

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2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 (最終報告)
2. 島本 惟 (診療放射線部) 8
深吸気息止めを用いた左乳房放射線治療の有用性について
3. 原 健太朗 (看護部・手術センター) 15
手術センターにおける麻酔導入・手術準備時間推定式の妥当性の検証
4. 伊藤 健大 (脳神経外科・JNP) 22
脳卒中を中心とした脳神経疾患領域における nurse practitioner
「特定行為」の現状
5. 平山 昂仙 (外科) 27
腹腔鏡下大腸切除における腹水塗抹検査の有用性の検討
6. 本田 和也 (統括診療部・JNP) 30
多職種協働で実施したNagasaki Medical Center-Stroke Hotline (NMC-SHOT)
による急性期脳梗塞診療プロトコルの見直しとその効果 (第一報)
7. 小川 由夏 (脳神経外科) 34
頸部内頸動脈の走行と周囲骨構造物の関与およびプラーク生成に関する研究
8. 添田 李子 (病理診断科) 38
胎児性形質を有する胃癌の臨床病理学的特徴の検討
9. 江島 遥 (臨床検査科) 46
当院における侵襲性感染症の発生動向
10. 塩崎 絵理 (脳神経外科) 52
くも膜下出血症例の発症時CTにおける血腫分布と予後の検討
11. 富田 彩華 (診療放射線部) 58
体位変換による苦痛軽減を目的とした踵骨3方向撮影補助具の検討
12. 山口 英明 (診療放射線部) 63
CT Perfusionを用いた、高画質CT Angiography画像作成について
13. 林 勝仁 (リハビリテーション科) 68
妊婦における腰痛骨盤痛と筋量の関連についての研究
14. 百枝裕太郎 (看護部・高度救命救急センター) 74
救急外来を独歩受診した急性期脳梗塞患者に対するトリアージナース導入の
効果に関する研究 (中間報告 第一報)
15. 富田 浩平 (リハビリテーション科) 81
心不全患者のサルコペニア発症における運動耐容能回復の阻害因子と
欧州心不全セルフケア行動尺度を用いた再入院の原因調査
16. 吉田 淳一 (診療放射線部) 88
心サルコイドーシスPET検査における心筋の生理的集積低下を目的とした
絶食時間の検討
17. 濱田 隆志 (外科) 93
大腸癌同時性肝転移に対する肝切除術と化学療法による集学的治療戦略の検討
18. 下山孝一郎 (呼吸器外科) 96
術前呼吸リハビリおよび気管支拡張剤吸入による術前術後の呼吸機能改善に
ついての検討

19.	坂口 恭平 (小児科) 菊池病(組織球性壊死性リンパ節炎)の臨床的検討	101
20.	石橋 信弘 (小児科) 極低出生体重児における血清IgG値の推移についての検討	106
21.	岩永 真悟 (臨床検査科) 血液培養の培養状況分析及び耐性菌増加に伴う影響の検討	109
22.	浦川 立貴 (小児科) 成長曲線による学校検診の実施状況と大村市基準についての検討	113
23.	吉岡佐千佳 (小児科) 当院NICUにおけるvolume-targeted ventilation使用時の予後に関する検討	117
24.	山下 万平 (外科) 臍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	120
25.	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	123
26.	吉永 龍史 (リハビリテーション科) 高度救命救急センターで人工呼吸器管理となった患者における歩行自立の 予測因子の検討	127
27.	若山 晃輔 (リハビリテーション科) 心臓リハビリテーションを実施した心不全患者の1年再入院率に関連する リスク因子の検討	134
28.	前田 裕介 (診療放射線部) 心筋血流解析ソフトウェアの特性把握	138
29.	太田 晃仁 (診療放射線部) 核医学装置における検出器感度の劣化状態の把握	142
30.	井町 賢三 (形成外科) 当科における軟部悪性腫瘍の診断・治療の検討	148
31.	野口 美帆 (形成外科) 皮膚潰瘍に対するプロントザン®創傷用ゲルの治療効果の検討	152
32.	古賀 洋一 (外科) 小児虫垂切除術における手術術式に対する検討	156
33.	梅木 悠希 (総合診療科) 当院の医療従事者におけるDo-not-attempt-resuscitation (DNAR)に 対する認識についての実態調査(第1報)	159
34.	坂本 陽 (看護部・高度救命救急センター) 高度救命救急センターにおける医療機器圧迫関連創傷 予防対策カンファレンス実施による看護師の協同作業認識の変化	164
35.	末永 英世 (小児科) 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	169
36.	黒田 拓也 (臨床検査科) 当院における不規則抗体の検出状況と酵素法に関する検討	173
37.	竹井 大貴 (外科) 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	176
38.	上紙 真未 (小児科) 当院の未熟児網膜症罹患例におけるリスク因子の検討	179
39.	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	182

報 告 書

急性虫垂炎における舌診の診断性能（最終報告）

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り，急性虫垂炎の診断に役立つのであれば有用であるが舌診の診断性能を具体的に明らかにした先行研究は少ない．【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．【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．【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盲検化の上，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を経て行われた．【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】108名の患者が組み入れ基準を満たし，4名を除外した104名を解析した．（年齢中央値39.5歳（四分位：32-50），女性58名（56%））．Alvarado scoreにTCIを加えたAUCは0.67（95%CI 0.57-0.77），Alvarado score $\leq$ 5かつTCI $\leq$ 4では感度0.95（0.84-0.99），特異度0.25（0.15-0.37），陽性尤度比1.26（1.08-1.48），陰性尤度比0.19（0.05-0.79）であった．女性，舌後部ではTCIの診断性能はさらに向上した．【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消化管穿孔やそれに伴う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されており，発症早期の診断が重要である^(2, 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必要性から，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いえない場合も多く，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多くはなかった．舌の診察はベッド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：2018 年 9 月 1 日から 2020 年 8 月 31 日の 24 ヶ月間

研究セッティング：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，喫煙歴，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し，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 Stata16.0（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～2020 年 8 月 31 日までの 24 ヶ月間で 108 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（ $n=3$ ），データ収集エラー（ $n=1$ ）を除いた 104 名に対して Index Test の元となる舌所見の画像記録を行った．解析対象の 104 名のうち，急性虫垂炎と診断された虫垂炎群は 43 例（41%），非虫垂炎群は 61 例（59%）であった．非虫垂炎群の最終診断の内訳は憩室炎（ $n=22$ ），急性腸炎（ $n=20$ ），回盲部炎（ $n=4$ ），骨盤内炎症性疾患（ $n=3$ ），腸間膜リンパ節炎（ $n=2$ ），小腸閉塞（ $n=2$ ），機能的胃腸症（ $n=2$ ），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（ $n=104$ ）の患者特性を示した．解析対象となった 104 名の患者の年齢中央値は 39.5 歳（四分位範囲 32-50），うち，女性は 58 名（56%）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）（ p -value 0.011），非急性虫垂炎群の TCI の中央値は 5（四分位範囲 3-8），虫垂炎群の中央値は 7（四分位範囲 4.5-9）（ p -value 0.033）であった．

診断特性（診断識別能）

急性虫垂炎に対する TCI，Alvarado score の各項目，Alvarado score と Alvarado score に TCI を新規に追加した ROC 曲線を作成し，それぞれ Figure 2，Figure 3 として示した．TCI の AUC は 0.62（95%信頼区間 0.52-0.73）であり，その他 Alvarado score の各項目，Alvarado score 0.63（0.52-0.74）と遜色のな

い検査性能であった。Alvarado score に TCI を加えた場合の AUC は 0.68 (0.57-0.77) であった。

サブグループ解析

サブグループ解析として男女別、舌苔の部位による検査性能の違いを評価した。男女別 TCI の ROC 曲線を Figure 4, 舌苔の部位によって検査性能が異なるか、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、結果を Figure 5 に示した。

男性 (n=46) では AUC 0.54 (0.37-0.71) と診断識別能が不良であったのに対して、女性 (n=58) では AUC 0.68 (0.54-0.82) であった。

舌苔の部位による診断性能の差異については前方 AUC 0.57 (0.46-0.67), 中部 AUC 0.63 (0.52-0.73), 舌後部 AUC 0.65 (0.54-0.75) と後方の方が前方と比較して診断性能が高かった。

サブグループ解析の結果から女性に限定し、さらに舌後部 TCI に Alvarado score を加えた ROC 曲線を作成し、Alvarado score 単独と比較し Figure 6 に示した。舌後部 TCI に Alvarado score を加えた ROC 曲線の AUC は 0.73 (0.51-0.80) であった。

診断特性 (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 (n=104) 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 として示した。

Alvarado score ≤ 5 の場合、Alvarado score 単独では感度 65.1% (49.1-79.0), 特異度 49.2% (36.1-62.3), 陽性尤度比 1.28 (0.92-1.78), 陰性尤度比 0.71 (0.44-1.15) 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 95.3% (84.2-99.4), 特異度 24.6% (14.5-37.3), 陽性尤度比 1.256 (1.08-1.48), 陰性尤度比 0.19 (0.05-0.79) と感度、陰性尤度比が向上した。

Figure 1 Flow of participants

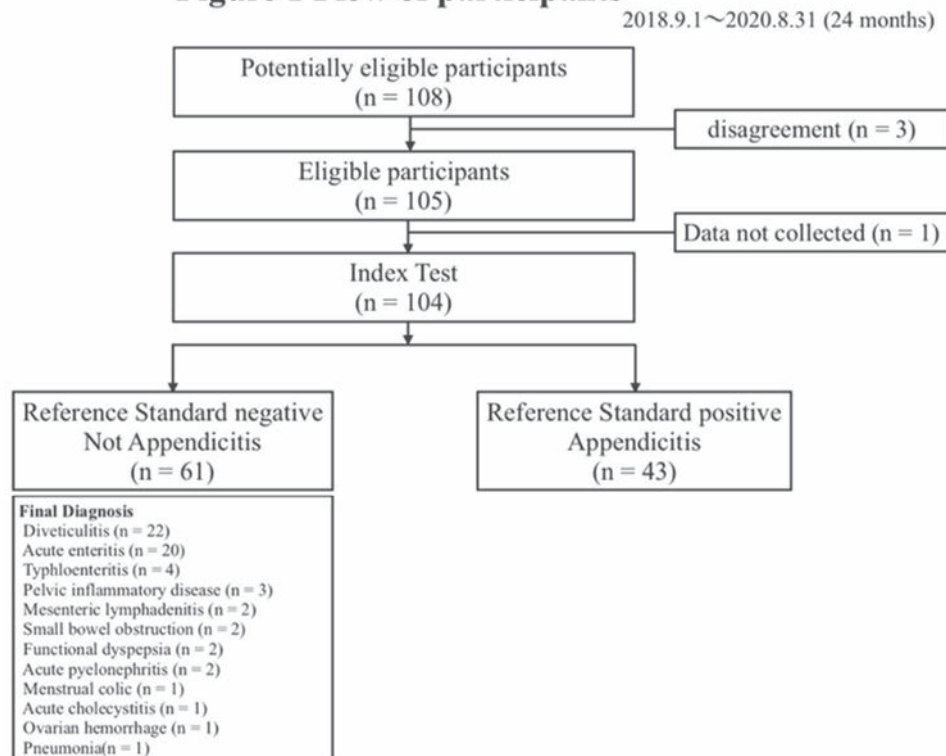
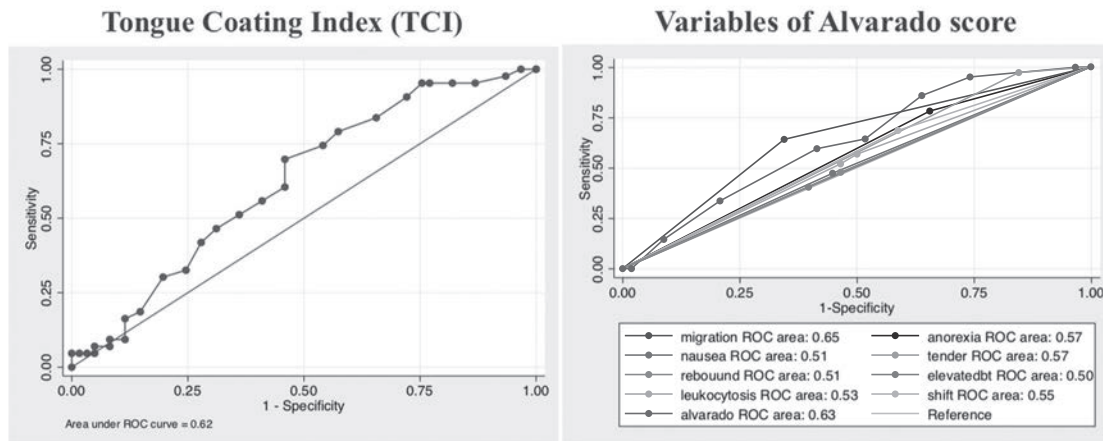


Table 1 Clinical characteristics of participants

	Total n = 104	Not Appendicitis n = 61	Appendicitis n = 43	P-value
Age (years) median (IQR*)	39.5 (32 to 50)	39 (29 to 48)	40 (35 to 61)	0.19
Women (%)	58 (56)	37 (61)	21 (49)	0.23
Migration of pain (%)	48 (46)	20 (33)	28 (65)	0.001
Anorexia (%)	73 (70)	39 (64)	34 (79)	0.097
Nausea (%)	47 (45)	27 (44)	20 (47)	0.82
Tenderness in RLQ** (%)	93 (89)	51 (84)	42 (98)	0.022
Rebound pain (%)	49 (47)	28 (46)	21 (49)	0.77
Elevated temperature (%)	40 (39)	23 (38)	17 (40)	0.78
WBC (/mm ³)	10,850 (7,900 to 13,200)	10,700 (7,900 to 12,900)	11,700 (8,200 to 15,200)	0.16
Shift of WBC to the left (%)	63 (62)	34 (59)	29 (67)	0.37
Alvarado score median (IQR*)	6 (4 to 7.5)	6 (3 to 7)	7 (5 to 8)	0.011
Tongue coating index median (IQR*)	6 (3.5 to 8.5)	5 (3 to 8)	7 (4.5 to 9)	0.033

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

Figure 2



	AUC (95%CI)
Tongue coating index (TCI)	0.62 (0.52-0.73)
Migration of pain	0.65 (0.55-0.74)
Anorexia	0.57 (0.48-0.65)
Nausea	0.51 (0.41-0.61)
Tenderness in RLQ*	0.57 (0.51-0.62)
Rebound pain	0.51 (0.41-0.61)
Elevated temperature	0.50 (0.41-0.60)
Leucocytosis	0.53 (0.43-0.64)
Shift of WBC** to the left	0.55 (0.46-0.65)
Alvarado score	0.63 (0.52-0.74)

RLQ*,right lower quadrant WBC**, white blood cell

Figure 3

Tongue Coating Index (TCI) +Alvarado score vs Alvarado score

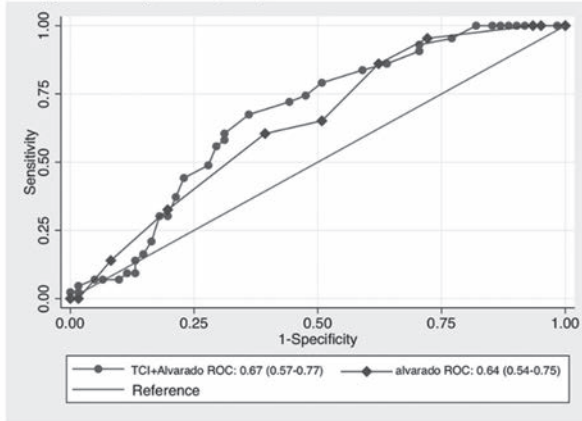


Figure 4

Subgroup analysis-1

Tongue Coating Index (TCI) difference by sex

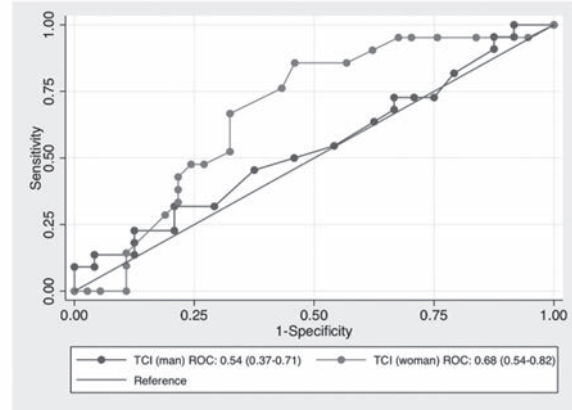


Figure 5

Subgroup analysis-2

Tongue Coating Index (TCI) difference by region of tongue

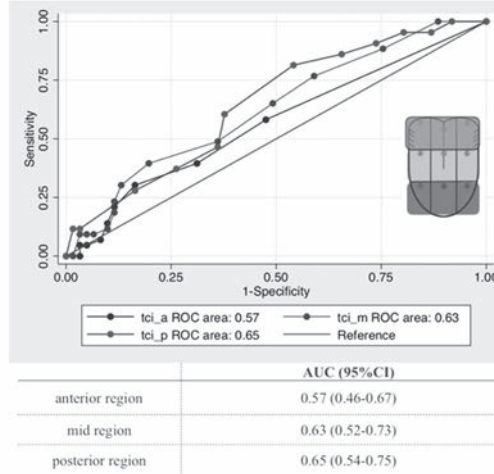


Figure 6

Posterior region TCI +Alvarado score vs Alvarado score for woman

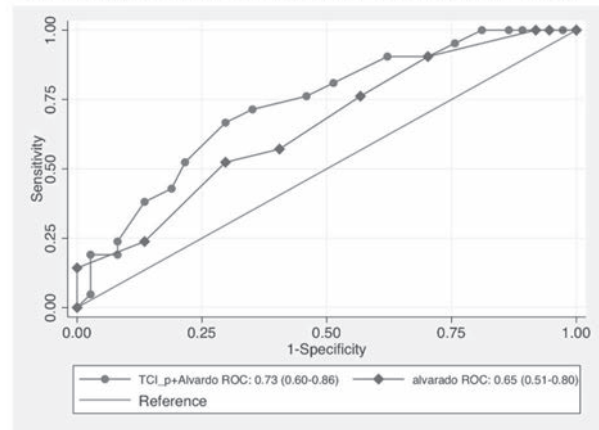


Table 2 Diagnostic performance(with 95% CI) of TCI total(n = 104) with Alvarado score for appendicitis

Diagnostic variables	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value(%)	Negative predictive value(%)	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
TCI≥10	16.3 (6.8-30.7)	88.5 (77.8-95.3)	50.0 (23.0-77.0)	60.0 (49.1-70.2)	1.41 (0.54-3.75)	0.95 (0.81-1.11)
TCI≥4	79.1 (64.0-90.0)	42.6 (30.0-55.9)	49.3 (37.0-61.6)	74.3 (56.7-87.5)	1.38 (1.06-1.80)	0.49 (0.26-0.94)
Alvarado scores≥6	60.5 (44.4-75.0)	60.7 (47.3-72.9)	52.0 (37.4-66.3)	68.5 (54.4-80.5)	1.54 (1.04-2.28)	0.65 (0.43-0.99)
Alvarado scores≥5	65.1 (49.1-79.0)	49.2 (36.1-62.3)	47.5 (34.3-60.9)	66.7 (51.0-80.0)	1.28 (0.92-1.78)	0.71 (0.44-1.15)
Alvarado scores≥4	86.0 (72.1-94.7)	37.7 (25.6-51.0)	49.3 (37.6-61.1)	79.3 (60.3-92.0)	1.38 (1.10-1.74)	0.37 (0.17-0.83)
TCI≥4 and Alvarado scores≥6	93.0 (80.9-98.5)	29.5 (18.5-42.6)	48.2 (37.1-59.4)	85.7 (63.7-97.0)	1.32 (1.10-1.58)	0.24 (0.07-0.75)
TCI≥4 and Alvarado scores≥5	95.3 (84.2-99.4)	24.6 (14.5-37.3)	47.1 (36.3-58.1)	88.2 (63.6-98.5)	1.26 (1.08-1.48)	0.19 (0.05-0.79)
TCI≥4 and Alvarado scores≥4	100 (88.0-100)	19.7 (10.6-31.8)	46.7 (36.3-57.4)	100 (64.0-100)	1.25 (1.10-1.41)	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盲検化された状態で、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、舌根部はリンパ組織が密であること、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 score 3 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 score 4-6 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ことが明らかとなった。

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。別コホートでの妥当性の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本研究の限界である。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限界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る。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、また本研究結果さらに発展させ、舌所見を用いた急性虫垂炎の新規診断指標の開発を今後行う予定である。

F. 研究発表

1) 論文発表

(1) プライマリケア関連学術雑誌へ投稿予定

2) 学会発表

(1) プライマリケア関連学術学会で発表予定

<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. *J Am Coll Surg*. 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. U S or CT for Diagnosis of Appendicitis i n 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 p olicy: Critical issues in the evaluatio n and management of emergency departmen t patients with suspected appendicitis. *Ann Emerg Med*. 2010;55(1):71-116.
- 6) Malik AA, Wani NA. Continuing diagnosti c challenge of acute appendicitis: eval uation through modified Alvarado score. *Aust N Z J Surg*. 1998;68(7):504-5.
- 7) Jiang B, Liang X, Chen Y, Ma T, Liu L, Li J, et al. Integrating next-generatio n sequencing and traditional tongue dia gnosis to determine tongue coating micr obiome. *Sci Rep*. 2012;2:936.
- 8) Chen ZL, Hu QF. Recent development in r esearch on tongue inspection. *Chin Med J (Engl)*. 1986;99(6):444-56.
- 9) Wanga BDZK. Tongue image analysis for a ppendicitis diagnosis. *Information Scie nces*. Volume 175, Issue 3, 14 October 20 05, : 160-76.
- 10) Shimizu T, Ueda, T., Sakurai, K. New Me thod for Evaluation of Tongue-Coating S tatus. *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 system atic review. *BMC Med*. 2011;9:139.
- 12) Ogami K, Ueda T, Ryu M, Tajima S, Sakur ai K. Evaluation of Factors Associated with Tongue Coating Status in Elderly w ith Care Needs. *The Bulletin of Tokyo D ental College*. 2018;59(3):163-9.
- 13) Han S, Chen Y, Hu J, Ji Z. Tongue image s and tongue coating microbiome in pati ents with colorectal cancer. *Microb Pat hog*. 2014;77:1-6.
- 14) Yin FG, Tian DL, Wang CH. The relations hip between fibergastroscopic picture a nd tongue inspection. *J Tradit Chin Me d*. 1983;3(1):49-54.
- 15) Kojima K. Clicnical Studies on the Coat ed Tongue. *Journal of Oral and Maxillof acial Surgery, Medicine, and Pathology*. 1985;31(7):1659-78.
- 16) Funahara M, Yanamoto S, Soutome S, Haya shida S, Umeda M. Clinical observation of tongue coating of perioperative pati ents: factors related to the number of bacteria on the tongue before and after surgery. *BMC oral health*. 2018;18(1):2 23-.
- 17) McKay R, Shepherd J. The use of the cli nical scoring system by Alvarado in the decision to perform computed tomograph y for acute appendicitis in the ED. *The American journal of emergency medicin e*. 2007;25(5):489-93.
- 18) Sallinen V, Akl EA, You JJ, Agarwal A, Shoucair S, Vandvik PO, et al. Meta-ana lysis of antibiotics versus appendicect omy for non-perforated acute appendicit is. *Br J Surg*. 2016;103(6):656-67.

深吸気息止めを用いた左乳房放射線治療の有用性について

診療放射線部・診療放射線技師 島本 惟

研究要旨：乳房のがん罹患者数は年々増加傾向にある。女性のがん罹患率は乳房が最も多く、9人に1人が乳がんと診断されている。同時に、放射線治療に対する有害事象も問題となっており、特に左乳房に対する術後放射線治療では心膜炎や冠動脈の血管炎などの晩期有害事象が問題となっている。この問題に対し、欧米では2000年代前半から左乳房に対する深吸気息止めを用いた放射線治療を行い、胸壁を心臓から離すことで心臓線量を低減させている。本研究は左乳房放射線治療の関連臓器に対する被ばく線量について、深吸気息止め（DIBH）および自由呼吸（FB）を用いた場合の比較を行い、深吸気息止めの有用性について検討した。DIBHを用いた左乳房放射線治療は、関連臓器の被ばく線量を有意に減少させた。一方、Body Mass Indexを用いたDIBHの有用性は予測できなかった。DIBHを左乳房放射線治療に用いることで、FBによる治療と比較して、有意に心臓線量の低減が可能であり、長期間における心臓疾患罹患率および死亡率の減少に寄与する。

（共同研究者）

石田秀樹、中野ちぐさ、座木みゆき、
中村太祐、酒本 司

行った女性36名を対象とした。Table.1に本研究対象者の年齢、身長、体重を示す。なお、本研究の内容については当院の倫理審査委員会に承認された（承認番号：2019129）

A. 研究目的

乳房のがん罹患者数は年々増加傾向にあり、女性のがん罹患率は乳房が最も多く、9人に1人が乳がんと診断されている¹⁾。乳がん術後に対する放射線治療は乳房内再発を有意に減少させ、生存率を向上させることが示されている²⁾。同時に、放射線治療に対する有害事象も問題となっており、特に左乳房に対する術後放射線治療では心膜炎や冠動脈の血管炎などの晩期有害事象が問題となっている³⁾。この問題に対し、欧米では2000年代前半から左乳房に対する深吸気息止めを用いた放射線治療を行い、胸壁を心臓から離すことで心臓線量を低減させている^{4,5)}。一方、日本では深吸気息止め照射を行う施設は非常に少ない。また、学会発表等は散見されるが、日本において論文文化が行われていない。本研究は左乳房放射線治療について深吸気息止めおよび自由呼吸を用いた関連臓器に対する被ばく線量の比較を行い、有用性について検討する。

B. 研究方法

B.1 対象

2018年11月から2020年10月の間に、長崎医療センターにおいて左乳房温存術後照射を

Table.1 患者内訳 (n=36)

	平均±標準偏差
年齢（歳）	55.7±10.8
身長（cm）	156.2±5.2
体重（kg）	56.0±7.7

B.2 治療計画CT

放射線治療を行うためには、最適な照射範囲や照射方向決定のためのCT画像を用いた治療計画を行う必要がある。放射線治療計画CTはSOMATOM Sensation Open（シーメンス）を使用した。患者は乳房接線照射用固定具に両手挙上仰臥位の状態となり、深吸気息止め（Deep Inspiration Breath Hold 以下：DIBH）および自由呼吸（Free Breath 以下：FB）の状態を撮影した。また、対象者には事前に深吸気息止めを15秒間維持できるよう十分にトレーニングを行った。治療計画CTならびに放射線治療においてAbches（エイペックスメディカル）を用いて呼吸モニタリングを行った。

B.3 放射線治療計画

放射線治療計画装置はEclipse（バリアンメディカルシステムズ）を使用した。治療計画の作成は、計画の均一性を保つため、本院の放射

線治療専門医 1 名によって計画された。左乳房の照射野として上縁は胸骨切痕、下縁は乳房下溝の足方 1cm、内側縁は正中、外側縁は中腋窩線とした。線束の肺野への広がりを抑える必要があり、照射野背側面を合致させるためビーム軸を乳頭側へ振る方法を用いて調整した。6MV の X 線を用い、乳房に均一な線量分布作成のため 20 度の楔フィルターを使用した。照射回数は標準照射となる 50Gy/25 回とした²⁾ (Fig. 1)。

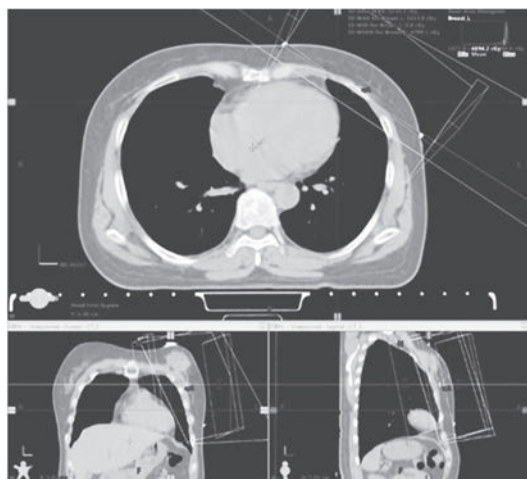


Fig. 1 Eclipse による治療計画

B. 4 検討項目

Table. 2 に DIBH および FB の検討項目を示す。

心臓の照射線量を求めるための心臓の輪郭は、大動脈の起始部、肺動脈と肺静脈、および大静脈を除く心室、心房と左心耳、心膜を含んで作成した。冠動脈の照射線量を求めるための、左冠動脈前下行枝 (Left Anterior Descending Coronary Artery : LAD) の輪郭は房室溝から前心室間溝にある血管に対して作成した。肺は Eclipse の自動輪郭化ツールを用いて作成した。

Table. 2 検討項目

検討項目	定義
平均心臓線量 (Gy)	心臓に入射した線量を全心臓体積で除したもの
心臓 30Gy 体積 (cc)	心臓のうち 30Gy 以上の線量が入射した体積
平均 LAD 線量 (Gy)	LAD に入射した線量を LAD の全体積で除したもの
最大 LAD 線量 (Gy)	LAD に入射した線量の最大値
最大心臓深度 (cm)	心臓表面から照射野の背側境界面までの距離 (Fig. 2)
平均左肺線量 (Gy)	左肺に入射した線量を左肺の体積で除したもの
左肺 20Gy 体積 (cc)	左肺のうち 20Gy 以上の線量が入射した体積
全肺体積 (cc)	両肺の全体積

心臓全体に照射される線量が 40Gy を超えると晩期有害事象として心膜炎のリスクが増加する⁶⁾。また、冠動脈の血管炎や心筋梗塞ならびに虚血性心疾患の発生率は線量とともに増加する³⁾。そのため、30Gy 以上の心筋への線量、および冠動脈への照射が重要であると考え、心臓の一部に照射された線量を、心臓全体の体積で除した平均心臓線量 (Gy) ならびに 30Gy 以上照射された心臓の体積である心臓 30Gy 体積 (cc)、LAD に照射された線量を LAD の体積で除して平均化した平均 LAD 線量 (Gy)、LAD において最も高線量であった点を示す最大 LAD 線量 (Gy) を評価した。また、心臓と照射野の重なりが最大となる断面において、心臓境界から照射野背側面境界までの最大垂直距離で表す最大心臓深度 (cm) について評価した (Fig. 2)。

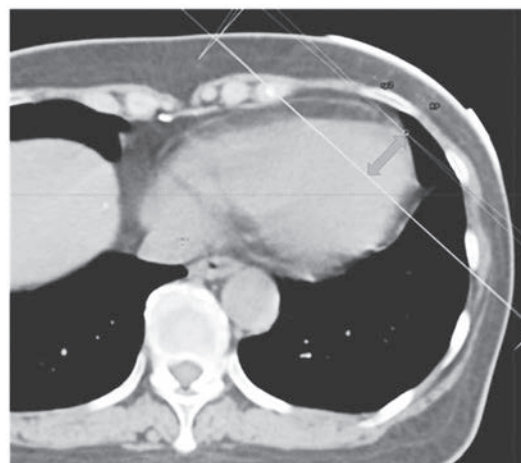


Fig. 2 最大心臓深度 (↔)

放射線治療による重篤な肺の有害事象は放射線肺臓炎である。肺線量と放射線肺臓炎の発症リスクは相関することが知られ、特に肺の一部に照射された線量を、肺全体に置き換えた場合に照射される線量に変換する平均肺線量を 20~23Gy 以下にすること、20Gy 以上照射された肺の体積を 30~35%以下にすることが推奨されている⁷⁾。そこで本研究では 20Gy 以上の肺への線量が重要であると考え、平均左肺線量 (Gy)、左肺 20Gy 体積 (cc)、肺全体の体積の増加を把握するための全肺体積 (cc) について評価した。

体形とリスク臓器の被ばく線量の評価のため、Body Mass Index (BMI) との相関関係について評価した。評価項目は平均左肺線量 (Gy)、平均心臓線量 (Gy)、全肺体積 (cc)、最大心臓深度 (cm) において FB と DIBH の差分を行った値と BMI の比較を行った。また、最大心臓深度 (cm) と平均心臓線量 (Gy) において FB と DIBH の差分を行った値の相関関係について評価した。

解析方法として、DIBH および FB の平均値の比較は、対応のある 2 つの標本に対する t 検定を用い、P 値は 0.05 を有意とみなした。また、相関分析はピアソンの相関係数を用いて行った。

C. 研究結果

C.1 DIBH および FB の比較

DIBH および FB の結果を Table3 および Fig. 3 ~10 に示す。

平均心臓線量の比較では、DIBH および FB の平均において 2.06Gy、3.72Gy であり、DIBH において有意な減少を示した (Fig. 3)。

心臓 30Gy 体積の比較では、DIBH および FB の平均において 6.06cc、20.34cc であり、DIBH において有意な減少を示した (Fig. 4)。平均 LAD 線量の比較では、DIBH および FB の平均において 9.82Gy、20.53Gy であり、DIBH において有意な減少を示した (Fig. 5)。最大 LAD 線量の比較では、DIBH および FB の平均において 29.82Gy、46.59Gy であり、DIBH において有意な減少を示した (Fig. 6)。最大心臓深度の比較では、DIBH および FB の平均において 0.50cm、1.24cm であり、DIBH において有意な減少を示した (Fig. 7)。

以上、心臓についてはすべてのパラメーターで DIBH の方が良好な結果となった。

平均左肺線量の比較では、DIBH および FB の平均において 7.95Gy、8.68Gy であり、DIBH において有意な減少を示した (Fig. 8)。左肺 20Gy 体積の比較では、DIBH および FB の平均において 213.04cc、158.71cc であり、DIBH において有意な増加を示した (Fig. 9)。全肺体積の比較では、DIBH および FB の平均において 3422.61cc、2298.11cc であり、DIBH において有意な増加を示した (Fig. 10)。

Table3 DIBH および FB の比較

検討項目	DIBH mean	FB mean	P-value
平均心臓線量 (Gy)	2.06±1.45	3.72±2.55	P=0.000001
心臓 30Gy 体積 (cc)	6.06±12.90	20.34±19.74	P=0.0000006
平均 LAD 線量 (Gy)	9.82±9.36	20.53±10.93	P=0.000008
最大 LAD 線量 (Gy)	29.82±18.86	46.59±11.10	P=0.000002
最大心臓深度 (cm)	0.50±0.64	1.24±0.67	P=0.000000002
平均左肺線量 (Gy)	7.95±2.32	8.68±2.92	P=0.044
左肺 20Gy 体積 (cc)	213.04±84.55	158.71±76.25	P=0.00002
全肺体積 (cc)	3422.61±588.61	2298.11±407.46	P=0.000000000000008

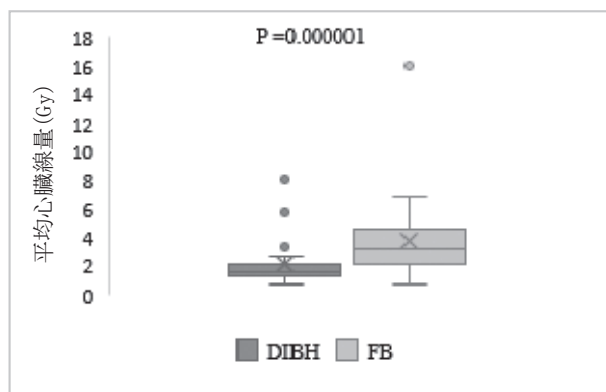


Fig. 3 平均心臓線量の比較

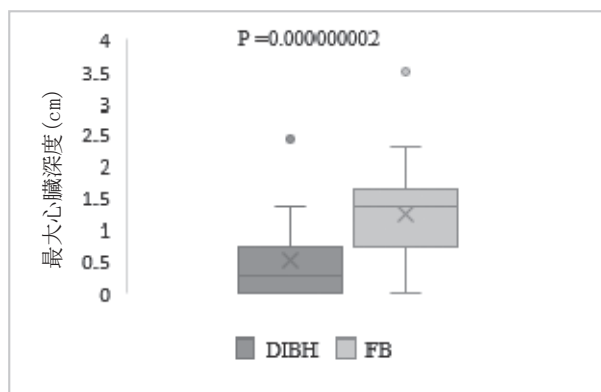


Fig. 7 最大心臓深度の比較

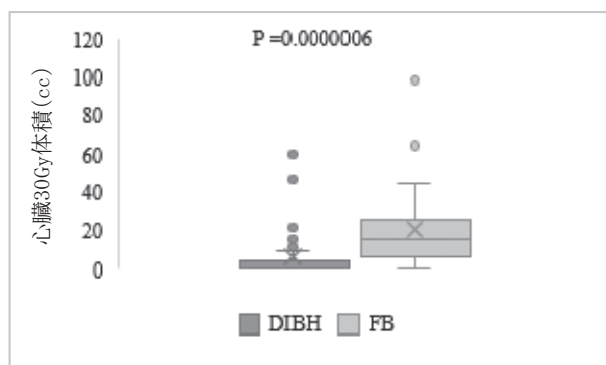


Fig. 4 心臓 30Gy 体積の比較

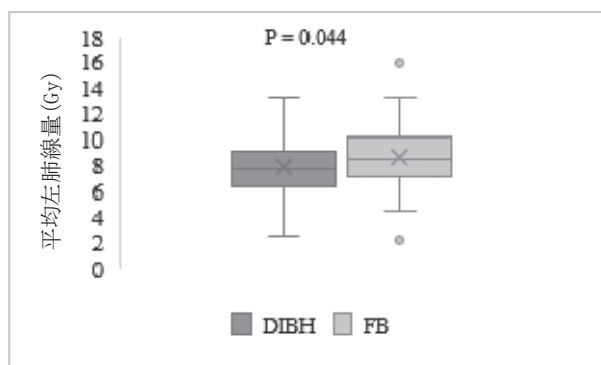


Fig. 8 平均左肺線量の比較

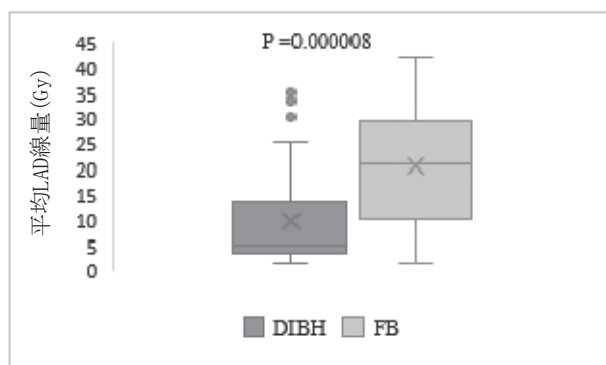


Fig. 5 平均 LAD 線量の比較

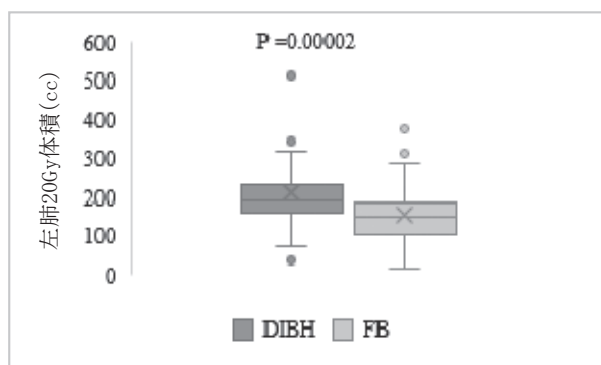


Fig. 9 左肺 20Gy 体積の比較

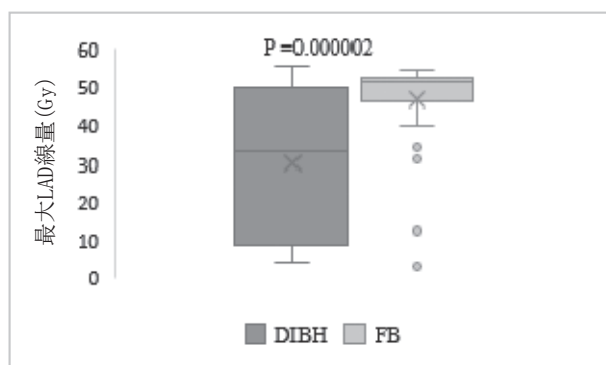


Fig. 6 最大 LAD 線量の比較

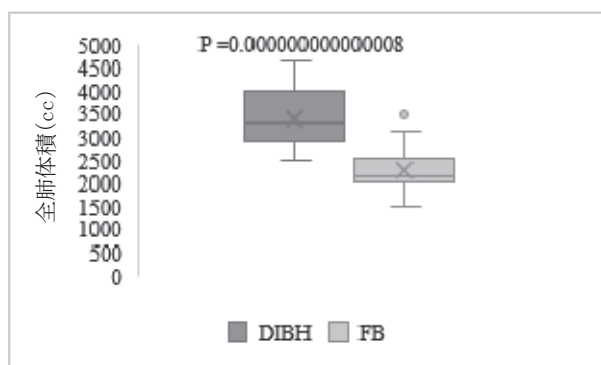


Fig. 10 全肺体積の比較

C.2 BMI と各パラメーターの相関

FB と DIBH の 平均左肺線量差と BMI では弱い相関があるという結果であった ($r=-0.3378$) (Fig. 11). FB と DIBH の平均心臓線量差と BMI では相関がないという結果であった ($r=-0.18849$) (Fig. 12). FB と DIBH の全肺体積差と BMI では相関がないという結果であった ($r=-0.177$) (Fig. 13). FB と DIBH の最大心臓深度差と BMI では相関がないという結果であった ($r=-0.096$) (Fig. 14).

以上, 平均左肺線量を除き BMI とリスク臓器の被ばく線量については明らかな関連性はみられなかった.

一方で, 最大心臓深度 (cm) と平均心臓線量 (Gy) において FB と DIBH の差分を行った値の相関関係については明らかな相関があるという結果であった ($r=0.67$) (Fig. 15).

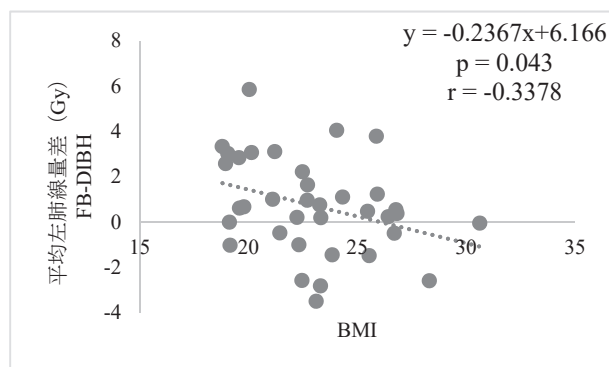


Fig. 11 FB と DIBH の平均左肺線量差と BMI の比較

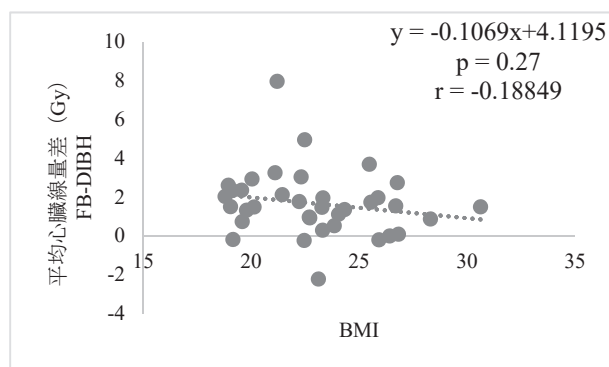


Fig. 12 FB と DIBH の平均心臓線量差と BMI の比較

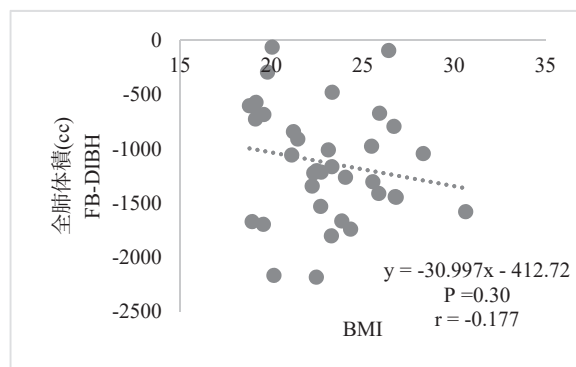


Fig. 13 FB と DIBH の全肺体積差と BMI の比較

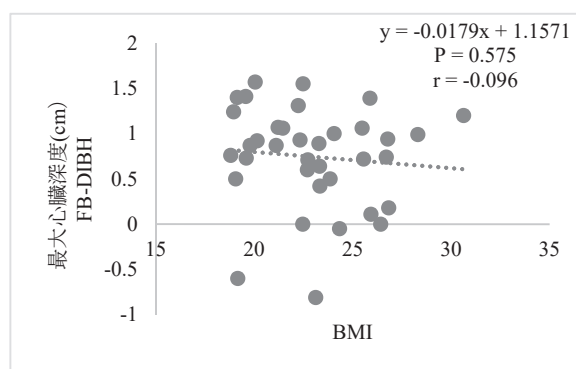


Fig. 14 FB と DIBH の最大心臓深度差と BMI の比較

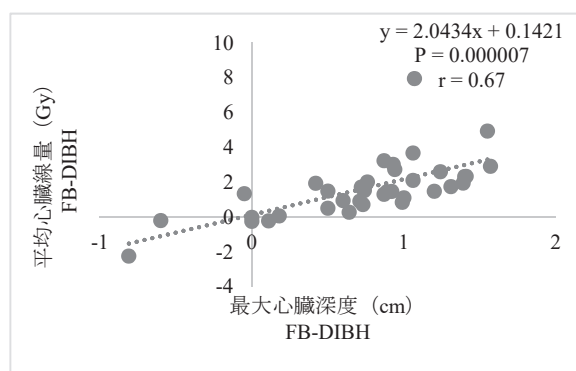


Fig. 15 FB と DIBH の最大心臓深度差と平均心臓線量差の比較

D. 考察

再発リスクの低下という点で、乳がん術後照射の重要性は証明されているが、同時に心臓に照射すると心臓疾患のリスクが高まる。特に左乳房放射線治療は心膜炎や冠動脈の血管炎など心臓の有害事象が問題となり、Darby らの報告によると数年後から少なくとも 20 年は増加する。また、心臓への被ばく線量によって有害事象の発症は直線的に増加し、心臓の被ばく線量が 1Gy 増加すると心筋梗塞ならびに虚血性心疾患による死亡率が 7.4%増加する³⁾。DIBH を用いた左乳房温存術後照射は、胸壁を心臓から離すことが可能であり、心臓線量を低減させることが示されている^{4,5)}。本研究においても平均心臓線量、心臓 30Gy 体積、平均 LAD 線量、最大 LAD 線量、最大心臓深度において DIBH が有意に低い値となった。今回の結果では DIBH は FB と比較し、全肺体積が増加することが明らかとなったが、それに伴って左肺舌区領域の容積も増加し、左乳房と心臓の距離が離れ、被ばく線量が低下したと考えられる。また、肺容積の増大に伴って横隔膜が尾側に大きく移動し、心臓が照射野から外れることも大きな要因であったと考える (Fig. 16)。一方で、DIBH と FB のリスク臓器に対する被ばく線量にほとんど差がみられない症例が複数存在した。理由として、DIBH において肺の体積が増加しなかった症例が存在したことや、個体差による舌区の体積や横隔膜の位置が変化せず、左乳房と心臓の距離に変化がみられなかったことが考えられる。

肺については、平均左肺線量において DIBH が有意に低い値を示し、左肺 20Gy 体積、全肺体積において DIBH が有意に高い値を示した。

DIBH では肺の体積が増加することにより、左肺舌区の容積が増加する。そのため、照射される肺の体積が増加し、DIBH の左肺 20Gy 体積が増加したと考えられる。一方で、全肺体積も増加しているため、平均肺線量は低下していた。結果として、DIBH による治療を行うことで放射線による肺への影響を少なくすることが可能であると考えられる。

BMI と平均左肺線量、平均心臓線量、全肺体積、最大心臓深度では、ほとんど相関はみられなかった。この結果より、体形とリスク臓器の被ばく線量に関係性は無く、DIBH による肺体積の増加が心臓や肺の被ばく線量の低減に寄与すると考えられる。

本研究の限界点として、基礎に心不全などの疾患を抱えた患者は、心肥大による被ばく線量の増加の可能性があったことが挙げられる。また、放射線治療計画 CT 時より放射線治療に至るまで呼吸練習やモニタリングは行っていたが、呼吸練習に関する統一されたマニュアルは作成されておらず、患者によっては腹式呼吸による影響のため、胸部の含気量が少なくなっていた可能性が挙げられる。さらに、心臓や LAD は拍動や呼吸によって、CT 画像上で不明瞭に描出され、正確な輪郭抽出の妨げになっていた可能性がある。

現状として、CT 画像取得前に DIBH が有効であるかを予測することはできないが、DIBH を用いると心臓の集団線量を大きく下げることが可能であり、長期間の心臓疾患罹患率および死亡率の減少をもたらす可能性が高いことを示していた。今後も治療計画 CT を撮影する場合は、DIBH および FB の両方の画像を取得し、心臓の被ばく線量低減のための検証を行う必要がある。また、データ収集を継続し、DIBH がどのような患者に有用であるか検討する必要があると考えられる。



Fig. 16 FB と DIBH の横隔膜と心臓の位置について

E. 結論

深吸気息止めを左乳房放射線治療に用いることで、自由呼吸による治療と比較して、有意に心臓線量の低減が可能であり、長期間における心臓疾患罹患率および死亡率の減少に寄与する。

F. 研究発表

1) 論文発表

- (1) 島本 惟：深吸気息止めを用いた左乳房放射線治療の有用性に関する研究. 【修士論文】長崎大学院医歯薬総合研究科災害・被ばく医療科学共同専攻医科学コース. 2021.3.

2) 学会発表

- (1) 第 75 回国立病院総合医学会. 仙台, 2021.10.22-23 (発表予定)

<参考文献>

- 1) 厚生労働省健康局がん・疾病対策課：平成29年全国がん登録 罹患数・率 報告, 国立がん研究センターがん対策情報センター, 令和2年4月
- 2) 日本放射線腫瘍学会:放射線治療計画ガイドライン 2016 年版, 金原出版, 東京, 2016 年, 170-180.
- 3) DARBY, Sarah C, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2013;368(11):987-998.
- 4) SIXEL, Katharina E.; AZNAR, Marianne C.; UNG, Yee C. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2001;49(1):199-204.
- 5) HAYDEN, Amy J.; RAINS, Melissa; TIVER, Kenneth. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 2012;56(4):464-472.
- 6) 日本放射線腫瘍学会:放射線治療計画ガイドライン 2016 年版, 金原出版, 東京, 2016;390-391.
- 7) 大西 洋他: がん・放射線療法 2017 改訂第7版, 学研メディカル秀潤社, 2017;142-144.

手術センターにおける麻酔導入・手術準備時間推定式の妥当性の検証

看護部（手術センター）・看護師 原 健太郎

研究要旨：【目的】麻酔導入・手術準備時間推定式を、前向きコホート研究によって妥当性の評価を行うこととした。【方法】2020年4月から12月に長崎医療センター手術センターで予定手術を受けた2465件を対象とした前向きコホート研究とした。推定式から得られた推定値と実測値の群間比較を行った。【結果・考察】麻酔種類別では推定値と実測値に有意差は見られなかったが、診療科別の結果では、各診療科の特色や手術・麻酔関連要因により平均時間には数分の違いがみられた。【結論】麻酔導入・手術準備時間の推定式は手術前準備時間を推定する上で妥当であるが、推定式の精度をさらに高めるためには、外科系医師の特性、診療科別の手術関連要因、麻酔科医師の人数に関して追加をする必要がある。

（共同研究者）

立花玲華，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)}。当院においても、手術領域に関する収益は大きな割合を占めていることから、その重要度の高さを認識することができる。本邦において、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おり⁴⁾、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ったという報告もみられる⁵⁾。このことから、より効率的な手術室運営には正確な手術スケジュールの作成が重要となる^{6) 9)}。

我々は、当院手術センターにおける2018年度の手術症例の麻酔種類や静脈・動脈ラインの本数、手術体位などの要因に関連させた手術室時間区分を分析することで、申し送り等が行われる手術室入部に掛かる時間、麻酔導入時間、手術準備時間等を明らかにすることができた。そして、それらを解析することにより、麻酔・手術要因の有無から麻酔導入・手術準備時間を推定する推定式を得ることができた¹⁰⁾。しかし、得られた麻酔導入・手術

準備時間推定式の妥当性の評価は行えていないという課題が残ったことから、臨床の現場での評価を行う必要があると考えた。そこで、本研究では、先行研究によって得られた麻酔導入・手術準備時間推定式を、前向きコホート研究によって妥当性の評価を行うこととする。本研究を行うことにより、正確な手術スケジュールの作成が可能となることと、個別の時間区分の調整は困難を極めるため、手術部門における麻酔導入・手術準備時間を自動調整するシステム導入の足掛かりとなることが期待される。

B. 研究方法

B-1. 研究デザイン

本研究は、単施設前向きコホート研究とした。

B-2. 研究対象

長崎医療センター手術センターで実施される予定手術全例とした。

B-3. 研究期間

2020年4月から2020年12月とした。

B-4. 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。

1) 時間区分

手術室入室時間、硬膜外麻酔開始時間、麻酔開始時間、手術開始時間、手術終了時間、麻酔終了時間、手術室退室時間を取得した。

2) 手術関連要因

手術関連要因として、診療科、腹腔鏡使用の有無、手術体位（仰臥位、砕石位、側臥位、腹臥位）、術前の超音波診断装置（以下、エコー）の有無、術前の移動式X線透視撮影装置（以下、イメージ）の有無、術前の手術用ナビゲーション

ンユニット（以下、ナビゲーション）の準備の有無を取得した。

3) 麻酔関連要因

麻酔種類として、全身麻酔、脊椎くも膜下麻酔（以下、脊椎麻酔）、局所麻酔、静脈麻酔、硬膜外麻酔、伝達麻酔、麻酔科研修医の有無、硬膜外カテーテル挿入の有無、静脈ライン本数、動脈ラインの有無、中心静脈カテーテルの有無）を取得した。

用語の定義

麻酔導入・手術準備時間：手術室入室から手術開始までの時間とした。

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-5. 主要、副次評価項目

1) 主要評価項目

麻酔導入・手術準備時間推定式の結果と実数値との平均値の差とする。

2) 副次評価項目

手術室入室遅延時間とする。

B-6. 分析方法

時間区分、手術関連要因、麻酔関連要因について、診療科別に単純集計を行う。

麻酔導入・手術準備時間について、我々が実施した先行研究より、下記の麻酔導入・手術準備時間推定式を用いる¹⁰⁾。

麻酔導入・手術準備時間推定式

推定式（分）= 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)

主要評価項目について、推定式を用いて得られた麻酔導入・手術準備時間結果と、実測した麻酔導入・手術準備予測時間を求め、二群間での平均値の群間比較を行う。各群のデータに正規性が認められれば t test, 正規性が認められなければ Mann-Whitney U test を用いる。有意水準 5% で有意差ありとする。統計ソフトには、JMP® 15 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用する。

効果量は 0.5, 有意水準は 0.05, 検出力は 0.8 とすると、標本数は 26 となったため、26 以上の標本数が得られたものを統計分析することとした。

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：2020016）。研究についての情報を研究対象者に公開（病院内に提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

1) 研究対象

研究対象は 2465 件（外科 517 件、眼科 439 件、形成外科 238 件、呼吸器外科 77 件、産婦人科 145 件、耳鼻咽喉科 187 件、循環器内科 15 件、消化器内科 5 件、心臓血管外科 56 件、腎臓内科 36 件、整形外科 219 件、脳神経外科 131 件、泌尿器科 358 件、皮膚科 42 件）となった。

2) 診療科別の手術関連要因と麻酔関連要因

診療科別の手術関連要因、麻酔関連要因は表 1、表 2 となった。

3) 麻酔種類別の推定値と実測値の比較

麻酔種類別の推定値と実測値の比較では、全身麻酔、脊椎麻酔、局所麻酔、硬膜外麻酔において推定値と実測値の間に有意差はみられなかった。（表 3）

4) 麻酔種類診療科別の推定値と実測値の比較

麻酔種類診療科別の推定値と実測値の比較は、全身麻酔では形成外科 ($p < 0.01$)、心臓血管外科 ($p < 0.01$)、整形外科 ($p < 0.01$)、脳神経

外科 ($p<0.01$), 泌尿器科 ($p<0.01$)に推定値と実測値の間に有意差がみられた。脊椎麻酔では整形外科 ($p<0.01$), 泌尿器科 ($p<0.01$)で推定値と実測値の間に有意差がみられた。局所麻酔では眼科 ($p<0.01$), 泌尿器科 ($p=0.01$), 皮膚科 ($p<0.01$)で推定値と実測値の間に有意差がみられた。(表4)

5) 手術室入室遅延時間

研究対象 ($n=2465$) の手術室入室遅延時間は、平均 (標準偏差) = 17.28 (15.82) 分となった。

D. 考察

本研究では、麻酔導入・手術準備時間の推定式について、推定値と実測値を前向きに観察することによる妥当性の検討を行った。当院手術センターでは、全身麻酔における麻酔・手術準備時間として、手術予定時間に30分間の追加をしている。しかし、本研究結果において、全身麻酔の推定値、実測値ともに全て30分以上の時間を要していることが明らかになった。このことから、手術前準備時間が不足している状態で、予定手術のスケジュールリングを行っていることが分かった。また、予定手術の手術室入室時間は、平均して約17分の遅れが生じていた。これも不適切なスケジュールリングに関連した結果の一つであると推察される。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¹¹⁾。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を見直すことも重要とされている¹²⁾。手術前準備時間を見直すことで、適切な手術スケジュールを組み立てることが可能となり、手術室の効率運用、延いては手術件数の増加にも繋がっていくと推察される。

本研究において、麻酔種類別の結果では、どの麻酔においても推定値と実測値の間には平均1分程度の差異があるのみで、両群間に有意差はみられなかった。このことから、本研究で用いた推定式は、麻酔導入・手術準備時間を非常に高い精度で推定することができているといえる。この結果より、本研究で使用した麻酔導入・手術準備時間の推定式は、当院手術センターで使用する場合、妥当であると我々は考えた。しかし、麻酔種類だけでなく、診療科別の結果を分析した場合、推定値と実測値の間に有意差がみられる診療科があることがわかった。麻酔導入・手術準備時間の推定式の精度を上げるためには、推定値と実測値の間に有意差がみ

られる結果となった要因をさらに分析する必要があると考えた。そのために、手術前準備時間の手術室の様子を直接観察することとした。

手術前準備時間の手術室を直接観察した結果、推定値と実測値の間に有意差がみられた要因として、3つの要因が関係していると我々は考えた。第一に、外科系医師の特性に関連した要因である。推定値より実測値が有意に短かった全身麻酔の形成外科、泌尿器科では、手術前準備時間に、執刀医だけでなく第一・第二助手など、その手術を実施する手術チームが早い段階で集合することができており、手術体位、術野の消毒などが素早く行われており、即座に手術開始に至っていた。この外科系医師の特性が推定値より実測値が短くなった要因の一つであると推察された。同様に、局所麻酔の推定値と実測値に有意差がある診療科についても、外科系医師の特性により、手術開始までの時間に増減がみられると推察された。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り、手術に関連する時間を短縮することが重要であると報告されている¹³⁾。よって、麻酔導入・手術準備時間の推定式の精度をさらに上げるためには、手術チームが即座に集合することが可能であるかなど、診療科における外科系医師の特性を組み込む必要があると推察される。また、麻酔領域と外科領域の時間区分である麻酔導入時間から手術準備時間へと移行する麻酔導入完了時間を分析することにより、手術準備時間の短縮が得られた報告がある¹⁴⁾。本研究においても麻酔導入完了時間を基準とした詳細な分析を行うことにより、外科系医師の特性の要因分析と、そこからさらに手術前準備時間の短縮にも発展的に繋げることができると考えられる。

第二に、診療科特有の手術関連要因の追加である。脳外科や整形外科は、推定値に比べ実測値は有意に長くなった。脳外科は、術野である頭部の固定を行うため、手術前の体位固定が特有な場合がある。そのため、通常の体位固定に比べ、特殊な器具を使用することに起因した時間延長の可能性がある。また、手術体位固定後も脳波の測定や脊椎誘発電位測定など、麻酔導入完了後にも患者の情報を取得するため、手術開始までの時間延長を招いていた。整形外科では、麻酔導入完了後にイメージを使用して骨整復を実施することが多く見られており、骨折の程度によって、骨整復にかなりの時間を要していた。これが、手術開始までに時間の延長がみられた要因であると推察された。よって、本研

究で使用した麻酔導入・手術準備時間の推定式では、診療科特有の手術前準備時間に必要の要員を追加していなかったため、脳神経外科特有の体位固定・使用物品の追加と整形外科の場合は骨整復の有無を追加する必要があると推察された。

第三に、麻酔科医師の人数に関連した要因である。心臓血管外科に関して、輸液の挿入本数や中心静脈カテーテルの挿入などの麻酔関連要因、エコーなどの手術関連要因が多いにも関わらず、実測値は推定値より有意に短くなった。直接観察の結果、心臓血管外科の麻酔導入には、メインで麻酔を実施する麻酔科医のほかに、平均して1～2名の応援麻酔科医師が介入を行っていた。これは、心臓血管外科の麻酔導入に関して、麻酔科医師が複数名関わっていることが、麻酔導入時間を短縮している大きな要因であると推察される。よって、麻酔導入・手術準備時間の推定式に麻酔科医の人数なども考慮する必要があると考えられる。また、心臓血管外科の麻酔導入時間については、挿管困難や冠動脈疾患の有無など、患者の術前因子に関係していることが報告されている¹⁵⁾。今後、患者の術前因子を含めたツール開発も視野に入れておくべきであると思われる。

手術室は、多くの病院にとって、最大のコストセンターであると同時に、最大の収益源である。しかし、手術開始時間の不確実性が高いため、手術室のスケジューリングは非常に難しいものとなる。これまでも手術開始時間を推定する先行研究はみられているが、手術時間の分散に基づく単純なシーケンスルールを用いているものが多く、高精度に麻酔導入・手術準備の推定時間を求めることは困難であった^{15) 16)}。本研究結果から、当院手術センターで使用した麻酔導入・手術準備時間の推定式は、麻酔種類別の平均時間でみた場合、非常に高い精度で推定することができていることから、予定手術のスケジューリングを行う際に妥当であると我々は判断した。しかし、本研究の課題として、推定式の精度をさらに高めるためには、外科系医師の特性、診療科別の手術関連要因、麻酔科医師の人数に関して追加をする必要があると判断した。さらに、診療科毎の違いを解決するために、本研究で用いた推定式は、全診療科を合わせたものを使用していたが、それでは診療科毎の特性を捉え、適切な推定値を導き出すことには限界があるため、全体を捉えるのではなく診療科毎の統計分析を行い、推定式を作成することで、より精度の高い麻酔導入・手術準備

時間の推定式を求めることができると考えられる。また、本研究は単施設での前向きコホート研究であるため、多施設協働の研究を実施することにより、多施設に応用できる推定式を求めることができると考えられる。

E. 結論

当院手術センターで使用した麻酔導入・手術準備時間の推定式は手術前準備時間を推定する上で妥当である。推定式の精度を高めるためには、外科系医師の特性、診療科別の手術関連要因、麻酔科医師の人数に関して追加をする、もしくは、診療科ごとに推定式を作成し、システムに導入する必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

日本手術看護学会を予定

2) 学会発表

日本手術看護学会を予定

<参考文献>

- 1) Wang BB, Wan TT, Falk JA, Goodwin D: Management strategies and financial performance in rural and urban hospital. Journal of Medical System 2001; 25 (4) :241-255.
- 2) Macario A, Vitez TS, Dunn B, McDonald T: Where are the costs in perioperative care ? Anesthesiology 1995; 83: 1138-1144.
- 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 2009 ; 11 : 2150-2151.
- 4) 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 2015 ; 36 (2) : 121-128.
- 5) 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 2014 ; 35 (1) : 104-108.
- 6) Kain ZN, Fasulo A, Rimar S: Establishment of a pediatric surgery center: increasing anesthetic efficiency. J Clin Anesth 1999; 11: 540-544.
- 7) Saadat H, Escobar A, Davis EA et al: Task analysis of the preincision period in a pediatric operating suite: an indep

- endent observer-based study of 656 cases. *Anesth Analg* 2006; 103: 928-931.
- 8) Escobar A, Davis EA, Ehrenwerth J et al: Task analysis of preincision surgical period: an independent observer-based study of 1558 cases. *Anesth Analg* 2006; 103: 922-927.
 - 9) 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* 2011; 25: 766-769.
 - 10) 原健太朗, 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. *日本医療マネジメント学会誌*. 2020 ; 21 (3) : 135-140.
 - 11) 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* 2009 ; 309-19.
 - 12) Friedman DM, Sokal SM, Chang Y et al: Increasing operation room efficiency through parallel processing, *Ann Surg* 2006 243: 10-14.
 - 13) 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* 2009 29; 59-61.
 - 14) 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* 2014 35(1); 104-108
 - 15) Kamal Maheshwari, Jing You, Kenneth C Cummins 3rd, Maged Argalious, et al: Attempted Development of a Tool to Predict Anesthesia Preparation Time From Patient-Related and Procedure-Related Characteristics, *Anesth Analg* 2017 125(2):580-592.
 - 16) Brian Denton 1, James Viapiano, Andrea Vogl: Optimization of surgery sequencing and scheduling decisions under uncertainty, *Health Care Manag Sci.* 2007 10 (1): 13-24.

表 1 診療科別の手術関連要因

	外科 (n=517)	眼科 (n=439)	形成外科 (n=238)	呼吸器外科 (n=77)	産婦人科 (n=145)	耳鼻咽喉科 (n=187)	循環器内科 (n=15)	消化器内科 (n=5)	心臓血管外科 (n=56)	腎臓内科 (n=36)	整形外科 (n=219)	脳神経外科 (n=131)	泌尿器科 (n=358)	皮膚科 (n=42)
手術体位														
仰臥位	368 (71.2%)	439 (100%)	192 (80.7%)	1 (1.3%)	46 (31.7%)	187 (100%)	15 (100%)	0	55 (98.2%)	8 (22.2%)	151 (69%)	115 (87.8%)	74 (20.7%)	33 (78.6%)
脊石位	138 (26.7%)	0	2 (0.8%)	0	99 (68.3%)	0	0	0	0	0	0	0	253 (70.7%)	2 (4.8%)
側臥位	2 (0.4%)	0	10 (4.2%)	76 (98.7%)	0	0	0	5 (100%)	1 (1.8%)	0	57 (26%)	6 (4.6%)	28 (7.8%)	4 (9.5%)
腹臥位	9 (1.7%)	0	34 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	28 (77.8%)	11 (5%)	10 (7.6%)	3 (0.8%)	3 (7.1%)
内服薬														
有	257 (49.7%)	0	1 (0.4%)	77 (100%)	9 (6.2%)	25 (13.4%)	0	5 (100%)	7 (12.5%)	0	11 (5%)	2 (1.5%)	226 (63.1%)	0
無	260 (50.3%)	439 (100%)	237 (99.6%)	0	136 (93.8%)	162 (86.4%)	15 (100%)	0	49 (87.5%)	36 (100%)	208 (95%)	129 (98.5%)	132 (36.9%)	42 (100%)
イメージ														
有	43 (8.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	11 (73.3%)	0	0	1 (2.8%)	113 (51.6%)	1 (0.8%)	114 (31.8%)	0
無	474 (91.7%)	439 (100%)	237 (99.6%)	77 (100%)	145 (100%)	186 (99.5%)	4 (25.7%)	5 (100%)	56 (100%)	35 (97.2%)	106 (48.4%)	130 (99.2%)	244 (68.2%)	42 (100%)
エコー														
有	132 (25.5%)	0	10 (4.2%)	0	1 (0.7%)	5 (2.7%)	0	0	36 (64.3%)	6 (16.7%)	6 (2.7%)	0	53 (14.8%)	0
無	385 (74.5%)	439 (100%)	228 (95.8%)	77 (100%)	144 (99.3%)	182 (97.3%)	15 (100%)	5 (100%)	20 (35.7%)	30 (83.3%)	213 (97.3%)	131 (100%)	305 (85.2%)	42 (100%)
ナビ														
有	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4.6%)	0	0
無	517 (100%)	439 (100%)	238 (100%)	77 (100%)	145 (100%)	187 (100%)	15 (100%)	5 (100%)	56 (100%)	36 (100%)	219 (100%)	125 (95.4%)	358 (100%)	42 (100%)

表 2 診療科別の麻酔関連要因

	外科 (n=517)	眼科 (n=439)	形成外科 (n=238)	呼吸器外科 (n=77)	産婦人科 (n=145)	耳鼻咽喉科 (n=187)	循環器内科 (n=15)	消化器内科 (n=5)	心臓血管外科 (n=56)	腎臓内科 (n=36)	整形外科 (n=219)	脳神経外科 (n=131)	泌尿器科 (n=358)	皮膚科 (n=42)
麻酔種類														
全身麻酔	444 (85.9%)	11 (2.5%)	101 (42.4%)	77 (100%)	55 (37.9%)	163 (87.2%)	1 (6.7%)	5 (100%)	53 (94.6%)	0	143 (65.3%)	124 (94.7%)	125 (34.9%)	0
脊髄麻酔	6 (1.1%)	0	9 (3.8%)	0	71 (49%)	0	0	0	0	0	52 (23.7%)	0	89 (24.9%)	2 (4.8%)
局所麻酔	67 (13%)	428 (97.5%)	127 (53.4%)	0	0	24 (12.8%)	14 (93.3%)	0	3 (5.4%)	36 (100%)	19 (8.7%)	7 (5.3%)	99 (27.7%)	40 (95.2%)
静脈麻酔	0	0	0	0	19 (13.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬膜外麻酔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45 (12.5%)	0
伝達麻酔	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	5 (2.3%)	0	0	0
麻酔科研修医														
有	235 (45.5%)	3 (0.7%)	40 (16.8%)	3 (3.9%)	43 (29.7%)	87 (46.5%)	0	0	1 (1.8%)	0	43 (19.6%)	49 (37.4%)	53 (14.8%)	0
無	282 (54.5%)	436 (99.3%)	198 (83.2)	74 (96.1%)	102 (70.3%)	100 (53.5%)	15 (100%)	5 (100%)	55 (98.2%)	36 (100%)	176 (80.4%)	82 (62.6%)	305 (85.2%)	42 (100%)
硬膜外麻酔併用														
有	14 (2.7%)	0	0	1 (1.3%)	81 (55.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	0
無	503 (97.3%)	439 (100%)	238 (100%)	76 (98.7%)	64 (44.1%)	186 (99.5%)	15 (100%)	5 (100%)	56 (100%)	36 (100%)	219 (100%)	131 (100%)	356 (99.4%)	42 (100%)
末梢ライン挿入														
有	244 (47.2%)	2 (0.5%)	13 (5.5%)	75 (97.4%)	43 (29.7%)	61 (32.6%)	0	0	26 (46.4%)	0	56 (25.6%)	47 (35.9%)	21 (5.9%)	1 (2.4%)
無	273 (52.8%)	437 (99.5%)	225 (94.5%)	2 (2.6%)	102 (70.3%)	126 (67.4%)	15 (100%)	5 (100%)	30 (53.6%)	36 (100%)	163 (74.4%)	84 (64.1%)	337 (94.1%)	41 (97.6%)
輸血ライン挿入														
有	198 (38.3%)	0	2 (0.8%)	70 (90.9%)	45 (31%)	18 (9.6%)	0	0	49 (87.5%)	0	26 (11.9%)	75 (57.3%)	49 (13.7%)	0
無	319 (61.7%)	439 (100%)	236 (99.2%)	7 (9.1%)	100 (69%)	169 (90.4%)	15 (100%)	5 (100%)	7 (12.5%)	36 (100%)	193 (88.1%)	56 (42.7%)	309 (86.3%)	42 (100%)
動脈ライン挿入														
有	179 (34.6%)	0	3 (1.3%)	70 (90.9%)	22 (15.2%)	9 (4.8%)	0	0	49 (87.5%)	0	1 (0.5%)	56 (42.7%)	45 (12.6%)	0
無	338 (65.4%)	439 (100%)	235 (98.3%)	7 (9.1%)	123 (84.8%)	178 (95.2)	15 (100%)	5 (100%)	7 (12.5%)	36 (100%)	218 (99.5%)	75 (57.3%)	313 (87.4%)	42 (100%)
CV 挿入														
有	41 (7.9%)	0	0	0	0	5 (2.7%)	0	0	41 (73.2%)	0	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	0
無	476 (92.1%)	439 (100%)	238 (100%)	77 (100%)	145 (100%)	182 (97.3%)	15 (100%)	5 (100%)	15 (27.8%)	36 (100%)	219 (100%)	130 (99.2%)	356 (99.4%)	42 (100%)

表3 麻酔種類別の推定値と実測値の比較

麻酔種類	推定値 (分)	実測値 (分)	<i>p</i> value
全身麻酔 (n=1302)	48.33 (10.70)	47.83 (15.54)	0.33
脊椎麻酔 (n=229)	44.25 (7.07)	43.14 (13.00)	0.25
局所麻酔 (n=864)	16.55 (4.03)	16.06 (7.82)	0.10
硬膜外麻酔 (n=45)	27.63 (1.79 ^{e-14})	27.33 (5.50)	0.71

平均 (標準偏差)

Student t test **p*<0.05 ***p*<0.01

表4 麻酔種類診療科別の推定値と実測値の比較

麻酔種類診療科	推定値 (分)	実測値 (分)	<i>p</i> value
全身麻酔			
外科 (n=444)	49.09 (9.80)	48.23 (13.80)	0.28
形成外科 (n=101)	40.59 (3.73)	33.77 (11.37)	<0.01 **
呼吸器外科 (n=77)	58.83 (4.44)	58.84 (9.79)	0.96
産婦人科 (n=55)	59.76 (12.96)	57.42 (15.10)	0.38
耳鼻咽喉科 (n=163)	40.81 (6.24)	41.23 (16.34)	0.75
心臓血管外科 (n=53)	66.26 (9.92)	51.34 (12.07)	<0.01 **
整形外科 (n=143)	43.41 (4.22)	48.61 (11.56)	<0.01 **
脳神経外科 (n=124)	50.40 (12.35)	62.71 (15.52)	<0.01 **
泌尿器科 (n=125)	47.36 (8.07)	40.12 (11.43)	<0.01 **
脊椎麻酔			
産婦人科 (n=71)	51.61 (7.64)	50.71 (13.41)	0.62
整形外科 (n=52)	43.05 (3.54)	48.29 (9.15)	<0.01 **
泌尿器科 (n=89)	39.61 (1.88)	33.85 (8.78)	<0.01 **
局所麻酔			
外科 (n=67)	25.80 (4.66)	27.24 (7.27)	0.17
眼科 (n=428)	14.64 (8.81 ^{e-14})	11.09 (2.47)	<0.01 **
形成外科 (n=127)	15.34 (1.74)	15.39 (5.60)	0.91
腎臓内科 (n=36)	25.19 (3.70)	25.30 (8.69)	0.94
泌尿器科 (n=99)	16.80 (2.49)	18.33 (5.47)	0.01 *
皮膚科 (n=40)	15.53 (1.73)	21.45 (5.40)	<0.01 **
硬膜外麻酔			
泌尿器科 (n=45)	27.63 (1.79 ^{e-14})	27.33 (5.50)	0.71

平均 (標準偏差)

Student t test **p*<0.05 ***p*<0.01

脳卒中を中心とした脳神経疾患領域における nurse practitioner「特定行為」の現状

脳神経外科・JNP 伊藤 健大

研究要旨：【背景/目的】脳卒中主体の脳神経疾患センターでnurse practitioner (NP)により実施された特定行為を集計・分析し、本領域における特徴について検討する。**【対象/方法】**2020年4月～2021年1月の間に、当院脳神経外科所属のNPが実施した特定行為を集計した。**【結果】**9区分・14行為(247回)が実施された。気管カニューレ交換77回(31.2%)、創部ドレーン抜去44回(17.8%)、直接動脈穿刺法による採血41回(16.6%)、侵襲的陽圧換気設定変更が64回(26%)であった。**【結論】**脳卒中主体の脳神経疾患領域の特徴として、呼吸・気道管理に係る行為区分と循環動態に関わる薬剤調整の実施頻度が高く、本領域における実践頻度の高い重要な特定行為区分である。本領域に携わるNPや、特定行為研修内容検討時の参考資料として有用と思われる。

(共同研究者)

本田和也，諸藤陽一，塩崎絵里，小川由香
川原一郎，小野智憲，原口 渉，堤 圭介

とする目的で、脳卒中を中心とする脳神経疾患病棟の患者群に対して一定期間内に実践された特定行為を集計・分析し、その特徴について考察する。

A. 研究目的

医療環境の高度化が進む近代脳卒中診療の救急現場では、マンパワー不足による医療スタッフの疲弊が現実的な問題となりつつある。近年危惧されている“脳卒中診療医の燃え尽き症候群”¹⁾は、医師のみを主体とした脳卒中診療・ケア体制がすでに限界を迎えていることを示唆する状況とも捉えられ、日常実臨床における喫緊の課題である。

このような医療環境下で質の高い安全な脳卒中診療を長期的に維持・提供して行くためには、複数の医療職が協働する「チーム医療」の実践がひとつの重要な鍵となる²⁾。具体的方策のひとつとして、看護師の知識向上とスキル獲得・役割拡大が期待される「特定行為に係る看護師の研修制度」がある^{3), 4)}。

Nurse practitioner (NP)は、本特定行為全般の研修を修了しており、医師以外の新たな人的医療資源としてチーム医療をコーディネートする中核的存在ともなっている⁵⁾。

現在、脳卒中関連領域における特定行為の特徴や活動内容を示した報告は乏しく、その現状を明らかにすることによって、将来的に脳卒中診療支援を目的に、特定行為研修を目指す一般看護師やNPへの情報提供を行うことができる。今後の脳卒中診療領域で特に必要とされる特定行為を検討する基礎的参考資料

B. 研究方法

2020年4月～2021年1月の間に、当院脳神経外科所属のNPが実施した特定行為を集計する。行為数の集計は、1行為1カウントとし、同日中に同一患者に同一の特定行為を複数回実施した場合は、それぞれを1回の行為とカウントする。

また、付随する患者情報として、NPが特定行為を実施した患者についての以下の患者情報を電子カルテより収集する。

1. 年齢, 生年月日
2. 性別
3. 入院時診断名 / 主病名
4. 入院経路・目的
6. 手術実施の有無 / 術式
7. 退院時 modified Rankin Scale (mRS)

本調査は、国立病院機構長崎医療センター内倫理委員会での承認を得ている（承認番号:2020008，承認日:令和2年4月6日）。

C. 研究結果

C-1: 特定行為を実施した患者

2020年4月～2021年1月の間に、特定行為を実施した患者は、合計87名であった。脳卒中を含む脳神経外科疾患患者が主体で、男女比1:0.8(男性=49例, 女性=38例)、年

齢は 69.6±16.4（平均±SD）歳，65 歳以上の高齢者が 59 例（67.8%）であった（表 1）．入院時疾患は，脳卒中:45 例，脳卒中関連疾患:6 例であり，約 58.6%を脳卒中もしくはその関連疾患が占める患者群であった．退院時 modified Rankin Scale 4 以上の重症例が，60 例（70.0%）を占める．

経過中に気管切開を要し，救命救急センターで耳鼻科医により施行された 31 例（35.6%）中，引き続いて一般病棟での人工呼吸器管理を行った患者は 9 例であり，このうち 8 例は呼吸器離脱ができた．

対象患者特性	N=87
年齢（平均±SD）	69. 6±16. 4
女性-no. (%)	38 (43. 7)
入院時診断	
脳梗塞	15
脳内出血	19
くも膜下出血	11
未破裂脳動脈瘤	3
内頸動脈狭窄症	3
外傷による頭蓋内出血	12
慢性硬膜下血腫	11
その他	13
退院時mRs	
0	15
1	6
2	4
3	1
4	10
5	44
6	6

表1. 特定行為を実施した患者特性

C-2：特定行為実施回数

期間中に実施された特定行為数は，247 件（月平均 24.7 件）であり，少なくとも 1 回以上実施された行為は 9 区分・14 行為であった．気管カニューレの交換が 77 件（31.2%）と最も多く，創部ドレーンの抜去 44 件（17.8%），直接動脈穿刺法による採血 41 件（16.6%），侵襲的陽圧換気の設定の変更が 34 件（13.8%）であった（表 2）．

実施された特定行為を，区分別に見ると，①呼吸器（長期呼吸療法に係るもの）関連が最多であり，②呼吸器（人工呼吸療法に係るもの）関連が続く．次いで，③創部ドレーン管理関連，④動脈血液ガス分析関連，⑤循環動態に係る薬剤投与関連となった（表 3）．

特定行為区分	特定行為	行為数
呼吸器（気道確保に係るもの）関連	経口用気管チューブ又は経鼻用気管チューブの位置の調整	0
	侵襲的陽圧換気の設定の変更	34
	非侵襲的陽圧換気の設定の変更	0
	人工呼吸管理がなされている者に対する鎮静薬の投与量の調整	0
呼吸器（人工呼吸療法に係るもの）関連	人工呼吸器からの離脱	12
	気管カニューレの交換	77
呼吸器関連（長期呼吸療法に係るもの）関連	一時的ベースメーカーの操作及び管理	0
	一時的ベースメーカーの抜去	0
	経皮的な配管装置の操作及び管理	0
	大動脈内バルーンポンピングからの離脱を行うときの補助の調整	0
心臓ドレーン管理関連	心臓ドレーンの抜去	0
胸腔ドレーン管理関連	低圧胸腔内持続吸引器の吸引圧の設定及びその変更	0
	胸腔ドレーンの抜去	0
腹腔ドレーン管理関連	腹腔ドレーンの抜去（腹腔内に留置された穿刺針の抜去を含む。）	0
	胃ろうカテーテル若しくは腸ろうカテーテル又は胃ろうボタンの交換	0
栄養に係るカテーテル管理（中心静脈カテーテル管理）関連	経腸ろうカテーテルの交換	0
	中心静脈カテーテルの抜去	1
栄養に係るカテーテル管理（末梢留置型中心静脈注射用カテーテル管理）関連	末梢留置型中心静脈注射用カテーテルの挿入	0
創傷管理関連	褥瘡又は慢性創傷の治療における血流のない壊死組織の除去	3
	創傷に対する陰圧閉鎖療法	0
創部ドレーン管理関連	創部ドレーンの抜去	44
動脈血液ガス分析関連	直接動脈穿刺法による採血	41
	経背動脈ラインの確保	1
透析管理関連	急性血液浄化療法における血液透析装置又は血液透析濾過器の操作及び管理	0
	持続点滴中の高カオリール輸液の投与量の調整	5
栄養及び水分管理に係る薬剤投与関連	脱水状態に対する輸液による補正	7
感染に係る薬剤投与関連	感染源がある者に対する薬剤の臨時的投与	0
血糖コントロールに係る薬剤投与関連	インスリンの投与量の調整	0
術後疼痛管理関連	硬膜外カテーテルによる鎮静剤の投与及び投与量の調整	0
	持続点滴中のケタミンの投与量の調整	0
循環動態に係る薬剤投与関連	持続点滴中のナトリウム、カリウム又はクロールの投与量の調整	1
	持続点滴中の降圧剤の投与量の調整	44
	持続点滴中の経管輸液又は電解質輸液の投与量の調整	18
	持続点滴中の利尿剤の投与量の調整	0
精神及び神経症状に係る薬剤投与関連	抗けいれん剤の臨時的投与	0
	抗精神疾患の臨時的投与	0
皮膚損傷に係る薬剤投与関連	抗不安薬の臨時的投与	2
	抗癌剤その他の薬剤が血管外に漏出したときのステロイド薬の局所注射及び投与量の調整	0
表2. 調査期間中に実施された特定行為数		247

	少なくとも1回以上実践された行為
	調査期間中10回以上実践された行為

特定行為区分	行為数	%
呼吸器関連（長期呼吸療法に係るもの）関連	77	31.2
呼吸器（人工呼吸療法に係るもの）関連	46	18.6
創部ドレーン管理関連	44	17.8
動脈血液ガス分析関連	42	17
循環動態に係る薬剤投与関連	20	8.1
栄養及び水分管理に係る薬剤投与関連	12	4.9
創傷管理関連	3	1.2
精神及び神経症状に係る薬剤投与関連	2	0.8
栄養に係るカテーテル管理（中心静脈カテーテル管理）関連	1	0.4

表3. 特定行為区分で見る行為数

C-3：侵襲度の高い手技についての実施手順

【侵襲的陽圧換気の設定の変更】

一般病棟にて人工呼吸器管理が必要な場合，一般病棟での呼吸器管理は NP が主体となった管理へ切り替わる．その際，主治医をはじめ，看護師や理学療法士，栄養士などとの多職種カンファレンスの場を設け，患者の人工呼吸器離脱計画やゴール設定，ケア内容の立案・実施を共有する．また，管理に難渋する場合にも，NP のみでの判断は行わず，救急科医師を中心とした respiratory support team と情報共有，連携することで行為の安全性や質を確保した呼吸器管理を行っている．

【気管カニューレの交換】

高度救命救急センターにて耳鼻科医によって施行された気管切開術後の初回カニューレ交換は，術者の耳鼻科医により実施され，気管孔の安定化が確認されたのちに NP 主導の交換手技へ切り替わる．通常は約 2 週間毎の

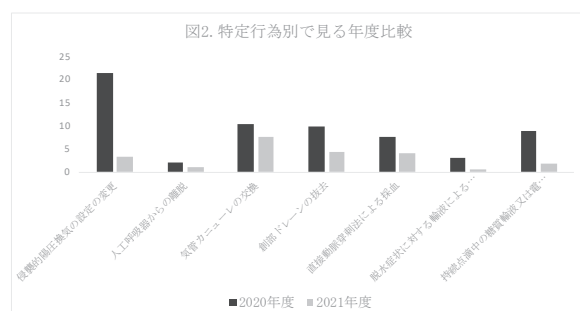
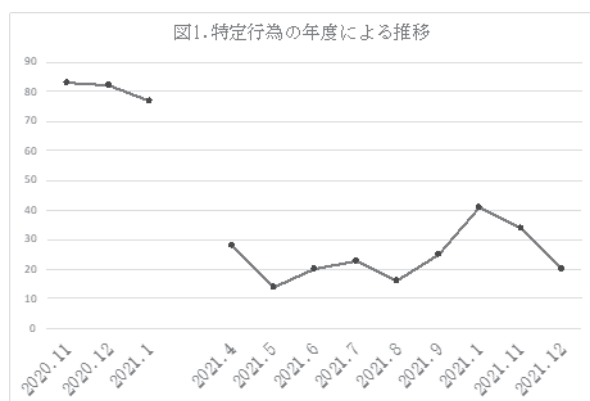
ニューレ交換を計画していき、状況に応じて交換頻度の調整を行っている。気管孔閉鎖の可能性を考慮できる場合や、肉芽形成などの創部に関する諸問題が生じた場合、耳鼻科医師へのコンサルテーションを行い連携し、必要に応じた適切な処置をコーディネートし管理する。

【創部ドレーンの抜去】

回診などでドレーン抜去時期の共通認識を持ち、臨床所見や排液量・頭部CT所見と合わせ、最終的には医師の直接指示下でドレーン抜去を行なう。抜去時の抵抗が少しでもあれば、その場で無理に抜去することはせず、主治医へ報告することで安全性の担保を担う。

C-4：年度による特定行為数の変化

今回実施した調査期間での特定行為数を、2020年11月～2021年1月の3ヶ月と比較すると、月平均の特定行為数は約1/3に減少していた（図1）。その中で、実施頻度の高い行為に着目すると、「気管カニューレの交換」「人工呼吸器からの離脱」は概ね変化ないが、その他の行為に関しては明らかに行為数が減少していた（図2）。



D. 考察

D-1：脳卒中を中心とする脳神経疾患病棟における特定行為の実態

脳血管疾患は、入院を要する原疾患第1位、要介護原因の2位を占める現況である⁶⁾。医師のみを中心とした医療ケア体系では、医師への過重業務負荷がかかりやすく、また、医師を待たなければならない医療提供スタイルでは、医療提供のタイミングのズレや、看護師の業務負担にもつながる可能性も高い。本調査は、脳卒中を中心とする脳神経外科患者主体の脳神経疾患センターにおける特定行為研修において、重要な基礎的資料を提供するものとする。

実施頻度の高い特定行為区分では、呼吸・気道管理に係る行為区分と循環動態に関わる薬剤調整の実施頻度が高く、本領域における実践頻度の高い重要な特定行為区分であることを示している（表3）。脳神経疾患特有の症状に加え、意識障害に伴う呼吸不全や呼吸器系疾患の合併・不安定な循環動態を有する頻度が高い状況が推測され、それら患者群における医療・看護依存度の高さや、全身状態の重篤度を反映するデータと思われる。

近年、脳卒中患者の気管切開例数は増加しており⁷⁾、患者の高齢化や病態の複雑化等の背景からも、今後呼吸・気道管理を要する症例の更なる増多が予想される。特定行為研修を通じて呼吸・気道管理に精通した看護師を育成することは急務であると考えられる。

D-2：実施される特定行為の安全性確保・質的担保について

今回施行された各行為の安全性確保や質的担保という観点から、侵襲度の高い手技について検討する。特定行為を実施する手順については、前述した通り、各行為は関連各科医師、もしくは関連チームとの緊密な連携によって、安全性と質双方を担保しながら実施している。特に侵襲度の高い「侵襲的陽圧換気の設定の変更」と「気管カニューレの交換」については、主治医/病棟看護師のみならず、RSTや耳鼻科医師との連携が欠かせない手技として注目すべきであり、単なる技術的な側面だけでなく、コンサルテーション能力やチーム医療実践能力が求められる行為であることがわかる。NPはコアコンピテンシーに「チームワーク・協働能力」を有しており⁸⁾、筆者が行ったNPコンピテンシーの研究結果⁹⁾からも医療ケアチームにおいてのケアコーディネーターとしての

能力は、侵襲度の高い特定行為実践においても十分に有効であると考える。

D-3：特定行為の年度による変化

今回調査を行った 2021 年度の月平均の特定行為数は、2020 年度の平均と比較すると約 1/3 に減少していた (図 1, 2) . ここでは、大きく 2 つの理由が考えられる. 1 点目は医師のマンパワーの変化, 2 点目は特定行為の回避である.

1. 医師のマンパワーの変化

2020 年度の診療体制（スタッフ医師 6 名+レジデント 1 名）から、NP が特定行為として「創部ドレーン抜去」や「持続点滴中の糖質輸液又は電解質輸液の投与量の調整」を行うケースも多くあった。しかし、本調査の 2021 年度の診療体制（スタッフ医師 5 名+レジデント 2 名）では、多くの患者にレジデントが担当医として担当しており、NP が上記 2 行為を行う頻度が減ったことが考えられる。代わりに NP は、脳卒中患者の嚥下スクリーニングを行ったり、その場の医療ケアニーズに応じた対応が可能であることがわかる。

2. 特定行為の回避

本田も述べるように、NP は倫理的判断や臨床経験の蓄積の中で、より低侵襲な行為を選択するようになる⁵⁾。「直接動脈穿刺法による採血」では、必ずしも動脈血採血が必要でない場面も判断できるようになり、動脈血採血を回避していることが考えられる。さらに、「脱水症状による輸液による補正」に関しても、患者の病態がクリティカルでなければ、経管栄養増量・変更や白湯による調整を行うという判断もできるようになっていることが、特定行為の減少につながっている可能性がある。

上記のような 2 つの理由から、特定行為の実施数は減少傾向にあることが考えられた。しかし、行為数があまり変化していない行為「気管カニューレの交換」も存在しており、この行為に関しては医師→NP へのタスクシフトが行われていることを示している。いずれにしても特定行為は、医師の診療体制や、特定行為を実施する者の経験年数や倫理的判断などに左右されることが示唆される。

D-4：本研究の意義と有用性について

特定行為に係る研修修了生増加を目的として、それぞれの領域における一般的な患者の状態を想定した上での必要十分かつコンパクトな特定行為を組み合わせ、研修をより受け

やすいようにとの観点から、近年、慢性期・外科術後管理・術中麻酔管理・救急の4領域での行為パッケージ化が進められている(表4)¹⁰⁾。本調査により、脳神経疾患領域に必要とされる特徴的な行為区分が明らかとなり、将来的に本領域のパッケージ化が構想される機会があれば、その参考資料としても一定の意義を有するものと思われる。

一方、実施された特定行為が9区分14行為と比較的幅広い点は、脳卒中領域に特化した看護師育成のみならず、様々な行為が実施できる看護師の必要性も示唆される。複数の全身合併症を有する患者の多様性・複雑性に対し、十分に対応できる診療・ケアシステムの構築が必要であり、多忙な実臨床現場において、幅広い特定行為を実施できる看護師もまた、十分にその役割を発揮していくものと期待される。

表 4. パッケージ化された他領域特定行為との比較

[illegible]

医師のみを主体とする脳卒中中の診療・ケア体制は、すでに限界を迎えていると言っても過言ではない。NP は、病棟管理（患者の全身管理）を中心に、患者・家族への日々の病状説明、退院・転院調整、病棟患者急変や急患への対応、脳卒中患者や他の脳神経疾患患者の診療・ケア全般等に常時対応し、多職種間をコーディネートする中核的な役割を担ってきている^{11), 12), 13)}

また、当院でも特定行為看護師の教育がスタートしており、NPも教育者として特定行為に関わっている。我々NPが教育者として期待される部分は、技術的な側面だけでなく、特定行為を実践する際のケアコーディネーターとしての役割や、チーム医療実践能力を伝達することではないだろうか。現段階では、特

定行為を実践できる看護師との実践レベルでのコラボレーションはないが、今後NPと特定行為実践看護師とのコラボレーションの方法を追求していく必要もあると思われる。

D-5：本研究の限界

本調査は、一定期間内に実践された特定行為を集計・分析したものであり、実施した特定行為がもたらす影響を具体的に評価・数値化できない点は、集積データ上の限界である。今後は、特定行為を実施した際の患者アウトカム（入院期間等）への影響や、医師のタスクシフト（業務時間・残業時間の短縮等）推進という観点からの調査も求められる。

E. 結論

脳卒中を中心とする脳神経疾患病棟の患者群に対して、NPが一定期間内に実践した特定行為を集計・分析した。本領域に携わるNPや、特定行為研修内容検討時の参考基礎資料として活用可能と思われる。

F. 研究発表

1) 論文発表

- 1) 伊藤健大, 本田和也, 森塚倫也, 日宇 健, 塩崎絵里, 小川由夏, 諸藤陽一, 川原一郎, 小野智憲, 原口 渉, 堤 圭介: 脳卒中を中心とした脳神経疾患領域における診療看護師(NP)による「特定行為」の現状(Current state of medical practice conducted by nurse practitioners at center of neurological disorders and stroke in Japan). 日本NP学会誌 2020;4(12):33-41.

2) 学会発表

- 1) 伊藤健大, 本田和也, 森塚倫也, 日宇 健, 塩崎絵里, 小川由夏, 諸藤陽一, 川原一郎, 小野智憲, 原口 渉, 堤 圭介: 脳卒中領域における nurse practitioner による特定行為の実践. 第45回日本脳卒中学会学術集会. 2020.08.23.

<参考文献>

- 1) Nishimura K, Nakamura F, Takegami M, Mi sa Takegami, et al: Circulation: Cross-sectional survey of workload and burnout among Japanese physicians working in stroke care: the nationwide survey of a cute stroke care capacity for proper designation of comprehensive stroke center in Japan (J-ASPECT) study. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes

7; 414-422, 2014

- 2) 厚生労働省ホームページ: チーム医療推進のための基本的な考え方と実践の事例集 平成23年6月 チーム医療推進方策検討ワーキンググループ (チーム医療推進会議). <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001ehf7-att/2r9852000001ehgo.pdf> (2021年2月23日 access)
- 3) 野村陽子: 業務拡大した介護福祉及び看護師の政策決定に影響した要因. 京都橘大学研究紀要 43; 157-169, 2017
- 4) 日経メディカルAナースング【編】: 看護師特定行為研修まるわかりガイド. 日経BP社, 東京都, 1-206, 2015.
- 5) 本田和也: 実践報告 国立病院機構長崎医療センターの取り組み; 特定行為の実施に係る倫理的判断と看護実践の評価, 今後の展望-地域の医療ニーズに応えるクリティカル領域の看護師の立場から-. 看護管理, 27; 908-914, 2017
- 6) 内閣府ホームページ: 平成29年度版高齢社会白書. https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/html/zenbun/sl2_3.html (2021年2月23日 access)
- 7) Bosel J: Use and Timing of Tracheostomy After Severe Stroke. Stroke 48 (9); 2638-2643, 2017
- 8) 草間朋子, 小野美喜. 日本NP教育大学院協議会の定める「診療看護師(NP)」に必要とされる7つの能力(コンピテンシー). 日本NP学会誌 2020; 4(2): 29-30
- 9) T.Itoh H.Mori M.Maehara.et al. Nurse practitioners' interdisciplinary practice competencies in Japan: A qualitative research. The Journal for Nurse Practitioners 2021 (in press)
- 10) 厚生労働省ホームページ: 特定行為に係る看護師の研修制度, 特定行為研修とは <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000077114.html> (2021年2月23日 access)
- 11) 本田和也, 森塚倫也, 伊藤健大, 他: 脳卒中診療における日本版 nurse practitioner の役割と将来的展望. 脳卒中, 早期公開 2020年8月31日
- 12) 川原一郎, 森塚倫也, 本田和也, 他: 脳神経外科領域におけるナースプラクティショナーの存在意義および今後の展望. 脳神経外科, 48 (2); 159-165, 2020
- 13) 森塚倫也, 本田和也, 川原一郎, 他: 実践報告 脳神経外科における離島への転院搬送同伴を中心としたNPの活動 地域特性を踏まえた特定行為実践を考える. 看護管理, 29 (12); 1144-1147, 2019

腹腔鏡下大腸切除における腹水塗抹検査の有用性の検討

外科・医師 平山 昂仙

研究要旨：腹腔鏡下大腸癌手術の致命的合併症である縫合不全の早期診断は極めて重要である。本研究では、当院で2012年以降クリティカルパスに組み込み行ってきた大腸癌術後の腹水塗抹・培養検査を用い、早期診断・治療介入におけるその有用性を報告する。腹水塗抹検査は縫合不全診断において高い感度・特異度を有する一方、細菌貪食像は低率であった。また治療経過中、高率に菌交代現象を生じていた。腹水塗抹検査は、致命的な合併症である縫合不全の早期診断および除外診断に有用であり、抗菌薬治療内容の選択や治療期間の短縮にも寄与できる可能性が示唆された。

(共同研究者)
米田 晃

A. 研究目的

腹腔鏡下大腸切除術後の腹腔ドレーンより採取した腹水塗抹（グラム染色）・培養検査を用い、致命的な合併症である縫合不全の早期診断・早期治療介入につなげることを目的とする。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

後ろ向き観察研究

2) 調査項目

研究対象者について、下記の臨床情報を診療録より取得する。縫合不全の診断は臓器/体腔SSI（surgical site infection）の診断基準¹⁾により行う。症例を縫合不全（AL; anastomotic leakage）群と非縫合不全（NL; non-leakage）群に群別し、術後腹水検査による正診率の算出と、その他の診断根拠となりうるリスク因子の分析を行う。

臨床情報：

- ① 患者因子（年齢、性別、糖尿病、抗血栓薬、術前イレウスの有無、pStage）
- ② 手術因子（術式、他臓器合併切除、側方郭清、左結腸動脈温存、経肛門ドレーン、予防的人工肛門造設の有無）
- ③ 術後血液検査（白血球数〔術後1, 3日目〕、血清CRP値〔術後1, 3日目〕、血清アルブミン値〔術後1日目〕、血中ヘモグロビン〔術後1日目〕）
- ④ 術後腹水検査（塗抹検査、培養検査）
- ⑤ 術後在院日数

⑥ 縫合不全（JCOG術後合併症基準〔Clavien-Dindo分類〕v2.0）発症の有無
統計学的手法として、独立二群間検定にはStudent および Welch の t 検定を、多群間検定には二元配置分散分析を用いた。p < 0.05 を有意性とした。

3) 研究対象

2012年4月1日～2017年4月31日に長崎医療センター外科においてS状結腸癌、直腸癌に対する根治手術を行った症例のうち、リニアステープラおよびサーキュラーステープラを用いた再建法であるDST（double stapling technique）吻合²⁾を施行した262例を対象とした。

4) 除外基準

①腹水検査未施行例、②再手術によりDST吻合を施行した症例、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症例

5) 主要、副次評価項目

主要評価項目：縫合不全に関する術後腹水検査の正診率

副次評価項目：縫合不全のリスク因子

C. 研究結果

S状結腸癌・直腸癌の根治手術におけるDST吻合再建は262例で施行された。全例にCMZ 1.0g/12時間の予防的抗菌薬を3日間投与し、術後3日目、5日目（直腸癌の場合）で腹水検査を施行するクリティカルパスに準拠し診療が行われた。また縫合不全を疑った任意のタイミングにおいて腹水検査が追加された。除外基準を除き、最終的に腹水検査は208例において施行された。縫合不全は全例中23例（8.5%）において発症し、うち21例では腹水検査が施行されていた。縫合不全の重症度は、Clavien-

Dindo 分類で Grade II/III a/III b/IV/V = 0/11/9/1/2 例であった。

1) 患者/手術因子におけるリスク因子の評価
患者因子では有意に男性で高率に発症した ($p = 0.018$)。手術因子では、より低位での再建 ($p = 0.025$) および側方郭清施行例 ($p = 0.041$) において有意に高率に発症した (Table. 1)。

	AL n = 23	NL n = 239	p 値
年齢 (歳)	68	67	n. s.
性別 (男 : 女)	20 : 3	149 : 90	0.018
糖尿病	5 (21.7%)	39 (16.3%)	n. s.
抗血栓薬	3 (13.0%)	32 (13.4%)	n. s.
術前腸閉塞	1 (4.3%)	15 (6.3%)	n. s.
pStage 0/1/II/III/IV	2/6/5/9/1	14/75/42/83/25	n. s.
術式* LHC/HAR/LAR/vLAR	0/7/6/10	3/122/72/42	0.025
左結腸動脈温存	12 (52.2%)	129 (54.0%)	n. s.
側方郭清 なし/片側/両側	19/3/1	228/8/3	0.041
他臓器合併切除	3 (13.0%)	32 (13.4%)	n. s.
予防的人工肛門造設	3 (13.0%)	41 (17.2%)	n. s.
経肛門チューブ	16 (69.6%)	144 (60.3%)	n. s.

* LHC:結腸左半切除 HAR:高位前方切除 LAR:低位前方切除 vLAR:超低位前方切除

Table 1. 患者・手術因子

2) 術後因子の評価

AL 群では平均在院日数は有意に延長した (AL/NL = 11 日/27 日, $p < 0.0001$)
血液生化学検査項目は、AL 群において、術後 3 日目の WBC 数 ($p = 0.0018$)、術後 3 日目の CRP 値 ($p < 0.0001$) が有意に高値であった (Table. 2)。

	AL n = 23	NL n = 239	p 値
WBC (μL , 1POD*)	9500 (8050 - 10950)	8500 (7000 - 10200)	n. s.
WBC (μL , 3POD)	8700 (7150 - 9900)	6400 (5100 - 7700)	0.0018
CRP (mg/dL, 1POD)	5.9 (3.5 - 7.3)	4.1 (2.8 - 5.8)	n. s.
CRP (mg/dL, 3POD)	12.4 (7.5 - 18.3)	5.0 (2.9 - 7.7)	< 0.0001
ALB (mg/dL, 1POD)	3.2 (3 - 3.6)	3.1 (2.8 - 3.4)	n. s.
Hb (mg/dL, 1POD)	12.5 (11.4 - 13.6)	11.4 (9.9 - 12.6)	n. s.
術後在院日数 (日)	27 (22 - 33)	11 (9 - 14)	< 0.0001

* POD: post operative day

Table 2. 術後因子

3) 腹水塗抹・培養検査の評価

AL 群中の腹水検査施行例 ($n = 21$) は、全例において塗抹陽性/培養陽性であった。塗抹検査で同定された菌種は、グラム陽性球菌 (GPC): 85.7%, グラム陽性桿菌 (GPR): 57.1%, グラム陰性桿菌 (GNR): 95.2% と高率に GPC ないし GNR を検出したが、食食像: 28.6% と低率に留まった。塗抹検査での 2 種検出例は 85.7% であった。NL 群中の腹水検査施行例 ($n = 187$) のうち塗抹陽性は 9 例 (4.3%) であった。うち 2 種検出例は 2 例であり、それぞれ虚血性腸炎, MRSA 腸炎を合併してい

た。NL 群のうち 17 例において塗抹陰性/培養陽性の結果に至るが、いずれも病的意義は不明であった。

縫合不全診断における腹水塗抹検査は、感度: 100%, 特異度: 95.7%, 陰性的中率: 100% と高い正診率が得られた (Figure. 1)。

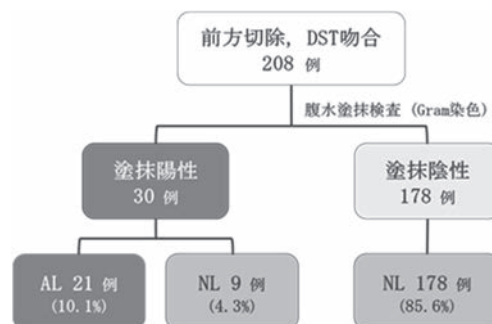


Figure 1. 腹水塗抹検査結果

培養検査では、初回診断時に分離同定された菌は *Enterococcus faecalis* (52%), *Pseudomonas aeruginosa* (19%), *Bacteroides* 属 (14%), *Escherichia coli* (9.5%) が多く見られた。治療経過中の再検査は 16 例で施行されていたが、このうち 8 例 (50%) において Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (;MRSA, 3 例), Extended-spectrum beta-lactamase 産生大腸菌 (;ESBL, 1 例), *Pseudomonas aeruginosa* (1 例) を含めた耐性菌への菌交代現象が見られた (Table. 3)。

症例	分離菌 (初回)	分離菌 (2回目)
1	<i>E. Faecalis</i>	MRSA, <i>E. faecalis</i>
2	<i>E. Faecalis</i>	<i>E. Faecalis</i>
3	<i>E. Faecalis</i>	<i>E. Faecalis</i>
4	<i>Fusobacterium varium</i>	<i>E. Faecalis</i>
5	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i>	MRSA, <i>E. coli</i>
6	<i>E. Faecalis</i>	<i>E. Faecium</i>
7	<i>E. faecalis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	
8	<i>E. faecium</i> , <i>P. aeruginosa</i>	
9	<i>E. coli</i>	<i>P. Aeruginosa</i>
10	ESBL, <i>E. faecalis</i>	ESBL, <i>E. faecalis</i>
11	<i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i>
12	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. faecalis</i>
13	<i>Bacteroides distasonis</i>	<i>Enterobacter</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Candida</i>
14	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus</i>
15	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i>	MRSA
16	<i>E. cloacae</i> , <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i> (Abx-resistant)
17	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>
18	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	
19	<i>Proteus species?</i>	
20	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i>	
21	<i>E. faecalis</i> , <i>E. cloacae</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>

Table 3. 分離菌の菌交代現象

D. 考察

本研究では、縫合不全診断における腹水塗抹検査の有用性を示した。

主な研究結果は以下の通りである。①腹水塗抹検査は縫合不全診断において高い感度・特異度

を示した。②腹水塗抹検査陰性例において縫合不全は否定的である。②腹水塗抹検査は縫合不全の早期診断において細菌貪食像を伴わないこともある。④縫合不全の治療経過中、高率に菌交代現象を生じることが明らかとなった。

下部消化管外科における周術期感染症では、縫合不全という致死合併症を念頭に診療にあたる必要がある²⁾。一方、近年の患者高齢化に伴う周術期の廃用と呼吸器合併症の発症、消化管閉塞症例における術後腸炎やイレウス、周術期化学療法症例におけるカテーテル関連血流感染症といった SSI 以外の要因が潜んでいることも多く、しばしば感染源の特定に苦慮する。実臨床において、血液や喀痰、尿といった細菌培養検査は原因菌特定に時間を要することが多い。このため周術期感染症の診療では培養結果を待つことなく、腸内細菌を標的とした広域抗菌薬を用い治療を開始するが、これと並行し、縫合不全を含めた臓器/体腔 SSI を迅速に診断し、観血的処置の適応を判断する必要がある。縫合不全は臓器/体腔 SSI の診断基準である A-C の 3 項目を満たすことで診断される。A. 手術手技に関連する、B. 手術部位に関連する、C-a. ドレーンからの膿性排液、C-b. 病原体の分離、C-c. 直接的検索・再手術・組織病理学的・放射線学的検査による感染の証明、C-d. 主治医診断¹⁾。実臨床において、ドレーンからの膿性排液、ドレーンからの膿・便汁流出を以て縫合不全を診断することもあるが、多くの場合より早期に発見しうる CT やドレーン造影所見を元に判断し、治療介入する。今回検討した腹水塗抹検査では比較的迅速な結果と高い正診率が得られることから、縫合不全診断の一助、あるいは感染症が疑われる際の縫合不全の否定に有用であると言える。

下部消化管外科の中でも、特に直腸切除症例では情報源として留置したドレーンは、治療目的へと転じ、経過中に数回の交換を要することがある。今回の研究結果の一つである高い陰性的中率は監視培養にも応用しうると考えられ、ドレーンの抜去の根拠としても有用な可能性がある。

近年、より低位の直腸での再建が普及し、縫合不全の発症リスクも上昇していると考えられ、縫合不全リスク因子に関する文献として Prognostic nutritional index (PNI) ≤ 40 ³⁾、手術時間⁴⁾、出血量⁴⁾、サーキュラステープラの吻合径 ≥ 31 mm⁴⁾、術前腸閉塞³⁾などが報告されてきたが、縫合不全の診断に関する文献は少ない。既出の文献では、術後 3 日目の C 反応性蛋白 (CRP) > 10 mg/dL⁵⁾や腹水中アミラーゼ高値⁶⁾が縫合不全の診断に有用とされているが、腹水を用いた細菌検査に関する

文献はない。今回の検討では、術後 3 日目の WBC 数、CRP 値は AL 群で有意に高値であることが再現され、診断根拠となりうるが、本研究で明らかとなった腹水塗抹検査を併施することでより高い精度で診断可能と思われた。

また、サブ解析として行った分離培養菌種の同定では、MRSA や ESBL、緑膿菌、その他の多剤耐性腸球菌といった耐性菌発現が明らかとなった。本研究対象期間の一部では、Carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) は 5 類感染症に指定されておらず⁷⁾、認知度は低かったものと推察される。周術期感染症の治療では広域抗菌薬の使用は不可避である一方、医療者が新規耐性菌に対する正しい知識を身につけ、その発症を可能な限り防ぐ必要がある。周術期感染症の診療において迅速な診断を行い、より短期間の抗菌薬治療に留めるためにも本研究成果は有用なものであると考えられた。

E. 結論

腹水塗抹検査は、致死的な合併症である縫合不全の早期診断および除外診断に有用であり、抗菌薬治療内容の選択や治療期間の短縮にも寄与でき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

なし

<参考文献>

- 1) Horan TC et al., CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 36(5):309-32, 2008.
- 2) Cong ZJ et al., Systematic review of anastomotic leakage rate according to an international grading system following anterior resection for rectal cancer. *PLoS One*. 25;8(9), 2013.
- 3) 岡田有加ら：縫合不全のリスクファクター。臨床外科 75(2):134-138, 2020
- 4) 村山良太ら：腹腔鏡下直腸癌手術における縫合不全のリスク因子の検討。日本大腸肛門病会誌 73:103-108, 2020
- 5) 田中淑恵：腹腔鏡下直腸癌手術後縫合不全予測因子としての C 反応性蛋白 (CRP) の有用性。日本大腸肛門病会誌 70:49-56, 2017
- 6) 北村彰英, 野村栄治, 南尚文, 河合達：腹腔ドレーン排液のトリプシンおよびアミラーゼ同時測定 of 臨床的意義について。日消外会誌 24(5):1230-1235, 1991
- 7) IASR 35:281-282, 2014

多職種協働で実施した Nagasaki Medical Center-Stroke Hotline (NMC-SHOT)
による急性期脳梗塞診療プロトコルの見直しとその効果 (第一報)

統括診療部・JNP 本田 和也

研究要旨：【目的】多職種で確立した改訂版 NMC-SHOT ver. 2 の導入効果として、急性期脳梗塞診療の質（診療の迅速性）に焦点を当て、OTN、DTI、DTN、DTP を導入前・後で比較検討する。
【方法】対象は、2019 年 2 月から 12 月、2020 年 2 月から 12 月の期間に NMC-SHOT 対応で診療が行われた 212 例。患者背景、診療過程・治療実績（診療時間：OTN、DTI、DTN、DTP）について比較検討する。
【結果】NMC-SHOT ver. 2 の導入により、OTN (157 分 vs. 122 分) ($p=0.043$)、DTI (15 分 vs. 10 分) ($p=0.0001$)、DTN (71 分 vs 55 分) ($p=0.005$) の項目で、急性期脳梗塞診療の迅速化が得られた。
【結論】NMC-SHOT ver. 2 導入により、OTN、DTI、DTN の時間短縮は得られており、DTP に関しては時間短縮傾向があるということが明らかとなった。時間短縮の要因としては、プロトコル改定までの多職種での協議、連携、さらに、導入にあたっての実臨床を想定していたシミュレーションや机上の教育などが関連している可能性が示唆された。

(共同研究者)

諸藤陽一、伊藤健大、川原一郎、
堤 圭介

A. 研究目的

遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクチベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator; rt-PA) を用いた急性期脳梗塞に対する静注血栓溶解療法 (以下、rt-PA 療法) は、その有効性が確立されており、米国心臓協会 (American Heart Association; AHA) ・米国脳卒中協会 (American Stroke Association; ASA) の急性期治療ガイドライン、国内の大規模調査 (J-ACT)¹⁾においても有効性が報告されている。本邦の脳卒中治療ガイドラインでも推奨されている標準治療 (Grade A) として確立している。

この急性期脳梗塞に対する超急性期再開通療法は、発症から脳血管再開通までの時間がより短いほど転帰改善が得られる¹⁾と報告されており、近年、迅速で的確な診断・治療ができる体制 (病院内で急性期脳梗塞診療プロトコルなど) を整備・構築することが求められている²⁾³⁾。急性期脳梗塞診療の医療の質を評価する場合、1. 発症から rt-PA 療法開始までの時間 (onset to needle time; OTN)、2. 来院から画像検査開始までの時間 (door to image time; DTI)、3. 来院から rt-PA 療法開始までの時間 (door to needle time; DTN)、4. 来院から急性期血管内治療 (穿刺) までの

時間 (door to puncture time; DTP) の診療の迅速性を示す指標が主に用いられており、日本を含めた諸外国でも急性期脳梗塞診療プロトコルなどを活用した急性期脳梗塞診療の質 (診療の迅速性) 改善に向けた取り組みや成果が報告されている⁴⁾。

高次脳卒中センターとしての機能を有する当院においても、2014 年 10 月から独自の急性期脳梗塞診療プロトコル (Nagasaki Medical Center-Stroke Hotline; NMC-SHOT Ver. 1) を導入し、OTN、DTI、DTN、DTP の短縮を試みてきた。しかし、実臨床では、患者説明や同意、画像検査、検体検査、薬剤準備など、限られた時間で数多くの診療過程がありさらには、1. 初期診療で関わる医療従事者の対応が統一されていない、2. 画像検査に費やす時間が長い、3. 脳卒中診療医の診療負荷による rt-PA 療法・急性期血管内治療開始の判断の遅れ等、といった要因により、rt-PA 療法に関するガイドライン⁵⁾で推奨される「DTI ≤ 10 分」「DNT ≤ 60 分」を達成できずにいた。

そこで、これらの課題を踏まえ、2019 年 10 月から 2020 年 1 月末までの 4 ヶ月間、脳神経外科所属の診療看護師 (JNP) 主導による多職種との協議を経て、迅速で的確な診断・治療がきる当院独自の改訂版急性期脳梗塞診療プロトコル (Nagasaki Medical Center-Stroke Hotline; NMC-SHOT Ver. 2) を確立した。2020 年 2 月より NMC-SHOT Ver. 2 の運用を開始した。主な改定内容は、Table 1. に示す。

Table 1. Nagasaki Medical Center-Stroke Hotline; NMC-SHOT の改定内容

1. 安全性を考慮した、画像検査の簡素化	
NMC-SHOT ver.1	胸部レントゲン, CT, MRI必須.
NMC-SHOT ver.2	CT (胸部スカウト画像の追加), MRI必須に変更.
2. MRI撮像時間の見直しと撮影項目の簡素化	
NMC-SHOT ver.1	頸部MRAを撮影 (医師の指示がある場合).
NMC-SHOT ver.2	頸部MRA撮影除外.
3. 医師の診療内容 (タスク) の明瞭化	
NMC-SHOT ver.1	救急科医師, 脳卒中診療医の役割が不明確.
NMC-SHOT ver.2	救急科医師, 脳卒中診療医の役割を明瞭化.
4. 看護師のタスク軽減とマンパワー確保	
NMC-SHOT ver.1	画像検査前に尿道カテーテルの留置, 12誘導心電図検査の実施, 看護師1名で対応.
NMC-SHOT ver.2	脳血管再開通療法直前に尿道カテーテルの留置, 12誘導心電図検査の実施, 看護師2名で対応できる体制を確立.
5. 診療看護師(JNP)による診療支援およびマネジメント (診療データのフィードバック) の追加	
NMC-SHOT ver.1	診療看護師(JNP)の介入なし.
NMC-SHOT ver.2	日勤帯は診療看護師(JNP)が介入.

本研究では、多職種で確立した NMC-SHOT ver. 2 の導入効果として、急性期脳梗塞診療の質 (診療の迅速性) に焦点を当て、OTN, DTI, DTN, DTP を導入前・後で比較検討する。また、急性期脳梗塞診療プロトコルの改定方法の標準化、確立を目指すために、改定過程の実際についても考察する。

なお、本報告書では、第一報 (研究1年目) として調査の途中経過の報告を行う。

B. 研究方法

1. 研究の種類・デザイン

後向き観察研究

2. 研究期間

倫理審査委員会承認日～2022年3月31日。
調査対象期間：第一報として、導入前 (NMC-SHOT ver. 1) を第Ⅰ期 (2019年2月1日～2019年12月31日)、導入後 (NMC-SHOT ver. 2) を第Ⅱ期 (2020年2月1日～2020年12月31日) と定めた。

なお、最終報告では、第Ⅰ期 (西暦2014年10月～2020年1月)、第Ⅱ期 (西暦2020年2月～2022年1月) で報告する予定である。

3. 研究対象者

調査期間中に NMC-SHOT の適応となった患者。NMC-SHOT 適応患者の定義は、①急性の発症、②一側の片麻痺、上肢麻痺、下肢麻痺、顔面麻痺、③言語障害 (構音障害あるいは失語症)、④突然発症の頭痛のうち、①かつ②③④の中の少なくとも一つを満たし、救急隊から当院へ NMC-SHOT での対応依頼があった患者。

4. 調査方法と調査項目

研究対象者について、以下の情報①②を診療録より後方視的に収集した。

① 来院時の臨床所見 (患者背景)

年齢、性別、来院時の神経学的所見「National Institutes of Health Stroke Scale; NIHSS」。

② 診療過程・治療実績 (アウトカム指標)

病院到着時間 (日勤帯, 夜勤帯), OTN, DTI,

DTN, DTP, rt-PA 療法の件数。

日勤帯は、8時30分から17時15分、夜勤帯は、17時16分から翌朝8時29分と定義した。

5. 統計学的解析

統計解析には GraphPad PRISM ver. 8 (GraphPad Software, Inc.) を使用した。年齢については t-test を、性別、病院到着時間、rt-PA 投与件数については Fisher's exact test. NIHSS, OTN, DTN, DTI, DTN, DTP の比較に関しては、Mann-Whitney U 検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判断した。

6. 倫理的配慮

本研究は、長崎医療センター倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号: 2020118)。

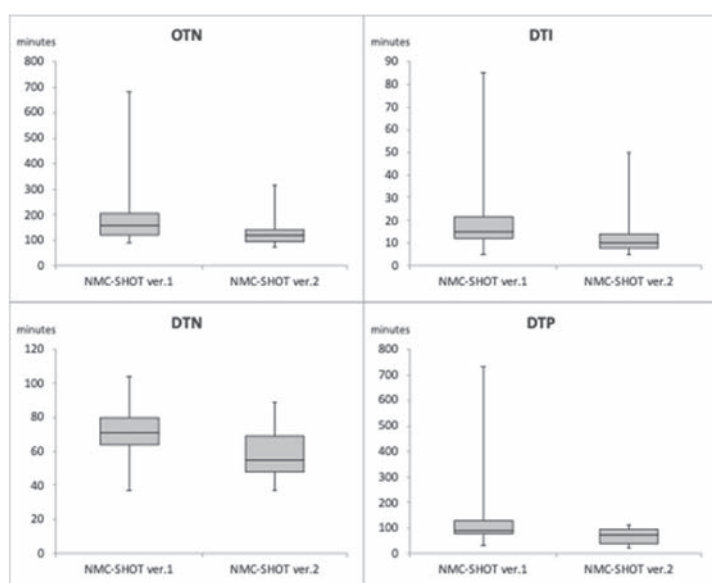
C. 研究結果

調査期間内の来院時の臨床所見 (患者背景) の比較結果を Table 2 に示す。全期間の対象者は、212例 (第Ⅰ期: 97例 vs. 第Ⅱ期: 115例) であった。年齢 ($p=0.525$)、性別 ($p=0.331$)、病院到着時間 ($p=0.052$)、rt-PA 療法件数 ($p=0.736$)、来院時の NIHSS ($p=0.913$) の患者背景に統計学的有意差は認めなかった。治療過程・治療実績 (アウトカム指標) においては、OTN は、第Ⅰ期: 157分 ($n=22$) vs. 第Ⅱ期: 122分 ($n=22$) (median, $p=0.043$) と35分間の時間短縮を認めた。DTI は、第Ⅰ期: 15分 ($n=88$) vs. 第Ⅱ期: 10分 ($n=108$) (median, $p=0.0001$) と5分間の時間短縮。DTN は、第Ⅰ期: 71分 ($n=22$) vs. 第Ⅱ期: 55分 ($n=23$) (median, $p=0.005$) と16分間の時間短縮を認めた。OTN, DTI, DTN に関しては統計学的有意差を認め、NMC-SHOT Ver. 2 の導入による急性期脳梗塞診療の迅速化に繋がっていた。DTP においては、第Ⅰ期: 92分 ($n=14$) vs. 第Ⅱ期: 75分 ($n=11$) (median, $p=0.087$) と17分間の時間短縮を認めたが、統計学的有意差は認めなかった (Fig. 1)。

Table 2. Clinical characteristics of NMC-SHOT patients

		NMC-SHOT ver.1	NMC-SHOT ver.2	p value
		n=97	n=115	
Age, year	median(IQR)	74(65-84)	74(65-83)	0.525
Sex	(M/F)	50/47	68/47	0.331
Door time	day/night	62/35	58/57	0.052
rt-PA	n(%)	22(22.6)	23(20.0)	0.736
Initial NIHSS score	median(IQR)	9(4-18)	9(3-17)	0.913
Time course, min	median(IQR)			
Onset-to-needle time(OTN)		157(120-203)	122(96-143)	0.043
Door-to-image time(DTI)		15(12-21.5)	10(8-14)	<0.0001
Door-to-needle time(DTN)		71(64-80)	55(48-69)	0.005
Door-to-puncture time(DTP)		92(77-127)	75(40-96)	0.087

Fig. 1 NMC-SHOTver2. 導入前後の診療時間の変化



D. 考察

今回、第一報として、NMC-SHOT ver.1 を2019年2月1日～2019年12月31日(11ヶ月)、NMC-SHOT ver.2 導入後の期間を2020年2月1日～2020年12月31日(11ヶ月)と定め結果を示した。多職種で確立した NMC-SHOT ver.2 の導入効果として、OTN, DTI, DTN の時間短縮を認めており、DTP においては、16 分の時間短縮を認め、rt-PA 療法に関するガイドライン⁵⁾で推奨される「DNT $\leq$ 60 分」を達成することができており、急性期脳梗塞診療の質(診療の迅速性)向上に寄与していたと考えられる。脳卒中診療プロトコルを導入することによって急性期脳梗塞診療の時間短縮に関連することがこれまでも示唆されており⁴⁾⁶⁾。この点に関しては、今回我々が取り組んで得た成果とも一致する。

一方で、2014 年の NMC-SHOT 導入後、思うように診療の迅速化が図られなかった点にも着目すべきである。実臨床においては、診療に関わる医療スタッフのモチベーション低下やプロトコルの遵守不足(教育不足)などを要因として、診療のリーダーである脳卒中診療医が目標とする診療ガイドラインに準じた診療が実現できなかった可能性も考えられる。この点に関しては、今回の診療プロトコルの見直しにおいて、十分に配慮した点である。

実際には、診療看護師(JNP)主導で、多職種協働と取り組んだ、診療プロトコルの見直しは、以下①から⑤の過程を踏んで Table2. に示す解決策を実臨床に導入した。

①現状把握と課題の抽出: 急性期脳梗塞診療に関わる多職種に診療看護師(JNP)がヒアリングを行い、診療遅延の要因となる要素を抽出・言語化。

②改善策の提案と多職種間の合意形成：ヒアリング結果（診療遅延の要因となる要素）を基に，改善策（NMC-SHOT 診療プロトコルの改定）の提案と，急性期脳梗塞診療に関わる多職種との合意形成を実施。

③多職種で検証シミュレーションの実施：NMC-SHOT 診療プロトコルの改定案を用いて，2019 年 11 月 26 日（2 時間 30 分），2019 年 12 月 9 日（2 時間），検証シミュレーションを実施。

④急性期脳梗塞診療プロトコルの改定：二度の検証結果を基に，NMC-SHOT 診療プロトコル（第 2 版）を完成。

⑤急性期脳梗塞診療プロトコル（第 2 版）の周知：急性期脳梗塞診療に関わる多職種（救急科医師，脳卒中診療医，救急外来看護師，放射線科技師，薬剤師，臨床検査技師）73 名を対象に，複数回に分けて説明会を実施。NMC-SHOT ver.2 を記載したマニュアルを作成し，初療室に設置。

診療に関わる多職種スタッフへの，脳梗塞診療の時間の重要性を認識（目標時間の設定など）させること，診療の実態をフィードバックすることが脳梗塞診療時間の短縮に寄与し，rt-PA 投与の頻度も増加することが報告されており⁷⁾，そのような観点からも，今回の診療プロトコル見直し過程にも診療の時間短縮の要因があると考えられる。

E. 結論

今回，第一報として，NMC-SHOT ver.1 を 2019 年 2 月 1 日～2019 年 12 月 31 日（11 ヶ月），NMC-SHOT ver.2 導入後の期間を 2020 年 2 月 1 日～2020 年 12 月 31 日（11 ヶ月）と定め結果を示した。計画していた全てのデータを分析していないが，NMC-SHOT ver.2 導入により，OTN，DTI，DTN の時間短縮は得られており，DTP に関しては時間短縮傾向があるということが分かった。また，DTN に関しては rt-PA 療法に関するガイドライン¹⁾の遵守がなされている。時間短縮の要因としては，プロトコル改定までの多職種での協議，連携，さらには，導入にあたっての実臨床を想定していたシミュレーションや机上の教育などが関連している可能性が示唆された。

次年度は引き続き，データ収集を継続するとともに，4 月より実運用される，初療室 CT 運用開始後のデータの推移に関しても評価していきたいと考えている。

F. 研究発表

1) 論文発表

2) 学会発表

- (1) 第 37 回日本脳神経外科血管内治療学会学術総会にて発表を検討中。

<参考文献>

- 1) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Alteplase at 0.6 mg/ kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). Stroke 37: 1810-1815, 2006.
- 2) 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 静注血栓溶解療法指針改訂部会，静注血栓溶解(rt-PA)療法適正治療指針 第 3 版，2019 年 3 月 <https://www.jsts.gr.jp/img/rt-PA03.pdf> (2020.04.28 access).
- 3) Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, et al: Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. JAMA 311(16):1632-40, 2014.
- 4) Heo JH, Kim YD, Nam HS, et al: A computerized in-hospital alert system for thrombolysis in acute stroke. Stroke 41: 1978-1983, 2010.
- 5) 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 静注血栓溶解療法指針改訂部会，静注血栓溶解(rt-PA)療法適正治療指針 第 3 版，2019 年 3 月 <https://www.jsts.gr.jp/img/rt-PA03.pdf> (2020.04.28 access)
- 6) Ford AL, Williams JA, Spencer M, et al: Reduction door-to-needle times using Toyota's lean manufacturing principles and value stream analysis Stroke 43, 3395-3398, 2021.
- 7) Ghrooda E, Alcock S, Jackson AC: Improvement in thrombolytic therapy administration in acute stroke with feedback. Can J Neurol Sci 39: 789-792, 2021.

頸部内頸動脈の走行と周囲骨構造物の関与およびプラーク生成に関する研究

脳神経外科・医師（レジデント） 小川 由夏

研究要旨：【目的】頸部内頸動脈の走行と周囲骨構造物との関係がプラーク形成と如何に関わっているかを調査する。【方法】2014年1月から2020年12月の間、内頸動脈狭窄症にて当科で手術を行った患者を後方視的に調査した。【結果】対象となった109例のうち20例（18.3%）において、頸部内頸動脈へ舌骨が干渉している所見が認められた。内頸動脈の狭窄率は中央値69%で、対照群と比較し低い傾向にはあったが有意差は認めなかった。【結論】周囲骨構造物が関与した頸部内頸動脈狭窄症および脳塞栓症は見逃されやすい病態であるが、舌骨の機械的刺激が頸動脈プラーク形成および血栓形成に関与する可能性が示唆された。

（共同研究者）

川原一郎，塩崎絵理，伊藤健大，本田和也
諸藤陽一，原口 渉，堤 圭介

施行されている現状がある。それ故、脳卒中のひとつである脳梗塞発症の馴染みのない病態を解明することは非常に意義があるものと考えられる。

A. 研究目的

1. 目的

頸部における内頸動脈は一般的には骨との接触は無いため頸部の通常の動きによって虚血症状を来すことは比較的稀であると考えられており、またその走行と周囲骨構造物との関係は十分に解明されていない点も多い。これらがプラーク形成と如何に関わっているかを調査することが本研究の主な目的である。

2. 背景と意義

頸部内頸動脈は、一般的には骨との接触は無いため通常の日常生活における頸部の動きによって虚血症状を来すことは比較的稀であると考えられている。実際、わが国においては、椎骨動脈解離の方が比較的日常診療においても遭遇する機会も多く、原因検索として頸椎との関連性の有無をルーチンとして精査するのに対し、内頸動脈解離の症例に対しては周囲骨構造物との関連性まではそれ程精査されていないのが現状であろうと推測される。一方、近年においては、茎状突起による内頸動脈への圧迫によって引き起こされる動脈解離などはEagle症候群の一部として良く知られるようになったが、解剖学的な頸部における内頸動脈の走行と骨構造物との関係は十分に解明されていない点も多い。慢性的な接触や繰り返し起こる頸動脈の圧迫などの刺激は、血管内皮の障害を引き起こし、結果的に狭窄、閉塞、解離、プラーク形成へと導き、脳梗塞を引き起こすことは良く知られている。

わが国においても脳卒中は死亡原因の上位を占め、近年においては脳卒中対策基本法も

B. 研究方法

1. 研究の種類・デザイン

本研究は、頸部内頸動脈狭窄連続症例の後方視的調査であり、画像で内頸動脈の走行、周囲骨構造物の関与およびプラーク形成に関して評価を行った。

2. 研究・調査項目

2014年1月から2020年12月の間、内頸動脈狭窄症にて当科で手術を行った患者を対象とし、画像による評価が不十分であった症例は除外した。対象者について、年齢、性別、既往歴、脳梗塞発症の有無、狭窄率、総頸動脈と内頸動脈の角度、手術内容を診療録より取得した。

狭窄率は術前CT angiography (CTA) の矢状断にて計測しNASCET法で算出した。総頸動脈と内頸動脈の角度においては術前3D-CTAの正面像・側面像にて計測した。

3. 評価項目

① 主要評価項目：内頸動脈と周囲骨構造物との接触の有無

② 副次評価項目：内頸動脈の狭窄率

4. 統計解析の方法

患者背景、診療プロセスの比較はT検定を用いた。P<0.05を統計学的有意と判断した。

C. 研究結果

対象となった症例は109例で、そのうち20例（18.3%）において頸部内頸動脈と周囲骨構造物の舌骨とが隣接あるいは接触している所見が認められた（表1）。中でも4例は内頸動脈あるいは総頸動脈が舌骨により捕捉されていた（図1）。外頸動脈のみが捕捉され内頸動脈

に隣接している症例も 2 例認めた。13 例が症候性（半年以内に脳梗塞または一過性脳虚血発作を発症している）で、中には狭窄率は軽度から中等度であるにも関わらず症候性となっている症例もあった。16 例で頸動脈内膜剥離術（carotid endarterectomy: CEA）が行われ、4 例で頸動脈ステント留置術（carotid artery stenting: CAS）が行われており、術前に変位し頸動脈への干渉が認められていた舌骨が、術

後に反対側へ変位するなどして頸動脈への干渉が消失していた症例は 8 例認めた。

対照群との比較を表 2 に示す。舌骨の干渉が認められた群における内頸動脈の狭窄率は中央値 69%で、対照群と比較し低い傾向にはあったが有意差は認めなかった。その他の特徴として年齢、性別、患側、脳梗塞発症の有無、内頸動脈と総頸動脈の角度においても 2 群間で有意差は認めなかった。

表 1. 頸部内頸動脈狭窄症患者のうち舌骨の干渉を認めた症例

Case	Age	Sex	Side	Interference by hyoid bone	Presentation	NASCET (%)	Treatment	Displacement of hyoid bone	Plaque composition
1	78	M	R	Entrapment	cerebral infarction	73%	CAS	Yes	-
2	71	M	L	Adjacent	TIA	55%	CEA	No	Atheromatous
3	77	F	L	Entrapment	None	66%	CAS	No	-
4	65	M	R	Adjacent	cerebral infarction	73%	CEA	No	Atheromatous
5	76	M	R	Adjacent	cerebral infarction	70%	CEA	No	Atheromatous
6	76	M	L	Adjacent	None	69%	CEA	No	Atheromatous
7	70	M	L	Adjacent	None	69%	CEA	No	Atheromatous
8	87	M	R	Entrapment (ECA)	cerebral infarction	70%	CEA	Yes	Atheromatous
9	79	M	R	Adjacent	cerebral infarction	80%	CEA	No	Atheromatous
10	71	M	R	Adjacent	None	68%	CAS	No	-
11	73	M	R	Adjacent	None	70%	CEA	Yes	Atheromatous
12	58	M	L	Adjacent	TIA	85%	CEA	No	Fibrous
13	74	M	R	Entrapment	cerebral infarction	63%	CAS	Yes	-
14	70	M	L	Adjacent	None	62%	CEA	Yes	Fibrous
15	80	M	R	Adjacent	cerebral infarction	67%	CEA	No	Atheromatous
16	73	M	R	Entrapment (ECA)	cerebral infarction	40%	CEA	Yes	Atheromatous
17	81	F	L	Entrapment	cerebral infarction	38%	CEA	Yes	Fibrous
18	61	M	R	Adjacent	cerebral infarction	54%	CEA	Yes	Atheromatous
19	69	M	L	Adjacent	cerebral infarction	70%	CEA	No	Atheromatous
20	72	M	L	Adjacent	None	75%	CEA	No	Atheromatous

[Abbreviations] M: male, F: female, R: right, L: left, ECA: external carotid artery, TIA: transient ischemic attack, CAS: carotid artery stenting, CEA: carotid endarterectomy.

図 1. 症例 17（術前 3D-CTA）：舌骨が変位し内頸動脈起始部を捕捉していた

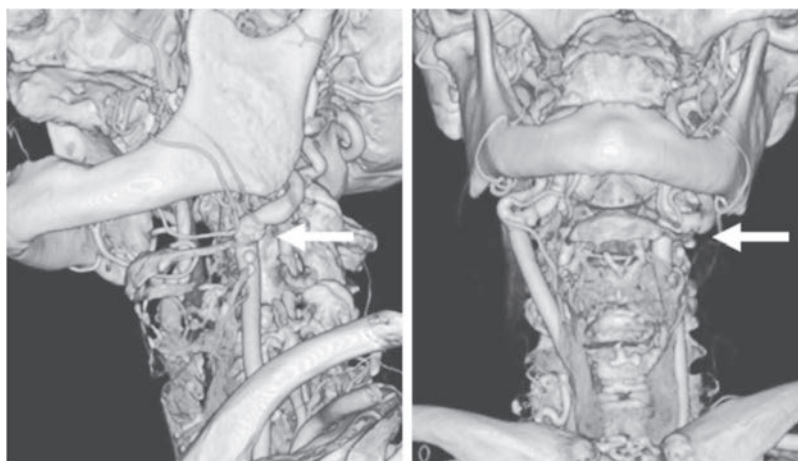


表 2. 頸部内頸動脈狭窄症患者のうち舌骨の干渉を認めた患者群と認めなかった群との比較

	Total	Interference by hyoid bone(+)	(-)	P value
Number of cases	109	20	89	
Age, years Median (IQR)		73.0 (70.0-77.3)	72.0 (68.0-75.0)	0.311
Sex				0.873
Male, n (%)	97 (89.0%)	18 (90.0%)	79 (88.8%)	
Female, n (%)	12 (11.0%)	2 (10.0%)	10 (11.2%)	
Site				0.996
Right, n (%)	60 (55.0%)	11 (55.0%)	49 (55.1%)	
Left, n (%)	49 (45.0%)	9 (45.0%)	40 (44.9%)	
Cerebral infarction or TIA, n (%)	73 (67.0%)	13 (65.0%)	60 (67.4%)	0.836
Stenosis rate (NASCET), % Median (IQR)	70 (65-75)	69 (63-71)	72 (65-76)	0.286
CCA-ICA angle (AP), ° Median (IQR)	170 (160-175)	170 (160-180)	170 (160-175)	0.594
CCA-ICA angle (lateral), ° Median (IQR)	150 (145-165)	160 (148.75-166.25)	150 (140-160)	0.155

[Abbreviations] IQR: interquartile range, n: number, TIA: transient ischemic attack, CCA: common carotid artery, ICA: internal carotid artery, AP: anteroposterior.

D. 考察

茎状突起に関しては、骨自体の過長、茎状舌骨靱帯の骨化に伴い周囲神経などに何らかの機械的刺激がもたらされる Eagle 症候群^{1, 2)}は有名である一方、舌骨に関しては、それらに起因した脳梗塞発症の報告例は散見されるが、稀な病態であるためその認知度は未だ極めて低い³⁻¹³⁾。

慢性的な接触や繰り返し起こる頸動脈への機械的刺激は、血管内皮の障害を引き起こし、結果的に狭窄、閉塞、解離、プラーク形成へと導き、脳梗塞を引き起こしたり仮性動脈瘤を形成したりする可能性もあることがわかっている³⁻¹³⁾。今回調査した症例のうち、頸部内頸動脈と舌骨の関与が疑われた症例は約 20%という結果であり、その認知度に比して高頻度であった。対照群と比較してその特徴に有意差は認められなかったものの、症例のなかには、狭窄病変自体は軽度であったにも関わらず脳梗塞を繰り返し発症した症例も認められた。慢性的な舌骨の機械的刺激によりプラークが形成され脳梗塞を発症した、あるいはもともと軽度のプラークが既に形成されており、そこへ舌骨による機械的な刺激が加わり内膜損傷の機転となって血栓形成がおり塞栓症が引き起こされた可能性も考えられる。

また、術前後で舌骨が変位していた症例が 20 例中 8 例認められた。舌骨自体は、他骨と関節が無く宙に浮いた状態の極めて特異な存在であり舌骨上筋群、舌骨下筋群の作用により自在に上下に移動し、呼吸、開口、咀嚼、嚥下、会話さらには歌唱など、目的とする運動を実現

している。舌骨の変位がなぜ起こるのかに関しては、支持する筋肉の問題なのか、それを支配する神経の問題なのか、周囲結合組織の問題なのかは未だ明らかにはされていない。下顎挙上、頸部伸展といった手術時の体位によって舌骨が正常位置に自然整復されたのかどうか定かではなくさらなる知見を要し今後も注意深い観察が必要と思われる。

舌骨による頸動脈への機械的刺激における病態の可視化において、頸動脈エコーで嚥下時や体位変化時によるリアルタイムな動的状態の評価が可能な場合もあるが、MRI や頸動脈エコーのみで判断するのは通常困難であり塞栓源検索の際は種々の modality を用いた総合的な評価が重要である。軽度狭窄病変であれば MRI や頸動脈エコーのみでは見過ごされてしまい塞栓源不明の脳塞栓症 (ESUS; embolic stroke of undetermined source) と診断されてしまう場合もあるものと推測される。それゆえ、ESUS や頸部内頸動脈の走行異常を呈した症例においては積極的に 3D-CTA まで施行し、周囲骨構造物との関与の有無を精査することが重要と考えられる⁹⁾。

E. 結論

周囲骨構造物が関与した頸部内頸動脈狭窄症および脳塞栓症は見逃されやすい病態である。舌骨の機械的刺激が頸動脈プラーク形成および血栓形成に関与する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1) 論文発表

- (1) 小川由夏, 川原一郎, 上野未貴, 副島航介, 塩崎絵理, 本田和也, 伊藤健大, 諸藤陽一, 原口 渉, 小野智憲, 堤 圭介: 舌骨による機械的刺激が原因で脳梗塞再発を繰り返した頸部内頸動脈軽度狭窄症の1症例. 脳卒中 2021; J-STAGE 早期公開 2021.6 5.

2) 学会発表

- (1) 小川由夏, 塩崎絵理, 本田和也, 伊藤健大, 上野未貴, 諸藤陽一, 小野智憲, 川原一郎, 原口 渉, 堤 圭介: 舌骨による干渉が原因で脳梗塞再発を繰り返した頸部内頸動脈軽度狭窄症の1例. 第136回日本脳神経外科学会九州支部会. 鹿児島, 2020.09.19.

<参考文献>

- 1) Hoffmann E, Räder C, Fuhrmann H, et.al: Styloid-carotid artery syndrome treated surgically with Piezosurgery: a case report and literature review. J Craniomaxillofac Surg 41:162-166, 2013.
- 2) 入佐剛, 大田元, 山崎浩司ら: 頸部内頸動脈解離による脳梗塞を合併した Eagle 症候群の1例. 脳卒中の外科 46:210-215, 2018.
- 3) Abdelaziz OS, Ogilvy CS, Lev M: Is there a potential role for hyoid bone compression in pathogenesis of carotid artery stenosis? Surg. Neurol 51:650-653, 1999
- 4) Kölbel T, Holst J, Lindh M et.al: Carotid artery entrapment by the hyoid bone. J Vasc Surg 48:1022-1024, 2008.
- 5) Mori M, Yamamoto H, Koga M et.al: Hyoid bone compression-induced repetitive occlusion and recanalization of the internal carotid artery in a patient with ipsilateral brain and retinal ischemia. Arch Neurol 68:258-259, 2011.
- 6) Renard D, Freitag C: Hyoid-related internal carotid artery dissection. J Neurol 259(11): 2501-2502, 2012.
- 7) Janczak D, Skora J, Rucinski A et.al: Recurrent syncope caused by compression of internal carotid artery by an anomalous hyoid bone. Vasa 41:221-4, 2012.
- 8) Tokunaga K, Uehara T, Kanamaru H et.al: Repetitive Artery-to-Artery Embolism Caused by Dynamic Movement of the Internal Carotid Artery and Mechanical Stimulation by the Hyoid Bone. Circulation 132:217-219, 2015.
- 9) 川原一郎, 大園恵介, 藤本隆史ら: 舌骨に関連した頸部内頸動脈狭窄症について～舌骨は急性脳血管症候群の危険因子となり得るか? 脳神経外科 44:835-841, 2016.
- 10) Martinelli O, Fresilli M, Jabbour J et.al: Internal Carotid Stenosis Associated with Compression by Hyoid Bone. Ann Vasc Surg 58:379.e1-379.e3, 2019.
- 11) Plotkin A, Bartley MG, Bowser KE et.al: Carotid Artery Entrapment by the Hyoid Bone-A Rare Cause of Recurrent Strokes in a Young Patient. Ann Vasc Surg 57: 48.e7-48.e11, 2019.
- 12) Liu, S, Nezami, N, Dardik, A et.al: Hyoid bone impingement contributing to symptomatic atherosclerosis of the carotid bifurcation. J. Vasc. Surg. Cases Innov. Tech 6:89-92, 2020.
- 13) Yamaguchi Y, Saito A, Ohsawa Y et.al: Dynamic 3D-CT angiography during swallowing for diagnosing hyoid bone or thyroid cartilage compression-induced thromboembolism. Radiol Case Rep 15:1468-1472, 2020.
- 14) Sorensen BF: Bow hunter's stroke. Neurosurgery 2:259-261, 1978.
- 15) Weintraub MI: Beauty parlor stroke syndrome: report of five cases JAMA 269:2085-2086, 1993.
- 16) Maroon JC, Gardner P, Abela AA et.al: "Golfers' stroke": golf-induced stroke from vertebral artery dissection. Surg Neurol 67:163-168, 2007.
- 17) Sheno PM: Stylohyoid syndrome. J Laryngol Otol 86:1203-1211, 1972.
- 18) Dolan EA, Mullen JB, Papayouanou J: Styloid-stylohyoid syndrome in the differential diagnosis of atypical facial pain. Surg Neurol 21:291-294, 1984.
- 19) Brown LA: Hyoid bone syndrome. Miss Doct 31:177-80, 1953.
- 20) Kopstein E: Hyoid syndrome. Arch Otolaryngol 101:484-485, 1954.

胎児性形質を有する胃癌の臨床病理学的特徴の検討

病理診断科・医師(レジデント) 添田 李子

研究要旨: AFP 産生胃癌や胎児消化管類似癌などの胎児性形質を有する胃癌(以下, 胎児性形質胃癌)は高悪性度胃癌として知られている. 我々は先行研究で4種類の胎児性マーカー用い, 胎児性形質胃癌のスクリーニング抗体としてSALL4抗体が有用であることを見出した. 本研究の目的は, ①当院における胎児性形質胃癌の収集, ②どのような因子が高度侵襲性や予後に関与しているのかを病理組織学的に検討することとした. 原発巣および転移巣の組織学的特徴を解析し, 胎児性形質を有さない症例を対照群として, 脈管侵襲の程度や予後を比較検討した. また胎児性形質胃癌におけるHER2発現率が高いとの報告があり, 治療法選択の観点から検証した. 胎児性形質胃癌39例, 対照群35例を用いて解析した結果, 胎児性形質胃癌は静脈侵襲が高度で生命予後が有意に不良であること, HER2発現に差は見られないことが判明した.

(共同研究者)

浦 要美, 城 竜人, 佐田勇樹, 山川 彩,
松永 洋, 大坪智恵子, 矢田玲奈,
西山 仁, 米田 晃, 平山昂仙, 三原 裕美,
三浦史郎, 伊東正博

A. 研究目的

AFP(alpha-fetoprotein)は胎児期に卵黄嚢, 肝臓で産生される胎児血漿蛋白の主成分であり, 胎児消化管でも低レベルの産生がみられる. 出生後は消失するため成人血漿中では極めて低値であるが, 肝細胞癌, 肝芽腫, 卵黄嚢腫瘍などで発現が再び増強する. したがって, これらの腫瘍に対する血清マーカー, 胎児性癌マーカーとして用いられている. 胃癌の中にもAFPを産生する症例があり, 特徴的な臨床病理像を示すことからAFP産生胃癌としてまとめられている. AFP産生という機能に基づく概念であり, 組織型は定まっていないが, 典型的には肝様腺癌や胎児消化管類似癌の像を示す予後不良な高悪性度胃癌である.

近年, 新たな胎児性癌マーカーが同定され, SALL4はprimitive germ cellのマーカーとして, glypican3(GPC3)は肝細胞癌や卵黄嚢腫瘍のマーカーとして, Claudin6(CLDN6)は卵巣癌のマーカーとして報告が相次いでいる. またこれらの胎児性癌マーカーはAFP産生胃癌に比較的特異的に発現しているとされ, 注目されている. WHO分類ではAFP産生胃癌として胎児消化管類似癌と肝様腺癌が含まれているが, 本邦の胃癌取扱い規約では胎児消

化管類似癌と肝様腺癌は特殊型, その他の癌として個別に分類されている. AFP産生胃癌は組織学的特徴として肝様腺癌や胎児消化管類似癌成分に加え, 分化型腺癌成分の混在が報告されるようになっており, 複数の組織型が併存しているといわれている.

これまで当施設ではAFP陽性の肝様腺癌のみをAFP産生胃癌として同定していた. しかし, AFP陰性でSALL4, GPC3, CLDN6陽性症例が見られることが報告されるようになってい

る. これらを受けて平成29年度の院内研究ではAFP, SALL4, GPC3, CLDN6の4種類の新規抗体を用いて, その至適染色条件の決定と追加免疫染色を行い, 胎児性形質胃癌の抽出条件を決定し, 過去の症例から新たに21例の胎児性形質胃癌を抽出した.

今回は更なる新規症例の追加と集積された胎児性形質を有する胃癌を用いて, 侵襲性に関与する因子の臨床病理学的な特徴を検討した. また, 組織学的侵襲像に焦点をあてて, 原発巣(胃), 転移巣(リンパ節, 肝)における脈管侵襲の程度, 各種マーカーの染色態度, 管状や充実性などの組織学的形態の特徴と侵襲性の関連を解析し, 予後予測の有用性について検討を行った.

B. 研究方法

2009年1月1日から2020年12月31日までに長崎医療センターで組織診断を施行した胃粘膜切除や胃切除手術が施行された症例で, 下記選択基準を満たす症例に対して, 臨床病理学的特徴について検討した. また, 高侵襲性に関

与する因子を検討するため、対照症例を選択して比較検討した。尚、本研究では WHO 分類に準じ、胎児消化管類似癌と肝臓腺癌を含め胎児性形質胃癌と定義した。

【臨床情報の取得】

臨床情報を診療録より下記項目を検索した。

- ① 臨床所見（年齢、性別、病歴、臨床病期、治療法、再発、転帰）
- ② 血液検査（AFP 値）
- ③ 病理学的所見（組織学的所見、GPC3・SALL4・AFP・CLDN6・Ki67・P53・Her2 の免疫組織学的所見）
- ④ 内視鏡的画像所見（肉眼型）

【形態学的解析方法】

- ① 胎児性形質胃癌の抽出
組織形態学的に胎児性形質胃癌が疑われ、腫瘍全体もしくは一部に胎児性形質成分を有する症例。胎児性形質胃癌の診断基準は 4 種の抗体 (AFP, SALL4, GPC3, CLDN6) のいずれか 1 つもしくは複数の発現がみられた症例を胎児性形質胃癌とした。
染色結果の判定方法は、弱陽性は腫瘍胞巣の 1%以上 10%未満で淡い染色態度を呈するもの、強陽性は 5%以上の領域で明瞭な染色態度を呈するものと定義した。
- ② 抽出した症例において下記の項目について検討を行った。
原発病巣での SALL4, AFP, GPC3, CLDN6, Her2 発現様式。脈管侵襲（静脈侵襲、リンパ管侵襲の程度の評価）、浸潤部の腫瘍形態像、深達度、リンパ節転移の評価。脈管侵襲と転移巣での胎児性癌マーカーの発現様式。

【除外基準】

検体量の問題や不良な標本作成条件などで免疫染色の実施ができなかった症例。その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した症例。

【対照症例基準】

対照症例は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月まで胃癌で胃切除術が施行され、胎児性形質を有さない症例で、腫瘍深達度が胎児性形質胃癌症例と同等の比率となる 35 症例とした。

【統計解析の方法】

2 群間の割合の比較には Pearson のカイ 2 乗検定を用いた。生存曲線の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。

C. 研究結果

■胎児性形質胃癌集積症例の概要

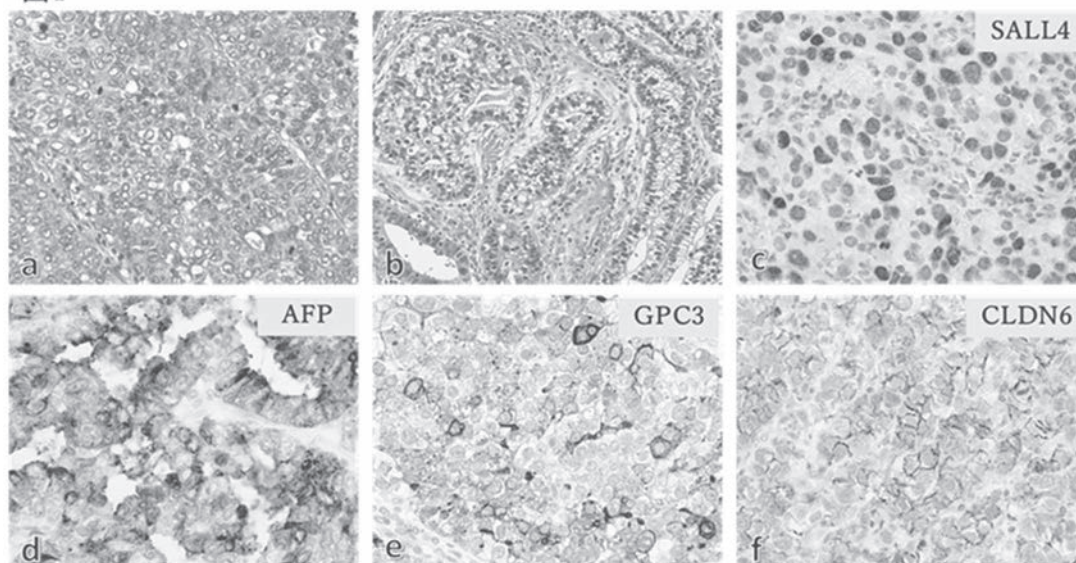
先行研究での 21 症例に加えて、SALL4 抗体によるスクリーニング法により、2018 年 3 月から 2020 年 12 月まで新たに 18 症例の胎児性形質胃癌の診断が得られた。今回は集積した計 39 症例について解析を行った。

表 1. 患者背景 (n=39)

年齢	≥65	30
	<65	9
性別	男	32
	女	7
深達度	MP	6
	SM	10
	SS	14
	SE/SI	5
	不明	4
リンパ管侵襲	あり	28
	なし	7
	不明	4
静脈侵襲	あり	30
	なし	5
	不明	4
リンパ節転移	あり	18
	なし	16
	不明	5
検体採取法	surgery	34
	ESD	1
	biopsy	4

39 症例の患者背景を表 1 に示す。平均年齢は 73.6 歳、65 歳以上が 30 例、65 歳以下が 9 例と高齢者に多く、男女比は 4.6 : 1 であった。肉眼型は進行癌では 2 型、3 型病変が多くみられ、早期癌では 0-IIc 型、0-IIa+IIc 型が見られた。リンパ管侵襲および静脈侵襲が多くみられ、リンパ節転移も比較的高頻度に見られた。高度侵襲性を示すという臨床的特徴として矛盾しない結果であった。免疫染色では AFP, GPC3, CLDN6 は細胞質胞体に発現し、SALL4 は核内に発現がみられた。典型的な胎児性形質胃癌の組織像と免疫染色陽性像を図 1 に示す。

図1



a: 肝様腺癌成分の像(HE染色). 肝細胞に類似した好酸性胞体と円形核を有する立方状細胞が大索状構造を呈して増殖する. b: 胎児消化管類似胃癌成分の像(HE染色). 淡明な細胞胞体を持つ円柱状細胞が腺腔状・小胞巣状に充実性増殖する. c, d, e, f: 胎児性マーカー染色陽性像.

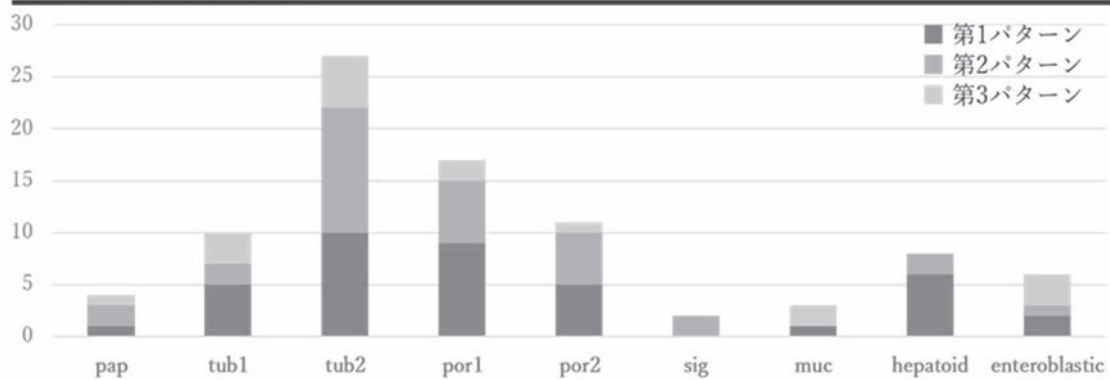
腫瘍組織型および免疫染色結果を表 2 へまとめた. 腫瘍組織型においては, 胎児性形質胃癌の代表的な組織型である肝様腺癌や胎児消化管類似胃癌などの他に, 中分化型腺癌や低分化腺癌, 乳頭状腺癌などの多彩な分化型腺管成分の混在する腫瘍が多くみられた. 原発巣で見られた腫瘍組織型の種類と頻度を表 3 にまとめた.

SALL4 陽性症例は 37 例(強陽性 28 例, 弱陽性 9 例)見られ, 感度は 94. 9%であった. AFP, GPC3, CLDN6 それぞれの陽性症例割合は, 46. 1%, 43. 6%, 64. 1%であった.

表 2. 組織型と染色結果 (n=39)

組織型	AFP	SALL4	GPC3	CLDN6
hepatoid>>pap	+	+	+	focal+
hepatoid	+	+	+	+
por>hepatoid	+	focal+	-	-
por1>tub2	focal+	-	focal+	-
hepatoid>tub2	+	+	focal+	+
hepatoid>tub2	focal+	+	focal+	focal+
tub2>hepatoid	+	+	+	focal+
por1>por2	-	-	-	weak+
tub2>por1>pap	+	+	weak+	-
por1>tub2>muc	focal+	+	-	+
hepatoid>tub2,enteroblastic	+	+	+	focal+
tub1>por1	-	focal+	-	-
por1>>hepatoid	+	+	focal+	+
tub2>tub1,por1,por2	-	weak+	+	+
tub2>>enteroblastic	focal+	+	-	+
por1>tub2	+	+	+	+
tub1>pap>tub2	-	weak+	-	-
hepatoid>por1,enteroblastic	+	+	+	-
tub2>por2	-	+	-	+
tub1>tub2>>por1>muc	focal+	+	focal+	-
tub2>por2	+	+	-	-
hepatoid,enteroblastic,tub2	focal+	+	focal+	+
por2-tub2	-	+	-	focal+
por2>sig>tub2>pap>por1	-	+	-	+
enteroblastic	-	+	-	+
enteroblastic	-	+	+	focal+
tub2>por1>tub1>pap	+	+	+	+
tub2-por1	-	+	-	+
por2>por1>tub2>sig	-	+	-	-
hepatoid(por1>tub2>tub1>pap)	focal+	focal+	focal+	focal+
por1	-	focal+	-	focal+
por1-por2>tub1-tub2-pap	-	focal+	-	focal+
tub1>pap>tub2	-	+	-	-
por2-sig>tub2>por1>tub1	-	focal+	-	focal+
tub2>por2-por1>muc	-	+	-	-
muc>tub2-por2	-	+	-	-
por1	-	+	-	-
pap>tub1>muc	-	focal+	-	-
tub1>tub2	-	+	-	-

表3. 原発巣構成組織パターン



※第1パターン：腫瘍組織中でもっとも広い領域を占めた組織型。
 第2パターン：腫瘍組織中で2番目に広い領域を占めた組織型。
 第3パターン：腫瘍組織中で3番目に広い領域を占めた組織型。

■高度侵襲性に関連する病理組織学的検討

A) 転移巣の組織型および SALL4 発現

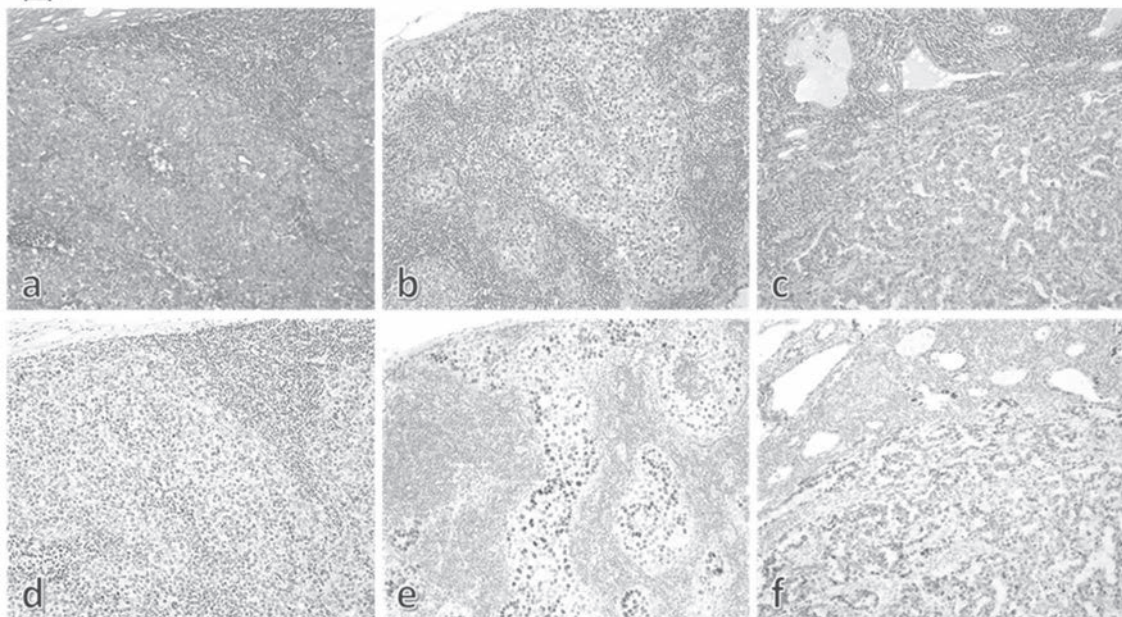
胎児性形質胃癌では腫瘍部にびまん性の SALL4 陽性像が見られることは少なく、多くの症例ではモザイク状・斑状な陽性像を示した。胎児性形質を有する領域が高度侵襲性を呈しているのかを検討する目的で、リンパ節転移巣における組織型および SALL4 発現を検討した。

39 症例中、リンパ節転移を認めた 18 症例について検討した、リンパ節転移巣での SALL4 の

発現は強陽性が 9 症例、弱陽性が 5 症例、陰性が 4 例であり、77.8%(14/18 症例)と高い陽性率を示した。SALL4 発現が陰性となった症例は、原発巣での SALL4 発現が弱陽性であった症例がほとんどであった。

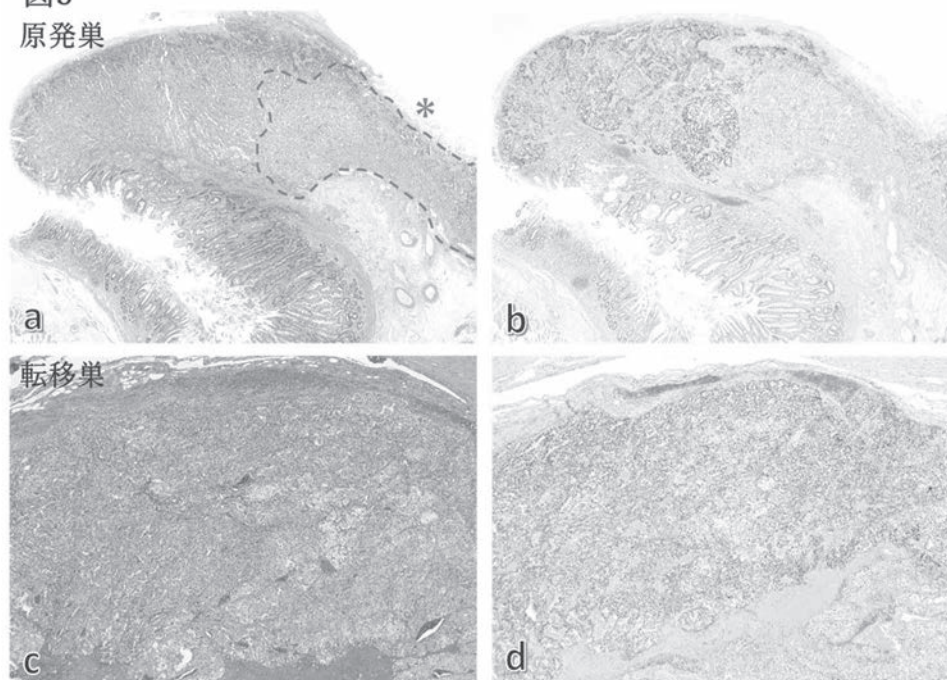
組織型については原発巣と同様に肝様腺癌や胎児消化管類似胃癌と多彩な分化傾向のみられる腺癌形態が混在して見られた。転移巣でみられた代表的な HE 染色の組織像や SALL4 陽性像(図 2)および原発巣に対する転移巣の組織像を図 3 に示す。

図2



a: 肝様腺癌成分の像(HE 染色)。肝細胞に類似した好酸性胞体と円形核を有する立方状細胞が大索状構造を呈して増殖する。b: 胎児消化管上皮類似胃癌成分の像(HE 染色)。淡明な細胞胞体を持つ円柱状細胞が小胞巣状・索状に充実性増殖する。c: 分化型腺癌成分の像(HE 染色)。濃染した腫大核を有する異型細胞が癒合状腺管構造や乳頭状構造を呈して増殖する。d, e, f: SALL4 免疫染色陽性像。

図3
原発巣



a: 肝様腺癌と分化型腺癌，胎児消化管類似癌が混在して見られた原発巣(HE 染色)．それぞれ肝様腺癌が 30%，分化型腺癌が 40%(*)，胎児消化管上皮類似胃癌が 30%程度の割合でみられた．
b: a の SALL4 染色像．肝様腺癌領域にモザイク状に SALL4 強陽性を示した．他成分では弱陽性像が小領域みられた．
c: a の症例のリンパ節転移巣の像(HE 染色)．肝様腺癌成分が主体として見られ，周囲に小領域分化型腺癌成分が見られた．
d: c の SALL4 染色像．肝様腺癌領域に一致して SALL4 陽性を示した．

また，それぞれのリンパ節転移巣において，最も広い領域を占める組織型をまとめ，SALL4 陽性となった症例数を表 4 に示す．

最も多く見られた組織型は中分化腺癌を思わせる癒合状腺管構造であった．肝様腺癌や胎児消化管類似胃癌の転移巣では SALL4 発現が強く見られた．

表 4. リンパ節転移巣組織型および染色結果 (n=18)

組織型	症例数	SALL4陽性症例数
tub2	7	4 (57.1%)
hepatoid	5	5 (100%)
por1	4	3 (75%)
enteroblastic	2	2 (100%)

B) 脈管侵襲についての検討

胎児性形質胃癌は一般的にリンパ管侵襲や静脈侵襲の頻度が高いとされており，本研究で集積した 39 症例においてもリンパ管侵襲は 28 症例，静脈侵襲は 30 症例と多くみられた．今回の研究では 39 症例の深達度割合に着目し，

同等の深達度割合となる対照症例を選択し，比較検討を行った．生検症例は深達度不明であるため除外し，35 例での検討を行った．胎児性形質胃癌症例と対照症例におけるリンパ管侵襲および静脈侵襲の頻度をまとめた(表 5)．

リンパ管侵襲については，胎児性形質胃癌症例では 1y3 が 32.1%，1y2 が 21.4%，1y1 が 39.3%と比較的高度のリンパ管侵襲の頻度が高かった．対照症例は軽度なリンパ管侵襲の頻度が高かったが，胎児性形質胃癌症例と対照症例間での有意差は見られなかった．静脈侵襲については，胎児性形質胃癌症例では v3 が 60%，v2 が 23.3%，v1 が 16.7%と高度な静脈侵襲が目立ち，対照症例よりも高侵襲性を示していた．統計解析でも胎児性形質胃癌症例と対照症例間で有意差が見られた($p < 0.004$)．胎児性形質胃癌の中でも有意に高度な静脈侵襲を認めた．

表5. リンパ管侵襲および静脈侵襲の頻度

胎児性形質症例(n=35)				対照症例(n=35)		p値
リンパ管侵襲						
あり		28	(80%)	22	(62.8%)	0.238
なし		7	(20%)	13	(37.1%)	
あり	高度	9	(32.1%)	2	(0.91%)	0.117
	中等度	6	(21.4%)	5	(22.7%)	
	軽度	11	(39.3%)	15	(68.2%)	
なし		7	(20%)	13	(37.1%)	
静脈侵襲						
あり		30	(85.7%)	19	(54.2%)	0.004
なし		5	(14.2%)	16	(45.7%)	
あり	高度	18	(60%)	6	(31.6%)	0.007
	中等度	7	(23.3%)	9	(47.4%)	
	軽度	5	(16.7%)	4	(21.1%)	
なし		5	(14.2%)	16	(45.7%)	

■HER2 発現率の検討

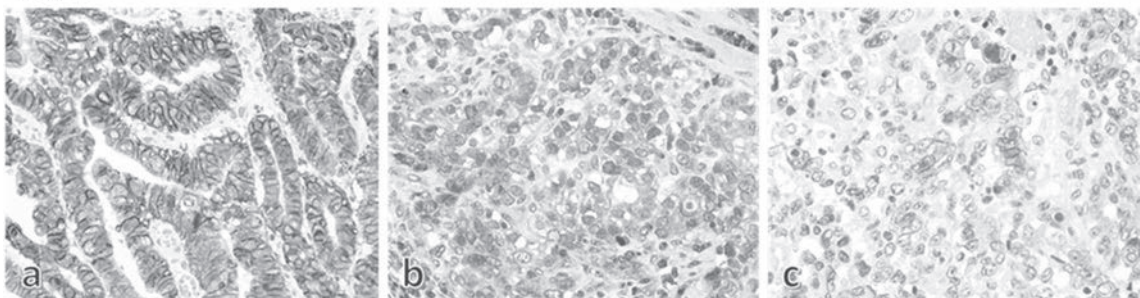
胎児性形質胃癌および対照症例で HER2 の免疫染色を施行し、HER2 発現がどのくらいの頻度でみられるかを検討した。HER2 の判定は癌取扱規約にもとづき、「3(陽性)」、「2(保留)」、「1(陰性)」、「0(陰性)」の4スコアで評価を行った。HER2 陽性を示した代表的な組織像を図4に示す。「2(保留)」症例について、in situ hybridization 法は施行していないため、本研究は HER2 スコア「3(陽性)」のみを陽性とした。

染色結果を表6に示す。今回、胎児性形質胃癌および対照症例で、HER2 発現において有意差は見られなかった。HER2 を発現した組織型は、高分化～中分化腺癌成分が3症例、低分化腺癌成分が2症例、胎児消化管類似胃癌成分が1症例であった。

表6. 染色結果まとめ

HER2	本研究症例(n=35)	対照症例(n=35)
3+	6	6
2+	1	1
1+	3	5
0	25	23

図4

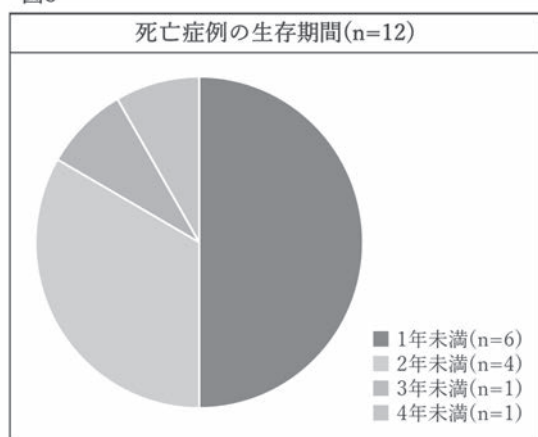


a : HER2 免疫染色「3(陽性)」の像。癒合状腺管構造を呈して増殖する中分化腺癌領域の腫瘍細胞に強い完全な細胞膜陽性像を認める。**b** : HER2 免疫染色「2(保留)」の像。胎児消化管上皮類似胃癌の特徴を示す領域の腫瘍細胞に弱～中等度の完全な細胞膜陽性像を認める。**c** : HER2 免疫染色「1(陰性)」の像。腫瘍細胞が孤在性に浸潤性増殖する低分化腺癌領域の腫瘍細胞に弱い不完全な細胞膜陽性像を認める。

■再発，生命予後の検討

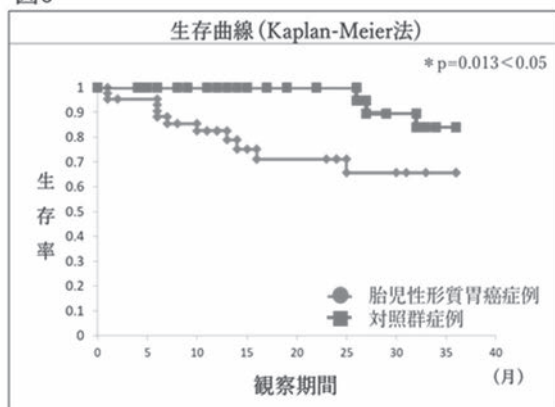
再発，予後に関して臨床情報から取得したデータをもとに解析を行った。観察期間は2か月から96か月，平均25か月であった。死亡例は12例，再発生存例は4例，無再発生存例は23例であった。死亡症例には再発後死亡症例が6例含まれていた。死亡例の生存期間は1年未満が6例，2年未満が4例，3年未満が1例，4年未満が1例で，50%は発症後1年以内に死亡していた(図5)。

図5



また，観察期間を3年目までとして生存曲線を作成したところ，胎児性形質胃癌症例は通常型胃癌の症例に比べて，有意に予後不良で，15か月以内に亡くなった症例が多いという結果が得られた(図6)。

図6



D. 考察

胎児性形質胃癌は，現行の癌取扱規約では組織学的特徴にしたがって個別に分類されているが，WHO分類ではAFP蛋白産生能を重視してAFP産生胃癌としてまとめられている。先行研

究および本研究にてAFP非産生の胎児性形質胃癌が一定の割合で存在し，組織学的でも典型的な組織像を示さず，分化型腺癌の形態のみを示す胎児性形質胃癌が存在したことから，適切な診断・理解のため，この領域の再分類が必要と考えられる。

胃癌における胎児性形質胃癌の割合は約3%程度と一般的にまれな腫瘍であり，日常診断にて遭遇する機会は少ない。今回の検討で，原発巣にて典型的な組織型のみを示すものは少なく，大部分が肝様腺癌，胎児消化管類似胃癌，低分化型腺癌など多彩な腫瘍型が様々な割合で混在する組織型を示した。表3に示すように，胎児性形質胃癌は肝様腺癌や胎児消化管類似胃癌など多彩な組織型が不規則に混在する組織像を呈する特徴があると考えられ，通常型胃癌ではみられない多彩な分化を示す腫瘍型の混在を認める場合，HE染色所見で胎児性形質胃癌を疑う契機の一つになる。

本研究でのSALL4，AFP，GPC3，CLND6のそれぞれ免疫染色における感度は94.9%，46.1%，43.6%，64.1%の結果であり，先行研究でのSALL4が最も発現頻度が高かったという結果に矛盾しなかった。一般的に胎児性形質胃癌における胎児性癌マーカーの発現は混在する組織型によって発現頻度が変わるため，胎児性形質胃癌全体としての胎児性癌マーカー陽性率は報告によって異なっている。例えば肝様腺癌領域における胎児性癌マーカー陽性率はSALL4:47%，AFP:80%，GPC3:56%であるのに対して，胎児消化管類似胃癌領域ではSALL4:72%，AFP:45%，GPC3:83%といった報告である。したがって，胎児性形質胃癌のスクリーニングには感度が高いSALL4抗体を用いる事が適切であるが，胎児性形質胃癌の診断には複数の胎児性癌マーカーを用いる事が適当である。

今回，リンパ節転移巣での組織型とSALL4発現を検討し，胎児性形質性を有する成分が転移巣に高率に観察された。症例によっては原発巣でのSALL4陽性領域が腫瘍全体の10%程度の症例でも，リンパ節転移巣ではSALL4陽性の胎児性形質が転移巣を占める症例が観察され，多彩な原発巣腫瘍成分の中でも選択的に胎児性形質胃癌成分が転移していることが示唆された。この結果は胎児性形質が小領域でも認められた場合，脈管侵襲やリンパ節転移のリスクが高いことを示唆している。したがって，胃癌切除例などで典型的な胎児性形質胃癌の組織像を小領域でも認めた場合，SALL4染色など胎児性癌マーカーによる積極的なスクリーニングが重

要と考えられる。

深達度割合を一致させて比較解析した脈管侵襲についての検討では、有意差をもって胎児性形質胃癌での高度の静脈侵襲が観察された。この結果は胎児性形質胃癌が高頻度に肝転移をきたすという特徴を支持する結果であった。

胎児性形質胃癌の HER2 発現における検討を行った近年の報告中では、胎児性形質胃癌症例では 38% に HER2 発現がみられたと記載されていたが、本研究では HER2 発現率は 17.1% と低めの発現率であった。胎児性形質胃癌の中では、肝様腺癌および胎児消化管類似胃癌の組織成分よりも、分化型腺癌成分での HER2 発現が比較的高いと報告されていたが、今回の研究でも HER2 陽性を示した 6 症例中、5 症例が分化型腺癌であり、過去の報告に矛盾しない結果であった。治療抵抗性の胎児性形質胃癌において、HER2 発現の特徴がある場合、新たな治療法選択が期待されるが、HER2 発現の頻度解析に関しては今後もさらなる症例集積が必要と考える。

生存分析の結果は死亡症例の 50% が 1 年未満と予後不良な数値を示していた。観察期間が短い症例が多く、今後の症例集積と長期の経過観察が必要と思われた。

今回の研究の限界については、症例数の少ない点、観察期間の短い症例が多かった点が挙げられる。また、より精度の高い比較検討のためには、対照症例で胎児性癌マーカー陰性の確認が必要であったと思われる。

E. 結論

胎児性形質胃癌は静脈侵襲が高度で予後不良な結果が示された。胎児性形質胃癌は肝様腺癌や胎児消化管上皮類似胃癌など多彩な組織型が不規則に混在する組織像を示す傾向にあり、HE 染色にて小領域でも胎児性形質胃癌を疑う所見を認めた場合、SALL4 染色をはじめとする胎児性癌マーカーによる積極的なスクリーニングが重要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 添田李子, 伊東正博, 三原裕美, 三浦史郎, 平山昂仙, 竹下浩明: (一般演題ポスター) 胎児型形質を有する胃癌の臨床病理学的特徴. 第 74 回国立病院総合医学会. 2020. 10. 17-11. 14 (Web).

本研究課題は長崎医療センター倫理審査委員会にて承認を得た。

(承認番号: 2020152)

<参考文献>

- 1) 日本胃癌学会/編: 胃癌取り扱い規約. 第 15 版, 金原出版, 東京, 2017.
- 2) 深山正久, 大倉康男: 腫瘍鑑別アトラス「胃癌」第 2 版 文光堂, 2015.
- 3) 山澤 翔, 牛久 哲男. 胃: 胎児消化管類似癌・肝様腺癌. 胃と腸 55(4): 421-424, 2020.
- 4) 牛久哲夫, 深山正久. Glypican3, SALL4 発現から見た AFP 産生胃癌の再検討. 胃と腸 45(12): 1950-1958, 2010.
- 5) Fujimoto et al. HER2 is frequently over expressed in hepatoid adeno-carcinoma and gastric carcinoma with enteroblastic differentiation: a comparison of 35 cases to 334 gastric carcinomas of other histological types. J Clin Pathol 71: 600-607, 2018.
- 6) Kuroda et al. Clinicopathologic study of 10 cases of gastric adenocarcinoma with hepatoid of enteroblastic differentiation. Pol J Pathol 69(2): 128-135, 2018
- 7) Yamazawa et al. Gastric cancer with primitive enterocyte phenotype. An Aggressive subgroup of intestinal-type adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 41(7): 989-997, 2017
- 8) Bozkaya et al. Clinicopathological and prognostic characteristics in patients with AFP-secreting gastric carcinoma. Mol Clin Oncol 7(2): 267-274, 2017
- 9) 夕部 由規謙ら. 胃原発胎児消化管上皮類似癌の 2 例. 日臨外会誌 78(12): 2652-2657, 2017.
- 10) Murakami et al. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation: a study of 29 cases. Gastric Cancer 19: 498-507, 2016.
- 11) Matsumoto et al. Clinicopathological: Features of alpha-fetoprotein producing Early gastric cancer with enteroblastic Differentiation. World J Gastroenterol. Sep 28; 22(36): 8203-8210, 2016.
- 12) Yang et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. Gastroenterol Res Pract 2014: 140587, 2014.

当院における侵襲性感染症の発生動向

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2020年12月までの登録症例は男性21例、女性10例、小児3例、成人28例。年齢は小児1歳から2歳、成人は23歳から101歳（平均63歳）。肺炎球菌27株の莢膜血清型は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。2020年に発生したIPD4例の血清型については今後検査予定である。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2020年12月までに当院で診断された13症例を対象とした。STSSの死亡率は13例中6例で46%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 平山和登

臨床検査技師長 染矢賢俊

（研究協力者）

富山県衛生研究所

所長 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

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。2020年に発生したIPD4例について新型コロナの影響で感染研での血清型の検査ができなかったため、来年以降に検査を行う予定である。

対象症例を表に示した。（表1）

表1. 対象症例

	総計	2015	2016	2017	2018	2019	2020
IPD 侵襲性肺炎球菌	31	5	5	8	6	3	4
STSS 劇症型溶血性連鎖球菌	13	-	2	3	5	0	3
IHD 侵襲性インフルエンザ桿菌	1	-	0	0	1	0	0
IMD 侵襲性髄膜炎菌	0	-	0	0	0	0	0

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2020年12月までに当院で診断された31症例を対象とした。また、STSS、IHD、IMDについては2016年9月から2020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21例、女性10例、小児3例、成人28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63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、

26 例は未接種だった。病型は、菌血症を伴う肺炎 17 例、菌血症のみ 9 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）	63歳	（1-101歳）
（<5歳）	3例	（10%）
（>65歳）	22例	（71%）
男性	21例	（68%）
ワクチン接種歴	5例	（16%）
病型		
肺炎＋菌血症	17例	（55%）
菌血症	9例	（29%）
髄膜炎＋菌血症	5例	（16%）
基礎疾患		
免疫不全	12例	（39%）
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	血清型	基礎疾患	転帰
1	2015.2	74	あり（PPSV23）	23A*	肺炎後	軽快
2	2015.6	74	なし	23F	DM、慢性腎不全	軽快
3	2015.7	1	なし	19A	—	軽快
4	2015.10	78	なし	19A	DM、気管支喘息	軽快
5	2015.12	78	なし	6C*	パーキンソン病	軽快
6	2016.4	75	なし	10A	腎臓癌術前	軽快
7	2016.4	81	なし	23F	前立腺癌	軽快
8	2016.4	71	なし	7C*	慢性心不全	軽快
9	2016.5	58	なし	10A	濾胞性リンパ腫	軽快
10	2016.6	74	なし	19A	自己免疫性肺炎	軽快
11	2017.2	76	あり（PPSV23）	3	慢性腎臓病	軽快
12	2017.4	23	なし	12F	—	軽快
13	2017.4	76	なし	20	—	軽快
14	2017.4	36	なし	11A/E	—	軽快
15	2017.5	79	なし	15A*	肺癌	軽快
16	2017.8	76	なし	16F*	前立腺肥大症、両側腎臓癌	軽快
17	2017.9	92	なし	15C*	高血圧	軽快
18	2017.12	31	なし	12F	高血圧	軽快
19	2018.1	37	なし	20	—	軽快
20	2018.2	2	あり（PCV13）	15A*	気管支喘息、全脳梁離断術シャント術	軽快
21	2018.4	68	なし	12F	大腸癌腫 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	軽快
22	2018.7	69	不明	12F	高血圧	死亡
23	2018.11	51	なし	10A	高血圧症、脳血管障害、うつ病、十二指腸潰瘍、糖尿病、精巣上対炎	軽快
24	2018.11	81	あり（PPSV23）	16F*	A型重篤VSDの術後、心室中隔瘤、糖尿病、慢性C型肝炎	死亡
25	2019.3	101	不明	20	大腸骨骨折術後 右下腿蜂窩織炎	軽快
26	2019.4	2	あり（PCV13）	15B (PCV13でカバーされない)	—	軽快
27	2019.5	78	なし	23A*	2016年肺がん術後 下咽頭癌部がん化学療法、放射線治療 胃ろうあり	軽快
28	2020.1	69	なし	—	免疫抑制剤使用、2型糖尿病、関節リウマチ、高血圧、慢性腎臓病、無顆粒球症	軽快
29	2020.3	69	なし	—	原発性肺がん、甲状腺がん術後、前立腺肥大症、特発性血小板性紫斑病、慢性腎臓病、SLE、関節リウマチ	軽快
30	2020.4	85	不明	—	全身性浮腫、高プロブリン、正球性正色性貧血、抗酸菌血症、多発性骨髄腫	軽快
31	2020.8	97	不明	—	胆管がん 胆管ステント 右胸水あり	軽快

*：23 価肺炎球菌ワクチンでカバーされない血清型

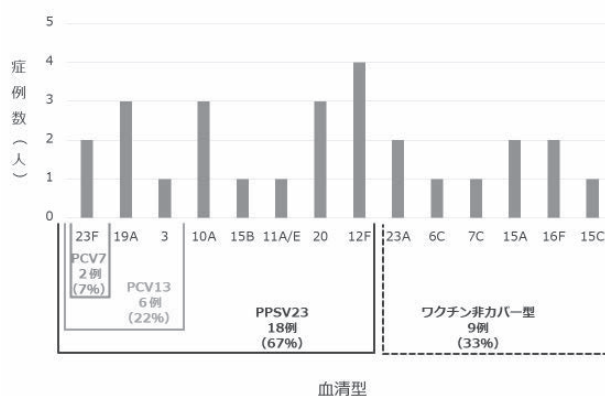
肺炎球菌の莢膜血清型は 12F 型は 4 株であり、19A 型、10A 型、20 型はそれぞれ 3 株であり、23F 型、23A 型、15A 型、16F 型はそれぞれ 2 株、15B 型、6C 型、7C 型、3 型、11A/E 型、15C 型はそれぞれ 1 株であった。

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。ワクチンと莢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莢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
（2019 年までの 27 症例）



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 67 例であった。そのうち重症化し STSS となった症例は 13 例（19%）であった。

STSS については、男性 5 例、女性 8 例。年齢は、51 歳から 90 歳（平均 67 歳）であった。病型は、菌血症を伴う壊死性筋膜炎が 4 例、菌血症のみの症例は 9 例であった。

また、基礎疾患については、10 例中 11 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、13 例中 6 例で死亡しており致死率は 46%であった。また、A 群の致死率は 57%であり、G 群の致死率は 33%であった。（表 3-1 表 3-2）

表 3-1. STSS 症例のまとめ①

	STSS 13例		菌血症 (STSS以外) 54例		P
年齢（平均）	67歳	(51-90歳)	71歳	(0-101歳)	ns
女性	8例	(62%)	27例	(50%)	ns
病型					
壊死性筋膜炎＋菌血症	4例	(31%)	2例	(4%)	<0.05
菌血症のみ	9例	(79%)	50例	(92%)	<0.05
髄膜炎＋菌血症	0例	(0%)	2例	(4%)	ns
基礎疾患					
あり	11例	(85%)	51例	(94%)	ns
転帰					
死亡	6例	(46%)	2例	(4%)	<0.05

表 3-2. STSS 症例のまとめ②

A 群

症例	発症日	年齢	性別	菌種	群	診断	基礎疾患	転帰	emm 遺伝子
1	2016.12.27	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
2	2017.10.12	70	女	<i>S.dysgalactiae</i>	A	多臓器不全	子宮頸癌	死亡	emm11.0
3	2018.2.26	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	軽快	emm3.95
4	2018.6.30	49	男	<i>S.pyogenes</i>	A	左前腕蜂窩織炎 DIC	基礎疾患なし (検診で高血圧、肝機能 以上異常あり)	軽快	emm12.7
5	2018.9.6	33	女	<i>S.pyogenes</i>	A	咽頭痛からの発熱 多臓器不全	妊娠23週 胎児死亡	死亡	emm1.0
6	2018.9.15	73	女	<i>S.pyogenes</i>	A	マムシ咬傷	高血圧	死亡	emm89.0
7	2020.7.10	41	男	<i>S.pyogenes</i>	A	右ひじ肘関節炎 発 熱	基礎疾患なし	軽快	emm4.0

G 群

症例	発症日	年齢	性別	菌種	群	診断	基礎疾患	転帰	emm 遺伝子
1	2016.9.27	79	女	<i>S.dysgalactiae</i>	G	左下腿壊死性筋膜炎	脳梗塞、心房細動	軽快	stG6792.3
2	2017.2.10	89	男	<i>S.dysgalactiae</i>	G	左下腿壊死性筋膜炎	左肺動脈性心不全	死亡	stG2078.0
3	2017.5.24	90	女	<i>S.dysgalactiae</i>	G	右下腿壊死性筋膜炎	脳腫瘍術後 認知症	軽快	stG245.0
4	2018.11.9	84	男	<i>S.dysgalactiae</i>	G	誤嚥性肺炎、IE疑い、 尿路感染症	慢性心不全、脳梗塞、頭 癌性肺炎、下腿蜂窩織炎	軽快	stG6792.3
5	2020.2.21	87	女	<i>S.dysgalactiae</i>	G	発熱、意識障害、敗 血症性ショック	肝機能障害、腎臓増設後 GERD 認知症、慢性胃炎 不眠症、アレルギーー蕁 麻疹	死亡	stG485.0
6	2020.7.28	91	男	<i>S.dysgalactiae</i>	G	発熱、右片側性胸水、 皮膚天疱瘡	慢性心不全、高血圧、神経 障害性脱、不安神経症	軽快	stG485.0

emm 遺伝子の結果は、A 群の 7 例は emm3 が 2 例、emm1, emm11, emm12.7, emm89, emm4 がそれぞれ 1 例であった。また G 群の 6 例は stG6792 が 2 例、stG485 が 2 例、stG2078, stG245 がそれぞれ 1 例であった(表 3-2)

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 4)

表 4. 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

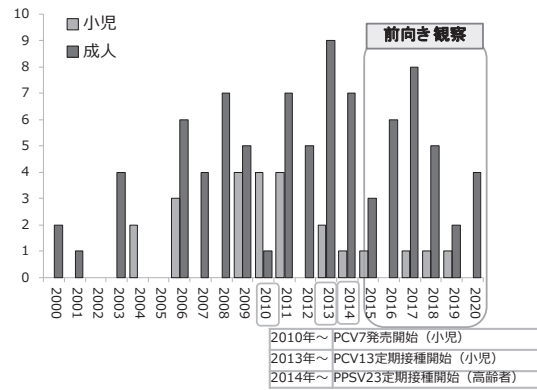
莢膜血清型の結果は *H. influenzae* non-typable (NTHi: 無莢膜型インフルエンザ菌) であった。

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は減少は認められていない。(図 2)

図 2. 当院の IPD 患者数の推移



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

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

また当院のワクチンのカバー率は PCV7, PCV13 は年々減少傾向にあるが、PPSV23 は 2015 年から 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

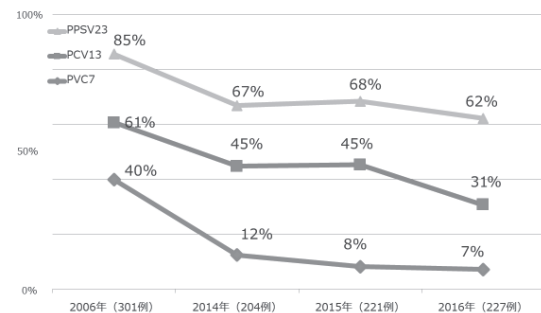
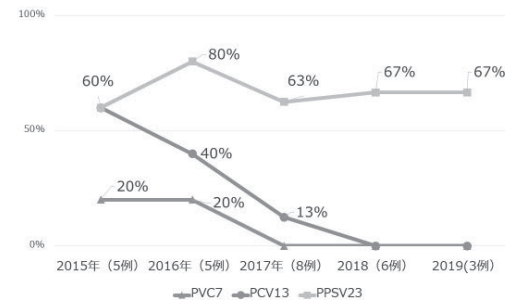


図 4. 当院のワクチンのカバー率の推移



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

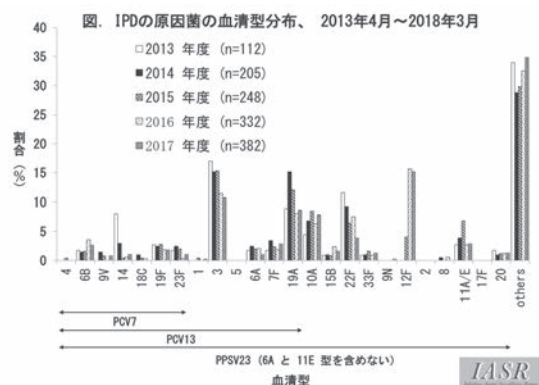


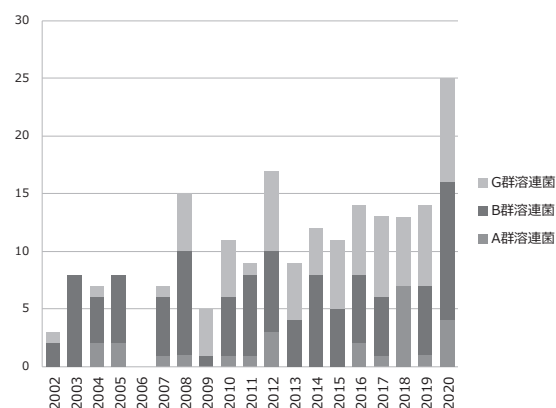
図6. 当院も含めた全国の血清型12Fの分離状況



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。寺尾らは血清型M1(*emm1*遺伝子)およびM3(*emm3*遺伝子)由来株から、それぞれGASの組織への付着・侵入に寄与するFbaAおよびFbaBを見出したことにより*emm1*, *emm3*の重症化機構の解明を

行っている。

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 4 例は emm89, emm12, emm11, emm4 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 と stG485 が 2 例ずつであり、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

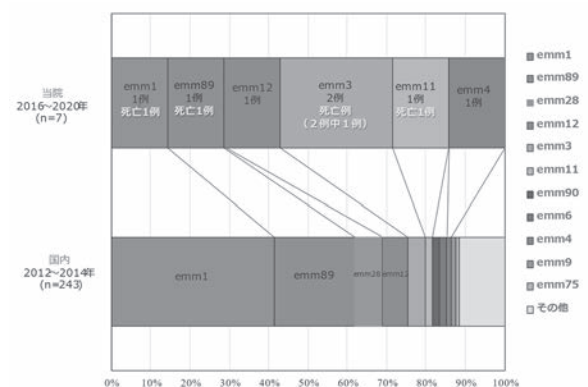
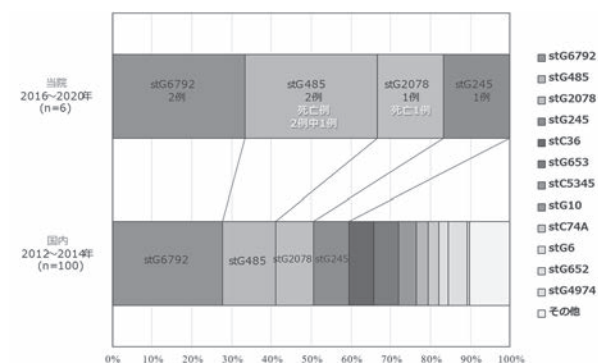


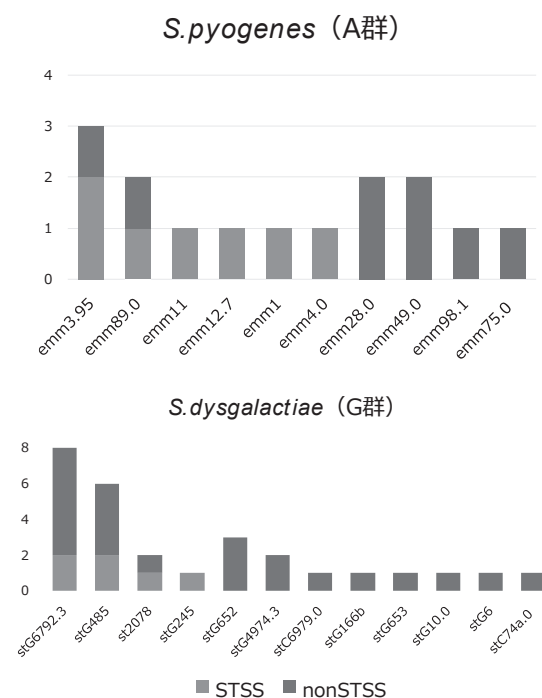
図 8-2. 国内と当院で分離された G 群の emm 遺伝子型の比較



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こ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、病原性因子の変化を前向きに評価していきたい。

また、侵襲性インフルエンザ桿菌感染症について対象期間内で 1 例 *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) 江島 遥, 山本和子, 山川 徹, 松尾恵里, 藤野達也, 大石和徳, 常彬, 山本一美: 肺炎球菌ワクチン接種 1 年後に発症した侵襲性肺炎球菌感染症の 1 症例. 第 69 回国立病院総合医学会. 札幌, 2015. 10. 2.
- (2) 江島 遥, 山川 徹, 松尾恵里, 藤野達也: 肺炎球菌ワクチン接種 1 年後に発症した侵襲性肺炎球菌感染症の 1 症例. 平成 27 年度 日臨技九州支部医学検査学会. 鹿児島, 2015. 11. 15.
- (3) 江島 遥, 山川 徹, 松尾恵里, 山本和子: 23 価肺炎球菌ワクチン接種後に血清型 23A による侵襲性肺炎球菌感染症を発症した 1 症例. 第 27 回臨床微生物学会. 仙台, 2016. 1. 31.
- (4) 江島 遥, 山川 徹, 松尾恵里, 藤野達也, 沖茂彦, 山崎一美, 山本和子, 藤岡ひかる: 肺炎球菌ワクチン接種後に侵襲性肺炎球菌感染症を発症した 1 症例. 日本医療マネジメント学会第 16 回長崎支部学術集会. 長崎, 2016. 2. 6.
- (5) 江島 遥, 松尾恵里: 当院における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の莢膜血清型分離状況. 第 28 回臨床微生物学会. 長崎, 2017. 1. 22.
- (6) 江島 遥, 岩永真悟, 山口奈々, 大石和徳, 常琳, 池辺忠義, 山崎一美: 当院の侵襲性肺炎

球菌感染症 (IPD) 劇症型溶血性連鎖球菌感染症 (STSS) における分離状況の検討. 第 30 回臨床微生物学会. 東京, 2019. 2. 2.

<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 月 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)
- 10) 寺尾 豊: A 群レンサ球菌感染症の重症化機構の解明. 日本細菌学雑誌, 2008

くも膜下出血症例の発症時 CT における血腫分布と予後の検討

脳神経外科・医師（レジデント） 塩崎 絵理

研究要旨：【背景】くも膜下出血（SAH）の重要な合併症である脳血管攣縮への関与を CT での血腫の厚さで分類した Fisher の CT 分類は古くより用いられている。これを細分化し脳血管攣縮や水頭症のリスクを scoring する研究も数多く報告されているが、煩雑である。【目的】我々は動脈瘤破裂による SAH の血腫分布に注目した。CT での血腫分布を機能予後に関連するように simple に分類することを目的とした。【方法】2010 年 1 月から 2020 年 4 月までに当院に入院した動脈瘤破裂による古典的 Fisher group3 の SAH 患者を対象とし、発症 24 時間以内の CT における血腫分布と症候性血管攣縮（SVS）、正常圧水頭症（NPH）の発症の有無との関連を検討した。くも膜下腔の血腫分布は独自に Group A, B, C に分類した。【結果】対象症例は 269 例であり、SVS は 40 例（14.9%）、NPH は 109 例（39.8%）にみとめた。SVS をきたした症例は Group A, B, C の順に 0/16 例（0%）、8/122 例（6.56%）、32/131 例（24.43%）となり有意差をみとめた（ $p < 0.001$ ）。また、NPH をきたした症例は Group A, B, C の順に 3/16 例（18.75%）、32/122 例（26.23%）、72/131 例（54.96%）となり、有意差をみとめた（ $p < 0.001$ ）。【考察】本研究のように SAH の CT 所見を皮質への分布に着目して 3 つに分類した報告は渉猟しうる限りではこれまでにない。今回の分類においては、SVS、NPH の双方に有意な相関をみとめた。発症早期の時点での SAH の広汎な分布は血腫量の多さを反映しているものと考えられる。【結語】発症直後のくも膜下腔の血腫分布範囲により分類することで、SVS や NPH の発症を予測しうると考えられる。

（共同研究者）

諸藤陽一，川原一郎，小川由夏，原口渉，
小野智憲，本田和也，伊藤健大，堤圭介

A. 研究目的

くも膜下出血は依然死亡率の高い疾患であり、急性期に死亡する例を除いても 30-40%は重度の後遺症をきたしうる¹⁻²⁾。治療薬の進歩により減少はしているものの脳血管攣縮による死亡や機能予後低下をきたすことも少なくない。

くも膜下出血（SAH）における脳血管攣縮の予測因子として、くも膜下腔の血腫の厚さを 1980 年に Fisher らが発表してから約 40 年間、Fisher による CT 分類が広く用いられている³⁾。一方で、CT により診断可能な SAH の大部分は Fisher group3 以上であり、これを機能予後に関連するように分類することは臨床的に有用であると考えた。そこで今回我々は、SAH における血腫分布が脳血管攣縮や水頭症などに与える影響について検討することとした。

B. 研究方法

＜研究デザイン＞後方視的観察研究

＜対象＞

2010 年 1 月から 2020 年 4 月までに当院で治

療した動脈瘤破裂による古典的 Fisher group3 の SAH 患者を対象とした。発症より 24 時間以内に CT を撮像した症例に限って検討した。搬送前に CT を撮像されている症例では前医の CT を評価対象とした。入院中の死亡例、48 時間以降の待機手術例、SAH の再発症例、発症前から水頭症がありシャントを施行されていた症例、外傷を併発した例を除外した。

＜調査項目＞

対象者の年齢、鎮静前の Hunt and Kosnik grade、WFNS grade、退院時の modified Rankin Scale (mRS)、治療内容、症候性脳血管攣縮（SVS）の有無、正常圧水頭症（NPH）の有無を診療録より調査した。画像所見より動脈瘤の部位および血腫分布を調査した。

・血腫分布

くも膜下腔の血腫分布、脳室内逆流の有無、脳実質内血腫の有無、Sylvian hematoma の有無、硬膜下血腫の有無、鋳型状脳室内血腫の有無くも膜下腔の血腫分布に関しては以下のように定義し分類した。

Group A：半球間裂やシルビウス裂の 1/2 より外側に SAH がなく、鞍上槽や迂回槽に局限するもの

Group B：シルビウス裂や半球間裂の 1/2 より

外側に SAH があるが円蓋部の皮質脳溝には SAH が及んでいないもの

Group C : 円蓋部の皮質脳溝にまで SAH があるもの。

円蓋部への SAH の有無は中大脳動脈領域の脳梗塞範囲を分類する ASPECTS で M4-6 を評価する断面と同様とし、皮質脳溝に SAH があるか評価した。(Figure1)

・転帰

NPH については半年以内にシャント術を行った症例を水頭症有りと判断した。SVS に関しては頭痛のみの症例は含めず、神経学的変動を伴った例や血管攣縮による梗塞巣を認めた例を SVS 有りと判断した。

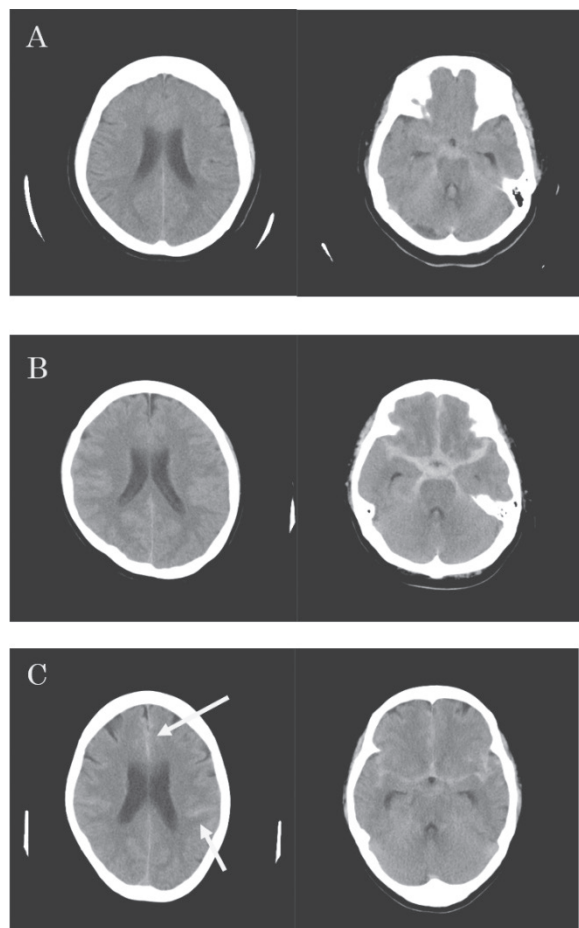


Figure1. Proposed SAH CT rating scale. These CT scans demonstrate group A-C. Group A: SAH is localized around the circle of Willis. SAH is unable to detect in the lateral side of the Sylvian fissure nor the interhemispheric fissure. Group B: SAH distributes to the lateral side of the Sylvian fissure or the interhemispheric fissure but unable to detect in the convexity cortical sulcus. Group C : Diffuse SAH spread to the convexity cortical sulcus (arrow).

・治療内容

急性期管理としては発症から 14 日目まで血管攣縮予防をおこなった。術翌日より塩酸ファスジル静注、シロスタゾール内服を行った。画像上の血管攣縮所見を認めた際はオザグレル持続投与を併用した。コイリング症例ではオザグレルあるいは塩酸ファスジルを術当日または翌日より開始し、症例によっては併用し、シロスタゾール内服も行った。症例によっては他の抗血小板薬を使用した。クリッピング、コイルいずれにおいても血腫が厚い際にはウロキナーゼ髄注を行い、SVS をきたした際には塩酸ファスジル動注を行った。画像所の血管攣縮が強い場合や症状が残存する場合には治療期間を延長した。

<評価項目>

主要評価項目；

血腫分布（くも膜下腔の血腫分布、脳室内逆流の有無、脳実質内血腫の有無、Sylvian hematoma の有無、硬膜下血腫の有無、鋳形状脳室内血腫の有無）と SVS 発症とに関連があるか

副次評価項目；

上記血腫分布と NPH 発症とに関連があるか

<統計学的解析>

2 群間の比較には Fisher's exact test, 他群間の比較には Chi-square's test を用いて χ^2 検定を行った。P value <0.05 を有意差ありと判定した。

C. 研究結果

対象期間内に当院に入院した脳動脈瘤破裂による SAH は 411 例で、対象に該当したのは 269 例であった。対象症例の内訳は Table1 にあたる。SVS 症例は 40 例 (14.9%)、NPH 症例は 109 例 (39.8%) であった。今回独自に分類したくも膜下腔の血腫分布は Group A が 16 例 (5.9%)、Group B が 122 例 (45.4%)、Group C が 131 例 (49.0%) であった。その他、脳室内逆流を認める症例が 185 例 (68.8%)、脳実質内血腫を認める症例が 49 例 (18.2%)、Sylvian hematoma を認める症例が 25 例 (9.3%)、硬膜下血腫を認める症例が 7 例 (2.6%)、鋳形状脳室内血腫を認める症例が 15 例 (5.6%) であった。

Table1. Clinical characteristics and radiological features of participants

Variable	n (%)
Age	27-94 (median: 64)
Hunt & Kosnik grade	
I	11 (4.1%)
II	105 (39.0%)
III	77 (28.6%)
IV	56 (20.8%)
V	20 (7.4%)
WFNS grade	
I	62 (23.0%)
II	9 (3.3%)
III	22 (8.2%)
IV	49 (18.2%)
V	43 (16.0%)
Treatment	
clipping	211 (78.4%)
coiling	58 (21.6%)
Symptomatic vasospasm	40 (14.9%)
Shunt dependent hydrocephalus	107 (39.8%)
Modified Rankin Scale	
0	92 (34.2%)
1	55 (20.4%)
2	26 (9.7%)
3	23 (8.6%)
4	30 (11.2%)
5	43 (16.0%)
Location of the aneurysm	
Anterior circulation	243 (90.3%)
Posterior circulation	26 (9.7%)
Distribution of SAH	
Group A	16 (5.9%)
Group B	122 (45.4%)
Group C	131 (49.0%)
Reflux to the ventricle	185 (68.8%)
Intraparenchymal hemorrhage	49 (18.2%)
Sylvian hematoma	25 (9.3%)
Subdural hematoma	7 (2.6%)
Massive IVH	15 (5.6%)

SAH の分布と SVS の関係を調べると、SVS をきたした症例は GroupA, B, C の順に 0/16 例 (0%), 8/122 例 (6.56%), 32/131 例 (24.43%) となり、有意差をみとめた ($p < 0.0001$)。一方で脳室内逆流と SVS に関しては有意差はみとめなかった ($p = 0.46$)。脳実質内血腫, Sylvian hematoma, 硬膜下血腫に関しても SVS 発症の予測因子としては有意差はみとめなかった。鋳型状血腫については SVS 発症は 1/15 例 (6.67%) であったが、鋳型状血腫を有さない症例における SVS 発症は 39/254 例 (15.35%) で逆の相関が得られた。(Table2)

SAH の分布と NPH の関係を調べると、NPH をきたした症例は GroupA, B, C の順に 3/16 例 (18.75%), 32/122 例 (26.23%), 72/131 例

(54.96%) となり、有意差をみとめた ($p < 0.0001$)。また、脳室内逆流, 脳実質内血腫, Sylvian hematoma, 鋳型状脳室内血腫に関してもこれらを有する症例で NPH の発症が有意に多かった。硬膜下血腫に関しては有意差は得られなかった。(Table3)

D. 考察

本研究では動脈瘤破裂による SAH の発症時の画像所見を血腫分布により分類し、SVS, NPH 発症との関連性を検討した。中でも SAH の分布に関しては独自に新たに 3 つに分類して評価し、SVS と NPH の双方に有意な相関をみとめた。また、脳室内逆流, 脳実質内血腫, Sylvian hematoma, 鋳型状脳室内血腫を有する症例で NPH 発症が有意に多いという結果であった。

血管攣縮や水頭症のリスクファクターに関しては多くの研究が報告されている。Fisher らが脳槽の厚い血腫が高率に血管攣縮をきたすとして CT 分類を報告している。また、CT のくも膜下腔の血腫量を測定したり⁴⁾、CT 値を測定⁵⁻⁶⁾したりして血管攣縮との有意な相関が得られたとの報告もあるが、煩雑であり普遍性に欠ける。本研究のように SAH の CT 所見を皮質への分布に着目して 3 つに分類した報告は渉猟しうる限りではこれまでになく、新たな試みである。

Fisher の CT 分類では、血管攣縮のリスク評価として脳室内や実質内血腫の有無を含めていない³⁾のに対し、脳室内出血の有無が脳血管攣縮に関与する⁷⁾として Frontera らが modified Fisher grade を発表している⁸⁾。本研究においては IVH に関しては鋳型状血腫とそれ以外の脳室内逆流症例に分けて検討したが、いずれにおいても症候性血管攣縮との関与はみとめなかった。脳室内逆流に関しては第四脳室内へのわずかな逆流から側脳室内に血腫が及ぶ症例まで幅広く含めはいるが、鋳型状血腫に関してはむしろ症候性血管攣縮と負の相関をみとめた。今回、血管攣縮に関しては angiographical vasospasm の有無ではなく、症候性に転じたものを評価しており、もともと鋳型状血腫のある症例で重度の意識障害がある場合には神経所見の変動が明らかではなかった可能性もある。

水頭症に関しては、様々な scoring が報告されており、脳室内血腫の有無や発症時の血腫量や脳室内血腫, 急性水頭症などが要因として挙げられる⁹⁻¹⁰⁾。本研究においても脳室内逆流や鋳型状脳室内血腫は NPH と有意な相関をみと

め過去の報告と同様の結果であった。

本研究においては皮質脳溝への SAH の分布に着目して分類した。発症直後の CT で円蓋部皮質まで SAH が分布する症例は遠位前大脳動脈瘤など末梢部の動脈瘤でない限りは基底槽を中心にびまん性に厚い血腫を呈している症例ばかりであった。薄い血腫であっても時間経過とともに SAH は皮質へと分布していくが、本研究では発症 24 時間以内に対象を限定している。発症早期の時点での円蓋部への SAH 分布は血腫量を反映し、SVS や NPH 発症と有意な関連をみとめたと考える。

本研究における限界としては後ろ向き研究であり、症候性血管攣縮の診断や水頭症に対するシャント手術の適応は当時の主治医により判断されており診断上のバイアスは否めない。また、離島などからの搬送症例では前医の CT を利用で検討しているが、CT 精度の問題で特に若年層においては皮質の SAH を同定できていない可能性もある。また、交絡因子のバイアスを補正できていない。加えて単施設研究であり症例を増やしたさらなる検討が必要と考える。

Table2. Relating factors of symptomatic vasospasm

Radiographical features, n (%)	SVS -	SVS +	P value
SAH distribution			
Group A	16/16 (100)	0/16 (0.00)	
Group B	114/122 (93.44)	8/122 (6.56)	
Group C	99/131(75.57)	32/131 (24.43)	<.0001
Intraventricular reflux			
Yes	155/185 (83.78)	30/185 (16.22)	
No	74/84 (88.10)	10/84 (11.90)	0.46
Intraparenchymal hematoma			
Yes	42/49 (85.71)	7/49 (14.29)	
No	187/220 (85.00)	33/220 (15.0)	0.899
Sylvian hematoma			
Yes	22/25 (88.00)	3/25 (12.00)	
No	207/244 (84.84)	37/244 (15.16)	>0.999
Subdural hematoma			
Yes	7/7 (100)	0/7 (0.00)	
No	222/262 (84.73)	40/262 (15.27)	0.5988
Massive intraventricular hematoma			
Yes	14/15 (9.3)	1 /15 (6.67)	
No	215/254 (84.65)	39/254 (15.35)	<0.0001

Table3. Relating factors of shunt-dependent hydrocephalus

Radiographical features, n (%)	NPH-	NPH+	P value
SAH distribution			
Group A	13/16 (81.25)	3/16 (18.75)	
Group B	90/122 (73.77)	32/122 (26.23)	
Group C	59/131 (45.04)	72/131 (54.96)	<.0001
Intraventricular reflux			
Yes	99/185 (53.51)	86/185 (46.49)	
No	63/84 (75.00)	21/84 (25.00)	0.0008
Intraparenchymal hematoma			
Yes	13/49 (56.53)	36/49 (73.47)	
No	149/220 (67.73)	71/220 (32.27)	<0.0001
Sylvian hematoma			
Yes	8/25 (32.00)	17/25 (68.00)	
No	154/244 (63.11)	90/244 (36.89)	0.0044
Subdural hematoma			
Yes	5/7 (71.43)	2/7 (28.57)	
No	157/262 (59.92)	105/262 (40.01)	0.7064
Massive intraventricular hematoma			
Yes	1/15 (6.67)	14/15 (93.33)	
No	161/254 (63.34)	93/254 (36.31)	<0.0001

E. 結論

動脈瘤破裂によるくも膜下出血に関しても膜下腔の血腫分布を3 group に分類し、症候性血管攣縮や正常圧水頭症との有意な関連をみとめた。比較的 simple な分類であり、今後さらなる症例を蓄積することで臨床的に活用できる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

未定

<参考文献>

- 1) Schatlo B, Fung C, Stienen MN, et al. Incidence and Outcome of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: The Swiss Study on Subarachnoid Hemorrhage (Swiss SOS). Stroke. 2021 Jan;52(1):344-347.
- 2) Roquer J, Cuadrado-Godia E, Guimaraens L, et al. Short- and long-term outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2020 Sep 29;95(13)
- 3) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery. 1980 Jan;6(1):1-9.
- 4) Friedman JA, Goerss SJ, Meyer FB, et al. Volumetric quantification of Fisher Grade 3 aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel method to predict symptomatic vasospasm on admission computerized

- tomography scans. J Neurosurg. 2002 Aug;97(2):401-7.
- 5) Ishihara H, Oka F, Kawano R, et al. Hounsfield Unit Value of Interpeduncular Cistern Hematomas Can Predict Symptomatic Vasospasm. Stroke. 2020 Jan;51(1):143-148.
 - 6) Kanazawa T, Takahashi S, Minami Y, et al. Early prediction of clinical outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage using computed tomography texture analysis. J Clin Neurosci. 2020 Jan;71:144-149.
 - 7) Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. Stroke. 2001 Sep;32(9):2012-20.
 - 8) Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. Neurosurgery. 2006 Jul;59(1):21-7; discussion 21-7.
 - 9) Daou BJ, Khalsa SSS, Anand SK, et al. Volumetric quantification of aneurysmal subarachnoid hemorrhage independently predicts hydrocephalus and seizures. J Neurosurg. 2021 Feb 5:1-9.
 - 10) Yamada S, Nakase H, Park YS, et al. Discriminant analysis prediction of the need for ventriculoperitoneal shunt after subarachnoid hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012 Aug;21(6):493-7.

体位変換による苦痛軽減を目的とした踵骨3方向撮影補助具の検討

診療放射線部・診療放射線技師 富田 彩華

研究要旨：足根骨外傷の全体の60%を占める踵骨骨折は、高所からの転落により発生することが多く、胸腰椎など複数部位を受傷している場合が多い。踵骨のX線撮影は、軸位像、側面像、アントンセン I 像による3方向が基本的な撮影であり、2回の体位変換を必要とする。踵骨3方向撮影において、患者の体位変換による苦痛を軽減するため、また再現性の向上を目的とし、補助具作成をおこなった。当院の診療放射線技師23名がX線撮影用ファントムを用いて補助具なしとありの場合を撮影し、取得した画像から再現性の検討および撮影時間の評価をおこなった。補助具を用いることにより、仰臥位で3方向の撮影が可能であり、体位変換による苦痛は軽減されることが推測される。再現性を評価した画像比較では、軸位像では有意に低下、側面像では有意な差は認めず、アントンセン I 像では有意に向上した。撮影時間の比較では、ファントム撮影による検討のため、補助具の有用性は示されず、実臨床での評価が求められる。患者が体位変換をおこなわない利点、さらにはアントンセン画像の再現性が向上することを勘案すると補助具の使用は有用である。今後、臨床において使用できるよう補助具の改良を行い、最適な補助具の検討を続けていく。

(共同研究者)

島本 惟、吉田淳一、太田晃仁、前田裕介、
南出哲也、石田隆人、酒本 司、藤本俊史。

A. 研究目的

当院は、高度救命救急センターとして多くの救急患者の受け入れを行っている。その中でも、高エネルギー外傷でみられる高所からの転落外傷症例では、踵骨骨折をきたしやすく、10%は両側性と報告されている¹⁾。Caveらによると、踵骨骨折は足根骨外傷全体の60

%を占めるといわれている¹⁾。また、転落外傷では胸腰椎など、他の部位にも受傷をきたしやすく、検査する際に体位変換が困難である場合が多い。踵骨骨折を疑う場合、踵骨単純X線撮影(踵骨軸位、踵骨側面、アントンセン I 法の3方向)やX線CT検査により骨折の形態を把握し、術式を決定する。単純X線撮影において、軸位像は結節の内反位と踵部の幅の評価に用いられ、側面像では、高さの損失(ベーラー角の減少)および後距踵関節面の回旋評価に用いられる¹⁾。

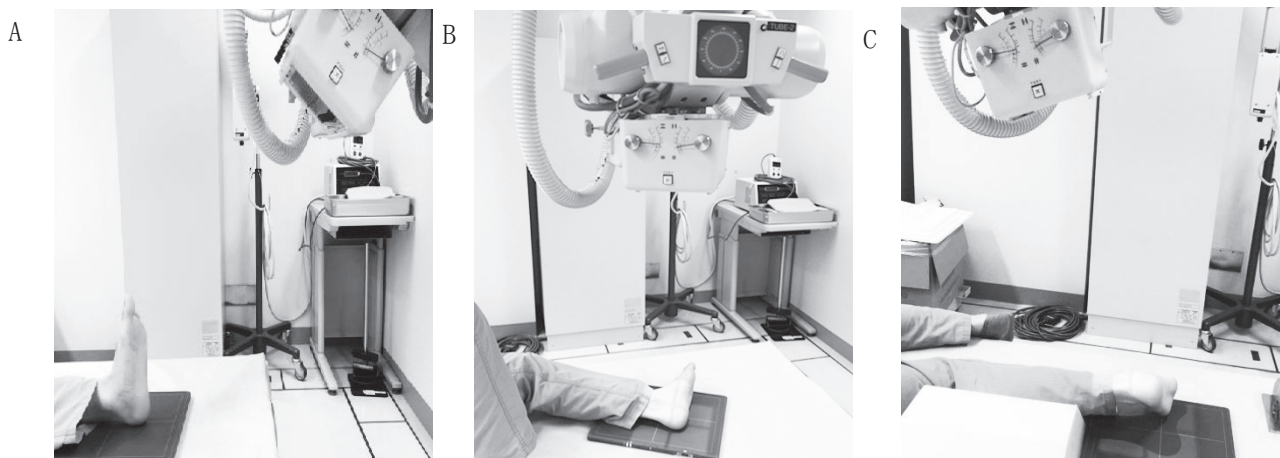


Fig.1 踵骨単純X線撮影方法

A：踵骨軸位撮影 B：踵骨側面撮影 C：アントンセン I 法撮影

ペーラー角とは、踵骨隆起の上縁に引いた線と前方突起および後関節面の最上部を結ぶ線でなす角度で作られ、踵骨骨折（関節陥没型）における転位の程度、整復の程度の評価に有用である²⁾。アントンセン I 法は、距踵関節面の骨折および転位の有無を観察し、骨折線が関節面に及ぶと平行線に破綻が描出され、骨折時の転位を把握することができる³⁾。術後の経過観察では、X線CT検査より放射線被ばくが少ない単純X線撮影で骨折部評価を行うため、毎回同じように撮影すること、すなわち再現性を担保する必要がある。当院の踵骨単純X線撮影の体位は、仰臥位にて下肢進展、足関節を背屈し、踵骨軸位像を撮影し (Fig. 1-A)、次に側臥位にて踵骨側面像を撮影し (Fig. 1-B)、最後に側臥位の状態から踵を30°上げてアントンセン I 法を撮影する (Fig. 1-C)。したがって、踵骨3方向を撮影するためには体位変換が2回必要となる。過去の研究において、補助具の使用は、足関節の屈曲角度、外旋角度の再現性を向上させることが可能であることが報告されている⁴⁾。しかし、アントンセン I 法単独についての検討がほとんどであり、3方向に対応する補助具については報告されていない。本研究では、3方向の踵骨単純X線撮影で体位変換が困難な症例に対し、体位を変えることなく撮影できる補助具の検討をおこなった。

B. 研究方法

B. 1 研究対象

単純X線撮影の再現性と撮影効率を検討するため、診療放射線技師23名（技師歴：1～31年）を対象とし、ファントムを使用した撮影をおこなった。



Fig. 2 X線撮影用下肢ファントム

B. 2. 1 使用機器

X線撮影装置は、(株)日立メディコ社製 DHF-1510H II を使用した。画像入力装置として、(株)富士フイルムメディカル社製 X線撮影専用 Flat Panel Detector CALNEO C Wireless (以下:FPD) を使用した。撮影対象として、人体を模した X線撮影用下肢ファントム (Fig. 2) を使用した。また、固定用のカセットホルダー (有) タカテック社製と、補助具の材料として発泡スチロール、アクリル板、スポンジ、テープを用いた。今回使用する下肢ファントムは、生体骨のように X線吸収があり、臨床を模試して撮影することができる人工骨の模型である。

B. 2. 2 補助具について

補助具は、X線吸収が少なく薄い発泡スチロールとアクリル板を使用し作成した (Fig. 3)。踵骨軸位の基準線となる第2趾と踵骨の中心を結ぶ線 (以下:足基準線) を合わせるための垂直線を補助具に示した。また、内田らは、アントンセン I 法撮影の補助具を作成し、再現性の向上、再撮影率の減少ができた⁴⁾と報告している。アントンセン I 法の足の外旋角度と X線入射角度は、内田らの報告で距踵関節が明瞭に描出できる角度を参考に補助具に示した。補助具の使用方法を Fig. 4 に示す。踵骨軸位撮影では、足基準線を補助具中央の垂直線に合わせ、X線を尾頭40度で入射させる (Fig. 4-A)。踵骨側面撮影では、足を FPD 側の端に配置し、足基準線が FPD と平行になるように足を背屈し位置を合わせた (Fig. 4-B)。アントンセン I 法撮影では、第4趾と踵の中心を結ぶ線を斜めの線 (27.3度外旋) に合わせた。



Fig. 3 作成した補助具

次に X 線を頭尾方向 18.6 度で入射するために
内外方向の斜めの線（赤矢印）に合わせた⁴⁾
(Fig. 4-C) .

B. 3 評価方法

補助具なしの場合と補助具ありの場合の下
記に記す項目 B3.1 及び B3.2 の違いを診療放
射線技師 23 名が撮影した X 線撮影用下肢フ
ァントム画像を用いて比較を行った. 統計学的
解析手法に関して, 補助具なしと補助具あり
の 2 郡に分け, 有意水準を 5 % とし student' s
T 検定をおこなった.

B. 3.1 画像評価

I) 踵骨軸位像

踵骨短軸の長さ (Fig. 5-A). 踵骨の内側と外
側を結んだ線を測定した.

II) 踵骨側面像

ベラー角 (Fig. 5-B). 踵骨隆起の上縁に引
いた線と前方突起および後関節面の最上部を
結ぶ線のなす角度を測定した.

III) アントンセン像 (踵骨斜位像)

後距踵関節短軸の長さ (Fig. 5-C). 後距踵関
節が最大の広さとなるところを測定した.

B. 3.2 撮影時間

補助具なしの場合と補助具ありの場合の 3
方向の撮影時間を比較した.

C. 研究結果

C. 1 画像評価

I) 踵骨軸位像 (踵骨短軸の長さ)

補助具無しの平均値は 51 ± 0.52 mm, 補助具
ありの平均値は 52 ± 0.75 mm であり, P 値 <
0.05 で有意差を認めた (Fig. 6-A).

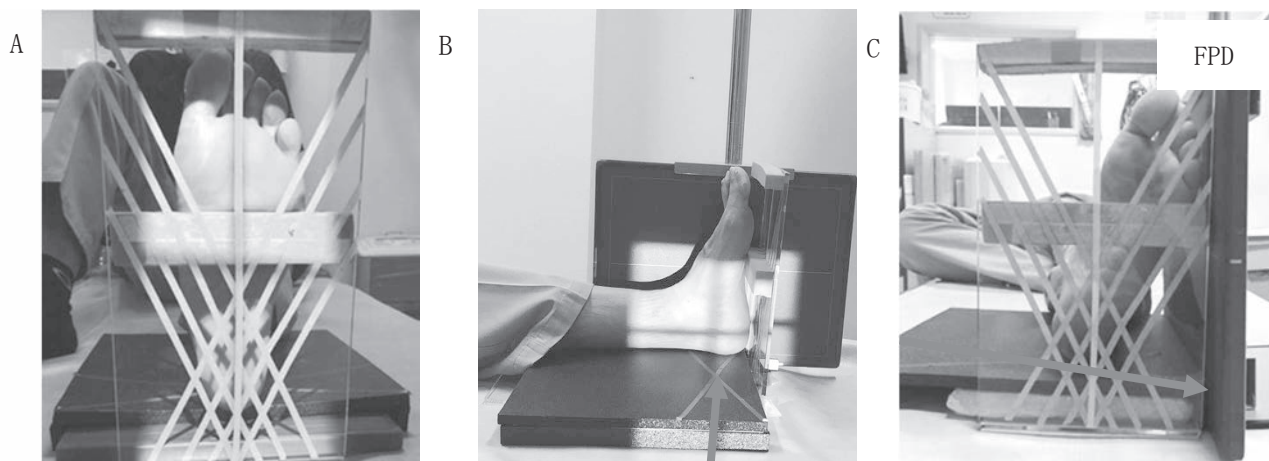


Fig. 4 補助具使用時の 3 方向踵骨撮影の方法

A : 踵骨軸位撮影 B : 踵骨側面撮影 C : アントンセン I 法撮影

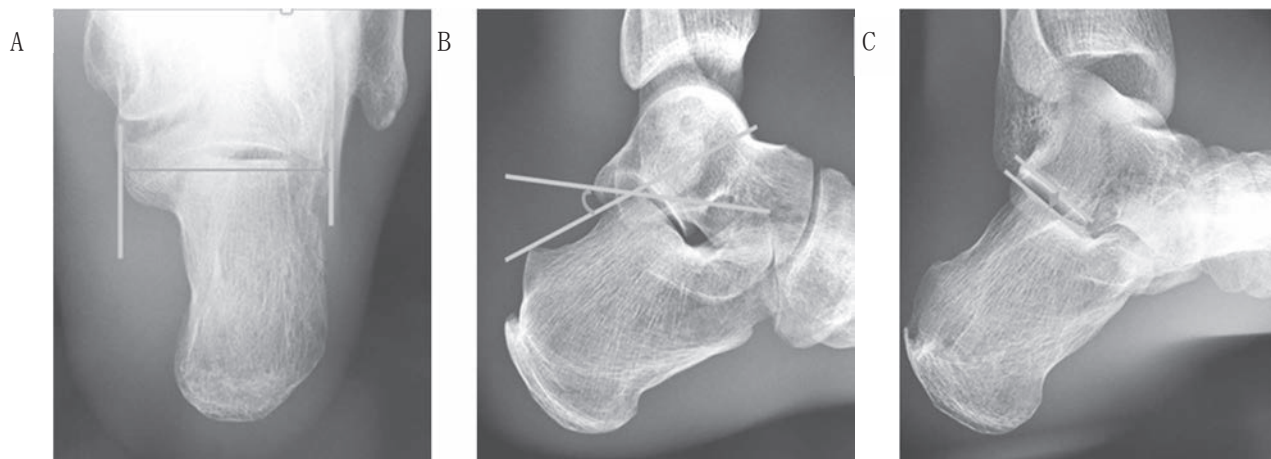


Fig. 5 撮影画像の画像評価箇所

A : 踵骨短軸の長さ B : ベラー角 C : 後距踵関節短軸の長さ

II) 踵骨側面像（ベーラー角）

補助具なしの平均値は 24.8 ± 0.86 度，補助具ありの平均値は 24.5 ± 1.01 度であり，P 値 = 0.26 で有意差を認めなかった (Fig. 6-B)。

III) アントンセン I 像（後距踵関節短軸の長さ）

補助具なしの平均値は 4 ± 0.37 mm，補助具ありの平均値は 4 ± 0.31 mm であり，P 値 < 0.05 で有意差を認めた (Fig. 6-C)。

C. 2 撮影時間

補助具なしの撮影時間の平均は 2 分 16 秒，補助具ありの撮影時間の平均は 3 分 13 秒となった。全ての撮影において P 値 < 0.05 で有意差を認めた (Table1)。

D. 考察

本研究では，体位変換による苦痛軽減，再現性の向上，撮影時間短縮を目的として踵骨 3 方向撮影用の補助具を作成し，その有用性について検討した。

補助具を用いた踵骨 3 方向撮影は，体位変換を必要とせず，従来の撮影方法と比較して，苦痛を軽減することが可能であると推測される。

再現性を評価した画像比較では，アントンセン I 法撮影で補助具ありの標準偏差が小さく，良好な結果を示した。補助具なしの場合，足の外旋角度は視覚的な感覚で合わせており，ばらつきが大きくなったと考える。

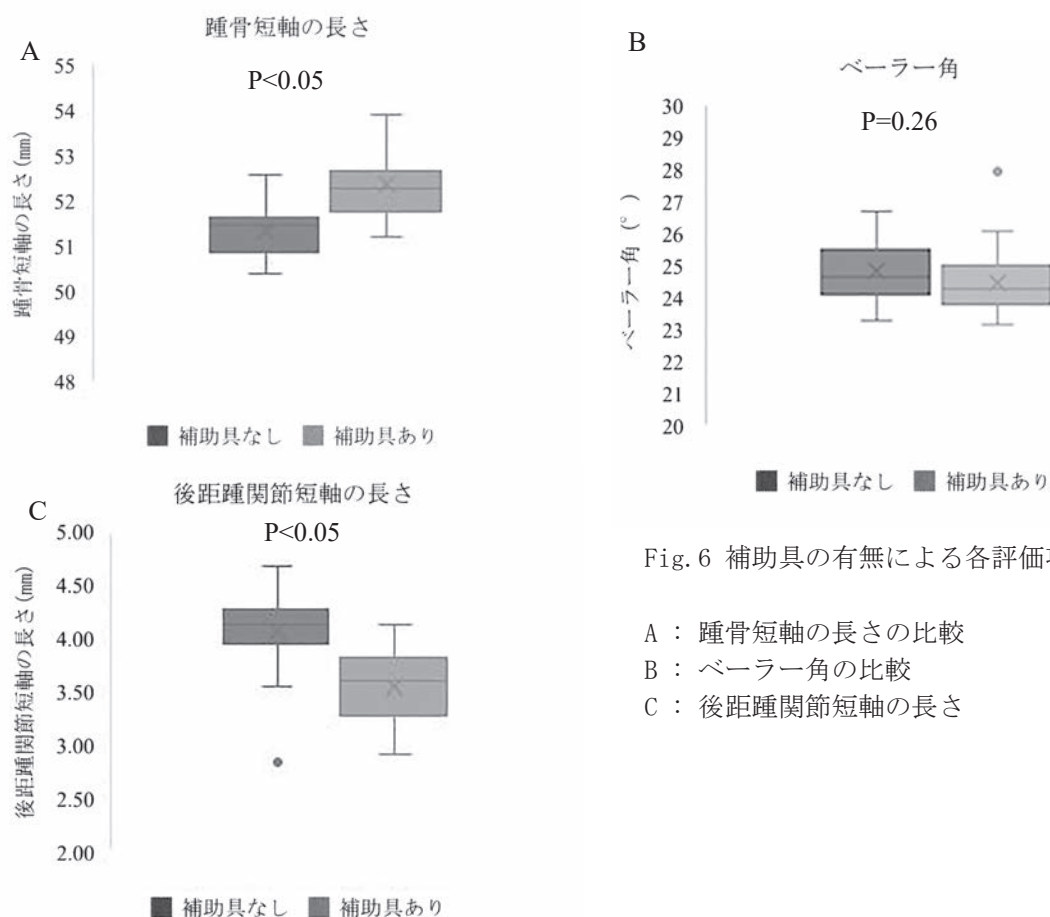


Fig. 6 補助具の有無による各評価項目の比較

- A : 踵骨短軸の長さの比較
- B : ベーラー角の比較
- C : 後距踵関節短軸の長さ

Table1 撮影時間の比較

n=54	補助具なし	補助具あり	P値
軸位	45s	59s	<0.05
側面	36s	1m03s	<0.05
アントンセン I 法	54s	1m10s	<0.05
合計	2m16s	3m13s	<0.05

それに対して、補助具を使用すると、足の基準線を示しているため、異なる技師間でも同じ角度に合わせることが可能となり、再現性の向上に繋がったと考えられる。しかし、後距踵関節短軸の長さの平均値は、補助具なしが関節面を広く描出していた。理由として、今回は下肢ファントムを用いて撮影をおこなったが、関節面を広く描出する角度が下肢ファントムに合わなかったことが考えられる。したがって、関節面が広く見える角度の検討や補助具の角度を再設定する必要がある。踵骨軸位撮影は補助具を用いない手法が画像の標準偏差が小さく、補助具を使用しなくても再現性は担保されていた。軸位撮影は踵骨短軸の長さの平均値が補助具ありで大きいことから、補助具を用いることにより FPD と被写体の距離が離れ、画像が拡大し、数値的なばらつきの値が大きくなったと考えられる。側面撮影では、ベラー角に有意差はみられなかったが、補助具ありにおいて大きく角度が異なるデータがみられた。理由として、側面撮影用の足基準線を示していなかったことが原因であると考えられる。よって、補助具に基準線を示すことにより再現性が向上する可能性がある。

撮影時間の検討では、補助具なしが 1 分程度短い結果となり、特に側面撮影で補助具使用の差は大きくなった。撮影時間の検討は、健常者を対象としたため、補助具なしにおいて時間がかかることなく体位変換をおこなうことが可能であったことが要因の一つであると考えられる。また、補助具操作が不慣れなため、補助具の配置や X 線管球の回転作業により時間を要したことも要因の一つである。

研究の限界点として、X 線撮影を行うため人体ファントムを用いたことにある。人体ファントムは、足の屈曲角度が固定されているため、補助具を使用しない場合でも、角度の再現性を合わせることは容易であった。

救急患者のような、側臥位不可の患者において補助具を用いたアントンセン I 法撮影は、角度設定が容易となり再現性の良い画像が撮影可能であると考えられる。しかし、軸位撮影で画像が拡大、側面撮影で撮影時間が長くなるといった課題も見つかった。今後の課題として、この拡大率が診断に与える影響を考慮する必要性、軸位撮影や側面撮影に対し補助具を使用しないといった選択肢として検討する必要性があると考えられる。また、撮影時間の検討に関して、今回の方法では実臨床に即しておらず、外傷患者を模試した時間の比較をおこなう必要がある。

E. 結論

補助具を用いた踵骨 3 方向撮影は体位変換をおこなう必要がなく、アントンセン I 法撮影においては再現性の良い画像を提供可能である。

F. 研究発表

1) 論文発表

(1) 九州国立病院機構放射線技師会会誌

2) 学会発表

(1) 富田彩華、島本惟、吉田淳一、前田裕介、南出哲也、石田隆人、酒本司、藤本俊史：体位変換による苦痛軽減を目的とした踵骨 3 方向撮影補助具の検討。九州国立病院機構西九州地区研修会、2022 年 2 月発表予定

<参考文献>

- 1) S. テリー・カナリ：キャンベル整形外科手術書〔原著第 10 版〕。エルゼビア・ジャパン株式会社。2005；307.
- 2) 廣島 和夫・米延 策雄：これでわかる 整形外科 X 線計測 第 8 版。金原出版株式会社。1998；242.
- 3) 堀尾 重治：骨・関節 X 線写真の撮りかたと見かた 第 7 版。株式会社 医学書院。2008；316.
- 4) 内田 瑛基 (2014)「アントンセン氏 I 法の補助具作成の試み」『埼玉放射線学術大会』, 62, p276.
- 5) 小田 紘弘・土井 司：放射線技術学シリーズ X 線撮影技術学。株式会社 オーム社。平成 23 年；259-262.

CT Perfusion を用いた、高画質 CT Angiography 画像作成について

診療放射線部・診療放射線技師 山口 英明

研究要旨：頭部 CT Perfusion(以下：CTP)は、造影剤を使用し比較的簡便に短時間で灌流解析が可能な検査である。しかし、解析には、血流動態を把握するため、同一範囲を複数回撮影する必要があり、放射線被ばくに注意しなければならない。当院では、ノイズの増加に伴う画質の低下を考慮しつつ、解析に支障がない程度に線量を低減し撮影しているが、脳血管評価に使用する CT Angiography(以下：CTA)画像としては、ノイズ過多な画像となる。したがって、CTP で得られた時相の異なる複数の画像を加算処理(Time stack)し、1枚の画像に合成することにより高画質 CTA 画像を作成しているが、Time stack による画像の作成方法に明確な基準は無い。本研究では、Time stack による CT 値の変動、ノイズ量の解析、視覚評価をおこない、最適な Time stack について検討をおこなった。通常の CTA 撮影と同等以下のノイズ量を目指した場合、Time stack を 4stack 以上おこなう必要があった。しかし、Time stack をおこなうことで、CT 値は、Time stack に用いた全画像の平均値を取るため、動静脈の CT 値の変化を考慮し、画像を選択する必要がある。

(共同研究者)

吉田淳一、島本 惟、南出哲也、
石田隆人、酒本 司、藤本俊史。

A. 研究目的

頭部 CTP 検査は、脳組織の毛細血管レベルの血流情報を得てその機能を評価する。検査の適応例は、脳梗塞超急性期、くも膜下出血治療後スパズム期、脳梗塞バイパス手術前後の血流評価などがあり、CT、MRI、RI などの検査で解析が可能である。RI 検査は、緊急時の薬品の準備が困難であり、さらには検査時間が長いといった欠点がある。また、MRI 検査も、長時間の安静保持が必要であり、さらには体内金属などにより検査施行ができない場合がある。CT 検査では、他の画像診断に比べて簡便に短時間で検査が可能である。しかし、灌流解析のため血流動態を把握する必要があり、造影剤注入後同一範囲を、複数回撮影をおこなう多時相撮影のため放射線被ばくに注意が必要である¹⁾。

一方、頭部 CTA 検査は、脳血管の描出を目的とし、目的血管に造影剤が充満しているタイミングで撮影をする検査である。CTP の一回あたりの線量を CTA と同等に設定した場合、被ばくが膨大となるため、ノイズの増加を考慮しつつ、解析に支障が無い程度に線量の低減し検査を実施する必要がある。そのため、CTP 検査では、CTA 検査のような低ノイズで血管を描出する画像を撮影後の処理で作成

することが可能である。そのために、CTP 検査で撮影した多時相画像を Time stack (重ね合わせ) し、1枚の画像に合成することで、血管の CT 値を担保しつつ、ランダム成分であるノイズを低減することで、高画質 CTA 画像を作成している(Fig.1)。しかし、Time stack に用いる時相や枚数は明確な基準がなく、最良の Time stack について検討はおこなわれていない。

したがって、CTP 撮影条件で多時相のファントム画像を撮影、stack 数を変化させ CTA 画像を複数作成し、各画像について、CT 値の変動、ノイズ量の解析、視覚評価する。また、得られた結果より、Time stack による画質への影響および最適 stack 数について検討をおこなった。

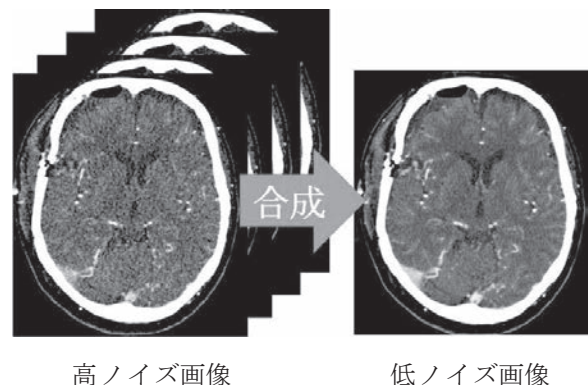


Fig.1 Time stack 処理

B. 研究方法

B-1. 使用機器

CT 装置は Aquilion ONE(キャノンメディカルシステムズ社)を使用した. ファントムには, Time stack による, CT 値変動を検討するため, CT 用被ばく線量測定用ファントム, および造影剤を希釈した水溶液をポリエチレンテレフタレート製スピッツに封入した自作試料を使用した (Fig. 2). また, ノイズ量解析のため Noise Power Spectrum (NPS)測定用ファントムとして Catphan604 CTP729(Phantom Laboratory Corporation) の水等価モジュール, Contrast to Noise Ratio(CNR)測定と視覚評価用ファントムとして Catphan604 CTP730 の低コントラストモジュールを使用した (Fig. 3). 画像解析には, CT measure (ver 0.98f) (日本 CT 技術学会)を使用した. 視覚評価用モニターには, RadiForce RX211 (EIZO)を使用した.

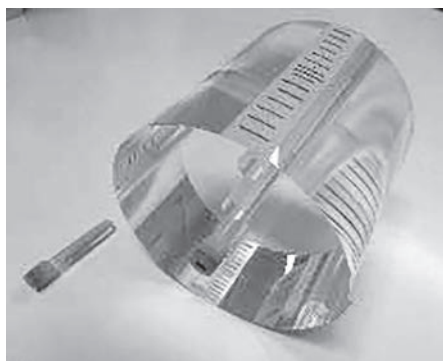


Fig. 2 CT 用被ばく線量測定用ファントム (右) および自作試料 (左) の外観



Fig. 3 Catphan604 の外観

B-2 撮影条件

本検討における撮影条件は, 臨床で用いている CTA, CTP の撮影条件で比較検討をおこなった. CTA の撮影条件は, 管電圧 120 kVp, スライス厚 0.5 mm とした. 撮影線量は自動露出機構 (CT- Auto Exposure Control) を使用し, 管電流時間積は 300 mAs で撮影をおこなった. こ

の機構は, 低線量で側面像を撮影後, 取得した画像から X 線透過率を算出し, 最適な線量を照射するためのものである. また, CTP 撮影条件は, 管電圧 80 kVp, スライス厚 0.5 mm とした. 撮影線量は, 管電流時間積 120 mAs 固定とした.

B-3 検討項目

B-3-1 Time stack による CT 値の変動

造影剤注入後, 血管 CT 値は造影剤の充満する程度によって時間とともに変化し, CTP 検査において Time stack に用いる脳血管 CT 値も一定ではない. したがって, CT 値が異なる物質を複数 Time stack することで, 作成画像の CT 値がどのように変動するか検討をおこなった.

造影剤を希釈した自作試料は, 管電圧 80 kVp で CT 値が 0 Hounsfield unit (HU) から 400 HU まで, 50HU 刻みで, 9 つ作成した (Table 1).

CT 用被ばく線量測定用ファントムの中心に自作試料を配置し, 9 つの試料をそれぞれ撮影した. 取得した画像より, CT 値が 0HU から徐々に CT 値が高い試料画像を加え stack 数を増やし, 自作試料の CT 値の平均と Time stack で作成した画像における CT 値の変動について比較検討をおこなった. 測定は 3 回撮影し, 平均値を求めた.

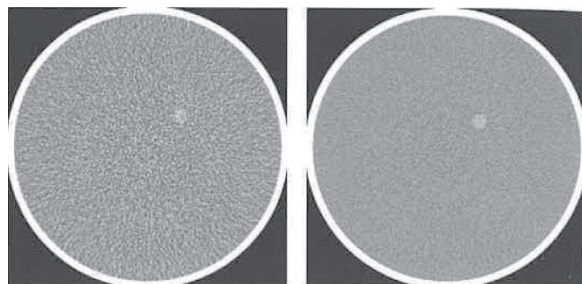
Table 1 Time stack に用いた試料および条件

自作試料 No	CT 値 (HU)	stack 数	stack 試料
A	0	1	A
B	50	2	A~B
C	100	3	A~C
D	150	4	A~D
E	200	5	A~F
F	250	6	A~F
G	300	7	A~G
H	350	8	A~H
I	400	9	A~I

B-3-2 NPS 測定 (物理評価)

CT 画像に影響を与えるノイズ量を測定する簡便な方法として Standard Deviation (SD) がある. SD は, 均一物質を撮影した場合のノイズ量の大きさを示すが, CT 画像のノイズは画像の撮影パラメーター, 画像再構築方法によって, ノイズの程度や状態 (空間周波数特性) が異なる. そのため, SD が同一でも画像診断の評価と一致するとは限らない (Fig. 4). ノイズ成分を周波数成分ごとへ分解しノイズ量を評価する方法として, NPS 測定があり, 実際に測定し比較検討をおこなった. NPS 測定時のファントム撮影条件は, CTA 及び CTP の撮影条件でおこな

い、CTP 撮影条件では 9 回撮影し、stack 数を 1~9 まで変化させ画像を取得した。取得した画像から、radial frequency 法により画像解析ソフトを用いて算出した²⁾。NPS はスライス位置を変えて 5 回算出し、平均値を求めた。



高周波ノイズ画像 低周波ノイズ画像

Fig. 4 空間周波数特性の異なる同一 SD 画像

B-3-3 CNR 測定 (物理評価)

頭部 CTA において、細血管などには造影剤が十分に到達せず、CT 値上昇の不足により、認識が困難な場合がある。このような、低コントラスト画像における定量的な画質評価として、CNR 測定があり、各画像で比較することで、コントラストに改善が認められるか検討をおこなった。

CNR 測定時のファントム撮影、Time stack 処理法は、NPS 測定と同条件でおこない画像を取得した。取得した画像からファントム内の円柱部とバックグラウンド部分に、関心領域 (Region of interest: ROI) を設定 (Fig. 5)、CT 値を計測し、式(1)より CNR を算出した²⁾。

$$CNR = \frac{ROI_M - ROI_B}{SD_B} \quad (1)$$

*ROI_M 均一円柱物質の CT 値
ROI_B バックグラウンドの CT 値
SD_B バックグラウンドの SD 値

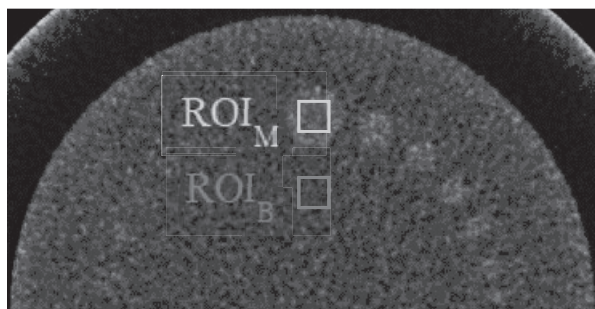


Fig. 5 CNR 測定における ROI の配置

B-2-4 視覚評価

視覚評価に用いた画像は、CNR 測定時に取得した画像を使用した。stack 数は 2~6 の画像において検討した。評価方法は、ノイズ量が多い場合を 1、少ない場合を 5 とし、CTA 撮影条件の画像をはじめに観察し、3 として基準を設定した。その後、CTP 撮影条件の各画像を観察しノイズ量を 5 段階評価した。評価対象者は 8 名の放射線科医師、および 6 名の診療放射線技師でおこなった。また、検定方法は、Steel 法を用い、多重比較検定をおこなった。

C. 研究結果

C-1 Time stack による CT 値の変動

Time stack に用いた各画像における自作試料の CT 値の平均を求め、Time stack で作成した画像における自作試料の実測した CT 値を比較した。Fig. 6 に示すように 2 つの値は、ほぼ同等の値を示した。

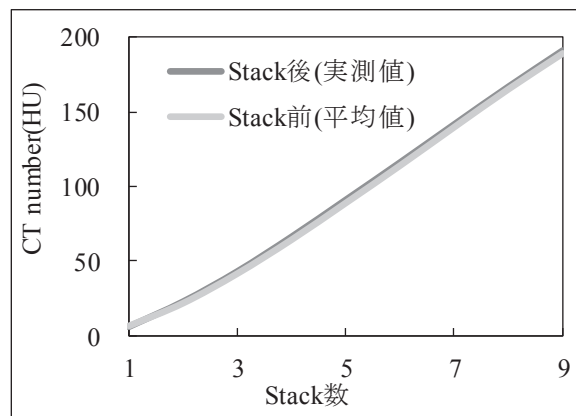


Fig. 6 Stack 数と CT 値の関係

C-2 NPS

NPS は、stack 数の増加に伴う大きな変化は認められなかったため、stack 数ごとの測定値を一部抜粋して示す (Fig. 7)。

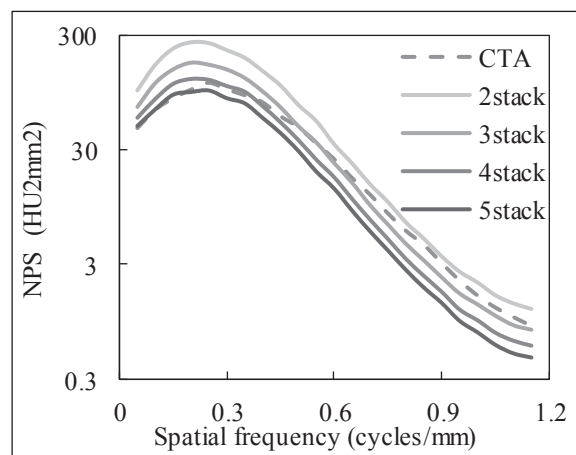


Fig. 7 各撮影条件における NPS

グラフ横軸が周波数を表し、高周波なほどノイズが細かいことを示す。また、縦軸がNPSを表し、大きいほど、ノイズが多いことを示す。stack数ごとにNPSを比較した場合、曲線の形状である空間周波数特性は変わらず、値のみ低減している。また、CTA撮影条件と比較した場合、3stackからNPSは低値となる周波数が出現し、5stackからほとんどの周波数でCTA撮影条件より低値となった。

C-3 CNR

CNRでは、stack数が増加すると、CNRは上昇し、コントラストに改善が認められた。また、8stack以上では変化が認められなかった。CTA撮影条件と比較した場合は、2stackまでは低値を示し、3stack以上で高値を示した(Fig. 8)。

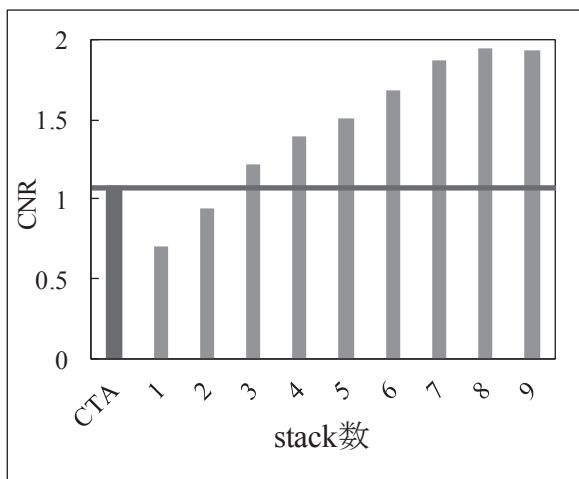


Fig. 8 各撮影条件における CNR

C-4 視覚評価

CTA撮影条件の3点、および各stack数における評価点を平均した結果を示す(Fig. 9)。

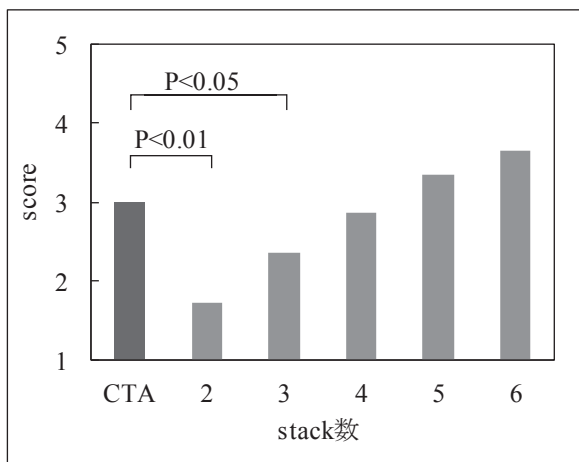


Fig. 9 視覚評価結果

stack数の増加とともに、点数は上昇し、有意水準0.01において2stack, 0.05において3stackでCTA撮影条件より有意に低い結果となった。また、4stack以上において有意差は認められなかった。

D. 考察

Time stackに用いた各画像における自作試料のCT値の平均とTime stackで作成した画像における自作試料のCT値は、ほぼ同等の値であった。結果より、Time stackは、加算平均処理をおこなっていると考えられる。Time stackを用いて臨床でCTA画像を作成する場合は、造影剤注入後、動脈CT値がピークに達していない時相を用いることで、動脈CT値の低下が起きると考えられる。しかし、動脈CT値が最大となる時相を用いた場合、脳静脈への造影剤流入による、CT値の上昇に注意が必要となる。脳静脈の描出が強くなることで、3D画像において動脈の診断が困難となる可能性がある。したがって、CTPよりCTA画像を作成する場合は、動静脈のCT値に注意して、Time stackに用いる画像を選択する必要がある。

NPSでは、stackの増加とともに値が低下し、3stack以上においてCTA撮影条件よりNPSが低値となる周波数が認められた。次に、目的とする周波数領域に着目し、臨床においてCTA画像を作成する場合の、最適stack数について考察する。当科では診断用画像をスライス厚1mmで提供している。したがって、スライス厚1mmにおいて、画像作成に寄与する周波数(ナイキスト周波数)をサンプリング定理より求めた。

$$\Delta x = \frac{1}{2 \cdot f} \quad (2)$$

* Δx サンプリング間隔
 f ナイキスト周波数

式(2)より、ナイキスト周波数は0.5 cycle/mmであり、これより低い空間周波数においてCTA撮影条件よりNPSが低値を示すstack数は4以上である。したがって、CTA撮影条件と同等以下となるノイズ量の画像を作成する場合、4stack以上おこなうことが望ましい。

CNRでは、3stack以上でCTA撮影条件より高値となった。式(1)のROI_M-ROI_BとSD_Bを分けてFig. 10, 11に示し各値について考察する。Fig. 10に示すように、ROI_M-ROI_Bにおいて、

1~9stack を比較した場合、1stack の画像のみ CT 値が 1 程高い値を示していた。これは、Time stack 処理をおこなわず、高ノイズ量であることが CT 値に変動を与えたと考えられる。また、2stack 以上では、CT 値に変化は認められなかった。Time stack によって CT 値は平均化されるため、CT 値に変動が起きていない画像に対しては、妥当な結果と考える。次に CTA 撮影条件では、CT 値は一番低値を示した。これは、管電圧が高いほど、CT 値は 0 に近づく性質があり、CTP 撮影条件である 80kV より高電圧である 120kV を使用したことが要因と考える。次に Fig. 11 に示すよう SD_B においては、stack 数の増加とともに、値は低下し、CTA 撮影条件と比較した場合、3stack 以上で低値となった。これは、CNR が CTA 撮影条件より高値となった条件と一致しており、Time stack による、CNR への影響は、分子である SD に強く依存していると考えられる。

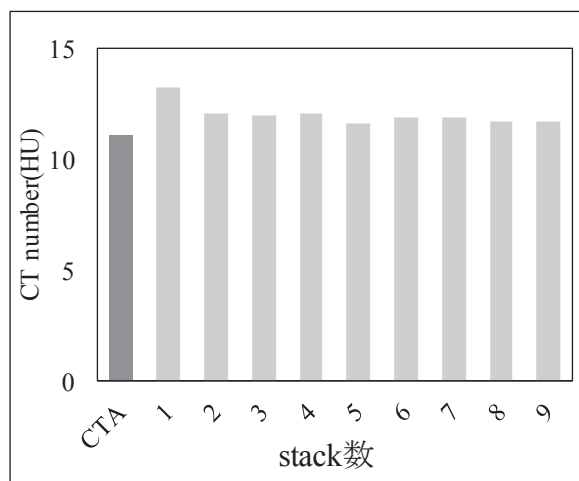


Fig. 10 CNR 算出式 (ROIM-ROIB) の結果

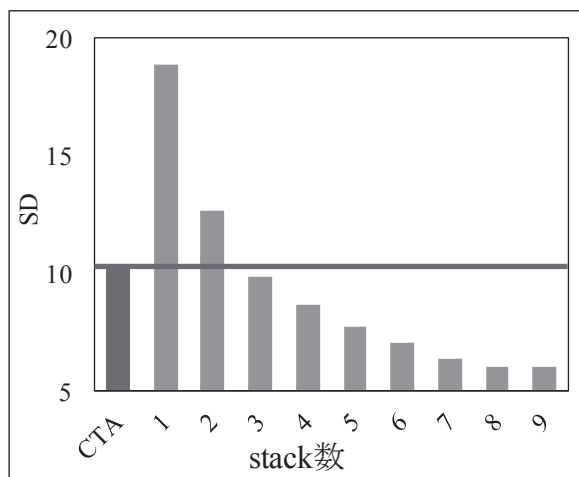


Fig. 11 CNR 算出式 SD_B の結果

臨床画像を用いた視覚評価は、撮影条件や再構成方法を決定するうえでもっとも重要な項目となる。結果より、4stack 以上を用いることで CTA の画像と同等の結果となり、臨床においても有用な画像の提供が可能となる。

E. 結論

本研究では、Time stack をおこなうことによる CT 値の変動、および CTP 撮影画像から CTA 画像を作成する際の、最適 stack 数、時相について検討をおこなった。Time stack をおこなうことで、CT 値は、stack する画像の平均値となった。当院の撮影条件で、CTA 撮影と同等以下のノイズ量の画像作成をおこなう場合、4stack 以上おこなう必要がある。しかし、stack する時相によって動静脈の CT 値は変化するため、Time stack に用いる画像を適宜選択する必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 山口 英明, 島本 惟, 吉田 淳一, 南出 哲也, 酒本 司: CT Perfusion における Time Stack の検討. 第 15 回九州放射線医療技術学術大会, 2020. 11. 14
- (2) 山口 英明, 島本 惟, 吉田 淳一, 南出 哲也, 酒本 司: CT Perfusion における Time Stack. 令和 2 年度西九州地区研修会. (web 動画配信)

< 参考文献 >

- 1) CT-Perfusion の基礎と有用性 (討論会テーマ:「今日の診断技術における脳血流の計測」, 第 32 回計測分科会討論会発表抄録
- 2) 日本放射線技術学会雑誌 17(1), 30-33, 2009. 市川勝弘, 村松禎久. 標準 X 線 CT 画像計測. 日本放射線技術学会. 2009

妊婦における腰痛骨盤痛と筋量の関連についての研究

リハビリテーション科・理学療法士 林 勝仁

研究要旨：【目的】妊娠時 LBPP の有症率や筋量との関連を明らかにする．【方法】当院で分娩した妊婦を対象とし、非妊時 BMI、体重増加量、職種、生活習慣、抑うつ、体幹筋量の体重補正值等を、妊娠時 LBPP 有無で2群化し比較した．LBPP 有無を目的変数、関連が認められる要因を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った．【結果】対象は 141 例、平均年齢は 31.9 ± 5.5 歳、妊娠時に LBPP を認めた群は 91 例(64.5%)、認めなかった群は 50 例(35.5%)であった．LBPP 有無の2群間で妊娠時の週3日以上外出、妊娠時運動習慣、EPDS、体幹筋量で有意差を認めた．ロジスティック回帰分析の結果、体幹筋量(オッズ比 0.61, 95%信頼区間: 0.41-0.91)のオッズ比が有意であった．【結論】非妊時・妊娠時から、LBPP の予防・改善を目的とした筋力増強エクササイズ的重要性が示唆された．

(共同研究者)

古賀 恵, 辻丸裕子, 野副絢香,
高沢浩太郎, 山下 洋, 安日一郎.

A. 研究背景・目的

腰痛は一般成人からスポーツ選手まで幅広く生じ、生涯における罹患率は80%以上と高い¹⁾．この腰痛は日常生活に支障をきたすとされている²⁻⁴⁾．特に女性では妊娠中に罹患する腰痛骨盤痛(low back and pelvic pain: 以下 LBPP)が知られており、女性の慢性腰痛の15%が妊娠を契機に発症すると報告されている⁵⁾．LBPP は妊婦にとって深刻なトラブルといえる⁶⁻⁸⁾．

一般的な腰痛の主要な原因の一つに脊柱へのメカニカルストレス、いわゆる運動器に加わる力学的負担増大があり^{9,10)}、肥満と腰痛の関連について多くの報告がある^{11,12)}．LBPP に関しても同様の病理機序で発症することが指摘されており¹³⁾、妊娠中の過度な体重増加と LBPP との関連が報告されている¹⁴⁾．この脊柱に対するメカニカルストレスの負担軽減には筋機能が重要である¹⁵⁾．近年の大規模調査において、筋量が減少するに伴い慢性腰痛が悪化することが報告されており、筋量と腰痛の関連について明らかになっている¹⁶⁾．しかし、LBPP と筋量の関連を明らかにした研究はない．本研究の目的は、①妊娠時 LBPP の有症率、②妊娠時 LBPP と筋量や生活習慣との関連性を調査することである．

本研究により LBPP と、筋量や生活習慣との関連性が明らかになれば、実効的な妊婦支援に貢献でき、女性の社会参加の推進につながると考える．

B. 研究方法

B-1. 研究デザイン

観察的横断研究

B-2. 対象者

当院で分娩した単胎妊娠の妊婦

B-3. LBPP の定義

LBPP あり:「現在、腰痛・骨盤痛がありますか?」という質問に対し「はい」と回答した場合²¹⁾．



図1. LBPP のボディーチャート

B-4. 調査方法および内容

妊娠35週の検診時において、妊娠時 LBPP の有無、疼痛強度、部位や生活習慣等を自記式質問紙で回答を得た．またカルテより個人情報やエジンバラ産後うつ病自己評価票(以下 EPDS)、周産期予後項目を収集した．筋量は産後1か月検診時に測定した．

(a) LBPP

「現在、腰痛・骨盤痛はありますか」という質問に対し、「はい」と回答した者を妊娠時 LBPP ありとした¹⁷⁾．また非妊時 LBPP についても同様に回答を得た．痛みの程度は Numerical Rating Scale(以下、NRS)を用いて評価し、0～10までの11段階とした．痛みの部位はボディーチャート(図1)に記載してもらった．

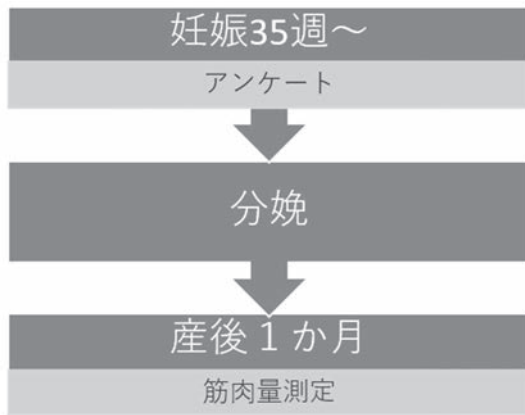


図2. データ収集の流れ

(b) 個人情報

対象者の臨床情報をカルテより取得した。非妊時の body mass index [BMI]，デスクワーク職の有無，周産期予後（分娩週数，分娩方法，分娩所要時間）。

(c) 生活習慣項目

妊娠時の週3日以上の外出の有無，20歳以上でのスポーツ歴有無，骨盤ベルト使用の有無。
(d) 非妊時および妊娠時の運動習慣の有無（妊娠時に聴取）

非妊時における運動習慣ありとは，「1回30分以上の運動を週2回以上実施し，1年以上継続している」と定義した。また妊娠時の運動習慣ありとは，「1回30分以上の運動を週2回以上実施している」¹⁸⁾と定義し，それぞれ自記式質問紙にて回答を得た。

(e) エジンバラ産後うつ病自己評価表 (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS)

妊娠時に聴取した。1項目2点の全15項目で，合計30満点。高い点数ほど抑うつ重症度が高いことを示す。

(f) 筋量

BIA法 (Bioelectrical impedance analysis) によるマルチ周波数身体組成計 (TANITA; MC-780A-N) を使用し，体幹筋量を測定した。

C. 統計解析

検定には，統計解析ソフト (EZR on R commander Ver. 1.37) を使用した。各項目を，妊娠35週以降のLBPP有無で2群化し比較検討した。評価項目がカテゴリ変数に対してはカイ二乗検定，連続変数に対しては Mann-Whitney U 検定を用いて解析した。

さらに，LBPP有無を目的変数，関連が認められた要因を説明変数として，強制投入法によりロ

ジスティック回帰分析を実施し，オッズ比と95%信頼区間を算出した。いずれも有意水準は，両側5%未満とした。

D. 研究結果

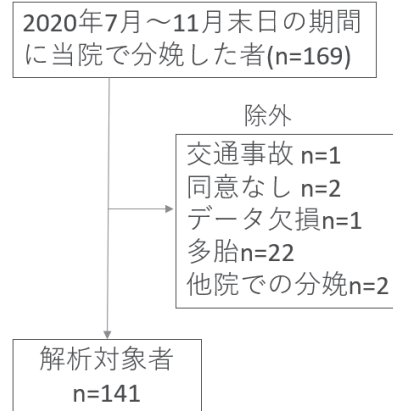


図3. 解析対象者のフローチャート

2020年7月1日～12月31日の間に169人の登録があり，そのうち解析対象者は141名であった（図3）。平均年齢は 31.9 ± 5.5 歳で，妊娠時にLBPPを認めた群（L群）は91例（64.5%）で，認めなかった群（C群）は50例（35.5%）であった。

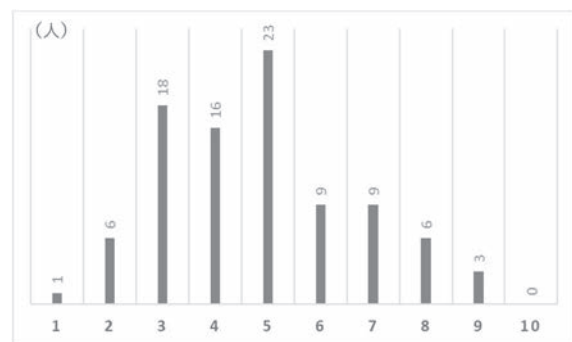


図4. LBPPの重症度(10段階)

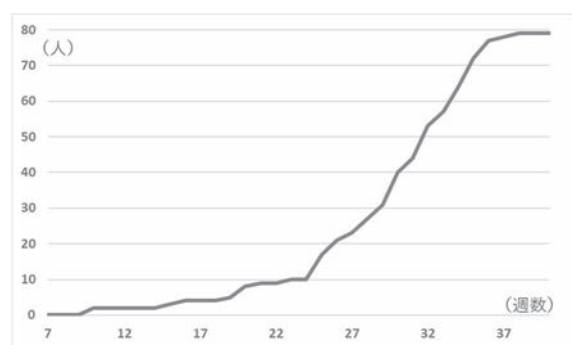


図5. 累積発症人数

LBPP の発症部位に関して、腰痛は 47%，臀部は 47%，恥骨周囲痛は 39%であった。また疼痛強度は NRS4～5 が一番多く、約 7 割が軽度～中等度であった(図 4)。発症時期は平均 29.4 週(中央値:30, n=79)で、6 割以上が 30 週以降に発症していた(図 5)。

L 群は非妊時 BMI と妊娠時体重増加量は C 群と差はみられなかったが、妊娠時の外出頻度や運動習慣が低かった。また、妊娠時コルセットを着用している割合や EPDS が有意に高かった。

またデスクワークやその他の個人因子、周産期因子には有意差はみられなかった。

上記単変量解析によって有意差のみられた項目のうち、LBPP 発症の要因となりうる項目として外出習慣、運動習慣、EPDS、体幹筋量を説明変数とし、年齢を調整因子としたロジスティック回帰分析をおこなった。その結果、妊娠時 LBPP と独立して有意に関連した項目は、体幹筋量(オッズ比[95%信頼区間]: 0.61[0.41-0.91])のみであった(表 2)。

表 1. 対象者の特性

	LBPPあり群 (n=91)	LBPPなし群 (n=50)	p-value
年齢, 歳[範囲]	33.0 [20-42]	32.0 [18-42]	0.33
非妊時 BMI, kg/m ² [範囲]	21.7 [16.4-38.0]	20.3 [15.6-37.1]	0.08
妊娠時 体重増加量, kg [範囲]	9.4 [-3.4-19.9]	9.6 [-6.5-18.3]	0.98
産後1か月 BMI, kg/m ² [範囲]	22.8 [16.1-37.5]	21.7 [16.0-38.0]	0.04 [†]
デスクワーク職, n(%)	18 (19.8)	10 (20.8)	0.81
妊娠時 週3日以上外出あり, n(%)	6 (6.6)	10 (20.4)	0.02 [†]
スポーツ歴あり, n(%)	19 (20.9)	15 (30.6)	0.22
コルセット装着, n(%)	21 (23.1)	3 (6.1)	0.01 [†]
妊娠前 運動習慣あり, n(%)	21 (23.1)	12 (24.5)	0.84
妊娠時 運動習慣あり, n(%)	12 (13.2)	15 (30.6)	0.02 [†]
EPDS, 平均 [範囲]	4 [0-20]	2 [0-19]	0.04 [†]
体重比 体幹筋量, kg/kg [範囲]	0.34 [0.19-0.43]	0.35 [0.21-0.43]	0.04 [†]

[†] $p < 0.05$

表 2. 妊娠時 LBPP をアウトカムとした各指標の関連

	年齢・体重調整済み回帰分析		
	オッズ比	95% 信頼区間	有意確率
妊娠時 週3回以上の外出あり	0.4	0.12-1.34	0.14
妊娠時 運動習慣あり	2.39	0.92-6.22	0.07
EPDS	1.08	0.98-1.18	0.13
体重比 体幹筋量※	0.6	0.40-0.89	0.01 [†]

※体重で標準化した値を100倍

[†] $p < 0.05$

E. 考察

有症率について

本研究における LBPP の有症率は 64.5%であり、これは既研究よりも高いものであった。Noren らによる報告では 17-45%^{19,20)}であり、Mogren らの報告では 50-60%であった²¹⁻²⁴⁾。本研究の LBPP 有症率が高かった理由として、既研究では妊娠時の LBPP を産後数か月経過した後に当時の痛みを想起してもらい、聴取していたことの影響が挙げられる。本研究では妊娠中に LBPP を聴き取りしたことにより、痛みの過小評価を防げたのではないかと考える。また、当院は総合周産期母子医療センターであり、ハイリスク妊娠が集約される施設でもあることが、LBPP 有症率の高さに影響しているのかもしれない。

LBPP の発症要因

本研究が妊娠時 LBPP と体幹筋量との関連性を調査した初めての研究であり、妊娠時 LBPP と体幹筋量との関連性を初めて明らかにした。妊娠時 LBPP の発症には複数の要素が関与していると考えられるが、現在のところ明確になっていなかった。LBPP の要因として、主に年齢や妊娠中の体重増加量などが挙げられている^{14,25,26)}。本研究では、年齢や体重増加量と LBPP との関連性はないという結果になり、先行研究とは異なる結果となった。その理由として対象者やデザインの相違が考えられる。

生活習慣について

先行研究によると、日常生活において低い活動量の者は筋量が低下しているといわれており²⁷⁾、本研究でも妊娠時の運動習慣や外出頻度といった日常活動量が LBPP と関連があることが示唆された。この結果により妊娠時からの運動、そのための意識付けが重要であると考え。厚生省の調査によると、特に妊娠年齢の女性において、運動を習慣とする者の割合が他の年齢層と比較して少なく¹⁸⁾、大きな問題となっている。今回の研究結果を提示し教育的な介入をすることで運動習慣の意識づけになり、LBPP の予防改善につながると考えられる。

職種について

職業に従事している場合は、LBPP と業務内容が関係していると報告されているが²⁸⁾、今回デスクワーク職とそうでない職に分けて検討したところ、職種間に差がなかった。その理由として、アンケート聴取時期が妊娠後期であり、その時期では既に仕事量を減じていたり、産休中であつたり、日常業務を反映していなかったと推測する。職種に関わらず LBPP 予防・改善のための介入が必要であると

思われる。

心理面について

一般成人において、心理的ストレスが LBPP の危険因子の一つとして報告されている²⁹⁾。一般的な疼痛の感じ方は、気分や感情が影響することが明らかになっている³⁰⁾。近年、問題となっている産後うつも疼痛へ影響を及ぼすことが報告されている³¹⁾。今回の調査でも妊娠時 LBPP とうつとの関連性が示唆された。これにより妊娠時 LBPP の疼痛に介入することが抑うつの改善にも役立つ可能性がある。

社会復帰に向けて

産後女性が休職を強いられる原因の 56%は腰痛が原因であるといわれており³²⁾、社会的側面からも LBPP は予防・解決すべき重要な問題であるといえる。また妊娠時の LBPP は産後の LBPP と関連が強いといわれている^{33,34)}、Ostgaard によると妊娠中に LBPP を発症した女性の 45%が産褥期にも痛みを訴えていると報告されている^{19,20)}。そのため女性の社会復帰のために、まずは妊娠時 LBPP への適切な介入が望まれる。

運動介入について

LBPP に対する運動の効果については、有用であると結論付けているものと、有用でないと述べているものがあり^{35,36)}、一定の見解を得ていない。今回の研究により、妊娠時 LBPP に対して、体幹筋量を強化・維持することの重要性が示唆されたことから、運動は効果的であるかもしれない。今後介入研究を行うことで、運動効果についてより詳細に調査する必要がある。

本研究によって、非妊時からの体幹の維持・強化の重要性が示唆された。一般の腰痛に対して、運動療法による腹部や背部の体幹筋の筋力強化が推奨されている³⁷⁾ことと同様に、LBPP に対しても体幹筋力が重要であると考え。体幹筋量は中年期から高齢期にかけて加齢とともに比較的緩やかに低下する^{38,39)}。よって体幹筋量を若年期から増大しておくことで、高齢になるまでの長期間腰痛の予防が期待できるのではないかと考える。

また、産後の女性が LBPP により職場復帰を躊躇し、希望する社会参加が困難になることは、社会的にも多大な労働人口の喪失となる。本研究により LBPP と筋量や運動習慣がどのように関わっていることが明らかになれば、実効的な妊婦支援に貢献でき、女性の社会参加の推進につながると考える。

近年高齢者において、筋量がさまざまな健康項目の予後予測因子として明らかになってきている。これを機に若年期からの運動習慣を定着させることが筋量を増加・維持し、そ

の後の要介護予防にもつながると考えられる。

限界

本研究には、いくつかの限界が存在する。まず本研究は妊娠時 LBPP と筋量の関連を検討する横断研究であった点である。横断研究の性質上これらの因果関係を示すことができない。今後は規模を大きくした縦断研究によって、筋量が妊娠時 LBPP に与える影響についてさらに検討する必要があると考える。

次に筋量の測定のタイミングが産後 1 か月であった点である。本来であれば非妊時もしくは妊娠時が妥当であるが、非妊時の測定はデータ収集が困難で、また妊娠時は胎児重量や脂肪蓄積などにより身体組成計の性質上、母体のみの正確な筋量の測定が困難であった。

強み

これまで LBPP と筋量の関連性についての報告はされていない。本研究によりその関連が初めて明らかになった。

多くの先行研究では、妊娠時 LBPP の聴取は産後に行われており、想起バイアスの問題が指摘されている。本研究では妊娠 35 週以降に現在の痛みを聴取していることで、より正確な LBPP の調査を行うことができたと思われる。

F. 結論

本研究では、当院分娩した妊婦において妊娠時の LBPP と筋量について調査した。その結果、LBPP の発症は体幹筋量が関連していることが明らかになった。非妊時から体幹筋量の維持・増大を目的とした介入が、LBPP 予防に有用であると示唆された。

G. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 林 勝仁, 古賀 恵, 辻丸裕子, 野副絢香, 高沢浩太郎, 山下 洋, 安日一郎: 妊婦における腰痛骨盤痛と筋肉量との関連について. 第 25 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会. 2021. 05. 16. (Web)
- (2) 林 勝仁, 古賀 恵, 辻丸裕子, 野副絢香, 高沢浩太郎, 山下 洋, 安日一郎: 妊婦における腰痛骨盤痛と職種との関係性について. 第 94 回日本産業衛生学会. 長野, 2021. 05. 18-21.
- (3) 林 勝仁, 古賀 恵, 辻丸裕子, 野副絢香, 高沢浩太郎, 山下 洋, 安日一郎: 妊婦における腰痛骨盤痛と生活習慣との関係性につ

いて. 第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 2021. 06. 11.

- (4) 林 勝仁, 古賀 恵, 高沢浩太郎, 山下 洋, 安日一郎: 妊婦における腰痛骨盤痛と体幹筋量との関連について. 第 57 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 宮崎, 2021. 07. 11.

<参考文献>

- 1) 平成 25 年度 厚生労働省国民生活基礎調査の概況. <http://www.mhiw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-chosa13/dl/04.pdf> [2020. 4. 10]
- 2) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a Randomized controlled trial, *Lancet*, 373 (9678):1874-1882, 2009.
- 3) Dagenais S, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J*. 2008;8:8-20.
- 4) Lemmers GPG, van Lankveld W, Westert G P, et al. Imaging versus no Imaging for low back pain; a systematic review, measuring costs, healthcare utilization and absence from work. *Euro Spine J* 2019; 28:937-50.
- 5) Svensson HO, Andersson GB, Hagstad A, et al. The relationship of low-back pain to pregnancy and gynecologic factors. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990; 15: 371-5.
- 6) Noren L, Ostgaard S, Johansson G, et al. Lumber back and posterior pelvic pain during pregnancy; a 3-year follow-up. *Eur Spine J* 2002;11:267-71.
- 7) Gutke A, Osgaard HC, Oberg B. Predicting persistent pregnancy-related low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33: E386-393.
- 8) Bergstrom C, Persson M, Mogren I. Pregnancy-related low back pain and pelvic girdle pain approximately 14 months after pregnancy—pain status, self-rated health and family situation. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:48.
- 9) Darren M; SPINE HEALTH: Obesity, Weight Loss, and Low Back Pain: An Overview for Primary Care Providers—Part 1:2014.
- 10) Samartzis D, Karppinen J, Mok F, et al. A population-based study of juvenile disc degeneration and its association with overweight and obesity, low back pain, and diminished functional status. *J Bone Joint Surg Am*, 2011;93(7):662-70.
- 11) Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, et al: The association between obesity and low back pain: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2010, 171: 135-154.
- 12) Dario AB, Ferreira ML, Refshauge KM, et al.: The relationship between obesity,

- low back pain, and lumbar disc degeneration when genetics and the environment are considered: a systematic review of twin studies. *Spine J*, 2015; 15:1106-1117.
- 13) Liddle SD, Pennick V; Cochrane Library: Interventions for preventing and treating low-back and pelvic pain during pregnancy (Review), 2015.
 - 14) Matsuda N: Association Between Excessive Weight Gain During Pregnancy and Persistent Low Back and Pelvic Pain After Delivery, 45(5):319-324, *SPINE*; 2019.
 - 15) Paul, JA; Work load and musculoskeletal complaints during pregnancy. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20:153-9.
 - 16) Hori Y, ISSLS PRIZE IN CLINICAL SCIENCE 2019: clinical importance of trunk muscle mass for low back pain, spinal balance, and quality of life—a multicenter cross-sectional study. *Eur Spine J*: 28: 914-921, 2019.
 - 17) 重本 千尋, 海老名 葵, 小野 玲ら; 産後の無月経と腰痛骨盤痛の関係; 理学療法学: 46(6), 423-428, 2019.
 - 18) 厚生労働省; 平成 27 年「国民健康・栄養調査」. <http://www.mhiw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-chosa13/dl/04.pdf> [2020.4.14]
 - 19) Ostgaard HC, Roos-Hansson E, Zetherstöm G: Regression of back and posterior pelvic pain after pregnancy. *Spine*, 1996; 21:2777-89.
 - 20) Norén L, Ostgaard S, Johansson G, Ostgaard HC: Lumbar back and posterior pelvic pain during pregnancy: 3-year follow-up. *Eur Spine J*, 2002; 11: 267-27.
 - 21) Berg G, Hammar M, Moller-Nielsen J, Linden U, Thorblad J (1988) Low back pain during pregnancy. *Obstet Gynecol* 71:71-75.
 - 22) Fast A, Shapiro D, Ducommun EJ, Friedman LW, Bouklas T, Floman Y (1987) Low-back pain in pregnancy. *Spine* 12:368-371.
 - 23) Kristiansson P, Svardsudd K, von Schoultz B (1996) Back pain during pregnancy: a prospective study. *Spine* 21:702-709.
 - 24) Ostgaard HC, Andersson GB, Karlsson K (1991) Prevalence of back pain in pregnancy. *Spine* 16:549-552.
 - 25) Russell R, Groves P, et al: Assessing long term backache after childbirth. In. Vol. 306, 1993: 1299-1303.
 - 26) Bjelland EK, Stuge B, et al: Mode of delivery and persistence of pelvic girdle syndrome 6 months postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(4):298.e291-297.
 - 27) Ranjit MA, Physical activity patterns and gestational diabetes outcomes - The wings project *Diabetes Research and Clinical Practice* 2026:253-262.
 - 28) Ostgaard HC, Schultz AB. Assessment and Treatment of Low Back Pain in Working Pregnant Women. *Seminars in Perinatology*. 1996; 20:61-69.
 - 29) Parreira P, Maher CG, et al: Risk factors for low back pain and sciatica: an umbrella review. *Spine J*. 2018; 18(9):1715-1721.
 - 30) Eccleston C. Psychological therapies (Internet-delivered) for the management of chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
 - 31) Nilsson-Wikmar L, Pilo C, et al: Perceived pain and self-estimated activity limitations in women with back pain postpartum. *Physiother Res Int* 2003; 8(1):23-35.
 - 32) Stomp-van den Berg SGM, Hendriksen IJM, et al: Predictors for postpartum pelvic girdle pain in working women: The Mom@Work cohort study. *Pain* 2012; 153(12):2370-2379.
 - 33) Russell R, Groves P, et al: Assessing long term backache after childbirth. In. Vol. 306, 1993:1299-1303.
 - 34) Bjelland EK, Stuge B, et al: Mode of delivery and persistence of pelvic girdle syndrome 6 months postpartum. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208(4):298.e291-297.
 - 35) Mens, J. M., C. J. Snijders, and H. J. Stam, Diagonal trunk muscle exercises in peripartum pelvic pain: a randomized clinical trial. *Phys Ther*, 2000. 80(12): 1164-73.
 - 36) Garshasbi, A. and S. Faghih Zadeh, The effect of exercise on the intensity of low back pain in pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet*, 2005. 88(3):271-5.
 - 37) Joanne Borg-Stein, K. C. M., Sheila Dugan, Michelle Mottola, & Jane Gruber, Evaluation and Management of Musculoskeletal and Pelvic Disorders of Pregnancy. *Clinical reviews in Physiscal and Rehabilitation Medicine*, 2006. 18(3):187-204.
 - 38) Hori Y, Hoshino M, Inage K, et al: ISSLS PRIZE IN CLINICAL SCIENCE 2019: clinical importance of trunk muscle mass for low back pain, spinal balance, and quality of life—a multicenter cross-sectional study. *Eur Spine J*. 2019; 28:914-921.
 - 39) 谷本芳美, 渡辺美鈴, 河野 令, 他: 日本人筋肉量の加齢による特徴. *日老医誌* 2010; 47: 52-57.

救急外来を独歩受診した急性期脳梗塞患者に対するトリアージナース導入の効果に関する研究（中間報告 第一報）

高度救命救急センター・看護師 百枝 裕太郎

研究要旨:【目的】急性期脳梗塞診療におけるトリアージナース導入の効果を明らかにする。

【方法】対象は2016年から2021年2月までに当院救急外来を時間外独歩受診し急性期脳梗塞と診断された患者76名。患者背景, Stroke protocol (NMC-SHOT)適応件数,来院から画像検査までの時間, 来院から治療開始までの時間を比較検討する。**【結果】**トリアージナース導入は,非介入群と比較してStroke protocol 適応件数(9症例 vs 2症例, $P<0.05$)が有意に増加,来院からrt-PA投与開始時間($78\pm 19.1\text{min}$ vs $114\pm 26.2\text{ min}$, $P=0.10$)は短縮傾向にあった。またロジスティック回帰分析によりStroke protocol 適応に関してトリアージナースの介入が独立して影響する因子として抽出された。

【結論】本研究においてトリアージナースの導入は,適切な脳卒中トリアージによりStroke protocol 適応件数の有意な増加に関与しており,来院からrt-PA投与開始時間の短縮に繋がる可能性が示唆された。

（共同研究者）

本田 和也（脳神経外科 診療看護師）
川原 一郎（脳神経外科）
諸藤 陽一（脳神経外科）
岩永 洋（神経内科）
中道 親昭（救急科）
大山 加奈子（3A病棟 看護師長）

A. 研究目的

当院, 高度救命救急センターは, 年間約1万人の時間外独歩来院患者, 約5000件の救急搬送患者を対応しており, 脳卒中医療においても急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法, 血栓回収療法, 出血性合併症に対する外科手術を完結できる県央地区唯一の高次医療機関である。救急搬送される急性期脳血管障害疑い患者は, 通常Nagasaki Medical Center-Stroke Hotline (以下, NMC-SHOT)により救急科医師, 脳卒中専門医へ直接情報が伝わり初期対応が行われる(Stroke protocol)。しかし, 時間外独歩来院患者に関しては, まず当直医師による初期対応が行われるため, 脳卒中専門医へのコンサルテーションの遅れや, 多くの受診患者による医師診察までの待ち時間の延長による確定診断, 治療開始までの時間の延長が問題である。特に, 発症から4.5時間以内という治療適応に時間的制約のある急性期脳梗塞治療においては, 血栓溶解療法開始までに長い時間を要していることが課題であった。遺伝子組み換え組織型プラスミノーゲン・アクチベータ (以下, recombinant

tissue-type plasminogen activator : rt-PA)を用いた急性期脳梗塞に対する静注血栓溶解療法は, 多くのランダム化比較試験において有効性が確立されており, American Heart Association / American Stroke Association (以下, AHA/ASA)の急性期治療ガイドライン¹⁾でもClass I, 国内の大規模調査(J-ACT)²⁾においても有効性が報告され, 本邦の脳卒中治療ガイドラインにもGrade Aとして位置付けられている, 第一選択の標準的治療である。加えて近年, ステンツ型血栓回収デバイスを用いた急性期血管内治療においても, その有効性³⁾⁴⁾が確立されており, 静注血栓溶解療法と急性期血管内治療を含めた超急性期再開通療法が推奨されている。また, 急性期脳梗塞に対する超急性期再開通療法は, 発症から治療開始までの時間が早いほど転帰改善症例が増加し死亡率は低下する⁵⁾と報告され, より早期に治療を開始することが重要である。

当院では, 2019年4月より院内認定を受けた専任トリアージナースを配置し, 独歩にて救急外来を独歩受診する全患者を対象に, 日本緊急度判定システム(以下, Japan Acuity triage scale ; JTAS)⁶⁾を活用し来院後15分以内を目標に患者のトリアージレベルを評価, 医師診察までの順番や待機場所の調整を行い, 適切な初期対応に繋がるよう取り組んでいる。特に急性期脳梗塞におけるrt-PA治療は, 発症より4.5時間以内の投与という時間的制約があり, 疑わしい患者を来院後にト

リアージし早期に救急医もしくは、脳卒中専門医へコンサルテーションすることで、急性期脳梗塞患者の早期診断・治療開始時間短縮に繋がる可能性があると考えた。本研究では、専任トリアージナースの導入が、急性期脳梗塞診療にどのような影響を及ぼしているかを比較検討する。

【用語の定義】

1) トリアージナース

救急外来に来院した患者のバイタルサイン、症状などから標準化されたガイドライン(JTAS)や批判的思考法(臨床推論)を活用し緊急度を判断、トリアージレベルに応じた診察順位の調整などの対応を行う看護師。救急領域での臨床経験3年以上かつ院内トリアージ研修を受講した者を定義。

2) トリアージレベル

トリアージレベルは、JTASの基準に準じ蘇生(レベル1)、緊急(レベル2)、準緊急(レベル3)、低緊急(レベル4)、非緊急(レベル5)の五段階評価。(Table1.)

Table1. JTAS トリアージレベル

トリアージレベル	対応
蘇生(レベル1)	直ちに診療・治療が必要
緊急(レベル2)	10分以内に診察が必要
準緊急(レベル3)	30分以内に診察が必要
低緊急(レベル4)	1時間以内に診察が必要
非緊急(レベル5)	2時間以内に診察

B. 研究方法

1) 研究デザイン

後ろ向き観察研究

2) 研究期間・対象者

NMC-SHOT 運用開始後の、2016年1月から2020年12月に当院救急外来を時間外独歩来院し、急性期脳梗塞と診断された患者。(2年計画であり研究期間は2016年1月から2022年2月を予定)除外基準は、他院からの紹介症例、15歳以下の小児患者とした。2019年5月～2021年2月までのトリアージナース導入後をIntervention group, 2016年1月～2019年4月までのトリアージナース導入前をcontrol groupとした。

3) データ収集方法・調査項目

研究対象者について、以下の情報を診療録よ

り後方視的に収集した。

＜患者属性＞

年齢、性別、来院日、来院時間帯(日勤帯、準夜帯、深夜帯)、来院時主訴、既往歴(高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動)、医学的診断名、脳梗塞病型(心原性脳塞栓症、アテローム型脳梗塞、ラクナ梗塞)、閉塞血管(主幹動脈、穿通枝動脈)、来院時NIHSS(National Institutes of Health Stroke Scale)、来院前mRS、退院時mRS、入院病棟(一般病棟、救命救急センター)、転帰(自宅退院、転院、死亡)

＜初期対応経過＞

最終健常確認より4.5時間以内の受診の有無、Stroke protocol(NMC-SHOT)適応件数、画像検査時間(以下、Door to image time;DIT)、rt-PA投与開始時間(以下、Door to needle time;DNT)

4) 統計学的解析

統計学的解析は、2群間のカテゴリー変数比較には χ^2 検定、もしくはFisherの直接確率検定を用い比較検討した。2群間の連続変数の比較に関しては、shapiro-Wilk検定で正規分布にあるかを確認し、正規分布にある変数に関しては対応のないT検定を用い、症例数が少ないDoor to Needle timeに関しては、Mann-Whitney U検定を用い比較検討した。また、Stroke protocol適応を従属変数とし、臨床的に交絡因子として考えられる、年齢、性別、来院時NIHSS scoreを調整変数、トリアージナース介入を説明変数として投入したロジスティック回帰分析を行った。解析には、EZR version1.54⁷⁾を用いて行い、 $p<0.05$ を統計学的な有意差ありと判定した。

5) 倫理的配慮

本研究は、当院院内倫理委員会の承認を得て実施(承認番号 第2020119号)。

C. 研究結果

2016年1月から2021年2月の研究期間の中で、当院救急外来を時間外独歩来院し、急性期脳梗塞と診断された76症例を研究対象者とした。(Figure1.) 結果、トリアージナース導入後のIntervention group 32症例(41%)、Control group 45症例(59%)であった。研究対象者の患者特性をtable.2に示す。急性期脳梗塞の病型は、ラクナ梗塞7例、アテローム型血栓症46例、心原性脳塞栓症23例であり、うちrt-PA

治療が行われたのは7症例（3症例 vs 4症例， $P=1.00$ ）であった．両群の患者背景に統計学的有意差は認めなかったが，トリアージナース介入群は，非介入群と比較して来院時の NIHSS score (3.61 ± 2.92 点 vs 2.38 ± 2.35 点， $P=0.04$)が高く，退院時 mRS 0-2 群 (52% vs 75%， $P=0.05$)は低い傾向にあった．主要評価項目に関しては，Stroke protocol 適応件数（9症例 vs 2症例， $P<0.006$ ）が増加しており統計学的有意差を認めた．その他 DIT(CT and MRI)，DNT の項目には有意な差は認めなかったが，DNT (78 ± 19.1 min vs 114 ± 26.2 min， $P=0.10$)は短縮傾向にあった．

Figure1. Enrollment, Patient flow

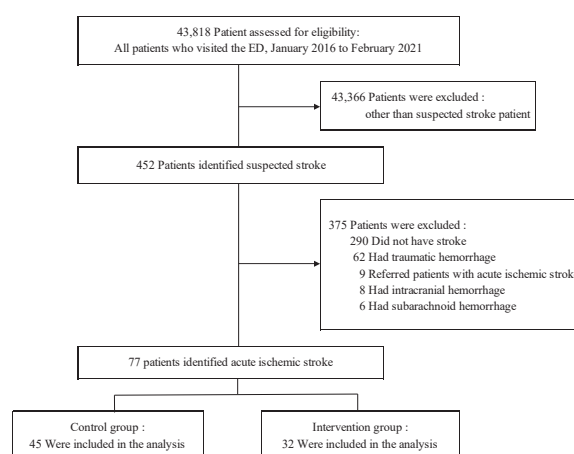


Table2. Demographic and clinical characteristics of acute ischemic stroke with self-dispatch patients

	All patients (n=77)	Group		p.value †
		Intervention (n=32)	Control (n=45)	
Age, median [IQR]		75.00 [35.00, 93.00]	73.00 [47.00, 93.00]	0.46
Male (%)	54/77 (70)	21/32 (64.5)	33/45 (73.3)	0.45
Subtype				
Lacunar (%)	7/77 (9)	4/32 (12.9)	3/45 (6.7)	0.76
Atherothrombotic (%)	47/77 (61)	19/32 (61.3)	27/45 (60)	
Cardioembolic (%)	23/77 (29)	8/32 (25.8)	15/45 (33.3)	
Vascular risk factor				
Atrial fibrillation (%)	8/77 (10)	2/32 (6.5)	6/45 (13.3)	0.46
Diabetes mellitus (%)	19/77 (24)	6/32 (19.4)	13/45 (28.9)	0.43
Hyperlipidemia (%)	19/77 (24)	4/32 (12.9)	15/45 (33.3)	0.06
Hypertension (%)	47/77 (61)	18/32 (54.8)	29/45 (64.4)	0.48
ED Arrived <4.5h from symptom onset (%)	32/77 (41)	14/32 (41.9)	18/45 (40.0)	1.00
Allocated triage category 1 or 2		19/32 (59)		
Under triage		0/32		
Adapted to stroke protocol (%)	11/77 (14)	9/32 (28.1)	2/45 (4.4)	0.006*
Initial NIHSS score		3.61±2.92	2.38±2.35	0.04*
Door to image ; CT time (min)		54 ±25	47 ±17.9	0.26
Door to image ; MRI time (min)		101.1 ±48	109 ±39.7	0.39
Door to needle time (min)		78 ±19.1	114 ±26.2	0.10
rt-PA (%)	7/77 (9)	3/32 (9.4)	4/45 (8.9)	1.00
Thrombectomy (%)		0/32 (0.0)	1/45 (2.2)	1.00
Hemorrhagic complication		0	0	
Discharge, Home (%)	44/77 (57)	16 (51.6)	28 (63.6)	0.35
mRS 0-2 before the onset (%)	73/77 (94)	30/32	43/45	1.00
mRS 0-2 at discharge (%)	50/77 (64)	16/32 (52)	34/45 (75)	0.05

† P values were obtained using t test to compare the normally distributed continuous variables and Chi-squared test or Fisher's exact test to compare the differences between characteristics of patients.

ED, Emergency department ; stroke protocol, nagasaki medical center stroke hotline; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale
rt-PA, recombinant tissue-type plasminogen activator; mRS, modified rankin scale.

患者の来院時症状を Figure2. に示す．独歩来院した患者の来院時症状は，上下肢筋力低下が最も多く 39 例，次いで呂律困難が 34 例に認められた．症状の中には，めまい，視覚異常，平衡感覚の異常を認めた症例も少数見られた．

トリアージナース介入群における rt-PA 投与症例の来院から治療開始までの経過を table 3. に示す．来院から rt-PA 投与開始までの時間に関して，平均値は 78 分という結果であったが，case1. においては 58 分と目標とされる 60 分以内の早期投与がなされていた．

多変量解析では，Stroke protocol 適応の項目を従属変数とした，ロジスティック回帰分析を行った．その結果，年齢，性別，神経学的重症度の交絡因子を考慮しても，トリアージナース介入の項目が有意な独立因子として抽出された (Table 4)．

Figure2. Summary of stroke symptoms and signs for all patients (n=77)
※multiple answers

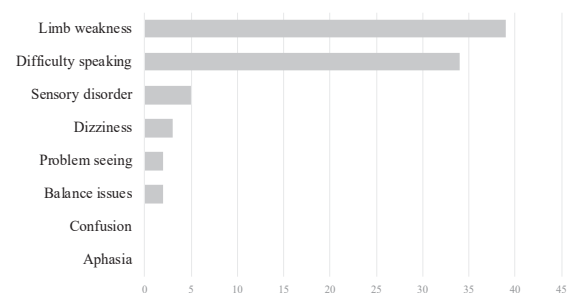


Table 3. summary of intravenous rt-PA therapy case in intervention group

case	age / sex	symptom	NIHSS	Triage category	ODT	DTT	NMC-SHOT call	DIT	DNT
1	75/M	Difficulty speaking	3	2, Emergency	183 min	2 min	12 min	26 min	58 min *
2	46/M	Limb Weakness Difficulty speaking	3	2, Emergency	35 min	1 min	21 min	32 min	80 min
3	73/M	Limb Weakness Difficulty speaking	5	2, Emergency	99 min	11 min	22 min	65 min	96 min

Triage category , Japan acuity triage scale; ODT, onset to Door time; DTT; Door to triage time; DIT, Door to image time; DNT, Door to needle time.

* National Goal ; Achieve Door to needle time within 60 minutes for 75% of eligible patients

Table4. Factor related to adapt of stroke protocol using a multivariate logistic regression analysis.

Variables	Multivariate analysis	
	Ajusted OR (95%CI)	P value
age	0.99 (0.94-1.04)	0.69
Female (versus male)	0.35 (0.06-1.97)	0.23
NIHSS score	0.89 (0.65-1.20)	0.44
Triage nurse intervention	11.00 (1.96-61.40)	0.0064*

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

D. 考察

救急搬送件数や救急受診患者の増加による診察待ち時間の延長に伴い、緊急度の高い患者の診察開始時間の延長、治療開始時間の遅れが問題である。そこで当院でも、院内トリアージシステムを導入、トリアージに関する教育を受けたトリアージナースを救急外来に配置し救急来院患者に対する院内トリアージを開始した。急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法は治療適応に発症から 4.5 時間以内という時間的制約があり、治療開始がより早いほど効果が高いことが報告⁵⁾され、治療開始までの時間が患者の機能的予後に大きく影響する可能性があり、救急外来では緊急度が高い疾患であると言える。しかし、独歩来院する急性期脳梗塞患者は、比較的症状が軽度(mild stroke < NIHSS⁴⁾であることが多く、しばしば見逃され治療開始が遅れることも経験する。本研究でも来院時 NIHSS score は平均 2.8 点と独歩来院患者の多くが軽症脳梗塞症例であった。血栓溶解療法適正治療指針の中では、「軽症例（例えば NIHSS 値で 4 点以下の場合）や急速改善例への適応は、個々の症例の状況に応じて考えるべきだが、効果が危険性を上回る可能性は少なく、多くの場合、治療適応にはならないであろう」⁸⁾とされ軽症脳梗塞症例に対する rt-PA 投与は推奨されていない。しかし、近年軽症脳梗塞を対象とした報告もある⁹⁾¹⁰⁾。また軽症を理由に rt-PA 静注療法を選択されなかった軽症脳梗塞患者の中には、予後不良症例が 25~32%程度存在することも報告¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾されており治療適応に関しては慎重な判断が必要である。また rt-PA 投与症例で最も危惧される副作用である症候性頭蓋内出血の発生率に関する報告では 0%-3.5%と発生率は少なく、軽症脳梗塞への rt-PA 投与は積極的に検討されるべきであると報告¹⁵⁾している報告も見られる。加えて、来院時に NIHSS が低い軽症脳梗塞の中には、神経症状増悪(early neurological deterioration; END)症例や主幹動脈閉塞(large vessel occlusion; LVO)を有する症例が良好な側副血行路により軽微な症状を呈して来院して来る場合があることも報告¹⁶⁾されている。本研究でも右内頸動脈高度狭窄による急性期脳梗塞症例に対する緊急血栓回収術が 1 例に施行されていた。それらを踏まえ、比較的症状が軽微な状態であっても独歩来院する急性発症の急性期脳梗塞疑い患者は、早期診断に向け来院早期から時間を意識した初期対応が必要であり、トリアージナースによる緊急

度判定は急性期脳梗塞診療において重要な役割を果たしていると考ええる。

当院では、2014 年より独自の脳卒中コードを定め該当症例は初期対応時より救急科医師・脳卒中専門医を始めとする多職種が協働し介入する Stroke protocol (NMC-SHOT) の運用を開始している。看護師が主導した脳卒中疑い患者のトリアージや脳卒中チームへの早期コンサルテーションから始まる Stroke protocol の運用で治療開始時間短縮を報告している先行研究は散見¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾される。また、本邦では、脳卒中学会 血栓溶解療法適正治療指針第三版の中で、来院から 60 分以内の rt-PA 投与を推奨し、AHA/ASA では、Target : stroke campaign phase III²⁰⁾の中で血栓溶解療法開始 60 分以内の症例を 75%以上にするという国際的な目標を掲げている。本研究では、トリアージナース導入後、Stroke protocol 適応件数が有意に増加しており、トリアージナースが患者来院時に適切な脳卒中トリアージを行い、救急科医師もしくは、脳卒中専門医に繋げる一助となっていることが明らかとなった。独歩来院で rt-PA 投与となった症例は未だ少ないが、トリアージ導入後の 1 例では目標とされる来院 60 分以内の rt-PA 投与が達成されている。時間外独歩来院患者の特徴として、事前に救急隊からの情報提供がある救急搬送症例とは異なり、治療開始には、受付での待ち時間や医師診察開始までの時間、軽度の神経症状を呈していることなど確定診断、治療開始時間を妨げる要因が複数存在する。トリアージナースが早期に患者の緊急度判定を行い、緊急度に応じた診察順位の調整や専門医へのコンサルテーションを行うことは、治療適応に時間的制約のある急性期脳卒中診療を円滑なものにする取り組みであることが示唆された。rt-PA 投与 60 分以内を達成できなかった 2 症例は、来院から Stroke protocol 発動までに時間を要しており、トリアージナース側の問題点として、個々のトリアージ能力や神経所見評価技術の差、Stroke protocol 発動を躊躇する心理的な影響などがその要因となり得るのではないかと考えられる。来院より画像検査までの時間である Door to image time (CT and MRI) は、有意な短縮に繋がらなかった。その要因としては、トリアージによる緊急度レベル割り付けに関して、現在使用している JTAS 2017 では、脳卒中を疑う場合、発症より 4.5 時間以内の場合に緊急度 2 (緊急群)と判断されるが、発症より 4.5 時間以上経過している場合には、緊急度 3 (準緊急)と判断される。

本研究では約 40%の患者が、起床時発症など発症時間が不明な症例や、発症より 4.5 時間以上経過後の来院であったため、多くが緊急度 3(準緊急)と割り付けられており大幅な初期治療経過のスピードアップには繋がらなかったのではないかと考えられる。しかし、開始時間や禁忌項目など治療適応に多くの制約のある血栓溶解療法の適応範囲に関しても、起床時発症などの発症時間が不明な症例では、MRI 画像によるミスマッチサインを参考にした治療適応範囲の拡大を示唆する報告²¹⁾により、本邦でも近年治療適応拡大の動きが見られ始めている。以上を踏まえ、今後は継続したトリアージナース教育とトリアージナースが主導して Stroke protocol へ繋げる、円滑な院内脳卒中バイパス体制の整備が必要であると考ええる。また血栓溶解療法の治療適応拡大に対応するためには、JTAS2017 のアップデートもしくは当院独自の脳卒中トリアージ基準の設定が必要であると考ええる。また来院時症状をみても、当院の stroke protocol 基準には当てはまらない、目眩や視野障害、平衡感覚異常などの症状を主訴に来院時している症例も少数だが存在し、脳卒中トリアージにおける pitfall であり注意が必要である。

この研究の限界として、①単施設での研究であり独歩来院する急性期脳梗塞患者の症例数は少なく、さらに急性期治療適応となった症例数が少ないため症例数を十分確保できていない、②トリアージナースの詳細な背景属性まで調査できておらずその影響を考慮できていない③当院のトリアージ実施率は約 70%であり、現在のマンパワーでは救急外来の混雑状況によりトリアージ実施率が左右されてしまう、などが挙げられる。今後も、症例を増やし検討が必要であると考えられる。

E. 結論

本研究においてトリアージナースの導入は、適切な脳卒中トリアージにより Stroke protocol 適応件数の有意な増加に関与しており、Door to needle time 短縮に繋がる可能性が示唆される結果であった。

F. 研究発表

1) 論文発表

検討中

2) 学会発表

検討中

<参考文献>

- 1) Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association
- 2) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). Stroke 37:1810-1815, 2006
- 3) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med. 2018 Jan 4; 378(1):11-21
- 4) Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al: DEFUSE3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med. 2018 Feb 22; 378(8):708-718.
- 5) Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al: Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. JAMA 309: 2480-2488, 2013
- 6) 日本救急医学会, 日本救急看護学会, 日本小児救急医学会, 他監: 緊急度判定支援システム JTAS 2017 ガイドブック. へるす出版
- 7) Y Kanda. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 48:452-458
- 8) 静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針第三版」: 日本脳卒中学会
- 9) Pooja Khatri, MD, MSc, et al: Ninety-Day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. Stroke. 2012:560-562
- 10) Pooja Khatri, MD, MSc, Dawn O. Kleindorfer, MD, et al: Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional outcome for patients with acute Ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits. The PRISMS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018:320(2):156-166
- 11) Krassen N, Benjamin S, Tobias H, et al: Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. Stroke 38:2531-2535, 2007
- 12) Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, et al: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? Neurology 56:1015-1020, 2001
- 13) Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, et al: Poor Outcomes in Patients Who Do Not Receive Intravenous Tissue Plasminogen

- n Activator Because of Mild or Improving Ischemic Stroke. *Stroke* 36: 2497—2499, 2005
- 14) 島田潤一郎, 松田信二, 町田利生 他 : rt-PA 静注療法適応症例の検討: 来院時軽症例および症状改善例の予後, *脳卒中* 31(4) : 222-226, 2009
 - 15) 清水洋孝 : NIHSS4 点以下の軽症脳梗塞に対する rt-PA 静注療法の臨床的検討, *神経救急*, 28(3) : 17-20, 2016
 - 16) 高下純平 : 軽症脳梗塞の再開通療法, *臨床神経学* 59(2) : 84-92, 2019
 - 17) Sandy Middleton, Simeon Dale, et al: Nurse Initiated Acute Stroke Care in Emergency Departments The Triage, Treatment, and Transfer Implementation Cluster Randomized Controlled Trial. *Stroke* 50: 1346-1355, 2019
 - 18) Caleb J Heiberger, Stephanie Kazi, et al: Effects on Stroke Metrics and Outcomes of a Nurse-led Stroke Triage Team in Acute Stroke Management. *Cureus*. 2019 Sep;11(9)
 - 19) 坂井健一郎, 井口保之, 村山雄一, 他 : ストロークコーディネーターの重要性: 静注血栓溶解療法における door to needle time の短縮に向けて, *脳卒中*, 41:100-105, 2019
 - 20) Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al: Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: the design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke initiative. *Stroke* 42:2983-2989, 2011
 - 21) Gotz Thomalla, MD, et al: MRI-Guided Thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*, 379:611-622, 2018

心不全患者のサルコペニア発症における運動耐容能回復の阻害因子と 欧州心不全セルフケア行動尺度を用いた再入院の原因調査

リハビリテーション科・理学療法士 富田 浩平

研究要旨：心不全患者の再入院を予防するためには、疾病管理が非常に重要でありセルフケア教育が欠かせない。本研究目的は、心不全患者におけるサルコペニア発症が運動耐容能回復の阻害因子となりうるのかどうかを検討することと、心不全再入院の原因調査を行った。対象は、心不全で当院入院し心臓リハビリテーション処方となった患者 34 名とした。方法は、リハビリ開始時に欧州心不全セルフケア行動尺度、歩行開始時にサルコペニアの評価を実施した。歩行開始時と退院時に 6 分間歩行試験を行い、運動耐容能回復量を算出した。その結果、サルコペニア発症は運動耐容能の回復への影響は認められなかった。また、運動耐容能回復量を阻害する因子として、既往歴、低栄養、低活動、歩行速度、年齢が抽出された。心不全再入院患者は 24 名であり、欧州心不全セルフケア行動尺度の「浮腫出現時の病院連絡」や「体重増加時の対応」、「水分制限」の項目で点数の悪化が認められた。このことから、多職種連携を図り、患者スクリーニングを行い早期リハビリ介入の必要性が示唆された。入院時から心不全手帳を活用しセルフケア教育の強化を図っていく。

(共同研究者)

吉永龍史、宮本弘太郎、古田新太郎、
若山晃輔、山口華奈、松田陽平、
三輪真理、松尾崇史、於久幸治

A. 研究目的

本邦の死因原因第1位は悪性新生物であるが、高齢者では第2位の心疾患と第3位の脳血管疾患とを合わせた循環器病による死亡者数は癌に匹敵し、後期高齢者に限ると癌を上回る¹⁾。わが国における心不全(Heart failure: HF)患者の急増の原因は超高齢化であり、HF発症は65歳を超えるころから幾何級数的に増加することから「パンデミックの危機」と呼ばれHF予防の重要性を強調している²⁾。また、国民医療費において傷病分類別にみると、「循環器系の疾患」に20.1%と最も多くの医療費が使われており、第2位の「悪性新生物」の13.6%を大きく引き離している³⁾。HF患者の多くは、息苦しいといった急性増悪によって再入院を繰り返すことで徐々に心機能及び運動耐容能が低下していく⁴⁾。このことから、HF患者の再入院を抑制することは医療従事者の責務と考えられる。近年、本邦の入院HF患者にはサルコペニアが約50%存在したと報告されている⁵⁾。サルコペニアとは、加齢や疾患により筋肉量の低下と共に筋力低下あるいは身体機能が低下することを指す^{6),7)}。2019年に発表されたサルコペニア

の症例抽出では、体重減少、転倒および栄養障害に加えて、慢性疾患の項目にHFが記載されており^{8),9)}、入院中に評価を行い早期に介入することが必要である。また、運動耐容能はHF患者の予後規定因子であり¹⁰⁾、心臓リハビリテーション(以下、心臓リハ)において入院中に入院前の身体機能までできる限り改善させることが目標になる。運動耐容能の回復には、併存疾患が多いHFにおいてどのような要因が影響するのかサルコペニアを含めた報告はこれまでにない。HF患者の再入院を抑制するには、疾病管理が非常に重要でありセルフケア教育が欠かせない¹¹⁾。欧州心不全セルフケア行動尺度(the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale: EHFSaBs)は、HF患者のセルフケア行動を測定する有効な患者報告アンケートである¹²⁾⁻¹⁴⁾。先行研究によると、EHFSaBsを用いたセルフケア行動の低下は、死亡率¹⁵⁾、抑うつ症状¹⁶⁾、認知機能¹⁷⁾、健康関連生活の質¹⁸⁾

(Health Related Quality of Life: HRQOL)などに関連すると報告されている。入院期の患者主体セルフモニタリング行動は退院1ヵ月以内の疾病管理行動を有意に改善する¹⁹⁾ことが報告されており、当院においてもEHFSaBsを用いて多職種連携を2020年4月から開始した。そのため、心不全患者の入院前セルフモニタリングの問題点を特定して疾病管理行動をどのように教育していくか検討す

る必要がある。本研究の意義は、これらが明らかになることで HF 患者の運動耐容能を早期に回復するための心臓リハビリプログラム確立の一助になる可能性があり、またセルフモニタリング行動の問題点を明確にして、疾病管理に対して教育強化を図ることで再入院予防に繋がると考えられる。

そこで、本研究の目的は心不全患者におけるサルコペニア発症が入院から退院時までの運動耐容能回復の阻害因子になりうるのかどうかを検討すること、および欧州心不全セルフケア行動尺度を用いて再入院の原因を明らかにすることとした。

B. 研究方法

1) 対象

2020 年 7 月から 2021 年 1 月までの間に長崎医療センターに心不全の診断（急性、慢性は不問）で入院し、心臓リハが処方された患者連続 55 名のうち、適格基準および除外基準を満たした 34 名を対象とした。適格基準は、入院前に歩行が可能であった患者とした。除外基準は、①院内死亡、②ペースメーカー装着、③脳血管障害、④上下肢の切断、⑤脊椎・骨盤・下肢骨折、⑥不可逆的な意識障害、⑦生命予後 6 カ月以内の悪性腫瘍とした。なお、本研究は長崎医療センター倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号 2020037）。対象者へのインフォームドコンセントは、リハビリ開始時に書面で同意を取得した。

2) 方法

調査方法は、リハビリ処方後に患者より同意取得後に、リハビリ開始時、歩行開始時、退院時の 3 つの時期に評価を行った。

リハビリ開始時には、研究対象者の下記の臨床情報を診療録から調査した。抽出した項目は、患者情報、重症度、血液検査データ、治療所見、心エコー所見、EHFScBs の 6 項目であった。患者情報は、年齢、性別、身長、体重、BMI、認知症の有無、心不全入院歴の回数、既往歴（Charlson comorbidity index:CCI）、基礎疾患、在院日数、生活背景（就労の有無、同居家族の有無）、入院前歩行状況、残存狭窄の有無、身体活動能力質問票（Specific Activity Scale:SAS）、簡易栄養状態評価表（Mini Nutritional Assessment-short form:MNA-SF）、EHFScBs とした。重症度は、NYHA 分類（New York Heart Association functional classification）、左室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction:LVEF）による

心不全の分類とした。血液検査データは、脳性ナトリウム利尿ペプチド（Brain natriuretic peptide:BNP）、ヘモグロビン値、推算糸球体濾過値（estimated glomerular filtration rate:eGFR）、血清クレアチニン（creatinine:Cr）、アルブミン値（Albumin:Alb）とした。治療所見は、薬剤（強心薬、 β 遮断薬、ACE（Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor）・ARB（Angiotensin II Receptor Blocker）、利尿薬、抗血小板・抗凝固薬、スタチン）の有無とした。心エコー所見は、LVEF、左室流入血流速波形（E/A）、僧帽弁輪部拡張早期波（e'）、左房容積係数（left atrial volume index:LAVI）、E/e' とした。EHFScBs は自己記入式アンケート用紙を患者へ配布し評価した。

歩行開始時には、握力（最大値）、下腿周径（最大値）、骨格筋量指標（SMI:Skeletal Muscle Index）、6 分間歩行距離（6-minute distance:6MD）、歩行速度を評価した。

退院時には、6MD、歩行速度、6MD 回復量（[退院時 6MD] - [リハビリ開始時 6MD]）を評価し、診療録より入院前・リハビリ開始時・退院時の Barthel index(BI)、リハビリ実施期間、リハビリ処方から歩行開始までの日数、最終歩行距離（立位・足踏み、20m、50m、100m、200m、500m）を調査した。

LVEF による心不全の分類は、LVEF $\geq 50\%$ 「LVEF の保たれた心不全（HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction）」、 $50\% > \text{LVEF} \geq 40\%$ を「LVEF が軽度低下した心不全（HFmrEF: heart failure with mid-range ejection fraction）」、LVEF $< 40\%$ を「LVEF の低下した心不全（HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction）」とした。

EHFScBs は、12 項目の質問について 1 点（良好）から 5 点（悪化）の値の範囲をとる。本研究では 4 点以上の項目を悪化と判定した。

握力計測には、TOEI LIGHT 握力計グリッパ D を使用し、測定肢位は端坐位で肘関節屈曲 90° 位、前腕中間位にて測定した。

SMI は生体インピーダンス分析装置（innerScan DUAL RD-802）を使用し、立位にて測定を行い、得られた四肢骨格筋量を身長²で除して算出した。

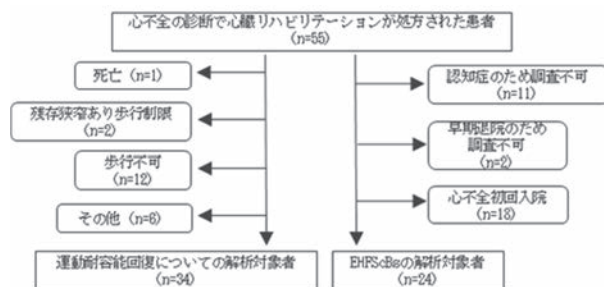
サルコペニアの診断には、握力低下（男性：28 kg未満、女性：18 kg未満）and/or 歩行速度低下（ $< 1\text{m/s}$ ）²⁰⁾および下腿周径の減少（男性 34 cm未満、女性 33 cm未満）²¹⁾を満たすものをサルコペニアと診断した。

3) 統計解析

統計解析は、Shapiro-Wilk 検定を用いてデータに正規性があれば平均±標準偏差、なければ中央値[四分位範囲]で示した。サルコペニアの有無で 6MD 回復量に差があるのかを検討するため、対応のある t 検定を実施した。また、サルコペニアの有無で層別化し、2 群間で背景因子を比較検討した。また 6MD 回復量と検討項目との関連を検討するため多変量解析を実施した。多変量解析は spearman の検定を用いて、 $p < 0.2$ の変数を独立変数として、従属変数は 6MD 回復量とした AIC ステップワイズ重回帰分析を実施した。EHFScBs は記述統計とした。統計解析には EZR on R commander (Version 1.53) を使用した。

C. 研究結果

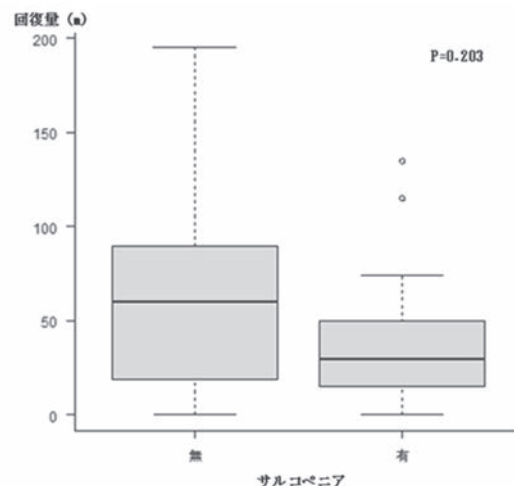
当院循環器病センター入院となり心臓リハビリとなった患者連続 55 名から除外基準を満たした 34 名が運動耐容能回復に関する解析対象者、24 名が EHFScBs を用いた再入院原因調査の解析対象者となった (図 1)。



【図 1】解析対象者フローチャート

1) 6 分間歩行距離回復量とサルコペニア

サルコペニアは 25 例、全体の 74% に認めた。サルコペニアの有無で背景因子を比較検討した結果、サルコペニア群は非サルコペニア群と比し、有意に高齢で BMI, MNA-SF, Barthel index, 最終歩行距離, 歩行開始時・退院時 6MD, 歩行速度, 握力, 下腿周径, SMI が低値であった ($p < 0.05$) (表 1)。6MD 回復量はサルコペニア群と非サルコペニア群との間に有意差はみられなかった (図 2)。



【図 2】サルコペニアの有無による 6 分間歩行距離回復量の比較

2) 6 分間歩行距離回復量の阻害因子

多変量解析にて、6MD 回復量を阻害する因子として、CCI, MNA-SF, SAS, リハビリ開始時の歩行速度, 年齢が独立因子であった (F 値: $p < 0.001$, 自由度調整済み $R^2 = 0.6526$) (表 2)。

【表 2】6 分間歩行距離回復量と評価項目の重回帰分析

	定数	217.37	101	2.15	0.043
BMI	0.13	1.79	0.07	0.94	
CCI	-16.58	5.25	-3.16	<0.004	
Hb	-0.81	3.66	-0.22	0.83	
MNA-SF	5.27	2.83	1.86	<0.076	
SAS	17.41	5.27	3.31	<0.003	
サルコペニア	-1.26	18.49	-0.07	0.95	
握力	0.82	1.07	0.76	0.46	
心不全入院歴	2.23	2.2	1.01	0.32	
歩行速度 (リハビリ開始時)	-140.93	29.19	-4.83	<0.001	
年齢	-2.45	0.84	-2.92	<0.007	
F 値: $p < 0.001$ 自由度調整済み $R^2 : 0.6526$					

3) 欧州心不全セルフケア行動尺度を用いた再入院の原因調査

心不全入院歴のある患者は 24 名であった (図 1)。対象者の EHFScBs は、「浮腫出現時の病院連絡」や「体重増加時の対応」、「水分制限」の項目で点数が高く悪化している傾向であった (図 3)。

【表 1】解析対象者の背景

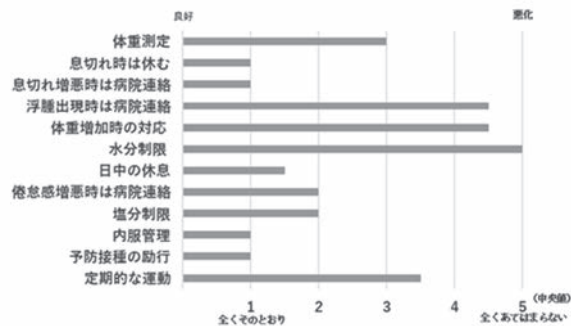
		全患者 (n=34)	非サルコペニア群 (n=9)	サルコペニア群 (n=25)	P value
年齢 (歳)		81[73-86]	73[55-76]	84[80-89]	0.002
性別 (%)	男性	23 (67.6%)	8 (88.8%)	15 (60.0%)	0.214
BMI (kg/cm ²)		22[20-24]	24[23-32]	21[19-22]	0.001
認知症 (%)		4 (11.8%)	1 (11.1%)	3 (12.0%)	1
心不全入院歴 (回数)		1[0-2]	0[0-1]	1[0-2]	0.067
既往歴 (CCI)		2[2-4]	2[1-3]	2[2-4]	0.305
基礎疾患 (%)	虚血性	10(29.4%)	4(44.4%)	6(24.0%)	0.182
	高血圧性	20(58.8%)	6(66.6%)	14(56.0%)	
	弁膜症性	11(32.3%)	1(11.1%)	10(40.0%)	
	不整脈性	4(11.7%)	1(11.1%)	3(12.0%)	
	心筋症性	2(5.8%)	1(11.1%)	1(4.0%)	
	その他	4(11.7%)	1(11.1%)	3(12.0%)	
入院日数		17[13-21]	14[12-19]	17[15-22]	0.446
就労 (%)		5 (14.7%)	2 (22.2%)	3 (12.0%)	0.591
同居家族 (%)		28 (82.4%)	8 (88.8%)	20 (80.0%)	1
入院前歩行 (%)	独歩	22 (64.7%)	8 (88.9%)	14 (56.0%)	0.451
	杖	2 (11.8%)	0 (0%)	4 (16.0%)	
	押し車	4 (11.8%)	0 (0%)	4 (16.0%)	
	担い	1 (2.9%)	0 (0%)	1 (4.0%)	
	その他	3 (8.8%)	1 (11.1%)	2 (8.0%)	
残存失音 (%)		8 (23.5%)	3 (33.3%)	5 (20.0%)	0.649
SAS (Meta)		3.5[2.5-4.0]	3.5[3.5-5.5]	3[2.5-3.5]	0.069
MNA-SF (点)		10[9-12]	12[11-13]	10[6-12]	0.038
EHFScBs (点)		31[24-38]	37[26-42]	30[22-37]	0.151
	マネジメント	15[10-20]	17[16-21]	12[9-17]	0.014
	メンテナンス	18[13-21]	19[11-21]	18[13-21]	0.855
NYHA (%)	I	1 (2.9%)	0 (0%)	1 (4.0%)	1
	II	9 (26.5%)	3 (33.3%)	6 (24.0%)	
	III	22 (64.7%)	6 (66.7%)	16 (64.0%)	
	IV	2 (5.9%)	0 (0%)	2 (8.0%)	
LVEF分類 (%)	HFpEF	16 (47.1%)	4 (44.4%)	12 (48.0%)	0.776
	HFmrEF	6 (17.6%)	1 (11.1%)	5 (20.0%)	
	HFrEF	12 (35.3%)	4 (44.4%)	8 (32.0%)	
血液検査データ	BNP (pg/mL)	622[239-993]	241[163-1000]	644[407-974]	0.32
	Hb (g/dL)	11.4±2.4	12.3±1.98	11.1±2.5	0.206
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	45.8±24.8	55.9±32.6	42.2±21.1	0.161
	Cr (mg/dL)	1.14[0.9-1.7]	1.12[0.79-1.25]	1.16[0.95-1.76]	0.696
	Alb (g/dL)	3.4±0.4	3.67±0.42	3.41±0.49	0.209
薬剤 (%)	強心薬	6(17.6%)	1(11.1%)	5(20.0%)	0.034
	β遮断薬	17(50.0%)	3(33.3%)	14(56.0%)	
	ACE・ARB	8(23.5%)	4(44.4%)	4(16.0%)	
	利尿薬	31(91.1%)	8(88.8%)	23(92.0%)	
	抗血小板・抗凝固薬	16(47.0%)	7(77.7%)	9(36.0%)	
	スタチン	7(20.5%)	2(22.2%)	5(20.0%)	
心臓超音波検査	LVEF (%)	45.6±18.3	41.9±17.78	46.9±18.7	0.496
	E/A	1[0.6-1.6]	0.55[0.4-1.7]	1.2[0.7-1.5]	0.291
	e'	4.4±1.6	4.3±1.6	4.4±1.6	0.783
	LAVI	55.8[51-60]	36.2[36.2-36.2]	55.9[55.4-61.2]	0.162
	E/e'	21.5±10.6	17.1±11	23.4±10.2	0.168
Barthel index (点)	入院前	100[90-100]	95[70-100]	50[40-80]	0.026
	リハビリ開始時	60[40-83]	100[100-100]	100[90-100]	0.02
	退院時	90[76-100]	100[100-100]	90[70-100]	0.006
リハビリ	実施期間 (日)	9[5-13]	7[4-11]	10[8-14]	0.248
	歩行開始までの日数	1[1-4]	1[1-8]	1[1-4]	0.63
最終歩行距離 (%)	立位・足踏み	1 (2.9%)	0 (0%)	1 (4.0%)	0.005
	20m歩行	2 (5.8%)	0 (0%)	2 (8.0%)	
	50m歩行	9 (26.4%)	0 (0%)	9 (36.0%)	
	100m歩行	2 (5.8%)	2 (22.2%)	0 (0%)	
	200m歩行	5 (14.7%)	0 (0%)	5 (20.0%)	
	500m歩行	14 (41.1%)	7 (77.8%)	7 (28.0%)	
6分間歩行距離 (m)	リハビリ開始時	148[50-287]	310[183-363]	90[30-220]	0.006
	退院時	186[94-340]	340[325-391]	124[64-285]	0.005
6分間歩行距離 回復量 (m)		32.5[15-60]	60[19-90]	30[15-50]	0.265
歩行速度 (m/秒)	リハビリ開始時	0.41[0.13-0.77]	0.86[0.5-1.0]	0.25[0.08-0.60]	0.007
	退院時	0.51[0.26-0.94]	0.94[0.9-1.0]	0.34[0.17-0.79]	0.007
握力 (kg)		19.9±11.3	30.8±7.1	15.0±8.3	<0.001
下腿周径 (cm)		30[28-31]	34.5[30.7-37.5]	29[27.5-30.5]	0.001
SMI (kg/m ²)		16.2±1.8	17.5±2.0	15.6±1.4	0.023

平均値±標準偏差, 中央値[四分位範囲]

BMI : body mass index, CCI : Charlson comorbidity index, SAS : Specific Activity Scale, MNA-SF : Mini Nutritional Assessment-short form.

EHFScBs : the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale, NYHA : New York Heart Association functional classification.

LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction, SMI : Skeletal Muscle Index



【表 3】欧州心不全セルフケア行動尺度

D. 考察

本研究は心不全患者のサルコペニア発症が運動耐容能回復の阻害因子となるのかどうか、また運動耐容能回復と関連する要因および、EHFScBs を用いて心不全患者の再入院の原因調査を行った。その結果、サルコペニアの有無が運動耐容能回復に有意な差はみられなかった。運動耐容能回復を阻害する因子は、CCI, MNA-SF, SAS, リハビリ開始時の歩行速度、年齢が独立因子であった。心不全再入院患者は、「浮腫出現時の病院連絡」や「体重増加時の対応」、「水分制限」の項目で点数の悪化がみられていた。

1) 運動耐容能回復に対するサルコペニアの影響について

心不全患者において運動耐容能の回復にサルコペニアの有無が影響を与えるのかを明らかにした。本研究ではサルコペニアを有する患者と有さない患者との間での運動耐容能回復に有意な差はみられなかった。本研究におけるサルコペニア有病割合は 74%であった。Kono らによると、心不全患者のサルコペニア有病割合は約 41.2%であった²²⁾と報告されている。本研究結果は、先行研究と比較してサルコペニア有病率は高かった。その要因としては、対象者が高齢であること、心不全入院歴のある患者が多かったことが可能性として考えられる。サルコペニア群は非サルコペニア群と比し、有意に高齢で BMI, MNA-SF, Barthel index, 最終歩行距離、歩行開始時・退院時 6MD, 歩行速度、握力、下腿周径、SMI が低値であったが、運動耐容能の回復量には差がみられなかった。その要因としては、SAS で有意な差がなく、非サルコペニア群の最終歩行距離が 100m までで留まっている患者が 22.2%存在することから、入院前から非サルコペニア群の運動耐容能の低

下があった可能性がある。また、リハビリ実施期間が非サルコペニア群では中央値で 7 日間とサルコペニア群と比し 3 日間少ないことも運動耐容能回復量に影響した可能性がある。これらが影響し運動耐容能回復量に差がみられなかったと推察される。しかし、本研究結果からサルコペニアの診断基準とされている握力や歩行速度、SMI には有意差がみられており、心不全患者におけるサルコペニアは生命予後の強力な予測因子であることも報告²³⁾されていることから、サルコペニアのスクリーニングは重要な意味を持つ可能性が高い。

2) 運動耐容能の回復を阻害する因子について

心不全患者において運動耐容能の回復にどのような要因が影響を与えるのかを明らかにした。本研究では、運動耐容能の回復量に関連する因子として、CCI, MNA-SF, SAS, 歩行速度、年齢が、運動耐容能の回復量を阻害する因子として抽出された。先行研究においても、多変量解析では歩行速度が 6MD を決定する独立した要因と報告²²⁾されている。本研究も先行研究と同様の結果が得られていた。以上のことから、心不全患者の運動耐容能の回復を図るため、入院と同時に既往症や栄養評価、身体活動能力評価の重要性が示唆された。既往症のある患者や高齢の心不全患者、低栄養患者、低活動の患者に対しては、離床が出来ない状況でも Bed 上からのより早期のリハビリ介入を行うことで、廃用性変化を最小限に食いとどめ、歩行再獲得し運動耐容能回復へ繋げる必要がある。また、それらの情報を入院と同時に多職種で連携し把握しておくことも重要であり多職種連携カンファレンスでリハビリ介入の必要性を検討することも今後検討していく必要があると考えられる。

3) EHFScBs を用いた再入院の原因について

本研究では 55 名のうち 24 名 (43%) が再入院患者であった。日本人の心不全患者を対象とした先行研究では、25%の割合で 1 年以内に再増悪で入院していると報告²⁴⁾されている。当院の再入院率は先行研究よりも割合が高く、今後の再入院予防を図るため、疾病管理に対して教育強化を図ることが重要となってくる。再入院患者 24 名の再入院となった原因として、「浮腫出現時の病院連絡」や「体重増加時の対応」、「水分制限」の項目で点数が悪化していた。当院では医師、看護師、薬剤師、栄養士、理学療法士が心不全患者の疾病管理について教育指

導をパンフレットを用いて実施している。体重管理も入院中は毎日患者へ記入するよう依頼している。水分制限は、外来診療や入院中も厳密な水分制限は実施しておらず、今回は許容とする。今後は退院後に実際に使用する心不全手帳を入院中から使用し、体重の記載や異常発見時のかかりつけ医の電話番号の記載、浮腫の評価方法の記載などの対応が必要と考えられる。

本研究の限界は2つある。1つめは、サンプルサイズが少ないことである。従属変数に対して独立変数が多くなってしまったため、今後さらなる症例蓄積が必要である。2つめは、EHFScBsは患者自己記入式アンケートであり、実際に患者が出来ていると過信している場合は点数が低く算出されることとなる。実際のセルフケア能力との乖離が生じている可能性もある。

E. 結論

本研究は、心不全患者のサルコペニア発症が運動耐容能回復の阻害因子となるのか、また運動耐容能回復と関連する要因を検討した。EHFScBsを用いて心不全患者の再入院の原因調査を行った。その結果、サルコペニア発症は運動耐容能回復への影響を認めなかった。また、運動耐容能回復量を阻害する因子として、CCI, MNA-SF, SAS, 歩行速度, 年齢が抽出された。多職種連携を図り、患者スクリーニングを行い早期からのリハビリ必要性が示唆された。EHFScBsの結果から、退院後も使用する心不全手帳を入院時から活用し、体重の記載や心不全増悪時のかかりつけ医の連絡先、増悪時の臨床所見の評価方法などの記載を検討していく。

F. 研究発表

1) 論文発表

未作成

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) 後藤葉一. 超高齢化・医療費膨張時代における循環器医療提供体制と医療政策のあり方わが国の循環器医療提供体制の現状と今後のあり方 退院後疾病管理における運動・栄養介入の重要性. 循環器専門医. 2019;28:57-66.
- 2) Komuro I, Kaneko H, Morita H, et al. Nationwide Actions Against Heart Failure Pandemic in Japan - What Should We Do From Academia Circ J. 2019;83(9):1819-1821.

- 3) 田倉智之. 【疾患管理プログラムとしての心不全リハビリテーション】心不全リハビリテーションのコストとベネフィット. 総合リハビリテーション. 2019;47(6):547-555.
- 4) Murad K, Kitzman DW. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. Heart Fail Rev. 2012;17(4-5):581-588.
- 5) Tsuchida K, Fujihara Y, Hiroki J, et al. Significance of Sarcopenia Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure. Int Heart J. 2018;59(1):143-148.
- 6) Scott IC, Tomlinson W, Walding A, Isherwood B, Dougall IG. Large-scale isolation of human skeletal muscle satellite cells from post-mortem tissue and development of quantitative assays to evaluate modulators of myogenesis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2013;4(2):157-169.
- 7) 小島 太. 【サルコペニア診断基準の改訂によるインパクト】歩行速度の評価およびエビデンス. Geriatric Medicine. 2019;57(11):1059-1061.
- 8) 荒井秀典. 【サルコペニア診断基準の改訂によるインパクト】AWGS 2019 サルコペニアの診断基準はどう変わったか? Geriatric Medicine. 2019;57(11):1031-1034.
- 9) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31.
- 10) Yamamoto S, Yamaga T, Nishie K, et al. Impact of physical performance on prognosis is among patients with heart failure: Systematic review and meta-analysis. J Cardiol. 2020.
- 11) Sedlar N, Lainscak M, Martensson J, Stromberg A, Jaarsma T, Farkas J. Factors related to self-care behaviours in heart failure: A systematic review of European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale studies. Eur J Cardiovasc Nurs. 2017;16(4):272-282.
- 12) Jaarsma T, Stromberg A, Martensson J, Dracup K. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. Eur J Heart Fail. 2003;5(3):363-370.
- 13) Cameron J, Worrall-Carter L, Driscoll A, Stewart S. Measuring self-care in chronic heart failure: a review of the psychometric properties of clinical instruments. J Cardiovasc Nurs. 2009;24(6):E10-22.
- 14) Vellone E, Jaarsma T, Stromberg A, et al. The European Heart Failure Self-care Behaviour Scale: new insights into facto

- rial structure, reliability, precision and scoring procedure. Patient Educ Couns. 2014;94(1):97-102.
- 15) Vidan MT, Martin Sanchez FJ, Sanchez E, et al. Most elderly patients hospitalized for heart failure lack the abilities needed to perform the tasks required for self-care: impact on outcomes. Eur J Heart Fail. 2019;21(11):1434-1442.
 - 16) Muller-Tasch T, Lowe B, Lossnitzer N, et al. Anxiety and self-care behaviour in patients with chronic systolic heart failure: A multivariate model. Eur J Cardiovasc Nurs. 2018;17(2):170-177.
 - 17) Uchmanowicz I, Jankowska-Polanska B, Mazur G, Sivarajan Froelicher E. Cognitive deficits and self-care behaviors in elderly adults with heart failure. Clin Interv Aging. 2017;12:1565-1572.
 - 18) Peters-Klimm F, Kunz CU, Laux G, Szecsenyi J, Muller-Tasch T. Patient- and provider-related determinants of generic and specific health-related quality of life of patients with chronic systolic heart failure in primary care: a cross-sectional study. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:98.
 - 19) 原 康貴, 川村一太, 瀧野皓哉ら. 入院期からのセルフモニタリング行動は退院早期の疾病管理行動に影響するか. 心臓リハビリテーション. 2019;25(2):180-187.
 - 20) Okamura Takuro, Hashimoto Yoshitaka, Miki Akane, High brain natriuretic peptide is associated with sarcopenia in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study of KAMOGAWA-DM cohort study. Endocrine Journal. 2019;66(7):369-377.
 - 21) Kawakami R, Murakami H, Sanada K, et al. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. Geriatr Gerontol Int 2015;15:969-976.
 - 22) Kono Y, Izawa H, Aoyagi Y, et al. The difference in determinant factor of six-minute walking distance between sarcopenic and non-sarcopenic elderly patients with heart failure. Journal of Cardiology. 2020;75:42-46.
 - 23) Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, et al. Sarcopenia evaluated by fat-free mass index is an important prognostic factor in patients with chronic heart failure. Eur J Intern Med. 2015;26(2):118-122.
 - 24) Tsuchihashi M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Circ J. 2009;73:1893-1900

心サルコイドーシス PET 検査における心筋の生理的集積低下を目的とした 絶食時間の検討

放射線科・主任診療放射線技師 吉田 淳一

研究要旨：近年、心サルコイドーシス患者における炎症部位の診断として、PET 検査が用いられるようになった。PET 検査で用いられる放射性医薬品 ^{18}F -Fluoro-Deoxy-Glucose (以下 FDG) は、糖代謝を行なう部位に集積する性質をもったトレーサーである。心臓は拍動し続けるために、エネルギーの 7 割は脂肪酸を酸化することにより取得し、残りの 3 割をブドウ糖などの炭水化物により取得している¹⁾。ここで問題となるのが、正常心筋への FDG の集積である。心サルコイドーシスの炎症部位を PET 検査で描出する場合は、正常心筋への集積を限りなく抑える必要があり、そのために長時間の食事制限をおこない、糖代謝の抑制をおこなう必要がある。日本心臓核医学会が定める心サルコイドーシス PET 診断のガイドラインでは、12 - 18 時間の絶食が定められているが、絶食時間に幅があることから、当院での最適な絶食時間の検討が必要である。本研究では、絶食時間を A 群：12 時間未満、B 群：12 時間以上 18 時間未満、C 群：18 時間以上、また当院の心サルコイドーシス検査絶食方法である D 群：18 時間以上の絶食に 6 時間の低炭水化物糖質制限食 (Low Carbonate Diet：以下 LCD) と FDG 投与前のヘパリン負荷を加えた 4 群に分け、正常心筋の SUV 値の比較をおこなった。その結果、心筋の SUV 値については、AB 群に比べ、CD 群が良好な値を示した。特に D 群に関しては、最大となる SUV 値が C 群に比べ低く抑えられていることが示された。C 群に関しては、AB 群と比較し、優位に低い値を示したが、一定数の高い値を示す症例がみられた。正確な心サルコイドーシス PET 検査を遂行するためには、C 群の絶食時間では十分な前処置をおこなえない可能性が示された。C 群の結果を詳細に観察すると最低でも 22 時間以上の絶食が必要であることが推測される。可能な限り絶食時間を減らすことを考慮すると、16 時間絶食に 6 時間の LCD を加えた方法を前処置とすることが適切な方法であると考えられる。本研究から 2 時間の時間短縮の可能性が示されたが、今後も臨床症例を重ね絶食方法の適正について検討していく。

(共同研究者)

太田晃仁, 前田裕介, 南出哲也,
石田隆人, 酒本 司, 藤本俊史

A. 研究目的

PET 装置の普及によりポジトロン断層撮影 (以下 PET 検査) における保険適応範囲は、徐々に拡大されている。平成 24 年 3 月に公的医療制度の適応となり、現在は心サルコイドーシスの診断 (心臓以外で類上皮細胞肉芽腫が陽性でサルコイドーシスと診断され、かつ心臓病変を疑う心電図または心エコー所見を認める場合に限る。), また心サルコイドーシスにおける炎症部位の診断を必要とする場合に適応され、当院においても症例を重ねている。心臓は、燃料器質からエネルギー通貨である ATP (Adenosine triphosphate) を合成し全身へ血液を循環させるポンプ機能を有している。心臓は、拍動し続けるためにエネルギー利用可能な燃料を様々な形で用いており、通常は、その

7 割は脂肪酸を酸化することによりエネルギーを取得し、残りの 3 割をブドウ糖などの炭水化物により取得している¹⁾。人の空腹時の心筋の代謝エネルギーは、9 割以上が脂肪酸であり、残りの 1 割にブドウ糖を含むその他の物質が含まれる²⁾。しかし、空腹時であっても心筋への糖の取り込みがしばしば観察される。また、PET 検査に使用される ^{18}F -Fluoro-Deoxy-Glucose (以下 FDG) は、主にがん細胞や炎症部位に取り込まれるが、脳、心臓、肝臓など糖代謝をおこなう正常細胞にも取り込まれる性質を持っている。心サルコイドーシスの炎症部位を PET 検査で判断する場合は、心筋への正常集積を限りなく低くする必要があり、そのために長時間の食事制限をおこない、糖代謝の抑制をする必要がある。しかし、長時間の絶食は、精神的ストレスの増加や糖尿病患者においては低血糖発作の危険が問題となってくる。

日本心臓核医学会による心サルコイドーシス PET 診断のガイドライン (2018) では、12 時間から 18 時間絶食、さらには絶食前の食事内

容を低炭水化物糖質制限食 (Low Carbonate Diet : 以下 LCD) に変更することを推奨している³⁾。当院では、心サルコイドーシス PET 検査開始当初より、18 時間絶食に加え、6 時間の LCD、さらには FDG 投与前 15 分にヘパリン 50 IU/kg 投与をおこなっていた。同ガイドラインによるとヘパリン投与は、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT : Heparin - induced thrombocytopenia) を引き起こす可能性があること、またエビデンスに乏しいことから、使用は推奨しないこととされた³⁾。本検討には、含まれていないが、現在の心サルコイドーシス検査では、ヘパリンの投与はおこなっていない。本研究は、ガイドラインの設定時間に幅があることから、当院における絶食時間短縮の可能性を検討し、最適な絶食時間を設定することを目的とした。

B. 研究方法

B.1 対象

研究対象は、西暦 2016 年 4 月 1 日から西暦 2021 年 3 月 31 日までに長崎医療センター PET センターにて、心サルコイドーシス、悪性腫瘍また、大血管炎を対象とし PET-CT 検査をおこなった患者の中で絶食時間が確認できる者とする。また、対象除外基準とし、薬剤投与前の血糖値が 150 mg/dl 以上の患者、また認知症疾患などによる最終飲食時間の確認ができない患者とする。米国核医学会 ¹⁸F-FDG PET/CT ガイドラインでは、空腹時血糖 150 - 200 mg/dl の場合は、血糖がコントロールされたあとに日程を変更して検査を実施する事を推奨している³⁾⁴⁾。

B.2 方法

当院における悪性腫瘍の再発、転移診断を目的とした ¹⁸F-FDG PET 検査は、6 時間絶食を患者へ説明しているが、検査直前問診によると、実際の絶食時間は 12 時間を超える症例を見かけることがしばしばある。本研究では、悪性腫瘍診断、また血管炎の評価として施行されている検査症例から、性別、年齢、身長、体重、BMI、血糖値、投与量、絶食時間、正常心筋の SUV 値をレトロスペクティブに取得する。ここで使用する SUV とは、Standardized Uptake Value のことで、FDG の集積を定量値として、式 (1) から求めることができる。心臓サルコイドーシスの活動判定のための閾値は明らかにされていないが、SUV 値は炎症活動性の指標あるいは治療効果判定に使用可能であることが示唆さ

れている³⁾。

悪性腫瘍等を対象とした症例から絶食時間を A 群 : 12 時間未満、B 群 : 12 時間以上 18 時間未満、C 群 : 18 時間以上の 3 群に分け、さらに心サルコイドーシス症例を、D 群 : 18 時間絶食に 6 時間の LCD とヘパリン負荷、の合計 4 群で比較をおこなった。4 群間の比較は、Steel Dwass 法により多重比較検定をおこなった。さらに、18 時間以上絶食をおこなった患者を対象とし、時間と SUV 値の関連を調査した。

$SUV = (PET \text{ 値 (Bq/ml)})$

$/ \text{ 投与放射能量 (Bq) } / \text{ 体重 (g) } \cdots \text{式(1)}$

C. 研究結果

調査期間において調査項目が判断可能であった 1066 名を対象として調査をおこなった。得られたデータを Table 1 に示す。悪性腫瘍等を対象とした患者の絶食時間は、A 群 287 名、B 群 680 名、C 群 81 名に振り分けられた。D 群では対象期間に心サルコイドーシス PET 検査を受けた 18 名となった。男女比は、悪性腫瘍等を目的とした検査ではやや男性が多い結果となったが、心サルコイドーシスにおいては、心臓サルコイドーシス診療ガイドライン⁵⁾と同様に女性が多い結果となった。身長、体重、BMI に関しては、4 群間に有意な差はなかった。血糖値に関しては、今回の対象から 150 mg/dl を除外したが、こちらも 4 群間で大きな差はなかった。投与した FDG の量に関しては、AB 群に対し、CD 群が概ね 10 %程度、優位に少ない投与量となった。

心筋の SUV 値については、AB 群に比べ、CD 群が良好な値を示した。特に D 群に関しては最大となる値が C 群に比べ低く抑えられていることが示された。この値をグラフ化したものを Fig. 1 に示す。心サルコイドーシスの検査においては、心筋の正常集積を可能な限り低減させる必要があるが、C 群は一定数高い値を示す症例があることを示している。4 群に対し多重比較検定をおこなった結果、A 群と B 群の間では有意差はなかったが、A 群と CD 群、B 群と CD 群において、危険率 1 %で有意差あり、C 群と D 群では危険率 5 %で有意差ありとなった。

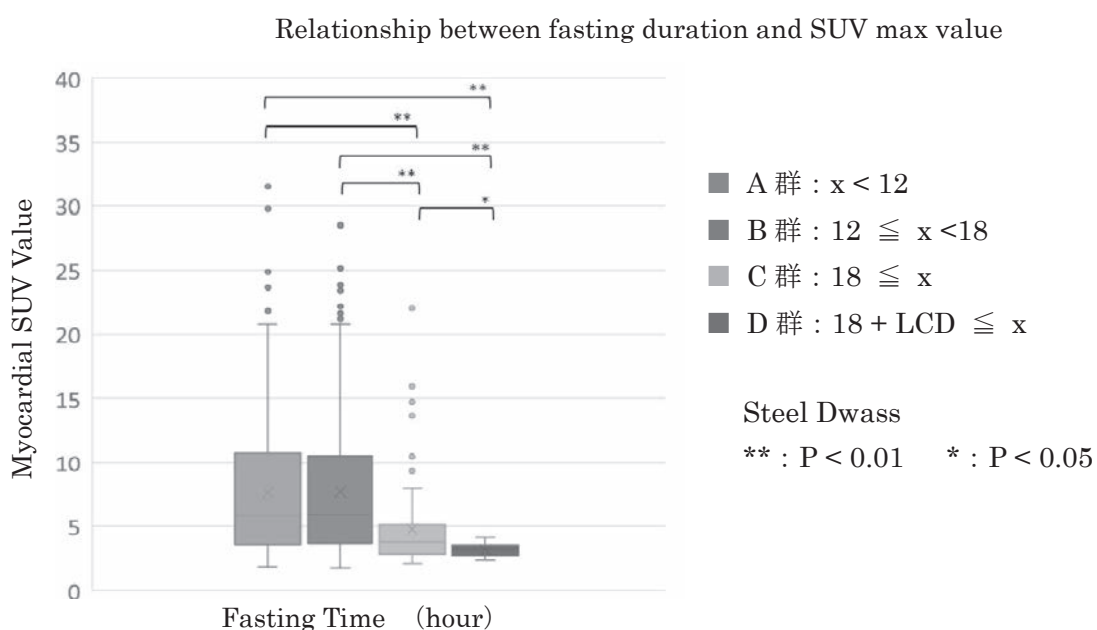
次に、C 群について、全データ (33 時間絶食患者 1 名、心筋集積 SUV 2.6 を除く) をプロットした散布図を Fig. 2 に示す。絶食時間が 19 時間までは、SUV 値が 10.0 を超えるような高い値 (外れ値) を示しているが、指数関数的に減少していることが読み取れ、22 時間以上の絶食で SUV5.0 を下回っている。

Table 1. 絶食時間分類ごとの調査項目の比較

		A Group $x < 12$	B Group $12 \leq x < 18$	C Group $18 \leq x$	D Group $18 + \text{LCD}$	Steel Dwass
	n	287	680	81	18	
	Male (M)	53 (%)	56 (%)	56 (%)	28 (%)	
Age	Average	64.1	68.1	68.2	63.3	n.s.
	sd	12.9	12.4	10.9	13.9	
	max	89	93	89	81	
	min	15	19	31	30	
height (m)	Average	1.60	1.60	1.59	1.58	n.s.
	sd	0.09	0.09	0.09	0.05	
weight (kg)	Average	58.6	58.9	57.3	56.0	n.s.
	sd	11.9	12.2	12.5	9.3	
BMI	Average	22.8	22.9	22.9	22.5	n.s.
	sd	3.8	3.9	3.6	3.4	
GLU (mg/dl)	Average	106	105	105	105	n.s.
	sd	16.1	15.1	16.4	14.4	
FDG injectoin (MBq)	Average	240.9	248.9	226.4	219.4	C:D n.s. other **
	sd	27.9	29.2	25.9	11.7	
Myocardial SUV max	Average	7.59	7.68	4.78	3.15	
	Median	5.81	5.91	3.81	3.19	
	sd	5.28	5.01	3.22	0.49	
	max	31.56	28.47	22.03	4.13	
	min	1.84	1.75	2.12	2.34	

** : $P < 0.01$

Fig. 1 絶食時間の異なる 4 群における心筋 SUV 値の比較



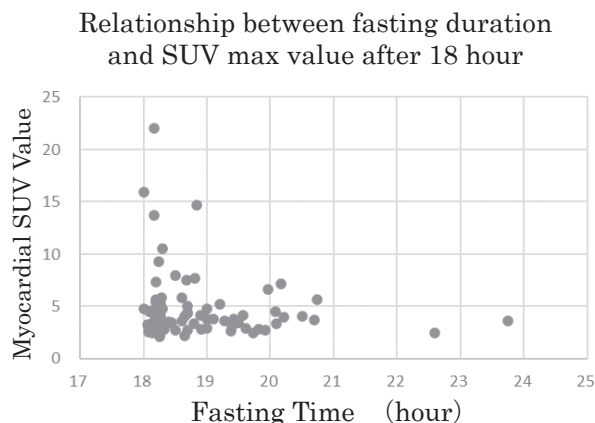


Fig.2 18 時間以上絶食とした C 群における絶食時間と心筋 SUV 値の関係

D. 考察

本研究は、心サルコイドーシス検査の質の向上、最適な絶食時間の検討を目的とし、絶食時間を分類し、従来の絶食方法との比較をおこなった。悪性腫瘍等を対象とした患者の多くは、前日の夕食が最終飲食であることが多く、12 時間以上絶食をした患者も多数見受けられた。 ^{18}F -FDG デリバリー製剤は、10 時、12 時半、15 時半を検定時間（185 MBq 基準量となる時間）とし、1 日 3 回配送される。午前中に開始される検査を受ける患者は、前日の夕食が最終飲食であることが多かったが、午後の検査については、検査 6 時間以上前に朝食を摂取している症例が多かった。午後の検査の患者でも、前日の夕食が最終飲食である例が、長時間絶食の対象となっていた。男女比については、ABC 群ではやや男性が多く、心サルコイドーシス症例の D 群では、女性が多い傾向を示した。一般に、サルコイドーシスはやや女性に多く、好発年齢は 40 代以下の成人で 20 代にピークがあるといわれ⁵⁾⁶⁾、日本では 50 代にもピークがあり 2 相性を呈する⁵⁾⁷⁾⁸⁾。さらに、近年の報告では、高齢発症が増加し、女性は中高年の 1 相、男性は 2 相性へと変化傾向にあると報告されている⁵⁾⁹⁾。また、血糖値に関しては、取得されたデータからは各群の平均と標準偏差に大きな差異はなかった。FDG の投与量が AB 群に比べ CD 群が低値を示していたが、これは午前中 1 枠目の検査を AB 群が多く含んでいるためと考える。診療時間と短半減期デリバリー製剤である都合上、1 枠目の投与量が多くなってしまう。しかし、投与量と心臓 SUV 値の関係は、係数 0.007 と相関はなかった。

本研究において、絶食時間と心筋集積を比較

した結果 18 時間以上の食事制限は、18 時間未満の食事制限群より良好な結果を示した。Miyagawa らは、12 時間から 18 時間絶食時の正常心筋の集積は SUV 値 6.79 ± 5.16 に対して、18 時間以上の絶食においては SUV 値 3.84 ± 2.14 であった¹⁰⁾¹¹⁾と報告している。本研究において、18 時間以上絶食の心筋集積の SUV 値は、 4.78 ± 3.22 を示した。しかし、18 時間以上の食事制限をした場合であっても、高い心筋集積、すなわち Fig. 1 C 群に示すような外れ値を示す症例が存在した。心筋の生理的集積をどこまで低減するか、ガイドライン³⁾にも明記されていないが、過去の文献から SUV 値を 5 前後まで下げる必要があると推測する¹¹⁾。また、膵臓ホルモン剤（インスリン）やベンゾジアゼピン系の抗てんかん薬などの薬剤によって心筋への異常集積をきたす症例が報告されている¹²⁾¹³⁾が、外れ値を示した症例に関してこれらの薬剤の使用は 1 名のみであり、他の症例に関しては確認されなかった。1 例に関して集積亢進が促された可能性は否定できないが、心筋 SUV 値が 22.03 と高値を示した症例であり、薬剤のみの影響とは考えにくい。したがって、これらの症例を含め勘案すると 18 時間の絶食であっても不十分な症例が存在し、最低でも 22 時間以上の絶食が必要と推測される。長時間の絶食は患者負担が大きいことから、従来の方法より 2 時間短縮した、16 時間の絶食に加え 6 時間の LCD を加えた方法を前処置とする可能性が示唆された。

本研究の限界としては、以下のような問題があげられる。日本アイソトープ協会が 2018 年に調査した心サルコイドーシス PET 検査の全国数は、一月あたり 392 例と非常に少なく¹⁴⁾、当院においても年間 5、6 例程度である。実際の症例に対しての絶食時間の検討は難しい。また、本研究の絶食時間は検査直前患者問診時のデータから算出しているため、思い出しバイアスによる多少の時間的誤差を含んでいる。

今後の課題としては、実臨床による時間の適正確認が必要である。当院は、2018 年の PET 診断ガイドライン³⁾に従って、エビデンスが確立されていないことと HIT のリスクからヘパリン投与を中止した。以降、18 時間絶食に 6 時間の LCD を前処置として、3 例施行しているがいずれも良好な結果を示している。本研究から 2 時間程度の時間短縮の可能性が示めされたが、今後も症例を重ね、前処置方法の適正について検討していく。

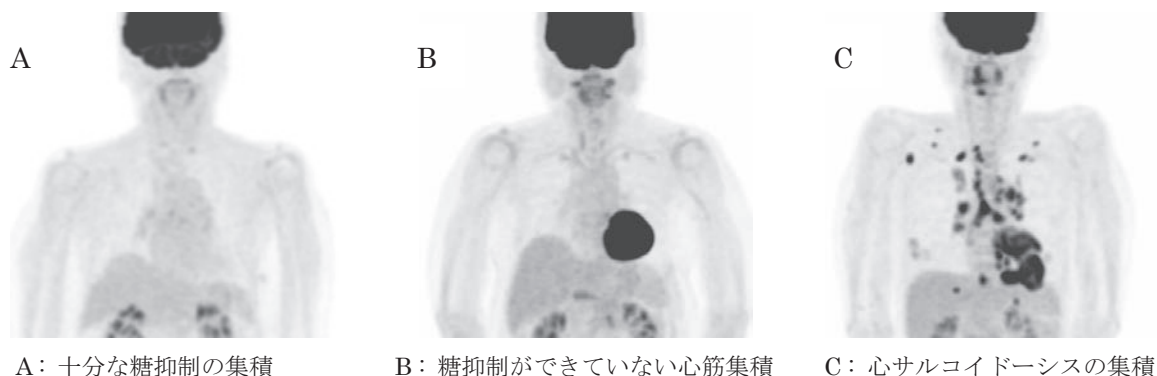


Fig. 3 正常集積の異なる心筋と心サルコイドーシスにおける集積

E. 結論

本研究により, 心サルコイドーシス PET 検査において 18 時間の食事制限であっても不十分であることが示された. 従来の方法から 2 時間短縮した 16 時間絶食に加え, 6 時間の LCD 前処置の可能性が示された.

本研究は令和 2 年度長崎医療センター倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号 2020063 号).

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 令和 3 年度九州国立病院機構放射線技師会 西九州地区研修会
- (2) 令和 3 年度国立病院総合医学会

<参考文献>

- 1) L.H. 岩瀬三紀 横田充弘監訳 オピーの心臓生理学 細胞から循環まで, 西村書店, 新潟, 2008.
- 2) Wisneski JA, Gertz EW, Neese RA, et al. Myocardial metabolism of free fatty acids. Studies with ^{14}C -labeled substrates in humans. J Clin Invest 1987;79:359-66.
- 3) 汲田 伸一郎, 吉永 恵一郎, 宮川 正男, 百瀬 満, 木曾 啓祐, 笠井 督雄, 納谷 昌直 : 心サルコイドーシスの PET 診断のガイドライン 心臓サルコイドーシスに対する ^{18}F -FDG PET 検査の手引き 2018 年改訂. 心臓核医学, 2018, Vol21, No122-27_14.
- 4) Ohira H, Tsujino I, Yoshinaga K. ^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011. 38, 1773-83.
- 5) 日本循環器学会 (寺崎文生) : 循環器病ガイドラインシリーズ 2016 年版, 心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン, 2017, http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2016_terasaki_h.pdf
- 6) American Thoracic Society(ATS), the Eur

opean Respiratory Society(ERS), the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders(WASOG). Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999 ; 160 : 736-755. PMID : 10430755

- 7) Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. Sarcoidosis 1990 ; 7:50-57 PMID : 2345819.
- 8) Iwai K, Sekiguchi M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. Sarcoidosis 1994 ; 11 : 26-31. PMID : 8036339.
- 9) Sawahata M, Sugiyama Y, Nakamura Y, et al. Age-related and historical changes in the clinical characteristics of sarcoidosis in Japan. Respir Med 2015 ; 109 : 272-278. PMID : 25613109
- 10) Miyagawa M, Yokoyama R, Nishiyama , et al. Recent advancement diagnostic imaging around cardiac sarcoidosis. Jpn J Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders 2015 ; 35 : 31.
- 11) Masao Miyagawa, Rami Tashiro, Emiri Watanabe, Naoto Kawaguchi, Hayato Ishimura, Tomoyuki Kido, Teruhito Kido, Akira Kurata, Teruhito Mochizuki : Optimal Patient Preparation for Detection and Assessment of Cardiac Sarcoidosis by FDG-PET, Annals of Nuclear Cardiology. 2019, vol3, No1, 113-116.
- 12) 佐治秀郎, et al. 薬による放射性医薬品の体内挙動について, Radioisotopes 2007, 56, 33-46.
- 13) Ora Israel, Michal Weiler-Sagie, Shmuel Rispler, Rachel Bar-Shalom, Alex Frenkel, Zohar Keidar, Avi Bar-Shalev and H. William Strauss : PET/CT Quantitation of the Effect of Patient-Related Factors on Cardiac ^{18}F -FDG Uptake. Journal of Nuclear Medicine February 2007, 48 (2) 234-239.
- 14) (公社)日本アイソトープ協会・薬学部会全国核医学診療実態調査専門委員会, 第 8 回全国核医学診療実態調査報告書: RADIOISOTOPE, 67, 339-387, 2018. doi : 10.3769/radioisotopes. 67. 339.

大腸癌同時性肝転移に対する肝切除術と化学療法による集学的治療戦略の検討

外科・医師 濱田 隆志

研究要旨：大腸癌同時性肝転移に対しては一期的切除が推奨されているものの、その報告は少なく、さらに術前化学療法(NAC)についての検討はなされていない。今回、大腸癌同時性肝転移に対する一期的切除についてNACを含めた有用性を明らかにすることを目的とした。2011.1～2020.12に当院で大腸癌同時性肝転移を一期的に切除しえた症例を対象とし、予後や周術期因子について後方視的に検討し、さらにNAC群と非NAC群の比較検討を行った。Clavien-Dindo分類gradeⅢ以上の合併症を9.7%に認めたが、術後化学療法開始までの期間中央値は1ヶ月であった。3年全生存率(OS)65.4%、1年無再発生存期間(RFS)51.9%であった。NAC群と非NAC群との3年OSは71.8% vs 54.7%、2年RFSは11.1% vs 45.8%であり、NAC群では予後はよいが、再発しやすい傾向にあった。また、NAC群は大多数(88.9%)に術後化学療法を施行していた。大腸癌同時性肝転移に対する一期的切除は合併症による遅延なく、化学療法導入が可能であった。NACを行ったものでは術後早期再発も多いが、術後化学療法も含めた集学的治療により予後は良好となる可能性がある。

(共同研究者)
黒木 保, 山下万平

無再発生存期間などで術後短期・長期成績を検討した。さらに、術前化学療法(NAC)の有無で群別し後方視的に検討した。

A. 研究目的

大腸癌肝転移に対する肝切除の有効性は以前より報告されている¹⁾。近年は化学療法の進歩が著しく、肝切除の前後に化学療法を組み合わせることで、さらに長期成績が向上しつつある。一方でいつ、どの化学療法をどのように手術と組み合わせるかが重要な課題となっている²⁾。また、同時性肝転移では原発巣の切除のタイミングについて、諸条件から慎重に検討するべきで、明確な結論は得られていない²⁻⁷⁾。大腸癌治療ガイドライン2019年版において大腸癌同時性肝転移は、原発巣と転移巣が共に切除可能であれば、両者に対して切除することが推奨されているものの、一期的切除の報告は少なく、さらに術前化学療法についての検討はなされていない。

今回、大腸癌同時性肝転移に対する一期的切除の安全性と有用性、さらに術前化学療法の効果を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2011年1月から2020年12月までに当院で大腸癌肝転移に対して初回肝切除術を行った87例中、大腸癌同時性肝転移を一期的に切除しえた31例を対象とした。はじめに年齢、性別、BMI、肝転移の最大腫瘍径、個数、RAS、術前CEA、CA19-9、術式、手術時間、出血量、術後合併症、術後化学療法、在院日数、生存率、

B. 研究結果

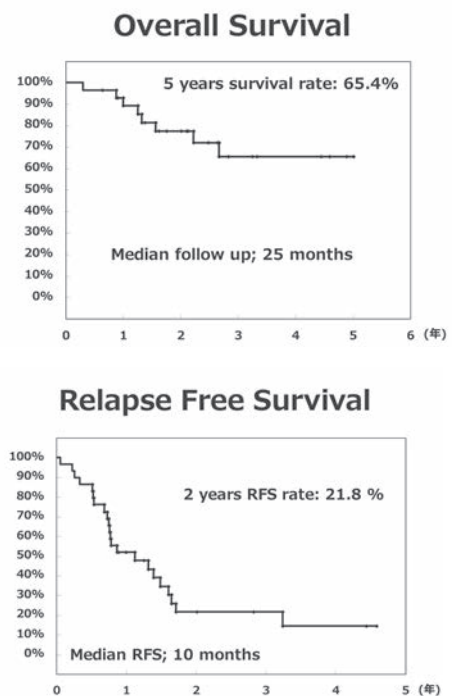


Fig1. 大腸癌同時性肝転移に対する一期的切除の成績

年齢68歳[31 - 90]、男性22例(71.0%)、S状結腸から直腸原発が20例(64.5%)、肝転移腫瘍径24mm[13 - 105]、肝転移個数1個[1 - 8]でNACを18例(58.1%)に施行した。結腸先行切

除 27 例(87.1%), 完全腹腔鏡下切除 12 例(38.7%), 手術時間 493 分[154 - 881], 出血量 240 g[34 - 2,430], Clavien-Dindo(CD)分類 gradeⅢ以上 3 例(9.7%)であった。術後化学療法を 23 例(74.2%)で導入し, 手術から化学療法開始までの期間は 30 日[23-270]であった。観察期間中央値 25 ヶ月で, 1 年無再発生存期間(RFS)51.9%, 3 年全生存率(OS)65.4%であった。

NAC 群と非 NAC 群との 1 年, 3 年 OS はそれぞれ 100% vs 75.0%, 71.8% vs 54.7%で, 1 年, 2 年 RFS はそれぞれ 38.9% vs 73.3%, 11.1% vs 45.8%であった。有意差は認めなかったが, NAC 群では予後はよいが, 再発しやすい傾向にあった。NAC 群では年齢が若く(NAC vs 非 NAC: 64 歳[41 - 76] vs 69 歳[31 - 90], $p \leq 0.05$), 最大腫瘍径が大きく(46.5 mm[17 - 105] vs 20.5 mm[13 - 60], $p \leq 0.05$), 大多数に術後化学療法を行っていた(88.9% vs 53.8%, $p \leq 0.05$)。CD gradeⅢ以上(1 例 vs 2 例), 在院日数(18 日[11 - 34] vs 21 日[9 - 101])に有意差を認めなかった。

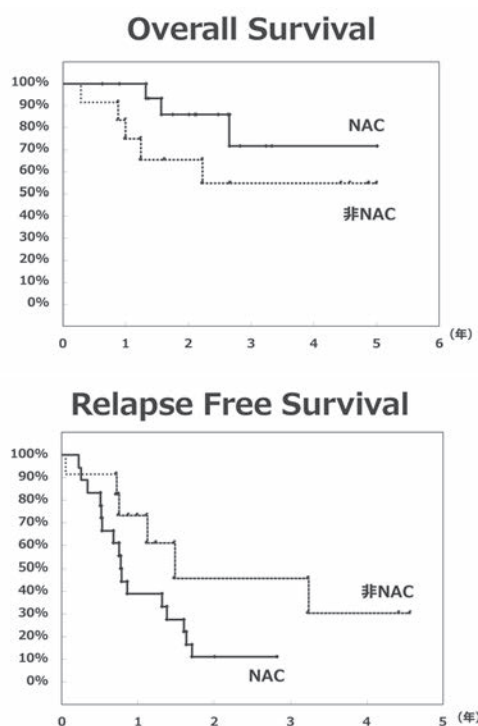


Fig2. 術前化学療法の有無による大腸癌同時性肝転移に対する一期的切除の成績

C. 考察

大腸癌肝転移に対する肝切除後の 5 年生存率は約 50%^{8,9)}であり, 根治切除可能な肝転移

は肝切除が推奨されている。一方, 再発率は 70%ほどと高率で, 残肝再発が 40% 以上を占める¹⁰⁾。また, 同時性肝転移は異時性肝転移と比較して予後不良と考えられ, 一期的肝切除後の再発は 80%と高率である¹¹⁾。当科においても肝切除の有効性を考慮し, 可能な限り原発巣と肝転移の一期的切除を行うこととしている。一期的切除の方が二期的切除と比較して術後合併症が有意に多いという報告は少なく¹²⁾, 本検討においても短期成績は手術関連死 0%, 縫合不全 0%, 胆汁漏 3.2%と良好であった。ただし, 原発巣にイレウスや出血など症状が伴う場合は, 人工肛門造設や原発巣切除のみを準緊急に行うこともある。同時性肝転移では原発巣切除の時期について, 病態や腫瘍条件などにより総合的に判断すべきである。

同時切除可能大腸癌肝転移に対しては, 切除先行か, または術前化学療法の導入を行うのか, 選択肢がある。さらに切除先行を行った場合も術後化学療法の導入を行うのか, 経過観察を行うのか, 2 つの治療方針がある。術前化学療法を導入することにより, micro metastasis の抑制と切除前に治療レジメンに対する腫瘍の反応を評価できる 2 点が期待される。一方で化学療法による薬剤性肝障害や化学療法無効時の癌増悪の危険性が懸念される。欧米では術前後に化学療法を行う治療法が標準とされてきた¹³⁾。しかし, 切除可能例において術前化学療法に限定した報告はない。本研究では, 術前化学療法を行うことで再発抑制効果は認められなかったが, 予後改善が期待され, 可能であれば術前化学療法を導入すべきと思われた。

大腸癌肝転移に対する肝切除の有効性は明らかだが, 術後再発率は高く問題である。Stage III における大腸癌術後補助化学療法は既に確立された標準治療として行われている。Stage III よりも再発リスクが明らかに高い肝転移切除後の StageⅣに対する術後化学療法を実地臨床で行うことは許容され则认为られているが, これまで明らかなエビデンスは報

告されていなかった。近年になり肝転移治療切除例を対象とした術後化学療法において、UFT+LV は手術単独と比べて有意な再発抑制効果が示された¹⁴⁾。今後も多くの薬剤でエビデンスに基づいた治療効果の報告が期待される。本研究においては術後化学療法を行っていたものは術前化学療法を行っていたものが多い。術前後の周術期を通して化学療法を行うことが、予後改善に寄与すると考える。

D. 結論

大腸癌同時性肝転移に対する一期的切除は安全に施行可能で、合併症による遅延なく化学療法が導入可能だった。さらに術前化学療法を行ったものは術後早期再発も多いが、術後化学療法も含めた集学的治療により予後は良好になる可能性がある。

E. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 第 121 回日本外科学会定期学術集会 (予定)
- (2) 第 33 回日本肝胆膵外科学会学術集会 (審査中)
- (3) 第 76 回日本消化器外科学会総会 (審査中)

<参考文献>

- 1) 大腸癌治療ガイドライン 2019
- 2) Ghiasloo M, et al. Surgical treatment of stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2020.
- 3) 長谷川 潔: 大腸癌肝転移に対する外科治療 update. *日本臨床外科学会雑誌*, 2017.
- 4) Griffiths C, et al. Simultaneous resection of colorectal cancer with synchronous liver metastases; a practice survey. *HPB (Oxford)*, 2019.
- 5) Valdimarsson, V. T., et al. Outcomes of Simultaneous Resections and Classical Strategy for Synchronous Colorectal Liver Metastases in Sweden: A Nationwide Study with Special Reference to Major Liver Resections. *World J Surg*, 2020.
- 6) Pawlik TM, et al. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg*, 2007.
- 7) Engstrand J, et al. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*, 2018.

- 8) Kato T, et al. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum*, 2003.
- 9) Abdalla EK, Et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 2004.
- 10) 室野浩司ら. Stage IV 大腸癌における転移巣に対する治療. *日消誌*, 2017.
- 11) Sugihara K, et al. Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg*, 1993.
- 12) 沼田幸司ら. 大腸癌同時性肝転移に対する一期的肝切除の治療成績. *日臨外会誌*, 2014.
- 13) Bernard Nordlinger, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008.
- 14) Emmanuel Mitry, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol*, 2008.

術前呼吸リハビリおよび気管支拡張剤吸入による 術前術後の呼吸機能改善についての検討

呼吸器外科・医師 下山 孝一郎

研究要旨：【目的】肺切除後の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、術前の長時間作用型ムスカリン拮抗薬（LAMA）、長時間作用型 β 2-アゴニストを併用した吸入コルチコステロイド（ICS/LABA）、長時間作用型 β 2-アゴニストを併用した長時間作用型ムスカリン拮抗薬（LAMA/LABA）の短期投与の有効性を評価した。【方法】2010年4月から2020年3月までに解剖学的肺切除を受けた患者を、初期肺機能検査（PFT）に基づいて非COPD群（193例）とCOPD群（231例）に分けた。COPD群では、術前にLAMAs（51人）、ICS/LABA（112人）、LAMA/LABA（78人）のいずれかによる治療を約1ヶ月間受け、術前と術後1ヶ月と6ヶ月にPFTを繰り返し実施した。PFTパラメータの変化を経時的にグループ内およびグループ間で比較した。【結果】術前のFEV1.0の増加量はCOPD群（129.07 $\pm$ 11.29mL）が非COPD群（-2.32 $\pm$ 12.93mL）に比べて有意に高く（ $p<0.0001$ ）、残存FEV1.0には有意差はなかった。術後1ヶ月の時点で、非COPD群（1826.30 $\pm$ 35.38 mL）とCOPD-LAMA群（1630.80 $\pm$ 90.89 mL）またはCOPD-LAMA/LABA群（1834.31 $\pm$ 53.56 mL）との間に0.0sの差は認められなかった。術後6ヶ月時点では、COPD-LAMA/LABA群（2017.46 $\pm$ 62.43mL）と非COPD群（2046.93 $\pm$ 40.53mL）の間に残存FEV1.0の有意差は認められなかった。術後1ヵ月および6ヵ月後のFEV1.0低下率は、COPD-LAMA/LABA群の方が非COPD群よりも有意に抑制されていた。【結論】COPD患者の呼吸機能改善には、術前の短期吸入薬物療法が有効であり、LAMAs/LABAは術前FEV1.0の改善と術後FEV1.0の維持に最も効果的であった。

（共同研究者）

田川 努, 町野隆介

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者で外科的治療を必要とする患者の数は高齢化に伴い増加している。しかしながら、COPD患者が外科的処置を受けるのに十分健康であると判断された場合でも、術後の呼吸抑制とそれに伴う合併症を経験することがある。多くの臨床研究では、術後予測強制呼気量1.0秒（ppo-FEV1.0）が40%または1L（ppo-FEV1.0＝術前FEV1.0 $\times$ 〔残存肺セグメント／全肺セグメント〕）の患者では、周術期死亡のリスクが高まる（30%～50%）ことが示されている^{1)~4)}。

日本のCOPD治療ガイドラインでは、慢性閉塞性肺疾患グローバルイニシアティブ（GOLD）ステージII以上の患者には長時間作用型気管支拡張薬の常用が推奨されている⁵⁾。長時間作用型ムスカリン拮抗薬（LAMA）や長時間作用型 β 2-拮抗薬（LABA）を含む長時間作用型気管支拡張薬は、これらの患者の管理のために吸入コルチコステロイド（ICS）と組み合わせて使用さ

れることが多く、多くの研究でCOPDに対する本治療の有効性が確認されている^{6)~11)}。また、手術前の2週間、チオトロピウム（LAMA）を投与することで、呼吸器症状と肺機能を有意に改善し、術後合併症の頻度を減らすことができることが示された¹²⁾。SHINE試験では、LAMA/LABAの投与により、わずか2週間の投与でCOPD患者の呼吸機能が改善されたことが示された。また、術後FEV1.0や一酸化炭素拡散能（DLco）は、術後合併症のリスクだけでなく、患者の予後を左右する因子であることも報告されている^{13), 14)}。したがって手術直前の比較的短期間に投与された場合でも、COPDの手術候補者の呼吸機能を改善できる可能性が高いと考えられる¹¹⁾。

しかし、我々の知る限りでは、これら3種類の長時間作用型吸入薬剤を術前の短い期間に使用した場合の長期的な有効性を比較した先行研究はない。当科では肺切除術を受けたすべての患者が術前の初診時から手術直前まで肺リハビリテーションに参加している。また、COPD患者は全員術前にLAMAs、ICS/LABA、LAMA/LABAのいずれかの薬剤を発売時期に応じて投与している。そこで本研究では肺の手術を受けた患

者を対象に、これら3種類の吸入療法の有無による術前呼吸リハビリテーションの有効性を比較することを目的とした。

B. 研究方法

対象：2010年4月～2020年3月までに当科で解剖学的肺切除を施行した患者。

除外基準

- ①当科初診時すでに喘息等の治療で吸入薬を開始されている患者
- ②当科以外で術後フォローが行われ、呼吸機能の経過が確認できなかった患者
- 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

方法：当科初診時に呼吸機能検査を施行し、一秒率70%以上をnon COPD群、70%以下をCOPD群とした。全例に術前から呼吸リハビリ、及喫煙者には禁煙を開始。COPD群はそれに加えて吸入薬を開始した。各種吸入薬の発売に合わせて2010年4月から2012年7月まではLAMAを、2012年8月から2016年1月まではICS/LABAを、それ以降はLAMA/LABAを使用した。術直前および術後1か月、術後6か月に呼吸機能検査を再検し比較検討を行った。術後は特に吸入薬等の治療介入は行わなかった(図1)。

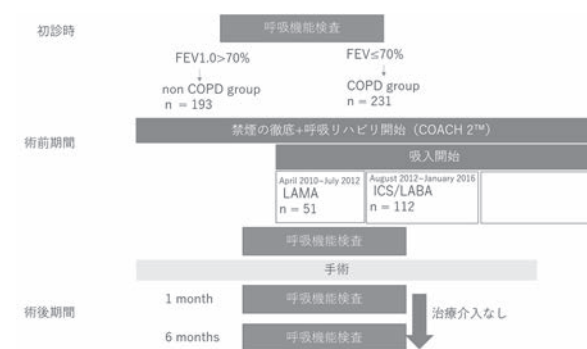


図1：study design

C. 研究結果

I：患者背景

COPDの有無で患者背景を比較したところ、COPD患者は、COPDでない患者と比べて有意に男性、高齢で喫煙歴を有していた。術前治療介入期間は23日前後と有意差は認めなかった。VCは有意にCOPD群で高く、1秒量は有意にCOPD群で低かった。(表1)

group		non COPD	COPD	p value
Patient no.		193	231	
性別	男性/女性	85/108	188/43	<0.0001
年齢		67.81±0.58	71.51±0.52	<0.0001
高血圧	(+)/(-)	91/102	136/105	0.06
糖尿病	(+)/(-)	40/153	49/182	1
喫煙	(+)/(-)	80/113	205/36	<0.0001
介入期間		23.65±0.93	23.47±0.83	n.s.
VC (ml)		2993.68±52.69	3272.61±47.16	<0.0001
%VC		109.30±1.24	107.59±1.11	n.s.
FEV1.0(ml)		2325.60±37.44	2016.43±33.50	<0.0001
%FEV1.0		117.04±1.54	94.31±1.38	<0.0001
FEV1.0%		78.63±0.49	62.26±0.44	<0.0001
術式				
	LUL	34	48	
	LLL	32	34	
	RUL	53	77	
	RLL	36	48	
	RML	16	9	
	segmentectomy	19	22	
	>bilobectomy	3	4	

表1：患者背景1；COPDの有無での比較

COPD群の中で各種吸入薬ごとの比較では3群の患者背景には差はなかった。呼吸機能の比較ではVCおよび%VCがICS/LABA群と比較してLAMA/LABA群で高値だったが、その他の項目に差はみられなかった(表2)。

VC (ml)		3184.71±102.60	3162.32±69.23	3488.46±82.96	0.0079
%VC		104.53±2.63	105.70±1.77	112.32±2.12	0.0462
FEV1.0(ml)		1975.29±69.05	1963.84±46.59	2118.85±55.83	n.s.
%FEV1.0		95.84±3.10	93.24±2.07	94.86±2.48	n.s.
FEV1.0%		64.01±1.10	62.25±0.74	61.13±0.89	n.s.
GOLD	I	41	80	63	
	II	10	30	14	
	III	0	2	1	
術式	LUL	12	18	18	
	LLL	7	13	14	
	RUL	16	38	23	
	RLL	12	19	16	
	RML	0	5	4	
	segmentectomy	2	19	1	
	>bilobectomy	2	0	2	

group		LAMA	ICS/LABA	LAMA/LABA	p value
Patient no.		51	112	78	
性別	男性/女性	42/9	91/21	65/13	n.s.
年齢		71.98±1.13	71.93±0.77	70.62±0.92	n.s.
高血圧	(+)/(-)	28/23	68/44	40/38	n.s.
糖尿病	(+)/(-)	10/41	23/89	16/62	n.s.
喫煙	(+)/(-)	45/6	93/19	67/11	n.s.
介入期間		25.88±1.81	22.52±1.22	23.26±1.46	n.s.

表2：患者背景2；COPD患者吸入薬間での比較

II：治療介入による肺活量の変化

治療介入後の術前呼吸機能検査で比較を行ったところ、non COPD群の介入後一秒量改善がほとんど見られないのに対して、吸入を行ったCOPD群はLAMA群で平均153ml(8.3%)、ICS/LABA群で87ml(4.9%)、LAMALABA群で171ml(8.4%)と大きな改善を認め、各吸入薬間ではICS/LABAとLAMA/LABA間に有意差を認めた。

またCOPD患者の中で至適な吸入薬を検討すべく、術前一秒率、%一秒量、%Dlco、末梢好酸球数と一秒量変化量との相関を検討したが、有意に改善量と相関する因子は認めなかった(図2)。

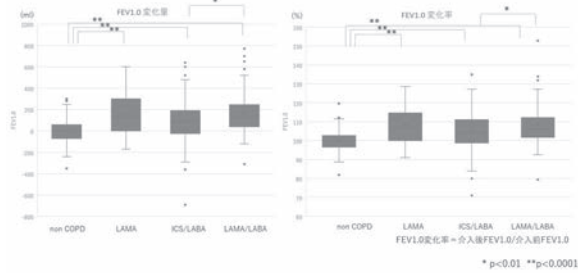


図 2：介入による変化

III：術後長期経過

区域切除や 2 葉切除以上を除いた肺葉切除症例のみで長期経過の検討を行った。術前経過を見てみると、介入前に non COPD 群に対して有意に一秒量が低値であった LAMA 群、ICS/LABA 群、LAMA/LABA 群は、治療介入により non COPD 群より有意に一秒量が改善し、LAMA 群、LAMA/LABA 群は non COPD 群と有意差が見られなくなった、またその改善量、改善率ともに LAMA/LABA 群は ICS/LABA 群よりも有意に高かった。術後は治療介入は行っていないが、術後の経過でも術後 1 か月では LAMA 群、LAMA/LABA 群は non COPD と有意差はみられず、術後 6 か月目でも LAMA/LABA 群は non COPD 群と有意差はみられなかった。また 1 秒量の変化率(各時期の 1 秒量/初診時の 1 秒量)では、治療介入により LAMA/LABA 群の 1 秒量は術前には平均で約 8 %増量しており、術後 1 か月、6 か月の一秒量の減少率も non COPD 群と比較して抑えられていた(図 3)。

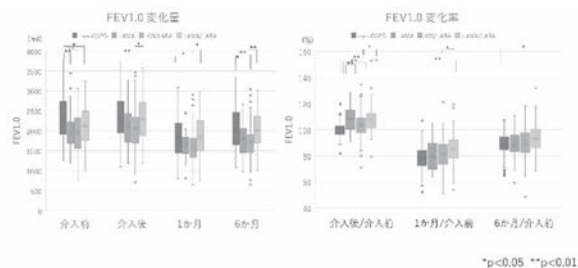


図 3：肺葉切除後の呼吸機能長期経過

D. 考察

本研究では、COPD 患者に対して、術前 1 ヶ月間の吸入薬物療法が有効であることが示された。さらに、LAMA/LABA は、これらの患者において、術前 FEV1.0 値の改善および術後 FEV1.0 値の維持に最も効果的であることが明らかになった。

Makino らは、LAMA/LABA の術前吸入は LAMA 単独吸入よりも有意に FEV1.0 値を増加させるこ

とを報告している¹⁶⁾が、本研究では、LAMA と LAMA/LABA のサブグループ間で FEV1.0 値の増加に有意な差は認められなかった。この不一致は、これら 2 つの研究で採用された患者集団の違いによるものかもしれない。Makino らの研究では中等度から重度の COPD 患者 (> GOLD ステージ II) を対象としていたが、我々の研究では COPD 患者のほとんどが GOLD ステージ I であった。

一方、術前の FEV1.0 と FEV1.0%が非常に低い患者は、肺葉切除術で呼吸機能を失う可能性が低いとの報告がある¹⁷⁾。Sekine らは、低中低肺葉切除術を受けた COPD 患者の術後の人工呼吸機能は予測よりも良好に保存されていたことを報告している¹⁸⁾。この結果から、中等度の COPD 患者でも肺気腫性肺の切除が肺機能の温存に有益である可能性が示唆された。本研究でも中等度以上の COPD 患者に対する肺葉切除術自体が COPD 患者の呼吸機能を改善した可能性もあるが、本研究ではほとんどの患者が GOLD ステージ I COPD であり、吸入を受けた 3 つのサブグループで中等度または重度の COPD 患者の割合に有意差がなかったことから、各グループでの呼吸機能の改善の差は吸入剤の効果によるところが大きいと考えられた。

LABA には COPD の増悪抑制効果があることが報告されているが、チオトロピウム (LAMA) はサルメテロールやインダカテロール (両 LABA) よりも強い COPD 増悪抑制効果があることが報告されている^{19),20)}。したがって中等度から重度の COPD 患者に対しては、LAMA と LABA の併用療法の方が LAMA 単独よりも効果的である可能性がある。一方、軽度の COPD 患者では LAMAs 単独で術前に使用しても十分な効果が得られる可能性がある。さらに本研究では、多くの先行研究で報告されているように、LAMA/LABA は ICS/LABA よりも有意に FEV1.0 値を改善することが示された²¹⁾。

Leo らによると、COPD 患者の最大 50%は手術後に病状が悪化している²²⁾ことから、周術期の COPD 管理の重要性が強調されている。術後の肺機能の低下は避けられないが、本研究では術前の吸入療法が術後 6 ヶ月間の呼吸機能の低下を抑制することが示された。さらに術後 1 ヶ月後と 6 ヶ月後の FEV1.0 の変化率には、4 群とも術前の値と比較して有意な差はなかった。したがって手術直前の FEV1.0 値が同じであれば、術後の FEV1.0 減少率は COPD 患者と非 COPD 患者で有意差はないと考えられる。術後の FEV1.0 低下を抑制するためには、手術時の

吸入療法で FEV1.0 がどの程度改善されているかが重要な因子である可能性がある。特筆すべきは、LAMA/LABA 群は初診時の FEV1.0 と比較して、術後の FEV1.0 低下率の抑制が最も大きかったことである。肺切除後の呼吸機能低下の抑制が COPD の増悪予防に有効であることや、COPD 患者の肺切除後の呼吸機能維持には術前の吸入療法、特に LAMA/LABA が有効であることも考えられる。本研究は自覚症状のない COPD 患者を対象としているため、術後の吸入療法の継続は行われていないが、自覚症状がないため患者のコンプライアンスが重要な考慮事項であった。しかし手術後も吸入療法を継続することで、高い FEV1.0 値を維持できる可能性がある。

制限事項

この研究にはいくつかの制限があった。我々のデータは単一施設からのみ収集されたものであり、研究のレトロスペクティブなデザインのため、各グループの患者数は様々であった。この研究では、術前介入を受けた COPD 患者と受けなかった患者の間で値を比較していない。また、自覚症状のない COPD 患者の治療コンプライアンスは口頭でしか確認されておらず、吸入薬を処方されたが吸入しなかった患者群が一定数存在する可能性がある。LAMA/LABA は周術期合併症のリスクを低下させることが報告されているが¹⁶⁾、術後に長期間経過観察をしていない患者は本試験から除外されているため、周術期合併症の発生率は評価していない。さらに LAMA/LABA は COPD 患者において臨床的に有益であることが示されているため、本研究の知見を確認するために、より厳密な無作為化対照デザインを使用することは倫理的に問題があると思われた。

E. 結論

本研究では肺切除術を受けている COPD 患者において、術前に吸入薬物療法を使用することは、術前 1 ヶ月間のみの使用であっても呼吸機能の維持に有効であることが示された。本研究で評価された 3 種類の吸入薬剤のうち、LAMA/LABA は術前の FEV1.0 値の改善および術後の FEV1.0 値の維持に最も効果的であった。

F. 研究発表

1) 論文発表

投稿準備中

2) 学会発表

- 1) 町野隆介, 田川 努:呼吸リハビリおよび吸入薬による術前術後呼吸機能改善についての検討. 第 120 回日本外科学会定期学術集会(on line 開催), 2020. 8. 13-15.

<参考文献>

- 1) Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, Cereza I J, Castaneda M, Yuste MG et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. *Ann Thorac Surg* 1997;63:944-50.
- 2) Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk A W, Antico VF, Lovegrove FT et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:902-10.
- 3) Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, Mountain CF, Ali MK, Smith TL et al. Determination of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1989;48:33-7.
- 4) Nakahara K, Monden Y, Ohno K, Miyoshi S, Maeda H, Kawashima Y. A method for predicting postoperative lung function and its relation to postoperative complications in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985;39:260-5.
- 5) The Japanese Respiratory Society. The JRS Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2018, 5th edit. https://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=112 (20 September 2020, date last accessed).
- 6) Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- 7) Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jul 21;(7):D009285.
- 8) Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;(4):CD006826.
- 9) Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD

- 006826.
- 10) Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta 2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:257-67.
 - 11) Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
 - 12) Kobayashi S, Suzuki S, Niikawa H, Sugawara T, Yanai M. Preoperative use of inhaled tiotropium in lung cancer patients with untreated COPD. *Respirology* 2009;14:675-9.
 - 13) Ferguson MK, Dignam JJ, Siddique J, Vigneswaran WT, Celauro AD. Diffusing capacity predicts long-term survival after lung resection for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:e81-6.
 - 14) Puente-Maestú L, Villar F, González-Casurrán G, Moreno N, Martínez Y et al. Early and long-term validation of an algorithm assessing fitness for surgery in patients with postoperative FEV1 and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide < 40%. *Chest* 2011;139:1430-8.
 - 15) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. 2020 <https://goldcopd.org/gold-reports/> (20, September, 2020 date last accessed).
 - 16) Makino T, Otsuka H, Hara Y, Koezuka S, Azuma Y, Isobe K et al. Long-acting muscarinic antagonist and long-acting β 2-agonist therapy to optimize chronic obstructive pulmonary disease prior to lung cancer surgery. *Mol Clin Oncol* 2018;8:647-52.
 - 17) R J Korst, R J Ginsberg, M Ailawadi, M S Bains, R J Downey Jr, et al. Lobectomy improves ventilatory function in selected patients with severe COPD. *Ann Thorac Surg* 1998;3:898-902.
 - 18) Sekine Y, Iwata T, Chiyo M, Yasufuku K, Motohashi S, et al. Minimal alteration of pulmonary function after lobectomy lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg*. 2003;2:356-61
 - 19) Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MPMH, Beeh KM et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-1103.
 - 20) Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:524-33.
 - 21) Horita N, Nagashima A, Kaneko T. Long-acting β -agonists (LABA) combined with long-acting muscarinic antagonists or LABA combined with inhaled corticosteroids for patients with stable COPD. *JAMA* 2017;318:1274-5.
 - 22) Leo F, Venissac N, Pop D, Solli P, Filosso P, Minniti A et al. Postoperative exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Does it exist? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:424-9.

菊池病(組織球性壊死性リンパ節炎)の臨床的検討

小児科・医師(レジデント) 坂口 恭平

研究要旨: 長期間の発熱を伴う組織球性壊死性リンパ節炎の確定診断にはリンパ節生検が必要とされているが、実際には臨床的に診断されステロイド投与されていることもある。当院での現状を調べ診断、治療方針について検討した。15年間に13例が該当し13例中3例はリンパ節生検で確定診断され、残りの10例は臨床所見から診断した。年齢は9歳から14歳で中央値は12歳であった。男児7例、女児6例で発熱期間の中央値は12日であった。白血球数の中央値は $2300/\mu\text{L}$ 、血小板数の中央値は $16.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ であり、CRPの中央値は 0.88 mg/dL 、LDHの中央値は 369 U/L であった。リンパ節生検を行った3例では全例に壊死巣を認めた。1例は自然経過、2例はNSAIDs、10例はステロイドの使用で軽快したが、13例中3例は再発していた。一般に本疾患は予後良好疾患であると認識されているが、再発例や自己免疫疾患への進展する例もあり、注意深い経過観察が必要である。

(共同研究者)

田中茂樹, 本村秀樹, 安忠輝,
本田涼子, 渡辺嘉章

A. 研究目的

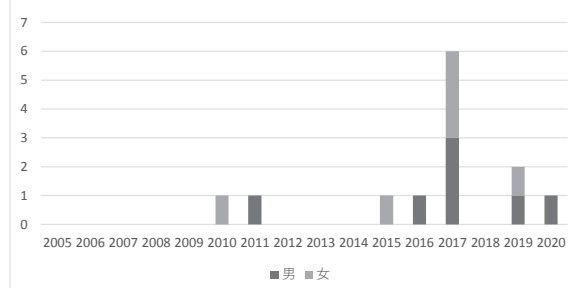
組織球性壊死性リンパ節炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis:HNL)は菊池病ともいわれており、遷延する発熱と有痛性の頸部リンパ節腫脹、白血球減少を特徴とする。病因は不明であるものの、通常数か月以内で自然軽快する良性疾患である。しかし、長期間の発熱や血球貪食症候群への移行のリスクもあるため、症例によりステロイド治療を選択することもある。また、化膿性リンパ節炎、悪性リンパ腫など様々な疾患との鑑別も問題となる。確定診断にはリンパ節生検において特徴的な肉芽形成を認めない特異な融合性リンパ節病変を確認することが必要である。小児を含めた若年者に多いことから生検をせずに臨床的菊池病として治療を開始することが多い。アジア人に多いといわれているが、まとまった報告はまだ少ないので、当院で臨床的診断を含めた菊池病の臨床像をまとめ、今後の治療にいかしたいと考えた。本研究では、(1)根拠となる症状や検査所見、生検での診断確定例と臨床的診断例との違い(2)治療、(3)再発、罹患後の膠原病や悪性疾患の発症について考察したいと考え、レトロスペクティブ研究を計画した。

B. 研究方法

・対象

症例は2005年4月1日-2020年5月までの15年間に当科に入院もしくは外来で管理を行った17歳以下の患者(図1)で、リンパ節生検でHNLと確定診断した3例、また遷延性発熱や有痛性頸部リンパ節腫脹といった臨床症状に加えて白血球減少などの検査所見から臨床的にHNLとした10例を対象とした。臨床診断例は、鑑別疾患がされている頸部リンパ節腫脹、白血球が $4000/\mu\text{L}$ 以下に減少している症例である。またリンパ節生検で確定診断した例は、リンパ節傍皮質領域の巣状壊死像や、その周囲の核崩壊産物を貪食する組織球の存在、大型リンパ球様細胞、形質細胞様単球が増生するなどHNLに特徴的な病理学的特徴を満たすものとした。

【図1】患者数の推移



・方法

研究対象者から発熱、頸部リンパ節腫脹、白血球 $4000/\mu\text{L}$ 以下に減少している症例を臨

床的菊池病と診断，リンパ節生検で特徴的な所見があったものを確定的菊池病として，下記の臨床情報を診療録より取得した．

- ① 診断時の臨床所見（年齢，性別，既往歴，合併症，発熱の程度とその期間，頸部リンパ節腫脹の大きさや圧痛の有無，その他リンパ節の大きさや圧痛の有無，そのほかの臨床症状）．
- ② 診断時の血液所見（白血球数，白血球分画，血小板数，AST，ALT，LDH，フェリチン，sIL-2R，CRP，ALP，抗核抗体）．
- ③ 治療開始時のリンパ節の病理学的所見．
- ④ 治療（原疾患に対する投与薬剤，併用薬剤）．
- ⑤ 治療反応性・予後（症状再燃の有無，症状消失してから再発の有無，罹患後に膠原病発症やリンパ腫合併の有無）．

C. 研究結果

当科で経験した 13 症例の概要を表 1，表 2 に示す．

【表 1】13 症例の概要

総患者数	100%(n=13)	症状	
年齢	12歳(9-14歳)	発熱	100%(n=13)
男性	53%(n=7)	頸部リンパ節腫脹	100%(n=13)
フォロー期間	28日(4-113日)	倦怠感	30%(n=4)
発熱期間	12日(4-28日)	食欲低下	30%(n=4)
基礎疾患		関節痛	15%(n=2)
なし	77%(n=10)	ふらつき	15%(n=2)
アトピー性皮膚炎	7%(n=1)	咽頭痛	15%(n=2)
気管支喘息	7%(n=1)	咳嗽	7%(n=1)
アレルギー性鼻炎	7%(n=1)	体重減少	7%(n=1)
		皮疹	7%(n=1)
		関節のこわばり	7%(n=1)
		口内炎	7%(n=1)
血液検査(n=13)		治療(n=13)	
CRP上昇(1mg/dL)	23%(n=3)	NSAIDs	15%(n=2)
白血球減少(<4000/ μ L)	100%(n=13)	ステロイド	76%(n=10)
好中球減少(<1500/mm3)	7%(n=1)	無治療	7%(n=1)
リンパ球減少(<1500/mm3)	84%(n=11)	予後	
血小板減少(<150,000/mm3)	38%(n=5)	膠原病の発生	0%(n=0)
ASTまたはALT上昇(>40U/L)	53%(n=7)	再発	23%(n=3)
高LDH血症(>222U/L)	100%(n=13)		
抗核抗体陽性	0%(n=0)		

【表 2】13 症例のまとめ

症例	年齢	性別	発熱期間(日)	LN腫瘍部位	CLN片割/周割	最大LN径(mm)	生検	WBC(μ L)	ANC(μ L)	ALC(μ L)	PLT($\times 10^3/\mu$ L)	CRP(mg/dL)	AST(U/L)	ALT(U/L)	LDH(U/L)	sIL-2R(U/mL)	Ferritin(ng/mL)
1	12	M	8	C, Ax, S	B	15	+	2800	900	1700	18.4	1.1	52	42	639	1320	300
2	14	M	7	C	U/Rt	20	+	1700	442	1173	12.4	0.3未満	107	98	573	ND	ND
3	12	F	5	C, S	U/Lt	50	+	2900	1189	1479	17	0.3未満	31	21	291	ND	ND
4	13	M	22	C	U/Rt	15	-	2800	1100	1400	25	0.91	35	47	280	ND	259
5	14	F	12	C	U/Lt	10	-	2300	700	1400	9.6	0.14未満	26	15	419	602	522
6	9	F	5	C	U/Rt	不明	-	2000	900	1000	15.2	0.88	38	39	493	686	497
7	13	M	9	C	B	20	-	2300	700	1400	12.4	1.5	26	44	378	666	333
8	11	F	17	C, Ax, Up-M	B	15	-	1400	600	800	18.9	0.38未満	50	59	809	1000	1443
9	13	F	6	C, Ax	U/Rt	10	-	3000	1300	1300	22.3	1.7	32	21	357	871	196
10	10	M	14	C	B	15	-	3100	1700	1000	21.3	0.46	55	53	268	ND	93
11	11	M	28	C	B	不明	-	3000	800	1900	16.1	0.192	75	76	308	ND	96
12	12	F	4	C	B	20	-	2000	300	1200	8.3	0.333	36	24	284	ND	114
13	11	M	不明	C, S, Ax, 脾腫	B	不明	-	2300	800	1200	14.8	0.476	30	23	369	1006	179

LN : lymph node, C : cervical, Ax : axillary, S : subclavian, Up-M : upper mediastinum
CLN : cervical lymph node, B : bilateral, U : unilateral, Rt : right, Lt : left
sIL-2R : soluble IL-2 receptor, ND : not done

リンパ節生検で確定診断を行ったのは 3 例であった．年齢は 9 歳から 14 歳(中央値 : 12 歳)で，10 歳以上が 12 例(92%)を占めていた．13 例中男児 7 例，女児 6 例と男女比に偏りは認めなかった．発症からのフォローアップ期間は中央値 28 日であった．38℃以上の発熱を認めた発熱期間は 4 日から 28 日で中央値は 12 日であった．頸部リンパ節腫脹は 13 例中 7 例が両側性であった．またリンパ節腫脹部位は頸部が全例，腋窩が 4 例，鎖骨上窩が 3 例，上縦郭が 1 例，脾腫が 1 例であった．

検査所見について，各症例における経過中の最低および最高値を確認した．白血球数の最低値は中央値 2300(1400～3100)/ μ L で全例 4000/ μ L 未満であった．異形リンパ球の出現は 8 例で認めた．血小板数の最低値は中央値 16.1(8.3～25.0) $\times 10^4/\mu$ L であり，15.0 $\times 10^4/\mu$ L 未満は 5 例(38%)であった．CRP の最高値は中央値 0.88mg/dL で，最大値でも 1.7mg/dL と軽微な上昇であり，1.0mg/dL 未満が 10 例(76%)であった．AST または ALT の最高値が 40U/L を超えたのは 7 例(53%)であった．LDH の最高値は中央値 369U/L であり，全例で当院基準値の 222U/L を超えていた．ALP に関しては，JSCC 標準化対応表に基づき年齢および性別の上限値または下限値を逸脱していた例が 1 例(12.5%)で，下限値を下回っていた．可溶性インターロイキン 2(sIL-2)受容体は 7 例で測定されていたが，中央値 871(602～1320)U/mL と高値であった．その一方でフェリチンは 11 例で測定したが，中央値は 259ng/mL(93～1443)と幅はみられるが，わずかに上昇している程度であった．赤沈 1 時間値はおおむね亢進しており，中央値 25(16-56mm)であったが，50mm を超えていたのは 10 例中 1 例(10%)のみであった．EB ウイルス抗体価の確認は 5 例に行われており，2 例が未感染，3 例が既感染であり，IgM 陽性例はいなかった．血液検査以外で行った検査を表 3 に示す．

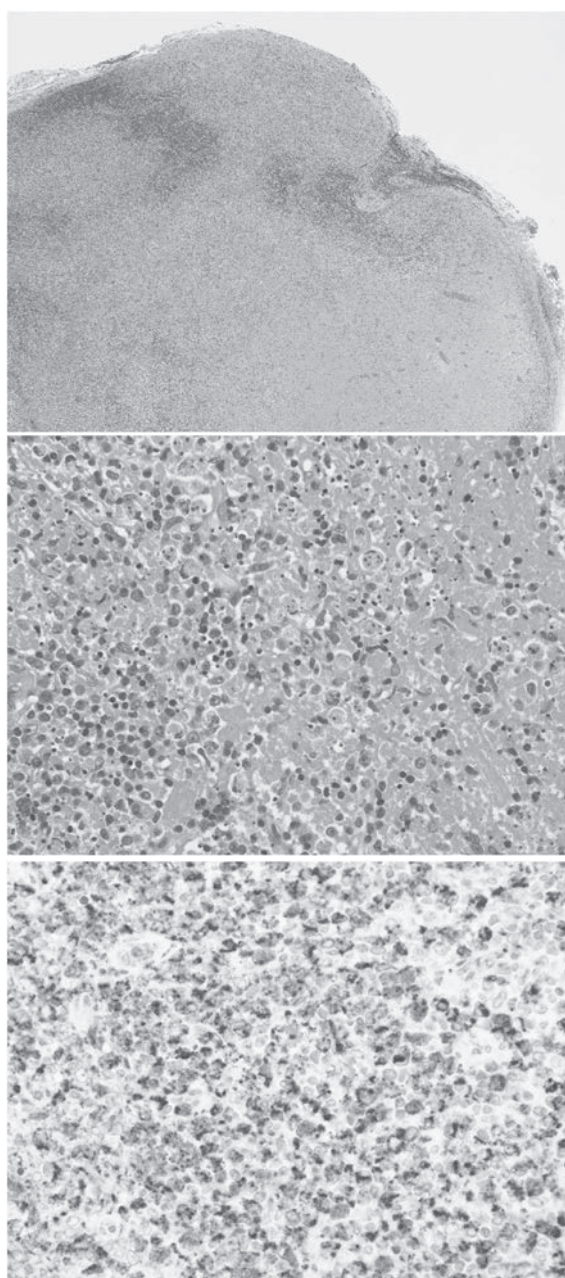
【表 3】血液検査以外で行った検査

症例	生検	血液検査以外の臨床検査	検査(血液検査以外)	
1	+	頸部CT	生検	23%(n=3)
2	+	頸部エコー	頸部エコー	69%(n=9)
3	+	頸部エコー、造影頸部CT	腹部エコー	7%(n=1)
4	-	頸部CT	頸部CT	53%(n=7)
5	-	頸部エコー	造影頸部CT	7%(n=1)
6	-	頸部エコー	骨髄検査	7%(n=1)
7	-	頸部エコー		
8	-	頸部エコー、頸部CT、骨髄検査、生検		
9	-	頸部エコー		
10	-	頸部エコー、頸部CT		
11	-	頸部CT		
12	-	なし		
13	-	頸部エコー、頸部～骨盤CT、腹部エコー		

骨髄検査は1例(症例8)で実施され、発症時に画像診断として超音波検査が9例で、単純CTが7例に施行され、造影CTが1例(症例3)に施行された、画像検査を行っていない症例は1例(症例12)のみであった。

リンパ節生検を行った3例(症例1-3)では全例で壊死巣を認め、同時に核崩壊産物を貪食するCD68陽性組織球の増生といったHNLに特徴的な組織所見を認めた(図2)。

【図2】症例1病理像



免疫系の検査所見及び予後を表4に示す。

【表4】免疫系の検査所見および予後

症例	IgG(mg/dL)	IgA(mg/dL)	IgM(mg/dL)	ANA(倍)	治療	再発	膠原病への移行	リンパ腫合併
1	ND	ND	ND	40	ステロイド	なし	なし	なし
2	ND	ND	ND	40	ステロイド	なし	なし	なし
3	1390	ND	ND	ND	NSAIDs	なし	なし	なし
4	1389	298	97	<40	ステロイド	なし	なし	なし
5	1113	122	112	<40	free	なし	なし	なし
6	1135	ND	ND	<40	ステロイド	なし	なし	なし
7	1304	233	96	<40	ステロイド	あり	なし	なし
8	1230	144	202	<40	ステロイド	あり	なし	なし
9	1652	257	164	<40	ステロイド	なし	なし	なし
10	ND	ND	ND	ND	ステロイド	なし	なし	なし
11	1531	132	95	ND	ステロイド	あり	なし	なし
12	ND	ND	ND	ND	NSAIDs	なし	なし	なし
13	1457	257	98	ND	ステロイド	なし	なし	なし

IgGは中央値1389(1113~1652)mg/dL. IgAは中央値233(122~298)mg/dL. IgMは中央値98(95~202)mg/dLであり、高IgG血症を呈した例は認めなかった。8例で抗核抗体が確認されていたが、6例が陰性、2例が40倍であった。いずれも単回での測定であった。リンパ節生検を行った3例(症例1-3)について生検リンパ節でのリンパ球表面マーカーが検討されたが、1例でCD4/CD8の低下を認めた。

12例で何らかの抗菌薬が使用されたが、いずれも効果は得られなかった。

治療経過について表5に示す。

【表5】治療経過

症例	治療	初回量 (mg/kg/day)	投与日数	外来or入院	解熱 までの時間
1	ステロイド	1.1	21	入院	8時間
2	ステロイド	0.75	8	入院	6時間
3	NSAIDs	14.8	15	入院	-
4	ステロイド	0.68	30	入院	6時間
5	free			入院	
6	ステロイド	0.97	27	入院	7時間
7	ステロイド	0.6	15	入院	2時間
8	ステロイド	1	14	入院	6時間
9	ステロイド	0.61	21	外来	翌日
10	ステロイド	0.96	16	外来	9時間
11	ステロイド	30mg/day	33	外来	翌日
12	NSAIDs	9.2	4	外来	翌日
13	ステロイド	0.76	11	入院	-

ステロイドは10例で使用され、速やかに解熱が得られた。投与量の中央値は0.76(0.6~1.1)mg/kg/day, 投与日数の中央値は18.5(8-33)日, いずれの症例も漸減し、投与終了としていた。NSAIDsは2例使用され、ステロイドと同様に解熱は得られた。投与量はそれぞれ9.2, 14.8mg/kg/day, 投与日数はそれぞれ4, 15日であった。無治療で解熱を得られた症例は1例であった。

入院加療を行った症例は9例、外来フォローは4例であった。

再発が3例(23%, 症例7, 8, 11)でみられた。症例7は、初回の菊池病フォロー終了後から368日後に発熱、頸部リンパ節腫脹を来した。血液検査では白血球数 $2000/\mu\text{L}$ 、血小板数 $14.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、LD 280U/Lと白血球減少、血小板減少、LDH高値を認めた。抗核抗体は初回発症時と同様陰性であった。再発時もリンパ節生検は施行されず、ステロイドを使用され、同日には解熱した。症例8は初回の菊池病フォロー終了後から1437日後に発熱、咽頭痛、下痢を来した。身体所見上リンパ腫腫大はなかった。血液検査では白血球数 $2100/\mu\text{L}$ 、血小板数 $18.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、LD 357U/Lと白血球減少、LDH高値を認めた。初回発症時と異なり、抗核抗体は160倍であったが、抗ds-DNA IgG抗体が陰性であり、SLEの診断基準は満たさなかった。造影CTでは有意なリンパ節腫大を認めず、生検は行われなかった。ステロイドを使用され、同日には解熱した。症例11は初回の菊池病フォロー終了後から288日後に発熱、頸部リンパ節腫脹を来した。血液検査では白血球数 $4400/\mu\text{L}$ 、血小板数 $23.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、LD 196U/Lと典型的な所見ではなかったが、臨床的に菊池病と診断され、ステロイドを使用されている。膠原病の合併症例、悪性リンパ腫の症例、白血病の症例はなかった。

D. 考察

組織急性壊死性リンパ節炎の病因はいまだ明らかになっていないが、感染症が疑われている¹⁾。過去の報告で共通して挙げられている特徴として、①発症に男女差がない、②成人に比べ、小児では発熱と頸部リンパ節腫脹の呈する頻度が高い、③白血球減少を高率に伴う、④成人例よりも再発率が高い、という点があげられる²⁾³⁾。今回の検討でも男女差はなく、また発熱、頸部リンパ節腫脹、白血球減少を全例で認め、再発は3例(23%)と再発率は高かった。組織球性壊死性リンパ節炎の特異的な臨床検査はなく、確定診断にはリンパ節生検が必要である。今回、3例で生検を施行しているが、いずれも組織球性壊死性リンパ節炎に典型的な病理所見を得られており、改めて生検は有用な検査だと考えられる。しかし、リンパ節生検は侵襲的な検査であり、菊池病を疑う全例に行うのは難しい。国内では臨床所見と検査所見および十分な除外診断のもと臨床診断に至る症例も多い。症例数は少ないものの、生検所見が全

例菊池病に典型的な所見を呈したことを考慮すると、菊池病に典型的な症状、所見があればリンパ節生検は不要であり臨床的な診断で十分ではないだろうか。

sIL-2Rは臨床の現場において、血液腫瘍、非血液腫瘍、自己免疫疾患、感染症、リンパ節腫大の症例においてよく測定されている。Tsujiokaらは、初診時のsIL-2値について非血液疾患群〔中央値827U/mL(106~18100U/mL)〕に対して悪性リンパ腫(中央値1330U/mL(197~84200U/mL))のほうが有意差をもって高値であったと報告した⁷⁾。非血液疾患群でもsIL-2Rが3000U/mL以上を示す症例が8%を占めているため、確定診断は難しいが、菊池病と悪性リンパ腫を鑑別する上で、一助になる可能性はある。

組織球性壊死性リンパ節炎の成人の再発率は3%~4%、小児では10%と報告されており、小児では再発率が高いことが報告されている²⁾⁴⁾。再発に関する因子として、過去に免疫性血小板減少症や自己免疫性甲状腺疾患などの全身性疾患などの既往のあることや、急性期のリンパ球数の絶対値の減少を指摘した報告⁵⁾もあるが、今回少数例の検討でもあり、当科で再発した3例ではいずれも該当しなかった。

組織球性壊死性リンパ節炎はSLEなどの自己免疫疾患との関連について多くの研究で報告されている。今回の検討では明らかな自己免疫疾患との関与はなかった。Hyunらは、自己免疫疾患への進行を示した組織球性壊死性リンパ節炎の患者の再発率、診断時のANA陽性率が高かったことを報告している⁶⁾。症例8は再発時のANA160倍と陽性であったものの、膠原病の診断には至らなかった。

今回、いずれの症例も観察期間内ではSLEの発症はなかったが、将来的に発症する可能性は否定できない。

E. 結論

最近15年間に経験した組織球性壊死性リンパ節炎の13例について、その臨床的特徴や検査成績、予後について検討した。

診断には臨床症状と臨床検査を含めたいくつかの検査所見から総合的に診断する必要がある。再発例や自己免疫疾患への進展例もあり、慎重に経過観察を行う必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

- (1) 坂口恭平, 本村秀樹, 浦川立貴, 佐々口祐子, 池田憲呼, 石橋洋子, 桑原義典, 渡邊嘉章, 本田涼子, 安 忠輝, 田中茂樹, 三浦史郎: 菊池病(組織球性壊死性リンパ節炎)の当院での臨牀的検討. 口演. 第 124 回日本小児科学会学術集会. 京都, 2021. 4. 18

<参考文献>

- 1) 稲毛康司: 菊池病(組織球性壊死性リンパ節炎). 小児内科 2018;50:209-212.
- 2) 鹿野高明ら: 小児の亜急性壊死性リンパ節炎. 小児科臨床 2017;60:1979-1984.
- 3) 小松博史ら: 小児の組織球性壊死性リンパ節炎 8 例の検討. 小児科臨床 2006;59:1780-1786.
- 4) Bosch X et al. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. Am J Clin Pathol 2004;122:141-152.
- 5) Yoo IH et al. Recurrent lymphadenopathy in children with Kikuchi-Fujimoto disease. Eur J pediatr 2014;173:1193-1199.
- 6) Hyun Joo Jung et al. Risk Assessment of Recurrence and Autoimmune Disorders in Kikuchi Disease. Risk Management and Healthcare Policy 2020;13:1687-1693.
- 7) Tsujioka T, et al: Kawasaki Medical Journal. 2011;37(1):19-27.

極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） 石橋 信弘

研究要旨：【目的】極低出生体重児の血清 IgG 値の推移を検討する。【方法】2018 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までに当院で出生した極低出生体重児 64 例の患者背景、血清 IgG 値の推移、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 5 日、出生体重の中央値は 1061g であった。血清 IgG 値は、修正 1～3 か月で最も低下し、以降は経時的に上昇した。出生時の IgG 値は、在胎週数と正の相関関係を認めた。【結論】極低出生体重児は、在胎週数が短いことと関連して出生時から IgG 値は低く、修正 1～3 か月で最低値を示す。低 IgG 血症は重度のこともあるため、感染の重症化には注意する必要がある。

（共同研究者）

末永 英世，本村 秀樹，青木 幹弘，
田中 茂樹

A. 研究目的

免疫グロブリンのなかでも IgG は重要な液性免疫である。新生児は IgG を十分に産生することができないが、胎児期に母体から移行した IgG があるため出生時の濃度は保たれる。生後から血清 IgG 値は徐々に低下し、自己で産生できるようになった後に上昇していく。

母体から移行している IgG 量が少ない極低出生体重児においては、正常新生児と比較して顕著な低 IgG 血症を示す。この顕著な低 IgG 血症は、敗血症など感染症罹患時の重篤化に関与する可能性がある。今回、極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した。

B. 研究方法

2018 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までに当院で出生し、NICU において入院加療を行った極低出生体重児（体重 1500g 未満）を対象とし、血清 IgG 値の推移について後ろ向き観察研究とした。血清 IgG を測定していない症例、染色体異常など予後不良症例、生後早期に死亡した症例などは除外した。

下記の臨床所見を診療録より取得し、検討を行った。①臨床所見：在胎週数、出生時体重、性別、SGA・AGA・HGA②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 か月、修正 3～6 か月、修正 6 か月～1 年、修正 1 年～2 年）、③NICU 入院中および退院後の臨床

経過：IgG 補充の有無、感染による再入院の有無、④在胎期間中の状況：母体年齢、母体ステロイド投与(ANS)の有無、母体妊娠高血圧(HDP)の有無、母体絨毛膜羊膜炎(CAM)の有無、初産・経産、単胎・多胎。

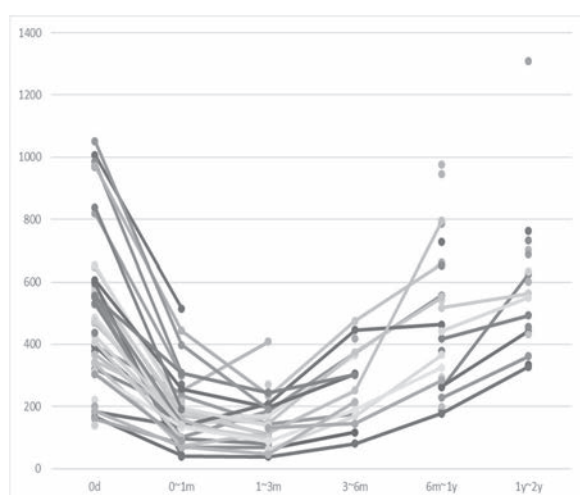
同一期間中に複数回 IgG を測定している場合は、その期間中の最低値を採用した。また、超低出生体重児（1000g 未満）は重症感染予防で出生後早期に免疫グロブリンの補充（IVIg 500mg/kg）を行うこともあるが、補充後に関してはγグロブリンの半減期 20～30 日程度を考慮し投与後 3 か月間の IgG 値は除外した。

C. 研究結果

対象期間中に出生した 85 例のうち、経過中に 1 度も IgG を測定していない 14 例、染色体異常の 4 例(18trisomy 2 例, 21trisomy 2 例)、早期死亡の 3 例を除外し、64 例を対象とした。対象症例の在胎週数の中央値は 28 週 5 日（23 週 1 日～35 週 2 日）、出生体重の中央値は 1061g（310 g～1499 g）であった。

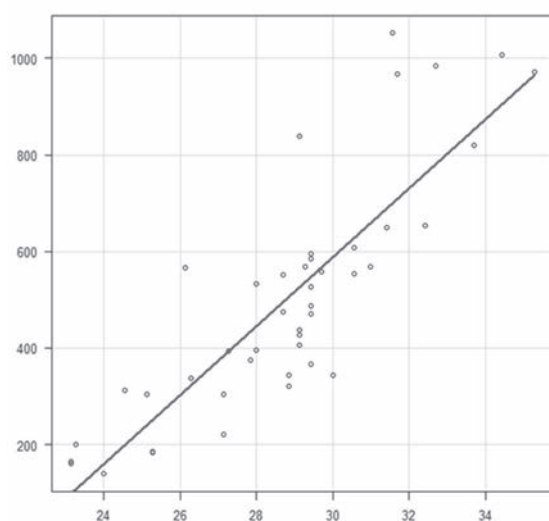
それぞれの血清 IgG 値の推移は図 1 のようになった。最も血清 IgG が低値を示すのは修正 1～3 か月であり、中央値は 115mg/dL（38mg/dL～408mg/dL）という結果になった。修正 3～6 か月には上昇に転じ、その後も上昇傾向を示し、修正 1～2 歳の中央値は 557mg/dL（328 mg/dL～1309 mg/dL）だった。NICU 退院後 2 症例が細菌感染にて当科へ入院し、IgG の補充を受けた。

【図 1】 血清 IgG 値の推移



出生時 IgG 値について測定しているのは 44 例で、出生時 IgG 値の中央値は 473mg/dL (140 mg/dL ~ 1052mg/dL) であった。在胎週数 ($r=0.847$, $p<0.001$ (図 2)) および出生時体重 ($r=0.643$, $p<0.001$) と出生時 IgG 値は統計学的に有意な正の相関関係を認めた。また出生時 IgG 値は、ANS あり、経産、SGA 児の症例では高値傾向を示した (表 1)。最も IgG 値と関連のありそうな在胎週数に加え上記 3 項目を説明変数とし、出生時 IgG 値を目的変数で重回帰分析を行った結果、ANS あり、経産、SGA 児はいずれも統計学的な有意差なく、在胎週数のみが有意差のある独立した関連因子であった (表 2)。

【図 2】 在胎週数と出生時血清 IgG 値



$r=0.847$, $p<0.001$ 正の相関を認める

【表 1】 出生時の血清 IgG 値に関する検討

		血清IgG値(mg/dL) 中央値(範囲)	p値
ANS	あり (n=33)	396(140~1052)	0.009*
	なし (n=11)	569(393~1007)	
HDP	あり (n=11)	596(201~1007)	0.14
	なし (n=33)	438(140~1052)	
CAM	あり (n=20)	457(140~1007)	0.62
	なし (n=24)	479(186~1052)	
初産・経産	初産 (n=19)	367(140~985)	0.038*
	経産 (n=25)	554(184~1052)	
単胎・多胎	単胎 (n=30)	529(140~1052)	0.19
	多胎 (n=14)	417(160~653)	
性別	男児 (n=16)	407(160~1052)	0.32
	女児 (n=28)	520(140~1007)	
SGA/ AGA・HGA児	SGA (n=15)	596(186~1052)	0.044*
	その他 (n=29)	426(140~968)	

ANS：母体ステロイド投与

HDP：母体妊娠高血圧

CAM：母体絨毛膜羊膜炎

【表 2】 重回帰分析結果

	回帰係数推定値	標準誤差	p 値
在胎週数	66.72383	7.951276	<0.001*
ANS	12.7555	49.128609	0.8
初産・経産	71.15083	41.029751	0.09
SGA・その他	64.60563	44.174241	0.15

調整済み $R^2=0.72$, $p<0.001$

ANS：母体ステロイド投与

D. 考察

本研究では、極低出生体重児の血清 IgG 推移を検討した。

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するようになるまでには時間を要する。出生早期においては母体から移行した IgG により濃度が保たれている。野村らの報告では正常新生児において生後 3 か月まで IgG は低下し 300mg/dL 前後となること¹⁾、Ballow らの報告 (29~32 週) では早産児でも生後 3 か月で平均 104mg/dL の最低値となること²⁾が示されている。今回は修正月齢での検討となり、既報と比べ週数・体重ともに小さい症例が含まれるが、修正 1~3 か月で中央値は 115mg/dL と最低値を示し、概ね同様の結果が得られた。IgG 低下後は徐々に回復することが知られており、鳥羽らは正常児において 5~6 歳で成人値の 80%超まで上昇し、10~12 歳で成人値の 95%を超えると報告している。13~18 か月では中央値 715mg/dL (±2SD range: 516mg/dL~990mg/dL) まで上昇するが、

今回の検討では、修正 1～2 歳で中央値 557mg/dL であり、鳥羽らの報告と比較し低値だった³⁾。極低出生体重児における血清 IgG 値に関して、正常児集団と同程度まで上昇するのか、また同程度となる場合の時期はいつなのかについては、今回の検討では明らかにできなかった。

一般的に血清 IgG 値が 200mg/dL 以下の場合を無ガンマグロブリン血症、年齢平均の 2SD よりも低い値を示す場合を低ガンマグロブリン血症と診断する⁴⁾。今回の検討期間において、最低値の修正 1～3 か月では 25/31 例 (81%) が 200mg/dL 以下、修正 1～2 歳において 8/18 例 (44%) が 2SD 以下である 516mg/dL 以下を示していた。しかし、細菌感染に伴い入院で点滴加療を受け、IgG の補充を受けたのは 2 例に留まり、この 2 例も昇圧剤や人工呼吸管理など集学的な治療までは必要としなかった。Lale らは、成熟新生児の乳児一過性低ガンマグロブリン血症において、重症または再発する感染症に対して IgG の補充を行うのがよいと結論付けている⁵⁾。極低出生体重児は著明な低 IgG 血症を来すため、成熟新生児以上に感染予防や感染時の対応には注意を要すると思われる。しかし NICU に入院した児は一般の児と比べて集団保育に通い始める年齢が高く、IgG 値が低い時期には感染する機会が少なかった可能性も考慮されるなど環境要因について、また IgG 補充に伴い予防接種が遅れることも考慮する必要がある。今回の検討での経過を踏まえても Lale らの報告と同様に、NICU 退院後の IgG の補充に関しては IgG 値だけでなく臨床経過も踏まえて判断するのが妥当と考えられた。

出生時の IgG に関しては、正常新生児の IgG 値 1000mg/dL と比較し、極低出生体重児は中央値 473mg/dL と低値であった。在胎 17 週～33 週に母体から IgG は移行すると報告されており⁶⁾、極低出生体重児で IgG 値が低いことは在胎週数が短いことに起因すると思われる。実際、今回の研究でも既報と同じく在胎週数と出生時 IgG の相関関係を認めた。在胎週数以外に児の免疫能への影響を及ぼすものとして、理論的には胎内発育遅延や妊娠高血圧症候群など胎盤機能低下、ステロイド投与や子宮内感染など母体免疫能低下が挙げられるが、橋本らの報告では在胎週数以外の影響は小さかった⁷⁾。今回我々の検討でも在胎週数のみが統計学的に有意差があり、ANS については週数が早い児は肺成熟が未のため ANS が多いこと、SGA 児については可能な限り週数や体重を稼いでから出

生に至ることが関係すると考えられた。初産・経産に関しては、一般的には週数との関連は述べられていないが、今回検討した症例群では、初産の早産割合が多かったことが関係すると思われる。

今回の検討では、IgG 値の測定が他の疾患の臨床経過で血液検査が必要なときに測定しているため血液検査のタイミングや回数が症例によって異なること、後ろ向き研究で症例数も十分ではないことなどが課題として残る。今後も継続して症例数および血清 IgG 値の測定タイミングを増やすことが望まれる。

E. 結論

極低出生体重児は在胎週数が短いため出生時の IgG 値が低く、その後修正 3 か月頃まで減少することがわかった。修正 6 か月以降は経時的に上昇するが、少なくとも修正 2 歳頃までは正常児と比較するとまだ IgG 値は低値であった。そのため低 IgG 血症があると思われる時期の感染症は重症化のリスクがあるため、IgG 値に応じて補充を考慮する必要がある。

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) 鳥羽剛ら：アレルギー 21(9)：608-613, 1972.
- 4) 宮脇利男ら：日本臨牀 68(6)：1197-1203, 2010.
- 5) Lale M et al：Pediatr Rep 5(6)：53-57, 2013.
- 6) 仁志田博司：新生児学入門(4) 医学書院：332-358, 2011.
- 7) 橋本真ら：小児感染免疫 28(3)：185-190, 2016.

血液培養の培養状況分析及び耐性菌増加に伴う影響の検討

臨床検査科・臨床検査技師 岩永 真悟

研究要旨:【目的】血液培養の陽性率・汚染率・複数セット採取率・耐性菌分離状況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、基質拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生菌の検出数増加に伴い、その背景因子の検討及びESBL産生菌の多い尿路感染症症例における検出菌の薬剤感受性、CMZ(Cefmetazole)の有効性について検討を行った。

【結果】複数セット採取率及びESBL産生菌の検出率が増加傾向にあり、ESBL産生菌保有の背景因子として施設入所歴及び入院歴（過去3か月以内）が有意に高い結果であった。菌血症を伴う尿路感染症症例において、2011年度に比べ2018～2019年度の抗菌薬感受性率がLVFX(Levofloxacin)、CFPM(Cefepime)、IPM/CS(Imipenem / Cilastatin)で低下していた。また、CMZは非広域抗菌薬において起炎菌カバー率が有意に高い結果となった。

【結論】近年では適切に血液培養が実施されている。施設入所や入院による耐性菌暴露機会の増加、抗菌薬投与等を背景としてESBL産生菌の検出が増加している。尿路感染症症例において広域抗菌薬を温存できる場合CMZが有効である可能性が高い。

(共同研究者)

江島 遥, 武田 和明, 三原 智

また、年度ごとにESBL産生菌分離数、Methicillin - resistant Staphylococcus aureus(MRSA)分離数、腸内細菌科細菌ESBL率、MRSA分離率について分析を行う。

A. 研究目的

当院における血液培養の採取数・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、文献との比較を行うことにより血液培養の適正な実施の評価を行う。また、耐性菌の検出動向、背景について調査を行い、その影響を検討することにより、エンピリック治療に役立てることを目的として研究を行う。

B. 研究方法

①2011年4月1日から2020年3月31日の期間に実施された血液培養を対象とし、年度ごとに集計を行う。集計項目は、(1) 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)、(2)陽性率(陽性数÷全採取セット数)、(3)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(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)、(4)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)の分析を行う。除外基準を、15歳以下とする。

②2018年4月1日から2020年3月31日に実施された血液培養を対象とし、検出された菌の内訳、臓器別検出菌を集計する。

③2011年4月1日から2012年3月31日の期間及び2018年4月1日から2020年3月31日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症例に関して、抗菌薬感受性率を分析する。なお、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菌種として自然耐性を持つものを耐性と判定、同系統薬剤が感受性である場合感受性とカウントする。また、2011年度と2018年度及び2019年度の感受性率を比較し、フィッシャーの正確確率検定を行う。

また、尿路感染症の治療状況の把握のため、2018年4月1日から2020年3月31日の期間の菌血症を伴う尿路感染症に関して、年齢・性別・第一使用抗菌薬・de-escalation数・抗菌薬変更数(de-escalationを除く)・抗菌薬投与期間・30日生存数・第一使用抗菌薬の感受性有効数を集計する。※退院時の内服切り替えは除外。

次にCMZ使用群及びCMZ以外の非広域抗菌薬使用群についてそれぞれ年齢・性別・抗菌薬治療期間・第一使用抗菌薬の感受性有効数・30日

生存数・抗菌薬変更数を比較検討する。なお、連続データは Mann-Whitney の U 検定、2 値データはフィッシャーの正確確率検定を行う。

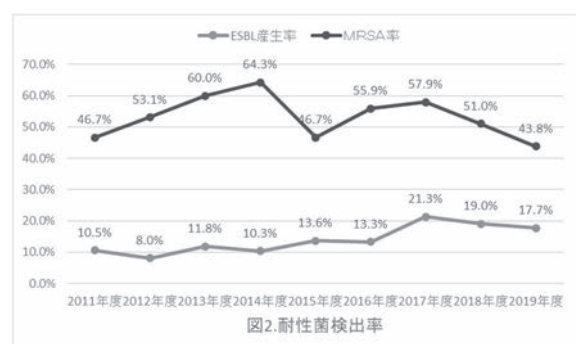
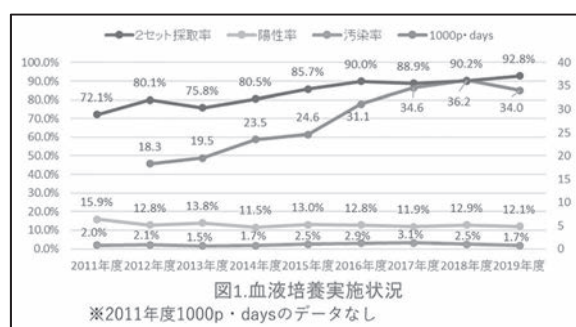
④ESBL 産生の背景因子の検討として、2018 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日に実施された血液培養のうち尿路感染による菌血症となった症例に対して腸内細菌科細菌及び ESBL 産生菌のそれぞれについて、年齢・性別・施設入所歴の有無・入院歴の有無(過去 3 か月以内 1 週間以上の入院)・尿カテーテル使用の有無・基礎疾患のうち糖尿病、悪性腫瘍、慢性腎臓病の有無について集計し、ステップワイズ法を用いたロジスティック回帰分析を行う。なお、すべての統計解析は EZR1) を使用した。

C. 研究結果

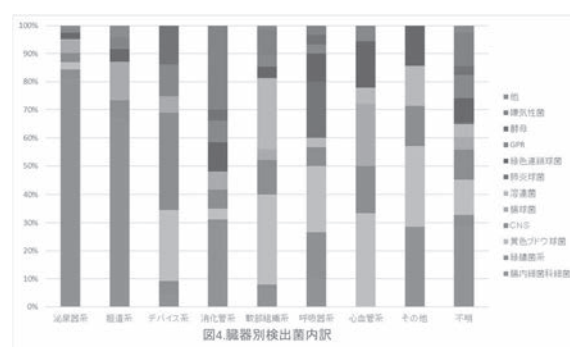
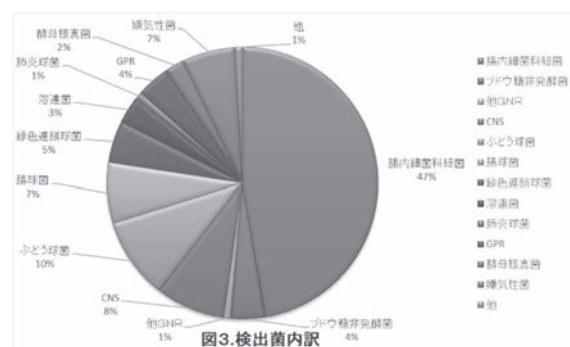
①1000p・days は年々増加がみられた(2011 年度はデータなし)。陽性率は 11.5%から 15.9%、汚染率は 1.5%から 3.1%で大きな変化はなかった。2 セット採取率は 2011 年度に 72.1%であったが、年々増加し、2019 年度には 92.8%となった。(図 1) ※1000p・days の 2011 年度データはなし

耐性菌は、腸内細菌科細菌の ESBL 産生率の増加が見られ、MRSA 率(*Staphylococcus aureus* のうちの MRSA 割合)に傾向はみられなかった。(図 2)

その他 CRE (Carbapenem-resistant enterobacteriaceae) などの耐性菌検出数は、大きな変化は見られなかった。



②検出菌の内訳(汚染菌除外)は腸内細菌科細菌が最も多く 47%、続いてブドウ球菌 10%、CNS8%、腸球菌 7%であった。(図 3) 感染臓器別検出菌種割合では泌尿器系・胆道系の GNR (Gram-Negative Rods) 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 (Gram-Positive Cocci) 率が高い結果であった。(図 4) また、ESBL 産生菌は 77 株検出されたが内訳は泌尿器系 71.7%、胆道系 22.1%であった。

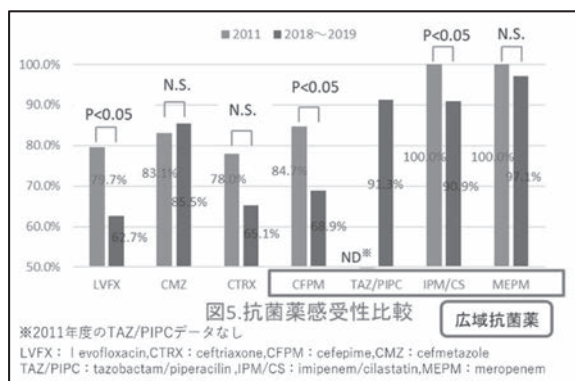


③尿路感染による菌血症症例(表 1)では、2011 年度に対して 2018-2019 年度の ESBL 産生 *E. coli* の割合が 3.5%から 19.9%と大きく増加している。

表 1.泌尿器系感染原因菌一覧

	2011(n=57)	2018-2019(n=231)
<i>E. coli</i>	34 (59.6%)	151 (65.4%)
<i>E. coli</i> (ESBL +)	2 (3.5%)	46 (19.9%)
他 (ESBL +)	0 (0%)	3 (1.3%)
緑膿菌系	3 (5.3%)	7 (3.0%)
他 GNR	10 (17.5%)	38 (16.5%)
GPC	6 (10.5%)	30 (13.0%)
他	4 (7.0%)	5 (2.2%)

抗菌薬感受性率を分析した結果、2011 年度に対して 2018~2019 年度の感受性は LVFX、CFPM、IPM/CS において有意に低下している結果となった。(図 5)



また、CMZ は非広域抗菌薬において 85.5% と非常に高い感受性率を維持している。

※2011 年度の TAZ/PIPC の感受性はデータなし。菌血症を伴う尿路感染症の治療状況（表 2）を分析したところ、広域抗菌薬である MEPM・CFPM・TAZ/PIPC・SBT/CPZ で治療開始となっている症例が 44.4%，CMZ が 14.8% であった。また、第一使用抗菌薬と検出菌の感受性を比べたところ 15.7% で無効な抗菌薬を使用している状況であった。

表2.菌血症を伴う尿路感染症治療状況 (n=108)			
年齢 中央値(四分位)	78(64.25-84.75)		
性別 男	41		38.0%
第一使用抗菌薬			
CMZ	16		14.8%
CTRX	34		31.5%
CEZ	2		1.9%
CTM	1		0.9%
LVFX	2		1.9%
CFPM	2		1.9%
MEPM	14		13.0%
SBT/CPZ	2		1.9%
TAZ/PIPC	32		29.6%
他	3		2.8%
de-escalation	35		32.4%
抗菌薬変更 (de-escalation を除く)	28		25.9%
投与期間 中央値(四分位)	11(8-14)		
30日生存	104		96.3%
感受性有効数(第一使用抗菌薬)	91		84.3%

また、非広域抗菌薬（CMZ 群及び CTRX・CEZ・CTM 群）での治療成績を比較した結果（表 3）、抗菌薬変更率や抗菌薬治療期間では有意差が出なかったものの、検出菌のカバー率では優位に CMZ が高い結果であった。

④ESBL 産生の背景因子としてロジスティック回帰分析の結果、施設入所歴及び入院歴（過去 3 か月以内の入院）が有意に多い結果となった。（表 4）

表3.非広域抗菌薬比較			
	CMZ群(n=16)	非CMZ群(n=37)	p
年齢中央値(四分位)	77(69.25-84)	80(65-84)	0.698
性別 男	6(37.5%)	11(29.7%)	0.75
抗菌薬治療期間中央値(四分位)	10(7-12)	10(8-14)	0.62
検出菌に対する有効性	16(100%)	25(67.6%)	0.0105 *
30日生存	16(100%)	35(94.6%)	1
抗菌薬変更	3(18.8%)	17(45.9%)	0.0728

* p<0.05

表4.ESBL保菌背景因子			
	ESBL群(n=50)	非ESBL群(n=138)	
年齢	78(65-85.3)	78(64.8-84.8)	N.S.
性別 男	21(42.0%)	39(28.3%)	N.S.
施設入所	14(28.0%)	16(11.6%)	P<0.05
尿カテ使用	8(16.0%)	18(13.0%)	N.S.
入院歴	31(62.0%)	53(38.4%)	P<0.05
糖尿病	15(30.0%)	31(22.5%)	N.S.
悪性腫瘍	9(18.0%)	26(18.8%)	N.S.
慢性腎臓病	4(8.0%)	12(8.7%)	N.S.

D. 考察

当院における血液培養の検体数は 1000p・days が増加傾向であり、CUMITECH²⁾の推奨する 103~188 に対しては低いものの、近年では大曲ら³⁾の中央値 25.2 (range10.4~64.2)、私立室蘭総合病院での検討⁴⁾12.6~15.4 を上回る結果である。

陽性率は 11.5% から 15.9% であり、大曲ら³⁾の中央値 13.9% (11.0~20.0%)、CUMITECH の推奨値 5~15% と比較しても大きな差はなく適切な値と考えられる。

汚染率は 1.5%~3.1% であり、大曲ら³⁾の中央値 1.8% (0.96~8.5%)、CUMITECH²⁾の推奨値 2~3% 以下とほぼ同等である。

複数セット採取率は増加傾向であり、大曲ら³⁾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、推奨される通り複数セットの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されない他、菌血症陰性化確認目的での 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になるものと考えられる。

1000p・days の値は特に病院ごとの特徴に大きく左右されることが考えられ、菌血症となっている患者を適切に抽出するという点では患者数に対してある程度の検体数が必要となってくるが、103~188 という値は非常に高く不要な採血が増加してしまうことが考えられる。3 次医療機関である当院においては血液培養陽

性率・汚染率・2セット採取率を考慮した場合、近年の35前後の値が上限に近いのではないかと考えられる。

耐性菌に関しては、赤松ら⁶⁾によると、長崎県14施設の全検体における*E. coli*中のESBL産生*E. coli*分離率は2006年に4.4%、2009年に10.9%に増加していたとしている。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及び*E. coli*の割合が高い泌尿器系の感染においてその増加は顕著である。

ESBL産生菌検出の背景として、施設入所歴および入院歴に有意な差がみられ、抗菌薬の使用による選択的な耐性菌増加、そして入院や施設入所によって耐性菌への暴露機会の増加が影響していると考えられる。年々75歳以上人口は増加傾向が続く⁷⁾ものとされており、それに伴い施設入所者の増加も考えられることからESBL産生菌のさらなる増加が危惧される。

*E. coli*の高いニューキノロン耐性率（厚生労働省の院内感染対策サーベイランス事業JANIS⁸⁾ 2019年度で41.4%）、ESBL産生菌による第三セフェム・第四セフェム系抗菌薬耐性を背景としてLVFXやCFPMの感受性率が低くなり、CMZの感受性率は維持されている結果となっている。2019年度の菌血症を伴う尿路感染症の治療状況をみると、非広域抗菌薬において非CMZ群の起炎菌カバー率がやはり低い結果であった。

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、施設入所歴や入院歴のない患者においてもESBL産生菌は検出されており、広域抗菌薬を使用しない症例においてはCMZの選択が有効であると考えられる。

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・汚染率からみて適切に採取されているものと考えられる。

施設入所や入院による耐性菌暴露機会の増加、抗菌薬投与等を背景としてESBL産生菌の検出が増加している。

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、広域抗菌薬を温存できる場合CMZが有効である可能性が高い。

F. 研究発表

1) 論文発表

国臨協九州支部会雑誌への投稿を検討中

2) 学会発表

第70回日本医学検査学会へ申請済

<参考文献>

- 1) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013;48:452-8.
- 2) 2) 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,
- 3) 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
- 4) 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
- 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
- 7) 令和2年版高齢社会白書 第1章 高齢化の状況 内閣府ホームページ「https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2020/html/zenbun/sl1_1_1.html」
- 8) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業「<https://janis.mhlw.go.jp/>」

成長曲線による学校検診の実施状況と大村市基準についての検討

小児科・医師（修練医） 浦川 立貴

研究要旨：【目的】近年開始された成長曲線による学校健診と大村市独自の基準を用いた二次スクリーニングの有効性と問題点について検討する。【方法】2017年4月1日から2020年3月31日までに、当院小児内分泌外来に紹介となった小中学生を対象とした。紹介理由の違いで3群に分け、二次スクリーニングの開始前後で紹介数や診断数がどのように変化したのか比較した。【結果】紹介総数は2017年度30例、2018年度28例、2019年度69例となった。成長に関わる主訴での紹介が年々増加した。診断は、特発性低身長、成長ホルモン分泌不全性低身長、中枢性思春期早発症、思春期遅発症の増加が目立った。【結論】大村市基準の導入により紹介数は増加し、治療が必要な疾患のスクリーニングの精度がよくなったと思われる。しかし、対象者が多くなっているため今後の検討が必要である。

（共同研究者）

和泉 啓、本村 秀樹、田中 茂樹

A. 研究目的

2016年4月の学校保健安全法施行規則の一部改正の中で「身長曲線・体重曲線等の積極的活用が重要」と表記されたことを受けて、大村市内の小中学校でも身長・体重曲線、いわゆる成長曲線¹⁾の利用が開始された。それにより成長率が問題となる思春期早発症、性腺機能低下症、思春期遅発症などがみつかるようになった。しかし、軽度の肥満や二次性徴についての個人差など経過観察で良い例もスクリーニングされ、予想以上に多くの児童が抽出されることとなった。そのため、大村市内の小児科開業医と長崎医療センター小児科医で構成される成長曲線健診委員会を組織した。2018年度を準備期間とし、2019年度から本格的に運用を開始したところ受診数や診断数に変化が生じた。この委員会で作成した大村市独自の基準の有効性と問題点について検討したので報告する。

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2017年4月1日から2020年3月31日までに、長崎医療センター小児内分泌外来に紹介となった小中学生である。2017年度、2018年度、2019年度で比較した。院内紹介や転居に伴うフォロー目的の紹介、セカンドオピニオン目的、データ欠損例は除外した。診療録より診断名、年齢、性別、主訴、紹介理由を調査した。通常

の成長曲線健診で用いる基準²⁾と、大村市成長曲線委員会で用いる基準の違いを表1、2に示した。大村市成長曲線委員会の開始により紹介数や紹介内容がどのように変化したのかを調べるために、低身長や高身長、成長促進や成長停滞といった成長にかかわる主訴とそれ以外で以下のように群分けを行った。A：成長に関わる主訴以外での紹介群（早期乳房腫大、性器出血、甲状腺腫、肥満など）、B：成長に関わる主訴での紹介群、C：大村市成長曲線健診委員会からの紹介群、に分類した。また、大村市成長曲線健診委員会介入の前後で、診断数がどのように変化したのかも同時に検討した。

なお、表2の大村市の基準については①高身長に関しては他項目との重複、②の成長促進に関しては、一般的な思春期の身長スパート開始より2年前（約-2SD）の時期での成長促進を要受診に分類。思春期の身長スパート開始時から男子は25～30 cm、女子は20～25 cm身長が伸びるため、将来的に男子160 cm、女子150 cmを下回ることが予想される群は治療介入の可能性があり要精査に分類。④成長停滞に関しては男子14歳以降、女子12歳以降での成長停滞は性腺機能低下症が原因で思春期が発来していない可能性を考えなければならず要受診に分類、脳腫瘍や慢性甲状腺機能低下症など早期の治療介入が必要な疾患の存在が疑われる例は要精査に分類した。肥満に関しては、症候性肥満のみを抽出するために低身長や成長停滞を合併する児童のみを検査することとした。

【表 1】成長曲線検診の一般基準

群	カテゴリー	判定
①	身長最新の値が97パーセンタイル以上	高身長
②	過去の身長Zスコアの最小値に比べて最新値が1Zスコア以上大きい	成長促進
③	身長最新の値が3パーセンタイル以下	低身長
④	過去の身長Zスコアの最大値に比べて最新値が1Zスコア以上小さい	成長停滞
⑤	身長最新の値が2.5Zスコア以下	極端な低身長
⑥	肥満度の最新の値が+20%以上	肥満
⑦	過去の肥満度の最小値に比べて最新値が20%以上大きい	進行性肥満
⑧	肥満度の最新の値が-20%以下	やせ
⑨	過去の肥満度の最大値に比べて最新値が20%以上小さい	進行性やせ

1~9のうち一つ以上を満たした児童が異常として抽出される。

【表 2】大村市の成長曲線検診の抽出基準

	要受診（かかりつけ医）	要精密（専門医療機関）
①（高身長）	他項目との重複（②、④）	
②（成長率↑）	男子10.5歳，女子9歳未満	男子135cm，女子125cm以下
③（低身長）	-2.0 ~ -2.5 SD	他項目との重複
④（成長率↓）	男子14歳，女子12歳以降	男子12.5歳，女子11歳未満
⑤（<-2.5SD）	なし	<-2.5SDの低身長
⑥⑦（肥満）	なし	肥満度50%以上かつ 多項目との重複
⑧⑨（やせ）	他項目と重複なし -30%以下	他項目と重複 -30%以下

専門医療機関は長崎医療センター小児科内分泌外来。

C. 研究結果

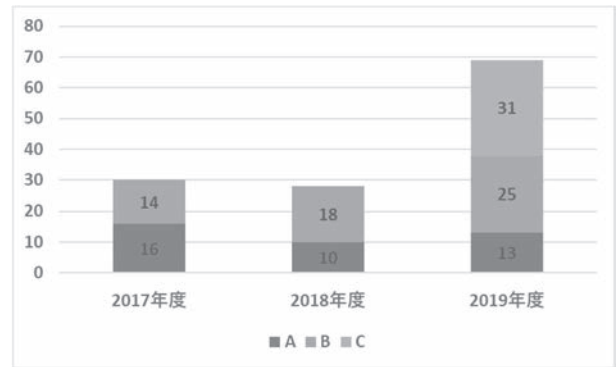
紹介総数は2017年度30例，2018年度28例，2019年度69例であった（図1）。Aでの紹介数は10-16例と大きな変動は見られなかった。しかし，Bについては年々増加しており，2019年度は紹介の80%以上が成長に関する紹介あるいは成長曲線委員会からの紹介となった。

紹介理由に関しては低身長，成長促進や成長停滞といった主訴が明らかに増えていた。なお，思春期早発徴候やその他を主訴に紹介される例についての変化はなかった。（図2）。

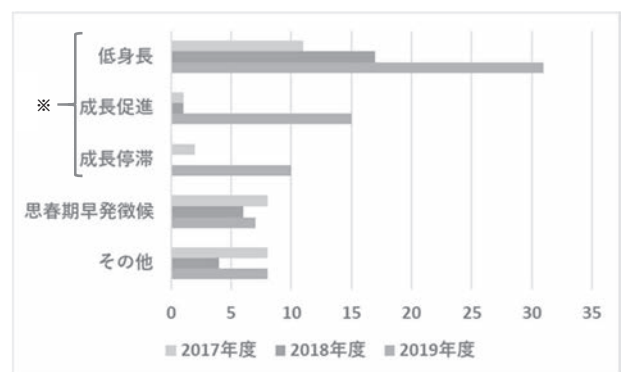
主な診断は，特発性低身長，成長ホルモン分泌不全性低身長，中枢性思春期早発症，思春期遅発症，低身長思春期初来，橋本病などであった。2019年度ではラトケ嚢胞や22q11.2欠失症候群，神経性食思不振症も1例ずつみられた（表3）。

また，大村市基準を用いると，受診推奨児の割合が23.3%から4.6%まで減少し，受診推奨児人数は2140人から422人に減った（表4，5）。そのうち当院小児科内分泌外来を受診した児の転帰を表6に示した。思春期早発症，思春期遅発症，成長ホルモン分泌不全性低身長の順で多く，このうちの約半分にあたる15名に治療が開始された（表6）。

【図 1】紹介数の比較



【図 2】紹介理由（主訴）の内訳



※成長に関わる主訴

【表 3】診断数の比較

	2017年度	2018年度	2019年度
特発性低身長	2	3	13
GHD	0	2	4
中枢性思春期早発	3	4	15
思春期早発傾向	0	2	5
思春期遅発	7	7	12
低身長思春期初来	1	4	6
早発乳房	6	0	1
橋本病	1	0	4
Basedow病	2	1	0
SGA性低身長	0	1	0
2型糖尿病	1	0	0
肥満	1	1	1
ラトケ嚢胞	0	0	1
22q11.2欠失症候群	0	0	1
Turner症候群	1	0	0
神経性食思不振症	0	0	1
正常	3	1	4

GHD: growth hormone deficiency

SGA: small-for-gestational age

【表 4】対象児童数と自動抽出成長異常対象児童数

	対象児童	成長異常群
小学生	6261人	1128人 (18.0%)
中学生	2931人	1012人 (34.5%)
合計	9192人	2140人 (23.3%)

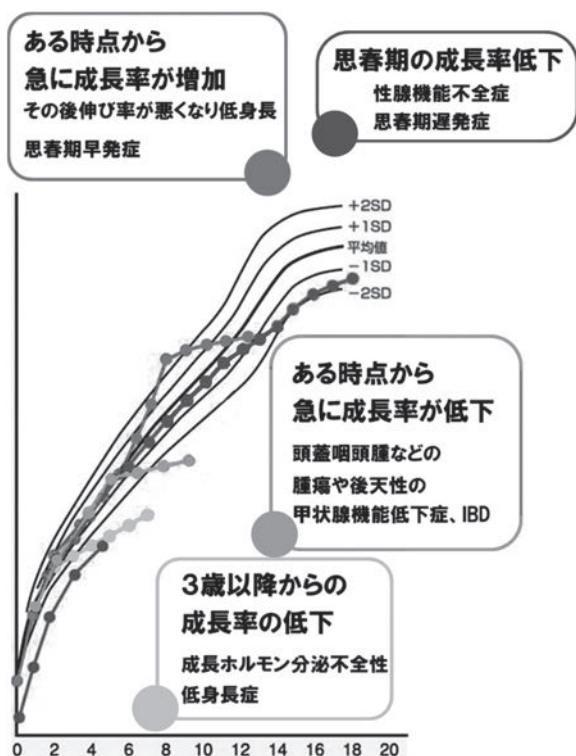
【表 5】自動抽出プログラムと大村市基準の比較

	受診推奨 小学生	受診推奨 中学生	合計
自動抽出プログラム	1128 (18.0%)	1012(34.5%)	2140人 (23.3%)
大村市基準	219人 (3.5%)	203(6.9%)	422人 (4.6%)

【表 6】精密医療機関に紹介となった児の転帰

疾患	合計	治療あり	治療なし
GHD	4	4	0
思春期早発	10	6	4
思春期遅発	8	2	6
低身長思春期発来	4	1	3
特発性低身長	2	0	2
正常	1	0	1
22q11.2欠失症候群	1	1	0
ラトケ嚢胞	1	1	0
合計	31	15	16

【図 4】成長障害をきたす疾患の例³⁾



D. 考察

成長曲線健診とは、「日本学校保健会」推薦の「子どもの健康管理プログラム（平成 27 年度版）」（以下、自動抽出プログラム：表 1）を利用した健診であり、今まで“点”のみでしか評価されていなかった児童の成長が“線”で評価されるようになった。これにより、今まで見逃されがちであった成長率に異常をきたす疾患、例えば、図 4 に示したような、ある時点から急に成長率が増加する思春期早発症、成長率が徐々に低下する性腺機能低下症や思春期遅発症、ある時点から急に成長率が低下する脳腫瘍や甲状腺疾患、炎症性腸疾患などが学校保健の現場から早期診断できるようになった。

しかし、軽度の肥満や体質による思春期の遅い早いなど経過観察で良い例も該当し、予想以上に多くの児童が成長異常群として抽出されることとなった。大村市の 2019 年度を例にとると、表 5 のように小学生 18%、中学生 35% が該当し、総数では 2140 人となった。これら全てを精査するのは現実的に不可能であった。また、専門機関に紹介あるいは経過観察とするかは養護教諭や学校医に一任されており、判断に困る例も多かった。その結果、2017 年度はほとんど受診につながらなかった。それらを改善するために小児科医を含めた成長曲線委員会を組織して、児をさらにスクリーニングすることにした。自動抽出プログラムで抽出された成長曲線を一枚一枚委員会で判読し、さらに大村市独自の基準（表 2）で絞り込むといった取り組みである。その運用が本格的に開始された 2019 年度の紹介者数はその前の年度と比較し 2 倍以上となり有意な増加となった。増加分のほとんどが低身長、成長促進、成長停滞など成長に関する紹介であり、成長曲線が積極的に活用されていることがみてとれる。低身長といった点のみの評価でなく、成長促進や成長停滞など、成長曲線を実際にみないと気づけない主訴での紹介受診も増加していた。これらは、大村市成長曲線委員会からだけでなく、開業医からの紹介も含まれており、成長曲線が日々の診療の中に根付いてきていると推測された。

2019 年度において、思春期早発症の 15 例中 10 例、成長ホルモン分泌不全性低身長の 4 例すべては大村市成長曲線健診委員会からの診断であった。これら疾患は、二次性徴が進行してから治療開始では十分な効果が望めないため早期診断が重要になる。男児の思春期の始まりは精巣容量が 3-4ml になった時点、女児では乳房の腫大からであるが、家族や一般小児科

医では発見や判断が難しく、診断が遅れることも多い。この点で成長曲線から読み取れる成長障害は客観的な指標となり、早期発見・早期介入に寄与していると考えられる。

その他、成長曲線委員会から紹介となった児で、小児内分泌科医の診察により 22q11.2 欠失症候群の診断につながった例や、ラトケ嚢胞の発見に至った例もあった。全国的にも成長曲線健診から胚細胞腫や萎縮性甲状腺炎、Basedow 病、Turner 症候群などと診断された例も報告されており有用性が高まっている。

2019 年度の自動抽出プログラムでの受診勧奨児数は先述の通り小中学生の 23.3%にあたる 2140 人となった。約 4 人に 1 人が対象者となり学校健診として成立していなかったが、大村市基準の導入により受診勧奨児は小中学生の 4.6%にあたる 422 人まで減少させることができた(表 5)。しかし、専門医療機関の受診を推奨する要精密者は 120 人(すでにフォロー中の児を除くと 96 人)いるが、実際に専門医療機関を受診したのは 31 人とまだまだ少ない。422 人のうち、医療機関を受診しなかった児や開業医のみでフォローされた児も多く、健診の精度は現時点では評価できていない。しかし、専門医療機関で精査された児の約半数に何らかの治療が開始されており、この健診が成果を上げ認知されてくるに従い受診も増加すると期待している。

もう一つの問題点として、低身長を合併するような症候性肥満はスクリーニングできているものの、単純性肥満が予測される群(表 1: ⑥⑦)はマンパワー不足から介入できていないことがあげられる。糖尿病や肝機能障害の合併など治療や専門的な指導が必要な例もあるが、上記の群も抽出すると小児内分泌外来新患枠の半年分が埋まってしまうと予想されるため、現状では学校やかかりつけ医に頼らざるを得ない。新型コロナウイルス対策でのステイホームにより肥満がさらに増えているといわれており、今後の改善が待たれる。

本研究では症例数が限られており、今後も継続して検討を行い、さらなる症例の蓄積・解析が望まれる。

E. 結論

成長曲線による学校健診の開始後は紹介数や診断数の変化はほとんどなかったが、大村市独自の判定基準で二次スクリーニングを行った結果、比較的効率良く抽出が出来た。

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

- (1) 浦川 立貴, 和泉 啓: 大村市における成長曲線を用いた学校健診に対する取り組み. 第 210 回日本小児科学会長崎地方会. 長崎, 2020. 12. 6.

<参考文献>

- 1) 伊藤善也, 加藤則子, 立花克彦, 他: 小児慢性特定疾患治療研究事業において採用された身長基準に準拠した 2000 年度版「標準身長表」および「標準成長曲線」. 小児科診療 2005;66:1343-1351.
- 2) 村田光範: 成長評価における成長曲線の有用性と身体計測. 小児保健研究 2014;73: 647-652.
- 3) 神崎晋: 成長を評価する-新しい成長曲線の意味するもの. 小児内科 2017; 49: 182-186.

当院 NICU における volume-targeted ventilation 使用時の予後に関する検討

小児科・医師 吉岡 佐千佳

研究要旨：【目的】 VTV (volume-targeted ventilation) の有用性を検討する。【方法】 当院で出生し NICU に入院した在胎 23 週から 26 週の超早産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、当院での VG (volume guarantee) ありの群は VG なしの群と比較して、SGA/LFD (OR:19.928 ; 95%CI:2.689-148.397 ; P=0.003), ステロイド全身投与 (OR:59.686 ; 95%CI:5.081-701.131 ; P<0.001) 実施数が多く、ステロイド吸入 (OR:0.004 ; 95%CI:0.000-0.045 ; P=0.004) 実施数が少なかった。転帰としては、経鼻酸素投与期間 (OR:0.964; 95%CI:2.669-45.283; P=0.001) の短縮と晚期循環不全 (OR:0.032; 95%CI:0.003-0.309 ; P=0.003) の減少がみられた。【結論】 VG ありの呼吸管理を実施した群はそうでなかった群と比較し NICU 入院中の合併症を減らす可能性がある。

(共同研究者)

濱口 陽, 末永英世, 宮副祥一
山崎一美, 青木幹弘, 田中茂樹

A. 研究目的

VG (volume guarantee) とは従圧式換気、時間サイクル式換気、定常流式換気および従量式換気の利点を併せ持った複合的換気様式で、一回換気量を指標にした従圧換気モードのひとつである。人工呼吸器管理による過剰な換気量・換気圧による肺障害の予防や、自動ウィーニングを目的として利用されている。Cochrane review によると、新生児に対する VG も含めた VTV (volume-targeted ventilation) は死亡や慢性肺疾患、気胸、低 CO₂ 血症、人工呼吸器管理期間、脳室周囲白質軟化症、重度の脳室内出血の発生において、通常の従圧式換気法と比較して有意にその発生を減じたと報告されている。ただ、本邦では最近の VG に関する報告はまだ少ない。当院 NICU でも超低出生体重児における VG の有用性を検討したいと考え、本研究を計画した。従来行っていた SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation) や HFOV (high frequency oscillatory ventilation) 管理と近年行っている AC (assist/control) + VG (volume guarantee) 管理とで予後にどのような差が生じたか検討する。

B. 研究方法

種類・デザイン：後向き観察研究

実施期間：倫理委員会承認～2021 年 1 月 31 日

調査対象：

＜期間＞2007 年 1 月 1 日～2020 年 12 月 31 日

＜選択基準＞

- ① 在胎週数 27 週未満 (23～26 週)
- ② 人工呼吸器管理を行った児
- ③ 期間内に出生しかつ修正 36 週となった児

＜除外基準＞

- ① 退院時死亡
- ② 先天奇形
- ③ データ欠損

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

方法：

診療録より以下の項目について調べ、検討した。統計学的分析に関しては 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 Mann-whitney の U 検定を行った。また従属変数を VG あり/なしとし、独立変数を性別、SGA/LFD、重症絨毛膜羊膜炎、出生前リンドロン投与、抜管時体重、経鼻酸素投与期間、ステロイド吸入、ステロイド全身投与、利尿剤投与、ドキサブラム投与、最高 FiO₂, CLD36, 未熟児網膜症、晚期循環不全とし、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。

検討項目：

<周産期情報・母体背景>

- ・入院年
- ・出生体重
- ・多胎
- ・SGA/LFD (small for gestational age/light for date) (胎児発育不全)
- ・Apgar score 1分値/5分値
- ・母体年齢
- ・羊水過少
- ・胎児機能不全
- ・病理学的絨毛膜羊膜炎 (grade0-4)
- ・重症絨毛膜羊膜炎 (grade2-4)
- ・出生前 Mg 製剤投与
- ・在胎週数
- ・性別 (female)
- ・経膈分娩
- ・母体喫煙
- ・前期破水
- ・常位胎盤早期剥離
- ・出生前リンデロン投与

<児治療情報>

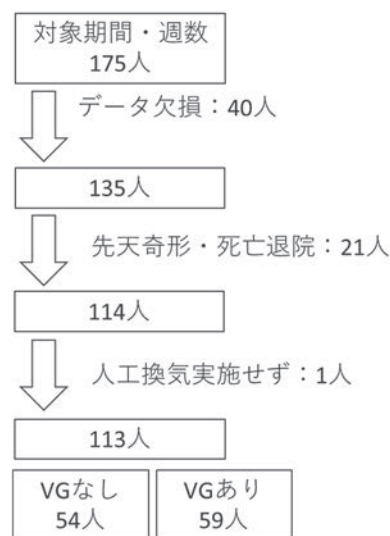
- ・蘇生時人工換気
- ・呼吸窮迫症候群
- ・人工換気開始日齢
- ・抜管時修正週数
- ・n-CPAP 期間 (nasal-continuous positive pressure)
- ・HFNC 期間 (High-flow nasal cannula)
- ・経鼻酸素投与期間
- ・入院時異常 WBC 数 (<5000/>15000/ μ L)
- ・ステロイド吸 (Fluticasone Propionate)
- ・ステロイド全身投与 (Hydrocortisone)
- ・ステロイド全身投与開始 $\leq$ 14 日
- ・ステロイド投与期間
- ・利尿剤使用
- ・一酸化窒素吸入
- ・蘇生時 S-TA 投与
- ・蘇生時以外 S-TA 投与
- ・人工換気日数
- ・抜管時体重
- ・入院時培養陽性
- ・入院時 CRP (mg/dL)
- ・Dexamethasone 使用
- ・ドキサプラム使用

<児合併症>

- ・アシドーシ (pH<7.24)
- ・最高 FiO₂
- ・重症 CLD (grade2-4)
- ・壊死性腸炎
- ・敗血症
- ・重症脳室内出血
- ・晩期循環不全
- ・脳室周囲白質軟化症
- ・肺高血圧
- ・低 CO₂ 血症 (pCO₂>35mmHg)
- ・CLD36 (grade0-4)
- ・気胸
- ・症候性動脈管開存症
- ・脳室内出血 (0-4)
- ・重症脳室内出血
- ・未熟児網膜症
- ・気管切開
- ・在宅酸素療法

C. 研究結果

調査対象期間に入院し修正 36 週を迎えた児は 175 人であったが、人工呼吸器設定や血液ガス検査結果に関しての情報が、2010 年よりカルテに記録されるようになったため 2010 年以前の症例 40 人をデータ欠損として除外した。さらに、先天奇形・死亡退院の 21 人、入院期間中に人工呼吸器管理を行わなかった 1 人を除き、113 人が解析対象となった。VG なしは 54 人、VG ありは 59 人であった。(下図)



なお、欠損データ数の多かった蘇生時最高 FiO₂、臍帯血ガス値、母体ウレアプラズマ検査、ステロイド総投与量、母乳栄養、退院後の経過 (再入院、喘息発症、1.5 歳/3 歳の DQ) の項目は、適切な統計学的解析が行えないと判断し、今回の主な検討項目からは除外することとした。

背景：

診療録から集めたデータを VG なし/ありで検討した。性別 (女性)、多胎、SGA/LFD、重症絨毛膜羊膜炎、母体ステロイド投与、全身ステロイド投与、ドキサプラム投与、未熟児網膜症の頻度が VG ありの群で有意に高かった。抜管時体重、HFNC 期間、経鼻酸素期間、最高 FiO₂、CLD36 grade、晩期循環不全は VG あり群で有意に低かった。(table. 1)

【table. 1】

<周産期情報・母体背景>	全体	VGなし (n=54)	VGあり (n=59)	p
入院年 (median [IQR])		2012.00 [2011.00,2013.00]	2017.00 [2015.00,2018.00]	0.000
在胎週数 (median [IQR])		25.00 [24.00,26.00]	25.00 [24.00,26.00]	0.788
出生体重 (median [IQR])		680.00 [612.50,809.50]	700.00 [585.00,792.75]	0.507
性別 (female) (%)	63	26 (48.1)	37 (62.7)	0.019
多胎 (%)	7	0 (0)	7 (11.9)	0.009
SGA/LFD (%)	24	7 (12.0)	17 (28.8)	0.040
経分娩 (%)	35	15 (27.8)	20 (33.9)	0.887
Apgar score 1分値 (median [IQR])		4.00 [2.00,5.00]	3.50 [2.00,5.00]	0.625
Apgar score 5分値 (median [IQR])		6.00 [5.00,7.00]	6.00 [5.00,7.00]	0.130
母体年齢 (median [IQR])		32.00 [28.25,35.00]	30.00 [27.00,34.00]	0.611
母体体重 (%)	13	6 (11.1)	7 (11.9)	0.900
羊水減少 (%)	15	8 (14.8)	7 (11.9)	0.644
前置臍帯 (%)	35	15 (27.8)	20 (33.9)	0.497
胎児循環不全 (%)	37	18 (33.3)	19 (32.2)	0.898
常位胎盤早期剥離 (%)	15	5 (9.3)	10 (16.9)	0.229
病理学的胎毛膜羊膜炎 (graded-I) (median [IQR])		2.00 [1.00,3.00]	1.50 [0.00,3.00]	0.314
胎頭学的異常も脳干腫大 (%)	69	30 (55.6)	39 (66.1)	0.020
出生前Mg投与 (%)	55	25 (46.3)	30 (50.8)	0.629
出生前アンモニオン投与 (%)	74	30 (55.6)	44 (74.6)	0.034
<児背景>				
出生時入下換気 (%)	107	52 (96.3)	55 (93.2)	0.389
新生児S-A吸与 (%)	98	42 (77.8)	52 (88.1)	0.181
呼吸器過度換気 (%)	76	38 (70.4)	38 (64.5)	0.500
追加S-TA投与 (%)	36	17 (31.5)	19 (32.2)	0.934
人工換気開始1日 (median [IQR])		0.00 [0.00,0.00]	0.00 [0.00,0.00]	0.628
人工換気1日 (median [IQR])		41.50 [38.00,55.00]	41.00 [30.00,54.00]	0.266
抜管時呼吸回数 (median [IQR])		31.00 [30.00,32.00]	31.00 [29.00,32.00]	0.340
抜管時肺量 (median [IQR])		989.00 [906.25,1167.00]	946.00 [812.00,1095.00]	0.032
u-CAPAP期間 (median [IQR])		23.00 [12.00,30.75]	30.00 [16.00,37.00]	0.130
HNLC期間 (median [IQR])		0.00 [0.00,0.00]	0.00 [0.00,0.00]	0.002
終鼻酸素投与期間 (median [IQR])		32.50 [15.00,56.25]	0.00 [0.00,6.25]	0.000
入院時末末WBC数 (%)	55	22 (40.7)	33 (55.9)	0.107
入院時CRP (mg/dL) (median [IQR])		0.02 [0.02,0.02]	0.02 [0.02,0.02]	0.001
入院時培養陽性 (%)	3	3 (5.6)	0 (0)	0.106
ステロイド吸入 (%)	65	53 (98.1)	12 (20.3)	0.000
ステロイド全身投与 (%)	74	78 (57.9)	46 (78.0)	0.004
ステロイド全身投与開始44日 (%)	76	5 (9.3)	77 (45.8)	0.000
ステロイド吸入期間 (median [IQR])		48.00 [37.00,57.00]	55.00 [34.75,70.75]	0.424
Decanilium使用 (%)	15	10 (18.5)	5 (8.5)	0.116
利尿剤使用 (%)	35	24 (44.4)	11 (18.6)	0.003
ドキサゾラム使用 (%)	29	9 (16.7)	20 (33.9)	0.036
一酸化窒素吸入 (%)	7	3 (5.6)	4 (6.8)	0.560
<児合併症>				
アシドーシス (median [IQR])		5.00 [3.00,6.00]	4.00 [1.00,7.00]	0.234
低CO2血症 (median [IQR])		4.00 [2.25,8.00]	5.00 [2.00,9.00]	0.795
常位胎盤早期剥離 (%)		0.42 [0.25,0.50]	0.33 [0.28,0.40]	0.001
(I)36 (graded-I) (median [IQR])		1.00 [1.00,1.00]	0.00 [0.00,1.00]	0.001
重症肺炎 (%)	17	7 (12.0)	6 (10.2)	0.647
気胸 (%)	7	1 (1.9)	6 (10.2)	0.072
肺炎性肺炎 (%)	1	0 (0)	1 (1.7)	0.552
症候性動脈管閉塞 (%)	25	14 (25.9)	11 (18.6)	0.352
敗血症 (%)	22	14 (25.9)	8 (13.6)	0.095
脳室内出血 (I-4) (median [IQR])		0.00 [0.00,0.00]	0.00 [0.00,0.00]	0.418
出生前脳出血 (%)	4	2 (3.7)	2 (3.4)	0.617
胎頭循環不全 (%)	47	28 (51.9)	19 (32.2)	0.034
末梢循環不全 (%)	51	17 (31.5)	34 (57.6)	0.005
胎頭出血白質軟化症 (%)	13	7 (12.0)	6 (10.2)	0.672
気管切開 (%)	5	2 (3.7)	3 (5.1)	0.542
胎盤出血 (%)	3	3 (5.6)	6 (10.2)	0.617
生後脳出血 (%)	21	12 (22.2)	9 (15.3)	0.392

多変量解析：

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、当院でのVG (volume guarantee) ありの群で有意に関連する因子は、SGA/LFD(OR:19.928 ; 95%CI:2.689-148.397 ; P=0.003)、ステロイド全身投与(OR:59.686 ; 95%CI:5.081-701.131 ; P<0.001)、ステロイド吸入(OR:0.004 ; 95%CI:0.000-0.045 ; P=0.004)、経鼻酸素投与期間(OR:0.964 ; 95%CI:2.669-45.283 ; P=0.001)、晚期循環不全(OR:0.032 ; 95%CI:0.003-0.309 ; P=0.003)であった。(table. 2)

	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
SGA/LFD	2.995	0.003	19.978	2.689	148.397
ステロイド吸入	-5.589	0.000	0.004	0.000	0.045
ステロイド定時内服	4.089	0.001	59.686	5.081	701.131
経鼻酸素投与期間	-0.37	0.022	0.964	0.934	0.995
晚期循環不全	-3.447	0.003	0.032	0.003	0.309

D. 考察

当院でのVG (volume guarantee) ありの群はVGなしの群と比較して、SGA/LFD(OR:19.928 ; 95%CI:2.689-148.397 ; P=0.003)、ステロイド全身投与(OR:59.686 ; 95%CI:5.081-701.131 ; P<0.001) 実施数が多く、ステロイド吸入(OR:0.004 ; 95%CI:0.000-0.045 ; P=0.004) 実施数が少なかった。転帰としては、経鼻酸素投与期間(OR:0.964;95%CI:2.669-45.283;P=0.001)の短縮と晚期循環不全(OR:0.032 ; 95%CI:0.003-0.309 ; P=0.003)の減少がみられた。

既知の文献で報告されているVGにより減少するとされる合併症(慢性肺疾患, 気胸, 低CO2血症, 人工呼吸器管理期間, 脳室周囲白質軟化症, 重度の脳室内出血)は今回は有意差を示せなかった。これは検討症例数が少なくこれらの合併症をきたした例がそもそも少なかったことや、入院年による偏りが大きく(VGは主に2014年から実施例が多かった)、患者背景や呼吸管理以外の治療方針に関しても2群間で差が大きかったことが影響していると考えられた。また今回減少がみられた晚期循環不全は脳室周囲白質軟化症のリスク因子であり、今回は検討項目から外したが将来的な脳室周囲白質軟化症の発生率が下がっている可能性はある。引き続き症例数を集め、退院後の予後に関しても検討を継続していきたい。

E. 結論

当院でのVGの使用は、経鼻酸素投与期間の短縮や晚期循環不全の発生を減らした可能性があった。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

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）
濱田 隆志

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2019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92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（図1）した⁶⁾。

臨床所見、患者背景、栄養状態、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。栄養状態は血性アルブミン、総リンパ球数、総コレステロール値から算出したCOUNUT（Controlling nutritional status）法で評価、骨格筋量はCTにて第3腰椎レベルの腸腰筋断面積（cm²）を身長²の2乗（m²）で除したPMI（Psoas muscle mass index）で評価、日本肝臓学会によるサルコペニア判定基準を参照（図2）した。

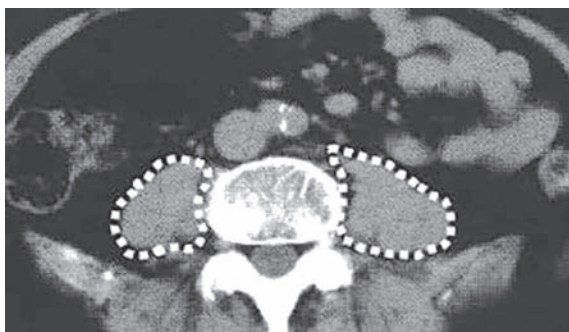
（検討項目）

- ・患者背景（年齢、性別、BMI、既往歴）
- ・臨床所見（診断）
- ・栄養状態
- ・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

図1. CT値による脂肪肝の定義



図 2. 第 3 腰椎レベルの腸腰筋断面積



C. 研究結果

92 例中 13 例 (14%) 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。

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栄養状態、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 58/79 例 (73%) 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 92 例の疾患別内訳は膵癌 42 例、胆管癌 34 例、乳頭部癌 16 例、脂肪肝発生率は膵癌では 6/42 例 (14%)、胆管癌では 4/34 (12%)、乳頭部癌では 3/16 (19%) 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関連しない。

Table 1. 患者背景

	脂肪肝(n=13)	非脂肪肝(n=79)	p
年齢(歳)	69(46-80)	71(49-87)	N.S.
性別(男/女)	5/8	50/29	N.S.
BMI	22.6(18.1-27.1)	20.7(16.0-33.0)	N.S.
術前サルコペニア(有/無)	3/10	43/36	N.S.
術前栄養不良(有/無)	6/7	33/46	N.S.
術前減黄処置(有/無)	9/4	50/29	N.S.
膵硬度(軟/硬)	8/5	47/32	N.S.
膵再建(膵胃/膵空腸)	10/3	49/30	N.S.
手術時間(分)	367(291-491)	379(242-730)	N.S.
出血量(g)	740(175-1,660)	520(45-5,130)	N.S.
術後膵液瘻(有/無)	0/13	7/72	N.S.
術後膵酵素剤内服(有/無)	10/3	58/21	N.S.

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 山下万平, 黒木 保, 竹井大貴, 古賀洋一, 濱田隆志, 平山昂仙, 米田 晃, 徳永隆幸, 山之内孝彰, 竹下浩明, 前田茂人: 膵頭十二指腸切除術後の脂肪肝発症リスク因子の検討. ポスターセッション;膵臓-周期術管理 3, 第 121 回日本外科学会定期学術集会. 千葉, 2021. 04. 08-10. (Web).

<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.

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年度に廃用症候群リハ料にて算定した100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、重回帰式は $BI \text{ 総利得} = -23.218 + 2.402 \times BMI$ となった。重相関係数（R）は.322、決定係数（R²）は.104、自由度調整済み重相関係数は0.95となった。このことから、入院中における廃用症候群患者にとってBMIの数値が低値よりも高値のほうが日常生活動作の改善が期待できることが示唆された。

（共同研究者）

吉永 龍史，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年度（2018年4月1日から2019年3月31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273例のうち、適格基準および除外基準を満たした100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入院前より明らかにADLの低下が認められた、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】研究フローチャート（ ）内は対象者数

【表 1】解析対象者の背景

全対象者(n=100)		
年齢(歳)		78.0[18,99]
性別(%)	女	61(61.0)
診療科(%)	総合診療科	46(46.0)
	形成外科	15(15.0)
	肝臓内科	12(12.0)
	外科	9(9.0)
	その他	18(18.0)
基礎疾患分類(%)	消化器系	27(27.0)
	腎尿路生殖系	14(14.0)
	循環器系	10(10.0)
	感染症・寄生虫症	9(9.0)
	その他	50(50.0)
手術(%)	あり	35(35.0)
運動麻痺(%)	あり	7(7.0)
入院前の生活(%)	自宅	85(85.0)
	施設	11(11.0)
	病院	4(4.0)
転帰(%)	自宅	45(45.0)
	施設	7(7.0)
	病院	48(48.0)
BI前合計		20[5.45]
BI後合計		55[30.80]
BI総利得		20[-20,100]
BMI		21.4±3.9
廃用発症日数		5[0,120]
入院日数		24[8,201]
リハ処方までの日数		6[1,65]
リハ日数		9[2,60]
リハ単位数		12[2,256]
総蛋白		6.3±1.0
アルブミン		3.1±0.8
ヘモグロビン		11.5±3.1
C反応性蛋白		1.64[0.01,41.03]
白血球		8.1[1.7,27.7]
GNRI		86.7±15.5
平均値±標準偏差, 中央値[最小値-最大値]		
BI: Barthel Index, BMI: Body Mass Index		
GNRI: Geriatric Nutritional Risk Index		

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、栄養指標および転帰の5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、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(10点自立、

5点部分介助、0点不可)、移乗(15点自立、10点見守り、5点介助、0点不可)、整容(5点自立、0点介助・不可)、トイレ動作(10点自立、5点介助、0点不可)、入浴(5点自立、0点介助・不可)、移動45m(15点独歩自立、10点見守り軽介助、5点車いす自走、0点不可)、階段昇降(10点自立、5点介助、0点不可)、更衣(10点自立、5点介助、0点不可)、排便自制(10点自立、5点時に失禁、0点不可)、排尿自制(10点自立、5点時に失禁、0点不可)の10項目を、それぞれ自立、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)、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

データの正規性はShapiro-Wilk検定を用いて、正規性があれば平均値±標準偏差、なければ中央値(最小値-最大値)で示した。

統計解析は、スピアマンの順位相関係数を用いた(有意水準 $p>0.05$)。またBI総利得を従属変数、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(ステップワイズ法)を用いた。統計解析には、IBM SPSS Statistics V24.0を使用した。

C. 研究結果

本研究期間中、廃用症候群にてリハを行った患者のうち除外基準に当てはまらなかったのが100例であった。

リハを処方した主治医の診療科は総合診療科46例と最も多く、続いて形成外科15例、肝臓内科が12例、外科9例、その他18例であった。

基礎疾患分類において、消化器系27例と最も多く、続いて腎尿路生殖系14例、循環器系10例、感染症・寄生虫症9例、その他50例であった。

BIの総利得の中央値が20[-20,100]で当院での治療・リハの効果が見られた。

スピアマンの順位相関係数を用いた相関分

析の結果、BI 総利得に着目すると、BMI が $r = .253$ と弱い正の相関関係、廃用発症日数は $r = -.206$ と弱い負の相関関係が確認できた。他の項目にはほとんど相関関係がみられなかった（表 2）。

【表 2】各測定値の基礎統計量と相関係数

	平均値	標準偏差	相関係数 BI総利得
BI総利得			1
BMI	21.41	3.87	.253*
廃用発症日数	9.67	16.50	-.206*
入院日数	36.74	32.36	-.092
リハ処方までの日数	10.04	13.18	-.179
リハ日数	13.84	12.70	-.010
リハ単位数	18.68	27.63	.029
総蛋白	6.30	0.99	-.079
アルブミン	3.10	0.84	-.043
ヘモグロビン	11.45	3.05	.078
C反応性蛋白	5.31	8.27	-.016
白血球	9.20	4.80	.110
GNRI	86.69	15.45	.114

* $P < .05$

デフォルトの β の有意水準が 5%以下であることを変数投入の打ち切り基準としたステップワイズ法による回帰分析を行った結果、モデル 1、すなわち、1 つの独立変数投入段階で変数投入が打ち切られ、 R は .322、 R^2 は .104 であった。モデル 1 の BMI の 1 変数を投入した回帰式の分散分析の F 検定の優位確立は .001 と 1% 水準で有意であった。BI 総利得を β の t 検定の有意水準が 5%以下で説明することができたのは、BMI ($\beta = .322$, $p = .001$) だけであった。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、および GNRI は、これらの回帰式に投入したとしても β の t 検定の有意水準が 5%以上あり、BI 総利得を有意に説明することが出来なかった。重回帰式は $BI \text{ 総利得} = -23.218 + 2.402 \times BMI$ となった（表 3）。共線性の統計量（VIF）は 1.000 であり、多重共線性の問題はないと考えられる。

【表 3】重回帰分析の結果

	β	p
BMI	.322	.001
廃用発症日数	-.163	.089
入院日数	.042	.687
リハ処方まで	-.120	.212
リハ日数	.127	.209
リハ単位数	.093	.353
総蛋白	-.129	.185
アルブミン	-.104	.284
ヘモグロビン	.028	.780
C反応性蛋白	-.014	.891
白血球	.052	.595
GNRI	-.129	.284

D. 考察

本研究結果より、以下の 3 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 27.0%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、先行研究では感染症並びに寄生虫症 16.1%と 2 番目に多く、本研究の腎尿路生殖系 14%と異なるものとなった。本研究除外基準に該当した 173 例と対象者 100 例を上回っていることが先行研究とは異なる結果につながっていると考える。今後は除外基準も診療科、ならびに基礎疾患分類コードをまとめ、データに反映すべきであり、長崎医療センターにおける廃用症候群に関する特性を明確にできるものと考ええる。後藤らは基礎疾患コードごとの廃用評価が必要であると述べている⁶⁾。今後、診療科、ならびに基礎疾患別で分類化したのちに各々分析することでより廃用症候群の特性が確認できるものと考ええる。

2 つ目は表 2 と表 3 に示されたように、BMI から BI 総利得への標準偏回帰係数は .001 水準で優位な係数であった。岡本らは、回復期リハビリテーション病棟において、BMI と年齢を各々 3 群に分け、ADL の変化量を確認したところ、肥満、ならびに高齢者の BMI 低値である患者に比べ、BMI の標準値群のほうが優位に ADL の改善が見られたと報告している⁷⁾。本研究においては年齢、ならびに BMI の群分けを行わなかった。近年、肥満人口の増加に伴い、肥満患

者に運動療法を実施する機会は増えている。一般的に肥満に対しては、健康的側面、二次障害予防的側面から減量が推奨される。先行研究のように BMI 18.5kg/m²未満を Underweight 群、BMI 18.5kg/m²以上、25 kg/m²未満を Normal weight 群、BMI 25kg/m²以上を Overweight 群の 3 群に分類にすることで先行研究同様に 18.5kg/m²以上、25 kg/m²未満の患者が優位に ADL の改善をすることは本研究でも可能性がある。改めて、ADL の改善指標となる BI 総利得と BMI が正の相関関係について再考をしなければならない。

3 つ目は BI 総利得の改善が見られた。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介入における 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⁸⁾。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⁹⁾。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、今回症例数が予定の 120 例に届かず、対象患者のデータ欠損が影響している。廃用症候群をリハにて算定する際、介入前後での ADL 評価が必須になっていることから改めて診療報酬内容に合わせて日々の臨床に努める必要がある。今後は、年齢、BMI での群分け、診療科、ならびに基礎疾患別に分類化したのちに各々再検討する必要がある。

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、BI 総利得と BMI の正の相関関係が確認できたことから、BMI の値が高いと日常生活動作再獲得に関与することが示唆された。このことから、入院中において早期離床だけでなく、体重・栄養状態を把握することが ADL 改善に求められる。

F. 研究発表

1) 論文発表

未作成

2) 学会発表

- (1) 米澤武人, 吉永龍史, 中川真吾, 熊谷謙治: 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。(口演) 第 74 回国立病院総合医学会 2020.10.17-11.14. (Web).

<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, SENSA I, 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) 後藤亮平, 他: 廃用症候群についての文献的考察—包括的評価指標作成に向けて—. 高齢者ケアリング学研究会誌 3(1):16-28, 2012
- 7) 岡本梢, 他: 回復期リハビリテーション病棟における栄養管理について. Journal of The Japan Dietetic Association 63(1):25-31, 2020
- 8) 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
- 9) 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 42(10), 2005

高度救命救急センターで人工呼吸器管理となった患者における 歩行自立の予測因子の検討

リハビリテーション科・理学療法士 吉永 龍史

研究要旨：本研究目的は、高度救命救急センターにおいて人工呼吸器管理となった重症患者の退院あるいは転院時の歩行自立に影響を与える予測因子を検討すること、および歩行自立群と非自立群の健康関連 QOL・精神機能の相違について明らかにすることとした。対象は、48 時間以上連続して人工呼吸器装着患者とした。方法は、救命センター入室中、退室時および自宅退院・転院時の 3 つの時期に運動機能等を前向きに評価した。歩行自立は、45m 以上平地歩行自立の可否を追跡した。その結果、対象患者が連続 10 例で歩行非自立群は 60% (6/10 例) であった。単変量解析において、歩行非自立群は入院前要因が高齢と Performance Status 悪化、救命センター退室時が四肢筋力低下、基本動作能力低下に有意差を認め、健康関連 QOL も有意に低下していた。よって、歩行自立を予測するためには、入院前と入室中の両者の運動機能評価が重要であることが示唆され、歩行非自立患者は QOL 低下に関連するため、歩行自立に向けた早期リハビリテーションの確立が必要である。しかし、対象症例が非常に少なく、今後も症例蓄積に向けて取り組む予定である。

(共同研究者)

富田 浩平, 若山 晃輔, 米澤 武人,
中川 真吾, 山田 成美, 中道 親昭

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 (mechanical ventilation: MV) 装着患者は、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⁾。集中治療領域における早期リハビリテーション (以下、早期リハビリ) は、治療経過中の安静臥床に伴う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)}。早期リハビリの効果として、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⁾。最近、安静臥床による筋力低下に加えて、ICU 入室後 24 時間以内に発生、進行し続ける ICU 獲得性筋力低下 (ICU-acquired weakness: ICU-AW)^{7), 8)}が重症患者の歩行能力および日常生活活動 (activities of daily living: ADL) 回復の障害要因になる^{9), 10)}と報告されている。ICU-AW とは、集中治療領域で管理された MV 管理が必要になるような重症患者に生じる全身の筋力低下で¹¹⁾⁻¹³⁾、その発生率は 25~100%であると報告されている^{14), 15)}。ICU-AW は、重症患者の退院時

に 1/3 に残存しており¹⁶⁾、身体機能および健康関連生活の質 (health-related quality of life: HRQOL) が長期的に障害される¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。入院前の歩行能力を目標とする早期リハビリにおいては、可及的速やかに ICU-AW の発症を評価することが重要である。

歩行自立は、集中治療領域で管理され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^{5), 20), 21)}。集中治療領域で管理された MV 患者の ADL および身体機能の回復には、入室前と入室中の両者の要因が影響する²²⁾⁻²⁵⁾。先行研究によると、入室前の要因として認知機能障害²⁶⁾や加齢による虚弱²⁷⁾が ADL の回復を低下させたと述べられており、入室中の要因として MV 日数²⁸⁾、敗血症²⁸⁾および ICU-AW²⁹⁾が身体機能を低下させたと報告されている。しかしながら、歩行自立の予測因子をこれら両者の要因から早期の身体機能評価を含めて検討された報告はこれまでにない。

一方で、自宅退院や転院時点で歩行自立あるいは歩行非自立患者における HRQOL や精神・心理機能面にどのような違いがあるのかも現時点では不明である。歩行非自立患者の HRQOL や精神・心理面が悪化していた場合、精神・心理的サポートも視野に入れながら早期リハビリを進めていく必要があり、検証する必要があると考えられる。

本研究目的は、高度救命救急センターにおいて人工呼吸器管理となった重症患者の退院あるいは転院時の歩行自立に影響を与える予測因子を検討すること、および歩行自立群と非自立群のHRQOL・精神機能の相違について明らかにすることとした。

B. 研究方法

1. 対象

対象は、2020年10月5日から2021年2月4日までの4か月間に高度救命救急センター（救命センター）に入院した連続患者とした。適格基準は、①48時間以上連続してMVを装着とした。除外基準は、①年齢<18歳、②入院前に歩行困難、③救命センター入室3日以内、④入院前からMVを装着した患者、⑤脳血管障害、⑥脊髄損傷、⑦院内死亡、⑧下肢荷重免荷が生じる脊椎・骨盤・下肢骨折とした。

2. 倫理的配慮

本研究は、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学系倫理委員会を承認後（承認番号：20091001）、当院の倫理委員会の承諾を受けて実施した（承認番号：2020087）。

対象者へのインフォームド・コンセントは、まず救命センター入室中に家族から代諾者として書面で同意を取得、その後、救命センター退室時およびMV離脱後に本人へ書面で同意を得る手続きを行った。

3. 方法

研究デザインは、前向き観察コホート研究であった。調査方法は、理学療法士が患者の家族から同意取得後に救命センター入室中、救命センター退室時および自宅退院・転院時の3つの時期に評価した。また、患者の臨床情報（基本情報、治療、経過など）について調査した。

救命センター入室中は、理学療法士が患者の家族と面接を行い、入院前のADL状況を聴取した。聴取した内容は、身体機能をperformance status (PS)、フレイルの有無をclinical frailty scale (CFS)、ADLをBarthel Index、簡易栄養状態評価表（Mini Nutritional Assessment-short form: MNA-SF）、認知機能障害を地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメントシート（Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System: DASC-21）を評価した。

救命センター退室時は、理学療法士が運動機能評価を実施した。四肢筋力は、握力、Medical

Research Council sum score (MRC-ss)、基本動作能力はfunctional status score for the ICU (FSS-ICU) を評価した。

自宅退院・転院時は、理学療法士が自己記入式あるいは面接方式でHRQOLをMOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) 質問票と精神機能である抑うつ症状についてベック抑うつ質問票（Beck Depression Inventory: BDI-II）を実施した。

すべての患者は、医師の安静度に合わせてベッド上関節可動域練習、端坐位、起立・足踏み、歩行器およびスタンド歩行練習といった早期リハビリが実施された。

4. アウトカム測定

4-1. 歩行自立

主要アウトカムである歩行自立は、理学療法士がリハビリ中に「45m以上平地歩行の可否（補装具の使用は可、車椅子、歩行器は不可）」が可能になるか否かを随時観察した²⁹⁾。歩行が自立するまでの時間は、MV挿管日から歩行自立までの日数とした。入院中までに歩行自立できなかった患者は、自宅退院・転院時点まで追跡した。

4-2. 入院前の認知機能障害（DASC-21）

DASC-21は、観察法によって認知機能と生活機能障害を包括的に評価できる認知症の総合アセスメントであり、0（認知機能異常なし）から56（重度認知機能障害）点の値の範囲をとる。認知機能障害は、31点以上で有とした³⁰⁾。測定は、DASC-21判定システムの使用権を得た理学療法士が家族あるいは患者から面接で評価した（修了番号:CG0005-U000514-20200729）。

4-3. ICU-AWの診断

ICU-AWは、四肢筋力評価であるMRC-ss<48点で有とした。MRC-ssは、四肢すべての3つの筋群を0（四肢麻痺）から60（正常な筋力）点の範囲の値を示す。評価する筋群は、肩外転、肘屈曲、手背屈、股屈曲、膝伸展、足背屈であった。MRC-ssは、これら手法に精通した理学療法士が2回測定を行った。1回目と2回目の間には24時間以上空けて2回の最大値を代表値とした。測定方法は、意識レベルが清明かを判断するためStandard 5 Questionを用いた。

「目を開けられますか/閉じられますか」、「私を見てください」、「舌を出せますか」、「頭をうなずけますか」および「眉毛を引き上げられま

すか」の5つのうちすべてが可能だった場合に筋力評価を施行した³¹⁾。ICU-AWは、48点未満で有とした³¹⁾。

4-4. 握力

握力測定機器は、デジタル握力計ジャマー型（アズワン社、MG-4800）を用いた。測定方法は、経験豊富な理学療法士が患者を車いす座位および端坐位で肘90度屈曲位とし、最大握力を測定した。代表値は、左右どちらかの最大値とした³²⁾。

4-5. 基本動作能力（FSS-ICU）

FSS-ICUは、基本動作能力の5項目について0（全介助）から35（完全自立）点の値の範囲をとる。5項目は、寝返り、起き上がり、端坐位、立ち上がりおよび歩行である。測定は、理学療法士がリハビリ実施中に全項目を2回測定し、その最大値を代表値とした³³⁾。

4-6. HRQOL（SF-36v2 日本語版質問票）

SF-36は、HRQOLを8つの健康概念を測定するため36つの質問項目から成り立つ包括的尺度である。8つの健康概念とは、(1)身体機能、(2)日常役割機能（身体）、(3)体の痛み、(4)全体的健康感、(5)活力、(6)社会生活機能、(7)日常役割機能（精神）、(8)心の健康である。また、8つの下位尺度から3つのコンポーネント・サマリースコアを算出することができる。これらは、「身体的側面のQOLサマリースコア（Physical component summary: PCS）」、「精神的側面のQOLサマリースコア（Mental component summary: MCS）」および「役割/社会的側面のQOLサマリースコア（Role/Social component summary: RCS）」である。今回、3コンポーネントを代表値として算出した^{34), 35)}。なお、本研究ではスタンダード版を用い、使用にあたってライセンスを取得した（登録番号：A-04642-200182）。

4-7. 精神・心理機能（BDI-II）

BDI-IIは、DSM-IVの診断基準に基づく、抑うつ症状の有無とその程度の指標として開発された自記式質問調査票で、0（抑うつなし）から63（重度抑うつ）点の値の範囲をとる。抑うつは、14点以上を有とした³⁶⁾。測定は、理学療法士が質問票の配布あるいは面接で評価した。

5. 統計解析

データの正規性はShapiro-Wilk検定を用い、正規性があれば平均値±標準偏差、なければ中央値（最小値 - 最大値）で示した。

歩行自立の有無による2群間の単変量解析は、正規性の有無で対応のないt検定およびMann-Whitney U testを使用した。カテゴリー変数は、フィッシャーの正確確率検定で比較した。

すべての統計解析には、EZR on R commander (ver. 1.54)を使用した³⁷⁾。いずれも有意水準は、両側5%未満とした。

C. 研究結果

1. MV装着患者

研究期間中、脳血管障害がなく48時間以上MV装着の適格基準および除外基準を満たした患者は、連続10例であった。診断名は、消化器系が胸部食道がん(n=1)、進行膵頭部がん(n=1)、急性膵炎(n=1)、消化管穿孔(n=1)、循環器が急性心不全(n=1)、外傷がフレイルチェスト(n=1)、その他がリチウム中毒(n=1)、壊死性筋膜炎(n=1)、誤嚥性肺炎(n=1)であった。

本研究の観察期間（最小値-最大値）は19.5（8-78）日で、転院あるいは退院までの歩行自立群は、4例（40.0%）、歩行非自立群は6例（60.0%）であった。歩行自立群(n=4)の診断名は、胸部食道がん、リチウム中毒、急性心不全、急性膵炎であった。自宅退院は3例（30.0%）であり、うち全例が歩行自立していた。救命センター在室日数の中央値は9（3-30）日で当院在院日数は25（11-78）日であった。

2. 歩行自立群と非自立群の2群間比較（表1）

2群間の比較の結果は表1に示す。有意差を認めた項目は、入院前の要因が、年齢(p<0.05)、PS (p<0.05)の2要因であった。入院中～救命センター退室時までの入室中の要因は、握力(p<0.05)、ICU-AW(p<0.01)、FSS-ICU(p<0.05)、の3項目であった。

退院・転院時における歩行自立群と非自立群の精神機能の比較の結果、2群間の間に抑うつは有意差を認めなかった(p=0.13)。また、2群間におけるHRQOLの比較の結果、歩行非自立群は、PCS (p<0.05)とMCS (p<0.05)のみ有意に低下していた。

【表 1】 高度救命救急センターにおける人工呼吸器 48 時間以上の生存患者の歩行自立群と歩行非自立群の 2 群間比較

		全対象者(n=10)	歩行自立群(n=4)	歩行非自立群(n=6)	p値
年齢 (歳)		74.5 [29, 91]	56.0 [29, 70]	83.0 [73, 91]	0.011
性別 (%)	女性	4 (40.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	0.571
BMI (kg/m ²)		23.5 [18.4, 28.7]	24.6 [18.4, 28.7]	22.4 [20.0, 26.9]	0.67
診療科 (%)	外科	5 (50.0)	1 (25.0)	4 (66.7)	0.619
	肝臓内科	2 (20.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	
	その他	3 (30.0)	1 (50.0)	2 (33.3)	
診断名 (%)	消化器系	4 (40.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	
	循環器	1 (10.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1
	外傷	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	
	その他	3 (30.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	
既往症	CCI	1 [0, 3]	1 [0, 2]	1 [1, 3]	0.6
入院前身体・認知機能	Performance Status	0.5 [0, 1]	0 [0, 0]	1 [0, 1]	0.014
	フレイル (%)	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0.2
	低栄養 (%)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1
	認知機能障害 (%)	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	0.076
重症度	SOFA	6 [2, 13]	3.5 [2, 13]	8 [3, 9]	0.33
	APACHE II	17.5 [9, 29]	16.5 [9, 21]	20.5 [13, 29]	0.165
手術 (%)		6 (60.0)	1 (25.0)	5 (83.3)	0.19
CHDF (%)		1 (10.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0.4
P/F比		252 [113, 400]	334 [223, 400]	246 [113, 271]	0.136
人工呼吸器日数 (日)		8 [2, 39]	3.5 [2, 9]	10.5 [2, 39]	0.13
鎮静期間 (日)		2.5 [0, 5]	2 [1, 4]	3 [0, 5]	0.45
せん妄 (%)		6 (60.0)	1 (25.0)	5 (83.3)	0.19
筋弛緩薬 (%)		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0.467
ステロイド (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1
高血糖 (%)		4 (40.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	0.524
気管切開 (%)		3 (30.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0.2
救命センター退室時	握力 (kg)	12.2 [1.0, 28.3]	19.7 [18.4, 28.3]	7.1 [1.0, 14.9]	0.01
	MRC-ss (点)	45.5 [22, 56]	53.5 [53, 56]	39 [22, 46]	0.01
	ICU-AW (%)	6 (60.0)	0 (0.0)	6 (100.0)	0.005
	FSS-ICU	23 [5, 32]	30.5 [29, 32]	8.5 [5, 25]	0.01
リハビリテーション	端坐位開始日数 (日)	8 [4, 20]	5 [4, 14]	12 [4, 20]	0.266
	立位開始日数 (日)	8 [4, 20]	5 [5, 14]	14 [4, 20]	0.26
	歩行開始日数 (日)	11.5 [6, 28]	7 [6, 14]	22 [9, 28]	0.042
	リハ実施日数 (日)	11 [0, 41]	8 [0, 13]	27.5 [4, 41]	0.136
	リハ総単位数 (単位)	12.5 [0, 142]	10.5 [0, 14]	42 [6, 142]	0.109
精神機能	BDI-II	25.5 [1, 42]	16.5 [1, 35]	28 [23, 42]	0.146
	抑うつ	8 (80.0)	2 (50.0)	6 (100.0)	0.133
SF-36	PCS	33.8 [15.3, 55.8]	41.7 [34.8, 55.3]	23.4 [15.3, 32.7]	0.021
	MCS	45.0 [37.0, 72.3]	45 [42.4, 49.4]	48.0 [37, 72.3]	0.773
	RCS	42.7 [11.2, 61.5]	51.3 [34.6, 61.5]	27.9 [11.2, 50.8]	0.043
観察期間	歩行自立までの日数 (日)	19.5 [8, 78]	12 [8, 15]	50 [15, 78]	0.014
転帰 (%)	自宅	3 (30.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0.033
救命センター在室日数		9 [3, 30]	4.5 [3, 10]	19 [3, 30]	0.109
在院日数 (日)		25 [11, 78]	21 [11, 26]	50 [15, 78]	0.109

中央値 [最小値-最大値]

BMI: body mass index, CCI: charlson comorbidity index, SOFA: sequential organ failure assessment, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, CHDF: Continuous hemodiafiltration, P/F: PaO₂/F_iO₂, MRC-ss: Medical Research Council sum score, ICU-AW: intensive care unit-acquired weakness, FSS-ICU: The Functional Status Score for the ICU, BDI-II: Beck Depression Inventory, SF-36: MOS 36-Item Short-Form Health Survey, PCS: Physical component summary, MCS: Mental component summary, RCS: Role/Social component summary

D. 考察

本研究結果から、歩行非自立群は60% (6/10例)であった。単変量解析において、歩行非自立群は入院前要因が高齢とPSの悪化、救命センター退室時要因が握力低下、ICU-AW発症、基本動作能力低下に有意差を認めた。また、自宅退院・転院時点におけるHRQOLのうちPCSとRCSが有意に低下していた。しかし、精神機能である抑うつには有意差を認めなかった。

1. 歩行自立の予測因子について

本研究における退院・転院時の歩行非自立群は、60%であった。Watanabeらによると、MV48時間以上を対象としたICU患者の歩行非自立の割合は、36.4%であった²⁹⁾と報告されている。本研究結果は、先行研究と比較して歩行自立の割合が低かった。これらの相違は、当院の対象患者が先行研究と比較して高齢であったことに加え、リハビリにおける離床プロトコルが標準化されていないため、早期離床が遅延したことが起因している可能性がある。Watanabeらは歩行非自立群が重症度を示すAPACHE IIスコア24点で端坐位開始が中央値6日であった²⁹⁾のに対し、本研究対象者はAPACHE IIスコア20点とやや重症度が低く、端坐位開始が12日であった。また、当院においてはICUのような2:1看護の集学的な治療室でないため一概には比較できないが、これらの要因が歩行自立の低下に寄与した可能性がある。

本研究の歩行自立の予測因子は、入院前要因が高齢とPSの悪化、救命センター退室時の入院中要因が握力低下、ICU-AW発症、基本動作能力低下であった。先行研究において、歩行自立の予測因子は、年齢、せん妄、ICU退室時のICU-AWの3要因であったと報告されている。また、歩行自立の要因について理学療法内容を検討した結果、歩行練習時間であったと報告されている³⁸⁾。一方、歩行自立をアウトカムとした研究ではないが、在宅復帰か転院かの2群間の要因を検討した結果、ICU退室時の基本動作能力低下が転院を予測した³³⁾と報告されている。本研究結果は、対象症例が少ないものの先行研究と同様な結果の傾向を示していた。以上のことから、歩行自立の予測因子は、入院前と入室中の両者の運動機能評価が重要であることが示唆された。特に、救命センター退室時の運動機能評価は、歩行自立との関連項目が多く、今後は多変量解析まで実施し、予測式構築を目指したい。

2. HRQOLと精神機能について

本研究結果より、歩行非自立群は、身体的側面と役割/社会的側面のQOLが有意に低下していた。Puthuchearyらによると、ICU入室した敗血症生存患者の2年間における縦断的なQOL変化について追跡した結果、身体機能の回復の軌跡が遅延していればPCSが長期的に低下していた³⁹⁾ことを報告している。また、48時間以上MV装着患者におけるQOLについて検討した結果、ICU-AW発症は、社会的側面のQOLのみ著しく低下していた⁴⁰⁾と報告している。本研究結果は、先行研究と比較して歩行自立群と非自立群の2群間の比較した報告ではないが、類似した結果であった。今回、QOL測定時期が在院日数である中央値25日であるため、身体機能は比較的回復していない時期であった。歩行非自立患者は、入院中の移動が制限されることで身体的および社会的側面における役割を果たせなかったと推察される。

一方で、精神機能については歩行自立群と非自立群に有意差を認めなかったが、抑うつを示した全患者の割合が80%と高値を示した。先行研究において、BDI-IIにおける抑うつ発症は、ICU入室3か月後に17%存在した²⁴⁾ことを報告している。本研究は、退院・転院時の評価で前述したように1ヶ月程度の測定であった。入院1ヶ月程度の早期の時点においては多くの精神機能低下のMV患者が存在している可能性がある。しかし、本研究は症例数が少ないため今後の傾向を観察していく必要がある。

E. 結論

本研究は、高度救命救急センターにおいて連続48時間以上の人工呼吸器管理となった重症患者を対象に退院あるいは転院時までの歩行自立に影響を与える予測因子を検討すること、および歩行自立群と非自立群のHRQOL・精神機能の違いについて明らかにすることを目的とした。その結果、歩行非自立群は入院前要因が高齢とPerformance Status悪化、救命センター退室時が四肢筋力低下、基本動作能力低下に有意差を認め、PCSおよびMCSのQOLが低下していた。歩行自立を予測するためには、入院前と入室中の両者の運動機能評価が重要であることが示唆され、歩行非自立患者はQOL低下に影響を及ぼし、歩行自立に向けた早期リハビリの確立が必要である。しかし、対象症例が非常に少ないため、今後2年計画で症例蓄積を施行予定である。

F. 研究発表

1) 論文発表

未作成

2) 学会発表

なし

<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 medicine*. 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*. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(1):120-133.
- 3) 高橋哲也, 西田 修, 宇都宮明美ら. 集中治療における早期リハビリテーション 根拠に基づくエキスパートコンセンサス. *日本集中治療医学会雑誌*. 2017;24(2):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. *Critical care medicine*. 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) Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591-1600.
- 8) Batt J, dos Santos CC, Cameron JI, et al. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(3):238-246.
- 9) 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.
- 10) Thomas S, Mehrholz J, Bodechtel U, et al. Effect of physiotherapy on regaining independent walking in patients with intensive-care-unit-acquired muscle weakness: A cohort study. *J Rehabil Med*. 2019;51(10):797-804.
- 11) Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Critical care*. 2015;19:274.
- 12) 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.
- 13) Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU-Acquired Weakness. *Chest*. 2016;150(5):1129-1140.
- 14) De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002;288(22):2859-2867.
- 15) Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, et al. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol*. 2005;252(3):343-351.
- 16) Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Critical care medicine*. 2014;42(4):849-859.
- 17) Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293-1304.
- 18) Pfoh ER, Wozniak AW, Colantuoni E, et al. Physical declines occurring after hospital discharge in ARDS survivors: a 5-year longitudinal study. *Intensive care medicine*. 2016;42(10):1557-1566.
- 19) Dettling-Ihnenfeldt DS, Wieske L, Horn J, et al. Functional Recovery in Patients With and Without Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2017;96(4):236-242.
- 20) Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Critical care medicine*. 2012;40(2):502-509.
- 21) Verceles AC, Wells CL, Sorkin JD, et al. A multimodal rehabilitation program for patients with ICU acquired weakness improves ventilator weaning and discharge home. *Journal of critical care*. 2018;47:204-210.
- 22) Brodsky MB, Huang M, Shanholtz C, et al. Recovery from Dysphagia Symptoms after Oral Endotracheal Intubation in Acute

- e Respiratory Distress Syndrome Survivors. A 5-Year Longitudinal Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(3):376-383.
- 23) Clini EM, Crisafulli E, Antoni FD, et al. Functional recovery following physical training in tracheotomized and chronically ventilated patients. *Respiratory care*. 2011;56(3):306-313.
 - 24) 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.
 - 25) Heyland DK, Garland A, Bagshaw SM, et al. Recovery after critical illness in patients aged 80 years or older: a multi-center prospective observational cohort study. *Intensive care medicine*. 2015;41(11):1911-1920.
 - 26) Ferrante LE, Murphy TE, Gahbauer EA, et al. Pre-Intensive Care Unit Cognitive Status, Subsequent Disability, and New Nursing Home Admission among Critically Ill Older Adults. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(5):622-629.
 - 27) Ferrante LE, Pisani MA, Murphy TE, et al. The Association of Frailty With Post-ICU Disability, Nursing Home Admission, and Mortality: A Longitudinal Study. *Chest*. 2018;153(6):1378-1386.
 - 28) Wilson ME, Barwise A, Heise KJ, et al. Long-Term Return to Functional Baseline After Mechanical Ventilation in the ICU. *Critical care medicine*. 2018;46(4):562-569.
 - 29) 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. *Journal of intensive care*. 2019;7:53-53.
 - 30) Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, et al. Development of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 8-items, a short version of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items, for the assessment of cognitive and daily functions. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(10):1458-1462.
 - 31) Hermans G, Clerckx B, Vanhullebusch T, et al. Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit. *Muscle Nerve*. 2012;45(1):18-25.
 - 32) Karatzanos E, Gerovasili V, Zervakis D, et al. Electrical muscle stimulation: an effective form of exercise and early mobilization to preserve muscle strength in critically ill patients. *Crit Care Res Pract* 2012;2012:432752.
 - 33) Thrush A, Rozek M, Dekkerlegand JL. The clinical utility of the functional status score for the intensive care unit (FSS-ICU) at a long-term acute care hospital: a prospective cohort study. *Physical therapy*. 2012;92(12):1536-1545.
 - 34) Fukuhara S, Bito S, Green J, et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1037-1044.
 - 35) Fukuhara S, Ware JE, Jr., Kosinski M, et al. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1045-1053.
 - 36) Hiroe T, Kojima M, Yamamoto I, et al. Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. *Psychiatry Res*. 2005;135(3):229-235.
 - 37) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):452-458.
 - 38) Thomas, S, Mehrholz J, Bodechtel U, et al. Effect of physiotherapy on regaining independent walking in patients with intensive-care-unit-acquired muscle weakness: A cohort study. *Journal of rehabilitation medicine*. 2019;51(10): 797-804.
 - 39) Puthucherry ZA, Gensichen JS, Cakiroglu AS, et al. Implications for post critical illness trial design: sub-phenotyping trajectories of functional recovery among sepsis survivors. *Crit Care*. 2020;24(1):577.
 - 40) Dettling-Ihnenfeldt DS, Wieske L, Horn J, et al. Functional Recovery in Patients With and Without Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017;96(4):236-242.

心臓リハビリテーションを実施した心不全患者の 1年再入院率に関連するリスク因子の検討

リハビリテーション科・理学療法士 若山 晃輔

研究要旨: 心不全患者の生活指導を充実させ再入院率の低下を図ることは当院心臓リハビリテーションの一つの課題となっている。本研究は心不全患者が再入院の原因となったリスク因子を明らかにすることが目的である。本研究対象は急性心不全もしくは慢性心不全の急性増悪で当院に入院し、心リハ介入した患者 65 例である。方法は心不全患者の再入院率と検討項目の関連を検討するためにCox 比例ハザード解析を行った。その結果、再入院のリスク因子としてCCI (ハザード比 1.88[1.09-3.24], $P=0.023$) が有意な独立因子であった。このことから心不全患者の再入院を予防するためには合併症について情報収集を行い、適切な指導が必要であると考えられる。

(共同研究者)

吉永 龍史, 富田 浩平, 松田 陽平,
於久 幸治

A. 研究目的

厚生労働省の「平成30年人口動態統計の概況」によると2018年1年間の死因別死亡総数のうち、心疾患は死亡数全体の15.3%を占めており悪性新生物に次ぐ2番目に多い¹⁾。心疾患患者の高い再入院率^{2,3)}は、医療経済を圧迫すると言われており社会問題になっている⁴⁾。特に慢性心不全患者の再入院率については、本邦の大規模登録観察研究であるJCARE-CARD研究において退院後6か月以内に27%、1年後は35%で高率であった⁵⁾。このことから、心不全患者の再入院を予防するため当院では入院期に心臓リハビリテーション(以下、心リハ)を実施している。

心リハは、医師、理学療法士、看護師、管理栄養士、薬剤師による多職種連携で病状説明や生活指導を行っている。しかし、指導を行っても再入院患者がいるのが現状であり、現在行っている生活指導の方法について再検討する必要がある。先行研究において再入院を繰り返す心不全患者の実態調査および疾患管理⁶⁾について検討されているが、病院により地域性や患者層、生活背景および心疾患患者への取り組みも異なるため再入院の要因が異なる可能性がある。よって、今後の生活指導の質の向上を図るために、再入院の原因となったリスク因子を明らかにすることが重要である。

また、心リハ処方があった患者に対して、理学療法士1名と看護師1名の体制で心リハを行っているが、循環器内科や心臓血管外科の症

例など多岐にわたっている。現在、リハビリテーション(以下、リハビリ)処方の時期や心疾患患者の歩行開始時期を含め心リハにおける診療実態が不明なままである。今回、患者背景を含めた検討を同時に実施することで、心リハ診療の基礎資料となり、今後の疾患管理の教育などに役立つ可能性が高い。

本研究では、(1)心不全患者の1年後再入院におけるリスク因子について検討すること、(2)心リハ介入した心疾患患者における背景因子を同定することを目的とし、心疾患患者の生活指導を充実させ、再入院の原因を明らかにするため本研究を企図した。

B. 研究方法

1. 対象

本研究対象は2018年4月1日から2020年3月までに急性心不全もしくは慢性心不全の急性増悪で当院に入院し、心リハ介入した患者である。選択基準は①年齢20歳以上、②医師より心リハ処方があった患者とした。除外基準は①退院後当院での継続した診察がない心不全患者、②死亡退院した患者、③研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者とした。

2. 倫理的配慮

当院の倫理委員会の承諾を受けて実施した(承認番号2020065)。

研究についての情報を研究対象者に公開(病院内に掲示又は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。

3. 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。抽出した項目は基礎情報、併存症、冠危険因子、心電図所見、心電図所見、血液所見、服薬状況、心臓超音波所見、リハビリ項目、患者教育、栄養指標の11項目だった。

基礎情報は性別、年齢、BMI (Body Mass Index: 体格指数)、在院日数、転帰 (自宅退院あるいは転院の有無)、基礎心疾患 (虚血性・高血圧性・弁膜症性・不整脈性・心筋症性・その他^{7,8)})、既往歴 (Charlson comorbidity index: CCI)、New York Heart Association (NYHA) 心機能分類、再入院率、再入院までの日数、生活背景 (独居の有無・就労の有無)、入院前歩行状況 (歩行補助具含む)、残存狭窄の有無とした。併存症は陳旧性心筋梗塞、脳血管障害、貧血、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎不全、末梢動脈疾患、認知症、肥満 (BMI>25kg/m²) の有無とした。冠危険因子は高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、飲酒、運動習慣の有無とした。心電図所見は慢性心房細動の有無とした。血液所見はヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP)、アルブミン (alb)、ヘモグロビン (Hb)、推算糸球体濾過量 (eGFR)、血清クレアチニン (Cr) を抽出した。服薬状況は ACE (Angiotensin Converting Enzyme) 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB)、β 遮断薬、利尿薬、抗凝固薬、カルシウム拮抗薬、スタチンの6種類の有無とした。心臓超音波所見は左室駆出率 (Left Ventricular Ejection Fraction: LVEF)、E/e', E/A とした。リハビリ項目はリハビリ開始までの日数、最終歩行距離 (0m・20m・50m・200m・500m) および到達日数、歩行速度、自転車エルゴメーター使用の有無、心配運動負荷試験 (cardiopulmonart exercise testing: CPX) 実施の有無とした。栄養指標は Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI): $(1.489 \times \text{アルブミン(g/L)}) + (41.7 \times \text{標準体重比(\%IBW)})$ を計算した。

4. 統計解析

統計解析は心不全患者の再入院率と検討項目の関連を検討するために、1年再入院率を従属変数 (2区分変数: 再入院群と非再入院群の2群、時間: 1年間で再入院した日数、イベント発生までの時間: 退院日から1年の間で再入院したか否か)、年齢、性別、BMI、CCI、NYHA、GNRI、貧血の有無、歩行速度、最終歩行距離を独立変数とした Cox 比例ハザード解析を用いてリスク因子を抽出した。打ち切りは死亡退院とした。Cox 比例ハザード解析については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変数選択を行った。

【表 1】解析対象者の背景

		全患者 (n=65)
年齢 (歳)		82.5 [73.7, 88]
性別 (%)	男	27 (41.5%)
BMI (kg/cm ²)		21.1 [18.8, 23.7]
CCI		2 [2, 3]
基礎心疾患の有無 (%)	有	64 (98.5%)
高血圧		20 (30.7%)
虚血性心疾患		17 (26.1%)
弁膜症		14 (21.5%)
不整脈		13 (20%)
心筋症性		3 (0.04%)
その他		11 (16.9%)
NYHA		3 [3, 3]
在院日数 (日)		24 [17, 33]
転帰 (%)	自宅	32 (49.2%)
再入院率 (%)	有	15 (23.1%)
再入院までの日数 (日)		46 [32.5, 74]
独居の有無 (%)	有	14 (21.9%)
就労の有無 (%)	有	11 (17.2%)
入院前歩行状況 (%)	独歩	37 (56.9%)
残存狭窄の有無 (%)	有	11 (17.2%)
併存症の有無 (%)	有	51 (78.5%)
陳旧性心筋梗塞		16 (24.6%)
脳血管障害		6 (0.09%)
貧血		21 (32.3%)
慢性閉塞性肺疾患		1 (0.01%)
慢性腎不全		13 (20%)
末梢動脈疾患		3 (0.04%)
認知症		4 (0.06%)
肥満		11 (16.9%)
冠危険因子の有無 (%)	有	65 (100%)
高血圧		53 (81.5%)
脂質異常症		37 (56.9%)
糖尿病		30 (46.1%)
喫煙		7 (0.01%)
飲酒		3 (0.04%)
運動習慣無し		59 (90.7%)
慢性心房細動の有無 (%)	有	33 (51.6%)
alb (g/dl)		3.5 [3.3, 3.9]
BNP (pg/ml)		528 [332, 1391.5]
Cr (mg/dl)		1.2 [0.9, 1.5]
eGFR (mL/min/1.73m ²)		34.4 [29.5, 52]
Hb (g/dl)		11.1 [10, 13.1]
服薬の有無 (%)	有	61 (93.8%)
ACE阻害薬・ARB		25 (38.4%)
β遮断薬		38 (58.4%)
利尿薬		50 (76.9%)
抗凝固薬		27 (41.5%)
カルシウム拮抗薬		24 (36.9%)
スタチン		17 (26.9%)
E/A (cm/sec)		0.8 [0.6, 1.3]
E/e'		19.3 [14.9, 26.3]
LVEF (%)		46.8 [33.2, 59.5]
リハビリ開始までの日数 (日)		7 [5, 10.2]
最終歩行距離 (m)		50 [20, 200]
最終歩行距離到達の日数 (日)		6 [3.5, 9]
歩行速度 (m/h)		25 [19.5, 41]
CPXの有無 (%)	有	2 (3.1%)
自転車エルゴメーターの有無 (%)	有	9 (14.1%)
中央値【四分位範囲】、平均値±標準偏差、人数 (%)		
BMI: Body Mass Index, CCI: Charlson comorbidity index		
NYHA: New York Heart Association, ACE: Angiotensin Converting Enzyme,		
ARB: angiotensin II receptor blocker, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction,		
CPX: cardiopulmonart exercise testing		

C. 研究結果

研究対象 65 例のうち退院後一年以内の再入院群は 15 例 (23.1%), 非再入院群は 50 例 (76.9%) であった (表 2). 結果は CCI (1.88[1.09-3.24], $P=0.023$) の 1 項目が有意な独立変数であった.

【表 2】再入院に影響を与える要因 (n=65)

	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
GNRI	0.95 (0.90-1.03)	0.29
CCI	1.88 (1.09-3.24)	0.023
BMI	0.94 (0.74-1.20)	0.62
NYHA	2.79 (0.34-23.25)	0.34
入院前歩行状況	1.72 (0.44-6.73)	0.44
服薬	0.37 (0.04-3.49)	0.38

GNRI : Geriatric Nutritional Risk Index

CCI : Charlson comorbidity index

BMI : Body Mass Index

NYHA : New York Heart Association

D. 考察

今回の調査では心不全患者の一年間における再入院群と非再入院群に基礎情報である CCI にのみ有意な差を認めた. CCI は生存率に関しての有用性が認められており, 併存症が多く, 高スコアとなると生存率が減少するとされている. 心不全患者において急性増悪となる原因は多岐にわたるとされている. 眞茅らは, 何らかの合併症を有する心不全患者は多く, 心不全患者の生命予後の改善を図るには, 合併疾患の管理も重要である¹¹⁾と述べている. これらのことから心不全管理だけでなく, 合併症についても情報収集を行い, 特に既往歴の多い心不全患者には指導の強化が必要であると考えられる.

1. 本研究の医学的属性について

本邦での大規模登録観察研究⁵⁾において高齢心不全患者の基礎疾患では虚血性心疾患が 32%, 弁膜症は 28%, 高血圧症は 25%であったとしており, 虚血性疾患の割合が高い傾向にある. また心不全増悪における再入院群, 非再入院群を比較した先行研究でも再入院群にて基礎心疾患では虚血性心疾患の割合に有意差を認め高率であった^{12) 13)}. 本研究の心不全患者の基礎心疾患は高血圧 31%, 虚血性心疾患

26%, 弁膜症 21%の順に多く, 先行研究の結果より高血圧患者の割合が多くみられた. 生活環境, 住環境と高血圧有病率の地域差の関連を検討した研究では住環境に基づく歩行習慣の違いが, 血圧有病率の地域差と関係していた¹⁴⁾と報告している. その報告では都市部より地方で高血圧有病率が高く, 1 日当たりの歩数が低くなっていた. 本研究では高血圧の割合が高く, 当院でも運動療法を始めとした高血圧への対策が必要ではないかと考える.

2. 再入院までの期間について

再入院までの期間に関しては, 心不全患者全体における 6 か月, 1 年以内の再入院率についての報告⁵⁾は散見され, 松崎らも様々な合併症を保有する高齢者では塩分・水分の接種や服薬の管理が不良になりやすく, 短期間の間に入退院を繰り返すことが多い¹⁵⁾と述べている. 本研究でも再入院群は最も長くとも半年以内であり, 再入院までの中央値も 46 日と再入院までの期間は短かった. このことから再入院しているような症例は退院後早期, 特に 3 か月間のフォローアップの重要性が示唆され, この期間に外来診療や訪問指導によるモニタリングや自己管理に対する指導, または強化を行うことで, その後の再入院率の改善につながるではないかと考えられる.

E. 結論

本研究から心不全患者の 1 年再入院率のリスク因子として CCI が挙げられた. このことより心不全患者の合併症の把握を多職種で行い, 合併症に合わせた生活指導が重要となる. また本研究では合併症として高血圧を有する割合が多く, 再入院までの期間が短いことが分かった. そのため再入院の予防として, 高血圧への生活指導の充実及び退院後短期間のフォローアップが特に重要だと言える.

今回の研究では当院の心不全再入院患者の特徴を把握することができなかった. そのため今後サンプル数を増やした研究が必要である.

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) 厚生労働省：平成 30 年人口動態統計（確定数）の概況[https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei18/dl/00_all.pdf](2020 年 4 月 25 日閲覧)]
- 2) Ergatoudes C, Thunstrom E, et al: Long-term secondary prevention of acute myocardial infarction (SEPAT)-guidelines adherence and outcome. BMC, Cardio-vasc Disord, 16:226, 2016.
- 3) 渡邊紗都, 八木麻衣子, 他: 外来心臓リハビリテーションは心疾患患者の再入院率を減少させる. 心臓リハビリテーション 21:75-81, 2016.
- 4) 日本心不全学会ガイドライン委員会: 高齢心不全患者の治療に関するステートメント 2016 [http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/Statement_HeartFailure1.pdf](2020 年 5 月 10 日閲覧)]
- 5) Tsutsui H, Tsuchihashi M, et al: Clinical characteristics and prognosis of consecutively hospitalized patients with heart failure in Japan. Rational and Design of Japanese Cardiac Registry of heart failure in Cardiology (JCARE-CARD). Circ J 70:1617-1623, 2006.
- 6) 河野裕治, 粥川知子, 他: 心臓リハビリテーションは慢性心不全患者の長期予後を改善するか? J Jpn Coron Assoc 21:48-52, 2015.
- 7) Yamada S, Shimizu Y, et al: Functional Limitations Predict the Risk of Rehospitalization Among Patients With Chronic Heart Failure. Circulation Journal, 76:1654-1661, 2012.
- 8) 蓮尾拓也, 藤井弥生: A 病院の循環器専門病棟における慢性心不全患者の再入院に関する増悪因子の特徴. 東邦看護学会誌 17(2): 35-43, 2020.
- 9) 日本心不全学会ガイドライン委員会: 心不全患者における栄養評価・管理に関するステートメント. 2018 [<http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/statement20181012.pdf>](2020 年 5 月 10 日閲覧)]
- 10) 筒井裕之, 磯部光章, 他: 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017 年改訂版) pp1-154, 2018.
- 11) 眞茅みゆき, 筒井裕之: わが国における心不全治療の EBM. 総合臨床 58(4):679-683. 2009.
- 12) 田畑稔, 中川晋, 他: 多重ロジスティック解析による再入院する慢性心不全患者の入院期リハビリテーションにおける影響因子の検討. JJCR 13(1):88-91, 2008.
- 13) 佐藤茉由子, 大家辰彦, 他: 心不全に対する急性期リハビリテーション後の再入院に関する因子の検討. JJCR 17(1):143-146, 2012
- 14) 岡壇, 山本美緒, 他: 生活習慣, 住環境と高血圧有病率の地域差(男性)の関連: 都道府県別の特定検診データを用いた解析-PLOS ONE に掲載された英語論文の日本語による二次出版. 運動疫学 19(2):110-7, 2017
- 15) 松崎益徳, 石井正浩, 他: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009 年度合同研究班報告).

心筋血流解析ソフトウェアの特性把握

診療放射線部・診療放射線技師 前田 裕介

研究要旨：心臓核医学検査では心筋血流解析ソフトウェアを用いることで、心機能の評価をおこなっている。当院のガンマカメラ装置に付属されている解析ソフト QGS は、最も代表的なソフトウェアであるが、欧米人をベースに作成されており、体形の異なる日本人の心臓で解析をおこなうと、実際の心機能に対して過大評価傾向にあると報告されている⁽¹⁾。近年、放射性医薬品製剤メーカーから日本人の心臓に合わせた2種類の心筋血流解析ソフトウェア (cardio REPO, Heart Risk View) が提供され、臨床に用いられている。しかし、ソフトウェア毎に心筋の抽出方法が異なるため、LVEF や虚血領域などの結果に乖離が生じる場合がある。LVEF, EDV, ESV について QGS, cardio REPO, Heart Risk View と解析結果の比較を行ない、ソフトウェア間で特性にどのような違いがあるか検討をおこなった。その結果、Small heart 症例のような左室容積が小さい症例では、ソフトウェア間で有意な差がみられた。cardio REPO は輪郭抽出後、左室モデルで補正をおこない、心筋の輪郭を外側に広げる傾向にある。また Heart Risk View は症例ごとに最適なしきい値を自動で選択し、心内膜、外膜の抽出を行うため、QGS より実際に近い抽出ができると考えられる。よって、Small heart 症例においては、QGS に加え、cardio REPO や Heart Risk View の情報を付加することにより、診断能の向上に繋がる可能性が示唆された。今後の課題として、心エコーや心臓 MRI など他のモダリティと心臓核医学検査比較を行ない、特性を把握する必要がある。

(共同研究者)

吉田淳一、太田晃仁、南出哲也、石田隆人
酒本 司、藤本俊史、松尾崇史

A. 研究目的

心臓核医学検査は、安静時及び負荷時の心筋血流イメージングを用いることで、虚血性心疾患における心筋梗塞及び虚血の診断に有用な検査である⁽¹⁻⁵⁾。心筋血流イメージングは、虚血の診断、リスク層別化、心筋バイアビリティ評価、予後評価をおこなうことができるとされている。検査方法については、安静時及び負荷時の心筋イメージングを心筋血流解析ソフトウェアに読み込ませることで心筋を自動で抽出し、Left Ventricular Ejection Fraction (以下:LVEF) や虚血の評価を自動でおこなっている。当院のガンマカメラ装置に付属されている Quantitative Gated SPECT (以下:QGS) は、最も代表的なソフトウェアであるが、海外製のソフトウェアであり、欧米人と体形の異なる日本人の心臓で解析をおこなうと、RI の集積だけで心筋輪郭を決定することが困難な場合があり、実際の心機能に対して過大評価傾向にあると報告が挙げられている⁽⁶⁾。そこで、近年では放

射性医薬品製剤メーカーから日本人の心臓に合わせた2種類の心筋血流解析ソフトウェアが提供され、臨床に用いられている。日本人の心臓をモデルベースに抽出する cardio REPO と AI が心臓の輪郭補正をおこなう Heart Risk View があり、それぞれが優位性をうたっている。これらのソフトウェアは自社製剤使用時に使用が認められており、検査方法は同じではあるが、放射性医薬品によって心筋血流解析ソフトウェアが決まる。心筋の内膜、外膜抽出するアルゴリズムは、各ソフトウェアで異なる。QGS は Fig.1 に示すように心筋の RI の集積に対して、カウントプロファイルを作成し、点線で示す心筋中央面を決定する。この中央面から 65 %カウントが低くなる位置をしきい値として心筋の内膜、外膜を決定している。cardio REPO は、QGS と同様の方法で心筋中央面を決定するが、この心筋中央面から 75 %カウントが低くなる位置をしきい値として心筋の内膜、外膜を判別し、さらに健常者の心筋データから作成したファントムデータ (以下:左室モデル) で補正することで決定している。Heart Risk View は、QGS と同様の方法で心筋中央面を決定するが、心筋中央面から心筋の内膜、外膜を決定するしきい値を AI が自動で選択する。

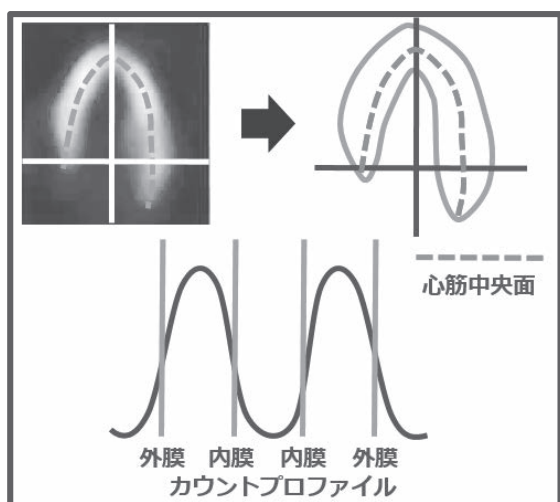


Fig. 1 心筋輪郭抽出アルゴリズム

当院では QGS の解析結果と使用した核種の製剤会社のソフトウェアの解析結果の 2 種類で放射線科医師と循環器内科医師が評価をおこなっている。しかし、前述したようにそれぞれのソフトウェアで抽出方法が異なるため、LVEF や虚血領域などの結果に乖離が生じる場合がある。特に LVEF については、各ソフトウェアがそれぞれ左室拡張末期径 (Left Ventricular End Diastolic Volume 以下: EDV)、左室収縮末期径 (Left Ventricular End systolic Volume 以下: ESV) を異なる心臓の抽出方法で算出し、割合として示しているため、同じ患者の LVEF でもソフトウェア間で差異がみられる。なお、LVEF は下記 (1) 式にて算出される。

$$\text{LVEF} = \text{EDV} - \text{ESV} / \text{EDV} \times 100(\%) \cdots (1)$$

本研究では、心筋血流解析ソフトウェア QGS と放射性医薬品製剤メーカーが提供する心筋血流解析ソフトウェア cardio REPO (富士フィルム富山化学社製)、Heart Risk View (日本メジフィジックス社製) の解析結果の比較を行ない、ソフトウェア間でどのような患者で乖離が生じる場合があるか、新たなソフトの有用性について検討をおこなう。

B. 研究方法

B-1. 対象

研究対象は、西暦 2019 年 4 月 1 日から西暦 2021 年 3 月 31 日までに長崎医療センター核医学検査室にて、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤安静負荷心電図同期心筋血流 SPECT をおこなった患者とする。また、対象除外基準として、心室期外収縮などで心電図同期心筋血流検査の解析が困難と判断した患者とする。

B-2. 方法

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤安静負荷心電図同期心筋血流 SPECT から QGS, cardio REPO, Heart Risk View を用いて心筋の抽出、解析をおこなう。

B2-1. 心機能比較

QGS, cardio REPO, Heart Risk View について、EDV, ESV, LVEF の比較をそれぞれおこなう。ソフトウェア間の比較は、Tukey-Kramer 法により多重比較検定をおこなった。

B2-2. Small heart 症例の ESV 比較

左室内腔が小さい症例では、心筋輪郭を決定することが困難な場合が存在するため、QGS の解析において ESV が 15 ml 以下を Small Heart と定義し⁽⁶⁾、Small Heart における ESV の過小評価の改善がみられるか比較をおこなう。ソフトウェア間の比較は、Tukey-Kramer 法により多重比較検定をおこなった。

C. 研究結果

調査期間において 145 名を対象として調査をおこなった。QGS を基準とした cardio REPO, Heart Risk View について、EDV, ESV, LVEF の box-plot を Fig. 2 に示す。ソフトウェア間で EDV, ESV, LVEF に有意な差はみられなかった。

安静時 SPECT の QGS で ESV が 15 ml 以下を Small Heart と定義した結果、38 例存在した。38 例に対してソフトウェア間で比較した box-plot を Fig. 3 に示す。QGS に対して cardio REPO, Heart Risk View で有意な差がみられた。QGS の平均 ESV 10.08ml に対し cardio REPO の平均 ESV の値は 16.95ml, Heart Risk View の平均 ESV の値は 14.40ml とそれぞれ有意に高くなった。

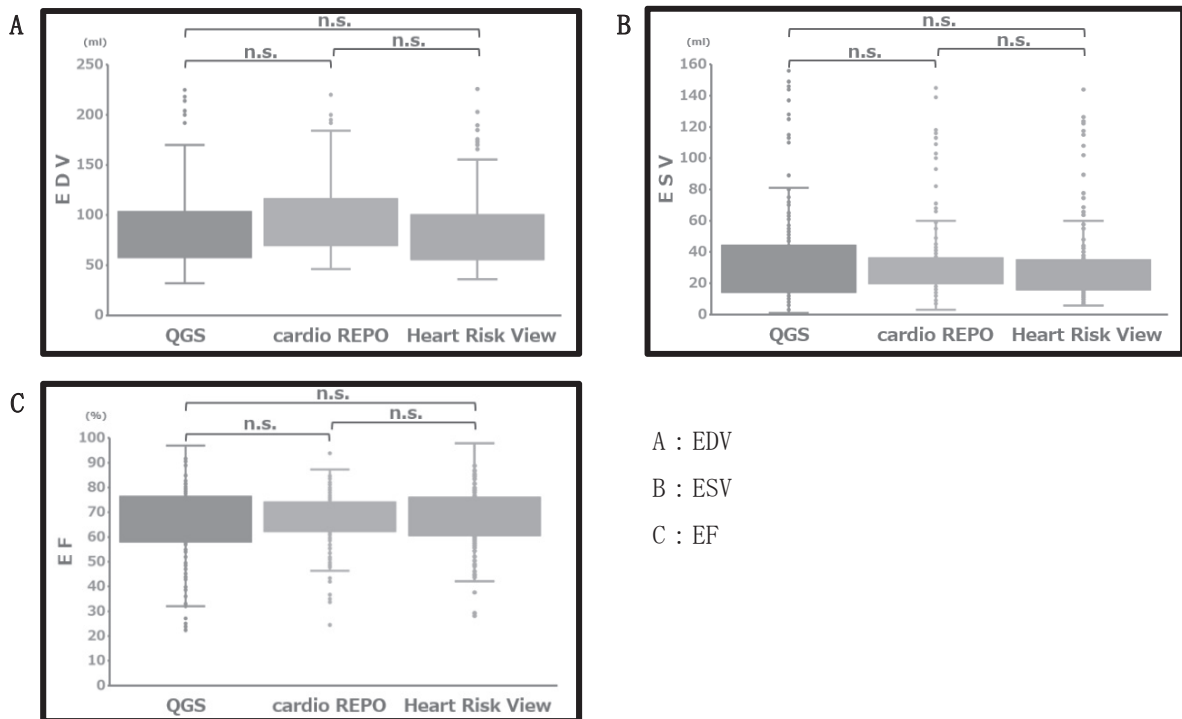


Fig. 2 異なるソフトウェア間の心機能比較

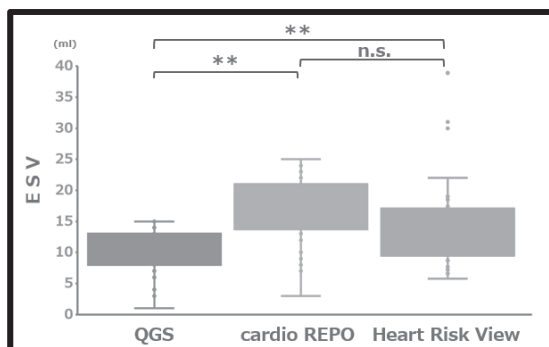


Fig. 3 ESV のソフトウェア間の比較
(Small heart 症例のみ)

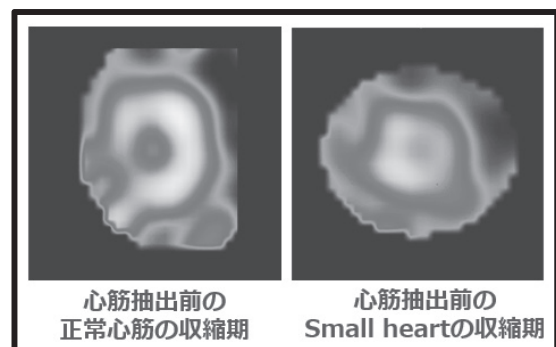


Fig. 4 心筋収縮期の心臓核医学検査の画像

D. 考察

本研究は、心筋血流イメージングで得られた画像データを解析アルゴリズムの異なる3種類の心筋血流解析ソフトで解析、比較をおこない、新たなソフトの有用性について検討をおこなった。3種類の解析ソフトウェアを全体で観察した場合、心機能評価に有意な差はみられなかった。しかし、Small heart 症例のような左室容積が小さい症例に限定してみると、QGSに対して cardio REPO, Heart Risk View それぞれで有意な差がみられた。これは、QGS のアルゴリズムでは RI の集積だけで心内膜、外膜を抽出することにより、内腔がつぶれ過小評価につながったと考える。

心臓核医学検査ガイドラインや丸野らの報告によれば、日本人の心臓の ESV が過小評価されている原因として、日本人の心臓の特徴と心筋イメージングの空間分解能が低いことを挙げている⁽⁶⁻⁸⁾。Small Heart 症例のように、日本人の心臓は左室容積の小さい症例について、QGS は ESV を過小評価し、LVEF が過大評価されている傾向にあるとも報告がされている⁽⁶⁾。QGS は、心筋中央面から 65 % カウントが低くなる位置をしきい値として心筋の内膜・外膜を決定している。そのため Fig. 4 に示すような収縮期において内腔が潰れた症例では、内膜の抽出が困難となる。

一方, cardio REPO は輪郭抽出後, 左室モデルで補正をおこなっており, 山口らによれば, cardio REPO は左室モデルで心筋輪郭の補正をおこなう際に心筋の輪郭を外側に広げる傾向にあると報告がなされている⁽⁷⁾. また, Heart Risk View は, 症例ごとに最適なしきい値を自動で選択し, 心内膜, 外膜の抽出を行うため, QGS より実際に近い抽出ができると考えられる. このため, Small heart 症例においては, QGS に加え, cardio REPO や Heart Risk View の情報を付加することにより, 診断能の向上に繋がると考えられる.

空間分解能については, Fig. 4 に示すように心筋血流イメージは, 心臓を画像化しているのではなく, 心筋に集積した RI を観察しているため, 決して空間分解能が高くない. 撮像時のピクセルサイズを小さくすることで, ある程度の空間分解能の改善は見込まれるが, 決定的な解決策は報告されていない⁽⁸⁾. しかし, 心臓と SPECT 装置の検出器を近くすることで, 空間分解能は改善することができる⁽⁸⁾. 検査の工夫として, 当院では, 心臓と検出器を近くするために, 両腕を挙上し, 検出器の軌道を円軌道ではなく, 体輪郭によって軌道を変える自動近接で検査を行っている. 検査結果に大きく関わる因子の一つのため, 高齢のため腕が上がりにくい患者や, 検査時間中姿勢を保持できない患者では注意が必要である.

今後の課題として, 心エコーや心臓 MRI など他のモダリティと比較をおこない, 特性を把握する必要がある. また検査方法についても, 撮影時間の短縮や両腕下垂での撮影など, 分解能の向上を目的とした検討が今後必要である.

E. 結論

心機能評価について, QGS, cardio REPO, Heart Risk View 異なるソフトウェアの比較し, 特性の把握をおこなった. 日本人に特徴的である Small heart 症例においては, QGS に加え, cardio REPO や Heart Risk View の解析情報を付加することにより, 診断能の向上に繋が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) 令和 2 年度九州国立病院機構放射線技師会西九州地区研修会

<参考文献>

- 1) Beller GA. Acute radionuclide perfusion imaging for evaluation of chest pain in the emergency department: need for a large clinical trial. J Nucl Cardiol 1996; 3:546-549.
- 2) Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. Circulation 2000; 101:1465-1478.
- 3) Gibbons RJ. Technetium 99m sestamibi in the assessment of acute myocardial infarction. Semin Nucl Med 1991; 21:213-222.
- 4) Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, et al. Procedure guideline for myocardial perfusion imaging. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med 1998; 39:918-923.
- 5) Taillefer R. Technetium-99m sestamibi myocardial imaging: same-day rest-stress studies and dipyridamole. Am J Cardiol 1990; 66:80E-84E. 240. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology (1) N Engl J Med 1993; 329: 775-783
- 6) 玉木長良他, 心臓核医学検査ガイドライン, Circulation Journal Vol 69, Suppl. IV 2005; 1125-1202.
- 7) 山口慶一郎他, 3 種類の解析プログラム (QGS, cardioREPO and Heart Score View) の比較, 臨床放射線 61:1127-1134, 2016
- 8) 丸野廣大: 心臓核医学の定量評価の意義. 定量評価の有用性と問題点 The 27th New Town Conference 2002 ; 2. 27 : 54

核医学装置における検出器感度の劣化状態の把握

放射線科・診療放射線技師 太田 晃仁

研究要旨：当院の核医学検査で使用しているガンマカメラは、平成21年に導入され11年が経過した。ガンマカメラの耐久年数は主に10年から15年とされており、経年劣化とともに不具合が多くなることが予想される。装置更新の主な要因となる故障は、検出器部を構成するシンチレータと光電子増倍管（以下：PMT）であることが多く、特にシンチレータは化学的性質により、環境（温度・湿度）の影響を受けやすく、破損や濃度ムラを生じる場合がある。シンチレータの不具合やPMTが破損した場合は、画像に欠損を生じ誤診につながる可能性があるため、検出器の状態を把握する必要がある。メーカーによる定期点検は、6ヶ月に1度実施しているが、期間が長く細かな変動を評価することが難しい。本研究では、ガンマカメラの感度測定（感度均一性、低カウント固有均一性）を毎週おこなうことにより、検出器の経年劣化に伴う傾向を把握し、データ収集の最適な期間を調査することを目的とした。また、高カウント固有均一性の測定には2時間程度の時間を有するため、今回の検討項目は定期点検時のデータを使用し評価をおこなった。結果として、感度均一性、また低カウント固有均一性の変動は少なく毎週測定をおこなう必要性は低いことが示された。一方、高カウント固有均一性では大きな乱れが生じ、補正をおこなう必要があった。高カウント固有均一性は、6ヶ月毎に取得したデータであるが、測定期間を短くすることにより、より微細な変化を認識できると考える。本研究により、適切に環境が保たれている状態であっても、約11年という経年劣化により検出器の乱れが生じることが確認された。測定タイミングは、感度均一性や低カウント固有均一性は毎週の測定で十分に変動を捉えていたが、高カウント固有均一性においては、半年に1回の定期点検では、変動を早期に把握することが困難であることが示唆された。次年度は、高カウント固有均一性のデータを含め1ヶ月の間隔で感度測定をおこない、適切な測定期間の再検討をおこなうこととする。

（共同研究者）

吉田淳一、古川明美、前田裕介、南出哲也、
石田隆人、酒本 司、藤本俊史

A. 研究目的

当院の核医学検査で使用しているガンマカメラは、平成21年9月に導入され11年が経過した。ガンマカメラの耐久年数は主に10年から15年とされており、経年劣化とともに不具合が多くなることが予想される。装置更新の主な原因となる故障は、検出器部を構成するシンチレータと光電子増倍管（Photomultiplier Tube：以下PMT）であることが多い。Fig. 1に示すようにガンマカメラは、放射線源から放出される微量の γ 線をシンチレータにより光信号に変換し、59個のPMTで電気信号に変換をして画像化している。シンチレータは、透明な結晶で構成されており、化学的性質として環境（温度・湿度）の影響を受けやすく、破損や濃度ムラを生じる。シンチレータの不具合やPMT

が破損した場合は、検査で撮像した画像に欠損を生じ、誤った診断につながる可能性がある。

検出器の状態を把握するには、放射線源を用いた測定を実施する必要がある。測定項目は、大きく感度均一性と固有均一性の2つの項目にわけられる。まず、感度均一性としてPMT個々の測定がある。核医学検査では、放射性核種ごとに利用できるエネルギーピークが異なるため、検査で使用する放射性核種のエネルギーピークが装置に正しく取り込まれているか確認する必要がある。エネルギーピークを確認した後、PMTに取り込まれる個々の光子数を計測し、均一性の評価をおこなう。

次に、ガンマカメラの全体の均一性が担保されているか、固有均一性の測定がおこなわれる。固有均一性は、主にシンチレータの評価として用いられる。固有均一性の測定では、有効視野（Useful Field Of View：以下UFOV）と中心視野（Central Field Of View：以下CFOV）の、積分均一性（Integral Uniformity）と微分均一性（Differential

Uniformity) が算出される。UFOV とはガンマカメラの視野全体を示し、CFOV は、UFOV の 75 % に縮小した相似形で、視野の中心部を確認する目的で算出される。積分均一性は、視野全体の均一性の大きな差を見るものである。微分均一性は、一般に再構成画像に影響を与える因子であり、この乱れは単一光子放射断層撮影 (Single Photon Emission Computed Tomography : 以下 SPECT 撮影) でリング状アーチファクトを生じることがある。固有均一性は、低カウント収集 (収集光子数 : 10,000,000 counts) と高カウント収集 (収集光子数 : 200,000,000 counts) の 2 項目を実施する必要がある。

通常、メーカーによる定期点検は、6 ヶ月毎に実施しているため、細かな変動を評価することが難しい。そのため本研究では、ガンマカメラの感度測定 (感度均一性、低カウント固有均一性) を毎週おこなうことにより、検出器の経年劣化に伴う傾向を把握し、データ収集の最適な期間を調査することを目的とする。また、高カウント固有均一性の測定には 2 時間程度の時間を有するため、今回の検討項目では、定期点検時のデータを使用することとした。

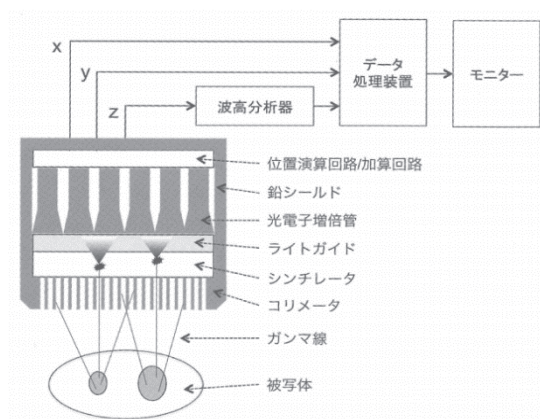


Fig. 1 ガンマカメラの構成

B. 研究方法

1. 使用機器と幾何学的配置

機器は、SIEMENS 社製 Symbia E dual head System を使用し、対となる Detector1 と Detector2 の 2 つの検出器の測定をおこなった。放射線源 (以下: 点線源) は、検査で用いた ^{99m}Tc 放射性医薬品 (以下: ^{99m}Tc) の余りを使用し、約 1 MBq 以下に調整をした。幾何学的配置は、検出器のコリメータを外した状態とし、検出器

間の距離を最大に離し、検出器間の中心に点線源を配置した (Fig. 2)。

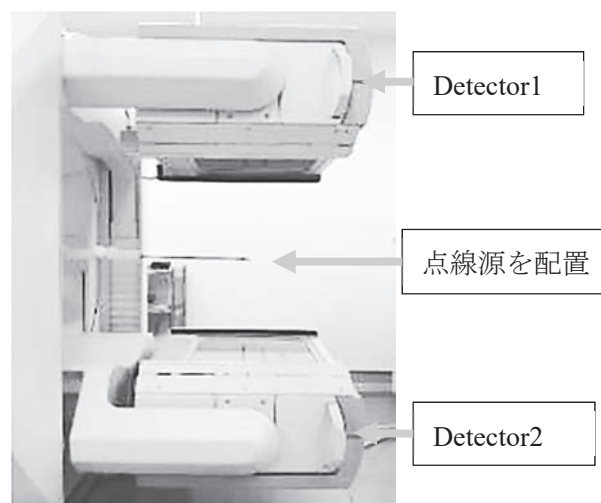


Fig. 2 点線源配置図

2. 測定期間

2019 年 6 月から 2020 年 12 月の 18 ヶ月間毎週のデータ測定をおこなった。また、高カウント固有均一性は、2014 年 12 月から 2020 年 12 月までの定期点検時のデータを使用した。

3. 測定項目

3-1) 室温・湿度測定

メーカーが推奨する装置使用環境 (室温 : 15.5~35.0 °C, 湿度 : 15~80 %) として適切に管理されているか、測定期間中の検査室の室温、湿度の測定をおこなった。

3-2) エネルギーピークの測定 (感度均一性)

点線源を用いて、 ^{99m}Tc のエネルギーピークの測定をおこない、エネルギーピークが正しく取り込まれているか確認をおこなった。許容範囲は、1 %以内とした。

3-3) PMT 個々のデータベースとのズレの測定 (感度均一性)

59 個の PMT に取り込まれる光子数を Detector 1, Detector 2 とともに測定し、データベースからのズレの変動を確認した。許容範囲は 0.7%とした。

3-4) 低カウント固有均一性の測定

Detector 1, Detector 2 の収集カウント設定を 10,000,000 counts とし、低カウント固有均一性のデータを収集した。収集したデータから、UFOV と CFOV の積分均一性と微分均一性

が算出される。積分均一性は UFOV と CFOV の全視野において、最大カウント(Max)と最小カウント(Min)の差をそれらの合計で割った値を百分率で表す (式 1)。

$$\text{Integral uniformity} = \frac{(\text{Max}-\text{Min})}{(\text{Max}+\text{Min})} \times 100 \% \quad (\text{式 1})$$

微分均一性はガンマカメラの x 方向 (行) と y 方向 (列) について、1 行 1 列ずつ隣り合う 5 画素の中で、最大カウントと最小カウントの差とそれらの合計を求め、1 画素ずつずらして 5 画素中の最大最小から微分均一性を百分率で算出する。これを全行列に対して行い、最大の微分均一性を算出する (式 2)。

$$\text{Differential uniformity} = \frac{\text{Largest deviation}(\text{Max}-\text{Min})}{(\text{Max}+\text{Min})} \times 100 \% \quad (\text{式 2})$$

低カウント固有均一性の測定値を用いて、シンチレータの経時的変動の確認をおこなった。

3-5) 高カウント固有均一性の測定

Detector 1, Detector 2 の収集カウント設定を 200,000,000 counts したメーカーによる定期点検時のデータを使用し、高カウント固有均一性の測定値を取得した。測定項目は 3-4) と同様とし、シンチレータの経時的変動の確認をおこなった。

C. 研究結果

1. 室温・湿度の変動

測定期間中の室温は 24.9 ± 0.9 °C、湿度は 43.4 ± 15.3 % であった。メーカーが推奨する許容範囲 (室温: 15.5 ~ 35 °C, 湿度: 15 ~ 80 %) に収まっていた (Fig. 3)。

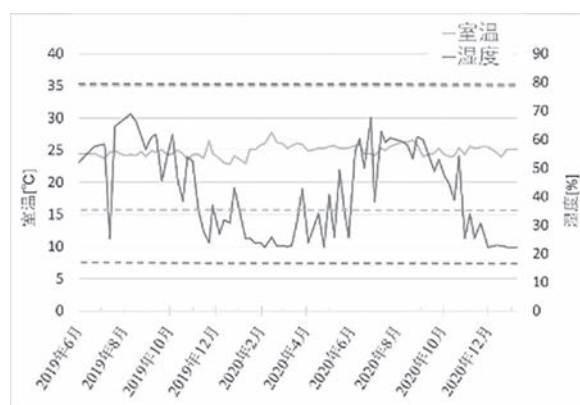


Fig. 3 室温・湿度変動

2. ^{99m}Tc のエネルギーピークの変動

140 keV である ^{99m}Tc のエネルギーピークのズレは, Detector 1 において, -0.43 ± 0.19 %, Detector 2 において, -0.45 ± 0.27 % であり, 許容範囲の 1 % 以内に収まっていた。しかし, Detector 2 に関して測定期間中, 1 回のみ 1.01 % と微量のエネルギーピークのズレが生じた。

3. PMT 個々とデータベースとのズレの変動

データベースと比較し, Detector 1 の PMT において -0.03 ± 0.14 %, 最大で -0.5 % のズレが生じ, Detector 2 の PMT において -0.09 ± 0.14 %, 最大で -0.6 % のズレが生じた。Detector 1, Detector 2 ともに許容範囲の 0.7 % 以内に収まっていた。

4. 低カウント固有均一性の変動

低カウント収集の積分均一性と微分均一性の平均値と経時的变化を Table 1, Table 2, Fig. 4 に示す。いずれもメーカーが定める基準値以内に収まっていた。

5. 高カウント固有均一性の変動

定期点検時の高カウント収集の積分均一性と微分均一性の平均値と経時的变化を Table 3, Table 4, Fig. 5 に示す。また、視覚的評価の経時的变化を Fig. 6 に示す。Fig. 5 より, UFOV の積分均一性の値が Detector 1 において, 2017 年 12 月に基準値を上回っていることが読み取れる。この時点で, Detector 1 の感度補正を実施し, 2018 年は基準値以内に収まったが, 次年度より積分均一性の値が再度上昇した。Detector 2 においても, 2020 年 12 月に基準値を超えたため, メーカーによる均一補正に用いるデータベースの再構築をおこない, 均一補正を実施した。その結果 Detector 1 と Detector 2 ともに基準値以内に収まった。UFOV の微分均一性の値において, 経年経過による上昇は見られるが, 積分均一性より低い値を示し, 基準値以内に収まっていた。CFOV は, 積分均一性と微分均一性においてともに, 基準値以内に収まっていた。

Fig. 6 より, 2017 年から画像辺縁部に均一性の乱れが生じており, 2020 年にデータベース再構築を実施したため, 均一性の乱れが抑えられていることがわかる。

Table 1 低カウント収集による積分均一性
(Integral Uniformity)

		測定値	基準値
Detector 1	UFOV	2.03 ± 0.15	4.3
	CFOV	1.84 ± 1.81	3.3
Detector 2	UFOV	2.12 ± 0.13	4.3
	CFOV	1.75 ± 0.14	3.3

Table 2 低カウント収集による微分均一性
(Differential Uniformity)

		測定値	基準値
Detector 1	UFOV	1.47 ± 0.22	3
	CFOV	1.16 ± 0.08	2.5
Detector 2	UFOV	1.49 ± 0.15	3
	CFOV	1.23 ± 0.07	2.5

Fig. 4 低カウント固有均一性の変動

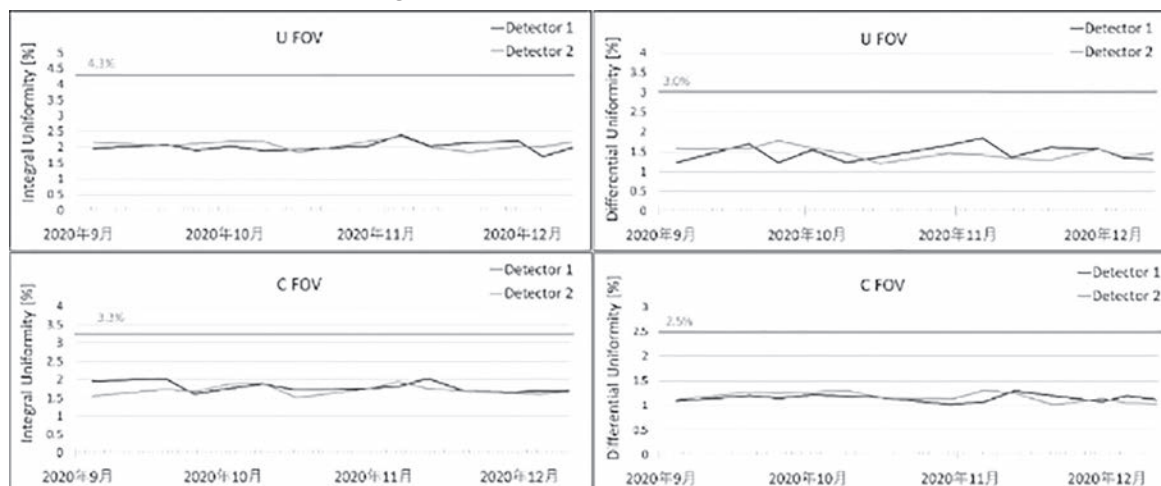


Table 3 高カウント収集による積分均一性
(Integral Uniformity)

		測定値	基準値
Detector 1	UFOV	3.48 ± 0.95	4.3
	CFOV	1.96 ± 0.41	3.3
Detector 2	UFOV	2.93 ± 0.87	4.3
	CFOV	1.91 ± 0.34	3.3

Table 4 高カウント収集による微分均一性
(Differential Uniformity)

		測定値	基準値
Detector 1	UFOV	1.87 ± 0.57	3.0
	CFOV	1.07 ± 0.24	2.5
Detector 2	UFOV	1.58 ± 0.37	3.0
	CFOV	0.92 ± 0.13	2.5

Fig. 5 UFOV, CFOV における高カウント固有均一性の変動

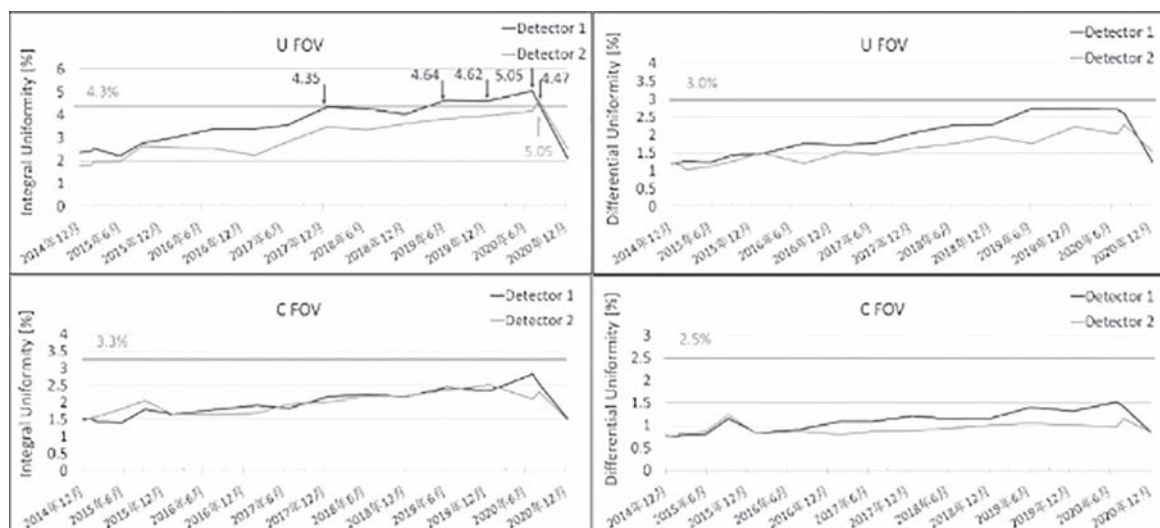
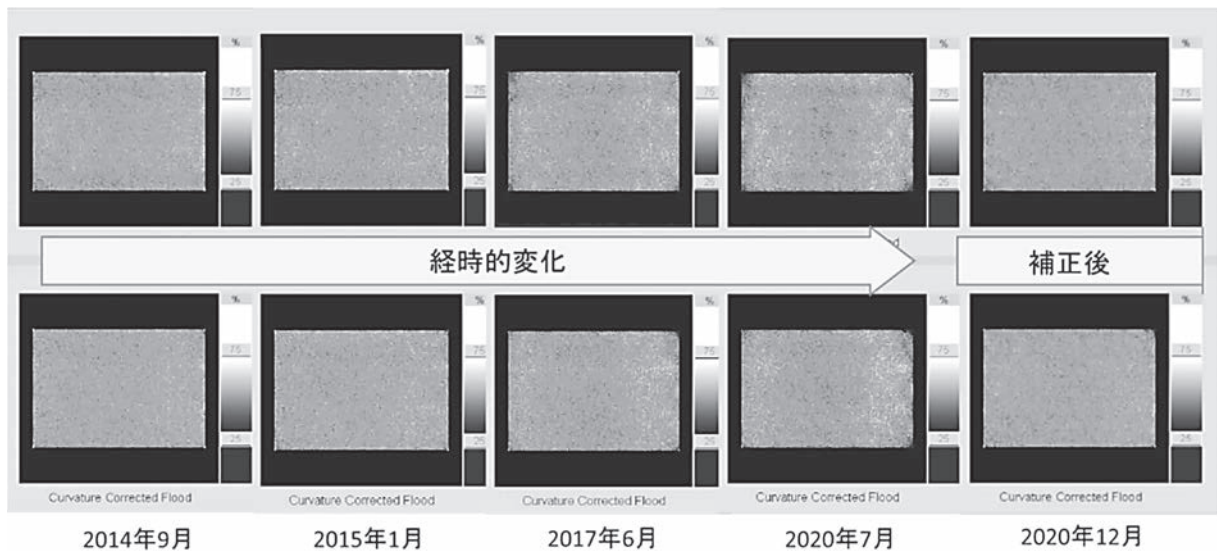


Fig. 6 視覚的評価の経時的変動（上部：Detector 1, 下部；Detector 2）



D. 考察

本研究において、検出器のシンチレータ部に影響を与える室温・湿度は、メーカーが推奨する許容範囲内に収まっており、装置使用環境は適切に管理されていた。

^{99m}Tc エネルギーピークの経時変化は、1 % 以内に収まっていたが、Detector 2 において、1 回のみ 1 % を超える変動 (1.01 %) が生じたが、翌週の測定では 1 % 以内に収まったため、測定誤差の可能性が考えられる。

Fig. 4 より、低カウント固有均一性は、基準値を超える均一性の乱れは生じなかった。これは、臨床画像で用いている均一補正を使用してデータを取得しているため、補正効果により基準値を超えなかったと考えられる。

Fig. 5 より、定期点検時に実施された高カウント固有均一性は、均一性に乱れが生じた。高カウント固有均一性は、均一補正を使用せずにデータを取得している。そのため、画像の乱れが生じやすく、装置の状態を把握しやすいといった特性がある。

Fig. 6 より、高カウント固有均一性の視覚的画像において、画像辺縁部に均一性の乱れが生じていることがわかる。一般にシンチレータは、密閉された状態でガンマカメラに装着されているが、経年劣化によりシンチレータ辺縁部から湿気等が流入し、シンチレータの変色を起こすことで、均一性の乱れを生じると言われており、本データと一致する。また、Fig. 5 の CFOV が UFOV より低い値を示していることも、均一性の乱れが有効視野の辺縁部に見受けられ、中心部を評価する CFOV の範囲外であった

ためと考えられる。

UFOV の積分均一性に乱れが生じ、微分均一性に乱れが生じなかったことは、積分均一性は、視野全体の最大カウントと最小カウントの差をみていることに対し、微分均一性は、隣り合う 5 画素の最大カウントと最小カウントの差を評価しているため、均一性が乱れた部位においてもカウント差が大きくなり、基準値以内に収まったと考えられる。

本研究中、PMT はデータベースとのズレが少ないことに対し、高カウント固有均一性において、均一性の乱れが生じており、シンチレータの経時的劣化が進行していたことが判明した。シンチレータの状態を把握するには、高カウント固有均一性の UFOV の積分均一性を評価することが最も有用であることがわかった。

固有均一性の補正は、200,000,000 counts の高カウント収集データとデータベースとを比較して補正を行っている。本研究データ取得期間中に、高カウント固有均一性とデータベースとで均一補正に限界が生じたため、基準となるデータベースの再構築が必要となり、メーカー協力のもと再構築を実施した。データベースを再構築することで、均一性は担保されたが、シンチレータ自体の経年劣化は変わらないため、繰り返しおこなうことは望ましくない。そのため、この基準データベースの再構築を必要としたタイミングが装置更新のひとつの目安となると考える。

本研究において、高カウント固有均一性は、定期点検時に実施された記録を使用したため、細かな変動を評価することができなかった。

そのため、データ収集の測定期間を短くする必要性が示唆された。しかし、高カウント固有均一性のデータ取得には、必要とする光子数が多いため、データ収集に 2-3 時間程度を要する。これは、臨床の現場において装置の質を保つためには、QC(Quality Control)をおこなう時間を設ける必要がある。そのため、次年度では、高カウント固有均一性を 1 ヶ月の間隔で取得し、検討をおこなう。

E. 結論

本研究期間中、適切に環境が保たれている状態であっても、約 11 年という経年劣化により検出器の乱れが生じることが確認された。測定タイミングにおいて、感度均一性や低カウント固有均一性は、毎週の測定で十分に変動を捉えていたが、高カウント固有均一性は、半年に 1 回の定期点検では、変動を早期に把握することが困難であることが示唆された。次年度は、高カウント固有均一性のデータを含め 1 ヶ月の間隔で感度測定をおこない、適切な測定期間の再検討をおこなうこととする。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

令和 3 年度九州国立病院機構放射線技師会
西九州地区研修会

<参考文献>

- 1) Md. Razibul Hasan, Md. Harunor Rashid Khan1, Md. Rashedur Rahman1, Md. Shohel Parvez1, Md. Rakibul Islam1, Ashoke Kumar PauQuality Control of Gamma Camera with SPECT Systems. International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology, 2017, 6, 225-232.
- 2) 佐々木雅之, 桑原康雄, 2008 : 核医学検査技術学 改定 2. 診療放射線技術選書, 2018, 151-157.
- 3) Siemens MedicalSolutions USA , Inc. : SyngoMI ワークプレイス クイックリファレンスガイド. 2009, 206-215, 226-234.
- 4) Siemens MedicalSolutions USA, Inc. : MI Applications の基本操作 簡易取扱説明書. 3-1-3-11
- 5) 大西英雄, 松本政典, 増田一考 : 放射線技術学シリーズ 核医学検査技術学. 日本放射線技術学会 2002;180-181.
- 6) 渡辺克司, 200 : 放射性同位元素検査技術第 5 版, 診療放射線技術選書, 2000, 102-104

当科における軟部悪性腫瘍の診断・治療の検討

形成外科・医師（レジデント） 井町 賢三

研究要旨：肉腫に代表される軟部悪性腫瘍は、様々な間葉系組織へ分化する悪性腫瘍であり、軟部組織や骨など全身が広くその起源となりうる。しかし、腫瘍全体としては罹患率が非常に低いため、その有効な治療法の確立には課題が多い¹⁾。

今回、2009年から2020年に当科において経験した軟部悪性腫瘍、全22例に対して、疾患分類（WHO Classification of Soft Tissue and Bone 2020）組織悪性度、（FNCLCC grading system^{*1)}）、病期分類（AJCC staging system^{*2)}）を行い、病期別の累積生存率と切除マージンを検討した。

その結果、病期が進行しても当科症例では5年生存率の有意な低下は見られず、切除マージンも有意差は認めなかった。また、他施設との比較においては、他施設では病期進行と共に生存率は有意に低下していたが、当科症例では進行群でも50%以上の5年生存率を維持していた。今後は、従来の切除基準に加えて、術前生検による病期分類、切除マージンの検討が、さらなる予後改善につながる可能性が示された。

（共同研究者）

藤岡 正樹、福井 季代子、野口 美帆
伊東 正博（病理診断科）

A. 研究目的

悪性軟部腫瘍は、その組織型が多彩である反面、それぞれの発生頻度が少ないため、病期分類、予後、治療方針を一元的に決定・評価することは困難であるとされてきた。今回2009年から2020年までの悪性軟部腫瘍19件の病期、切除マージン、予後（累積生存率）を最新疾患分類、Stagingに照らして再評価することで今後の治療の一助となることを目指した。

B. 研究方法

2009年から2020年までに当科で経験した軟部悪性腫瘍22例に関して、2020年に更新されたWHO分類の新疾患概念に基づき、再度症例の分類を行なった。また、その中で病理組織学的調査が可能であった19例に対して、度、臨床病期分類をFNCLCC grading system^{*1)}（表1）、AJCC病理学的組織悪性度診断をFNCLCC grading system^{*1)}（表1）で、臨床病期分類をAJCC staging system 8th Ed^{*2)}

（表2）を用いて行った。なお、AJCC staging system²⁾はFNCLCC grading system³⁾のgradingを採用しており、各症例の組織悪

性度をFNCLCC grading systemで特定した後に、AJCC staging systemに、それを当てはめて臨床病期を決定した。対象の初診時年齢は、2～93歳（平均54.05歳）、性別は男性15例、女性7例であった。病期分類が可能であった19例に関して、それぞれの病期別にKaplan Meier法を用いて、累積生存率を検討した。その有意差はLogrank検定を使用した。また臨床病期別に、手術時の切除マージンに関して、その有意差を検討した。

表1. 病理組織学的分類（FNCLCC grading system）

<u>Tumor differentiation</u>
Score 1: Sarcomas closely resembling normal adult mesenchymal tissue.
Score 2: Sarcomas for which the histological typing is certain.
Score 3: Embryonal sarcomas, undifferentiated sarcomas, and uncertain type.
<u>Mitotic count</u>
Score 1: 0-9/10HPF.
Score 2: 10-19/10HPF.
Score 3: ≥20/10HPF.
<u>Tumor necrosis</u>
Score 1: No necrosis
Score 2: ≤50% tumor necrosis
Score 3: >50% tumor necrosis
<u>Histologic grade</u>
Grade 1: Total score 2,3
Grade 2: Total score 4,5
Grade 3: Total score 6,7,8
HPF: high-power field(×400)

Trojani, M. et al. Int. J. Cancer, 1984

*1 FNCLCC system: French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer grading System

*2 AJCC system 8th: American Joint Committee on Cancer staging system

表 2.

AJCC 8th edition ^b	
T1	Tumor ≤5 cm in greatest dimension
T2	Tumor >5 cm and ≤10 cm in greatest dimension
T3	Tumor >10 cm and ≤15 cm in greatest dimension
T4	Tumor >15 cm in greatest dimension
N0	No regional lymph node metastasis or unknown lymph node status
N1	Regional lymph node metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Stage groups	
Stage IA	T1; N0; M0; G1
Stage IB	T2, T3, T4; N0; M0; G1
Stage II	T1; N0; M0; G2/3
Stage IIIA	T2; N0; M0; G2/3
Stage IIIB	T3, T4; N0; M0; G2/3
Stage IV	Any T; N1; M0; any G
	Any T; any N; M1; any G

C. 研究結果

術後の経過観察期間は7ヶ月～5年であり、局所再発は7例であった。術後化学療法・放射線療法は7例に施行した。2020年までの腫瘍関連死は4例であった。再度、分類を行った22例に関して表3に概念の変更点と共に、その分類結果を示す。

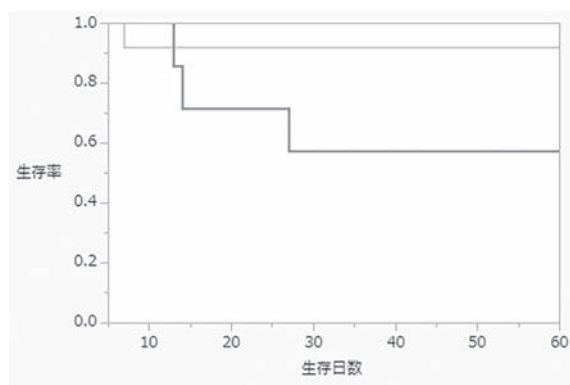
表 3. 腫瘍組織型の内訳

(*MFH: Malignant Fibrous Histiocytoma)

未分化多型肉腫（以前のMFH*）	7例
隆起性皮膚繊維肉腫	4例
平滑筋肉腫	3例
繊維肉腫	1例
血管肉腫	1例
繊維粘液肉腫	1例
横紋筋肉腫	1例
筋線維芽細胞肉腫	1例
脂肪肉腫	1例
悪性 rhabdoid 腫瘍	1例
軟骨肉腫疑い	1例

また病期分類が可能であった19例中、Stage IIIa～IV (AJCC staging system 8th Ed) を High grade とし、Stage Ia～II (AJCC staging system 8th Ed) を Low grade としたところ、それぞれ7例、12例であった。それぞれの累積生存率を検討したところ、臨床病期が進行しても生存率に有意な差は生じなかった。（図1）

図 1. 病期別生存率



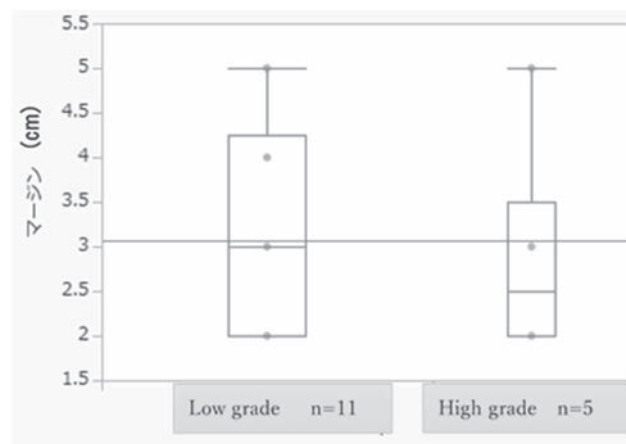
Low grade: Stage Ia～II
High grade: Stage IIIa～IV

p=0.14

また上記に示した悪性度別の手術時切除マージンを検討したところ、有意な差は示されなかった。尚、各病期の内訳はIAが1例、IBが1例、IIが10例、IIIAが3例、IIIBが1例、IVが3例であった。

切除マージンに関しては、切除生検を各群から除いた High grade が5例、Low grade が11例として検討した。（図2）

図 2. 悪性度別切除マージンの比較



中央値

Low grade : 3cm

High grade: 2.5cm

D. 考察

肉腫に代表される軟部悪性腫瘍は、様々な間葉系組織へ分化する悪性腫瘍であり、軟部組織や骨など全身が広くその起源となる。しかし、腫瘍全体としては罹患率が非常

に低いため、有効な治療法の確立には課題が多い。また、その希少性に相反する組織系疾患概念の継続的な変化は、多様な病態を示唆しており、悪性度をはじめとした客観的な評価を困難なものにしている。本邦では、これまで斎藤ら⁴⁾が33例、Hasegawaら⁵⁾が194例等、悪性軟部腫瘍の病理組織学的悪性度、臨床病期と生存率の検討を施行しており、いずれも病期進行ごとの生存率低下を報告している。

また、軟部腫瘍登録一覧表に2006～2010年に登録された悪性軟部腫瘍3685例に関して、TNM staging system(6版)別の5年生存率はstage I 96%, stage II 80%, stage III 63%, stage IV 20%となっており⁶⁾、生存率低下は臨床病期の進行と相関する結果となっている。

今回、病期を検討した当科経験症例19例と斎藤らの33例の5年生存率に関して比較を行った。臨床病期が進んでいないLow gradeでは両施設共に90%の生存率を示したが、病期の進行したHigh gradeでも、当科症例は50%以上の生存率を維持していた。(図3)

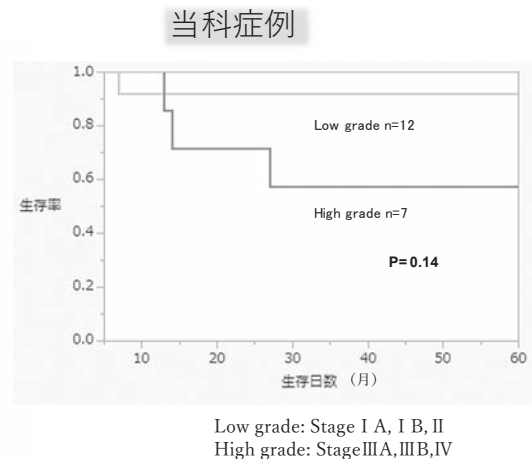
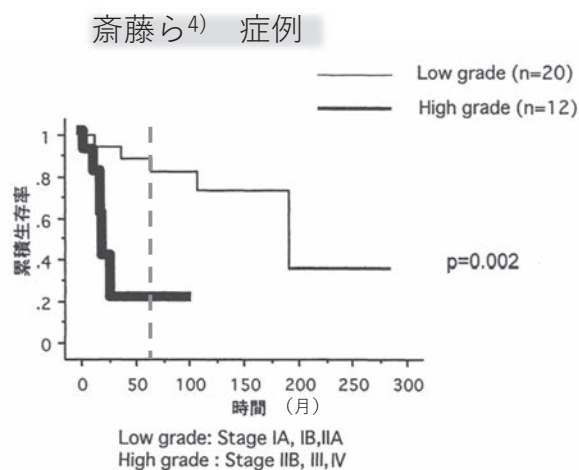
また、病期別の切除マージンの比較においては、有意な差を認めなかった。当科における手術時の切除方針は軟部腫瘍取り扱い規約⁷⁾を規範としており、悪性腫瘍の場合、可能な限り3cmの切除マージンを確保してきた。今回、生存率の検討に関しては、症例数は十分ではないものの、その妥当性は示された。

しかし、臨床病期の進行した高悪性度群に対しても、低悪性度群と同様の切除マージンを適応してきたことも明らかになった。そのため今後は、これまでの方針に加えて、生検時に今回の悪性度分類、病期分類を施行し、高悪性度の腫瘍や病期進行が考えられる症例に関しては初回切除時に、マージン拡大や広範切除を検討することが、更なる予後改善に有用である可能性が示された。

E. 結論

当科で経験した悪性軟部腫瘍に関して病期別 (high grade, low grade) の2群間の5年生存率、切除マージンに有意差は認めなかった。

図3. 他施設との比較検討



* 斎藤典子ら：悪性軟部腫瘍の治療経験 Skin Cancer Vol.21 No2 2006

F. 研究発表

1) 論文発表

作成予定

2) 学会発表

第 30 回形成外科基礎学術集会 (2021. 10)

発表予定

<参考文献>

- 1) Y. Tanzawa, A. Kawai: 軟部腫瘍の分類と頻度 ; 関節外科 32(6):604-611, 2013.
- 2) Amin MB et al (ed). AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed, Springer, Switzerland, 2017.
- 3) Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al: Soft-tissue sarcomas of adults: Study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system; Int J Cancer, 33:37-42, 1984.
- 4) 齋藤典子, 他: 悪性軟部腫瘍の治療経験: FNCLCC Grading System と AJCC Staging System を用いた検討; Skin Cancer Vol. 21 No. 2 2006.
- 5) Hasegawa T, Seki K, Hasegawa F, et al: Differentiated liposarcoma of retroperitoneum and mesentery. Hum Pathol, 31: 717-727, 2000.
- 6) 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍委員会/国立がん研究センター (編), 全国骨・軟部腫瘍登録一覧表 2015.
- 7) 悪性軟部腫瘍取り扱い規約. 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍委員会 2002.

皮膚潰瘍に対するプロントザン®創傷用ゲルの治療効果の検討

形成外科・医師 野口 美帆

研究要旨：バイオフィームは創傷表面に固着し細菌を保護することで、創傷治癒を遅延させる一因となる。プロントザン®創傷用ゲルはバイオフィームの除去効果のある polyhexamethylene biguanide (以下 PHMB) と界面活性剤 betain を主成分とし、創部状態を改善し創傷治癒を早める効果が報告されている。今回当科および A 病院で皮膚潰瘍に対するプロントザン®創傷用ゲルの治療効果を検討する目的で前向き観察研究を行なった。該当症例は 14 名、男性が 3 名、平均年齢 77.9 歳、当院の症例が 6 名、褥瘡が最多で 9 名だった。A 病院の症例で ADL が低い傾向にあり、2020 年の新規褥瘡発生率も有意に高かった。褥瘡症例において最終観察時点で BWAT スコアは平均-4.9pt、創部面積比は平均 0.94 と著明な縮小は見られなかった。今回の検討では褥瘡症例に対するプロントザン®創傷用ゲルの特筆した治療効果は認めなかった。一方で処置内容をプロントザン®創傷用ゲルに変更後、明らかに創部状態が改善した手指潰瘍の 1 症例があり、症例を選別できれば有効な医療材料であると思われた。今後も症例の蓄積と検討が必要である。

(共同研究者)

藤岡正樹、福井希代子、井町賢三

A. 研究目的

創傷は体組織の損傷で、組織の連続性の離断を伴うものを指す。慢性創傷は、一般に 3~4 週間以上の治療を要する創傷を指すことが多いが¹⁾、これらは全身のあるいは局所的な原因により、正常な創傷治癒機転が働かなくなっている²⁾³⁾。その病態により糖尿病性潰瘍、静脈鬱滞性潰瘍、自己免疫性潰瘍、褥瘡などと分類され、治療に難渋することも多い。これらは難治性皮膚潰瘍とも呼ばれ比較的ありふれた疾患であるものの、治療期間が長期に及び、痛みや頻回な創部処置により患者の QOL を下げ、処置を行う介護者の負担を増強し、医療経済を圧迫する疾患である。

創傷表面にはバイオフィーム(生物膜)が存在しており、日常的な洗浄や処置により取り除くことが一般的である。バイオフィームとは細菌および細菌が生成する菌体外粘性多糖体が形成する集合体を指し、創傷床に固着し細菌を保護する働きをするため、創傷治癒を遅延させる一因となっている⁴⁾が、近年の研究では慢性創傷の 90% 以上にバイオフィームが残存しており、通常の生理食塩水や水道水を用いた洗浄では不十分である可能性を指摘されている⁵⁾。これに対して抗菌作用を有する polyhexamethylene biguanide (以下 PHMB) はバイオフィームの除去効果のあ

る抗菌成分であり、PHMB と界面活性剤 betain を主な成分とする創傷用ゲル(プロントザン®創傷用ゲル、ビーブラウン社)が欧米諸国に遅れて 2018 年に本邦でも使用可能になった。

今回は比較的新しく臨床データが少ないプロントザン®創傷用ゲルについて、形成外科で診療している様々な種類の皮膚潰瘍に対する臨床的治療効果を検討することを目的とする。

B. 研究方法

・対象

西暦 2020 年 4 月 1 日から西暦 2021 年 3 月 31 日までに長崎医療センター形成外科または八尾病院形成外科で皮膚潰瘍に対して保存的治療を行う患者

・方法

- ① 研究対象者について、臨床情報(年齢、性別、既往歴、創傷の部位/種類)を診療録より取得する。
- ② 研究対象者について、創部を 1 日 1 回生理食塩水または水道水で洗浄後プロントザン®創傷用ゲルを塗布したガーゼで被覆する処置を行う。

医療従事者、患者、家族、介護者など、適切な処置が可能であると担当医が判断すれば、処置を行う人物は問わない。必要に応じて担当医により処置についての指導を行う。

- ③ 介入開始を day0 とし、day0, day7 (±2),

day14 (±2), day21 (±2), day28 (±2) に下記の評価を行う。観察期間中に上皮化した場合、または退院・転院でフォロー終了となった場合はその時点で評価を終了する。

- ・処置時の創部状態について、Bates-Jensen wound assessment tool (以下 BWAT) を用いて評価を行う。
- ・処置時に創部の長径・短径を測定し、そこから創部の面積 (長径×短径) およびその縮小率を算出する。

C. 研究結果

観察期間内に該当症例は 14 名、うち男性 3 名、当院の症例が 6 名、創傷の分類では褥瘡が 9 例と最多だった。検査値では平均して軽度の貧血と低アルブミン血症を認めた。PS は 8 名が 4、3 名が 3 と ADL が低下している症例が大半だった (表 1)。

患者背景と創傷の詳細 (n=14)

性差(男:女)	3:11	
年齢	77.9±11.6	
病院(当院:A病院)	6:8	
	当院	A病院
創傷の分類		
褥瘡	1	8
植皮脱落后	3	0
静脈鬱滞性潰瘍	1	0
壊死性軟部組織感染症	1	0
検査値		
Hb	10.2±1.96	
Alb	2.7±0.81	
BMI	19.5±3.79	
PS (0:1:2:3:4)	1:2:0:3:8	

表 1. 患者背景

当院と A 病院のデータを比較すると、当院は病床 643 床の急性期病院、A 病院は病床 56 床の地域かかりつけの慢性期病院である。スタッフ数の違いの他、A 病院では形成外科医師が非常勤であることと皮膚排泄ケア認定看護師 (WOC Ns) がいないという違いがあり、2020 年の新規褥瘡発生率を比較すると当院 0.97% に対して A 病院 6.0% と A 病院で有意に高い結果だった (表 2)。

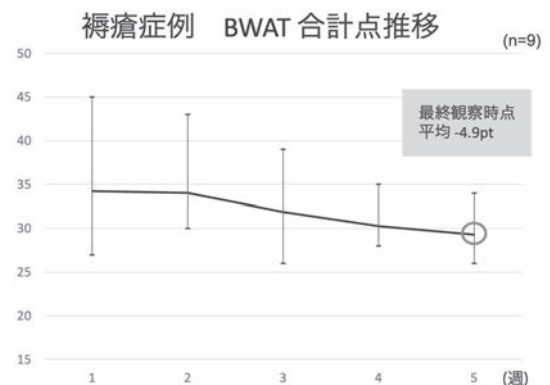
	当院	A病院
病床数	643床	56床
病院機能	地域医療支援病院 急性期病院	地域かかりつけ 慢性期病院
医師数	225名	6名
看護師数	573名	30名
形成外科医	4名常勤	非常勤 (週に2日)
WOC Ns	1名常勤	なし
2020年褥瘡発生率*	0.97%	6.00%

*p<0.05

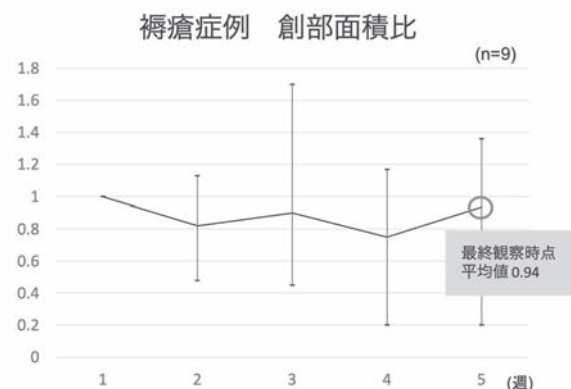
表 2. 2 病院の比較

次に創傷の分類で最多であった褥瘡症例 9 例についての検討を行なった。全体に緩やかに点数は改善しており、創部状態の改善が確認され、最終観察時点での総得点では平均して 4.9pt 低下していた。BWAT の 13 項目のうち特筆して改善の大きかった項目はなかった (グラフ 1)。

同様に褥瘡 9 例の創部面積比の経過では数値のばらつきが大きかったが、観察開始時点を 1 とし最終観察時点の面積比は平均 0.94 であり、著明な創部の縮小は認めなかった (グラフ 2)。



グラフ 1. 褥瘡症例 BWAT スコア合計点推移



グラフ 2. 褥瘡症例 創部面積比

観察期間中に追加して、褥瘡に持続陰圧吸引療法（negative pressure wound therapy, 以下 NPWT）を使用した症例 4 例との比較を行なった。NPWT は当科で皮下組織に至る創傷に対しての処置に一般的に用いる治療方法であり、密閉・陰圧を維持することで創傷処置を促進する（図 1）。年齢、検査値の差は認めなかったが、PHMB 群で ADL が低い傾向にあった（表 3）。BWAT 合計点の推移を比較すると症例数は少なく統計学的有意差はなかった。PHMB 群では NPWT 群を上回る治療効果は認めなかった（グラフ 3）。

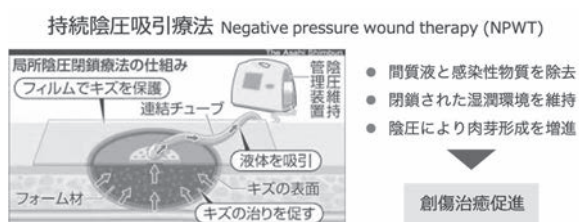
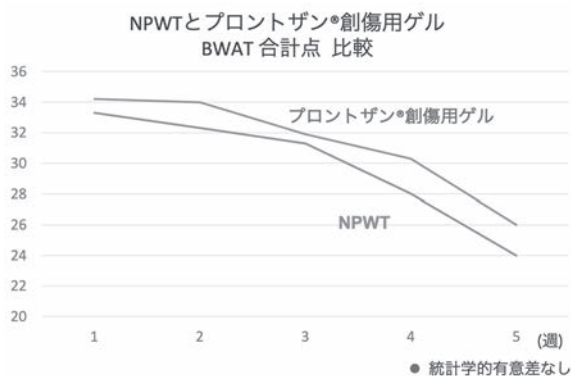


図 1. NPWT について

	PHMB (n=9)	NPWT (n=4)
性差 (男:女)	1:8	3:1
病院 (当院:A病院)	1:8	1:3
年齢	81.0±8.26	71.8± 8.84
検査値		
Hb	9.0±9.33	11.0±1.86
Alb	2.3±0.61	2.9±0.66
PS (0:1:2:3:4)	0:0:0:1:8	0:1:0:1:2

表 3. PHMB 群と NPWT 群 症例背景

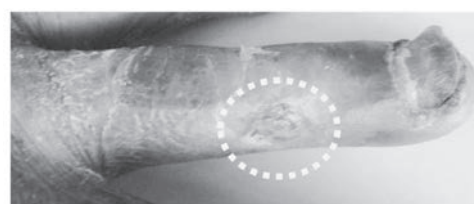


グラフ 3. NPWT 症例との比較 BWAT 合計点

全症例のうち、特筆して治療効果が良好であった 1 例を供覧する。70 代男性、前腕シャント部分の静脈還流障害により手指皮膚壊死に至った。当科紹介時点では血流障害は改善しており、デブリードマンと連日の創部処置を継続した（図 2）。Day26 の時点で創部は概ね上皮化していたが、1cm 四方程度の皮膚潰瘍が残存しており、薄い壊死組織が残存していた（図 2）。創部処置時の疼痛が強く、また手指の神経血管束付近でもあり積極的なデブリードマンが困難だった（図 3）。Day26 より処置材料をプロントザン®創傷用ゲルに変更したが疼痛の増強なく処置を行うことができ、day33 では壊死組織が除去され肉芽増生が見られる。その後皮膚移植手術を行い創閉鎖した。その後も良好に経過している（図 4）。



図 2. 手指潰瘍 紹介時



Day26



図 3

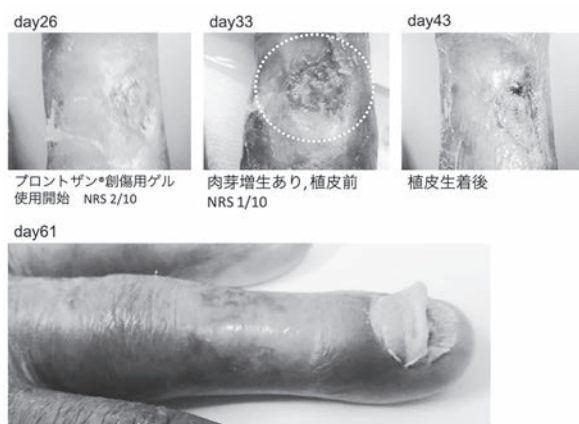


図 4. 手指潰瘍 治療経過

D. 考察

これまでのプロントザン®創傷用ゲルおよび PHMB についての報告は複数あるが、褥瘡に限った創部縮小率の報告はない。慢性創傷 124 名を対象に PHMB を使用し、平均観察期間 217.2 日で創部面積が 8.3cm^2 減少したとの報告がある⁶⁾。今回の検討では観察期間が 28 日間と短い、最終観察時点での平均創部面積はほぼ縮小がなく、過去の報告と比較しても今回の治療成績は優れていなかった。なお病院での新規褥瘡発生率の報告は 0.4-38%と差があるが、理想は 2%程度であるとの報告もある⁷⁾。今回は褥瘡症例について主に検討を行なったが、NPWT に準じる程度の緩徐な創部状態の改善は見られたものの、慢性創傷全体に対する過去の報告と比較すると今回の治療成績は優れていなかった。A 病院の褥瘡発生率は 6.0%とやや高く、体位交換や除圧など創部処置以外の要因で治療成績が低下している可能性がある。

今回提示した手指潰瘍症例については、解剖学的要因と処置時の疼痛のため十分な洗浄とデブリードマンが行えず、経過中にプロペト、エスアイエイド、SI メッシュ、bFGF、人工真皮など複数の処置を施行したが有痛性の潰瘍が残存した。プロントザン®創傷用ゲルに変更後バイオフィルムを除去することで創部状態が改善でき、創閉鎖に至ったと考えられる。また処置内容をプロントザン®創傷用ゲルに変更後も、疼痛増強なく良好に処置を継続できた。

E. 結論

今回の検討では褥瘡症例に対するプロントザン®創傷用ゲルの特筆した治療効果は認めなかった。手指潰瘍の 1 例では良好な治療結果を得ており、症例を選別できれば有効な治療材料であると思われる。今後も症例を蓄積し、様々な創傷に対する治療効果の検討が必要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

予定あり (詳細未定)

2) 学会発表

予定あり (詳細未定)

<参考文献>

- 1) 館 正弘：創傷の急性、亜急性、慢性、難治性をどう定義するか。創傷 4(3):133-134, 2013.
- 2) 市岡滋 and 南村愛：難治性皮膚潰瘍の分類と診断・治療のアルゴリズム (外科系医師のための『創傷外科』 update) -- (創傷外科各論 慢性創傷)。形成外科 51:S105-113, 2008.
- 3) 大浦紀彦 and 波利井清紀：慢性創傷 (創傷治療)。治療 91(2): 237-242, 2009.
- 4) Phillips, PL et al: Bio films made easy. Wounds International 1(3): 1-6, 2016(Web)
- 5) Attinger, Christopher, and Randy Wolcott: Clinically addressing biofilm in chronic wounds. Advances in wound care 1(3):127-132, 2012.
- 6) Durante, C. M., et al: Evaluation of the effectiveness of a polyhexanide and propyl betaine-based gel in the treatment of chronic wounds. Minerva Chir 69(5):283-292, 2014.
- 7) Lyder, Courtney H: Pressure ulcer prevention and management. Jama 289(2):223-226, 2003.

小児虫垂切除術における手術術式に対する検討

外科・医師 古賀 洋一

研究要旨:【目的】小児虫垂炎に対する手術治療では、開腹手術、腹腔鏡下手術があり、腹腔鏡では3ポートを使用する多孔式、1ポートだけで手術を行う単孔式も行われている。さらに保存的治療で炎症を鎮静化した後、手術を行う待機的治療も当院では導入している。今回、術式の違いによる手術時間、退院までの日数、手術費用などを検討することで、今後の術式選択の一助になることを目的とした。【方法】対象は小児虫垂炎切除術109例のうち、緊急手術となった102例（開腹45例、腹腔鏡の単孔式37例、腹腔鏡の多孔式20例）、待機的虫垂切除術を行った7例（IA群）を評価項目に従って解析した。【結果】炎症所見が高値であるほど、多孔式での手術が選択される傾向にあった。医療費としては、開腹群で有意に低額であった。IA群では術後在院期間には有意に短縮しており、合併症が少ない傾向にあったが、総医療費としてはどの術式よりも高額になっていた。

【結論】待機的虫垂切除術では術後合併症を減少させ、術後在院期間を短縮できる利点がある。一方、手術時の医療費としては低額であるものの、保存的治療を含めた総医療費としては、緊急手術時のどの術式よりも高額となる。

（共同研究者）

徳永 隆幸

A. 研究目的

小児虫垂炎に対する手術治療では、開腹手術、腹腔鏡下手術が考えられる。腹腔鏡下手術は近年増加傾向にあるが、従来からの3ポートを使用する多孔式だけでなく、1ポートだけで手術を行う単孔式も行われており、それぞれの方法に利点・欠点が考えられる。また当院では、膿瘍形成があるも腹膜炎症状がない症例は、保存的治療で炎症を鎮静化した後、手術を行う待機的治療を導入している。今回、術式の違いによる手術時間、退院までの日数、手術費用などを検討することで、今後の術式選択の一助になることを目的としている。

B. 研究方法

【研究デザイン】

後向き観察研究

【調査項目】

研究対象者について、下記の臨床情報を診療録より取得する。

手術時間、出血量、術後合併症、在院日数、総医療費

【評価項目】

術式選択における有意差

【研究対象者】

2010年1月1日から2019年12月31日までに長崎医療センター外科で虫垂炎の切除手術を行った患者。

【患者選択基準】

手術時点で年齢15歳までの患者

【除外基準】

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

【緊急手術時の術式での比較】

対象は小児虫垂炎切除術109例のうち、緊急手術となった102例。開腹45例、腹腔鏡の単孔式37例、腹腔鏡の多孔式20例。

【表1】患者背景と初診時所見

	開腹群 (n=45)	単孔群 (n=37)	多孔群 (n=20)	P 値
性別（男/女）	25/20	21/16	14/6	NS
年齢（歳）	10 (3-14)	11 (3-15)	10 (5-15)	NS
白血球数（/μL）	14785	15103	16395	NS
好中球数（/μL）	12543	12869	14366	NS
CRP（mg/dL）	5.3	5.2	10.7	0.04
虫垂径（mm）	11.6(6-20)	11.9 (7-20)	13.8(9-20)	NS
糞石（例）	34 (76%)	26 (70%)	19(95%)	NS
膿瘍（例）	9 (20%)	6 (16%)	9(45%)	NS
腹水（例）	29 (64%)	17 (46%)	15(75%)	NS

CRPは多孔式で高かった(p=0.04)。他、性別、年齢、白血球数、好中球数、虫垂径、糞石の有無、膿瘍の有無、腹水の有無について有意差はなかった。

【表 2】手術因子と術後因子

	開腹群 (n=45)	単孔群 (n=37)	多孔群 (n=20)	P 値
手術時間 (分)	67 (32-162)	81 (36-171)	101(48-213)	0.01
出血量 (mL)	15 (0-135)	4(2-25)	20(0-306)	0.01
術後在院期間 (日)	6.1(3-15)	6.9 (3-19)	9.0(3-25)	NS
合併症 (例)	2	3	2	
麻痺性イレウス	2	0	1	
癒着性イレウス	1	0	0	
絞扼性イレウス	1	0	0	
縫合不全	1	0	0	
腹腔内膿瘍	0	3	1	

多孔式手術で手術時間が長かった ($p=0.01$). 単孔式手術で出血量が少なかった ($p=0.01$). 術後在院期間について有意差はなかった. 合併症について, 開腹群ではイレウス, 単孔式では腹腔内膿瘍, 多孔式ではイレウスや腹腔内膿瘍を認めた.

【表 3】医療費

	開腹群 (n=45)	単孔群 (n=37)	多孔群 (n=20)	P 値
総医療費 (円)	642000	940000	990000	0.0001

総医療費は開腹群で低額であった ($p=0.001$).

【結果①】

炎症所見が高値であるほど, 多孔式での手術が選択される傾向にあった. 多孔式での手術時間は長く, 単孔式での出血量は少ない傾向にあった原因としては, 炎症が強い症例ほど多孔式が選択されることが考えられる. 医療費としては, 開腹群で有意に低額であった.

【緊急および待機的虫垂切除術の比較】

対象は小児虫垂炎切除術 109 例のうち, 緊急手術となった 102 例 (EA 群), 待機的手術となった 7 例 (IA 群).

【表 4】患者背景と初診時所見

	EA群 (n=102)	IA群 (n=7)	P 値
性別 (男/女)	60/42	4/3	NS
年齢 (歳)	10 (3-15)	8 (3-13)	NS
再発 (例)	5	0	NS
白血球数 (/ μ L)	14700	14300	NS
好中球数 (/ μ L)	12700	11700	NS
CRP (mg/dL)	3.835	11.51	NS
虫垂径 (mm)	12(6-20)	15 (7-30)	NS
糞石 (例)	79 (77%)	2 (29%)	0.012
膿瘍 (例)	24 (24%)	6 (86%)	0.002
腹水 (例)	61 (60%)	7 (100%)	0.044

糞石症例は EA 群が多く ($p=0.012$), 膿瘍・腹水症例は IA 群で多かった ($p=0.002$, $p=0.044$). 性別, 年齢, 再発, 白血球数, 好中球数, CRP, 虫垂径について, 有意差は認めなかった.

【表 5】術式

	EA群 (n=102)	IA群 (n=7)	P 値
術式			
腹腔鏡	57 (56%)	7	NS
開腹	45 (44%)	0	NS
孔数			
単孔式	37 (65%)	7 (100%)	NS
多孔式	14 (35%)	0	NS
虫垂切離			
エンドループ	27 (47%)	2 (29%)	NS
巾着縫合	27 (47%)	5 (71%)	NS
自動縫合器	3 (6%)	0 (%)	NS
ドレーン挿入	30	0	NS

術式, 孔数, 虫垂切離の方法, ドレーン挿入の有無について, 有意差は認めなかった.

【表 6】手術因子と術後因子

	EA群 (n=102)	IA群 (n=7)	P 値
手術時間 (分)	79 (36-171)	81 (50-124)	NS
出血量 (mL)	12 (0-306)	34 (1-220)	NS
術後在院期間 (日)	6.9 (3-19)	4.1 (3-5)	0.007
合併症 (例)	7	0	
麻痺性イレウス	3	0	NS
癒着性イレウス	1	0	NS
絞扼性イレウス	1	0	NS
縫合不全	1	0	NS
腹腔内膿瘍	4	0	NS

IA 群で術後在院期間が短縮していた ($p=0.007$). 手術時間, 出血量, 合併症の有無について, 有意差は認めなかった.

【表 7】病理組織所見

	EA群 (n=102)	IA群 (n=7)	P 値
カタル性	10 (10%)	4 (57%)	0.005
蜂窩織炎性	36 (35%)	1 (14%)	NS
壊疽性	56 (55%)	0 (0%)	0.005
慢性	0 (0%)	2 (29%)	0.004

EA 群で壊疽性が多く ($p=0.005$), IA 群でカタル性や慢性が多かった ($p=0.005$, $p=0.004$).

【表 8】医療費

	EA群 (n=102)			IA群 (n=7)	
	開腹群 (n=45)	単孔群 (n=37)	多孔群 (n=20)	(単孔)	P 値
医療費				① 647000	
医療費	642000	940000	990000	② 674000	
総医療費				1321000	

IA 群の手術時の医療費は、他の腹腔鏡手術での医療費よりも低額であった。一方、総医療費としては、IA 群が最も高額となった。

【結果②】

術前因子として、EA 群で糞石、IA 群で膿瘍や腹水が有意に多かった。手術因子として、IA 群では術後在院期間は有意に短縮していた。病理組織所見として、IA 群でカタル性、慢性が多かった(86%)。IA 群では合併症が少ない傾向にあった。

D. 考察

当院では従来、多くの症例で開腹手術を施行していたが近年より腹腔鏡下手術を標準術式としている。また、2013 年からは腹膜炎症状のない膿瘍形成性虫垂炎や保存的治療後の虫垂炎に対し待機的手術を導入した。

緊急手術においては、初診時の検査で炎症所見が高度であり、腹腔内の癒着や汚染が強いと予測され、広範囲の洗浄やドレーン留置が必要と考えられる症例では多孔式の腹腔鏡手術を選択していた。緊急手術における術式の比較では腹腔鏡手術群で手術費用の高さを反映し総医療費が高額であった。単孔式と多孔式では医療費に差は認めなかった。

IA 群において術後在院期間が短縮していたが、保存的加療も含めると、長い入院期間となり、医療費は増加していた。また IA 群では合併症は認めず、炎症を鎮静化し手術を比較的容易にすることが可能であった。以上のように、小児虫垂炎において、保存的加療で軽快したあと、手術のために 2 回目の入院を要するという点において、1 回目と 2 回目の総医療費が高額となることや合計での在院日数が長期に渡ることから、患者や家族を病院へ拘束することになってしまう欠点は避けようがない。しかしながら、回盲部切除などのような拡大手術を避け、

術後合併症を減少させるという点において、待機的に虫垂切除術を行うことは利点が大きく、特に成長過程にある小児においては有益な方法であるとも考える。

E. 結論

当院では小児虫垂炎に対し腹腔鏡手術を標準術式として炎症の程度で単孔式か多孔式手術かを選択している。今後は医療費削減のため使用機器の選択を考慮することや入院期間を短縮する工夫が必要である。

待機的虫垂切除術では術後合併症を減少させ、術後在院期間を短縮できる利点がある。一方、手術時の医療費としては低額であるものの、保存的治療を含めた総医療費としては、緊急手術時のどの術式よりも高額となる。

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

未定

<参考文献>

- 1) 福田篤久, 小野滋, 馬場勝尚, 他: 小児急性虫垂炎に対する保存的治療の適応と限界, 日本小児外科学会雑誌 51(6): 1042-1047, 2015
- 2) 大滝雅博, 二瓶幸栄, 鈴木聡, 他: 小児急性虫垂炎の治療方針, 日本腹部救急医学会雑誌 32(4): 785-791, 2012
- 3) 宮田量平, 亀山哲章, 富田真人, 他: 急性虫垂炎に対する待機的単孔式腹腔鏡下虫垂切除術の有用性, 日本腹部救急医学会雑誌 36(3): 527-532, 2016
- 4) 平野拓郎, 石神純也, 柳田茂寛, 他: 急性虫垂炎に対する待機, 非待機手術の検討, 鹿児島大学医学雑誌 71(1-3): 15-21, 2019

当院の医療従事者における
Do-not-attempt-resuscitation (DNAR) に対する認識についての実態調査(第1報)

総合診療科・医師 梅木 悠希

研究要旨：当院における医療従事者(医師，看護師，診療看護師)において DNAR に対する認識の相違を確認することを目的に DNAR に関するアンケート調査を行った．アンケートの結果から，DNAR 指示を拡大解釈する傾向にあり，DNAR 適応の拡大も考えられた．また多くの医療者が DNAR 指示において様々なジレンマを抱えていることが明らかになった．本研究は2年計画であり現在も継続中である．今後は本結果を参考に，DNAR 指示で生じる医療者の心情の変化や葛藤を探っていきたいと考える．

(共同研究者)

森 英毅，和泉 泰衛

A. 研究目的

昨今の超高齢化社会において，終末期医療のあり方は非常に重要な事項である．終末期と考えられる患者・家族に対して我々医療従事者が「患者の人生の最終段階における医療に対する意思決定」を支援することは重要である．当院でも臨床の現場で患者の最終段階における医療に対する意思決定はしばしば行われているが，患者の病態によっては Do Not Attempt Resuscitation (DNAR) の意向を確認することも多い．

DNAR に関しては，医療者間・医師-看護師間において認識が異なるという報告や，DNAR の有無で提供するケアの質が異なるといった報告がある¹⁻⁴⁾．また，DNAR 指示のもとに基本を無視した安易な終末期医療の実践が危惧されており，本来必要な治療の差し控えが行われているといった現状も昨今問題となっている⁵⁻⁶⁾．

3次医療機関である当院においても，入院時あるいは入院中に，患者・家族に対してその病態によっては DNAR の意向を確認し，診療録に意向について記載する状況を多々経験する．しかし，DNAR 意向の確認のプロセスや医療従事者の認識においては，個々人によってしばしば異なり，最終段階の場において医療者間の”認識のずれ”を生じる一因となっている事が予想される．これまで DNAR に対する医療従事者の認識の相違に関する先行研究はあるが，患者が DNAR となることにおいて医療者の内に生じる心情の変化に関する研究の報

告はまだない．

そこで，当院における医療従事者(医師，看護師，診療看護師)において DNAR に対する認識の相違を確認し，DNAR と認識することで生じる心情の変化および，(それに起因すると考えられる)ケアの変化を明らかにすることを目的に本研究を計画した．

B. 研究方法

〈研究セッティング〉

単施設研究 国立病院機構 長崎医療センター

〈研究の種類・デザイン〉

- ・アンケート調査研究
- ・半構造化面接による質的研究

〈研究・調査項目〉

当院の医師，看護師，診療看護師に対して DNAR に対する認識についてアンケート調査を行う．また，一部の同意が得られた者に対して，アンケート調査で得られた結果を参考にインタビューガイドを作成し，医療従事者における DNAR に関するジレンマや DNAR 指示が決定されることで生じる心情の変化に関してインタビューを実施する．

(現在インタビューガイド作成中.)

〈研究対象者〉

当院に勤務し，DNAR が決定された患者の医療やケアに従事したことがある医師，看護師，診療看護師．

C. 研究結果

本研究は現在継続中であり、現時点における解析結果を報告する。

研究設定期間において当院の全医師(211名)・全看護師(573名)の計784名を対象としてアンケート用紙を配布し、アンケートの回収ができた509名を解析対象とした。

509名の内訳として、医師は138名(内科系37名、外科系43名、その他30名、研修医27名)、看護師(診療看護師・MSW含む)は371名であり回収率としては医師65.4%、看護師64.7%であった。

対象となる医師、看護師における年齢、性別、経験年数について分けたものをTable1に、部署別の内訳をTable2に示す。

Table1. 対象者背景

		医師 n=138 (%)	看護師 n=371 (%)
年齢	20代	38 (27.5)	138 (37.2)
	30代	47 (34.1)	112 (30.2)
	40代	32 (23.1)	77 (20.8)
	50代	15 (10.9)	37 (10.0)
	60代以上	6 (4.3)	4 (1.1)
	未解答	0 (0)	3 (0.8)
性別	男性	99 (71.7)	35 (9.4)
	女性	38 (27.5)	332 (89.5)
	解答したくない	1 (0.7)	1 (0.2)
	未解答	0 (0)	3 (0.8)
経験年数	0-4年	42 (30.4)	106 (28.6)
	5-9年	30 (21.7)	65 (17.5)
	10-14年	17 (12.3)	50 (13.5)
	15-19年	16 (11.6)	51 (13.7)
	20年以上	32 (23.2)	86 (23.2)
	未解答	1 (0.7)	12 (3.2)

Table2. 対象者における診療科、部署別内訳

部署名	数(人)	割合(%)	部署名	数(人)	割合(%)
研修医	27	19.6	病棟	269	72.5
外科系	37	26.8	外来	36	9.7
内科系	43	31.2	ICU	23	6.2
その他	30	21.7	手術室	23	6.2
			その他	7	1.9
			診療看護師	4	1.1
			MSW	8	2.2

<DNAR 指示で差し控えを考慮する医療行為>

DNAR 指示で差し控えを考慮する医療行為に関して、侵襲度の異なる検査・処置について差し控えを考慮するか否かを複数回答可として尋ねた。結果をtable3に示す。

想定内の心肺停止に関する蘇生処置に関しては医師・看護師ともに8割程度が差し控えを考慮するとしていたが、蘇生処置以外の医療行為においても2.2%-82.6%において差し控えが考慮されていた。予期しない心肺停止に関する蘇生処置に関しては医師に比べ看護師において、より差し控えを考慮する傾向にあった。

一方、集中治療室の入室や中心静脈ライン挿入、輸血・血液製剤の使用、血液透析に関しては看護師に比べ医師の方がより差し控えを考慮する傾向にあった。

<DNAR 指示を考慮する病態・状態>

DNAR 指示を考慮する病態・状態について複数回答可で尋ねた。結果をTable4に示す。

医師・看護師ともに8割以上が、終末期、悪性新生物の末期においてDNAR 指示を考慮するとしていた。一方ADLが低い状態においては医師の方が看護師に比べ有意にDNARを考慮する傾向にあった(医師56名(40.6%)、看護師29名(7.8%))。

また、後期高齢者が入院した際に高齢ということのみでDNARの議論・相談を開始するかを尋ねたところ、医師・看護師ともに「入院時に重傷であると判断されればDNARを検討することがある。」が最も多く(医師67名(48.6%)、看護師205名(55.3%))、次いで「高齢で重傷であっても、治療可能な病態と判断されれば入院時にDNARは検討しない。」が多かった(医師41名(29.7%)、看護師120名(32.3%))。「高齢であるということのみでDNARを検討する」と答えたのは医師27名(19.8%)、看護師31名(8.4%)と医師の方が多かった。

患者の入院前のADLが低いということのみで入院時DNARの議論・相談を開始するか尋ねたところ、医師・看護師ともに「重傷であればDNARを検討する。」が最も多く(医師72名(52.2%)、看護師175名(47.2%))、次いで「ADL低くて重傷であっても、治療可能な病態と判断されれば入院時にDNARは検討しない。」が多かった(医師36名(26.1%)、看護師142名(38.3%))。「ADLが低いということのみで入院時にDNARを検討する」と答えたのは医師28名(20.3%)、看護師40名(10.8%)とこちらも医師の割合の方が多かった。

■医師 ■看護師

Table3. DNAR 指示で差し控えをする医療行為

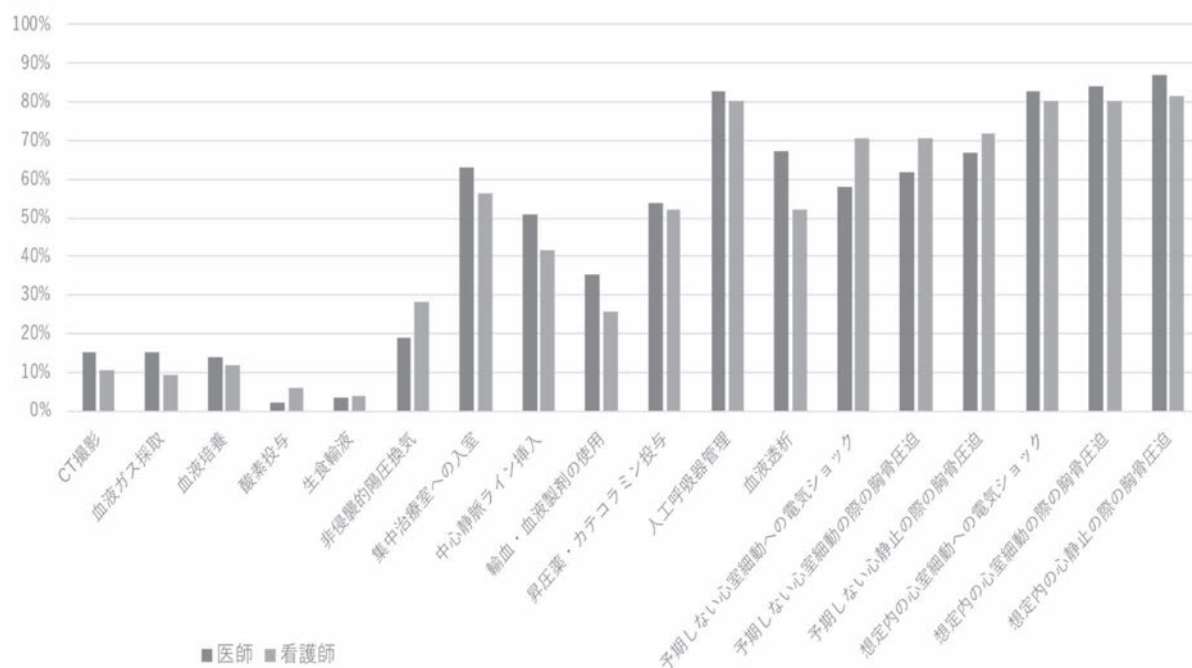
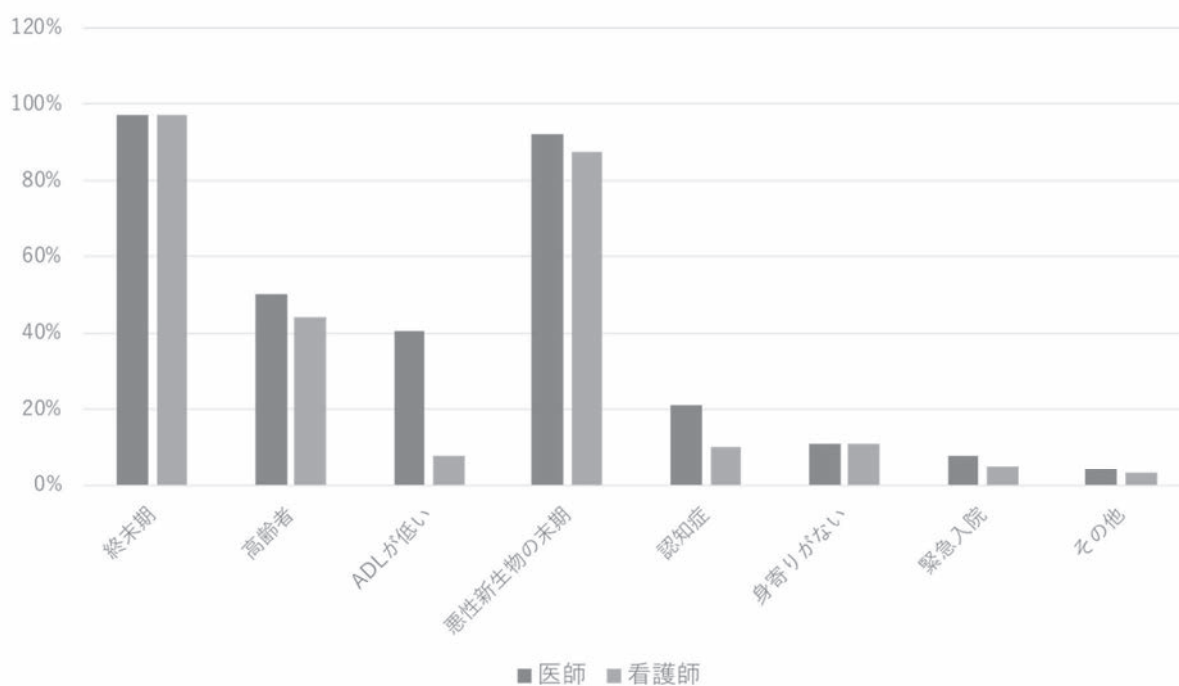


Table4. DNAR 指示を考慮する病態、状態



<DNAR 指示の決定について>

DNAR の判断は誰がするべきか尋ねたところ、「複数の医師と医師以外の医療従事者で判断する」が両者ともに最多(医師 85 名(61.6%), 看護師 198 名(53.4%))であったが、実際 DNAR の判断をしているのは誰か、に対しては「主治医と他の複数の医師で判断する。」が両者で最も多く(医師 50 名(36.2%), 看護師 151 名(40.7%)), 看護師においては「主治医だけで判断する」が次いで多かった(78 名(21.0%))。(Table5)

Table5. DNAR の判断について

	DNARの判断は誰がするべきか		実際、DNARの判断をしているのは誰か	
	医師 n=138 (%)	看護師 n=371 (%)	医師 n=138 (%)	看護師 n=371 (%)
主治医だけで判断する。	6 (4.3)	12 (3.2)	26 (18.8)	78 (21.0)
主治医と他の複数の医師で判断する。	31 (22.5)	99 (26.7)	50 (36.2)	151 (40.7)
主治医と医師以外の医療従事者で判断する。	5 (3.6)	36 (9.7)	11 (8.0)	35 (9.4)
複数の医師と医師以外の医療従事者で判断する。	85 (61.6)	198 (53.4)	37 (26.8)	73 (19.7)
院内で決められた会議(倫理委員会)などで判断する。	4 (2.9)	9 (2.4)	2 (1.4)	3 (0.8)

DNAR 指示の決定について、患者本人の意思や家族の意思確認が必須と考えているかどうか尋ねた。患者が判断可能で意思表示できる場合に、DNAR の決定に患者の意思確認が必須であると答えたのは、医師においては 119 名(86.2%), 看護師においては 341 名(91.9%)であった。この場合に家族の意思確認が必須と答えたのは医師においては 85 名(61.6%), 看護師においては 268 名(72.2%)であった。これに対し、患者本人に判断能力がないか意思表示が不可能な場合に DNAR の決定に家族の同意が必須であると答えたのは医師においては 135 名(97.8%), 看護師においては 355 名(95.7%)であった。

<DNAR についてのジレンマ>

これまでに DNAR に関連したジレンマや困難感を抱いたことがあるか尋ねたところ、医師 96 名(69.6%), 看護師 232 名(62.5%)が「ある」と回答した。これまでに抱いたジレンマや困難感について自由記載をお願いしたところ、医師側では、「各医療者・職種間での認識の違いがある。」「DNAR 指示で医療やケアの質が低下する。」「DNAR 指示の詳細が不明 (カルテの

記載が不十分).」という意見が多数上がった。また、看護師側では「DNAR 指示がでた上での、昇圧剤使用や非侵襲適陽圧換気、輸血や侵襲的検査、リハビリがされることに対して違和感がある。」や、「医師、看護師間でも認識の違いがある。」「医師との情報共有ができていない、勝手に決まっていた。」などが上がった。「家族と本人の希望が異なる際の困難感」に関するジレンマは両職種において多くあげられた。

D. 考察

今回当院における DNAR についての認識を調査・研究するために本アンケート調査を行った。本来 DNAR 指示とは疾病の末期に、救命の可能性がない患者に対して、本人または家族の要望によって、心肺蘇生術を行わないことを指すもの⁷⁾であり、通常の医療・看護・ケアに影響をあたえないものである⁶⁾。しかし、近年 DNAR の誤用が問題となっており、DNAR 指示のもと基本を無視した安易な終末期医療が危惧されている状況にある⁵⁻⁶⁾。

本研究結果から、DNAR 指示によって蘇生行為以外の医療行為においても幅広く差し控えが考慮されており、当院の多くの医療従事者において、DNAR の拡大解釈が行われていることが明らかになった。また、高齢者や ADL が低いというのみの非終末期であり、本来適応ではない状態においても DNAR 指示が考慮される傾向にあり、DNAR の適応の拡大が考えられた。

DNAR 指示決定の際には、患者・家族以外との協議において、「主治医と複数の医師で判断する」と答えた割合が最も高く、看護師においては「主治医だけで判断する」と考える者が次いで多くを占めていた。これは、DNAR に関する「医師との情報共有ができていない。」という看護師のジレンマに繋がっている可能性が考えられた。

当院において半数以上の医療従事者が DNAR に関してジレンマを抱えており、中でも「医療者間の認識の違いを感じる」という意見が医師・看護師の両者において多数挙げられた。これは、DNAR と終末期医療を混同して考える傾向にあることで生じた問題ではないかと考える。

本研究の限界として、単一施設の研究でしかないことや、アンケートの回収率が 6 割程度にとどまっており全医療者の認識の評価には至らなかった点、また診療科や専門分野ごとの層別解析ができていない点があげられる。これに関しては、本調査を参考とした半構造化面接を

行い、質的解析を行うことでさらに詳細な分析を追加していく予定である。

また、アンケートの記載で、DNAR の認識を共有するための勉強会を開催したいという意見も寄せられており、今後そのような勉強会などを行うことで認識の共有を行うことが重要と考える。

E. 結論

当院における DNAR についての認識を調査・研究するためにアンケート調査を行った。当院医療者において、DNAR 指示を拡大解釈している傾向にあり、個々人において DNAR の適応も拡大している可能性が考えられた。本研究は現在も継続中であり、本調査結果を参考に、DNAR 指示において医療者個々人に生じうる心情の変化を継続して探っていきたいと考える。

F. 研究発表

1) 論文発表

2) 学会発表

調査終了時には本研究の成果を日本プライマリ・ケア連合学会等のプライマリ・ケア関連学会、学術誌等において発表することにより公表する予定である。

<参考文献>

- 1) クリティカルケア領域における Do-Not-Attempt-Resuscitation に関する文献検討ー日本と米国との比較ー, 森山美香ら(2017), 日本看護研究学会雑誌 40(5), 2017.
- 2) Interpretation and intent: A study of the (mis)understanding of DNAR orders in a teaching hospital, Zoë Fritz.et al ; Resuscitation 81 (2010) 1138-1141.
- 3) Do-not-attempt-resuscitation (DNAR) orders: understanding and interpretation of their use in the hospitalised patient in Ireland. A brief report, Helen O'Brien.et al, J Med Ethics published online November 3, 2017.
- 4) DNAR (Do Not Attempt Resuscitation) の考え方, 日集中医誌 2017;24:210-215.
- 5) Do Not Attempt Resuscitation (DNAR) 指示のあり方についての勧告, 日集中医誌 2017;24:208-209.
- 6) 日本集中治療医学会会員看護師の蘇生不要指示に関する現状・意識調査, 日集中医誌 2017;24:244-253.
- 7) 新井達潤. DNR 指示のガイドライン. 日本医事新報 1995;3713:43-47.

高度救命救急センターにおける医療機器圧迫関連創傷 予防対策カンファレンス実施による看護師の協同作業認識の変化

高度救命救急センター・看護師 坂本 陽

研究要旨：高度救命救急センター（救命センター）での合併症予防に対する看護介入の検討は、重要な課題である。本研究の目的は、救命センターにおける医療機器圧迫関連創傷の予防対策カンファレンス実施による看護師の協同作業認識および、看護師経験年数による変化について検討した。方法は、救命センター勤務の看護師を対象に、カンファレンス介入前後における協同作業認識尺度を用いた無記名自記式質問紙を前向きに調査した。その結果、全期間合計で対象人数180名に配布行い、115部（回収率63.9%）の回収を得られた。介入前後における協同作業認識得点に有意差を認めなかった。看護師経験年数においては、尺度の下位項目である互惠懸念のみ有意な関連を認めた。このことから、経験が浅い看護師ほど協同作業によって得られる人間関係を意識しているのに対し、経験が豊富な看護師ほど人間関係に関わらず看護介入を行なっている傾向があると考えられた。一方、介入方法であるカンファレンス内容や実施方法にも問題があった可能性も考えられ、今後は介入実施の忠実度を高めることが課題である。

（共同研究者）

平川 雅子，大山 加奈子，中道 親昭

A. 研究目的

高度救命救急センター（以下、救命センター）では、生命の危機的状態にある重症患者が入院している。治療経過の中で、医療機器によって引き起こされる医療機器圧迫関連創傷（MDRPU: Medical Device Related Pressure Ulcer）（川上2016）は、集中ケア利用域での合併症の一つとして挙げられている（Michelle et al 2019）。救命センターのMDRPUは、院内発生件数の中で一番多い発生件数であった。MDRPUを予防するには、看護師間で一つの目標に向かって協同し、継続して看護の質を上げていく必要がある。協同作業の一つに、お互いに意見を出し合うきっかけとしてのカンファレンスがある。しかし、救命センターでのMDRPU予防は、看護師個々に任されており協同作業としてのカンファレンスは実施されていない。カンファレンスを行い、協同作業の認識が高まることによって、看護師が質の高い看護の継続的な提供へとつながり、MDRPU発生予防に寄与できる可能性がある。

そこで本研究は、(1)救命センターにおけるMDRPU予防対策カンファレンス実施による看護師の協同作業認識の変化について調査するこ

と、(2)看護師の経験年数による共同作業認識の変化の2点を目的とし、明らかにすることとした。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

検証的前向き観察研究（コホート研究）

2. 対象者

救命センターで勤務している看護師

3. 調査期間

2020年8月～2021年2月

4. データ収集方法

無記名自記式質問紙調査を実施した。初回、3ヶ月後、6ヶ月後に調査を行うために、8月、10月、1月の中で調査期間を設定した。調査期間は、調査用紙配布から締め切りまで2週間とし、看護師休憩室に鍵付きの回収箱を設置行い回収とした。

5. カンファレンス介入方法（図1）

1) 予防対策カンファレンスは内容を統一して行うために、フォーマットを作成し、カンファレンスを行った。経験年数の異なる看護師同士で意見を交える機会をつくるため、カンファレンス時に看護師経験1-3年目の者は、4年目以上の者で行うようにした。

(図 1) カンファレンスで使用した
カンファレンスフォーマット

実施日	月 日 ()
参加者	
MDRPU 好発デバイ ス	【頭部・頸部】 ☐ NHF ☐ NPPV マスク ☐ 酸素マスク ☐ 経鼻カニューラ ☐ 気管切開 ☐ 胃管 ☐ 経口挿管チューブ ☐ 経鼻挿管チューブ (経鼻エアウェイ含む) 【四肢・体幹部】 ☐ 抑制帯(☐ 四肢リムホルダー ☐ 体幹抑制 ☐ 肩抑制 ☐ ミトン) ☐ モニターコード(☐ 心電図 ☐ SpO ₂ モニター) ☐ ルート類(☐ 末梢 ☐ CV ☐ FTL ☐ Aライン) ☐ ドレーン類(☐ 胸腔・心嚢 ☐ 腹腔内 ☐ CD・VD ☐ SD) ☐ 尿道カテーテル ☐ フットポンプ
安静度	☐ 臥床 ☐ ギャッチアップ可 ☐ 車椅子移乗可 ☐ 歩行可
自立度	☐ 自己で寝返り不可 ☐ 何かにつかま れば可能 ☐ 自己で寝返り可能
皮膚状態	☐ 湿潤環境 ☐ 浮腫 ☐ 乾燥 ☐ スキンテア
意識レベル	GCS:E V M 四肢麻痺: ☐ 右上肢 ☐ 左上肢 ☐ 右下肢 ☐ 左下肢
現在、 行われて いる対策	
今回 追加する 対策	

2)カンファレンス開催回数

毎月 2 回設けられている褥瘡カンファレンス
日を中心に、平日の日勤帯で開催できる日に
開催調整を行った。

6. 調査内容

1)看護師経験年数

2)協同作業認識尺度点数

長濱らが開発し、信頼性・妥当性が確認され
た協同作業認識尺度(長濱 2009)を使用した。
本尺度は18項目 5 件法であった。尺度内容は、
「協同効用」、「個人志向」「互惠懸念」の3つの
因子から構成されており、各項目の合計点を利用
した。得点範囲は、「協同効用」においては 9
～45 点、「個人志向」においては 6～30 点、「互
恵懸念」においては 3～15 点である。「協同効用」
とは、仲間とともに作業することは効果的であると

の認識を指し、得点が高いほど認識が強いこと
を示している。「個人志向」とは、仲間との協同を
回避し、一人での作業を好む傾向を指し、得点
が高いほど個人志向の傾向が強いことを示して
いる。「互惠懸念」とは、協同作業によって平等
に利益を得ることが難しいという認識を指し、得
点が高いほど、利益を得ることが難しいという認
識を示している。この場合の利益とは、お互いの
人間関係における利益を示している。得点の点
数として、協同効用を高く評価し、個人志向と互
恵懸念を低く評価するほど、協同作業に対する
認識が肯定的であると判定される。著作権を所
有している著者代表より許諾を得て本尺度を使
用した。

7. 分析方法

はじめに、基本属性の記述統計を算出した。

次に、看護師経験年数及び協同認識尺度の各
項目である協同効用・個人志向・互惠懸念にお
けるそれぞれの因子について各測定時期で正
規性の確認を行なった。正規分布を認めない場
合、各項目における得点を中央値[四分位範囲]
で算出した。その後、測定時期によって各項目
の差を検討するために、各項目それぞれで測定
時期を3群とし、Kruskal-Wallis 検定を実施後、
多重比較 Steel-Dwass 検定を行なった。

最後に、看護師経験年数による各項目との関
連を検討するために Spearman の順位相関係数
を算出した。

分析には統計解析ソフト EZR(Kanda 2013)を
使用した。EZR は R および R コマンドの機能
を拡張した統計ソフトウェアである。有意水準は
5%未満とした。

8. 倫理的配慮

本研究は、長崎医療センターの研究倫理委
員会の承認を得て実施した。対象者には研究
の趣旨の説明と研究参加の依頼を文書および
口頭にて行い、質問紙の提出をもって同意とし
た。本研究への協力は任意であり、自由意志で
決定されるよう配慮した。また、個人が特定で
きないこと、業務には一切影響しないこと、研究
結果は院内および学会の研究発表のみで使
用することを説明した。

C. 研究結果

1. 対象者の基本属性(表 2)

質問紙の配布部数は 180 部であり、そのうち調査への同意が得られた 115 部を回収した(回収率 63.9%)。有効回答数は 115 部(有効回答率 100%)であった。測定時期ごとの回答数は 1 回目 47 名、2 回目 33 名、3 回目 35 名であった。

(表 2) 対象者の基本属性

測定 時期	合計	内訳			
		性別		看護師歴	
		女	男	1～11 年目	12 年目 以上
1 回目	47	37	10	23	24
2 回目	33	25	8	13	20
3 回目	35	29	6	17	18

2. カンファレンス開催回数

調査期間に行われた MDRPU に関するカンファレンスの開催の回数は以下の通りであった。2020 年 8・9・12・2021 年 2 月に 1 回、2021 年 1 月は 2 回という結果であった。カンファレンスは、平日の日勤帯に開催し、その日の患者状況に応じて、参加できる看護師のみで行なった。患者や病棟状況に応じてカンファレンスへの看護師の出入りは自由であった。尚、カンファレンス開催予定日であったとしても、その日の病棟状況によっては開催できない日も存在した。

3. 看護師経験年数及び協同作業認識尺度における下位項目の得点 (表 2)

各項目における測定時期ごとの中央値[四分位範囲]は以下の結果となった。看護師経験年数の 1 回目は 12[4,19]年、2 回目は 13[5,20]年、3 回目は 12[5,23]年であった。協同効用因子の 1 回目は 35[33,38]点、2 回目は 35[32,37]点、3 回目は 36[33,38]点であった。個人志向因子の 1 回目は 17[15,18]点、2 回目は 17[15,19]点、3 回目は 17[15,18]点であった。互惠懸念因子の 1 回目は 6[6,7]点、2 回目は 7[6,8]点、3 回目は 7[6,8]点であった。

4. 協同作業認識尺度の各下位項目における測定時期による 3 群比較 (表 3)

協同効用因子、個人志向因子、互惠懸念因子についてそれぞれの測定時期の比較をした結果、全ての項目に有意差を認めなかった。

5. 看護師経験年数と協同作業認識尺度の下位項目ごとの点数の相関

看護師経験年数との相関は、協同効用因子($r=-.142$, $p=.13$)、個人的志向因子($r=-.156$, $p=.097$)には有意な相関は認められなかった。互惠懸念因子($r=-.287$, $p=.002$)であり、負の関連が認められた。

(表 3) 看護師経験年数及び協同作業認識尺度における下位項目の得点

測定時期	1 回目 (n=47)	2 回目 (n=33)	3 回目 (n=35)	P 値
看護師経験年数	12[4, 19]	13 [5, 20]	12[5, 23]	0.713
協同効用因子	35 [33, 38]	35 [32, 37]	36 [33, 38]	0.934
個人志向因子	17 [15, 18]	17 [15, 19]	17[15, 18]	0.735
互惠懸念因子	6[6, 7]	7[6, 8]	7[6, 8]	0.376

中央値[四分位範囲]

D. 考察

1. カンファレンス実施前後による測定時期による看護師の協同作業認識の変化

今回の調査では、各測定時期における得点について有意差を認めなかった。大学生を対象に行なった先行研究(長濱ら 2009)では、協同作業であるグループ学習を行った前後で協同効用因子および個人志向因子については有意差が得られていた。この研究では、時間を複数回授業の一環として設けており、確実に協同作業を行う時間を確保されていた先行研究と比較して結果に差が生じたのは、協同作業を行うにあたっての協同作業の場面作りの違いや研究対象者の属性に関係があったと考えられる。大学や看護学校等の教育機関では、授業として予定する対象者に実施することができた状況であった。しかし、今回の救命センターでは、カンファレンスを予定していたとしても、その日の業務状況によっては開催できないこともあり、コンスタントな開催には至らず実施の忠実度が低く、日によって参加者が異なっており、開催中も担当患者の状態によっては途中で退室を余儀なくされる看護師もいる状況であった。ゆえに、今回の研究では救命センター看護師に勤務する看護師に行ったものであり、協同作業であるカンファレンスを経験した看護師に絞った研究ではなかったことも影響し、有意な結果が得られなかった可能性がある。加えて、先行研究(長濱ら 2009)において、協同作業における認識について、協同効用が基盤として存在し、その上に、個人志向や互惠懸念が加味される重層的な認知構造をもつ可能性があるとされている。しかし、本研究では下位項目全てにおいて得点の有意な変化がみられなかったことより、介入を行ったカンファレンス内容についても問題があった可能性があると考えられた。

2. 看護師の経験年数による協同作業認識の変化

協同作業認識は先行研究(長濱ら 2009)により、年齢が若いほど協同効用の得点は低く、個人志向及び互惠懸念の得点は高い傾向があるといわれている。先行研究では、協同効用及び個人志向は年齢によって得点の関連があるとされて

いたが、本研究では、有意差は認められなかった。これは、大学生と看護師という属性の違いがあり、看護師の経験年数と協同作業認識の得点の違いは関連がない可能性があると考えられた。しかし、互惠懸念のみ弱い負の相関が認められ、看護師の経験年数が高くなるほど、得点は低くなっていく傾向があった。看護師経験年数が高くなるほど、経験が少ない看護師よりも様々な看護介入を経験していることが予測される。豊富な実経験を活かすと、協同作業を行って得られる人間関係の影響が少なくても看護介入を行うことができる可能性があると考えられた。そのため、看護師経験年数が高くなるほど、お互いの利益である看護師同士に生じる人間関係に拘らず、目の前の患者に対して必要な看護を提供できる可能性があり、互惠懸念としての得点も低くなる傾向があると考えられた。

3. 研究の限界および今後の課題

本研究は、一病棟のみで行った研究であり、ほとんどが有意な結果を得られておらず、看護師全体に一般化することには限界がある結果であった。また、今回の結果には、カンファレンス内容および方法についても問題があった可能性もあり、今後の課題として、実施内容の忠実度が高く行える方法での介入を検討していく必要がある。

E. 結論

本研究は、救命センターにおけるMDRPUの予防対策カンファレンス実施による測定時期における看護師の協同作業認識の変化と、看護師経験年数による協同作業認識の関連の2点を明らかにするために行った。その結果、測定時期における協同作業の認識についての変化においては有意差のみられない結果となった。看護師経験年数による関連については、「互惠懸念」のみ弱い負の相関がみられた結果となった。本研究の結果から、協同作業であるカンファレンスの内容や方法に関しても改善する余地がある可能性があり、協同作業として看護実践に活かすことができるよう、カンファレンスについても再考が必要であることが示唆された。

F. 研究発表

1) 論文発表

未作成

2) 学会発表

なし

<引用・参考文献>

- 1) 池松裕子(2000):クリティカルケア看護の特徴と看護者に求められる能力. 看護教育 41 (4):306-11.
- 2) 川上重彦(2016):ベストプラクティス 医療関連機器圧迫創傷の予防と管理. 一般社団法人日本褥瘡学会 1:6-22.
- 3) Michelle Barakat-Johnson et al(2019). The Incidence and Prevalence of Medical Device Related Pressure Ulcers in Intensive Care:A Systematic Review. J Wound Care 28(8):512-521.
- 4) 湊智子, 柏木幸子(1994):カンファレンスを看護チームの中でどう位置づけるか. 看護実践の科学 119(13):24-29.
- 5) 橋本麻由里(2009):ケースカンファレンスがOJTとして人材育成に果たす意味. 日看護会誌 12(2):53-63.
- 6) 長濱文与(2009):協同作業認識尺度の開発 教育心理学研究 57:24-37.
- 7) Kanda Y(2013):Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. Bone Marrow Transplant 48:452-458.

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た。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。当院出生の極低出生体重児 180 名の 18-22 か月予後合併症がある児とない児との 2 群にわけ比較検討したところ，多くの項目で未熟性に起因する要因に有意差を認めた。多変量解析では脳室周囲白質軟化症のオッズ比が高かった。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

には χ^2 検定または Fisher's の直接確率計算法を用いて解析した。両群間の多変量解析を行う際には，多重ロジスティック回帰分析を用い， P 値 < 0.05 を有意差ありとして検討した。

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臨床情報をカルテより抽出する。そのデータと全国との比較および，18～22 か月時点での合併症のあるなしの 2 群間で臨床情報上の比較検討を行った。

統計には JMP® 13 (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

定義：

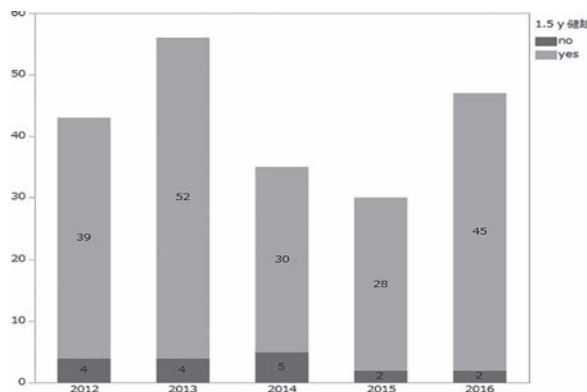
- DM/GDM：糖尿病母体または妊娠糖尿病
- HDP：妊娠高血圧症候群
- CAM：絨毛膜羊膜炎
- PROM：前期破水
- ANS：出生前母体ステロイド
- morbidity：18-22 か月時点での DQ<70，HOT，CP，visual impairment 含めた合併症率
- RDS：新生児呼吸窮迫症候群
- PPHN：新生児遷延性肺高血圧症
- CLD36：修正 36 週時点での酸素および人工呼吸使用有無
- ligation for pda：動脈管開存症手術
- IVH：頭蓋内出血
- PVL：脳室周囲白質軟化症
- NEC：壊死性腸炎
- FIP：特発性腸管穿孔
- ROP：未熟児網膜症
- SGA：不当計量児
- DQ：発達指数
- HOT：在宅酸素療法
- CP：脳性麻痺

C. 研究結果

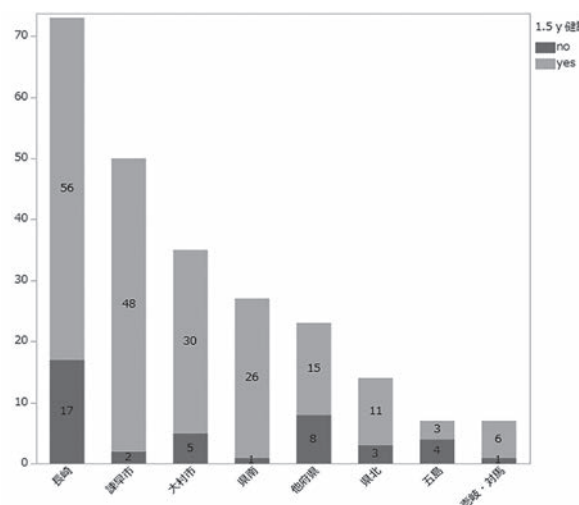
当院で入院管理を行った極低出生体重児 253 名のうち，死亡 (17 名)，染色体検査異常 (3 名)，外来中断 (41 名)，詳細不明 (12 名)，

を除いた 180 名の臨床情報を後方視的に検討した。図 1 に年度別のフォローアップ数を記す。出生数の年度推移は一定ではないが、フォローアップは全体で 77%とまずまずであった。図 2 に地域別のフォローアップ率を記す。他府県や離島在住者のフォローアップ率が 40-60%と低く、長崎市 77%大村市 86%諫早市 96%であった。

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表 1 に示す。統計学的処理を行っていないが、全国と比較して明らかな差は見いだせなかった。



【図 1】年度別フォローアップ数



【図 2】地域別のフォローアップ数

	NMC2012-2016	NRN 2003-2012
	n=180	n=10,495
weight	9.4(1.4)	9.4(3.0)
height	77.4(4.7)	77.5(3.9)
DQ(corrected age)	94(12)	85(24)
HOT	6(3.0%)	258(2.5%)
vision impairment	3(1.5%)	366(3.6%)
cerebral palsy	10(5.1%)	727(7.0%)
DQ<70	15(7.1%)	1020(10%)
morbidity	22(12%)	

【表 1】18～22 か月時予後

次に、当院の 180 名を 18-22 か月時点で在宅酸素療法、脳性麻痺、視力障害、神経発達遅延といった合併症有無の 2 群間で比較した。(表 2) 出生前ステロイド投与率 (86% vs 72%, $P=0.049$), 在胎週数 (26.7 ± 2.0 vs 28.6 ± 2.8 , $p<0.01$), 出生体重 (881 ± 302 vs 1081 ± 285 , ($4(2-6)$ vs $6(4-8)$, $p<0.01$)) アプガースコア 1 分値 ($4(2-6)$ vs $6(4-8)$, $p<0.01$), 5 分値 ($7(5-6)$ vs $8(7-9)$, $p<0.01$), 新生児呼吸窮迫症候群 (86% vs 48%), 新生児原発性肺高血圧症 (4% vs 15, $p<0.01$) 人工呼吸器日数 ($36(17-51)$ vs $0(0-28)$, $p<0.01$), 晚期循環不全 (23% vs 52%, $p<0.01$), 脳室周囲白質軟化症 (29% vs 3.2%, $p<0.01$), 敗血症 (43% vs 9%, $p<0.01$), 経腸栄養目標到達日数 ($13(11-24)$ vs $10(8-13)$, $p<0.01$), 未熟児網膜症治療歴 (41% vs 14%, $p<0.01$), 入院期間 ($142(112-178)$ vs $80(62-111)$, $p<0.01$) に関して有意差を認めた。

18～22 か月時点での合併症有無を目的変数とし、長期予後に影響を与えていると言われている既知の入院時項目の中で、今回の研究において 2 群間で有意差を認めた項目 (在胎週数, 人工呼吸器日数, 晚期循環不全, 脳室周囲白質軟化症, 敗血症, ROP 治療歴) を説明変数として多変量解析を行ったところ, 人工呼吸管理日数 (aOR 1.04, [1.01-1.06], $P<0.01$) 脳室周囲白質軟化症 (aOR 7.38, [1.64-33.2], $P<0.01$) であった。

【表 2】合併症有無での比較

table2	total	morbidity at 1.5 years		P-value
maternal data	n=180	yes(n=22)	no(n=158)	
maternal age, mean(SD)	32(5.5)	32(5.6)	32(5.5)	0.69
no siblings, n(%)	81(45%)	11(39%)	75(45%)	0.68
DM/GDM, n(%)	9(5.0%)	1(3.6%)	9(5.4%)	1.00
HDP, n(%)	46(26%)	4(19%)	42(26%)	0.60
clinical CAM, n(%)	52(31%)	3(17%)	49(32%)	0.28
pathological CAM, n(%)	93(57%)	9(50%)	84(58%)	0.61
PROM, n(%)	38(21%)	2(9.5%)	35(23%)	0.25
ANS, n(%)	139(79%)	13(62%)	126(81%)	0.05
cesarean section, n(%)	132(73%)	18(86%)	114(72%)	0.20
birth data				
gestational age, mean(SD)	28.4(2.7)	26.7(2.0)	28.6(2.8)	<0.01
male, n(%)	92(51%)	14(67%)	78(49%)	0.16
Apgar 1 min, median(range)	6(4-8)	4(2-6)	6(4-8)	<0.01
Apgar 5 min, median(range)	8(7-9)	7(5-8)	8(7-9)	<0.01
Ap<4, n(%)	16(8.9%)	1(4.8%)	15(9.4%)	0.70
birth weight, mean(SD)	1057(287)	881(302)	1081(285)	<0.01
birth height, mean(SD)	35.5(3.7)	33.1(3.8)	35.9(3.7)	<0.01
SGA, n(%)	46(26%)	5(24%)	41(26%)	1.00
short-term prognosis				
RDS, n(%)	94(53%)	18(86%)	76(48%)	<0.01
PPHN, n(%)	7(4.0%)	3(15%)	4(2.6%)	0.03
CPAP days	14(0-32)	25(8-34)	10(0-32)	0.01
respiratory days, median(range)	4(0-32)	36(17-51)	0(0-28)	<0.01
CLD36, n(%)	29(17%)	5(26%)	24(15%)	0.32
PDA surgery, n(%)	8(4.6%)	1(5%)	7(4.5%)	1.00
LCC, n(%)	41(23%)	11(52%)	30(19%)	<0.01
severe IVH, n(%)	3(1.6%)	2(9.5%)	1(0.64%)	0.04
PVL, n(%)	11(6.2%)	6(29%)	5(3.2%)	<0.01
sepsis, n(%)	30(17%)	9(43%)	21(14%)	<0.01
enteral feeding >100, median(range)	11(9-12)	13(11-24)	10(8-13)	<0.01
NEC/FIP, n(%)	5(2.81%)	0	5(3.2%)	1.00
treatment for ROP, n(%)	32(18%)	9(41%)	23(14%)	<0.01
aABR pass, n(%)	170(96%)	18(86%)	152(97%)	0.04
discharge days, median(range)	84(61-118)	142(112-178)	80(62-111)	<0.01
discharge complement weeks, median(r)	40(38-43)	47(42-49)	40(39-42)	<0.01
HOT, n(%)	5(2.8%)	4(19%)	1(0.64%)	<0.01

【表 3】多変量解析結果

	aOR	95% CI
gestational age	1.14	0.88-1.48
respiratory days	1.04	1.01-1.06
LCC	2.08	0.68-6.32
PVL	7.38	1.64-33.2
sepsis	2.21	0.73-6.66
treatment for ROP	1.85	0.55-6.25

D. 考察

当院とNRNJとの比較（18～22 か月予後）
 当院のフォローアップ率は77%あり、NRNJの53%と比べると高いフォローアップ率である。長崎県出生の28週末満早産児は60%以上が当院で出生しており、入院中のスタッフ一患者との信頼関係が成立していること、県内で転出入があったとしても当院での外来フォローが変わらないことが要因として考えられる。統計解析は行っていないが、当院はNRNJと比較して予後に明らかな差を認めなかった。昨年の短期予後では合併症率が高く、ROP（視野障害）やIVH（発達障害・脳性麻痺）が全国と比較して有意差があったが、18～22 か月では差を認めないことからリハビリや細かな外来フォローにより、ある程度回復していることが要因として考えられた。3歳、就学前といった長期的にはどうなのかが今後の検討課題である。

次に、当院の症例を18～22 か月時点での合併症があるなしの2群間で検討した。入院中の合併症ほとんどが2群間で有意差をもったが、出生体重・在胎週数・入院日数にも有意差を認め

た。より未熟な週数・体重が長期予後に注意が必要であることはこれまでの報告¹⁾でも言われてきており、当院でも同様であることがわかった。さらに、入院中の合併症があると、体重増加や哺乳力獲得に時間がかかるため、入院期間が長くなることも同様である。²⁾

次に多くの入院中の合併症の中で既知の報告で指摘されているものを多変量解析した結果、人工呼吸管理日数と脳室周囲白質軟化症の2項目においてP値が低かった。Peterらの報告では、人工呼吸管理が長期化すると人工呼吸関連肺炎や低酸素による脳実質への影響が大きく、発達が妨げられるため、呼吸予後だけでなく、神経学的予後にも影響すると言われており、呼吸状態が改善していくのを慎重に見極め、早期抜管を目指す必要がある。³⁾ Hatzidakiらの報告では脳室周囲白質軟化症は敗血症や循環動態の不安定さから脆弱な脳血管の血流を変化させ、脳実質の正常な発達を妨げることで発生し、長期的には脳性麻痺の予備軍とも言われ、早産児であることが大きなリスクとされている。⁴⁾ 当院でも脳室周囲白質軟化症をおこさないように循環管理および感染管理を行ってい

るが、0にはできない現状がある。今回の研究では急性期の水分管理や感染管理などを詳細に検討していないため脳室周囲白質軟化症の発症リスクを明らかにできなかったが、管理方法も含め、さらなる検討の余地がある。

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 32 週出生児の 18～22 か月予後の検討を行った。脳室周囲白質軟化症がその後の合併症の予測因子となりえたが、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) Younge N, et al. Survival and Neurodevelopmental outcomes among periviable infants. NEJM 2017; 376:617-28
- 2) Kuint J, et al. Rehospitalization through childhood and adolescence: association with neonatal morbidities in infants of very low birth weight. J Pediatr. 2017;188:135-41
- 3) Peter AP, et al. using quality improvement tools to reduce chronic lung disease. Clin perinatology 2017;44:701-712
- 4) Hatzidaki, E et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. Acta Obstetrica et Gynecologica. 2009; 88:110-115.

当院における不規則抗体の検出状況と酵素法に関する検討

臨床検査科・臨床検査技師 黒田 拓也

研究要旨：【目的】輸血前検査における不規則抗体検査は受血者（Recipient）の不規則抗体と供血者（Donor）の赤血球抗原が反応することによって起こる遅発性溶血性副作用（DHTR）を防止することを目的として実施する。当院では不規則抗体スクリーニングとして、低イオン強度溶液（low-ionic-strength solution：LISS）を反応増強剤とした間接抗グロブリン試験（LISS-IAT）と酵素法（フィシン2段法）を併用している。本研究では当院における不規則抗体の検出状況の調査と不規則抗体スクリーニングの酵素法の意義について検討した。

【対象】2018年1月1日～2020年12月31日の間に長崎医療センターで不規則抗体検査を実施した患者を対象とした。**【結果】**不規則抗体の総検査件数は10974件、同定された不規則抗体は144件であった。144件中61件が血液製剤の選択が必要な臨床的意義のある抗体であった。また、不規則抗体スクリーニングにおいて酵素法のみ陽性として検出された臨床的意義のある抗体の検出件数は7件、検出率は0.11%であり、酵素法のみ陽性であった検体中9割以上が臨床的意義のない冷抗体や酵素非特異反応であった。**【考察・結論】**酵素法を用いたスクリーニング検査は年間数例ではあるが、臨床的意義のある抗体が検出されており、酵素法による高感度な抗体検出がDHTRの防止に貢献していることを否定できない。当院の酵素法スクリーニング廃止にあたっては、DHTR防止の観点から慎重に検討を行う必要があり、より高感度かつ非特異反応が少ないIAT法の検討・導入が必要である。

（共同研究者）

吉田真一郎（統括診療部長 血液内科）
染矢 賢俊（臨床検査技師長）
吉本 千尋（副臨床検査技師長）
山口 大輔（主任臨床検査技師）

A. 研究目的

赤血球輸血を実施する際には、輸血前検査として患者血漿を用いて不規則抗体スクリーニング検査を行う。赤血球型検査ガイドライン（改訂2版）では不規則抗体スクリーニングは検出感度の高い間接抗グロブリン試験（IAT）を必須とし酵素法を含むその他の検査法は補助的に実施することが望ましいとしている。当院では不規則抗体スクリーニングとして、低イオン強度溶液（low-ionic-strength solution：LISS）を反応増強剤とした間接抗グロブリン試験（LISS-IAT）と酵素法を併用しており、当院においてもLISS-IAT陰性、酵素法のみ陽性として不規則抗体が検出される症例が年間で数例存在する。

不規則抗体スクリーニングにおける酵素法は産生初期のRh抗体を感度良く検出できる特

徴がある。しかし、酵素法を併用したスクリーニング検査は非特異的反応や臨床的意義の低い冷抗体を検出することがあるため、追加検査や輸血用血液製剤の選択に時間を要することが懸念される。

本研究では、(1)当院における不規則抗体の検出状況を調査し、(2)不規則抗体スクリーニングにおいて酵素法のみで検出された不規則抗体を抽出し、(3)検出される抗体の傾向や検出期間等を分析することで、スクリーニング検査における酵素法の意義を検討する。

B. 研究方法

当研究は後向き観察研究である。2018年1月1日～2020年12月31日の間に長崎医療センターで不規則抗体検査を実施した患者を対象とした。不規則抗体検査履歴、輸血歴を用いて、集計を行った。

C. 研究結果

(1)当院における不規則抗体の検出状況
2018年1月1日～2020年12月31日における不規則抗体検査件数は10974件、不規則抗体ス

クリーニングで陽性と判定されたのは 511 件 (IAT・酵素法ともに陽性 143 件, IAT のみ陽性 78 件, 酵素法のみ陽性 290 件), 同定された不規則抗体の件数は 144 件 (抗 D - 4 件, 抗 E - 38 件, 抗 C - 3 件, 抗 c - 7 件, 抗 f - 1 件, 抗 Fy b - 4 件, 抗 Jka - 2 件, 抗 Jk b - 4 件, 抗 Lea - 19 件, 抗 Leb - 6 件, 抗 S - 1 件, 抗 M - 8 件, 抗 P1 - 31 件, 温式自己抗体 - 16 件) であった。

(2) 不規則抗体スクリーニングにおいて酵素法のみ陽性と判定された 290 件の内訳を表 1 に示す。酵素法の反応増強剤添加前の生理食塩水法で凝集を呈し, 加温により凝集が消失する冷式抗体 susp が 52% で最も多く, 検出された抗体で臨床的意義のある抗体は抗 E - 10 件, 抗 C - 2 件であり, 検査数全体に占める臨床的意義のある抗体の検出率は 0.11% であった。

【表 1】 不規則抗体スクリーニングにおいて酵素法のみで陽性と判定された 290 件の内訳

抗 E	10 件 (3.4 %)
抗 C	2 件 (0.7 %)
抗 Lea	18 件 (6.2 %)
抗 Leb	6 件 (2.1 %)
抗 P1	31 件 (12.4 %)
冷式抗体 susp	150 件 (52.0 %)
酵素非特異反応	73 件 (25.0 %)

(3) 酵素法のみで検出され, 臨床的意義のある抗体の検出期間・凝集強度の経時変化を表 2 に示す。経時変化の追跡が可能な 3 症例を対象とし, 当院で最初に検出した日を 0 日とした。凝集強度は 0 (陰性), W+ (weak+), 1+, 2+, 3+, 4+ の 6 段階評価で行った。

【表 2-1】 症例 1 (抗 E)

検出後 経過日数	酵素法 (フィ シン 2 段法)	間接抗グロブ リン法 (LISS-IAT)
4	2+	0
11	1+	0
23	1+	0
36	W+	0
45	0	0

【表 2-2】 症例 2 (抗 E)

検出後 経過日数	酵素法 (フィ シン 2 段法)	間接抗グロブ リン法 (LISS-IAT)
2	1+	0
7	2+	0
10	1+	0
12	W+	0
21	W+	0
32	0	0

【表 2-3】 症例 3 (抗 C)

検出後 経過日数	酵素法 (フィ シン 2 段法)	間接抗グロ ブリン法 (LISS-IAT)
14	W+	0
21	W+	0
33	0	0

3 症例すべて 1~2 か月後に検出感度以下となり陰性化した。また, 輸血時は対応抗原陰性血を輸血しており, 酵素法で検出後, 陰性化するまでの間に, IAT 法で同抗体が検出された症例はなかった。

D. 考察

輸血における不規則抗体検査は受血者 (Recipient) の不規則抗体と供血者 (Donor) の赤血球抗原が反応することによって起こる遅発性溶血性副作用 (DHTR) を防止することを目的として実施する。その為, DHTR が起こる可能性がある抗体 (= 臨床的意義のある抗体) が検出された場合, 輸血用血液製剤の選択を行う必要がある。血液製剤の選択について表 3 に示す。

【表 3】血液製剤の選択

抗体の特異性	臨床的意義	赤血球製剤の選択
Rh	あり	抗原陰性血
Duffy	あり	抗原陰性血
Kidd	あり	抗原陰性血
Diego	あり	抗原陰性血
S, s	あり	抗原陰性血
Kell	あり	抗原陰性血
M (反応増強剤無添加 間接抗グロブリン 法：陽性)	あり	抗原陰性血
M (反応増強剤無添加 間接抗グロブリン 法：陰性)	なし	選択の必要 なし
Lea (反応増強剤無添加 間接抗グロブリン 法：陽性)	あり	抗原陰性血
Lea (反応増強剤無添加 間接抗グロブリン 法：陰性)	なし	選択の必要 なし
P1, N, Leb	なし	選択の必要 なし
Xg	なし	選択の必要 なし
高頻度抗原に対 する抗体 Chigo/Rodgers JMH, Knops, Cost	なし	選択の必要 なし
Jra	あり	抗原陰性血が 望ましい

当院においてスクリーニング検査が陽性であった 511 件中 61 件が臨床的意義のある抗体であり、その他 450 件が臨床的意義のない抗体または非特異反応による偽陽性であった。

また、酵素法のみ陽性として検出され、抗原陰性血を選択し投与した 3 症例のいずれも 2 か月以内に抗体が陰性化しており、高感度な検出、抗原陰性血の選択が二次免疫応答による DHTR の防止に寄与していると考えられる。

しかし、当院のスクリーニング検査において、IAT で検出できない臨床的意義のある抗体の

酵素法の検出率は 0.11% であり、IAT の検査数全体における抗体の検出率が 0.729% であることや非特異的反応や臨床的意義の低い冷式抗体を多く検出すること、コストや追加検査などの観点からスクリーニング検査として IAT と同時に行う必要性があるかについては再考の余地があると考ええる。

E. 結論

不規則抗体スクリーニングにおいて、酵素法のみ陽性と判定された検体の 9 割以上が臨床的意義のない冷式抗体や非特異反応であった。

しかし、当院においても年間数例ではあるが、臨床的意義のある抗体が検出されており、酵素法による高感度な抗体検出が DHTR の防止に貢献していることを否定できない。当院の酵素法スクリーニング廃止にあたっては、DHTR 防止の観点から慎重に検討を行う必要があり、より高感度かつ非特異反応が少ない IAT 法の検討・導入が必要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) 日本輸血・細胞治療学会. 赤血球型検査ガイドライン (改訂 2 版)
- 2) 日本輸血・細胞治療学会. 赤血球型検査ガイドライン (改訂 3 版)
- 3) 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会. スタンダード輸血検査テキスト. 第 3 班 130p. 医師薬出版株式会社

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） 竹井 大貴

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～2020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51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～2020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51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=7）と使用しなかった群（無処置群、n=44）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）

【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)	67(48-83)	0.92
性別(男性/女性)	36/8	5/2	0.61
BMI(kg/m ²)	22.1(17.4-31.9)	24.0(19.3-27.1)	0.55
造設時手術時間(分)	469(125-933)	502(411-562)	0.88
造設時出血量(ml)	50(5-1309)	90(20-260)	0.45
閉鎖時期(日)	110(33-387)	91(76-190)	0.36
再建方法(HS/FEEA)	34/10	7/0	

HS;手縫い吻合, FEEA;機能的端々吻合

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）

【表2】手術成績

	無処置群	アドスプレー群	P value
手術時間(分)	115(52-181)	133(76-285)	0.33
出血量(ml)	45(5-207)	65(20-170)	0.16
合併症(>CDIII)	1	1	
	無処置群(HSのみ)	アドスプレー群	
手術時間(分)	119(60-181)	133(76-158)	0.45

閉鎖術後に腸閉塞をきたし，再手術となった症例が無処置群，アドスプレー群にそれぞれ1例ずつみられた．

2019年4月～2020年12月までの人工肛門閉鎖を行った13例の症例に対しては癒着強度と癒着範囲の評価を行ったが，明らかな有意差はみられなかった．（表3，4）

【表3】癒着強度

癒着強度のグレード	0	1	2	3	4	5	P value
無処置群 (n=6)	0	0	1	4	1	0	0.68
アドスプレー群 (n=7)	1	0	1	4	1	0	

癒着強度のグレード 0：癒着なし
 1：牽引力によって分離できる
 2：鈍的切開を必要とする
 3：鋭的切開を必要とする
 4：漿膜損傷
 5：組織損傷

【表4】癒着範囲

癒着範囲のグレード	0	1	2	3	P value
無処置群 (n=6)	0	0	0	6	0.21
アドスプレー群 (n=7)	1	0	1	5	

癒着範囲のグレード 0：癒着なし
 1：人工肛門周囲 1/3 未満の範囲
 2：1/3 以上、2/3 未満の範囲
 3：2/3 以上の範囲

D. 考察

一時的人工肛門閉鎖術の際，腹腔内の癒着の程度により手術時間の延長や出血量の増加をきたす可能性がある．それにより，漿膜損傷や他臓器損傷などの合併症を起こすリスクが高まる．人工肛門の形状が円柱状であることから，

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® の使用は困難であることが多かった．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る．そのため，人工肛門に対して全体に均一に塗布が可能であり，癒着を全周性に防止する効果が期待された．

癒着強度を5段階，癒着範囲を3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，統計を開始した2019年4月～2020年12月までの13例の症例に対しては検討を行った．症例数が少なく明らかな有意差はみられなかった．

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り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® 群の症例も7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．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.
- 9) Katsunori T, et al:Novel biodegradable powder for preventing postoperative pleural adhesion. Journal of Surgical Research 179:e13-e19, 2017.

当院の未熟児網膜症罹患例におけるリスク因子の検討

小児科・医師 上紙 真未（末永 英世）

研究要旨：未熟児網膜症とは早産児特有の合併症として起こる眼疾患であり，入院中の合併症との関連に関して完全には解明されていない．未熟児網膜症は長期予後として乱視や弱視のリスクとなっており，予防が大事である．当院では34週未満早産児は全例眼科医による網膜スクリーニング検査を行っているが，未熟児網膜症の発生リスク因子について解明されていない．当院で入院管理した極低出生体重児の診療録を後方視的に調査し，合併症がある児とない児と2群比較した．在胎週数と出生体重は低く，敗血症や晩期循環不全罹患率が高かった．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，末永 英世

A. 研究目的

未熟児網膜症（retinopathy of prematurity：ROP）とは早産児特有の合併症として起こる眼の病気であり，乱視や弱視など長期予後にも影響する疾患である．ROPに関連するリスク因子は現在完全には解明されていないが，低出生体重児およびそれに関連した網膜の未熟性が代表的な主因とされており，ある種のホルモンが影響していると報告されている．酸素過剰も主因の一つとされているが，その他，呼吸困難，無呼吸，徐脈，心疾患，感染，酸素不足，炭酸過剰，アシドーシス，貧血，輸血の必要性など，他の異常が有力な要因である可能性も示唆されている．当院では在胎週数が①34週6日以下，②酸素・陽圧換気使用例，③奇形合併例，④その他主治医がハイリスクとみなしている新生児に対して網膜スクリーニング検査を行っている．未熟児網膜症の予防は，早産に伴う問題点の予防が重要であると考えられているが，関連するリスク因子は解明されていないのが現状である．今回の研究では当院における未熟児網膜症のリスク因子を検討することと予防法を明らかにすることを目的とする．

B. 研究方法

2012年から2015年までに当院で出生し，ROPスクリーニング検査を受けた新生児155例で（在胎週数32週以下または出生体重1500g未満）の診療録を後方視的に調査した．全155例中，生後3か月未満の死亡退院例と染色体異常などの先天性疾患例を除外した148例を対象とした．

治療を要するROP発症に関連する因子の候補として，ベースラインを反映する3因子（在胎週数，出生体重，性別），循環機能を反映する4因子（晩期循環不全の既往，敗血症の既往，動脈管開存症の既往，輸血の既往），呼吸機能を反映する3因子（酸素投与歴，陽圧換気の有無，挿管管理の有無），中枢神経機能を反映する2因子（脳室内出血の既往，脳室周囲白質軟化症の既往），母体の3因子（妊娠高血圧症，妊娠糖尿病，母体ステロイド投与歴），その他黄疸の既往を挙げた．この中からTR-ROP発症に関連する因子を同定するにあたり，治療群vs未発症または治療なし群の比較によりROP発症に関連する因子を検討した．

統計にはJMP® 13（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解析した．

C. 研究結果

全 148 例のうち ROP 発症群は 111 例 (75%) であった。これらのうち光凝固を施行した治療群は 28 例 (18.9%) であった。出生体重 1000 g 未満の超低出生体重児のみに限定すると、ROP 発症は 73 例 (96%)、治療実施例は 25 例 (32.1%) であった。出生体重が低い症例ほど発症率は上昇し、出生 1000g 未満では 96%に達していた。また週数別に見ると、28 週未満での発症は 98.3%の発症で治療は 38.3%に施行されていた (表 1・2)。ROP 未発症群または治療なし群と比較して発症群では出生体重は低く、在胎週数が短い結果で従来報告されている結果と同様であった。また、晩期循環不全、敗血症、濃厚赤血球輸血を受けた頻度が高かった。(p<0.001) (表 3)

【表 1】出生体重別の比較

	症例数	発症数 (%)	治療数 (%)
1000g ~1500g	72	38(52.8)	3(4.2)
1000g 未満	76	73(96)	25(32.1)
合計	148	111(75)	28(18.9)

【表 2】在胎週別の比較

	症例数	発症数 (%)	治療数 (%)
28週以降	88	52(59)	5(5.7)
28週未満	60	59(98.3)	23(38.3)
合計	148	111(75)	28(18.9)

【表 3】2 群間比較

	全患者 (n=148)	治療群(n=28)	未発症または治療なし群(n=120)	p
○ベースライン				
在胎週数(mean (SD))	27.76 (2.29)	25.79 (1.81)	28.23 (2.14)	<0.001
出生体重(mean (SD))	997.24 (301.17)	715.11 (235.04)	1063.07 (276.43)	<0.001
性別 男(mean (SD))	73 (49.3)	16 (57.1)	57 (47.5)	0.478
○循環機能				
晩期循環不全(%)	45 (30.4)	17 (60.7)	28 (23.3)	<0.001
敗血症(%)	36 (24.3)	16 (57.1)	20 (16.7)	<0.001
動脈管開存	71 (48.0)	12 (42.9)	59 (49.2)	0.695
輸血	48 (32.4)	19 (67.9)	29 (24.2)	<0.001
○呼吸機能				
酸素投与歴	115 (78.2)	27 (96.4)	88 (73.9)	0.019
陽圧換気	126 (85.1)	28 (100.0)	98 (81.7)	0.031
挿管管理	94 (63.9)	25 (89.3)	69 (58.0)	0.004
挿管期間(mean (SD))		36.82 (21.31)	13.90 (20.67)	<0.001
○中枢神経機能				
脳室内出血	9 (6.1)	2 (7.1)	7 (5.8)	1
脳室周囲白質軟化症	11 (7.4)	5 (17.9)	6 (5.0)	0.053
○母体因子				
妊娠高血圧症 (%)	31 (20.9)	6 (21.4)	25 (20.8)	1
妊娠糖尿病	7 (4.7)	0 (0.0)	7 (5.8)	0 (0.0)
母体ステロイド投与歴	109 (74.7)	18 (64.3)	91 (77.1)	0.245
○その他				
黄疸 (光線療法4日以上か)	97 (65.5)	20 (71.4)	77 (64.2)	0.612

D. 考察

当院での ROP 発症率は 75%で光凝固治療を施行した治療率は 18.9%であり、他施設と比較して発症程度は高い結果であったが、治療率は他施設と同程度であった。これまでの報告同様、在胎週数や出生体重、敗血症や晩期循環不全に関して有意差を認めていることは明らかではあるが、今回の研究では挿管期間と輸血の有無に関して有意差を認めた。未熟児網膜症の発生病態に関しては Gerd の報告ではより未熟な週数・体重・酸素投与・敗血症・無呼吸がリスクとされている。¹⁾さらに Seiberth らの報告では輸血やサーファクタント投与がリスクとなるとされている。^{2,3)} 人工呼吸管理が継続されることでストレス反応として VEGF が上昇し、ROP 発生に関わっていることが示唆された。また、LCC に関しては、報告はないが当院では有意差を認めた。循環が破綻すると VEGF が増殖することは知られており、ROP 増悪に関わっていると考えられる。

今回の研究では、標本数が少なく、多変量解析など行っていない。また、急性期の管理として昇圧剤の使用や輸血時期および頻度、最高酸素濃度や SpO₂ など詳細を検討してない。今後多くの症例の蓄積とさらなる解析の必要がある。

E. 結論

在胎週数が低く, 出生体重が小さい児はROPのリスク因子であることは当然のことだが, 敗血症や晩期循環不全などの合併症発生を予防することも大事である.

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) Gerd Hoomstrom, Ulf Broberger, Peter Thomassen: Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity -a population-based study. The Indian Journal of pediatrics 2004.
- 2) Seiberth V. Linderkamp O: Risk factors in retinopathy of prematurity. Ophthalmologica 2000;214:131-135.
- 3) Azami M, Jaafari Z, Rahmati S. et. al: Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity in Iran: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol 2018;18(1):83.

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所見と修正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。内包後脚や中脳大脳脚、脳梁部におけるFA(fractional anisotropy)値は修正1歳半時点での姿勢・運動や認知・適応といった発達指数に正の相関を示した。各領域でのFA値算出における正確性や長期的な予後との関連など更なる検討は必要ではあるが、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, 末永 英世, 武田 敬子,
吉岡佐千佳, 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、その結果を基に加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2018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

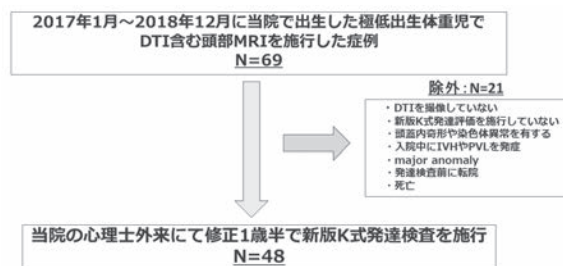
発達評価を施行した症例についての後ろ向き観察研究。調査項目として、児の臨床情報、頭部DTI所見、修正1歳半・暦年齢3歳での新版K式発達評価検査を診療録より取得する。DTI未撮像や新版K式発達評価の未施行例、入院中にPVLやIVHなどの頭蓋内病変を来した症例、染色体異常やanomalyを呈するものなどは除外した。

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マップ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した。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や単回帰分析を用い、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や中脳大脳脚、脳梁、帯状回などに直接関心領域(region of interest: ROI)を設定し、その部位のFA値をmanual ROI法で計測した。

発達の評価は新版K式発達評価(姿勢・運動、認知・適応、言語・理解)を用い、修正1歳半と暦3歳の時期に当院心理士外来にて行われた。どのくらいの年齢に相当するかという発達年齢(Developmental Age: DA)と実際の年齢である生活年齢(Chronological Age: CA)との比率を求めた発達指数(Developmental Quotient: DQ、年齢どおりに発達していれば100)で表現され、 $DQ < 70$ を発達遅滞、 $70 \leq DQ \leq 80$ を境界域とした。

C. 研究結果

2017年1月1日から2018年12月31日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69症例のうち、21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48症例を対象とした。



【図1】flow chart

患者背景と新版K式発達評価の結果は次のとおりである(表1, 表2)。現時点で月齢3歳の新版K式発達評価を終えた症例は全21症例であり、対象期間内の患児すべてが検査を出来ておらず、中にはドロップアウト症例も存在する。また表2に示すように、修正1歳半の新版K式では姿勢・運動、認知・適応、言語・理解、全領域においてDQ<70を示す症例が約10-15%ほど存在したが、3歳時点でDQ<70を示したのは、姿勢・運動の項目の1人しか居なかった。

表3, 4は内包後脚、中脳大脳脚それぞれにおけるFA値と各発達指数の相関分析ならびに単回帰分析を示している。内包後脚では認知・適応にやや相関(相関係数; 0.47)あり、また姿勢・運動(相関係数: 0.21)や全領域(相関係数: 0.27)においても弱い相関があった。中脳大脳脚では言語・理解以外の項目で弱い相関を認めた。

同様に表5, 6は脳梁膝部、脳梁膨大部における結果を示している。脳梁膝部では認知・適応(相関係数: 0.24)や全領域(相関係数: 0.25)で弱い相関を、脳梁膨大部では姿勢・運動や認知・適応、全領域にて弱い相関を認めた(各係数0.28, 0.36, 0.35)。

【表1】患者背景

総数	48
性別	
男 n, (%)	25 (52%)
女 n, (%)	23 (48%)
在胎週数 median (range)	29.3 (23.2-34.1)
<28週 n, (%)	14 (29%)
出生体重 (g) mean, (SD)	1124 (291)
出生身長 (cm) mean, (SD)	36.9 (3.8)
Apgar score mean, (range)	
1分値	5点 (1-8)
5分値	7点 (5-9)
人工呼吸器管理 n, (%)	31 (65%)
痙攣(～1歳半) n, (%)	7 (15%)
脳性麻痺(～1歳半) n, (%)	5 (10%)
視力障害(～1歳半) n, (%)	6 (13%)

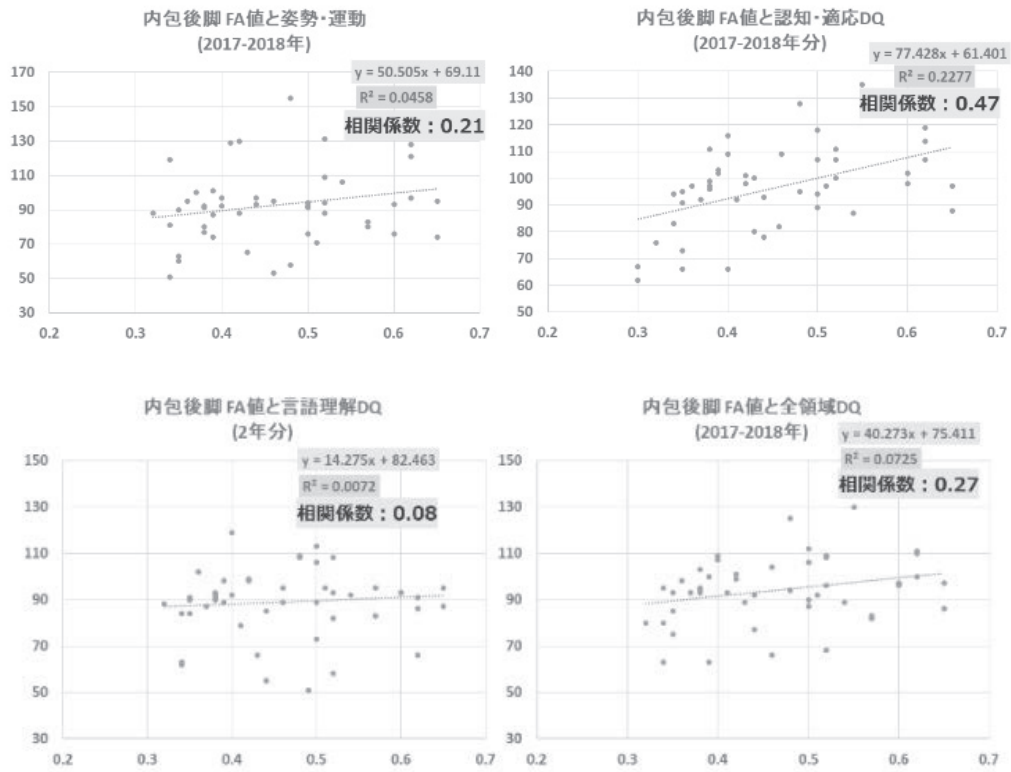
【表2】新版K式発達評価結果

修正1歳半での新版K式発達評価結果
(全48症例)

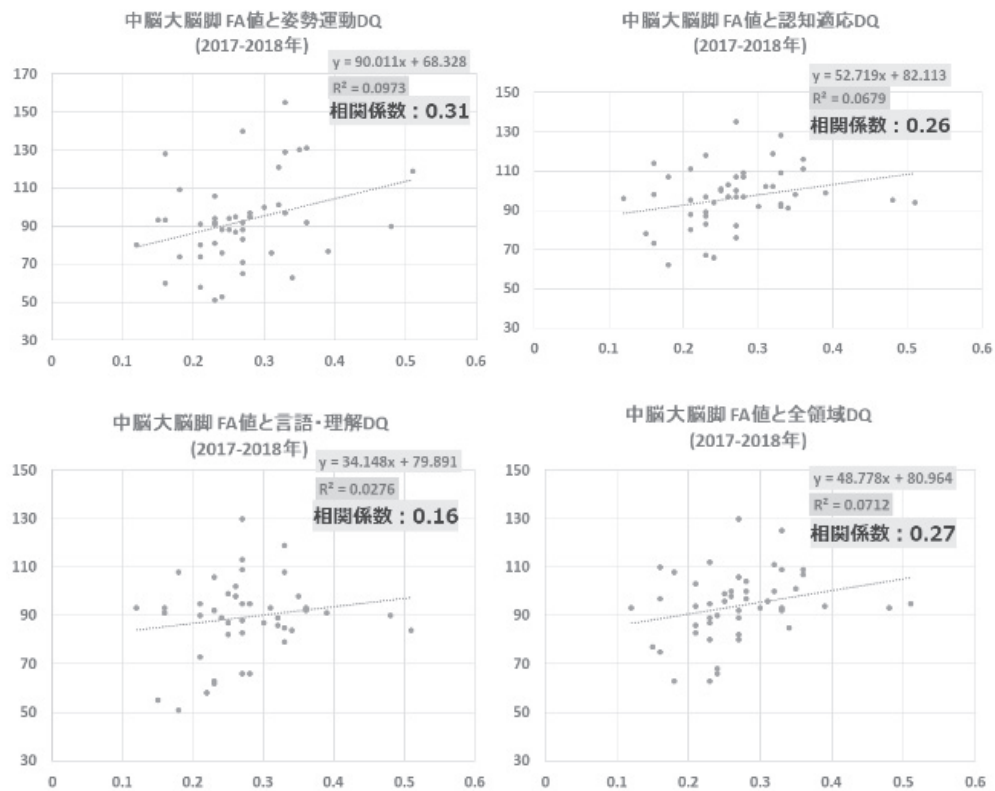
	Median (IQR)	DQ <70 n, (%)	70 ≤ DQ ≤ 80 n, (%)
姿勢・運動 (P-M)	93.5 (63-155)	6 (13%)	7 (15%)
認知・適応 (C-A)	99.5 (76-135)	4 (8%)	3 (6%)
言語・理解 (L-S)	92 (63-130)	7 (15%)	3 (6%)
全領域	97 (80-130)	4 (8%)	3 (6%)

月齢3歳での新版K式発達評価結果
(全21症例)

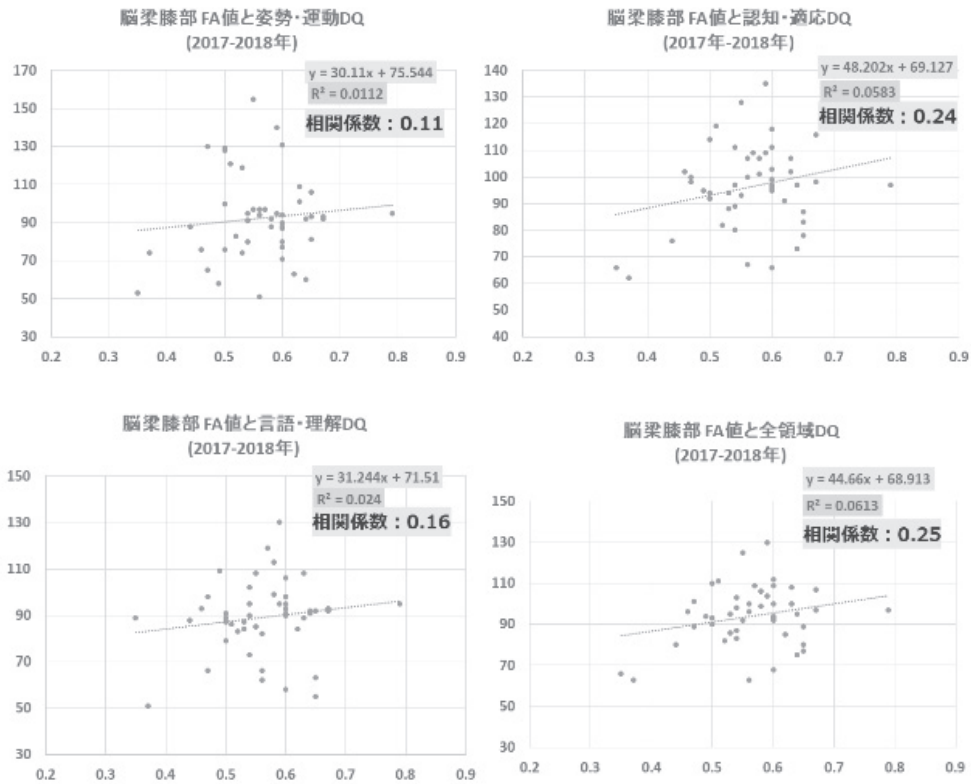
	Median (IQR)	DQ <70 n, (%)	70 ≤ DQ ≤ 80 n, (%)
姿勢・運動 (P-M)	105 (67-136)	1 (4.7%)	0 (0%)
認知・適応 (C-A)	91 (71-109)	0 (0%)	2 (9.5%)
言語・理解 (L-S)	92 (74-109)	0 (0%)	6 (28.5%)
全領域	94 (74-109)	0 (0%)	3 (14.2%)



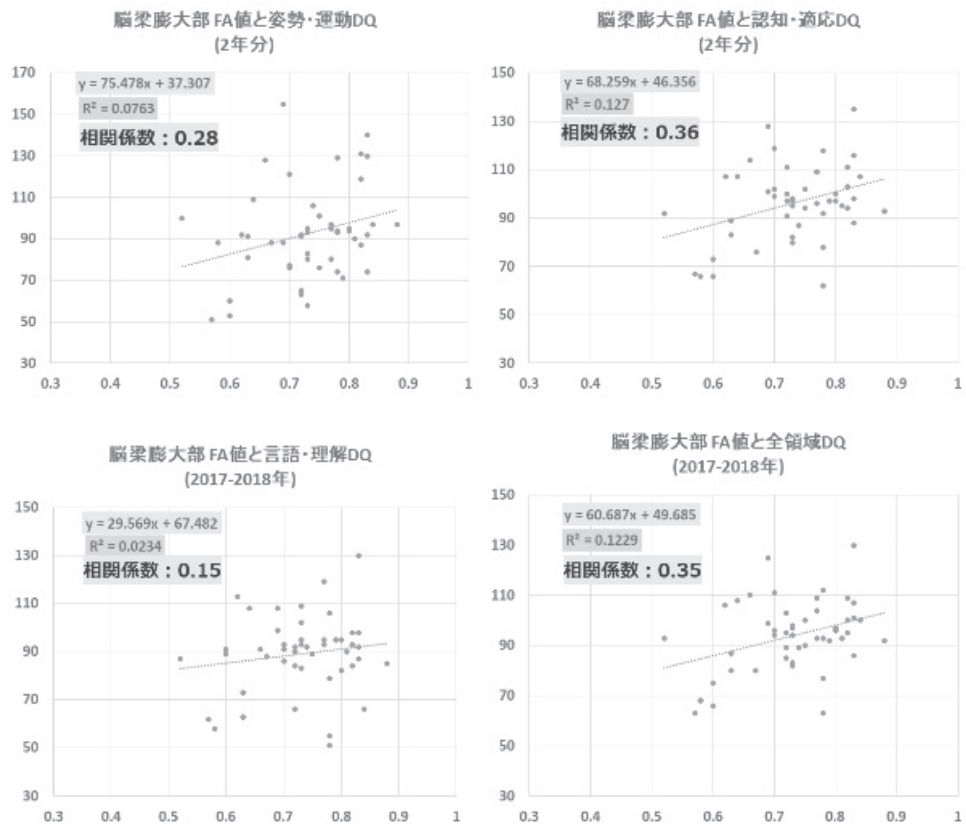
【表 3】 内包後脚における FA 値と DQ



【表 4】 中脳大脳脚における FA 値と DQ



【表 5】 脳梁膝部における FA 値と DQ



【表 6】 脳梁膨大部における FA 値と DQ

D. 考察

4領域におけるFA値とDQとの関連について評価を行った。昨年報告した2017年のみの結果では内包後脚ではすべての評価項目で強い正の相関が見られていた。今回2年分のデータ収集では強い相関とはならなかったものの、言語・理解以外は弱いながらもすべての項目で相関は認めた。また中脳大脳脚では2017年のみのデータでは姿勢・運動のみが弱い相関であり、認知・適応と言語・理解に関しては負の相関だったが、今回は言語・理解以外の項目で正の相関となっていた。その他、中脳大脳脚、脳梁膝部・膨大部においても言語・理解の項目以外では弱い相関を認めた。

比較的神経線維の豊富な区域を設定し、FA値を算出し、運動や社会性との相関関係は示唆されたが、言語・理解面においては今回の設定領域とは関連がなく、情動や記憶などに関与する帯状回や海馬などの領域を設定する必要があると考える。

既知の研究では、正常児と比較してPVL児では様々な部位でのFA値低下が認められる報告や、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がある。本研究では出生後、神経発達予後に影響を与える合併症を認めず、正常に経過した極低出生体重児を対象としている。月齢3歳での新版K式発達評価結果を示したように、DQ<70を示した児は1例しか居らず、このためデータの蓄積には時間を要するが、神経学的予後を早期に予測することはリハビリの早期開始など臨床的に有意義と考える。症例数が少ないことや依然設定領域の数が少ないこと、FA値の測定における正確性、短期的な予後の予測にはなるが長期的予後は未知数など課題が残るが、更なるデータの蓄積を行い、神経発達予後が不良な症例を早期に予測し、速やかな介入が行えるよう研究を継続していく。

E. 結論

設定した領域のFA値と、姿勢・運動や認知・適応、全領域DQとは相関関係にあるが、今後更なる症例の蓄積を行い、神経発達予後が不良な症例に対して早期の介入を行っていく。

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

未定

<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) 深沢達也ら：脳室周囲白質軟化症の重症度と拡散テンソル画像によるFA値の関係. 脳と発達 45:21-25, 2013.
- 3) 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 42 7-433.
- 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 36:1565-1571.
- 5) Srena J. et al. Specific relations between neurodevelopmental abilities and white matter microstructure in children born preterm. Brain 131:3201-3208, 2008.

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2年度)

発行日 令和3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)