

福 岡 大 学

医学紀要

第 51 卷 第 2 号

令和 6 年 9 月

(Web site: <https://www.med.fukuoka-u.ac.jp/research>)

[原 著]

Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Regenerate Thin Endometrium and Restore Fertility
..... Toyofumi HIRAKAWA, et al. 47

精神科病棟入院中の患者へのリハビリ志向プログラムの実践と効果
..... 黒髪 恵・他 59

[症例報告]

頭頂葉に生じた spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage
(SSPLH) の 2 例
..... 藤川紘志朗・他 71

著明な成長障害にもかかわらず診断まで 4 年を要した萎縮性甲状腺炎
..... 佐伯 瞳・他 77

Medical Bulletin of Fukuoka University

EDITOR-IN CHIEF

Masahiro OGAWA

EDITORIAL BOARD

Hiroshi ABE

Kenji ITO

Hiroyuki INOUE

Satoshi IMAIZUMI

Hiroshi OTA

Hironari SHIWAKU

Satoshi TAKAGI

Yoshihiko NAKAMURA

Makoto HAMASAKI

Kumiko FUJIKI

Hikaru HORI

Fusanori YOTSUMOTO

IN COLLABORATION WITH

The Members of Faculty of Medicine, Fukuoka University

The Medical Bulletin of Fukuoka University, founded in 1974, is designed to publish the scientific papers of the faculty and staff of Fukuoka University in the fields of medicine and biology.

The Bulletin is published semiannually by Central Research Institute of Fukuoka University and is distributed on the basis of regular exchange with those of other related institutions.

All communications should be addressed to the business managers.

Central Research Institute, Fukuoka University

Nanakuma, Jōnan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Regenerate Thin Endometrium and Restore Fertility

Toyofumi HIRAKAWA¹⁾, Fusanori YOTSUMOTO¹⁾, Shiori IMI¹⁾,
Sei-ichi YOSHIHARA²⁾ and Shingo MIYAMOTO³⁾

¹⁾ *Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan*

²⁾ *R&D Department, BioMimetics Sympathies Inc., Aomi, Koto-ku, Tokyo, Japan*

³⁾ *Department of Obstetrics & Gynecology, School of Medicine, Iwate Medical University, Iwate, Japan*

Abstract

Embryo implantation and subsequent gestation constitute pivotal processes intricately influenced by the thickness of the endometrium. In fact, endometrial thinning is recognized as a primary etiological factor contributing to infertility in the female demographic. Previous studies have demonstrated the potential of stem cells for tissue regeneration. In the present study, we sought to determine the therapeutic potential of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSCs) for the treatment of endometrial thinning. Human ADSCs were comprehensively characterized through flow cytometry, and their pluripotency was evaluated. The impact of ADSCs and conditioned medium from ADSCs (ADSC-CM) on endometrial thickness and embryo implantation was studied in a murine model of ethanol-induced endometrial thinning. ADSCs exhibited discernible characteristics consistent with those of mesenchymal stem cells, including specific surface marker expression and the capacity to differentiate into osteoblasts, chondrocytes, and adipocytes, highlighting their pluripotent potential. Treatment with ADSCs and ADSC-CM significantly improved endometrial thickness and enhanced embryo implantation in the murine model of ethanol-induced endometrial thinning. Taken together, ADSC treatment substantially mitigated endometrial thinning and associated infertility.

Key words: adipose-derived mesenchymal stem cells, endometrium, embryo implantation, mesenchymal stem cell transplantation, conditioned medium

Introduction

Endometrial thinning is the major etiological factor in female infertility, with increased thinning reducing the chances of successful gestation in affected women ^{1),2)}. Generally, the minimum endometrial thickness suitable for implantation ranges from 5 to 8 mm ³⁾. The most common causes of endometrial insufficiency are inflammation arising from acute or chronic infections, the antiestrogenic effects induced by clomiphene citrate, and endometrial adherence resulting from previous miscarriage or uterine surgery (Asherman's syndrome) ⁴⁾⁻⁶⁾. However, the etiology of endometrial

insufficiency remains unclear in certain cases. In cases of insufficient endometrial development, regenerative treatment, such as granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) or platelet-rich plasma (PRP) therapy, may be administered to stimulate endometrial proliferation and increase blood flow to the uterus. However, the efficacy of these approaches remains inconsistent, and they are often associated with high costs ^{7),8)}. Several reports have elucidated the capacity of stem cell transplantation for endometrial tissue regeneration and its potential as a therapeutic intervention in conditions caused by endometrial thinning ⁹⁾⁻¹³⁾. Based on these findings, advances in regenerative medicine are expected to enable the regeneration of endometrial tissue in

Correspondence to Fusanori Yotsumoto, Affiliations: Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

Complete mailing address: 7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

TEL: +81-92-801-1011 FAX: +81-92-862-8200 E-mail: yotsumoto@cis.fukuoka-u.ac.jp

individuals struggling with infertility due to endometrial thinning, thereby increasing the likelihood of successful pregnancies.

Somatic stem cells are pivotal in preserving tissue homeostasis throughout the human body. From a clinical perspective, mesenchymal stem cells (MSCs) engender fewer ethical dilemmas than embryonic stem cells (ESCs) or induced pluripotent stem cells (iPSCs). Recently, MSCs have demonstrated significant potential in regenerative medicine as an invaluable cellular reservoir for therapeutic interventions. Unlike iPSCs and ESCs, MSCs do not necessitate genetic modification and present a reduced risk of immune rejection. MSCs are located in mesoderm-derived connective tissue. Since their initial detection in the bone marrow in the 1980s, MSCs have also been discovered in adipose tissue, cartilage, umbilical cord, and amniotic fluid¹⁴⁾. The therapeutic utilization of MSCs can be delineated into two modalities. One is cell replacement therapy, wherein MSCs engage in tissue regeneration through differentiation, thus substituting impaired cells. The other encompasses cell-derived humoral factor therapy, wherein the synergistic impact of soluble factors released by MSCs, such as cytokines and exosomes, is harnessed. Both approaches harness the angiogenic, anti-inflammatory, and immunomodulatory propensities of MSCs^{15),16)}. Notably, MSCs exert a trophic effect by secreting paracrine factors to promote the regeneration of damaged tissue¹⁷⁾. In fact, the direct and paracrine impacts of MSCs are comparable¹⁸⁾, highlighting the therapeutic potential of their secretome. However, MSC-based therapy has some limitations. For example, benefit is highly dependent on donor status, as MSCs from older donors have reduced proliferative, differentiation, and immunosuppressive capacity¹⁹⁾. Moreover, cellular senescence may culminate in the accrual of oxidative stress and DNA damage, potentially instigating mutations in genes governing cell cycle arrest, including p16 and p21, and gene clusters correlated with cellular differentiation, such as Wnt and Runx2, thereby diminishing the differentiation and proliferation capacities of MSCs²⁰⁾⁻²²⁾. These factors may contribute to inconsistent MSC quality and thus affect therapeutic efficacy. To solve these problems, it is essential to establish a technology for the stable production of MSCs. MSC-conditioned medium (MSC-CM) is obtained based on a protocol that determines the initial cell seeding density, culture time, and the amount of medium to be added²³⁾. Moreover, quantifying the concentrations of

overall protein and relevant factors has been proven advantageous in ascertaining the quality of MSC-CM²⁴⁾. Finally, MSC-CM is inexpensive and can be easily used for allogeneic transplantation. However, further research is necessary to evaluate its clinical potential.

Previous studies have examined the possibility of using regenerative cells, such as MSCs, to mitigate endometrial thinning. While clinical trials have evaluated the potential of bone marrow mesenchymal and endometrial stem cells in improving thin endometria, collecting these stem cells requires an invasive aspiration method^{9),10)}. Recently, the use of stromal vascular fraction (SVF) and adipose-derived regenerative cells (ADRCs) composed of adipose tissue-derived MSCs has attracted attention, with the latter exhibiting angiogenic and tissue-regenerative properties^{13),25)}. ADRCs secrete vascular endothelial growth factor (VEGF) and stromal cell-derived factor-1, which have potent angiogenic effects^{13),26)}. In addition, ADRCs are cost-effective and exhibit superior performance compared with adipose-derived stem cells (ADSCs). However, ADSCs have high therapeutic efficacy owing to the high percentage of MSCs. Moreover, ADSCs can be used for autologous and allogeneic transplantations due to their low immunogenicity, thus exhibiting potential for widespread clinical use. As highlighted above, conditioned media derived from MSCs have garnered substantial attention in the field of regenerative medicine owing to benefits akin to those of stem cells^{23),27),28)}. However, the therapeutic efficacy of ADSCs and associated conditioned media for the treatment of endometrial thinning remains to be confirmed.

In this study, we investigated the therapeutic effects and mechanisms of human-derived ADSCs and conditioned media in mice with anhydrous ethanol-induced endometrial thinning.

Materials and Methods

Animals

Female ICR mice were acquired from KBT Oriental (Saga, Japan) and employed in all experimental procedures. All procedures were conducted in adherence to the Guidelines for Animal Experiments at Fukuoka University (Fukuoka, Japan) and received approval from the Fukuoka University Ethics Committee (Approval Numbers: 1914115, 2115126). This study adhered to the ARRIVE guidelines.

ADSC and ADSC-CM preparation

Human abdominal adipose tissue was procured with the informed consent of individuals undergoing ADSC-based regenerative therapy at the Sunfield Clinic in Tokyo, Japan. ADSCs were isolated from the specimens and cultured in a serum-free medium (sf-DOT; BioMimetics Sympathies, Inc.) at 37 °C and 5% CO₂ until they reached confluence. Thereafter, cells were trypsinized, replated, and passaged three or four times using sf-DOT medium to assess differentiation and proliferation capacity and determine immunologic phenotypes. The expanded cells were supplied by BioMimetics Sympathies, Inc., and were cryopreserved prior to transportation to Fukuoka University.

After thawing, cells were rinsed, enumerated, resuspended in phosphate-buffered saline, and administered to mice. Approximately 1.2×10^6 ADSCs at passage 3 were cultured in a T175 CellBIND culture flask with 30 mL of sf-DOT medium. After a 5-day incubation period, the ADSC-conditioned medium (ADSC-CM) was harvested, subjected to centrifugation for cell debris removal, and filtered through a 0.22- μ m filter. Subsequently, ADSC-CM was aliquoted and preserved at -20 °C for future use.

Characterization of ADSC using flow cytometry

ADSCs were cultured until the third passage, whereafter detached and collected MSCs were reacted with PE-conjugated antibodies (diluted 200-folds) against IgG (Becton, Dickinson and Company, New Jersey, USA), CD73 (BioLegend, California, USA), CD90 (BioLegend), CD105 (Ansell Corporation, Minnesota, USA), CD11b (BioLegend), CD19 (BioLegend), CD34 (BioLegend), CD45 (BioLegend), and HLA-DR (BioLegend) for 1 h. Antibody-labeled cells were measured using a CytoFLEX SRT flow cytometer (Beckman Coulter, California, USA),

and the percentage of cells positive for each marker was calculated.

ADSC three-way differentiation

ADSCs (third passage) were seeded in CellBIND 24-well plates (Corning, New York, USA) and incubated with adipogenic, chondrogenic, and osteogenic differentiation media for 2–3 weeks. The differentiation medium was exchanged every 3 days. The composition of differentiation media was as follows: adipogenesis differentiation medium (DMEM [high glucose]), 10% FBS, 100 nM of dexamethasone, 50 μ M of indomethacin, 10 μ g/mL of insulin, 500 μ M of IBMX, 1 μ M of pioglitazone hydrochloride), chondrogenesis differentiation medium (DMEM [high glucose]), 10% FBS, 100 nM of dexamethasone, 1% ITS-X, 10 ng/mL of TGF- β 3, 100 μ M of ascorbic acid 2 phosphate), and osteogenic differentiation medium (alpha MEM, 10% FBS, 100 nM of dexamethasone, 50 μ M of ascorbic acid 2 phosphate, 10 mM of β -glycerophosphate). Differentiation was confirmed using Oil Red O staining (Muto Pure Chemicals, Tokyo, Japan) for adipogenic differentiation, Alcian Blue staining (Muto Pure Chemicals) for chondrogenic differentiation, and Alizarin Red S staining (Fujifilm Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan) for osteogenic differentiation. Images were captured under a BZ-X710 microscope (Keyence, Osaka, Japan).

Experimental animals

The experimental protocol is shown in Fig. 1. An endometrial thinning mouse model was established as previously described¹³. Briefly, six-week-old female ICR mice were anesthetized with 2% isoflurane, followed by the injection of 95% ethanol (0.1 mL) into each uterine horn, coinciding with the mice's estrous cycle. After a 10-

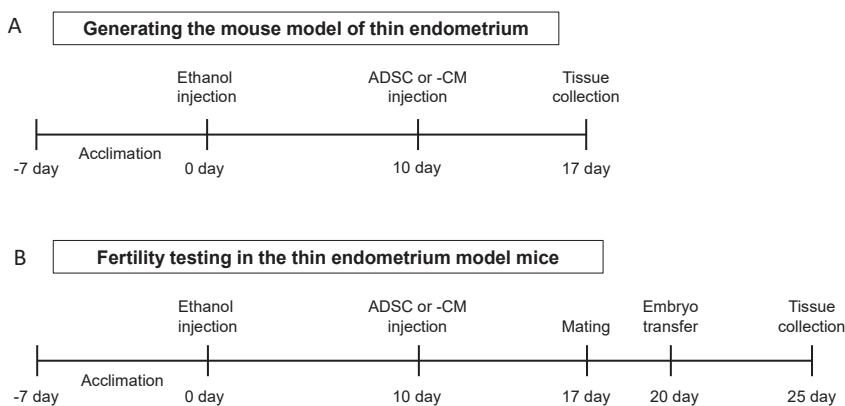


Fig. 1 Protocol timeline outlining the experimental schedule

Experimental procedures delineating (A) the establishment of a murine model with a thin endometrium and (B) fertility assessments conducted in these mice. ADSC: adipose-derived mesenchymal stem cells; CM: conditioned medium.

day acclimatization period, ADSCs (1×10^6) or ADSC-CM (200 μ L) were administered either into both uterine horns or via the tail vein.

Mice with ethanol (95%)-induced endometrial thinning were randomly assigned into six groups ($n = 8$ per group): control (no treatment); ADSC-IU (ADSC injection into the uterine horn); ADSC-IV (intravenous injection with ADSC); control-CM (injection of the uterine horn with sf-DOT medium); ADSC-CM-IU (injection of the uterine horn with ADSC-CM); and ADSC-CM-IV (intravenous injection with ADSC-CM) groups. Following a 7-day exposure to ethanol, mice were euthanized under anesthesia, and bilateral uterine horns were extracted and preserved using a 4% paraformaldehyde solution. (Fig. 1A).

Endometrial receptivity was evaluated by examining the ability of the mice to accept and sustain embryos during pregnancy (Fig. 1B), as per a previously described protocol¹³. Mice receiving ADRC treatment were co-housed in a shared enclosure with male counterparts that had been surgically vasectomized ten days prior. Frozen mouse embryos at the eight-cell stage were retrieved from liquid nitrogen and mixed with 0.25 M sucrose. The embryos were cultured in EmbryoMax[®] KSOM Mouse Embryo Media (Merck Millipore, Billerica, MA, USA). Viable embryos were maintained in a 50 μ L droplet of EmbryoMax[®] KSOM Mouse Embryo Media and incubated at 37 °C for 24 h under a 5% CO₂ atmosphere. Five blastocysts were surgically implanted into each uterotubal junction of pseudo-pregnant female mice. The number of successfully implanted embryos was assessed via visual inspection five days post-procedure. The location of blastocyst implantation was discerned through intravenous injection of 100 μ L of Chicago Sky Blue (Sigma, St. Louis, MO, USA) into the tail vein, in accordance with previously outlined protocols²⁹. After sacrificing the mice, the uterine horns were promptly harvested and preserved in 4% paraformaldehyde, as previously described⁸.

Hematoxylin-eosin staining

Briefly, 20- μ m-thick tissue sections were immersed in xylene twice (5-min each time), followed by serial rehydration in ethanol¹³. The sections underwent rinsing with deionized water, followed by a 5-min hematoxylin staining, washing with deionized water, and a 30-min eosin staining. After dehydration through an ethanol series, the sections were mounted using Permount

Mounting Medium (Fisher Scientific, Massachusetts, USA). Endometrial thickness was assessed by measuring the distance from the endometrial-myometrial interface to the endometrial surface on sagittal sections of the uterus. Endometrial thickness was measured from images of the slides using the image processing software Image-ProPlus 6.0 Media (Cybernetics Inc., Bethesda, MD, USA).

ELISA

FGF2 and VEGF concentrations in ADSC-CM ($n = 3$) were measured using the Human FGF2 and VEGF Quantikine ELISA kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), respectively.

Estimating the exosome number

The number of exosomes in ADSC-CM was estimated based on acetyl-CoA acetylcholinesterase activity within the exosomes using the EXOCET Exosome Quantitation Kit (System Biosciences, California, USA).

Statistical analyses

Statistical analyses were performed in GraphPad Prism version 8 software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Group comparisons of endometrial thickness were conducted using the Mann-Whitney U test with the Holm method. The statistical difference in mean values of embryo implantation rates between the three groups was determined using the Kruskal-Wallis test. Data are expressed as the mean \pm standard error of the mean (SEM). Statistical significance was established at a p-value of less than 0.05.

Results

Characterization of ADSCs

The outcomes of assessing the expression of cell surface markers on ADSCs through flow cytometry revealed that 99.91, 99.97, and 99.50% of the MSC-positive markers CD73, CD90, and CD105 were affirmatively identified, respectively. In contrast, only 0.25, 0.22, 2.96, 0.09, and 0.03% of cells expressed non-MSC markers CD11b, CD19, CD34, CD45, and HLA-DR, respectively (Fig. 2A). The pluripotency of cells was also confirmed, as they successfully differentiated into osteoblasts, chondrocytes, and adipocytes (Fig. 2B). Overall, these cells adhered to the criteria for human MSCs stipulated by the International Society for Cellular Therapy³⁰.

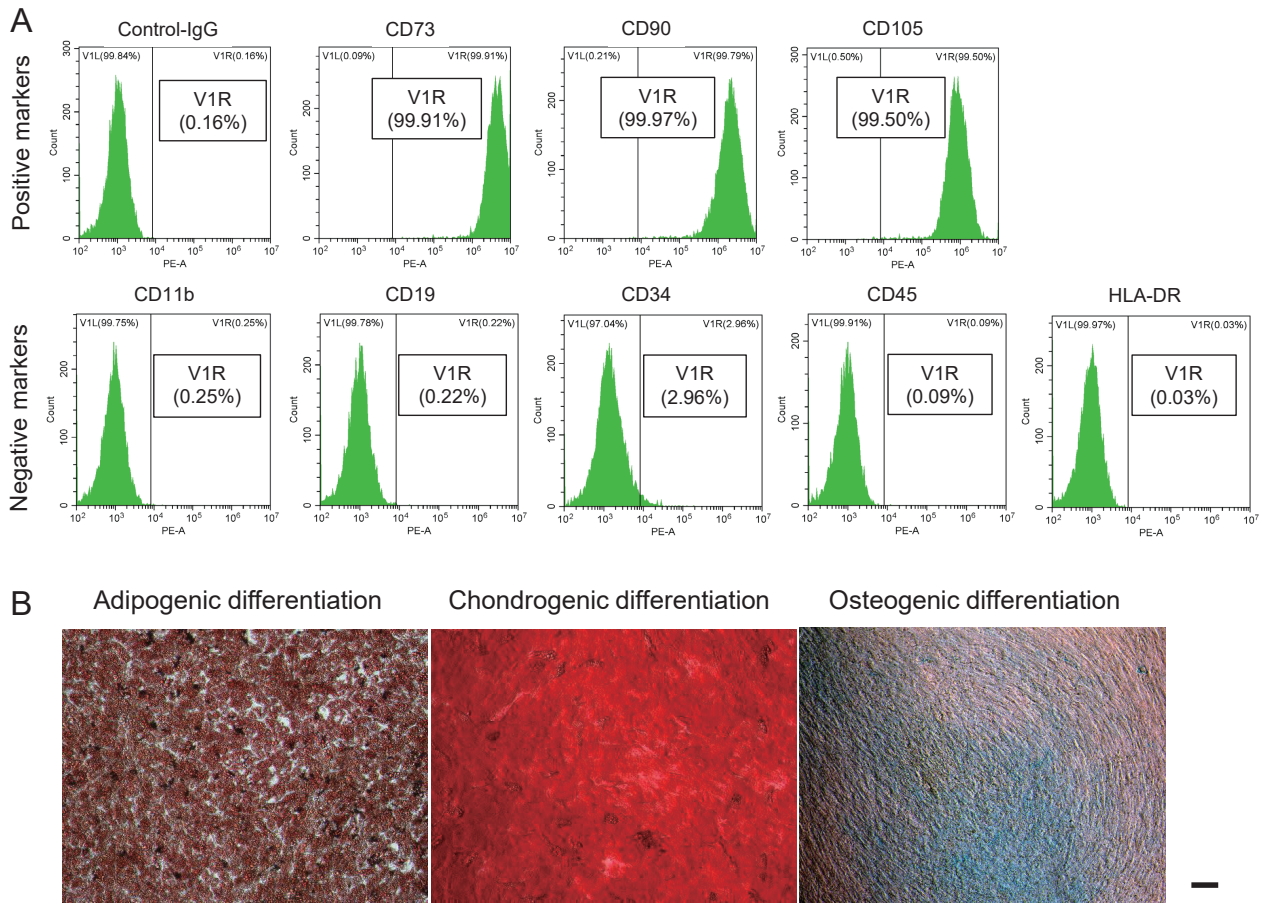


Fig. 2 Characterization of ADSC

(A) Multicolor flow cytometric examination of adipose tissue-derived stem cells (ADSCs). The percentages of surface marker-positive cells were as follows: CD73, 99.91%; CD90, 99.97%; CD105, 99.50%; CD11b, 0.25%; CD19, 0.22%; CD34, 2.96%; CD45, 0.09%; HLA-DR, 0.03%. (B) The differentiation ability of ADSCs into adipocytes, chondrocytes, and osteoblasts. Scale bar is 100 μ m.

Composition of ADSC-CM

We conducted an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to quantify the levels of the ADSC-derived cytokines VEGF and FGF2 in the adipose-derived stem cell-conditioned medium (ADSC-CM). The levels of VEGF and FGF2 were 281.0 ± 39.6 and 9503.3 ± 464.9 pg/mL, respectively (Fig. 3). Additionally, the number of exosomes in ADSC-CM was approximately $3.83 \times 10^8 \pm 5.25 \times 10^7$ /mL, as determined based on acetyl-CoA acetylcholinesterase activity within exosomes (Fig. 3).

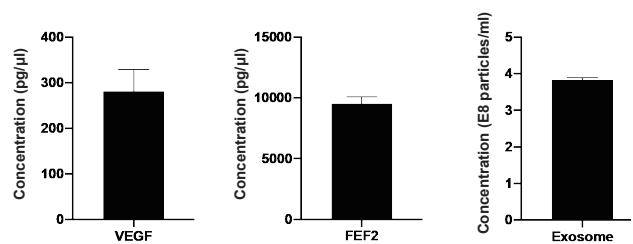


Fig. 3 Composition of ADSC-CM

Concentration of growth factors (VEGF and FGF2) and exosomes in ADSC-CM. The error bars depict the SEM.

ADSC treatment

To explore the therapeutic effect of ADSCs and ADSC-CM against endometrial thinning, we induced endometrial thinning in the uterine horns of mice through the administration of 95% ethanol. Mice were intravenously injected with ADSCs (ADSC-IV), or their uterine horns were injected with ADSCs (ADSC-IU). Mice in the ADSC-IU and ADSC-IV groups had significantly thicker

endometrial lining than that of those in the control group (Fig. 4A and B). Moreover, mice in the ADSC-IU group had a significantly thicker endometrial lining than that of those in the ADSC-IV group (Fig. 4A and B). More specifically, endometrial thickness (mean \pm standard error of the mean) was 88.7 ± 4.3 , 253.7 ± 17.4 , and 153.1 ± 7.5 μ m in the control, ADSC-IU, and ADSC-IV groups, respectively.

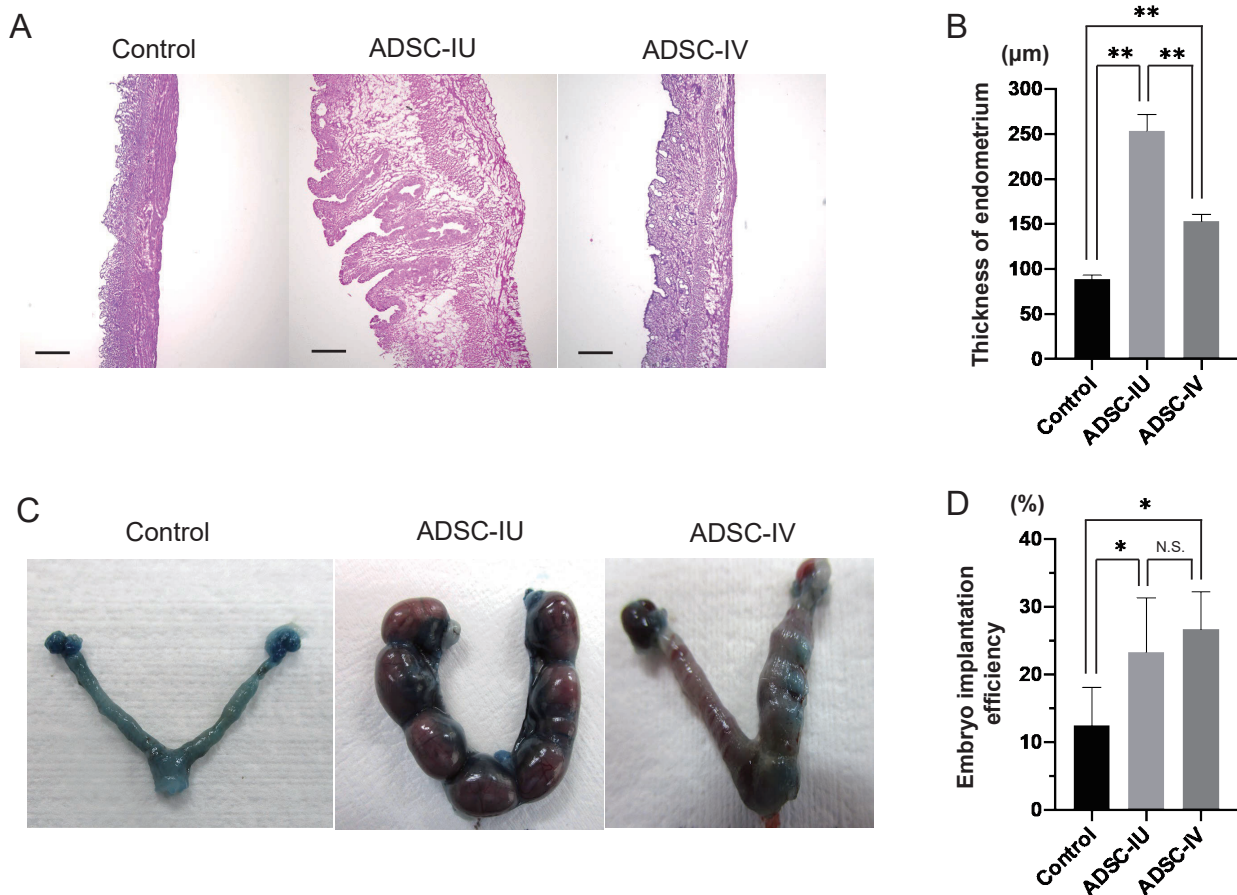


Fig. 4 Effects of ADSC on endometrial thickness and fertility rate in a murine model of thin endometrium (A) Representative images of endometrium stained with hematoxylin and eosin from the control, ADSC-IU, and ADSC-IV groups. Scale bar = 100 µm. (B) Chart showing mean endometrial thickness in each group. (C) Representative images of uterine horns in the control, ADSC-IU, and ADSC-IV groups. (D) A chart illustrating the average efficiency of embryo implantation within each group. ***p* < 0.01, **p* < 0.05. The error bars denote the standard deviation.

We assessed embryo implantation rates to ascertain the degree to which the administration of ADSCs enhances the implantation potential of the endometrium. Mice from the ADSC groups (ADSC-IU and ADSC-IV) exhibited a significantly higher efficiency of embryo implantation than that of those in the control group (Fig. 4C and D). Meanwhile, there was no statistically significant difference in embryo implantation efficiency between the ADSC-IU and ADSC-IV groups (Fig. 4C and D). The mean embryo implantation efficiency (mean ± standard error of the mean) was 12.5 ± 5.2, 23.3 ± 7.3, and 26.7 ± 5.1% in the control, ADSC-IU, and ADSC-IV groups, respectively.

ADSC-CM treatment

To investigate the therapeutic effects of ADSC-CM, mice were intravenously injected with ADSC-CM (ADSC-CM-IV) or their uterine horns were injected with ADSC-CM (ADSC-CM-IU). Mice in the ADSC-CM groups

(ADSC-CM-IU and ADSC-CM-IV) had a significantly thicker endometrial lining than that of those in the control group (Fig. 5A and B). Notably, mice in the ADSC-CM-IU group had a significantly thicker endometrial lining than that of those in the ADSC-CM-IV group (Fig. 5A and B). Endometrial thickness (mean ± standard error of the mean) was 102.0 ± 3.0, 150.1 ± 5.3, and 133.4 ± 4.2 µm in the control, ADSC-CM-IU, and ADSC-CM-IV groups, respectively.

We also assessed the effect of ADSC-CM on endometrial receptivity. Embryo implantation efficiency was significantly higher in both ADSC-CM groups than in the control-CM group (Fig. 5C and D). However, there was no significant difference in embryo implantation efficiency between the ADSC-CM-IU and ADSC-CM-IV groups (Fig. 5C and D). The mean embryo implantation efficiency (mean ± standard error of the mean) was 1.67 ± 1.5, 15.0 ± 3.1, and 16.7 ± 5.1% in the control-CM, ADSC-CM-IU, and ADSC-

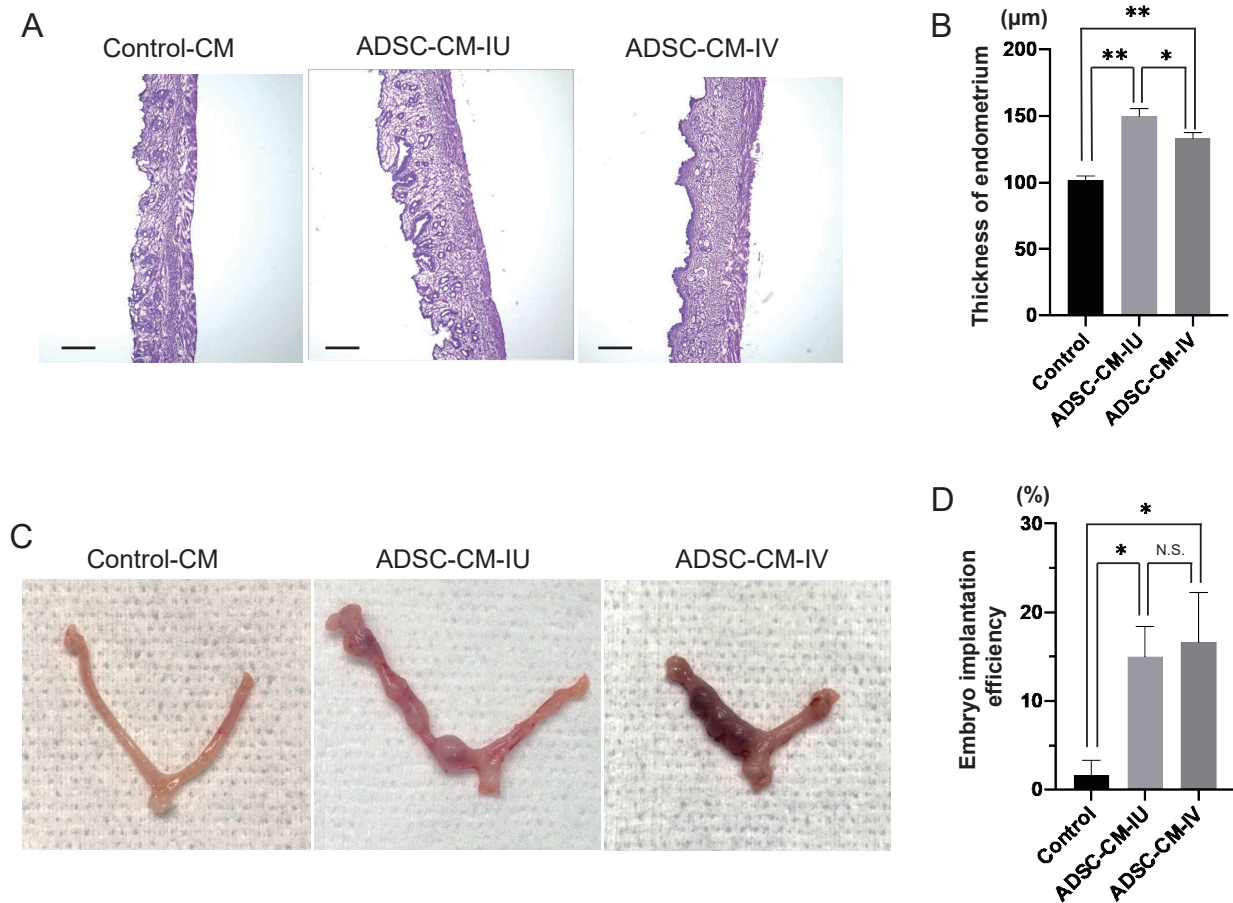


Fig. 5 Effects of ADSC-CM on endometrial thickness and fertility rate in a murine model of thin endometrium (A) Representative images of endometrium stained with hematoxylin and eosin in the control-CM, ADSC-CM-IU, and ADSC-CM-IV groups. Scale bar = 100 µm. (B) Chart showing mean endometrial thickness in each group. (C) Representative images of uterine horns in the control-CM, ADSC-CM-IU, and ADSC-CM-IV groups. (D) A chart illustrating the average efficiency of embryo implantation within each group. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$. The error bars denote the standard deviation.

CM-IV groups, respectively.

Discussion

In the present study, the majority of ADSCs expressed MSC surface markers and demonstrated the capacity to differentiate into adipocytes, chondrocytes, and osteoblasts. Local and systemic administration of ADSCs increased the thickness of the endometrial lining in mice with ethanol-induced endometrial thinning, thus improving endometrial receptivity to fertilized eggs. ADSC-CM exhibited high levels of ADSC-derived growth factors (VEGF and FGF2) and exosomes. Local and systemic administration of ADSC-CM increased endometrial thickness in mice with a thin endometrial lining and improved endometrial receptivity for fertilized eggs. Overall, these results highlight the potential of human ADSC therapy for regenerating thin endometrium

and restoring fertility.

MSCs undergo differentiation into a spectrum of lineage-specific cells contingent upon the prevailing culture conditions. They exhibit differentiation into four primary cell types: myocytes, chondrocytes, osteocytes, and adipocytes. Beyond their multilineage differentiation capacity, MSCs can induce cell proliferation, angiogenesis, and tissue remodeling through the release of a spectrum of cytokines and growth factors^{31), 32)}. Stem cells can continuously release bioactive factors *in vivo* as long as they maintain viability. Notably, ADSC treatment exerts regenerative effects in injured tissues for periods exceeding 2 weeks^{33), 34)}. Although MSCs are pluripotent *in vitro*, their effects *in vivo* remain unclear³³⁾. The improved endometrial thickness and embryo implantation efficiency noted in the present study may be mainly attributed to the paracrine effects of MSCs. ADSCs promote the proliferation of endothelial cells through the

secretion of growth factors such as VEGF, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, stromal-derived factor-1 α , and hepatocyte growth factor^{35),36)}. A previous study showed that the administration of ADRCs, a cell population containing ADSC, promotes angiogenesis in the endometrium via VEGF-A¹³⁾. It is therefore plausible that ADSC administration may have improved endometrial regeneration in mice with thin endometrial linings through a similar mechanism. Moreover, immunostaining of mouse endometrium indicated fibrosis¹³⁾. As ADSCs can suppress fibrosis, it is conceivable that these cells create a milieu for endometrial regeneration by inhibiting endometrial fibrosis^{37),38)}. In the context of Asherman syndrome, trauma and infection hinder the regeneration of epithelial and stromal cells and the development of novel blood vessels, ultimately leading to fibrosis and scarring of the endometrium. In the present study, the superior therapeutic efficacy of intrauterine administration may be attributed to the more direct paracrine effect on damaged endometrium as opposed to the endocrine effect achieved through systemic administration.

While ADSCs are capable of differentiating into endometrial cells, the therapeutic effects observed in mice treated with cell-free conditioned media suggest that differentiation is unlikely to be the mechanism of action. In this murine model, the systemic distribution of ADSCs in the organs was not tracked. However, a previous finding indicates that ADSCs aggregate in the lungs, spleen, and injured organs³⁸⁾. Systemic administration of stem cells is believed to have endocrine effects in remote organs, such as the lungs, which may have facilitated endometrial regeneration. One possible mechanism for endometrial regeneration is the stimulation of endometrial cell proliferation through neovascularization. Another potential mechanism for endometrial regeneration involves the promotion of angiogenesis, which has been reported for other stem cell therapies, such as bone marrow and endometrial stem cell transplantation, as well as PRP and G-CSF therapies^{7), 9), 12), 39)-42)}.

Given that endometrial regeneration was observed after the administration of ADSC-CM containing VEGF and FGF2, it is conceivable that angiogenic and growth factors stimulate endometrial proliferation. Additionally, the remarkable presence of exosomes in ADSC-CM may further augment endometrial proliferation. Exosomes are lipid bilayer vesicles that range from 30 to 200 nm in size and are secreted by cells. Exosomes facilitate intracellular communication through the delivery

of various macromolecular cargo, such as proteins, microRNAs (miRNAs), and mRNAs, which can be taken up into recipient cells⁴³⁾. MSC-derived exosomes enhance epithelial cell proliferation, inhibit apoptosis and fibrosis, ameliorate oxidative stress, and exert anti-inflammatory effects⁴⁴⁾⁻⁴⁹⁾. Therefore, cytokines and exosomes both contribute to endometrial regeneration. Collectively, our findings support the therapeutic potential of ADSCs and ADSC-CM for improving fertility in women with endometrial thinning.

The three primary sources of MSCs are bone marrow, adipose tissue, and the umbilical cord. Although adipose tissue can be obtained relatively easily through aspiration, harvesting bone marrow from the intrathecal space carries significant risks. In contrast, the collection of umbilical cord cells is less invasive, yet the administration of these cells entails allogeneic transplantation. Adipose-derived MSC therapy is the most sophisticated form of stem cell-based treatment and has been extensively investigated in clinical studies⁵⁰⁾⁻⁵⁵⁾. MSC therapy is expensive, primarily due to autologous transplantation. Thus, the administration of conditioned medium represents a cost-effective alternative, as it is more easily obtained. Although both ADSCs and ADSC-CM were effective in the treatment of thin endometrium, further comparative experiments are necessary to determine which method is the most effective. Moreover, it is crucial to enhance the characteristics of the MSCs in order to obtain maximal therapeutic efficacy for each target disease. For example, VEGF gene-transfected BMSCs exhibited superior therapeutic effects on thin endometrium than normal BMSCs⁵⁶⁾. However, the safety of gene transfer for cell therapy remains a matter of concern. Therefore, it may be more desirable to augment the expression of specific factors by introducing additives into the culture medium⁵⁷⁾. To enhance VEGF expression, hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) can be activated through hypoxic culture or through the addition of hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase (HIF-PH) inhibitors such as daprodustat and vadadustat⁵⁷⁾.

Given that ADSCs have higher angiogenic potential than umbilical cord- or endometrium-derived MSCs⁵⁸⁾, it is important to confirm the regenerative effects of ADSCs in the endometrium. Moreover, ADSC-CM could potentially possess enhanced angiogenic capabilities. MSC-CM offers the benefits of reduced cost and straightforward administration compared to direct MSC therapy. Taken together, the current findings highlight the potential of

ADSC-CM against infertility. Although the ADSCs and ADSC-CM exhibited similar properties, it is important to determine the appropriate dosage for each. Future studies should focus on the production of ADSCs of consistent quality. Furthermore, it is imperative to conduct clinical trials to assess the safety and effectiveness of ADSCs or ADSC-CM in individuals experiencing infertility and implantation failure.

In conclusion, intrauterine and systemic administration of ADSCs and ADSC-CM holds potential for the treatment of infertility associated with endometrial thinning.

Acknowledgments

We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

References

- 1) Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1989; 52(3): 446-50.
- 2) Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod.* 2018; 33(10): 1883-8.
- 3) Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update.* 1996; 2(4): 323-35.
- 4) Nakamura Y, Ono M, Yoshida Y, Sugino N, Ueda K, Kato H. Effects of clomiphene citrate on the endometrial thickness and echogenic pattern of the endometrium. *Fertil Steril.* 1997; 67(2): 256-60.
- 5) Azumaguchi A, Henmi H, Ohnishi H, Endo T, Saito T. Role of dilatation and curettage performed for spontaneous or induced abortion in the etiology of endometrial thinning. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(3): 523-9.
- 6) Zhang Y, Shi L, Lin X, Zhou F, Xin L, Xu W, et al. Unresponsive thin endometrium caused by Asherman syndrome treated with umbilical cord mesenchymal stem cells on collagen scaffolds: a pilot study. *Stem Cell Res Ther.* 2021; 12(1): 420.
- 7) Zhang Y, Chen X, Chen S, Wei C, Li B, Wang Z, et al. Intrauterine administration of G-CSF for promoting endometrial growth after hysteroscopic adhesiolysis: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2022; 37(4): 725-33.
- 8) Jang HY, Myoung SM, Choe JM, Kim T, Cheon YP, Kim YM, et al. Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Regeneration of Damaged Endometrium in Female Rats. *Yonsei Med J.* 2017; 58(6): 1195-203.
- 9) Jing Z, Qiong Z, Yonggang W, Yanping L. Rat bone marrow mesenchymal stem cells improve regeneration of thin endometrium in rat. *Fertil Steril.* 2014;101(2): 587-94.
- 10) Singh N, Mohanty S, Seth T, Shankar M, Bhaskaran S, Dharmendra S. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: A novel cell based therapy. *J Hum Reprod Sci.* 2014; 7(2): 93-8.
- 11) Cervelló I, Gil-Sanchis C, Santamaría X, Cabanillas S, Díaz A, Faus A, et al. Human CD133(+) bone marrow-derived stem cells promote endometrial proliferation in a murine model of Asherman syndrome. *Fertil Steril.* 2015; 104(6): 1552-60. e1-3.
- 12) Azizi R, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Marofi F, Negargar S, Yousefi M. Stem cell therapy in Asherman syndrome and thin endometrium: Stem cell-based therapy. *Biomed Pharmacother.* 2018; 102: 333-43.
- 13) Yotsumoto F, Iwaguro H, Harada Y, Sobajima S, Suwabe T, Miyamoto S. Adipose tissue-derived regenerative cells improve implantation of fertilized eggs in thin endometrium. *Regen Med.* 2020;15(7): 1891-904.
- 14) Newman RE, Yoo D, LeRoux MA, Danilkovitch-Miagkova A. Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009; 8(2): 110-23.
- 15) Wei X, Yang X, Han ZP, Qu FF, Shao L, Shi YF. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2013; 34(6): 747-54.
- 16) Majka M, Sułkowski M, Badyra B, Musiałek P. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells in Cardiovascular Regeneration: Emerging Research Directions and Clinical Applications. *Stem Cells Transl Med.* 2017; 6(10): 1859-67.
- 17) Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. *Stem Cells.* 2019; 37(7): 855-64.
- 18) Katsuda T, Kosaka N, Takeshita F, Ochiya T. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell-

- derived extracellular vesicles. *Proteomics*. 2013; 13 (10-11): 1637-53.
- 19) Liu J, Ding Y, Liu Z, Liang X. Senescence in Mesenchymal Stem Cells: Functional Alterations, Molecular Mechanisms, and Rejuvenation Strategies. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 258.
- 20) Sidler C, Kovalchuk O, Kovalchuk I. Epigenetic Regulation of Cellular Senescence and Aging. *Front Genet*. 2017; 8: 138.
- 21) Wang R, Wang Y, Zhu L, Liu Y, Li W. Epigenetic Regulation in Mesenchymal Stem Cell Aging and Differentiation and Osteoporosis. *Stem Cells Int*. 2020; 2020: 8836258.
- 22) Hussain A, Tebyaniyan H, Khayatan D. The Role of Epigenetic in Dental and Oral Regenerative Medicine by Different Types of Dental Stem Cells: A Comprehensive Overview. *Stem Cells Int*. 2022; 2022: 5304860.
- 23) Wakayama T, Saita Y, Nagao M, Uchino S, Yoshihara SI, Tsuji K, et al. Intra-Articular Injections of the Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Suppress Progression of a Mouse Traumatic Knee Osteoarthritis Model. *Cartilage*. 2022; 13(4): 148-56.
- 24) Sagaradze G, Grigorieva O, Nimiritsky P, Basalova N, Kalinina N, Akopyan Z, et al. Conditioned Medium from Human Mesenchymal Stromal Cells: Towards the Clinical Translation. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(7).
- 25) Hunter RK, 2nd, Nevitt CD, Gaskins JT, Keller BB, Bohler HC, Jr., LeBlanc AJ. Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cell Effects on a Rodent Model of Thin Endometrium. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0144823.
- 26) Kondo K, Shintani S, Shibata R, Murakami H, Murakami R, Imaizumi M, et al. Implantation of adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(1): 61-6.
- 27) Harrell CR, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Other Extracellular Vesicles as New Remedies in the Therapy of Inflammatory Diseases. *Cells*. 2019; 8(12).
- 28) Li JJ, Hosseini-Beheshti E, Grau GE, Zreiqat H, Little CB. Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles for Treating Joint Injury and Osteoarthritis. *Nanomaterials (Basel)*. 2019; 9(2).
- 29) Zhang L, Zhang Z, Wang F, Tian X, Ji P, Liu G. Effects of melatonin administration on embryo implantation and offspring growth in mice under different schedules of photoperiodic exposure. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017; 15(1): 78.
- 30) Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8(4): 315-7.
- 31) Kilroy GE, Foster SJ, Wu X, Ruiz J, Sherwood S, Heifetz A, et al. Cytokine profile of human adipose-derived stem cells: expression of angiogenic, hematopoietic, and pro-inflammatory factors. *J Cell Physiol*. 2007; 212(3): 702-9.
- 32) Kesten S, Fraser JK. Autologous Adipose Derived Regenerative Cells: A Platform for Therapeutic Applications. *Surg Technol Int*. 2016; 29: 38-44.
- 33) Caplan AI. Medicinal signalling cells: they work, so use them. *Nature*. 2019; 566(7742): 39.
- 34) Kaita Y, Tarui T, Yoshino H, Matsuda T, Yamaguchi Y, Nakagawa T, et al. Sufficient therapeutic effect of cryopreserved frozen adipose-derived regenerative cells on burn wounds. *Regen Ther*. 2019; 10: 92-103.
- 35) Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*. 2004; 109(10): 1292-8.
- 36) Murohara T, Shintani S, Kondo K. Autologous adipose-derived regenerative cells for therapeutic angiogenesis. *Curr Pharm Des*. 2009 15(24): 2784-90.
- 37) Kang SH, Kim MY, Eom YW, Baik SK. Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Liver Disease: Present and Perspectives. *Gut Liver*. 2020; 14(3): 306-15.
- 38) Hirakawa T, Yotsumoto F, Shirasu N, Kiyoshima C, Urushiyama D, Yoshikawa K, et al. Trophic and immunomodulatory effects of adipose tissue derived stem cells in a preclinical murine model of endometriosis. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 8031.
- 39) Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril*. 2011; 95(6): 2123. e13-7.
- 40) Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(1): 1286-90.
- 41) Ji JL, Muyayalo KP, Zhang YH, Hu XH, Liao AH. Immunological function of vitamin D during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2017; 78(2).
- 42) Eftekhari M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can

- autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018; 57(6): 810-3.
- 43) Théry C. Exosomes: secreted vesicles and intercellular communications. *F1000 Biol Rep.* 2011; 3: 15.
- 44) Bruno S, Grange C, Deregibus MC, Calogero RA, Saviozzi S, Collino F, et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(5): 1053-67.
- 45) Gatti S, Bruno S, Deregibus MC, Sordi A, Cantaluppi V, Tetta C, et al. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(5): 1474-83.
- 46) Bruno S, Grange C, Collino F, Deregibus MC, Cantaluppi V, Biancone L, et al. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells enhance survival in a lethal model of acute kidney injury. *PLoS One.* 2012; 7(3): e33115.
- 47) He J, Wang Y, Sun S, Yu M, Wang C, Pei X, et al. Bone marrow stem cells-derived microvesicles protect against renal injury in the mouse remnant kidney model. *Nephrology (Carlton).* 2012; 17(5): 493-500.
- 48) Arslan F, Lai RC, Smeets MB, Akeroyd L, Choo A, Aguor EN, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res.* 2013; 10(3): 301-12.
- 49) Zhou Y, Xu H, Xu W, Wang B, Wu H, Tao Y, et al. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis in vivo and in vitro. *Stem Cell Res Ther.* 2013; 4(2): 34.
- 50) Pérez-Cano R, Vranckx JJ, Lasso JM, Calabrese C, Merck B, Milstein AM, et al. Prospective trial of adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting for partial mastectomy defects: the RESTORE-2 trial. *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38(5): 382-9.
- 51) Marino G, Moraci M, Armenia E, Orabona C, Sergio R, De Sena G, et al. Therapy with autologous adipose-derived regenerative cells for the care of chronic ulcer of lower limbs in patients with peripheral arterial disease. *J Surg Res.* 2013; 185(1): 36-44.
- 52) Mizushima T, Takahashi H, Takeyama H, Naito A, Haraguchi N, Uemura M, et al. A clinical trial of autologous adipose-derived regenerative cell transplantation for a postoperative enterocutaneous fistula. *Surg Today.* 2016; 46(7): 835-42.
- 53) Tabatabaei Qomi R, Sheykhasan M. Adipose-derived stromal cell in regenerative medicine: A review. *World J Stem Cells.* 2017; 9(8): 107-17.
- 54) Toyserkani NM, Jensen CH, Andersen DC, Sheikh SP, Sørensen JA. Treatment of Breast Cancer-Related Lymphedema with Adipose-Derived Regenerative Cells and Fat Grafts: A Feasibility and Safety Study. *Stem Cells Transl Med.* 2017; 6(8): 1666-72.
- 55) Varghese J, Griffin M, Mosahebi A, Butler P. Systematic review of patient factors affecting adipose stem cell viability and function: implications for regenerative therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2017; 8(1): 45.
- 56) Jing Z, Yi Y, Xi H, Sun LQ, Yanping L. Therapeutic Effects of VEGF Gene-Transfected BMSCs Transplantation on Thin Endometrium in the Rat Model. *Stem Cells Int.* 2018; 2018: 3069741.
- 57) Noronha NC, Mizukami A, Caliári-Oliveira C, Cominal JG, Rocha JLM, Covas DT, et al. Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10(1): 131.
- 58) Lu H, Wang F, Mei H, Wang S, Cheng L. Human Adipose Mesenchymal Stem Cells Show More Efficient Angiogenesis Promotion on Endothelial Colony-Forming Cells than Umbilical Cord and Endometrium. *Stem Cells Int.* 2018; 2018: 7537589.

(Received on February 22nd, 2024; Accepted on March 19th, 2024)

[The authors declare no conflict of interest.]

Practice and Effectiveness of a Recovery-Oriented Program for Patients Admitted to a Psychiatric Ward

Megumi KUROKAMI¹⁾, Ryoko IDE²⁾, Satsuki KAWANO²⁾,
Rei NISHIHARA²⁾, Shiho TAGOMORI²⁾, Yumi UEDAHIRA²⁾,
Yumiko YAKABE²⁾, Tomomi YAMASAKI²⁾, Shizuko IKEDA²⁾

¹⁾ Faculty of Medicine, School of Nursing, Fukuoka University

²⁾ Department of Nursing, Fukuoka University Hospital

Abstract

Purpose: The purpose of this study was to clarify how the patients in the psychiatric ward who participated in the recovery-oriented program changed before and after their participation in the program, and to examine support for recovery for patients during their hospitalization.

Methods: The degree of recovery, quality of life, and changes in self-esteem were investigated before and after the program for 37 patients who participated in the program during the study period from July 2018 to March 2020. In addition, changes in patients' words and actions before and after participation in the program were analyzed.

Results: The mean score of recovery increased from 71.75 to 79.10 ($p<0.01$), and there was a significant difference ($p<0.01$) in QOL, which increased from 13.28 to 14.56. Self-esteem increased from 21.86 to 24.16, a significant difference ($p<0.01$).

The changes in the patients' words and actions before and after participating in the recovery-oriented program "IPPO" revealed the following seven categories: [felt connected], [had an opportunity to think about recovery], [felt possibilities and tried to take action], [broadened perspective], [deepened self-understanding], [accepted oneself with illness], [faced oneself with illness but felt barriers with others].

Discuss: Recovery scores, quality of life, and self-esteem of inpatients in the psychiatric ward who participated in the recovery-oriented program increased, and recovery was facilitated. This may have been due to a sense of connection, hope, and self-acceptance, and recovery may have been facilitated by the group implementation, peer strength, and focus on strength.

Key words: Recovery, Recovery Program, Psychiatric patient, Psychiatric Ward

精神科病棟入院中の患者へのリカバリー志向プログラムの実践と効果

黒髪 恵¹⁾ 井手 量子²⁾ 河野さつき²⁾
西原 玲²⁾ 田籠 志歩²⁾ 上田平有史²⁾
矢ヶ部由美子²⁾ 山崎 智美²⁾ 池田 静子²⁾

¹⁾ 福岡大学医学部看護学科

²⁾ 福岡大学病院看護部

要旨：目的：リカバリー志向プログラムに参加した精神科病棟入院中の患者がプログラム参加前後でどのように変化したかを明らかにし、入院中の患者へのリカバリーに向けた支援について検討することを目的

とした。

方法：2018年7月～2020年3月の調査期間中にプログラムに参加した患者37人を対象にプログラム前後のリカバリーの程度、QOL、自尊感情の変化を調査した。さらにプログラム参加前後の患者の言動の変化を分析した。

結果：リカバリー程度の平均値は、71.75から79.10、QOLは、13.28から14.56、自尊感情は、21.86から24.16と上昇し、すべて有意差がみられた ($p < 0.01$)。

リカバリー志向プログラム参加前後の患者の言動の変化から、【繋がりを実感できた】【リカバリーについて考える機会になった】【可能性を感じ行動に移そうとする】【視野が広がった】【自己理解が深まった】【病気の自分を受け入れる】【病気の自分と向き合うが人との壁を感じる】の7つのカテゴリーが抽出された。

考察：リカバリー志向プログラムに参加した精神科病棟入院患者のリカバリーの程度、QOL、自尊感情は上昇しており、リカバリーは促進されていた。その背景には、つながる感覚や希望を感じることで、自己受容があり、グループで実施することやピアの力、ストレングスに焦点を当てることによってリカバリーが促された可能性がある。

キーワード：リカバリー、リカバリー志向プログラム IPPO、精神疾患患者、精神科病棟

はじめに

厚生労働省は、精神保健医療福祉施策において、2004年「入院医療中心から地域生活中心へ」改革を進めてきた。厚生労働省によると、精神科病床の平均在院日数は短縮化しており1998年(H1)の496日から2015年(H27)には275日となっている。一方で再入院率は2014年は退院後6か月で約30%、1年時点では約37%¹⁾、入院期間は短縮化しているが地域生活は維持できずに再入院していることが分かる。入院期間の短縮化によって、患者は急性期を脱し回復期に移行する段階で退院となっており、退院時の健康の段階の変化を考慮した退院支援に課題があることが予測される。入院期間を短縮しつつ、生活の場を病院から地域へ移行していく患者自身が、自分らしい生活を模索し、地域生活を維持できるよう支えていくには、患者自身が自分の生活を創造していくことが必要であり、リカバリーを促す支援が必要と考える。

リカバリーの定義は明確なものはないが、米国におけるリカバリーの先駆者のひとりであるAnthonyは、リカバリーとは、たとえ病気による制約があったとしても、満足できる、希望に満ちた、やりがいのある人生を送ることである²⁾と述べている。

リカバリー概念は1980年代にアメリカの当事者から生まれ、リカバリー体験の発表を積み重ねてそのエビデンスが認められてきた³⁾。アメリカでは、1999年にアメリカ合衆国連邦政府により公衆衛生局長官による報告書が示され、国の政策にリカバリー概念を取り入れ、精神保健医療福祉の支援内容がリカバリー概念を基盤にしたものとして発展してきた⁴⁾。さらに木村は、アメリカ合衆国の大統領委員会が2003年に発表した「約束

の獲得：アメリカの精神保健ケアの改革」によって精神保健政策にリカバリー概念が確実なものとして位置づけられたと述べている⁵⁾。この報告書には、将来、精神病をもつすべての人にリカバリーの希望を与えること、また質の高いケアと情報には、すべての当事者や家族がアクセスが可能となるということ、さらに生活、仕事、学習、コミュニティ活動への参加を目指すと言われている⁶⁾。

日本においてもリカバリーに関する研究は、2000年代から散見される。地域で生活をしている人を対象にしたリカバリー志向プログラムを実施した結果、セルフステイグマを低下し、リカバリーを促す機会となることが示唆されている⁷⁾。入院中の患者を対象にした研究では、リカバリーを意図した介入の事例報告があり⁸⁾⁻¹⁵⁾、長期入院患者へストレングスや本人の希望に焦点を当てた支援によって退院へつながったことなどが報告されている。また入院患者を対象にしたリカバリー志向のプログラムでは、Illness Management and Recovery (IMR)^{16),17)}を実施した結果、長期入院患者が退院につながった事例^{18),19)}やWellness Recovery Action Plan (WRAP)²⁰⁾の実践後の参加者9名のアンケートによって患者自身の変化がリカバリーにつながっていることを報告している²¹⁾。また榊原らは農作業や集団認知行動療法やマインドフルネスなどを組み合わせた独自のプログラムを実践し41名の調査から参加者のリカバリーが促進されたことを報告している²²⁾。一方で、池田は入院患者7名にWRAPを実施し前後の変化をリカバリー尺度を使って調査した結果、有意な変化は見られなかったことを報告している²³⁾。

以上の結果から、日本におけるリカバリーを基盤にした介入は、精神疾患をもち地域で生活している人だけで

はなく、入院中の患者への支援として実践され、実践の場や対象が広がっていることが分かる。しかし、入院中の患者へのリカバリー志向のプログラム実践によるリカバリー促進については、徐々に文献数は増えているが、対象事例数が少なく、今後も実践とその変化について報告を重ねていくことがエビデンスにつながると考える。

本研究では、リカバリー志向プログラム IPPO（以下 IPPO）⁷⁾ を精神科病棟に入院中の患者を対象に実施し、患者の変化を調査した。IMR および WRAP もリカバリー志向のプログラムであるが、アメリカで作成されており、地域で参加者を募って実施されている。これらのプログラムは、リカバリーに向けた動機付けがあり自ら参加の意志があることやアメリカで行われている当事者活動の文化を基盤にして作成されたものである。一方で IPPO は入院中や地域で生活していてもそのような場所に自ら出向くことを躊躇するような人でも参加しやすくするために、参加者が慣れた場所で実施する特徴があり、やりたいことに焦点を当てて、侵襲性が少ないプログラムであることが特徴である。今回 IPPO を活用したことで、精神科入院中の患者がどのように変化したかを明らかにし、入院中の患者へのリカバリーに向けた支援について検討することを目的とした。

対象と方法

1. 研究対象

対象者は、A 大学病院精神科病棟入院中の患者である。対象者の選択基準は 1) 精神科病棟に入院していること 2) IPPO への参加の意志があること 3) 主治医と相談の上参加が可能であると判断された場合とした。リクルート方法として、まず、精神科病棟の責任者および医療にかかわる全スタッフに IPPO の内容及び研究の目的・方法について説明し許可を得た。次に入院患者のうちコミュニティミーティングに参加している全員に口頭で IPPO の説明を行い、参加者を募集した。コミュニティミーティングに参加していない患者で IPPO に参加できそうな場合には受け持ち看護師や担当医師から IPPO の説明を行い、参加者を募集した。さらに病棟の掲示板に、IPPO の目的とスケジュール、内容を記載したポスターを掲示した。リクルート期間は、IPPO 開始前 1 週間とした。IPPO への参加を希望した患者に対し、研究グループである看護師が研究の目的と方法を文書と口頭で説明し、同意書への署名によって研究参加同意とした。同意確認後に調査票を配布した。

2. 病棟での IPPO 実践方法

1) IPPO の内容

本研究の筆頭者が開発した IPPO⁷⁾ を使用した。IPPO

は一步を意味するプログラムで、精神疾患を持ち地域で生活する人がリカバリーの一步を踏み出すことを目的に作成されたプログラムである。当事者を対象としたリカバリーのきっかけに関する調査やピアスタッフおよび専門家を対象とした調査の結果から作成され、その人のやりたいことを引き出し、行動を起こすように後押しをすることを柱に構造化されている。そこにはリカバリーの要因とされる希望を感じることを、信頼できる人とつながること、そして自己実現の前提とされる受け入れられることが体験できるように考案されており、侵襲性も少ないため、入院中の患者にも適応できると考えた。

2) IPPO の実施方法

(1) IPPO の枠組み（表 1）

IPPO は、1 回 45 分、週 1 回の間隔で 4 回のセッションを実施した。各セッションの初めには、導入としてアイスブレイキング、終了時にはまとめとして感想を語りあい、時間配分は、アイスブレイキング 5 分、セッションの内容 30 分、まとめ 10 分を目安に実施した。初回のアイスブレイキングでは、チェックインの目的で、簡単な自己紹介と参加を決めた理由について話せる範囲で話してもらった。2 回目以降のアイスブレイキングでは、この 1 週間のトピックスや思ったことなどを話してもらった。各セッションのテーマは IPPO に沿って、第 1 回目はリカバリーとは何か、第 2 回目はやりたいことについて語りあおう、第 3 回目はやりたいことについてアイデアを出しあおう、第 4 回目私にとってのリカバリーとは、リマインダーづくりをテーマとして実施した。

表 1 リカバリー志向プログラム IPPO の枠組み

	テーマ	時間
セッション1	導入 : 自己紹介と参加の目的 テーマ : リカバリーとは何か まとめ : セッションの感想	45分間
セッション2	導入 : この1週間のトピックスや思ったこと テーマ : やりたいことについて語りあおう まとめ : セッションの感想	45分間
セッション3	導入 : この1週間のトピックスや思ったこと テーマ : やりたいことについてアイデアを出しあおう まとめ : セッションの感想	45分間
セッション4	導入 : この1週間のトピックスや思ったこと テーマ : 私にとってのリカバリーとは リマインダーづくり まとめ : リマインダーの発表と4回終了したの感想	45分間

入院患者用に修正した点は 3 点ある。一つ目は 1 回のセッション時間を 90 分から 45 分に短縮したことである。入院中は病状が安定していないため、長時間のディスカッションによる疲労や侵襲を考慮して短縮した。二つ目は 1 か月後のセッションを削除したことである。IPPO では 4 回のセッションの後 1 か月後のセッション

が設定されており、1か月間のリハビリについて語り合うセッションがある。入院期間を考慮すると1か月後まで2か月を要するため、難しいと考えて削除し、入院中に終了するようにした。三つ目は第4回目のリマインダー作りの前に再度リハビリについて語る時間を設けたことである。1回目のセッションでは、リハビリについて自分の言葉で説明するまでに至らない場合が多く、最終のセッションで再度語り合う場を設けた。

(2) プログラム実施体制

IPPOは、医療者と疾患を持つ人という垣根をなくし、いろんな立場の人がそれぞれのリハビリについて考えるという特徴を持っている。1クール10名程度とし、参加を希望した患者の人数によって医療者3～4名で実施した。参加する医療者は、看護師、医師、作業療法士、精神保健福祉士が参加し、ファシリテーターは看護師が担当した。IPPOの4回のセッションには同じ医療者が参加するように調整した。

(3) ファシリテーターを実施する看護師の準備内容

ファシリテーターをする看護師は、病棟看護師および研究者で構成されたリハビリチームに所属する看護師とした。ファシリテーターを実施する前に①IPPOやリハビリに関する学習会への参加②リハビリチームのメンバーだけでIPPOを実践する③IPPO作成者が実施するセッションに参加するようにして同じように運営できるようにした。IPPOおよびリハビリに関する学習会では、リハビリ・ストレングス・共同創造・希望・ファシリテーションについてディスカッションしながら理解を深めた。

3. 調査方法

1) データ収集方法

- (1) データ収集期間は2018年7月～2020年3月であった。
- (2) 基礎データとして、年齢、性別、疾患名、入院期間を収集した。
- (3) プログラム開始前と4回目セッション終了後（以下プログラム前後）にRecovery Assessment Scale（以下RAS）²⁴⁾、WHOQOL26（以下QOL）²⁵⁾、ローゼンバークの自尊感情尺度の調査票（以下自尊感情）^{26), 27)}を用いてデータを収集した。

RASは、2004年にアメリカで開発され²⁸⁾、24項目5件法のリハビリの程度を示す尺度で、日本においても信頼性、妥当性が検証されている²⁴⁾。最低点24点から最高点120点で、得点が高いほどリハビリが促進していることを示す。IPPO参加前後で、リハビリが促進されたかを

評価するために使用した。自尊感情はローゼンバークの自尊感情尺度を用いた。日本語版が作成され日本においても信頼性妥当性が検証されている。10項目4件法で、最低点10点から最高点40点で、得点が高いほど自尊感情が高いことを示す。リハビリの指標として自己肯定感が向上したかを評価するために使用した。QOL尺度は、WHOQOL（クオリティオブライフ）26を用いた。26項目各1点から5点の質問紙で、各項目の平均値を算出する。リハビリの結果生活の質が向上したと実感されているかどうかを確認するために使用した。QOL評価表はすでに商品化され臨床場面への適応も確認されているため妥当であると考え使用した。

- (4) 調査は同意が得られた全員に配布し、記載後に回収した。
- (5) 各回のセッション1で語られた内容とセッション4で語られた内容をデータとして収集した。データは録音による患者への侵襲やバイアスを考慮して、セッション終了後に参加した医療者複数人で確認しながら語られた内容を再現し、逐語録を作成した。

2) データ分析方法

RAS、QOL、自尊感情の得点は基本統計量を算出した。各データにおいて正規性の検定は、Shapiro-Wilkの検定を行った。各尺度の下位項目の一部で正規性が確認されない項目があったが、総得点は正規性が確認されたため、実施前と後の比較はt検定を用いて前後の変化を分析した。次に、年齢、性別、在院日数の長さが変化に影響しているかを確認するため、RAS、QOL、自尊感情の得点が参加後に上昇しているものを上昇群、変化がないか下降しているものを下降群として2群に分けた。2群間の年齢、在院日数についてはt検定、性別については χ^2 検定を行い2群間の比較を行った。統計処理にはSPSS statistics Ver.25を使用した。

逐語録は、リハビリに対する思いや認識に関する部分を意味を損なわないように文脈を抽出し、前後の内容から何をきっかけにどんな変化が生じたかをコードとして作成した。変化の内容について類似しているものについて分類し、抽象度をあげながらサブカテゴリー、カテゴリーを作成した。

4. 倫理的配慮

研究対象者へ研究目的、研究方法や参加者の権利や個人情報保護について紙面と口頭で説明を行った。研究の参加の決定に関しては、対象者の自由意思で研究参加の諾否が決定され、決定を選択できない権利や決定を他者

に委ねるという権利も尊重することを説明し、同意書への署名によって同意とした。精神疾患をもつ人が対象であり、無理のないように主治医や病棟の医療者の意見を聞きながら、強制されないように配慮した。同意を取る場合には、病棟のリカバリーチームの中で受け持ち看護師ではない看護師がとるようにし、受け持ち看護師に相談できるようにしながら、強制力が働かないように配慮した。また掲示板を見て患者自ら参加希望があった場合は、主治医に相談し、参加の安全性を確認した。

本研究は、研究者所属機関である福岡大学医に関する倫理委員会の承認後所属機関の長の許可を得て実施した（承認番号 18-5-03）。

結 果

1. 参加者の特徴

同意が得られた研究参加者は 49 人、そのうち有効回答が得られたのは 37 人（75.5%）であった。不調により最後まで IPPO に参加できなかった人は 3 人、退院や転院により最後まで IPPO に参加できなかった人は 4 人、その他の理由で回答が得られなかったり、空欄などにより回答が得られなかった人が 5 人であった。

参加者の年齢 23 歳から 79 歳で平均 46.8 歳であった。性別では女性が 23 人（62.2%）、男性が 14 人（37.8%）であった。在院日数は 27 日から 175 日、平均は 79.6 日であった。主な診断名は統合失調症が 5 人（13.5%）、気分障害 22 人（59.5%）、適応障害 2 人（5.4%）、不安障害 3 人（8.1%）、そのほか不眠症や PTSD や人格障害などが 5 人（13.5%）であった（表 1）。

全体にアナウンスや掲示物を見て、自ら興味を持ち参加した人は、3 人（8.1%）であった。それ以外の人は、主治医や担当看護師から説明を受け、IPPO への参加を希望した。

表 2 対象者の属性

n=37

項目(単位)	最低	最高	平均値±標準偏差
年齢 (歳)	23	79	46.8±16.8
在院日数 (日)	27	175	79.6±38.2
	人数	%	
性別 (人)			
男性	14	37.8	
女性	23	62.2	
主な疾患名 (人)			
統合失調症	5	13.5	
気分障害	22	59.5	
適応障害	2	5.4	
不安障害	3	8.1	
その他不眠症・PTSD	5	13.5	

注：在院日数は、入院から退院までの日数

2. IPPO 参加前後の変化

1) RAS, QOL, 自尊感情の得点の変化(表 2)

RAS は、参加前得点の平均値が 71.75、参加後は 79.10 と上昇し、有意差がみられた ($p < 0.01$)。RAS の下位項目である目標/成功志向・希望は 27.30 から 30.35、他者への信頼は 13.27 から 14.32、自信を持つことは 12.78 から 14.22、症状に支配されないは 5.51 から 6.43、手助けを求めることをいとわないことは 12.90 から 13.78 といずれも上昇し、有意差 ($p < 0.01$) があった。

QOL については、参加前の得点の平均値は 13.28 から 14.56 と上昇し有意差 ($p < 0.01$) があった。QOL の下位項目である身体的領域は 2.55 から 2.83、心理的領域は 2.50 から 2.82、社会的関係は 3.04 から 3.20、環境は 3.02 から 3.11、全体は 2.14 から 2.59 とすべて上昇し、環境と社会関係以外の項目で有意差 ($p < 0.01$) がみられた。

自尊感情は、参加前得点の平均値が 21.86、参加後は 24.16 と上昇し、有意に差がみられた ($p < 0.01$)。

2) QOL, 自尊感情, RAS の上昇群と下降群の年齢, 入院期間, 性別の比較(表 3)

QOL の上昇群は 31 人 (83.7%)、下降群は 6 人 (16.2%) であった。上昇群の年齢の平均は 45.77 歳、下降群は 52.33 歳、入院期間は、上昇群の平均が 80.97 日、下降群は 72.33 日でいずれも有意差は見られなかった。性別の割合についても 2 群間の有意差はなかった。

自尊感情の上昇群は 26 人 (70.3%)、下降群は 11 人 (29.7%) であった。上昇群の年齢の平均は 47.65 歳、下降群の年齢の平均は 44.90 歳、入院期間は、上昇群の平均が 84.11 日、下降群は 68.81 日でいずれも有意差は見られなかった。性別の割合についても 2 群間の有意差はなかった。

RAS の上昇群は 29 人 (78.4%)、下降群は 8 人 (21.6%) であった。上昇群の年齢の平均は 46.31 歳、下降群の年齢の平均は 48.38 歳、入院期間は、上昇群の平均が 83.76 日、下降群は 64.38 日でいずれも有意差は見られなかった。性別の割合についても 2 群間の有意差は見られなかった。

3) プログラム参加前後の参加者の言動の変化(表 5)

IPPO に参加した患者に生じた変化として、7 個のカテゴリーと 14 個のサブカテゴリー、61 個のコードが抽出された。以下カテゴリーを【 】、サブカテゴリーを〈 〉、コードは「 」で示す。

(1) 【つながりを実感できた】

【つながりを実感できた】は、2 つのサブカテゴリーから構成された。〈つながりが大事だと思えた〉には「人との壁を作っていたが考えが変わった」「絆

表3 リカバリー志向プログラム IPPO 参加前後の得点の変化 n=37

		「IPPO」参加前			「IPPO」参加後			有意差
		平均値	± 標準偏差	正規性	平均値	± 標準偏差	正規性	
QOL	身体的領域	2.55	± 0.62	p > 0.05	2.83	± 0.56	P > 0.05	**
	心理的領域	2.50	± 0.73	p > 0.05	2.82	± 0.68	P < 0.05	**
	社会的関係	3.04	± 0.54	p < 0.05	3.20	± 0.64	P > 0.05	ns
	環境	3.02	± 0.61	p > 0.05	3.11	± 0.65	P > 0.05	ns
	全体	2.14	± 0.67	p < 0.05	2.59	± 0.84	P < 0.05	**
	QOL合計得点	13.28	± 2.32	p > 0.05	14.56	± 2.75	P > 0.05	**
自尊感情	自尊感情合計得点	21.86	± 5.44	p > 0.05	24.16	± 4.99	P > 0.05	**
RAS	目標/成功志向・希望	27.30	± 6.98	p > 0.05	30.35	± 6.16	P > 0.05	**
	他者への信頼	13.27	± 3.12	p > 0.05	14.32	± 2.67	P > 0.05	**
	自信を持つこと	12.78	± 3.68	p > 0.05	14.22	± 3.43	P > 0.05	**
	症状に支配されない	5.51	± 1.99	p > 0.05	6.43	± 1.94	P > 0.05	**
	手助けを求めることをいとわないこと	12.90	± 2.30	p > 0.05	13.78	± 2.07	P < 0.05	**
		RAS合計得点	71.75	± 15.03	p > 0.05	79.10	± 13.20	P > 0.05

注) 正規性の検定には、Shapiro-Wilkの検定を用いた

リカバリー志向プログラム「IPPO」参加前後得点の下位項目において一部正規性でない項目 (p < 0.05) があつたが、総得点は正規性があり、統一してt検定で解析した

有意差については、* : p < 0.05 ** : p < 0.01 ns:有意差なし と表記した

表4 プログラム前後の得点上昇群と下降群間の年齢・性別・入院日数の比較 n=37

		n	年齢(歳)	有意差	入院期間(日数)	有意差	性別(人)	有意差
QOL	上昇群	n=31	45.77±16.66	ns	80.97±37.92	ns	男性 12	ns
	下降群	n=6	52.33±18.18				女性 19	
							男性 2	
							女性 4	
自尊感情	上昇群	n=26	47.65±18.61	ns	84.11±38.83	ns	男性 9	ns
	下降群	n=11	44.90±12.17				女性 17	
							男性 5	
							女性 6	
RAS得点	上昇群	n=29	46.31±17.55	ns	83.76±40.80	ns	男性 11	ns
	下降群	n=8	48.38±14.90				女性 18	
							男性 3	
							女性 5	

注) QOL、自尊感情、RASの得点が前後で上昇しているものを上昇群、変化がないか下降しているものを下降群として2群に分けた

年齢および入院期間(日数)は、平均値±標準偏差値を示す

2群間の年齢および入院期間(日数)の比較は、t検定を行った

2群間の性別の比較はχ²検定を行った

が大事」「人と話すのって大事と思うようになった」、
〈つながった感覚を持つ〉には「人に頼っていいと
考えるようになった」「皆同じように悩んでいると
わかった」というコードがあつた。

(2) 【リカバリーについて考える機会になった】

【リカバリーについて考える機会になった】は、2
つのサブカテゴリーで構成された。〈リカバリーと
は何か考える〉には、「前向きに考えられないのも
リカバリー」「やりたいことに気付いてどうしたら
いいかを考えて取り組むことだとわかった」、〈リカ

バリーはわからない〉「リカバリーがわからないこ
とが分かった」「リカバリーは凄いいけどよくわから
ない」などのコードがあつた。

(3) 【可能性を感じ行動に移そうとする】

【可能性を感じ行動に移そうとする】は、2つの
サブカテゴリーから構成された。〈可能性を感じて
いる〉には、「希望があれば少しずつでも動きが出る」
「悪い時は堂々巡りだけど、ずっと抜け道が見える
ときがある」、〈いろいろ考えずにやってみる〉には、
「調子悪くても色々考えずにやってみようと思う」

などのコードがあった。

(4) 【視野が広がった】

【視野が広がった】は2つのサブカテゴリーから構成された。〈人の意見を聞くことで考えが広がった〉には「皆の意見を聞いて視野が広がった」、〈書くことで視野が広がった」「書くことで頭が整理できて視野が広がった」などのコードがあった。

(5) 【自己理解が深まった】

【自己理解が深まった】は2つのサブカテゴリーから構成された。〈自己洞察の機会を得て自分の思い込みやこだわりに気付いた〉には、「皆の話を聞いて、まあいっかってできないで苦しんでいる自分に気付く」「思い込みに気付く」「人と話すことで自己洞察の結果を得た」、〈みんなと話すことで自分を

表5 参加者のプログラム前後の考えの変化

カテゴリー	サブカテゴリー	おもなコード
つながりを 実感できた	つながりが大事 だと思えた	人との壁を作っていたが考えが変わった 絆が大事 人と話すのが大事と思うようになった
	つながった感覚 を持つ	人に頼っていいと考えるようになった 皆同じように悩んでいるとわかった
リカバリーに ついて考え る機会に なった	リカバリーとは何 か考える	前向きに考えられないのもリカバリー やりたいことに気付いてどうしたらいいかを考えて取り組むことだとわかった 寄り道しながら進む
	リカバリーはわ からない	リカバリーがわからないことがわかった リカバリーは凄くよくわからない
可能性を 感じ行動 に移そうと する	可能性を感じ ている	希望があれば少しずつでも動きが出る 希望を追い続けられるようになる 悪い時は堂々巡りだけど、ずっと抜け道が見えるときある
	いろいろ考えず にやってみる	調子悪くても色々考えずにやってみようと思う 出来ないことへの答えを出す事ばかりに取り組んできたが、結果にこだわらずに取り組んでいきたいと思った 仕事だけでなく家族私生活について考えていこうと思えた
視野が広 がった	人の意見を聞く ことで考えが広 がった	皆の意見を聞いて視野が広がった みんなの話を聞いて自分が恥ずかしいが良かったと思う 一人じゃなくて他の人の意見を聞きながら考えるのが良い
	書くことで視野 が広がった	書くことで頭が整理できて視野が広がった 書くことで視野が広がった
自己理解 が深まった	自己洞察の機 会を得て自分 の思い込みやこ だわりについ た	皆の話を聞いて、まあいっかってできないで苦しんでいる自分に気付く 思い込みに気付く 人と話すことで自己洞察の結果を得た 疑問を語り、気持ち・心情を語ることで認知バイアスが変化し目指す姿をイメージ出来た
	みんなと話すこ とで自分を発 見できた	自己洞察のきっかけを得て変化を自覚した リカバリーに参加して違う自分を発見できた 他の人の意見も聞けて自分とは違うんだと思えた
病気の自 分を受け 入れる	自分を受け入 れる	いい時も悪い時も自分 自分を受け入れることで楽になった
	受け入れられた 感覚がある	色々な価値のある人の中で受け入れられた感じがある 受け入れられた感じが出て自己肯定感が上がった
	過去の経験を 振り返ることで、 前向きに考える	2年越しに作品が完成して達成感がある 上手いかなかった自分の経験を活かせると思った いろんなことが連想されて前向きに考えるようになった
病気の自 分と向き合 うが人との 壁を感じる	病気の自分と 向き合う	セルフスティグマがある自分に向き合う葛藤に気付いた 葛藤を語ることで怖い気持ちと向き合っている
	壁を感じる	当事者が運営している会と違って壁を感じる 病気の自分と思ってしまうが、少しずつ考え方を換えられたらいいと思えた

発見できた)「リハビリに参加して違う自分を発見できた」「他の人の意見も聞いて自分とは違うんだなと思えた」などのコードがあった。

(6) 【病気の自分を受け入れる】

【病気の自分を受け入れる】は3つのサブカテゴリーから構成された。〈自分を受け入れる〉「いい時も悪い時も自分」「自分を受け入れることで楽になった」、〈受け入れられた感覚がある〉「受け入れられた感じが出て自己肯定感が上がった」、〈過去の経験を振り返ることで、前向きに考える〉「上手くいかなかった自分の経験を活かせると思った」「いろいろなことが連想されて前向きに考えるようになった」などのコードがあった。

(7) 【病気の自分と向き合うが人との壁を感じる】

【病気の自分と向き合うが人との壁を感じる】は2つのサブカテゴリーから構成された。〈病気の自分と向き合う〉「セルフスティグマがある自分に向き合う葛藤に気づいた」「葛藤を語ることで怖い気持ちと向き合っている」、〈壁を感じる〉には「病気の自分とってしまうが、少しずつ考え方を変えられたらいいと思えた」「当事者が運営している会と違って壁を感じる」などのコードがあった。

考 察

1. リハビリ志向プログラム参加前後の変化と患者の背景

IPPO 参加前後の RAS, QOL, 自尊感情得点の上昇群と下降群の患者の年齢、性別入院日数を比較した結果、有意差は見られなかった。このことは、リハビリ支援が、年齢や性別、入院期間の長さによって影響を受けないことを示している。IPPO に参加する対象者をどのように選定するか悩む場面もあったが、今回の結果によって、年齢や性別、入院期間の長さに関係なく、参加できるといえる。今回、事例数の少なさから診断名や症状の有無との関連は確認できていないため、さらに調査していく必要がある。

2. リハビリ志向プログラム参加前後の変化とリハビリ

IPPO 参加前後でリハビリを促進していたかどうかについて、leamy のリハビリのプロセス、CHIME に沿って考察する。

Leamy は文献レビューの結果、リハビリの5つのプロセスを抽出した。それは頭文字をとって CHIME とされ ①他者とのつながり (Connectedness), ②将来への希望と楽観 (Hope and optimism), ③アイデンティティ・自分らしさ (Identity), ④生活と人生の意義

(Meaning in life), ⑤エンパワメント (Empowerment) の5つの段階で示されている²⁹⁾。

CHIME の1つ目の段階は①他者とのつながり (Connectedness) である。Fisher は、人は、深刻な苦痛を体験しているときには、もっと深いレベルでの人間関係を切に求めていると述べている³⁰⁾。入院中の患者は社会生活の中で人との関係において深刻な苦痛を経験していることが多く、人とのつながりに問題を抱えている。IPPO に参加し、自身の悩みや意見、これまでの経験を話す中で、ほかの参加者と共通点を感じ、自分だけではない、頼ってもいいんだという感覚が生じていた。そのことが〈繋がった感覚を持つ〉ことになっていた。IPPO に参加し経験を語り、お互いを知ることによって繋がった感覚は生じていた。

Fisher は、精神疾患をもち周囲の世界から深くひきこもった人は、自分自身からもひきこもっていて、再びつながる能力を一時的に失っていると説明している。しかし、自分で自分を信じられず引きこもっている人でも、自分を信じてくれる誰かがいることで支えられリハビリが進む。今回 IPPO に参加することで参加者が得た【繋がりを実感できた】ことは、繋がる能力を取り戻し、リハビリの最初の段階へ進む機会となると考える。

CHIME の2つ目の段階は②将来への希望と楽観 (Hope and optimism) である²⁹⁾。ここでいう希望と楽観とは、自分が回復するイメージや自分が具体的にどのようなになりたいかというビジョンを持つようになる段階であり、すべての可能性を信じ人生をよいものと考えることや明るい見通しを持つ³¹⁾ことを意味する。結果にある【リハビリについて考える機会になった】【可能性を感じ行動に移そうとする】【視野が広がった】がこの段階に関連している。玄田は、希望とは大切な何かを行動によって実現しようとする気持ちであり、大切な何か (Something) つまり目標を、行動 (Action) によって実現 (Come True) しようとする気持ち (Wish) の4つの柱で成り立っていると説明している³²⁾。IPPO に参加することで、リハビリという考え方に触れ、〈可能性を感じている〉〈いろいろ考えずにやってみる・行動を起こす〉ことは、今まで無理なのではと考えていたものももしかするとできるかもと変化し、まずはやってみようという気持ちが生じている。これは、希望の4つの柱のうち、気持ち (wish) と実現 (come true) に向けた行動 (Action) が含まれているといえる。さらに【視野が広がった】には「悪い時は堂々巡りだけど、ずっと抜け道が見える時がある」などのコードがあり、楽観の因子である、明るい見通し、不安のなさ、切り替え、自信があること³¹⁾のうち、明るい見通しや切り替えが含まれていた。以上のことから、IPPO に参加することは、希望について考え、行動したり、視野を広げ楽観的な考

え方に変化するきっかけとなったといえる。

CHIMEの3つ目の段階は③アイデンティティ・自分らしさ（Identity）である²⁹⁾。これは、アイデンティティを良い意味で再構築・再定義することやスティグマを乗り越える段階である。精神科入院中の患者は、社会生活で適応に困難が生じた経験から自己肯定感が低いことが多い。批判や拒絶される心配がない環境でIPPOに参加することで、〈みんなと話すことで自分を発見できた〉、自己の新たな側面を知ることで、【自己理解が深まった】体験が語られている。参加者に〈受け入れられた感覚がある〉場で〈過去の経験を振り返ることで、前向きに考えることができる〉と感じ【病気の自分を受け入れる】きっかけになっていた。自分の悩みや不安を語るうえでほかの参加者に自分のありのままを受け入れられる体験が、自己肯定感を高め、アイデンティティの再構築に繋がったものと考えられる。

以上のように今回の研究参加者が体験したものをCHIMEを基盤に考えると、①他者とのつながり、②将来への希望と楽観、③アイデンティティ・自分らしさ、に関しては、ほぼ一致する内容が抽出されていた。しかし、④生活と人生の意義、⑤エンパワメントに関することはほぼ表現されなかった。この結果から入院患者は急性期を脱したばかりで今後の人生や生活や主体的な生活に向けたエンパワメントまでには目が向かない現状がわかった。リカバリーに向けた次のステップ④⑤は退院後の生活の中で獲得されていく可能性がある。またIPPOは、その人の「やりたいこと」を引き出し、「行動を起こす」ように後押しをすることを柱に構造化されていることによるものでもあると考える。

3. 病棟でのリカバリープログラム実践の特徴

【病気の自分と向き合うが人との壁を感じる】には、「セルフスティグマがある自分に向き合う葛藤に気づいた」、「当事者が運営している会と違って壁を感じる」といったコードがあり、自分に向き合う困難さと医療スタッフとの間に壁を感じる事が表現されている。

セルフスティグマの高さと入院回数との間には正の相関がみられ、再発し入院を重ねることによりセルフスティグマが増強する可能性を示す研究がある³³⁾。参加者は地域で生活していたが症状の増悪や何らかの挫折を経験し入院となった人ばかりであり、セルフスティグマが高い、または入院によってセルフスティグマが増強した人が多いことが予測される。そのため、IPPOに参加し〈病気の自分と向き合う〉が、困難な経験からありのままの自分を受け入れることや周囲に対し〈壁を感じる〉のではないかと考えられる。

また、ピアによる効果的介入はセルフスティグマを低減させる1歩になると言われており、患者同士で自分の

経験を語り共感しあえることは病気の自分を受け入れる1歩になると考えられる。南山は、地域では医師と患者の間には明確な地位の分化はなく、医師としての権限や権威は存在しないと述べている³⁵⁾。地域生活と違い、入院生活ではケアされる側とケアする側という構図が出来上がっていることでどうしても対等な関係性になれないという思いが生じ、それがスタッフとの〈壁を感じる〉要因になっていると考える。IPPOでは参加する患者も医療者も一緒にリカバリーを考える会であり、対等であることを大切にしている。IPPOに参加しても〈壁を感じる〉ことや〈リカバリーは分からない〉参加者も存在することは事実である。ケアされる側、ケアする側の関係性が存在する中でリカバリーについて考えていくことの難しさがある。しかし、壁を感じる自分に気づくことやリカバリーが分からないと感じることもリカバリーのプロセスであり、変化の機会となっていたと考える。

今回の研究では、精神科病院に入院中の患者であっても、支援を行うことでリカバリーが促進されることが示唆された。退院後に自分らしい生活を模索し、地域生活を維持していくことに繋げるための支援の一助にしたい。

今回の研究はインタビュー調査で得られた回答ではなく、記録からの調査であり、プログラムで表現された範囲での分析であるため、今後、患者のリカバリーについて語れるインタビュー調査なども実施し、入院患者に対するリカバリー支援の方法や対象について深めていく必要がある。

4. 入院患者に対するリカバリー支援への示唆

今回の調査では、精神科病棟入院患者に対し、リカバリー志向プログラムを使ってリカバリー支援を実施し、リカバリー得点の上昇、自尊感情の上昇、QOL得点の上昇がみられ、一定の効果があることがわかった。リカバリー支援は、精神保健医療の基盤として有効であることが、複数の研究成果を基に証明されているが、入院患者を対象とした研究は少ない。今回の調査は、入院患者に対するリカバリー支援の意義を示唆するものであった。

精神疾患を持ち地域で生活している人に比べて、入院患者は精神的健康状態が低く、精神状態も不安定である。リカバリーに関する話をすると、できる人の話で自分には無理だと感じる人もいる。IPPOでも自分には希望なんてないと語る人もいた。そのような中で医療スタッフがリカバリーの話をして、受け入れられることは難しく、逆に被害的になることも予測される。リカバリー志向プログラムは、グループであり、同じ患者同士が語り合うこと、そこに医療者も一緒になってリカバリーについて考える姿勢、対等にリカバリーについて語り合うといった中で話すことにより、患者は徐々に自分のリカバリーについて考えることができていた。これは、

グループの力、ピアの力が働いている。入院患者に対するリカバリー支援は重要であり、グループでピアの力を借りながら実施していくこと、プログラムといった構造化されたツールを使うことは入院患者がリカバリーの考え方を自分のものとして取り入れるのに必要な要素であるかもしれない。

今後も調査を続け、入院患者に対するリカバリー支援の方法や対象について深めていく必要がある。

予測される研究の限界

対象は、同じ施設に入院しており、同じプログラムに参加しているという特徴を持つ集団である。ある程度の共通性があり、結果が偏る可能性もある。症例数を増やし、発達段階、経過、健康の段階、疾患別に考察を深めていく。

結 論

1. 精神科病棟に入院している患者が、IPPOに参加した前後で、RASの平均値71.75から79.10、QOLの平均値が13.28から14.56、自尊感情の平均値が21.86から24.16と上昇し、リカバリーが促進されていた。
2. リカバリー志向プログラム「IPPO」に参加した精神科病棟入院中の患者の変化として、【繋がりを実感できた】【リカバリーについて考える機会になった】【可能性を感じ行動に移そうとする】【視野が広がった】【自己理解が深まった】【病気の自分を受け入れる】【病気の自分と向き合うが人との壁を感じる】の7つが抽出された。
3. 社会生活で人との関係において苦痛を経験している入院患者がIPPOに参加し経験を語り、お互いを知ることによって繋がった感覚は生じていた。IPPOに参加することが希望を生み出す行動や視野が広がるきっかけとなっていた。
4. 批判あるいは拒絶される心配がない環境で、自分のありのままを受け入れられる体験が、自己肯定感を高め、アイデンティティの再構築に繋がった。
5. リカバリーの考え方に触れ、他者との繋がりを実感することや希望を感じるなどリカバリーを促す機会となっていた。
6. IPPOに参加しても医療者との壁を感じることやリカバリーがわからない参加者も存在したが、壁を感じる自分に気づくことやリカバリーが分からないと感じることもリカバリーのプロセスであり、変化の機会となっていた。
7. 精神疾患を持ち地域で生活している人に比べて精神状態が不安定な入院患者であっても、入院中から支

援を行うことは、リカバリーが促進されることが示唆された。

謝 辞

本研究の実施に際して、調査にご協力いただきました対象者のみなさま、またお忙しい中プログラム実施にご協力いただきました病棟スタッフの皆様深く感謝申し上げます。

本研究は、2018年度第2回研究活動支援の助成を受けて実施した。

文 献

- 1) 厚生労働省, 令和3(2021)年医療施設(動態)調査・病院報告の概要, アクセス2022-12-28, <https://www.mhlw.go.jp/content/12200000/000462293.pdf>, P4, 「平均在院日数の推移」より
- 2) Anthony W.A.: Recovery from mental illness: The guiding Vision of the Mental Health Service System in the 1990s. *Psychosocial Rehabilitation Journal*, 16(4), 11-23, 1993.
- 3) 新海朋子, 住友雄資: 精神障害をもつ人のリカバリーの概念に関する文献検討. 福岡県立大学人間社会学部紀要26(2): 71-85, 2018.
- 4) 寺澤法弘: 我が国の精神保健福祉領域におけるリカバリー概念の展開と今後に向けて. *社会問題研究* 67: 171-184, 2018.
- 5) 木村真理子: リカバリーとリカバリー指向のケアシステム. *精神科臨床サービス* 10: 434-439, 2010.
- 6) President's New Freedom Commission on Mental Health: *Achieving the promise: Transforming mental health care in America*, 2003. <https://dmh.mo.gov/media/pdf/achieving-promise-transforming-mental-health-care-america-report2023>. 5.31 閲覧
- 7) 黒髪恵, 坂本明子: 精神疾患を持つ人のリカバリーを促すプログラムの作成と効果検証. *精神障害とリハビリテーション* 17(2): 193-200, 2013.
- 8) 山岸鈴子, 三島洋一, 大沼直樹: 長期入院患者への支援を変えたりカバリー視点 置き去りの時間を取り戻そう. *日本精神科看護学術集会誌* 57(3): 172-176, 2014.
- 9) 黒木勇輔, 鶴丸貴弘, 甲斐朋子, 梅ヶ谷陽子: 精神障がい者のリカバリー リカバリー概念に基づく精神看護の援助技術を活用して. *日本精神科看護学術集会誌* 60(1): 124-125, 2017.
- 10) 大石亜衣子, 竹村英美, 峯崎文子, 佐藤正子: 長期

- 入院患者の意欲向上につながった看護支援 リカバリーの視点からかかわる重要性. 日本精神科看護学術集会誌 61(1): 398-399, 2018.
- 11) 宮崎大輔, 町永雅子, 小川るみ: 器質性パーソナリティ障害をもつ人が復職へ向かうための看護面接のプロセス. 日本精神科看護学術集会誌 64(1): 280-281, 2021.
 - 12) 葛岡哲, 松岡太一, 川口敬之: 作業機能障害に焦点を当てた介入がリカバリーに前向きな変化を及ぼした統合失調症の一事例. 作業療法 41(3): 340-347, 2022.
 - 13) 守屋恵美: 精神科救急病棟の心理教育に参加した患者のリカバリーへ向けた看護介入の検討. 日本精神科看護学術集会誌 64(2): 87-91, 2022.
 - 14) 大類淳矢, 井上貴雄, 藤田周平, 大石未来, 北田有沙, 東江薫, 濱田実瑠: 入院中の精神障害者のリカバリーと意味のある作業への参加状況の関連. リハビリテーション大学紀要 16: 32-38, 2022.
 - 15) 秦章子, 古居淳, 杉山真紀, 烏屋尾恵: 統合失調症患者にリカバリーのプロセスで関わった効果 独自のリカバリーワークシートを使用して. 日本精神科看護学術集会誌 65(1): 200-201, 2022.
 - 16) アメリカ連邦保健省薬物依存精神保健サービス部編, 日本精神障害者リハビリテーション学会監訳: IMR・疾患管理とリカバリー I, 2009.
 - 17) アメリカ連邦保健省薬物依存精神保健サービス部編, 日本精神障害者リハビリテーション学会監訳: IMR・疾患管理とリカバリー II, 2009.
 - 18) 武井寛道, 加藤大慈, 藤田英美, 上原久美, 佐伯隆史, 内山茂樹, 渡辺厚彦, 須山章, 森田和美, 河西千秋, 平安良雄: 長期入院患者に対し Illness Management and Recovery を実践した一例. 神奈川県精神医学会誌 59: 27-30, 2010.
 - 19) 池谷政直, 山鹿隆義, 岩田悠弥, 仲西康祐: 精神科長期入院患者を対象とした Illness Management and Recovery の実践報告. 日本臨床作業療法研究 6(1): 1-6, 2019.
 - 20) Copeland M E, 久野恵理訳: WRAP 元気回復行動プラン, Peach Press, USA, 2009
 - 21) 小成祐介: 精神科におけるリカバリーの取り組み WRAP (元気回復行動プラン) の効果. 日本精神科看護学術集会誌 57(3): 83-87, 2014.
 - 22) 榎原英輔, 金原明子, 山路陽子, 矢野健一, 松岡潤, 川上慎太郎: 気分障害を対象としたリカバリー支援の予後調査研究 臨床のリカバリーとパーソナルリカバリーの関係. 臨床精神医学 52(2): 199-206, 2023.
 - 23) 池田隆太郎: 入院患者への WRAP によるリカバリーの検討. 日本精神科看護学術集会誌 64(1): 200-201, 2021.
 - 24) Chiba R, Miyamoto Y, Kawakami N: Reliability and validity of the Japanese version of the Recovery Assessment scale (RAS) for people with chronic mental illness: Scale Development. International Journal of Nursing Studies 47: 314-322, 2010.
 - 25) 田崎美弥子, 中根充文: WHO/QOL26 手引き. 金子書房 (東京), 2001.
 - 26) 内田知宏, 上杵高志: Rosenberg 自尊感情尺度の信頼性および妥当性の検討—Mimura & Griffiths 訳の日本語版を用いて—. 東北大学大学院教育学研究科研究年報 58(2): 257-266, 2010.
 - 27) Mimura C, Griffiths P.: A Japanese version of the Rosenberg Self-esteem Scale: Translation and equivalence assessment. J Psychosomatic Res.62: 589-594, 2007.
 - 28) Corrigan P.W. Salzer M, Ralph R.O. et.al: Examining the factor structure of the Recovery Assessment Scale, schizophrenia Bulletin, 30(4): 1035-1041, 2004.
 - 29) Leamy M : Conceptual framework for personal recovery in mental health, systematic review and narrative synthesis. The British Journal of Psychiatry 199: 445-45, 2011.
 - 30) Fisher D: Promoting Recovery, 2008, 松田博幸訳, リカバリーをうながす. 大阪府立大学人間社会学松田研究: 15, 2011.
 - 31) 魚地朋恵, 前野隆司, 越川房子: 「楽観性向上プログラム」の開発. 日本創造学会論文誌 23: 76-91, 2019.
 - 32) 玄田有史: 希望のつくり方. 岩波書店 (東京): 39, 2010.
 - 33) 笹森萌, 竹田里江, 池田望: 統合失調症患者におけるセルフスティグマとその影響. 北海道作業療法 25: 81, 2008.
 - 34) 吉井初美: 精神障害者のセルフスティグマ低減を目的とした介入研究課レビュー. 日本精神保健看護学会 25(1): 91-98, 2016.
 - 35) 南山浩二: 地域精神保健福祉活動に従事する精神科医師の語り—リカバリー志向の実践と訪問型支援に焦点を当てて—, 社会イノベーション研究 10(2): 143-188, 2015.
- (令和 6. 2. 26 受付, 令和 6. 4. 15 受理)
「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」

Two Cases of Spontaneous Superficial Parenchymal and Leptomeningeal Hemorrhages in the Parietal Lobe

Koshiro FUJIKAWA¹⁾, Takashi SETOUE²⁾, Kanako KOJIMA²⁾,
Itaru MATSUKAWA²⁾, Tatsuro KODERA²⁾, Yasuhiro ONDA²⁾,
Hiroyasu KAWANO²⁾, Toshikazu NIIMI²⁾, Eiji OHTA²⁾,
Shinichiro NAGAMITSU¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

²⁾ Division of Neonatology, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital

Abstract

Spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage (SSPLH) is a condition that causes hematomas on the brain surface and subcortex. It typically affects term infants with no underlying medical conditions, and often presents with symptoms such as apnea and convulsions. We encountered two cases of SSPLH at our hospital: one had been admitted with complaints of decreased activity and vomiting, whereas the other complaints of fever and tachypnea. A head CT scan showed hemorrhagic lesions in the parietal lobe in both cases, and the findings led to a diagnosis of SSPLH. The two cases progressed well, and symptoms resolved spontaneously. Early post-natal fever and not doing well in natural vaginal delivered term neonates should be differentiated with this possible condition in mind.

Key words: Spontaneous Hemorrhage, Parietal lobe, Fever, Impaired condition

頭頂葉に生じた spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage (SSPLH) の 2 例

藤川 紘志朗¹⁾ 瀬戸上 貴資²⁾ 児島 加奈子²⁾
松川 格²⁾ 小寺 達朗²⁾ 音田 泰裕²⁾
川野 裕康²⁾ 新居見 俊和²⁾ 太田 栄治²⁾
永光 信一郎¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部小児科

²⁾ 福岡大学総合周産期母子医療センター 新生児部門

要旨: Spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage (SSPLH) は基礎疾患のない正期産児において、軟髄膜下および皮質下脳実質に血腫を生じる疾患であり、その多くがけいれんや無呼吸で発症する。今回当院で2例のSSPLHを経験した。1例は活気低下と嘔吐、もう1例は発熱と多呼吸を主訴に入院となり、頭部CT検査の結果、2例ともに頭頂葉の出血性病変が認められ、SSPLHの診断に至った。いずれも経過は良好であり、症状は自然に軽快した。自然分娩で出生した正期産新生児における生後早期の発熱や not doing well は、本疾患も念頭に置いて鑑別を進めていく必要がある。

キーワード: 表在脳実質性軟髄膜出血, 頭頂葉出血, 発熱, not doing well

はじめに

SSPLHは2004年にHuangらによって提唱された比較的新しい疾患概念で、分娩時の過度な児頭応形を契機として、隣接する脳表と脳実質の双方に出血をきたす正期産児の分娩時発症頭蓋内出血である¹⁾。経陰分娩の症例に発症し、脳実質の出血にもかかわらず保存的な治療で神経学的予後は良好であるのが臨床的特徴とされる。出血の好発部位は側頭葉の骨縫合近傍で、けいれんや無呼吸といった新生児発作で発症した報告が多い^{1),2)}。今回われわれが経験した2例のSSPLHはいずれも頭頂葉に出血をきたしており、新生児発作ではなく、活気低下や嘔吐、発熱、多呼吸で発症していた。SSPLHはその出血部位によって異なる症状を呈する可能性があり、文献的考察を交えて報告する。

症 例

(症例 1)

症例：日齢3，男児

主訴：活気低下，嘔吐

現病歴：母体は妊婦健診で特に異常の指摘はなく、妊娠39週2日に前期破水を来したため分娩誘発を施行され、頭位経陰分娩で出産した。児はApgar score 10(1分)/10(5分)、3,164gで出生した。出生後、活気が乏しく、哺乳不良と嘔吐が続き、日齢1の時点で11%の体重減少がみられた。日齢2も哺乳は緩慢であったが、1回哺乳量を減らし、嘔吐はみられなかった。しかし、日齢3に再び嘔吐が出現したため当院NICU(Neonatal intensive care unit)に新生児搬送となった。

入院時現症：体重2,714g(出生体重-14%)、体温37.8℃、心拍数156回/分、血圧69/43mmHg、呼吸数

45回/分。大泉門の膨隆なし、胸腹部に異常所見なし、皮疹なし、四肢の筋緊張に異常なし。

入院時検査所見：入院時の経頭蓋超音波検査(図1A)で左頭頂部に高輝度域を認めた。頭部単純CT検査(図1B)で骨縫合近傍の左頭頂葉の脳溝に沿って鋤型状に進展する高吸収域および同部位の皮質下に周囲の低吸収域を伴った高吸収域を認めた。血液検査で血小板数の減少や出血素因を疑う所見は認められなかった。amplitude-integrated EEG(aEEG)で発作を疑わせる所見は認められなかった。

入院後経過：頭部CT検査における特徴的な画像所見からSSPLHと診断し、活気低下および哺乳不良に対して輸液管理を開始した。入院後、嘔吐はみられず、徐々に哺乳は良好となり、日齢8に出生体重に復帰した。その後の体重増加は順調であり、日齢36に退院した。1歳6か月時点で成長、発達は順調に経過している。

(症例 2)

症例：日齢0，女児

主訴：発熱，多呼吸

現病歴：母体の妊娠経過に異常はなく、妊娠40週1日に頭位経陰分娩で出産した。児はApgar score 9(1分)/10(5分)、3,712gで出生した。出生8時間後の体温が38.2℃と高く、多呼吸(70回/分)がみられたため、出生9時間後に当院NICUに新生児搬送された。

入院時現症：体重3,614g、体温38.0℃、心拍数150回/分、SpO₂78%(FiO₂0.21)、血圧75/44mmHg、呼吸数72回/分。大泉門膨隆なし、鼻翼呼吸や陥没呼吸なし、呼吸音は清、陥没呼吸なし、心音整、腹部異常所なし、皮疹なし、神経学的異常所見なし。

入院時検査所見：入院時の経頭蓋超音波検査(図2A)で左頭頂部に高輝度領域を認めた。頭部単純CT検査(図2B)で骨縫合近傍の左頭頂葉皮質下および周囲

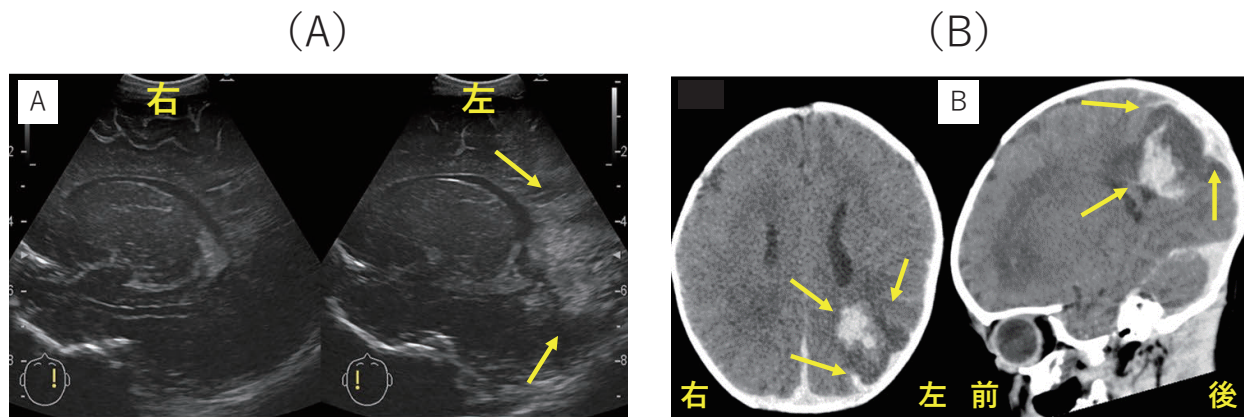


図1 症例1

(A) 経頭蓋超音波検査：左頭頂部、側脳室の三角部から後角周囲にかけて高輝度領域が認められる(矢印)。

(B) 頭部単純CT検査：左頭頂葉脳実質に高吸収域とその周囲に低吸収域がみられ、脳表にも高吸収域が認められる(矢印)。

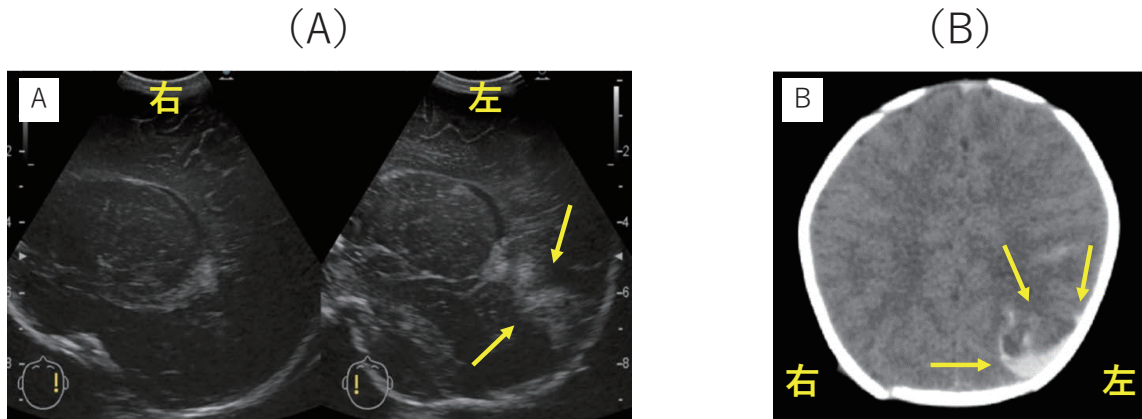


図2 症例2
 (A) 経頭蓋超音波検査：左頭頂部，側脳室の後角周囲に高輝度領域が認められる(矢印)。
 (B) 頭部単純CT検査：左頭頂葉脳実質に少量の高吸収域と低吸収域がみられ，脳表に高吸収域が認められる(矢印)。

脳溝(軟髄膜)を主座に高吸収域を認め，周囲脳実質の低吸収域がみられた。血液検査でWBC 18,600 / μ L, CRP 2.01 mg/dLであった。血小板数の減少や出血素因を疑う所見はなかった。髄液検査での異常所見はみられなかった。aEEGで発作を疑う所見は認められなかった。

入院後経過：保育器内に収容し，FiO₂ 0.3でSpO₂は90%台後半を維持することができた。頭部CT検査の結果からSSPLHと診断し，経過観察の方針とした。採血での炎症反応の上昇に関しては，新生児感染症を疑って抗菌薬(ABPC + CTX)の投与を開始した。その後，体温は37℃台へ解熱し，多呼吸は次第に改善した。入院時に施行した各種(血液，髄液，鼻腔)培養は全て陰性であり，入院経過中の全身状態は良好であった。CRPは日齢1に5.48 mg/dLまで上昇したが，以後減少傾向となり，日齢5に0.58 mg/dLまで減少していることを確認し，同日抗菌薬は中止とした。その後の経過も落ち着いており，日齢12に退院した。1歳0か月時点で，成長，発達ともに順調に経過している。

考 察

正常産児における頭蓋内出血は，10,000出生あたり4.9人に発症すると推定され³⁾，鉗子や吸引カップを用いた器械分娩に伴う分娩外傷によるものが多く，硬膜下出血やクモ膜下出血の頻度が高い⁴⁾。無症状の新生児が偶発的に診断されることもあり，多くは自然経過で改善する⁵⁾。一方，脳実質に出血をきたした場合，背景に低酸素性虚血性脳症や血液凝固異常，脳血管奇形を伴うことが多く，一般的に神経学的な予後は不良である⁶⁾。SSPLHも分娩外傷の一つだが，そのほとんどが自然分娩での発症であり，脳表の出血に加え，同部位の脳皮質下の出血を伴うのが特徴である。出血部位は側頭葉が

69%と最も多く⁷⁾，その原因として，同部位は前頭骨，頭頂骨，側頭骨，蝶形骨の縫合合流部位にあたり，分娩中の頭蓋骨の応形に伴う静脈の圧迫，閉塞などの局所外傷の関与が考えられている^{1),7)}。また，近年，宇津木らは5例のSSPLHの画像所見について検討し，本疾患の特徴的な出血の成因は，脳表の機械的な圧迫だけではなく，脳表側に向かって還流する浅髄質静脈と脳室側に向かって還流する深髄質静脈の密接なバランスが破綻することに起因すると考察している²⁾。今回われわれが経験した2例は，頭部CTで大脳皮質を挟んで骨縫合に隣接する脳溝に鑄型状に入り込む血腫の進展と，同部位の脳皮質下に血腫が認められ，宇津木らが考察した発生機序と矛盾しない結果であると考えられた。

SSPLHにおける出血部位と症状との関連は不明である。Huangらの報告以降，本邦では，自験例の2例を併せて少なくとも20例のSSPLHが報告されている(表)^{2),8)-14)}。ほとんどの症例が，新生児病棟で入院時に頭蓋内病変のスクリーニングとして施行されている経頭蓋超音波検査の所見が契機となり，頭部CTもしくは頭部MRIにて確定診断に至っていた。1例を除いた19例(95%)が日齢3までに発症しており，13例(65%)が新生児発作(けいれんおよび無呼吸)での発症であった。6例(30%)は黄疸，多呼吸，発熱，活気低下といった症状を呈しており，1例(5%)は経頭蓋超音波検査で偶発的に診断に至っていた。出血部位が前頭葉に局限していた6例のうち5例(83%)が新生児発作で発症し，うち2例(40%)が無呼吸を伴っていた。側頭葉に出血が及んでいた10例に関しては，7例(70%)が新生児発作で発症しており，全例が無呼吸を呈していた。一方，出血が頭頂葉に局限していた4例に関しては，新生児発作での発症は1例(25%)のみで，3例(75%)は黄疸や活気低下・嘔吐，発熱・多呼吸といった非特異的な症

表 本邦における SSPLH の報告

報告者	性別	在胎週数	体重 (Kg)	Apgar score		分娩様式	発症日齢	症状・合併症	出血部位	予後 (年齢)
				1 分値	5 分値					
高橋ら ⁸⁾	女	40	3.1	9	ND	自然	1	無呼吸	左側頭葉	正常 (3 歳)
〃	男	40	3.3	9	ND	自然	2	無呼吸	左側頭葉	正常 (8 か月)
槇殿ら ⁹⁾	男	39	3.3	8	9	自然	0	多呼吸・低血糖	左側頭・頭頂葉	ND
多胡ら ¹⁰⁾	男	39	3.7	9	9	自然	2	けいれん	右前頭葉	言語発達遅滞 (3 歳)
〃	女	37	2.4	9	10	自然	3	無呼吸・低血糖 (後頭葉皮質下壊死)	両側頭葉	嚥下障害 (8 か月)
飯田ら ¹¹⁾	ND	34	2.1	8	9	誘発	2	なし	左前頭葉	ND
〃	ND	39	2.8	8	9	誘発	0	無呼吸	右前頭葉	ND
〃	ND	38	3.0	9	9	自然	2	けいれん	右前頭葉	ND
〃	ND	39	3.1	9	10	自然	3	哺乳不良・黄疸	右側頭葉	ND
〃	ND	38	3.1	ND	ND	自然	16	哺乳不良・嘔吐	右側頭葉	正常 (10 か月)
杉山ら ¹²⁾	女	40	3.3	9	10	自然	0	無呼吸	右側頭葉	正常 (6 歳 8 か月)
宇津木ら ²⁾	女	38	2.7	9	10	自然	1	けいれん	右前頭葉	正常 (6 歳)
〃	男	41	3.9	9	10	自然	2	けいれん・無呼吸	左頭頂・側頭・後頭葉	正常 (11 か月)
〃	男	39	3.2	9	9	吸引	2	黄疸	右頭頂葉	正常 (4 歳)
〃	男	37	3.2	9	10	自然	0	無呼吸	左側頭葉	正常 (2 歳)
〃	女	41	2.9	9	9	自然	0	けいれん・無呼吸	右前頭葉	正常 (2 歳)
西岡ら ¹³⁾	女	41	3.4	9	9	誘発	3	けいれん・無呼吸	左頭頂葉	正常 (6 か月)
中島ら ¹⁴⁾	女	39	2.9	8	9	自然	1	無呼吸	左側頭葉	正常 (10 か月)
自験例 1	男	39	3.1	10	10	自然	1	活気低下・嘔吐	左頭頂葉	正常 (1 歳 6 か月)
自験例 2	女	40	3.7	9	10	自然	0	発熱・多呼吸	左頭頂葉	正常 (1 歳 0 か月)

(ND; No data, SSPLH; Spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage)

状での発症であった。後頭葉に限局した出血の報告は認められなかった。

けいれんや無呼吸といった新生児発作のメカニズムは完全には解明されていないが、様々な原因により神経の興奮と抑制のバランスが崩れて、過剰な脱分極が起こる可能性が示唆されている。脳出血による神経細胞障害に伴う ATP 依存性 Na⁺-K⁺ ポンプの障害や、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の過剰な放出によって起こると考えられている¹⁵⁾。新生児発作の症状として、無呼吸は重要な症状の一つである^{16),17)}。無呼吸をきたすメカニズムとして、島皮質、側頭葉、帯状回の構造的変化や、それに伴う同部位の皮質領域での異常放電による興奮が扁桃体や海馬の結合を介して脳幹の呼吸中枢に伝わり、正常な呼吸制御を妨げる可能性や^{18),19)}、同部位の構造的変化がなくても、障害を受けた脳組織を焦点とした異常放電が扁桃体や海馬へ伝播して無呼吸をきたす可能性が報告されている²⁰⁾。実際、扁桃体や海馬が存在する側頭葉に出血が及んでいた症例では、70% (7/10) という高い頻度で無呼吸を伴って発症しており、前頭葉に限局して出血をきたしていた症例は 33% (2/6)、頭頂葉に限局して出血をきたしていた症例は 25% (1/4) で無呼吸を呈していた。

一方、頭頂葉に限局して出血をきたしていた 75% (3/4)

は黄疸や活気低下・嘔吐、発熱・多呼吸といった新生児発作とは異なる症状で発症していたことは実に興味深い。自験例の 2 例は入院後すみやかに症状の改善がみられ、正常新生児における出生後の一時的な活気低下や早期新生児期にみられる初期嘔吐、新生児感染症に合併していた本疾患が偶発的に診断された可能性もある。しかし、新生児における発熱は細菌感染症に次いで頭蓋内出血で多くみられるとされ²¹⁾、新生児期の頭蓋内出血は活気の低下 (not doing well) や多呼吸、徐脈や頻脈といった非特異的な症状を呈することも多い。自験例の 2 例の症状は SSPLH に伴うものであった可能性は十分考えられる。頭頂葉に生じた SSPLH は脳出血の症状として発作以外の症状が顕在化しやすいのかもしれない。

予後に関しては、短期予後は良好と報告されている¹⁾。しかし、本邦において SSPLH として報告された 20 例 (表) のうち 1 例は正中構造偏位の増悪を認め、頭蓋内圧を下げる目的で外科的介入 (穿頭血腫除去術) を要しており²⁾、急性期の対応は症例ごとに検討する必要がある。また、新生児期の一過性の脳波異常やてんかん様症状を呈した症例、言語発達遅滞や嚥下障害をきたした症例の報告も散見され^{10),12)}、脳実質にも出血をきたす本疾患の長期予後に関しては今後の症例の蓄積が重要であると考えられる。自験例においてはハイリスク児フォ

ローアップの健診スケジュール²²⁾に準じ、1歳半、3歳時に頭部MRIによる画像評価を行い、状況に応じて脳波検査および発達検査、就学前の知能検査等を追加し、定期的にフォローアップしていく方針である。

結 語

頭頂葉に生じたSSPLHの2例を経験した。2例とも活気低下・嘔吐、発熱・多呼吸といった新生児発作とは異なる症状での発症であった。SSPLHは出血部位によって異なる症状を呈する可能性がある。経陰分娩で出生した正期産児の早期新生児期の発熱やnot doing wellは本疾患も念頭に置いて鑑別を進めていく必要がある。

参 考 文 献

- Huang AH, Robertson RL: Spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage in term neonates. *AJNR Am J Neuroradiol* 25: 469-475, 2004.
- 宇津木玲奈, 宇都宮英綱, 藤永貴大, 有田英之, 前野和重, 原田敦子: 正期産児における表在脳実質性軟髄膜出血の画像所見と臨床像. *小児の脳神経* 46 (1): 1-7, 2021.
- Hanigan WC, Powell FC, Miller TC, Wright RM: Symptomatic intracranial hemorrhage in full-term infants. *Childs Nerv Syst* 11: 698-707, 1995.
- Pollina J, Dias MS, Li V, Kachurek D, Arbesman M: Cranial birth injuries in term newborn infants. *Pediatr Neurosurg* 35: 113-119, 2001.
- Looney CB, Smith JK, Merch LH, Wolfe HM, Chescheir NC, Hamer RM, Gilmore JH: Intracranial hemorrhage in asymptomatic neonates: prevalence on MR images and relationship to obstetric and neonatal risk factors. *Radiology* 242: 535-541, 2007.
- Gupta SN, Kechli AM, Kanamalla US: Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes. *Pediatr Neurol* 40(1): 1-12, 2009.
- Assis Z, Kirton A, Pauranik A, Sherriff M, Wei X-C: Idiopathic Neonatal Subpial Hemorrhage with Underlying Cerebral Infarct: Imaging Features and Clinical Outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 42(1): 185-193, 2021.
- 高橋幸博, 山田佳世, 新居育世, 田岡俊昭, 釜本智之, 井上知美, 新川友子, 矢田弘史, 西久保敏也, 内田優美子, 箕輪秀樹, 安原 肇, 坂東由香, 川口千晴, 扇谷綾子, 藤本京利, 朴 永銖, 吉岡 章: 正期産児の頭蓋内出血; 表在性脳実質および脳軟髄膜出血の2例. *日産婦新生児血会誌* 17: 5029-5030, 2007.
- 槇殿文香理, 野崎太希, 草川 功, 細谷亮太, 齋田幸久: 偶然に頭蓋内血腫を発見された満期産新生児男児. *小児診療* 11(45): 1641-1645, 2011.
- 多胡久美子, 飛騨麻里子, 高山千雅子, 柿沼亮太, 近藤昌敏, 河野達夫: Spontaneous Superficial Parenchymal and Leptomeningeal Hemorrhage と考えられた新生児頭蓋内出血の2例. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 52(3): 943-947, 2016.
- 飯田貴也, 田上幸治, 松井 潔, 柴崎 淳, 田中 晶, 安藤枝里子, 堀口晴子, 菊池信行: 後期新生児期に発症した特発性脳軟髄膜下出血. *日本小児科学会雑誌* 121(7): 1189-1195, 2017.
- 杉山隆朗, 大石芳久, 土屋恵司, 与田仁志: 6歳までMRIによるフォローを行った特発性脳軟髄膜下出血の1例. *小児科臨床* 73(1): 27-31, 2020.
- 西岡克文, 有岡 誠, 中尾泰浩, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 日下 隆: Spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage (SSPLH) の新生児の一例. *香川県小児科医会誌* 43: 25-29, 2022.
- 中島弘貴, 市川知則, 勝屋恭子, 瀧澤千絵子, 金子千夏, 保志ゆりか, 早田茉莉, 勝碯静香, 青木 龍, 箕面崎至宏: Spontaneous Superficial Parenchymal and Leptomeningeal Hemorrhage の1例. *埼玉県医学会雑誌* 57(1): 187-193, 2023.
- Inder TE, Volpe JJ. Stroke in the Newborn. In: Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis A, Neil JJ, Perlman JM. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6th ed. pp. 275-321, ELSEVIER, 2017.
- Watanabe K, Hara K, Miyazaki S, Hakamada S, Kuroyanagi M. Apneic seizures in the newborn. *Am J Dis Child* 136 (11): 980-984, 1982.
- Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 37 (12): 1837-1844, 1987.
- Hoogstraate SR, Lequin MH, Huysman MA, Ahmed S, Govaert PP. Apnoea in relation to neonatal temporal lobe haemorrhage. *Eur J Paediatr Neurol* 13 (4): 356-361, 2009.
- Lacuey N, Zonjy B, Londono L, Lhatoo SD. Amygdala and hippocampus are symptomatogenic zones for central apneic seizures. *Neurology* 88 (7): 701-705, 2017.
- 赤池洋人, 中川栄二, 須貝研司, 富士川善直, 小牧宏文, 大槻泰介, 佐々木征行: 無呼吸を主症状とする乳児側頭葉てんかんの3例. *脳と発達* 40(1): 33-37, 2008.
- Fang SB, Chang YT, Chuo YH, Tsai ST, Tseng CL: Hyperthermia as an early sign of intracranial

hemorrhage in full-term neonates. *Pediatr Neonatol* 49 (3): 71-76, 2008.

22) ハイリスク児フォローアップ研究会：健診スケジュール説明 <https://highrisk-followup.jp/schedule/>

(2024年2月1日アクセス)

(令和6. 1. 5受付, 令和6. 2. 14受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態：なし」

Atrophic Thyroiditis in a Patient with Severe Growth Failure for 4 Years

Hitomi SAIKI, Nobuhiko KOGA, Kanako KOJIMA,
Fusako SASAKI, Shuichi YATSUGA, Shinichiro NAGAMITSU

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract

The patient was a 14-year-old girl who was diagnosed with anemia. Thyroid dysfunction was suspected on a school health examination. Blood tests indicated severe hypothyroidism and she was referred to our hospital. Further blood tests showed hypothyroidism and TSBAb-positive. Ultrasonography revealed no thyroid gland enlargement. She was diagnosed with atrophic thyroiditis. Atrophic thyroiditis may take longer to be diagnosed due to asymptomatic or nonspecific symptoms. Although the present patient had severe growth failure, atrophic thyroiditis was not noticed for 4 years. Atrophic thyroiditis could potentially be diagnosed in its early stages through the utilization of growth charts during school health examinations. Incorporating growth charts into school health examinations is warranted for promptly identifying growth failure, including conditions such as atrophic thyroiditis, at an early stage.

Key words: Atrophic thyroiditis, Hypothyroidism, Growth chart, Growth failure, The school health examination

著明な成長障害にもかかわらず診断まで4年を要した萎縮性甲状腺炎

佐伯 瞳 古賀 信彦 児島加奈子
佐々木聡子 八ツ賀秀一 永光信一郎

福岡大学医学部小児科

要旨: 著明な成長障害にもかかわらず診断まで4年を要した萎縮性甲状腺炎の一例を経験したため報告する。症例は14歳女児。前医で貧血の指摘があり、学校健康診断で甲状腺機能を評価するよう言われ、前医で検査されたところ、甲状腺機能検査で著明な低下を認め、当院へ紹介となった。甲状腺機能低下があり、甲状腺腫大がなく、TSBAbが陽性であったため萎縮性甲状腺炎と診断した。萎縮性甲状腺炎の多くは無症状もしくは非特異的な症状を呈するため、診断まで時間を要する症例が多い。本症例は4年間の成長率の低下があったが、指摘されておらず、学校健康診断で成長曲線を活用していれば、早期に萎縮性甲状腺炎を発見できた可能性がある。学校健康診断での成長曲線の活用の重要性を再確認した。

キーワード: 萎縮性甲状腺炎, 甲状腺機能低下症, 成長曲線, 低身長, 学校健診

はじめに

萎縮性甲状腺炎は、Thyroid stimulating blocking antibody (TSBAb) が内因性 TSH 作用を阻害することにより、甲状腺腫大がないにもかかわらず甲状腺機能低下に陥った自己免疫性甲状腺炎である¹⁾。小児においては成長率の著明な低下に加え、肥満、便秘、易疲労感、食欲低下、学業成績の低下、徐脈など非特異的な症状を呈することが多く^{2),3)}、学校健康診断で成長率低下を契機に診断されることがある²⁾。

日本の学校では、子供の健康の保持増進を図る目的で毎年4月から6月に児童/生徒に対する学校健康診断が義務付けられている。文部科学省は2014年4月に「学校保健安全法施行規則の一部を改正する省令」を公布し、学校健康診断において身長曲線や体重曲線を活用して、身体発育の評価を積極的に進め、成長ホルモン分泌不全性低身長症、思春期早発症、肥満などの疾患が早期発見/治療されることを期待している^{4),5)}。

しかし、学校健診の成長曲線の使用については各自治体に一任されており、全国全ての学校で活用されているわけではない。今回、著明な成長障害にもかかわらず、学校健康診断で発見されず、萎縮性甲状腺炎の診断まで4年を要した14歳女児例を報告する。

症 例

症例：14歳、女児

主訴：顔色不良

現病歴：小学校1年生より毎年学校健康診断を受けていたが、異常の指摘はなかった。14歳時、歩行中に気分不良で転倒した。近医を受診して、顔色不良の指摘があり、血液検査で貧血と診断された。同時期の学校健康診断で、成長障害の指摘はなかったが、甲状腺機能を評価するように言われ近医を受診した。同院の血液検査でTSH高値、FT4低値を認め、甲状腺疾患を疑われ当科を紹介受診し、精査加療のため当科入院となった。

生活歴：中学校3年生の吹奏楽部

周産期歴・既往歴・発達歴：特記事項なし

家族歴：母 Basedow 病、母方祖母 橋本病

入院時身体所見：身長 137.6 cm (-3.6 SD)、体重 37.4 kg、肥満度 -2.8 %、体温 36.7℃、脈拍 77 回/分、血圧 85/58 mmHg であった。顔面軽度浮腫あり、顔色不良あり、眼瞼結膜蒼白あり、甲状腺腫大なし、末梢冷感あり。心音は S1 (↓) S2 (↓) S3 (→) S4 (→) で心雑音はなかった。下腿前面に pitting edema あり。二次性徴に関しては Tanner 分類で、乳房第 2 期、陰毛発生第 1 期で、月経未発来だった。

入院時血液検査所見 (表 1) : TSH 518 mIU/L, FT4 <0.04 ng/dL, FT3 <0.54 pg/mL と甲状腺機能低下を認めた。正球性正色素性貧血、トランスアミナーゼ上昇、Cr 高値、CK 高値、TC と LDL-C が高値であった。抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (TPOAb)、抗サイログロブリン抗体 (TgAb)、TSBAb はいずれも上昇していた。

入院時画像所見：甲状腺エコー検査では、峡部：2.1 mm、右葉 (短径 17.8 mm、厚さ 15.8 mm、長径 50.5 mm)、左葉 (短径 15.2 mm、厚さ 9.7 mm、長径 34.2 mm) と甲状腺腫大はなく、内部構造は粗造かつ不均一で腫瘍はなかった。心エコー検査では EF 66.5% と保たれていたが、心嚢液の貯留を認めた。胸部 Xp では CTR 53.6% であった。骨年齢は RUS 法 (注：Radius, ulna, short finger bones の頭文字を取ったもので、RUS 法は橈骨、尺骨、第 1・3・5 指の管骨を評価して骨年齢を判定するものである。通常臨床では RUS 法による骨年齢評価が用いられている。) で 12.4 歳とやや遅れていた。頭部 MRI 検査では下垂体の腫大を認めた。

表 1 入院時血液検査所見

血算		生化学	
WBC	3700 / μ L	AST	116 U/L
RBC	250 万 / μ L	ALT	90 U/L
Hb	7.9 g/dL	LDH	293 U/L
MCV	100.8 /fl	T-Bil	0.9 mg/dL
MCH	31.6 pg	ALP	43 U/L
PLT	16.4 万 / μ L	TC	359 mg/dL
内分泌		TG	123 mg/dL
TSH	518 mIU/L	HDL	68 mg/dL
FT4	<0.04 ng/dL	LDL	279 mg/dL
FT3	<0.54 pg/mL	CK	2408 U/L
Tg	103 ng/mL	BUN	13 mg/dL
TPOAb	1450 IU/mL	Cr	1.03 mg/dL
TgAb	335 IU/mL	Fe	76 μ g/dL
TRAb	1.1 IU/L	Ferritin	122 ng/mL
TSBAb	59.2 %	UIBC	233 μ g/dL
LH	0.4 mIU/L	Zn	62 μ g/dL
FSH	3.8 mIU/mL	Cu	115 μ g/dL
PRL	11.4 ng/mL		
ACTH	24.1 pg/mL		
Cortisol	8.8 μ g/dL		
E2	\leq 10 pg/mL		
IGF-I	56 ng/mL		

入院後経過：萎縮性甲状腺炎による甲状腺機能低下症と診断し、入院日から Levothyroxine (LT4) 25 μ g/日の内服を開始した。入院 8 日目、循環動態に著変なく、LT4 50 μ g/日に増量した。入院 11 日目、血液検査で

TSH 480 mIU/L, FT4 0.27 ng/dLとなった。入院12日目、自宅での安静を指示して自宅退院とした。治療開始31日目、TC 180 mg/dL, LDL-C 117 mg/dLと改善を認め、FT4 1.25 ng/dLと正常化した。治療開始94日目にBUN 10 mg/dL, Cr 0.39 mg/dL, eGFR 124.9と腎機能が改善した。治療開始165日目にHb 12.1 g/dLと貧血が改善し、AST 23 U/L, ALT 18 U/Lと改善し、TSH 0.955 mIU/Lと正常化した。現在LT4 62.5 µg/日の内服を継続して経過は良好である。

考 察

著明な成長障害が持続していたにもかかわらず、学校健康診断で成長障害を指摘されず、萎縮性甲状腺炎の診断まで4年以上を要した14歳女児例である。

萎縮性甲状腺炎は甲状腺腫大がなく、甲状腺機能低下に陥った自己免疫性甲状腺炎である。日本人成人の75%でTSBAbが確認されており、TSH作用不全により、甲状腺が萎縮する²⁾。小児のTSBAb陽性例は少ないと考えられていたが、最近では小児でも40%弱にTSBAbが認められる²⁾。本症例も、TSBAb陽性で、甲状腺腫大もなかった。小児の萎縮性甲状腺炎の症状は、成長率低下、肥満、便秘、易疲労感、食欲低下、学業成績低下など非特異的で多彩な症状のため、不定愁訴となりやすい^{2),3),6)}。緩徐に進行する疾患の性質上、自覚症状に乏しく、医療機関への受診が遅れ、2～3年の経過を経て学校健康診断などで、成長率低下や肥満から診断されることが多い²⁾。本症例では、成長率の著明な低下を認めしたが、緩徐に進行したためか、肥満、便秘、易疲労感、食欲低下、学業成績低下など他の症状はみられなかった。そのため、成長障害のみの症状を呈し、学校健康診断で身長、体重の測定がされているにもかかわらず成長障害を指摘されず、萎縮性甲状腺炎の診断まで4年を要した。

本症例の通学する学区では、残念ながら学校健康診断で成長曲線を使用していなかった。もし、学校健康診断で成長曲線を使用していたら、成長率や身長、肥満度から病的な成長障害の可能性が高いグループとして、本症例の成長障害を指摘できた可能性がある。児童生徒等の健康診断マニュアルには、成長曲線、肥満度曲線を作成することで9つのグループに分けることができ、病的 가능성이高いと判断されるグループを5つあげている⁷⁾。

- ①過去の身長の最小値に比べて最新値が1Zスコア以上大きい
- ②過去の身長の最大値に比べて最新値が1Zスコア以上小さい
- ③身長の最新値が-2.5Zスコア以下
- ④過去の肥満度の最小値に比べて最新値が20%以上大きい

⑤過去の肥満度の最大値に比べて最新値が20%以上小さい

本症例を学校健診マニュアルの成長曲線にあてはめたものが図1である。

8歳頃まで、身長は成長曲線に沿っていたが、8歳頃から成長率が低下し、10歳を越えて成長が止まった。体重も同様で、10歳頃から体重増加がほとんどみられない。11歳の時に成長率の低下があり②の分類にあてはまり、また12歳で低身長があり③の分類に当てはまっていたのがわかる(図1)。このように学校健診マニュアルに沿った成長曲線を使用されていたなら、本症例は2回のタイミングで萎縮性甲状腺炎を発見できた可能性があった。現在、学校健康診断で成長曲線の使用については、各自治体に一任されており、全国すべての学校で使用されているわけではない。本症例の居住地である九州地方では、小中学校の成長曲線の使用率に各県で大きなばらつきがある⁸⁾。全国各自治体の成長曲線の使用率を上げる取り組みが必要である。学校に在籍するすべての生徒について手書きで成長曲線を作成し、検討することは、時間や労力がかかる。2006年に日本学校保健会で作成されている、学校での健康診断の記録を活用して簡単にパソコンで子どもたちの成長曲線・肥満度曲線が描ける「子どもの健康管理プログラム」の活用や、学校健康診断を電子化することで、継続・共有していく体制の構築などが望まれる。

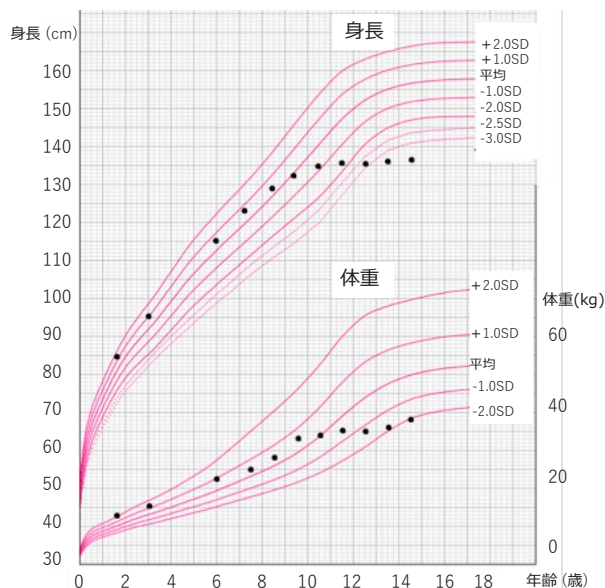


図1 本児の成長曲線

本症例では、正球性貧血、腎機能障害、脂質異常症、トランスアミナーゼ上昇、CK高値を合併した。これらの検査値異常は、経年的に増加するかどうかは不明である。甲状腺ホルモンは骨髄での赤血球産生を増加させ、

エリスロポエチン遺伝子の発現と腎臓でのエリスロポエチン産生を調節して赤血球造血を促進する。甲状腺機能低下が直接および間接的に造血を抑制し、正球性貧血をきたしたと考える⁹⁾。甲状腺機能低下は循環血漿量の低下をきたし、腎血流量や糸球体濾過量の減少を起こすことで、血清クレアチニン値が上昇したと考える^{10),11)}。甲状腺ホルモンは肝臓におけるLDL受容体の数や活性を増加させる。甲状腺機能低下は、LDL受容体の数や活性を低下させ、血中LDLの異化効率を低下させ、脂質異常症をきたしたと考える^{12),13)}。これらの変化は可逆性であり、甲状腺機能を正常化することで本症例も正球性貧血、腎機能障害、脂質異常症、トランスアミナーゼ上昇は改善した。甲状腺機能低下症とCK上昇の病態は明らかになっていない。甲状腺機能低下症によって骨格筋におけるミトコンドリアでのエネルギー産生が低下することとの関連を指摘されている¹⁴⁾。本症例は、LT4投与のみで合併症は改善したが、長い年月により不可逆的になる可能性は否定できないため、早期診断は重要であると考えられる。

結 語

著明な成長障害にもかかわらず診断まで4年を要した萎縮性甲状腺炎の一例を経験した。学校健康診断で成長曲線を使用することで本症例の成長障害をより早期に発見できた可能性がある。学校健康診断での成長曲線の使用について、地域格差がなくなるような啓発が望ましい。

この論文は、第522回日本小児科学会福岡地方会例会で発表した。

文 献

- 1) 田島敏広, 藤枝憲二: ここまでわかる成長曲線 萎縮性甲状腺炎. 小児科臨床 60: 167-172, 2007.
- 2) 南谷幹史: 萎縮性甲状腺炎, 小児内分泌学 改訂第3版, 診断と治療社: 461-463, 2022.
- 3) 上田博章, 村上城子, 岩本裕敬, 石田博, 中嶋靖潤, 川村智行, 稲田浩, 山野恒一: 心身症と考えられていた萎縮性甲状腺炎の1例. 小児科臨床: 1644-1648, 2010.
- 4) 学校保健. “特集 なぜ, なに, どうして? 学校

保健 第1回 成長曲線 3. 学校での成長曲線の活用について” 公益財団法人 日本学校保健会. <https://www.gakkohoken.jp/special/archives/201>, (参照 2024-2-14)

- 5) 初等中等教育局 健康教育・食育課. “学校健康診断をめぐる現状と経緯について” 文部科学省. https://www.mext.go.jp/content/1422788_2_1.pdf, (参照 2024-2-14)
 - 6) 吉田忍, 松井克之, 茂森昌人, 浅井哲, 藤井要: 心身症, 不登校として長期間フォローされていた慢性甲状腺炎の2女児例. 小児科臨床 56(6): 1111-1116, 2003.
 - 7) 文部科学省スポーツ・青少年局学校健康教育課. 児童生徒等の健康診断マニュアル, 公益財団法人 日本学校保健会, 2015, 126p.
 - 8) 九州学校検診協議会 成長発育・小児生活習慣病等部門. “九州沖縄地区の小中学校における学校検診での成長曲線の活用: アンケート調査の結果報告”. 公益財団法人 福岡県メディカルセンター. https://www.fmc.fukuoka.med.or.jp/fmc/pdf/Qblo.shoni/kyokusen_kekka.pdf, (参照 2024-2-14)
 - 9) Ewelina SP, Aleksandra H, Marek R a: Anemia in thyroid diseases: Pol Arch Intern Med 127(5): 352-360, 2017.
 - 10) 高田啓志, 渡辺準, 三浦彩乃, 小松理瑛子, 鑑涼介, 薄井摩稚子, 天野直子: 成長率低下を指摘されず, 腹痛での受診を契機に診断に至った萎縮性甲状腺炎の1例. 小児科臨床 75: 223-228, 2022.
 - 11) Kreisman SH, Hennessey JV: Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism: Arch Intern Med 159: 79-82, 1999.
 - 12) 和氣英一, 河野智敬, 会津克哉, 望月弘: 肝障害, 脂質異常を指摘され診断に至った萎縮性甲状腺炎の1例. 小児科臨床 69: 263-268, 2016.
 - 13) 皆川晃伸, 片山茂裕: 甲状腺機能異常症と糖・脂質代謝異常. 総合臨床 58: 1583-1586, 2009.
 - 14) 田中里奈, 清水正樹, 真保麻実, 山崎晋, 高澤啓, 鹿島田健一, 森尾友宏, 森雅亮: 橋本病を合併した混合性結合組織病の1例 hypothyroid myopathy の鑑別の重要性. 小児リウマチ 13: 43-47, 2022.
(令和6. 3. 1受付, 令和6. 4. 15受理)
- 「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」

福 岡 大 学
医 学 紀 要

第 51 卷 2 0 2 4

Medical Bulletin of Fukuoka University

Vol. 51 2 0 2 4

〒 814-0180 福岡市城南区七隈八丁目 19-1

福岡大学研究推進部

Published by Central Research Institute,
Fukuoka University
Fukuoka 814-0180, Japan

総 目 次

[原 著 (学位論文)]

Is Systolic Blood Pressure before Endoscopic Sphincterotomy Associated with Bleeding during Endoscopic Sphincterotomy for Choledocholithiasis?	Hiroaki HIRATSUKA, et al. 1
Chromoendoscopy Using the Non-extension Sign as a Marker Is Comparable to Endoscopic Ultrasonography in Terms of Diagnostic Performance for Evaluating the Invasion Depth of Early Colorectal Cancer	Kazuhiro TAKEDA, et al. 9
子連れで働くことを選択した母親のワーク・ライフ・インテグレーション	藤木久美子・他 17

[原 著]

Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Regenerate Thin Endometrium and Restore Fertility	Toyofumi HIRAKAWA, et al. 47
精神科病棟入院中の患者へのリハビリ志向プログラムの実践と効果	黒髪 恵・他 59

[症 例 報 告]

A Unique Case of Bulbar-Onset Juvenile Myasthenia Gravis, without Ocular Symptoms or Limb Muscles Weakness	Taichi MARUYAMA, et al. 29
胎児超音波断層法で出生前に診断した点状軟骨異形成症の2例	石田 倅子・他 35
頭頂葉に生じた spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage (SSPLH) の2例	藤川紘志朗・他 71
著明な成長障害にもかかわらず診断まで4年を要した萎縮性甲状腺炎	佐伯 瞳・他 77

[資 料]

看護系大学の卒後支援のための卒後動向および支援ニーズの実態調査	牧 香里・他 41
---------------------------------------	----------------

Volume Contents

NUMBER 1, MARCH

Is Systolic Blood Pressure before Endoscopic Sphincterotomy Associated with Bleeding during Endoscopic Sphincterotomy for Choledocholithiasis?	Hiroaki HIRATSUKA, et al. 1
Chromoendoscopy Using the Non-extension Sign as a Marker Is Comparable to Endoscopic Ultrasonography in Terms of Diagnostic Performance for Evaluating the Invasion Depth of Early Colorectal Cancer	Kazuhiro TAKEDA, et al. 9
Work-Life Integration for Mothers Who Chose to Bring Their Children to the Workplace	Kumiko FUJIKI, et al. 17
A Unique Case of Bulbar-Onset Juvenile Myasthenia Gravis, without Ocular Symptoms or Limb Muscles Weakness	Taichi MARUYAMA, et al. 29
Two Case Reports of Chondrodysplasia Punctata Diagnosed by Prenatal Ultrasound Screening.	Koko ISHIDA, et al. 35
Post-Graduation Trends and Support Needs of Nursing Graduates	Kaori MAKI, et al. 41

NUMBER 2, SEPTEMBER

Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Regenerate Thin Endometrium and Restore Fertility	Toyofumi HIRAKAWA, et al. 47
Practice and Effectiveness of a Recovery-Oriented Program for Patients Admitted to a Psychiatric Ward	Megumi KUROKAMI, et al. 59
Two Cases of Spontaneous Superficial Parenchymal and Leptomeningeal Hemorrhages in the Parietal Lobe	Koshiro FUJIKAWA, et al. 71
Atrophic Thyroiditis in a Patient with Severe Growth Failure for 4 Years	Hitomi SAIKI, et al. 77

福岡大学論叢（紀要）寄稿取扱要領（抄）

- 1 福岡大学研究推進部規程第3条1号に基づき、各分野における研究の成果等を発表するため、医学部の論文集（以下「医学紀要」という）を刊行することができる。
- 2 医学紀要の編集は、医学部に設置する編集委員会が行う。
- 3 医学紀要の発行は、研究推進部長が行う。
- 4 医学紀要の刊行に関する事項は、研究推進部委員会において協議する。
- 5 医学紀要に論文等を寄稿することができる者は、本学の教育職員（特任教育職員、病院客員教授および病院臨床教授・准教授を含む、以下同じ。）とする。ただし、連名で寄稿し、本学の教育職員が筆頭者となる場合は、その連名者については制限をしない。
- 6 前項本文の規程にかかわらず、次の各号のいずれかに該当する場合は、寄稿することができる。なお、第4号から第7号に該当する場合は当該学部教授会の承認が必要である。
 - 1) 本学の専任職員（教育職員を除く）、非常勤講師、臨床研修医、大学院学生・研究生、又は外国人研究員が寄稿筆頭者となり、本学の教育職員と連名で寄稿する場合。
 - 2) 本学の非常勤講師、又は外国人研究員が単独で寄稿する場合。
 - 3) 本学の大学院学生・研究生が博士学位論文を単独で寄稿する場合。
 - 4) 本学の教育職員であったものが、在職中に行った研究の成果を退職後6ヶ月以内に寄稿する場合。
 - 5) 学外の者に特に原稿を依頼する場合。
 - 6) 本学の名誉教授が寄稿する場合。
 - 7) 前各号に該当しない者で編集委員会が推薦する場合。
- 7 前2項により本学の教育職員以外の者が寄稿する場合は、その所属・職・氏名を論文等の巻頭に記載しなければならない。
- 8 掲載された論文等の著作権は、著者に属し、その内容についての責任は著者が負うものとする。
- 9 掲載された論文等は、原則として電子化しインターネット等を介し公開する。
- 10 論文等一編の原稿枚数は、A4サイズ20枚（30,000字程度、図表、写真および余白を含む）以内でなければならない。
- 11 この要領は、令和3年4月1日から実施する。

原稿掲載予定号

- 1号（3月1日発行）……………前年10月10日まで受付された論文
 2号（9月1日発行）……………4月10日まで受付された論文

福岡大学医学紀要投稿要領 (Instructions to Authors)

(2024年5月1日改正)

1. 投稿の取り決め事項

- 1) 投稿論文は、英文ないし和文とする。和文原稿には必ず英文抄録をつける。
- 2) 投稿論文は各教室（各部科）の責任者が校閲したものでなければならぬため、責任者の署名のあるカバリング・レター（医学部ホームページに様式を準備）を必ず添付する。
- 3) 原稿の長さは、標題、抄録、本文、文献、図表を含めて、50ページ以内でなければならない。
 - 英文の場合：A4用紙1枚に12フォント、ダブルスペースで1ページに相当
 - 和文の場合：400字で1ページに相当
 - 図表：1個（1つの図に複数の図を組み合わせた場合、各図）当り1ページに相当
- 4) 原稿は編集委員長宛てに届ける。
- 5) 投稿に際しては、和文及び欧文とも原稿は2部（図、表も含む）を提出する。また、原稿の電子媒体も添える。その際、コンピュータのOSと使用プログラム名及び投稿者名を記入する。
- 6) 投稿区分には、原著、症例報告、臨床と剖検、総説、図説、資料、統計、医学・看護学教育、講演、ワークショップ、学内フォーラム、座談会、最終講義、その他がある。原著及び症例報告は一定期間内に厳正な査読を行い、その結果を投稿者に提示する。投稿者は査読コメント毎に紙面で適切に回答し、論文を校正する。
- 7) 校正後の再投稿に際しては、査読コメント毎の回答、校正前原稿1部、校正履歴を明示した校正原稿1部、校正後原稿の電子媒体を締め切りまでに提出する。
- 8) 論文の根拠となる研究（動物実験、人を対象とする医学研究等）に関して、国及び福岡大学が倫理審査を求めている場合、投稿時に当該研究に関する倫理審査委員会の承認又は研究機関の長の許可を証明する文書の写しを提出しなければならない。倫理審査委員会の承認日又は研究機関の長の許可日以前に論文の根拠となる研究を実施することは倫理的に認められない。
- 9) 利益相反に関する事項の開示を行う。「福岡大学医学紀要の利益相反に関する取扱い内規」に基づき、投稿論文の全著者は、当該論文に関する利益相反について、「福岡大学医学紀要 — 利益相反記載要綱」に従い、利益相反自己申告書（医学部ホームページに様式を準備）を提出し、論文の末尾に利益相反に関する事項を公表しなければならない。利益相反の開示事項がない場合は、末尾に「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態：なし。（和文原稿）／The authors declare no conflict of interest.（英文原稿）」と記載する。

2. 原稿の書き方

A・和文原稿

- 1) 原稿は現代かなづかいの横書きとする。A4判用紙を用いる。数字は算用数字、度量衡はCGS単位（cm, g, mlなど）を用いる。
- 2) 論文の第1ページ（表紙）には、表題、著者名、所属を書く。
- 3) 第2ページには、表題（Title）、著者名（Author）、所属（Affiliation）、要旨（Abstract）、キーワード（Key words）を記載した英文抄録をおく。行間はダブルスペース、印字は12ポイントとする。
 - ① 表題は前置詞、冠詞、接続詞以外は大文字で書きはじめる。
 - ② 著者名は著者慣用のものを用い、姓はすべて大文字にしてフルネーム（例：Tarou FUKUOKA）を記入する。
 - ③ 所属に関して、福岡大学医学部及び福岡大学筑紫病院の正式名称はそれぞれ Faculty of Medicine, Fukuoka University 及び Chikushi Hospital, Fukuoka University とする。
 - ④ 要旨は内容を簡明に記載する。
 - ⑤ キーワード（Key words）は、最後に行をかえて4～6個記載する。
- 4) 3)の次に改ページ後、和文の要旨及びキーワードを記載する。要旨は総括とは異なるので、できるだけ簡明に表現する。最後に行をかえ、4～6個のキーワードをおく。
- 5) 4)の次に改ページ後、脚注ページとして次の事項を記載する。
 - ① 責任著者・別刷請求先：郵便番号・住所、氏名、Eメールアドレス（E-mail）
 - ② 学会発表や研究費の出所（明らかにしておきたい時）

- 6) 謝辞は本文の最後、文献の前に入れる。
- 7) 本文は表紙から文献そして図脚注 (Figure legends) まで通しページ番号をつける (ステイプラーで綴じないこと)。表と図はそれぞれ別に一括する。

B・英文原稿

- 1) A4判用紙を用い、印字は12ポイント、行間はダブルスペースとする。
- 2) 論文の第1ページには、Title (表題)、Author (著者名)、Affiliation (所属) を書く。タイトルは前置詞、冠詞、接続詞以外は太文字で書く。所属機関名は正式の欧文呼称で、著者名は慣用のものを用い、姓は全て太文字にしてフルネーム (例: Tarou FUKUOKA) を記載する。
- 3) 第2ページには Abstract (要旨) をおく。Key words (キーワード) は、最後に行をかえて4~6個記載する。
- 4) 3)の次に改ページ後、Footnotes (脚注ページ) とし、Address reprint requests and correspondence: として氏名、所属、住所、Eメールアドレス (E-mail) を記載する。
- 5) その他は和文原稿に準ずる。

3. 副表題の順序

- 1) 第4ページ以降は、はじめに (Introduction)、材料と方法 (Materials and Methods) 又は対象と方法 (Subjects and Methods)、結果 (Results)、考察 (Discussion)、謝辞 (Acknowledgments)、文献 (References)、図脚注 (Figure legends) の順にする。これらの章に番号を付けない。
- 2) 各副表題の中の項目に付ける小見出しの記号は、1, 1), (1) の順にする。

4. 表

論文につける図表などは図表単体のパワーポイント文書もしくはエクセル文書を作成する。

- 1) 表には番号 (表1, 英文では Table 1) を付け、表のタイトルは上におく。
- 2) 表はA4に1ページで収まる大きさとする。

5. 図

- 1) 写真は鮮明なものでなければならない。
- 2) 図には番号を付ける (図1, 英文では Fig. 1)。
- 3) 図又は写真に入れる文字は手書きが許されないので、コンピュータソフトを用いて作成する。図の題と説明は、図脚注 (英文では Figure legends) として別のA4用紙にまとめて記載する。

6. 本文中の文献引用

- 1) 本文中に文献番号に片かっこを付けて肩書する。この場合、番号は行の外ではなくて、同じ行の中に記載する。通常句読点の前に配置する。(例:「…と報告している¹⁾。」)
- 2) 歴史的な文献をすべて引用することは避け、類似研究が多数ある場合は代表的なものにとどめるか、最近の文献のみを挙げ、古いものは「……の論文を見よ」といった方法で省略することが望ましい。通常の論文ならば50以内が適当と考える。
- 3) 福岡大学医学紀要を引用するときの略称は、邦文では「福岡大医紀」、欧文では「Med Bull Fukuoka Univ」とする。

7. 文献の書き方

- 1) 文献欄の配列は引用順とする。
- 2) 著者名はすべて連記する。
- 3) 配列の順序は、著者氏名 (英文の場合、名はイニシャルのみ、例: Fukuoka T.): 題名. 雑誌名 巻: 最初のページ-終わりのページ, 年号 (西暦). とする。
- 4) 欧文雑誌名の省略法は、欧州式 (World List of Scientific Periodicals) を標準とし、自国本位のアメリカ式 (JAMA などと極端に略すなど) は用いない。

- 5) 通常の雑誌の場合の記載例：
 1) 土肥 真, 鈴木修二：遅発型アレルギー反応とT細胞. 臨床免疫 22：1884-1890, 1990.
 2) Straus FG, Maxwell MH: Withdrawal of antihypertensive therapy. J Am Me Ass 238: 1734-1737, 1988.
- 6) 単行本の場合の記載例：
 1) 杉浦光雄：食道動脈瘤の治療 第2版, 医学教育出版社（東京）, 1985.
 2) Dunhill MS: Pathological Basis of Renal Disease 2nd ed. Saunders（Philadelphia）, 1989.
 但し, 特定のページを引用したときには ed. の次に pp. 50-80 といった数字を入れる.
- 7) 編著のいる単行本の1章を引用したときの記載例：
 1) 福田 健：構造・表面レセプター. 牧野莊平・石川 孝（編）：好酸球 第2版, pp. 91-129, 国際医学出版社（東京）, 1991.
 2) Kaehny WD: Disorders of potassium metabolism. In: Schrier RW（ed.）, Renal and Electrolyte Disorders 3rd ed. pp. 85-98, Little-Brown（Boston）, 1986.
- 8) 未発表の研究成果引用は, 本文中に人名を掲げて（未発表, 英文では unpublished data）とカッコでいれ, 文献欄には載せない.

8. その他

- 1) 次の漢字はなるべく使用しないで, かなで書くことが望ましい.
 於て, 就て, 以て, 却て, 而して, 併し, 然るに, 為に, 毎に, 茲に, 即ち, 寧ろ, 乍ら, 亘り, 先ず, 勿論, 所謂, 之, 此, 其, 吾, 迄, 尚, 屢, 愈, 略（ほぼ）, 梢（やや）, 如く,
- 2) 本文中, 反復する語句には略語を用いても差し支えないが, 初出のときは省略せず, フルスベルで記述し, その直後に略語を括弧内に記す.（例：smooth muscle actin（SMA））

※福岡大学医学紀要に論文を投稿する場合の提出リスト

	提出物	個数
投稿時	カバリング・レター	1
	利益相反自己申告書	著者全員分：1
	原稿（図脚注（Figure legends）, 図表を含む）	2
	原稿の電子媒体	1
	倫理審査委員会の承認（又は研究機関長の許可）の証明書写し	1（対象論文のみ）
校正後	提示された査読コメントとコメント毎の回答	1
	校正前原稿	1
	校正履歴*のある原稿	1
	校正後の原稿の電子媒体	1

*：校正した部分が見えるように文字色を変えたり, 下線を引いたりする. また, コメントによらずに削除した場合には, 削除部分を原稿内で明記する.

福岡大学医学紀要優秀論文賞授賞について

下記のように平成5年から福岡大学医学紀要優秀論文賞が設けられています。受賞をめざして福岡大学医学紀要に質の高い論文をお寄せください。

福岡大学医学紀要編集委員会

福岡大学医学紀要優秀論文賞受賞についての内規

1. 福岡大学医学部の研究活動を促進し、福岡大学医学紀要の充実を図るために、福岡大学医学紀要優秀論文賞を設ける。
2. 受賞の対象となる論文は、前年の医学紀要の毎巻1号から2号までの原著論文の中で、投稿時に著者の年齢が40歳未満のものとする。ただし共著論文については、受賞者は筆頭著者のみとする。
3. 優秀論文は対象となる論文から1～3編を選び、賞状と副賞を授与する。副賞の金額は別に定める。
4. 優秀論文は毎年11月に開催される定例医学紀要編集委員会で選考し、受賞者に受賞を承諾するかどうかを確認した後、医学部長に答申する。
5. 優秀論文賞の表彰は、毎年2月に開催される福岡大学医学会例会の席で医学部長がこれを行う。
6. 実施は平成17年1月からとする。

福岡大学医学紀要の利益相反に関する取扱い内規

1. (届出)
福岡大学医学紀要で発表を行う者は、著者全員の利益相反に関連する事項について、別に定める様式により、事前に編集委員長に届け出なければならない。
2. (届出事項の公表)
前項の届出事項は、当該発表が掲載される福岡大学医学紀要に、当該発表と共に適宜公表する。
3. 実施は平成27年3月からとする。

福岡大学医学紀要－利益相反記載要綱

福岡大学医学紀要に投稿する場合、全ての著者は、投稿論文に関わる研究活動の開始から投稿時点までの下記の利益相反事項に関して、利益相反自己申告書により報告しなくてはならない。利益相反がない場合でも報告は必要である。

1. 所属／身分
2. 外部活動（診療活動を除く）
兼業 NPO ○○ 理事長（理事長や代表者のみ・報酬の有無は不問） ○○社 アドバイザー・社員（契約に基づく有償のもののみ記載）
3. 企業・団体からの収入（診療報酬を除く）
報酬・給与・ロイヤリティ・原稿料・講演謝礼等発表と関係のある企業からの収入が年間 100 万円を超える場合
4. 産学連携活動にかかる受入れ額
申請臨床研究に係わるもので、申告者もしくは所属分野が関与した共同研究、受託研究、コンソーシアム、実施許諾・権利譲渡、技術研修、委員等の委嘱、依頼出張、客員研究員、ポストドクトラルフェローの受け入れ、研究助成金・奨学寄付金の受け入れ、依頼試験・分析などを含む。発表と関係のある企業からの収入が年間 300 万円を超える場合
5. 産学連携活動のエクイティの有無
エクイティ equity とは、公開・未公開を問わず、株式、出資金、ストックオプション、受益権等をいう。
6. その他
上記以外のことで利益相反が懸念される事項

利益相反自己申告書

(2017年4月11日改正)

今回、「福岡大学医学紀要」に投稿する論文において、当該論文の根拠となる研究活動の開始から投稿時点までの当該論文に関わる利益相反について申告します。

論文表題	
全著者名(日本語)	
研究活動開始時期	年 月
研究機関への研究申請	有 <input type="checkbox"/> ・ 無 <input type="checkbox"/> (有の場合、下記2項目について記載)
申請した研究機関名	
研究課題名	

上記研究活動の開始1年間前から投稿時点までの利益相反は下記の状況でした。

非該当	該当	項目	該当の場合、その詳細(企業名等)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	外部活動(診療報酬を除く)	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	企業・団体からの収入(診療報酬を除く)	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	産学連携活動にかかる受入れ資金	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	産学連携活動のエクイティ*	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	その他(一親等までの利益相反を含む)	

* エクイティ equityとは、公開・未公開を問わず、株式、出資金、ストックオプション、受益権等をいう。

報告日： 年 月 日

自 署 _____

福岡大学医学紀要 第51巻 第2号

令和6年9月1日発行 編集 医学紀要編集委員会
編集委員長 小川正浩
(福岡大学研究推進部委員)

発行人 鹿志毛信広
(福岡大学研究推進部長)

発行所 福岡大学研究推進部
福岡市城南区七隈八丁目19-1 (〒814-0180)

制作 城島印刷株式会社
福岡市中央区白金2-9-6 (〒810-0012)

MEDICAL BULLETIN OF FUKUOKA UNIVERSITY

Vol. 51 No. 2 September 2024

(Web site: <https://www.med.fukuoka-u.ac.jp/research>)

Contents

Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Regenerate Thin Endometrium and Restore Fertility	Toyofumi HIRAKAWA, et al.	47
Practice and Effectiveness of a Recovery-Oriented Program for Patients Admitted to a Psychiatric Ward	Megumi KUROKAMI, et al.	59
Two Cases of Spontaneous Superficial Parenchymal and Leptomeningeal Hemorrhages in the Parietal Lobe	Koshiro FUJIKAWA, et al.	71
Atrophic Thyroiditis in a Patient with Severe Growth Failure for 4 Years	Hitomi SAIKI, et al.	77

PUBLISHED SEMIANNUALLY BY
CENTRAL RESEARCH INSTITUTE, FUKUOKA UNIVERSITY

Nanakuma Jōnan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan