

---

# 論文・抄録

---

**Title:**

Preoperative sedentary time predicts postoperative complications in gastrointestinal cancer

**Authors:**

Takuya Yanagisawa M.Sc.<sup>1,2</sup>, Hideshi Sugiura Ph.D.<sup>3</sup>, Noriatsu Tatematsu Ph.D.<sup>3</sup>

Mioko Horiuchi B.Sc.<sup>1</sup>, Saki Migitaka B.Sc.<sup>1</sup>, and Keita Itatsu Ph.D.<sup>4</sup>

**Affiliations:**

- 1) Department of Rehabilitation, Kamiida Daiichi General Hospital, 2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya, Aichi 462-0802, Japan
- 2) Program in Physical and Occupational Therapy, Nagoya University Graduate School of Medicine, 1-1-20 Daiko-minami, Higashi-ku, Nagoya, Aichi 461-8673, Japan
- 3) Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, 1-1-20 Daiko-minami, Higashi-ku, Nagoya, Aichi 461-8673, Japan
- 4) Department of surgery, Kamiida Daiichi General Hospital, 2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya, Aichi 462-0802, Japan

**Running title:**

Sedentary time predicts complications

**Corresponding Author:**

Takuya Yanagisawa

Address: Department of Rehabilitation, Kamiida Daiichi General Hospital, 2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya, Aichi 462-0802, Japan.

Tel.: +81 52-991-3111

Fax: +81 52-981-6879

Email: yanagisawa1204@gmail.com

**Statement conflict of Interest:**

Hideshi Sugiura has received grants from Japan Society for the Promotion of Science.

Other authors declare no conflicts of interest associated with this manuscript.

**Abstract**

**Background:** Gastrointestinal cancer has a high global prevalence. Postoperative complications (PCs) affect the length of hospital stay and long-term outcomes. However, it is unclear whether preoperative sedentary time is associated with PCs, independently of physical activity (PA). We aimed to investigate the association between preoperative sedentary time and PCs independently of PA in patients who underwent surgery for gastrointestinal cancer.

**Methods:** In this prospective study, we included 112 patients who underwent colorectal cancer or gastric cancer surgery. Patient characteristics and surgery-related variables were collected. The Japanese version of the International Physical Activity Questionnaire (the usual 7-day short version) was used to assess preoperative PA and sedentary time. Patients were classified into two groups according to the grade of PCs: Clavien-Dindo (CD) grade <2 and ≥2. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify the risk factors for CD grade ≥2 PCs. Receiver operating characteristic curve analysis was used to determine the optimal cutoff point of sedentary time for predicting PCs with CD grade ≥2.

**Results:** PCs occurred in 38 patients (33.9%). Sedentary time (odds ratio [OR] 1.29, 95% confidence interval [CI]: 1.09-1.53; p<0.01) and body mass index (OR 1.17, 95% CI: 1.01-1.36; p=0.03) were associated with PCs independently of total PA. The optimal cutoff point of sedentary time for predicting PCs was 6 h/day (sensitivity 0.662, specificity 0.658).

**Conclusion:** Preoperative sedentary time is a predictor of PCs in patients who undergo gastrointestinal cancer surgery.

**Keywords:** Sedentary lifestyle, Physical activity, Postoperative complications, Gastrointestinal cancer

**Introduction**

Globally, gastrointestinal cancers, such as colorectal and gastric cancers, are the most frequently diagnosed cancers in both sexes (Bray et al., 2018). Although advances in treatment techniques have improved survival rates in recent years, the incidence of

postoperative complications (PCs) in cases with colorectal and gastric cancers is approximately 30% (Endo et al., 2017). Moreover, PCs affect the hospital length of stay (LOS) (Nakanishi et al., 2018; Zhang et al., 2018) and long-term outcomes, such as overall survival and overall recurrence rate (Law et al., 2007; Li et al., 2018). PCs in gastrointestinal cancer can be predicted by preoperative sarcopenia (Yang et al., 2019), frailty (Vermillion et al., 2017), 6-minute walk distance (6MWD) (Hayashi et al., 2017), fatigue (Heldens et al., 2017), and prognostic nutrition index (PNI) (Kanda et al., 2016). Thus, it is important to clinically assess modifiable factors to prevent PCs.

Physical activity (PA) is an important factor that influences sarcopenia (Cruz-Jentoft et al., 2019) and frailty (Xue et al., 2008). However, while preoperative PA was reported to be associated with PCs in patients with colorectal cancer (Onerup et al., 2019), no such association was observed in another study (Heldens et al., 2017). There are very few reports examining the relationship between preoperative PA and PCs, as most studies have not investigated the intensity of PA. Thus, there is still no consensus on the relationship between preoperative PA and PCs in gastrointestinal cancer.

Sedentary time is one of the PA indicators and is defined as any waking behavior characterized by an energy expenditure of ≤1.5 metabolic equivalents (METs) while in a sitting or reclining posture (Barnes et al., 2012). Sedentary time has been shown to account for approximately 50% of daily living activities among community-dwelling people (Chen et al., 2018). A previous meta-analysis indicated associations between sedentary time and all-cause mortality, cancer mortality, and cancer incidence, independently of PA (Biswas et al., 2015). Another meta-analysis reported that the mortality risk associated with increased sedentary time could only be eliminated by high levels of moderate-intensity PA (Ekelund et al., 2016). These reports suggest the importance of reducing sedentary time in order to prevent adverse outcomes. Moreover, reducing sedentary time rather than encouraging high level PA may be an easier task for patients to handle. Sedentary time is also reportedly associated with sarcopenia (Gianoudis et al., 2015) and frailty (Blodgett et al., 2015), which are risk factors for PCs independently of PA. Preoperative sedentary time is reportedly longer in esophageal cancer patients with than without pulmonary PCs (Feeney et al., 2011). However, the possibility of an association between preoperative sedentary time and PCs independently of PA in gastrointestinal cancer remains unclear.

In the present study, we aimed to investigate the association between preoperative sedentary time and PCs independently of PA in patients with gastrointestinal cancer.

**Materials and Methods**

*Patients*

In this prospective study, we enrolled 112 patients who underwent open or laparoscopic surgery for primary colorectal (n=81) or gastric cancer (n=31) between October 2016 and December 2019 at Kamiida Daiichi General Hospital. Exclusion criteria were patients who (1) could not walk unassisted, (2) had cognitive dysfunction, (3) had simultaneous cancer, (4) underwent palliative surgery, and (5) had missing data. This study was approved by the Ethics Committee of Kamiida Daiichi General Hospital and the Human Research Ethics Committee of the Nagoya University School of Health Sciences. Prior to participation in this study, all patients were provided with a thorough explanation about the study and provided written consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

*Outcome*

The study outcome was the occurrence of PCs within 30 days after surgery. Clavien-Dindo (CD) classification was used to grade PCs (grade 1-5) (Dindo et al., 2004). To eliminate the possibility of description bias in patient records, grade 1 complications were excluded, and complications above CD grade 2 were considered as PCs.

*Preoperative physical activity and sedentary time*

Preoperative PA and sedentary time were assessed using the Japanese version of the usual 7-day short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SV). This questionnaire is used to assess vigorous- to moderate-intensity PA and walking activity during 7 usual days, and sedentary time during the usual a weekday (Craig et al., 2003). Each activity type and intensity score are assigned a METs value according to a published protocol (Sjostrom et al., 2005).

*Preoperative physical function, and fatigue*

To assess the physical function, we measured grip strength, usual gait speed, and 6MWD. Grip strength was measured once

on each side using a dynamometer (Grip-D, TKK 5401; Takei Scientific Instruments Co., Niigata, Japan), and the average of each pair of measurements was calculated. Usual gait speed was measured over a 10-m distance between the 3- and 13-m marks of a 16-m walkway. To measure the 6MWD, we instructed patients to walk a predetermined course as far as possible for 6 minutes. The distance covered (in meters) by the patients in 6 minutes was described as the 6MWD.

Fatigue was assessed using the Numerical Rating Scale (0, absence of fatigue - 10, maximum fatigue).

#### *Patient characteristics, surgery-related variables, and data collection*

Age, gender, body mass index (BMI), Brinkman index, presence of polypharmacy, pulmonary function, presence of diabetes mellitus (DM), hypertension, cerebrovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and heart disease, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, cancer type (colorectal or gastric), and pathological TNM stage (p-stage) were recorded as patient characteristics. Polypharmacy was defined as more than or equal to five daily medications and identified as the predictive factor of PCs (Volakis et al., 2018).

Surgery-related variables including surgical approach (open or laparoscopic), combined resection, operative time, blood loss, and postoperative hospital LOS were recorded.

The preoperative serum levels of albumin, C-reactive protein (CRP), and hemoglobin, white blood cell count, and total lymphocyte count were collected from electronic medical records. The PNI, a nutritional status indicator, was assessed using the equation:  $PNI = 10 \times \text{serum albumin (mg/dL)} + 0.005 \times \text{total lymphocyte count (Kanda et al., 2016)}$ .

#### *Statistical analysis*

All continuous variables were expressed as median (interquartile ranges). Patients were divided into the following two groups according to the grade of PCs: CD grade <2 and  $\geq 2$ . Intergroup differences were analyzed using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test for categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify the risk factors for developing PCs of CD grade  $\geq 2$ . We used the variables with  $p < 0.05$  as independent variables in this analysis. Multivariate logistic regression analysis was performed with (model 2) and without (model 1) total PA adjustment. Finally, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine the optimal cutoff point of sedentary time. All statistical analyses were performed using EZR version 1.40 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) (Kanda, 2013).

## Results

PCs classified as CD  $\geq 2$  occurred in 38 patients (33.9%). The most frequently observed PC was ileus (28.9%), followed by anastomotic leakage and drain retrograde infection (18.4% each) (Supplementary Table 1).

Patient characteristics and comparisons of measured variables between the CD <2 and CD  $\geq 2$  groups are shown in Table 1. No significant differences were observed between the two groups, except for BMI, sedentary time, operative time, and postoperative hospital LOS. BMI was significantly higher in patients with CD  $\geq 2$  than in those with CD <2 group ( $p < 0.01$ ). Preoperative sedentary time, operative time, and postoperative hospital LOS were significantly longer in patients with CD  $\geq 2$  than in those with CD <2 ( $p < 0.01$ ,  $p = 0.01$ , and  $p < 0.01$ , respectively). Combined resection sites were mostly in the gall bladder (Supplemental Table 2).

The results of multivariate logistic regression analysis are shown in Table 2. Sedentary time, BMI, and operative time, all had a value of  $p < 0.05$  on univariate analysis, and therefore, underwent multivariate analysis as potential risk factors for PCs. Sedentary time and BMI were identified as risk factors for developing PCs with CD  $\geq 2$  independently of total PA. The respective odds ratios for the occurrence of PCs with CD  $\geq 2$  were 1.29 (95% confidence interval [CI]: 1.09-1.53;  $p < 0.01$ ) and 1.17 (95%CI: 1.01-1.36;  $p = 0.03$ ) in increments of 1 h/day for sedentary time and 1 kg/m<sup>2</sup> for BMI (Table 2).

The area under the ROC curve for preoperative sedentary time was 0.65 (95% CI: 0.55-0.75;  $p < 0.01$ ). The optimal cutoff point of preoperative sedentary time for predicting PCs with CD grade  $\geq 2$  was 6 h/day (sensitivity 0.662, specificity 0.658) (Figure 1).

Patient characteristics and comparisons of measured variables between patients with sedentary time <6 h/day and those with sedentary time  $\geq 6$  h/day are shown in Table 3. Brinkman index and CRP were significantly higher in patients with sedentary time  $\geq 6$  h/

day compared to those with sedentary time <6 h/day ( $p = 0.02$  and  $p = 0.03$ , respectively). Significantly higher numbers of patients with sedentary time  $\geq 6$  h/day were exposed polypharmacy, had DM, and developed PCs with CD grade  $\geq 2$  compared to those with sedentary time <6 h/day ( $p = 0.02$ ,  $p < 0.01$ , and  $p < 0.01$ , respectively). Total PA, vigorous-intensity activity, moderate-intensity activity, and walking activity were significantly fewer in patients with sedentary time  $\geq 6$  h/day than those with sedentary time <6 h/day ( $p < 0.01$ ,  $p = 0.03$ ,  $p = 0.01$ , and  $p < 0.01$ , respectively).

## Discussion

The present study demonstrated that PCs with CD grade  $\geq 2$  in patients who underwent gastrointestinal cancer surgery could be predicted by preoperative sedentary time independently of total PA. Thus, preoperative sedentary time might be a useful screening tool to identify patients at a high risk of PCs with CD grade  $\geq 2$  following gastrointestinal cancer surgery. To our knowledge, the present study is the first to reveal the relationship between preoperative sedentary time and PCs, independently of total PA, in patients who underwent gastrointestinal cancer surgery.

In the present study, Brinkman index, CRP, and the number of patients exposed to polypharmacy and had DM were significantly higher among patients with sedentary time  $\geq 6$  h/day compared to those with sedentary time <6 h/day. In previous studies, sedentary time, as assessed by a questionnaire, was found to be associated with insulin resistance, inflammatory markers, and the number of medications (Celis-Morales et al., 2012; Yates et al., 2012; Heseltine et al., 2015).

Moreover, the preoperative Brinkman index, polypharmacy, DM, and CRP were associated with PCs (Frisch et al., 2010; Kubo et al., 2013; Xue et al., 2018; Yoshikawa et al., 2019). Previous experimental studies have indicated that even short-term sedentary behavior affects systemic function. Restaino (2015) reported that sitting for 6 hours markedly reduced lower leg micro- and macrovascular dilator function in young healthy men. Hamburg (2007) reported that 5-day bed rest increased insulin resistance, serum glucose, total cholesterol, and systolic blood pressure, and decreased calf blood flow in healthy volunteers. It was speculated that prolonged sedentary time affected the systemic functions and increased the risk of PCs; however, the detailed mechanisms are unknown and require further study.

In the present study, the optimal cutoff point of preoperative sedentary time for predicting PCs with CD grade  $\geq 2$  was 6 h/day, with a sensitivity of 66.2% and specificity of 65.8%. One previous study reported that individuals with sedentary time  $\geq 6$  h/day had a higher risk of metabolic syndrome than those with sedentary time <6 h/day (Petersen et al., 2014). Another study showed that individuals with sedentary time >5 h/day had higher all-cause mortality than those with sedentary time  $\leq 5$  h/day (Larsson and Wolk, 2019). Thus, we believe that our cutoff value (6 h/day) is clinically significant in predicting PCs notwithstanding its low sensitivity and specificity. According to Coqueiro (2017), the cutoff point of sedentary time as assessed by IPAQ-SV was 7 h/day for predicting frailty; according to Ohashi (2018), that for predicting sarcopenia was 8 h/day. The optimal cutoff value may vary depending on the patient characteristics and outcomes; therefore, further research is warranted.

We also revealed an association between BMI and PCs with CD grade  $\geq 2$ . A previous meta-analysis reported that BMI was associated with PCs in patients with colorectal (Almasaudi et al., 2018) and gastric cancer (Zhao et al., 2018); which corroborates our study results. In previous studies, operative time and blood loss were significantly higher in high than in low BMI patients (Hede et al., 2015; Feng et al., 2018), suggesting that a high BMI might predispose patients to more surgical stress.

In the present study, sedentary time was associated with PCs, unlike preoperative PA, grip strength, usual gait speed, 6MWD, PNI, and fatigue. This finding differed from those of previous studies (Kanda et al., 2016; Hayashi et al., 2017; Heldens et al., 2017; Onerup et al., 2019). Possibly, that physical functioning and nutritional status may not directly reflect more sedentary time and a lower level of PA. The results of the present study may suggest the importance of reducing sedentary time rather than exercise intervention to prevent PCs in patients without sarcopenia or frailty, who have no or minimal physical function or nutritional status decline.

Our study has several limitations. First, the results may not adequately adjust for confounding factors due to a small number of patient sample size. Thus, our results must be interpreted with caution. Second, the present study included patients who

underwent colorectal surgery and gastric surgery. Further studies are necessary to separately analyze patients with colorectal and gastric cancer. Finally, it was not possible to study the different types of PCs because of the small patient sample size. It is necessary to conduct further large-scale studies to analyze PCs by type.

In conclusion, preoperative sedentary time could predict PCs in patients who underwent surgery for gastrointestinal cancer.

## References

- Almasaudi AS, McSorley ST, Edwards CA, McMillan DC (2018). The relationship between body mass index and short term postoperative outcomes in patients undergoing potentially curative surgery for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 121, 68-73.
- Barnes J, Behrens TK, Benden ME, et al (2012). Letter to the editor: standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". *Appl Physiol Nutr Metab*, 37, 540-2.
- Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al (2015). Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 162, 123-32.
- Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K (2015). The Association Between Sedentary Behaviour, Moderate-Vigorous Physical Activity and Frailty in NHANES Cohorts. *Maturitas*, 80, 187-91.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68, 394-424.
- Celis-Morales CA, Perez-Bravo F, Ibañez L, et al (2012). Objective vs. self-reported physical activity and sedentary time: effects of measurement method on relationships with risk biomarkers. *PLoS One*, 7, e36345.
- Chen T, Kishimoto H, Honda T, et al (2018). Patterns and Levels of Sedentary Behavior and Physical Activity in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *J Epidemiol*, 28, 260-5.
- Coqueiro RD, de Queiroz BM, Oliveira DS, et al (2017). Cross-sectional relationships between sedentary behavior and frailty in older adults. *J Sports Med Phys Fitness*, 57, 825-30.
- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 35, 1381-95.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 48, 16-31.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004). Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240, 205-13.
- Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ (2016). Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonized meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*, 388, 1302-10.
- Endo T, Momoki C, Yamaoka M, et al (2017). Validation of Skeletal Muscle Volume as a Nutritional Assessment in Patients With Gastric or Colorectal Cancer Before Radical Surgery. *J Clin Med Res*, 9, 844-59.
- Feeney C, Reynolds JV, Hussey J (2011). Preoperative physical activity levels and postoperative pulmonary complications post-esophagectomy. *Dis Esophagus*, 24, 489-94.
- Feng F, Zheng G, Guo X, et al (2018). Impact of body mass index on surgical outcomes of gastric cancer. *BMC Cancer*, 18, 151.
- Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al (2010). Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*, 33, 1783-8.
- Gianoudis J, Bailey CA, Daly RM (2015). Associations between sedentary behaviour and body composition, muscle function and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Osteoporos Int*, 26, 571-9.
- Hamburg NM, McMackin CJ, Huang AL, et al (2007). Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27, 2650-6.
- Hayashi K, Yokoyama Y, Nakajima H, et al (2017). Preoperative 6-minute walk distance accurately predicts postoperative complications after operations for hepato-pancreato-biliary cancer. *Surgery*, 161, 525-32.
- Hede P, Sörensson MÅ, Polleryd P, Persson K, Hallgren T (2015). Influence of BMI on short-term surgical outcome after colorectal cancer surgery: a study based on the Swedish national quality registry. *Int J Colorectal Dis*, 30, 1201-7.
- Heldens AFJM, Bongers BC, Lenssen AF, et al (2017). The association between performance parameters of physical fitness and postoperative outcomes in patients undergoing colorectal surgery: An evaluation of care data. *Eur J Surg Oncol*, 43, 2084-92.
- Heseltine R, Skelton DA, Kendrick D, et al (2015). Keeping Moving: Factors associated with sedentary behaviour among older people recruited to an exercise promotion trial in general practice. *BMC Fam Pract*, 16, 67.
- Kanda M, Mizuno A, Tanaka C, et al (2016). Nutritional predictors for postoperative short-term and long-term outcomes of patients with gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*, 95, e3781.
- Kanda Y (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48, 452-8.
- Kubo T, Ono S, Ueno H, et al (2013). Elevated preoperative C-reactive protein levels are a risk factor for the development of postoperative infectious complications following elective colorectal surgery. *Langenbecks Arch Surg*, 398, 965-71.
- Larsson SC, Wolk A (2019). Sedentary leisure-time in relation to mortality and survival time. *J Sci Med Sport*, 22, 562-7.
- Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW (2007). The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 14, 2559-66.
- Li Z, Bai B, Ji G, Li J, Zhao Q (2018). Relationship between Clavien-Dindo classification and long-term survival outcomes after curative resection for gastric cancer: A propensity score-matched analysis. *Int J Surg*, 60, 67-73.
- Nakanishi R, Oki E, Sasaki S, et al (2018). Sarcopenia is an independent predictor of complications after colorectal cancer surgery. *Surg Today*, 48, 151-7.
- Ohashi K, Ishikawa T, Hoshi A, et al (2018). Relationship Between Sarcopenia and Both Physical Activity and Lifestyle in Patients With Chronic Liver Disease. *J Clin Med Res*, 10, 920-7.
- Onerup A, Angenete E, Bonfire P, et al (2019). Self-assessed preoperative level of habitual physical activity predicted postoperative complications after colorectal cancer surgery: A prospective observational cohort study. *Eur J Surg Oncol*, 45, 2045-51.
- Petersen CB, Nielsen AJ, Bauman A, Tolstrup JS (2014). Joint association of physical activity in leisure and total sitting time with metabolic syndrome amongst 15,235 Danish adults: a cross-sectional study. *Prev Med*, 69, 5-7.
- Restaino RM, Holwerda SW, Credeur DP, Fadel PJ, Padilla J (2015). Impact of prolonged sitting on lower and upper limb micro- and macrovascular dilator function. *Exp Physiol*, 100, 829-38.
- Sjostrom M, Ainsworth B, Bauman A, et al (2005). Guidelines for data processing analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) —Short and long forms. <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpb-nx0aGVpcGFxfGd4OjE0NDgxMDk3NDU1YWVRIZTM>. Accessed 15 January 2020.
- Vermillion SA, Hsu FC, Dorrell RD, Shen P, Clark CJ (2017). Modified frailty index predicts postoperative outcomes in older gastrointestinal cancer patients. *J Surg Oncol*, 115, 997-1003.
- Volakis KA, Thorand B, Peters A, et al (2018). Physical Activity, Muscular Strength, and Polypharmacy Among Older Multimorbid Persons: Results From the KORA-Age Study. *Scand J Med Sci Sports*, 28, 604-12.
- Xue DD, Cheng Y, Wu Mei, Zhang Y (2018). Comprehensive geriatric assessment prediction of postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: a meta-analysis. *Clin Interv Aging*, 13, 723-36.
- Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, Zhou J, Fried LP (2008). Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63, 984-90.
- Yang J, Zhang T, Feng D, et al (2019). A new diagnostic index for sarcopenia and its association with short-term postoperative complications in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis*, 21, 538-47.
- Yates T, Khunti K, Wilmot EG, et al (2012). Self-reported sitting time and markers of inflammation, insulin resistance, and adiposity. *Am J Prev Med*, 42, 1-7.
- Yoshikawa R, Katada J (2019). Effects of active smoking on postoperative outcomes in hospitalised patients undergoing elective surgery: a retrospective analysis of an administrative claims database in Japan. *BMJ Open*, 9, e029913.
- Zhang WT, Lin J, Chen WS, et al (2018). Sarcopenic Obesity Is Associated with Severe Postoperative Complications in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: a Prospective Study. *J*

Gastrointest Surg, 22, 1861-9.

Zhao B, Zhang J, Mei D, et al (2018) . Does high body mass index negatively affect the surgical outcome and long-term survival of gastric cancer patients who underwent gastrectomy: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol, 44, 1971-81.

**Acknowledgements**

We thank all patients who participated in the present study. We also thank collaborating surgeons and other medical staff for their important contributions to our study and Editage (www.editage.com) for English language editing.

**Funding Statement:**

This work was supported in part by JSPS KAKENHI (Grant Number 18H03127 to H. Sugiura) from Japan Society for the Promotion Science.

**Table 1** Univariate analysis of patient characteristics and measured variables in patients having PCs with CD grade <2 and ≥2

	CD <2 (n = 74)	CD ≥2 (n = 38)	p value
Age, years	71 (64-77)	71 (63-80)	0.62
Gender, n (male/female)	44 / 30	27 / 11	0.27
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.0 (19.5-24.6)	24.3 (21.6-25.4)	<0.01
Brinkman index	345 (0-620)	425 (0-762)	0.60
Polypharmacy, n (yes/no)	30 / 44	22 / 16	0.08
%VC, %	96.3 (87.3-108.7)	93.9 (85.0-106.7)	0.37
FEV1.0%, %	78.3 (73.5-82.8)	78.5 (72.9-83.5)	0.99
PS, n (0/1)	55 / 19	32 / 6	0.23
DM, n (yes/no)	17 / 57	15 / 23	0.06
HT, n (yes/no)	37 / 37	20 / 18	0.79
CVD, n (yes/no)	8 / 66	3 / 35	0.74
COPD, n (yes/no)	2 / 72	1 / 37	>0.99
HD, n (yes/no)	4 / 70	3 / 35	0.68
Cancer type, n (colorectal/gastric)	18 / 56	13 / 25	0.26
P-stage, n (0 <sup>a</sup> - II / III -IV)	50 / 24	24 / 14	0.64
PNI	48.1 (43.8-53.3)	49.2 (45.1-53.1)	0.60
Albumin, g/dL	4.0 (3.7-4.3)	4.0 (3.6-4.3)	0.87
CRP, mg/dL	0.17 (0.07-0.48)	0.32 (0.13-0.57)	0.07
Hemoglobin, g/dL	12.6 (11.3-14.4)	13.1 (11.2-14.8)	0.53
WBC, ×10 <sup>3</sup> /μL	6.3 (5.3-7.9)	6.5 (5.3-7.3)	0.80
TLC, ×10 <sup>3</sup> /μL	1.6 (1.2-2.0)	1.7 (1.4-2.1)	0.12
Total PA, METs-h/week	1270 (282-2115)	1386 (693-2970)	0.26
Vigorous-intensity activity, METs-h/week	0 (0-0)	0 (0-0)	0.49
Moderate-intensity activity, METs-h/week	0 (0-240)	0 (0-15)	0.53
Walking activity, METs-h/week	1270 (282-2115)	1386 (693-2970)	0.41
Sedentary time, h/day	4 (2.75-7)	6 (4-8)	<0.01
Grip strength, kg	25.4 (19.9-32.6)	30.9 (21.5-35.5)	0.12
Usual gait speed, m/s	1.22 (0.97-1.43)	1.32 (1.13-1.49)	0.10
6MWD, m	467 (368-531)	460 (427-540)	0.36
Fatigue, points	0 (0-3)	0 (0-1)	0.47
Surgical approach, n (open/laparoscopy)	40 / 34	17 / 21	0.35
Combined resection, n (yes/no)	12 / 62	9 / 29	0.33
Operative time, min	245 (189-313)	287 (229-407)	0.01
Blood loss, mL	89 (28-352)	142 (39-322)	0.16
Postoperative hospital LOS, days	11.5 (10-14)	21.5 (16-32)	<0.01

a, colorectal cancer only  
 CD, Clavien-Dindo; PCs, postoperative complications; BMI, body mass index; %VC, % vital capacity; FEV1.0%, forced expiratory volume in 1 second %; PS, performance status; DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; CVD, cerebrovascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HD, heart disease; P-stage, pathological stage; PNI, prognostic nutrition index; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood

cell count; TLC, total lymphocyte count; PA, physical activity; METs, metabolic equivalents; 6MWD, 6-minute walk distance; LOS, length of stay

**Table 2** Multivariate logistic regression analysis for the risk of PCs with CD grade ≥2

	Model 1 OR (95% CI)	p value	Model 2 OR (95% CI)	p value
Sedentary time, per 1 h/day	1.21 (1.05-1.40)	<0.01	1.29 (1.09-1.53)	<0.01
BMI, per 1 kg/m <sup>2</sup>	1.15 (1.00-1.34)	0.05	1.17 (1.01-1.36)	0.03
Operative time, per 1 min	1.00 (0.99-1.00)	0.09	1.00 (0.99-1.00)	0.20

Three variables with p<0.05 (i.e., sedentary time, BMI, and operative time) in univariate analysis were entered into the multivariate logistic regression models.

Model 2 was adjusted for total PA.

CD, Clavien-Dindo; PCs, postoperative complications; OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; PA, physical activity

**Table 3** Univariate analysis of patient characteristics and measured variables in patients with sedentary time <6 h/day and ≥6 h/day

	Sedentary time <6 h/day (n = 62)	Sedentary time ≥6 h/day (n = 50)	p value
Age, years	68.5 (63-76.25)	74 (66.75-79.25)	0.05
Gender, n (male/female)	37 / 25	34 / 16	0.36
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.1 (20.0-25.3)	22.7 (19.9-24.9)	0.71
Brinkman index	200 (0-570)	500 (0-800)	0.02
Polypharmacy, n (yes/no)	23 / 39	29 / 21	0.02
%VC, %	96.3 (86.7-109.3)	94.8 (86.7-106.9)	0.81
FEV1.0%, %	78.3 (73.8-83.6)	78.6 (71.6-82.6)	0.81
PS, n (0/1)	48 / 14	39 / 11	0.94
DM, n (yes/no)	11 / 51	21 / 29	<0.01
HT, n (yes/no)	28 / 34	29 / 21	0.17
CVD, n (yes/no)	6 / 56	5 / 45	>0.99
COPD, n (yes/no)	1 / 61	2 / 48	0.58
HD, n (yes/no)	3 / 59	4 / 46	0.69
Cancer type, n (colorectal/gastric)	49 / 13	32 / 18	0.07
P-stage, n (0 <sup>a</sup> - II / III -IV)	43 / 19	31 / 19	0.41
PNI	47.6 (43.4-53.0)	49.2 (46.0-53.4)	0.16
Albumin, g/dL	4.0 (3.6-4.3)	4.0 (3.8-4.3)	0.54
CRP, mg/dL	0.15 (0.07-0.48)	0.31 (0.13-0.50)	0.03
Hemoglobin, g/dL	12.5 (11.3-14.5)	13.0 (11.1-14.9)	0.68
WBC, ×10 <sup>3</sup> /μL	6.2 (5.3-7.3)	6.7 (5.3-8.0)	0.41
TLC, ×10 <sup>3</sup> /μL	1.6 (1.3-1.9)	1.8 (1.3-2.3)	0.24
Total PA, METs-h/week	1827 (855-3386)	763 (0-1386)	<0.01
Vigorous-intensity activity, METs-h/week	0 (0-0)	0 (0-0)	0.03
Moderate-intensity activity, METs-h/week	0 (0-480)	0 (0-0)	0.01
Walking activity, METs-h/week	1386 (684-2772)	459 (0-1386)	<0.01
Grip strength, kg	27.8 (19.0-34.4)	27.3 (20.7-33.4)	0.97
Usual gait speed, m/s	1.28 (1.04-1.45)	1.18 (1.00-1.39)	0.15
6MWD, m	475 (380-546)	452 (373-502)	0.32
Fatigue, points	0 (0-1.5)	0 (0-2)	0.71
Surgical approach, n (open/laparoscopy)	28 / 34	29 / 21	0.17
Combined resection, n (yes/no)	11 / 51	10 / 40	0.76
Operative time, min	271 (195-365)	253 (206-339)	0.72
Blood loss, mL	100 (36-319)	115 (27-350)	0.78
PCs, n (yes/no)	13 / 49	25 / 25	<0.01
Postoperative hospital LOS, days	12 (10-18)	14.5 (10-22)	0.40

a, colorectal cancer only

総合上飯田第一病院

上飯田  
リハビリテーション病院

上飯田クリニック

介護福祉事業部

愛生会看護専門学校

各種活動

論文・抄録

BMI, body mass index; %VC, % vital capacity; FEV1.0%, forced expiratory volume in 1 second %; PS, performance status; DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; CVD, cerebrovascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HD, heart disease; P-stage, pathological stage; PNI, prognostic nutrition index; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell count; TLC, total lymphocyte count; PA, physical activity; METs, metabolic equivalents; 6MWD, 6-minute walk distance; PCs, postoperative complications; LOS, length of stay

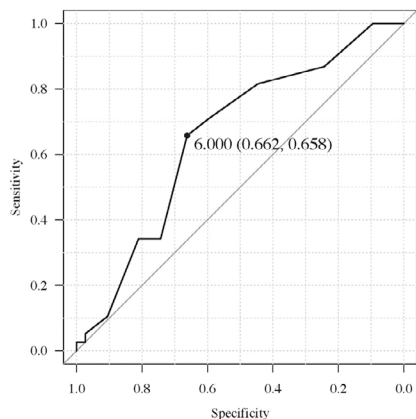


Figure 1. The receiver operating characteristic curve of preoperative sedentary time for predicting PCs with CD grade  $\geq 2$ . The area under the curve was 0.65 (95% CI: 0.55-0.75).

Supplemental Table 1. List of PCs by CD grade

	CD $\geq 2$ , n (%)	CD 2, n	CD 3a, n
Surgical complications			
Ileus	11 (28.9)	10	1
Anastomotic leakage	7 (18.4)	1	6
Drain retrograde infection	7 (18.4)	2	5
Intra-abdominal abscess	5 (13.1)	2	3
Diarrhea	4 (10.5)	4	0
Pancreas fistula	3 (7.8)	1	2
Anastomotic stenosis	2 (5.2)	2	0
Delayed gastric emptying	2 (5.2)	2	0
Wound infection	2 (5.2)	2	0
Chyle leak,	1 (2.6)	1	0
Reflux esophagitis	1 (2.6)	1	0
Systemic complications			
Acute kidney failure	1 (2.6)	1	0
Pulmonary embolism	1 (2.6)	1	0
Pneumonia	1 (2.6)	1	0
Sepsis	1 (2.6)	1	0
Delirium	1 (2.6)	1	0
Other	3 (7.8)	1	0

PCs, postoperative complications; CD, Clavien-Dindo

Note: Multiple complications were observed in some patients. No PCs of grade 3b or higher were observed.

Supplemental Table 2. List of combined resection sites

CD <2 (n=12), n	CD $\geq 2$ (n=9), n
gall bladder, 8	gall bladder, 8
colon, 1	colon, 1
appendix, 1	spleen, 1
testicular artery and vein, 1	urinary bladder, 1
coccyx, 1	

CD, Clavien-Dindo

Note: Multiple combined resection sites were observed in some

patients.

### Associations between peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ ) polymorphisms and serum lipids: two cross-sectional studies of community-dwelling adults

Takashi Matsunaga<sup>a</sup>, Mariko Naito<sup>a,c</sup>, Guang Yin<sup>a,d</sup>, Asahi Hishida<sup>a</sup>, Rieko Okada<sup>a</sup>, Sayo Kawai<sup>a,e</sup>, Tae Sasakabe<sup>a,e</sup>, Yuka Kadomatsu<sup>a</sup>, Mineko Tsukamoto<sup>a</sup>, Yoko Kubo<sup>a</sup>, Takashi Tamura<sup>a</sup>, Kenji Takeuchi<sup>a</sup>, Atsuyoshi Mori<sup>f</sup>, Nobuyuki Hamajima<sup>b</sup>, and Kenji Wakai<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Preventive Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

<sup>b</sup> Department of Healthcare Administration, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

<sup>c</sup> Department of Oral Epidemiology, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8553, Japan

<sup>d</sup> Department of Nutritional Sciences, Faculty of Health and Welfare, Seinan Jo Gakuin University, 1-3-5 Ibori, Kokura Kita-ku, Kitakyushu, Fukuoka 803-0835, Japan

<sup>e</sup> Department of Public Health, Aichi Medical University, Nagakute 480-1195, Japan

<sup>f</sup> Seirei Preventive Health Care Center, 3453-1 Mikatahara-cho, Kita-ku, Hamamatsu 433-8558, Japan

Authors: Takashi Matsunaga

(matsunaga.takashi@d.mbox.nagoya-u.ac.jp)

Mariko Naito (naitom@hiroshima-u.ac.jp)

Guang Yin (yinguang@seinan-jo.ac.jp)

Asahi Hishida (a-hishi@med.nagoya-u.ac.jp)

Rieko Okada (rieokada@med.nagoya-u.ac.jp)

Sayo Kawai (ksayo@aichi-med-u.ac.jp)

Tae Sasakabe (tsasa@aichi-med-u.ac.jp)

Yuka Kadomatsu (yuka.kadomatsu@gmail.com)

Mineko Tsukamoto (tsukamoto.mineko@b.mbox.nagoya-u.ac.jp)

Yoko Kubo (protonk@med.nagoya-u.ac.jp)

Takashi Tamura (ttamura@med.nagoya-u.ac.jp)

Kenji Takeuchi (k.takeuchi@med.nagoya-u.ac.jp)

Atsuyoshi Mori (kantankazureshipi@yahoo.co.jp)

Nobuyuki Hamajima (nhamajim@med.nagoya-u.ac.jp)

Kenji Wakai (wakai@med.nagoya-u.ac.jp)

Corresponding author: Takashi Matsunaga

### ABSTRACT

Dyslipidemia is a well-established risk factor for cardiovascular disease. Experimental studies have reported that peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) regulates adipocyte differentiation, lipid storage, and glucose metabolism. Therefore, we examined the associations between PPAR- $\gamma$  polymorphisms (rs1801282, rs3856806, rs12497191, rs1151999, and rs1152003) and serum lipids in two cross-sectional studies. In the Shizuoka area of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study, we examined 4,952 participants (3,356 men and 1,596 women) in a baseline survey and 2,245 participants (1,550 men and 695 women) in a second survey 5 years later. Outcome measures were the prevalence of dyslipidemia (low-density lipoprotein-cholesterol [LDL-C]  $\geq 140$  mg/dl, high-density lipoprotein-cholesterol <40 mg/dl, triglycerides  $\geq 150$  mg/dl, and/or use of cholesterol-lowering drugs) and the prevalence of high LDL-C (LDL-C  $\geq 140$  mg/dl and/or use of cholesterol-lowering drugs). Multivariate odds ratios (ORs) were estimated by using unconditional logistic regression models. A total of 2,114 and 1,431 individuals (42.7% and 28.9%) had dyslipidemia and high LDL-C in the baseline survey, respectively, as did 933 and 716 (41.6% and 31.9%), respectively, in the second survey. In the baseline study, compared with major allele homozygotes, minor allele homozygotes of rs3856806 and rs12497191 had a 42% (OR, 0.58; 95% confidence interval (CI), 0.39-0.85) and 23% (OR, 0.77; 95% CI, 0.60-0.99) lower risk of dyslipidemia, respectively, after adjustment for potential confounding factors. In addition, minor allele homozygotes of rs3856806 had a 45% (OR, 0.55; 95% CI, 0.35-0.86) lower risk of high LDL-C. Similar risk reductions were found in the second survey. In conclusion, rs3856806 and rs12497191 polymorphisms may be related to a lower risk of dyslipidemia and high LDL-C.

**Keywords:** PPAR- $\gamma$ , polymorphism, dyslipidemia, LDL-cholesterol, cross-sectional study

## 1. Introduction

Cardiovascular disease (ischemic heart disease and stroke) is one of the leading causes of mortality and disability in the world (GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. 2016, GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. 2018). Dyslipidemia is a well-established risk factor for cardiovascular disease (Baigent et al. 2010, Boekholdt et al. 2013, Sarwar et al. 2007); specifically, 1.0 mmol/l (38.67 mg/dl) reduction in low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) is associated with a 22% risk reduction of cardiovascular disease at 1 year (Baigent et al. 2010). In Japan, 22.0% of men and 23.3% of women aged 20 years or older had a serum LDL-C of 140 mg/dl or higher, and 13.0% of men and 18.0% of women were prescribed cholesterol-lowering drugs according to the National Health and Nutrition Survey in Japan in 2018 (Ministry of Health, Labour and Welfare. 2018). Therefore, effective strategies are needed for prevention and treatment of dyslipidemia to reduce mortality and disability caused by cardiovascular disease.

Dyslipidemia results from both genetic and environmental (lifestyle) factors (Anderson et al. 2013, Asselbergs et al. 2012). In a meta-analysis of 32 genome-wide association studies (GWAS), many genes were proposed as candidate genetic factors, including peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (*PPAR- $\gamma$* ) (Asselbergs et al. 2012). In this study, *PPAR- $\gamma$*  was associated with LDL-C and high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C). *PPARs* are ligand-activated nuclear hormone receptors and consist of three isotypes, *PPAR- $\alpha$* , *PPAR- $\beta$ / $\delta$* , and *PPAR- $\gamma$* . *PPAR- $\gamma$*  is highly expressed in adipose tissue and plays an important role in the regulation of adipocyte differentiation, lipogenesis, lipid storage, insulin sensitivity, glucose metabolism, and transcription of genes involved in these metabolic processes (Han et al. 2017). Meta-analyses of observational studies have shown that an rs1801282 polymorphism (*PPAR- $\gamma$*  Pro12Ala) is associated with an increased risk of obesity and cardiovascular disease and a decreased risk of type 2 diabetes and diabetic nephropathy (Galbete et al. 2013, Li Y et al. 2015, Gouda et al. 2010, Li T et al. 2015). Moreover, an rs3856806 polymorphism (*PPAR- $\gamma$*  C161T) is associated with an increased risk of coronary artery disease and a decreased risk of myocardial infarction and acute coronary syndrome (Wang et al. 2015, Qian et al. 2016). Many natural and synthetic ligands influence the expression of *PPAR- $\gamma$* . The synthetic thiazolidinedione agonist, pioglitazone, which is an antidiabetic drug in clinical use, improves not only insulin sensitivity and glycemic control, but also plasma triglycerides, HDL-C, LDL particle concentration, and LDL particle size (Han et al. 2017, Scherthaner et al. 2013). Therefore, *PPAR- $\gamma$*  polymorphisms are probably related to the risk of dyslipidemia.

To date, many epidemiological studies have examined associations between *PPAR- $\gamma$*  polymorphisms and serum lipid levels (Li Q et al. 2015). However, a number of issues remain unclear. First, few studies examined *PPAR- $\gamma$*  single nucleotide polymorphisms (SNPs) other than rs1801282 and rs3856806 (Li Q et al. 2015). Second, the sample sizes of these epidemiological studies were relatively small, and few had more than 1,000 participants (Tai et al. 2004). Third, few studies adjusted for potential confounding factors (e.g., demographic factors and lifestyle factors) (Tai et al. 2004, Moon et al. 2005, Yang et al. 2009, Gu et al. 2013, Gu et al. 2014a, Chehaibi et al. 2014, Gu et al. 2014b, Rooki et al. 2014, Fan et al. 2015). Fourth, many studies did not include community dwellers but patients with disease (Wang et al. 1999, Arashiro et al. 2003, Chao et al. 2004, Moon et al. 2005, Tavares et al. 2005, Hui et al. 2008, Evangelisti et al. 2009, Yang et al. 2009, Haseeb et al. 2009, Wan et al. 2010, Chen et al. 2011, Yilmaz-Aydogan et al. 2011, Zhou et al. 2012, Hung et al. 2012, Bhatt et al. 2013, Gu et al. 2013, Chehaibi et al. 2014, Rooki et al. 2014). Clarification of the roles of *PPAR- $\gamma$*  polymorphisms in general populations is necessary to develop strategies for primary prevention.

We therefore aimed to elucidate the association of *PPAR- $\gamma$*  polymorphisms, including rarely studied ones, with serum lipid levels in many community-dwelling adults while considering detailed information about their lifestyle.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study design and participants

We conducted two cross-sectional studies using baseline and secondary survey data from the Shizuoka part of the Japan Multi-Instructional Collaborative Cohort (J-MICC) Study (Hamajima and J-MICC Study Group 2007, Asai et al. 2009). Participants were recruited from health check examinees aged 35-69 years living in central and west parts of Shizuoka Prefecture. Among 13,740 examinees meeting eligibility criteria, 5,040 persons (37%) were

enrolled from 2006 to 2007. Lifestyle and medical history including drug usage were surveyed using a self-administered questionnaire. Blood samples were collected, and height and weight were also measured at the health checkup. We excluded 88 participants; 33 individuals withdrew consent until August 2019, one was younger than 35 years old at the time of the baseline survey, nine and five individuals had missing values in all *PPAR- $\gamma$*  SNPs and one or more serum lipid concentrations, respectively, and 40 individuals had triglycerides  $\geq 400$  mg/dl, leaving 4,952 participants for analyses in the baseline survey. Next, the participants were invited to respond to the second survey between 2012 and 2013, which was about 5 years after the baseline survey. The questionnaire survey and the health checkup were repeated in a total of 2,300 persons. After excluding 42 individuals with missing values in relevant variables (three in all *PPAR- $\gamma$*  SNPs, 36 in one or more serum lipid concentrations, one in use of cholesterol-lowering drugs, and two in age) and 13 individuals with triglycerides  $\geq 400$  mg/dl, 2,245 participants were included in the analyses for the second survey.

### 2.2. Informed consent and approval of the study protocol

The objective and procedures of the study were explained to participants using mailed documents before their health checkups, and a video and face-to-face explanation at the time of the checkups. Participants then provided written informed consent.

The Shizuoka part of the J-MICC Study was approved by the ethics committee of Nagoya University Graduate School of Medicine (approval number 2011-1248).

### 2.3. Outcomes

We defined dyslipidemia and high LDL-C as outcomes. Serum total cholesterol, HDL-C, and triglycerides were measured directly in blood samples. Serum LDL-C values were calculated using the Friedewald formula (total cholesterol – HDL-C – triglycerides/5). Dyslipidemia was defined as LDL-C  $\geq 140$  mg/dl, HDL-C  $< 40$  mg/dl, triglycerides  $\geq 150$  mg/dl, and/or self-reported use of cholesterol-lowering drugs based on the Japan Atherosclerosis Society Guidelines for dyslipidemia (Teramoto et al. 2013). The criteria are similar to the treatment targets and goals for cardiovascular disease prevention in the 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemia (Catapano et al. 2016). High LDL-C was defined as LDL-C  $\geq 140$  mg/dl and/or self-reported use of cholesterol-lowering drugs.

### 2.4. SNP selection and genotyping

We examined associations between serum lipids and polymorphisms of the following SNPs in *PPAR- $\gamma$* : rs1801282, rs3856806, rs12497191, rs1151999, and rs1152003. These SNPs were selected based on a reference search. rs1801282 is located in exon B, and its cytosine-to-guanine substitution leads to a proline-to-alanine missense mutation (Pro12Ala). rs3856806 is located in exon 6, and its cytosine-to-thymine substitution produces a nonsynonymous codon (C1431T or C161T). rs12497191 (A/G) is located in the promoter, and rs1151999 (A/C) and rs1152003 (G/C) are located in introns.

DNA was extracted from the buffy coat using a BioRobot® M48 (QiAGEN Group, Tokyo, Japan) and was stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . The DNA samples were genotyped using the multiplex polymerase chain reaction-based DigiTag2 assay (Nishida et al. 2007). The encoding reaction was started at  $95^{\circ}\text{C}$  for 5 min, followed by  $58^{\circ}\text{C}$  for 15 min using a thermal cycler. The labeling reaction was incubation at  $95^{\circ}\text{C}$  for 1 min, followed by 30 cycles of  $95^{\circ}\text{C}$  for 30 s,  $55^{\circ}\text{C}$  for 6 min, and  $72^{\circ}\text{C}$  for 30 s.

### 2.5. Covariates

When assessing associations of the *PPAR- $\gamma$*  SNPs with dyslipidemia and high LDL-C, we considered the following demographic and lifestyle factors as covariates: sex, age (continuous), smoking status (never, former, current, missing), alcohol consumption (all participants and men: 0, 0.1-22.9, 23.0-45.9,  $\geq 46.0$  g/day, missing; women: 0, 0.1-22.9,  $\geq 23.0$  g/day, missing), body mass index (continuous), leisure-time physical activity (0, 0.1-0.9,  $\geq 1.0$  metabolic equivalent (MET)-h/day, missing), saturated fatty acid intake (continuous), and total fiber intake (continuous). Alcohol consumption was calculated as ethanol (g/day) based on dose and frequency of drinking of each alcoholic beverage. Body mass index was calculated as weight (kg) divided by height (m) squared. Leisure-time physical activity was calculated as MET-h/day using intensity, duration, and frequency of three levels of physical activity. Intake of saturated fatty acids and total fiber (g/day) was estimated using a validated food frequency questionnaire (Tokudome et al. 2005).

### 2.6. Statistical analysis

We examined associations of participant characteristics with dyslipidemia using the chi-square test of independence for categorical variables (smoking status, alcohol consumption, and leisure-time physical activity) and the Mann-Whitney test for

continuous variables (age, body mass index, saturated fatty acid intake, total fiber intake, serum LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and triglycerides). The Mann-Whitney test was applied because visual inspection of the histograms of all the continuous variables confirmed that they all deviated from normality. We calculated allele and genotype frequencies for each polymorphism, and used the chi-square goodness-of-fit test to examine deviation from Hardy-Weinberg equilibrium. Pairwise linkage disequilibrium coefficients ( $D'$ ) between SNPs were calculated using the LDpair based on Japanese population data of Phase 3 (Version 5) of the 1000 Genomes Project (LDpair, 2020).

We examined associations of the SNPs with dyslipidemia and high LDL-C by using unconditional logistic regression models. We built two models: 1) adjusted for sex and age or age only; 2) adjusted for the model 1 covariates plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, leisure-time physical activity, saturated fatty acid intake, and total fiber intake. The SNPs were incorporated into the regression model as follows: codominant models (major allele homozygotes versus heterozygotes, and major allele homozygotes versus minor allele homozygotes) and additive models (including the number of minor alleles as an independent variable). We conducted regression analyses with all the participants and by sex.

In addition, we calculated point estimates and standard errors of the percent population attributable risk (%PAR) using the following formulae (Szklo et al. 2014):

$$\%PAR = 100 \times \{pe \times (OR - 1)\} / \{pe \times (OR - 1) + 1\}$$

$$\text{Standard error} = 100 \times \sqrt{cT\{ad(T - c) + bc^2\} / \{(a + c)^3(c + d)\}}$$

$$95\% \text{ confidence interval (CI)} = \%PAR \pm 1.96 \times \text{standard error}$$

where  $pe$  is the exposure prevalence in the population,  $OR$  is the odds ratio,  $T$  is the number of the total population,  $a$  is the number of individuals with exposure and disease,  $b$  is the number with exposure and without disease,  $c$  is the number without exposure and with disease, and  $d$  is the number without exposure and disease. The relative risks were approximated by ORs in the present analysis. Point estimates of the OR between major allele homozygotes and heterozygotes were almost equal to unity, so we combined these individuals into the non-exposed group in %PAR estimations.

All statistical tests were two-sided.  $P < 0.05$  was considered statistically significant, and  $P < 0.10$  was considered marginally significant. Stata 13.1 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA) was used for statistical analysis.

### 3. Results

#### 3.1. Characteristics and genotypes of the participants

Of the 4,952 participants (3,356 men and 1,596 women), 2,114 (42.7%, 1,571 men and 543 women) had dyslipidemia and 1,431 (28.9%, 957 men and 474 women) had high LDL-C at the baseline survey. Of the 2,245 participants (1,550 men and 695 women), 933 (41.6%, 674 men and 259 women) had dyslipidemia and 716 (31.9%, 490 men and 226 women) had high LDL-C at the second survey. Table 1 compares characteristics between participants with dyslipidemia and those without at the baseline survey by sex. In both sexes, participants with dyslipidemia tended to be older, drink less alcohol, have a higher body mass index, and have higher serum concentrations of LDL-C and triglycerides and a lower concentration of HDL-C. In addition, men with dyslipidemia were likely to currently smoke, engage in less leisure-time physical activity, and consume less total dietary fiber, and women with dyslipidemia were likely to engage in more leisure-time physical activity and consume less saturated fatty acids and more fiber. A total of 208 men and 113 women with dyslipidemia (13.2% and 20.8%, respectively) used cholesterol-lowering drugs.

Only the genotype distribution of rs12497191 significantly deviated from Hardy-Weinberg equilibrium ( $P = 0.019$ ). The deviation, however, was relatively small; the expected numbers of PP, PA, and AA genotypes were 2,861 (57.8%), 1,806 (36.5%), and 285 (5.8%), respectively, and those observed were 2,891 (58.3%), 1,746 (35.3%), and 315 (6.4%), respectively. The minor allele frequencies were 0.034 in rs1801282, 0.156 in rs3856806, 0.240 in rs12497191, 0.442 in rs1151999, and 0.417 in rs1152003. Significant linkage disequilibrium was found between rs1801282 and rs3856806 ( $D' = 0.802, P \leq 0.0001$ ), between rs3856806 and rs12497191 ( $D' = 0.646, P \leq 0.0001$ ), between rs3856806 and rs1152003 ( $D' = 0.695, P \leq 0.0001$ ), between rs12497191 and rs1151999 ( $D' = 0.962, P \leq 0.0001$ ), and between rs12497191 and rs1152003 ( $D' = 0.581, P \leq 0.0001$ ).

#### 3.2. Associations of polymorphisms with dyslipidemia and high LDL-C in the baseline survey

In the codominant models, the TT genotype of rs3856806 showed a 42% lower risk of dyslipidemia in all participants

(multivariate OR 0.58; 95% CI, 0.39 to 0.85) and a 49% lower risk in men (multivariate OR 0.51; 95% CI, 0.32 to 0.81) compared with the CC genotype. In addition, the GG genotype of rs12497191 showed a 23% lower risk of dyslipidemia in all participants (multivariate OR 0.77; 95% CI, 0.60 to 0.99) and a 33% lower risk in men (multivariate OR 0.67; 95% CI, 0.49 to 0.91) compared with the AA genotype. In the additive models, an increase in the minor allele of rs3856806 marginally reduced the risk of dyslipidemia in men (Table 2).

In the codominant models, the TT genotype of rs3856806 showed a 45% lower risk of high LDL-C in all participants (multivariate OR 0.55; 95% CI, 0.35 to 0.86) and a 47% lower risk in men (multivariate OR 0.53; 95% CI, 0.31 to 0.90) compared with the CC genotype. The GG genotype of rs12497191 showed a marginally lower risk of high LDL-C compared with the AA genotype in men. In the additive models, an increase in the minor allele of rs1151999 marginally reduced the risk of high LDL-C in women (Table 3).

%PAR of dyslipidemia in all participants was  $-1.16\%$  (95% CI,  $-1.19$  to  $-1.12$ ) and  $-1.50\%$  (95% CI,  $-1.58$  to  $-1.41$ ) for minor allele homozygotes of rs3856806 and rs12497191, respectively. %PAR of high LDL-C in all participants was  $-1.23\%$  (95% CI,  $-1.27$  to  $-1.19$ ) for minor allele homozygotes of rs3856806.

#### 3.3. Associations of polymorphisms with dyslipidemia and high LDL-C in the second survey

eTable 1 compares characteristics between participants with dyslipidemia and those without at the second survey by sex. In both sexes, participants with dyslipidemia tended to drink less alcohol, have a higher body mass index, and show higher serum concentrations of LDL-C and triglycerides and a lower concentration of HDL-C. In addition, women with dyslipidemia were likely to be older. A total of 187 men and 81 women with dyslipidemia (27.7% and 31.3%, respectively) used cholesterol-lowering drugs.

For dyslipidemia, the TT genotype of rs3856806 showed a marginally lower risk in all participants and a 57% lower risk in men (multivariate OR 0.43; 95% CI, 0.21 to 0.88) compared with the CC genotype in the codominant models. The CA and AA genotypes of rs1151999 showed a marginally lower risk compared with the CC genotype in women. In the additive models, an increase in the minor allele of rs12497191 and rs1151999 marginally reduced the risk in women (eTable 2).

For high LDL-C, the TT genotype of rs3856806 showed a marginally lower risk in men. In addition, the GG genotype of rs12497191 showed a 40% lower risk in all participants (multivariate OR 0.60; 95% CI, 0.39 to 0.92) and a marginally lower risk in men compared with the AA genotype in the codominant models. In the additive models, an increase in the minor allele of rs12497191 showed a 28% lower risk of high LDL-C in women (multivariate OR 0.72; 95% CI, 0.54 to 0.97) (eTable 3).

### 4. Discussion

In these two cross-sectional studies, we examined associations between *PPAR-γ* polymorphisms and serum lipids. In the baseline survey, minor allele homozygotes of rs3856806 and rs12497191 were associated with a lower risk of dyslipidemia, and minor allele homozygotes of rs3856806 were correlated with a lower risk of high LDL-C in all and male participants. Similar associations were found in the second survey.

Only a few studies have examined associations between *PPAR-γ* polymorphisms and dyslipidemia. Gu et al. reported that the CT and TT genotypes of rs3856806 had a 58% and 123% higher risk of dyslipidemia, respectively, compared with the CC genotype group (Gu et al. 2014a). Their finding is inconsistent with ours in which we showed that the TT genotype of rs3856806 had a 42% lower risk of dyslipidemia in the baseline survey (Table 2). The minor allele frequency was 0.265 in Gu et al.'s study and 0.156 in ours. We suggest the following hypotheses to explain this discrepancy. First, residual confounding may have biased Gu et al.'s findings. Although Gu et al. adjusted for age, body mass index, waist circumference, smoking, and alcohol consumption, we further adjusted for physical activity, saturated fatty acid intake, and total fiber intake (we did not adjust for waist circumference). However, in additional multivariate regression analysis using our baseline data incorporating the same confounding factors as in the analyses of dyslipidemia and high LDL-C, SNPs of rs3856806 and rs12497191 were not significantly associated with physical activity, saturated fat intake, and total fiber intake (all  $P \geq 0.086$ ; data not shown). Therefore, we did not consider residual confounding to be the main cause of the discrepancy between the studies. Another hypothesis is concerned with clinical differences between the population of Gu et al.'s study and ours. The



prevalence of dyslipidemia was 23.4% in their study, and 42.7% and 41.6% in our baseline and second surveys, respectively. The criteria of dyslipidemia in Gu et al.'s study did not include the use of cholesterol-lowering drugs, and they did not exclude users of these drugs from study participation. Therefore, their study may have judged cholesterol-lowering drug users as non-dyslipidemic. Furthermore, in Gu et al.'s study, the proportions of men (32.9%), current smokers (24.3%), and current alcohol drinkers (25.0%) were greatly different from those in our study (67.8%, 17.1%, and 60.9%, respectively). As a result, susceptibility to dyslipidemia and the mechanism of dyslipidemia development may be different between the two populations. Although we found a significant risk reduction for dyslipidemia in minor allele homozygotes of rs12497191, to our knowledge, this association has not been reported in other epidemiological studies. Further studies, therefore, are needed to verify this association.

Concerning the associations between the *PPAR-γ* SNPs and high LDL-C, we found a 45% risk reduction in minor allele homozygotes (TT) of rs3856806 at baseline. A recent meta-analysis reported that the CT+TT genotype of C161T (rs3856806) had a not significantly lower LDL-C concentration than the CC genotype (coefficient  $-1.93$  mg/dl; 95% CI,  $-4.64$  to  $1.16$ ), and the CT+TT genotype of C1431T (rs3856806) had a not significantly lower LDL-C concentration (coefficient  $-5.41$  mg/dl; 95% CI,  $-11.60$  to  $0.77$ ) than the CC genotype in Asian populations (Li Q et al. 2015). Our results corroborated these previous findings in a larger population.

To date, a number of GWAS have reported candidate SNPs that may influence serum lipid levels (Kathiresan et al. 2007, Kathiresan et al. 2008, Aulchenko et al. 2009, Kathiresan et al. 2009, Chasman et al. 2008, Teslovich et al. 2010, Asselbergs et al. 2012, Zhou et al. 2013, Surakka et al. 2015). Among them, a meta-analysis of GWAS in 2012 showed an association of *PPAR-γ* polymorphisms with serum HDL-C levels (rs12631819) and weak associations with LDL-C levels (rs7646510, rs17036321, and rs4135361) (Asselbergs et al. 2012). Other GWAS did not report associations between *PPAR-γ* polymorphisms and serum lipid levels (Kathiresan et al. 2007, Kathiresan et al. 2008, Aulchenko et al. 2009, Kathiresan et al. 2009, Chasman et al. 2008, Teslovich et al. 2010, Zhou et al. 2013, Surakka et al. 2015). In our study, we found significant associations of dyslipidemia and high LDL-C with SNPs not detected in GWAS. We found no significant linkage disequilibrium between rs3856806 or rs12497191 and SNPs detected in GWAS except for a linkage disequilibrium between rs12497191 and rs12631819. In additional multivariate logistic regression analysis using our baseline data, we found no significant association between rs12497191 and low HDL-C (HDL-C  $<40$  mg/dl and/or self-reported use of cholesterol-lowering drugs) (data not shown).

Experimental studies have suggested some mechanisms to explain the association between *PPAR-γ* polymorphisms and serum lipids. A moderate reduction in *PPAR-γ* activity due to heterozygous *PPAR-γ* deficiency or a *PPAR-γ* antagonist decreases the triglyceride content of white adipose tissue, skeletal muscle, and liver via activation of leptin expression, increased fatty acid combustion, and suppression of lipogenesis, thereby leading to amelioration of insulin resistance and obesity (Yamauchi et al. 2001a, Yamauchi et al. 2001b). Therefore, inactivation of *PPAR-γ* in minor allele homozygotes may reduce the risk of dyslipidemia and high LDL-C.

The strengths of our study include a larger sample size than previous studies, detailed information about lifestyle, and adjustment for potential confounding factors. In addition, we examined the association between rarely studied SNPs (rs12497191, rs1151999, and rs1152003) and serum lipids. On the other hand, some limitations need to be noted. First, serum LDL-C was not directly measured but estimated from total cholesterol, HDL-C, and triglycerides. Nevertheless, because the correlation between the estimate with the Friedewald equation and direct measure of LDL-C is strong ( $r = 0.976$ ) (Mora et al. 2009), we assume that our estimate of LDL-C is valid. Second, in rs1801282, the low minor allele frequency prevented us from estimating the risk. Finally, because the present investigation is composed of two cross-sectional studies, cohort studies on larger samples are warranted to confirm causality. However, genotypes were allocated at conception, and thus, the present investigation is unlikely to have been affected by reverse causation.

Our findings have some potential implications for clinical practice. Major alleles of rs3856806 and rs12497191 may be responsible for dyslipidemia in community-dwelling adults. Therefore, information about these genotypes could be used to assess the risk of dyslipidemia for primary prevention. In the future,

we should analyze gene-environment interactions, which will provide more precise information for prevention.

In conclusion, minor allele homozygotes of rs3856806 and rs12497191 had a lower risk of dyslipidemia, and minor allele homozygotes of rs3856806 had a lower risk of high LDL-C. Some of these associations were replicated in the second survey. Therefore, individuals who are homozygous for the major allele of these SNPs may need more lifestyle modifications and frequent observations than others for prevention and early detection of dyslipidemia and high LDL-C. Further studies including prospective ones are warranted to clarify the influence of *PPAR-γ* polymorphisms on serum lipids.

#### Acknowledgements

We greatly appreciate Dr. Yatami Asai and the staff of the Seirei Preventive Health Care Center for their support in conducting this study.

Financial support: This study was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research for Special Priority Areas of Cancer (No. 17015018) and Innovative Areas (No. 22150001) and by JSPS KAKENHI Grants (Nos. 16H06277 and 15H02524) from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

Conflict of interest: The authors have no financial conflicts of interest to declare.

#### References

- Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013;29(2):151-167.
- Arashiro R, Katsuren K, Fukuyama S, Ohta T. Effect of Trp64Arg mutation of the beta3-adrenergic receptor gene and C161T substitution of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene on obesity in Japanese children. *Pediatr Int.* 2003;45(2):135-141.
- Asai Y, Naito M, Suzuki M, et al. Baseline data of Shizuoka area in the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study (J-MICC Study). *Nagoya J Med Sci.* 2009;71(3-4):137-144.
- Asselbergs FW, Guo Y, van Iperen EP, et al. Large-scale genetic-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci. *Am J Hum Genet.* 2012;91(5):823-838.
- Aulchenko YS, Ripatti S, Lindqvist I, et al. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts. *Nat Genet.* 2009;41(1):47-55.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-1681.
- Bhatt SP, Nigam P, Misra A, et al. Association of peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  gene with non-alcoholic fatty liver disease in Asian Indians residing in north India. *Gene.* 2013;512(1):143-147.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation.* 2013;128(14):1504-1512.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
- Chao TH, Li YH, Chen JH, et al. The 161TT genotype in the exon 6 of the peroxisome-proliferator-activated receptor gamma gene is associated with premature acute myocardial infarction and increased lipid peroxidation in habitual heavy smokers. *Clin Sci (Lond).* 2004;107(5):461-466.
- Chasman DI, Paré G, Zee RY, et al. Genetic loci associated with plasma concentration of low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, apolipoprotein A1, and Apolipoprotein B among 6382 white women in genome-wide analysis with replication. *Circ Cardiovasc Genet.* 2008;1(1):21-30.
- Chehaibi K, Noura S, Mahdouani K, Hamdi S, Rouis M, Slimane MN. Effect of the *PPAR-γ* C161T gene variant on serum lipids in ischemic stroke patients with and without type 2 diabetes mellitus. *J Mol Neurosci.* 2014;54(4):730-738.
- Chen CH, Lu ML, Kuo PH, et al. Gender differences in the effects of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  2 gene polymorphisms on metabolic adversity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(1):239-245.

- Dongxia L, Qi H, Lisong L, Jincheng G. Association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene Pro12Ala and C161T polymorphisms with metabolic syndrome. *Circ J*. 2008;72(4):551-557.
- Evangelisti L, Attanasio M, Lucarini L, et al. PPARgamma promoter polymorphisms and acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):186-191.
- Fan W, Shen C, Wu M, Zhou ZY, Guo ZR. Association and interaction of PPAR $\alpha$ ,  $\delta$ , and  $\gamma$  gene polymorphisms with low-density lipoprotein-cholesterol in a Chinese Han population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015;19(7):379-386.
- Galbete C, Toledo E, Martínez-González MA, Martínez JA, Guillén-Grima F, Martí A. Pro12Ala variant of the PPARG2 gene increases body mass index: An updated meta-analysis encompassing 49,092 subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(7):1486-1495.
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-1544.
- GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1859-1922.
- Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins JP. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2010;171(6):645-655.
- Gu SJ, Guo ZR, Zhou ZY, Hu XS, Wu M. PPAR  $\alpha$  and PPAR  $\gamma$  polymorphisms as risk factors for dyslipidemia in a Chinese Han population. *Lipids Health Dis*. 2014;13:23.
- Gu SJ, Guo ZR, Zhou ZY, Hu XS, Wu M, Zhang N. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  polymorphisms as risk factors for dyslipidemia. *Mol Med Rep*. 2014;10(5):2759-2763.
- Gu SJ, Liu MM, Guo ZR, et al. Gene-gene interactions among PPAR  $\alpha/\delta/\gamma$  polymorphisms for hypertriglyceridemia in Chinese Han population. *Gene*. 2013;515(2):272-276.
- Hamajima N, Group J-MS. The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study (J-MICC Study) to detect gene-environment interactions for cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007;8(2):317-323.
- Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- $\beta/\delta$  and PPAR- $\gamma$ . *Future Cardiol*. 2017;13(3):279-296.
- Haseeb A, Iliyas M, Chakrabarti S, et al. Single-nucleotide polymorphisms in peroxisome proliferator-activated receptor gamma and their association with plasma levels of resistin and the metabolic syndrome in a South Indian population. *J Biosci*. 2009;34(3):405-414.
- Hui Y, Yu-Yuan L, Yu-Qiang N, et al. Effect of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma and co-activator-1alpha genetic polymorphisms on plasma adiponectin levels and susceptibility of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese people. *Liver Int*. 2008;28(3):385-392.
- Hung YP, Lee NY, Lin SH, et al. Effects of PPAR  $\gamma$  and RBP4 gene variants on metabolic syndrome in HIV-infected patients with anti-retroviral therapy. *PLoS One*. 2012;7(11):e49102.
- Kathiresan S, Manning AK, Demissie S, et al. A genome-wide association study for blood lipid phenotypes in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet*. 2007;8 Suppl 1:S17.
- Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet*. 2008;40(2):189-197.
- Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet*. 2009;41(1):56-65.
- LDpair [Homepage on the internet][cited March 1 2020]. Available from: <https://ldlink.nci.nih.gov/?tab=ldpair>
- Li Q, Chen R, Bie L, Zhao D, Huang C, Hong J. Association of the variants in the PPARG gene and serum lipid levels: a meta-analysis of 74 studies. *J Cell Mol Med*. 2015;19(1):198-209.
- Li T, Shi Y, Yin J, et al. The association between lipid metabolism gene polymorphisms and nephropathy in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(1):117-130.
- Li Y, Zhu J, Ding JQ. Association of the PPAR  $\gamma$  2 Pro12Ala polymorphism with increased risk of cardiovascular diseases. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):18662-18674.
- Ministry of Health, Labor and Welfare [PDF on the internet]. The National Health and Nutrition Survey in Japan, 2018 [cited March 1 2020] (in Japanese). Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/000451760.pdf>
- Moon MK, Cho YM, Jung HS, et al. Genetic polymorphisms in peroxisome proliferator-activated receptor gamma are associated with Type 2 diabetes mellitus and obesity in the Korean population. *Diabet Med*. 2005;22(9):1161-1166.
- Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. *Clin Chem*. 2009;55(5):888-894.
- Nishida N, Tanabe T, Takasu M, Suyama A, Tokunaga K. Further development of multiplex single nucleotide polymorphism typing method, the DigiTag2 assay. *Anal Biochem*. 2007;364(1):78-85.
- Qian Y, Li P, Zhang J, et al. Association between peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, delta, and gamma polymorphisms and risk of coronary heart disease: A case-control study and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4299.
- Rooki H, Haerian MS, Azimzadeh P, et al. Associations between C1431T and Pro12Ala variants of PPAR  $\gamma$  gene and their haplotypes with susceptibility to metabolic syndrome in an Iranian population. *Mol Biol Rep*. 2014;41(5):3127-3133.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-458.
- Scherthner G, Currie CJ, Scherthner GH. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S155-161.
- Surakka I, Horikoshi M, Mägi R, et al. The impact of low-frequency and rare variants on lipid levels. *Nat Genet*. 2015;47(6):589-597.
- Tai ES, Corella D, Deurenberg-Yap M, et al. Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPARgamma gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *J Lipid Res*. 2004;45(4):674-685.
- Tavares V, Hirata RD, Rodrigues AC, et al. Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma C161T polymorphism on lipid profile in Brazilian patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(2):129-136.
- Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, et al. Diagnostic criteria for dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(8):655-660.
- Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010;466(7307):707-713.
- Tokudome Y, Goto C, Imaeda N, et al. Relative validity of a short food frequency questionnaire for assessing nutrient intake versus three-day weighed diet records in middle-aged Japanese. *J Epidemiol*. 2005;15(4):135-145.
- Wan J, Xiong S, Chao S, et al. PPARgamma gene C161T substitution alters lipid profile in Chinese patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:13.
- Wang P, Wang Q, Yin Y, et al. Association between Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Gene Polymorphisms and Atherosclerotic Diseases: A Meta-analysis of Case-control Studies. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(9):912-925.
- Wang XL, Oosterhof J, Duarte N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161-->T polymorphism and coronary artery disease. *Cardiovasc Res*. 1999;44(3):588-594.
- Yamauchi, T, Waki, H, Kamon, J, et al. Inhibition of RXR and PPARgamma ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2001a;108(7):1001-1013.
- Yamauchi, T, Waki, H, Kamon, J, et al. Inhibition of RXR and PPARgamma ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2001b;108(7):1001-1013.
- Yang LL, Hua Q, Liu RK, Yang Z. Association between two common polymorphisms of PPARgamma gene and metabolic syndrome families in a Chinese population. *Arch Med Res*. 2009;40(2):89-96.
- Yilmaz-Aydogan H, Kurnaz O, Kurt O, et al. Effects of the PPARG P12A and C161T gene variants on serum lipids in coronary heart disease patients with and without Type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2011;358(1-2):355-363.
- Zhou L, He M, Mo Z, et al. A genome wide association study identifies common variants associated with lipid levels in the Chinese population. *PLoS One*. 2013;8(12):e82420.
- Zhou X, Chen J, Xu W. Association between C1431T polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene and coronary artery disease in Chinese Han population. *Mol Biol Rep*. 2012;39(2):1863-1868.

Table 1. Characteristics of participants by diagnosis of dyslipidemia at the baseline survey

Variables	Men			Women		
	Dyslipidemia	Non-dyslipidemia	P value <sup>a</sup>	Dyslipidemia	Non-dyslipidemia	P value <sup>a</sup>
Number of participants	1,571	1,785		543	1,053	
Age (years), mean ± SD	53.2 ± 8.4	52.4 ± 9.0	0.024	55.4 ± 7.2	49.0 ± 8.5	<0.001
Smoking status, n (%)						
Never	455 (29.0)	614 (34.4)	<0.001	491 (90.4)	940 (89.3)	0.618
Former	704 (44.8)	800 (44.8)		27 (5.0)	64 (6.1)	
Current	409 (26.0)	370 (20.7)		25 (4.6)	44 (4.2)	
Missing	3 (0.2)	1 (0.1)		0 (0.0)	5 (0.5)	
Alcohol consumption (g/day), n (%)						
0.0	411 (26.2)	372 (20.8)	0.001	360 (66.3)	616 (58.5)	0.006
0.1–22.9	642 (40.9)	743 (41.6)		154 (28.4)	369 (35.0)	
23.0–45.9	289 (18.4)	371 (20.8)		12 (2.2)	36 (3.4)	
≥46.0	168 (10.7)	230 (12.9)		0 (0.0)	0 (0.0)	
Missing	61 (3.9)	69 (3.9)		17 (3.1)	32 (3.0)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD	24.1 ± 2.9	22.8 ± 2.7	<0.001	22.9 ± 3.1	21.5 ± 2.9	<0.001
Leisure-time physical activity (MET-h/day) <sup>b</sup> , n (%)						
0.0	179 (11.4)	179 (10.0)	0.009	76 (14.0)	217 (20.6)	0.002
0.1–0.9	649 (41.3)	675 (37.8)		183 (33.7)	379 (36.0)	
≥1.0	711 (45.3)	908 (50.9)		261 (48.1)	434 (41.2)	
Missing	32 (2.0)	23 (1.3)		23 (4.2)	23 (2.2)	
Saturated fatty acid intake (g/day), mean ± SD	10.9 ± 2.6	10.9 ± 2.3	0.210	11.4 ± 2.5	11.7 ± 2.7	0.029
Total fiber intake (g/day), mean ± SD	10.2 ± 2.7	10.3 ± 2.8	0.028	12.5 ± 3.5	11.8 ± 3.2	<0.001
LDL-cholesterol (mg/dl), mean ± SD	134.1 ± 31.8	108.1 ± 19.8	<0.001	147.0 ± 27.9	104.8 ± 19.5	<0.001
HDL-cholesterol (mg/dl), mean ± SD	52.0 ± 13.6	62.9 ± 14.8	<0.001	65.1 ± 15.8	74.2 ± 16.1	<0.001
Triglycerides (mg/dl), mean ± SD	156.2 ± 68.8	87.9 ± 28.5	<0.001	112.5 ± 53.3	70.6 ± 26.1	<0.001
Use of cholesterol-lowering drugs, n (%)	208 (13.2)	0 (0.0)		113 (20.8)	0 (0.0)	

<sup>a</sup>Characteristics of participants were compared between diagnosis groups using the chi-square test of independence for categorical variables, and the Mann-Whitney test for continuous variables.

<sup>b</sup>1.0 MET-h/day is about the median in participants above 0.0 MET-h/day.

Table 2. Cross-sectional associations between SNPs and prevalent dyslipidemia at the baseline survey<sup>a</sup>

SNP	Genotype	Participants (n)	Dyslipidemia (n) (%)	Sex- and age-adjusted		Multivariate <sup>b</sup>	
				OR (95% CI)	OR (95% CI)		
rs1801282	Codominant						
	PP	4,614	1,972 (42.7)	1.00 (reference)	1.00 (reference)		
	PA	335	140 (41.8)	0.97 (0.77 to 1.22)	0.91 (0.72 to 1.16)		
	AA	3	2 (66.7)	2.71 (0.24 to 30.26)	2.68 (0.23 to 31.35)		
	Additive			0.99 (0.79 to 1.23)	0.93 (0.74 to 1.18)		
rs3856806	Codominant						
	CC	3,539	1,514 (42.8)	1.00 (reference)	1.00 (reference)		
	TC	1,277	557 (43.6)	1.04 (0.91 to 1.18)	1.04 (0.90 to 1.19)		
	TT	134	43 (32.1)	0.62 (0.42 to 0.90)	0.58 (0.39 to 0.85)		
	Additive			0.95 (0.85 to 1.06)	0.94 (0.83 to 1.05)		
rs12497191	Codominant						
	AA	2,891	1,233 (42.7)	1.00 (reference)	1.00 (reference)		
	GA	1,746	770 (44.1)	1.07 (0.95 to 1.21)	1.03 (0.91 to 1.17)		
	GG	315	111 (35.2)	0.75 (0.59 to 0.96)	0.77 (0.60 to 0.99)		
	Additive			0.96 (0.88 to 1.06)	0.95 (0.86 to 1.05)		
rs1151999	Codominant						
	CC	1,572	672 (42.8)	1.00 (reference)	1.00 (reference)		
	CA	2,377	1,022 (43.0)	1.02 (0.89 to 1.16)	1.00 (0.87 to 1.15)		
	AA	1,002	420 (41.9)	0.97 (0.83 to 1.15)	0.95 (0.80 to 1.12)		
	Additive			0.99 (0.91 to 1.07)	0.98 (0.90 to 1.06)		
rs1152003	Codominant						
	GG	1,671	724 (43.3)	1.00 (reference)	1.00 (reference)		
	GC	2,433	1,037 (42.6)	0.99 (0.87 to 1.12)	1.00 (0.88 to 1.14)		
	CC	846	352 (41.6)	0.93 (0.79 to 1.11)	0.93 (0.78 to 1.11)		
	Additive			0.97 (0.89 to 1.05)	0.97 (0.89 to 1.06)		

Table 2. Continued

Men						
SNP	Genotype	Participants (n)	Dyslipidemia (n) (%)		Age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate <sup>b</sup> OR (95% CI)
rs1801282		Codominant				
	PP	3,129	1,463	(46.8)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	PA	224	106	(47.3)	1.02 (0.78 to 1.34)	0.98 (0.74 to 1.30)
	AA	3	2	(66.7)	2.40 (0.22 to 26.55)	2.21 (0.19 to 25.88)
		Additive		1.04 (0.80 to 1.36)	1.01 (0.76 to 1.32)	
rs3856806		Codominant				
	CC	2,392	1,130	(47.2)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	TC	868	409	(47.1)	1.00 (0.85 to 1.16)	0.99 (0.84 to 1.16)
	TT	94	32	(34.0)	0.57 (0.37 to 0.89)	0.51 (0.32 to 0.81)
		Additive		0.91 (0.80 to 1.04)	0.89 (0.77 to 1.02)	
rs12497191		Codominant				
	AA	1,971	920	(46.7)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GA	1,179	575	(48.8)	1.09 (0.94 to 1.26)	1.07 (0.92 to 1.24)
	GG	206	76	(36.9)	0.67 (0.50 to 0.91)	0.67 (0.49 to 0.91)
		Additive		0.95 (0.85 to 1.06)	0.94 (0.83 to 1.05)	
rs1151999		Codominant				
	CC	1,068	499	(46.7)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	CA	1,612	763	(47.3)	1.03 (0.88 to 1.20)	1.04 (0.89 to 1.22)
	AA	676	309	(45.7)	0.97 (0.80 to 1.17)	0.97 (0.80 to 1.18)
		Additive		0.99 (0.90 to 1.09)	0.99 (0.90 to 1.09)	
rs1152003		Codominant				
	GG	1,150	531	(46.2)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GC	1,637	778	(47.5)	1.06 (0.91 to 1.23)	1.08 (0.92 to 1.26)
	CC	569	262	(46.1)	0.99 (0.81 to 1.21)	0.97 (0.79 to 1.20)
		Additive		1.01 (0.91 to 1.11)	1.00 (0.91 to 1.11)	

Table 2. Continued

Women						
SNP	Genotype	Participants (n)	Dyslipidemia (n) (%)		Age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate <sup>b</sup> OR (95% CI)
rs1801282		Codominant				
	PP	1,485	509	(34.3)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	PA	111	34	(30.6)	0.89 (0.57 to 1.38)	0.83 (0.53 to 1.32)
	AA	0	0	(0.0)		
		Additive		0.89 (0.57 to 1.38)	0.83 (0.53 to 1.32)	
rs3856806		Codominant				
	CC	1,147	384	(33.5)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	TC	409	148	(36.2)	1.19 (0.92 to 1.53)	1.22 (0.94 to 1.59)
	TT	40	11	(27.5)	0.79 (0.37 to 1.68)	0.80 (0.37 to 1.76)
		Additive		1.09 (0.88 to 1.35)	1.11 (0.89 to 1.39)	
rs12497191		Codominant				
	AA	920	313	(34.0)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GA	567	195	(34.4)	0.99 (0.78 to 1.26)	0.93 (0.73 to 1.18)
	GG	109	35	(32.1)	0.89 (0.57 to 1.40)	0.97 (0.61 to 1.54)
		Additive		0.97 (0.81 to 1.15)	0.96 (0.80 to 1.15)	
rs1151999		Codominant				
	CC	504	173	(34.3)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	CA	765	259	(33.9)	1.01 (0.79 to 1.30)	0.93 (0.72 to 1.21)
	AA	326	111	(34.1)	0.91 (0.67 to 1.25)	0.85 (0.61 to 1.17)
		Additive		0.96 (0.82 to 1.12)	0.92 (0.79 to 1.08)	
rs1152003		Codominant				
	GG	521	193	(37.0)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GC	796	259	(32.5)	0.87 (0.68 to 1.11)	0.85 (0.66 to 1.10)
	CC	277	90	(32.5)	0.79 (0.57 to 1.10)	0.81 (0.58 to 1.14)
		Additive		0.89 (0.76 to 1.04)	0.89 (0.76 to 1.05)	

SNP, single nucleotide polymorphism; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>Dyslipidemia was defined as serum LDL-cholesterol  $\geq 140$  mg/dl, HDL-cholesterol  $< 40$  mg/dl, triglycerides  $\geq 150$  mg/dl, and/or self-reported use of cholesterol-lowering drugs.

<sup>b</sup>Adjusted for sex (only for all participants), age (continuous), smoking status (never, former, current, missing), alcohol consumption (all participants and men: 0, 0.1–22.9, 23.0–45.9,  $\geq 46.0$  g/day, missing; women: 0, 0.1–22.9,  $\geq 23.0$  g/day, missing), body mass index (continuous), leisure-time physical activity (0.0, 0.1–0.9,  $\geq 1.0$  MET-h/day, missing), saturated fatty acid intake (continuous), and total fiber intake (continuous).

Table 3. Cross-sectional associations between SNPs and prevalent high LDL-C at the baseline survey<sup>a</sup>

All participants						
SNP	Genotype	Participants (n)	High LDL-C (n) (%)		Sex- and age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate <sup>b</sup> OR (95% CI)
rs1801282		Codominant				
	PP	4,614	1,335 (28.9)		1.00 (reference)	1.00 (reference)
	PA	335	95 (28.4)		0.97 (0.76 to 1.25)	0.94 (0.73 to 1.21)
	AA	3	1 (33.3)		1.58 (0.14 to 17.72)	1.56 (0.14 to 17.68)
	Additive			0.98 (0.77 to 1.26)	0.95 (0.74 to 1.22)	
rs3856806		Codominant				
	CC	3,539	1,028 (29.1)		1.00 (reference)	1.00 (reference)
	TC	1,277	377 (29.5)		1.03 (0.89 to 1.19)	1.03 (0.89 to 1.19)
	TT	134	26 (19.4)		0.59 (0.38 to 0.91)	0.55 (0.35 to 0.86)
	Additive			0.94 (0.83 to 1.06)	0.93 (0.82 to 1.06)	
rs12497191		Codominant				
	AA	2,891	843 (29.2)		1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GA	1,746	513 (29.4)		1.01 (0.89 to 1.16)	0.99 (0.86 to 1.13)
	GG	315	75 (23.8)		0.77 (0.59 to 1.02)	0.80 (0.60 to 1.05)
	Additive			0.95 (0.85 to 1.05)	0.94 (0.85 to 1.04)	
rs1151999		Codominant				
	CC	1,572	465 (29.6)		1.00 (reference)	1.00 (reference)
	CA	2,377	675 (28.4)		0.95 (0.83 to 1.10)	0.93 (0.80 to 1.07)
	AA	1,002	291 (29.0)		0.98 (0.82 to 1.17)	0.97 (0.81 to 1.16)
	Additive			0.99 (0.90 to 1.08)	0.98 (0.89 to 1.07)	
rs1152003		Codominant				
	GG	1,671	502 (30.0)		1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GC	2,433	688 (28.3)		0.93 (0.81 to 1.06)	0.94 (0.81 to 1.08)
	CC	846	240 (28.4)		0.91 (0.76 to 1.10)	0.92 (0.76 to 1.11)
	Additive			0.95 (0.87 to 1.04)	0.96 (0.87 to 1.05)	

Table 3. Continued

Men						
SNP	Genotype	Participants (n)	High LDL-C (n) (%)		Age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate <sup>b</sup> OR (95% CI)
rs1801282		Codominant				
	PP	3,129	891 (28.5)		1.00 (reference)	1.00 (reference)
	PA	224	65 (29.0)		1.02 (0.76 to 1.38)	1.00 (0.74 to 1.35)
	AA	3	1 (33.3)		1.37 (0.12 to 15.16)	1.26 (0.11 to 14.28)
	Additive			1.03 (0.77 to 1.38)	1.00 (0.75 to 1.35)	
rs3856806		Codominant				
	CC	2,392	693 (29.0)		1.00 (reference)	1.00 (reference)
	TC	868	246 (28.3)		0.97 (0.82 to 1.15)	0.97 (0.82 to 1.16)
	TT	94	18 (19.2)		0.58 (0.34 to 0.97)	0.53 (0.31 to 0.90)
	Additive			0.90 (0.78 to 1.04)	0.89 (0.76 to 1.03)	
rs12497191		Codominant				
	AA	1,971	565 (28.7)		1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GA	1,179	347 (29.4)		1.04 (0.89 to 1.22)	1.02 (0.87 to 1.20)
	GG	206	45 (21.8)		0.71 (0.50 to 1.00)	0.72 (0.50 to 1.02)
	Additive			0.94 (0.83 to 1.07)	0.94 (0.82 to 1.06)	
rs1151999		Codominant				
	CC	1,068	306 (28.7)		1.00 (reference)	1.00 (reference)
	CA	1,612	455 (28.2)		0.98 (0.83 to 1.17)	0.98 (0.82 to 1.16)
	AA	676	196 (29.0)		1.03 (0.83 to 1.27)	1.03 (0.83 to 1.28)
	Additive			1.01 (0.91 to 1.12)	1.01 (0.91 to 1.13)	
rs1152003		Codominant				
	GG	1,150	334 (29.0)		1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GC	1,637	466 (28.5)		0.97 (0.82 to 1.15)	0.99 (0.83 to 1.17)
	CC	569	157 (27.6)		0.93 (0.74 to 1.16)	0.92 (0.73 to 1.16)
	Additive			0.97 (0.87 to 1.08)	0.97 (0.86 to 1.08)	

Table 3. Continued

Women						
SNP	Genotype	Participants (n)	High LDL-C (n) (%)		Age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate <sup>b</sup> OR (95% CI)
rs1801282		Codominant				
	PP	1,485	444	(29.9)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	PA	111	30	(27.0)	0.91 (0.57 to 1.45)	0.89 (0.55 to 1.43)
	AA	0	0	(0.0)		
		Additive			0.91 (0.57 to 1.45)	0.89 (0.55 to 1.43)
rs3856806		Codominant				
	CC	1,147	335	(29.2)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	TC	409	131	(32.0)	1.22 (0.94 to 1.58)	1.25 (0.95 to 1.63)
	TT	40	8	(20.0)	0.62 (0.27 to 1.43)	0.60 (0.26 to 1.42)
		Additive			1.07 (0.86 to 1.34)	1.09 (0.86 to 1.37)
rs12497191		Codominant				
	AA	920	278	(30.2)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GA	567	166	(29.3)	0.93 (0.72 to 1.18)	0.88 (0.68 to 1.13)
	GG	109	30	(27.5)	0.85 (0.53 to 1.36)	0.91 (0.56 to 1.48)
		Additive			0.92 (0.77 to 1.11)	0.92 (0.76 to 1.11)
rs1151999		Codominant				
	CC	504	159	(31.6)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	CA	765	220	(28.8)	0.89 (0.69 to 1.16)	0.84 (0.64 to 1.10)
	AA	326	95	(29.1)	0.81 (0.58 to 1.12)	0.76 (0.54 to 1.06)
		Additive			0.90 (0.76 to 1.05)	0.87 (0.74 to 1.02)
rs1152003		Codominant				
	GG	521	168	(32.3)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GC	796	222	(27.9)	0.87 (0.67 to 1.12)	0.85 (0.66 to 1.11)
	CC	277	83	(30.0)	0.89 (0.63 to 1.25)	0.91 (0.65 to 1.29)
		Additive			0.93 (0.79 to 1.10)	0.94 (0.79 to 1.11)

SNP, single nucleotide polymorphism; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>High LDL-cholesterol was defined as serum LDL-cholesterol  $\geq 140$  mg/dl and/or self-reported use of cholesterol-lowering drugs.

<sup>b</sup>Adjusted for sex (only for all participants), age (continuous), smoking status (never, former, current, missing), alcohol consumption (all participants and men: 0, 0.1–22.9, 23.0–45.9,  $\geq 46.0$  g/day, missing; women: 0, 0.1–22.9,  $\geq 23.0$  g/day, missing), body mass index (continuous), leisure-time physical activity (0.0, 0.1–0.9,  $\geq 1.0$  MET-h/day, missing), saturated fatty acid intake (continuous), and total fiber intake (continuous).

Table 1. Characteristics of participants by diagnosis of dyslipidemia in the second survey

Variables	Men			Women		
	Dyslipidemia	Non-dyslipidemia	P value <sup>a</sup>	Dyslipidemia	Non-dyslipidemia	P value <sup>a</sup>
Number of persons	674	876		259	436	
Age (years), mean $\pm$ SD	58.0 $\pm$ 8.3	57.4 $\pm$ 8.5	0.228	59.2 $\pm$ 7.5	54.1 $\pm$ 8.4	<0.001
Smoking status, n (%)			0.128			0.619
Never	214 (31.8)	317 (36.2)		236 (91.1)	392 (89.9)	
Former	354 (52.5)	443 (50.6)		15 (5.8)	33 (7.6)	
Current	106 (15.7)	116 (13.2)		8 (3.1)	11 (2.5)	
Alcohol consumption (g/day), n (%)			0.041			0.025
0.0	210 (31.2)	216 (24.7)		177 (68.3)	246 (56.4)	
0.1–22.9	268 (39.8)	388 (44.3)		72 (27.8)	159 (36.5)	
23.0–45.9	111 (16.5)	146 (16.7)		9 (3.5)	17 (3.9)	
$\geq 46.0$	69 (10.2)	101 (11.5)		0 (0.0)	0 (0.0)	
Missing	16 (2.4)	25 (2.9)		1 (0.4)	14 (3.2)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD	23.9 $\pm$ 2.9	22.8 $\pm$ 2.7	<0.001	22.8 $\pm$ 3.4	21.4 $\pm$ 3.1	<0.001
Leisure-time physical activity (MET-h/day) <sup>b</sup> , n (%)			0.264			0.206
0.0	77 (11.4)	110 (12.6)		42 (16.2)	95 (21.8)	
0.1–0.9	245 (36.4)	282 (32.2)		104 (40.2)	159 (36.5)	
$\geq 1.0$	343 (50.9)	465 (53.1)		106 (40.9)	175 (40.1)	
Missing	9 (1.3)	19 (2.2)		7 (2.7)	7 (1.6)	
Saturated fatty acid intake (g/day), mean $\pm$ SD	10.8 $\pm$ 2.4	10.9 $\pm$ 2.3	0.342	11.5 $\pm$ 2.7	11.5 $\pm$ 2.4	0.380
Total fiber intake (g/day), mean $\pm$ SD	10.2 $\pm$ 2.7	10.4 $\pm$ 3.0	0.425	11.7 $\pm$ 3.0	11.7 $\pm$ 3.3	0.537
LDL-cholesterol (mg/dl), mean $\pm$ SD	130.9 $\pm$ 30.3	109.1 $\pm$ 19.3	< 0.001	138.6 $\pm$ 32.6	108.9 $\pm$ 20.6	<0.001
HDL-cholesterol (mg/dl), mean $\pm$ SD	56.9 $\pm$ 14.4	66.2 $\pm$ 15.3	< 0.001	68.4 $\pm$ 15.9	78.2 $\pm$ 16.1	<0.001
Triglycerides (mg/dl), mean $\pm$ SD	142.4 $\pm$ 63.1	86.0 $\pm$ 29.5	< 0.001	116.4 $\pm$ 58.7	70.6 $\pm$ 24.6	<0.001
Use of cholesterol-lowering drugs, n (%)	187 (27.7)	0 (0.0)		81 (31.3)	0 (0.0)	

<sup>a</sup>Characteristics of participants were compared between diagnosis groups using the chi-square test of independence for categorical variables, and the Mann-Whitney test for continuous variables.

<sup>b</sup>1.0 MET-h/day is about the median in participants above 0.0 MET-h/day.

eTable 2. Cross-sectional associations between SNPs and prevalent dyslipidemia at the second survey<sup>a</sup>

All participants						
SNP	Genotype	Participants (n)	Dyslipidemia (n) (%)		Sex- and age-adjusted	Multivariate <sup>b</sup>
					OR (95% CI)	OR (95% CI)
rs1801282			Codominant			
	PP	2,092	865	(41.4)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	PA	151	68	(45.0)	1.18 (0.84 to 1.64)	1.12 (0.79 to 1.59)
	AA	2	0	(0.0)		
			Additive		1.11 (0.80 to 1.55)	1.07 (0.76 to 1.50)
rs3856806			Codominant			
	CC	1,592	650	(40.8)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	TC	590	265	(44.9)	1.17 (0.97 to 1.42)	1.16 (0.95 to 1.42)
	TT	62	18	(29.0)	0.58 (0.33 to 1.02)	0.58 (0.32 to 1.03)
			Additive		1.02 (0.87 to 1.20)	1.01 (0.86 to 1.20)
rs12497191			Codominant			
	AA	1,308	535	(40.9)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GA	800	350	(43.8)	1.13 (0.94 to 1.35)	1.09 (0.91 to 1.32)
	GG	137	48	(35.0)	0.80 (0.55 to 1.15)	0.81 (0.55 to 1.19)
			Additive		1.00 (0.87 to 1.15)	0.99 (0.86 to 1.15)
rs1151999			Codominant			
	CC	700	294	(42.0)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	CA	1,079	458	(42.5)	1.03 (0.85 to 1.25)	1.01 (0.82 to 1.23)
	AA	465	180	(38.7)	0.88 (0.69 to 1.12)	0.84 (0.65 to 1.08)
			Additive		0.95 (0.84 to 1.07)	0.92 (0.82 to 1.05)
rs1152003			Codominant			
	GG	790	330	(41.8)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GC	1,103	464	(42.1)	1.02 (0.84 to 1.23)	1.04 (0.86 to 1.26)
	CC	352	139	(39.5)	0.92 (0.71 to 1.19)	0.93 (0.71 to 1.21)
			Additive		0.97 (0.86 to 1.10)	0.98 (0.86 to 1.11)

eTable 2. Continued

Men						
SNP	Genotype	Participants (n)	Dyslipidemia (n) (%)		Age-adjusted	Multivariate <sup>b</sup>
					OR (95% CI)	OR (95% CI)
rs1801282			Codominant			
	PP	1,451	626	(43.1)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	PA	97	48	(49.5)	1.29 (0.85 to 1.94)	1.16 (0.76 to 1.78)
	AA	2	0	(0.0)		
			Additive		1.18 (0.79 to 1.75)	1.07 (0.71 to 1.61)
rs3856806			Codominant			
	CC	1,093	467	(42.7)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	TC	413	196	(47.5)	1.21 (0.96 to 1.51)	1.18 (0.93 to 1.49)
	TT	43	11	(25.6)	0.45 (0.23 to 0.91)	0.43 (0.21 to 0.88)
			Additive		1.00 (0.83 to 1.22)	0.98 (0.81 to 1.20)
rs12497191			Codominant			
	AA	911	380	(41.7)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GA	540	257	(47.6)	1.27 (1.02 to 1.57)	1.24 (1.00 to 1.55)
	GG	99	37	(37.4)	0.84 (0.55 to 1.30)	0.88 (0.57 to 1.36)
			Additive		1.078 (0.91 to 1.27)	1.08 (0.91 to 1.27)
rs1151999			Codominant			
	CC	485	206	(42.5)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	CA	747	342	(45.8)	1.15 (0.91 to 1.44)	1.16 (0.91 to 1.47)
	AA	318	126	(39.6)	0.90 (0.67 to 1.20)	0.88 (0.65 to 1.18)
			Additive		0.97 (0.84 to 1.11)	0.96 (0.83 to 1.11)
rs1152003			Codominant			
	GG	555	233	(42.0)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GC	756	342	(45.2)	1.14 (0.91 to 1.42)	1.16 (0.92 to 1.46)
	CC	239	99	(41.4)	0.98 (0.72 to 1.33)	0.96 (0.70 to 1.31)
			Additive		1.02 (0.88 to 1.18)	1.01 (0.87 to 1.18)

eTable 2. Continued

Women						
SNP	Genotype	Participants (n)	Dyslipidemia (n) (%)		Age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate <sup>b</sup> OR (95% CI)
rs1801282		Codominant				
	PP	641	239	(37.3)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	PA	54	20	(37.0)	1.05 (0.57 to 1.91)	1.22 (0.64 to 2.32)
	AA	0	0	(0.0)		
		Additive		1.05 (0.57 to 1.91)	1.22 (0.64 to 2.32)	
rs3856806		Codominant				
	CC	499	183	(36.7)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	TC	177	69	(39.0)	1.14 (0.79 to 1.65)	1.18 (0.80 to 1.73)
	TT	19	7	(36.8)	1.27 (0.48 to 3.40)	1.47 (0.52 to 4.15)
		Additive		1.14 (0.84 to 1.55)	1.19 (0.86 to 1.65)	
rs12497191		Codominant				
	AA	397	155	(39.0)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GA	260	93	(35.8)	0.81 (0.57 to 1.13)	0.76 (0.53 to 1.09)
	GG	38	11	(29.0)	0.60 (0.28 to 1.28)	0.57 (0.26 to 1.25)
		Additive		0.79 (0.60 to 1.04)	0.76 (0.57 to 1.01)	
rs1151999		Codominant				
	CC	215	88	(40.9)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	CA	332	116	(34.9)	0.77 (0.53 to 1.12)	0.72 (0.48 to 1.05)
	AA	147	54	(36.7)	0.73 (0.46 to 1.15)	0.67 (0.41 to 1.08)
		Additive		0.85 (0.67 to 1.06)	0.81 (0.64 to 1.02)	
rs1152003		Codominant				
	GG	235	97	(41.3)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GC	347	122	(35.2)	0.87 (0.61 to 1.25)	0.90 (0.62 to 1.31)
	CC	113	40	(35.4)	0.79 (0.49 to 1.29)	0.91 (0.55 to 1.53)
		Additive		0.89 (0.70 to 1.12)	0.95 (0.74 to 1.21)	

SNP, single nucleotide polymorphism; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>Dyslipidemia was defined as serum LDL-cholesterol  $\geq 140$  mg/dl, HDL-cholesterol  $< 40$  mg/dl, triglycerides  $\geq 150$  mg/dl, and/or self-reported use of cholesterol-lowering drugs.

<sup>b</sup>Adjusted for sex (only for all participants), age (continuous), smoking status (never, former, current), alcohol consumption (all participants and men: 0, 0.1–22.9, 23.0–45.9,  $\geq 46.0$  g/day, missing; women: 0, 0.1–22.9,  $\geq 23.0$  g/day, missing), body mass index (continuous), leisure-time physical activity (0.0, 0.1–0.9,  $\geq 1.0$  MET-h/day, missing), saturated fatty acid intake (continuous), and total fiber intake (continuous).

eTable 3. Cross-sectional associations between SNPs and prevalent high LDL-C at the second survey<sup>a</sup>

All participants						
SNP	Genotype	Participants (n)	High LDL-C (n) (%)		Sex- and age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate <sup>b</sup> OR (95% CI)
rs1801282		Codominant				
	PP	2,092	663	(31.7)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	PA	151	53	(35.1)	1.16 (0.82 to 1.65)	1.13 (0.79 to 1.62)
	AA	2	0	(0.0)		
		Additive		1.11 (0.79 to 1.57)	1.08 (0.76 to 1.53)	
rs3856806		Codominant				
	CC	1,592	497	(31.2)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	TC	590	205	(34.8)	1.17 (0.95 to 1.43)	1.16 (0.95 to 1.43)
	TT	62	14	(22.6)	0.63 (0.34 to 1.16)	0.65 (0.35 to 1.20)
		Additive		1.03 (0.87 to 1.23)	1.04 (0.87 to 1.23)	
rs12497191		Codominant				
	AA	1,308	418	(32.0)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GA	800	269	(33.6)	1.07 (0.89 to 1.29)	1.05 (0.86 to 1.27)
	GG	137	29	(21.2)	0.59 (0.38 to 0.91)	0.60 (0.39 to 0.92)
		Additive		0.92 (0.79 to 1.07)	0.91 (0.78 to 1.06)	
rs1151999		Codominant				
	CC	700	223	(31.9)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	CA	1,079	355	(32.9)	1.06 (0.87 to 1.31)	1.04 (0.85 to 1.29)
	AA	465	137	(29.5)	0.90 (0.69 to 1.16)	0.88 (0.68 to 1.15)
		Additive		0.96 (0.85 to 1.09)	0.95 (0.84 to 1.08)	
rs1152003		Codominant				
	GG	790	250	(31.7)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GC	1,103	362	(32.8)	1.06 (0.87 to 1.29)	1.07 (0.88 to 1.31)
	CC	352	104	(29.6)	0.91 (0.69 to 1.20)	0.92 (0.70 to 1.22)
		Additive		0.98 (0.86 to 1.11)	0.98 (0.86 to 1.12)	



eTable 3. Continued

Men						
SNP	Genotype	Participants (n)	High LDL-C (n) (%)		Age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate <sup>b</sup> OR (95% CI)
rs1801282		Codominant				
	PP	1,451	454	(31.3)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	PA	97	36	(37.1)	1.28 (0.84 to 1.97)	1.23 (0.79 to 1.89)
	AA	2	0	(0.0)		
		Additive		1.19 (0.79 to 1.81)	1.14 (0.75 to 1.73)	
rs3856806		Codominant				
	CC	1,093	339	(31.0)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	TC	413	143	(34.6)	1.17 (0.92 to 1.49)	1.16 (0.91 to 1.48)
	TT	43	8	(18.6)	0.49 (0.23 to 1.07)	0.49 (0.22 to 1.09)
		Additive		1.00 (0.82 to 1.23)	1.00 (0.81 to 1.23)	
rs12497191		Codominant				
	AA	911	280	(30.7)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GA	540	190	(35.2)	1.23 (0.98 to 1.54)	1.20 (0.95 to 1.51)
	GG	99	20	(20.2)	0.59 (0.35 to 0.98)	0.60 (0.36 to 1.01)
		Additive		0.98 (0.82 to 1.17)	0.98 (0.82 to 1.17)	
rs1151999		Codominant				
	CC	485	148	(30.5)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	CA	747	254	(34.0)	1.18 (0.92 to 1.51)	1.18 (0.92 to 1.52)
	AA	318	88	(27.7)	0.89 (0.65 to 1.21)	0.89 (0.65 to 1.23)
		Additive		0.97 (0.83 to 1.12)	0.97 (0.83 to 1.13)	
rs1152003		Codominant				
	GG	555	164	(29.6)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GC	756	258	(34.1)	1.22 (0.96 to 1.55)	1.24 (0.98 to 1.58)
	CC	239	68	(28.5)	0.95 (0.68 to 1.33)	0.95 (0.68 to 1.34)
		Additive		1.02 (0.87 to 1.20)	1.03 (0.88 to 1.20)	

eTable 3. Continued

Women						
SNP	Genotype	Participants (n)	High LDL-C (n) (%)		Age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate <sup>b</sup> OR (95% CI)
rs1801282		Codominant				
	PP	641	209	(32.6)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	PA	54	17	(31.5)	1.01 (0.54 to 1.88)	1.12 (0.58 to 2.16)
	AA	0	0	(0.0)		
		Additive		1.01 (0.54 to 1.88)	1.12 (0.58 to 2.16)	
rs3856806		Codominant				
	CC	499	158	(31.7)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	TC	177	62	(35.0)	1.22 (0.84 to 1.79)	1.24 (0.84 to 1.84)
	TT	19	6	(31.6)	1.30 (0.47 to 3.61)	1.45 (0.50 to 4.19)
		Additive		1.19 (0.87 to 1.64)	1.23 (0.88 to 1.71)	
rs12497191		Codominant				
	AA	397	138	(34.8)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GA	260	79	(30.4)	0.75 (0.53 to 1.07)	0.72 (0.50 to 1.04)
	GG	38	9	(23.7)	0.55 (0.24 to 1.23)	0.52 (0.23 to 1.19)
		Additive		0.75 (0.56 to 0.99)	0.72 (0.54 to 0.97)	
rs1151999		Codominant				
	CC	215	75	(34.9)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	CA	332	101	(30.4)	0.82 (0.56 to 1.20)	0.78 (0.52 to 1.15)
	AA	147	49	(33.3)	0.81 (0.51 to 1.30)	0.78 (0.48 to 1.26)
		Additive		0.89 (0.71 to 1.13)	0.87 (0.68 to 1.11)	
rs1152003		Codominant				
	GG	235	86	(36.6)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	GC	347	104	(30.0)	0.85 (0.59 to 1.23)	0.87 (0.59 to 1.28)
	CC	113	36	(31.9)	0.83 (0.50 to 1.37)	0.94 (0.56 to 1.58)
		Additive		0.90 (0.71 to 1.15)	0.95 (0.74 to 1.22)	

SNP, single nucleotide polymorphism; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>High LDL-cholesterol was defined as serum LDL-cholesterol  $\geq 140$  mg/dl and/or self-reported use of cholesterol-lowering drugs.<sup>b</sup>Adjusted for sex (only for all participants), age (continuous), smoking status (never, former, current), alcohol consumption (all participants and men: 0, 0.1–22.9, 23.0–45.9,  $\geq 46.0$  g/day, missing; women: 0, 0.1–22.9,  $\geq 23.0$  g/day, missing), body mass index (continuous), leisure-time physical activity (0.0, 0.1–0.9,  $\geq 1.0$  MET-h/day, missing), saturated fatty acid intake (continuous), and total fiber intake (continuous).

## Removal of foveal hard exudates by subretinal balanced salt solution injection using 38-gauge needle in diabetic patients

Short title: Removal of foveal hard exudates

### AUTHORS

Kazuyuki Kumagai<sup>1</sup>, MD; Nobuchika Ogino<sup>2</sup>, MD; Marie Fukami<sup>1</sup>,

MD; Mariko Furukawa<sup>1</sup>, MD

<sup>1</sup>Kami-iida Daiichi General Hospital, Aichi, Japan

<sup>2</sup>Shinjo Ophthalmologic Institute, Miyazaki, Japan

### CORRESPONDING AUTHOR

Kazuyuki Kumagai MD

Kami-iida Daiichi General Hospital, 2-70 Kamiida Kita-machi, Nagoya, Aichi, Japan 462-0802

Phone 052-991-3111; fax 052-991-3220

No conflicting relationship exists for any author.

Financial Support: None

### Abstract

**Purpose:** To examine the anatomic and visual outcomes after removal of foveal hard exudates through a macular hole created by subretinal balanced salt solution (BSS) injection.

**Methods:** This was a retrospective, consecutive, case series. Six patients (7eyes) underwent vitrectomy with removal of foveal hard exudates. All patients were women and the mean age was 65 years (range from 55 to 71). All patients had a history of panretinal photocoagulation. Previous treatments included intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection in 1 eye and vitrectomy in both eyes of one patient. The geometric mean preoperative decimal visual acuity was 0.11 (range from 0.08 to 0.3). The mean postoperative follow-up period was 12 months (range from 6 to 19). The status of lens was 2 phakic and 5 pseudophakic. Surgical procedures included simultaneous cataract surgery if phakic, creation of posterior vitreous detachment if not present, internal limiting membrane (ILM) peeling and a gas or air tamponade. Manual subretinal BSS injection using 38-gauge needle was performed at ILM peeled area. Removal of foveal hard exudates was conducted by the water flow through the macular hole created during subretinal BSS injection.

**Results:** Foveal hard exudates decreased in all cases early after surgery. The geometric mean final decimal visual acuity was 0.31 (range from 0.1 to 0.9). Visual acuity improved more than 0.2 LogMAR units in 6 eyes and unchanged in 1 eye. There was no severe complication and recurrence of macular edema.

**Conclusion:** This procedure may be effective for foveal hard exudates in diabetic patients.

**Key words:** Foveal hard exudates, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, vitrectomy, 38G cannula

### Introduction

Diabetic macular edema (DME) is a leading cause of visual impairment in patients with diabetes. Retinal hard exudates are commonly coexisted with DME. Increasing amounts of hard exudates associated with progression of retinopathy, high serum lipid level, and risk of visual impairment [1,2]. Although extrafoveal hard exudates do not influence visual acuity, persistent foveal hard exudates can evolve into subretinal fibrosis with irreversible visual loss [3]. Many treatment methods, such as photocoagulation [4-6], lipid lowering medication [7-10], corticosteroid [11-15] and anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) [16-18] have been reported to be effective in the decrease of hard exudates. Although these treatments are not invasive, visual improvement could not be expected for foveal hard exudates.

In the 1980's, surgical removal of foveal hard exudates started with reference to trans retinal removal of choroidal neovascularization [19]. Several authors performed surgical removal of hard exudates using 20-gauge vitrectomy systems through retinal incision using subretinal forceps and subretinal

infusion [20-26]. However, this method is not suitable for current small incision vitrectomy.

Recently, it has become possible to create retinal detachment by subretinal balanced salt solution (BSS) injection using 38-gauge cannula in small incision vitrectomy [27,28]. We removed foveal hard exudates through a macular hole created by subretinal BSS injection. The purpose of this study is to assess the results of consecutive cases with the procedure.

### Method

This was a retrospective, consecutive, interventional case series conducted in the single center. This study was approved by the Institutional Review Board of Kamiida daiichi General hospital. All patients provided written informed consent for participation in the study. This research adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Six patients (7eyes) underwent vitrectomy with removal of foveal hard exudates from June 2018 to June 2019 at the Kamiida daiichi General hospital. All patients were women and the mean age was 65 years (range from 55 to 71 years). All patients had a history of panretinal photocoagulation at least three months before surgery. Previous treatments included two times of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection before 6 months in 1 eye and vitrectomy before 2 months and 8 months in both eyes of one patient. The geometric mean preoperative decimal visual acuity was 0.11 (range from 0.08 to 0.3). The status of lens was 2 phakic and 5 pseudophakic. The mean postoperative follow-up period was 12 months (range from 6 to 19).

At each examination all patients underwent comprehensive ophthalmological examination and swept-source optical coherence tomography (SS-OCT; DRI OCT-1 Atlantis; Topcon, Tokyo, Japan) measurements. The central retinal thickness (CRT) was automatically measured using built-in software.

Surgeries were consisted of a 25 or 27 gauge three port vitrectomy with the internal limiting membrane (ILM) peeling around three disc diameter of the fovea using brilliant blue dyes. If the posterior hyaloid detachment was not present, the triamcinolone acetate assisted induction was conducted. The cataract surgery was performed simultaneously if the patient had phakic eye. Subretinal BSS injection was conducted using a 38-gauge subretinal infusion needle (MedOne Surgical Inc., Sarasota, FL, USA) at the ILM peeled area through 25-gauge infusion cannula. We did not use a viscous fluid-control system (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA) and manually injected BSS with constant speed and pressure to the subretinal space to create a foveal detachment. Macular hole developed during subretinal BSS injection. Foveal hard exudates were removed indirectly through macular hole by the water flow. We applied BSS pressure to foveal hard exudates through macular hole avoiding the contact between the retina and the tip of the subretinal infusion needle so that foveal hard exudates reduced as much as possible. We were also careful not to injure Bruch's membrane during the procedures. The fluid-air exchange was performed with one following day prone positioning.

Table 1. Characteristics of the study eyes

Case	Age	Sex	Eye	Previous treatments	DR	Lens	PVD	ME	SRD	gauge	PC <sup>d</sup>	Gas	BCVA in decimal			CRT (μm)		Follow-up (mos)	Complication
													Pre	Max	Post	Pre	Post		
1	70	F	R	Vit <sup>a</sup>	NPDR	IOL	+	-	-	25	-	SF6	0.09	0.4	0.4	265	197	18	None
1	70	F	L	Vit <sup>b</sup>	NPDR	IOL	+	+	+	27	-	SF6	0.1	0.4	0.4	430	190	12	None
2	55	F	L	PRP	PDR	Phakia	+	-	-	25	+	Air	0.3	1.0	0.9	186	306	19	VH
3	69	F	R	PRP	NPDR	IOL	-	-	-	25	+	SF6	0.08	0.3	0.3	168	195	12	None
4	58	F	R	PRP	PDR	IOL	-	-	-	25	+	Air	0.15	0.2	0.15	207	224	9	VH
5	71	F	L	PRP	NPDR	IOL	+	±	-	27	-	SF6	0.08	0.5	0.4	305	296	9	None
6	62	F	R	anti-VEGF <sup>c</sup>	NPDR	Phakia	-	-	-	27	+	SF6	0.06	0.1	0.1	121	169	6	None

BCVA=best corrected visual acuity, CRT=central retinal thickness, DR=diabetic retinopathy,

PVD=posterior vitreous detachment, ME=macular edema, SRD=subretinal detachment,

PC=photocoagulation, Vit=vitreotomy, PRP=panretinal photocoagulation

NPDR=nonproliferative diabetic retinopathy, PDR=proliferative diabetic retinopathy, VH=vitreous hemorrhage

IOL=intraocular lens, VEGF=vascular endothelial growth factor

a=before two months, b=before 8 months, c=two times, d=peripheral intraoperative PC

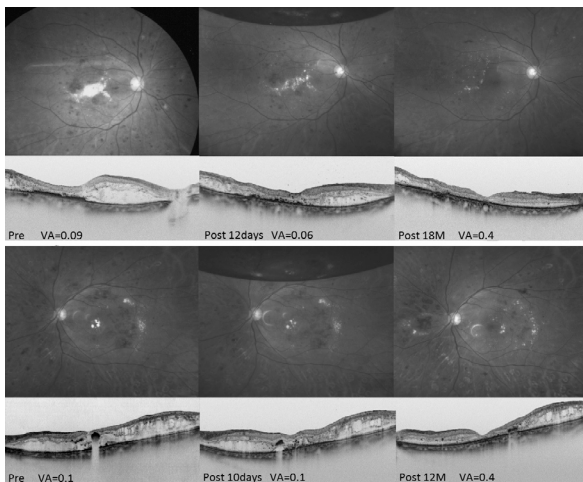


Figure 1 Color fundus photograph and optical coherence tomography image of Case1. Images of right eye (Upper) . Images of left eye (Lower)

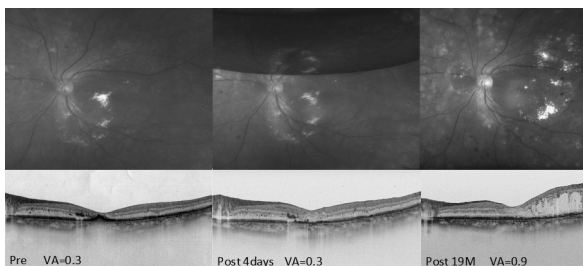


Figure 2 Color fundus photograph and optical coherence tomography image of Case2

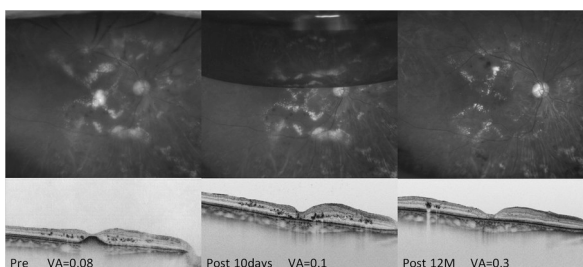


Figure 3 Color fundus photograph and optical coherence tomography image of Case3

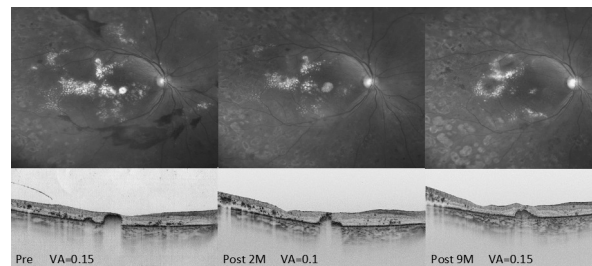


Figure 4 Color fundus photograph and optical coherence tomography image of Case4

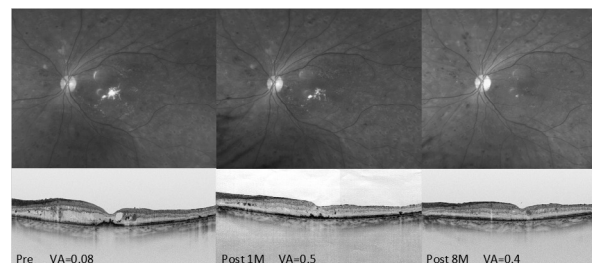


Figure 5 Color fundus photograph and optical coherence tomography image of Case5

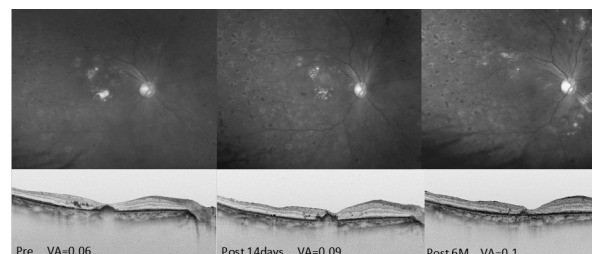


Figure 6 Color fundus photograph and optical coherence tomography image of Case6

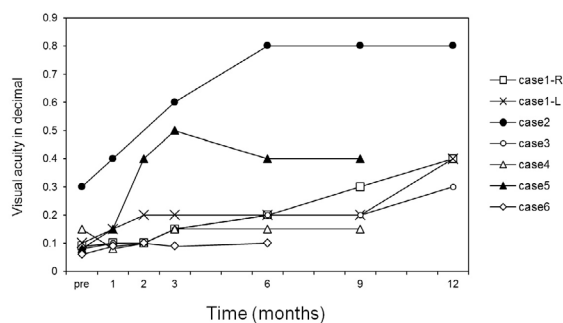


Figure 7 Time course of the visual acuity of all patients

### Result

Table 1 shows the characteristics and postoperative outcomes for all patients. Figure 1 to 6 show the clinical course of fundus photographs and horizontal cross sectional OCT images of preoperative, early postoperative and final examination. Figure 7 presents time course of the visual acuity of all patients. Foveal hard exudates decreased in all cases at early postoperative period and gradually diminished thereafter. All patients noticed a decrease in central scotoma after surgery. The geometric mean final decimal visual acuity was 0.31 (range from 0.1 to 0.9). The mean visual acuity in LogMAR was  $0.97 \pm 0.23$  preoperatively and  $0.51 \pm 0.31$  at final visit. The final visual acuity improved more than 0.2 LogMAR in 6 eyes and unchanged in 1 eye. The mean CRT in 5 eyes without macular edema and serous retinal detachment was  $189 \pm 53 \mu\text{m}$  preoperatively and  $218 \pm 53 \mu\text{m}$  at final visit. Vitreous hemorrhage occurred 2 months postoperatively and resolved spontaneously (Case 2). Persistent vitreous hemorrhage was washed out 3 weeks postoperatively (Case 4). No other severe complication developed intraoperatively and postoperatively. There was no recurrence of foveal hard exudates or macular edema.

### Discussion

We presented 7 eyes of 6 patients that underwent small incision vitrectomy and removal of foveal hard exudates through a macular hole created by subretinal BSS injection at the site where the ILM had been removed using 38-gauge needle. Foveal hard exudates decreased early after surgery in all cases and visual acuity improved in most cases. There were no serious complications.

The natural history of the foveal hard exudates is poor. Avci et al [25] reported surgical excision of plaque-like foveal hard exudates resulted in better anatomical and functional outcome when compared to observation. In our all cases, the whole hard exudates reduced during follow-up period. However, there is a possibility that vitrectomy alone might decrease the hard exudates [24,29]. Two papers [24,29] showed outcomes of vitrectomy alone for foveal hard exudates with visual improvement better than 20/200 in only one patient among 21 patients. In the present study, foveal hard exudates decreased early after surgery, even in two vitrectomized eyes (Case 1). Additionally, visual acuity improved better than 20/200 in all cases. It is suggested that surgical removal of foveal hard exudates might give further advantages to the effect of vitrectomy alone.

The advantages of this technique are small incision vitrectomy and efficient removal of foveal hard exudates that affects visual acuity can be performed through a macular hole by water flow. Since the hole formation is hydraulic, it can be done with minimal invasiveness. Moreover, using water flow seems less invasive than subretinal forceps. The disadvantage of this technique is that creating a macular hole and water pressure adjustment is manual.

Surgical removal of foveal hard exudates can more or less damage the retina and might result in further loss of vision during longer follow-up period. Sakuraba et al [21] reported favorable outcomes in the first 6 eyes, but finally poor outcomes [24]. Naito et al [26] and our previous study [22] presented favorable outcomes with average follow-up period of 24 and 36 months, respectively. The mainly used manner of removal of foveal hard exudates was subretinal forceps in the former and the water flow in the latter. It suggested that removal by water flow is less invasive. However, further long-term observations are needed to show the possible efficacy of surgical removal of exudates.

Iatrogenic macula hole developed in some eyes during removing of foveal hard exudates [20] or making planed foveal detachment for refractory diabetic macular edema [28]. Most macular holes closed after surgery with better visual acuity. In our cases, all holes

were closed after surgery and visual acuity improved. Centripetal retinal movement due to ILM peeling may contribute to macular hole closure and increased central retinal thickness [30,31].

This paper has several limitations. First, the number of the cases was small and the observation period was short. Second, the functional evaluation was only visual acuity and lacked assessment of serum lipid level. Finally, there were no comparisons with natural course or other treatment methods. Further studies are needed to determine the effectiveness of this technique.

In conclusion, we presented favorable outcomes after removal of foveal hard exudates through a macular hole created by subretinal BSS injection using 38-gauge cannula. The deposit of foveal hard exudates may be preventable by reduction of serum lipid or subretinal wash out for precursor states [23]. Though surgical removal of foveal hard exudates can damage the retina, our results suggest that this procedure might be useful for foveal hard exudates.

### References

- Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS (1991) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 98:1261-1265.
- Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D (1996) Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 114:1079-1084.
- Fong DS, Segal PP, Myers F, Ferris FL, Hubbard LD, Davis MD (1997) Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 115:873-877.
- Møller F, Bek T (2003) The relation between visual acuity, fixation stability, and the size and location of foveal hard exudates after photocoagulation for diabetic maculopathy: a 1-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 241:458-462. Epub 2003 May 15.
- Nakamura Y, Tatsumi T, Arai M, Takatsuna Y, Mitamura Y, Yamamoto S (2009) [Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema with hard exudates]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 113:787-791. [Article in Japanese]
- Deák GG, Bolz M, Kriechbaum K, Prager S, Mylonas G, Scholda C, Schmidt-Erfurth U; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna (2010) Effect of retinal photocoagulation on intraretinal lipid exudates in diabetic macular edema documented by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 117:773-779. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.09.027. Epub 2010 Jan 15.
- Gordon B, Chang S, Kavanagh M, Berrocal M, Yannuzzi L, Robertson C, Drexler A (1991) The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 112:385-391.
- Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A (2004) Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 137:675-682.
- Kawasaki R, Konta T, Nishida K (2018) Lipid-lowering medication is associated with decreased risk of diabetic retinopathy and the need for treatment in patients with type 2 diabetes: A real-world observational analysis of a health claims database. *Diabetes Obes Metab* 20:2351-2360.
- Kang EY, Chen TH, Garg SJ, Sun CC, Kang JH, Wu WC, Hung MJ, Lai CC, Cherg WJ, Hwang YS (2019) Association of Statin Therapy With Prevention of Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 137:363-371. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.6399.
- Ciardella AP, Klancnik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S (2004) Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 88:1131-1136.
- Khairallah M, Zeghidi H, Ladjimi A, Yahia SB, Attia S, Zaouali S, Messaoud R (2005) Primary intravitreal triamcinolone acetate for diabetic massive macular hard exudates. *Retina* 25:835-839.
- Avci R, Kaderli B (2006) Intravitreal triamcinolone injection for chronic diabetic macular oedema with severe hard exudates. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244:28-35. Epub 2005 Jul 21.
- Cekiç O, Bardak Y, Tiğ US, Yıldızoğlu U, Bardak H (2008) Quantitative evaluation of reduction of plaque-like hard exudates in diabetic macular edema after intravitreal triamcinolone injection. *Int Ophthalmol* 28:95-99. Epub 2007 Jul 20.
- Larsson J, Kifley A, Zhu M, Wang JJ, Mitchell P, Sutter

- FK, Gillies MC (2009) Rapid reduction of hard exudates in eyes with diabetic retinopathy after intravitreal triamcinolone: data from a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Acta Ophthalmol* 87:275-280. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01245.x. Epub 2008 Sep 10.
- 16.Pemp B, Deák G, Prager S, Mitsch C, Lammer J, Schmidinger G, Scholda C, Schmidt-Erfurth U, Bolz M; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna (2014) Distribution of intraretinal exudates in diabetic macular edema during anti-vascular endothelial growth factor therapy observed by spectral domain optical coherence tomography and fundus photography. *Retina* 34:2407-2415. doi: 10.1097/IAE.0000000000000250.
- 17.Domalpally A, Ip MS, Ehrlich JS (2015) Effects of intravitreal ranibizumab on retinal hard exudate in diabetic macular edema: findings from the RIDE and RISE phase III clinical trials. *Ophthalmology* 122:779-786. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.10.028. Epub 2015 Jan 17.
- 18.Jeon S, Lee WK (2014) Effect of intravitreal bevacizumab on diabetic macular edema with hard exudates. *Clin Ophthalmol* 12:8:1479-86. doi: 10.2147/OPHT.S66405. eCollection 2014.
- 19.Thomas MA, Grand MG, Williams DF, Lee CM, Pesin SR, Lowe MA (1992) Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 99:952-68; discussion 975-976.
- 20.Takagi H, Otani A, Kiryu J, Ogura Y (1999) New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 106:249-56; discussion 256-257.
- 21.Sakuraba T, Suzuki Y, Mizutani H, Nakazawa M (2000) Visual improvement after removal of submacular exudates in patients with diabetic maculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers* 31:287-291.
- 22.Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, Demizu S, Atsumi K, Kurihara H, Iwaki M, Ishigooka H, Tachi N (2002) [Surgical removal of subfoveal hard exudates in diabetic maculopathy]. [Article in Japanese] *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 106:595-601.
- 23.Furukawa M, Kumagai K, Ogino N, Demizu S, Ishigooka H, Tachi N (2003) [Subretinal washout for subtle subfoveal hard exudates in diabetic macular edema]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 107:369-374. [Article in Japanese]
- 24.Takaya K, Suzuki Y, Mizutani H, Sakuraba T, Nakazawa M (2004) Long-term results of vitrectomy for removal of submacular hard exudates in patients with diabetic maculopathy. *Retina* 24:23-29.
- 25.Avci R, Inan UU, Kaderli B (2008) Long-term results of excision of plaque-like foveal hard exudates in patients with chronic diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 22:1099-1104. Epub 2007 Jul 20.
- 26.Naito T, Matsushita S, Sato H, Katome T, Nagasawa T, Shiota H (2008) Results of submacular surgery to remove diabetic submacular hard exudates. *J Med Invest* 55:211-215.
- 27.Morizane Y, Kimura S, Hosokawa M, Shiode Y, Hirano M, Doi S, Hosogi M, Fujiwara A, Inoue Y, Shiraga F (2015) Planned foveal detachment technique for the resolution of diffuse diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 59:279-287. doi: 10.1007/s10384-015-0390-4. Epub 2015 Jul 30.
- 28.Abdel Hadi AM (2018) Evaluation of Vitrectomy with Planned Foveal Detachment as Surgical Treatment for Refractory Diabetic Macular Edema with or without Vitreomacular Interface Abnormality. *J Ophthalmol* 7:2018:9246384. doi: 10.1155/2018/9246384. eCollection 2018.
- 29.Yang CM (2000) Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina* 20:121-125.
- 30.Kumagai K, Furukawa M, Suetsugu T, Ogino N (2017) Increase in average foveal thickness after internal limiting membrane peeling. *Clin Ophthalmol*. 2017 Apr 4;11:605-611. doi: 10.2147/OPHT.S134909. eCollection 2017.
- 31.Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, Ooya R, Horie E (2018) Early centripetal displacements of capillaries in macular region caused by internal limiting membrane peeling. *Clin Ophthalmol*. 2018 Apr 27;12:755-763. doi: 10.2147/OPHT.S158826. eCollection 2018.

## Distribution of Intravenously Administered Gadolinium-based Contrast Agent leakage into the Cerebrospinal Fluid: Comparison of the Cisterns to the Ventricles

Toshio Ohashi<sup>1</sup>, Shinji Naganawa<sup>2</sup>, Saeko Iwata<sup>1</sup>, Kayao Kuno<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Department of Radiology, Kamiida Daiichi General Hospital  
<sup>2</sup>Department of Radiology, Nagoya University Graduate School of Medicine  
<sup>3</sup>Department of Otorhinolaryngology, Kamiida Daiichi General Hospital

Corresponding author: Toshio Ohashi  
 2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya, Aichi 462-0802, Japan

E-mail: t.ohashi@re.commuja.jp  
 Tel: +81-52-991-3111  
 Fax: +81-52-981-6879

Running head: Distribution of GBCA leakage into the CSF

**Key words:** magnetic resonance imaging, gadolinium, cerebrospinal fluid, gadolinium leakage

### Abstract

**Purpose:** Leakage of a small amount of intravenously administered gadolinium-based contrast agents (GBCAs) into the cerebrospinal fluid (CSF) space has been reported, even in healthy subjects without blood-brain barrier disruption. Several candidates including the choroid plexus and cortical veins have been proposed as the source of the leakage. The purpose of this study was to evaluate the distribution of intravenously administered GBCA leakage into the CSF by comparing the contrast enhancement of the cerebral cisterns to the lateral ventricles (LVs).

**Methods:** In 26 patients with a suspicion of endolymphatic hydrops (21-80 years old), a three-dimensional real inversion recovery (3D-real IR) image was obtained at pre-, and at 5 min, and 4 h post-intravenous administration of a single dose of GBCA (IV-SD-GBCA). In the 3D-real IR image, the signal intensities (SIs) in the anterior horn of the LV (LV<sub>ante</sub>), the trigone of the LV (LV<sub>tri</sub>), the Sylvian fissure (SyF), the ambient cistern (Amb), the prepontine cistern (PPC), the cerebellopontine angle cistern (CPA), and the vitreous (Vit) were measured. The differences in the SI at pre-, and at 5 min and 4 h post-IV-SD-GBCA were evaluated for each region. The change in the SI pre- to post-IV-SD-GBCA (SI<sub>change</sub>) were calculated for each region. The differences in the SI<sub>change</sub> in each region were evaluated at 5 min and 4 h post-IV-SD-GBCA. A Steel-Dwass' s test was applied to correct for multiple comparisons.

**Results:** The SIs of all regions at 4 h post-IV-SD-GBCA were significantly higher compared to pre-IV-SD-GBCA ( $P < 0.05$ ). The SI<sub>change</sub> in the SyF, Amb, PPC, and the CPA were significantly higher compared to those of the LV<sub>ante</sub>, LV<sub>tri</sub>, and the Vit at 4 h post-IV-SD-GBCA ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The contrast enhancement in the cerebral cisterns was greater than that in the LVs.

### Introduction

It has been thought that gadolinium-based contrast agents (GBCAs), which maintain an intact chelate, do not cross the blood-brain barrier (BBB), nor directly enter into the brain parenchyma. However, gadolinium accumulation after repeated intravenous administrations of GBCAs (IV-GBCAs) in the brain parenchyma, such as the dentate nucleus and the globus pallidus, has been demonstrated.<sup>1</sup> Heavily T2 weighted three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery (hT2w-3D-FLAIR) imaging is highly sensitive to T1 shortening in fluid compartments, which cannot be detected with conventional T1 weighted imaging.<sup>2,3</sup> Previously reported studies using hT2w-3D-FLAIR imaging showed that intravenously administered GBCAs leak into the cerebrospinal fluid (CSF) and perivascular space (PVS) in the basal ganglia of healthy human subjects without renal insufficiency,<sup>4</sup> as well as animals.<sup>5,6</sup> The PVS comprises the glymphatic system, which has been hypothesized as a waste clearance system in the brain.<sup>7</sup> This clearance depends on the CSF-interstitial fluid (ISF) exchange via the PVS.<sup>7</sup> Therefore, it is presumed that such fluid dynamics might be involved in the penetration of intravenously administered GBCAs into the CSF as well as the brain parenchyma.<sup>8,9</sup> However, the pathway by which GBCAs in the blood vessels leak into the CSF is still under discussion. Several candidates, such as the

peripheral part of cranial nerve, the circumventricular organs, the choroid plexus, and the cortical veins including vein of Labbe, have been proposed as this leakage route.<sup>10, 11, 12, 13, 14</sup>

In our hospital, hT2w-3D-FLAIR imaging is routinely performed for the evaluation of inner ear endolymphatic hydrops (EH).<sup>15</sup> Using signal intensity (SI) measurement of the CSF on hT2w-3D-FLAIR imaging, we reported that the vein of Labbe was a candidate for the pathway by which intravenously administered GBCAs leak into the CSF space.<sup>14</sup> However, we could not evaluate the lateral ventricle (LV) because the field of view of the hT2w-3D-FLAIR imaging was limited to the lower half of the brain. Three dimensional-real inversion recovery (3D-real IR) imaging was developed to evaluate EH after IV-GBCA without the requirement for post-processing of multiple imaging series.<sup>17</sup> This imaging method is based on phase-sensitive reconstruction, which allows the visualization of positive and negative longitudinal magnetization separately, and consequently prevent the paradoxical signal loss caused by slight GBCA in fluid appearing in hT2w-3D-FLAIR imaging based on magnitude reconstruction.<sup>17</sup> The 3D-real IR images can reduce the risk of misregistration artifacts caused by patient motion, and thus, we routinely obtain a 3D-real IR image as a supplementary image in an EH examination.<sup>18</sup> The whole brain is included in the 3D-real IR image, which permits the evaluation of the LV.<sup>18</sup> In these images, we noticed that there was a difference in the contrast enhancement, which represented a difference of GBCA distribution between the ventricles and the cisterns. We speculated that the leakage pathway might be estimated by comparing the contrast enhancement of the CSF in various locations, because more GBCA would be found in CSF adjacent to a leakage site.

The purpose of this study was to retrospectively evaluate the distribution of intravenously administered GBCA leakage into the CSF by comparing the contrast enhancement of the cerebral cisterns to the LVs using 3D-real IR imaging.

## Materials and methods

### Patients and materials

The subjects of this study were 26 patients (men: 13, women: 13, ages: 21-80 years old, median: 55.5 years old) with clinically suspected EH who underwent magnetic resonance (MR) imaging from November, 2017 through April, 2019. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) of all patients exceeded 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. The medical ethics committee of our hospital approved this retrospective study and waived informed consent. All MR imaging was performed on a 3-tesla MR scanner (MAGNETOM Skyra; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) with a 32-channel phased-array head coil. The contrast agent administered to patients in this study was a macrocyclic GBCA (Gd-HP-DO3A; ProHance; Eisai, Tokyo, Japan). A single dose of GBCA (SD-GBCA) was defined as 0.1 mmol/kg body-weight. The image analyses were performed with a DICOM viewer (OsiriX version 5.8 32 bit; Pixmeo SARL, <http://www.osirix-viewer.com/>). The statistical analyses were performed with free statistical software (R software version 3.6.1; The R Foundation, <https://www.r-project.org/>).

### MR imaging

The 3D-real IR imaging was based on a hT2w-3D turbo spin echo sequence with a variable refocusing flip angle (TR=15130 ms, TE=544 ms). For the non-slab selective IR preparation pulse, we set the waiting time to 2700ms to obtain a negative SI in the endolymph and CSF, which did not contain GBCA. The voxel size was 0.5×0.5×1.0mm. The slab oblique angle was set parallel to the anterior commissure-posterior commissure line and the bilateral internal auditory canal. The slab thickness was 256 mm, and the center of the imaging slab was placed at the mammillary body. The parameter details are indicated in Table 1. The 3D-real IR imaging was obtained at pre-, and at 5 min and 4 h post-IV-SD-GBCA.

### Image analysis

We corrected the misregistration over the time of the acquisition, using an OsiriX function, which was based on manual pixel alignment. In the pre-administration 3D-real IR image, we manually placed circular regions of interest (ROIs) with a diameter of 3.0 mm in the bilateral following region: the anterior horn of the LV (LV<sub>ante</sub>), the trigone of the LV (LV<sub>tri</sub>), the Sylvian fissure (SyF), the ambient cistern (Amb), the prepontine cistern (PPC), the cerebellopontine angle cistern (CPA), and the vitreous (Vit). An example of the ROI placement is indicated in Fig. 1. These ROIs were copied and pasted onto the images obtained at 5 min and 4 h post-IV-SD-GBCA. We measured the SI in the ROIs and averaged the values for the bilateral region. The change in the SI pre- to

post-IV-SD-GBCA (SI<sub>change</sub>) was calculated. Two radiographers with 16 years (T.O.) and six years (S.I.) experience in MR imaging were responsible for the image analyses.

### Statistical analysis

The inter-observer reliability was evaluated using an intraclass correlation coefficient (ICC) (2,1). The averaged value from the two observers was used for the statistical analyses. Significant differences between the SI measured at pre-IV-SD-GBCA and those at 5 min and 4 h post-IV-SD-GBCA were evaluated for each ROI. Significant differences between the SI<sub>change</sub> in each ROI were evaluated at 5 min and 4 h post-IV-SD-GBCA. A Steel-Dwass's s test was applied to correct for multiple comparisons. We defined 5% as a threshold for statistical significance.

### Results

The ICCs (2, 1) between the two observers were 0.973 for the SI measurement at pre-IV-SD-GBCA, 0.956 for 5 min post-, and 0.986 for 4 h post-IV-SD-GBCA. No significant differences were found between the SI measured at pre- and 5 min post-IV-SD-GBCA, for any regions. A significant difference was found between the SI at 5 min and 4 h post-IV-SD-GBCA, for all regions. A significant difference was observed between the SI measured at pre- and 4 h post-IV-SD-GBCA, in all regions (Fig. 2). The P-values for the multiple comparison of the SI was summarized in Table 2. A significant difference was found between the SI<sub>change</sub> of Vit and that of the other regions at 5 min post-IV-SD-GBCA. A significant difference was found between the SI<sub>change</sub> of LV<sub>ante</sub>, LV<sub>tri</sub>, and Vit and that of SyF, Amb, PPC, and CPA, at 4 h post-IV-SD-GBCA (Fig. 3). The P-values for the multiple comparison of the SI<sub>change</sub> was summarized in Table 3. Representative images are indicated in Fig. 4.

### Discussion

We considered that using the ratio of SI was inappropriate for this evaluation, because the values of SI in the 3D-real IR image based on phase-sensitive reconstruction includes not only positive value but also negative value and brain parenchyma shows near zero signal.<sup>17</sup> Therefore, we used the SI and the SI<sub>change</sub> in the cisterns, the LVs, and the vitreous for the evaluation of the contrast enhancement. The SI was increased in all CSF spaces as well as the vitreous at 4 h post-IV-SD-GBCA compared to pre-administration. These findings support previous studies using hT2w-3D-FLAIR imaging after IV-SD-GBCA.<sup>10, 11</sup> In addition, the SI increase in the cisternal CSF was higher than that in the LVs at 4 h post-IV-SD-GBCA. Therefore, the intravenously administered GBCA that had leaked into the CSF was considered to be at a higher concentration in the cisterns than in the LVs. In the previous study on the regular contrast 3D-FLAIR using variable flip angle echo train readout, a flow velocity-related SI decrease of GBCA dissolved fluid was observed.<sup>19</sup> In this present study, any discernable decrease in the SI of the CSF was not observed in the MR cisternography, which obtained at the same time as the 3D-real IR while the EH examination. The constant flip angle echo train readout, which was set the similar value to the MR cisternography was used in the 3D-real IR imaging. Although there might be some signal alteration due to the CSF flow, we think the effect of flow is small.<sup>4</sup>

Previous studies have speculated that the choroid plexus was a potential source of the leakage of intravenously administered GBCAs from blood vessels into the CSF.<sup>11, 20</sup> This idea was based on the time course of the CSF enhancement, in which the ventricular CSF was enhanced post-IV-GBCA earlier than the enhancement of the cisternal CSF,<sup>20</sup> and the decrease of contrast enhancement in the choroid plexus through the LV to the third ventricle.<sup>11</sup> Alternatively, the characteristic finding of a strong signal enhancement in the CSF surrounding regions such as the peripheral part of the cranial nerve and the cortical veins including vein of Labbe has been reported.<sup>10, 13, 14</sup> To our knowledge, there are no reports showing such distinct contrast enhancement in the lateral ventricular CSF surrounding the choroid plexus, including our patients' images. A previous study of CSF dynamics proposed a new hypothesis that CSF secretion and absorption occurs everywhere in the brain, and the choroid plexus could be considered as only one part of the circulation system.<sup>21</sup> In addition, this current study showed a higher concentration of intravenously administered GBCAs in the cisternal CSF than in the lateral ventricular CSF. The ventricular CSF volume is larger than that of the cisterns, which may result in more diluted GBCA within that region. However, we confirmed that there was no difference in CSF enhancement between the LV<sub>ante</sub> and the LV<sub>tri</sub>. Therefore, the choroid plexus might be just "one site" where

the GBCA from the blood vessels leaks into the CSF, and not the main pathway of such leakage. The CSF plays an important role in clearance of the waste in the brain through the glymphatic pathway.<sup>7</sup> Accumulation of the interstitial solutes in the brain due to the glymphatic dysfunction causes the neurodegenerative change such as Alzheimer's disease.<sup>7</sup> The CSF homeostasis would be closely related to the regulation of glymphatic system. In this current study, we confirmed the difference in the distribution of intravenously administrated GBCA depending on the location of CSF in the brain. Age-related leakage of GBCA in the CSF surrounding the cortical veins has been suggested.<sup>13</sup> As a further study, the relationship between GBCA distribution and aging would be interesting for elucidating behavior of fluid in the central neural system.

The enhancement in the vitreous after IV-GBCA was also evaluated in this study, because the vitreous, which is mainly composed of fluid, was included within the imaging field of view. In one patient with a clinical history of cataract lens replacement, a strong enhancement at post-IV-SD-GBCA was observed. However, we considered this to be an outlier. The leakage of intravenously administered GBCA into the ocular structure including the vitreous has been reported in patients with a disruption of the blood-ocular barrier such as in acute cerebral stroke.<sup>22</sup> However, other patients in this current study also showed the GBCA distribution in the vitreous after IV-SD-GBCA as in the previous report.<sup>11</sup> Recently, impaired CSF circulation causing toxic fluid environment in the subarachnoid space surrounding the optic nerve has been suggested as one of the causes of glaucoma with normal intraocular pressure.<sup>23</sup> The CSF surrounding the subarachnoid space of the optic nerve is reported one part where intravenously administered GBCA leaks.<sup>10</sup> The GBCA permeability of the blood-ocular barrier might be related to the cause of the ocular disease.

This study includes some limitations. First, there was a small number of subjects. Second, all subjects were patients with a suspicion of EH with bolus IV-GBCA. An investigation with a larger number of healthy subjects would be valuable to further establish these findings under normal conditions. Slow continuous IV-GBCA might be valuable to rule out the possibility of intermittent leakage of GBCA from choroid plexus. Third, the ROIs were placed manually. As a result, the measurements between the two observers were comparable in this study. However, a bias free automatic volume segmentation would be warranted as a further study.

### Conclusion

The GBCA concentration was higher in the cisterns than in the LVs 4 h post-IV-SD-GBCA. The choroid plexus may not be the main pathway by which intravenously administered GBCA leaks into the CSF.

### Disclosure Statement

None of the authors have any conflicts of interest regarding this study.

### References

1. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014; 270:834-841.
2. Naganawa S, Kawai H, Sone M, Nakashima T. Increased sensitivity to low concentration gadolinium contrast by optimized heavily T2-weighted 3D-FLAIR to visualize endolymphatic space. *Magn Reson Med Sci* 2010; 9:73-80.
3. Kato Y, Bokura K, Taoka T, Naganawa S. Increased signal intensity of low-concentration gadolinium contrast agent by longer repetition time in heavily T2-weighted-3D-FLAIR. *Jpn J Radiol* 2019; 37:431-435.
4. Naganawa S, Nakane T, Kawai H, Taoka T. Gd-based contrast enhancement of the perivascular spaces in the basal ganglia. *Magn Reson Med Sci* 2017; 16:61-65.
5. Rasschaert M, Schroeder JA, Wu TD, et al. Multimodal imaging study of gadolinium presence in rat cerebellum: differences between Gd chelates, presence in the Virchow-Robin space, association with lipofuscin, and hypotheses about distribution pathway. *Invest Radiol* 2018; 53:518-528.
6. Taoka T, Jost G, Naganawa S, Pietsch H. Impact of the glymphatic system on the kinetic and distribution of gadodiamide in the rat brain: Observations by dynamic MR imaging and effect of circadian rhythm on tissue gadolinium concentrations. *Invest Radiol* 2018; 53:529-534.
7. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A perivascular pathway facilitates

CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med* 2012; 4:147ra111.

8. Taoka T, Naganawa S. Gadolinium-based contrast media, cerebrospinal fluid and the glymphatic system: possible mechanisms for the deposition of gadolinium in the brain. *Magn Reson Med Sci* 2018; 17:111-119.
9. Taoka T, Naganawa S. Glymphatic imaging using MRI. *J Magn Reson Imaging* 2019; doi: 10.1002/jmri.26892. [Epub ahead of print]
10. Naganawa S, Suzuki K, Yamazaki M, Sakurai Y. Serial scans in healthy volunteers following intravenous administration of gadoteridol: time course of contrast enhancement in various cranial fluid spaces. *Magn Reson Med Sci* 2014; 13:7-13.
11. Deike-Hofmann K, Reuter J, Haase R, et al. Glymphatic pathway of gadolinium-based contrast agents through the brain: overlooked and misinterpreted. *Invest Radiol*. 2019; 54:229-237.
12. Naganawa S, Taoka T, Kawai H, Yamazaki M, Suzuki K. Appearance of the organum vasculosum of the lamina terminalis on contrast-enhanced MR imaging. *Magn Reson Med Sci* 2018; 17:132-137.
13. Naganawa S, Nakane T, Kawai H, Taoka T. Age dependence of gadolinium leakage from the cortical veins into the cerebrospinal fluid assessed with whole brain 3D-real inversion recovery MR imaging. *Magn Reson Med Sci*. 2019; 18:163-169.
14. Ohashi T, Naganawa S, Ogawa E, Katagiri T, Kuno K. Signal intensity of the cerebrospinal fluid after intravenous administration of gadolinium-based contrast agents: strong contrast enhancement around the vein of Labbe. *Magn Reson Med Sci*. 2019; 18:194-199.
15. Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Imaging of Ménière's disease after intravenous administration of single-dose gadodiamide: utility of subtraction images with different inversion time. *Magn Reson Med Sci* 2012; 11:213-219.
16. Naganawa S, Ohashi T, Kanou M, Kuno K, Sone M, Ikeda M. Volume quantification of endolymph after intravenous administration of a single dose of gadolinium contrast agent: comparison of 18- versus 8-minute imaging protocols. *Magn Reson Med Sci* 2015; 14:257-262.
17. Naganawa S, Kawai H, Taoka T, Sone M. Improved 3D-real Inversion Recovery: A Robust Imaging Technique for Endolymphatic Hydrops after Intravenous Administration of Gadolinium. *Magn Reson Med Sci* 2019; 18:105-108.
18. Ohashi T, Naganawa S, Takeuchi A, Katagiri T, Kuno K. Quantification of endolymphatic space volume after intravenous administration of a single dose of gadolinium-based contrast agent: 3D-real inversion recovery versus HYDROPS-Mi2. *Magn Reson Med Sci*. 2019; doi: 10.2463/mrms.mp.2019-0013. [Epub ahead of print]
19. Fukuoka H, Hirai T, Okuda T, et al. Comparison of the added value of contrast-enhanced 3D fluid-attenuated inversion recovery and magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echo sequences in relation to conventional postcontrast T1-weighted images for the evaluation of leptomeningeal diseases at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31:868-873.
20. Jost G, Frenzel T, Lohrke J, Lenhard DC, Naganawa S, Pietsch H. Penetration and distribution of gadolinium-based contrast agents into the cerebrospinal fluid in healthy rats: a potential pathway of entry into the brain tissue. *Eur Radiol* 2017; 27:2877-2885.
21. Oreškov D, Radoš M, Klarica M. Role of choroid plexus in cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Neuroscience* 2017; 354:69-87.
22. Hitomi E, Simpkins AN, Luby M, Latour LL, Leigh RJ, Leigh R. Blood-ocular barrier disruption in patients with acute stroke. *Neurology* 2018; 90:e915-e923.
23. Killer HE, Pircher A. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye (Lond)* 2018; 32:924-930.

### Figure legends

**Fig. 1** An example of the region of interest (ROI) placement for measurement of the signal intensity. On the three-dimensional real inversion recovery (3D-real IR) image obtained at post-intravenous administration of a single dose of gadolinium-based contrast agent (IV-SD-GBCA), the 3.0 mm diameter-circular ROIs were manually placed in the anterior horn of the LV (LV<sub>ante</sub>) (a), the trigone of the LV (LV<sub>tri</sub>) (b), the Sylvian fissure (SyF) (c), the ambient cistern (Amb) (d), the prepontine cistern (PPC) (e), the cerebellopontine

angle cistern (CPA) (f), and the vitreous (Vit) (g). Then, the ROIs were copied and pasted onto the 3D-real IR image obtained post-IV-SD-GBCA.

**Fig. 2** A comparison of the signal intensities (SI) between the three-dimensional inversion recovery (3D-real IR) images obtained at pre-, and at 5 min, and 4 h post-intravenous administration of a single dose of gadolinium-based contrast agent (IV-SD-GBCA) in the anterior horn of the LV (LV<sub>ante</sub>) (a), the trigone of the LV (LV<sub>tri</sub>) (b), the Sylvian fissure (SyF) (c), the ambient cistern (Amb) (d), the prepontine cistern (PPC) (e), the cerebellopontine angle cistern (CPA) (f), and the vitreous (Vit) (g). An asterisk (\*) indicates significant differences after multiple comparisons correction ( $P < 0.05$ ). A significant difference in the SI was observed between the 3D-real IR images obtained pre- and 4 h post-IV-SD-GBCA in all regions ( $P < 0.05$ ).

**Fig. 3** A comparison of the change in the signal intensity (SI) from pre-administration of a single intravenous dose of gadolinium-based contrast agent (IV-SD-GBCA) (SI<sub>change</sub>) between the anterior horn of the LV (LV<sub>ante</sub>), the trigone of the LV (LV<sub>tri</sub>), the Sylvian fissure (SyF), the ambient cistern (Amb), the prepontine cistern (PPC), the cerebellopontine angle cistern (CPA), and the vitreous (Vit), on the three-dimensional real inversion recovery (3D-real IR) image obtained at 5 min post- (a) and 4 h post- (b) IV-SD-GBCA. The asterisk (\*) indicates a significant difference after multiple comparisons correction ( $P < 0.05$ ). A significant difference was observed between SI<sub>change</sub> of the LV<sub>ante</sub>, LV<sub>tri</sub>, and the Vit and that of the SyF, Amb, PPC, and the CPA, in the images from 4 h post-IV-SD-GBCA ( $P < 0.05$ ).

**Fig. 4** A 57-year-old woman with clinically suspected endolymphatic hydrops. The three-dimensional inversion recovery images obtained pre- (a), 5 min post- (b), and 4 h post- (c) intravenous administration of a single dose of gadolinium-based contrast agent (IV-SD-GBCA) at the lateral ventricular level, and pre- (d), 5 min post- (e), and 4 h post- (f) IV-SD-GBCA at the Sylvian fissure level. The contrast enhancement of the cerebrospinal fluid (CSF) is shown in the image obtained at 4 h post-IV-SD-GBCA (c, f), and the degree of the enhancement in the Sylvian fissure (f, arrows) was greater than that in the lateral ventricle (c, arrow heads). The strong CSF enhancement, which indicates leakage of the GBCA was observed in the superficial subarachnoid space (c, circle).

## 「老年精神医学雑誌」特集企画(第31巻第10号)

「いま改めて認知症患者の入院の意義について考える」

### 7. 総合病院における身体合併症を有する認知症患者のケア

Care of dementia patients with physical complications in general hospitals

総合上飯田第一病院 老年精神科  
 鶴飼克行  
 UKAI Katsuyuki

横浜市立大学 保健管理センター  
 小田原俊成  
 ODAWARA Toshinari

#### 抄録

身体合併症治療のために入院する認知症患者は、高率にBPSD・せん妄状態を呈するため、「BPSD・せん妄治療と身体疾患の急性期治療の両立」が困難な場合が多く、大きな問題となってきた。この問題解決のため、一般総合病院では「認知症サポートチーム」などの多職種協同でのケアが推進されてきたが、「専門的治療を要する身体合併症に罹患し、かつ医療保護入院が必要な激しいBPSD・せん妄を呈した症例」にも対応できる治療設備と構造を有した医療施設(高度医療が実施できる病床を備える精神科閉鎖病棟を有する総合病院)の整備は未だ十分ではない。その一方、「総合病院における身体合併症を有する認知症患者のケア」には、正常な若者の場合とは異なる幾つかの意義がある。この入院意義について、具体的に例を挙げて解説した。

**Key words:** 認知症の行動心理症状 (BPSD)、せん妄、身体合併症、総合病院

#### はじめに

我が国では、今後四半世紀に亘って、認知症の高齢者人口が増加するの

は周知のことである。認知症患者は、その原疾患によって差異はあるが、認知機能障害以外にも様々な行動心理症状 (BPSD) や身体症状 (パーキンソンニズム・自律神経障害・廃用症候群・神経運動器障害など) を呈する。さらに認知症疾患とは直接に関係のない身体合併症 (外傷・骨折・感染症・がん・血管障害・生活習慣病など) を起こしやすいことも良く知られている。各種の身体合併症の治療には、多剤の薬物療法を要することも多く、代謝機能の低下している高齢者には、それらの薬剤の相互作用や副作用による弊害も指摘されている。

BPSDは適切な介護・看護によって対応・解決されることが多いが、向精神薬の投与に頼らざるを得ない場合もしばしばある。稀には、治療のために精神科病院での管理を要することもある。同様に、身体症状も適切な介護・看護や理学療法・リハビリテーションによって維持・改善することが多いが、身体科の医療介入を要する場合も多い。時には、総合病院に入院して専門的治療を受ける必要が生じる場合もある<sup>1)2)</sup>。これらのどの段階・状況においても、いろいろな問題があるが、それらを論じ出すと膨大な記述量になってしまうし、既に多数の書籍が発刊されている。

そこで本稿では、本特集のテーマに沿って、身体科による専門的治療介入を要する疾患を合併した認知症高齢者に絞って、「改めて認知症患者の総合病院への入院の意義」について考えてみたい。

### 1. 専門的治療介入を要する身体合併症に罹患した認知症高齢者の入院意義は何か?

「専門的治療を要する身体合併症に罹患した認知症高齢者の総合病院への入院意義など考えるまでもない、若者の場合と同じだろう」、この見解は、概ねその通りである。では、なぜこの課題が取り上げられるのかと言えば、わが国の少子高齢化問題が国家規模での危惧・議論となっていた四半世紀ほど前から、「認知症を合併した高齢者の身体合併症治療」が地域医療の課題として現象していたからである<sup>3)4)</sup>。

例えば、認知症高齢者では、BPSDだけでなく、身体合併症が引き起こす様々な侵襲が脳機能障害を惹起し、容易に行動異常(せん妄)に至る。BPSDやせん妄が身体合併症治療の大きな妨げになるの言うまでもない。病院職員が危険に晒されるほどの激しいBPSDやせん妄による異常行動にまで至ることも少なくない。「こうなってしまった場合、どう対応すればいいのか?」が、この四半世紀に亘り、解決困難な問題として、延々と存在し続けているという現状がある。

この「BPSD・せん妄治療と身体疾患の急性期治療の両立」の対策として、2015年に厚生労働省が中心となって計画・実施した「認知症施策推進戦略(新オレンジプラン)」において、「一般急性期病院におけるBPSD対応力の向上」と「精神科病院における身体合併症への対応力の向上」が取り上げられた。厚生労働省は「一般病院におけるBPSD対応力向上」を目的として、2012年度の診療報酬改定で、一般病院「精神科リエゾンチーム」による診療加算を新設し、2016年度の改定では、一般病院に入院した認知症患者に特化したチームケア加算(認知症ケア加算1)が加わった。さらに、今年度(2020年度)の改定では、「せん妄ハイリスク患者ケア加算」が新設された。しかし、実臨床では、短期的な身体的拘束や向精神薬による治療では管理できないBPSDやせん妄を呈する症例は少なくなく、このようなケースに対応するためには、「精神科病院における身体合併症への対応力の向上」も重要な課題となっている。残念ながら現状では、精神科特例により医療職が一般病院に比して少ない問題をはじめ、精神科病院で対応できる身体合併症には限界があるのも明らかである<sup>5)</sup>。例えば、現在、世界中で猛威を振るっている新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に罹患してウイルス性肺炎を起こし、せん妄状態を呈する認知症患者を想像すれば、対応の困難性は容易に理解できよう。

このように、専門的治療を要する身体合併症に罹患し、かつ医療保護入院が必要な激しいBPSD・せん妄を呈した場合、「精神科病棟を有する総合病院」が果たす役割は極めて重要であるが、このような総合病院の整備は、未だ十分に進んでいない<sup>3)4)</sup>。一般的には「認知症疾患医療センター」に指定された総合病院の活躍が期待される。例えば、2020年6月現在、名古屋市(政令指定都市)と愛知県では、それぞれ3か所と11か所、合計14か所の病院が認知症疾患医療センターに指定されているが、そのうち総合病院は7か所であり、精神科病棟を有する総合病院は愛知医科大学病院のみであり、認知症患者に特化した精神科病棟を有する総合病院は一つもない。名古屋市・愛知県内には、身体合併症治療に責任を負うべき「基幹型の認知症疾患医療センター」は存在していない。また仮に、ある総合病院が激しいBPSDにも対応可能な精神科病棟を有していたとしても、その精神科病棟が必ずしも多様な身体合併症の治療に対応可能な構造になっているとは限らない。例えば、COVID-19に対応可能な精神科病棟は、日本中どのくらいあるのだろうか?さらに、身体疾患治療に加えて、大きな看護負担と精神科治療を要するにも拘らず、診療報酬が十分とは言えないという経営上の問題もある。

このように、「BPSD・せん妄と身体合併症治療の両立可能性」の問題は、未だに多くの地域で、経営上の問題点も含めて、解決には至っていないのである。

### 2. 総合病院に入院した認知症高齢者のためのチーム医療

最近の総合病院には、診療報酬上の加算の効果もあって、精神疾患を持つ患者や認知症患者のためのチーム医療を実践している病院が増えてきている。一般病院「精神科リエゾンチーム」診療加算に基づく「精神科リエゾンチーム」と、認知症ケア加算1に基づく「認知症サポートチーム(Dementia Support Team: DST)」の二つのチームが一般的である<sup>3)6)</sup>。精神科リエゾンチームについては他書を参照していただくとして<sup>7)</sup>、本稿ではDSTについて(各病院でのDSTには多少の違いはあるだろうが、類似していると思



われるので、筆頭筆者の病院のDSTを実例として詳しく述べる。

筆頭筆者の勤務する「総合上飯田第一病院(以後、当院)」は、名古屋市区北にある病床数236床(6病棟)の民間総合病院である(精神科病棟はない)。当院では、認知症ケア加算が新設された2016年の6年前(2010年)に、名古屋市第一号の認知症看護認定看護師(Certified Nurse in Dementia Nursing: CNDN)が誕生したのを契機に、筆頭筆者を代表・委員長として、医師・CNDNと病棟リンクナース・薬剤師・作業療法士・管理栄養士・歯科衛生士・医療ソーシャルワーカー(MSW)の7職種で構成されるDST(およびDST運営委員会)を創設した。2020年6月現在の当院のDSTは、老年精神医学専門医・認知症専門医などの資格を有する筆頭筆者のほかに、日本老年医学会の老年病専門医研修を修了した内科医師1名、CNDN資格を有するナースが3名、各病棟のリンクナースが計9名、その他の上記職種が各1名以上の合計20名から成る大所帯のチームである。今年度からは、せん妄にも対応している活動実績を示すために、DDST(Dementia-Delirium Support Team)と名称を変更した。

当院のDDSTの日々の活動は、3名のCNDN(師長一人、主任二人)が中心である。当院の2017年11月某日の調査では、全入院患者215名の35%(76名)が明らかな認知症であり(軽度認知障害は除く)、同年10月1か月間に発生した全病棟でのBPSD(活動性せん妄も含む)の延べ報告数は、合計1423件(一日平均46件)であった<sup>9)</sup>。一日に50件ぐらい発生するBPSD・せん妄の多くには、各病棟の担当ナースやDDSTリンクナースらが対応していると思われるが、彼らだけでは対応が難しいケースが生じた際には、余裕のあるCNDNが迅速に病棟に出向き、病棟ナースと直ぐにカンファレンスを行い(必要に応じて、DDST薬剤師などの他職種メンバーも含めて)、対応を検討する。対応に難渋するケースは、他のCNDNや病棟師長・主治医らも交えてカンファレンスを実施し、それでも難しいケースには筆頭筆者に「上申」ということになるが、その頻度は月に1~2件、有るか無いか程度(1000件に1回ぐらい)であった。

DDSTのその他の活動は、毎週のカンファレンス・ラウンド(CNDN全員・医師1名・薬剤師2名・MSW1名)、毎月のDDST運営委員会(概ね全メンバーが集合)、年1回の当院所属の全ナースを対象としたDDST主催の研修会がある(同じ内容で数回実施し、合計の出席率は100%である)。

では、「認知症を合併した高齢者の身体合併症治療」が地域医療の課題として現象しているのは、上記の「精神科治療と身体科治療の両立」だけが原因なのであるか？

### 3. 総合病院に入院した身体合併症を有する認知症患者のケアには、非薬物療法と早期退院支援が最も重要である

「言うは易く行うは難し」の典型ともいえるのが、このテーマ:「非薬物療法と早期退院支援」かもしれない。特に、激しい暴力を伴うような医療保護入院を考慮せざるを得ないレベルのBPSD・せん妄には、非薬物療法だけでは、ほとんど対応不能であるが、このようなケースの対処法・ケアについては他書に譲る<sup>9)</sup>。ここでは、日常普通に遭遇するレベルのBPSD・せん妄について、非薬物療法と早期退院支援の要点を述べる。なお、本章の以後の記事は、当院のCNDN(加藤貴代・服部しほり)両名からのレポートを参考にして、筆頭筆者の責任において、DDSTの日頃の活動・役割を記すものである。

1. BPSD・せん妄の予防のため、入院直後から、患者のこれまでの生い立ち・生活歴、家族・友人関係、既往歴、生活状況(食事・睡眠・排泄・入浴・趣味など)などの情報収集を行うと同時に、身体合併症の種類や程度、苦痛の有無などの身体状況を把握し、それらに基づいて、認知症の程度やせん妄リスクを評価する。
2. 入院に際しては、収集した情報に基づき、部屋の場所、ベッドの配置、ベッド柵の種類、転倒防止策などの入院環境の配慮や危険防止を工夫する。
3. 早期退院支援のため、身体合併症の治療方針から入院期間、リハビリテーションの必要性や実施期間、予後などを予測し、急性期病棟での治療終了後の患者の「新しい生活」への準備を開始する。
4. BPSD・せん妄の予防のため、治療中の点滴ルート、酸素チューブ、モニターのコード類、アラーム音など、混乱の元となる・日常生活と異なる身の回りの環境を工夫し、入院生活の邪魔にならないように整える。
5. 太陽の光、会話、清拭・シャワー、TV・ラジオ、孫の写真、時計・カレンダーなど、日常生活に必要なものは入院中でも必要であり、可能な限り配慮することが望ましい。家族の面会や付き添い(特に、夕暮れ時)も、BPSD・せん妄の予防に有効である。COVID-19の流行で面会禁止の期間でも、家族との電話連絡は有効である。
6. 生活破綻した症例や、何らかの事情で退院後の生活に難渋するケースでは、地域連携看護師やMSWと一緒に、毎週開かれる退院支援カンファレンスにも参加し、対応策・打開策を検討する。

このような取り組みで、BPSD・せん妄を最小限に抑えて、早期の急性期病棟からの退院・リハビリテーションへの導入ができると、患者は元の生活に戻れる可能性が大きくなる。一方、何らかの後遺症や廃用症候群の悪化が生じた場合には、元の生活には戻れなくなることもあるが、「新しい生活様式」を考案・創出して(例えば、特別養護老人ホーム・老人保健福祉施設・有料老人ホームなどへの施設入所、新たな介護保険サービスを受けての生活など)、生活破綻から守ることができると。

若者の入院医療には見られなかった認知症高齢者に特有の入院意義が、ここに一つ見い出されよう。

### 4. 退院後の「新しい生活の創出」と「薬物療法の適正化」

前述したように、認知症高齢者は、入院の原因となった疾患以外にも、複数の身体疾患と併存していることが普通である。このため、通院している複数の診療科から、それぞれの薬を処方されて、結果的に多くの薬を服用していることが多い。これは各科の医師が、自分の専門の疾患に対して、「最善の薬物療法を」と努力した結果なのだが、「地獄への道は善意で敷き詰められている」(欧州の格言)の如く、却って薬の相互作用や副作用による弊害の発生を招きかねない。時には、BPSD・せん妄の原因が「薬剤性」だったという皮肉なことも起こりかねない。

専門的治療を要する身体合併症のために総合病院で入院・治療を受けることになるのは、残念なことではあるが、これらの多くの薬を調整・適正化する良い機会にもなり得る。総合病院には様々な診療科の医師がいるので、入院主科の主治医は各専門医にコンサルトしやすいという利点がある。また、総合病院には、すべての領域の薬に関する専門家である薬剤師が勤務しているので、主治医には専門外の薬の相互作用・併用禁忌・副作用などを熟知している病棟薬剤師やDDST薬剤師にも、気軽に直接に相談できる。こうして、入院中に、幾つかの薬を減らすことも可能になる。もっとも、日頃から信頼して通院している各クリニック・病院の医師らに対して失礼にあたる側面もあると思うので、信頼関係を損ねないように細心の配慮を払うとともに、丁寧な診療情報提供にも努めるなどの配慮が重要であることは言うまでもない。

退院後の「新しい生活の創出」の他に、若者の入院医療には見られなかった認知症高齢者に特有の入院意義が、ここにもまた一つ、見い出されよう。

### 5. 身体疾患発症以前の身体能力よりも向上して退院するための入院早期からのリハビリテーション

安静目的で入院する疾患や治療後暫らくの安静が必要な疾患もあるが、原則的には入院早期からの可及的速やかなリハビリテーションの実施が望まれる。認知症高齢者は、数日間の臥床でも、廃用症候群やサルコペニアが悪化し、立ち上がることができなくなり、転倒しやすくなるといった問題が、しばしば認められる。総合病院に所属する理学療法士・作業療法士・言語聴覚士(言語療法士)らによる専門的な、病状に合わせての適切なリハビリテーションは、患者の望む元の生活に戻れることを可能にするばかりか、身体合併症発症以前の身体能力を凌駕するまでに改善させることもある。その入院中に獲得した身体能力を退院後も維持できるように、入院中から「新しい生活」を見越した介護プランを立案しておくことが重要であり、こころもDDST作業療法士・MSWらによる、ケアマネージャーと連携した活躍が、大いに期待される。ここにも認知症高齢者の総合病院での入院ケアの意義があると言える。

また、早期からのリハビリテーションは、身体能力の維持・向上だけでなく、せん妄の発生を予防する効果も期待できる。せん妄は、身体疾患の治療を妨げて、疾患の悪化・長期化を招き、自らも更に悪化させる。また、リハビリテーションの妨げにもなり、在院日数を延長させる原因になる。早期リハビリテーションは、身体能力の維持・向上を目的とすると同時に、せん妄を防止してリハビリテーションの質や量を高め、更に身体疾患治療にも好影響を与えることも目的として実施されるべきである。上記のような悪循環を断ち切り、逆に好循環を生み出すことを意識して、早期からのリハビリテーションを計画することが重要である。

### 6. 認知症の緩和ケア、および終末期・人生の最終段階のケア

認知症は、がんや運動神経難病などと同様に、生命予後を規定する疾患群であり、緩和ケアの対象となり得る<sup>9)</sup>。緩和ケアは、疾患早期から実施されるべきことは、広く知られるようになってきた感がある。一方、何度も肺炎を繰り返して総合病院に入院する段階・拒食で入院を繰り返す段階(終末期と思われる時期、あるいは「人生の最終段階:エンドオブライフ」)の認知症高齢者ケアは、複雑で微妙な問題を孕んでいる<sup>9)</sup>。「複雑で微妙」なので、安易に表現するのは避けるべきなのだが、誤解を覚悟して一言二言で表現すれば、「繰り返す肺炎を治療すべきか?」「胃瘻や中心静脈栄養ポートを増設して延命させるべきか?」である。これらの問題は、純粋な医療・ケアの方法論の問題というよりも、主に倫理・価値観の問題であるのは当然のこと、更には「より複雑で微妙」な問題(例えば、介護者の技術・能力により発症リスクが異なる、時代や地域によって胃瘻・中心静脈栄養ポート増設の技術やリスク・ベネフィットに差が生じる、アドバンスケアプランニングの有効性に疑義を抱く意見がある、など)が関係してくるので、本稿ではこれらの問題の議論には、これ以上は立ち入らない<sup>10)</sup>。

ただ、総合病院への入院は、これらの問題を考える良い機会となる、あるいは先延ばしにしてきた問題に直面せざるを得ない機会となるかもしれないことは、間違いないと言えるだろう。

#### まとめ

以上、考察してきた各章の要点をまとめると、以下の如くである。

1. 「総合病院における身体合併症を有する認知症患者のケア」には、正常な若者の場合とは異なる幾つかの入院の意義がある。
2. 一方、身体合併症治療のために入院する認知症患者は、高率にBPSD・せん妄状態を呈するため、「BPSD・せん妄治療と身体疾患の急性期治療の両立」が困難な場合が多く見られ、社会的に大きな問題となってきた。
3. この問題解決のため、一般総合病院での「精神科リエゾンチーム」「認知症サポートチーム」での多職種協同の医療・ケアが推進されてきたが、「専門的治療を要する身体合併症に罹患し、かつ医療保護入院が必要な激しいBPSD・せん妄を呈した症例」に対応できる治療設備と構造を有した医療施設の整備は、経営面での問題も含めて、未だ

- 十分ではない。
- 総合病院に入院した身体合併症を有する認知症患者のケアには、非薬物療法によるBPSD・せん妄の予防と、早期に急性期病棟から退院できるための支援が、最も重要である。
  - 身体能力の維持・向上のためだけでなく、BPSD・せん妄の予防、早期退院支援のためにも、入院早期からの可及的速やかなリハビリテーションへの導入が非常に重要である。
  - 後遺症や廃用症候群の悪化により、元の生活に戻れなくなることもあるが、その場合には「新しい生活様式」を考案・創出して、生活破綻から守ることが重要である。
  - 身体治療のための入院を奇貨として、複数の医療機関・診療科から処方されている多くの薬を整理・適正化するためには、各診療科・多職種との協力が可能な総合病院は、大変有利である。
  - 認知症者の入院が、認知症の緩和ケア、あるいはエンドオブライフ・ケアを考える良い機会となることもあり得る。

文献

- 1) 小田原俊成: 認知症の救急医療。(栗田圭一、北川泰久、鳥羽研二、三村将、弓倉整、横手幸太郎編) 認知症トータルケア。S316-S317、日本医師会、東京(2018)。
- 2) 小田原俊成: 一般病院における認知症高齢者の支援体制を整備するために。わが国の認知症施策の未来①。老年精神医学雑誌、28:79-85(2017)。
- 3) 小田原俊成: 認知症者の身体治療における問題点は? (日本総合病院精神医学会・認知症委員会編) 認知症診療連携マニュアル。14-17、星和書店、東京(2018)。
- 4) 鶴飼克行: 老人性認知症治療病棟における身体合併症診療の現状と問題点。老年精神医学雑誌、18(3):305-310(2007)。
- 5) 齋藤正彦: 精神科病院における身体合併症医療。老年精神医学雑誌、27(4):375-381(2016)。
- 6) 小田原俊成: 一般病院における認知症診療の課題。(日本総合病院精神医学会・認知症委員会編) 認知症診療連携マニュアル。1-2、星和書店、東京(2018)。
- 7) 鶴飼克行: 精神科リエゾンチーム。(日本総合病院精神医学会・認知症委員会編) 認知症診療連携マニュアル。117-124、星和書店、東京(2018)。
- 8) 鶴飼克行: 急性期一般病院でのBPSD・せん妄の頻度と管理。(服部英幸編) BPSD初期対応ガイドライン・改訂版、21-26、ライフサイエンス、東京(2018)。
- 9) 小川朝生: 認知症の緩和ケアとは? (日本総合病院精神医学会・認知症委員会編) 認知症診療連携マニュアル。37-43、星和書店、東京(2018)。
- 10) 会田薫子: エンドオブライフ・ケアの一般原則。(栗田圭一、北川泰久、鳥羽研二、三村将、弓倉整、横手幸太郎編) 認知症トータルケア。S266-S268、日本医師会、東京(2018)。

症例報告

高齢者の原発性副甲状腺機能亢進症における  
身体症状と精神症状  
— 認知障害の特徴および疼痛発生機序について —

総合上飯田第一病院 老年精神科  
名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野  
鶴飼克行

【抄録(日)】

副甲状腺腺腫による原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) の高齢 2 症例を提示し、それらの臨床症状と認知障害の所見、腺腫の外科的切除後の経過などから、PHPT の病態や臨床症状の特徴について考察した。その結果は以下の如くであった。(1) PHPT 自験 2 症例では、副甲状腺腺腫の外科的切除後の認知機能は、身体症状や精神・神経症状と同様に、大幅に改善した。(2) PHPT の認知障害の特徴は、アルツハイマー病に類似はしているが、特に注意力の低下が目立った。(3) 生化学型 PHPT における疼痛発生機序の更なる解明が待たれる。

【抄録(英)】

Two cases of primary hyperparathyroidism in elderly patients presenting with various physical and neuropsychiatric symptoms-special references to the characteristics of cognitive impairment and pain generation mechanisms-  
Two cases of primary hyperparathyroidism (PHPT) caused by adenoma of the parathyroid gland involving elderly individuals are presented. Based on the patients' physical and neuropsychiatric symptoms, cognitive impairments, and postoperative courses, I discuss the pathophysiology and the characteristic clinical symptoms of PHPT. The following results were obtained: 1) In our two cases of PHPT, patients' cognitive functions, as well as

physical and neuropsychiatric symptoms, improved significantly after the surgical resection of parathyroid adenoma. 2) Although the cognitive impairments caused by PHPT are similar to those seen in Alzheimer's disease, the impairment of attention is particularly marked. 3) The mechanisms of pain of biochemical PHPT should be further elucidated.

謝辞

内分泌性疾患や甲状腺腫瘍などの診療で日々お世話になっている当院(総合上飯田第一病院)の山本由紀子先生(内分泌内科)と加藤万事先生(甲状腺外科)に感謝します。

表1 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) 自験2症例の臨床的所見とその特徴

	症例 1	症例 2
年齢、性別	70歳代前半、女性	80歳代前半、女性
主な身体症状	両下肢のしびれと発作性の疼痛、動悸	腰痛・膝痛・両上肢痛
主な精神神経症状	焦燥感、意欲低下、食欲低下	著しい疲労感・意欲低下、理由無く泣けてくる、文字を書く時に鉛筆が震える
疼痛の部位・特徴	発作性に生じ長時間持続する痛み、搔痒を伴う痛み、針で刺したような痛み、舌の痛み、水に触れると生じる痛み	歩行困難な程度の腰痛・膝痛、両上肢痛
初診時の血清Ca・Pi	正常	正常
初診時の認知機能検査	MMSE:23 MoCA:21	MMSE:20 ADAS:12.6
疼痛への非ステロイド抗炎症薬の効果	全く無効	あまり効果なし
切除術後の病理診断	副甲状腺腺腫	副甲状腺腺腫
切除術後の臨床症状	著明改善	著明改善
切除術後の認知機能検査	MMSE:27 MoCA:25	MMSE:27 ADAS:8.3

症例報告

長期間経過を観察し得た脳アミロイド血管症の1例  
— アミロイド関連炎症性白質脳症と肩手症候群 —

A case of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation presenting with reversible white matter lesions on magnetic resonance imaging and shoulder-hand syndrome

総合上飯田第一病院 老年精神科  
名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野  
鶴飼克行

Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital, Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, UKAI Katsuyuki

キーワード:

脳アミロイド血管症、複合性局所疼痛症候群、アミロイドβ関連血管炎、白質脳症、肩手症候群

Keywords:

Cerebral amyloid angiopathy, Complex regional pain syndrome, Amyloid β-related angiitis, Leukoencephalopathy, Shoulder-hand syndrome

和文要約:

7年以上の長期に亘り経過観察し得た脳アミロイド血管症 (CAA) の1例を報告した。症例は初診時には既にCAA関連炎症を惹起していたと思われるが、一旦は自然緩解して、その後も安定していた。しかし、約5年後にCAA関連炎症性亜急性白質脳症を呈して左片麻痺と意識障害を起し、その後さらに左上肢の肩手症候群を発症したと推定される。この症例の臨床

経過と画像所見に基づき、CAA関連炎症の病態について考察した。一旦発症したCAA関連炎症は、自然緩解することもあるが、臨床症状が安定しているときでも、軽度の慢性炎症の状態で持続する病態である可能性を指摘した。肩手症候群は、脳梗塞だけでなく、CAA関連炎症性白質脳症でも起こり得ることも指摘した。

#### Abstract:

A case of cerebral amyloid angiopathy (CAA), which was followed up for over 7 years, is presented. The case involved a female in her early 80s, who appeared to have CAA-related inflammation/angiitis based on magnetic resonance imaging (MRI) performed at the first visit. However, the MRI findings of CAA-related inflammation completely disappeared thereafter, and she remained clinically stable for a long time. After about 5 years, symptoms of subacute leukoencephalopathy, such as left-sided hemiplegia and disturbances of consciousness, appeared, and then shoulder-hand syndrome also developed in her left upper extremity. The natural course and pathology of CAA-related inflammation are discussed based on the patient's clinical course and MRI findings. Once CAA-related inflammation occurs, it might persist in a state of chronic inflammation, even if the patient's clinical symptoms remain stable and any inflammation seems to have been resolved. Furthermore, it is possible that shoulder-hand syndrome can be caused by CAA-related inflammatory leukoencephalopathy as well as cerebral infarctions.

#### 謝辞

肩手症候群についてのアドバイスや文献検索等に御協力いただいた総合上飯田第一病院・リハビリテーション科の渡邊桃子さんに感謝します。

## 実践報告

### 新型コロナウイルス感染症のパンデミックは 認知症診療をどう変えたか？ —総合上飯田第一病院・老年精神科での経験—

### Changes in dementia medical care after COVID-19 pandemic —Experience in Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital—

総合上飯田第一病院 老年精神科  
名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野  
鶴飼克行

**キーワード:** COVID-19、認知症、パンデミック、臨床研修医

#### 要旨:

中華人民共和国・武漢にて発生した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックは、多くのクリニックでの認知症外来診療の質的劣化 (簡略化) を引き起こしていると思われる。この [劣化] は、今後もしばらくの間 (少なくとも1年以上) は、継続せざるを得ないであろう。この劣化の改善に迅速に対応できない原因の一つは、我が国の元々の認知症診療の問題点 (認知症患者の急激な増加・認知症専門医の不足・認知症診療体制の脆弱性) が影響していると思われる。認知症診療の劣化を代償して、認知症予防を実践するためには、感染が収束している時期に、できるだけ迅速に「生活改善療法」を再開・積極化することが重要であろう。ケアマネジャーや訪問看護師・訪問 (理学・作業) 療法士らとの密接な連携と共に、国や自治体からの物質的・経営的・精神的支援の拡充が望まれる。また、このパンデミックは医師臨床研修制度にも影響を及ぼしていると思われ。臨床研修医や若いメディカルスタッフらに対する支援制度の拡充にも期待したい。

#### はじめに

中華人民共和国 (以下、中国)・武漢にて発生した新型コロナウイルス感染症 (WHOにより「coronavirus disease-2019: COVID-19」と命名された) は、今も世界中で猛威を振るっている。2020年1月には、我が国の医療関係者の間では、日本への「武漢肺炎 (当時の呼称)」の流入が心配されていたが、その後の経過は危惧された通りとなり、2月には日本全国に広がってしまったと推測される。発生源である中国や、引き続き大流行に至った欧米、その他の国々では、「医療崩壊」という想像もしなかった悲惨な状況に陥り、また「都市封鎖 (ロックダウン)」という嘗て経験したことのない社会統制を実施せざるを得ない事態となっている。この危機的状況下において、我が国を含む東南アジア・西太平洋地域は、現在 (2020年6月) のところ、被害は比較的に少ない。それでも、我が国では同年4月16日、

全国に「緊急事態宣言」が発せられ、約一月半後に緊急事態宣言の解除に至った。しかし、今秋から来春にかけての大きな「第二波」「第三波」の襲来も危惧されているところであり、今後も油断は許されない状況に変わりはない。

筆者の勤務する「総合上飯田第一病院 (以後、当院)」は、名古屋市北区に位置し、病床数236床 (6病棟制・精神科病床無し)・二次救急指定病院・臨床研修指定病院である。平成20年7月に筆者が赴任し、初めて「老年精神科 (以下、当科)」を標榜し、「物忘れ評価外来」と称する認知症の専門外来を開設した。以後12年の歳月をかけて、病院内層部の理解と寛容のもと、筆者は自分の理想とする「認知症診療」の体制を構築し、かつ実践してきた。この間に、3名の「認知症看護認定看護師」、1名の「臨床心理士・公認心理師」、1名の「認知症予防専門士指導者」、1名の「認知症予防専門士」が誕生した。また、この外来スタッフを中心として、おそらく我が国初と思われる「認知症サポートチーム (dementia support team: DST)」も創設した<sup>1)</sup>。

このように、順風満帆に見えた当科の認知症外来であったが、そこに立ちふさがったのが、COVID-19である。この新しい感染症のために、当科外来も多大な影響を受けざるを得なかった。本稿では、COVID-19パンデミック以前の当科外来診療の実際と、COVID-19以後の現在の当科外来診療の実際とを比較して、COVID-19が如何に大きな影響を当科診療に与えたかを見てみたい。また、予想される近い将来の認知症診療の在り方にも言及したい。

なお、本論文では個人情報を取り扱わない。

#### 1. COVID-19パンデミック以前の当科外来の診療の実際

表1に筆者の認知症専門外来での新患初診時の診療の流れを示す (表1)。つまり、新患では、一症例に2時間程度の時間を費やすことになる。認知症外来の開設当初は、新患を週に2～3症例のペースで診察していたが、平成23年の秋頃には再診患者の過剰状態に陥り、再診患者家族の診察待ちの時間が、完全予約制であるにもかかわらず2時間以上になることが頻回となり、介護保険意見書や自立支援の書類の提出も大幅に遅延することが常態化していった。このため、平成24年4月から、新患の予約受付を週に1～2名に減らす措置 (新患制限) を取らざるを得なくなった (この週の新患の予約待ち期間は約8ヶ月)。この措置により、再診患者数は微増状態に抑制されたが、新患の予約待ち期間は12ヶ月を超える事態となった。やむを得ず同年9月に、新患の受付を一時的に停止して、暫らく後に、2か月毎に週1～2名の新患予約枠を設けて受け付ける形とした (2か月間に15症例程度の予約枠となるが、瞬く間に埋まってしまう状態であった)。しかし、再診患者の微増が続き、更に認知症診療の進歩 (鑑別すべき認知症性疾患の増加、新しい核医学検査の導入、脳波検査の積極化など) や、独居・認認夫婦、あるいは複雑な背景を持った患者の増加に伴い、再診患者の診察時間の延長が起こり、再診患者家族の診察待ちの時間が3時間以上になることが頻回となった。このため、平成29年からは、更に新患制限の強化に踏み切り、原則週に1名のみの予約とした (年間約60症例)。また、決して好ましいことではないが、安定した再診患者では、長期処方より一層推進せざるを得なくなった (平均3か月程度になった)。

当科再診患者の診療の流れは、おおむね以下である。すなわち、

- ① 血圧・脈拍・体重の変化の確認、
- ② 服薬状況の確認 (他医の処方薬も含む)、
- ③ 処方薬の副作用の確認とその対応 (他医の処方薬も含む)、
- ④ 血液検査・視診・触診・神経学的検査・画像診断などの身体状況の確認とその対応、
- ⑤ 患者の行動・心理的問題 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) の把握 (患者と家族とは別々に問診する。医師が家族に対応する時には、看護師・公認心理師が患者への対応・精神療法などを実施する)、
- ⑥ BPSDの悪化や変化への対応、
- ⑦ 生活状況の確認とその対応、
- ⑧ 「生活改善療法」の繰り返しの指導、
- ⑨ 精神療法
- ⑩ 神経心理検査 (Mini-Mental State Examination: MMSE, Bender Gestalt Test: BGT, Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale: ADASなど) の実施、
- ⑪ 患者家族への助言・指導・心理的サポート、
- ⑫ 独居や認認介護夫婦などの生活破綻症例では、身体の安全・清潔・栄養状態などを含めた生活支援・公的扶助導入の再評価・再検討、
- ⑬ 上記すべてを総括した説明・助言・指導・精神療法、
- ⑭ 次の診察予約と予定検査の説明・電子カルテ予約入力、
- ⑮ 診療内容の電子カルテ記載、
- ⑯ (必要があれば) 他医やケアマネへの診療情報提供、である。

上記の検査・診察を実施するために、筆者の外来には、看護師2名 (内1名は認知症看護認定看護師)・臨床心理士 (公認心理師) 1名の計3名が、常に専属で配置されている。上記のような多様で手間のかかる業務をこなすためであるが、3名でも多忙のようである。

ちなみに、「生活改善療法」とは、筆者のオリジナルの命名であるが、その内容は簡単で (実践は難しい)。「日々の生活、すなわち、睡眠、食事、運動、知的活動、社会参加 (会話・貢献など) に関して、すべてを意識的に改善し、実行せよ」ということを、「患者の生活状況を踏まえて具体的に立案・指導し、かつ何となく実行・継続できるように工夫を凝らす治療法」である<sup>2)</sup>。筆者は15年以上前から、この生活改善療法を臨床実践しており、その有効性を実感しているが、統計学的なエビデンスとして提出するには国家規模でのデータ収集が必要であり、現実的には不可能であることが残念である。なお、この具体像については、実践症例を含めて、いずれ又章化して本誌

にて実践報告したいと希望している。

## 2. COVID-19パンデミック以後の当科外来の診療の実態

日本政府は、COVID-19の感染爆発（オーバーシュート）を避けるため、様々な政策を実施し、国民にも多くの要請を行った。その要請の重要なものに、いわゆる「3密」を避ける要請がある。「3密」とは（もはや言うまでもなく）、①密閉空間を避ける（十分な換気）、②密集を避ける（多人数で集まらない）、③密接を避ける（お互いの空間距離・ソーシャルディスタンスを確保する、体が触れ合うことでの接触感染を避ける、大声や歌唱による飛沫感染を避ける）、である。

また、新型コロナウイルスは、いろいろな物に付着した状態で比較的長時間に亘り感染性を維持できるらしいため、①手洗いを徹底する、②マスク使用による飛沫拡散を防止する、③共有物にむやみに触れない、④共有物を定期的に清掃・消毒する、なども重要とされた。

上記のことは、一般の国民に対しての要請であるが、我々医療従事者には、一般国民よりも厳しく、職場で、また職場以外の場所でも、自分たちの社会的責任を自覚し、自律することが要求されるのは、当然である。当院でも病院長上層部や感染対策委員会、労働安全衛生委員会などから、様々な要請・指示が出された。例えば、上記の要請の徹底は当然として、海外や集団での旅行の自粛、公的および私的な送別会・歓迎会・懇親会の自粛、時差通勤制度の導入、各種委員会・会議の規模縮小・延期・中止、休憩時間を含む喫煙の禁止、感染予防を主目的とした病院各部門への巡視、等々である。

これらに加えて、院内各部門で実施できる対策を講じることがも要求された。当科外来でも問題点を検討し、その結果は以下であった。すなわち、①再診患者の無為な診察待ち時間が長過ぎる、②待合室で患者家族が密集・密接する、③血液検査・尿検査・生体検査・画像検査が多く、病院内の移動距離と検査に要する時間（病院内滞在時間）が長い、であった。

これらの問題点が、患者家族への、院内でのCOVID-19の感染リスクを増大させるのは、自明である。

しかし、これらを解決するのは容易ではない。筆者は週3日の外来を設けているが、一日の平均外来時間は8時間である。待合室を広げることは、どんな工夫をしても、構造上不可能である（通院の自家用車、あるいは近隣の喫茶店やコンビニなどでの待機も検討したが、高齢患者の移動困難や病院入り口での防疫を気にする家族が多かった）。また、多くの患者で3か月以上の長期処方となっていた上に、いろいろな事情で、抗認知症薬・向精神薬・抗パーキンソン病薬以外にも、降圧薬・利尿薬・脂質異常改善薬・抗血小板薬・抗潰瘍薬・甲状腺ホルモン薬・消炎鎮痛薬などの内科系の薬の処方をせざるを得ない症例も多くあり、ほぼ毎回、副作用チェックのための検査は必須であった。

この八方塞がりの状況を改善するために、当科では以下のような方法を取らざるを得なかった。これらの方法の多くは、「背に腹は代えられぬ」ためであり、望ましい方法ではない（というよりも、本来であれば適切）こととは言うまでもないで、ご注意願いたい。

- ①新患予約受付を、さらに制限する（年間約20症例）。
- ②新患診察に充てていた時間帯を、再診用に変更する。
- ③元々の長期処方、更に1か月間ほど延長する。
- ④生命・健康に直結しないと思われる神経心理検査や画像検査は延期する。
- ⑤自分が処方した薬の服薬状況・副作用のみを確認する。
- ⑥原則的に身体診察（体重測定・触診・神経学的検査など）を省略する（再診においても、身体診察は大切であり、他疾患の発見に繋がる症例もしばしばあるが、「（現在は）やむを得ない」と割り切る）。
- ⑦問診や精神療法は必要最小限とし、「生活改善療法」の指導は省略する。
- ⑧興味深い所見や訴えがあっても、生命・健康に直接関係がないと思われることは、我慢して黙殺する（診ない・聴かない）。
- ⑨時間がかかる核医学検査（MIBG心筋シンチなど）は先送りする。
- ⑩絶対的に必須とは言えない薬の増量・減量・追加は先送りする（処方を変えなくとも変更しない）。
- ⑪診察時間外でも実施可能な電子カルテ操作（検査予約・診察内容の記載・読影結果の記載など）は、すべて診察時間帯の後で行う（記憶が多少曖昧になっても、「仕方がない」と割り切る）。
- ⑫気の毒だが、急を要する書類・診療情報提供の希望も、原則断る（後日なるべく早く作成することで、妥協してもらう）。

患者家族自身からの受診抑制希望（予約延期・かかりつけ医への一時的な紹介・一時的な治療中断など）に加えて、上記対策の実行の結果、再診予約は分散・先送りされ、診察に掛かる時間も大きく短縮でき、現在の患者家族の診察待ち時間は概ね30分以下に収まっている。見事に目的は達成されたわけだが（自虐的表現）、医師としての満足感を得られず、素直に喜べるような気分ではない。自分自身を奮い立たせて、モチベーションを維持させなければならぬ状態が続いている。さらに、医師よりも受動的な立場である当科外来スタッフ（公認心理師や認知症看護認定看護師）には、筆者以上の深刻な心理的影響が及んでいることは容易に想像できる。

## 3. 考察：今後の認知症診療はどうなるのか？

以上のように、COVID-19パンデミックは、筆者が12年の歳月をかけて構築してきた自分なりの理想的認知症診療体制を崩壊させた（患者過剰のために、すでに理想的ではいられなくなっていた面も紹介したが）。筆者は、この情けない診療を少なくとも今後1年間は、元に戻すことができない可能性が高いと予想する。集団免疫を獲得するにも、有効安全なワクチンや治療薬が開発されるにも、ウイルスが変異して病原性が減弱化するにも、その程度の時間は最低限必要であろうと思うからである。

また、COVID-19は当科の診療を劣化（簡略化）させただけでなく、当

院の臨床研修医教育にも影響を及ぼしている。当院は精神科病床を持たないため、臨床研修医は当院と連携した精神科病院において、精神科研修を受けている。一方、認知症診療（老年精神科）の臨床研修も毎年のように希望があるので、当科での選択研修も受け入れている。今年度（令和2年度）の臨床研修医からも2名が当科での研修（合計3か月間）を希望していたが、上記のような無様な診療状況での臨床研修など、教育としては極めて不適切であると判断して、断腸の思いではあったが、当科での研修を断念して貰うしかなかった。

では、この状況が暫らく続くとして、当科の診療において、どう対策すれば、多少なりとも改善が可能となるのであろうか？

筆者は正直なところ、残念ながら、「対策」「改善」は非常に難しいと思っている。なぜなら、我が国の政府高官や専門家会議の見解の如く、「いつ感染爆発・医療崩壊が生じてもおかしくない」のであって、感染が収束している時期・期間を予測することは困難であるし、もしも仮に収束の予測をして、それに基づいて何らかの対策を立案したとしても、長期処方（数ヶ月毎の診察予約）になっているために、その対策の実施は次の受診後からになる。このタイムラグ・融通の利かなさは、予想困難な事態に対応するには致命的である。全国各自治体が、手探り状態で、恐々と要請を少しずつ緩和・解除してきた現状以上に、当科での「緩和」「改善」は、論理的にも困難であると予想される。では、諦めるしかないものであろうか？ この報告の意義は何なのか？

上記の要点と本報告執筆の意義を含めて、以下に筆者の見解を纏めておく。

1. COVID-19パンデミックは、（筆者の外來と同様に）全国的に多くの認知症外來の質的劣化（簡略化）を、多かれ少なかれ、引き起こしていると思像される。
2. この「劣化」させた診療は、感染収束は短期間では困難であろうと思われるため、今後もしばらくの間（少なくとも1年以上）は、継続させざるを得ないであろう。
3. この「劣化」の「改善」に迅速に対応できない原因の一つは、我が国の元々の認知症診療の飽和状態・認知症診療体制の脆弱性（認知症患者の急激な増加・認知症専門医の不足など）が影響していると思われる。よって、今後も認知症診療体制充実施策の継続が強く期待される。
4. 認知症診療の劣化を多少とも代償して、認知症予防を実践するためには、感染が収束している（おそらく束の間）の時期に、できるだけ迅速に「生活改善療法」の指導・実践を再開・積極化することが重要である。
5. 一般的には、デイサービスや訪問看護・訪問リハビリの利用が「生活改善療法」の一つとして利用できるで、ケアマネージャーや訪問看護師・訪問（理学・作業）療法士らの迅速かつ主体的な活躍が期待される。
6. 上記のためには、医療（主治医・外來スタッフ・medical social worker: MSWなど）と介護・訪問看護の現場との密接な連携と共に、国や自治体からの物質的・経営的・精神的支援の更なる拡充が望まれる。
7. 同居あるいは近隣に住む家族・親戚・友人らによる、自宅でも実施可能な「生活改善療法」の支援・創案が期待される。具体的には、①誰か（ペットも可）と一緒に散歩をする、②TV体操番組（NHKでは日に数回放映している）やDVDなどを利用して、自宅内で、あるいは座った状態でも実施できる体操を習慣化する、③TELやオンラインで会話する機会を増やすなど、各個人や地域の実情に合わせて、多くの対策案を考え、試してみることが大切である。
8. COVID-19のパンデミックは、医師臨床研修制度にも影響を及ぼしていると思像される。その他にも、各科の専門医制度やメディカルスタッフの教育や資格取得にも影響しているであろう。福祉・介護や教育現場（保育園・幼稚園・小中学校・高校・大学・大学院）と同様に、各医療現場での努力は当然としても、臨床研修医や若いメディカルスタッフに対する国や各自治体、各種関連団体などからの何らかの直接支援や支援制度の改善・拡充にも期待したい。
9. さらに、近い将来に発生するかもしれない未知の「新たな感染症」に備えて、医療保護入院が必要なせん妄を呈する症例にも対応できる医療施設（具体的に、高度医療が実施できる病床を備える精神科閉鎖病棟を有する総合病院）の整備も進めるべきであろう<sup>3)4)</sup>。

## 謝辞

12年間の長期に亘り、総合上飯田第一病院で、特に筆者の臨床において、膨大な仕事と多大な貢献を成して下さった公認心理師の山内彩先生に、衷心より感謝申し上げます。

## 表：

表1. 新患初診の流れ：予約制

- (1) 予め郵送しておいた家族アンケート（A4用紙5枚）の確認や追加の聞き取り調査（予約）：10分
- (2) 検査
  - ①身体計測・血圧・脈拍など：10分
  - ②尿・血液検査：15分
  - ③頭部CT検査・心電図検査：20分
  - ④CES-D：5分
- (3) 診察
  - ①問診（患者と家族から別に）：30分
  - ②神経心理検査：10分
  - ③神経学的検査：10分
- (4) 検査結果の確認・その説明・問題点の検討・精神療法・生活指導・今後の方針の相談・その他：30～60分

CES-D: The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

文献：

- 1) 鶴飼克行。(2018) 精神科リエゾンチーム。日本総合病院精神医学学会 認知症委員会(編)：認知症診療連携マニュアル(日本総合病院精神医学学会 治療指針8)、117-124、星和書店、東京。
- 2) 鶴飼克行。(2013) 「認知症」および「認知症の行動心理症状」概念について。精神医学、55、317-326。
- 3) 鶴飼克行。(2019) 超高齢期の認知症の救急医療と身体合併症医療。老年精神医学雑誌、30、272-278。
- 4) 鶴飼克行、小田原俊成。(2020) 総合病院における身体合併症を有する認知症患者のケア。老年精神医学雑誌、31、1076-1081。

## A case of primary hyperparathyroidism in an elderly patient who exhibited characteristic severe generalized pain: The second case report in the literature.

UKAI Katsuyuki<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital, Nagoya, Japan

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

**Keywords:** bone pain, central pain, pain-generation mechanism, primary hyperparathyroidism, somatic symptom disorder, treatable dementia.

**Text :**

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disorder, in which adenoma, carcinoma, or hyperplasia develop in the parathyroid gland, leading to the excessive secretion of parathyroid hormone. It causes various physical and/or neuropsychiatric symptoms.<sup>1</sup> PHPT is classified into the following three types in Japan: the renal type, in which stones develop in the kidneys; the bone type, in which pathological fractures and osteitis fibrosa develop; and the biochemical type, which is discovered during routine biochemical laboratory examinations and does not involve kidney stones or bone disease.<sup>2</sup> Even in the biochemical type, various physical symptoms and psychiatric symptoms can develop. Neurocognitive disorder, which is regarded as a type of so-called 'treatable dementia', can also arise. Therefore, even in the biochemical type, patients that are suspected of having neurocognitive disorder or somatic symptom disorder might visit psychiatric clinics, in addition to patients who develop psychiatric symptoms. Thus, psychiatrists must be informed about PHPT.

The pain caused by PHPT differs among the three types of the disease. In the renal type, pain can be caused by renal, ureteral, or urinary bladder stones. In the bone type, bone pain can be caused by skeletal deformities due to excessive bone resorption, for example, pain due to pathological fractures, osteitis fibrosa cystica, or osteoarthritis and/or peripheral neuropathic pain due to nerve compression can develop. On the other hand, bone pain seldom develops in the biochemical type.<sup>2,3</sup> In general, the mild osteopenia/osteoporosis seen in the biochemical type does not usually cause severe pain, except when a fracture occurs.

I experienced a female case in her early 70s with PHPT who suffered from various characteristic types of pain (Supporting information). The characteristics of this case are summarized as follows:

- 1) A patient with biochemical-type PHPT manifested with several characteristic types of pain.
- 2) Characteristic types of pain were observed in various regions. For example, severe pain extended from the lower back to the lower extremities which persisted for several days; pain that felt like being pricked by needles affected the tongue and forearms; sudden severe pain accompanied by itching and/or numbness arose in the lower extremities; and the patient experienced severe pain in her fingers when she touched water.
- 3) The characteristics of these types of pain seemed to differ from those of the nociceptive and/or peripheral neuropathic pain associated with pathological fractures, motor organ disorders, and spinal disease.
- 4) The various types of pain resembled central neuropathic pain, but they might have been different from the previously reported 'organic' central neuropathic pain because most of them rapidly improved after parathyroidectomy.

I searched the literature for reports about cases of PHPT involving severe pain like that experienced by my patient and found only one similar case report.<sup>4</sup> Sakaguchi et al. suggested that the severe generalized pain experienced by their patient might have been bone pain, although no clear bone disease was observed, and the reasons why they thought it might be bone pain were not clearly described.<sup>4</sup>

How could the characteristic types of pain exhibited by the current patient have been generated? Were there multiple microfractures and/or small osteitis lesions in her bones? I consider that it is unlikely that microfractures or osteitis could explain the various types of pain that arose in the current patient or the severe generalized pain experienced by the patient described by Sakaguchi et al.

I previously published a report about the association between Lewy body disease and chronic pruritus,<sup>5</sup> in which I discussed the similarities and differences between pain and itching sensations, suggested four common developmental mechanisms for pain and itching sensations, and presented specific examples of conditions that correspond to the four developmental mechanisms of pain and itching (Table 1, cited from Reference 5). In the latter study, I stated that 'no previous studies have described pain sensations generated by systemic disease.' However, in the present case it is necessary to consider the possibility that the various types of pain experienced by the patient might have been caused by a systemic disease; i.e., that the pain was caused by systemic factors. If the central pain that arises after a spinal cord injury and/or stroke is referred to as 'organic', the pain experienced by the present patient might be referred to as 'functional' pain associated with the central nervous system.

Of course, I recognize that this hypothesis regarding pain generation is purely speculative at this point. However, I believe that this hypothesis should be considered and tested in order to elucidate the mechanism responsible for pain generation in PHPT. Thus, more case reports regarding PHPT patients that suffer from pain are required, and I expect that the developmental mechanism of the pain that arises in PHPT will be elucidated in the near future in interdisciplinary studies performed by researchers from the endocrinology, orthopedic, anesthesiology, neurology, and psychiatry fields.

**ACKNOWLEDGEMENTS**

I am grateful to Dr. Yukiko Yamamoto at the endocrine internal medicine department and Dr. Makoto Kato at the thyroid surgery department of my hospital (Kamiida Daiichi General Hospital) for their cooperation. No grants or other sources of funding were received for this study. Dr. Ukai has received speaker's honoraria from Eisai and Otsuka.

**DISCLOSURES**

The author has no potential conflicts of interest to disclose.

**Supporting Information Legend**

A female in her early 70s with primary hyperparathyroidism suffered from various characteristic types of pain, such as severe pain from her lower back to her lower extremities, sudden severe pain of the lower extremities which persisted for several hours, pain that felt like being pricked by needles in the tongue and forearms, and severe finger pain when she touched water. These types of pain rapidly disappeared after parathyroidectomy.

**REFERENCES**

- 1.Madkhali T, Alhefthi A, Chen H, Eifenbein D. Primary hyperparathyroidism. Ulus Cerrahi Derg 2016; 32: 58-66.
- 2.Obara T. Diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism. Folia Endocrinol 1992; 68: 1167-1176. (in Japanese with English abstract)
- 3.Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol 2014; 58: 553-561.
- 4.Sakaguchi Y, Tsukada M, Sasaki T, Shinozaki M, Hamaguchi S. A case report of chronic, intractable pain caused by hyperparathyroidism. J Japan Society Pain Clinician 2017; 24: 126-129. (in Japanese with English abstract)
- 5.Ukai K. Possible effectiveness of low-dose pregabalin in a patient suffering from Lewy body disease and chronic pruritus. PSYCHOGIATRICS 2017; 17: 324-326.

**Table 1.** Clinical classification of pain and itching based on their etiology (cited from reference 5, partially modified)

Category (main structure responsible for inducing the sensation)	Pain	Itching
Free nerve endings of the primary afferent nerves	Nociceptive pain (e.g., due to burns, inflammation, or trauma)	Dermatological itching (due to dermatological conditions, such as atopic eczema)
Peripheral sensory nerves	Peripheral neuropathic pain (e.g., due to post-herpetic neuralgia or diabetic polyneuropathy)	Peripheral neuropathic itching (e.g., due to post-herpetic itching or nerve compression)
Receptors in the central nervous system (maybe)	- (?)	Itching caused by systemic factors (e.g., due to chronic kidney disease or cholestasis)
Central nervous system	Central neuropathic pain (e.g., due to spinal cord injuries, stroke, or LBD)	Central neuropathic itching (e.g., due to LBD)

LBD, Lewy body disease; -, not present

## 総説：一過性てんかん性健忘複合症候群 Transient epileptic amnesia complex syndrome

鶴飼克行<sup>1,2)</sup>、伊藤ますみ<sup>3)</sup>、渡辺雅子<sup>4)</sup>  
Katsuyuki Ukai, Masumi Ito, and Masako Watanabe

- 1) 総合上飯田第一病院 老年精神科  
(462-0802 名古屋市北区上飯田北町2-70)  
Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital (2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya 462-0802, Japan)
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野  
(466-8560 名古屋市昭和区鶴舞65)  
Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine  
(65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan)
- 3) 上善神経医院 (060-0033 札幌市中央区北3条東2丁目2-6)  
Jozen Clinic (Kita3, Higashi2, 2-6 Chuo-ku, Sapporo 060-0033, Japan)
- 4) 新宿神経クリニック  
(169-0073 東京都新宿区百人町3-21-18)  
Shinjuku Neuro Clinic  
(3-21-18 Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan)

### 論文要旨：一過性てんかん性健忘複合症候群

一過性てんかん性健忘 (TEA) の主症状である健忘発作と、高率に合併する発作間欠期の慢性的で極めて特徴的な二つの記憶障害である Accelerated long-term forgetting (ALF) と Autobiographical amnesia (AbA) の病態仮説を論じ、これらの症状をまとめて TEA 複合症候群と呼ぶことを述べた。また、健忘発作は単純部分発作 (意識障害のない焦点発作) であること、健忘発作がなく ALF/AbA のみを呈する症例が存在すること、ALF/AbA が TEA の前駆症状である可能性を示唆する症例報告もあること、このような症例を「TEA 複合症候群」と認識して臨床での見逃しを防ぐべきこと、発作には至らない継続的に突発する神経細胞の異常放電でも臨床症状を引き起こし得ること、レビー病もてんかん性疾患の原因になる可能性があることなど、筆者らの見解を紹介した。

**キーワード：**一過性てんかん性健忘、健忘発作、加速的長期健忘、自伝的健忘、レビー小体病。

### 英文抄録：Transient epileptic amnesia complex syndrome

Transient epileptic amnesia (TEA) is a special type of temporal

lobe epilepsy, whose main symptom is amnesia attacks. Since two types of memory disorders; i.e., accelerated long-term forgetting (ALF) and autobiographical amnesia (AbA), develop at high frequencies in patients with TEA, this condition is often called TEA syndrome. We discuss our hypothesis regarding the pathological mechanisms underlying these symptoms and suggest that amnesia attacks are simple partial seizures. Some cases present with ALF/AbA without amnesia attacks, and these special cases are referred to as "broad TEA" (or "transient epileptic amnesia complex syndrome"), in order to prevent them from being overlooked. There are also a few case reports that suggest that ALF/AbA are prodromal symptoms of TEA. It is possible that 1) continual interictal neuronal epileptiform discharges can cause clinical symptoms, and 2) both Alzheimer's and Lewy body pathology can cause epileptic diseases.

**Keywords:** Transient epileptic amnesia, Amnesia attack, Accelerated long-term forgetting, Autobiographical amnesia, Lewy body disease

### 1. 緒言：TEAとは？

一過性てんかん性健忘 (transient epileptic amnesia: TEA) は、疾患単位 (あるいは、診断単位) として定義するのであれば、「一過性の健忘発作を主症状とする側頭葉てんかんの特殊型」と定義するのが最も妥当であろう。一方、TEA を単なるてんかん発作として定義するのであれば、「側頭葉を起源とする一過性の健忘発作」となる。TEA には、極めて特徴的な二つの慢性的な記憶障害が、発作間欠期に高率に合併することが明らかにされている (Zeman et al., 1998; Manes et al., 2005)。その一つは Accelerated long-term forgetting (ALF: 加速的長期健忘) であり、もう一つは Autobiographical amnesia (AbA: 自伝的健忘) である (これらの日本語訳には、いまだコンセンサスが得られていない)。このため、TEA を疾患 (診断) 単位として表現する場合、TEA 発作 (健忘発作) と二つの記憶障害 (ALF と AbA) を TEA 概念に含め、全体を一つの症候群として扱うこともある (Butler et al., 2007; Mosbah et al., 2014)。

欧米では TEA の研究や報告は多くみられるのに対し、我が国では少数の研究報告 (緑川、河村、2008) を除き、専門家の間でも良く知られているとは言い難いのが現状のようである。そこで今回、TEA の主要な文献を参考にして、TEA の臨床症状や治療経過を総括するとともに、疾患概念について筆者らの見解・仮説の論述を試みる。本稿では自験 2 症例 (Ukai and Watanabe, 2017a,b; Ukai et al., 2019a,b) の概要を含めながら解説する。なお、当科外来は、総合上飯田第一病院・老年精神科の「物忘れ評価外来」と称する認知症専門外来である。筆頭筆者は、2018年にエーザイ株式会社から講演料と執筆料を得ている。

### 2. 一過性てんかん性健忘は、一過性全健忘とは異なるのか？

急性の一過性の健忘を生じる疾患としては、古くは 1958 年に Fisher と Adams によって命名・報告された一過性全健忘 (transient global amnesia: TGA) が知られている (Fisher & Adams, 1958)。TGA の原因は未だに不明であるが、てんかん性の機序が関与していないことは確実視されている。

その一方、1990 年頃、Hodges & Warlow や Kapur によって、それまで知られていた TGA とは異なり、てんかん性機序が関与すると思われる急性の一過性健忘発作を呈する症例の集積と検討が行われ、一過性てんかん性健忘 (transient epileptic amnesia: TEA) として概念化され、TGA とは異なる病態として報告された (Hodges & Warlow, 1990; Kapur, 1993)。その後、欧州を中心に研究が進み、1998 年には Zeman らによる TEA 臨床診断基準が発表された (Zeman et al., 1998)。

このように TGA と TEA の病態・概念は全く異なる。両者の臨床的な類似点・相違点、鑑別法などについては、既刊の文献等を参照されたい。

### 3. TEA の臨床診断基準、および高率に合併するその他の臨床症状

Zeman らの臨床診断基準では、(1) 繰り返し目撃された健忘発作エピソード、(2) 発作時の認知機能に記憶以外の異常がない、(3) てんかんの根拠、の 3 条件をすべて満たすものとされた。てんかんの根拠とは、①脳波所見、②他のタイプのでんかん発作の存在、③抗てんかん薬 (anti-epileptic drug: AED) の明瞭な有効性、が一つ以上あることである。「他のタイプのでんかん発作」の多くは焦点発作である。

TEA の健忘発作は、時には数時間に及び場合もあるが (Butler et al., 2007; Mosbah et al., 2014)、多くは 1 時間以内の持続で、典型的には寝起き・午前中に起きることが多く、発作後の間欠期に自分の記憶が失われていることに気付く。客観的には、発作時の患者の行動は正常で、意識障害もない。健忘発作の臨床症状および脳波所見から、TEA は側頭葉てんかんの特殊型であると推定されている (Butler et al., 2007)。

TEA の発作間欠期には、前述したように特徴的な二つの記憶障害、すなわち ALF と AbA が高率に合併する。ALF とは、忘れ難い体験を、その数週から数か月後には忘れてしまう現象である。例えば、患者の近時記憶は障害されていないにも関わらず、数週間前に友人と旅行をしたことを記憶していない。AbA とは、発病以前の忘れ難いはずの出来事を思い出せない現象である。例えば、患者は十数年前の娘の結婚式を全く覚えていない。ALF と AbA の発症機序は不明であるが、その病態仮説については後述する。なお、TEA には、上記の他に、Topographical amnesia (地誌的健忘) と呼ばれる症状も合併するが (Butler et al., 2007)、本稿ではこの症状につ

いては割愛する。

TEA発作、ALF、AbAを惹起する病態には、合併率の高さから、お互い何らかの強い関連性が疑われる。筆者らは推測される病態面での関連性から、一括りの広義の疾病概念と捉えることが適当と考え、これらを「TEA複合症候群」と提唱したい。

#### 4. 症例提示

ここで提示する2症例は、すでに他紙で発表されたものであるが、より広範な理解と考察のために必要な情報は追加記載し、本論文の目的に不要な情報は省略した。それぞれの患者と家族から論文化の承諾を得ている。また、匿名性確保に配慮し、要旨に影響がない範囲で細部を改変した。

1) 症例1：60歳代前半、男性 (Ukai&Watanabe, 2017b)

【初診時主訴】 物忘れ、怒りっぽくなった

【生活歴】 会社員であったが、50歳代後半に某資格を取って転職し、現役で活躍中。子供は娘が一人いるが、結婚して独立。妻との二人暮らし。

【既往歴】 高血圧、脂質異常症(ともに治療中)

【現病歴】

200X-4年、妻が患者の物忘れや易怒性を異常と感じるようになった。また、職場でも、本人の身に覚えのない仕事や約束で、同僚とのトラブルが頻発するようになった。妻とともにA認知症疾患医療センターを受診したが、「異常なし」という診断であった。

200X-3年、続いていた物忘れを心配し、B認知症疾患医療センターを受診したが、やはり「異常なし」という診断であった。

200X年、やはり妻が物忘れを心配し、ネットで当科を検索して、当科初診となった。

【現症】

スムーズな歩行で入室した。容姿や礼節は保たれていた。患者本人も物忘れを異常と自覚していた。例えば、数か月前に妻と京都旅行をしたこと、数週間前に妻と某有名歌手のコンサートに行ったことなどを、全く記憶していなかった。また、物忘れ(健忘)が出現した4年前よりも昔の記憶も欠落していることが判明した。例えば、6年前の妻とのヨーロッパ旅行、8年前のアメリカ旅行、11年前の娘の結婚式のことも、全く記憶がないとのことであった。理学的・神経学的な異常は認められなかった。

【検査所見】

血液学的検査と頭部MRI検査では、特に異常を認めなかった。MMSEは29点(見当識-1)で、立方体模写や時計描画テストは正常であった。脳波検査では、左右独立した側頭葉を起源とする突発性鋭波を認めた(Figure 1, Ukai&Watanabe, 2017bより引用)。

【診断と治療経過】

明らかな健忘発作エピソードは確認できないが、明瞭なALFやAbAが認められることと脳波の所見から、TEA関連病態(TEA複合症候群)である可能性が高いと診断した。AED療法(レベチラセタム1500mg/日)で、新たなALFは概ね改善した。しかし、一度失われた記憶は改善しなかった。易怒性も改善した。また、職場でのトラブルも無くなった。MMSEは30点、脳波も正常化した。

なお、かなり以前からの激しい寝言や睡眠時の体動があり、また重度の嗅覚障害も認められた。寝言や体動は夢内容に一致していたことから、睡眠時自動症ではなく、レム睡眠行動障害(RBD)の可能性が高いと診断した(Ukai et al., 2017a)。これらの症状は、AEDによって症状が安定した後にも継続した。レビー小体病(LBD)の前駆期である可能性が高いと判断し、MIBG心筋シンチグラフィーを実施した(Ukai&Watanabe, 2019a)。この結果、心筋への著明な取り込み低下を認めた(heart to mediastinum ratio (正常値 >2.20) : 早期H/M比 1.66、後期H/M比 1.40)。

【その後の長期経過】

レベチラセタムを開始した後は、日常生活も安定し、職場でも順調であった。しかし、約3年後、同じ治療が継続されていたにもかかわらず、再びALFによる健忘が認められるようになった。さらに、200X+4年、最初の(かつ、唯一の)健忘発作が認められた。某日の朝、患者は妻と床屋に行った。床屋では偶然に二人の共通の友人と会い、床屋の主人も含めて3人で会話を楽しんだ。帰宅後、患者は妻に、「今日の午前中、俺って何をしていたんだっけ?」と聞いた。驚いた妻が「覚えてないの?」と聞き返したが、患者は午前中の記憶が全く無いとのことであった。散髪したこと、友人と会ったこと、皆で会話を楽しんだことなど、すべてを記憶していなかった。妻によれば、患者本人の午前中の言動には何の異常も感じられず、友人や床屋の主人からも、全く違和感を指摘されなかったという。

ペラパナル 2mgを追加したところ、その後は健忘発作の再発は無く、ALFも再び目立たなくなった。この状態は、その後1年以上継続し、仕事も順調であった(Ukai et al., 2019b)。

2) 症例2：60歳代後半、女性 (Ukai et al., 2017a)

【初診時主訴】 物忘れ、怒りっぽくなった

【生活歴】 結婚後、自営業の夫の経理などを担当していた。子供は二人いるが、ともに結婚して独立。夫との二人暮らし。

【既往歴】 高血圧、脂質異常症(ともに治療中)

【現病歴と現症】

3年ぐらい前から、家族や友人との会話で自分だけ記憶が飛んでいることがあると自覚していた。そのような健忘症状が多くなってきたため、当科予約をして約半年後、夫とともに初診した。健忘症状として、例えば、数週間前に友人と食事会をした記憶が無い、1か月前に友人らと旅行をし

たこととの記憶が無い、などと訴えた。理学的・神経学的な異常は認められなかった。

【検査所見】

血液学的検査と頭部MRIでは、特に異常を認めなかった。MMSEは29点(注意-1)で、立方体模写や時計描画テストは正常であった。脳波検査では、側頭葉を起源とする突発性鋭波を認めた。詳しい問診から、起床時に口唇を噛んで怪我をしていた日があったことが判明した。

なお、RBDの有無は不明だったが、重度の嗅覚障害が認められたため、MIBG心筋シンチグラフィーを実施した。この結果、心筋への著明な取り込み低下を認めた(早期H/M比 1.25、後期H/M比 1.04)。患者は、この数週間後には、MIBG心筋シンチグラフィーを受けたことを記憶していなかった。頭部血流SPECTでは、後頭葉の軽度の血流低下と内側前方の側頭葉に強い血流低下を認めた(Figure 2, Ukai et al., 2017aより引用)。内側前方側頭葉(扁桃体周辺)の強い血流低下は、内側側頭葉てんかんの発作間欠期の所見と判断した。扁桃体は、LBDで最も早くから異常リン酸化αシヌクレインが凝集・沈着する部位(LBD病理)の一つである。

【診断と治療経過】

初診後しばらくして、初めての失神が数日間のうちに2回連続して生じた。明らかな健忘発作エピソードは確認できないが、明瞭なALFが認められること、脳波と脳血流SPECTの所見、睡眠時自動症が認められることから、失神が起きたことから、TEA複合症候群(あるいは、口唇咬傷や失神が焦点発作とすると「ALFを伴う焦点性てんかん」)の可能性が高いと診断した。また、LBDの前駆期である可能性が高いと診断した。

レベチラセタムの投与で、ALFはおおむね改善したが、失われた記憶は回復しなかった。なお、AED使用後には失神も生じなくなったことから、失神はLBDに伴う自律神経障害によるものではなく、てんかん発作によるものであると思われた。

#### 5. 「TEA複合症候群」の概念と診断について - その有用性と問題点 -

症例1では、初診から4年以上(症状出現から8年以上)、健忘発作エピソードが確認されなかった(その健忘発作も1回のみ)。症例2では、症状出現から3年以上、最後まで健忘発作は確認できなかった。これでは、Zemanらの臨床診断基準を満たしていないし、そもそもTEAという言葉とも整合性が取れない。しかし、物忘れを主訴とする患者の診療においては、治療可能性の上からも「てんかん関連病態」を見逃さないことが重要であり、本病態の存在を認識する必要性は高い。

ちなみに、2010年1月から2016年12月までの7年間に、当科を初診した444名の患者のうち、上記2名(0.45%)を「TEA複合症候群」と診断しており(Ukai&Watanabe, 2019a)、少数ながら一定の頻度で含まれていると考えられる。

このような現状に対して、筆者らは以前の論文で(Ukai&Watanabe, 2017b)、以下の提案を行った。すなわち、健忘発作が確認できない症例であっても、明瞭なALFやAbAが認められ、脳波所見やAEDの有効性などから、その病態がてんかん性機序によることが明らかであれば、「広義のTEA」(=TEA複合症候群)と診断して、TEAの範疇に含めて対応する。その後に健忘発作が確認できれば、文字通りの「(本来の)TEA(複合症候群)」となる。

なお、ALF/AbAが、TEA発作の前駆症状として生じる可能性を示唆した報告も存在する(Hornberger et al., 2010)。提示した症例1は、筆者らの知る限り、ALF/AbAがTEA発作に前駆した2例目の症例報告である。ALF/AbAがTEA発作に前駆する症例が、どの程度の割合で存在するのかが、本病態を認識した上で、更なる症例を集積することが期待される。

このように、「明瞭なALF/AbAは認められるにも関わらずTEA発作(健忘発作)が無い症例」「TEAの前駆症状として長期間に亘りALF/AbAのみが認められていた症例」が存在しており(Hornberger et al., 2010; Ukai et al., 2017a; Ukai&Watanabe, 2017b)、ALF/AbAとTEAの合併率の高さや緊密な相互関連性が強く疑われる観点から、これらの症例を「TEA複合症候群」と呼ぶことを、筆者らは提案する。ただし、TEA発作がないのに「TEA複合症候群」と呼ぶのは必ずしも妥当ではないとも考えられ、近い将来、TEAとの強い関連性ならびに病態特異性・個性性・特殊性を表現する新しい用語が待たれるところである。

#### 6. 提示症例1は、てんかんと診断し、治療していいか?

一般的には、てんかんの診断には、少なくとも1回以上のてんかん発作が認められることが必要とされる。しかし、最近の実用的診断基準では、明らかでないてんかん発作が認められない場合でも、てんかん症候群の証拠があれば「てんかん」と診断するとされている(Fisher et al., 2014)。てんかん症候群とは、特徴的な臨床所見・検査所見・経過予後などから、独立したてんかん性疾患として認められた疾患群のことである。

筆者らは以前の論文において(Ukai et al., 2019b)、明らかな健忘発作や他のタイプのてんかん発作が確認できない「TEA複合症候群」の症例であっても、その病態がてんかん性機序によることが明らかであれば、「TEA複合症候群」を「てんかん症候群」の一つと見做して、「てんかん」と診断すべきであることを提案した。症例1は、その脳波所見とAEDの有効性から、当初から「てんかん」と診断してよいであろう。

Zemanらの臨床診断基準の細目にも採用されているように、TEA発作やALFにはAEDが有効性を示す(Butler et al., 2007; Savage et al., 2019)。ただし、ごく少数の例外を除いて、ほとんどの場合は、一度失われた記憶は回復しない。これに対し、AbAに関しては、ALFと同様に一度失われた記憶は回復しないが、筆者らの知る限り、AEDのAbAに対する有効性は確認されていない。この背景には、TEA発作やALFに対するAEDの有効性の検証は比較的簡単であるのに対し、AbAに対する有効性の検証は

困難であることが大きい。将来的には検査方法が開発され、有効性が明らかにすることを期待したい。

### 7. ALFとAbAの発症機序について

ALFとAbAの発症機序は、なお不詳である。緑川らは(緑川、河村、2008)、ALFとAbAの病態仮説として、ALFは(発作間欠期の継続的な異常放電により)記憶の固定化が阻害されるための前向き健忘、AbAは(発作間欠期の継続的な異常放電により)発病以前の固定化されていた記憶が毀損されるための逆行性健忘を想定している。

一方、ALFやAbAを「てんかん発作が生じた結果の健忘」と解釈するてんかん専門医も多く、確かにその場合もあり得るであろう。一般的な焦点意識減損発作には、発作中の記憶障害は当然として、発作後もろうろ状態による前向き健忘や発作後の逆行性健忘も生じることが確かである。しかし、症例1のような、てんかん発作が認められない症例では、どのような機序を考えればいいのか？ 「誰にも認識されていない発作が実際には生じている」と考えるのだろうか？ また、症例1のAbAは、発症の遙か以前と考えられる記憶・思い出でも生じているが、これも「その時点で既に発症していた」と解釈するのであるだろうか？ このような苦しい紛れな解釈よりも、ALFとAbAは、発作間欠期の継続的な神経細胞の異常放電 (continual interictal epileptiform discharges) の積み重ねによって生じ得ると考えた方が、より合理的ではないだろうか？ ALFはAEDの投与で速やかに改善することが多いが、この事実も「てんかん発作が起きなくなったから」と解釈するよりも、「発作間欠期の慢性的な異常放電が抑制されたから」と考えた方がいいのではないだろうか。換言すれば、ALF/AbAの健忘は、意識減損発作による記憶障害の積み重ねではなく、発作間欠期の継続的な異常放電の積み重ねの結果として生じる臨床症状であると、筆者らは推定している。

ALF/AbAの発症機序に関する筆者らの仮説が正しければ、発作間欠期の異常放電は、たとえ一度もてんかん発作が生じていなくても、慢性的・持続的な臨床症状を引き起こし得る、ということになる(Ukai et al., 2019b)。さらに、少なくともALFに対するAEDの効果は明白なので、てんかん発作が全く認められない場合(たとえば、TEA複合症候群)でも、AEDの使用は必須となり、治療可能性が広がる。今後の症例集積により正確な病態の解明が期待される。

### 8. 発作間欠期の継続的な異常放電は、持続する臨床症状を引き起こし得るか？

てんかん発作は認められないが、近時記憶障害や日常生活活動(ADL)の低下を主とする慢性的でアルツハイマー病(AD)に類似した認知障害(epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer's disease: ECI-A)の存在も近年報告が相次いでいる(Ito et al., 2009; 白河、加藤、2015; Ukai et al., 2019b)。Itoらの報告によれば(Ito et al., 2009)、脳波検査では側頭葉に継続的な異常放電が認められるが、臨床上の発作は捉えられず、AEDで認知機能障害が著明に改善したことから、発作間欠期の神経細胞の異常放電に基づく認知障害である可能性が高いと推測している。当科外来でも類似の症例を数名経験しており、大雑把ではあるが当科の新患数からの類推とItoらの報告での頻度からすると(Ito et al., 2009)、認知症専門外来を受診する患者のうち1%ぐらいを占める可能性がある。

また、Shiozakiらの報告では(Shiozaki, Kajihara, 2019)、物忘れ外来を受診し脳波検査で発作間欠期のてんかん性放電が捕捉された高齢者にAEDを投与した結果、統計的に有意な認知機能の改善が認められた。

以上の報告より、発作間欠期の神経細胞の異常放電が臨床症状(持続的な認知障害・記憶障害・ADL低下)を引き起こし得ること、その慢性的な臨床症状にAEDが有効であることが示され、さらにTEA複合症候群と共通する病態メカニズムが存在する可能性が示唆される。

### 9. 当科のTEA症候群が2症例とも前駆期のLBDらしいのは偶然か？

本稿でも症例提示したように、筆者らの症例から、TEA複合症候群がLBD病理によって惹起される例が存在する可能性が示された(Ukai&Watanabe, 2019a)。内側側頭葉(特に、扁桃核)は、最も早くからLBD病理が認められる部位の一つであることは、前述したとおりである。扁桃核は、隣接する海馬と共に、記憶(特に、記憶の固定)にも強く関連する領域とされている(Ferry et al., 1999)。

これまで長い間、認知症は「神経細胞の変性・消失」による脳器質性疾患であり、てんかんは「神経細胞の異常放電」による機能的・発作性疾患であり、両疾患群は「原因の異なる病態」と見做されてきた。しかし近年、二つの疾患群の関連性についての報告が散見される。例えば、アミロイドβが神経細胞興奮を誘発して異常放電が増加する報告(Palop & Mucke, 2010)、てんかん発作や脳波異常のない早期AD患者で頭蓋内電極を使い海馬で異常放電が生じていることを確認した報告(Lam et al., 2017)、早期AD患者とてんかん発作の関連性の報告(Vossel et al., 2017)などである。このように、てんかんは認知症の末期だけでなく、早期の段階から発症する可能性の高いことが、明らかとなりつつある。ADのみならず、LBD病理とてんかんと関連も研究すべき課題である。筆者らの知る限り、これまでの典型的なDLB症例にTEAが合併した報告は存在していないが、これまでのAD症例で多くのてんかんが見逃されてきたのと同様に、DLB症例でも意識されずに見過ごされてきた可能性があるかもしれない。あるいは、進行したDLBではTEA発作に止まらずに、典型的な焦点発作にまで至ってしまうとも考えられよう。LBDにはしばしば失神発作が合併し、一般的には自律神経障害によると考えられているが、てんかん発作による意識消失発作が含まれている可能性も否定できない。LBDの脳波所見には徐波や鋭波の混入が認められる例も多く、今後は認知障害だけでなく、てんかんをも引き起こす可能性について、十分に留意するとともに、今後両者の関係

性についての更なる研究が期待される。

### 10. まとめ

- 1) 健忘発作は確認できないが、明白なALF/AbAが認められ、てんかん性機序が原因として考えられる症例が存在する。
- 2) このような症例は認知症の専門外来を受診することが多いと思われるが、病態名が無いため、見逃される危険が大きい。この弊害を減じるために、「TEA複合症候群」という概念を提唱したい。
- 3) 「TEA複合症候群」にはAEDが著効することが多いので、認知症専門医はこの病態を十分に認識しておくことが重要である。
- 4) その一方、「TEA複合症候群」は、言葉上では矛盾して適切な用語とは言い難い。TEA発作との関連性を保持しつつ、より相応しい名称が新たに提案されることが望ましい。
- 5) 発作間欠期の継続的な神経細胞の異常放電は、慢性的で持続的な臨床症状を引き起こし得る可能性がある。
- 6) AD病理だけでなく、LBD病理でもてんかんを引き起こす可能性がある。

### 謝辞

筆頭筆者(鶴飼克行)に対し、2012年の日本老年精神医学会(大宮)の会場で、その後更に直筆の封書で、TEAに関する御教授をくださった山内俊雄先生(埼玉医科大学 名誉学長)に、深く御礼申し上げます。先生からの御薫陶と御厚情がなければ、この論文は存在しませんでした。

### 【文献】

- Butler CR, Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw JM, Zeman AZJ (2007) The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 61: 587-598.
- Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL (1999) Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala. *Biol Psychiatry* 46: 1140-1152.
- Fisher CM, Adams RD (1958) Transient global amnesia. *Trans Am Neurol Assoc* 83: 143-146.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger CE, Enger Jr J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshe SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. (2014) A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55: 475-482.
- Hodges JR, Warlow CP. (1990) Syndromes of transient amnesia: towards classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 834-843.
- Hornberger M, Mohamed A, Miller L, Watson J, Thayer Z, Hodges JR. (2010) Focal retrograde amnesia: Extending the clinical syndrome of transient epileptic amnesia. *J Clin Neurosci* 17: 1319-1321.
- Ito M, Echizenya N, Nemoto D, Kase M. (2009) A case series of epilepsy-derived memory impairment resembling Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 23: 406-409.
- Kapur N. (1993) Transient epileptic amnesia: a clinical update and a reformulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 1184-1190.
- Lam AD, Deck G, Goldman A, Eskandar EN, Noebels J, Cole AJ. (2017) Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer's disease. *Nature Medicine* 23: 678-681.
- Manes F, Graham KS, Zeman A, de Lujan Calcagno M, Hodges JR. (2005) Autobiographical amnesia and accelerated forgetting in transient epileptic amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 1387-1391.
- 緑川晶, 河村満 (2008) 記憶保持のメカニズム-てんかん性健忘の検討から. *Brain Nerve* 60: 855-860.
- Mosbah A, Tramoni E, Guedj E, Aubert S, Daquin G, Ceccaldi M, Felician O, Bartolomei F (2014) Clinical, neuropsychological, and metabolic characteristics of transient epileptic amnesia syndrome. *Epilepsia* 55: 699-706.
- Palop JJ, Mucke L. (2010) Amyloid-β induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: From synapses toward neuronal network. *Nat Neurosci* 13: 812-818.
- Savage S, Hoefleizers S, Milton F, Streatfield C, Dewar M, Zeman A (2019) The evolution of accelerated long-term forgetting: Evidence from TIME study. *Cortex* 110: 16-36.
- Shiozaki K, Kajihara S. (2019) Anti-epileptic drugs improved serial 7s score on the Mini-Mental State Examination in elderly with cognitive impairment and epileptiform discharge on electroencephalography. *Psychogeriatrics* 19: 38-45.
- 白河裕志, 加藤秀明 (2015) 高齢てんかん患者の記憶に関する5症例. *てんかん研究* 33: 83-89.
- Ukai K, Fujishiro H, Watanabe M, Kosaka K, Ozaki N. (2017a) Similarity of symptoms between transient epileptic amnesia and Lewy body disease. *Psychogeriatrics* 17: 120-125.
- Ukai K, Watanabe M. (2017b) Transient epileptic amnesia without epileptic seizures: Proposal of a new entity. *Psychogeriatrics* 17: 491-492.
- Ukai K, Watanabe M. (2019a) Transient epileptic amnesia



accompanied by prodromal symptoms of dementia with Lewy bodies: the second case report in the literature. *Psychogeriatrics* doi:10.1111/psyg.12434.

Ukai K, Ito M, Watanabe M. (2019b) Can continual interictal epileptiform discharges cause persistent memory disturbances? *Psychogeriatrics* doi:10.1111/psyg.12429.

Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. (2017) Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol* 16: 311-322.

Zeman AZJ, Boniface SJ, Hodges JR. (1998) Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 435-443.

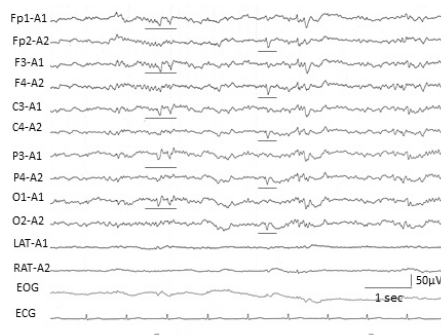
## 図の説明

**Figure 1.** Electroencephalography (from Ukai&Watanabe, 2017b) Positive sharp waves were detected from the bilateral prefrontal to occipital electrodes, suggesting the temporal negative epileptic activities activate the reference electrodes A1 and A2.

**Figure 2.** Single-photon emission computed tomography (from Ukai et al., 2017a)

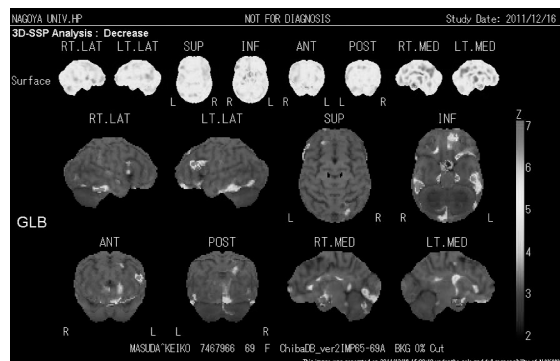
Blood flow is reduced in the temporal and occipital lobes, especially deep inside the temporal lobes (near the amygdala) (white arrows).

図1



**Figure 1.** Electroencephalography (from Ukai&Watanabe, 2017b) Positive sharp waves were detected from the bilateral prefrontal to occipital electrodes, suggesting the temporal negative epileptic activities activate the reference electrodes A1 and A2.

図2



**Figure 2.** Single-photon emission computed tomography (from Ukai et al., 2017a)

Blood flow is reduced in the temporal and occipital lobes, especially deep inside the temporal lobes (near the amygdala) (white arrows).

## CASE REPORT

### Two cases of IgG4-related disease accompanied with many cerebral microbleeds and a review of the literature: Can IgG4-related disease cause cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy?

UKAI Katsuyuki<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital, Nagoya, Japan

<sup>2</sup> Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

#### Keywords:

Cerebral microbleeds, Cerebral small vessel vasculitis, IgG4-related disease, T2\* imaging, Treatable dementia.

#### Abstract:

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a condition of unknown cause, which involves marked tissue infiltration by IgG4-positive plasma cells into various organs throughout the body. Histopathological examinations based on biopsy examinations are essential for obtaining a definitive clinical diagnosis of IgG4-RD. However, there are only a limited number of organs from which biopsy samples can be easily obtained. Furthermore, it is impossible even for recent imaging techniques to directly detect abnormalities affecting small organs, such as the cerebral small vessel system. Due to these limitations, the clinical diagnosis of so-called "IgG4-related cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy" is very difficult. In this report, two cases of IgG4-RD involving elderly patients are presented, together with their cranial magnetic resonance imaging features, especially those seen on T2\* imaging. Both patients exhibited many cerebral microbleeds (CMB) on T2\* imaging. I consider that it is possible to indirectly detect abnormalities of small cerebral vessels by searching for CMB because they are caused by the failure of small cerebral vessels. Of course, the fact that many CMB were seen in both cases might be considered to be a coincidence. However, the chances of this are low because a rapid increase in the number of CMB, as was seen in case 1, and the occurrence of so many CMB, as was seen in case 2, are rare. Based on my clinical experiences and the detailed findings of the IgG4-RD cases described in this report, I present the hypothesis that "IgG4-related cerebral small vessel vasculitis/capillary disorder" exists.

## 出産歴のある成人女性での授乳経験とメタボリック症候群のリスクとの関連：日本多施設共同コホート研究

松永貴史<sup>1)</sup>、門松由佳<sup>1)</sup>、塚本峰子<sup>1)</sup>、久保陽子<sup>1)</sup>、田村高志<sup>1)</sup>、岡田理恵子<sup>1)</sup>、篠壁多恵<sup>1)2)</sup>、川合紗世<sup>1)2)</sup>、菱田朝陽<sup>1)</sup>、内藤真理子<sup>1)3)</sup>、竹内研時<sup>1)</sup>、若井建志<sup>1)</sup>、日本多施設共同コホート研究<sup>4)</sup>

- 1) 名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学
- 2) 愛知医科大学医学部 公衆衛生学
- 3) 広島大学大学院医学系研究科 口腔保健疫学
- 4) 日本多施設共同コホート研究

### 【背景】

メタボリック症候群が心血管疾患、慢性腎臓病、がん、総死亡のリスクを高めることがメタアナリシスにより示されている。一方、成人女性では授乳により高血圧、糖尿病のリスクが低下することがメタアナリシスから明らかとなっている。しかし授乳経験とメタボリック症候群のリスクとの関連を検討した研究はまだ多くない。

### 【目的】

出産歴のある女性において、授乳経験がメタボリック症候群のリスクを独立して低下させるか否かを横断的に検討すること。

### 【方法】

日本多施設共同コホート研究のベースライン調査に参加した出産歴のある女性のうち、授乳に関する指標と身長、体重、血液検査値、内服薬のデータのある15,548名(平均年齢 ± 標準偏差 55.1 ± 9.3歳)を対象とした。授乳経験は全出産で最長の授乳期間と授乳した子供の数を自己報告で調査した。また、最長授乳期間と授乳した子供の数の積で総授乳期間を推定した。メタボリック症候群は腹囲をBMIに置き換えた修正版ATP 3定義で評価した。統計解析では授乳経験とその他の交絡因子を独立変数、メタボリック症候群またはその要素を従属変数としたロジスティック回帰分析を実施した。

### 【結果】

授乳経験がある者は14,581名(93.8%)、メタボリック症候群の有病者は2,839名(18.3%)であった。全対象者での解析では授乳のいずれの指標もメタボリック症候群との間には有意な関連を認めなかった。しかし年齢が中央値未満の者に限定した解析では、授乳経験がない者と比較して、最長授乳期間が0.1-34.7週、34.8-52.1週、>52.1週(授乳期間の三分位)での多変量調整オッズ比はそれぞれ0.57(95% CI、0.40-0.82)、0.62(95% CI、0.44-0.88)、0.54(95% CI、0.37-0.77)であった。また授乳した子供の数、総授乳期間でも同様の有意な負の関連を認めた。メタボリック症候群の要素を従属変数とした解析では、全対象者および年齢が中央値未満の者において、最長授乳期間と中性脂肪値上昇との間に負の量反応関係を認めた。

### 【結論】

中年期までの出産歴のある女性では授乳経験がメタボリック症候群のリスクを低下させることが示唆された。

### 【利益相反】

開示すべき利益相反はありません。

## 大腿骨近位部骨折患者における術前の栄養状態は退院時のADLに寄与するか

阿部翔太<sup>1)</sup>、柴本圭悟<sup>1)</sup>、鈴木重行<sup>2)</sup>

- 1) 総合上飯田第一病院 リハビリテーション科
- 2) 朝日大学 保健医療学部

keyword : 大腿骨近位部骨折 栄養 ADL

### 【目的】

高齢者には慢性的な栄養不良のリスクを有する者が多く、大腿骨近位部骨折患者において栄養不良の発生率は37%と報告されている。栄養状態と機能予後に関して、術後の栄養状態が退院時のADLや下肢筋力と関連したという報告がある。一方で術前から栄養評価を行い、術後のADLとの関連を検討した報告は少ない。そこで本研究は、急性期病棟の栄養評価に有効な簡易栄養状態評価表(以下、MNA-SF)を利用して、摂取エネルギーを踏まえて退院時のADLとの関連を調査することを目的とした。

### 【方法】

対象は、2019年2月から2019年9月に当院にて手術を施行した大腿骨近位部骨折患者のうち、年齢が65歳未満の者、指示理解が困難な者、受傷前歩行非自立者を除く25例(年齢83.5±7.6歳、在院日数25.7±13.9日)とした。評価は、術前にMNA-SFを聴取し、術後1週間の必要エネルギー量に対する摂取エネルギー量の平均割合(以下、摂取エネルギー割合)を算出、また退院時にFIM運動項目を評価した。統計解析は、MNA-SF、摂取エネルギー割合、退院時FIM運動項目それぞれの指標間の関連をPearsonの相関係数を用いて検討した。有意水準は5%未満とした。

### 【倫理的配慮】

本研究は当院倫理審査委員会の承認を受け、対象者に説明をして同意を得て実施した。

### 【結果】

各評価結果は、MNA-SF10.8±2.2点、摂取エネルギー割合72.5±16.1%、退院時FIM運動項目63.7±16.8点であった。評価項目間の相関関係について、MNA-SFは摂取エネルギー割合と正の相関( $r = 0.42, p < 0.05$ )を認め、また退院時FIM運動項目と正の相関( $r = 0.45, p < 0.05$ )を認めた。一方で摂取エネルギー割合と退院時FIM運動項目は相関を認めなかった。

### 【考察】

本研究の結果より術前の栄養状態は、術後の摂取エネルギー割合および退院時のADLと関連することが示唆された。また術後は食事による摂取エネルギー割合が充足していない者がほとんどであった。術前に栄養状態が不良のものは、術後の摂取エネルギー割合も低く、ADL改善が遅延したと考えられる。

## 大腿骨近位部骨折患者の大腿四頭筋の筋厚、等尺性膝伸筋力と退院時のFIM運動項目との関連性について

柴本圭悟<sup>1)</sup>、阿部翔太<sup>1)</sup>、鈴木重行<sup>2)</sup>

- 1) 社会医療法人 愛生会 総合上飯田第一病院
- 2) 朝日大学保健医療学部

keyword : 大腿骨近位部骨折、大腿四頭筋の筋厚、FIM運動項目

### 【目的】

大腿骨近位部骨折患者に対して膝伸筋力は、歩行自立度を判定に有用な指標とされている。また、大腿四頭筋の筋厚は膝伸筋力と中等度の相関があるとされている。大腿四頭筋の筋厚の測定は、膝伸筋力は違い術後早期の疼痛が強い時期に疼痛を誘発せずに測定できる点で退院時の日常生活動作を予測するのに有効な評価指標となり得ると予想できる。そこで、筋厚とFIM運動項目との関連性について検討することを目的とした。

### 【対象】

対象は2019年2月～2019年6月に当院にて手術しリハビリを施行した12例(平均年齢81±8.8歳)で指示理解が可能な者とした。除外基準は、受傷前の屋内歩行が自立していない者、重篤な合併症を有する者、術後荷重制限のある者とした。術後1週の時時点で両側の大腿四頭筋の筋厚、膝関節伸筋筋力を測定した。筋厚は、超音波診断装置を用いて座位にて上前腸骨棘と膝蓋骨上縁の中間にて測定し体重で除した値を採用した。膝伸筋筋力は、トルク値(Nm)を体重(kg)で除した値(Nm/kg)を採用した。ADL評価は、FIM運動項目を当院の退院時に評価した。

### 【倫理的配慮、説明と同意】

本研究は、当院の倫理委員会の承認を得ており、対象者に研究の主旨を十分に説明し同意を得て行った。

### 【結果】

術側膝伸筋筋力とFIM運動項目は $r = 0.590$ となり、 $p < 0.05$ で有意かつかなりの相関関係にあった。非術側膝伸筋筋力とFIM運動項目は $r = 0.709$ 、 $p < 0.01$ でかなり強い相関関係にあった。術側の筋厚とFIM運動項目は $r = 0.085$ 、 $p < 0.793$ 、非術側の筋厚とFIM運動項目は $r = 0.271$ 、 $p < 0.395$ で有意な相関関係はなかった。

### 【考察】

大腿四頭筋の筋厚に比べ、膝伸筋筋力の方が退院時の日常生活動作能力の予測をする上で有効な指標になることが考えられた。今後、筋厚がFIM運動項目と何故相関しなかったのかを検討したい。

## 脊椎圧迫骨折患者に対する手すり支持椅子立ち上がりテストの有用性について

鶴見元<sup>1)</sup>、高橋昂平<sup>1)</sup>、柴本圭悟<sup>1)</sup>、成瀬早苗<sup>1)</sup>、阿部翔太<sup>1)</sup>、鈴木重行<sup>2)</sup>

- 1) 社会医療法人 愛生会 総合上飯田第一病院 リハビリテーション科
- 2) 朝日大学 保健医療学部

### 【はじめに】

脊椎圧迫骨折(vertebra compression fracture: 以下VCF)患者の予後予測として様々な報告がされている。その中で、猪股らは特定高齢者において30秒椅子立ち上がりテスト(30sec Chair Stand:以下、CS-30)と歩行能力との関係性について報告している。しかし、VCF患者へ受傷後早期におけるCS-30の測定は疼痛の影響などにより難渋する事が多く感じられる。一方、丹羽らは高齢者における下肢筋力の指標や脳卒中患者、大腿骨近位部骨折患者における退院時の歩行能力を推定できる指標として、手すり支持椅子立ち上がりテスト(Handrail Support 30sec Chair Stand:以下、

HSCS-30)を報告している。しかし、VCF患者においてHSCS-30と退院時の歩行能力との関係性を報告した研究は見当たらない。そこで、本研究ではVCF患者におけるHSCS-30と退院時の歩行能力との関係性について明らかにすることを目的とした。

#### 【方法】

対象は2018年12月から2019年6月に当院へ入院したVCF患者のうち、受傷前の歩行能力が屋内歩行見守り以上、改訂長谷川式簡易知能評価スケールが21点以上であった22例(平均年齢82.09±7.95歳、平均入院期間37.45±11.99日)とした。測定項目は離床開始から2週後のHSCS-30、退院時の歩行能力として10m歩行速度における快適歩行時、最大歩行時それぞれの歩行速度、歩幅とした。統計学的処理はHSCS-30と各指標間の関連をPearsonの相関係数を用い、有意水準は5%以下とした。

#### 【倫理的配慮、説明と同意】

本研究は、当院の倫理委員会の承認後、対象者に研究の主旨を十分に説明し、同意を得て行った。

#### 【結果】

HSCS-30は退院時の10m歩行速度試験における快適歩行時の歩行速度( $r=0.61$ ,  $P<0.01$ )、歩幅( $r=0.63$ ,  $P<0.01$ )、最大歩行時の歩行速度( $r=0.72$ ,  $P<0.01$ )、歩幅( $r=0.69$ ,  $P<0.01$ )との間で強い正の相関を認められた。

#### 【考察】

城市らは、特定高齢者におけるHSCS-30がCS-30および膝伸筋力とそれぞれ有意な相関があり、簡易的で安全な下肢筋力評価として有用かつ、歩行能力を予測するうえで有効な評価指標であると報告している。本研究において、HSCS-30は退院時の歩行能力との強い正の相関を示した。これらのことから、HSCS-30はVCF患者の退院時の歩行能力を予測する上で、簡易的かつ有用な指標となる可能性が示唆された。

## 終末期がんを呈した独居高齢者の退院後の在宅療養の支援

Home care support for the elderly alone living with terminal cancer after discharge.

玉木聡<sup>1)</sup>、上村智子<sup>2)</sup>、渡邊桃子<sup>1)</sup>、有嶋香澄<sup>1)</sup>、岡島明子<sup>3)</sup>

- 1) 総合上飯田第一病院リハビリテーション科
- 2) 信州大学医学部保健学科
- 3) 総合上飯田第一病院緩和ケアセンター

**keyword** : 終末期、(退院後訪問指導)、生活支援、高齢者

#### 【序論・目的】

心身機能が低下した、独居の高齢者の退院支援においては、安全な在宅療養が送れるよう、周回の退院準備や、退院後のフォローの重要性が高い。しかし、独居高齢者で終末期がんを呈した事例への支援に関する報告はまだ少ない。今回、我々は、独居の終末期がん患者に退院後訪問指導を行い、在宅療養の継続の支援を行い、約1ヶ月程度の在宅療養が継続できた事例を経験したので報告する。

#### 【方法】

事例は81歳女性、診断名は腭頭部がんの再発。既往歴は特になし。入院前は独居でADLは自立しており、家族の週1回の訪問で、買い物に行くなどの援助を受けながら生活していた。現病歴として、全身体力消耗状態によるふらつきや食欲不振のため、疼痛コントロール目的にて当院に入院した。入院2日後より作業療法(OT)を開始し、基本動作やADL訓練を中心に実施した。退院後の生活支援については、「退院後訪問指導」を実施して確認した。退院後訪問指導とは、医療ニーズの高い患者が安心して在宅療養に移行できるように、医師の指示を受けた看護師などが訪問して療養に必要な指導を行うことであり、退院後1ヶ月以内の患者が対象である。なお、倫理的配慮として、対象者とその家族に対して、本研究の趣旨を説明し、報告の同意を得た。

#### 【結果】

OT開始時のHDS-Rの結果は17点で、全身体力消耗状態ではあるが、基本動作は自立しており、歩行時にふらつきがみられた。また、Barthel Index (BI)は90点であった。OTでは、全身体力消耗状態の緩和やADLの維持を目的に、基本動作訓練やADL訓練を行った。入院後4週で自宅退院となり、退院前のHDS-Rは18点、BIは90点、歩行は独歩でふらつきは軽減した。しかし、IADLの服薬管理において、定期薬の管理は可能であったが、痛み止め(レスキュー)の服薬にはOTや看護師による促しが必要であった。このため、退院前に、レスキューについては家族や訪問介護スタッフが、時間を決めて本事例の状態を確認し、適宜、手渡しで与薬するよう指導した。退院2週間後に、退院後訪問指導をOTRが実施した。この退院後訪問指導によれば、屋内歩行については、入院前と同様で、転倒なく過ごしていた。また、レスキューの使用を効果的に行うことで、痛みが悪化することなく症状も安定していた。しかし、入院前に行っていた週1回の買い物の外出は、体力消耗状態により困難になっていたため、食事については、家族や訪問介護スタッフが準備していた。約1ヶ月間、自宅内での生活を入院前と同様に、家族・介護サービスの少しの支援にて独居生活を送っていたが、約1ヶ月後に状態が悪化したため、当院に救急搬送され、そのまま病院で亡くな

られた。

#### 【考察】

本事例は終末期がんを呈した独居高齢者であり、退院後の在宅療養の継続を安全に行えるよう退院後訪問指導を実施した。服薬管理の問題などを家族・訪問介護スタッフらと調整することで、症状の安定が得られ、約1ヶ月間ではあったが、在宅療養を安全・安心に継続することができたと考えられた。このように、疾患の種類に関わらず、独居高齢者の在宅療養が行えているのか、退院後訪問指導を行うことで、介護サービスの調整・追加、本人や家族と相談できる場が必要であると思われる。

## 作業療法士の住まいの安全評価が転倒予防への認識に与える影響

The influence of home safety assessment by occupational therapists on elderly's perceptions of fall prevention

長谷川文<sup>1)</sup>、上村智子<sup>2)</sup>

- 1) 総合上飯田第一病院リハビリテーション科
- 2) 信州大学医学部保健学科

#### 【はじめに】

転倒リスクのある高齢者の住まいを作業療法士(OT)が評価して介入すると、転倒や転倒リスクが減ることが分かっている。しかし、OTのどのような関与がトリガーとなり、リスク低減に寄与しているかは分かっていない。筆者らは、OTが対象者固有の心身機能と住まいの不適合で転倒が生じることを実際の生活空間で評価し(OTの住まいの安全評価)、その結果を対象者や家族に伝えた上で実用的な転倒予防策を提案することで、対象者の認識が変化し、良好な成果に影響していると推定し、この仮説検証の方略探索のために本調査を実施した。本調査の目的は、OTの住まいの安全評価により、高齢者の転倒予防への認識が変化するか、その現象を測定できるかを事例で調べることである。

#### 【方法】

OTの住まいの安全評価にはWestmead Home Safety Assessment 日本語版(WeHSA-J)を用いた。WeHSA-Jの結果を対象者と家族に伝え、住環境整備を助言・指導した。対象者の住まいの転倒予防への認識は、自作した転倒予防策実施に関する質問4項目への5段階リッカート尺度による回答で評価した。この評価はWeHSA-J実施前と後に行った。なお、本報告については本人の同意を得た。

#### 【事例】

80歳後半の男性。家族が家事を支援して独居生活。要介護1。週3日デイサービス利用。高血圧症。認知障害なし(MMSE-J 26/30点)、視覚障害なし。屋内は広い歩き、屋外は一本杖使用。転倒リスクあり(Functional Balance Scale 44/56点)、転倒歴なし。

#### 【結果・考察】

WeHSA-Jの結果、転倒の危険性があったのは、①敷地内の歩道と車の進入路、②段差と階段、③アクセスの手すり(階段と段差)、④ドアマット、⑤床と床の敷物、⑥フロアマット、⑦照明スイッチとコンセント、⑧移動補助具、⑨履物、⑩トイレ場所であった。助言・指導としては、i)草や枝の除去(②)、ii)自動照明の設置(②、iii)手すり設置(③)、iv)ドアマットの除去(④)、v)敷物を除去とリモコン使用(⑤)、vi)大判のフロアマットへ変更(⑥)、vii)扇風機の位置を変更とリモコン使用(⑦)、viii)杖の設置場所を玄関内へ変更(⑧)、ix)屋内スリッパ除去と屋外サンダルを靴に変更(⑨)、x)夜間の自動照明設置(⑩)を行った。転倒予防策実施に関する質問では、4項目全てで実施後に1~2段階の向上がみられた。本調査により、OTの住まいの安全評価により、対象者の転倒予防への認識が高まる可能性と測定できる可能性が示唆された。

## 1 アスリーの踵骨疲労骨折

熊澤雅樹<sup>1)</sup>、横江清司<sup>2)</sup>、亀山泰<sup>3)</sup>、井戸田仁<sup>4)</sup>、鬼頭満<sup>5)</sup>

- 1) 総合上飯田第一病院 整形外科  
公益財団法人 スポーツ医・科学研究所
- 2) 中部大学生命健康科学部
- 3) 井戸田整形外科 名駅スポーツクリニック
- 4) びわく整形外科
- 5) 鬼頭整形外科 スポーツクリニック

#### 【はじめに】

踵骨疲労骨折はスポーツや下肢人工関節置換術後に発生する。足部の疲労骨折では中足骨に次いで多いとされるが、足底腱膜炎やアキレス腱付着部炎などより発生頻度は少ないと考えられ、臨床鑑別が必要となる。第5中足骨や舟状骨の疲労骨折と異なり、完全骨折や偽関節になることが少なく、予後は良いとされているが、まとまった報告は少ない。今回、アスリーの踵骨疲労骨折の臨床的特徴を調査したので報告する。

**【対象と方法】**

公益財団法人スポーツ医・科学研究所で、スポーツによる踵骨疲労骨折と診断された17名17骨折を対象とし、競技種目、年齢、性別、発生側および利き足との関係、画像所見、治療期間などを調査した。

**【結果】**

競技種目は17例中15例が陸上競技で、ほとんどが中長距離であった。発症年齢は12歳から67歳まで幅広い年齢に認められた。性別は男性9例女性8例で、左5例右12例と右に多く発生していた。利き足が不明であった1例を除き、利き足に11例、非利き足に5例発生していた。全例にランニング中止などの保存療法を行い、平均4.8週でジョギングを再開、平均7.9週で競技復帰していた。

**【まとめ】**

踵骨疲労骨折は陸上の中長距離選手に多く発生していた。アキレス腱付着部炎や足底腱膜炎などの鑑別が必要であるが、レントゲンやMRIで正確な診断を行い、保存療法を行うことで良好な結果が得られることがわかった。

第31回日本臨床スポーツ医学会学術集会

開催地 宮崎市 2020年11月4日

## 2 膝蓋骨疲労骨折例の検討

熊澤雅樹<sup>1)</sup>、亀山泰<sup>2)</sup>、良田洋昇<sup>3)</sup>

- 1) 総合上飯田第一病院 整形外科  
公益財団法人 スポーツ医・科学研究所
- 2) 井戸田整形外科 名駅スポーツクリニック
- 3) 総合上飯田第一病院 整形外科

**【目的】**

公益財団法人スポーツ医・科学研究所で治療した膝蓋骨疲労骨折例の臨床的特徴を調査、検討すること。

**【対象と方法】**

当所で治療した膝蓋骨疲労骨折29例30骨折(平均年齢17.6±3.4歳)を対象とし、性別、左右、競技種目、骨折部位、治療方法などを調査した。

**【結果】**

男性12例12骨折、女性17例18骨折であった。競技種目はバスケットボールが12骨折で最多で、次いでハンドボールが4骨折であった。骨折部位は膝蓋骨下極の横骨折が多く見られた。治療方法は保存療法22例23骨折、手術療法7例7骨折であった。

**【考察】**

膝蓋骨疲労骨折は疲労骨折の中でも頻度が低く、初診時レントゲンで異常がない場合には、膝蓋靭帯炎や膝蓋大腿関節障害と診断、治療されることがある。骨折部の離開などが見られた場合には手術が必要になるため、跳躍系の競技選手の膝蓋骨付近の痛みを診察する際には本疾患を念頭に置く必要がある。

第12回日本関節鏡・膝スポーツ医学会

第46回日本整形外科スポーツ医学会学術集会

開催地 神戸市 2020年12月17日

## 「きずあと」と見誤りうる悪性腫瘍2例の経験

永田亜矢子

総合上飯田第一病院 形成外科

**【目的】**

形成外科診療を行う上で「きずあと」を主訴にする患者は多い。「きずあと」とはケロイド、瘢痕、ひきつれなど様々な状態を表しているが、「きずあと」を主訴に受診し、精査の結果悪性腫瘍であった2例を経験したので報告する。

**【症例】**

症例1は52歳女性。右乳癌にて3年前に乳房切除を行った。術後経過観察されていたが、術後2年を経過し創部が肥厚性瘢痕となり当科紹介された。肥厚性瘢痕の近傍に6mm大の潰瘍を伴う腫瘤が出現し、増大傾向があったため生検を施行し乳癌の局所再発の診断であった。

症例2は75歳女性。前胸部のひきつれを主訴に近医受診し乳癌外科に紹介された。視診上は前胸部正中に瘢痕拘縮のようなひきつれがあった。マンモグラフィーやエコーで異常を認めず当科に相談があった。CT撮影を施行したところ、胸骨と皮膚の間に腫瘍性病変があり、同部位のエコーを再検したところ血流のある腫瘤が存在した。エコーガイド下マンモトーム生検を行い、診断は乳癌であった。

**【結果】**

症例1は肥厚性瘢痕も含めて追加切除を行い、術後放射線治療を行った。症例2は術前ホルモン治療後に乳癌外科にて乳房温存手術を施行したが断

端陽性となり、追加切除を行った。閉創時に1.8cm×3.5cmの皮膚欠損が生じたため、局所皮弁にて被覆した。今後放射線治療を予定している。

**【考察】**

症例1では潰瘍は当初肥厚性瘢痕が擦れてきたばらんを考えたが、乳腺外科と相談し局所再発も否定できないため生検を施行して診断に至った。症例2では乳腺外科に受診したが乳癌を疑う所見に乏しく当科に相談があった。「きずあと」になるようなエピソードがなく、CT撮影やエコーの見直しを行い、生検を施行し診断に至った。いずれも「きずあと」として形成外科単科に受診されることも考えられるが、安易に「きずあと」と診断せず、患者背景を考慮して必要時は他科と連携をとり、正しい診断をすることが重要と考えた。

第63回日本形成外科学会総会・学術集会 2020年8月26日～28日

開催地：名古屋

## 黄斑円孔における網膜欠損と脈絡膜厚

**【目的】**

特発性黄斑円孔(MH)における網膜欠損と脈絡膜厚(CT)の関係を調べる。

**【対象と方法】**

同一術者が行ったMH手術成功例130人130眼。男39眼、女91眼、ステージ2が52眼、3が66眼、4が12眼。有水晶体120眼、眼内レンズ眼10眼、年齢は38～85、平均65.4±9.1歳。硝子体手術は25Gあるいは27Gシステム、有水晶体眼は白内障同時手術、後部硝子体未剥離では作成、約3乳頭径大BBG染色内境界膜剥離、SF6タンポナーデを行った。術前後および正常他眼の中心1mmのCTをSS-OCT(Topcon)を用いて、円孔底幅は中心を通る断面画像で測定した。術前CTに影響する因子を年齢、性、眼軸長、円孔底幅を用いて重回帰分析を行った。

**【結果】**

眼軸長は21.0～27.9、平均24.0±1.4mm、円孔底幅は62～1829、平均759±332μm、術後厚測定期間は6～25、平均11.7±3.3月。CTは術前156±67μm、術後155±65μm、他眼169±70μm。術前は他眼と比べて有意に薄く(p=0.013)、術前後に有意差はなかった(p=0.99)。重回帰は年齢(r=-0.22、p=0.021)、性(r=-0.051、p=0.57)、眼軸長(r=-0.47、p<0.0001)、円孔底幅(r=-0.19、p=0.022)。高年齢、長眼軸、大きな円孔底幅は術前CT減少の因子であった。

**【結論】**

網膜欠損とCT減少の関連が示唆される。

第124回日本眼科学会総会、Web開催

2020年4月27日～2020年5月18日

## 内視鏡環境清掃用・除菌クロスの変更について

太田 憲一<sup>1)</sup>、浦 啓規<sup>1)</sup>、水谷 友也<sup>1)</sup>、須崎 昂<sup>1)</sup>、仁川 頌也<sup>1)</sup>、平野 恵<sup>1)</sup>、安藤 佐和子<sup>2)</sup>、大塚 鉄男<sup>2)</sup>、中山 美枝子<sup>2)</sup>、藤田 美絵<sup>2)</sup>、澤田 若奈<sup>2)</sup>、佐藤 陽子<sup>2)</sup>、船戸 世津子<sup>2)</sup>

- 1) 総合上飯田第一病院 臨床工学科
- 2) 総合上飯田第一病院 看護部

**【背景】**

2019年8月時点にて、内視鏡センターにおいて環境清掃は、低水準消毒である「第四級アンモニウム塩とエタノール・アルカリ剤の除菌クロス」(以下、エタノール系除菌クロス)を使用しています。内視鏡検査を行う際に血液・吐物・汚物が曝露する危険性があり、低水準消毒では環境の清潔が保たれていない可能性がある、と考えました。

他部署では中水準消毒である「ペルオキソー硫酸水素カリウムと次亜塩素酸の除菌クロス」(以下、次亜塩素酸系除菌クロス)を使用しています。

**【目的】**

エタノール系除菌クロスは次亜塩素酸系除菌クロスに変えることによって、消毒能力・清掃力・使用感・コストの改善を目的とします。

**【製品情報】**

エタノール系除菌クロスは低水準消毒で開封直後から使用可能です。使用期限は無く、内容量は80枚です。次亜塩素酸系除菌クロスは中水準消毒で環境除菌・洗浄剤を水道水500mlで溶解し詰替容器にてロールを浸してから使用可能です。使用期限は調製後7日間で内容量は100枚です。

**【方法】**

評価方法として、消毒能力はメーカー表記の情報で評価します。清掃力は、内視鏡検査後のトローリー下段と医師の足元付近に対して「キッコーマンバイオケミファ株式会社製ルミテスター Smart」を使用し、清拭前・エタノール系除菌クロス清拭後・次亜塩素酸系除菌クロス清拭後のそれぞれ30回ずつATP拭き取り検査を行い除去率を比較し評価します。使用感の内視鏡センターの看護師・看護補助・臨床工技士に対して、初めにエタノール系除菌クロスのアンケートを行い、その後、次亜塩素酸系

除菌クロスを一ヶ月間使用し、2種類の除菌クロスに対する比較のアンケートを行い評価します。

コストはエタノール系除菌クロスと次亜塩素酸系除菌クロスの一ヶ月あたりのコストの差を比較し評価します。

#### 【結果】

消毒能力はメーカー表記より、低水準消毒から中水準消毒へ向上しました。清掃力ではATP拭き取り検査にて、清拭なしの状態からエタノール系除菌クロスにて清拭を行ったところ除去率54.7%でした。

対して次亜塩素酸系除菌クロスでは除去率71.7%となりました。使用感ではアンケート結果より89%がエタノール系除菌クロスより次亜塩素酸系除菌クロスのほうが使いやすいと回答がありました。

フリーコメントでは「清拭時間が短くなった」「使用枚数が減った」といった意見が多くありましたが、次亜塩素酸系除菌クロスに対して「揮発性が低いので乾拭きをしないと清拭直後に物品を使用できない」などの意見もありました。

コストでは使用量は約半数に減らせたものの、コストは38%増加しました。

#### 【考察】

毎日行う清拭において、使用感を改善することにより、日々のストレスの軽減につながったと考えます。

そして、清掃時間の短縮によって作業効率の改善にもつながりました。しかし、コストは増加してしまいましたが、患者様・スタッフに安心・安全な医療を行うための必要な経費であると考えます。

#### 【結語】

消毒能力・清掃力・使用感は改善されたが、コストは改善されませんでした。現在は次亜塩素酸系除菌クロスを使用しています。(利益相反：無)

第85回 日本消化器内視鏡技師学会 奈良県 2020.11.7

参考文献：無

引用文献：無

## 当院におけるCDK4/6阻害薬の使用状況について

長谷川豊則<sup>1)</sup>、窪田智行<sup>2)</sup>

社会医療法人 愛生会 総合上飯田第一病院

1) 薬剤部

2) 乳腺外科

#### 【目的】

パルボシクリブ、アベマシクリブはCDK4/6阻害作用を有する分子標的薬である。

当院において26症例の投与症例を経験したため報告する。

#### 【方法】

2017年12月1日から2019年11月31日までにパルボシクリブ、アベマシクリブの投与を受けた症例をカルテより抽出した。副作用の発生状況、投与期間等について後ろ向きに調査を行った。

#### 【結果】

パルボシクリブの投与は15症例、アベマシクリブの投与は11症例であった。パルボシクリブは全て2次治療以降に使用されており、アベマシクリブは3症例が1次治療、8症例は2次治療以降であった。治療継続中の症例はパルボシクリブ6症例、アベマシクリブ6症例であった。副作用としてはパルボシクリブにおいてgrade3の好中球減少が11症例に認められ、アベマシクリブにおいては下痢が7症例、grade3の好中球減少が6症例に認められた。治療の中止理由としてはパルボシクリブで副作用によるものが2症例、アベマシクリブにおいて1症例存在した。それ以外は病勢進行による中止であった。

#### 【考察】

いずれの薬剤においてもgrade3の好中球減少が半数以上にみられており、分子標的薬ではあるが好中球減少には注意が必要な事が示唆された。しかし、いずれの薬剤も2次治療以降での使用でありながら副作用による投与中止は少なく、忍容性自体は高い可能性が考えられた。これらの確認のために、さらなる症例の集積が望まれる。

発表学会：日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬剤師会東海支部  
合同学術大会2020

開催地：WEB開催

開催日時：2020年11月21日～22日

発表日時：2020年11月21日

## 腹臥位式トモシンセシスガイド下吸引式組織生検装置のスルーアーム機能についての検討

加納麻衣<sup>1)</sup>、窪田智行<sup>2)</sup>、雄谷純子<sup>2)</sup>、宮田美風<sup>1)</sup>、近藤彩香<sup>1)</sup>

1) 総合上飯田第一病院 放射線科

2) 総合上飯田第一病院 乳腺外科

#### 【目的】

ステレオガイド下吸引式組織生検において、胸壁寄りの石灰化の採取は困難なことが多い。当院では、2018年6月よりスルーアーム機能を備えた腹臥位式トモシンセシスガイド下吸引式組織生検(以下 DBT-VAB)装置を導入した。スルーアーム機能では、検側上肢を開口部から下垂する事により、従来法よりも胸壁寄りの石灰化を採取可能範囲に位置づける事ができると予想される。今回、スルーアーム機能を使用した経験から有用性を検討した。

#### 【対象】

対象は、2018年6月～2020年2月に当院で施行した DBT-VAB237例。その内、スルーアーム機能を使用した症例は20例。

#### 【結果】

ポジショニング時間(1回目の撮影から採取位置の確定までの時間)は、DBT-VAB 全症例の平均で2.3(0-37)分、スルーアーム症例で平均9.4(0-31)分であった。スルーアーム症例の石灰化の形態は、微小円形17例、不明瞭1例、多形性2例、分布は、集簇性19例、区域性1例であった。マンモグラフィ上での胸壁から石灰化までの距離は平均11(1-31)mmで、10mm以下の症例は15例(75%)であった。乳房の外側に石灰化がある症例は17例で、スルーアーム機能を使用することにより石灰化を採取可能範囲に描出できた。内側に石灰化がある症例は3例で、スルーアームを使用しても採取可能範囲内に石灰化が描出されず、その内2例は従来法に戻し、石灰化を描出できた。

#### 【考察】

胸壁寄りの石灰化に対してスルーアーム機能を使用することは、従来法より乳房が下垂できる為、乳房の外側に石灰化がある場合は有用であると思われる。内側に石灰化がある場合は、スルーアーム機能を使用しても、固定領域で外側のようにローリングさせてポジショニングできないことと、体が外側に傾き、内側が上方へ上がってしまう為、従来法でのポジショニングの方が良いと思われた。

第30回 日本乳癌検診学会学術総会 仙台 2020.11.22.23

## MRIによる内リンパ水腫の評価：非造影法と造影法の比較

MR image of endolymphatic hydrops

: comparison of the methods with and without GBCA administration

那須友輔<sup>1)</sup>、大橋俊夫<sup>1)</sup>、長縄慎二<sup>2)</sup>、久野佳也夫<sup>3)</sup>、

1) 総合上飯田第一病院 放射線科

2) 名古屋大学医学部附属病院 放射線科

3) 総合上飯田第一病院 耳鼻科

#### 【要旨】

The evaluation of endolymphatic hydrops on MRI without IV-GBCA have been proposed. In present study, the degree of endolymphatic hydrops obtained by this method was compared to that obtained by the method with IV-GBCA. There was no significant correlation between the two methods.

#### 【目的】

MRI での内リンパ水腫(EH)の評価には、Gd造影剤の静脈投与(IV-GBCA)後に液体中のGBCAに高感度なheavily T2-weighted 3D-FLAIRを用いる方法(HYDROROPS-Mi2)が普及している。一方で、IV-GBCAを伴わないheavily T2-weighted image (MRC)を用いたEHの評価方法が複数提案されている。当院では、HYDROROPS-Mi2を用いてEH評価を行う際、IV-GBCA 前にMRCの撮影もしている。両者を観察しているとMRCは内リンパ腔の描出が不明瞭であり、EHの評価には適さないと思われた。本研究の目的は、MRCとHYDROROPS-Mi2で得られるEHの評価を個々の患者において直接比較することである。

#### 【方法】

EHが疑われ、MRIが施行された20例40耳を対象とした。3T MRI装置(MAGNETOM Skyra, SIEMENS)、32ch phased array head coilを用いて撮影をした。撮影断面はAC-PC lineに平行で両側の蝸牛軸を通る軸位断に設定した。IV-GBCA前にMRC(voxel size: 0.5\*0.5\*0.5mm)、IV-GBCA4時間後にHYDROROPS-Mi2(voxel size:0.5\*0.5\*1.0mm)を撮影した。得られた画像を下前庭神経の内耳移行部を通る冠状断面画像を再構成し、放射線技師2名でEHの評価として以下の計測をした。

MRC:卵形嚢班と骨ラセン板前庭端の距離=球形嚢の高さ(EH-MRC)  
HYDROROPS-Mi2:前庭全リンパ腔に対する内リンパ腔の体積割合(EH-HYD)  
得られたEH-MRCとEH-HYDの特性を、測定者間の再現性(ICC(2,1))、相

関係数( $\rho$ )、そしてROC曲線下面積(AUC)を用いて比較した。

**【結果】**

ICC(2,1)について、EH-MRCは0.900、EH-HYDは0.979であった。EH-MRCとEH-HYDとの間に有意な相関はみられなかった( $\rho=0.192$ ,  $P=0.235$ )。AUCについて、EH-HYDは0.925であり、EH-MRCの0.570 に比べて有意に大きな値であった( $P<0.01$ )。

**【結論】**

単純MRCではEHの正確な評価はできないと考えられた。

第48回 日本磁気共鳴医学会 岩手 2020.9.11

## 一般演題 (O-20)

### 内視鏡物品を見える化で管理しよう ～カード運用を試みて～

藤田美絵、安藤佐和子、大峯鉄男、澤田若菜、中山美枝子  
090-4269-5332

社会医療法人愛生会総合上飯田第一病院

**【背景・目的】**

当院では、2013年3月より内視鏡室から内視鏡センターへ開設した。それまでは、看護師5名(専属2名、兼務3名)CE(臨床工学技士)1名で構成されていたが、2015年より内視鏡専属看護師5名、CE4名となった。以前は、用度管理を一人でやっていましたが2017年から二人体制にし、物品の配置や定数の見直しを行った。しかし、発注が遅れてしまうことや在庫を抱えることがあり、不良在庫に繋がっていた。このような経緯から、正確な物品管理が困難であった為、一律にカード運用をすることで、見える化し、定数把握や在庫管理が明確になると思い、試みた。

**【方法】**

内視鏡用度請求カード運用のマニュアルを作成。(1)内視鏡センターにあるすべての用度物品に内視鏡用度請求カードを付け、物品使用時に添付してあるカードを回収BOXへ入れる。(2)用度係が回収BOXにあるカードを基に用度請求用紙に記載し提出する。(3)用度請求用紙に記載したカードは、請求済みBOXに入れる。(4)払い出しされた物品は、請求済みBOXに入れているカードの品名、品番が一致しているか確認する。その際に用度請求用紙の確認欄へ日付とサインをする。内視鏡用度請求カードは、種類毎にカードの色分けをし、物品名、品番、定数の記載をし、物品に貼り付ける。カード(枠の色)は、用度請求日に発注(緑)、使用後すぐに発注(赤・橙)、数が減ったら発注(黄)、薬品類(黄緑)、発注の確認が必要な物品は、医師または看護師長に確認(青緑)、CE使用物品はCEと記載し振り分けた。

**【結果】**

- ・内視鏡用度請求カードのマニュアルを作成したことで、定数管理の把握や不良在庫が減った。
- ・カードがある事で視覚として認識ができ、必要に応じて発注が出来るようになった。
- ・どのスタッフでも、使用後にカードを回収ボックスに入れることが出来た。

**【考察】**

カード運用を実践し、定数管理をした事で、在庫数や期限切れの不良在庫が減ったと考える。カードの色分けをしたことで、視覚からも緊急度合いが分かり、在庫切れがなくなった。カード紛失を完全に防ぐことが現在できていない為、今後の課題となっている。

**【結語】**

カード運用で、物品管理を見える化にしたことで、定数把握や在庫管理が容易となり、発注漏れや不良在庫が減少した。

## 新型コロナウイルス感染症のパンデミックは 当科外来の認知症診療をどう変えたか？

鶴飼克行<sup>1)2)</sup>

- 1) 総合上飯田第一病院 老年精神科
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

**【目的】**

中華人民共和国・武漢にて発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、今も世界中で猛威を振るいつつある。2020年1月には、医療関係者の間では、日本への「武漢肺炎(当時の呼称)」の流入が心配されていたが、その後の経過は危惧された通りとなり、2月には日本全国に広がってしまったと推測される。その後、多くの国々では、「医療崩壊」という想像もしなかった悲惨な状況に陥り、また「都市封鎖(ロックダウン)」という経験したことのない社会統制を実施せざるを得ない事態となっている。我が国では4月16日、全国に「緊急事態宣言」が発せられ、5月25日ようやく解除に至ったが、今後も油断は許されない状況に変わりはない。

**【方法】**

2008年7月に、演者が総合上飯田第一病院に赴任し、初めて老年精神科を標榜して認知症の専門外来を開設した。以後12年の歳月をかけて、演者は自分の理想とする認知症診療体制を構築し、かつ実践してきた。順風満帆に見えた当科の認知症外来であったが、そこに立ちふさがったのがCOVID-19である。本発表では、COVID-19/パンデミック以前の当科外来診療の実際と、COVID-19以後の現在の当科外来診療の実際とを比較して、COVID-19が如何に大きな影響を当科診療に与えたかを検討する。

**【結果】**

COVID-19/パンデミックは、演者の認知症外来の質的劣化(簡略化)を引き起こしている(これは全国共通の傾向と想像される)。内容の詳細は、会場で発表したい。

**【考察】**

「劣化」させざるを得なかった診療は、感染収束が短期間では困難であろうと思われるため、今後もしばらくの間(少なくとも1年以上)は、継続させざるを得ないであろう。この「劣化」の改善に迅速に対応できない原因の一つは、我が国の元々の認知症診療の飽和状態(認知症患者の急激な増加・認知症専門医の不足・認知症診療体制の脆弱性)が影響していると思われる(当科においては、患者過剰状態と長期処方弊害が大きい)。

発表 第33回 日本総合病院精神医学会 大宮Web 令和2年11月Web

## レビー小体病を心配して当科を受診した 多系統萎縮症疑いの1例 ～T2\*画像の有用性～

鶴飼克行<sup>1)2)</sup>

- 1) 総合上飯田第一病院 老年精神科
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

**【目的と方法】**

多系統萎縮症(MSA)は、病理組織学的にオリゴドンドログリアの $\alpha$ シヌクレイン蓄積を特徴とする疾患で、パーキンソン病(PD)・レビー小体型認知症(DLB)と共にシヌクレイノパチーの範疇に含まれる。確定診断には病理学的検討が必須で、臨床的には症状が類似する他疾患(PD・DLB・進行性核上性麻痺・皮質基底核変性症等)との鑑別を要する。他院にてレム睡眠行動障害(RBD)と診断され、DLBの可能性を心配し当科を受診した症例を、文献的考察も加えて提示する。患者の同意を得、匿名性に配慮する。

**【結果】**

70代女性。睡眠時の無呼吸を夫に指摘され、A病院を受診。終夜睡眠ポリグラフィが実施され、睡眠時無呼吸症候群の診断でCPAPが導入された。激しい寝言を伴うREM sleep without atonia(RWA)も確認され、RBDの診断でクロナゼパムが処方されたが十分には改善しなかった。DLBを心配し当科初診。左上肢優位の寝動を認めたが、固縮・振戦は無く、嗅覚障害も認めなかった。MMSE:29、MOCA:24で、軽度の近時記憶障害を認めた。頭部CTでは、基底核の石灰化は無く、前頭葉萎縮を認めた。FABは12と低下。頭部MRIのT2\*画像では、被殻とその外側に沿って低信号域を認めた。MIBG心筋シンチグラフィの取り込みは正常であったが、DAT-SPECTでは右被殻優位の集積低下を認めた。

**【結論】**

診断には、MIBG・DATに加え、頭部MRI・T2\*画像が有用と思われた。より詳細に会場で披露する。

発表 第39回 日本認知症学会 名古屋WEB 令和2年11月WEB

## 特発性基底核石灰化症 (IBGC) と石灰沈着を伴う びまん性神経原線維変化病 (DNTC) DNTCはIBGCのphenotypeであり、NFTの 合併は偶然か？

鶴飼克行<sup>1)2)</sup>

- 1) 総合上飯田第一病院 老年精神科
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

**【目的】**

特発性基底核石灰化症 (IBGC) とは、両側の大脳基底核・小脳歯状核・大脳脳回谷部などに、左右対称性に石灰化をきたす疾患群である。原因遺伝子として無機リンを細胞内に取り込むトランスポーターをコードするSLC20A2の発現以降、これまでに合計5つの原因遺伝子が発見された。このため、未知のものを含めるとIBGCのほとんどが遺伝性である可能性が示唆されている。石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC) は、名

古屋大学精神医学教室の柴山漢人・小阪憲司らによって発見・概念化された、著明な神経原線維変化(NFT)と脳内石灰化を伴う認知症疾患であり、未だに家族例の報告は無い。しかし、欧米においては、「DNTCはIBGCのphenotypeであり、IBGCに何らかのタウオパチー疾患が偶然に合併したに過ぎない」という意見(Oliveira博士ら)も根強くある。

#### 【方法】

DNTCと、IBGCやその他の主要なタウオパチー疾患との神経病理学的な比較検討を文献学的に試み、Oliveiraらの見解に対する検討を行う。

#### 【倫理的配慮】

個人情報には使用しない。

#### 【結果】

DNTCには、老人斑はほとんど認められない。DNTCのNFT分布は、すべての剖検例において、アルツハイマー病(AD)と同等か、それ以上に広範に分布する。神経病理学的には、老人斑が無い(Braak SP stage 0)のに、NFTが広範に分布(NFT stage V以上)するケースは極めて稀である。

#### 【考察】

老人斑がないことからAD(の合併)は否定される。Limbicを超えてNFTが新皮質に広範に出現することから、辺縁系神経原線維変化認知症(=神経原線維変化型老年期認知症)の合併も否定的である。DNTCのNFTは3+4RTauであり、進行性核上性麻痺・皮質基底核変性症も否定される。これら以外で病理所見にNFTが見られる疾患は稀なものばかりとなる。

発表 第35回 日本老年精神医学会 米子WEB 令和2年6月WEB

## 認知症診療に潜む高齢者てんかん

鶴飼克行

総合上飯田第一病院 老年精神科

#### 抄録：

高齢化が進行する我が国において、もの忘れ外来に従事するなかで、慢性的脳疾患であるてんかんは必ず鑑別診断しなければならない疾患の一つである。高齢者てんかんは、非定型の症状を呈するため、認知症と誤診されやすいことが知られている。今後の超高齢化や高齢者人口の増加に伴って、高齢初発てんかんの発症数が増加することに加え、幼少時に降てんかんに罹患する患者が累積していくことで、高齢者におけるてんかん有病率は高くなり、その1%強が罹患するといわれている。

本講演では、高齢者てんかんとは疾患との鑑別を目的としたスクリーニング問診票の収集結果に触れるとともに、高齢者てんかんの薬物治療のポイントについて解説する。

講演 第39回 日本認知症学会 名古屋WEB 令和2年11月WEB

## 男性乳腺超音波画像の検討

間瀬実香<sup>1)</sup>、窪田智行<sup>2)</sup>、雄谷純子<sup>2)</sup>、後藤亜裕美<sup>1)</sup>、杉山悦子<sup>1)</sup>、柳澤あやの<sup>1)</sup>、伊藤果歩<sup>1)</sup>、徳永真衣<sup>1)</sup>

- 1) 社会医療法人 愛生会 総合上飯田第一病院 検査部
- 2) 社会医療法人 愛生会 総合上飯田第一病院 乳腺外科

#### 【はじめに】

男性乳癌は全乳癌症例の1%以下と比較的稀な症例であり、好発年齢は60歳代をピークとした高齢者に多い。また女性化乳房症は青年期や老年期に見られ、自覚症状としてしこりを認めることが多い。今回両者の鑑別が困難であった画像を経験した為、当院での男性乳腺超音波検査画像を検討した。

#### 【対象・方法】

2010年1月～2019年11月までの男性乳腺超音波検査件数120件中、細胞診を施行した16件を比較検討した。細胞診を施行しなかった症例は、女性化乳房症として経過をみているが、その後癌の発生は経験していない。

#### 【結果】

細胞診を施行した16件中腫瘍性病変5件、非腫瘍性病変11件であった。そのうち乳癌と診断されたものは腫瘍性病変に3件認められ、非腫瘍性病変では認められなかった。腫瘍性病変で乳癌と診断されなかった2件は、肉芽腫と膿瘍であった。

乳癌では乳頭直下に明瞭粗雑な腫瘍を形成していた。非腫瘍性病変11件は、低エコー部周囲で一部境界線にみえる部分があり、腫瘍性病変も考えられた為、細胞診を施行した。

#### 【考察】

乳癌は全て腫瘍を呈していた。一方、女性化乳房症は、乳輪下に認められる扁平楕円形の低エコーを呈する病変で、辺縁が不明瞭であることが多い。しかし今回当院で細胞診を施行した非腫瘍性病変画像は、一部低エコー腫瘍様にみえる部分があり、USでの鑑別が困難であった。

発表 第29回 日本乳癌画像研究会 大阪国際会議場 2020.2.1～2.2

## 乳腺ダイナミックCTを用いた乳癌広がり判定についての検討

窪田智行、雄谷純子

総合上飯田第一病院 乳腺外科

乳癌の広がり診断において一般にはMRIが使用され、乳腺ダイナミックCTでの広がり診断の報告は少ない。しかし、通常CTにより肺肝転移の有無は検索されており、同時にCTによる乳癌広がり診断を行えば、患者の負担は軽減される。また、CTでは手術体位で撮影され、通常腹臥位でのMRIより手術時の病巣のズレは少ないと思われる。乳房温存手術、切除断端癌陽性例において、乳腺ダイナミックCTでの広がり診断の有用性を検討した。

#### 【方法】

撮影装置はシーメンス社マルチスライスCT128列を使用。造影剤注入後30秒、75秒で撮影し、主にMIP画像で広がり判定した。

#### 【対象】

2014年から2018年に当院で施行した634例の乳癌手術中、乳腺部分切除を行った224例(温存率35.4%)あり、切除断端癌陽性であった42例から術前化学療法を行った2例を除いた40例を対象に、CT画像での広がり判定と組織全割のmapping図と対比検討した。

#### 【結果】

組織は、非浸潤性乳管癌6例、微小浸潤癌2例、浸潤性乳管癌27例(乳管形成型11例、充実型13例、硬性型3例)、粘液癌1例、浸潤性小葉癌4例、浸潤性微小乳頭癌1例であった。断端はポリゴン法で検索し、5mm内側で判定しており、手術標的の癌による断端陽性が34例、標的癌は切除できたものの断端に多発癌が見つかり断端陽性になった症例が6例あった。断端部の形態は、乳管内進展32例、浸潤は8例であった。組織mapping図を元にCTを見直し、断端陽性部分に造影所見があった症例が15例あったがうち2例では背景の造影所見との区別ができず判定は困難と思われた。全く所見が見られなかった症例が25例あった。同時にMRIによる広がり診断を行った症例が9例あり、CTの所見と比較して同様(有所見、無所見合わせて)6例、CTで見られなかった断端部所見を有していた症例が3例あった。術後の対応として、追加切除29例(8例は再度部分切除を行い2例で断端陽性で全摘となっている)、放射線照射で経過観察が9例、全身治療のみを行った症例が1例あった。

#### 【まとめ】

CTでの広がり診断を中心に行った乳房温存手術での断端癌陽性率は、偶発癌で陽性であった症例も含めて18.8%であった。断端癌陽性症例中13例では、何らかの造影所見が見られたため、診断精度の向上によりさらに断端癌陽性率の低下が見込まれた。乳腺ダイナミックCTでの広がり診断は、臨床的に有用と思われた。

2020.7.9-7.11 第28回 日本乳癌学会抄録、愛知

## 独居高齢者に対する退院前後の支援

Support for the elderly living alone before and after discharge

安藤果穂<sup>1)</sup>、玉木聡<sup>2)</sup>

- 1) 社会医療法人愛生会上飯田リハビリテーション病院
- 2) 社会医療法人愛生会総合上飯田第一病院

Key words : 退院支援、在宅生活、訪問指導

#### 【序論・目的】

退院後訪問指導料とは、医療ニーズの高い患者が安心して在宅療養に移行できるように、医師の指示を受けた看護師が訪問して療養に必要な指導を行うものである。当院から退院後一ヶ月以内の患者が対象となり、必要に応じて当院リハビリスタッフが同行することもある。

今回、リハビリスタッフが退院前訪問指導を行った患者に対して、看護師に同行する形で退院後訪問指導を実施し、入院前と退院後のIADL実施状況の変化、退院後の介護サービスの利用状況を調査した。その結果から、退院後のIADLの実施状況変化に関連する要因を分析し、必要な退院支援について検討した。

#### 【方法】

事例は70代女性、気管支肺炎の診断で当院入院となった。既往歴にアルツハイマー型認知症があり、認知症高齢者の日常生活自立度判定基準Ⅲ以上に該当したため、退院前後に訪問指導を実施した。また、入院中に入院前のIADL実施状況の調査を、退院から一週間後に退院後のIADL実施状況の調査を行った。IADL実施状況はFrenchay Activities Index (FAI)を用いて評価した。FAIとは、15項目からなるIADLの評価指標であり、患者が地域で生活するために必要な機能を評価する尺度である。

尚、倫理的配慮として、対象者とその家族に対し本研究の趣旨を説明し、報告の同意を得た。

#### 【結果】

入院時の認知機能はMMSE-J21/30点、IADLはFAI21/45点であり、屋外の移動は歩行器を用いて行っていた。退院前訪問指導では、自宅内の環境

調整と屋外移動の手段として車椅子の導入を提案した。また、元々週2回デイサービス、週1回ヘルパーと訪問看護を利用していたが、家事の補助目的でヘルパーのみ週3回の利用に増やすことを提案した。退院後訪問指導では、入院中に提案した環境調整を実践していたが、屋外移動については車椅子でヘルパーと買い物へ行くのみであった。また、退院後のIADLはFAI10点と著明に低下しており、入院前と比べると家事動作の頻度が減少していた。最も大きい減点項目は3点から0点に減点した「15分以上の屋外歩行」と「月2回以上の読書」となっており、自分で歩いて本屋へ行けなくなったことで、趣味である読書に支障をきたしていた。退院後訪問指導7か月後も、自宅からの距離が遠いことで本屋へ行くことはできていないが、自宅周囲の移動は歩行者を使用して行っており、退院後訪問時と比べると外出の頻度は増えていた。

#### 【考察】

今回の結果では、退院前訪問指導で提案した環境調整やサービス等の内容と、退院後の環境や実際に利用しているサービス等の内容に大きな相違はなかった。また、家事動作の実施頻度は減少したものの、ヘルパーの利用頻度を増やしたことで自宅内での生活は問題なく過ごすことができている。退院前訪問指導での提案内容は妥当であったと考えられる。しかし、屋外移動を要する趣味活動(読書)に関しては以前と同じように行うことができなくなっていた。この要因として、本は個人の好みの影響が強く他者に代理購入を依頼しにくいこと、自宅から本屋までの距離が遠くヘルパーの利用時間内での購入が難しいことが挙げられる。

退院支援をする上で患者のADLや家事動作に対する視点は向きやすいものの、趣味活動にまで視点を向けるのは困難となることが多い。そのため、入院前に行っていた趣味活動を退院後の生活においても継続できるように、退院後訪問指導にて実際の生活を確認し、趣味活動に対するアドバイス等を行うことで、退院後の患者のQOL向上の一助となるのではないかと考える。

発表：第54回日本作業療法学会

開催地：web学会 日時：2020年9月25日～10月25日

## 回復期病棟脳血管障害に対する調理練習の効果

Effects of the cooking activities for hospitalized patients with a cerebrovascular disease

志賀美穂<sup>(OT)</sup>、赤坂沙弥香<sup>(OT)</sup>、川崎めぐみ<sup>(OT)</sup>、渡邊俊紀<sup>(OT)</sup>

社会医療法人愛生会上飯田リハビリテーション病院

Key words：脳血管障害、IADL、調理活動

#### 【はじめに】

人は家庭および地域社会で円滑な生活を送るために、役割を担い他者から期待されることに満足感・有能感・自己肯定感を得ている(広野、2010)。作業療法を介入するにあたり、患者が再び役割を担うことは重要であり、脳血管障害患者の調理活動においても、家庭生活における役割として重要な意味を持つ活動であると言える。調理練習に関して、評価方法や実際に行われている介入及び指導方法の報告は認めるが、治療介入の効果に関する報告は乏しい。

#### 【目的】

回復期病棟において、調理練習を実施した脳血管障害患者を対象として、調理活動の実施前後に患者の主観的な遂行度と満足度を調査し、調理活動の自立度の評価と合わせて、調理練習の効果について検討する。

#### 【方法】

対象は2018年4月～2020年1月までに当院に入院していた脳血管障害患者のうち、入院中に調理練習を実施した27名とした。調理活動の必要性については、FAI(Frenchay Activities Index)を用いて入院前の生活について評価した上で、調理活動の重要度を10段階にて聴取し、退院後に調理活動を行う必要のある患者を対象とした。基礎情報として、性別、年齢、障害側、利き手、麻痺の有無、移動能力、高次機能障害の有無、同居家族(介護者)の有無を用いた。調理活動は各項目を7段階にて評価した。調理の実施前後に、遂行度及び満足度を10段階で評価した。統計的手法としては、t検定を用いて検討を行い、有意水準0.5%にて有意差ありとした。対象者には口頭もしくは文書にて説明し、同意を得た。発表に際し、当院倫理委員会の承認を得ている。

#### 【結果】

対象者27名の内訳は、男性6名、女性21名、平均年齢62.6±SD17.0歳であった。調理活動に仕事で関わる1名、同居家族が主として行う3名を除き、入院前は患者が調理活動を主として実施していた。障害側は右片麻痺10名、左片麻痺13名、麻痺無し4名であった。上肢麻痺がBr.stage(BRS)Ⅲ以下の患者は6名であり、利き手交換を含めた練習を実施した患者は3名であった。院内生活において車椅子移動の患者が2名、歩行者など両手支持が必要な患者が3名であり、他は独歩～杖歩行にて移動可能であった。調理活動の実施前後において、患者の主観的評価としては遂行度、満足度ともに有意に改善を認めた(p<0.01)。調理実施後の4名の遂行度の再評価は低下していたが、実施したことにより、自身の問題点や課題に気づくことができた、との病識の改善につながる発言が聞かれた。満足度はいずれの症例も、再評価において改善を認め、不安を解消できた、思っていたより行え満足できた、との回答が聞かれた。また作業療法士が評価した調理

活動の遂行度と患者の主観的評価とは関連を認めなかった。

#### 【考察】

調理活動は身体・精神・認知機能の統合的能力が求められ(高橋、2003)、多くの要素を含む活動である。調理練習を行うことにより、患者の自立度に関わらず、遂行度の自己評価の向上を認め、Quality of life(QOL)に関連する満足度の向上が得られた。遂行度が低下した患者においても、自身の能力を把握し、できることを認識することにより、自己評価を改善させることに繋がったと思われる。これにより、役割を再獲得する上での自信にも繋がると考える。これらの活動を通して、患者の課題や問題点を確認し、有効な改善策や方法を助言できるよう支援してることが重要である。

## 終末期がん患者に対して作業療法介入を行いQOLが向上した一事例—MQOLを用いて—

Occupational therapy intervention using MQOL for a patient with terminal cancer

中尾結希<sup>1)</sup>、玉木聡<sup>2)</sup>、渡邊桃子<sup>2)</sup>

1) 上飯田リハビリテーション病院リハビリテーション科

2) 総合上飯田第一病院リハビリテーション科

Key words：QOL、緩和ケア、がん

#### 【序論・目的】

緩和ケアにおけるリハビリテーションは、可能な限り患者のQOLを高く保つことを目的に行われている。緩和ケアにおける患者のQOLに関する研究は多くなされているが、リハビリテーションにおいては身体機能やADLに着目したものが多く、今回、我々は当院の緩和ケア病棟に入院する患者についてMcGill Quality of Life Questionnaire(MQOL)を用いて心理面や実存的側面などのQOLの評価・介入を行い、変化がみられたため報告する。

#### 【症例】

64歳の女性。62歳で直腸癌発症し腹腔鏡下低位前方切除、その後肝転移、多発肺転移し加療するが希望により中止。X年10月転移性脳腫瘍の診断で他院に入院、放射線治療終了後、自宅外泊時に痙攣発作があり麻痺が憎悪した。11月に緩和ケア目的にて当院に入院。余命は月単位であると告知済みであった。入院時のBrunnstrom stageは右上肢Ⅱ手指Ⅱ下肢Ⅵ、Barthel Index(BI)は40点、起居動作自立、独歩20m見守り可能だったが、倦怠感があり臥床傾向であった。前院の情報より、記憶力低下、遂行機能低下であったものの、院内生活においては問題なかった。

#### 【方法】

QOL評価としてMQOLを実施した。MQOLとは、終末期患者のQOLの測定のため、全体的な生活の質、身体的側面、心理的側面、実存的側面、サポートについての項目で構成された評価ツールであり、患者自身が評価を行うものである。併せて患者のニーズを引き出すために興味・関心チェックシートを用い、興味や関心のある活動についての聴取を行った。評価結果に基づいて作業療法(OT)の立案を行った。尚、倫理的配慮として対象者に対し本研究の趣旨を説明し同意を得た。

#### 【結果】

MQOL合計点は59点。項目ごとの平均値は全体的な生活の質10点、身体的側面5点、心理的側面6.75点、実存的側面8点、サポート10点であった。興味・関心チェックシートのしてみたい項目には家や庭の手入れ・世話、友達とおしゃべり・遊ぶ、散歩などが挙げられた。興味・関心チェックシートに挙がっている項目以外でも、OTRと喫茶店に行きたい、自室に観葉植物を飾りたいといった希望が聞かれた。OTでは、軽い機能訓練と併せて、院内の喫茶店や庭園へ連れて行き話の傾聴をする、リハビリ室の植物を見せるなど患者の希望に沿った活動を中心に行った。介入当初は倦怠感の訴えが強く、ベッド上での訓練が多かったが、徐々に離床への拒否は少なくなり、症例からリハビリで行いたい活動を提案することが増えていった。リハビリ介入開始から2週間後の身体機能は、Brunnstrom stage右上肢Ⅱ手指Ⅲ下肢Ⅵ、BIは60点、自室内独歩自立レベルであった。その後状態悪化し、ナーシングホームへ退院となった。OT介入当初は臥床傾向であったが、徐々に生活場面でも家族に依頼し自分で描いた絵画や観葉植物を飾る、友人を自室に呼び話をする、音楽を聴いて過ごすなど、症例が行いたい活動に主体的に取り組んでいくようになった。

#### 【考察】

OT開始時のMQOLは、頭痛、痺れの症状や痙攣発作、今後に対する不安により身体的側面、心理的側面の点数が他の項目に比べ低下していると考えられた。興味・関心チェックシートを用い、症例のニーズに焦点化できたことで、入院中でも症例が行いたい作業に取り組むことができたと考えられる。また、心理的側面に着目して症例が行いたい作業に取り組むことができたと考える。最終的なMQOL評価はできなかったが、患者のQOLについて多角的に評価し、必要な作業・活動を患者とともに考えることで、終末期であっても患者のQOLが向上できることが示された。

発表：第54回日本作業療法学会

開催地：web学会 日時：2020年9月25日～10月25日