

独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター

院内臨床研究報告書

平成30年度



臨床研究センター

目 次

報告書

1. 森 英毅 (総合診療科)	1
急性虫垂炎における舌診の診断特性に関する検討	
2. 末永 英世 (小児科)	5
周産期母子医療センターネットワークの構築に関する研究	
3. 原 健太郎 (看護部・手術センター)	9
碎石位手術における下肢コンパートメント症候群予防の取り組みと効果の検討	
4. 樋口 真帆 (皮膚科)	15
Galectin-9 とFoxp3 免疫染色によるATLL治療後の薬疹の再評価と 薬疹のリスク因子の検討	
5. 松尾友里子 (教育センター・初期研修医)	23
極低出生体重児における母乳栄養とその後の発育発達との関連について	
6. 大塚 寛朗 (神経内科)	27
急性期脳梗塞にて離島基幹病院からdrip, shipされた症例における 当院での臨床的検討	
7. 江島 遥 (臨床検査科)	31
当院の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD), 侵襲性インフルエンザ桿菌感染症, 劇症型溶血性連鎖球菌感染症, 侵襲性髄膜炎菌感染症の血清型の分離状況の検討	
8. 山口 英明 (診療放射線部)	36
Siemens 社製 CT 装置における高分解能撮影モードの基礎的検討	
9. 大坪智恵子 (臨床検査科・病理)	41
Glypican3, SALL4, Claudin6 発現から見たAFP産生胃癌の再検討 ～HER2 発現についての考察を加えて～	
10. 古賀 恵 (産婦人科)	45
分娩後出血におけるトラネキサム酸投与に関する検討	
11. 森塚 倫也 (統括診療部・JNP)	49
当院における医師同乗救急自動車 (EMTAC) 導入の効果	
12. 伊藤 健大 (統括診療部・JNP)	53
経口摂取が困難となった高齢患者の代理決定者である家族が感じる 栄養管理への思い (質的研究)	
13. 米丸 雄太 (診療放射線部)	59
電子線測定におけるR ₅₀ の測定精度の検討	
14. 渡邊彩友美 (薬剤部)	63
抗菌薬使用密度と手指衛生が耐性菌検出率に与える影響の検討	
15. 北里 周 (外科)	69
遠位胆管癌切除例における予後予測因子としての 好中球/リンパ球比 (NLR), 血小板/リンパ球比 (PLR) の検討	
16. 原田 瑞紀 (栄養管理室)	73
注入ペースト食の提供エネルギー量適正化についての検討	
17. 野口 美帆 (形成外科)	75
血管奇形症例における硬化療法の検討	
18. 足立 利幸 (外科)	79
急性胆嚢炎に対するPTGBD 後の腹腔鏡下手術困難因子の検討	

19.	福井季代子 (形成外科) 当科で加療を行った動物咬傷における創部合併症の検討	83
20.	杉山 哲司 (臨床工学室) 体外循環使用症例における脱血カニューレサイズと溶血に関する検討	86
21.	徳満 純一 (内分泌・代謝内科) 長崎県後期高齢者における糖尿病に関わる医療費の経年的推移に関する検討	89
22.	吉永 龍史 (リハビリテーション科) 高度救命救急センターにおける人工呼吸器装着患者の歩行獲得予後に影響を及ぼす要因	92
23.	松尾はるか (形成外科) 入院安静加療中の静脈血栓塞栓症発症予防法の再検討	98
24.	種岡 飛翔 (小児科) 当院に来院したアナフィラキシー小児症例の受診状況の検討	102
25.	濱口 陽 (小児科) 超早産児の死亡関連因子の検討	104
26.	江崎 裕幸 (小児科) NICU 入院児における新生児低血糖のリスク因子に関する検討	108
27.	津野崎絹代 (統括診療部・JNP) 外来治療センターにおける診療看護師(JNP)の介入効果	110
28.	石山 智子 (形成外科) 難治性潰瘍患者における低亜鉛血症合併の実態調査および、亜鉛製剤投与の有効性についての検討	113
29.	杉見 創 (産婦人科) 子宮頸管縫縮術を実施した初産婦と経産婦の比較検討	115
30.	大石 景子 (看護部・看護部長室) ERCP に関わる医療者の水晶体被ばく線量の実態 ～医療従事者の水晶体被ばくに対する防護対策効果～	116
31.	大塚 雅和 (小児科) 川崎病の合併症で心臓カテーテル検査、心臓造影CTを行った症例から心合併症にかかわる要因の検討	120
32.	菅 幸恵 (産婦人科) 原因不明の胎児発育不全と母体血糖値の日内変動との関連に関する研究	123
33.	百枝裕太郎 (看護部・高度救命救急センター) フライトナースの緊急度認知場面における臨床判断プロセス	124
34.	釘山 統太 (外科) 乳癌に対する乳房温存術(乳房部分切除術)における傍乳輪ジグザグ切開法の有効性と安全性の検討	131
35.	金澤 絵莉 (薬剤部) 各がん腫におけるNivolumab 投与患者の投与期間に関連する臨床背景の解析	132
36.	松田 剛 (泌尿器科) 担癌血液透析患者における白金製剤使用例の報告	138
37.	里吉 拓海 (看護部・高度救命救急センター) ドクターヘリ現場活動で救急隊員の抱く課題に関する研究	139

報 告 書

急性虫垂炎における舌診の診断特性に関する検討

(中間報告 2019 年 1 月 31 日)

総合診療科・医師 森 英毅

研究要旨：【背景】急性虫垂炎は救急疾患であり，病歴や身体診察，簡易検査によって早期診断を行う必要がある．舌の診察はベットサイドで実施できる簡易な身体診察の一つであるが，急性虫垂炎における診断特性を明らかにした先行研究はない．【目的】急性虫垂炎における舌診の診断特性を明らかにすること 【方法】研究デザイン：前向き研究（診断特性）期間：2018 年 9 月 1 日～2020 年 8 月 31 日 対象と抽出データ：当院総合診療科外来，または総合診療科スタッフが担当となった夜間救急外来，もしくは総合診療科に入院となった患者で臨床的に急性虫垂炎の診断，除外が必要と判断された 20 歳以上の成人に対し，基本のデータ他，目的検査として舌のデジタルデータを記録し，後日目的検査（Index Test）として Tongue coating index (TCI) を算出した．急性虫垂炎の至適基準は担当医師が総合的に急性虫垂炎と確定診断し，急性虫垂炎に準じた治療をおこなったもの，あるいは手術・病理学的に確定診断されたものと定義した．診断特性として感度，特異度，陽性尤度比，陰性尤度比，ROC（Receiver Operating Characteristics）曲線を算出した．【結果】2018 年 9 月 1 日～2019 年 1 月 31 日で計 31 名の患者が登録された．急性虫垂炎と診断されたものは 12 例，非虫垂炎は 19 例であった．TCI の Area under ROC curve は 0.74 ± 0.09 (95%信頼区間 0.56-0.91)，カットオフを 7 点とした場合の Sensitivity は 100% (95%信頼区間 64%-100%)，Specificity は 47.4% (95%信頼区間 24.4%-71.1%) であった．【結論】急性虫垂炎における舌診の診断特性についての検討を行った．中間報告であり，症例数がまだ少ないものの，比較的良好な予測能を示した．舌苔が少ない場合には高い感度を持って急性虫垂炎を除外できる可能性が示唆された．

(共同研究者)

最勝寺佑介，鳥巢裕一，森 隆浩，
大野直義，和泉泰衛

A. 研究目的

急性虫垂炎は頻度の高い腹部救急疾患である⁽¹⁾．治療開始までに時間を要してしまうと穿孔や腹膜炎等の合併症増加の他，死亡率の増加とも関連することが報告⁽²⁾されており，発症早期の診断が重要である⁽³⁾．腹部 CT 検査や超音波検査等の画像検査は診断に有用⁽⁴⁾ではあるものの，腹部超音波検査については，一定の時間や熟練を要すること，CT 検査については不要な放射線被曝を避けるという観点から，すべての患者に検査を実施するのは困難かつ不適切であり，病歴や身体診察，簡易検査による急性虫垂炎の早期診断方略の確立が望まれる．

Alvarado Score⁽⁵⁾は，1986 年に発表された急性虫垂炎診断に関する病歴と検査を組み合わせた臨床予測指標である．実臨床でもしばしば用いられるものだが，単独では急性虫垂炎診断や除外には十分とはいえず，その限界

も報告されている^(5, 6)．

舌の視診は中国医学では古くから重要視されてきた診察方法である^(7, 8)．生体内の生理学的，病理学的状態を反映するとされ，舌の視診所見と慢性胃炎や腸炎，悪性腫瘍との関連を示唆する報告^(9, 10)がある．急性虫垂炎についても同様に舌の状態と診断との関連性を示す先行報告⁽¹¹⁾はあるが，その具体的な診断性能について検討し，報告したものはなかった．

舌の診察はベットサイドで患者の負担なく実施できる簡易な身体診察の一つである．これまでの診断手法に加え，急性虫垂炎の診断に役立つとすれば実臨床において有用であると考えられ本院内研究を計画した．

B. 研究方法

研究デザイン：前向き研究（診断特性）

予定研究期間：2018 年 9 月 1 日～2020 年 8 月 31 日（24 ヶ月間）

セッティング：三次医療機関（国立病院機構長崎医療センター）

研究対象者：当院総合診療科外来，または総合診療科スタッフが担当となった夜間救急外来

(17:00-翌8:00)を受診、もしくは総合診療科に入院となった患者で臨床的に急性虫垂炎の診断、除外が必要と判断された20歳以上の成人のうち、本研究への参加同意が得られたものを研究対象者とした。(連続サンプリング)
認知症、精神疾患等で判断能力に欠けると推定される患者、指示に従えない、非協力、基礎疾患等により舌の観察が困難なものは除外とした。

研究対象者について、下記データを取得した。

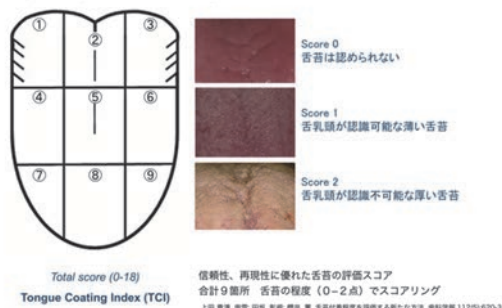
1. 患者基本データ

来院日時、発症日時、年齢、性別、身長、体重、喫煙(喫煙歴あり・なし)、来院時血圧、来院時脈拍、来院時体温、来院時酸素飽和度、Alvarado Score⁽⁵⁾

2. 目的検査(Index Test)

舌の評価に関しては、信頼性、再現性に優れたTongue Coating Index(TCI)⁽¹²⁾を用いた。TCIの測定に関しては外来受診時に指定のデジタルカメラを用いてデジタル記録として保存の上、後日アウトカムの評価者とは別の2名の評価者(診療看護師)が独立にデジタル記録のみを元にスコアリングを行い、2名の平均値を算出した。

目的検査 (Index Test)



3. 至適基準 (Reference Standard)

急性虫垂炎の至適基準 (Reference Standard) は、臨床兆候、採血検査、超音波検査や腹部CT検査、腹部MRI等の画像検査から担当医師が総合的に急性虫垂炎と確定診断し、急性虫垂炎に準じた治療をおこなったもの、あるいは手術・病理学的に確定診断されたものと定義した。診療録、もしくは電話連絡にて初診後7日後の経過を確認した。

4. 主要評価項目 統計学的解析

感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比、ROC (Receiver Operating Characteristics) 曲線を算出した。記述統計量の算出、上記診断特性に

関する統計学的解析はStata12.0(StataCorp, College Station, TX)を用いて行った。

C. 研究結果

2018年9月1日～2019年1月31日の4ヶ月間(予定期間は2020年8月31日までの24ヶ月)で計31名の患者が登録された。登録患者のフローダイアグラムをFigure.1として示す。研究期間内において非同意、または除外基準に合致する患者はおらず、31例全例でデジタルカメラによる舌のデータ記録を行った。その後、急性虫垂炎と診断された虫垂炎群は12例、非虫垂炎群は19例であった。非虫垂炎群の最終診断は憩室炎7例、急性腸炎6例、機能性胃腸症2例、骨盤内炎症性疾患1例、急性腎盂腎炎1例、月経痛1例という内訳であった。

Figure.1:Flow of participants

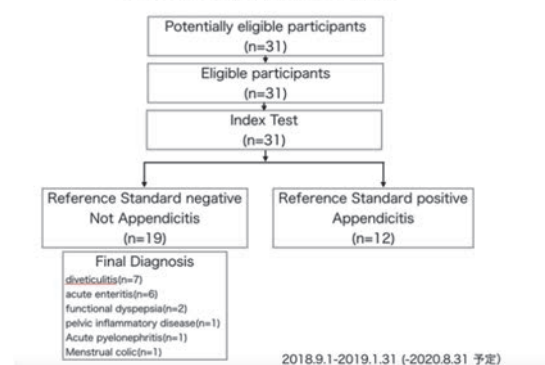


Table. 1として登録患者の患者特性を示す。登録患者の年齢中央値は42歳(四分位範囲32-50)、うち、男性は11名(35.5%)であった。非虫垂炎群のAlvarado scoreの中央値は5(四分位範囲2-6)、虫垂炎群の中央値は6(四分位範囲5-7)、また非急性虫垂炎群のTCIの中央値は7(四分位範囲5-10)、虫垂炎群の中央値は9.5(四分位範囲8-13)であった。

Table.1 Clinical characteristics of participants

	Total n=31	Not Appendicitis n=19	Appendicitis n=12
Age(years) median(IQR)*	42(32-50)	36(27-47)	44.5(37-70.5)
Male(%)	35.5(11/31)	36.8(7/19)	33.3(4/12)
Migration of pain(%)	41.9(13/31)	26.3(5/19)	66.7(8/12)
Anorexia(%)	61.3(19/31)	47.4(9/19)	83.3(10/12)
Nausea(%)	64.5(20/31)	57.9(11/19)	75(9/12)
Tenderness in RLQ** (%)	90.3(28/31)	84.2(16/19)	100(12/12)
Rebound pain(%)	38.7(12/31)	42.1(8/19)	33.3(4/12)
Elevated temperature(%)	35.5(11/31)	36.8(7/19)	33.3(4/12)
Leucocytosis(%)	56.7(17/30)	55.6(10/18)	58.3(7/12)
Shift of WBC to the left(%)	63.3(19/30)	61.1(11/18)	66.7(8/12)
Alvarado score median(IQR)*	6 (3-7)	5 (2-6)	6 (5-7)
Tongue coating index median(IQR)*	9(6-11)	7 (5-10)	9.5 (8-13)

IQR*:interquartile range RLQ**/right lower quadrant

TCI と急性虫垂炎, Alvarado score と急性虫垂炎に関する ROC 曲線を作成し, それぞれ Figure. 2, Figure. 3 として示す. Area under ROC curve はそれぞれ 0.74 ± 0.09 (95%信頼区間 $0.56-0.91$), 0.66 ± 0.10 (95%信頼区間 $0.46-0.85$) であった.

Figure.2 ROC Curve
(Tongue coating index, Appendicitis)

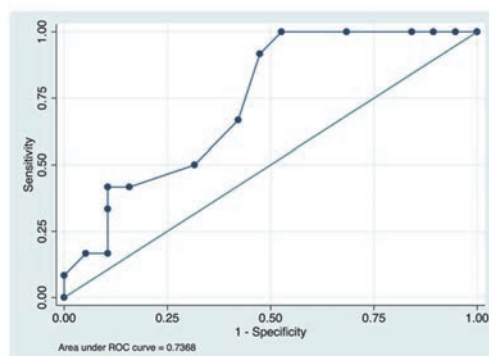
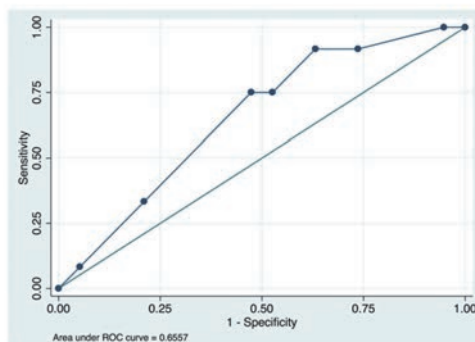


Figure.3 ROC Curve
(Alvarado score, Appendicitis)



ROC curveを参照し, TCIのカットオフを7点として 2×2 表を作成し, Table. 2 として示した. Sensitivity:100% (95%信頼区間64%-100%), Specificity:47.4% (95%信頼区間24.4%-71.1%) Positive Predict Value:54.5% (95%信頼区間32.2%-75.6%), Negative Predict Value:100% (95%信頼区間55.5%-100%) Likelihood Ratio(positive):1.9 (95%信頼区間1.2-2.9), Likelihood Ratio(negative):0であった.

Table.2 Dichotomous LR
(TCI Cut off point 7点)

	Appendicitis	Not appendicitis	Total
TCI $\geq$ 8	12	10	22
TCI $\leq$ 7	0	9	9
Total	12	19	31

Sensitivity:100%(64%-100%), Specificity:47.4%(24.4%-71.1%)
Positive Predict Value:54.5%(32.2%-75.6%), Negative Predict Value:100%(55.5%-100%)
Likelihood Ratio(positive):1.9(1.2-2.9), Likelihood Ratio(negative):0

D. 考察

急性虫垂炎診断における舌診の診断特性に関する検討を行った. 中間報告時点ではまだ症例数は少ないものの, Area under ROC curve値からは, 急性虫垂炎における舌診の診断予測能は, 既存Alvarado scoreと比較しても高く, 舌苔が少ない場合には高い感度で急性虫垂炎を除外できる可能性が示唆された. 既存のAlvarado scoreに, 舌苔の評価を加えることで病歴と身体診察のみで画像検査等の侵襲的検査を行わずに急性虫垂炎を除外できる可能性がある⁽¹³⁾. 本研究は, 前向き連続症例を対象として研究対象者全員に目的検査, 至適基準の判定を実施し, また, 目的検査 (Index Test) の評価は至適基準の判定, 実臨床とは関連のない盲検化された評価者によって行われ, work-up biasをできる限り予防した. これまで舌の状態と急性虫垂炎との関連性を示唆する報告⁽¹¹⁾はあったが, 客観性を持ってその診断特性を明らかにしたものはなく, はじめての報告である.

本研究の限界として, 単一三次医療機関の単独科を受診したケースのみを対象とした研究であり, 適応範囲が限られること (spectrum bias), また, 急性虫垂炎の診断のゴールドスタンダードは病理学的組織診断とされることが一般的であるが, 臨床診断とした点が挙げられる. ただし, 近年, 膿瘍形成などの合併症のない急性虫垂炎においては治療効果についてはさほど差がないことも報告⁽¹⁴⁾され, 手術治療でなく保存的治療を選択するケースも増加していることから, ゴールドスタンダードを病理学的組織診断としてしまうことで, 研究の実施可能性を低下させてしまう可能性があること, 急性虫垂炎診断におけるCT検査の検査特性は非常に良好⁽⁴⁾であること, 診療録, もしくは電話連絡にて初診後7日後の経過を確認し, 初療における急性虫垂炎の診断エラーについても調整

を行うこととしてこれらの限界に対する対処をできる限り行った。

さらなる症例集積を行い、解析、考察をすすめる予定である。

E. 結論

急性虫垂炎における舌診の診断特性についての検討を行った。中間報告であり、症例数はまだ少ないものの、比較的良好な診断予測能を示し、舌苔が少ない場合には高い感度を持って急性虫垂炎を除外できる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1) 論文発表

未発表（プライマリケア関連の学術雑誌への論文投稿を行う予定である。）

2) 学会発表

未発表（プライマリケア関連の学術学会において発表を行う予定である。）

<参考文献>

- 1) Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *Bmj*. 2006;333(7567):530-4.
- 2) Bickell NA, Aufses AH, Jr., Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(3):401-6.
- 3) Lewis SR, Mahony PJ, Simpson J. Appendicitis. *Bmj*. 2011;343:d5976.
- 4) Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, et al. US or CT for Diagnosis of Appendicitis in Children and Adults? A Meta-Analysis. *Radiology*. 2006;241(1):83-94.
- 5) Howell JM, Eddy OL, Lukens TW, Thiessen ME, Weingart SD, Decker WW. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of emergency department patients with suspected appendicitis. *Annals of emergency medicine*. 2010;55(1):71-116.
- 6) Malik AA, Wani NA. Continuing diagnostic challenge of acute appendicitis: evaluation through modified Alvarado score. *The Australian and New Zealand journal of surgery*. 1998;68(7):504-5.
- 7) Jiang B, Liang X, Chen Y, Ma T, Liu L, Li J, et al. Integrating next-generation sequencing and traditional tongue diagnosis to determine tongue coating microbiome. *Scientific reports*. 2012;2:936.
- 8) Chen ZL, Hu QF. Recent development in research on tongue inspection. *Chinese medical journal*. 1986;99(6):444-56.
- 9) Han S, Chen Y, Hu J, Ji Z. Tongue images and tongue coating microbiome in patients with colorectal cancer. *Microbial pathogenesis*. 2014;77:1-6.
- 10) Yin FG, Tian DL, Wang CH. The relationship between fibergastroscopic picture and tongue inspection. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan*. 1983;3(1):49-54.
- 11) Wang BDZK. Tongue image analysis for appendicitis diagnosis. *Information Sciences*. Volume 175, Issue 3, 14 October 2005, : 160-76.
- 12) 上田 貴清, 崇雪; 田坂, 彰規; 櫻井, 薫. 舌苔付着程度を評価する新たな方法. *歯科学報*. 112(5):620-3.
- 13) Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, Glasziou P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *Bmj*. 2006;332(7549):1089-92.
- 14) Sallinen V, Akl EA, You JJ, Agarwal A, Shoucair S, Vandvik PO, et al. Meta-analysis of antibiotics versus appendectomy for non-perforated acute appendicitis. *The British journal of surgery*. 2016;103(6):656-67.

周産期母子医療センターネットワークの構築に関する研究

小児科・医師 末永 英世

研究要旨：極低出生体重児の中でも、週数に比べて体重が小さい児のことをSGA児と呼ばれるが、周産期および短期予後が悪いことが知られている。SGA児のうち、3歳時にキャッチアップした群とそうでない群の2群にわけて周産期背景および短期長期予後を比較検討した。2群間で短期的には呼吸予後に有意差があり、長期的には呼吸予後や神経学的予後に有意差を認めた。多変量解析では入院中の呼吸予後にリスク比が高かった。SGA児の中でも入院中の呼吸合併症がある児は長期的には呼吸だけではなく、神経学的にも注意が必要である。

(共同研究者)

田中茂樹, 青木幹弘, 濱口 陽,
山崎一美

A. 研究目的

本邦では、わが国の新生児医療レベルは国際的に高い水準を過去 20 年以上維持している。その結果、新生児死亡率は先進国のなかで一番低くなっているが、新生児医療に関する臨床研究のレベルは必ずしも世界のトップではなく、むしろ後進国の状態である。その理由は、わが国の新生児医療現場では、目の前のハイリスク児を救命することに多くの時間を取られ、臨床研究を行う時間的余裕が無かったことがあげられる。2003 年全国の周産期母子医療センターが参加したネットワークデータベース (NRN データベース) が構築され 10 年以上が経過し、改めて本邦での予後明らかにすることが必要となってきた。極低出生体重児の中でも、週数に比べて体重が小さい児のことをSGA児と呼ばれるが、周産期および短期予後が悪いことが知られている¹⁾。SGA児の周産期背景や短期予後、長期予後を後方視的に検討することにより、日常診療においてリスクを明らかにし、出生前より予防をすることが可能になるとともに、本邦における新生児領域の臨床研究を世界に発信することを目的のひとつとする。

B. 研究方法

後ろ向き観察研究である。2003 年 1 月から 2012 年 12 月までに出生し、NRN データベースに登録された極低出生体重児のうち、SGA児について、臨床情報を NRN データベースより取得する。

SGA児のうち、3歳時点で身長がキャッチアップしている患児 (SGA-CA 群) とキャッチアップしていない患児 (SGA-NCA 群) とで周産期背景および入院時短期予後等を比較検討し、(図 1)。AGA 群を参照とした。Catch up とは身長 $\geq -2SD$ と定義²⁾した。

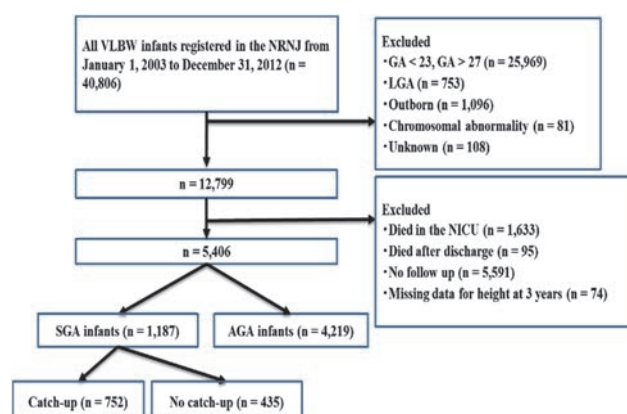


図 1. flow chart

C. 研究結果

NRN データベースに登録された極低出生体重児 40,806 名のうち、染色体異常や院外出生、23 週未満、28 週以上を除いた SGA 児は 2,925 名であった。そのうち、3 歳までフォローアップされた SGA 児は 1,187 名であり、SGA-CA 752 名で、SGA-NCA 群 435 名であった。

表 1-3、図 2 に結果を記す。3 歳時点でのキャッチアップ率は SGA 児全体で 64%で AGA 児は 81%であった。

Characteristic	AGA n=3426	SGA-CA n=752	SGA-NCA n=435
Growth			
Body weight (kg), mean (SD)	12.0(1.8)	11.7 (1.7) ^a	9.6 (1.1) ^{b,c}
Height (cm), mean (SD)	89.2(4.1)	89.6 (2.6) ^a	82.8 (2.7) ^{b,c}
Head circumference (cm), mean (SD)	18.2(1.9)	47.7 (1.7) ^a	46.0 (1.9) ^{b,c}
Prognosis			
HOT at 3 years % (95% CI)	2.6(2.1-3.2)	1.7(0.9-3.1)	5.3(3.4-8.2) ^{b,c}
Asthma % (95% CI)	11(10.3-12.6)	9.2(7.0-12.0)	6.3(4.0-9.7) ^b
Vision impairment % (95% CI)	10(9.3-11.2)	9.0(7.1-11.4)	15(11.6-18.6) ^{b,c}
Hearing impairment % (95% CI)	2.6(2.1-3.2)	0.9(0.4-2.2)	3.6(2.0-6.3)
Cerebral palsy % (95% CI)	13(11.5-13.8)	8.2(6.2-10.8) ^a	20(16.1-24.9) ^{b,c}
Cognitive development % (95% CI)	18(17.0-19.8)	17(13.8-20.2)	23(18.3-28.1)
KSPD DQ in all areas, mean (SD)	80(19)	81 (17)	71 (21) ^{b,c}
Postural-motor, mean (SD)	84(23)	87 (20) ^a	73 (25) ^{b,c}
Cognitive-adaptive, mean (SD)	82(18)	82 (17)	73 (20) ^{b,c}
Language-social, mean (SD)	80(19)	81 (19)	70 (21) ^{b,c}
KSPD DQ in all areas <70 % (95% CI)	23(21.5-24.3)	21(17.9-24.1)	40(35.0-45.2) ^{b,c}

表 1. 周産期背景

characteristic	AGA n = 4219	SGA-CA n = 752	SGA-NCA n = 435
Short-term prognosis			
RDS % (95% CI)	73(71.3-74.0)	79(76.3-82.1) ^a	79(74.8-82.4) ^b
BPD			
Oxygen at 28 days of age % (95% CI)	69(67.2-70.0)	70(66.9-73.5)	77(73.1-80.9) ^b
Oxygen at 36 weeks' PMA % (95% CI)	52(50.6-54.2)	60(55.4-63.8) ^a	68(63.3-73.1) ^b
Days of CPAP, median (range)	23 (5-37)	26 (7-39) ^a	22 (3-37)
Days of oxidant supply, median (range)	60 (35-86)	66 (40-92)	80 (46-122) ^{b,c}
Days of ventilation, median (range)	35 (16-52)	37 (22-56)	52 (34-73) ^{b,c}
HOT at discharge % (95% CI)	11(9.6-11.5)	12(9.6-14.2)	18(14.3-21.5) ^{b,c}
NEC/FIP % (95% CI)	3.8(3.3-4.4)	3.2(2.4-7)	5.3(3.6-7.8)
Days when enteral feeding of 100 mL/kg/day became established,mean (SD)	19(14)	19(11)	22(20) ^{b,c}
IVH % (95% CI)	22(20.4-22.9)	12(9.7-14.3) ^a	16(13.0-19.9) ^b
IVH Grade ≥ 3 % (95% CI)	5.1(4.5-5.8)	2.4(1.5-3.8) ^a	4.2(2.7-6.5)
PVL % (95% CI)	3.7(3.2-4.3)	2.6(1.6-4.0)	5.3(3.6-7.8)
ROP ≥ Stage 3 % (95% CI)	39(37.7-40.6)	38(34.4-41.4)	43(38.6-47.9)

表 2. 短期予後

Table 1. Perinatal characteristics in the three study groups			
Characteristic	AGA n=4219	SGA-CA n = 752	SGA-NCA n = 435
Perinatal characteristics			
Maternal age at birth (y), mean (SD)	31(5.2)	32 (5.1) ^a	32 (5.1) ^b
Parity (% first born) (95% CI)	50 (48.8-51.8)	66 (62.6-69.4) ^a	58 (53.4-62.6) ^{b,c}
Singleton % (95% CI)	81 (79.6-81.9)	79 (75.5-81.4)	80 (75.7-83.3)
DM/GDM % (95% CI)	2.3(1.9-2.8)	3.1 (2.1-4.6)	1.2 (0.5-2.7)
PIH % (95% CI)	4.1 (3.6-4.8)	42 (38.4-45.5) ^a	37(32.7-41.7) ^b
Clinical CAM % (95% CI)	33(31.5-34.4)	12(9.9-14.6) ^a	15(12.3-19.2) ^b
Pathological CAM % (95% CI)	52(50.7-54.0)	26(22.2-29.2) ^a	23(19.1-27.9) ^b
PROM % (95% CI)	45(43.5-46.5)	21(18.4-24.2) ^a	19(15.7-23.0) ^b
Antenatal steroids > 2 % (95% CI)	56(54.2-57.2)	56(52.2-59.4)	54(48.9-58.3)
Cesarean section % (95% CI)	72(70.5-73.2)	92(89.8-93.7) ^a	91(88.2-93.6) ^b
Baseline characteristics			
Birth weight (g), mean (SD)	837 (166)	631 (124) ^a	550 (114) ^{b,c}
Birth weight SDS	-0.12(0.63)	-2.18(0.74) ^a	-2.60(0.94) ^{b,c}
Birth height (cm), mean (SD)	33.1 (2.8)	30.7 (2.4) ^a	29.0 (2.5) ^{b,c}
Birth height SDS	0.055(0.018)	-1.47(0.93) ^a	-1.92(1.12) ^{b,c}
gestational age (week), mean (SD),SDS	25.5 (1.3)	26.0 (1.1) ^a	25.7 (1.1) ^{b,c}
Male gender % (95% CI)	53(52.0-55.0)	50(46.3-53.4)	51(46.6-55.9)
Apgar score			
Ap 1 min, median (range)	5 (0-10)	4 (1-9)	4 (0-9)
Ap 5 min, median (range)	7 (0-10)	7 (1-10)	7 (1-10)
Ap 5 min < 4 % (95% CI)	6.9(6.2-7.8)	7.0(5.4-9.1)	9.3(6.9-12.5)

表 3. 長期予後

Table 4. Independent factors affecting no catch-up growth rate in SGA infants born at 23-27 ^{6/7} weeks gestational age at three years of age		
Characteristic	adjusted OR	95% CI
TPN	0.85	0.63-1.16
Oxygen at 28 days of age	1.30	0.96-1.75
Oxygen at 36 weeks PMA	1.51	1.11-2.04
days of ventilation(per 1 weeks increase)	1.11	1.08-1.15
HOT at discharge	1.35	0.95-1.96
NEC/FIP	1.35	0.96-2.56
Days when enteral feeding of 100 mL/kg/day became established (per 1 week increase)	1.03	0.96-1.11
birth weight (per 100 grams increase)	0.49	0.43-0.56
birth height (per 0.1cm increase)	0.72	0.68-0.78
OR, odds ratio; CI, confidence interval; SGA, small for gestational age; TPN, total parental nutrition; NEC, necrotizing enterocolitis; FIP, follicular intestinal perforation; DM, diabetes mellitus; GDM, gestational diabetes mellitus; PIH, pregnancy induced hypertension		
^a adjusted for infant factors (gestational weeks, sex, apgar , severe IVH, PVL, and severe ROP) as well as mother factors (singleton, age, DM/GDM, PIH, CAM, PROM, antenatal steroids and cesarean section).		

図 2. 多変量解析

周産期背景については初産婦率，出生体重や出生時身長，在胎週数に有意差を認めた．入院中の短期予後についてはBPD28（日齢 28 時点での酸素使用有無）BPD36（修正 36 週時点での呼吸補助または酸素投与有無），HOT，入院日数に関して有意差を認める一方で脳室周囲白質軟化症（periventricular leucomalacia:PVL）や壊死性腸炎（Necrotizing enterocolitis: NEC），未熟児網膜症（retinopathy of premarutiry:ROP）に関しては有意差を認めなかった．

長期予後については，発育（身長・体重）だけではなく，3 歳時点での自宅酸素療法(home oxygen therapy:HOT)率，DQ，行動異常に関して 2 群間で差を認めた．

周産期因子および入院中の合併症を調整した多変量解析では，BPD36（Odds 比 1.51，95%CI :1.11-2.04）と人工呼吸器日数(Odds 比 1.11，95%CI:1.08-1.15)，出生体重(Odds 比 0.49，95%CI:0.43-0.56)，出生時身長(Odds 比 0.72，95%CI:0.68-0.78)に関して調整 Odds 比が高かった．

D. 考察

極低出生体重児の 3 歳時点で発育が catch up してるかどうかで周産期背景を比較している論文は少ない．正期産において SGA 児が catch up できるかどうかに関しては出生週数や母体の喫煙率が関わっているとの報告³⁾や，出生体重がその後の体重の推移に関わっているとの報告⁴⁾があるのみである．今回の検討では出生体重や出生時身長に有意差を認め，これまでと報告と同様の結果が得られた．

短期予後に関しては呼吸予後に有意差を認めた。Thekkeveedu らの報告⁵⁾によると、週数と体重が気管支肺異形成症 (bronchopulmonary dysplasia : BPD) の予測リスク因子として挙げられる。BPD は慢性肺疾患 (Chronical lung disease : CLD) のひとつとされており、SGA 児の中でも出生体重が小さいと呼吸予後が不良となる可能性が示唆された。脳室内出血 (Intraventricular hemorrhage : IVH) や壊死性腸炎などには有意差を認めなかった。数々の報告⁶⁻⁸⁾では出生週数と出生体重および SGA 児かどうかが児の重症度と関連すると言われている。今回の検討では死亡を含めておらず、より重症な患児が長期予後では生存しておらず、有意差が生じなかったと考えられる。

入院期間と合併率では 2 群間で有意差を認めた。これまでの報告⁹⁻¹²⁾では、重症度と入院期間に関しては相関があることが知られており、合併症が多い児は退院までに医療介入の必要性が高く、その結果として入院期間も長くなる。今回の検討でも報告と同様の結果が得られた。長期予後については喘息・難聴以外すべてにおいて 2 群間で有意差を認めた。さらに、周産期背景と入院中合併症の項目を調整した多変量解析では、BPD36, HOT, 出生体重, 出生時身長 オッズ比が高かった。Giriya ら¹³⁾は CLD を合併した超低出生体重児は CLD を合併していない児と比較して 1 歳半から 2 歳にかけての体重と頭囲が有意に低いと報告している。Isabelle ら¹⁴⁾の報告では発育不良はその後の神経学的予後に大きく関与するとされている。今回の研究においても発育不良児に神経発達予後にも有意差を認めた。

今回の検討では、後方視的検討であり、フォローアップ率が 51% と決して高くない数字であるため、選択バイアスの可能性は否定できない。また、発育には両親の身長などの他の要素も関わってくるが、データ登録項目になく、検討できていないため、今後の検討課題である。

E. 結論

23-27 週出生 SGA 児を 3 歳時点でキャッチアップしたかどうかで比較検討を行った。神経学的予後に関して長期的には有意差を認め、入院中の呼吸合併症や出生時体格が強く相関していた。SGA 児の中でも出生時の体格や入院中呼吸合併症がある児は、短期的呼吸予後だけではなく、長期的呼吸的・神経学的予後も不良であり、退院後も慎重に経過をフォローしていく必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

- (1) Suenaga H, Nakanishi H, Uchiyama A, Kusuda S, NRN Japan. Factors affecting catch-up growth deficits in small-for-gestational-age preterm infants. (投稿中)

2) 学会発表

- (1) 末永英世, 濱口 陽, 青木幹弘, 田中茂樹, NPN Japan. NPN データベースを用いた過去 10 年間に於ける極低出生体重 SGA 児予後に関する検討. 第 121 回日本小児科学会学術集会. 福岡, 2018. 04. 22.
- (2) 末永英世, 濱口 陽, 青木幹弘, 田中茂樹, NPN Japan. NPN データベースを用いた過去 10 年間に於ける極低出生体重 SGA 児予後に関する検討. 第 63 回日本新生児成育医療学会学術集会. 東京, 2018. 11. 22.

<参考文献>

- 1) Garite TJ, Clark R, Thorp JA. et al. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obs Gyne.* 2004; 191:481-487.
- 2) Takeuchi, A. et al. catch-up growth and neurobehavioral development among full-term, small-for-gestational-age children: A nationwide Japanese population-based study. *The Journal of Pediatrics* 192:41-46. e42
- 3) Leger J, Limoni C, Colin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998; 43:808-812.
- 4) Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen R J, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995; 38:267-271.
- 5) Thekkeveedu RK, Guaman MC, Shivanna B, et al. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respiratory medicine* 2017; 132:170-177.
- 6) Lee JY, Park KH, Kim A, Yang HR, Jung EY, Cho SH. Maternal and placental risk factors for developing necrotizing enterocolitis in very preterm infants. *Pediatr neonatol.* 2017 Feb; 58(1):57-62
- 7) Radic JA, Vincer M, McNeely PD. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posth

- emorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *J Neurosurg Pediatr.* 2015 Jun;15(6):580-588.
- 8) van Soorge AJ, Temote JU, Kerkhoff FT, van Rijn LJ, Simosz HJ, PeerPG, schalij-Delfos NE. Nationwide inventory of risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands
 - 9) Tsai LY, Chen YL, Tsou KI. The impact of Small-for-gestational-age on Neonatal Outcome Among Very-low-birth-weight infants 2015;56:101-7
 - 10) Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:481-7.
 - 11) Thomas P, Peabody J, Turnier V, Clark RH. A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude, and gender. *Pediatrics* 2000;106:E21.
 - 12) Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Adams JM, Silvers A, Rudolph AJ. Hyaline membrane disease and intraventricular haemorrhage in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1980;55:502-5.
 - 13) Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. *Early Hum Dev.* 2012;88:509-515.
 - 14) Guellec I, Lapillonne A, Marret S, et al. Effect of intra- and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants. *J Pediatr.* 2016;175:93-99.

砕石位手術における下肢コンパートメント症候群予防の取り組みと効果の検討

看護部（手術センター）・看護師 原 健太郎

研究要旨：【目的】WLCS 対策を実施後の発生予防効果を明らかにすることを目的とする。

【方法】2014 年 4 月から 2018 年 3 月に砕石位手術を行った 1,296 例を対象とし、予防対策の開始前後を比較した。1. 開脚位へ手術体位変更, 2. 砕石位台の下腿接触部位の圧迫予防と下腿部体圧測定, 3. 心臓の高さを基準とした下肢挙上制限, 4. 手術台ローテーションの 3 時間毎の水平位復帰, 5. 砕石位台下腿接触部位の術中除圧を砕石位 3 時間以上の予定手術全例に実施した。【結果・考察】Prevention group の WLCS 及び WLCS 疑いは皆無であった。【結論】医療チームで、共通した WLCS 対策を講ずることで、砕石位手術における WLCS 発症を予防することができる。

（共同研究者）

吉田侑生, 弓削亜矢香, 稲田律子,
福田雅史, 大仁田 亨, 谷口 堅

報告はない。

本研究では、WLCS 対策を実施後の発生予防効果を明らかにすることを目的とする。

A. 研究目的

Compartment syndrome とは、筋膜で覆われる筋区画（コンパートメント）内部の圧が浮腫、出血などのために亢進し、筋および神経を支配する細循環障害が起こり変性に陥る病態である。1979 年に Leff らが砕石位で行った膀胱全摘術および尿道形成術時に認めたことを報告し、Well leg compartment syndrome (WLCS) と呼ばれている¹⁾。

WLCS の発症率について Halliwill らは、過去 30 年のデータから砕石位手術において 3500 例に 1 例の頻度で生じたと報告している²⁾。

また、Simms らは、膀胱全摘術 500 例に対し 1 例の発症率を報告しており³⁾、国内外において症例の報告がみられている⁴⁾⁻⁷⁾。当院手術センターにおいても、過去に WLCS を発症し、減張切開によるコンパートメント開放を行った経験がある。

WLCS は、発症すると、代謝性アシドーシス、筋委縮性腎不全、Volkmann 拘縮、四肢喪失および死亡など、患者にとって重篤な後遺症を残す可能性がある。WLCS の Risk factor として、手術時間 4 時間以上、砕石位、末梢血管障害、肥満、糖尿病、間欠的空気圧迫装置、血管内容量不足、骨盤内操作による血管の牽引・圧迫、下肢の圧迫などが明らかになっている⁸⁾。しかし、症例報告や Risk factor の報告はみられるものの、発生予防のための具体的対策とその効果については明らかにした

B. 研究方法

B-1. Study setting and population

本研究の対象は、長崎医療センター手術センターで 2014 年 4 月から 2018 年 3 月に全身麻酔下砕石位手術を受けた患者である。対象の患者年齢は 20 歳以上の成人であり、3 時間以上の予定手術とした。麻酔リスクは、全ての ASA 分類を含めた。

B-2. Design

本研究は、2016 年 4 月から 2018 年 3 月は WLCS Prevention group, 2014 年 4 月から 2016 年 3 月は WLCS 対策を実施していない Control group の Case control study である。

B-3. Endpoint

B-3-1. Primary endpoint

WLCS の発生の有無。WLCS は診断基準として、WLCS の症状である puff, pain, paresthesia, paralysis, pulselessness より⁹⁾、整形外科医が診断したもの。WLCS 疑いとして上記症状はみられるが、確定診断には至らなかったもの。

B-3-2. Secondary endpoint

仙骨部皮膚障害、下腿以外の神経障害の有無。

B-3-3. Patient background

年齢、性別、身長、体重、Body Mass Index (BMI)、既往歴（糖尿病、高血圧、虚血性心疾患）

B-3-4. Intraoperative factor

手術時間、砕石位時間、麻酔時間、術中出血量、輸血の有無

B-3-5. Postoperative factor

WLCS, WLCS 疑い, 仙骨部皮膚障害, 下腿以外の神経障害

B-4. Interventions

WLCS 対策として, 手術室看護師, 外科医師, 泌尿器科医師, 産婦人科医師にて, 合同カンファレンスを行った. WLCS 対策について協議を行い, 予定3時間以上の全ての碎石位手術全例に Protocol 1-5 の適応を決定した.

Protocol 1: 碎石位から開脚位への変更

術中体位の変更可能な術式に関しては, 碎石位から碎石位台を用いない開脚位への変更を行った.

Protocol 2: 碎石位台の下腿接触部位の圧迫予防と下腿部体圧測定

手術体位固定後, 碎石位台の下腿接触部位の圧迫予防のため, 指1本分の隙間を確認することとした. 国内外での症例報告がみられる子宮悪性腫瘍手術, 膀胱悪性腫瘍手術に関してはリスクが高いと考え¹⁰⁾, 下腿部の体圧測定を実施した. 体圧測定には, PREDIA® (molten) を使用し, 減張切開の適応となる下腿コンパートメント圧に関する報告を参考とし^{11) 12)}, 40mmHg 以下に調整した.

Protocol 3: 右心房の高さを基準とした下肢挙上制限

下肢挙上による虚血予防目的で, 術中体位固定時に挙上する下肢の高さを制限した.

Protocol 4: 手術台ローテーションの3時間毎の水平位復帰

下肢の血流維持目的で, 術中水平位復帰をした. インターバル時間は3分間とし, 時間設定は, 手術室看護師, 外科医師, 泌尿器科医師, 産婦人科医師で協議の上決定した.

Protocol 5: 看護師による碎石位台下腿接触部位の術中除圧

手術室看護師による碎石位台下腿接触部位の術中除圧を行うこととした. 方法として, 碎石位台接触部位を手術開始1時間毎に手術室看護師が手を挿入し, 体圧の解除を行った.

B-5. Statistical methodology

WLCS 予防対策前後の Patient background, Intraoperative factor, Postoperative factor を Student t test, Fisher's exact test を用いて, 有水準5%で検定した. 統計ソフトには JMP pro14 を使用した.

C. 研究結果

C-1. 研究対象者数

Prevention group: 292 (外科: 227, 産婦人科: 56, 泌尿器科: 9), Control group: 660 (外科: 387, 産婦人科: 242, 泌尿器科: 31) となった.

C-2. Protocol の結果と修正

Prevention group について, Protocol 1 に従い344 (外科: 69, 産婦人科: 237, 泌尿器科: 38) は, 碎石位から開脚位へ変更となった.

Protocol 2-5 について, 292 件に適用した.

Protocol 2 について, 30 件に碎石位台下腿接触部位の体圧測定を行い, 左下腿圧の mean (SD) は 25.4 (14.7) mmHg, 右下腿圧の mean (SD) は 23.8 (11.6) mmHg であった. 術前の下腿圧の結果をもとに泌尿器科・産婦人科医師と協議を行い, 他の Protocol を遵守することで, 下腿圧測定は不要と判断し, 中止することとした.

C-3. Patient background

各診療科に分けた Patient background を Table1-3 に示す.

外科の Prevention group は Control group に比べ, 手術時間, 碎石位時間, 麻酔時間は有意に長く ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$), 術中出血量は有意に多く ($p=0.01$), 仙骨部皮膚障害は有意に少なくなった ($p=0.01$). 糖尿病は, Prevention group が有意に多かった ($p<0.01$). (Table 1)

産婦人科の Prevention group は Control group に比べ, 手術時間, 碎石位時間, 麻酔時間は有意に長く ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$), 術中出血量は有意に多く ($p=0.01$), 仙骨部皮膚障害は有意に多くなった ($p=0.02$). Prevention group の術中輸血は有意に多かった ($p<0.01$). (Table 2)

泌尿器科の Prevention group は Control group に比べ, 手術時間, 碎石位時間, 麻酔時間 ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$), 輸血は有意に少なくなった ($p<0.01$). (Table 3)

Prevention group の WLCS 及び WLCS 疑いは皆無であった. Control group は, WLCS: 2 例, WLCS 疑い: 4 例であった. Control group の WLCS 及び WLCS 疑いの発生率は 0.9% となった. (Table 4)

Table 1 Patient background (Surgery) (mean, SD)

Variable	Prevention group N= 227	Control group N= 387	<i>p</i> value
Age	67.3 (11.4)	65.8 (12)	0.12
Sex (Male: Female)	133: 94	238: 149	0.49
Height (cm)	159.7 (9.3)	160.7 (9.2)	0.18
Weight (kg)	57.8 (11.2)	58.3 (11.5)	0.58
BMI	22.6 (3.5)	22.2 (3.3)	0.14
Operation time (min)	324 (131.2)	243.9 (84.6)	< 0.01**
Lithotomy position time (min)	339.5 (130.7)	260.7 (84.7)	< 0.01**
Anesthesia time (min)	422.8 (141.6)	325.7 (90)	< 0.01**
Amount of bleeding (ml)	90.7 (198)	55.8 (147.9)	0.01*
Sacral skin disorders	14	55	< 0.01**
Neuropathy other than the lower leg	0	0	-
Transfusion	4	6	0.89
Hypertension	47	57	0.07
Diabetes	28	21	< 0.01**
Myocardial ischemia	7	4	0.11
WLCS susp.	0	2	0.72

Table 2 Patient background (Gynecology) (mean, SD)

Variable	Prevention group N= 56	Control group N= 242	<i>p</i> value
Age	52.4 (12.1)	50.3 (11.9)	0.21
Height (cm)	155.3 (6.8)	156.2 (6.1)	0.32
Weight (kg)	57.8 (11.4)	57.1 (11.1)	0.68
BMI	24.2 (5.4)	23.3 (4.1)	0.18
Operation time (min)	361.6 (147.8)	233.3 (124.8)	< 0.01**
Lithotomy position time (min)	378.2 (147.8)	249.7 (125.2)	< 0.01**
Anesthesia time (min)	450.9 (158.8)	305.7 (135.2)	< 0.01**
Amount of bleeding (ml)	845 (742)	554.9 (795.3)	0.01*
Sacral skin disorders	5	5	0.02*
Neuropathy other than the lower leg	2	0	0.03*
Transfusion	18	30	< 0.01**
Hypertension	2	17	0.54
Diabetes	3	5	0.18
Myocardial ischemia	2	1	0.09
WLCS susp.	0	1	0.43
WLCS	0	2	0.83

Table 3 Patient background (Urology) (mean, SD)

Variable	Prevention group N= 9	Control group N= 31	p value
Age	73 (12.2)	69.2 (5.1)	0.31
Sex (Male : Female)	9:00	29:02:00	0.99
Height (cm)	164.7 (7.9)	163.5 (5.7)	0.66
Weight (kg)	60.1 (15.3)	63.7 (7.3)	0.44
BMI	21.9 (4.6)	23.2 (2.5)	0.38
Operation time (min)	496.9 (84.3)	334.4 (139.4)	< 0.01**
Lithotomy position time (min)	511.1 (83.6)	352.9 (137.3)	< 0.01**
Anesthesia time (min)	621.1 (96.7)	429.3 (162.3)	< 0.01**
Amount of bleeding (ml)	610 (454.4)	1247.5 (866.2)	0.05
Sacral skin disorders	2	3	0.67
Neuropathy other than the lower leg	0	0	-
Transfusion	0	10	< 0.01**
Hypertension	4	0	0.01*
Diabetes	0	0	-
Myocardial ischemia	1	0	0.39
WLCS susp.	0	1	0.6

Table 4 Status of occurrence WLCS

	WLCS/ WLCS susp.	Predisease	p value
Prevention Group (n= 636)	0	629	0.03*
Control group (n= 660)	6	654	

D. 考察

碎石位固定は、下腿の筋区画圧の上昇¹³⁾、動脈圧の低下と酸素飽和度の低下¹⁴⁾を引き起こし、WLCSの発症に繋がる可能性がある。このことから、術中体位固定に碎石位を行わないということが有効な対策の一つとなると推察する。WLCSのrisk factorと予防法として、術中に不必要な碎石位を避けることを挙げている¹⁵⁾¹⁶⁾。本研究では、各診療科医師と協議し、開脚位に変更可能な術式は全て変更を行った。その結果、上部消化管手術、単純子宮全摘、前立腺手術など54%の術式を開脚位に変更した。開脚位におけるWLCS発症の報告はみられないことから、術前からの術中体位決定は予防策として最も有効であると考えた。しかし、術中に碎石位以外での手術操作が困難な術式では、有効な対策を立てる必要がある。術前対策では、下腿部の圧迫予防と下肢の挙上制限を行った。足関

節の位置が右心房より1cm高くなる毎に、下肢の動脈圧は0.78mmHg低下すると報告されていることから¹⁷⁾、この対策により、下肢の血流障害予防に繋がったことが推察される。術中は、視野確保のため手術台のローテーションを行い、骨盤高位頭低位となることで、足関節の位置が右心房よりも高位となることが考えられる。手術台水平復帰しインターバルをおくことは足関節の動脈圧の上昇と下肢の血流回復の図ることができる¹⁸⁾¹⁹⁾。本研究では3分間のインターバルとしたが、短時間の水平復帰でも下肢の血流改善には有効であったことが推察される。

WLCS予防対策後、WLCS、及び、WLCS疑いはみられなかった。これは、全てのProtocolが複合的作用し、有効に機能したことが推察される。Prevention groupの時間的要因（手術時間、碎石位時間、麻酔時間）、術中要因（術中

出血量、輸血)はControl groupに比べ、ハイリスク群であるといえる。この理由として、Protocol 1により、変更可能な手術は術中体位を碎石位から開脚位に移行し、開脚位での実施が困難な手術のみが対象となっている。そのため、碎石位でのみ手術可能であり、長時間手術や手術部位・範囲の関係から侵襲が大きい手術患者が対象となっていることが推察される。しかし、ハイリスクな対象にも関わらず、発症がみられなかったことには、大きな意義があると我々は考えている。

WLCSのRisk factorとして、性別、身長、体重、BMIが報告されている²⁰⁾。しかし、本研究においては、対策前後でWLCS発症に有意差があるにも関わらず、術中要因以外の患者背景において、どの項目でも有意差はみられなかった。このことから、碎石位手術を受ける患者は、潜在的にWLCSの発症の可能性があることを念頭におき、対策を立てる必要があると推察される。

本研究の課題と今後の展望として、Protocolを立てることで、WLCSの発症は予防できることが考えられる。しかし、どのProtocolが最も有効であり、優先されるものかを判断することは困難であった。よって、現在最も有効な対策として、5つのProtocol全てを統合して、1つのWLCS Preventionとして実施するのが望ましいと考える。

E. 結論

医療チームで、共通したWLCS対策を講ずることで、碎石位手術におけるWLCS発症を予防することができる。

F. 研究発表

1) 論文発表

論文執筆中

2) 学会発表

- (1) 原健太朗, 吉田侑生, 弓削重矢香, 谷口 堅. 碎石位手術における下肢コンパートメント症候群予防の取り組みと効果の検討. 第31回日本内視鏡外科学会. 福岡, 2018. 12. 8.

<参考文献>

- 1) Leff RG, Shapiro SR: Lower extremity complications of the lithotomy position. J Urol 122 (1):138-139, 1979.

- 2) Halliwill JR, Hewitt SA, Joyner MJ et al: Effect of various lithotomy positions on lower-extremity blood pressure. Anesthesiology 89 (6):1373-1376, 1998.
- 3) Simms MS, TR Terry: Well leg compartment syndrome after pelvic and perineal surgery in the lithotomy position. Postgrad Med J 81 (958):534-536, 2005.
- 4) Masaya Nishino, Miho Okano, Junji Kawada et al: Well-leg compartment syndrome after laparoscopic low anterior resection for lower rectal cancer in the lithotomy position. Asian J Endosc Surg 11(1):53-55, 2018.
- 5) Kenichi Takechi, Sakiko Kitamura, Ichiro Shimizu et al: Lower limb perfusion during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy evaluated by near-infrared spectroscopy: an observational prospective study: an observational prospective study. Anesthesiology 18 (1):114, 2018.
- 6) Daine Clarke, Steve Mullings, Safiya Franklin et al: Well leg compartment syndrome. Trauma Case Reports 23(11):5-7, 2017.
- 7) Boesgaard-Kjer DH, Boesgaard-Kjer D, Kjer JJ: Well-leg compartment syndrome after gynecological laparoscopic surgery. Acta Obstet Gynecol Scand 92(5):598-600, 2013.
- 8) Raza A, Byrne D, Townell N: Lower limb (well leg) compartment syndrome after urological pelvic surgery. J Urol 171 (1):5-11, 2004.
- 9) De Santis F, Mani G, Martini G et al: Endovascular exclusion coupled with operative anterior leg compartment decompression in a case of postthromboembolectomy tibialis anterior false aneurysm. Ann Vasc Surg 27(7):973.e1-8, 2013.
- 10) Chistoffersen JK, Hove LD, Mikkelsen KL et al: Well Leg Compartment Syndrome After Abdominal Surgery. World J Surg 41(2):433-438, 2017.
- 11) Mubarak SJ: Acute compartment syndrome, diagnosis; and treatment with the aid of the wick-catheter: J Bone Joint Surg:1091-1095, 1978.
- 12) Matsen FA: Diagnosis and management of compartmental syndromes. J Bone Joint Surg 62A:286-291, 1980.
- 13) Chase J, Harford F, Pinzur MS et al: Intraoperative lower extremity compartment pressures in lithotomy-positioned patients. Dis Colon Rectum 43(5):678-680, 2000.
- 14) Svendsen LB, Flink P, Wøjdemann M et al

- 1: Muscle oxygen saturation during surgery in the lithotomy position. Clin Physiol 17(5):433-438, 1997.
- 15) Tomassetti C, Meuleman C, Vanacker B et al: Lower limb compartment syndrome as a complication of laparoscopic laser surgery for severe endometriosis. Fertil Steril 92 (6): 2038.e9-12, 2009.
- 16) Mumtaz FH, Chew H, Gelister JS: Lower limb compartment syndrome associated with the lithotomy position: concepts and perspectives for the urologist. BJU Int: 90(8), 792-799, 2002.
- 17) Matsen FA 3rd: A practical approach to compartmental syndromes. Part I. Definition, theory, and pathogenesis. Instr Course Lect 32: 88-92, 1983.
- 18) Peters P, Baker SR, Leopold PW et al: Compartment syndrome following prolonged pelvic surgery. Br J Surg 81(8): 1128-1131, 1994.
- 19) Beraldo S, Dodds SR: Lower limb acute compartment syndrome after colorectal surgery in prolonged lithotomy position. Dis Colon Rectum 49(11):1772-1180, 2006.
- 20) Mizuno J, Takahashi T: Male sex, height, weight, and body mass index can increase external pressure to calf region using knee-crutch-type leg holder system in lithotomy position. Ther Clin Risk Manag: 25(12), 305-312, 2015

Galectin-9 と Foxp3 免疫染色による ATLL 治療後の薬疹の再評価と 薬疹のリスク因子の検討

皮膚科・医師（レジデント） 樋口 真帆

研究要旨： 【目的】 Mogamulizumab (Moga) 治療後の薬疹の評価として、Galectin-9 (Gal-9) と Foxp3 による免疫組織化学染色が有効かどうか検討した。また、Moga 治療後に薬疹を生じた症例の治療効果、予後について多角的に検討を行った。【方法】 2013 年 1 月 1 日から 2019 年 1 月 20 日までの間に長崎医療センター血液内科で ATLL と診断され、Moga 治療を行った 48 例において検討を行った。【結果】 Moga 治療後に薬疹を生じた症例の方が sIL-2R の低下割合が大きかった。化学療法併用群は単剤に比べると早期に薬疹が出やすかった。Gal-9 と Foxp3 による免疫組織化学染色に関しては、Moga 治療によって生じた薬疹、ATLL 特異疹、中毒疹ともに有意差を認めなかった。【結論】 Moga 治療後の薬疹の有無・薬疹再燃の有無に関しては、打ち切り例が多く、予後については有意差を認めなかった。今後、長期的フォロー、症例数を増やしていく必要がある。また、Gal-9 と Foxp3 免疫組織化学染色については、追加で免疫阻組織化学染色を行い、検討を行う必要がある。

(共同研究者)

石川博士, 伊東正博, 三原裕美,
吉田真一郎, 加藤丈晴, 中島 潤

A. 研究目的

ATLL はヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) を原因とする末梢性 T 細胞の腫瘍性疾患である。ATLL の治療薬として 2012 年 3 月に抗 CCR4 抗体として Mogamulizumab (Moga) が承認された。Moga は、CCR4 を標的とした抗体依存性細胞障害 (ADCC) 活性により抗腫瘍効果を示すヒト化モノクローナル抗体である。2014 年 12 月より適応が拡大され、単剤療法から mLSG15 (VCAP-AMP-VECP 療法) 併用療法の症例が増えている。また、Moga は、2014 年 3 月から再発・難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫にも適応が広がり、今後症例が増えてくる。しかし、有害事象として、薬疹を生じる例が多く、国内の臨床試験施行時には 23.8% と報告されており、内には重症薬疹の SJS, TEN, さらに死亡例も含まれている。Moga における薬疹の発症時期として、63% は 4 回以上投与後に起こるとの報告があるが¹⁾, 8 回投与終了後の数ヶ月後^{2,3)}, 消退後の再燃例もあり⁴⁾, いずれも症例報告にとどまり、起こしやすい時期に関する統計学的論文はない。さらに、ATLL 腫瘍細胞は CCR4 陽性のため皮膚浸潤をきたしやすく⁵⁾, ATLL 腫瘍細胞以外にも CD8 陽性細胞による皮疹の報告例もあり⁵⁾, 抗 CCR4 抗体による薬疹かどう

か、臨床的、病理組織学的な判定が難しいことを多々経験する。また、病理組織像で血管周囲に異型リンパ球が混在することもあり、ATLL 特異疹との鑑別が難しい。

そこで、病理組織像において、リンパ球の異型性などの組織学的特徴に加えて、Galectin-9 (Gal-9) と Foxp3 による免疫組織化学染色を追加することでより正確な判定ができないか計画した。Gal-9 は、タンデムリピートタイプに属し、免疫応答の促進, Treg の増殖などの作用があり、現在注目されている⁶⁾。Tareg Omer Mohammed らにより、血清中の Gal-9 は sIL-2R と同様に ATLL 腫瘍細胞の病勢と一致するが、薬疹時に sIL-2R と相反して再上昇し、Moga における薬疹の予測因子として 2017 年に報告された⁶⁾。Moga による薬疹出現時の病理組織像で Gal-9 免疫組織化学染色陽性も確認されている⁶⁾。Tareg Omer Mohammed らには 2 症例のみで免疫組織化学染色が行われており、今回、ATLL 特異疹とも比較することで、Gal-9 が有効であるのか検討した。Foxp3 は ATLL 腫瘍細胞を含めた Treg で発現しており、Moga 治療後の SJS 症例の病理組織では Treg が消失し、Foxp3 免疫組織化学染色は陰性であったと報告されている³⁾。

今回、Moga 使用前後で ATLL 特異疹と診断した 27 例、Moga による薬疹と判断した 20 例、当科にて非 ATLL 患者で薬疹と診断した病理組織 11 例に対して、Gal-9 と Foxp3 の免疫組織化学染色を施行し比較することで、Gal-9 と Foxp3 が有効かどうかを検討した。

また、Moga 治療後に薬疹を生じた 21 例、薬

疹を生じなかった 27 例を比較し、予後、血液学的な差異があるかなど多角的に検討した。

B. 研究方法

本研究は、後ろ向きコホート研究である。対象は、2013 年 1 月 1 日から 2019 年 1 月 20 日までの間に長崎医療センター血液内科で ATLL と診断され、Moga 治療を行ったものとした。全体としては 50 例であったが、2 例は Moga による薬疹と断定できなかったため除外し、48 例で検討を行った。そのうち、Moga 治療以前に ATLL 特異疹と診断した症例は 17 例、Moga 治療後に ATLL 特異疹と診断した症例は 17 例（治療前後ともに ATLL 特異疹と診断した症例は 11 例）、Moga 治療により薬疹を生じた症例は 21 例（ATLL 特異疹と重複している症例はそのうち 9 例）であった。また、Moga を 8 回以上投与した症例は 4 例（そのうち Moga 治療により薬疹を生じた例は 2 例）であった。

検討項目としては、(1)性別、(2)診断年齢、(3)現生存、(4)最終確認年齢、(5)Moga 開始年齢、(6)Moga 投与開始から皮疹出現までの期間、(7)皮疹出現時の Moga 投与回数、(8)最終 Moga 投与回数(総回数)、(9)Moga 治療終了後の治療効果の評価、(10)併用療法・(11)移植・(12)前治療の有無と治療内容、(13)薬疹の範囲(Grade)、(14)薬疹の種類、(15)頭頸部の皮疹・(16)角質肥厚の有無、(17)全経過中における PSL 内服の有無、(18)全経過における PSL 最大投与量、(19)薬疹消退までの期間、(20)薬疹再燃の有無、(21)薬疹消退から薬疹再燃までの期間、(22)ATLL 再燃を診断した日付、(23)Moga 開始前・(24)皮疹出現時(皮疹出現後 1 ヶ月以内)・(25)Moga 治療中の sIL-2R 最低値の時点・Moga 治療後(治療終了 1 ヶ月以内)の血液学的データ(sIL-2R, WBC, Ab-Ly, Ly, LDH, BUN, Alb, 補正 Ca)、(26)病理組織における Gal-9 免疫組織化学染色の陽性率、(27)病理組織における Foxp3 免疫組織化学染色の陽性率の計 27 項目である。

免疫組織化学染色に用いた Gal-9 は Purified anti-human Galectin-9 Antibody (9M1-3, BioLegend®)、Foxp3 は Anti-FOXP3 antibody (SP97, ab99963, abcam®)を使用した。

統計学的分析に関しては、2 群間の 2 値のデータには Fisher's exact test を用いた。また、本研究はサンプル数が少ないため、2 群間の比較としてノンパラメトリック検定を行い、独立 2 群間の有意差検定として Mann-Whitney U Test、対応のある 2 群間の比較検定として

Wilcoxon Signed-Rank Test を用いた。生存率として Kaplan-Meier 法を用いた。いずれの検定においても、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

C. 研究結果

2013 年 1 月 1 日から 2019 年 1 月 20 日まで長崎医療センター血液内科で ATLL と診断され、Moga を使用した 48 例の内訳を表 1 に示す。表 1 に示すように、Moga による薬疹の有無により、CR・PR を治療効果良好群とした場合の治療効果判定に有意差を認めなかった。【 $p=0.0596$ 】

また、米倉ら³⁾の報告では、Moga による薬疹を生じた症例の方が、観察期間中、ATLL 再燃を認めず、予後良好な傾向にあったとの報告があり、本研究でも検討した。期間としては Moga 投与開始日から死亡時点、生存例では 2019 年 1 月 20 日までを観察期間とした。結果は図 1 に示すように、Moga で薬疹を生じた症例の平均観察期間±SE は 725.70 ± 149.30 日(95%CI:433.08-1018.32)であり、薬疹を生じなかった症例の平均観察期間±SE は 577.16 ± 95.41 日(95%CI:390.17-764.15)であり、報告通りの有意差を認めなかった。

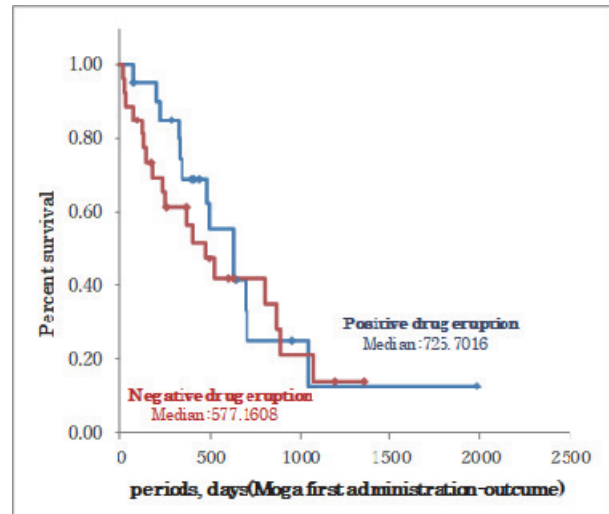


図 1) 生存曲線

【Log-rank (Mantel-Cox) test: $p=0.6136$, Gehan-Breslow-Wilcoxon test: $p=0.2463$ 】また、観察期間を生誕日から開始した場合、Moga で薬疹を生じた群の平均年齢±SE は 75.74 ± 1.79 歳(95%CI:72.23-79.25)、薬疹を生じなかった群の平均年齢±SE は $75.53 \pm 1.1.96$ 歳(95%CI:71.68-79.38)であり、有意差はなかった。

【Log-rank (Matel-Cox) test: $p=0.7068$, Gehan-Breslow-Wilcoxon test: $p=0.4269$ 】薬疹を生じた 21 例中、打ち切りは 8 例 (38.10%)、薬疹を生じなかった 27 例中、打ち切りは 9 例 (33.33%) であり、打ち切り例を多く含んでいた。

Moga と化学療法併用群は Moga 単剤群に比べて薬疹が早期に出やすいとの報告がある。Moga 薬疹の出現した投与回数、Moga 投与開始から薬疹出現までの期間について検討した。Moga 治療後に薬疹を生じた 21 例のうち、併用群は 15 例 (mLSG15 併用 13 例, THP-COP 併用 1 例, CHOP 併用 1 例)、単剤群は 6 例であった。また、薬疹を生じなかった 27 例のうち、併用群は 15 例 (mLSG15 併用 12 例, 〈R-〉CHOP 併用 3 例)、単剤群は 12 例であった。回数において、併用群の平均回数 $\pm$ SD は 3.93 ± 1.62 回、単剤群の平均回数 $\pm$ SD は 6.67 ± 1.51 回、 p 値 <0.001 であり、有意差を認めた。Moga 投与開始から薬疹出現までの期間については、併用群の平均期間 $\pm$ SD は 76.00 ± 40.7764 日、単剤群の平均期間 $\pm$ SD は 53.17 ± 16.09 日、 p 値 $=0.1853$ であり、有意差を認めなかった。

次に、Moga 治療後に薬疹を生じた 21 例の特徴を以下に示す。

(13) 薬疹の範囲としては、Grade1:3 例、Grade2:10 例、Grade3:8 例であった。

(14) 薬疹の型としては、播種状紅斑丘疹型:14 例、多形紅斑型:6 例、SJS:1 例であった。

(15) 頭頸部に皮疹を生じた症例は 15 例 (71.43%) であり、比較的多くの症例で認めた。通常の薬疹では頭頸部に皮疹がでないため、特徴的所見である。

(16) 角質肥厚を認めた症例は、5 例 (23.81%) のみであった。

(17) Moga 開始から観察期間までの全期間における PSL 内服を開始した症例は 14 例 (66.67%) であった。

(18) PSL 内服例のうち、最大の平均投与量 $\pm$ SD は 0.57 ± 0.31 mg/kg/day であった。

(19) 薬疹消退までの期間の平均期間 $\pm$ SD は 24.05 ± 22.99 日であり、そのうち PSL 内服中に消退した症例は 12 例であった。

(20) 薬疹消退後に薬疹が再燃した症例は 13 例 (62.90%) であった。薬疹再燃時の Moga 投与の平均回数 $\pm$ SD は 5.15 ± 1.41 回であり、薬疹再燃後にも投与した症例はそのうち 4 例 (30.77%) であり、Moga 最終平均投与回数 $\pm$ SD は 5.84 ± 1.86 回であった。そのうち 1 例は計 9 回投与している。PSL 内服例は 8 例 (そのうち 4 例が薬疹再燃に伴い新規で PSL 開始された。)

であり、消退から薬疹再燃までの期間としては、平均期間 $\pm$ SD は 35.85 ± 32.29 日であった。薬疹が再燃した症例の方が Moga による治療効果が高いのではないかと考え、薬疹が再燃した症例について追加で比較検討を行った。Moga 治療後の効果判定として、CR:4 例、PR:8 例、SD:0 例、PD:1 例であった。CR・PR を治療効果良好群とし比較し、 $p=0.5308$ であり、有意差を認めなかった。また、薬疹が再燃した 13 例のうち、化学療法併用群は 11 例、Moga 単剤群は 2 例であり (薬疹の再燃がなかった 8 例のうち、化学療法併用群は 4 例) であり、 p 値 $=0.1462$ となり、有意差を認めなかった。また、薬疹が再燃した症例において、予後が良好になるのか検討した。期間としては Moga 投与開始日から死亡時点、生存例では 2019 年 1 月 20 日までを観察期間とし、結果を図 2 に示す。薬疹が再燃した症例の平均観察期間 $\pm$ SE は 884.80 ± 216.00 日 (95%CI:461.45-1308.15)、薬疹が再燃しなかった症例の平均観察期間 $\pm$ SE は 427.17 ± 77.83 日 (95%CI:274.63-579.71) であり、有意差を認めなかった。

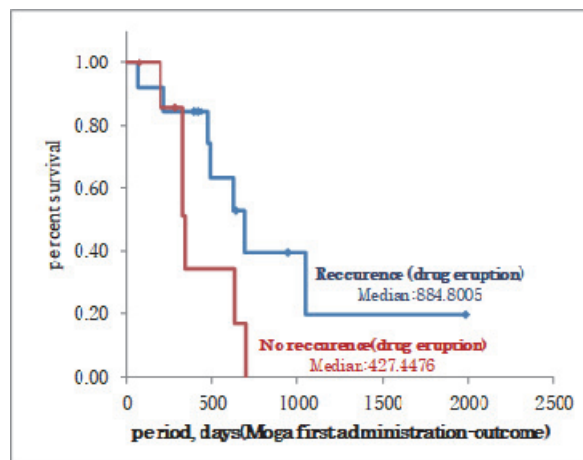


図 2) 生存曲線

【Log-rank (Matel-Cox) test: $p=0.0759$, Gehan-Breslow-Wilcoxon test: $p=0.1319$ 】薬疹が再燃した 13 例中、打ち切りは 6 例 (46.15%)、薬疹が再燃しなかった 8 例の打ち切りは 2 例 (25%) であった。

(22) ATLL が再燃した症例は 19 例 (39.58%) であった。そのうち、Moga で薬疹を生じた症例は 12 例、薬疹を生じなかった症例は 7 例であった。ATLL 再燃までの期間としては、Moga 投与開始日から ATLL 再燃が確認された日までを算出した。Moga で薬疹を生じた症例の平均再

燃期間±SD は 371.17±224.01 日であり、薬疹を生じなかった症例の平均再燃期間±SD は 181.43±109.69 日であった。薬疹が生じることで ATLL 再燃までの期間が有意に延長するか検討し、p 値=0.0571 であり、有意差を認めなかった。

(23)～(25) sIL-2R は ATLL 腫瘍細胞の腫瘍量や病勢との相関性が高く、他の WBC・LDH などの他項目と比較し、経時的に評価することで化学療法による有害事象の影響をうけることは少ない。それぞれの症例において、Moga 治療開始前、治療中の sIL-2R 最低値、薬疹出現時（出現後 1 ヶ月以内）、Moga 治療終了後（治療後 1 ヶ月以内）の sIL-2R の増減を検討した。治療開始前は 48 例、治療中の最低値は 40 例、薬疹出現時は 19 例、治療終了後は 41 例の sIL-2R の数値が確認できた。それぞれ対応する 2 点間の差を比較した。

まず、Moga において薬疹を生じた症例において検討した。

①治療開始前と治療最低値の比較(18 例)では、開始前の平均値±SD は 10782.61 ± 11259.65U/mL、最低値の平均値±SD は 1599.39 ± 1140.46U/mL であり、Cohen's d:1.1808, Hedges' g:1.1475 となり、差の平均 95%CI:13553.35-14813.10, p=0.0011 であった。
②治療開始前と薬疹出現後の比較(19 例)では、開始前の平均値±SD は 13777.21 ± 19675.27U/mL、薬疹出現時の平均値±SD は 2129.84 ± 2260.56U/mL であり、Cohen's d:0.8545, Hedges' g:0.8317 となり、差の平均 95%CI:2068.25-21226.49, p=0.0022 であった。

③治療開始前と治療終了後の比較(20 例)では、開始前の平均値±SD は 13155.35 ± 19351.38U/mL、治療終了後の平均値±SD は 3157.80 ± 7148.214U/mL であり、Cohen's d:0.7032, Hedges' g:0.6854 となり、差の平均 95%CI:646.57-19348.53, p=0.0030 であった。いずれの①～③においても有意差を認めた。

次に、Moga において薬疹を生じなかった症例において検討した。

④治療開始前と治療最低値の比較(22 例)では、開始前の平均値±SD は 31713.73 ± 50340.75U/mL、最低値の平均値±SD は 4076.68 ± 8003.37U/mL であり、Cohen's d:0.7848, Hedges' g:0.7668 となり、差の平均 95%CI:6624.31-48649.78, p<0.001 であった。

⑤治療開始前と治療終了後の比較(21 例)では、開始前の平均値±SD は 30644.52 ±

50572.57U/mL、治療終了後の平均値±SD は 6746.05 ± 10500.72U/mL であり、Cohen's d:0.6705, Hedges' g:0.654 となり、差の平均の 95%CI:1713.49-46083.47, p=0.0355 であった。

いずれの④～⑤においても有意差を認めた。また、Moga により薬疹を生じた群、生じなかった群の効果量(Cohen's d, Hedges' g)を比較すると(①と④、③と⑤)、薬疹を生じた群の効果量の方がより高値であり、sIL-2R の低下割合が大きいということになる。

(26)～(27) 病理組織における Gal-9 と Foxp3 の陽性率を図 3 に示し、ATLL とは無関係の中毒疹における Gal-9 と Foxp3 の陽性率を図 4 に示す。また、Moga 治療後に薬疹を生じ、その後、ATLL 特異疹も生じた症例の Gal-9 と Foxp3 の免疫組織化学染色の写真を図 5 に示す。それぞれの弱拡大、強拡大の写真を示す。

Gal-9 においてまず検討した。Moga において薬疹を生じた 21 例の Gal-9 平均陽性率±SD は 26.19±20.37%、ATLL 特異疹を生じた 28 例の Gal-9 平均陽性率±SD は 33.21±26.81%であった。陽性率に差があるか比較を行ったが、p 値=0.5056 であり、有意差を認めなかった。また、Moga 治療以前に生じた ATLL 特異疹 14 例の Gal-9 平均陽性率±SD は 35.0±30.06%、Moga 治療以降に生じた ATLL 特異疹 14 例の Gal-9 平均陽性率±SD は 31.43±24.13%であった。同様に比較を行い、p 値=0.9629 であり、有意差を認めなかった。

同様に Foxp3 についても検討した。Moga において薬疹を生じた 21 例の Foxp3 平均陽性率±SD は 1.90±5.12%、ATLL 特異疹を生じた 28 例の Foxp3 平均陽性率±SD は 7.50±14.04%であった。陽性率に差があるか比較を行ったが、p 値=0.0898 であり、有意差を認めなかった。Foxp3 陽性群、陰性群と分け(陽性群 13 例、陰性群 36 例)比較したが、p=0.1141 であり、これも有意差を認めなかった。また、Moga 治療以前に生じた ATLL 特異疹 14 例の平均 Foxp3 陽性率±SD は 7.86±14.77%であり、Moga 治療以降に生じた ATLL 特異疹 14 例の Foxp3 平均陽性率±SD は 7.14±13.82%であった。同様に比較を行い、p 値=1.00 であり、有意差を認めなかった。

中毒疹を生じた 11 例においても、Gal-9 と Foxp3 の陽性率を算出し、図 4 に示す。Gal-9 平均陽性率±SD は 27.27±25.33%(0-70%)であり、Foxp3 平均陽性率±SD は 4.55±5.22%であった。Moga において薬疹を生じた 21 例と中毒

疹を生じた 11 例において陽性率の差を比較したが、Gal-9 において p 値=1.00 であり、Foxp3 においても p 値=0.1637 であり、有意差を認めなかった。

図 3) Gal-9 と Foxp3 陽性率

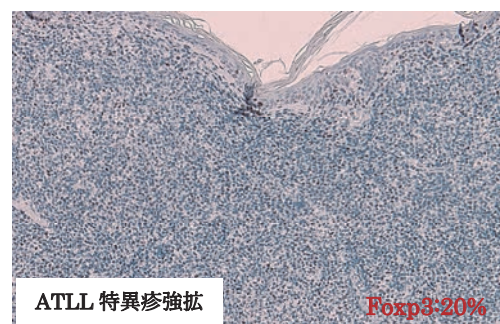
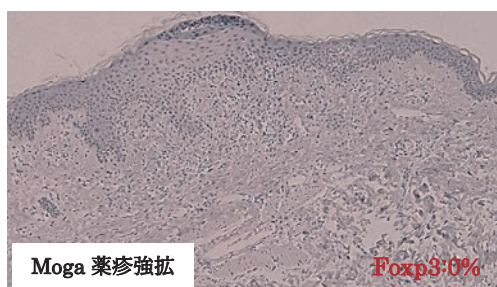
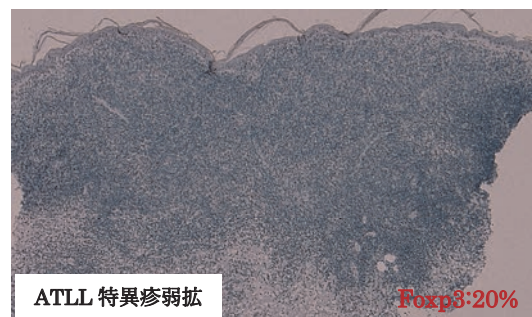
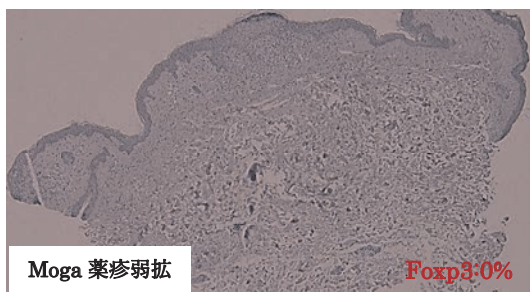
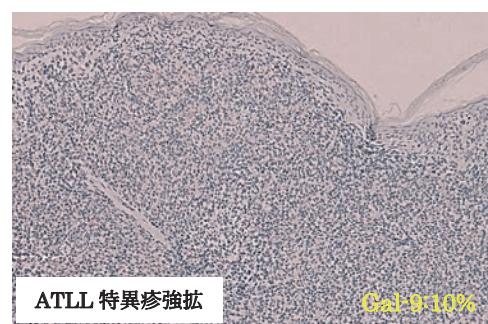
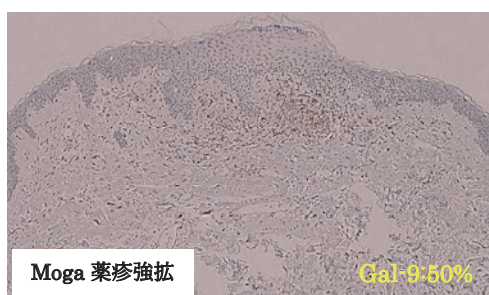
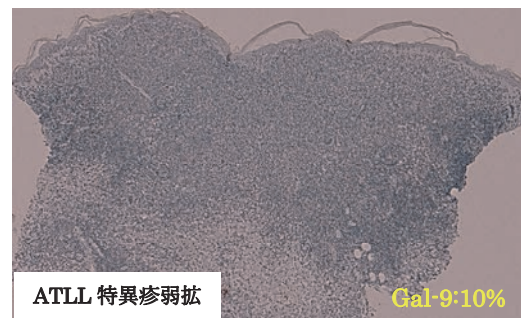
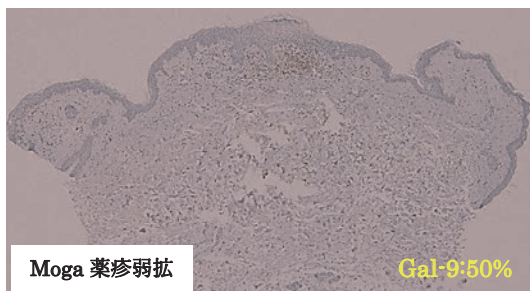
Pathological diagnosis	Gal-9(%)	Foxp3(%)
Mogamulizumab drug eruption	10	0
Mogamulizumab drug eruption	50	0
Mogamulizumab drug eruption	20	0
Mogamulizumab drug eruption	50	0
Mogamulizumab drug eruption	0	0
Mogamulizumab drug eruption	10	10
Mogamulizumab drug eruption	20	0
Mogamulizumab drug eruption	70	0
Mogamulizumab drug eruption	40	0
Mogamulizumab drug eruption	50	20
Mogamulizumab drug eruption	20	0
Mogamulizumab drug eruption	20	0
Mogamulizumab drug eruption	10	0
Mogamulizumab drug eruption	20	0
Mogamulizumab drug eruption	0	0
Mogamulizumab drug eruption	50	0
Mogamulizumab drug eruption	0	0
Mogamulizumab drug eruption	50	0
Mogamulizumab drug eruption	20	0
Mogamulizumab drug eruption	30	10
Mogamulizumab drug eruption	10	0
ATLL specific rash before Mogamulizumab	40	30
ATLL specific rash before Mogamulizumab	10	0
ATLL specific rash before Mogamulizumab	50	10
ATLL specific rash before Mogamulizumab	0	0
ATLL specific rash before Mogamulizumab	50	0
ATLL specific rash before Mogamulizumab	70	0
ATLL specific rash before Mogamulizumab	30	0
ATLL specific rash before Mogamulizumab	10	0
ATLL specific rash before Mogamulizumab	0	0
ATLL specific rash before Mogamulizumab	70	50

ATLL specific rash before Mogamulizumab	70	0
ATLL specific rash before Mogamulizumab	80	10
ATLL specific rash before Mogamulizumab	10	10
ATLL specific rash before Mogamulizumab	0	0
ATLL specific rash after Mogamulizumab	10	20
ATLL specific rash after Mogamulizumab	80	0
ATLL specific rash after Mogamulizumab	20	0
ATLL specific rash after Mogamulizumab	40	0
ATLL specific rash after Mogamulizumab	50	0
ATLL specific rash after Mogamulizumab	10	10
ATLL specific rash after Mogamulizumab	20	50
ATLL specific rash after Mogamulizumab	30	0
ATLL specific rash after Mogamulizumab	10	0
ATLL specific rash after Mogamulizumab	40	0
ATLL specific rash after Mogamulizumab	20	0
ATLL specific rash after Mogamulizumab	10	10
ATLL specific rash after Mogamulizumab	80	10
ATLL specific rash after Mogamulizumab	20	0

図 4) Gal-9 と Foxp3 陽性率

Clinical diagnosis	Cause	Gal-9(%)	Foxp3(%)
Maculopapular drug eruption	SBT	50	10
Maculopapular drug eruption	MEPM	0	0
Maculopapular drug eruption	P-CAB(Takecab®), AMPC, CAM	30	10
Erythema multiforme	CBZ, P-CAB(Takecab®)	20	0
AGEP, erythroderma	CTRX	50	0
DIHS	CBZ	70	10
AGEP	CBZ	30	10
Maculopapular drug eruption	Toxic eruption	50	0
Erythema multiforme	INH, ST, IPM/CS	0	0
Erythema multiforme	Contrast agent, Paraneoplastic	0	10
Erythema multiforme	PPI(Lansoprazole®)	0	0

図 5) Moga 治療後に薬疹と ATLL 特異疹を生じた症例



D. 考察

米倉らは、Moga により薬疹を生じた症例の方が予後良好な傾向にあると報告しているが³⁾、多角的に比較検討した報告は少ない。Moga による薬疹の有無、薬疹再燃の有無が予後・治療効果にどう影響するか検討し、以下のことがわかった。

〈1〉化学療法併用群は Moga 単剤群に比べて薬疹が早期に出やすく、併用群の平均：3.93 回、単剤群の平均：6.67 回であった。

〈2〉薬疹消退後に薬疹が再燃した症例は 21 例中 13 例と 62.90%であり、PSL 内服中の症例も含まれており、高率に再燃しやすいことがわかった。PSL 減量、長期観察により今後も症例が増える可能性はあり、Moga による薬疹を起こした症例は継続的なフォローが必要なことがわかった。本研究では、薬疹の再燃の有無が、治療効果・予後への予測因子になるといえなかったが、打ち切り症例が 21 例中 8 例 (38.10%) あり、今後経過をフォローすることで有意差を認める可能性もある。

〈3〉薬疹を生じた症例の方が、生じなかった症例と比べ、Moga 治療後の sIL-2R の効果量 (Cohen's d, Hedges' g) を比較すると高値であり、平均的に sIL-2R の低下割合が大きかった。sIL-2R は ATLL 腫瘍細胞の腫瘍量や病勢との相関性が高いため、Moga によりにより薬疹を生じた症例の方が、より治療効果が高かったと考える。ただし、薬疹が生じなかった症例でも治療前後で sIL-2R は有意に低下しており、症例ごとのマーカーとして使用することは難しかった。

〈4〉本研究では、Moga 治療後に薬疹を生じた症例において有意に予後が改善したとはいえなかったが、打ち切り例が 48 例中 16 例 (33.33%) と多く、今後、経過をフォローすることで有意差を生じる可能性はある。今後、長期フォロー、症例数を増やしていく必要がある。

また、Moga による薬疹、ATLL 特異疹、その他の中毒疹の病理組織を用い、Gal-9 と Foxp3 の免疫組織化学染色を行い、群間の比較を行ったが有意差はいずれもなかった。Foxp3 の陽性率は低く、ATLL 特異疹を繰り返し明らかな異型リンパ球のある症例も (免疫組織化学染色の写真を提示した図 5 の症例)、Foxp3 陽性率 20% と低値であった。ただし、ATLL 特異疹と Moga 薬疹いずれも経験し、いずれの病理組織標本もある症例が 8 例あり、そのうち 5 例で ATLL 特異疹の方が Foxp3 陽性率高値であり、3 例で同値であった。また、同抗体を使用し、皮下脂肪

織炎様 T 細胞リンパ腫の病理組織標本を検討した場合、25～50%の陽性率であり、比較的陽性率が低いのかかもしれない⁷⁾。Foxp3 低値であった原因を今後検討する必要がある。また、Gal-9 は、免疫応答の促進、Treg の増殖などの作用があるため、Moga 治療後には CD25 腫瘍細胞の低下に伴い、Gal-9 陽性率が高くなることが予想されたが、特に群間の有意差はなかった。今後、CD3、CD4、CD8、CD25 についても追加免疫組織化学染色することで、今回の Gal-9 と Foxp3 を再評価できる可能性はある。

E. 結論

Moga 治療後の薬疹の有無・再燃の有無については、打ち切り例も多く、長期フォロー、症例数を増やしていく必要がある。また、Gal-9 と Foxp3 における免疫組織化学染色については、CD3、CD4、CD8、CD25 を追加することで再評価する必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

学会発表後に検討

2) 学会発表

- (1) 第 338 回長崎地方会 (2019 年 4 月 7 日開催)
- (2) 第 71 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2019 年 9 月高知開催予定)

<参考文献>

- 1) Takashi Ishida et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. J Clin Oncol. 2012; 30:837-842.
- 2) Ayaka Ito et al. CD8+T-cell-mediated Interface Dermatitis after CCR4+T-cell Depletion by Mogamulizumab Treatment of Adult T-cell Leukemia/lymphoma. Acta Derm Venereol. 2017;97:377-378.
- 3) Kentaro Yonekura et al. Effect of anti-CCR4 monoclonal antibody (mogamulizumab) on adult T-cell leukemia-lymphoma: Cutaneous adverse reactions may predict the prognosis. Journal of Dermatology. 2014;41:239-244.
- 4) Takashi Ishida et al. Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. Cancer Science. 2013;104(5):647-650.
- 5) Yoshiki Tokura et al. Human T-lymphotro

- pic virus 1 (HTLV-1)-associated lichenoid dermatitis induced by CD8+ T cells in HTLV-1 carrier, HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and adult T-cell leukemia/lymphoma. Journal of Dermatology. 2015; 42:967-974.
- 6) Tareg Omer Mohammed et al. Galectin-9 as a Predictive Marker for the Onset of Immune Related Adverse Effects Associated with Anti-CCR4 MoAb Therapy in Patients with Adult T Cell Leukemia. Tohoku J. Exp. Med. 2017; 241:201-208.
- 7) Maliniemi P et al. Molecular characterization of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma reveals upregulation of immunosuppression- and autoimmunity-associated genes. Orphanet J Rare .2014;9:1-15.

表 1) Mogamulizumab を投与した ATLL48 例の内訳

Characteristics	Total (n=48)	Positive drug eruption (n=21)	Negative drug eruption (n=27)
Clinical Characteristics			
Sex , male/female	28/20	12/9	16/11
Age at diagnosis , y, median (range)	70.70(49.33-89)	69.37(49.33-83.08)	71.74(58.58-89)
Treatment			
Age at the onset of Mogamulizumab treatment , y, median (range)	71.50(49.42-89.17)	70.18(49.42-83.17)	72.52(58.75-89.17)
Chemotherapy before Mogamulizumab treatment presence/absence	38/10(79.17%/20.83%)	16/5(79.19%/20.81%)	22/5(81.48%/15.52%)
Combination therapy presence/absence	30/18(62.50%/37.50%)	15/6(71.43%/28.57%)	15/12(55.56%/44.44%)
Transplantation presence/absence	5/43(10.42%/89.58%)	2/19(9.52%/90.48%)	3/24(11.11%/88.89%)
Cutaneous involvement of ATL			
Skin eruptions before Mogamulizumab treatment	17(35.42%)	8(38.10%)	9(33.33%)
Skin eruptions after Mogamulizumab treatment	17(35.42%)	7(33.33%)	10(37.04%)
Skin eruptions both before and after Mogamulizumab treatment	11(22.93%)	6(25.57%)	5(18.52%)
Therapy evaluation after Mogamulizumab treatment			
CR/PR	14/20(29.17%/41.67%)	7/11(33.33%/52.38%)	7/9(25.83%/33.33%)
SD/PD	9/5(18.75%/10.42%)	0/3(0%/14.29%)	9/2(33.33%/7.41%)

極低出生体重児における母乳栄養とその後の発育発達との関連について

教育センター・初期研修医 松尾 友里子

研究要旨：母乳栄養は栄養、免疫防御、母子間の愛着形成など様々な面において有益であり、さらに神経発達に関しても同様であるとの報告が散見されるが、明確な結論は得られていない。2012 年から 2014 年に長崎医療センターNICU に入院した出生体重 1500g 未満の新生児 148 名を対象とし、退院時完全母乳群と非完全母乳群とに分け、3 歳時の発育発達について後方視的に比較検討した。3 歳時の発達指数 (DQ) について 2 変量解析では差を認めなかったが、周産期背景を調整変数として多変量解析を行ったところ、3 歳時 DQ 70 未満の調整オッズ比は非完全母乳群で高い結果であった。母乳栄養が神経学的発達予後の向上に寄与している可能性が示唆されたが、長期予後も含めて今後更なる研究が必要である。

(共同研究者)

田中茂樹, 青木幹弘, 末永英世,
濱口 陽, 山崎一美

A. 研究目的

母乳栄養は栄養、免疫防御、母子間の愛着形成など様々な面において有益であるといわれており、さらに神経発達に関しても同様であるとの報告が散見される。しかし本邦において母乳栄養と長期的な発育発達予後との関連について検討した報告は少なく、未だ明確な結論は得られていない。

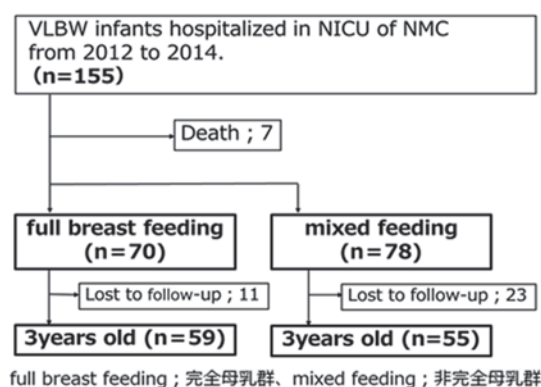
当院は Baby Friendly Hospital に認定され母乳育児を推進している施設であり、また極低出生体重児において退院後の発育発達フォローを定期的に行っている。今回は母乳栄養とその後の発育発達との関連について後方視的に検討し、母乳栄養が神経発達に及ぼす影響について明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

[研究デザイン] 後向き観察研究

[研究対象・期間]

2012 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日に当院NICU に入院した出生体重 1500g 未満の新生児 155 例のうち、3 歳時まで死亡した 7 例を除く 148 例



(図 1 : フローチャート)

[調査項目・方法]

母体情報、出生情報、入院後経過、退院時情報、短期的長期的予後について診療録より収集し、退院時完全母乳群と非完全母乳群とで比較検討した。退院時栄養方法が母乳のみであったものを完全母乳群、人工乳併用もしくは人工乳のみのものを非完全母乳群と定義した。

[統計解析方法]

2 群間での単変量解析を行う際には、連続変数の場合には Student's t 検定または Mann-Whitney U 検定を、名義変数の場合には χ^2 検定または Fisher's の直接確率計算法を用いて解析した。両群間の多変量解析を行う際には、多重ロジスティック回帰分析を用い、P 値 < 0.05 を有意差ありとして検討した。

C. 研究結果

上記基準を満たした 148 例のうち、退院時完全母乳群 70 例 (47%), 非完全母乳群 78 例 (53%) であった。3 歳時のフォローアップ率は完全母乳群で 84%, 非完全母乳群で 71% であった。母体背景については単胎率 (93% vs 63%, $P < 0.01$) に関してのみ有意差を認めた (表 1)。

児の周産期背景については、在胎週数・出生体重に関して有意差はなく、退院時 HOT 導入率 (0% vs 12%, $P < 0.01$) に有意差を認めた。また退院時体重・身長に関して有意差を認めた (体重: 2621.5 (2380–2761) g vs 2718 (2438.5–3161) g, $P < 0.01$, 身長: 45.5 (44–47.13) cm vs 46.75 (45–49) cm, $P < 0.01$) が、SDS は差を認めなかった (-1.21SD vs -1.17SD, $P = 0.925$ / -1.9SD vs -1.7SD, $P = 0.392$)。さらに退院時修正週数に関しても有意差を認めた (40w (39–42) vs 41w (40–43), $P < 0.02$) (表 2)。

長期予後については、3 歳時の発達指数 (DQ) について 2 変量解析では有意差を認めなかったが、周産期背景を調整変数として多変量解析を行ったところ、3 歳時 DQ 70 未満の調整オッズ比は非完全母乳群で高い (aOR: 6.46, 95% CI: 1.29–32.3) 結果であった (表 3)。

	full breast feeding (n=70)	mixed feeding (n=78)	P value
Maternal age at birth (year), mean (SD)	32 (5.3)	31 (5.4)	0.62
Parity (%first born)	33/70 (47%)	35/78 (45%)	0.87
Singleton, n (%)	65/70 (93%)	49/78 (63%)	<0.01
DM, n (%)	1/70 (1.4%)	6/78 (7.7%)	0.12
PIH, n (%)	25/70 (36%)	18/78 (23%)	0.10
Clinical CAM, n (%)	18/69 (26%)	14/68 (21%)	0.55
Pathological CAM, n (%)	35/60 (58%)	32/66 (48%)	0.29
PROM, n (%)	10/61 (16%)	14/67 (21%)	0.65
Antenatal steroids>2, n (%)	51/68 (75%)	56/72 (78%)	0.84
Cesarean section, n (%)	49/70 (70%)	63/78 (81%)	0.18

表 1: 母体背景

	full breast feeding (n=70)	mixed feeding (n=78)	P value
outborn, n (%)	2/70 (2.9%)	5/79 (6.3%)	0.45
Gestational age at birth (week), mean (SD)	28.9 (3.1)	29.3 (3.0)	0.37
Apgar at 1 minute, median (range)	5 (3–7.5)	6 (4–8)	0.20
Apgar at 5 minutes, median (range)	8 (7–9)	8 (7–9)	0.69
Apgar<4, n (%)	2/69 (2.9%)	5/78 (6.4%)	0.45
SGA, n (%)	23/70 (33%)	24/76 (32%)	1
Sex, n (%male)	29/70 (41%)	40/78 (51%)	0.25
Birth weight (g), mean (SD), SDS	1019 (304), -1.17	1052 (290), -1.33	0.50
Height at birth (cm), mean (SD), SDS	35.0 (3.9), -0.95	35.6 (3.7), -0.92	0.55
Head circumference at birth (cm), mean (SD)	26.3 (2.6)	26.1 (2.6)	0.63
RDS, n (%)	34/70 (49%)	45/78 (58%)	0.32
人工換気使用日数, median(range)	5.5 (0–30.25)	13.5 (0–38.75)	0.17
CPAP使用日数, median(range)	4.5 (0–28.5)	6 (0–31)	0.64
CLD 36week, n (%)	17/70 (24%)	20/78 (26%)	1
PDA, n (%)	38/70 (54%)	37/78 (47%)	0.41
LCC, n (%)	22/69 (32%)	21/78 (27%)	0.59
IVH, n (%)	3/70 (4.3%)	7/78 (9.0%)	0.33
PVL, n (%)	4/70 (5.7%)	5/78 (6.4%)	1
Sepsis, n (%)	14/70 (20%)	20/77 (26%)	0.44
経腸栄養確立日数mean, SD	14 (18)	14 (6.6)	0.09
NEC/FIP, n (%)	5/70 (7.1%)	2/78 (2.6%)	0.26
ROP≥Ⅲ, n (%)	10/68 (15%)	13/77 (17%)	0.82
HOT, n (%)	0/70 (0%)	9/78 (12%)	<0.01
退院時体重(g), median(range), SDS	2621.5 (2380–2761) -1.21	2718 (2438.5–3161) -1.27	<0.01/0.925
退院時身長(cm), median(range), SDS	45.5 (44–47.13) -1.9	46.75 (45–49) -1.6	<0.01/0.3927
退院時頭囲(cm), median(range)	34 (33–35)	34.6 (33.5–35.5)	0.01
退院時修正週数, median(range)	40 (39–42)	41 (40–43)	0.02
入院期間, median(range)	87 (63.75–115.75)	94 (66.5–124.75)	0.33

表 2: 児の背景・短期的予後

	full breast feeding(n=70)	mixed feeding (n=78)	P value	aORs	95%CI
DQ at 3 years, mean (SD)	87 (15)	83 (17)	0.17	1.03	0.99–1.07
DQ<70, n (%)	6/59 (10%)	12/55 (22%)	0.12	6.46	1.29–32.3
姿勢・運動 (P-M)	92 (19)	87 (22)	0.21	1.03	1.00–1.06
認知・適応 (C-A)	88 (16)	85 (17)	0.24	1.03	0.99–1.06
言語・社会 (L-S)	87 (17)	81 (19)	0.08	1.02	0.99–1.06
HOT, n (%)	0/61 (0%)	4/59 (6.8%)	0.06	-	-
Visual impairment, n (%)	6/62 (9.7%)	2/59 (3.4%)	0.27	0.17	0.012–2.36
Cerebral palsy, n (%)	3/61 (4.9%)	4/59 (6.8%)	0.71	3.72	0.22–61.8
Hearing impairment, n (%)	0/62 (0%)	1/59 (1.7%)	0.49	-	-
Weight at 3 years(kg), mean(SD), SDS	12.0 (1.6), -0.93SD	12.3 (1.9), -0.76SD	0.40	-	-
Height at 3 years(cm), mean(SD), SDS	89.0 (4.2), -0.95SD	89.2 (4.4), -0.88SD	0.75	-	-
Head circumference(cm), mean(SD)	48.6 (1.7)	48.4 (1.6)	0.58	-	-
Kaup, mean (SD)	15.1 (1.2)	15.4 (1.4)	0.32	-	-
Kaup 15-18, n (SD)	32/61 (52%)	36/59 (61%)	0.36	2.85	0.89–9.09

表 3: 児の長期的予後

D. 考察

これまでの研究で、長期母乳栄養は児の感染防御や口腔環境の改善、将来的な肥満や2型糖尿病のリスクを減少させる可能性があると考えられている¹⁾。また、神経発達に関しても長期予後に関する報告が発表されている。Hortaが行った17つの研究のメタ解析では、母乳栄養群において知能指数(IQ)が3.44高く(95%信頼区間:2.30-4.58)、母親のIQで補正した9つの研究においても母乳栄養群においてIQが2.62高い(95%信頼区間:1.25-3.98)という結果であった²⁾。母乳にはドコサヘキサエン酸(DHA)やアラキドン酸(AA)といった長鎖多価不飽和脂肪酸が多く含まれており、これらが神経発達向上に寄与していると考えられている³⁾。

本邦においては、極低出生体重児において母乳摂取量と神経学的発達予後(DQ)との間に用量依存性の相関が認められた⁴⁾とする報告もあるが、未だ報告数は少なく明確な結論は得られていない。

本研究では退院時完全母乳栄養群と非完全母乳栄養群において比較検討を行った。短期予後については退院時身長・体重には有意差を認めたが、SDSにすると有意差は認めず、退院時修正週数の差が関与しており、体格の有意差はないものと考えた。

また、退院時HOT導入率について有意差を認めた。検索した範囲では母乳率とHOT導入率についての関連を示した論文は見つからなかった。HOT導入は複数の要因で肺胞へ炎症が持続し、その結果として、重症の呼吸障害が継続している状態をさす。母乳にはDHAが多く含まれており、それによる抗炎症反応として持続的な呼吸障害を防止した可能性がある。

長期予後について3歳時DQは2変量解析で有意差を認めなかったものの、母体・児因子で調整した多変量解析においてDQ<70%となるリスクは非完全母乳群で高いという結果であった。これまでに極低出生体重児における母乳栄養

児は生後4週時点でのDHA値が高く、5歳時の知能・運動発達検査はともに優れていた⁵⁾とする報告もあり、本研究でも同様の結果が示唆された。

本研究では、①後方視的研究であり症例数・3歳時のフォローアップ率ともに十分でないこと、②非完全母乳群における母乳の割合について検討していないこと、③両親のIQや家庭環境などの社会的因子について検討していないことなど課題が残る。

社会的因子で調整した結果については、11~13歳時のWISCは母乳栄養群において有意に上昇しなかった⁶⁾とする報告もあれば、3歳時のStanford-Binet Composite IQは5.0上昇⁷⁾、Peabody Picture Vocabulary Testは4.6上昇した⁸⁾という報告もあり、知能指数の評価方法によっても異なることが示唆されている。本研究を含め本邦の報告では新版K式発達検査を用いているものが多く、検査方法についても検討が必要と考える。

E. 結論

退院時母乳栄養と3歳時の神経発達予後について検討した。3歳時DQには有意差を認めなかったが、多変量解析において非完全母乳群では3歳時DQ<70となるリスクが高いという結果であった。今後は症例集積に加えて社会的因子の検討などさらなる検討を進め、母乳栄養が神経発達に及ぼす影響について明らかにしたい。

F. 研究発表

1) 論文発表

執筆中

2) 学会発表

- (1) 松尾友里子, 末永英世, 濱口 陽, 武田敬子, 青木幹弘. <ポスター>極低出生体重児における母乳栄養と予後との関連性. 第63回日本新生児成育医学会学術集会. 東京, 2018. 11. 23.

<参考文献>

- 1) Casar G victora, Rajiv Bahl, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet. 2016; 387: 475-90.
- 2) Bernardo L Horta, Christian Loret de Mo la, et al. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatrica. 2015; 104.
- 3) J Thomas Brenna, Behzad Varamini, et al. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. Am J clin Nutr. 2007; 85: 1457-64.
- 4) 滝 元宏, 小林 梢ら. 極低出生体重児の予定日までの母乳摂取量が修正1歳半, 3歳時の発達に与える影響. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2015; 51: 1209-17.
- 5) K. Tanaka, N. Kon et al. Does breast feeding in the neonatal period influence the cognitive function of very-low-birth-weight infants at 5 years of age? Brain&Development. 2009; 31: 288-93.
- 6) Wigg NR et al. Does breastfeeding at six months predict cognitive development? Australian and New Zealand Journal of Public Health. 1998; 22(2): 232-6.
- 7) Johnson DL et al. Breastfeeding and children's intelligence. Psychological Reports. 1996; 79: 1179-85.
- 8) Bernard L Horta, Rajiv Bahl, et al. Evidence on the long-term effects of breastfeeding- systematic reviews and meta-analysis. WHO Library Cataloguing-Publication Data. 2007.

急性期脳梗塞にて離島基幹病院から drip , ship された症例における 当院での臨床的検討

神経内科・医師(レジデント) 大塚 寛朗

研究要旨： 急性期脳梗塞における t-PA 投与及び主幹動脈閉塞における血栓回収療法などの再還流療法は確立されている。当施設は県央地区並びに離島医療圏における脳卒中拠点病院である。離島病院に搬送された急性期脳梗塞に対しては当院へ画像コンサルトがあり、再還流療法の適応例には前医にて t-PA(Drip)を行い、当院へヘリコプター搬送(Ship)し血栓回収療法(Retrieve)を検討する drip, ship, and retrieve を行っているが、これらの症例数は年間で数例程度であり、また搬送時間を要する点など離島病院との連携などが課題となっていた。そこで近年の drip, ship 症例全数の把握及び、2017 年より対馬市の離島病院(C 病院)との間で離島病院前脳卒中ホットラインを試行したが、それらが搬送時間や症例数の増加に寄与するか検証する。(方法)2010-2018 年に離島病院(A-F 病院)より drip, ship された症例全数を把握した。また 2018 年に関しては、当院へ搬送された症例(spoke 群)と当院に直接来院し t-PA 投与を行った群(hub 群)との間で背景や搬送時間などを比較検討した。C 病院からの症例数や、t-PA 投与までの時間、搬送時間を検討し離島病院前脳卒中ホットラインの効果を検証した。(結果)近年の当院搬送症例は増加傾向であった。また、spoke 群と hub 群では背景に有意差は見られず、転帰良好群に有意差はなかった。また、離島病院前脳卒中ホットラインの効果としては、搬送症例数の増加や、当院到着までの時間や t-PA 投与までの時間に短縮効果をもたらす可能性があった。(考察)drip, ship 症例は増加傾向にあることがわかった。また、離島病院前脳卒中ホットラインが症例数の増加に寄与している可能性も伺えた。今後も症例を集積していく必要がある。

(共同研究者)

脳神経外科(医長)	日宇 健
神経内科(医長)	岩永 洋
脳神経外科(部長)	堤 圭介

治療ガイドラインでは TTW が明確に定められている治療である。また、再灌流療法(血栓溶解療法及び血栓回収療法)に関しては治療開始時間が早いほどより良好な転機が期待できることはすでに示されている。

A. 研究目的

A-1. 背景

急性虚血性脳卒中(AIS)における alteplase(t-PA)投与は 1995 年 NINDS t-PA stroke study において転機改善効果が示され、その後、本邦でも 2005 年に国内承認され、2012 年に Therapeutic time window(TTW)が 3 時間から 4.5 時間に延長となった。それでもなお TTW は短くまた単独では、閉塞した主要頭蓋内動脈近位部の血行再開通率は、内頸動脈終末部閉塞患者のうち早期の再開通例はわずか 1/3 程度と低いのが現状である。そこで脳血管内治療が注目され、2015 年には、MRCLEAN 研究を皮切りに 5 つの RCT の結果から、血栓回収療法と血栓溶解療法を組み合わせることでの t-PA 単独群と比較した有効性が示された。血栓溶解療法及び血栓回収療法は、本邦の脳卒中

A-2. 当院の離島医療における役割、現状と課題

離島医療圏の拠点病院としての役割のある当院は離島医療圏における 3 次救急疾患の診断・治療を目的とし、1991 年に導入した画像伝送システムを活用している。それらを有効に活用することで離島での AIS に対しては、適応のあるものに対して、t-PA 投与後ヘリコプター搬送を行い、当院で血管内治療を施行する海上輸送を介した drip, ship, and retrieve approach を構築している。この診療体制に関しては 2016 年日本脳血管内治療学会において我々は、当院で急性期脳梗塞と診断され再灌流療法を行った群(Hub 群)と五島市の離島基幹病院(A 病院)で急性期脳梗塞の診断で搬送され再灌流療法を行った群(Spoke 群)の 2 群間における modified Rankin Scale (mRS)0-2 で示される転機良好群に統計学的な有意差はな

かったことを報告した。しかし spoke 群では発症から当院着までの時間を示す onset to door time は平均 313 分経過してしまうことが判明した。他の大規模離島の搬送時間を含めて考察を行うと、現在の脳卒中治療ガイドラインにおける血管内治療開始時間の 6 時間を超過する症例が多数存在することが考察され、いかに治療開始時間や搬送までの時間を短縮するかが今後の課題となった。

A-3. 本研究の目的

以上を踏まえた本研究の目的は 2 点あり、1 点目は、海上輸送を介した drip, ship and retrieve における現状の把握の目的とし、2010 年 1 月-2018 年 12 月までに AIS と診断し、離島基幹病院より当院に drip, ship された症例数の把握。また、離島基幹病院にて初期診療を開始した群 (Spoke 群) と当院で初期診療を開始した群 (Hub 群) における患者予後に関する検討を行うことを目的とする。

2 点目は、課題であった治療開始時間を短縮する取り組みとして、我々は当院脳神経外科、神経内科、救急科、対馬市の離島基幹病院 (C 病院) で連携し、2017/11/1 より離島病院前脳卒中ホットラインを開始した。再灌流療法を行う症例数の増加や、t-PA 治療症例数の増加に寄与するかを検討することを目的とする。

B. 研究方法

B-1. 対象

研究対象は 2010 年 1 月から 2018 年 12 月までに五島市・対馬市・壱岐市にある離島基幹病院 (A-F 病院) より drip, ship にて搬送された症例。および 2018 年に当院に搬送され t-PA 投与をした症例を対象とした。本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報を当院電子カルテ上の診療録および DPC を用いて実施する研究であり、研究対象者から文書または口頭による同意は得ていない。その為、研究についての情報を研究対象者に公開 (病院内に掲示及び病院ホームページへの掲載) し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障した。t-PA 投与基準に関しては、日本脳卒中学会 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針により治療が適当と当院の脳卒中診療を専門とする科 (脳神経外科・神経内科) の医師が判断した場合に限り投与された。

離島基幹病院より搬送された症例は、症例数の推移および離島基幹病院到着から当院到着

までの時間の評価を行った。また、2018 年に当院もしくは離島基幹病院において、t-PA 治療を行った症例に関しては初期診療を当院で開始した群 (Hub 群) と離島基幹病院で開始した群 (Spoke 群) に分類し、これらの 2 群について、登録時の年齢、性別、発症前の modified Rankin Scale (mRS), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), DWI ASPECTS, 閉塞血管 (Occlusion site), 退院時の modified Rankin Scale (mRS) を評価した。退院時の mRS に関しては mRS 0-2 (転帰良好), mRS 3-4, mRS 5 (転帰不良), mRS 6 (死亡) の 4 群に分類した。発症前、退院時の mRS 以外の項目は電子カルテ上の診療録より情報を取得し、発症時、退院時の mRS に関しては DPC より情報を取得した。

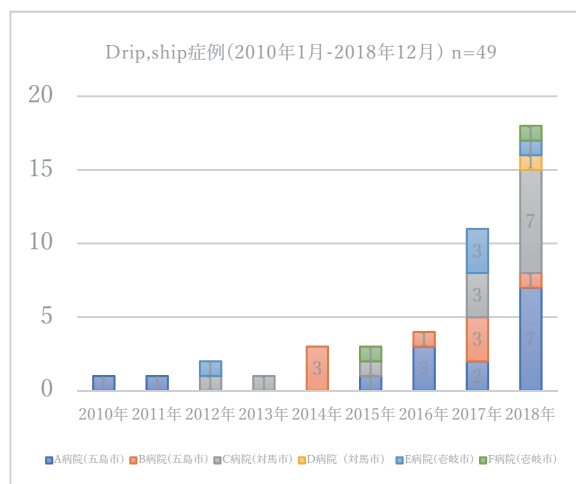
B-2. 統計解析

統計ソフトは ESUMI の excel 統計 version 7.0 を用い、上記項目を excel にて解析した。対応のない群間での比較であり、連続変数に関しては正規性が仮定できる場合は、t 検定を用いた。また、順位変数である mRS に関しては正規性がないため、ノンパラメトリック検定として Mann-Whitney の U 検定をそれぞれ用いた。いずれの検定も $p < 0.05$ を有意差ありとした。

C. 研究結果

2010 年 1 月から 2018 年 12 月までに当院に drip, ship された症例は 6 病院より計 49 症例の搬送があった (Fig. 1)。

Fig. 1 2010 年 1-12 月に離島基幹病院より当院に drip, ship された症例数の推移



年次別に見ると、2010 年から 2016 年までは年間 1-4 症例程度の症例数で緩徐な増加傾向で

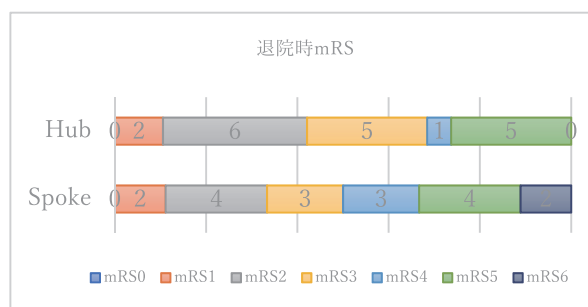
あったが、2017 年には 11 症例、2018 年には 18 症例と急激な増加傾向があることがわかった。特に対馬市にある C 病院に関しては、2010 年-2016 年の 7 年間で drip ship 症例は 3 症例のみであったのに対し、2017-2018 年の 2 年間で 10 症例に急増していることが判明した。2018 年に、離島基幹病院にて初期診療を行いヘリコプター搬送された群(Spoke)と当院にて初期診療を開始した群(Hub)の比較に関する結果は下記であった(Table. 1)。

Table. 1 2018 年 1-12 月に、離島基幹病院にて初期診療を行いヘリ搬送した群(Spoke)と当院にて初期診療を開始した群(Hub)の比較

	Spoke(Drip,ship)	Hub	p value
n	18	19	
Age(yrs)	72	77	0.93
Female(%)	22	52	0.057
発症前mRS 0(%)	16(89%)	15(79%)	0.412
発症前mRS 1(%)	1(5.5%)	1(5%)	0.969
発症前mRS 2(%)	1(5.5%)	2(11%)	0.58
発症前mRS 3-5(%)	0(0%)	1(5%)	0.324
NIHSS(0-40 MEDIAN)	12	15	0.33
Onset to Door time(min)	64	97	0.778
Onset to needle time(min)	167	190	0.426
Onset to Hub center(min)	350	97	<0.01**
Door to needle time(min)	104	93	0.473
ASPECTS(/10)	9.3	8.9	0.541
DWI ASPECTS(/11)	8.5	8.2	0.736
Occlusion site			
IC	1	2	0.58
MCA	10	6	0.141
BA	0	1	0.324
PCA	0	1	0.324
Lacunar	2	5	0.238
unknown	5	4	0.634
24時間後NIHSS(0-40 MEDIAN)	12	13	0.872
入院日数(days)	22	25	0.88
退院時mRS 0-2	6(33%)	8(42%)	0.582
退院時mRS 3,4	6(33%)	6(32%)	0.909
退院時mRS 5	4(23%)	5(26%)	0.772
退院時mRS 6	2(11%)	0(0%)	0.135

予後に関しては図のようになった(Fig. 2)。患者背景として、発症年齢・性別・発症前の mRS に有意差は認めなかった。また発症時の NIHSS 及び ASPECTS, DWI ASPECTS に関しても有意差は認めず、閉塞血管に関しても spoke 群で中大脳動脈(MCA)が多い傾向にあったが、いずれも有意差は認めなかった。発症から当院到着までの時間には有意差は見られたが、発症から t-PA 投与までの時刻に関して有意差は認めなかった。退院時の mRS に関しては、転帰良好となる mRS 0-2 に関しても hub 群と同等の結果であることがわかった。しかし、有意差は認めなかったが、spoke 群で 2 例(11%)死亡の転帰となった症例があった。死亡理由に関してはいずれも症候性頭蓋内出血であった。

Fig. 2 2018 年 1-12 月に離島基幹病院にて初期診療を行いヘリ搬送した群(Spoke)と当院にて初期診療を開始した群(Hub)の退院時 mRS の比較



次に C 病院に関して、離島病院前脳卒中ホットラインの導入前後での変化を Fig. 3, 4 に示す。

Fig. 3 C 病院来院から tPA 投与(Door to drip time)までの平均時間(分)の変化

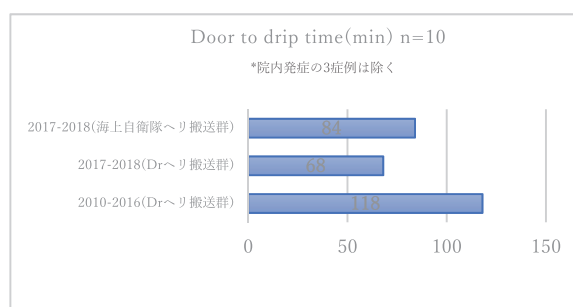
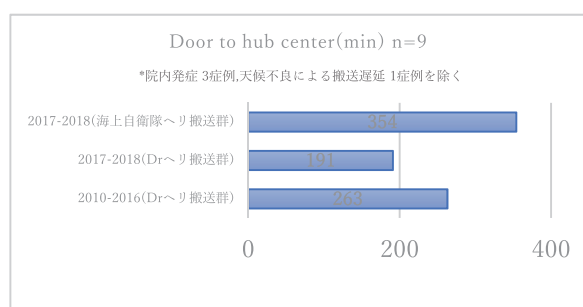


Fig. 4 C 病院来院から当院到着(Door to hub center time)までの平均時間(分)の変化



Drip, ship 症例数の推移であるが、離島病院前脳卒中ホットライン導入前の 2010-2016 年における drip ship 症例は 3 例のみであったが、2017-2018 年における drip, ship 症例は 10 症例に急増していた。(Fig. 1) また、C 病院受診から t-PA 投与までの時間を示す door to drip time は、離島病院前脳卒中ホットライン施行前は平均 118 分かかっていたが、導入後には平均 68 分と 50 分の短縮効果があった。夜間や天候不良時に使用される海上自衛隊ヘリ搬送を介した群においても平均 84 分と、2010-2016 年の海上自衛隊ヘリ搬送群がないため、2010-2016 年の Dr ヘリ搬送群との比較であるが、34

分の短縮効果が見られた。(Fig. 2)

C 病院来院から当院到着までの時間を示す door to hub center time は Dr へリ搬送群で、およそ 72 分の短縮効果があった。海上自衛隊へリ搬送群は 2010-2016 年の海上自衛隊へリ搬送群がないため、短縮効果に関しては評価困難であった。(Fig. 3)

D. 考察

D-1. Drip ship 症例の臨床的検討

近年の AIS 治療においては発展が目覚ましく、発症から 4.5 時間以内における t-PA 治療及び発症から 6 時間以内における前方循環系の急性閉塞における血管内治療は Grade A となっており、今後も脳卒中治療ガイドラインの変更やデバイスの開発が日進月歩に進むことが予想される。しかし、離島医療圏において脳卒中診療を専門とする医師はおらず、また、当院への drip, ship 症例数を離島の人口対疾患比から考察すると、再灌流療法を行うべき症例はプラトーには達していないことが予想され、当院と離島基幹病院の診療連携構築が急務であった。本研究において、離島医療圏からの drip, ship 症例は増加傾向にあることが明らかとなった。特に 2017-2018 年に症例数は急激な増加傾向を辿っていることが判明した。症例数の増加した原因として、2017 年に血栓回収療法が、日本脳卒中学会治療ガイドラインで Grade A となった社会的背景や、後述する離島病院前脳卒中ホットラインなどの取り組みなどが考えられた。予後に関しても、hub 群と spoke 群間に有意差がないことが判明した。しかし、有意差はなかったものの、t-PA 後の 2 症例に重篤な頭蓋内出血を合併し、死亡した転帰となった症例も認められている。1 症例では t-PA 投与同日より出血性梗塞を来した。家族の希望にて外減圧は行われず死亡退院となった。もう 1 症例では t-PA 後、当院へ搬送し、血管内治療を行ったが、t-PA 投与後およそ 50 時間後に意識レベル低下を来し、CT にて脳室穿破を伴う Fisher group 3 のくも膜下出血(SAH)を確認し、挿管管理の上、緊急脳室ドレナージを施行したが、脳幹反射消失し、第 12 病日に死亡となった経緯であった。死亡と搬送における因果関係に関しては不明であるが、t-PA 後には重篤な頭蓋内出血例も散見されることから、早期の当院への搬送後の管理が必要となる。今後も症例を集積していき、離島病院との連携に feedback していくことが必要である。

D-2. 対馬市における離島病院前脳卒中ホットライン導入における効果

長崎県の大規模有人離島である対馬市では、当院への drip, ship は統計を開始した 2010 年から 2016 年までの 7 年間でわずか 3 症例とほぼ皆無な状況が続いており、診療体制の改善が急務であった。そこで、当院では 2017 年 4 月より対馬市にある C 病院 及び対馬市消防本部との

連携を開始し、2017 年 11 月から離島病院前脳卒中ホットラインを開始した。これは当院にある病院前脳卒中ホットラインである NMC-SHOT(Nagasaki Medical Center Stroke HOTline)をモデルとした。当院と同様に、シンシナティプレホスピタル脳卒中スケールを一部改変し、救急隊が脳卒中を疑う所見を明確に定義し、該当する所見が得られる場合は救急隊より C 病院へ事前連絡を行い、搬送することとした。また搬送後は医師 2 名体制で診療をし、NIHSS などの臨床情報取得をしたのちに、全例 CT 及び、明らかな病変がない場合は MRI を撮影した。この離島病院前脳卒中ホットラインを導入したことで、C 病院では 2017-2018 年にかけて drip, ship 症例の明らかな増加傾向を認めた。また院内の整備も進んだことで、C 病院受診から t-PA 投与までの時間はおよそ 50 分程度の短縮効果が判明し、また、C 病院受診から当院到着までの時間も 70 分程度の短縮効果が期待できることが判明した。脳卒中専門医が常勤する当院における病院前脳卒中ホットラインである NMC-SHOT 導入前後の変化として t-PA 症例数の増加は報告されていたが、今回我々は脳卒中非専門医のみが勤務する離島医療圏でも画像伝送デバイスを介した当院との連携を加えることで病院前脳卒中ホットラインによる効果に再現性があることがわかった。前述した搬送時間を短縮する試みとして、今後はこのような離島病院前脳卒中ホットラインシステムを他の大規模離島でも準備、開始をしていくために引き続き教育を行い、システムとして確立、そして管理していくことはこれからの我々の責務と認識している。

E. 結論

2010-2018 年に離島基幹病院から Drip, Ship された症例における当院での臨床的検討を行った。近年 Drip, ship 症例は急激に増加傾向を辿っていることが判明した。離島病院前脳卒中ホットラインは t-PA 投与までの時間や患者搬送までの時間短縮に寄与することがわかった。今後も他職種が連携し、本土-離島間及び、離島-離島間の連携をより緊密にしていくことが必要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

当院の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)、侵襲性インフルエンザ桿菌感染症、 劇症型溶血性連鎖球菌感染症、侵襲性髄膜炎菌感染症の血清型の分離状況の検討

臨床検査科・臨床検査技師 江島 遥

研究要旨：侵襲性肺炎球菌感染症 (Invasive Pneumococcal Disease: IPD) は主に乳幼児と高齢者に多くみられる。2014 年 10 月より肺炎球菌ワクチンが公費助成で定期接種化された。定期接種化後の当院における IPD の発生動向について検討した。

長崎医療センターで診断した IPD 症例を対象とした。2015 年 2 月から 2018 年 12 月までの登録症例は男性 16 例、女 8 例。小児 2 例、成人 22 例。年齢は小児 1 歳から 2 歳、成人は 23 歳から 92 歳 (平均 61 歳)。肺炎球菌の莢膜血清型は 12F 型は 4 株であり、19A 型、10A 型はそれぞれ 3 株であり、23F 型、20 型、15A 型、16F 型はそれぞれ 2 株、23A 型、6C 型、7C 型、3 型、11A/E 型、15C 型はそれぞれ 1 株であった。ワクチンカバー率は PCV7 は 8%、PCV13 は 25%、PPSV23 は 67%であった。劇症型溶血性連鎖球菌感染症 (STSS) とは、 β 溶血を示す連鎖球菌を原因とし、突発的に発症して急激に進行する敗血症性ショック状態である。STSS について 2016 年 9 月から 2018 年 12 月までに当院で診断された 10 症例を対象とした。STSS の死亡率は 10 例中 5 例で 50%であり高率であった。また IPD、STSS 以外の重要な侵襲性感染症についても検討した。

(共同研究者)

疫学研究室・室長 山崎一美

臨床検査技師 岩永真悟

臨床検査技師 山口奈々

(研究協力者)

国立感染症研究所・感染症疫学センター
センター長 大石和徳

国立感染症研究所・細菌一部

主任研究官 常 彬

主任研究官 池辺忠義

対象症例を表に示した。(表 1)

表 1. 対象症例

感染症	症例数
侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)	24例 (2015年2月～2018年12月)
劇症型溶血性連鎖球菌感染症 (STSS)	10例 (2016年9月～2018年12月)
侵襲性インフルエンザ桿菌感染症 (IHD)	1例 (2016年9月～2018年12月)
侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD)	0例 (2016年9月～2018年12月)

A. 研究目的

当院における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)、劇症型溶血性連鎖球菌感染症 (STSS)、侵襲性インフルエンザ桿菌感染症 (IHD)、侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) の発生状況について検討した。

B. 研究方法

IPD については、2015 年 2 月から 2018 年 12 月までに当院で診断された 24 症例を対象とした。また、STSS、IHD、IMD については 2016 年 9 月から 2018 年 12 月までに当院で診断された症例を対象とした。

肺炎球菌の莢膜血清型および STSS の emm 遺伝子型の同定は、分離された菌株を国立感染症研究所細菌第一部に輸送し、検査を依頼した。

C. 研究結果

1) IPD については、男性 16 例、女性 8 例。小児 2 例、成人 22 例であった。年齢は、小児 1 歳から 2 歳、成人は 23 歳から 92 歳 (平均 61 歳)。ワクチン接種は 4 例であり小児の 1 例は PCV13、成人の 3 例は PPSV23 の接種があり、20 例は未接種だった。病型は、菌血症を伴う肺炎 13 例、菌血症のみ 6 例、髄膜炎 5 例であった (表 2-1、表 2-2)。

表 2-1. IPD 症例のまとめ①

年齢 (平均)	61歳	(1-92歳)
(<5歳)	2例	(8%)
(>65歳)	16例	(67%)
男性	16例	(67%)
ワクチン接種歴	4例	(13%)
病型		
肺炎+菌血症	13例	(54%)
菌血症	6例	(25%)
髄膜炎+菌血症	5例	(21%)
基礎疾患		
免疫不全	7例	(29%)
転帰		
死亡	2例	(8%)

表 2-2. IPD 症例のまとめ②

症例	発症日	年齢	ワクチン接種歴	荚膜血清型	基礎疾患	転帰
1	2015.02	74	あり (PPSV23)	23A*	脾摘後	生存
2	2015.06	74	なし	23F	DM、慢性腎不全	生存
3	2015.07	1	なし	19A	—	生存
4	2015.10	78	なし	19A	DM、気管支喘息	生存
5	2015.12	78	なし	6C*	パーキンソン病	生存
6	2016.04	75	なし	10A	胃癌術前	生存
7	2016.04	81	なし	23F	前立腺癌	生存
8	2016.04	71	なし	7C*	慢性心不全	生存
9	2016.05	58	なし	10A	濾胞性リンパ腫	生存
10	2016.06	74	なし	19A	自己免疫性肝炎	生存
11	2017.02	76	あり (PPSV23)	3	慢性腎臓病	生存
12	2017.04	23	なし	12F	—	生存
13	2017.04	76	なし	20	—	生存
14	2017.04	36	なし	11A/E	—	生存
15	2017.05	79	なし	15A*	肺癌	生存
16	2017.08	76	なし	16F*	前立腺肥大症、両側腎囊胞	生存
17	2017.09	92	なし	15C*	高血圧	生存
18	2017.12	31	なし	12F	高血圧	生存
19	2018.1	37	なし	20	—	生存
20	2018.2	2	あり (PCV13)	15A*	気管支喘息、全脳脊髄脱術シャント術	生存
21	2018.4	68	なし	12F	大脳動脈瘤、大動脈弁置換術後、大動脈閉鎖不全症、慢性心房細動、高血圧	生存
22	2018.7	69	不明	12F	高血圧	死亡
23	2018.11	51	なし	10A	高血圧症、脂質異常症、うつ病、十二指腸潰瘍、精巣上対炎	生存
24	2018.11	81	あり (PPSV23)	16F*	A便置換VSD置換術後、心室中隔瘤、糖尿病、慢性C型肝炎	死亡

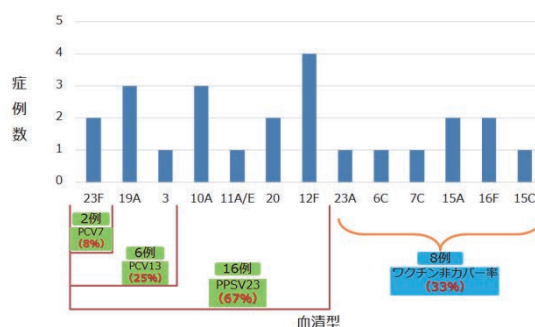
* : 23 価肺炎球菌ワクチンでカバーされない血清型

肺炎球菌の荚膜血清型は 12F 型は 4 株であり、19A 型、10A 型はそれぞれ 3 株であり、23F 型、20 型、15A 型、16F 型はそれぞれ 2 株、23A 型、6C 型、7C 型、3 型、11A/E 型、15C 型はそれぞれ 1 株であった。

ワクチン接種歴のあった 4 症例は、ワクチンでカバーできない血清型 23A 型、15A、16F とカバーできる血清型 3 型、による IPD であった。ワクチンと荚膜血清型の関係では、PCV7 でカバーできる血清型の割合は 8% (23F をカバー)、PCV13 は 25% (23F、19A、3 をカバー)、PPSV23 は 67% (23F、19A、3、10A、11A/E、20、12F をカバー) であった。

また、どのワクチンでもカバーできない荚膜血清型による発症を 8 例認めた (23A、6C、7C、15A、16F、15C)。(図 1)

図 1. 血清型の分布、ワクチンとの関連



3) 当院での溶血性レンサ球菌の血液培養陽性症例は対象期間で 28 例であった。そのうち重症化し STSS となった症例は 10 例 (36%) であった。

STSS については、男性 3 例、女性 7 例。年齢は、51 歳から 90 歳 (平均 65 歳) であった。病型は、菌血症を伴う壊死性筋膜炎が 3 例、菌血症のみの症例は 7 例であった。

また、基礎疾患については、10 例中 9 例の症例で何らかの基礎疾患を有していた。

転帰については、10 例中 5 例で死亡しており致死率は 50% であった。また、A 群の死亡率は 67% であり、G 群の死亡率は 25% であった。(表 3-1、表 3-2)

表 3-1. STSS 症例のまとめ①

	菌血症 (STSS以外) 18例		STSS 10例		P
年齢 (平均)	69歳	(0-94歳)	76歳	(51-90歳)	ns
女性	13例	(72%)	7例	(70%)	ns
病型					
壊死性筋膜炎 + 菌血症	0例	(0%)	3例	(30%)	<0.05
菌血症のみ	17例	(94%)	7例	(70%)	ns
髄膜炎 + 菌血症	1例	(5%)	0例	(0%)	ns
基礎疾患					
あり	16例	(89%)	9例	(90%)	ns
転帰					
死亡	0例	(0%)	5例	(50%)	<0.05

表 3-2. STSS 症例のまとめ②

A群 死亡率67%

症例	年齢	性別	菌種	群	診断	基礎疾患	転帰	emm 遺伝子	
1	33	女	<i>S.pyogenes</i>	A	咽頭癌からの発症 器不全	多臓器不全	妊娠23週 胎児死亡	死亡	emm1.0
2	51	女	<i>S.pyogenes</i>	A	多臓器不全、DIC	急性肺炎、肝・腎不全 アレルギー性肝炎	—	死亡	emm3.95
3	33	女	<i>S.pyogenes</i>	A	妊娠33週、子宮内感染、 常位胎盤早期剥離	—	妊娠33週 胎児死亡	生存	emm3.95
4	70	女	<i>S.dysgalactiae</i>	A	多臓器不全	子宮頸癌	—	死亡	emm11.0
5	49	男	<i>S.pyogenes</i>	A	左前腕蜂窩織炎、DIC	なし (検診で高血圧、肝機能 能以上指標あり)	—	生存	emm12.7
6	73	女	<i>S.pyogenes</i>	A	マムシ咬傷	高血圧	—	死亡	emm89.0

G群 死亡率25%

症例	年齢	性別	菌種	群	診断	基礎疾患	転帰	emm 遺伝子
1	79	女	<i>S.dysgalactiae</i>	G	左下腿壊死性筋膜炎	脳梗塞、心房細動	生存	stG6792.3
2	84	男	<i>S.dysgalactiae</i>	G	腸管性肺炎、正解い、尿路	慢性心不全、脂糖症、誘発性肺炎、下腿蜂窩織炎	生存	stG6792.3
3	89	男	<i>S.dysgalactiae</i>	G	左下股壊死性筋膜炎	左肺胸 慢性心不全	死亡	stG2078.0
4	90	女	<i>S.dysgalactiae</i>	G	右下腿壊死性筋膜炎	脳腫瘍術後認知症	生存	stG245.0

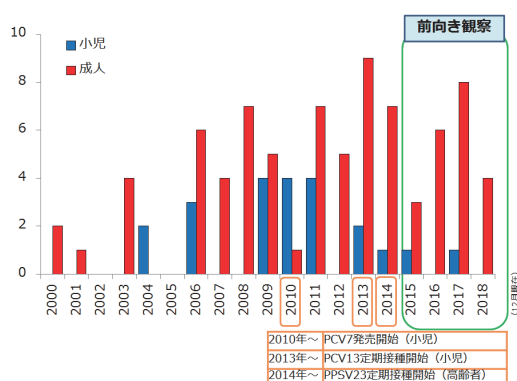
emm 遺伝子の結果は、A 群の 6 例は emm3 が 2 例、emm1, emm11, emm12.7, emm89 がそれぞれ 1 例であった。また G 群の 4 例は stG6792 が 2 例、stG2078, stG245 がそれぞれ 1 例であった (表 3-2)

D. 考察

1) 小児では 2010 年に PCV7, 2013 年には PCV13 が導入され、ワクチン接種率は 80~90%と報告されている。その結果、肺炎球菌髄膜炎は 70%に減少したと報告されている。

成人については、2014 年に 65 歳以上における PPSV23 の定期接種開始後、接種率は 2014 年 20%, 2015 年 33%, 2016 年には 43%と急増している。今後ワクチンの効果により IPD 罹患率の低下が期待される。当院の IPD 患者数の推移は、小児の IPD 患者数の減少は認められるが、成人についての減少は現段階では認められていない。(図 2)

図 2. 当院の IPD 患者数の推移



一方で、ワクチンでカバーできない肺炎球菌血清型 (non-vaccine serotypes :NVT) による IPD の増加も危惧される。

2006 年からの PCV7, PCV13, PPSV23 のそれぞれのワクチンのカバー率は 2016 年にかけて年々低下し、PPSV23 のカバー率は 85.4%から 62.1%まで低下している (図 3)。

また当院のワクチンのカバー率は PCV7, PCV13 は年々減少傾向にあるが、PPSV23 は 2015 年から 2018 年までで、大きな変動はなく横ばいである。(図 4)

図 3. 国内の成人におけるワクチンのカバー率の推移

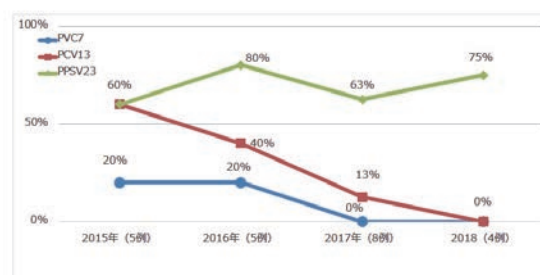
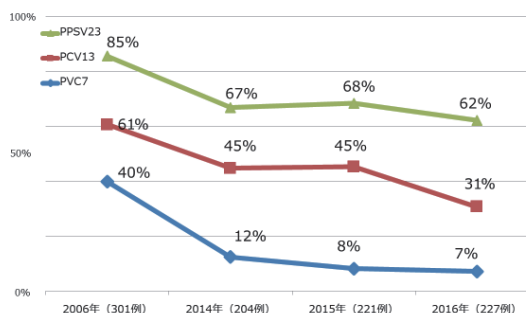


図 4. 当院のワクチンのカバー率の推移



2013 年 4 月～2018 年 3 月までの IPD の原因菌の血清型分布を図 5 に示した。2013 年度時点で、7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 血清型は血清型 14 のみが 5%を超えていたが、それ以降の分離頻度は 4%未満であった。この所見は 2010 年から開始された小児 PCV7 導入の間接効果を示唆している。小児の定期接種は 2013 年 11 月に PCV7 から PCV13 に切り替えられた。血清型 3 および 19A は PCV13 に含まれているが、2017 年度時点の成人 IPD におけるこれらの血清型の減少は明らかではない。当院での血清型の状況は、血清型 3 は 1 例、19A は 3 例となっている。他の血清型より、多く分離されている血清型 19A だが、2016 年以降当院での分離はない。2015 年に、PCV13 には含まれないが、PPSV23 に含まれる血清型 12F による IPD が新潟県、山形県、福岡県において報告された。また、2016～2017 年には前述の 3 県以外の県でも報告され、血清型 12F は最も高頻度の原因血清型となった。12F 血清型の sequence type (ST) の解析では、3 つの近縁の ST により構成されることが判明している。それぞれの ST のアليل番号は ST4846, ST1306, ST6945 であった。当院の血清型 12F の分離状況は、2017 年から 4 例と多く分離されている。ST 型についても ST4846 が 2 例、ST6945 が 2 例と全国同様の型であることがわかり、長崎の県央地域

でも全国同様の血清型 12F の流行があったのではないかと考えられる。(図 6)

図 5. 国内の IPD の原因菌の血清型分布

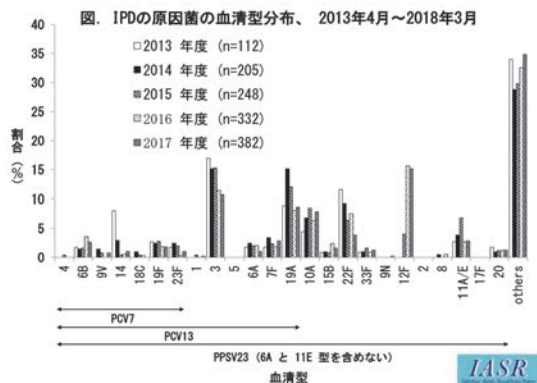
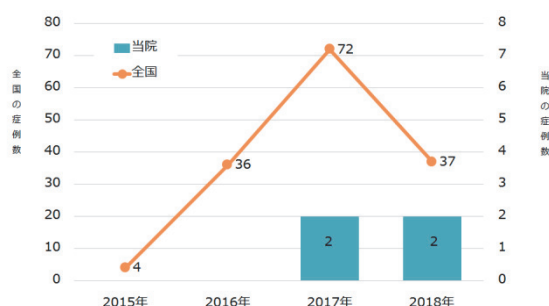


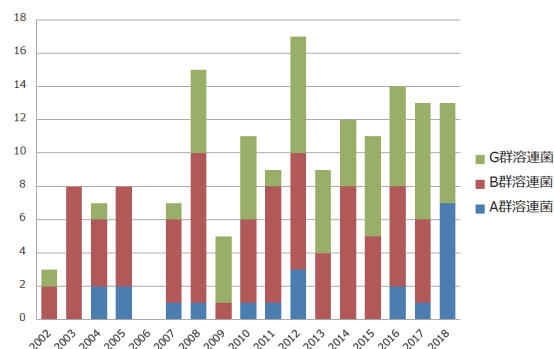
図 6. 当院も含めた全国の血清型 12F の分離状況



2) STSS を起こす原因菌としては、A 群レンサ球菌 [Group A *Streptococcus* (GAS); 主に *Streptococcus pyogenes*]、B 群レンサ球菌 [Group B *Streptococcus* (GBS); 主に *S. agalactiae*]、C 群または G 群レンサ球菌 [Group C or G *Streptococcus* (GCS または GGS); 主に *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE)] の 3 種が重要である。国立感染症研究所の報告では、2012～2014 年で、全国 47 都道府県から報告があり、死亡例は 29% と高い致死率であり、起病因菌は A 群 (58%) が最も多く、G 群 (27%) が増加傾向にある。

当院の溶血性レンサ球菌による菌血症の症例数の推移では、2018 年に A 群溶連菌の症例数が多くなっているが、全国の報告同様 2008 年から G 群溶連菌が増加傾向にあることがわかる。(図 7)

図 7. 当院における溶血性レンサ球菌による菌血症症例数の推移



A 群レンサ球菌には、数多くの表層抗原因子が知られている。このうち M 蛋白質は型特異的であり、100 以上の型が知られていることから、菌の疫学マーカーとしてよく用いられている。M 蛋白は、抗オプソニン作用を有し、細胞への接着にも関与しており、病原因子として知られている。分離株の M 型別を行うことは病因との関連を知る上で重要である。M 型別を血清学的方法ではなく、M 蛋白をコードする遺伝子 (*emm*) の塩基配列を決定することで、遺伝子による型別が可能となった。G 群レンサ球菌も A 群同様 *emm* 遺伝子を保有しており、*emm* 遺伝子型別が可能である。

emm 塩基配列を指標にした型別では、2012～2014 年の STSS 患者由来 GAS 243 菌株のうち、*emm1* 型が 41% (100 株) を占めているという報告がある。国内で 2012 年から 2014 年までに報告された STSS の *emm* 遺伝子型の割合と当院の分離された型を比較すると A 群は全国的に割合が多くなっている *emm1* が、1 例、*emm3* が 2 例、その他 3 例は *emm89*、*emm12*、*emm11* が分離されている。また G 群についても国内と比較すると、国内で分離割合の多い stG6792 が 2 例であり、その他 2 例は stG2078 と stG245 であった。(図 8-1、図 8-2)

図 8-1. 国内と当院で分離された A 群の *emm* 遺伝子型の比較

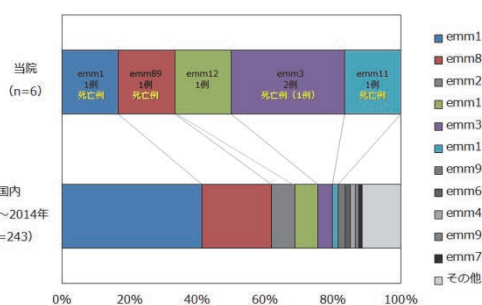
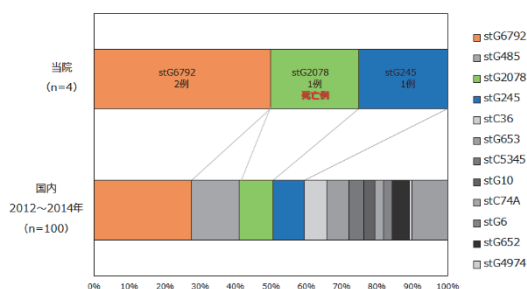
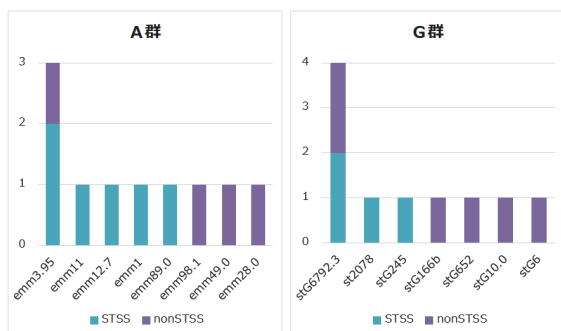


図 8-2. 国内と当院で分離された G 群の emm 遺伝子型の比較



また STSS まで至らなかった溶連菌による菌血症患者から分離された emm 型も加えて検討すると、A 群では emm3 が 3 例と最も多く、G 群は stG6792 が 4 例と最も多く、その他の emm 型については多様であった。また STSS と菌血症の emm 型については有意差は認められなかった。(図 9)

図 9. 当院で分離された A・G 群溶連菌（菌血症）の emm 型



当院では STSS の致死率が全国を上回っているため、今後の病原因子の解明が重要と考えられる。全国の調査では重症化した STSS の emm 遺伝子解析は行われているが、重症度の低い溶連菌による菌血症の emm 遺伝子解析は行われていない。今後本研究では、重症化の要因を明らかにするため、菌血症の原因となった溶連菌の emm 遺伝子解析を行い、評価していく。

E. 結論

当院の肺炎球菌莢膜血清型分離状況は、国内の分離状況と同様であった。

今後ワクチン接種率の増加、その効果により IPD 患者数の変動、肺炎球菌莢膜血清型の変化が予想されるため、さらなる検討を重ねていきたい。

STSS については全国の報告同様、当院でも高い致死率を認めた。今後、患者及び病原体の積極的サーベイランスを実施し、遺伝子学的な検討も踏まえ、病原性因子の変化を前向きに評価していきたい。

また、侵襲性インフルエンザ桿菌感染症について対象期間内で 1 例発生があったが、菌株の血清型解析には至っていないため、今後の課題とし、さらなる検討を重ねていきたい。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 江島 遥, 山本和子, 山川 徹, 松尾恵里, 藤野達也, 大石和徳, 常 彬, 山本一美. 肺炎球菌ワクチン接種 1 年後に発症した侵襲性肺炎球菌感染症の 1 症例. 第 69 回国立病院総合医学会. 札幌, 2015. 10. 2.
- (2) 江島 遥, 山川 徹, 松尾恵里, 藤野達也. 肺炎球菌ワクチン接種 1 年後に発症した侵襲性肺炎球菌感染症の 1 症例. 平成 27 年度日臨技九州支部医学検査学会. 鹿児島, 2015. 11. 15.
- (3) 江島 遥, 山川 徹, 松尾恵里, 山本和子. 23 価肺炎球菌ワクチン接種後に血清型 23A による侵襲性肺炎球菌感染症を発症した 1 症例. 第 27 回臨床微生物学会. 仙台, 2016. 1. 31.
- (4) 江島 遥, 山川 徹, 松尾恵里, 藤野達也, 沖茂彦, 山崎一美, 山本和子, 藤岡ひかる. 肺炎球菌ワクチン接種後に侵襲性肺炎球菌感染症を発症した 1 症例. 日本医療マネジメント学会第 16 回長崎支部学術集会. 長崎, 2016. 2. 6.
- (5) 江島 遥, 松尾恵里. 当院における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の莢膜血清型分離状況. 第 28 回臨床微生物学会. 長崎, 2017. 1. 22.
- (6) 江島 遥, 岩永真悟, 山口奈々, 大石和徳, 常琳, 池辺忠義, 山崎一美. 当院の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 劇症型溶血性連鎖球菌感染症 (STSS) における分離状況の検討. 第 30 回臨床微生物学会. 東京, 2019. 2. 2.

Siemens 社製 CT 装置における高分解能撮影モードの基礎的検討

診療放射線部・診療放射線技師 山口 英明

研究要旨： SIEMENS 社製 CT SOMATOM Definition flash には、通常の helical scan(以下、HS)に加え、XY 方向における高分解能撮影法 ultra high resolution(以下、UHR)、XYZ 方向における高分解能撮影法 Z-axis UHR(以下、ZUHR)の 3 つの撮影法が可能である。しかし、各撮影法における画質特性について、詳細な検討は行われていない。そこで、本研究では、各撮影モードにおける画像特性の比較検討を行った。

HS と比較し UHR、ZUHR では、ノイズ成分が多い結果であった。また、UHR は XY 方向の高分解能撮影が可能であり、ZUHR は XYZ 方向の高分解能撮影が可能であった。

(共同研究者)

島本 惟、園川 漸、松永 博、
藤本 俊史

A. 研究目的

近年、撮影中の寝台移動に加え、検出器幅の大きさが微小になり、体軸方向に複数列の検出器を有する Multi detector-row computed tomography(MDCT)の開発により、薄層で高画質な横断像を飛躍的に短時間で撮影することが可能となった¹⁾。しかし、MDCT の分解能は検出器幅に大きく依存し、検出器幅より微細な横断像は撮影不可能であった。

当院に、導入されている MDCT である Siemens 社製 Definition flash には、0.6mm の検出器が搭載され、検出器前面にフィルターを入れ、X 線入射角度を制限することにより検出器幅より微細な横断像が撮影可能となった。楕型のフィルターを頭尾(Z)方向(Fig. 1, 2)に挿入し、前後左右(XY)方向(Fig. 1)の分解能を向上させた撮影モード(Ultra high resolution:UHR)、楕型のフィルターを左右方向にも挿入し、前後左右・頭尾(XYZ)方向(Fig. 1)の分解能を向上させた撮影モード(Z-axis UHR:ZUHR)が搭載されている。これらの撮影モードは、耳小骨や骨梁の描出・細部の識別、手指などの部位では薄い剥離骨折の描出に有用とされている²⁾。

上記機能の評価を行った報告は参考文献で見られるが、詳細な検討は行われていない。そこで、本研究では、各撮影モードにおける画像特性の比較検討を行う。

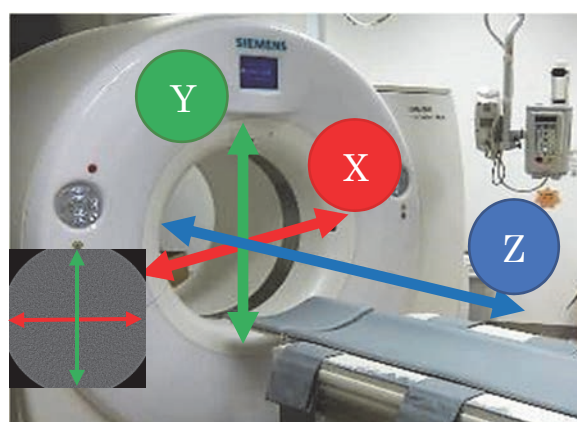


Fig.1 CT 画像(左下)・装置(中)における XYZ 方向

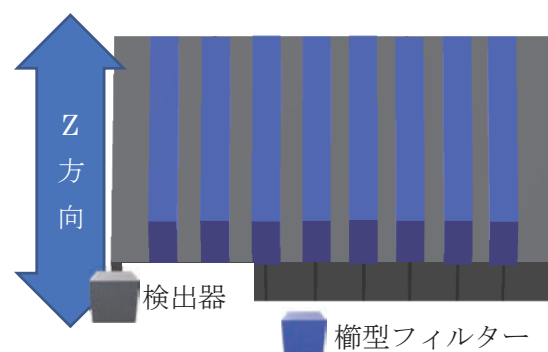


Fig.2 楕型フィルター (概略図)

B. 研究方法

B-1 使用機器

- ・CT 装置 :SOMATOM Definition flash (SIEMENS)
- ・ファントム:Catphan604 CTP729, CTP732 (The Phantom Laboratory)
 - :コインファントム (京都科学)
 - :ファントム微小送り出し固定具 (京都科学)
 - :楕形ファントム (京都科学)

- ・解析ソフト:CT measure Basic ver 0.97b2
:ImageJ ver1.43u
- ・モニター :RadiForce RX211 (EIZO)

B-2-1 ノイズ特性評価:

Noise Power Spectrum (NPS) 測定

水等価モジュールである Catphan604 CTP729 (Fig.3~4) を撮影し、仮想スリット法により解析し、NPS を測定した。

撮影条件は、管電圧を 120kV、管電流時間積を 260mAs に設定し、解析画像は、スライス厚を 0.6mm、再構成関数に、HS では B40 (HS 用の体幹部用関数)、B70 (HS 用の肺・骨用関数)、UHR・ZUHR では U40 (UHR・ZUHR 用の体幹部用関数)、U70 (UHR・ZUHR 用の肺・骨用関数) を用いた。

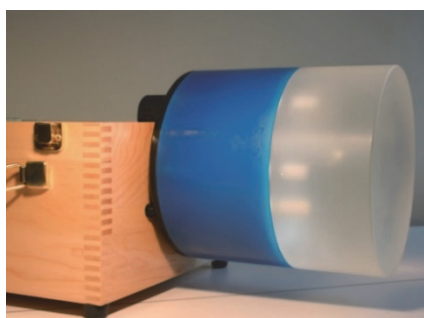


Fig. 3 Catphan604 の外観

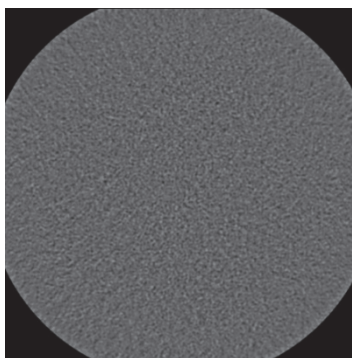


Fig. 4 Catphan604 CTP729 の撮影画像

B-2-2 XY 方向における分解能評価:Modulation Transfer Function(MTF)測定

解析画像には Catphan604 CTP732 を 50 回撮影し、加算平均して作成した低ノイズ画像を用いた。解析対象には Teflon (Fig. 5) を用い、Circle edge 法により解析し、MTF を測定した。

撮影条件は、管電圧を 120kV、管電流時間積を 200mAs に設定し、解析画像は、スライス厚を 5mm、再構成関数に、HS では B40、B70、UHR・ZUHR では U40、U70 を用いた。

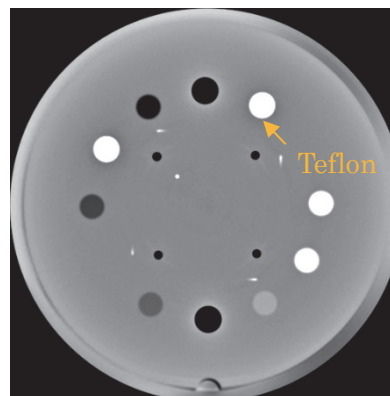


Fig. 5 Catphan604 CTP732 の撮影画像

B-2-3 Z 方向における分解能評価:

Slice Sensitivity Profile (SSP) 測定

直径 1mm、厚さ 0.05mm の微小コイン (Fig. 6 ~7) を撮影し、マイクロコイン法により解析し、SSP を測定した。



Fig. 6 コインファントムの外観

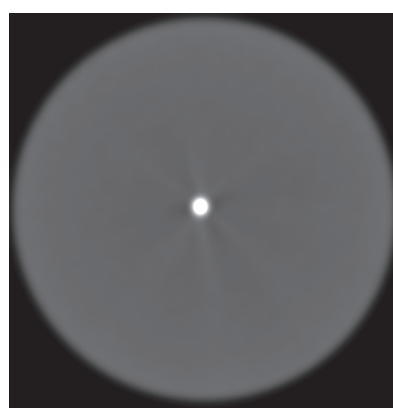


Fig. 7 コインファントムの撮影画像

撮影条件は、管電圧を 120kV、管電流時間積を HS では 1000mAs、UHR・ZUHR では 600mAs に設定し、解析画像は、スライス厚を HS・UHR では 0.6mm、ZUHR では 0.4mm、再構成関数に、HS では B40、UHR・ZUHR では U40 を用いた。

B-2-4 視覚評価

スリット構造を有する楕形ファントム (Fig. 8) を、スリットに対して垂直・平行に撮影した。スリット幅が 0.3, 0.4, 0.5mm において、スリット構造 (Fig. 9) を画像上で把握可能か、診療放射線技師 8 名 (技師歴 5~20 年)、放射線科医 5 名 (医師歴 1~31 年) を対象に評価を行った。

スリット構造の把握が可能な場合を 1 点、把握不可能な場合を 0 点とし、検定には Steel Dwass 法を用いた。

撮影条件は、管電圧を 120kV、管電流時間積を HS では 1000mAs, UHR・ZUHR では 600mAs に設定し、解析画像は、スライス厚を 0.6mm、再構成関数に、HS では B70, UHR・ZUHR では U75 (UHR・ZUHR 用の骨強調関数) を用いた。

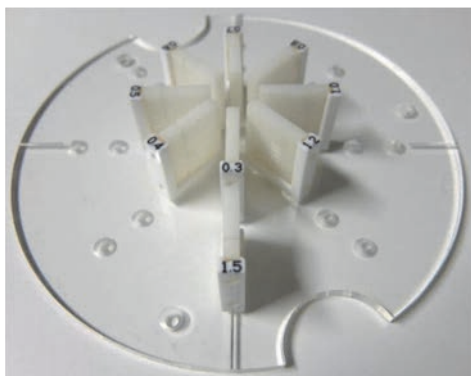


Fig. 8 楕形ファントム

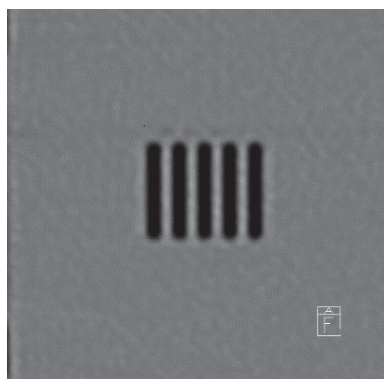


Fig. 9 楕形ファントム撮影画像 (幅 0.5mm)

C. 研究結果

NPS の結果を示す (Fig. 10~11). 各グラフにおける、撮影法を比較した場合、体幹部用関数、肺・骨用関数共に HS が最も NPS 値が低く、良好な結果を示した。一方、UHR・ZUHR 間では、大きな差は認められなかった。

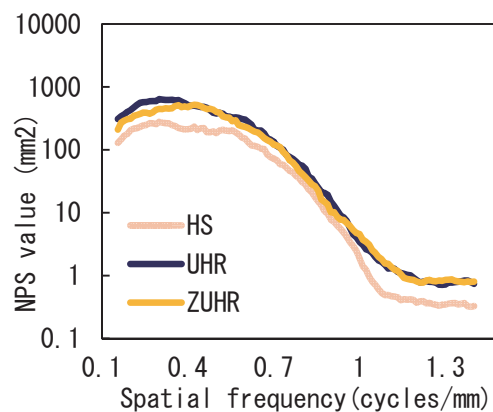


Fig. 10 体幹部用関数における NPS

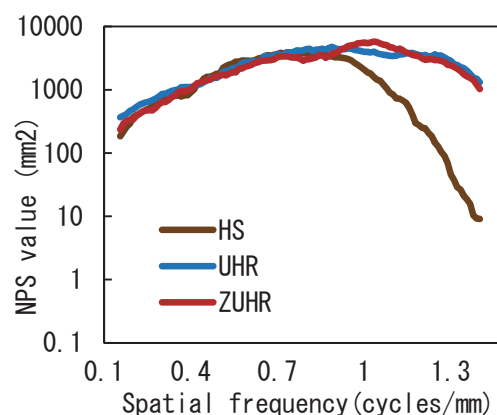


Fig. 11 肺・骨用関数における NPS

次に、MTF の結果を示す (Fig. 12). UHR・ZUHR 間では、体幹部用関数、肺・骨用関数共に大きな差は認められなかった。また、HS と比較し、高周波成分においても検出可能であった。HS では、UHR・ZUHR と比較、体幹部用関数、肺・骨用関数共に MTF 値が 1 を大幅に超えており、過剰にコントラストを強調した画像を再構成していること示唆された。

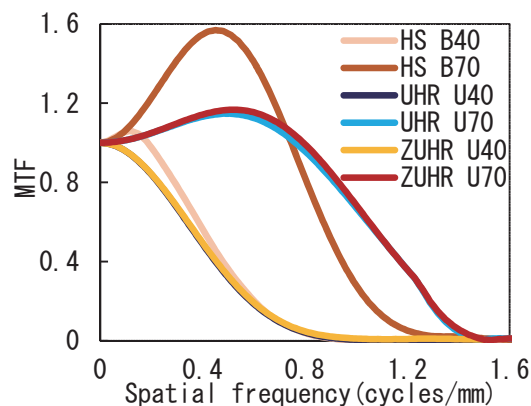


Fig. 12 各撮影法における MTF

次に、SSP の結果を示す (Fig. 13). FWHM は、HS : 10.7mm, UHR : 0.65mm, ZUHR : 0.51mm と ZUHR が最も良好な結果を示した。

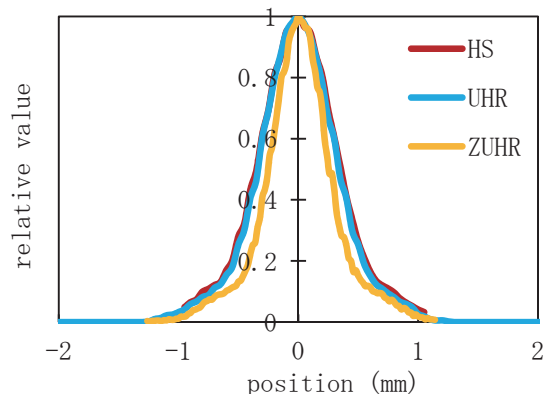


Fig. 13 各撮影法における SSP

次に視覚評価の結果を示す (Fig. 14~15). スリット幅、0.5mm までは、全ての条件で認識可能と評価されたが、0.4mm から評価が分れた。XY 方向では、ZUHR と UHR において $p < 0.05$ で、統計的有意差が認められ、他の組み合わせでは、 $p < 0.01$ で、統計的有意差が認められた。また、Z 方向では、HS と UHR において統計的有意差は認められず、ZUHR に対しては、HS・UHR 共に $p < 0.01$ で、統計的有意差が認められた。

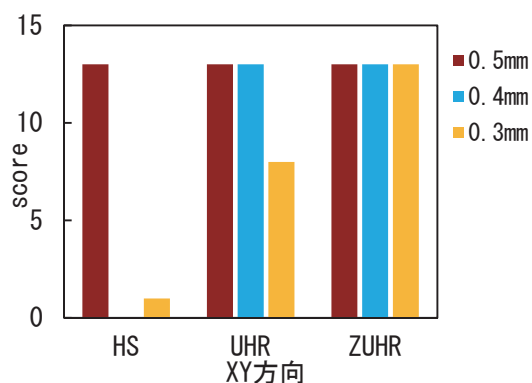


Fig. 14 XY 方向分解能における視覚評価

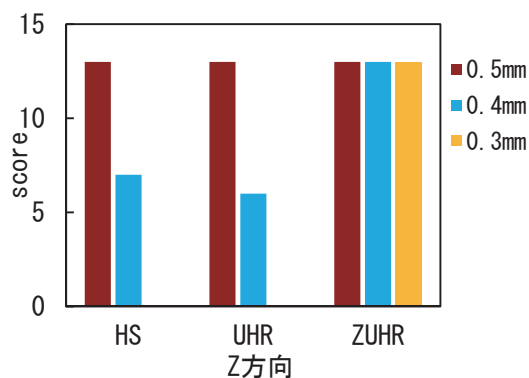


Fig. 15 Z 方向分解能における視覚評価

D. 考察

NPS では、HS が最も良好な結果を示した。一方、UHR・ZUHR は高分解能撮影を可能とするために、検出器前面にフィルターを挿入している。このため、線量利用効率の低下が起き、ノイズ増加に寄与したと考える。また、フィルター形状が異なるにもかかわらず、UHR・ZUHR 間では、大きな差が認められなかった。これは、UHR では、今回検討を行ったスライス厚 0.6mm の場合にのみ、エッジ補間処理が行っており、この処理により、ノイズが増加したため ZUHR と差が認められなかったと考えられる。

MTF では、UHR・ZUHR 間に差は認められなかった。XY 方向では、両者ともに、検出器構成を変え、フィルター挿入による高分解能撮影となっているため、妥当な結果と考える。また、UHR・ZUHR では、HS と比較し、過剰にコントラストを強調した画像を再構成していなかった。これは、分解能が向上したことで、高周波成分の検出が可能となり、HS と比較し高周波強調処理が不要となったことが原因と考えられる。

SSP では、ZUHR が最も良好な結果を示し、フィルター使用による、分解能向上が寄与したと考えられる。

視覚評価では、Z 方向では、SSP と同等の結果が得られた。XY 方向では UHR・ZUHR 間で、統計的有意差が認められた。これは、スリット構造を 1 断面に出すために、手動で冠状断像を作成したが、この際 Z 方向の分解能が寄与した可能性があり、視覚評価に影響を及ぼしたと推測される。

E. 結論

UHR, ZUHR により、高コントラスト領域における分解能は向上した。

しかし、線量利用効率、スライス厚の低下によりノイズ成分が増え、画質を担保するため線量を増やす必要がある。適応部位としては、先で述べた耳小骨、手指が挙げられている。耳小骨では、骨と含気腔により構成されていることから、撮影線量の依存が少なく、水晶体の被ばくも懸念されるため、可能な限り低線量の条件設定が必要である³⁾。手指などの四肢関節領域の撮影条件の報告は非常に少なく、撮影線量の設定には十分な検討が必要である³⁾。

F. 研究発表

1) 論文発表

(1) なし

2) 学会発表

- (1) 山口英明, 島本 惟, 園川 漸, 松永 博 :
高分解能撮影モードの基礎的検討. 第 34
回日本診療放射線技師学会学術大会, 2018. 9.
22
- (2) 山口英明, 島本 惟, 園川 漸, 松永 博 :
SIMENS 社製 CT 装置における高分解能撮影
モードの基礎的検討. 平成 30 年度九州国
立病院機構診療放射線技師会学術大会, 2
018. 10. 13

<参考文献>

- 1) 市川勝弘, 山口功, 辻岡勝美, 宮下宗治: CT
撮影技術学 改訂 2 版. 日本放射線技術学会.
2011
- 2) 城處洋輔: 整形領域における CT 検査について.
会誌「埼玉放射線」228(6)323-332, 2012
- 3) 公益社団法人 日本放射線技術学会. X 線 CT
撮影における標準化～GALACTICA～(改訂 2
版). 公益社団法人 日本放射線技術学会 出
版委員会. 2016

Glypican3, SALL4, Claudin6 発現から見た AFP 産生胃癌の再検討 ～HER2 発現についての考察を加えて～

臨床検査科・医師 大坪 智恵子

研究要旨： AFP(alfa-fetoprotein)産生胃癌は高頻度に肝転移をきたす予後不良の高悪性度胃癌として知られている。癌胎児性マーカーである AFP を産生する事が特徴であるが、AFP 以外の癌胎児性マーカーを産生する胃癌でも AFP 産生胃癌と同じく予後不良とする報告がある。AFP 産生胃癌は形態的には肝様腺癌や胎児消化管上皮類似癌の形態を呈することが多い。本研究では、当院で過去に AFP 産生胃癌と診断された症例と、形態的に肝様腺癌や胎児消化管上皮類似癌の形態を呈した癌に対して Glypican3, SALL4, Claudin6 の免疫染色を施行し、それらの陽性症例に対して HER2 検査を追加して検討した。

(共同研究者)

伊東正博, 三原裕美, 梅崎 靖
佐藤 圭, 佐田勇樹, 木佐木智仁
津山絵里子, 浦 要美
谷口 堅, 竹下浩明, 西山 仁

A. 研究目的

AFP(alpha-fetoprotein)は代表的な癌胎児性マーカーで、胎児期に卵黄嚢、肝臓で産生されるが出生後は消失する。しかし胃癌の中にも AFP を産生する症例があり、肝転移を高頻度に来す予後不良の高悪性度胃癌であるため AFP 産生胃癌としてまとめられている。AFP 産生胃癌は高頻度に肝転移をきたす予後不良の高悪性度胃癌として知られている。しかし、近年の研究では AFP 以外の癌胎児性マーカー発現を示すものも AFP 産生胃癌と同様に予後不良であるとされており幾つかの癌胎児性マーカーが注目されている。¹⁾

Glypican3(GPC3)は肝細胞癌や卵黄嚢腫瘍の、SALL4 は胚細胞腫瘍の、Claudin6(CLDN6)は卵巣癌の血清マーカーとして報告されているが、これらの癌胎児性マーカーは AFP 産生胃癌にも比較的特異的に発現しているとされており新たなマーカーとして注目されている。AFP 産生胃癌は形態的な分類として胎児消化管上皮類似癌や肝様腺癌の組織型を呈する事が多く、胃癌取り扱い規約第 15 版では組織型分類に AFP 産生胃癌という項目はなく、「胎児消化管上皮類似癌や肝様腺癌に AFP 産生を認める事が多い」との記載にとどめられている。これらの組織型は混在する事しばしばで、包括して“胎児形質胃癌”と呼称する

ことが提唱されている。²⁾

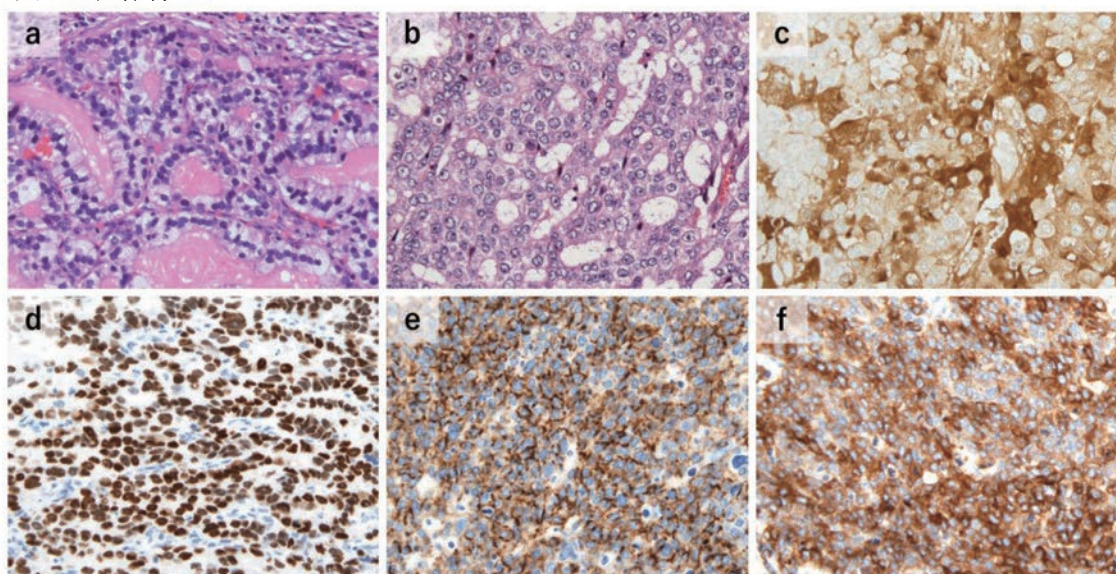
また、乳癌と同様に胃癌にも HER2 陽性が 15%程度存在し、それらに対して抗 HER2 抗体であるトラスツズマブが化学療法に併用される事で生存期間の改善が得られる事が ToGA 試験において示されており³⁾、本邦でもそれを受けて胃癌治療ガイドライン第 4 版以降は一次化学療法前に HER2 検査を行うことが強く推奨されている。脈管侵襲の頻度が高く局所治療後も再発を繰り返し化学療法の必要性が生じる可能性の高い胎児形質胃癌にもかかわらず、胎児形質胃癌と HER2 発現について検討した報告は少ない。

今回の研究では当院における AFP 産生胃癌を含む胎児形質胃癌についての癌胎児性マーカーの免疫組織学的発現、およびそれらの HER2 発現について検討した。

B. 研究方法

2009 年 1 月 1 日から 2019 年 2 月 28 日までに長崎医療センターで胃生検や胃切除手術が施行された症例で形態的に肝様腺癌や胎児消化管上皮類似癌、卵黄嚢腫瘍類似癌など AFP 産生を疑う組織形態を呈する癌と、AFP 産生胃癌に癌胎児性マーカー GPC3, SALL4, CLDN6, AFP の免疫染色を追加し、いずれかが陽性となり胎児形質胃癌と診断された症例を対象とした。これらの症例に対して HER2 を追加し、癌胎児性マーカーと HER2 の発現パターンの関係や臨床病理学的特徴を検討した。

図 1. 組織像



a :胎児消化管上皮類似癌(HE 染色).淡明な胞体を持つ円柱状細胞が管状増殖を呈する.b :肝様腺癌(HE 染色).肝細胞に類似した好酸性の胞体と円形核を持つ立方状細胞が索状～偽腺管様構造を呈して増殖.c :AFP 免疫染色の陽性像.細胞質に染色される.d :SALL4 免疫染色の陽性像.核に染色される.e :CLDN6 免疫染色の陽性像.細胞膜に染色される.f :GPC3 免疫染色の陽性像.細胞膜と胞体に染色される.

※染色結果の判定方法

- ・ GPC3, SALL4, CLDN6, AFP について

弱陽性は腫瘍胞巣の 1%以上 10%未満で薄い染色を呈するもの、強陽性は 10%以上の領域で、明瞭な発色をするものと定義した.弱陽性以上を陽性と判定した.

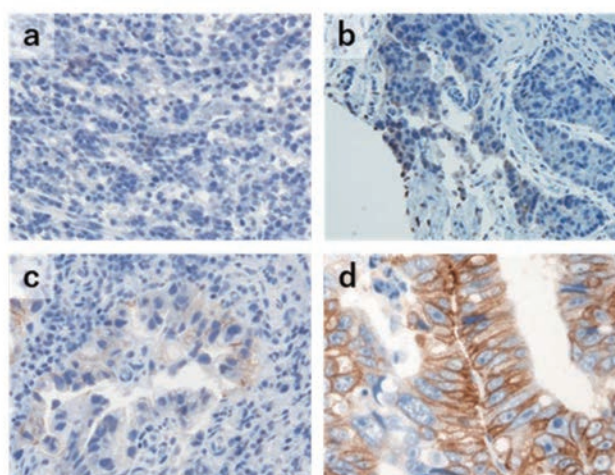
代表的な肝様腺癌、胎児消化管上皮類似癌の HE 染色の組織像や免疫染色の陽性像を図 1 に示す.

- ・ HER2 について

日本病理学会の「胃癌における HER2 病理組織標本作製および病理診断のガイドライン」の判定基準に従った.⁴⁾

判定基準について表 2 に、代表的な判定例について図 2 に示す.

図 2. HER2 免疫染色例



a :HER2(-).b :HER2(1+) c :HER2(2+) d :HER2(3+)

表 1. HER2 免疫染色の判定基準

判定	スコア	染色パターン
陽性	3+	強い完全な基底側または側方細胞膜の陽性染色が 10%以上
境界域	2+	弱～中程度の完全な基底側または側方側の細胞膜の陽性染色が 10%以上
陰性	1+	弱いかすかな細胞膜の染色が 10%以上 細胞膜のみが部分的に染色されている
	0	陽性染色なし 細胞膜の陽性染色が 10%未満

C. 研究結果

最終的に解析対象となった 24 症例の患者背景を表 2 にまとめた. 男性 19 例, 女性 5 例と男女比 3.8:1. 年齢は 65 歳以上の高齢者に多くみられた. 脈管侵襲やリンパ節転移も多くみられ, AFP 産生胃癌の臨床的特徴と矛盾しなかった.

24 症例に対する AFP, SALL4, GPC3, CLDN6 の免疫染色結果について表 2 にまとめた. SALL4 がもっとも陽性例が多く, 感度も 91.7% と高かった. 24 症例のうちの染色結果は表 3 にまとめた.

表2. 患者背景(n=24)

年齢	≥65	18
	<65	6
性別	男	19
	女	5
深達度	早期	5
	進行	18
	不明	1
リンパ管侵襲	あり	20
	なし	4
	不明	1
血管侵襲	あり	20
	なし	3
	不明	1
リンパ節転移	あり	14
	なし	8
	不明	2
検体採取法	biopsy	1
	ESD	1
	surgery	22

表3. 染色結果(n=24)

症例	性別	年齢	AFP	SALL4	GPC3	CLDN6	HER2
1	女	68	+	+	+	+	-
2	男	77	+	+	+	+	-
3	男	78	+	+	+	+	-
4	男	66	+	+	+	+	-
5	男	68	+	+	+	-	-
6	女	81	+	+	+	+	-
7	男	73	+	+	+	+	-
8	男	64	+	+	+	-	-
9	男	62	+	+	-	-	3+
10	男	56	+	+	-	-	-
11	女	83	+	+	+	+	-
12	男	63	+	+	+	+	-
13	男	82	+	+	+	-	-
14	女	78	+	+	-	+	1+
15	男	83	+	+	-	+	-
16	男	73	+	-	+	-	-
17	男	54	-	+	+	+	-
18	男	82	-	+	+	+	-
19	男	69	-	+	-	+	3+
20	男	74	-	+	-	+	3+
21	男	80	-	+	-	+	-
22	女	86	-	+	+	+	-
23	男	80	-	+	-	-	-
24	男	56	-	+	-	-	-

※濃色=強陽性, 淡色=弱陽性

また AFP 陰性例 8 症例のうち AFP 以外の癌胎児性マーカー陽性例であったのは, SALL4 7 例(87.5%), GPC3 3 例(37.5%), CLDN6 例(75%)と SALL4 が最も感度が高かった. 加えて癌胎児性マーカーがいずれか陽性で胎児形質胃癌と診断し得た症例について HER2 検査を施行した. HER2 陽性例は 1+が 1 例, 3+が 3 例であり, 陽性例は 3/24(12.5%)であった. HER2 陽性例 4 例はすべてが SALL4 陽性例であり, GPC3 陰性例であった.

D. 考察

AFP 産生胃癌は狭義では AFP 産生を行う胃癌とされているが, 近年の研究では, AFP 以外の癌胎児性マーカー発現を示すものも AFP 産生胃癌と同様に有意に予後不良であるとする報告がある.²⁾

現行の癌取扱規約や WHO 分類では, 形態学的な分類と蛋白発現を重視した分類とが混在しており, この領域において再分類が必要と考えられる. そこで, AFP 産生をきたすもの, 他の癌胎児性マーカーを産生するもの, 形態的に肝様構造をとるもの, 胎児消化管類似構造をとるものなどを包括して, 胎児形質転換を起こした primitive な形質を有する“胎児形質胃癌”という呼称することが提唱されている.²⁾

今回の研究では AFP 陽性例 15 例に対して, SALL4 陽性例は 19 例であった. 形態的に AFP 産生胃癌が疑われた症例を選択して免疫染色を施行し, AFP よりも SALL4 の方が癌胎児性マーカーの発現頻度が高い事が明らかになった. 加えて染色態度の評価・視認性について比較すると, SALL4 は他癌胎児性マーカーよりも明瞭に染まる傾向があった. 全陽性例のうちの強陽性率は AFP:10/16(62.5%), GPC3:8/15(53.3%), CLDN6:11/16(68.8%)であったが, SALL4 は 82.6%であった. また AFP, GPC3, CLDN6 の染色性は細胞質または細胞膜で確認するが, SALL4 は染色性を核で観察する事ができる. 細胞質または細胞膜に染色性を示す免疫染色では, 染色態度が弱い際にその陽性像である DAB 発色が真の陽性像であるのか, アーチファクトによる偽陽性像なのかが判別困難であるが, 核に染色性を示す SALL4 の場合は比較的容易に判別可能であり, 視認性も優れていると考える. 上記 2 点(感度・視認性)の理由から, 以前までは形態的に AFP 産生胃癌が疑われた場合, 免疫染色として AFP を追加施行していたが, 今後は AFP ではなく SALL4 を用いることが適当と考える. ただし, SALL4 陰性例の中にも他の癌胎児性マーカーが陽性となる症例も存在していることには留意が必要である.

HER2 を過剰発現する胃癌の組織型について,

過去の検討では報告にばらつきはあるものの Lauren 分類における intestinal type の約 15-50%, diffuse/mixed type の約 2-25% に HER2 過剰発現が見られたとされており, intestinal type の方がより HER2 過剰発現率が高いという報告が多く, 低分化型よりも高分化型に HER2 発現が多いとされる.⁵⁾⁻¹⁰⁾ 胎児形質胃癌と HER2 発現率についての報告は多くないが, Fujimoto らは肝様腺癌の 25%, 胎児消化管類似癌の 34.6% に HER2 陽性を認め通常の胃癌における HER2 発現率よりも高値だと報告している.¹¹⁾ 本研究では HER2 陽性率は 3/24 (12.5%) であり, Fujimoto らの報告とは異なる結果となった。

以下, 本研究の限界と課題について下記に述べる。本研究では診断の終了した症例の組織検体を用いており, 当院に保管されているホルマリン固定パラフィン包埋 (Formalin fixed paraffin embedded: FFPE) 標本を活用した。これまでの報告では, 乳癌の切除から固定までの時間が ISH 法 (HER2) では 2 時間, IHC 法 (ホルモン受容体) では 1 時間を超えると検査結果に影響を与えることが示唆されている。当院では 2018 年に日本病理学会から発刊された「ゲノム診療要病理組織検体取り扱い規程」をうけて, 同規定から推奨されている 10% 中性干渉ホルマリン液を 2018 年 12 月より組織固定に用いているがそれ以前は 15% 中性緩衝ホルマリン液が使用されていた。また, 外科切除からホルマリン浸透までのインターバルなど, 検体処理において不透明な部分が多く, 使用した検体がすべて適切であったかどうかの判断は難しい。

E. 結論

AFP 産生胃癌を含む胎児形質胃癌の的確な診断には, 形態学的特徴の認識と SALL4 免疫染色の実施が重要であることが示唆された。また, 胎児形質胃癌と HER2 過剰発現については明らかな相関は得られなかったが, 10% 程度の高発現症例があり全例 GPC3 陰性症例で, 治療戦略の選択肢の可能性と症例集積の必要性が示唆された。

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

未定

<参考文献>

- 1) Yamazawa, S. et al : Gastric Cancer With Primitive Enterocyte Phenotype: An Aggressive Subgroup of Intestinal Type Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017, 41: 989-997.
- 2) 牛久哲男: 胚細胞腫瘍に類似した体細胞腫瘍の組織発生と分化. *病理と臨床* 35(12):1126-1132, 2017.
- 3) Bagge YJ et al : Trastuzumab combination with chemotherapy versus alone for treatment of HER-2 positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet* 376:687-697, 2010.
- 4) 胃癌 HER2 病理診断ガイドライン. 日本病理学会胃癌 HER2 ガイドライン委員会. 2014.
- 5) Dang HZ et al. Prognosis of HER2 overexpressing gastric cancer patients with liver metastasis. *WJG*: 2012;18:2402-2407.
- 6) Fan XS et al. Differenced in HER2 overexpression between proximal and distal gastric cancers in the Chinese population. *WJG*: 2013;19:3316-3323.
- 7) He C et al. Correlation of human epidermal growth factor receptor2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer. *WJG*: 2013;19:2171-2178.
- 8) Kim KC et al. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. *Annals of surgical oncology* 2011;18:2833-2840.
- 9) Liang JW et al. Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumor biology: the journal of the international Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2014;35:4849-4858.
- 10) Oh HS et al. Prognostic implications of EGFR and HER-2 alteration assessed by immunohistochemistry and silver in situ hybridization in gastric cancer patients following curative resection. *Gastric Cancer* 2014;17:402-411.
- 11) Fujimoto et al : HER2 is frequently overexpressed in hepatoid adenocarcinoma and gastric carcinoma with enteroblastic differentiation: a comparison of 35 cases to 334 gastric carcinoma of other histological types. *Journal of clinical pathology*. 2018, 71:600-607.

分娩後出血におけるトラネキサム酸投与に関する検討

産婦人科・医師 古賀 恵

研究要旨：【背景】分娩後出血(postpartum hemorrhage[PPH])は妊産婦死亡の最も主要な原因である。トラネキサム酸は手術や外傷患者の出血量を減らすことが知られている。【目的】トラネキサム酸を分娩時に投与することで分娩時出血を減少させることができるという仮説を検証する。【方法】2018 年 8 月から当院で分娩した症例のうち、PPH ハイリスク症例を対象とした。2017 年の 1 年間の分娩症例のうち、PPH ハイリスク症例をコントロール群とした。主要評価項目を分娩時総出血量とし、副次評価項目を分娩時出血量、分娩後出血量、PPH の発症頻度、輸血の有無、子宮収縮剤の追加の有無とした。【結果】対象は 290 例で経陰分娩例 132 例、帝王切開分娩例 158 例だった。いずれの分娩様式においても出血量に有意差は認めなかった。単胎の帝王切開分娩においてトラネキサム酸投与群では有意に輸血の使用率が低かった。【結論】トラネキサム酸の投与によって分娩時総出血量の有意な減少は認めなかったが、サンプリングサイズ不足の影響が考慮され、引き続き症例の集積を予定している(本研究は 2 年計画)。

(共同研究者)

安日一郎, 楠田展子, 山下 洋, 福田雅史,
菅 幸恵, 杉見 創, 五十川智司

RCT が複数おこなわれておりトラネキサム酸の有用性が示されている³⁾⁴⁾。本国のガイドライン「産科危機的出血への対応指針 2017」では今回の改訂において新たにトラネキサム酸の投与が追記された(図 1.)。

A. 研究目的

【背景】

周産期管理の進歩により妊産婦死亡率は減少してきているが、出血は依然として妊産婦死亡の主要な原因である。分娩後出血(postpartum hemorrhage[PPH])は、経陰分娩では産後 24 時間以内に 500ml を超えるもの、帝王切開では 1,000ml を超えるものと定義されている。リスク因子には既往帝王切開、多胎分娩、前置・低置胎盤、巨大子宮筋腫合併、肥満、分娩遷延、器械分娩などがあげられる。我々は、分娩後出血予防のためのオキシトシン投与の有効性を確認し、2012 年 4 月より全ての分娩を対象に予防的オキシトシン投与の標準化(routine use of oxytocin; RUPO)を導入している¹⁾。

RUPO 導入によって当施設の PPH の発症率は導入前 14%であったのに対し、導入後 1 年で 6%に減少した。その後再び当施設における PPH 発症率をみると 8.3%と導入直後と比べると PPH 発症率の上昇を認めていることがわかった。PPH 増加の原因について検討したところ、35 歳以上、帝王切開分娩、前置胎盤、出生体重 3,500g 以上の分娩で PPH の発症リスクが高かった。PPH 発症率の上昇の背景にはこれらのハイリスク妊娠の増加が示唆された。

トラネキサム酸はプラスミンによるフィブリンノーゲンの分解を阻害するため手術や外傷患者の出血量を減らすことが知られている²⁾。経陰分娩、帝王切開分娩それぞれについて

産科危機的出血への対応フローチャート

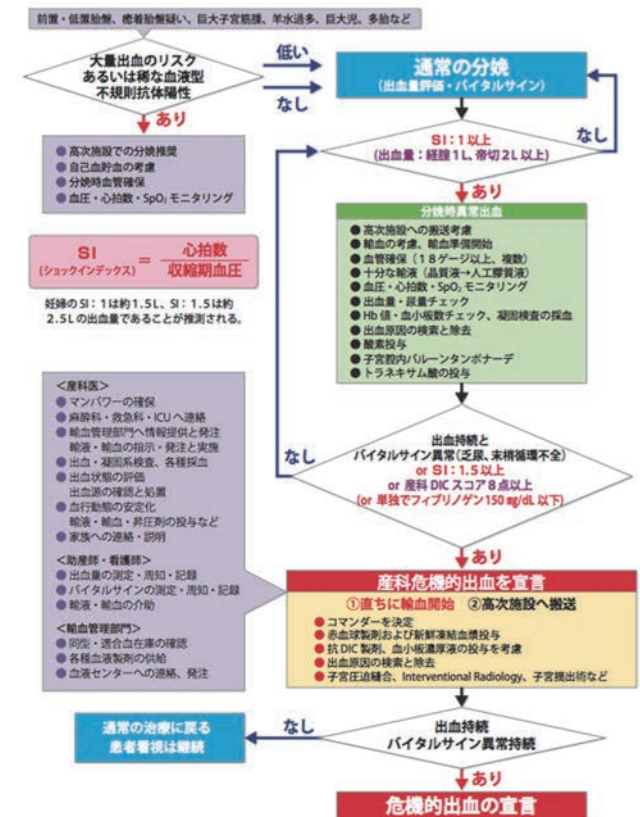


図 1. 産科危機的出血への対応指針 2017

本研究は、オキシトシンの予防投与に加えトラネキサム酸の投与を行なった場合の分娩時出血量について検討を行う。

【目的】

トラネキサム酸を分娩時に投与することで分娩出血量を減少させることができるという仮説を検証する。

B. 研究方法

【研究デザイン】

historical control

【対象】

2018年8月1日から長崎医療センター産婦人科で分娩のために入院管理となった妊婦のうち下記の妊婦を対象とした。

①帝王切開分娩: 非妊時肥満[BMI $\geq$ 25], 前置・低置胎盤, 推定体重 3,500g 以上, PPH 既往, 多胎, 羊水過多, 筋腫合併妊娠

②経陰分娩: 非妊時肥満[BMI $\geq$ 25], 前置胎盤, 推定体重 3,500g 以上, PPH 既往, 多胎, 羊水過多, 筋腫合併妊娠

2017年1月1日から2017年12月31日までに当院で分娩した症例のうち, ①, ②の PPH ハイリスク症例をコントロール群とした。

除外基準

- ・腎機能障害がある妊婦
- ・ヘパリン投与下の妊婦
- ・血栓塞栓症の妊婦

【方法】

①, ②の症例において, 児娩出後にオキシトシン投与に加えてトラネキサム酸 1g を静脈内投与した。対象者について, 以下の情報を診療録より取得した。

・臨床所見 (年齢, 身長, 非妊時体重, 非妊時 Body mass index(kg/m²), 経妊回数, 経産回数, 産科合併症, 内科合併症, 既往歴, 分娩歴)

・周産期予後 (分娩週数, 分娩方法, 分娩時使用薬剤, 分娩時出血量, 輸血の有無)

主要評価項目は分娩総出血量とし, 副次評価項目は分娩時出血量, 分娩後出血量, PPH の発症頻度, 輸血の有無, 子宮収縮剤の追加の有無とした。なお, PPH は経陰分娩では産後 24 時間以内に 500ml を超えるもの, 帝王切開では 1,000ml を超えるものと定義した。2 群間の割合の比較には student t 検定および pearson のカイ二乗検定で評価した。

C. 研究結果

対象症例は 290 名だった。フローチャートを図 2. に示す。

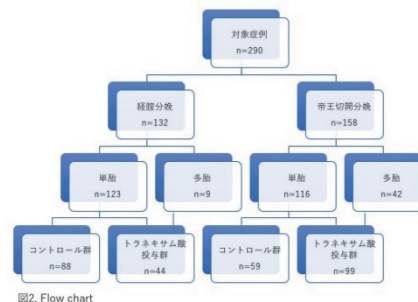


図2. Flow chart

290 名のうち, 経陰分娩は 132 名, 帝王切開分娩は 158 名だった。経陰分娩でのトラネキサム酸投与群は 44 名, コントロール群は 88 名であり, 帝王切開分娩ではトラネキサム酸投与群は 99 名, コントロール群は 59 名だった。全患者, トラネキサム酸投与群, コントロール群それぞれについての臨床背景を表 1. -4. に示す。

	全体 (n=158) n(%) or mean $\pm$ SD	トラネキサム酸投与群 (n=59) n(%) or mean $\pm$ SD	コントロール群 (n=99) n(%) or mean $\pm$ SD	P value
母体年齢	34.0 $\pm$ 5.2	33.0 $\pm$ 6.1	34.0 $\pm$ 4.7	0.39
未産婦	77(48.7)	32(54.2)	45(45.4)	0.33
非妊時BMI	23.1 $\pm$ 5.9	23.1 $\pm$ 6.5	23.3 $\pm$ 5.6	0.98
分娩時週数(週)	37.0 $\pm$ 0.3	37.7 $\pm$ 3.9	38.0 $\pm$ 2.9	0.29
単胎	116(73.4)	42(71.2)	74(73.4)	0.0136
緊急帝王切開	90(57.0)	38(64.4)	52(52.5)	0.18

表1. 臨床背景(帝王切開分娩)

	全体 (n=158) n(%)	トラネキサム酸投与群 (n=59) n(%)	コントロール群 (n=99) n(%)	P value
多胎	43(27.2)	16(27.1)	27(27.3)	1.00
PPHと判断	3(1.9)	2(3.4)	1(1.0)	0.56
PPH既往	2(1.3)	2(3.4)	0(0.0)	0.14
非妊時BMI $\geq$ 25	64(40.5)	22(37.3)	42(42.4)	0.62
推定体重 $\geq$ 3,500g	15(9.5)	4(6.8)	11(11.1)	0.42
子宮筋腫合併	19(12.0)	10(16.9)	9(9.1)	0.20
前置胎盤・低置胎盤	28(17.7)	7(11.9)	21(21.2)	0.19
羊水過多	5(3.2)	1(1.7)	4(4.0)	0.65

表2. 臨床背景(帝王切開PPHハイリスク症例)

	全体 (n=132) n(%) or mean $\pm$ SD	トラネキサム酸投与群 (n=44) n(%) or mean $\pm$ SD	コントロール群 (n=88) n(%) or mean $\pm$ SD	P value
母体年齢	35.0 $\pm$ 5.5	35.5 $\pm$ 5.2	34.0 $\pm$ 5.7	0.22
未産婦	57(43.2)	21(47.7)	36(40.9)	0.46
非妊時BMI	26.0 $\pm$ 4.7	24.2 $\pm$ 5.3	26.0 $\pm$ 4.4	0.06
分娩時週数(週)	39.3 $\pm$ 3.2	39.3 $\pm$ 2.5	39.3 $\pm$ 3.6	0.83
単胎	123(93.2%)	42(95.5)	81(92.0)	0.72

表3. 臨床背景(経陰分娩)

	全体 (n=132) n(%)	トラネキサム酸投与群 (n=44) n(%)	コントロール群 (n=88) n(%)	P value
多胎	9(6.8)	2(4.5)	7(7.9)	0.33
PPHと判断	14(10.6)	7(15.9)	7(7.9)	0.23
PPH既往	4(3.0)	3(6.8)	1(1.1)	0.10
非妊時BMI≧25	74(56.1)	18(40.9)	56(63.6)	0.0160
推定体重≧3,500g	25(18.9)	11(25.0)	14(15.9)	0.24
子宮筋腫合併	15(11.4)	6(13.6)	9(10.2)	0.57
前置胎盤・低置胎盤	4(3.0)	1(2.3)	3(3.4)	1.00
羊水過多	4(3.0)	2(4.6)	2(2.3)	0.60

表4. 臨床背景(経陰分娩PPHハイリスク症例)

主要評価項目と副次評価項目についての結果を表5.-8.に示す.

	トラネキサム酸投与群 mean±SD	コントロール群 mean±SD	P value
帝王切開分娩 (ml)	1,168±712.1	1,130±871.7	0.56
経陰分娩 (ml)	604±850.8	545.5±326.4	0.19

表5. 主要評価項目：総出血量

	全体 (n=158) n(%)	トラネキサム酸投与群 (n=59) n(%)	コントロール群 (n=99) n(%)	P value
帝王切開分娩 2,000ml以上 (ml)	22(13.9)	9(15.3)	13(13.1)	0.81

	全体 (n=132) n(%)	トラネキサム酸投与群 (n=44) n(%)	コントロール群 (n=48) n(%)	P value
経陰分娩 1,500ml以上 (ml)	7(5.3)	5(11.4)	2(2.3)	0.0409
経陰分娩 2,000ml以上 (ml)	2(1.5)	2(4.6)	0(0.0)	0.11

表6. 主要評価項目：総出血量

帝王切開分娩	トラネキサム酸投与群 n(%) or mean±SD	コントロール群 n(%) or mean±SD	P value
術中出血量 (g)	1,120±693.3	1,070±706.4	0.54
術後出血量 (g)	30.0±114.7	28.0±459.6	0.38
PPH発症率 (%)	57.6	59.6	0.87
輸血実施率 (%)	11.9	24.2	0.06
子宮収縮剤追加 (%)	8.5	17.2	0.16

表7. 副次評価項目

経陰分娩	トラネキサム酸投与群 n(%) or mean±SD	コントロール群 n(%) or mean±SD	P value
分娩時出血量 (g)	527±857.5	445±314.1	0.22
分娩後出血量 (g)	45.0±173.7	54.0±97.9	0.14
PPH発症率 (%)	61.4	52.3	0.36
輸血実施率 (%)	2.3	2.3	1.00
子宮収縮剤追加 (%)	25.0	4.6	0.0009

表8. 副次評価項目

帝王切開分娩, 経陰分娩のいずれにおいても, 分娩総出血量, 分娩時出血量, 分娩後出血量, PPH の発症頻度には統計学的な有意差は認められなかった. 分娩総出血量 1,500ml 以上, 2,000ml 以上として検討しても, トラネキサム酸の有用性は示されなかった. 他方, 経陰分娩での子宮収縮剤追加についてはトラネキサム酸投与群において有意差をもって使用率

が高かった(表7.).

帝王切開分娩については単胎と多胎にわけさらに解析を行うと, 単胎の帝王切開分娩においてトラネキサム酸投与群では有意に輸血の使用率が低かった(表9).

単胎	トラネキサム酸投与群 n(%) or mean±SD	コントロール群 n(%) or mean±SD	P value
総出血量 (g)	974.5±614.3	1105.0±961.4	0.75
術中出血量 (g)	974.5±603.2	1050.0±763.5	0.80
術後出血量 (g)	26.0±122.4	26.0±530.2	0.45
PPH発症率 (%)	47.6	59.5	0.25
輸血実施率 (%)	14.3	31.1	0.0483
子宮収縮剤追加 (%)	7.1	16.2	0.25

多胎	トラネキサム酸投与群 n(%) or mean±SD	コントロール群 n(%) or mean±SD	P value
総出血量 (g)	1592.0±784.5	1194.0±539.5	0.06
術中出血量 (g)	1456.0±763.1	1170.0±511.3	0.06
術後出血量 (g)	42.0±92.0	38.0±67.9	0.76
PPH発症率 (%)	82.4	60.0	0.18
輸血実施率 (%)	5.88	4.00	1.00
子宮収縮剤追加 (%)	11.8	20.0	0.68

表9. 帝王切開分娩における主要・副次評価項目

トラネキサム酸投与群での血栓症の発症は認めなかった.

D. 考察

周産期管理の進歩により妊産婦死亡率は減少してきているが, 出血は依然として妊産婦死亡の主要な原因である. 経陰分娩, 帝王切開分娩それぞれについて RCT が複数おこなわれており, トラネキサム酸の有用性が示されている^{3) 4)}. 中でも大規模な RCT である WOMAN トライアルでは 21 ヶ国 193 の施設で行われた二重盲検 RCT で主要評価項目を死亡としたところ, 出血による死亡がトラネキサム酸投与により減少した⁴⁾.

今回の検討では分娩様式に関わらず分娩時出血量に関しては有意差を認めなかった.

経陰分娩での子宮収縮剤追加についてはトラネキサム酸投与群において有意差をもって使用率が高かった. この結果については, 今回の検討を行うことで分娩担当者それぞれが, これまで以上に PPH に対する意識が高まったことで治療的介入が早まったのではないかと考えられる.

単胎の帝王切開分娩においてトラネキサム酸投与群では有意に輸血の使用率が低かった. 分娩時の輸血実施については当施設でも必要時には行っているが, 輸血による副作用の発生等を考えるとトラネキサム酸投与により輸血を回避できることは臨床的意義が大きい. しかし, 帝王切開時の輸血については前置胎盤・低置胎盤症例での自己血輸血がほとんどであり, 今回の検討ではコントロール群で前置胎盤・低置胎盤症例が多い傾向にあり, 軽度の貧血であっても自己血輸血を行なった可能性が否定

できない。

本研究の限界として、2 年計画の研究でありサンプル数が少なく、検出力が落ちていること、分娩時には出血と同時に羊水の流出もあり出血と羊水を分別することは不可能である。したがって出血量と示しているのは全て羊水込みの量であり羊水量に影響されること、単一施設での研究であることがあげられる。

引き続き本研究を継続し、サンプル数を増やし追加研究を行うこととする。

randomised, double-blind, placebo-controlled trial. April 26. Lancet 2017; 389:2105-16.

E. 結論

PPH のハイリスク症例において分娩時にトラネキサム酸を投与しても分娩時総出血量の有意な減少は認めなかった。一方で、単胎の帝王切開分娩においてトラネキサム酸を投与することで輸血の使用率を減少させておりトラネキサム酸投与の有用性が示唆された。本研究は 2 年計画であり今後も症例を集積し、さらなる検討をおこなう。

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

- (1) 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会
発表予定

<参考文献>

- 1) Kuzume A, Sugimi S, Suga S, Yamashita H, Yasuhi I. The routine use of prophylactic oxytocin in the third stage of labor to reduce material blood loss. Journal of pregnancy 2017;
- 2) CRASH-2 trial collaborators. Effect of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. Prevalence and trends in obesity among US adults, June 15. Lancet 2010; 376:23-32.
- 3) E. Ortmann, M.W. Besser, A.A. Klein. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. British Journal of Anaesthesia, Volume 111, Issue 4, 1 October 2013:549-63.
- 4) WOMAN trial collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international,

当院における医師同乗救急自動車（EMTAC）導入の効果

統括診療部・診療看護師（JNP） 森塚 倫也

研究要旨：【目的】当院は 2017 年 3 月 1 日よりドクターカーシステムとして医師同乗救急自動車（EMTAC）を導入した。運用開始後約 1 年間における活動状況について、診療データベースを集計し、EMTAC の実績と有用性について中間報告を行う。【方法】2017 年 3 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの期間中に EMTAC が出動し対応した患者の診療記録から運用状況を調査した。また、2016 年 3 月 1 日から 2017 年 2 月 28 日までに大村消防署久原分署が出動し対応した患者と EMTAC 群の活動時間に関して比較検討した。【結果】調査期間中、EMTAC は 120 人の患者へ対応した。病因別では外因性疾患 49 件、内因性疾患 71 件であった。EMTAC 群と Pre-EMTAC 群群を比較すると、医療開始時間は EMTAC 群が有意に短かった。【結論】EMTAC 導入から約 2 年間の運用状況が明らかとなった。医療開始時間が短縮されており EMTAC の有用性が示唆された。今後さらなる症例の集積が必要である。

（共同研究者）
中道 親昭，日宇 宏之

いこともある。そのため、本研究では運用開始後約 2 年間の出動実績から EMTAC の有用性について検証する。

A. 研究目的

救急医療において早期医療介入が、救命率の向上や機能的予後を改善させることは周知の事実である。そこで、医師や看護師が救急現場に出向き早期に専門的治療を開始することを目的として、ドクターカーやドクターヘリシステムが進められている。欧米諸国では、1930 年代のドイツをはじめ、スイス、フランス、アメリカなどでドクターカーが導入された。1991 年より日本においてもドクターカー導入が始まり¹⁾、運用形態に違いはあるが全国に導入が広がっている。

いくつかの先行研究においては、ドクターカーの有用性が示されており、病院前救急医療において主要な役割を担っている^{2) 3) 4)}

⁵⁾。しかし、一方でドクターカーに乗車する医療スタッフの育成・質の確保⁶⁾、マンパワー不足⁷⁾、運用コスト面での課題（病院車運用方式ではドクターカー運用に年間 5000 万円強必要⁸⁾）などの課題が残されている。

今回、2017 年 3 月 1 日当院はドクターカーシステムとして、医師同乗救急自動車（以下、EMTAC*とする）を導入した。EMTAC は全国初の試みとして、当院施設内にある大村消防署久原分署に配備されている救急自動車に医師、看護師が同乗する形態で運用している。ドクターカーの運用形態は施設ごとに様々であり、有用性についても一概にいえな

*EMTAC とは

県央地域広域市町村圏組合と長崎医療センターにおける医師同乗救急自動車のことである。名称を Emergency Medical Team on Ambulance Car : EMTAC としている。

1. EMTAC 運用体制

①運用規定

- 1) 久原分署が出動計画に基づき出動。
- 2) 1) 以外で諫早市一部区域への出動（本野町、富川町、湯野尾町、上及び下大渡野町、本明町、破籠井町）。
- 3) 長崎県ドクターヘリ要請するも悪天候、他事案対応中、日没後など運航できない場合、接触した救急隊により補完出動要請。
- 4) 救急隊が傷病者接触後、医師による早期治療が必要と判断した場合の要請による出動。

②EMTAC の配備場所・装備

当院施設内にある大村消防署久原分署に配備されている救急自動車に医師、看護師が同乗する形態で運用する。出動時は、トーマスバッグ外因性疾患用 1 つ、トーマスバッグ内因性疾患用 1 つ、薬剤バッグ 1 つ、ポータブルエコー、ポータブル ECG を持参する。

③出動までの流れ

県央消防署指令課へ救急要請があり、出動

基準へ該当した際に EMTAC が出動要請される。当日の EMTAC 担当医師、看護師へ PHS にて連絡が入り、当院施設内で EMTAC 車輛へ乗車し、現場へと出動する。

④運用時間

平日 8 時 30 分から 17 時。

⑤乗務メンバー

乗務メンバーは、大村消防署久原分署救急隊 3 名に加え、医師 1 名、看護師 1 名の計 5 名～4 名となる。医師は救命救急センター常勤医である。看護師は救命救急センター所属し、かつ事前に EMTAC 乗務教育を受けたものである。なお、看護師については勤務の関係上乘務できないことがある。

⑥出動基準

長崎県ドクターヘリ出動基準に準ずる。

＊別紙参照

⑦出動までの流れ

県央消防署指令課へ救急要請があり、出動基準へ該当した際に EMTAC が出動要請される。当日の EMTAC 担当医師、看護師へ PHS にて連絡が入り、A 病院施設内で EMTAC 車輛へ乗車し、現場へと出動する。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

後ろ向き観察研究

2. 調査対象

EMTAC 群：

西暦 2017 年 3 月 1 日から西暦 2019 年 3 月 31 日までに EMTAC が出動し対応した患者。

Pre-EMTAC 群：

西暦 2016 年 3 月 1 日から西暦 2017 年 2 月 28 日までに大村消防署久原分署が出動し対応した患者。

＊対照群について EMTAC 群との整合性を保つため、EMTAC 出動基準を満たし、かつ平日日勤帯 8 時 30 分から 17 時に当院に搬送された症例のみとする。

3. 調査期間

EMTAC 群：

西暦 2017 年 3 月 1 日から西暦 2019 年 3 月 31 日

Pre-EMTAC 群：

西暦 2016 年 3 月 1 日から西暦 2017 年 2 月 28 日

4. 調査内容

- ・ EMTAC 運用体制
- ・ EMTAC 対応患者基礎情報
- ・ EMTAC 出動症例
- ・ EMTAC 活動時間

5. 統計

EMTAC 群については、基礎情報を示すとともに、平均値、最大値、最小値を示す。2 群間の平均値の比較には t 検定を用い、有意水準 $p < .05$ とする。

C. 研究結果

1. 出動実績

2017 年 3 月 1 日から 2018 年 1 月現在で、116 回の出動があり、120 人の患者へ対応した。患者の基礎情報としては、平均年齢 57 歳であり、男女比は男性 70 人、女性 50 人であった。また、救急現場出動件数が 99 件、ドッキング件数は 20 件、不搬送 1 件であった。なお、出動キャンセルはなかった。

120 件の病因は、外因性疾患 49 件、内因性疾患 71 件であった。外因性疾患では、交通外傷 22 件、転落外傷 10 件が多くを占め、その他自損行為 5 件、労災事故 5 件であった (Figure 1)。内因性疾患においては、原因不明の内因性 CPA6 件、脳血管障害 9 件、虚血性心疾患 7 件が多くを占め、その他、意識消失発作、肺炎、てんかん・痙攣、低血糖、熱中症などであった (Figure 2)。

搬送の有無では、医師同乗搬送 113 件、非医師同乗搬送 3 件、不搬送 4 件であった。医師同乗搬送 113 件、非医師同乗搬送 2 件は当院へ搬送されていた。また、不搬送 4 件については、CPA 症例であった。

救急現場で行われた処置内容と件数は、輸液路確保 52 件、酸素投与 50 件、薬剤投与 30 件、心臓マッサージ 13 件、気管挿管・人工呼吸 12 件、胸腔開放・ドレナージ 2 件、創処置 1 件であった (Figure 3)。

患者転帰は、外来のみ 31 件、軽快退院 42 件、転院 27 件、死亡退院 2 件、外来死亡 9 件、現場死亡 3 件であった。

救急専門医による EMTAC 出動における最終評価として、明らかに救命効果あり 2 件、救命には至らなかったが効果あり 5 件、早期治療効果あり 26 件、その他出動基準を満たすもの 81 件、未評価 (入院中・他病院搬送等) 6 件であった。

Figure 1. 外因性疾患内訳

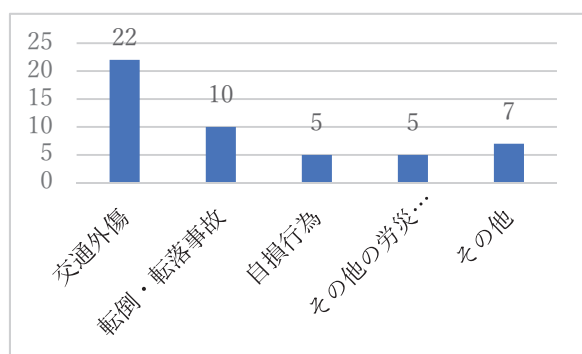


Figure 3. EMTAC 救急現場処置内容と件数

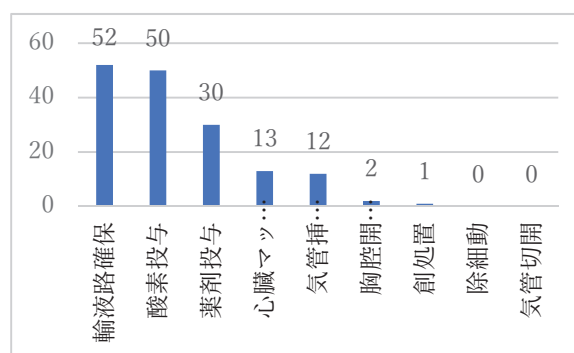
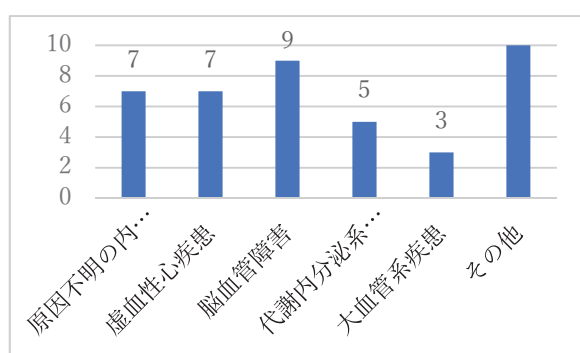


Figure 2. 内因性疾患内訳



2. 2 群間の比較

覚知から出動までにかかる時間を比較した結果、EMTAC 群が出動までに時間を有していた。覚知から救急現場到着時間に関して、EMTAC 群が時間を有していた。現場滞在時間では EMTAC 群が有意に短かった。医療開始時間は、EMTAC 群が有意に早かった (Table 1)。

Table 1. EMTAC 群と Pre-EMTAC 群の比較

	EMTAC 群	Pre-EMTAC 群	p 値
	平均±SD(分)	平均±SD (分)	(*<0.05)
覚知から出動	5.32±2.55	2.07±00.45	0.00*
医療スタッフ乗車	2.52±2.11	—	—
覚知から救急現場到着	12.59±5.13	7.45±2.51	0.00*
現場滞在時間	14.11±5.56	15.39±5.43	0.00*
医療開始時間	15.31±7.47	28.23±7.53	0.00*

D. 考察

ドクターカーシステムは病院前救急において主要な役割を担っており、有用性が示されてきた^{2) 3) 4) 5)}。一方、運用方式の違いやマンパワー、コスト面での課題が残されていた^{6) 7)}。本研究では、前述した運用方式とは異なる形態で EMTAC が導入され、その有用性や効果について検証した。

本研究の結果から、EMTAC に医療者が同乗し医療現場に出動することで、医療開始時間が有意に短縮されたことが明らかとなった。救急医療において早期の医療開始は救命率の向上や機能的予後を改善させるため重要であり、また EMTAC 出動による最終評価での「明らかに救命効果あり」「救命には至らなかったが効果あり」「早期治療効果あり」を合わせると全出動の約 3 割を占めていたことから、導入効果があったといえる。

今回の調査では、医療者が救急現場にて処置を行うことで現場滞在時間が延長することが懸念されたが、EMTAC 群が現場滞在時間が短く、必要最小限の医療行為を行い迅速に搬送されていると考える。

その他、EMTAC の運用方式上、医療者が同乗するまでに時間を有することが予想された。今回の調査では乗車するまでに約 3 分有しており、それに伴い現場到着までもに時間がかかっている。しかし、先行研究では各施設 10 分から 12 分程度と報告されており³⁾、EMTAC の現場到着時間が大きく遅延しているとはいえない。さらに、EMTAC は久原分署の出動範囲に加え諫早地区の一部もカバーしていることもあり、覚知から救急現場到着時間までに時間がかかっていたと推察される。乗車時間短縮の努力は必要だが、前述したように医療開始時間は短縮されており EMTAC 本来の目的は達成されている。

本研究の限界として、今回の調査では予後の比較検証まではできておらず、今後の課題である。

以上より、本研究の結果から EMTAC の有効性が示唆され、これからのドクターカーシステムの一助になりうると考える。

E. 結論

1. EMTAC 導入により医療開始時間が短縮された。

2. EMTAC の有用性に関しては、今後症例を集積し引き続き検証していく必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

第 26 回救急医療学会

<引用文献>

- 1) 甲斐達朗：ドクターカーによる病院前救急診療体制の構築 救急医学 33:503-506, 2009
- 2) 林靖之、藤井千穂：千里救命救急センタードクターカーシステム 10 年の歩みと展望 救急医学 28:619-625, 2004
- 3) 荒田慎寿：ドクターカーによる病院前医療の有用性に関する検討. 日本救急医学会誌 18: 69-77, 2007
- 4) 前野良人：二次救急医療機関への常駐型ドクターカーの導入効果. 日本臨床救急医学会誌 18: 658-663, 2015
- 5) 平澤博之：救命救急士による薬剤投与における安全性・有効性に関する研究. 厚生労働省科学研究費助成金 2003. 12.
- 6) 小林誠人：ラビッドカーの基礎知識. 救急医学 38:1444-1446, 2014.
- 7) 中山伸一：兵庫県災害医療センター高度救命救急センターにおけるドクターカーの運用 救急医学 38:1428-1433, 2014.
- 8) 林靖之：大阪府済生会千里病院千里救命救急センターにおけるドクターカーの運用. 救急医学 38:1415-1419, 2014.
- 9) 林：病院外心停止症例における時間的因子の検討. JJAAM 2001;12:230-236.
- 10) 奥寺敬：松本広域ドクターカー 20 周年の運用統計. 地域食救急災害医療研究 3(1):19-22

経口摂取が困難となった高齢患者の 代理決定者である家族が感じる栄養管理への思い（質的研究）

統括診療部・診療看護師（JNP） 伊藤 健大

研究要旨：【背景】自己決定能力のない高齢患者の長期的な栄養管理に関しては、代理意思決定者と共に管理方法を選択していく必要がある。代理意思決定者は、選択過程において様々な迷いを生じている可能性はあるが、意思決定プロセス、経管栄養に関する思い、迷いを明らかにした先行研究はこれまでにない。【目的】経口での食事摂取が困難となった高齢患者において、代理意思決定者が感じる経管栄養への思いや迷いを概念化すること。【方法】対象となった代理意思決定者に対し、経管栄養を選択した理由、もしくは選択しなかった場合の迷いや思いを中心とした、半構造化面接を行い質的データ採取を行った。インタビューで得られた質的データについては、少数の質的データでも科学的な解析が可能とされている Steps for Coding and Theorization (SCAT) を用い、質的解析を行った。【結果】調査期間中に対象となった患者・代理意思決定者は 5 組であった。代理意思決定者は、「家族である自分」と「代理意思決定者である自分」を共存させながら最終的な選択を行っていることが明らかとなった。また、栄養に関する意思決定は、人工呼吸器装着の意思決定とは異なった問題として扱っている可能性が高く、それらは、「段階の問題」と、「行為自体の持つ意味の違い」といった点で区別される。

（共同研究者）

森 英毅，鳥巢 裕一，和泉 泰衛，
森 隆浩，大野 直義

A. 研究目的

（背景）

高齢患者は認知症をはじめとした様々な原因により、経口摂取が困難となることが少なくない。介護施設での経管栄養患者の代理意思決定に関する研究では、多くのケースで事前の意思決定が行われていなかったことが報告されており¹⁾、栄養管理方法の選択を迫られるのは、代理意思決定者であることがほとんどである。代理意思決定者は、延命や誤嚥性肺炎の予防を期待して経管栄養を選択しているとされている¹⁾が、意思決定をする過程においての意思決定プロセス、経管栄養に関する思い、迷いを明らかにした先行研究はこれまでにない。これらの意思決定プロセスを質的分析により理論記述することで、これまで医療者が気付いていなかった新たな知見が明らかになる可能性があり、適切な意思決定支援の一助になることが期待される。

（研究目的）

経口での食事摂取が困難となった高齢患者

において、代理意思決定者が感じる経管栄養への思いや迷いを概念化すること。

B. 研究方法

（研究デザイン）

- ・観察研究
- ・半構造化面接による質的研究

（研究対象者）

西暦 2017 年 6 月 1 日～西暦 2018 年 12 月 31 日までに、国立病院機構長崎医療センターの総合診療科に入院した患者の中で、経口からの食事摂取継続が困難であると主治医が判断した患者と、その代理意思決定者の中で、本研究に対し同意が得られた者を対象とした。

（除外基準）

- ・入院前より栄養管理に関する話し合いがなされていた患者とその代理意思決定者。
- ・人工呼吸器などの集中治療を必要とした患者とその代理意思決定者。
- ・その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者とその代理意思決定者。

（調査までの流れ）

上記した基準に当てはまる患者の代理意思決定者に、主治医により「ご本人に代わって意

思決定を行うための小冊子「高齢者が栄養チューブをつけて長期的に使うこと」※を用いた長期的な栄養管理に関する説明が行われた後、研究代表者により、代理意思決定者に対し研究の説明を行い、研究同意が得られた場合に研究対象とした。

同意が得られた際に、以下に示す項目 1, 2 についてそれぞれデータ採取を行った。項目 1 については、研究代表者が電子カルテ上からデータ採取を行い、項目 2 については、研究代表者が研究対象者とともにインタビュー日時を決定し、プライバシーに十分に配慮した上で、インタビューガイドをもとにした半構造化面接によりデータ収集を行った。なお、インタビュー内容は同意を得て、IC レコーダーでの録音を行った。

※使用に関しては、胃瘻の意思決定支援サイト、<http://irouishikettei.jp/index.html> にてダウンロード可能であり、使用制限は定められていない。

(調査項目)

項目 1. 患者情報 (診療録にて取得)

1. 年齢、性別
2. 入院前の生活場所※ (自宅/施設/病院)
※入院前、少なくとも 1 か月以上生活した場所と定義する。
3. 嚥下困難の要因となった主要疾患
4. 入院前の ADL
5. 入院前のコミュニケーション能力
6. 入院時の介護認定の有無、介護区分

項目 2. インタビューガイド (下記の内容) を基にした半構造化面接での調査内容

(代理意思決定者である家族に関する情報)

1. 年齢・性別・職業 (医療従事者か否か)
2. 患者との関係 (配偶者、子、親、孫、兄弟、甥・姪などの第 3 親等親族、後見人、その他)
3. 患者との同居の有無とその期間

4. これまでの介護経験の有無とその期間
5. これまでの看取りの経験の有無
6. 経管栄養に対する事前の知識 (十分にあった/あった/あまりなかった/全くなかった)
7. 経管栄養を選択した一番の理由、もしくは選択しなかった一番の理由
8. 最終決定までの感情の揺らぎ、迷い
9. 各選択肢のメリット・デメリットについて
10. 人工呼吸器の問題と栄養の問題は同じか
11. 人が食べるということはどういうことか

(分析方法)

少数の質的データでも科学的な解析が可能とされている Steps for Coding and Theorization (以下: SCAT)^{3, 4)} を用い、質的に分析を行った。

(倫理的配慮)

当院の臨床研究審査委員会の承認を得て実施した (平成 29 年 7 月 3 日承認、承認番号: 29037)。

C. 研究結果

調査期間中に対象となり、本研究に対し同意の得られた患者とその代理意思決定者は 5 組であった。

Table.1 に、患者属性・代理意思決定者属性を示す。患者の平均年齢は 86.6 歳であり、男性 4 名、女性 1 名であった。嚥下困難の直接的な原因となった疾患は、レビー小体型認知症 2 名、アルツハイマー型認知症 1 名、脳血管性認知症 1 名、パーキンソン病 1 名であった。代理意思決定者の平均年齢は 56.6 歳であり、男性 3 名、女性 2 名であった。患者との関係性は、子供が 4 名、子の配偶者が 1 名であった。それぞれの代理意思決定者が選択した最終的な栄養管理方法は、胃瘻: 1 名、経鼻胃管チューブ: 2 名、それ以外の栄養法: 2 名であった。

patient								Substitute decision makers			
No	Age	sex	Main Diagnosis	Living place before admission	Physical activity	Communicative ability	Care level	Age	sex	Relationship to the patient	Final decision
1	84	Man	Dementia with Lewy Bodies	Nursing home	Walkable with a walker	Can easily communicate	Level 3	50	Man	Child	Gastrostomy
2	80	Man	Alzheimer Type Dementia	Home	Bed-bound (cannot toss and turn)	Cannot communicate at all	Level 5	45	Woman	Child	Per os
3	78	Woman	Parkinson disease	Hospital	Bed-bound (cannot toss and turn)	Cannot sometimes communicate	Level 5	50	Man	Child	Per os
4	100	Man	Vascular dementia	Home	Walkable	Cannot sometimes communicate	Level 2	72	Man	Child	Nasogastric feeding tube
5	91	Man	Dementia with Lewy Bodies	Home	Primarily use a wheelchair	Cannot sometimes communicate	-	66	Woman	Child in law	Nasogastric feeding tube

Table.1 Characteristics of patients and substitute decision makers (n=5)

栄養管理選択の特徴

代理意思決定者の長期的な栄養管理方法選択の概念図を Figure. 1 に示す。

代理意思決定者は、栄養管理方法を選択していく過程の中で、「家族である自分」と「代理意思決定者である自分」を共存させ、両者が対立する場合にはより葛藤を生じる特徴がある。

「家族としての思い」と「代理意思決定者としての役割」は揺れ動きながら変化していき、最終的な選択では、どちらを重要視するかも選択における大きな要因となる可能性がある。

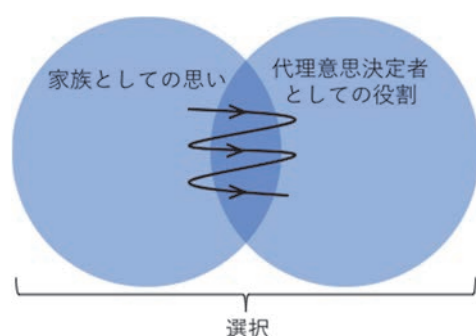


Figure. 1
代理意思決定者の栄養管理方法選択の概念図

“いや、なんか私～、迷い、迷っているか… 本当は答えは決まってるんですよ。決まってる、ただ自分の感情が、でも早く終わりにしちゃうとか、それを私が決めるって言うので葛藤してるのがあって、決してこう～、どれ…どっちかなっていう迷いとは、ちょっと違う。(代理意思決定者 2, 120)”

“なので、もうこっちって。ちゃんとこっち行っていくんですけど、私が辛い。のでこうずっと葛藤してます。(代理意思決定者 2, 127)”

“何と申すか私のわがままと言うか。ただ生きてさえくれればいいというような、ただ生きていると言う、意思の疎通もできなくて、ああ～母がこれで幸せなのかなと思った時にですね。やっぱりそこは私と弟の、あつまだ今日も生きてるというのは、もうちょっとこう～違うかなと思ひましてですね。(代理意思決定者 3, 75)”

“もうあの人の意思が全てで、あのまあ、本当に亡くなる方の意思が全てなんでしょうけど、周りの家族がそれに納得して、ただお見送りするだけって言う。まあ新聞の記事とか読むと。それは凄いなって風になりますね。(代理意思決定者 3, 149)”

“ん～。それは、もうあと子供がおれば、子供がどういう選択をするかですね。本人はせんでもよかと思つとる。(代理意思決定者 4, 95)”

“結局うちの親父も、その～喋りきれば、せん方がよかつちゅうと思うとですよ。(代理意思決定者 4, 112)”

“やっぱりもうきついだろうから、本当は自然に、じいちゃんを見送ってあげるのが、じいちゃんが一番もう歳が 91 ですので、一番望むんじゃないかなって思ったんですけど(代理意思決定者 5, 5)”

“ただやっぱり思うんですけど、もうじいちゃんっていうより、自分たちの自己満足じゃないですけど、まあその最小限はしてやったんだみたいな。そういうやっぱり考えだと思います。(代理意思決定者 5, 54)”

“やっぱりじいちゃんの、わかってるから、だけがその没んでやれなかったから、またそれも絶対に望んでないって私は思ったからですね。(代理意思決定者 5, 101)”

家族の一方的な思い vs 死期を早める選択

最終的な選択に関わらず、それぞれの選択肢においては特徴的な意味合いを持つ可能性がある。

経管栄養に対しては、「家族の一方的な思い」と表現され、残される家族のための選択といった意味合いが強い。

一方で、自然な形を選択する場合には、「死期を早める関与」という意味合いから、ためらいを感じる場合が少なくない。

“その選択をするというのは、ある意味父の先を私たちが決めてしまうということじゃないかな、というふうにも考えたもんですから。(代理意思決定者 1, 67)”

“ま、胃瘻そのものが、なんていうんですか、いわゆる延命と言いますか、もうちょっと頑張っしてほしいという我々の願望でしかなくて(代理意思決定者 1, 68)”

“父は素直に体としてだんだん終わりを迎えるのに、それを無理くり頑張らせてるのかなという気持ちもあったんですけども。ただ、その～その～…、そのいつか来る最後というものを今私たちが決めていいのかなという葛藤というかですね。(代理意思決定者 1, 69)”

“要はその死期を早めてしまうとか、それを私が決めてしまう…っていうのが一番ですかね。(代理意思決定者 2, 101)”

“自分の意思で生きてるんじゃないくて、何かこう家族のエゴで生かされてるのかなっていう気持ちがありました。 (代理意思決定者 3, 70)”
“何と申すか私のわがまま申すか。ただ生きてさえくればいいというふうな、ただ生きているという (代理意思決定者 3, 75)”

栄養 vs 人工呼吸器装着

代理意思決定者は、栄養に関する意思決定と、人工呼吸器装着に関する意思決定では、「段階の違い」、「行為自体の持つ意味の違い」として異なる問題として取り扱っている可能性がある。(Figure. 2).

【段階の違い】

栄養に関する意思決定場面では、人格機能が重要な意味をもつ。代理意思決定者は、患者が代理意思決定者自身のことを認識できるかどうかで、人格機能を判定している可能性がある。Figure2 に示すように、栄養に関する意思決定の場面では、人格機能が作動しなくなる B から D に移行する時期の問題であり、判断に迷うケースが多い。

一方で、人工呼吸器に関する意思決定の場面は、人格機能よりは身体機能が重要視される問題 (Figure2, D から C への移行期) であり、栄養に関する意思決定とは異なる可能性が高い。

“ただまあ私達が見てきた限りにおいては、父はまだ頭もしっかりしてますし (代理意思決定者 1, 73)”

“普通に会話もできる状態、こちらの意思が伝わる状態の中では、さすがに私はちょっと…食べない選択はしにくい…できなかったですね。 (代理意思決定者 1, 75)”

“認知ももっと進んで、いつかわからなくなってしまったりとかしてしまつた時に、父は嬉しくはないんじゃないかなと思って (代理意思決定者 2, 125)”

“ただこないだ母に改めて聞いたんですよ。お母さん、その体治すためにに穴を開けていい？って聞いたんですよ。……いやって言われたんですよ。 (代理意思決定者 3, 106)”

“言っても全然わからんような状態だったらもうなんかないけど、まだやっぱり自分とかちゃんと覚えてて意識がしっかりしてるから (代理意思決定者 5, 16)”

【行為自体の持つ意味】

経管栄養を選択しないことと、人工呼吸器を選択しないことは、その行為の持つ意味の違いから、異なる問題として取り扱っている可能性がある。

栄養というのは、これまで生きていく中で当然必要な、なくてはならない行為であり、その栄養投与をしないということは、「行為の中止」という意味合いを持つ。よって、栄養に関する意思決定、つまりは「行為の中止」に関する問題を取り扱うことは、迷いを生じ、葛藤が強い傾向にある。

一方で、人工呼吸器装着に関する意思決定では、これまで通常行ってきた呼吸に加え、新たに人工呼吸器を装着するという意味合いを持つ。そのため、人工呼吸器装着をしないことは、「行為の差し控え」を意味する可能性がある。

“ああ、もともと父に関しては食べる事はすごく好きですから、それに対しての期待ですよ。ですから…えっと…ご飯そのままとかご飯全てが健常者が食べているものは無理にしても、少しでも口から食べさせることができればいいなとは思ってますね。 (代理意思決定者 1, 46)”

“少量でもいいから多少でも口から食べる。人としての申す。 (代理意思決定者 1, 83)”

“そして私がまあ断固反対派だったので。あつ、もうその浅い知識の中で……いや…何も残らなくなるというのが一番ですかね。歩いたりもできないのと思って。 (代理意思決定者 2, 47, 49)”

“そうですねあの食事を口から取らんということですね。 (代理意思決定者 4, 2)”

“最低限ね。食べんとね。 (代理意思決定者 4, 33)”

“そうですね、もう～,,,、本人の空腹～にならんように,,,、心臓マッサージ等については、もうね、あの～,,,、無理して生かすような感じで。 (代理意思決定者 4, 43)”

“今チューブを入れて栄養中は生きるためには必要最低限のあれだと思います。それでその呼吸の、その～ってなつたら、もうそこはなんか、人工呼吸をしてまではもういいんじゃないかなって。 (代理意思決定者 5, 52, 53)”

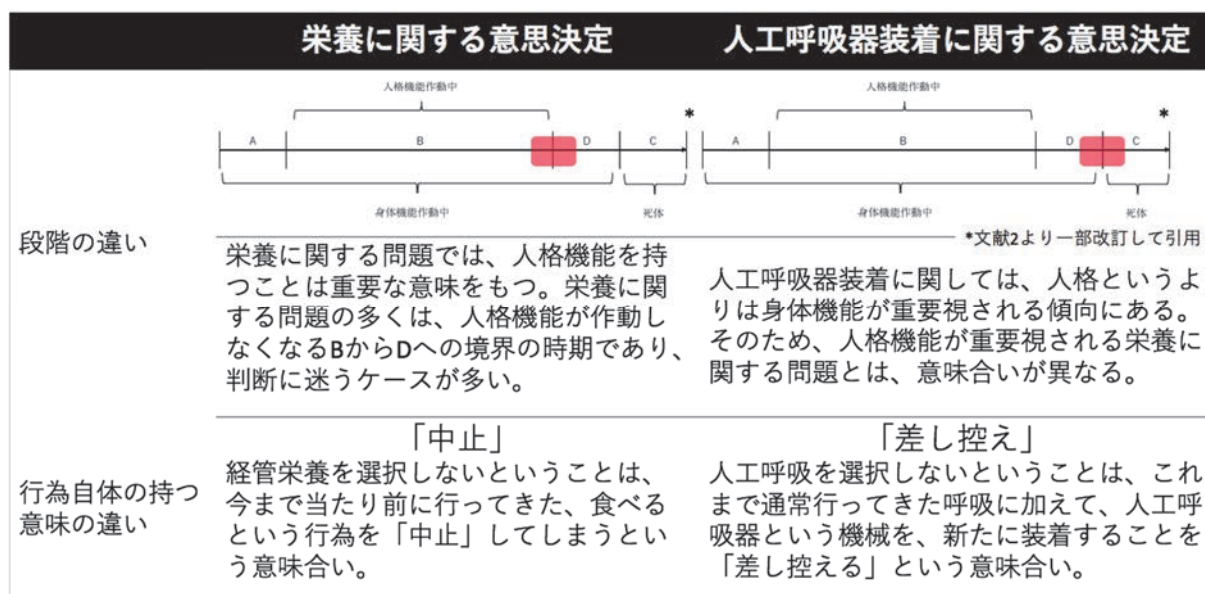


Figure. 2 「栄養に関する意思決定」と「人工呼吸に関する意思決定」の違い

D. 考察

本研究は、これまで明らかとなっていなかった、代理意思決定者の、長期的な栄養管理方法選択の意思決定における概念モデルを明らかにした報告である。代理意思決定者は、「家族である自分」と「代理意思決定者である自分」を共存させ葛藤し、選択に至る過程の中でその思いは揺れ動きながら最終的な選択に至っていることが明らかとなった。また、栄養に関する意思決定は、人工呼吸器装着に関する意思決定とは異なったプロセスとして扱っている可能性があり、それらは、「段階の問題」と、「行為自体の持つ意味の違い」といった点で区別される。

進行性認知症患者における経管栄養に関する決定は、医師の知識や認識、感情及び期待、患者自身、代理意思決定者を含む複雑なプロセスである⁵⁾。先行研究によれば、患者が経管栄養を望んでいると確信している代理意思決定者は56.5%と約半数であり¹⁾、事前意思確認が取れていない場合の代理意思決定は非常に困難な問題であることが考えられる。今回得られた結果では、家族が代理意思決定者である場合、「家族としての思い」も重要な意思決定における要因の一つである。日本老年医学会の「高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン」においても、本人の死後、できるだけ家族に悔や心の傷が残らないようにするという観点も家族ケアとして位置付けられる、と同時に、自分たちの都合で選択をしようとする家族に対しては、本人の最善を擁護する立場でコミュニケーションを進める⁶⁾ことが重要であり、

最終的な選択が家族としての思いを優先しすぎている可能性はないかを常に考えながら意思決定支援を行なっていく必要がある。

また、人工的な水分補給と栄養提供の中止の判断は、患者家族だけでなく、医療従事者においても苦痛を伴う可能性もあり⁷⁾、栄養に関する意思決定においては、「行為の中止」という概念として記述した本研究における結果と一致する。

本研究結果により、家族が代理意思決定者である場合は、家族としての思いを優先する場合もあり、必ずしも代理意思決定者としての選択ではないかもしれないこと、栄養に関する問題は人工呼吸器の問題とは別の問題である可能性が高く、切り離して意思決定支援を行なっていく必要があることが明らかとなった。これらの結果を踏まえ、代理意思決定者の思考プロセスの特徴を理解した上での意思決定支援を行うことは、適切なShared decision makingに繋がると考えられる。

本研究の限界としては、単一施設の一場面での意思決定に関する調査であることが挙げられる。急性期病院における差し迫った場面での意思決定の一部であるため、その他の機能を有する病院や、介護施設などでの意思決定の場面では応用できない可能性がある。また、今回は、統一したパンフレットを使用し説明を行った上での調査であるが、医師と代理意思決定者の関係性や医師の説明の仕方、非言語的なコミュニケーションなどの影響は検証できておらず、少なからず主治医の説明に左右される可能性があることも挙げられる。

E. 結論

代理意思決定者は、「家族である自分」と「代理意思決定者である自分」を共存させながら最終的な選択を行っていることが明らかとなった。また、栄養に関する意思決定は、人工呼吸器装着に関する意思決定とは異なった問題として扱っている可能性が高く、それらは、「段階の問題」と、「行為自体の持つ意味の違い」といった点で区別される。

F. 研究発表

1) 論文発表

投稿論文作成中

2) 学会発表

- (1) 2019.5.15-18 に行われる日本プライマリ・ケア連合学会等のプライマリ・ケア関連学会において発表することにより公表予定である。

<引用文献>

- 1) Susan L. et al. Decision-making for long-term tube-feeding in cognitively impaired elderly people. Canadian Medical Association, 1999, June 15, 160(12)
- 2) シェリー・ケーガン (著) 柴田裕之 (訳). DEATH 「死」とは何か イェール大学で23年連続の人気講義. 文永社
- 3) 大谷尚. 4ステップコーディングによる質的データ分析手法 SCAT の提案-着手しやすく小規模データにも適応可能な理論化の手続き-. 名古屋大学大学院教育発達科学研究科紀要(教育科学), 2007, 第54巻第2号
- 4) 大谷尚. SCAT: Steps for Coding and Theorization -明示的手続きで着手しやすく小規模データにも適応可能な質的データ分析手法-. 感性工学, 2011, Vol.10, No.3
- 5) Gieniusz M. et al. Percutaneous Feeding Tubes in Individuals with Advanced Dementia: Are Physicians "Choosing Wisely"?; J AM Geriatr Soc. 2018 Jan;66(1):64-69
- 6) 日本老年医学会. 高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン 人工的水分・栄養補給の導入を中心として; 2012.
- 7) Dev R, Dalal S, Bruera E. Is there a role for parenteral nutrition or hydration at the end of life?: Curr Opin Support Palliat Care. 2012 Sep;6(3):365-70

電子線測定における R50 の測定精度の検討

診療放射線部・診療放射線技師 米丸 雄太

研究要旨：電子線の精度管理においては、深達度を決定するための指標である深部線量半価深（R50）を 1 年に 1 回測定を行う必要があり、その許容誤差は R50 の差が $\pm 1\text{mm}$ 以内であることと PDD (Percent Depth Dose: 深部線量百分率) の差が $\pm 4\text{--}5\%$ 以内であることを確認する必要がある。今回 R50 の測定において、推奨された 3 次元水ファントムを用いる方法とモニタ線量計校正用水ファントムを用いる方法の比較を行い、モニタ線量計校正用水ファントムを用いた精度管理の妥当性を検証する。結果は米国医学物理学会や先行研究において示された許容誤差を概ね満たしており、モニタ線量計校正用水ファントムを用いた精度管理は妥当である。

(共同研究者)

池田敏久, 島本 惟, 小川集平, 松永 博

A. 研究目的

放射線治療において、装置の精度管理は電子線の投与線量の誤差 $\pm 5\%$ 以内を達成する上で綿密かつ正確な治療計画、確実な患者のセットアップと共に、重要な位置を占める。電子線の精度管理では、深達度を決定するための指標である深部線量半価深（R50）を 1 年に 1 回測定を行う必要があり、米国医学物理学会 (AAPM: The American Association of Physicists in Medicine) が発行したレポート (AAPM TG-142) によると R50 の許容誤差は、ベースラインより $\pm 1\text{mm}$ 以内であることを確認することが求められている¹⁾。また、横山らの日本放射線腫瘍学会 (JASTRO: Japanese Society for Radiation Oncology) の保守管理プログラムに基づく先行研究では、R50 の深さにおける深部線量百分率 (Percent Depth Dose 以下 PDD) の差を $\pm 4\text{--}5\%$ 以内とすることを求めている²⁾。R50 の精度管理に使用するファントムは、3 次元水ファントム (Fig. 1) を用いることが推奨されているが、高価であるため、多くの施設では 3 次元水ファントムを所有していないことが実状である。そのため、簡易的な測定に用いられるモニタ線量計校正用水ファントム (Fig. 2) を精度管理に使用することが実状に適合していると考えられる。しかし、モニタ線量計校正用水ファントムを用いた R50 の精度管理について、ファントムの違いによる影響を検討した報告はない。また、精度管理に使用する線量計も種類によって特性が異なり、R50 の測定結果に影響を及ぼすことが考

えられる。今回、2 種類の線量計を用いて、3 次元水ファントムとモニタ線量計校正用水ファントムの 2 つのファントムで R50 を取得し、モニタ線量計校正用水ファントムを用いた R50 の精度管理の妥当性を検証することを目的とした。

Fig. 1 3 次元水ファントム



Fig. 2 モニタ線量計校正用水ファントム

B. 研究方法

線量測定はファントムに水を満たし、水面より線量計を 0-200mm 沈め、放射線の電離作用によって発生した電荷を測定する。測定した電荷量に校正定数や補正係数をかけて、線量に変換する。今回求める R50 は深部の最大線量と各深さでの相対線量で示される PDD から取得可能である (Fig. 3)。また、PDD は各深さの電離量から得られる深部電離量百分率 (Percent Depth Ionization 以下 PDI) より計算によって求めることが可能である。したがって、それぞれのファントムおよび線量計を組み合わせ、PDI を測定し、変換した PDD より R50 を取得する。

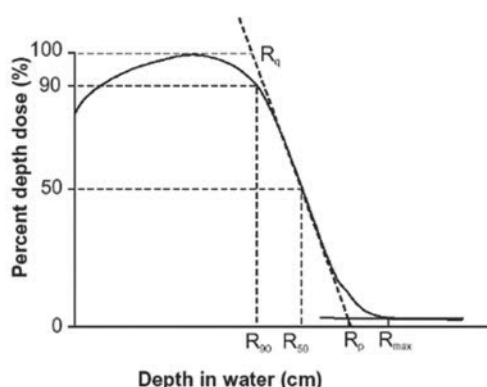


Fig. 3 R50 および PDD の概念図

1 使用機器

- A 放射線治療装置: Synergy (ELEKTA)
- B ファントム
- 3次元水ファントム: BluePhantom (IBA)
- モニタ線量校正用水ファントム: WP1D (IBA)
- C 平行平板型線量計
- Markus 型: PPC05 (Wellhofer)
- Roos 型: PTW34001 (PTW)
- D 電位計: UNIDOS webline

2 測定条件

線量計に印加する電圧は 300V, 照射野は 10 × 10 cm, 線源表面間距離 (SSD) を 100 cm 一定, エネルギーは臨床で使用している 4MeV・6MeV・9MeV・12MeV・15MeV の 5 つとし, BluePhantom および WP1D でそれぞれ推奨される測定法 (A), (B) に従い, 上記に示したファントムおよび線量計を組み合わせ、PDI の測定を行い, PDD を算出し, R50 を取得した。

(A) BluePhantom

線量計を深部より連続的に水面まで線量計を移動させ, PDI を 3 回測定し, 中間の曲線

を用いて PDI 曲線とする。BluePhantom に搭載された線量計算ソフト Omni-ProAccept7 にて測定した PDI 曲線を PDD 曲線に変換し, R50 を取得する。

(B) WP1D

線量計を深部より間欠的に水面まで移動させ, それぞれの深さで電荷量を 2 回測定し, 平均値を取得する。測定と移動を繰り返し, 得られた深さごとの電荷量から標準計測法 12 に基づき, Excel を用いて換算を行い, PDD 曲線を求める。求めた PDD から R50 を取得する。

3 評価項目

- ① ビームデータの R50 との差 (mm)
- ② ビームデータの PDD との差 (%)

評価項目①, ②についてそれぞれ次式にて算出した。

$$\text{① } |R_{50, \text{difference}}| = R_{50, \text{BeamData}} - R_{50, \text{B, W}}$$

R_{50, BeamData} : ビームデータの R₅₀

R_{50, B, W} : BluePhantom, WP1D で取得した R₅₀

R_{50, difference} : R₅₀ の差 (絶対値)

$$\text{② } \text{Difference} = \frac{D_{\text{B, W}} - D_{\text{BeamData}}}{D_{\text{BeamData, max}}} \times 100$$

D_{BeamData}・D_{BeamData, max} : BeamData の PDD・最大値

D_{B, W} : BluePhantom, WP1D の PDD

Difference : PDD の差

評価基準として, 評価項目①「ビームデータの R50 との差」については AAPM TG-142 を参考にベースラインより ±1mm 以内とした。ベースラインは放射線治療計画装置にビームデータとして登録している R50 の値を用いた。評価項目②「ビームデータの PDD との差」については JASTRO の保守管理プログラムに基づく先行研究を参考に, R50 の深さにおける PDD の差をベースラインより ±5% 以内とした。こちらも同様にベースラインはビームデータに登録している PDD を用いた。

C. 研究結果

① ビームデータとの R50 との差

それぞれのエネルギーにおけるビームデータの R50 との差を示す (Fig4)。BluePhantom, WP1D のどちらのファントムにおいても, すべてのエネルギーでビームデータの R50 との差は 1mm 以内であった。

線量計	R ₅₀ Difference (mm)				
	4MeV	6MeV	9MeV	12MeV	15MeV
BluePhantom					
PPC05	0.12	0.34	0.72	0.16	0.99
PTW34001	0.18	0.16	0.15	0.55	0.31
WP1D					
PPC05	0.62	0.05	0.20	0.12	0.05
PTW34001	0.46	0.37	0.50	0.55	0.50

Fig. 4 ビームデータの R₅₀ との差

② ビームデータの PDD との差

それぞれのエネルギーにおける R₅₀ の深さにおけるビームデータの PDD との差を示す (Fig5-9). R₅₀ の深さにおいて, PDD の差は概ね 5%以内であった. しかし, WP1D と PPC05 の組み合わせにおいて, 4MeV で差が許容を超えた.

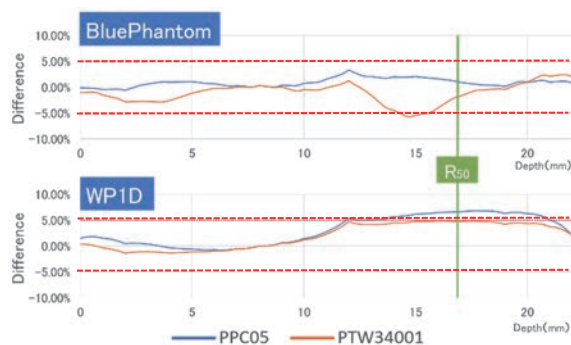


Fig. 5 ビームデータの PDD との差 4MeV

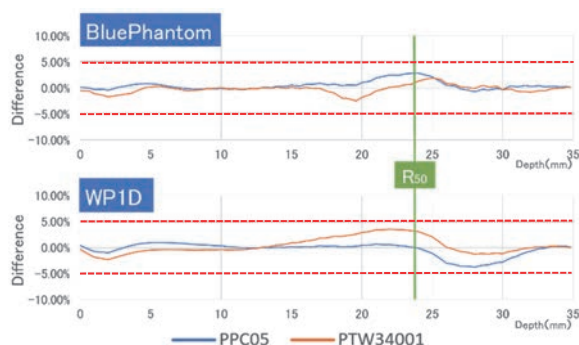


Fig. 6 ビームデータの PDD との差 6MeV

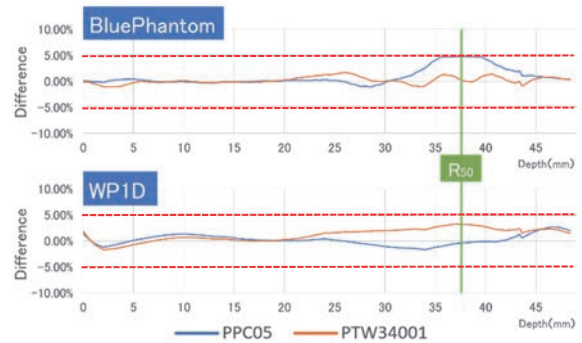


Fig. 7 ビームデータの PDD との差 9MeV

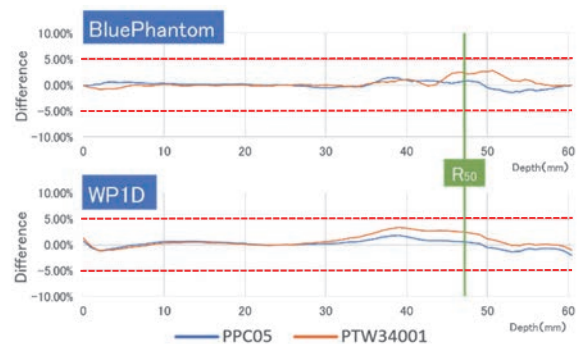


Fig. 8 ビームデータの PDD との差 12MeV

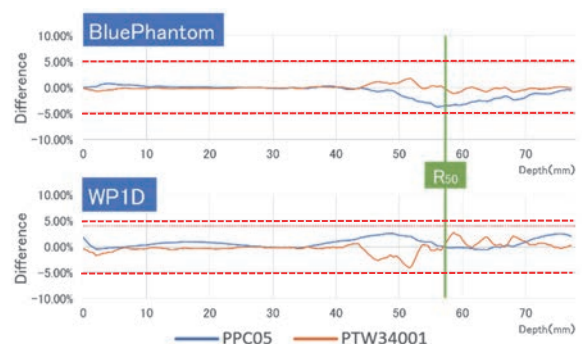


Fig. 9 ビームデータの PDD との差 15MeV

D. 考察

今回の測定結果では, 評価項目①「ビームデータの R₅₀ との差」についてはすべての組み合わせで AAPM TG-142 で求められるベースライン±1mm の許容を満たした. しかし, 評価項目②「ビームデータの PDD との差」については WP1D のファントムを用いた場合, JASTRO の保守管理プログラムに基づく先行研究で示された R₅₀ の深さにおける PDD の差±4-5%の許容誤差を 4MeV で一部超えた. 理由として, BluePhantom での測定と比較して, WP1D での測定は PDD 取得のために電荷量測定

と線量計の移動を繰り返し行い、測定にかかる時間が長時間に及ぶことが考えられる。測定が長時間に及ぶことの影響として水分の蒸発による測定深の変動がある。2010年にFredericらは有効測定深が0.15mm変動することによって、深部における擾乱補正係数は数%変動し、測定深の変動の影響は低エネルギー領域で大きくなる傾向にあることを報告している³⁾。このことは今回の測定結果と合致し、一部許容を満たすことができなかった要因と考える。また、今回の測定結果においては、線量計を変更することはR50の精度管理に大きな影響を与えないと考えられた。

E. 結論

2種類の線量計を用いて、3次元水ファントムとモニタ線量計校正用水ファントムの2つのファントムでR50を取得し、モニタ線量計校正用水ファントムを用いたR50の精度管理の妥当性の検証を行った。WP1Dを用いたR50の精度管理においては、PDDの差で一部許容を満たさないケースが存在したが、その他の結果は許容を十分に満たしており、WP1Dを用いたR50の精度管理は妥当である。しかし、測定結果が許容を満たさなかった場合は改めてBluePhantomを使用した精度管理を行うことが望ましい。

F. 研究発表

1) 論文発表

2) 学会発表

- (1) 米丸雄太，池田敏久，島本 惟，中野ちぐさ，小川集平，松永 博．＜口演＞モニタ線量計校正用水ファントムを用いた R50 の精度管理．平成 30 年九州国立病院機構診療放射線技師会学術大会．鹿児島，2018. 10. 13.
- (2) 米丸雄太，池田敏久，小川集平，島本 惟，中野ちぐさ，石田隆人，二保忠紀，松永博．＜口演＞電子線測定における R50 の測定精度の検討．第 72 回国立病院総合医学会．神戸，2018. 11. 09.

<先行文献>

- 1) Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators, 2009, Med Phys.
- 2) 横山公一：外部放射線治療装置の深部線量特性 ～JASTRO の保守管理プログラムに従って～, The Journal of JASTRO. 1995
- 3) Extraction of depth-dependent perturbation factors for parallel-plate chambers in electron beams using a plastic scintillation detector, Frédéric Lacroix, 2010, Med Phys.

抗菌薬使用密度と手指衛生が耐性菌検出率に与える影響の検討

薬剤部・薬剤師 渡邊 彩友美

研究要旨：本研究では、2015 年 4 月から 2018 年 12 月の MRSA の分離状況と広域抗菌薬と手指消毒剤の使用量の調査、並びに MRSA 分離率に対する抗菌薬使用密度(antimicrobial use density : AUD)と患者一人あたりの消毒剤との関連性について調査・検討を行った。病院全体における MRSA 分離率と広域抗菌薬全体の AUD は有意に正の相関($R=0.517$)があり、なかでもキノロン系薬($R=0.318$)と有意に相関があった。また、手指衛生において使用量が多い救命センターでは MRSA の分離率低下に影響している可能性が示唆された。

これまで報告にあるように当院でも広域抗菌薬の使用量は MRSA の分離に影響していることが示唆され、引き続き広域の指定抗菌薬の厳重な監視が必要である。手指消毒では使用量が少ない病棟では MRSA の分離と有意な関連性はみられなかったが、救命センターの消毒剤の使用量とは有意な負の相関性($P=0.03$, $R=-0.377$)がみられた。これは耐性菌の拡散抑制には厳格な手指衛生の励行が必要であることを示唆すると同時に、今後の手指衛生の目標とする指標となりうるかもしれない。

(共同研究者)

溝田繁治, 大野直義, 中村 みさ,
江島 遥, 吉原涼子, 藤岡ひかる

A. 研究目的

院内感染として代表的に知られている MRSA による菌血症はその死亡率も高く、治療に難渋することも少なくない。MRSA は院内における耐性菌の中で、注意すべき菌である。これまでに MRSA の分離率と広域抗菌薬の使用状況の関連性が多数報告¹⁻⁵⁾されている。本研究以前に溝田らが病棟全体・同一病棟での系統別抗菌薬 AUD-MRSA の分離率の推移の相関、各病棟間の MRSA 分離率と系統別抗菌薬 AUD の関連性を調査・検討しており、抗菌薬以外の環境的要因が影響している可能性があるとしている⁶⁾。本研究は今後の当院の感染対策に資するための重要なデータ収集の一環として、病院全体の広域抗菌薬 AUD、手指衛生(手指消毒剤使用量)と MRSA の分離率について調査・検討したので報告する。

抗菌薬の使用量については世界保健機構が推奨する抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density : AUD)⁷⁾を使用し、多くの施設で利用されつつある。AUD は、入院患者 100 人あたり抗菌薬の標準的な使用量を投与している患者が何人いるかを算出した値である。したがって、AUD を用いれば、自施設での過去との比較や、作用機序が同じ系統の抗菌薬の使用量をまとめて考えることができる。また、規模が異なる他施設との抗菌薬使用量の比較も可能となる優れた指標である。

B. 研究方法

2015 年 4 月から 2018 年 12 月までの当院入院患者を対象に、MRSA の分離率(%)と広域抗菌薬の AUD を算出し、動向調査と比較検討を行った。厚生労働省院感染対策サーベイランス(JANIS)と同様の手法にて、MRSA 分離率=(各月毎の MRSA の検出件数の合計)÷(各月毎の *S. aureus* の検出件数の合計)×100 とし、月間における同一患者の検体の重複を防ぐため、重複処理を行い材料に関係なく一患者一検体とした。

また、当院細菌検査室にて菌名を同定し、微量液体希釈法により、oxacillin の最少発育阻止濃度が $4\mu\text{g/mL}$ 以上を MRSA とした。

対象とする広域抗菌薬は、広域スペクトルペニシリン系抗生物質ピペラシリン/タゾバクタム (PIPC/TAZ)，第四世代セファロスポリン抗生物質セフェピム (CFPM)，キノロン系抗生物質：レボフロキサシン (LVFX)，シプロフロキサシン (CPF)，パズフロキサシン (PZFX)，カルバペネム系抗生物質：メロペネム (MEPM)，イムペネム/シラスタチン (IMPM/CIS)，ドリペネム (DRPM)，パニペネム/ベタミプロン (PAPM/BP)。AUD は、世界保健機構 (WHO) が提唱する 100 床あたりの 1 日の使用量であり、以下の式で算出した。

$$\text{AUD} = \frac{\text{一定期間の特定の抗菌薬の総使用量 (g)}}{\text{Defined Daily Dose (DDD)} \div \text{同期間の入院患者延べ日数}} \times 100$$

※DDD は WHO の ATC / DDD index を引用

手指消毒剤使用量は患者一人当たりの手指消毒回数/日とした。患者一人あたり手指消毒回数=月全使用量/(1 回あたりの使用量×入院患者数・日数)

統計処理

年度別 MRSA 分離率、抗菌薬の AUD、消毒薬使用量の推移においては t-検定を、各抗菌薬または消毒剤と分離率の相関関係はピアソンの相関係数を用いて、いずれも危険率 5% とし、相関分析においては相関係数 R を用いて検定を行った。

除外項目

MRSA が検出されていない月は、統計処理から除外した。

4A(末)病棟においては、手指消毒剤の使用範囲・使用状況が一般病棟とは異なるため、除外した。

C. 研究結果

図 1. 年度別 MRSA 分離率の推移 (2015-2018)

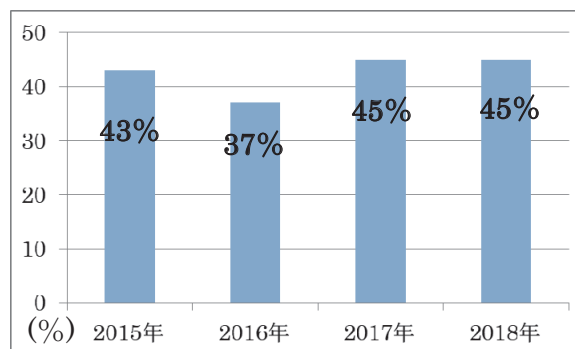
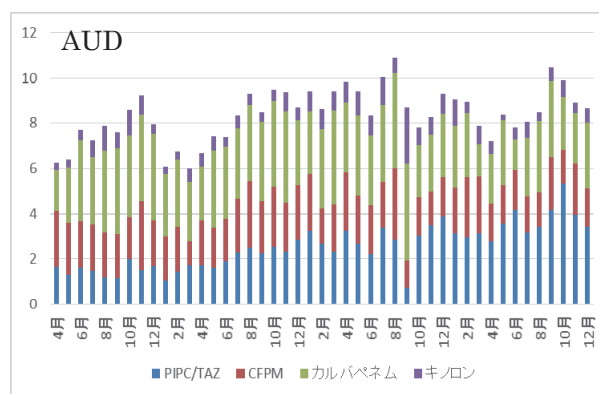


図 2. 抗菌薬 AUD の推移 (2015-2018)



2018 年の全国の MRSA の分離率の平均は 51% で当院は 45% と全国的にも平均を下回りながらアウトブレイクのような大きな変動もなく推移していることがわかった (図 1)。年毎では 2016 年から 2017 年にかけて MRSA の分離率は全体的に有意 ($p=0.012$) に増加していた。2015 年 4 月から 2018 年 12 月にかけて広域抗菌薬全体の AUD ($p=0.006$)、キノロン系 ($p=0.002$)、PIPC/TAZ ($p=0.008$) は有意に増加傾向であった (図 2)。

図 3. 広域抗菌薬 AUD-MRSA 分離率

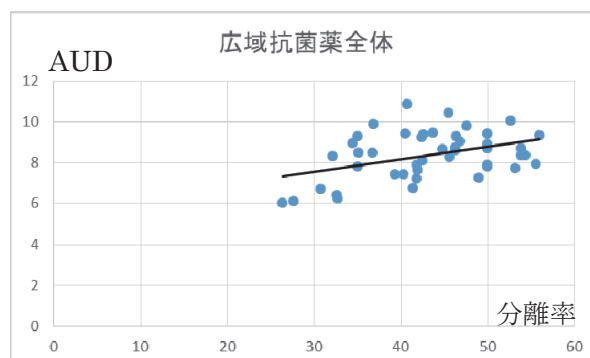


図 4. Quinolone AUD-MRSA 分離率

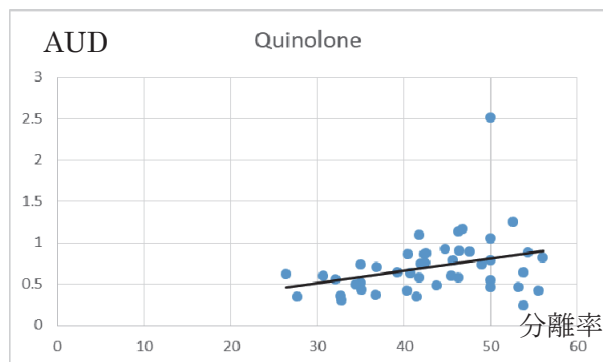


図 5. Carbapeneme AUD-MRSA 分離率

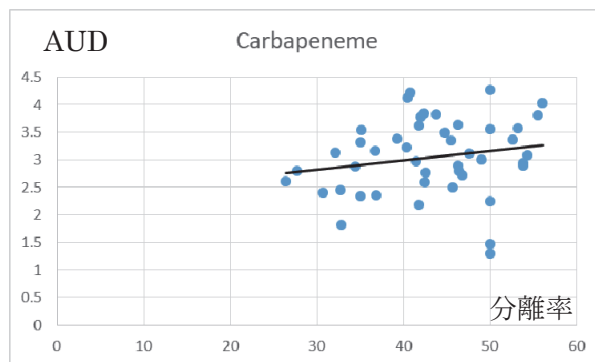


図 6. CFPM AUD-MRSA 分離率

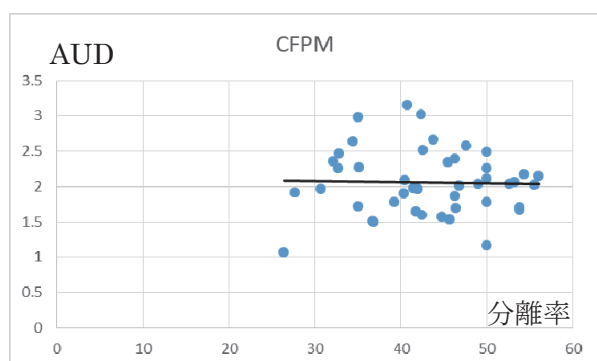
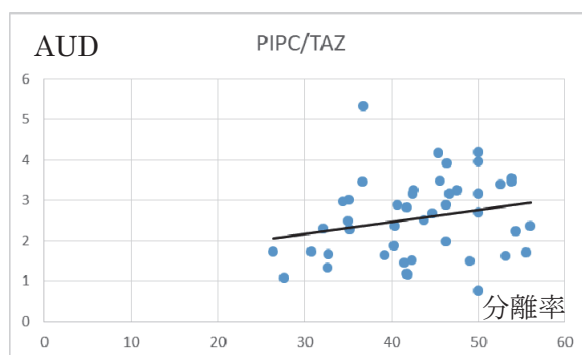


図 7. PIPC/TAZ AUD-MRSA 分離率



病院全体でみた場合の月毎の MRSA の分離率と抗菌薬 AUD の推移において広域抗菌薬全体 ($R=0.407$ $P=0.005$), キノロン系薬 ($R=0.318$ $P=0.03$) は有意差をもって相関がみられた (図 3-7)。

図 8. 病院全体での患者 1 人あたりの手指消毒回数/日 (2017. 01-2018. 12)

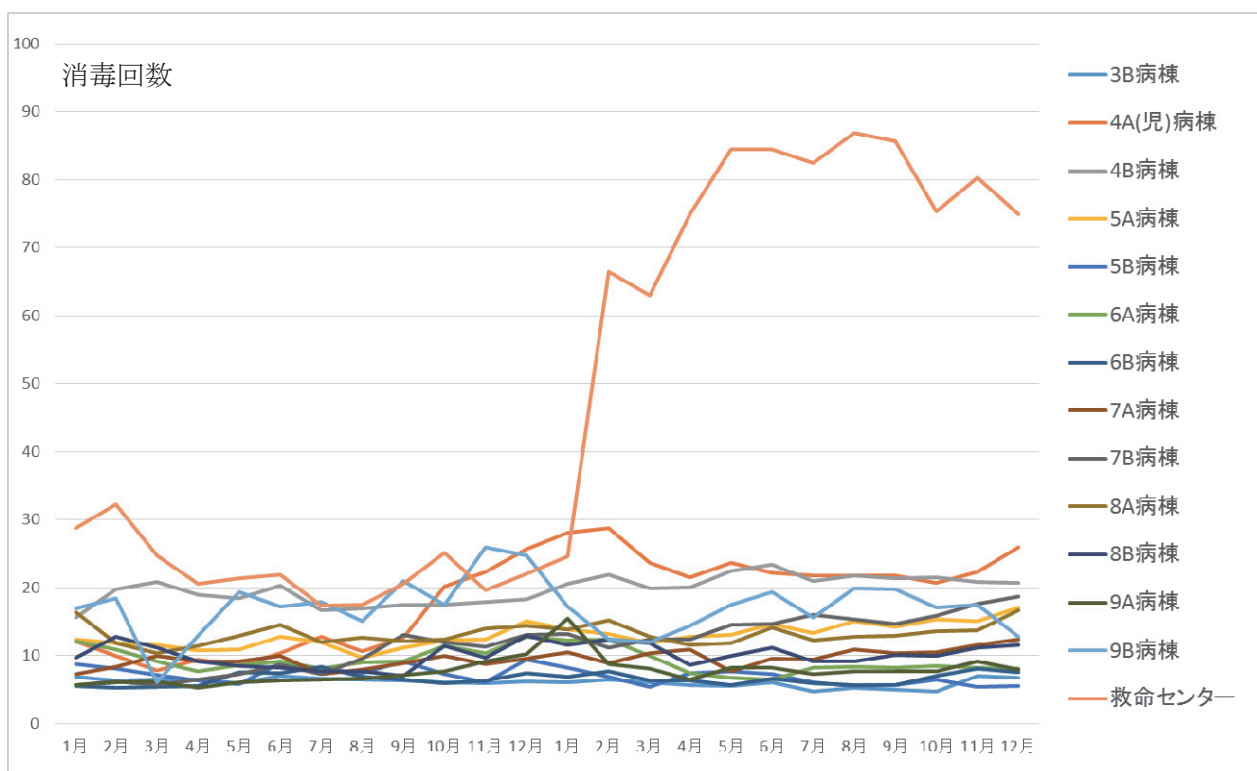


図 9. 手指消毒剤使用量-抗菌薬使用量-MRSA 分離率

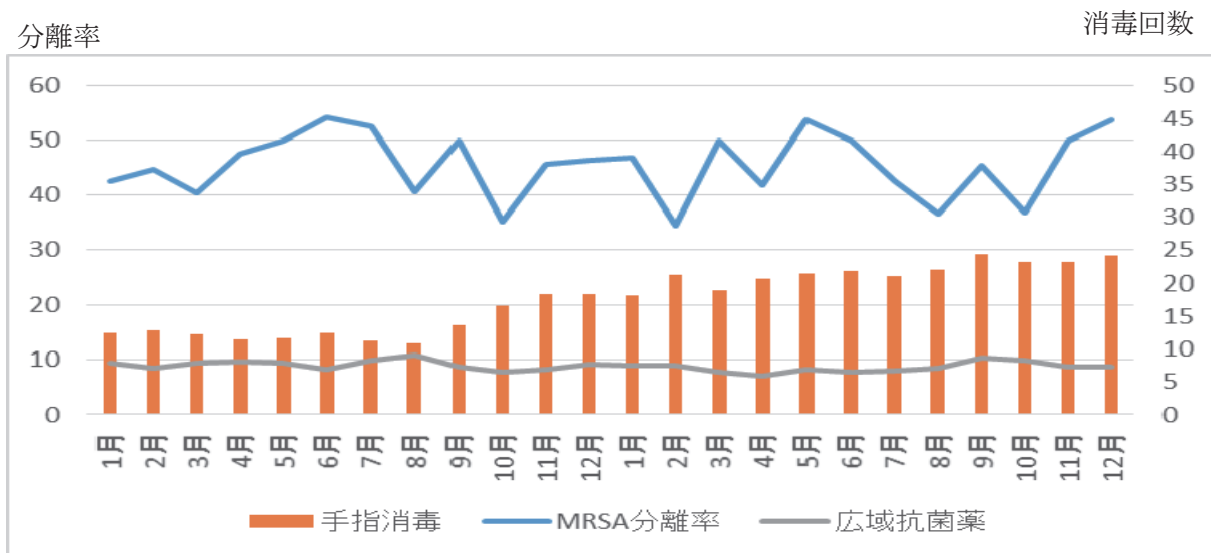
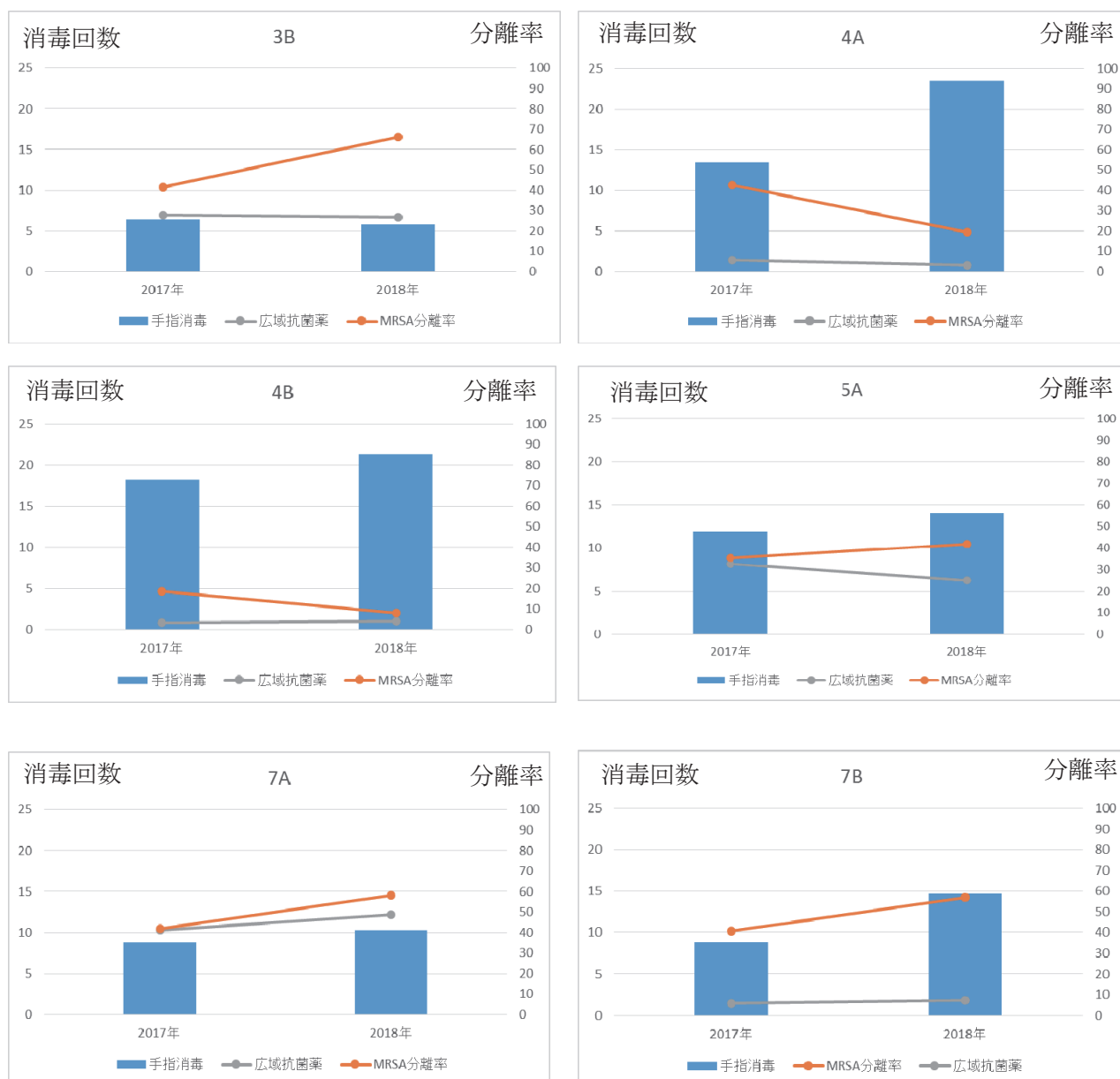


図 10. 病棟別 手指消毒剤使用量-抗菌薬使用量-MRSA 分離率



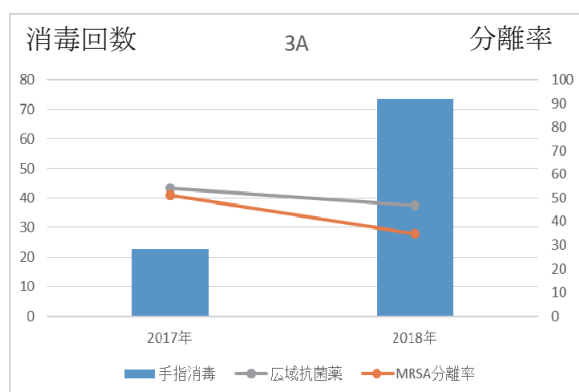


表 1. 2017-2018 手指消毒剤-MRSA 分離率(P 値)

	手指消毒	MRSA分離率
3B	0.016007	0.061
4A(児)	2.18E-05	0.093
4B	8.08E-06	0.413
5A	0.000561	0.634
7A	0.005859	0.374
7B	1.12E-05	0.120
3A	1.32E-09	0.004

患者 1 人あたりの手指消毒回数/日では、2018 年 1 月より救命センターが増加傾向となった(図 8)。

2016 年から 2018 年にかけて、手指消毒剤使用量と抗菌薬使用量は MRSA 分離率への有意な相関はみられなかった(図 9)。一方、病棟別に見た場合、4A(児)病棟、4B 病棟、救命センターは、2017 年と 2018 年において、手指消毒剤使用量は有意に増えており、MRSA 分離率は減少傾向、救命センターに至っては有意に減少していた。5A 病棟、7A 病棟、7B 病棟は、手指消毒剤使用量は有意に増加していたが、MRSA 分離率低下への有意な影響はみられなかった。3B 病棟は、手指消毒剤使用量は有意に減少しており、MRSA 分離率は増加傾向にあった(表 1)。

D. 考察

MRSA の分離状況であるが 2018 年の全国の実分離率の平均は 51%、当院は 45%であり全国的にも平均を下回りながらアウトブレイクといった大きな変動もなく推移していた。ただ、2016 年と比較して 2017 年は全体的に有意($P=0.012$)に増加しており、その後 2018 年は横ばいで推移しているが、今後注意が必要と思われる。また、2016 年から 2017 年にかけて広域抗菌薬全体の AUD($P=0.006$)、キノロン系薬

($p=0.002$)、PIPC/TAZ($p=0.008$)も有意に増加していた。キノロン系薬の使用量が MRSA の分離率に影響する報告⁸⁾もあり、また、PIPC/TAZ においても *P. aeruginosa* の耐性化率との関連⁸⁾の報告もあるため注意が必要と思われる。

PIPC/TAZ に関しては 2015 年の発熱性好中球減少症や 2017 年の深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の適応追加もその後の増加への一因とも考えられる。

2015 年 4 月から 2018 年 12 月までの MRSA の分離率と広域抗菌薬の推移において、病院全体でみた場合、広域抗菌薬($R=0.407$ $P=0.005$)、キノロン系薬($R=0.318$ $P=0.03$)は有意差をもって相関関係があり、MRSA の分離に影響している可能性が示唆された。2015 年 4 月から 2017 年 12 月においては、カルバペネム系薬も有意に相関していた($R=0.49$ $P=0.003$)。これはカルバペネム系薬⁹⁾およびキノロン系薬^{10,11)}の使用量の増加は MRSA の検出増加に繋がるという今までの報告と一致する結果となった。

2017 年から 2018 年にかけて全体としての手指消毒剤使用量は増加傾向であったが、MRSA 分離率への有意な影響はみられなかった。これは、手指消毒剤使用量が伸びない病棟の MRSA 分離率が上昇していたことが原因の一つと考えられた。3B 病棟は、手指消毒剤使用量は有意に減少しており、MRSA 分離率は増加傾向にあった。Pittet らは手指消毒剤使用量を 15.4 mL/患者・日に増やすことで MRSA 分離率が減少したと報告している¹⁰⁾。今後 MRSA 分離率が低下していない病棟は、手指消毒の回数を増やし、経過を見ていく必要がある。一方、2018 年 1 月より救命センターの手指消毒回数が増加し、1 日 1 患者あたりの手指消毒剤使用回数は平均 73.6 回であった。同年の MRSA 分離率は前年の分離率よりも有意に低下した。これは、手指消毒が MRSA 分離率の低下に影響を与えた可能性が考えられる。WHO は医療現場における手指消毒剤使用量の目安を 20 mL/患者・日としているが¹¹⁾、今回の調査結果を考慮すると各病院、病棟毎に適正な手指消毒回数を設定する必要がある。救命センターは、処置が多い病棟であり、73.6 回は今後の目標指数と考え、継続した調査が必要と思われる。

MRSA 耐性化機構は、1 段階目として *mecA* 遺伝子を有する *S. aureus* が抗菌薬の選択圧によって増加し、2 段階目として水平伝搬していくことである。おそらく、この水平伝搬に対して手指衛生や環境衛生など、さまざまな因子が分離率に影響していると推測されている。今回の調査により、抗菌薬や手指衛生は MRSA 分離率に影響

していることが示唆された。これまでに、MRSA の分離率や MRSA 感染症の発症減少には、院内感染対策チーム (infection control team: ICT) の介入や擦式消毒用アルコールによる手指衛生および抗菌薬の使用制限が重要であることが報告^{12, 13)}されている。この結果を裏付けるものであった。

今後は、救命センターの手指消毒回数を参考に、各病棟、さらなる手指消毒の励行と MRSA 分離率を監視し、適正な手指消毒回数の指標を設定する必要がある。

E. 結論

MRSA を含む耐性菌と抗菌薬との関連は多数報告されており、当院でも MRSA の分離率に広域抗菌薬が有意に影響している可能性が確認できた。抗菌薬の使用状況に関しては、院内感染対策チームや感染症内科を中心に適正使用を推進していくことが重要である。一方、MRSA の分離に影響する因子は、抗菌薬だけでなく手指消毒などの因子も多数報告⁸⁾されており、今後も手指衛生状況のデータ等を多面的に評価・検討し、フィードバックすることが病院全体の耐性菌検出抑制に繋がると考える。

F. 研究発表

1) 論文発表

2) 学会発表

第 29 回日本医療薬学会年会 (予定)

<資料・文献リスト>

- 1) Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, et al.: Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med* 2010; 170(6):552-9
- 2) Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Lewis PG: Evaluation of intervention designed to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(2):155-69
- 3) 浜田幸宏, 山岸由佳, 加藤由紀子, 三鴨廣繁: 主成分分析を用いた MRSA 検出率の要因探索. *環境感染* 2015; 30(4):262-266
- 4) 山本諭, 前田頼伸, 小林睦, 川村尚久: 病棟薬剤師と感染制御チームの連携による抗薬使用モニタリング. *日病薬誌* 2014; 50(1):37-40

- 5) 小野祐志, 上田恒平, 渋谷豊克, 徳永康行, 清水潤三, 東孝次: 抗菌薬適正使用を目的としたカルバペネム薬の使用許可制導入. *環境感染* 2007; 22:286-93
- 6) 溝田繁治, 大野直義, 中村みさ, 江島 遥, 吉原涼子, 藤岡ひかる: 長崎医療センター院内研究 2018
- 7) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC/DDD Index 2014.
- 8) 小野寺直人, 櫻井滋, 高橋美枝子, 山田友紀: 注射用抗菌薬の包括的処方管理システムの有用性. *日本化学療法学会雑誌*: 2013; 59(3):285-292
- 9) Shinji SAWADA Masataka SHIMOTUMA and Tadashi MIKAMI: 感染対策ソフトを利用した薬剤師による抗菌薬適正使用支援. *環境感染雑誌* 2015; 30(6):411-416
- 10) Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mouroug P, Sauvan V, Touveneau S, et al.: Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *THE LANCET* 2000; 356:1307-12
- 11) WHO Guidelines on Hand Hygiene in HealthCare: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf. accessed January 1, 2017.
- 12) 本田順一, 小川節子, 野田順子, 安達康子, 他: 速乾式手指消毒薬消費量と MRSA 検出数. *環境感染* 2005; 20(4):231-6
- 13) 小西寿子, 後藤亜江子, 平井由児, 他: 抗菌薬および手指消毒薬使用量と MRSA 分離率の検討. *日化療会誌* 2013; 61(2):162-70

遠位胆管癌切除例における予後予測因子としての 好中球/リンパ球比 (NLR)、血小板/リンパ球比 (PLR) の検討

外科・医師 北里 周

研究要旨： 遠位胆管癌切除例における予後予測因子について、特に炎症・栄養指標に着目し検討した。【対象と方法】2003 年～2013 年に手術を施行した遠位胆管癌症例のうち肉眼的癌遺残のない 39 例を対象とし、臨床病理学的因子および術前の炎症・栄養マーカーと予後との関連を検討した。【結果】39 例の 5 年生存率は 34.2%であった。各臨床病理学的因子および術前マーカーのうち、術前 NLR $\geq$ 1.72 ($p<0.05$)と R1 ($p<0.05$) が予後予測因子として抽出された。【結論】術前 NLR は胆管癌切除後の予後予測に有用である。

(共同研究者)
黒木 保

A. 研究目的

胆癌患者における宿主の炎症反応や栄養状態と癌の増殖との関連性についてはこれまで多くの報告がみられ、近年では炎症や栄養状態を指標とした様々なバイオマーカーについて癌予後予測因子としての有用性が示されている。一方で、遠位胆管癌切除例における炎症・栄養マーカーと予後との関連に関する検討はみられない。

そこで今回、遠位胆管癌切除例における予後予測因子としての術前バイオマーカー、特に炎症・栄養マーカーの有用性について検討する。

B. 研究方法

(対象)

長崎医療センター外科で 2003 年～2013 年に手術を施行した遠位胆管癌症例のうち肉眼的癌遺残のない 39 例を対象とした。

(方法)

臨床病理学的因子（患者背景、手術因子、腫瘍因子、術後化学療法の有無）および術前の炎症・栄養マーカーと、予後との関連を検討した。

(検討項目)

- ・年齢（カットオフ値 74 歳）
- ・性別
- ・BMI（同 24.8 kg/m²）
- ・CEA（同 2.2ng/ml）
- ・CA19-9（同 60.7U/ml）
- ・NLR（同 1.72）
- ・PLR（同 156）
- ・mGPS（0 点，1 点，2 点）

- ・CAR（同 0.09）
- ・PNI（同 43）
- ・術前減黄の有無
- ・術式（PD or 胆管切除）
- ・輸血の有無
- ・T 因子
- ・N 因子
- ・M 因子
- ・R 因子
- ・術後補助化学療法の有無

数値で示される因子については ROC より算出したカットオフ値を用い検討した。

炎症・栄養マーカー：

- ・好中球/リンパ球比
(NLR ; neutrophil-to-lymphocyte ratio)
- ・血小板/リンパ球比
(PLR ; platelet-to-lymphocyte ratio)
- ・modified Glasgow prognostic score (mGPS)
- ・CRP/アルブミン比 (CAR)
- ・小野寺の Prognostic nutrition index (PNI)

C. 研究結果

遠位胆管癌切除例 39 例の背景を（表 1）に示す。5 年生存率は 34.2%，全生存期間中央値は 28.4 ヶ月であった（図 1）。

各臨床因子、バイオマーカーと予後との関連では、年齢、性別、BMI、CEA、CA19-9、PLR、mGPS、CAR、PNI、術前減黄の有無、術式、輸血の有無、T 因子、N 因子、M 因子、術後補助化学療法の有無については予後との関連を認めなかった。一方、R 因子において R0 症例の 5 年生存率は 47/8%，R1 症例で 18.8%と有意差を認めた ($p<0.05$)。炎症・栄養マーカーでは NLR $<$ 1.72

症例の 5 年生存率は 55.6%, NLR $\geq$ 1.72 症例では 19.1%であり, 全生存率に有意に関連していた ($p<0.05$). (表 2, 図 2)

表 1. 患者背景

年齢(歳)		70(50–84)
性別	男性/女性	26/13
BMI(kg/m ²)		21.7(18.1–28.3)
術前減黄	あり/なし	35/4
術式	PD 肝外胆管切除	31 8
手術時間(分)		478(289–750)
出血量(ml)		650(170–1375)
輸血の有無	あり/なし	6/33
病理組織学的因子		
T 因子	1/2/3	3/11/25
N 因子	0/1	20/19
M 因子	0/1	36/3
Stage	1/2/3/4	11/25/0/3
R	0/1	23/16
術後補助化学療法	あり/なし	21/18
5 年生存率(%)		34.2
生存期間中央値(月)		28.4

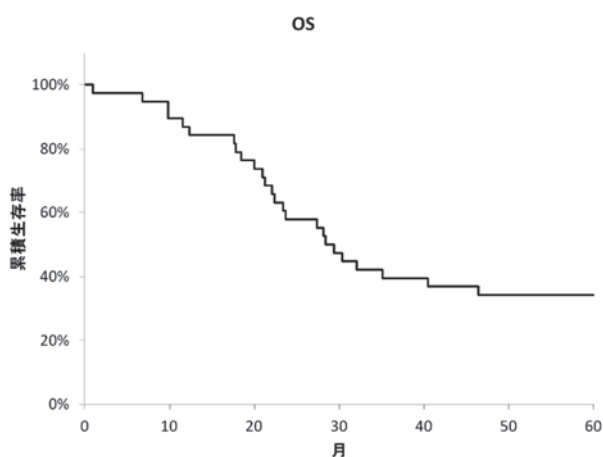


図 1. 胆管癌切除例 39 例の全生存曲線

5 年生存率は 34.2%, 全生存期間中央値は 28.4 ヶ月であった。

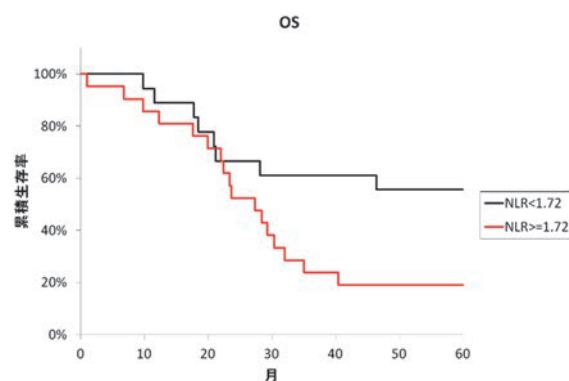


図 2. 術前 NLR と予後の関係

NLR $\geq$ 1.72 ($n=21$) の 5 年生存率は 19.1%であり、NLR $<$ 1.72 ($n=18$)、5 年生存率 55.6%に比べて有意に予後不良であった ($P<0.05$)

D. 考察

最近, 術前の炎症・栄養マーカーが各種癌の予後予測因子として注目されてきており, 大腸癌や肝細胞癌などの消化器癌においてもその有用性が報告(文献 1–9)されているが, 遠位胆管癌では報告がない。

今回の我々の研究において, 術前 NLR が遠位胆管癌切除例における予後予測因子として有用であることが示唆された。腫瘍マーカーや画像所見などと共にこれら炎症・栄養マーカーを用いて, 術前に癌の予後を予測可能となることによって, 術前・術後治療を含めた新たな治療戦略の確立に寄与することが期待される。

一方, 今回の研究では mGPS や PLR などの他のマーカーについては予後との関連を見いだせなかった。症例数が 39 例と少なく, NLR 有用性の検証も含め, さらなる症例の蓄積・解析が望まれる。

E. 結論

術前 NLR は胆管癌切除後の予後予測に有用である。

F. 研究発表

1) 論文発表

未発表

2) 学会発表

- (1) 北里 周, 黒木 保, 今井 諒, 足立利幸, 釘山統太, 平山昂仙, 町野隆介, 徳永隆幸, 竹下浩明, 谷口 堅, 田川 努, 前田茂人,

藤岡ひかる. <ポスター>遠位胆管癌切除例における予後予測因子- 炎症・栄養マーカーの意義 -. 第 119 回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 2019. 04. 19.

<参考文献>

- 1) Coussens LM, Werb Z: Inflammation and cancer. *Nature* 420: 860-867, 2002.
- 2) Balkwill F, Mantovani A: Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet* 357: 539-545, 2001.
- 3) Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al: An inflammation- based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumor site: a Glasow inflammation outcome study. *Br J Cancer* 104: 726-734, 2011.
- 4) McMillan DC: An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 67: 257-262, 2008.
- 5) Paramanathan A, Saxena A and Morris DL: A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol* 23: 31-39, 2014.
- 6) Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, et al: Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg* 197: 466-472, 2009.
- 7) Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al: The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 73: 215-220, 2007.
- 8) Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y, et al: Preoperative neutrophil - to - lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg* 258: 301-305, 2013.
- 9) An X, Ding PR, Li YH, et al: Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* 15: 516-522, 2010.

表 2. 臨床病理学的因子および炎症・栄養マーカーと予後との関連

因子		n	3 年 生存率(%)	5 年 生存率(%)	MST (月)	p
年齢 (歳)						
	<74	27	44.4	37	32.1	0.699
	≥74	12	33.3	33.3	28.1	
性別						
	男性	26	34.6	34.6	23.7	0.438
	女性	13	53.9	38.5	40.5	
BMI (kg/m ²)						
	<24.8	32	43.8	37.5	30.4	0.252
	≥24.8	7	28.6	28.6	21.2	
CEA (ng/ml)						
	<2.2	18	55.6	44.4	40.5	0.264
	≥2.2	21	28.6	28.6	28.1	
CA19-9 (U/ml)						
	<60.7	23	56.5	47.8	46.4	0.081
	≥60.7	16	18.8	18.8	23.4	
NLR						
	<1.72	18	61.1	55.6	—	0.044
	≥1.72	21	23.8	19.1	27.4	
PLR						
	<156	23	47.8	39.1	35.1	0.69
	≥156	16	31.3	31.3	28.1	
mGPS						
	0	21	38.1	33.3	30.4	0.985
	1	12	45.5	36.4	29.4	
	2	6	42.9	42.9	22.4	
CAR						
	<0.09	18	44.4	38.9	32.1	0.608
	≥0.09	21	38.1	33.3	28.4	
PNI						
	<43	17	52.9	47.1	46.4	0.487
	≥43	22	36.4	31.8	28.4	
術前減黄						
	なし	4	75	50	40.5	0.314
	あり	35	37.1	34.3	28.1	
術式						
	PD	31	41.9	35.5	29.4	0.937
	胆管切除	8	37.5	37.5	22.4	
輸血						
	なし	33	42.4	36.4	29.4	0.784
	あり	6	33.3	33.3	22.1	
T 因子						
	1	3	100	100	—	0.07
	2	11	27.3	18.2	22.4	
	3	25	40	36	29.4	
N 因子						
	0	20	50	45	32.1	0.167
	1	19	31.6	26.3	23.4	
M 因子						
	0	36	41.7	36.1	29.4	0.676
	1	3	33.3	33.3	23.4	
R 因子						
	0	23	52.2	47.8	46.4	0.022
	1	16	25	18.8	21.2	
術後補助化学療法						
	あり	21	47.6	38.1	35.1	0.528
	なし	18	33.3	33.3	28.1	

注入ペースト食の提供エネルギー量適正化についての検討

栄養管理室・管理栄養士 原田 瑞紀

研究要旨：当院では平成 24 年度の院内臨床研究より、経鼻経管栄養患者の下痢抑制目的に注入ペースト食を提供している。注入ペースト食はミキサーにかけて水分を付加し、食品によっては野菜の繊維や肉・魚介類の残渣（粗い粒子など）を除いている場合がある。そのため、献立上の栄養量よりは減少していると予想され、実際に提供しているエネルギー量は明らかになっていない。そこで、注入ペースト食のエネルギー量を測定し、献立上のエネルギー量と実際に提供されているエネルギー量はどのくらい差があるのか検討を行った。結果として、平均 42.8%に減少していた。今回の研究ではサンプル数が少なく信頼性には乏しいが、注入ペースト食はエネルギー量が減少しているため、注入ペースト食のみによる長期間の管理では、体重減少や栄養状態衰退の可能性があることが示唆された。

(共同研究者)

近藤高弘，春田典子（栄養管理室）

厨 源平（内分泌・代謝内科）

A. 研究目的

当院では主に経鼻経管栄養患者の下痢抑制目的に注入ペースト食を使用している。下痢症状が改善するまでの使用を想定しているため短期的な場合もあれば、長期間使用する症例もある。先行研究では、経口用のペースト食は 66%のエネルギー量しか提供されていなかったとの報告がある¹⁾。現在、使用食材のエネルギー量は把握できているものの、実際に投与されている提供エネルギー量が不明であるため、明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

調理された注入ペースト食の 1 回提供分（主食，主菜，副菜 2 品，デザート 5 品）を混合し，1 検体としたものを 5 検体用意。「一般財団法人日本食品分析センター」にエネルギー量調査を依頼し，確認を行った。調査方法は水分を常圧加熱乾燥法，たんぱく質を燃焼法（窒素・たんぱく質換算係数：6.25），脂質を酸分解法，灰分を直接灰化法より求め，炭水化物を計算式：100-（水分+たんぱく質+脂質+灰分）から求めた。さらにエネルギー量は定量したたんぱく質，脂質及び炭水化物にエネルギー換算係数：たんぱく質 4，脂質 9，炭水化物 4 を乗じたものの総和とした。

C. 研究結果

1.1 食あたりのエネルギー量提供率 [表 1]
エネルギー量提供率の平均が 42.8%であった。

day① 朝食	48.2%
day① 昼食	37.7%
day① 夕食	55.4%
day② 昼食	36.4%
day③ 昼食	36.1%
平均	42.8%

表 1 1 食あたりのエネルギー量提供率

2.1 日でもみたエネルギー量提供率
[表 2-1, 2-2]

1 日（朝食・昼食・夕食）でみると 1315kcal/日から 614kcal/日へ減少し，47.1%であった。

	献立名	献立上の栄養量	実際の栄養量
day①朝食	ペースト粥300g	411kcal	198kcal
	みそ汁		
	鯛味噌		
	スクランブルエッグ		
	白菜の煮浸し		
	りんごジュース		
day①昼食	ペースト粥300g	480kcal	181kcal
	焼肉風ソテー		
	ほうれん草の和え物		
	茄子の煮物		
	りんご缶		
day①夕食	ペースト粥300g	424kcal	235kcal
	赤魚西京焼き		
	キャベツのゆかり和え		
	かしわ汁		
	黄桃缶		
day①合計		1315kcal	614kcal

表 2-1 注入ペースト食のエネルギー量（1 日分）

day① 朝食	48.2%
day① 昼食	37.7%
day① 夕食	55.4%
1日分	47.1%

表 2-2 エネルギー量提供率（1 日分）

3. 昼食のみでみたエネルギー提供率

[表 3-1, 3-2]

昼食のみでみるとエネルギー量提供率の平均が 36.7%であった。

	献立名	献立上の栄養量	実際の栄養量
day① 昼食	ペースト粥300g	480kcal	181kcal
	焼肉風ソテー		
	ほうれん草の和え物		
	茄子の煮物 りんご缶		
day② 昼食	ペースト粥300g	423kcal	154kcal
	鶏のしぐれ煮		
	てまり麩の吸物		
	小松菜のピーナッツ和え びわ缶		
day③ 昼食	ペースト粥300g	465kcal	168kcal
	鶏の味噌焼き		
	キャベツのしらす和え		
	野菜スープ 白桃缶		

表 3-1 注入ペースト食のエネルギー量（昼食 3 日分）

day① 昼食	37.7%
day② 昼食	36.4%
day③ 昼食	36.1%
平均	36.7%

表 3-2 エネルギー量提供率（昼食 3 日分）

D. 考察

当院の注入ペースト食では、細い経鼻チューブを通して調整しているため、食材によっては繊維や残渣を除いている。また、食材のみでは水分量が少なく、ミキサーにかけることができないため、だしを加えていることもある。そのため、だしによる分量が増えるが、通常の食器で提供できる量に限界があるため食器の容積を超える分は提供することができない。さらに調理機器や配膳食器への付着があるため、栄養量が減少していたと考えられる。先行研究では、一般的な経口摂取するペースト食のエネルギー量は 66%に減少していたとの報告であった。しかし、当院の注入ペースト食は細い経

鼻チューブから通るほどの流動性が必要であるため、一般的なペースト食よりもさらに加水した分のエネルギー量が減少していると考えられる。よって、注入ペースト食のみによる長期的な栄養管理は栄養状態の衰退や体重減少などに影響を与える可能性が高い。

今回の研究で、現在は電子カルテに献立上の栄養量（野菜の繊維や肉・魚介類の残渣を含む）を記載しているため、実際に提供している栄養量とは乖離があることが判明した。今後は電子カルテの食事オーダー画面に記載している栄養量を実際に提供されている栄養量（野菜の繊維や肉・魚介類の残渣を含まない）に近づけていく必要があると思われる。

方法としては、1 つ目に少量高栄養タイプの栄養剤をだしの代わりとして利用し、エネルギーアップを図る。2 つ目は今回の結果や先行研究を参考に電子カルテに表示している栄養量を調整することが考えられる。

また、5 検体のうち昼食のみの 3 検体では、他の 2 検体と比較してエネルギー提供率が低い結果であった。昼食の共通点としては、主菜に肉料理を使用していることがあげられる。この結果より、使用食材によっても減少率が異なる可能性が考えられる。

今回の結果では研究費の都合上サンプル数が非常に少なく、データの信頼性の乏しさが懸念されるため、今後はサンプル数を増やした上でのエネルギー量適正化を行いたい。

E. 結論

実際に提供している注入ペースト食のエネルギー量は、献立上のエネルギー量（野菜の繊維や肉・魚介類の残渣を含む）の 36.1-55.4%であった。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) 食形態の変化が栄養摂取量に及ぼす影響. 山下由美子・赤田望

血管奇形症例における硬化療法の検討

形成外科・医師 野口 美帆

研究要旨：血管奇形は成長に伴い増大し、様々な症状により患者の生活の質を低下させる。病変が広範な場合や組織浸潤性の高い場合では外科的切除は困難である事も多い。硬化療法は正常組織を温存し、血管病変内直接作用により症状を改善できる治療法として、近年本邦及び諸外国での有効性と安全性が報告されている。今回当科で 2015 年～2018 年に血管奇形に対して無水エタノールを使用し硬化療法を施行した患者 29 名に対し、安全性と有効性を評価することを目的として、診療録および質問票を用いて後ろ向きに検討を行った。画像評価では有効率 75.0%、質問票では①疼痛：有効率 88.2%、②整容面：有効率 85.7%、疼痛に関して NRS で平均 3.2 の低下がみられた。皮膚障害を 1 例で生じたが外科的な追加治療を要さず、肺塞栓症や心筋虚脱といった重篤な合併症はなかった。経過観察中の小児症例が多く追加治療を要するものと思われたが、本治療に関しては安全性が高く有効であることが示唆された。

(共同研究者)

藤岡正樹、福井希代子、松尾はるか

(形成外科)

いて後ろ向きに検討を行い、その有効性と安全性について包括的に評価することを目的とする。

A. 研究目的

脈管病変は従来「血管腫」「リンパ管腫」「血管性母斑」などと呼ばれてきたが、これらは本質的に病態の異なる様々な疾患が混在した呼称であった。1996 年に ISSVA(=International Society of the Study of Vascular Anomalies)分類が採択され、細胞増殖能により腫瘍としての性質を持った「血管腫(vascular tumors)」と、細胞増殖能を持たず構造的異常を持つ「血管奇形(vascular malformations)」に分類された。

血管腫を代表する乳児血管腫 (infantile hemangioma, 従来の呼称:いちご状血管腫)では、増殖・退縮を経て病変の消退が見られるが、比較して血管奇形は成長に比例して増大し、治療しなければ生涯存続する。臨床症状としては整容的問題のほか、疼痛、潰瘍、成長障害、機能障害などを引き起こし、重症度と相関して患者の生活の質を低下させることが報告されている¹⁾。

脈管病変に対する外科的切除は術中出血や正常組織の損傷などのリスクがあり、部位や大きさ、組織浸潤性によっては施行困難である。比較して硬化療法では根治性は劣るものの、形態や機能を温存しながら症状を改善し得る。

今回は当科で硬化療法・硬化塞栓療法を施行した症例について診療情報および質問票を用

B. 研究方法

・対象

2015 年から 2018 年までの間に当科で硬化療法を施行した患者 29 名について検討した。

・画像評価

術前 MRI 画像の軸位像で病変が最も大きく示される画像を選択し、病変の長径(l)およびそれに直交する短径(s)を測定した治療前後の径の積($l \times s$)の差を治療前の積で除したものを縮小率として算出した。縮小率の算出方法は、固形癌化学療法治療の効果判定に用いられる WHO response criteria²⁾に基づき選択した。この縮小率を Excellent (50%以上の縮小), Good (25%以上, 50%未満の縮小), Fair (25%未満), Poor (不変または増大) の 4 段階に分類して評価した。なお術後病変が定常状態となる時点として、治療後の MRI 画像は最終治療後半年以上経過したものを評価対象とした。画像上で縮小が見られた症例の割合を有効率として算出した。

・診断

病歴、臨床所見、カラードプラーエコー、CT、MRI などを用いて、病変の局在、範囲、性状、血流分布や流速、流入出血管の有無などを精査した。ISSVA 分類に従い、Capillary Malformations (CM), Venous Malformations (静脈奇形, 以下 VM), Lymphatic Malformations (リンパ管奇形, 以下 LM), Arteriovenous

Malformations (動静脈奇形, 以下AVM), および混合病変をもつものを構成要素に応じてCVM, LVMなどのように示す. 硬化療法後に外科的切除を行った症例は病理診断を提出した. LMは嚢胞状 macrocystic, 海綿状 microcystic, 混合型 combined に分類し, 硬化療法に抵抗性とされる microcystic LMは治療対象より除いた.

・治療法

AVMを除く血管奇形と診断された患者に対して, 経皮的に病変内の血管腔を穿刺し, ドプラーエコーガイド下に硬化剤を注入した. 正常動脈の位置を確認しながら誤注のないように注入し, 病変内への貯留を確認した. 1回の投与量は0.05mlまたは0.1ml(大半は0.1ml)とし, 1回の硬化療法における無水エタノールの極量は年齢によらず0.5ml/kgとした. 硬化療法施行後, 病変が局限しており切除可能と判断した症例に関しては, 硬化療法後に切除術を施行した.

AVMでは, 放射線科医により塞栓療法を施行し, その翌日に当科で硬化療法および病変切除を行った.

・質問票

患者本人, または年少児などのために本人による回答が困難な場合には保護者により施行された. 疼痛について Numeric Rating Scale (=NRS) を用いて痛みが0(全くない状態)から10(想起し得る最悪の痛み)までの11段階で評価し, 治療開始前と現在の状態, およびその変化について検討した. 加えて, 整容面と疼痛について改善度をExcellent(症状消失または外観正常), Good(高度に改善しあまり気にならない), Fair(改善しているがまだ不満足), Poor(改善なしまたは悪化), None(治療前より現在まで疼痛なし/整容的問題なし)の4段階に分類して評価した. それぞれNoneと回答した症例を母数から除き, 症状改善を認めFair以上と回答した割合を有効率として算出した.

C. 研究結果

症例は29例, のべ36回(一人当たり平均1.2回)の硬化療法が施行されており, そのうちAVMは1例で硬化塞栓療法を施行していた. 患者の居住地は長崎県内が69.0%と最多であったが, 福岡10.3%, 宮崎6.9%, 山口6.9%, 熊本3.4%, 佐賀3.4%と, 少数ながら北部九州周辺地域より治療目的に当科を受診していた. 性差は男性が13例(44.8%), 初診時年齢1~60

歳(平均12.1±14.25), 硬化剤は全身麻酔下に全例無水エタノールを用いていた. 部位は頭頸部が13例(45%)と最多であり, 次いで下肢8例(28%), 体幹5例(17%), 上肢3例(10%)と続いた. 診断はVM18例(青色ゴムまり様母斑症候群1例を含む), LM5例, CLVM1例(Klippel-Trenaunay Syndrome), AVM1例, Parkes Weber syndrome 1例, non-involuting congenital hemangioma(以下NICH)1例, アポクリン管腫1例であった. 同時に切除術を施行したのは限局性病変であった5例であり, それぞれVM2例, NICH1例, AVM1例, アポクリン管腫1例であった. アポクリン管腫については, 眼窩内の血管性病変再発を疑われ硬化療法後に切除を行ったものの, 病理検査でアポクリン管腫と診断された症例であった.

画像変化については, 治療前後の画像について評価可能であった12症例(VM9例, LM2例, Parkes Weber syndrome 1例)について検討し, それぞれExcellent 1例(8.3%), Good 2例(16.7%), Fair 6例(50.0%), Poor 3例(25.0%), 全体の有効率は75.0%であった. Poorと評価された3症例は手指VM2例(それぞれ143.8%, 51.1%の増大), Parkes Weber syndrome 1例(1.9%の増大)であり, 手指病変を含むVM9例全体では平均縮小率2.0%であった. LMは2例(macrocystic LM1例, combined LM1例)で, 平均縮小率は23.0%であった.

質問票の回答は21名(72.4%)より得られた. NRSでは治療前の評価が1以上であった11症例において, 平均で3.2(0-8)の改善がみられた. 全体でスケールが増悪した症例はみられなかったものの, 2例が疼痛に関して数値での評価が困難であると回答した. 4段階評価では, ①疼痛でExcellent 5例(29.4%), Good 7例(41.2%), Fair 3例(17.6%), Poor 2例(11.8%), None 4例(19%)で有効率88.2%, ②整容面ではExcellent 4例(18%), Good 9例(41%), Fair 5例(23%), Poor 3例(14.3%), None 0例(0%)で有効率85.7%であった.

治療に関する合併症は皮膚潰瘍1例(2.8%), 術後肺炎1例(2.8%)であった. 皮膚潰瘍を生じた患者は保存的に治癒し, 外科的な追加治療を要さなかった. 術後肺炎を生じたのは1歳児の舌VM症例であり, 病変部の腫脹のため治療後挿管管理のまま術後ICUに入室した後, 自己抜管・再挿管を経て, その後発熱し胸部XP画像で肺炎像を確認した. 抗生剤投与を行い, 予定より1日遅れて術後2日目で抜管し, 術後4日目に自宅退院となった. ほか, 硬化剤に起因

するヘモグロビン尿, 神経麻痺や肺塞栓, 心筋虚脱は生じていなかった。

D. 考察

これまで一般に「血管腫」と呼称されてきた体表の脈管病変には, 病態の異なる多様な病変が混在しており, 従来その病変部位や発症年齢, 症状によって初療を行う診療科が多岐にわたっていたために, それぞれの慣習や捉え方により統一されていない疾患管理が行われていた。1982年にMullikenとGlowackiは血管内皮細胞の増殖性の有無に着目し, 乳児血管腫と血管奇形の病態の違いについて報告した³⁾。1996年に血管腫・脈管奇形診療の国際学会によりISSVA分類が提唱され, 現在国際的に標準化されつつある。追って本邦でも2013年に「血管腫・血管奇形ガイドライン1版」⁴⁾が出版される運びとなった。本ガイドラインは2017年に改訂されており, 以降5年メドに改訂予定となっている。本疾患群の一部には遺伝子異常が指摘されているが, 依然原因不明の疾患であり, 限局性病変の外科的切除を除くと根本的治療は存在しない。なお巨大静脈奇形, 巨大動静脈奇形を始めとした9つの関連疾病は特定疾患として登録されており, これらの難治性病変は生涯にわたる疾患管理を要する。

これまでOK-432, プレオマイシン, ドキシサイクリン, オルダミン, ポリドカスクレロールなど様々な硬化剤を用いた治療が報告されているが, 無水エタノールは再発が少なく治療効果が高いとされている⁵⁾。病変への無水エタノール注入により, 内皮細胞が固定, 脱落し, そこにフィブリン, 血小板が付着, 血球が捕捉され, 血栓を形成する⁶⁾。一方で, 起こりうる合併症は病変外の部位での塞栓や硬化剤による組織壊死などであり, 多くは皮膚軟部組織壊死, 神経障害, 溶血によるヘモグロビン尿, まれに肺塞栓症, 脳梗塞, 心機能抑制である。Quiら⁷⁾は静脈奇形に対するエタノールを用いた硬化療法についての文献をレビューし, 522症例のうち皮膚障害が81例(15.5%), 神経障害が25例(4.8%)に生じ, 神経障害のうち3例は不可逆性の神経麻痺(顔面神経2例, 腓骨神経1例)であったと報告した。また肺塞栓症およびショック状態に陥った症例がそれぞれ1例ずつ(0.19%)であり, ショックを生じた症例では1ml/kgのエタノールが使用されていたと報告している。心血管虚脱については急激な肺高血圧の結果として生じると言われており, 1回投与量や総投与量に関連するとの指摘があ

る。今回は無水エタノールを全例に使用していたが, 治療中の1回投与量・総投与量の逸脱なく, 重篤な合併症の発症はなかった。薬剤注入による正常組織壊死を生じたのは皮膚壊死1例のみであり, 組織壊死の発症は他の報告と比較すると低かった。施行の際に病変部周囲の解剖を十分に把握し, またエコーで確認しながら行うことで, 治療効果の高い無水エタノールを用いても安全性を保って施行できたものと考えられた。

縮小率について, Leeら⁸⁾は頭蓋顔面のVMに対して無水エタノールによる複数回の硬化療法を完遂した87例で, 75%以上の縮小が32%, 25%以上75%未満の縮小が62%で得られ, 患者ごとの平均施行回数は4.6回であったと報告している。比較して, 今回の検討においてVMで25%以上の縮小が得られたものは画像評価を行ったVM症例の30%であったが, これらの症例の大半は治療を完遂しておらず, 当科あるいは関連病院でフォローアップ中であった。このため今回画像上で十分な縮小が得られていない症例が散見しており, 今後成長に伴う病変変化および臨床症状を観察しながら, 適宜追加治療を要するものと思われる。なお手指VMの2症例の病変増大については, 病変に屈伸筋腱や神経血管束が隣接しているため硬化療法手技が困難であり, 十分な硬化剤が注入できなかったこと, 及び可動性の大きな部位であるため遺残領域の再燃・拡散, 更に比較的皮下組織, 筋が少ないため硬化後の吸収が少ないなどが推察された。

Parkes Weber syndromeの1例では, 画像上1.9%の増大, 質問票においても整容面Poorと回答していた。血流によりhigh-flowに分類されるAVF⁹⁾を含む本疾患において, 薬剤の病変内停滞が重要な機序となる硬化療法¹⁰⁾では, 今回無水エタノールを使用しても改善が明らかに見られなかった。

AVMの塞栓硬化療法では, 塞栓から切除までの間に長時間が経過すると塞栓した血管の再開通や側副血行路の発達が生じるため, 塞栓術後72時間以内の切除術が推奨されている¹¹⁾。今回施行した症例は塞栓術施行後翌日に硬化療法および切除術を施行し, 術中出血は50mlと十分にコントロールされ, また病変切除部位は単純縫縮で閉鎖できた。

NICHは自然退縮傾向を示さない比較的まれな血管腫であり, 今回含まれていた1例では手術中の出血コントロール目的に病変周囲に硬化療法を施行した後, 病変全体の切除を行って

いた。術中出血量は 10ml と良好にコントロールできていた。

治療前後の疼痛に関する NRS 評価について、数値化できないと回答した症例が 2 例あり、それぞれ「たまに患肢を引きずっている」「1 日に数回痛む」とのコメントであった。このように血管奇形に起因する疼痛は、特定の体勢でのみ生じる、1 日に数回断続的に生じる、四肢の場合下垂後のみに生じるなど、疼痛の程度を数値化しにくい特徴があるため、並行して治療後の変化について 4 段階で評価しこれを補填した。なお上記 2 例は、4 段階評価ではそれぞれ Good, Fair を選択しており、質問票に回答を得た症例全体において治療後に疼痛が増強した症例は認めなかった。

整容面については、今回回答を得た全症例が様々な程度の整容的問題を治療前に感じていたことがわかった。改善を得た有効率は 82% であるものの、現時点の状態には 4 割程度が不変あるいは不満足と回答しており、諸臨床症状と合わせて総合的に追加治療の検討を要すると思われる。

E. 結論

血管奇形に対する硬化療法について、主観的評価により疼痛および整容面に改善が認められ、患者の生活の質の改善に寄与しているものと思われた。VM, macrocystic LM・combined LM では未だ施行回数が少ないながら病変縮小がみられており、引き続いて観察継続と追加治療についての検討を要すると思われた。治療手技や投与量に留意し、無水エタノールでの硬化療法を安全に施行することができた。

F. 研究発表

1) 論文発表

予定あり（詳細未定）

2) 学会発表

- (1) 第 62 回日本形成外科学会総会・学術集会で発表予定

<参考文献>

- 1) Kaplan, Robert M., et al. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. *Journal of vascular surgery*, 2003, 37.5: 1047-1053.
- 2) Park, Joon Ohm et al. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Japanese jo*

urnal of clinical oncology, 2003, 33.10: 533-537.

- 3) Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plastic Reconstructive Surgery*. 1982;69:412-422.
- 4) 血管腫・血管奇形ガイドライン 2013 / 2017. <https://www.marianna-i.ac.jp/va/guideline.html>
- 5) Zheng JW, et al.:Treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Head Neck*, 2010, 32: 1088-1098.
- 6) 折笠和栄. 食道静脈瘤硬化剤 (ethanolamine oleate, Aethoxysklerol および純エタノール) の血管内皮細胞障害機序に関する研究. *日本消化器病学会雑誌*, 1989, 86. 10: 2365-2372.
- 7) Qiu, Yajing, et al. Outcomes and complications of sclerotherapy for venous malformations. *Vascular and endovascular surgery*, 2013, 47. 6: 454-461.
- 8) LEE, B.B., et al. Advanced management of venous malformation with ethanol sclerotherapy: mid-term results. *Journal of vascular surgery*, 2003, 37.3: 533-538
- 9) Jackson IT, et al.:Hemangiomas, vascular malformations, and lymphovenous malformations: classification and method of treatment. *Plastic Reconstructive Surgery*, 1993, 91:1216-1230, 1993.
- 10) 木村忠広 et al. 静脈硬化剤オレイン酸モノエタノールアミンの血栓形成様式に関する実験的研究. *静脈学*. 1993: 4: 1-6.
- 11) Erdmann MW, et al. Multidisciplinary approach to the management of head and neck arteriovenous malformations. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 1995, 77(1): 53-9.
- 12) Akita S, Houbara S, Hirano A. Management of vascular malformations. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014 Apr 7;2(3):e128. doi: 10.1097/GOX.0000000000000079. eCollection 2014 Mar.
- 13) Akita S, Houbara S, Akatsuka M, Hirano A. Vascular anomalies and wounds. *J Tissue Viability*. 2013 Nov;22(4):103-11. doi: 10.1016/j.jtv.2013.08.001. Epub 2013 Aug 27.

急性胆嚢炎に対する PTGBD 後の腹腔鏡下手術困難因子の検討

外科・医師 足立 利幸

研究要旨：【背景】2018 年に発表されたあらたな胆嚢炎治療ガイドラインである Tokyo Guideline18 ではやや手術適応の幅が拡大されている。これは急性胆嚢炎に対して発症早期の手術が入院期間の短縮、患者負担などの観点から推奨されているためである。しかしながら緊急手術における胆道損傷の割合は日本内視鏡外科学会アンケートでは 7.2% となっており決して安全な手術とはいえない。本研究は急性胆嚢炎での PTGBD 後の手術難易度と術前評価（TG13 重症度判定基準+TG18 での新規評価 ASA-PS, Charlson Comorbidity Index）の関連性を検討し手術困難因子を同定することで、より手術の安全性を高めることを目的とした。【対象】対象は当院で 2015. 1. 1 から 2018. 10. 31 までに急性胆嚢炎の診断で PTGBD 施行後に待機的腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行された 30 例。手術困難の定義を本研究においては手術時間で定義し、30 例の手術時間中央値が 118.5 分であることから、124 分以上を手術困難群（A 群, n=15）、124 分未満を手術非困難群（B 群, n=15）とした。両群の患者背景因子、急性胆嚢炎発症時の来院時の血液生化学所見、CT 所見、PTGBD 因子および摘出組織の病理所見を比較検討した。【結果】CT 所見では胆嚢壁の浮腫性に伴う壁肥厚を A 群/B 群それぞれ 12/5 例で A 群に有意に多く認めた。PTGBD を待機手術日まで留置していた症例は 7 例（23.3%）あり、A 群/B 群それぞれ 6/1 例と A 群が有意に多かった。病理所見では、粘膜脱落の所見を 16 例認め、A 群/B 群それぞれ 11/5 例で A 群に有意に多かった、中程度から高度炎症細胞浸潤は 21 例認め、A 群/B 群それぞれ 13/8 例で A 群に多かった。【結論】術前手術因子として、PTGBD 前の CT での胆嚢壁肥厚と LC 時まで PTGBD を留置していることが同定された。術後の病理所見と照らし合わせることで局所の炎症の程度や PTGBD 留置後の局所炎症のコントロールが手術難易度を予測するのには重要である。

（共同研究者）
黒木 保，北里 周

A. 研究目的

急性胆嚢炎に治療ガイドラインとして 2013 年に発表された Tokyo Guideline (TG) 13 をベースに診断や手術適応について様々な施設で検討されてきた。TG13 では急性胆嚢炎の重症度分類 Grade II では全身状態の評価から耐術可能な症例に関しては習熟した内視鏡外科医がいる施設において腹腔鏡下手術も可能とされていた。さらに、2018 年に発表されたあらたな胆嚢炎治療ガイドラインである TG18 ではやや手術適応の幅が拡大されている。これは急性胆嚢炎に対して発症早期の手術が入院期間の短縮、患者負担などの観点から推奨されているためである。しかしながら緊急手術における胆道損傷の割合は日本内視鏡外科学会アンケートでは 7.2% となっており、決して安全な手術とはいえない。

当院では待機手術を基本方針としており急性胆嚢炎の症例を中心に経皮経肝的胆嚢ドレナージ（PTGBD）を発症後早期に行い、経皮経肝的胆嚢ドレナージを施行しない症例においても抗生剤投与を中心とした保存的治療を先行し、待機的に腹腔鏡下胆嚢摘出術

（laparoscopic cholecystectomy:LC）を行うことで良好な結果を報告してきた。

本研究は急性胆嚢炎での PTGBD 後の手術難易度と術前評価（TG13 重症度判定基準+TG18 での新規評価 ASA-PS, Charlson Comorbidity Index）の関連性を検討し手術困難因子を同定することで、より手術の安全性を高めることを目的とした。

B. 研究方法

対象は当院で 2015. 1. 1 から 2018. 10. 31 までに急性胆嚢炎の診断で PTGBD 施行後に待機的腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行された 30 例。手術困難の定義を本研究においては手術時間で定義し、30 例の手術時間中央値が 118.5 分であることから、124 分以上を手術困難群（A 群、

n=15), 124 分未満を手術非困難群 (B 群, n=15) とした. 両群の患者背景因子 (性別, 年齢, BMI, 重症度, Charlson Comorbidity Index (CCI), American Society of Anesthesiologist-Physical status (ASA-PS), SOFA score), 急性胆嚢炎発症時の来院時の血液生化学所見 (WBC, CRP), CT 所見, PTGBD 因子 (留置までの時間, 手術までの時間, PTGBD 抜去の有無) および摘出組織の病理所見を比較検討した.

C. 研究結果

患者背景因子では性別, 年齢, BMI, 重症度, CCI, ASA-PS, SOFA score に有意差は認めなかった. (Table. 1)

急性胆嚢炎発症時の来院時の血液生化学検査所見では有意差は認めなかった. CT 所見では胆嚢壁の肥厚を A 群/B 群それぞれ 12/5 例で A 群に有意に多く認めた ($p=0.009$) (Table. 2).

壁の厚さと手術時間は正の相関 (相関係数 (r) 0.4, 寄与率 (r^2) 0.16) を認めた (Fig. 1).

PTGBD を待機手術日まで留置していた症例は 7 例 (23.3%) あり, A 群/B 群それぞれ 6/1 例と A 群が有意に多かった ($p=0.03$) (Table. 3).

病理所見では, 粘膜脱落の所見を 16 例認め, A 群/B 群それぞれ 11/5 例で A 群に有意に多かった ($p=0.01$), 中程度から高度炎症細胞浸潤は 21 例認め, A 群/B 群それぞれ 13/8 例で A 群に多かった ($p=0.04$) (Table. 4).

また全症例において胆道損傷の合併症は認めなかった.

Table.1 Background factors

	GroupA	GroupB	p value
Gender(Male:Femal)	11:4	7:8	n.s.
Age	66.1±14.4	63.5±11.3	n.s.
BMI	24.5±4.21	24.4±2.97	n.s.
Severity	0:14:1	1:13:1	n.s.
CCI	3.47±1.36	3.40±1.41	n.s.
ASA	1.93±0.25	1.86±0.35	n.s.
SOFA score	1.13±1.07	0.80±0.57	n.s.

Table.2 Labo data & CT images

	GroupA	GroupB	p value
Labo data			
WBC	14500±4538.2	14317.3±3560.3	n.s.
CRP	19.5±8.60	17.2±10.3	n.s.
CT image			
Swelling	13	13	n.s.
Debris	1	0	n.s.
Gas image	0	0	n.s.
Edema	12	5	0.009
Cholecystolithiasis	14	11	n.s.
Location of stone (neck:body)	11:3	8:4	n.s.

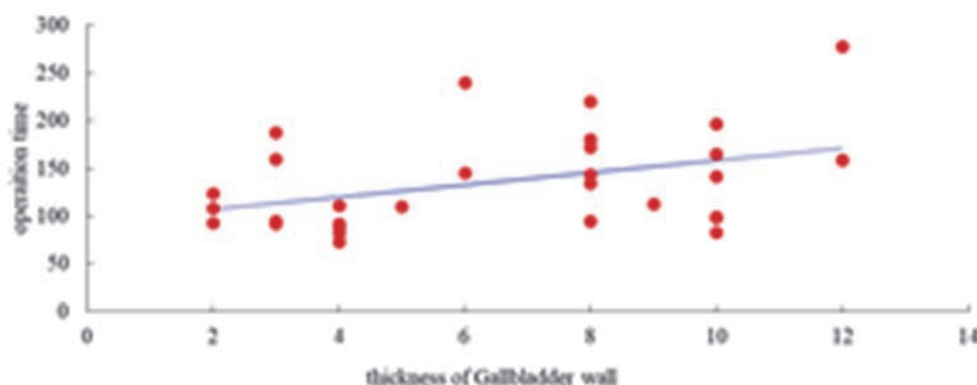
Table.3 PTGBD factors

	GroupA	GroupB	p value
PTGBD indwelling time(day)	2.1±1.8	1.5±1.1	n.s.
Time to operation from PTGBD(day)	36.5±18.2	53.1±27.9	n.s.
with/without PTGBD at operation	6:9	1:14	0.03

Table.4 Pathological factors

	GroupA	GroupB	p value
Mucosal shedding	11	5	0.01
Ulcer	4	1	n.s.
Inflammatory cell infiltration	14	8	0.04
Necrosis	4	0	0.03
Pathological diagnosis			
xanthogranulomatous cholecystitis, Gangrenous cholecystitis : chronic cholecystitis			
	3:12	3:12	n.s.

Fig1. Relationship between thickness of gallbladder wall and operation time



D. 考察

2018 年に胆道炎・胆嚢炎に対する治療ガイドラインが up date され TG18 として報告された。TG13 と TG18 の大きな違いは重症度分類での GradeⅢ への手術適応が拡大されていることである。早期 LC の手術困難因子は性別、重症度、CRP、胆石の有無、胆石の部位など様々報告されている。しかし胆嚢炎発症からの時間が早期であるものは炎症を伴った脂肪組織の硬化性変化前であるため比較的手術が容易であることも事実である。一方で炎症の程度が軽度である場合であっても発症から時間が経過したものは炎症組織が硬化し剥離困難となり手術困難症例となる。胆嚢炎発症の時間は患者からの情報に依存することが多く正確な発症時間の把握は難しい場合がある。早期 LC の場合は胆嚢炎の状態と発症からの時間を複合的に考慮しないとイケないため手術難易度の予測は困難であった。一方、本研究において、PTGBD 後の待機的 LC では来院時 CT での胆嚢壁の肥

厚が手術困難因子として考えられた。このことは PTGBD 前の胆嚢での炎症の程度そのまま手術難易度に反映されるのではと推察された。また手術困難群の病理所見では粘膜脱落、中程度から高度炎症細胞浸潤、壊死所見を有意に多く認めていることから、局所の炎症の程度と手術難易度の関連を示唆するものと考えられた。一方、WBC、CRP に関しては局所の炎症を反映するのではなく全身の反応性変化をより反映する項目であるため本研究では手術困難因子とはならなかったと考えられた。また手術困難群において手術時に PTGBD を留置したままの症例が有意に多く、PTGBD を待機的 LC 時に留置していた 7 例中 6 例 (85%) に病理所見で中等度から高度炎症所見を認めていたことから、PTGBD 留置後の局所の炎症コントロールの状態も手術難易度の定義に重要であることが示唆された。

今後症例蓄積を行い, 胆嚢壁の実測値などの項目を追加することにより術前から手術困難が予測される症例に関しては黒木らが報告している術前経鼻胆道ドレナージチューブ留置による術中胆管ナビゲーションを併用し手術をする (*Kuroki T, Kitasato T, Kanematsu T: Hepatogastroenterology, 2007*) ことでより安全性を高めることができると考えられる.

E. 結論

術前手術因子として, PTGBD 前の CT での胆嚢壁の肥厚と LC 時まで PTGBD を留置していることが同定された. 手術困難群では摘出組織の病理所見で高度炎症を伴うものが多く PTGBD 介入前の炎症の程度が手術難易度に関連すると考えられた.

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

第 74 回日本消化器外科学会総会 (審査中)

当科で加療を行った動物咬傷における創部合併症の検討

形成外科・医師 福井 季代子

研究要旨：動物咬傷は他の創傷と比較して感染しやすく、瘢痕や機能障害を残すことが問題とされている。2009 年から 2019 年 2 月まで当院で加療を行った咬傷 132 例について検討を行った。犬咬傷が 67 例、部位は上肢が 91 例と最も多く、従来の報告と同様であった。132 例中 24 例（18%）に感染を認めた。感染例のうち、創培養は 11 例で提出され、いずれも感受性のある抗生剤を投与されていた。受診の遅れや創部の壊死組織、免疫抑制剤などが関与していると考えられた。眼瞼、口角などの咬傷では感染率が高く、変形を生じないよう配慮した結果デブリードマンが不足し感染を生じたと考えられた。

（共同研究者）

藤岡正樹，松尾はるか，野口美帆，石山智子

A. 研究目的

動物咬傷は、他の創傷と比較して感染しやすく、感染率は犬咬傷で 15～20%^{1,2)}，猫咬傷では 60～80%³⁾ と報告されている。咬傷では、深部組織の損傷に気付かれず過小評価によって感染が重篤化することや、顔面や上肢など整容的・機能的に重要な部位では、瘢痕や機能障害を残すことが問題とされている¹⁻⁵⁾。当院で加療を行った咬傷について、受傷部位、初療、感染の有無、瘢痕や機能障害などの転帰につき検討を行う。また形成外科で創処置を行ったが感染を生じた症例について検討し、感染の原因を考察する。

B. 研究方法

2009 年 4 月から 2019 年 2 月までの期間に当院で加療を行った動物咬傷を対象とした。加害動物の種類、受傷部位、創の深さ、既往歴、感染の有無、創培養、初期治療の内容、投与した抗生剤について診療録より情報を収集した。

C. 研究結果

2009 年 4 月から 2019 年 2 月までの期間に加療を行った動物咬傷の症例は 132 例であった。

・加害動物（表 1）

132 例中、イヌは 67 例、マムシは 26 例、ヒト 16 例、ネコ 16 例、その他 7 例であった。約半数をイヌが占めていた。

・受傷部位（表 2）

上肢 91 例、下肢 25 例、顔面 12 例、その他 4 例であり、上肢が最も多い結果であった。

・感染の有無（表 3）

132 例中、24 例（18%）に感染を認めた。

・動物別の感染率（図 1）

ネコは 16 例中 7 例（44%）、イヌは 67 例中 10 例（15%）、マムシは 26 例中 4 例（15%）の感染率であり、ネコが最も感染率が高かった。

・受傷部位別の感染率（図 2）

顔面は 12 例中 5 例（42%）、下肢は 25 例中 5 例（20%）、上肢は 91 例中 14 例（15%）の感染率であった。

・感染例の創部培養（図 3）

感染した 24 例中、創培養は 11 例で施行されていた。いずれの症例においても、感受性のある抗生剤を投与されていた。これら 11 例のうち、受傷翌日以降に受診し治療が遅れたものが 2 例、顔面の咬傷を縫合し感染したものが 3 例、ネコ咬傷が 3 例、創部に壊死組織が存在したものが 2 例、免疫抑制剤を内服していたものが 1 例であった。

・形成外科で初療を行った症例について

マムシ咬傷を除き、基礎疾患のない症例で皮下組織より深部に達する咬傷に対し、形成外科で初療を行った 26 例について検討を行った。創部の形状が裂創状のもの（laceration）に対しては、十分な洗浄ののち縫合しドレーンを挿入した。開口部が小さく深いもの（puncture wound）に対しては、縫合せずドレナージのため切開を加える、またはドレーンを挿入するなどの処置を行った。Laceration では 16 例中 4 例に感染を認め、puncture wound では 10 例中 2 例に感染を認めた（図 4）。Laceration で縫合後に感染した 4 例はすべて顔面の症例で、下眼瞼、鼻背部、口角部など変形を生じやすくデブリードマンを行いにくい部位であった（図 5）。

表 1 加害動物

加害動物	人数
イヌ	67
マムシ	26
ヒト	16
ネコ	16
その他	7
計	132

表 2 受傷部位

部位	人数
上肢	91
下肢	25
顔面	12
その他	4
計	132

表 3 感染の有無

感染	人数
無し	83
有り	24
不明	25
計	132

図 1 動物別の感染率

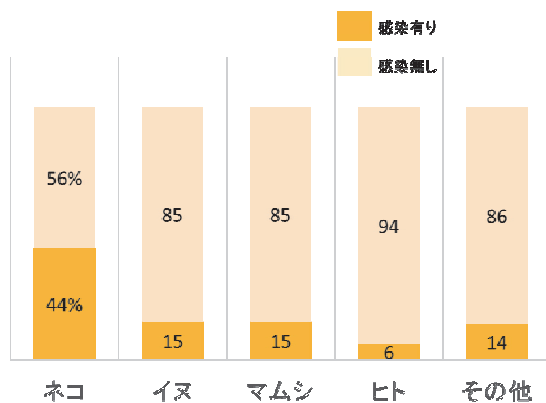


図 2 受傷部位別の感染率

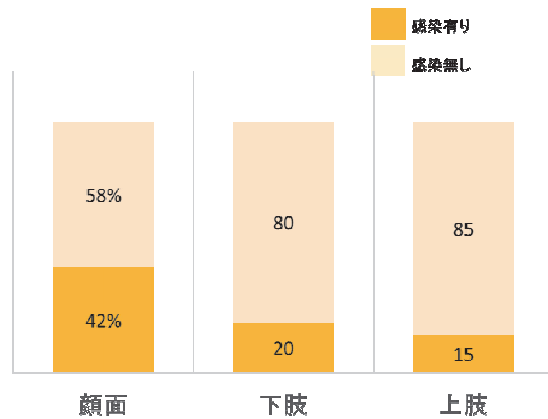


図 3 感染例の創部培養

検出菌	加害動物	抗生剤	感受性	備考
陰性	イヌ	CFDN	-	受診の遅れ
	イヌ	SBT/ABPC	-	顔面、縫合
	イヌ	SBT/ABPC	-	顔面、縫合
	ネコ	LVFX	-	ネコ
	ネコ	AMPC/CVA	-	ネコ
Neisseria	アナグマ	CFPN-PI	S	受診の遅れ
	イヌ	AMPC/CVA	S	顔面、縫合
Pasteurella	ネコ	SBT/ABPC	S	ネコ
S.pyogenes	マムシ	CEZ	S	壊死組織
S.agalactiae	イヌ	SBT/ABPC	S	免疫抑制剤
Aeromonas	マムシ	SBT/ABPC	I	壊死組織

図 4 形成外科で初療を行った症例の感染率

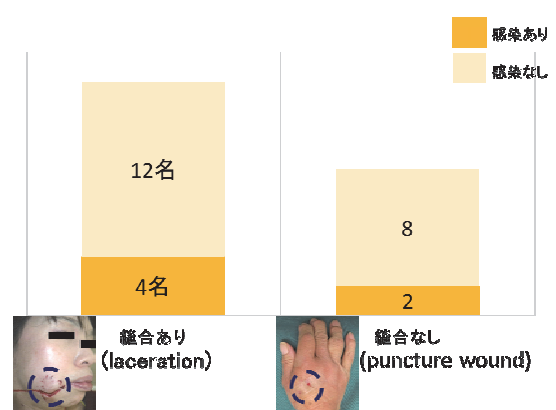
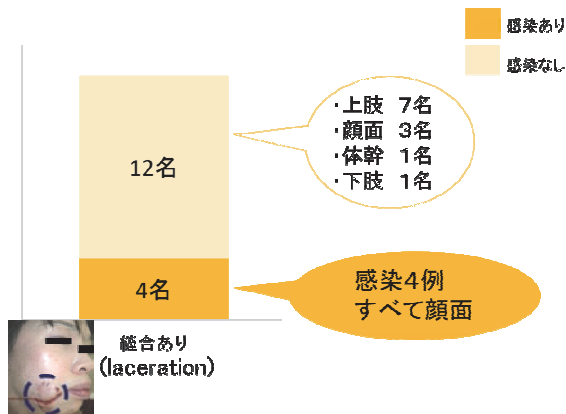


図5 形成外科で縫合した症例の受傷部位と感染の有無



D. 考察

動物咬傷は感染しやすいとされており、開口部が小さい場合、深部の損傷に気付かれず、重篤化したり、機能障害を残すことがある¹⁻⁵⁾。ドレナージのため、縫合せず開放創として管理を行うこともあるが、顔面など整容的に目立つ部位では、縫合しなければ醜状瘢痕を残すこととなる。感染リスクと、瘢痕のことを考えながら治療を行う必要があり、判断が難しいことがある。今回当院で加療を行った咬傷について、感染の有無と、感染した原因についての検討を行った。加害動物と感染率に関しては、犬咬傷が最も多く、感染率は10-20%と報告されている。今回の検討でも従来の報告とほぼ同様の結果であった。

創培養と抗生剤に関して、咬傷における抗生剤は、好気性・嫌気性菌両方に効果のあるアモキシシリン・クラブラン酸が第1選択であるが、最初に投与した抗生剤が無効の際には創培養を提出し治療を行うとされている。今回の検討では、抗生剤の選択は適切であったものの感染を生じた症例もあり、感染を生じないためには、受傷後早期に受診し治療を受けることと、適切な創処置が必要と考えられた。

顔面では血流が豊富であり感染を生じにくいとされているが、欠損や変形を生じた場合には再建が必要となる。今回の検討では、鼻背や眼瞼、口角など変形を生じやすい部位での感染率が高い結果であった。これは変形を生じないように配慮した結果、デブリードマンが不足した可能性が考えられた。このような症例では、より入念に創部の洗浄や最小限のデブリードマンを行い、感染や変形のリスク、後日修正を行

う可能性をあらかじめ説明しておく必要があると考えられた。

E. 結論

犬咬傷、上肢の受傷が多く、感染率は17%で、従来の報告と同様であった。顔面では感染率がやや高い傾向があり、今後は感染防止に努めることが必要と思われた。

F. 研究発表

1) 論文発表

2) 学会発表

第107回長崎形成外科懇話会にて発表予定

<参考文献>

- 1) 漆崎亜弥, 児島新, 植田有紀子: 手指 動物咬創の9例. 日手会誌 31:851-855. 2015
- 2) Dire DJ, Hogan DE, Riggs MW. : A prospective evaluation of risk factors for infections from dog-bite wounds. Acad Emerg Med. 1:258-266.1994
- 3) 富永冬樹, 井上三四郎: 犬猫咬傷～当院における46例の検討. 整形外科と災害外科 64: 685-689. 2015
- 4) Rothe K, Tsokos M, Handrick W: Animal and human bite wound. Dtsch Arztebl Int 112: 433-443. 2015
- 5) Abuabara A: A review of facial injuries due to dog bites. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 11: E348-350. 2006

体外循環使用症例における脱血カニューレサイズと溶血に関する検討

臨床工学室・臨床工学技士 杉山 哲司

研究要旨：体外循環（人工心肺）使用症例における溶血は容易に生じる合併症の一つで術後腎機能障害の原因となりうる。今回我々は脱血カニューレサイズと溶血発生との関係を検討した。対象は当院心臓血管外科手術で体外循環（人工心肺）を使用した患者。右房脱血カニューレに 36/46Fr を使用した群（39 例，2016 年 1 月～2017 年 7 月）と 29/37Fr を使用した群（32 例，2017 年 8 月～2018 年 6 月）に分け，身体所見及び体外循環所見，術前術後血液所見，また術中/術後に肉眼的血尿を認めハプトグロビンを使用した症例を溶血ありと定義し，両群間を比較検討した。結語：ハプトグロビン使用は両群間で有意差は認められず，脱血カニューレサイズと溶血との関連は認められなかった。一方，輸血量及び自己血回収返血量に有意差を認めたが，他の要因の関与の可能性は否定できず今後の検討が必要である。

(共同研究者)

濱脇正好 (心臓血管外科)

C. 研究結果

身体所見及び術式統計を表 1 に，体外循環所見を表 2 に，血液所見 (平均) をグラフに示す。

A. 研究目的

体外循環使用症例における溶血は容易に生じる合併症の一つであり，術後腎機能障害の原因となりうるものである。

溶血の原因として，長時間の手術や低体温症例，術中輸血などとの関連は報告されているが脱血カニューレのサイズによる影響については報告されていない。今回我々は脱血カニューレサイズと溶血発生との関係を検討した。

B. 研究方法

長崎医療センター心臓血管外科手術で体外循環（人工心肺）を使用した患者のうち，右房脱血において 36/46Fr を使用した 39 例（2016 年 1 月～2017 年 7 月）と，29/37Fr を使用した 32 例（2017 年 8 月～2018 年 6 月）の 71 例を対象とした。年齢，性別，BSA (体表面積:DuBois 式)，術式，体外循環所見（体外循環時間，大動脈遮断時間，最大環流血液流量，体外循環離脱時 Ht，体外循環離脱時 Hb，最低深部温，限外濾過量，ベントカニューレ使用の有無，体外循環時 MAP 使用の有無，自己血回収出血量，自己血回収返血量，ハプトグロビン使用の有無），血液所見（術前，術後，術翌日）を診療記録より後視的に情報収集した。

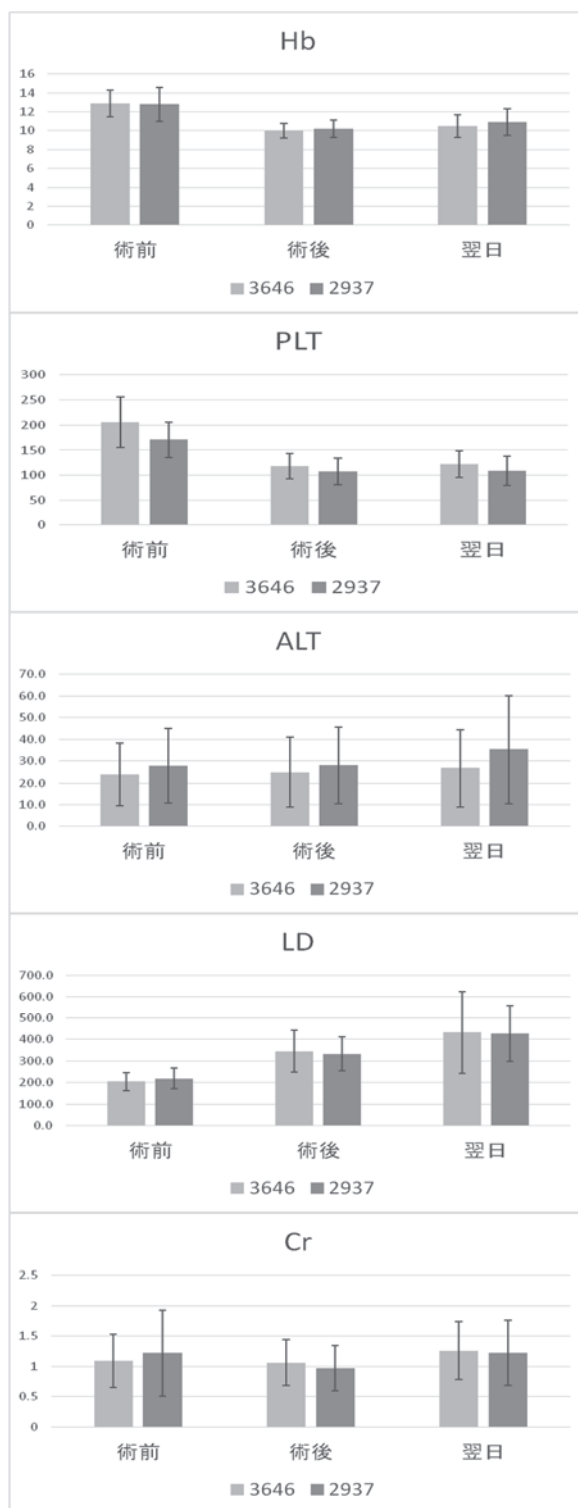
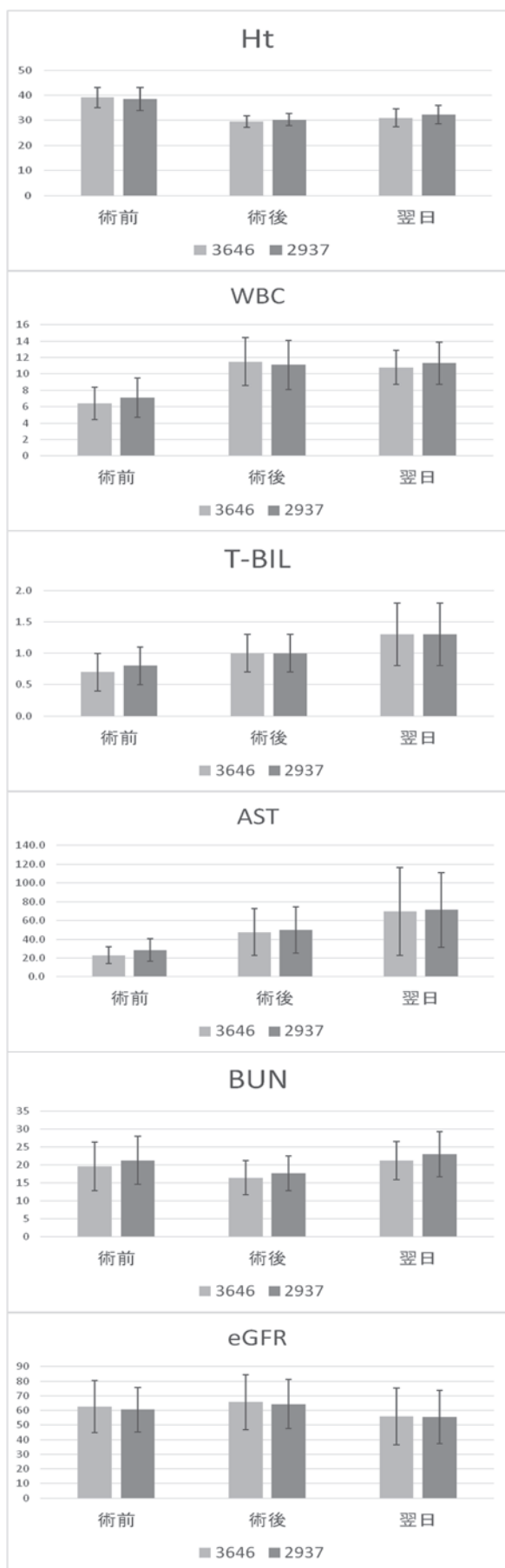
溶血においては，術中/術後に肉眼的血尿を認めハプトグロビンを使用した症例を溶血ありと定義した。

【表 1】

	全患者 (n=71)	36/46Fr 群 (n=39)	29/37Fr 群 (n=32)	P value
年齢 (中央値)	69.7 ± 8.6(71.0)	69.2 ± 8.6(73.0)	70.4 ± 8.6(68.4)	0.646
男性 (%)	49 (69)	29 (74)	20 (63)	0.289
BSA	1.66 ± 0.15	1.65 ± 0.14	1.67 ± 0.16	0.645
緊急症例 (%)	17 (24)	9 (23)	8 (25)	0.913
冷却症例 (%)	28 (39)	15 (38)	13 (41)	0.898
複合手術 (%)	14 (20)	8 (21)	6 (19)	0.746

【表 2】

	36/46Fr 群(n=39)	29/37Fr 群(n=32)	P value
体外循環時間	164.4 ± 48.2	155.6 ± 39.5	0.499
大動脈遮断時間	109.6 ± 32.2	100.5 ± 25.5	0.371
最大環流血液流量	4.34 ± 0.4	4.38 ± 0.49	0.735
離脱時 Ht	24.9 ± 2.0	24.0 ± 2.5	0.19
Hb	8.0 ± 0.6	7.8 ± 0.9	0.323
最低深部温	30.9 ± 3.6	30.3 ± 4.0	0.54
限外濾過量	6005.1 ± 1951.9	5242.2 ± 1708.0	0.242
ベント (%)	29 (74)	27 (84)	0.311
MAP (%)	29 (74)	16 (50)	0.001
自己血回収出血量	515.3 ± 389.2	393.8 ± 314.1	0.306
返血量	718.2 ± 152.8	597.2 ± 174.0	0.017
ハプトグロビン (%)	5 (13)	2 (6)	0.363



身体所見や術式統計, 血液検査所見に有意差は認められなかった. 体外循環所見において, MAP 使用量, 自己血回収返血量に有意差を認めたが, ハプトグロビン使用は 36/46Fr 5 例 (13%) 29/37Fr 2 例 (6%) で有意差は認められなかった.

D. 考察

脱血カニューレサイズを小口径にすることにより、脱血不良による最大環流血液流量の減少や術野サクション血の増加、脱血不良による肝機能上昇など体外循環に係る懸念事項が起きるものと推測していたが、どの結果にも有意な悪影響の発生は認められなかった。今回、溶血に関しての情報としてハプトグロビンの使用状況においても有意差は認められず、血液検査の結果も両群とも同様の経日変化を示した。

一般的に脱血カニューレは大口徑の方が容易に脱血を得ることはできるが、血管径に対して大き過ぎる場合はカニューレ側溝が閉塞しやすくなるため、環流血液流量を得ることが難しくなる可能性も考えられている。今回有意差を認めた、MAP 使用量や自己血回収返血量に対しては、小口径では手術視野の確保やカニューレ移動による右房への損傷の軽減などの利点が必要の要因の一つであるとも考えられるがその他の要因（止血材や凝固因子補充など）に関する検討が必要である。

E. 結論

血液所見やハプトグロビン使用頻度に有意差は認められず、脱血カニューレサイズと溶血との関連は認められなかった。小口径でも安全に人工心肺は成立し、かつ出血量の軽減やそれに伴う輸血量の軽減など利点も多く考えられる。しかしこれらに関しては他の要因の関与も否定できず今後の検討が必要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 杉山哲司, 八尋智基, 竹山裕也, 谷脇裕介, 濱脇正好. 体外循環使用症例における脱血カニューレサイズと溶血に関する検討. 第 33 回心臓血管外科ウィンターセミナー学術集会. 北海道, 2019. 01. 24.

長崎県後期高齢者における糖尿病に関わる医療費の経年的推移に関する検討

内分泌代謝内科・医師（レジデント） 徳満 純一

研究要旨：近年高齢化による医療費の増加が問題となっている。また糖尿病患者の増加も著しく、糖尿病合併症があると医療費が増加するという報告もある。我々は長崎県後期高齢者医療連合会の被保険者 210,802 名を対象として医療費全体において糖尿病患者に関わる医療費の影響と年次推移を検討した。後期高齢者における糖尿病患者数は年々増加していた。1 人当たりの年間医療費は非糖尿病患者が年間 88 万円に対して糖尿病患者では 131 万円であった。また平成 24 年から平成 26 年にかけての一人当たりの年間医療費の推移は非糖尿病患者が 88 万円が変わらなかったことに対して、糖尿病患者では平成 24 年が 120 万円、平成 25 年が 129 万円、平成 26 年が 131 万円と年々増加していた。

（共同研究者）
内分泌代謝内科
池岡俊幸，厨源平
臨床研究センター臨床疫学研究室長
山崎一美
長崎県後期高齢者医療広域連合
赤崎敏博，吉村貴志

A. 研究目的

長崎県後期高齢者（75 歳以上）における医療費全体において糖尿病患者に関わる医療費の影響と年次推移を明らかにする。

B. 研究方法

長崎県後期高齢者医療連合会の被保険者 210,802 名を対象とした後向き観察研究。診断名、診断日、血液検査項目、治療（投与薬剤）、転帰、年間医療費の情報をレセプトより所得した。被保険者ごとのデータのリストはなく、長崎県後期高齢者医療連合会による集計値を基にした。研究期間は平成 24 年 4 月～平成 26 年 3 月。主要評価項目は糖尿病患者と非糖尿病患者の年間医療費と転帰。副次評価項目は治療の有無、治療法別の医療費とそれぞれの転帰とした。

C. 研究結果

糖尿病患者と非糖尿病患者の年間医療費についての解析では 75 歳以上の糖尿病患者数は平成 24 年度 40,019 人、平成 25 年度 46,017 人、平成 26 年度 49,499 人と増加していた。（図 1）
人口 10 万人当たりの糖尿病患者数は長崎、時津、長与地区が 26,000 人以上と多く地域差を認めた。（図 2）

図 1. 長崎県 75 歳以上の糖尿病患者数

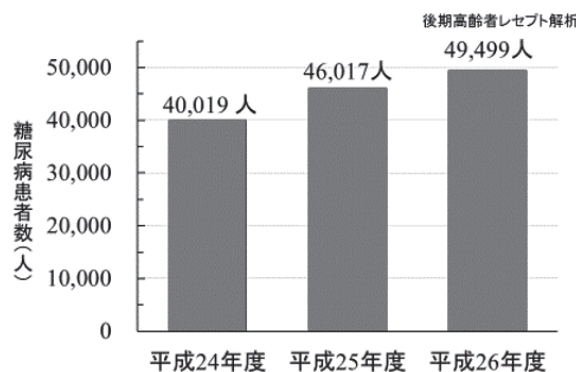
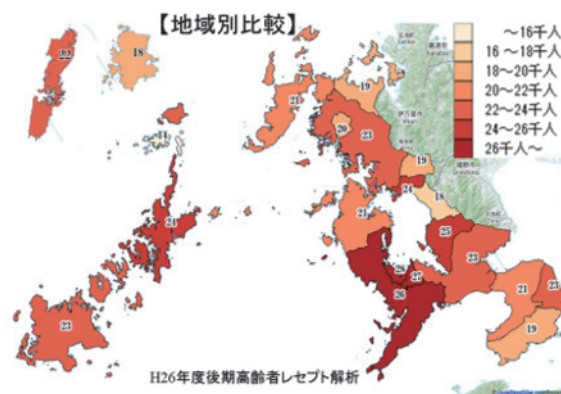


図 2. 人口 10 万人あたりの糖尿病患者数



平成 26 年の後期高齢者レセプトの解析では 210,802 人のうち糖尿病患者は 23.5% の 49,499 人であった。2,079 億円の医療費のうち 31.3% の 647 億円が糖尿病患者に使用されて

いた。(図3) 75歳以上の1人当たりの年間医療費は非糖尿病患者が年間88万円に対して糖尿病患者では131万円であった。(図4-1) また平成24年から平成26年にかけての1人当たりの年間医療費の推移は非糖尿病患者が88万円で変わらなかったことに対して、糖尿病患者では平成24年が120万円、平成25年が129万円、平成26年が131万円と増加していた。(図4-2)

図3. 長崎県後期高齢者の糖尿病患者数と医療費

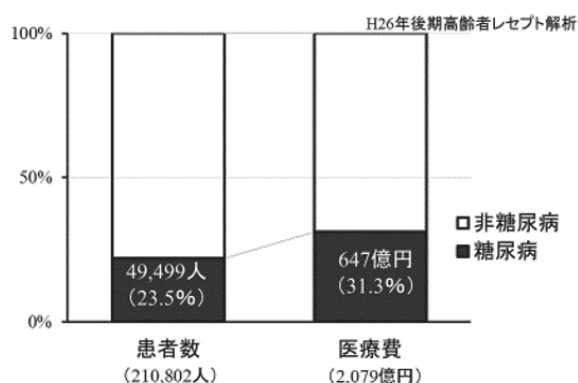


図4-1. 長崎県75歳以上の1人当たりの年間医療費

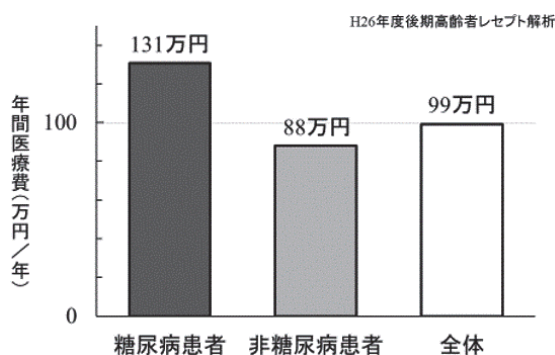
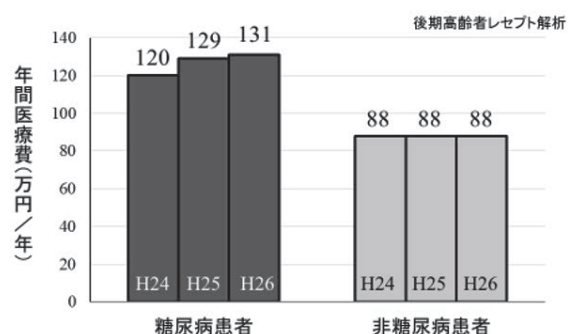


図4-2. 長崎県75歳以上の1人当たりの年間医療費の推移



平成26年の市町別の糖尿病患者一人当たりの年間医療費は1位が時津町、2位が長崎市であった。(図5) 後期高齢者10万人当たりの糖尿病関連透析患者数は長崎市、時津町、佐世保市で多かった。(図6)

糖尿病患者と非糖尿病患者の転帰および副次評価項目である治療の有無、治療法別の医療費とそれぞれの転帰に関しては引き続き解析を行っていく。

図5. 市町別の糖尿病患者一人当たりの年間医療費

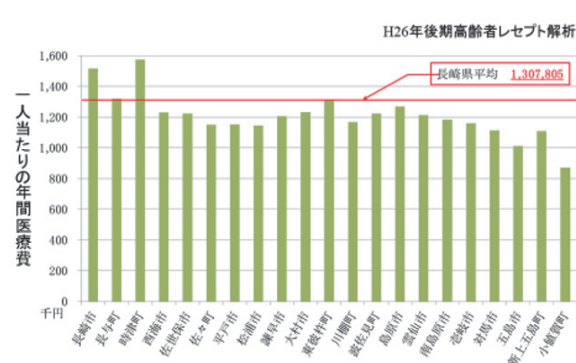
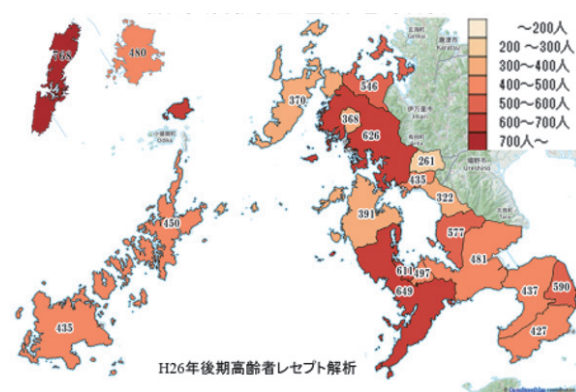


図6. 後期高齢者10万人当たりの糖尿病関連透析患者数



D. 考察

今回長崎県の75歳以上の医療費の推移について糖尿病を主軸に関連性について検討した。長崎県においても糖尿病患者が増加していること、糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して1人当たりの年間医療費が高額であること、また1人当たりの年間医療費は非糖尿病患者では増加がなかったのに対して糖尿病患者では年々増加していたことが分かった。糖尿病を罹患しているか否かで医療費に与える影響は大

きいことが分かった。その要因は、終末期に透析治療に至ることが主たる要因と考えるが、そのほかにも悪性新生物、心および脳血管疾患、感染症の併発率が高いことと治療抵抗性となることが関与していると考えられる。平成 31 年度はこの考え方の正当性について探索していく予定である。実際に何が原因で医療費が増加しているのかを検討していく必要がある。

E. 研究発表

1) 論文発表

2) 学会発表

未発表

高度救命救急センターにおける人工呼吸器装着患者の歩行獲得予後に 影響を及ぼす要因

リハビリテーション科・理学療法士 吉永 龍史

研究要旨：集中治療領域での早期リハビリテーションの確立や標準化は、当院でも重要な課題である。本研究目的は、高度救命救急センターにおけるリハビリ処方があった人工呼吸器装着患者の歩行獲得予後の要因について検討した。対象は、48 時間以上連続して人工呼吸器を装着した 12 例とした。方法は、診療録より後方視的に調査を行い、歩行補助具を使用し 1 人で歩行可能なレベルに達するまでの歩行達成日数とその可否について Cox 比例ハザード解析を行った。その結果、性別と年齢で調整してもリハビリ単位数が歩行獲得に独立して影響を及ぼす要因であった（ハザード比 0.77 [95%CI: 0.60-0.99]）。このことから、入院中におけるリハビリ単位数の充実が早期歩行獲得に重要である可能性がある。

（共同研究者）

福満俊和、富田浩平、山田成美、
中道親昭

A. 研究目的

集中治療領域（ICU・救命救急センター）における早期リハビリテーション（以下、早期リハ）は、日本集中治療医学会からエキスパートコンセンサスが発表され、早期リハの定義や効果、さらには早期リハの禁忌や開始基準・中止基準および体制について 2017 年に初めて報告された¹⁾。今後、より高度急性期の病床機能の明確化が進む中で集中治療領域での早期リハの確立や標準化は、当院でも重要な課題である。これまで人工呼吸器装着患者における挿管後 48 時間以内に早期リハを開始した調査によると、せん妄の発症減少や日常生活動作が早期に改善した²⁾ことまでわかっているが、立位および歩行が可能となる予後要因については検討されていない。また、集中治療領域における人工呼吸器装着患者の早期リハは、当院でも実際に施行されているが、リハビリ処方や介入時期、そしてリハビリ実施後の運動機能の回復など現状を把握できていない。

本研究では、高度救命救急センターにおけるリハビリ処方があった人工呼吸器装着患者の歩行獲得予後の要因について検討を行い、人工呼吸器装着患者の運動機能回復の予知や当院の早期リハの現状と必要性を解明することを目的とした。

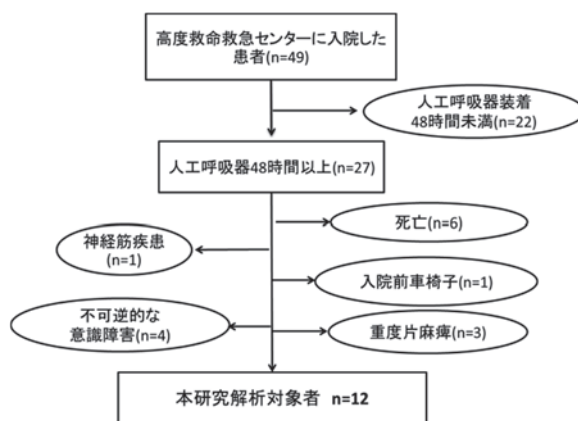


図 1. 解析者フローチャート

B. 研究方法

1. 対象

対象は、平成 30 年 2 月から平成 30 年 3 月までの間に当院の高度救命救急センターに人工呼吸器を装着して入院した 49 例のうち、適格基準および除外基準を満たした 12 例であった。適格基準は、①年齢 18 歳以上、②48 時間以上連続して人工呼吸器を装着、③72 時間以上救命救急センターに入室、④医師よりリハビリ処方がある、⑤入院前歩行が可能であった患者とした。入院前歩行能力が可能であった判断は、発症前に屋外および屋内歩行が介助なしに歩行補助具を使用して歩行ができる患者を指し、歩行補助具とは杖、シルバーカー、肘支持型歩行車、四脚歩行器および手すりを利用して歩く伝い歩きが可能な患者とした。除外基準は、①急速に進行した神経筋疾患、②入院前から人工呼吸器を装着した患者、③入院前から身体機能が（杖や歩行器で歩行できない）車椅子生活の患者、④上下肢の切断、⑤不可逆的な意識障害、⑥脊髄損傷（完全麻痺）、⑦生命予後 6 か月以内の悪性腫瘍およびその他の疾患、⑧片側およ

び両側の四肢に重度な運動麻痺(脳卒中機能障害評価法で上肢及び下肢項目が2点以下)とした(図1)。基本属性の詳細は、表1に示す。

なお、本研究は当院倫理委員会の承諾を受けて実施した(承認番号:30039)。

表1. 解析対象者の背景

患者情報			全患者 (n=12)
年齢(歳)			73.5 [64.75, 81]
性別(名)	男/女		8/4
身長 (cm)			161.1 [153.4, 168.0]
体重 (kg)			58.3 [54.5, 65.1]
BMI (kg/cm ²)			23.9 [21.0, 24.8]
既往歴	charlson comorbidity index		1.5 [0, 2.25]
重症度	APACHE II スコア		23.5 [14, 28.25]
	SOFAスコア		6 [4.5, 8.25]
診療科 (%)	肝臓内科		1 (8.3)
	呼吸器内科		1 (8.3)
	産婦人科		1 (8.3)
	循環器内科		1 (8.3)
	心臓血管外科		1 (8.3)
	神経内科		1 (8.3)
	総合診療科		3 (25.0)
	脳神経外科		3 (25.0)
手術 (%)	あり/なし		5/7
術式 (%)	バイパス移植術		1 (20.0)
	開頭血腫除去		1 (20.0)
	気管切開術		1 (20.0)
	急性肺炎手術, 気管切開		1 (20.0)
	脳動脈瘤頸部クリッピング(1箇所)		1 (20.0)
臨床所見	人工呼吸器装着日数(日)		8.5 [5.75, 14.0]
血液所見	WBC		10.10 [8.40, 14.03]
	PLT		187.50 [128.00, 256.50]
	Hb		12.05 [10.48, 14.55]
	ALT		14.00 [10.00, 28.75]
	AST		24.00 [20.25, 94.25]
	BUN		16.55 [12.17, 21.80]
	Cr		0.86 [0.59, 1.15]
	LDH		322.00 [220.50, 427.00]
	CRP		2.47 [1.01, 5.76]
	PaO ₂ /FIO ₂		247.40 [124.27, 323.25]
治療	血液ガス		
	鎮静薬使用の有無(名)		12/0
	使用日数		8.00 [3.75, 12.00]
	鎮痛薬使用の有無(名)		11/1
	使用日数		8.50 [6.00, 12.25]
	昇圧薬使用の有無(名)		4/8
	使用日数		0.00 [0.00, 4.75]
	ステロイド使用の有無(%)		2/10
	使用日数		0.00 [0.00, 0.00]
	筋弛緩薬使用の有無		0/12
	IABP		1/11
	CHDF		2/10
	血糖値>200mg/dl日数		0.00 [0.00, 0.00]
超音波検査	左室駆出率		58.40 [49.80, 59.45]
	下肢エコー		6/6
	挿管から実施日数		11.50 [7.25, 14.25]
栄養指標	Geriatric Nutritional Risk Index		92.70 [87.05, 95.25]
リハビリ項目	処方診療科 (%)		
	救命救急科		3 (25.0)
	呼吸器内科		1 (8.3)
	心臓血管外科		1 (8.3)
	神経内科		1 (8.3)
	総合診療科		3 (25.0)
	脳神経外科		3 (25.0)
	リハビリ介入		5 [2, 7.5]
	リハビリ処方日数		4 [1, 7.25]
	担当経験年数		8 [7.25, 9.25]
	呼吸療法認定士資格の有無		3/10
	リハビリ日数		23 [14, 28.5]
	リハビリ単位数		25 [19.5, 33]
	リハビリ達成率(%) (達成/未達成)	端座位	100 (12/0)
		歩行器歩行	83.3 (10/2)
		杖歩行・独歩	50.0 (6/6)
	挿管中リハビリ達成率(%) (達成/未達成)	端座位	0 (0/12)
	リハビリ開始日数	端座位	14.5 [9, 30]
		立位	15.5 [10.75, 34.5]
		歩行器歩行	17. [12.5, 40.25]
		杖歩行・独歩	22 [12, 37.25]
安静度	リハビリ許可までの日数	端座位	8.5 [6.75, 26.25]
		立位・歩行	13 [8.75, 26.25]
リハビリ最終転帰	ICU Mobility Scale		9.5 [8, 10]
	9点以上到達日数		36 [13.5, 51.25]
	最終到達率(%) (達成/未達成)		66.7 (8/4)
	退院場所	自宅/転院/施設	5/6/1
	救命センター在室日数		16 [10, 20.25]
	在院日数		47.5 [26.25, 59.75]
中央値[四分位範囲]			

2. 方法

方法は、研究対象者の下記の臨床情報を診療録から後方視的に調査した。抽出した項目は、患者情報、臨床所見、血液所見、超音波検査、治療、リハビリ項目、栄養指標および転帰の8項目だった。患者情報の項目は、年齢、性別、身長、体重、BMI、診断名、既往歴、高度救命救急センター在室日数、入院日数とした。なお既往歴については、charlson comorbidity index (以下、CCI) を用いて数値化した。臨床所見の項目は、人工呼吸器装着日数、深部静脈血栓症の有無とした。血液所見の項目は、血液ガス (PaO₂/FI_{O2} 比)、白血球分画、肝腎機能、血小板、CRP とした。血液所見の抽出時期は、高度救命センターに入室する際の最初の結果とした。以上の検査項目より sequential organ failure assessment (以下、SOFA) スコア、acute physiology and chronic health evaluation (以下、APACHE) II スコアを算出した。超音波 (以下、エコー) 検査の項目は、心臓エコー所見から左室駆出率 (以下、LVEF) と下肢静脈エコー所見および挿管日から検査までの日数とした。治療の項目は、手術の有無および術式、投与薬剤 (鎮静薬、昇圧薬、鎮痛薬、インスリン、ステロイド、筋弛緩薬) とその使用期間、医師による安静度が端座位および立位・歩行まで許可された日数、気管切開術および手術までの日数とした。使用薬剤である鎮静薬とはブレセデックス、プロポフォールおよびミダゾラムを指し、昇圧薬がドパミン、ドブタミンおよびノルアドナリンであった。また、鎮痛薬とはフェンタニルの使用である。リハビリ項目は、リハビリ処方診療科、リハビリ処方までの日数、リハビリ開始日数、リハビリの実施内容、経口挿管からの端座位、歩行器歩行または杖歩行・独歩開始日数、最終評価 (転院) 時の移動能力 (起居動作、移乗動作、起立、立位および歩行の介助量)、リハビリの合計単位数、リハビリスタッフの救命救急センター経験年数、3学会合同呼吸療法認定士資格の有無、臨床経験年数)、ICU Mobility Scale とした。それらに加え、端座位、歩行器歩行および杖歩行・独歩において最終歩行達成率を求めた。歩行達成とは当院の在院日数までに歩行が開始できれば達成、歩行未達成とは当院の術後在院日数までに歩行を開始できなかった、あるいは転院によって打ち切られた場合が未達成とした。その結果から、最終歩行達成率は、「最終歩行達成率=歩行達成人数/全患者×100 (%)」とした。栄養指標の項目は、Geriatric Nutritional Risk Index (以下、GNRI ; $14.89 \times \text{アルブミン値 (g/dl)} + 41.7 \times \text{BMI}/22$) を計算した。転帰の項

目は、自宅退院あるいは転院、ICU Mobility Scale が9点以上に達するまでの日数とした。ICU Mobility Scale の9点以上とは、歩行補助具を使用し1人で歩行可能なレベルで「ベッドもしくは椅子から歩行補助具を使用し少なくとも5m歩ける。ただし介助は不要」であり、8点以下は、1名介助で歩行可能なレベルで「ベッドもしくは椅子から1名の介助で少なくとも5m歩ける」能力である。

3. 統計解析

統計解析は、歩行達成時期とパス検討項目の関連を検討するために、経口挿管後から ICU Mobility Scale で9点以上に達するまでの歩行達成日数とその有無 (9点以上を有、8点以下を無) を従属変数、年齢、性別、BMI、CCI、APACHE II スコア、SOFA スコア、手術の有無、人工呼吸器装着日数、PF 比、昇圧薬使用の有無、ステロイド使用の有無、左室駆出率、GNRI、リハビリ単位数、セラピスト経験年数、3学会呼吸療法認定資格の有無、リハビリによる端座位、立位および歩行器歩行開始までの日数、安静度の端座位および立位・歩行許可日数を独立変数とした単変量解析および stepwise 法による Cox 比例ハザード回帰を用いた。単変量解析の結果から、 $p < 0.02$ の変数のみ多変量解析に投入した。イベント発生とは、経口挿管から ICU Mobility Scale で9点以上に歩行能力が達した最初の日数とした。打ち切りサンプルは、転院時点の入院日数とした。調整因子は、年齢、性別、CCI、SOFA スコア、APACHE II スコアとして多変量調整ハザード比 (adjusted hazard ratio; 以下、HR) を求めた。その際、独立して抽出された独立変数が順序変数の場合は、従属変数に対して常に一定に影響を及ぼす前提が必要となるため、受信者動作特性 (Receiver Operating Characteristic; ROC) 曲線より cut off 値を求め2値変数として扱った。cut off 値の判定基準は、閾値以上を陽性とし、感度と特異度の和が最大となる点に設定した。多重共線性を回避するため、それぞれの検討項目の相関行列を作成し、相関係数が0.9以上となるような変数はどちらか一方を除外した。モデル全体の有用性は、尤度比検定で評価 ($p < 0.05$) し、さらに各変数の比例ハザード性 ($p > 0.05$) についても確認した。次に、抽出された独立因子を群分けし、歩行器歩行および杖歩行開始できたイベント発生までの期間について Kaplan-Meier 法で算出した。群間比較は log-rank 検定を用い、多重比較が必要な場合は Bonferroni 法を適用した。最後に、グラフの作成は Gray 検定を使用 (1-Kaplan-Meier 曲線) した。すべての統計解析には、EZR on R commander (ver. 1.37) を使用した。いずれも有意水準は、両側5%未満とした。

表 2. ICU Mobility Scale 9 点以上の歩行達成時期に影響を与える要因

	単変量解析 ハザード比 (95%CI)			多変量解析 多変量調整ハザード比 (95%CI)			
		P値		Model 1	P値	Model 2	P値
年齢	0.98 (0.94-1.02)	0.27					
性別 [男]	1.86 (0.36-9.67)	0.46					
BMI	1.01 (0.82-1.26)	0.90					
charlson comorbidity index	0.61 (0.33-1.12)	0.11					
APACHE II スコア	0.99 (0.91-1.08)	0.87					
SOFA スコア	1.01 (0.78-1.31)	0.91					
手術の有無 [あり]	0.19 (0.02-1.55)	0.12					
人工呼吸器装着日数	0.91 (0.77-1.07)	0.25					
PaO2/FIO2	1.00 (0.99-1)	0.64					
昇圧薬使用の有無 [なし]	0.30 (0.07-1.34)	0.11					
ステロイド使用の有無 [なし]	1.52 (0.18-12.74)	0.70					
左室駆出率	0.96 (0.86-1.08)	0.51					
GNRI	1.05 (0.98-1.12)	0.19					
リハビリ単位数	0.79 (0.65-0.97)	<0.05		0.77 (0.60-0.99)	<0.05	0.11 (0.00-Inf)	0.8
セラピスト経験年数	0.89 (0.74-1.07)	0.21					
呼吸療法認定士資格の有無 [なし]	1.06 (0.2-5.63)	0.95					
端座位開始までの日数	0.96 (0.9-1.02)	0.16		0.84 (0.64-1.11)	0.22	0.08 (0.00-Inf)	0.81
立位開始までの日数	0.95 (0.89-1.02)	0.18					
歩行器歩行開始までの日数	0.83 (0.65-1.05)	0.13					
安静度指示による端座位許可日数	0.96 (0.9-1.02)	0.15					
安静度指示による立位・歩行許可日数	0.97 (0.93-1.02)	0.24					
Model 1 : 年齢, 性別で調整							
Model 2 : Model 1 + CCI, APACHE II スコア, SOFA スコアで調整							

C. 研究結果

1. 単変量解析について

ICU Mobility Scale で 9 点以上に達するまでの歩行達成日数とその可否に影響を与える要因の結果を表 2 に示す. p 値が 0.02 未満であった変数は, CCI, 手術の有無, 昇圧薬の使用の有無, GNRI, リハビリ単位数, 端座位, 立位および歩行器歩行開始までの日数, 安静度指示である端座位許可までの日数の 9 項目であった. 9 項目の中で有意差を認めた項目は, リハビリ単位数であった ($p < 0.05$).

2. Cox 比例ハザード回帰について

多変量解析の結果を表 2 に示す. Model 1 は年齢, 性別で調整, Model 2 は年齢, 性別, CCI, SOFA スコア, APACHE II スコアで調整した多変量調整ハザード比の結果である. 単変量解析の結果から前述した 9 項目の独立変数を投入して stepwise 法による変数選択を行った. その結果, リハビリ単位数と端座位開始までの日数の 2 項目が選択されたが, 端座位開始までの日数については有意差を認めなかった ($p = 0.11$). これら 2 項目について年齢と性別で調整した Model 1 においては, リハビリ単位

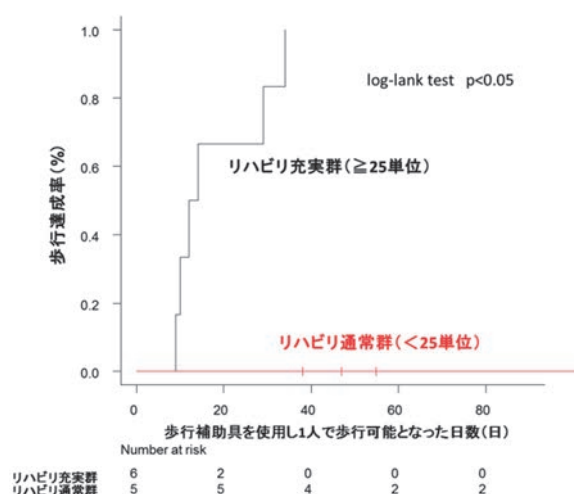
数に有意差を認めた ($p < 0.05$) が, 年齢, 性別, CCI, SOFA スコア, APACHE II スコアで調整した Model 2 では有意差を認めなかった ($p = 0.80$).

なお, モデルの全体の有用性は, 尤度比検定より有意であった ($p < 0.05$). 比例ハザード性については, 全体で有意な P 値を認めず, 否定されなかった ($p > 0.05$).

3. log-rank 検定について

Cox 比例ハザード回帰の結果, 独立して影響を及ぼす要因は, 連続変数であるリハビリ単位数であったことから, ROC 曲線を用いて 2 群に分類した. その結果, cut off 値が 25 単位, 感度 100.0%, 特異度 85.7%, 曲線下面積 0.86 (95%信頼区間 0.58-1) であった. この結果より, リハビリ単位数が 25 単位以上を「リハ充実群」, 25 単位未満を「リハビリ通常群」とする 2 値変数として扱った. これら 2 群間における log-rank 検定の結果, 2 群の間に有意差を認めた ($p < 0.05$) (図 2).

図 2. 90 日間における 2 群に分類した杖歩行達成率と時間的關係（1-Kaplan Meier 曲線）の図



縦軸は歩行達成率、横軸は経口挿管後から歩行補助具を使用して1人で歩行可能となった日数を示す。リハビリ充実群とは入院中にリハビリの単位数が25単位以上実施できた群で、リハビリ通常群はリハビリの単位数が25単位以下を指す。リハビリ充実群は、最も歩行達成率が高値かつ歩行達成日数が早い。歩行補助具を使用して1人で歩行可能なレベルでとは、「ベッドもしくは椅子から歩行補助具を使用し少なくとも5m歩ける。ただし介助は不要」とした。

D. 考察

本研究結果より、以下の2点が示唆された。第1に、当院における人工呼吸器挿管中のリハビリは、安静度の制限により端座位を1例も行っていなかった。第2に、歩行補助具を使用し1人で歩行可能な能力になるためには、リハビリ単位数の充実が必要である。

第1に、当院における人工呼吸器挿管中のリハビリは、医師の安静度の制限により端座位を1例も行っていなかった。当院では人工呼吸器装着患者における早期リハは、端座位実施が0%であった。挿管下人工呼吸患者の早期リハは、安全に施行できるだろうか。先行研究によると、リハビリセッションに一定の開始基準や中止基準あるいはプロトコルを設定することで、その安全性は担保されると報告されている³⁾。主な有害事象は、SpO₂低下3~6%、人工呼吸と非同期4%、循環不安定1~4%、不整脈<1%、不穏・不快2%、事故抜管、ライン・チューブ、接続機器トラブル<1%、筋の脱力・

膝折れによる転倒<1~2%と低率であった¹⁾。特に、SpO₂低下に関しては、酸素投与を増加することで対処できる⁴⁾。しかし、1件の重篤な有害事象があり、ICUベッド上でサイクリング介入の際に、アキレス腱断裂が1名発生したと報告されている⁵⁾。これらを考慮した上で、ICUにおける早期離床は、ライン・チューブ類に注意を払い、患者の表情およびモニタリングを行いながら実施していくことが必要である。集中治療において安全な早期離床を実現するためには、多職種と共通認識でリハビリを進めてなくはいけない。そのため、早期リハの開始基準および中止基準の導入は必須である。当院においては、これらの基準がまだ共通認識として多職種で連携できていない。これらクライテリアは先行研究³⁾でまとめられている。近年においては、4段階のレベル別運動プロトコル⁶⁾と呼ばれるMorrisらがICU入室後1日目から人工呼吸器装着した患者に対してICU Mobility Team(集中ケア看護師、看護助手、理学療法士)の多職種で介入を行ったプロトコルがある。今後は、高度救命センターにおける多職種含めた早期リハ開始・中止基準の導入について医師、リハビリスタッフおよび看護師と共通認識のもと、安全に早期リハが行えるシステム作りが必要である。

第2に、歩行補助具を使用し1人で歩行可能な能力になるためには、リハビリ単位数の充実が必要である。集中治療における早期リハのエビデンスについてだが、J-PADガイドラインにおいてもICUにおける早期離床(early mobilization)は、せん妄の発症や期間を減少させるために早期からのリハビリ介入を推奨している⁷⁾。せん妄以外にも理学療法士が関わる早期離床は、身体機能改善、呼吸筋及び周囲筋力改善、人工呼吸器日数短縮、ICU滞在日数減少、QOL改善に寄与するが死亡率には影響がなかったと報告されている⁸⁾。本研究結果におけるリハビリ充実群は、早期に歩行獲得していることが明らかになった。特に当院では、心大血管リハビリについては、その他リハビリ算定区分と比較して充実したリハビリを行っていた。当院のリハビリ科の単位数は、そのほとんどが1人あたり1単位の提供となっており、マンパワー不足であることには違いない。人工呼吸器装着患者の早期リハ充実に向けて、今後システム作りと医師及び看護師との連携強化が課題である。

本研究の課題として、今回症例数が明らかに低く、計画的に情報収集ができなかった。今後

120 例をめどに症例の蓄積を行っていく予定である．今回は，途中経過の中間報告として論述した．

E. 結論

高度救命救急センターにおけるリハビリ処方があった人工呼吸器装着患者の歩行獲得後の要因について検討した．その結果，リハビリ単位数が歩行獲得に独立して影響を及ぼす要因であった．このことから，入院中におけるリハビリ単位数の充実が早期歩行獲得に重要である可能性がある．しかし，症例数が明らかに少なく今後さらなる蓄積が必要である．本結果は，中間報告として論述した．

F. 研究発表

1) 論文発表

未作成

2) 学会発表

未発表

<引用文献>

- 1) 日本集中治療医学会早期リハビリテーション検討委員会:集中治療における早期リハビリテーション ～根拠に基づくエクスパートコンセンサス～, 日集中医誌, 24 : 255～303, 2017
- 2) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al : Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial, Lancet, 373 (9678) : 1874～1882, 2009
- 3) Adler J, Malone D : Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review, Cardiopulm Phys Ther J, 23(1) : 5～13, 2012
- 4) Stiller K, Phillips, AC, Lambert P : The safety of mobilization and its effects on haemodynamic and respiratory status of intensive care patients, Physiotherapy Pract, 20 : 175～185, 2004
- 5) Burtin C, Clerckx B, Robbeets C et al : Early exercise in critically patients enhances short-term functional recovery, Crit Care Med, 37 (9) : 2499～2505, 2009
- 6) Morris PE, Goad A, Thompson C et al : Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure, Crit Care Med, 36 : 2238～2243, 2008

- 7) 日本集中治療医学会 J-PAD ガイドライン作成委員会 : 日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン, 日集中医誌, 21 : 539～579, 2014
- 8) Kayambu G, Boots R, Paratz J : Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis, Crit Care Med, 41 (6) : 1543～1554, 2013

入院安静加療中の静脈血栓塞栓症発症予防法の再検討

形成外科・医師 松尾 はるか

研究要旨： 肺塞栓症はまれではあるが致死的な疾患であり、発症を予防することが重要である。静脈血栓発症のリスクに応じて安静臥床中のストッキングの着用や間欠的空気圧迫療法を行うことが推奨されているが、形成外科領域では下肢の手術のために着用が困難である場合が多い。

2018 年 4 月から 12 月までに当院形成外科で手術後ベッド上安静期間に抗血栓薬による静脈血栓予防を行い、離床時に下肢エコーで静脈血栓の発症を調べた。深部静脈血栓症は 40% と高値ではあったが、肺塞栓症の発症は 1 例もなく、出血の合併症も認めなかった。術前より D ダイマーが逸脱していることが多く、術前術後の D ダイマー値での静脈血栓を予測するカットオフ値の判断は困難であった。

抗血栓薬による周術期静脈血栓塞栓症予防法は安全で効果的であると考えられる。

(共同研究者)

形成外科部長 藤岡正樹

福井季代子, 石山智子, 野口美帆

A. 研究目的

手術加療目的に当院当科入院中の安静加療中に治療を要する患者に対して抗血栓薬での予防を行い、静脈血栓塞栓症を安全に予防できるか検討する。術前後 D ダイマー値が静脈血栓の発症を予測するマーカーとなりうるか検討する。

B. 研究方法

2018 年 4 月から 2018 年 12 月の間に当院当科に手術加療目的で入院し、手術後ベッド上安静 3 日間以上を必要とする形成外科入院中の患者に対して、抗凝固薬や抗血小板薬での血栓予防を行い、離床前に全例 D ダイマー測定と下肢エコーによる血栓の評価を行って静脈血栓塞栓症の発症の割合、部位、発症した患者背景について前向きに調べた。

また、2017 年 1 月から 2018 年 3 月までに当院当科に手術加療目的で入院し、経過中 3 日以上のベッド上安静を行った患者を後ろ向きに収集し、プロトコル群との静脈血栓塞栓症の発症を比較した。

プロトコル：

術後 2 日目（術後 24 時間以上 48 時間以内）にヘパリン持続静脈注射を開始。但し、開始最

大容量は 20000U/day を上限とする。临床上、血液検査などで出血が懸念される症例では開始を遅らせた。APTT 値 40～60sec を目標に調整することとした。離床開始前に、全例に D ダイマー測定と血管エコーを行い、血栓の有無の評価を行った。

術前より抗血小板・抗凝固治療を行っている場合は術翌日より内服を再開し、ヘパリン投与は行わなかった。

離床時の D ダイマー値が陰性でありエコー検査で明らかに陳旧性の血栓を疑う症例は新規静脈血栓症例に含めなかった。

【除外患者】

- ・ 20 歳未満の患者
- ・ 術後未分画用量調節ヘパリンや内服抗血栓薬以外の抗血栓薬を使用した患者
- ・ 持続未分画用量調節ヘパリンの投与が困難であると複数の医師で判断した患者

C. 研究結果

プロトコルなしの 54 人中、静脈血栓症発症は 13.0% (7 人) であり、肺塞栓症 13.0% (7 人)、深部静脈血栓症 (近位：膝窩を含む近位) 7.4% (4 人)、深部静脈血栓症 (遠位：下腿筋肉内静脈) 3.7% (2 人) であった。プロトコルありの 22 人中、静脈血栓症発症は 40.9% (9 人) であり、肺塞栓症 0% (0 人)、深部静脈血栓症 (近位) 9.1% (2 人)、深部静脈血栓症 (遠位) 31.8% (7 人) であった。男女比、年齢、疾患別割合 (熱傷、外傷、それ以外)、肥満 (BMI > 25) 割合、緊急手術の有無、既往歴に対する

抗血栓薬の内服の有無は両群で有意差 (p=0.05) を認めなかった (表 1)。

プロトコルありの 22 人の中で、血栓を発症しなかった群、遠位深部静脈血栓群、近位深部静脈血栓群に分類して患者背景を示した (表 2)。近位深部静脈血栓症は 2 名で発症し、2 名とも BMI>25、緊急手術を要する外傷患者であった。

表 1. プロトコル有無での背景・静脈血栓症発症の比較

	All patients	プロトコルなし	抗血栓予防群	p値
人数(人)	76	54	22	
男女比(男人数)	49(64.5%)	37(68.5%)	12(54.5%)	0.25
年齢(歳, [75%値, 25%値])	64.3[77.5, 54]	64.1[76.5, 54]	64.7[79.7, 58.5]	0.90
静脈血栓発症(人)	16(21.0%)	7(13.0%)	9(40.9%)	0.007
肺塞栓(人)	7(9.2%)	7(13.0%)	0(0%)	0.076
深部静脈血栓(中枢)(人)	6(7.9%)	4(7.4%)	2(9.1%)	0.81
深部静脈血栓(末梢)(人)	9(11.8%)	2(3.7%)	7(31.8%)	0.001
疾患				
熱傷(人)	20(26.3%)	15(27.8%)	5(22.7%)	0.65
外傷(人)	10(13.2%)	4(7.4%)	6(27.3%)	0.020
その他(人)	46(60.5%)	35(64.8%)	11(50.0%)	0.23
BMI>25(人)	15(19.7%)	10(18.5%)	5(22.7%)	0.68
緊急手術(感染のため)(人)	13(17.1%)	10(18.5%)	3(13.6%)	0.61
緊急手術(外傷のため)(人)	7(9.2%)	4(7.4%)	3(13.6%)	0.39
抗血栓薬内服(人)	24(31.6%)	16(29.6%)	8(36.4%)	0.57

表 2. プロトコルあり群での DVT 発症部位別の背景

	ALL	静脈血栓なし	末梢静脈血栓	中枢静脈血栓
人数(人)	22	13	7	2
男女比(男人数)	12(54.5%)	8(61.5%)	2(28.6%)	2(100%)
年齢(歳, [75%値, 25%値])	64.7[79.8, 58.5]	59.4[73.0, 37.0]	70.7[78.5, 63.0]	78.5[82.3, 74.8]
疾患				
熱傷(人)	5(22.7%)	2(15.4%)	3(42.9%)	0(0%)
外傷(人)	6(27.3%)	3(23.1%)	1(14.3%)	2(100%)
その他(人)	11(50.0%)	8(61.5%)	3(42.9%)	0(0%)
BMI>25(人)	5(22.7%)	1(7.7%)	2(28.6%)	2(100%)
緊急手術(感染のため)(人)	3(13.6%)	3(23.1%)	0(0%)	0(0%)
緊急手術(外傷のため)(人)	3(13.6%)	1(7.7%)	0(0%)	2(100%)
抗血栓薬内服(人)	8(36.4%)	4(30.8%)	3(42.9%)	1(50.0%)
術前 D-dimer(μg/ml) [75%値, 25%値]	4.44[6.13, 0.83]	3.49[4.60, 1.05]	5.40[7.70, 0.53]	5.35[7.13, 3.58]
術後 D-dimer(μg/ml) [75%値, 25%値]	5.60[7.40, 1.50]	3.93[5.60, 1.50]	4.07[9.0, 1.9]	21.1[27.5, 14.7]

D. 考察

肺塞栓症は非常にまれな疾患で、あり日本での 2006 年の発症数は 7864 人、すなわち人口 100 万人あたり 62 人と推定されている¹⁾。さらに周術期の症候性の発症は 1 万件あたり 3.1 人であったことが報告されている¹⁾。しかし、肺塞栓症を発症すると 3 か月死亡率は約 15%と致死的な疾患であり、未然に防ぐことが非常に重要である^{1) 2)}。肺塞栓症の塞栓源の 90%は下肢あるいは骨盤内の静脈で形成された血栓であり¹⁾ 深部静脈血栓症を予防することが重要である。深部静脈血栓症は肺塞栓症の臨床症状は多彩であり、臨床症状のみで積極的に疑うこ

とは困難である上²⁾、肺塞栓症発症例の 25%が最初の臨床所見が突然死であるとも報告されている²⁾。肺塞栓症と深部静脈血栓症を合わせた静脈血栓症のリスクは、高齢、男性、肥満、外傷、外科手術後、熱傷、動脈硬化の既往、ベッド上 3 日以上以上の臥床等が指摘されている^{4) -10)}

リスク評価 Caprini スコアや深部静脈血栓症の予防ガイドラインなどを参考に発症を防ぐために病院ごとにマニュアルが作成されており、マニュアルに準じて予防策を行うことが多い^{1) 4) 11) 12)}。

当院でも以前より血栓症/深部静脈血栓症予防・治療マニュアルを作成しており、評価に準じた対策を行っている。しかし、形成外科領域では下肢の手術ではフットポンプや弾性ストッキングの使用は困難なことが多く、予防法は担当医に任されており、離床時に静脈血栓が懸念される場合や静脈血栓症を疑った場合に、血液検査や画像検査をおこなってきた。しかし、2017-2018 年に担当医により静脈血栓症を疑われて検査を行い判明したベッド上安静後での離床時の静脈血栓症患者が 13.0%にのぼっており、血栓予防方法が十分でなかったと考えられた。手術後やベッド上安静であることなど血栓症発症のリスクが高い場合に抗血栓薬による予防策を行うことが推奨されており^{3) 11)}、本研究では当院形成外科で手術後 3 日以上安静を要する患者に対して、術後 2 日後より末分画用量調節ヘパリンあるいはもともと抗血栓薬を内服している場合翌日より内服開始することによる血栓予防を行い、予防策を一律に設定していなかった前年の患者群と、プロトコルに沿った治療を行った群で血栓塞栓症の発症頻度を比較した。予防策を行っていなかった後ろ向き観察を 2017 年 1 月から 2018 年 3 月末までの期間と定め、プロトコル介入を用いた治療および評価を 2018 年 4 月から 12 月までの期間で行った。

深部静脈血栓には中枢型と末梢型があり、下腿ヒラメ筋内の静脈血栓は末梢型と呼ばれる。末梢型の多くは数日以内に消失し、¹⁾。また末梢型塞栓には治療を行わなくても症状を有するイベントの発生は起こらなかったとして治療を行う意義が乏しいことが指摘されている¹³⁾。そのため本研究では静脈血栓症発症患者において、肺塞栓症、末梢型深部静脈血栓症、中枢型深部静脈血栓症に分類して発症の内訳を調べた。

静脈血栓症発症のリスク因子は両者で差は認めなかったが、肺塞栓の発症はプロトコル

あり群で 0% (0 人), プロトコールなし群で 13.0% (7 人) とプロトコールありで肺塞栓症発症が少ない結果であったが, 有意差は認めなかった ($p=0.076$ カイ二乗検定).

プロトコール群では深部静脈血栓症を 40.9% で発症しており外傷後の深部静脈血栓症発症 0.3%-1.1%¹⁰⁾¹⁴⁾ との報告と比較して非常に高い結果となった. しかし, エコー検査を行う頻度で診断率に差が出る²⁾¹⁴⁾ というデータや術後患者すべてに血管造影を行った場合に深部静脈血栓症は 23.7% であったとの報告があり²⁰⁾, 全患者にルーチンで行ったために診断に至ったケースが含まれたためと考える. さらに, 本研究で術前のエコー検査の実施は行わなかったため, 陳旧性が疑わしいと判断した症例でも, D ダイマー値が逸脱した場合は新規静脈血栓の発症例として扱った. 静脈血栓発症の割合が高い結果も, 陳旧性の症例を含んでいるための可能性が否定できない.

静脈血栓症の発症の指標として凝固マーカー D ダイマーを用いたカットオフ値の設定が試みられているが¹⁶⁾¹⁷⁾, 整形外科の予定手術においても D ダイマー値を術後静脈血栓症の指標とするのは困難と報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾. さらに, D ダイマーの値は炎症や外傷, また年齢により逸脱するので²⁰⁾, 感染発症や外傷, 熱傷を受傷した状態, あるいは潰瘍のある状態より治療を開始することになることの多い形成外科領域では, 初診時あるいは術前にすでに D ダイマーが異常高値を示していることも少なくない.

本研究では下肢近位側の静脈血栓を認めた症例では D ダイマー値が高値となる傾向を認めたが, 症例数が十分でなかったことや, 潰瘍や外傷の経過の背景が異なることからカットオフ値を定めることは困難であると考え.

また, 本研究では未分画用量調節ヘパリンで予防法を行ったが 1 日 1 回量の調節を行うのでは APTT 延長が不十分なままとなることがあった. 用量調節の不要な薬剤での予防策を検討する必要があると考える.

E. 結論

術後ベッド上安静を要する患者に対する未分画用量調節ヘパリンによる静脈血栓予防は出血リスクを増長することなく肺塞栓予防に効果的であった. 弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法を行えない患者に用いるべきである.

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

- (1) 第 62 回日本形成外科学会総会・学術集会
2019 年 5 月 15-17 日 (予定)

<参考文献>

- 1) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン. 68-77, 2017.
- 2) 香坂俊ほか: 循環器急性期診療. 805-832, メディカル・サイエンスインターナショナル, 2015.
- 3) John A. Heit. : The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28 : 370-372, 2008.
- 4) Caprini JA. : Thrombosis Risk Assessment as a Guide to Quality Patient Care. *Disease-a-Month.* 51 : 70-78, 2005.
- 5) Myung S., Park Sarah E., et al : Risk Factors for Venous Thromboembolism after Acute Trauma: A Population-Based Case-Control Study. *Thrombosis Research.* 144 : 40-45, 2016
- 6) Frank Brian, Maher Zoë : Venous thromboembolism after venous injuries: Competing priorities. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 83 : 1095-1101, 2017.
- 7) Ilaria Cavallari, David A. Morrow : Frequency, Predictors, and Impact of Combined Antiplatelet Therapy on Venous Thromboembolism in Patients With Symptomatic Atherosclerosis. *Circulation.* 137 : 684-692, 2017
- 8) Pannucci CJ, Osborne NH, et al : Creation and validation of a simple venous thromboembolism risk scoring tool for the traumatically injured patients: analysis of the National Burn Repository. *J Burn Care Res.* 33 : 20-25, 2012.
- 9) Li Q, Ba T, et al : Stratification of venous thromboembolism risk in burn patients by Caprini score. *Burns.* 45 : 140-145, 2019.
- 10) Agnelli G, Bolis G, et al : A clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery. *Annals of Surgery.* 243 : 89-95, 2006.
- 11) Bilgi K, Muthusamy A : Assessing the risk for development of Venous Thromboembolism in surgical patients using Adapted Caprini scoring system. *Int J Surg.* 30 : 68-73, 2016.

- 12) 菊地利浩:順天堂大学練馬要因における周術期肺塞栓症対策マニュアルの運用について. 順天堂医学. 56 : 478-483, 2010.
- 13) Righini M., Bounameaux H. : Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Curr Opin Pulm Med. 14 : 408-13, 2008.
- 14) Haut E. R., Chang D. C., et al : Predictors of posttraumatic deep vein thrombosis (DVT): hospital practice versus patient factors-an analysis of the National Trauma Data Bank (NTDB). J Trauma. 66 : 994-1001, 2009.
- 15) Sakon M, Maehara Y, et al : Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. J Thromb Haemost. 4 : 581-586, 2006.
- 16) Watanabe H, Madoiwa S, et al : Predictive blood coagulation markers for early diagnosis of venous thromboembolism after total knee joint replacement. Thromb Res. 128 : 137-143, 2011.
- 17) 阿部 正人, 内藤 信吾, 水俣 健一: 静脈血栓塞栓症診断を目的としたDダイマーのカットオフ値設定およびその運用について. Jpn Gen Hosp Psychiatry. 25:41-48, 2013.
- 18) Bounameaux H, Miron M J : Measurement of plasma D-dimer is not useful in the prediction or diagnosis of postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing total knee arthroplasty. Blood Coag Fibrinolysis. 9 : 749-752, 1998.
- 19) Wu CT, Chen B, et al : Plasma D-dimer is not useful in the prediction of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in patients using rivaroxaban for thromboprophylaxis. J Orthop Surg Res. 13 : 173, 2018.
- 20) Schouten H. J., Koek H. L., et al : Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. BMJ. 344 : 2985, 2012.

当院に来院したアナフィラキシー小児症例の受診状況の検討

小児科・修練医 種岡 飛翔

研究要旨： アナフィラキシーは致死的な経過を辿る可能性のある超緊急疾患である。速やかな治療介入が必要だが、エピネフリン使用を躊躇したり、緊急性の理解が乏しく来院までに時間を要したりすることでしばしば重症化する。過去 10 年間(2009 年 4 月～2018 年 6 月)に当院救急外来を受診した小児アナフィラキシー患者の受診状況・治療経過を調べ、アナフィラキシーに認識と治療内容について後方的に調べ問題点を検討した。該当症例は 51 症例あったが、救急車の利用者数は 13 症例のみであった。また、受診時までに症状が重症化している症例も認めた。アナフィラキシー症状出現時の対応については患者・医療者ともに認識を改める必要がある。

(共同研究者)

石川太郎, 大塚雅和, 桑原義典, 渡邊嘉章,
本田涼子, 安忠輝, 本村秀樹, 田中茂樹

A. 研究目的

過去 10 年間でアナフィラキシーを発症したこどもの受診状況と治療経過を調べ、アナフィラキシーについて今後の患者指導の参考とする。

B. 研究方法

過去 10 年間(2008 年 4 月～2018 年 6 月)に当科外来を受診したアナフィラキシーと病名のついた症例についての後向き観察研究。研究対象者について、下記の臨床情報を診療録より取得し検討を行った。① 臨床所見：年齢、救急車利用の有無、アナフィラキシー・アレルギーの既往、アドレナリン注射歴、来院までに要した時間、発症時および来院時、来院後のアナフィラキシーの重症度；(皮膚・粘膜症状、消化器症状、呼吸器症状、循環器症状、神経症状による Grade 評価)、② 治療

C. 研究結果

救急車利用群は 13 例で非利用群は 38 例であった。年齢は救急車非利用群の方が中央値で 2 歳ほど若い結果となった(救急車利用群 6.6 歳 vs 非利用群 4.3 歳)。救急車利用群の 85%が過去にアナフィラキシーの既往がある一方で救急車非利用群ではアナフィラキシーの既往がある症例は 13%であった。また、両群ともに治療としてアドレナリン使用を必要とした症例が多かった。(図 1)

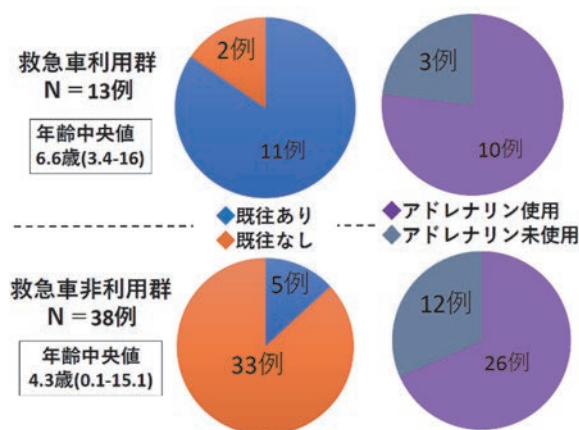


図 1. 救急車利用群と非利用群の比較

救急車利用群と救急車非利用群の発症から来院までの時間は中央値が救急車利用群 43 分、非利用群 60 分と救急車利用群の方が 17 分来院までの時間が早いという結果となった。アドレナリン使用群だけを抽出した 36 例の検討でも救急車利用群が少ない結果となった(救急車利用群 10 例 vs 非利用群 26 例)。アドレナリン使用群の中には複数回のアドレナリン使用を要した重症例が 3 例含まれていたが、そのうち 2 例は救急車を利用せずに来院していた。全体のうちエピペンを処方されていた群は 13 例ありそのうち 12 例が対応としてエピペン使用していた。その内 9 例は自己判断でエピペン使用し、その後救急車利用で来院していた。重症度で分類を行ったところ Grade3 群 24 例, Grade2 群 15 例という結果となった。Grade3 群を症状出現時からのもとの、来院時・来院後に Grade3 の症状に増悪したものに分類したところ来院前から症状を呈した群は 15 例、来院後に症状

が重症化した群は9例であった。Grade3 群全体で救急車利用した症例は6例だったが、それらは全て来院前から Grade3 の症状を呈していた。一方で来院時・来院後に Grade3 に増悪してしまった症例は全て救急車非利用群であった(図2)。

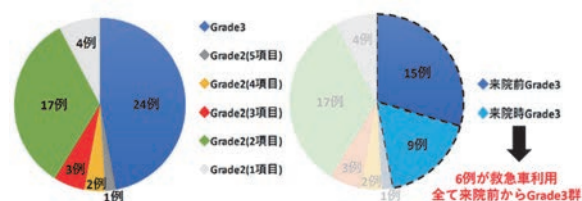


図2. アナフィラキシーの重症度の比較

※Grade2 群は Grade2 症状を何項目満たしたかで分類。

※来院前 Grade3: 来院前から Grade3 症状を呈した症例。
来院後 Grade3: 来院時ないし来院後に症状が Grade3 まで重症化した症例。

D. 考察

アナフィラキシーは超緊急疾患であり、早期に治療介入を行わなければ致死的な経過を辿る可能性がある。対応としてはエピネフリン筋肉注射や抗アレルギー剤やステロイドの投与、酸素投与、点滴補液などが挙げられる。治療介入を行うためには早期に医療機関を受診することが必要である。今回の検討ではアナフィラキシーを来していても救急車を使用せずに来院する症例が目立った。救急車非利用のものは年齢的に若いものが多く、自分で症状を訴えることができないということも救急車利用をしない理由の一つかもしれない。救急車利用群の方が来院までの時間は短くなる傾向にあり、救急車では接触後から酸素投与などの医療的ケアを行えることも含めて考えると救急車利用が望ましい。アナフィラキシーは発症初期に最終的な Grade 予測は困難であり、実際症状出現時は Grade2 の症状であったものが、来院するまでの時間で Grade3 の症状まで重症化している症例が散見された。そのような症例は救急車を積極的に利用しない傾向を認めた。今回の検討では死亡例はなかったが、アナフィラキシー致死反応においては分単位で呼吸停止または心停止に至ると報告されており、自家用車等で来院することで医療的ケアを早期に受けられない場合、対応が遅れ来院までに急変し心停止が起こる可能性もあると考えられた。また救急車非利用の場合の弊害として、来院した際に医療スタッフの対応も含めてトリアージ

やファーストタッチが遅れることがあり、来院後に外来受付で急変してしまう可能性も考えられた。救急車利用をすることは、少なくとも酸素使用などの医療的ケアを早期に行うことが可能なうえに、来院までの時間を短くすることができる可能性があることから、アナフィラキシーの可能性が高い患者には可能ならば救急車で受診を勧めることが望ましい。今後も死亡例を出さないために今後の患者指導について検討する必要がある。

E. 結論

アナフィラキシーは一般に認知されつつあるが、症状出現時にどのような対応をとるべきかについて、十分に理解されていないと感じた。乳児健診など保健指導の際は積極的にアナフィラキシーについての情報提供を行い、数十分で命にかかわる超緊急疾患だということを認識していただく必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

現時点ではなし

2) 学会発表

- (1) 種岡飛翔, 石川太郎, 大塚雅和, 桑原義典, 渡邊嘉章, 本田涼子, 安 忠輝, 本村秀樹, 田中茂樹. 当院に来院したアナフィラキシー小児例の受診状況の検討. 第 81 回佐賀小児科地方会・第 205 回日本小児科学会長崎地方会. 長崎, 2018. 07. 22.
- (2) 2018 年 7 月 28 日: 第 18 回九州沖縄小児救急医学研究会

倫理審査委員会承認番号: 30064

超早産児の死亡関連因子の検討

小児科・医師 濱口 陽

研究要旨：

目的：超早産児の死亡関連因子を検討する。

方法：当院で出生し NICU に入院した在胎 23 週から 27 週の新生児を後方視的に検討した。

結果：ステップワイズ法によるロジスティック回帰分析の結果、死亡退院と関連する因子は、在胎週数 (OR, 0.569; 95%CI, 0.355-0.915; P=0.02)、apgar score 5 分值 (OR, 0.617; 95%CI, 0.433-0.881; p=0.008)、脳室内出血 (OR, 2.011; 95%CI, 1.273-3.177; P=0.003)、壊死性腸炎 (OR, 29.13; 95%CI, 1.683-506.06; P=0.002) であった。

結論：在胎週数、apgar score 5 分值、脳室内出血、壊死性腸炎は、超早産児の死亡退院と関連する。

(共同研究者)

末永英世, 山崎一美, 青木幹弘, 田中茂樹

A. 研究目的

新生児医療の進歩に伴い早産児の救命率は向上し、わが国は新生児死亡率の低さでトップクラスに位置している。しかし在胎 28 週未満の超早産児に関しては、依然として死亡率が高い状態である。過去の報告では、死亡率に関連する因子として、児の在胎期間、出生体重、性別、apgar score、母体の妊娠高血圧症候群、胎盤早期剥離、母体ステロイド投与のほか、母体搬送、臍帯血液ガスの重炭酸濃度の低下などがあげられている。しかし、これらの関連因子は施設間で大きく異なるため、各施設が死亡に関連する因子を分析し、それらを回避する努力を続けることが短期的予後の改善に役立つと思われる。本研究では、超早産児の死亡関連因子を検討し、今後の診療に役立てる。

B. 研究方法

本研究は、後ろ向きコホート研究である。対象は、2010 年 1 月から 2018 年 12 月までの 9 年間に当院 NICU に入院した在胎 23 週から 27 週の児である。院外出生やデータ欠損、入院中の児は検討から除外した。

本研究は、当院の院内倫理委員会の承認を得て (承認番号 29062 号)、ヘルシンキ宣言の精神に則り行った。

診療録より、死亡/生存退院、母体年齢、前期破水、胎盤早期剥離、母体ステロイド投与、帝王切開、組織学的絨毛膜羊膜炎(組織学的 CAM)、

胎児機能不全 (NRFS)、多胎、入院した年、在胎週数、出生体重、apgar score 1 分值、apgar score 5 分值、入院時 CRP、入院時 WBC、入院時 IgM、基礎疾患、性別、Small for gestational age/Light for gestational age (SGA/LGA)、入院時培養、脳室内出血 (IVH)、壊死性腸炎 (NEC) を調べ検討した。

統計学的分析に関しては、実数値は平均値±標準偏差で表記し、2 群間の 2 値データの検定には χ^2 検定を、2 群間の平均値の比較の検定には t 検定を行った。従属変数を死亡/生存退院とし、独立変数を母体年齢、前期破水、胎盤早期剥離、母体ステロイド投与、帝王切開、組織学的 CAM、NRFS、多胎、入院した年、在胎週数、出生体重、apgar score 1 分值、apgar score 5 分值、入院時 CRP、入院時 WBC、入院時 IgM、基礎疾患、性別、SGA/LGA、入院時培養、IVH、NEC とし、ステップワイズ法によるロジスティック回帰分析を行った。いずれの検定においても、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。統計ソフトは、SPSS 24.0 for Windows を使用した。

C. 研究結果

1. 対象

当該する期間に当院 NICU に入院した児の総数は 2218 例であった。その中で在胎 23 週 24 例(1.1%)、在胎 24 週 30 例(1.4%)、在胎 25 週 43 例(1.9%)、在胎 26 週 38 例(1.7%)、在胎 27 週 42 例(1.9%)であった。そのうち除外基準を満たした 22 例を除外し、在胎 23 週 21 例、在胎 24 週 25 例、在胎 25 週 36 例、在胎 26 週

35 例、在胎 27 週 38 例、合計 155 例を対象とした。

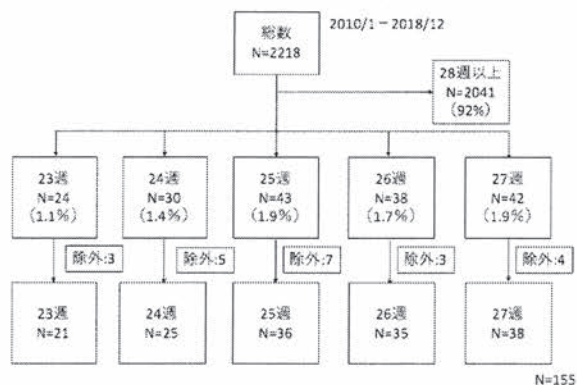


図 1. 対象

2. 背景

診療録から集めたデータを死亡退院群、生存退院群に分けて検討した。母体背景は、両群に有意差のある項目はなかった。

	N=155		
	死亡(n=20)	生存(n=135)	P
母体年齢, years*	29.4 ± 5.5(20-44)	31.2 ± 5.6(18-42)	0.169
前期破水, n(%)	6(30)	41(30.4)	0.07
胎盤早期剥離, n(%)	2(10)	14(10.4)	0.959
母体steroid投与, n(%)	9(45)	89(65.9)	0.07
帝王切開, n(%)	15(75)	97(71.9)	0.769
組織学的CAM, n(%)	14(70)	92(68.1)	1.000
NRFS, n(%)	5(25)	40(29.6)	0.67
多胎, n(%)	0(0)	6(4.4)	0.603

*Expressed as mean ± SD (range)

図 2. 母体背景

児の背景は、在胎週数(p<0.001)、出生体重(p=0.002)、apgar score 1 分値(p<0.001)、apgar score 5 分値(p<0.001)が、死亡退院群で有意に低く、IVH(p<0.001)、NEC(p=0.005)の発症率が有意に高かった。

	N=155		
	死亡(n=20)	生存(n=135)	P
入院年, years	2013.4 ± 2.8	2014 ± 2.6	0.363
在胎週数, weeks	24.1 ± 1.2	25.5 ± 1.3	<0.001
出生体重, g	605.8 ± 206.8	763.1 ± 209.6	0.002
Apgar 1min	2.5 ± 1.6	4.1 ± 2	<0.001
Apgar 5min	4.7 ± 1.6	6.4 ± 1.6	<0.001
CRP, mg/dl	0.5 ± 1.8	0.08 ± 0.3	0.294
WBC, × 10 ³ /μl	7.8 ± 4.8	12.1 ± 13.2	0.149
IgM, mg/dl	7.6 ± 11.1	8.1 ± 10.7	0.84
基礎疾患, n(%)	0(0)	4(3)	0.65
男性, n(%)	10(50)	64(47.4)	0.828
SGA/LGA, n(%)	6(30)	29(21.4)	0.395
培養, n(%)	4(20)	12(8.9)	0.127
IVH, n(%)	9(45)	15(11.1)	<0.001
NEC, n(%)	1(5)	2(1.5)	0.005

図 3. 児の背景

3. 死亡退院と関連する因子

ステップワイズ法によるロジスティック回帰分析の結果、死亡退院と関連する因子は、在胎週数 (OR, 0.569; 95%CI, 0.355-0.915; P=0.02)、apgar score 5 分値 (OR, 0.617; 95%CI, 0.433-0.881; p=0.008)、IVH (OR, 2.011; 95%CI, 1.273-3.177; P=0.003)、NEC (OR, 29.13; 95%CI, 1.683-506.06; P=0.002) であった。

	偏回帰係数	有意確率	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間	
		p		下限	上限
在胎週数	-0.563	0.02	0.569	0.355	0.915
Apgar 5min	-0.483	0.008	0.617	0.433	0.881
脳室内出血	0.699	0.003	2.011	1.273	3.177
壊死性腸炎	3.372	0.02	29.13	1.683	504.06

モデルχ²検定 p<0.001
判別の中率 91.6%

図 4. 死亡退院と関連する因子 (ロジスティック回帰分析結果)

4. 在胎週数

対象 155 例のうち死亡退院した児は 20 例 (12.9%) であった。在胎週数別の死亡例は、在胎 23 週が 9 例 (42.8%)、在胎 24 週が 3 例 (12%)、在胎 25 週が 4 例 (11.1%)、在胎 26 週が 2 例 (5.7%)、在胎 27 週が 2 例 (5.2%) であり、在胎 23 週の死亡率が圧倒的に高かった。

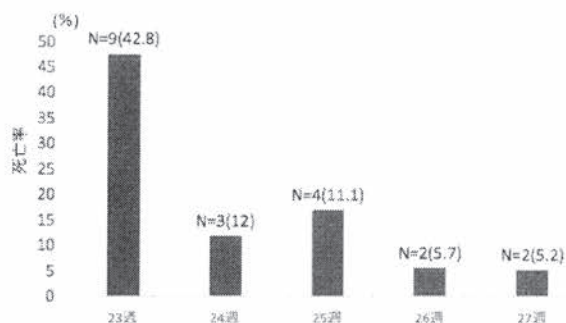


図 5. 在胎週数別死亡率

5. 在胎 23 週の死因

在胎 23 週の死因は、呼吸循環不全 4 例(45%)、感染 3 例(33%)、NEC 1 例(11%)、IVH 1 例(11%)であった。

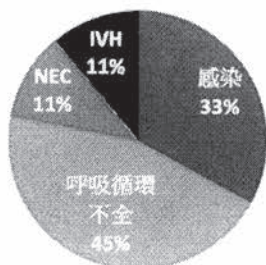


図 6. 在胎 23 週の死因

6. Apgar score 5 分値

Apgar score 5 分値は、死亡退院群が 4.7 ± 1.6 、生存退院群が 6.4 ± 1.6 と死亡退院群が有意に低かった ($P < 0.001$)。

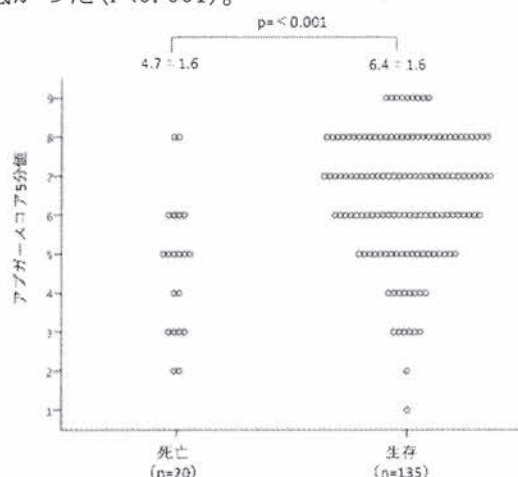


図 7. Apgar score 5 分値

7. IVH

IVH は、死亡退院群が 9 例(45%)、生存退院群が 15 例(11%)と死亡退院群が有意に多かった ($P < 0.001$)。死亡退院群では、IVH なし 11 例(55%)、grade I 2 例(10%)、grade II 2 例(10%)、grade III 1 例(5%)、grade IV 4 例(20%)であった。

生存退院群は、IVH なし 120 例(89%)、grade I 6 例(4%)、grade II 5 例(4%)、grade III 4 例(3%)、grade IV 0 例(0%)であった。

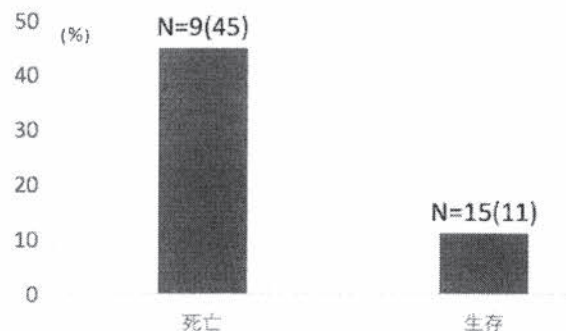


図 8. IVH の発症率

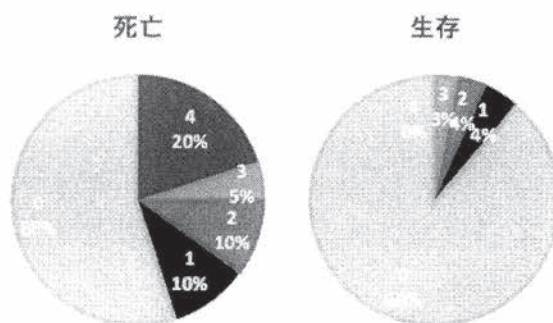


図 9. IVH の grade

8. NEC

NEC は、死亡退院群が 2 例(5%)、生存退院群が 1 例(0.7%)と有意に死亡退院群が多かった ($P = 0.005$)。

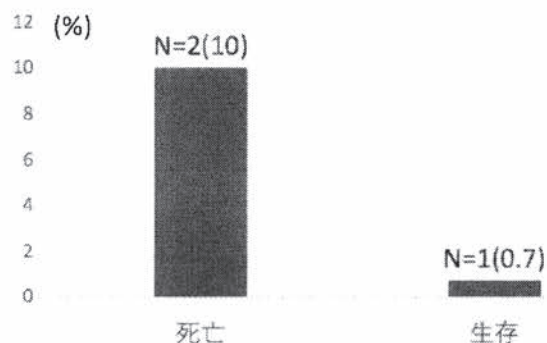


図 10. NEC

D. 考察

当院 NICU に入院した在胎 23 週から 27 週の超早産児の死亡退院と関連する因子は、在胎週数、Apgar score 5 分値、IVH、NEC であった。在胎週数に関しては、在胎 23 週の死亡率が非常に高く、全国平均の約 2 倍であった。在胎 23 週の死因は、呼吸循環不全、感染が多く認められた。早急に当院の在胎 23 週に対する呼

吸循環管理、感染予防・治療戦略を見直す必要があると考える。在胎 23 週の管理で当院が他院と異なるものは、入院時の沈静、FFP などの輸血、看護ケア、予防的光線療法、新生児科医の不足などが挙げられる。今回の検討でも分かるように、母体情報や入院時の検査結果などでは、児の短期予後を予測することは難しい。感染に関しては、徹底した予防対策が行われる必要があると考える。また、産婦人科ともよく情報交換し、プレネイタル・ビジットを行う際は、今回の結果を踏まえて情報提供を行い、ご両親ともよく話し合う必要がある。

Apgar score は全身状態や蘇生への反応に関する情報を伝えるのに非常に有用である。Apgar score と新生児死亡との関連を示す過去の報告もあり、今回の結果と一致する。今回は 5 分値と死亡退院の関連が示され、新生児蘇生法の重要性が示される結果となった。我々新生児科医は、新生児蘇生の重要性を再認識し、日々技術を磨く必要があると考える。

今回の検討では、母体情報、入院時の WBC、CRP、IgM、培養からは超早産児の短期予後を予測することは難しいことが分かった。今後も短期予後を予測する因子を見つけることができるよう研究を重ねていきたいと考える。具体的には、臍帯血ガス、入院時の体温、早期敗血症/晩期敗血症での違いなど、今回検討できなかった項目を検討したい。また、まだまだ症例数も少ないため、今後症例数を増やして再検討したいと考えている。

E. 結論

在胎週数、Apgar score 5 分値、IVH、NEC は、超早産児の死亡退院と関連しており、在胎 23 週の呼吸循環管理、感染予防・治療戦略の見直しは急務である。

F. 研究発表

1) 論文発表

(1) なし

2) 学会発表

第 64 回日本新生児成育医学会学術集会で発表
予定 鹿児島. 2019 11/27-29

NICU 入院児における新生児低血糖のリスク因子に関する検討

小児科・医師 江崎 裕幸

研究要旨：当院 NICU に入院した新生児の血糖推移の解析および概知のリスク因子でマッチングを行った低血糖ありとなしの 2 群間で比較検討を行い低血糖のリスク因子の解析を行った。低血糖症例は 137 例中 14 例あり、リスク因子の解析では帝王切開の有無でのみ有意差を認め、帝王切開を行った方が有意に低血糖が少なかった。この結果から、NICU 入院児において帝王切開での出生は低血糖症のリスクを減らす可能性が示唆された。今後、症例数を増やして週数と体重や水分量で群分けした上で更なる検討が必要である。

(共同研究者)

濱口 陽, 末永英世, 青木幹弘,
田中茂樹, 山崎一美

A. 研究目的

当院 NICU に入院した新生児は全例定時的な血糖測定を行っている。新生児は正常であっても生後 1～2 時間は血糖値が 30mg/dL まで低下することがよくある。低血糖にさらされることによって初めて糖新生が賦活化されて急速に成熟を遂げる¹⁾。これは出生後の適応と考えられており、生後数時間以降は低血糖が改善するが、低血糖のリスク因子があればその期間中にクリティカルな低血糖を起こすことがあり、神経学的障害の原因になりうる。低血糖のリスク因子として早産、低出生体重、週数に比して低体重 (LGA, SGA)、新生児仮死、母体糖尿病、インドメタシンの投与等が知られており²⁾、我々は NICU に入院した児のほとんどに対して 10%ブドウ糖輸液と定時の血糖測定 (入院時、入院後 1 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後、以後は朝と夕の 2 回) を行い、血糖管理を行っている。今回、出生後 8 時間までの血糖値と患者情報から実際の血糖値の推移の評価および NICU 入院児における概知のリスク因子以外に低血糖のリスク因子がないかの解析を目的として研究を行った。

B. 研究方法

2016 年 1 月 1 日～同年 12 月 31 日に長崎医療センターで出生し、出生後すぐに NICU に入院して輸液管理を行った児を対象とした。院外出生の児、産科病棟から転棟した児は除外対象とした。対象となった児の情報は電子カルテか

ら後方視的に収集して解析を行った。血糖測定は入院時、入院 1 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後に行い、血糖値が 50mg/dL 以下の時には必要に応じて水分量や糖濃度を上げて治療介入を行った。新生児の低血糖は明確な定義が決まっておらず、先に述べたように出生後すぐは正常新生児でも血糖値が低くなるため、今回の研究では一旦血糖値が 50mg/dL 以上に上昇した後に 50mg/dL 未満に低下した児や血糖値の上昇傾向が見られずに 50mg/dL 未満が持続した児を新生児低血糖症と定義した。新生児低血糖症ありとなしの 2 群に分けて既知の低血糖症のリスク因子 (早産、低出生体重、週数に比して低体重、新生児仮死、母体糖尿病、インドメタシンの投与) でマッチングを行い、2 群間で比較検討した。2 変量解析には χ^2 検定と t 検定を用い、P 値 < 0.05 を有意差ありとした。

C. 研究結果

対象となった児は 137 例であった。入院時に 50mg/dL 未満の血糖値を呈した児は 71 例と半数以上であったが、そのほとんどはその後経時的に血糖値が上昇して 50mg/dL 以上になり安定した。今回定義した低血糖症に該当した症例は 14 例であり、全体の約 10%であった。マッチングさせた児の背景を表 1 に示す。低血糖を起こした 14 例の血糖値の推移は表 2 の通りである。低血糖を示したのは入院時 9 例、1 時間値 7 例、2 時間値 6 例、4 時間値 7 例、8 時間値 7 例であり、入院後特定の時間に多い傾向は見られなかった。3 例は持続的な低血糖を呈していた。4 時間値で初めて低血糖を起こした例が 4 例あったが、8 時間値で初めて低血糖を起こした例はなかった。マッチングを行った 2 群間で母体情報 (高血圧、妊娠高血圧、前期破水、

ステロイド投与、帝王切開、多胎、マグセント使用、リトドリン使用、アトニン使用、常位胎盤早期剥離、絨毛膜羊膜炎の有無)と児情報(性別、多血症、呼吸障害、CPAP、IMV、低体温の有無、臍帯血ガス pH) で比較を行ったところ、帝王切開の有無でのみ有意差が見られた(表3)。

		全体 No(%) (n=137)	低血糖あり No(%) (n=14)	低血糖なし No(%) (n=14)	P値
週数	40~38	8(5.8)	2(14.3)	1(7.1)	P=0.855
	37~35	37(27.0)	7(50)	8(57.1)	
	34~32	36(26.2)	2(14.3)	2(14.3)	
	31~29	26(19.0)	0(0)	0(0)	
	28~26	19(13.9)	3(21.4)	3(21.4)	
	23~25	11(8.0)	0(0)	0(0)	
体重	2500<	9(6.6)	1(7.1)	1(7.1)	P=0.716
	2000~2500	33(24.0)	6(42.8)	4(28.6)	
	1500~2000	39(28.5)	4(28.6)	6(42.8)	
	1000~1500	37(27.0)	1(7.1)	1(7.1)	
SGA/LGA	あり	37(27.0)	5(35.7)	6(42.8)	P=1
	あり	62(45.3)	7(50)	7(50)	P=1
仮死	5分値あり	34(24.8)	5(35.7)	5(35.7)	P=1
	あり	6(4.4)	0(0)	1(7.1)	P=1
母体糖尿病 インドマシ	あり	37(27.0)	2(14.3)	4(28.6)	P=0.648

表 1. 患者背景

	入院時	1時間	2時間	4時間	8時間
症例1	104	94	73	47	68
症例2	27	28	47	39	40
症例3	57	61	63	49	55
症例4	63	82	63	45	63
症例5	29	62	47	57	56
症例6	50	44	56	59	56
症例7	48	68	111	109	30
症例8	28	47	55	69	43
症例9	43	37	84	83	99
症例10	10	28	49	39	24
症例11	39	42	34	69	58
症例12	51	64	73	46	46
症例13	19	35	45	40	46
症例14	26	52	43	50	39

表 2. 低血糖症例の血糖推移

		低血糖あり No(%) (n=14)	低血糖なし No(%) (n=14)	P値
母体情報	高血圧	1(7.1)	0(0)	P=1
	妊娠高血圧	2(14.3)	2(14.3)	P=1
	前期破水	2(14.3)	0(0)	P=0.463
	ステロイド投与	5(35.7)	5(35.7)	P=1
	帝王切開	6(42.8)	12(85.7)	P=0.0486
	多胎	3(21.4)	2(14.3)	P=1
	マグセント使用	1(7.1)	5(35.7)	P=0.167
	リトドリン使用	1(7.1)	0(0)	P=1
	アトニン使用	2(14.3)	1(7.1)	P=1
	常位胎盤早期剥離	1(7.1)	0(0)	P=1
	絨毛膜羊膜炎	1(7.1)	2(14.3)	P=1
児情報	男児	6(42.8)	10(71.4)	P=0.252
	多血症	0(0)	1(7.1)	P=1
	呼吸障害	5(35.7)	4(28.6)	P=1
	CPAP	4(28.6)	4(28.6)	P=1
	IMV	3(21.4)	3(21.4)	P=1
	低体温(体温<35.5℃)	0(0)	0(0)	P=1
	臍帯血ガス pH 平均値(標準偏差)	7.274(0.09)	7.273(0.09)	P=0.971

表 3. 2 群間比較

D. 考察

今回の検討では帝王切開の有無のみで有意差を認め、帝王切開を行った方が有意に低血糖が少なかった。その理由をはっきり分らないが、陣痛によって児が分泌するエピネフリンやグルコルチコイド²⁾が関連している可能性はあるかもしれない。出生後すぐはエピネフリンやグルコルチコイドの影響で血糖値が上昇していたが、それらのホルモン分泌が時間の経過とともに低下することで一旦上昇した血糖値が低下した可能性が考えられる。しかし、実際に陣痛の有無が関連したかどうかは今後の検討が必要である。低血糖症を起こしたタイミングに関しては、4 時間値で初めて低血糖を起こした例が 3 例あったが、8 時間値で初めて低血糖を呈した例はなかった。昨年度の院内発表で、新生児の血糖値の検討に関して 4 時間値と 8 時間値が相関関係にあると結論付けられており、その結果と併せて考えると 4 時間値までで低血糖を呈さなかった症例に関しては 8 時間値の血糖測定は不要である可能性が示唆された。

本研究では単施設での後ろ向き研究であること、症例数が少ないこと、週数と体重の幅が広く症例間での差が大きいこと、症例毎に水分量の設定が異なるなどが limitation に挙げられる。今後症例数を増やし、週数と体重や水分量で群分けして検討を行うことでより正確にリスク因子の解析を行うことが出来ると考えられた。

E. 結論

NICU 入院児において帝王切開での出生は低血糖症のリスクを減らす可能性があるが、症例数を増やして週数と体重や水分量で群分けした上での検討が必要である。また、入院後 4 時間までに低血糖症を呈さなかった場合は、8 時間値は不要である可能性が示唆された。

F. 研究発表

学会発表や論文投稿の予定なし

<参考文献>

- 1) 日本新生児育成医学会編. 新生児学テキスト. 初版. メディカ出版, 2018.
- 2) 仁志田 博司. 新生児学入門. 第 4 版. 医学書院, 2012.

外来治療センターにおける診療看護師（JNP）の介入効果

総合診療科・診療看護師（JNP） 津野崎 絹代

研究要旨： 平成 30 年度より診療看護師 (Japanese Nurse Practitioner 以下 JNP) が外来治療センターに配属となり活動を開始した。これまでの報告では救急外来や特定の診療科を対象としたものであり、当院の外来治療センターのように複数の診療科を対象としたものはない。医師は外来・入院患者対応をしながら予定外受診の対応や処置など行うことが多い。待ち時間が長くなることも多く、待ち時間に状態が悪化することもあるため JNP が医師と協働し対応することで、待ち時間の短縮、状態悪化の予防ができる可能性がある。また、それにより看護師にとっても負担軽減を図ることができる可能性がある。併せて、外来治療センターへの配属は初年度であり、JNP に求められる役割についてアンケート調査を実施したため報告する。

(共同研究者)
和泉泰衛

A. 研究目的

JNP の配属前後での変化を明らかにする。
また、外来治療センターで求められる JNP の役割について明らかにする。

B. 研究方法

1. 後方視的調査

1) 研究デザイン

後ろ向き観察研究

2) 対象

2017 年 4 月 1 日～2018 年 1 月 31 日（配属前）、2018 年 4 月 1 日～2019 年 1 月 31 日（配置後）の期間中に外来治療センターを診察待ちで利用した患者で治療センターの記録から振り返り可能な患者。

3) 調査内容

治療センターの滞在時間、入室から診察迄の時間、治療センターで実施された処置、受診診療科、受診形態、転帰、勤務看護師数、看護師の超過勤務時間。

4) 分析

調査項目それぞれに対し、単純集計を実施し、配属前後の比較には t-test を使用した。

5) 倫理的配慮

当院の倫理委員会の承認を得た。
(承認番号：30027)

2. アンケート調査

1) 研究デザイン

調査研究

2) 対象

当院に勤務する内科系医師および治療センターに勤務する看護師

3) 調査内容

2018 年 9 月、2019 年 2 月に以下の内容を記した調査用紙を配布し、回収した。

- ・職種
- ・JNP との活動経験
- ・JNP の介入希望
- ・症状別の介入希望
- ・JNP の介入が有効と思う勤務状況
- ・JNP に望む活動内容
- ・要望（自由記載）

4) 分析

単純集計

5) 倫理的配慮

当院倫理委員会の承認を得た。
(承認番号：30057)

C. 研究結果

治療センターの診察待ち利用件数は JNP 配置前 1518 件、配置後 1546 件であった(表 1)。診察待ちのため利用し、追跡可能であった件数は JNP 配置前 1085 件、配置後 1431 件、勤務の都合上 JNP の不在日 (50 日・316 件) を除くと 1115 件 (157 日) であった。以下、JNP 配置後の利用数は不在日の利用件数を除き記載する。また、JNP 配置後の診察待ち利用者は JNP が全例把握し関わっているため 1115 件を対象とする。追跡可能であった利用件数を表 2 に示す。JNP の配置後は輸血件数で有意な増加を認めた。治療センターでの滞在時間及び診察までの

時間を表 3 に示す。一人当たりの滞在時間は JNP 配置後が約 8 分短縮しており有意差を認めた。診察開始までの時間は JNP 配置後が約 7 分延長しており有意差を認めた。治療センターを利用後に入院となった患者（表 4）では JNP 配置後の滞在時間及び診察までの時間が有意に減少した。診療科別利用数を図 1 に示す。全体的に増加傾向であり特に総合診療科や血液内科の利用件数が増加していた。

看護師数及び超過勤務の比較を表 5 に示す。JNP 配置前後での看護師数は変化がないが、JNP 配置後の 1 名は新人看護師であった。超過勤務時間は JNP 配置前後では月平均一人あたり約 7.3 時間の短縮を認めた。

アンケート調査結果を表 6 に示す。回収率は 9 月 33.9%，2 月 35.6%であり、JNP との活動経験は JNP 配置前が約 50%に対し、JNP 配置後は約 90%まで上昇していた。また、予定外受診や新患・地域連携で受診する患者に対する介入希望が多い結果であった。

表 1. 治療センターの利用件数

	JNP配置前	JNP配置後	p値 (<0.05)
総利用件数	13142	15312	0.002*
診察待ち	1518	1546	0.7241
輸液	2119	1966	0.3145
輸血	306	386	0.1484
注射	3038	2398	0.0001*
胸・腹腔穿刺	70	101	0.0861
腰椎穿刺	11	16	0.9494
骨髄穿刺	135	126	0.7277
入院	453	482	0.742

(項目は一部抜粋)

表 2. 追跡可能であった利用件数

	JNP配置前		JNP配置後		p値 (<0.05)
	1日平均		1日平均		
診察待ち	1086	5.25	1115	7.1	0.609
輸液	566	2.73	641	4.08	0.1013
輸血	105	0.51	228	1.45	0.0029*
注射	65	0.31	47	0.3	0.1435
胸・腹腔穿刺	18	0.09	32	0.2	0.0341
腰椎穿刺	3	0.01	6	0.04	0.279
骨髄穿刺	13	0.06	9	0.06	0.6756
入院	325	1.57	357	2.27	0.5613

(項目は一部抜粋)

表 3. 滞在時間及び診察までの時間

	JNP配置前	JNP配置後	p値(<0.05)
滞在時間 (分/人)	159.8	151.1	0.029*
診察までの時間 (分/人)	72.8	79.9	0.012*

表 4. 入院となった患者の滞在時間及び診察までの時間

	JNP配置前	JNP配置後	p値(0.05)
入院件数	405	357	0.089
平均入院件数(人/日)	2.15	2.27	—
滞在時間 (分/人)	164.4	135.6	0.002*
診察までの時間 (分/人)	73.8	54	0.001*
3A入院件数	16	11	—
3A入院患者診察までの時間 (分/人)	28.3	28.8	0.958
3A入院患者滞在時間 (分/人)	150.9	127.8	0.431
3A入院時病名	大動脈瘤破裂 痙攣 脳出血 慢性硬膜下血腫 2例 硬膜外血腫 憩室出血 絞扼性イレウス 食道静脈瘤破裂 2例 S状結腸捻転 心不全 肺炎 咽頭後壁膿瘍 心タンポナーデ 急性腎不全	大動脈解離 感染性心内膜炎 冠動脈ステント狭窄 内ヘルニア 慢性硬膜下血腫 急性腎不全 憩室穿孔疑い 絞扼性イレウス 重症急性肺炎 肺塞栓 フルニエ壊疽	

図 1. 診療科別利用件数

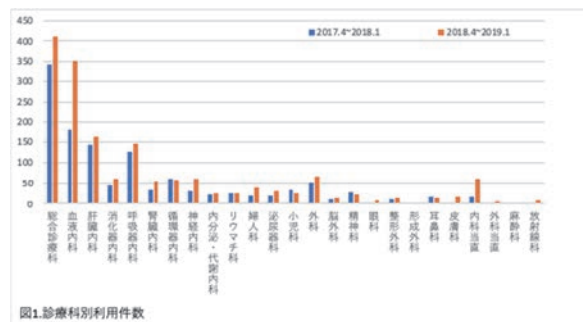


表 5. 看護師数及び超過勤務時間

	JNP配置前	JNP配置後	p値 (<0.05)
看護師数 (人/日)	3.53	3.51 (不在日)3.58	0.821
超過勤務時間 (時間/月)	37.125	11.32	
一人あたり超過勤務時間	10.52	3.23	<0.01

表 6. アンケート調査結果

		9月 (%)	2月 (%)
回収率		33.9	35.6
職種	医師	28.3	31.5
	看護師	100	80
配置前活動経	あり	55	54.5
	なし	45	45.5
配置後活動経	あり	95	90.9
	なし	5	9.1
介入希望	予定外受診	45	31.8
	予定受診	5	0
	新患・地域連	35	40.9
	予定外・予定	20	50
	希望しない	5	0
症状	発熱	55	72.7
(複数回答)	頭痛	50	59.1
	腹痛	60	68.2
	胸痛	60	72.7
	倦怠感	20	50
	食思不振	30	40.9
	めまい	35	54.5
	全身状態不良	75	77.3
	その他	状態が悪そうな場合 モニタリングが必要な場合 座って待てない場合	全例に介入希望
勤務状況	外来日	80	86.4
(複数回答)	処置が重なる	60	86.4
	入院対応中	60	68.2
	その他	0	0
活動内容	問診	80	100
(複数回答)	診察	65	95.5
	検査オーダー	70	81.8
	特定行為	50	81.8
	その他	輸血対応 腹水排液後の抜針	輸血対応 腹水・胸水排液後の抜針

D. 考察

外来治療センターの診察待ち利用件数は増加傾向にあり、高齢化や在宅・施設療養患者の増加により医療依存度の高い患者の利用や入院となる患者が増加すると予測される。JNP の配置により、診察開始までの時間は平均 7 分程度延長しているが、滞在時間は約 8 分減少しており、診察後の状態把握や処置への対応を行うことで短縮できている可能性があると考ええる。しかし、治療センター利用後に入院した患者では滞在時間及び診察までの時間が減少しており、重症度に応じ優先度をつけた対応が可能となっていると考えられる。処置の項目では JNP の配置後で輸血件数が有意に増加しており、輸血の開始や実施中の観察を看護師と共に行うことで滞在時間の短縮に繋がっている可能性がある。救命センターへの入院症例では診察までの時間はほぼ同等であったが、治療センターの滞在時間は約 30 分短縮しており、緊急性が高い症例に対しては、医師・看護師と協働し早期の対応を行うこと、看護師に対しては振り返りを実施することで看護師の意識も向上し時

間短縮を図れている可能性がある。

看護師の超過勤務は JNP 配置後で有意に減少しており看護師の負担軽減も図ることができていた。外来では育児中のスタッフが多く、心理的負担だけでなく、身体的な負担も軽減することで働き続けやすい環境づくりにも貢献できると考える。

アンケート調査においても、JNP が介入することに対し肯定的意見が殆どであった。JNP は卒後研修期間を 2 年間設けているが、研修科は総合診療科や救急科が多くを占める。研修でローテートしていない診療科にとっては JNP の活動を知る機会や一緒に患者を担当する機会が限られる。医師の異動も多いためローテーションを行う診療科以外の医師とも今後はコンタクトをとり、活動を浸透させることで外来における JNP の活動範囲を広げることができ、患者の滞在時間の短縮や診察までの時間短縮につながる可能性があると考ええる。

E. 結論

外来治療センターを診察待ちで利用する件数は増加傾向にあった。看護師は早期に対応が必要な患者と併せて、注射や採血目的に利用する患者への対応も必要であり多重業務になりやすい環境であった。利用者の増加により医師・看護師共に業務量が増加しており双方の負担軽減が必要である。JNP が介入することにより双方の負担軽減とともに、患者への早期対応も可能となることが示唆された。

F. 研究発表

1) 論文発表

(1) 投稿論文作成予定

2) 学会発表

- (1) 津野崎絹代, 和泉泰衛. 外来治療センターにおける診療看護師 (JNP) の介入効果 (中間報告). 第 72 回国立病院総合医学会, 兵庫, 2018. 11. 10
- (2) 津野崎絹代, 和泉泰衛. 外来治療センターにおける診療看護師 (JNP) の介入効果. 第 10 回日本プライマリケア連合学会学術大会 (2019. 5 発表予定)

<参考文献>

- (1) 九州医療センター救急外来における特定看護師の活動. 石原タ子. EMERGENCY CARE. 2013. 26 (3) P313-315.

難治性潰瘍患者における低亜鉛血症合併の実態調査および、 亜鉛製剤投与の有効性についての検討

形成外科・医師 石山 智子

研究要旨： 亜鉛欠乏症の症状として、創傷治癒遅延を来することが知られている。当科に入院した難治性潰瘍を有する患者のうち潜在性亜鉛欠乏症の患者は 25%、亜鉛欠乏症の患者は 8% であった。全例亜鉛補充を行い、血清亜鉛値は正常範囲内となったが、最終的に潰瘍の治癒が得られたのは 25%であった。

難治性潰瘍の原因および創傷治癒遅延を来す要因は多岐に渡り、その原因・要因に則した治療が必要であると考ええる。

(共同研究者)

藤岡正樹、福井季代子、松尾はるか、
野口美帆

A. 研究目的

亜鉛欠乏症の症状のひとつとして、創傷治癒遅延を来することが知られている。また、糖尿病、腎不全ではしばしば血清亜鉛値が低値となる。

当科では、糖尿病や腎不全が基礎疾患にある難治性潰瘍の患者を日常的に診療している。

今回、当科に入院した難治性潰瘍を有する患者における、低亜鉛血症の合併率および亜鉛製剤による亜鉛補充の有効性について検討した。

B. 研究方法

当科において 2018 年 4 月から 2019 年 1 月まで難治性潰瘍で入院した患者のうち、血清亜鉛値が $80 \mu\text{g/dl}$ 未満の患者に亜鉛製剤の投与を行った。なお、熱傷潰瘍、悪性腫瘍による潰瘍、明らかに感染が原因で創治癒遅延を来している患者については除外した。

C. 研究結果

難治性潰瘍患者 12 例（男性 10 例、女性 2 例）中、血清亜鉛値が $80 \mu\text{g/dl}$ 未満の患者は 4 例で、すべて男性であった。年齢は 79 ± 7.2 歳で、血清亜鉛値が $80 \mu\text{g/dl}$ 以上の患者の年齢 68.8 ± 7.6 歳に比べて高い傾向にあった。血清亜鉛値は $64.5 \pm 5.7 \mu\text{g/dl}$ で亜鉛製剤投与を行い、全例 $100 \mu\text{g/dl}$ 以上に改善した。

低亜鉛血症を呈した患者の疾患は、足部難治性潰瘍が 2 例、仙骨部褥瘡が 2 例であった。

症例 1：65 歳男性

現病歴：元々糖尿病があり、近医で加療されていた。当院受診 3 か月前より左足に潰瘍形成があり、保存的に加療されていたが治癒しなかった。受診 3 日前から発熱、左下肢の腫脹を認め蜂窩織炎の診断で抗生剤加療を開始されたが、症状が増悪したため当院搬送となった。

検査結果：血清亜鉛値 $56 \mu\text{g/dl}$ と著明に低下しており、味覚障害を伴っていた。

転帰：手術により創治癒が得られ、亜鉛製剤補充により味覚障害の改善を認めた。

症例 2：81 歳男性

現病歴：閉塞性動脈硬化症、コントロール不良の糖尿病の既往があり、他院で左下腿切断、右第 5 趾切断後の患者。右第 2 趾に潰瘍出現あり、治癒しないため当科紹介となった。

検査結果：血清亜鉛値 $63 \mu\text{g/dl}$ と低値であった。

転帰：心機能が悪く、全身麻酔が困難であったため、局所麻酔下で右第 2 趾切断および腐骨摘出を行った。持続陰圧閉鎖療法を併用して治療を行ったが治癒せず、潰瘍は残存した。患者の希望で退院となった。

症例 3：85 歳男性

現病歴：脊髄損傷の既往があり、体動困難で当院受診 5 か月前より仙骨部褥瘡が出現。徐々に増悪し、褥瘡感染を伴い当院に搬送された。

検査結果：血清亜鉛値は $68 \mu\text{g/dl}$ であった。

転帰：救急外来で壊死組織のデブリードマンをおこなったところ、仙骨の露出およびポケット形成を認めた。感染が沈静化してから皮弁形成術を行ったが、皮弁の一部が壊死した。軟膏にて保存的に加療が可能と考え、転院としたが、現在褥瘡の悪化を認める。

D. 考察

難治性潰瘍とは、治療に抵抗する慢性潰瘍のことであり、原因として外傷、褥瘡、糖尿病性潰瘍、放射線潰瘍、うっ滞性潰瘍、膠原病に伴う潰瘍、虚血による潰瘍などがある。さらに潰瘍の創治癒遅延を来す因子は、低栄養（低蛋白、低アルブミン、ビタミン欠乏、亜鉛欠乏症などの微量元素欠乏）、糖尿病、腎不全、肝硬変など代謝性疾患、血液凝固異常を引き起こす疾患など血液疾患、末梢動脈閉塞や静脈うっ滞など循環器疾患、骨髄炎などの感染、ステロイド使用など薬剤性、外力や異物など多岐にわたる。

今回、難治性潰瘍患者で血清亜鉛値が低値の患者について亜鉛補充を行ったが、4例中3例は治癒に至らなかった。

亜鉛欠乏は創治癒遅延の原因の重要な一因ではあるが、創治癒遅延を来す原因はそれぞれの患者において多因子が関係しており、今回亜鉛補充が直接創治癒の改善を来すという結果にはならなかった。難治性潰瘍の原因および創治癒遅延を来す様々な要因を考慮して治療に当たるのが重要であると考える。

E. 結論

当科に入院中の患者の内、血清亜鉛値が $60 \mu\text{g/dl}$ 以上、 $80 \mu\text{g/dl}$ 未満の潜在性亜鉛欠乏症の患者は12例中3例（25%）、 $60 \mu\text{g/dl}$ 未満の亜鉛欠乏症の患者は12例中1例（8%）であった。

難治性潰瘍の治療については潰瘍形成の原因および慢性創傷に至る要因を考慮して治療に当たるのが重要と思われた。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) 一般社団法人 日本臨床栄養学会編：亜鉛欠乏症の診療指針 2016
- 2) 市岡 滋：創傷のすべて。克誠堂出版 2012
- 3) 川口雅功ほか：Nutrition Support Team 対象患者における血清亜鉛値と栄養指標パラメーター、褥瘡との関連についての検討。亜鉛栄養治療 6(2)：73-80, 2016.
- 4) 宮城将充ほか：入院時低亜鉛血症に対して、亜鉛補充は必要か？ Biomedical Research on Trace Elements 27(2)：91, 2016.
- 5) 角田孝彦ほか：抗生剤軟膏と経口亜鉛補充が奏功した難治性足潰瘍。山形市立病院済生会医学雑誌 38(1)：71-74, 2013.

子宮頸管縫縮術を実施した初産婦と経産婦の比較検討

産婦人科・医師 杉見 創

研究要旨： 早産予防目的に緊急子宮頸管縫縮術を行った単胎症例において初産婦と経産婦の母体背景や周産期予後を比較検討し、両群間の相違点を検出することを目的とし調査を行った。3年間で対象症例は70例(初産婦22例, 経産婦48例)であり、入院時の内診所見や子宮収縮剤投与の有無において両群間に差を認めたが、その他の検討項目全般で両群間に有意な差は認められなかった。

(共同研究者)

倉田奈央, 山口博史, 清水彩理,
五十川智司, 三好康弘, 福岡 操,
山口純子, 古賀 恵, 菅 幸恵, 福田雅史,
山下 洋, 楠田展子, 安日一郎

A. 研究目的

早産は新生児の予後に影響する最も重要な因子であり、早産を予防することが周産期医療において最優先課題である。切迫流早産のために入院管理を要する症例のうち、それ以前の妊娠時には特に問題なく正常産で分娩している症例が少なからず存在する。それらの症例について何らかのリスク因子が検出できないか現在検討中である。

今回の研究では早産予防目的に頸管縫縮術を行った症例に焦点を絞ることとした。妊娠初期～中期に子宮頸管長短縮を認め、子宮頸管縫縮術を行った症例について初産婦と経産婦の母体背景や周産期予後を比較検討し、両群間の相違点を検出することを目的とした。

B. 研究方法

2015年1月から2017年12月までの3年間で、切迫流早産の診断で緊急子宮頸管縫縮術を実施した単胎妊娠症例を抽出。初産婦と経産婦に分け、母体背景(年齢, 非妊時 BMI, 喫煙, 不妊治療, 円錐切除術既往), 入院時所見(子宮頸管長, 内診所見, L/D, 入院週数), 入院経過(縫縮術実施週数, 子宮収縮抑制剤使用), 周産期予後(分娩週数, 出生体重, Apgar score, 臍帯血ガス pH, 出血量)について両群間で比較検討した。

C. 研究結果

3年間で緊急縫縮術を実施した単胎症例は70例で、初産婦22例, 経産婦48例であった。入院時の子宮頸管長に差は認めなかった(初産婦 10.4 ± 9.2 cm, 経産婦 12.2 ± 8.5 cm, p 値 0.54)が、内診所見に差を認めた(初産婦 $1.3 \pm$

1.5 cm, 経産婦 0.6 ± 0.9 cm, p 値 0.05)。入院後の子宮収縮抑制剤使用については初産婦 40.9%, 経産婦 12.8%, p 値 0.01 と差を認めた。分娩週数に差は認めなかった(初産婦 33.3 ± 7.9 週, 経産婦 35.0 ± 9.2 週, p 値 0.76)が、出生体重に差を認めた(初産婦 2007 ± 1164 g, 経産婦 2617 ± 912 g, p 値 0.02)。その他母体背景, 入院時所見, 周産期予後の各項目について両群間に有意な差は認められなかった。

D. 考察

子宮頸管縫縮術を行った切迫流早産症例における過去3年間の初産婦, 経産婦の比較検討では、初産婦の方が入院時の内診所見が進行しており、症状も強い傾向にあることが示唆されたが、全体的に両群間に有意な差を認めることはできなかった。3年間では症例数が少ないため、今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。また経産婦については以前の妊娠・分娩経過がその後の妊娠経過に影響している可能性があるため、過去の分娩歴についてのデータ収集と詳細な評価を行い、切迫流早産のリスク因子について検討する必要がある。

今後は頸管縫縮術症例だけではなく、切迫流早産で入院管理を要した症例全体まで範囲を広げ検討していきたい。

E. 結論

当院で緊急頸管縫縮術を必要とした初産婦と経産婦の母体背景や臨床所見, 周産期予後についての比較検討では、入院時の内診所見や子宮収縮剤投与の有無において両群間に差を認めたが、その他の検討項目全般で両群間に有意な差は認められなかった。

F. 研究発表

1) 論文発表

2) 学会発表

ERCP に関わる医療者の水晶体被ばく線量の実態 ～医療従事者の水晶体被ばくに対する防護対策効果～

看護部・看護師（看護部長室） 大石 景子

研究要旨：2011 年国際放射線防護委員会は、白内障発生のしきい線量を 0.5Gy に引き下げ、放射線業務従事者の水晶体の等価線量限度を 50mSv/年（100mSv/5 年：年間平均 20mSv）に引き下げる勧告を発表。医療現場では放射線被ばくの影響が大きい Interventional Radiology（以下 IVR とする）において、介助につく看護師の被ばくによる影響が懸念されており、最適な放射線防護策の実行やその評価が必要である。今回は ERCP において防護対策の実施前後に従事者の被ばく線量を測定し、水晶体被ばく線量の現状を明らかにし、被ばく線量の結果をもとに被ばく防護対策の有効性を検証する。

（共同研究者）

阿比留正剛，佐伯 哲，森 順子，
藤本俊史，

【防護対策】

- ①防護めがね，プロテクターの使用
- ②防護の三原則の行動実践
- ③TI（ERCP 用防護具）

A. 研究目的

Endoscopic retrograde
cholangiopancreatography：内視鏡的逆行
性胆管膵管造影（以下 ERCP）実施時の職業
者の被ばく線量を，防護教育を含めた防護
対策の実施前後に測定することで被ばく防
護対策の有効性を検証すると共に，水晶体被
ばく線量の現状を明らかにする。

B. 研究方法

1. 研究の種類・デザイン

前向き観察研究

2. 研究・調査項目

研究対象者に対し，ERCP 業務時に線量測定
器を用いて水晶体の被ばく線量を測定する
防護対策前後の被ばく線量測定により防護
効果を検証する。

【被ばく線量 測定部位】

- ①水晶体 プロテクター内外の線量
- ②頸部 プロテクター内外の線量
- ③腹部（胸部）プロテクター内外の線量

【被ばく線量計】

各測定部位にはガラスチップを用いた
radio-photoluminescence 法
(DoseAce GD-351)D-シャートルを，水晶体に
は水晶体用線量計 DOSIRIS も使用する。

プロテクター外

- ・眼
- ・頸部
- ・女性：腹部
男性：胸部

上記 3 ヶ所を測定
ガラス線量計小型素
子システム Dose
Ace (GD-351)
千代田テクノル社製



プロテクター内

- ・眼
- ・頸部
- ・女性：腹部
男性：胸部



測定はプロテクター
外と同測定器使用



水晶体被ばく線量：
水晶体用線量計
DOSIRIS

【防護教育】

- ①放射線発生部位や被ばく防護の方法
- ②教育前後に自記式質問紙調査を実施

【使用機器】

据置型デジタル式汎用 X 線透視診断装置
DREX-BX45X2/R1

●撮影条件

最小 80KV, 50mA 最大 100KV, 320mA
撮影時間はフォトタイマー使用

●透視条件

最小 50KV, 0.5mA 最大 125KV, 4.0mA

3. 研究期間

倫理審査委員会承認日～2019 年 1 月 31 日

4. 主要, 副次評価項目

主要評価項目：水晶体被ばく線量

副次評価項目：その他の指定部位被ばく線量

5. 研究対象者の選定方針

【研究対象者】

2018 年 7 月 1 日～2019 年 1 月 31 日までの
指定する調査期間に長崎医療センター肝臓内
科で ERCP 業務に従事した医師と介助看護師

【選択基準】

調査期間に通常業務と、防護対策を講じた状
況どちらでも線量測定が可能な、職業被ばくを
受ける医師と看護師

【除外基準】

ERCP 実施中に手技が中断中止になった場合
その他, 研究責任者が研究対象者として不適当
と判断した場合

6. 統計的事項

【目標症例数】

教育前と後 5 例ずつ測定し合計 10 例

【設定根拠】：統計学的な根拠なし

先行研究がなく統計学的に有用な症例数が
明らかではないため, 被検者の負担を考慮し研
究期間内の指定する 1 日の当院における症例
数から目標症例数を決定した。

【解析の方法】

専用の線量解析装置による解析
(業者：千代田テクノル)

C. 研究結果

線量評価は防護教育を挟む前後 1 日 2 症例
ずつの介助看護師 2 名を検証対象とした。医師
は症例ごとの交代があり同条件とならないた
め検証対象より除外した。

【対象看護師】

※看護師 1：患者観察と体位保持介助

看護師 2：医師の機材出し, 検査介助

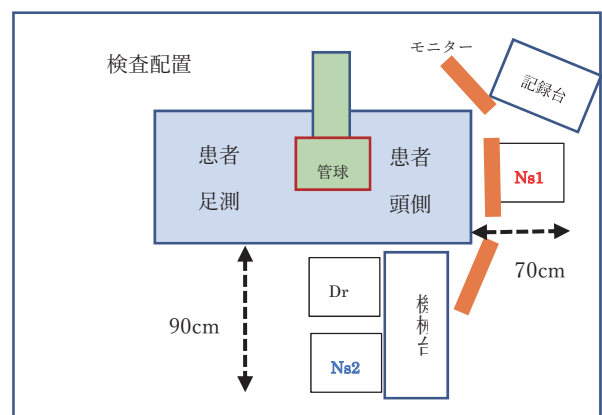
	性別	身長	測定部位		
看護師 1	男	172cm	水晶体	頸部	胸部
看護師 2	女	171cm	水晶体	頸部	腹部

【計測時の患者情報】

※教育前対象 (A, B) 教育後対象 (C, D)

	検査 時間	透視 時間	撮影 回数	身長 cm	体重 kg
AⒶ	63 分	30.8min	17 回	153.5	46.1
BⒶ	68 分	23.9min	15 回	145.0	44.0
C♂	60 分	13.1min	15 回	170.0	50.4
DⒶ	62 分	6.3min	10 回	164.0	69.0

【検査介助配置】



看護師 1：患者観察と体位保持介助 → Ns1

看護師 2：医師の機材出し, 検査介助 → Ns2

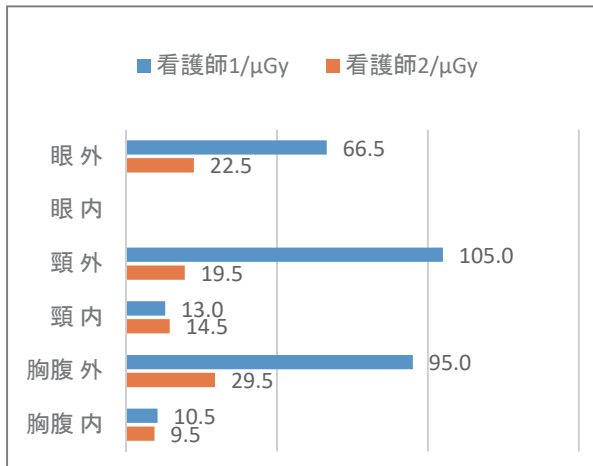
【線量測定結果】

※内はプロテクター内、外はプロテクター外を指し以後は内、外にて表記する。

●教育前の線量測定時の防護具

1. 管球四方を防護布にてカバー
2. エプロンタイププロテクター

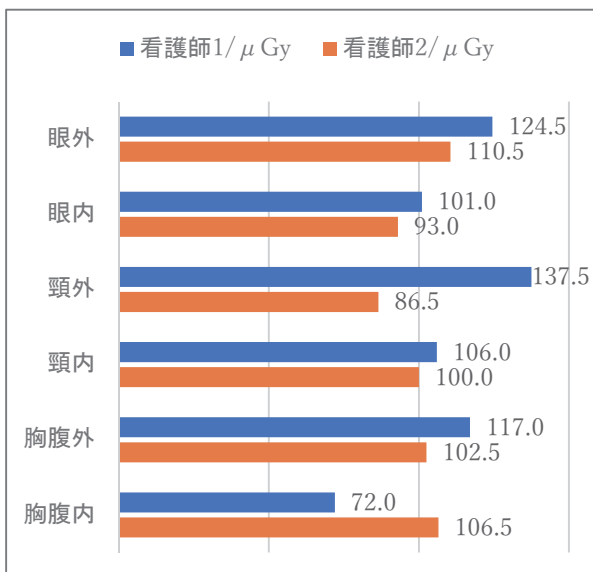
【教育前】



●教育後の線量測定時の防護具

1. 管球四方を防護布にてカバー
2. エプロンタイププロテクター
3. ネックガードプロテクター
4. 防護めがね

【教育後】



DOSIRIS の測定結果については、測定限界値 100 μSv 以下との報告あり。ただし教育後の看護師 1 の結果については測定限界値以下のため参考値ではあるが 100 μSv をわずかに下回る線量であった。

【防護教育内容と自記式質問紙結果】

- ・ X 線の発生部位
 - 看護師 1 誤 ⇒ 正
 - 看護師 2 誤 ⇒ 正
- ・ 撮影と透視ではどちらの被ばく線量が多いか
 - 看護師 1 誤 ⇒ 正
 - 看護師 2 正 ⇒ 正
- ・ 職業被ばくの水晶体被ばく線量限度
 - 看護師 1 誤 ⇒ 正
 - 看護師 2 誤 ⇒ 正
- ・ 改定後の職業被ばくの水晶体被ばく線量限度
 - 看護師 1 誤 ⇒ 正
 - 看護師 2 誤 ⇒ 正
- ・ 外部被ばくの三原則
 - 看護師 1 誤 ⇒ 正
 - 看護師 2 誤 ⇒ 正
- ・ 検査時の被ばく防護への意識
 - 看護師 1 有 ⇒ 有
 - 看護師 2 無 ⇒ 有
- ・ 検査時の被ばくへの不安
 - 看護師 1 有 ⇒ 有
 - 看護師 2 有 ⇒ 有
- ・ 検査時の防護行動がとれたか
 - 看護師 1 無 ⇒ 有
 - 看護師 2 無 ⇒ 有

D. 考察

当院の消化器内視鏡検査及び呼吸器内視鏡検査、処置の際に使用する透視装置はオーバーチューブ式平台の装置であり、術者や介助者は上半身に対し直接線や散乱線の影響を多く受ける。奥山らは ERCP の際の介助者は患者への鎮静が不十分な場合、体動を抑制するために介助者と患者との距離が近くなり、散乱線被ばくを被りやすいと述べている。本研究の教育前の線量評価の結果からも、看護師 1, 2 の線量を比較すると患者介助を行っている看護師 1 の被ばく線量は高く、さらにプロテクター内外の被ばく線量も大きく差があることから、直接線や散乱線の影響が強い外部被ばくを受けたと考えられる。

X 線の発生部位や検査中の防護行動を中心として放射線防護教育を経た教育後の線量測定結果では、看護師 1, 2 の被ばく線量に大差は

なく防護具内外の被ばく線量にも教育前ほどの大きな差は見られなかった。このことは特に看護師 1 は検査中の外部被ばくに対する防護行動がとれており、直接線や散乱線による影響を低減でき、外部被ばくに対する効果的な防護行動がとれていることが示唆された。また、教育前後の自記式質問紙の結果からも放射線防護教育により X 線装置や被ばく防護に関しての知識と認識、被ばくに対する意識は向上しており、被ばく防護の対策としては有効であったと考える。

水晶体被ばく線量の結果については DoseAce が空気の吸収線量の測定値であるため、空中線量から吸収線量変換係数の皮膚軟部組織変換係数 1.047 を乗じた数値を水晶体被ばく線量とした。看護師の検査介助方法の違いや患者の身体的条件の違い、透視時間や撮影回数の違いもあり、検査時間が類似していても水晶体の被ばく線量は 20-130 μ Sv 代とばらつきがあることが分かった。当院で行われている ERCP は平成 29 年の実績件数約 360 件でありその介助に対応する看護師は現在 10 名である。月平均約 6 件を介助すると仮定し、今回の水晶体線量測定結果の最高値を用いて、年間の水晶体被ばく線量を算出すると約 9.4mSV となる。また、当院内視鏡室の看護師は ERCP だけでなく呼吸器内視鏡検査でも同様に被ばくのリスクがあり、呼吸器内視鏡検査の平成 29 年の実績件数は 474 件と非常に多い。このことから職業被ばくの水晶体線量限度の改定後の年間線量限度 50mSV に達することはないと考えられるが、年間平均 20mSv 内に留めるためには防護対策を厳重に実施し散乱線による外部被ばくの低減に努めていく必要があると考えられる。

今回の研究結果から、実際の業務中の防護方法教育のほか、外部被ばくの三原則に沿った防護行動として、遮蔽はプロテクターの適正使用、距離は散乱線を発生する患者、X 線管球からの距離をとること、時間はローテーションを行うことで同一看護師に対する被ばく時間を短くすることが被ばく防護のために有効であると考ええる。

本研究の限界は単日調査であり、被験者の被ばく線量が患者の体格差により大きく影響を受けていることも考えると Pilot Study であると言える。看護師の水晶体被ばく線量の検証には長期的な測定や患者を同条件とするためにファントム使用などによる空間線量などの検証も重要である。

E. 結論

1. 使用機材の特徴や防護行動についての学習は、被ばく防護への有効な防護対策であることが示唆された。
2. ERCP 介助時の看護師の水晶体被ばく線量は、看護師の介助形態の違いや、患者条件、X 線の線量により差異はあったが、職業被ばくによる水晶体被ばくの年間線量限度（改定後 50mSV）には達しないことが推測された。

F. 研究発表

- 1) 論文発表
なし
- 2) 学会発表
検討中

川崎病の合併症で心臓カテーテル検査、心臓造影 CT を行った症例から 心合併症にかかわる要因の検討

小児科・医師 大塚 雅和

研究要旨：【目的・方法】川崎病の治療は進歩しているが冠動脈病変を残す症例は存在する。当院で冠動脈病変の精査を行った症例を後方視的に検討することで冠動脈病変のリスク因子を明らかにする。【結果】冠動脈病変を残す症例は治療の変遷とともに年々減少していた。巨大冠動脈瘤を形成した症例は発熱期間が長く、不全型川崎病は治療開始日が遅かった。近年経験したマイコプラズマ陽性症例は発症年齢が高く、治療開始日が遅い傾向であった。【結論】冠動脈病変を残さないために川崎病の早期の解熱が重要であり、不全型川崎病およびマイコプラズマ関連の川崎病への対応も注意が必要である。

(共同研究者)

田中茂樹, 本村秀樹, 桑原義典

A. 研究目的

(背景・目的) 川崎病は主に乳児期に発症する原因不明の発熱性疾患で心合併症（特に冠動脈瘤）を生じることがあり、生涯にわたり治療が必要な症例もある。川崎病の治療はここ 10 年で飛躍的に進歩し、免疫グロブリン大量療法やインフリキシマブなどの免疫抑制剤など新たな薬剤が使用できるようになった。その結果、第 24 回川崎病全国調査での報告では川崎病の長期心後遺症の発生頻度は 2.3%となり、9 年前の第 15 回川崎病全国調査の 7%から明らかに減少した。しかし、川崎病の関心が高まっている中で後遺症は 0%ではない。これは各々の治療の反応性や、そもそも診断に問題がある可能性もある。川崎病で冠動脈障害を認めた症例は血栓症による心筋梗塞予防のため、抗凝固療法の継続が必要となる。6 ヶ月以上の内服継続が必要であることもたちは侵襲的ではあるが心臓カテーテル検査、もしくは心臓 CT を行い、今後の治療方針を決定している。そのような後遺症を残した症例を検討することで冠動脈瘤のリスク因子はどのように経年的に変化しているのか、長期予後はどうなっているのかを調査していく。また、症例それぞれを詳しく検討することで全国調査ではわからない長崎県における川崎病の後遺症を生じる原因について検討する。そのことで長崎県における川崎病診療、治療について問題点を検討する。

B. 研究方法

- ・デザイン：後向き観察研究
- ・主要評価項目：治療方法、診断年代により冠動脈病変の程度、頻度に差が生じる
- ・副次評価項目：川崎病の診断病日（治療病日）が遅いと冠動脈瘤を形成しやすい。全国調査との比較
- ・研究・調査項目：川崎病患児のうち冠動脈の精査目的に 1990 年 1 月から 2018 年 12 月 31 日まで当院で心臓カテーテル検査もしくは心臓 CT を行った症例において下記の臨床情報を診療録より以下の項目を抽出した。カルテ上に記載がないもの、他病院で初期治療を行ったためデータがないものは「不明」とした。

1. それぞれの症例の病歴に関する情報（性別、発症年代、発症時の年齢、川崎病の診断病日、治療開始病日、川崎病主要症状の該当項目数、完全型か不全型か、IVIG 反応例か不応例か、発熱期間、急性期の治療内容、抗凝固剤・抗血小板薬使用の有無、併用薬、カテーテル検査、造影 CT 時の年齢、性別、身長・体重

2. 血液検査所見

CBC, 好中球比率, CRP, T-bil, AST, ALT, FDP, D-dimer の病初期値およびピーク値。これらより IVIG 不応予測スコアを計算した。

3. 超音波検査所見

川崎病治療時、心臓カテーテル検査時もしくは心臓 CT 検査時の冠動脈の状態、冠動脈障害部位と最大径、弁疾患の有無と程度

4. カテーテルでの造影所見, 造影 CT での所見
検査時年齢, 冠動脈異常 (部位, 程度) について, 心収縮能など

5. 経過, 予後

生存・死亡, 手術の有無, 投薬内容

- 対象の除外基準: 1. 冠動脈造影が不十分な症例
2. オプトアウトで同意が得られなかった症例
3. 川崎病の治療を他県で行われた症例

C. 研究結果

上記期間に当院で心臓カテーテル検査, 造影 CT 検査を行った症例は 54 症例で, 男児 38 例, 女児 16 例で発症時の年齢の中央値は 18 か月だった。

長期間冠動脈病変が残存し, 抗血小板・抗凝固薬の内服の継続が必要である症例 (以下 CAL 残存群) は 23 例 (男児 17, 女児 6), カテーテル治療, バイパス手術まで必要だった症例は 3 例 (全て男児) であった。経過中に冠動脈病変が見られたが, 現在治療を要さない症例 (以下 CAL 消失群) は 31 例だった。

CAL 残存群と CAL 消失群で川崎病治療時の病歴を二群間比較した。月齢, 男女比, 診断病日, 治療病日, 症状数, 発熱期間, 不全型の数, IVIG 治療の有無, IVIG 不応の数, 群馬スコア, 初診時及びピーク時の WBC, Neu 比率, Plt, CRP, T-bil, AST, ALT, FDP, D-dimer についての比較では統計学的有意差はなかったが, CAL 残存群は CAL 消失群と比較して発熱期間, IVIG 不応率, ピーク時 CRP が高い傾向にあった。巨大冠動脈瘤を形成した症例に限れば, 冠動脈拡張もしくは一過性の冠動脈病変があった例と比較し発熱期間が有意に長かった (中央値 20 日 vs 10 日, p 値 0.0144)

IVIG の 1 回投与量は 1998 年までは 100–200mg/kg $\times$ 5 日が多く, 1999 年から 2003 年は 400mg/kg $\times$ 5 日, 2004 年から 2013 年は 1g/kg, 2014 年以降は 2g/kg の投与となっていた。それぞれの投与量において CAL 残存率, 巨大冠動脈瘤形成率に有意な差はなかった。しかし, 発熱期間は 2g/kg 投与群では 200mg/kg $\times$ 5 日投与群よりも短い傾向にあった (p 値 0.0598)。1 年あたりのカテーテル検査を行った 1 年あたりの症例数の推移は発症 1982 年から 1998 年では 1.76 人/年, 1999 年から 2003 年では 1.8 人/年, 2004 年から 2013 年まで 0.66 人/年, 2014 年以降は 1.75 人/年であった。

不全型川崎病と川崎病確実例を比較すると発熱期間に有意差はなかった。しかし, 治療開始

日が不全型川崎病で有意に遅かった (中央値 4 日 vs 7 日, P 値 0.00328)。

D. 考察

我々の今回の検討では, 1990 年から 2018 年に心臓カテーテル検査, 心臓 CT を行った患児において冠動脈病変残存のリスク因子は明らかでなかったが, 巨大冠動脈瘤形成には発熱期間が関連しているようであった。このことより, 長期的な重篤な心合併症を防ぐために川崎病治療において早期の解熱が望まれる。

不全型川崎病の川崎病全体に対する割合は, 近年増加しており, 20%程度まで増加している。今回の検討より, 不全型川崎病は診断が遅れ, 結果的に冠動脈病変を残す可能性も示唆されるため, 今後不全型川崎病の診断には注意が必要である。

2014 年からの発症数の増加は, 今回の検討までの期間が短い影響と思われる。

2014 年からの症例の中にマイコプラズマ抗体 (PA 法) が陽性だった例が 2 例あった。マイコプラズマ関連の川崎病が増加している可能性があり, 今後さらなる検討が必要である。また, マイコプラズマ抗体 (PA 法) が陽性であった症例は全体で 3 例存在し, それ以外の症例と比較すると発症年齢が高く (中央値 5.3 歳 vs 1.3 歳, p 値 0.0102), 治療開始日が遅い傾向があった (中央値 7 日 vs 5 日, p 値 0.052)。3 例とも冠動脈病変を残し, 2 例は巨大冠動脈瘤を形成した。また, 既知の報告でマイコプラズマ感染は通常の川崎病に比べ川崎病主要症状が揃うのが明らかに遅く, 治療開始が遅れる傾向にあると報告されており, 今回の検討でもマイコプラズマ抗体陽性の症例は診断までの期間が長く, 冠動脈病変を形成している。マイコプラズマ感染に対して抗菌薬の投与が無効な場合には川崎病の可能性を念頭におき, 早期の治療が望まれる。

・Limitation と課題

長崎県では当院と長崎大学病院でカテーテル検査を施行しているため今後長崎大学病院と共同研究を行い長崎県内のデータを収集する必要がある。その上で全国調査と比較して長崎の今後の課題を検討する。

冠動脈病変を来さなかった症例, 急性期のみ冠動脈拡張を示した症例は除外されているので選択バイアスが生じている可能性がある。このため冠動脈病変を生じず経過した症例の集積も必要である。

E. 結論

冠動脈病変を残さないために川崎病の早期の解熱が重要である。そのため早期診断，特に近年増加している不全型川崎病への対応が必要である。

近年マイコプラズマ関連の川崎病が増えている可能性があり今後の研究課題である。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) Masakazu Otsuka, Yoshinori Kuwahara, Hideki Motomura, Hiroyuki Moriuchi. Is Mycoplasma pneumonia infection a supplemental risk factor of giant coronary aneurysm in Kawasaki disease patients?: A retrospective study. The 12th International Kawasaki Disease Symposium. Yokohama, 2018 June 12-15.

<参考文献>

- 1) 第7回～第24回川崎病全国調査
- 2) 乾燥スルホ化人免疫グロブリン（献血ベニロン）の使用成績調査－川崎病の急性期に対する2g/kg 体重単回大量投与の成績を中心とした解析－
- 3) Tang Y; Kawasaki disease associated with Mycoplasma pneumoniae, Ital J Pediatr 42(1):p83, 2016
- 4) 福田ら，小児科臨床 vol69 No8 2016
- 5) 横山ら，小児科臨床 vol69 No8 2016

原因不明の胎児発育不全と母体血糖値の日内変動との関連に関する研究

産婦人科・医師 菅 幸恵

研究要旨： 胎児発育不全 (fetal growth restriction [FGR]) の原因の一つとして、本来発現すべきインスリン抵抗性の発現不全が関連しているという仮説を検証することを目的とし、FGR 症例と対象症例の CGM (continuous glucose monitoring) 評価項目と胎児発育評価および出生体重との関連について検討する。また、副次評価項目として、CGM 評価項目と母体非妊時 BMI (body mass index)、妊娠中の体重増加、および新生児合併症との関連を検討する。

(共同研究者)

安日一郎, 楠田展子, 山下洋, 福田雅史,
古賀恵, 杉見創, 五十川智司, 山口博史,
清水彩理

A. 研究目的

妊娠中、特に妊娠中期以降、母体から胎児へのエネルギー供給を目的として生理的なインスリン抵抗性が発現する。胎児発育不全 (fetal growth restriction [FGR]) の原因の一つとして、本来発現すべきインスリン抵抗性の発現不全が関連しているという仮説を検証する。

B. 研究方法

前向き観察研究により、当院で入院管理を要する 28 週から 37 週で、①原因不明 FGR 合併妊婦、②原因の明らかな FGR 合併妊婦、および③胎児発育正常な対照群の 3 群に分け、比較検討する。母児の状態が不安定な症例、同意が得られない症例、未成年は除外し、臨床所見、血液所見、病理学的所見、周産期予後、妊娠中の CGM (continuous glucose monitoring) 評価を診療録より取得する。主要評価項目として、CGM 評価項目と胎児発育評価および出生体重との関連について検討し、副次評価項目として、CGM 評価項目と母体非妊時 BMI (body mass index)、妊娠中の体重増加、および新生児合併症との関連を検討する。原因不明の FGR 群と対照群、あるいは原因の明らかな FGR 群間の CGM 評価変数の比較には t 検定を用いる。共変量の調整のために共分散分析を行う。また、FGR 発症との関連には多変量ロジスティック回帰分析を用い、種々の交絡因子の調整後のオッズ比を算出する。

C. 研究結果

現時点での登録症例は 5 例であり、FGR 3 例、対象群が 2 例であった。すべての症例で 75gOGTT (oral glucose tolerance test) に異常を認めず、対象群の入院適応は切迫早産・頸管長短縮であった。分娩後の症例は FGR 2 例と、対象群 1 例であり、FGR 症例のうち 1 例は、出生体重は AGA (appropriate for gestational age) 児であった。5 例の CGM 評価項目は、最高値、最低値、平均値、血糖値 60mg/dl 未満の低血糖の割合、血糖値 120mg/dl 以上の高血糖の割合を解析した。最高値は中央値 160 (123-204) mg/dl、最低値中央値 67 (48-79) mg/dl、1 日平均値中央値 101 (97-128) mg/dl、低血糖の割合は 0% から 12%、高血糖の割合は 1% から 51% と、差が大きく、それらがどのように発育に関与しているか、今後症例を蓄積し、検討する予定である。

D. 考察

まだ登録症例が少なく、現時点での検討はできないが、FGR 症例をまず 10 例集積後、血糖値の分布 (120mg/dl 以上が何%か、60mg/dl 未満が何%かなど) 基準値をどこに設定するかなど CGM 評価項目の再検討を行い、解析を進める必要がある。また、CGM のセンサーが高価であり、研究目標症例数 105 例達成には、研究費の確保も急務である。

E. 結論

F. 研究発表

- 1) 論文発表
未
- 2) 学会発表
未

フライトナースの緊急度認知場面における臨床判断プロセス

高度救命救急センター・看護師 百枝 裕太郎

研究要旨：フライトナースが現場活動における緊急度認知場面において、どのような臨床判断プロセスの特徴を持っているか明らかにすることを目的に、当院フライトナース 5 名へ半構造化面接を行ない、質的記述的に分析を行なった。結果、【危機的状态を予測した病態予測】【患者全体像のイメージ】【最悪の状態を想定した準備】【患者全体像の明確化】【先の見通しを立てた現場全体の状況把握】【現場全体のマネジメント】【最善の医療介入を行うための行動の選択】【経験の振り返り】の 8 カテゴリーが抽出された。これらは、要請から患者接触、医療介入開始までの時間軸で構成され、特殊な環境下で展開されるプレホスピタルケアの特徴を踏まえたフライトナース独自の臨床判断プロセスが見出された。

(共同研究者)

岸川 貴司 (救急看護認定看護師)

今里 純子 (3A 病棟 看護師長)

中道 親昭 (高度救命救急センター長)

A. 研究目的

救急医療現場において少子高齢化の進展、核家族化等の社会情勢の変化に伴い、救急搬送患者数は増加傾向にある。そして、患者の疾病構造の変化や医療技術の進歩、医療の高度化によって看護師の役割も複雑多様化し、様々な領域で高度な看護実践能力が求められるようになってきている。

救急医療領域においては、2001 年の厚生労働省ドクターヘリ導入促進事業により、全国でドクターヘリの配備が進み、2018 年 9 月現在、全国 43 都道府県 53 機のドクターヘリが配備され、看護師の活動の場もインホスピタルから病院前（以下、プレホスピタル）へと拡大を見せている。プレホスピタルケアでは、緊急度・重症度の高い傷病者に対し、医療環境の整っていない傷病者発生現場において限られた人員、限られた医療資器材を用いた高度な医療・看護の提供が求められる。坂田らは、フライトナースの看護実践について、患者の少ない情報から、病態の変化や必要な処置を予測し、医学的知識に裏付けされた観察力、判断力を十分に活用して、種々の状況に対応する能力が必要¹⁾であると述べているように、プレホスピタルでの活動においてフライトナースには、的確かつ迅速な臨床判断能力が求められている。

看護師の臨床判断について、Tanner²⁾は熟練看護師の臨床判断プロセスをモデル化し、

「Noticing(気づき)」「Interpreting(解釈)」「Responding(反応)」「Reflecting(省察)」の 4 つのフェーズから構成される clinical judgment model を開発した。そして、Benner³⁾は、過ちが許されない生命の危機的状況下では、迅速な判断と対応が求められ、そのような優れた専門技能を身につけるには、切迫した状態の中での経験的学習と行動しつつ考えること (thinking-in-action: 行動しながら考えていくこと) が求められると臨床判断の重要性を述べている。さらに、クリティカルケアで最も必要とされる能力は、問題を早い段階で正確に把握することであり、臨床判断こそが救命技術の一つであると語り、江口は、クリティカルケア看護領域の看護師が専門性を発揮し、自立して質の高い看護を提供するためには、主体的な臨床判断能力が必要である⁴⁾と述べている。

フライトナースは、プレホスピタルという特殊な環境下・緊迫した現場活動の場において様々な情報を元にした臨床判断を行なっていると推測するが、フライトナースの現場活動における、臨床判断の特徴、思考プロセスを明らかにした研究はみられない。そこで今回、緊急度の認知場面に焦点を当てて、臨床判断場面を clinical judgment model に当てはめ、現場活動での緊急度認知場面における臨床判断プロセスを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 研究デザイン

半構造化面接法を用いた質的記述研究

(2) 研究対象者

日本航空医療学会フライトナース 委員

会が定める選考基準（1. 看護師経験 5 年以上、救急看護師経験 3 年以上、2. JPTEC プロバイダーおよび ACLS プロバイダーもしくは同等の知識や技術を有している、3. 日本航空医療学会主催のドクターヘリ講習会を受講している。）を満たし、長崎医療センター 高度救命救急センターに勤務しフライトナースとしての施設認定を受けた、実働件数 90 件以上のフライトナース

（日本航空医療学会による認定指導者基準がフライト件数 90 回以上の者と規定していることから、90 回以上の実働件数を有する者が、プレホスピタルケアにおける経験豊富な看護実践者であるとした。）

(3) 研究期間

倫理審査委員会承認日（西暦 2018 年 2 月 5 日）～西暦 2019 年 3 月 31 日

(4) データ収集方法・調査項目

インタビューガイドを用いた 30 分程度の個人面接法。

<調査内容>

① 対象者の基本属性および背景

看護師臨床経験年数、フライトナース経験年数、フライト実働件数

② 現場活動における緊急度認知、臨床判断場面に関する質問

(5) データ分析方法

フライトナースの語りから、研究協力者毎に面接内容を IC レコーダーに録音し、後に逐語録を作成。逐語録の内容を精読し、プレホスピタルケアにおける臨床判断、緊急度認知場面における思考プロセスに関連する内容を、clinical judgment model におけるフェーズ毎に、意味が損なわれないように要約し、コード化を行い、類似性によってサブカテゴリ、カテゴリへと集約し分析した。分析の真実性を検討するために質的研究経験のある研究指導者へスーパーバイズを求めた。

C. 研究結果

1. 研究対象者の概要（表 1）

研究協力依頼を行い、同意を得られたフライトナース 5 名（男性 3 名、女性 2 名）のフライトナースにインタビューを実施した。平均年齢は 37.6 歳、平均看護師経験年数 15.6 年、フライトナース経験平均年数は 4.6 年、平均フライト実働件数は 412 回であった。

2. 緊急度認知場面の臨床判断プロセス

分析した結果、49 個のコードを抽出し「気づき」のフェーズより 3 カテゴリ、6 サブカテゴリ、「解釈」より 2 カテゴリ、6 サブカテゴリ、「反応」より 2 カテゴリ、4 サブカテゴリ、「省察」より 1 カテゴリ、1 サブカテゴリに分類した。（表 2）。

以下、【 】はカテゴリ、< >にはサブカテゴリ、『 』にはコードを示す。「斜体」には、逐語録からの切り取りデータを示す。コードの内容は、一部文脈に合わせ変更した。

【表 1】

対象者	A	B	C	D	E	平均	SD
性別	男	女	女	男	男		
年齢（代）	30	40	30	50	20	37.6	7.5525
看護師経験（年）	13	17	13	27	8	15.6	5.8195
フライトナース経験（年）	3	5	2	10	3	4.6	2.8705
フライト実働件数（件）	265	508	92	961	236	412.4	305.16

1) 要請から患者接触までの臨床判断

【危機的状態を想定した病態予測】

ドクターヘリ出動要請から離陸後、フライトスタッフへ入る情報の多くは、限られた情報のみである。フライトナースは、要請内容をもとに＜現場から入る限られた情報を選別し、考える潜在的な危機的病態に対する推論＞を行っていた。時間的な制約や緊急度・重症度の高い患者へ対応するために、可能性のある様々な危機的病態を想起し、『情報に捉われず他の可能性も考える』など先入観に捉われない、批判的思考を活用した臨床推論を接触前より展開している。また追加情報が入る場合には、『少ない情報、状態の変化への気づき』の視点を持ち、情報の変化からも病態の予測を行っていた。そして、フライトナースの気づきの中には、＜過去の体験に裏付けられ、パターン化された異常への気づき＞というこれまでの、臨床経験が関与していた。それには、『キーワードの内容から感じ取る緊急度・重症度』や『過去の経験の中で感じた異常への気づき』など、救急外来のみならずプレホスピタルにおける現場活動で経験し、感じた事象が、現場での危機的病態予測の場面でも活用されていた。

【患者全体像のイメージ化】

フライトナースは、患者接触までの短時間で、様々な視点から予期せぬ事象に対応できるよう、病態予測のみならず患者を取り巻く全体像をイメージしながら現場へ向かっていた。フライトナース自ら、＜主体的な情報収集から、多角的な情報を元にした患者全体像のイメージ＞を行っており、『上空から現場を視覚的に確認するなど、看護師自身も情報を収集する』や、現場から入る救急隊の無線より『現場の緊迫感や緊張感など場の雰囲気から緊急度が高いかもしれないという気づき』を持っており、事故現場の視覚的情報や、現場救急隊の無線の向こう側での焦り、緊張感なども臨床判断に影響し、『常に患者の情報を把握しようとしている』ことが明らかとなった。また、『現場へ出動している支援車両の情報から緊急度が高い症例かもしれない』『救急隊の現場滞在時間などから、傷病者の重症度・緊急度が高いかもしれない』という気づきを持っており、＜消防・救急隊の動きを掴み、現場状況から患者像のイメージ＞をすることで、患者を取り巻く環境要因からも患者像を掴もうとしていた。患者接触までの間に、追加情報が入ってくることもあるが、フライトナースは、最初の情報と追加情

報の変化にも注目しており、＜追加情報より情報の変化を読み取り、問題点を顕在化させる＞ことを行っていた。『セカンドコールで不穏の情報があって、状態が変化していることとか、自分で救急要請しているのに、その後不穏になっているという変化には、あれっ大丈夫かなって思う』など、情報の変化に敏感に気づき、循環動態の変化や様々な外傷の可能性を考えるなど、問題点を洗い出し、より患者像を深めていた。

【最悪な状態を想定した準備】

患者接触までにイメージ化した患者全体像、患者の問題点を総括して、＜限られた情報から最悪の状況を想定し、プレホスピタルの特徴を踏まえた事前準備＞を行っていた。

「ランデブーポイントから傷病者まで離れていそうな時は、現場へ持参する物品も考えて準備する」、「常にその情報で最悪な状況を考えて準備しないといけない」

など『医療スタッフと患者の位置関係（ランデブーポイントから患者接触までの距離感）』を予測して、『状況から必要な医療資器材をアセスメントし、持ち出す物品を選定して準備することを行っている。そして、『状態を想定しながら先の見通しを立てる』ことで、プレホスピタルという特殊な環境に対応するため、予測性をもった事前の行動選択を行っていた。

2) 患者接触から緊急度認知までの臨床判断

【患者全体像の明確化】

患者接触後は、接触前より想定していた患者像のイメージを明確化するための臨床判断を行っていた。まず接触直後は、

「接触したら、声をかけながら表情や顔色をみるようにしている、そこで重症かそうでないかは今までの経験でなんとなく感じるものがある」

など、＜過去の経験に基づく直感的な異常の判断＞を行っていた。そして、『接触時の第一印象による異常の判断と、後に続くフィジカルアセスメントを含めた緊急度のアセスメント』を並行しながら、＜緊急度の判断を重要視した迅速な分析的判断＞を行っていた。

また、『現場では看護師も可能な範囲で観察を行い、異常を見つけるためのアセスメント』や、『救急隊が持っている情報のみではなく、フライトナースの視点で必要な情報収集』を行い、＜フライトナース独自の視点から能動的な状態把握を行い問題点の特定＞をしていた。

接触後のアセスメントにおいても、『先行する内因性疾患の可能性までアセスメント』したり、

『フライトドクターとの情報共有』など、＜先入観に捉われず、様々な情報を統合した患者像の明確化＞を行い、患者像をより具体的に捉えるような看護実践を行っていた。

【先の見通しを立てた現場全体の状況把握】

現場において患者の全体像の明確化や問題点の特定を行うと、次に＜救急隊の活動状況、フライトドクターの診療状況を把握し、先の見通しを立てた次の行動予測＞を行っていた。『診療状況を把握しながら次に何を行うのか』、『早期治療介入、早期現場離脱』のために何が必要なのかを判断していた。そして、現場で行うべき処置、現場では困難な処置など『プレホスピタルケアの限界を知った上で、現場で必要な処置を行い早期に搬送するための行動予測』を行いながら、迅速な対応を行うための先の見通しを立てた行動に繋げていた。

蘇生処置や侵襲的な医療行為を行うためには、複数名のマンパワーが必要とされる場合がある。しかし、現場においては救急隊とフライトドクター、フライトナースと限られた人員での活動を行う必要があり、『現場での治療介入にどれだけの人員が必要かアセスメントする』『診察状況や救急隊の活動状況を把握』しながら、フライトナースは＜早期治療介入・早期搬送に必要なマンパワーの判断＞を行っていた。

3) 緊急度認知から介入までの臨床判断

【現場全体のマネジメント】

患者の緊急度を認知したフライトナースは、＜現場スタッフと共通認識を持った役割の明確化＞＜早期の治療開始のための調整＞を行なっている。このプロセスでは、現場全体を把握したフライトナースが現場の調整役としてマネジメント力を発揮している場面である。『現場スタッフの重症モードへの切り替え』や『他職種との協働を重要視した役割の明確化』を行い、早期の治療開始に備えていた。フライトナースは、救急隊も重要な医療チームのメンバーの一員として『明確な指示を出し、スタッフを配置』しながら、『救命のための優先順位を付けた臨機応変な対応』を判断し、『周りを動かして現場対応を効率化』するなど全体のマネジメント的役割も担っていた。

【最善の医療介入を行うための行動の選択】

緊急度・重症度の高い患者に対して、蘇生処置や緊急処置など医療介入が必要な場面は、多

く存在する。しかし、限られた空間や人員、医療資器材など制限ある状況下で展開されるプレホスピタルケアにおいて、フライトスタッフは現場で行うべき処置であるのか、早期搬送を優先し病院内で行うべき処置であるかなど様々な状況を判断する必要がある。そこで、フライトナースも＜現場で必要な処置の選択＞を行い、『現場で必要な処置を考え行動』しながら、『進行状況を把握し、次に何が必要か先を見据えた行動』に移っていた。並行して＜プレホスピタルケアの限界を把握した上で現場滞在時間短縮のための行動＞を行ない、『現場でできることをやったら早くヘリ搬送できるように動く』など『現場滞在時間短縮に向けた行動』も意識して介入していた。

4) 経験の振り返りの場面

【経験の振り返り】

Tanner は、臨床判断モデルにおけるリフレクションの段階を、行為と結果の関連付けを行うことで、看護行為を評価し、より良い臨床判断を行えるようになるための臨床的な学びとしての役割を持つ²⁾と述べており、臨床判断能力の構築に重要な要素である。

フライトナースの臨床判断プロセスにおいても、「前に経験したショックの症例で感じたことが今の看護実践で役に立っていると思う」や「今までの経験で、キーワードの内容によっては、初めから重症かもなって思うこともある」と語り、＜印象に残る経験の振り返りが臨床判断に影響＞していた。

D. 考察

1. 現場活動における臨床判断の特徴

本研究で明らかとなったフライトナースの緊急度認知場面における臨床判断プロセスは、Tanner が開発した、clinical judgment model で述べられている熟練看護師の臨床判断プロセスへ当てはめることができた。フライトナースは、限られた情報、空間、人員、医療資器材など、看護師にとって不慣れな環境での看護実践が求められるプレホスピタルという特殊な環境下において、少ない情報から様々な気づきを抱きながら、危機的病態予測や患者像のイメージ化を行っていた。そして、それらの思考プロセスには、過去の体験に裏付けられた、パターン認識による直感的判断と、批判的思考を用いた分析的判断の二つの思考パターンが現場活動の限られた時間軸の中で用いられていた。クリティカルケア看護領域における臨

床判断の特徴は、理論的知識と実践的知識に基づいて患者の状況を把握し、分析的過程と直感的過程の両方を用いて行われることである⁵⁾とされており、フライトナースは、インホスピタルで培ったクリティカルケア看護実践能力を基盤とした臨床判断を行なっていると言える。

そして、プレホスピタルという不慣れな環境下において迅速な思考プロセスを臨床判断に活用し、看護を展開しているフライトナースは、プレホスピタルケアにおける経験豊かな熟練者であると考えられる。さらに、患者情報から病態予測による緊急度アセスメントに加えて、現場救急隊の活動状況や患者との接触までにかかる距離感、それを踏まえて機内から持ち出す医療資器材の選定を行うという、プレホスピタルケア特有の状況に対応した臨床判断を、独自に現場活動の中で行なっていることが本研究により明らかとなった。

看護師が展開する臨床推論に関して、伊藤は、実際に看護師が臨床推論による診断的側面を活用できる代表的な場面は、救急外来における緊急度の判断（トリアージ）と、入院患者の病態変化の判断（急変対応）の二点。さらには、各種福祉施設や訪問看護など、医師不在の状況で看護師独自の判断を求められる機会には、診断的側面を持った臨床判断が必要になる⁶⁾。と看護師が独自に行う臨床推論の必要性について述べている。現場活動においてフライトナースは、フライトドクターやその他にも、機長、整備士、CS（communication specialist）などの様々なフライトスタッフと情報を共有しながら現場へ出向き、活動しており医師不在となる場面は多くはない。しかし、本研究においてフライトナースは、独自の臨床判断プロセスの中で様々な推論過程を展開しており、その中には、医学的知識に裏付けられた診断的側面を持った臨床判断も行なっていた。船木らも、フライトナースの看護実践に関して、プレホスピタルの特殊な環境下で、フライトナースはフライトドクターの指示を待って行動するのではなく、むしろフライトナースから指揮をとる主体的な看護実践を行なっている⁷⁾と明らかにしている。それらは、限られた時間・情報や人員、空間、限られた医療資器材で医療・看護を展開するプレホスピタルケアの特殊性を踏まえた思考プロセスが影響しており、フライトナースの緊急度認知場面における臨床判断の特徴であると言える。

2. フライトナースの現場活動における臨床判断に影響する要因

クリティカルケア領域における臨床判断の特徴として、江口らは、クリティカル領域では対象者との関わりが短いため、判断の手がかりとして多くの場面で以前の類似した経験を用いている⁴⁾と述べている。本研究において、フライトナースも、要請から患者接触、緊急度認知、治療介入という現場活動での一連の過程において直感的な判断を活用していることが明らかとなり、それらはインホスピタルだけでは経験できないプレホスピタルでの経験が大きく関与していると言える。フライトナースのプレホスピタルケアにおける経験に関して、宮崎らは、フライト経験年数やフライト経験件数による専門的な臨床実践と経験の蓄積が専門職的自律性を高める要因であることを明らかにしており、フライト経験件数 100 件を自律性が高まる境界点であると報告した⁸⁾。

またフライトナース独自の臨床判断には、十分なコミュニケーションが図りにくいヘリコプターの機内環境や限られた現場到着までの時間、現場活動における現場滞在時間を意識した活動、迅速な意思決定が求められる救急現場、緊急度の高い症例に対して迅速な診療・処置の補助を行わなければならない、というプレホスピタルケアの特殊な環境要因や、それらの特徴を踏まえたインホスピタルとは異なる特有の思考プロセスが、臨床判断に大きく関与しており、それらが、フライトナースの主体的な看護実践を支える要因となっていると考える。

3. 本研究の限界と今後の課題

本研究では、フライトナースとして現場での臨床経験豊富な看護師のインタビューデータから質的データを導くことができたと考える。しかし、全国のドクターヘリ基地病院では、2フライトドクター制（医師が2名同乗し現場へ向かう）や異なる独自の現場医療処置のタイミングなど様々な現場活動スタイルを持つ施設も存在する。本研究では、単施設におけるフライトナースの臨床判断プロセスとその特徴を検討したが、今後は、様々なスタイルを持つ他施設のフライトナースが行う臨床判断を明らかにし、様々な現場活動スタイルと臨床判断との関連性も検討していく必要がある。

E. 結論

本研究において、フライトナースの現場活動における緊急度認知場面の臨床判断プロセス

として、【危機的状態を予測した病態予測】【患者全体像のイメージ】【最悪の状態を想定した準備】【患者全体像の明確化】【先の見通しを立てた現場全体の状況把握】【現場全体のマネジメント】【最善の医療介入を行うための行動の選択】【経験の振り返り】の8カテゴリーが導き出された。

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

日本救急看護学会での発表を予定

<引用文献>

- 1) 坂田久美子. 日本におけるフライトナースの選考基準と看護実践項目. 日本航空医療学会雑誌. 2007;8(2):22-28
- 2) Christine A. Tanner. Thinking Like a Nurse: A Research-Based Model of Clinical Judgment in Nursing. Journal of Nursing Education. June 2006;45(6):204-211
- 3) Benner P, Hooper-Kyriakidis P, Stannard D. 井上智子監訳. ベナー看護ケアの臨床知行動しつつ考えること. 医学書院. 2005
- 4) 江口秀子. 我が国のクリティカルケア看護領域における臨床判断に関する文献レビュー. 日本クリティカルケア看護学会. 2014;10(1):18-27
- 5) 伊藤敬介. ナースのための臨床推論で身につく院内トリアージ. 学研. 2016
- 6) 船木淳一. フライトナースの看護実践の構造. 日本救急看護学会雑誌. 2016;17(2):1-11
- 7) 宮崎. 本邦ドクターヘリ基地病院におけるフライトナースの専門職的自律性. 日本救急看護学会雑誌. 2018;20(2):7-15

表 2

カテゴリー	サブカテゴリー	コード
【危機的状態を想定した病態予測】	現場から入る、限られた情報を選別し、 考える潜在的な危機的病態に対する推論	情報に捉われず他の外傷の可能性も考える
		少ない情報、状態の変化への気づき
		要請様式からの変化への気づき
		過去の経験をもとに、感じる情報からの パターン化された異常への気づき
		過去の経験の中で感じた異常への気づき
【患者全体像のイメージ化】	主体的な情報収集から、多角的な情報を元に した患者全体像のイメージ	キーワード内容から感じ取る緊急度・重症度
		限られた情報での患者全体像のイメージしようとする
		常に患者の情報を把握しようとしている
		現場を視覚的に確認するなど 看護師自身も情報を収集する
		現場の緊迫感や緊張感など場の雰囲気から 緊急度が高いかもしれないという気づき
【最悪の状態を想定した準備】	消防・救急隊の動きを掴み、 現場状況から患者全体像のイメージ	救急隊の現場滞在時間などから傷病者が重症で 緊急度が高いのではないかとという気づき
		現場へ出動している支援車両の情報から 緊急度が高い症例かもしれないという気づき
		要請様式から情報の信頼性を判断し、情報を選別する
		少ない情報、状態の変化への気づき
		要請様式からの変化への気づき
【患者全体像の明確化】	追加情報より情報の変化を読み取り、 問題点を顕在化させる	傷病者の継続的な変化に焦点を当てて、 緊急度を判断
		少ない情報で最悪の状況を考え、 対応できる事前準備を行う
		医療スタッフと患者の位置関係(距離感)
		状態を想定しながら先の見通しを立てている
		状況から必要な医療資機材をアセスメントし、 持ち出す物品を選定して準備する
【先の見通しを立てた 現場全体の状況把握】	先入観に捉われず 様々な情報を統合した患者像の明確化	外傷症例でも先行する内因性疾患の可能性まで 少ないキーワードで様々な可能性をアセスメントしている
		アセスメントには医師とも情報や考えを共有し 患者状態のアセスメントを行なっている
		ファーストコールからの経時的変化の様子から 緊急度をアセスメント
		限られた情報の中で様々な可能性を アセスメントする能力がフライトナースに求められる
		現場では看護師もできる範囲で患者観察を行い 異常を見つけるためのアセスメントを行なっている
【現場全体のマネジメント】	フライトナース独自の視点から能動的な状態把握を 行い問題点を特定	現場では、救急隊のみの情報に頼らず フライトナースの視点から必要な情報収集を行う
		ABCDアプローチを活用し迅速にABCDに沿った 体系的なアセスメントを行なっている
		接触時の第一印象による異常の判断と 後に続くバイタルサインなどを含めた緊急度のアセスメントを行う
		過去の経験を基にした五感で感じ取る異常の判断
		触診視診で迅速に患者の異常を判断する
【最善の医療介入を行うための 行動の選択】	救急隊の活動状況、フライトドクターの診療状況を把握し、 先の見通しを立てた次の行動予測	診療状況を把握しながら次になにを行うか、先の見通しを立てる
		早期治療介入、現場離脱に向けて先を見据えた行動を予測
		プレホスピタルケアの限界を知った上で 現場で必要な処置を行い早期に搬送するための行動を予測
		現場でのマンパワーを判断する
		現場での治療介入にどれだけの人員が必要かアセスメントする
【経験の振り返り】	印象に残る経験の振り返りが臨床判断に影響する	医師の診療状況や救急隊の活動状況を把握する
		現場スタッフと共通認識を持った役割の明確化
		役割分担を行い他職種との協働を重要視
		緊急処置へ対応するための役割の明確化
		命を救うための優先順位を付した臨機応変な対応
【最善の医療介入を行うための 行動の選択】	現場で必要な処置の選択	命を救うための優先順位を付した臨機応変な対応
		周りを動かして現場対応を効率化
		明確な指示を出しスタッフを配置して、迅速に処置を行う
		進行状況を把握し早期治療介入を見据えた行動
		進行状況を把握し次に何が必要か先を見据えた行動
【経験の振り返り】	プレホスピタルケアの限界を把握した上で 現場滞在時間短縮のための行動	現場で必要な処置を考えて行動
		プレホスピタルケアで出来る限界を把握した行動
		現場滞在時間短縮に向けた行動
		過去に経験した異常のある患者像が緊急度の判断に生かされている
		過去に経験した緊急度の高い症例のキーワードが気づきに影響

乳癌に対する乳房温存術(乳房部分切除術)における傍乳輪ジグザグ切開法の有効性と安全性の検討

外科・医師 釘山 統太

研究要旨： 乳癌に対する乳房温存術(乳房部分切除術)は、乳癌の標準術式となり、広く行われている。当科では乳房温存術に際し、腫瘍直上を切開する方法を主とし、腫瘍が皮膚と近接する場合には皮膚切除も併せて行ってきた。治癒切除を目的とし、局所再発を予防する事、安全性を確保する事は達成できていると考えるが、時として術後に手術創が目立ったり、皮膚の緊張が瘢痕化や疼痛の原因となったりする事もあり、患者の精神的負担となる場合もある。近年の乳癌手術ではその根治性及び安全性だけではなく、整容性を考慮した術式が求められるようになってきている。そこで乳房温存術における皮膚切開を手術創が目立ちにくいとされる傍乳輪切開とする事で整容性の向上をはかり、またその切開をジグザグ切開とする事で切開創の延長効果で十分な手術視野を確保し、安全性も担保できると考える。

(共同研究者)
前田茂人、平山昂仙

対する患者の満足度

②副次評価項目：術後合併症の有無

A. 研究目的

乳癌に対する乳房部分切除における傍乳輪ジグザグ切開法の有効性と安全性を検討する。

B. 研究方法

・研究対象

西暦 2007 年 4 月 1 日以降に長崎医療センター外科で乳癌に対し、乳房部分切除手術を行った患者を対象とする。

当科では乳癌に対する乳房温存術(乳房部分切除術)における傍乳輪ジグザグ切開法を検討した研究はないため、前向き研究で情報を収集する。また、当科で過去に行った乳癌に対する乳房温存術(乳房部分切除術)における直上切開法の症例に関して、後向き研究で情報を収集する。

・患者選択基準

① 初発、② 単発、③ 腫瘍径 3cm 以下、④ 腫瘍乳頭間距離 5cm 以内、⑤ 皮膚浸潤なし(皮膚と腫瘍の距離が 1cm 未満)、⑥ 胸壁浸潤なし

・除外基準

① 手術操作困難で術中判断で別の追加切開を行った症例、② 胸部手術既往例、③ 再手術症例、その他研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者

・主要、副次評価項目

①主要評価項目：乳癌に対する乳房部分切除における傍乳輪ジグザグ切開法後の整容性に

C. 研究結果、D. 考察

本研究を申請した時点で患者の”満足度”を評価する方法を定まっていなかった。外科領域における術後の整容性評価には従来、医師による客観的評価が行われてきたが、その方法は今回の検討に合致しない。患者の主観である”満足度”を評価する方法として種々の報告があるが、本研究では Body Image Score(以下、BIS)を用いた。直上切開群 22 例に対する満足度評価では BIS 平均値:3.7, 中央値:2, 範囲:0-10 であった。研究報告時点では、傍乳輪ジグザグ切開法で手術を行った症例はない。

E. 結論

直上切開群に対する後向き観察研究では、対象となる症例に満足度評価を継続する。傍乳輪ジグザグ切開群に対する前向き観察研究は手術症例 50 例を目指す。両群を propensity score matching し、解析を行う。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

各がん腫における Nivolumab 投与患者の投与期間に関連する臨床背景の解析

薬剤部・薬務主任 金澤 絵莉

研究要旨：【背景】Nivolumab は複数がん腫で広く用いられているが各臨床試験の対象患者と実臨床では患者背景が異なっている。効果予測因子の報告もあるが非小細胞肺癌患者のみが対象で他がん種は含まれていない。【目的】Nivolumab の投与期間に影響を与える因子について各がん腫で調査する。【方法】多施設共同後向き観察研究、各がん腫で因子について統計処理を行う。【結果】頭頸部癌・扁平上皮癌患者の PS, CDDP 累積投与量(200mg/m²未満/以上)が Nivolumab の投与継続期間と関連があった。

(共同研究者)

藤本俊史, 田中藤信, 谷口堅, 長島聖二, 西山仁, 鹿子木桂, 石川博士, 橋本雅司, 谷口潤, 木村滋, 林淳一郎, 高城沙也香

A. 研究目的

Nivolumab は悪性黒色腫に対して 2014 年 7 月に国内で承認された世界初のヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体である。非小細胞肺癌, 腎細胞癌, 古典的ホジキンリンパ腫, 頭頸部癌, 胃癌に適応を有している。当院でも各診療科で治療に用いられているが, 各臨床試験での登録基準は Performance Status

(ECOG) が 0~1 など良好な状態に限られた患者のみが該当しており¹⁾, 実臨床と異なっている。国内で喫煙者, PS, および EGFR 突然変異/ALK 転位が効果予測因子であるとの報告があるが, 非小細胞肺癌患者のみが対象で他がん種は含まれていない²⁾。

本研究では Nivolumab が投与された悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 腎細胞癌, 頭頸部癌, 胃癌患者を対象とし, Nivolumab 投与患者の投与期間に影響を与える因子を後方視的に調査する。

B. 研究方法

- ・デザイン：多施設共同後向き観察研究
- ・施設：長崎医療センター, 九州医療センター, 鹿児島医療センター
- ・研究対象患者：西暦 2016 年 1 月 1 日から西暦 2018 年 8 月 31 日までに Nivolumab が投与された悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 腎細胞癌, 頭頸部癌, 胃癌患者
- ・除外基準：Nivolumab 投与期間が各がん腫の

臨床試験の無増悪生存期間もしくは各がん種の Nivolumab 投与期間の中央値を満たしていない投与継続中の患者/Nivolumab 投与期間が各がん腫の臨床試験の無増悪生存期間もしくは Nivolumab 投与期間の中央値を満たさずに副作用で中止になった患者

- ・研究対象者について, 下記の臨床情報を診療録より後方視的に診療録から調査した。
- ・臨床所見：がん種, 年齢, 性別, Performance Status (ECOG), 喫煙歴, 臨床病期, EGFR 遺伝子変異, ALK 遺伝子変異,
- ・血液所見：TSH, FT 3, FT 4, ACTH, コルチゾール, AST, ALT, CRE など副作用確認に使用
- ・病理学的所見：組織型
- ・治療歴：放射線治療歴, 前化学療法治療歴, CDDP 治療歴, CDDP 累積投与量(200mg/m²未満/以上)
- ・予後：無増悪生存期間
- ・副作用：副作用の種類と Grade

・主要評価項目：Nivolumab が投与された悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 腎細胞癌, 頭頸部癌, 胃癌患者の Nivolumab 投与期間に影響する因子を各がん種別に 2 群に分けて比較する。

下記 I で 2 群に分けられない場合は II を使用する。

I：投与期間が各がん種の第 3 相臨床試験の無増悪生存期間（悪性黒色腫：5.1 ヶ月, 非小細胞肺癌・扁平上皮癌：3.5 ヶ月, 非小細胞肺癌・非扁平上皮癌：2.3 ヶ月, 頭頸部がん：2.0 ヶ月, 腎細胞がん：4.6 ヶ月, 胃がん：4.6 ヶ月）を超えた群と満たさなかった群

II：各がん種の Nivolumab 投与期間の中央値を超えた群と満たさなかった群

I で 2 群を分けた場合は PFS 超過群/未達群,

II で分けた場合は中央値超過群/未満群と記載した。

2018 年 10 月以降も投与継続中の患者が含まれる場合は投与開始～2018 年 10 月までの期間を中央値算出に使用した。

・副次評価項目：副作用の発現有無と Grade

上記の調査項目を Fisher の正確確率検定、対応のない t-検定または Mann-Whitney の U 検定を行い、 $P < 0.05$ となった因子について多変量 Logistic 回帰分析を行った。

年齢は平均値±標準偏差で記載した。

副作用評価には CTCAE v 4.0-JCOG を用いた。

統計解析には EXCEL 統計 ver. 7.0 : (株) エスミを用いた。

C. 研究結果

研究対象者の選定：

悪性黒色腫患者 24 名のうち 23 名であった（除外基準該当 1 名を除く）

非小細胞肺癌患者 34 名のうち非扁平上皮癌は 20 名、扁平上皮癌は 10 名であった（腺癌・扁平上皮癌混在の組織型で 2 名、LCNEC で 1 名、組織型不明にて 1 名を除く）。

腎細胞癌患者 19 名のうち組織型が淡明細胞癌の 11 名であった（組織型が非淡明細胞患者の 2 名、組織型不明の 5 名、除外基準該当患者 1 名を除く）。

頭頸部癌患者 31 名のうち組織型が扁平上皮癌の 25 名であった（組織型が腺癌の 3 名、組織型不明の 1 名、除外基準該当の 2 名を除く）。

胃癌患者のうち組織型が胃癌取扱い規約（第 14 版）記載の一般型のみで 26 名のうち 25 名であった（除外基準該当 1 名を除く）

表 1－7 に各がん腫における Nivolumab 投与患者の投与期間に関連する臨床背景の解析結果を記載した。

単変量解析では頭頸部癌患者の PS, CDDP 累積投与量(200mg/m²未満/以上)で有意差を認めた。上記 2 項目の多変量解析で有意差を認めた。

表 1. 悪性黒色腫

	PFS 超過群 (n=12)	PFS 未満群 (n=11)	P 値
年齢	74.2±13.1	70.1±7.48	0.131
性別（男/女）	8/4	5/6	0.273
PS（0-1/2-3）	11/1	7/4	0.131
病期（Ⅲ/Ⅳ/不明）	1/10/1	2/9/0	0.500
喫煙歴（有/無/不明）	4/2/6	1/4/6	0.175
前治療歴（0/1/不明）	9/2/1	6/5/0	0.181
CDDP 投与歴（有/無）	0/12	0/11	—
放射線治療歴（有/無/不明）	4/7/1	3/8/0	0.500

表 2. 非小細胞肺癌・扁平上皮癌

中央値=51 日

	中央値超過群 (n=5)	中央値未滿群 (n=5)	P 値
年齢	67 ± 10. 2	72. 8 ± 5. 44	0. 207
性別 (男/女)	5/0	5/0	—
PS (0-1/2-3)	4/1	5/0	—
病期 (Ⅲ/Ⅳ)	2/3	1/4	0. 500
EGFR 遺伝子変異 (+/-/不明)	0/2/3	0/1/4	0. 778
ALK 遺伝子変異 (+/-/不明)	0/1/4	0/1/4	0. 778
喫煙歴 (有/無)	5/0	5/0	—
前治療歴 (0-1/2-3)	3/2	3/2	0. 738
CDDP 投与歴 (有/無)	3/2	0/5	—
CDDP 累積投与量 (200mg/m ² 未滿/以上)	4/1	5/0	—
放射線治療歴 (有/無)	2/3	2/3	0. 738

表 3. 非小細胞肺癌・非扁平上皮癌

	PFS 超過群 (n=13)	PFS 未滿群 (n=7)	P 値
年齢	66. 4 ± 10. 1	69. 8 ± 7. 98	0. 320
性別 (男/女)	9/4	6/1	0. 406
PS (0-1/2-3)	10/3	5/2	0. 594
病期 (不明/Ⅳ)	1/12	0/7	—
EGFR 遺伝子変異 (+/-/不明)	2/10/1	1/5/0	0. 730
ALK 遺伝子変異 (+/-/不明)	0/11/2	1/5/1	—
喫煙歴 (有/無/不明)	10/3/0	5/1/1	0. 627
前治療歴 (1-4/5 以上)	11/2	6/1	0. 730
CDDP 投与歴 (有/無)	7/6	3/4	0. 500
CDDP 累積投与量 (200mg/m ² 未滿/以上)	8/5	6/1	0. 277
放射線治療歴 (有/無)	6/7	2/5	0. 392

表 4. 腎細胞癌・淡明細胞癌

中央値=138 日

	中央値超過 (n=4)	中央値未滿群 (n=4)	P 値
年齢	69.5±20.7	60.5±12.3	0.564
性別 (男/女)	2/2	3/1	0.500
PS (0-1/2-3)	2/2	3/1	0.500
病期 (Ⅲ/Ⅳ)	0/4	0/4	—
喫煙歴 (有/無/不明)	0/2/2	0/2/2	—
前治療歴 (0-1/2-4)	1/3	2/2	0.500
CDDP 投与歴 (有/無)	0/4	0/4	—
放射線治療歴 (有/無)	0/4	0/4	—

表 5. 頭頸部癌・扁平上皮癌

	PFS 超過群 (n=16)	PFS 未滿群 (n=9)	P 値
年齢	61.0±8.17	62.1±6.48	0.932
性別 (男/女)	12/4	7/2	0.637
PS (0-1/2-3)	15/1	5/4	0.040
病期 (Ⅲ/Ⅳ/不明)	1/14/1	0/9/0	—
喫煙歴 (有/無/不明)	13/2/1	8/1/0	0.692
前治療歴 (1-2/3-4)	14/2	7/2	0.458
CDDP 投与歴 (有/無)	15/1	8/1	0.600
CDDP 累積投与量 (200mg/m ² 未滿/以上)	5/11	8/1	0.008
CDDP 累積投与量 (mg/m ²)	238.8±111.3	88±95.2	0.004
放射線治療歴 (有/無)	16/0	8/1	—
CDDP 累積投与量 (300mg/m ² 未滿/以上)	9/7	8/1	0.107

表 6. 胃癌

中央値=89 日

	中央値 超過群 (n=13)	中央値 未満群 (n=12)	P 値
年齢	66.5±14.0	66.5±8.38	0.644
性別 (男/女)	7/6	10/2	0.125
PS (0-1/2-3)	11/2	11/1	0.531
病期 (Ⅲ/Ⅳ/不明)	3/9/1	1/11/0	0.295
喫煙歴 (有/無)	7/5/1	7/4/1	0.567
前治療歴 (1-2/3-4)	8/5	10/2	0.223
CDDP 投与歴 (有/無)	5/8	2/10	0.223
CDDP 累積投与量 (200mg/m ² 未満/以上)	8/5	11/1	0.097
放射線治療歴 (有/無)	1/12	2/9	0.435

表 7. 多変量解析

	p 値	オッズ比	95%信頼区間	
			下限値	上限値
頭頸部癌 PS (0-1/2-3)	0.044	12.00	1.07	134.11
頭頸部癌 CDDP 累積投与量 (200mg/m ² 未満/以上)	0.016	17.60	1.71	181.29

副作用：

＜悪性黒色腫＞

皮膚障害 (G1:1 件) / 肺障害 (G1:3 件) / 肝・胆・膵障害 (G1:1 件, G2:1 件, G4:1 件) 甲状腺機能低下症 (G2:2 件) / 倦怠感 (G1:1 件, G2:1 件)

＜非小細胞肺癌・扁平上皮癌＞

肺障害 (G2:2 件, G3:1 件) / 甲状腺機能低下症 (G1:1 件) / 下垂体機能障害 (無症状もしくは軽度) / Ⅱ型糖尿病発症 1 件

＜非小細胞肺癌・非扁平上皮癌＞

皮膚障害 (G1:1 件, G2:3 件, G3:1 件) / 肺障害 (G2:1 件) / 甲状腺機能低下症 (G1:1 件, G2:1 件, G3:1 件) / 副腎機能障害 (G3:2 件)

＜腎細胞癌＞

皮膚障害 (G2:1 件) / 肺障害 (G1:1 件) / 肝・胆・膵障害 (3 件 G 不明) / 甲状腺機能低下症 (G2:1 件)

＜頭頸部癌＞

甲状腺機能低下症 (G1:1 件) / 甲状腺機能障害 (G1:1 件, G2:2 件) / 神経障害・筋障害 (G1:1 件) / 倦怠感 (G1:2 件) / 下痢・大腸炎 (G1:1 件)

＜胃癌＞

皮膚障害 (G1:2 件, G2:1 件) / 肺障害 (G3:1 件) / 肝・胆・膵障害 (G1:2 件, G2:3 件, G3:1 件, G4:1 件) / 甲状腺機能低下症 (G2:2 件) / 甲状腺機能障害 (G1:1 件, G2:1 件) 倦怠感 (G1:1 件, G2:1 件) / 神経障害・筋障害 (G4:1 件) / 倦怠感 (G1:2 件, G3:1 件) / 腎機能障害 (G1:1 件)

D. 考察

Nivolumab は国内で喫煙者, PS, および EGFR 突然変異/ALK 転位が効果予測因子であるとの報告があるが, 非小細胞肺癌患者のみが対象で他がん種は含まれていない²⁾. 今回各がん種の年齢, 性別, PS, 病期, EGFR 遺伝子変異, ALK 遺伝子変異, 喫煙歴, 前治療歴, CDDP 投与歴, CDDP 累積投与量(200mg/m²未満/以上), 放射線治療歴について検討したが, 頭頸部癌・扁平上皮癌患者以外では Nivolumab の投与期間に影響を与える因子について関連はなかった.

頭頸部癌・扁平上皮癌患者の CDDP 累積投与量(200mg/m²未満/以上)が Nivolumab の投与期間に影響を与える因子として関連があった. 化学療法, 放射線療法, プラチナ製剤が免疫療法に影響を与えると³⁾の報告もあり, CDDP の前投与が Nivolumab の継続投与に影響があったと考える. 頸部癌・扁平上皮癌における CDDP 投与は抗腫瘍免疫を変化させ PD - 1/PD - L1 阻害に相乗作用を示す⁴⁾との前臨床報告もあり, 表 5. 頭頸部癌・扁平上皮癌枠外記載の CDDP 累積投与量(300mg/m²未満/以上)が Nivolumab の継続投与と関連がなかった点, CDDP 累積投与量(200mg/m²未満/以上)は Nivolumab の継続投与と関連があった点から, CDDP の用量が Nivolumab の継続投与に関与している可能性があると考え. PS が Nivolumab 投与期間に影響を与えた要因として, PS と CDDP 累積投与量に交絡関係が示唆される. CDDP は腎機能障害, 悪心, 骨髄抑制, 倦怠感など副作用が多く, 全身状態が良好な患者の方が前治療の CDDP 投与に耐えうる事が推測される.

頭頸部癌・扁平上皮癌患者以外で Nivolumab の投与期間に関連する臨床背景について関連はなかった. 症例数が少なかったことも要因と考え. 今後症例数を増やして検討する.

E. 結論

頭頸部癌・扁平上皮癌患者の CDDP 累積投与量(200mg/m²未満/以上), PS が Nivolumab 投与継続に関与している結果となった.

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) Robert C. et al. : N. Engl. J. Med., 372(4):320, 2015.
- 2) Weber J. S. et al. : Lancet Oncol., 16(4):375, 2015.
- 3) Brahmer J. et al. : N. Engl. J. Med., 373(2):123, 2015.
- 4) Borghaei H. et al. : N. Engl. J. Med., 373(17):1627, 2015.
- 5) Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., 373(19):1803, 2015.
- 6) Ferris R. L. et al. : N. Engl. J. Med., 375(19):1856, 2016.
- 7) Kang Y. K. et al. : Lancet 2017 (in press)
- 8) Daichi F, Hiroshige Y, Yuki K. et al. : Lung Cancer. 2018;119:14-20.
- 9) Michael H Kershaw. et al. : OncoImmunology 2:9, e25962; September 2013
- 10) Tran Ll. et al. : Cancer Immunol Res. 2017 Dec;5(12):1141-1151.

担癌血液透析患者における白金製剤使用例の報告

泌尿器科・レジデント 松田 剛

研究要旨： 過去 5 年間（2013 年 4 月 1 日～2018 年 9 月 30 日）に当院での血液透析患者で癌と診断された患者は 150 名おり、そのうち、血液透析施行中に白金製剤を使用した患者は 2 症例であった。対照として白金製剤を使用した非透析患者は 1331 人存在した。2012 年から 2017 年の 5 年間の当院癌登録者数は 9804 人であった。此の事より血液透析患者では白金製剤はほとんど使用されていないことが分かった。

白金製剤を使用した血液透析患者の 2 症例では有害事象は Grade3 以下であった。

（共同研究者）

鹿子木 桂，足立美沙，錦戸雅春

透析人口の増加，高齢化に伴い担癌の透析患者も増加している。現在でも白金製剤を含む化学療法が使用されることも多い。しかしながら白金製剤は透析患者では投与量，透析の開始時間や施行時間などコンセンサスはない。

A. 研究目的

当院の血液透析中の癌患者での白金製剤の使用と効果や合併症が，非透析患者とどう違うかを比較し，血液透析患者における白金製剤の使用の是非や輸液量・透析時間等の現状を把握し，今後の治療の一助とすることを目的とした。

B. 研究方法

研究デザインー後ろ向きコホート研究

①対象を血液透析施行中に白金製剤を投与した患者とし，②対照群として，白金製剤を使用した非透析患者を選定した。2013 年 4 月 1 日～2018 年 9 月 30 日に当院に入院し，①または②の条件を満たした患者を抽出した。

C. 研究結果

2013 年 4 月 1 日～2018 年 9 月 30 日）に当院での血液透析患者で癌と診断された患者は 150 名おり，そのうち，血液透析施行中に白金製剤を使用した患者は 2 症例であった。対照として白金製剤を使用した非透析患者は 1331 人存在した。2012 年から 2017 年の 5 年間の当院癌登録者数は 9804 人であった。此の事より血液透析患者では白金製剤はほとんど使用されていないことが分かった。

血液透析施行中に白金製剤を使用した症例①：

男性 69 歳，膀胱癌 cT4N2M0 に対し，GC（GEM+CDDP）を施行。放射線併用（骨盤部 60Gy/30Fr）CDDP は 50%に減量し，投与終了後 1～2 時間後に血液透析を開始。透析時間は 4 時間。8 コース終了後に PD となった。1 コース目終了後の有熱性好中球減少症（Grade3）以外に有害事象は見られず。

症例②：女性 56 歳，膣癌，cT4NxMx，LINAC（50.4Gy）後の再発に対し，TC（PTX+CBDCA）を施行。CBDCA は AUC5 に設定し，減量はなし。CBDCA は非透析日に投与。3 コース目終了後に PD と診断された。Grade3 以上の有害事象は見られず。

D. 考察

透析患者においても，腎細胞癌以外の癌発症率は非透析患者と変わりがなく，白金製剤使用の需要はあると思われるが，現在，減量率や投与後の透析開始までの時間や透析時間のコンセンサスがなく，使用が難しい。当院の 2 症例では FN 以外の Grade3 の有害事象なく，継続投与が可能であった。

E. 結論

当院では過去 5 年で血液透析患者への白金製剤使用症例は 2 症例であった。今後透析患者の増加，高齢化に伴い，透析患者における白金製剤の需要が増えることが予測され，データの蓄積が望まれる。

F. 研究発表

1) 論文発表

症例①の症例報告を予定

2) 学会発表

(1) 第 52 回九州人工透析研究会総会への発表を予定

ドクターヘリ現場活動で救急隊員の抱く課題に関する研究

高度救命救急センター・看護師 里吉 拓海

研究要旨： ドクターヘリによる病院前救急診療は医師・看護師に加え救急救命士及び救急隊など他職種との連携が必要不可欠となってくる。病院内救急診療と違い限られた空間・時間・資機材の中で質の高い救急診療を提供しつつ、現場滞在時間を短縮し医療機関への搬送することで患者の救命率・後遺症の軽減につながると考える。そこで、現場活動で協働する救急救命士の抱く課題を調査した。結果、救急救命士の抱く課題とその傾向が明らかとなった。また、フライトナースとの意識の違いも明らかとなった。今回の結果をもとに今後のドクターヘリ病院前救急診療がより充実した連携が図れ、質の高い医療の提供ができるよう考察を行った。

(共同研究者)
今里純子，中道親昭

A. 研究目的

長崎県ドクターヘリは平成 18 年 12 年より運行開始し、年間約 800 件出動し病院前救急診療を行っている。長崎県は広域かつ複雑な地形に加え、離島も多い。それによりドクターヘリのカバーする地域は他県に比べ広域となっており、より早期に医療介入を開始するための手段としては必要不可欠となっている。ドクターヘリによる病院前救急診療では、病院内診療と異なりランデブーポイントで待機した救急車内や傷病者の自宅や事故現場などで行なわれる。それに加え、限られた時間や空間、資機材、マンパワーの中で医療行為を行うことが多い。限られた条件の中でより質の高い救急医療を提供するためには医師・看護師と共に活動する現場救急救命士との連携が重要となってくる。円滑な連携が図れ、質の高い救急医療を提供することがドクターヘリの目的である傷病者の救命・後遺症の軽減に繋がるのではないかと考える。現在年 5 回の消防機関との症例検討会やシミュレーション、勉強会など症例の振り返りや連携強化のための取り組みを行っている。しかし、救急救命士の現場対応で生じた課題や疑問などをタイムリーに把握できていない現状であった。そこで、今回救急救命士とフライトナースに対して現場活動で生じた課題を調査した。その結果を医師・看護師がとらえ現場活動において救急救命士との連携に生かして行きたいと考え、今回の研究を報告する。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

アンケートを用いた量的研究

2) 研究対象者

長崎県ドクターヘリ出動事案に対応した長崎県救急救命士及び長崎県ドクターヘリ フライトナース

3) 研究期間

平成 30 年 6 月 4 日～平成 30 年 11 月 31 日
(調査対象期間：平成 30 年 6 月 4 日～8 月 31 日)

4) データ収集方法

①独自で作成したアンケートを使用しドクターヘリ出動時に対応した救急救命士へ手渡し。(病院間搬送時は除く)その後研究に同意を得た際は回答し郵送にて回収した。

②分析方法

救急救命士とフライトナースに行ったアンケートの結果を、マンホイットニ検定を用い、救急救命士とフライトナース及び救急救命士の「経験年数」「DH 連携件数」「所属消防機関」の属性に分けて分析を行った。p 値<0.05 の場合を有意差ありとした。

③倫理的配慮

院内倫理審査委員会の承諾を得た。研究に用いたデータは研究終了後シュレッダーにかけ破棄する。得られた情報の保管に関しては研究代表者が管理を行い本研究以外には使用しない。対象者へはアンケートに研究に関しての依頼文章とアンケート記載方法を同封し、アンケートの回答をもって研究に同意を得たものとした。また、個人が特定できないようにした。

C. 研究結果

アンケートの回収率は救急救命士は 91%(91名 /100 名), フライトナースは 100%(9 名 / 9 名)の回答を得ることができた.

アンケートの質問項目から「情報伝達・コミュニケーション」「役割分担」「診療介助」「家族対応」「離着陸の安全管理」の categories に分けて結果を抽出した. 抽出したアンケート結果を救急救命士とフライトナース及び救急救命士の「経験年数」「DH 連携件数」「所属消防機関」の属性に分けて分析を行った.

救急救命士に内訳では救急救命士の経験年数が少ない隊員は DH 連携件数は少ないが, 他の年代に関しては DH 連携件数に大きな偏りは見られなかった. (表 1)

所属消防機関と DH 連携件数の内訳に関しては消防機関において DH 連携件数で大きな偏りは見られなかった. (表 2)

次に救急救命士経験年数をアンケートの 5 つの categories に分けて分析を行った. 結果診療介助の項目において経験の浅い 1～4 年目の救急救命士と 5 年以上の経験のある救急救命士の間で有意差を認めた. 他の 4 項目に関しては有意差は認めなかった. (表 3)

DH 連携件数による比較・分析を行った結果, 「診療介助」の項目において連携件数の少ない救急救命士と 20 件以上の経験のある救急救命士間で有意差を認めた. 他の 4 項目に関しては有意差は認めなかった. (表 4)

所属消防機関別に比較・分析を行った結果, 「診療介助」「家族対応」の項目において有意差を認めた. 「診療介助」に関して A 消防機関は 3 つの消防機関と比較して優位差を認めた. (表 5)

救急救命士経験年数と DH 連携件数で比較を行った結果, 検定においては明らかな優位差は認めなかった. しかし, 「表情伝達・コミュニケーション」と「診療の介助」において DH 連携件数が少ないほど課題を感じている割合が高い傾向にあるということが明らかとなった. 救急救命士とフライトナースで比較・分析を行った結果, 「情報伝達・コミュニケーション」「役割分担」「診療介助」「離着陸時の安全管理」「家族対応」の全ての項目において優位差を認める結果となった. (表 6)

【表 1】

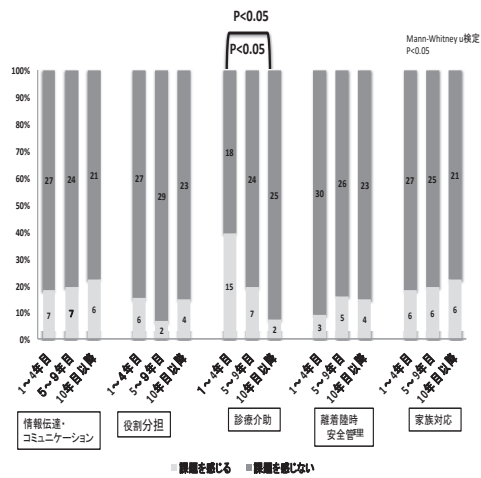
	DH連携件数	人数
1 ～ 4 年 目	1～19件	21
	20～39件	11
	40件以上	0
5 ～ 9 年 目	1～19件	11
	20～39件	12
	40件以上	8
10 年 以 上	1～19件	10
	20～39件	11
	40件以上	5

【表 2】

	DH連携件数	人数
A 消 防 機 関	1～19件	8
	20～39件	7
	40件以上	2
B 消 防 機 関	1～19件	10
	20～39件	11
	40件以上	4
C 消 防 機 関	1～19件	8
	20～39件	6
	40件以上	4
D 消 防 機 関	1～19件	7
	20～39件	4
	40件以上	3
E 消 防 機 関	1～19件	5
	20～39件	3
	40件以上	2
D 消 防 機 関	1～19件	4
	20～39件	1
	40件以上	1

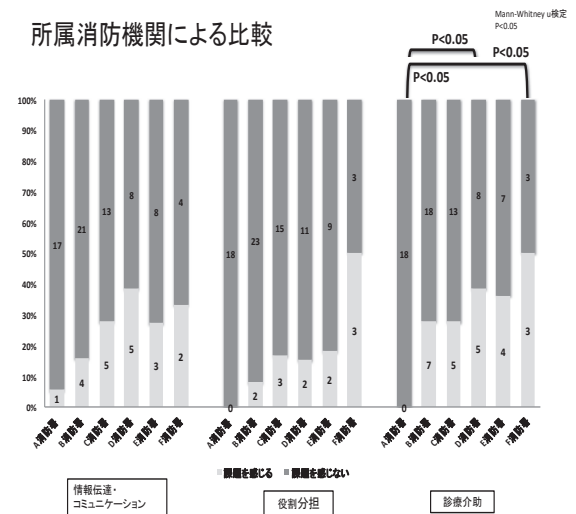
【表 3】

救急救命士経験年数による比較



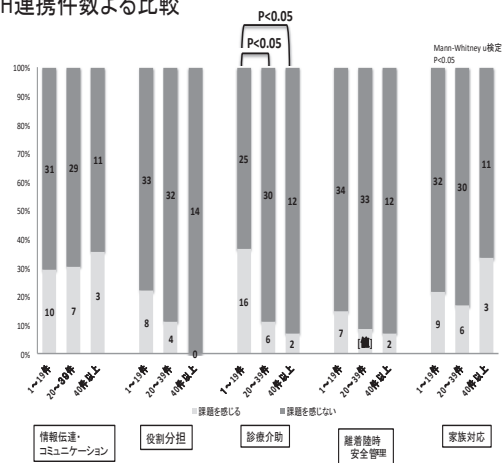
【表 5】

所属消防機関による比較

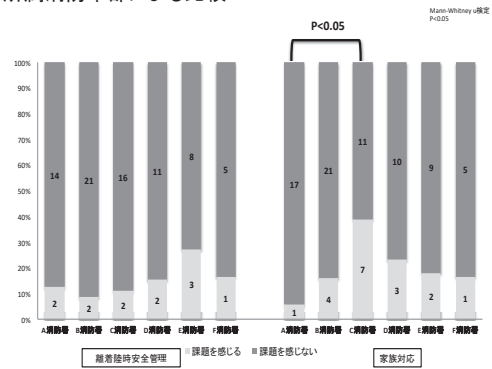


【表 4】

DH連携件数による比較

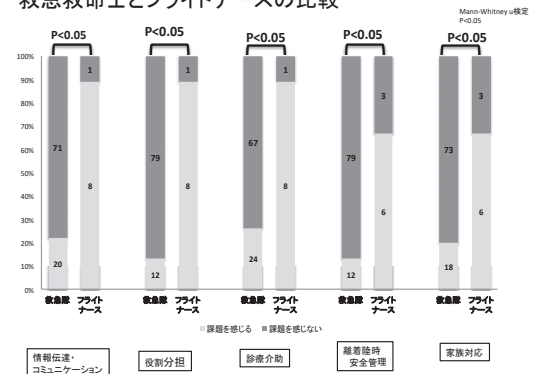


所属消防本部による比較



【表 6】

救急救命士とフライトナースの比較



D. 考察

今回アンケート調査を行い、比較・分析を行うことで救急救命士がドクターヘリ現場活動で抱えている課題とその傾向について明らかとなった。

ドクターヘリ現場では限られた情報・時間・空間・医療資機材の中でより質の高い病院前救急診療が求められる。そのためには現場活動を共にする救急救命士や救急隊員などそれぞれの職種の専門性を生かしつつ、より多くの手が効率的に動くことで時間の短縮と医療の質の向上につながると考えられる。その為に現在年5回の症例検討会と一部の消防機関に対して勉強会・シミュレーションを実施している。今回ドクターヘリ連携経験の少ない救急救命士が現場活動で課題を感じていることが明らかとなった結果を踏まえ、「情報伝達・コミュニケーション」「診療介助」に焦点を当てたシミュレーションの必要性を消防機関に周知しDH連携経験不足を補っていく必要がある。

次に救急救命士とフライトナース間で全ての項目において有意差が生じた結果から特に連携経験の少ない救急救命士はドクターヘリによる病院前救急診療に対して、不慣れや経験不足による不安から苦手意識が生じてしまい受動的な行動になってしまっているのではないかと考えた。しかし、限られた時間と空間の中で協働して活動を行うチームとして受動的な行動はチーム力の低下を招いてしまう可能性がある。その結果、現場滞在時間の延長や提供する医療の質の低下をきたしかねない。また、現場活動が難航し救急救命士がさらに苦手意識や不安を抱くことになり負の連鎖を招いてしまうリスクがある。このような救急救命士の受動的行動の変容のために勉強会やシミュレーションを通してドクターヘリ診療システムの周知と徹底を行い、普段の救急外来や救急救命士の病院実習を通してスキル向上を図るとともに、コミュニケーションをとり顔の見える関係作りを行いお互いが尊重しあえる関係の構築を行うことで能動的な行動へ変容していくのではないかと考える。また、現場活動で良好なチームワーク構築のためにフライトナースに求められるものとして、現場の状況を的確に判断し、それぞれの職種が互いを尊重しつつ最大限の能力を発揮できるようにコーディネート及びマネジメント能力が必要となると考える。

このように傷病者を中心とした良好なチームワークが構築されることで、円滑な診療となり、

その結果現場滞在時間の短縮及びドクターヘリの目的である救命率の向上・後遺症の軽減につながると考える。

E. 結論

本研究に取り組んだ結果、以下のことが明らかとなった。

1. 救急救命士はドクターヘリ連携経験が少ないほど「情報伝達・コミュニケーション」「診療介助」において課題を感じていた。
2. フライトナースは「情報伝達・コミュニケーション」「役割分担」「診療介助」「離着陸時の安全管理」「家族対応」の全ての項目において課題を感じており、救急救命士の意識と相反していた。
3. 上記の課題を改善するようなシミュレーションの必要性が示唆された。

F. 研究発表

1) 論文発表

2) 学会発表

- (1) 里吉拓海, 今里純子, 中道親昭. ドクターヘリ現場活動で救急隊員の抱く課題. 第26回長崎救急医学会. 諫早, 2018. 09. 01.
- (2) 里吉拓海, 今里純子, 中道親昭. ドクターヘリ現場活動で救急隊員の抱く課題に関する研究. 第25回日本航空医療学会. 青森, 2018. 11. 03.

<参考文献>

- 1) ドクターヘリ従事者研修テキスト
- 2) 救急看護 ケア・アセスメントとトリアージ
- 3) プレホスピタル・ケア 第18巻第4号
- 4) フライトナースハンドブック

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター

院内臨床研究報告書

(平成 30 年度)

発 行 日 平成 3 1 年 3 月 3 1 日

編集・発行 独立行政法人国立病院機構
長崎医療センター・臨床研究センター

〒856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1
電話 0957-52-3121 (代)