

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

令和元年度



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性能 (中間報告 第2報)	
2. 野口 美帆 (形成外科)	8
乳児血管腫に対するプロプラノロールの治療効果	
3. 吉永 龍史 (リハビリテーション科)	13
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	
4. 中島 真帆 (皮膚科)	21
免疫組織化学染色によるAdult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) と Mogamulizumab治療後のcutaneous adverse reactions (CAR) の再評価と CARに関するリスク因子の検討	
5. 岩永 真悟 (臨床検査科)	30
当院における血液培養の培養状況分析	
6. 町野 隆介 (呼吸器外科)	35
肺切除術患者における術前CTでの冠動脈石灰化評価の重要性の検討	
7. 江島 遥 (臨床検査科)	38
当院の劇症型溶血性連鎖球菌感染症 (STSS) の比較検討とその他の重症感染症の臨床背景および分離状況	
8. 原 健太朗 (看護部・手術センター)	44
手術室内での適正な周術期入退室マネジメントを目指した時間区分データの解析	
9. 古賀 恵 (産婦人科)	51
分娩後出血におけるトラネキサム酸投与に関する検討	
10. 小林慎一郎 (外科)	55
胸部中部下部食道癌手術症例における反回神経周囲リンパ節の臨床病理学的診断の意義	
11. 末永 英世 (小児科)	57
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	
12. 平山 昂仙 (外科)	60
乳房温存術は整容性に優れているか? ～患者が本来求めた body image～	
13. 種岡 飛翔 (小児科)	63
極低出生体重児及び超低出生体重児における血清IgG値の推移についての検討	
14. 山下 万平 (外科)	66
膵頭十二指腸切除術後の脂肪肝発生におけるリスク因子の検討	
15. 吉岡佐千佳 (小児科)	68
超早産児の死亡関連因子の検討	
16. 金澤 絵莉 (薬剤部)	72
頭頸部癌患者のCDDP投与後に発生した低NA血症と悪心の関連解析	
17. 川先 孝幸 (形成外科)	76
術後創離開の創閉鎖遅延に与える影響の検討	
18. 森塚 倫也 (統括診療部・JNP)	79
脳神経外科患者における尿路感染症発症状況～JNP導入効果の検討～	

19.	石橋 信弘 (小児科) 小児急性脳症における予後不良因子の検討	83
20.	野田 恵佑 (外科) 人工肛門造設術に対するスプレー式癒着防止剤 (アドスプレー®) の有効性の検討	86
21.	米澤 武人 (リハビリテーション科) 急性期病院における廃用症候群患者へのリハビリテーション介入が 日常生活動作に及ぼす要因	88
22.	最勝寺佑介 (総合診療科) 血液培養検査における同一肢からの検体採取と検査陽性率に関する検討	91
23.	有森諒太郎 (小児科) Epstein - Barr Virus (EBV) 性伝染性単核症におけるステロイド治療についての 後方視的検討	93
24.	宮副 祥一 (小児科) 極低出生体重児における修正40週で撮像した拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging;DTI)所見と発達予後の関連について	96
25.	福岡 操 (産婦人科) 妊娠糖尿病における簡素化インスリン療法の有効性、安全性に関する検討	98
26.	鈴木はるか (形成外科) 形成外科領域における静脈血栓塞栓症予防法を行った症例の検討	102

報 告 書

急性虫垂炎における舌診の診断性能 (中間報告 第2報)

Tongue coating in acute appendicitis “The sensitive sign of acute appendicitis”

総合診療科・医師 森 英毅

研究要旨:【背景】急性虫垂炎は頻度の高い急性疾患である。合併症予防のため早期診断を行う必要があるが、全例でCT検査などの侵襲的画像検査を行うのは不適切である。病歴、身体診察、簡易検査による診断方略の確立が望まれる。舌の診察は簡易に実施しうる身体診察の一つである。生体内の様々な状態を反映するとされるが急性虫垂炎に対する診断性能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性能を明らかにすること。【研究デザイン】前向きコホート研究【セッティング, 対象】単一三次医療機関(長崎医療センター) 2018年9月1日から2020年8月31日の期間で同施設の総合診療科外来・救急外来を受診した20歳以上の成人のうち臨床症候から急性虫垂炎が鑑別診断として挙げられたものを研究対象とした。(本中間報告では2019年12月31日までの期間で得られたデータを解析した。)【主たる要因】舌苔の定量的指標であるTongue Coating Index (TCI)を目的検査(Index Test)とした。急性虫垂炎の至適基準(Reference Standard)は、症候・検査結果から急性虫垂炎と診断され治療がなされたもの、あるいは病理診断されたものとした。目的検査と至適基準は独立して判定された。【倫理的配慮】本研究は院内倫理委員会の承認の元、行われた。【統計解析方法】診断性能(ROC (Receiver Operating Characteristics) 曲線下面積 AUC (area under the curve), 感度, 特異度, 陽性尤度比, 陰性尤度比)【結果】92名の患者が組み入れ基準を満たし、2名を除外した90名を統計解析した。(年齢中央値39歳(四分位:32-50), 男性38名(42.2%))。Alvarado scoreにTCIを加えたAUCは0.67(95%CI 0.56-0.78)であった。Alvarado score ≤ 5 かつTCI ≤ 4 では感度0.94(0.81-0.99), 特異度0.26(0.15-0.39), 陽性尤度比1.27(1.06-1.51), 陰性尤度比0.22(0.05-0.93)であり、女性、舌後部TCIでは診断性能はさらに良好であった。(AUC 0.76(95%CI 0.62-0.90))【結論】舌苔に乏しいことは急性虫垂炎の除外に有用である可能性がある。

(共同研究者)

山崎一美, 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。現在においても実

臨床で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言い難い場合も多く、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)。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⁽⁹⁾はあるが、その具体的な診断性能について検討し、報告したものはこれまでなかった。

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身体所見とすれば実臨床において有用であると考えられる。舌診の急性虫垂炎に対する診断特性を明らかにすることが本研究の目的である。

B. 研究方法

研究デザイン:

前向きコホート研究

研究期間・研究セッティング：

2018年9月1日から2020年8月31日の24ヶ月間で単一三次医療機関（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対象とした。

取得データ：

同意が得られ，研究対象となった患者について，患者基本データとして来院日時，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⁾を取得した。

舌の評価に関しては，目的検査（Index Test）として信頼性，妥当性に優れた舌苔の定量的尺度とされているTongue Coating Index (TCI)⁽¹⁰⁾を用いた。TCIの測定は外来受診時に指定のデジタルカメラを用いたデジタル記録として保存の後，後日2名の評価者（診療看護師）が，至適基準が盲検化された状態でそれぞれ独立にスコアリングを行い，2名の平均値を算出した。

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。目的検査は対象患者すべてに行われ，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，Verification bias・Work-up biasの予防を行なった。

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）曲線下面積AUC（area under the curve）を算出し，既存のAlvarado scoreとの比較検討を行った。また男女別，舌苔の部位による診断性能の差異につ

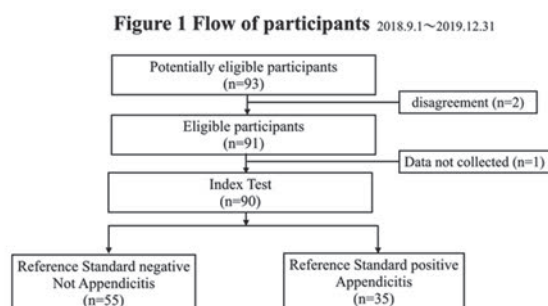
いてサブグループ解析を行った。記述統計量の算出，診断特性に関する統計学的解析はStata12.0（Stata Corp, College Station, TX）を用いて行った。両側検定とし，p-value<0.05を統計学的有意水準とした。

倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則った研究計画であり，院内倫理委員会の承認を得て実施された。（倫理委員会承認番号30047-2018年8月6日）

C. 研究結果

2018年9月1日～2019年12月31日の16ヶ月間（予定期間：2020年8月31日までの24ヶ月）で93名の患者が登録された。



登録患者のフローを Figure 1 として示した。非同意(n=2)，データ収集エラー(n=1)を除いた90名に対してIndex Testの元となる舌所見の画像記録を行い，解析を行なった。解析対象の90名のうち，急性虫垂炎と診断された虫垂炎群は35例(39%)，非虫垂炎群は55例(61%)であった。非虫垂炎群の最終診断の内訳は急性腸炎(n=21)，憩室炎(n=19)，骨盤内炎症性疾患(n=3)，腸間膜リンパ節炎(n=2)，小腸閉塞(n=2)，機能性胃腸症(n=2)，急性腎盂腎炎(n=2)，月経痛(n=1)，急性胆嚢炎(n=1)，卵巣出血(n=1)，肺炎(n=1)であった。

患者特性

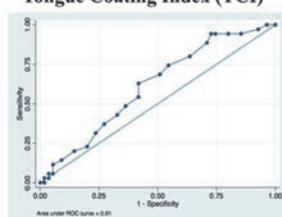
Table1として解析対象患者(n=90)の患者特性を示した。解析対象となった90名の患者の年齢中央値は39歳(四分位範囲32-50)，うち，男性は38名(42%)であった。非虫垂炎群のAlvarado scoreの中央値は6(四分位範囲3-7)，虫垂炎群の中央値は7(四分位範囲5-8)，また非急性虫垂炎群のTCIの中央値は5(四分位範囲2-7.5)，虫垂炎群の中央値は6(四分位範囲4-8)であった。

診断特性（診断識別能）

TCI と急性虫垂炎, Alvarado score の各項目, 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 に示した. TCI の AUC は 0.61 (95%信頼区間 0.49-0.73) であり, その他 Alvarado score の各項目, Alvarado score 0.66 (0.55-0.75) と遜色のない検査性能であった. Alvarado score と TCI を加えた場合の AUC は 0.67 (0.56-0.78) であった.

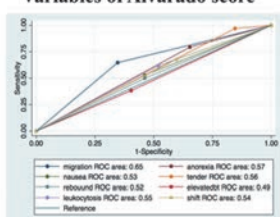
Figure 2

Tongue Coating Index (TCI)



Tongue coating index (TCI)
Migration of pain
Anorexia
Nausea
Tenderness in RLQ*
Rebound pain
Elevated temperature
Leucocytosis
Shift of WBC** to the left
RLQ* right lower quadrant WBC**, white blood cell

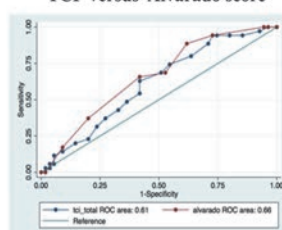
Variables of Alvarado score



AUC (95%CI)
0.61 (0.49-0.73)
migration ROC area: 0.65
nausea ROC area: 0.53
rebound ROC area: 0.52
leucocytosis ROC area: 0.55
anorexia ROC area: 0.57
tender ROC area: 0.56
alvarado ROC area: 0.49
shift ROC area: 0.54
Reference

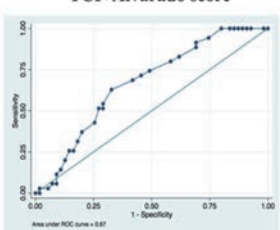
Figure 3

TCI versus Alvarado score



AUC (95%CI)
Tongue coating index (TCI) 0.61 (0.49-0.73)
Alvarado score 0.66 (0.55-0.75)
TCI+Alvarado score 0.67 (0.56-0.78)

TCI+Alvarado score



サブ解析

男女別, 舌苔の部位による検査性能の違いを, サブ解析を行い評価した. 男女別 TCI の ROC 曲線を Figure 4 に示した. 男性では AUC 0.49 (0.30-0.68) と診断識別能が不良であったのに対して, 女性では AUC 0.69 (0.54-0.84) であった.

また, 舌苔の部位で診断性能の差異について舌を前方 (anterior region), 中部 (mid region), 後方 (posterior region) の 3 部位に分けて解析を行ない, Figure 5 に示した. 前方 AUC 0.55 (0.43-0.67), 中部 AUC 0.55 (0.43-0.67) と比較し, 舌

後部 TCI の診断性能は AUC 0.65 (0.54-0.77) と優れていた. 舌後部 TCI に Alvarado score を加えた AUC は 0.70 (0.59-0.81) であった.

Figure 4

Subgroup analysis-1 Sex

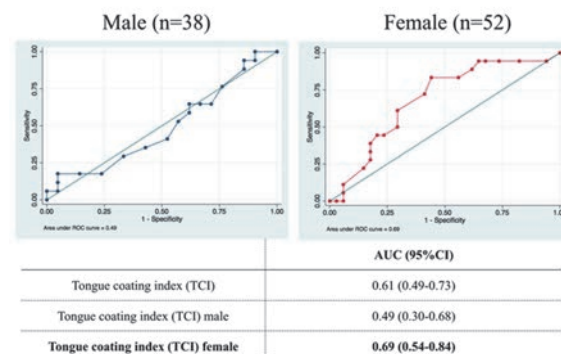
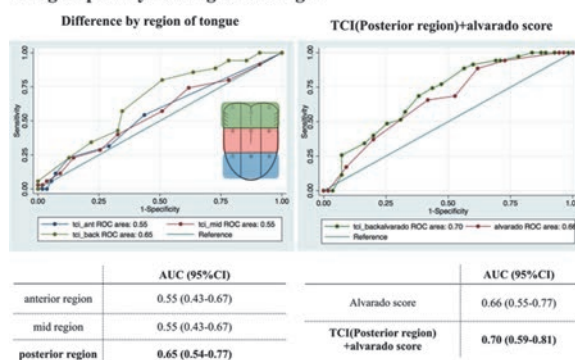


Figure 5

Subgroup analysis-2 region of tongue



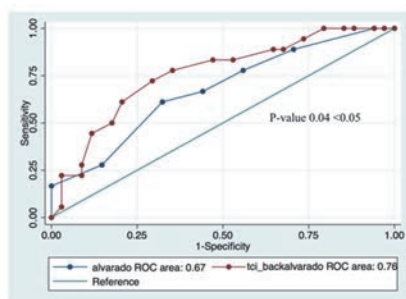
女性, かつ舌後部 TCI に Alvarado score を加えた ROC 曲線を Figure 6 に示した. 女性での舌後部 TCI に Alvarado score を加えた AUC は 0.76 (0.62-0.90) であり, Alvarado score 単独 0.67 (0.52-0.83) と比較し統計学的にも有意に診断性能が優れていた. (p-value = 0.04 < 0.05)

診断特性 (感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率・陽性尤度比・陰性尤度比)

全解析対象者 (n=90), 女性 (n=52) における TCI, Alvarado score に関する診断特性 (感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率・陽性尤度比・陰性尤度比) を Table 2, Table 3 としてそれぞれ示した. Alvarado score ≤ 5 の場合, 感度 68.6% (50.7-83.1), 特異度 47.3% (33.7-61.2), 陽性尤度比 1.30 (0.93-1.82), 陰性尤度比 0.67 (0.38-1.17) と確定診断, 除外診断ともに困難な診断特性であったが, TCI ≤ 4 と組み合わせることで感度 94.3% (80.8-99.3), 特異度 25.5% (14.7-39.0), 陽性尤度比 1.27 (1.06-1.51), 陰性尤度比 0.22 (0.05-0.95) と感度,

陰性尤度比が向上した。女性に限定すると、Alvarado score ≤ 5 かつ TCI ≤ 4 では感度 100% (74.0-100), 特異度 32.4% (17.4-50.5), 陽性尤度比 1.48 (1.17-1.87), 陰性尤度比 0 であった。

Figure 6



	AUC (95%CI)
Tongue coating index (TCI), female	0.69 (0.54-0.84)
Alvarado score, female	0.67 (0.52-0.83)
TCI(Posterior region)+alvarado score, female	0.76 (0.62-0.90)

Table 1 Clinical characteristics of participants

	Total n=90	Not Appendicitis n=55	Appendicitis n=35
Age (years) median (IQR*)	39 (32 to 50)	37 (28 to 48)	39 (35 to 69)
Male (%)	38/90 (42)	21/55 (38)	17/35 (49)
Migration of pain (%)	41/90 (46)	18/55 (33)	23/35 (66)
Anorexia (%)	63/90 (70)	35/55 (64)	28/35 (80)
Nausea (%)	43/90 (48)	25/55 (45)	18/35 (51)
Tenderness in RLQ** (%)	80/90 (89)	46/55 (84)	34/35 (97)
Rebound pain (%)	43/90 (48)	25/55 (45)	18/35 (51)
Elevated temperature (%)	34/90 (38)	21/55 (38)	13/35 (37)
WBC (/mm ³)	10,900 (8,150 to 13,100)	10,700 (8,100 to 12,300)	11,900 (8,200 to 15,200)
Shift of WBC to the left (%)	54/90 (60)	31/55 (56)	23/35 (66)
Alvarado score median (IQR*)	7 (4 to 8)	6 (3 to 7)	7 (5 to 8)
Tongue coating index median (IQR*)	5.25 (3.5 to 8)	5 (2 to 7.5)	6 (4 to 8)

IQR*, interquartile range RLQ**, right lower quadrant WBC, white blood cell

**Table 2 Diagnostic performance(with 95% CI) of TCI total(n=90)
with Alvarado score for appendicitis**

Diagnostic variables	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value(%)	Negative predictive value(%)	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
TCI≥10	11.4 (3.2-26.7)	94.5 (84.9-98.9)	57.1 (18.4-90.1)	62.7 (51.3-73.0)	2.10 (0.50-8.81)	0.94 (0.82-1.07)
TCI≤4	74.3 (56.7-87.5)	45.5 (32.0-59.4)	46.4 (33.0-60.3)	73.5 (55.6-87.1)	1.36 (1.00-1.86)	0.57 (0.30-1.07)
Alvarado score≥7	65.7 (47.8-80.9)	58.2 (44.1-71.3)	50.0 (34.9-65.1)	72.7 (57.2-85.0)	1.57 (1.06-2.33)	0.59 (0.35-0.98)
Alvarado score =5 or 6	22.9 (10.4-40.1)	80.0 (67.0-89.6)	42.1 (20.3-66.5)	62.0 (49.7-73.2)	1.14 (0.51-2.56)	0.96 (0.77-1.21)
Alvarado score≤5	68.6 (50.7-83.1)	47.3 (33.7-61.2)	45.3 (31.6-59.6)	70.3 (53.0-84.1)	1.30 (0.93-1.82)	0.67 (0.38-1.17)
Alvarado score≤4	88.6 (73.3-96.8)	38.2 (25.4-52.3)	47.7 (35.1-60.5)	84.0 (63.9-95.5)	1.43 (1.13-1.82)	0.30 (0.11-0.80)
TCI≤4 and Alvarado score≤6	91.4 (76.9-98.2)	30.9 (19.1-44.8)	45.7 (33.7-58.1)	85.0 (62.1-96.8)	1.32 (1.08-1.62)	0.28 (0.09-0.88)
TCI≤4 and Alvarado score≤5	94.3 (80.8-99.3)	25.5 (14.7-39.0)	44.6 (33.0-56.6)	87.5 (61.7-98.4)	1.27 (1.06-1.51)	0.22 (0.05-0.93)
TCI≤4 and Alvarado score≤4	100 (85.5-100)	21.8 (11.8-35.0)	44.9 (33.6-56.6)	100 (64.0-100)	1.28 (1.11-1.47)	0

**Table 3 Diagnostic performance(with 95% CI) of TCI female(n=52)
with Alvarado score for appendicitis**

Diagnostic variables	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value(%)	Negative predictive value(%)	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
TCI≥10	5.6 (0.1-27.3)	94.1 (80.3-99.3)	33.3 (0.8-90.6)	65.3 (50.4-78.3)	0.94 (0.09-9.72)	1.00 (0.87-1.15)
TCI≤4	83.3 (58.6-96.4)	55.9 (37.9-72.8)	50.0 (31.3-68.7)	86.4 (65.1-97.1)	1.89 (1.23-2.91)	0.86 (0.65-0.97)
Alvarado score≥7	61.1 (35.7-82.7)	67.6 (49.5-82.6)	50.0 (28.2-71.8)	76.7 (57.7-90.1)	1.89 (1.03-3.48)	0.58 (0.31-1.07)
Alvarado score =5 or 6	16.7 (3.6-41.4)	76.5 (58.8-89.3)	27.3 (0.6-61.0)	63.4 (46.9-77.9)	0.71 (0.21-2.35)	1.09 (0.83-1.44)
Alvarado score≤5	66.7 (41.0-86.7)	55.9 (37.9-72.8)	44.4 (25.5-64.7)	76.0 (54.9-90.6)	1.51 (0.92-2.49)	0.60 (0.29-1.22)
Alvarado score≤4	77.8 (52.4-93.6)	44.1 (27.2-62.1)	42.4 (25.5-60.8)	79.0 (54.4-93.9)	1.39 (0.95-2.05)	0.50 (0.20-1.29)
TCI≤4 and Alvarado score≤6	94.4 (72.7-99.9)	38.2 (22.2-56.4)	44.7 (28.6-61.7)	92.9 (66.1-99.8)	1.53 (1.15-2.04)	0.15 (0.02-1.02)
TCI≤4 and Alvarado score≤5	100 (74.0-100)	32.4 (17.4-50.5)	43.9 (28.5-60.3)	100 (61.5-100)	1.48 (1.17-1.87)	0
TCI≤4 and Alvarado score≤4	100 (74.0-100)	26.5 (12.9-44.4)	41.9 (27.0-57.9)	100 (55.5-100)	1.36 (1.11-1.66)	0

D. 考察

Brief summary

急性虫垂炎診断における舌苔の診断特性に関する検討を行った。前向き連続症例を対象として研究解析対象者全員に目的検査、至適基準の判定を実施した。また、目的検査 (Index Test) の評価は至適基準がブラインドされた状態で、実臨床とは関係のない評価者2名によって行われ、work-up biasを可能な限り予防した。

本研究の結果、TCI単独の診断性能は、先行研究において妥当性の評価がなされている臨床予測指標であるAlvarado score⁽¹¹⁾と遜色のないものであった。またサブ解析を行なった結果、女性、かつ舌後部ではより診断性能がより高く、TCIをAlvarado scoreと組み合わせることで、高い感度で急性虫垂炎の除外診断できる可能性があることが明らかとなった。

Comparison with other study

舌苔の主成分は剥離した上皮や唾液、食物残渣などのタンパク質とされている。⁽¹²⁾舌苔は、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先行報告^(13, 14)がある。急性虫垂炎との関連性を示唆する報告⁽⁹⁾はすでにあり、本研究結果はその報告を支持する解析結果であった。ただしこれまで舌苔の急性虫垂炎に対する診断特性を具体的に明らかにしたものではなく、新規性のある報告である。本研究結果では女性、かつ舌根部で診断性能が高かった。解析結果のみからその機序を明らかにすることはできなかったが、舌苔形成の性差・部位の違い、あるいは舌の細菌量、薬剤、喫煙、アルコール等の交絡因子の関与が可能性として考えられる。^(15, 16)

Possible explanations and implications

先行研究ではAlvarado score3点以下は低リスク群とされ、単独でも除外診断に有用であるが、4-6点での診断は不確定であり、腹部CT検査などの画像検査の追加実施が推奨されている。⁽¹⁷⁾本研究結果からAlvarado scoreに舌苔の評価を加えることで、Alvarado score4-6点の不確実なケースにおいても舌苔が乏しい場合には病歴と簡易採血、身体診察のみで急性虫垂炎を除外でき、不必要な画像検査を減らせる可能性がある。

Limitation

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、サンプルサイズが少ないこと、適応範囲が限られること (spectrum bias) が挙げられる。別コホートでの Validation Study を行い、検証を行うことが必要である。

また、急性虫垂炎診断の至適基準、いわゆるゴールドスタンダードは一般に病理組織診断とされることが多いが、臨床診断とした点も limitation である。この点に関しては近年、合併症のない急性虫垂炎においては手術治療と保存的治療の治療効果にさほど差がないことが報告⁽¹⁸⁾されており、手術を行わず保存的治療を選択するケースが増加している。ゴールドスタンダードを病理組織診断としてしまうと、確定診断症例数が減少し、研究の実施可能性を低下させてしまう可能性があった。急性虫垂炎診断におけるCT検査の検査特性は良好⁽⁴⁾であり、診療録もしくは電話連絡にて初診後7日後の経過を確認することで急性虫垂炎の診断エラーについても調整を行うことで可能な限り本limitationに対する対応を行った。

E. 結論

舌診の急性虫垂炎に対する診断特性の検討を行なった。特に女性、舌根部舌苔の程度は急性虫垂炎診断に有用である可能性があり、Alvarado score と組み合わせることで侵襲的な画像検査を実施することなく急性虫垂炎を除外できる症例が増加する可能性がある。別コホートでの検証を行う必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

予定研究期間終了後、最終報告をプライマリ・ケア関連学術雑誌へ投稿予定。

2) 学会発表

第11回プライマリ・ケア連合学会学術大会 (2020年5月) にて発表予定。

<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) Wanga BDZK. Tongue image analysis for appendicitis diagnosis. *Information Sciences*. Volume 175, Issue 3, 14 October 2005, : 160-76.
 - 10) Shimizu T, Ueda, T., Sakurai, K. New Method for Evaluation of Tongue-Coating Status. *J Oral Rehabil*. 2007;34:442~7.
 - 11) Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD. The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC medicine*. 2011;9:139.
 - 12) Ogami K, Ueda T, Ryu M, Tajima S, Sakurai K. Evaluation of Factors Associated with Tongue Coating Status in Elderly with Care Needs. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2018; 59(3):163-9.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) Kojima K. Clinical Studies on the Coated Tongue. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 1985 31(7):1659-78.
 - 16) Funahara M, Yanamoto S, Soutome S, Hayashida S, Umeda M. Clinical observation of tongue coating of perioperative patients: factors related to the number of bacteria on the tongue before and after surgery. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):223-.
 - 17) McKay R, Shepherd J. The use of the clinical scoring system by Alvarado in the decision to perform computed tomography for acute appendicitis in the ED. *The American journal of emergency medicine*. 2007;25(5):489-93.
 - 18) Sallinen V, Akl EA, You JJ, Agarwal A, Shoucair S, Vandvik PO, et al. Meta-analysis of antibiotics versus appendicectomy for non-perforated acute appendicitis. *The British journal of surgery*. 2016;103(6):656-67.

乳児血管腫に対するプロプラノロールの治療効果

形成外科・医師（専修医） 野口 美帆

研究要旨：乳児血管腫（IH）は乳児期の最も頻度の高い腫瘍の一つである。その自然消退傾向のため、かつては wait-and-see policy を取られることが多かったが、機能障害や整容的問題を生じ得る IH に対して現在はプロプラノロール内服が第一選択となっている。しかし、その適応や継続期間など仔細に関してはまだ議論が必要な段階である。今回 IH に対するプロプラノロールの有効性、安全性を検討する目的で、当科でプロプラノロール内服を行なった IH 患者について情報を収集、臨床写真の評価を行なった。臨床病型は superficial type 71.8%, mixed type 25.6%の順で多く、全体の 97.4%はレーザー治療との併用療法を行っていた。superficial type では mixed type, deep type と比較すると病変サイズの改善がやや乏しい傾向にあった。これは真皮への病変浸潤の影響と考えられ、superficial type は治療介入を検討する要素の一つとなると考えられた。また今回大半が増殖期よりレーザー治療を行っていたが、経過中に潰瘍形成は見られず経過良好であった。また内服に起因する明らかな有害事象は見られなかった。

（共同研究者）

藤岡正樹、福井希代子、松尾はるか、
川先孝幸（形成外科）

した指針は無い。

今回は当科で IH に対してプロプラノロール内服を行なった患者について、有効性と安全性について検討することを目的とした。

A. 研究目的

従来いちご状血管腫と呼称されてきた病変は 1996 年に提唱された ISSVA 分類 (=International Society of the Study of Vascular Anomalies)¹⁾ で乳児血管腫 (infantile hemangioma, 以下 IH) として良性の血管性腫瘍に分類されており、人種を問わず乳児期に見られる最も頻度の多い腫瘍の一つである。IH はその自然経過の中で増殖期、退縮期、消失期を経て消退傾向が見られるため、これまで長い間 wait-and-see policy がとられてきた。しかし未治療では 69%に何らかの後遺症を残すことが報告されており²⁾、現在では①気道狭窄など生命を脅かす病変、②眼瞼部病変による視性刺激遮断性弱視など機能障害を来す病変③、外陰部・間擦部など潰瘍形成を来す病変、④顔面・頭皮など醜状変形が目立つ病変、などがハイリスク IH とされ、治療介入を行なっている³⁾。

プロプラノロールは IH に対する全身治療として現在第一選択薬⁴⁾として推奨されているがその歴史はまだ浅く、2008 年に海外で初めて治療効果が報告され⁵⁾、2016 年に国内で保険収載された。しかし、適応や治療期間、レーザー療法との併用などについては依然確立

B. 研究方法

・対象

2015 年から 2018 年までの間に当科で乳児血管腫に対してプロプラノロール内服加療を行った患者を対象とする。

・方法

研究対象者について、下記①②の臨床情報を診療録および臨床写真より取得する。治療効果について臨床写真を用いて③のように検討する。

①臨床所見 (性別、治療開始年齢、病変に関する情報 (大きさ、部位、病型、潰瘍の有無、機能障害の有無)、治療期間、再増悪の有無、レーザー治療併用の有無)

②有害事象の有無、それによるプロプラノロール減量・中止の有無

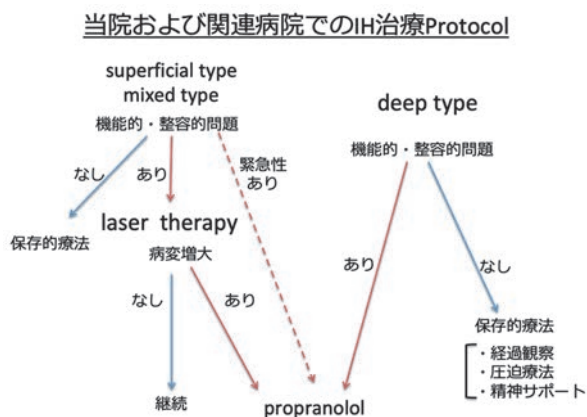
③研究対象者の匿名化した臨床写真について、形成外科専門医 3 名が「C. 色調」「S. 大きさ」「T. 病変部の緊張」をそれぞれ評価する。評価方法は 100-mm visual analog scale (VAS) を用いて、治療開始前を「0」、病変が 2 倍に増加・増悪した状態を「-100」、病変消失を「+100」と定義し、経過中の各段階で上記 3 項目について評価する。評価者 3 名の点数を

平均したものを評価結果とする。

・ 治療方法

当院および関連病院での IH 治療プロトコルを図 1 に示す。superficial type, mixed type では機能的・整容的問題を生じている病変に対してレーザー治療を開始する。レーザー治療を開始後も病変が制御されず増大を見せる場合、プロプラノロール内服を行う。レーザー治療は深在性の病変に対する治療効果は乏しいため、deep type では機能的・整容的問題を生じうる場合にレーザー治療を経ずに内服治療を行う。なお気道病変、出血、潰瘍など、緊急性があると思われる病変に対してもレーザー治療を経ずに内服治療を行う。

入院管理で内服導入を行い、いずれも 1 日 2 回の内服スケジュールで day1-2: 1mg/kg/day, da3-4: 2mg/kg/day, day5-6: 3mg/kg/day と漸増し、3mg/kg/day を維持量とする。内服に際して有害事象などが生じた際には適宜減量する。



【図 1】治療プロトコル

B. 研究結果

・ 臨床結果

症例は 36 名，そのうち経過観察が終了していたのは 27 名 (77.8%) で，病変はのべ 54 箇所，そのうち臨床写真評価が可能であったのは 39 箇所だった。性差は男児 10 名 (25.6%)，病変部位は頭頸部 69.3%，体幹 16.3%，四肢 18.4%，臨床病型は superficial type 28 箇所 (71.8%)，mixed type 10 箇所 (25.6%)，deep type 1 箇所 (2.6%) だった。経過中に潰瘍形成や機能障害を来した症例は見られず，対象症例の全てが病変消退後に整容的問題を起こしうる病

変に対しての予防的治療介入だった。内服期間中央値は 220 日 (51-1155 日)，観察期間平均値は 421.2 日，内服治療と併せてレーザー療法を併用していたのは 97.4% だった。

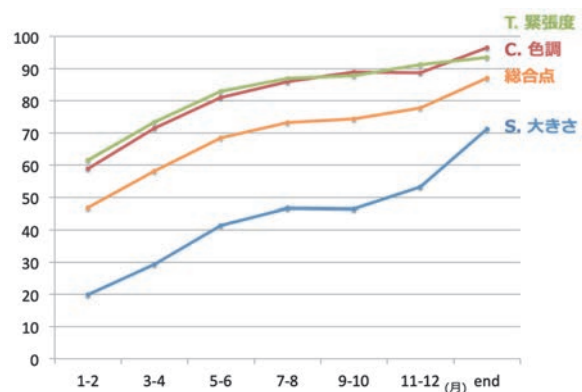
有害事象に関しては，潰瘍形成，徐脈，喘息発作，食欲減退，嘔気嘔吐などの発症はなく，内服に起因する明らかな有害事象は見られなかった。

減量して内服を継続した症例が 2 名，うち 1 名は preterm AGA (27w3d 862g) で出生し，内服開始後に血圧が低めで推移したため，大事をとって 2mg/kg/day から増量せずに継続した。1 名は保育園で内服対応できず，社会的理由で 1 日 1 回の内服となり 2mg/kg/day で継続した。

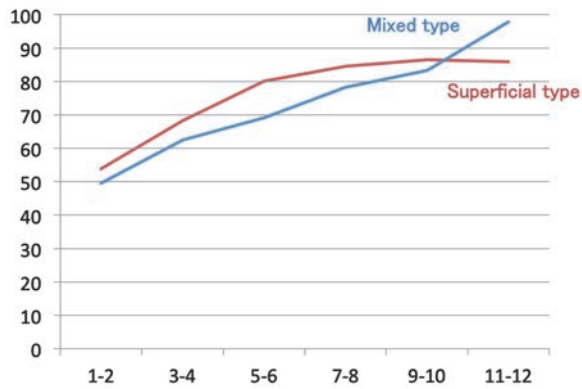
・ 治療効果

100mm-VAS での評価結果を図 2-5 に示す。「C. 色調 (以下”項目 C”)」，「S. 大きさ (以下”項目 S”)」，「T. 緊張 (以下”項目 T”)」について評価者 3 名の平均をその時点での得点とし，患者全体の得点の平均をグラフ化している。いずれの項目もほぼ増悪することなく改善し，最終観察時の得点は項目 C 96.5 点，項目 S 71.2 点，項目 T 93.5 点だった。

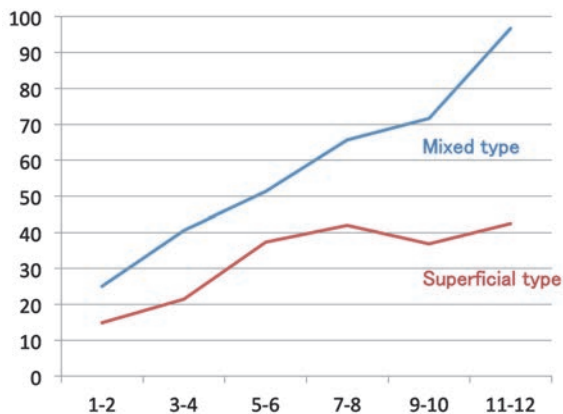
病型ごとでは，1 例のみであった deep type を除き superficial type と mixed type で項目ごとに比較した (図 3-5)。いずれの項目でも改善が見られたが，項目 S では mixed type と比較し superficial type での改善が乏しい傾向が示された。



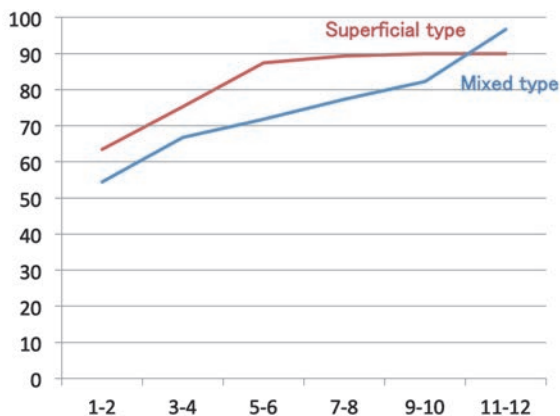
【図 2】100-mm VAS



【図3】 Superficial type, mixed type 比較—C. 色調



【図4】 Superficial type, mixed type 比較—S. 大きさ



【図5】 Superficial type, mixed type 比較—T. 緊張

C. 考察

脈管病変は1996年にISSVA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。IHは glucose transporter-1 (GLUT-1)陽性の毛細血管内皮細胞が増殖する良性の腫瘍である⁶⁾。プロプラノロールの治療効果が明らかになる以前は、IHに対する全身治療薬としてステロイド、ビンクリスチン、インターフェロン、シクロフォスファミドなどが用いられてきたが副作用が問題になることが多く、現在はほぼプロプラノロールに取って代わられている。IHに対するプロプラノロールの作用機序は依然不明な点が多いが、増殖期のIHに対して①血管内皮細胞の $\beta 2$ 作用性受容体を直接阻害し血管収縮を起こす、②血管形成の前駆因子であるbFGFやVEGFを抑制する、③血管内皮細胞のアポトーシスを誘導する、などの作用が考えられている⁷⁾。

今回の治療効果について過去の報告と比較すると、まず全身治療なしのIH患者では消退までに平均3.5年程度かかるという報告⁷⁾、また未治療のIHでは平均2年で消退が始まり、4年程度で消退が終了するという報告²⁾などがある。今回の検討では内服開始から最終観察日までの期間は平均421日(約1年2ヶ月)、最終観察時点での評価平均点数は項目C:96.5点、項目S:71.2点、項目T:93.5点と良好な結果であった。項目Sは他2項目に比較するとやや点数が劣っており、病型を分けてmixed typeと比較した時にsuperficial typeで項目Sの点数がより低い傾向が見られた。血管拡張、線維脂肪組織、余剰皮膚などはIH消退後の後遺症として見られるが、真皮への浸潤のある病変で後遺症が残しやすい²⁾、または境界明瞭な病変、敷石状と言われるような粗造な表面をもつ病変で残りやすい⁷⁾と報告されている。今回も病変の辺縁が皮下に存在するmixed typeと比較し、広い範囲で真皮に浸潤しているsuperficial typeでは血管拡張などの後遺症が消退しにくく、結果として項目Sの点数が相対的に低かったものと考えられる。このようにsuperficial typeは整容的な後遺症が残りやすく、積極的治療を検討する要因の一つとなると考える。一方で解剖学的区域を病変が占めるsegmental typeでは20-30%に潰瘍を形成すると報告されている⁸⁾が、今回

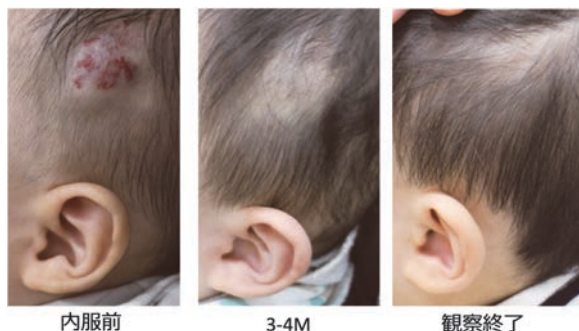
の該当症例 (maxillary segmental IH) では潰瘍形成なく、現時点 (13-14M) で項目 C: 96.7 点, 項目 S: 86.7 点, 項目 T: 100 点と良好な治療経過を得られた (図 6)。また今回は 1 例のみであったが, deep type の症例は真皮に影響がほとんどなかったと考えられ, 速やかに消失し後遺症無く治癒している。病型ごとの代表症例の写真経過を図 6-9 に示す。



【図 6】 segmental IH, superficial type:
頬部の広い範囲を占める病変だが順調に改善、
残存する赤みに対してレーザー治療を継続中



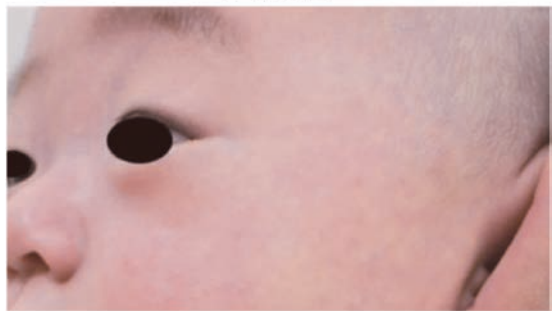
【図 7】 superficial type:
色調は改善するも、線維脂肪組織による膨らみが
残存し、病変の大きさも縮小が乏しい



【図 8】 mixed type:
赤みはほぼ消失し、脱毛斑も目立たず経過良好



内服前



1-2M



観察終了

【図 9】 deep type:
速やかに消退し、後遺症無く治癒している

レーザー治療とプロプラノロール内服との併用については依然一定の見解を得られていない。プロプラノロール内服については機能障害、整容期問題を来たしうる病変に対しては増殖期から使用することが概ね一致した見解となっている一方で、増殖期のレーザー治療は潰瘍形成を引き起こしやすく、退縮期以降で使用するべきとする報告もある⁹⁾。今回は大半の症例で増殖期よりレーザー・内服併用療法を施行したが潰瘍形成に至った症例はなく、良好な治療効果を得ている。また内服治療単独とレーザー・内服治療の併用療法を比較した際に併用療法でより速やかな病変の消退傾向を示し、結果的にプロプラノロール治療期間中の合計内服量の減量、および治療期間の短縮につながったとの報告がある¹⁰⁾。低血

糖発作はプロプラノロールの重要な有害事象の一つであるが、数時間おきに母乳・人工乳を与えられる乳児より、離乳を終え夕食から朝食までの絶食時間が長くなる年長児で低血糖リスクがむしろ高まることが指摘されており、これを予防する意味でも治療期間が短縮されるレーザー・内服併用療法は有用である可能性がある。

IH は良性腫瘍であり、治療対象となるのは乳幼児であるため、有害事象を防ぎ安全に施行することが第一に優先される。今回の結果では明らかな有害事象は見られなかったが、早期産児の1例で血圧が低めで推移したため、大事をとって内服量を減量して継続し、その後も特に有害事象の発症はなかった。

本研究の限界として、第一に無治療コントロール群との比較でないことが挙げられる。プロプラノロールのIHへの一定の治療効果は明らかにされており、同程度の整容的問題や機能障害を起こしうるようなIH患者を未治療群に振り分けることは倫理的に不可能と考えるため、先行研究との比較に留まる。第二に治療効果判定が写真での主観的評価である点である。鑑別診断のためMRI検査を施行することはあるが稀であり、また患児の負担となるため経時的なMRI撮影は通常行わない。エコーでの病変計測も覚醒している乳児では困難な事が多く、当科および関連病院では毎回の診察でルーチン検査として行っていない。よって経過観察方法として最も負担が少なく簡便な方法である臨床写真撮影を行なっている。画像検査での測定と比較し客観性が劣る点について、今回は形成外科専門医3名の評価点数を平均化することで補った。

D. 結語

IH に対するプロプラノロール内服は副作用に留意する必要があるものの、有効性と安全性の高い治療法であると思われた。Superficial type では真皮への病変浸潤があり後遺症を残しやすいため、治療介入を検討する要因となり得る。増殖期にレーザー治療・プロプラノロール内服の併用療法を行うも経過中に潰瘍形成は見られず治療経過良好であった。

E. 研究発表

1) 論文発表

予定あり（詳細未定）

2) 学会発表

第29回日本形成外科学会基礎学術集会で発表予定

<参考文献>

- 1) Dasgupta, Roshni, and Steven J. Fishman. "ISSVA classification." seminars in Pediatric surgery. Vol. 23. No. 4. WB Saunders, 2014.
- 2) Bauland, Constantijn G., et al. "Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions." Plastic and reconstructive surgery 127.4 (2011): 1643-1648.
- 3) Krowchuk, Daniel P., et al. "Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas." Pediatrics 143.1 (2019): e20183475.
- 4) Hoeger, Peter H., et al. "Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group." European journal of pediatrics 174.7 (2015): 855-865.
- 5) Léauté-Labrèze, Christine, et al. "Propranolol for severe hemangiomas of infancy." New England Journal of Medicine 358.24 (2008): 2649-2651.
- 6) North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol. 2000;31:11-22.
- 7) Storch, C. H., and P. H. Hoeger. "Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action." British Journal of Dermatology 163.2 (2010): 269-274.
- 8) Hermans, D. J., et al. "Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases." Eur J Dermatol 19.2 (2009): 152-156.
- 9) Baselga, Eulalia, et al. "Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy." JAMA dermatology 152.11 (2016): 1239-1243.
- 10) Reddy, Kavitha K., et al. "Retrospective study of the treatment of infantile hemangiomas using a combination of propranolol and pulsed dye laser." Dermatologic Surgery 39.6 (2013): 923-933.

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 176 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獲得日数とその可否について Cox 比例ハザード回帰分析を行った。その結果、性別・併存症・重症度・外傷・手術の有無・脳血管障害で調整しても年齢 (HR: 0.98 [0.97-0.99]) および端座位開始日数 (HR: 0.90 [0.88-0.93]) がなお有意な独立因子であった。このことから、高齢者や端座位開始日数が遅延する症例においては、歩行獲得予後が悪化しないように離床プロトコルを作成するなど多職種と連携した早期のリスク対策が必要である。

(共同研究者)

富田浩平, 一原卓也, 福満俊和,
中川真吾, 山田成美, 中道親昭

リハビリ処方があった MV 患者の歩行獲得予後の要因について検討を行い、MV 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。

A. 研究目的

集中治療室 (intensive care unit : ICU) および救命救急センターにおける人工呼吸器装着 (mechanical ventilation : MV) 患者は、重症ゆえに侵襲の高い治療によって鎮静や安静を余儀なくされる¹⁾。このような集中治療領域における早期リハビリテーション (以下、早期リハ) は、重症患者の身体機能低下を予防するため発症後 48 時間以内から開始することが推奨されている²⁻³⁾。早期リハの効果として、重症患者の退院時の歩行能力を改善することが明らかになってきた⁴⁻⁶⁾。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。

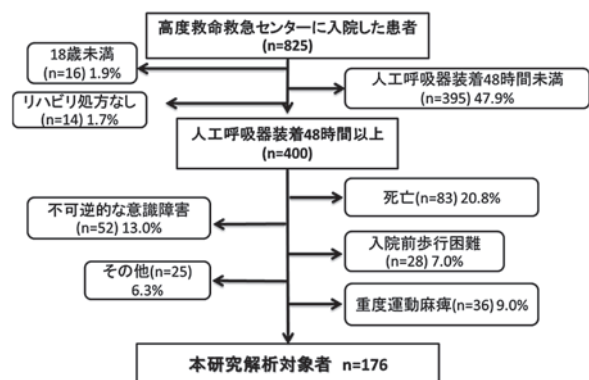
歩行自立は、ICU で治療を受けた患者の在宅復帰に関連する重要な要因の一つと考えられている⁷⁻⁹⁾。先行研究¹⁰⁾によると、ICU の MV 患者を対象に長期的な身体機能の予測因子について検討されているが、早期リハ施行についての言及がなく、早期リハが標準化されつつある現状においては歩行獲得における要因も変化している可能性がある。また、集中治療領域における MV 患者の早期リハは、当院でも実際に施行されているが、リハビリ処方や介入時期、そしてリハビリ実施後の運動機能の回復など現状を把握できていない。ICU における早期リハをより充実させるためには、歩行が自立できないリスク要因を早期に特定し、その対策を講じることが重要である。

本研究では、高度救命救急センターにおける

B. 研究方法

1. 対象

対象は、2016 年 4 月から 2018 年 3 月までの間に当院の高度救命救急センター (以下、救命センター) に MV を装着して入院した連続 825 例のうち、適格基準および除外基準を満たした 176 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 MV を装着、③72 時間以上救命センターに入室、④医師よりリハビリ処方があり、⑤入院前に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、あるいは伝い歩きが可能な患者とした。



【図 1】解析者フローチャート

除外基準は、①急速に進行した神経筋疾患、②入院前から MV 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

			全患者 (n=176)
年齢(歳)			71 [60-80]
性別(%)	男		63.1%
BMI (kg/cm2)			22.4±4.3
既往歴	charlson comorbidity index		0 [0, 2]
重症度	APACHE II スコア		18.2±6.4
	SOFAスコア		6 [4, 7.25]
人工呼吸器装着日数(日)			7 [4, 11]
診断名 (%)	急性脳血管障害		42 (23.9%)
	急性呼吸不全;肺炎		22 (12.5%)
	急性呼吸不全;その他		18 (10.2%)
	急性呼吸不全;敗血症ショック(肺炎以外)		15 (8.5%)
	急性呼吸不全;誤嚥性肺炎		7 (4.0%)
	急性呼吸不全;間質性肺炎		4 (2.3%)
	術後;心大血管		15 (8.5%)
	術後;消化管		12 (6.8%)
	術後;その他		5 (2.8%)
	外傷		14 (8.0%)
	CPA蘇生後		8 (4.5%)
	意識障害		7 (4.0%)
	急性冠症候群		4 (2.3%)
	急性心不全(慢性心不全急性増悪)		3 (1.7%)
手術 (%)	あり(気管切開含む)		104 (59.1%)
血液ガス	P/F比		271 [191, 365]
人工呼吸器関連肺炎(%)			13 (7.4%)
深部静脈血栓症(%)			15 (8.5%)
気管切開(%)			39 (22.2%)
入院種別 (%)	外傷		34 (19.3%)
脳血管疾患 (%)			46 (26.1%)
治療	鎮静薬使用(日)	使用日数	5 [3, 10]
	鎮痛薬使用(日)	使用日数	6 [4, 11]
	昇圧薬使用 (%)	あり	55 (31.3%)
		使用日数	0 [0, 3]
	ステロイド使用 (%)	あり	21 (11.9%)
		使用日数	0 [0, 0]
	筋弛緩薬使用 (%)	あり	1 (0.6%)
	IABP (%)	あり	5 (2.8%)
	CHDF (%)	あり	14 (8.0%)
	血糖値>200mg/dl日数(日)		0 [0, 3]
超音波検査	下肢エコー(名)	あり/造影CT/なし	91/6/79
		挿管から実施日数	11 [7, 16]
栄養指標	Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)		91.7±14.0
リハビリ要因	挿管〜リハビリ処方までの日数(日)		3 [1, 5]
	挿管〜リハビリ介入までの日数(日)		4 [2, 6]
	リハビリ実施日数(日)		24 [15, 35]
	リハビリ単位数(日)		34 [20, 53]
	リハビリ実施状況(%)	端座位	176 (100%)
		立位	169 (96.0%)
		歩行器歩行	145 (82.4%)
		杖歩行・独歩	110 (62.5%)
	挿管中リハビリ実施状況(%)	端座位	5 (2.8%)
		端座位(気管切開含む)	15 (8.5%)
	リハビリ開始日(日)	端座位	12 [9, 20]
		立位	14 [9, 23]
		歩行器歩行	16 [11, 33]
		杖歩行・独歩	19.5 [13, 33]
安静度	リハビリ許可までの日数(日)	端座位	9.5 [6, 16]
		立位・歩行	12 [8, 20]
リハビリ最終転帰	ICU Mobility Scale(点)		9.5 [8, 10]
		9点以上到達日数(日)	21 [13, 43]
		歩行獲得(%)	128 (72.7%)
	自宅退院(%)		39 (22.2%)
	救命センター在室日数(日)		14 [9, 19]
	在院日数(日)		40 [27, 56]
平均値±標準偏差, 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、入院種別、救命センター在室日数、入院日数とした。なお既往歴については、charlson comorbidity index (以下、CCI)¹¹⁾を用いて数値化した。入院種別とは、入院時点の原因が内因性あるいは外因性(外傷など)であるかを確認した。臨床所見の項目は、MV 日数、深部静脈血栓症あるいは人工呼吸器関連肺炎の有無とした。血液所見の項目は、血液ガスから算出する PaO₂/F_iO₂ 比 (以下、P/F 比) の最低値とした。以上の検査項目より sequential organ failure assessment (以下、SOFA) スコア¹²⁾、acute physiology and chronic health evaluation (以下、APACHE) II スコア¹³⁾を算出した。超音波(以下、エコー)検査の項目は、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、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、気管切開術とした。使用薬剤である鎮静薬とはプレセデックス、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、リハビリ処方までの日数、リハビリ開始日数、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、転院・退院までのリハビリの合計単位数および ICU Mobility Scale (以下、IMS)¹⁴⁾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、自宅退院割合、IMS が9点以上に達するまでの日数、歩行獲得割合、救命センター在室日数、当院在院日数とした。

本研究の主要なアウトカムは、歩行獲得の有無と歩行獲得までの日数(以下、歩行獲得時期)とした。まず、歩行獲得の有無は、IMS の9点以上で歩行獲得有り、8点以下で歩行獲得無しとした。IMS 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。次に、歩行獲得までの日数は、当院の在院日数までに歩行が獲得できた最初の日数とした。

3. 統計解析

統計解析は、歩行獲得時期と検討項目の関連を検討するために、歩行獲得時期を従属変数(2区分変数: 歩行獲得の有無、イベント発生までの時間: 挿管日から歩行が獲得した最初の日数)、年齢、性別、BMI、CCI、APACHE II スコア、SOFA スコア、手術の有無、MV 日数、P/F 比、昇圧薬使用の有無、ステロイド使用の有無、GNRI、リハビリ単位数、リハビリによる端座位開始までの日数を独立変数とした単変量解析および stepwise 法による Cox 比例ハザード回帰分析を用いた。単変量解析の結果から、 $p < 0.2$ の変数のみ多変量解析に投入した。打ち切りは、転院時点の当院在院日数とした。調整因子は、年齢、性別、CCI、APACHE II スコア、入院種別、手術の有無、脳血管疾患の有無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、EZ R on R commander (ver. 1.37) 15) を使用した。いずれも有意水準は、両側5%未満とした。

【表 2】歩行獲得時期に影響を与える要因 (n=176)

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95%CI)	P値	多変量調整ハザード比 (95%CI)	P値
年齢	0.98 (0.97-0.99)	<0.001	0.98 (0.97-0.99)	<0.001
性別 [男]	1.32 (0.91-1.91)	0.14	1.13 (0.75-1.68)	0.56
BMI	0.97 (0.94-1.01)	0.21		
CCI	0.82 (0.7-0.96)	<0.05	0.95 (0.82-1.10)	0.48
APACHE II スコア	0.95 (0.92-0.98)	<0.001	0.98 (0.95-1.01)	0.27
SOFAスコア	0.93 (0.87-0.99)	<0.05		
入院種別 [内因性]	0.96 (0.63-1.47)	0.84	0.80 (0.51-1.27)	0.35
脳血管疾患の有無	0.94 (0.63-1.42)	0.79	0.67 (0.43-1.03)	0.07
手術の有無 [あり]	0.84 (0.59-1.2)	0.34	0.81 (0.55-1.20)	0.30
人工呼吸器装着日数	0.94 (0.92-0.96)	<0.001		
気管切開の有無 [あり]	0.26 (0.15-0.44)	<0.001		
P/F比	1.00 (1-1)	<0.001		
VAPの有無 [あり]	0.58 (0.28-1.18)	0.13		
深部静脈血栓症の有無	0.38 (0.18-0.82)	<0.05		
鎮静薬の使用日数	0.94 (0.91-0.98)	<0.05		
昇圧薬使用日数	0.98 (0.95-1)	0.10		
ステロイド使用日数	0.96 (0.92-1.01)	0.12		
血糖値 > 200mg/dl 日数	0.95 (0.92-0.98)	<0.001		
CHDF有無 [あり]	0.98 (0.95-1.01)	0.17		
PCPS日数	0.99 (0.78-1.25)	0.94		
IABP日数	1.01 (0.92-1.1)	0.85		
GNRI	1.00 (0.99-1.02)	0.41		
リハビリ処方までの日数	0.98 (0.94-1.03)	0.46		
リハビリ単位数/日	0.86 (0.56-1.33)	0.50		
端座位開始までの日数	0.91 (0.89-0.94)	<0.001	0.90 (0.88-0.93)	<0.001
性別, CCI, APACHE II, 入院種別, 手術の有無, 脳血管疾患の有無で調整				

C. 研究結果

1. 転帰について (表 1)

転院あるいは退院までの歩行獲得群は、128 例 (72.7%), 歩行非獲得群は 48 例 (27.3%) であった。自宅退院は 39 例 (22.2%) であった。救命センター在室日数の中央値 (四分位範囲) が 14 (9-19) 日で当院在院日数は 40 (27-56) 日であった。

2. 単変量解析について (表 2)

歩行獲得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。有意差を認めた項目は、年齢, CCI, APACHE II スコア, SOFA スコア, MV 日数, 気管切開の有無, P/F 比, 深部静脈血栓症の有無, 鎮静薬使用日数, 血糖値 > 200mg/dl 日数, 端座位開始までの日数の 11 項目であった。

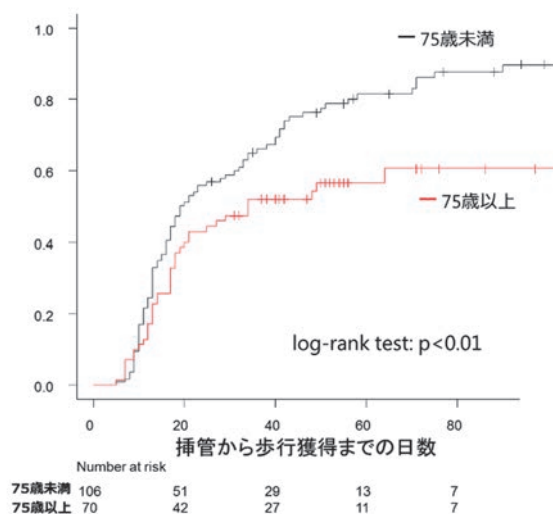
3. Cox 比例ハザード回帰分析について (表 2)

歩行獲得群 128 例と歩行非獲得群 48 例における多変量解析の結果を表 2 に示す。性別, CCI, APACHE II スコア, 入院種別, 手術の有無, 脳血管障害の有無で調整した HR の結果である。単変量解析の結果から p 値が 0.2 未満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, 年齢 (HR: 0.98

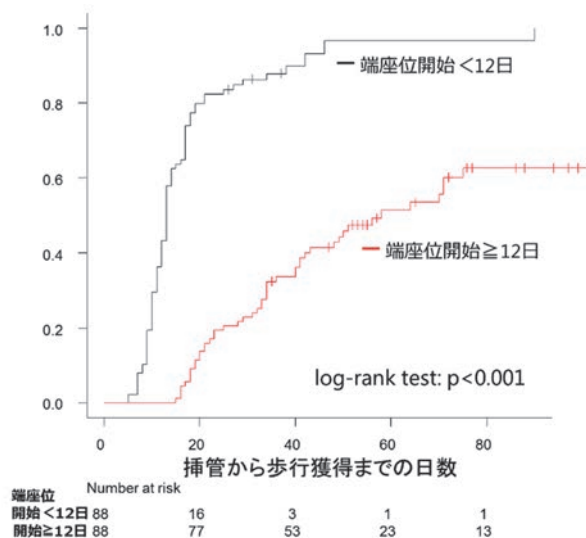
[0.97-0.99], $p < 0.001$) と端座位開始までの日数 (HR 0.90 [0.88-0.93], $p < 0.001$) の 2 項目が有意な独立因子であった。なお, モデルの全体の有用性は, 尤度比検定より有意であった ($p < 0.05$)。比例ハザード性については, 全体で有意な P 値を認めず, 否定されなかった ($p > 0.05$)。

4. log-rank 検定について (図 2, 3)

独立して影響を及ぼす要因は, 年齢および端座位開始日数であったが, これらが連続変数であることから ROC 曲線を用いて 2 群に分類した。その結果, cut off 値は, 年齢が 75 歳, 感度 58.3%, 特異度 73.4%, 曲線下面積 0.68 (95% 信頼区間 0.59-0.77) で, 端座位開始日数は 12 日, 感度 83.0%, 特異度 62.5%, 曲線下面積 0.76 (95% 信頼区間 0.68-0.83) あった。この結果より, 年齢については, 「 ≤ 75 歳群」と「 > 75 歳群」の 2 群に, 端座位開始日数は 「 < 12 日群」と「 ≥ 12 日群」の 2 群に分類した。これら 2 群間における log-rank 検定の結果, 年齢 ($p < 0.01$) および端座位開始日数 ($p < 0.001$) の 2 群の間にそれぞれ有意差を認めた (図 2, 図 3)。



【図2】 年齢を75歳で2群に分類した90日間における歩行獲得率の比較



【図3】 端座位開始日数を12日で2群に分類した90日間における歩行獲得率の比較

D. 考察

本研究は、高度救命救急センターにおける48時間以上MV管理された重症患者の転院あるいは退院時までの歩行獲得予後の要因について検討した。その結果、性別・併存症・重症度・外傷・手術の有無・脳血管障害で調整しても年齢および端座位開始日数が有意な独立因子であった。さらに、年齢が75歳以上群である後期高齢者は90日目歩行獲得予後が約60%であ

り、端座位開始日数12日以上群の早期リハの遅延は同じく90日目歩行獲得予後が約60%であることが明らかになった。

1. 当院の早期リハの現状と課題

患者176例の背景因子として年齢中央値71歳、男性63.1%、MVは中央値7日で5割の対象者が4~11日間管理されており、気管切開が22.2%に施行されていた。診断名は、脳血管障害24%で最も多く、次いで肺炎13%、敗血症ショック・心大血管術後9%の順であった。リハビリ要因については、リハビリ処方までの日数が中央値3日であり、比較的早く処方をされていた。特に脳血管障害においては、当院のクリティカルパスと同時にリハビリが処方されるシステムになっており、救命センター内からリハビリを開始できていた。一方でMV管理中の早期リハは、経口挿管中の端座位実施が5例(2.8%)であり、気管切開後あるいはMV抜管後に離床が開始することがわかった。

救命センターのMV管理中の離床開始は、医療事故の予防から下肢エコー検査実施後になっている。下肢エコー検査は中央値11日で、リハビリの端座位開始の中央値が12日であった。当院の課題は、救命センター内で早期離床の開始基準・中止基準および離床プロトコルを多職種共通で導入することが必要である。Morrisら¹⁶⁾によると、ICU重症患者において離床プロトコルを導入したことでICU在室日数および在院日数が短縮したと報告している。今後は、本邦の早期リハのエキスパートコンセンサスを参考にして勉強会などを通じて離床プロトコルを周知できるように多職種で働きかける必要がある。

2. 歩行獲得予後の要因について

本研究結果より、歩行獲得予後に影響する要因は、年齢及び端座位開始日数であった。それぞれについて考察する。

年齢について先行研究によると、高齢の重症患者は、若年者と比べ長期ICU在室日数や重度の併存疾患を有する高齢者は、ICU入室以前の身体機能状態まで回復する軌跡に悪影響を及ぼす¹⁷⁻²¹⁾と報告されている。本研究においても年齢が1歳高くなる毎に歩行獲得までのHRが0.98倍低下することが明らかになった。このことから早期リハを進めていく上で高齢患者に対しては、神経筋電気刺激療法といった鎮静管理中においても筋萎縮を予防できる方法²²⁻²³⁾を検討していく必要があると考えられる。

端座位開始日数について先行研究²⁴⁾によると、端座位開始を含めた歩行開始が早くなることで、通常ケアと比較した早期リハは、ICU退室時の身体機能、筋力、ADLが有意に改善することが報告されている。端座位開始日数が1日毎に遅延することでHRが0.9倍低下することは切実な問題である。本研究結果は、年齢、重症度および併存疾患などで調整しても有意な独立因子であったことから、端座位開始日数を短縮できるように早期リハを進行しなければならない。前述した離床プロトコルに加え、近年、ICUにおいてABCDEFバンドルを使用することが推奨されている²⁵⁻²⁶⁾。このバンドルを用いることで、(1)チーム間の連携向上、(2)ケアの標準化、(3)過鎮静と人工呼吸管理長期化といった負のサイクルを打破することが可能になる²⁷⁾。今後は、日々のケアにおいてこのようなチェック表によるバンドルを用いれば、端座位開始日数の短縮に繋がる可能性がある。

3. 90日後歩行獲得率の群間比較について

年齢が75歳以上であることと、端座位開始日数が12日以上になることで歩行獲得率を予測できる可能性がある。端座位開始日数が12日以上になることは、安静臥床期間が長期化して歩行能力に関連する全身の筋力低下が進行²⁸⁻²⁹⁾する。このことが歩行獲得を悪化させる原因になったと考えられる。また、ICU重症患者における転院時点の歩行獲得割合は、63.6%であった³⁰⁾と報告されている。本研究結果は、歩行獲得割合が72.7%で先行研究よりも増加していた。その理由として、先行研究の歩行自立アウトカムが「介助なしで45m以上歩行可能」と規定せられており、本研究が「介助なしで5m以上歩行可能」であったため、難易度が低く歩行自立可能になる症例が多かったためと考えられる。一方、先行研究³⁰⁾では離床プロトコルが導入されており、離床が中央値6日で当院よりも非常に早く実施されている。このことを踏まえると、当院においても端座位開始の遅延は、歩行獲得予後を悪化させることが明らかになったため、離床プロトコルを作成するなど多職種と連携した早期のリスク対策が必要である。

本研究の強みは、リスク要因別に歩行獲得予後の歩行獲得率を示したことである。本研究結果は、年齢が75歳以上あるいは端座位開始日数が12日以上になった場合は転院時点の歩行

獲得率が約60%であること、および年齢が75歳未満であれば歩行獲得率が約90%、端座位開始日数が12日未満であれば歩行獲得率が約95%であることを患者・家族さらには多職種で情報共有できるという利点がある。

本研究の限界は3つある。1つ目は、当院において離床プロトコルが導入されていないことに加え、先行研究³⁰⁾と比較しても当院の端座位開始日数が中央値12日で早期リハが遅延していたことが推察される。2つ目は、歩行獲得状況が退院・転院時点までの追跡であり、在院日数にばらつきがあることである。転院後に歩行獲得できた症例もいる可能性もあり、本研究結果の歩行獲得予後において低く見積もっている可能性がある。3つ目は、48時間以上のMV管理を対象にしており、疾患属性の範囲が広くなり病態による影響を排除しきれっていない可能性がある。

E. 結論

本研究は、救命センターにおける48時間以上MV管理された重症患者の転院あるいは退院時までの歩行獲得予後の要因について検討した。その結果、性別・併存症・重症度・外傷・手術の有無・脳血管障害で調整しても年齢および端座位開始日数が有意な独立因子であった。高齢者や端座位開始日数が遅延する症例においては、歩行獲得予後が悪化しないように離床プロトコルを作成するなど多職種と連携した早期のリスク対策が必要である。また、年齢が75歳以上あるいは端座位開始日数が12日以上になった場合は転院時点の歩行獲得率が約60%であること、および年齢が75歳未満であれば歩行獲得率が約90%、端座位開始日数が12日未満であれば歩行獲得率が約95%であることを患者・家族さらには多職種で情報共有できる可能性を示唆した。

F. 研究発表

1) 論文発表

未作成

2) 学会発表

- 1) 吉永龍史，富田浩平，一原卓也：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要因—Cox比例ハザード解析を用いた検討—。国立理学療法士協議会 長崎佐賀合同研修会（佐賀市），2019年7月20日

- 2) 吉永龍史, 富田浩平, 一原卓也, 米澤武人, 神津玲: 高度救命救急センターにおける人工呼吸器装着患者の実態と立位開始時期に及ぼす要因. 第 73 回国立病院総合医学会 (名古屋市), 2019 年 11 月 8 日
- 3) 吉永龍史, 富田浩平, 一原卓也, 山田成美, 神津玲: 高度救命救急センターで管理された人工呼吸器装着患者の歩行獲得時期に影響を及ぼす要因. 第 47 回日本集中治療医学会 (名古屋市), 2020 年 3 月 8 日 学会延期

<引用文献>

- 1) Tipping CJ, Harrold M, Holland A, et al.: The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med* 2017, 43(2):171-183.
- 2) Girard TD, Alhazzani W, Kress JP, et al.: An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. *Rehabilitation Protocols, Ventilator Liberation Protocols, and Cuff Leak Tests. Am J Respir Crit Care Med* 2017, 195(1):120-133.
- 3) 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* 2017, 24:255-303.
- 4) Zhang L, Hu W, Cai Z, et al.: Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019, 14(10):e0223185
- 5) Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al.: Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009, 37(9):2499-2505.
- 6) Castro-Avila AC, Seron P, Fan E, et al.: Effect of Early Rehabilitation during Intensive Care Unit Stay on Functional Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015, 10(7):e0130722.
- 7) Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al.: Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009, 37(9):2499-2505.
- 8) Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al.: Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012, 40(2):502-509.
- 9) Verceles AC, Wells CL, Sorkin JD, et al.: A multimodal rehabilitation program for patients with ICU acquired weakness improves ventilator weaning and discharge home. *J Crit Care* 2018, 47:204-210.
- 10) Wilson ME, Barwise A, Heise KJ, et al.: Long-Term Return to Functional Baseline After Mechanical Ventilation in the ICU. *Crit Care Med* 2018, 46(4):562-569.
- 11) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987, 40(5):373-383.
- 12) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al.: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996, 22(7):707-710.
- 13) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al.: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13(10):818-829.
- 14) Hodgson C, Needham D, Haines K, et al.: Feasibility and inter-rater reliability of the ICU Mobility Scale. *Heart & Lung* 2014, 43(1):19-24.
- 15) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013, 48(3):452-458.
- 16) Morris PE, Goad A, Thompson C, et al.: Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Critical care medicine* 2008, 36(8):2238-2243.
- 17) Neumeier A, Nordon-Craft A, Malone D, et al.: Prolonged acute care and post-acute care admission and recovery of physical function in survivors of acute respiratory failure: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Critical care* 2017, 21(1):190.
- 18) Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, et al.: The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive care medicine* 2017, 43(9):1270-1281.
- 19) Ferrante LE, Pisani MA, Murphy TE, et al.: Functional trajectories among older persons before and after critical illness

- ess. *JAMA Intern Med* 2015, 175(4):523-529.
- 20) Herridge MS, Chu LM, Matte A, et al.: The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016, 194(7):831-844.
 - 21) Iwashyna TJ, Hodgson CL, Pilcher D, et al.: Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study. *Lancet Respir Med* 2016, 4(7):566-573.
 - 22) Maffiuletti NA, Roig M, Karatzanos E, et al.: Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: a systematic review. *BMC medicine* 2013, 11:137-137.
 - 23) Segers J, Hermans G, Bruyninckx F, et al.: Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients. *Journal of critical care* 2014, 29(6):1082-1088.
 - 24) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al.: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 373(9678):1874-1882.
 - 25) Anderson BJ, Mikkelsen ME : Bringing the ABCDEF Bundle to Life and Saving Lives Through the Process, *Crit Care Med* 2017, 45 (2): 363-365.
 - 26) Ely EW : The ABCDEF Bundle: Science and Philosophy of How ICU Liberation Serves Patients and Families, *Crit Care Med* 2017, 45 (2): 321-330.
 - 27) Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, et al.: Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness--crossing the quality chasm, *Chest* 2010, 138 (5): 1224-1233.
 - 28) Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, et al.: Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013, 310(15):1591-1600.
 - 29) Goligher EC, Dres M, Fan E, et al.: Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2018, 197(2):204-213.
 - 30) Watanabe S, Kotani T, Taito S, et al.: Determinants of gait independence after mechanical ventilation in the intensive care unit: a Japanese multicenter retrospective exploratory cohort study. *J Intensive Care* 2019, 7:53-53.

免疫組織化学染色による Adult T-cell leukemia/lymphoma(ATLL)と Mogamulizumab 治療後の cutaneous adverse reactions(CAR)の再評価と CAR に関するリスク因子の検討

皮膚科・医師(レジデント) 中島 真帆

研究要旨：【目的】Mogamulizumab 治療後の cutaneous adverse reactions(CAR)のリスク因子、予後について検討する。また、Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)特異疹、CAR を生じた皮膚病理組織に対して免疫組織化学染色を行い、ATLL と CAR の特徴を比較し、さらに、ATLL における Galectin-9 と TIM-3 の役割についても検討する。【方法】2013 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 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、Mogamulizumab 治療が終了した 54 例を対象とした。【結果】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。病理組織学的特徴として、治療後に生じた ATLL 特異疹は好酸球浸潤の割合は高く、CAR よりも高値であった。Galectin-9 と TIM-3 による免疫組織化学染色に関しては、現時点では、ATLL 特異疹、CAR とともに有意差を認めなかった。【結論】Mogamulizumab 治療後の CAR の有無に関しては、予後について有意差を認めなかった。多彩な症例が増えたことも要因と考え、さらなる症例集積が必要と考える。また、Galectin-9 と TIM-3 免疫組織化学染色については、症例数を増やし検討を行う必要がある。

(共同研究者)

石川博士, 伊東正博, 三浦史郎, 三原裕美, 吉田真一郎, 加藤丈晴, (中島 潤)

A. 研究目的

Adult T-cell leukemia/lymphoma(ATLL)の治療薬として、2012 年 3 月に抗 CCR4 抗体である Mogamulizumab が承認された。現在では ATLL の標準治療となり、2014 年 12 月からは初発患者に対して mLSG15 (VCAP-AMP-VECP 療法)などの化学療法との併用が可能となり、併用療法の症例が増えてきた。さらに、2018 年 8 月には、再発または難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫にも適応が拡大され、Mogamulizumab は皮膚科領域でも注目されている。しかし、有害事象として、cutaneous adverse reactions(CAR)を生じる例が多く、63%と報告され¹⁾、内には重症薬疹の SJS, TEN, さらに死亡例も含まれていた。Mogamulizumab の CAR 発症時期として、4 回以上投与後に発症することが多いとの報告はあるが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⁾、Mogamulizumab による CAR 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 特異疹との鑑別も難しい。

本研究の主要項目を 2 つに設定した。

(1)Mogamulizumab は、化学療法導入後に単剤治療を行った場合、CAR を生じた症例、CAR の Grade が高い程、Overall survival(OS), Progression-free survival(PFS)ともに延長し Mogamulizumab の治療効果が高かったと報告されている¹⁾。現在、Mogamulizumab の治療適応が拡大され、化学療法併用例、未治療例など今までと背景の異なる症例が増えてきているが、これらの症例を含めて検討された報告はない。現在の適応のもと、CAR を生じた症例、CAR の Grade が高い程、Mogamulizumab の治療効果が高いのか、OS・PFS のみでなく、奏効率、CAR を発症しやすいリスク因子があるのか検討した。また、化学療法導入後に単剤治療を行った場合、4 回以上の Mogamulizumab 投与後に CAR が出やすいと報告されている³⁾。現在、化学療法併用例も多く、併用例の方が腫瘍細胞の Treg 減少率が高くなり CAR 発症が早期になるのではないかと考える。より早期に CAR が発症するのか検討した。

(2)皮膚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 による免疫組織化学染色を追加することでより CAR か ATLL 特異疹かどうか正確な判定ができないか計画した。Galectin-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 Galectin-9 は sIL-2R と同様に ATLL 腫瘍細胞の病勢と一致するが、CAR 出現時に sIL-2R と相反して再上昇し、Mogamulizumab における CAR の予測因子として 2017 年に報告された⁶⁾。Mogamulizumab による CAR 出現時の皮膚病理組織で Galectin-9 陽性も確認されている⁶⁾。Tareg Omer Mohammed らは 2 症例のみで免疫組織化学染色が行われており、今回、ATLL 特異疹と比較することで、Galectin-9 が有効であるのか検討したい。また、菊繁らは、TIM-3 陽性急性骨髄性白血病細胞は Galectin-9 を自己分泌することで再構築能、自己複製能を有していると報告している⁷⁾。Galectin-9 は免疫系において正と負両方の調節を担うため、Galectin-9 がリガンドとして結合する TIM-3 も免疫組織化学染色することで、Galectin-9、TIM-3 の ATLL 特異疹における役割についても評価したい。それにより、ATLL の治療として、抗 TIM-3 抗体の有効性も検討できるかもしれない。また、ATLL 特異疹、CAR において、Galectin-9 と TIM-3 の陽性率に有意差がつけば、臨床経過を加味し判断していた診断が、免疫組織化学染色の比較のみで容易に診断できるようになるかもしれない。

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 12 月 31 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、Mogamulizumab 治療が終了した 54 例を対象とした。Mogamulizumab 治療により CAR を生じた症例は 23 例、42.6%であった。移植症例は 6 例あり、Mogamulizumab 治療開始前に移植した症例が 5 例、治療後が 1 例であった。

検討項目としては、(1)性別、(2)診断年齢、(3)診断時下山分類、(4)急性転化の有無、(5)Mogamulizumab の治療開始年齢、(6)前治療の有無、(7)化学療法併用療法の有無、(8)Mogamulizumab2 クール目の有無、(9)Mogamulizumab の最終投与回数、(10)移植の有無、(11)ATLL 特異疹の有無、(12)治療終了時点の効果判定、(13)再燃の有無、(14)CAR を生じた時点での Mogamulizumab の投与回数、(15)Mogamulizumab 治療開始から CAR 出現までの期間、(16)皮疹の種類、(17)PSL 内服の有無、(18)CAR 出現から消退までの期間、(19)CAR 再燃の有無、(20)CAR 消退から CAR 再燃までの期間、(21)薬疹消退から薬疹再燃までの期間、

(22)移植の種類、(23)OS、(24)PFS(※OS、PFS ともに Mogamulizumab 治療開始日から 2019 年 12 月 31 日までを調査期間と定めた)、(25)病理組織における Gal-9 免疫組織化学染色の陽性率、(26)病理組織における TIM-3 免疫組織化学染色の陽性率、(27)免疫組織化学染色以外の病理組織学的特徴(浸潤形態、ポトリエ微小膿瘍、好酸球浸潤、表皮内浸潤、液状変性、シバット小体の有無)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®)、TIM-3 は Anti-TIM 3 antibody (ab185703, 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 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、GraphPad Prism8 を使用し、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

C. 研究結果

(1)2013 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 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、Mogamulizumab 治療が終了した 54 例の内訳を表 1 に示す。また、CAR を生じた 23 例の内訳を表 2、移植症例 6 例の内訳を表 3 に示す。

表 1 に示すように、性別、診断年齢、診断時の下山分類、急性転化の有無、Mogamulizumab の治療開始年齢、前治療歴、併用療法の有無、Mogamulizumab の最終投与回数、移植の有無、ATLL 特異疹の有無ともに CAR(+)、CAR(-)の 2 群間に有意差はなく、リスク因子には相当しなかった。また、奏効率は、CAR(+)の方が高値ではあったものの(83% vs 61%), $p = 0.1332$ と有意差はなかった。奏効率が高い分、再発率も CAR(+)の方が高値ではあったが(61% vs 32%), $p = 0.0533$ と有意差はなかった。

表 2 に示すように、CAR(+)23 例中 16 例(70%)で PSL 内服をしていたが、CAR 再燃例は 13 例(57%)と多く、そのうち 10 例で PSL 内服をしていた。また再燃した時期も CAR 消退から 22 日(5-110 日)と比較的早期であった。

表 3 に示すように、移植症例のうち、CAR(+)は 2 例であり、1 例は移植前、1 例は移植後に Mogamulizumab が投与されていた。移植前に Mogamulizumab を投与した患者では、移植後の

GVHD の発現割合が高く、重症化したとの報告がある．本症例では 1 例のみ移植前に Mogamulizumab が投与され、CAR が生じていた．逆に、移植後に Mogamulizumab を投与した症例は 5 例中 1 例 CAR を生じ、20%と通常より CAR

は生じにくい結果であった．また、CAR(+)2 例とも奏功し(1 例ずつ CR, PR)、CAR(+)の方が奏効率は高値であったものの(100% vs 25%), $p=0.4$ と有意差はなかった．

【表 1】 Mogamulizumab 治療が終了した 54 例の内訳

Characteristics		Total (n=54)	CAR (+) (n=23)	CAR (-) (n=31)	P value
Clinical Characteristics					
Sex (male/female, %)		26/28	10/13	18/13	
Age at diagnosis, median, years (range)		71 (47-89)	71 (47-83)	71 (54-89)	
Shimoyama classification, n (%)	acute	34 (63)	14 (61)	20 (65)	1.00
	lymphoma	7 (13)	2 (9)	5 (16)	0.6854
	chronic	7 (13)	6 (26)	1 (3)	0.0339
	smoldering	6 (11)	1 (4)	5 (16)	0.2241
Acute crisis, n (%)		8 (15)	4 (17)	4 (13)	0.7108
Age at acute crisis, median, years (range)		65 (58-76)	65.5 (46-75)	65 (58-76)	
Treatment					
Age at the onset of Mogamulizumab treatment, median, years (range)		71 (49-89)	71 (49-83)	71 (58-89)	
Previous chemotherapy, n (%)		42 (78)	18 (78)	24 (77)	1.0
Combination therapy, n (%)		34 (63)	16 (70)	18 (58)	0.4115
Second Mogamulizumab, n (%)		9 (17)	4 (17)	5 (15)	1.00
Number of last Mogamulizumab dose, median, times (range)		6 (1-8)	6 (2-8)	6 (1-8)	
Transplantation, n (%)		6 (11)	2 (9)	4 (13)	0.6918
Transplantation	Before Mogamulizumab, n (%)	5 (9)	1 (4)	4 (13)	0.3800
	After Mogamulizumab, n (%)	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0.4259
Cutaneous involvement of ATL					
Skin eruptions, n (%)		27 (50)	11 (48)	16 (52)	1.00
Skin eruptions	Before Mogamulizumab, n (%)	19 (35)	9 (39)	10 (32)	0.7739
	After Mogamulizumab, n (%)	18 (33)	6 (26)	12 (39)	0.3915
Therapy evaluation after Mogamulizumab treatment					
Response rate, n (%)		38 (70)	19 (83)	19 (61)	0.1332
CR, n (%)		16 (29)	8 (35)	8 (26)	0.5535
PR, n (%)		22 (41)	11 (48)	11 (35)	0.4106
SD, n (%)		2 (4)	0 (0)	2 (7)	0.5017
PD, n (%)		14 (26)	4 (17)	10 (32)	0.3470
Recurrence, n (%)		24 (44)	14 (61)	10 (32)	0.0533

【表 2】CAR を生じた 23 例の内訳

Characteristics		CAR(+) (n=23)
Details of CAR		
Number of Mogamulizumab dose at CAR, median, times (range)		5 (1-8)
Period from first Mogamulizumab to CAR, median, days (range)		65 (12-152)
CTCAE of CAR, n (%)	Grade1	3 (13)
	Grade2	11 (48)
	Grade3	9 (39)
Skin eruption type, n (%)	Maculopapular	16 (70)
	Erythema multiforme	6 (26)
	Steven-Johnson syndrome	1 (4)
Treatment		
Oral PSL, n (%)		16 (70)
Period from CAR to disappearance, median, days (range)		19 (4-741)
Recurrence of CAR		
Recurrence of CAR, n (%)		13 (57)
Period from disappearance of CAR to recurrence, median, days (range)		22 (5-110)

【表 3】移植症例 6 例の内訳

No.	1	2	3	4	5	6
Clinical Characteristics						
Sex	female	male	female	male	female	male
Age at diagnosis, years	59	62	59	65	60	64
Shimoyama classification	acute	acute	acute	smoldering	smoldering	lymphoma
Treatment						
Kind of transplantation	umbilical cord blood	peripheral stem cell	bone marrow	peripheral stem cell	umbilical cord blood	bone marrow
Transplantation before or after Mogamulizumab	before	before	before	before	after	before
Cutaneous involvement of ATL	+	-	-	+	-	+
Cutaneous involvement of ATL before or after Mogamulizumab	both			before		before
Age at the onset of Mogamulizumab treatment, years	60	63	60	66	61	64
Number of last Mogamulizumab dose, times	5	4	8	3	5	3
Number of second Mogamulizumab dose, times	2	0	0	0	0	0
Combination therapy	+	+	-	-	-	-
Details of CAR						
CAR	+	-	-	-	+	-
Number of Mogamulizumab dose at CAR, times	5				5	-
Period from first Mogamulizumab to CAR, days	29				83	
CTCAE of CAR	Grade3				Grade1	
Skin eruption type	maculopapular				maculopapular	
Therapy evaluation after Mogamulizumab treatment						
Therapy evaluation	CR	PD	CR	PD	PR	PD
OS, days	935	120	472	892	220	97
PFS, days	203	120	472	892	220	97
Death or alive	death	death	death	death	death	death

次に、**図 1** に全体、CAR の有無、CAR の Grade 別、併用療法・単剤療法別の OS・PFS を示す。CAR(+)、CAR の Grade が高い程、OS・PFS ともに延長し Mogamulizumab の治療効果が高かったと報告されているが、本症例では、CAR(+), CAR の Grade が高い程 (Grade0-1 vs Grade2-3 に限り), OS・PFS ともに延長しているものの、いずれも有意差はなかった。ただし、以前の報告では単剤療法のみで検討されていた。(併用療法が承認されず、再発の ATLL に限定されていた)。単剤療法は ATLL 再発例が多く、併用療法は ATLL 初発例が多いため、OS・PFS で比較した場合、背景が異なるので本症例でも追加で単剤療法群と併用療法群を分けて検討した。併用療法群 34 例では、CAR(+) で OS・PFS ともに延長しているものの、有意差はなかった。逆に、単剤療法群 20 例では、CAR(-)の方が OS・PFS ともに延長していたが、有意差はなかった。単剤療法群においては以前の報告と異なる結果となった。

図 2 に移植症例 6 例を除外した OS を示す。移植は治療効果が高く、OS を左右すると考え、移植症例を除外した OS を作成した。しかし、**図 1** と同様、CAR(+)は CAR(-)と比較し OS は延長していたものの、有意差はなかった。移植症例が少ないため、全症例とそれほど差異はなかった。

図 3 は、併用療法の有無による CAR 出現までの回数、期間の比較を示す。CAR 出現までの回数は、併用療法で 4 回と少なく (併用療法 4 回 vs 単剤療法 6 回), $p=0.0109$ と有意であった。併用療法の方が早期投与回数で CAR を生じやすいことがわかる。しかし、CAR 出現までの期間は、併用療法で 66.5 日と長く (併用療法:66.5 日 vs 単剤療法:56 日), 単剤療法と比較し、12-152 日と CAR 出現までの期間に差があった。P=0.1135 と有意差はなかった。

(2)病理組織学的な比較を行い、ATLL 特異疹 37 例の内訳を表 4, CAR23 例の内訳を表 5 に示す。ATLL 特異疹 37 例中、Mogamulizumab 治療前に生じた ATLL 特異疹は 19 例、治療後に生じた ATLL 特異疹は 18 例であった。また、Galectin-9 と TIM-3 に関して、ATLL 特異疹で 25 例(治療前:14 例、治療後:11 例)、CAR で 22 例の一部症例で免疫組織学的評価を行った。

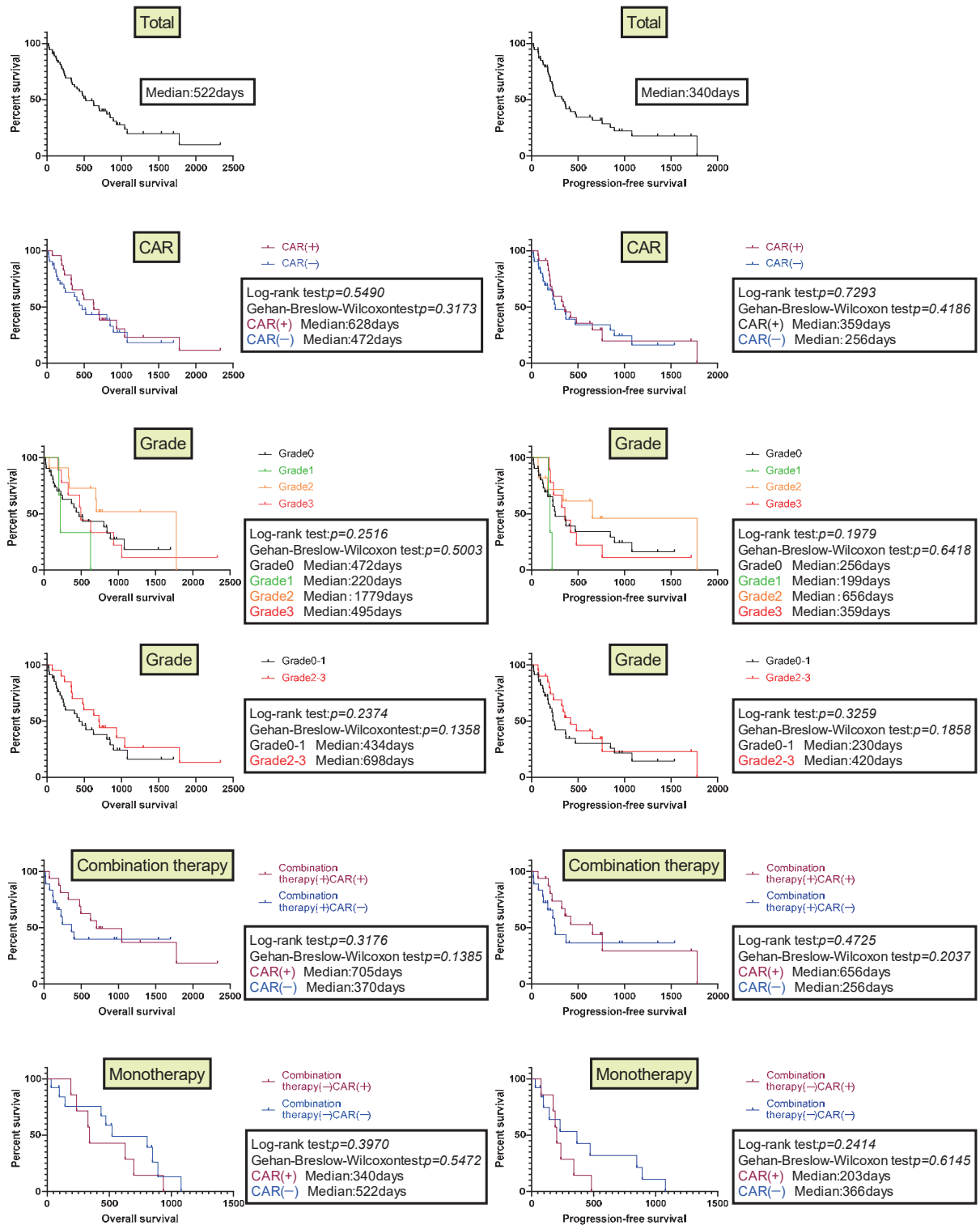
表 4 は、ATLL 特異疹 37 例の内訳であり、浸

潤形態、ポートリエ微小膿瘍の有無については治療前後で有意差はなかったが、好酸球浸潤においては、治療後の症例で多く (5 例, 28%), $p=0.0197$ で有意差を認めた。

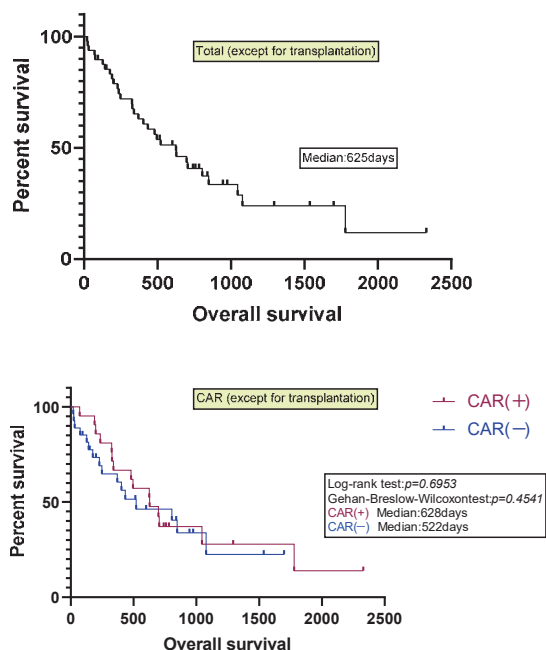
表 5 は、CAR23 例の内訳であり、表皮内浸潤は全例で認め、液状変性も 23 例中 13 例 (57%) と高率に認めた。ただし、好酸球浸潤に関しては、2 例 (8.7%) と少なく、治療後の ATLL 特異疹の症例 (18 例中 5 例, 28%) の方が高い結果となった。

図 4 では ATLL 特異疹と CAR における Galectin-9 と TIM-3 陽性率の比較を示す。Galectin-9 において、ATLL 特異疹では 10% (0-60%), CAR では 20% (0-60%) であり、 $p=0.3104$ と有意差はなかった。TIM-3 においても、ATLL 特異疹では 50% (0-90%), CAR では 40% (0-80%) であり、 $p=0.1580$ と有意差はなかった。ATLL 特異疹をさらに治療前後で比較しても、有意な差は認めなかった。

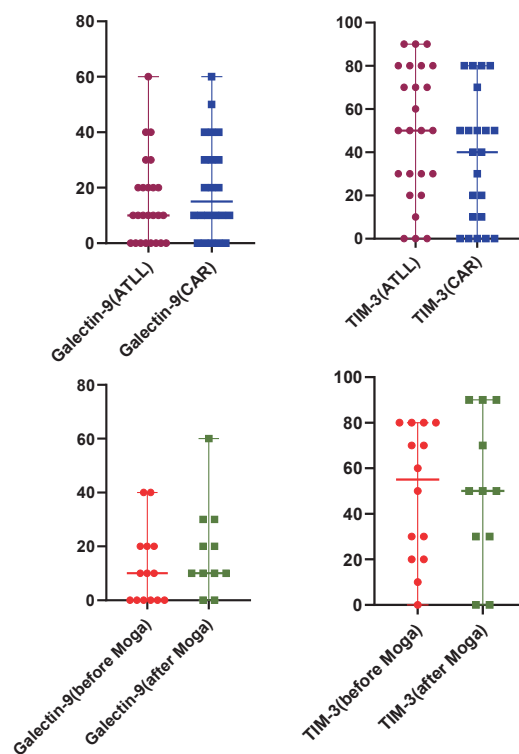
【図1】 OS と PFS による Mogamulizumab の治療効果



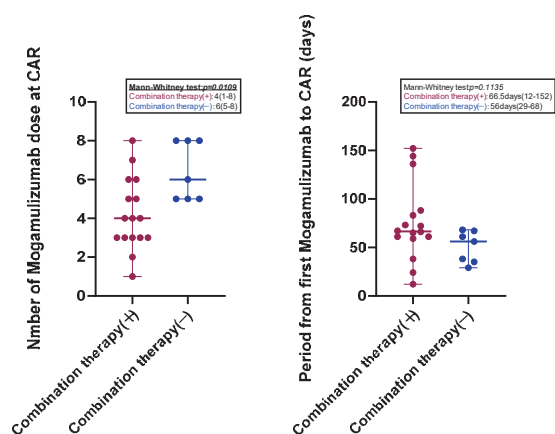
【図2】 移植症例を除いた OS と PFS による Mogamulizumab の治療効果



【図4】 ATLL 特異疹と CAR における Galectin-9 と TIM-3 陽性率の比較



【図3】併用療法の有無による CAR 出現までの回数、期間の比較



【表 4】 ATLL 特異疹 37 例の病理組織学的特徴の内訳

Characteristics		Cutaneous involvement of ATL			
		Total (n=37)	Before Mogamulizumab (n=19)	After Mogamulizumab (n=18)	P value
Histopathological characteristics					
Histopathological infiltration pattern, n (%)	Perivascular	16 (43)	7 (37)	9 (50)	0.5148
	Diffuse	17 (46)	9 (47)	8 (44)	1.00
	Nodular	4 (11)	3 (16)	1 (6)	0.6039
Pautrier's microabscess, n (%)		10 (27)	4 (21)	6 (3)	0.4756
Eosinophil infiltration, n (%)		5 (14)	0 (0)	5 (28)	0.0197
Immunohistochemical staining		n=25	n=14	n=11	
Galectin-9, median (range)		10 (0-60)	10 (0-40)	10 (0-60)	0.3227
TIM-3, median (range)		50 (0-90)	55 (0-80)	50 (0-90)	0.8170

【表 5】 CAR23 例の病理組織学的特徴の内訳

Characteristics	CAR (n=23)	P value (vs cutaneous involvement of ATL)
Histopathological characteristics		
Intraepidermal infiltration, n (%)	23 (100)	—
Liquefaction, n (%)	13 (57)	—
Eosinophil infiltration, n (%)	2 (8.7)	0.6971
Civatte body, n (%)	6 (26)	—
Immunohistochemical staining	n=22	
Galectin-9, median (range)	20 (0-60)	0.3104
TIM-3, median (range)	40 (0-80)	0.1580

D. 考察

Mogamulizumab による CAR(+)が予後を左右するのか、CAR(+)のリスク因子があるのかなど多角的に検討し、以下のことがわかり、7点に集約した。

〈1〉CAR を生じるリスク因子は明らかではなかった。報告例にあるように移植前の Mogamulizumab 投与は CAR や GVHD を生じるリスクは高いと考えられ、本症例でも 1 例 Grade1 ではあったが経験した。

〈2〉CAR(+)の方が、奏効率は高く、OS・PFS ともに延長していたが、有意差はなかった。生存例が 16 例(30%)と多いこと、単剤療法のうち CAR を生じた症例の OS・PFS がともに低かったことが要因になった可能性がある。以前の報告では単剤療法の報告が主体ではあるが、単剤療法は再発例が多く、前治療の期間や治療歴などベースが異なり、単純比較がしにくい。

〈3〉CAR の再燃は 70%と多く、PSL 内服中でも再燃することが多く、再燃期間も 22 日と早期であるため、PSL は徐々に漸減し、再燃がないか長期フォローが必要と考える。

〈4〉移植後に Mogamulizumab を投与した症例についての議論は少なく、本症例では 5 例経験し、CAR(+)は 20%と全体の 43%とより低値であった。また、CAR(+)は奏効率 100%であった。移植後の再発であり、移植との関連性は不明であるが、症例が少ないため今後の集積が必要ではある。OS・PFS については現時点でも関連性は乏しかった。

〈5〉併用療法例の方が単剤療法例と比較し、早期に CAR を生じやすかった。併用療法例では 1 回投与後に CAR を生じる症例もあり、今後、投与回数も考慮しながら、ATLL 特異疹やその他の薬疹かどうか鑑別できると考える。

〈6〉ATLL 特異疹のうち、Mogamulizumab 治療には好酸球浸潤を伴う症例が 28%と比較的多く、CAR では逆に 8.7%と低率であった。好酸球浸潤が薬疹の指標となることが多いが、CAR では好酸球浸潤のみで判断できないことがわかった。

〈7〉Foxp3 と異なり、Galectin-9 と TIM-3 とともに陽性率は高かったが、ATLL 特異疹と CAR の間で差はなかった。ATLL 特異疹の方が TIM-3 の中央値が高く、CAR の方が Galectin-9 の中央値は高かったが、有意差はなかった。陽性率には幅があるので、症例数を増やことが重要である。

E. 結論

単剤・併用療法の有無、移植の有無などベースのこととなる症例が増えてきている。今後、長期フォロー、症例数を増やしていくことでより

正確なデータの集積ができると考える。

また、免疫組織学的評価も症例数を増やして検討する必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

検討中

2) 学会発表

(1) 第 338 回長崎地方会 (2019 年 4 月 7 日)

(2) 第 71 回日本皮膚科学会西部支部学術大会
(2019 年 9 月 7 日-9 月 8 日)

※ポスター賞銅賞受賞

<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-lymphotropic 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) Yoshikane Kikushige et al. A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression. Cell Stem Cell,2015;17:341-352.
- 8) HASITA HORLAD et al. TIM-3 expression in lymphoma cells predicts chemoresistance in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. ONCOLOGY LETTERS,2016;12:1519-1524.

当院における血液培養の培養状況分析

臨床検査科・臨床検査技師 岩永 真悟

研究要旨：【目的】 当院における血液培養の陽性率・汚染率・複数セット採取率・菌種・感染臓器を分析することにより、血液培養の適正な実施、結果の活用に役立てることを目的として研究を行った。また、尿路感染症症例において検出菌の薬剤感受性について検討を加えた。

【結果】 血液培養採取数 31.1～36.2(1000patient・days)、陽性率 11.9%～12.9%、2セット採取率 88.9%～90.2%、汚染率 2.5%～3.1%であった。感染臓器別の集計では、泌尿生殖器系が最も多く 28.6%、続いて胆道系 21.2%、カテーテル感染 11.9%、軟部組織系 11.1%、消化管系 8.4%、呼吸器系 4.9%、心血管系 3.2%、不明 10.6%であった。基質特異性拡張型βラクタマーゼ(以下 ESBL)産生菌検出率は 13.3%～21.3%と高くなる傾向であった。尿路感染起炎菌に対する抗菌薬の感受性率は、セファマイシン系抗菌薬の CMZ が感受性率 82.1%であり CTRX, LVFX, CFPM を大きく上回っていた。**【結論】** 血液培養採取数及び陽性率、2セット採取率は適正であると考えられる。汚染率は、3%以下が推奨されているため高めに推移しており改善の余地がある。泌尿生殖器系の腸内細菌科細菌の比率が高いこと、ESBL 比率が高いことから CMZ の感受性率が高くなっている。これにより、尿路感染症治療薬として CMZ が有効である可能性が示唆された。

(共同研究者)

感染症内科	医師	大野	直義
感染症内科	医師	三原	智
感染症内科	医師	武田	和明
臨床検査科	臨床検査技師	江島	遥

A. 研究目的

当院における血液培養の陽性率・汚染率・複数セット(好気培養ボトル、嫌気培養ボトルそれぞれ1本ずつで1セットとする)採取率を分析、文献との比較を行い血液培養の適正な実施の評価を行う。その他検出された菌株について菌種の分類、耐性菌の検出動向について検討を行う。また、長崎県の基質拡張型βラクタマーゼ(以下 ESBL)産生菌検出の増加に伴い、その影響が大きいと思われる尿路感染症症例において検出菌の薬剤感受性について検討を加える。

B. 研究方法

- ① 2016年4月1日から2019年3月31日の期間に実施された血液培養 17663 セットを対象とし、年度ごとに集計を行った。集計項目としては、血液培養実施数、1000patient・days(以下 1000p・days)あたりのセット数(各年度の全採取セット数÷在院患者延べ数×1000)、陽性数(菌が検出されたセット数-汚染菌が検出された

セット数)、陽性率(陽性数÷全採取セット数)、汚染率(同日2セット以上血液培養が提出された症例において、Coagulase negative Staphylococcus「以下 CNS」、*Propionibacterium acnes*, *Micrococcus* 属、緑色連鎖球菌、*Corynebacterium* 属、*Bacillus* 属の菌が1セットのみから検出された症例÷全採取セット数)、複数セット採取率(同日2セット以上採取されたセット数÷全採取セット数)の分析を行った。除外基準として、2セット採取が困難な症例(15歳以下)とした。また、血液培養 17663 セットから検出された 1862 株について、検出菌種の分類、耐性菌の検出数について分析を行う。

- ② 2018年4月1日から2019年3月31日の期間に実施された血液培養検体のうち、同一患者から同一菌が検出された検体および、臨床的に汚染と考えられる症例を除外、重複処理を行い、残った 405 症例に関して感染臓器の特定を行った。
- ③ 2018年4月1日から2019年3月31日の期間に実施された血液培養のうち、尿路感染によって菌血症となった 116 症例 123 株に関して、抗菌薬感受性率を分析した。対象の抗菌薬に対する感受性が測定されていないものは自然耐性分を耐性と判定、同系統薬剤が感受性である場合感受性とカウントした。

C. 研究結果

血液培養実施数は年々増加がみられ, 1000p・days 及び陽性数も増加がみられた。陽性率は 11.9%から 12.9%, 汚染率は 2.5%から 3.1%であった。また, 2 セット採取率も 88.9%~90.2%で大きな変動は見られなかった。(表 1)

検出菌合計 1862 菌株の内訳は Gram positive cocci(以下 GPC)が最も多く 46%, 次に Gram negative rod(以下 GNR)35%, Gram positive rod(以下 GPR)11%, 酵母 1%の順であった。

また, 菌種ごとでは腸内細菌科細菌が最も多く 30%を占めており, 次に CNS 26%, 続いて *Bacillus* 属 7%, 黄色ブドウ球菌 6%, *Enterococcus* 属 6%, ブドウ糖非発酵菌群 5%であった。(図 1)

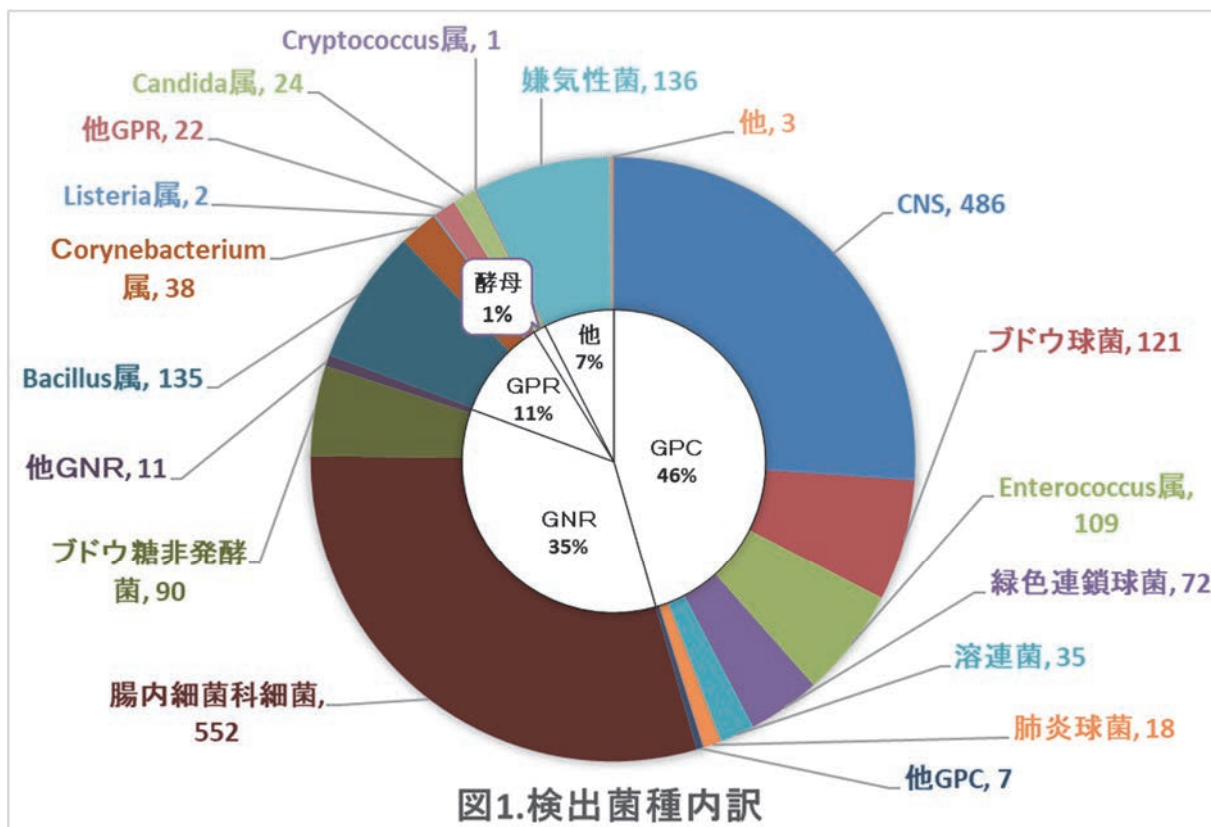
耐性菌は, ESBL 産生菌の耐性菌数および耐性率の増加が見られた。methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(以下 MRSA)は年々検出数が増加したが, MRSA 率(*S. aureus* のうちの MRSA 割合)に傾向はみられなかった。(表 2)その他 CRE などの耐性菌検出数は 0~1 であった。

表1.年度別推移

	2016年度	2017年度	2018年度
血液培養実施セット数	5909	6640	7004
1000p・day	31.1	34.6	36.2
対象	5344	5969	6387
陽性数(人数)	683(442)	710(452)	821(479)
汚染数	157	187	161
陽性率	12.8%	11.9%	12.9%
汚染率	2.9%	3.1%	2.5%
2セット採取率	90.0%	88.9%	90.2%

表2.耐性菌検出数・検出率

	2016年度	2017年度	2018年度
腸内細菌科細菌	173	183	205
ESBL産生菌合計	23	39	39
E.coli (ESBL +)	23	32	36
K.pneumoniae (ESBL +)	0	6	2
K.oxytoca (ESBL +)	0	0	1
Y.entero./frederi.(ESBL +)	0	1	0
E.coli (AmpC β-L+)	2	0	1
S.aureus	34	38	49
MRSA	19	22	25
CRE(metallo)他耐性菌合計	1	0	1
K.pneumoniae (metallob-β-L+)	1	0	1
ESBL率	13.3%	21.3%	19.0%
MRSA率	55.9%	57.9%	51.0%

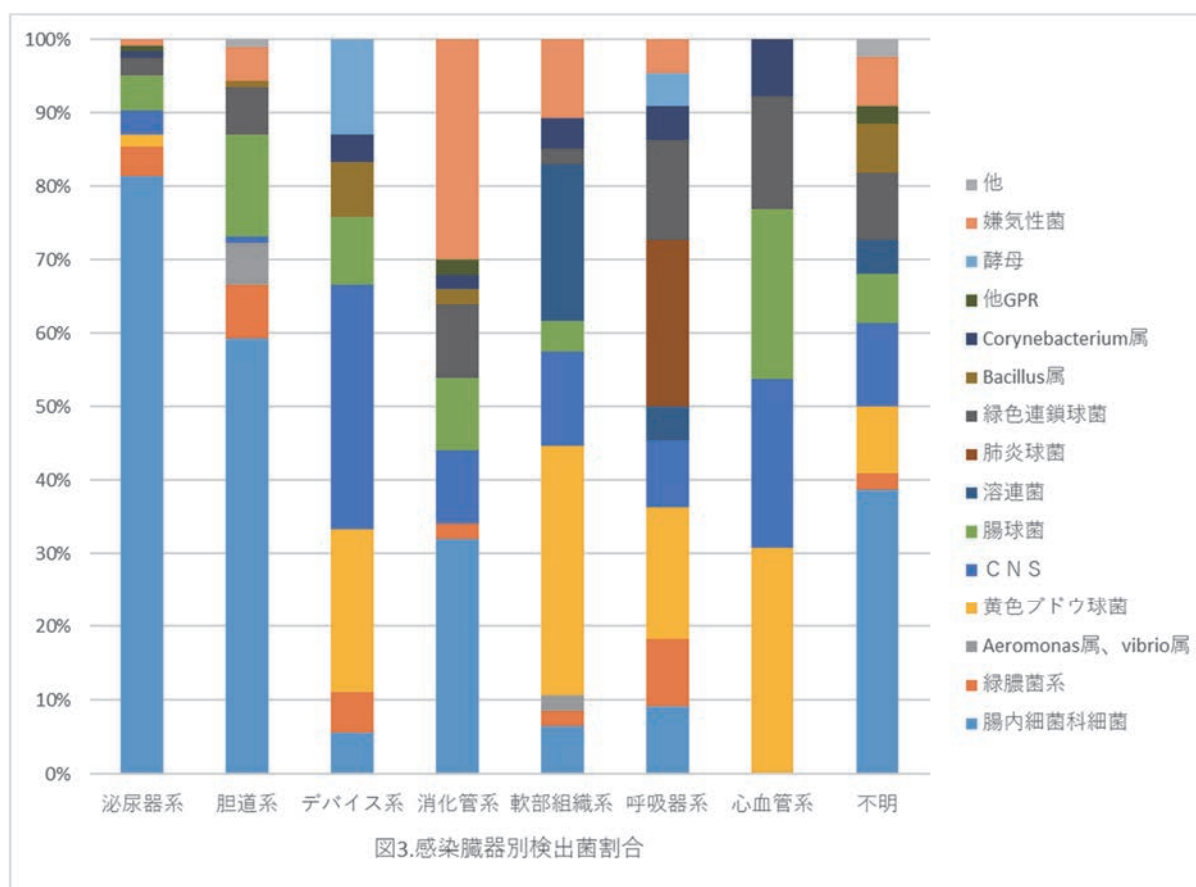


感染臓器別検出割合は泌尿生殖器系 28.6%，胆道系 21.2%，デバイス系 11.9%，軟部組織系 11.1%，消化管系 8.4%，呼吸器系 4.9%，心血管系 3.2%，不明 10.6%の結果であった。(表 3)ESBL 産生菌の割合は泌尿生殖器系が最も高く 18.5%，続いて胆道系 9.3%であった。

感染臓器別検出菌種割合では泌尿器系・胆道系の GNR 率が高く，デバイス系及び軟部組織系・呼吸器系・心血管系の GPC 率が高い結果であり，デバイス系及び呼吸器系でのみ酵母の検出が見られた。(図 2)

表3.感染臓器別

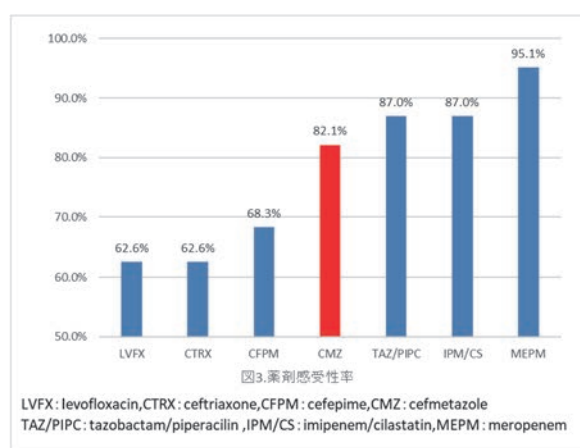
	検出割合	ESBL産生菌数 (ESBL数/全数)	ESBL率
泌尿生殖器系	28.6%	23/124	18.5%
胆道系	21.2%	10/108	9.3%
デバイス系	11.9%	0/54	0.0%
消化管系	8.4%	2/50	0.0%
軟部組織系	11.1%	0/47	4.0%
呼吸器系	4.9%	1/22	4.5%
心血管系	3.2%	0/13	0.0%
不明	10.6%	3/44	6.8%



尿路感染による菌血症症例 123 株 (内訳を表 4 に示す) に対する, 抗菌薬感受性率を分析 (対象の抗菌薬に対する感受性が不明の場合耐性として計算) した結果, LVFX 62.6%, CTRX 62.6%, CFPM 68.3%, CMZ 82.1%, TAZ/PIPC 87.0%, IPM/CS 87.0%, MEPM 95.1%であった. (図 3)

表4.泌尿生殖器系起炎菌分類

腸内細菌科細菌	100
(E.coli)	(77)
(ESBL産生E.coli)	(22)
(ESBL産生K.oxytoca)	(1)
緑膿菌系	5
ブドウ球菌	2
CNS	4
Enterococcus属	6
緑色連鎖球菌	3
嫌気	1
Corynebacterium属	1
GPR	1
合計	123



D. 考察

当院における血液培養の検体数は 1000p・day が 31.1~36.2 と増加傾向であり, CUMITECH¹⁾の推奨する 103~188 に対しては低いものの, 大曲ら²⁾の中央値 25.2 (range10.4~64.2), 私立室蘭総合病院での検討³⁾12.6~15.4 を上回る結果であった. 陽性率は 11.9%から 12.9%であり, 大曲ら²⁾の中央値 13.9% (11.0~20.0%), CUMITECH の推奨値 5~15%と比較しても適切な値と考えられる. 汚染率は 2.5%~3.1%であり, 大曲ら²⁾の中央値 1.8% (0.96~8.5%), CUMITECH¹⁾の推奨

値 2~3%以下と比較すると若干高く推移していると考えられる. 当院では血液培養採取時の消毒にポピドンヨードを使用しているため, 有意に汚染率が低下するとされる⁴⁾クロルヘキシジナルコールへの変更は検討の余地があると思われる.

複数セット採取率は 88.9%~90.2%であり, 大曲ら²⁾の中央値 67.2% (50.7~85.2%), 林原ら⁵⁾13%~63%と比較して高めにあり, 適切な採取が行われているものと考えられる. また, 複数セット採取率は同日 2 セット以上採取された分をカウントしているため, 日をまたいでの 2 セット採取分がカウント外となる他, フォローでの 1 セット採取などもカウントされるため, 適切な血液培養採取という点ではさらに高い値となると考えられる.

また, 赤松ら⁶⁾によると, 長崎県 14 施設的全検体における *E. coli* 中の ESBL 産生 *E. coli* 分離率は 2006 年に 4.4%, 2009 年に 10.9%としており, 2018 年には 29.9%であったと報告している. 今回の結果から当院の菌血症症例においても ESBL 産生 *E. coli* の増加がみられており, 同様の傾向がうかがえる. 特に腸内細菌科細菌の分離割合の高い泌尿器系の感染においてその割合は顕著であった. 今回の検討では, 泌尿生殖器系を感染源とする検出菌 123 株のうち, *E. coli* が 77 株, ESBL 産生菌 23 株含まれていた. *E. coli* の高いニューキノロン耐性率, ESBL 産生菌による第三セフェム・第四セフェム耐性を背景として, LVFX や CTRX, CFPM の感受性率が低くなり, CMZ の感受性率が高くなったものと考えられる. 感染症治療ガイドラインにおいては, 腎盂腎炎に対しニューキノロンや第三セフェム系が第一選択薬とされているが, 今回の結果からは CMZ の選択も有効である可能性が示唆された.

E. 結論

当院における血液培養採取状況は, 採取数・複数セット採取率・陽性率からみて適切に採取されているものと考えられる.

汚染率は適正範囲ではあるが高めであり改善の余地がある.

長崎地域の ESBL 産生菌の増加とともに当院においても ESBL 産生菌の検出が増加している. 感染臓器別検出率は当院との同規模病院である山岸らの報告⁷⁾と同等であり, 地域差等はない.

ESBL 産生菌の増加に伴い, 尿路感染症においては CMZ の感受性率が高い結果であり, 尿路感

染症に対する第一選択薬として有効である可能性がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) 松本哲哉, 満田年宏訳: CUMITECH 血液培養ガイドライン. 医歯薬出版, 東京, 2007; 39-40,
- 2) 大曲貴夫, 高倉俊二, 松村康史, 杉山知代, 竹下 望, 高橋真菜美, 他: 日本の病院における血液培養採取状況および陽性率の実態調査—パイロットスタディー—. 日本臨床微生物学雑誌 2012; 22(1): 13-19
- 3) 野作信幸, 白戸崇嗣, 吉嶋邦晃, 木村朝基, 宇野智子, 石川一郎, 荒木大輔, 今信一郎: 当院における血液培養検査の分離菌検出状況～2011 年から 2015 年について～. 室蘭病医誌 2017; 42(1): 41-47
- 4) 大手裕之, 須垣佳子, 西川佳友, 南仁哲, 川端厚: 1% クロルヘキシジンアルコール皮膚消毒による血液培養の汚染率に与える影響の評価. 感染症雑誌 2018; 92: 46～50
- 5) 林原由美子, 清水直美, 彼谷裕康, 五十嵐登: 当院の血液培養検査の現状と今後の課題—6年間の血液培養成績の推移—. 富山県立中央病院医学雑誌 2014; 37(3・4): 40-46
- 6) 赤松紀彦, 柳原克紀, 松田淳一, 木下和久, 城野 智, 脇川富美子, 松尾純之: 長崎県における薬剤耐性菌調査ネットワークの設立と耐性菌サーベイランス (2006 ～2009 年). 日本臨床微生物学雑誌 2012; 22(1): 66-71

肺切除術患者における術前 CT での冠動脈石灰化評価の重要性の検討

呼吸器外科・医師 町野 隆介

研究要旨:【目的】術前 CT によって検出された冠動脈石灰化の臨床的意義を調査し、周術期心臓合併症のリスクを低減する周術期の適切な管理方法を検討することを目指した。

【方法】2010 年 4 月から 2019 年 3 月までに、解剖学的肺切除を受けた 717 人の患者を対象とした。CAC 患者の無症候性の有意な冠動脈狭窄または周術期における心臓合併症の程度を検討し、周術期における冠動脈狭窄または心合併症の危険因子を検討した。

【結果】208 例 (33.8%) で冠動脈石灰化が検出された。冠動脈石灰化のあるグループは、冠動脈石灰化のないグループよりも有意に高齢で、高血圧、喫煙、抗血栓治療の既往を有していた。冠動脈石灰化を有する患者中、78 例 (37.5%) は、心エコー検査および運動心電図で異常所見を認めた。冠動脈 CT と冠動脈造影はそれぞれ 45 人と 38 人の患者で行われ (重複あり)、17 例 (6.2%) に 75% 以上の有意狭窄を認めた。経皮的冠動脈インターベンション (PCI) は、術前 (n = 4) および術後 (n = 10) の患者で行われた。術後 PCI を予定している患者、または 50% 以上の冠動脈狭窄の患者は、術中に冠動脈血流を保護するために冠動脈拡張薬を使用しながら手術が行われた。冠動脈石灰化のない患者群を含め、術後の心血管疾患の重篤な合併症は起こらなかった。石灰化した冠動脈と抗血栓療法のある患者は、術前および術後の PCI の適応や周術期における術後心血管疾患の軽度の合併症などの心血管イベントを発症する可能性が高かった。

【結論】術前の胸部 CT を用いて冠動脈石灰化を評価することにより、周術期の心血管アクシデントを予防できると考えられる。

(共同研究者)
田川 努

A. 研究目的

手術症例の高齢化に伴い自覚症状のない虚血性心疾患を有する患者の割合も増加していると考えられ、周術期に予期せぬ狭心症や心筋梗塞の発生をみることがある。

術前の胸部 CT は肺切除前には必須の検査であり、術前 CT で虚血性心疾患のハイリスク患者を抽出し、周術期に適切な治療介入を行うことができれば、周術期の心合併症を減らすことができると考えた。

当院で施行された肺切除患者の術前単純 CT で冠動脈の石灰化の評価を行い、必要な場合、周術期に治療介入することでの周術期の心合併症の予防が可能か検討する。

B. 研究方法

2010 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日までに長崎医療センター呼吸器外科にて解剖学的肺切除を施行した 717 例の患者を対象とした。術前からすでに循環器科による治療介入がな

されている症例は除外した。術前 CT で冠動脈石灰化を認めた場合は心疾患の既往のない患者でも術前に通常行う安静時心電図検査に加え、心エコーおよび運動負荷心電図を施行し、異常所見を認めた場合は循環器内科にて精査を行った。循環器内科により更なる精査が必要と判断された症例は CAG や冠動脈 CT まで施行し、有意な冠動脈の狭窄を認めた症例に対しては周術期より循環器内科に治療介入が行われ、術前または術後に PCI まで行った。

以下の項目を検討した。

検討項目①：術前 CT にて冠動脈石灰化を認めた患者群と認めなかった患者群の患者背景 (年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、心疾患以外での抗血栓治療の既往の有無) に差がみられるか。

検討項目②：術前 CT で冠動脈石灰化が見られた患者に対して、心エコー及び運動負荷心電図を行い有意所見のある患者の精査を循環器内科に依頼したが、実際に循環器内科による精査にて冠動脈の有意狭窄を認めた症例の心エコー、運動負荷心電図による検出率はどれくらいか。

検討項目③：実際に周術期に心合併症を認めた

症例及び、冠動脈の有意狭窄が見つかり治療介入が行われた症例をイベントあり群としたときに、イベントあり群とイベントなし群の間に有意な差を持った背景因子が見られるか。

C. 研究結果

術前から循環器科による治療介入が行われている症例は102例であった。

- ① 術前CTにて冠動脈石灰化を認めた群(208例)は、認めなかった群(407例)と比較して、短変量解析では有意に高齢(>75歳)で男性であり、高血圧、糖尿病、喫煙歴、抗血栓治療の既往を有していた。多変量解析で検討を行ったところ、有意に高齢で、高血圧、喫煙、抗血栓治療の既往を有していた。
- ② 術前CTで冠動脈石灰化を認めた症例のうち78例が心エコーまたは運動負荷心電図で異常所見を認め循環器内科に紹介となった。循環器内科により精査が行われ、実際に冠動脈の有意狭窄を有していた患者の心エコーの感度は6.6%、特異度は95.5%であった。運動負荷心電図の感度は100%、特異度は80.3%であった。
- ③ 実際に冠動脈の有意狭窄を認めた症例は17例のうち11例に術前から薬剤治療を開始され、2例に術前冠動脈バルーン拡張術、2例に冠動脈ステント留置が行われた(重複あり)。4例に冠拡張薬を使用しながら手術が行われ、10例に術後に冠動脈ステント留置が行われた(予定症例含む)。周術期合併症は1例に術後間質性肺炎増悪による死亡例を認めたが、術前CTで冠動脈石灰化を認めなかった症例も含め、Clavian-Dindo分類 grade IIIa以上の循環器合併症は認めず、grade I~IIの循環器合併症を18例に認めた。イベントあり群ではイベントなし群と比較して、単変量解析では有意に高齢で、抗血栓治療の既往を有し、術前CTで冠動脈石灰化を認めた。多変量解析では有意に抗血栓治療の既往を有し、術前CTで冠動脈石灰化を認めていた。

D. 考察

手術症例の高齢化に伴い、自覚症状のない虚血性心疾患患者の割合も増加すると考えられており、周術期中に予期しない狭心症および心筋梗塞の発生が起こる可能性がある。手術を受けるすべての患者を冠動脈CTまたは

CAGにて冠動脈狭窄を評価することは不可能だが、近年、胸部CTを使用して冠動脈石灰化を評価することにより無症候性冠動脈疾患のリスクを評価する試みが行われている。冠動脈石灰化スコア(CACS)は、非侵襲的に蓄積する動脈硬化を示す重要な指標と考えられており、無症候性患者のCACSは心合併症の発生率と関連していた(1)。胸部CTは胸部手術の前に不可欠であり、術前に単純CTで冠動脈石灰化の患者を選択的に検査することで、周術期の心臓合併症のリスクを軽減できる可能性があると考えた。

多変量解析では、無症候性冠動脈石灰化の患者は、無症候性冠動脈石灰化のない患者よりも有意に高齢で喫煙者であり、高血圧および抗血栓治療の病歴があった。これらは冠動脈狭窄の危険因子であり(2)、単純CTの冠動脈石灰化は慢性冠動脈狭窄のリスクが高い患者を検出できる可能性があると考えられた。

さらに、単純CTで検出された冠動脈石灰化を伴う患者グループのうち、冠動脈CTまたはCAGによって冠動脈の有意な狭窄を実際に示した患者の心エコー検査の感度は6.6%、特異度は95.5%であった。一方、運動心電図の感度は100%、特異度は80.3%であり、運動負荷心電図は無症候性の運動誘発性心筋虚血の検出に適している可能性があると思われた。しかし運動負荷心電図自体で心筋虚血が誘発される可能性もあり、患者を慎重に選択する必要がある(3)。

この研究では、閉塞性動脈硬化症や脳血管障害などによる下肢の運動障害があり、運動負荷心電図を実施できなかった患者は、ハイリスク群として循環器内科に紹介された。実際、運動負荷心電図を施行できなかった27名の患者のうち4名の患者は、冠動脈の有意狭窄を認めた。これらの患者を含めると運動負荷心電図の感度は70%に低下するが、術前の無症候性心筋虚血のスクリーニングには適しているのではないかと考える。

薬剤溶出性ステント(DES)を使用している患者では、抗血小板療法が1年(4, 5)以上推奨され、肺疾患の手術を長時間延期する必要がある。そのため当科では、冠動脈の有意狭窄を指摘された患者では、肺疾患の進行度、冠動脈狭窄の程度や狭窄部位を考慮して、基本的には、手術前にバルーン拡張術と薬物治療を行い、手術リスクの高いと考えられる患者は、麻酔科医との協議の上、冠動脈拡張薬を使用しながら手術を行い、手術後に患者が

安定したのちに DES による治療を行っている。今回の 10 年の検討において、周術期の重篤な心合併症は認めておらず、術前に無症候性の冠動脈狭窄患者を検出し、適切な治療介入を行うことで、心合併症の減少につながるのではないかと考えられた。

また術前に麻酔科医が冠動脈の狭窄があることを認識した上で麻酔管理を行える点も有用であると考ええる。

術前 CT での冠動脈石灰化、抗血栓療法の既往は、周術期の心臓合併症のリスクファクターであった。術前 CT での冠動脈石灰化部位が実際の冠動脈狭窄部位と一致しない症例も認めたが、冠動脈狭窄の可能性のある患者のスクリーニングとして術前 CT での冠動脈石灰化を認める患者を選択的に精査することは有用ではないかと考えられた。

E. 結論

術前胸部 CT で冠動脈石灰化を認めた症例を選択的に評価し、適切に治療介入することで、周術期心血管アクシデントは予防できると考える。

F. 研究発表

1) 論文発表

(1) 投稿準備中

2) 学会発表

(1) 町野隆介, 土肥良一郎, 持永浩史, 森野茂行, 徳永隆幸, 田川 努: 術前胸部 CT における冠動脈石灰化の評価で周術期冠血管アクシデントは予防できる。パネルディスカッション, 第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会。大阪, 2019. 05. 17.

<参考文献>

- 1) Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). J Am Coll Cardiol. 2007;49:378-402.
- 2) Bittner V, Bertolet M, Barraza Felix R,

Farkouh ME, Goldberg S, Ramanathan KB, et al. Comprehensive cardiovascular risk factor control improves survival: The BARI 2D Trial. J Am Coll Cardiol. 2015;66:765-73.

- 3) Stuart RJ Jr, Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. Chest 1980;77:94-7.
- 4) Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. Circulation. 2007;115:1433-9.
- 5) Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation. 2011;124:e574-651.

当院の劇症型溶血性連鎖球菌感染症 (STSS) の比較検討と その他の重症感染症の臨床背景および分離状況

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 2019 年 12 月までの登録症例は男性 18 例、女 9 例、小児 3 例、成人 24 例。年齢は小児 1 歳から 2 歳、成人は 23 歳から 101 歳 (平均 60 歳)。肺炎球菌の莢膜血清型は 12F 型は 4 株であり、19A 型、10A 型、20 型はそれぞれ 3 株であり、23F 型、23A 型、15A 型、16F 型はそれぞれ 2 株、15B 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 7%、PCV13 は 22%、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。また侵襲性インフルエンザ桿菌感染症 (IHD) はワクチンの効果のない *H. influenzae* non-typable (NTHi: 無莢膜型インフルエンザ菌) が増加している。当院でも期間内に 1 例分離された。今後も重症感染症についての継続的な監視が必要である。

(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

感染症疫学センター第五室 村上光一

臨床検査技師長 沖 茂彦

肺炎球菌の莢膜血清型、STSS の emm 遺伝子型の同定、およびインフルエンザ桿菌の莢膜血清型は、分離された菌株を国立感染症研究所に輸送し、検査を依頼した。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)	27例 (2015年2月～2019年12月)
劇症型溶血性連鎖球菌感染症 (STSS)	10例 (2016年9月～2019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～2019年12月)
侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD)	0例 (2016年9月～2019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 2019 年 12 月までに当院で診断された 27 症例を対象とした。また、STSS、IHD、IMD については 2016 年 9 月から 2019 年 12 月までに当院で診断された症例を対象とした。

C. 研究結果

1) IPD については、男性 18 例、女性 9 例、小児 3 例、成人 24 例であった。年齢は、小児 1 歳から 2 歳、成人は 23 歳から 101 歳 (平均 60 歳)。ワクチン接種は 5 例であり小児の 2 例は PCV13、成人の 3 例は PPSV23 の接種があり、22 例は未接種だった。病型は、菌血症を伴う肺炎 15 例、菌血症のみ 7 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）	60歳	(1-101歳)
(<5歳)	3例	(11%)
(>65歳)	18例	(67%)
男性	18例	(68%)
ワクチン接種歴	5例	(19%)
病型		
肺炎+菌血症	15例	(55%)
菌血症	7例	(25%)
髄膜炎+菌血症	5例	(19%)
基礎疾患		
免疫不全	8例	(30%)
転帰		
死亡	2例	(7%)

【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*	持病後	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	腎臓癌術前	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	自己免疫性脾炎	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、両側腎臓癌	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、全脳放射線療法シャント術	生存
21	2018.4	68	なし	12F	大腸癌術後、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、精巣上体炎	生存
24	2018.11	81	あり (PPSV23)	16F*	A便置換VSD閉鎖術後、心室中隔瘤、糖尿病、慢性C型肝炎	死亡
25	2019.3	101	不明	20	大腿骨折術後、右下腿腓高腫炎	生存
26	2019.4	2	あり (PCV13)	15B (PCV13でカバーされない)	2016年肺がん術後、下咽頭後部がん化学療法、放射線治療、胃ろうあり	生存
27	2019.5	78	なし	23A*	—	生存

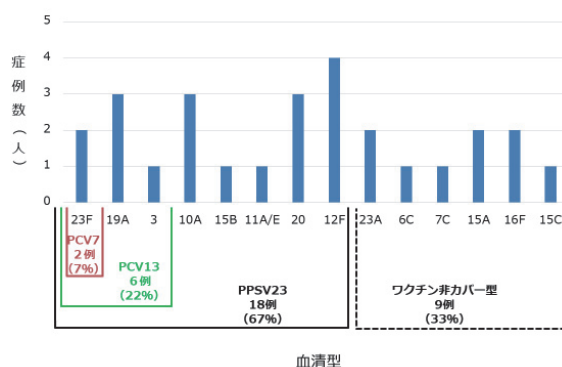
*：23 価肺炎球菌ワクチンでカバーされない血清型

肺炎球菌の荚膜血清型は 12F 型は 4 株であり、19A 型、10A 型、20 型はそれぞれ 3 株であり、23F 型、23A 型、15A 型、16F 型はそれぞれ 2 株、15B 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 5 症例は、ワクチンでカバーできない血清型 23A 型、15A、16F、15B 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 7% (23F をカバー)、PCV13 は 22% (23F、19A、3 をカバー)、PPSV23 は 67% (23F、19A、3、10A、15B、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 9 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



2) 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 (24%) 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

	STSS 10例		菌血症 (STSS以外) 32例		P
年齢 (平均)	65歳	(51-90歳)	74歳	(0-101歳)	ns
女性	7例	(70%)	18例	(56%)	ns
病型					
壊死性筋膜炎+菌血症	3例	(30%)	2例	(6%)	<0.05
菌血症のみ	7例	(70%)	29例	(91%)	ns
髄膜炎+菌血症	0例	(0%)	1例	(3%)	ns
基礎疾患					
あり	9例	(90%)	30例	(94%)	ns
転帰					
死亡	5例	(50%)	2例	(6%)	<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
1	33	女	<i>S.pyogenes</i>	A	喉頭炎からの発熱 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 アルコール性肝炎	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
1	79	女	<i>S.dysgalactiae</i>	G	左下腿壊死性筋膜炎	脳梗塞、心臓病	生存 stG6792.3
2	84	男	<i>S.dysgalactiae</i>	G	肺動脈炎、PE疑い、尿路感染症	慢性心不全、脳梗塞、肺動脈炎、下腿蜂窩織炎	生存 stG6792.3
3	89	男	<i>S.dysgalactiae</i>	G	左下腿壊死性筋膜炎	左大腿 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	脳梗塞術後認知症	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)

STSS と非 STSS で検査データを比較した結果、タンパク質、AST、Na、PT、白血球、血小板で有意差が認められた。(表 4)

【表 4】検査データの比較

検査項目	Total(n)	STSS			non-STSS			p 値
		n	median	(range)	n	median	(range)	
タンパク	36	9	6.1	(4.5-7.4)	27	6.9	(4.2-7.7)	<0.05
アルブミン	31	8	3.05	(2.3-4)	23	3.3	(1.7-4.3)	0.2232
総ビリルビン	37	10	1.3	(0.5-9.5)	27	0.9	(0.4-24.2)	0.0774
AST	41	10	111.5	(13-684)	31	29	(9-116)	<0.05
ALT	41	10	52	(6-220)	31	21	(8-181)	0.2545
LD	39	10	474.5	(146-1541)	29	263	(148-488)	0.0644
ALP	31	9	179	(121-832)	22	238	(118-500)	0.4862
γ-GTP	35	9	43	(6-558)	26	35.5	(10-191)	0.734
CK	34	10	201	(46-53420)	24	152.5	(8-1112)	0.1987
尿素窒素	41	10	35.8	(7.8-50.2)	31	24.2	(13-89.8)	0.2022
クレアチニン	41	10	1.39	(0.44-4.06)	31	1.03	(0.3-6.47)	0.1815
eGFR	40	10	26.3	(2.4-129)	30	44.5	(7-103.8)	0.0654
CRP	40	10	15.33	(0.93-31.51)	30	5.82	(0.044-45.178)	0.2232
Na	40	10	134.5	(124-142)	30	138	(125-144)	<0.05
K	40	10	4.25	(3.4-5.4)	30	3.75	(2.6-5.3)	0.0879
Cl	40	10	101.5	(93-111)	30	103	(97-114)	0.3708
PT(%)	27	10	42.5	(9.7-116.4)	17	63.8	(28.9-118.6)	<0.05
PTINR	27	10	1.49	(0.98-4.67)	17	1.23	(0.97-1.98)	<0.05
WBC	40	10	4.95	(2-13.8)	30	11.65	(0.7-30.4)	<0.05
RBC	40	10	3.81	(3.22-29.7)	30	4.01	(2.82-13.4)	0.7547
Hb	40	10	11.5	(8.5-17.4)	30	12.3	(8.1-41.7)	0.5422
PT	39	10	118.5	(20-219)	29	172	(10-387)	<0.05

3) 当院での侵襲性インフルエンザ桿菌感染症 (IHD) は対象期間で 1 例であった。(表 5)

【表 5】IHD のまとめ

症例	年齢	性別	現病歴	基礎疾患	転帰
1	69	男	誤嚥性肺炎	脊髄損傷下肢麻痺 尿路感染症	生存

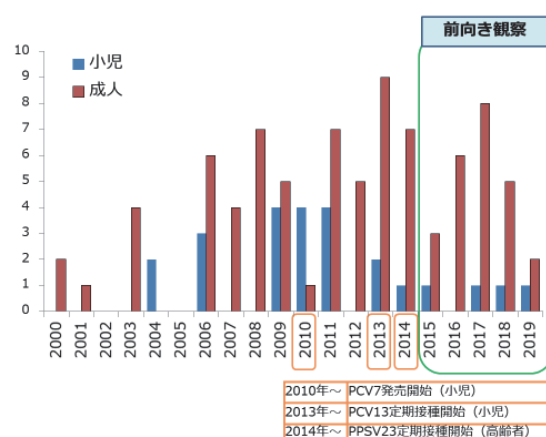
莢膜血清型の結果は *H. influenzae* non-typable (NTHi: 無莢膜型インフルエンザ菌) であった。

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、成人の患者数についても 2017 年以降減少傾向である。(図 2)

【図 2】当院の IPD 患者数の推移

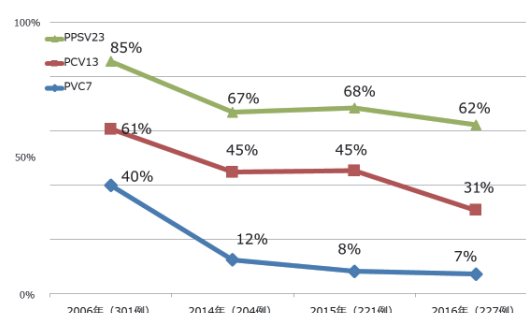


一方で、ワクチンでカバーできない肺炎球菌血清型 (non-vaccine serotypes :NVT) による IPD の増加も危惧される。

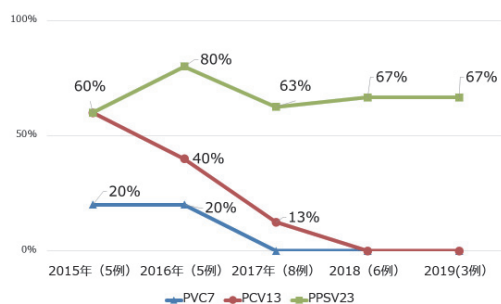
2006 年からの PCV7, PCV13, PPSV23 のそれぞれのワクチンのカバー率は 2016 年にかけて年々低下し、PPSV23 のカバー率は 85.4%から 62.1%まで低下している (図 3)。

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 2019 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

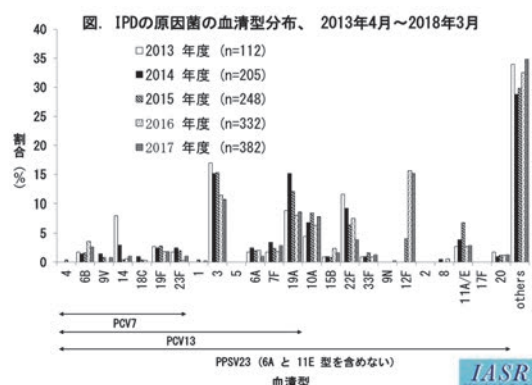


【図 4】 当院のワクチンのカバー率の推移

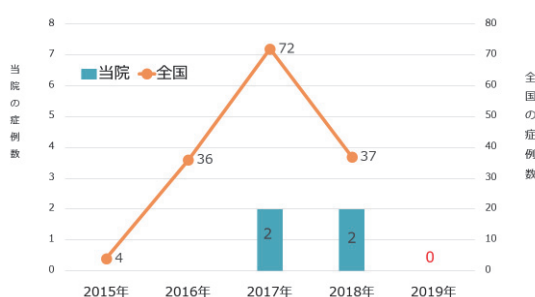


2013 年 4 月～2018 年 3 月までの IPD の原因菌の血清型分布を図 5 に示した。2013 年度時点で、7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 血清型は血清型 14 のみが 5%を超えていたが、それ以降の分離頻度は 4%未満であった。この所見は 2010 年から開始された小児 PCV7 導入の間接効果を示唆している。小児の定期接種は 2013 年 11 月に PCV7 から PCV13 に切り替えられた。血清型 3 および 19A は PCV13 に含まれているが、2017 年度時点の成人 IPD におけるこれらの血清型の減少は明らかではない。当院での血清型の状況は、血清型 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 のアリル番号は 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、2019 年には血清型 12F の分離は認められなかった。(図 6)

【図 5】 国内の IPD の原因菌の血清型分布



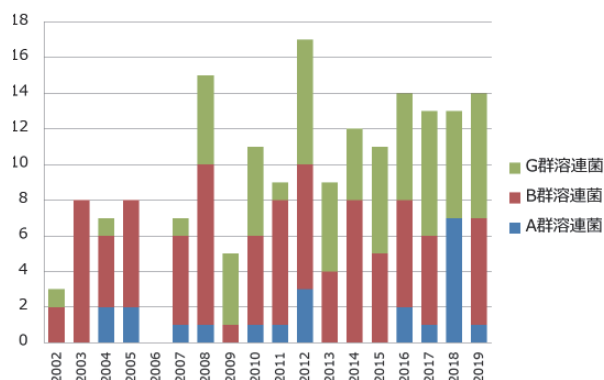
【図 6】 当院も含めた全国の血清型 12F の分離状況



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)

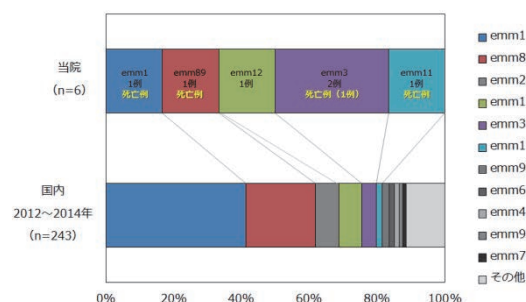
【図 7】 当院における溶血性レンサ球菌による
菌血症症例数の推移



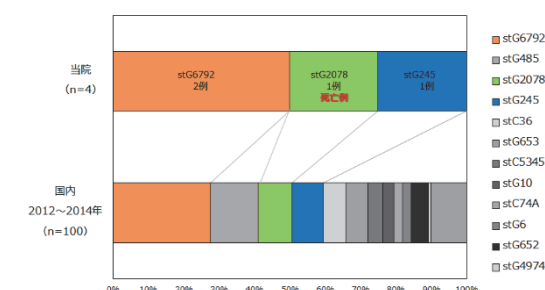
A群レンサ球菌には、数多くの表層抗原因子が知られている。このうちM蛋白質は型特異的であり、100以上の型が知られていることから、菌の疫学マーカーとしてよく用いられている。M蛋白は、抗オプソニン作用を有し、細胞への接着にも関与しており、病原因子として知られている。分離株のM型別を行うことは病因との関連を知る上で重要である。M型別を血清学的方法ではなく、M蛋白をコードする遺伝子 (*emm*) の塩基配列を決定することで、遺伝子による型別が可能となった。G群レンサ球菌もA群同様 *emm* 遺伝子を保有しており、*emm* 遺伝子型別が可能である。

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

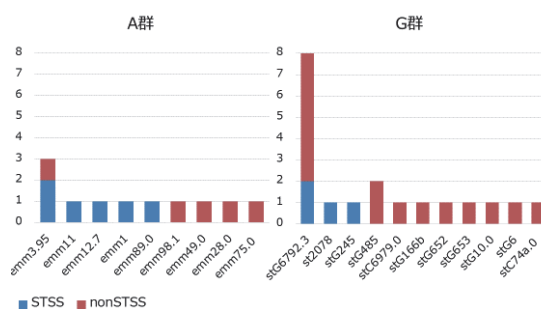


【図 8-2】 国内と当院で分離されたG群の*emm*遺伝子型の比較



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。

3) 侵襲性インフルエンザ桿菌感染症 (IHD) は 2013 年 4 月から感染症法に基づく五類感染症全数届出の対象疾患となった。診断に用いる検体の種類が追加され、年々報告数は増加している。ヘモフィルス b 型ワクチン導入による血清型、薬剤感受性パターンの変化が注目されていることから、成人の感染症に対する影響についても重要視される。近年ワクチンが効かない *H. influenzae non-typable* (NTHi: 無莢膜型インフルエンザ菌) 血清型が増加している。NTHi は侵襲性感染症を生じるとは稀であると考えられていた。しかし、世界的に、Hib ワクチン普及後インフルエンザ菌による侵襲性感染症に占める NTHi の割合は増加している。当院で分離された株も NTHi であり、今後の症例の集積が重要と考えられる。

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 *H. influenzae non-typable* (NTHi) の発生があった。症例数が少ないが、今後症例数を重ね、さらなる検討を行ってきたい。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 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。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. 第 69 回国立病院総合医学会. 札幌, 2015. 10. 2.

- (2) 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。江島遥, 山川徹, 松尾恵里, 藤野達也. 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) 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。江島遥, 山川徹, 松尾恵里, 山本和子. 第 27 回臨床微生物学会. 仙台, 2016. 1. 31.

- (4) 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。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. 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) 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。江島遥, 松尾恵里. 第 28 回臨床微生物学会. 長崎, 2017. 1. 22.

- (6) 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。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. 第 30 回臨床微生物学会. 東京, 2019. 2. 2.

<参考文献>

- 1) 金澤 實, 大石 和徳. 肺炎球菌ワクチンの新しい展開. 第 4 版, 大阪, 医療ジャーナル社, 2015, 183p
- 2) 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 症例の臨床像の特徴と原因菌の血清型分布の解析 (IASR Vol. 39 p115-1117: 2018 年 7 月号)
- 3) 侵襲性肺炎球菌感染症とワクチンによる予防 (モダンメディア 59 巻 11 号 2013 [話題の感染症] 273-283)
- 4) 小児侵襲性肺炎球菌感染症由来菌株の細菌学的解析結果 (IASR Vol. 35 p. 234-236: 2014 年 10 月号)
- 5) 劇症型/重症溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の *emm* 遺伝子型, 2006~2011 年 (IASR Vol. 33 p. 212-213: 2012 年 8 月号)
- 6) 劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の *emm* 遺伝子型, 2012~2014 年 (IASR Vol. 36 p. 154-155: 2015 年 8 月号)
- 7) わが国における劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学 (IASR Vol. 36 p. 153-154: 2015 年 8 月号)
- 8) 感染症法に基づく侵襲性インフルエンザ菌感染症の届け出状況, 2013~2018 年国立感染症研究所 2019 年 1 月 15 日現在 (掲載日: 2019 年 2 月 21 日)
- 9) 侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症 2014 年 8 月現在 (IASR Vol. 35 p. 229-230: 2014 年 10 月号)

手術室内での適正な周術期入退室マネジメントを目指した時間区分データの解析

看護部（手術センター）・看護師 原 健太郎

研究要旨：【目的】近代手術室では、安定した経営と医療の質維持のため、効率的な運用の実現を目指している。本研究では、手術・麻酔時間区分を手術・麻酔要因と関連させて分析し、明らかにすることを目的とした。【方法】2018年1月から12月の予定手術4614件を後ろ向き観察研究として、手術・麻酔時間区分を手術・麻酔要因と合わせて解析した。【結果・考察】手術・麻酔時間区分は、手術・麻酔要因により、有意な時間延長・短縮がみられた。当院では手術予定時間に1時間追加していたが、本研究結果より、麻酔・手術要因を考慮した手術時間管理を行う必要が推察された。【結論】手術室における時間区分の解析は、周術期における入退室マネジメントの適正化に繋げることができる。

（共同研究者）

栗崎 唯，稲田律子，山口美知子，
藤岡正樹

A. 研究目的

近年、医療機関では、効率的かつ安定した経営と患者への医療・看護の質を維持するため、医師、看護師、医療技術職、経営陣などの専門職員が医療機関の効率的な運用の実現を目指している¹⁾。その中でも手術医療は多くの医療資源が投入され、病院収入に占める割合も多い重要な領域である²⁾³⁾。手術需要の増加に対する取り組みとしては、人的、物質的資源の拡大（手術室・スタッフなど医療資源の投入）と運用の効率化がある。手術室の効率的利用を検討するとき、総手術件数のみで効率性を論じることもあるが、これは効率的運用の一つにすぎず、多面的な観点から内容を分析する必要がある。米国では手術部マネジメントの効率的な指標として、人員コスト、手術開始遅延、手術キャンセル率、入れ替え時間などさまざまな指標が報告されており、これらの指標算出のためのパラメーターとして、時間要因や業務費用なども求める⁴⁾。手術医療に関する時間の定義や用語は、1996年に米国のAmerican Association of Clinical Directors (AACD)のグループにより標準化が行われている⁵⁾。本邦においても、2015年に全大学病院を対象とした時間区分の標準化を目的とした調査が行われている⁶⁾。また、麻酔導入時間、手術準備時間を解析し、その結果を各診療科にフィード

バックすることにより、手術室稼働率の上昇に繋がる報告もみられる⁷⁾。より効率的な手術室運営を図るため、手術・麻酔に関する時間区分の明確化により、正確な手術スケジュールの作成も可能になるといえる⁸⁾⁻¹¹⁾。しかし、麻酔種類や静脈・動脈ラインの本数、手術体位などの要因を含めた時間区分の違いを明らかにした報告はない。本研究では、当院手術センターにおける全身麻酔で実施される手術・麻酔時間区分を、手術領域要因、麻酔領域要因などの因子と関連させて分析し、明らかにすることを目的とした。本研究を行うことで、各区分における適正な所要時間が明らかになるため、最適な手術部マネジメントと、適切な手術室スタッフの人員配分、手術を受ける患者の待機時間の短縮、安全性の向上にも繋げることができると期待される。

B. 研究方法

B-1. 研究対象

2018年1月1日から2018年12月31日までに長崎医療センターで実施された予定手術とした。

B-2. 調査対象期間

2018年1月から2018年12月とした。

B-3. 研究・調査項目

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た。

B-3-1. 時間区分

手術室入部時間、手術室入室時間、麻酔開始時間、手術開始時間、手術終了時間、麻酔終了時間、手術室退室時間

B-1-2. 手術領域要因

診療科、内視鏡使用の有無、手術体位、超音波診断装置（以下、エコー）、移動式 X 線透視撮影装置（以下、イメージ）、手術用ナビゲーションユニット（以下、ナビゲーション）

B-1-3. 麻酔領域要因

ASA 分類、麻酔種類、硬膜外カテーテル挿入の有無、末梢輸液ラインの有無、末梢動脈ラインの有無、動脈ラインの有無、中心静脈カテーテル挿入の有無

B-4. 主要評価項目

麻酔導入・手術準備時間とした。

B-5. 副次的評価項目

手術室入部から入室時間、退室準備時間、手術入室遅延時間とした。手術入室遅延時間のデータは、手術スケジュールが適切であるかを評価するために収集することとした。

用語の定義

手術室入部（入部－入室）：手術室エントランスにて病棟から申し送りを受け手術室入部処理を行うこととした。

麻酔導入・手術準備時間（入室－麻酔開始、入室－手術開始）：手術室入室から麻酔・手術開始までの時間とした。

退室準備時間（手術終了－退室）：手術終了から手術室退室までの時間とした。

手術入室遅延時間：予定手術室入室時間と実際の手術室入室時間の差とした。

B-6. 統計解析

診療科毎の時間区分の平均と標準偏差を求める。主要評価項目である麻酔導入・手術準備時間を目的変数、手術領域要因（内視鏡使用の有無、手術体位、術前エコー使用の有無、術前イメージ使用の有無、術前ナビゲーション使用の有無）、麻酔領域要因（硬膜外カテーテル挿入の有無、末梢輸液ラインの有無、末梢動脈ラインの有無、動脈ラインの有無、中心静脈カテーテル挿入の有無）を説明変数とし、検定には数量化理論Ⅰ類を用いて、時間延長・短縮の分析を行う。有意水準 5% で有意差有りとした。

B-7. 倫理的配慮

研究実施にあたり、所属施設倫理委員会の承認を得て実施した。（承認番号：2019012）研究についての情報を研究対象者に公開（病院内に掲示およ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。

C. 研究結果

C-1. 対象

対象期間内で、4614 件（外科：897 件、眼科：710 件、泌尿器科：631 件、整形外科：594 件、形成外科：411 件、産婦人科：349 件、耳鼻咽喉科：333 件、脳神経外科：227 件、呼吸器外科：148 件、心臓血管外科：108 件、内科：107 件、皮膚科：99 件）の予定手術が登録された。（表 1）

C-2. 診療科・麻酔種類別の時間区分

全身麻酔、脊椎麻酔、局所麻酔における診療科別時間区分を表 2-4 に示す。（表 2）（表 3）（表 4）

C-3. 麻酔導入・手術準備時間と麻酔・手術領域要因の解析

麻酔導入・手術準備時間と麻酔・手術領域要因の時間延長・短縮の分析を行った。全ての麻酔法における各診療科の手術・麻酔領域要因は表 5 となった。（表 5）

C-4. 麻酔・手術領域要因と麻酔導入・手術準備時間の相関関係

麻酔導入・手術準備時間と麻酔・手術領域要因について、数量化理論Ⅰ類を用いて分析を行った結果、回帰係数 $R^2=0.714$ であった。麻酔領域要因の麻酔法では、局所麻酔 ($p<0.0001$)、硬膜外麻酔 ($p<0.0001$)、脊椎くも膜下麻酔 ($p<0.0001$)、静脈麻酔 ($p<0.0001$)、全身麻酔 ($p<0.0001$)、伝達麻酔 ($p=0.008$) で有意な相関関係がみられた。手術領域要因では手術体位の仰臥位 ($p<0.0001$)、側臥位 ($p=0.0003$) で有意な相関関係がみられた。非内視鏡手術 ($p=0.0004$)、硬膜外カテーテル ($p<0.0001$)、末梢輸液ライン ($p<0.0001$)、末梢輸血ライン ($p<0.0001$)、動脈ライン ($p<0.0001$)、中心静脈カテーテル ($p<0.0001$) は麻酔導入・手術準備時間に有意な相関関係がみられた。術前 ME 機器の使用として、イメージ ($p<0.0001$)、エコー ($p<0.0001$)、ナビゲーション ($p<0.0001$) を使用した場合には有意な相関関係がみられた。（表 6）

麻酔・手術領域要因と麻酔導入・手術準備時間の回帰式は表 7 となった。（表 7）

C-5. 手術室入室遅延時間の解析

4608 件の手術のうち、入室予定時間より入室が遅れた手術は 3414 件であった (74.1%)。平均（標準偏差）=18.44（26.83）分であった。

【表 1】診療科・麻酔別件数 (件)

	外科	眼科	泌尿器科	整形外科	形成外科	産婦人科	耳鼻咽喉科	脳神経外科	呼吸器科	心臓血管外科	内科	皮膚科
全身麻酔	781	20	194	297	218	178	293	202	148	100	45	-
脊椎くも膜下麻酔	13	-	171	167	20	125	-	-	-	-	-	-
局所麻酔	101	690	140	65	168	4	40	25	-	8	62	99
静脈麻酔	2	-	1	6	1	41	-	-	-	-	-	-
伝達麻酔	-	-	-	59	4	-	-	-	-	-	-	-
硬膜外麻酔	-	-	125	-	-	1	-	-	-	-	-	-
合計	897	710	631	594	411	349	333	227	148	108	107	99

対象期間内の診療科・麻酔別件数の総数である。

【表 2】全身麻酔時間区分 (分) Mean (SD)

時間区分	外科	眼科	泌尿器科	整形外科	形成外科	産婦人科	耳鼻咽喉科	脳神経外科	呼吸器科	内科	心臓血管外科	全体
入部ー入室	6.2 (3.2)	6.3 (3.8)	5.6 (2.5)	6.2 (3.2)	5.9 (3.2)	5.9 (4.4)	5.8 (3.0)	6.7 (3.6)	6.1 (4.4)	6.4 (2.9)	7.1 (6.0)	6.2 (3.5)
入室ー麻酔開始	9.1 (8.0)	6 (3.2)	6.5 (4.4)	6.3 (4.4)	5.1 (2.5)	22.2 (11.5)	6.6 (5.2)	7.3 (4.5)	7.7 (3.0)	4.9 (3.4)	13.9 (8.6)	8.7 (7.8)
入室ー手術開始	49.8 (15.7)	36.9 (8.5)	48.2 (14.6)	47.0 (11.2)	34.9 (11.8)	61.9 (17.2)	44.1 (17.8)	65.7 (20.4)	56.8 (12.5)	23.7 (12.4)	57.0 (19.1)	49.6 (17.6)
手術終了ー退室	37.6 (19.7)	24.5 (5.8)	32.1 (11.9)	31.0 (14.4)	26.8 (11.0)	34.9 (15.8)	26.7 (9.5)	36.2 (14.0)	43.2 (14.9)	23.7 (10.8)	32.9 (19.1)	33.7 (16.5)

全身麻酔における各診療科の時間区分の Mean (SD) (分) である。

【表 3】脊椎麻酔時間区分 (分) Mean (SD)

	外科	泌尿器科	整形外科	形成外科	産婦人科	全体
入部ー入室	7.3 (3.2)	5.4 (2.6)	6.7 (4.0)	6.2 (3.3)	6.3 (6.2)	6.0 (4.2)
入室ー麻酔開始	25.8 (9.4)	14.7 (5.6)	16.5 (8.1)	16.7 (6.7)	24.1 (10.1)	16.7 (30.0)
入室ー手術開始	57.2 (15.4)	36.5 (8.9)	45.3 (12.5)	39.2 (10.5)	51.4 (9.4)	44.4 (12.0)
手術終了ー退室	13.2 (3.9)	11.1 (5.0)	15.9 (8.3)	12.3 (4.3)	14.8 (6.2)	13.9 (6.7)

脊椎麻酔における各診療科の時間区分の Mean (SD) (分) である。

【表 4】局所麻酔時間区分 (分) Mean (SD)

	外科	眼科	泌尿器 科	整形外 科	形成外 科	産婦人 科	耳鼻咽 喉科	脳神経 外科	心臓血 管外科	内科	皮膚科	全体
入部一 入室	6.7 (3.9)	5.4 (3.7)	7.3 (5.3)	9.1 (5.0)	7.3 (4.0)	4.5 (2.4)	6.9 (3.0)	8.2 (3.1)	5.7 (2.3)	7.4 (5.9)	6.2 (2.8)	7.1 (4.3)
入室一 麻酔開始	26.3 (7.9)	11.5 (3.2)	17.6 (7.1)	17.6 (7.0)	7.6 (5.6)	12.8 (2.8)	17.6 (6.0)	27.3 (9.1)	13.5 (4.6)	23.5 (7.8)	10.1 (4.9)	16.1 (9.4)
入室一 手術開始	28.8 (11.0)	11.9 (3.5)	20.7 (6.3)	26.2 (8.6)	15.7 (6.5)	17 (6.6)	23.0 (5.4)	30.9 (6.8)	30.8 (9.0)	25.1 (8.9)	17.9 (3.9)	21.3 (9.1)
手術終了 一退室	9.3 (4.0)	3.4 (1.9)	11.0 (9.9)	11.1 (6.6)	6.8 (5.0)	29 (15.0)	10.4 (7.6)	13.1 (5.6)	11.7 (3.2)	11.1 (6.4)	6.1 (4.0)	9.3 (7.2)

局所麻酔における各診療科の時間区分の Mean (SD) (分) である。

【表 5】手術領域要因・麻酔領域要因数 (件)

	外科	眼科	泌尿器 科	整形外 科	形成外 科	産婦人 科	耳鼻 咽喉 科	脳神経 外科	呼吸器 外科	心臓血 管外科	内科	皮膚科
仰臥位	702	710	175	462	330	151	333	203	9	97	72	72
碎石位	180	－	405	－	3	195	－	－	－	－	－	－
側臥位	9	－	47	107	26	3	－	15	139	10	18	4
腹臥位	6	－	4	25	52	－	－	9	－	1	17	23
内視鏡	485	－	296	36	2	38	49	1	148	－	18	－
硬膜外カテ ーテル	45	－	2	1	－	199	1	－	－	－	－	－
末梢輸液	660	18	192	276	155	246	209	151	141	83	17	2
末梢輸血	350	－	95	29	19	90	27	97	124	72	1	－
動脈ライン	330	－	92	20	15	66	15	91	125	75	－	－
中心静脈カ テーテル	33	－	13	2	－	1	7	1	4	73	－	－
イメージ	86	－	191	352	10	－	－	－	－	－	31	－
エコー	265	－	134	64	6	－	25	－	－	7	26	－
ナビゲーシ ョン	－	－	－	－	－	－	－	13	－	－	－	－

各診療科における手術領域要因・麻酔領域要因数を表している。

【表 6】麻酔導入・手術準備時間の推定値

項	B	SE	p value	VIF
	74.51	1.94	<.0001**	.
麻酔法(局所麻酔)	-10.76	0.61	<.0001**	2.615
(硬膜外麻酔)	-8.73	1.21	<.0001**	1.639
(脊椎くも膜下麻酔)	13	0.69	<.0001**	1.676
(静脈麻酔)	-9.97	1.47	<.0001**	1.653
(全身麻酔)	12.58	0.62	<.0001**	3.291
(伝達麻酔)	3.88	1.47	0.008**	.
手術体位(仰臥位)	-2.61	0.38	<.0001**	1.254
(砕石位)	-0.64	0.51	0.2108	1.465
(側臥位)	2.05	0.56	0.0003**	1.118
(腹臥位)	1.2	0.82	0.143	.
非内視鏡	0.94	0.26	0.0004**	1.514
硬膜外カテーテル	7.97	0.42	<.0001**	1.175
末梢輸液	1.98	0.25	<.0001**	1.915
末梢輸血	3.53	0.56	<.0001**	6.402
動脈ライン	4.63	0.57	<.0001**	6.375
中心静脈カテーテル	3.61	0.57	<.0001**	1.218
イメージ	1.78	0.27	<.0001**	1.154
エコー	4.5	0.35	<.0001**	1.466
ナビゲーション	19.45	1.66	<.0001**	1.023

Quantification Method of the First Type * $p<0.05$ ** $p<0.01$

麻酔導入・手術準備時間は麻酔法(局所麻酔, 硬膜外麻酔, 脊椎くも膜下麻酔, 静脈麻酔, 全身麻酔, 伝達麻酔), 手術体位(仰臥位, 側臥位), 硬膜外カテーテル挿入, 末梢輸液ライン, 動脈ライン, 中心静脈カテーテル挿入, エコー使用, ナビゲーション使用で有意な相関関係がみられた。

【表 7】麻酔・手術領域要因と麻酔導入・手術準備時間の回帰式

回帰式=74.51+(麻酔法)(局所麻酔: -10.76, 硬膜外麻酔: -8.73, 脊椎くも膜下麻酔: 13)
 (静脈麻酔: -9.97, 全身麻酔: 12.58, 伝達麻酔: 3.88)
 +(体位)(仰臥位: -2.61, 砕石位: -0.64, 側臥位: 2.05, 腹臥位: 1.2)
 +(内視鏡)(有: -0.94, 無: 0.94)
 +(硬膜外カテーテル)(有: 7.97, 無: -7.97)
 +(末梢輸液)(有: 1.98, 無: -1.98)
 +(末梢輸血)(有: 3.53, 無: -3.53)
 +(動脈ライン)(有: 4.63, 無: -4.63)
 +(中心静脈カテーテル)(有: 3.61, 無: -3.61)
 +(イメージ)(有: 1.78, 無: -1.78)
 +(エコー)(有: 4.5, 無: -4.5)
 +(ナビゲーション)(有: 19.45, 無: -19.45)

D. 考察

本研究では、手術室入部から退部までの時間区分を明らかにすることができた。さらに、各診療科・麻酔種類によって、時間区分に違いがみられることがわかる。特に、全身麻酔の入室から手術開始までの分析した結果では、内科以外の外科系手術では30分以上の準備を要していた。当院手術センターでは、全身麻酔における麻酔・手術準備時間と麻酔覚醒－退室として、手術予定時間の前後にそれぞれ30分間要すとし、計1時間追加している。しかし、本研究結果より、手術前準備時間は不足してスケジュールを立てていることが判った。また、手術室入室遅延時間の解析結果では、予定手術の7割以上は、予定入室時間より遅延して入室していた。これは、適切なスケジュールが計画されていないことを示していると言える。先行研究により、各医療機関で確保する診療報酬の合計と手術件数には、高い相関関係があることが報告されている¹²⁾。また、定期的に手術室の運用状況を把握し、スケジュールリングの見直しを行うことも重要とされている¹³⁾。術前における時間区分の解析により、適切なスケジュールリングの見直しに繋げることができる可能性がある。

手術室入部から入室には、病棟看護師から手術室看護師への「申し送り」が行われることにより責任が移行する部分でもある。ここでは、全患者で6分程度の時間を要している。当院手術センターでは、この「申し送り時間」に関しての時間確保を行っていなかったが、標準偏差でも、ほとんどばらつきがみられないことから、申し送り時間に着目して、時間の配分手術前準備時間に追加する必要があると推察される。

麻酔・手術領域要因として、手術体位や硬膜外麻酔の有無、手術室で実施される点滴ラインの本数などにより、時間延長、もしくは短縮することが明らかになった。また、本研究により、麻酔導入・手術準備時間の回帰式を得ることができた。例えば、外科の全身麻酔下腹腔鏡仰臥位手術、末梢輸液・末梢輸血挿入、術前のME機器使用無しの場合、回帰式に当てはめると、麻酔導入・手術準備時間

$$= 74.51 + 12.58 - 2.61 - 0.94 - 7.97 + 1.98 + 3.54 - 4.63 - 3.61 - 1.78 - 4.50 - 19.45 = 47.12 \text{ 分}$$

となる。外科の全身麻酔の麻酔導入・手術準備時間（入室から手術開始までの時間）は49.8（15.7）分、これと比べた場合においても、非常に高い精度で推定することできていると思われる。本研究結果を活用し、それぞれの要因により時間延長・短縮のオーダーが可能となるよ

うなシステムの構築を目指す必要がある。

手術終了後から手術室退室までは、30分以上の時間を要している。全身麻酔においては、術前の準備時間に追加してスケジュールリングを行う必要があるが、覚醒遅延する要因を明らかにできていない。今後、覚醒遅延に関わる要因を明らかにしていく必要が考えられた。

近年、麻酔準備時間が短縮する一方、手術準備時間が延長する傾向にあるなど、手術に関する時間を正確にすべきとする視点がある¹⁴⁾。手術準備時間に移行するためには、全ての麻酔準備を終える必要があるが、一般に、外科系医師にとって、手術時間は問われるものの、手術開始までの準備時間の概念は乏しいため、手術準備時間が非効率的な時間となる可能性がある。しかし、当院手術センターのシステム上、麻酔準備時間と手術準備時間の区分分けがされておらず、外科系診療科と麻酔科の医療行為に要する時間を正確に反映することができていないという問題があると考えられた。この問題を解決し、より効率的な手術室運営を図るため、すべての麻酔導入が完了したことを表す「麻酔導入完了」に関する記録を導入することが必要だと考えた。「麻酔導入完了」については、名称について違いはみられるものの、全国の大学病院の約8割が導入していることから⁶⁾、当院手術センターにおいても導入可能だと推察される。

本研究の限界と課題として、麻酔準備時間と手術準備時間の区分が行われていなかったために、それぞれに要している時間と課題の明確化を行うことができなかった。今後、更なるデータの収集、分析を行い、課題の明確化を図る必要がある。本研究によって得られた麻酔導入・手術準備時間の回帰式は、当院手術センターに適応している回帰式である可能性がある。しかし、本研究と同様の方法で分析を行うことで、いかなる手術室においても最適な入退室マネジメントに繋げることができると推察される。本研究結果を広く周知していくことも課題の一つではないかと我々は考えている。本研究により得られた結果をもとに、スケジュールリングの見直しを行い、さらに詳細な手術部マネジメントに実施していくこととする。

E. 結論

手術室における時間区分の解析は、周術期における入退室マネジメントの適正化に繋げることができる。

本研究における開示すべき利益相反はない。

F. 研究発表

1) 論文発表

日本医療マネジメント学会に投稿中

2) 学会発表

- (1) 原健太朗, 栗崎唯, 稲田律子, 山口美知子, 藤岡正樹. 手術室内での適正な周術期入退室マネジメントを目指した時間区分データの解析. 第73回国立病院医学会. 名古屋, 2019. 11. 8.

<参考文献>

- 1) Wang BB, Wan TT, Falk JA et al: Management strategies and financial performance in rural and urban hospital, Journal of Medical System 25 (4) : 241-255, 2001
- 2) Macario A, Vitez TS, Dunn B et al: Where are the costs in perioperative care?, Anesthesiology 83: 1138-1144, 1995
- 3) 鈴木利保: 麻酔危機管理麻酔科医の視点から見た効率的手術室運営と安全対策, Anesthesia 21 Century 11: 2150-2151, 2009
- 4) Dexter F: A brief history of evidence-based operating room management: then and now, Anesth Analg 115 (1) : 10-11, 2012
- 5) Donham RT, Mazzei WJ, Jones RL: Glossary of times used for scheduling and monitoring of diagnostic and therapeutic procedure, AM J Anesthesiol 22: 4-12, 1997
- 6) 佐伯昇, 仁井内浩, 佐藤一史 他: 手術室運用における時間区分の標準化 本邦の全大学病院 80 施設におけるアンケート調査, 手術医学 36 (2) : 121-128, 2015
- 7) 釈永清志, 飯塚真理子, 澤田浩美 他: 手術準備時間の定義付けとデータ解析による手術部運営効率化の試み, 手術医学 35 (1) : 104-108, 2014
- 8) Kain ZN, Fasulo A, Rimar S: Establishment of a pediatric surgery center: increasing anesthetic efficiency, J Clin Anesth 11: 540-544, 1999
- 9) Saadat H, Escobar A, Davis EA et al: Task analysis of the preincision period in a pediatric operating suite: an independent observer-based study of 656 cases, Anesth Analg 103: 928-931, 2006
- 10) Escobar A, Davis EA, Ehrenwerth J et al: Task analysis of preincision surgical period: an independent observer-based study of 1558 cases, Anesth Analg 103: 922-927, 2006
- 11) Broussard DM, Couch MC: Anesthesia preparation time is not affected by the experience level of the resident involved during his/her first month of adult cardiac surgery, J Cardiothoracic Vasc Anesth 25: 766-769, 2011

- 12) 堀田哲夫: 国立大学病院の現状からみた手術部看護師の適正数, 手術医学 30 : 9-19, 2009
- 13) Friedman DM, Sokal SM, Chang Y et al: Increasing operating room efficiency through parallel processing, Ann Surg 243: 10-14, 2006
- 14) 長瀬清, 土肥修二: 麻酔準備時間と手術準備時間の区分導入における3年間の総括, 手術医学 29 : 59-61, 2008

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 ≥ 25]，前置・低置胎盤，推定体重3,500g以上，PPH既往，多胎，羊水過多，子宮筋腫合併妊娠
- ② 経膈分娩：非妊時肥満[BMI ≥ 25]，前置胎盤，推定体重3,500g以上，PPH既往，多胎，羊水過多，子宮筋腫合併妊娠

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，分娩前後のHb差とした。なお，PPHは経膈分娩では産後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358名だった。フローチャートを図2.に示す。



図2対象症例

358名のうち，経膈分娩は170名，帝王切開分娩は188名だった。経膈分娩でのトラネキサム酸投与群は82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89名，コントロール群は99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。

表1. 臨床背景(帝王切開分娩)

	全体 (n=188) n(%)	トラネキサム酸投与群 (n=89) n(%)	コントロール群 (n=99) n(%)	P value
母体年齢	34.5 $\pm$ 5.2	33.9 $\pm$ 5.7	34.0 $\pm$ 4.7	0.82
未産婦	90(47.9)	45(50.6)	45(45.4)	0.56
非妊時BMI	23.8 $\pm$ 5.9	24.2 $\pm$ 6.4	23.3 $\pm$ 5.6	0.58
分娩週数(週)	37.9 $\pm$ 3.4	37.7 $\pm$ 3.8	38.0 $\pm$ 2.9	0.42
単胎	139(73.9)	67(75.3)	72(72.7)	0.74
緊急帝王切開	106(56.4)	54(60.7)	52(52.5)	0.30

表2. 臨床背景(帝王切開PPHハイリスク症例)

	全体 (n=188) n(%)	トラネキサム酸投与群 (n=89) n(%)	コントロール群 (n=99) n(%)	P value
多胎	49(26.1)	22(24.7)	27(27.3)	0.74
PPHと判断	4(2.1)	3(3.4)	1(1.0)	0.35
PPH既往	2(1.1)	2(2.3)	0(0.0)	0.22
非妊時BMI ≥ 25	81(43.1)	39(43.8)	42(42.4)	0.88
推定体重 $\geq 3,500$ g	19(10.1)	8(9.0)	11(11.1)	0.81
子宮筋腫合併	21(11.2)	12(13.5)	9(9.1)	0.36
前置胎盤・低置胎盤	34(18.1)	13(14.6)	21(21.2)	0.26
羊水過多	6(3.2)	2(2.3)	4(4.0)	0.69

表3. 臨床背景(経膈分娩)

	全体 (n=170) n(%)	トラネキサム酸投与群 (n=82) n(%)	コントロール群 (n=88) n(%)	P value
母体年齢	34.0 $\pm$ 5.6	34.0 $\pm$ 5.5	34.0 $\pm$ 5.7	0.93
未産婦	76(44.7)	40(48.8)	36(40.9)	0.36
非妊時BMI	25.7 $\pm$ 4.9	24.2 $\pm$ 5.3	26.0 $\pm$ 4.4	0.0156
分娩週数(週)	39.3 $\pm$ 3.0	39.3 $\pm$ 2.1	39.3 $\pm$ 3.6	0.68
単胎	158(92.9%)	79(96.3)	79(89.8)	0.14

表4. 臨床背景(経膈分娩PPHハイリスク症例)

	全体 (n=170) n(%)	トラネキサム酸投与群 (n=82) n(%)	コントロール群 (n=88) n(%)	P value
多胎	12(7.1)	3(3.7)	9(10.2)	0.13
PPHと判断	21(12.4)	14(17.1)	7(7.9)	0.10
PPH既往	6(3.5)	5(6.1)	1(1.1)	0.11
非妊時BMI $\geq$ 25	91(53.9)	35(43.2)	56(63.6)	0.0089
推定体重 $\geq$ 3,500g	31(18.2)	17(20.7)	14(15.9)	0.43
子宮筋腫合併	20(11.8)	11(13.4)	9(10.2)	0.63
前置胎盤・低置胎盤	5(1.8)	3(3.7)	3(3.4)	1.00
羊水過多	5(3.0)	3(3.7)	2(2.3)	0.67

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。

表5. 主要評価項目：総出血量

	トラネキサム酸投与群 mean $\pm$ SD	コントロール群 mean $\pm$ SD	P value
帝王切開分娩 (ml)	1,168 $\pm$ 710.8	1,130 $\pm$ 871.7	0.79
経膈分娩 (ml)	610 $\pm$ 752.7	545.5 $\pm$ 326.4	0.12

表6. 主要評価項目：総出血量

	全体 (n=188) n(%)	トラネキサム酸投与群 (n=88) n(%)	コントロール群 (n=99) n(%)	P value
帝王切開分娩 2,000ml以上(ml)	26(13.8)	13(14.6)	13(13.1)	0.83
経膈分娩 1,500ml以上(ml)	12(7.1)	10(12.2)	2(2.3)	0.0151
経膈分娩 2,000ml以上(ml)	4(2.4)	4(4.9)	0(0.0)	0.05

表7. 副次評価項目

	トラネキサム酸投与群 n(%) or mean $\pm$ SD	コントロール群 n(%) or mean $\pm$ SD	P value
帝王切開分娩			
術中出血量 (g)	1,035 $\pm$ 699.9	1,070 $\pm$ 706.4	0.88
術後出血量 (g)	26.0 $\pm$ 171.2	28.0 $\pm$ 459.6	0.25
PPH発症率 (%)	52(58.4)	59(59.6)	0.88
輸血実施率 (%)	14(15.7)	24(24.2)	0.20
子宮収縮剤追加 (%)	6(6.4)	17(17.2)	0.0432
分娩前Hb-分娩後Hb	1.4 $\pm$ 1.2	1.5 $\pm$ 1.2	0.94

表8. 副次評価項目

経膈分娩	トラネキサム酸投与群 n(%) or mean $\pm$ SD	コントロール群 n(%) or mean $\pm$ SD	P value
分娩時出血量 (g)	536.0 $\pm$ 697.1	445.0 $\pm$ 314.1	0.46
分娩後出血量 (g)	50.0 $\pm$ 232.3	54.0 $\pm$ 97.9	0.46
PPH発症率 (%)	51(62.2)	46(52.3)	0.22
輸血実施率 (%)	4(4.9)	2(2.3)	0.43
子宮収縮剤追加 (%)	15(18.3)	4(4.6)	0.0063
分娩前Hb-分娩後Hb	0.9 $\pm$ 1.1	0.8 $\pm$ 1.1	0.15

帝王切開分娩, 経膈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. むしろトラネキサム酸投与群のほうが有意に出血量が多い結果であった. (表6.)

他方, 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子宮収縮剤の追加投与が少なかった. (表7.)

トラネキサム酸投与群において有害事象の出現は一例も認めなかった.

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. 経膈分娩, 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. 経膈分娩において 1,500ml 以上の出血ではむしろトラネキサム酸投与群において有意に頻度が高い結果であった. 症例を確認すると, 症例のほとんどが PPH と判断してトラネキサム酸を投与した症例であった. 一方で, 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子宮収縮剤の追加投与が少なかった. 帝王切開分娩は経膈分娩と比べ, PPH のリスクが高いことから子宮収縮剤の追加投与をおこなう頻度が多いため, この結果はトラネキサム酸投与の有用性が示唆されたといえるであろう.

本研究の限界として, 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.

E. 結論

PPH ハイリスク症例を対象とした分娩におけるトラネキサム酸投与による出血量の減少効果は確認できなかった. しかし, 帝王切開分

娩例において子宮収縮剤の追加投与を減少させる効果が認められトラネキサム酸投与の有用性が示唆された.PPH 効果については、統計的 power 不足も要因と思われた.

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

- (1) 古賀 恵, 山下 洋, 本多明日美, 倉田奈央, 清水彩理, 五十川智司, 杉見 創, 梅崎 靖, 菅 幸恵, 福田雅史, 楠田展子, 安日一郎. 分娩後異常出血ハイリスク症例の帝王切開術時のトラネキサム酸予防的投与の有効性に関する検討. ポスター, 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会 2020.04.23-28. (WEB 開催).

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

胸部中部下部食道癌手術症例における 反回神経周囲リンパ節の臨床病理学的診断の意義

外科・医師 小林 慎一郎

研究要旨：頸部郭清は術後合併症を増加させるリスク因子の一つであり、高侵襲な食道癌手術において頸部郭清を省略させ、より低侵襲させる必要がある。そのため、予防的頸部郭清症例の選択は重要性が極めて高いと考えられた。本研究では、反回神経周囲リンパ節転移症例と頸部リンパ節転移と予後に関して、選択的頸部郭清の可能性について後方視的に検討した。その結果、反回神経周囲リンパ節転移陽性症例は早期再発しやすく、反回神経周囲リンパ節転移陽性症例では有意に頸部リンパ節転移再発を来しやすい事が分かった。一方、頸部郭清症例では術後合併症が増加するため、適応は慎重に決める必要がある。また、頸部リンパ節転移再発症例は生存率が極めて低いため、追加治療が望まれる。

(共同研究者)

谷口 堅、伊東正博、金高賢悟、永田康浩、
米田 晃

vs 陽性群;29.7%vs58.2%, $P=0.01$)

反回神経周囲リンパ節転移陽性群は、陰性群と比較し5年全生存率に有意差は認めなかった。(Figure 1)

A. 研究目的

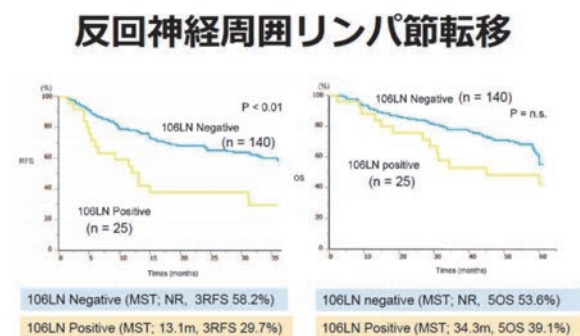
Kobayashi らの検討では頸部郭清(3 領域郭清)は術後合併症を増加させるリスク因子の一つであり、高侵襲な食道癌手術において頸部郭清を省略させ、より低侵襲とすることの重要性も示唆された(1)。そのため、予防的頸部郭清症例の選択は重要性が極めて高いと考えられた。本研究では、右反回神経周囲リンパ節転移症例による頸部郭清選択の必要性を解明したいと考え、本レトロスペクティブ研究を計画した。

B. 研究方法

西暦 2006 年 4 月 1 日から西暦 2016 年 3 月 31 日までに長崎医療センター外科および長崎大学移植・消化器外科で胸部食道癌の切除手術を行った患者のうち、R0 切除可能であった、胸部中部または胸部下部食道癌患者について、各因子(右反回神経周囲リンパ節転移有無、頸部郭清有無、頸部リンパ節転移再発有無)毎の3年無再発生存、5年全生存を解析した。次に頸部郭清の有無による合併症の有無について解析した。

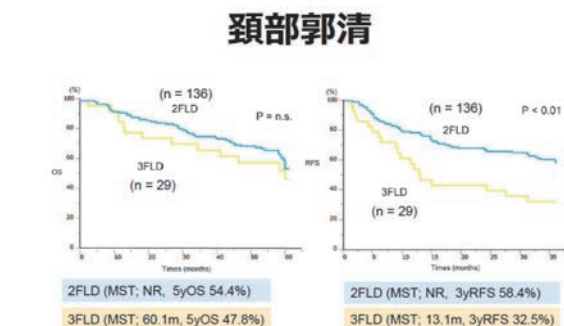
C. 研究結果

165 例に対して解析を行った。反回神経周囲リンパ節転移陽性群は、陰性群と比較し、3年無再発生存率が有意に低下していた(陰性群



【Figure 1】

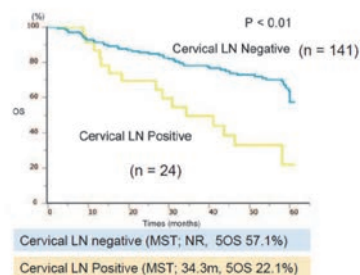
頸部郭清群は、非郭清群と比較し3年無再発生存率が有意に低下していた(非郭清群 vs 郭清群;58.4%vs32.5%, $P<0.01$)。頸部郭清群は、非郭清群と比較し5年全生存率に有意差は認めなかった。(Figure 2)



【Figure 2】

頸部リンパ節転移陽性および頸部リンパ節転移再発群は、陰性群と比較し5年生存率が有意に低下していた（陰性群 vs 陽性群;57.1%vs22.1%, $P<0.01$ ）。（Figure 3）

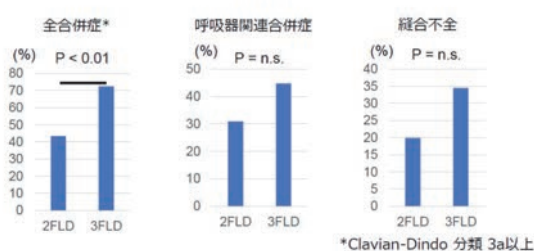
頸部リンパ節転移再発と全生存率



【Figure 3】

頸部郭清群では非郭清群と比較し、Clavien-Dindo 分類 Grade3 以上の合併症が有意に多かった（非郭清群 vs 郭清群;43.4%vs72.4%, $P<0.01$ ）。（Figure 4）

合併症と頸部郭清の有無

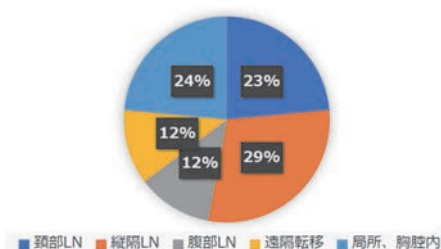


LD; 頸部郭清なし, 3FLD; 頸部郭清あり

【Figure 4】

頸部郭清症例における、初回再発部位としては、頸部リンパ節 23%、縦隔リンパ節 29%であった。（Figure 5）

頸部郭清症例の初回再発部位



【Figure 5】

D. 考察

反回神経周囲リンパ節転移陽性患者は再発率が高く、特に12ヶ月以内の早期再発が多くなることが分かった。一方5年全生存率に差は無く、再発後治療が十分になされている可能性もあるが、症例数が少ないため、結論は出せなかった。特に、頸部リンパ節転移再発群では再発率が高く、生存率も低いいため、郭清手技に加えた全身化学療法など何らかの追加治療の確立が望まれる。頸部郭清症例では合併症頻度が多くなるため、患者リスクに応じた手技の省略だけでなく、郭清精度技術、周術期管理の向上が重要であり、微細解剖を把握でき、低侵襲性を追求する上で胸腔鏡手術やリンパ節を漏れなく同定するナビゲーション技術が有用であると思われる。

E. 結論

反回神経周囲リンパ節転移陽性症例は早期再発しやすい。右反回神経周囲リンパ節転移陽性症例では有意に頸部リンパ節転移再発を来しやすい。一方、頸部郭清症例では術後合併症が増加するため、適応は慎重に決める必要がある。頸部リンパ節転移再発症例は生存率が極めて低いいため、追加治療が望まれる。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) Kobayashi S, Kanetaka K, Nagata Y, Nakayama M, Matsumoto R, Takatsuki M, et al. Predictive factors for major postoperative complications related to gastric conduit reconstruction in thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer: a case control study. BMC Surg. 2018;18(1):15.

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：日本は世界でトップクラスの新生児死亡率であり、これからの課題として合併症なき生存が目標となってきている。2003 年から全国規模での極低出生体重児のデータベース登録が始まっており、当院も参加しているが、全国データとの比較はされておらず、実際の診療に生かされていない現状がある。当院における短期予後を全国と比較検討したところ、死亡率は変わらないが、合併症率が全国平均より高かった。合併症がある児とない児と 2 群比較したところ、IVH は低いが、PVL や ROP が高かったが、それに関与する因子は明らかにできなかった。症例の蓄積と長期予後も含めて今後も検討が必要である。

(共同研究者)

田中茂樹, 青木幹弘, 宮副洋一, 吉岡佐千佳

A. 研究目的

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、1500g 未満の極低出生体重児または在胎 32 週以下の早産児は長期予後が明らかになっており、入院中もさることながら退院後の長期予後についてフォローの重要性が明らかにされている。当院はそのデータベースに登録を行っており、自施設の予後についての外来フォローはされているが、それに対する詳細な検討がなされていないのが現状である。今回の研究ではその予後について死亡または合併症を有する児を規定する因子を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

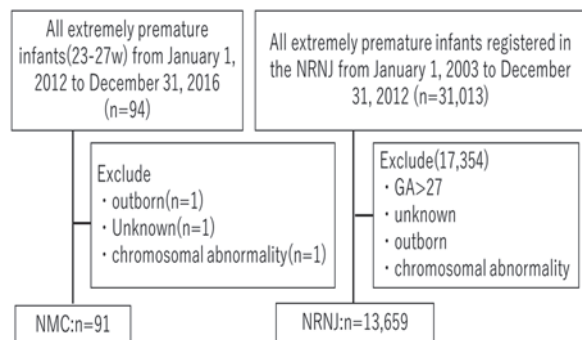
後ろ向き観察研究である。

2012 年 1 月から 2016 年 12 月までに当院で出生し、NRN データベースに登録された極低出生体重児のうち、在胎 23 週 0 日～27 週 6 日の臨床情報をカルテより抽出する。(図 1)。

定義：

- ・DM/GDM：糖尿病母体または妊娠糖尿病
- ・HDP：妊娠高血圧症候群
- ・CAM：絨毛膜羊膜炎
- ・PROM：前期破水
- ・ANS：出生前母体ステロイド
- ・mortality：死亡率
- ・morbidity：死亡・HOT・気管切開・動脈管手術・未熟児網膜症治療・壊死性腸炎・出血後水頭症・脳室周囲白質軟化症含めた合併症率

- ・RDS：新生児呼吸窮迫症候群
- ・PPHN：新生児遷延性肺高血圧症
- ・CLD28：日齢 28 時点での酸素使用有無
- ・CLD36：修正 36 週時点での酸素および人工呼吸使用有無
- ・ligation for pda：動脈管開存症手術有無
- ・IVH：頭蓋内出血
- ・PVL：脳室周囲白質軟化症
- ・NEC：壊死性腸炎
- ・FIP：特発性腸管穿孔
- ・ROP：未熟児網膜症
- ・SGA：不当計量児



【図 1】flow chart

統計には JMP® 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用し、2 群間での単変量解析を行う際に、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手解析する。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

当院で入院管理を行った極低出生体重児 94 名のうち、院外出生 (1 名)、詳細不明 (1 名)、染色体検査異常 (1 名) を除いた 91 名を対象とした。対象として NRNJ (2003 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日まで) に出生登録児のうち、同在胎週数を対象として 2 群間比較を行った。当院の死亡率/合併症率は 9.9/63% であり、NRNJ のそれは 14%/50% であり、合併症に関して有意差を認めた。周産期情報では DM/GDM (5.5% vs 2.2%: $p < 0.05$)、出生前ステロイド投与率 (66% vs 50%: $p < 0.05$)、 $Ap < 4$ (18% vs 11%: $p < 0.05$) であった。退院時までの短期予後での検討では CLD28 (78% vs 64%: $p < 0.05$)、CLD36 (31% vs 54%: $p < 0.05$) であった。また、有意差は認めなかったが、 $ROP \geq 3$ 、 $IVH \geq 3$ 、PVL は当院が多い傾向にあった。(表 1)

	NMC	NRN2003-2012	p value
death	9/91(9.9%)	1936/13659(14%)	NS
morbidity	57/91(63%)	6897/13659(50%)	<0.05
mother age	31(5.6)	31(5.4)	NS
first born(yes%)	38/91(42%)	7005/13531(52%)	NS
singleton(yes%)	83/91(91%)	10877/13659(80%)	NS
DM/GDM	5/91(5.5%)	298/13490(2.2%)	<0.05
HDP	15/91(16%)	1497/13536(11%)	NS
clinical CAM	34/91(37%)	3819/13227(29%)	NS
pathology CAM	59/91(65%)	4995/13659(37%)	NS
PROM	26/91(29%)	5281/13551(39%)	NS
ANS	60/91(66%)	6787/13659(50%)	<0.05
deliver(c/s%)	67/91(74%)	9802/13659(72%)	NS
sex(male%)	46/91(51%)	7246/13659(53%)	NS
birth week	25.8(1.3)	25(1.5)	NS
Apgar score 1min	4(2-5)	4(2-6)	NS
Apgar score 5min	7(5-8)	7(5-8)	NS
$Ap < 4$	16/91(18%)	1478/13328(11%)	<0.05
birth weight	733(211)	759(202)	NS
SGA	22/91(24%)	2830/13659(21%)	NS
RDS	72/91(79%)	10162/13496(75%)	NS
PPHN	10/90(11%)	1169/13446(8.7%)	NS
CLD28	66/85(78%)	8430/13202(64%)	<0.05
CLD36	27/86(31%)	4578/8554(54%)	<0.05
ligation for pda	7/90(7.8%)	1511/11761(13%)	NS
IVH	13/86(15%)	3391/13505(25%)	NS
IVH>3	5/87(5.8%)	1286/13505(9.5%)	NS
PVL	7/85(8.2%)	585/13469(4.3%)	NS
NEC/FIP	4/85(4.7%)	825/13659(6%)	NS
$ROP > 3$	43/83(52%)	6172/13335(46%)	NS
HOT	8/83(9.6%)	1316/12984(10%)	NS
tracheostomy	2/83(2.4%)	167/12992(1.3%)	NS

【表 1】当院と NRNJ との比較

次に、当院の 91 名を退院時に合併症あるなしの 2 群間で比較したところ、休日出生 (41% vs 14%: $p < 0.05$)、出生前ステロイド投与 (56% vs 82%: $p < 0.05$)、 $Ap < 4$ 率 (25% vs 5.9%: $p < 0.05$)、出生体重 (694 ± 198 vs 799 ± 217 : $p < 0.05$) において有意差を認めた。また、全体的な入院時体温平均は $36.2 (0.7)$ と低かった。(表 2)

	morbidity			P value
	total	yes	no	
death	9/91(9.9%)			
morbidity	57/91(63%)			
mother age	31(5.6)	32(5.7)	30(5.3)	NS
holidays	35/79(44%)	18/44(41%)	5/35(14%)	<0.05
deliver days	6.9(9.4)	6.5(9.9)	7.5(8.7)	NS
first born(yes%)	38/91(42%)	21/57(37%)	17/34(50%)	NS
singleton(yes%)	83/91(91%)	51/57(89%)	32/34(94%)	NS
DM/GDM	5/91(5.5%)	3/57(5.3%)	2/34(5.9%)	NS
HDP	15/91(16%)	9/57(16%)	6/34(18%)	NS
clinical CAM	34/91(37%)	21/57(37%)	13/34(38%)	NS
pathology CAM	59/91(65%)	35/57(61%)	24/34(71%)	NS
PROM	26/91(29%)	12/57(21%)	14/34(41%)	NS
ANS	60/91(66%)	32/57(56%)	28/34(82%)	<0.05
mother Hb	11.1(1.4)	11.1(1.4)	11.2(1.5)	NS
milking	45/78(58%)	28/43(65%)	14/28(61%)	NS
deliver(c/s%)	67/91(74%)	47/57(82%)	20/34(59%)	NS
sex(male%)	46/91(51%)	32/57(56%)	14/34(41%)	NS
birth week	25.8(1.3)	25.5(1.3)	25.9(1.3)	NS
$Ap1$	4(2-5)	4(2-5)	4(3-5)	NS
$Ap5$	7(5-8)	6(5-8)	7(7-8)	<0.05
$Ap < 4$	16/91(18%)	14/57(25%)	2/34(5.9%)	<0.05
body therm	36.2(0.7)	36.1(0.7)	36.4(0.8)	NS
birth weight	733(211)	694(198)	799(217)	<0.05
SGA	22/91(24%)	17/57(30%)	5/34(15%)	NS
birth height	31.5(3.2)	30.9(2.9)	32.7(3.3)	<0.05
RDS	72/91(79%)	46/57(81%)	26/34(76%)	NS
PPHN	10/90(11%)	9/56(16%)	1/34(2.9%)	NS
CPAP	35(26)	36(29)	33(20)	NS
CLD28	66/85(78%)	40/51(78%)	26/34(76%)	NS
CLD36	27/86(31%)	16/52(31%)	11/34(32%)	NS

【表 2】合併症有無での比較

初産婦、単胎有無、DM/GDM、HDP、clinical CAM PROM、c/s 率、sex、birth week を調節因子として多変量解析を行ったところ、休日出生 (Odds 比 4.42, 95%CI : 1.39-14.1), $Ap < 4$ 率 (Odds 比 7.20, 95%CI : 1.17-44.5), SGA 児 (Odds 比 5.24, 95%CI : 1.14-24.1) に関して調整 Odds 比が高く、ANS (Odds 比 0.29, 95%CI : 0.094-0.88) は調整 odds 比が低かった。

	aOR	95%CI	p-value
holidays	4.42	1.39-14.1	0.01
ANS	0.29	0.094-0.88	0.03
Ap<4	7.20	1.17-44.5	0.03
SGA	5.24	1.14-24.1	0.03
RDS	0.82	0.23-2.97	0.76
PPHN	8.86	0.92-85.5	0.06
CLD28	1.02	0.28-3.66	0.97
CLD36	0.87	0.32-2.41	0.80

【表 3】多変量解析

D. 考察

1) 当院と NRNJ との比較

当院での死亡率は全国と比較しても有意差を認めなかったが、合併症率は全国と比較して有意差を認めた。合併症の種類別では特に有意な差を認めた項目は認めなかったが、ROP や IVH 率は当院がやや多い傾向にあった。ROP や IVH に影響を及ぼす因子として、在胎週数や出生体重、酸素使用や急性期の水分量があげられる¹⁻³⁾が、今回の検討では人工呼吸管理や酸素使用日数に有意差を認めない一方で急性期の水分量に関しては検討していないため、呼吸循環管理において再検討が必要な可能性がある。

2) 当院での合併症あるなしでの検討

Manktelow らの報告⁴⁾によると、出生前ステロイドやアプガースコアはその後の新生児予後と強い相関を示すとされており、当院でも同様に合併症がない群が両者ともに有意差を認めた。しかし、同様の文献でも入院時の体温が予後と相関するともいわれており、当院の平均の入院時体温は 36.2℃と目標 (36.5-37.5℃) に達しておらず、蘇生から入院までの体温管理に関して再検討が必要であると考えられた。

Darlow らの報告⁵⁾によると、SGA や男性、未熟な週数が重症 ROP に関連があるとされており、当院でも調整オッズ比が SGA に関して高いため、SGA の管理に関してはさらなる検討が必要であると考えられた。

合併症ありの群に休日出生が有意に多かった。人員配置や医療機器のストック状況・専門医の数など背景が複雑なため、時間帯による児の予後について詳細に検討している文献はない。当院では、28 週未満児の出生の際は新生児科全員に連絡があり、オーダーや処置など全員

で手分けをして対応するが、休日は 1 人当直であり、すべて少人数で対応しなければならず、スタッフの技量次第では対応が遅れてしまう可能性は否定できない。特に重症患者の急性期は時間単位で増悪するため、対応が遅れることで生命予後に直結しかねないのが現実問題としてあるが、全国的に NICU はマンパワー不足であり、スタッフを育成することも働き方改革を見据えると今後の課題である。

今回の検討では、後方視的検討であり、選択バイアスの可能性は否定できない。また、急性期の水分量や SpO₂、エコーなどの検査結果など検討できていない項目もあるため、長期予後も含めて今後の検討課題である。

E. 結論

当院の在胎 23-27 週出生児の短期予後を全国と比較検討を行った。死亡率は変わらないが、合併症率は高く、その原因については明らかにできなかったため、症例の蓄積とともに長期的予後も含めてさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) Poryo M, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. Early Human Dev 2018; 116:1-8.
- 2) van Sorge AJ, et al. Nationwide inventory of risk factors for ROP in the Netherlands. J Pediatr. 2014;164:494-8.
- 3) Radic JA, et al. Outcomes of IVH and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. J Neurosurg Pediatr 2015;15:580-588.
- 4) Manktelow BN, et al. Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 Mar; 95(2):F95-8. Equib 2009 Nov 29.
- 5) Darlow BA, et al. Prenatal risk factors for severe ROP among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Pediatrics 2005;115(4):990.

乳房温存術は整容性に優れているか？～患者が本来求めた body image～

外科・医師 平山 昂仙

研究要旨：【背景】乳癌に対する乳房温存術は、乳房切除術と比較し高い満足度が得られるとされるが、少なからず乳房変形を来す症例もあり、真の満足度は不明である。【目的】術後の整容性と患者満足度を予測することで、より高い術式を計画することを目的とする。【方法】患者因子およびマンモグラフィから算出した乳房扁平率をBody Image Scaleと紐づけし、相関性を検討する。【結果】①患側乳房は前後径で有意に変形する。②各アンケート項目と扁平率で直接的な相関は認めなかった。③mammary therapeutic indexはBIS, 服飾満足度, 女性らしさの喪失において相関がみられた。【考察】患者満足度において乳房の扁平化との相関は見られなかったが、年齢、周術期治療および経過年数といった複合的な要因が関連していた。症例蓄積によりこれらの複合要因をより正確に推測できる可能性が示唆された。

(共同研究者)
前田茂人, 山之内孝彰

A. 研究目的

乳癌診療において、乳房温存手術の整容性と患者満足度を予測することで、今後の乳癌手術における手術部位・腫瘍の大きさによって適切なインフォームド・コンセントと、より満足度の高い術式を計画することを目的とする。

B. 研究方法

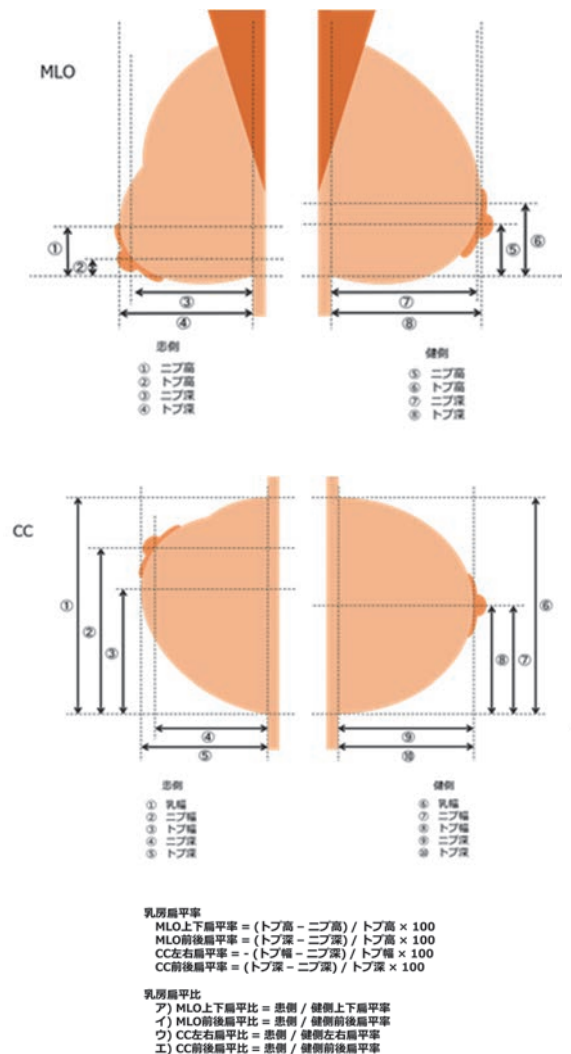
研究デザイン

前向き及び後ろ向き観察研究

調査項目

研究対象者について、下記の臨床情報を診療録およびアンケート調査により取得する。

- ①術前臨床所見：年齢、腫瘍径、局在（4領域に分類）、臨床病期、既往歴、家族歴）
- ②マンモグラフィ所見：乳房変形を数値化するため、マンモグラフィのCC（clanio-caudal view）、MLO（medio-lateral oblique view）の2方向撮影条件下で全9項目を計測。健側・患側のMLO上下扁平率、MLO前後扁平率、CC左右扁平率、CC前後扁平率を算出し、ア)MLO上下扁平比、イ)MLO前後扁平比、ウ)CC左右扁平比、エ)CC前後扁平比を算出した（図1）。
- ③補助療法の内容、術後月数
- ④Body Image Scale（以下BIS, 図2）



【図1】マンモグラフィシエーマおよび乳房扁平比

(アンケート内容)

1. 人目を気にしますか？
2. 病気の治療の結果として身体的魅力が失われたと感じますか？
3. 洋服を着た自分の容姿に満足できないですか？
4. 病気や治療の結果として、女性らしさが失われたと感じますか？
5. 自分の裸の姿(鏡の前の姿)を見る事が難しいですか？
6. 病気や治療の結果として性的魅力が失われたと感じますか？
7. あなたは自分の容姿ゆえ、人を避けていますか？
8. 治療によって健康が失われたと感じますか？
9. 自分の身体に満足できない事がありますか？
10. 自分の手術の傷に満足できない事がありますか？

0	1	2	3
全くない	少しだけある	割と多い	非常に多い

【図2】Body Image Scale (和訳)

評価方法

患者主観である”満足度”の評価は BIS および個別項目を用い、本研究の対象症例である乳房温存術後群 (Bp 群, n = 60) と乳房全摘術後群 (対照群; Bt 群, n = 21) において比較を行った。また上記ア)～エ)の扁平比を BIS および個別項目と対比し、相関の有無を検討した。周術期補助療法数 (化学療法, 放射線療法, 内分泌療法の和, 0 - 3), 年齢 (中央値 = 58, 53 - 68 歳), 術後経過日数の積値を mammary therapeutic index (以下 MTI) を算出し, BIS および個別項目との相関の有無を検討した。いずれも中央値で表記し, 統計学的手法は独立二群間の検定には Cochran-Cox の t 検定および (Cochran-Cox) を用い, 相関検定には Pearson の相関係数検定を用いた。p < 0.05 を有意性とし, 相関係数 $r > 0.4$ を相関ありとした。

研究対象

2007 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日までに長崎医療センター外科にて乳癌に対する乳房温存手術を施行した症例 60 例を対象とした。

患者選択基準

①初発, ②単発, ③乳癌術後 6 か月以上経過し術後にマンモグラフィが撮影された患者

除外基準

①多発または両側乳癌症例, ②病理組織学的検査で断端陽性であり, 術後追加切除を施行した症例, ③再発病変に対する手術施行例, ④胸部手術既往例, ⑤整容性の満足度の自己評価が困難な症例, ⑥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症例

主要, 副次評価項目

主要評価項目: 手術部位別の患者満足度
副次評価項目: Bt 群との満足度の比較, 術後経過年数, 治療内容, 現在の治療経過による満足度の変化

C. 研究結果

術後の乳房変形

乳房扁平率 (健側: 患側) は, ア) 0% : 0.9% ($p = 0.211$), イ) 5% : 9.1% ($p = 0.019$), ウ) 1% : 1% ($p = 0.129$), エ) 1% : 5.1% ($p = 0.0004$) であり, 前後径で有意差を認めた。扁平比はア) 0.94 (0.043 - 1.53), イ) 1.33 (0.5 - 3.75, ウ) 0.94 (-2.0 - 1) ($p = 0.129$), エ) 2.8 (1 - 9.7) であり, 前後径で有意な変化が見られた。あ

患者満足度の評価

主要評価項目である手術部位別の満足度では有意差は認めなかった。副次評価項目である Bt 群との比較は, BIS では Bp : Bt = 4 (2-9) : 5 (4-9) で両群間に差を認めず, 個別項目の Q2 『身体的魅力の喪失』において Bp 群で有意に満足度が高く (Bp : Bt = 0 [0-1] : 1 [1-1], $p = 0.0137$), その他の項目において両群間に差を認めなかった。相関検定では術後経過日数 ($r = 0.250$), 治療内容 ($r = 0.298$), 年齢 ($r = 0.217$) において BIS との相関関係なし。現行治療の有無による有意差も認めなかった。ML0 上下扁平比 ($r = 0.103$), ML0 前後扁平比 ($r = 0.145$), CC 左右扁平比 ($r = 0.139$), CC 前後扁平比 ($r = 0.286$) ではいずれも相関関係なし。各アンケート項目においても同様に相関関係は認めなかった。

MTI は, Q3 『服飾時の満足度』 ($r = 0.436$, $p = 0.0078$), Q4 『女性らしさの喪失』 ($r = 0.454$, $p = 0.0053$) および BIS ($r = 0.404$, $p = 0.0145$) において相関がみられた。

D. 考察

乳癌の根治手術はこれまで乳房切除術 (乳房全摘術) が標準術式であったが, 補助療法を併施することで根治性・整容性の両者を担保しうる縮小手術として乳房温存術 (乳房部分切除術) が行われている。当科では主に腫瘍直上を切開する方法で乳房温存術を行っており, 腫瘍性状により皮膚の合併切除まで施行する。当科における乳癌患者の生存率ならびに術後合併症発症率は全国平均と比して遜色ない結果であり, 治療成績の観点では標準治療を達成していると言える。

乳癌は女性のがん罹患率 1 位 (11 人に 1 人) を占める一方, 長期生存が得られる癌腫であり, 多くの大規模臨床研究が進められている疾患である。乳癌治療は, その初期標準治療が多岐にわたり, 手術 (約 18 万円), 放射線療法 (約 13 万円), 抗癌剤治療 (FEC-DTX 療法 合計 35

万円), 分子標的治療 (約 63 万円), 内分泌療法 (約 12 万円×5~10 年) と高額であり, 患者負担が大きい. また手術では女性の象徴である『乳房』の変形を余儀なくされ, 十分な腫瘍辺縁断端を確保することで高度の乳房変形・瘢痕化を来す場合もあり, 金銭的負担と相まって, その精神的負担は計り知れない. これを定量化することで, 患者背景に応じた適切な治療を提供することを目的とし, 本研究を計画した.

Body Image Scale¹⁾ は乳癌術後の患者満足度評価に有用とされ²⁾, 乳房切除術において術創への不満があるとされる³⁾が, 放射線療法との併用により同等の治療成績を有する術式である乳房温存術の中で部位別評価やマンモグラフィを用いた比較については報告がない. 本研究では当該術後にマンモグラフィで定量可能な乳房扁平率と年齢, 周術期治療および経過年数から患者満足度の推定を試みた.

本研究の主たる結果は以下の通りである. 1) 乳房温存術後患者では乳房の前後径が変化する. 2) 乳房切除術と比較して『身体的魅力の喪失』が軽微である. 3) 各要因の積和の算出により『服飾時の満足度』, 『女性らしさの喪失』および BIS において高い満足度が確認できた. いわゆる, 乳房扁平化の程度のみならず, 年齢, 周術期治療内容, 術後経過年数からその満足度に変化が生じる可能性が示唆された.

本研究から, MTI の算出によって患者満足度をより正確に把握しうる可能性が示唆された. 乳癌診断の際, 社会的背景を考慮し乳房切除術を推奨すべき症例があるかもしれないが, 乳癌サブタイプや年齢から補助療法を考慮し, 将来的な満足度を推測することで, 乳房温存手術に関する適切なインフォームド・コンセントが得られる可能性があると考えられた.

Limitation

本研究はアンケートを用いた前向き研究であるが, 症例数が少なく, 扁平化に大きく影響すると考えられる部位別評価が不十分である. また患者性格など解析項目外の要因が含まれる可能性が高い.

今後の展望

症例数の蓄積により, 年齢や経時的な変化をより正確に推測し, 適切なインフォームド・コンセントを得られる可能性がある.

E. 結論

乳房温存術は, 乳房切除術と比較し高い満足度が得られるが, これには乳房扁平率, 年齢, 周術期治療および経過年数といった複合的な要

因が関連している. MTI を含めた複合素因を考慮し, 適切なインフォームド・コンセントを得ることで患者満足度を高める可能性がある.

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) Hopwood P et al, Eur J Cancer, 2001
- 2) Kim MK et al, Eur J Surg Oncol, 2015
- 3) Anagnostopoulos F et al, J Clin Psychol Med Settings, 2015

極低出生体重児及び超低出生体重児における 血清 IgG 値の推移についての検討

小児科・医師（修練医） 種岡 飛翔

研究要旨：【目的】極低出生体重児および超低出生体重児の血清 IgG 値の推移を測定し、検討する。【方法】2018 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までに当科 NICU 入院となった極低出生体重児および超低出生体重児 29 例の患者背景、血液検査所見、臨床経過、在胎期間中の状況を検討した。【結果】在胎週数の中央値は 28 週 2 日（23 週 1 日～31 週 5 日）、出生体重の中央値は 1096 g（520 g-1500 g）であった。血清 IgG 値は修正 1-3 カ月で最も低下した。【結論】血清 IgG 値は修正 1-3 カ月で最も低下した。その際に感染を起こした場合は重症化する可能性があり、評価の上 IgG の補充について検討を行う必要がある。

（共同研究者）

川村 遥，吉岡佐千佳，宮副祥一，
末永英世，本村秀樹，青木幹弘，田中茂樹

A. 研究目的

新生児は免疫機能が未熟であり、十分に IgG を生成することができない。そのかわり感染防御のために在胎期間中に母体から移行した IgG を使用する。しかし十分に IgG が生成されるまでは、血中 IgG 値は出生後低下することとなる。そのためもともと母体から移行している IgG 量が少ない極低出生体重児および超低出生体重児においては、正常新生児に比べて顕著な低 IgG 血症を示す。この顕著な低 IgG 血症は敗血症など重症な感染症に陥った際、重篤化に関係する可能性がある。今回は極低出生体重児及び超低出生体重児における血清 IgG 値の出生後の推移について検討することとした。

B. 研究方法

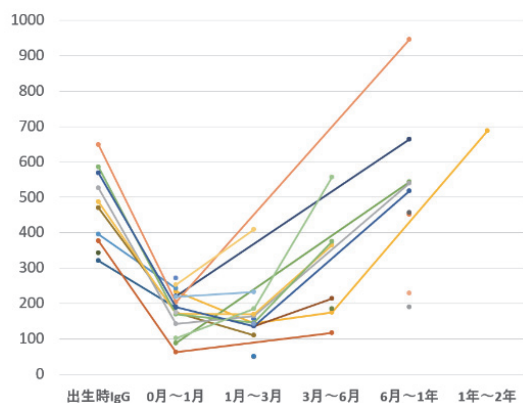
2018 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までに当科 NICU 入院となった極低出生体重児および超低出生体重児の血清 IgG 値についての後向き観察研究。血清 IgG 値の測定を行っていないもの、転院等でその後の経過が不明なもの、予後不良な先天性疾患を認めるもの、生後早期に死亡したものなどは除外とした。下記の臨床情報を診療録より取得して検討を行った。① 臨床所見：在胎週数、日齢、性別、出生時身長、出生時体重、感染状況、身体所

見、栄養状態、②血液検査所見：血清 IgG 値（出生時、修正週数正期産前後、修正 1-3 カ月、修正 3-6 カ月、修正 6 カ月-1 年、修正 1-2 年*）、③入院中および退院後の臨床経過（再入院の有無や IgG 補充の有無、感染状況）、④在胎期間中の状況（母年齢、感染状況、胎盤の重量など）

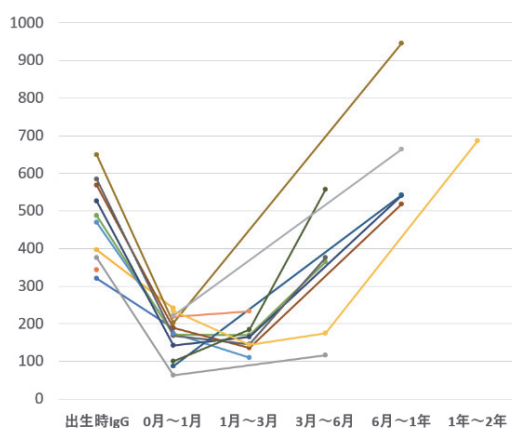
※同一期間に複数回 IgG 値を測定している場合はその期間中の最低値を採用した。

C. 研究結果

対象期間中に入院となった極低出生体重児および超低出生体重児は 37 例であり、そのうち 8 例を死亡や転院のため除外した。対象となった 29 例の在胎週数の中央値は 28 週 2 日（23 週 1 日～31 週 5 日）、平均出生体重は 1060 g（520 g-1500 g）であった。それぞれの血清 IgG 値の推移は図 1 のようになった。また、そのうち複数回 IgG 値を測定している 16 症例のみの数値の推移は図 2 のようになった。最も血清 IgG 値が低値を示すのは修正 1-3 カ月であり、中央値 144 mg/dl（49 mg/dl～408 mg/dl）という結果となった。修正 3-6 カ月には上昇傾向を認めた。出生 IgG 値について測定している症例は 9 症例（在胎週数 27 週 6 日～31 週 3 日）であった。その 9 症例において出生時 IgG 値の中央値は 478.5 mg/dl（321 mg/dl-649 mg/dl）であり、在胎週数および体重と関連するようであった。



【図1】29例のIgG値の推移



【図2】複数回IgG値を測定したものの推移

D. 考察

一般的に新生児が出生後自らIgGなどの免疫グロブリンを十分量産生ようになるまでは時間を要し、出生早期においては母体から胎盤を通じて移行したIgGも使用して感染予防を行っている。血中IgG値は概ね3カ月まで低下傾向を示し、母体から移行したIgGは6カ月程度で体内から消失することが知られている。野村は成熟児でも生後3カ月には300mg/dl前後まで低下すると報告している¹⁾。また、Ballowらによる報告では早産児(29-32週)では生後3カ月時に血中IgG値は平均104 mg/dlの最低値を示したと報告している²⁾。今回は修正月齢での検討にはなるが、血中IgG値は修正月齢1-3カ月で血中IgG中央値144 mg/dl(49 mg/dl～408 mg/dl)と最低値を示しており、概ね同様の結果であった。Ballowらとの報告よりも血中IgG値が低値を示したことの原因対象集団の在胎週数が短いことだと考えられる。母体からのIgGの移行は在胎週数17週からで

あり、在胎週数33週で血中IgG値は母体とほぼ同等となると言われている³⁾。早産児であれば出生時に十分に母体からIgGが移行しておらず血中IgG値が低値となる。実際正常新生児におけるIgG値は1000 mg/dl前後と報告されている¹⁾が、今回の検討での出生時IgG値は中央値478.5 mg/dl(321 mg/dl-649 mg/dl)と成熟児と比べて低値であった。

当科では在胎週数28週未満で出生した児に対して出生時に出生後早期の重症感染症予防目的にγグロブリンの補充(500mg/kg)を行っており、今回検討した症例のうち10例が投与されている。その症例においても修正1-3カ月時には血中IgGの低下が認められており、これは出生時に補充したIgGは修正1-3カ月時には既に体内から消失していることを示唆すると考えられる。それは楊井の血液製剤のγグロブリンの半減期は3-4週程度であるとの報告⁴⁾と矛盾しない。

一般的に血中IgG値が200mg/dl以下の場合を無ガンマグロブリン血症といい、年齢平均よりも2SD低い値を示す場合は低ガンマグロブリン血症と診断される⁵⁾。先天性免疫不全症である低ガンマグロブリン血症では感染症を一旦起こした場合に重症化し、抗菌薬大量投与およびγグロブリン投与を行っても治癒できない場合がある。そのため感染を起こしていなくても3-4週に一度血中IgG値のトラフ値を500mg/dlに保つようにIgGの補充を行う必要があるとされている⁶⁾。今回検討したような低IgG血症は一般的に乳児一過性低ガンマグロブリン血症と診断される。今回の検討では修正1-3カ月にIgG値を測定している症例全てで血中IgG値は500 mg/dlを下回っていた。その上13例中11症例が200 mg/dlを下回っており、無ガンマグロブリン血症の定義を示すほどの低下がみられた。乳児期早期一過性低ガンマグロブリン血症におけるIgGの補充に関してLaleらは重症または再発する感染症に対して使用するのが良いと結論付けている⁷⁾。今回のように極低出生体重児や超低出生体重児は成熟児と比べて著明な低IgG血症を起こすため、特に修正3カ月未満の場合は感染症に対しては注意が必要である。感染症で受診の際には、その重症度を評価するとともに血清IgG値を評価し必要に応じてγグロブリン補充を行うことを検討する必要がある。

今回の検討では症例数が限られており、今後も継続して測定を行い、更なるデータの蓄積が望まれる。

E. 結論

極低出生体重児および超低出生体重児は出生時の IgG 値が低い傾向にあり, その後修正 3 カ月前後までは減少傾向となることが分かった. 低 IgG 血症のため感染時に重症化を起こす可能性も示唆されるため, 必要に応じて評価し補充を検討する必要があることが考えられる.

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

※倫理審査委員会承認番号: 2019048

<参考文献>

- 1) 野村恒: 臨床病理 22(9): 657-660, 1974.
- 2) Ballou M et al: *pediatr Res* 20:899-904, 1986
- 3) 仁志田 博司: 新生児学入門 医学書院
- 4) 楊井正紀: 小児科臨床 42:12, 1989
- 5) 宮脇利男: 日本臨牀 68(6): 1197-1203, 2010
- 6) 野々山恵章: 小児科診療 77(suppl):224-227, 2014
- 7) Lale Memmedova et al: *Pediatr Rep* 5(3):e14

膵頭十二指腸切除術後の脂肪肝発生におけるリスク因子の検討

外科・医師 山下 万平

研究要旨：【はじめに】膵頭十二指腸切除術（PD）術後にしばしば脂肪肝が発症することが知られているが、その病態は明確にされていない。脂肪肝発症のリスク因子を明らかにすることを目的とした。【対象と方法】2010年～2018年に当科にてPDを施行した症例で、術後1年以上観察可能であった症例84例を対象とし、周術期の臨床因子について脂肪肝発症群と非脂肪肝発症群の2群において後方視的に比較検討を行った。【結果】13/84例（18%）に脂肪肝を認めた。術後脂肪肝有無の2群間で術前BMIや基礎疾患、術中因子、術後合併症等において有意差は認めなかった。また術後膵酵素剤内服による脂肪肝発生頻度に差は認めなかった。【まとめ】PD術後の脂肪肝発症には再建方法や膵酵素剤内服の有無は必ずしも関連しない。

（共同研究者）

北里 周

A. 研究目的

膵頭十二指腸切除術（pancreatoduodenectomy：PD）後には、膵外分泌機能の低下などにより高度の脂肪肝を生じることが知られており、その頻度は20-40%とも報告されている¹⁻³⁾。そしてその一部は非アルコール性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis：NASH）を発症し、肝硬変や肝不全へと進行することがある。また、近年手術手技や周術期管理、化学療法の影響もありPD後の生存率は向上しつつある⁴⁾が、平均6ヶ月と報告されているPD後の脂肪肝発症⁵⁾が予後に与える影響は軽視できない。

そこで今回、PD施行により脂肪肝を発症する頻度やその背景因子を同定し、術後脂肪肝発症を予防し予後向上に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

（対象）

長崎医療センター外科で2010年1月から2018年5月までにPDを施行した患者のうち、術後1年以上観察可能であった症例84例を対象とした。

（方法）

脂肪肝は、術後半年および1年の単純CTにて肝臓は任意の4点、脾臓は任意の2点でそれぞれHounsfield値を測定し、その平均値の比（肝/脾）が0.9未満のものと定義した⁶⁾。臨床所見、患者背景、周術期所見、術後膵酵素剤内服について脂肪肝発生との関連を後方視的に検討した。

（検討項目）

- ・患者背景（年齢、性別、BMI、既往歴）
- ・臨床所見（診断）
- ・周術期所見（術前減黄、膵硬度、膵消化管吻合における術式、出血、手術時間、術後合併症とその重症度）
- ・術後膵酵素剤内服

C. 研究結果

84例中13例（18%）に脂肪肝を認め、いずれも術後半年で脂肪肝を確認できたが、うち4例はその後半年以内に脂肪肝の改善を認めた。



【図1】CT値による脂肪肝の定義

脂肪肝発症群と非脂肪肝発症群の2群間のリスク因子比較では術前BMI、糖尿病合併、減黄、手術時間、出血量、再建方法、膵硬度、術後膵液漏合併など2群間で有意差は認めなかった。

術後膵酵素剤内服は脂肪肝発症群で10/13例（76%）、非脂肪肝発症群で50/71例（70%）に投与していたが、膵酵素剤の有無による発生

頻度に差は認めなかった。

また 84 例の疾患別内訳は膵癌 37 例、胆管癌 32 例、乳頭部癌 15 例、脂肪肝発生率は膵癌では 6/37 例 (16%)、胆管癌では 4/32 (13%)、乳頭部癌では 3/15 (20%) だった。疾患別患者背景においても 2 群間での有意差は認められなかった。

D. 考察

膵癌や胆管癌など膵切除を要する病態には閉塞性慢性膵炎や閉塞性黄疸が併存する場合が多く、当科症例でも減黄処置や硬化膵の症例が少なからずあり、慢性的な膵外分泌機能不全を伴っていることが多い。また膵切除後には膵機能の低下も予想される。当科では 70% を越える症例に膵酵素剤の術後内服を行っているが、脂肪肝抑制との関連はみられなかった。

PD 後の膵再建方法として膵胃吻合と膵空腸吻合が行われているが、膵胃吻合は酸度の高い胃内へ分泌された膵酵素活性の問題や、膵管開口部が閉塞を来しやすく、膵外分泌機能の低下、さらには残膵の萎縮と膵内分泌機能にまで影響が及ぶ可能性がある。今回の検討では膵再建方法による脂肪肝発生には関連がみられなかった。

PD 術後に急速に脂肪肝の増悪を認める症例も報告されており、予後に与える影響は軽視できない。当科では術後 18% に脂肪肝を認めたが、他の文献的報告よりは少なく、今後も脂肪肝に注視した観察・検討が望まれる。

E. 結論

PD 術後の脂肪肝発症には再建方法や膵酵素剤内服の有無は必ずしも相関しない。

F. 研究発表

1) 論文発表 なし

2) 学会発表

第 120 日本外科学会定期学術集会において
ポスター発表予定

<参考文献>

- 1) Nomura R, Ishizaki Y, Suzuki K, et al : Development of hepatic steatosis after pancreatoduodenectomy. AJR Am J Roentgenol 189:1484-1488, 2007.
- 2) Kato H, Isaji S, Azumi Y, et al : Development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreatoduodenectomy : proposal of a postoperative NAFLD scoring system. J Hepatobiliary Pancreat Sci 17:296-304, 2010
- 3) Tanaka N, Horiuchi A, Yokoyama T, et al : Clinical characteristics of de novo nonalcoholic fatty liver disease following pancreaticoduodenectomy. J Gastroenterol 46:758-768, 2011
- 4) Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, openlabel, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Lancet. 2016; 388:248-57.
- 5) Sim EH, Kwon JH, Kim SY, et al : Severe steatohepatitis with hepatic decompensation resulting from malnutrition after pancreaticoduodenectomy. Clin Mol Hepatol 18:404-410, 2012
- 6) Yoshiro F, Atsushi N, Masahide H, et al : Risk factors for development of nonalcoholic fatty liver disease after pancreatoduodenectomy. Ann Gastroenterol Surg 1 : 226-231 : 2017

Table 1. 患者背景

	脂肪肝(n=13)	非脂肪肝(n=71)	p
年齢(歳)	69(46-80)	71(50-87)	N.S.
性別(男/女)	5/8	43/28	N.S.
BMI	22.6(18.1-27.1)	21.0(16.0-33.0)	N.S.
術前減黄処置(有/無)	9/4	44/27	N.S.
膵硬度(軟/硬)	8/5	42/29	N.S.
膵再建(膵胃/膵空腸)	10/3	44/27	N.S.
手術時間(分)	367(291-491)	379(242-730)	N.S.
出血量(g)	740(175-1,660)	525(45-5,130)	N.S.
術後膵液瘻(有/無)	0/13	7/64	N.S.
術後膵酵素内服(有/無)	10/3	50/21	N.S.

超早産児の死亡関連因子の検討

小児科・医師 吉岡 佐千佳

研究要旨：【目的】 当院における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:0.359 ; 95%CI:0.156-0.823 ; P=0.008), SGA/LFD (OR:5.389 ; 95%CI:1.748-16.618 ; P=0.003) , Apgar score 5 分値 (OR:0.198 ; 95%CI:0.091-0.432 ; P<0.001), 入院時 IgM 値 (OR:1.030 ; 95%CI:1.004-1.056 ; P=0.021) , 重症脳室内出血 (OR:10.994 ; 95%CI:2.669-45.283 ; P=0.001), 壊死性腸炎 (OR:35.115 ; 95%CI:3.175-388.373 ; P=0.001), 先天異常 (OR:14.662 ; 95%CI:2.014-106.751 ; P=0.004) であった。【結論】 早産や FGR, 先天異常などの胎児期異常とともに脳室内出血や壊死性腸炎などの重症合併症は超早産児の死亡と関連しており、これらをできるだけ防ぐ周産期管理の見直しや、治療法の改善が必要である。

(共同研究者)

濱口 陽, 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、在胎週数、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、これら因子の関連程度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、2007 年 1 月～2019 年 12 月までの 13 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。

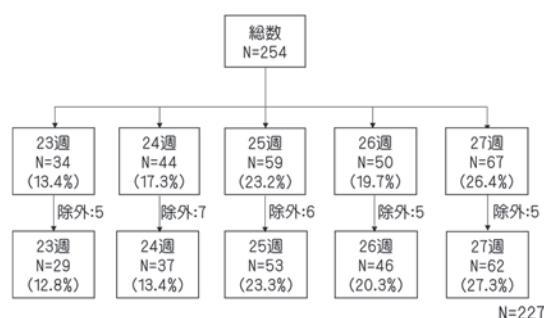
診療録より、死亡/生存退院、母体年齢、前期破水、胎盤早期剥離、母体ステロイド投与、分娩方式(帝王切開 or 経膈分娩)、重症組織学的絨毛膜羊膜炎(pCAM)、出生直前の母体発熱の有無、胎児機能不全(NRFS)、多胎、入院年、在胎週数、出生体重、Apgar score 1 分値、Apgar score 5 分値、入院時 CRP、入院時血液検査での WBC 値異常(>15000/ μ L もしくは <5000/ μ L)、入院時 IgM 値、先天異常(染色体異常や基礎疾患が疑われる多発奇形など)、性別、Small for gestational age/Light for gestational age (SGA/LFD)、入院時培養、重症脳室内出血(grade3-4 の IVH)、壊死性腸炎(NEC)の有無を調べ、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、常位胎盤早期剥離、母体ステロイド投与、分娩方式(帝王切開 or 経膈分娩)、母体発熱、重症組織学的 CAM、胎児機能不全(NRFS)、多胎、入院年、在胎週数、出生体重、Apgar score 1 分値、Apgar score 5 分値、入院時血液検査での WBC 異常(>15000/ μ L もしくは <5000/ μ L)、CRP、IgM、先天異常、性別、SGA/LFD、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

【図 1】対象



当該する期間、週数の入院児総数は 254 例であった。週数の内訳は在胎 23 週 34 例 (13.4%)、24 週 44 例 (17.3%)、25 週 59 例 (23.2%)、26 週 50 例 (19.7%)、在胎 27 週 67 例 (26.4%) であった。そのうち除外基準に当てはまる 28 例を除外し、在胎 23 週 29 例、在胎 24 週 37 例、在胎 25 週 53 例、在胎 26 週 46 例、在胎 27 週 62 例、合計 227 例を対象とした。

2. 結果

対象 227 例のうち死亡退院した児は 32 例 (14.6%) であった。在胎週数別の死亡例は、在胎 23 週が 13 例 (44.8%)、在胎 24 週が 6 例 (16.2%)、在胎 25 週が 6 例 (13.2%)、在胎 26 週が 5 例 (11.1%)、在胎 27 週が 2 例 (3.2%) であり、在胎 23 週の死亡率が圧倒的に高かった。(図 5)

3. 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。母体背景で有意差のある項目はなかった。児の因子では、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、先天異常を有する例や SGA/LFD ($p=0.007$) の割合、入院時血液検査での CRP 値、IVH ($p<0.001$)、NEC ($p=0.005$) の発症率が有意に高かった。

4. 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:0.359 ; 95%CI:0.156-0.823 ; $P=0.008$)、SGA/LFD (OR:5.389;95%CI:1.748-16.618; $P=0.003$)、Apgar score 5 分値

(OR:0.198; 95%CI:0.091- 0.432; $P<0.001$)、入院時 IgM 値 (OR: 1.030; 95%CI:1.004-1.056; $P=0.021$)、重症脳室内出血 (OR:10.994; 95%CI:2.669-45.283; $P=0.001$)、壊死性腸炎 (OR:35.115; 95%CI: 3.175-388.373; $P=0.001$)、先天異常 (OR: 14.662; 95%CI:2.014- 106.751; $P=0.004$) であった。

【図 2】背景

	総数	死亡 (n=32)	生存 (n=195)	P
入院年 (年)		2012±3.8	2012±3.6	0.739
母体年齢 (歳)		31.0±6.0	31.5±5.4	0.580
母体発熱	76 (34%)	9 (28%)	67 (34%)	0.489
母体ステロイド投与	129 (57%)	17 (53%)	112 (57%)	0.648
前期破水	61 (27%)	8 (25%)	53 (27%)	0.797
胎児機能不全	80 (35%)	11 (34%)	69 (35%)	0.912
早剥	30 (13%)	4 (13%)	26 (13%)	0.897
重症組織学的 CAM (Stage 2-4)	132 (58%)	17 (53%)	115 (59%)	0.534
分娩形式 (経膈分娩)	69 (30%)	9 (28%)	60 (31%)	0.763
在胎週数 (週数)		24.3±1.3	25.5±1.3	<0.001*
出生体重 (g)		586±195	775±208	<0.001*
Apgar score (1 min)		2.3±1.5	4.2±2.1	<0.001*
Apgar score (5 min)		4.4±1.9	6.5±1.8	<0.001*
SGA/LFD	45 (19%)	12 (36%)	33 (17%)	0.007*
性別 (男児)	116 (51%)	16 (50%)	100 (51%)	0.893
多胎	22 (10%)	2 (6.3%)	20 (10%)	0.478
先天異常	6 (2.6%)	3 (9.4%)	3 (1.5%)	0.01*
WBC 異常 (<5000 or >15000)	100 (44%)	13 (41%)	87 (45%)	0.673
CRP (mg/dL)		0.35±1.4	0.08±0.2	0.017*
IgM (mg/dL)		10.5±23.9	8.8±12.8	0.541
培養陽性	17 (7.5%)	3 (9.4%)	14 (7.2%)	0.662
重症脳室内出血 (grade 3-4)	13 (5.7%)	7 (22%)	6 (3.1%)	<0.001*
重症 CLD	37 (16%)	3 (9.4%)	34 (17%)	0.253
壊死性腸炎	5 (2.2%)	4 (13%)	1 (0.5%)	<0.001*

* $p<0.05$

【図 3】死亡退院と関連する因子

(ロジスティック回帰分析結果)

	偏回帰係数	有意確率 p	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間	
				下限	上限
先天異常	2.685	0.008	14.662	2.014	106.751
在胎週数	-1.025	0.015	0.359	0.156	0.823
SGA/LFD	1.684	0.003	5.389	1.748	16.618
Aps 5 min	-1.619	<0.001	0.198	0.091	0.432
IgM (mg/dL)	0.029	0.021	1.030	1.004	1.056
重症脳室内出血	2.397	0.001	10.994	2.669	45.283
壊死性腸炎	3.559	0.004	35.115	3.175	388.373

モデルχ²検定 $p<0.001$
決定係数 89.9%

5. 在胎週数別

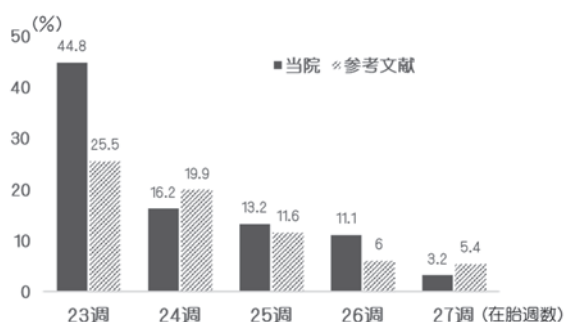
死亡率が高かった在胎 23-24 週に限り、再度生存群と死亡群で単変量解析を行った。死亡退院した児は 19 例 (28.8%) で、母体背景で有意差のある項目はなかったが、児因子では全体で有意差のあった項目と比較して、重症 IVH は死亡退院群と生存退院群の間で差はなく、入院時血液検査での WBC 値異常は死亡退院群で有意に多かった。

【図 4】在胎 23-24 週の児の比較

	総数	死亡(n=19)	生存(n=47)	P
入院年(年)		2013±4.0	2013±3.5	0.904
母体年齢(歳)		29.8±5.5	29.3±5.6	0.718
母体発熱	27(41%)	7(37%)	20(42.6%)	0.669
母体ステロイド投与	33(50%)	9(47%)	24(51%)	0.786
前期破水	18(27%)	4(21%)	14(30%)	0.471
胎児機能不全	13(20%)	5(26%)	8(17%)	0.390
早剥	8(12%)	2(11%)	6(13%)	0.801
重症組織学的CAM(Stage 2-4)	42(64%)	9(47%)	33(70%)	0.081
分娩形式(経産分娩)	25(38%)	7(37%)	18(38%)	0.912
在胎週数(週数)		23.3±0.5	23.7±0.5	0.01*
出生体重(g)		493±123	612±83	<0.001*
Apgar score(1 min)		2.1±1.5	3.2±1.7	0.024*
Apgar score(5 min)		4.2±1.9	5.5±1.7	0.015*
SGA/LFD	12(18%)	8(42%)	4(8.5%)	0.001*
性別(男児)	30(46%)	9(47%)	21(45%)	0.843
多胎	7(11%)	2(11%)	5(11%)	0.989
WBC異常(<5000 or >15000)	27(41%)	4(21%)	23(49%)	0.037*
CRP(mg/dL)		0.15±0.3	0.13±0.4	0.787
IgM(mg/dL)		4.9±3.1	9.7±17.0	0.223
培養陽性	5(7.5%)	2(11%)	3(6.5%)	0.565
重症脳室内出血(grade3-4)	8(12%)	4(21%)	4(8.5%)	0.157
重症CLD	11(17%)	0(0%)	11(17%)	0.021*
壊死性肺炎	4(6.1%)	4(21%)	0(0%)	0.001*

*p<0.05

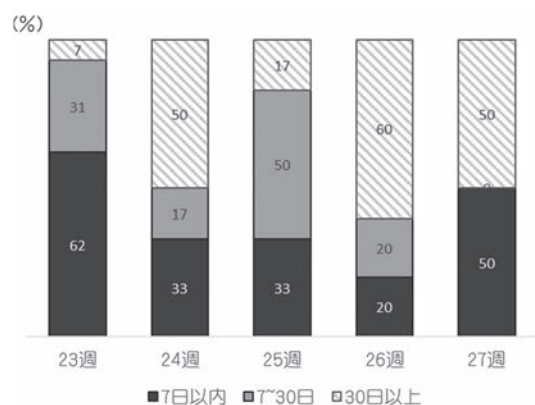
【図 5】在胎週数別の死亡率



6. 死亡時期

死亡時期は 7 日以内の急性期死亡が 14 例 (43.8%), 1 か月以内の新生児死亡が 9 例 (28.1%), それ以降の死亡退院が 9 例 (28.1%) であった。特に在胎 23 週では急性期死亡が 8 例 (62%) と過半数を占めた。

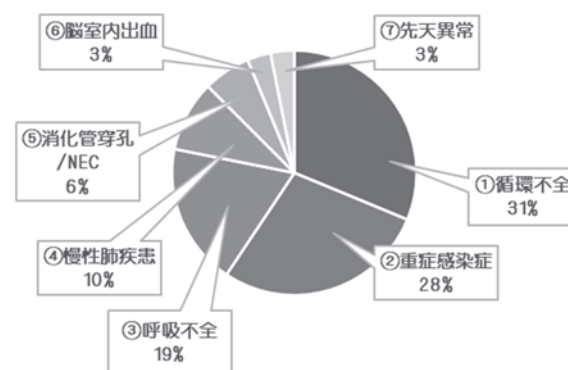
【図 6】死亡時期



7. 死因

死因は循環不全が 10 例 (31%), 重症感染症が 9 例 (28%), 呼吸不全が 6 例 (19%), 慢性肺疾患が 3 例 (10%), 消化管穿孔/NEC が 2 例 (6%), 脳室内出血と先天異常がそれぞれ 1 例 (3%) であった。

【図 7】死因



D. 考察

当院での 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、SGA/LFD、Apgar score 5 分値、IgM 値、IVH、NEC、先天異常であった。これらは既知の文献で報告されている因子として矛盾ない結果であったが、他に挙げられている性別や母体ステロイド投与、母体合併症などは今回有意差を示さなかった。在胎週数が小さいほど未熟性は強く、死亡率や合併症発生率は上がるが、当院での在胎 23 週の死亡率は非常に高く、全国平均の約 1.8 倍であった。IVH や NEC などの重症合併症を最小限に抑えるための超急性期の呼吸循環管理の見直しが必要であり、具体的には個々の症例において鎮静や水分管理・薬剤・輸血などそれぞれの治療の適切な治療介入時期を前後で検討し記録に残しながら診療を続けていくことが望ましいと考える。SGA/LFD は循環不全や NEC のなど重症合併症の発症リスクが AGA 児よりも高く、更にきめ細かな対応が必要になることを改めて示す結果となった。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を表している。また死亡時期は在胎週数が小さいほど急性期死亡の割合が多かった。死因は、循環呼吸不全、感染が多く認められた。個々の症例を検討すると、重症 IVH そのものによる死亡よりも、その

後敗血症性ショックをきたし死亡に至る例や、在胎 23 週では、出生後から循環不全が持続し急性期(特に生後 24 時間以内)に死亡する症例が散見された。在胎 23-24 週に限った単変量解析で入院時の WBC 値異常が死亡群で有意に高かった原因として、胎内で既に先天感染をきたしていた可能性も考えられ、これらの結果を併せると分娩時期が適切であったかの再検討が必要と思われた。今回は欠損が多かったため、臍帯血ガスの pH や BE などのデータは検討に入っていないが、今後娩出時の児の状態を判断するうえで検討項目に加えることが望ましいと思われた。感染に関しては完全になくすことは難しいが、できる限り徹底した予防対策が行われる必要があると考える。

今回の検討を通じて、今後も短期予後を改善するためのリスク因子の検討を続けながら、個々の症例の検討も行い、今までの周産期管理や呼吸循環・感染管理の改善点を見つけ改善していく努力を継続することが肝要と考えられた。

E. 結論

在胎週数, SGA/LFD, Apgar score 5 分值, 入院時 IgM 値, IVH, NEC, 先天異常の有無は、当院での超早産児の死亡退院と関連している。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 吉岡佐千佳, 濱口 陽, 宮副祥一, 末永英世, 土居美智子, 青木幹弘: 当院 NICU における超早産児の死亡関連因子の検討. ポスター, 第 64 回日本新生児成育医療学会学術集会. 鹿児島, 2019. 11. 28.

頭頸部癌患者の CDDP 投与後に発生した低 NA 血症と悪心の関連解析

薬剤部・薬務主任 金澤 絵莉

研究要旨：【目的】CDDP 投与後に低 NA 血症が出現した頭頸部癌患者の悪心の性差を検討する。
【方法】後向き観察研究，調査期間で CDDP 投与後に低 NA 血症が出現した頭頸部癌患者対象として悪心の Grade で 2 群に分けて調査項目を比較する。【結果】G0 群/非 G0 群では性別，NA 最低値，CDDP 投与前と NA 最低値の差，CRE，K，メトクロプラミド注射総投与量，フロセミド注射総投与量，静脈栄養の有無の項目で有意な差があった。G3 群/非 G3 群では性別，NA 最低値，CDDP 投与前と NA 最低値の差，CRE，K，メトクロプラミド注射総投与量，静脈栄養の有無，レジメン（FP/非 FP）の項目で有意な差があった。【結論】CINV だけではなく CDDP 投与後に出現した低 NA 血症による悪心には性差の影響が考えられる。

（共同研究者）
田中藤信，橋本雅司

B. 研究方法

デザイン

後向き観察研究

A. 研究目的

頭頸部癌患者では CDDP が標準治療として用いられている。CDDP は高度催吐性リスクに分類され，制吐剤の併用が必須である。CDDP の副作用にはバソプレシン分泌過剰症（SIADH：syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone）があり，加えて CDDP の副作用である腎機能障害の支持療法として大量の輸液負荷が推奨されている。CDDP 投与後の頭頸部癌患者は低 NA 血症に注意が必要であり，悪心の要因のひとつとなっている。

日本癌治療学会の制吐薬適正使用ガイドライン第 2 版では化学療法誘発による悪心・嘔吐（CINV：Chemotherapy-induced nausea and vomiting）と関連する因子として性差が挙げられており，つわりの経験がある若い女性は CINV の発生頻度が高いとされている¹⁻²⁾。国内で実施された高度・中等度リスク抗がん薬投与症例を対象とした制吐薬の第Ⅱ相・第Ⅲ相ランダム化比較試験では，急性期嘔吐性事象と関連する因子として性別（女性）・年齢（若年）が抽出され，発性嘔吐性事象と関連する因子としては性別（女性）が抽出された³⁾。

本研究では CDDP 投与後に低 NA 血症が出現した頭頸部癌患者の悪心の性差を検討する。

対象患者

西暦 2008 年 4 月 1 日から西暦 2018 年 3 月 31 日までに CDDP が投与された頭頸部患者のうち CDDP 投与 6 日目から 2 週間以内に低 NA 血症（135mmol/L 未満）が出現した頭頸部癌患者

本研究では CDDP 投与日から 5 日間を遅発性悪心の出現期間と定義する。CINV の影響を考慮し，CDDP 投与 6 日目以降に出現した低 NA 血症を対象とした。

調査項目

① 臨床所見

年齢，性別，下痢・便秘・嘔吐の有無，中枢神経系疾患（髄膜炎、外傷、くも膜下出血、脳腫瘍・脳出血）の有無，肺疾患（肺炎、肺結核、気管支喘息）の有無，心不全・肝硬変・ネフローゼ症候群の既往の有無

② 血液所見

CDDP 投与前の NA 値、CDDP 投与 6 日目から 2 週間以内の NA 最低値と同日の BUN・CRE・K

③ 組織型

④ 治療

レジメン，CDDP 投与 6 日目から 2 週間以内の NA 最低値出現日までの CDDP の累積投与量，輸液の総投与量

⑤ 併用薬の種類と内容

CDDP 投与時の制吐剤、利尿剤、ステロイド、ST 合剤、ACE 阻害剤・ARB、SIADH の副作用がある抗うつ薬・抗精神病薬・抗てんかん薬、オピオイド、下剤、静脈栄養

⑥ 副作用

悪心の Grade

頭頸部癌患者は口腔咽頭痛・喉頭粘膜炎など嚥下障害により経口摂取が困難な状況で悪心の症状なく静脈栄養が選択されている場合があり、CTCAE v5.0 を用いて悪心を評価すると G3 に分類されてしまう。悪心症状を適切に評価するため、G0/悪心なしを追記した CTCAE v5.0 改変版を用いた。

Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
悪心摂食習慣に 影響のない食欲 低下	顕著な体重減 少、脱水または 栄養失調を伴わ ない経口摂取量 の減少	カロリーや水分 の経口摂取が不 十分；経管栄養 /TPN/入院を要 する		

↓

Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
悪心なし	悪心摂食習慣に 影響のない食欲 低下	顕著な体重減 少、脱水または 栄養失調を伴わ ない経口摂取量 の減少	カロリーや水分 の経口摂取が不 十分；経管栄養 /TPN/入院を要 する		

主要評価項目

CDDP 投与 6 日目から 2 週間以内に低 NA 血症（135mmol/L 未満）が出現した頭頸部癌患者の悪心 Grade0/非 Grade0（以下、G0 群/非 G0 群）・悪心 Grade3/非 Grade3（以下、G3 群/非 G3 群）に分けて臨床背景を比較する。

副次評価項目

なし

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。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

西暦 2008 年 4 月 1 日から西暦 2018 年 3 月 31 日までに CDDP が投与された頭頸部癌患者 240 名のうち、西暦 2008 年 4 月 1 日から西暦 2018 年 3 月 31 日の期間で CDDP 投与 6 日目から 2 週間以内に低 NA 血症（135mmol/L 未満）が出現した頭頸部癌患者は 140 名であった。除外基準に該当した患者 9 名を除き 131 名を選択した。

部位別・組織型の分類

131 名の頭頸部癌患者のうち部位別では喉頭癌 88 名、口腔癌 15 名、副鼻腔癌 7 名、唾液腺癌 4 名、外耳道癌 4 名、鼻腔癌 2 名、嗅神経芽細胞種 2 名、腺様嚢胞がん 1 名、甲状腺癌 1 名、原発不明 7 名であった。組織型は扁平上皮癌 111 名、腺癌 4 名、腺様嚢胞癌 2 名、リンパ上皮癌 5 名、唾液管癌 2 名、乳頭癌 1 名、粘表皮癌 1 名、嗅神経芽腫 2 名、原発不明が 3 名であった。

レジメンの分類

FP73 件、CDDP46 件、TPF3 件、FP+Cet1 件、CDDP 動注 8 件であった。

統計解析

表 1~4 に頭頸部癌患者の CDDP 投与後に発生した低 NA 血症患者の悪心と臨床背景の解析結果を記載した。

表 1. G0 群/非 G0 群の悪心と臨床背景の比較（単変量解析）

	G0群 (n=69)	非G0群 (n=62)	P値
年齢	69.4±8.98	62.7±11.5	0.356
性別 (男/女)	65/4	42/20	<0.01
下痢 (有/無)	3/66	3/59	0.608
便秘 (有/無)	10/59	11/51	0.394
嘔吐 (有/無)	0/69	9/53	-
中枢神経系疾患 (有/無)	3/66	0/62	-
肺疾患 (有/無)	2/67	1/61	0.54
心不全の既往歴 (有/無)	0/69	9/53	-
肝硬変の既往歴 (有/無)	1/68	0/62	-
ネフローゼ症候群の既往歴 (有/無)	0/69	0/62	-
Na最低値 (mmol/L)	130±4.03	127±6.81	0.016
CDDP投与前とNa最低値の差 (mmol/L)	7.17±3.36	10.6±7.03	0.001
BUN (mg/dl)	19.2±7.07	18.6±6.70	0.655
CRE (mg/dl)	0.94±0.44	0.79±0.24	0.006
K (mmol/L)	4.27±0.58	3.84±0.62	<0.01
輸液の総液量 (L)	8.39±2.46	8.35±2.83	0.521
CDDP総投与量 (mg/m ²)	109±56.4	103±68.9	0.24
制吐療法 (高度/中等~軽度)	62/7	54/8	0.412
メトクロプラミド注射総投与量 (mg)	2.17±12.3	10.3±19	<0.01
マンニトール総投与量 (ml)	433±149	451±158	0.407
フロセミド注射総投与量 (mg)	19.8±23.2	11.6±15.9	0.033
ST合剤併用 (有/無)	0/69	0/62	-
ACE阻害薬・ARB併用 (有/無)	8/61	10/52	0.309
抗うつ薬の併用 (有/無)	3/66	3/59	0.608
抗精神病薬の併用 (有/無)	19/50	23/39	0.163
抗てんかん薬の併用 (有/無)	0/69	0/62	-
オピオイドの併用 (有/無)	21/48	21/41	0.407
下剤の併用 (有/無)	50/19	50/12	0.186
静脈栄養 (有/無)	27/42	42/20	0.001
レジメン (CDDP/非CDDP)	26/43	20/42	0.321
レジメン (FP/非FP)	38/31	35/27	0.507

表 2. G3 群/非 G3 群の悪心と臨床背景の比較（単変量解析）

	G3群 (n=31)	非G3群 (n=100)	P値
年齢	60.8±12.1	64.4±9.54	0.09
性別（男/女）	20/11	87/13	0.007
下痢（有/無）	1/30	5/95	0.564
便秘（有/無）	5/26	16/84	0.591
嘔吐（有/無）	9/22	0/100	-
中枢神経系疾患（有/無）	0/31	3/97	-
肺疾患（有/無）	0/31	3/97	-
心不全の既往歴（有/無）	1/30	0/100	-
肝硬変の既往歴（有/無）	0/31	1/99	-
ネフローゼ症候群の既往歴（有/無）	0/31	0/100	-
Na最低値（mmol/L）	126.7±7.01	130±4.98	0.016
CDDP投与前とNa最低値の差（mmol/L）	12.3±7.03	7.73±4.71	<0.01
BUN（mg/dl）	17.4±6.77	19.4±6.89	0.13
CRE（mg/dl）	0.75±0.26	0.90±0.39	0.015
K（mmol/L）	3.79±0.54	4.15±0.64	0.008
輸液の総液量（L）	8.54±2.36	8.32±2.73	0.402
CDDP総投与量（mg/m ² ）	93.8±61.6	111±62.4	0.123
制吐療法（高度/中等～軽度）	28/3	88/12	0.506
メトクロプラミド注射総投与量（mg）	14.5±20.3	3.4±14	<0.01
マンニトール総投与量（ml）	487±143	428±154	0.068
フロセミド注射総投与量（mg）	13.8±16.8	16.6±21.4	0.723
S T合剤併用（有/無）	0/31	0/100	-
ACE阻害薬・ARB併用（有/無）	3/28	15/85	0.337
抗うつ薬の併用（有/無）	1/30	5/95	0.564
抗精神病薬の併用（有/無）	11/20	31/69	0.397
抗てんかん薬の併用（有/無）	0/31	0/100	-
オピオイドの併用（有/無）	10/21	32/68	0.571
下剤の併用（有/無）	25/6	75/25	0.351
静脈栄養（有/無）	26/5	43/57	<0.01
レジメン（CDDP/非CDDP）	7/24	26/74	0.45
レジメン（FP/非FP）	22/9	51/49	0.039

表 3. G0 群/非 G0 群の悪心と臨床背景の比較（多変量解析）

	P値	オッズ比	95%信頼区間	
			下限値	上限値
性別（男/女）	<0.01	7.74	2.47	24.2
Na最低値（mmol/L）	0.009	1.1	1.02	1.19
CDDP投与前とNa最低値の差（mmol/L）	0.002	0.87	0.80	0.95
CRE（mg/dl）	0.016	5.94	1.39	25.4
K（mmol/L）	<0.01	3.28	1.74	6.18
メトクロプラミド注射総投与量（mg）	0.018	0.95	0.91	0.99
フロセミド注射総投与量（mg）	0.025	1.02	1.00	1.04
静脈栄養（有/無）	0.001	0.31	0.15	0.63

表 4. G3 群/非 G3 群の悪心臨床背景の比較（多変量解析）

	P値	オッズ比	95%信頼区間	
			下限値	上限値
性別（男/女）	0.007	0.27	0.11	0.69
Na最低値（mmol/L）	0.009	0.92	0.86	0.98
CDDP投与前とNa最低値の差（mmol/L）	0.001	1.14	1.06	1.23
CRE（mg/dl）	0.027	0.12	0.02	0.79
K（mmol/L）	0.008	0.38	0.19	0.78
メトクロプラミド注射総投与量（mg）	0.002	1.04	1.01	1.07
静脈栄養（有/無）	<0.01	6.89	2.45	19.4
レジメン（FP/非FP）	<0.01	0.43	0.18	1.02

G0 群/非 G0 群の単変量解析の結果では性別、Na 最低値、CDDP 投与前と Na 最低値の差、CRE、K、メトクロプラミド注射総投与量、フロセミド注射総投与量、静脈栄養の有無の調査項目で有意な差があった。G3 群/非 G3 群の単変量解析の結果では性別、Na 最低値、CDDP 投与前と Na 最低値の差、CRE、K、メトクロプラミド注射総投与量、静脈栄養の有無、レジメン（FP/非 FP）の調査項目で有意な差があった。多変量解析でも同様に有意な差があった。CDDP の副作用には SIADH が報告されており、発現頻度は 0.1%未満となっている⁴⁾。CDDP による SIADH の発現頻度は低いが、悪心だけではなく痙攣や意識障害等を伴う重篤な低 NA 血症

を発症する。本研究では CDDP 以外を原因とした SIADH を除外するためにバゾプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き（平成 22 年度改訂）⁵⁾ を参考として SIADH の要因となりうる薬剤（抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬）や中枢神経系疾患・肺疾患・心不全・肝硬変・ネフローゼ症候群、SIADH の診断除外基準である下痢、嘔吐を調査項目に加えたが有意な差はなかった。

低 NA 血症の副作用報告がある薬剤（ST 合剤、ACE 阻害薬・ARB）についても検討したが有意な差はなかった。

悪心の原因となるオピオイド、便秘、下剤併用の有無について検討したが有意な差はなかった。

CDDP の副作用である腎機能障害の支持療法として大量の輸液負荷が推奨されているが、輸液の投与量と低 NA 血症による悪心の関連は認められなかった。

ハイドレーション時に併用された利尿剤についても検討した。マンニトールの量では有意な差はなかったが、フロセミドの量では G0 群/非 G0 群で有意な差があった。

CINV 出現期間を除外した CDDP 投与 6 日目から 2 週間以内に低 NA 血症が出現した患者を対象としているが、CINV と低 NA 血症による悪心の関連を調査するために抗がん剤の制吐療法について検討した。制吐療法では差はなかったが、悪心時頓用使用されたメトクロプラミドの投与量では有意な差があった。

低 NA 血症出現時は静脈栄養が併用されるため、静脈栄養の併用の有無で悪心の出現に有意な差があった。

CDDP の総投与量、輸液の総液量では差がなかったが、レジメン（FP/非 FP）の選択において G3 群/非 G3 群で有意な差があった。

D. 考察

日本癌治療学会の制吐薬適正使用ガイドライン第 2 版では CINV と関連する因子として性差が挙げられており、本研究では頭頸部癌患者の CDDP 投与後に出現した低 NA 血症による悪心の性差を検討した。

G0 群/非 G0 群と G3 群/非 G3 群の両方で低 NA 血症による悪心と性差に有意な差があった。CINV だけではなく CDDP 投与後に出現した低 NA 血症による悪心でも同様に性差があると考えられる。CDDP 投与後の低 NA 血症は研究対象患者 240 名のうち 131 名と約半数に出現しているが、CDDP による SIADH の発現頻度は低く尿浸透圧

など SIADH の確定診断に必要な検査の実施は重篤な低 NA 血症出現時のみで少数であった。本研究は後ろ向き観察研究であり、CDDP を原因とした SIADH と性差の関連については調査できなかった。

頭頸部癌の罹患数の男女比は約 3 : 1 で男性に多い⁶⁾。局所進行切除不能例・喉頭温存希望例の CDDP+RT 療法では男女比 4 : 1⁷⁾、上咽頭がん以外・術後再発高リスク例の CDDP+RT 療法では男女比 6 : 1⁸⁾、FP+セツキシマブ療法では男女比 9 : 1⁹⁾ と各臨床試験の対象患者の男女比の差が大きく、副作用の結果に性差が反映されていない可能性がある。頭頸部癌の女性患者の場合、頻度が低い副作用に関しても慎重に観察が必要と考える。

NA 最低値・メトクロプラミド注射総投与量、静脈栄養併用の有無は直接的に低 NA 血症による悪心に関連しているが、CDDP 投与前と NA 最低値の差と悪心の関連は血清 NA の急激な低下が少ない方が急性の低 NA 血症が出現しにくいと思われる。

CRE は筋肉の量に比例するため、男性は女性より筋肉量が多く男性の方が CRE は高くなる。CRE は性差のある検査項目であり、低 NA 血症による悪心に影響を与えた要因として、CRE と性差に交絡関係が示唆される。

フロセミド注射総投与量では G0 群/非 G0 群で有意な差があった。CDDP 投与時に大量の水分負荷並びに利尿剤の併用により、腎毒性が軽減できる¹⁰⁾。添付文書には尿量確保に注意し、必要に応じてフロセミド等の利尿剤を投与するよう使用上の注意の項目に記載がある⁴⁾。G0 群は男性の割合が高く、年齢は 69.4±8.98 歳と 50 歳以上の中高年が多かった。前立腺肥大症による尿流量の低下、尿勢低下・残尿感など下部尿路症状による排尿障害¹¹⁾とフロセミド投与量増加の関連が考えられる。

CDDP の総投与量、輸液の総液量では差がなかったがレジメン (FP/非 FP) の選択において低 NA 血症による悪心と関連があった。FP は d1-4 に輸液投与があるため、d1 のみの CDDP と比較すると血清 NA、K の低下が予想される。また、5FU による悪心の影響も考慮される。

K 値と低 NA 血症による悪心の関連があった。静脈栄養の有無については検討したが、種類については調査できていない。静脈栄養の電解質組成の関連について今後検討が必要と考える。

E. 結論

本研究では SIADH と低 NA 血症による悪心の関連は調査ができなかったが、CINV だけではなく CDDP 投与後に出現した低 NA 血症による悪心には性差の影響が考えられる。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

(1) 第 30 回日本医療薬学会 (予定)

<参考文献>

- 1) Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014; 722: 192-6.
- 2) Tamura K, Aiba K, Saeki T, et al. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int J Clin Oncol.* 2015; 20: 855-65.
- 3) Sekine I, Segawa Y, Kubota K, et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Sci.* 2013; 104: 711-7.
- 4) ランダ注添付文書 2018 年 1 月 改訂 32 日本化薬株式会社
- 5) バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成 22 年度改訂)
- 6) がん診療レジデントマニュアル第 8 版
- 7) Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer; *N Engl J Med* 2003; 349 : 2091-2098
- 8) Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck; *N Engl J Med* 2004; 350:1937-1944
- 9) Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer; *N Engl J Med* 2008; 359:1116-1127
- 10) ランダ注医薬品インタビューフォーム 2018 年 4 月改訂 (第 18 版) 日本化薬株式会社
- 11) 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン (日本泌尿器科学会)

術後創離開の創閉鎖遅延に与える影響の検討

形成外科・医師(専攻医) 川先 孝幸

研究要旨：術後創離開は入院期間の延長や医療費の増大，死亡率の上昇が指摘されており，早期の創閉鎖が望まれる．本研究では2016年4月～2020年3月までに当科に紹介された当院における術後創離開の30例を対象とし，創閉鎖までの期間と患者背景・手術背景・創部感染・当科加療の関係について検討した．糖尿病，骨・筋・腱・臓器などの深部組織感染がある場合において有意に創閉鎖までの期間が長くなることが示唆された．

(共同研究者)

藤岡正樹，福井季代子，鈴木はるか，
野口美帆

A. 研究目的

術後創離開は入院期間の延長や医療費の増大，死亡率の上昇が指摘されており，早期の創閉鎖が望まれる^{1,2)}．これまで術創離開発症のリスク因子として，高齢・肥満・糖尿病・悪性腫瘍・ステロイド使用・高血圧症・緊急手術・輸血・創部感染などが報告されている^{3,4)}．本研究では当科へ紹介され加療を行った術後創離開患者において，創閉鎖までの期間と患者背景・手術背景・創部感染・当科加療について検討した．

B. 研究方法

2016年4月～2020年3月までに当科に紹介された当院における術後創離開の30例を対象とし，診療録から情報を抽出した．当科介入から創閉鎖までの期間をアウトカムとし，肥満・糖尿病・悪性腫瘍・ステロイド使用・高血圧症・緊急手術・輸血・創部感染・当科手術の有無，創部感染の深さとの関係を調べた．

創部感染の深さについて皮膚・皮下組織までの感染を表層組織感染，筋膜・筋・骨・内臓までの感染を深部組織感染とした．

当科介入後から創閉鎖までの期間の中央値は38.5日(12～183日)であった．この中央値を境に創閉鎖までの期間が38日以下の群を早期創閉鎖群，39日以上を長期創閉鎖群と定義し，これら2群間で性別，年齢，肥満・糖尿病・悪性腫瘍・免疫抑制剤またはステロイド使用・高血圧症・低アルブミン血症・緊急手術・輸血・創部感染の有無，創部感染の深さを比較した．

C. 研究結果

30例の背景について表1に示した．年齢の中央値67.5歳(0～83歳)，男女比は男性11例(36.7%)，女性19例(63.3%)であり，紹介した科は脳神経外科15例(50%)，外科7例(23.3%)，産婦人科4例(13.3%)，整形外科3例(10%)，泌尿器科1例(3.3%)であった．肥満(BMI25以上)患者が10例(33.3%)，糖尿病患者が7例(23.3%)，悪性腫瘍のある患者が8例(26.7%)，免疫抑制剤・ステロイド使用患者が2例(6.7%)，高血圧患者が13例(43.3%)，低アルブミン血症患者が14例(46.7%)，緊急手術であった患者が13例(43.3%)，輸血した患者が2例(6.7%)であった．創部感染を認めた患者が18例(60%)であり，このうち深さによる分類は表層組織感染が7例(23.3%)，深部組織感染が11例(36.7%)であった．当科で外科的介入を行った患者が17例(56.7%)であった．当科介入から創閉鎖までに持続洗浄を行った患者が7例(23.3%)，局所陰圧閉鎖療法を行った患者が9例(30%)であった．

早期創閉鎖群(N=15)と長期創閉鎖群(N=15)の2群間を比較した結果を表2に示した．両群間で性別・年齢・肥満・悪性腫瘍・免疫抑制剤またはステロイド使用・高血圧症・低アルブミン血症・緊急手術・輸血・創部感染・当科外科的介入の有無には有意差を認めなかったが，糖尿病の患者・深部組織感染のあった患者は有意に長期創閉鎖群に多かった(糖尿病： $p=0.0063$ ，深部組織感染： $p=0.0017$ Fisher's exact test)．

【表 1】患者背景

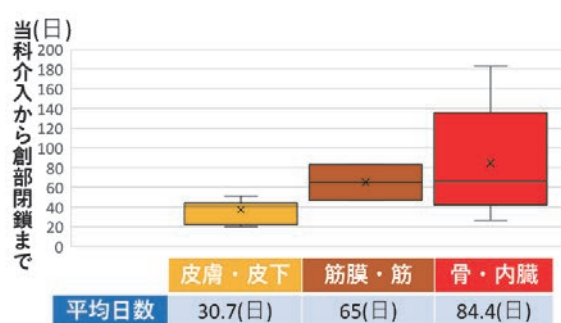
	症例(N=30)
男	11 (36.7%)
年齢(歳)(中央値)	67.5(0-83)
肥満 (BMI25以上)	10(33.3%)
糖尿病	7 (23.3%)
悪性腫瘍	8 (26.7%)
免疫抑制剤・Steroid使用	2 (6.7%)
高血圧	13 (43.3%)
低アルブミン血症	14(46.7%)
緊急手術	13 (43.3%)
輸血	2 (6.7%)
創部感染	18 (60%)
表層感染	7 (23.3%)
深部組織感染	11(36.7%)
当科外科的介入	17(56.7%)
持続洗浄	7(23.3%)
局所陰圧閉鎖療法	9(30%)

【表 2】早期創閉鎖群と長期創閉鎖群の比較

	早期創閉鎖群(N=15)	長期創閉鎖群(N=15)	p
男	4 (26.7%)	7 (46.7%)	.4497
高齢 (65歳以上)	5 (33.3%)	8 (53.3%)	.4621
肥満 (BMI25)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	1.0000
糖尿病	0 (0%)	7 (46.7%)	.0063
悪性腫瘍	4 (26.7%)	4 (26.7%)	1.0000
免疫抑制剤・ステロイド	0 (%)	2 (13.3%)	.4828
高血圧	6 (40%)	7 (46.7%)	1.0000
低アルブミン血症	6(40%)	8(53.3%)	.7152
緊急手術	9 (60%)	4 (26.7%)	.0824
輸血	0 (0%)	2 (13.3%)	.4828
創部感染	7 (46.7%)	11 (73.3%)	.2635
表層組織感染	6 (40%)	1 (6.7%)	.0801
深部組織感染	1 (6.7%)	10 (66.7%)	.0017
当科外科的介入	9 (60%)	8 (53.3%)	1.0000

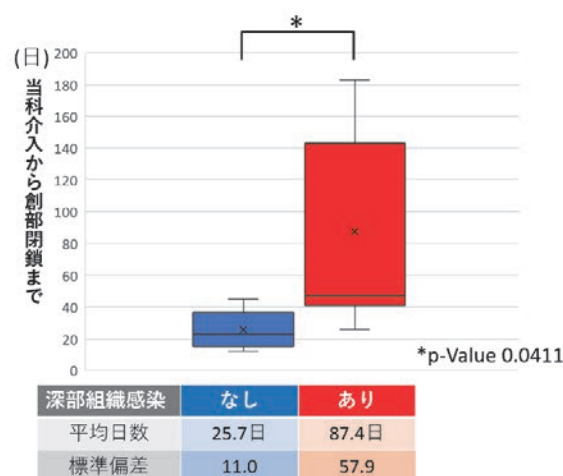
また感染部位の深さを皮膚・皮下組織、筋膜・筋、骨・内臓に分けそれぞれ当科介入後から創閉鎖するまでの平均日数を調べた(図1)．感染部位が皮膚・皮下組織では平均30.7日、筋膜・筋では平均65日、骨・内臓では平均84.4日創閉鎖までに時間を要しており、感染部位が深いほど、当科介入後から創閉鎖にかかる時間が長かった．

【図1】感染部位と当科介入後から創閉鎖までの日数



また糖尿病がない群 (N=23) において、深部組織感染の有無と当科介入から創部閉鎖までの期間を比較した(図2)．糖尿病がない患者でも深部組織感染がある方が有意に創閉鎖までにかかる時間が長かった (p=0.0411 t-test)．

【図2】糖尿病がない群における深部組織感染の有無と創閉鎖までの時間の比較



D. 考察

糖尿病が創遅延を引き起こすことはこれまで指摘されているが 5)，本研究では糖尿病がない患者でも深部組織感染がある患者の方が深部組織感染のない患者より有意に創閉鎖に時間がかかっており、深部組織感染が創閉鎖の遅延に影響する可能性が示唆された．

術後創離開の創部感染の割合について、術後創離開のうち 61%に創部感染を認めたとの報告がある 6)．本研究でも 60%に認めており同様の結果であった．また形成外科介入から創閉鎖までの平均日数について、創部感染が筋膜・筋に及ぶもので 49.1 日、臓器・内臓に及ぶもの 90.6 日であったという報告があり 7)．本研究でも感染部位が筋膜・筋に及ぶ場合では 65 日、骨・内臓に及ぶ場合では 84.4 日と大きな相違はなく、感染部位が深いほど創閉鎖までに時間を要していた．

創部感染があった場合、創部を洗浄し、壊死組織をデブリードマンし、抗菌薬の投与を行い創部の清浄化を行う．感染が深部に及ぶと創を清浄化するのに時間がかかるため創閉鎖までの期間が大きく遅延すると考えられた．

本研究では単施設での後ろ向き研究であり、症例数が少なかった．また当科に紹介されなかった術後創離開については集計されておらず、当

科に紹介された症例のみであることなどが limitation に挙げられる．今後症例数を増やした更なる検討が必要である．

E. 結論

術後創離開において糖尿病・深部組織感染がある場合，創閉鎖までの期間が長くなることが示唆された．

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 第12回日本創傷外科学会・学術集会
(予定)

<参考文献>

- 1) Rencuzogullari A, Gorgun E, Binboga S, et al: Predictors of wound dehiscence and its impact on mortality after abdominoperineal resection: data from the National Surgical Quality Improvement Program. Tech Coloproctol 2016; 20(7): 475-482
- 2) Gill-Ortiz E, Gonzalez-Guerrero R, Bejar-Prado L, et al: Postoperative dehiscence of the abdominal wound and its impact on excess mortality, hospital stay and costs. Cir Esp 2015; 93(7):444-449.
- 3) Riou JP, Cohen JR, Johnson H Jr, et al: Factors influencing wound dehiscence. Am J Surg 1992; 163(3):324-330.
- 4) Pavlidis TE, Galatianos IN, Papaziogas BT, et al: Complete Dehiscence of the Abdominal Wound and Incriminating Factors. Eur J Surg 2001; 167(5):351-354; discussion 355.
- 5) Greenhalgh DG, Wound healing and diabetes mellitus. Clin Plast Surg. 2003
- 6) Goran Aksamija et al: Evaluation of Risk Factors of Surgical Wound Dehiscence in Adults After Laparotomy. Med Arch. 2016 Oct; 70(5): 369-372.
- 7) 井田夕紀子ら: 手術部位感染 (SSI) 発症後の治療期間とわれわれの治療. 創傷 4 (1):36-40, 2013

脳神経外科患者における尿路感染症発症状況 ～JNP 導入効果の検討～

統括診療部・診療看護師（JNP） 森塚 倫也

研究要旨：【背景】脳卒中患者において 85%の患者で合併症が併発し、とくに尿路感染症の頻度が高い。全身合併症は死亡率の上昇や機能的予後を悪化させる¹⁾。諸外国では JNP の介入効果として、尿路感染症の発症抑制が報告されている。しかし、当院脳神経外科における尿路感染症の発症状況や JNP の介入効果は明らかとなっていない。【目的】当院脳神経外科における尿路感染症の発症状況を明らかにし、加えて JNP の介入効果を検討する。【方法】2014 年 4 月 1 日～2017 年 3 月 31 日に脳神経外科に入院した患者を対象として、後方視的に尿路感染症の発生状況と JNP 導入前後での推移を調査した。【結果】当院脳神経外科における尿路感染症発症率は 13%と先行研究よりも低かった。また、JNP 導入前後では、尿路感染症発症率に変化はみられなかったが、CAUTI 発症率は JNP 群で優位に低かった。【結論】当院脳神経外科における尿路感染症発症状況を報告した。JNP の介入が尿路感染症を抑制する可能性が示唆された。

（共同研究者）

川原一郎，本田和也，伊藤健大，
日宇 健，堤 圭介

A. 研究目的

脳卒中患者において 85%の患者で合併症が併発し、尿路感染症 24%，呼吸器感染症 22%，そのほかの感染症 19%，転落 25%，褥瘡 21%，深部静脈血栓症（DVT）2%等が報告されている。脳卒中急性期における全身合併症は死亡率の上昇だけではなく、機能的予後を悪化させる要因¹⁾であり、合併頻度が高い尿路感染症の予防や治療は重要である。

しかし、当院脳神経外科における尿路感染症発症率は明らかとなっていない。また、Japanese Nurse Practitioner（以下、JNP）導入前後での尿路感染症発症件数の推移については明らかではない。そのため、本研究では当院脳神経外科患者における尿路感染症発症状況を明らかにし、今後の介入の示唆を得ることを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

後ろ向き観察研究

2. 調査期間：

2014 年 4 月 1 日～2017 年 3 月 31 日

3. 調査対象：

脳神経外科 A 医師が担当した患者のうち、尿路感染症と診断され、かつ抗生剤治療を受けた者とする。なお、死亡患者、検査入院患者、無菌性細菌尿と診断された患者は除外する。さらに、対象患者を JNP 導入前の 2014・2015 年度を非 JNP 群とし、JNP 導入後の 2016・2017 年度を JNP 群として比較検討した。

4. 調査内容：

年齢、性別、主病名、併存疾患、入院期間、膀胱留置カテーテル使用の有無を電子カルテより取得した。

5. 統計

患者基礎情報については単純集計を行なった。非 JNP 群と JNP 群の平均値の比較には t 検定を用いる。2 群間の割合の比較には Pearson のカイ 2 乗検定を用いる。

6. 尿路感染症の定義

本研究における尿路感染症は、腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎、前立腺炎、膀胱留置カテーテル関連尿路感染症（Catheter associated urinary tract infection：CAUTI）を指す。また、発熱、頻尿、排尿痛、尿混濁、残尿感、膀胱部不快感など臨床症状を有していることとする。尿検査では、膿尿や細菌尿を認め、尿培養検査では 10^5 CFU/ml とする。なお、本研究においては尿路感染症の診断に尿培養検査は必須としない。

C. 研究結果

2014 年 4 月から 2018 年 3 月の調査期間では、脳神経外科に 3299 人が入院しており、除外基準に該当する患者を除くと 506 人であった。

患者基本属性を Table.1 に示す。患者背景として、男性 260 人、女性 246 人、平均年齢 65 歳（0 歳～96 歳）であった。主要疾患は、くも膜下出血 58 人、未破裂動脈瘤 57 人、脳出血 82 人、脳梗塞 41 人、慢性硬膜下血腫 42 人、頭部外傷 56 人、その他の疾患 170 人であった。併存疾患は、糖尿病 43 人、高血圧症 164 人、前立腺肥大症 13 人、認知症 19 人、腎不全 9 人、

腎結石・尿管結石 0 人であった。平均在院日数は 31 日であった。また、尿路感染症合併患者は 66 人（13%）であった。導尿を必要とした

非 JNP 群と JNP 群の 2 群間の比較では、年齢、性別、疾患、合併症において有意差はなかった。平均在院日数においては、非 JNP 群は 35 日、JNP 群は 27 日と JNP 群で優位に短かった。また、非 JNP 群での尿路感染症合併患者は 31 人（13%）、JNP 群では 35 人（12%）であった。CAUTI 合併の有無を 2 群間でカイ二乗検定にて検討したところ、 $p < .05$ であり JNP 群で有意に低かった。（Table.2）。

Table.1 Clinical characteristics of participants

	Total (n = 506)	Without-NP (n = 227)	With-NP (n = 279)	* <i>p</i> < .05
Sex				
Men	260	121	139	
Women	246	106	140	
Age (years)				
Mean (Max · Min)	65 (96 · 0)	64 (96 · 0)	66 (94 · 0)	
Main disease				
Subarachnoid hemorrhage	58	34	24	
Unruptured aneurysm	57	20	37	
Cerebral hemorrhage	82	42	40	
Cerebral infarction	41	19	22	
Chronic subdural hematoma	42	21	21	
Head trauma	56	28	28	
Other	170	63	107	
Comorbidities				
Diabetes	43	23	20	
High blood pressure	164	58	106	
Prostatic hypertrophy	13	9	4	
Dementia	19	8	11	
Chronic renal failure	9	7	2	
Renal and ureteral stones	0	0	0	
Over all length of stay (days)	31	35	27	*
Number of Urinary tract infections (%)	66 (13%)	31 (13%)	35 (12%)	
Urethral catheterization	27	23	4	

Table.2

Comparison of CAUTI incidence rate between Without-NP and With-NP

	Without-NP (n = 227)	With-NP (n = 279)
Foley catheter + : UTI +	23	30
Foley catheter + : UTI -	85	159
Foley catheter - : UTI +	8	5
Foley catheter - : UTI -	111	85

D. 考察

当院脳神経外科患者における尿路感染症発症率は、先行研究と比較すると低い傾向にあった^{1) 6)}。医師、看護師が積極的に術後管理や日常生活動作獲得への介入を行なっていることが予想される。

JNP 導入前後での尿路感染症発症率に有意差はなかったが、膀胱留置カテーテル使用患者においては JNP 群で有意に低かった。

入院後に起こる尿路感染症の約 70～80%が膀胱留置カテーテル関連尿路感染症 (Catheter associated urinary tract infection: CAUTI) と言われている^{2) 3)}。また、膀胱留置カテーテルを使用する患者が細菌感染症を起こす確率は留置 1 日につき 3～10%と言われており⁴⁾、適切な使用と早期抜去が推奨されている。脳神経外科では、集中治療・重症管理、周術期管理を目的として膀胱留置カテーテルを使用しており、尿路感染症を合併する頻度が高くなっていると考えられる。脳神経外科疾患の特性上、膀胱留置カテーテルを使用せざるを得ないため、尿路感染症を予防するためには早期の抜去が重要である。

JNP は、医師と密に連携し、医学的知識をもとに病態を把握し、可能な限り早期の膀胱留置カテーテル抜去を指示している。適切な抜去指示によって CAUTI は 48%減少したとの報告もあり⁹⁾、JNP が医師と連携し患者管理を行うことで CAUTI 患者数の有意な低下に関連していることが示唆された⁵⁾。そのほか、症例によってはクリティカルパスが適応されており、膀胱留置カテーテルの留置期間が標準化されていることも CAUTI 発症抑制の要因と推察される。

今回の調査において尿路感染症発症率に有意差を認めなかった理由として、脳神経外科疾患に罹患後、神経因性膀胱併発との関連が考えられる。排尿のメカニズムは、蓄尿時に脊髄求心路を上行してきた膀胱知覚情報は中脳水道灰白質を経由し、大脳前頭皮質と視床下部、および帯状回と脳幹との連絡によって処理され、排尿は抑制される。排尿時は、この抑制がとれることで橋排尿中枢が興奮し、仙髄からの副交感神経遠心路が活性化され排尿される⁸⁾。脳神経外科疾患では、中枢神経系が障害され、神経因性膀胱をきたすことがあり、排出障害を誘因とした尿路感染症併発があげられる⁷⁾。本調査においても、治療経過中に間欠的導尿を必要とする患者がみられ、これは中枢神経系障害による神経因性膀胱に罹患した可能性が示唆される。本研究期間中に、排尿障害に対する介入に

ついて確立されておらず、JNP の介入効果が十分に得られなかったと思われる。神経因性膀胱に対しては、薬物療法だけでなく、排尿ケアやリハビリテーションが重要であり、JNP が主体的に多職種と連携して介入する事が期待される。

本研究の限界として、尿路感染症の診断は、尿培養まで行うことが一般的だが、本研究では臨床所見や尿定性検査の結果から尿路感染症と診断された患者も発症例として含んでいる点が挙げられる。しかし、臨床所見上、尿路感染症が強く疑われる場合は早期に治療を行っており、臨床上的尿路感染症発症数は反映されていると言える。今後はデータ収集方法について検討が必要である。また、先行研究では、膀胱留置カテーテル挿入期間と尿路感染症発症率の関連が明らかとなっているが、本研究では留置期間について情報が得られず検証ができていないため、今後の研究課題としたい。

E. 結論

- ・当院脳神経外科における尿路感染症の発生状況を報告した。
- ・尿路感染症発症率は先行研究と比較し低い傾向にあった。
- ・JNP の介入が尿路感染症の発症を抑制する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 第 45 回日本脳卒中学会学術集会

<参考文献>

- 1) Langhorne P etc : Medical Complications After Stroke A Multicenter Study. Stroke, 31:1223-1229, 2000.
- 2) Sanjay S: Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. Infection Dis Clin North America, 17(2):411-432, 2003.
- 3) Weber DJ: Incidence of catheter-associated and non-catheter-associated urinary tract infections in a healthcare system. Infect Control Hosp Epidemiol. 32(8):822-3, 2011.
- 4) John W: Antibiotic Irrigation and Catheter-Associated Urinary-Tract Infections. N Engl J Med; 299:570-573,

- 1078.
- 5) Dale Russell, etc : EFFECT OF AN OUTCOMES-MANAGED APPROACH TO CARE OF NEUROSCIENCE PATIENTS BY ACUTE CARE NURSE PRACTITIONERS, AMERICAN JOURNAL OF CRITICAL CARE. 11(4)353-361, 2002
 - 6) 木幡亜希子ら:脳卒中ケアユニットにおける合併症の発症に関連する要因の検討. 理学療法群馬, 2018, 29;11-19
 - 7) Mohammed A : The incidence and risk factors for postoperative urinary retention in neurosurgical patients. Surgical Neurology International 2013.
 - 8) 松尾朋博:明日から使える排尿障害診療ガイド第1版. 日本医事新報, 2019
 - 9) 坂本史衣:カテーテル関連尿路感染を防ぐ多角的介入. 環境感染誌. 2019;34(1)1-6

小児急性脳症における予後不良因子の検討

小児科・医師（修練医） 石橋 信弘

研究要旨：小児急性脳症は死亡や後遺症など予後不良な経過を辿る可能性がある。病初期には予後予測が困難であり治療介入のタイミングが難しい。熱性けいれんとの比較による予後予測の検討は散見されるが急性脳症全体での検討は少ない。2009年から2019年に当院で診療した急性脳症について、予後良好群と不良群の2群に分け、予後予測因子について後方視的に比較検討した。該当症例は18例であった。入院時のBUN, Cr, 血糖, PTとTadaスコア陽性に関して、予後不良との関連が示唆された。今後、さらなる検討を行ない急性脳症の予後因子について解明し、予後の改善に繋げていきたい。

(共同研究者)

渡邊嘉章, 本田涼子, 安 忠輝,
本村秀樹, 田中茂樹

A. 研究目的

急性脳症とは、ウイルス感染などを契機に非炎症性の脳浮腫を来し、意識障害やけいれんを来す症候群である。発熱後のけいれん重積を初発症状とすることが多く、熱性けいれん重積状態との鑑別が重要で、また病初期には疾患群毎の特徴的な臨床経過や画像所見を呈さず、診断や予後予測に難渋することも少なくない。予後は疾患群毎に異なるが、急性脳症全体で致死率6%、神経学的後遺症36%と予後不良となることも少なくない。十分なエビデンスのある治療法はなく、作用機序などから経験的に副腎皮質ステロイドやガンマグロブリンが投与されている¹⁾。現在、早期の治療介入や脳低温療法など積極的な治療介入により予後の改善を見込めたとの症例報告が散見されている^{2, 3)}。

急性脳症に関して、熱性けいれんとの比較やけいれん重積型急性脳症(AESD)など疾患群単体での早期診断や予後予測に関する報告はされているが、急性脳症全体での予後予測に関する報告は少ない¹⁾。本研究では病初期の急性脳症全体における予後不良因子を検討することで、発症早期からの積極的な治療介入に繋げていくなど日常診療に役立てることを目的とした。

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、2009年4月から2019年3月までの10年間に当院で診断、治療を行った急性脳症の症例とした。他院で急性脳症の特異的・特殊治療を実施された症例、発達への影響が懸念される基礎疾患のある症例、データ欠損症例は除外した。

診療録より、転帰、疾患群分類、病原分類、年齢、性別、入院年、熱性けいれんの既往、出生週数・体重、基礎疾患、入院時の血液検査(CBC, 凝固, CRP, AST, ALT, CK, BUN, Cr, 血糖, NH₃, 静脈血液ガス)、病初期(発症～48時間)の血液検査ピーク値(CBC, CRP, AST, ALT)、入院時髄液検査、人工呼吸管理、発作持続時間、抗けいれん薬持続静注、AESD早期診断の予測スコアであるTadaらの臨床スコア(以下、Tadaスコア)とYokochiらの臨床スコア(以下、Yokochiスコア)を調べ検討した^{4, 5)}。転帰に関しては、死亡や脳死、後遺症のある症例を予後不良群とした。後遺症は、急性脳症後初期に一過性の発達退行を示すことも少なくないため、今回は発症1年後にてんかんや発達遅延・停滞を認める症例を後遺症ありとした。

Tadaスコア		Yokochiスコア	
項目	スコア	項目	スコア
1) けいれん後12-24時間の意識状態		1) 入院時pH < 7.014	1
GCS 15 or JCS 0	0	2) 入院時の血清ALT ≧ 28 IU/L	2
GCS 14-9 or JCS 1-30	2	3) 入院時の血糖 ≧ 228 mg/dL	2
GCS 8-3 or JCS 100-300	3	4) 覚醒するまでの時間 ≧ 11時間	2
2) 年齢 < 18ヶ月	1	5) 入院時の血清Cr ≧ 0.3 mg/dL	1
3) 発作持続時間 > 40分	1	6) 入院時のNH ₃ ≧ 125 µg/dL	2
4) 人工呼吸管理	1		
5) 入院時の血清AST > 40 mEq/L	1		
6) 入院時の血糖 > 200 mg/dL	1		
7) 入院時の血清Cr > 0.35 mg/dL	1		
合計4以上でAESD予測感度88.7%, 特異度90%		合計4以上でAESD予測感度93%, 特異度91%	

【表1】AESDを早期に予測する臨床スコア

統計学的分析に関しては、後遺症のない予後良好群と上術の予後不良群の2群に分け、二値変数の検定には χ^2 検定またはFisherの正確検定を、連続変数の検定にはMann-Whitney U 検定を行った。連続変数に関しては、中央値（第1四分位点-第3四分位点）で表記した。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

当該期間に当院で診療した急性脳症の総数は22例で、そのうち除外基準に該当した4例を除外し、合計18例を対象とした。

疾患群分類は、AESDが7例（39%）、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症（MERS）が3例（17%）、サイトカインストーム型の急性脳症が3例（17%）、難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）が1例（5%）、分類不能型が4例（22%）であった。病原分類は、インフルエンザA型が2例、ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）が2例、ロタウイルスが1例で、その他13例は原因不明であった。転帰は予後良好群が8例、不良群が10例（死亡1例、脳死1例、その他生存している全症例でてんかんを合併し、多数の症例で発達遅滞を認めた）であった。

予後良好・不良群の比較において、症例の背景では、予後良好群に有意差をもって分類不能型の急性脳症が多かった（ $p = 0.023$ ）。また有意差はないものの良好群ではMERS、不良群ではAESDを多く認める傾向にあった。早産/低出生体重や熱性けいれん既往の有無に関しては、本研究では2群間で有意な差は認めなかった（表2）。

	予後良好群(n=8)	予後不良群(n=10)	p-value
症候群分類, n(%)			
AESD	1(12.5)	6(60)	0.066
MERS	3(37.5)	0(0)	0.069
サイトカインストーム型	0(0)	3(30)	0.216
AERRPS	0(0)	1(10)	0.357
分類不能型	4(50)	0(0)	0.023*
病原分類, n(%)			
インフルエンザA型	1(12.5)	1(10)	0.867
HHV6	1(12.5)	1(10)	0.867
ロタウイルス	1(12.5)	0(0)	0.25
原因不明	5(62.5)	8(80)	0.608
年齢, month	18(14.5-23.5)	22(15.75-58.25)	0.328
男性, n(%)	2(25)	2(20)	0.814
入院年, year	2010.5(2009-2013)	2014.5(2012-2017)	0.066
早産/低出生体重児, n(%)	1(12.5)	1(10)	0.867
熱性けいれん既往, n(%)	1(12.5)	5(50)	0.152

【表2】症例の背景

臨床経過や検査所見に関しては、入院時血液検査のBUN（ $p = 0.029$ ）、Cr（ $p = 0.016$ ）、血糖（ $p = 0.045$ ）の3項目が予後不良群で有意に高く、PT（ $p = 0.01$ ）が予後不良群で有意に低かった。入院時のCBCやCRP、AST、ALT、CK、静脈血液ガスのpHについては有意差を認めなかった。病初期のCRP最大値に関しては、有意差はないが予後不良群で高値となる傾向を認めた。また人工呼吸管理例が予後不良群で多い傾向があった。本研究で予後不良との関連が示唆されるCrや血糖、人工呼吸管理については、AESD早期診断の予測スコアであるTadaスコアの評価項目に含まれる。このスコアが急性脳症全体における予後不良の検討にも有用ではないかと考え、もう一つのスコアであるYokochiスコアも含めて自験例についても検討した。両スコアともに陽性例では予後不良となる傾向が示唆され、特にTadaスコア（ $p = 0.043$ ）に関しては有意差を認めた（表3）。

	転帰良好群(n=8)	予後不良群(n=10)	p-value
発作持続時間>40分, n(%)	3(37.5)	7(70)	0.342
抗けいれん薬持続静注, n(%)	3(37.5)	5(50)	0.664
人工呼吸器管理, n(%)	1(12.5)	6(60)	0.066
入院時血液検査			
WBC, $\times 10^3/\mu\text{L}$	6.55(4.075-10.425)	12.15(6.65-18.5)	0.101
Hb, g/dL	11.55(10.975-12.525)	11.75(10.625-12.85)	0.894
Plt, $\times 10^3/\mu\text{L}$	264.5(234.5-327.25)	213.5(175.75-278.75)	0.36
PT, %	87.85(85.425-98.825)	54.15(51.3-58.425)	0.01*
APTT, sec	31.75(30.275-32.225)	38.9(37.575-45.025)	0.067
Fib, mg/dL	219.75(181.9-239.1)	235.6(207.2-281.7)	0.556
FDP, $\mu\text{g}/\text{dL}$	2.6(2.375-3.75)	4.4(3.15-6.85)	0.114
CRP, mg/dL	0.465(<0.3-0.925)	0.51(<0.3-2.74)	0.594
AST, U/L	39(33.75-62.25)	58(34.5-117.75)	0.45
ALT, U/L	14.5(11.75-27.5)	26(14.75-64.75)	0.327
CK, U/L	100(70.25-110.25)	118.5(69-146.25)	0.505
BUN, mg/dL	9.4(7.95-12.8)	15.05(13-16.15)	0.029*
Cr, mg/dL	0.2(0.2-0.2325)	0.4(0.2475-0.415)	0.016*
血糖, mg/dL	108.5(93.25-136.25)	163.5(121-255)	0.045*
NH3, $\mu\text{g}/\text{dL}$	50(37-61.5)	43(37-78)	0.75
静脈血液ガスpH	7.383(7.354-7.4)	7.357(7.236-7.389)	0.669
病初期の血液検査ピーク値			
WBC(max), $\times 10^3/\mu\text{L}$	9.25(7.325-15.1)	11.4(7.4-16.375)	0.62
Hb(min), g/dL	11(10.15-11.65)	10.2(9.475-11.375)	0.777
Plt(min), $\times 10^3/\mu\text{L}$	169(132.5-212.75)	154.5(122-194.75)	0.945
CRP(max), mg/dL	0.97(0.6625-1.3125)	5.405(2.19-7.69)	0.066
AST(max), U/L	72.5(62-84.25)	82.5(47-428.5)	0.832
ALT(max), U/L	29(16.5-42.25)	28(21-333.5)	0.62
入院時髄液細胞数, $/\mu\text{L}$	2(2-2.75)	4(2.25-7.5)	0.204
Tadaスコア陽性, n(%)	3(37.5)	9(90)	0.043*
Yokochiスコア陽性, n(%)	2(25)	8(80)	0.054

【表3】臨床経過と検査所見

D. 考察

本研究において、急性脳症の予後不良と関連する因子は入院時血液検査のBUN、Cr、血糖、PTとAESD早期診断の予測スコアであるTadaスコア陽性であった。

厚生労働省が2010年に実施した全国調査では、急性脳症の症候群別ではAESD（29%）、MERS（16%）、ANE（4%）やhemorrhagic shock and

encephalopathy 症候群 (2%) のサイトカインストーム型の順で多いと報告されている⁶⁾。本研究での症候群分類は上記と大差なく、予後不良因子検討において不適ではないと判断した。

これまで、主に熱性けいれんとの比較における予後不良急性脳症の因子として、AST、CK、血糖や血尿・タンパク尿、髄液中の S-100 β や GFAP、tau 蛋白などの報告がされている¹⁾。予後不良を来す脳症においては、良好群と比較して強い炎症があり、その結果血管内脱水や凝固の亢進、また強いストレス反応による血糖上昇が惹起されているのではないかと推察される。病初期 (発症～48 時間) の CRP ピーク値上昇が有意差はないも予後不良との関連は疑われ、上述の機序に起因していると考えられた。今回の研究では AST や CK に関して、予後との関連は示されなかったが、比較対象が熱性けいれんではないことが原因の一つとして考えられる。

AESD を早期に予測する方法として Tada らは、予測スコアを提唱し、4 点以上を AESD のリスクとしている⁵⁾。また AESD において、後遺症のある症例においても 4 点以上である割合が高い傾向があり、AESD の早期診断だけでなく後遺症のリスク因子として有用である可能性が報告されている⁷⁾。今回、急性脳症全体だが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が十分ではなく交絡因子についても多変量解析にて検討できていないこと、②治療開始病日や治療内容などの医療介入による因子について検討していないことなど課題が残る。今後は、症例数を増やして前向き研究で評価していく必要がある。本研究にて検討した症例の治療に関しては、治療開始病日は様々だが副腎皮質ステロイド投与が実施されていることが多く、免疫グロブリン投与は数例のみ、その他特殊治療はほとんど実施されていなかった。これらの治療は予後改善に関して現在十分なエビデンスのある治療法ではないため今回は検討項目に含めなかったが、関与している可能性も否定できず今後検討が必要と考える。

E. 結論

小児急性脳症において、入院時の BUN、Cr、血糖の上昇、PT 低下は、予後不良との関連を認めた。また、AESD の早期診断予測スコアである Tada スコアは、急性脳症全体の予後予測にも有用である可能性が示唆された。今後、症例集積などでさらに検討し、予後不良が疑われる症例への早期治療介入などに繋げていきたい。

本研究は、当院の院内倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号 2019126 号)。

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

- (1) 第 124 回日本小児科学会学術集会にて
発表予定 京都. 2021. 04. 16-18

<参考文献>

- 1) 小児急性脳症診療ガイドライン 2016. 小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会編, 診断と治療社, 東京, 2016
- 2) Kawano G, et al. Research Network for Acute Encephalopathy in Childhood. Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling. Arch Dis Child 2011
- 3) Nishiyama M, et al. Target temperature management of acute encephalopathy without AST elevation. Brain Dev 2015.
- 4) Tada H, et al. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). J Neurol Sci 2015.
- 5) Yokochi T, et al. Prediction of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in patients with febrile status epilepticus. Brain Dev 2016.
- 6) 重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究. 平成 22 年度総括・分担研究報告書 (水口雅編), 東京, 2011
- 7) 川嶋有朋, ら. 当院における痙攣重積型 (二相性) 急性脳症 21 例の検討. 仙台市立病院医誌 2019

人工肛門造設術に対するスプレー式癒着防止材（アドスプレー®）の有効性の検討

外科・医師（レジデント） 野田 恵佑

研究要旨：当院において施行した人工肛門造設術に対するスプレー式癒着防止剤（アドスプレー®）の有効性を検討した。【対象と方法】2016年4月～2019年12月までに長崎医療センター外科にて結腸切除術、直腸切除術時に一時的回腸人工肛門を造設し閉鎖した45症例。人工肛門造設時にアドスプレーを使用した症例と使用していない症例で比較検討を行った。【結果】2群間において手術時間、出血量に関して優位差は認めなかった。全症例で合併症はなかった。【結論】人工肛門造設時のアドスプレー®は従来の癒着防止材と同様に安全に使用できる。今後、さらなる症例集積を行い、有用性の検討を行う必要がある。

（共同研究者）
竹下浩明

A. 研究目的

人工肛門閉鎖術の際、腹腔内の癒着剥離操作により手術時間の延長や出血量の増加、他臓器損傷などの合併症が起こりうる。

人工肛門を造設する際、癒着防止剤を使用することは保険診療上認められている標準治療であり、人工肛門閉鎖術の際に癒着の程度が軽減し、手術時間を短縮することが示唆されているがまだ報告数は少ない。また、腹腔鏡手術時等で一般的に使われているフィルム式の癒着防止材は人工肛門造設術の際には形状の問題から使用が困難である。

本研究では、当院における腹腔鏡下直腸切除術において人工肛門を造設する際にスプレー式癒着防止剤（アドスプレー®）を使用した症例で手術時間の短縮、他臓器損傷などの合併症、出血量の減少に寄与したかを検討することを目的とし、後向き研究観察を行うこととする。

B. 研究方法

（対象）

2016年4月～2019年12月までに長崎医療センター外科にて結腸切除術、直腸切除術時に一時的回腸人工肛門を造設し閉鎖した45症例。

（方法）

人工肛門造設時にアドスプレー®を使用した群（アドスプレー®群, n=4）と使用しなかった群（無処置群, n=41）に分けて、患者背景、手術因子と手術時間、出血量との関連を検討した。

（検討項目）

- 年齢
- 性別
- BMI
- 再建方法
- 術後合併症
- 造設時術式
- 造設時手術時間
- 造設時出血量
- アドスプレーの有無

C. 研究結果

患者背景因子では性別、年齢、BMI、ASA-PS、造設時手術時間、造設時出血量、造設から閉鎖までの日数に有意差は認めなかった。（表1）

手術時間、出血量に関して有意差は認めなかった。無処置群の10例で機能的端々吻合を施行しており、機能的端々吻合施行例を除いた症例の検討においても手術時間に有意差は認めなかった。（表2）

また、全症例でClavien-Dindo III以上の合併症は認めなかった。

【表1】背景因子

	無処置群	アドスプレー群	P value
年齢(歳)	68(41-85)	60.5(48-83)	0.60
性別(男性/女性)	34/7	2/2	0.17
BMI(kg/m ²)	21.9(17.4-31.9)	25.0(19.5-27.1)	0.50
造設時手術時間(分)	462(125-933)	490(476-505)	0.44
造設時出血量(ml)	50(5-1309)	72.5(20-160)	0.65
閉鎖時期(日)	111(33-387)	91(76-94)	0.09
再建方法(HS/FEEA)	41/10	4/0	

HS;手縫い吻合, FEEA;機能的端々吻合

【表 2】手術成績

	無処置群	アドスプレー群	P value
手術時間(分)	114(52-175)	123.5(76-158)	0.53
出血量(ml)	45(5-140)	57.5(35-170)	0.12
合併症(>CDIII)	0	0	
	無処置群(HSのみ)	アドスプレー群	
手術時間(分)	115(60-175)	123.5(76-158)	0.75

D. 考察

これまで癒着防止材として貼付タイプのインターシード® やセプラフィルム® が広く使用されてきた。しかし、人工肛門造設においては人工肛門の形状が円柱状であることから、フィルムタイプの製材は使用が困難であった。今回使用したアドスプレー® はスプレータイプの製材であり、円柱状である人工肛門に対して全体に均一に塗布が可能であり癒着防止の効果が期待された。

本研究ではアドスプレー® 群の症例は4例と少なく、統計学的検討を行うには標本数が不足しているが、アドスプレー® 群の中で癒着がほとんどなく剥離可能であった症例もあり、腸管損傷リスクの低減や手術時間短縮、出血量減少に寄与する可能性が示唆された。

また、癒着の程度を4段階に分類し評価するスケールの有用性が示唆されており、本研究では検討は行わなかったが、今後の検討項目として使用する意義があると考ええる。

症例数が限られた原因としては、第一に人工肛門の適応をより厳格にしたことを考える。結腸、直腸切除における吻合部縫合不全の危険因子として男性、狭骨盤、吻合部が下部直腸、BMI>25kg/m²、低アルブミン血症、糖尿病、術前放射線療法などがあり、以上の項目に該当する症例では一時的回腸人工肛門を造設することで縫合不全のリスクを低減することが可能である。しかし、人工肛門造設による合併症の可能性、QOLの低下も考慮し、以前よりも適応を厳格にしておき症例数の低下に至った。

また、癒着防止材は汚染症例には感染増悪の可能性があり使用不可であり、術中に腸管損傷などを来した症例では使用できない。本研究では2例でアドスプレー® を使用できなかった。

本研究ではアドスプレー® 群の症例数が4例と少なく、アドスプレー® の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

人工肛門造設時のアドスプレー® は従来の癒着防止材と同様に安全に使用できる。今後、さらなる症例集積を行い、有用性の検討を行う必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) 楠 正人ほか：開腹術後の癒着防止材「セプラフィルム」について. Prog. Med. 21:731-735, 2001
- 2) 齋藤良介ほか：腹腔鏡手術における癒着防止材アドスプレー® の有用性に関する検討. 日産婦内視鏡学会. 34(2):147-151, 2018
- 3) Stovall TG, Elder RT, Ling FW : Predictors of pelvic adhesions. J Reprod Med. 34:345-348, 1989
- 4) Suto T. et al. :The Primary Result of Prospective Randomized Multicenter Trial of New Spray-Type Bio-absorbable Adhesion Barrier System (TCD-11091) Against Postoperative Adhesion Formation. J gastrointest Surg. 21:1683-1691, 2017
- 5) Becker, J. M. et al. :Prevention of postoperative abdominal by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane : a prospective randomized, double-blind multicenter study. J. Am. Coll. Surg. 183:297-306, 1996
- 6) Zühike H, et al. : Pathophysiologie und Klassifikation von Adhasionen. Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Forsch Chir. 345 : 1009-1016, 1990
- 7) Cezar C, et al. : Long term follow-up concerning safety and efficacy of novel adhesion prophylactic agent for laparoscopic myomectomy in the prospective randomized ADBEE study. Clin Obstet Gynecol. 35 : 97-112, 2016
- 8) Cezar C, et al. : How to avoid risks for patients in minimal access trials:Avoiding complications in clinical first-in-human studies by example of the ADBEE study. Clin Obstet Gynecol. 35 : 84-96, 2016

急性期病院における廃用症候群患者へのリハビリテーション介入が日常生活動作に及ぼす要因

リハビリテーション科・作業療法士 米澤 武人

研究要旨：原因疾患が多岐にわたる廃用症候群のリハビリテーション（リハ）の予後予測は毎月リハ継続のために必要であり、重要な課題である。本研究目的は、急性期病院における廃用症候群患者へのリハが日常生活動作（ADL）に及ぼす要因について検討した。対象は、2018年4月に廃用症候群リハ料にて算定した31例とした。方法は、診療録より後方視的に調査を行い、ADL指標として用いられるバーセルインデックス（BI）合計点のリハ開始終了時の差（BI総利得）を従属変数として、臨床所見を含めた各々の独立係数として重回帰解析を行った。その結果、BI総利得と移乗利得（ $r=.878$, $p<.005$ ）、トイレ動作利得（ $r=.891$, $p<.005$ ）、移動利得（ $r=.887$, $p<.005$ ）との間で正の相関関係が認められた。このことから、入院中における廃用症候群患者にとって移乗、トイレ動作、ならびに移動手段確保、歩行獲得することが自立した日常生活獲得に重要であることが示唆された。

（共同研究者）

吉永龍史，福満俊和，熊谷謙治

A. 研究目的

廃用症候群とは、「身体の不動・無動状態により引き起こされた二次的障害」と定義されている¹⁾。

2018年の1年間で長崎医療センターにおいて処方された障害名は廃用症候群273名で、2番目の脳梗塞270名より上回りリハで最も処方されていた²⁾。「外科的手術又は肺炎等の治療時の安静による廃用症候群の患者であって、治療開始時において機能的自立度評価法（Functional independence measure; FIM）115点以下、Barthel index（BI）85点以下の状態等のもの」が廃用症候群に該当すると診療報酬で認められている。

しかしながら、脳梗塞ガイドラインなど各疾患別ガイドラインが存在するが、廃用症候群に関して明確な診断基準や重症度分類がないためガイドラインが見受けられない。後藤らは一般病棟に入院する廃用症候群患者の特性、またADL回復に影響する要因検討で入院前FIM運動項目の有無の因子にFIM利得との有意な関連が認められたと報告している³⁾。当院ではより簡便な評価方法であるBIを用いており、そのBIを用いた要因に関する知見は散見する程度であり、また、急性期病院における知見も同様である。

本研究では、（1）急性期病院における廃用症候群患者へのリハがADLに及ぼす背景因子の同定、（2）廃用症候群患者へのリハの介入

前、介入後でADLの変化量を元にADLの要因を明確にすることである。

B. 研究方法

1. 対象

対象は、2018年4月1日から同月30日までの間に当院にて廃用症候群にてリハ算定が行われた患者46例のうち、適格基準および除外基準を満たした31例であった。適格基準は、①医師より廃用症候群をリハ病名として処方した患者とし、除外基準は、①言語聴覚士のみが介入、②理学・作業療法士が他の算定にて介入（言語聴覚士は廃用症候群にて算定）、③死亡、④データ不足の患者とした（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：2019088）

【図1】解析者フローチャート



表1 解析対象者の背景

		全患者(n=31)
年齢(歳)		79[72-86]
性別(%)	男	51.6%
基礎疾患コード分類(%)	感染症並びに寄生虫症	5(16.1%)
	新生物	2(6.5%)
	血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	1(3.2%)
	内分泌、栄養及び代謝疾患	3(9.7%)
	神経系の疾患	1(3.2%)
	循環器系の疾患	2(6.5%)
	呼吸器系の疾患	3(9.7%)
	消化器系の疾患	8(25.8%)
	皮膚及び皮下組織の疾患	2(6.5%)
	腎尿路生殖器系の疾患	2(6.5%)
	損傷、中毒及びその他の外因の影響	2(6.5%)
手術(%)	あり	11(35.5%)
運動麻痺(%)	あり	7(22.6%)
入院前の生活(%)	自宅	25(80.6%)
	施設	6(19.4%)
	病院	0(0%)
転帰(%)	自宅	11(35.5%)
	施設	3(9.7%)
	病院	17(54.8%)
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、血液所見、治療、リハ項目、栄養指標および転帰の6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、廃用症候群診断日、基礎疾患診断日、在室日数、入院日数とした。血液所見の項目は、総蛋白、アルブミン、ヘモグロビン、C反応性蛋白、白血球とした。血液所見の抽出時期は、当院入院する際の最初の結果とした。治療の項目は、手術の有無リハ項目は、BIを用いた。食事、移乗、整容、トイレ動作、入浴、移動、階段昇降、更衣、排便自制、排尿自製の10項目を、それぞれ自立、部分介助など数段階の自立度で評価する。レベル分けの基準が項目ごとに具体的に設定されているため、理解しやすく簡単に使用でき、広く活用されている。最終評価からBI初期評価の差を利得とし計算した値(BI総利得、BI各利得)、リハ処方までの日数、リハ開始日数、リハの合計単位数とした。栄養指標の項目は、Geriatric Nutritional Risk Index(以下、GNRI; $14.89 \times \text{アルブミン値}(\text{g/dl}) + 41.7 \times \text{BMI}/22$)を計算した。

3. 統計解析

統計解析は、BI総利得を従属変数、BI食事利得、BI移乗利得、BI整容利得、BIトイレ動作利得、BI入浴利得、BI移動利得、BI階段昇降利得、BI更衣利得、BI排便自制利得、BI排尿自制利得、BMI、廃用発症日数、入院日数、リハ処方までの日数、リハ日数、リハ単位数、総蛋白、アルブミン、ヘモグロビン、C反応性蛋白、白血球、GNRIを独立変数とした重回帰分析(ピアソンの相関係数)を用いた。有意水準($p > 0.05$)についても確認した。統計解析には、IBM SPSS Statistics V24.0を使用した。

C. 研究結果

従属変数BI総利得と独立変数BI移乗利得($r = .878, p < 0.05$)、BIトイレ動作利得($r = .891, p < 0.05$)、BI移動利得($r = .887, p < 0.05$)、BI更衣利得($r = .814, p < 0.05$)、BI排尿自制利得($r = .851, p < 0.05$)との間には、高い正の相関が認められた(表2)。

表2 各測定値の基礎統計量と従属変数（BI総利得）と独立変数との相関係数

	平均値	標準偏差	最小値	最大値	相関係数																					
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1 BI総利得	18.06	23.82	-20	80																						
2 BI食事利得	1.94	2.75	0	10	0.624*																					
3 BI移動利得	3.71	4.39	0	15	0.878*	0.474*																				
4 BI嚥食利得	0.48	1.48	0	5	0.691*	0.564*	0.593*																			
5 BIトイレ動作利得	1.94	3.03	0	10	0.891*	0.520*	0.794*	0.512*																		
6 BI入浴利得	0.32	1.23	0	5	0.325	0.293	0.077	0.358	0.266																	
7 BI移動利得	3.06	5.78	-10	15	0.887*	0.490*	0.760*	0.582*	0.676*	0.202																
8 BI階段昇降利得	0.81	3.14	-10	10	0.604*	0.287	0.427	0.264	0.345	0.351	0.710*															
9 BI更衣利得	1.45	2.60	0	10	0.814*	0.510*	0.658*	0.656*	0.770*	0.358	0.670*	0.351														
10 BI排便自制利得	2.10	3.05	0	10	0.710*	0.286	0.563*	0.311	0.783*	0.250	0.459*	0.245	0.531*													
11 BI排尿自制利得	2.26	3.32	0	10	0.851*	0.405	0.808*	0.599*	0.849*	0.019	0.648*	0.290	0.648*	0.806*												
12 BMI	19.34	3.48	12.02	28.65	-0.082	-0.105	-0.086	0.234	-0.033	0.200	-0.179	-0.282	0.125	-0.035	-0.270											
13 廃用症日数	9.97	12.40	0	56	0.013	-0.107	-0.021	-0.105	-0.007	-0.158	-0.005	-0.012	-0.049	0.215	0.182	-0.043										
14 入院日数	49.13	42.53	11	201	0.204	0.111	0.378	0.081	0.171	-0.208	0.233	0.056	-0.089	0.099	0.279	-0.490*	0.240									
15 リハビリまでの日数	10.03	12.34	1	56	0.003	-0.111	-0.032	-0.107	-0.015	-0.171	-0.013	-0.017	-0.057	0.204	0.175	-0.054	0.999*	0.243								
16 リハビリ日数	17.52	16.68	2	60	0.225	0.080	0.438	0.219	0.245	-0.166	0.272	0.097	0.005	0.042	0.314	-0.424	-0.092	0.880*	-0.088							
17 リハビリ回数	28.03	45.19	2	256	0.048	-0.047	0.118	0.048	0.059	-0.122	0.071	0.050	0.040	-0.033	0.085	-0.394	-0.139	0.673*	-0.128	0.761*						
18 総蛋白	6.25	0.98	4.4	8.1	0.131	-0.166	0.193	-0.018	0.177	0.200	0.027	0.043	0.242	0.232	0.101	0.197	0.147	0.044	0.137	-0.029	0.111					
19 アルブミン	2.98	0.82	1.5	4.9	0.232	0.055	0.207	0.036	0.232	0.264	0.212	0.227	0.220	0.174	0.108	0.103	-0.058	0.049	-0.065	0.011	0.160	0.745*				
20 ヘモグロビン	11.47	3.27	7	21.3	0.516*	0.235	0.500*	0.120	0.703*	0.232	0.313	0.161	0.429	0.592	0.491*	-0.045	-0.012	0.230	-0.015	0.185	0.274	0.384	0.401			
21 C反応性蛋白	2.55	2.83	0.14	9.28	-0.189	0.017	-0.062	-0.211	-0.207	-0.092	-0.156	-0.008	-0.272	-0.230	-0.271	-0.025	0.072	0.012	0.074	-0.089	-0.008	-0.001	-0.181	0.037		
22 白血球	7.97	4.09	3.1	21.3	0.138	0.117	0.155	-0.014	0.272	0.124	-0.103	-0.001	0.148	0.328	0.163	-0.165	-0.172	0.127	-0.173	0.183	0.445	0.247	0.105	0.574*	0.158	
23 GRI	81.00	14.46	55.52	118.3	0.160	-0.001	0.137	0.138	0.183	0.314	0.099	0.064	0.244	0.132	0.080	0.543*	-0.069	-0.183	-0.080	-0.185	-0.045	0.726	0.891*	0.318	-0.166	0.013

*p<0.05

D. 考察

本研究結果より、以下の2点が示唆された。

1 つ目は患者背景について消化器系の疾患患者が全体の25.8%と最も多く、内科的疾患が占めていた。リハを施行した廃用症候群の患者は、圧倒的に内科的な急性増悪病態をきっかけにしているものが多かったと述べている4) 5)。表1 基礎疾患コード分類において、感染症並びに寄生虫症16.1%と2番目に多く、先行研究と同じ結果となった。

2 つ目は移乗動作、トイレ動作、移動動作、更衣動作の自立に向けて改善すること、つまりADL＝運動機能の改善が必要となる。後藤らは「廃用症候群入院患者においては、入院前 機能的自立度評価法 (FIM) の 運動項目、膝伸展筋力・股関節屈曲可動域といった身体機能、また肺炎の有無が、入院期間中の ADL 向上に影響する事が示唆された」と報告をしている3)。また、藤原は廃用症候群のリハビリにおけるADLと歩行能力の関連性を述べ、離床、移動手段の確保がADL改善につながることを述べている6)。奈良は廃用性筋萎縮について予防の重要性を述べ、下肢筋力低下がADLの低下につながることを報告している7)。臨床場面においてもまず離床・移乗を医療チーム一丸となって行うことが多く、その後、トイレ・移動・更衣動作練習を行うことが多い。

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

廃用症候群患者へのリハビリテーション介入が日常生活動作に及ぼす 要因について検討した。その結果、入院中における廃用症候群

患者にとって移乗、トイレ動作、ならびに移動手段確保、歩行獲得することが自立した日常生活獲得に重要であることがわかった。このことから、入院中における早期離床することが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

なし

2) 学会発表

なし

<引用文献>

- 1) Halar EM, Bell KR: Physical medicine and rehabilitation. Principles and practice, 4th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp1447-1467.
- 2) リハビリテーション科だより vol.2, SENSAI 368:11, 2019
- 3) 後藤亮平, 他: 廃用症候群患者におけるADL能力の向上に影響する要因の検討. 理学療法科学 29(5): 751-758, 2015
- 4) 出口清喜: 廃用症候群と理学療法. PT ジャーナル, 2012, 46(9): 837-844.
- 5) 船越政範, 他: 一般病床から退院した廃用症候群の多施設実態調査. JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION 25(6): 622-626, 2016.
- 6) 藤原崇光, 他: 廃用症候群のリハビリテーション介入におけるADLと歩行能力の推移. 国立病院機構熊本医療センター医学雑誌, 17(1): 84-88, 2017
- 7) 奈良聡一郎, 他: 廃用性筋萎縮の病態と治療. リハビリテーション医学 VOL.42 NO.10 2005年10月

血液培養検査における同一肢からの検体採取と検査陽性率に関する検討

総合診療科・医師（レジデント） 最勝寺 佑介

研究要旨：血液培養は菌血症の診断において Gold standard となる検査である¹⁾。複数回の血液培養を実施することは、診断における感度、そして陽性結果の臨床的重要性の解釈のために重要である²⁾。複数箇所からの採血を行う場合、同一肢からの採血を避けることが臨床現場では多いが、静脈穿刺が困難である症例や、使用できる静脈が限定されている症例などに関しては穿刺失敗に伴う必要以上の採血の実施や、より強い疼痛を伴う動脈穿刺が選択される。その場合、患者負担を増大させるだけではなく、鼠径部などのコンタミネーション率が高い穿刺部位³⁾を選択することにつながる。血液培養採取に関して、同一肢からの採血を避けなければならないという明確なエビデンスは現時点ではなく、同一肢における血液培養検査陽性率を検討することで、患者負担を軽減するだけではなく、コンタミネーションの発生を防ぐことも期待されるため本研究を計画した。

(共同研究者) 森英毅, 鳥巢裕一, 森隆浩, 和泉泰衛, 岩永真悟, 山口奈々, 江島遥

A. 研究目的

血液培養検査における同一肢と別肢からの検体採取での検査陽性率の差を明らかにする。

B. 研究方法

【研究デザイン】 観察研究(コホート研究)

【対象、セッティング】 2019 年 9 月 1 日～3 月 15 日までの期間、当院総合診療科外来または当院救急外来を受診され、血液培養検査を実施された 15 歳以上の患者または当院総合診療科入院中に血液培養検査を実施された 15 歳以上の患者を対象とした。

【統計解析】 EZR を用いて matching による統計解析を行う (Propensity Score matching)

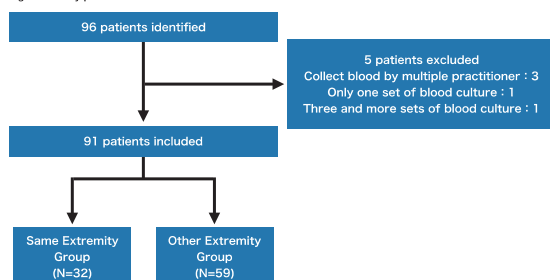
【主要評価項目】 血液培養陽性率

【副次評価項目】 コンタミネーション率

C. 研究結果

Patient flow chart を以下 (Figure. 1) に示す。

Figure1. Study patient flow chart



血液培養検査における同一肢と別肢からの検体採取での検査陽性率の差に有意差は認められなかった。コンタミネーションの割合にも有意差は認められなかった (Table. 1)。

Table1. Outcome

	Unmatched			Propensity matched		
	Same Extremity Group (N=32)	Other Extremity Group (N=59)	p-value	Same Extremity Group (N=28)	Other Extremity Group (N=28)	p-value
Positive (%)	4/32(12) [3-29]	3/59(5) [1-14]	1.00	2/28(7) [0-23]	3/28(10) [2-28]	1.00
Contamination (%)	0/32(0)	5/59(8) [2-18]	0.158	0/28(0)	3/28(10) [2-28]	0.23

D. 考察

傾向スコアマッチングでもコンタミネーションの割合に明らかな有意差は認められなかったが、他の交絡因子の存在やサンプルサイズの影響を考慮しなければならない。

E. 結論

血液培養検査における同一肢と別肢からの検体採取での検査陽性率の差に有意差は認められないことが示唆される。

F. 研究発表

1) 論文発表

研究期間終了後に投稿予定

2) 学会発表

第 11 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会にて発表予定

<参考文献>

- 1) Jason W. Postgraduate Medicine. 1998;104(1):119-127.
- 2) Cumitech 1C: Blood Cultures IV American Society for Microbiology, Washington, D.C., 2005.
- 3) Pranatharthi H. Arch Intern Med. 1994;154:841-849.

Epstein - Barr Virus (EBV) 性伝染性単核症におけるステロイド治療についての 後方視的検討

小児科・医師（レジデント） 有森 諒太郎

研究要旨：【目的】 EBV 性伝染性単核症の入院リスク、ステロイド使用の適応となる症例、HLH の発症について検討する。【方法】後ろ向き横断研究で 2009 年 1 月 1 日から 2019 年 6 月 30 日に EBV 性伝染性単核症と診断されたこどものカルテ記載、血液検査データを収集し、マンホイットニーの U 検定を行った。【結果】入院リスク、ステロイド使用について血算、電解質、肝機能、LDH、CK、Feritin、炎症反応などで有意差はなかった。ステロイド非使用群の発熱期間は 5～7 日間で、使用群は 7～18 日間と使用群で長かった。入院後の有熱期間はステロイド使用群で 1～7 日間でステロイド非使用群の 1～2 日と比較し有意差をもって長かった。ステロイド開始後からの解熱までの期間は 1～3 日間であった。気道狭窄でステロイド投与された症例は 2 症例と少なかった。【考察】ステロイド使用群での全体の有熱期間が長い傾向があった。ステロイド投与後は 1～3 日間で解熱が得られた。症状が遷延している症例にステロイド使用されており、7 日以上発熱を伴う症例に対してステロイド加療を検討してもよいかもしれない。また、7 日以上発熱が遷延する例のステロイド非使用時の自然経過も望まれる。【結論】短期間のステロイド投与で副作用は見られず、7 日間以上遷延する発熱の症例に対してはステロイド加療を検討してもよいかもしれない。今後症例の蓄積が望まれる。

（共同研究者）

田中茂樹，本村秀樹，安 忠輝，
本田涼子，渡邊嘉章，桑原義典

A. 研究目的

EBV 性伝染性単核症は EBV 初感染時に生じる疾患で症状は発熱やリンパ節腫脹、肝脾腫である。多くは外来での対症療法で軽快する。¹⁾

一方で高熱が長期間続く症例では脱水や食事摂取不良、気道閉塞、EBV 関連血球貪食組織球症（EBV-HLH）をきたして²⁾入院を要することもある。ステロイドの投与基準は高度の気道狭窄を生じた症例とされている。しかし、HLH のリスク因子は不明であり、高熱が遷延し、HLH への進展を危惧して気道狭窄がなくてもステロイド投与が主治医の判断で行われていることもある。³⁾

今回、ステロイド治療の適応や HLH への進展を含めた重症化のリスク因子を明らかにするため EBV 感染症と診断した症例を検討した。

B. 研究方法

＜対象＞

後ろ向き横断研究で 2009 年 1 月 1 日から 2019 年 6 月 31 日までに当院小児科を受診し、

伝染性単核症、EBV 性伝染性単核症、EBV 感染症と診断されている患者を調べた。その中で異形リンパ球が 8%を超え、EBV 抗体検査が行われている症例を伝染性単核球症として検討した。なお、抗体検査で VCA-IgM の上昇が見られない患者やのちに伝染性単核症が否定された患者は除外した。

伝染性単核症、EBV 性伝染性単核症、EBV 感染症と診断された患者は 32 名であった。その中で抗体検査を行われ異形リンパ球が 8%を超えた患者は 19 名だった。19 名のうち 18 名が VCA-IgM の上昇し、EBV 初感染と思われた。

18 名の内、入院患者は 10 名で 8 名は外来患者であった。外来患者は全員ステロイド使用せずに自然に軽快した。入院患者 10 名の内 7 人が経過中にステロイド使用があった。

ステロイド使用群のうち 1 症例が HLH であった。

＜方法＞

患者カルテから年齢や主要症状（頸部リンパ節腫大、脾腫、呼吸苦、咽頭痛）の数、各血液検査データ、発熱期間、ステロイド開始からの解熱期間について入院群と外来経過観察群の 2 群間で検討した。さらに、入院群をステロイド投与群、非投与群にわけて、同様のデータを比較した。ステロイド投与群に関してはステロイド投与の理由とステロイド投与からの解熱期間、ステロイドの副反応も検討した。

【表1】入院患者と外来患者の内訳

	外来患者(N=8)	入院患者(N=10)	
年齢(歳)	5.5歳(1-12歳)	7.0歳(3-14歳)	P=0.60
主要症状の数(個)	2(1-3)	2(1-4)	P=0.39
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	13.7(7.1-28.2)	14.3(6.3-27.3)	P=0.77
Stab	3.5%(0-17%)	4.5%(1-17.5%)	P=0.61
Seg	28.5%(13-45%)	23.0%(10-40%)	P=0.45
Lym	33.5%(15-70%)	38.0%(9-62%)	P=0.72
Aty-Ly	12.0%(8-56%)	21.0%(8-60%)	P=0.69
Mo	4.5%(0-11%)	4.0%(1-14%)	P=0.65
Eo	0.0%(0-5%)	0.0%(0-2%)	P=0.79
Baso	0.0%(0-1%)	0.0%(0-3%)	P=0.79
RBC($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4.645(4.27-5.05)	4.46(4.09-4.89)	P=0.45
Hb(g/dL)	12.45(10-13.7)	12.1(11.0-13.9)	P=0.54
Ht	37.0%(30.9-41.5%)	36.65%(33.6-39.3%)	P=0.58
PLT($\times 10^3/\mu\text{L}$)	203(111-421)	197(112-355)	P=0.75
AST(U/L)	45(31-117)	105.5(22-427)	P=0.41
ALT(U/L)	40(14-125)	153.5(16-677)	P=0.19
LDH(U/L)	522.5(333-650)	565(345-1046)	P=0.56
CK(U/L)	51(40-93)	38(18-72)	P=0.20
Feritin	61(18-204)	134(70-504)	P=0.31
CRP(mg/dL)	0.72(0.3-2.37)	0.4315(0.133-6.891)	P=0.72
Na(mmol/L)	137(134-139)	136.5(130-140)	P=0.66
K(mmol/L)	4.2(4-4.5)	4(3.7-4.9)	P=0.37
Cl(mmol/L)	103(101-107)	104(97-106)	P=0.68

なお、2群間の比較はマンホイットニーのU検定を用い、 $P<0.05$ を有意差ありとした。

C. 研究結果

入院患者と外来患者で検査データなどでの有意差は見られなかった(表1)。また、ステロイド投与の有無について入院患者で検討を行ったが有意差が見られたものはなかった(表2)。HLHを発症した症例は1例のみであった。入院時と転院時の検査結果を表3に示す。

有熱期間についての検討では外来患者はデータ欠損が多く判断できなかった。

入院患者ではステロイド投与群とステロイド非投与群では入院期間では、ステロイド使用群で有意に入院期間が長かった($P=0.045$)。ステロイド非使用群では1~2日間(中央値2日間)で自然解熱得られていたのに対しステロイド使用群では入院後3日間での解熱が得られなかった症例が多く有意差が見られた($P=0.027$)。入院したステロイド非使用群では全体の有熱期間は5~7日(中央値5日間)であったのに対し、ステロイド使用群ではステロイド投与開始までの発熱が7~18日間(中央値15.5日間)と全体の有熱期間が長い傾向があった($P=0.072$) (表2)。ステロイド投与群のうち、1名が漸減中に再発熱し、再度ステロイド増量したためステロイド投与が12日間に及んだ。ステロイド投与の理由が気道狭窄であったものは2例であった。

【表2】入院患者でのステロイド使用の有無

	なし(N=3)	あり(N=7)	
年齢(歳)	4歳(3-7歳)	7歳(3-14歳)	P=0.63
主要症状の数(個)	1(1-2)	3(2-4)	P=0.097
入院期間	5日間(4-5日間)	11日間(7-68日間)	P=0.046
入院時から有熱期間	2日間(1-2日間)	4日間(1-7日間)	P=0.028 ※HLH症例は除く
全体の有熱期間	5日間(5-7日間)	15.5日間(7-18日間)	P=0.072 ※HLH症例は除く
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	17.1(6.3-17.3)	14.2(8.9-27.3)	P=0.75
Stab	2%(1-9%)	5(3-17.5%)	P=0.47
Seg	24%(16-40%)	22%(10-33%)	P=0.75
Lym	53%(31-56%)	33%(9-62%)	P=0.72
Aty-Ly	11%(8-20%)	29%(8-60%)	P=0.22
Mo	8%(7-17%)	3%(1-7%)	P=0.06
Eo	0%(0-0%)	0%(0-2%)	P=0.47
Baso	0%(0-0%)	0%(0-3%)	P=0.47
RBC($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4.54(4.43-4.89)	4.43(4.09-4.87)	P=0.42
Hb(g/dL)	11.4(11.2-12.8)	12.2(11.8-13.9)	P=0.36
Ht	35.20%(34.7-37.4%)	37.10%(33.6-39.3%)	P=0.68
PLT($\times 10^3/\mu\text{L}$)	206(157-326)	189(112-355)	P=0.68
AST(U/L)	71(26-319)	140(22-427)	P=0.79
ALT(U/L)	46(38-483)	240(16-677)	P=0.58
LDH(U/L)	516(347-688)	609(345-1046)	P=0.68
CK(U/L)	35(22-38)	45(18-72)	P=0.46 ※データ欠損の1症例を除く
Feritin	120.5(92-149)	134(70-504)	P=0.80 ※データ欠損の1症例を除く
CRP(mg/dL)	0.44(0.423-1.76)	0.31(0.133-6.891)	P=0.58
Na(mmol/L)	136(135-136)	137(130-140)	P=0.36
K(mmol/L)	3.8(3.7-4.3)	4.1(3.7-4.9)	P=0.19
Cl(mmol/L)	104(102-104)	104(97-106)	P=0.27

【表3】HLH発症症例の検査データ

	入院時	転院時
6歳女児 WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10.7	11.4
Stab(%)	7	
Seg(%)	17	
Lym(%)	60	76.6
Aty-Ly(%)	14	
Mo(%)	2	11
RBC($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4.09	3.16
Hb(g/dL)	11.8	9.4
Ht(%)	35	27.2
PLT($\times 10^3/\mu\text{L}$)	124	70
AST(U/L)	210	95
ALT(U/L)	677	234
LDH(U/L)	726	936
CK(U/L)	45	
Ferritin(ng/mL)	227	738
CRP(mg/dL)	0.31	
Na(mmol/L)	132	133
K(mmol/L)	4.1	3.8
Cl(mmol/L)	104	102

D. 考察

血液検査ではEBV 性伝染性単核症の入院、ステロイド投与についてのリスクについて有意差を認めたものはなかった。HLHの血液検査は肝逸脱酵素の上昇やフェリチンの上昇、Hbの低下や血小板数の減少は見られたが症例数が少なく、統計での検討ができなかった。

入院期間についてステロイド使用群とステロイド非使用群ではステロイド使用群で入院期間が長かった。

ステロイド使用群において入院後の有熱期間が有意差をもって長かった。その理由として従来のステロイド投与基準である気道狭窄をきたした症例は2例と少なく、発熱が遷延したために止むを得ず主治医の判断でステロイドが投与されていると思われた。そのため、ステロイド投与群のほうが有熱期間が長くなっている。全体として7日間以上続く発熱の際にステロイド使用する例が多かったため、今後7日間を目安にステロイド加療を検討したい。

ステロイド加療開始から解熱までの期間は1～3日間であり、中央値は2日間であった。ステロイド加療後2日程度で解熱が得られている印象であった。しかし、発熱遷延した症例での自然経過は確認しておらず、ステロイド加療を行わなかった際の経過について今後検討が必要だと考えられた。

なお今回の研究ではステロイド漸減中の再発熱を認めた症例は2例あったが、無熱期間では倦怠感の減少なども見られたことからステロイドでの症状緩和は見られているようであった。

加療に伴う副作用については短期のステロイド使用であり、ステロイドの副作用は見つけられなかった。

全体の有熱期間には有意差が見られなかつ

たが、今後症例の蓄積に伴い有意差が出る可能性が考えられる。今後の症例の蓄積に期待したい。

今回の研究でのリミテーションは、まず症例数が18例と少なかった。10年間の検討であったが、診断を受けた症例が32症例、うち研究に対象症例は18症例しか見られなかった。血算の目視分類を行われておらず除外された症例が2症例あり、また、異形リンパ球の上昇が見られなかったため除外された症例は11症例あった。また、外来患者でのデータ集積が難しく、対象症例の多くが入院患者となったためステロイド使用についての検討が入院した10症例のみでの検討となったため症例数が少なかった。

次に、当院では紹介の例が多く、原因不明の発熱、リンパ節腫脹のため紹介となる例が多かった。そのためHealthcare Access Biasがかかっている可能性があることも今回の研究のリミテーションである。

最後にカルテ記載からの後方視的なデータ収集であったため記載漏れやデータ欠損、診察医それぞれの技量の差に伴う見落としなどがあつた可能性が考えられる。

E. 結論

対象症例の数が少なく、EBV 性伝染性単核症でのステロイド加療を肯定するデータはなかったが、発熱が遷延するために、気道狭窄がなくてもステロイドを止むを得ず投与されている現状がある。現時点ではどの段階でステロイド投与を行うべきか決まっておらず、今後の研究のため1週間以上の発熱が見られる症例に対してステロイド加療を検討してもよいかもしれない。

ステロイド投与による副作用はなかった。しかし、2症例にステロイド減量中に再発熱している。今後、症例数の蓄積が望まれる。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) 脇口 宏 他：日本臨床 64 巻増刊 3 625-629, 2006.
- 2) 谷内江昭宏：臨牀と研究 95(4)：366-371, 2018.
- 3) 佐藤哲也 他：小児科診療 81(suppl)：196-199, 2018.
- 4) 白幡雄一 他：耳鼻咽喉科展望 33(4) 303-310, 1990.

極低出生体重児における修正 40 週で撮像した拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging;DTI) 所見と発達予後の関連について

小児科・医師 宮副 祥一

研究要旨： NICU 退院時に発達予後の予測に頭部 MRI が有用であるとの報告は見られるが、拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging;DTI)を評価した報告は少ない。今回我々は極低出生体重児における修正 40 週での DTI 所見が修正 1 歳半と暦年齢 3 歳での発達との関連についての評価を行った。内包後脚における FA(fractional anisotropy) 値は修正 1 歳半時点での発達指数に正の相関を示した。各領域における FA 値の更なる検討は必要であるが、頭部 MRI で異常所見がなくても、MRI では検出できないような白質障害を DTI では検出ができ、その後の発達予後が不良な症例を早期に予測し、介入できるツールとなり得る。

(共同研究者)

青木幹弘, 田中茂樹, 山崎一美

A. 研究目的

NICU 退院時の頭部 MRI が発達予後の予測に有用とする報告は見られるが、退院時に拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging;DTI)を評価し、それらの所見が発達予後とどのような関連があるかについてなされた報告は少ない。DTI とは水分子の拡散の異方性を表した画像であり、その拡散の様子から神経線維の状態を類推でき、詰まりは大脳白質の細かな構造の状態を数値化することで、損傷の程度が評価できる。脳の成熟化が進む小児期は中枢神経の各部位の異方性が発達とともに上昇することが知られており、中枢神経系の発達を評価できるツールとなり得る。

我々は、極低出生体重における修正 40 週時点で撮像した DTI 所見が、修正 1 歳半、暦年齢 3 歳での発達とどのような関連があるのかを評価し、その結果を基に治療の必要がある児には早期の介入を行いたいと考えている。

B. 研究方法

2017 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日に当院にて出生した極低出生体重児で、修正 37 週 0 日から修正 41 週 6 日に DTI を含む頭部 MRI を施行し、修正 1 歳半、暦年齢 3 歳で新版 K 式発達評価を施行した症例についての後ろ向き観察研究。調査項目として、児の臨床情報、頭部 DTI 所見、修正 1 歳半・暦年齢 3 歳での新版 K 式発達評価検査を診療録より取得する。DTI

を撮像していない、新版 K 式発達評価を施行していない、入院中に PVL や IVH などの脳障害を来した症例、染色体異常や anomaly を呈するものは除外した。

Extended MR Work Space 2.6.3.5 の解析ソフトを用いて、異方性拡散情報を画像化した FA 画像上で拡散異方性の強さである FA(fractional anisotropy) 値を算出し、神経線維の状態を評価。FA 値と各年齢における発達指数の関連に関しては相関分析を用い、2 群間の比較には t 検定や χ^2 検定を用いる。FA 値の評価は内包後脚および中脳大脳脚に直接関心領域(region of interest: ROI)を設定し、その部位の FA 値を manual ROI 法で計測した。また新版 K 式発達評価(姿勢・運動、認知・適応、言語・理解)は当院心理士外来にて行われた。

C. 研究結果

2017 年 1 月から 12 月までの期間で当院で出生した極低出生体重児で頭部 MRI を施行した 35 症例のうち、11 症例の除外症例を除き、修正 1 歳半に新版 K 式発達検査を施行できた 24 症例を対象とした。修正 1 歳半での各項目での発達指数の中央値は姿勢・運動 93.5(66-155)、認知・適応 99.5(76-135)、言語・理解 92(63-130)、全領域 97(80-130)。発達指数が 70 未満の発達遅滞を示すものは姿勢・運動で 2 人(8%)、言語・理解で 2 人(8%)だった。各領域における FA 値と発達指数の関連については、内包後脚においては、発達評価項目すべてで正の相関が得られた(相関係数:姿勢・運動 0.54、認知・適応 0.77、言語・理解 0.60、全領域 0.79)。中脳大脳脚においては、姿勢・運動のみが相関係数 0.22 と弱い正の相関を得たが、それ以外

の項目では相関はなかった(相関係数;認知・適応 -0.009, 言語・理解 -0.11, 全領域 0.005).

D. 考察

上記の通り内包後脚ではFA値と発達指数の間には正の相関が見られたが, 中脳大脳脚では相関はほぼない結果だった. 理由としては症例数の不足や測定 of 誤差, また特に認知・適応や言語といった項目は中脳大脳脚との関連が少ないことが考えられた. 運動や認知, 言語にそれぞれ関連した領域での測定値は関連することが予想される.

先行研究では28週未満の超早産児において, 内包後脚のFA値が感度80-100%, 特異度66-69%をもって運動発達遅滞や脳性麻痺を予測する因子であるとの報告や, 超低出生体重児におけるPVL症例VS非症例にて脳梁や内包後脚, 大脳脚などで測定したFA値は優位にPVL症例で低値だったという報告も見られる. これらを踏まえ, 今回の研究では長期的な予後や脳障害の有無, 合併症の有無での相関の検討はできていないが, 今後は症例数を増やし, FA値と脳障害や合併症有無などで比較検討を行っていく必要がある. また正確な予後予測のためにも手法として, より誤差の少ない測定方法(tract specific analysis)を採用していくことも検討していく.

Limitationとしては症例数が少なく, また発達評価が修正1歳半までしか出来ておらず, 修正1歳半時点で発達指数が低値でも, 暦年齢3歳では伸びてくる症例もあり得るため, 長期的な観察が必要と考える. またFA値測定の際にmanualROI法を採用したが, 設定する箇所の違いで測定値が変化するため, これにより誤差が生じている可能性があり得る. 更には比較的測定しやすく, 先行研究でも頻用されていた運動機能に関連した領域(内包後脚, 中脳大脳脚)のみでの測定だったため, その他の発達に関与する領域の評価も行っていかなければならないことが課題として挙げられる.

E. 結論

NICU退院時の頭部MRIを発達予後の予測に用いるためには, 頭部MRIで異常所見がなくても, DTI所見も検討していく必要があると考える. MRIでは検出できないような白質障害がDTIでは検出ができ, その後の発達予後が不良な症例を早期に予測し, 速やかな治療介入を行うことが可能となるはずである.

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) 青木茂樹. これでわかる拡散MRI 第3版. 秀潤社
- 2) Francisca T de Bruine et al. Tractography of white-matter tracts in very preterm infants:a2-year follow up study.2013;Developmental Medicine&Child Neurology. 427-433
- 3) 深沢達也ら. 脳室周囲白質軟化症におけるNICU退院時の拡散テンソル画像の検討
- 4) E, G. Duerden, J Foong et al. Tract-Based Spatial Statistics in Preterm-Born Neonates Predicts Cognitive and Motor Outcomes at 18 Months.2015;Am J Neuroradiol 36:1565-71

妊娠糖尿病における簡素化インスリン療法の有効性、安全性に関する検討

産婦人科・医師(レジデント) 福岡 操

研究要旨:【背景】妊娠糖尿病(GDM)はその周産期合併症の予防のため厳密な血糖コントロールが求められ、食事療法のみで十分な血糖コントロールが得られない場合はインスリン療法の適応となる。従来、本邦の糖尿病内科はGDM妊婦のインスリン投与方法として強化インスリン療法(頻回投与方法, multiple injection [MI])を行ってきたが、本法は母体への負担が大きい。当院では従来より軽症GDMを対象に、簡素化インスリン療法として中間型インスリンによる1回もしくは2回注射法を導入し母体の負担軽減に努めてきた。【目的】比較的軽症の妊娠糖尿病妊婦においては体重過増加を来すことなく良好な血糖コントロールを達成できる、という仮説を検証する。また、簡素化インスリン療法で十分な血糖コントロールが出来なかった妊婦の背景因子を明らかにする。【方法】2015年1月1日から2018年12月31日までに長崎医療センター産婦人科で妊娠糖尿病または妊娠中の明らかな糖尿病と診断された全妊婦を対象とし、後ろ向きコホート研究を行った。【結果】GDM症例のうち、インスリン投与頻度は33%で残る66%は食事療法のみでコントロールが可能な軽症例であった。インスリン投与群のうち簡素法は44%, 56%はMIであった。簡素法群の血糖コントロール、妊娠中の体重増加量、および周産期予後はより軽症の食事療法群およびより重症のMI群のいずれとも差を認めなかった。肥満と空腹時高血糖はインスリン導入のリスク因子であり、空腹時血糖値、OGTT2時間値、診断時HbA1cが高い群ではMIの導入率が高かった。【結論】インスリン療法が必要なGDM症例の約半数は簡素法で十分な血糖コントロールが得られ、母体の体重過増加等の有害事象は認めず周産期予後も良好であった。簡素法は妊婦の負担軽減に有効であることが示唆された。

(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, 梅崎 靖, 古賀 恵,
五十川智司, 山口純子, 清水彩理,
山口博史, 倉田奈央, 本田明日美

A. 研究目的

【背景】糖尿病より軽症の高血糖と定義される妊娠糖尿病(GDM)は、軽症の母体高血糖であるにもかかわらず、治療介入を行わなければ巨大児をはじめとした様々な周産期合併症を発症する¹⁾。その周産期合併症の予防には糖尿病合併妊娠と同様の厳密な血糖コントロールが必要²⁾で、食事療法で十分な血糖コントロールが得られない場合はインスリン療法の適応となる³⁾。妊婦へのインスリン投与方法としては、超速効型、速効型、中間型、持効型の有用性・安全性が報告されているが、妊娠中は厳密な血糖コントロールが必要となるため、本邦では、糖尿病患者と同様に、血糖自己測定と速効型インスリンを毎食前に頻回注射する強化インスリン療法(頻回投与方法,

multiple injection [MI])を選択する施設が多い。しかし、MIは、母体への身体的・精神的負担も大きく、QOLを低下させる要因となる。当科では従来より、インスリン療法の導入の際は中間型インスリンの1回注射から開始する簡素化インスリン療法(簡素化法)を行っており、中間型のみで血糖コントロール困難な症例のみ速効型インスリンを追加するMIへ移行させ、母体への負担の軽減に努めている。糖尿病には至っていない妊娠中の軽度の母体高血糖であるGDMに対して、糖尿病患者と同様のMIを行うことの正当性に関するエビデンスは乏しい一方、中間型インスリンのみでは、糖尿病患者と同様に妊娠中の過剰な体重増加を来す可能性が危惧される。

【目的】当院で行っている簡素化法が、比較的軽症の妊娠糖尿病妊婦においては体重過増加を来すことなく良好な血糖コントロールを達成できる、という仮説を検証する。また、簡素化法では十分な血糖コントロールを達成できず、強化インスリン療法を必要とする妊婦の背景因子を明らかにすることで、GDM妊

婦の合理的なインスリン療法導入法を明らかにする。

B. 研究方法

1. 研究のデザイン 後向きコホート研究

2. 研究・調査項目

- ① 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た。患者背景：年齢、身長、非妊時体重、非妊時 BMI [body mass index]、妊娠・分娩歴、内科合併症、既往歴、家族歴
- ② GDM 関連検査および治療関連情報：血糖関連検査（診断時 75g 経口糖負荷試験 [oral glucose tolerance test [OGTT]] 血糖値、HbA1c、グリコアルブミン）、血糖自己測定（SMBG）記録、治療内容（インスリン療法の有無、インスリン投与方法、投与インスリン量）、妊娠中の体重増加量、低血糖症状の有無、主治医
- ③ 周産期情報：胎児超音波計測値、分娩様式、出生体重、性別、アプガースコア、新生児合併症の有無

3. 解析方法

2 群間の割合比較には student t 検定および Pearson のカイ 2 乗検定、多群間の比較には、Tukey-Kramer の方法を用いた。

4. 研究期間

倫理委員会承認日～西暦 2021 年 3 月 31 日（調査対象期間：西暦 2015 年 1 月～2018 年 12 月）

5. 主要、副次評価項目

【主要評価項目】：目標血糖値達成の有無、妊娠中の母体体重増加、児の出生体重および発育指標（出生体重 SD 値、低出生体重児および高出生体重児の頻度）

【副次評価項目】：妊娠中の血糖コントロール指標（HbA1c 値、GA 値、SMBG）、胎児発育指標（胎児超音波計測値）、母体合併症、新生児合併症

6. 研究対象者の選定方針

【1】研究対象患者のうち、【2】除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とした。

【1】研究対象患者

西暦 2015 年 1 月 1 日から西暦 2018 年 12 月 31 日までに長崎医療センター産婦人科で妊娠糖尿病または妊娠中の明らかな糖尿病と診断された全妊婦を対象とする。

【2】除外基準

- ① 糖尿病合併妊娠（妊娠前にすでに糖尿病と診断されている妊婦）
- ② 耐糖能異常以外の内科合併症を有し、血糖値に影響する薬剤（ステロイドなど）を使用している妊婦
- ③ 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

C. 研究結果

今回の解析は 2015～2018 年までの 4 年間で行った。2015 年～2018 年の当院での総分娩数は 2572 例であった（2015 年 639 例、2016 年 670 例、2017 年 641 例、2018 年 622 例）。そのうち、GDM 症例は 403 例（17%）で、多胎 5 例、膠原病（インスリン使用あり）1 例を除いた 397 例を解析対象とした。食事療法のみで治療可能であったものを食事療法群、食事療法に加え中間型インスリンのみで治療を完遂したものを簡素法群、中間型インスリンに速効型インスリンを併用した MI 療法を行った群を MI 群とした。食事療法群は 265 例（67%）、簡素法群は 58 例（15%）、MI 群は 74 例（18%）であった。GDM のうちインスリン導入率は 33%であり、そのうち簡素法は 44%であった。

臨床背景を表 1 に示す。食事療法群と簡素法群、簡素法群と MI 群の比較において、年齢、未産婦率、糖尿病家族歴に有意差はなかった。非妊時 BMI (body mass index)、非妊時肥満 (BMI $\geq 24\text{kg/m}^2$) は、食事療法群と簡素法群の比較において有意差を認めた。

【表 1】

結果① 臨床背景

	食事療法 (n=265)	簡素法 (n=58)	MI 法 (n=74)	P 値 *	P 値 **
年齢 (年)	33.6 $\pm$ 0.30 (33.1-34.3)	33.2 $\pm$ 0.64 (31.9-34.4)	34.7 $\pm$ 0.56 (33.6-35.8)	0.49	0.083
未産婦 (%)	119(45%)	25(43%)	22(29%)	0.75	0.64
糖尿病家族歴 (%)	115(44%)	33(57%)	28(37%)	0.16	0.67
非妊時 BMI(kg/m ²)	22.7 $\pm$ 0.27 (22.0-23.1)	26.1 $\pm$ 0.58 (25.0-27.3)	25.1 $\pm$ 0.57 (23.9-26.2)	<.0001	0.23
非妊時 BMI $\geq 24\text{kg/m}^2$	73(28%)	36(62%)	24(32%)	<.0001	0.33

表2に診断時 OGTT の結果を示した。OGTT の空腹時血糖値、2 時間血糖値、および OGTT 施行時 HbA1c、簡素法群は MI 群に比して有意に高値であった。

3 群の周産期予後を表3および表4に示した。インスリン開始時期に差はなく、中間型インスリンの最大量は簡素法群と比較し有意に MI 群が高かった。体重増加量、分娩直近の HbA1c、GA 値に有意差は認めなかった。出生体重、出生体重 (SD)、巨大児 (>4000 g) 率、初回帝王切開率、Apgar score 1 分値、5 分値、新生児合併症頻度に有意差は認めなかった。

【表2】

結果② 臨床背景：診断時OGTT結果の比較

	食事療法 (n=265)	簡素法 (n=58)	MI法 (n=74)	P値 *	P値 **
OGTT施行時期 (週)	25.1±0.32 (24.5-25.8)	23.8±0.68 (22.4-25.1)	23.8±0.66 (22.4-25.1)	0.074	0.62
空腹時血糖値 (mg/dL)	79.5±0.58 (78.4-80.7)	83.3±1.26 (80.7-85.7)	88.4±1.09 (86.2-90.6)	0.0075	0.0028
1h 血糖値 (mg/dL)	171.1±1.57 (168-174)	178.4±3.44 (172-185)	185.7±2.83 (180.1-191.3)	0.0545	0.097
2h 血糖値 (mg/dL)	154.8±1.53 (151-158)	149.8±3.35 (143-156)	163.0±3.53 (156.0-170.0)	0.181	0.0168
OGTT施行時 HbA1c	5.26±0.025 (5.21-5.31)	5.30±0.057 (5.19-5.41)	5.48±0.049 (5.38±5.57)	0.489	0.0271

OGTT, oral glucose tolerance test. BMI, body mass index

【表3】

結果③ 3群の周産期予後

	食事療法 (n=265)	簡素法 (n=58)	MI法 (n=74)	P値 *	P値 **
インスリン開始 時期(週)	—	29.1±0.49 (28.1-30.1)	28.3±0.44 (27.4-29.1)	—	0.209
最大Nインスリン 投与量	—	16.2±9.89 (13.618.8)	25.1±11.2 (22.5-27.7)	—	<.0001
体重増加量	7.90±4.81 (7.27-8.54)	6.25±4.11 (5.17-7.35)	7.31±0.68 (5.94-8.67)	0.066	0.452
分娩直近の HbA1c	—	5.54±0.43 (5.42-5.66)	5.57±0.40 (5.48-5.66)	—	0.686
分娩直近のGA	—	12.58±1.28 (12.2-12.9)	12.77±0.14 (12.5-13.6)	—	0.414

【表4】

結果③ 3群の周産期予後

	食事療法 (n=265)	簡素法 (n=58)	MI法 (n=74)	P値 *	P値 **
出生体重(g)	2970±548 (2904-3037)	2934±588 (2782-3088)	2964±485 (2852-3076)	0.890	0.94
出生体重SD値	0.13±1.05 (0.01-0.26)	0.22±1.00 (-0.035-0.48)	-0.05±0.13 (-0.31-0.21)	0.299	0.387
巨大児 (4,000g以上)	8(3%)	2(3.4%)	0(0%)		0.123
初回帝王切開率(%)	55(21%)	8(14%)	15(20%)		0.146
Apgar score (1分値)	8.24±0.63 (8.12-8.36)	8.30±0.11 (8.08-8.52)	8.25±0.78 (8.07-8.43)	0.910	0.948
Apgar score (5分値)	8.92±0.53 (8.86-8.99)	8.84±0.56 (8.69-8.99)	8.94±0.37 (8.86-9.03)	0.481	0.528
新生児合併症頻度	8例(3.4%) ***	2例(3.4%) ***	0%		0.952

大動脈弁上狭窄 VSD 網膜出血 口唇裂 腹腔内出血 TGF 尿道下裂 PVC *大動脈狭窄 緑内障

D. 考察

日本のほとんどの施設では、GDM のインスリン治療は、まず食事毎の速効型インスリンを投与し、その後中間型インスリン療法が追加という、一般の糖尿病治療に準じた方法で行われている。しかし、この従来の方法は母体への身体的・心理的負担が大きい。GDM は糖尿病に至らない糖尿病よりも軽症の母体高血糖と定義されており、当院ではより軽症の妊婦高血糖に対するインスリン投与方法という概念から、軽症例には中間型インスリンの1回もしくは2回打ち(簡素型インスリン療法)を行なっている。この方法は、1984年に Coustan らが提唱していたが、持続時間の長い中間型インスリンの使用は、同化を促すことによる体重増加や、低血糖への懸念から、国際的にも今日まで普及していない。今回我々の検討では、当院での簡素型インスリン療法を施行した症例は体重過増加を来すことなく、周産期予後は良好であることが示された。

また、当院の GDM 症例のうち、インスリン投与頻度は 33%であり、過去の報告と比較しても、適正な範囲であった。インスリン導入例のうち簡素法でコントロール可能なものは 44%であり、空腹時血糖値、OGTT2 時間値、診断時 HbA1c が高い群では、MI 法の導入率が高かった。今後さらなる症例の集積を行い、簡素法で治療可能な GDM 群の背景を明らかにすることは、ただでさえ多くのストレスにさらされる妊娠中の GDM 母体の負担軽減に貢献するものと期待される。

E. 結論

インスリン療法を必要とする GDM 症例の約半数は簡素法で十分な血糖コントロールが得られ、母体の体重過増加等の有害事象は認めず、周産期予後も良好であった。

簡素法は妊婦の負担軽減のために有効であることが示唆された。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

(1) 第 43 回日本母体胎児医学会学術集会, 第 56 回日本周産期・新生児医学会学術集会にて発表予定

<参考文献>

- 1) HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002]
- 2) de Veciana M, Major CA, Morgan MA et al : Postprandil versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Engl J Med 333:1237-1241, 1995
- 3) Ray JG, O'Brien TE, Chan WS : Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus:a meta-analysis. QJM 94:435-444, 2001
- 4) Yamashita H, Yasuhi I, Kugishima Y, Sugimi S, Umezaki Y, Suga S, Fukuda M, Kusuda N. Factors associated with patients with gestational diabetes in Japan being at increased risk of requiring intensive care. Int J Gynecol Obstet 2018; 140: 170-174.
- 5) Kugishima Y, Yasuhi I, Yamashita H, Sugimi S, Umezaki Y, Suga S, Fukuda M, Kusuda N. Risk factors associated with the development of postpartum diabetes in Japanese women with gestational diabetes. BMC Pregnancy and Childbirth 2018; 18:19. DOI 10.1186/s12884-017-1654-4

形成外科領域における静脈血栓塞栓症予防法を行った症例の検討

形成外科・医師(レジデント) 鈴木 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。

2019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。また術前後 D-dimer 値との相関を調べた。治療を要する深部静脈血栓症は12例中1例で認めた。手術前後の D-dimer の上昇がないことが静脈血栓症を否定する条件になる可能性が考えられた。

形成外科部長 藤岡正樹
形成外科 福井季代子, 野口美帆,
川先孝幸

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。また、手術前後の D-dimer 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. 研究背景

当科では、外傷や感染性潰瘍、熱傷などの治療の中で、手術後ベッド上安静期間を設けることがある。当院では、手術後安静期間中にフットポンプ等の血栓予防のデバイスを装着することが勧められているが、当科では装着部位が手術部位であることが多く、実際には予防がおこなわれていないことが多かった。2017年度に当科で手術後ベッド上安静を行った患者のうち、担当医の判断でリスクが高いという症例に対して、離床前に精査を行ったところ、54人中、のべ7人（中枢深部静脈血栓症4人、末梢深部静脈血栓症2人、肺塞栓5人）と、13%の患者で静脈血栓塞栓症が見つかった。静脈血栓塞栓症は致死的になりうる病態であり、適切な予防を行うことで疾患を防げるか研究を行うこととした。

2018年度の予備研究では、手術後ベッド上安静を必要とするすべての成人に対してヘパリン化あるいは抗血栓薬内服を行って予防を

行った。有意差は明らかではないが、肺塞栓症が見つかった症例は9.3%から3.6%と減少した。

下肢麻痺や、外傷によって血管損傷を受けている患者では手術前の病態が異なることを考慮して、2019年度研究では、患者条件を絞り、また、2018年度ではヘパリン化で至適範囲内の抗凝固作用が得られていなかった症例が多く、用量を改めたうえで介入を行うこととした。

B. 研究方法

2019年4月から2019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有無や所見、患者背景について調べた。手術前と手術3日後に D-dimer 値を測定して、D-dimer 値が静脈血栓症発症の予測指標になるか検討した。2者間での比較はカイ二乗検定、数値の比較は Mann Whitney の検定を用い、 $p < 0.05$ を有意と検定した。

プロトコール：

安静加療を行っていない術前に D-dimer 値を測定しておく。

術後2日目（術後24時間以上48時間以内）に未分画用量調節ヘパリン持続静脈注射 200U/kg/day を開始。但し、開始最大容量は 20000U/day を上限とする。また、高度肥満の患者は標準体重に準じて調節した用量で開始した。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ることとした。ヘパリン化開始より3日以内に APTT 値 38-42sec の

達することを目標に調整することとした。手術3日後にD-dimer値を測定し、離床開始前に、全例に下肢血管エコーを行い、血栓の有無の評価を行った。

手術前より抗血小板・抗凝固治療を行っている場合は手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。

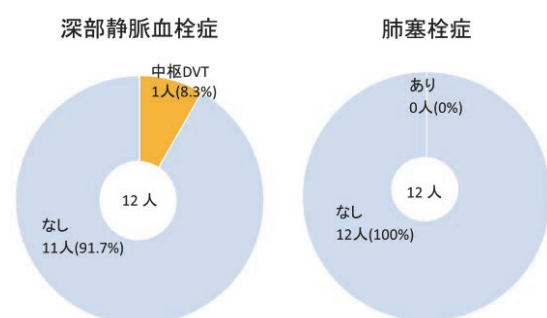
肺塞栓症の精査は臨床上、あるいは検査上、疑われる場合のみ行った。

除外患者

- ・20歳未満の患者
- ・周術期に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
- ・脊椎損傷により下肢の運動・感覚障害を有する患者
- ・寝たきりの患者
- ・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

介入を行ったのは12人であり、中枢深部静脈血栓症を発症したのは1人であった。肺塞栓症を発症した症例はなかった(図1)。患者背景は表1に示す。血栓の有無で明らかな差は認めなかった(血栓なし対血栓あり；年齢 中央値 70歳±13.40 対 60歳, $p=0.47$, BMI 中央値 23.4 ± 4.91 対 27.1 , $p=0.47$, 術前 D-dimer 値中央値 $2.7 \pm 2.42 \mu\text{g/ml}$ 対 0.9 , $p=0.19$, 術後 D-dimer 値 中央値 $2.8 \pm 1.46 \mu\text{g/ml}$ 対 2.6 , $p=0.88$ 。(Mann whitney の U 検定), 男女比 $p=0.22$, 抗血栓薬使用歴の有無 $p=0.22$ 。(カイ二乗検定))。また重症出血や HIT (ヘパリン誘発性血小板減少症) 等を含む合併症を認めなかった。



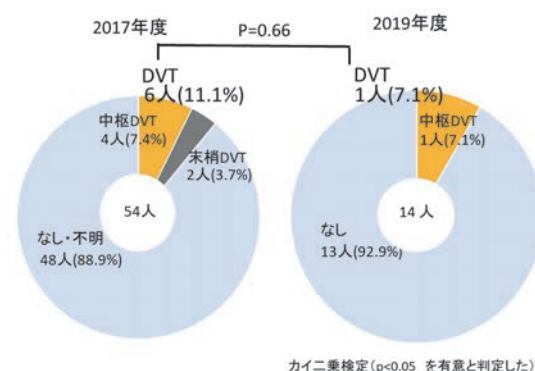
【図1】2019年度：静脈血栓塞栓症結果

【表1】2019年度：症例の背景・結果

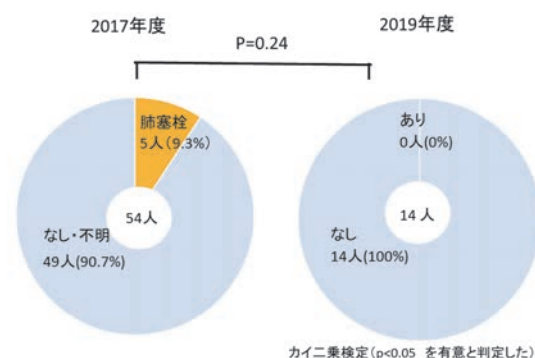
	ALL (N=12)	静脈血栓症なし (治療を要しない) (N=11)	静脈血栓症あり (治療を要する) (N=1)	p値
男(人)	5人(41.7%)	4人(36.4%)	1人(100%)	0.22
年齢(中央値±標準偏差, [最小値-最大値])	69.5歳±13.06 [42-90]	70歳±13.40 [42-90]	60	0.47
BMI(中央値±標準偏差, [最小値-最大値])	23.9±4.72 [19.8-35.1]	23.4±4.91 [19.8-35.1]	27.1	0.47
疾病分類	新鮮熱傷5人 新鮮外傷1人 潰瘍6人	新鮮熱傷5人 新鮮外傷1人 潰瘍5人	潰瘍1人	—
抗血栓薬：ヘパリン化	5:7	4:7	1人(100%)	0.22
術前D-dimer(μg/ml)(中央値 ±標準偏差,[最小値-最大 値])	2.55±2.41 [0.5-8.5]	2.7±2.42 [0.5-8.5]	0.9	0.19
術後D-dimer(μg/ml)(中央値 ±標準偏差,[最小値-最大 値])	2.7±1.39 [0.5-5.6]	2.8±1.46 [0.5-5.6]	2.6	0.88

年齢, BMI, D-dimer: Mann whitney の U 検定
男女比, 抗血栓薬使用有無: カイ二乗検定(ともに $p<0.05$ を有意と判定した)。

一方、手術後3日以上安静期間を設けたすべての患者での静脈血栓症の比較では、深部静脈血栓症の発症は、2017年度は54人中6人(11.1%), 2019年度は14人中1人(7.1%)であった(図2, $p=0.66$, カイ二乗検定)。同様に肺塞栓症の発症は2017年度では54人中7人(13.0%), 2019年度は14人中0人(0%)であった(図3, $p=0.16$, カイ二乗検定)。なお、2019年度で、介入を行わなかったが手術後安静を要した症例は2例あり、どちらも脊椎損傷患者の褥瘡であった。

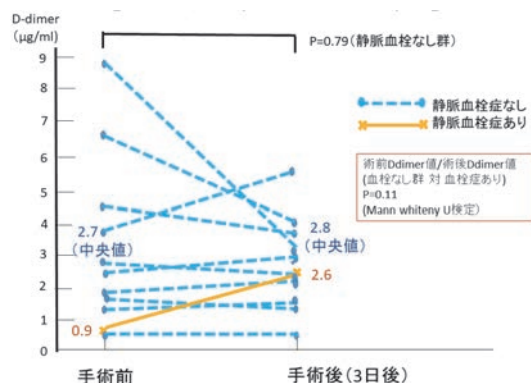


【図2】下肢深部静脈血栓症の比較
(すべての手術後3日以上安静患者)



【図3】肺塞栓症の比較
(すべての手術後3日以上安静患者)

さらに、D-dimer 値の手術前後の変化率の比較((手術後－手術前値)/(手術前値))を行った。血栓なし群では中央値 0 ± 0.34 [最小値 -0.66 , 最大値 0.51]であった。血栓あり症例で 1.89 と、有意な変化とはいえなかった(図 4: $p=0.11$: Mann whitney の U 検定)。



【図 4】 2019 年度結果： D-dimer 値の推移

D. 考察

肺塞栓症は、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静脈血栓症の発症は 1 万件あたり 3.1 人であったことが報告されており、非常にまれな疾患である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 日以上の上臥床等が指摘されている^{3) -9)}。

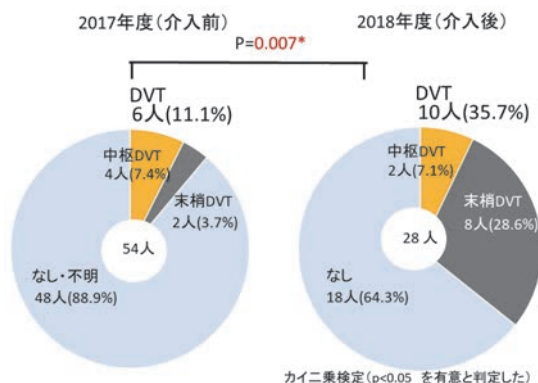
リスク評価 Caprini スコアや深部静脈血栓症の予防ガイドラインなどを参考に発症を防ぐために病院ごとにマニュアルが作成されており、マニュアルに準じて予防策を行うことが多い^{1) 3) 10) 11)}。

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外傷や熱傷などリスクが高い手術であるにもかかわらず、フットポンプ

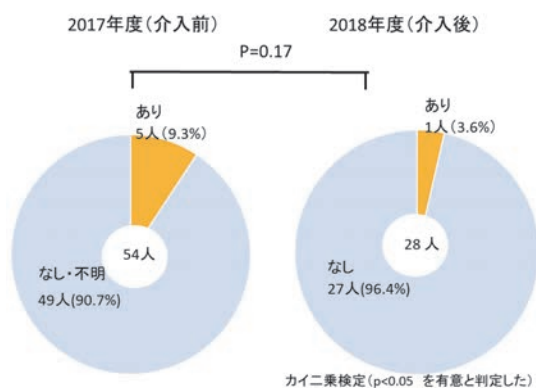
や弾性ストッキングの使用は困難なことが多い。2017-2018 年に担当医により静脈血栓症を疑われて検査を行い判明したベッド上安静後の離床時の静脈血栓症患者が 13.0%にのぼっており、血栓予防方法が十分でなかったと考えられた。手術後やベッド上安静であることなど血栓症発症のリスクが高い場合に抗血栓薬による予防策を行うことが推奨されており^{3) 11)}、本研究では当院形成外科で手術後 3 日以上安静を要する患者に対して、手術後 2 日目より末分画用量調節ヘパリン投与を、あるいはもともと抗血栓薬を内服している場合翌日より内服開始することによる血栓予防を行い、血栓塞栓症の発症頻度を比較した。

2018 年度の予備研究では、形成外科に入院した、手術後 3 日以上ベッド上安静を要するすべての 20 歳以上患者に対して、手術 2 日後よりヘパリン化による血栓症予防を行う、あるいは抗血栓薬を翌日から使用して予防を行った。車いすへ移乗する日を離床開始日として、離床前に全例 D-dimer 値を測定し、下肢エコーで血栓の有無を調べた。血栓を認めた場合は循環器内科へコンサルテーションを行い、必要に応じて肺塞栓の精査を行った。治療介入が必要な症例は抗凝固薬を開始した。

2018 年度の結果では、介入群で、むしろ下肢深部静脈血栓症が介入前よりも多くなっている結果であった(図 5: 11.1% (6 人) (介入前), 35.7% (10 人) (介入後)) ($p=0.007$ カイ二乗検定)。しかし、それは全例に離床前エコーを行うことで、臨床的に治療を要さないことが多い末梢の深部静脈血栓症を発見できたことに起因すると考えられた。肺塞栓の症例は末梢深部静脈血栓症に合併した 1 例で、有意に減少したとはいえない結果であった(図 6: 13.0% (7 人) (介入前), 3.6% (1 人) (介入後)) ($p=0.17$ カイ二乗検定)。



【図 5】 2018 年度報告：下肢深部静脈血栓症の比較



【図6】2018年度報告：肺塞栓症発症の比較

	ALL	静脈血栓なし	末梢静脈血栓	p値	中枢静脈血栓	p値
人数(人)	28	18(64.3%)	8(28.6%)	-	2(7.1%)	-
男女比(男人数)	14	6(33.3%)	6(75.5%)	0.08	2(100%)	0.15
年齢(中央値(歳))±標準偏差	71.5±18.6	71.0±19.9	69.5±17.6	0.91	78.5±10.6	0.3
[最大値,最小値]	[90,28]	[90,28]	[87,65]		[86,71]	
疾患						
熱傷(人)	6(21.4%)	3(16.7%)	3(37.5%)	0.33	0(0%)	1.00
外傷(人)	10(35.7%)	5(27.8%)	3(37.5%)	0.67	2(100%)	0.11
BMI>25(人)	5(17.9%)	4(22.2%)	2(25%)	1.00	2(100%)	0.08
抗血栓薬内服(ヘパリン化)	10:18	6:12	3:5	1.00	1:1	1.00
術後(中央値)D-dimer(μg/ml) ±標準偏差	2.50±6.64	2.45±3.31	2.0±3.48		21.1±18.1	
[最大値,最小値]	[33.9,0.9]	[12.4,1.0]	[11.1,0.9]	0.81	[33.9,8.3]	0.04*
	(n=27)	(n=18)	(n=7)		(n=2)	

静脈血栓なし群と末梢静脈血栓群、静脈血栓なし群と中枢静脈血栓群をそれぞれ比較した。
年齢: Mann whitneyのU検定
他項目: カイニ乗検定(ともにp<0.05 を有意と判定した)。

【表2】2018年度報告：症例の背景・結果

これは、症例数が少ないことで検定不十分な可能性が否定できないこともあるが、介入群のうち、ヘパリン化を行った18症例中(1例は血小板減少の既往あり、担当医の判断で中止した)のうち、ヘパリン化開始後3日以内に至適範囲を得られたのは3例のみであり、十分に抗凝固効果を得られていなかった可能性があった。

さらに、術後の安静を行う成人全例に介入を行っていたが、脊椎損傷等による下肢麻痺患者では術前から運動機能が低下していることや、血管損傷等で周術期に特殊な抗凝固・抗血小板薬を使用した患者では、病態が異なっていることが考えられ、介入群に含めることは適切ではなかったと判断した。

そこで、2019年度は、ヘパリン化を行う際は原則200U/kg/day投与を原則とすることとした。そしてヘパリン化開始後3日以内に正常上限であるAPTT38-42secに到達することを目指した。患者群は2018年度の条件に加えて、下肢麻痺患者や、周術期にヘパリンや内服抗血栓薬以外の薬物療法を行った患者を除いて、介

入前と静脈血栓症発症の有無を比較した。

静脈血栓症の診断にD-dimer値が有用であることが指摘されているが¹²⁾¹³⁾、D-dimer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、あるいは潰瘍が手術前より存在している状態から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-dimer値が異常高値を示していることも少なくない。そこで、手術前と手術3日後にD-dimer値の測定を行い、発症の有無との相関を調べることにした。

図2, 3に示す通り、介入前後で中枢深部静脈血栓症や肺塞栓症が有意に減ったとは言えない結果であった。

D-dimer値は静脈血栓症の診断に有用としてカットオフ値の設定が試みられてきた¹²⁾⁻¹⁴⁾。精神科拘束で安静中での静脈血栓症発症のD-dimer値の特異度の高いカットオフ値は2.8-2.9μg/ml¹²⁾、整形外科手術での術後の静脈血栓症発症のD-dimer値のカットオフ値は7.5μg/ml¹³⁾と報告があるが、形成外科手術後のカットオフ値の設定での研究はなく、また、形成外科では初診時より創部を有していることが多く、そのような症例では術前より正常値から逸脱していると思われる。

今回の研究結果でも、予想通りD-dimer値はほぼ全例で手術前より逸脱していた。そして、静脈血栓の有無と術前後のD-dimer値の相関は明らかでなかった。しかし、手術3日後には静脈血栓症を発症していない11例中6例で減少あるいは同値であった。差に関しても静脈血栓症発症の有無との相関は明らかでなかったが、手術3日後に上昇していないことが静脈血栓症発症の否定材料になる可能性が示唆された。

なお、2019年度研究では、ヘパリン化を行った7例中6例がヘパリン化開始後3日以内で、APTT正常上限である38-42secに達していた。

臨床的に静脈血栓症を疑わない症例を含め全例で離床前エコー検査を行うことは一般的に行われてはいないスクリーニングではあるが、当院当科で、2017年度から2019年度までの3年間で肺塞栓症、中枢深部静脈血栓症が見つかった10例のうち、臨床所見で疑えたのは肺塞栓症1例であり、軽度の呼吸困難感と背部痛のみであった。患者群は高齢者が多く、鋭敏な所見が出にくいなど症状がカバーされている可能性もあり、現段階では離床前エコーが静脈血栓症発症による致命的な病態を防ぐ非侵

襲的で鋭敏なスクリーニングになると考える。抗凝固薬による予防効果は明らかではなかったが、出血などの重篤合併症を発症しておらず、安全な予防方法であると考ええる。

一方で、アメリカの静脈血栓の予防ガイドラインでは用量調節ヘパリンは推奨されておらず、低用量ヘパリン、低用量未分画ヘパリン、またはフォンダパリヌクスなどの使用が推奨されている¹⁵⁾。今回の研究では認めなかったが、用量調節未分画ヘパリンは HIT 合併率が 2-2.8%と低用量ヘパリンと比して HIT の合併率が高く危険であるとの報告もある¹⁶⁾。

現在日本では一部の整形外科手術や腹部外科手術の静脈血栓予防に対して低用量ヘパリン(エノキサパリンナトリウム)が保険適用となっている。しかし形成外科手術、特に外傷や熱傷では静脈血栓症発症のリスクは高く、低用量ヘパリン使用の適用拡大が望まれるのではないかと思われる。

E. 結論

未分画用量調節ヘパリンによる、形成外科術後安静中の静脈血栓予防効果は、統計学的な有意差は認めなかったが発症数は減少している。術前後の D-dimer 値のみでは静脈血栓症発症の予測は困難だが、術前後の比較で上昇がないことが静脈血栓症の否定材料になる可能性がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

第 29 回日本形成外科学会基礎学術集会
2020. 10. 08-09.

<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) Caprini JA. : Thrombosis Risk Assessment as a Guide to Quality Patient Care. Disease-a-Month. 51 : 70-78, 2005.
- 4) Myung S., Park Sarah E., et al : Risk Factors for Venous Thromboembolism after Acute Trauma: A Population-Based Case-Cohort Study. Thrombosis Research. 144 : 40-45, 2016.
- 5) Frank Brian, Maher Zoë : Venous thromboembolism after venous injuries: Competing priorities. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 83 : 1095-1101, 2017.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Li Q, Ba T, et al : Stratification of venous thromboembolism risk in burn patients by Caprini score. Burns. 45 : 140-145, 2019.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Shi J, Ye J, et al : Application values of Caprini risk assessment model and elevated tumor-specific D-dimer level in predicting postoperative venous thromboembolism for patients undergoing surgery of gynecologic malignancies. J Obstet Gynaecol Res. 45:657-664, 2019.
- 15) Geerts WH, Bergqvist D, et al : Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 133:381S-453S, 2008.
- 16) Jacobs BN, Cain-Nielsen AH, et al : Unfractionated heparin versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in trauma. J Trauma Acute Care Surg. 83:151-158, 2017.

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

(令和元年度)

発 行 日 令和2年3月31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)