

VOL. 65 NO. 1

May 2013

CODEN: KDIZAA
ISSN 0368-5063

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

鹿大医誌
MedJ
Kagoshima Univ

鹿児島大学医学会
MEDICAL SOCIETY OF KAGOSHIMA UNIVERSITY

鹿児島大学医学雑誌

第65巻 第1号 2013年5月

目次

原 著

2011年における鹿児島県の浴室内突然死例の検討

– 死後CT検査導入による検案時の死因判定の変化について –

吾郷 一利, 林 敬人, 吾郷 美保子,
原田 朋幸, 小片 守

1

ワルチン腫瘍の診断における酸負荷唾液腺シンチグラフィの
集積とMRI所見や病理組織所見との比較 (英文)

神宮司 メグミ, 田邊 博昭, 中條 政敬, 中別府 良昭,
福倉 良彦, 松根 彰志, 義岡 孝子

9

症例報告

遺伝子組換え型ヒトロンボモジュリン製剤とPMX-DHPの
併用療法が有効であった大腸癌急性汎発性腹膜炎の2例

小川 信, 出先 亮介, 金子 公一,
保 清和, 小代 正隆, 夏越 祥次

19

第64巻 総目次

Med J Kagoshima University

Vol. 65, No. 1, May 2013

CONTENTS

Research Article

Sudden Death in the Bath in Kagoshima Prefecture in 2011

– Changes in the Cause of Death Described on the Death
Certificate with the Introduction of Postmortem
Computed Tomography Scanning –

Kazutoshi Ago, Takahito Hayashi, Mihoko Ago,
Tomoyuki Harada and Mamoru Ogata

1

^{99m}Tc Pertechnetate Scintigraphy for Warthin Tumors of the
Parotid Gland: Comparison of Histopathological and Magnetic
Resonance Imaging findings

Megumi Jinguji, Hiroaki Tanabe, Masayuki Nakajo, Yoshiaki Nakabeppu,
Yoshihiko Fukukura, Shoji Matsune, Takako Yoshioka

9

Case Report

Two Cases of Panperitonitis due to Colon Cancer for Which a Therapy
with both Human Soluble Thrombomodulin and Polymyxin B-Immobilized
Fiber Column-Direct Hemoperfusion was Effective

Shin Ogawa, Ryosuke Desaki, Koichi Kaneko, Kiyokazu Tamotsu,
Masataka Ojiro, Shoji Natsugoe

19

Volume Contents

鹿児島大学医学会 Med Soc Kagoshima Univ

投稿のしおり

投 稿：鹿児島大学医学雑誌は、鹿児島大学医学会の機関誌で、会員あるいは会員外による医学および関連領域の投稿を受け付けています。投稿は、論文（総説、原著、症例報告）のほか、学会の抄録なども歓迎いたします。なお、掲載料及び別刷代は、全額、著者等の負担となります。

投稿原稿：投稿を希望する原稿（3部）は、投稿規定にしたがっており、体裁が整い、直ちに印刷可能なものでなければなりません。投稿規定については、本雑誌のホームページで見るか、あるいは編集委員会事務まで問い合わせてください。なお、原稿をパソコンなどで作成した場合には、原稿のテキストファイルを保存した電子記憶媒体（フロッピーディスク、CDなど）も提出してください。ヒトを対象とした医学研究については、「ヘルシンキ宣言」を遵守したものでなければなりません。また、同時に、「申込用紙」や「共著者等の同意書」についても、必要な事項を記入の上、提出してください。

「申込用紙」や「共著者等の同意書」については、本雑誌のホームページからダウンロードができます。

著作権：投稿者は、本誌に掲載される著作物の著作権が鹿児島大学医学会に帰属することを了承することが必要です。

投稿の締め切り日：本誌は、原則として年3回発行し、第1号の締め切り日は2月10日、第2号の締め切り日は6月10日、第3号の締め切り日は10月10日です。

発行予定日：本誌の第1号の発行日は5月10日、第2号の発行日は9月10日、第3号の発行日は1月10日を予定しています。

原稿送付先：〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科分子腫瘍学分野気付 編集委員会事務 宛

編集委員会

委員長 古川 龍彦
委員 石神 純也
井戸 章雄
武田 泰生
東 美智代
堀内 正久

Editorial Board

Editor-in-Chief Tatsuhiko Furukawa
Editors Sumiya Ishigami
Akio Ido
Yasuo Takeda
Michiyo Higashi
Masahisa Horiuchi

※鹿児島大学医学雑誌のホームページ：<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~medjkago/>

印刷 2013年5月5日
発行 2013年5月10日
編集兼発行 鹿児島大学医学会
〒890-8520
鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1
電話 099-275-5490
印刷者 前田 城輔
印刷所 株式会社 朝日印刷
鹿児島市上荒田町55-1
電話 099-251-2191

Editorial Office

c/o Department of Molecular Oncology,
Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
Kagoshima University,
35-1, Sakuragaoka 8-chome,
Kagoshima-shi, 890-8520 Japan

2011年における鹿児島県の浴室内突然死例の検討 — 死後 CT 検査導入による検案時の死因判定の変化について —

吾郷 一利¹⁾, 林 敬人¹⁾, 吾郷 美保子¹⁾, 原田 朋幸²⁾, 小片 守¹⁾

¹⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・行動医学講座法医学分野

²⁾ 第十管区海上保安本部鹿児島海上保安部指宿海上保安署

(原稿受付日 2012年10月20日)

Sudden Death in the Bath in Kagoshima Prefecture in 2011 — Changes in the Cause of Death Described on the Death Certificate with the Introduction of Postmortem Computed Tomography Scanning —

Kazutoshi AGO¹⁾, Takahito HAYASHI¹⁾, Mihoko AGO¹⁾,
Tomoyuki HARADA²⁾ and Mamoru OGATA¹⁾

¹⁾Department of Legal Medicine, Graduate School of Medicine and Dental Sciences, Kagoshima University,

²⁾Ibusuki Coast Guard Station, Kagoshima Coast Guard Office, Tenth Regional Coast Guard Headquarters, Japan Coast Guard, Kagoshima

Abstract

Cases of sudden death in the bath in Kagoshima Prefecture in 2011 were investigated. The total number of cases was 226 (112 males and 114 females), which corresponds to a crude mortality rate of 13.3 per 100,000 person-year. The rate was the highest of the past 6 years. As reported previously, many of the deaths (55.3%) occurred during the winter. The mean ambient temperature of Kagoshima City for the year, as well as that for the winter, was the lowest of the past 6 years. In addition, most of the deaths (88.1%) occurred in the elderly population (aged ≥ 65 years), which has been increasing in Kagoshima Prefecture. The lower ambient temperature and the shift to aging of the society may explain the increased mortality rate of sudden death in the bath in 2011. We compared the cause of death recorded on the death certificate between cases subjected to postmortem computed tomography (CT) scanning were performed (CT cases) and non-CT cases in 2009-2011. The incidence ratio of drowning cases was significantly higher in CT cases than in non-CT cases. In contrast, the incidence ratio of cardiovascular disease cases was significantly lower in non-CT cases than in CT cases. In order to make an appropriate preventive plan for the incidence of sudden death in the bath, it is necessary to determine the accurate cause and the pathological mechanisms of each death by accumulating evidence from autopsy.

Key words: Sudden death in the bath, Elderly, Ambient temperature, Cause of death, Postmortem computed tomography scanning, Kagoshima Prefecture.

はじめに

人口の高齢化に伴い高齢者において多発する入浴中の突然死（いわゆる入浴死）は深刻な社会問題となっている。われわれも入浴死の発生予防策を検討するため、鹿

児島県における入浴死の実態調査を2006年から継続的にこなっている¹⁻⁵⁾。2006～2007年の調査¹⁻²⁾では冬季において高齢者に好発すること、2008年の調査³⁾では入浴死は特に低い気温と関連が深く、平均気温が10℃未満の日に多いこと、2009年の調査⁴⁾では最高気温15℃未満、

最低気温8℃未満、平均気温12℃未満の日に有意に多く発生し、また、気温の低さだけでなく日内気温差が14℃以上の日に多くなること、2010年の調査⁵⁾では気温の低さならびに日内気温差のほかに前日に比べて平均気温が3℃以上低い日に好発することを示してきた。今回、2011年における鹿児島県の入浴死例について検討したところ、死者数は過去6年間で最多を示し、はじめて200人を超えたので、その原因について検討を加えた。さらに、2009年頃から入浴死例についても検視時に死後CT検査が行われるようになってきており、2011年は入浴死例の半数近くで施行されたので、CT検査の有無と死体検案書に記載された死因との関係についても検討したので報告する。

対象と方法

鹿児島県警察本部刑事部捜査第一課の協力により、鹿児島県における2011年度の入浴死について、入浴死者数と粗死亡率、性別、年齢、季節、環境気温、死亡した場所と発見場所、入浴時刻、既往歴、独居・同居の別、検案時の死因、死後CT検査実施の有無の項目を調査した。統計学的解析は、2群間における計数値の比較にはu検定、相関関係の検定にはPearsonの相関係数、群間の検定には多重比較検定を用い、危険率5%を有意水準として行った。なお、本研究は死亡診断書(死体検案書)に記載されている「情報の統計解析への利用許諾」に基づき実施された。

結果

1. 入浴死者数と粗死亡率

鹿児島県における2011年の入浴死者数等の結果を2006年～2010年の集計結果とともに表1に示す。2011年の入浴死者数は226例(男性112例、女性114例)であり、過去6年間(2009-2011)において最多を示した。人口

表1. 2006～2011年における鹿児島県の入浴死者数の推移。

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
入浴死者数 全体	155	183	195	172	199	226
入浴死者数 男性	78	96	86	83	98	112
入浴死者数 女性	77	87	109	89	101	114
検視全体に占める割合 (%)	7.6	8.5	9.0	8.2	8.9	9.7
交通事故死者数に対する比	1.4	1.9	2.2	1.7	2.1	2.9
人口10万人あたりの粗死亡率	8.9	10.5	11.3	10.1	11.7	13.3
鹿児島市の年間平均気温 (℃)	19.2	19.3	18.7	19.0	18.9	18.4

10万人あたりの年間粗死亡率は13.3と算出され、やはり過去6年間で最高であった。検視全体に占める割合も9.7%と同様に過去6年間で最も高値であった。また、2011年の交通事故死亡者数(78例)の約2.9倍に相当しており、やはり過去6年間において最高値を示した(表1)。

2. 年齢

年齢別にみると、1歳から20歳代3例(男性2例、女性1例)、30歳代2例(男女各1例)、40歳代3例(男性2例、女性1例)、50歳代8例(男性5例、女性3例)、60歳代25例(男性20例、女性5例)、70歳代66例(男性30例、女性36例)、80歳代97例(男性43例、女性54例)、90歳代22例(男性9例、女性13例)である。65歳以上高齢者の入浴者数は199例(男性92例、女性107例)であり、全体の88.1%を占めていた。各年代別における男女別の粗死亡率(人口10万人あたりの死亡者数)を図1に示す。男性、女性とも粗死亡率は60歳代から上昇し始め、その後急激に上昇していた。男女別と年齢層別との間で入浴死者数を用い多重比較検定を行ったところ、男女間において有意差は認められなかったが、年齢層間において、

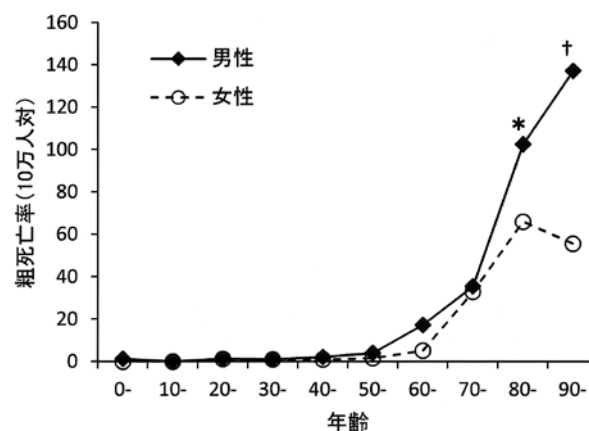


図1. 男女別、年齢別の粗死亡率(人口10万人対)。*p<0.01, †p<0.001, 男性対女性。

Tukey-Kramer法により、60歳代以下の各年代と70歳代ならびに80歳代との間に有意差を認め（60歳代と70歳代間 $p<0.05$ 、他は $p<0.01$ ）、さらに70歳代と90歳代との間（ $p<0.05$ ）および80歳代と90歳代との間（ $p<0.01$ ）にも有意差が認められた。男女間に有意差は認められなかったが、80、90歳代においては男性が女性よりも粗死亡率が高い傾向がみられることから（図1）、それぞれの年代別人口と入浴死者数を用い有意差を検定（u検定）したところ、男女間に有意差を認めた（80歳代 $p<0.01$ 、90歳代 $p<0.001$ ）。

3. 季節

季節別にみると、春季（3月～5月）57例、夏季（6月～8月）18例、秋季（9月～11月）26例、冬季（12月～2月）125例であり、冬季における入浴死者数が全体の55.3%と半数以上を占めており、特に1月（54例）、12月（45例）において多く認められた（図2）。

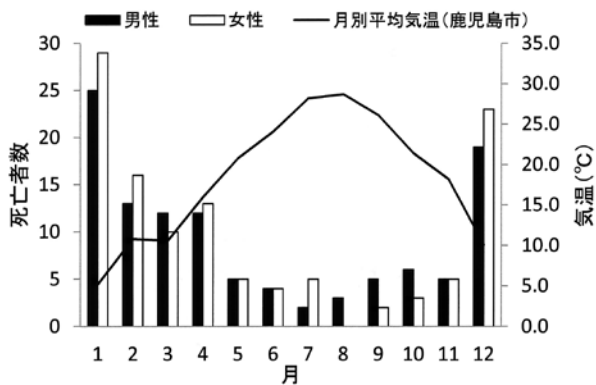


図2. 月別入浴死者数と月別平均気温(鹿児島市)との関係。

4. 環境気温

鹿児島県（離島を除く）のほぼ中央に位置する鹿児島市の年間平均気温をみると、2011年は18.4℃であり、過去6年間で最低の値を示した（表1）。2011年における鹿児島市の月別の平均気温をみると、1、3、4、5、8、9、12月は過去6年間で最低であり、2、10月は2番目に低い値を示していた。まず、2011年についてこれまでの検討^{4,5)}と同様に鹿児島市の月別平均気温と月別の日内入浴死発生頻度（入浴死者数を月の日数で除した値）との関係を検討したところ、2011年も平均気温が低い月ほど入浴死発生頻度が高く、月別平均気温と入浴死発生頻度との間には極めて強い負の相関が認められた（ $y = -0.0609x + 1.7376$, $p < 0.001$, $r = -0.913$ ）。さらに、データを増やすために過去6年間（2006～2011）に集計した値を用いて鹿児島市の月別平均気温と月別の日内入浴死発生頻度との関係についてさらに詳細に検討したところ、やはり月別平均気温と入浴死発生頻度との間に

極めて強い負の相関が認められた（ $y = -0.052x + 1.4943$, $p < 0.001$, $r = -0.887$ ：図3）。

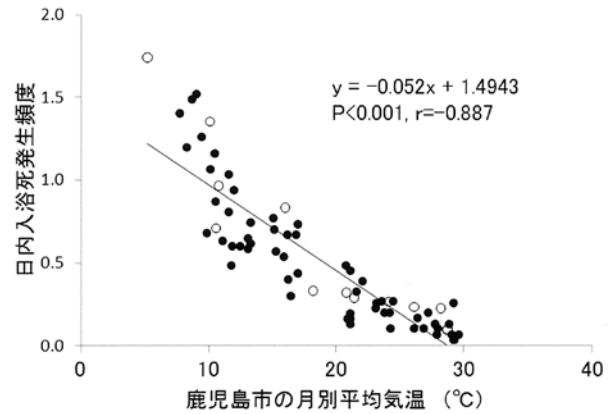


図3. 過去6年間(2006～2011年)における月別平均気温(鹿児島市)と日内入浴死発生頻度との関係。2011年の値は白丸で示した。

5. 死亡した場所と発見場所

死亡した場所をみると、自宅202例、温泉19例、銭湯1例、その他4例であり、自宅における入浴死者数が圧倒的に多く、全体の89.4%を占めていた。また発見場所についてみると、浴槽内198例、洗い場23例、脱衣所2例、その他3例であり、大部分が浴槽内（87.6%）であった。

6. 入浴時刻

入浴時刻がわかっている138例について時間帯別にみると0～4時4例、4～8時4例、8～12時11例、12～16時20例、16～20時62例、20～24時37例であり、16～20時の間の入浴死者数が最も多く、全体の45.0%を占めていた。男女差についてみると、男性の方が女性に比べ早い時間帯に入浴死が発生している傾向がみられた（図4）。

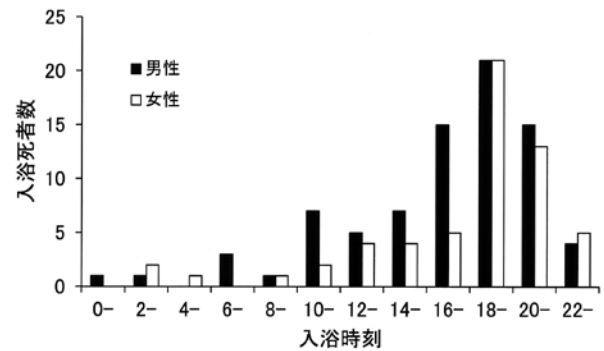


図4. 入浴時刻と入浴死者数との関係。

7. 既往歴

既往歴は、高血圧84例（37.2%）、心血管系疾患58例

(25.7%), 糖尿病49例 (21.7%), 中枢神経系疾患31例 (13.7%), 癌16例 (7.1%), てんかん4例 (1.8%), その他102例であった。なお、既往歴のない例は21例 (9.2%)であった。

8. 飲酒

飲酒の有無が不明な2例を除いた224例についてみると、入浴前に飲酒していた例は9例 (4.0%)であった。

9. 独居と同居

独居と同居の別をみると、独居89例、同居137例であり、独居における入浴者死者数が全体の39.4%を占めていた。入浴から死亡して発見されるまでの時間が判明している152例 (独居48例、同居104例) について発見されるまでの時間をみると、同居の場合は83例 (79.8%) が2時間以内に発見されるのに対し、独居の場合は27例 (56.3%) が発見されるまでに半日以上を要していた。独居の例では特に、発見されるまで半日から1日を経過した例が最も多く、21例 (43.8%)であった。

10. 検案時の死因

検案時の死因別にみると、心臓死102例 (45.1%), 溺死86例 (38.1%), 中枢神経系疾患21例 (9.3%), その他17例 (7.5%)であった。なお、解剖が行われたのは1例のみであり、死因は溺死であった。

11. 死後CT検査を実施した例の死因

鹿児島県では2009年頃から検案時に死後CT検査が積極的に実施されるようになってきており、入浴死例でも2009年56例 (32.6%), 2010年72例 (36.2%)と増加し、2011年は117例 (51.8%)と半数以上で実施されるようになった。2011年に死後CT検査が実施された117例を死因別に見ると、溺死58例 (49.6%), 心臓死48例 (41.0%), 中枢神経系疾患5例 (4.3%), その他6例 (5.1%)であり、溺死がほぼ半数を占めていた。死後CT検査が実施されなかった109例では、心臓死54例 (49.5%), 溺死28例 (25.7%), 中枢神経系疾患16例 (14.7%), その他11例 (10.1%)であり、心臓死がほぼ半数を占めていた。したがって、死後CT検査が実施されると溺死の頻度が高くなり、CT検査が実施されないと心臓死ならびに中枢神経系疾患の頻度が高くなる傾向がみられた。そこで、過去3年間 (2009~2011年) の入浴死者597例について、同様にCT検査の有無と死因との関係について検討した。図5に示すように、CT検査が実施された245例では、溺死112例 (45.7%), 心臓死106例 (43.3%), 中枢神経系疾患16例 (6.5%), その他11例 (4.5%), CT検査が実施されなかった352例では心臓死187例 (53.1%), 溺死87例

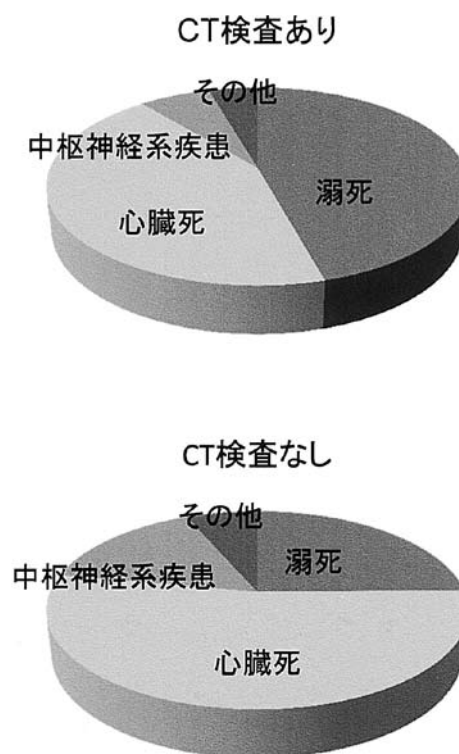


図5. CT撮影の有無と死体検案書に記載された死因との関係 (2009~2011年の入浴死者597例を集計)。

(24.7%), 中枢神経系疾患55例 (15.6%), その他23例 (6.5%)であった。CT検査が実施された場合には溺死の頻度が高くなり、実施されなかった場合には心臓死ならびに中枢神経系疾患の頻度が高くなる傾向が見られたが統計学的に有意なものではなかった。

考 察

2011年における鹿児島県内の入浴死について検討したところ、死者数、粗死亡率、検視全体に占める割合、交通事故死者数に対する比は、いずれも過去6年間で最悪となり、入浴死者数ははじめて200人を超えた。

年齢別の死亡者数をみると、これまでの調査¹⁻⁵⁾と同様に60歳頃から加齢とともに急激に上昇し、65歳以上の高齢者の入浴死者数は199例であり全体の88.1%を占めていた。鹿児島県における高齢化率の推移をみると1990年16.6%, 1995年19.7%, 2000年22.6%, 2005年24.8%, 2008年26.0%, 2009年26.3%, 2010年26.5%と年々上昇している⁶⁾。高齢者に入浴死者が多いことから、人口の高齢化が2010年、2011年と入浴死者数が増加していることの原因の1つと考えられる。

これまでわれわれは、本県の入浴死が環境気温と密接な関係があることを報告してきた¹⁻⁵⁾。2011年の鹿児島

市の年間平均気温は過去6年間で最低であり、年間を通じて環境気温が低かったことも入浴死者数が増加したことの原因の1つと考えられる。さらに季節別にみると、これまでわれわれは本県の入浴死は他の地域の報告⁷⁻¹²⁾と同様に冬季に多く、夏季に少ないという季節的な偏りがあることを報告してきた¹⁻⁵⁾。2011年においても冬季(12月～2月)の入浴死者数は全体の半数以上(55.3%)を占めており、特に1月と12月の入浴死者数は過去6年間で最多であった。冬季の1月、2月、12月について、2011年の入浴死者数をこれまでの5年間(2006～2010年)と比べると、2011年においては1月54例、2月29例、12月45例であり、これまでの5年間では1月が21～47例(平均38例)、2月18～42例(平均25.6例)、12月が25～36例(平均30例)であった。すなわち、1月と12月は過去6年間で最も高い値であり、2月は3番目に高い値であった。これらの月の平均気温をみると、2011年においては1月5.2℃、12月10.1℃であり、2006～2010年においては1月8.3～9.3℃(平均9.1℃)、12月10.2～12.0℃(平均11.0℃)であったことから、1月、12月とも過去6年間で最も低く、特に1月は極端に寒い月であった(図2)。このように2011年においては冬季の環境気温が特に低かったことが入浴死者数の増加をもたらしたことが推定される。

また、2010年には春季における死亡者数が増加していた⁵⁾。2011年の入浴死者数をみると、3月、4月においても2011年は3月22例、4月25例であり、これまでの5年間(2006～2010年)では3月15～23例(平均19例)、4月9～22例(平均16.6例)であった。すなわち、2011年は過去6年間で3月は2番目に多く、4月は最も多く認められ、やはり春季にも死者数が多く認められた。前述のように2011年の鹿児島市の月別平均気温は春季の3、4、5月ともに過去6年間で最低を記録していたので、やはり環境気温の低さが春季の入浴死者数の増加と関係があるものと考えられる。今後、冬季に加えて春季においても入浴死の積極的な防止策について啓蒙の必要があると考える。

同様に、月別平均気温と日内入浴死発生頻度には平均気温が低くなると入浴死者数が増加する負の相関があることがこれまでの調査^{4,5)}で示されており、2011年も同様の相関が認められた。過去6年間すべての月別平均気温と日内入浴死発生頻度を用いて検討したところ、やはりこれらの間に強い相関が認められ(図3)、このことから環境気温の低さと入浴死者数との間に密接な関係があることは明らかである。

これまでの調査¹⁻⁵⁾と同様、入浴死者が死亡した場所は自宅が圧倒的に多く(89.4%)、発見された場所は浴槽内が大部分であった(87.6%)。浴槽内での入浴死者数

が多いのは日本人に特有の肩までお湯につかる習慣によるものと考えられる。入浴時身体に異変が生じた際に水位が深いために水没し、狭い浴槽内で身体の制御がままならず死に至る可能性が考えられる。したがって、入浴死の予防のためには、高齢者は半身浴、足湯、シャワーなど入浴スタイルの変更が必要かもしれない。

入浴時間帯は16～20時が全体の45.0%を占めていたが、男女別にみると男性は朝、昼における入浴死者数が女性に比べ多かった。この傾向もこれまでの調査¹⁻⁵⁾で示されており、朝風呂、昼風呂、一家の長あるいは高齢男性が先に風呂に入るなどの生活習慣が反映したものと考えられる(図4)。特に、冬季の寒い浴室に高齢男性が最初に入る習慣が、高齢男性が女性よりも有意に死亡率が高い(図1)原因の1つかもしれない。

独居者の入浴死者は全体の4割(39.4%)ほどを占めていた。入浴から死亡して発見されるまでの時間も同居者の場合は8割(79.8%)ほどが2時間以内に発見されたのに対して、独居者では発見されるまでに半日以上を要したものが5割以上(56.3%)であり、このような傾向もこれまでの調査¹⁻⁵⁾と同様であった。自治体では、高齢化・単独世帯の増加に備えて、福祉電話や訪問給食による安否確認、緊急通報用の機器の設置サービス等を提供しているところもありこれらを利用した予防策とともに、独居高齢者においては介護施設への入居の推進も入浴死防止の手段の1つと考えられる。

2011年における死体検案書に記載されている死因は全体として心臓死102例(45.1%)、溺死86例(38.1%)、中枢神経系疾患21例(9.3%)、その他17例(7.5%)であり、これまでの調査¹⁻⁵⁾と順位に変わりはない。ところで、鹿児島県では2009年頃から検案時に死後CT検査が実施されるようになり、年々検査数が増え、入浴死についても2011年には51.8%と半数以上の例で実施された。CT検査を実施するかどうかは、付近にCT検査可能な病院があるかどうかや費用が負担できるか否かによって決定される。そこで、過去3年間(2009～2011年)の入浴死者597例について、死後CT検査の有無と死体検案書に記載された死因との関係について検討を行ったところ、CT検査が実施された場合には溺死の頻度が高くなり、実施されなかった場合には心臓死ならびに中枢神経系疾患の頻度が高くなる傾向がみられた(図5)。このように死後CT検査を実施すると溺死の割合が増えることについては、2010年の調査報告⁵⁾で考察したように外表検査において鼻口部からの細小泡等所見が認められない場合にも、CTによって気管・気管支内の液体貯留、両肺のすりガラス影(肺水腫)、胃内の液体貯留、副鼻腔内の液体等の溺死を示唆する所見^{13,14)}が認められることで溺死と診断される例が増えたためと思われる。死

後CT検査は有用ではあるものの、そのみでは診断できない疾患が多いこと等の問題があり、また溺死についても現在報告されている所見はいずれも溺死に特異的とはいえないため、死後CT検査を過大評価するのは危険である。現在においても、最も信頼のおける報告は東京都監察医務院における1996～2000年の入浴死解剖例の集計¹⁵⁾であり、この報告によると死因は虚血性心疾患32.3%、溺死29.8%、脳血管障害7.8%の割合である。さらに、その他の心疾患5.9%、溺死以外の外因死5.3%、消化器疾患4.5%、呼吸器疾患2.3%、神経疾患2.1%、新生物1.5%と続いている。この割合からすると、CT検査の有無にかかわらず検案書に記載された死因の割合は実際の死因の割合とは少し異なるように思われる。さらに、心臓死、溺死、中枢神経系疾患以外の死因の割合も少ない。また、東京都監察医務院の報告によると、検案のみで診断された場合は内因死（特に虚血性心疾患）とされることが多いこと、個々の監察医により虚血性心疾患と溺死の診断率に個人差がみられることが報告されている¹⁵⁾。やはり、より正確な入浴死の死因統計のためには、解剖検査が必要と考える。

われわれは、入浴死例でもブランクトン検査が有用である場合があることを報告してきた^{16,17)}。また、20歳代の男性の入浴死を解剖したところ、死因は溺死と診断されたが、左右口蓋扁桃などの著明な扁桃肥大と舌扁桃による喉頭蓋の圧迫を認めたため、上気道の狭小化や喉頭蓋の可動制限が咳反射による溺死の咯出を障害した可能性があることを報告した¹⁸⁾。このように、解剖例を増やすことによって入浴死に至る様々な要因が少しずつ解明できるものとする。今後、入浴死の発生予防のためには、疫学調査にとどまらず、解剖による死因の究明が正確な死因統計の作成ならびに入浴死の発生機序の解明につながることから、入浴死における解剖の必要性を強調したい。

結 論

2011年における鹿児島県内の入浴死について検討した。入浴死者数は2006年に調査を開始して以来最も多かった2010年よりもさらに増加しており、226人を数えた。これまでの調査と同様に入浴死者は80～90歳代の高齢者に多くみられ、鹿児島県において年々高齢化が進んでいることが入浴死者数の増加の一因と考えられる。また、冬季における入浴死者数が約半数を占め、特に2011年は1月と12月の鹿児島市の平均気温が過去6年間で最低を記録していたため、環境気温の低下も入浴死者増加の一因と考えられる。2010年に続き、2011年においても春季の入浴死者数が高い頻度でみられた。冬季に

加えて春季における入浴死についても積極的な防止策について啓蒙の必要があると考える。2009年頃から入浴死者に対しても死後CT検査が実施されるようになったが、CT実施例と非実施例との間に検案書に記載された死因に違いがあり、CT検査実施例では溺死と診断される割合が最も多く、CT検査非実施例では心臓死が最も多かった。死後CT検査は有用ではあるが、溺死に特異的なCT所見がないことなどの点からして過信するのは危険と考えられる。やはり、入浴死の正確な死因統計、発症機序の解明のためには解剖例を増やす必要があると考える。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本調査にご協力をいただきました鹿児島県警察本部刑事部捜査第一課の皆様へ深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 小片 守, 林 敬人, 吾郷一利, 吾郷美保子. 鹿児島県における浴室内突然死の実態と今後の課題. 日温気物医誌 2008; 72: 46-49.
- 2) Hayashi T, Ago K, Ago M, Ogata M. Bath-related death in Kagoshima, the southwest part of Japan. *Med Sci Law* 2010; 50: 11-14.
- 3) 寺川隼史, 林 敬人, 吾郷一利, 吾郷美保子, 小片守. 2008年における鹿児島県の浴室内突然死例の検討. 鹿大医誌 2009; 61: 1-5.
- 4) 瀧口 純, 林 敬人, 吾郷一利, 吾郷美保子, 小片守. 2009年における鹿児島県の浴室内突然死例の検討-発生率と環境気温との関係を中心に-. 鹿大医誌 2010; 62: 1-7.
- 5) 永原洋介, 林 敬人, 吾郷一利, 吾郷美保子, 小片守. 2010年における鹿児島県の浴室内突然死例の検討-特に各環境気温, 日内及び前日との気温差との関係について. 鹿大医誌 2011; 63: 23-30.
- 6) 鹿児島県統計情報 <http://www.pref.kagoshima.jp/tokei/index.html>, 総務省統計局 <http://www.stat.go.jp/>.
- 7) 舟山真人, 山口吉嗣, 徳留省悟, 中村俊彦, 松尾義裕. 東京都監察医務院で扱った最近の入浴死例. 法医学の実際と研究 1989; 32: 301-307.
- 8) 高橋伸彦, 斎藤昌彦. 入浴中の突然死について-宮城県鳴子警察署における近年の検案時例の検討-. 法医学の実際と研究 1994; 37: 391-395.
- 9) 稲村啓二. 高齢者の入浴中の急死の検討. 法医学の

実際と研究 1995；38：349-351.

- 10) 重臣宗伯, 佐藤ワカナ, 円山啓司, 吉岡尚文. 高齢者の入浴中突然死に関する調査研究. 日救急医学会誌 2001；12：109-120.
- 11) 羽竹勝彦, 工藤利彩, 森村佳史, 粕田承吾, 石谷昭子. 入浴中の急死について - 奈良県における状況と文献的考察 -. J Nara Med Ass 2005; 56: 235-246.
- 12) 河村秀敏. 入浴中急死事例の検討. 日警医学会誌 2008；3：45-47.
- 13) Levy AD, Harcke HT, Getz JM, Mallak CT, Caruso JL, Pearse L, et al. Virtual Autopsy: two- and three-dimensional multidetector CT findings in drowning with autopsy comparison. Radiology 2007; 243: 862-868.
- 14) Christe A, Flach P, Ross S, Spendlove D, Bolliger S, Vock P, et al. Clinical radiology and postmortem imaging (Virtopsy) are not the same: Specific and unspecific postmortem signs. Legal Med 2010; 12: 215-222.
- 15) 黒崎久仁彦, 栗岩ふみ, 原 修一, 加納節夫, 三澤章吾, 遠藤任彦. 入浴中急死における死因決定の現状と問題点. 法医学の実際と研究 2002；45：175-180.
- 16) 小片 守, 吾郷一利, 吾郷美保子. プラントン検査（珪藻法）による溺死診断の実際. 法医病理 2004；10：25-34.
- 17) Ago K, Hayashi T, Ago M, Ogata M. The number of diatoms recovered from lungs and other organs in drowning deaths in bathwater. Legal Med 2011; 13: 186-190.
- 18) 瀧口 純, 林 敬人, 吾郷一利, 吾郷美保子, 小片守. 扁桃肥大を認めた若年層の浴槽内溺死例および吐物誤嚥による窒息死例. 法医学の実際と研究 2010；53：11-16.

^{99m}Tc Pertechnetate Scintigraphy for Warthin Tumors of the Parotid Gland: Comparison of Histopathological and Magnetic Resonance Imaging findings

Megumi Jinguji, MD, PhD*, Hiroaki Tanabe, MD*, Masayuki Nakajo, MD, PhD*, Yoshiaki Nakabeppu, MD, PhD*, Yoshihiko Fukukura, MD, PhD*, Shoji Matsune, MD, PhD†, Takako Yoshioka MD, PhD‡

Departments of *Radiology, †Otolaryngology, and ‡Molecular and Cellular Pathology,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan

(Accepted 8 February 2013)

Abstract

Purpose: To examine the relationships between degrees of ^{99m}Tc pertechnetate (^{99m}TcO₄⁻) uptake after acid stimulation and the tumor size as well as histopathological subtypes of Warthin tumor and to evaluate the diagnostic accuracy of ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy and routine magnetic resonance (MR) imaging in differentiating Warthin and non-Warthin tumors of the parotid gland.

Methods: We reviewed a total of 83 pathologically proven parotid gland tumors in 79 patients (37 Warthin tumors and 46 non-Warthin tumors) that had been resected after ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy with acid stimulation. Of these, MR imaging was performed in 53 patients before surgery (21 Warthin tumors and 33 non-Warthin tumors), among which contrast-enhanced dynamic MR imaging was also performed in 50 patients (20 Warthin tumors and 30 non-Warthin tumors). The Kruskal–Wallis test was used to compare visually scored degrees of ^{99m}TcO₄⁻ uptake with tumor size and histopathological subtypes (epithelial components of 70%–80%, 40%–60%, and 20%–30%) in 37 Warthin tumors. The findings of T2-weighted and contrast-enhanced dynamic MR imaging were evaluated for the differential diagnosis of Warthin and non-Warthin tumors. We used the proportional test to compare the accuracy of ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy, T2-weighted MR imaging, and contrast-enhanced dynamic MR imaging in diagnosing Warthin tumor.

Results: ^{99m}TcO₄⁻ uptake in Warthin tumors showed marginal but statistically insignificant associations with tumor size ($P = 0.092$) and tumor pathological subtype ($P = 0.070$). Of the 8 false-negative tumors, 6 contained 1 or more of the following changes: hemorrhage, hyaline or cystic degeneration, fibrosis, and infarction. A metastatic atypical meningioma showed false-positive uptake. The diagnostic accuracy was 89% for scintigraphy (sensitivity, 78%; specificity, 98%), 81% for T2-weighted MR imaging (sensitivity, 81%; specificity, 82%), and 82% for contrast-enhanced dynamic MR imaging (sensitivity, 60%; specificity, 97%); significant differences in the diagnostic accuracy among the modalities were absent ($P = 0.37$).

Conclusions: ^{99m}TcO₄⁻ uptake in Warthin tumors does not appear to depend solely on the tumor size or histological subtype and may be affected by nonviable parenchymal changes in the tumors. Scintigraphy may be equal to T2-weighted and contrast-enhanced dynamic MR imaging in differentiating Warthin and non-Warthin tumors.

Key words: parotid tumor, Warthin tumor, ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy, magnetic resonance imaging.

Corresponding author: Dr. Megumi Jinguji, MD, PhD

Address: Department of Radiology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan

E-mail: megu@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

Introduction

Warthin tumor, the second most common benign parotid tumor, accounts for 4%–25% of all salivary gland tumors¹⁾. Preoperative diagnosis of Warthin tumor is important for surgical management²⁾. ^{99m}Tc pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) salivary gland scintigraphy is a simple, noninvasive and useful method for detection and diagnosis of Warthin tumors²⁾. Warthin tumors are typically imaged as hot nodules on $^{99m}\text{TcO}_4^-$ scintigraphy^{1, 3)}. However, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ does not always accumulate in Warthin tumors⁴⁻⁶⁾. The uptake of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ is thought to be increased because of the ability of epithelial cells in Warthin tumor to extract large anions such as pertechnetate from the blood^{2, 7)}. The proportion of epithelial and lymphoid components varies among Warthin tumors. Seifert et al. subclassified Warthin tumors into 4 types according to the ratio of epithelial component to lymphoid stroma⁸⁾: typical, stroma-poor, stroma-rich and the others (metaplastic). However, only a few studies have examined the degree of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ uptake relating to the tumor size and epithelial content^{6, 9)}.

Magnetic resonance (MR) imaging has also been reported to be useful in the evaluation of Warthin tumors, which typically show hypointensity in T2-weighted MR imaging^{10, 11)} as well as early enhancement and high washout rate on dynamic contrast-enhanced MR imaging¹⁰⁻¹²⁾. However, there are few studies comparing the diagnostic accuracy of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ scintigraphy and MR imaging for Warthin tumors¹⁰⁾.

The present study aimed to examine the relationships between degrees of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ uptake with the tumor size and histological subtype of Warthin tumors and compare the accuracy of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ scintigraphy and MR imaging for the diagnosis of Warthin tumors.

Materials and Methods

Patients

Our retrospective study had institutional review board approval, and the need for informed consent was waived. We reviewed 83 parotid tumors with pathologically confirmed diagnoses that had been surgically excised after $^{99m}\text{TcO}_4^-$ scintigraphy in 79 patients between January 2000 and December 2006. The patient population was composed of 44 men and 35 women, with a mean age of 59.3 years (range, 13–83 years). Of the 79 patients, 75

had a one-sided parotid tumor and 4 had bilateral tumors. Two patients had multiple Warthin tumors on the same side, which were regarded as one parotid tumor. The 83 tumors consisted of 37 Warthin tumors, 28 pleomorphic adenomas, 5 lymphoepithelial cysts, 5 basal cell adenomas, and one each of the followings: oncocytoma, neurofibroma, salivary duct cyst, epithelial–myoepithelial carcinoma, metastasis of atypical meningioma, cystic lymphoid hyperplasia, adenocarcinoma, and cavernous hemangioma.

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ scintigraphy

After intravenous injection of the tracer [370 MBq (10 mCi) of $^{99m}\text{TcO}_4^-$] with the patient in the supine position, 60 s/frame anterior and posterior image data were acquired for 40 min using either a dual-headed gamma camera (Prism 2000, Shimadzu, Kyoto, Japan) with low-energy, multiparallel hole collimators or a dual-headed gamma camera (E.CAM, Toshiba, Tokyo, Japan) with low-medium energy, general purpose collimators. A small amount (2 cc) of citric acid or acetic acid was dropped into the patient's mouth as a taste stimulation agent 30 min after intravenous injection of the tracer. Anterior, posterior, and bilateral static images were obtained for 5 min after dynamic image data acquisition.

MR imaging techniques

MR imaging examinations were performed by using a 1.5-T MR unit (Magnetom Vision, Siemens, Germany) with a neurovascular array coil. T2-weighted turbo-spin echo images [repetition time (TR), 3474–4500 ms; effective echo time (eTE), 99 ms; echo train length (ETL), 11] of the transverse plane were obtained with a section thickness of 5–6 mm. Dynamic contrast-enhanced images were obtained in the transverse or coronal planes. First, gadolinium chelate (0.5 mmol/mL) was intravenously administered at a rate of 2.0 mL/s followed by 20 mL saline flush, and then T1-weighted turbo spin echo images (TR, 300–348 ms; eTE, 12 ms; ETL, 3; slice thickness, 3–6 mm) of 8 serial sets of images during 120–180 s, T1-weighted turbo spin echo images (TR, 302–483 ms; eTE, 12 ms; ETL, 3; slice thickness, 4 mm) of 4 serial sets of images at 25, 65, 120, and 180 s, or turbo fast low-angle shot images (flip angle, 75°; TR, 117.3 ms; eTE, 4.1 ms; slice thickness, 3–6 mm) of 8–16 serial sets of images during 120–180 s were obtained.

Image Analysis

^{99m}TcO₄⁻ uptake in the tumor after acid stimulation was visually graded on static images as follows: grade 0 (no visible uptake); grade 1 (the uptake in the tumor was unclear); grade 2 (the uptake in the tumor was slightly visible); and grade 3 (the uptake in the tumor was clearly visible). Grading was done by 3 experienced nuclear medicine physicians (M.J., H.T., and Y.N. with 12, 11, and 25 years of experience, respectively); any disagreements were resolved by consensus. Grade 2 or 3 intensity was defined as positive.

MR images were reviewed and interpreted by 2 radiologists (M.J. and Y.F. with 12 and 18 years of experience, respectively). On T2-weighted images, the main findings for differential diagnosis were tumor hypointensity for Warthin tumor and tumor hyperintensity or isointensity for non-Warthin tumor, when compared with normal parotid tissue¹⁰. We evaluated whether the tumor had the hypointense area(s) characteristic of Warthin tumor. A region of interest (ROI) was set over the largest solid part of the tumor on each unenhanced and dynamic image to calculate the washout ratio (WR). The same size ROI was set over the same place of the tumor on each image. When no solid part was found in the tumor, ROIs were set over the cystic part of the tumor on the serial images. WR was calculated by a modified version of the method presented by Yabuuchi et al.¹² and Ikeda et al.¹¹ as follows:

$[(SI_{max} - SI_{120s}) / (SI_{max} - SI_{pre})] \times 100$ (%), where SI_{max} was the signal intensity at maximal contrast enhancement, SI_{120s} was the signal intensity at 120 s after contrast

material administration, and SI_{pre} was the precontrast unenhanced signal intensity.

Pathological Analysis

Each resected Warthin tumor was re-examined pathologically without knowledge of the results of ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy and MR imaging by a pathologist (T.Y., 8 years of experience for parotid tumors). Warthin tumors were classified into 4 subtypes: stroma-poor (70%–80% epithelial component), typical (40%–60% epithelial component), stroma-rich (20%–30% epithelial component) and metaplastic forms⁸. Tumor size was defined as the pathological maximum diameter of the tumor (n = 37).

Statistical Analysis

The Kruskal–Wallis test was used to evaluate the relationships between the degree of ^{99m}TcO₄⁻ uptake and the tumor size or histological subtype. The proportional test was used to compare the accuracy of ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy, T2-weighted MR imaging, and contrast-enhanced dynamic MR imaging for the diagnosis of Warthin tumor. A *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Table 1 shows the results of ^{99m}TcO₄⁻ uptake grading in 83 parotid tumors after acid stimulation. The positive uptake (grade 2 or 3) was noted in 29 of 37 Warthin tumors (78%) and 1 of 46 non-Warthin tumors (2%). A marginal but not statistically significant positive relationship was found between the ^{99m}TcO₄⁻ uptake

Table 1. Visual Grading of ^{99m}TcO₄⁻ Uptake in 83 Parotid Lesions

Parotid Tumor	Grade of ^{99m} TcO ₄ ⁻ Uptake				
	N	0	1	2	3
Warthin	37	5	3	7	22
Non-Warthin	46	42	3	1	0

Table 2. Correlation between Histological Subtype and Grade of ^{99m}TcO₄⁻ Uptake in Warthin Tumors

Histological Subtype	Grade of ^{99m} TcO ₄ ⁻ Uptake				
	N	0	1	2	3
Stroma-poor	4	2	0	0	2
Typical	27	2	2	4	19
Stroma-rich	6	1	1	3	1
Metaplastic	0	0	0	0	0

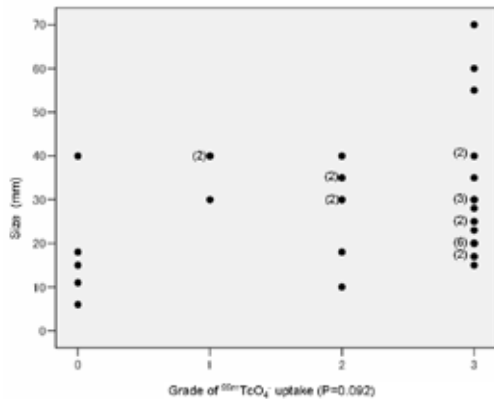


Fig. 1 The relationship between the grade of ^{99m}TcO₄⁻ uptake and the tumor size in Warthin tumors. The numbers in parentheses show the number of tumors.

grading and the histological subtype ($P = 0.07$) (Table 2). There was no case of the metaplastic form. No statistically significant relationship was found between the ^{99m}TcO₄⁻ uptake grading and the tumor size in Warthin tumors ($P = 0.092$) as shown in Figure 1.

Table 3 shows the contrast-enhanced dynamic MR imaging patterns in Warthin and non-Warthin tumors. The $WR \geq 30\%$ in $SI_{max} < 65$ s was the most frequent pattern in Warthin tumors [57% (12/20)]; we defined this pattern as the diagnostic criterion of Warthin tumor. Figure 2 shows the MR and scintigraphic images of a typical Warthin tumor. Figure 3 shows the MR and scintigraphic images of a typical non-Warthin tumor (pleomorphic adenoma).

Table 4 shows the diagnostic accuracy of ^{99m}TcO₄⁻ uptake, T2-weighted imaging, and washout ratios for the

Table 3. Contrast-enhanced Dynamic MRI Patterns in Warthin and Non-Warthin Tumors

Parotid Tumor	N	Contrast-enhanced dynamic MRI pattern				
		$SI_{max} < 65$ s		$SI_{max} 65 - 119$ s	$SI_{max} \geq 120$ s	No Enhancement
		$WR \geq 30\%$	$WR < 30\%$			
Warthin	20	12	2	3	1	2
Non-Warthin	30	1	3	2	22	2

SI_{max} indicates signal intensity at maximal contrast enhancement; WR, washout ratio.

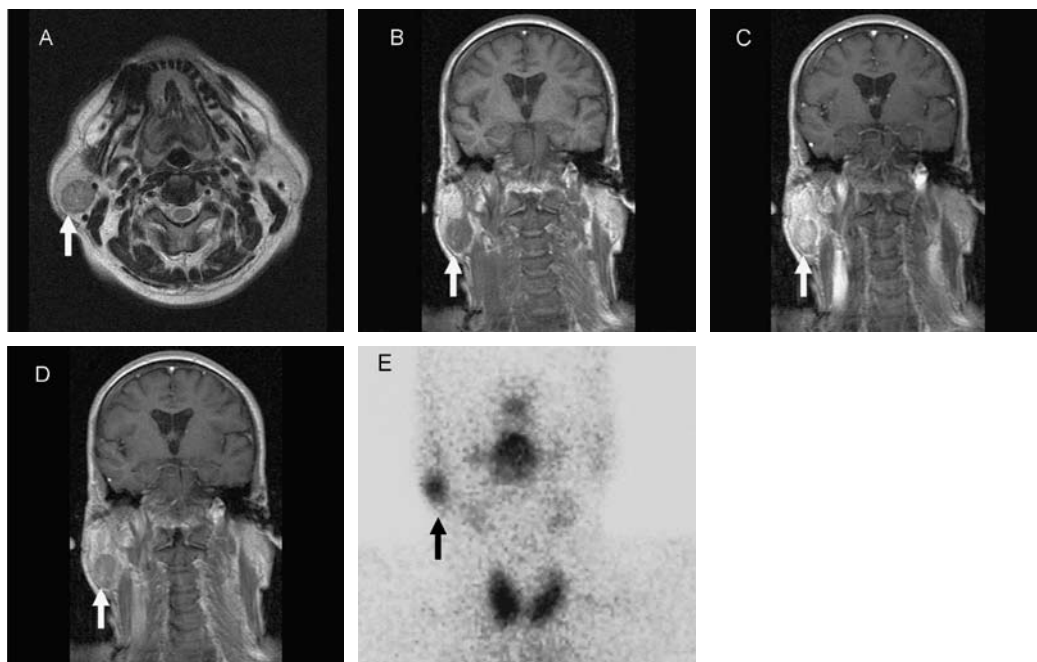


Fig. 2 MR and scintigraphic images of a typical Warthin tumor (in a 64-year-old male). The Warthin tumor shows a hypointense area lower in intensity than the intensity of the surrounding tissue of the right parotid gland in axial T2-weighted imaging (A arrow). Early enhancement and a high washout rate (70%) are seen on dynamic contrast-enhanced coronal MR imaging at 0 s (B arrow) and 43 s (C arrow). Rapid washout is observed 120 s after gadolinium chelate injection (D arrow). The Warthin tumor shows grade 3 uptake in ^{99m}TcO₄⁻ image (E arrow).

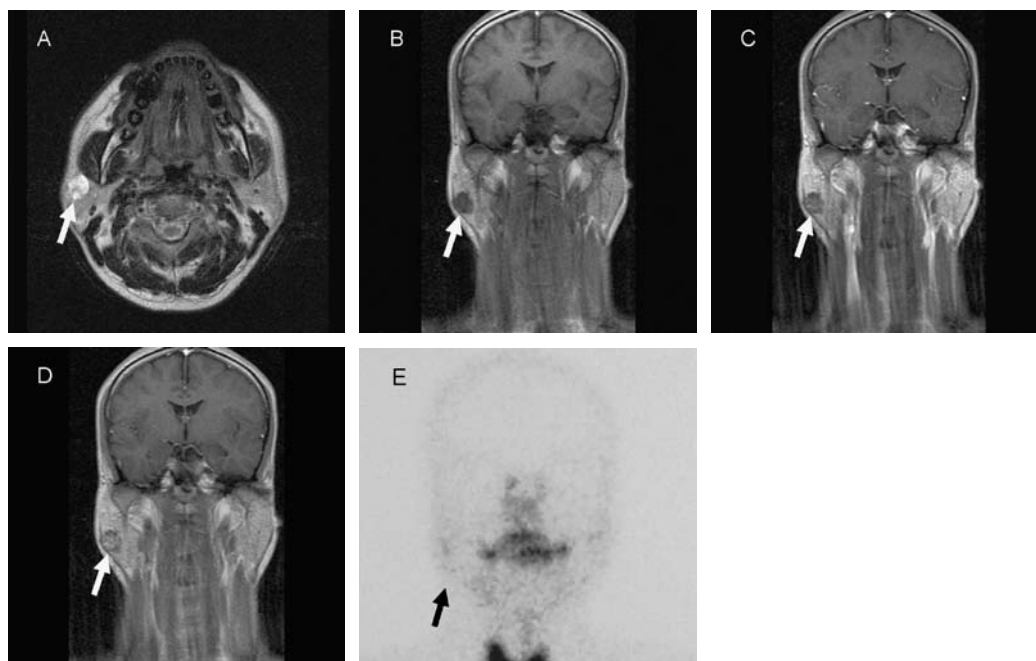


Fig. 3 MR and scintigraphic images of a typical non-Warthin tumor (pleomorphic adenoma) (in a 29-year-old male). The pleomorphic adenoma shows a hyperintense area, higher in intensity than the intensity of the surrounding tissue of the right parotid gland in axial T2-weighted imaging (A arrow). Gradual enhancement on dynamic contrast-enhanced coronal MR images is seen from 0 s (B arrow) to 42 s (C arrow). Peak enhancement is observed 120 s after gadolinium chelate injection (D arrow). The pleomorphic adenoma shows grade 0 uptake in ^{99m}TcO₄⁻ image (E arrow).

diagnosis of Warthin tumor. The diagnostic accuracy for Warthin tumor was higher in ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy (89%) than in T2-weighted imaging (81%) and contrast-enhanced dynamic MR imaging (82%), but statistically significant differences among them were absent ($P = 0.37$).

In ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy, a false-positive result (grade 2) was noted in the patient with metastasis of atypical meningioma (Figure 4A), which showed isointensity on T2-weighted imaging (Figure 4B); however, dynamic MR imaging data were not available for the same patient. Table 5 shows the summary of 8 ^{99m}TcO₄⁻ false-negative tumors. Of the 8 tumors, 6 had 1 or more nonviable pathological changes including: hemorrhage, hyaline

or cystic degeneration, fibrosis, and infarction. Four tumors had the dynamic MR imaging data and none of the tumors showed the typical enhancement pattern (WR ≥30%) of Warthin tumor, but they showed other patterns such as no enhancement ($n = 2$), $I_{max} \geq 120$ s ($n = 1$), $SI_{max} < 65$ s and $WR < 30\%$ ($n = 1$). Three of the 4 tumors showed hypointensity in T2-weighted imaging. In contrast-enhanced dynamic MR imaging, except for Warthin tumors, the enhancement pattern of $WR \geq 30\%$ was found in 1 basal cell adenoma, which did not show ^{99m}TcO₄⁻ uptake. In the 8 Warthin tumors not showing the enhancement pattern of $WR \geq 30\%$, 5 were correctly diagnosed by ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy.

Table 4. Diagnostic Accuracy of ^{99m}TcO₄⁻ Scintigraphy and Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Warthin Tumors

Examination	Index of Diagnostic Accuracy (%)		
	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Scintigraphy*	78 (29/37)	98 (45/46)	89 (74/83)
T2-weighted MRI†	81 (17/21)	82 (27/33)	81 (44/54)
Dynamic MRI‡	60 (12/20)	97 (29/30)	82 (41/50)

Diagnostic criterion for Warthin tumor, *grade 2 or 3 ^{99m}TcO₄⁻ uptake,

†presence of hypointense area, ‡washout ratio ≥30%.

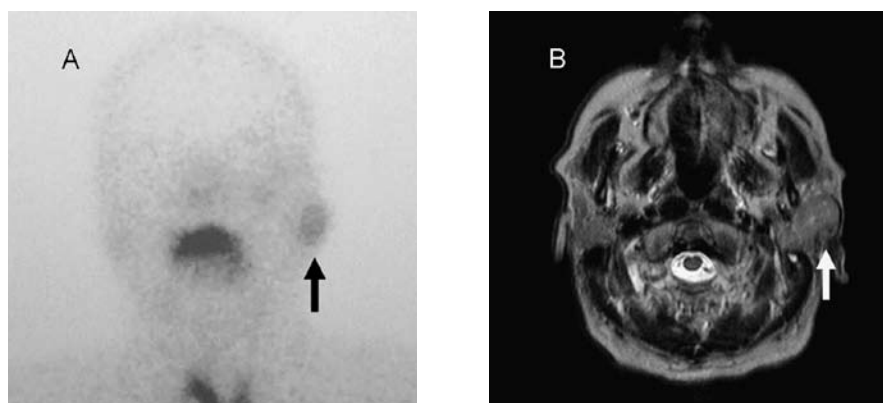


Fig. 4 A false-positive case of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ scintigraphy for Warthin tumor (a metastatic tumor in the left parotid gland from an atypical meningioma in a 73-year-old male). The metastatic tumor shows grade 2 uptake in $^{99m}\text{TcO}_4^-$ scintigraphy (A arrow) and an isointensity area in T2-weighted imaging (B arrow).

Table 5. Summary of 8 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ False-negative Warthin Tumor Lesions

Warthin Tumor Number	Patient Age/Sex	Pathological Finding			$^{99m}\text{TcO}_4^-$ Uptake Grade	Magnetic Resonance Imaging	
		Size (mm)	Subtype	Feature		T2 -weighted Hypointensity	Enhancement Pattern
1	68/M	6	Typical	Nothing particular	0		(-)
2	54/M	11	Stroma-poor	Hemorrhage, hyaline degeneration	0		(-)
3	70/M	18	Stroma-poor	Nothing particular	0		(-)
4	60/F	18	Stroma-rich	Large cyst, fibrosis, hyaline degeneration	0	Absence	No enhancement
5	63/M	42	Typical	Infarction	0	Presence	No enhancement
6	50/M	40	Typical	Hyaline degeneration	1		(-)
7	70/M	37	Typical	Large cyst, fibrosis	1	Presence	$\text{SI}_{\text{max}} < 65 \text{ s}$, $\text{WR} < 30\%$
8	57/M	32	Stroma-rich	Fibrosis, hyaline degeneration	1	Presence	$\text{SI}_{\text{max}} \geq 120 \text{ s}$

(-) indicates MR imaging was not performed; SI_{max} , signal intensity at maximal contrast enhancement; WR, washout ratio.

Discussion

Warthin tumor is more common in men, occurs predominantly between the fifth and seventh decades of life, occurs predominantly in smokers, commonly

presents as an asymptomatic painless swelling at the lower portion of the parotid gland, may be multicentric and/or develop bilaterally, is usually spherical to ovoid in shape, and is nearly always well circumscribed unless secondarily inflamed¹⁾.

Warthin tumors retain $^{99m}\text{TcO}_4^-$ after acid stimulation

in contrast to pleomorphic adenomas and other benign and malignant salivary gland tumors. The usefulness of ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy with acid stimulation in detection of Warthin tumor has been reported and the sensitivity, specificity, and accuracy were reported to be 56%–100%, 91%–100%, and 87%–94%, respectively^{2,6,10}. False-negative scans were reported in an entirely cystic tumor, a tumor adjacent to a large pleomorphic adenoma⁶, and cystic or small tumors¹⁰. In our study, sensitivity was 78% and 8 false-negative cases were seen (Table 4). ^{99m}TcO₄⁻ uptake in Warthin tumor is thought to rely on the ability of epithelial cells in the tumor to extract large anions such as pertechnetate from the blood². Because Warthin tumor does not communicate with the salivary ductal system, the accumulated ^{99m}TcO₄⁻ remains in the gland without being secreted^{2,7}. Therefore, we had initially speculated that ^{99m}TcO₄⁻ uptake might be positively related to tumor size and the amount of epithelial components of Warthin tumor. However, the degree of ^{99m}TcO₄⁻ uptake did not show statistically significant relationships with the tumor size and pathological subtype of Warthin tumors, although it showed marginally positive relationships with these 2 factors in our study. Miyake et al.⁶ also found no statistically significant correlations between ^{99m}TcO₄⁻ uptake and the histological subtype; however, they found a statistically significant correlation between degree of ^{99m}TcO₄⁻ uptake and the tumor size of Warthin tumors and explained that large macroscopic cystic components were responsible for the lower ^{99m}TcO₄⁻ uptake. In our study, 2 Warthin tumors also had large cystic components showing lower ^{99m}TcO₄⁻ uptake (grade 0 or 1). One study explained that Warthin tumors with little or no accumulation of ^{99m}TcO₄⁻ may have less active epithelial cells⁴. Most of the false-negative tumors in our study had some level of pathological change such as hemorrhage, hyaline or cystic degeneration, fibrosis, and infarction. One explanation for the lower ^{99m}TcO₄⁻ uptake in Warthin tumors could be that these pathological changes.

Other parotid tumors that reportedly contain concentrated ^{99m}TcO₄⁻ include oncocytoma^{6,13}, benign lymphoepithelial cyst⁶, pleomorphic adenoma⁶, acute sialoadenitis¹⁴, epidermoid carcinoma¹⁵, and acinic cell carcinoma¹⁶. In our study, the tumor in the patient with metastasis of atypical meningioma was false positive. Parotid metastasis of meningioma is very rare¹⁷. To our knowledge, the patient with parotid metastasis of atypical meningioma that took up ^{99m}TcO₄⁻ is the first such case

reported. In contrast, it is a well-known fact that ^{99m}TcO₄⁻ concentrates in various types of brain tumors including benign and malignant meningiomas¹⁸.

The MR imaging findings of parotid tumors have been described in several reports^{11,12,19-21}. Ikeda et al.¹¹ summarized MR imaging findings of Warthin tumors. They explained that most Warthin tumors involve the inferior pole of the parotid gland and have a smooth margin on T1-weighted and T2-weighted MR imaging, sometimes showing characteristic hypointense areas on short T1 inversion recovery and T2-weighted MR imaging; in addition, they showed early enhancement and high WRs (>30%) in dynamic MR imaging and lower apparent diffusion coefficient values than those of the spinal cord in diffusion-weighted images. Working from the same institute as Ikeda et al.¹¹, Motoori et al.¹⁰ compared the accuracy of ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy with citric acid or lemon juice stimulation and MR imaging by using receiver operating characteristic (ROC) curves and found that the mean area under the ROC curve was higher with MR imaging (0.97) than with ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy (0.88) for the diagnosis of Warthin tumor. In Motoori and colleagues' study¹⁰, the diagnostic accuracy of Warthin tumors was evaluated by 2 observers who found that the specificity was high with both ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy (100%, 94%) and MR imaging (88%, 94%), but that the sensitivity was lower with ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy (56%, 63%) than with MR imaging (94%, 75%).

In our study, the diagnostic accuracy for Warthin tumor was higher with ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy with acid stimulation (89%) than with T2-weighted MR imaging (81%) and contrast-enhanced dynamic MR imaging (82%). However, we found no statistically significant differences between the three types of imaging and found the specificity to be higher than the sensitivity in ^{99m}TcO₄⁻ scintigraphy (98% vs. 78%), T2-weighted MR imaging (82% vs. 81%), and contrast-enhanced dynamic MR imaging (97% vs. 60%), suggesting that the criteria for scintigraphy and contrast-enhanced dynamic MR imaging for differentiating Warthin and non-Warthin tumors may have more value in terms of specificity than sensitivity. It is important to point out that we evaluated only the findings of T2-weighted MR imaging and contrast-enhanced dynamic MR imaging. It is possible that adding other findings such as those of Motoori and colleagues¹⁰ obtained by T1-weighted and diffusion-weighted imaging may change the accuracy of MR imaging for the diagnosis of Warthin tumor.

In conclusion, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ uptake in Warthin tumor does not appear to depend solely on tumor size or pathological subtype and may be affected by nonviable parenchymal changes including hemorrhage, hyaline or cystic degeneration, fibrosis, and infarction in the tumors. $^{99m}\text{TcO}_4^-$ scintigraphy may be equal to T2-weighted and contrast-enhanced MR imaging for differentiating Warthin and non-Warthin tumors.

Acknowledgements

We sincerely thank Dr. Chihaya Koriyama for her assistance with the statistical analysis. We also thank otolaryngologists and radiological technologists at Kagoshima university for their cooperation and Enago (www.enago.jp) for the English language review.

References

- 1) Ellis GL, Auclair PL: Warthin tumor. In: Silverberg SG, Sobin LH, eds. Tumors of salivary glands. AFIP Atlas of tumor pathology. Series 4; Fascicle 9. Washington, DC, American Registry of Pathology. 2008: 85-100.
- 2) Weinstein GS, Harvey RT, Zimmer W, Ter S, Alavi A: Technetium-99m pertechnetate salivary gland imaging: its role in the diagnosis of Warthin's tumor. *J Nucl Med.* 1994; 35: 179-183.
- 3) Sostre S, Medina L, de Arellano GR: The various scintigraphic patterns of Warthin's tumor. *Clin Nucl Med.* 1987; 620-626.
- 4) Yoshimura Y, Nohtomi M: Bilateral papillary cystadenoma lymphomatosum of the parotid gland without accumulation of technetium 99m pertechnetate: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991; 49: 401-404.
- 5) Murata Y, Yamada I, Umehara I, Okada N, Shibuya H: Diagnostic accuracy of technetium-99m-pertechnetate scintigraphy with lemon juice stimulation to evaluate Warthin's tumor. *J Nucl Med.* 1998; 39: 43-46.
- 6) Miyake H, Matsumoto A, Hori Y, Takeoka H, Kiyosue H, Hori Y, et al.: Warthin's tumor of parotid gland on Tc-99m pertechnetate scintigraphy with lemon juice stimulation: Tc-99m uptake, size, and pathologic correlation. *Eur Radiol.* 2001; 11: 2472-2478.
- 7) Siddiqui AR, Weisberger EC: Possible explanation of appearance of Warthin's tumor on I-123 and Tc-99m-pertechnetate scans. *Clin Nucl Med.* 1981; 6: 258-260.
- 8) Seifert G, Bull HG, Donath K. Histologic subclassification of the cystadenolymphoma of the parotid gland. *Virchows Arch A Path Anat and Histol.* 1980; 388: 13-38.
- 9) Sato T, Morita Y, Hamamoto S, Noikura T, Kawashima K, Matsune S, et al.: Interpretation of scintigraphy of papillary cystadenoma lymphomatosum (Warthin's tumor) on the basis of histopathologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 82: 101-107.
- 10) Motoori K, Ueda T, Uchida Y, Chazono H, Suzuki H, Ito H: Identification of Warthin tumor Magnetic resonance imaging versus salivary scintigraphy with technetium-99m pertechnetate. *J Comput Assist Tomogr.* 2005; 29: 506-512.
- 11) Ikeda M, Motoori K, Hanazawa T, Nagai Y, Yamamoto S, Ueda T, et al.: Warthin tumor of the parotid gland: diagnostic value of MR imaging with histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25: 1256-1262.
- 12) Yabuuchi H, Fukuya T, Tajima T, Hachitanda Y, Tomita K, Koga M: Salivary gland tumors: diagnostic value of gadolinium-enhanced dynamic MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology.* 2003; 226: 345-354.
- 13) Ausband JR, Kittrell BJ, Cowen RJ: Radioisotope scanning for parotid oncocyoma. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.* 1971; 93: 628-629.
- 14) Liu R, Yeh S, Yen T, Hsu D: Salivary scintigraphy with vitamin C stimulation: an aid in differentiating unilateral parotitis from Warthin's tumor. *Eur J Nucl Med.* 1990; 16: 689-691.
- 15) McGuirt WF, McCabe BF: Limitation of parotid scans. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1977; 86: 247-250.
- 16) Dosoretz C, Lieberman LM. Increased uptake of Tc-99m pertechnetate in a salivary gland cancer. *Clin Nucl Med.* 1987; 12: 944-945.
- 17) Celli P, Palma L, Domenicucci M, Scarpinati M: Histologically benign recurrent meningioma metastasizing to the parotid gland: case report and review of the literature. *Neurosurgery.* 1992; 31: 1113-1116.
- 18) Schwartz ML, Tator CH. Shortcomings of ^{99m}Tc -pertechnetate as a tracer for brain tumor detection as shown by well counting of human tumors and a mouse ependymoblastoma. *J Nucl Med.* 1972; 13:

321-327.

- 19) Tsushima Y, Matsumoto M, Endo K: Parotid and parapharyngeal tumors: tissue characterization with dynamic magnetic resonance imaging. *Br J Radiol.* 1994; 67: 342-345
- 20) Swartz JD, Rothman MI, Marlowe FI, Berger AS: MR imaging of parotid mass lesions: attempts at histopathologic differentiation. *J Comput Assist Tomogr.* 1989; 13: 789-796.
- 21) Som PM, Biller HF: High-grade malignancies of the parotid gland: identification with MR imaging. *Radiology.* 1989; 173: 823-826.

ワルチン腫瘍の診断における酸負荷唾液腺シンチグラフィの集積とMRI所見や病理組織所見との比較

神宮司メグミ¹⁾, 田邊 博昭¹⁾, 中條 政敬¹⁾, 中別府良昭¹⁾, 福倉 良彦¹⁾, 松根 彰志²⁾, 義岡 孝子³⁾

¹⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治療科学専攻 腫瘍学講座 放射線診断治療学,

²⁾ 同感覚器病学講座 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学,

³⁾ 同腫瘍学講座 分子細胞病理学

目的: ^{99m}Tc pertechnetateによる酸負荷唾液腺シンチグラフィ検査での集積程度がワルチン腫瘍の大きさや組織学的亜型と関連があるかを調べ, 更に耳下腺のワルチン腫瘍と非ワルチン腫瘍の鑑別について, 酸負荷唾液腺シンチグラフィとMRI検査の診断能を比較した。

方法: 酸負荷唾液腺シンチグラフィと手術が行われた79名の患者(ワルチン腫瘍37個, 非ワルチン腫瘍46個)について後顧的にシンチグラフィの集積程度を視覚的に評価した。これらのうち53名が術前にMRI検査を受けており(ワルチン腫瘍21個, 非ワルチン腫瘍33個), ダイナミック造影が50名(ワルチン腫瘍20個, 非ワルチン腫瘍30個)になされていた。ワルチン腫瘍の大きさや組織学的亜型(上皮成分の割合70-80%, 40-60%, 20-30%)と酸負荷唾液腺シンチグラフィの集積程度との関連を調べた。次にワルチン腫瘍か非ワルチン腫瘍かの診断能について, MRIのT2強調像とダイナミック造影像の所見を評価した。また, ワルチン腫瘍の診断における酸負荷唾液腺シンチグラフィとMRIのT2強調像とダイナミック造影像について, 正診率を統計学的に比較した。

結果: ワルチン腫瘍における腫瘍の大きさや組織学的亜型と酸負荷唾液腺シンチグラフィでの集積程度との間にはいずれにおいても統計学的な有意差は得られなかった($P=0.092$, $P=0.070$)。8例の偽陰性例の中には6例が出血や硝子化, 嚢胞変性, 線維化, 梗塞といった何らかの変性を伴っていた。異型性髄膜腫の転移の1例が偽陽性であった。それぞれの正診率については酸負荷唾液腺シンチグラフィが89%(感度78%, 特異度98%), MRIのT2強調像が81%(感度81%, 特異度82%), MRIのダイナミック像が82%(感度60%, 特異度97%)であり, これらの検査間での診断能に統計学的な有意差は得られなかった($P=0.37$)。

結論: ワルチン腫瘍における酸負荷唾液腺シンチグラフィでの集積は腫瘍の大きさや組織学的亜型のみが関与するわけではなく, 出血や腫瘍の非活動的な実質の変性によっても影響される可能性が考えられた。酸負荷唾液腺シンチグラフィにおけるワルチン腫瘍と非ワルチン腫瘍の診断能はMRIでのT2強調像やダイナミック造影検査とほぼ同等であった。

遺伝子組換え型ヒトロンボモジュリン製剤とPMX-DHPの併用療法が有効であった大腸癌急性汎発性腹膜炎の2例

小川 信¹⁾, 出先 亮介²⁾, 金子 公一²⁾, 保 清和¹⁾, 小代 正隆¹⁾, 夏越 祥次²⁾

¹⁾ 鹿児島県立大島病院外科, ²⁾ 鹿児島大学大学院消化器・乳腺甲状腺外科学
(原稿受付日 2013年1月15日)

Two Cases of Panperitonitis due to Colon Cancer for Which a Therapy with both Human Soluble Thrombomodulin and Polymyxin B-Immobilized Fiber Column-Direct Hemoperfusion was Effective

Shin Ogawa¹⁾, Ryosuke Desaki²⁾, Koichi Kaneko²⁾, Kiyokazu Tamotsu¹⁾,
Masataka Ojira¹⁾, Shoji Natsugoe²⁾

¹⁾Department of Surgery, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital,

²⁾Department of Digestive Surgery, Breast and Thyroid Surgery, Kagoshima University Graduate School

Abstract

We experienced two cases of panperitonitis due to colon cancer for which a therapy both with human soluble thrombomodulin (rTM) and Polymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion (PMX-DHP) was effective. An 80-year-old woman was referred to our hospital by ileus. Stoma at the transverse colon was made for obstruction of colon by rectal cancer. Intensive care was done for postoperative pre-DIC and ARDS. Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA score) improved from eight to two owing to effect of the combination therapy. Another 82-year-old woman was referred to our hospital as lower intestinal perforation was suspected. Abdominal CT examination revealed sigmoid colon perforation due to rectal cancer. We performed urgently recto-sigmoidectomy and stoma formation of sigmoid colon. Although she suffered from DIC after surgery, SOFA score improved from 11 to 7 by the combination therapy. It was thought that the combination therapy was effective for inflammatory DIC caused by acute panperitonitis by colon cancer.

Key words: Colorectal Neoplasms, Disseminated Intravascular Coagulation, DIC, Thrombomodulin, Polymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion.

はじめに

トロンボモジュリンは血管内皮細胞上の膜蛋白質であり、トロンビンと結合する。トロンビン-トロンボモジュリン複合体はプロテインC (APC) を活性化させ、活性化凝固第Ⅴ因子、第Ⅷ因子を分解しトロンビンの生成を抑制し、凝固系の過剰な活性化を抑制している¹⁾。さらにAPCは単球の活性化、白血球接着、血管内皮細胞のアポトーシス、プロテアーゼ活性化受容体 (PAR-1) 活性化など炎症の際にみられる反応を阻害す

ることにより、総合的に抗炎症作用を発揮する。トロンボモジュリンのレクチン様ドメインは、High-mobility group box1 protein (HMGB1) と結合することにより、直接的に炎症反応を抑制することが報告されている²⁾。またPolymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion (PMX-DHP) は、エンドトキシン除去や、内因性大麻の直接的除去による循環動態の改善、活性化単核球などの直接的な吸着による間接的な早期メディエーターの低下を誘導することにより、HMGB1の産生制御や肺の酸素化能を改善する³⁻⁵⁾。しかし、播腫

性血管内凝固症候群（DIC）や多臓器障害を呈した症例では高HMGB1血症自体がサイトカインストームの連鎖反応を惹起しており，HMGB1に対する直接的な作用がないPMX-DHPでは治療効果が限定されると考えられている⁶⁾．我々は，大腸癌の急性汎発性腹膜炎に起因するDICおよびPre-DIC^{7,8)}に対して，遺伝子組換え型ヒトトロンボモジュリン製剤（rTM）とPMX-DHPの併用療法（併用療法）が有効であった症例を経験したので報告する．

症 例

症例1：80歳，女性．

主 訴：下腹部痛，嘔吐．

現病歴：平成21年10月上旬より便秘，下腹部痛，嘔吐があり，自宅で様子を見ていたが，症状が増悪したため近医を受診し，腸閉塞の疑いで当院紹介となった．

既往歴：胆嚢摘出，骨粗鬆症．

入院時現症：体温35.6℃，血圧98/69mmHg，心拍数103/分，SpO₂ 94%，腹部全体に膨満と圧痛を認めた．

腹部CT：結腸の著明な拡張と直腸に狭窄を認めた．

下部消化管内視鏡：術前は腸閉塞のため直腸Rsでの屈曲が強く観察不良であった．後日，再検し肛門縁22cmに3型腫瘍による全周性狭窄を認め，生検を施行した結

果，高分化型腺癌と診断された．

来院時血液検査所見：WBC:25980/ul，Plt:27.2×10⁴/ul，LDH:427IU/L，ALP:460IU/L，BUN:49.3mg/dl，Cre:0.8mg/dl，CRP:17.1mg/dl，PT-INR:1.36の異常を認めた．

治療経過：直腸癌による閉塞性大腸炎が疑われ，横行結腸人工肛門造設術を施行した．術後，体温38.4℃，脈拍140/分，呼吸数15回/分，WBC:12540/ulの所見よりSystemic Inflammatory Response Syndrome（SIRS）と考えられた．検査結果はPlt:16.2×10⁴/ul，PT-INR:1.69，FDP:7.4ug/mlで，基礎疾患を有し血小板数の減少を認めるため，播腫性血管内凝固症候群（DIC）へ進行する可能性が高いPre-DICであり，DIC治療が必要と判断した⁷⁻⁸⁾．またPaO₂/FiO₂=155mmHg，胸部レントゲンにて両側浸潤影を認めるも心不全はなく，急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と診断した．治療は，遺伝子組換え型ヒトトロンボモジュリン製剤（rTM）12800単位（380U/kg）/日5日間，Polymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion（PMX-DHP）1日間，Continuous Hemodiafiltration（CHDF）3日間，乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）1500単位/日6日間，抗菌薬（メロペネム1.5g/日6日間，クリンダマイシン1800mg/日6日間），人工呼吸器管理，γグロブリン製剤12.5g/3日，シベレスタットナトリウム200mg/日6日間，ウリ

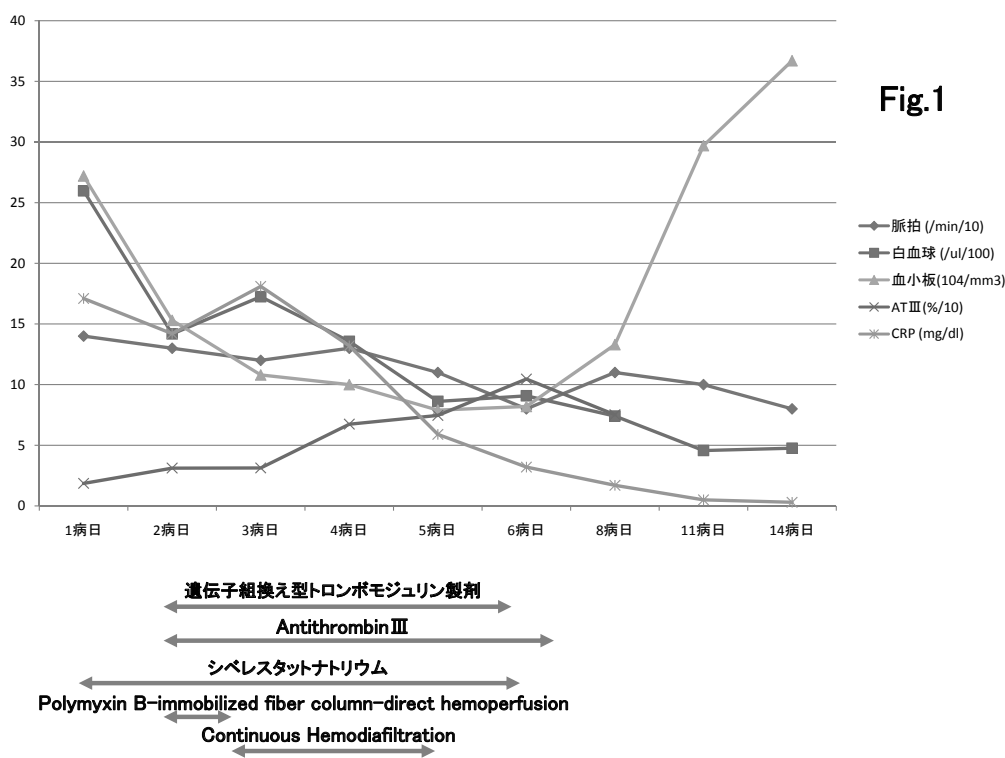


Fig.1. The Clinical Course of case 1.

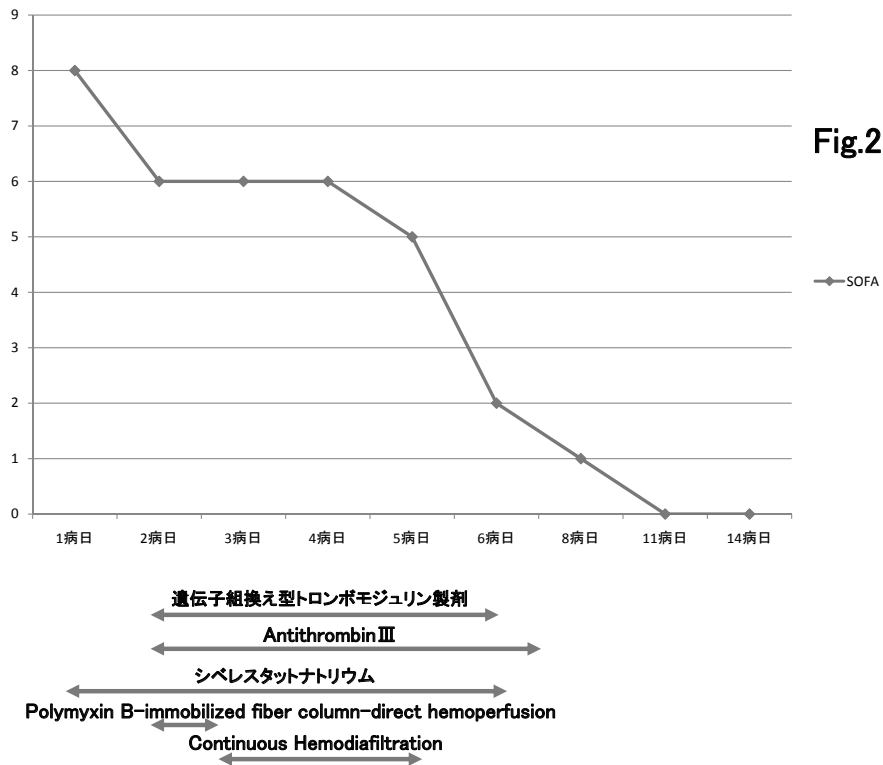


Fig.2. The SOFA Score Process of case 1.

ナスタチン30万単位/日5日間等にて行い、全身状態は軽快した (Fig.1)。併用療法施行前後で、重要臓器の障害度を数値化した指数であるSequential Organ Failure Assessment Score (SOFAスコア) は8点から2点に軽快した (Fig.2)。その後、11月中旬に直腸癌に対し高位前方切除術と、腫瘍近傍の腹膜播腫の合併切除を施行した。術後は順調に経過し軽快退院した。

病理組織学的診断：RS, type 2, 30×35mm, circ, tub2, SS, int, INFb, ly1, v2 (SS), PM0 (130mm), DM0 (25mm), RM0 (2mm), N1, H0, P1, M0でStageIVであった。

症例2：82歳，女性。

主訴：腹痛，血便。

現病歴：平成21年11月下旬より，腹痛，血便があり，前院に入院した。12月初旬，腹痛が増悪し，CTにて下部消化管穿孔が疑われたため，当院紹介となった。

既往歴：心房細動，脳梗塞，認知症，胸骨圧迫骨折。

入院時現症：体温37.7℃，血圧109/84mmHg，心拍数115/分，SpO₂ 93%，腹部に筋性防御を認め，汎発性腹膜炎であった。

腹部CT：直腸に全周性壁肥厚があり，その口側のS状結腸の内腔拡張と周囲に遊離ガス像と多量の腹水を認め

た。

血液検査所見：WBC:2870/ul, Plt:8.2×10⁴/ul, AST:46IU/L, CK:1104IU/L, BUN:57.3mg/dl, Cre:2.3mg/dl, CRP:12.0mg/dl, PT-INR:1.67の異常を認めた。

治療経過：直腸癌によるS状結腸穿孔の診断で手術を施行した。腹腔内は血性腹水が貯留しており，直腸Rsに垂全周性の腫瘍を認め，その口側に壊死腸管と穿孔部があり，直腸切除およびS状結腸人工肛門造設術を行った。術後，体温38.4℃，脈拍130/分，呼吸数12回/分，WBC:2460/ulよりSIRSであり，Plt:4.9×10⁴/ul, PT-INR:2.09, FDP:7.5ug/mlより急性期DICスコア5点よりDICと診断した。治療は，rTM 19200単位 (380U/kg) 単位/日7日間，PMX-DHP 1日間，CHDF 1日間，ATⅢ1500単位/日3日間，抗菌薬 (メロペネム1.5g/日9日間，クリンダマイシン1200mg/日8日間)，人口呼吸器管理，γグロブリン製剤12.5g/3日，シベレスタットナトリウム200mg/日6日間，ガベキサートメシル酸塩2g/日9日間，ウリナスタチン30万単位/日1日間等にて行った (Fig.3)。併用療法施行前後では，SOFAスコアが11点から7点まで軽快した (Fig.4)。

病理組織学的診断：R, type 3, 40×35mm, tub1, SS, int, INFb, ly2, v1 (SS), PM0 (65mm), DM0 (20mm), N1, H0, P0, M0でStageIIaであった。

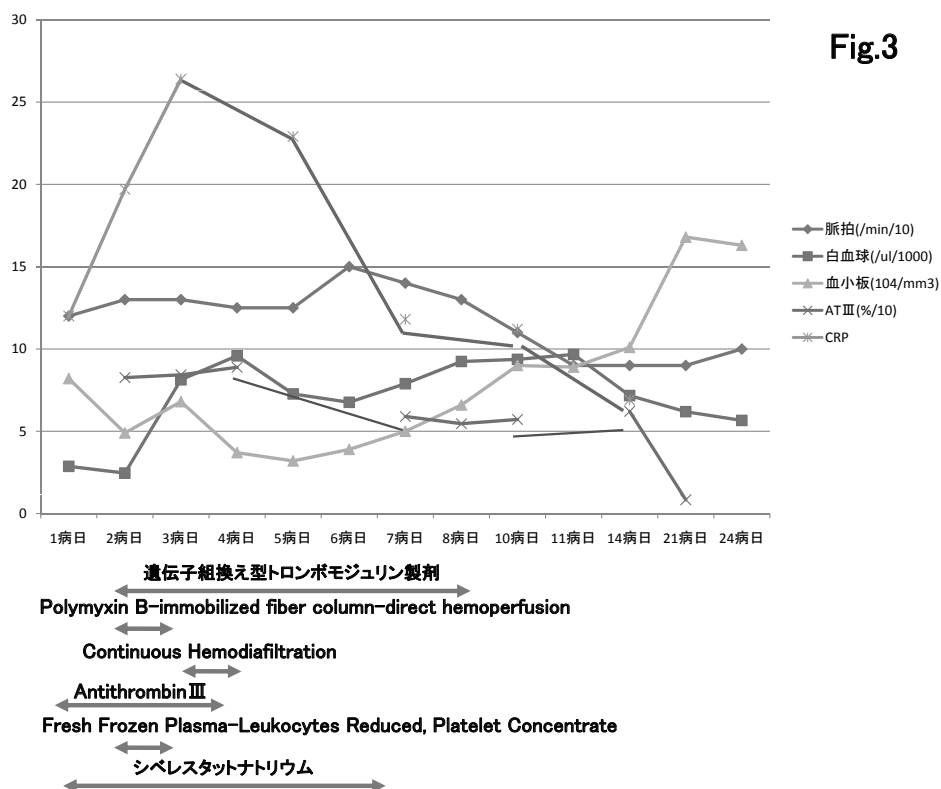


Fig.3. The Clinical Course of case 2.

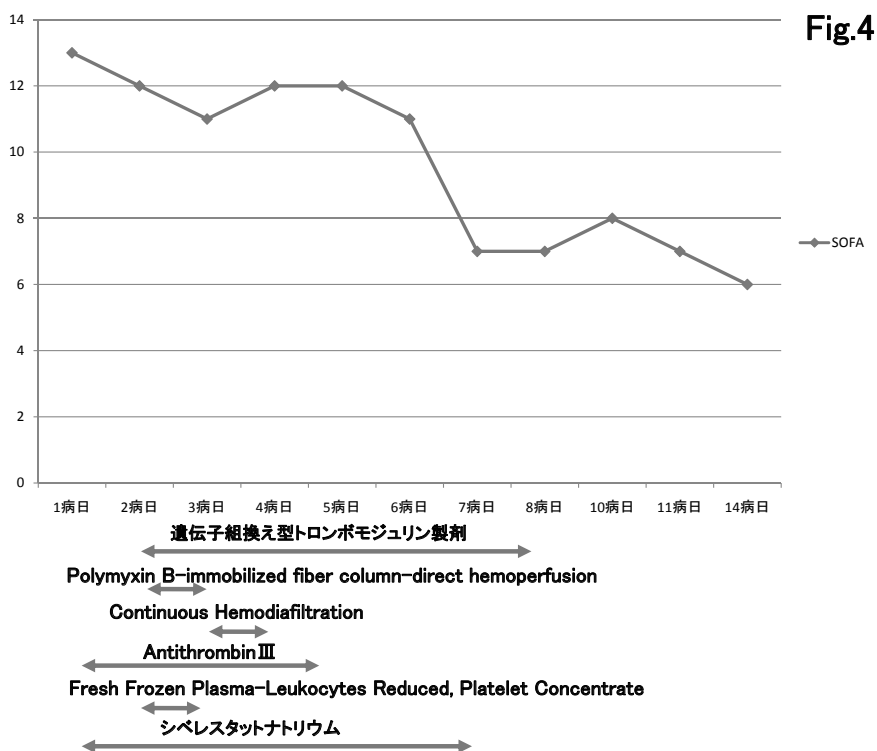


Fig.4. The SOFA Score Process of case 1.

考 察

トロンボモジュリンは、1982年に米国オクラホマ大学のDr.Esmonらによってウサギの肺から発見され、血管内皮細胞上に存在し、生体内の血液凝固調節を担う抗凝固因子であることが明らかになった⁹⁾。1987年に鈴木、丸山らはヒトロンボモジュリン遺伝子の単離に成功した¹⁰⁾。さらにトロンボモジュリンの活性部位が細胞外ドメインに存在することを明らかにし、遺伝子工学的に細胞外ドメインのみを動物細胞で産生させたrTMをDIC治療剤として開発した。

ヒトロンボモジュリンは、5個の機能領域(ドメイン)を持ち、主として血管内皮細胞の細胞膜上に発現する蛋白質である。5個のドメインの内、膜上部にあるレクチン様ドメイン(D1)は、敗血症の晩期に発現する炎症及び細胞障害のメディエーターであるHMGB1と結合して、トロンビンによるHMGB1の分解を促進し不活性化することで、抗炎症作用に参与する¹¹⁾。

血液凝固系とrTMの作用機序については、DICの基礎疾患によって発現した組織因子は、活性化第Ⅶ因子、カルシウムイオン、及びリン脂質と複合体を形成して血液凝固系の活性化を引き起こし、最終的にトロンビンが生成する。生成したトロンビンは、フィブリノーゲンからフィブリンモノマーへの変換や血小板を凝集させることにより血栓の形成を促進する。rTMは、トロンビンと1:1で可逆的に結合し、トロンビンの基質特異性を変換する。rTMに結合したトロンビンは、フィブリンモノマーへの変換や血小板を凝集することができない。また、rTMは、凝固が過度に亢進しトロンビンが過剰に産生された状態で、抗DIC作用であるトロンビンの生成阻害作用を発揮する。トロンビンの産生量に関わらず、常に抗凝固作用を発揮するヘパリンなどの既存薬と全く異なる。また、抗炎症作用を有するのも特徴であり、直接的作用と間接的作用がある。直接的作用は、レクチン様ドメイン(D1)がHMGB1と結合してトロンビンによるHMGB1の分解を促進する作用である。間接的作用は、トロンボモジュリン-トロンビン複合体によって産生される活性化プロテインC(APC)がprotease activated receptor 1(PAR1)を介し炎症を抑える作用である¹²⁾。つまり、APCもトロンビンと同様にPAR1を活性化するが、APCが血管内皮細胞プロテインCレセプター(EPCR)と結合してPAR1を活性化すると、トロンビンが単独でPAR1を活性化すると全く逆の抗炎症シグナルが細胞内に入ると言われている。

rTMの副作用は、279例中36例(12.9%)に発現し、主な副作用は血清AST・ALT上昇、カテーテル留置部位の出血、及び尿沈査赤血球であり、重大な副作用として

肺出血を1例(0.4%)に認めている。第Ⅲ相臨床試験における出血に関連した副作用発現率は、rTM群(12.9%)とヘパリン群(12.2%)に有意差を認めなかった¹³⁾。また抗凝固剤とは併用注意となっているが、近年DIC治療は従来の抗凝固、凝固因子・血小板補充療法に加え、白血球やサイトカイン等の炎症作用の抑制が生存効果に影響あることが報告され、抗凝固に加え抗炎症作用をもってrTMが臨床的に用いられ、さらに同じ抗炎症作用をもってATⅢと併用療法が検討されている。症例1,2においてもATⅢ製剤と併用したが出血などの副作用を認めず、安全に使用可能であった。さらに、rTMの血中半減期は約20時間と長いため、ヘパリンのような24時間投与は必要とせず、1日1回の投与(380U/kg、約30分で点滴静注)で十分な抗凝固活性を期待できる。

近年、DICをより早く診断でき、治療開始できるように日本救急医学会を中心に急性期DIC診断基準が作成され使用されている¹⁴⁾。DICに進行していく直前の状態をPre-DICと定義し多施設前向き試験で症例の検討が行われたが、Pre-DICを診断できる診断基準は未だ確立されていない^{7,8)}。しかし、DICの離脱率はDIC症例群よりも有意にPre-DIC症例群で高く、早期診断、早期治療が臨床の現場で望まれている。症例1では急性期DICスコアは3点であったが、非切除の直腸癌という基礎疾患を有し、血小板数も減少傾向であるためPre-DICと判断し、DIC治療で良好な結果を得た。

PMX-DHPは、エンドトキシン除去や、内因性大麻の直接的除去による循環動態の改善、活性化単核球などの直接的な吸着による間接的な早期メディエーターの低下を誘導することにより、HMGB1産生制御や肺の酸素化を改善する³⁻⁵⁾。しかし、DICや多臓器障害を呈した症例では高HMGB1血症自体がサイトカインストームの連鎖反応を惹起しており、HMGB1に対する直接的作用がないPMX-DHPでは治療効果が限定されると考えられ、rTMとPMX-DHP併用療法をDIC症例に施行し良好な効果が得られている⁶⁾。

また、『科学的根拠に基づいた感染症に伴うDIC治療のエキスパートコンセンサス』や『Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008』においては、rTM製剤は未だ言及されていなかった^{15,16)}。2012年11月12日に公開された『日本版敗血症診療ガイドライン』(日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会)においては推奨度2Cであり、感染症DICにおける血小板製剤輸血の際にrTMやATⅢなどの適切な抗凝固療法がなされていないと、臓器障害が悪化する可能性があり注意が必要と指摘されている。rTMは今後DIC治療薬として重要な位置を占めてくると思われる¹⁷⁾。

結 論

我々は、大腸癌による急性汎発性腹膜炎に起因する感染症性DICに対し、rTMとPMX-DHPの併用療法が有効であった2例を報告した。

本稿の要旨は、第73回大腸癌研究会にて報告した。

文 献

- 1) 丸山征郎, 鈴木宏治. 血管内皮細胞の抗血栓分子トロンボモジュリン (TM) による循環維持機構の解明と遺伝子組換えTMによる血栓制御の臨床展開. 最新医2009; 64: 106-131.
- 2) Abeyama K, Stern DM, Ito Y, Kawahara K, Yoshimoto Y, Tanaka M, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel anti-inflammatory mechanism. *J Clin Invest* 2005; 115: 1267-1274.
- 3) Wang Y, Liu Y, Sarker KP, Nakashima M, Serizawa T, Kishida A, et al. Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS Lett* 2000; 24: 151-155.
- 4) 小林誠人. (総説) 敗血症性多臓器不全に対するエンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP). 日本アフレス学会雑誌2010; 29: 266-271.
- 5) Nishibori M, Takahashi HK, Katayama H, Mori S, Saito S, Iwagaki H, et al. Specific Removal of Monocytes from Peripheral Blood of Septic Patients by Polymyxin B-immobilized Filter Column. *Acta Med Okayama* 2009; 63: 65-69.
- 6) 倭 成史, 峰松佑輔, 黒岩拓真, 森 耕平, 湊 拓巳, 宮川幸恵. DICと併発した敗血症性ショックに対してPMX-DHPとリコンビナントトロンボモジュリン (rTM) 併用療法を行い救命しえた3例. エンドトキシン血症救命治療研究会誌2012; 16: 148-153.
- 7) 和田英夫, 森 美貴. Pre-DIC及び早期DICの概念と捉え方. *医薬の門*2002; 42: 495-500.
- 8) 岡本好司, 和田英夫. プロスペクティブスタディよりよい検査と診断基準を求めて Pre-DICの評価. *臨病理レビュー* 2011; 147: 106-110.
- 9) Esmon NL, Owen WG, Esmon CT. Isolation of a membrane-bound cofactor for thrombin-catalyzed activation for protein C. *J Biol Chem* 1982; 257: 859-864.
- 10) Suzuki K, Kusumoto H, Deyashiki Y, Nishioka J, Maruyama I, Zushi M, et al. Structure and expression of human thrombomodulin, a thrombin receptor on endothelium acting as a cofactor for protein C activation. *EMBO J* 1987; 6: 1891-1897.
- 11) Ito T, Kawahara K, Okamoto K, Yamada S, Yasuda M, Imaizumi H, et al. Proteolytic cleavage of high mobility group box 1 protein by thrombin-thrombomodulin complexes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1825-1830.
- 12) Niessen F, Furlan-Freguia C, Fernandez JA, Mosnier LO, Castellino FJ, Weiler H, et al. Endogenous EPCR/aPC-PAR1 signaling prevents inflammation-induced vascular leakage and lethality. *Blood* 2009; 113: 2859-2866.
- 13) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation; results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 31-41.
- 14) Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006; 34: 625-631.
- 15) 日本血栓止血学会学術標準化委員会DIC部会. 科学的根拠に基づいた感染症に伴うDIC治療のエキスパートコンセンサス. *日血栓止血会誌*2009; 20: 77-113.
- 16) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
- 17) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. 2012. (<http://www.jsicm.org/Sepsis Japan 2012. pdf>).

謝 辞

下記に名前を挙げさせていただいた方々は、編集委員長と編集委員会を助けて、2012年1月から12月までの期間、鹿児島大学医学雑誌に投稿された論文の査読に協力をいただいた方です。編集委員長は、教育的建設的批判精神を発揮し、論文の質の向上のためにご尽力をいただいた下記の先生方に対して、厚く御礼申し上げます。

編集委員長 中 河 志 朗

査読者	井戸	章雄
	上野	真一
	桶谷	真
	加治	建
	郡山	千早
	仙波	伊知郎
	谷本	昭英
	蓮井	和久
	東	美智代
	山本	裕之

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

総 目 次

Vol. 64
2012

鹿 大 医 誌
MedJ
Kagoshima Univ

鹿児島大学医学雑誌
第64巻 総目次

第64巻 第1・2号

2012年9月発行

膵頭十二指腸切除術における膵消化管吻合の手術手技
—安全確実な膵胃密着吻合法—……………新地 洋之, 他 … 1
メタボリックシンドロームを伴った慢性膵炎の1例……………石神 信治 … 9
中縦隔原発の異所性胸腺腫の一例 (英文) ……………佐藤 昌之, 他 … 13

鹿児島大学医学会

MEDICAL JOURNAL OF KAGOSHIMA UNIVERSITY
VOLUME CONTENTS
Volume 64 (2012)

Volume 64 Number 1-2

September 2012

Surgical technique for pancreatico-enteric
anastomosis following pancreaticoduodenectomy
—A safe and noble pancreaticogastrostomy with
pancreas-transfixing method—……………Shinchi, H., et al. … 1
A case of chronic pancreatitis in conjunction
with metabolic syndrome ……………Ishigami, N. … 9
Ectopic middle mediastinal thymoma: a rare case
report and review of the literature……………Sato, M., et al. … 13

Med Soc Kagoshima Univ

鹿児島大学医学雑誌
第64巻 人名索引

ア		ナ	
飯野 聡	1	中山 博史	13
石神 信治	9	中條 政敬	13
石神 純也	1	永田 俊行	13
上野 真一	1	夏越 祥次	1
カ		ハ	
川崎 洋太	1	福倉 良彦	13
蔵原 弘	1		
桑畑 太作	1	マ	
サ		前村 公成	1
迫田 雅彦	1	又木 雄弘	1
佐藤 昌之	13	南 幸次	1
新地 洋之	1		
タ			
高尾 尊身	1		
田畑 和宏	13		

