identifying longer washout times of the EC (≥ 520 seconds) as a key risk factor for aneurysm enlargement. Similarly, Demehri et al.²³⁾ found that persistent type II endoleaks detectable only in the delayed phase of contrast-enhanced CT scans were linked to an increased risk of aneurysm enlargement. These findings are consistent with the hemodynamic subtypes identified in our study, particularly type II-2 and type II-3, suggesting that TEC

can provide valuable predictive insights into aneurysm behavior.

Additionally, Katahashi et al.³⁹⁾ used 4D-flow MRI to differentiate between persistent and transient vessels, emphasizing the role of blood flow as a risk factor. Our findings suggest that type II-1 and type II-2 subtypes are likely to correspond to persistent vessels, while type II-3 is associated with stable or shrinking aneurysms. Unlike earlier reports focusing on isolated evaluations of EC or feeder/drain dynamics, our comprehensive hemodynamic assessment offers a more nuanced understanding, distinguishing type II-2, associated with aneurysm enlargement, from type II-1 and type II-3, where the aneurysm remains stable or shrinks (Fig 9). TEC parameters demonstrate significant potential for assessing aneurysm dynamics. Notably, the 80% enhancement duration, with a cutoff of 16.9 seconds, showed a sensitivity of 87% and specificity of 80%, indicating a balanced and reliable predictive capacity. These results are noteworthy when compared to those of previous studies. For example, Katahashi et al.³⁹⁾ reported that 4D-flow MRI achieved a sensitivity of 85.7% and specificity of 76.2% for predicting aneurysm sac enlargement, underlining its potential for early detection. Similarly, Bargellini et al.⁴⁰⁾ demonstrated that contrast-enhanced ultrasound achieved a specificity of 100% for identifying non-enlarging abdominal aortic aneurysms, though its sensitivity of 62.5% may limit its effectiveness in detecting all cases of aneurysm expansion.

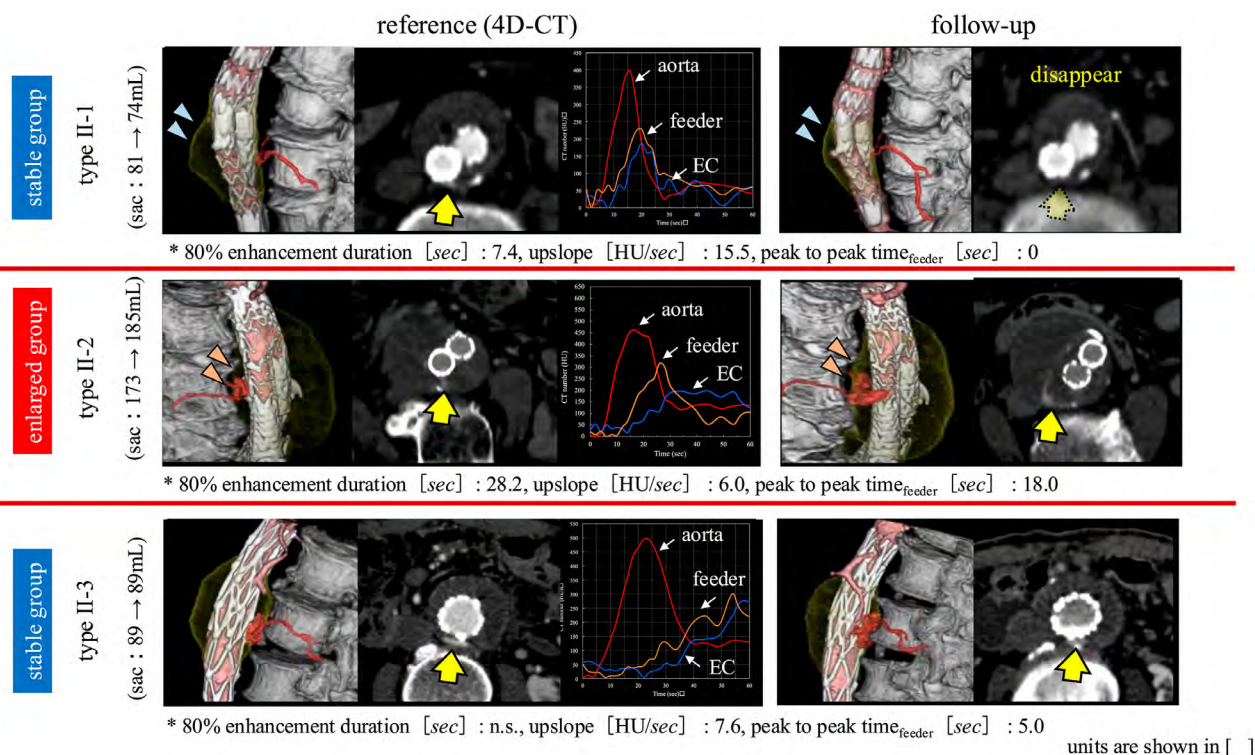


Fig 9 Subtype classification of persistent type II endoleaks in clinical practice based on hemodynamic characteristics

In a clinical setting, subtype classification based on time-enhanced curves obtained from 4D-CT identified three patterns. Type II-2 exhibited an increase in aneurysm diameter during follow-up.

Although TEC measurements for feeders and the aorta may vary depending on ROI placement, small shifts in ROI position are unlikely to cause substantial TEC variations, given that contrast agent administration in 4D-CT is intravenous and imaging intervals are not closely spaced.

Harms⁴²⁾ reported the utility of Time-intensity curves (TIC) analysis using contrast-enhanced MRI for distinguishing malignant from benign lesions in breast cancer. Since TIC analysis can yield different results depending on ROI placement, it is recommended to use the pattern suggesting malignancy among multiple ROI placements. Similarly, type II-2, where contrast enhancement within the EC is gradual and prolonged, was associated with aneurysm enlargement in this study. When contrast enhancement is prolonged in this manner, blood flow stagnation within the EC is suggested. This stagnant flow likely results in prolonged retention of the contrast agent within the EC, leading to slower contrast washout and

an extended enhancement duration. Specifically, in the enlarged group, the upslope of the Time-Enhanced Curve (TEC) was significantly lower (7.1 vs. 15 HU/second), the washout slope was reduced (2.4 vs. 10 HU/second), and the 80% enhancement duration was longer (22.5 vs. 8.2 seconds). These findings suggest that blood stagnation within the EC slows the contrast agent flow, causing a more gradual increase in contrast concentration and prolonged enhancement. Consequently, blood flow stagnation within the EC may directly contribute to these TEC parameter changes, reinforcing its association with aneurysm enlargement. Therefore, setting the ROI at the location within the EC where contrast delay occurs most prominently may help improve the limitations of ROI positioning, providing a more accurate assessment of hemodynamic characteristics.

In the simulation, parameter changes did not affect the equilibrium-phase CT number. Since the equilibrium-phase CT number depends on the administered contrast medium volume and extracellular fluid volume, it is unlikely to be influenced by blood flow. Additionally, because the blood volume of the EC is negligible compared to the overall extracellular fluid volume, minor changes in blood volume of the EC did not affect the equilibrium-phase CT number.

This simulation objectively assesses how the TEC parameters for the feeder and EC change with variations in blood flow and blood volume of the EC. In other words, it demonstrates that TEC patterns fluctuate based on the extent of blood flow and blood volume of the EC.

The consistency of our simulation results with clinical data supports the validity of pharmacokinetic simulations. However, there was a discrepancy in the hemodynamic subtype classification between simulations (four subtypes) and clinical observations (three subtypes, with type II-4 not observed). Type II-4, characterized by a high blood volume of the EC but minimal inflow, may be challenging to visualize with 4D-CT due to low contrast sensitivity in low-dose, high-noise imaging conditions. Additionally, since the blood volume of the EC in the control group used in this study was small, type II-4, characterized by a large blood volume of the EC and low inflow rate, was not observed.

In clinical applications, hemodynamic subtype classification was visually assessed using TEC shapes. Although this approach provides practical utility, a more objective method using TEC parameters is desirable. Significant differences in TEC parameters between the enlarged and stable groups suggest that evaluating these parameters could help better understand the hemodynamic features of type II endoleaks.

According to Laplace's law, wall tension increases with a larger radius and more significant pressure differences (Equation 1):

$$\text{Equation 1} \quad : \quad T_{EC} \propto P_{EC} \cdot R_{EC}$$

P is pressure, R is radius, and T is wall tension; we denote the parameters for scenarios involving the EC with subscripts EC (P_{EC} , R_{EC} , T_{EC}).

Therefore, an increase in blood volume, which reflects an increase in EC diameter within the EC, may lead to higher wall tension within the EC. As a result, wall tension is likely higher in patients classified as type II-2, where the blood volume of the EC is relatively large compared to the inflow. Our observation that the hemodynamic subtype in the enlarged group was predominantly type II-2 (100%, 14/14 patients) supports this. Previous studies have reported a positive correlation between the

volume or diameter of the EC and aneurysm enlargement^{23, 24)}. However, analyses based solely on the absolute EC volume have limitations, and the relative balance between EC volume and inflow may be more relevant to aneurysm enlargement. The Type II-2 classification, particularly, is characterized by a relatively high EC volume compared to inflow rather than just a high absolute EC volume. Therefore, even if the EC blood volume is relatively small, it can still be classified as Type II-2 if the inflow is proportionally lower. This may explain why no direct correlation was observed between EC volume alone and aneurysm enlargement. Additionally, Dias et al.⁴³⁾ demonstrated that intra-sac pressure in the thrombus was lower in type II endoleaks associated with shrinking aneurysms than those that remained stable or enlarged. This underscores the complex interplay between EC pressure dynamics and aneurysm progression.

Lehmkuhl et al.²⁸⁾ highlighted the limitations of conventional two-phase CT protocols in accurately evaluating endoleaks and emphasized the utility of 4D-CT. In our study, analyzing TEC obtained from 4D-CT enables pre-emptive awareness of aneurysm enlargement during routine surveillance without requiring additional tests. Furthermore, if this method proves effective in predicting aneurysm enlargement, it could influence clinical processes by enabling earlier intervention with additional treatments and adjustments to follow-up intervals, particularly in large-scale studies.

Observational Limitations and Recommendations:

This study evaluates both persistent and non-persistent type II endoleaks, which may impact the interpretation of the findings. Additionally, being a retrospective, single-center study with limited sample size and short-term follow-up, the results should be interpreted cautiously. Therefore, larger-scale studies with extended follow-up periods are necessary to comprehensively evaluate aneurysm enlargement.

Previous studies, such as those by Müller-Wille et al.²⁵⁾, emphasized the importance of complex IMA-LA type II endoleaks and the maximum diameters of feeders and drainers as solid indicators of aneurysm enlargement. However, our simulation model primarily focuses on pharmacokinetic and hemodynamic characteristics and does not assess vascular diameters. Furthermore, since

this study only assessed type II endoleaks with a single feeder, hemodynamic characteristics might differ in patients with multiple feeders. Doppler and contrast-enhanced ultrasounds are particularly effective in detecting endoleaks, but Doppler ultrasound has a sensitivity of only 62–77% compared to contrast-enhanced CT, limiting its accuracy in clinical practice. As a result, contrast-enhanced CT is generally considered the standard for endoleak evaluation due to its higher sensitivity⁴⁴⁾. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) allows for the assessment of endoleak spread within the aneurysm sac, providing similar accuracy to contrast-enhanced CT, with a sensitivity of 94% and specificity of 93%⁴⁵⁾. While CEUS can be an effective alternative in some patients, it is essential to note that, like Doppler ultrasound, CEUS is operator-dependent and may not be as widely available or standardized as contrast-enhanced CT. Conversely, 4D-CTA, as used in this study, provides detailed temporal hemodynamic information and may serve as a valuable tool for future evaluations. However, concerns regarding increased radiation dose and contrast medium usage remain, particularly in elderly patients with EVAR. The use of contrast medium should be minimized whenever possible, particularly in EVAR patients, who are predominantly elderly. Contrast medium usage poses a risk of contrast-induced nephropathy⁴⁶⁾, which can lead to the development of acute kidney injury. Therefore, careful consideration is warranted regarding the use of contrast medium in this population. However, the average volume of contrast medium used in this study was less than 40 mL, significantly lower than that used in standard contrast protocols.

The TEC analysis used in this study requires capturing the enhancement curve from the arrival of the contrast medium in the aorta to its washout in the EC. While the TBT method ensures reproducibility, changing imaging protocols might affect TEC reproducibility. In addition, our simulation model assumes constant blood volume and uses a fixed compartmentalization, which may only partially represent real-world hemodynamics. It is also noteworthy that our method cannot consider variations in cardiac output, which may influence arrival time of contrast medium, time of peak enhancement, and peak enhancement.

Moreover, the subtype classification of type II endoleaks involves a subjective aspect, as it was determined based

on TEC shape through consensus between two evaluators. While apparent differences in TEC shapes and discrepancies between the two evaluators were minimal, the subjective nature of this classification should be acknowledged as a limitation.

Conclusion

Mathematical simulations using pharmacokinetic analysis revealed the hemodynamic characteristics of type II endoleaks. Type II endoleaks were classified into four subtypes based on the blood flow into the EC and the blood volume of the EC. Understanding the hemodynamics using TEC was shown to be related to aneurysm diameter enlargement.

Furthermore, 4D-CT is employed for type diagnosis of endoleaks, and when type II endoleaks are identified, the relationship between TEC and aneurysm diameter enlargement becomes possible without additional imaging. Prediction of aneurysm diameter enlargement using TEC could be valuable in deciding on additional treatments.

Acknowledgments

The authors thank Dr. Masaaki Fukunaga (Department of Radiology, Kurashiki Central Hospital) for valuable discussions.

Conflict of interest

The authors have no competing interests.

References

1. Ogino H, Iida O, Akutsu K, et al. JCS/ JSCVS/JATS/ JSVS 2020 guideline on diagnosis and treatment of aortic aneurysm and aortic dissection. *Circulation Journal* 2023; 87(10): 1410-1621.
2. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 491-499
3. Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, et al. ACE trialists. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low-to moderate-risk patients. *J Vasc Surg* 2011; 53: 1167-1173.
4. Dangas G, O'Connor D, Firwana B, et al. Open versus endovascular stent graft repair of abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 1071-1080.
5. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal

- aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2179–2186.
6. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, et al. The Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004; 351: 1607–1618.
 7. Blankensteijn JD, De Jong SECA, Prinssen M, et al. Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. Two- year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2005; 352: 2398–2405.
 8. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302: 1535–1542.
 9. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, et al. EVAR trial investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 2366–2374.
 10. Chen Z, Tan S, Diao Y, et al. The long-term outcomes of open and endovascular repair for abdominal aortic aneurysm: A meta-analysis. *Asian J Surg* 2019; 42: 899–906.
 11. Schermerhorn ML, Buck DB, O'Malley AJ, et al. Long-Term Outcomes of Abdominal Aortic Aneurysm in the Medicare Population. *N Engl J Med* 2015; 373: 328–338.
 12. Van Schaik TG, Yeung KK, Verhagen HJ, et al. DREAM trial participants. Long-term survival and secondary procedures after open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2017; 66: 1379–1389.
 13. Ulug P, Powell JT, Sweeting MJ, et al. Meta-analysis of individual patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg* 2017; 104: 166–178.
 14. Bulder RMA, Bastiaannet E, Hamming JF, et al. Meta-analysis of long-term survival after elective endovascular or open repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2019; 106: 523–533.
 15. Li B, Khan S, Salata K, et al. A systematic review and meta-analysis of the long-term outcomes of endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2019; 70: 954–969.
 16. Stather PW, Sidloff D, Dattani N, et al. Systematic review and meta-analysis of the early and late outcomes of open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2013; 100: 863–872.
 17. Kontopodis N, Antoniou SA, Georgakarakos E, et al. Endovascular vs Open Aneurysm Repair in the Young: Systematic Review and Meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2015; 22: 897–904.
 18. Veith FJ, Baum RA, Ohki T, et al. Nature and significance of endoleaks and endotension: summary of opinions expressed at an international conference. *J Vasc Surg* 2002; 35 (05): 1029–1035.
 19. Rhee SJ, Ohki T, Veith FJ, et al. Current status of management of type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2003; 17 (03): 335–344.
 20. Silverberg D, Baril DT, Ellozy SH, et al. An 8-year experience with type II endoleaks: natural history suggests selective intervention is a safe approach. *J Vasc Surg* 2006; 44: 453–459.
 21. Bernhard VM, Mitchell RS, Matsumura JS, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm after endovascular repair. *J Vasc Surg* 2002; 35 (06): 1155–1162.
 22. Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, et al. Persistent type II endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg* 2007; 46: 1–8.
 23. Demehri S, Signorelli J, Kumamaru KK, et al. Volumetric quantification of type II endoleaks: an indicator for aneurysm sac growth following endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Radiology* 2014; 271 (01): 282–290.
 24. Timaran CH, Ohki T, Rhee SJ, et al. Predicting aneurysm enlargement in patients with persistent type II endoleaks. *J Vasc Surg* 2004; 39 (06): 1157–1162.
 25. Müller-Wille R, Schötz S, Zeman F, et al. CT features of early type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms help predict aneurysm sac enlargement. *Radiology* 2015; 274 (03): 906–916.
 26. Bent CL, Jaskolka JD, Lindsay TF, et al. The use of dynamic volumetric CT angiography (DV-CTA) for the characterization of endoleaks following fenestrated endovascular aortic aneurysm repair (f-EVAR). *J Vasc Surg* 2010; 51: 203–206.

27. Sommer WH, Becker CR, Haack M, et al. Time-resolved CT angiography for the detection and classification of endoleaks. *Radiology*. 2012; 263: 917–926.
28. Lehmkuhl L, Andres C, Lücke C, et al. Dynamic CT angiography after abdominal aortic endovascular aneurysm repair: influence of enhancement patterns and optimal bolus timing on endoleak detection. *Radiology* 2013; 268: 890–899.
29. Koike Y, Ishida K, Hase S, et al. Dynamic volumetric CT angiography for the detection and classification of endoleaks: application of cine imaging using a 320-row CT scanner with 16-cm detectors. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25 (8): 1172–1180.
30. Nishihara Y, Mitsui K, Azama S, et al. Time-Enhancement Curve of Four-Dimensional Computed Tomography Predicts Aneurysm Enlargement with Type-II Endoleak after Endovascular Aneurysm Repair. *AORTA* 2020; 8: 29–34.
31. Bae T. Peak Contrast Enhancement in CT and MR Angiography: When Does It Occur and Why? Pharmacokinetic Study in a Porcine Model. *Radiology* 2003; 227 (3): 809–816.
32. Yamaguchi I, Hayashi H, Suzuki M, et al. Estimation of Aortic Time – enhancement Curve in Pharmacokinetic Analysis: Dynamic Study by Multi – detector Row Computed Tomography. *J Radiol Technol* 2007;270 (29): 621–627.
33. Bae T. Intravenous Contrast Medium Administration and Scan Timing at CT. *Radiology* 2010; 256 (1): 32–61.
34. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology e-Book*, Elsevier Health Sciences, 2015.
35. Burton AC. *Physiology and Biophysics of the Circulation: an Introductory Text* (Chicago: Year Book Medical Publishers), 1972.
36. Sarac, TP, Gibbons C, Vargas L, et al. Long-term follow-up of type II endoleak embolization reveals the need for close surveillance. *Journal of vascular surgery* 2012; 55 (1), 33-40.
37. Yamaguchi T, Hayashi D. Development of test bolus tracking method and usefulness in coronary CT angiography. *J Radiol Technol* 2009; 65 (8): 1032–1040.
38. Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZR” (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48, 452–458.
39. Katahashi K, Sano M, Takehara Y, et al. Flow dynamics of type II endoleaks can determine sac expansion after endovascular aneurysm repair using four-dimensional flow-sensitive magnetic resonance imaging analysis. *J Vasc Surg* 2019; 70 (1): 107e101–116e101.
40. Bargellini I, Napoli V, Petruzzi P, et al. Type II lumbar endoleaks: hemodynamic differentiation by contrast-enhanced ultrasound scanning and influence on aneurysm enlargement after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2005; 41 (01): 10–18.
41. Marchiori A, Ristow AV, Guimaraes M, et al. Predictive factors for the development of type II endoleaks. *Journal of Endovascular Therapy* 2011, 18 (3), 299–305.
42. Harms SE. Technical report of the international working group on breast MRI. *Journal of magnetic resonance imaging* 1999, 10 (6), 979.
43. Dias NV, Ivancev K, Resch TA, et al. Endoleaks after endovascular aneurysm repair lead to nonuniform intraaneurysm sac pressure. *J Vasc Surg*. 2007; 46:197e203.
44. Zaiem F, Almasri J, Tello M, et al. A systematic review of surveillance after endovascular aortic repair. *J Vasc Surg* 2018 Jan;67 (1):320-331
45. Kapetanios D, Kontopodis N, Mavridis D, et al. Meta-analysis of the accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the detection of endoleak after endovascular aneurysm repair. *Journal of vascular surgery* 2019, 69 (1), 280-294.
46. Gurm HS, Seth M, Mehran R, et al. Impact of contrast dose reduction on incidence of acute kidney injury (AKI) among patients undergoing PCI: a modeling study. *The Journal of invasive cardiology* 2016, 28 (4), 142-146.

事例
報告

救急外来患者のための帰宅指示書開発への取り組み

Efforts to Develop Discharge Instructions for Emergency Outpatients

総合教育研修センター¹⁾、救急科²⁾
坂井 耀一¹⁾、甘利 香織^{1,2)}、藤田 尚宏^{1,2)}

救急外来における帰宅時指示は、多くの場合口頭説明のみで行われており、患者が十分に理解できていない可能性がある。特に創傷処置後の自宅ケアについては、患者の不安が大きく、情報の追加や平易な表現による説明が求められる。そこで本研究では、患者の理解向上とセルフケアの質の改善を目的として、救急外来で使用する「わかりやすい帰宅指示書」を作成し、その内容と作成過程について報告する。

キーワード：救急外来、帰宅指導、創傷管理、自己管理、患者教育

Key words : Emergency Department, Discharge instructions, Wound care, Self-care, Patient Education

背景と目的

創傷処置は、患者に疼痛や不安を伴いやすい医療行為である。救急外来においては、処置内容や注意点が口頭説明のみで伝えられることが多く、十分に理解されていないケースが少なくない。また、医師による説明は時間的・環境的制約を受けやすく、情報量や内容にばらつきが生じることがある。これらの背景を踏まえ、以下の3点を達成するために、創傷処置後患者を対象とした「わかりやすい帰宅指示パンフレット」の作成を試みた。

- ① 患者が安心して帰宅し、適切に創傷ケアを実施できるよう支援すること。
- ② 創傷に対するセルフケア意識を高めること。
- ③ 医療者による説明を補完し、情報を標準化すること。

パンフレット作成の意義

本パンフレットの作成により、患者および家族が帰宅後に内容を繰り返し確認でき、不安の軽減につながると考える。また、自宅でのケア方法や異常時の対応が明確になることで、安心感の向上が期待される。さらに、家族と情報を共有しやすくなることで、ケアへの協力も得やすくなる。

医療者側にとっては、口頭説明のばらつきを防ぎ、共通したメッセージを提供できる点が利点である。加えて、帰宅後のトラブルや創傷悪化、再受診・再入院の減少につながる可能性があり、医療安全の観点からも有用である。カルテに残すことで説明内容の記録ツールとしても活用できる。

欧米における現状

欧州では、European Wound Management Association (EWMA) が在宅での創傷管理に関する具体的な指示文書を作成している。¹⁾ 米国においても、American Association for the Surgery of Trauma が「Discharge Instructions for Wound Care」を提示し、創傷ケア方法、入浴・水泳の制限、再受診の目安となる症状を明確に示している。²⁾

このように、欧米では帰宅後のケアやセルフケアに関する指示がパンフレットや指示書として標準化されつつある。

作成したパンフレットの概要

先行事例を参考に、救急外来で創傷処置を受けた患者を対象としたパンフレットを作成した。内容は患者が混乱しないよう、以下の5項目で構成した。

- ① 現在の創傷の状態
- ② 日常のケア方法
- ③ 日常生活上の注意点
- ④ 再受診の目安
- ⑤ 縫合を受けた場合の注意点

① 現在の創傷の状態

創傷は洗浄後、感染や乾燥を防ぐための薬剤および保護用ガーゼで被覆されていることを説明した。発赤がみられる場合でも、治癒過程における正常反応である可能性があることを伝え、適切なケアにより治癒が促進されることを強調した。

② 日常のケア方法

創部の洗浄は清潔な流水で1日1回、優しく行うよう記載した。石鹸は十分に泡立て、洗い残しがないように流すことを強調した。洗浄後は創部を乾燥させず、処方された場合は軟膏を塗布し、ガーゼなどで保護すること

Clinical education and training center¹⁾, Neurology²⁾,
Yoichi Sakai¹⁾, Kaori Amari^{1,2)}, Fujita Naohiro^{1,2)}

を明記した。

③ 日常生活上の注意点

処置当日はシャワーや入浴を控えるよう指示し、翌日以降はシャワー浴を推奨した。激しい運動、飲酒、喫煙は創傷治癒を遅らせる可能性があるため控えるよう具体的に記載した。腫脹がある場合には、患部を心臓より高い位置に保つことを勧めた。

④ 再受診の目安

再受診の判断は重要であるため、注意すべき症状を以下の6項目にまとめた。

「創部周囲の発赤・腫脹の増強」「疼痛の増悪」「膿や悪臭のある滲出液」「出血が続きガーゼが著しく湿る」「発熱」「創部の離開」である。これらが認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡し、診察を受けるよう促した。

⑤ 縫合を受けた場合の注意点

縫合された患者には、一般的に5～14日程度で抜糸が必要であることを説明した。また、外見上治癒しているように見えても創部が開くリスクがあるため、しばらくは強い衝撃を避けるよう注意を促した。

作成したパンフレットの実例

キズ・ケガの治療を受けられた方へ

①現在の状態
現在、傷はきれいに洗浄され、感染、乾燥を防ぐための薬と保護用のガーゼで覆っています。少し赤みがありますが、これは傷が治るための正常な反応です。適切なケアを行うことで傷は治りやすくなります。

②日常のケア方法
・傷の洗浄
清潔な水道水を使って1日1回は優しく傷を洗いましょう。
石鹸の泡は使ってもかまいませんが、よく泡を立てて優しく、きれいに洗い流してください。
傷の表面についた汚れや血液は指の腹などでそっと洗い流しましょう。

・軟膏、ガーゼ
傷は乾燥させずに適度な湿潤環境を保つことが良いとされています。洗浄後はきれいなタオルでよく水分を拭いた後、処方された場合は軟膏を塗り、ガーゼなどで保護しましょう。

③日常での注意点
・処置当日はシャワーや入浴を避けるように指示されることがあります。翌日以降もシャワー浴が推奨されており入浴を避けるように指示されることがあります。
・激しい運動や傷に強い力がかかる動きは控えてください。
・飲酒、喫煙は傷の治りを遅らせることがあるため控えましょう。
・腫れが引かない際は患部を枕などで支え、心臓より高い位置に保ってください。腫れの軽減に効果的です。

④再受診の目安
以下の症状がある際は連絡して診察を受けてください。
・傷の周りが赤く腫れている。
・痛みが日に日に強くなっている。
・傷から膿や変な臭いがする液体が出ている。
・出血がひどくガーゼが著しく濡れる。
・発熱がある。
・傷が開いてしまった。

⑤縫合を受けられた場合
一般的には5～14日程度で抜糸します。抜糸の日程に関しては担当者より説明があります。
また傷が完全に治ったように見えても開いてしまうことがあるためしばらくは強い衝撃を与えないように注意してください。

紹介先について
□ 当院()科
□ 近医()

年 月 日
患者氏名
担当医師 科

再受診を希望される場合は午前10時までに必ず電話連絡をし、受診をお願いします。
佐賀県医療センター好生館
電話:0952-24-2171(代表)

作成時の工夫

パンフレット作成にあたり、以下の点に留意した。

- ・医療用語を避け、平易な表現を用いた。
- ・図やカラーを使用し、視覚的に理解しやすくした。
- ・持ち帰りやすいようA4サイズ両面1枚にまとめた。
- ・形成外科医、皮膚科医、整形外科医の意見を取り入れ、内容の妥当性を検討した。

結語

創傷処置後患者への帰宅指示パンフレットは、患者支援および医療者支援の双方に有用であると考えられた。今後は本パンフレットを活用し、説明の質の向上、ケアの標準化、患者の安心感の向上を図りたい。今回、運用開始前の患者

理解度、医療者の説明の均一化や業務負担について、運用開始前に測定できていないため、運用前後での同施設内データでの正確な比較はできないが、アンケート調査などを用い、配布後の効果測定と継続的な改善を行い、より実践的な運用を目指したい。将来的には、インフルエンザ、COVID-19、尿路結石、腸炎など、他疾患への応用も検討したい。

参考文献

- 1) European Wound Management Association(EWMA):
<https://ewma.org/> Accessed October 25 ,2025
- 2) American Association for the Surgery of Trauma (AAST):
<https://www.aast.org/> Accessed October 25 ,2025

症例報告

劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS: Streptococcal Toxic Shock Syndrome）により急速に致死的経過をたどった一例

A Case of Streptococcal Toxic Shock Syndrome with a Rapid Fatal Outcome

総合教育研修センター¹⁾、救急科²⁾
中島 陽美¹⁾、甘利 香織^{1,2)}、藤田 尚宏^{1,2)}

症例は87歳女性。持続する腰痛を主訴にWalk-in外来を受診。バイタルサインは頻呼吸あり。身体所見上、右股関節の自発痛・圧痛のみであった。血液検査では炎症高値や血小板低下を認めた。化膿性股関節炎を疑い股関節CT撮像するも優位な所見は認めなかった。体動困難な状態であり、入院での精査・加療の方針となった。入院直後より、咽頭痛の訴えあり、鎮痛薬で様子観察としていたところ、頸部の腫脹・発赤著明となり上気道閉塞所見を認める状態となった。血圧も低下し敗血症状態となり、RRT (Rapid Response Team)要請され、気管挿管による気道確保と、昇圧剤での循環管理及び抗菌薬 (ABPC/SBT)加療を開始。咽頭ぬぐい液による迅速抗原検査にてA群β溶連菌感染症陽性となり、抗菌薬変更 (ABPC/SBT → PCG+CLDM) し加療を行うも、頸部所見増悪あり、救命に至らず、入院後48時間以内での死亡確認となった。本症例は急速進行性の感染症であること、臓器障害を来し毒素性ショック症候群の定義を満たしていたこと、咽頭ぬぐい液による迅速抗原検査からA群β溶連菌感染症陽性となったことから厚生労働省の届出基準をもとにStreptococcal Toxic Shock Syndrome (以下STSS)と診断した。STSSは急速進行性であり、かつ致死率の高い疾患であるが、一般的な抗菌薬加療が奏功することから、早期診断・早期治療が救命の鍵となる。何らかの感染症を疑う場合には鑑別に挙げておく必要があると考えられる。

キーワード：劇症型溶血性レンサ球菌感染症、化膿性股関節炎、関節リウマチ、糖尿病

Key words: Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS)、Septic arthritis of hip joint、Osteoarthritis、Rheumatoid arthritis、Diabetes mellitus、Bilateral femur fracture

緒言

STSSは突発的に発症し、敗血症などの重篤な症状を引き起こし急速に多臓器不全が進行することがある重症感染症である。今回、STSSにより多臓器不全を生じ、救命に至らなかった症例を経験したので報告する。

症例

【患者】87歳、女性

【主訴】右股関節痛

【現病歴】X月Y日に転倒後に体動困難となり、脱水症を疑って休息後に症状は軽快していたが、右下肢の動かしにくさが続いていた。Y+1日、デイサービスから帰宅後に自宅の小屋にて失禁し意識消失しているのを家族が発見。発熱、右股関節の可動域制限と軽度疼痛を認めたため当院時間外外来受診となった。

【既往歴】変形性膝関節症（両膝人工関節置換術）、両側大腿骨骨折（右人工関節置換術後、左骨接合術後）、関節リウマチ、糖尿病

【内服歴】経口血糖降下薬や免疫抑制剤（メトトレキサート）、整腸剤

【生活歴】アレルギーなし

【身体所見】

意識清明、体温 39.0℃、脈拍数 102/min、血圧 167/87 mmHg、呼吸数20/min、SpO₂ 97%（大気）

胸部：呼吸音左右差なく清、ラ音聴取せず、心音S1（→）S2（→）S3（-）S4（-）、心雑音なし

腹部：平坦、軟

四肢：右股関節に屈曲制限あり、軽度疼痛・腫脹・熱感あり、発赤なし

【血液検査】

WBC 9600/μL、CRP 9.03mg/dLと炎症所見の上昇を認め、PLT 41×10³/μLと血小板低下も認めた。また、LD 348U/LおよびCK 625U/Lの上昇も認めた（表1）。

表1

来院時血液検査

血算		
WBC	9600	/μL
Ne	88.4	%
Ly	6.4	%
Mo	4.8	%
RBC	4.65	百万/μL
Hb	14.7	g/dL
PLT	41	×10 ³ /μL

生化学					
AST	57	U/L	BUN	22	mg/dL
ALT	36	U/L	CRE	0.66	mg/dL
LD	348	U/L	eGFR	91	mL/min/1.73m ²
ALP	113	U/L	GLU	163	mg/dL
TP	7.7	g/dL	CRP	9.03	mg/dL
ALB	3.7	g/dL	Na	135	mmol/L
TB	1.8	mg/dL	K	3.8	mmol/L
CK	625	U/L	Cl	102	mmol/L

【股関節CT】

発熱とそれに伴うバイタル変化があり、血液検査結果からは感染症が疑われ、熱源精査目的に胸部から鼠径部にかけてCTを撮像した。身体所見からは化膿性関節炎や化膿性脊椎炎が疑われたが、画像上、熱源となりうるような異常所見は認めなかった。

【診断】

胸腹部CTでは明らかな熱源は特定できなかったが、バイタル異常があり、炎症高値かつ右股関節の症状から診断を化膿性股関節炎疑いとした。

【入院後経過】

入院後すぐに咽頭痛の訴えあり、鎮痛剤内服で対応した。その4時間後に頸部の腫脹・発赤・熱感出現し、時間経過とともに範囲は拡大。頸部の紫斑と嚥下困難・喘鳴・流涎も認めるようになった。頭頸部造影CT撮像したところ、頸部の蜂窩織炎の所見を認めた。症状増悪あり、RRT要請され、救急外来にて気管挿管での呼吸管理を開始した。

頸部の腫脹だけでなく、咽頭・口腔粘膜の腫脹も強く、粘膜は軽い刺激にて容易に出血するような状態となっていた。血圧低下（76/46mmHg）も認め、バイタルサインと血液検査結果（表2）よりSIRS項目を3項目満たし血液検査での血小板およびFDPの値からはDICと診断した。また、qSOFAスコアを2点以上満たしており（収縮期血圧100mmHg以下、呼吸数22回/分以上の頻呼吸）、敗血症を強く疑う状態であったため、昇圧剤・抗DIC製剤・抗菌薬（ABPC/SBT）加療も開始した。血圧低下は持続しており、紫斑の拡大も認め、状態は悪化していた（図1）。咽頭ぬぐい液による溶連菌迅速抗原検査を施行したところA群溶血性レンサ球菌陽性の結果であり、ショック症状および多臓器不全をきたしている状態であったためSTSSと診断した。抗菌薬の変更（ABPC/SBT → PCG + CLDM）と重症感染症としての免疫グロブリン併用を施行したが、状態改善なく、入院後48時間以内の死亡となった。

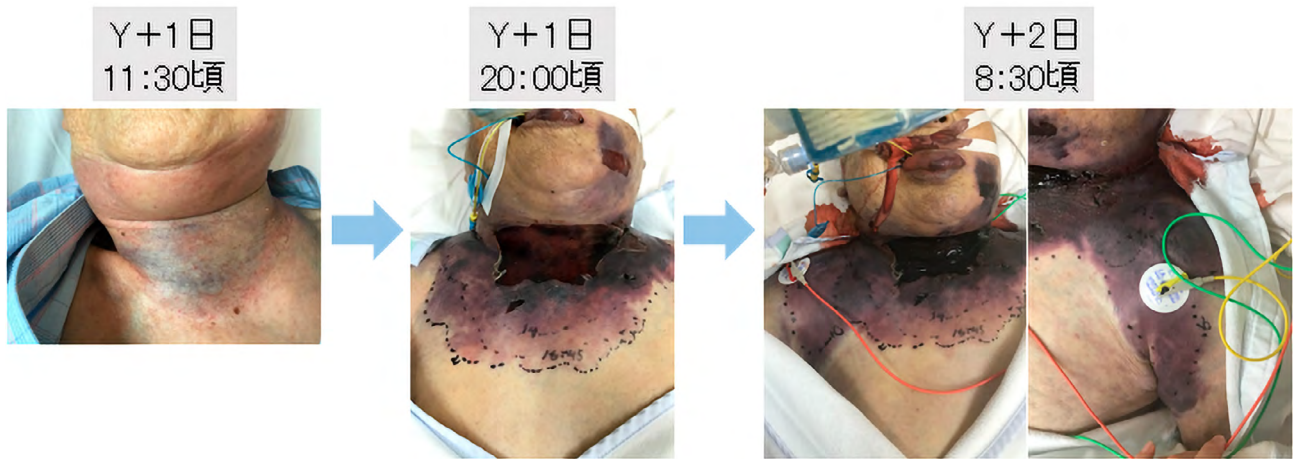


図1 頸部所見の経時的变化

表2 入院後の血液検査所見、Y+1日

血算		凝固	
WBC	9900 / μ L	PT比	1.30
Ne	85.0 %	D-dimer	13.6 μ g/mL
Ly	4.0 %	S-FDP	22.5 μ g/mL
Mo	7.0 %		
RBC	4.23 百万/ μ L		
Hb	13.0 g/dL		
PLT	37 $\times 10^3/\mu$		

生化学			
AST	48 U/L	BUN	21.3 mg/dL
ALT	27 U/L	CRE	0.71 mg/dL
LD	323 U/L	eGFR	58 mL/min/1.73m ²
ALP	93 U/L	GLU	125 mg/dL
TP	6.5 g/dL	CRP	10.25 mg/dL
ALB	3.0 g/dL	Na	134 mmol/L
TB	2.5 mg/dL	K	3.3 mmol/L
CK	465 U/L	Cl	103 mmol/L

【確定診断】

侵入門戸は不明であるが、各種検査結果は毒素性ショック症候群の症例定義の多くの項目を満たしており（表3赤字は本症例が満たす項目）、厚生労働省の届出基準も満たしていたためSTSSと診断した（表4）。咽頭痛という初期症状から急速に頸部所見が進行した病態を踏まえて、侵入門戸としては上気道感染が強く疑われた。

表3 毒素性ショック症候群の症例定義、出典：感染症クイック・リファレンス 毒素性ショック症候群

毒素性ショック症候群の症例定義	
I.	体温：39℃以上
II.	血圧低下：収縮期血圧90mmHg以下
III.	発疹：びまん性斑状紅皮症

IV. 以下の臓器のうち少なくとも3か所に障害がある
A) 消化管（嘔吐、下痢）
B) 筋肉（筋肉痛、CK上昇：正常の2倍以上）
C) 粘膜（腔/結膜/咽頭）の発赤
D) 腎臓（BUN、クレアチニン：正常の2倍以上または無症候性膿尿）
E) 肝臓/肝炎（ビリルビン、AST・ALT：正常の2倍以上）
F) 血液像（血小板：10万/ μ L以下）
G) 中枢神経系（局所所見がなく意識障害あり）
V. 落屑
VI. 血清学的に麻疹、レプトスピラ症、リケッチア症が存在しない

表4 劇症型溶血性レンサ球菌感染症、
届出に必要な要件 厚生労働省

届出に必要な条件 (以下のアの(ア)及び(イ)かつイを満たすもの)
ア 届出のために必要な臨床症状 (ア) ショック症状 (イ) (以下の症状のうち2つ以上) 肝不全、腎不全、急性呼吸窮迫症候群、DIC、軟部組織炎（壊死性筋膜炎を含む）、全身性紅斑性発疹、痙攣・意識消失などの中枢神経症状
イ 病原体診断の方法 検査方法：分離・同定による病原体の検出 検査材料：通常無菌的な部位（血液、髄液、胸水、腹水）、生検組織、手術創、壊死軟部組織

考察

STSSは通常無菌の部位（血液、胸膜、脳脊髄液など）に溶血性レンサ球菌（A群、B群、G群等）に感染することによって、急速にショックや多臓器不全を引き起こす稀な感染症である。日本におけるSTSS発生報告数は年々増加傾向であり、また、致死率は30～40%と高く、早期診断及び適切な加療が予後改善に不可欠である¹⁾。新生児や高齢者、免疫不全者などの易感染者だけでなく健常者でも発症するため、患者背景のみで鑑別除外することはできない。急速に増悪する痛みを伴う局所軟部組織感染症（蜂窩織炎、壊死性筋膜炎など）を伴うことが多いが、はっきりした感染巣が不明な場合もあり、診断の遅れを招く要因の一つである。また、STSSは局所の感染徴候に12～24時間先行して、患者の自覚症状としての原因不明の激しい局所痛が生じること、疼痛部位が実際の感染源と異なる場合があることが臨床的特徴である。これより、バイタルサインの異常を伴い、局所の激しい疼痛を訴える患者においては感染所見が明らかでなくてもSTSSを鑑別に挙げることで早期診断につながると考えられる。STSSに対する治療はその他の細菌感染症と同様に抗菌薬投与と感染源のコントロール（デブリードマン）が主体である^{2,3,4)}。抗菌薬投与はSTSSを疑った場合、早急に広域抗菌薬から治療を開始し、診断が確定次第、高用量のペニシリン系抗菌薬にCLDMを追加した治療が推奨されている。文献⁵⁾によるとSTSSの家族内感染例が報告されており、すべての濃厚接触者に対する全身状態把握とハイリスクな濃厚接触者に対

する積極的な抗菌薬予防投与が必要である。本症例を経験し、抗菌薬加療を比較的早期に開始したにもかかわらず、救命できなかったことからいかにSTSSの予後が不良であるかを体感できた症例であった。入院後約48時間以内で死亡に至ったという急速な経過はSTSSの臨床的特徴と類似しており、入院後深夜の咽頭痛・嚥下時痛＋頸部腫脹＋急速な増悪がSTSSを鑑別に挙げる重要なサインであったと考えられる。救急外来受診時の右股関節痛をSTSSの前駆症状として考え、バイタルや血液検査結果から重症感染症疑いと診断し、抗菌薬加療を開始していれば予後改善につながった可能性は考えられる。自覚症状としての局所の疼痛を自覚する患者において、バイタル異常を伴う場合はSTSSを疑い、血液検査や画像検査での精査を行うことが望ましい。また、傷病者への濃厚接触者における対応も重要であり、経過観察を行う必要がある。

結語

STSSは溶血性レンサ球菌による非常に重篤な感染症で、高致死率であり、早期診断・早期治療が救命の唯一の方法である。本症例のように急速に進行する感染症に関してはSTSSを鑑別に挙げ、速やかに加療開始とする必要がある。

本論文の要旨は、令和6年度好生館医学会（2025年、佐賀市）にて発表した。

参考文献

- 1) A群溶血性レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の50歳未満を中心とした報告数の増加について（2023年12月17日現在）,国立健康危機管理研究機構
- 2) Steer AC, Lamagni T, Curtis N, Carapetis JR. Invasive group a streptococcal disease: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs*. 2012 Jun 18;72(9):1213-27
- 3) Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis*. 1995 Jul-Sep;1(3):69-78
- 4) Schmitz M, Roux X, Huttner B, Pugin J. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2018 Sep 17;8(1):88
- 5) Amari K, Tago M, Katsuki NE, Yamashita SI. Diverse disease processes of group A *Streptococcus* infection including severe invasive infections among members of a family. *BMJ Case Rep*. 2021 Apr 15;14(4):e241339

症例報告

佐賀県医療センター好生館で脳死判定および臓器移植に至った一例

A Case of Brain Death Determination and Subsequent Organ Transplantation at Saga Prefectural Hospital Koseikan

総合教育研修センター¹⁾、救急科²⁾
田中 康聖¹⁾、甘利 香織^{1,2)}、藤田 尚宏^{1,2)}

症例は既往のない39歳女性。発熱および意識障害で救急搬送された。入院当日より全身状態の悪化を認め、集学的治療を開始した。頭部MRIで脳幹・両側視床に左右対称性のT2高信号域を認めた。ステロイドパルス療法や血漿交換等を行ったが、入院7日目には脳波が平坦化し、入院13日目に脳死とされうる状態となった。その後家族より臓器提供に関する承諾を得て、計2回の法的脳死判定を施行し、入院17日目の第二回法的脳死判定終了時刻をもって死亡確認とした。入院19日目に臓器移植が施行された。成人発症の急性壊死性脳症により脳死判定・臓器移植に至った一例を経験した。脳死下臓器移植に至るに辺り、各関係機関が綿密にコミュニケーションをとる必要があると考えられる。

キーワード：急性壊死性脳症、脳死判定、臓器移植

Key words : Acute Necrotizing Encephalopathy (ANE) , Brain-death diagnosis, Organ transplantation

背景

日本における臓器提供数は年々増加しており、令和5年度の脳死下臓器提供数は過去最多であった。¹⁾一方で、各国の人口100万人あたりの臓器提供数に関して、日本は欧米や他のアジア諸国と比べ、人口100万人あたりの脳死・心停止ドナーが少ないといった現状がある。²⁾この要因としては、脳死への意識の違い³⁾や臓器提供が可能な施設の体制不足⁴⁾が考えられている。またこれらに加え、国毎の臓器移植に関する制度の違いも影響すると考えられている。⁵⁾

今回我々は、当館で初となる脳死下臓器移植に伴う臓器摘出術を経験したため個々に報告する。

症例

【患者】39歳、女性

【主訴】意識障害

【現病歴】

X月Y日より倦怠感が出現し、Y+2日には全身の痛みも出現し倦怠感も増悪した。Y+5日、37.8度の発熱や悪寒も出現し嘔吐した。近医受診し、EBウイルス感染症と診断を受けた。Y+6日の早朝、ソファで横になり白目で泡を吹いている本人を夫が発見し、当院へ救急搬送となった。

【既往歴】変形性股関節症

【内服薬】抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬

【アレルギー歴】特記なし

【来院時現症】

JCSⅢ-200、体温 37.5℃、脈拍数 115/min、

血圧150/98mmHg、呼吸数 30/min、SpO₂ 99%（大気）

【身体所見】

瞳孔径3mm/3mm、両側対光反射あり、眼球は上転し、四肢は筋緊張亢進状態、項部硬直あり

【血液検査】

WBC 9000/ μ L、CRP 1.28mg/dLと炎症所見の軽度上昇および、肝逸脱酵素の上昇を認めた。また、Dダイマーの上昇も認めた。

表 1

血算	
WBC	9000 / μ L
Ne	93.3 %
Ly	3.8 %
Mo	2.3 %
RBC	4.87 百万/ μ L
Hb	15.2 g/dL
PLT	177 $\times 10^3/\mu$

生化学			
AST	172 U/L	BUN	9.7 mg/dL
ALT	302 U/L	CRE	0.47 mg/dL
LD	348 U/L	eGFR	114 mL/min/1.73m ²
ALP	184 U/L	CRP	1.28 mg/dL
TP	7.3 g/dL	Na	143 mmol/L
ALB	4.4 g/dL	K	3.4 mmol/L
TB	0.6 mg/dL	Cl	105 mmol/L
CK	56 U/L		

凝固系	
Dダイマー	3.5 μ g/mL

【髄液検査】

身体所見で項部硬直を認めたため、髄液検査施行した。髄液性状は無色透明で、蛋白は324mg/dLと上昇を認めたが、細胞数の上昇は認めなかった。各種パネル検査も提出したが、いずれも陰性であった。

【頭部CT・体幹部単純CT検査】

頭部CT検査では、両側視床、中脳から延髄にかけて

Clinical education and training center¹⁾, Neurology²⁾, Kosei Tanaka¹⁾, Kaori Amari^{1,2)}, Fujita Naohiro^{1,2)}

左右対称性に低吸収域を認めた。一方で、体幹部の単純CTでは明らかな腫瘍性病変は認めなかった。

【頭部MRI】

頭部MRIでは、脳幹および両側視床に左右対称性にT2高信号域を認め、左小脳半球、両側側頭葉、前頭葉、頭頂葉、後頭葉にFLAIRで高信号域を認めた。

【診断】

先行感染のエピソードおよび各種検査より、ウイルス性脳炎やADEM、また年齢が非典型的ではあるが急性壊死性脳症を鑑別疾患に挙げた。

【入院後経過】

救命センター入院後の第1病日より頭蓋内の炎症や浮腫が強く、両側瞳孔散瞳認めたため、ステロイドパルス療法を行った。また、ウイルス性脳炎の可能性を鑑みてアシクロビルの投与を行った。その後、脳幹浮腫や炎症に伴い低酸素血症に到り気管挿管、人工呼吸管理を要した。また、同時に、血圧低下を認め昇圧剤の投与を要した。暫定診断として、ADEM、自己免疫性疾患を疑い、血漿交換の適応と考えられたが低血圧のため施行困難と判断し、IVIgの追加治療を行った。第2病日は、血圧安定したため、IVIgは中止とし、血漿交換を開始した。第6病日も、2回目となる血漿交換施行した。第7病日の頭部CTでは、広範なくも膜下出血と脳浮腫を認め、大脳は広い範囲で皮髄境界不明瞭化を認めた。また、脳波では平坦脳波の持続を認めた。第8病日、神経学的所見改善無く、頭部CT所見や脳波所見と併せて脳機能低下は不可逆的と考えられ、神経学的予後は極めて厳しいと考えられた。これに伴い患者家族と協議の結果DNARの方針となった。第9病日には髄液ヘルペスDNAの陰性を確認し、アシクロビル投与を終了とした。第12病日に施行した血液検査で肝逸脱酵素の著明な上昇やDダイマーの上昇、IL-6の著明な上昇を認めた。第13病日に脳波検査で平坦脳波、ABRでは、脳幹領域の波形を認めず、脳幹反射試験では、7項目すべての反射の消失を確認し、脳死とされうる状態であることを確認した。脳死下臓器提供のドナーとなりうる年齢であること、また、元々本人より臓器提供の意思があり、ご家族も本人の意思を尊重したい旨の話があったため、移植コーディネーターとの面談を行う運びとなった。また同日撮像した頭部MRIでは、ASLで頭蓋内の血流消失、SWIで両側大脳半球や脳梁、脳幹、小脳に多発する低信号域を認めた。FLAIR画像では、両側大脳半球・小脳半球皮質が高信号を呈しており、広範な脳浮腫や炎症を示唆する所見を認めた。これまでのMRI所見および臨床経過、第12病日に施行された血液検査所見など総合的に考慮すると、成人発症では稀ではあるが急性壊死性脳症が考えられた。第16病日に、ご家族に脳死下臓器提供に関する最終的な承諾を得て第1回目の法的脳死判定を施行した。当館神経内科専

門医医師および脳神経外科専門医医師の計2名にて施行した。法的脳死判定に先立ち、前提条件に該当し、除外例に該当しないこと、薬剤の影響が無いことを再度確認した。脳波で平坦脳波であること、ABRで全波消失を確認した。次いで、JCSⅢ-300と深昏睡で瞳孔の散大および固定を確認した。次いで脳幹反射の全ての消失を確認し、最後に自発呼吸の消失を確認するために、無呼吸テストを行った。PaCo₂ 60.1mmHgと、60mmHg以上であることより、無呼吸状態を確認し、第1回法的脳死判定を終了した。翌第17病日に、第2回法的脳死判定を施行し、1回目と同様の手順で施行した。脳波、脳幹反射検査、無呼吸テストにて法的脳死状態であることを確認し、第2回法的脳死判定終了時刻をもって死亡確認とした。脳死判定後も、全身管理および各臓器管理に関して、各診療科に定期的な経過観察を依頼した。第19病日に臓器摘出が行われた。心臓、脾臓、腎臓、肝臓、肺の摘出チームが各医療機関から派遣され、各臓器最終評価を行った後、手術開始となった。阻血許容時間の短い心臓より摘出が行われ、肺、肝臓、脾臓、腎臓の順に摘出が進み、順次各移植先へ搬出された。その後閉胸閉腹し手術終了とした。また剖検の希望があったため、剖検施行し、ご遺体の引き渡しとなった。

考察

脳死とされうる状態は、自発呼吸が消失し、脳幹を含む全脳の機能が不可逆的に停止するに至った状態である。⁶⁾ 原因としては、事故による頭部損傷や脳出血や脳梗塞といった脳血管障害が多くを占める。⁷⁾ 脳死の判定基準について、深昏睡であること、瞳孔の散大と固定、脳幹反射の消失、平坦脳波、自発呼吸の消失の5項目を、2名以上の判定医で実施し、第一回および第二回目の脳死判定ですべての項目が満たされた場合に脳死と判定される。そして第二回目の判定終了時刻をもって死亡時刻となる。⁶⁾ 臓器提供者の推移に関して、臓器提供者数は徐々に増加傾向であり、令和5年度の脳死下臓器提供数は過去最多であった。一方で、各国の人口100万人あたりの臓器提供数に関して、日本は欧米や他のアジア諸国と比べ、人口100万人あたりの脳死・心停止ドナーが少ないといった現状がある。⁷⁾ 脳死下の臓器移植に至るプロセスと実際に施行された件数に関して、脳死とされうる状態を経た死亡者数が4412名であるのに対し、実際に脳死とされうる状態の診断が実施されたものは、そのうちの31%程度にとどまり、さらに、家族に臓器提供に関する情報が提供されたものは、そのうちの約82%にとどまっている。そして、実際に臓器提供に至ったのは、そのうちの約11%である。^{8,9)} これらのことより、脳死を経て死亡した患者の多くに脳死の判断が行われておらず、また、家族に臓器提供の情報提供が行われていない可能性があることが考えられた。このような現状の背景と

しては、医療従事者に対して、臓器移植医療に関する教育や情報提供が十分になされていない可能性が考えられる他、家族に臓器提供の選択肢を提示すること自体が現場にとっては大きな負担になっている可能性が考えられた。¹⁰⁾全国的にこのような背景がある一方で、本症例においては、以前より本人の臓器提供の意思があり、ご家族も本人の希望を尊重したいといった明確な意思表示があったこと、そして本人の意思尊重を軸に、家族と綿密なコミュニケーションがとれたこと、さらに移植に際し、携わったスタッフのみならず、病院全体を挙げて臓器提供にむけ一丸となり円滑な連携をとれたことが今回脳死判定および臓器移植に至るに寄与したと考えた。また病態に関しては、最終的な病死診断の結果をうけて、再考することが望まれる。

結語

当館で初めての脳死判定および臓器移植に至った一例を報告した。脳死判定および臓器移植は、医学的・倫理的・社会的側面を含んだ極めて複雑、かつ高度で繊細な医療である。その遂行には関係各職種が緊密に連携し、相互理解に基づく円滑なコミュニケーションが必要不可欠である。

臓器移植の意思を示されたドナーご本人およびそのご家族の皆様にご心より御礼申し上げます。

本論文の要旨は、令和7年度好生館医学会（2026年、佐賀市）にて発表した。

参考文献

- 1) 日本臓器移植ネットワーク、“臓器提供件数”、2024、www.jotnw.or.jp (2026-02-21)
- 2) 日本臓器移植ネットワーク、“世界の臓器提供数”、2024、www.jotnw.or.jp (2026-02-21)
- 3) Kerry W, Bowman, Shawn A Richard, Culture, brain death, and transplantation, Prog Transplant, 2003 Sep;13;211-5
- 4) Takaki Y, Asai T, Tasaki A et al. In-hospital systems for organ donation after brain death on Japan—advancing brain-dead organ donation systems in Japan—, Fujita Medical Journal, 2026; volume12, Issue 1
- 5) Aikawa A, Comparison of organ transplantation between Japan and overseas countries—regarding new law of organ donation and transplantation, Nihon Rinsho, 2010;68;2186-94
- 6) 黒田泰弘、河北賢哉、渥美生弘ほか、法的脳死判定マニュアル2024、日集中医誌2025、32、2-3
- 7) 日本臓器移植ネットワーク、“臓器提供について”、2024 www.jotnw.or.jp (2026-02-17)
- 8) 厚生労働省、臓器移植対策の現状について、第71回臓器移植委員会、2025.2.26

- 9) 横堀将司、終末期医療から脳死下・心停止後臓器提供に関わる医療の評価に関する研究、厚生労働科学研究成果データベース
- 10) 前原喜彦、戸山芳昭、吉野一郎ほか、我が国における臓器移植の体制整備と再生医療の推進、日本学術会議臨床医学委員会移植・再生医療分科会2017、15