

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3年度



臨床研究センター

目 次

報告書

1. 内田 大貴 (脳神経外科)	1
脳梁離断術によって顕在化するてんかん性スパズムの非対称性は、てんかん焦点の局在性を示唆する	
2. 吉永 龍史 (リハビリテーション科)	7
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	
3. 林 勝仁 (リハビリテーション科)	15
妊婦における腰痛骨盤痛と筋量の関連についての研究	
4. 百枝裕太郎 (看護部・高度救命救急センター)	22
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	
5. 添田 李子 (病理診断科)	28
胎児性形質を有する胃癌の臨床病理学的特徴の検討	
6. 佐藤 俊輔 (病理診断科)	40
当院におけるパラフィン包埋切片を用いた遺伝子変異解析不能例の検討	
7. 原 健太郎 (看護部・手術センター)	47
全身麻酔下碎石位手術において術中手術台ローテーションが上下肢灌流指標に及ぼす影響	
8. 下山孝一郎 (呼吸器外科)	56
胸部外科手術直後のNSAIDs静注およびアセトアミノフェン静注間欠的集中投与による鎮痛効果および安全性についての検討	
9. 島崎 敦 (小児科)	60
小児てんかんにおける未治療時の長時間脳波検査での棘徐波検出率の検討	
10. 本田 和也 (統括診療部脳神経外科・JNP)	64
脳卒中患者の排尿管理に対する看護エコー活用の有用性の評価 - 看護師の業務負担の観点から -	
11. 福島 大輝 (診療放射線部)	68
内視鏡的逆行性胆管膵管造影における医療従事者放射線被ばく線量の把握と防護の検討	
12. 野口 美帆 (形成外科)	74
乳児血管腫に対するプロプラノロール内服単独療法の治療効果	
13. 津野崎絹代 (統括診療部小児科・JNP)	80
NICUにおける8cm PICC導入の効果 - 末梢ルートとの比較検討 -	
14. 倉田 奈央 (産婦人科)	84
妊娠糖尿病母体より出生した児の新生児低血糖のリスク因子に関する研究	
15. 出水 和彦 (診療放射線部)	87
Spiral Flow Tubeを用いた生理食塩水後押しによるアーチファクト低減効果の検討	
16. 岩永 真悟 (臨床検査科)	92
当院における侵襲性感染症の発生動向	
17. 桑原 義典 (小児科)	98
心室中隔欠損症に伴う肺高血圧を心エコー検査で推定する際のシャント流速波形の影響についての検討	
18. 金澤 絵莉 (薬剤部)	101
がん患者を対象とした外来での薬剤師の活動と実績についての検討	

19.	鳥巢 藍 (救急科) 肥満患者における敗血症重症化リスクの解析(中間報告 第一報) - Plasminogen activator inhibitor-1を用いた検討 -	106
20.	内野 佳樹 (看護部・高度救命救急センター) 術後患者における睡眠バンドル導入の効果に関する研究	112
21.	平原 拓馬 (看護部・3A病棟) ドクターヘリ搬送患者の家族の不安に影響を及ぼす要因に関する研究	118
22.	塩崎 絵理 (脳神経外科) 慢性硬膜下血腫の再発例における中硬膜動脈塞栓術の有用性の検討	124
23.	木下麻莉子 (小児科) NICUにおける呼吸器モード(assist/control+volume guarantee vs High Frequency Oscillation)と予後との関連の検討	127
24.	坂口 恭平 (小児科) 当院における菊池病(組織球形壊死性リンパ節炎)の臨床的検討	130
25.	西浦 哲哉 (臨床検査科) 脂肪性肝疾患における超音波信号の減衰量を用いた Attenuation measurement method (ATT) の有用性について	135
26.	杉見 創 (産婦人科) 長崎県央地区の子宮頸部異形成症例におけるHPVジェノタイプの分布	139
27.	秋山 優太 (栄養管理室) 心不全患者における減塩意識と食塩摂取量の関連についての検討	141
28.	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	144
29.	吉川 創平 (小児科) 小児胃腸炎関連けいれんの臨床像と成因についての検討	151
30.	上村 貴弘 (看護部・手術センター) 手術患者におけるポリウレタンフィルムドレッシング材使用時の皮膚障害・褥瘡 発生要因の検討	155
31.	末永 英世 (小児科) ビタミンEと極低出生体重児の予後	162
32.	村上 俊介 (外科) 人工肛門造設経路における合併症発生についての検討	165
33.	濱本 琢郎 (循環器内科) 当院における冠血流予備量比に基づいて経皮的冠動脈形成術の必要性が乏しいと 判断された冠動脈中等度狭窄病変を有する患者の心血管イベントに関する後ろ向き研究	167
34.	吉野健太郎 (形成外科) 有棘細胞癌の切除範囲と予後に関する研究	169
35.	三好 敬之 (外科) 胃, 十二指腸潰瘍穿孔に対する保存的治療症例の検討	173
36.	哲翁 華子 (外科) 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	175
37.	肥田 泰慈 (外科) 人工肛門造設術に対するスプレー式癒着防止剤(アドスプレー®)の有効性の検討	178
38.	古賀 洋一 (外科) Interval appendectomyによる医療費への影響	181
39.	濱田 隆志 (外科) 胆管癌における術前赤血球容積分布幅を用いた予後予測の検討	184

報 告 書

脳梁離断術によって顕在化するてんかん性スパズムの 非対称性は、てんかん焦点の局在性を示唆する

脳神経外科・医師 内田 大貴

研究要旨：【背景】「てんかん性スパズム」は小児薬剤抵抗性てんかんで特徴的な発作の一つであり、素早い四肢近位筋の収縮及び頸部屈曲を呈する。このように特異的な発作症状を示す機序は不明である。脳波でみられるてんかん性活動が脳に広くおよび、てんかん焦点が同定できずに緩和治療として脳梁離断術が選択される場合があるが、術後にてんかん焦点が限局化し、追加の切除外科で発作消失する症例がある。これらの患者では脳梁離断術後にてんかん性スパズムの非対称性がより顕在化し、てんかん焦点の局在性を示唆している可能性がある。【目的】脳梁離断術前後でのてんかん性スパズムの症候学的変化とてんかん焦点の関係性について検討することを目的とする。【研究デザイン】後向き観察研究【対象・方法】2006年4月1日から2021年3月31日までの期間、てんかん性スパズムに対して脳梁離断術を行い、残存発作が見られた症例で、術後にてんかん焦点の局在化を認め、追加手術でてんかん性スパズムが消失した16症例を解析した。長時間ビデオ脳波記録を用いて脳梁離断術前後の発作症状、特に頸部屈曲方向や四肢の筋収縮左右差の変化の有無を観察し、てんかん焦点の側方性を示しうるか検討した。【統計学的解析】脳梁離断術前後の非対称性頸部屈曲、上肢筋収縮、下肢筋収縮の頻度に関してカイ二乗検定を用いて解析した。【結果】てんかん性スパズム時の非対称性頸部屈曲、および四肢筋収縮は脳梁離断術前後ともに見られた。非対称性頸部屈曲は術前には全体の発作の20.1%で見られたが、術後には86%と有意に増加し、非対称性頸部屈曲が見られた13症例中10症例(76.9%)で有意に切除側へ頸部屈曲していた。上肢の非対称性筋収縮は術前の発作の39.3%で見られたが、術後には85.7%と有意に増加していた。同様に、下肢の非対称性筋収縮は術前の発作の30.1%に認めたが、術後は76.8%と有意に増加していた。上肢は非対称性筋収縮が見られた11症例中11症例(100%)、下肢は9症例中7症例(77.8%)において、切除と反対側の筋収縮が優位だった。【結論】脳梁離断術を行ったてんかん性スパズム患者において、術後にてんかん焦点が一側に側方化した場合、非対称性頸部屈曲と四肢筋収縮が増加し、さらにその非対称化はてんかん焦点の側方性も示唆している。

(共同研究者)

小野 智憲, 本田 涼子

A. 研究目的

小児てんかんにおける特有な発作型の一つに「てんかん性スパズム」がある。その発作症状は素早い体幹や四肢近位筋の収縮によって引き起こされ、多くの場合は左右対称的に、頭部、体幹、および四肢を屈曲または伸展させ、特異的な動作を繰り返す。てんかん性スパズムを呈する小児のてんかん症候群は薬物治療に抵抗性を示すことも多く、発作がコントロールできなければ発達遅滞をきたす可能性も高い¹⁻³⁾。また、脳波でみられるてんかん性活動が脳に広くおよび、発作焦点の特定ができず、より発作消失率の高い治療である切除外科治療が困難な場合が多い。そのため、発作を軽減させる緩和手術として脳梁離

断術が選択されることもある。脳梁離断術では、術後にてんかん焦点が限局化する場合があり、これらの症例では追加の切除外科治療が可能となり、発作消失が得られる場合がある³⁻⁸⁾。このうち、Onoらの報告ではてんかん性スパズムの症例でも同様の二期的外科治療で発作消失した症例が含まれ、脳梁離断術後に発作症状の非対称性が見られていた⁵⁾。したがって、てんかん性スパズムにおいても、症例によっては脳梁離断術によりてんかん焦点の局在化をもたらす、発作症状の変化を来し得ると考えられる。これまで脳梁離断術後にてんかん性スパズムが非対称性を示しうることの報告は散見するが^{2,4,5)}、臨床的意義の検討はされていない。そこで、てんかん性スパズムの患者において、脳梁離断術と追加の切除外科治療を行い発作が消失した患者、すなわちてんかん焦点が確実に証明された患者

において、脳梁離断術前後での症候学的変化とてんかん焦点の関係性について検討することを目的とし、本研究を行った。

B. 研究方法

研究デザイン：後向き観察研究

研究対象：2006 年 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日まで、国立病院機構長崎医療センター脳神経外科にて精査・加療を行ったてんかん性スパズムを伴う難治性てんかん患者を対象とした。そのうち、てんかん焦点の精査にて限局した焦点を認めず、緩和手術として脳梁離断術を施行した患者を抽出した。脳梁離断術後に限局した焦点が明らかとなり、二期的に切除手術を行って発作が消失した患者、すなわちてんかん性スパズムの原因となる焦点を正しく同定できた患者を本研究の対象とした。

検討項目対象患者の年齢、性別、てんかん症候群分類や発作型分類、てんかん発症年齢などの臨床情報の他、MRI や PET などの画像診断、脳波所見、手術術式、発作転帰などを臨床情報として収集した。それぞれの患者において初回検査時（脳梁離断術前）、切除手術検討時（脳梁

離断術後）の長時間ビデオ脳波記録を観察し、脳波変化を伴ったてんかん性スパズムの症候学的特徴を評価した。特に頸部屈曲方向、四肢の筋収縮について観察した。解析は直接治療に関わらなかった評価者（DU）が患者情報や治療内容を盲目下に行った。発作時の動作がわからなかったり、評価困難だったりした場合には複数の医師で協議して発作の特徴を決定した。

スコア化および解析方法：

それぞれの患者で確認できた全てのてんかん性スパズムに対して頸部屈曲（neck flexion, NF）の方向、上肢筋収縮（movement of the upper extremities, MUE）・下肢筋収縮（movement of the lower extremities, MLE）の回数を左右ともに評価した。NF に関しては右方か左方に屈曲した場合を非対称性ありと評価し、asymmetrically right (ASR) または、asymmetrically left (ASL) とラベルした。正中方向に屈曲した場合には対称的と判断し、symmetric (S) とラベルした。MUE では肩や腕、MLE では下肢全体において片側筋収縮が明らかだった場合に非対称性ありと判断し同様に ASR および ASL とラベルし、対称的に両側の肢が同程度に動いた場合には S とラベルした。非対称性てんかん性スパズムの例を Figure 1 および 2 に示す。脳梁離断術前後でこれらの対称、

Table 1 : Patients' demographic data

Patient Gender	Epilepsy syndrome	MRI	SPECT/PET before CC	EEG discharges before CC	SPECT/PET after CC	EEG discharges after CC	Subsequent RS	Age at CC / subsequent RS (month-old)
1 M	West syndrome	No lesion	Interictal SPECT Hypo (R-F)	Bilateral, but predominantly L-H	Ictal SPECT Hyper (R-P)	R-P	R-P cortical resection	11 / 25
2 M	West syndrome	MCD (R-P)	Interictal SPECT Hypo (R-T)	Bilateral	Interictal SPECT Hypo (R-H)	R-H	R hemispherotomy	15 / 30
3 F	Lennox-Gastaut syndrome	No lesion	Interictal SPECT No laterality	Bilateral, but predominantly R-H	PET Hypo (L-H) Ictal SPECT Hyper (R-F)	L-H	L cortical resection	50 / 63
4 M	West syndrome	No lesion	Interictal SPECT No laterality	Generalized	PET Hyper (R-H)	R-H, but predominantly R-F	R frontal disconnective surgery	15 / 21
5 M	West syndrome	No lesion	Interictal SPECT No laterality	Generalized	PET No laterality	R-H	R subtotal hemispherotomy	40 / 131
6 F	West syndrome	MCD (L-P)	Interictal SPECT No laterality	Generalized	PET Hypo (L-H)	L-H	L posterior quadrantectomy	49 / 78
7 F	West syndrome	MCD (R-P, -O)	Interictal SPECT No laterality	Generalized	PET Hypo (B-P, -O)	R-P, -O	R posterior quadrantectomy	16 / 45
8 M	West syndrome	Unspecific (B-F)	Interictal SPECT Hyper (R-F)	Bilateral, but predominantly L-H	PET Hypo (L-H)	L-H	L hemispherotomy	5 / 10
9 M	West syndrome	No lesion	Interictal SPECT Hypo (R-F)	Generalized	PET Hypo (R-H)	R-H	R hemispherotomy	4 / 16
10 M	West syndrome	Unspecific (R-F)	PET No laterality	Bilateral, but predominantly R-H	PET Hypo (R-H)	R-F	R frontal disconnective surgery	110 / 121
11 F	West syndrome	Unspecific (R-F)	PET No laterality	Generalized	PET Hypo (R-H)	R-F, -T, -P	R subtotal hemispherotomy	28 / 45
12 M	West syndrome	Unspecific (R-F)	PET No laterality	Bilateral, but predominantly R-H	PET Hypo (R-H) Ictal SPECT Hyper (L-F)	R-F, -P	R hemispherotomy	5 / 32
13 M	West syndrome	Unspecific (L-F)	PET Hypo (L-H)	Bilateral, but predominantly L-H	PET Hypo (L-F, -P) Ictal SPECT Hyper (R-F, -P)	L-F, -T	L frontal disconnective surgery	36 / 44
14 F	West syndrome	Unspecific (R-F)	PET Hypo (B-T)	Bilateral, but predominantly L-H	PET Hypo (R-H) Interictal SPECT and	R-F, -T, -P	R subtotal hemispherotomy	28 / 41
15 F	West syndrome	Unspecific (R-H)	PET Hypo (R-F, -T)	Bilateral, but predominantly L-H	PET Hypo (R-H)	R-F, -P	R anterior disconnection (F-T)	36 / 51
16 M	West syndrome	No lesion	PET No laterality	Generalized	PET Hypo (L-H)	L-H	L hemispherotomy	31 / 45

CC, corpus callosotomy; M, male; F, female; MRI, magnetic resonance imaging; MCD, malformation of cortical development; L, left; R, right, B, bilateral; F, frontal; T, temporal, P, parietal; O, occipital; H, hemispheric; Unspecific, unspecific findings including atrophy/volume loss of the brain region, signal changes in the white matter, and slight ventricular dilatation; SPECT, single photon emission computed tomography; PET, positron emission tomography; EEG, electroencephalogram; RS, resective surgery including single- or multiple- lobar disconnective surgery, posterior quadrantectomy and hemispherotomy.

または非対称運動の数をそれぞれ算出した (N_S , 対称運動の数; N_{ASR} , 右優位の非対称運動の数; N_{ASL} , 左優位の非対称運動の数). さらに対称もしくは非対称運動の増減を可視化するため, 対称運動指数および非対称化指数を下記の如く算出した.

$$\text{対称運動指数} = (N_S) / (N_S + N_{ASL} + N_{ASR})$$

$$\text{非対称化指数} = (N_{ASR} - N_{ASL}) / (N_S + N_{ASL} + N_{ASR})$$

個々の症例においてX座標を非対称化指数, Y座標を対称運動指数としてパラメータ設定し, XY座標平面上にプロットした (Figure 3). ここでは, 全ての運動が右優位の非対称性を示した場合には $(X, Y) = (1, 0)$, 左優位であれば $(X, Y) = (-1, 0)$, 対称であれば $(X, Y) = (0, 1)$ に位置することとなり, X軸の絶対値が0.5を上回ったときに有意な側方化ありと定義した.

統計学的解析には EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)⁹⁾ を使用した. 脳梁離断術前後の非対称性 NF, MUE, MLE の頻度に関してカイ二乗検定を用いて解析し, $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした.

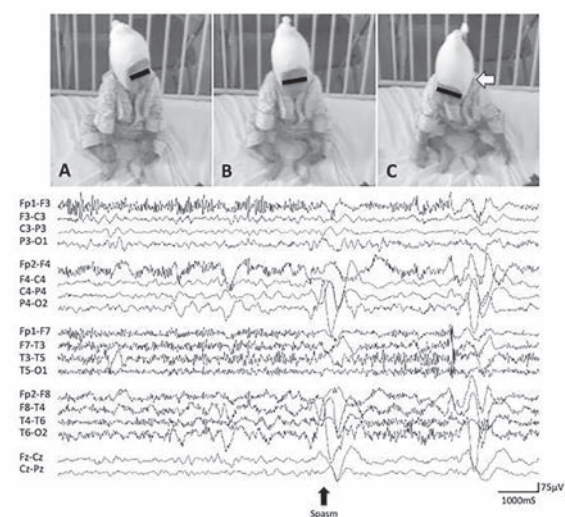


Figure 1. 脳梁離断術後の非対称性頸部屈曲および上肢筋収縮 (Case 4)

発作時脳波では右大脳半球の高振幅徐波につづいて, 短時間の低電位化を認める (下段). A: 発作前姿勢, B および C: 脳波変化に伴って頸部は右方向に回旋しながら屈曲する. また, 体幹も屈曲し, 両上肢ともに挙上するがわずかに左側が優位である.

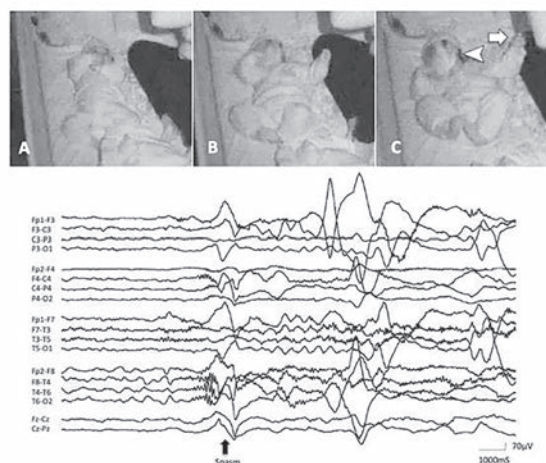


Figure 2. 脳梁離断術後の非対称性頸部屈曲および上肢筋収縮 (Case 12)

発作時脳波では右大脳半球の高振幅徐波につづいて, 短時間の低電位化を認める (下段). A: 発作前姿勢, B および C: 脳波変化に伴って頸部は右方向に向き (矢頭), 左手を伸ばす (矢印). 体幹部も屈曲, 両下肢は同程度に屈曲する.

C. 研究結果

脳梁離断術前に比して非対称性 NF, MUE, MLE の回数はいずれも脳梁離断術後に有意に増加していた (Table 2). 症例ごとに検討すると, 脳梁離断術前は多くの症例が対称性 NF, MUE, MLE を呈していたが, 脳梁離断術によって左右どちらかへの非対称性を示すように変化した (Figure 3). これらの有意な非対称性 NF, MUE, MLE を示している患者数および割合は脳梁離断術によって増加した (Table 3). 側方性に関して, 非対称性 NF を示した 13 症例中 10 症例 (76.9 %) が焦点側に屈曲した. MUE では 11 症例中 11 症例 (100 %), MLE では 9 症例中 7 症例 (77.8 %) が焦点反対側の優位な筋収縮を認めた.

Table 2 : 脳梁離断術前後の対称性/非対称性てんかん性スバズムの回数、割合

	脳梁離断術前	脳梁離断術後	p value [※]
頸部屈曲	対称 167 spasms (79.9 %, 14 patients)	16 spasms (14 %, 7 patients)	$p < 0.001$
	非対称 42 spasms (20.1 %, 7 patients)	98 spasms (86 %, 14 patients)	
上肢筋収縮	対称 145 spasms (60.7 %, 16 patients)	22 spasms (14.3 %, 8 patients)	$p < 0.001$
	非対称 94 spasms (39.3 %, 12 patients)	132 spasms (85.7 %, 14 patients)	
下肢筋収縮	対称 93 spasms (69.9 %, 13 patients)	26 spasms (23.2 %, 8 patients)	$p < 0.001$
	非対称 40 spasms (30.1 %, 7 patients)	86 spasms (76.8 %, 10 patients)	

※: カイ二乗検定

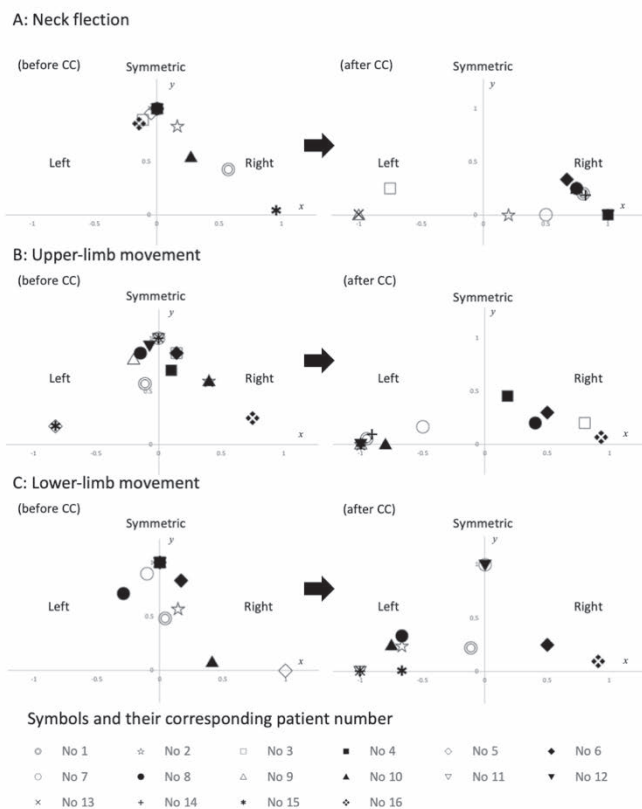


Figure 3. 脳梁離断術(Corpus callosotomy, CC)前後での発作時の頸部屈曲方向および上下肢筋収縮の左右差の変化

Table 3 : 有意な非対称性てんかん性スパズムを伴った患者数および非対称性てんかん焦点の関係

	脳梁離断術前	脳梁離断術後	てんかん焦点との関係	
			同側	反対側
頸部屈曲	2 / 14 patients (14.3 %)	13 / 14 patients (92.9 %)	10 / 13 patients (76.9 %)	3 / 13 patients (23.1 %)
上肢筋収縮	3 / 16 patients (18.8 %)	11 / 13 patients (84.6 %)	0 / 11 patients (0 %)	11 / 11 patients (100 %)
下肢筋収縮	1 / 14 patients (7.1 %)	9 / 12 patients (75 %)	2 / 9 patients (22.2 %)	7 / 9 patients (77.8 %)

D. 考察

緩和手術として脳梁離断術をおこなったことで限局した焦点が明らかとなり, 切除外科治療が可能となったてんかん性スパズムの患者では, 脳梁離断術後に発作症状の非対称性が顕在化してくることが本研究で判明した. また, NF 方向の同側, 優位な MUE および MLE と反対側が焦点側大脳半球の可能性が高く, てんかん焦点部位を予測する側方徴候として有用である可能性を示した.

脳梁離断術は一般的に切除外科治療の対象としない症例を対象に行う緩和手術であり, 発作消失率は 10-40%程度に留まる^{3, 10, 11)}. そのため, 術後に発作が残存することはしばしばあるが, 脳梁離断術によって術前にはわからなかつ

たてんかん焦点が術後に明瞭化することがある. その場合, 当初は適応外だった切除外科治療が施行でき, てんかん性スパズムを含む残存発作の改善・消失が期待される⁴⁻⁷⁾.

脳梁離断術後にてんかん性スパズムの発作症状が変化したとする報告はあるが⁵⁾, 多数例での検討はされていない. 本研究では脳梁離断術後のてんかん性スパズムの発作時症状の変化に着目した. 今回対象とした患者群は全症例が追加の切除外科治療によって発作が消失しているため, 焦点の局在が証明されていることが本研究の特徴の一つである.

通常, 片側大脳半球は対側上下肢の運動を司っているため, 脳梁離断術によって局在化したてんかん焦点とは反対側の上下肢運動が強く出現することは合理的である. てんかん性スパズムにおいても, 発作時脳波変化の反対側の筋収縮が関与するとの報告がこれまでもされている^{12, 13)}.

一方, 脳梁離断術後に NF が左右に偏向する正確な機序は不明である. 胸鎖乳突筋, 僧帽筋, 三角筋といった複数の筋群がてんかん性スパズムの NF に関与しているが^{12, 14, 15)}, 特に胸鎖乳突筋が NF に際して重要である. 片側の胸鎖乳突筋収縮は反対側へ頸部回旋させる¹⁶⁻¹⁸⁾. 胸鎖乳突筋へは両側大脳半球から神経線維が伸びているが, 特に反対側への投射線維が優位であると経頭蓋磁気刺激による研究で報告されている^{19, 20)}. すなわち, 脳梁離断術によって多くが焦点側へ頸部回旋・屈曲するようになることは妥当だと考えられる.

てんかん性スパズムの発生機序は解明されていない部分が多い. 今のところは大脳皮質, および脳幹なども含めた皮質下構造が相互に関与して生じるものと考えられている^{12, 13, 21-24)}. Pinard や Baba らの報告では, 脳梁離断術によって脳波上, 両側性ヒプスアリスミアが片側に变化する場合がある^{2, 3)}. 脳梁離断術後に脳波異常が一側に残存して明瞭化してくることから, てんかん原生は元々側の大脳半球に存在しており, 脳梁が両側大脳半球の調節機構として関与している機序が考えられる^{8, 25)}. 本研究ではてんかん性スパズムの発作時症状についても, 脳梁離断術によって非対称性が強くなることを明らかにした. そして, この発作は切除外科治療によって消失した. したがって, てんかん性スパズムの発現には, 大部分が脳梁および大脳皮質の関与で成り立っていることが新たに示唆された.

本研究の限界に関して, 一つ目は両側大脳半

球に広くてんかん焦点が存在する症例が含まれていないことが挙げられ、そのような症例でも、脳梁離断術によって発作の非対称性が顕著となるかは不明である。

二つ目に、筋電図を併用した脳波検査が少数だったことが挙げられる。特に解析対象期間初期の症例では筋電図を併用しておらず、目視による動作解析を行った。発作の非対称性出現には様々な筋群の関与があると思われ、今後は複数の筋を対象とした筋電図モニターの併用が有用だと思われた²⁶⁾。

三つ目に、それぞれの発作症候に対応した脳波変化が検証できていない点が挙げられる。発作時脳波所見による側方性の研究は複数報告されているが、現時点で通常の頭皮上脳波で発作時活動の局在性を捕捉することは困難である。

最後に、解析患者数が少ないことが挙げられる。また本研究は後向き観察研究であるため、側方徴候としての感度、特異度は不明である。患者群や手術内容の特殊性を考えると単一施設での検討は困難であり、今後は多施設による前向き試験が必要かもしれない。

E. 結論

てんかん性スパズムの患者において、非対称性頸部屈曲と四肢筋収縮は脳梁離断術後に有意に増加した。さらにそれらの責任半球は頸部屈曲と同側、および優位な四肢筋収縮の反対側が焦点側大脳半球だと示唆された。緩和的治療として脳梁離断術を施行したてんかん性スパズムの患者でも、切除外科治療が施行できれば発作が消失する可能性がある。そのため、このような発作の非対称性が脳梁離断術後に明瞭化しないか、注意深く観察することが重要である。また本研究結果から、てんかん性スパズムの特異的な発作症候は大脳皮質が起源であり、発作の左右対称性は脳梁を介することで形成されと考えられた。

F. 研究発表

1) 論文発表

(1) 国際学術雑誌へ投稿準備中

2) 学会発表

(1) 内田大貴, 小野智憲, 馬場啓至, 馬場史郎, 本田涼子, 戸田啓介: West 症候群において、脳梁離断術で顕在化する非対称性スパズムはてんかん焦点の局在性を示唆する。第16回日本てんかん学会九州地方会。2021. 7. 10

G. 謝辞

本研究の一部は国立病院機構長崎医療センター臨床研究助成費を用いて実施された。

<参考文献>

- 1) Riikonen R. Infantile Spasms: Outcome in Clinical Studies. *Pediatr Neurol* 2020;108:54-64.
- 2) Pinard JM, Delalande O, Plouin P, et al. Callosotomy in West syndromes suggests a cortical origin of hypsarrhythmia. *Epilepsia* 1993;34:780-787.
- 3) Baba H, Toda K, Ono T, et al. Surgical and developmental outcomes of corpus callosotomy for West syndrome in patients without MRI lesions. *Epilepsia* 2018;59:2231-2239.
- 4) Suzuki Y, Baba H, Toda K, et al. Early total corpus callosotomy in a patient with cryptogenic West syndrome. *Seizure* 2013;22:320-323.
- 5) Ono T, Baba H, Toda K, et al. Callosotomy and subsequent surgery for children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2011;93:185-191.
- 6) Clarke DF, Wheless JW, Chacon MM, et al. Corpus callosotomy: a palliative therapeutic technique may help identify resectable epileptogenic foci. *Seizure* 2007;16:545-553.
- 7) Nakayama T, Otsuki T, Kaneko Y, et al. Repeat magnetoencephalography and surgeries to eliminate atonic seizures of non-lesional frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2009;84:263-267.
- 8) Baba S, Vakorin VA, Doesburg SM, et al. EEG before and after total corpus callosotomy for pharmacoresistant infantile spasms: Fast oscillations and slow-wave connectivity in hypsarrhythmia. *Epilepsia* 2019;60:1849-1860.
- 9) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:452-458.
- 10) Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, et al. Extended, one-stage callosal section for treatment of refractory secondarily generalized epilepsy in patients with Lennox-Gastaut and Lennox-like syndromes. *Epilepsia* 2006;47:371-374.
- 11) Iwasaki M, Uematsu M, Sato Y, et al. Complete remission of seizures after corpus callosotomy. *J Neurosurg Pediatr*

- 2012;10:7-13.
- 12) Bisulli F, Volpi L, Meletti S, et al. Ictal pattern of EEG and muscular activation in symptomatic infantile spasms: a videopolygraphic and computer analysis. *Epilepsia* 2002;43:1559-1563.
 - 13) Gaily EK, Shewmon DA, Chugani HT, et al. Asymmetric and asynchronous infantile spasms. *Epilepsia* 1995;36:873-882.
 - 14) de Menezes MA, Rho JM. Clinical and electrographic features of epileptic spasms persisting beyond the second year of life. *Epilepsia* 2002;43:623-630.
 - 15) Fusco L, Vigeveno F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia* 1993;34:671-678.
 - 16) Bexander CS, Mellor R, Hodges PW. Effect of gaze direction on neck muscle activity during cervical rotation. *Exp Brain Res* 2005;167:422-432.
 - 17) Jung B, Bhutta BS. Anatomy, Head and Neck, Neck Movements. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC., 2021.
 - 18) Wolff WL, Leonardis JM, Lipps DB. The relationship between muscle activation and shear elastic modulus of the sternocleidomastoid muscle during 3-D torque production. *J Electromyogr Kinesiol* 2020;55:102480.
 - 19) Thompson ML, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Corticomotor representation of the sternocleidomastoid muscle. *Brain* 1997;120 (Pt 2):245-255.
 - 20) Berardelli A, Priori A, Inghilleri M, et al. Corticobulbar and corticospinal projections to neck muscle motoneurons in man. A functional study with magnetic and electric transcranial brain stimulation. *Exp Brain Res* 1991;87:402-406.
 - 21) Asano E, Juhasz C, Shah A, et al. Origin and propagation of epileptic spasms delineated on electrocorticography. *Epilepsia* 2005;46:1086-1097.
 - 22) Nariai H, Nagasawa T, Juhasz C, et al. Statistical mapping of ictal high-frequency oscillations in epileptic spasms. *Epilepsia* 2011;52:63-74.
 - 23) de la Vaissiere S, Milh M, Scavarda D, et al. Cortical involvement in focal epilepsies with epileptic spasms. *Epilepsy Res* 2014;108:1572-1580.
 - 24) Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R, et al. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992;31:212-219.
 - 25) Ono T, Matsuo A, Baba H, et al. Is a cortical spike discharge "transferred" to the contralateral cortex via the corpus callosum?: An intraoperative observation of electrocorticogram and callosal compound action potentials. *Epilepsia* 2002;43:1536-1542.
 - 26) Mothersill IW, Hilfiker P, Krämer G. Twenty years of ictal EEG-EMG. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 3:S19-23.

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を目的とした。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、退室時の2つの時期に入院前を含めた身体・運動・認知機能等を前向きに評価した。歩行自立とは、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76例で歩行自立率は0.496 case / person-monthであった。Fine-Gray 比例ハザード回帰分析において歩行自立の予測因子は、入院前の認知機能障害 (Hazard ratio 0.00 (0-0), $p < 0.001$)、および救命センター退室時の基本動作能力である Functional status score for the ICU (FSS-ICU) (Hazard ratio 1.42 [1.21-1.67], $p < 0.001$) であった。以上のことから、歩行自立の予測には、入院前の認知機能障害、および救命救急センター退室時の FSS-ICU の評価を用いることが有用である。

(共同研究者)

一原 卓矢, 野副 章乃, 藤崎 暢,
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。

本研究目的は、高度救命救急センター (以下、救命センター) 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とした。

B. 研究方法

1. 対象

対象は、2020年10月5日から2022年2月4日までの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下肢荷重免荷が生じる脊椎・骨盤・下肢骨折, ⑧低酸素脳症, ⑨切断, ⑩神経筋疾患, ⑪救命センター内死亡とした。

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。

なお, 本研究は対象者数確保のため 48 時間以上 MV 装着後の院内死亡例を含めること, および併存症の評価項目に functional comorbidity index (FCI) を追加すること等について研究計画書を変更した。それに伴い, 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再承認後 (承認番号: 20091001-2), 当院の倫理委員会の承諾を受けた (承認番号: 2021113)。これまでの研究参加された対象者の FCI 等についての追加情報は, 後方視的に調査が必要であったため, 当院のホームページでオプトアウトを行い, 情報公開に努めた。

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の 2 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。

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, 救命センター退出後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, 21 (認知機能異常なし) から 84 (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 (S5Q) を用いた。S5Q とは, 「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 つの質問で, 評価はすべてが可能だった場合に施行した³¹⁾。ICU-AW は, 48 点未満で有とした³¹⁾。

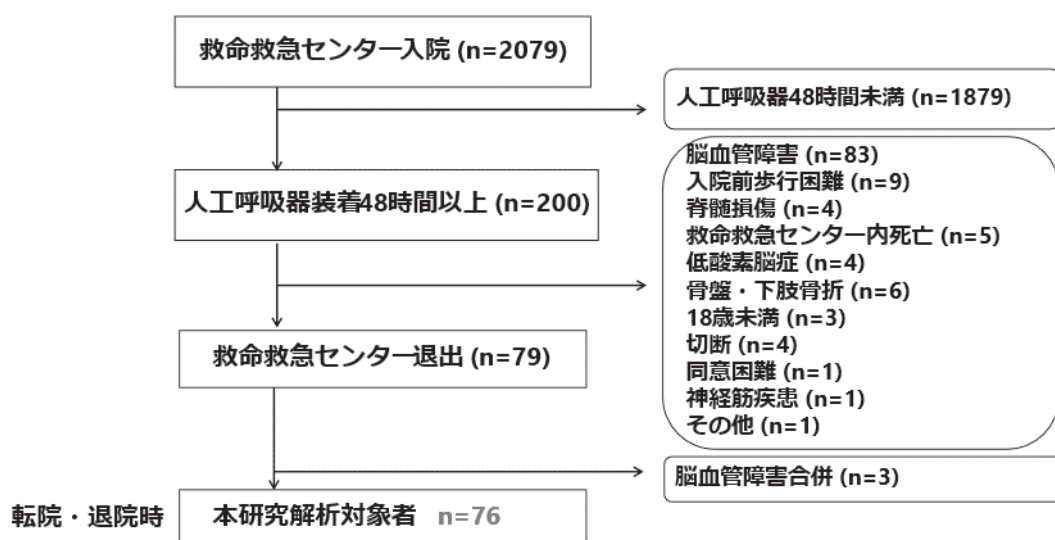


図 1. 解析対象者のフローチャート

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。左右 2 回ずつ測定後、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各 7 点満点である。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⁾。

5. 統計解析

すべてのデータは中央値〔四分位範囲〕で示した。歩行自立の有無による 2 群間の単変量解析は、連続変数が Mann-Whitney U test およびカテゴリー変数がフィッシャーの正確確率検定を用いた。また全対象者における歩行自立率（人時発生率）は、アウトカム発生数÷対象者全員の延べ観察期間で算出した。

歩行自立の有無と予測因子の関連を検討するため、Fine-Gray 比例ハザード回帰分析を用いた。本研究における競合リスクは院内死亡とした。打ち切りは、転院、自宅退院および死亡であった。従属変数は、救命センター退出後から歩行が自立するまでの time-to-event とした。

独立変数は、単変量解析で $p < 0.05$ 未満となった変数と先行研究を参考に歩行自立に関連する変数とした。独立変数間の多重共線性は事前に確認した。共変量は、年齢、性別、acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II スコア、救命センター在室日数とし、変数選択は強制投入法を用いて多変量調整ハザード比（adjusted hazard ratio; 以下、HR）を求めた。

独立して抽出された独立変数が連続変数の場合は、受信者動作特性（Receiver Operating Characteristic; ROC）曲線より cut off 値を求め 2 値変数として扱った。cut off 値の判定基準は、閾値以上を陽性とし、Youden Index である感度と特異度の和が最大となる点に設定した。さらに、独立変数の予測能を比較するため 2 つの ROC 曲線を Area Under the Curve (AUC) を用いて比較した。

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 装着の患者背景

2020 年 10 月 5 日～2022 年 2 月 4 日までに、脳血管障害を除く 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 76 例であった（図 1）。

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=76)	歩行自立群(n=32)	歩行非自立群(n=44)	p値
年齢 (歳)		73.5 [62, 84]	62.0 [52, 77]	80.0 [73, 86]	<0.001
性別 (%)	女性	29 (38.2)	7 (21.9)	22 (50.0)	0.017
BMI (kg/m ²)		22.4 [19.9, 25.9]	23.8 [19.7, 26.7]	22.2 [20.0, 25.3]	0.226
診断分類 (%)	消化器	29 (38.2)	13 (40.6)	16 (36.4)	0.489
	心血管	20 (26.3)	11 (34.4)	9 (20.5)	
	呼吸器	12 (15.8)	4 (12.5)	8 (18.2)	
	外傷	4 (5.3)	1 (3.1)	3 (6.8)	
	その他	11 (14.5)	3 (9.4)	8 (18.2)	
敗血症 (ショック含む)		23 (30.3)	4 (12.5)	19 (43.2)	0.005
既往症	FCI	0 [0, 0]	1 [1, 2]	1.5 [1, 2]	0.144
Performance Status		0 [0, 1]	0 [0, 0]	1 [0, 1]	<0.001
Clinical Frailty Scale	プレフレイル (%)	10 (13.2)	1 (3.1)	9 (20.5)	<0.001
	フレイル (%)	12 (15.8)	0 (0.0)	12 (27.3)	
MNA-SF	低栄養 at risk (%)	9 (11.8)	11 (34.4)	17 (38.6)	0.087
	低栄養 (%)	1 (10.0)	1 (3.1)	8 (18.2)	
DASC-21	認知機能障害 (%)	15 (19.7)	0 (0.0)	15 (34.1)	<0.001
重症度	SOFA	7 [5, 9]	7 [5, 9]	8 [5, 9]	0.529
	APACHE II	20 [15, 24]	17.5 [14, 25]	20.0 [17, 24]	0.517
手術 (%)		33 (43.4)	13 (40.6)	20 (45.5)	0.815
CHDF (%)		12 (15.8)	5 (15.6)	7 (15.9)	1
P/F比		229 [137, 300]	238 [175, 345]	219 [134, 260]	0.168
人工呼吸器日数 (日)		8 [4, 12]	5.5 [3, 9]	10 [5, 16]	0.005
鎮静期間 (日)		2 [1, 4]	1 [1, 2]	2.5 [1, 5]	0.002
せん妄 (%)		33 (43.4)	8 (25.0)	25 (56.8)	0.009
筋弛緩薬 (%)		8 (10.5)	3 (9.4)	5 (11.4)	1
ステロイド (mg)		0 [0, 12]	0 [0, 0]	0 [0, 130]	0.079
高血糖 >200mg/dl (日数)		0 [0, 1]	0 [0, 0]	0 [0, 1]	0.984
気管切開 (%)		23 (30.3)	4 (12.5)	19 (43.2)	0.005
救命センター退室時	握力 (kg)	12.2 [1.0, 28.3]	19.7 [13.3, 25.4]	6.0 [1.5, 10.2]	<0.001
	MRC-ss (点)	48 [37, 55]	56 [53, 59]	39.5 [32, 47]	<0.001
	ICU-AW (%)	34 (44.7)	4 (12.5)	30 (68.2)	<0.001
	FSS-ICU (点)	21 [12, 27]	29 [24, 31]	13 [8, 19]	<0.001
	ICU Mobility scale	1.5 [1, 3]	2 [1, 6]	1 [1, 2]	0.029
リハビリテーション	端坐位開始日数 (日)	9 [7, 14]	7.5 [5, 10]	11.5 [8, 18]	0.003
	立位開始日数 (日)	10 [7, 15]	8 [5, 11]	12 [8, 19]	0.006
	歩行開始日数 (日)	13 [8, 21]	8.5 [7, 14]	18.5 [12, 36]	0.001
	総単位数/リハ実施日数 (単位/日)	1.4 [1.1, 1.7]	1.5 [1.2, 1.8]	1.3 [1.1, 1.5]	0.121
観察期間 (日)		16.5 [6, 39]	12 [8, 15]	50 [15, 78]	0.014
転帰 (%)	自宅	21 (27.6)	18 (56.2)	3 (6.8)	<0.001
	転院	44 (57.9)	14 (43.8)	30 (68.2)	
	死亡	11 (14.5)	0 (0.0)	11 (25.0)	
救命センター在室日数		9.5 [5, 17]	7.5 [5, 11]	12.5 [8, 20]	0.016
在院日数 (日)		37.5 [22, 63]	30.5 [19, 52]	47.5 [24, 71.5]	0.195

中央値 [四分位範囲], 度数 (%).

BMI: body mass index, FCI: Functional Comorbidity Index, SOFA: sequential organ failure assessment, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, CHDF: Continuous hemodiafiltration, DASC-21: Dementia Assessment Sheet for the Community based Integrated Care System 21 items, P/F: PaO₂/F_iO₂, MNA-SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form, MRC-ss: Medical Research Council sum score, ICU-AW: intensive care unit-acquired weakness, FSS-ICU: The Functional Status Score for the ICU

対象者は、年齢 73.5 [62, 84] 歳、APACHE II スコア 20 [15, 24] 点、MV が 8 [4, 12] 日であった。最も多い診断分類は、消化器が 38.2% (29 例)、次いで心血管が 26.3% (20 例)、呼吸器が 15.8%、外傷が 5.3% (4 例)、その他 14.5% (11 例) の順であった (表 1)。また、救命センター在室日数は 9.5 [5, 17] 日で当院在院日数は 37.5 [22, 63] 日であった (表 1)。本研究の観察期間は 16.5 [6, 39] 日で、64.5 人月の観察期間 (中央値 0.5 ヶ月、最大値 3.6 ヶ月) において、転院あるいは退院までの歩行自立群は 32 例、歩行非自立群は 44 例であった。全患者の歩行自立率は、0.496 case / person-month であった。

2. 歩行自立群と非自立群の 2 群間比較 (表 1)

2 群間の単変量解析の結果は表 1 に示す。歩行非自立群のうち、11 例 (25.0%) は救命センター退出後に死亡した。両群間で有意差を認めた項目は、入院前の要因が、年齢、性別、敗血症 (ショック含む)、Performance Status (PS)、Clinical Frailty Scale、認知機能障害の 7 要因であった。救命センター退室時までの入室中の要因は、人工呼吸器日数、鎮静期間、せん妄、気管切開、救命センター在室日数であり、運動機能については握力、ICU-AW、FSS-ICU、ICU Mobility scale の計 8 項目であった。また、歩行非自立群の観察期間は、50 [15, 78] 日であった。

3. Fine-Gray 比例ハザード回帰分析の結果 (表 2)

独立変数間の多重共線性は認めなかった。統計解析の結果、歩行自立に関連する有意差を認めた予測因子 (HR [95%信頼区間]) は、APACHE II スコア (HR 1.05 [1- 1.11], $p=0.047$)、救命センター在室日数 (HR 0.94 [0.9- 0.99], $p=0.031$)、認知機能障害 (HR 0.00 (0-0), $p<0.001$)、FSS-ICU (HR 1.42 [1.21- 1.67], $p<0.001$) の 4 つであった。

4. 独立因子における予測能の比較 (表 3)

独立因子である FSS-ICU は、連続変数であったため 2 値変数に分類した。その結果、cut off 値は 21 点、感度 79.5%、特異度 96.9%、曲線下面積 0.953 (95%信頼区間 0.914-0.993) であった。また、認知機能障害の予測能は、感度 0%、特異度 65.9%、曲線下面積 0.333 (95%信頼区間 0.264-0.403) であった。これ

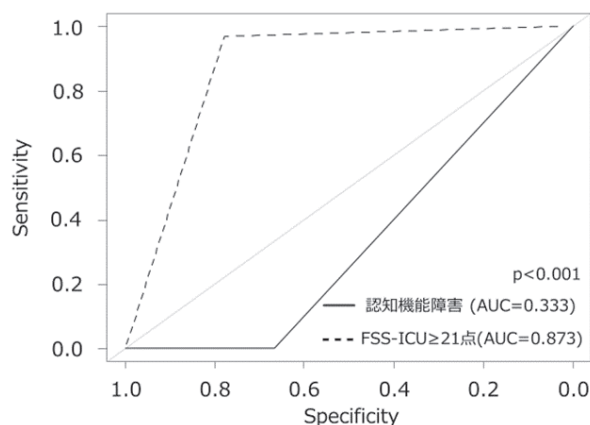
ら 2 群を比較した結果、FSS-ICU $\geq$ 21 点は認知機能障害よりも有意に予測能 ($p<0.001$) が高かった (表 3)。

表 2. 歩行自立群と歩行非自立群における Fine-Gray 比例ハザード回帰分析の結果

	Hazard ratio	p value
年齢, 1歳	0.99 (0.96- 1.03)	0.64
性別, 男性=0, 女性=1	0.81 (0.27- 2.46)	0.71
APACHE II, 1 score	1.05 (1- 1.11)	0.049
救命センター在室日数, 日	0.94 (0.9- 0.99)	0.031
フレイルなし	(Reference)	
プレフレイル, 有=1, 無=0	1.02 (0.08-13.02)	0.99
フレイル, 有=1, 無=0	1.84 (0.12-28.99)	0.66
認知機能障害, 有=1, 無=0	0.00 (0- 0)	<0.001
せん妄, 有=1, 無=0	0.69 (0.29- 1.61)	0.39
FSS-ICU, 1 score	1.42 (1.21- 1.67)	<0.001
握力, 1 kg	1.06 (1- 1.13)	0.069
ICU-AW, 有=1, 無=0	3.30 (0.81-13.56)	0.097

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, FSS-ICU: The Functional Status Score for the ICU, ICU-AW: intensive care unit-acquired weakness

表 3. 2 つの Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線の Area Under the Curve (AUC) の比較



D. 考察

本研究結果より、歩行自立の独立した予測因子は、年齢、性別、重症度、救命センター在室日数、競合リスクである死亡例で調整しても、なお入院前の要因である認知機能障害、救命センター退室時の要因である基本動作能力の FSS-ICU であることが示された。これらは、従来報告されている ICU-AW よりもさらに強い予測因子であることが初めて明らかになった。また、予測能に関して認知機能障害と FSS-ICU $\geq$ 21 点を比較した場合、FSS-ICU $\geq$ 21 点の方が歩

行自立を有意に予測できる可能性を示唆した。なお、本研究の目標症例数は2022年12月までに120例である。本研究は途中経過の報告として現時点の解析結果から考察する。

本研究における退院・転院時の歩行自立率は、0.496 case / person-monthであった。これは、100人を1ヶ月追跡すると平均的に49.6%歩行が自立することを意味する。Watanabe らによると、MV装着48時間以上を対象としたICU患者の歩行自立の割合は、63.6%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、死亡例を含めていること、そして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い端坐位開始は11.5日であった。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。

先行研究において、歩行自立の予測因子は、年齢^{29, 39)}、せん妄^{29, 39)}、ICU退室時のICU-AW²⁹⁾、FSS-ICU^{38, 39)}、歩行時間¹⁰⁾であったと報告されている。今回、ICU-AWには有意な関連を認めず、FSS-ICUの方が有意な独立因子であり、先行研究と同様の結果であった^{38, 39)}。これまでの先行研究ではICU-AWとFSS-ICUを同時に検討しておらず、本研究結果はICU-AWよりも基本動作能力であるFSS-ICUの方が歩行自立を予測できる可能性を示唆した。Tymkew らは、ICU滞在が3日以上を対象に在宅復帰の予測因子を検討した結果、FSS-ICUが最も強い予測因子であった⁴⁰⁾と報告している。本研究においても歩行自立群は非自立群と比較して在宅復帰率が有意に高かった。歩行自立は在宅復帰に関連する^{5, 20, 21)}ことが報告されていることから救命センター退室時のFSS-ICUは在宅復帰の予測だけでなく歩行自立の予測因子としても応用できると考えられる。

一方で、本研究結果は年齢、せん妄およびICU-AWに有意な関連を認めなかった。先行研究と比較して本研究は死亡例を含めていることが特に異なる点である。また、本研究の単変量解析では、これらすべての要因が歩行自立群と非自立群の比較で有意差を認めていた。しかし多変量解析の結果では、これら3つの要因に

有意差を認めなかった。今回、サンプルサイズが小さいため独立変数の投入が多くなり、過剰調整した可能性もあり今後は症例数を増加して結果を検討する必要がある。

救命センター退室時のFSS-ICU ≥ 21 点は、認知機能障害よりも有意に予測能が高いことを示した。前述したTymkew らは、在宅復帰のFSS-ICUのカットオフ値は19点以上でAUCが0.80の予測能であったことを報告している⁴⁰⁾。本研究結果は、FSS-ICU ≥ 21 点でAUCが0.87と同様な予測能を示した。Tymkew らの報告はアウトカムが在宅復帰か否かであるため一概に比較できないが、カットオフ値もほとんど同様であったFSS-ICU ≥ 21 点は、救命センター退室時の中でも特に歩行を自立するための重要なリハビリテーション評価になると考えられる。

本研究の強みは、前向きコホート研究であること、先行研究のような生存退院した患者ではなく、死亡例を含めたことで母集団が救命センター退室時の患者であること、ICU-AWとFSS-ICUの評価を同時に検討していること、入院前の歩行自立の予測因子は、フレイルや栄養状態を含め検討した結果、認知機能障害であることを明らかにしたことなどが挙げられる。

本研究の限界として、第1にサンプルサイズが小さいことである。多変量解析を行うには独立変数 $\times 10$ 例が必要であり、今後も症例の集積が必要である。第2に、認知機能障害を認めた症例における歩行自立が0例であったことから、ハザード比が0となり統計処理時に計算できなかった可能性がある。第3に、当院では離床プロトコルが導入されていないことから先行研究と比較して離床が遅延していた。そのため、本研究では離床プロトコルが導入されていない対象者に対する結果であるため、外的妥当性については考慮する必要がある。

E. 結論

救命センターにおいてMV装着連続48時間以上の重症患者における歩行自立の予測因子は、入院前の認知機能障害と救命救急センター退室時のFSS-ICUの評価を用いることが有用である。

今後は、120例の症例集積を目標として2022年12月31日まで本研究を継続予定である。

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 根拠に基づくエク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. *Am J Phys Med Rehabil*. 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 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 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(3): 452-458.
 - 38) Mehrholz J, Mückel S, Oehmichen F, et al. First results about recovery of walking function in patients with intensive care unit-acquired muscle weakness from the General Weakness Syndrome Therapy (GymNAST) cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5(12): e008828.
 - 39) 宮澤 僚, 礪 良崇, 田代尚範ら. 48時間以上の人工呼吸器装着患者の退院時自立歩行の関連因子. *日本集中治療医学会雑誌*. 2021; 28(2): 93-98.
 - 40) Tymkew H, Norris T, Arroyo C, et al. The Use of Physical Therapy ICU Assessments to Predict Discharge Home. *Crit Care Med*, 2020; 48(9): 1312-1318.

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】産後まで持続する 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、産後まで持続する 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 472 例、平均年齢は 32.8 ± 5.2 歳、産後まで LBPP を認めた群は 133 例 (34.6%)、認めなかった群は 251 例 (65.4%) であった．産後まで持続する LBPP 有無の 2 群間で産後の体重、妊娠時運動習慣、EPDS、妊娠時 LBPP 有無、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 0.94, 95%信頼区間: 0.89-0.99) が有意であった．【結論】非妊時・妊娠時から、LBPP の予防を目的とした体幹の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.

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、実効的な産前後の支援に貢献でき、女性の社会参加の推進につながると思う．

・仮説

「筋量が少ないほど、産後まで LBPP が残存する」

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おり¹⁶⁾、

さらに産後まで持続する LBPP と妊娠時の体重増加量との関連が近年明らかになっている．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産後まで持続する LBPP の有症率や発症タイミングなどの実態解明、②産後まで持続する LBPP と筋量との関連性を調査することである．

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

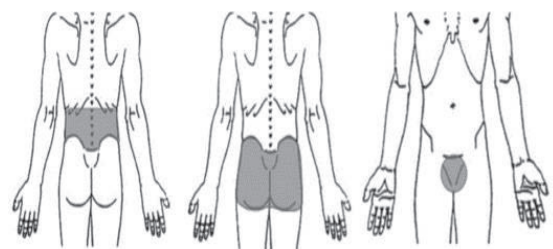


図 1. LBPP のボディーチャート

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⁾．

産後まで持続する LBPP：

妊娠時 LBPP があり産後も持続している LBPP

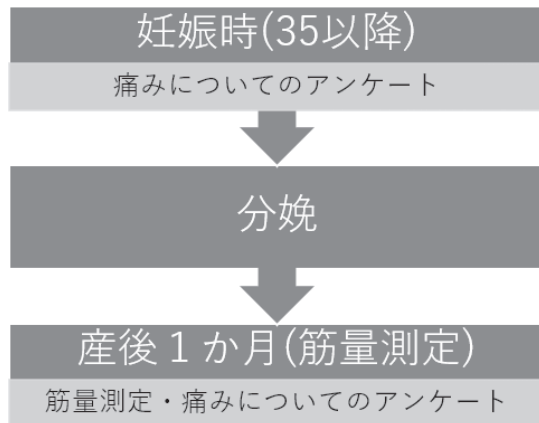


図2. データ収集の流れ

B-4. 調査方法および内容

妊娠 35 週および産後 1 か月の検診時に、LBPP の有無、疼痛強度、部位、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 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。

(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。

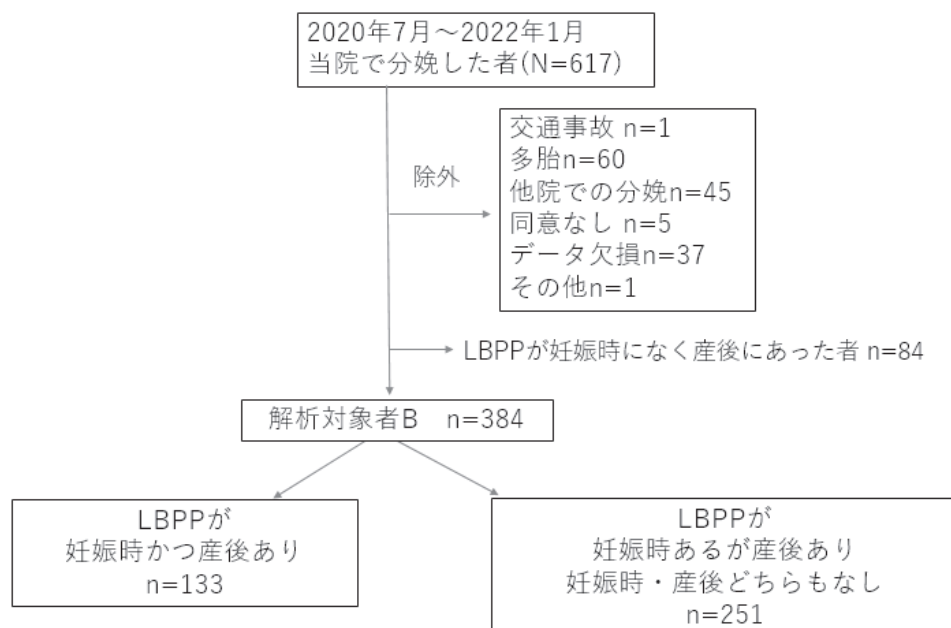


図3. 解析対象者のフローチャート

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、産後持続する 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を用いて解析した。連続変数に対しては、正規性の検定 Shapiro-Wilk 検定により正規分布に従う連続変数には対応のない t 検定を、正規分布に従わない連続変数には Mann-Whitney U 検定を行った。

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、年齢を調整変数として、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。くわえて、筋量の基準値として Receiver operator characteristic (以下、ROC) 曲線を使用し、産後まで持続する LBPP のリスク判別におけるカットオフ値を算出した。いずれも有意水準は、両側 5% 未満とした。

D. 研究結果

2020 年 7 月～2022 年 1 月の間に 617 人の登録があり、そのうち解析対象者は 384 名であった (図 3)。平均年齢は 32.8 ± 5.2 歳で、産後かつ産後どちらも疼痛が認めれた群 (L 群) は 133 例 (34.6%) で、産前後ともに痛みなしかたは、差産前に疼痛認められたが産後消失した群 (C 群) は 251 例 (65.4%) であった。

表 1. LBPP の割合 (妊娠時～産後)

あり-あり	あり-なし	なし-なし	なし-あり
31.1%	33.9%	24.8%	10.3%

表 2. 部位別の有症率

腰部	44.3%
臀部	41.3%
恥骨部	44.3%

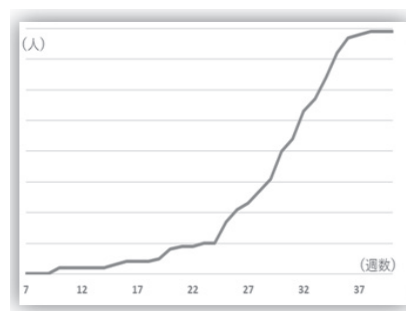


図 4. LBPP の発症時期 (累積発症数)

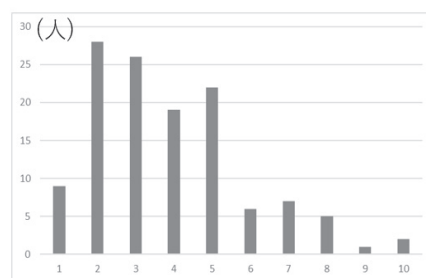


図 5. 重症度別の人数

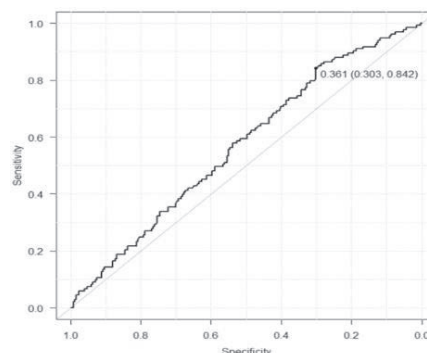


図 6. ROB 曲線とカットオフ値

LBPP の発症部位に関して、腰痛は 44.3%、臀部は 41.3%、恥骨周囲痛は 44.3% であった。また発症時期は平均 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 4)。さらに疼痛強度は NRS2～3 が一番多く、約 7 割が軽度～中等度であった (図 5)。

L 群は生活習慣などの項目は C 群と有意差はみられなかったが、妊娠前 LBPP、産後 1 か月の BMI や手術歴、鎮痛薬内服、体重で除した体幹筋量では有意差が認められた (表 3)。

上記単変量解析によって有意差のみられた項目のうち、体重で除した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、産後まで持続

表 3. 対象者の特性

	LBPPあり群 (n=133)	LBPPなし群 (n=251)	p-value
年齢, 歳 平均±SD	33.1±4.9	32.6±5.3	0.404
非妊時 体重, kg 平均±SD	58.82±12.67	55.95±11.58	0.065
非妊時 BMI, kg/m ² 平均±SD	23.42±4.52	22.60±4.53	0.090
分娩時 体重, kg 平均±SD	67.57 ±12.12	65.36 ±11.25	0.075
産後1か月 体重, kg 平均±SD	59.68±11.29	57.13 ±10.71	0.030 [†]
産後1か月 BMI, kg/m ² 平均±SD	23.99 ±4.05	23.07 ±4.04	0.033 [†]
妊娠時 体重増加量, kg 平均±SD	9.25 ±4.06	9.41 ±4.18	0.718
分娩週数, 週 平均±SD	38.79 ±1.07	38.73 ±1.16	0.632
分娩所要時間, 分 平均±SD	433.02 ±423.01	376.71 ±305.94	0.202
初産, n(%)	57 (42.9)	107 (42.6)	0.999
経膈分娩, n(%)	34 (27.9)	62 (25.9)	0.707
手術歴あり, n(%)	13 (9.8)	9 (3.6)	0.019 [†]
鎮痛薬内服あり, n(%)	3 (2.3)	0 (0.0)	0.041 [†]
妊娠時 週3日以上の外泊あり, n(%)	19 (14.3)	43 (17.3)	0.471
スポーツ歴あり, n(%)	24 (18.0)	53 (21.1)	0.506
コルセット装着, n(%)	25 (18.8)	37 (14.7)	0.311
妊娠前 運動習慣あり, n(%)	27 (20.3)	60 (23.9)	0.445
妊娠時 運動習慣あり, n(%)	31 (23.3)	69 (27.5)	0.395
運動靴使用, n(%)	74 (55.6)	142 (56.6)	0.914
転倒歴あり, n(%)	9 (6.8)	13 (5.2)	0.645
妊娠時 EPDS, 平均±SD	3.28±4.87	2.70 ±4.38	0.240
産直後 EPDS, 平均±SD	1.24 ±3.23	0.85±2.61	0.199
体重比 体幹筋量, kg/kg 平均±SD	0.33±0.04	0.34±0.04	0.028 [†]
体重比 下肢筋量, kg/kg 平均±SD	0.28 ±0.03	0.29 ±0.04	0.087

[†] $P<0.05$

表 4. 産後持続する LBPP をアウトカムとした各指標の関連

	オッズ比	95% 信頼区間	有意確率
年齢	1.02	0.98-1.06	0.37
体重比 体幹筋量※	0.94	0.89-0.99	0.03 [†]

※体重で標準化した値を100倍

[†] $p<0.05$

する 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]: 0.94[0.89-0.99])のみであった(表 4)。

体重で除した体幹筋量の LBPP のリスクを判別するカットオフ値は、0.361(AUC: 0.65, 95%CI: 0.53-0.73)と低精度ながらも有意であった(図 6)。

E. 考察 有症率

本研究における産後まで持続する LBPP の有症率は 34.6%であり、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⁾。本結果は既研究と同等かやや低い結果であった。理由として、本研究では産前後ともに痛みないものも母数に加えており、その結果有症率が低くでたものと考えられる。

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産後まで持続する LBPP になりやすいが²⁷⁾、本研究では運動習慣や外出頻度と産後まで持続する LBPP に関連がなかった。この結果の相違は、活動することで脳からの下行性疼痛抑制系が働きにより LBPP 予防につながったと考えられるが、一方で痛みのため活動を制限した者も一部いることで結果が相殺されたと思われる。

LBPP の発症要因について

本研究が産後まで持続する 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、産後まで持続する LBPP と体幹筋量との関連性を初めて明らかにした。産後まで持続する 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、妊娠時の体重増加量が原因であることが近年明らかにされている^{14, 25, 26)}。しかし本研究では、妊娠時の体重増加量と産後まで持続する LBPP との関連性はなく体幹の筋量と関連がある結果となり、先行研究とは異なる結果となった。その理由として、仮に妊娠時に体重増加し関節へのメカニカルが増えてもそれに見合う体幹筋量があれば予防できることが考える。一般的な腰痛体操でも体幹のエクササイズが必須であり、重要性が示されており¹⁵⁾。そのため産後まで持続する LBPP と一般的な腰痛のメカニズムは同じもしくは類似するものと推測される。

社会復帰に向けての運動の必要性

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。

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。本研究の結果からも、女性の社会復帰のために、まずは産後まで持続する LBPP への適切な介入が望まれる。

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)}、一定の見解が得られていなかったが、今回の研究により、産後まで持続する 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、運動は有効であると考えられる。

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。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。

厚労省の調査によると、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。LBPP 予防のために運動継続のための意識付けが重要であるが、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。

限界

本研究には、いくつかの限界が存在する。まず本研究は産後まで持続する 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、筋量が産後まで持続する 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 と体幹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、産後まで持続する 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 週および産後 1 か月にそれぞれ現在の痛みを聴取していることで、想起バイアスを解消して調査を行うことができた。

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 の発症は体幹筋量に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

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. Web, 2021.05.16.
- (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(Web), 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(Web), 2021.07.11.
- (5) 林 勝仁, 古賀 恵, 辻丸裕子, 野副絢香, 高沢浩太郎, 藤崎 暢, 山下 洋, 安日一郎: 妊婦における腰痛骨盤痛の予防に必要な筋量の基準値の検討. 第75回国立病院総合医学会. 仙台(Web), 2021.10.23.

<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 GP, 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)* b2008; 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, volume 45, Number 5, pp319-324, *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: Lumber 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, Friedmann 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 post-partum. *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) : p. 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) : p. 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 Physical and Rehabilitation Medicine*, 2006. 18 (3) : p. 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

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2022年1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79名。患者背景、脳卒中プロトコル(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群は、導入前群と比較して脳卒中プロトコル適応件数(12症例 vs 2症例, $P < 0.05$)が有意に増加し、来院からrt-PA投与開始時間(73.0min vs 115.5min, $P < 0.05$)は有意に短縮していた。【結論】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、脳卒中プロトコル適応件数の増加に関与しており、救急外来へ時間外独歩来院する急性期脳梗塞患者における来院からrt-PA投与開始時間の短縮に繋がる効果がある。

(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

遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・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⁾では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、ステント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が低下することが報告⁵⁾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、2014年より院内外を対象とした独自の脳卒中コードを定め、脳卒中ホットライン (Nagasaki Medical Center-Stroke Hotline : 以下, NMC-SHOT) を開設し運用している。救急搬送症例の場合、救急隊より判断されたNMC-SHOT該当症例は、ホットラインにより受け入れ要請が行われ、初期対応時より救急科医師、当番の脳神経内科医師、脳神経外科医師を始めとする多職種が協働する脳卒中プロトコルに基づいた初期対応が行われる。しかし、休日や夜間などの時間外に受診を希望し、自ら救急外来を独歩で来院する患者(以下, 時間外独歩来院患者)に関しては、受付の後まず当直医師による診察が行われるため、多くの受診患者による医師診察開始時間の延長や画像検査の遅れ、脳卒中専門医へのコンサルテーションの遅れによる急性期治療開始までの時間の延長が課題である。

当院では、2019年4月より教育を受けたトリアージナースを救急外来へ配置し、全ての時間外独歩来院患者を対象に、日本緊急度判定システム (Japan Acuity triage scale ; 以下, JTAS)⁶⁾を活用した院内トリアージを導入している。トリアージナースは、患者来院後すぐに患者のトリアージレベルを評価し、医師診察開始までの順番や待機場所の調整、診察までの適切な初期対応を行っている。本研究では、急性期脳梗塞と診断され入院加療された時間外独歩来院患者を対象に、救急外来におけるトリアージナース導入が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。

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。

B. 研究方法

B-1 研究デザイン

後ろ向き観察研究

B-2 研究期間・対象者

NMC-SHOT運用開始後の、2016年1月から2022年1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。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。

2016年1月～2019年4月までをトリアージナース導入前群、2019年5月～2022年1月をトリアージナース導入後群とした。

B-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。

〈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)、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〉

最終健常時間より4.5時間以内の受診の有無、脳卒中プロトコル(NMC-SHOT)適応の有無、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)

B-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、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DNTに関しては、Mann-Whitney U検定を用い比較検討した。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。

B-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2022年1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79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群39症例、トリアージ導入前群40症例であった。研究対象者の患者背景をtable.1に示す。急性期脳梗塞の病型は、ラクナ梗塞8例、アテローム型血栓症48例、心原性脳塞栓症23例であり、うちrt-PA投与が行われたのは9症例(5症例vs4症例、 $P=1.00$)であった。患者背景の比較では、トリアージナース導入後群は、導入前群と比較して来院時NIHSS score (3.80 ± 2.66 点 vs 2.49 ± 2.49 点、 $P=0.03$)が高く、退院時mRS 0-2群 (35.8% vs 77.5% 、 $P=0.06$)は低い傾向にあった。主要評価項目に関しては、脳卒中プロトコル適応件数(12症例vs2症例、 $P=0.006$)の増加、DNT(73.0min vs 115.5min 、 $P=0.03$)の短縮を認め統計学的有意差を認めた。その他DIT(CT, MRI)の項目には有意な差は認めなかった。

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。

Figure1. Enrollment, Patient Flow

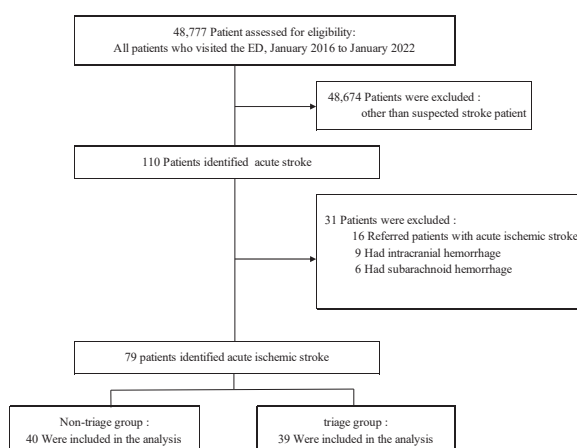
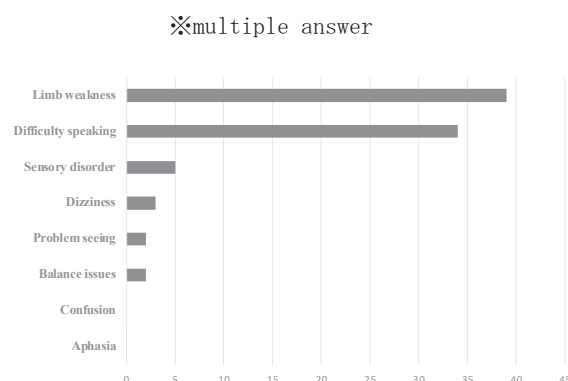


Figure2. Summary of stroke symptoms and signs for all patients (n=79)

**Table1. 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]		67.78 ± 15.0	72.21 ± 10.45	0.13
Male (%)	58/79 (73)	29/39 (74.3)	29 /40 (72.5)	1.00
Subtype				
Lacunar (%)	8/79 (10)	5/39 (12.8)	3/40 (7.5)	0.41
Atherothrombotic (%)	48/79 (61)	26/39 (66.6)	22/40 (55)	
Cardioembolic (%)	23/79 (29)	9/39 (23)	14/40 (35)	
Vascular risk factor				
Atrial fibrillation (%)	8/79 (10)	2/39 (5.1)	6/40 (15)	0.15
Diabetes mellitus (%)	20/79 (25)	9/39 (23.0)	11/40 (27.5)	0.43
Hyperlipidemia (%)	19/79 (24)	7/39 (17.9)	12/40 (30)	0.20
Hypertension (%)	49/79 (62)	23 /39 (58.9)	26/40 (65)	0.49
ED Arrived <4.5h from symptom onset (%)	35/79 (44)	17/39 (43.5)	18/40 (45)	0.80
Allocated triage category 1 or 2		21/39 (53.8)		
Under triage		0/39		
Adapted to stroke protocol (%)		12/39 (30.7)	2/40 (5)	0.006*
Initial NIHSS score		3.80 ± 2.66	2.49 ± 2.49	0.03*
Door to image ; CT time (min)		48.0 [28.0, 57.0]	41.0 [32.0, 58.5]	0.98
Door to image ; MRI time (min)		98.0 [63.5, 124.5]	102.0 [81.8, 131.5]	0.30
Door to needle time (min)		73.0 [69.0, 80]	115.5 [97.3, 132]	0.03*
rt-PA (%)	9/79 (11)	5/39 (12.8)	4/40 (10)	1.00
Thrombectomy (%)		2/39 (5.1)	1/40 (2.5)	1.00
Hemorrhagic complication		0	0	
Discharge, Home (%)	45/79 (57)	20/39 (51.2)	25/40 (62.5)	0.18
mRS 0-2 before the onset (%)	77/79 (97)	38/39	39/40	0.62
mRS 0-2 at discharge (%)	45/79 (57)	14/39 (35.8)	31/40 (77.5)	0.06

† 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 scl.

D. 考察

本研究では、救急外来におけるトリアージナースの導入が、時間外独歩来院した急性期脳梗塞患者におけるDNTが短縮したことを明らかにした。急性期脳梗塞治療は、治療適応に時間的制約があり、治療開始までの時間がより早いほど効果が高いことが報告⁵⁾され、来院から治療開始までの時間短縮が非常に重要とされる。しかし、急性期脳梗塞の治療には、病院前遅延因子（患者要因・システム要因）と病院内遅延因子（評価の遅延・画像検査の遅延・rt-PA投与に関する意思決定遅延）など複数の要因が治療遅延に影響⁸⁾しており、それらを最小にする戦略が必要である。

＜病院内治療遅延因子＞

救急外来は日々多くの受診希望患者や、救急搬送患者により混雑し、独歩受診患者には受付や医師診察開始までの待ち時間が発生し、さらに時間外診療は当番制であることが多く、様々な診療科の医師が初回の診察を行う。そのような時間外独歩来院患者特有の診療体制は、治療開始までの時間を遅延させる要因となる。院内発症脳梗塞に関する報告の中でも、第一発見者が、当該診療科の医師へ診察を仰ぎ、診療科医の判断のもと脳神経内科に診察依頼が行われることや、当該診療科医にて放射線画像読影後に脳神経内科へ診察依頼が行われるなど医師の対応も治療遅延の要因であると指摘されている⁹⁾。

本研究では、トリアージナース導入後群においてrt-PA適応となる早期来院患者の脳卒中プロトコル適応率が優位に増加（70% vs 11%）していた。トリアージナースは、自ら脳卒中プロトコルの適応を判断し、当直医へ適応を提案したり、自ら脳卒中プロトコルを動かしており、看護師による適切な脳卒中トリアージがなされた効果であり、トリアージナースが脳卒中プロトコルを有効に活用することで、急性期脳梗塞治療に関わる専門医介入までの時間を短縮し、時間外独歩受診患者の有意なDNT短縮に繋がったと考える。

診療看護師や脳卒中に関する専門的な教育を受けた看護師が脳卒中患者の初期診療に介入することでDNTを短縮した報告^{10) 11)}や、さらには看護師が主導した脳卒中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による脳卒中プロトコルの運用で治療開始時間が短縮することも報告^{12) 13)}されており急性期脳梗塞診療において看護師の介入は重要な

要素であると言える。しかし、本邦において時間外独歩来院患者を対象とし、脳卒中トリアージに焦点を当てた報告は少なく¹⁴⁾、トリアージナースの介入によるDNT短縮の効果を示したのは本研究が初である。脳卒中診療において、まず脳卒中の可能性を特定することが、患者をより迅速で適切に治療に導くための重要な最初のステップ¹⁵⁾であり、救急外来においてはトリアージナースがその重要な役割を担っており、トリアージナースには早期に症状を認知し、治療適応を判断する臨床推論能力や、マネジメント能力が求められている。

＜病院前治療遅延因子＞

独歩来院する急性期脳梗塞患者は、比較的軽微であることが多く、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は低値の患者が多くを占めており、独歩来院患者の多くが軽症脳梗塞症例（NIHSS<4）であった。近年軽症脳梗塞を対象とした報告^{16) 17)}も散見され、症状が軽微や症状の急速な改善ということを理由にrt-PA投与を選択されなかった軽症脳梗塞患者の中には、神経症状増悪による機能的予後不良症例が23.5～32%程度存在する^{18) 19) 20)}ことも明らかとなっており、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症候性頭蓋内出血に関して、軽症脳梗塞症例における発生率は低く、NIHSS4点以下の軽症脳梗塞患者へのrt-PA投与は積極的に検討されるべきとする報告²¹⁾もみられた。それらを踏まえると、来院時症状が軽微というだけでは、診療開始を遅らせる理由にはならず、rt-PA投与適応となる場合には、より高いトリアージレベルに割り当て、来院早期から時間を意識した脳卒中对応が必要であると考ええる。

また来院時症状をみても、当院の脳卒中プロトコル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する症例も少数だが存在し、これらは脳卒中トリアージにおけるpitfallであり注意が必要である。そして後方循環領域による脳虚血症状は見逃されやすいとされ⁸⁾、現在では、それらをスクリーニングする評価ツール（BE-FAST）²²⁾なども開発されており、脳卒中トリアージにおける活用の検討も必要とされる。本研究では脳神経症状を伴う全ての早期来院患者を脳卒中プロトコルに適応させる

ことはできておらず、今後も継続したトリアージナース教育や、看護師が主導する院内脳卒中プロトコル体制のさらなる充実の必要性が示唆された。

本研究の限界として、①単施設での研究であり時間外独歩来院する急性期脳梗塞患者は少なく、rt-PA 適応となった患者はさらに少ないため十分な症例数を確保できていない、②トリアージナースの詳細な背景属性やトリアージ時点の救急外来の混雑状況までは調査できておらずそれらの影響を考慮できていないことが挙げられる。今後も、症例数を増やしたさらなる検討が必要である。

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がなされ 脳卒中プロトコル適応件数の有意な増加に関与しており、急性期脳梗塞患者に対する DNT の有意な短縮に影響していた。

F. 研究発表

1) 論文発表

脳卒中学会誌への投稿を検討中

2) 学会発表

脳卒中学会 stroke2023 での発表を予定

<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 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 48:452-458
- 8) Angelos Sharobeam, Brett Jones, et al: Factors delaying intravenous thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a systematic review of the literature. Journal of Neurology 268:2723-2734, 2021
- 9) 鈴木祐, 秋山久尚, 星野俊, 他: 院内発症脳梗塞の診断・治療遅延因子: 脳卒中
- 10) 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
- 11) Sheng-Feng Sung, Ying-Chieh Huang, Cheung-Ter Ong, et al: A Parallel Thrombolysis Protocol with Nurse Practitioners As Coordinators Minimized Door-to-Needle Time for Acute Ischemic Stroke. Stroke Research and Treatment: 1-9, 2011
- 12) 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)
- 13) 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ナースの重要性: 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
- 14) 石崎清華, 黒田啓子, 五十川美恵子, 他: 救急外来へ来院する脳梗塞患者の緊急度判断と検査までの時間の検討, 日本救急看護学会雑誌, 18(1):29-36, 2016
- 15) Michael S Phipps, Carolyn A Cronin, Management of acute ischemic stroke, BJM, 2020; 368: 16983
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Krassen N, Benjamin S, Tobias H, et al: Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. Stroke 38: 2531-2535, 2007

- 19) Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, et al: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? Neurology 56: 1015-1020, 2001
- 20) Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, et al: Poor Outcomes in Patients Who Do Not Receive Intravenous Tissue Plasminogen Activator Because of Mild or Improving Ischemic Stroke. Stroke 36: 2497-2499, 2005
- 21) 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
- 22) Sushanth Aroor, Rajpreet Singh, et al: BE-FAST (Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time) Reducing the Proportion of Stroke Missed Using the FAST Mnemonic. Stroke 48: 479-481, 2017

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産生胃癌や胎児型形質を有する胃癌(以下、胎児性形質胃癌)は発見時進行例が多く、予後不良な症例が多いことが知られている。本研究は前年度に引き続き、胎児性形質胃癌の集積を進め、どのような因子が高度侵襲性に関与しているのか病理組織学的検討を行う事を目的とし、胎児性形質胃癌計46例と対照症例(通常型胃癌)計60症例の比較検討した。結果、胎児性形質胃癌では脈管侵襲が高度で、評価尺度を含めた静脈侵襲においては有意差を認めた($p=0.002$)。高度侵襲性の観点から、本研究ではさらに胎児性形質胃癌症例においてSALL4発現と β cateninの核内発現の関連性が見られるかを検証した。 β catenin核内陽性症例は β catenin核内陰性症例と比較して深達度(pT)や脈管侵襲など侵襲性に関する項目に有意差は見られなかったが、Ki-67発現が高率であった($p=0.044$)。生命予後の検討では胎児性形質胃癌は通常型胃癌と比較して再発/転移を来すまでの期間が有意に短く($p=0.005$)、3年目時点での生存率が有意に低かった($p=0.047$)。HER2発現は通常型胃癌症例と比較して陽性率が高かったが、有意差は見られなかった($p=0.122$)。

(共同研究者)

浦 要美, 城 竜人, 三浦 悠太郎,
佐田 勇樹, 松永 洋, 大坪 智恵子,
西山 仁, 米田 晃, 佐藤 俊輔,
三原 裕美, 三浦 史郎, 伊東 正博

A. 研究目的

胃癌は2018年度のがん罹患数では2番目に多く、がん死亡数は3番目に多い比較的頻度の高い癌である。胃癌の中にはAlpha-fetoprotein(AFP)を産生する症例があり、特徴的な組織学的特徴を示すことからAFP産生胃癌としてまとめられており、臨床的には肝転移を高頻度に来す予後不良な高悪性度胃癌として知られている¹⁾⁻⁷⁾。

AFPは代表的な胎児性癌マーカーで、胎児期に肝臓や卵黄嚢で産生されるが出生後は消失する。しかし、肝細胞癌、肝芽腫、卵黄嚢腫瘍など腫瘍化すると再活性化されるため、これらの腫瘍では血清マーカーとして用いられている。AFP産生胃癌の代表的な組織型としては、胎児消化管類似癌と肝様腺癌が挙げられる。組織学的にAFP産生胃癌を呈する腫瘍であっても、血清AFP上昇が見られない症例やAFPマーカー陰性を示す症例が存在し、AFP産生胃癌をより正確に同定するために、比較的特異的な発現が見られる胎児性癌マーカーのSALL4, Glypican3(GPC3), Claudin6(CLDN6)を組み合わせ検討する事が有用とされてきた。

SALL4はprimitive germ cell tumorの、GPC3は肝細胞癌や卵黄嚢腫瘍の、CLDN6は卵巣癌のマーカーとして近年報告されている胎児性癌マーカーである。

胎児性形質胃癌はWHO分類ではAFP産生という蛋白産生機能に基づく概念としてAFP産生腫瘍に含まれているが、現行の胃癌取扱い規約では形態学的特徴に基づいて特殊型として個別に分類されている⁸⁾。しかし、AFP非産生腫瘍でSALL4, GPC3, CLDN6陽性症例が見られること、肝様腺癌を主体とする腫瘍内に、他の胎児消化管類似癌成分や多彩な分化型を示す腫瘍成分が混在していることが報告されるようになった。腫瘍の生理機能に基づく分類と形態に基づく分類が混在しており、近年ではAFPを含む胎児性癌マーカーを発現する腫瘍、組織学的に胎児性形質を有する腫瘍を包括して胎児性形質胃癌と呼称する事が提唱されている⁹⁾。

前年度の研究ではこれまで当院で集積した胎児性形質胃癌がどのような組織型を示す特徴があるのか、高度侵襲性を示す因子について検討した。高度侵襲性についての検討では、通常型胃癌と比較して脈管侵襲が多く、中でも静脈侵襲については有意差が見られた。転移巣であるリンパ節でもSALL4の高率な発現をみると、SALL4を発現した腫瘍細胞が高度侵襲性を示す一因であると考えられた。本研究では新たに集積された胎児性胃癌症例を含めた計46例についての検討を行った。対照症例とする通常

型胃癌症例数を増やし、より正確な比較検討を行うため、SALL4 陰性である事を確認した計 60 症例を抽出した。

高度侵襲性の検討をより深めるため、今回は SALL4 発現と Wnt/ β catenin 経路の関連に着目した。SALL4 は転写因子の 1 つであり、細胞の移動能に関与する遺伝子を制御している。SALL4 を発現した腫瘍細胞は、主に細胞増殖の活性化を通して癌を悪性化させ、その移動能力を高める事により乳癌などの固形癌の転移を促進させる事が示唆されている¹⁰⁾。Wnt/ β catenin 経路も同様に細胞接着や細胞増殖に関与し、腫瘍細胞の進展に影響を及ぼすことが知られている。近年、SALL4 の過剰発現と Wnt/ β catenin 経路の関連性が示唆されており、Wnt/ β catenin 経路を介して、腫瘍の移動能や増殖能を促進させ、より高悪性度な性質を呈しているという報告がある¹⁰⁾⁻¹¹⁾。胎児性形質胃癌では SALL4 の特異的な発現が見られ、SALL4 陽性を示す腫瘍細胞において移動能や増殖能にどのような変化が見られるのか、高度侵襲性と Wnt/ β catenin 経路に関連性があるのかを検討するため、免疫染色 (Ki-67, β catenin) を施行し、検証した。また、胎児性形質胃癌が治療抵抗性という観点から、治療法の選択肢として HER2 発現の有無に関しても新規症例を加えて検討を進め、生命予後に関しても 3 年目、5 年目時点での生存率の比較検討を行った。

B. 研究方法

2009 年 1 月 1 日から 2021 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、対照症例とする通常型胃癌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様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, SALL4・AFP・GPC3・CLDN6・Ki67・P53・HER2・ β catenin の免疫組織学的所見)
- ④ 内視鏡的画像所見 (肉眼型)

⑤ 生命予後

【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 (SALL4, AFP, 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 (以下、通常型胃癌) は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月までに長崎医療センターで胃癌に対して胃切除手術が施行され、組織型に胎児性形質を有さない、かつ SALL4 陰性を確認した症例において、腫瘍深達度 (pT) が胎児性形質胃癌と同等の比率になる 60 症例を抽出した。

【統計解析の方法】

2 群間の比率の比較には Fisher の正確検定を用いた。2 群間での平均値の比較では正規性および等分散性の確認を施行して、正規分布に従う場合は t 検定、正規分布に従わない場合は Mann-Whitney U 検定を施行した。生存期間の解析には Logrank 検定を用い、Kaplan-Meier 曲線を記述した。有意水準はいずれも $p < 0.05$ と設定した。

C. 研究結果

■胎児性形質胃癌と通常型胃癌の概要

昨年度集積した症例に加えて、2020年3月から2021年12月まで新たに6症例の胎児性形質胃癌の診断が得られた。本研究では集積した胎児性形質胃癌計46症例および対照症例とする通常型胃癌計60例について解析を行った。検討を行った全患者背景を表1に示す。胎児性形質胃癌症例の平均年齢は72歳、65歳以上が36例、65歳以下が10例と高齢者に多く、男女比は4.75:1であった。通常型胃癌症例の平均年齢は69歳で、65歳以上が40例、65歳以下が20例、男女比は2.2:1であった。肉眼型は通常型胃癌症例は0-IIa+IIc型や0-IIc型などの0型(表在型:35%)を示す症例が多く見られたのに対し、胎児性形質胃癌症例では2型(潰瘍限局型:37%)や3型(潰瘍浸潤型:26.1%)病変の比率が高かった。リンパ管侵襲は29症例(70.7%)、静脈侵襲は34症例(82.9%)と多く認めた。

通常型胃癌との脈管侵襲やリンパ節転移の比較では、リンパ管侵襲(70.7%:66.7%, $p=0.828$)、静脈侵襲(82.9%:66.7%, $p=0.108$)、リンパ節転移(51.3%:40.7%, $p=0.407$)の有無において、胎児性形質胃癌症例が通常型胃癌症例よりも高頻度に見られ、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が、明らかな有意差は見られなかった。

脈管侵襲における高度(1c)、中等度(1b)、軽度(1a)の評価尺度を含めた比較を行った結果を表2に示す。リンパ管侵襲については、胎児性形質胃癌症例では高度(Ly1c)が23.1%、中等度(Ly1b)が17.9%、軽度(Ly1a)が30.8%と中等度以上のリンパ管侵襲が全体の40%を占めた。対して、通常型胃癌症例は高度(Ly1c)が13.3%、中等度(Ly1b)が13.3%、軽度(Ly1a)が40%と軽度の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通常型胃癌症例間での有意差は見られなかった($p=0.5$)。静脈侵襲について

は、胎児性形質胃癌症例では高度(V1c)が46.2%、中等度(V1b)が25.6%、軽度(V1a)が12.8%と高度な静脈侵襲が目立ち、通常型胃癌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通常型胃癌症例間で有意差が見られ、胎児性形質胃癌では有意に高度な静脈侵襲を認める結果であった($p=0.002$)。

表1 全患者背景

		胎児性形質胃癌(n=46)		通常型胃癌(n=60)	
性別	男	38	82.6%	41	68.3%
	女	8	17.4%	19	31.7%
年齢		72 (37~86)		69 (30~86)	
採取法					
surgery	ESD	39		60	
	biopsy	2		0	
	計	5		0	
腫瘍径(mm)		45.7 (13~95)		51.8 (5~200)	
肉眼型					
0-IIa	0	9	19.6%	21	35%
	0-IIa+IIc	1		0	
	0-IIc	4		4	
	0-IIc	4		17	
1	1	7	15.2%	2	3.3%
	2	17	37%	15	25%
	3	12	26.1%	16	26.7%
	4	1	2.2%	5	8.3%
	5	0	0%	1	1.7%
pT					
1	1	12	29.3%	17	28.3%
	2	7	17.1%	11	18.3%
	3	17	41.5%	25	41.7%
	4	5	12.2%	7	11.7%
深達度					
M	M	0	0%	0	0%
	SM	12	29.3%	17	28.3%
	MP	7	17.1%	11	18.3%
	SS	17	41.5%	25	41.7%
	SE	5	12.2%	7	11.7%
ly					
あり	あり	29	70.7%	40	66.7%
	なし	12	29.3%	20	33.3%
v					
あり	あり	34	82.9%	40	66.7%
	なし	7	17.1%	22	33.3%
N					
あり	あり	20	51.3%	24	40.7%
	なし	19	48.7%	35	59.3%

表2 脈管侵襲の比較検討

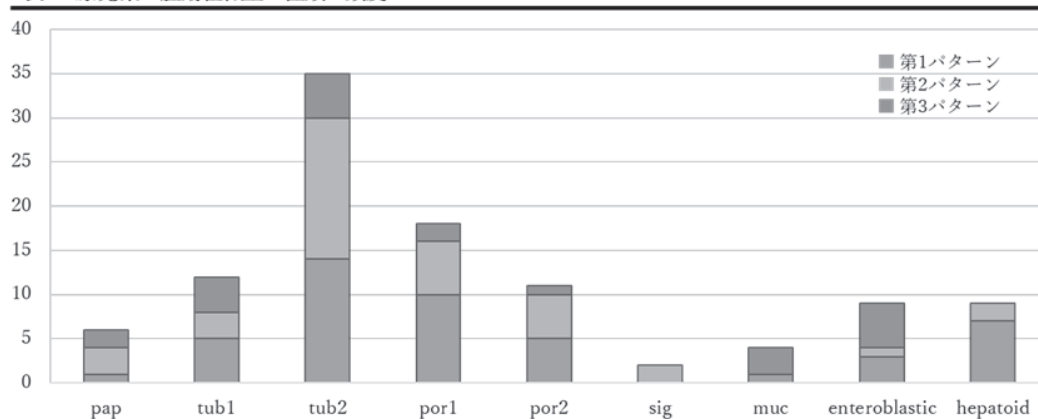
		胎児性形質胃癌(n=41)		通常型胃癌(n=60)	
Ly	あり	29	70.7%	40	66.7%
	なし	12	29.3%	20	33.3%
	あり	9	23.1%	8	13.3%
	中等度(1b)	7	17.9%	8	13.3%
	軽度(1a)	12	30.8%	24	40%
V		11	28.2%	20	33.3%
あり	あり	34	82.9%	40	66.7%
	なし	7	17.1%	22	33.3%
	あり	18	46.2%	8	13.3%
	中等度(1b)	10	25.6%	16	26.7%
	軽度(1a)	5	12.8%	16	26.7%
なし		6	15.4%	20	33.3%

■組織型と胎児性癌マーカー発現

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。胎児性形質胃癌の組織型に関しては、典型的な肝様腺癌や消化管類似胃癌単独で見られる事はほとんど無く、他の組織型を示す腺癌成分と混在して見られた。混在して見られた腫瘍組織型は、高分化型腺管(tub1)や中分化型腺癌(tub2)、低分化腺癌(por1, por2)、

乳頭状腺癌(pap)、粘液癌(muc)、印環細胞癌(sig)など多彩で、中でも頻度が高かったのは中分化型腺癌(tub2)であった。一部の症例では、肝様腺癌や胎児消化管類似胃癌の組織型を含まず、複数の分化型腺癌のみが混在する症例も見られた。高分化型腺管成分と胎児性消化管類似胃癌が混在する胎児性形質胃癌の組織像と静脈侵襲像を図1に示す。

表3 原発巣の腫瘍組織型の種類と頻度



※ 第1パターン：腫瘍組織中で最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。

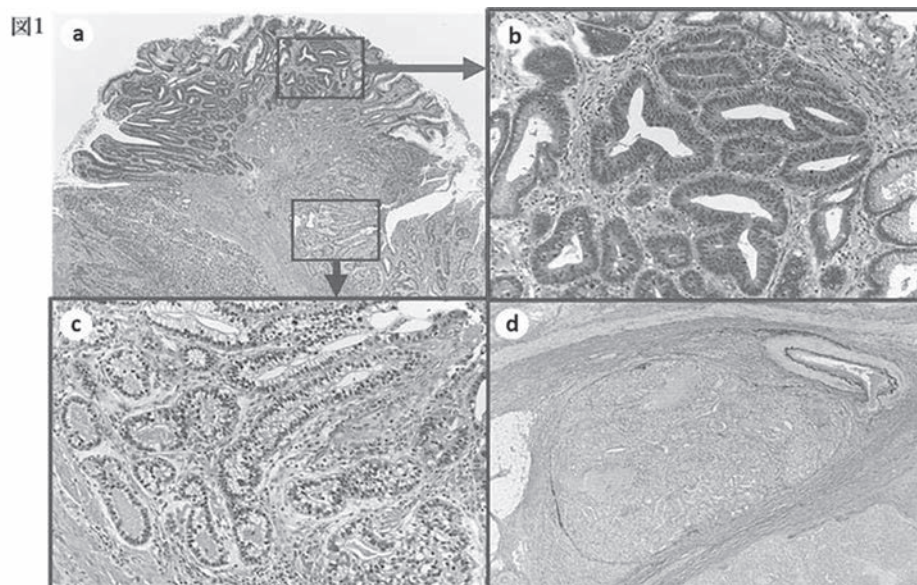
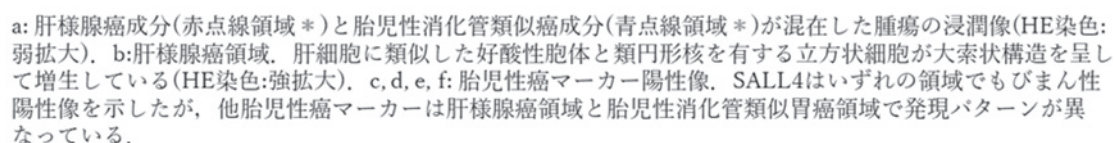


図1 a: 表層には分化型腺癌が見られ、浸潤部では胎児性消化管類似胃癌成分が混在している(HE染色:弱拡大)。 b: 分化型腺癌領域(aの緑四角部)。濃染した長円形～類円形の腫大核の偽重層化を伴う異型腺管構造の増生が見られ、一部不規則な分岐状構造を認める(HE染色:強拡大)。 c: 胎児消化管類似胃癌領域(aの青四角部)。淡明な細胞胞体を持つ円柱状細胞が管腔構造を呈して増生している(HE染色:強拡大)。 d: 静脈侵襲像(EVG染色)。

肝様腺癌領域では SALL4(+), AFP(+), GPC3(+), CLDN6(+)を示したが, 胎児性消化管類似胃癌領域では SALL4(+), AFP(-), GPC3(focal+), CLDN6(focal+)と腫瘍組織型によって発現パターンが異なっていた。

[illegible]

■ 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

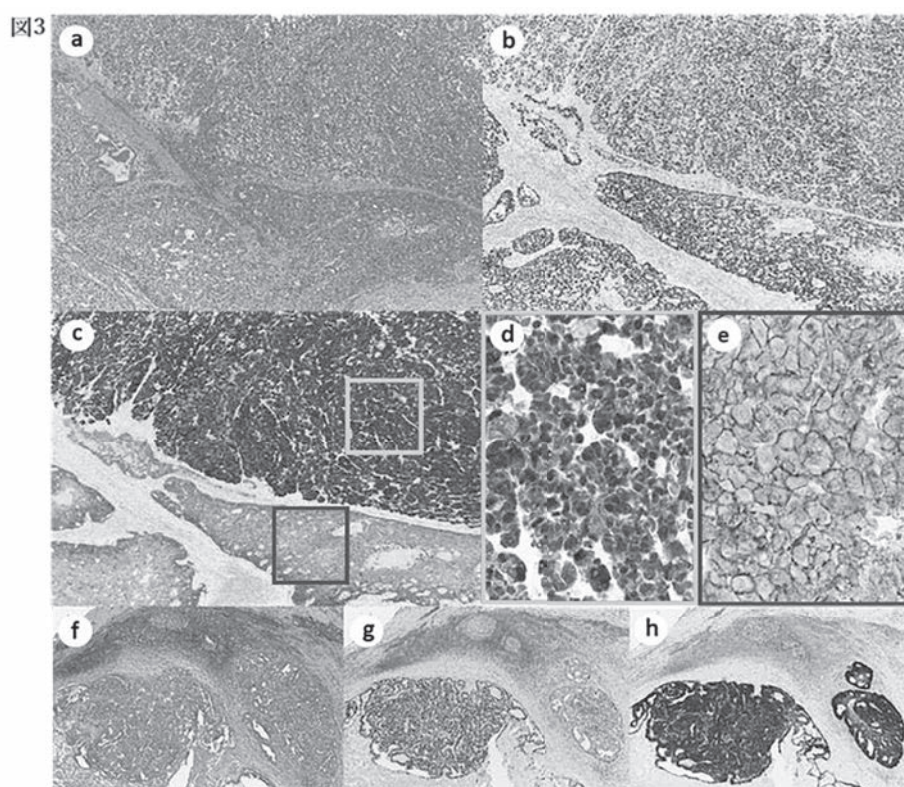
胎児性形質胃癌症例の多くは胎児性癌マーカー発現がそれぞれモザイク状であったが、腫瘍全体の中で、混在する分化型腺癌領域よりも、胎児性形質を有する領域が選択的に高度侵襲性を呈し、転移巣へ進展しているのかを検討する目的で、リンパ節転移巣における組織型および胎児性癌マーカー発現の有無を検討した。胎児性癌マーカーは最も感度が高かった SALL4 抗体を用いた。41 症例中、リンパ節転移を認めた 20 症例について検討した、リンパ節転移巣での SALL4 の発現は強陽性が 11 症例、弱陽性が 5 症例、陰性が 4 例であり、80% (16/20 症例) と高い陽性率を示した。SALL4 発現が陰性となった症例は、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。

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 5 に示す。

表 5 リンパ節転移巣組織型および染色結果 (n=20)

組織型	症例数	SALL4陽性症例数
tub2	7	4 (57.1%)
hepatoid	6	6 (100%)
por1	4	3 (75%)
enteroblastic	3	3 (100%)

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が、SALL4 発現は 57.1%であった。肝様腺癌や胎児消化管類似胃癌成分は転移巣でも 100%の SALL4 発現が見られた。転移巣においても、混在する分化型腺癌成分よりも典型的な胎児性形質胃癌成分がより SALL4 を特異的に発現する結果であった。



a: 肝様腺癌を主体とする腫瘍(HE染色:中拡大). b: SALL4染色像, 肝様腺癌領域にびまん性陽性像を示した. c: β catenin染色像. 大部分は細胞膜発現を呈するが、一部 β catenin核内発現を伴う領域を認めた. d: β catenin核内発現領域(cの赤四角)の拡大像. e: β catenin細胞膜発現で核内発現陰性領域(cの青四角)の拡大像. f: リンパ節転移巣(HE染色:弱拡大). 原発巣と同様に肝様腺癌を主体とした組織像を示す腫瘍細胞浸潤を認めた. g: SALL4染色像. リンパ節転移巣でも陽性を示した. h: β catenin染色像. リンパ節転移巣の一部の領域では核内発現の見られる領域を認めた.

B) 原発巣と転移巣における β catenin 発現

通常, β catenin は上皮細胞の細胞膜に発現が見られるが, Wnt/ β catenin 経路の変異が見られると β catenin が核内に移行し, 細胞増殖活性や腫瘍細胞の移動能力を高める事が知られている. 本研究では胎児性形質胃癌症例において, 原発巣と転移巣において β catenin 核内発現が見られるかを検討した(図 3). 結果, 全胎児性形質胃癌 46 症例中 20 症例において β catenin 核内発現を認めた. 20 症例中 11 症例は一部の領域においてびまん性に β catenin 核内発現が見られ, 他 9 症例は散在性に少数の腫瘍細胞において β catenin 核内発現が見られた. 核内発現を示した領域の組織型は肝様腺癌, 中分化型腺癌, 低分化型腺癌, 胎児性消化管類似胃癌など多彩であった. β catenin 核内発現が見られた症例(20 症例)と β catenin 核内陰性であった症例(25 例)間において, 深達度(pT), Ly, V, N など高度侵襲性に関与する因子における程度の違いが見られるかを検討したが, いずれも有意差は見られなかった(表 6).

表 6 胎児性形質胃癌における β catenin 発現の検討 (n=45)

		β catenin核内陽性		β catenin核内陰性	
採取法					
surgery		16		23	
ESD		2		0	
biopsy		2		2	
計		20		25	
pT					
1		4	23.5%	7	30.4% p=0.634
2		3	17.6%	4	17.4%
3		9	52.9%	8	34.8%
4		1	5.9%	4	17.4%
Ly					
あり		11	61.1%	18	78.3% p=0.307
なし		7	38.9%	5	21.7%
あり	高度(1c)	3	18.8%	6	26.1% p=0.746
	中等度(1b)	3	18.8%	5	17.4%
	軽度(1a)	4	25.0%	8	34.8%
	なし	6	37.5%	5	21.7%
V					
あり		13	72.2%	20	87.0% p=0.267
なし		5	27.8%	3	13.0%
あり	高度(1c)	8	50.0%	10	43.5% p=0.896
	中等度(1b)	3	18.8%	7	30.4%
	軽度(1a)	2	12.5%	3	13.0%
	なし	3	18.8%	3	13.0%
N					
あり		7	56.2%	13	56.5% p=0.523
なし		9	43.8%	10	43.5%

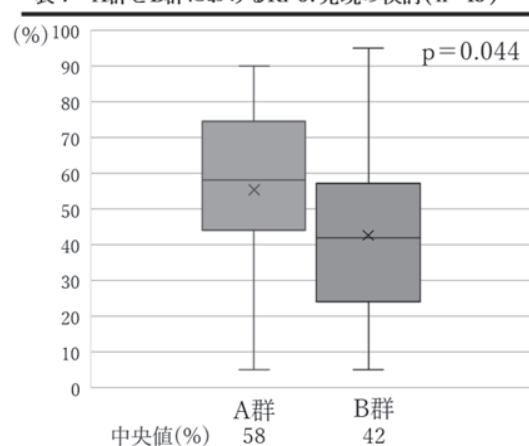
* 1例薄切で腫瘍細胞消失.

転移巣については, リンパ節転移を認めた全 20 症例での検討を行い, 計 7 症例においてリンパ節転移巣の腫瘍細胞に β catenin 核内発現を認めた. リンパ節転移巣でも核内発現を示した領域においても腫瘍組織型は多彩で, 肝様腺癌, 中分化型腺癌, 低分化型腺癌が見られた. 原発巣およびリンパ節転移巣の両方で β catenin 核内発現を認めた症例は 3 症例のみであった. 同 3 症例はいずれも pT3(SS)で, 脈管侵襲はいずれも中等度～高度であった. 組織型はいずれも原発巣が肝様腺癌を主体とする症例および一部に肝様腺癌が混在した症例で, リンパ節転移巣でも 3 症例中 2 症例は肝様腺癌成分を含んでいた.

Ki-67 は細胞増殖期(休止期以外)にある細胞の核に発現が見られ, 細胞増殖マーカー頻用されている¹²⁾. 本研究では腫瘍全体において平均的なKi-67発現が見られる領域のKi-67発現率(%)を測定し, 比較検討した. 胎児性形質胃癌症例全体のKi-67発現は平均48.2%の結果であった. 通常型胃癌でのKi-67発現の平均は33.75%と報告されており¹³⁾, 胎児性形質胃癌は通常型胃癌よりもKi-67発現が高率であった.

胎児性形質胃癌症例について, β catenin 核内陽性領域を含んだ症例(A群)と β catenin 核内陰性症例(B群)の2群に分けて, Ki-67発現率を比較検討した. 結果, 中央値は58%:42%であり β catenin 核内陽性症例の方が高率な発現を呈し, 有意差が見られた(p=0.044:表 7). さらにA群において, β catenin 核内陽性領域におけるKi-67発現を測定した結果, 平均65.8%と高率であった.

表 7 A群とB群におけるKi-67発現の検討(n=45)



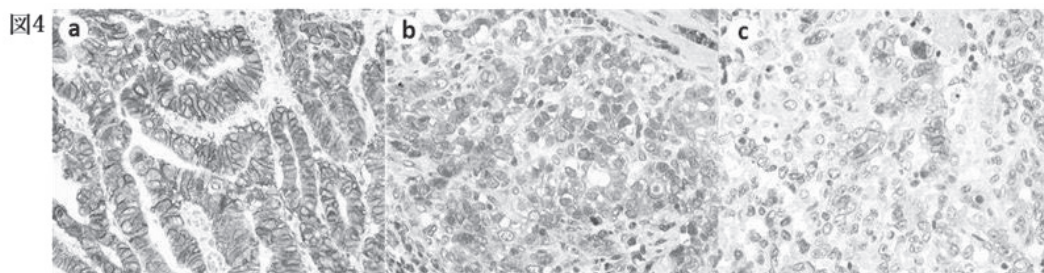


図4 a: HER2免疫染色「3+(陽性)」の像. 癒合状腺管構造を呈して増殖する中分化腺癌領域の腫瘍細胞に強い完全な細胞膜陽性像を認める. b: HER2免疫染色「2+(保留)」の像. 胎児消化管類似胃癌の特徴を示す領域の腫瘍細胞に弱～中等度の完全な細胞膜陽性像を認める. c: HER2免疫染色「1+(陰性)」の像. 腫瘍細胞が孤在性に浸潤性増殖する低分化腺癌領域の腫瘍細胞に弱い不完全な細胞膜陽性像を認める.

■HER2 発現率の検討

胎児性形質胃癌および通常型胃癌症例において、HER2 の免疫染色を施行し、HER2 発現率の程度を比較検討した。HER2 の判定は癌取扱い規約にもとづき、「3+(陽性)」、「2+(保留)」、「1+(陰性)」、「0(陰性)」の4スコアで評価を行った(図4)。「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。結果を表8に示す。胎児性形質胃癌症例では46症例中8症例(17.4%)陽性を認め、通常型胃癌症例(6.7%)よりも陽性率は高かったが、有意差は見られなかった($p=0.112$)。

表8 HER2発現の検討

	胎児性形質胃癌		通常型胃癌		
HER2					
陽性	8	17.4%	4	6.7%	$p=0.122$
陰性	38	82.6%	56	93.3%	
HER2 3+	8	17.4%	4	6.7%	$p=0.093$
HER2 2+	2	4.3%	0	0%	
HER2 1+	4	8.7%	9	15%	
HER2 0	32	69.6%	47	78.3%	

■再発/転移の有無と生命予後の検討

再発/転移の有無と生命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。観察期間は胎児性形質胃癌症例では2ヵ月から81ヵ月(平均27ヵ月)で、通常型胃癌症例は5ヵ月から120ヵ月(平均43.5ヵ月)であった。再発/転移を認めた症例は胎児性形質胃癌症例では計16例、通常型胃癌では計17例であった。詳細を表9に示す。胎児性形質胃癌症例では肝転移が9例(56.2%)、腹膜転移が6症例(37.5%)、リンパ節転移が4症例(25%)、肺転移

が3症例(18.8%)であり、肝転移の頻度が高かった。通常型胃癌では腹膜転移(43.1%)の頻度が最も高かった。胎児性形質胃癌は通常型胃癌と比較して、肝転移を高頻度に認めたが、有意差は見られなかった($p=0.08$)。

表9 再発/転移症例の比較検討

	胎児性形質胃癌		通常型胃癌		
再発/転移部	n=16		n=17		
肝	9	56.2%	4	23.5%	$p=0.08$
腹膜	6	37.5%	8	43.1%	$p=0.728$
リンパ節	4	25.0%	4	23.5%	$p=1$
肺	3	18.8%	3	17.6%	$p=1$
※他	3	18.8%	3	17.6%	

※ 骨、卵巣、残胃等

胎児性形質胃癌において再発/転移を認めた16症例中11例が死亡しており、再発生存例は2例で、残りの3例は再発後、緩和ケアへ移行し、その後の詳細が追えなかった。11例の死亡症例について解析した結果、死亡例の初診時からの生存期間は1年未満が5例、2年未満が4例、3年未満が1例、4年未満が1例で、50%は初診時から1年以内に死亡していた。死亡症例では初診時にすでに肝転移や腹膜転移を伴っていた症例が4例あり、その他の症例も術後1年未満と早期に再発/転移していた症例が6症例であった。全死亡症例における再発/転移の期間を比較した結果を表10に示す。有意差をもって胎児性形質胃癌症例のほうが再発/転移までの期間が短いという事が分かった($p=0.005$)。

表10 死亡症例における再発/転移までの期間(月)

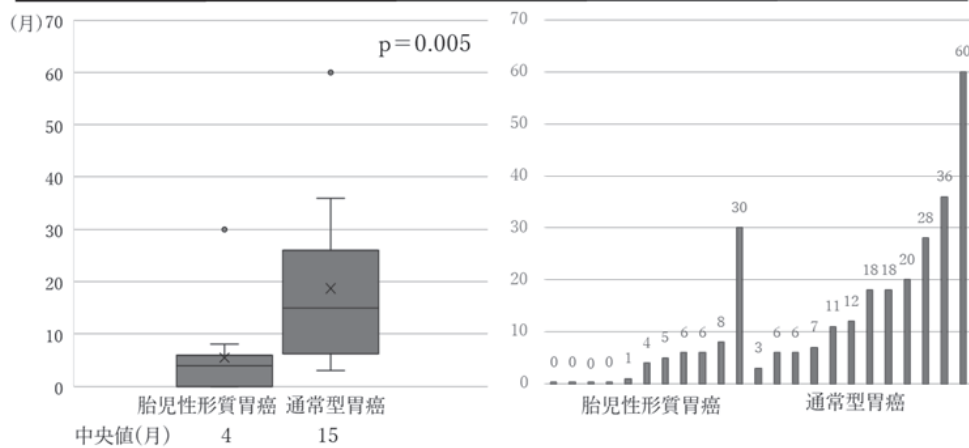
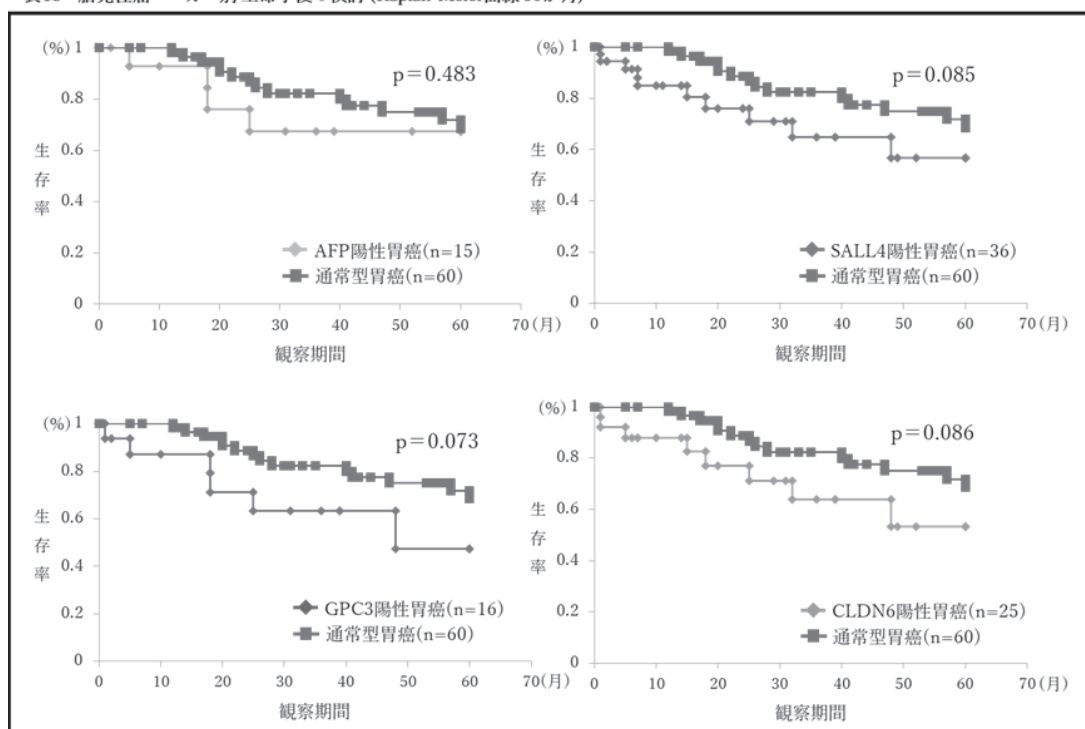


表13 胎児性癌マーカー別 生命予後の検討 (Kaplan-Meier曲線 60か月)



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。本研究を通して、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。

胃癌において、SALL4 など胎児性癌マーカー発現を伴う胎児性形質胃癌の割合は 9.3%程度と考えられており¹⁴⁾、一般的に稀な腫瘍で、日常診断で遭遇する機会は少ない。未だ胎児性形質胃癌の発生機序については解明されていないが、現段階では一度発生した分化型腺癌が何らかの変異に伴って、先祖返りのように逆分化を示し、多彩な胎児性を有する腫瘍形態を呈するという報告がある¹¹⁾。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、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、同時に混在した分化型腺癌からの逆分化による発生過程として矛盾しない結果である。通常型胃癌で見られるような分化型腺癌を呈していても、多彩な腫瘍型の混在を認める場合や深達度の割に脈管侵襲が高度である場合は 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、CLDN6 のそれぞれ免疫染色における感度は 95.6%、45.7%、45.7%、63%の結果であり、SALL4 が最も発現頻度が高い結果であった。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^{4), 15)}。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¹⁵⁾、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⁴⁾。本研究でもそれぞれの胎児性癌マーカーは組織型の違いにより発現態度が異なるモザイクパターンを呈しており、既知の報告に矛盾しない結果であった。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、組織型により胎児性マーカーへの感度の違いが見られるため、胎児性形質胃癌の正確な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¹⁴⁾。

通常型胃癌症例と深達度割合を一致させて解析した脈管侵襲、リンパ節転移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り、今回集積した胎児性形質胃癌症例における再発/転移症例でも 56.2%と高頻度に肝転移が見られた。また、リンパ節転移巣でも胎児性形質性を有する成分が転移巣に高率に観察され、SALL4 発現を伴っていた。症例によっては原発巣での SALL4 陽性領域が腫瘍全体の 10%程度の小領域でも、リンパ節転移巣で SALL4 陽性の胎児性形質成分が見られる症例があり、多彩な原発巣腫瘍成分の中でも選択的に胎児性形質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。

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では、胎児性形質胃癌症例の 22%に HER2 発現がみられたと記載されていた¹⁶⁾。本研究では HER2 発現率は通常型胃癌症例 6.7%に対して、胎児性形質胃癌症例は 17.4%と高い発現率であったが、過去の報告例よりも低い発現率であった^{16), 17)}。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 8 症例中 6 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 発現がある場合、新たな治療法選択が期待されるため、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られる。

生存分析の結果は、死亡症例の半数が初診時から 1 年未満で死亡しており、3 年目時点の生

命曲線では有意に予後不良な結果が得られた。これまでの報告例でも、胎児性形質胃癌は脈管侵襲が高率で、肝転移をきたしやすいという特徴から予後不良であるとされているが、特に早期の段階での脈管侵襲・リンパ節転移が高頻度に見られると記載されている^{11), 14)}。生命予後における比較でも pTstage II の患者において全生存期間が有意に短かったという報告があり¹¹⁾、胎児性形質胃癌の予後不良予測因子としては、深達度に比して高度な脈管侵襲や転移をきたす事が考えられる。実際に 5 年以上生存している症例では、深達度に比して脈管侵襲が比較的軽度な傾向が見られた(表 13)。

近年、乳癌・肺癌・肝癌・子宮頸癌等で SALL4 過剰発現が報告され、それらの腫瘍では SALL4 発現そのものが予後不良マーカーとして報告されているが、胃癌においては SALL4 発現と予後不良因子との明確なメカニズムは解明されていない。予後不良をきたす機序として、転写因子である SALL4 の発現により Wnt/ β catenin 経路や KRAS 変異、有糸分裂の調節不全をきたし、腫瘍細胞の自己増殖能や移動能などの悪性度を促進させるという可能性が示唆されている¹¹⁾。本研究では、 β catenin 核内陽性症例と β catenin 核内陰性症例間において深達度や脈管侵襲、リンパ節転移には有意差は見られなかった。 β catenin 核内発現のみが高度侵襲性をきたす独立した因子であるとは言えないが、腫瘍細胞における Ki-67 発現は β catenin 核内陽性症例が有意差をもって高度であり、腫瘍細胞増殖能の上昇をきたしていると考えられた。また、原発巣およびリンパ節転移巣の両方で β catenin 核内発現を認めた症例は 3 症例のみであったことから、原発巣と転移巣での β catenin 核内発現が異時性に起こっている可能性が考えられた。

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、 β catenin 発現における解析で対照症例となる通常型胃癌における検討を行えなかった点が挙げられる。

E. 結論

胎児性形質胃癌は静脈侵襲が高度で、発症から早期に再発/転移をきたす症例が多く、予後不良な結果が示された。胎児性形質胃癌は典型

的とされる肝様腺癌や胎児消化管上皮類似胃癌のみで構成される症例は少なく，多彩な分化を示す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．胎児性形質胃癌における β catenin 核内発現と高度侵襲性に関与する因子に有意差は見られず， β catenin 核内発現のみが独立した予後不良因子とは言えないが，腫瘍細胞増殖能を上昇させている機序の一因であると考えられる．

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 伊東正博, 添田李子, 三原裕美, 三浦史郎, 矢田玲奈, 平山昂仙, 米田 晃, 大坪智恵子: 胎児型形質を有する胃癌の臨床病理学的特徴. 一般演題ポスター, 第74回国立病院総合医学会. 2020.10.17-11.14. (Web)
- (2) 添田李子, 伊東正博, 佐藤俊輔, 三原裕美, 米田 晃, 三浦史郎: 胎児型形質を有する胃癌の臨床病理学的特徴～高度侵襲性と予後の検討. 一般演題ポスター, 第75回国立病院総合医学会. 2021.10.23. (Web)

※論文化予定

※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) 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
- 2) 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
- 3) 牛久 哲男, 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
- 4) Murakami T et al. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation: a study of 29 cases. Gastric Cancer. 19: 498-507, 2016
- 5) Kuroda N et al. Clinicopathologic study of 10 cases of gastric adenocarcinoma with hepatoid of enteroblastic differentiation. Pol J Pathol 69: 128-135, 2018
- 6) Matsumoto K et al. Clinicopathological

features of alpha-fetoprotein producing early gastric cancer with enteroblastic differentiation. World J Gastroenterol 22: 8203-8210, 2016

- 7) Hirajima S et al. Liver metastasis is the only independent prognostic factor in AFP-producing gastric cancer. World J Gastroenterol 19: 6055-6061, 2013
- 8) 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
- 9) Yamazawa S et al. Gastric cancer with primitive enterocyte phenotype. An aggressive subgroup of intestinal-type adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 41: 989-997, 2017
- 10) Chen M et al. SALL4 promotes the tumorigenicity of cervical cancer cells through activation of the Wnt/ β -catenin pathway via CTNNB1. Cancer Sci 110: 2794-2805, 2019
- 11) Yang Y et al. Up-Regulation of SALL4 Is associated with survival and progression via putative WNT pathway in gastric cancer. Front Cell Dev Biol 9: 600344. 2021
- 12) Luo G et al. Clinicopathologic significance and prognostic value of Ki-67 expression in patients with gastric cancer: a meta-analysis. Oncotarget 8: 50273-50283, 2017
- 13) Ahadi M et al. The expression of p53, CD44, Ki-67, and HER-2/neu markers in gastric cancer and its association with histopathological indicators: A retrospective study. Asian Pac J Cancer Prev 21: 1607-1614. 2020
- 14) Zhou Z et al. Clinicopathological significance of primitive phenotypes in early gastric cancer with differentiated histology. Diagnostic Pathology 16: 66, 2021
- 15) Osada M et al. Combination of hepatocellular markers is useful for prognostication in gastric hepatoid adenocarcinoma. Human Pathol 45: 1243-1250, 2014
- 16) Akazawa Y et al. Next-generation sequencing analysis for gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation: emphasis on the relationship with hepatoid adenocarcinoma. Human Pathol 78: 79-88, 2018
- 17) Fujimoto M et al. HER2 is frequently overexpressed in hepatoid adenocarcinoma 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
- 18) Harada M et al. A case of a long-term survival achieved by surgical treatment and chemotherapy for late recurrence of AFP-producing gastric cancer. Surg Case Rep 5: 106. 2019
- 19) Li T et al. A-fetoprotein producing hepatoid gastric adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation. Medicine 97: 37(e12359), 2018

当院におけるパラフィン包埋切片を用いた遺伝子変異解析不能例の検討

病理診断科・医師（レジデント） 佐藤 俊輔

研究要旨：近年、病理組織検体を用いて行う遺伝子検査は悪性腫瘍の治療方針の決定に必要不可欠で、検査数は増加している。本研究は、ホルマリン固定パラフィン包埋（formalin-fixed, paraffin-embedded; FFPE）検体から抽出された遺伝子解析症例において、解析不能となった症例の原因を探索した。2015年5月から2021年3月までのDNA/RNA抽出を行う、かつ、検体数の多いEGFR変異解析、ROS-1融合遺伝子検査、MSI検査を行った症例を対象として、①摘出から固定までの時間、②固定時間、③FFPEブロックの保管期間を解析可能例と解析不能例で比較検討し、解析不能例の多かったROS-1融合遺伝子検査群で背景因子を合わせたサブグループを作成し、上記の3項目に加えて、①出血量、②壊死量、③炎症細胞数、④腫瘍細胞数、⑤腫瘍細胞割合、⑥総細胞数を解析可能群と不可能群で比較検討した。結果、EGFR変異解析1例（n=672）、ROS-1融合遺伝子検査13例（n=338）、MSI検査2例（n=142）で解析不能であり、サブグループ解析では解析不能群（n=13）では壊死量が有意に多いこと、腫瘍細胞数、腫瘍細胞割合が有意に少ないことが判明した。また、腫瘍細胞数約5000個が、感度77%、特異度76%で解析可能なカットオフ値になりえることが明らかになった。

（共同研究者）

三浦 史郎, 伊東 正博, 三原 裕美,
添田 李子, 松永 洋, 佐田 勇樹,
三浦悠太郎, 城 竜人, 浦 要美

A. 研究目的

近年、悪性腫瘍の病理組織を用いた体細胞遺伝子検査は急増しており、当院でも2015年5月より、肺癌におけるEGFR変異解析、ALK遺伝子検査、ROS-1融合遺伝子検査などの外注検査による遺伝子解析がFFPE検体を用いて開始され、2019年1月からは全臓器を対象にマイクロサテライト不安定性（MSI）検査も導入された。さらに、2020年11月からは次世代シーケンサーの新規技術を用いた網羅的ゲノム診断（遺伝子パネル検査）も当院で開始され、複数症例経験している。このような現状の中、ゲノム等オミックス解析に適した質の高い病理組織検体を整備・維持することは非常に重要である。

ゲノム診断で要求される病理組織・細胞検体のうち、とくに最も利用が見込まれ、検体の取り扱い方法により検体の品質差が生じやすいのがFFPE検体であり、適切な作製・保管方法が必要である。当病理診断科では、日本病理学会発刊の『ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程』をもとに、「ゲノム研究用・診療用病理組織検体作成標準作業手順書」を作成し、運用

している。

FFPE検体を用いた分子診断のプレアナリシス段階では、解析結果に影響を及ぼす多数の因子が知られており、特に①摘出から固定までの時間、②固定時間、③ホルマリンの種類と濃度がDNAの品質に影響を与えると報告されている¹⁾。アナリシス段階では、①出血や壊死、炎症細胞などの非腫瘍細胞の量、②腫瘍量（総腫瘍細胞数）や腫瘍割合（標本中の全細胞に占める腫瘍細胞の%）、③FFPEブロックの保管期間が核酸品質に影響するとされている^{2), 3), 4), 5)}。

当院におけるFFPE検体を用いた遺伝子変異解析を行う代表として、上述したEGFR変異解析、ROS-1融合遺伝子検査、MSI検査が挙げられる。これらは、核酸（EGFRはDNA、ROS-1はRNA、MSIはDNA）抽出後、PCR法やリアルタイムPCRを用いて行われる。

本研究では、FFPE検体から良質なDNAやRNAの抽出が必要な遺伝子検査において、遺伝子解析が不可能であった症例（解析不能症例）を抽出し、解析不能となった原因をプレアナリシス段階、アナリシス段階の各因子を後方視的に検索することを目的とした。

B. 研究方法

【研究対象群】

2015年5月1日から2021年3月31日までに長崎医療センターの組織検体を用いて、外注（株式会社SRL）したEGFR変異解析（n=672）、

ROS-1 融合遺伝子検査 (n=338), MSI 検査 (n=142) 症例を研究対象群とした。胸水や心嚢水など, FFPE 標本以外の検体大領で上記の遺伝子検査を行った症例, また, 研究責任者が研究対象者として不適当と判断した症例は除外した。また, ROS-1 融合遺伝子検査を行った症例のうち解析不能例 (n=13 [肺生検 4 例, リンパ節生検 8 例, 胸膜生検 1 例]) と解析可能な対象例 (n=21 [無作為に抽出した肺生検 8 例, リンパ節生検 13 例]) で, サブグループ (n=34) を作成した。

【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 (病歴, 検査結果 [EGFR 変異解析, ROS-1 融合遺伝子, MSI 検査], 再発)
- ② 病理学的所見 (組織学的所見: 病理診断名, 出血量, 壊死量, 炎症細胞数, 腫瘍細胞数, 腫瘍細胞割合, 総細胞数, 摘出から固定までの時間, 固定時間, 採取法, 採取臓器, 挫滅の有無, FFPE ブロックの保管期間)

【非形態学的解析方法】

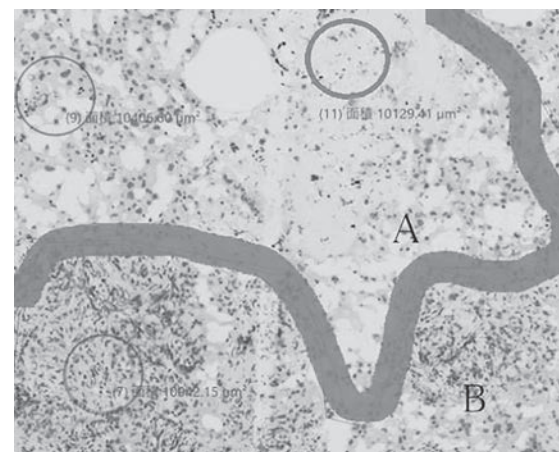
- ① EGFR 変異解析 (n=672), ROS-1 融合遺伝子検査 (n=338), MSI 検査 (n=142) 症例それぞれで解析不能例, および解析不能割合を算出した。
- ② ROS-1 融合遺伝子検査 (n=338) で摘出から固定までの時間, 固定時間, 摘出方法, FFPE ブロックの保管期間について, 解析不能群 (n=13) と解析可能群 (n=325) で比較検討を行った。
- ③ ROS-1 融合遺伝子検査サブグループ (n=34) で下記の【形態学的解析方法】を用いて, 出血量, 壊死量, 炎症細胞数, 腫瘍細胞数, 総細胞数, 腫瘍細胞割合, 挫滅の有無を算出し, 上記に加えて固定時間, FFPE ブロックの保管期間について, 解析可能群と解析不能群で比較検討を行った。また, 有意差のある関連因子で解析可能のカットオフ値を算出した。
- ④ EGFR 変異解析不能例 (n=1), MSI 検査解析不能例 (n=2) について個別検討を行った。
- ⑤ ①~④を踏まえ, 遺伝子検査検体選定のための組織学的な注意点を推定した。

【形態学的解析方法】

- ① OLYMPUS cellSens Standard を用い顕微鏡倍率 100 倍, もしくは 200 倍でデジタルスライドを作成した。

- ② 組織学的に異なる領域 (腫瘍部, 非腫瘍部, 出血, 壊死) で面積を測定, 挫滅の有無を判定した。
- ③ 領域ごとに 3 要素 (各々約 $10000 \mu m^2$) の腫瘍細胞数, 炎症細胞数, 総細胞数を計測, 平均値を算出した。(図 1)
- ④ 平均値をもとに領域面積から腫瘍細胞数, 炎症細胞数, 総細胞数, 腫瘍細胞割合を算出した。

図 1. 組織学的に異なる領域 A と B に分け, それぞれ面積を測定, 各領域の約 $10000 \mu m^2$ (緑丸, 赤丸), 3 か所で細胞数を計測。



【統計解析方法】

統計解析ソフトは EZR を使用した 6)。摘出から固定までの時間, 固定時間, FFPE ブロックの保管期間, 出血量, 壊死量, 腫瘍細胞数, 総細胞数は, Shapiro-Wilk test で正規性の棄却を確認した後, 解析可能群と不能群で Mann-Whitney U Test を行った。腫瘍細胞割合は, Shapiro-Wilk test で正規性を検定した後, 解析可能群と不能群で等分散性を F 検定で確認し, 2 群間で t 検定を行った。摘出方法と挫滅の有無は解析可能群と不能群で Fisher の正確検定を行った。それぞれの仮説の有意水準は 0.05 に設定した。また, 腫瘍細胞数と腫瘍細胞割合で ROC 曲線を用いてカットオフ値を推定した。

C. 研究結果

■全症例の概要

EGFR 変異解析 (n=672) のうち 1 例, ROS-1 融合遺伝子検査 (n=338) のうち 13 例, MSI 検査 (n=142) のうち 2 例が解析不能だった。それぞれ, 解析不能割合は 0.1%, 4%, 1% だった。また MSI 検査では上記の解析不能 2 例以外に結果参考値の症例が 4 例存在した。(表 1)

表 1. 全症例の概要

検査名	解析可能 (例)	解析不能 (例)	解析不能率 (%)
EGFR 変異解析	671	1	0.4
ROS1 融合遺伝子検査	325	13	4
MSI 検査	141	2	1

■ROS-1 融合遺伝子検査(n=338)での検討

摘出から固定までの時間、固定時間、摘出方法、FFPE ブロックの保管期間について、解析不能群 (n=13) と解析可能群 (n=325) で比較検討を行った。結果、解析不能群はすべて生検検体であり、摘出方法に有意差を認めた ($p=0.0000000147$)。また、摘出から固定までの時間と FFPE ブロックの保管期間に解析可能群と不可能群で有意差は認められなかった。固定時間は解析可能群の方が不可能群に対して有意に固定時間が長かった ($p=0.002$)。(表 2)

■ROS-1 融合遺伝子検査サブグループ (n=34)での検討

出血量、壊死量、炎症細胞数、腫瘍細胞数、腫瘍細胞割合、総細胞数、挫滅の有無、固定時間、FFPE ブロックの保管期間について、解析可能群と解析不能群で比較検討を行った。結果、出血量、炎症細胞数、総細胞数、挫滅の有無、固定時間、FFPE ブロックの保管期間で有意差は認められなかった。一方で、壊死量は解析不可能群で有意に多く ($p=0.019$)、腫瘍細胞数、

腫瘍細胞割合は有意に少なかった ($p=0.0054/0.0426$)。(表 3)

また、腫瘍細胞数と腫瘍細胞割合で ROC 曲線から、解析可能のカットオフ値を算出した。腫瘍細胞数では 4497 個以上 (感度 77%, 特異度 76%), 腫瘍細胞割合では 42% (感度 92%, 特異度 47%) が最も優れたカットオフ値として算出された。(表 4)

解析不能例の代表切片 (図 2)、解析可能例の代表切片 (図 3) を示す。

表 2. ROS-1 融合遺伝子検査(n=338)

	解析可能(n=325) 例/平均値(最小-最大)	解析不能(n=13) 例/平均値(最小-最大)	p-value
生検/手術検体	76/249	13/0	0.0000000147
固定までの時間(日)	0.27(0-3)	0(0-0)	0.083
固定時間(日)	1.30(0-11)	0.62(0-3)	0.002
FFPE の保管期間(年)	0.37(0-8)	0(0-0)	0.104

表 3. ROS-1 融合遺伝子検査サブグループ(n=34)

	解析可能(n=21) 例/平均値(最小-最大)	解析不能(n=13) 例/平均値(最小-最大)	p-value
固定時間(日)	0.48(0-3)	0.62(0-3)	0.639
FFPE の保管期間(年)	0.14(0-3)	0(0-0)	0.468
出血量(mm2)	4.29(0-20.11)	6.50(0-29.37)	0.537
壊死量(mm2)	0.27(0-5.58)	1.10(0-5.60)	0.019
腫瘍細胞数(個)	11272(2290-31241)	6072(828-39756)	0.0054
腫瘍細胞割合(%)	38(5-75)	24(2-73)	0.0426
挫滅あり/なし	11/10	7/6	1
炎症細胞数(個)	15729(750-77874)	15949(828-68921)	0.807
総細胞数(個)	32184(6926-109116)	26148(3074-74795)	0.4

表 4. ROC 曲線(左：腫瘍細胞数、右:腫瘍細胞割合)

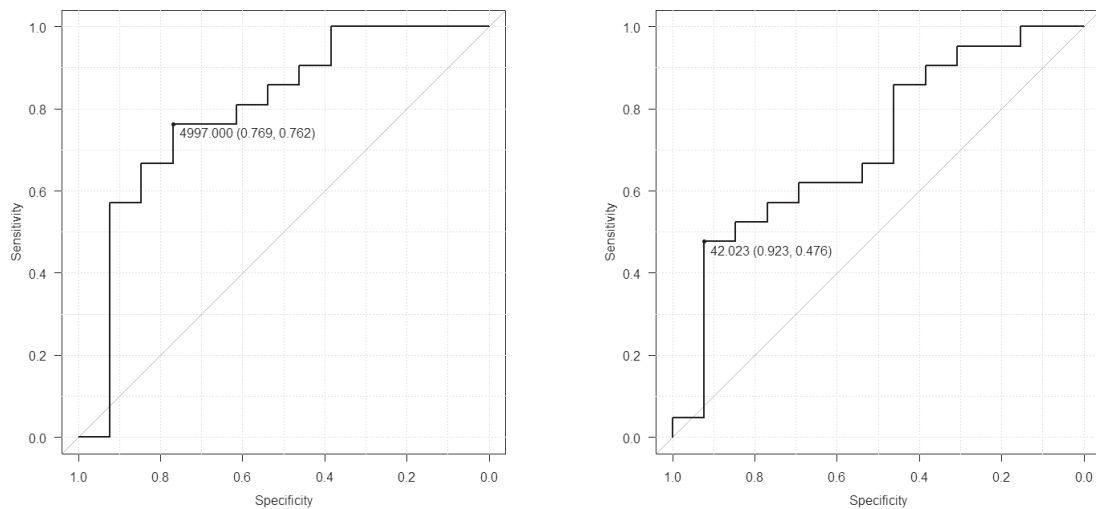


図 2. 左：解析不能例のルーペ像 右：解析不能例の強拡大 この症例の腫瘍細胞数は 1167 個だった

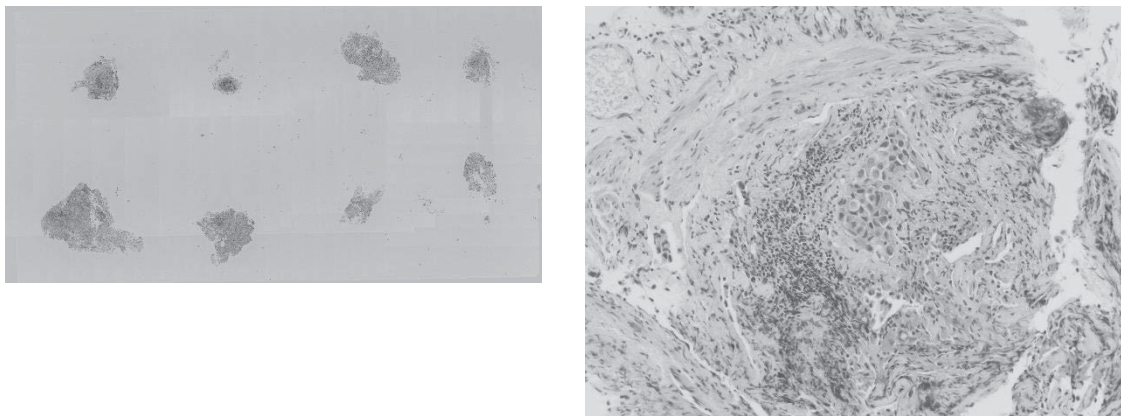
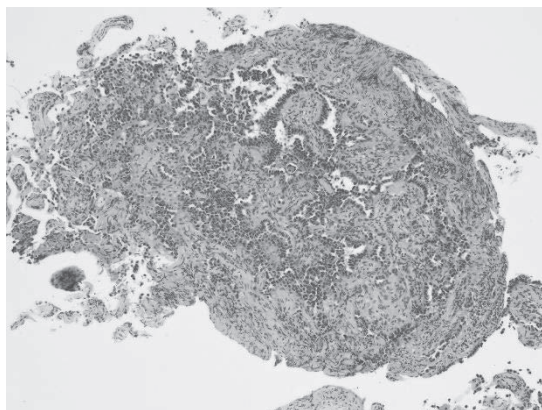


図 3. 解析可能例の中拡大像。



■EGFR 解析不能例 (n=1), MSI 解析不能例 (n=2) の個別検討

EGFR 解析不能症例は腺癌のリンパ節転移に対するリンパ節生検検体で腫瘍細胞数が 1462 個だった。また、腫瘍細胞率は 17%だった。MSI 解析不能症例は直腸の中分化腺癌の手術検体と、肝内胆管癌の生検検体だった。直腸癌の症例は、壊死や広範な炎症細胞浸潤を認めず、腫瘍細胞数は 155280 個、腫瘍細胞割合はトリミングなしで 62%だった。一方で採取日から検査提出日までの期間が長く、ブロックの保存期間が 5 年を超えている症例だった。もう 1 例の肝内胆管癌の症例は部分的に壊死像は目立ったものの、腫瘍細胞数は 11095 個、腫瘍細胞率は 37%だった。この症例は三連休前の金曜日に採取、固定されており、切り出し日が翌週の火曜日だったため、固定時間が 72 時間を超えていた。(表 5)

表 5. EGFR 変異解析、MSI 検査解析不能例

症例	診断名	臓器	摘出方法	固定までの時間	固定時間	FFPE の保管期間	腫瘍細胞数	腫瘍細胞割合	壊死
EGFR①	Metastatic adenocarcinoma	lymph node	biopsy	0 日	0 日	1 年	1462 個	17%	なし
MSI①	Tubular adenocarcinoma	rectum	surgical	0 日	1 日	5 年	1155280 個	62%	なし
MSI②	Adenocarcinoma	liver	biopsy	0 日	3 日～4 日	1 年半	11095 個	37%	軽度

D. 考察

今回、当院の EGFR 遺伝子解析、ROS-1 融合遺伝子検査、MSI 検査の解析不能因子に関して検討を行った。本邦における既報告では、それぞれの解析不能割合は 0.1-0.8%、8-13.6%、1%であり、当院の解析不能割合（0.4%、4%、1%）はそれと同等かそれよりも低かった^{7),8)}。日本病理学会ゲノム診療規定によれば、推奨固定溶液は 10%中性緩衝ホルマリン、推奨固定時間 6-48 時間、推奨 FFPE 作成年限 3 年、腫瘍細胞含有割合 $\geq 30\%$ （最低 20%）とあるが、当院では 2018 年 10 月までは 15%中性緩衝ホルマリン、11 月から今日まで 10%中性緩衝ホルマリンを使用している。さらに、基本的に検体受付後、翌日に切り出しを行っているため 24-48 時間がおおむね平均的な固定時間であり、規定に沿ったプロトコルを採用している。そのため、既報告同等もしくは既報告よりも解析不能率が低かったと考えられる。今回、EGFR 遺伝子変異解析および MSI 検査は解析不能症例がきわめて少数だったため、これらは不能例を個別検討し、主に ROS-1 融合遺伝子検査症例で統計学的な解析を行った。ROS-1 融合遺伝子検査は RT-PCR 法を用いた RNA 抽出検査である。一般的に DNA の品質に対する影響とは異なり、ホルマリン固定による RNA に対する影響は、RNase は完全に失活することから、十分な固定を行う方が良いとされている。当院では 2018 年まで 15%中性緩衝ホルマリンを使用していたが、上記の理由から ROS-1 融合遺伝子検査の結果に対する悪影響は乏しいと考えられる。ROS-1 融合遺伝子検査をコンパニオン診断として行われている癌腫は主に非小細胞肺癌であるため、今回の解析症例のほとんどは、肺あるいは頸部・縦隔リンパ節検体だった。先行研究によれば気管支鏡下肺生検、とりわけ超音波気管支鏡下生検検体は得られるゲノム量が少なくと報告されており⁹⁾、より多臓器の癌腫で施行されている EGFR 遺伝子変異解析および MSI 検査よりも、ROS-1 融合遺伝子検査で解析

不能例が多かった要因とも考えられる。当然ながら、DNA よりも RNA は分解の影響を受けやすいことも原因として挙げられる。

ROS-1 融合遺伝子検査全症例での統計解析では解析不能例は可能例に対して固定時間が有意に短かったが、これは固定時間が短すぎることに起因するものではないと考えられた。なぜなら、解析不能症例は全例生検検体であり、一般的に検体の大きさから手術検体の方が固定時間は長くなる。したがって、母数に手術検体を多く含むが故の有意差であることが考えられ、実際に統計学的に有意に解析不能例の生検例が占める割合は大きかった。摘出から固定までの時間と FFPE ブロックの保管期間に関して有意差はなかったが、解析不能例はいずれも生検検体のため摘出からすぐに固定されていること、保管期間は 1 年未満だったことから、今回の ROS-1 融合遺伝子検査症例では摘出から固定までの時間、固定時間、保存期間に起因する RNA の断片化と解析不能の因果関係は明らかではなかった。

母集団とは独立して ROS-1 融合遺伝子検査のサブグループ解析では解析不能群に有意に壊死組織が多く、腫瘍細胞数、腫瘍細胞割合が少なかった。通説では壊死組織では DNA が断片化しており、特定の DNA の検出といった PCR ベースのシーケンシング手法には適さないとされ、ゲノム研究用・診療用病理組織検体取り扱い規定でも検体選定の際に壊死組織を避けるように提言されている^{1),4)}。しかしながら、RNA や TMB(tumor mutation burden)の検出には壊死組織の有無は影響を及ぼさないとする文献報告もあり¹⁰⁾、ROS-1 融合遺伝子検査は逆転写反応 (Reverse Transcription) 及びリアルタイム PCR を連続して行う 2 段階の RT-PCR 法であることから、交絡因子の影響を受けて有意差があらわれた可能性も考えられる。いずれにせよ腫瘍壊死のシーケンシングへの影響は未だ不明な点が残されている。今後、治療の選択肢の増加に伴い、壊死や炎症といった

治療の修飾を受けた検体を目にする頻度が増すことも容易に予測できることから、さらなる研究が望まれる。

また、腫瘍細胞数と腫瘍細胞割合で解析不能群と可能群で有意差を認めたが、一般的に遺伝子パネル検査に必要な DNA 量は 10~500ng であり、1 有核細胞から得られる DNA 収量を 6pg と見積もると、10ng の DNA を得るためには最低約 2000 個の腫瘍細胞が必要となる。理研ジェネシスの ROS-1 融合遺伝子検出キットでは 50~800ng/ μ l の濃度の総 RNA 濃度(腫瘍細胞率 30%以上)を必要とあるが、実際には本院症例のようにより少ない細胞数で解析が可能である。本研究で算出された ROS-1 融合遺伝子検査の解析可能性に関するカットオフ値、腫瘍細胞数 4997 個(感度 77%, 特異度 76%), 腫瘍細胞割合 42%(感度 92%, 特異度 47%)は、腫瘍細胞数のカットオフ値が感度、特異度ともにほぼ同等の値であったことに対して、より一般的な提出可能検体の判定基準である腫瘍細胞割合のカットオフ値では、感度が高く、特異度は低かった。つまり、腫瘍細胞割合がカットオフ値より高い場合は、ほぼ確実に解析可能であるが、低い場合は必ずしも解析不能になるとは言えない。一方で、腫瘍細胞数のカットオフ値に関しては特異度もある程度高いため、カットオフ値を下回った場合、解析不可能な可能性が高くなる。実臨床で病理医が遺伝子検査用の提出症例を選ぶ際に、検査の種類や使用するパネルによって変化するものの、現状、遺伝子検査のための腫瘍細胞の必要量の多くは腫瘍細胞割合で提示されているため、それを下回る場合でも薄切枚数を多くする等の提出する腫瘍細胞数を増やす工夫で、検査成功割合を高められる可能性がある。また、視覚的におよそその腫瘍細胞数を概算できるトレーニングも有用かもしれない。その一方で、解析可能だった症例の解析結果が正確であるかについても考慮すべきで、厳密なコピー数変化を判定するためには 40%以上の腫瘍細胞含有割合が必要とする文献もある¹¹⁾。したがって、臨床医、病理医ともに可能な限り多くの腫瘍細胞数、腫瘍細胞割合の検体で検査を行えるよう留意することが、適切な治療選択に必要である。

本研究では ROS-1 融合遺伝子検査以外に EGFR 変異解析、MSI 検査解析不能例は個別の 3 症例を提示した。それぞれ、ブロックの保管期間が 5 年と長かったこと、腫瘍細胞数がきわめて少なかったこと、固定時間が長かったことが要因として挙げられるが、保管期間や固定時間

に関しては、それ以上長い場合でも解析可能な症例も多く存在していたため、確定的な要因とはいえない。ゲノム解析成功率は臨床科別で解析率に差があることが知られており、肝胆膵外科症例は臓器特異性から自己融解とそれに伴う DNA の断片化を起こしやすく、文献的に解析可能率が 56.3%と著しく低い。MSI 検査の解析不能例の 1 例は肝生検検体であったが、自己融解を思わせる像はなく、他の肝臓・胆嚢検体(n=8)はすべて解析成功しているため明らかな要因とはいえなかった。

本研究は、解析不能例と解析可能性について各因子ごとに比較検討を行っており、かつ解析不能群の症例数が少なく多変量解析には不適當であったため、交絡因子の影響を除外できていない。また、アウトカムが解析不能か可能かのみのため、解析可能例に対してその結果の質的な評価をできていない。それに加えて各遺伝子検査は株式会社 SRL に委託しているため、検査過程の要因に関して検討不能であったことが、本研究のリミテーションとして挙げられる。

E. 結論

FFPE 検体を用いて行う DNA/RNA 抽出を伴う遺伝子検査では、DNA/RNA の質と量が解析可能、不可能を分ける因子となるが、当院で臨床的に解析不能が問題となる症例の多くは、腫瘍細胞数の不足が原因と考えられた。とくに腫瘍細胞数の不足は肺・リンパ節生検検体で起きやすく、コンパニオン診断の必要性が見込まれる症例は、充分量の検体の採取を心がける必要がある。一方で病理医は検査に提出する薄切面を選択する際に、できるだけ壊死組織を含まない面を指定すること、十分な腫瘍細胞数が見込めない場合は、提出する薄切枚数を増やすといった工夫が求められる。また、組織学的な診断困難症例では薄切枚数が増加する傾向があり、そうした症例では遺伝子検査のための再検が必要となる可能性も考慮することが重要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規程 日本病理学会・ゲノム病理診断検討委員会/ゲノム病理組織取扱い規約委員会作成. 2019 年

- 2) Cree IA, Deans Z, Ligtenberg MJ, et al. Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients. J Clin Pathol. 2014; 67: 923-31.7
- 3) Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panel : A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. J Mol Diagn. 2017; 19: 341-365.
- 4) Chen H, Luthra R, Goswami RS, et al. Analysis of Pre-Analytic Factors Affecting the Success of Clinical Next-Generation Sequencing of Solid Organ Malignancies. Cancers. 2015; 7: 1699-1715.
- 5) New York State Department of Health. "Next Generation" Sequencing (NGS) guidelines for somatic genetic variant detection. 2016; Updated and Revised.
- 6) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 2013;48, 452-458
- 7) Shimizu J, et al. Biomarker testing for personalized, firstline therapy in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer patients in the real world setting in Japan: a retrospective, multicenter, observational study (the BRAVE study)
- 8) Akagi K, et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors
- 9) Cho M, et al. Tissue recommendations for precision cancer therapy using next generation sequencing: a comprehensive single cancer center' s experiences
- 10) Jeffrey M. Conroy, et al. Analytical Validation of a Next-Generation Sequencing Assay to Monitor Immune Responses in Solid Tumors
- 11) 田中 伸也, 西原 広史 がんゲノム病理学 p122 「腫瘍細胞含有割合の判定」

全身麻酔下碎石位手術において術中手術台ローテーションが 上下肢灌流指標に及ぼす影響

手術センター・看護師 原 健太郎

研究要旨：【目的】 全身麻酔下碎石位手術の手術台ローテーションが上下肢の灌流指標 (Perfusion Index: 以下, PI) に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【結果・考察】 研究期間内に 64 症例を取得した結果, 水平位から頭低位後に上肢 PI は頭低位 1 分前に比べ 10 分後 ($p<0.01$) に有意に上昇し, 下肢 PI は 5 分後 ($p<0.01$) に有意に上昇した。頭低位から水平位への復帰後には, 上下肢ともに PI の有意な変化はなかったが, 下腿圧は直後より有意に減少した ($p<0.01$)。 **【結論】** 水平位から頭低位に手術台ローテーション実施後には, 上下肢 PI は有意に上昇し, 水平位復帰後には PI の有意な変化はみられないものの, 直後より下腿圧は有意な減少を示すことから, 碎石位台使用による下腿部の局所圧迫解除には有効であると推察された。

(共同研究者)

市原幸大, 稲田律子, 山口美知子,
竹下浩明, 山崎一美, 黒木 保

A. 研究目的

手術を受ける患者は, 手術部位・術式・麻酔方法によって, 最適な手術体位固定を行う必要がある。しかし, 手術後には手術体位に伴う様々な合併症を発症するリスクを伴う。手術体位に起因した合併症の一つに, 碎石位手術後の Compartment syndrome が挙げられる。Compartment syndrome とは, 筋膜で覆われる筋区画 (コンパートメント) 内部の圧が浮腫, 出血などのために亢進し, 筋および神経を支配する細循環障害が起こり変性に陥る病態である。1979 年に Leff らが碎石位で行った膀胱全摘術および尿道形成術時に認めたことを報告し, Well leg compartment syndrome (WLCS) と呼ばれている¹⁾。WLCS の発症率について Halliwill らは, 過去 30 年のデータから碎石位手術において 3500 例に 1 例の頻度で生じたと報告している²⁾。また, Simms らは, 膀胱全摘術 500 例に対し 1 例の発症率を報告しており³⁾, 外科, 産婦人科領域においても症例の報告がみられている⁴⁾⁻⁷⁾。WLCS は, 発症すると, 代謝性アシドーシス, 筋萎縮性腎不全, Volkmann 拘縮, 四肢喪失および死亡など, 患者にとって重篤な後遺症を残す可能性がある。WLCS の Risk factor として, 手術時間 4 時間以上, 碎石位, 末梢血管障害, 肥満, 糖尿病, 間欠的空気圧迫装

置, 血管内容量不足, 骨盤内操作による血管の牽引・圧迫, 下肢の圧迫などが明らかになっている⁸⁾。当院手術センターにおいても, 過去に WLCS を発症し, 減張切開によるコンパートメント開放を行った経験がある。そこで我々は, 手術室看護師, 外科, 産婦人科, 泌尿器科医師と協議を行い, 開脚位に変更可能な術式に関しては, a. 碎石位から開脚位への変更, 碎石位が必須な術式に関しては, b-1. 右心房の高さを基準とした下肢挙上制限, b-2. 下腿接触部位の圧迫予防, b-3. 看護師による下腿接触部位の術中除圧, b-4. 頭低位手術台ローテーションによる 3 時間毎の水平復帰, という 5 つの介入を行った結果, WLCS の発生を有意に減少させることに繋がった⁹⁾。しかし, 介入による血液灌流の変化など, その裏付けとなるエビデンスが不足していることが研究の課題として残った。先行研究にて, 手術台のローテーションを行い, 体位変換を行うことで, 身体の流れ変化がみられることが報告されている¹⁰⁾⁻¹¹⁾。しかし, 先行研究の多くは無麻酔の健常成人を対象とおり, 全身麻酔下の手術台ローテーションによる血流変化の報告はなく, 局所の中でも下肢における血液灌流指標としては新生児を対象とした報告のみである¹²⁾。そこで本研究では, 当院で実施している WLCS 予防対策の一つである「頭低位手術台ローテーション」に着目し, 全身麻酔下碎石位手術の手術台ローテーションによる術中体位変換が上下肢の血液灌流に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。本研究を明らかにすることによって, 術

中における手術台ローテーションの実施による変化とそれに起因する合併症予防に繋がる可能性があると考えた。

B. 研究方法

B-1. 研究デザイン

本研究は、単施設前向き観察研究とした。

B-2. 研究対象

長崎医療センター手術センターで予定全身麻酔砕石位手術を行う患者とした。選択基準として、1) 外科、2) 20 歳以上の成人患者、3) 全身麻酔、4) 砕石位手術、5) 全ての American society of anesthesiologists-physical status (ASA) 分類、6) 性別不問、7) 術中頭低位手術台ローテーションを実施する術式 (15 から 20 度)、8) 下部消化管腫瘍手術、9) 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者とした。また、患者の全身状態の違いによるバイアスを最小限にするため、緊急手術については除外した。本研究は、効果量 0.3、有意水準 0.05、検出力 0.8 と設定し、G * power 3.1.9.4 (Heinrich-Heine Universität, Dusseldorf, Germany) で計算した結果、64 症例を取得することとした。

B-3. 研究期間

2021 年 6 月 1 日から 2022 年 2 月 1 日とした。

B-4. 研究・調査項目

B-4-1. 臨床情報

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) 患者情報は年齢、性別、身長、体重、BMI、既往歴（高血圧、末梢循環障害、虚血性疾患）を取得した。
- 2) 手術情報は手術時間、下腿圧を取得した。本研究における手術台ローテーションは、水平位から頭低位、もしくは頭低位から水平位への体位変換を示す。下腿圧測定部位は、頭低位時に上側になる下肢の下腿部とした。
- 3) 麻酔情報は ASA 分類、麻酔時間、輸液量、尿量、術中バイタルサイン（脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧）、灌流指標（Perfusion Index: 以下、PI とする）を取得した。頭低位から水平位への体位変換時の PI は、手術開始 3 時間後に実施される頭低位から水平位復帰のタイミングのデータを使用することとした。

B-4-2. 使用器具

- 1) PI…PI とは末梢組織における拍動性血液

量と非拍動性血液量の比率で表される。灌流指数は、末梢灌流を非侵襲的に測定したもので、パルスオキシメータによって連続的、非侵襲的に測定することができる (PI は 0.02–20% の値となる)。局所の灌流指標として足趾の PI が下腿三頭筋の血流と相関関係がみられること¹²⁾、全身麻酔下においては上肢 PI が全身循環動態の指標として用いられていることから¹³⁾、上下肢 PI の情報を得ることとした。使用器具は Radical-7® Pulse CO-Oximeter® (Masimo) を使用した。

2) 術中体圧…SR ソフトビジョン数値版® (住友理工) を使用した。測定範囲: 20–200mmHg であり連続的データとして、動画保存が可能であった。

3) 手術台と砕石位台…手術台は Operating Table MOT-5701® (MIZUHO)、砕石位台はレビテーター® (MIZUHO) を使用した。

B-5. 主要、副次評価項目

主要評価項目は手術台ローテーション前後の上下肢の PI とした。手術台ローテーション実施 1 分前を Baseline とし、手術台ローテーション実施直後から 15 分後までのデータを連続的に収集した。15 分後までのデータを収集する理由として、体位変換後の身体の血流が安定する時間であることと¹⁴⁾、当施設の手術進行の状況から設定した。上肢 PI 測定部位は、頭低位時に上側になる上肢の第 2 指とした。下肢 PI 測定部位は、頭低位時に上側になる下肢の第 2 趾とした。

副次評価項目は、1) 手術台ローテーション前後の下腿圧の変化、2) 手術台ローテーション前後の上下肢 PI と下腿圧、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍の相関関係とした。

B-6. 統計解析方法

患者情報、手術情報、麻酔情報に関して単集合計を行い、平均（標準偏差）を示した。

PI と下腿圧データは手術台ローテーション 1 分前から実施後 15 分まで連続的にデータ収集を行うが、統計解析には 5 分毎のデータを用いた。潜在的なバイアスや精度の問題を最小限にするため、前後 10 秒のデータ（例として、1 分後のデータは 50 秒から 1 分 10 秒の計 11 データ）の平均値を使用した。手術台ローテーション直後から 15 分後までの平均値と、1 分前と 15 分後を比べた変化値と変化率の平均（標準偏差）を得た。下肢 PI/上肢 PI を比として表し、平均（標準偏差）を得た。

主要評価項目の上下肢 PI は、手術台ローテーション実施直後から 5 分毎に 15 分後まで (1

分前と直後, 1 分前と 5 分後, 1 分前と 10 分後, 1 分前と 15 分後) のデータについて, 正規性があれば対応のある t test, 正規性が無ければ Willcoxon signed-rank test を行った.

副次評価項目の手術台ローテーション前後の下腿圧の変化は, 手術台ローテーション実施直後から 5 分毎に 15 分後まで (1 分前と直後, 1 分前と 5 分後, 1 分前と 10 分後, 1 分前と 15 分後) のデータについて, 正規性があれば対応のある t test, 正規性が無ければ Willcoxon signed-rank test を行った. 上下肢 PI の手術台ローテーションから 15 分後値と下腿圧, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍の手術台ローテーション直後から 15 分後までの平均値, 変化値, 変化率との相関関係は, 重回帰分析を行った. 有意水準 5% で有意差ありとした. 統計ソフトには, JMP® 16 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した.

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: 2021009). 研究者等は研究機関の長より許可を得た同意説明文書を研究対象者に渡し, 文書及び口頭による説明を行い, 質問する機会, および同意するかどうかを判断するための十分な時間を与え, 本研究の内容を理解した事を確認した上で自由意思による同意を文書で取得した.

C. 研究結果

研究期間内に 64 症例を取得し, 患者背景を Table 1 に示す. 上肢 PI と下肢 PI, 下肢 PI/上肢 PI 比, 血圧 (収縮期血圧, 拡張期血圧), 下腿圧, 脈拍の変化について, 水平位から頭低位後の変化を Table 2, 頭低位から水平位後の変化を Table 3 に示す.

Table 1. Patient characteristics (N=64)

Age (years)	68.5 (12.9)
Sex	
Male	36 (56.3%)
Female	28 (43.7%)
Height (cm)	160.7 (10.5)
Weight (kg)	59.6 (14.7)
Body mass index (kg/m²)	22.8 (4.4)
Anesthesia time (min)	436.3 (103.2)
Operative time (min)	358.3 (103.7)
Amount of bleeding (ml)	41.3 (52.9)
Urine volume (ml)	361.9 (244.0)
Total fluid volume (ml)	2638.1 (661.5)
Preoperative total protein (g/dl)	6.6 (0.8)
Preoperative albumin (g/dl)	4.0 (0.8)
Preoperative hemoglobin (g/dl)	11.9 (2.3)
Hypertension	
Yes	15 (23.4%)
No	49 (76.6%)
Diabetes mellitus	
Yes	3 (4.9%)
No	61 (95.1%)
Ischemic heart disease	
Yes	4 (6.3%)
No	60 (93.7%)
American society of anesthesiologists-physical status	
1	3 (4.7%)
2	60 (90.6%)
3	3 (4.7%)
Stages of cancer	
Stage I	19 (29.7%)
Stage II	23 (35.9%)
Stage III	21 (32.8%)
Stage IV	1 (1.6%)

Values are presented as mean (SD) or number of patients (%).

Table 2. Change from horizontal position after trendelenburg's position (N=64)

	Upper limbs finger PI	Lower limbs finger PI	Lower/Upper limbs finger PI	Systolic BP (mmHg)	Diastolic BP (mmHg)	Body pressure in the lower limbs (mmHg)	Pulse rate (bpm)
A minute ago	3.142 (1.972)	1.809 (1.144)	0.660 (0.338)	122.1 (21.0)	65.2 (13.3)	36.2 (10.9)	63.8 (9.8)
Immediately after	3.215 (2.135)	2.117 (1.387)	0.751 (0.457)	126.0 (19.1)	69.2 (14.3)	49.0 (13.9)	63.5 (8.9)
5 min later	3.760 (1.953)	2.710 (1.895)	0.803 (0.539)	136.4 (17.2)	75.1 (12.2)	50.0 (14.3)	64.2 (8.9)
10 min after	4.184 (2.075)	2.693 (1.948)	0.722 (0.526)	133.3 (17.9)	73.3 (11.2)	50.0 (14.1)	65.2 (10.0)
15 min after	4.371 (2.175)	2.725 (2.076)	0.691 (0.509)	132.7 (18.5)	73.4 (12.3)	50.2 (14.2)	64.7 (9.1)
Mean	3.970 (1.980)	2.644 (1.843)	0.739 (0.455)	133.9 (15.3)	73.4 (10.9)	49.9 (14.1)	65.1 (10.6)
Amount of variation	1.229 (1.554)	0.917 (1.294)	0.031 (0.311)	10.7 (24.3)	8.2 (13.8)	14.0 (7.0)	0.9 (6.4)
Ratio of variation	1.5 (0.6)	1.5 (0.6)	1.0 (0.4)	1.1 (0.2)	1.2 (0.2)	1.4 (0.2)	1.0 (0.1)

Values are presented as mean (SD)

Table 3. Change from trendelenburg's position after horizontal position (N=64)

	Upper limbs finger PI	Lower limbs finger PI	Lower/Upper limbs finger PI	Systolic BP (mmHg)	Diastolic BP (mmHg)	Body pressure in the lower limbs (mmHg)	Pulse rate (bpm)
A minute ago	3.411 (1.956)	2.376 (1.591)	0.894 (0.873)	112.5 (17.0)	62.2 (10.5)	51.4 (13.4)	64.1 (8.5)
Immediately after	3.172 (1.816)	2.123 (1.405)	0.868 (0.842)	108.1 (19.7)	58.2 (11.4)	36.6 (10.3)	63.7 (8.3)
5 min later	3.203 (1.831)	1.894 (1.138)	0.687 (0.390)	102.4 (16.1)	52.2 (8.9)	36.5 (10.2)	63.5 (8.7)
10 min after	2.918 (1.581)	1.915 (1.167)	0.737 (0.443)	101.3 (14.8)	51.8 (9.0)	36.4 (10.0)	63.3 (9.2)
15 min after	2.795 (1.566)	1.993 (1.218)	0.787 (0.478)	101.9 (14.2)	53.1 (9.8)	36.5 (10.2)	64.3 (8.4)
Mean	2.992 (1.416)	1.934 (1.139)	0.755 (0.438)	101.5 (12.5)	52.2 (7.8)	36.5 (10.2)	64.2 (9.0)
Amount of variation	-0.616 (1.571)	-0.383 (1.205)	-0.108 (0.578)	-10.6 (19.4)	-9.0 (11.5)	-14.9 (8.9)	0.2 (4.0)
Ratio of variation	0.9 (0.6)	0.9 (0.4)	1.0 (0.5)	0.9 (0.2)	0.9 (0.2)	0.7 (0.1)	1.0 (0.1)

Values are presented as mean (SD)

C-1. 水平位から頭低位後の上下肢 PI の変化と比較

上肢 PI について、水平位から頭低位後の変化では、頭低位 1 分前に比べ、10 分後 ($p<0.01$)

に有意に上昇した。下肢 PI について、水平位から頭低位後の変化では、頭低位 1 分前に比べ、5 分後 ($p<0.01$) に有意に上昇した。(Figure 1)

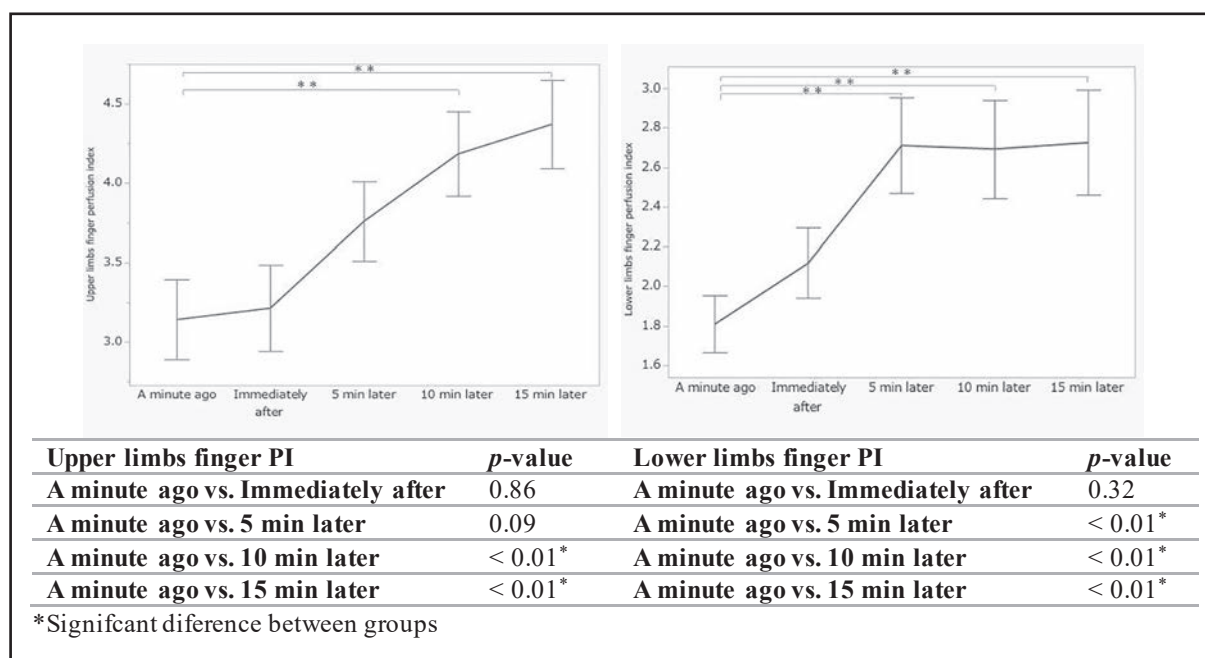


Fig. 1 Change of upper and lower limbs finger PI over time after trendelenburg's position

C-2. 頭低位から水平位後の上下肢 PI の変化と比較

上肢 PI について、頭低位から水平位後の変化では、水平位 1 分前に比べ、有意な差はみられ

なかった。下肢 PI について、頭低位から水平位後の変化では、水平位 1 分前に比べ、有意な差はみられなかった。(Figure 2)

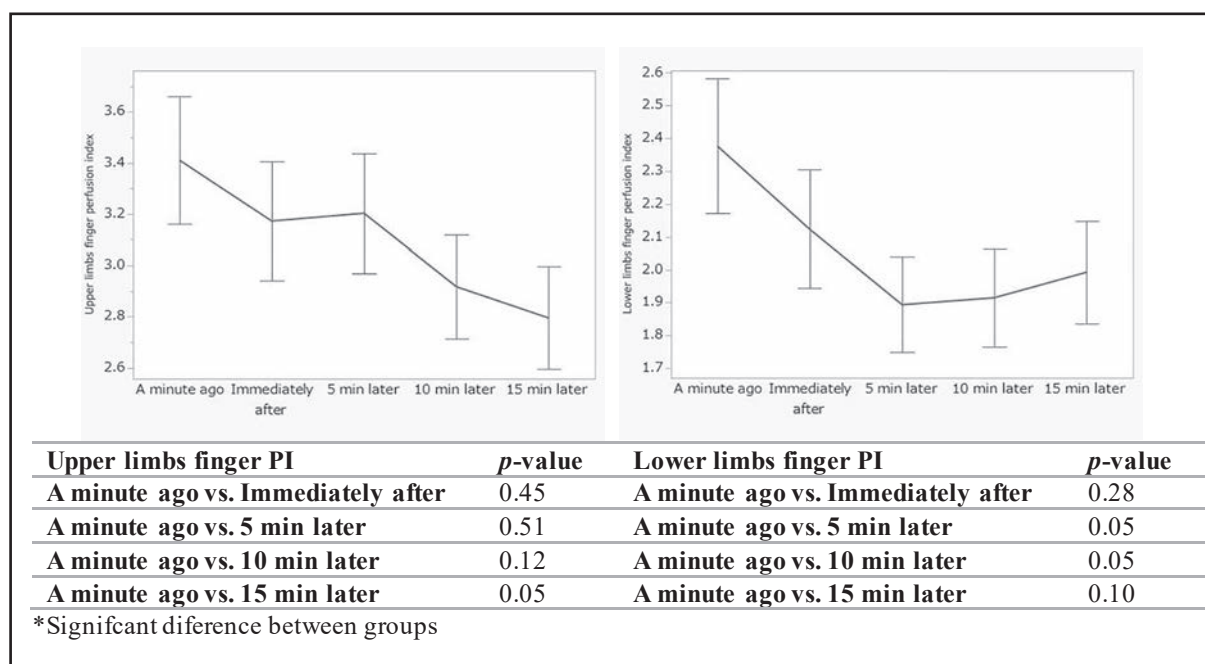


Fig. 2 Change of upper and lower limbs finger PI over time after horizontal position

C-3. 下腿圧の変化と比較

水平位から頭低位後の変化では、頭低位 1 分前に比べ、直後には有意な上昇を示した

($p<0.01$). 頭低位から水平位後の変化では、頭低位 1 分前に比べ、直後には有意な上昇を示した ($p<0.01$). (Figure 5)

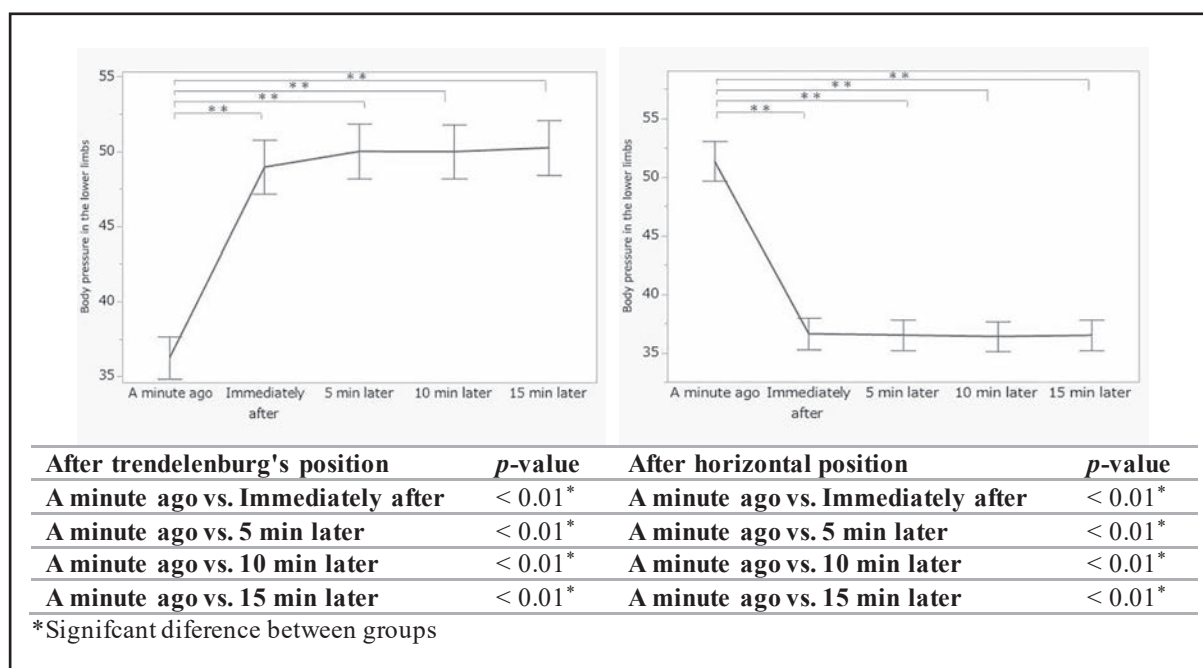


Fig. 3 Change of body pressure in the lower limbs over time

C-4. 上下肢 PI と収縮期血圧, 拡張期血圧, 下腿圧, 脈拍の平均値, 変化値, 変化率との関連
水平位から頭低位後について, 上肢 PI は収縮期血圧の変化値 ($p=0.04$) に有意な関連が

みられた ($R^2=0.24$). 下肢 PI は拡張期血圧の平均値 ($p=0.03$), 変化値 ($p<0.01$), 変化率 ($p<0.01$), 脈拍の変化値 ($p=0.04$) との有意な関連がみられた ($R^2=0.28$). (Table 4)

Table 4. Relationship between upper and lower limbs finger PI and blood pressure, body pressure in the lower limbs, and pulse rate 15 minutes after trendelenburg's position

Upper limbs finger PI (15 min later)				Lower limbs finger PI (15 min later)			
Items	B	SE	p-value	Items	B	SE	p-value
	4.37	0.27	<0.01*		2.73	0.25	<0.01
Systolic BP				Systolic BP			
Mean	0.15	0.82	0.86	Mean	-1.37	0.76	0.07
Amount of variation	6.24	3.69	0.09	Amount of variation	5.50	3.43	0.11
Ratio of variation	-7.96	4.96	0.04*	Ratio of variation	-5.40	3.81	0.13
Diastolic BP				Diastolic BP			
Mean	0.55	0.99	0.58	Mean	1.96	0.92	0.03*
Amount of variation	-4.26	3.35	0.20	Amount of variation	-9.65	3.11	<0.01*
Ratio of variation	4.96	3.89	0.20	Ratio of variation	9.74	3.61	<0.01*
Body pressure in the lower limbs				Body pressure in the lower limbs			
Mean	-0.01	1.50	0.99	Mean	-0.27	1.39	0.84
Amount of variation	-0.93	3.50	0.79	Amount of variation	0.64	3.24	0.84
Ratio of variation	-0.54	2.32	0.81	Ratio of variation	-0.69	2.15	0.75
Pulse rate				Pulse rate			
Mean	-0.30	0.98	0.75	Mean	0.06	0.91	0.95
Amount of variation	7.49	4.73	0.12	Amount of variation	8.69	4.38	0.05
Ratio of variation	-7.30	4.37	0.10	Ratio of variation	-8.45	4.06	0.04*

水平位から頭低位後について、上肢 PI ($R^2=0.20$) と下肢 PI ($R^2=0.13$) とともに、下腿圧、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍の平均値、

変化値、変化率と有意な関係はみられなかった。(Table 5)

Table 5 . Relationship between upper and lower limbs finger PI and blood pressure, body pressure in the lower limbs, and pulse rate 15 minutes after horizontal position

Upper limbs finger PI (15 min later)				Lower limbs finger PI (15 min later)			
Items	B	SE	p-value	Items	B	SE	p-value
	2.80	0.20	<0.01*		1.99	0.16	<0.01*
Systolic BP				Systolic BP			
Mean	0.43	0.62	0.49	Mean	-0.23	0.50	0.65
Amount of variation	-4.32	3.81	0.26	Amount of variation	-4.73	3.06	0.12
Ratio of variation	3.49	3.47	0.32	Ratio of variation	4.20	2.79	0.13
Diastolic BP				Diastolic BP			
Mean	-0.14	0.67	0.83	Mean	0.55	0.55	0.32
Amount of variation	-3.79	3.61	0.29	Amount of variation	1.59	2.90	0.58
Ratio of variation	4.41	3.48	0.21	Ratio of variation	-1.28	2.79	0.64
Body pressure in the lower limbs				Body pressure in the lower limbs			
Mean	0.45	0.74	0.54	Mean	0.56	0.60	0.36
Amount of variation	1.76	2.14	0.41	Amount of variation	0.11	1.72	0.94
Ratio of variation	-1.49	2.34	0.52	Ratio of variation	-0.03	1.90	0.98
Pulse rate				Pulse rate			
Mean	0.20	0.56	0.72	Mean	-0.43	0.45	0.34
Amount of variation	-3.32	4.48	0.46	Amount of variation	-0.05	0.48	0.91
Ratio of variation	3.17	4.30	0.46	Ratio of variation	1.05	3.49	0.76

D. 考察

近年、外科手術は入院期間の短縮に伴い、低侵襲手術が求められることから、多くの鏡視下手術が行われることとなった。しかし、多くの鏡視下手術では、手術台のローテーションを実施し、手術野の確保することが求められる。これまで、先行研究においては無麻酔の対象者として下肢挙上をした場合、上肢 PI 上昇という血行力学的変化が確認されていた¹¹⁾。本研究では、全身麻酔下患者に手術台ローテーションを行い水平位から頭低位にした場合について、上下肢 PI について前向き観察を行った結果、上肢 PI の上昇だけでなく、下肢 PI の有意な上昇も確認された。当初、我々は研究仮説として、上肢 PI が上昇する半面、血行力学的変化により下肢 PI は低下すると考えていた。しかし、下肢 PI は仮説とは異なり、頭低位では上昇する結果となった。この理由として、上下肢 PI と収縮期血圧、拡張期血圧、下腿圧、脈拍との関連を分析した結果、上肢 PI に関しては、頭低位直後から 15 分後までの収縮期血圧の変化値、下肢 PI に関しては、頭低位直後から 15 分後までの拡張期血圧の平均値、変化値、変化率

が有意に関連していることが挙げられた。血圧を上昇させる循環動態因子としては、心臓からの 1 回拍出量の増加、拍出(駆出)速度の増加、大動脈壁伸展性の減少、末梢血管抵抗の増加などである。拡張期血圧は末梢血管抵抗の他、心拍数にも影響される。そして、下肢の挙上は、心臓への循環血液量が増加することが報告されている¹⁶⁾。拡張期血圧は、駆出される血液の量に関連する部分もあるが、特に末梢血管抵抗、末梢血行動態に大きく左右される。また、本研究結果では、水平位から頭低位への手術台ローテーション直後に砕石位台接触部位の下腿圧は有意に上昇した。このため、末梢血管抵抗が上昇し、拡張期血圧の上昇に寄与したことが考えられる。これらの理由により、水平位から頭低位にした時の収縮期血圧と拡張期血圧の上昇が、上下肢 PI の上昇に繋がったと推察される。

先行研究において、体位変換後の身体の血流が安定する時間としては 15 分程度必要と報告されていた¹⁴⁾。しかし、水平位から頭低位後には、上肢 PI は 10 分後、下肢 PI は 5 分後から有意に上昇していた。これにより、全身麻酔患

者の手術台ローテーションでは、先行研究よりも早く血行力学的変化が発生していることが推察される。また、手術台ローテーションを実施し、血行動態の変化が発生した場合においても、ローテーション実施前後の変化率としては下肢PI/上肢PI比の変化率は1.0であり、どちらか一方のPIのみが上昇、もしくは減少しているわけではないことが明らかとなった。つまり、水平位から頭低位への手術台ローテーションは上肢と下肢の全身的なPIの変化をもたらすことが推察される。

下腿圧の変化では、水平位から頭低位に手術台ローテーションした直後から有意に上昇していた。つまり、砕石位台を使用した頭低位では、砕石位台接触部位の下腿圧は上昇することが明らかになった。また、頭低位から水平位に復帰した直後には、下腿圧は有意に低下し、それが持続していた。我々のWLCS予防対策では、下肢の血流を改善させるため、3時間毎の水平復帰を実施することを介入の一つとしていた⁹⁾。しかし、実際のデータとして、頭低位から水平位に復帰した場合のPIは統計学的な差はみられないものの、上下肢PIは減少傾向にあった。つまり、術中に水平位復帰した場合、血行力学的な血流改善は望めないが、頭低位によって上昇した上下肢PIは有意には減少しないことが明らかになった。しかし、ここで特筆すべきは下腿圧の変化であると我々は考えている。下腿部への圧迫、砕石位はWLCSのリスクとなり得る¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。これらの結果より、頭低位から水平位復帰は、血流改善には寄与しないものの、局所の圧迫解除に繋がっていると推察される。

本研究では、手術台をローテーションすることにより、上下肢PIの変化と下腿圧の変化、上下肢PIの変化に有意に関連している因子を明らかにすることができた。特に、PIに関しては手術台をローテーションした場合、上下肢とも同様に上昇することがわかった。そして、水平位に復帰した場合においても下肢PIの減少とはならないため、WLCS予防のための血流改善を目的とした水平位復帰は意味をなさないと言える。しかし、下腿圧は水平位直後から有意に減少することから、局所の圧迫を解除するという側面からWLCSの予防に繋がっていると推察される。本研究では、3時間毎の水平位復帰としたが、WLCS予防に繋がる下腿圧迫のタイミングや程度について、検討する必要があると思われる。

本研究の限界と今後の課題として、本研究は単施設単症例の前向き観察研究であるため、さらに多施設における症例検討をすることにより、より詳細な解析が可能になると思われる。また、本研究症例は腹腔鏡に限定したが、近年の手術のAI化、ロボット支援の社会的な情勢から、25から30度の頭低位を実施するロボット手術症例を対象とした上下肢PI変化も観察していく必要があると考えている。

E. 結論

水平位から頭低位に手術台ローテーション実施後には、上肢PIは10分後、下肢PIは5分後から有意に上昇し、水平位復帰後には有意な減少はみられないものの、直後より下腿圧は有意な減少を示す。手術台ローテーション15分後の上肢PIには、収縮期血圧の変化値、下肢PIには、拡張期血圧の15分間平均値、変化値、変化率、脈拍の変化値に有意な関連がみられる。

F. 研究発表

1) 論文発表

英文誌『Surgery』に投稿予定。

2) 学会発表

未定

<参考文献>

- 1) Leff RG, Shapiro SR: Lower extremity complications of the lithotomy position. J Urol 122(1):138-139, 1979.
- 2) Halliwill JR, Hewitt SA, Joyner MJ et al: Effect of various lithotomy positions on lower-extremity blood pressure. Anesthesiology 89(6):1373-1376, 1998.
- 3) Simms MS, TR Terry: Well leg compartment syndrome after pelvic and perineal surgery in the lithotomy position. Postgrad Med J 81 (958):534-536, 2005.
- 4) Masaya Nishino, Miho Okano, Junji Kawada et al: Well-leg compartment syndrome after laparoscopic low anterior resection for lower rectal cancer in the lithotomy position. Asian J Endosc Surg 11(1):53-55, 2018.
- 5) Kenichi Takechi, Sakiko Kitamura, Ichiro Shimizu et al: Lower limb perfusion during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy evaluated by near-infrared spectroscopy: an observational

- prospective study: an observational prospective study. *Anesthesiology* 18 (1):114, 2018.
- 6) Daine Clarke, Steve Mullings, Safiya Franklin et al: Well leg compartment syndrome. *Trauma Case Reports* 23(11): 5-7, 2017.
 - 7) Boesgaard-Kjer DH, Boesgaard-Kjer D, Kjer JJ: Well-leg compartment syndrome after gynecological laparoscopic surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92 (5):598-600, 2013.
 - 8) Raza A, Byrne D, Townell N: Lower limb (well leg) compartment syndrome after urological pelvic surgery. *J Urol* 171 (1):5-11, 2004.
 - 9) Kentaro Hara, Tamotsu Kuroki, Syohei Kaneko, et al. Prevention of well-leg compartment syndrome following lengthy medical operations in the lithotomy position. *Surg Open Sci* Nov 11;3:16-21, 2020.
 - 10) Tapar, H., M. Suren, S. Karaman, S. Dogru, T. Karaman, A. Sahin & F. Altıparmak. Evaluation of the perfusion index according to the visual analog scale in postoperative patients. *Saudi Med J*, 39, 1006-1010, 2018.
 - 11) Geoffray Keller, Emmanuel Cassar, Olivier Desebbe, et al. Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. *Crit Care* 12(2):R37, 2008
 - 12) Zaramella P, Federica Freato, Valentina Quaresima, et al. Foot pulse oximeter perfusion index correlates with calf muscle perfusion measured by near-infrared spectroscopy in healthy neonates. *J Perinatol* Jun;25(6):417-22, 2005.
 - 13) J Højlund, M Agerskov, C G Clemmesen, et al. The Peripheral Perfusion Index tracks systemic haemodynamics during general anaesthesia. *J Clin Monit Comput* Dec;34(6):1177-1184, 2020.
 - 14) Smith JJ, Porth CM, Erickson M. Hemodynamic response to the upright posture. *J Clin Pharmacol.* 34:375-86, 1994.
 - 15) Jardim J, Roch R, Silva G, Guimarães H. Peripheral perfusion index-reference range in healthy Portuguese term newborns. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.* 3:e030109, 2014.
 - 16) Zhang Q, Styf J, Lindberg LG. Effects of limb elevation and increased intramuscular pressure on human tibialis anterior muscle blood flow. *Eur J Appl Physiol.* 85(6):567-71, 2001
 - 17) S.S. Ubee, R. Manikandan, N. Athmanathan, G. Singh, S.G. Vesey. Compartment syndrome in urological practice. *BJU Int.* 104(5):577-578, 2009.
 - 18) E.C. Bauer, N. Koch, W. Janni, H.G. Bender, M.C. Fleisch. Compartment syndrome after gynecologic operations: evidence from case reports and reviews. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 173: 7-12, 2014.
 - 19) M. Gill, L. Fligelstone, J. Keating, D.G. Jayne, S. Renton, C.P. Shearman, et al. Avoiding, diagnosing and treating well leg compartment syndrome after pelvic surgery. *Br J Surg*, 106 (9):1156-1166, 2019.

胸部外科手術直後の NSAIDs 静注およびアセトアミノフェン静注間欠的 集中投与による鎮痛効果および安全性についての検討

呼吸器外科・医師 下山 孝一郎

研究要旨：【目的】胸腔鏡手術後の鎮痛における、静注 NSAIDs や静注アセトアミノフェンを定時使用することによる鎮痛効果および安全性について検討した。

【方法】2021 年 6 月から 2021 年 11 月までに胸腔鏡手術を受けた症例 78 例を、後方視的に持続フェンタニル静注を行った群（フェンタニル群、フェンタニル+NSAIDs+アセトアミノフェン投与）24 例と行っていない群（非フェンタニル群、NSAIDs+アセトアミノフェン投与）54 例に分けて、鎮痛効果、有害事象、術後食事量等について比較検討した。

【結果】NSAIDs 静注およびアセトアミノフェン静注投与によるものと考えられる有害事象の発生は認めなかった。フェンタニル群と非フェンタニル群で術後 3 日目まで及び退院時における疼痛に優位さは認めなかった。術翌日の食事量は、非フェンタニル群がフェンタニル群に比べて有意に多かった（ $p=0.0163$ ）。術前と同様の食事量に回復するまでの日数は、非フェンタニル群がフェンタニル群に比べて有意に短かった（ $p=0.0055$ ）。術後の嘔気の発生頻度は、非フェンタニル群（14.8%）がフェンタニル群（45.8%）に比して有意に少なかった（ $p=0.0107$ ）。

【結論】呼吸器外科手術後の疼痛管理においては、NSAIDs とアセトアミノフェンの間欠投与を行えば、持続フェンタニル静注を行わなくても良い可能性が示唆された。NSAIDs 静注およびアセトアミノフェン静注投与は安全に行える可能性が示唆された。

（共同研究者）

田川 努，山口美知子，濱田 梢，
長岡京子，中尾秋葉，日高 翔，
ト部繁彦，飛永祥平，石岡泰知

A. 研究目的

胸腔鏡手術（以下、VATS）における術直後の鎮痛は、術後の合併症予防という観点に立つと重要な術後管理項目の一つである¹⁾²⁾。胸腔鏡術直後の鎮痛は、硬膜外麻酔、傍椎体ブロック麻酔、肋間神経ブロック、静注麻酔等多数の選択肢があるが、現在標準化された鎮痛法はなく、各施設によって異なるのが現状である。我々は従来、術直後から術翌日まではフェンタニルクエン酸塩静注による鎮痛を行い、術翌日朝から非ステロイド系抗炎症薬内服による鎮痛へ移行している。しかしフェンタニルクエン酸塩による鎮痛は、鎮痛効果が十分得られずに追加で鎮痛薬を使用する症例や、嘔気の副作用が強く、術翌日からの食事開始が遅延する症例が散見される。近年アセトアミノフェンの静注製剤が登場し、乳腺外科領域や整形外科領域での術後疼痛管理でその有効性が報告されており、術後における鎮痛効果が期待されている³⁾⁴⁾。VATS においては、近年 Uniport Surgery 等の

Minimum Invasive Surgery による疼痛抑制効果については報告が散見される⁵⁾⁶⁾ものの、鎮痛薬の違いによる疼痛抑制効果および合併症についての科学的評価の報告は少ない。我々は胸腔鏡手術後の鎮痛において、静注 NSAIDs および静注アセトアミノフェンを術翌日の非ステロイド系抗炎症薬内服移行までの短期間、間欠的に集中投与することによる鎮痛効果、および安全性について検討した。

B. 研究方法

対象：2021 年 6 月～2021 年 11 月までに当科で手術を施行した患者。

除外基準

- ① 登録時、重篤な肝機能障害の患者
- ② 当科初診時に常時鎮痛薬の内服を行っている患者
- ③ アレルギー等薬剤過敏体質の患者
- ④ 妊婦及び妊娠している可能性のある患者、又は授乳中の患者
- ⑤ 登録時、術創部周囲以外で重度の疼痛を有し、本研究での有効性評価が困難な患者
- ⑥ その他、研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者として不適当と判断した患者

方法：本研究期間中に胸部外科手術を行った研究対象患者をフェンタニルクエン酸塩点滴静注、点滴静注 NSAIDs および点滴静注アセトアミノフェンで鎮痛を行った群（フェンタニル群）と点滴静注 NSAIDs および点滴静注アセトアミノフェンのみで鎮痛を行った群（非フェンタニル群）に後方視的にグループ分けを行った。手術終了直後から手術翌日の昼食再開まで以下、各薬剤の点滴静注を行った。フェンタニル群はフェンタニルクエン酸塩を $0.01\mu\text{g/kg/min}$ にて持続静注投与。両軍共にフルビプロフェンアキセチル 50mg とアセトアミノフェン 15mg/kg を 3-4 時間おきに交互に静注した（図 1）。術後 1 日目から 7 日目まで、Numerical rating scale（以下 NRS）による疼痛評価を行った。

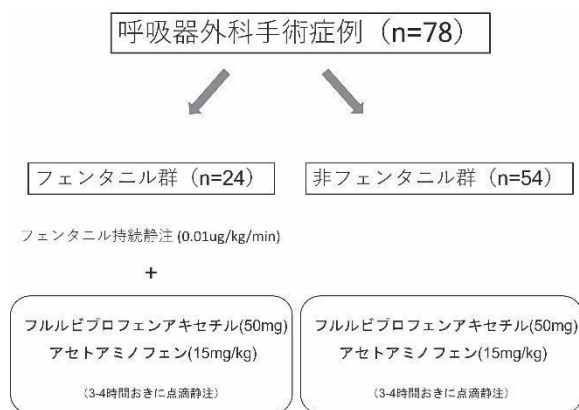


図 1. 研究デザイン

C. 研究結果

I：患者背景

手術症例は全体で 78 例であった。年齢中央値は 69 歳であった（表 1）。

症例数	n	78
年齢	歳	69
性別	男：女	47:31
術式	肺葉切除	43(55.1%)
	区域切除	1(1.28%)
	部分切除	27(34.6%)
	その他	7(8.97%)

表 1. 患者背景 1；全症例

グループ分けを行ったところ、フェンタニル群が 24 例（30.8%）、非フェンタニル群が 54 例（69.2%）であった。年齢・性別に有意差は認めなかった（表 2）。

	フェンタニル群	非フェンタニル群	p
n	24 (30.8%)	54 (69.2%)	
年齢	71	69	NS
性別	17:7	30:24	NS
術式	肺葉切除	30 (55.6%)	
	区域切除	1 (1.9%)	
	部分切除	19 (35.2%)	
	その他	4 (7.4%)	

表 2：患者背景 2；COPD 患者吸入薬間での比較

II：手術侵襲度

フェンタニル群、非フェンタニル群間において、最大創長、使用肋間数、アクセス創数、出血量は有意差を認めなかった。手術時間はフェンタニル群（210 分）で非フェンタニル群（174.5 分）よりも長い傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。以上より手術侵襲度においては両群間に有意差は認めなかった（表 3）。

	フェンタニル群	非フェンタニル群	p
最大創長	4	4	NS
使用肋間数	2	2	NS
アクセス創数	2.5	2.5	NS
手術時間	210	174.5	0.0856
出血量	27.5	25	NS

表 3：結果 1；手術侵襲度

III：術後経過

ドレーン抜去日数、退院可能日数、術後在院日数は、両群間で有意な差は認めなかった（表 4）。

	フェンタニル群	非フェンタニル群	p
ドレーン抜去日数 (POD)	2	2	NS
退院可能日数 (POD)	3	3	NS
術後在院日数 (POD)	7	7	NS

表 4：結果 2；術後経過

IV：食事・嘔気

術翌日食事量はフェンタニル群が 6/10、非フェンタニル群が 8/10 であり、非フェンタニル群の方が有意差を持って食事量が多かった。術後食事回復日数もフェンタニル群で 2 日、非フェンタニル群で 1 日であり、有意差を持って非フェンタニル群の方が短かった。嘔気の発症頻度はフェンタニル群で 11 例（45.8%）、非フェンタニル群で 8 例（14.8%）であり、有意差を持って非フェンタニル群の方が少なかった（表 5）。

		フェンタニル群	非フェンタニル群	p
術翌日食事量	10段階評価	6	8	0.0163
食事回復日数	(POD)	2	1	0.0055
嘔気	%	11(45.8%)	8(14.8%)	0.0107

表 5：結果 3；食事および嘔気

V：疼痛

術後 1 日目から 3 日目，および退院日の NRS においては，いずれも有意差は認められず，両群間で疼痛に差を認めなかった（表 6）。

		フェンタニル群	非フェンタニル群	p
NRS	POD1	3	3	NS
	POD2	2	2	NS
	POD3	2	1	NS
	退院日	1	1	NS

表 6：結果 4；疼痛

D. 考察

本研究では，呼吸器外科手術患者に対して，術直後の NSAIDs およびアセトアミノフェン間欠的静注が有用であることが示唆された。

Van Boekel らは，1014 例の術後疼痛データを解析し，術後 1 日以内に強い疼痛に晒された症例は，術後 1 ヶ月以内の合併症リスクが高まることを示した¹⁾。これにより術直後の鎮痛の重要性を示されたが，我々の症例においては，フェンタニルを使用せずとも NSAIDs とアセトアミノフェンの点滴静注で従来と同等の鎮痛を行っていた。

吉武らは，乳癌術後の鎮痛において，術直後からアセトアミノフェン静注を 6 時間おきに行うことで，術翌日のペインスコアを有意に低く抑えることが出来たと報告している³⁾。岩田らは，整形外科領域の術後疼痛について報告している。その中でアセトアミノフェン静注が基本投与薬として使用されており，アセトアミノフェン静注が外科系診療科を横断して術後鎮痛に多く使用されていることがわかる⁴⁾。我々の結果では，NSAIDs およびアセトアミノフェンの積極的投与で，大きな合併症を認めておらず安全に使用できることが示された。呼吸器外科術後急性期の鎮痛においても積極的に使用していくことが好ましいと思われた。

Kwon らはロボット支援手術において⁵⁾，Nagano らはユニポート手術において⁶⁾，開胸手術よりも疼痛が少なかったことを示している。当科においても reduced port surgery に取り組んでおり，小開胸創+1 ポートの低侵襲手術を標準化した。低侵襲手術が術後鎮痛の一助となっていることも考えられるが，我々の結果では術後

の持続フェンタニル静注の有無で術後急性期の鎮痛には差を認めていない。さらには持続フェンタニル静注の副作用と思われる嘔気が，フェンタニル投与群には有意に多く認め，術後の食事量回復にも影響を及ぼしていると思われた。フェンタニル持続静注を行うことで鎮痛過多となり，むしろ副作用に晒される危険性を高めている可能性が示唆された。

制限事項

本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で収集されたものであり，研究の後方視的なデザインのため，各グループの患者数は様々であった。本研究では，術中の鎮痛に言及しておらず，術中の鎮痛を解析に含めて術後鎮痛に言及する必要があるだろう。本来であればフェンタニル持続静注単独投与群と NSAIDs 静注およびアセトアミノフェン静注投与群で前向き比較研究が望ましいが，既に確立されてきた鎮痛と比して強い疼痛を被験者に与える恐れがあり，倫理的に問題があり実現不可能なのが現状である。更なる症例の積み重ねが必要である。

E. 結論

本研究では，呼吸器外科手術直後の鎮痛において，NSAIDs およびアセトアミノフェン静注は安全性に問題がなく使用できることが示された。今後持続フェンタニル静注から代わり得る鎮痛効果を有している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1) 論文発表

投稿準備中

2) 学会発表

- (1) 下山孝一郎，田川 努：胸腔鏡術後の NSAIDs 静注およびアセトアミノフェン静注間欠的集中投与は新たな術後鎮痛手段になり得るか。第 39 回日本呼吸器外科学会学術集会，2022. 5. 20-21。

<参考文献>

- 1) Regina L M van Boekel, Michiel C Warle, Renske G C Nielen, et al. Relationship between postoperative pain and overall 30-day complications in a broad surgical population: an observational study. Ann Surg. 2019 May;269(5):856-865.
- 2) Sven Arends, Andreas B. Bohmer,

Marcel Poels, et al. Post-thoracotomy pain syndrome: seldom severe, often neuropathic, treated unspecific, and insufficient. Pain reports. 2020;5:e810.

- 3) 吉武美緒, 甲斐哲也, 松尾和雅ら. 乳腺外科手術におけるアセトアミノフェン注射剤定期投与による術後鎮痛効果の検討. 麻酔. 2018-02;67(2):125-129.
- 4) 岩田優, 隅田さおり, 渡邊宣之ら. TKA 術後疼痛管理におけるトラムセツトの効果アセリオ術後静注下における両側同日例と片側例の検討. 日本人工関節学会誌. 2019. 12;49 巻:649-650.
- 5) Sebastian T. Kwon, Lili Zhao, Rishindra M. Reddy, et al. Evaluation of acute and chronic pain outcomes after robotic, video-assisted thoracoscopic surgery, or open anatomic pulmonary resection. J Thorac Cardio-vasc Surg 2017;154:652-659.
- 6) Hiromitsu Nagano, Takashi Suda, Hisato Ishikawa, et al. Uniportal video-assisted thoracic surgery lowers the incidence of post-thoracotomy pain syndrome. Fujita medical journal 2020;Vol16(2):31-36.

小児てんかんにおける未治療時の長時間脳波検査での棘徐波検出率の検討

小児科・医師（修練医） 島崎 敦

研究要旨：【目的】新規小児てんかん患者の診断における長時間脳波検査の有用性を棘徐波検出率を用いて検討する。【方法】2013年10月から2021年5月31日までに当院で長時間脳波検査を行い診断が確定した6例の臨床情報を検討し、長時間脳波の記録を解析した。【結果】記録された棘徐波出現頻度から棘徐波検出率を数学的理論に基づいて算出し、30分記録の覚醒時および睡眠時脳波ではそれぞれ、棘徐波検出率は56.0%, 71.3~85.2%であった。【結論】棘徐波検出率から覚醒時の外来脳波では、理論上てんかんの診断に最低2回の脳波検査が必要と推定され自然睡眠が確実に記録できることから、外来脳波を複数回施行するよりも長時間脳波検査を1回行う方がてんかんの診断に有効であることが示唆された。また、長時間脳波を施行できない場合には、外来脳波を繰り返し施行することが重要であると考えられた。

（共同研究者）

本村秀樹，本田涼子，安 忠輝，
池田憲子，小野智憲，内田大貴

A. 研究目的

てんかんは大脳皮質の神経細胞の過剰な興奮に由来する反復性の発作を主症状とする脳の慢性疾患である。神経細胞の興奮は細胞膜の電位的変化＝てんかん性放電として現れ、この変化を頭皮上から検出するのが脳波検査である。そのためてんかん性放電が生じやすい大脳の状態を評価する手段としての脳波検査は、てんかんの診断において最も有用な検査である。

とはいえ、検査でかならずてんかん性放電を検出できるとは限らず、30分～1時間程度の限られた時間で行う通常脳波検査では、1回の検査でてんかんの診断ができない場合がある¹⁾。検査回数を重ねるほどてんかん性放電が記録される確率は高くなると報告されており、てんかんを疑った場合にはくり返し検査を行うことが重要となる²⁾。また睡眠脳波の診断的価値は高く、覚醒時に検出できなかったてんかん性放電が睡眠賦活によって検出される可能性は高い²⁾。

小児てんかんでは、臨床像および臨床経過が多彩で、一般的に外来で行う通常脳波検査では、てんかん性放電を捉えられずに診断に時間を要してしまう症例も多い。また、乳幼児や発達障害を合併する児では必要な安静が保つことができないために、抱水クロラールなどの鎮静薬を用いた薬物睡眠脳波しか記録で

きないことも少なくない。一般的に脳波でてんかん性放電が検出されやすいのはノンREM睡眠のうちのステージI～IIの比較的浅い眠りの間であり、ステージIII～IVの徐波睡眠時では検出率が低下する。薬物睡眠脳波では睡眠深度が深くなりすぎるために診断のための検査条件としては十分とは言えない。

一方、長時間脳波検査とは昼夜を通じ、覚醒状態から睡眠状態の脳波記録を行う検査である。患者は検査の間鎮静を行うことなく自然な状態で過ごすことが可能なため、薬剤の影響のない覚醒から睡眠までの長時間の脳波を確認することができ、安静を保つことが難しい小児のてんかん診断には非常に有用であると考えられる。

本研究では、当院で施行した長時間脳波によって診断が確定した小児てんかん患者について後方視的に検討し、覚醒時および睡眠時の棘徐波検出率から小児てんかんの診断における長時間脳波の有用性について検討した。

B. 研究方法

・対象

2013年10月から2021年5月31日までに当院で長時間脳波を行い、下記条件を満たした6例の患者を対象とした。

- ①12歳未満
- ②非誘発性発作を有している
- ③未治療

・方法

下記の臨床情報を診療録より取得し、単位時間内に棘徐波が記録される確率（棘徐波検出

率)を主要項目として後方視的研究を行った。

- ①臨床所見（年齢，性別，発作回数，発作様式，周産期歴，既往歴，発達歴，家族歴，血液検査所見，髄液検査所見，画像所見）
- ②脳波所見（通常脳波および長時間脳波）
- ③診断（てんかん診断）
- ④治療（投与薬剤，治療開始時期）
- ⑤治療反応性

棘徐波検出率は以下の数学的理論に基づいて算出した。まず6症例における長時間脳波で記録された棘徐波数と記録時間から，単位時間当たりの棘徐波出現頻度（ λ ）を算出した。記録された脳波において棘徐波がランダムに出現し，次に出現する時間 t が指数分布に従うとして，ある記録時間 ($t=x$) に棘徐波が出現する確率密度は，関数 $f(x)=\lambda e^{-\lambda x}$ と表すことができる (e =ネイピア数=2.71828182846)。さらに，単位時間内 ($t=0$ から x までの間) に一度でも棘徐波が出現する確率は先の関数の積分値であり， $F(x)=1-e^{-\lambda x}$ となる。算出した λ の数値をこの式に代入して棘徐波検出率を算出し，覚醒時・睡眠時それぞれでの結果を解析した。

C. 研究結果

表1に対象となった6症例の概要，表2に長時間脳波所見と診断・治療について示す。

年齢は3歳から11歳(中央値：7歳)で，男児5例，女児1例と男児の比率(83.3%)が高かった。全例で周産期・発達歴に異常はなかった。家族歴では，てんかんが1例，熱性けいれんが1例であった。頭部MRIは5例に施行されいずれも異常所見は認めなかった。発作様式は意識減損発作2例，全身性强直間代発作(GTC)，欠神発作，ミオクローヌス発作，焦点性間代発作，全身性强直発作が1例ずつであった。外来脳波では2例(33.3%)で棘徐波を認めたが，単発の所見で再現性の確認ができず，長時間脳波の所見によっててんかんの診断を得た。外来脳波で棘徐波が検出されなかった3例の内，2例は薬物睡眠での検査であり，睡眠深度が比較的高かった。1例では外来脳波は施行しなかった。長時間脳波では全般性の棘徐波複合が4例で認めた。1例では左半球性の棘徐波を認め，もう1例では棘波のみを認めた。診断は，小児欠神てんかん(CAE)もしくは若年欠神てんかん(JAE)が1例，Panaytopolus 症候群が1例，焦点性てんかんが2例，診断未確定が2例であった。治療薬としては，レベチラセタム，バルプロ酸，ペランパネルを使用した。症例3では発作が1回のみであったため無治療で経過観察とした。症例1，2，4，5では治療後に発作は消失した。症例6は治療開始から期間が短いため治療反応性は未判定となっている。

表3に長時間脳波の覚醒時および睡眠時の記録時間と棘徐波検出数を示す。睡眠時は浅睡眠期である睡眠 Stage I，IIを対象とした。覚

【表1】6症例の概要

症例	年齢	性別	周産期・発達歴	家族歴	頭部MRI	発作様式	外来 EEG
1	10	M	異常なし	てんかん	不施行	欠神	自然睡眠：棘徐波なし
2	3	M	異常なし	なし	異常なし	GTC、ミオクローヌス	不施行
3	4	M	異常なし	なし	異常なし	右上肢間代性けいれん	薬剤使用：棘徐波なし
4	10	M	異常なし	なし	異常なし	意識減損	自然睡眠：棘徐波あり
5	4	F	異常なし	熱性けいれん	異常なし	強直	薬剤使用：棘徐波なし
6	11	M	異常なし	なし	異常なし	意識減損	自然睡眠：棘徐波なし

年齢	7歳(3歳～11歳)
男性	83%(n=5)
周産期・発達異常	0%(n=0)
家族歴	
てんかん	16.7%(n=1)
熱性けいれん	16.7%(n=1)

外来脳波	
不施行	16.7%(n=1)
薬物睡眠	50%(n=3)
自然睡眠	33.3%(n=2)
所見(棘徐波の有無)	
なし	66.7%(n=4)
あり	33.3%(n=2)

発作様式(重複あり)	
意識減損	33.3%(n=2)
GTC	16.7%(n=1)
欠神	16.7%(n=1)
ミオクローヌス	16.7%(n=1)
焦点間代発作	16.7%(n=1)
強直発作	16.7%(n=1)

GTC：generalized tonic clonic

【表 2】VEEG 所見と診断・治療

症例	VEEG	診断	治療	治療反応性
1	3Hz generalized SWC burst	CAE or JAE	VPA	発作消失
2	3-4Hz generalized SWC	診断未、分類不能	LEV(VPA,PER→無効)	発作消失
3	左前側頭部 small spike	Panaytopolus 症候群	なし	再発作なし
4	左半球性 SWC(左頭頂部優位)	焦点性てんかん	LEV	発作消失
5	3Hz generalized SWC	診断未、分類不能	VPA	発作消失
6	3Hz generalized SWC(後頭部優位)	焦点性てんかん	VPA	効果判定未

SWC : spike & wave complex, CAE:childhood absence epilepsy JAE : juvenile absence epilepsy, VPA : valproate

LEV : levetiracetam, PER : perampanel

醒時は頭頂部・後頭部に 4~7Hz の θ 帯域もしくは 9~12Hz の α 帯域の律動波が確認できること、睡眠時は瘤波および紡錘波が出現し 2Hz 以下の高振幅徐波が脳波に占める割合が 20% 未満であることを定義とした。覚醒時と睡眠時の棘徐波数を比較すると、症例 1, 2, 3, 4 では睡眠時で棘徐波を多く認め、特に症例 1 で多かった。症例 5 では覚醒時の方が棘徐波は多かった。症例 6 ではほぼ同数であった。覚醒時の単位時間あたりの棘徐波の出現頻度の平均は 1.64 であり、睡眠時の平均は 3.81 であった。出現頻度が高かった症例 1 を除いた 5 例での睡眠時の平均は 2.50 であった。これらの結果から、一般的な外来脳波の施行時間である、30 分間での棘徐波検出率を計算すると、覚醒時では 0.5595(56.0%)、睡眠時では 0.8519(85.2%)、症例 1 を除くと 0.7134(71.3%)と理論上算出された。

【表 3】脳波記録時間と棘徐波検出数

・覚醒時

症例	解析時間	棘徐波数	棘徐波頻度/時間
1	5:48	12	2.07
2	4:22	3	0.69
3	4:36	0	0
4	4:53	3	0.61
5	5:24	22	4.07
6	4:37	11	2.38

・睡眠時

症例	解析時間	棘徐波数	棘徐波頻度/時間
1	6:12	64	10.32
2	4:31	13	2.88
3	5:31	13	2.36
4	5:26	19	3.5
5	6:10	12	1.94
6	6:34	12	1.83

D. 考察

本研究で算出された棘徐波検出率から、小児の新規発症てんかんの診断に長時間脳波は有効と考えられた。長時間脳波の有効性について、Asano らは小児患者 1,000 名に長時間脳波を行ったところ、約半数は ILAE のてんかん症候群に分類可能であったと報告している³⁾。また、Alving らは短時間ビデオ脳波に比べ、長時間ビデオ脳波では発作時の記録や発作間欠期の脳波異常の検出率を上昇させると報告した⁴⁾。本研究では、覚醒時 30 分間での棘徐波検出率は 56%と理論上算出され、てんかんの診断には外来脳波検査が最低 2 回必要と推定された。症例 2, 3, 4 のように覚醒時に異常波が出現しにくい症例もあり、これらの症例ではさらに多くの回数が必要となるため、長時間脳波を 1 回行う方がてんかんの診断にはより有効と考えられる。また、睡眠時の棘徐波検出率は 71.3%~85.2%と高いが、外来脳波で記録される睡眠時の時間は覚醒時よりもはるかに短くなりやすいため、1 回の外来脳波検査で棘徐波を検出する確率は低くなると考えられ、隔日に自然睡眠時の脳波が記録できる長時間脳波が有効と思われる。

長時間脳波が施行できない場合には、外来脳波を繰り返し行うことが望ましい。Salinsky らは通常脳波を繰り返し施行することで異常波の検出率が上がると述べている⁵⁾。1 回の脳波で異常を認めないからといって、てんかんでないと言い切ることはできない。外来での短い脳波記録であっても、くり返し検査を行うことで診断が可能となる場合があるため、慎重なフォローアップが必要であると考えられた。

E. 結論

当院における長時間脳波施行症例の棘徐波検出率の検討から, 外来脳波を複数回施行するよりも長時間脳波を 1 回行う方がてんかんの診断に有効であることが示唆された. 長時間脳波を施行できない場合には, 外来脳波を繰り返し施行することが重要である.

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) Panaytopolus CP; A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment (2nd ED), 129-153, Springer, London 2007.
- 2) National Collaborating Centre for Primary Care. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 1-397, 2004.
- 3) Asano E, Pawlak C, shah A, et al. The diagnostic value of initial video-EEGs monitoring in children -review of 1000 cases. Epilepsy Res 2005;66:129-35
- 4) Alving J, Beniczky S. Diagnostic usefulness and duration of the inpatient long-term video-EEG monitoring: findings in patients extensively investigated before the monitoring. Seizure 2009;18:470-3.
- 5) Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. Epilepsia 1987; 28:331-4

脳卒中患者の排尿管理に対する看護エコー活用の有用性の評価 － 看護師の業務負担の観点から －

統括診療部脳神経外科・診療看護師 本田 和也

研究要旨：脳疾患罹患者の多くは尿路障害を呈することが多く、排泄ケアにおける看護師の業務負担が懸念される。本研究では「看護師によるエコーを用いた残尿評価」が排泄ケア領域における看護師の働き方改革の一法となりうるかについて検証することとした。なお、本報告書では、途中経過として3B病棟（脳神経外科）の看護業務量と看護師によるエコー活用頻度について調査した。結果、3B病棟における排泄ケア領域の業務量は多く、残尿評価目的に、自律的にエコーが活用されていることが明らかとなった。次年度の調査計画として、正確な残尿評価に向けた看護師への教育を担保しつつ、看護エコー活用群 vs 非活用群における業務量（時間）の差を評価・分析する必要性が確かとなった。

（共同研究者）

諸藤陽一，森塚倫也，金子尚子，
杉本香織，黒田由依香，川原一郎

A. 研究目的

脳疾患罹患後は、尿路障害を呈することが多く¹⁾²⁾、尿道カテーテル留置率が高い疾患群である。尿道カテーテル留置により、尿路感染症、膀胱萎縮、尿路結石、尿道カテーテル抜去後の尿閉といった合併症に加え、長期留置による歩行能力低下といった運動機能への悪影響も報告されている³⁾。脳神経外科領域に従事する看護師は、このような事象を回避するために「カテーテルの早期抜去」や「抜去後の残尿評価を目的とした導尿」など、日常的に排泄ケアを実践している。排尿は1日数回繰り返し替えられる生理的行為であるが故に、排泄ケアによる看護師の業務負担が懸念される。

日本看護協会は、看護師がより専門性を発揮できる働き方の推進や生産性の向上、看護サービスの質の向上を図るための看護業務の効率化に関する先駆的な取り組みを推奨している⁴⁾。排泄ケア領域においては「超音波を用いた携帯式残尿測定専用機（小型携帯エコー）」を用いた先駆的な残尿測定が推奨されている⁵⁾。このエコーを用いた残尿評価は「導尿による疼痛等の侵襲性」や「尿路感染リスク」を回避するといった患者への有益な効果が得られるが、排泄ケア提供者である看護師の残尿測定における業務量（業務の効率

性）に関しては明らかになっていない。

そこで、本研究では2020年より脳神経外科病棟（以下、3B病棟）に導入された小型携帯エコーの導入効果として、排泄ケア提供者である看護師の業務量に与えた影響について評価し、看護師における働き方改革の一法となりうるかについて考察する。（本研究は院内研究申請時の評価を受け、一部研究計画変更し調査を遂行した）

B. 方法

【方法】後ろ向き観察研究

本研究の研究期間は2年計画であり、令和3年度（1年次）は後述する「調査1-2（基礎調査）」を実施し、令和4年度（2年次）は、「調査3-5」を実施する。

3B病棟に導入している、小型携帯エコーは富士フィルム製の「iViz air」という製品名で、プローブ（起動時間20秒、重量190g、バッテリー搭載）と液晶画面（5.8インチ）がワイヤレスで繋がるタイプである。コンベックス・リニアプローブの2タイプをそれぞれ導入している。また、アプリケーションとして、膀胱尿量（残尿）自動測定機能・直腸観察ガイド、などが搭載されており、専門的な教育を受けていない看護師でも扱いやすい設計になっている（図1）。なお、本研究における、企業との利益相反はない。

また、本研究では、看護師がこの小型携帯エコーを使用する場合を「看護エコー」と記載・定義する。

図 1. 看護エコーのイメージ



【調査内容】

調査 1. 【基礎調査】看護師による排泄管理に関する業務実態把握

調査方法：定期的に実施されている既存の【病棟看護師業務量調査】を用いて、3B 病棟の排泄ケアに関する業務量を把握する。

調査項目：2020 年、2021 年度の 3B 病棟看護師の看護業務量（各業務実施回数を評価）

調査対象者：3B 病棟看護師

調査 2. 【基礎調査】看護エコーの活用の実態把握

調査方法：3B 病棟に設置している小型携帯エコーの使用歴をエコー本体の履歴よりデータ抽出し、評価する。

調査期間：2021 年 4 月 1 日～2022 年 2 月 15 日

調査項目：小型携帯エコー使用日、使用者、評価項目

調査 3. 残尿測定における看護エコー非活用例の業務量調査

調査方法：残尿評価目的の導尿処置の業務時間を研究者（JNP）と研究協力者（3B 病棟看護師）で目視観察する。時間はストップウォッチを用いて計測する。

研究期間：臨床研究審査委員会承認日～西暦 2023 年 3 月 31 日。

調査対象期間：臨床研究審査委員会承認日～2023 年 3 月 31 日

調査対象者：小型携帯エコーを活用せず残尿

評価（導尿処置）を行う看護師（50 例）

調査項目：導尿処置にかかる業務時間（導尿処置の必要物品の準備～導尿処置～使用物品の片付けまでの時間）、対象者の看護経験年数、対象者の年齢、患者の疾患名と前立腺肥大症の有無、その後の尿路感染症の発症の有無（退院日まで評価）

調査 4. 残尿測定における看護エコー活用例の業務量調査

調査方法：看護エコーを用いた残尿評価の業務時間を研究者（JNP）と研究協力者（3B 病棟看護師）で目視観察する。時間はストップウォッチを用いて計測する。

研究期間：臨床研究審査委員会承認日～西暦 2023 年 3 月 31 日。

調査対象期間：臨床研究審査委員会承認日～2023 年 3 月 31 日

調査対象者：看護エコーを用いて残尿評価を行う看護師（50 例）

調査項目：看護エコーを用いた残尿評価にかかる業務時間（エコーの準備～エコー評価～エコーの片付けまでの時間）、その後の導尿の有無、対象者の看護経験年数、対象者の年齢、患者の疾患名と前立腺肥大症の有無、その後の尿路感染症の発症の有無（退院日まで評価）

調査 5. 残尿評価における看護業務量調査の比較分析

上記調査 3-4 で得られた結果を、看護エコー活用群 vs 看護エコー非活用群で比較し分析し、効率的な残尿評価に値するかどうかについて考察する。分析方法は、T 検定、Fisher's exact test とし、 $P < 0.05$ を統計学的有意と判断する。

C. 研究結果

本研究は 2 年計画での調査を予定しており、令和 3 年度（1 年次）は、看護業務に占める排泄ケアに関する業務量調査（調査 1）、エコーの活用頻度の実態把握（調査 2）といった基礎情報の把握に勤めた。

調査 1（看護師による排泄管理に関する業務実態）の結果を示す。2020 年、2021 年度の 3B 病棟看護師の看護業務量調査期間は、2020 年（2020 年 8 月 3 日～8 月 5 日の 3 日間）、2021 年（2021 年 11 月 15 日～17 日の 3 日間）であった。2020 年度は 2 交代勤務、2021 年度は 3 交代勤務における看護業務量であり、対象時間数は両期間とも同じであった。1 行為 1 回とし、その回数を集計した。

看護業務種別は「保清」「食事の世話」「排泄の世話」「身の回りの世話」「安全の確保」「安楽」「患者移送」「与薬」「観察」「自立の援助」「患者・家族の指導・相談・支援」「ナースコール対応」「入退院時の世話」「診療・治療の介助」「呼吸循環管理」「測定（バイタルサインなど）」「諸検査」「記録」「看護師間の報告・申し継ぎ」「医師への報告・連絡」「病室内の環境整備」「病室外の環境整備」「薬剤業務」「物品管理」「医療器具・材料の取り扱い」「ME 機器の管理」「病棟外の連絡」「電話による連絡」「メッセージャー業務」「事務業務」「看護職員・看護学生の指導」「管理業務」「職員の健康管理」「その他」であった。2021 年度より「更衣」も業務とされるようになったことから、2021 年度の更衣業務については、集計せず、2020 年度、2021 年度を同条件で評価した。

2020 年（2020 年 8 月 3 日～8 月 5 日の 3 日間）に勤務したスタッフによる看護業務量（回数）は 2187 回、2021 年（2021 年 11 月 15 日～17 日の 3 日間）は 2762 回であった。2020 年の業務量で最も多かったのが「看護師間の報告・申し継ぎ」360 回（13.0%）であり、次いで「排泄の世話」337 回（12.2%）、「記録」311 回（11.3%）であった。2021 年度も同様の看護業務が上位を占めており「記録」321 回（14.7%）、「排泄の世話」284 回（13.0%）の順で多く、3B 病棟では「排泄ケア」に関する業務量が多いことが明らかになった。

次に、調査 2（看護エコーの活用の実態）の結果を示す。調査対象期間（11 ヶ月間）で小型携帯エコーの使用は 43 件であった。うち、看護エコーとして使用されたのは、29 件（67.4%）であった。エコー活用用途としては、残尿評価 28 件（65.1%）、その他（腹部・頸部評価）13 件（30.2%）、宿便評価 2 件（4.7%）であった。看護エコーとしては、残尿測定目的で使用されている症例が 27 件（62.8%）であった。

D. 考察

本研究では、基礎調査として看護師による排尿管理に関する業務実態と看護エコーの活用率の評価を実施し、3B 病棟における排泄ケア業務が占める割合が多いことが調査より明らかとなった。さらに、2020 年に小型携帯エコーを新規導入したことによって、多くの看護師が自律的にエコーを用いた残尿評価を実施していることが明らかとなった。このことから看護エコーを用いた残尿測定の潜在的ニーズがあることが示唆された。

エコーを残尿測定に応用する試みは、1967 年の West⁶⁾や Holmes⁷⁾の報告に始まる。最近では、看護エコーにより 5 分以内に残尿評価ができるといった報告もある⁸⁾。その簡便さと非侵襲性から残尿の有無を定性的に、効率的に、評価するという点に関しては最良の方法であると考えられる。一方、看護エコーによって正確な残尿評価ができるかという点に関しては評価段階にあり、専門的なエコー教育プログラムを受けることが望ましいとの報告もある⁹⁾。

本調査（初年度）結果、文献的考察を受け、令和 4 年度（2 年次以降）は、本研究の目的でもある「看護エコーが看護業務量に与えた影響」を評価するために、エコーによって正確な残尿評価ができる看護師の育成と並行して、「看護エコー非活用群（導尿法）による残尿評価時間の調査（調査 3）」と「看護エコー活用群の残尿評価時間の調査（調査 4）」の結果を比較分析することが重要であることを認識できた。

E. 結論

3B 病棟における排泄ケア領域の看護業務の頻度は多く、さらに看護エコーを用いた残尿評価が自律的に実施されていることから、エコーを用いた残尿測定の潜在的ニーズが存在することが明らかになった。

次年度の調査計画として、看護師によるエコーを用いた正確な残尿評価に向けた教育を担保しつつ、看護エコー活用群 vs 非活用群における業務時間の差を評価・分析する必要性がある。

看護エコーの活用は、3B 病棟の働き方改革における有効な手段となる可能性が示唆される。

F. 研究発表

1) 論文発表

令和 4 年度（2 年次以降）の調査結果まで評価した上で、論文執筆を計画する。

2) 学会発表

令和 4 年度（2 年次以降）の調査結果まで評価した上で、学会発表を計画する。

< 参考文献 >

- 1) 内山智之、山本達也、榊原隆次ら、併存疾患による過活動膀胱への影響とその対策：脳血管障害による排尿障害. PROGRESS IN MEDICINE, 32, 851-857, 2012.

- 2) 榑原隆次, 神経因性膀胱ベッドサイドマニュアル, 中外医学社, 298, 2014.
- 3) 湯野智香子, 泉キヨ子, 平松知丁ら, 急性期病院における内科疾患を有する高齢患者の退院時の歩行能力低下に影響する要因, 金沢大学つるま保健学会誌, 33, 81-87, 2009.
- 4) 日本看護協会, 看護職の働き方改革の推進 https://www.nurse.or.jp/policy/index.html#3_1 (2022. 2. 1 アクセス)
- 5) 一般社団法人日本創傷・オストミー・失禁管理学会 平成 28 年度診療報酬改定「排尿自立指導料」に関する手引き, 照林社, 26, 2016.
- 6) West, K. A, Sonography: A method for measureing residual urine, Scand. J. Urol. Nephrol 1, 68-70, 1967.
- 7) Holmes, J. H, Ultrasonic study of the bladder. J. Urol, 97, 654-663, 1967.
- 8) 正源寺美穂, 臺 美佐子, 須釜淳子ら, 各種ポケットエコーによる経時的な膀胱内尿量および残尿評価の試み, 看護理工, 3, 118-122, 2016.
- 9) 玉井 奈緒, 三浦 由佳, 松本 勝ら, エコーを用いた排尿管理教育プログラム履修後の膀胱像の信頼性 看護師 1 名の達成度の報告, 日本老年泌尿器科学会誌, 32, 46-51, 2019.

内視鏡的逆行性胆管膵管造影における 医療従事者放射線被ばく線量の把握と防護の検討

診療放射線部・診療放射線技師 福島 大輝

研究要旨：内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査（Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography：以下 ERCP）は複雑な作業が多く、長時間にわたり手技がおこなわれている。当院では、ERCP の症例数も多いことから、ERCP の検査手技に従事しているスタッフの水晶体被ばく線量が高く検出されている現状が問題となっている。本研究では、ERCP における検査手技の妨げにならない放射線防護具の作成をおこない、その放射線防護具の有効性について検討をおこなった。今回作成した放射線防護具において、医師の立ち位置における空間線量率は、地上から 100 cm の測定点がピークとなる傾向が見られた。医師の立ち位置で、最も散乱線低減効果を示した高さは 100 cm であり、散乱線低減率は 53 %であった。医師の立ち位置における散乱線低減率は、腹部の高さで 34 %、水晶体の高さで 30 %の線量低減が可能であった。看護師の立ち位置における空間線量率は、地上から 120 cm の測定点がピークとなる傾向が見られた。看護師の立ち位置で最も散乱線低減効果を示した高さは 140 cm であり、散乱線低減率は 29 %であった。看護師の立ち位置における散乱線低減率は、腹部の高さで 27 %、水晶体の高さで 28 %の線量低減が可能であった。研究結果から、医師および看護師の立ち位置において、頭部、腹部領域で被ばく低減することができた。本研究で作成した放射線防護具は、散乱放射線を減少させ、ERCP 検査に従事する医療従事者の被ばく低減に有効である。

（共同研究者）

米丸雄太，吉田淳一，水町嘉宏，
石田隆人，酒本 司，佐伯 哲

A. 研究目的

近年、ERCP は様々な進歩を遂げ、関連手技は多岐にわたり複雑化し、それに伴い透視時間も延長し、被ばく線量の高い患者が増加している。さらに、1 人の患者に複数回の手技がおこなわれることも珍しくない。すなわち、患者の被ばく線量が増加するということは手技に関係する医療従事者の被ばく線量も増加することを意味する。国際放射線防護委員会（International Commission on Radiological Protection 以下：ICRP）の 2007 年勧告（Publicatoin118）において、Interventional Radiology（以下：IVR）の医療従事者及び放射線科医における水晶体被ばくとその影響に関して報告されており、年間水晶体線量の被ばく推定値が 0.40-0.90 Sv の範囲であった場合、調査対象の半数近くが、放射線被ばくに関連した初期に水晶体変化を呈し、その中では後嚢下白内障を呈した症例もあった。また、令和3年4月より電離放射

線障害防止規則が改正され、本邦における医療従事者の水晶体被ばくの線量限度が引き下げられた。IVR のような長時間の透視下手技を伴う検査に従事している医療従事者の水晶体被ばくに関して、被ばく低減にこれまで以上に努める必要がある。検査手技時に使用する X 線 TV 装置の種類は、オーバーチューブ型とアンダーチューブ型の 2 種類がある。当院における ERCP では、アンダーチューブ型の X 線 TV 装置を使用している。アンダーチューブ型の X 線 TV 装置においては装置の構造上、散乱 X 線は透視台の下向きに散乱するため、医療従事者の被ばくについては、オーバーチューブ型と比較して少ない傾向にある。しかし、当院の ERCP は症例数も多いことから、昨年度の ERCP の検査手技に従事しているスタッフの水晶体被ばく線量が高く検出されている現状が問題となっている。本邦における ERCP の被ばく低減に関する研究はオーバーチューブ型に関する報告がほとんどであり、アンダーチューブ型に対する被ばく低減の方法については、あまり検討されていない。本研究では、ERCP 検査時における検査手技の妨げにならない放射線防護具を作成し、その放射線防護具の有効性について検討をおこなった。

B. 研究方法

B-1. 使用機器

X線TV装置は、キャノンメディカルシステムズ株式会社製のUltimax-iを使用した。測定器はHitachi社製の電離箱線量計ICS-311を使用した。散乱体となるファントムとして、20 cm厚の亚克力板を使用した。放射線防護具は、自作で考案したものをを使用した。

B-2. 撮影条件および幾何学的配置

撮影条件は、管電圧85 kV、管電流10 mA、パルス当たりの照射時間は5.2 ms、パルスレートは7.5 f/s、有効視野は25 cm×25 cmとした。幾何学的配置は焦点-検出器間距離(Source Image receptor Distance: SID) 90 cm、寝台テーブルを床から90 cm、アイソセンタ下方から15 cmで測定をおこなった (Fig. 1)。

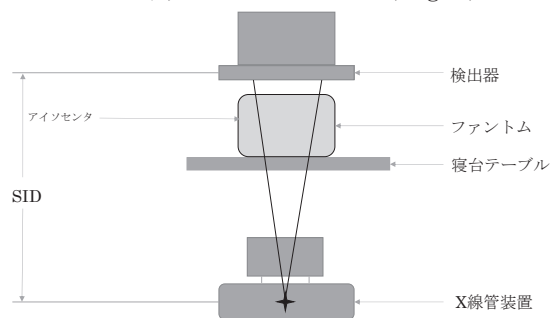


Fig. 1: 幾何学的配置 X線管、ファントムと検出器の位置関係

B-3. 測定点について

測定点については、臨床におけるERCPの医師、看護師の立ち位置を想定して設定した (Fig. 2)。看護師の測定点として、寝台の頭側に測定点①を設定した。医師の測定点として、透視装置寝台と並行に並ぶように50 cm間隔に測定点②③を設定し、そのうち測定点②はX線管球の正面になるように設定した。

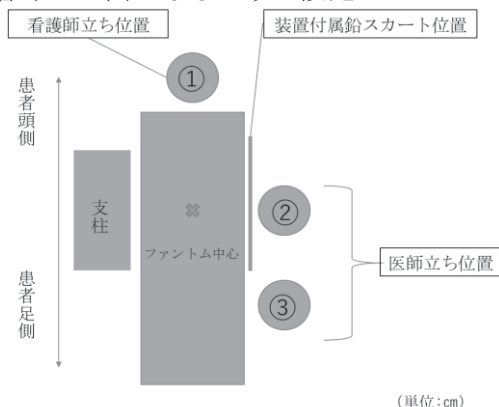


Fig. 2: 医師、看護師の立ち位置を想定した測定点の模式図

B-4 放射線防護具について

放射線防護具は、当院で廃棄予定であった0.25mmPb鉛当量のX線防護用鉛プロテクターを再利用し、ワイヤーネットと組み合わせたものを放射線防護具として作成し、検討をおこなった (Fig. 3)。放射線防護具を設置する箇所は、医師の立ち位置を考慮し、寝台と装置付属の鉛スカートの間からの散乱X線を遮蔽するため、隙間を埋めるように放射線防護具を配置した (Fig. 4)。看護師の立ち位置においても、寝台からの散乱X線を抑えるために、寝台の天板と頭側に放射線防護具を配置した (Fig. 5)。

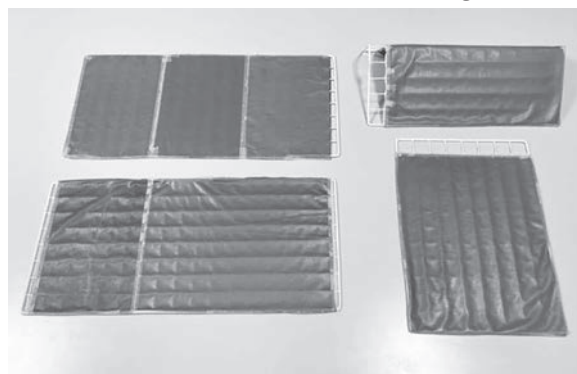


Fig. 3: 鉛エプロンとワイヤーネットを組み合わせた放射線防護具



Fig. 4: 測定点②からの放射線防護具配置箇所

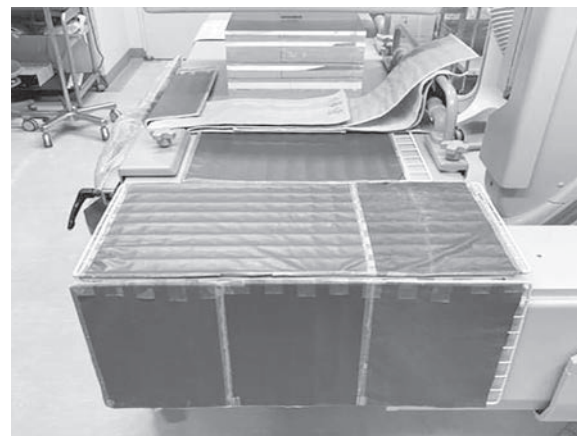


Fig. 5: 測定点①からの放射線防護具配置箇所

B-5. 評価方法について

(1) 高さごとの空間線量率及び散乱線低減率

看護師の立ち位置（測定点①）及び医師の立ち位置（測定点③）において、床上 70 cm の高さから 150 cm の高さまで 10 cm 間隔で空間線量率を防護具なしと防護具ありでそれぞれ測定した。各測定において、5 回測定した値の平均値を使用した。なお、3 回目までの測定において変動率が 5 %以内であれば、3 回測定した平均値を使用した。各測定点における空間線量率から散乱線低減率を次式にて算出し、防護具による散乱線除去効果を評価した。

$$\text{散乱線低減率} = \frac{A-B}{A} \times 100 \quad \text{— (1)}$$

$$\left[\begin{array}{l} A: \text{防護なし時の平均測定値} \\ B: \text{防護あり時の平均測定値} \end{array} \right]$$

(2) 各測定点における空間線量率及び散乱線低減率

腹部（110cm）および水晶体（150cm）の高さを測定高として、各測定点における空間線量率を防護具なしと防護具ありにて測定した。各測定点における空間線量率から散乱線低減率を（1）式にて算出し、防護具による散乱線除去効果を評価した。各測定において、5 回測定した値の平均値を使用した。なお、3 回目までの測定において変動率が 5 %以内であれば、3 回測定した平均値を使用した。

C. 研究結果

C-1. 医師の立ち位置における空間線量率および散乱線低減率

医師の立ち位置における空間線量率および散乱線低減率を、Fig. 6, Table1 に示す。防護具なしの場合における高さ 100 cm において 805 $\mu\text{Sv/h}$ と高い空間線量率を示した。防護具ありの場合では、100 cm の高さで最も高い 382 $\mu\text{Sv/h}$ を示し、すべての高さで散乱線低減効果を示した。散乱線低減率は、高さ 90-100 cm で 40-50% を示し、100 cm 以降では 20 - 30% の低減効果を示した。最も高い散乱線低減効果を示したのは、高さ 100 cm で 53 %であった。

C-2. 看護師の立ち位置における空間線量率および散乱線低減率

看護師の立ち位置における空間線量率および散乱線低減率を Fig. 7, Table2 に示す。防護具なしの場合は、高さ 120 cm で、最も高い空

間線量率を示し、距離が高くなるにつれ減少した。防護具ありの場合においても同様の結果を示し、120 cm で最も高い空間線量率を示した。

防護具の効果を示す散乱線低減率は、100 cm 以降の高さで 20-30 % の低減効果を示した。最も高い散乱線低減効果を示したのは、高さ 140 cm において 29 % の低減効果を示し、寝台より高い測定点において、低減効果を認めた。

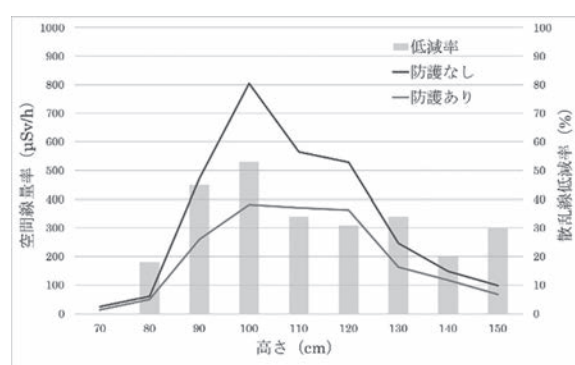


Fig. 6 : 医師の立ち位置における高さ別の空間線量率および散乱線低減率

高さ(cm)	防護なし ($\mu\text{Sv/h}$)	防護あり ($\mu\text{Sv/h}$)	低減率(%)
70	24	13	46
80	61	50	18
90	472	260	45
100	805	382	53
110	565	371	34
120	529	363	31
130	247	163	34
140	149	118	20
150	98	68	30

Table1 : 医師の立ち位置における測定結果及び散乱線低減率

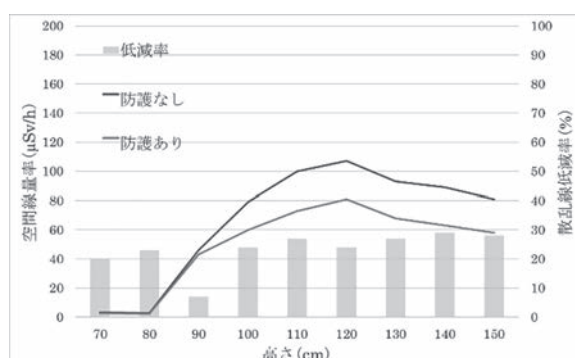


Fig. 7 : 看護師の立ち位置における高さ別の空間線量率および散乱線低減率

高さ(cm)	防護なし ($\mu\text{Sv/h}$)	防護あり ($\mu\text{Sv/h}$)	低減率 (%)
70	3.1	2.5	20
80	3	2.3	23
90	46	43	7
100	79	60	24
110	100	73	27
120	107	81	24
130	93	68	27
140	89	63	29
150	81	58	28

Table2：看護師の立ち位置における測定結果
及び散乱線低減率

C-3. 腹部（110 cm）における空間線量率および散乱線低減率

腹部の高さにおける各測定点の結果を Fig. 8, Table3 に示す。各点における防護具なしの場合での空間線量率は、看護師の位置では $100 \mu\text{Sv/h}$ であった。医師の立ち位置である測定点②および③は、高い線量域で推移し、最も高い空間線量率を示したのは測定点②であった。防護具を使用することによって測定点①および②では散乱線を低減することが可能で、測定点③については、散乱線低減はほとんど見られなかった。散乱線低減率に関しては、看護師の配置である測定点①では 27 %、医師の配置である測定点②で 34 %の低減が可能となった。

C-4. 水晶体（150 cm）における空間線量率および散乱線低減率

水晶体の高さにおける各測定点の結果を Fig. 9, Table4 に示す。測定点③では防護具の効果は認めなかったが、測定点①及び②で効果的に散乱線が低減した。散乱線低減率に関しては、看護師の配置である測定点①では 28 %, 医師の配置である測定点②で 31 %の低減が可能となった。

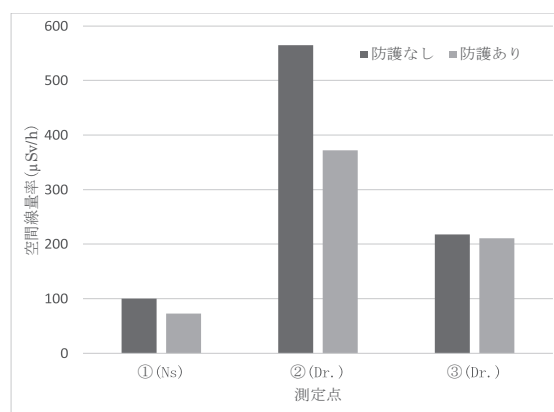


Fig. 8：腹部の高さ（110 cm）における
各測定点の結果

測定点	防護なし ($\mu\text{Sv/h}$)	防護あり ($\mu\text{Sv/h}$)	低減率 (%)
1(Ns)	100	73	27
2(Dr.)	565	372	34
3(Dr.)	218	211	3

Table3：腹部の高さ（110 cm）における
測定結果および散乱線低減率

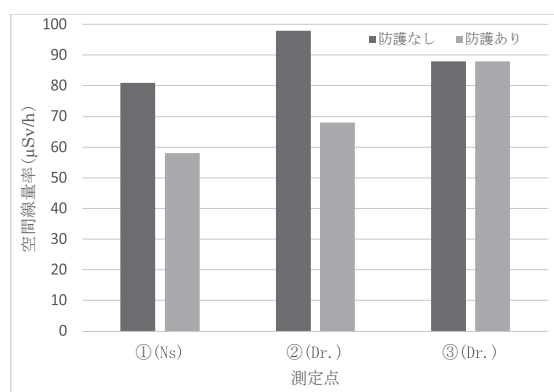


Fig. 9：水晶体の高さ（150 cm）における
各測定点の結果

測定点	防護なし ($\mu\text{Sv/h}$)	防護あり ($\mu\text{Sv/h}$)	低減率 (%)
1(Ns)	81	58	28
2(Dr.)	98	68	31
3(Dr.)	88	88	0

Table4：水晶体の高さ（150 cm）における
測定結果および散乱線低減率

D. 考察

本研究では、ERCP 検査時における医療従事者の被ばく防護を目的とし、検査手技の妨げにならない放射線防護具を作成した。防護具ありの場合と防護具なしの場合における空間線量率を測定し、放射線防護具の散乱線低減効果を検討した。

高さ毎における空間線量率について、医師、看護師の立ち位置において、100-120 cm がピークとなる傾向が見られた。真口の報告によると、オーバーチューブ型 X 線 TV 装置では、150 cm の高さまで線量が増加傾向を示す⁶⁾ が、本研究に使用したアンダーチューブ型 X 線 TV 装置では、同様の傾向は見られなかった。このような傾向を示した理由として、アンダーチューブ型 X 線 TV 装置では、管球が寝台の下にあるため、水晶体の高さでは管球からの漏洩線量やその散乱線の影響が少なく、線量率が低くなったと考えられる。今回の結果から、ERCP 時において、アンダーチューブ型 X 線 TV 装置を使用することで水晶体の高さにおいて被ばく低減に有効であると考ええる。

また、医師及び看護師の位置を想定した 3 つの測定点において、防護具ありの場合と防護具なしの場合における空間線量率を比較したところ、腹部 (110 cm) の高さ及び水晶体 (150 cm) の高さの双方において、多くの測定点で散乱線低減効果が得られた。測定点①において、高さ 100 cm 以降の高さで 20-30 % の散乱線低減効果を示した。寝台の高さ以降において、散乱線低減効果を示したことから、天板からの散乱線成分を防護できたためであると考ええる。その他に考えられる散乱線成分として、ファントムによる横方向の散乱線成分および検出器からの横方向の散乱線成分が考えられ、これらの散乱線成分に関しては低減することができなかった。これらを低減するためには、鉛シールドのように横方向の散乱線成分を低減する放射線防護具を検討する必要がある。測定点②において、腹部及び水晶体の高さにおいて、約 30 % の散乱線低減効果が得られたことから、従来の鉛スカートのみと比較して、寝台と鉛スカートの間の隙間を防護することは散乱線の低減に有効であると考ええる。そして、高さ 90-100 cm において、約 50 % 程度の散乱線低減効果が得られた。その理由として、防護具の天板から垂れ下がった部分による横方向の散乱線の影響を低減できたためであると考ええる。しかし、放射線防護具を設置した後の結果においても、高い線量域を示したので、X 線がファントムに

入射し、ファントム内で散乱した放射線が大きく影響していると考ええる。また、測定点③においては、腹部および水晶体の高さにおいては、散乱線低減率にほとんど変動がないという結果となった。このような結果になった理由として、測定点③では、装置付属の鉛スカートが存在せず、防護具に関しても設置されていない箇所であることが原因であると考えられる。しかし、測定点③では、散乱線低減率はほとんど見られなかったが、測定点②に比べて元々線量率が低い値を示した。その理由として、距離の逆 2 乗の法則に従って、測定点②より測定点③で低い値を示したのであると考ええる。よって、被ばく線量は距離をとり、そして放射線防護具で遮蔽をおこなうことで低減することができる。

以上の結果から、一部の測定点において散乱線低減効果が得られなかったが、今回作成した放射線防護具は ERCP に従事する医療従事者の被ばく低減に有効であると考ええる。

今後の検討課題として、今回作成した放射線防護具の散乱線低減効果は、ファントム実験によるものであるため、実臨床で使用した上で、医療従事者の被ばく線量を評価する必要がある。また、本研究において、一部散乱線低減効果がみられなかった箇所に関して、放射線防護具の配置や医療従事者の立ち位置の再検討を行う必要がある。

E. 結論

本研究において、ERCP 検査における検査手技の妨げにならない放射線防護具を作成した。また、放射線防護具を用いることで医師及び看護師を想定した立ち位置の多くの測定点で散乱線低減効果が得られた。本研究で、作成した放射線防護具は、ERCP に従事する医療従事者の被ばく低減に有効である。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) 国際放射線防護委員会 (International Commission on Radiological Protection: 以下 ICRP): Publication 117 画像診断部門以外で行われる X 線透視ガイド下手技における放射線防護, 東京, 4 (5), 52-57, 2017.

- 2) ICRP : Publication 118 組織反応に関する
ICRP 声明/正常な組織・臓器における放射線
の早期影響と晩期影響－放射線防護の視点
から見た組織反応しきい線源－, 東京, 2
(6), 111-134, 2017
- 3) 大槻勇一郎, 田村諒, 奥山弘也, 今井信
也 : ERCP における簡易散乱線防護クロスに
よる被曝低減の検討, 大阪物療大学紀要,
6, 2018
- 4) 栗原俊夫, 糸井隆夫 : 胆道系 IVR・IVE にお
ける患者・医療従事者の放射線被曝の軽減
について－Pulse 透視と ERCP 時の防護シール
ドの有用性－, 胆道, 28 (2), 193-199,
2014
- 5) 奥山祐右, 奥山智緒, 川上巧, 中津川善
和, 山田真也, 鈴木隆裕, 戸祭直也, 佐藤
秀樹, 吉田憲正 : ERCP 施行時の被曝線量評
価と放射線防護教育, 日本消化器内視鏡学
会雑誌, 58 (4), 991-997, 2016
- 6) 真口宏介 : ERCP 時の被ばく低減をめざして－
内視鏡医が知って得する X 線防護－ ～臨床
医の立場から～ : キヤノンメディカルシス
テムズセミナーレポート, 3, 2020

乳児血管腫に対するプロプラノロール内服単独療法の治療効果

形成外科・医師（専修医） 野口 美帆

研究要旨：乳児血管腫(infantile hemangioma, 以下 IH)は乳児期の最も頻度の高い腫瘍の一つである。IH は経時的に増殖期・退縮期・消失期と進行し自然消退傾向を示すため、かつては wait-and-see policy を取られることが多かったが、現在は機能障害や整容的問題を生じ得る IH に対してプロプラノロール内服が第一選択となっている。一方で内服治療が最も有用とされる増殖期 IH に対してレーザー治療については一定の見解が得られていないため、今回は IH に対するプロプラノロール内服単独療法の安全性と治療効果を検討することを目的とし、前向き観察研究を行った。症例は3例、部位は眼瞼1例、後頸部1例、背部1例であり、いずれも IH 病変による機能障害は見られなかった。3例中女児が2例で、うち1例が極低出生体重児であったため投与量を減量して内服導入を行ない、合併症なく良好な治療結果を得ている。3例中1例は内服後に合併症として徐脈を生じたため内服を中止した。合併症として生じ得る心血管系イベントについて事前の問診や検査により全て除外することは困難であり、導入時の適切なモニタリングは必須である。100mm-VAS で評価した2例の治療効果は良好であった。

(共同研究者)

藤岡 正樹, 福井希代子,
吉野健太郎 (形成外科)

A. 研究目的

従来いちご状血管腫と呼称されてきた病変は 1996 年に提唱された ISSVA 分類 (=International Society of the Study of Vascular Anomalies)¹⁾ で乳児血管腫 (infantile hemangioma, 以下 IH) として良性の血管性腫瘍に分類されており、人種を問わず乳児期に見られる最も頻度の高い腫瘍の一つである。IH はその自然経過の中で増殖期、退縮期、消失期を経て消退傾向が見られるため、これまで長い間 wait-and-see policy がとられてきたが、現在では①気道狭窄など生命を脅かす病変、②眼瞼部病変による視性刺激遮断性弱視など機能障害を来す病変③、外陰部・間擦部など潰瘍形成を来す病変、④顔面・頭皮など醜状変形が目立つ病変、などがハイリスク IH とされ、治療介入を行なっている²⁾。また未治療では 25～92%に後遺症を残すことが報告されているが^{3)～5)}、IH の局所後遺症としては毛細血管拡張、線維脂肪組織、皮膚萎縮、皮膚のたるみ、瘢痕などが挙げられる(図1)。これらの後遺症は機能障害を来さないものの、部位や大きさによっては消退後も比較的目的目立つ形態になる可能性があるため、整容的目的のための治療介入も行われている。

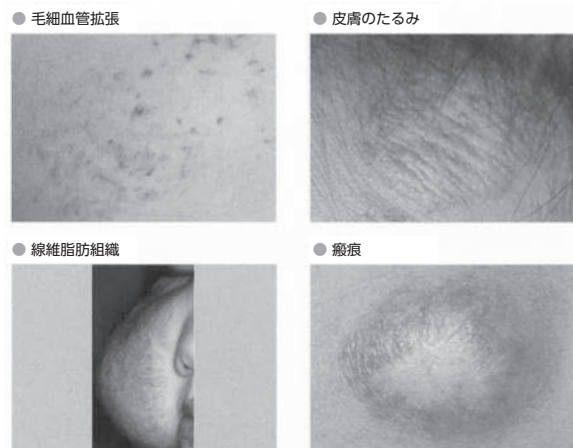


図1. IH 合併症の例 (マルホ株式会社提供
ヘマンジオールシロップパンフレットより)

プロプラノロールは 2008 年に海外で初めて IH に対する治療効果が報告され、2016 年に本邦で保険収載されており、現在は IH に対する全身治療として第一選択薬となっている⁶⁾。一方で IH に対するレーザー治療は一定の治療効果が認識⁷⁾されているものの、プロプラノロール内服中のレーザー治療併用については確立した見解が得られておらず、国内外のガイドライン等で推奨される段階には至っていない⁸⁾。本邦でも治療担当医各々の判断で併用療法が行われている現状があるが、治療開始時期や期間などについて定まった基準は存在せず、潰瘍形成や瘢痕などの合併症が増えるという報告もあり、特に内服導入至適時期にあたる増殖期 IH に対する明確な治療効果は明らかではない。

今回は治療適応となる IH 症例に対して、一定期間レーザー治療を併用せずにプロプラノロール内服単独療法を行う症例に対して、治療効果や安全性の評価を行うことを目的とした。

B. 研究方法

・対象

2021 年 4 月から 2022 年 3 月までの間に当科で乳児血管腫に対してプロプラノロール内服単独療法を行った患者を対象とする。

・方法

研究対象者について、下記の臨床情報を診療録より取得する。

- ① 患者情報（月齢、性別、併存疾患、家族歴）
- ② 内服前臨床所見（病変部位、機能障害の有無、100mm-VAS）
- ③ 早期臨床所見（第 1～6 病日：100mm-VAS）
- ④ 晚期臨床所見（治療介入後 1～6 ヶ月：100mm-VAS）

・VAS 評価について

臨床写真について、形成外科専門医 3 名が「C. 色調」「S. 大きさ」「T. 病変部の緊張」をそれぞれ評価する。評価方法は 100-mm visual analog scale (VAS) を用いて、治療開始前を「0」、病変消失を「+100」、病変が 2 倍に増加・増悪した状態を「-100」と定義し、経過中の各段階で上記 3 項目について評価する。評価者 3 名の点数を平均したものを評価結果とする。なお皮下型病変については「C. 色調」の評価は不要とした。

・内服導入プロトコール（図 2）

内服開始にあたっては、入院導入を必須とする。day1-2: 1mg/kg/day, day3-4: 2mg/kg/day, day5-6: 3mg/kg/day と漸増し、3mg/kg/day を維持量とする。有害事象または有害事象を疑う所見を認めた場合、適宜減量または中止を検討する。

・臨床写真撮影

評価に用いる臨床写真は、内服開始前および入院中 day1～6、退院後は外来で治療介入後 6 ヶ月まで撮影を行う。

なお今回の前向き観察研究においては、患者家族に説明の上で文書による同意を得ている。

C. 研究結果

・臨床結果

内服単独療法を開始した症例は 3 名、うち 1 名は合併症を生じ内服を中止した。1 例は未熟

児のため投与スケジュールを変更した。それぞれについて下記に示す。

【症例 1】

妊娠 39 週 0 日に 2452g で出生した双胎第一子の女児。生後半年ごろに啼泣時膨隆する左上眼瞼の皮下病変に気づき近医受診、当科紹介となった。エコー、MRI 検査を経て IH と診断され、月齢 8 ヶ月で内服開始した。その後病変は順調に消退傾向にあり、ほぼ目立たなくなった事と、離乳期となったことを契機に 1 歳で内服を終了した。内服中止後も病変は縮小傾向にあり、1 歳 2 ヶ月（内服開始後半年）で外来での経過観察を終了した。（図 3, 4）

【症例 2】

妊娠 29 週 2 日に 1110g で出生した女児で、アプガースコア 1 分値 4 点、5 分値 7 点、10 分値 7 点と新生児仮死の状態であり、出生後 NICU に入院した。出生時は背部の平坦な赤色斑であった病変が急激に増大・膨隆し、当科紹介となった。修正週数 45 週以上、体重 2kg 以上、及び一旦退院して哺乳が問題なくできることを確認の上で再入院し、月齢 4 ヶ月でプロプラノロール内服導入を行なった。投与量を予定より減量して開始し、0.5mg/kg/day より開始し 2 日ごと 0.5mg/kg/day ずつ 2mg/kg/day まで増量した。通常通りのモニタリングを行い、明らかな合併症なく経過し、維持量のまま退院した。その後月に一度の間隔で外来経過観察中であるが、合併症なく治療経過は良好である。（図 5, 6）

【症例 3】

妊娠 39 週 0 日に 3910g で出生した男児で、後頸部に毛部に生じた病変について近医受診、当科紹介受診となった。内服前の問診や 12 誘導心電図、心エコーでは有意な異常を認めなかったものの、入院し導入初日に 1mg/kg/day の投与量を初回内服した数時間後より心拍数が低下傾向にあり、覚醒時 90 回/分、入眠時 50 回/分に低下する洞性徐脈を認めた。患児は介入期間を通して活気良好で心不全徴候は認めなかったが、day2 より内服は中止した。Day3 まで入院の上で経過観察を行ったが、徐脈の再燃や特記症状はなく自宅退院した。後日小児科外来でトリクロールシロップにより入眠させて行った 12 誘導心電図でも心拍数 80 回/分程度の変動の他は異常所見を認めなかった。後日改めて聴取した家族歴により、祖父母にペースメーカー挿入歴があること、詳細な病名は不明であるが「本人の祖母曰く徐脈が多い家系である」とのことであった。現在はレーザー治療施行中であり、将来的には切除手術を考慮に入れている。（図 7）

	内服前	day1	day2	day3	day4	day5	day6	1M	2M	4M	6M
投与量	—	1mg/kg/day	→	2mg/kg/day	→	3mg/kg/day	→	→	→	→	→
採血※	○										
胸部レントゲン	○										
心電図	○										
バイタルサイン		○	○	○	○	○	○				
血糖測定		○	○	○	○	○	○				
臨床写真撮影	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

※WBC, Hb, Plt, PT, APTT, BUN, Cre, AST, ALT

図 2. 内服導入時のプロトコール

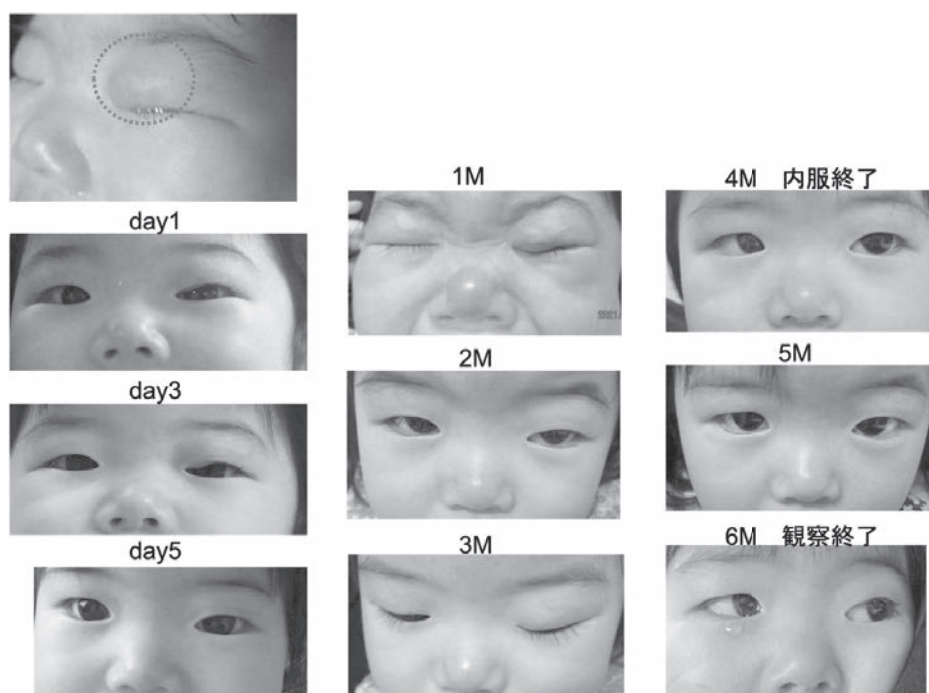


図 3. 【症例 1】 臨床写真

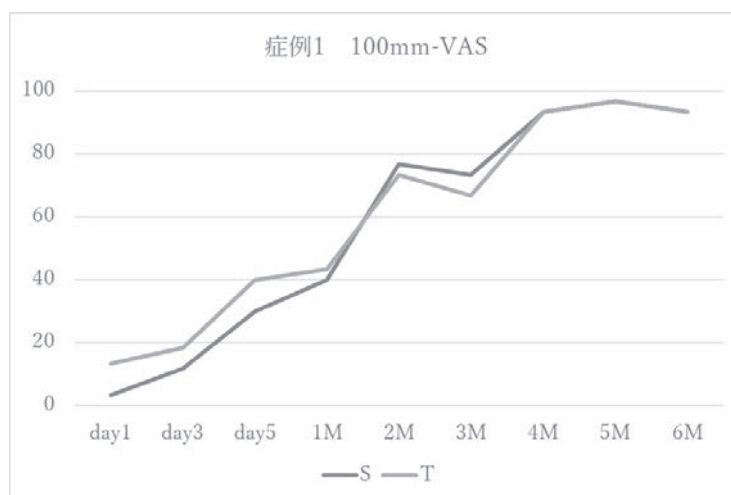


図 4. 【症例 1】 100mm-VAS

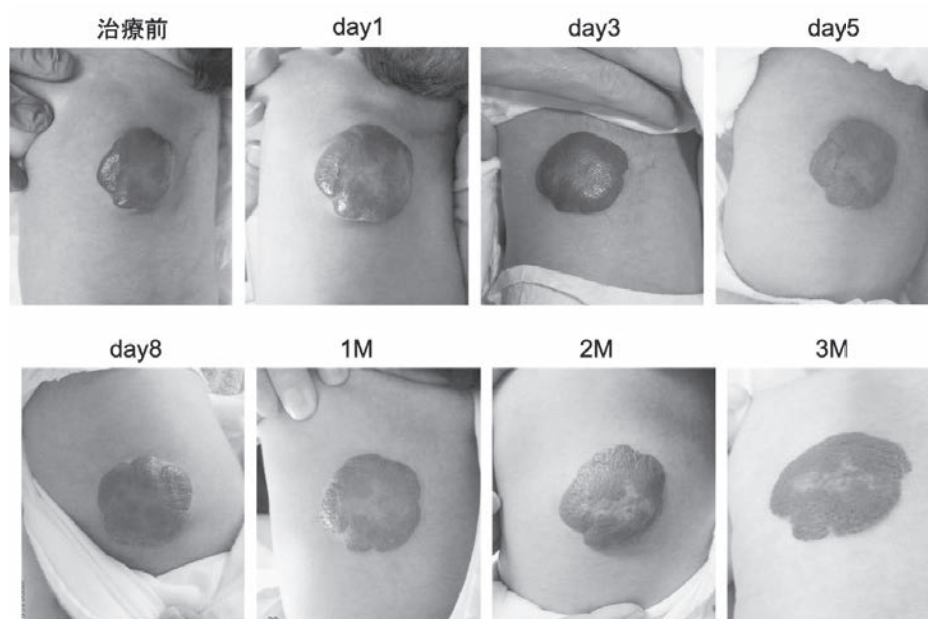


图 5. 【症例 2】臨床写真

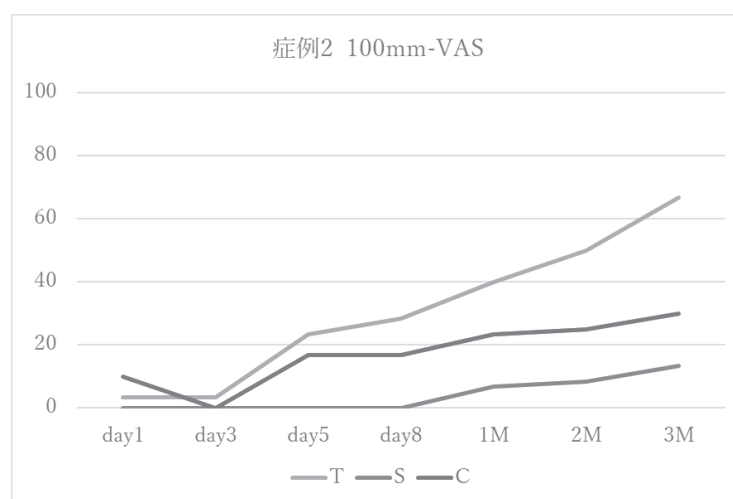


图 6. 【症例 2】100mm-VAS

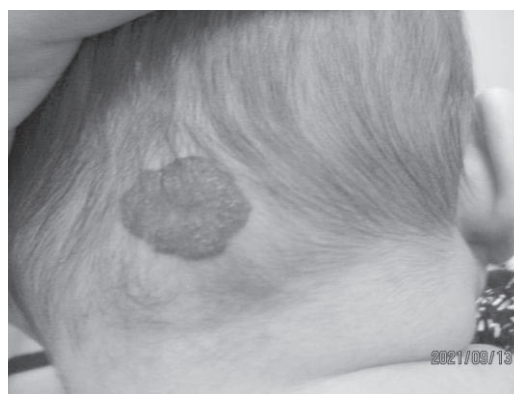


图 7. 【症例 3】臨床写真

D. 考察

脈管病変は1996年にISSVA分類が採択され、細胞増殖能により腫瘍としての性質を持った「血管腫(vascular tumors)」と、細胞増殖能を持たず構造的異常を持つ「血管奇形(vascular malformations)」に分類された。IHはglucose transporter-1 (GLUT-1)陽性の毛細血管内皮細胞が増殖する良性の腫瘍である⁹⁾。プロプラノロールの治療効果が明らかになる以前は、IHに対する全身治療薬としてステロイド、ビンクリスチン、インターフェロン、シクロフォスファミドなどが用いられてきたが副作用が問題になることが多く、現在はほぼプロプラノロールに取って代わられている。IHに対するプロプラノロールの作用機序は依然不明な点が多いが、増殖期のIHに対して①血管内皮細胞の β_2 作用性受容体を直接阻害し血管収縮を起こす、②血管形成の前駆因子であるbFGFやVEGFを抑制する、③血管内皮細胞のアポトーシスを誘導する、などの作用が考えられている¹⁰⁾。

今回の結果としては、予定の内服スケジュール通り内服導入できたのは【症例1】のみであった。当患者の100mm-VASによる評価結果はやや増減しているが、眼瞼皮下病変であるため表情による見え方の変動があり評価にばらつきが出たと思われる。IHの病勢をより客観的に評価するためにエコー所見が有用である¹¹⁾という報告もあるが、対象者は乳児であることに加えて、整容的に問題になりやすい顔面病変の治療適応が多く、鎮静しない限り患児の検査中の安静保持及び有用な検査結果を得ることは困難である。MRIについても患児に同様の負担を要するため、今回は100mm-VASを使用した。主観的評価であり客観性が劣る点については形成外科専門医3名の平均点を取ることで補った。

またIHは一般に早期産児や低出生体重児でより多く生じるとされており、Goelzら¹²⁾の報告では、正出生体重児でのIH発症率が1~4%であるのに比較して、1000g以下の超低出生体重児でのIH発症率は23%にのぼるとしている。しかし発症率が高いながら早期産児や低出生体重児のIHに対するプロプラノロール内服療法についてはデータが依然少なく、一般化された治療方法は示されていない。Kadoら¹³⁾は出生体重1000g未満の児4例のIH患者についてプロプラノロールを今回我々の行なった対応と同様に0.5mg/kg/dayから開始し漸増させ、2mg/kg/dayを維持量として投与し、明らかな合併症は生じず治療効果は良好であったと報告している。今回われわれは低出生体重児における介入開始時期について、添付文書上の推奨

である修正週数45週以上、体重2kg以上に加えて、NICU退院可となった患児を一度自宅退院させ、自宅で哺乳ペースを問題なく掴めることを確認の上で再度入院とし内服導入とした。プロプラノロールの重要な合併症の一つである低血糖の予防のため、発達の未熟な低出生体重児が自宅で適正な間隔や量で哺乳できているかどうかを確認する必要がある。正出生体重児と比較しリスクの高い低出生体重児について、適切なモニタリングを行いながら安全に内服導入を行うことができた。

今回【症例3】に合併症として生じた徐脈については、 β 遮断薬である当薬剤において病歴・家族歴の聴取、及び内服前の12誘導心電図、及び内服開始後のモニター心電図など心血管系のモニタリングが推奨されている。当科では2018年以来今年度までに合計79名のIHに対してプロプラノロール内服療法(レーザー治療併用を含む)を行ってきたが、この中では明らかな徐脈を呈した症例は初めてであった。Léaute-Labrièreら¹⁴⁾はIHに対するプロプラノロール内服に関連して合併症を生じた1945人の患者について検討しており、最も多い合併症は睡眠障害、末梢冷感、興奮状態であり、徐脈は53例報告されていた。報告の中で合併症として徐脈を呈した症例はいずれも軽度であり、無症候性もしくはごく軽度の症状で、対応としてプロプラノロールの減量または中止、及び入院期間の延長を要していた。なおこれらの多くは内服開始後1週間以内に徐脈を生じていたとされる。今回

【症例3】では、1mg/kg/dayの投与量で初回内服の数時間後より徐脈傾向が見られ、無症候性ながら入眠時には心拍数50回/分という乳児としては明らかな徐脈を呈したため、安全を期して内服を中止した。この時改めて家族歴を聴取すると、親戚に心血管疾患を疑うエピソードがあったが、これまで母親は把握しておらず、入院前の問診では聴取できていなかった。また、入院前の12誘導心電図・心エコー検査でも異常はなく、導入前の除外は困難であったと考える。患児には何らかの徐脈傾向を来す素因があったものと推察されるが、入院前の検査、病歴聴取、家族歴聴取に加えて、内服開始後の適切なモニタリングが肝要であることが改めて示された。

今回、内服単独療法の検討のため、主な紹介元となるクリニックに事前に相談し、内服治療の適応と思われるIH患者についてはレーザー治療を行わずに紹介いただくよう依頼した。しかし、結果的にはレーザー治療を受け

た上で後から内服療法を依頼された症例が4例あり、うち3例は顔面、1例は手掌に生じたIHであった(図8)。初期の隆起が弱い段階では症状が軽微に見えるが、その後経過観察中に急激に隆起が強くなり、内服治療を希望する患者家族が多かった。初診時点での隆起の程度のみならず、病変部位と範囲を考慮し、同部位に恒久的な皮膚障害が残存した場合に許容できるかという点で治療介入を検討する必要があると考える。

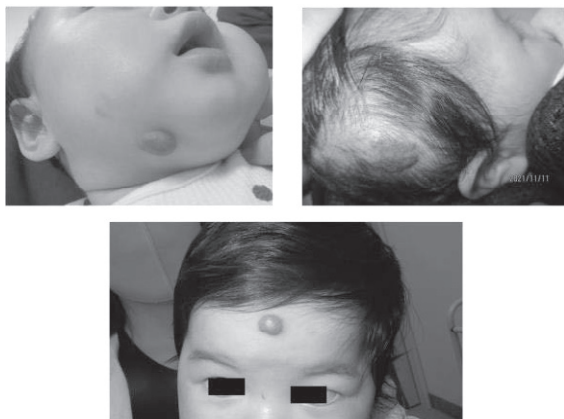


図8. レーザー治療後の紹介症例

E. 結論

IH に対してレーザー治療を併用しないプロプラノロール内服単独療法で良好な治療効果を得た。低出生体重児においては投与量を減少させて安全に使用することができ、治療経過も良好である。また適切な事前の問診や検査を行っても心血管系合併症を完全に除外することは困難であり、内服導入時の適切なモニタリングが重要であることが改めて示された。

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

未定

< 参考文献 >

- 1) Dasgupta, Roshni, and Steven J. Fishman: ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg*, 23(4):158-161, 2014.
- 2) Krowchuk, Daniel P., Ilona J. Frieden, Anthony J. Mancini, et al.: Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*, 143.1:e20183475, 2019.
- 3) Bauland, Constantijn G., Luning, et al.: Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg*, 127.4:1643-1648, 2011.
- 4) Bowers, R. E., E. A. Graham, and K. M. Tomlinson. "The natural history of the strawberry nevus." *Archives of dermatology* 82.5 (1960):667-680.
- 5) Baselga, Eulalia, et al. "Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy." *JAMA dermatology* 152.11 (2016):1239-1243.
- 6) Léauté-Labrèze, Christine, et al. "A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma." *N Engl J Med* 372 (2015):735-746.
- 7) Chinnadurai, Sivakumar, Nila A. Sathe, and Tanya Surawicz. "Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review." *Lasers in surgery and medicine* 48.3 (2016):221-233.
- 8) Hoeger, Peter H., et al. "Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group." *European journal of pediatrics* 174.7 (2015): 855-865.
- 9) Paule E. North, Milton Waner, Adam Mizeracki, Martin C. Mihm Jr.: GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*, 31:11-22, 2000.
- 10) Storch, C. H., and P. H. Hoeger: Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*, 163.2:269-274, 2010.
- 11) Chang, Lei, et al. "When to stop propranolol for infantile hemangioma." *Scientific Reports* 7.1 (2017):1-7.
- 12) Goelz, Rangmar, and Christian F. Poets. "Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants." *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 100.1 (2015):F85-F91.
- 13) Kado M, Shimizu A, Matsumura T, et al. Successful treatment of infantile hemangiomas with propranolol in low-birth-weight infants. *J Craniofac Surg*. 2017;28:789-793
- 14) Léaute-Labrèze, Christine, et al. "Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma: a systematic review." *Pediatrics* 138.4 (2016). PMID: 27688361

NICUにおける8cm PICC導入の効果—末梢ルートとの比較検討—

統括診療部小児科・診療看護師 津野崎 絹代

研究要旨：早産や低出生体重のためNICUに入院となる新生児では、経腸栄養が確立するまでの期間に輸液管理が必要不可欠である。当院では1500g以上で出生した児に対しては末梢点滴を施行しており、血管外漏出による差し替えが頻回であった。2020年度にArgyle PIカテーテルキット29G×8cm（以下8cm PICC）を導入し、挿入・固定方法を基準化し運用を開始した。導入後約1年が経過し、導入による評価として差し替え頻度、カテーテル感染の頻度、輸液期間を主に末梢点滴と比較検討した。結果、差し替え頻度は有意に減少し、輸液期間は約2日間延長していた。また、カテーテル関連感染については0件であった。輸液期間の延長については、末梢点滴では差し替えの多さから、治療予定を変更し経腸栄養の増量を行っていたことが明らかになり、8cm PICCの導入により治療計画に沿った治療を行うことが可能となったと考えられた。

（共同研究者）

濱口 陽，末永 英世，青木 幹弘

A. 研究目的

早産や低出生体重のためNICUに入院となる新生児では、経腸栄養が確立するまでの期間に輸液管理が必要不可欠である。当院では1500g以上で出生した児に対しては輸液期間や輸液内容から末梢留置針（BD Insyte-N 24GA 0.56IN；以下末梢ルート）を使用した輸液を実施していた。しかし、血管外漏出による末梢ルートの差し替え頻度が高く、それに伴い患者に苦痛を与える回数が多くなっていることが問題であった。諸外国ではすでにExtended Dwell Peripheral Intravenous Catheterとして8cmのPICC（Peripherally Inserted Central Catheter；以下PICC）が使用されており、血管外漏出による皮膚トラブルの減少や輸液ルートの再確保回数の減少、末梢輸液と比較し刺入部からの感染頻度も上昇しないことが示されている¹⁾。国内でも8cmPICCは使用されているが使用実績や導入による効果を示した文献はない。当院では2020年より8cm PICC（Argyle PIカテーテルキット29G×8cm）を導入し、挿入手順や固定方法を基準化し運用を開始した。外国と同等の効果を得ることができれば導入の効果として評価できるため当院での導入効果について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究は後ろ向き観察研究で実施した。調査期間を2019年4月～2021年5月（8cm PICC群で導入後の方法統一のため未使用期間が1ヶ月あったため）とした。感染症や先天異常に伴う要因の除外のため、入院当日に母子同室を行わずにNICU入院した児を対象とした。また他院からの新生児搬送症例、NICU入院中の感染症や動脈管開存症の治療のために輸液を行った症例を除外した。

末梢輸液群と8cm PICC群で輸液期間、差し替えの頻度、刺入部感染、輸液開始後の低血糖、高Na血症の有無について比較検討をおこなった。低血糖、高Na血症については、治療介入が行われていた場合を対象とした。

母体情報、患者背景輸液に関する患者データについて単変量解析をおこなった。単変量解析は、カテゴリー変数にフィッシャー正確検定、連続変数にt検定（正規分布）とMann-Whitney U検定（非正規分布）を行い、3つ以上変数がある場合は、ボンフェローニ補正を行った。多変量解析は、重回帰分析を使用し、アウトカムを①輸液期間、②刺し替えの頻度、抜去理由とし、説明変数に末梢 or 8cm PICC、母体情報、患者背景を入れ、交絡因子の影響を均一にした。統計解析にはR version 4.0.5 (Shake and Throw)を使用し、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。本研究は院内の倫理委員会の承認を受け実施した。

（承認番号：2021022）

C. 研究結果

調査対象となったのは、末梢輸液群 54 症例、8 cm PICC 群 52 症例であった。図 1 に選定過程について示す。8cmPICC 群では手順統一のための期間やカテーテルを使用せず末梢ルートを使用した症例が 23 症例であった。NICU 以外の病棟からの転入が末梢ルート群 16 症例、8 cm PICC 群 14 症例、他院からの転院がそれぞれ 29 症例、22 症例であった。

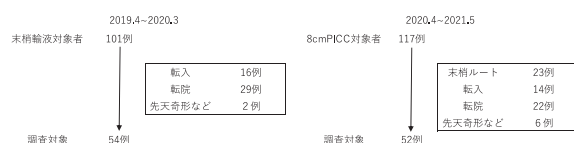


図 1. 調査対象

患者背景について表 1 に示す。

表 1. 患者背景

	末梢 n=54	8cmPICC n=52	Pvalue(<0.05)
在胎週数,mean (週) ±SD	34.9 ± 2.1	34.5 ± 1.9	0.37
出生体重,mean (g) ±SD	2141 ± 496.5	2050 ± 313.5	0.59
出生身長,mean (cm) ±SD	44.2 ± 3.1	44.2 ± 2.1	0.56
SGA(例)	7	8	0.78
性別			0.69
男児	33	29	
女児	21	23	
母体年齢,mean ±SD	31.7 ± 4.8	31.5 ± 6.3	0.72
母体GDM (例)	6	5	0.74
母体HDP (例)	6	6	1.05

在胎週数や性別、体格では両群に有意差を認めず、母体年齢や母体背景についても両群間の差はない結果であった。図 2 に在胎週数を示す。両群ともに 32 週から 35 週が多かった。

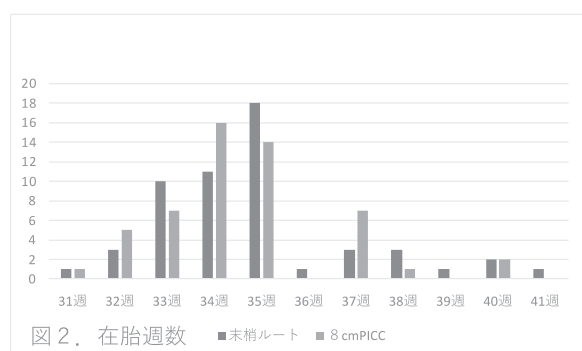


図 2. 在胎週数 ■ 末梢ルート ■ 8 cmPICC

輸液期間や輸液の終了理由など 2 群間の比較について表 2 に示す。

表 2. 2 群間比較結果

	末梢 n=54	8cmPICC n=52	Pvalue(<0.05)
輸液期間 ±SD	6.6 ± 2.2	8.5 ± 2.8	<0.05*
抜去理由			<0.05*
終了		33	47
血管外漏出		17	3
その他		1	2
1日2回以上の差替え	3	0	0.243
輸液期間内の差替え回数	1.3	0.1	<0.05*
輸液中の低血糖症例数	7	7	0.947
刺入部感染	0	1 疑い	1
高Na血症	0	0	—

輸液期間は末梢ルート群で平均 6.6 日、8cmPICC 群で平均 8.5 日であり 8cmPICC で約 2 日間の延長を認めた。抜去理由では末梢ルート群で血管外漏出が多く、8cmPICC 群では終了が多い結果となり有意差を認めた。1 日 2 回以上の差し替えでは末梢ルート群のみ 3 症例であったが検定結果では両群の差を認めない結果であった。輸液期間内の差し替え回数では末梢ルート群で 1.3 回、8cmPICC 群で 0.1 回であり 8cmPICC 群で有意に減少していた。輸液期間中の治療介入を有する低血糖は両群ともに 7 症例であり、輸液量または経腸栄養の増量のみで対応していた。8 cm PICC 群では 1 症例カテーテル感染を疑う症例があったが、カテーテルの抜去のみで抗菌薬治療は必要としていなかった。また、カテーテルの培養の提出もないが、感染を疑い抜去した症例として提示した。高 Na については 8 cm PICC 群では閉塞予防としてヘパリン Na を添加しているが、治療介入を要する症例は 0 例であった。

2 群間比較で有意差を認めた輸液期間については患者背景の影響を考え、重回帰分析をおこなった。重回帰分析にはルートの種類（末梢輸液・8cmPICC）、入院日齢、性別、在胎週数、出生体重・身長、SGA の有無、入院時間帯、母体年齢、母体 GDM の有無、母体 HDP の有無、刺入部感染を変数として使用した。表 3 に輸液期間についての結果を示す。背景因子を調整した結果、輸液期間とルートの種類には関連を認めた。

表 3. 輸液期間の重回帰分析結果

	t value	Pr (> t)	CL	
			2.5%	97.5%
Intercept	3.032	0.003	9.631	44.831
ルートの種類	3.467	0.001	0.815	2.935
入院日齢	0.122	0.904	-0.623	0.692
性別	0.340	0.735	-0.851	1.209
在胎週数	-2.774	0.007	-1.053	-0.181
出生体重	0.317	0.752	-0.002	0.003
出生身長	0.037	0.970	-0.444	0.461
SGAの有無	1.304	0.196	-0.619	3.079
入院の勤務帯	-1.101	0.274	-0.714	0.200
母体年齢	-0.486	0.629	-0.126	0.076
母体GDMの有	-0.417	0.678	-2.028	1.317
母体HDPの有	0.094	0.925	-1.697	1.868
刺入部	0.799	0.427	-0.563	1.338
刺入部感染	-0.296	0.768	-5.543	4.087

輸液期間について図 2 に示す。8 cm PICC では最長 15 日間の輸液期間があったが、長期に輸液を行っていた症例でも差し替えなく治療期間の輸液を終了することができていた。

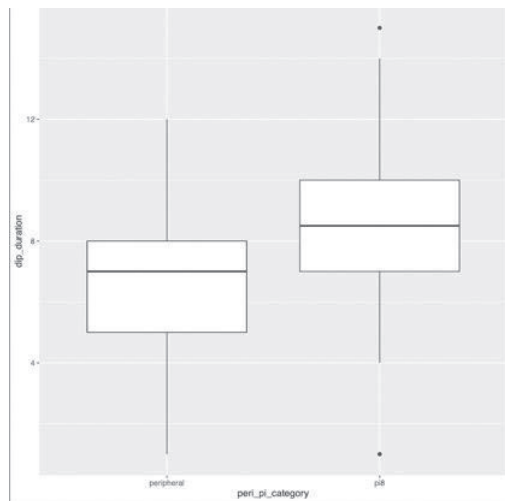


図 3. 輸液期間

D. 考察

本研究では末梢輸液と 8cmPICC の比較であるが、先行研究と同様の結果を示すことができた。8 cmPICC ではカテーテルの使用に伴い、カテーテル関連感染症の増加や、低血糖時の遷延が懸念されていたが本研究で対象とした症例では認めていなかった。また、末梢ルート群では差し替えの回数が多く、輸液終了の数日前であれば血管外漏出となったタイミングで哺乳量を増量し、輸液を終了抜去していた。定期的な哺乳量の変更以外に予定外の変

更がされており治療計画通りの治療から外れていた症例を 17 例認めていた。8cm PICC の導入により血管外漏出による終了は減少していることから、治療計画に沿った治療を完了できていると考えられる。8cmPICC 群では導入直後に挿入方法や固定方法の統一ができず、使用を中断した期間が 1 か月間あるため、調査期間を延長したが症例数には大きな差がなく、対象となる症例も 1500g 以上であるため結果への影響は少ないと考える。調査結果から週数に関連せず、脂肪製剤や鎮静によりダブルルートを必要とする症例以外では 8cmPICC の使用は有用と思われた。先行研究では末梢ルートと比較し PICC ではカテーテル感染が増加していたが、8 cm PICC ではカテーテル感染を認めていなかった。本研究でも先行研究と同様に末梢ルートと比較しカテーテル関連感染の増加はなく、新たに導入した施設であってもカテーテル感染を増加させることなく使用できるデバイスであると考えられる。また、今年度は導入した年度であったため、刺入部の固定については末梢点滴と同様にシーネを使用した固定としていた。本研究の結果をもとに、固定方法の見直しを行い、固定による児の可動制限を軽減できるのではないかと考えられる。今年度は転入や転院の症例を今回は除外しているが、実際には使用しているため今後は転入などの症例も含めカテーテル関連感染が増加するのかについて調査を行いたいと思う。

E. 結論

8 cmPICC の使用は輸液期間中の差し替え回数の減少させることが明らかとなった。脂肪製剤や鎮静薬の投与によりダブルルートが必要な児以外の輸液ルートとして 8 cm PICC は有用である。

F. 研究発表

1) 論文発表

(1) 日本新生児成育医学会投稿準備中

2) 学会発表

(1) 第 66 回日本新生児成育医学会学術集会
発表予定

<参考文献>

- Kimberlee B. Chenoweth, Jia-Wen Guo, et al. The Extended Dwell Peripheral Intravenous Catheter Is an Alternative Method of NICU Intravenous Access.

- Advances in Neonatal Care, 2018 Aug;
18(4):295-301.
- 2) Mountcastle K. An Ounce of Prevention:
Decreasing Painful Interventions in the
NICU. Neonatal Netw. 2010 Nov-Dec;
29(6):353-8.
 - 3) Abdulkader HM, Freer Y, Garry EM,
Fleetwood-Walker SM, McIntosh N.
Prematurity and neonatal noxious events
exert lasting effects on infant pain
behavior. Early Hum Dev. 2008 Jun;
84(6):351-5.
 - 4) Emma G. Duerden, Ruth E. Grunau, Ting
Guo, et al. Early Procedural Pain Is
Associated with Regionally- Specific
Alterations in Thalamic Development in
Preterm Neonates. The Journal of
Neuroscience, 2018 Jan; 38(4):878-886

妊娠糖尿病母体より出生した児の新生児低血糖のリスク因子に関する研究

産婦人科・医師 倉田 奈央

研究要旨: 妊娠糖尿病母体から生まれた新生児の低血糖は、母体の血糖管理不良状態と関連し、発症率が増加すると報告されている。本研究は、後方視的観察研究として、妊娠糖尿病の妊婦を対象とし、妊娠糖尿病母体から出生した新生児の代表的合併症である新生児低血糖の頻度と発症関連因子を検討することを目的とした。

(共同研究者)

菅 幸恵, 福岡 操, 清水 彩理,
古賀 恵, 杉見 創, 山口 純子,
福田 雅史, 山下 洋, 安日 一郎

A. 研究目的

妊娠糖尿病 (Gestational diabetes mellitus; 以下 GDM) は妊娠中にはじめて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常であると定義される。妊娠中はインスリン拮抗ホルモンの産生に伴うインスリン抵抗性の上昇により、母体の血糖値が上昇する。GDM は、母体の過剰なインスリン抵抗性の発現とそれに対する相対的なインスリン分泌不全によって発症する。GDM の治療の基本は食事療法であるが、食事療法のみで血糖管理不良の場合は、インスリン治療を行う。GDM 母体の血糖管理不良状態が、4000g を超える巨大児や過体重児、妊娠高血圧症候群 (HDP)、帝王切開率の上昇などの産科合併症を増加させる。さらに、母体高血糖は新生児低血糖、新生児呼吸障害、低カルシウム血症などの新生児合併症と関連している。なかでも新生児低血糖は、重度の場合、痙攣、チアノーゼ、無呼吸発作などを起こし、神経学的後遺症に直結するため、分娩後の急性期管理として最も重要である。インスリン治療の有無と新生児低血糖の発症は関連がないとされる報告もある¹⁾が、GDM における新生児低血糖の発症要因については報告が少ない。

本研究は、後方視的観察研究として、GDM 妊婦を対象として、妊娠糖尿病母体から出生した新生児 (Infants of Gestational diabetic mothers; 以下 IGDM) の代表的合併症である新生児低血糖の発症関連因子を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2015 年 1 月 1 日～2020 年 12 月 31 日までの 6 年間で、当院で妊娠分娩管理をおこなった GDM 母体を対象とし、診療録より以下の臨床情報を抽出した。Exclusion criteria は、多胎、37 週未満の早産、死産、先天奇形とした。

- ① 母体臨床背景：年齢、非妊時 body mass index (BMI)、経産回数、既往 GDM の有無、糖尿病家族歴
- ② GDM 治療因子：GDM 診断週数、インスリン療法、インスリン投与量、分娩前 HbA1c 値、分娩時インスリン使用の有無、妊娠中母体体重増加
- ③ 周産期結果因子：分娩週数、分娩方法 (選択的帝王切開、緊急帝王切開、経膈分娩)、HDP の発症、出生体重、3,500g 以上、4,000g 以上、児性別、アプガースコア、臍帯動脈血 pH、NICU 入院の有無、新生児低血糖、高ビリルビン血症、新生児呼吸障害

新生児低血糖は 40 mg/dl 以下、高ビリルビン血症は光線療法を要したものの、新生児呼吸障害は酸素放流以上の処置を要したものと定義した。

主要評価項目は、GDM 母体から出生した児の新生児低血糖の発症とし、その発症関連因子を検討した。新生児低血糖発症群と非発症群で、種々の因子を比較した。連続変数の比較には student T test、カテゴリー変数の比較にはカイ 2 乗検定を用いた。単変量解析で新生児低血糖発症との関連因子候補 ($p < 0.1$) について多変量ロジスティック回帰分析を用いてその独立関連性を検討した。交絡因子には、単変量解析で $p < 0.1$ となった因子に加え、論理的に関連すると考えられる因子を選択した。

C. 研究結果

対象 IGDM 症例は、474 例であった。そのうち、52 例（11%）に新生児低血糖を認め（低血糖群）、残る 422 例（89%）には低血糖を認めなかった（非低血糖群）。

対象患者の患者背景を表 1 に示す。低血糖群、非低血糖群の分娩時年齢は平均値でそれぞれ 35.0 歳、34.2 歳、経産婦は 65.4%、59.0%、非妊時 BMI は 25.3、24.1 であり、両群間で有意差を認めなかった。GDM およびインスリン治療の関連項目としては、低血糖群において妊娠中インスリン治療が多い傾向にあった以外は、両群間で差は認めなかった。

新生児背景を表 2 に示す。分娩週数は低血糖群で 38.9 週、非低血糖群で 39.3 週と低血糖群で有意に早い週数であった。性別、出生体重、新生児低血糖以外の合併症、NICU 入院については両群で差を認めなかった。低血糖を認めた 52 例のうち、最低血糖値の平均値は 33.0mg/dl で、診断日は平均で生後 1.5 日であった。

さらに、多変量ロジスティック回帰分析を用い、新生児低血糖の発症関連因子を検討した。交絡因子は経産婦、非妊時 BMI、分娩時年齢、GDM 診断週数、妊娠中体重増加、インスリン療法、分娩前 HbA1c 値、HDP、分娩週数、分娩方法、出生体重、児性別、臍帯血液ガス pH<7.2

とした。結果として、分娩週数のみが独立した発症関連因子であった（OR=0.614, 95%CI 0.42-0.89, p=0.009；分娩週数 1 週進行あたりの発症）。

正期産は、児の合併症リスクによって早期正期産（37 週 0 日-38 週 6 日）、満期正期産（39 週 0 日-40 週 6 日）、後期正期産（41 週 0 日-41 週 6 日）と分類されるようになった。新生児低血糖の発症に関する多変量ロジスティック解析を、分娩週数（連続変数）から早期正期産群とそれ以降（カテゴリー変数）置き換えて検討した結果では、早期正期産児における新生児低血糖の発症オッズ比は 2.02（95%CI, 0.032-0.676, p=0.0031）であった。

早期正期産で分娩となる原因として、既往帝王切開症例で、39 週未満での破水や陣痛発来の影響が関連しているかについても検討したが、有意な関連は認めなかった。

さらに、血糖コントロール良好な食事療法のみで管理した症例に絞って、新生児低血糖を発症した要因を検討した結果でも、分娩週数のみが独立関連因子であった。また、食事療法群のみで管理可能であった軽症例においても、低血糖発症は早期正期産期で有意に高かった。（95%CI, 1.03-5.81, p=0.042）。

表 1. 母体背景

	全体 (n=474)	低血糖群 (n=52) 11%	非低血糖群 (n=422) 89%	p 値
分娩時年齢	34.2±4.8	35.0±4.5	34.2±4.8	0.20
経産婦	284 (59.8%)	34 (65.4%)	249 (59.0%)	0.37
非妊時 BMI	24.2±5.2	25.3±5.4	24.1±5.2	0.102
糖尿病家族歴	233 (49.2%)	27 (51.9%)	206 (48.8%)	0.73
妊娠中体重増加	7.8±5.3	8.2±4.5	7.8±5.4	0.55
インスリン療法	204 (43.0%)	29 (55.8%)	175 (41.5%)	0.051
分娩時インスリン投与	165 (34.8%)	17 (32.7%)	148 (35.1%)	0.73
インスリン開始週数	28.6±4.2	27.7±4.6	28.7±4.2	0.21
GDM 診断週数	23.6±6.2	22.4±5.5	23.7±6.3	0.16
分娩前 HbA1c 値	5.5±0.3	5.6±0.4	5.6±0.2	0.78
HDP	43 (9.5%)	6 (11.5%)	37 (8.8%)	0.53
分娩方法 帝王切開	127 (26.8%)	17 (32.7%)	110 (26.0%)	0.31

表 2. 新生児背景

	全体 (n=474)	低血糖群 (n=52)	低血糖無群 (n=422)	p 値
分娩週数	39.3±1.0	38.9±0.9	39.3±1.0	0.0033
男児	219 (46.2%)	24 (46.2%)	195 (46.2%)	0.99
出生体重	3064±382.4	3057±363.5	3065±385.1	0.89
3,500g 以上	57 (12.0%)	4 (7.7%)	53 (12.6%)	0.28
4,000g 以上	5 (1.1%)	0	5 (1.2%)	0.28
pH<7.2	39 (8.2%)	3 (5.8%)	36 (8.5%)	0.47
呼吸障害	10 (2.1%)	2 (3.8%)	8 (1.9%)	0.40
高ビリルビン血症	46 (9.7%)	6 (11.5%)	40 (9.5%)	0.64
NICU 入院	52 (11.0%)	9 (17.3%)	43 (10.2%)	0.14

D. 考察

本研究では正期産期に出生した IGDM 症例を対象とし、新生児低血糖の発症頻度について後方視的検討をおこなった。新生児低血糖の発症頻度は 11.0%であった。今回の検討では、分娩週数のみが IGDM における新生児低血糖の独立関連因子であった。

2018 年のオランダ Daphane らの報告によると、GDM 母体から出生した正期産児の新生児低血糖発症率は軽度 (47mg/dl 以下) および重度 (36mg/dl 以下) でそれぞれ 33.4%、20.2%であった¹⁾。今回の我々の検討結果は 3 分の 1 にすぎなかった。日本での糖代謝異常妊娠における 2003～2009 年の全国調査では、新生児低血糖の発症頻度は 13.0%と報告²⁾されている。これには IGDM だけでなく、より重症な糖尿病合併妊娠から生まれた新生児も含まれた検討であり、今回の我々の報告は、日本における 1 施設の IGDM の新生児低血糖の発症頻度を明らかにした。

GDM に関わらず早期正期産児では、満期正期産児と比較して呼吸障害や低血糖のために NICU 入院率が高いことはすでに報告されている³⁾。当院では他院からの紹介例で、食事療法のみで管理可能な肥満のない低リスク症例では、開業医への逆紹介を基本としている。開業医では選択的帝王切開を早期正期産期で行う施設が少なくない。今回の結果より、他院において、早期正期産での予定帝王切開を回避することが低血糖のリスクを減少させるという観点から重要であることが示唆された。

今回の検討では、早期正期産で分娩となった症例のリスク因子は抽出できなかった。結果として早期正期産で分娩になった症例においては、低血糖に注意する必要がある。

E. 結論

GDM 妊婦の正期産における新生児低血糖の発症頻度は、11.0%であった。新生児低血糖には、分娩週数が有意に関連していた。

F. 研究発表

1) 論文発表

(1) なし

2) 学会発表

(1) なし

<参考文献>

- 1) Voormolen DN, de Wit L, van Rijn BB, et al. Neonatal Hypoglycemia Following Diet-Controlled and Insulin-Treated Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2018;41(7):1385-1390.
- 2) 杉山 隆：糖代謝異常妊娠全国調査（日本糖尿病・妊娠学会）2003-2009 年
- 3) Mally PV, Agathis NT, Bailey SM et al. : Early term infants are at increased risk of requiring neonatal intensive care. World J Pediatr. 2016;12:76-81

Spiral Flow Tube を用いた生理食塩水後押しによるアーチファクト低減効果の検討

診療放射線部・診療放射線技師 出水 和彦

研究要旨：造影 CT 検査において、上肢静脈から注入された造影剤は、上肢静脈から鎖骨下静脈（Subclavian Vein：以下 SV）を経由し上大静脈（Superior Vena Cava：以下 SVC）を経て心臓へ流入し、全身へ送られる。その際、心臓に到達する前の SV や SVC に残存した高濃度造影剤によって周囲の黒抜けや線状のアーチファクトが発生し、診断能を低下させる要因となる。しかし、SV や SVC から発生するアーチファクトは、造影剤注入直後に生理食塩水で後押しすることによって低減することが報告されている¹⁾。本研究では、従来使用していた Dual Extension Tube を新たに Spiral Flow Tube へ変更し、造影剤注入後に造影剤と生理食塩水を混合注入してから生理食塩水を後押しすることによりアーチファクト低減効果について検討をおこなった。従来の Dual Extension Tube を使用した 30 症例と Spiral Flow Tube を使用した 30 症例の SV と SVC の CT 値を測定し、評価をおこなった。SV の CT 値は、有意差を認めなかったが、SVC では有意差を認め、さらに、Spiral Flow Tube を使用した症例では造影剤の濃度ムラが少なかった。これは、従来のチューブで問題であった比重の異なる生理食塩水が造影剤を追い抜くことを抑制でき、よりコンパートメントに造影剤を押し出すことが可能となったためである。したがって、大動脈疾患を対象とした胸部造影 CT 検査において、Spiral Flow Tube の使用は有用と言える。今後、頭頸部領域や体幹部領域での CT Angiography (CTA) 検査において動脈の高い CT 値を確保しつつ血管再現性を確保するために、造影剤の注入方法や造影検査時の両上肢の挙上体位の検討を続けていく。

（共同研究者）

吉田 淳一，秋田 智和，南出 哲也，
酒本 司，藤本 俊史。

A. 研究目的

造影 CT 検査は大動脈解離の診断において感度特異度ともに 100 %との報告があり、信頼度の高い非侵襲的検査法である²⁾。さらには、客観的に全大動脈を評価できること、緊急に対応して短時間で検査可能であることから、大動脈解離の診断に必要な検査法といえる。大動脈解離のなかでもスタンフォード A 型解離は、緊急手術を要する大動脈疾患であり、通常、造影 CT 検査や経食道超音波にて診断がなされる。造影 CT 検査においては、上肢静脈に造影剤注入ルートを確認し、造影剤は上肢静脈から鎖骨下静脈

（Subclavian Vein：以下 SV）を経由し、上大静脈（Superior Vena Cava：以下 SVC）を経て心臓へ流入し、全身へ送られる。その際、心臓に到達する前の SV や SVC に残存した高濃度造影剤によって周囲の黒抜け（ダークバンドアーチファクト）や線状アーチファクトが発生し、診断能を低下させる要因とな

る。しかし、SV や SVC からのアーチファクトは、造影剤を注入した後、生理食塩水を後押しすることにより低減する¹⁾。このため、造影剤注入直後に生理食塩水の後押しをおこなうことによって、SV や SVC からのアーチファクトを低減する手法がとられている。従来使用していた Dual Extension Tube (Fig. 1) では、比重の異なる生理食塩水が造影剤を追い抜くことが問題であったため、今回新たに Spiral Flow Tube を導入した。Spiral Flow Tube はチューブ内にらせん流を発生させることで、生理食塩水と造影剤を十分に攪拌できる特徴があり (Fig. 2)、よりコンパートメントに造影剤を押し出すことが可能である。造影剤注入後の生理食塩水の後押しにおいて、らせん流により造影剤の運搬効率が向上し、造影効果が向上したとの報告もある^{1,3)}。この Spiral Flow Tube を使用し、生理食塩水を造影剤注入後に後押しすることにより SV や SVC に残存する造影剤が減少し、アーチファクトを低減できると考えられる。本検討では、Spiral Flow Tube を用いて生理食塩水を後押しすることによるアーチファクト低減効果について検討をおこなった。

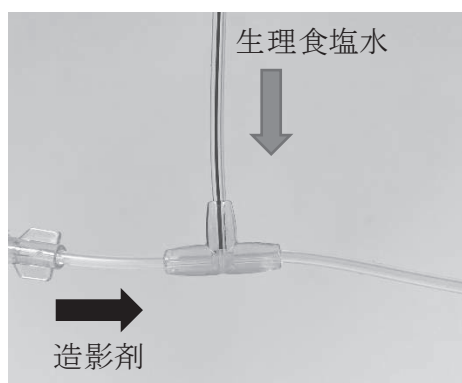


Fig.1 Extension Tube の造影剤と生理食塩水の合流部画像

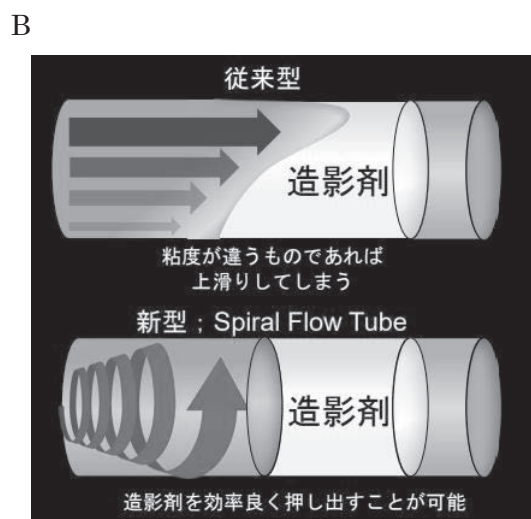
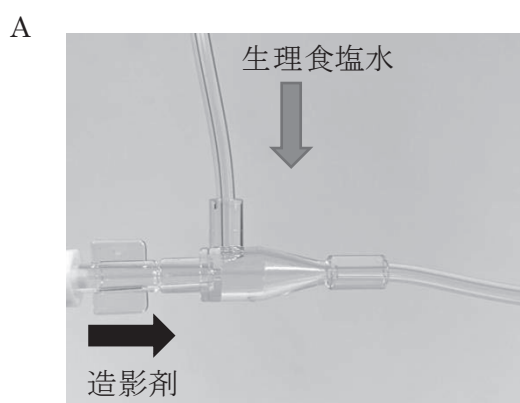


Fig. 2

A: Spiral Flow Tube の造影剤と生理食塩水の合流部画像
B: 各チューブの生理食塩水後押しによる効果の違い

B. 研究方法

B-1. ファントムによる Dual Extension Tube と Spiral Flow Tube の後押し効果の比較

Dual Extension Tube と Spiral Flow Tube での生理食塩水後押し効果を比較するために造影剤注入後に造影剤と生理食塩水を混合注入してから生理食塩水による後押しした際のチューブ内の撮影をおこなった。

B-2. 研究対象

研究対象は、2019 年 1 月 1 日から西暦 2021 年 12 月 31 日までに長崎医療センター第 1CT 室にて、大動脈解離疑いで造影 CT 検査をおこなった患者で、検査時に造影剤注入後に造影剤と生理食塩水を混合注入してから生理食塩水による後押し (Fig. 3) を実施した患者それぞれ 30 症例を対象とした。また、対象除外基準として、大動脈解離疑い症例ではあるが、他の検査目的で検査をおこない、生理食塩水後押しを実施していない患者、血管が細く造影剤注入不良の患者、造影剤が検査途中で漏れた患者、上肢静脈の狭窄などにより、注入した造影剤がうっ滞し、側副路へ迷入を生じた患者とした。



Fig. 3 造影剤注入の設定条件

B-3. 評価方法

Dual Extension Tube および Spiral Flow Tube で造影 CT 検査を行った患者の CT 画像を使用し、SV および SVC に残存する造影剤の CT 値 (Hounsfield Unit 以下: HU) を比較した。統計学的解析手法に関して、Dual Extension Tube と Spiral Flow Tube の 2 群を、有意水準を 5% とし Wilcoxon の順位和検定をおこなった。

C. 研究結果

C-1. ファントムによる Dual Extension Tube と Spiral Flow Tube の比較

造影剤注入後に造影剤と生理食塩水を混合注入してから生理食塩水による後押しをおこなった際の CT 画像を Fig. 4 に示す。A の Dual Extension Tube を使用した場合は、造影剤が残存していたが、B の Spiral Flow Tube を使用した場合は造影剤の残存が少なく、生理食塩水後押し効果が向上していることが分かる。

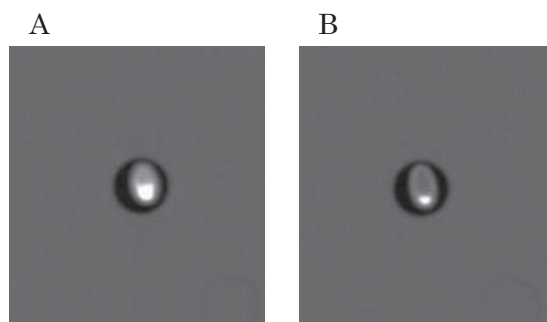


Fig. 4 2 種類のチューブでの生理食塩水後押し効果の比較

A : Dual Extension Tube
B : Spiral Flow Tube

C-2. SV の CT 値

対象 2 群 SV の CT 値を縦軸に示し比較すると、Dual Extension Tube の平均 CT 値は 2388 ± 172 HU, Spiral Flow Tube は 2135 ± 139 HU であり、 p 値 = 0.000379 で有意差を認めた (Fig. 5)。

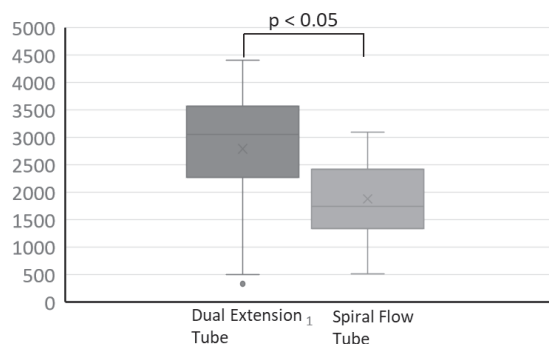


Fig. 5 SV での Dual Extension Tube と Spiral Flow Tube の CT 値 (HU) の比較

C-3. SVC の CT 値 (HU)

対象 2 群 SVC の CT 値を縦軸に示し比較すると、Dual Extension Tube の平均 CT 値は 909 ± 87 HU, Spiral Flow Tube は 563 ± 32 HU であり、 p 値 = 0.000489 で有意差を認めた

(Fig. 6)。また、視覚的に Dual Extension Tube と比較し、Spiral Flow Tube では SVC での濃度ムラが少なかった (Fig. 7)。

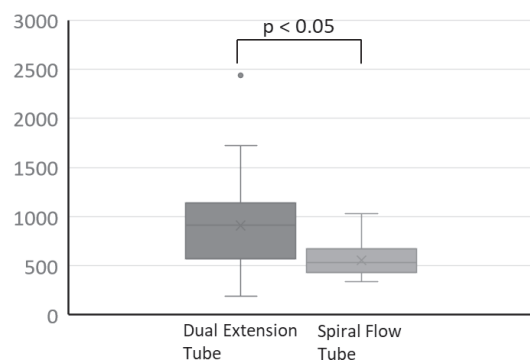


Fig. 6 SVC での Dual Extension Tube と Spiral Flow Tube の CT 値 (HU) の比較

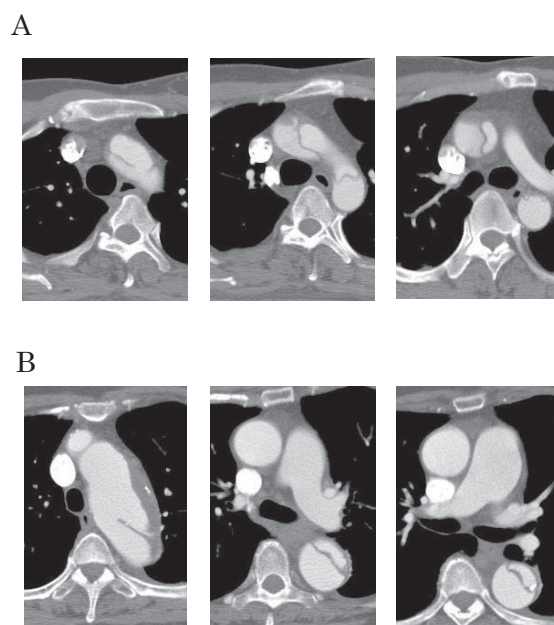


Fig. 7 2 種類チューブの SVC での濃度ムラ

A : Dual Extension Tube

B : Spiral Flow Tube

D. 考察

本研究では、従来の Dual Extension Tube を Spiral Flow Tube へ変更し、生理食塩水を後押しすることによるアーチファクト低減効果について検討をおこなった。

ファントム実験での Dual Extension Tube と Spiral Flow Tube の後押し効果の画像を比較すると、Dual Extension Tube は生理食塩水後押し後でも造影剤が残存していたが、Spiral Flow Tube ではほとんど造影剤の残存がなかった。Spiral Flow Tube は Fig. 2 に示したように造影剤と生理食塩水の合流部が特徴的な形状となっており、Dual Extension Tube に比べて生理食塩水と造影剤を十分に攪拌させることができたと考えられる。

SV と SVC それぞれの部位での CT 値は、Dual Extension Tube と Spiral Flow Tube を比較すると、SV は p 値=0.000379、SVC は p 値=0.000489 となり CT 値差に有意差を認めた。これは、従来の Dual Extension Tube ではチューブ内において粘度や比重が低い生理食塩水の方が流れやすく、チューブ内に残存する造影剤を完全に押しきれなかったが、Spiral Flow Tube を使用すると比重の異なる生理食塩水を追い抜くことを抑制し、コンパートメントに押し出すことが可能になったためであると考えられる。また、Spiral Flow Tube を使用することで Dual Extension Tube より CT 値の SD も低く抑えられていることから、身長や体重、穿刺部位等による要因を低減することができると考えられる。

SVC では視覚的に Dual Extension Tube と比較し、Spiral Flow Tube では濃度ムラが少なかった。先行研究から、生理食塩水による後押しをおこなわないと、SV や SVC に造影剤が約 10~20mL 残留することが明らかになっている⁵⁾。造影剤注入後に造影剤と生理食塩水を混合注入してから生理食塩水を後押ししたことで、造影剤と生理食塩水の粘度や比重の差を小さくし、デッドスペースである SV や SVC に残存する造影剤を効率的に生理食塩水後押しすることができたため、濃度ムラが少なくなったと考察する。さらに、Spiral Flow Tube を用いて生理食塩水による後押しをすることで、残存造影剤を効果的に減少させるため造影剤低減が期待される。

本研究での研究の限界点として、Spiral Flow Tube を使用することにより SVC の CT 値が低下し、その結果アーチファクトの低減が確認できたものの、診断能へ与える影響につ

いて評価がおこなえなかった点が挙げられる。大動脈解離のなかでも Stanford A 型解離は緊急手術を要する大動脈疾患であり、上行大動脈に解離がため SVC へ流入する造影剤によるアーチファクトの影響を受けやすい。実際に救急時造影 CT 画像を診断する医師は放射線診断医から研修医まで多岐にわたる。決して見逃してはならない疾患であることから、最良の画像を提供する事が必要である。

先行研究ではある一定の造影剤注入後に注入速度を少しずつ下げ、その分、生理食塩水の注入速度を上げていく台形クロス注入法で効率のよい生理食塩水後押し効果が得られたと報告されているため、注入法を変えた比較もおこないたい。また、この Spiral Flow Tube を用いることで動脈の造影効果が向上したとの報告もあるが⁴⁾、今回は大動脈の CT 値測定までは行っていないため、今後の課題として、頭頸部領域や体幹部領域での CT Angiography (CTA) 検査において、Spiral Flow Tube を使用することで効率的に造影剤を注入することが出来れば、造影剤の減量が可能であると考えられるため今後も検討していきたい。

E. 結論

Spiral Flow Tube を使用し、造影剤注入後に造影剤と生理食塩水を混合注入してから生理食塩水を後押しすることにより、SVC の残存造影剤が減少し、アーチファクトの低減に有効であった。

F. 研究発表

1) 論文発表

(1) なし

2) 学会発表

- (1) 令和 4 年度九州国立病院機構西九州地区研修会予定
- (2) 令和 4 年度九州国立病院機構診療放射線技師会学術大会予定

<参考文献>

- 1) 中川潤一: 台形クロス注入法と Spiral Flow Tube を用いた生理食塩水の後押し効果の検討. Rad Fan 2016;14(6):46-51.
- 2) 阿部英治, 堀雄三, 湧川佳幸, 浅野智重, 山田昭, 祁内博行, 山下正憲, 永富裕文, 藤木稔: 胸部大動脈解離に伴った一過性虚血発作で大動脈弓・頸部 MRA 現画像が有用であった 2 例, 脳卒中 2016;38:92-97.

- 3) M. Kidoh, T. Nakaura, K. Awai, K. Yuba, T. Kobayashi, Y. K. Park, T. Yagi, Y. Yamashita: Novel connecting tube for saline chaser in contrast enhanced CT: the effect of spiral flow of saline on contrast enhancement, European Society of Radiology.
- 4) 富澤信夫, 早川弥生, 稲生信一, 能城毅, 植村聡, 中村淳: 冠動脈 CT 血管造影における生理食塩水フラッシュのためのスパイラルフローチューブ-初期使用経験, Int J of Radiology, 2016, March 3(1), 90-94.
- 5) 最所誉: Time Enhancement Curve の基礎-検査的に最適な TEC を考える, 第 11 回九州 CT 研究会.

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 岩永 真悟

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2021年10月までの登録症例は男性22例、女性11例、小児4例、成人29例。年齢は小児1歳から3歳、成人は23歳から101歳（平均61歳）。肺炎球菌31株の主要な莢膜血清型は12F型が4株であり、19A型、10A型、20型、15A型はそれぞれ3株であった。ワクチンカバー率はPCV7が7%、PCV13は19%、PPSV23は58%であり、低下傾向であった。劇症型溶血性連鎖球菌感染症（STSS）とは、β溶血を示す連鎖球菌を原因とし、突発的に発症して急激に進行する敗血症性ショック状態である。STSSについて2016年9月から2021年10月までに当院で診断された18症例を対象として検討した。STSSの死亡率は18例中8例で44%であり高率であった。G群溶連菌において病原因子として知られるM蛋白をコードするemm遺伝子をみると、多様な遺伝子型がみられるもののstG2078型と重症化との関連が有意であった。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 江島 遥

臨床検査技師 山口 大輔

臨床検査技師 平山 和登

臨床検査技師 高木 麻里

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。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	2021
IPD	33	5	5	8	6	3	4	2
侵襲性肺炎球菌								
STSS	18	-	2	3	5	0	3	5
劇症型溶血性連鎖球菌								
IHD	3	-	0	0	1	0	0	2
侵襲性インフルエンザ桿菌								
IMD	0	-	0	0	0	0	0	0
侵襲性髄膜炎菌								

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2021年10月までに当院で診断された33症例を対象とした。また、STSS、IHD、IMDについては2016年9月から2021年10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22例、女性11例、小児4例、成人29例であった。年齢は、小児1歳から3歳、成人は23歳から101歳（平均69歳）。ワクチン接種は6例であり小児の3例はPCV13、成人の3例はPPSV23の接種があり、27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10例、髄膜炎6例であった（表2-1 表2-2）。

表 2-1. IPD 症例のまとめ①

年齢 (平均)	61例	(1-101)
(<5歳)	4例	(12%)
(>65歳)	22例	(67%)
男性	22例	(67%)
ワクチン接種歴	6例	(18%)
病型		
肺炎+菌血症	17例	(52%)
菌血症	10例	(30%)
髄膜炎+菌血症	6例	(18%)
基礎疾患		
免疫不全	14例	(42%)
転帰		
死亡	3例	(9%)

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	菌膜血清型	基礎疾患	転帰
1	2015.2	74	あり(PPSV23)	23A		生存
2	2015.6	74	なし	23F	DM 慢性腎不全	生存
3	2015.7	1	なし	19A		生存
4	2015.1	78	なし	19A	DM 気管支喘息	生存
5	2015.12	78	なし	6C	パーキンソン病	生存
6	2016.4	75	なし	10A	腎臓癌術前	生存
7	2016.4	81	なし	23F	前立腺癌	生存
8	2016.4	71	なし	7C	慢性心不全	生存
9	2016.5	58	なし	10A	濾過性リンパ腫	生存
10	2016.6	74	なし	19A	自己免疫性肺炎	生存
11	2017.2	76	あり(PPSV23)	3	慢性腎臓病	生存
12	2017.4	23	なし	12F	-	生存
13	2017.4	76	なし	20	-	生存
14	2017.4	36	なし	11A/E	-	生存
15	2017.5	79	なし	15A	肺癌	生存
16	2017.8	76	なし	16F	前立腺肥大症 両側腎臓癌	生存
17	2017.9	92	なし	15C	高血圧	生存
18	2017.12	31	なし	12F	高血圧	生存
19	2018.1	37	なし	20	気管支喘息 全脳神経脱髄 シェント	生存
20	2018.2	2	あり(PCV13)	15A	術後	生存
21	2018.4	68	なし	12F	大動脈瘤 大動脈弁置換術後 大動	生存
22	2018.7	69	不明	12F	閉塞不全症 慢性心臓病 高血圧	死亡
23	2018.11	51	なし	10A	高血圧症	死亡
24	2018.11	81	あり(PPSV23)	16F	DM 慢性C型肝炎	死亡
25	2019.3	101	不明	20	大動脈弁置換術後 右大腿静脈炎	生存
26	2019.4	78	あり(PCV13)	15B	下咽頭癌 肺がん術後	生存
27	2019.5	2	なし	23A	-	生存
28	2020.1	69	なし	35B	DM 高血圧 慢性腎臓病 無顆粒球症	生存
29	2020.3	69	なし	28F	原発性肺がん 甲状腺がん術後 前立腺	生存
30	2020.4	85	不明	35D	肥大型 特発性血小板減少症 慢性心	死亡
31	2020.8	97	不明	15A	房室動 SLE 関節リウマチ	生存
32	2021.2	58	不明	6A	多発性骨髄腫	生存
33	2021.5	3	あり(PCV13)	24F	-	生存

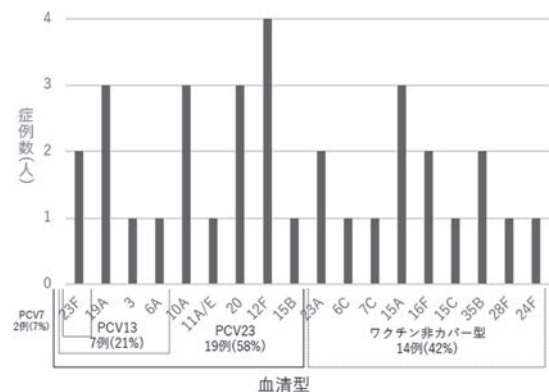
* : 23 価肺炎球菌ワクチンでカバーされない血清型

肺炎球菌の莢膜血清型は 12F 型は 4 株であり、19A 型、10A 型、20 型、15A 型はそれぞれ 3 株であり、23F 型、23A 型、16F 型、35B 型はそれぞれ 2 株、6C 型、7C 型、3 型、11A/E 型、15C 型、15B 型、28F 型、6A 型、24F 型はそれぞれ 1 株であった。

ワクチン接種歴のあった 6 症例は、ワクチンでカバーできない血清型 23A 型、15A、16F、15B、24F 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 6% (23F をカバー)、PCV13 は 21% (23F、6A、19A、3 をカバー)、PPSV23 は 58% (23F、6A、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 14 例認めた (23A、6C、7C、15A、16F、15C、35B、28F、24F)。(図 1)

図 1 血清型の分布, ワクチンとの関連 (2021 年までの 33 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 84 例であった。そのうち重症化し STSS となった症例は 18 例 (21%) であった。

STSS については、男性 8 例、女性 10 例。年齢は、51 歳から 97 歳 (平均 70 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 13 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、18 例中 8 例で死亡しており致死率は 44% であった。また、A 群の致死率は 50% であり、G 群の致死率は 40% であった。(表 3-1 表 3-2)

表 3-1. STSS 症例のまとめ①

	STSS 18例	菌血症 (STSS以外) 66例	P
年齢(平均)	70歳(51-97)	73歳(0-101歳)	ns
女性	10例(56%)	33例 (50%)	ns
病型			
壊死性筋膜炎+菌血症	6例 (33%)	2例(3%)	<0.05
菌血症のみ	12例(67%)	62例(94%)	<0.05
髄膜炎+菌血症	0例(0%)	2例(3%)	ns
基礎疾患	あり 16例(89%)	60例(91%)	ns
転帰	死亡 8例(44%)	6例(9%)	<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	S.pyogenes	A	多臓器不全 DIC	急性肺炎 肝・腎不全	死亡	emm3.95
2	2017.10.12	70	女	S.dysgalactiae	A	多臓器不全	ルコル性肺炎	死亡	emm11.0
3	2018.2.26	33	女	S.pyogenes	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	S.pyogenes	A	左前腕蜂窩織炎 DIC (検診で高血圧、肝機能異常 常指摘あり)	基礎疾患なし	軽快	emm12.7
5	2018.9.6	33	女	S.pyogenes	A	咽頭炎からの発熱	妊娠23週 胎児死亡	死亡	emm1.0
6	2018.9.15	73	女	S.pyogenes	A	多臓器不全	多臓器不全	死亡	emm89.0
7	2020.7.10	41	男	S.pyogenes	A	マムシ咬傷	高血圧	死亡	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	S.dysgalactiae	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	S.dysgalactiae	G	左下腿壊死性筋膜炎	左脳梗塞 慢性心不全	死亡	stG2078.0
3	2017.5.24	90	女	S.dysgalactiae	G	右大腿壊死性筋膜炎	脳梗塞術後 認知症	軽快	stG245.0
4	2018.11.9	84	男	S.dysgalactiae	G	誤嚥性肺炎 吐瀉 尿路感染症	慢性心不全 脳梗塞 誤嚥性肺炎	軽快	stG6792.3
5	2020.2.21	87	女	S.dysgalactiae	G	発熱 意識障害 敗血症性ショック	肝機能障害 胃腸造設後 GERD 認知症 慢性胃炎	死亡	stG485.0
6	2020.7.28	91	男	S.dysgalactiae	G	発熱 右片側性胸水 皮膚天疱瘡	慢性心不全 高血圧 神経因性膀胱 不安神経症	軽快	stG485.0
7	2021.3.14	64	女	S.dysgalactiae	G	皮下出血 出血性ショック	糖尿病 慢性心不全 閉塞性動脈硬化症	死亡	stG245.0
8	2021.3.23	99	男	S.dysgalactiae	G	慢性心不全急性増悪	副腎腫瘍 慢性心不全 閉塞性動脈硬化症	死亡	stG2078.0
9	2021.6.11	97	女	S.dysgalactiae	G	右側腕部蜂窩織炎 敗血症	高血圧 内痔核 閉塞性動脈硬化症 脳梗塞術後 高血圧 アルツハイマー型認知症 慢性心不全 慢性胃炎	死亡	stG2078.0

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 9 例は stG2078 が 3 例、stG6792, stG485, stG245 がそれぞれ 2 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 3 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	C6 脊髄損傷 下肢麻痺 尿路感染症	生存
2	63	女	肺炎	遠隔性リンパ腫	生存
3	32	女	前期破水	気管支喘息	生存

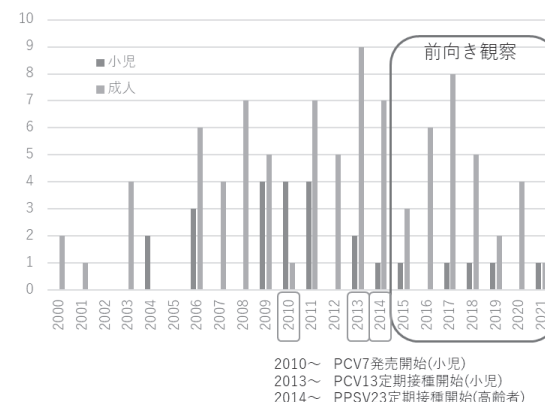
症例 1 の荚膜血清型の結果は *H. influenzae* non-typable (NTHi : 無荚膜型インフルエンザ菌) であり、症例 2, 3 は解析依頼中である。

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についても PCV7, PCV13 が年々減少傾向にあり、PPSV23 は 2015 年から 2019 年までで大きな変動はなかったが、2020 年に大きく低下した。(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

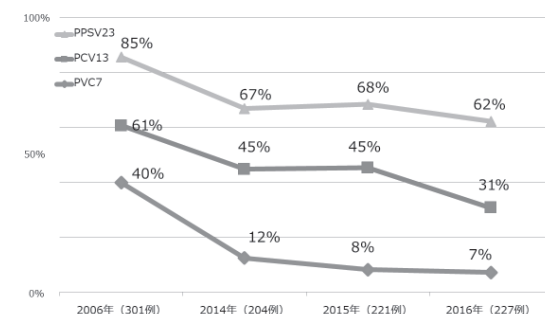
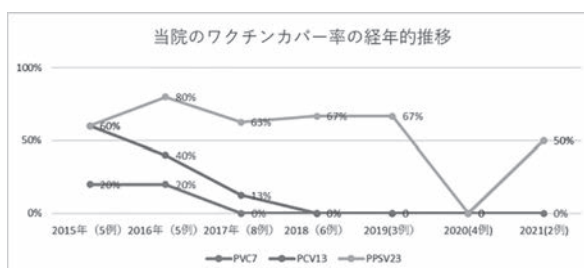


図 4. 当院のワクチンのカバー率の推移



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 のアレル番号は 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るが、2019 年以降は血清型 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

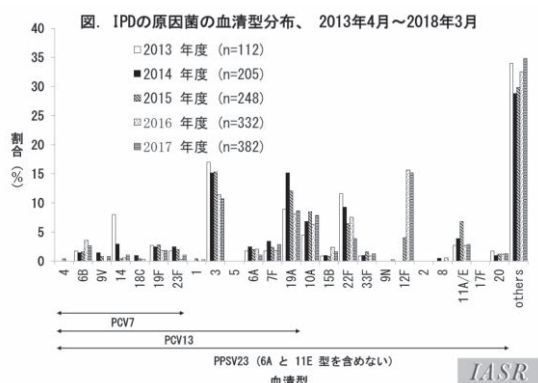
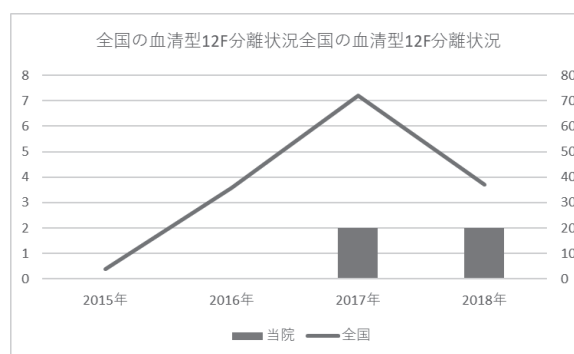


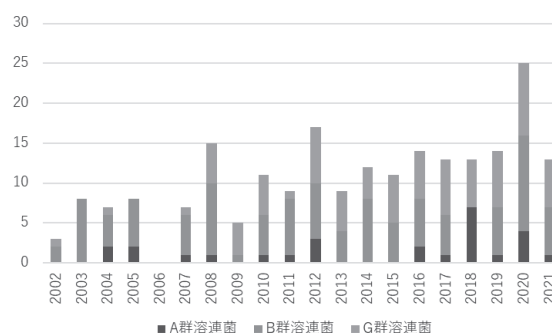
図 6. 当院も含めた全国の血清型 12F の分離状況



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 蛋白質は、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、stG2078 が 3 例と最も多く、stG6792 と stG485, stG245 が 2 例ずつであった。（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

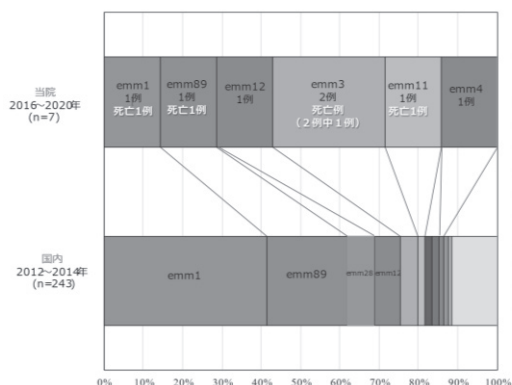
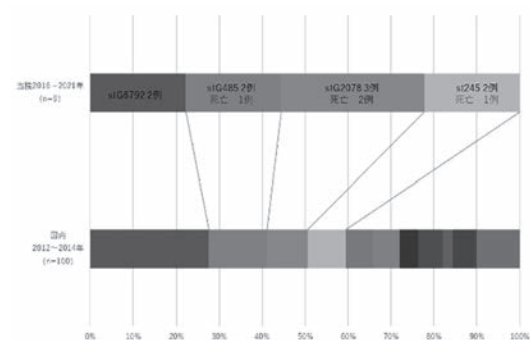
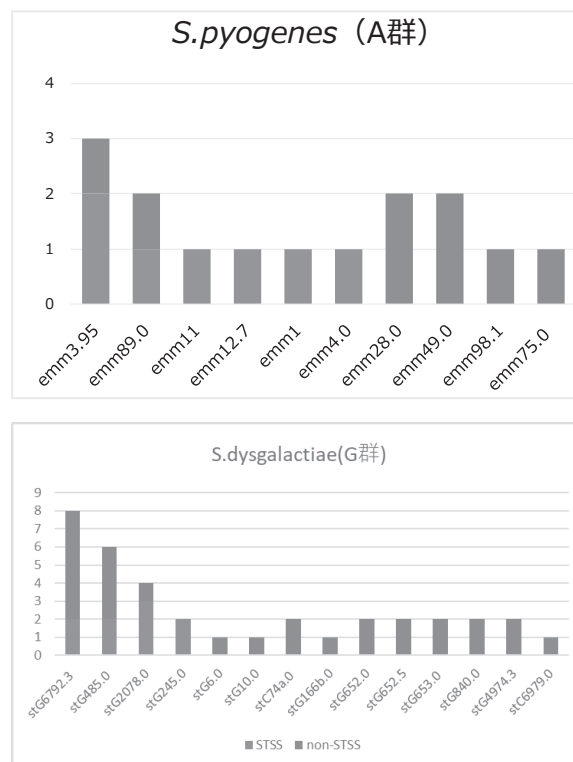


図 8-2 国内と当院で分離された G 群の *emm* 遺伝子型の比較



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 8 例と最も多く、続いて stG485 が 6 例、その他の *emm* 型については多様であった。（図 9）

図 9 当院で分離された A・G 群溶連菌（菌血症）の *emm* 型



また、STSS と non-STSS において *emm* 遺伝子型を比較すると、stG2078 において有意に STSS が多い結果であった。（図 10）

図 10 G 群溶連菌の *emm* 型別重症化比較

	STSS(n=9)	non-STSS(n=27)	p
stG6.0	0	1	ns
stG10.0	0	1	ns
stG74a.0	0	2	ns
stG166b.0	0	1	ns
stG245.0	2	0	ns
stG485.0	2	4	ns
stG652.0	0	2	ns
stG652.5	0	2	ns
stG653.0	0	2	ns
stG840.0	0	2	ns
stG2078.0	3	1	<0.05
stG4974.3	0	2	ns
stG6792.3	2	6	ns
stG6799.0	0	1	ns

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が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。G 群溶連菌の *emm* 型別では、stG2078 型と STSS との関連が有意であり、重症化に関連する因子の一つと考えられる。

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いきたい。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

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

心室中隔欠損症に伴う肺高血圧を心エコー検査で推定する際の シャント流速波形の影響についての検討

小児科・医師 桑原 義典

研究要旨：心室中隔欠損症（VSD）に伴う肺高血圧を心エコーで推定するためシャント流速を使うことが多いが、時に実測値との乖離を経験する．今回、VSD シャント流速波形の立ち上がりからピークまでの時間を波形全体の時間で割った値（shunt ACT/ET）と、心臓カテーテル検査で計測した右室収縮期圧との相関について検討した．当科で2014年10月1日～2021年3月31日に心臓カテーテル検査を行った患者で診断名にVSDを含む者を対象とした．29症例が対象となり、shunt ACT/ETは右室収縮期圧と負の相関関係を示し、相関係数は $r=-0.652$ と良好な相関関係を示した．シャント流速波形のピーク位置も肺高血圧の評価に有用である．

（共同研究者）

本村 秀樹，石橋 洋子

A. 研究目的

VSDを経過観察する上で、肺高血圧の評価は重要である．心エコー検査ではVSDシャントの流速から推定される圧較差を左室収縮期圧（≒収縮期血圧）から減ずることにより右室収縮期圧の推定が可能であり、肺高血圧の有無を推定できる．しかし、VSDシャントの流速から推定される右室収縮期圧と心臓カテーテル検査で実測した右室収縮期圧に乖離がある症例を時に経験する．

SchambergerらはエコーでのVSDのシャント流速波形が図1左上の波形のように収縮早期にピークに達し、下りスロープを作る場合、推定圧較差が過大評価になる傾向を報告している¹⁾．つまり、肺高血圧を過小評価する恐れがある．

図1の左下に示された心臓カテーテル検査での左室・右室の同時圧（下が右室圧）を見ると、エコーでのシャント流速波形が早期にピークに達するのは、右室圧のピークが左室のピークより遅れた場合に生じる波形であることがわかる．この場合、シャントの最大流速から推定された圧較差は、心臓カテーテル検査でのpeak to peakの圧較差より大きくなってしまう．

右室圧のピークの遅れは右室圧が高い場合に生じやすいと推測される．よって、エコーでのシャント流速波形が早期にピークに達するか否かが右室圧の評価に有用かもしれない．

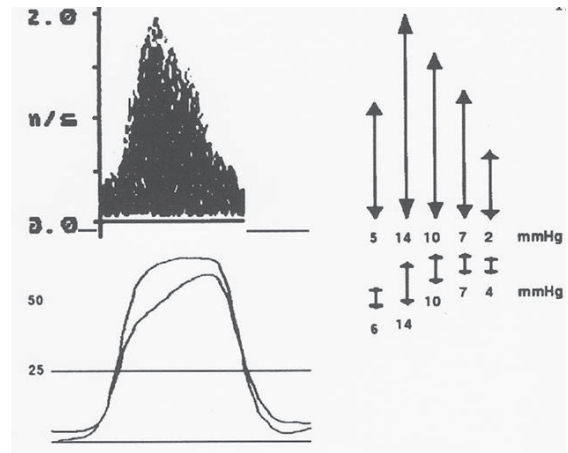


図1⁽¹⁾から引用)

今回、この波形変化を数値化するため、VSDシャント流速波形の立ち上がりからピークまでの時間を波形全体の時間で割った値（shunt ACT/ET）を用い、心臓カテーテル検査で計測した右室収縮期圧との相関について検討した．

また、右室流出路の末端に位置する subarterial VSD（女子医心研分類Ⅰ型）は、右室内で最も圧のピークが遅い部位に開口していると推測される．よってシャント流速波形が早期にピークに達しやすい傾向があると思われたため、これを除いた集団での検討も行った．

B. 研究方法

当科で2014年10月1日～2021年3月31日に心臓カテーテル検査を行った患者で診断名にVSDを含む者を対象とし、後方視的にカルテから年齢・性別および心エコー・心臓カテーテル検査のデータを取得した．majorな心奇形を合併した者（狭窄病変は心臓カテーテル検査で

圧較差 10mmHg を超えるもの) や VSD サイズの長径が 2mm 未満の者は除外した。

心エコーの VSD シャント流速波形は、できる限り欠損なく描出できたシャント流速波形を使うため、四腔 (五腔) 断面・長軸断面・短軸断面で計測したもののうち最高流速が最も速い断面のものを採用した。また、その断面で計測したシャント流速波形のうち最高流速が 1・2 番目に速い波形を使った。ただし、明らかに波形のピークや波形の立ち上がり・立ち下がりが不明瞭であれば、次に最高流速が速い波形を使った。そのような順で shunt ACT/ET を 2 つ計測し、その平均値を最終的に採用した。

心エコーの機種は全例 TOSHIBA aplioXG SSA-790A を使用し、心臓カテーテル検査の前日に一人の小児循環器専門医 (筆者) が検査を行った。

心エコーは全例 room air で行っており、心臓カテーテル検査も room air で行ったデータを採用した。

統計解析は IBM SPSS Statistics version 24 を用いて行い、相関の評価にはスピアマンの順位相関係数を用いた。

本研究は院内の倫理委員会の承認を受け (承認番号: 2021129)、オプトアウトを行った。

C. 研究結果

心臓カテーテル検査を行った VSD の症例は 37 例あった。major な心奇形の合併で 4 例 (DCRV2 例, cTGA1 例, PS1 例), VSD サイズの長径が 2 mm 未満で 4 例を除外した。最終的に 29 例を対象とした。表 1 に患者特性を示す。

表 1 患者特性

症例背景	
年齢	4 (0-13)
性別	男性 13/女性 16
VSD 長径 (エコー)	4.7mm (2.1-11.5)
VSD 位置 (Soto 分類)	subarterial 5 muscular-out 4 (女子医大心研分類 II 型) perimembranous outlet-extension 14 trabecular-extension 4 inlet-extension 2 inlet 0, muscular 0
肺体血流比	1.44 (1.05-3.00)

※表記は中央値 (全範囲=最低値-最大値)

図 2 のように shunt ACT/ET は右室収縮期圧と負の相関関係を示し、相関係数は $r = -0.652$ と良好な相関関係を示した。

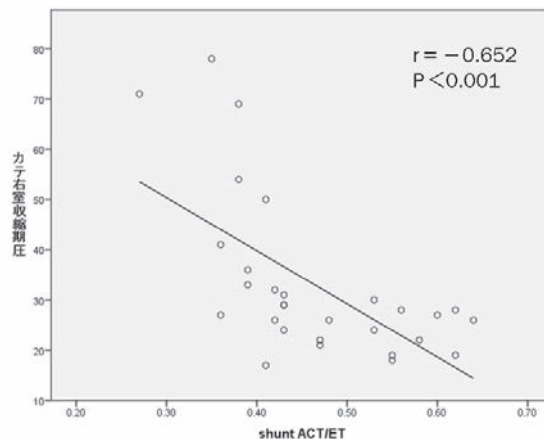


図 2

また、図 3 のように VSD の位置が subarterial の者を除外すると $r = -0.738$ となり、右室収縮期圧が 40mmHg 以上の者だけが全例 shunt ACT/ET ≤ 0.41 となった。

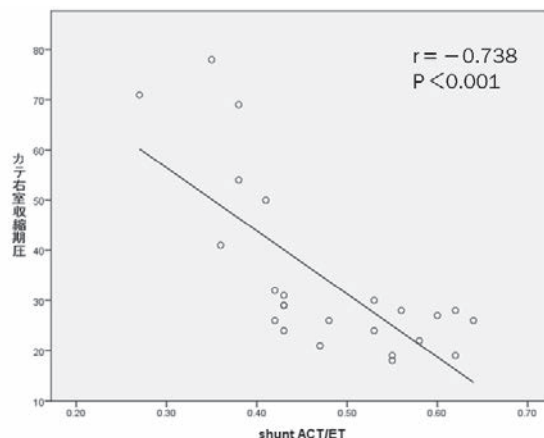


図 3

なお、図 4 のように同じ対象群でシャント最大流速からの推定圧較差は右室収縮期圧と負の相関関係を示し、相関係数は $r = -0.577$ であった。

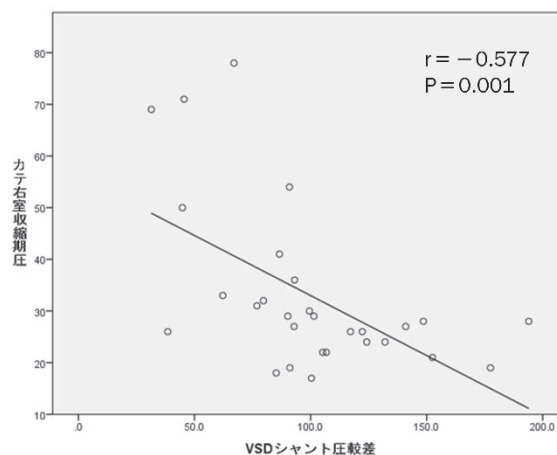


図 4

D. 考察

shunt ACT/ET は右室収縮期圧と良好な相関関係を示し, シャント最大流速からの推定圧較差よりも相関係数は高値であった.

本研究のような検討は検索した限り, なされていない.

本研究は多くの制約がある. 単一施設での後方視的検討であり, サンプルサイズが小さい. inlet, muscular VSD の症例は含まれていない. また, 図 5 のように VSD シャント流速波形を欠損なく描出できないとピークの位置を誤認する可能性が高く, 小さな VSD での評価には不向きである.

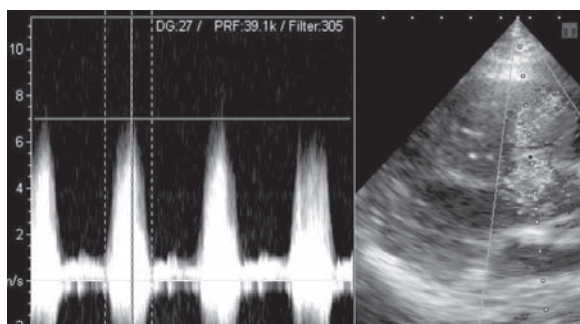


図 5

VSD のシャント流速波形を画面左側に描出している. 最も右の波形は欠損があり, 他に比べピークが早期にあるように誤認する恐れがある.

E. 結論

比較的大きな VSD では, シャント流速波形のピーク位置も肺高血圧の評価に有用であると考え. 特に subarterial を除く VSD で shunt ACT/ET $\leq$ 0.41 である場合は肺高血圧を強く疑う.

F. 研究発表

1) 論文発表

(1) 日本小児循環器学会雑誌に投稿予定

2) 学会発表

(1) 第 58 回日本小児循環器学会学術集会 (2022 年 7 月 21~23 日) で発表予定

<参考文献>

- 1) Schamberger et al. Use of Peak Doppler Gradient Across Ventricular Septal Defects Leads to Underestimation of Right-Sided Pressures in Patients With “Sloped” Doppler Signals : J Am Soc Echocardiogr ; 14 : 1197-12022001

がん患者を対象とした外来での薬剤師の活動と実績についての検討

薬剤部・薬務主任 金澤 絵莉

研究要旨：【目的】がん患者を対象とした外来での薬剤師の活動と実績についての検討を行う。
【方法】後向き観察研究で行い、診療録と外来化学療法の薬剤管理指導件数報告書、外来化学療法オリエンテーションの記録用紙を調査する。【結果】診療報酬、経口抗がん剤の残薬調整件数と医療費削減金額、外来化学療法で治療を行った乳がん患者・大腸がん患者を対象とした介入事例のうち薬剤師の提案事例の採択率を算出した。介入事例のうち薬剤師の提案事例の採択率は79.6%だった。残薬調整を行った経口抗がん剤の薬剤費削減金額は2019年4月1日～2021年3月31日で約150万円だった。【結論】採択率が79.6%と薬剤師の介入が概ね受け入れられていた。薬剤師の面談が医師の診療支援に貢献し、外来治療の質向上に繋がったと考える。がん患者を対象とした外来での薬剤師の活動は医療費削減に繋がっている。

(共同研究者)

前田茂人, 佐伯哲, 三角紳博,
村上摩利

A. 研究目的

近年「患者中心」としたチーム医療が重視されるようになり、外来患者に対する病院薬剤師の関与が求められ、外来患者に対してワルファリン治療をモニタリングする薬剤師外来やぜんそく患者の吸入指導を行う薬剤師外来が開設されている¹⁾。特にがん医療においては多くの患者が外来治療へと移行しており、外来患者のがん化学療法の治療支援を目的として薬剤師を外来に配置する施設が増えてきている²⁾。がん治療における外来の薬剤師の活動としては、抗がん剤の用法用量や投与スケジュール等のレジメン内容確認・予想される副作用の説明およびモニタリング・副作用発現時における支持療法薬剤の使用法などの説明を行っている。さらに、継続治療患者においては抗がん剤の服用状況や問診・検査値から副作用発現状況などの確認を行い、必要時医師に副作用を軽減するための支持療法の提案を行っている。これら薬剤師の活動は外来患者の薬物療法上の問題点を抽出し、医師へ適切な情報をフィードバックすることであり、がん薬物療法の質的向上や³⁻⁶⁾、副作用回避・残薬調整による医療費削減にも繋がっている⁷⁻¹¹⁾。当院では外来化学療法センターに薬剤師1名が専従配置され、抗がん薬の説明および副作用モニタリング、支持療

法の追加提案や検査値測定依頼など薬学的介入による治療支援を行っている。これらの活動はがん化学療法の安全性を向上させ、患者のQOL低下を防ぐと共に、外来診療の質向上に貢献していると考えられる。そこで、外来における薬剤師活動内容を解析し、当院における外来薬剤師の活動内容を評価検討する。

B. 研究方法

研究の種類・デザイン

後向き観察研究

研究・調査項目

研究対象者について、臨床情報をA~C)より取得する。A~C)で得られる情報を図1に示す。

A) 診療録

B) 外来看護師が記載する外来化学療法オリエンテーションの記録用紙

C) 薬剤師が記載する外来化学療法の薬剤管理指導件数報告書

外来化学療法で治療を行った乳がん患者・大腸がん患者を対象とした介入事例は提案症例(処方提案, 処方変更・中止, 検査依頼, 処方歴有の薬剤希望)と医師への報告症例(処方不足, バイタル報告, 指示確認, 情報提供)に分類し(図2), 提案症例については医師の採択率を算出する。

研究期間

臨床研究審査委員会承認日～西暦2022年3月31日(調査対象期間: 西暦2019年4月1日～2021年3月31日)

A	①臨床所見（年齢、性別、がん種、診療科） ②治療（レジメン名）
B	③患者の居住地区、通院方法
C	④外来化学療法センターで治療した患者の人数、薬剤師外来の人数、外来薬剤管理指導の件数、薬剤師外来の件数、薬剤師によるがん患者指導管理料ハ・連携充実加算の件数 ⑤外来におけるがん治療で残薬調整を行った経口抗がん剤使用患者の人数、対象薬品名、残薬調整件数、残薬調整による薬剤費削減金額 ⑥外来化学療法で治療を行った乳がん患者・大腸がん患者を対象とした介入事例

図 1. 調査項目

提案症例	処方提案	化学療法の副作用，治療の随伴症状に対する処方の提案
	処方変更・中止	検査値結果や症状等で変更や中止が必要な処方の提案
	検査依頼	化学療法の副作用を確認するために必要な検査についての提案
	処方歴有の薬剤の希望	化学療法に併用し処方歴が有り，患者から希望があった薬剤の提案
報告症例	処方不足	治療で必要な処方がされていない場合の報告
	バイタル報告	化学療法中に医師に報告が必要な症状が出現した場合のバイタル報告
	投与指示確認	投与時間，観察時間を医師の指示を確認した場合の報告
	情報提供	治療に関連する患者の訴えや症状などの報告

図 2. 外来化学療法で治療を行った乳がん患者・大腸がん患者を対象とした介入事例の分類

主要、副次評価項目

- ・主要評価項目：
外来化学療法で治療を行ったがん患者を対象とした薬剤師からの介入事例の内訳と提案症例に対する医師の採択率
- ・副次評価項目：外来におけるがん治療で残薬調整を行った経口抗がん剤の薬剤費削減金額

研究対象者の選定方針

【1】研究対象患者のうち，【2】選択基準をすべて満たし，かつ【3】除外基準に該当しない患者を対象とする。

【1】 研究対象患者

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で外来化学療法を行ったがん患者

【2】 選択基準

- ①外来化学療法センターにて治療を行った患者
- ②医師から依頼があり薬剤師外来を行った患者

【3】 除外基準 治験患者

C. 研究結果

患者背景

対象患者は男性 394 名/女性 409 名で計 803 名，年齢の平均値は 66±12 歳であった。診療科別，居住地区の結果を記載した（表 1-4）。外来化学療法オリエンテーションの記録用紙の項目の通院方法については通院手段が計 405 名，所要時間は計 496 名の記載があった。通院手段と所要時間（片道）を記載した（表 3-4）。

表 1. 診療科別

診療科	人数	割合 (%)
消化器外科	141	17.6
乳腺外科	135	16.8
血液内科	135	16.8
消化器内科	93	11.6
肝臓内科	78	9.7
呼吸器内科	76	9.5
婦人科	66	8.2
泌尿器科	42	5.2
耳鼻科	34	4.2
脳神経外科	2	0.2
皮膚科	1	0.1
合計	803	100

表 2. 居住地

居住地区	人数	割合 (%)
大村市	372	46.3
諫早市	190	23.7
島原市	88	11.0
雲仙市	63	7.8
東彼杵	48	6.0
長崎市	16	2.0
佐賀県	12	1.5
佐世保市	6	0.7
五島市	3	0.4
西彼杵郡	3	0.4
北松浦郡	1	0.1
福岡市	1	0.1
合計	803	100

表 3. 通院手段

通院手段	人数	割合 (%)
家族による送迎	245	60.5
自分で運転する自動車等	104	25.7
タクシー	30	7.4
バスや電車など公共交通機関	18	4.4
知人による送迎	4	1.0
徒歩、自転車	4	1.0
合計	405	100

表 4. 通院の所要時間（片道）

通院の所要時間	人数	割合 (%)
15分以下	159	32.1
15分超過30分以下	147	29.6
30分超過60分以下	97	19.6
60分超過150分以下	93	18.8
合計	496	100

診療報酬点数と収益

対象患者は外来化学療法センターで治療した患者が 803 名、薬剤師外来が 70 名だった。がん患者指導管理料への診療報酬点数による病院収益は計 4,830,000 円だった（表 5）。

表 5. 診療報酬点数と収益（調査期間 2

	件数	診療報酬点数	金額
ハの件数 薬剤師外来	127	-	-
ハの件数 化学療法	839	-	-
合計	966	200	¥1,932,000
連携充実加算	1932	150	¥2,898,000
		合計金額	¥4,830,000

抗がん剤の残薬調整

対象患者は 24 名、残薬調整による薬剤費削減金額は調査期間（2 年）で計 1,509,484 円だった（表 6）。（薬価基準点数早見表の令和 3 年 4 月版じほう社発行を使用）

表 6. 残薬調整件数と医療費削減金額

薬品名	残薬調整件数	残薬調整数(錠)	薬価/錠	金額
カベシタピン	6	422	94	¥39,668
ゼローダ	3	214	223	¥47,722
S-1 20mg	7	168	194	¥32,592
レブラミド	5	71	8,085	¥574,035
アルケラン2mg	2	70	159	¥11,130
S-1 25mg	1	32	282	¥9,024
レナデックス	3	26	172	¥4,472
ボマリスト2mg	1	9	51,742	¥465,678
ボマリスト4mg	1	5	61,669	¥308,345
ロンサーフ20mg	1	4	2,516	¥10,064
ロンサーフ15mg	1	2	3,377	¥6,754
合計	31		合計	¥1,509,484

介入事例について

外来化学療法で治療を行った乳がん患者・大腸がん患者を対象とした介入事例の内訳と介入事例のレジメンの件数上位 10 位までを記載した（表 7-8）。薬剤師が医師に行った提案症例（処方提案、処方変更・中止、検査依頼、処方歴有の薬剤希望）のうち、医師の採択件数は 247 件で、247/310 となり採択率は 79.6%であった。

表 7. 介入事例のレジメン名（上位 10 位）

レジメン名（乳がん）	件数	レジメン名（大腸がん）	件数
EC	18	XELOX	68
HPD	14	Pani+FOLFIRI	58
BEV+PTX	13	Cet+FOLFIRI	40
DTX	12	BEV+FOLFIRI	25
GEM	11	Pani+mFOLFOX6	21
TDM1	11	SIRB	14
Tmab	10	AFL+FOLFIRI	12
ddEC	8	FOLFIRI	12
PTX	7	BEV+XELOX	11
TC	6	mFOLFOX6	11

表 8. 介入事例の内訳

	介入事例の分類	件数	割合 (%)	介入事例の内容
提案症例 (310件)	処方提案	88	18.8	制吐剤, 電解質異常, 下剤, 皮膚障害の外用剤, コリン症状対策, 骨転移の支持療法, 鎮痛剤, 止瀉剤, プレメディ, 末梢神経障害対策, 口内炎の外用剤, 皮膚転移の臭気対策, 血管痛対策など
	変更中止	116	24.7	重複処方, 用法用量変更, 残薬調整, 腎機能低下による減量, 日数変更, 剤型変更, プレメディ不要, 薬剤変更, 希釈液変更, 規格変更, 配合変化など
	検査依頼	20	4.3	尿検査, Ca値, Mg値, B型肝炎スクリーニング, HbA1c, 超音波検査
	処方歴有の薬剤希望	86	18.3	皮膚障害対策, 制吐剤, 下剤, 鎮痛剤, 口内炎の外用剤, 発熱時抗生剤, 栄養剤, 止瀉剤, 末梢神経障害, 眠剤, 浮腫対策, 皮膚転移対策, 鎮咳薬など
報告症例 (159件)	処方不足	67	14.3	コリン症状対策, 制吐剤, 骨転移の支持療法, 経口抗がん剤, 定時内服, 皮膚障害の対策, 口内炎の外用, 血管痛対策, プレメディ, 末梢神経障害の対策など
	バイタル報告	23	4.9	悪心, 高血圧, 過敏症, 発熱, 胸痛, 悪寒, 嘔吐, 血管外漏出, 紅斑
	投与指示確認	19	4.1	観察時間の確認, 投与速度の確認
	情報提供	50	10.7	患者から症状の訴え, 添付文書記載情報, 治療に関する質問, 生活に関する質問, 他院の処方内容, 服薬アドヒアランス不良, サプリメント, アレルギー, 休薬期間, 検査値異常など

D. 考察

当院における外来化学療法の患者は大村市からの通院が 46.3%と概ね半数が近距離からの通院だった。通院の所要時間（片道）60 分超 150 分以下が 18.8%且つ 60.5%が通院手段を家族による送迎と回答していることから、通院時間や通院方法における患者と患者の家族の負担が予想される。当院が JR の駅からアクセスが悪いこともあり、公共交通機関での通院は 5%も満たない。内閣府による平成 30 年版高齢社会白書によると小都市での公共交通機関による移動手段は 5.2%と同様の結果となっている¹²⁾。家族のサポートがなければ当院での治療の継続が困難なケースも考えられる。25.7%の患者が通院手段に自分で運転する自動車等を選択していた。PTX や抗体薬のプレメディに使用される抗ヒスタミン薬による眠気は運転に注意が必要である。PTX や L-OHP の副作用である末梢神経障害が強い場合は日常生活に支障が生じる可能性があり、運転に影響が考えられる。

調査期間（2 年）のがん患者指導管理料への診療報酬は計 4,830,000 円であった。患者の外来化学療法に関する情報共有が充実するよう、

今後も院外薬局との連携を強化していくことが望ましい。

外来で経口抗がん剤の残薬調整を行った結果、調査期間（2 年）で約 150 万を削減していた。カペシタビンや S-1 などは服薬アドヒアランス不良による残数が多く、本研究での残薬調節を行った対象患者は診察時医師に服薬アドヒアランス不良について報告しておらず、薬剤師の面談にて残薬が判明した。薬剤師の面談を通して服薬アドヒアランスの改善を図り、治療効果の向上にも繋がったと考える。

処方不足が 14.3%あり、医師や看護師だけでなく薬剤師も外来で迅速に処方内容の確認を行うことによって処方不足を防げたと考える。抗がん剤投与中のバイタル異常の報告が 4.9%で、専従薬剤師として患者を身近に観察していることの有用性が示されていると考える。検査依頼は蛋白尿の確認での尿検査が多く、骨転移の支持療法でのゾレドロン酸やランマークのための Ca 値測定、EGFR 抗体薬の副作用である低 Mg 血症の測定を提案していた。薬剤師が抗がん剤に合わせて必要な検査を医師に報告することで、重篤な副作用を未然に防ぐための経過観察が可能になると考える。投与指示確認では観察

時間の有無を医師に確認することで、患者の在院時間の短縮に貢献できた例もあった。患者背景の通院時間の負担を考慮すると、在院時間の短縮は患者と患者の家族のQOLを向上すると考える。情報提供は患者から症状の訴えが主で、様々な情報について医師に報告していた。これらの情報を医師や看護師と共有し、チーム医療で取り組む事で、がん治療の質が向上する事が推測される。

外来化学療法で治療を行った乳がん患者・大腸がん患者を対象とした介入事例のうち薬剤師の提案事例の採択率は 79.6%で、薬剤師の介入が概ね受け入れられていた。薬剤師の面談による介入が医師の診療支援に貢献し、外来治療の質向上に繋がったと考える。

今後は外来に関する薬剤師活動として医師・薬剤師などにより事前に作成・合意されたプロトコルに基づく薬物治療管理である Protocol Based Pharmacotherapy Management : PBPM の実践を検討していきたいと考えている。

E. 結論

外来化学療法で治療を行った乳がん患者・大腸がん患者を対象とした介入事例のうち薬剤師の提案事例の採択率は 79.6%で薬剤師の介入が概ね受け入れられていた。薬剤師の面談による介入が医師の診療支援に貢献し、外来治療の質向上に繋がったと考える。外来におけるがん治療で残薬調整を行った経口抗がん剤の薬剤費削減金額は、調査期間(2年)で計 1,509,484 円であり、がん患者を対象とした外来での薬剤師の活動は医療費削減に繋がっている。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 第 19 回日本乳癌学会九州地方会
- (2) 第 32 回日本医療薬学会年会

<参考文献>

- 1) 外来患者への薬剤師業務の進め方と 具体的実践事例 (Ver.1.0) .一般社団法人 日本病院薬剤師会
- 2) 川上和宜ほか, がん診療連携拠点病院を対象とした外来化学療法における薬剤師の業務展開に関する調査結果. 日本病院薬剤師会雑誌, (1341-8815) 50 巻 3 号:305-311(2014. 03)
- 3) 平井俊幸ほか, 外来化学療法室における薬剤師介入効果の検討. 日本医療マネジメント学

- 会雑誌, 17(4): 214-219(2017)
- 4) 河添仁ほか, 外来化学療法における薬学的介入と双方向性の情報共有の臨床的アウトカム. 医療薬学, 44(7):323-332(2018)
- 5) 齋藤佳敬ほか, 外来化学療法におけるがん専門薬剤師による長期継続的な薬学的患者管理の有用性の検討. YAKUGAKUZASSHI, 138, 1409-1416(2018)
- 6) 安藤友貴ほか, 外来がん薬物療法において薬剤師が医師の診察に同席する診療体制の評価. 日本病院薬剤師会雑誌, (1341-8815) 56 巻 10 号:1130-1136(2020. 10)
- 7) 河添仁ほか, 外来化学療法におけるがん患者指導料 3 の臨床的アウトカムと医療経済効果の推算. 医療薬学, 42(4): 228-236(2016)
- 8) 隅田 美紀ほか, 地方中規模一般病院における外来化学療法への 薬剤師業務の必要性と費用対効果に関する一考察. 日本病院薬剤師会雑誌, (1341-8815) 56-12:1438-1444(2020. 12)
- 9) 福島ゆかりほか, 薬剤師外来の臨床的アウトカムと医療経済効果の推算. 徳島赤十字病院医学雑誌, (1346-9878) 25-1:79-86(2020. 03)
- 10) 郷真貴子ほか, 経口抗がん薬服用患者に対する薬剤師外来における残薬確認の有用性. 医療薬学, 44(6):280-287(2018)
- 11) 田坂祐一ほか, 薬剤師による薬学的介入から得られる医療経済効果の推算. 医療薬学, 40(4):08-214(2014)
- 12) 平成 30 年版高齢社会白書(全体版) - 内閣府

肥満患者における敗血症重症化リスクの解析(中間報告 第一報) -Plasminogen activator inhibitor-1を用いた検討-

救急科・医師 鳥巢 藍

研究要旨:【背景】敗血症は生命を脅かす臓器障害を引き起こし、播種性血管凝固症候群(DIC)を合併することが多い。Plasminogen activator inhibitor-1;PAI-1は血管内皮細胞や肝臓、血小板、脂肪細胞などに存在し血管内皮障害や血小板の崩壊により血中に放出され、線溶系抑制を来す。敗血症の予後や重症度予測に有用とされ、DICとの関連、内臓脂肪量やBMIとの関連も報告されている。近年COVID-19感染症における重症化危険因子として肥満が注目されている。肥満により血管内皮障害や過凝固が起こるとされており、PAI-1の関与が報告されている。

【目的】敗血症患者のPAI-1を測定することで、肥満患者と非肥満患者でPAI-1値に差があるか、肥満は敗血症の予後や重症度、DIC合併に影響するかを明らかにする。【方法】2017年4月～2021年3月までを第Ⅰ期、2021年8月～12月までを第Ⅱ期とし、期間中に当院高度救命救急センターに入室した敗血症患者を対象とした。対象患者をBMIで3群に分類し、28日予後、敗血症重症度(SOFA, APACHEⅡ), DIC重症度を比較した。また、第Ⅱ期ではBMI別にPAI-1値の比較を行った。【結果】第Ⅰ期では、193名が解析対象となった。BMI別の28日予後、SOFAスコア、急性期DICスコアに有意差はなかったものの、APACHEⅡスコアでは、低体重群は肥満群よりも有意に高い結果となった($P=0.0032$)。第Ⅱ期では22名が解析対象となった。BMI別のPAI-1値は3群間で有意差はなかった。【考察】第Ⅰ期、第Ⅱ期の結果より、肥満は敗血症の予後や重症度、DIC合併に影響していないことがわかった。また、第Ⅱ期の結果よりPAI-1値は肥満患者と非肥満患者で有意差はなかった。第Ⅰ期においてAPACHEⅡスコアは、低体重群は肥満群よりも有意に高かった。これは、併存疾患やADL、栄養状態などFrailtyが関与している可能性があるため、今後患者背景におけるFrailtyを含めた解析の検討が必要である。最近の知見では、敗血症において肥満患者の死亡率が低下したとの報告がある。今回の症例対象研究では、症例数が少なく今後も症例を積み重ね検討する必要がある。【結語】今回の解析では、肥満は敗血症の予後や重症度、DIC合併に影響していない結果であった。今後も症例を積み重ね解析を進める。

(共同研究者)

山田成美, 中道親昭

A. 研究目的

敗血症は、感染症に伴う生体反応が生体内で調節不能な状態となった病態であり、生命を脅かす臓器障害を引き起こす。また、播種性血管凝固症候群(DIC)を合併することが多く、敗血症患者の予後を改善するためには敗血症を診断して直ちに治療することが極めて重要である。

プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1(Plasminogen activator inhibitor-1;PAI-1)は血管内皮細胞や肝臓、血小板、脂肪細胞などに存在し血管内皮障害や血小板の崩壊により血中に多く放出され、組織プラスミノゲンアクチベーター(tissue plasminogen

activator;t-PA)と結合し線溶反応を制御するセリンプロテアーゼインヒビターである。インターロイキン6などの炎症性サイトカインによりその発現が惹起されるため¹⁾,敗血症や敗血症によるDIC、血管内皮細胞障害、悪性腫瘍などで異常高値となる。また、PAI-1は脂肪細胞で産生、分泌させるアディポサイトカインの一つであり、内臓脂肪量やBMIとPAI-1値には正の相関があることも報告されている²⁾。

近年COVID-19感染症における重症化危険因子として肥満が注目されている。肥満により血管内皮障害や過凝固が起こるとされており、PAI-1の関与が報告されている³⁾。

これまで、PAI-1が敗血症患者の予後や重症度の予測に有用であり、加えてDICとの関連も報告されているが⁴⁾,敗血症と肥満、PAI-1の関係について報告されているものはなかった。

そこで、我々は敗血症患者において、肥満患者は非肥満患者と比較し PAI-1 が高値ではないか、肥満は敗血症において危険因子になりうるのではないかという仮説を立てた。本研究では、この仮説をもとに敗血症患者の PAI-1 を測定することで、(1)肥満患者の敗血症において PAI-1 値が非肥満患者の敗血症と比較し差異があるか、(2)肥満は敗血症の予後や重症度に影響があるか、(3)肥満は敗血症による DIC の合併に影響があるかを検討し、将来的には肥満患者における敗血症診療の改善の必要性などについて解明することを目的としている。

B. 研究方法

1) 研究対象

2017 年 4 月～2021 年 3 月までを第Ⅰ期、2021 年 8 月～12 月までを第Ⅱ期とし、期間中に当院高度救命救急センターに入室した敗血症患者を対象とした。敗血症の診断は Sepsis-3 の定義に基づいて行った。除外基準として、18 歳未満、固形癌、血液疾患、肝硬変、心肺停止蘇生後、COVID-19 患者を設定した。

なお、最終報告では第Ⅰ期(2017 年 4 月～2021 年 3 月)、第Ⅱ期(2021 年 8 月～2023 年 1 月)で報告する予定である。

2) 研究デザイン

第Ⅰ期を症例対象研究、第Ⅱ期をコホート研究で行った。

3) 調査項目

① 臨床所見

年齢、性別、身長、体重、BMI、診断名、病歴に関する情報(基礎疾患、アレルギー歴)、バイタルサイン、感染臓器

② 血液所見

血算

WBC, Hb, Ht, Plt

生化学

TP, Alb, T-Bil, AST, ALT, LDH, γ -glb

BUN, Cr, CRP, Na, K, Cl, Ca, IP, PCT

凝固線溶系

PT, PT-INR, APTT, Fib, FDP, D-dimer

AT-III, TAT, PIC, PAI-1

血液ガス分析

pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻, BE, Lac

尿検査

尿比重、尿糖、尿蛋白、白血球反応

亜硝酸

PAI-1 は、LPIA・tPA テスト(株式会社ビー・エム・エル)で測定した。本研究では t-PA・PAI-1 複合体である総 PAI-1 を PAI-1 と定義した。PAI-1 は第Ⅱ期で測定を行

った。

③ 重症度スコア

SOFA(Sequential Organ Failure Assessment)スコア

APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) II スコア
急性期 DIC スコア

④ 治療

抗菌薬治療、カテコラミン投与有無および投与量、DIC 治療、人工呼吸器管理、腎代替療法

⑤ 28 日予後

4) 主要、副次評価項目

主要評価項目として、28 日予後を設定した。

副次評価項目として、敗血症重症度(SOFA, APACHE II), DIC 重症度を設定した。

5) 統計学的解析

すべての統計解析は JMP 16 を用いて行った。連続変数は中央値(四分位範囲)で示した。2 群間比較には Welch の t 検定、3 群間比較には Tukey の HSD 検定を用いた。P 値<0.05 を統計学的有意と判断した。

6) 倫理的配慮

本研究は院内倫理審査委員会の承認を得て実施した。(承認番号 2021025)

C. 研究結果

C-1 第Ⅰ期

2017 年 4 月～2021 年 3 月までに 238 名の患者が登録された。登録患者のフローを Figure1 に示す。45 名が除外基準によって除外された。193 名が解析対象となり、28 日時点での死亡は 24 名、生存は 169 名であった。

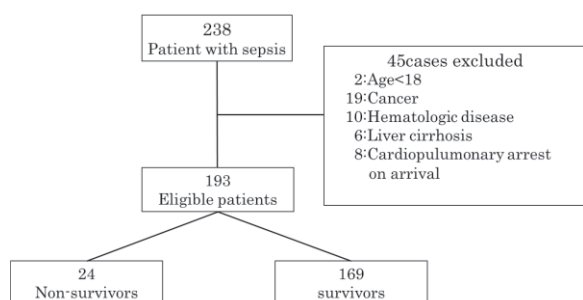


Figure1 Flow chart. Flow diagram of patients who met the inclusion/exclusion criteria for study population

患者特性

解析対象患者(n=193)の患者特性を Table1 に示す。28 日時点での死亡群と生存群で比較しているが、年齢、性別、BMI で有意差はなかった。

Table1 Comparison of patient characteristics

	Total n=193	Non-survivors n=24	Survivors n=169	P value
Age	75(64-83)	78(69.5-83)	74(63.5-83)	0.1324
Male	94(48.7)	10(41.6)	84(49.7)	0.4599
BMI	22(19.2-25.3)	21.38(19.2-23.8)	22.24(19.2-25.4)	0.7593
infection factor				
Lung	17(8.8)	1(4.17)	16(9.47)	
Abdomen	70(36.2)	14(58.3)	56(33.1)	
Skin and tissue	40(20.7)	6(25)	34(20.1)	
Urinary tract	42(21.7)	0(0)	42(24.8)	
Bloodstream infection	9(4.6)	3(12.5)	6(3.5)	
Others	12(6.2)	0(0)	12(7.1)	
Unknown	3(1.5)	0(0)	3(1.78)	
APACHE- II score	17(13-21)	21.5(16-31.7)	17(13-20)	0.0034
JAAM DIC score	3(1-5)	4(2-5)	3(1-5)	0.0581
JAAM DIC positive rate	94(48.7)	16(66.6)	78(46.1)	0.0581
SOFA score	9(7-21)	12(9.5-14.7)	9(6-11)	<0.0001
Respiratory	2(1-3)	3(1.25-3)	2(1-3)	0.0279
Cardiovascular	4(0-4)	4(1-4)	3(0-4)	0.1428
Liver	0(0-1)	0(0-1.75)	0(0-1)	0.5553
Renal	1(0-3)	3(0-4)	1(0-3)	0.0102
Coagulation	1(0-2)	1(0-2)	1(0-2)	0.3617
CNS	1(1-2)	2(1-4)	1(1-2)	0.0536
rhs TM	42(21.7)	6(25)	36(21.3)	0.6855
AT-III	59(30.5)	9(37.5)	50(29.5)	0.4283
CRRT	19(9.8)	7(29.1)	12(7.1)	0.0034
PMX-DHP	9(4.6)	3(12.5)	6(3.5)	0.0928

Data are presented as median(interquartile range) or number(percentage)

JAAM:Japanese Association for Acute Medicine CNS:central nervous system rhs TM:recombinant human soluble AT:antithrombin
CRRT:continuous renal replacement therapy PMX-DHP:direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber

感染臓器は、全体で消化器疾患が最も多く、次に尿路、軟部組織感染の順に多かった。APACHE II スコア、SOFA スコア (特に呼吸器、腎機能) で死亡群が生存群よりもスコアが有意に高かった。また、CRRT 施行の有無でも死亡群の方が、生存群よりも有意に多い結果であった。

また、BMI 別に 28 日予後、重症度スコア、年齢で比較を行った。日本肥満学会による BMI 分類により低体重 (BMI<18.5)、普通体重 (18.5≤BMI<25)、肥満 (BMI≥25) の 3 群に分類し解析した。結果を Figure2 に示す。28 日死亡率は低体重群で 10%、普通体重群で 15.5%、肥満群で 8%であり 3 群間で有意差はなかった。急性期 DIC スコア、SOFA スコアにおいても 3 群間で有意差はなかった。APACHE II スコアでは、低体重群で中央値 19.5、普通体重群 17、肥満群 17 であり、低体重群は肥満群よりも有意に高い結果となった (P=0.0032)。年齢は 3 群間で有意差はなかった。

C-2 第Ⅱ期

2021 年 8 月～12 月までに 27 名の患者が登録された。登録患者のフローを Figure3 に示す。5 名が除外基準によって除外された。22 名が解析対象となり、28 日時点での死亡は 1 名、生存は 21 名であった。

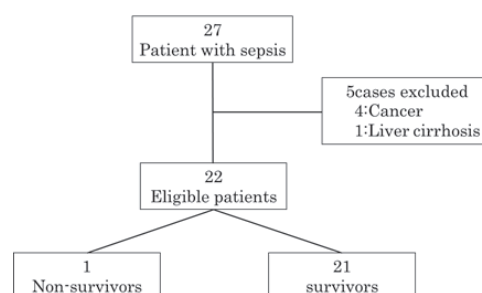


Figure3 Flow chart. Flow diagram of patients who met the inclusion/exclusion criteria for study population

Figure2 Characteristics of low,normal and high weight

BMI < 18.5 ;低体重 18.5 ≤ BMI < 25 ; 普通体重 BMI ≥ 25 ; 肥胖
BMI < 18.5 n=40 18.5 ≤ BMI < 25 n=103 BMI ≥ 25 n=50

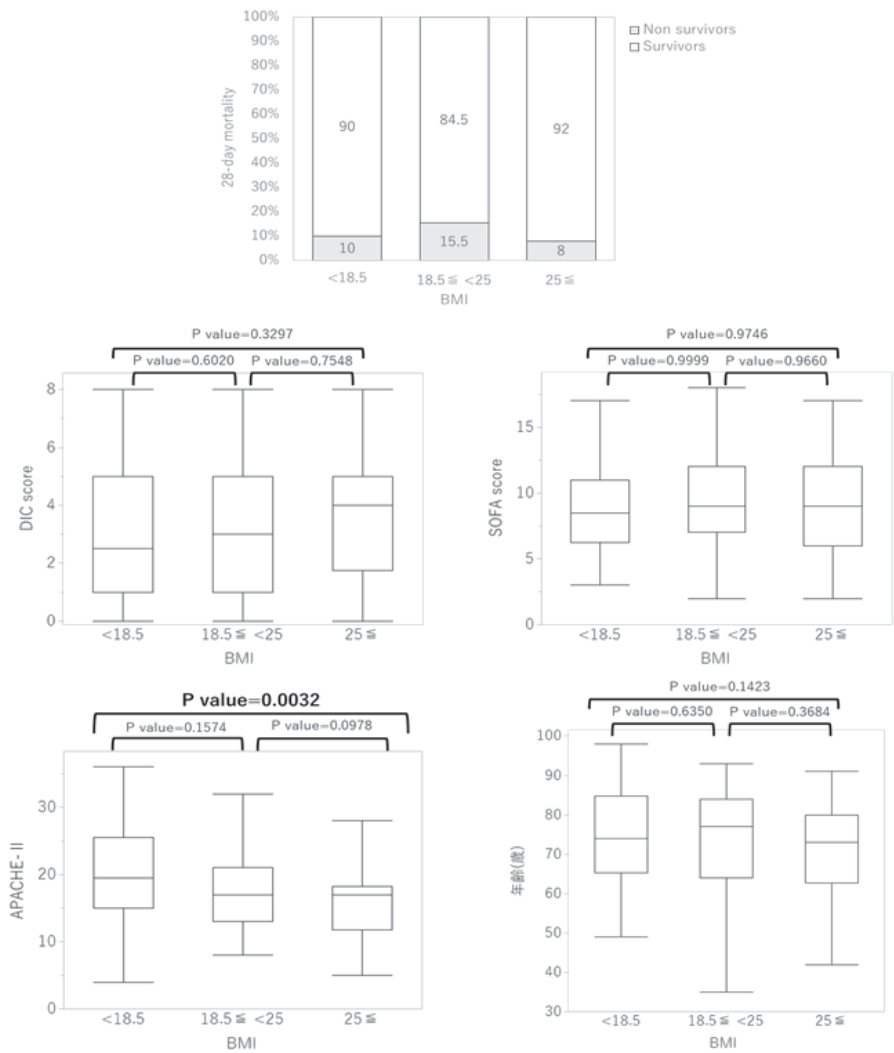


Figure4 Comparison of PAI-1 levels by BMI

BMI < 18.5 n=6 18.5 ≤ BMI < 25 n=11 BMI ≥ 25 n=5

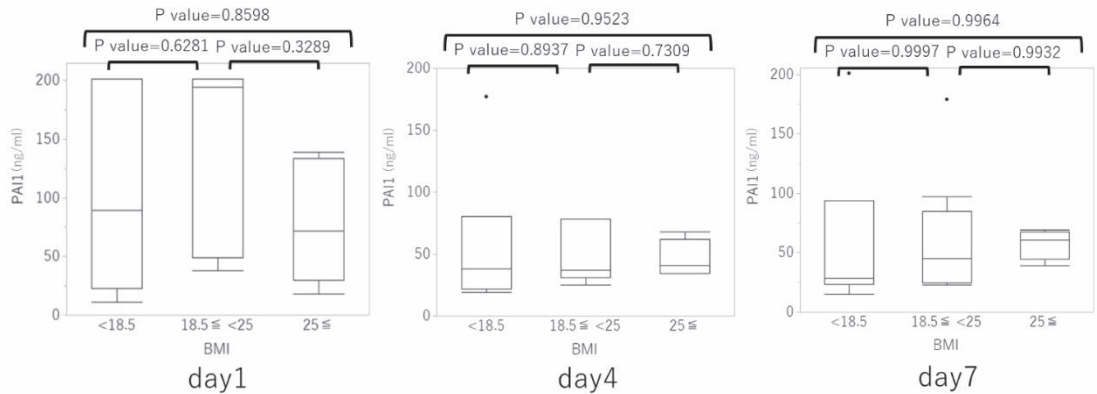


Table2 Comparison of patient characteristics

	Total n=22	Non-survivors n=1	Survivors n=21	P value
Age	75.5(66.7-84)	81	74(66.5-84)	0.4185
Male	16(72.7)	1(100)	15(71.4)	
BMI	21.8(18.2-24.6)	23.2	21.6(18.1-24.8)	
infection factor				
Lung	4(18.1)	0(0)	4(19)	
Abdomen	8(36.3)	0(0)	8(38.1)	
Skin and tissue	2(9.1)	0(0)	2(9.52)	
Urinary tract	6(27.2)	1(100)	5(23.8)	
Bloodstream infection	0(0)	0(0)	0(0)	
Others	2(9.1)	0(0)	2(9.5)	
Unknown	0(0)	0(0)	0(0)	
APACHE- II score	16(11-22)	23	15(11-21)	
JAAM DIC score	2(1-4.25)	6	2(1-4)	
JAAM DIC positive rate	8(36.3)	1(100)	7(33.3)	0.0731
SOFA score	9.5(7-12.2)	16	9(7-12)	
Respiratory	3(2-3)	3	3(2-3)	
Cardiovascular	2.5(0-4)	4	4(0-4)	
Liver	0(0-1)	1	0(0-1)	
Renal	1(0-4)	3	1(0-4)	
Coagulation	1(0-2)	2	1(0-2)	
CNS	2(1-3)	3	2(1-3)	
rhs TM	3(13.6)	0(0)	3(14.2)	0.5835
AT-III	4(18.1)	0(0)	4(19)	0.5211
CRRT	2(9)	0(0)	2(9.5)	0.6585
PMX-DHP	1(4.5)	0(0)	1(4.7)	0.7576

患者特性

解析対象患者 (n=22) の患者特性を Table2 に示す。解析対象数が少なく参考値となるが、感染臓器は全体で消化器疾患が最も多かった。重症度スコアや CRRT 施行の有無に関しても有意差はなかった。

また、BMI 別に PAI-1 値の比較を行った。今回 PAI-1 を敗血症診断 1 日目、4 日目、7 日目に測定し、それぞれの結果を Figure4 に示す。いずれも低体重群、普通体重群、肥満群で PAI-1 値に有意差はなかった。

D. 考察

今回 2017 年 4 月～2021 年 3 月を第 I 期、2021 年 8 月～12 月を第 II 期とし結果を示した。本研究における検討事項に関して、第 I 期、第 II 期の結果より、今回の解析では、肥満は敗血症の予後や重症度、DIC 合併に影響していない結果であった。また、第 II 期の結果より PAI-1 値

は肥満患者と非肥満患者で有意差はなかった。

第 I 期における BMI による分類では、28 日予後、SOFA スコア、急性期 DIC スコアおよび年齢で有意差はなかった。一方 APACHE II スコアは、低体重群の方が肥満群よりも有意に高い結果となった。これは、併存疾患や ADL、栄養状態など Frailty が関与している可能性があるため、今後患者背景における Frailty を含めた解析の検討が必要である。

最近の知見では、小網らの日本人の重症敗血症患者のコホート研究⁵⁾において、BMI<18.5 の患者は BMI≥18.5 の患者と比較し 28 日後の死亡率が有意に高かったとの報告がある。また、Dominique らの敗血症または敗血症性ショックをきたした ICU 患者における BMI 別の死亡率の検討(システムティックレビューおよびメタアナリシス)⁶⁾では、敗血症、敗血症性ショックの患者において、BMI≥25 の場合に死亡率が低下したと報告している。肥満患者の死亡

率が低下したとの結果は“Obesity Paradox”と言われており、敗血症だけでなく ARDS や心不全、冠動脈疾患、慢性腎臓病など様々な疾患で肥満が死亡リスクの低下に関連しているとされている³⁾。敗血症において、肥満患者の死亡率が低下した理由として、生物学的および生理学的に以下のようなことが挙げられる。まず、脂肪細胞の増加は、レニン・アンジオテンシン系の活性の増加と関連している。この活性の増加は、肥満患者の高血圧症の原因となるが、敗血症の際に血行動態を維持する効果があり、輸液や循環作動薬の必要性を低下させる可能性がある。第二に、肥満患者では、リポタンパク質と脂肪細胞が増加しているため、敗血症の際に放出されるリポ多糖やその他の有害な細菌の生成物と結合し、不活性化する可能性がある。第三に、過剰な脂肪細胞は敗血症による異化亢進状態において有益なエネルギー源となる可能性がある。最後に、過剰な脂肪細胞は、腫瘍壊死因子(TNF)と可溶性 TNF 受容体の産生増加と関連している。TNF 産生量の増加は、敗血症時の過剰な TNF 産生による有害な影響を軽減する可能性がある⁶⁾。

今回の症例対照研究では、症例数が少なく正確な比較ができていないため、今後も症例を積み重ね、解析を進めていく必要がある。

E. 結論

今回肥満患者における敗血症重症化リスクを検討するため、仮説に基づき症例対照研究およびコホート研究を行った。今回の解析では、仮説に反して肥満は敗血症の予後や重症度、DIC 合併に影響していない結果であった。今後も症例を積み重ね解析を進める。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

(1) 県央敗血症治療講演会

<参考文献>

- 1) 藤井聡:炎症と線溶系 血栓止血誌 23(3):253-258, 2012
- 2) 山本晃士:PAI-1 と生活習慣病 血栓止血誌 19(1):55-63, 2008
- 3) Maria Dalamaga, Gerasimos Socrates, Christodoulatos, Irene Karampela, Natalia Vallianou, Caroline M Apovian: Understanding the Co-Epidemic of Obesity and COVID-19:Current Evidence,

Comparison with Previous Epidemics, Mechanisms, and Preventive and Therapeutic Perspectives Curr Obes Rep 2021 Apr 28;1-30

- 4) Kota Hoshino, Mariko Nakashio, Junichi maruyama, YuheiIrie, YasumasaKawano, and HiroyasuIshikura: Validating plasminogen activator inhibitor-1 as apoor prognostic factor in sepsis Acute medicine & Surgery 2020;7:e581
- 5) Takehiko Oami, Satoshi Karasawa, Tadanaga Shimada: Association between low body mass index and increased 28-day mortality of secere sepsis in Japanese cohorts nature research 11:1615 2021
- 6) Dominique J. Pepper:Increased body mass index and adjusted mortality in ICU paatients with sepsis or septic shock:a systematic review and meta-analysis Critical Care (2016) 20:181

術後患者における睡眠バンドル導入の効果に関する研究

高度救命救急センター・看護師 内野 佳樹

研究要旨：【目的】術後患者における睡眠の実態をリチャーズ・キャンベル睡眠評価表を用いて明らかにする。また、J. PATEL らの睡眠バンドルを参考に当院独自で作成した睡眠バンドル介入による患者の睡眠の質の変化について明らかにする。【方法】対象となる術後患者に対し睡眠評価表を用いて睡眠評価を実施。その後、夜間の看護ケアの一連を示した睡眠バンドルを作成し、看護ケアを実践したのち、再度睡眠評価し、バンドル介入前後の比較をおこなった。

【結果】術後患者において、RCSQ 点平均 250 点/500 点で睡眠の質は低い傾向にあり、看護師の睡眠に関する意識の低さが影響している可能性があることが示唆された。睡眠バンドル介入後の睡眠の質の変化については、介入前後で有意差は見られなかったが (250vs299 : $P=0.24$)、点数としては上昇傾向にあり、効果が示唆された。睡眠障害発生率に関しても介入前後で有意差は見られなかったが (15vs10) と減少傾向にあった。

【結論】睡眠バンドルの導入は、睡眠の質改善の一助となることが考えられた。

(共同研究者)

百枝 裕太郎 (3A 病棟 看護師)
平原 拓馬 (3A 病棟 看護師)
大山 加奈子 (3A 病棟 看護師長)
山田 成美 (救急科)
中道 親昭 (救急科)

A. 研究目的

2010 年以降集中治療医学会にて解決すべき重要課題として post intensive care syndrome (以下 PICS) がホットトピックスとして取り上げられている。PICS は、ICU 入室中あるいは ICU 退室後、さらには退院後に生じる身体障害・認知機能・精神の障害で、ICU 患者の長期予後のみならず患者家族の精神にも影響を及ぼすとされている。PICS の精神機能障害の一部は薬剤による治療があるが、PICS は自然経過で完治が困難であるため、予防や早期介入が重要である。PICS 有病率減少のため、ABCDE バンドルが提唱¹⁾され、看護介入されている。A 病棟では、PICS の精神機能障害予防のため、ICU diary の作成を行い、せん妄発症予防についての取り組みを行っている。今回は、別視点からせん妄予防のため、A 病棟では看護介入されていなかった睡眠に注目し、研究を行うこととする。しかし睡眠障害に関する評価や、介入効果については海外で多く報告されているが、クリティカルケア領域における本邦での

先行研究は少ない現状である。2018 年に発表された PADIS ガイドライン²⁾³⁾でも、これまでの PAD ガイドライン⁴⁾⁵⁾に不動と睡眠のトピックスを追加しており、睡眠に関する重要性は報告されている。そのため今回の研究では、(1) リチャーズ・キャンベル睡眠評価表⁶⁾を用いて、術後 ICU に入室した患者の睡眠状況の把握、(2)睡眠障害に影響を及ぼす因子の把握、(3)睡眠バンドル介入による睡眠の質の変化を加えた 3 項目を明らかにする。

B. 研究方法

- 1) 研究デザイン
前向き観察研究
- 2) 研究期間・対象者
倫理審査委員会承認日～西暦 2022 年 3 月 31 日期間中に当院の HCU へ入室した予定術後患者。除外基準として①18 歳以下②認知症、精神疾患患者、脳血管疾患既往患者③せん妄既往のある患者④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⑤同意を得られない患者の 5 項目とした。
- 3) データ収集方法・調査項目
①研究対象者について、下記の臨床情報を診療録より取得した。
患者背景・身体所見：年齢、性別 BMI、睡眠剤使用の有無、病名、GCS、治療：術

式、麻酔の種類、手術時間、麻酔時間、麻酔薬の種類、麻酔投与方法、フェンタニル使用の有無、併用薬剤、ベッドの種類、抑制の有無、CPOT、NRS

②データ収集

リチャーズ・キャンベル睡眠評価（睡眠深度、入眠状況、熟眠度、再入眠状況、睡眠状況）の点数、不眠の要因（疼痛、暑さ・寒さ、体位、診察、光、音、看護ケア、口渇感、フットポンプなどの目）

4) 統計学的解析

連続する変数に関しては、ヒストグラムで正規性を確認し、マンホイットニーU検定もしくはT検定を用いて検討した。カテゴリー変数に関して、2群間の比較には χ^2 検定もしくはFisherの正確確率検定を使用し検討した。

解析には、EZR version 4.1.2を使用し、 $P<0.05$ 以下を統計学的な有意差ありと判定した。

C. 研究結果

2021年7月から2022年1月の研究期間の中で、3A病棟HCUへ入室された術後患者60症例を研究対象とした。睡眠の現状を睡眠評価表を用いて評価し、抽出された睡眠障害の要因を考慮した内容で睡眠バンドルを作成。

睡眠バンドル介入前30症例、睡眠バンドル介入後30症例を検討した。睡眠バンドルの内容に関して図1に示す。

睡眠バンドル実施率は、音、光、看護ケアの全ての項目で100%であった。

研究対象者の背景については、表1に示す。各項目に関して有意差は見られなかった。

1) A病棟の睡眠状況について

術後患者の睡眠障害の要因を表2に示す。NRS: (6 vs 2)、フェンタニル使用 (8 vs 25)、アセリオ使用 (19 vs 6) に関して有意差が見られた。また騒音 (8 vs 3) に関する有意差も見られた。その他の項目としては、有意差は得られていないが、創痛 (9 vs 7)、創痛以外の疼痛 (6 vs 3)、室温 (6 vs 4)、体位 (4 vs 1)、環境の変化 (5 vs 4)、不動によるもの (5 vs 2)、フットポンプ使用 (4 vs 1) などの項目が睡眠障害あり群では睡眠障害なし群に比べて多い傾向に

あった。

睡眠バンドル介入前において、RCSQを使用し、担当看護師にも客観的な睡眠評価を行ってもらった。結果、RCSQ 合計平均 272 点と患者の主観的評価 RCSQ 合計平均 250 点よりも高い傾向にあった。

2) 睡眠バンドル介入前後の比較

主要評価項目の術後患者の睡眠の現状把握に関しては、表3に示す。5つの項目（睡眠深度、入眠状況、熟眠度、再入眠状況、睡眠状況）からなるリチャーズキャンベル睡眠評価表（RCSQ）を用いて、患者自身に睡眠の質を評価してもらい、点数をつけてもらった。睡眠深度を評価する RCSQ1:47 (29-69) RCSQ2:51 (21-78)、RCSQ3:50 (34-56)、RCSQ4:57 (42-66)、RCSQ5:49 (31-66) であった。RCSQ 合計点数としては、250 (179-336) であり、平均 50 点であった。

上記で明らかになった睡眠障害の要因を踏まえて光、音、看護ケア介入を記した睡眠バンドルを作成し、介入を行なった。

睡眠バンドル介入後の結果は、RCSQ1:53 (42-70)、RCSQ2:58 (37-78)、RCSQ3:50 (47-68)、RCSQ4:72 (19-83)、RCSQ5:66 (38-79)、RCSQ 合計 299 (214-369) という結果であり、RCSQ3 に関しては、介入前後で変化は見られていないが、その他の項目では、有意差は見られなかったが、上昇傾向であった。

睡眠バンドル介入前後の睡眠障害発生率においては、表4に示す。RCSQ<50点を睡眠障害ありとし、睡眠障害あり群と睡眠障害なし群の2群にわけた。両群間では明らかな有意差は見られなかった。しかし、睡眠バンドル介入前で睡眠障害あり15件、介入後で睡眠障害あり10件と低下傾向であった。睡眠障害なしに関して、睡眠バンドル介入前で15件、介入後で20件と睡眠障害を有さない患者数が上昇傾向にあった。

図1 睡眠バンドル

睡眠バンドル
(睡眠に関する夜間の一連の看護ケア)

★下記の項目全てを満たせるように夜間の関わりをお願いします。
 ★達成できた項目に関してはチェックをお願いします。

<音に関して>

22時から6時の間はセントラル・ベッドサイドモニターを夜間モードに切り替える。(音を可能な範囲下げる)

☐ ・セントラル:メニュー→セットアップ→音設定→アラーム音(平時:5 夜間:2)
 ・(331-4)モニター:基本設定→音→生体アラーム(平時5 夜間:1)

☐ 22時から6時まで電話の音を小へ変更する。
 ・電話機の右側面に大小切り替えのスイッチあり。

☐ ベッドサイドで患者に関する会話以外(雑談)をしない。

☐ 22時から6時の間医療スタッフと面会者は静かに話す。

☐ 注射台は静かに使用する。(引き出しの音、注射薬準備の音など)

☐ ゴミ箱の開閉は静かに行う。

<光に関して>

☐ 22時から6時までの間は明かりを暗くする。

☐ 患者のケアを行う場合は足元の照明を使用する。

<看護ケアに関して>

☐ 22時から6時までの間はすべてのケア(口腔ケアなど)を避ける。
 注:おむつ交換は除く。

☐ 勤務ごとに時間、場所、日付を患者に伝える。

☐ 2時間ごとに疼痛スコアを評価し、最適化を目指して迅速に対応する。
 CPOT2点以上は医師に薬物学的疼痛コントロールを依頼する

☐ 不眠の訴えがある場合やせん妄スコアICDSC4点以上の場合は医師に相談し投薬の検討を行う。

～注意～
 モニターのアラームを下げた場合は、6時以降必ず音量を戻してください。

表1 患者背景

		総数 n=60	睡眠障害あり n=25	睡眠障害なし n=35	P値
性別	男	30/60	10	18	0.4
	女	30/60	15	17	
年齢			72(67-76)	69(62-73)	0.3
BMI			22.5(20-25)	21.6(19-26)	0.7
病名	呼吸器外科	28/60	15	13	0.1
	外科	23/60	7	16	
	婦人科	2/60	1	1	
	耳鼻科	3/60	2	1	
	泌尿器科	4/60	0	4	
術式	ラパ	41/60	20	31	0.6
	開腹	6/60	3	3	
	頸部切開	3/60	2	1	
麻酔時間			6(4-7.5)	5(4-6.7)	0.4
麻酔薬	ディプリバン	17/60	7	10	0.8
	セボフルラン	36/60	15	21	
	スープレッ	6/60	2	4	
	アナペイン	1/60	1	0	
麻酔方法	全身麻酔	59/60	24	35	0.4
	硬膜外	1/60	1	0	

表2 不眠の要因（睡眠障害の有無）

	総数 n=60	睡眠障害ありn=25	睡眠障害なしn=35	P値
創痛	16/60	9	7	0.2
創部以外の疼痛	9/60	6	3	0.14
嘔気	11/60	5	6	1
室温	10/60	6	4	0.2
体位	5/60	4	1	0.1
抑制による苦痛	1/60	1	0	0.4
環境の変化	9/60	5	4	0.4
ベッドの硬さ	1/60	1	0	0.4
薬剤投与時	6/60	1	5	0.3
不動によるもの	7/60	5	2	0.1
騒音	11/60	8	3	0.03*
室内の光	2/60	1	1	1
フットポンプの使用	5/60	4	1	0.1
看護ケア	1/60	0	1	1
口渇	5/60	2	3	1
CPUT		1(0-2)	0(0-1)	0.186
NRS		6(2-8)	2(0-5)	0.01*
抑制	3/60	1	2	1
フェンタニルの使用	33/60	8	25	0.003*
フラッシュ	9/60	4	5	1
ロピオンの使用	23/60	10	13	1
アセリオの使用	25/60	19	6	0.03*

表3 リチャードキャンベル睡眠評価

項目	介入前(n=30)	介入後(n=30)	P値
RCSQ1	47(29-69)	53(42-70)	0.5
RCSQ2	51(21-78)	58(37-78)	0.3
RCSQ3	50(34-56)	50(47-68)	0.2
RCSQ4	57(42-81)	72(19-83)	0.5
RCSQ5	49(31-66)	66(38-79)	0.1
合計	250(179-336)	299(214-369)	0.24

表4

		総数 n=60	睡眠障害ありn=25	睡眠障害なしn=35	P値
睡眠バンドル介入	前	30/60	10	20	0.2
	後	30/60	15	15	

D. 考察

1) A 病棟の睡眠状況について

ICU に入室する患者の多くは睡眠障害を呈している。ICU 入室中の睡眠の質は家にいる時よりも低く、退院後も睡眠の質の低下が持続し、睡眠障害により QOL が低下することが明らかとなっている⁷⁾。また、入院中の睡眠の質が悪いと、入院後の身体障害・認知機能障害・精神障害が発生し、再入院率と死亡率が上昇する可能性がある⁸⁾とも報告されている。睡眠管理は ICU で働く医療従事者にとって大きな課題となる。近年、睡眠に関する研究が多く発表されており、睡眠に関する重要性は高まっている。今回の研究から、リチャーズキャンベル睡眠評価表を用いて睡眠状況を調査した結果 RCSQ 合計点数平均が 250 点/500 点であり、睡眠の質として高くはない結果が明らかとなった。このような結果の要因としては、睡眠に関する看護ケア介入がこれまで行われていなかったこと、医療従事者が睡眠に関する意識や興味が低いことが原因として考えられる。先行研究からも、ICU 患者の睡眠に関する医療従事者の意識は低い傾向にあると言われている。⁹⁾ 実際、リチャーズキャンベル睡眠評価表を用いて患者自身に睡眠評価を行ってもらったのちに、担当看護師へも同様に客観的に患者の睡眠評価を行ってもらった結果、過大評価している現状にあるという報告がある。¹⁰⁾

当院でも、主観的評価(患者)と客観的評価(看護師)とやや乖離が見られており、RCSQ

(250vs 272)と若干過大評価している現状にあった。看護師が考える以上に患者の睡眠の質は良好ではないという意識を持つことが重要であると考え。睡眠障害発生を防ぐためには、適切は睡眠の評価や環境調整だけでなく、医療従事者の意識改善も必要不可欠であると考え

2) 術後患者の睡眠障害の要因

睡眠障害とは、眠る機会や環境が適切であるにもかかわらず、睡眠の開始と持続、安定性、あるいは質に持続的な障害が認められ、その結果、何らかの日中の障害をきたす場合と定義¹¹⁾される。重症患者において、睡眠は栄養や身体活動と同様に生物の恒常性を保つ上で重要なものと考えられる。国内外の数多くの睡眠研究に

よって、睡眠障害が罹病のリスクを高め生命予後を悪化させるというエビデンスが積み重ねられて来た¹²⁾。睡眠障害におけるせん妄発症率は上昇するという研究や¹³⁾睡眠効率の改善によるせん妄発症率の減少⁹⁾などの研究が行われており、睡眠障害とせん妄は密接な関係性にある。近年、睡眠に関する研究が多く発表されており、睡眠に関する重要性は高まっている。表 2 で示す通り、患者睡眠障害の要因として、睡眠障害あり群となし群を比較して、NRS 値が高く、鎮痛剤であるアセリオの使用頻度が上がっている。フェンタニルの使用は減少しており、疼痛コントロール不良のためアセリオの頓用を使用する頻度が上がっていると考えられる。このデータから、睡眠障害ありの患者は、疼痛を感じており、疼痛が原因で睡眠障害が出現したと考えられる。また騒音にも有意差が見られており、睡眠障害の原因と考えられる。その他の項目に関しても、有意差は見られないが、室温、体位、環境の変化、不動によるもの、フットポンプの使用は睡眠障害あり群ではなし群に比べて上昇傾向であり、睡眠障害の要因として考えられる可能性あり。

3) 睡眠バンドル介入の効果について

イギリスの ICU で行われた研究では、睡眠障害の現状把握に加え、睡眠バンドル導入により患者に与える睡眠効果についても研究されている¹⁴⁾。睡眠バンドル導入に関する睡眠の質の変化については、RCSQ の点数だけで見ると、有意差は見られなかったが、介入後で RCSQ 点数は上昇傾向であった。また、睡眠障害をきたす要因から、睡眠障害を有する患者には、疼痛、騒音による影響が抽出された。睡眠バンドルに疼痛コントロールや騒音を減らすための介入を含めており、介入前後と比較して、疼痛、騒音による睡眠障害の出現は減少が見られており、有意差も見られた。RCSQ スコアとしての変化は見られなかったが、睡眠バンドル介入により、睡眠障害をきたす要因の改善になると考えられる。同様の研究においてもバンドル介入後の RCSQ 点数に差は見られていないが睡眠バンドル介入後では不眠の影響因子(騒音、光、看護ケア介入など)の割合が減少したとの報告があった。⁷⁾睡眠バンドル導入は、継続的修正を行い、当院の環境に応じたバンドル作成を行っ

ていくことで、睡眠障害の減少を期待できる可能性がある。

睡眠バンドル介入前後で、睡眠障害出現の割合に有意差は見られなかったが、睡眠バンドル介入後では睡眠障害を引き起こした症例は（15vs10）と低下傾向にあった。この結果から、主観的な評価ではあるが睡眠バンドル導入は睡眠の質向上において効果が得られることが考えられた。

この研究の限界として、①単施設での研究であり、睡眠評価を実施できた患者数は少なく、十分な症例数を確保できていない。②睡眠評価を実施した看護師の詳細な情報は収集しておらず影響を考慮できていない。③収集した診療科に偏りがあったため、結果に影響を及ぼした可能性は考えられる。今後も引き続き症例数を増やし、検討が必要であると考えます。

E. 結論

本研究において、睡眠バンドルの導入は、RSC Qに有意差は見られないものの、睡眠障害改善の一助とな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) Harvey MA, Davidson JE. Post intensive Care Syndrome: Right Care, Right Now... and Later. Crit Care Med. 2016;44(2):381-385.
- 2) Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018; 46(9):e825-e873.
- 3) ICUにおける成人患者における疼痛、攪拌/沈下、せん妄、不動、睡眠障害の予防と管理に関するガイドライン Crit Care Med. 2018 Sep;46(9):e825-e873
- 4) Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit Crit Care Med. 2013 Jan;41(1):263-306.
- 5) 日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン 日本集中治療医学会 J-PAD ガイドライン作成委員会, 日集中医誌 2014;21:539-579
- 6) Richards KC, O'Sullivan PS, and Phillips RL.: Measurement of sleep in critically ill patients. J Nurs Meas. 8: 131-144, 2000.
- 7) The Effect of a Quality Improvement Intervention on Perceived Sleep Quality and Cognition in a Medical ICU Crit Care Med. 2013;41(3):800-809.
- 8) Applying a Sleep Care Bundle to Improve Quality of Sleep in Patients in the Intensive Care Unit
- 9) Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, et al Am J Respir Crit Care Med 2014; 189:658-665
- 10) 集中治療室における睡眠評価の現状 -The Richards-Campbell Sleep Questionnaireに焦点を当てて- 村田洋章 防医大誌 2020;45(4):143-151
- 11) 睡眠障害国際分類第3版 (International Classification of Sleep Disorders, Third Edition, ICSD-3) 著:米国睡眠医学会 (American Academy of Sleep Medicine, AASM) 訳:日本睡眠学会診断分類委員会
- 12) 日本における睡眠障害の頻度と健康影響 土井由利子. 保健医療科学 2012;61(1):3-10
- 13) 重症患者の睡眠管理 鶴田良介, 山本隆裕 藤田 基. 日集中医誌 2017;24:389-97.
- 14) The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients J. Patel, J. Baldwin, P. Bunting and S. Laha Anaesthesia/Volume69, issue6/p540-549

ドクターヘリ搬送患者の家族の不安に影響を及ぼす要因に関する研究

3A 病棟・看護師 平原 拓馬

研究要旨：【背景】近年，我が国における救急看護分野の家族への看護援助に関する研究は増加傾向にある．しかし，ドクターヘリにおけるフライトナースの家族援助に着目した報告は少ない．【目的】家族の不安の関連要因を明らかにすることは，今後のドクターヘリでのフライトナースの家族看護の一助になると考えられた．【対象】長崎県・佐賀県ドクターヘリにて当院へ搬送された患者の家族を対象にした．【方法】同意取得後，救急外来の待ち時間を利用しアンケート用紙の記入を行っていただいた．①家族の不安の測定には STAI の状態不安質問紙を用いた．②家族のニーズに関しては Molter の「重症患者家族のニード」45 項目を参考に，ドクターヘリの特性に沿った項目を抽出し，作成したアンケート用紙を用いた．統計解析は単相関とステップワイズ法と強制投入法による重回帰分析を行った．【結果】家族の不安に最も影響力をもつ要因は「緊急度の認識の不一致」「不安傾向の高い家族」であった．また，家族は，緊急度に関わらず患者の疾病に関する情報を得たいというニーズがあり，特に，わかりやすい言葉での説明や今後の見通しの説明を望んでいた．【考察】患者の家族は緊急度のみでなく，家族が目にする患者の症状が家族の不安に影響する．家族は患者の実際の緊急度以上に重症に感じる傾向にあり，医療従事者の行動に敏感になっているため，意図的に家族と接する機会をもち，不安の軽減に努める必要がある．

(共同研究者)

大山 加奈子，岸川 貴司，中道 親昭

A. 研究目的

近年，我が国における救急看護分野の家族への看護援助に関する研究は，増加傾向にある¹⁾．しかし，その多くは緊急入院した患者の家族や重症患者の家族を対象としたもの²⁾や，救急外来での家族援助に関するもの³⁾であり，ドクターヘリにおけるフライトナースの家族援助に着目した報告は少ない．

フライトナースに関する研究では，【フライトナースのバックアップ体制】【フライトナースの心理】【フライトナースの役割】【フライトナースの知識】に関する研究が多く家族援助に関する研究は今後の課題として挙げられており⁴⁾ 少ないのが現状である．

ドクターヘリにおける患者の多くは，突然の予期せぬ発症や受傷により身体的・精神的苦痛を抱えることになるが，突然の事故や急病は家族にも影響を与える．そのため中村⁵⁾ は，医療従事者は患者のことで精一杯になるだけでなく家族への対応も重要であり，心理的な満足感を与えるような配慮の必要性を述べている．

家族に与える影響について，先行研究では，初期医療で対処可能な軽症患者やその家族の中には，患者の実際の症状以上に重症に感じ，不安に思う者もいる⁶⁾ との報告がある．

また，発病早期の重症患者家族の最大の不安が病気そのもの，病状および治療状況である⁷⁾ という報告や，家族は情緒的危機に陥るプロセスに情報不足から悪い状況を想像する傾向にあることが影響する⁷⁾ という報告もある．

ドクターヘリでは，家族も患者同様に不安であり，情緒的支援を必要としていたと考えられるが，不安の関連要因を明らかにした研究はないのが現状である．したがって，家族の不安の関連要因を明らかにすることは，今後のドクターヘリでのフライトナースの家族看護の一助になると考えられた．

B. 研究方法

1. 調査対象

調査の対象は長崎県ドクターヘリで当院へ搬送された患者のうち家族の同乗がある症例 20 名を対象とした．

2. 調査方法

調査期間は 2021 年 7 月から 9 月である．調査は自己記入式の質問表を用い，家族が患者の

診察・治療を待つ時間を利用した。当日の回答が困難な症例は研究者が後日回収を行なった。ドクターヘリ搬送直後の患者や家族は、身体的・精神的に非常に不安定な状態にあると考えられるため、調査依頼および実施時には十分な倫理的配慮が必要と考えた。したがって、調査依頼の際は、対象者に研究の趣旨を説明し、調査は決して強制で行われるものではないこと、途中の中止は可能であることを口頭と紙面で説明し、協力同意を得た上で調査を行なった。調査実施の際は、家族に負担をかけないように十分に注意し、状況により中断・中止するなどの配慮を行なった。また、自殺企図の患者や到着時心肺停止の患者の家族は対象から除いた。

3. 調査項目

a) 家族の不安

家族の不安の測定には、信頼性・妥当性が十分に検証されている Spielberger⁸⁾ の日本版 STAI の状態不安質問用紙を用いた。この STAI は、刻々と変化する不安状態と不安になりやすい性格傾向を分けて測定できるところに特徴がある。Spielberger によると、有害なものとして判断した時に短時間に誘発される不安状態を状態不安 (State Anxiety)、人格ともいうべき生来持っている不安傾向を特性不安 (Trait Anxiety) という。

本研究における状態不安尺度の信頼性係数 Cronbach の α は、0.91 であった。20 項目構成で、合計得点が高いほど状態不安が高いことを意味する。得点配分は 20～80 点である。(図 1)

b) 家族の不安に影響を及ぼす要因

家族の不安に影響する要因として、(1) 属性要因、(2) 家族の個別的要因、(3) 患者の傷病に関連する要因、(4) ドクターヘリの人的・物的環境要因を設定した。

(1) 属性要因

家族の年齢、家族の性別、患者の年齢

(2) 家族の個別的要因

・性格特性

前述の日本版 STAI の特性不安質問紙を用いた。20 項目で構成され、合計得点が高いほど不安傾向が強いことを意味する。得点配分は 20～80 点である。本研究での状態不安尺度の信頼性係数 Cronbach の α は 0.90 であった (図 2)。

図1 STAI Y-1

次の1から20までの文章を読んで、
たった今、あなたがどう感じているか、最もよくあてはまる箇所(番号)を
各項目の右の欄から選んで、○で囲んでください。
あまり考え込まないで、あなたの現在の気持ちを
一番よくあらわすものを選んでください。

		全く 当て はま らな い	い く 分 あ て は ま る	か な り よ く あ て は ま る	非 常 に よ く あ て は ま る
おだやかな気持ちだ	1	1	2	3	4
安心してている	2	1	2	3	4
緊張している	3	1	2	3	4
ストレスを感じている	4	1	2	3	4
気楽である	5	1	2	3	4
気が動転している	6	1	2	3	4
なにかよくないことがおこるのではないかと心配している	7	1	2	3	4
満足している	8	1	2	3	4
おびえている	9	1	2	3	4
快適である	10	1	2	3	4
自信がある	11	1	2	3	4
神経過敏になっている	12	1	2	3	4
いらいらしている	13	1	2	3	4
ためらっている	14	1	2	3	4
くつろいでいる	15	1	2	3	4
満ち足りた気分だ	16	1	2	3	4
悩みがある	17	1	2	3	4
まごついている	18	1	2	3	4
安定した気分だ	19	1	2	3	4
楽しい気分だ	20	1	2	3	4

図2 STAI Y-2

次の1から20までの文章を読んで、
あなたがふだん、どう感じているか、最もよくあてはまる箇所(番号)を
各項目の右の欄から選んで、○で囲んでください。
あまり考え込まないで、あなたがふだん、感じている気持ちを
一番よくあらわすものを選んでください。

		ほ と ん ど な い	と き ど き あ る	た び た び あ る	ほ と ん ど い つ も
楽しい気分になる	21	1	2	3	4
神経質で落ちつかない	22	1	2	3	4
自分に満足している	23	1	2	3	4
とりのこされたように感じる	24	1	2	3	4
気が休まっている	25	1	2	3	4
冷静で落ちついている	26	1	2	3	4
困ったことが次々におこり克服できないと感じる	27	1	2	3	4
本当はそう大したことでもないのに心配しすぎる	28	1	2	3	4
しあわせだと感じる	29	1	2	3	4
いろいろ頭にうかんできて仕事や勉強が手につかない	30	1	2	3	4
自信がない	31	1	2	3	4
安心感がある	32	1	2	3	4
すぐにものごとをきめることができる	33	1	2	3	4
力不足を感じる	34	1	2	3	4
心が満ち足りている	35	1	2	3	4
つまらないことが頭にうかび悩まされる	36	1	2	3	4
ひどく失望するとそれが頭から離れない	37	1	2	3	4
落ちついた人間だ	38	1	2	3	4
気になることを考え出すと緊張したり混乱したりする	39	1	2	3	4
うれしい気分になる	40	1	2	3	4

・家族の緊急度の認識と実際の緊急度との一致・不一致

今の患者の状態をどのように思うかを①一刻を争う状態だと思う、②一刻を争う状態ではないが、もしかしたら入院が必要かもしれない

と思う、③入院は必要ないと思うが、このまま放っておくと悪くなるのではないと思う、④そんなに急を要しないが、見てもらっておくと安心と思う、の4項目で構成し、実際の緊急度と対応できるようにした(図3)．①は3次救急、②は2次救急、③と④は初期救急に対応し、家族がとらえた緊急度と実際の患者の緊急度との一致・不一致をみた．

「緊急度」について初期から3次救急の定義⁹⁾は以下とする．

初期救急：一般救急外来で対処し得るもので、入院の必要はないもの．

2次救急：入院治療または手術を要し、緊急性はあるが生命を失うような危険はない状態．

3次救急：特殊な高度専門的治療を要するか、生命の危機状態にあるもの．

・家族のニーズ

Molterの「重症患者家族のニーズ」45項目¹⁰⁾を参考に、ドクターヘリの特性に沿った項目を14項目抽出し、作成した(図3)．「思う」「少し思う」「思わない」の3段階で構成した．本研究では「思う」と回答した者のみを切実にニーズを感じているとみなし、回答した項目の数を合計し、「家族のニーズの数」として得点化した．得点範囲は0～14で、本研究での信頼性係数Cronbachの α は0.82であった．

図3 ドクターヘリ家族看護に関するアンケート

【質問1】搬送時の患者の状態をどう思いますか？一つに○をつけて下さい			
一刻を争う状態である	()		
一刻を争う状態ではないがもしかしら入院が必要ではないか	()		
入院は必要ないがそのまま放っておくと悪くなるのではないか	()		
そんなに急を要しないが見てもらうと安心である	()		

【質問2】以下の項目について現時点のあなたの重要度を3段階で○をつけて下さい			
	思わない	少し思う	思う
1.病院職員が患者のことを気にかけていると感じることは重要だと思いますか？			
2.最善の治療が患者になされているとわかることは重要だと思いますか？			
3.患者になされた処置の内容を知ることが重要だと思いますか？			
4.患者になされた処置の理由を知ることが重要だと思いますか？			
5.患者の今現在の状況に関する事実を知ることが重要だと思いますか？			
6.患者の今後予測される状況に関する事実を知ることが重要だと思いますか？			
7.あなたが知りたい情報をどのスタッフに聞けばわかるか知りたいと思いますか？			
8.わかりやすい言葉で説明してもらうことは重要だと思いますか？			
9.あなたが患者に面会することは重要だと思いますか？			
10.あなたが患者の身体的ケアを手伝いたいと思いますか？			
11.患者だけでなく家族の健康を気遣ってもらうことは重要だと思いますか？			
12.あなたが病院内で一人になる場所は欲しいと思いますか？			
13.経済的な問題を援助する人がいることを知ることは重要だと思いますか？			
14.あなたが怒りのような否定的な感情について話すことは重要だと思いますか？			

【質問3】ドクターヘリの環境について感じたことを3段階で○をつけて下さい			
	気にならない	少し気になる	気になる
1. ドクターヘリの中の環境は気になりますか？(せまい・うるさい・寒いなど)			
2. ドクターヘリスタッフの話す声の大きさは気になりますか？			
3. ドクターヘリスタッフの話す内容は気になりますか？			

(3) 患者の病気に関連する要因

緊急度、受診時の患者の症状、初診／再診、他院からの紹介の有無、慢性疾患の有無について、診療録より情報を得た．

(4) ドクターヘリの人的・物的環境要因

アンケートにドクターヘリの中の環境(空間面積、室温、騒音)、ドクターヘリスタッフの話す声の大きさ、話の内容についての項目を設定し「気になる」「少し気になる」「気にならない」の3段階評価とした(図3)．

4. 分析方法

分析の第一段階として家族の不安と各変数との関連性を単相関で検討した．次に、家族の不安を従属変数にして、ステップワイズ法と強制投入法による重回帰分析を行なった．分析は、全て独立変数を得点化して行なった．統計解析にはSPSSを用いた．

C. 研究結果

1. 患者および対象者(家族)の背景

患者は初期救急0名、2次救急8名、3次救急12名の20名で、男性60%、女性40%、平均年齢67.8歳であった．

分析対象は、初期から3次救急患者の家族それぞれ0名、7名、13名で、女性が65%、平均年齢57.35歳(26～83歳)であった．続柄は、配偶者が45%、子45%、親10%であった．これらの患者および対象者の背景については表1に示した．

表1 患者と対象者(家族)の背景

項目	カテゴリー	患者		家族	
		人数	(%)	人数	(%)
		n=20		n=20	
性別	男性	12	(60)	7	(35)
	女性	8	(40)	13	(65)
緊急度	初期	0		0	
	2次	8	(40)	0	
	3次	12	(60)	20	(100)
初診・再診	初診	17	(85)		
	再診	3	(15)		
紹介	あり	8	(40)		
	なし	12	(60)		
慢性疾患	あり	13	(65)		
	なし	7	(35)		
続柄	配偶者			9	(45)
	親			2	(10)
	子			9	(45)
	兄弟			0	
	嫁			0	

2. 従属変数について

家族の不安の平均得点は39.85点(範囲24～54点)であった．

3. 独立変数について

分析に投入した独立変数の配点方法および平均得点を表2に示した。家族の個別的要因の「緊急度認識と実際の緊急度の一致・不一致」について、緊急度の認識が実際の緊急度と一致していた家族は12名(60%)で、不一致の者は8名(40%)であった。不一致の者のうち実際の緊急度よりも重く認識していた家族が8名(100%)であった。「家族のニーズ」の点数の平均は7.7点(4~12点)であった。家族のニーズの平均値でみた上位10項目は表3に示したとおりである。家族は、患者の情報を知りたいというニーズがあり特にわかりやすい言葉で説明することを望んでいた。患者の疾病に関連する要因である「受診時の患者の症状」について、外傷、脳神経・循環器・呼吸器系症状を要する患者が19名(95%)で、慢性疾患があった患者は65%であった。他院からの紹介で搬送された患者は40%であり、初診は85%であった(表1)。

項目	配点方法	平均値(範囲)
《属性に関する要因》		
家族の性別	0=男性 1=女性	
家族の年齢	満年齢で表示	57.35(26~83)
患者の年齢	満年齢で表示	67.8(6~91)
《対象者の個別的要因》		
性格特性	合計得点で表示	46.9(32~59)
家族の緊急度の認識と実際の緊急度との一致・不一致	0=一致 1=不一致	
家族のニーズ(14項目)	0=そう思わない 1=そう思う	7.7(4~12)
《患者の疾病に関連する要因》		
緊急度	1=初期救急 2=2次救急 3=3次救急	
症状 外傷・脳神経・循環器 呼吸器疾患の有無	0=なし 1=あり	
初診・再診	0=初診 1=再診	
紹介の有無	0=なし 1=あり	
慢性疾患の有無	0=なし 1=あり	
《ドクターヘリの人的・物的環境要因》		
ドクターヘリの中の状況	0=気にならない 1=少し気になる 2=気になる	
医療従事者の話声		
医療従事者の話の内容		

順位	ドクターヘリで搬送された患者の家族のニーズ
1	わかりやすい言葉で説明してもらうこと
2	病院職員が患者のことを気にかけていると感じること
3	最善の治療が患者になされているとわかること
3	患者の今後予測される状況に関する事実を知ること
5	患者になされた処置の内容を知ること
5	患者になされた処置の理由を知ること
5	患者の今現在の状況に関する事実を知ること
8	経済的な問題を援助する人がいることを知ること
9	あなたが患者に面会できること
10	あなたが患者の身体的ケアを手伝いたいと感じること

4. 家族の不安に関する要因の分析

従属変数と独立変数の相関関係と重回帰分析の結果を表4, 5に示した。その結果、家族の不安に影響する要因として、個別的要因の「家族の緊急度認識と実際の緊急度との一致・不一致」、「性格特性」「家族のニーズ」、ドクターヘリの人的・物的環境要因の「ドクターヘリ内の環境」「医療スタッフの話の内容」が有意に影響力をもつ変数であった。特に「性格特性」「緊急度の認識の不一致」が最も影響力を持つ変数であった。

	相関係数(γ)
《属性に関する要因》	
性別(→女)	0.154
年齢(→高)	-0.354
患者の年齢(→高)	-0.223
《対象者の個別的要因》	
性格特性(→不安傾向強い)	0.917*
緊急度の認識(→不一致)	0.438*
家族のニーズ(→ニーズが多い)	0.592*
《患者の疾病に関連する要因》	
緊急度(→高い)	-0.601
外傷、脳神経・循環器・呼吸器症状(→あり)	0.179
初診・再診(→再診)	-0.202
紹介の有無(→あり)	-0.14
慢性疾患の有無(→あり)	-0.157
《ドクターヘリの人的・物的環境要因》	
ドクターヘリの中の状況(→気になる)	0.570*
医療従事者の話声	0.311
医療従事者の話の内容	0.420*

* $P<0.05$

	標準化係数 β	有意確率
《属性に関する要因》		
家族の性別(→女)	0.157	0.051
《対象者の個別的要因》		
性格特性(→不安傾向強い)	0.8	0.01
緊急度の認識(→不一致)	0.234	0.008
家族のニーズ(→ニーズが多い)	0.152	0.049
《患者の疾病に関連する要因》		
外傷、脳神経・循環器・呼吸器症状(→あり)	0.028	0.71
《ドクターヘリの人的・物的環境要因》		
ドクターヘリの中の状況(→気になる)	0.232	0.007
医療従事者の話の内容	0.153	0.048

D. 考察

本研究の結果、ドクターヘリで搬送された患者の家族の多くが高い不安状態にあることが示され、突然起こった患者の疾病が家族に多大な心理的影響を及ぼすことが明らかになった。以下において、家族の不安に影響する要因として明らかになった各因子について考察する。

1. 対象者（家族）の個別的要因

『家族の緊急度認識と実際の緊急度の不一致』が、家族の不安を増強させる要因として明らかになった。先行研究¹¹⁾と同様に、本研究においても家族は患者の実際の緊急度以上に重症と考える傾向があった。家族は患者の症状についてよく知らないため、一般的には最悪の事態を考える傾向にある¹²⁾。Aguilera¹³⁾は、その出来事に対しての知覚がゆがめられている場合、それによって起こってくる感情との関係が認識できず、不安や緊張は持続すると述べている。このような理由から、緊急度に対する認識の不一致は、家族の不安を増強させる要因になると思われる。

また、『不安傾向の強い人』は、わずかな状況の変化にも敏感に反応しやすく、状況に対して知覚的歪曲が起こりやすいといわれている¹⁴⁾。したがって、家族の患者の疾病に対する認識を確認しながら、家族が状況を正しく認識できるような情報提供や援助が必要と考える。

さらに、家族には『多くのニーズ』があり、特に患者の疾病に関連した説明望んでいた。救急医療におけるインフォームドコンセントの重要性が再確認された。軽症・重症に関わらず、家族の最大の関心が患者の病状に向かっているため、説明のニーズが満たされないと不安が増強する可能性がある。しかし、今回はニーズの数と不安との関係を導き出しただけであるので、今後、家族のどのようなニーズを満たせば不安を軽減していけるのかを検証していく必要がある。

2. 患者の疾病に関連する要因

本研究において、統計学的有意差はなかったが唯一疾病に関連する要因として症状の有無が正の相関を示した。外傷による目に見える損傷や脳卒中による意識障害、呼吸器症状に伴う苦悶用症状など家族に視覚的に訴える情報により家族の不安が増強されると考えることができる。搬送直後は患者の疾病に対する診断が確定されていない場合が多いため、家族が目にする患者の症状によっても不安が左右される

推察される。患者の疾患のタイプが家族の不安に影響すると報告したReiderの研究¹⁵⁾と類似して、外傷や脳神経・循環器・呼吸器系の症状を主訴とする患者の家族の不安に影響するという結果を得た。予期しなかった外傷や症状、特に、生命の危機につながるかもしれない症状の出現は、患者と同様に家族をも不安にさせるであろう。これらの結果は、患者の主訴や苦痛の状態をいち早く把握し、患者をできる限り早く診察や治療に導けるよう関わると同時に、傍にいる家族の不安の程度をも予測した対応の必要性を示唆している。このような状況下におかれるドクターヘリ現場において、看護者の最初の言動は患者や家族に強く影響を与える¹⁶⁾ため突然のことで困惑する気持ちを汲み取った上で、気になることはなんでも話せるような雰囲気をつくる配慮が大切であると考ええる。

3. ドクターヘリの人的・物的環境要因

不安の強い家族は、「ドクターヘリ内の環境（空間面積、室温、騒音）」「スタッフの話の内容」も気になる傾向にあった。不安だからドクターヘリの中の状況が気になり、ドクターヘリの中の状況が気になるから更に不安になるといった悪循環に陥ると推測される。この結果から家族の不安に医療従事者の行動全般が関連し、医療従事者の行動に敏感になっていることが示唆された。患者だけでなく家族に対してもドクターヘリに乗る前の説明や空調・ヘッドセットの音量の調整、ヘリ内での患者の変化への情報提供など密に行なっていくことが重要であると考えた。

E. 結論

長崎県ドクターヘリで当院に搬送された患者の家族20名を対象に不安に影響する要因について調査し、次の結果を得た。

- (1) 家族の不安に最も影響力をもつ要因は「不安傾向が強い家族」で次いで、「家族の緊急度認識と実際の緊急度との一致・不一致」「家族のニーズ」「ドクターヘリ内の環境」「医療スタッフの話の内容」が有意に影響力をもつ要因であった。
- (2) 家族は、緊急度に関わらず患者の疾病に関する情報を得たいというニーズがあり、特に、わかりやすい言葉での説明や今後の見通しの説明を望んでいた。
- (3) ドクターヘリで搬送された患者の家族は不安が強い。緊急度のみでなく、家族が目にする患者の症状が家族の不安に影響

する。家族は患者の実際の緊急度以上に重症に感じる傾向にあり、医療従事者の行動に敏感になっているため、意識的に家族と接する機会をもち、不安の軽減に努める必要がある。

【研究の限界と今後の課題】

今回は横断的な研究であったため、家族の不安とその関連要因を明確に説明できない変数もあった。今後はドクターヘリ到着後の救急外来での時間経過の中でのニーズの変化にも着目し、どのようなニーズを満たせば家族の不安を軽減できるか検証していく必要がある。また、長崎という離島を抱えているという特色にも注目しフライト時間と不安の相関も検証していく必要があると考える。症例数が少なく、属性・疾病に関連する要因に関して統計学的有意差を得ることができなかったため今後症例を増やし相関関係を明らかにしていきたい。

【謝辞】

本調査にご協力いただきました対象者の皆様に厚く御礼申し上げます。また、調査の実施にあたりご協力くださいました医療・看護スタッフの皆様に厚く御礼申し上げます。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 平原拓馬。ドクターヘリ搬送患者の家族の不安に影響を及ぼす要因の研究。第28回日本航空医療学会総会。熊本，2021.11.

<参考文献>

- 1) 山勢博彰，山勢喜江：救急看護に関する研究の動向と今後の課題，看護研究 33 (6)：11-25，2000.
- 2) 上谷紀子，中尾美智子，他：緊急入院した患者家族の不安を左右する因子，尾張市病医誌 10 (1)：55-59，1994.
- 3) 川上千普美，松岡緑：救急患者の家族のニーズとニーズに対する看護実践度の比較，九州大学医学部保健学科紀要 (7)，41-50，2006.
- 4) 林幸子，野口貴司，小西敏子：我が国のフライトナースに関する研究の動向，獨協医科大学看護学部紀要 (10)：1-10，2017.
- 5) 中村恵子：救急看護の基本とその考え方，臨床看護 18 (7)：868-874，1992.
- 6) 安藤真弓，足立千里，森山国子：救急外来を受診する第一次救急患者による医療サービ

- スの評価と重症感との関係，第28回日本看護学会論文集(成人看護Ⅰ)：157-160，1997.
- 7) 枝松ひさ子，白田律子，深瀬つや子：発病早期における重症患者家族への援助，日本看護学会論文集 (成人看護Ⅰ)：58-61，1989.
- 8) Spielberger CD/水口公信，下仲順子，中里克治構成：日本版 STAI，三京房 3-14，1991.
- 9) 吉岡守正，浜野恭一，藤田昌雄他監修：救急医療とは，救急医学，15-20，1989.
- 10) Moltter NC/常塚広美訳：Need of relatives of critically ill patients：A descriptive study，重症患者家族のニード，看護技術 30 (8)：137-143，1984.
- 11) 中村恵子：救急看護-79の基本と考え方。臨床看護 18(7)：868-874，1992.
- 12) 中村純夫：チーム医療としての救急医療～プライマリケアからクリティカルケアまで～，看護学雑誌 49(1)：26-32，1985.
- 13) Agulera DC/小松源助，荒川義子訳：危機介入の理論と実際，第7版，川島書店，東京 9-32，1997.
- 14) 大山正博：不安を理解する技術，臨床看護 7(6)：804-811，1981.
- 15) Treacy J, Fowlor S and Magarelli K: Hope and Anxiety of Individual Family Members of Critically Ill Adults, Applied Nursing Research 12(3)：121-127，1999.
- 16) 湯村美雪，中山康子，浅井敏子，辻文子：救急外来を受診した患者・家族の外来看護師に対する印象，臨床看護 15(11)：1672-1677，1989.

慢性硬膜下血腫の再発例における中硬膜動脈塞栓術の有用性の検討

脳神経外科・医師(レジデント) 塩崎 絵理

研究要旨：【背景】慢性硬膜下血腫（CSDH）は手術により良好な転帰をとりうる疾患であるが、約10%が再発し、時には治療を繰り返す症例もある。再発症例に対する中硬膜動脈（MMA）塞栓術による治療が近年報告されつつある。【目的】CSDH再発例に対するMMA塞栓術の有用性を検討することを目的とした。【方法】2021年1月～12月に当科で治療を行ったCSDH再発・再再発症例に対してMMA塞栓術を行い、効果および有害事象を検討した。

【結果】基準を満たした対象は3例であった。背景となるリスク因子として抗凝固薬内服、VPシャント例がそれぞれ1例ずつ認められた。3例中2例はMMA塞栓術単独で血腫縮小が得られたため血腫洗浄術は要さなかった。前回手術から再発までの期間は9日から6週間（median：10日）であった。いずれもMMA塞栓術後の再発は認めず、有意な合併症はなかった。【考察】過去の報告と同様に今回のシリーズでも術後再発なく良好な転帰を得ることができた。通常はmass effectを早く軽減するために血腫ドレナージ術を併用した報告が多いが、MMA塞栓術単独でも血腫縮小が得られ、再発リスクの高い症例等ではmass effectが軽度のうちにMMA塞栓術を行うことも有用である可能性がある。【結語】さらなる症例数蓄積が必要ではあるが、CSDHに対するMMA塞栓術は初回再発においても比較的安全かつ有効な治療として治療選択肢となりうる。

（共同研究者）

諸藤陽一，川原一郎，内田大貴，原口渉，
小野智憲，本田和也，森塚倫也，堤圭介

な疾患である一方で高齢化の進む離島診療においては重要な疾患である。そこで、慢性硬膜下血腫の再発を減らすべく現在の治療トピックであるMMA塞栓術を行い、治療の有用性および合併症やリスクを評価した。

A. 研究目的

慢性硬膜下血腫（Chronic subdural hematoma：CSDH）は脳外科領域で高頻度に遭遇する疾患である。一般的には穿頭、あるいは小開頭で血腫被膜を穿孔させて排液しドレナージを行う血腫穿孔洗浄術で治癒し、麻痺や失語などの症状も速やかに改善することが多い。しかしながら10%程度に再発をみとめ、再治療を要し、時には再発を繰り返す難治性のものもある。

再発を繰り返すCSDHに対してはSPシャントや大開頭での血腫外膜除去等が施行されることがあるが、中硬膜動脈（MMA）塞栓術が有用であることが2000年に報告され¹⁾、国内外でも複数の症例報告がなされている²⁾。

一方でまとまった報告は少なく³⁻⁴⁾、確立した治療プロトコルがないため、症例選択等は施設や術者に委ねられているのが現状である。特に長崎県は国内一の離島を有する県であり当院はその拠点病院としての役割を担っている。CSDH再発のため1か月以内にドクターヘリで再搬送となる症例もあり、予後良好

B. 研究方法

＜研究デザイン＞

前向きコホート研究

＜研究対象＞

2021年1月～12月に当科で治療を行ったCSDH再発・再再発症例。前回の手術から半年以内に治療を要した症例を再発と定義した。

＜治療概要＞

治療が必要と判断した患者全例に対して中硬膜動脈塞栓術を施行した。MMA塞栓術後1週間以内に穿孔洗浄術を行う方針とした。穿孔洗浄術前にMMA塞栓術のみで縮小や症状改善をみた例においては、穿孔洗浄術は施行しなかった。

＜術式概要＞

穿孔洗浄術に関しては従来のとおり局所麻酔下に穿頭術を施行し、血腫内容を吸引・洗浄除去し、ドレーンを留置するものとした。また、十分に血腫が吸引できない場合は小開頭術を

施行した．MMA 塞栓術に関しては femoral artery から MMA までマイクロカテーテルを誘導し、液体塞栓物質やコイルを用いて塞栓を行った．

<除外基準>

- ・十分な同意が得られない症例
- ・意識障害が著明で緊急でドレナージが必要な症例（中硬膜動脈塞栓術を先行させる時間猶予がないため）
- ・気管支喘息やヨード造影剤アレルギーがある症例
- ・中等症以上の腎機能障害がある症例
- ・頭蓋内血管の高度狭窄や閉塞があり、中硬膜動脈からの吻合が予測される症例（transdural anastomosis により脳梗塞をきたす可能性があるため）
- ・その他主治医が不適切と判断した症例

上記の除外基準に相当する症例に対しては血腫洗浄術のみを施行したため、これらの患者を除外した．

<評価項目>

主要評価項目；MMA 塞栓術後の再発の有無，再発までの期間

副次評価項目；MMA 塞栓術に伴う合併症

C. 研究結果

対象は 3 例であった．Case 1, 2 は再々発時に MMA 塞栓を行い（再発時の手術が症例登録期間以前であったため本治療が再々発時となった）、Case 3 は再発時に MMA 塞栓を行った．

Baseline characteristics および outcome を table1 に示す．Case2 に関しては抗凝固薬内服歴があり、また器質性血腫であり再発リスクの高い症例であった．Case3 に関しては VP シェント後であることが再発リスクであった．

MMA 塞栓術を行うにあたり、前回手術から再発までの期間は 9 日から 6 週間（median :10 日）であった．いずれの症例においても MMA 塞栓術を施行した後の再発は半年以上認めなかった．3 例中 2 例は MMA 塞栓術後に血腫腔の縮小が得られたため、血腫洗浄術は施行しなかった（Case2, 3）．MMA 塞栓術に伴う合併症は認めず、術後発症前 ADL まで回復した．

D. 考察

本研究では前向き試験として対象期間内に再発あるいは再再発をきたした CSDH に対して MMA 塞栓術を施行し、その効果および合併症を検討した．症例は 3 例のみであったが、いずれの症例においてもその後の再発はみとめず、有意な合併症は生じなかった．症例数が少なく、有効な統計学的解析は行うことができなかったが、症例によらず一定の治療成績を得ることができた．

再発性 CSDH に対する MMA 塞栓術は 2000 年に報告されて以降、国内外で施行されており、その有効性が示されている．これは MMA が血腫外膜を栄養し、血腫腔増大に関与すると考えられており²⁾、その栄養血管である MMA を塞栓することで、血腫増大を抑制する目的で行われる．過去の報告の多くは再発を反復する難治性の症例に対して施行されており、初回再発時の MMA 塞栓術に関する報告は少ない．

Table1.

Case	age, sex	R/L	symptoms at recurrence	1 st surgical procedure	2 nd surgical procedure	other procedure with MMA embolization	period from previous surgery	past history	antithrombotic therapy	final mRS	Complications
1	64, M	R	slight headache	burr hole irrigation	craniotomy and drainage	craniotomy and drainage	6 weeks	L CSDH	none	0	Nothing
2	62, M	L	drowsiness, right hemiparesis	burr hole irrigation	craniotomy and drainage	-	9 days	AMI, DVT	DOAC	0	Nothing
3	81, F	R	drowsiness, left hemiparesis	burr hole irrigation	-	-	10 days	SAH (lt. ICPC AN), NPH post VP shunt	none	4	Nothing

CSDH の初回再発に関しては、初回と同様の血腫洗浄術でも有効な例もあるが、時に再発を繰り返す症例がある。中でも器質化血腫や隔壁のある血腫に関しては再発しやすく、開頭での血腫外膜除去や小開頭での内視鏡下血腫被膜除去が必要と考えられている³⁾。しかし、今回のシリーズでは Case 2 は器質化血腫であり、小開頭でもほとんど血腫成分の減圧ができなかったにも関わらず、MMA 塞栓術単独で血腫腔の縮小が得られており、器質化血腫に関しても、MMA 塞栓術は一定の効果が得られるものと考ええるが、症例の蓄積を要する。

また、過去の MMA 塞栓術に関する報告の多くは、塞栓術とともに急性期に洗浄術を施行している¹⁻⁵⁾。これは mass effect を呈する血腫に対して速やかに減圧するため理にかなっていると考えられる。しかし、近年、血腫洗浄を行わずに MMA 塞栓術のみで血腫縮小や症状改善が得られたと報告されている⁶⁾。今回のシリーズでも Case2, 3 は MMA 塞栓術のみで血腫腔の縮小を認めており、MMA 塞栓術単独でも効果が期待できると考える。特に、抗血栓薬を内服している患者では穿頭洗浄術においても術中出血のリスクがあったり、VP シャント留置例に関しては、皮膚切開やデバイス感染のリスクもあったり、また特に本院のような離島など遠方の地域からの度重なる搬送は避けたいものである。現状は、再発・再々発に対して行っている治療ではあるが、今後症例を蓄積し安全性が担保できるようであれば、再発傾向を認めた時点で、mass effect が軽度のうちに本治療を考慮してもよいかもしれない。

E. 結論

再発性慢性硬膜下血腫に対して MMA 塞栓術を施行し患者背景および治療成績を集計した。有意な合併症なく、術後の再発は認めなかった。治療プロトコルの確立にはさらなる症例の蓄積を要するが、初回再発においても MMA 塞栓術が治療選択肢となりうる。

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

未定

<参考文献>

- 1) Mandai S, Sakurai M, Matsumoto Y.
Middle meningeal artery embolization

for refractory chronic subdural hematoma. Case report. J Neurosurg. 2000 Oct;93(4):686-8.

- 2) Chihara H, Imamura H, Ogura T, Adachi H, Imai Y, Sakai N. Recurrence of a Refractory Chronic Subdural Hematoma after Middle Meningeal Artery Embolization That Required Craniotomy. NMC Case Rep J. 2014 May 9;1(1):1-5.
- 3) Matsumoto H, Hanayama H, Okada T, Sakurai Y, Minami H, Masuda A, Tominaga S, Miyaji K, Yamaura I, Yoshida Y. Which surgical procedure is effective for refractory chronic subdural hematoma? Analysis of our surgical procedures and literature review. J Clin Neurosci. 2018 Mar;49:40-47.
- 4) Kim E. Embolization Therapy for Refractory Hemorrhage in Patients with Chronic Subdural Hematomas. World Neurosurg. 2017 May;101:520-527
- 5) Court J, Touchette CJ, Iorio-Morin C, Westwick HJ, Belzile F, Effendi K. Embolization of the Middle meningeal artery in chronic subdural hematoma - A systematic review. Clin Neurol Neurosurg. 2019 Nov;186:105464.
- 6) Kan P, Maragkos GA, Srivatsan A, Srinivasan V, Johnson J, Burkhardt JK, Robinson TM, Salem MM, Chen S, Riina HA, Tanweer O, Levy EI, Spiotta AM, Kasab SA, Lena J, Gross BA, Cherian J, Cawley CM, Howard BM, Khalessi AA, Pandey AS, Ringer AJ, Hanel R, Ortiz RA, Langer D, Kelly CM, Jankowitz BT, Ogilvy CS, Moore JM, Levitt MR, Binning M, Grandhi R, Siddiq F, Thomas AJ. Middle Meningeal Artery Embolization for Chronic Subdural Hematoma: A Multi-Center Experience of 154 Consecutive Embolizations. Neurosurgery. 2021 Jan 13;88(2):268-277.

NICUにおける呼吸器モード(assist/control+volume guarantee vs High Frequency Oscillation)と予後との関連の検討

小児科・医師 木下 麻莉子

研究要旨：【目的】呼吸器モードの assist/control(AC)+volume guarantee(VG)管理と High frequency oscillation(HFO)管理とでどちらが重症慢性肺疾患(CLD)を予防できたか比較検討する。【方法】当院 NICU に入院し呼吸器管理を行なった在胎 23 週から 26 週の超早産児を後方視的に検討した。【結果】多重ロジスティック回帰分析の結果、AC+VG と HFO の重症 CLD 予防に対する効果は同等だった。【結論】重症 CLD 予防に関して、AC+VG と HFO は同等の成績である。

(共同研究者)

青木 幹弘, 本村 秀樹, 末永 英世,
濱口 陽, 宮副 祥一, 吉岡 佐千佳

A. 研究目的

早産児(特に在胎 27 週未満の児)は、未熟性のため出生直後から呼吸補助(人工呼吸器による補助)を要する。長期の呼吸補助を必要とする児は慢性肺疾患 (CLD)などの合併症を発症することが多い。そのため、NICU での呼吸管理はそれらの合併症を少なくする様々な方法が試みられている。その試みの中で、早産児に最適な呼吸器モードの選択は非常に重要な位置を占めると考えられる。

Volume guarantee(VG)と High frequency oscillation(HFO)は、早産児に対して CLD の発症を少なくすることを期待して使用することが多い呼吸器モードだが、ヒトで VG と HFO を比較した報告はこれまでにない。我々は当院 NICU に入院した 27 週未満の超早産児について VG と HFO 管理でどちらが重症 CLD を予防できたか比較検討する。

B. 研究方法

種類・デザイン：後向き観察研究

研究期間：臨床研究審査委員会承認日(承認番号：2021043)～2022 年 1 月 31 日

(調査対象期間：2010 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日)

研究対象患者：調査対象期間に当院 NICU で人工呼吸器管理を行なった在胎 27 週未満(23～26 週)の超早産児かつ期間内に出生し修正 36 週となった児

〈除外基準〉①先天奇形 ②データ欠損

方法：診療録から表 1 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フィッシャー正確検定を、2 群間の中央値の比較検定には Mann-whitney の U 検定を行った。重症 CLD との関連を検討するため、重症 CLD を目的変数に、多重ロジスティック回帰分析を行った。説明変数には、母体情報や患者背景の単変量解析の結果を元に両群で有意な差があった AC+VG/HFO、人工換気日数、母体ステロイド投与回数、HFNC 期間、経鼻酸素投与期間、ステロイド吸入、ステロイド投与開始日齢、最高 FiO₂、利尿剤使用、入院時 CRP、敗血症、IVIG 使用、アシドーシスの回数を選択した。いずれの検定においても、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。統計ソフトは、R version 4.0.5(Shake and Throw)を使用した。

C. 研究結果

調査対象期間に入院し在胎 27 週未満だった児は 144 人だったが、先天奇形やデータ欠損を除外し 141 人となった。その内、AC+VG 群を「VG を 7 日以上使用かつ HFO を 7 日未満使用した児」と定義し、HFO 群を「HFO を 7 日以上使用かつ VG を 7 日未満使用した児」と定義した。解析対象となったのは、AC+VG 群が 55 人、HFO 群が 34 人だった。(図 1)

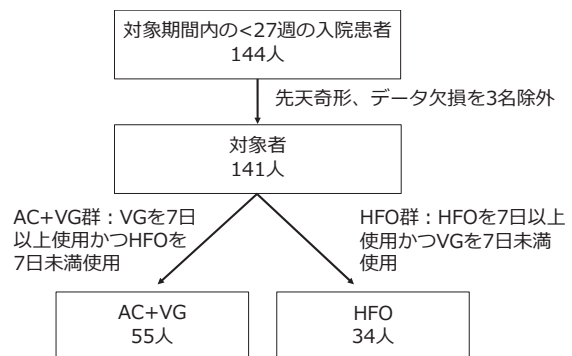


図 1

表 1

<母体情報>	全体	AC+VG(55)	HFO(34)	P
母体年齢[median(IQR)]		32.00[27.50, 34.00]	32.50[28.00, 35.75]	0.424
母体喫煙(%)	8	7(13.0)	1(2.9)	0.145
<妊娠合併症>				
羊水過小	13	8(14.5)	5(14.7)	1
多胎(%)	6	5(9.1)	1(2.9)	0.401
組織学的絨毛膜羊膜炎(grade0-4) (median[IQR])		2.00[0.00, 3.00]	2.00[1.00, 3.00]	0.449
重症組織学的絨毛膜羊膜炎(%)	51	28(50.9)	23(67.6)	0.131
<分娩情報>				
前期破水(%)	31	20(36.4)	11(32.4)	0.82
常位胎盤早期剥離(%)	12	7(12.7)	5(14.7)	1
母体ステロイド投与(%)	63	42(76.4)	21(61.8)	0.157
母体ステロイド投与(回数) (median[IQR])		1.00[1.00, 2.00]	1.00[0.00, 1.00]	0.041
母体Mg製剤投与(%)	45	28(50.9)	17(50.0)	1
胎児機能不全(%)	27	16(29.1)	11(32.4)	0.814
経膣分娩(%)	25	17(30.9)	8(23.5)	0.479
臍帯血pH[median(IQR)]		7.31[7.22, 7.36]	7.27[7.22, 7.35]	0.541
臍帯血BE[median(IQR)]		-6.90[-9.70, -5.00]	-8.90[-11.20, -5.20]	0.279
<新生児情報>				
入院年[median(IQR)]		2018.00[2016.00, 2019.00]	2012.00[2010.00, 2013.00]	<0.001
性別(female)(%)	55	37(67.3)	18(52.9)	0.187
在胎週数[median(IQR)]		25.00[24.00, 26.00]	25.00[24.00, 25.00]	0.328
出生体重[median(IQR)]		620.00[505.00, 777.00]	653.00[550.00, 731.25]	0.98
SGA/LFD(%)	27	20(36.4)	7(20.6)	0.156
Apgar score 1分[median(IQR)]		4.00[2.00, 5.00]	3.00[2.00, 5.00]	0.282
Apgar score 5分[median(IQR)]		6.00[5.00, 7.00]	6.00[5.00, 7.00]	0.481
蘇生時人工換気(%)	86	52(94.5)	34(100)	0.284
蘇生時S-TA投与(%)	78	49(89.1)	29(85.3)	0.742
<新生児呼吸器疾患>				
人工換気開始日齢[median(IQR)]		0.00[0.00, 0.00]	0.00[0.00, 0.00]	0.263
人工換気日数[median(IQR)]		37.00[28.50, 52.50]	43.00[39.25, 54.00]	0.026
抜管時修正週数[median(IQR)]		30.00[29.00, 32.00]	31.00[30.00, 31.75]	0.164
抜管時体重[median(IQR)]		892.00[767.50, 1038.00]	971.00[883.75, 1288.75]	0.07
n-CPAP期間[median(IQR)]		28.50[16.25, 36.00]	25.50[13.25, 30.75]	0.307
HFNC期間[median(IQR)]		0.00[0.00, 0.00]	0.00[0.00, 0.00]	0.011
経鼻酸素投与期間[median(IQR)]		0.00[0.00, 0.00]	39.50[0.00, 58.75]	<0.001
呼吸窮迫症候群(%)	62	37(67.3)	25(73.5)	0.638
追加S-TA投与(%)	30	16(29.1)	14(41.2)	0.258
気胸(%)	8	6(10.9)	2(5.9)	0.705
肺高血圧(%)	6	3(5.5)	3(8.8)	0.671
一酸化窒素吸入(%)	3	2(3.6)	1(2.9)	1
カフェイン/アミノフィリン製剤使用 (%)	87	53(96.4)	34(100)	0.522
ドキサプラム使用(%)	21	16(29.1)	5(14.7)	0.134
重症慢性肺疾患(%)	10	7(13.0)	3(8.8)	0.735
ステロイド吸入(%)	41	11(20.0)	30(88.2)	<0.001
ステロイド投与開始日齢 (median[IQR])		13.50[9.75, 18.25]	23.00[18.00, 32.00]	<0.001
ステロイド投与期間[median(IQR)]		51.00[26.00, 65.00]	54.00[39.00, 59.00]	0.415
Dexamethasone使用(%)	9	5(9.3)	4(12.5)	0.721
肺炎(%)	22	11(20.0)	11(32.4)	0.214
低CO2血症の回数[median(IQR)]		5.00[2.00, 8.00]	3.50[2.00, 8.00]	0.703
最高FiO2[median(IQR)]		0.35[0.29, 0.46]	0.45[0.40, 0.53]	<0.001
気管切開(%)	2	1(1.9)	1(2.9)	1
在宅酸素療法(%)	16	9(16.7)	7(20.6)	0.778
<新生児循環器疾患>				
症候性動脈管開存症(%)	20	10(18.2)	10(29.4)	0.296
晚期循環不全(%)	30	14(25.9)	16(47.1)	0.064
利尿剤使用(%)	26	6(11.1)	20(60.6)	<0.001
血管拡張薬使用(%)	12	6(10.9)	6(17.6)	0.524
昇圧剤使用(%)	26	16(29.1)	10(29.4)	1
<新生児神経疾患>				
脳室周囲白質軟化症(%)	7	3(5.6)	4(11.8)	0.422
脳室内出血(grade0-4) (median[IQR])		0.00[0.00, 0.00]	0.00[0.00, 0.75]	0.33
重症脳室内出血(%)	5	3(5.5)	2(5.9)	1
<新生児感染症>				
入院時白血球数(×1000) (median[IQR])		7.50[4.20, 12.85]	10.05[5.25, 16.38]	0.137
入院時白血球数異常あり(%)	48	31(56.4)	17(50.0)	0.663
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IgM(mg/dL) [median(IQR)]		5.00[3.00, 8.00]	4.00[4.00, 6.00]	0.474
入院時培養陽性(%)	3	1(1.8)	2(5.9)	0.555
敗血症(%)	21	8(14.5)	13(38.2)	0.019
抗菌薬使用(%)	89	55(100)	34(100)	NA
IVIG使用(%)	73	54(98.2)	19(55.9)	<0.001
<その他>				
アシドーシスの回数[median(IQR)]		4.00[1.00, 8.00]	5.00[4.00, 10.75]	0.021
壊死性腸炎(%)	1	1(1.8)	0(0)	1
未熟児網膜症(%)	40	29(53.7)	11(32.4)	0.078
死亡(%)	7	4(7.3)	3(8.8)	1

単変量解析：母体ステロイド投与回数，HFNC 期間，IVIG 使用は AC+VG 群で有意に高かった．人工換気日数，経鼻酸素投与期間，ステロイド吸入，ステロイド投与開始日齢，最高 FiO₂，利尿剤使用，入院時 CRP，敗血症，アシドーシスの回数は AC+VG 群で有意に低かった．（表 1）
多変量解析：重症 CLD を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析では，AC+VG/HFO の呼吸器モードの違いに有意差は認めなかった（オッズ比 90.64，95%CI 0.26～1778091，p-value 0.22）．

表 2

説明変数	偏回帰係数	オッズ比	95%信頼区間	p
AC+VG/HFO	4.51	90.64	0.26～1778091	0.22
人工換気日数	0.11	1.12	1.03～1.43	0.09
母体ステロイド投与回数	0.24	1.28	0.11～10.09	0.82
HFNC期間	-0.02	0.98	0.89～1.05	0.64
経鼻酸素投与期間	0.05	1.05	1.01～1.14	0.1
ステロイド吸入	1.49	4.46	0.11～248.80	0.42
ステロイド投与開始日齢	-0.06	0.94	0.77～1.06	0.38
最高FiO ₂	2.92	18.53	0.04～14763.56	0.34
利尿剤使用	1.93	6.9	0.11～5836.36	0.44
入院時CRP(mg/dL)	7.03	1127.6	1.601068e-58～1.553302e+32	0.87
敗血症	-1.98	0.14	0.0003785～10.30	0.41
IVIG使用	-3.03	0.05	0.0000605～10.32	0.3
アシドーシスの回数	-0.37	0.69	0.30～0.99	0.19

D. 考察

Systematic review¹⁾では，VG は従来の従圧式呼吸器モードに比べて，死亡や気管支肺異形成(BPD)，気胸が減少し，人工呼吸器管理が短縮し，脳室周囲白質軟化症(PVL)や脳室内出血(IVH)が少ないと報告されている．

一方，HFO 管理を受けた超早産児は従来の換気モードを受けた児と比べ，思春期での肺機能が優れていたと報告されている²⁾．

どちらの呼吸器モードも従来の換気モードと比較し早産児の CLD の発症を少なくすると期待されている．どちらの呼吸器モードが重症 CLD に対して効果が高いかという検討はこれまでされていなかったが，今回重症 CLD に関して，多重ロジスティック回帰分析を行い，VG/HFO 管理の違いで有意差は認めなかった．重症 CLD 予防に対する AC+VG と HFO の効果は同等であることが分かった．

E. 結論

AC+VG と HFO はどちらも同等の重症 CLD 予防が期待できる管理法である．重症 CLD 予防という観点からは，児の状態に応じてどちらかの呼吸器モードを選択するのが良いと考える．

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表：

なし

<参考文献>

- 1) Klingenberg, C. et al. : Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. Chochrane Database Syst Rev. 2017
- 2) Zivanovic, S. et al. : Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. N. Engl. J. Med. 370(12), 2014, 1121-1130

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：組織球性壊死性リンパ節炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis: HNL)はリンパ節組織像で診断される。しかし、リンパ節生検を行わず、臨床診断からステロイドが開始されていることも多い。当院のHNLについて後方視的に検討した。臨床診断は発熱、頸部リンパ節腫脹、白血球減少($4000/\mu\text{L}$ 以下)を認め、他疾患が除外されているものとした。診断に用いた血液検査、画像、生検、治療、再発、罹患後の膠原病や悪性疾患の発症などを収集した。対象は2005年から2020年の15年間に13例であった。3例はリンパ節生検から診断され、10例は臨床診断であった。画像検査で壊死像が認められたのは1例であった。治療はステロイドが10例に投与され、全例翌日までに解熱した。罹患後に膠原病、悪性疾患の発症はなかったが、3例が再発した。他疾患が除外できれば、臨床診断でステロイド治療を考慮すべきである。しかし、再発や膠原病発症の可能性の説明が必要である。

(共同研究者)

本村 秀樹, 安 忠輝, 本田 涼子
三浦 史郎, 伊東 正博

A. 研究目的

組織球性壊死性リンパ節炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis: HNL)は菊池病とも云われており、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。特にアジア人に多いといわれている。病因は不明であるものの、通常数か月以内に自然軽快する良性疾患である。確定診断にはリンパ節生検においてリンパ節傍皮質領域に巣状壊死や肉芽形成を伴わない特異な融合性病変を確認することが必要である^{1,2)}。しかし、長期間の発熱や血球貪食症候群への進展のリスクがあること^{3,4)}、小児を含めた若年者に多いことから処置に全身麻酔が必要になるため、リンパ節生検を行わずに臨床診断でステロイド治療を開始することもある。しかし、化膿性リンパ節炎、悪性リンパ腫、膠原病など様々な疾患との鑑別が重要である^{2,5,6)}。そのため、臨床診断を含めたHNLについて根拠となる症状や検査所見、治療、再発、罹患後の膠原病や悪性疾患の発症について検討した。

B. 研究方法

・対象と方法

対象は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18歳未満の小児である。確定診断は頸部リンパ節の病理所見でリンパ節傍皮質領域に巣状壊死像を認め、その周囲の核崩壊産物を

貪食する組織球、大型リンパ球様細胞、形質細胞様単球が増生するなど病理学的特徴を満たすものとした^{1,2)}。臨床診断は発熱、頸部リンパ節腫脹、 $4000/\mu\text{L}$ 以下の白血球減少を認め、画像検査などにより、他疾患が除外されている症例である^{7,8)}。

研究対象者から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、そのほかの症状)
- ② 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、CRP、抗核抗体)
- ③ 診断時の画像診断(CT、超音波検査)
- ④ 治療開始時の頸部リンパ節の病理組織学的所見
- ⑤ 治療(薬剤、併用薬剤)
- ⑥ 治療反応性・予後(症状再燃の有無、罹患後に膠原病発症やリンパ腫合併の有無)

C. 研究結果

当科で治療を行った13症例の概要を表1に示す。リンパ節生検で確定診断されているものは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、頸部以外のリンパ節腫脹部位は腋窩が4例、鎖骨上窩が3例、上縦隔が1例、脾腫が1例であった。13例中9例で頸部リンパ節圧痛を認めた。

血液検査は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であった。血小板数の最低値は中央値16.1(8.3~25.0) $\times 10^4$ / μ Lであり、15.0 $\times 10^4$ / μ L未満は5例(38%)であった。CRPの最高値は中央値0.88 mg/dLで、最大値でも1.7 mg/dLであり、1.0 mg/dL未満が10例(76%)と軽微な上昇であった。ASTまたはALTの最高値が40 U/Lを超えたのは7例(53%)であった。LDHの最高値は中央値369 U/Lであり、全例で当院基準値の222 U/Lを超えていた。ferritinは11例で測定され、中央値は

259 ng/mL(93~1443)と幅はみられるが、概ねわずかに上昇している程度であった。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。EBウイルス抗体価の測定は5例に行われており、2例が未感染、3例が既感染パターンで、IgM陽性例はいなかった。8例で抗核抗体が検査されていたが、6例が陰性、2例が40倍であった。画像検査は超音波検査が9例、単純CTが7例、造影CTは1例(症例3)に行われていた(表2)。症例3の造影CTでは内部壊死と思われる造影不良域を認めた。なお、画像所見で明らかな悪性所見を認めた症例はなかった。

【表1】HNL13症例のまとめ(1)

症例	年齢	性別	発熱期間 (日)	LN腫脹部位	CLN 片側/両側	最大LN径 (mm)	WBC (μ L)	ANC (μ L)	PLT ($\times 10^3$ / μ L)	CRP (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)	ferritin (ng/mL)	IgG (mg/dL)
1	12	M	8	C, Ax, S	B	15	2800	900	18.4	1.1	52	42	639	300	ND
2	14	M	7	C	U(Rt)	20	1700	442	12.4	0.3未満	107	98	573	ND	ND
3	12	W	5	D, S	nothing	50	2900	1189	17	0.3未満	31	21	291	ND	1390
4	13	M	22	C	U(Rt)	15	2800	1100	25	0.91	35	47	280	259	1389
5	14	W	12	C	U(Lt)	10	2300	700	9.6	0.14未満	26	15	419	522	1113
6	9	W	5	C	U(Rt)	不明	2000	900	15.2	0.88	38	39	493	497	1135
7	13	M	9	C	B	20	2300	700	12.4	1.5	26	44	378	333	1304
8	11	W	17	C, Ax, Up-M	B	15	1400	600	18.9	0.3未満	50	59	809	1443	1230
9	13	W	6	C, Ax	U(Rt)	10	3000	1300	22.3	1.7	32	21	357	196	1652
10	10	M	14	C	B	15	3100	1700	21.3	0.46	55	53	268	93	ND
11	11	M	28	C	B	不明	3000	800	16.1	0.192	75	78	308	96	1531
12	12	W	4	C	B	20	2000	300	8.3	0.333	36	24	284	114	ND
13	11	M	不明	C, S, Ax, 脾腫	B	不明	2300	800	14.8	0.476	30	23	369	179	1457

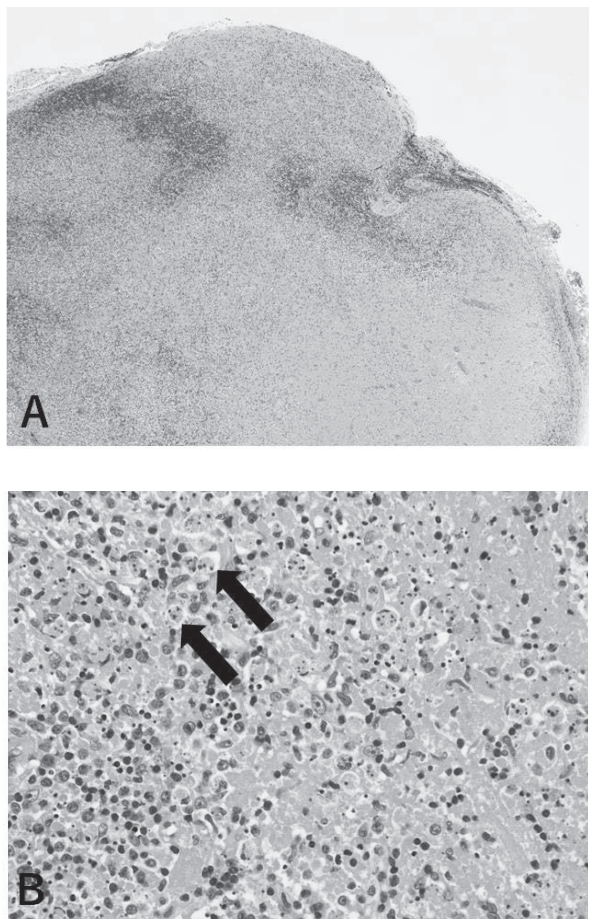
LN : lymph node, C : cervical, Ax : axillary, S : subclavian, Up-M : upper mediastinum
CLN : cervical lymph node, B : bilateral, U : unilateral, Rt : right, Lt : left
sIL-2R : soluble IL-2 receptor, ND : not done

【表2】HNL13症例のまとめ(2)

	生検	画像診断	所見
症例1	+	頸部CT	頸部、鎖骨上窩、腋窩にリンパ節腫大
症例2	+	頸部超音波	右側頸部に蔓状に連なる橢円形のリンパ節腫大あり
症例3	+	頸部超音波、造影頸部CT	左後頸部から頸動脈周囲、鎖骨下領域に橢円形のリンパ節腫大 内部壊死を伴う造影不良域あり
症例4	-	頸部CT	右頸部リンパ節(副神経領域)腫大
症例5	-	頸部超音波	左頸部に類円形のリンパ節腫大あり
症例6	-	頸部超音波	両側に1cm大の橢円形のリンパ節腫大あり
症例7	-	頸部超音波	両側頸部に橢円形のリンパ節腫大あり
症例8	-	頸部CT、骨髄検査、生検	両側頸部、副神経領域にリンパ節腫大あり 骨髄には貪食像も少数見られる 免疫染色でCD68陽性の組織球が増加している
症例9	-	頸部超音波	右頸部に扁平のリンパ節腫大あり
症例10	-	頸部超音波、頸部CT	両側頸部に類円形のリンパ節腫大あり
症例11	-	頸部CT	両側頸部にリンパ節腫大あり
症例12	-	なし	画像なし
症例13	-	頸部超音波、頸部~骨盤CT、腹部超音波	両側頸部、鎖骨上窩、右腋窩に扁平のリンパ節腫大あり

リンパ節生検を行った3例(症例1-3)は全例に壊死巣を認め、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1)。

【図1】 頸部リンパ節生検組織像(症例1)



治療および経過について、入院は9例、外来フォローは4例であった。治療はステロイドが10例で使用され、全例とも投与翌日までに解熱し、著効していた。2例はNSAIDsで解熱、1例は治療開始前に解熱していた。

再発は3例(症例7, 8, 11)に認められた。症例7, 11は368日目、288日後に発熱、頸部リンパ節腫脹があり、再発と診断した。経過中の抗核抗体は陰性で、ステロイド開始後速やかに解熱した。症例8は3年11か月後に発熱、咽頭痛を来した。リンパ節腫大は明らかではなかったが、血液検査で白血球数 $2100/\mu\text{L}$ 、血小板数 $18.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、LD 357 U/Lと白血球減少、LDH高値を認めた。初回発症時は40倍未満であった抗核抗体は160倍であったが、抗ds-DNA IgG抗体が陰性であり、SLEの診断基準も満たさなかった。ステロイド開始して同

日には解熱した。ステロイド中止後に新たな症状の出現はなかった。

観察期間内では、HNLから膠原病の合併、悪性リンパ腫、白血病を発症した症例はなかった。また、同時期に頸部リンパ節腫脹を主訴に悪性リンパ腫の診断を受けた症例は1例であった。発熱はなく、全身の無痛性リンパ節腫脹があり、頸部超音波検査で顎下、耳下、頸部、鎖骨上部に蔓状に腫大したリンパ節の所見と全身CT検査の結果から精査目的に専門病院へ転院となった。その後、生検が行われ悪性リンパ腫の診断となった。

D. 考察

HNLの病因はいまだ明らかになっていないが、感染症の関与も疑われている^{1, 2, 3, 5)}。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を呈する頻度が高い、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^{8, 9)}。今回の検討でも男女差はなく、再発は3例(23%)と既報と比べて再発率は高かった。

生検が行われた3症例にはHNLに典型的な所見であるリンパ節傍皮質領域に巣状壊死、肉芽形成を伴わない特異な融合性病変を認めた。リンパ節生検は侵襲的な検査であり、とくに小児では全身麻酔を要するため、準緊急的に全例に行うのは難しく、病理所見が判明するまでに時間を要することもある。Hyun KMらは39℃以上の発熱、全身倦怠感、頭痛、食欲低下などの全身症状、 $4000/\mu\text{L}$ 以下の白血球減少があれば発熱は持続するので早期にステロイド投与を行うべきであると報告している⁷⁾。また、国内でも症状と検査所見と十分な除外診断のもと臨床診断し、治療を開始している報告が増えている^{7, 11)}。

鑑別のための画像検査として超音波検査、造影CT検査、MRI検査、FDG-PET/CT検査がある。機器の発達でリンパ節の質的診断が向上し、悪性リンパ腫や化膿性リンパ節炎の鑑別もある程度可能となってきた。さらに、HNLに特徴的な画像をとらえることも可能となっている。頸部超音波検査では腫大したリンパ節内に血流を伴わない低輝度域があると壊死を示唆する所見であり¹²⁾、造影CT検査ではリンパ節壊死を評価することができる¹³⁾。MRIについても下田らはHNLの所見として筋肉に比較してT1低信号、T2もしくはSTIR(short T1 inversion recovery)法にて不

均一な低信号，造影 MRI で中心部の染まりがなく，リンパ節辺縁に高信号域が有用な所見としている¹⁴⁾．将来的にはリンパ節生検と同等の所見になりえると思われる．

一方で生検について，河野らはリンパ節生検から HNL と診断したが，FDG-PET/CT の結果から改めてリンパ節生検を行い，悪性リンパ腫の診断となった症例を報告している¹⁵⁾．生検でも採取された部位によって診断が異なる場合があることを認識する必要がある．

HNL 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⁹⁾¹⁶⁾．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¹⁷⁾もあるが，当科で再発した 3 例ではいずれも該当しなかった．

HNL と SLE などの自己免疫疾患との関連について Hyun らは再発，診断時に ANA 陽性率が高いことがリスクになると報告している¹⁸⁾．症例 8 は再発時の ANA 160 倍であったものの，現在まで膠原病の発症はない．

E. 結論

組織球性壊死性リンパ節炎 (HNL) 13 例について検討した．HNL の診断には臨床症状，画像を含めた複数の検査から総合的に診断する必要がある．悪性疾患や化膿性リンパ節炎など鑑別診断が十分行われれば臨床診断し，ステロイド治療を開始することも可能である．しかし，再発や自己免疫疾患発症の可能性もあるので，本人と家族に説明を十分行う必要がある．

F. 研究発表

1) 論文発表

- (1) 坂口恭平，本村秀樹；組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）13 症例の検討．長崎医学会雑誌 97(1)，2022 年 6 月発行予定．

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）の当院での臨床的検討．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) 菊池昌弘；特異な組織像を呈するリンパ節炎について，日血会誌．35:379-380, 1972
- 2) Anamarija M. Perry, Sarah M. Choi；Kikuchi-Fujimoto Disease, Arch Pathol Lab Med. 142(11):1341-1346, 2018
- 3) 稲毛康司；菊池病（組織球性壊死性リンパ節炎），小児内科 50:209-212, 2018
- 4) 入江駿，新美寛正，下村壮司，藤本貴美子，立山義朗；血球貪食症候群の合併を認めた組織球性壊死性リンパ節炎の 1 例，臨床病理；32:4, 317-322, 2015
- 5) Shoba N Selvanathan, Sharline Suhumaran, Vinay K Sahu, Chia Yin Chong, Natalie Woon Hui Tan, Koh Cheng Thoon；Kikuchi-Fujimoto diseases in child, J Paediatr Child Health. 56(3):389-393, 2020
- 6) 伊藤しげみ，石田雄介，笹野公伸；菊池病類似のリンパ節壊死で発症した SLE の 1 例，臨床病理．24(4): 418-422, 2007
- 7) Kang HM, Ji Young Kim, Eun Hwa Choi, Hoan Jong Lee, Ki Wook Yun, Hyunju Lee；Clinical characteristics of severe histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) in children, J Pediatr. 171:208-12, 2016
- 8) 後藤健，遠藤愛，大浦果寿美，平松泰好，越田慎一，菅沼隆，三河誠，佐藤智信；単一施設における組織球性壊死性リンパ節炎 10 例の検討，小児科臨床 72(4):1419-1424, 2019
- 9) 鹿野高明，高橋豊，穴倉迪彌；小児の亜急性壊死性リンパ節炎，小児科臨床 60:1979-1984, 2017
- 10) 小松博史，河北亜希子，瀬川藍，笹本香織，林耕平，藤本一途，肌勢知雅，高梨万美，木崎善郎；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 59:1780-1786, 2006
- 11) 鈴島仁，下村泰三；頸部リンパ節腫脹で外来受診する症例の検討，日本臨床内科医会誌 31:85-90, 2016
- 12) 尾本きよか；リンパ節（頸部・その他），診断と治療 108:237-242, 2020
- 13) Han HJ, Gye-Yeon Lim, Dong-Myung Yeo, Nak-Gyun Chung；Kikuchi's Disease in Children Clinical Manifestations and Imaging Features, J Korean Med Sci. 24:1105-9, 2009
- 14) 下田牧子，岸田勝，那須野聖人，甲田英一，四宮範明，二瓶浩一；小児組織急性壊死性リンパ節炎の MRI 所見，小児感染免疫 19:393-398, 2007
- 15) 河野智敬，小林美緒，島村直紀，重松淑子，相原真樹子，佐野弘純，角張綾子，大山昇一，藤村純也，加藤元博，菊池陽，花田良二；FDG-PET/CT が診断に有用であった小児

- 悪性リンパ腫の 1 例, 小児科臨床 66:1707-1712, 2013
- 16) Bosch X, Antonio Guilabert, Rosa Miquel, Elias Campo; Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review, Am J Clin Pathol. 122:141-152, 2004
- 17) Yoo IH, Hyunju Na, E Young Bae, Seung Beom Han, Soo Young Lee, Dae Chul Jeong, Jin Han Kang; Recurrent lymphadenopathy in children with Kikuchi-Fujimoto disease, Eur J pediatr. 173:1193-1199, 2014
- 18) Hyun Joo Jung, Il Jae Lee, Seung-Hyun Yoon; Risk Assessment of Recurrence and Autoimmune Disorders in Kikuchi Disease, Risk Manag and Healthc Policy. 13:1687-1693, 2020

脂肪性肝疾患における超音波信号の減衰量を用いた Attenuation measurement method (ATT) の有用性について

臨床検査科・血液主任 西浦 哲哉

研究要旨： 脂肪性肝疾患における超音波信号の減衰量を用いた Attenuation measurement method (以下 ATT) の有用性について検討するため、B モード超音波検査による従来法での脂肪肝の有無と ATT 値の比較した結果、2 群間の比較で $p\text{-value} < 0.05$ (Mann-Whitney U 検定) と統計学的有意差を認め、相関係数 (Spearman の順位相関) も 0.816 と相関がみられた。また ROC 曲線による検討では、曲線下面積 Az は 0.972 と良好であり、その ATT のカットオフ値は、0.610 dB/cm/MHz (感度 0.973, 特異度 0.881) であった。脂肪肝の半定量的評価による 4 段階分類と ATT 値の比較でも、相関係数 0.843 と良好であり、ATT 値は脂肪肝無で 0.52 dB/cm/MHz, 軽度脂肪肝で 0.65, 中等度脂肪肝では 0.73, 高度脂肪肝では 0.77 と段階的に高値を示したことから、脂肪肝診断において ATT は有用な検査法であると思われた。

(共同研究者)

阿比留 正剛, 高濱 瞳,
手嶋 翔一郎, 小林 真未

A. 研究目的

脂肪性肝疾患における超音波信号の減衰量を用いた Attenuation measurement method (以下 ATT) の有用性について、当院で行っている従来の B モード超音波検査による脂肪肝評価と比較検討する。

B. 研究方法

ATT 値は日立製作所の超音波診断装置 SSD-ARIETTA850 で測定し、同時に Shear Wave を用いて肝硬度も計測した。

- ① 従来法の超音波 B モードによる 5 つの所見 (1 高輝度肝, 2 肝腎コントラスト陽性, 3 肝脾コントラスト陽性, 4 深部減衰, 5 肝内門脈枝・肝静脈枝の不明瞭化) の内、一つでも認めれば脂肪肝有りと判定し、脂肪肝の有無と ATT 値を比較する。
- ② 従来法での脂肪肝の半定量的評価について、肝腎 (脾) コントラストの有無を基軸に、肝内門脈枝・肝静脈枝の不明瞭化、深部減衰の所見が加わるか否かにより、半定量的に脂肪肝の程度を評価し、脂肪肝なし、軽度脂肪肝 (肝腎コントラストのみ)、中等度脂肪肝 (肝腎コントラスト+肝内門脈枝・肝静脈枝の不明瞭化もしくは深部減衰のどちらかの所見)、高度脂肪肝 (肝腎コントラスト+肝内門脈枝・肝静脈枝の不明瞭化+深部減衰) の 4 分類したものと ATT 値を比較検討する。

2 群間の比較では、Mann-Whitney U 検定を用い $p\text{-value} < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

相関係数の検定は、Spearman の順位相関を用

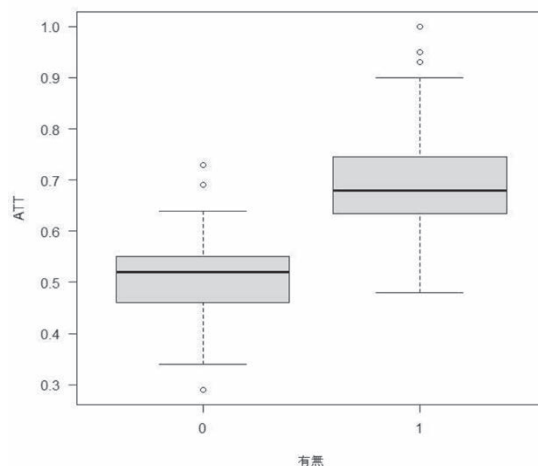
いた。また ROC 曲線を描いて曲線下面積 Az とカットオフ値を算出した。4 群間の比較は Kruskal-Wallis 検定をおこなった。

C. 研究結果

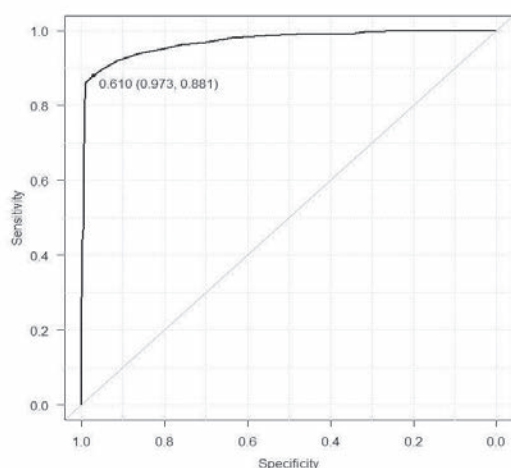
研究期間は 2021 年 5 月～11 月まで、総数 692 件 (B 型肝炎 228 件, C 型肝炎 206 件, AIH16 件, PBC37 件, ALD21 件, 脂肪性肝疾患 114 件, その他 70 件) を対象とした。

B モードによる従来法での脂肪肝の有無と ATT 値の比較では、脂肪肝無しの ATT 平均値は 0.52 dB/cm/MHz (0.29～0.73), 脂肪肝有りの ATT 平均値は 0.68 dB/cm/MHz (0.48～1.00) であり、2 群間の比較 (Mann-Whitney U 検定) で $p\text{-value} < 0.05$ と統計学的有意差を認めた【図 1】。また、相関係数の検定 (Spearman の順位相関係数) においても相関係数 0.816 と相関がみられた。ROC 曲線による検討では、曲線下面積 Az は 0.972 と良好であり、その ATT のカットオフ値は、0.610 dB/cm/MHz (感度 0.973 特異度 0.881) であった【図 2】

【図 1】 脂肪肝(-)0 vs 脂肪肝(+)1 ATT 値

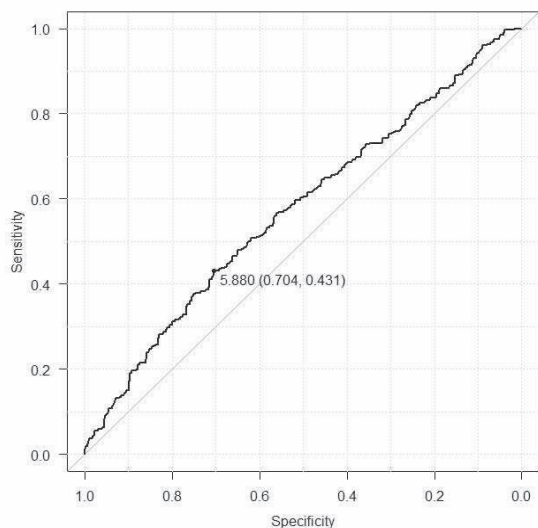


【図 2】 脂肪肝有と無の ATT 値比較 (ROC 曲線)



一方, B モードでの脂肪肝の有無とシェアウェイブによる肝硬度との比較では, 相関係数 0.131 と相関は認めず, ROC 曲線による曲線下面積 Az も 0.576 と不良であった【図 3】. また, ATT 値とシェアウェイブによる肝硬度値の相関係数も算出したが 0.187 と相関は認めなかった.

【図 3】 脂肪肝の有無とシェアウェイブによる肝硬度の比較 (ROC 曲線)

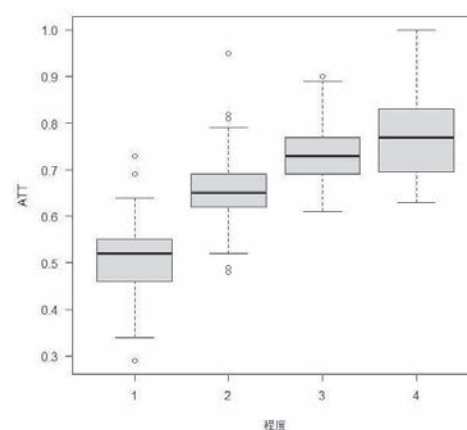


B モード従来法での脂肪肝の半定量的評価による程度と ATT 値の比較では, 1 脂肪肝無, 2 軽度脂肪肝, 3 中等度脂肪肝, 4 高度脂肪肝の 4 群に分類し Kruskal-Wallis 検定を行った【図 4】.

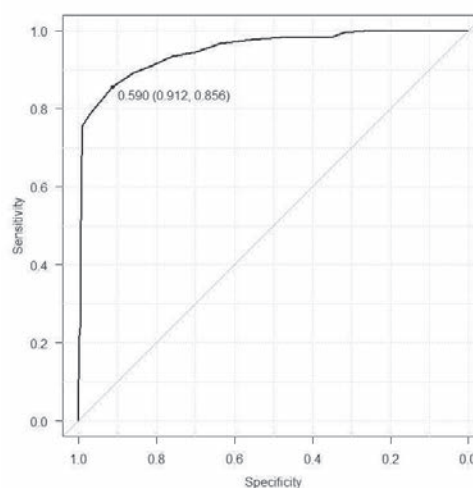
ATT の平均値は, 1 脂肪肝無で 0.52 d B/cm/MHz, 2 軽度脂肪肝で 0.65 d B/cm/MHz, 3 中等度脂肪肝では 0.73 d B/cm/MHz, 4 高度脂肪肝では 0.77 d B/cm/MHz と段階的に高値をしめし

た. 1 脂肪肝無と 2 軽度脂肪肝の比較では $p < 0.05$ と統計学的有意差を認めた, また ROC 曲線から求めた曲線下面積 Az も 0.951 と良好で, ATT 値のカットオフ値 は, 0.590 d B/cm/MHz (感度 0.912 特異度 0.856) であった【図 5】. 2 軽度脂肪肝と 3 中等度脂肪肝の比較においても $p < 0.05$ と有意差を認め, ROC 曲線から求めた Az 曲線下面積も 0.824 であり, ATT 値のカットオフ値 は, 0.690 d B/cm/MHz (感度 0.740 特異度 0.789) であった【図 6】.

【図 4】 1 脂肪肝無, 2 軽度脂肪肝, 3 中等度脂肪肝, 4 高度脂肪肝 4 群の Kruskal-Wallis 検定



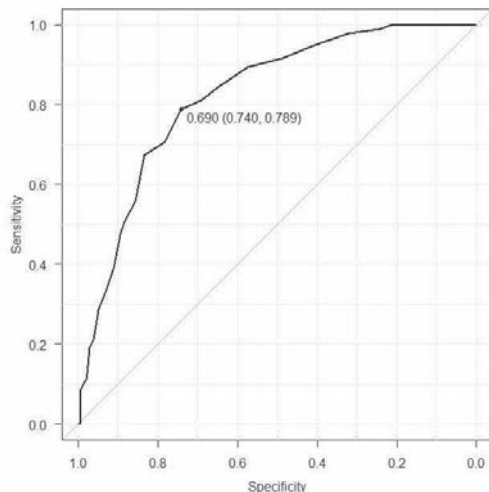
【図 5】 1 脂肪肝無と 2 軽度脂肪肝の比較 ROC 曲線



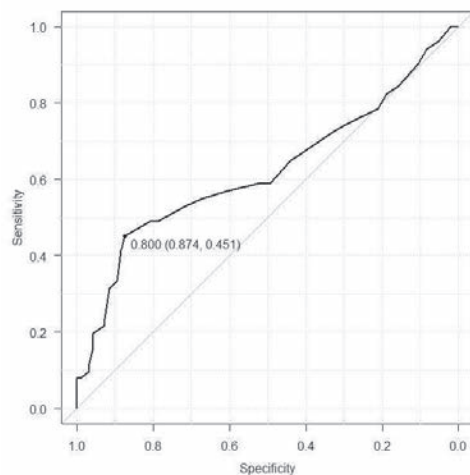
しかし 3 中等度脂肪肝と 4 高度脂肪肝の比較では $P = 0.092$ と統計学的有意差は認めず. ROC 曲線から求めた Az 曲線下面積も 0.622 と小さく, ATT 値のカットオフ値 は, 0.800 d B/cm/MHz (感度 0.874 特異度 0.451) であった【図 7】. B モードによる脂肪肝の程度の 4

段階分類(脂肪肝無と軽度脂肪肝と中等度脂肪肝と高度脂肪肝)と ATT 値の相関係数の検定は, Spearman の順位相関係数 0.843 と相関をみとめた.

【図 6】 2 軽度脂肪肝と 3 中等度脂肪肝の比較 ROC 曲線



【図 7】 3 中等度脂肪肝と 4 高度脂肪肝の比較 ROC 曲線



B モードによる従来法での脂肪肝の有無から求めた ATT のカットオフ値が, 0.610 d B/cm/MHz (感度 0.973 特異度 0.881) であったことから, ATT 値 0.610 を基準にさらに詳細に検討した. ATT 値が 0.61 より低値を示した症例は, 56.9% (394 件/692) であり, そのうち B モード上脂肪肝を認めた症例は, 9.9% (39 件/394) であった. その 39 症例のうち, B 型肝炎は 20 例 (20/39) の 51.2% と多く, C 型は 12 件, ほか 7 件であった. 一方カットオフ値 0.61 d B/cm/MHz 以上のものは, 298 件 (298/692) の

43.1% で, そのうち B モード上脂肪肝を認めなかった症例は, 3.4% (10 件/298) であった. その 10 件の内訳は B 型肝炎 5 例, C 型 2 例, ほか 3 例であった.

D. 考察

B モードによる従来法での脂肪肝の有無と ATT 値の比較では, Mann-Whitney U 検定で $p\text{-value} < 0.05$ と統計学的有意差を認め, 相関係数も 0.816 と相関がみられた. さらに ROC 曲線による曲線下面積は 0.972 と非常に良好であり, 脂肪肝診断において ATT は有用であるとおもわれた. 脂肪肝の半定量的評価分類による 4 群と ATT 値の比較でも Spearman の順位相関係数 0.843 と相関をみとめ, 脂肪肝無と軽度脂肪肝の比較や軽度脂肪肝と中等度脂肪肝の比較においても有意差 ($p < 0.05$) が認められ, その鑑別に有用であると思われた. しかし中等度脂肪肝と高度脂肪肝の比較では, $P = 0.092$ と統計学的有意差は認められず. ROC 曲線から求めた曲線下面積 Az も 0.622 と小さく, ATT による中等度と高度脂肪肝の鑑別は難しいと考えられた.

ROC 曲線から求めた ATT のカットオフ値の 0.61 より低く, B モード上脂肪肝を認めた症例は, 9.9% (39 件/394) であったが, この 39 症例は, 脂肪滴による肝エコー輝度上昇をみている可能性よりも, 線維化など他の要因で肝実質のエコー輝度上昇が起こっている可能性も考えられ, そのうち B 型肝炎が 20 例 (20/39) の 51.2% と半数以上で非常に多く, 注意が必要と思われた.

ATT のカットオフ値 0.61 以上で B モード上脂肪肝を認めなかった症例は, 3.4% (10 件/298 例) であったが, 従来の B モード検査では脂肪肝を検出できない極軽度の脂肪肝を ATT で検出できる可能性も考えられた.

E. 結論

超音波信号の減衰量を用いた ATT は脂肪肝診断に有用である. また脂肪肝の有無における ATT のカットオフ値は, 0.610 d B/cm/MHz (感度 0.973, 特異度 0.881) であり, 肝脂肪量を数値により定量的かつ客観的に評価でき有用と思われた.

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

未定

<参考文献>

- 1) 日本肝臓学会編：NASH・NAFLD の診療ガイド 2015, 文光堂, 2015.
- 2) 日本消化器病学会：NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014, 南江堂, 2014
- 3) 飯島尋子, 西村貴士, 多田俊史, 他:超音波減衰法 “Attenuation imaging” による新しい脂肪肝診断. 肝臓 2018 : 59 : 65-67
- 4) 多田俊史, 熊田卓, 豊田秀徳, 他:脂肪肝に対する Ultrasound-guided attenuation parameter を用いた減衰係数測定 of 経験. 肝臓 2018 : 59 : 194-196.
- 5) 住野泰清, 山室渡, 菅野茂男, 他:びまん性肝疾患の超音波診断 - 第 2 報 - . 脂肪肝について. 日超医論文集第 42 回 1983;53-4.
- 6) 日本超音波医学会 超音波エラストグラフィ診療ガイドライン：肝臓.
- 7) 日本超音波医学会 用語・診断基準委員会；脂肪肝の超音波診断基準 2021

長崎県央地区の子宮頸部異形成症例における HPV ジェノタイプの分布

産婦人科・医師 杉見 創

研究要旨：2012 年～2021 年に長崎医療センター産婦人科で HPV ジェノタイプ検査を実施した 1,133 例を対象とした後方視的検討を行った。HPV ジェノタイプの分布は長崎県の既報に準ずるものであった。子宮頸部異形成の重症度が上がるに従い、ハイリスクサブタイプである HPV16/18 の検出率が増加した。実臨床では HPV のリスクに応じた管理方針の選択（経過観察または手術介入）が適切になされていた。

(共同研究者)

安日一郎, 山下 洋, 福田雅史, 菅 幸恵,
古賀 恵, 山口純子, 倉田奈央

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス (Human papillomavirus; HPV) には多くのジェノタイプが存在し、持続感染することで前癌病変である子宮頸部異形成 (Cervical intraepithelial neoplasia; CIN) を経て癌を発症する。ハイリスク HPV の中でも HPV16 と HPV18 は全世界的に浸潤癌での検出率が非常に高く、とくにリスクが高い。このようにジェノタイプにより悪性度は異なり、HPV タイピング検査で HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性の CIN 患者とそれ以外の CIN 患者では区別して管理することがガイドラインでも勧められている。一方、HPV ジェノタイプは国や地域で分布に差があると報告されている¹⁾が、本邦では関東圏での報告がほとんどで、長崎ひいては九州からの報告は少ない²⁾。長崎県央地区の CIN 症例における HPV ジェノタイプを分析することで、地域特性をより把握し今後の診療に資することを目的とした。

B. 研究方法

対象：2012 年 9 月 1 日から 2021 年 4 月 30 日までに長崎医療センター産婦人科で HPV ジェノタイプ検査を実施した患者。

方法：後ろ向き研究。

研究対象者について、下記の臨床情報を診療録より取得した。

①年齢、経産回数、CIN 治療歴、喫煙歴、ピル内服歴、免疫抑制剤使用の有無

②病理組織診の結果

③HPV ジェノタイプ検査の結果

④管理方針（経過観察または手術）

主たる評価項目：CIN 毎の HPV ジェノタイプの分布

副次評価項目：管理方針

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、2 群間の平均値の比較には t 検定を用いた。

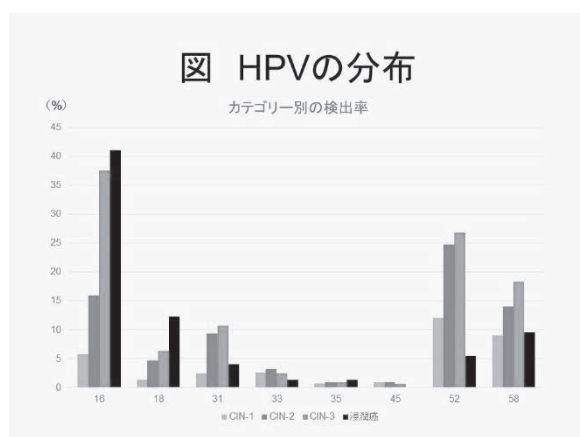
C. 研究結果

HPV タイピング検査は 1,133 例に施行され、CIN-1 が 529 例、CIN-2 が 214 例、CIN-3 が 317 例、浸潤癌 73 例であった。CIN では喫煙例が多かった。HPV の中でもリスクの高い HPV16/18/31/33/35/45/52/58 は CIN の重症度に応じて有意に陽性率が高かった（どの群間も $p < 0.001$ ）（表 1）。

表1 結果

	CIN-1 (n=529)	CIN-2 (n=214)	CIN-3 (n=317)	浸潤癌 (n=73)
<背景>				
年齢	41.6±11.9	38.3±12.1	38.6±12	51.5±16.1
経産回数	1.4±1.2	1.4±1.2	1.6±1.3	2.1±1.2
CIN治療歴	48 (9%)	13 (6%)	7 (2%)	2 (3%)
喫煙歴	86 (16%)	38 (18%)	79 (25%)	12 (16%)
ピル内服歴	34 (6%)	20 (9%)	18 (6%)	0
免疫抑制剤使用	13 (2%)	2 (1%)	6 (2%)	1 (1%)
<HPVジェノタイプ検査>				
16/18/31/33/35/45/52/58陽性	157 (30%)	133 (62%)	267 (84%)	53 (72%)
39/51/56/59/68陽性	54 (10%)	22 (10%)	18 (6%)	6 (8%)
陰性	318 (60%)	59 (28%)	29 (9%)	14 (19%)

重症度が上がるに従い、HPV16/18 の検出率が増加し、浸潤癌では HPV16/18 の占める割合が極めて高かった（図）。



CIN-1 は全例経過観察。CIN-2 は 90%以上が経過観察。CIN-3 は基本手術適応で、約 90%で手術を施行した（表 2）。

表2 管理方針				
	CIN-1 (n=529)	CIN-2 (n=214)	CIN-3 (n=317)	浸潤癌 (n=73)
経過観察	529 (100%)	201 (94%)	39 (12%)	0
円錐切除	0	4 (2%)	180 (57%)	3 (4%)
子宮摘出	0	9 (4%)	95 (30%)	4 (5%)
広汎子宮全摘術	0	0	0	40 (55%)
放射線療法 (CCRT含む)	0	0	0	24 (33%)

表 3 に HPV 型別の CIN-2、CIN-3 の管理方針を示す。

表3 HPV型別のCIN-2/3管理方針		
	CIN-2 (n=214)	CIN-3 (n=317)
<16/18/31/33/35/45/52/58陽性>		
経過観察	122 (92%)	29 (11%)
円錐切除	3 (2%)	160 (60%)
子宮摘出	8 (6%)	78 (29%)
<39/51/56/59/68陽性>		
経過観察	21 (95%)	2 (11%)
円錐切除	0	8 (44%)
子宮摘出	1 (5%)	8 (44%)
<HPV陰性>		
経過観察	58 (98%)	8 (28%)
円錐切除	1 (2%)	12 (41%)
子宮摘出	0	9 (31%)

D. 考察

当科における HPV の分布はおおむね長崎県の既報²⁾に一致するが、CIN-1 および CIN-2 における HPV52/58 の頻度が既報より多かった。

重症度の高いカテゴリーほど HPV16/18 の検出率が高く、同ウイルスの感染を有意に抑制する子宮頸癌ワクチンの接種再開が期待される。

CIN-2 は 90%以上で経過観察しているが、HPV16/18/31/33/35/45/52/58 陽性の場合、ガイドラインにおいても他の HPV 陽性者との治療の層別化が求められており、患者に IC し治療介入する例が散見された。一方、CIN-3 では HPV 陰性であっても 70%以上に手術介入を行い、HPV 陽性例では約 90%に手術を実施した。CIN-3 で経過観察している症例の多くは妊娠中の症例で、周産期センターであるため妊婦の紹介が多い当院の特徴が表れていると思われた。中には本人の強い希望で経過観察する例も少数存在した。

CIN の手術介入には低侵襲で妊孕能を温存できる円錐切除と根治性に勝る子宮摘出があり、個々の症例ごとに年齢や背景に応じて治療が選択されていた。

E. 結論

長崎県央地区の子宮頸部異形成症例における HPV ジェノタイプの分布と当院での管理の実際を確認した。今後も HPV のリスクを勘案しながら治療にあたる必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

後日地方部会で発表予定

<参考文献>

- 1) Munoz N: Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. J Clin Virol 2000;19:1-5.
- 2) Yamasaki K, et al: Pre-vaccination epidemiology of human papillomavirus infections in Japanese women with abnormal cytology. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Nov;37 (11):1666-70.

心不全患者における減塩意識と食塩摂取量の関連についての検討

栄養管理室・管理栄養士 秋山 優太

研究要旨：心不全は入退院を繰り返すことが多く、セルフケア行動の低下は1年死亡率及び再入院を増加させると言われている。心不全増悪による再入院の原因として最も多いのが「塩分・水分制限の不徹底」で約3割を占めるとされている。よって、心不全療養において減塩は重要項目と考えられる。当院での先行研究にて、減塩については比較的意識できていると自己評価した患者が多いと示されたことを受け、今回、当院の心不全入院患者における減塩意識と実際の塩分摂取量の関連や、減塩意識に関係する生活要因や食事要因についてアンケート及び臨床情報を用いて調査・解析した。結果として、当院の心不全入院患者においては減塩意識と実際の塩分摂取量の間に相関($r=0.385$, $p<0.05$)が認められた。また、減塩の意識を高める生活要因としては「入院歴の有無」、最も関連する食事要因は「家庭の味付けの濃さ」と「練り製品の摂取頻度」であった。今回得られた知見は、今後の具体的な減塩指導に有用と考える。

(共同研究者)

桑原 淳子, 近藤 高弘, 淵邊 まりな,
多田 雪菜, 國吉 綾夢, 津田 美怜,
中川 聡華, 吉永 龍史, 於久 幸治,
松尾 崇史

A. 研究目的

超高齢社会を迎えている日本において、心不全や心房細動をはじめとする心疾患患者は増加の一途である。心不全は入退院を繰り返すことが多く、セルフケア行動の低下は1年死亡率及び再入院を増加させると言われている。そのため、心不全患者の再入院予防にはセルフケア教育が欠かせない。

当院では心不全患者に対して多職種で患者教育を行っており、管理栄養士は減塩について教育する機会が多い。当院の先行研究によると、減塩に対しては意識できていると評価した心不全患者が多いという結果が示された¹⁾が、患者のセルフケアに対する意識と実際の食塩摂取状況の関連について不明であるため、明らかにすることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

研究デザインは横断研究であった。2021年7月～2022年1月における長崎医療センターに入院した患者のうち、心不全発症・増悪により入院し、かつ入院中に心臓リハビリテーション処方及び栄養指導依頼のあった患者を対象に調査を行った。患者背景や生化学・病理学的所

見、治療などの臨床情報は診療録より取得した。また、減塩に対する意識は患者のセルフケア行動を測定する有効なアンケートとして使用されている²⁾欧州心不全セルフケア行動尺度(the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale:EHFScBS)日本語版 ver.2(図1)の9番の項目、塩分摂取量は先行研究にて随時尿による食塩排泄量推定値と一定の相関が示されている³⁾簡易食事調査票『塩分チェックシート』(図2)を用いて評価した。

得られた臨床情報とアンケートの調査項目に対して統計解析・データ分析を行い、それぞれの関連性を調査した。統計学的解析にはピアソンの相関係数の検定及びスピアマン順位相関係数の無相関検定、セルフケア(減塩)の意識に影響を与える要因の調査には従属変数を欧州心不全セルフケア行動尺度の9番の項目、独立変数を先行研究や臨床的判断に基づきセルフケアに大きく関係すると考えられる5項目(年齢、入院歴の有無、栄養指導歴の有無、調理者:本人か本人以外か、塩分チェックシート合計点)とし、重回帰分析(AIC基準によるStepwise法)を独立変数間の多重共線性を事前に確認のうえ用いた。また、減塩意識に最も関連する食事要因の調査のため、従属変数を欧州心不全セルフケア行動尺度の9番の項目、独立変数を塩分チェックシートの各項目(計13項目)として重回帰分析を行った。すべての統計解析にはEZR on R commander(ver.1.55)を使用した⁴⁾。いずれも有意水準は両側5%未満とした。

ヨーロッパ心不全セルフケア行動尺度（日本版）Ver. 2

名前： _____ 主治医： _____ 日付： _____ / _____

この尺度は心不全の方のセルフケアに関するものです。各項目についてご自身に最もあてはまると思う番号に○をつけて回答してください。各項目の答えは、両端が「全くそのとおりである（1）」から「全くあてはまらない（5）」の5段階の選択肢からなっていることに注意してください。項目によりはっきりと答えにくい場合でも、ご自身に最も近いと思う番号に○をつけて下さい。

	全くそのとおりである				全くあてはまらない
1. 毎日体重を測っている	1	2	3	4	5
2. 息切れがしたときには、少し休む	1	2	3	4	5
3. 息切れがひどくなったときには、病院または医師や看護師に連絡する	1	2	3	4	5
4. 足がいつもよりむくんだときには、病院または医師や看護師に連絡する	1	2	3	4	5
5. 1週間で体重が約2kg増えたときには、 病院または医師や看護師に連絡する	1	2	3	4	5
6. 水分量を制限している（1日あたり1.0～1.5Lを超えないように）	1	2	3	4	5
7. 日中のどこかで、休むようにしている	1	2	3	4	5
8. 倦怠感が増したときには、病院または医師や看護師に連絡する	1	2	3	4	5
9. 塩分の少ない食事をとっている	1	2	3	4	5
10. 指示どおりに薬をのんでいる	1	2	3	4	5
11. 毎年、インフルエンザの予防接種を受けている	1	2	3	4	5
12. 定期的にからだを動かしている	1	2	3	4	5

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 6A 病棟

図1 欧州心不全セルフケア行動尺度（EHFScBS）日本語版 ver. 2

あなたの塩分チェックシート

No. _____

当てはまるものに○をつけ、最後に合計点を計算してください。

	3点	2点	1点	0点
みそ汁、スープなど	1日2杯以上	1日1杯くらい	2～3回/週	あまり食べない
揚げ物、梅干しなど	1日2回以上	1日1回くらい	2～3回/週	あまり食べない
ちくわ、かまぼこなどの練り製品		よく食べる	2～3回/週	あまり食べない
あじの開き、みりん干し、塩鮭など		よく食べる	2～3回/週	あまり食べない
ハムやソーセージ		よく食べる	2～3回/週	あまり食べない
うどん、ラーメンなどの麺類	毎日毎日	2～3回/週	1回/週以下	食べない
せんべい、おかき、ポテトチップスなど		よく食べる	2～3回/週	あまり食べない
しょうゆやソースなどをかける頻度は？	よくかける（ほぼ毎日）	毎日1回ばかり	時々かける	ほとんどかけない
うどん、ラーメンなどの汁を飲みますか？	全て飲む	半分くらい飲む	少し飲む	ほとんど飲まない
昼食で外食やコンビニ弁当などを利用しますか？	毎日毎日	3回/週くらい	1回/週くらい	利用しない
夕食で外食やお惣菜などを利用しますか？	毎日毎日	3回/週くらい	1回/週くらい	利用しない
家庭の味付けは外食と比べていかがですか？	濃い	同じ		薄い
食事の量は多いと思いますか？	人より多め		普通	人より少なめ
○をつけた個数	3点× 個	2点× 個	1点× 個	0点× 個
小計	点	点	点	0点
合計点	点			点

チェック✓	合計点	評 価
	0～8	食事はあまりとっていないと考えられます。引き続き減塩をしましょう。
	9～13	食塩摂取量は平均的と考えられます。減塩に向けてもう少し頑張らしましょう。
	14～19	食塩摂取量は多めと考えられます。食生活のなかで減塩の工夫が必要です。
	20以上	食塩摂取量はかなり多いと考えられます。基本的な食生活の見直しが必要です。
医療スタッフからのコメント：		

図2 塩分チェックシート

C. 研究結果

対象者の基本属性を表1に示す。

研究期間中、選択基準を満たした対象者は29名であった。そのうち、アンケートを回収することができ、解析の対象となった患者は28名（アンケート回収率：96.6%）であった。EHFScBSの9番の項目とEHFScBS合計点、塩分チェックシート合計点の相関をそれぞれ調べたところ、EHFScBSの9番の項目とEHFScBS合計点には $r=0.551$ ($p<0.01$)、EHFScBSの9番の項目と塩分チェックシートの合計点には $r=0.385$ ($p<0.05$)の相関を認めた。

次に、減塩の意識に影響を与える要因の調査として行った重回帰分析の結果、独立変数として有意差を認めて残ったのは「入院歴の有無」 ($p<0.05$)のみであった。重回帰式の自由度調整済み決定係数は0.28であり、1%水準で有意な値であった。それぞれの独立変数から従属変数への標準偏回帰係数は、表2に示す通りである。

また、減塩意識に最も関連する食事要因の調査を目的として行った重回帰分析の結果、独立変数として有意差を認めて残ったのは「家庭の味付けの濃さ」 ($p<0.001$)、「練り製品の摂取頻度」 ($p<0.05$)であった。重回帰式の自由度調整済み決定係数は0.53であり、0.1%水準で有意な値であった。それぞれの独立変数から従属変数への標準偏回帰係数を表3に示す。

表1 対象者の基本属性

	全対象者（n=28）
性別	男性/女性 15 (53.6%) / 13 (46.4%)
年齢（歳）	74.5±12.5
BMI (kg/m ²)	25.0±3.9
同居家族	有り (%) 24 (85.7%)
調理担当者	本人 12 (42.9%)
心不全入院歴	初回入院 (%) 15 (53.6%)
薬剤使用歴	有り (%) 24 (85.7%)
栄養指導歴	有り (%) 12 (42.9%)
在院日数（日）	23.4±10.6
欧州心不全セルフケア行動尺度（点）	全体 36.4±9.0
9番の項目（減塩の意識）	2.9±1.6
塩分チェックシート（点）	12.0±4.6
NYHA (%)	17 (60.7%)
LVEF (%)	41.3±13.6
血液検査値	BNP (pg/mL) 854.2±791.5
	ALB (g/dL) 3.3±0.6
	総リンパ球数 (mm ³) 1626.9±1234.1
	総コレステロール (mg/dL) 157.4±28.7

平均値±標準偏差, n (%)

表2 重回帰分析結果（生活要因）

・従属変数：欧州心不全セルフケア行動尺度 9番の項目（減塩の意識）

・独立変数：年齢、入院歴の有無、栄養指導歴の有無、調理者：本人か本人以外か、塩分チェックシート合計点

・変数選択：AIC基準によるStepwise法

独立変数	回帰係数	p値	自由度調整済み決定係数（R ² ）
塩分チェックシート合計点	0.084	0.170	
入院歴の有無（0=無し、1=有り）	-1.374	0.020	0.28

表 3 重回帰分析結果（食事要因）

・従属変数：欧州心不全セルフケア行動尺度 9番の項目（減塩の意識）
 ・独立変数：塩分チェックシートの各評価項目（計13項目）
 ・変数選択：AIC基準によるStepwise法

独立変数	回帰係数	p値	自由度調整済み 決定係数（R ² ）
家庭の味付けの濃さ	0.759	0.001	0.53
汁物の摂取頻度	-0.382	0.201	
昼食：外食の頻度	-0.633	0.166	
麺類の汁を飲むか	0.512	0.193	
夕食の外食、総菜頻度	0.593	0.168	
練り製品の摂取頻度	0.944	0.040	

D. 考察

本研究では、EHFScBS と塩分チェックシートの間に有意な相関関係を示した。この結果から、当初研究の目的の 1 つとしていた減塩への意識と実際の塩分摂取量について、大きな乖離は無いということが推察される。

減塩の意識に関しては、入院の有無が関連していることが示された。入院中の各教育や治療食の摂取による正しい知識の習得や認識の形成のためと考えられる。一方、栄養指導の有無は減塩の意識を予測する因子とはならなかった。栄養指導がうまく意識付けに繋がっていない可能性が示唆された。

また、減塩の意識に最も関連する食事の要因は、「家庭での味付けの濃さ」と「練り製品の摂取頻度」であった。先行研究においては尿中食塩排泄量推定値を従属変数とした多変量重回帰分析でも上記 2 点は関連が示されており、傾向は類似していた。また、魚肉練り製品の消費量が多い長崎の食文化⁵⁾も今回の結果が導かれた要因の一つではないかと推測される。今回判明したこの傾向はより具体的な減塩指導の一助になると考えられる。

本研究の限界として、まずサンプルサイズが小さいことが挙げられる。目標としていた 50 症例に届かず、多角的な解析を行うには不適なサイズに留まっているため、今後も症例の集積が必要である。また、本研究で塩分摂取量の評価として用いた塩分チェックシートは、食塩摂取量を推定する目的では信頼度が低いともされている⁶⁾ため、より正確な検討を行うには尿中ナトリウム測定を合わせて評価することが必要である。

E. 結論

当院の心不全入院患者においては入院を契機に減塩意識が高まること、また、減塩意識に最も関連する食事要因は「家庭の味付けの濃さ」と「練り製品の摂取頻度」であることが分かった。

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) 長崎医療センター リハビリテーション科
(2020)『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』
- 2) Kato N, et al, Validity and reliability of the Japanese version of the European Heart Failure Self-care Behavior Scale. Eur J Cardiovasc Nurs 2008; 7:284-289
- 3) 土橋卓也, 増田香織, 鬼木秀幸, 榊美奈子, 荒川仁香, 亀田和花子, 福井浩子
『高血圧患者における簡易食事調査票『塩分チェックシート』の妥当性についての検討』血圧. 2013; 20, 1239-1243
- 4) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 2013; 48(3):452-458
- 5) 総務省 統計局 家計調査（二人以上の世帯）品目別都道府県庁所在市及び政令指定都市（※）ランキング（2018 年（平成 30 年）～2020 年（令和 2 年）平均）
- 6) 土橋卓也『日本人はどこまで食塩を減らせるか？』栄養学雑誌. 2020; 78(2):49-56

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歳半また月齢3歳時点での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、DTIは従来のMRIでは検出できないような白質障害を検出でき、その後の神経学的予後を早期から予測し、早産児の脳損傷治療に対するバイオマーカーとなり得る。

(共同研究者)

青木 幹弘, 末永 英世, 武田 敬子,
木下 麻莉子, 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歳半と暦年齢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。

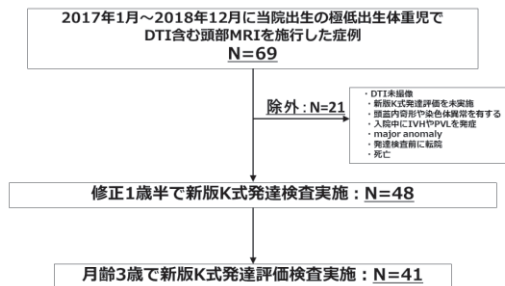
Extended MR Work Space 2.6.3.5の解析ソフトを用いて、異等方性拡散情報を画像化したFAマップ上で拡散異方性の強さであるFA(fractional anisotropy)値を算出し、神経線維の状態を評価した。FA値と各年齢における発達指数の関連に関しては相関分析や単回帰分析を用い、2群間の比較にはt検定や χ^2 検定を用いる。FA値の評価は内包後脚や中脳大脳脚、脳梁、帯状回などに直接関心領域(region of interest:ROI)を設定し、その部位のFA値をmanual ROI法で計測した。

発達の評価は新版K式発達評価法(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、 $70 \leq DQ \leq 85$ を境界域と定義した。

C. 研究結果

2017年1月1日から2018年12月31日に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 症例並びに月齢 3 歳に同発達評価を実施できた 41 症例を対象とした。



【図 1 Flow chart】

また表 1 に示すように、修正 1 歳半、月齢 3 歳での新版 K 式発達検査では姿勢・運動、認知・適応、言語・理解、全領域において DQ<70 を示す症例はおおよそ 10%前後で相違は無いが、月齢 3 歳では境界域の症例が明らかに増加していることが分かる。

修正1歳半での新版K式発達評価結果
(全49症例)

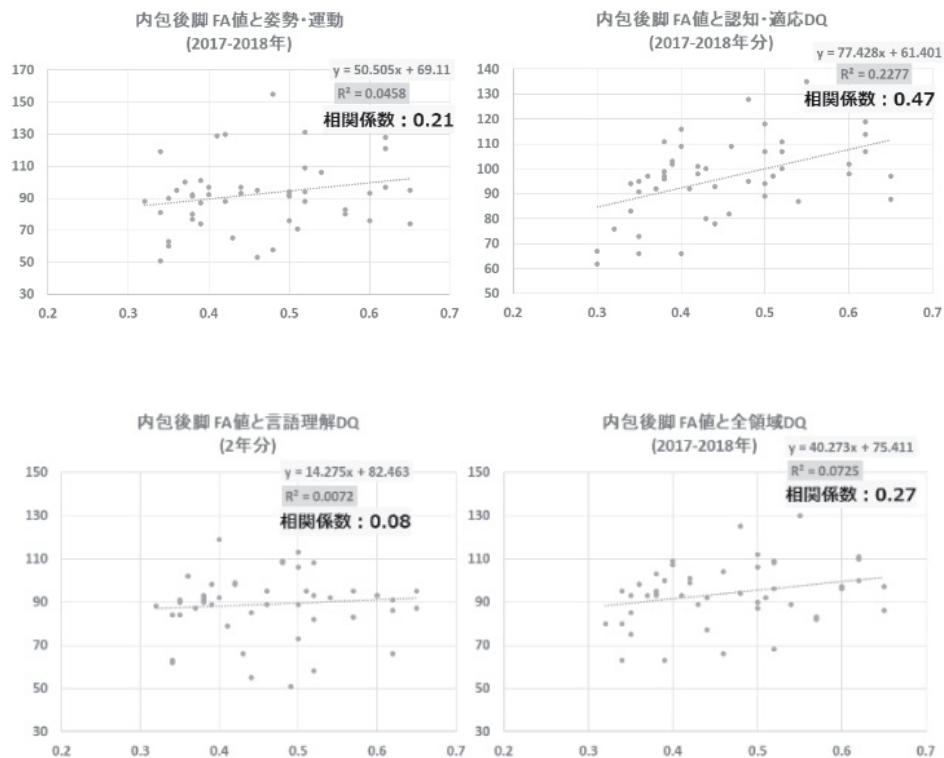
	Median (IQR)	DQ <70 n,(%)	70 ≤ DQ ≤ 85 n,(%)
姿勢・運動 (P-M)	93.5 (63-155)	11 (16%)	9 (13%)
認知・適応 (C-A)	99.5 (76-135)	6 (9%)	5 (7%)
言語・理解 (L-S)	92 (63-130)	10 (15%)	6 (9%)
全領域	97 (80-130)	6 (9%)	5(7%)

月齢3歳での新版K式発達評価結果
(全41症例)

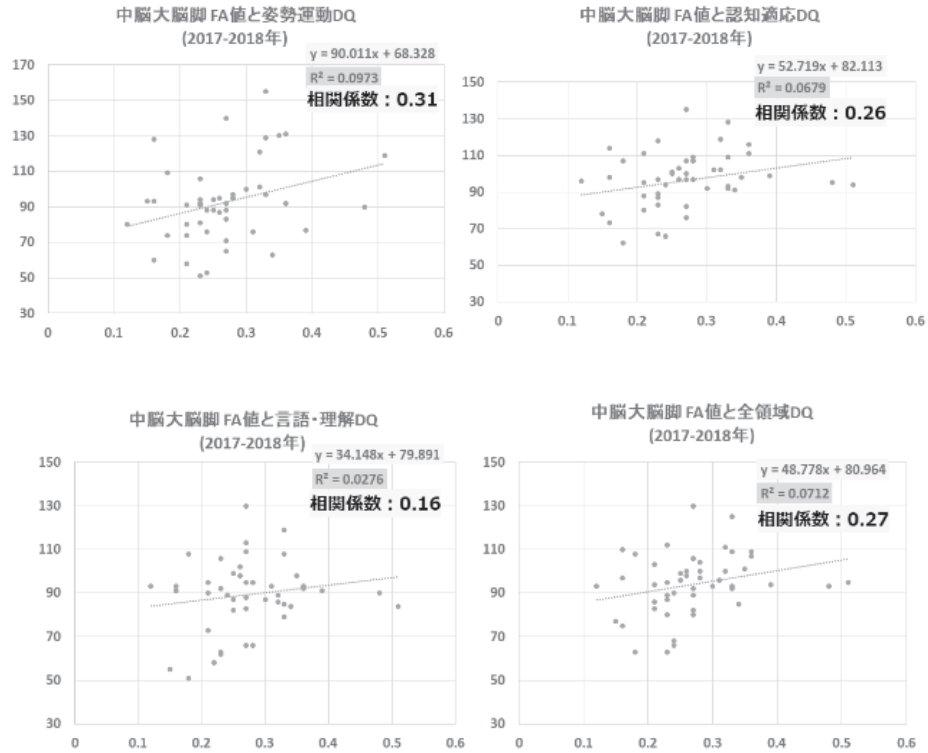
	Median (IQR)	DQ <70 n,(%)	70 ≤ DQ <85 n,(%)
姿勢・運動 (P-M)	100 (52-127)	3 (7.5%)	4 (10%)
認知・適応 (C-A)	83.5 (35-103)	5 (10%)	18 (40%)
言語・理解 (L-S)	83 (60-103)	6 (15%)	18 (45%)
全領域	83.5 (56-103)	6 (15%)	14 (35%)

【表 1 新版 K 式発達検査】

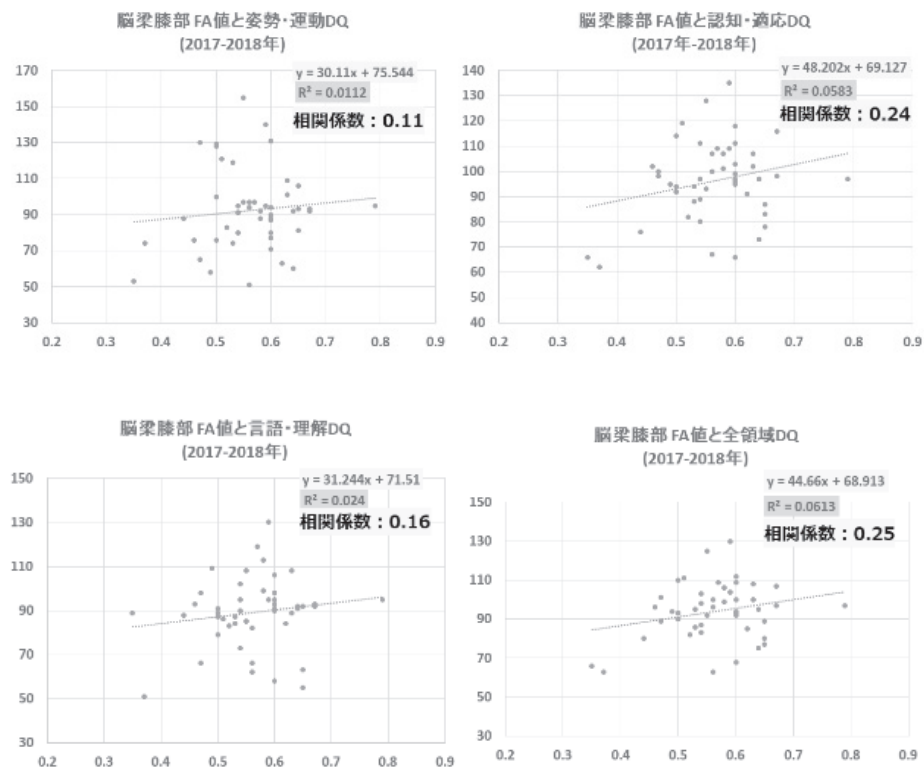
次に修正 1 歳半における各領域の FA 値と DQ について記す。設定した領域は内包後脚、中脳大脳脚、脳梁膝部、脳梁膨大部である。



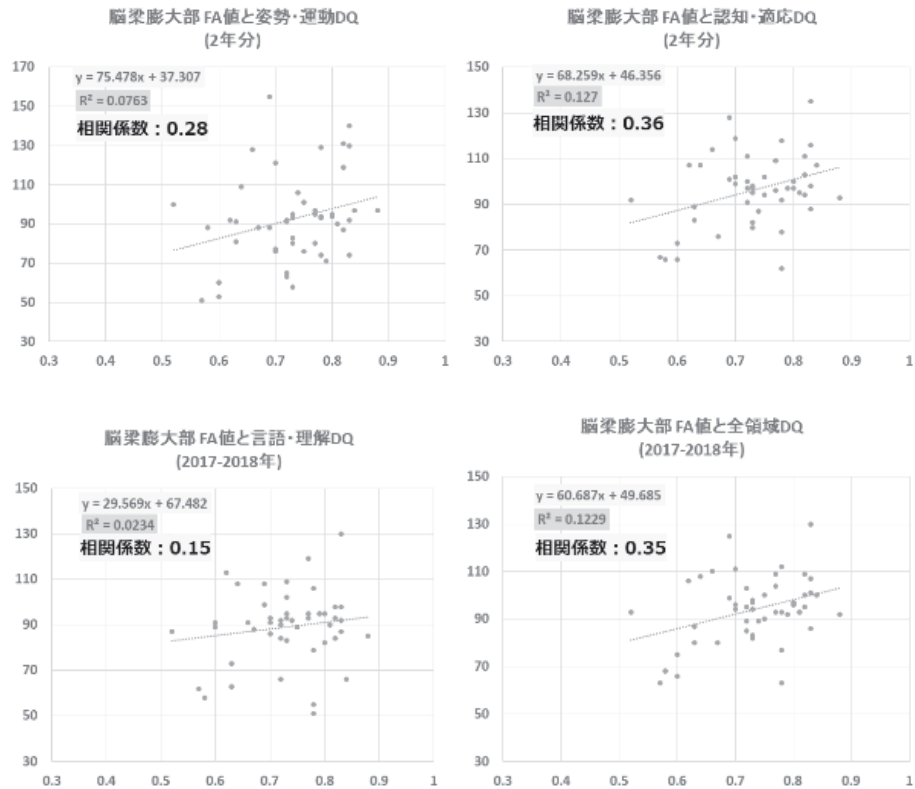
【表 2 内包後脚での FA 値と DQ について】



【表 3 中脳大脳脚での FA 値と DQ について】

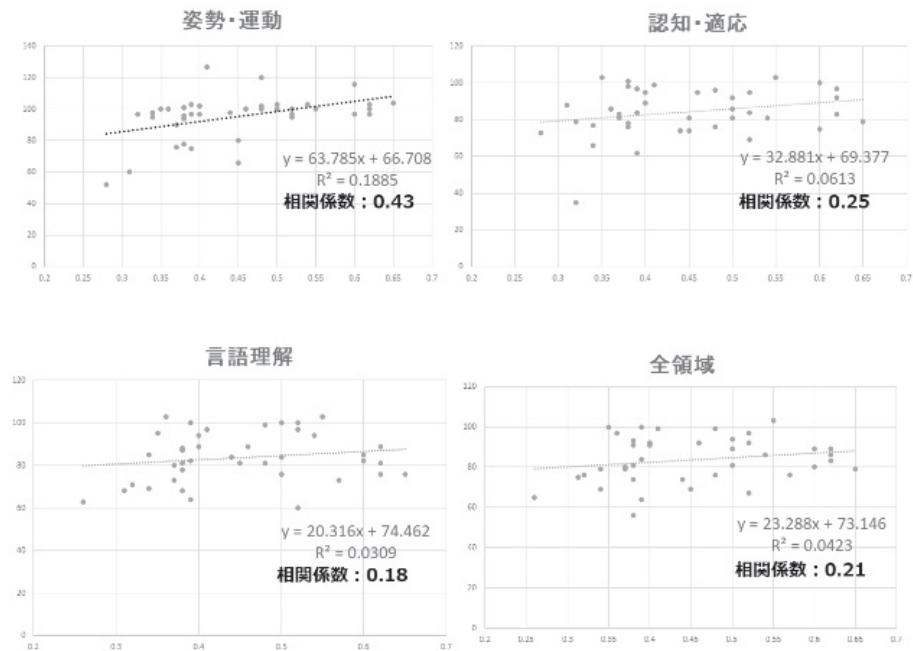


【表 4 脳梁膝部での FA 値と DQ について】

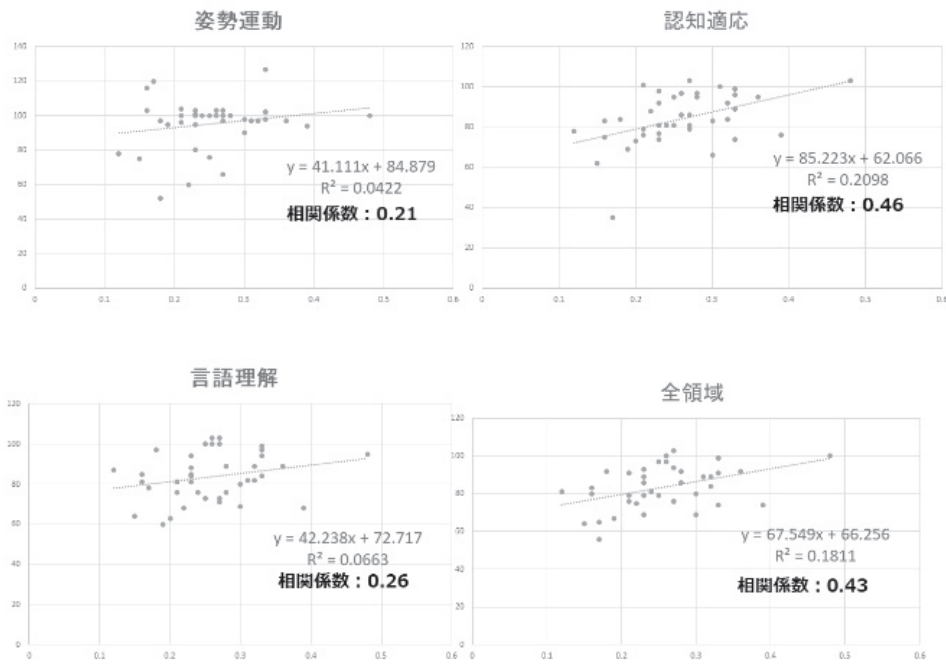


【表 5 脳梁膨大部での FA 値と DQ について】

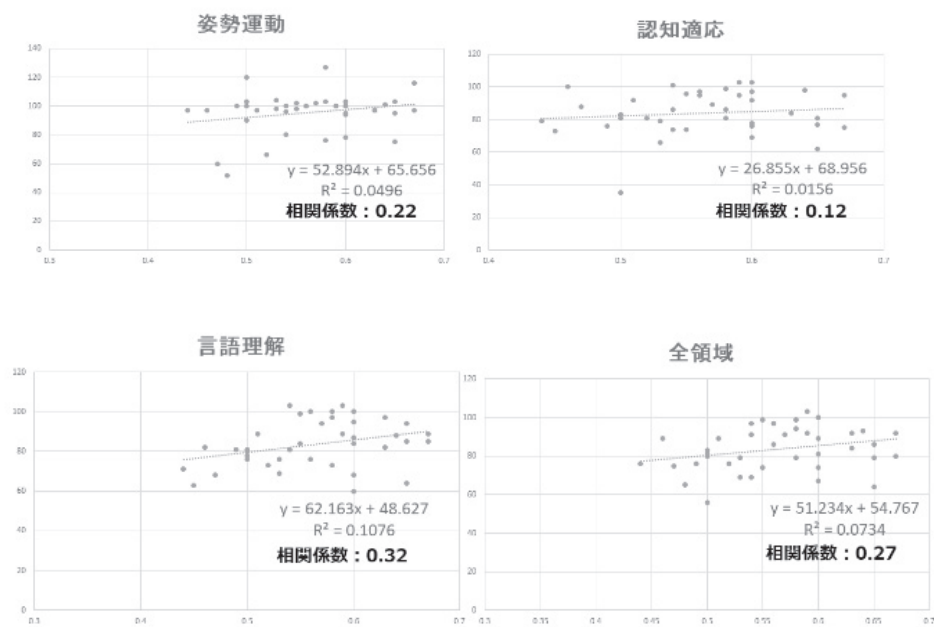
次に月齢 3 歳での各領域の FA 値と DQ について記す.



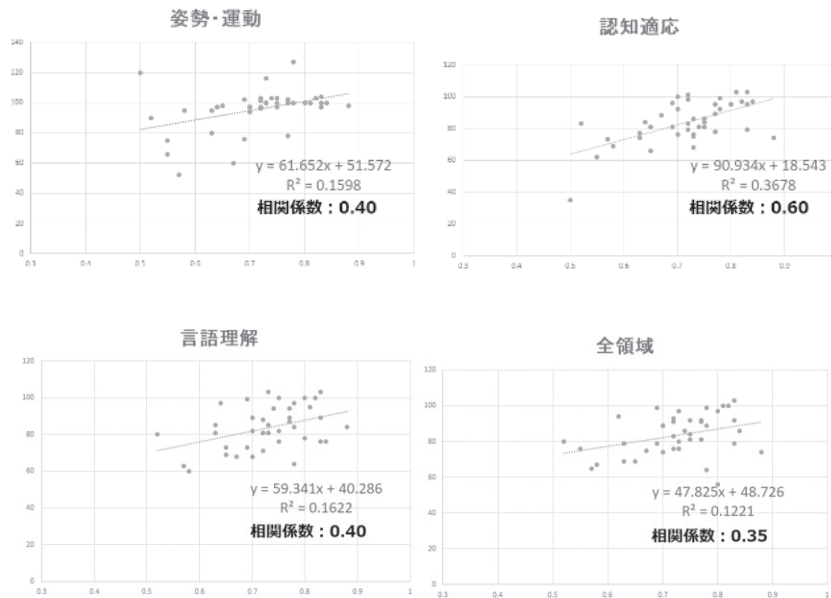
【表 6 内包後脚での FA 値と DQ】



【表 7 中脳大脳脚での FA 値と DQ】



【表 8 脳梁膝部での FA 値と DQ】



【表 9 脳梁膨大部での FA 値と DQ について】

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。昨年度までに報告した修正 1 歳半時点での FA 値と DQ の関連に加え、月齢 3 歳での関連の結果も得られた。

内包後脚や中脳大脳脚の様な錐体路における FA 値と姿勢・運動の DQ は修正 1 歳半、月齢 3 歳それぞれで正の相関を認めた。また脳梁膨大部に関しては特に各パラメータ問わず、強い正の相関を認め、神経線維の豊富な区域のためと考えられた。比較的運動機能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、今後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、正常児と比較して脳室周囲白質軟化症の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。

本研究では出生後から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。1 歳半時には顕著ではなかった発達遅滞境界域の症例が 3 歳では増加傾向となり、それに伴い相関係数的にはすべての領域で上昇している。これは白質微細構造における特定の局所的变化が一貫して

線形的に関連していると言える。症例数が少なく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。

症例数が依然少ないことや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におけるNICU退院時の拡散テンソル画像の検討. 脳と発達 ; 44:19-24, 2012
- 3) 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
- 4) Francisca T de Bruine et al;
Tractography of white-matter tracts in very preterm infants:a2-year follow up study. 2013;Developmental Medicine& Child Neurology. 427-433
- 5) E, G. Duerden, J Foong et al; Tract-Based Spatial Statistics in Preterm-Born Neonates Predicts Cognitive and Motor Outcomes at 18 Months. 2015;Am J Neuroradiol 36:1565-71
- 6) Srena J. et al; Specific relations between neurodevelopmental abilities and white matter microstructure in children born preterm. Brain, 131:3201-3208, 2008

小児胃腸炎関連けいれんの臨床像と成因についての検討

小児科・医師（レジデント） 吉川 創平

研究要旨：胃腸炎関連けいれんの発生機序については未だ不明であり、診断基準についても定まった物はない。胃腸炎関連けいれんの臨床的特徴や成因を解明する目的で、当院に入院した胃腸炎関連けいれん 20 例の臨床像と治療効果を後方視的に検討した。また、けいれんを伴わないウイルス性胃腸炎の入院症例 61 例と、血液・生化学的特徴などを比較した。胃腸炎関連けいれん群は全例が 3 歳未満で、治療としては midazolam や diazepam のみの投与では全例けいれんが再発しており、carbamazepine は全使用例で終息していた。2 群の比較では、ウイルス性胃腸炎群が代謝性アシドーシスと、血糖値が低い傾向を認めた一方で、胃腸炎関連けいれん群で有意な Na 低下を認めており、けいれん発症の予測因子となりうる可能性が示唆された。

（共同研究者）

島崎 敦、池田 憲呼、石橋 洋子、
桑原 義典、本田 涼子、安 忠輝
本村 秀樹

A. 研究目的

胃腸炎関連けいれんは主に乳幼児が急性胃腸炎に罹患した際にけいれんを生じる疾患であるが、その発生機序は解明されていない。胃腸炎の原因はロタウイルスがよく知られているが、ノロウイルスなどロタウイルス以外の胃腸炎に合併することもある¹⁾。けいれんは基本的に短時間であるが、群発しやすいことが特徴であり、発作間欠期に意識が清明となっていることが急性脳症との鑑別の上で重要である。また、けいれんの第一選択薬である diazepam (DZP) または midazolam (MDZ) は効果が乏しく、投与を繰り返すことにより意識の評価が困難となることがしばしばある。治療には carbamazepine (CBZ) 少量経口投与 (5mg/kg/日) が有効であることが 2005 年に報告され²⁾、RCT は行われていないものの、現在一般的な治療法として選択されている。発症に影響する因子として、尿酸値、代謝性アシドーシス、血清ナトリウム値^{3, 4, 5)}などが関連しているとの報告もある。

本研究では (1) 胃腸炎関連けいれんの病原ウイルスを含めた臨床的特徴 (2) CBZ 療法の治療効果 (3) けいれんを伴わないウイルス性胃腸炎の入院症例と胃腸炎関連けいれん症例と比較して既報の成因の関与や新たな成因について明らかにしたいと考えた。

B. 研究方法

本研究は後ろ向き観察研究である。

(1) 対象

2011 年 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日までに当院小児科に入院した患児のうち、入院中に胃腸炎関連けいれんと診断した、または胃腸炎関連けいれんを疑い CBZ 療法を施行した患児を対象とした。また対照群として同期間にけいれんを伴わないウイルス性胃腸炎 (ロタウイルス、ノロウイルス、アデノウイルスによる胃腸炎) で入院した 4 歳未満の患児を選定した。除外基準は、①入院中に急性脳炎・脳症またはてんかんと診断した患児、②データ欠損とした。

(2) 方法

研究対象者の診療録より①臨床所見 (年齢、性別、現病歴、既往歴、家族歴)、②検査結果 (血液所見、便所見、髄液所見、頭部 CT・MRI)、③治療内容および治療反応性、④入院日数の情報を収集し評価を行った。病日は胃腸炎症状出現日を第 1 病日とした。

主要評価項目は胃腸炎関連けいれんの臨床的特徴の解析とした。副次評価項目はけいれんを伴わないウイルス性胃腸炎入院症例と胃腸炎関連けいれんとの検査結果の比較による発症成因の解析とした。

統計学的分析に関しては 2 群間の比率の差の検定には χ^2 乗検定を行い、2 群間の中央値の差の検定には Mann-Whitney の U 検定を行った。両群間の多変量解析を行う際には、ステップワイズ法による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。

表 1 胃腸炎関連けいれん 20 例の臨床データ

No.	年齢	性別	けいれん 既往歴	けいれん 家族歴	けいれん 発症回日	けいれん 回数	有熱性 けいれん	便中 抗原検査	DZP挿肛	MDZ/DZP 注射回数	CBZ 内服	内服後の けいれん
1	1歳4ヶ月	男	なし	なし	3	2	なし	未施行	未施行	未施行	あり	なし
2	1歳8ヶ月	男	なし	なし	2	6	なし	陰性	あり	未施行	未施行	なし
3	2歳4ヶ月	男	あり	あり	3	3	なし	未施行	あり	未施行	あり	なし
4	0歳11ヶ月	女	なし	あり	1	8	あり	陰性	あり	3	あり	なし
5	1歳1ヶ月	女	なし	なし	5	6	あり	陰性	あり	2	あり	なし
6	0歳4ヶ月	女	なし	あり	1	1	あり	陰性	未施行	未施行	あり	なし
7	1歳8ヶ月	男	あり	なし	2	2	あり	陰性	あり	未施行	あり	なし
8	1歳10ヵ月	女	なし	あり	1	3	あり	口タ	未施行	3	あり	なし
9	0歳9ヶ月	男	なし	なし	1	2	あり	陰性	あり	未施行	あり	なし
10	2歳0ヶ月	男	なし	なし	3	2	なし	口タ	未施行	1	あり	なし
11	2歳9ヶ月	女	あり	なし	2	4	あり	口タ	未施行	未施行	あり	なし
12	1歳3ヶ月	男	なし	なし	3	1	なし	未施行	未施行	未施行	あり	なし
13	2歳10ヵ月	男	なし	なし	4	4	なし	未施行	あり	1	あり	なし
14	2歳1ヶ月	女	なし	なし	1	9	なし	未施行	あり	4	あり	なし
15	1歳7ヶ月	女	なし	なし	3	2	なし	陰性	未施行	2	あり	なし
16	1歳10ヵ月	女	なし	なし	2	2	あり	陰性	未施行	未施行	あり	なし
17	0歳11ヶ月	女	なし	なし	3	2	あり	未施行	あり	1	あり	なし
18	0歳10ヵ月	女	なし	なし	4	2	あり	アデノ	未施行	2	あり	なし
19	0歳10ヵ月	男	なし	なし	4	2	なし	口タ	未施行	未施行	未施行	なし
20	2歳6ヶ月	女	なし	なし	1	2	あり	アデノ	未施行	未施行	未施行	なし
Median [IQR]	月齢19.5 [11-23]				2.5 [1-3]	2 [2-4]						
比率(%)		男9 (45%)	あり3 (15%)	あり4 (20%)			あり11 (55%)		あり9 (45%)	あり9 (45%)	あり17 (85%)	あり0 (0%)

C. 研究結果

対象期間中に胃腸炎関連けいれんまたは胃腸炎関連けいれん疑いで CBZ 投与を行った症例は 25 例であった。そのうちデータ欠損のある 5 例を除外し、20 例を胃腸炎関連けいれん群とした。ロタウイルス、ノロウイルス、アデノウイルスによるウイルス性胃腸炎で入院した 4 歳未満の症例は 82 例であった。そのうちデータ欠損のある 21 例を除外し、61 例をウイルス性胃腸炎群とした。

胃腸炎関連けいれん群は全例が 3 歳未満で、月齢中央値は 19.5 ヶ月 [11-23] であった。けいれん既往歴は 3 例 (15%)、けいれん家族歴は 4 例 (20%) であった。胃腸炎症状出現後のけいれん発症病日の中央値は 2.5 病日 [1-3]、経過中に 38℃以上の発熱があった症例は 17 例 (85%)、けいれん発作時に発熱があった症例は 11 例 (55%) であった。検査として髄液検査は 7 例 (35%)、頭部 CT または MRI は 11 例 (55%) で施行されており、これらの検査で異常を認めた症例はなかった。原因微生物が判明した症例は 6 例 (30%) であり、便培養検査で

有意菌が検出された症例はなかった。また、ノロウイルス抗原検査が施行された症例はなかった。治療として、CBZ 投与前に DZP 挿肛された症例は 9 例 (45%)、MDZ または DZP を注射投与された症例は 9 例 (45%) であった。CBZ 5mg/kg の単回または複数回投与された症例は 17 例 (85%) で、CBZ 投与後にけいれん発作を認めた症例はなかった。経過中のけいれん発作回数の中央値は 2 回 [2-4] であった。DZP 挿肛後にもけいれん発作を繰り返したが、CBZ 投与を行わなかった 1 例 (No. 2)、MDZ の持続投与を行ったがけいれん群発した 1 例 (No. 14) があった。(表 1)

胃腸炎関連けいれん群とウイルス性胃腸炎群との比較では、胃腸炎関連けいれん群で Hb, Ht, Plt, Na, Cl, AST, ALT, BUN, Base Excess において有意に低値であり、CRP, Glu, pCO₂, HCO₃ において有意に高値であった。けいれんの既往歴 (p=0.68)、胃腸炎症状発症から入院までの病日 (p=0.11) には有意差を認めなかった。(表 2)

表2 胃腸炎関連けいれん群とウイルス性胃腸炎群の比較

	胃腸炎関連 けいれん群 n=20	ウイルス性 胃腸炎群 n=61	p value
月齢	19.5[11-23]	15[11-26]	0.81
性別(男)	9(45%)	27(44%)	0.40
けいれん歴	3(15%)	7(11%)	0.68
入院した病日	2.5[1-3]	3[2-4]	0.11
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11.1[8.1-13.7]	10.5[8.4-14.3]	0.93
Hb(g/dL)	11.5[11.0-12.6]	12.6[11.4-13.1]	0.014 [†]
Ht(%)	34.2[33.2-36.7]	38.5[35.5-39.9]	0.001 [†]
Plt($\times 10^3/\mu\text{L}$)	270[222-324]	334[300-409]	0.004 [†]
Na(mEq/L)	135[131-136]	137[135-139]	0.001 [†]
K(mEq/L)	4.4[4.0-4.9]	4.3[4.1-4.5]	0.26
Cl(mEq/L)	103[100-105]	105[102-109]	0.006 [†]
AST(IU/L)	41[34-48]	47[40-53]	0.038 [†]
ALT(IU/L)	17[12-24]	23[19-32]	0.001 [†]
BUN(mg/dL)	10.2[8.6-13.4]	14.0[11.0-18.9]	0.014 [†]
Cre(mg/dL)	0.20[0.20-0.28]	0.23[0.20-0.29]	0.35
CRP(mg/L)	0.63[0.13-1.63]	0.28[0.00-0.87]	0.021 [†]
Glu(mg/dL)	96[89-123]	83[67-94]	0.001 [†]
pH	7.372[7.306-7.425]	7.360[7.328-7.385]	0.78
pCO ₂ (mmHg)	34.9[28.7-39.0]	29.9[26.2-32.7]	0.004 [†]
HCO ₃ (mEq/L)	19.8[18.3-22.5]	16.9[14.3-18.7]	<0.001 [†]
BE(mEq/L)	-4.3[-6.3-2.15]	-7.5[-9.7-5.1]	0.002 [†]
Median[IQR]			[†] p<0.05

けいれんの有無を目的変数とし、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結果、Plt (OR 0.982, [0.787-0.995], p=0.006), Na (OR 0.481, [0.316-0.733], p=0.001), Glu (OR 1.056, [1.018-1.094], p=0.003), HCO₃ (OR 1.683, [1.208-2.345], p=0.002) で有意であった。(表 3)

表3 多変量解析結果

	オッズ比	95%CI	p value
月齢	0.890	0.787-1.006	0.063
Plt	0.982	0.970-0.995	0.006 [†]
Na	0.481	0.316-0.733	0.001 [†]
CRP	0.682	0.463-1.006	0.053
Glu	1.056	1.018-1.094	0.003 [†]
HCO ₃	1.683	1.208-2.345	0.002 [†]

[†]p<0.05

D. 考察

本研究結果において、胃腸炎関連けいれん群の臨床像では、発症年齢、けいれん発症病日、けいれん群発の頻度については既知の報告と同様であった。一方で、一般的には無熱性けいれんを呈することが多いとされているが、本研究では発熱を伴うけいれん発作があった症例が 11/20 例 (55%) あった。胃腸炎による発熱が持続したままけいれんが群発することは予測できることであり、診断のために解熱後の反応を待つ必要性は高くないと思われた。

CBZ 投与後は全症例でけいれんが終息していたが、内服困難のため胃管より注入を行った症例、内服が遅れけいれんを繰り返した症例があった。CBZ と同様に Na チャネル阻害薬である phenytoin (PHT) の静注についても高い奏功率であることが報告されており⁵⁾、状況に応じて使い分けることが求められる。けいれんが群発している場合は、胃腸炎症状があったとしても、インフルエンザ脳症などとの鑑別は非常に重要であるが、発作間欠期の意識レベルの評価のために CBZ や PHT の診断的投与を早期に行うことは有用であると思われた。

胃腸炎関連けいれん群とけいれんを伴わないウイルス性胃腸炎群の比較では、ウイルス性胃腸炎群の方で代謝性アシドーシスが進行し、血糖値が低い傾向を認めた。これは一般的に幼児がウイルス性胃腸炎で入院する要因として、経口摂取不良が多いことと矛盾しない結果であった。一方で、胃腸炎関連けいれん群の方が血清 Na, Cl, Hb, Ht が低い傾向を認めたことは、嘔吐下痢による Na 喪失の他に、希釈性に Na が低下している可能性も考えられた。黒田らの報告では、尿酸値の上昇、Na, Cl, HCO₃⁻, Base Excess の低下が胃腸炎関連けいれんの予測因子となりうる可能性が示唆されている⁴⁾。本研究においては尿酸値の評価は行えなかったが、けいれんの有無に対して最も大きい予測因子であった Na について、その低下するメカニズムがけいれん発作の成因に影響を与えている可能性が示唆された。

本研究の限界として、胃腸炎関連けいれんには明確な診断基準が存在せず、あくまでも除外診断となっていることで選択バイアスが発生している可能性が高い。また、当院ではノロウイルス抗原検査をほとんど施行しておらず、本研究のノロウイルス胃腸炎症例は全て前医で診断されており、ノロウイルスについては評価が不十分である。さらに、ウイルス性胃腸炎群においてデータ欠損による除外症例が多かつ

た原因として, 比較的軽症の症例において検査項目を必要最小限度にした可能性がある.

E. 結論

血清 Na 値の低下が胃腸炎関連けいれんの予測因子となりうる可能性が示唆されたが, その原因については明らかに出来なかった.

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) 辻田由喜, 他. 軽症胃腸炎関連けいれん患者における血液, 生化学的变化の検討. 脳と発達 2011;43:282-284.
- 2) 市山高志, 他. 軽症胃腸炎関連けいれんに対する少量 carbamazepine 療法. 脳と発達 2005;37:493-497.
- 3) 井上貴仁, 他. 軽症胃腸炎に伴うけいれんにおける代謝性アシドーシスを伴った症例の臨床的検討. 福岡大医紀 2010;37(4):163-167.
- 4) 黒田薫, 他. 当院に入院した軽症胃腸炎関連けいれんの血液検査・生化学的比較検討. 仙台市立病院医誌 2020;40:33-36
- 5) 長嶋雅子, 他. 軽症胃腸炎に伴うけいれんで入院した 18 例の臨床像と治療効果の後方視的検討. 脳と発達 2013;45:62-63

手術患者におけるポリウレタンフィルムドレッシング材使用時の 皮膚障害・褥瘡発生要因の検討

手術センター・看護師 上村 貴弘

研究要旨：【目的】術前に予防的ポリウレタンフィルムドレッシング材（以下：PUF 材）を貼付しても、術後に発赤が生じた症例の要因を明らかにすることを目的とした。【方法】2019 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日に、長崎医療センター手術センターで予定手術を受けた 884 例を対象とした後向き観察研究とした。術後皮膚障害有り群と術後皮膚障害無し群間の術前の臨床所見、術前の身体所見、術中因子の比較を行った。【結果・考察】術後皮膚障害無し群に比べ、術後皮膚障害有り群の年齢 ($p<.01$) が有意に高く、BMI ($p<.05$)、Hb ($p<.01$)、Alb ($p<.01$) が有意に低くなった。【結論】予防的に PUF 材を貼付した患者のうち、年齢が 72 歳以上、Alb が 4.0g/dl 未満、Hb が 11.9g/dl 未満、BMI が 19.3 未満である患者に有意に皮膚障害を認めた。

（共同研究者）

原 健太郎，中村 準，稲田 律子，
藤岡 正樹

A. 研究目的

日本褥瘡学会実態調査委員会による 2016 年の第 4 回調査では、一般病院における推定褥瘡発生率は 1.20% で、2012 年の第 3 回調査の 1.60% より減少したが、病棟や unit と比較すると手術中の褥瘡発生率は 5.1~17.6% と高値である^{1) 2) 3)}。手術室で発生する褥瘡は、病棟での褥瘡発生と要因が異なるため、褥瘡対策も異なる⁴⁾。手術中は手術台のローテーションや手術操作に伴い、皮膚のずれ等も生じやすい状況にある⁵⁾。また、手術中は定期的な体位変換が不可能であることから、長時間同一部位が圧迫される。加えて、体位固定が不安定になり、手術操作の妨げにもなることから患者にエアマットレスが使用できない等の制限が多い。このように手術室では、病棟に比べて特有の褥瘡を誘発しやすい要因が多く存在している。

現在、褥瘡予防におけるドレッシング材の貼付の有効性は広く知られており、日本褥瘡学会の褥瘡予防・管理ガイドラインでも仰臥位手術患者を対象に、仙骨部にポリウレタンフィルムドレッシング材（以下：PUF 材）を貼付することが推奨されている（推奨度：C1）⁶⁾。Clark は、予防的ドレッシングは圧再分布を行い、剪断力と摩擦から皮膚を保護できる可能性があるとして報告した⁷⁾。当院でも手

術中の手術台のローテーションや手術操作に伴う剪断力と摩擦から皮膚を保護することを目的として、予防的に PUF 材を貼付している。しかし術後に反応性充血や NPUAP 分類：ステージ I または II、DESIGN-R：d1 または d2 の褥瘡が発生している。当院においても 2020 年の院内の褥瘡発生率 0.94% に対して、当手術センターでの手術中の褥瘡発生率は 4.4% となっている。

近年、剪断力が負荷される体位では、多層構造のシリコンフォームドレッシング材（以下：SFD 材）での褥瘡予防が有効との報告が多く見られる。吉村はホールフレームを用いた腹臥位での脊椎後方手術を受ける患者に、PUF 材と多層構造の SFD 材を貼付して褥瘡発生率を比較したが、PUF 材群が多層構造の SFD 材群に比べ有意に高値であり、多層構造の SFD 材の剪断力・摩擦予防効果が PUF 材と比較して高かったと報告している⁸⁾。当手術センターでも最近多層構造の SFD 材が使用され始めたが、コスト面への配慮からも全ての患者に使用しておらず、使用に際しては明確な基準ではなく、看護師個々の判断に委ねている。

以上のことから PUF 材と多層構造の SFD 材を患者や術式に応じた使用が出来ないかと考え、PUF 材及び多層構造の SFD 材の使用基準を作成したいと考えた。そこで、今回、術前に予防的に PUF 材を貼付しても、術後に発赤が生じた症例の要因を明らかにすることを目的とした。本研究に期待される効果として、PUF 材より褥瘡予防効果が高いとされる多層構造の SFD 材の使用基準を決める基礎的データも得

ることができると考えている。

B. 研究方法

B-1. 研究デザイン

本研究は、後向き観察研究とした。

B-2. 研究対象患者

2019年4月1日から2020年3月31日までに、長崎医療センター手術センターで予定手術を行った患者とした。選択基準として、1) 術前にPUF材を貼付した記録記載がある患者、2) 診療科不問、3) 20歳以上の成人患者、4) 性別不問、5) 全身麻酔とし、緊急手術、術前にPUF材を貼付した記録記載が無いまたは多層構造のSFD材のみを貼付した記録記載がある患者については除外した。

B-3. 研究期間

2021年7月5日から2022年3月31日とした。

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する。

- 1) 術前の臨床所見：年齢、性別、身長、体重、Body Mass Index (以下：BMI)、American society of anesthesiologists-physical status (以下：ASA分類)、アレルギー
- 2) 術前の身体所見：術前血清総蛋白 (TP)、術前血清アルブミン (Alb)、術前血中ヘモグロビン (Hb)
- 3) 術中因子：手術時間、麻酔時間、出血量、IN/OUT (輸液量+輸血量/出血量+尿量)、中枢温 (手術終了時)、看護師の除圧回数。本研究における除圧とは、看護師が患者と手術台の間に手やポジショニンググローブを挿入し、摩擦やずれ、圧を取り除くことである。
- 4) 術後因子：術後皮膚障害

術後皮膚障害は、術後褥瘡または術後反応性充血が生じたものとした。褥瘡の判定基準はNPUAP分類 (2007改訂版)、DESIGN-R2020に沿って行った。NPUAP分類とは褥瘡の深達度を表す分類の一つであり、米国褥瘡諮問委員会 (National Pressure Ulcer Advisory Panel: NPUAP) が1989年に提唱したステージングシステムである⁹⁾。DESIGN-R2020は日本褥瘡学会が2002年に公表した褥瘡状態判定スケールである⁹⁾。反応性充血とは、短時間の血管閉塞を示す生体の重要な一時的な反応であるが、これを見過ごすとは不可逆性の組織破壊、すなわち褥瘡発生へと至る危険性があり、圧管理不十分と評価できる¹⁰⁾とされている。

B-5. 主要、副次評価項目

主要評価項目は術前の身体所見、副次評価項目は術中因子、術前の臨床所見とした。

B-6. 統計分析方法

術後皮膚障害有り：A群、術後皮膚障害無し：B群とし、AB群間の検討を行った。

術前の臨床所見、術前の身体所見、術中因子は単純集計を行い、中央値 (四分位範囲) を示した。有意水準5%で検定を行った。連続尺度については、Mann-Whitney U検定、名義尺度については、カイ2乗検定を行った。統計ソフトには、JMP®16 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を使用した。

除外基準として、第1四分位数-1.5×IQR以下、第3四分位数+1.5×IQR以上とした。

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：2021047)。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

研究対象者は884例 (A群が94例、B群が790例) であった。またA群のうち反応性充血が86例、NPAUP分類ステージIまたはDESIGN-R2020：d1に該当する症例が8件であった。

C-1. 術前の臨床所見の結果と検定

A群B群の臨床所見を表1に示す。A群B群の臨床所見を比較すると年齢 ($p<.01$)、BMI ($p<.05$) で有意差が見られた (図1) (図2)。ROC (受診者動作特性) 曲線テーブルによるカットオフ値は年齢が72歳以上、BMIが19.3であった (表2) (図3) (図4)。

C-2. 術前の身体所見の結果と検定

A群B群の身体所見を表3に示す。AB群間の比較として、Hb及びAlbが ($p<.01$) と有意差が見られ、TPが ($p=.18$) と有意差は見られなかった (図5) (図6)。ROC (受診者動作特性) 曲線テーブルによるカットオフ値はAlbが4.0、Hbが11.9であった (表4) (図7) (図8)。

C-3. 術中因子の結果と検定

A群B群の術中因子を表5に示す。AB群間の比較として、手術時間 ($p=.18$)、麻酔時間 ($p=.11$)、出血量 ($p=.19$)、IN/OUT (輸液量+輸血量/出血量+尿量) ($p=.80$)、中枢温 (手術終了時) ($p=.11$)、看護師の除圧回数が ($p=.49$) と有意差は見られなかった。

表 1 A 群 B 群間の臨床所見の検定

患者条件	A 群 (n=94)	B 群 (n=790)	p 値
年齢 (歳)	72 (63-80)	67 (56-74)	$p<.01^{**}$
性別			$p=.71$
男性	49 (52)	396 (50)	
女性	45 (48)	394 (50)	
身長 (cm)	158.4 (154.1-166.2)	159 (153-165.4)	$p=.69$
体重 (kg)	55.9 (46.8-66.7)	57.7 (50.6-66.5)	$p=.13$
BMI	22.4 (18.9-25.2)	22.9 (20.5-25.4)	$p<.05^{*}$
ASA 分類			$p=.03$
I	11 (12)	136 (17)	
II	60 (64)	544 (69)	
III	23 (24)	110 (14)	
アレルギー			$p=.86$
あり	1 (1)	7 (1)	
なし	93 (99)	783 (99)	

Mann-Whitney U 検定

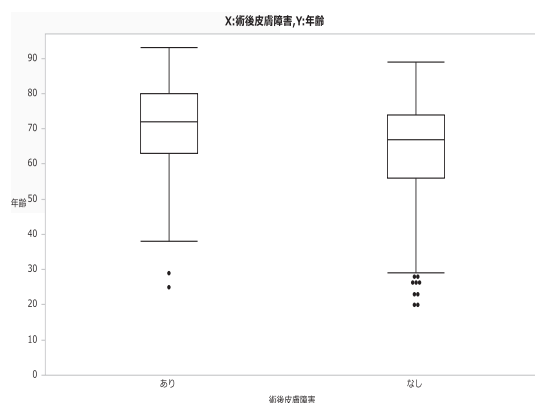
中央値 (第 1 四分位数-第 3 四分位数) 小数点第二位四捨五入 * $p<.05$ ** $p<.01$ 

図 1 年齢の分布と比較

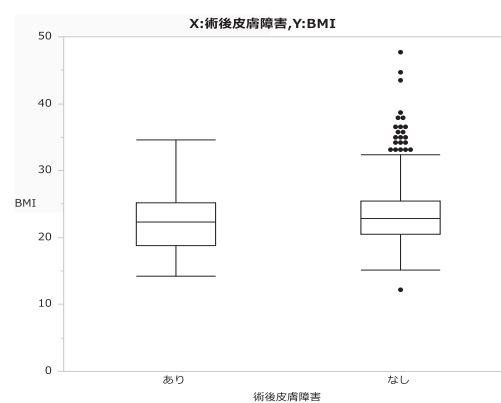


図 2 BMI の分布と比較

表 2 年齢と BMI の ROC 曲線テーブル

	AUC	カットオフ値	1-特異度	感度
年齢 (歳)	0.61927	72.0	0.3392	0.5426
BMI	0.56273	19.3	0.1367	0.3085

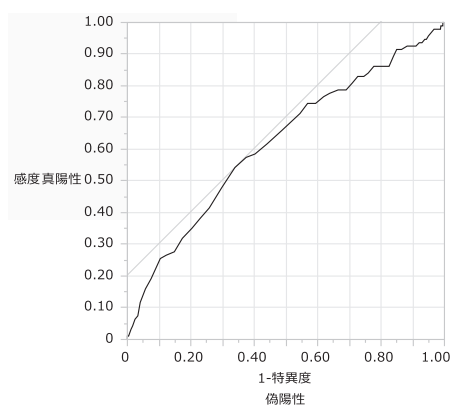


図3 年齢のROC曲線

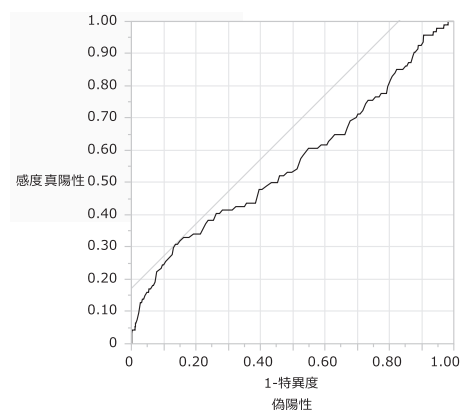


図4 BMIのROC曲線

表3 A群B群間の身体所見の患者条件検定

患者条件	A群 (n=94)	B群 (n=790)	p値
TP (g/dl)	7 (6.4-7.4)	7 (6.6-7.3)	$p=.18$
Alb (g/dl)	3.9 (3.4-4.2)	4.1 (3.7-4.3)	$p<.01^{**}$
Hb (g/dl)	11.9 (10.3-13.9)	12.9 (11.6-14)	$p<.01^{**}$

Mann-Whitney U検定

中央値 (第1四分位数-第3四分位数) 小数点第二位四捨五入 * $p<.05$ ** $p<.01$

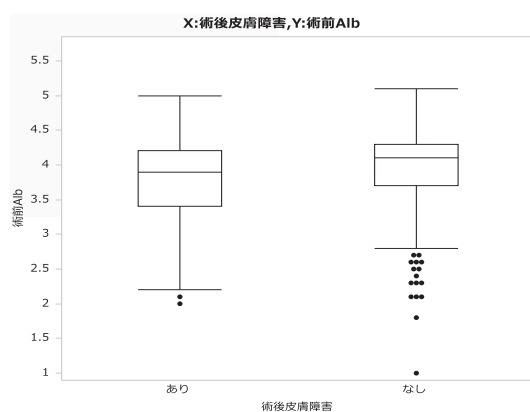


図5 Albの分布と比較

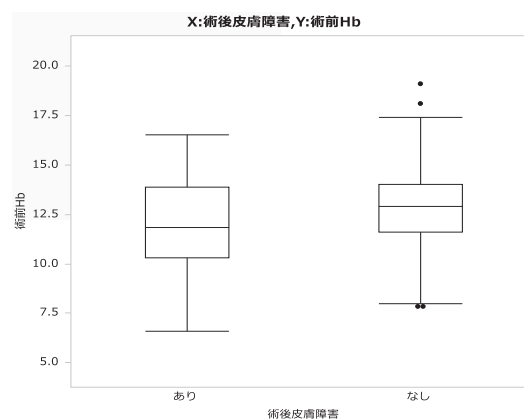


図6 Hbの分布と比較

表4 AlbとHbのROC曲線テーブル

	AUC	カットオフ値	1-特異度	感度
Alb (g/dl)	0.61547	4.0	0.4523	0.6517
Hb (g/dl)	0.60833	11.9	0.2966	0.5217

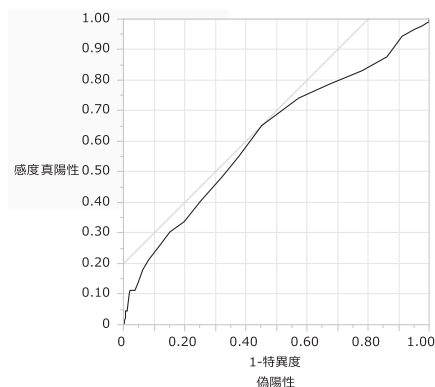


図 7 A1b の ROC 曲線

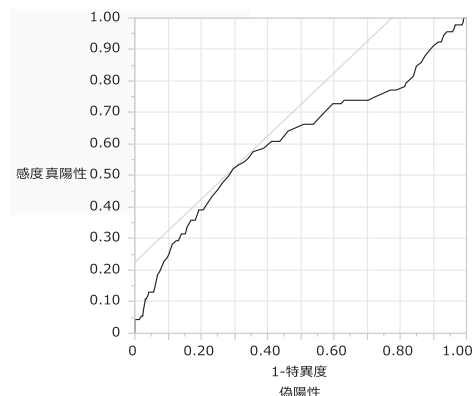


図 8 Hb の ROC 曲線

表 5 A 群 B 群間の術中因子の患者条件検定

患者条件	A 群 (n=94)	B 群 (n=790)	p 値
手術時間(分)	241.5 (152.3-366)	226 (145-317.5)	$p=.18$
麻酔時間 (分)	332 (231-456.5)	306 (212.8-405.3)	$p=.11$
出血量(ml)	50 (10-245)	70 (15-280.8)	$p=.19$
IN/OUT (ml)	4.9 (3.0-9.1)	4.6 (2.7-8.3)	$p=.80$
中枢温 (°C)	37.2 (36.7-37.6)	37 (36.5-37.4)	$p=.11$
看護師の除圧回数	2 (1-4)	2 (1-4)	$p=.49$

Mann-Whitney U 検定

中央値 (第 1 四分位数-第 3 四分位数) 小数点第二位四捨五入 * $p<.05$ ** $p<.01$

D. 考察

本研究では、皮膚障害予防効果のある PUF 材を貼付した症例においても、皮膚障害が発生した臨床所見、身体所見、患者背景についての検討を行った。これにより、PUF 材より、さらに皮膚障害予防効果の高いと報告されている SFD 材使用の基準を定めることが可能になると考えている。

第一に、臨床所見について、年齢は皮膚障害無し群に比べ皮膚障害有り群が有意に高く、中央値 (第 1 四分位数-第 3 四分位数) は、72 (63-80) 歳であった。これは、手術室における褥瘡発生の危険因子について、年齢は褥瘡発生群と非発生群の平均年齢、中央値に一定の傾向は見られないことを報告した研究とは異なる結果となった¹¹⁾。しかし、年齢が皮膚障害の発生に及ぼす影響として、高齢者は加齢により骨格筋量の減少、筋力の低下をきたし、サルコペニアの病態に至り、生活不活発と相まって悪循環に陥り、筋萎縮、関節拘縮、日常生活自立度の低

下、低栄養状態など、褥瘡発生リスクを著しく高めていくと述べている¹²⁾。このことから、年齢においても、身体所見や患者背景を合わせると、術後皮膚障害発生のリスクになることを我々は推察した。よって、年齢について、術後皮膚障害発生リスクが高まるラインを設けるとするならば、年齢が 72 歳以上である場合は、PUF 材を貼付しても皮膚障害を生じる可能性があることを考慮しておく必要があると考えている。また、BMI は皮膚障害無し群に比べ皮膚障害有り群が優位に低く、22.4 (18.9-25.2) であった。褥瘡発生の有無で高身長、高体重、BMI 高値で有意な差があった。身長が高く、体重が重いことで接触面積当たりの重さが増え、ベッドマットへの沈み込みと手術台ローテーション時の摩擦やずれが大きくなることにより褥瘡発生に影響したと述べている¹³⁾。しかし、厚生労働省が発表した「令和元年度 国民健康・栄養調査結果の概要」によると、65 歳以上の低栄養傾向の者 ($BMI \leq 20$) は、男性 12.4%、

女性 20.7%となっており、また、85 歳以上では、男性 17.2%、女性 27.9%となっている¹⁴⁾。このことから、年齢の上昇に伴い、低栄養状態のリスクが高まり、それに伴う皮膚障害発生のリスクも高まっていることが考えられた。BMI が 19.3 未満である場合は、PUF 材を貼付しても皮膚障害を生じる可能性があることを考慮しておく必要がある。また、ASA 分類においても両群間では有意な関連がみられている。ASA 分類は Class II や III は I に比べて全身状態が不良であるため、術後の皮膚障害発生のリスクは高まると言えることから、術前の情報として、ASA 分類においても収集しておく必要があると考えられる。

第二に、身体所見について、Alb と Hb について、皮膚障害無し群に比べ皮膚障害有り群は有意に低い結果となった。日本褥瘡学会実態調査委員会による 2016 年の第 4 回調査では、褥瘡の危険因子や褥瘡発症との関連を検討した分析疫学的研究では、生化学検査として総蛋白、アルブミン、プレアルブミンなどが挙げられている。そのうち多く用いられていた血清アルブミンが低値の場合には、褥瘡発生リスクが高く、特に 3.5 g/dl 以下では、褥瘡発生のリスクが高まると述べられており、本研究と一致している¹⁵⁾。また、ヘモグロビンが低値の場合、細胞組織への酸素の運搬能が低下し、褥瘡患者においては、皮膚、軟部組織の脆弱化につながると述べており、これも本研究結果と一致する¹⁶⁾。以上のことから、加齢に伴う低栄養状態が皮膚障害の発生の危険性を高めていることが考えられる。PUF 材の貼付のみでは上記の危険因子を含めた患者は、皮膚障害を発生する危険性が高いと考えられる。本研究結果より、皮膚障害が現れた群の Alb は 4.0g/dl 未満、Hb は 11.9 g/dl 未満の場合は、PUF 材を貼付しても皮膚障害を生じる可能性があることを考慮しておく必要があると推察された。

臨床所見である、年齢、BMI、ASA 分類、身体所見としては、Alb、Hb については術後皮膚障害発生リスク上昇の因子となることが考えられた。本研究結果から、PUF 材よりさらに皮膚障害予防効果の高いと報告されている SFD 材使用の基準は、年齢は 72 歳以上、Alb は 4.0g/dl 未満、Hb は 11.9g/dl 未満、BMI は 19.3 未満と定めることが適切であると我々は判断した。これにより、術後皮膚障害発生を減少させることに繋がる可能性があると考えられる。また、これらの情報は全て、術前から情報収取することが可能であることから、その手術に係する手

術室看護師が予めリスクをアセスメントすることが可能となることを示している。臨床所見、身体所見を手術に関わる手術チームで共有することで、術後の皮膚障害予防に繋がる対策となることが考えられる。

本研究の課題と限界として、先行研究では、多層構造の SFD 材の剪断力・摩擦予防効果が PUF 材と比較して高かったと述べていることから、今後、我々が定めた使用基準に沿って、多層構造の SFD 材が効果的であるのか検証していく必要があると考えている⁸⁾。本研究は単施設後向き研究であることから、症例数の限界、偏りにより、皮膚障害と手術体位の関連性が明らかにできておらず、またドレッシング材の効果が期待される剪断力や体圧の関連性が調査できていないことが挙げられる。今後、さらに調査を進めることによって、皮膚障害に関連する因子を明らかにしたいと考えている。

E. 結論

予防的に PUF 材を貼付した患者のうち、年齢が 72 歳以上、Alb が 4.0g/dl 未満、Hb が 11.9g/dl 未満、BMI が 19.3 未満である患者に有意に皮膚障害を認めた。

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) 日本褥瘡学会実態調査委員会：療養場所別褥瘡有病率、褥瘡の部位・重症度（深さ）、褥瘡会誌 17：58-68.2015
- 2) Nilsson UG：Intraoperative positioning of patients under general anesthesia and the risk of postoperative pain and pressure ulcers. J Perianesth Nur28:137-143, 2013
- 3) Shaw LF, Chang PC, Lee JF, et al: Incidence and predicted risk factors of pressure ulcers in surgical patients: experience at a medical center in Taipei, Taiwan, Biomed Res Int 416896:1-9, 2014
- 4) Yoshimura M, Ohura N, Tanaka J, et al: Soft silicone foam dressing is more effective than polyurethane film dressing for preventing intraoperatively acquired pressure ulcers in spinal surgery patients: the Border Operating room Spinal Surgery (BOSS) trial in Japan. Int Wound

- J. 2016, doi:10.1111/iwj.12696 (Epub ahead of print)
- 5) 原健太朗：全身麻酔下碎石位手術の術中ローテーションにおける体圧変化の分析, 褥瘡会誌 21：45～52. 2019
 - 6) Imanishi K, Morita K, Matsuoka M, et al: Prevention of postoperative pressure ulcer by a polyurethane film patch. J Dermatol, 33 (3):236-237, 2006.
 - 7) Clark M: The effect of a pressure-relieving wound dressing on the interface pressures applied to the trochanter. Decubitus 3: 43-46, 1990
 - 8) Yoshimura M, Ohura N, Tanaka J, et al: Soft silicone foam dressing is more effective than polyurethane film dressing for preventing intraoperatively acquired pressure ulcers in spinal surgery patients: the Border Operating room Spinal Surgery (BOSS) trial in Japan. Int Wound J. 2016, doi:10.1111/iwj.12696 (Epub ahead of print)
 - 9) 褥瘡会誌：14(1):86～87, 2012
 - 10) 須釜淳子：外力の管理. NEW 褥瘡のすべてがわかる (真田弘美, 宮地良樹 編集), 70-96, 永井書店, 大阪, 2014
 - 11) 小嶋里枝：手術室における褥瘡発生の危険因子に関する看護研究の動向と課題, UH CNAS, RINCPC Bulletin Vol. 28, 2021
 - 12) 岡田克之：褥瘡のリスクアセスメントと予防対策, 日老医誌, 50, 583-591, 2013
 - 13) 古河均：4点式架台を使用した腹臥位手術における皮膚・皮下損傷予防に対する5年間の取り組み, 整形外科, 32 (2), 161-166
 - 14) 厚生労働省：令和元年「国民健康・栄養調査」の結果
 - 15) 日本褥瘡学会実態調査委員会：療養場所別褥瘡有病率, 褥瘡の部位・重症度(深さ), 褥瘡会誌 17：523. 2015
 - 16) 鈴木文：褥瘡と栄養, 昭和学士会誌, 第74巻, 2号, 120-127, 2014

ビタミンEと極低出生体重児の予後

小児科・医師 末永 英世

研究要旨: ビタミンEは脂溶性ビタミンの一種であり、抗酸化物質として一般的に知られていて、極低出生体重児においては未熟児網膜症や敗血症のリスクを減らすとされ、退院後の長期内服することで重症の呼吸器疾患に対して効果があるとされているが、投与量・投与方法が定まっていないのが現状である。当院では2019年度より退院後もビタミンE内服を継続しており、効果に関して評価されていないため、今回の研究では、ビタミンEと短期的長期的予後との関連を明らかにすることを目的とした。2016～2018年度をphase1、2019～2020年度をphase2とし、phase1での出生症例121例とphase2での出生症例30例とを2群間で比較検討したところ、出生時のアプガースコアや入院中呼吸合併症である重症CLD率に有意差があったにもかかわらず、1歳～1歳半予後は2群間で有意差を認めなかった。ビタミンE長期内服が呼吸予後に影響を与えた可能性が示唆されたが、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)

青木 幹弘, 宮副 洋一, 木下 麻莉子

A. 研究目的

ビタミンEは脂溶性ビタミンの1種でありトコフェロール(tocopherol)とも呼ばれ抗酸化物質として一般的に知られている。極低出生体重児においては欠乏による溶血性貧血や深部感覚以上および小脳失調の原因となることが知られており、入院中は中心静脈栄養による補充やビタミン剤内服による補充が一般的になされているが、NICU退院後は特に補充をなされていないのが現状である。2003年のコクラン¹⁾によると、極低出生体重児に対する投与でROPや敗血症のリスクを減らし、過剰投与のリスクはなかったとしており、2014年のkitajima²⁾の報告では重症の呼吸器疾患に効果があるとされており、2021年にはRomerioらは未熟児網膜症への予防効果を報告しているが、投与量・投与方法・投与期間が定まっていない。当院では入院中は経静脈あるいは内服投与を行ってきたが、2019年より退院後も内服継続を開始している一方で、ビタミンEと予後効果に関しては評価されていない。本研究では、ビタミンE内服継続と短期的長期的予後との関連を明らかにすることを目的のひとつとする。

B. 研究方法

後ろ向き観察研究である。

2016年4月から2021年3月までに当院で出生した極低出生体重児のうち、死亡、データ欠損および染色体異常児を除いた。(図1)。

定義:

- ・DM/GDM: 糖尿病母体または妊娠糖尿病
- ・HDP: 妊娠高血圧症候群
- ・CAM: 絨毛膜羊膜炎
- ・PROM: 前期破水
- ・ANS: 出生前母体ステロイド
- ・SGA: 不当計量児
- ・RDS: 新生児呼吸窮迫症候群
- ・CLD28: 日齢28時点での酸素使用有無
- ・CLD36: 修正36週時点での酸素および人工呼吸使用有無
- ・PDA surgery: 動脈管開存症手術有無
- ・IVH: 頭蓋内出血
- ・PVL: 脳室周囲白質軟化症
- ・sepsis: 敗血症
- ・enteral feeding>100: 栄養確立日齢
- ・NEC: 壊死性腸炎
- ・FIP: 特発性消化管穿孔
- ・FIP: 特発性腸管穿孔
- ・ROP: 未熟児網膜症
- ・HOT: 在宅酸素療法
- ・vision impairment: 視力障害
- ・wheezing disorder: 喘鳴などの呼吸障害
- ・cerebral palsy: 脳性麻痺
- ・morbidity: HOT, vision impairment, wheezing disorder, or cerebral palsyを合併

Figure1: study flow chart

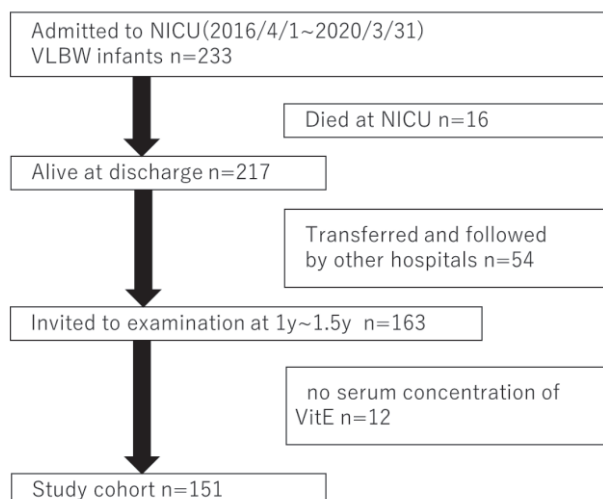


図 1. flow chart

統計にはJMP® 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用し, 2群間での単変量解析を行う際に, 連続変数の場合には Student's *t* 検定または Mann-Whitney U 検定を, 名義変数の場合には χ^2 検定または Fisher's の直接確率計算法を用いて *P* 値 < 0.05 を有意差ありとして検討した。

C. 研究結果

当院で入院管理を行った極低出生体重児 233 名のうち, 入院中の死亡例 (16 名), 他院へ転院もしくは外来紹介例 (54 名) を除いた 163 名を対象とし, 出生年度が phase1 (2016~2018 年度) 群 121 名と phase2 (2019~2020 年度) 群 42 名の 2 群に分けた。Phase2 群登録児のうち, 12 名 (38%) がビタミン E 血中濃度測定を未施行で 30 名を phase2 群とした。

2 群間比較を行ったところ, 母体背景には有意差を認めなかった。(表 1) 出生時のアプガースコア 1 分値 (6[4-7] vs 4[2-7], $p < 0.05$), 5 分値 (8[6-8] vs 6[6-8], $p < 0.05$) と入院時体温 (36.6 ± 0.8 vs 37.1 ± 0.6 , $p < 0.05$) に関しては有意差を認めた。

表 1. 母体背景および出生時情報

	total n=151	phase1 n=121	Phase2 n=30	P-value
maternal data				
maternal age	31.7(5.2)	31.6(5.4)	32.0(4.5)	0.70
no siblings	70(46%)	56(46%)	14(47%)	1.00
singleton	117(77%)	90(74%)	27(90%)	0.09
DM/GDM	5(3.3%)	4(3.3%)	1(3.3%)	1.00
HDP	30(20%)	25(21%)	5(17%)	0.80
clinical CAM	17(11%)	13(11%)	4(14%)	0.74
PROM	36(24%)	30(25%)	6(20%)	0.64
ANS	127(84%)	102(84%)	25(83%)	1.00
cesarean section	105(70%)	86(71%)	19(63%)	0.51
birth data				
gestational age	29.0(2.7)	29.1(2.7)	28.3(2.6)	0.14
male	73(48%)	57(47%)	16(53%)	0.55
Apgar 1 min	5(4-7)	6(4-7)	4(2-7)	0.03
Apgar 5 min	8(6-8)	8(6-8)	6(6-8)	0.01
Apgar 10 min	7(5-8)	6(5-8)	7(6-8)	0.29
Ap5<4	33(22%)	20(17%)	13(43%)	0.00
birth weight	1080(292)	1100(281)	999(334)	0.09
body temperature	36.7(0.7)	36.6(0.8)	37.1(0.6)	0.00
Hb	16.6(2.6)	16.9(2.7)	16.2(2.4)	0.21
SGA	30(23%)	26(23%)	4(27%)	0.56

入院中の合併症に関して表 2 に記す。CLD28 (26% vs 57%, $P < 0.05$), CLD36 (5.0% vs 35%, $P < 0.05$), 栄養確立日齢, NEC/FIP (1.7% vs 13%, $P < 0.05$) に関して 2 群間で有意差を認めたが, 敗血症 (9.1% vs 13%, $P = 0.50$), ROP 治療率 (18% vs 20%, $P = 0.79$), HOT 率 (3.3% vs 13%, $P = 0.05$) には有意差を認めなかった。

表 2. 入院中の合併症

	total	phase1	Phase2	P-value
RDS	69(46%)	52(43%)	17(57%)	0.22
CLD28	48(32%)	31(26%)	17(57%)	0.00
CLD36	13(9.2%)	6(5.0%)	7(35%)	0.00
respiratory days, medium	1(0-27)	0(0-22)	2(0-40)	0.12
PDA surgery	5(3.5%)	5(4.1%)	0	1.00
LCC	16(11%)	13(11%)	3(10%)	1.00
IVH all grades	9(6.0%)	7(5.8%)	2(6.7%)	1.00
severe IVH	2(1.5%)	2(1.7%)	0	1.00
PVL	5(3.3%)	2(1.7%)	3(10%)	0.02
sepsis	15(9.9%)	11(9.1%)	4(13%)	0.50
total parental nutrition	146(97%)	116(96%)	30(100%)	0.58
enteral feeding >100	9(7-12)	9(7-12)	11(9-13)	0.02
NEC/FIP	6(4.0%)	2(1.7%)	4(13%)	0.01
treatment for ROP	27(18%)	21(18%)	6(20%)	0.79
HOT	8(5.3%)	4(3.3%)	4(13%)	0.05

NICU 退院後, 1 歳~1 歳半での予後に関して表 3 に記す。すべての項目において 2 群間で有意差を認めなかった。ビタミン E の血中濃度は平均で 1.302mg/dL ですべての症例で異常高値はなかった。

表 3. 1 歳～1 歳半予後

	total	phase1	phase2	P-value
α -tocopherol(mg/dL)			1.302	
weight (kg)	9.8(1.4)	9.9(1.4)	9.4(1.4)	0.25
DQ(corrected age)	94(14)	93(14)	95(9.6)	0.61
HOT	3(2.0%)	1(0.84)	2(6.7%)	0.10
vision impairment	1(0.67%)	1(0.8%)	0	1.00
cerebral palsy	7(4.7%)	4(3.4%)	3(10%)	0.15
wheezing disorder	26(18%)	24(20%)	2(6.7%)	0.11
morbidity*	30(30%)	23(33%)	7(23%)	0.48

D. 考察

ビタミン E 内服している phase2 は出生時および入院中の予後が phase1 と比較してアプガースコアが低く、合併症が多いにも関わらず、その後の予後に有意差を認めないことからビタミン E の長期内服がそれら合併症を改善している可能性が示唆された。

極低出生体重児は出生後より酸素にさらされ、活性化酸素によるあらゆる臓器に少なからず障害を与えと言われており、ビタミン E はその活性化酸素を防ぐことで合併症のリスクを減らすとされている。

コクランの systematic review¹⁾含むこれまでの報告³⁾では、死亡率、未熟児網膜症罹患率、敗血症にビタミン E 内服はリスク比が低いと言われていたが、当院のデータでは 2 群間で有意差を認めなかった。内服開始が生後 1 か月からであり、短期的にはそれらのリスクを減らすには改善しなかった可能性が考えられる。

北島らの報告²⁾によると、8 歳の長期的な呼吸予後もビタミン E 内服をすることで改善するとされている。今回は 1 歳半までの予後であり、2 群間で有意差はなかったが、phase2 は明らかに入院中の呼吸予後が悪く、その割には 1 歳半までの呼吸予後がよいことからビタミン E 内服が呼吸予後を改善している可能性がある。

ビタミン E の血中濃度は特に異常高値症例はなく、また、すべての内服症例で悪心嘔吐などの腹部症状を呈して内服中止した症例はいなかったため、安全に内服継続できた。

今回の研究では後方視的研究であり、内服の

コンプライアンスや経年変化による予後の改善など複数のバイアスがあり、さらに、phase2 症例が 30 例と少ないといった限界がある。今後、さらなる症例の蓄積および長期的予後の追跡が必要である。

E. 結論

ビタミン E 内服を開始した年度前後で極低出生体重児の周産期予後・1 歳～1 歳半予後を比較検討した。入院中の予後に有意差を認めたが、1 歳～1 歳半予後には有意差を認めず、ビタミン E 長期内服による予後の改善効果が示唆された。

F. 研究発表

1) 論文発表

2) 学会発表

2022 年 11 月新生児成育学会で発表し、同雑誌に投稿予定

< 参考文献 >

- 1) Brion LP et al. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane database of systematic reviews 2003 (4): CD003665.
- 2) Kitajima H et al. Long-term alpha-tocopherol supplements may improve mental development in extremely low birthweight infants. Journal of pediatrics. 2014;
- 3) Romero-Maldonado S et al. Efficacy of water-based vitamin E solution versus placebo in the prevention of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. Medicine, 2021 Aug 6; 100(31): e26765

人工肛門造設経路における合併症発生についての検討

外科・医師 村上 俊介

研究要旨：人工肛門造設術後において、人工肛門脱出や傍人工肛門ヘルニア等の合併症は、かねてより人工肛門関連の合併症として知られ、予防への工夫が行われてきた。経路の工夫として腹膜外経路は合併症予防に有効との報告があり、開腹手術では選択されることがあったが、近年鏡視下手術の普及により、腹腔鏡下で人工肛門を造設する機会が増え、その手技的な制約から腹腔内経路が選択されることが増加している。そこで今回、鏡視下手術普及後における腹腔内経路と腹膜外経路において合併症の発生の頻度に差があるかどうかを検討した。

(共同研究者)
肥田泰慈, 竹下浩明

A. 研究目的

人工肛門造設術時の、人工肛門の経路における、人工肛門関連合併症の発生について比較、検討を行う。

B. 研究方法

2011年1月から2021年3月までに当院でHartmann手術もしくはMiles手術で永久単口式人工肛門造設術を行った症例全72例に対し、人工肛門造設経路（腹腔内、腹膜外）別に、人工肛門関連合併症の発生頻度およびその重症度について比較検討を行った。

C. 研究結果

年齢14-93歳，男女比34:38。疾患としては直腸癌39例，S状結腸穿孔15例，S状結腸癌7例，その他11例であった。72例中10例で腹膜外経路での人工肛門造設が行われていた。腹腔内経路を選択した62例中12例(19%)で合併症が発生し，5例で再手術を要した。1例が傍人工肛門ヘルニア嵌頓により死亡した。腹膜外経路10例中1例(10%)に合併症を認め，軽微な粘膜壊死であった。両群間に合併症の発生頻度の有意差は認めなかった。

Table1: 患者背景

	腹腔内 (n=62)	腹膜外 (n=10)	p
年齢(歳)	73(14-91)	67.5(49-82)	N.S.
性別(男/女)	28/34	6/4	N.S.
BMI	21.7(16.1-38.8)	20.4(15.0-26.1)	N.S.
手術時間(分)	212(89-648)	471(323-860)	N.S.
出血量(g)	205(5-1935)	200(30-635)	N.S.

Table2: 合併症比較

	腹腔内 (n=62)	腹膜外 (n=10)	p
鏡視下手術	13	10	-
合併症	12	1	N.S.
CD gradeⅢb以上	5	0	N.S.

D. 考察

開腹手術下の報告では、腹腔内経路が腹膜外経路に比較して傍ストーマヘルニアの頻度が高い¹⁾という報告や腹膜外経路を推奨する²⁾といった腹膜外経路を推奨する報告と、標準術式としては腔内経路を推奨する³⁾という報告があり、はっきりとした指針や結論は出ていなかった。しかし今回の検討で鏡視下手術でも腹膜外経路での人工肛門造設は安全に施行でき、腹膜外経路が重篤な合併症の防止に寄与している可能性があることが示唆された。

E. 結論

鏡視下手術における永久人工肛門造設術は、合併症の頻度やその重症度から、腹膜外経路が望ましいと考える。

F. 研究発表

1) 論文発表

未

2) 学会発表

2022.4 第 122 回日本外科学会総会予定

<参考文献>

- 1) Londone-Shmmer EE, Leong APK, Philips
RKS: Life table analysis of stomal
complications follwing colostomy.
Dis Colon Rectum 37:916-920, 1994
- 2) 畠山勝義, 須田武保, 岡本春彦: 人工肛門
造設術. 消化器外科 25:1025-1033, 2002
- 3) 高橋孝夫, 杉山保幸: 人工肛門は後腹膜経
路が標準か. 臨外 62:1578-1580, 2007

当院における冠血流予備量比に基づいて経皮的冠動脈形成術の 必要性が乏しいと判断された冠動脈中等度狭窄病変を有する患者の 心血管イベントに関する後ろ向き研究

循環器内科・レジデント 瀨本 琢郎

研究要旨：冠動脈造影検査の中等度狭窄病変に対して冠血流予備量比（FFR）で至適薬物療法の方針となった患者の安全性について後ろ向き研究を行った。2009年11月から2019年3月までの91人の患者で心筋梗塞に至ったのは2人（2.2%）、23人（25.3%）で血行再建術が必要となった。冠動脈の内圧測定による合併症は認めなかった。血行再建術が必要になった群と血行再建術が不要であった群を比較すると、糖尿病歴、PCIの既往歴、多枝病変を有する患者で血行再建術が有意に多かった。電子カルテで経過を追える範囲では全死亡は1例であったが、心臓死は認めなかった。

（共同研究者）

大塚 開希，松尾 崇史，深江 貴芸，
石松 卓，於久 幸治

A. 研究目的

FFR(fractional flow reserve)は、冠動脈の内圧測定により冠動脈狭窄の機能的重症度を評価する侵襲的指標となる。過去の研究¹⁻³⁾では、FFRに基づく心筋虚血が証明された病変（FFR < 0.75）へのPCI(percutaneous coronary intervention)は予後を改善すると報告されており、FFR:0.75~0.80ではPCIを行った群と行わなかった群とでは、両群間で患者の予後は変わらなかったとされている。現時点ではFFR>0.80の中等度の狭窄病変に対してはPCIを行わず薬物治療が基本である。しかしFFR>0.80でPCIを行わなかった群においても、当院の経験では、半年後や1年後にPCIが必要になる経験がある。本研究では、FFR>0.8に基づいてPCIを施行しなかった患者（defer症例）の長期安全性を検討した。

B. 研究方法

長崎医療センター循環器内科で冠動脈造影検査を受け、AHA分類で中等度の狭窄病変に対してFFRを施行し、FFR>0.80の結果に基づいてPCIを施行しなかった患者に対して、2009年11月から2019年3月までに電子カルテの記録で臨床経過を追える91人（表1）を対象とした。

2年後の心臓死、心筋梗塞や予期されない血行再建術が必要となった臨床結果を後ろ向き

に観察した。さらに91人のdefer症例を血行再建術が不要であった群（Unplanned Revascularization(-), n=68）、血行再建術が必要となった群（Unplanned Revascularization(+), n=23）の2群に分類し、年齢・性別・冠血管危険因子・心筋梗塞の既往・PCIの既往・病変数・FFRの値を2群間で比較し検討した。

C. 研究結果

患者背景は以下の通りであった（表1）。

表1 Patients characteristic

Age, years	69±9.8
Male (%)	70 (77)
Risk factors (%)	
Diabetes	44 (48.4)
Hypertension	66 (72.5)
Hyperlipidemia	55 (60.4)
Smoker	27 (29.7)
Previous myocardial infarction (%)	29 (31.9)
Previous PCI (%)	59 (64.8)
Number of lesion branches	1.77±0.76
HD (%)	5 (5.5)
FFR	0.87±0.04

臨床結果（表2）として、心血管死は認めなかったが全死亡は1例（1.3%）認めた。FFRでdeferした病変に対して心筋梗塞が2例（2.2%）発生した。この結果はCVIT-DEFER試験⁴⁾で示される心血管イベントと同等の結果で安全性が示された。外来フォローアップ中に狭心症の症状や運動負荷で心電図変化を認め、血行再建術が必要となったのは23例（25.3%）

であった。

表 2 Clinical outcomes	n (%)
Cardiovascular death	0 (0.0)
All-cause death	1 (1.3)
MI	2 (2.2)
Target vessel MI	2 (2.2)
Non target vessel MI	0 (0.0)
Periprocedural MI	0 (0.0)
Unplanned revascularization	23 (25.3)

血行再建術後が不要であった群(Unplanned Revascularization(-), n=68), 血行再建術が必要となった群(Unplanned Revascularization(+), n=23)の2群間比較(表3)では, 糖尿病歴があり, PCIの既往を有し, 病変数が多いほど, FFRでdefer後も血行再建術が必要となる結果であった。

表 3

	UR(-) (n=68)	UR(+) (n=23)	P value
Age (years)	70 ± 10	68 ± 8.8	0.20
Male (%)	50 (73.5)	20 (87)	0.13
Risk factors (%)			
Diabetes	31 (45.6)	13 (56.5)	0.04
Hypertension	51 (75)	125 (65.2)	0.17
Hyperlipidemia	41 (60.3)	14 (60.9)	0.48
Smoker	14 (23.7)	5 (27.8)	0.76
Previous MI (%)	19 (27.9)	10 (43.5)	0.08
Previous PCI (%)	39 (57.4)	20 (87)	0.0001
Number of lesion branches	1.7 ± 0.7	2.1 ± 0.7	0.001
HD (%)	2 (2.9)	3 (13)	0.13
FFR	0.87 ± 0.05	0.87 ± 0.04	0.14

D. 考察

冠動脈造影検査で中等度狭窄を認め, FFRで機能的虚血を証明してからPCIを行うFFR guided PCIの有用性は, 過去の研究¹⁻³⁾で示されており, 高いエビデンスレベルでガイドラインに推奨されている。このFFR guided PCIは虚血の証明されていない病変に対しては, PCIを行わないとしている。ただし, FFRでdeferとは, PCIを先送りすることであり, 将来のイベント予防を保証するものではなく, 十分な内科的加療が必要である。至適薬物療法の内容としては, DEFINE-FLAIR試験⁵⁾やSYNTAX-II試験⁶⁾で以下のように示されている。

抗血小板剤: アスピリン 75mg 以上
スタチン: LDL 70mg/dL 未満
β遮断薬: ビソプロロール 5mg 以上
ACE阻害薬: ベリンドプリル 4mg 以上
Ca拮抗薬: アムロジピン 5mg 以上
抗狭心症薬: ニコランジル 15mg 以上

今回の対象群はすべてアテローム動脈硬化性心血管疾患を合併した高リスク群である。中でも糖尿病, PCIの既往歴, 多病変数の患者は中等度の冠動脈病変に対してのPCIがFFRでdeferとなっても2年以内に冠動脈イベントを発症するリスクが高いことがわかった。そのためには我々医療サイドもそのような患者さんに対してはより厳重な体重, 血圧, 血糖(<HbA1c7.0%)さらにLDL-C(<70mg/dL)⁷⁾などを行う必要があると考えられる。

E. 結論

当科で冠動脈造影時に行ったFFR手技の安全性やdefer後の経過は良好であると示されたが, 糖尿病, PCIの既往, 多枝病変を有する患者の場合は再発リスクが高く, このような患者群に対しては厳重な二次予防管理が必要であることがわかった。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

<参考文献>

- 1) Bernard De Bruyne, et al: NEJM;2012 367:991-1001,
- 2) G. Jan Willem, et al: Circulation 2001;103:2928-34,
- 3) Nico H. J. Pijls, et al: JACC 2007;49:2105-11,
- 4) Tanaka N, Nakamura M, et al: Circ J;2017;81:1301-1306
- 5) Davies JE, Sen S, et al: NEJM 2017;376:1824-1834
- 6) Escaned J, et al: Eur Heart J;2017;38:3124-3134
- 7) 日本循環器学会ガイドライン(慢性冠動脈疾患診断ガイドライン 2018年改訂版)

有棘細胞癌の切除範囲と予後に関する研究

形成外科・医師 吉野 健太郎

研究要旨：有棘細胞癌（Spinous Cell Carcinoma：SCC）は基底細胞癌の次に多い皮膚悪性腫瘍である。治療の第一選択は切除術であるが、特に頭頸部では機能や整容を考慮するとガイドラインで推奨される切除マージンを確保することが困難な場合が多い。今回、当科において2003年から2020年にSCCに対して切除術を行った症例に関して、病変の大きさと術後成績について研究した。結果は、腫瘍長径が20mm以上では局所再発、死亡例を認めたが、20mm未満の群ではガイドラインで推奨されるよりも小さいマージンで切除した症例が含まれていたにも関わらず、局所再発、死亡例を認めなかった。このことにより、顔面などの機能・整容面が重視される部位では十分な経過観察のもと、小さいマージンを試みても良い可能性が示唆された。

（共同研究者）

藤岡正樹，福井季代子，野口美帆，
三浦史郎

A. 研究目的

有棘細胞癌（Spinous Cell Carcinoma：SCC）は基底細胞癌の次に多い皮膚悪性腫瘍であり、本邦における5年生存率は76.8%と報告されている¹⁾が、海外の文献では20mm未満の病変では98.4%と言われている²⁾。治療の第一選択は切除術で、完全切除率を指標としてガイドライン¹⁾が作成されており、リスク群に応じて異なる切除マージンが推奨されている。しかしながら特に頭頸部では機能や整容を考慮すると、推奨されるマージンを確保することが困難な場合が多い。また前述のように、小さい病変では生存率が高く、小さいマージンでも根治可能な可能性がある。

今回の研究では、当科においてSCCに対して切除術を行った症例のうち、特に長径が2cm未満のものの切除マージンと予後について後方視的に検討することを目的とした。

B. 研究方法

電子カルテおよび当科のデータベースより2003年1月から2020年12月に当科で手術を行なった皮膚原発のSCCの症例を抽出し、性別、年齢、リスク分類、発生部位、病期、切除マージン、腫瘍の大きさ（長径）、断端の評価、局所再発、予後について検討した。

なお、根治目的ではなく症状緩和を目的としたものは除外した。

C. 研究結果

2003年1月から2020年12月に当科で手術を行なった皮膚原発のSCCは60例で、そのうち腫瘍長径が20mm未満のものは23例だった。腫瘍長径が20mm以上の37例では局所再発が13例、死亡が7例あったが、20mm未満の群では局所再発、死亡とも認めなかった（図1）。

以降は、腫瘍長径20mm未満の群について述べる。症例は23例。男女比は2.8対1（男性17例、女性6例）。初回手術時の平均年齢は74.5歳（25-98歳）。病期は全てStage I、切除断端は全て陰性だった（表1）。

■リスク分類

本邦のガイドラインはNCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインのリスク分類（表2）を用いて、「リスクファクターに1つでも該当するものを高リスク群」、「1つも該当しないものを低リスク群」と定義している。この分類に当てはめると、20例が高リスク群、3例が低リスク群に分類された。

■腫瘍長径

最小は5mm、最大は18mmで平均は11.3mm、10mmが10例で最多だった。

■発生部位

頭部6例、鼻1例、頬4例、口唇3例、上肢5例、下肢4例だった。

■切除マージン

切除マージンは2mmから30mm、平均は11.3mm、10mmが最多だった（図2）。

表 1. 研究結果

症例	23例	腫瘍長径	発生部位
男女比	2.8:1 (17:6)	5mm 4例 (17.4%)	頭部 6例 (26.1%)
手術時年齢	平均74.5歳 (25-98歳)	10mm 10例 (43.5%)	鼻 1例 (4.4%)
病期	全てStage I	12mm 1例 (4.4%)	頬 4例 (17.4%)
切除断端	全て陰性	14mm 1例 (4.4%)	口唇 3例 (13.0%)
局所再発	なし	15mm 4例 (17.4%)	上肢 5例 (21.7%)
SCCによる死亡	なし	18mm 3例 (13.0%)	下肢 4例 (17.4%)
リスク分類			
高リスク群	20例 (87.0%)		
低リスク群	3例 (13.0%)		

図 1. 腫瘍長径ごとの症例数

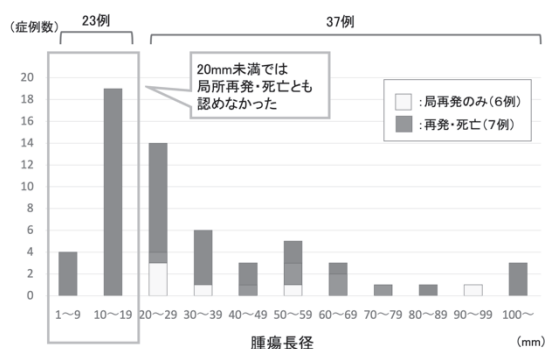


図 2. 切除マージン (全体)

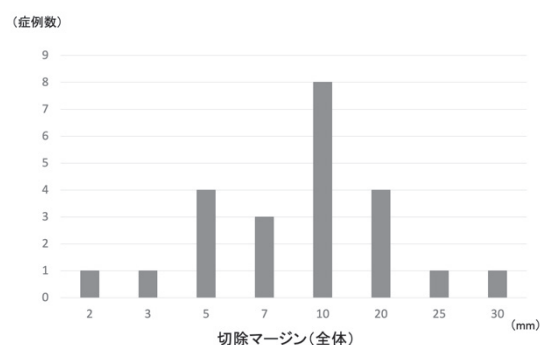


表 2. NCCN ガイドライン (Version 1. 2019) における有棘細胞癌のリスク分類

発生部位と直径
体幹・四肢 (脛骨前部、手足を除く): 直径 2cm 以上
頬・前額・頭皮・頸部・脛骨前部: 直径 1cm 以上
マスク領域 (顔面中心・眼瞼・眉毛部・眼窩周囲・鼻・口唇・頤・下顎・耳前部・耳後部)・陰部・手足: 大きさを問わない
臨床所見
境界不鮮明
放射線照射部位や慢性炎症が発生母地
再発例
増大速度が大
免疫抑制状態
神経症状あり
組織学的所見
低分化
adenoid (acantholytic), adenosquamous, desmoplastic, metaplastic subtype
皮下脂肪を超える浸潤
腫瘍厚が 6mm 超
神経・脈管浸潤あり
上記が 1 つも該当しないものを低リスク群、1 つでも該当すれば高リスク群とする。

D. 考察

20mm 未満の SCC の切除マージンについて

本邦のガイドラインは前述の通り、リスクファクターが 1 つでも該当するかどうかによって低リスク群と高リスク群とに分類し、

- ・低リスク群: 4~6mm (またはそれ以上)
- ・高リスク群: 6~10mm (またはそれ以上)

のマージンを取ることを推奨しているが、この定義に従うとほとんどの症例が高リスク群に分類されると考えられる (Umebayashi ら³⁾). 今回の研究でも 20 例 (87%) が高リスク群に分類された。

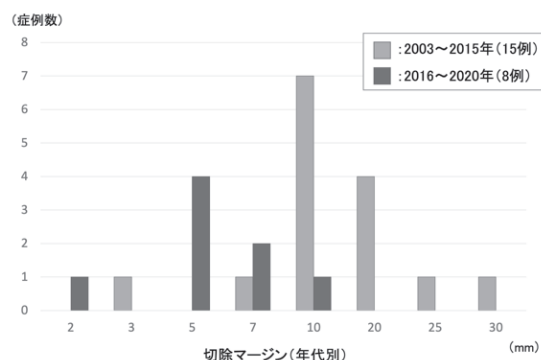
例えば眼瞼に発生した SCC は「部位」の項目で「大きさを問わない」でリスクファクターに該当し、ガイドラインに厳密に従うとしたら 1mm の腫瘍だったとしても最低 6mm マージンを取らなくてはいけなくなる。顔面では特にその構成要素の機能や整容面を考慮すると、このような画一的なマージンの設定は現実的ではなく、個々の症例ごとに必要最小限の適切なマ

ジンが望ましい³⁾。

ここで、今回の研究で得られた「20mm 未満の病変に対する切除マーシンのグラフ（図2）」を年代別に分けると図3のようになった。すなわち、2003年～2015年をオレンジ、2016年～2020年を青のグラフとした。前者では大きめの値が多く、2015年までは大きめのマーシんで切除することが多かったことが分かる。しかし20mm 未満の SCC ではそれまで再発・死亡を認めてこなかったこともあり、青色の2016年以降では小さいマーシんで切除することが増えてきた。

20mm 未満の SCC に対して推奨されるマーシンは文献によって2～30mm と様々⁴⁻⁸⁾で、当科で手術した症例も同様だったが、局所再発・死亡例とも認めなかった。これより、再発の可能性を念頭におき慎重な経過観察のもと、本邦のガイドラインで推奨される値より小さいマーシんでの切除でも根治できる可能性が示唆された。

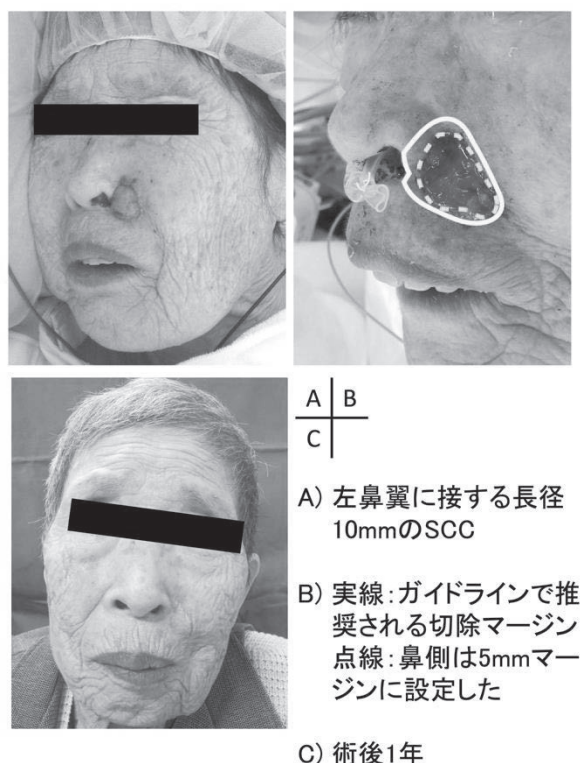
図3．切除マーシン（年代別）



< 症例提示 >

82歳女性、左鼻翼に接する長径1cmのSCCを認めた（図4．A）。高リスク群の症例であり、ガイドラインでは6mm以上離すことが推奨されるが、鼻翼の欠損が懸念された。そこで腫瘍の鼻側は5mm、耳側は10mm離して切除し、初回手術では人工真皮を貼付した（図4．B）。病理検査で断端陰性であることを確認し、二期的に再建を行い術後1年で鼻の形態は良好である（図4．C）。

図4．症例提示



E. 結論

2003年から2020年までの18年間に当科で手術を行なったSCCのうち、長径が20mm未満のものについて研究した。ガイドラインで推奨されるよりも小さいマーシんで切除した症例でも局所再発、死亡例を認めず、顔面などの機能・整容面が重視される部位では小さいマーシンを試みても良い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) 日本皮膚科学会 皮膚悪性腫瘍ガイドライン 第3版 有棘細胞癌診療ガイドライン2020, 日皮会誌 130(12):2501-2533, 2020
- 2) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: Implications for treatment modality selection. J Am Acad Dermatol. 1992;26:976-990.

- 3) Umebayashi Y, Akama T, Manabe M: Most cases of cutaneous squamous cell carcinoma in Japan are classified as "high risk" according to the Japanese guideline, *J Dermatol.* 2012;39:812-814
- 4) Thomas, D. J., King, A. R., and Peat, B. G. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plast. Reconstr. Surg.* 112:57, 2003.
- 5) Pohl, M. J. Skin cancer. In J. Toouli (Ed.), *Integrated Basic Surgical Sciences*. London: Arnold, 2000. Chap. 21.3, pp. 401-409.
- 6) Ang, P., Tan, A. W., and Goh, C. L. Comparison of completely versus incompletely excised cutaneous SCC. *Ann. Acad. Med. Singapore* 33:68, 2004.
- 7) Brodland, D. G., and Zitelli, J. A. Surgical margins for excision of primary cutaneous SCC. *J. Am. Acad. Dermatol.* 27:241, 1992.
- 8) Miller, S. J. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines of care for nonmelanoma skin cancer. *Dermatol. Surg.* 26:289, 2000.

胃，十二指腸潰瘍穿孔に対する保存的治療症例の検討

外科・医師 三好 敬之

研究要旨：【背景】上部消化管潰瘍穿孔に対する手術移行に 관련된 因子は様々あるが，具体的な指標はない．【目的】上部消化管潰瘍穿孔の保存的治療の適応となる因子を検索する．【方法】2013年から2020年までに認められた上部消化管潰瘍穿孔症例を後方視的に検討した．症例を保存的治療群（A群），保存的治療後の手術移行群（B群），手術群（C群）に分類し，各群間での患者背景，上部消化管潰瘍の既往の有無，併存疾患の有無，来院時の白血球数，CRP値，SIRSの有無およびCTでの腹水貯留部位数について比較した．【結果】上部消化管穿孔を認めた症例は58例認められ，A群は14例，B群は8例，C群は36例であった．各群間において患者背景，併存疾患の有無，来院時の白血球数，CRP値，SIRSの有無に違いは認められなかった．潰瘍の既往はA群とC群では差はなかったものの，A群とB群ではA群の方が多い傾向にあった．またCTでの腹水貯留部位はA群とC群では有意にC群の方が多かったが（ $P<0.05$ ），A群とB群には差は見られなかった．【結語】上部消化管潰瘍ではCTでの腹水貯留部位が少なく，潰瘍既往があれば保存的治療が奏功する可能性がある．

（共同研究者）

肥田 泰慈，哲翁 華子，村上 俊介，
古賀 洋一，濱田 隆志，米田 晃，
北里 周，竹下 浩明，黒木 保

A. 研究目的

消化管潰瘍穿孔に対する手術移行に 관련된 因子について，消化性潰瘍診療ガイドラインでは血行動態が安定しない，発症経過時間が長い，腹膜炎が上腹部に限局しない，腹水が多量である，経時的CTで腹腔内ガスや腹水の増量を認める，重篤な併存疾患がある，70歳以上の高齢者である，胃内容物が大量である，腹部筋性防御が24時間以内に軽快しないのいずれかの因子が満たされたときと示されている1．しかし，この根拠となった論文は1989年のランダム化比較試験1件といくつかのケースシリーズのみで，エビデンスレベルは低く，表現が相対的で客観的指標に乏しい2．また，上記を満たさずに保存的治療を選択した場合には経時的にCTを撮影する必要があるとはされているが，その際の手術適応と判断する指標は示されていない．

本研究では消化管潰瘍穿孔に対して保存的治療適応となる客観的因子，特に診断に重要なCT所見について絶対的手術適応基準を検討することで，保存的治療を選択した際に手術の時期を逸したり，手術適応の際に誤って保存的治療を選択するようなことがなくなることを期待できる．

B. 研究方法

2013年から2020年までに認められた上部消化管潰瘍穿孔症例を後方視的に検討した．良性潰瘍での穿孔症例のみとし，症例を保存的治療群（A群），保存的治療後の手術移行群（B群），手術群（C群）に分類し，各群間での患者背景（性別，年齢，穿孔部），上部消化管潰瘍の既往の有無，糖尿病の有無，来院時の白血球数，CRP値，SIRSの有無およびCTでの腹水貯留部位数について比較した．腹水貯留部位は右横隔膜下，左横隔膜下，肝下面，モリソン窩，右傍結腸溝，左傍結腸溝，脾腎境界，ダグラス窩の8か所とした．

C. 研究結果

上部消化管穿孔を認めた症例は58例認められた．そのうちA群は14例，B群は8例，C群は36例であった．各群間において患者背景，併存疾患の有無，来院時の白血球数，CRP値，SIRSの有無に違いは認められなかった．潰瘍の既往はA群:5(38.5%)，C群:8(22.2%)でA群とC群では差はなかったものの，A群:5(38.5%)，B群:0(0.0%)でA群とB群ではA群の方が多い傾向にあった（ $p=0.054$ ）．またCTでの腹水貯留部位はA:2.6(0-6)，C群:4.1(0-7)とA群とC群では有意にC群の方が多かったが（ $P<0.05$ ），A群:2.6(0-6)，B群:2.75(0-6)とA群とB群には差は見られなかった．

D. 考察

消化性潰瘍ガイドラインでは70歳以上は手術適応となっているが、今回の検討ではA群とC群では差はなかった。また重篤な併存疾患の有無も有意差はなかったが、併存症を認めたのはC群のみであり、手術適応に影響する可能性は考えられた。また、CTでの腹水貯留部位数はA群とB群では有意差はなかったものの、A群とC群ではC群の方が多かったため、初診時の手術適応を判断する際には有効である可能性がある。またA群とB群ではA群の方が潰瘍の既往が多くみられ、潰瘍既往があれば保存的治療が奏功する可能性があると考えられた。

E. 結論

上部消化管潰瘍ではCTでの腹水貯留部位が少なく、潰瘍既往があれば保存的治療が奏功する可能性がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 三好敬之，肥田泰慈，哲翁華子，村上俊介，古賀洋一，濱田隆志，米田 晃，北里周，竹下浩明，黒木 保. 胃，十二指腸潰瘍穿孔に対する保存的治療症例の検討. 第122回日本外科学会定期学術集会. 熊本，2022.04.14-16.

<参考文献>

- 1) 消化性潰瘍ガイドライン 2015
- 2) Crofts TJ, Park KG, Steele RJ, et al. A randomized trial of nonoperative treatment for perforated peptic ulcer. N engl J Med 1989;320:970-973
- 3) 永野元章ら. 十二指腸潰瘍穿孔に対する保存的治療法の適応基準と有用性. 日消外会誌 39(6):643-648, 2006
- 4) 井上 暁ら. 胃，十二指腸潰瘍穿孔に対する保存的治療法の適応について. 日臨外会誌 64(11):2665-2670, 2003
- 5) 高橋隆一ら. 十二指腸潰瘍穿孔における保存的治療の適応. 日消外会誌 21(5):1319-1322, 1988

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（レジデント） 哲翁 華子

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】2013年～2020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79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】7/79例（9%）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。術前後の膵容量および残膵の割合において検討したところ、術前膵体積で脂肪肝発症群=58468mm³、脂肪肝非発症群=82914mm³（p=0.038）、また術後膵体積は脂肪肝発症群=12361mm³、脂肪肝非発症群=20707mm³（p=0.049）と有意差を認めた。【まとめ】術前後の膵体積は脂肪肝発症に相関する可能性がある。

（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2013年1月から2020年12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79例を対象とした。

（方法）

脂肪肝は、術後半年および1年の単純CTにて肝臓は任意の4点、脾臓は任意の2点でそれぞれHounsfield値を測定し、その平均値の比（肝

/脾）が0.9未満のものと定義した⁶⁾。臨床所見、患者背景、周術期所見、術後膵酵素剤内服について脂肪肝発生との関連を後方視的に検討した。

（検討項目）

- ・患者背景：年齢、性別、BMI、既往歴、栄養状態（Psoas Muscle mass Index, Controlling nutritional status score）
- ・周術期所見：膵消化管吻合における術式、出血、手術時間
- ・術後膵酵素剤内服
- ・術前・術後6ヶ月膵体積、残膵割合

C. 研究結果

79例中7例（9%）に脂肪肝を認めた。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年齢、性別、手術時間、出血量、再建方法、術前後栄養状態など2群間で有意差は認めなかった。

図1. CT値による脂肪肝の定義

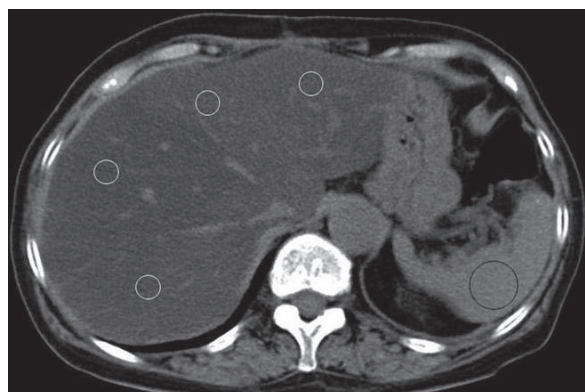


Table1. 患者背景

	脂肪肝 (n=7)	非脂肪肝 (n=72)	p
年齢 (歳)	68 (46-73)	71 (46-87)	N. S.
性別 (男/女)	2/5	44/28	N. S.
手術時間 (分)	331 (291-491)	357 (237-537)	N. S.
出血量 (g)	374 (175-1660)	592 (45-2010)	N. S.
膵再建 (膵胃/膵空腸)	3/4	35/37	N. S.
術後膵酵素内服 (有/無)	7/0	66/6	N. S.
PMI (術前/術後)	6.04/4.92	4.92/5.62	N. S. /N. S.
CONUT score (術前/術後)	1.7/2.4	3.1/2.4	N. S. /N. S.
術前膵体積 (mm ³)	58468	82915	0.038
術後膵体積 (mm ³)	12361	20707	0.049
残膵割合 (%)	21	24	N. S.

術後膵酵素剤内服は脂肪肝発症群で 7/7 例 (100%), 非脂肪肝発症群で 66/72 例 (92%) 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。

術前後の膵体積では, 術前膵体積は脂肪肝発症群=58468mm³, 脂肪肝非発症群=82914mm³ (p=0.038), また術後膵体積は脂肪肝発症群=12361mm³, 脂肪肝非発症群=20707mm³ (p=0.049)と有意差を認めた。残膵割合は有意差を認めなかった。

D. 考察

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, 慢性的な膵外分泌機能不全を伴っていることが多い。また膵切術後には膵機能の低下も予想される。当科では 90%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が, 術前後の膵体積は関連がみられた。術前に膵体積を評価し, 小さい場合は術前より栄養状態を入念に評価し, 術後も長期的に栄養療法を強化することで脂肪肝発症を予防できる可能性がある。また, 術後膵体積を保つために過不足ない膵実質切

除が肝要である。

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 9%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, 膵体積が関連する可能性があり, 術前後に評価することで脂肪肝発症抑制に寄与できる可能性がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

- (1) 哲翁華子, 濱田隆志, 肥田泰慈, 村上俊介, 三好敬之, 岡本辰哉, 米田 晃, 北里周, 竹下浩明, 黒木 保. 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. 第 77 回日本消化器外科学会総会. 横浜, 2022. 07. 21.

<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

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） 肥田 泰慈

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

（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=11）と使用しなかった群（無処置群, n=46）に分け、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

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～2021年11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57症例。

C. 研究結果

患者背景因子では年齢、性別、BMI、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)	66(41-85)	57(36-83)	0.18
性別(男性/女性)	37/9	8/3	0.68
BMI(kg/m ²)	22.2(17.4-33.8)	23.8(17.2-28.0)	0.61
造設時手術時間(分)	469(125-933)	490(362-774)	0.65
造設時出血量(ml)	53(5-1309)	55(10-260)	0.45
閉鎖時期(日)	110(33-390)	91(76-190)	0.17
再建方法(HS/FEEA)	36/10	11/0	

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(52-192)	133(76-285)	0.13
出血量(ml)	45(5-207)	50(20-170)	0.06
合併症(>CDIII)	2	1	
	無処置群(HSのみ)	アドスプレー群	P value
手術時間(分)	119(60-192)	133(76-285)	0.18
出血量(ml)	50(10-207)	50(20-170)	0.34

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～2021年11月までの人工肛門閉鎖を行った19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
アドスプレー群 (n=11)	1	0	1	6	3	0	0.64
無処置群 (n=8)	0	0	1	5	2	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
アドスプレー群 (n=11)	1	0	3	7	0.12
無処置群 (n=8)	0	0	0	8	

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～2021年11月までの19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が、癒着範囲についてはアドスプレー群で2/3未満の癒着に留まった症例が散見された。

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き症例数の低下に至った。

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

アドスプレー®群の症例は当初予定していた10例を超えて、11例の集積に至った。癒着範囲の軽減が示唆されたが、統計学的検討を行うには標本数が不足しており、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。癒着範囲の軽減が示唆され、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

- (1) 肥田泰慈, 竹下浩明. 人工肛門造設術に対するスプレー式癒着防止剤(アドスプレー®)の有効性の検討. 第 77 回日本消化器外科学会総会. 横浜, 2022. 07. 22.

<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

Interval appendectomy による医療費への影響

外科・医師 古賀 洋一

研究要旨:【目的】虫垂炎に対する手術治療では、緊急手術、Interval appendectomy が考えられる。1990年代に小児外科領域から Interval appendectomy が導入されており、膿瘍形成を伴う虫垂炎では、保存的加療後に一定の待機期間を空けて interval appendectomy を施行する場合がある。また最近では、膿瘍形成を伴わない虫垂炎においても interval appendectomy が選択される場面が増えているが、緊急手術を行うか、interval appendectomy を選択するかについては、一定の見解が得られているわけではなく、また施設によっても異なる傾向がある。一方、緊急手術と interval appendectomy での総医療費に関する検討はほとんどない。本研究では、虫垂炎における手術治療において、interval appendectomy を行った場合の医療費への影響を中心として、当院での症例をまとめることを目的とした。

【方法】対象は当院で手術を行った年齢16歳以上の虫垂炎切除術86例のうち、緊急手術となった56例（EA群）、待機的虫垂切除術を行った20例（IA群）を評価項目に従って解析した。ただし、IA群のうち、保存的加療時の医療費が不明な6例は除外し、14例として解析した。

【結果】虫垂炎診断時のWBCおよびCRP、手術時間、術後在院日数について、有意差は認めなかった。手術時の出血量では、IA群で少ない傾向にあった。手術期間の医療費では、IA群で有意に少なかった。保存的加療期間および手術期間を含んだ総医療費では、EA群で少ない傾向にあった。

【結論】成人症例においても待機的虫垂切除術は手術時の侵襲を減少させる利点はあるが、2回の入院によって総医療費が高くなる可能性があり、コスト・マンパワー上の点からもさらなる検討が必要である。

（共同研究者）

北里 周

B. 研究方法

【研究デザイン】

後向き観察研究

A. 研究目的

虫垂炎に対する手術治療では、緊急手術、Interval appendectomy が考えられる。膿瘍形成を伴う虫垂炎では、回盲部切除などの侵襲的処置を避けるため、術後合併症を避けるため、などの理由で保存的加療後に一定の待機期間を空けて interval appendectomy を施行する場合がある。また最近では、膿瘍形成を伴わない虫垂炎においても interval appendectomy が選択される場面が増えているが、緊急手術を行うか、interval appendectomy を選択するかについては、一定の見解が得られているわけではなく、また施設によっても異なる傾向がある。一方、緊急手術と interval appendectomy での総医療費に関する検討はほとんどない。本研究では、虫垂炎における手術治療において、interval appendectomy を行った場合の医療費への影響を中心として、当院での症例をまとめることを目的とした。

【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、血液検査（WBC、CRP）、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】

2019年1月1日から2020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16歳以上の患者

【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

【緊急および待機的虫垂切除術の比較】

対象は虫垂炎切除術 76 例のうち、緊急手術となった 56 例(EA 群)、待機的手術となった 14 例(IA 群)。

【表 1】患者背景と初診時所見

	EA群 (n=56)	IA群 (n=14)	P 値
性別 (男/女)	33/23	9/5	NS
年齢 (歳)	43 (16-91)	39 (16-79)	NS
白血球数 (/μL)	12050	12150	NS
CRP (mg/dL)	3.12	1.8	NS

性別、年齢、再発、白血球数、CRP について、有意差は認めなかった。

【表 2】術式

	EA群 (n=56)	IA群 (n=14)	P 値
術式			
腹腔鏡	48 (86%)	14 (100%)	NS
開腹	8 (14%)	0 (0%)	NS

術式について、有意差は認めなかった。

【表 3】手術因子と術後因子

	EA群 (n=56)	IA群 (n=14)	P 値
手術時間 (分)	80 (37-348)	71 (45-105)	NS
出血量 (mL)	4 (1-315)	2 (1-8)	0.08
術後在院期間 (日)	7.5 (4-38)	6.0 (4-14)	NS

IA 群で出血量は少ない傾向にあった ($p=0.08$)。手術時間、術後在院日数について、有意差は認めなかった。

【表 4】医療費

	EA群 (n=56)	IA群 (n=14)	P 値
医療費 (保存期間)		392,327	
医療費 (手術期間)	878,745	603,215	0.0008
総医療費	878,745	995,542	0.06

IA 群の手術時の医療費は、EA 群と比べて低額であった。一方、総医療費としては、IA 群が高額となる傾向であった ($p=0.06$)。

【結果】

IA 群では手術時の出血量が少ない傾向となり、手術時の入院医療費は有意に低額であった。

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。

IA 群において術後在院期間の有意な短縮は見られず、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。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、患者を病院へ長く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多い方法であるとも考えられる。

E. 結論

当院では虫垂炎に対し腹腔鏡手術を標準術式として考えている。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。

また、待機的虫垂切除術では拡大手術を避ける利点がある。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、緊急手術時よりも高額となる傾向にある。コスト・マンパワー上の点からもさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

未定

2) 学会発表

未定

<参考文献>

- 1) Al-Kurd A, Mizrahi I, Siam B, et al. Outcome of interval appendectomy in comparison with appendectomy for acute appendicitis. J Surg Res. 2018, 225, 90-94.
- 2) Narvaez JMA, Sanchez AJG, Camero NM, et al. Conservative approach versus urgent appendectomy in surgical management of

- acute appendicitis with abscess or phlegmon. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010, 102, 648-652.
- 3) Anderson RE, Petzold MG. Nonsurgical treatment of appendiceal abscess or phlegmon. A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2007, 246, 741-748.

胆管癌における術前赤血球容積分布幅を用いた予後予測の検討

外科・医師 濱田 隆志

研究要旨：胆管癌は非常に予後不良であり，特異的な腫瘍マーカーもなく，予後因子も明らかではないのが現状である．近年，赤血球分布幅（red cell distribution width; RDW）がさまざまな癌患者で独立した予後因子の可能性があると報告されている．そこで，胆管癌における術前 RDW が予後因子となりうるのかを解明することを目的とした．2011/1/1 から 2021/3/31 までに長崎医療センター外科で胆管癌に対して臍頭十二指腸切除を行った症例を対象とし，全生存率（OS），無再発生存率（RFS）さらに相関因子を検討した．RDW:13.6 以上では OS が有意に短かった．RDW13.6 以上では T-Bil, CEA は高値で，ALB では低値であった．術前 RDW は胆管癌において予後因子となる可能性が示唆された．

（共同研究者）
黒木 保

A. 研究目的

胆管癌は外科的切除が唯一の根治療法とされており，術前および術後の補助療法も確立されていない．これにより術後 5 年生存率は 22～40%¹⁾と非常に予後が悪い．また，特異的な腫瘍マーカーもなく，予後因子も明らかではないのが現状である．

赤血球分布幅（red cell distribution width; RDW）は主に貧血の鑑別診断に用いられ，その上昇は無効造血や出血・溶血に対する反応性赤血球生成と関連している²⁾．一方で，RDW が可溶性腫瘍壊死因子受容体や CRP などの炎症マーカーと関連があり，慢性炎症状態は骨髓機能不全を伴い，赤血球の産生減少や破壊亢進を招き，有害な臨床転帰をもたらす可能性があるとの報告が近年散見される³⁾．また，炎症が癌の特徴であることはよく知られており⁴⁾，RDW が肺がん⁵⁾，前立腺がん⁶⁾，慢性リンパ性白血病⁷⁾など，さまざまな癌患者で独立した予後因子であることが証明された．しかし，胆管癌との関連を検討した報告はない．

そこで，今回，胆管癌における術前 RDW が，予後因子となりうるのかを明らかにすることを目的とした．

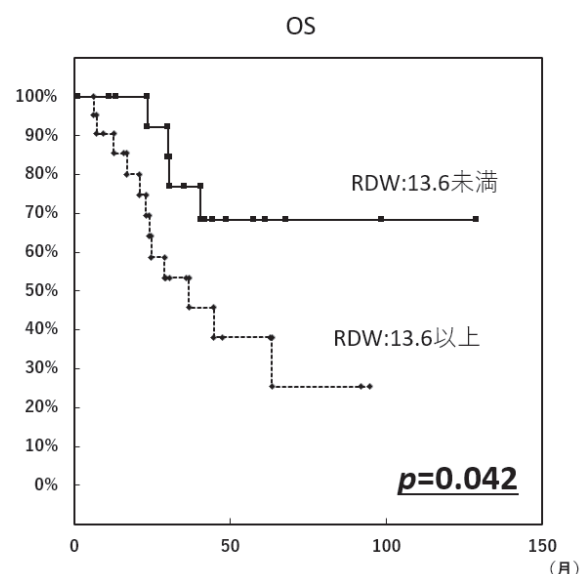
B. 研究方法

2011 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までに長崎医療センター外科で胆管癌に対して根治切除（臍頭十二指腸切除術）を行った 38 例を

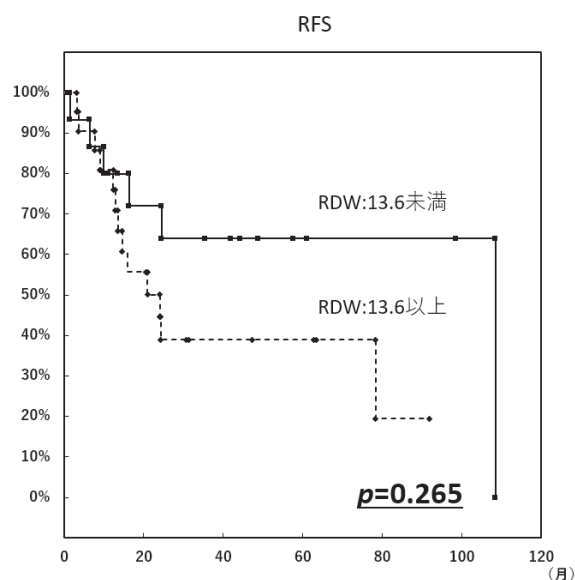
対象とした．本検討（n=38）の術前 RDW の中央値は 13.65 であり，RDW:13.6 以上（n=20）と未満（n=18）で 2 グループに分けて比較検討した．検討項目は，全生存率（OS），無再発生存率（RFS）．そして，相関する因子として①患者背景（年齢，性別，BMI，Stage）② 周術期因子（手術時間，出血量，輸血の有無，術後合併症重症度，在院日数，術後化学療法の有無）③ その他の術前血液生化学検査（WBC，RBC，Hb，Hct，PLT，PT-INR，ALB，T-Bil，ALP， γ -GTP，CRP，腫瘍マーカー）を検討した．

C. 研究結果

OS は RDW13.6 以上で有意に短かった．（5 年 RDW13.6 以上 vs 13.6 未満：38.1% vs 68.4%）



RFS に有意差は認めなかった。(3 年 39.0% vs 64.0%)



RDW13.6 以上では, Hb, Hct とともに低値であった. Stage と RDW とに相関は認めなかったが, RDW13.6 以上では腫瘍マーカーである CEA が高値であった. また, 術前 T-Bil が高値であり, ALB が低値であった.

① 患者背景

	RDW:13.6以上	RDW:13.6未満	p value
年齢 (歳)	72 (60 - 87)	74.5 (50 - 85)	n.s.
性別 (男:女)	12:8	14:4	n.s.
BMI	20.5 (16.6 - 25.2)	21.2 (17.2 - 28.5)	n.s.
Stage			
1A/1B/2A/2B/3以上	2/4/6/8	4/3/4/6/1	

② 周術期因子

	RDW:13.6以上	RDW:13.6未満	p value
手術時間 (分)	344.5 (285 - 567)	356.5 (292 - 520)	n.s.
出血量 (ml)	685 (60 - 4,106)	570 (180 - 1,590)	n.s.
輸血 (あり:なし)	6:14	1:17	0.061
CD grade3以上 (あり:なし)	6:14	4:14	n.s.
術後在院日数 (日)	22.5 (15 - 51)	19.5 (8 - 48)	n.s.
術後化学療法 (あり:なし)	12:8	4:14	0.020

③ その他の術前血液生化学検査

	RDW:13.6以上	RDW:13.6未満	p value
WBC (/μl)	5,950 (3,800 - 9,000)	5,000 (3,500 - 10,400)	n.s.
RBC (10 ⁴ /μl)	377 (237 - 459)	411 (290 - 497)	n.s.
Hb (g/dl)	11.9 (7.9 - 14.9)	12.9 (10 - 15.1)	0.021
Hct (%)	35.3 (23.8 - 43.9)	38.9 (28.7 - 45.9)	0.041
PLT (10 ⁴ /μl)	22.9 (12.2 - 35.5)	19.6 (12.1 - 27.4)	n.s.
PT-INR	1.07 (0.91 - 1.32)	1.05 (0.9 - 1.24)	n.s.
ALB (g/dl)	3.35 (2.5 - 4.0)	3.95 (2.4 - 4.4)	0.007
T-Bil (mg/dl)	1.75 (0.5 - 7.2)	0.9 (0.4 - 5.9)	0.022
ALP (U/l)	532.5 (274 - 1,544)	474 (202 - 1,301)	n.s.
Γ-GTP (U/l)	132.5 (18 - 1,418)	248.5 (39 - 1,343)	n.s.
CRP (mg/dl)	0.36 (0.3 - 8.85)	0.31 (0.3 - 4.33)	n.s.
CEA (ng/ml)	2.95 (1.3 - 9.2)	1.95 (0.8 - 18.6)	0.043
CA19-9 (U/ml)	52.55 (2 - 17,721)	45.1 (0.9 - 5,763)	n.s.

D. 考察

胆管癌は, 発生部位によってばらつきはあるものの, 5 年相対生存率が 28.0%と非常に予後不良の癌である. 年間約 1.8 万人が死亡し, 悪性腫瘍死亡者数の第 6 位である. 今回の検討ではすべて膵頭十二指腸切除術を行った症例であることから, 遠位胆管癌がほとんどでその 5 年生存率は 39.1%と報告されている⁸⁾. 腫瘍マーカーとしては CEA, CA19-9 が頻用されるが, 全国胆道癌登録調査では CA19-9 の上昇は 69%に認められるが, CEA の上昇は 18%であったと報告されており, 特異的なマーカーはない⁹⁾. 今回の検討では術前 RDW13.6 以上で CEA が高値であることから腫瘍マーカーとの関連も示唆されるが, 胆管癌における CEA の上昇はこれまでの報告からは頻度が低いことから有意義ではないと考える.

RDW は日常的に検討されている多くのパラメーターの 1 つであり, 赤血球サイズの不均一性を示す. RDW に関しては貧血だけでなく, 慢性炎症, 生活習慣病や虚血性疾患発症, 癌との相関も報告されている¹⁰⁾. 本検討では, RDW13.6 以上で術前 T-Bil が高値であり, ALB が低値であった. つまり, 胆管閉塞, 胆管炎, 栄養状態不良の状態が考えられる. いずれも炎症が上昇している状態と思われ, 術前 RDW 高値になるものと考えられる.

近年, RDW が冠動脈疾患, 心不全などの患者の予後, 高齢者, 一般人口の死亡率と関連することが報告されるようになった¹¹⁾. 今回我々が検討した胆管癌における術前 RDW は高値で OS が短くなるために, 予後因子となる可能性が秘めていた. 一方で RFS との有意差は認められず, 再発による癌死だけでなく, 他病死も含めて RDW が予後因子となりうると思われた.

E. 結論

術前 RDW は胆管癌において予後因子とな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) Nagino M, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center

- 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg*, 2013.
- 2) 倉田ら. 末梢動脈疾患の診断・予後予測における赤血球容積分布幅の意義. *医学検査* 2016.
 - 3) Arbel Y et al. “Red blood cell distribution width and the risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality,” *Thrombosis and Haemostasis*, 2014.
 - 4) Hanahan D, et al. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011.
 - 5) Warwick R, et al. Preoperative red cell distribution width in patients undergoing pulmonary resections for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014.
 - 6) Albayrak S, et al. Red cell distribution width as a predictor of prostate cancer progression. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;
 - 7) Podhorecka M, et al. Assessment of red blood cell distribution width as a prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. 2016.
 - 8) 8)2021年日本癌治療認定医機構 教育セミナーテキスト 第15版
 - 9) 皆川紀剛, 山口幸二. 膵癌・胆道癌の腫瘍マーカー 成人病と生活習慣病 2011.
 - 10) Patel KV, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults : a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010.
 - 11) Föhrhéc Z et al. Red cell distribution width in heart failure:prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009.

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3年度)

発行日 令和4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)