



鶴岡市立荘内病院 医学雑誌

第28巻/2017

The Medical Journal of Tsuruoka Municipal Shonai Hospital

巻頭の言葉

院 長 三 科 武

特集 当院の認知症ケアチームの現状と課題 1

荘内病院の認知症ケアチームについて	統括看護主幹	丸山 邦
急性期病院における医師の認知症患者への対応について	神経内科	丸谷 宏
認知症看護認定看護師としての役割と認知症ケアチームの取り組み		
	認知症看護認定看護師	富樫千代美
退院後訪問指導について	認知症看護認定看護師	富樫千代美
本市における認知症施策の動向と当院の現状について	社会福祉士	菅原 繁
薬剤師の関わりと今後の課題	薬剤師	五十嵐康郎
理学療法士の役割	理学療法士	森 和浩
認知症と作業療法	作業療法士	石橋 史織
臨床心理士の役割と課題	臨床心理士	柏倉 貢
外来の認知症診療の現状と課題	内科外来主査	百瀬 幸

原著・研究・症例

鶴岡市立荘内病院歯科口腔外科開設から11.5年間における顎変形症治療に関する臨床統計的検討 35	35
歯科口腔外科	本間 克彦
サラズスルファピリジン投与により薬剤過敏症症候群様症状を呈した関節リウマチの1例 49	49
臨床研修医	鈴木 優太
インスリン製剤をバイオ後続品へ切り替えた際の製品への患者からの評価に関するアンケート調査 55	55
薬 局	五十嵐康郎
二相型悪性胸膜中皮腫の一例 61	61
病 理 科	菅原永里奈
当院における抗血栓薬内服と脳出血の関係について 69	69
臨床研修医	佐藤 和彦
当院における終末期患者のペット面会の現状と今後の課題 75	75
緩和ケアチーム	
看 護 部	渡部 美佳
当院の肺動静脈3DCTの検討 79	79
放射線画像センター	高橋 圭史
2016年 学術活動業績 85	85

原著 · 研究 · 症例

鶴岡市立荘内病院歯科口腔外科開設から11.5年間における 顎変形症治療に関する臨床統計的検討

本間克彦¹⁾ 齋藤大輔¹⁾ 武石越郎¹⁾ 荻原 聡²⁾
菅原泰典³⁾ 中川公貴⁴⁾ 石黒慶一⁴⁾

鶴岡市立荘内病院 歯科口腔外科¹⁾ ふみぞの歯科・矯正歯科²⁾
ぶらす矯正歯科³⁾ 石黒歯科・矯正歯科医院⁴⁾

要 約

2003年7月～2014年12月の11年6ヵ月間に、顎変形症患者112症例に対して119例の顎矯正手術を施行した。男女比は1:1.9、手術時年齢は平均 21.9 ± 8.1 歳(16～55歳)で年齢分布は15～19歳が72例(64.3%)と最も多かった。臨床診断では全体の約7割は下顎前突を呈していた。術式は上下顎移動術群が66例(55.5%)で最も多く、次に下顎単独移動術群が46例(38.7%)であった。上下顎移動術群は期間前半が61例中25例(41.0%)、後半が51例中41例(80.4%)であり、統計学的に有意に増加を認めた。上下顎移動術群の手術時間は平均 270 ± 55 分(176～445分)、出血量は平均 336 ± 183 ml(50～725ml)であり、自己血輸血は51.5%に施行した。また、下顎単独移動術群の手術時間は平均 146 ± 35 分(85～283分)、出血量は平均 187 ± 127 ml(10～500ml)、自己血輸血の施行は10.9%のみであった。同種血輸血の施行はなく、顎間固定施行は約3割のみであった。下歯槽神経知覚異常は術直後19.0%に認めたが、術後1年以降は3.5%に認めるのみであった。

Key word : jaw deformity (顎変形症), surgical orthodontic treatment (外科的矯正治療), orthognathic surgery (顎矯正手術), team approach (チーム医療), clinical study (臨床的研究)

< 結 言 >

顎変形症とは、上顎骨または下顎骨あるいはそれら両者の大きさや形、位置などの異常、上下顎関係の異常などによって顎顔面の形態的異常と咬合の異常をきたして美的不調和を示すものである¹⁾。この治療には外科的矯正治療といって「顎矯正手術を併用した矯正治療」が行われ、これによって咬合と咬む能力や発音が改善され、同時に

調和の取れた顔貌が得られる。近年の大学病院矯正歯科からの臨床統計によると、全矯正患者のうち顎変形症患者が占める割合は5～20%程度であると報告されている²⁻⁴⁾。また、本疾患の専門学会である特定非営利活動法人日本顎変形症学会が会員を対象に行った2006年4月から2007年3月までの1年間の本邦における顎変形症治療の実態調査では年間約3000例の顎矯正手術が行われており⁵⁾、口腔外科領域の疾患として重要な位置を占めている。当科では2003年の開設当初から開業矯正専門

Clinico-statistical Study of Treatment for Jaw Deformities in the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tsuruoka Municipal Shonai Hospital during the Past 11.5 Years.
Katsuhiko HONMA, Daisuke SAITO, Etsuro TAKEISHI, Satoshi OGIWARA,
Taisuke SUGAWARA, Koki NAKAGAWA, Keiichi ISHIGURO

医と連携して積極的に外科的矯正治療に取り組んでいるが、今回その臨床統計的検討を行ったので詳細を報告する。

＜対象と方法＞

外科的矯正治療の全体の流れとしては、まず矯正専門医と口腔外科医によって「診断に基づいた治療計画の立案」が行われ、次に治療前処置である齲蝕・歯周病・補綴・抜歯などの必要な歯科処置が行われる。次に矯正専門医による「術前矯正治療」で上下それぞれの顎骨に対して好ましい位置への歯の移動と理想的な歯列の形成が行われ、その後口腔外科医による「顎矯正手術」で上下顎骨それぞれが好ましい咬合と顔貌の得られる位置へと移動される。顎矯正手術が終わると、術後矯正治療によって緊密な咬合を得る治療が続く。外科的矯正治療のなかでも顎矯正手術前後には顔貌と咬合に大きな変化が得られる（写真1）。

顎矯正手術には様々な手術法があり、代表的な手術としては上顎全体を移動させる Le Fort I

型骨切り術（以下：L1）（図1 A）があり、下顎全体を移動させる手術としては下顎枝矢状場分割術（以下：SS）（図1 B）がある。また下顎を移動させる他の手術法としては下顎枝逆L字型骨切り術（以下：IL）（図1 C）、下顎枝垂直骨切り術（以下：IV）（図1 D）、下顎骨体部分切除術（以下：BO）（図1 E）があり、両側（以下：bi-）に同一術式を施行する症例もあるが、左右異なった術式を選択する場合もある。また前歯歯槽部のみを移動させる手術としては上顎前歯部歯槽骨切り術（以下：Wassmund）（図1 F）、下顎前歯部歯槽骨切り術（以下：Köle）（図1 G）があり、他の手術としてオトガイ形成術（以下：Genio）（図1 H）などがある（表1）。

本研究では、当科開設の2003年7月から2014年12月までの11年6カ月間に顎矯正手術を施行した顎変形症患者112症例を対象とした。調査項目は、年次別手術件数、性別、手術時年齢、臨床診断、術式、手術時間、出血量および輸血量、骨接合と顎間固定、合併症とした。

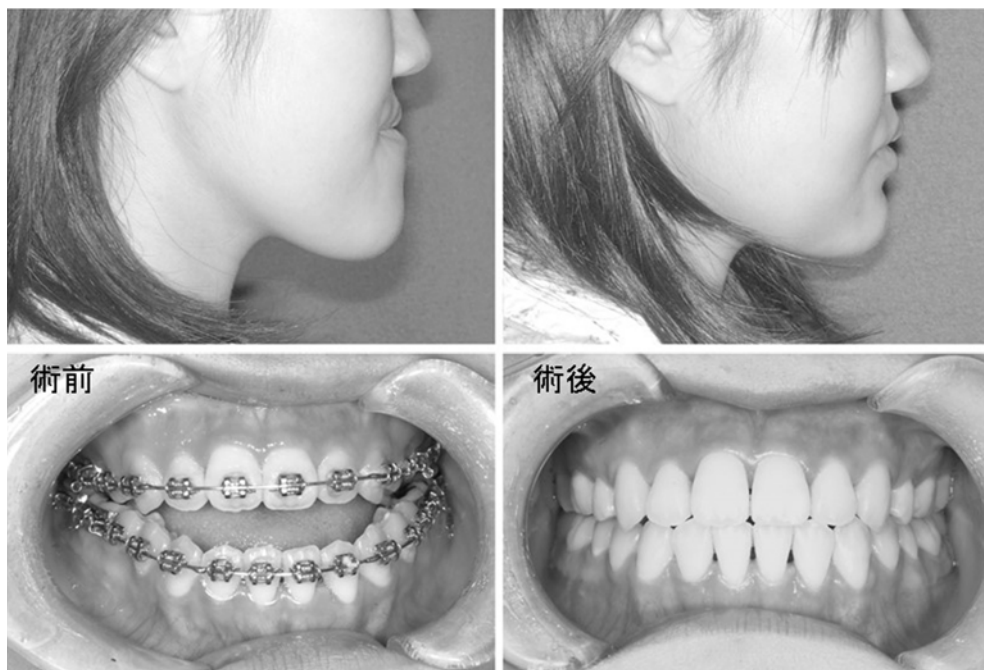


写真1 下顎前突症の術前術後

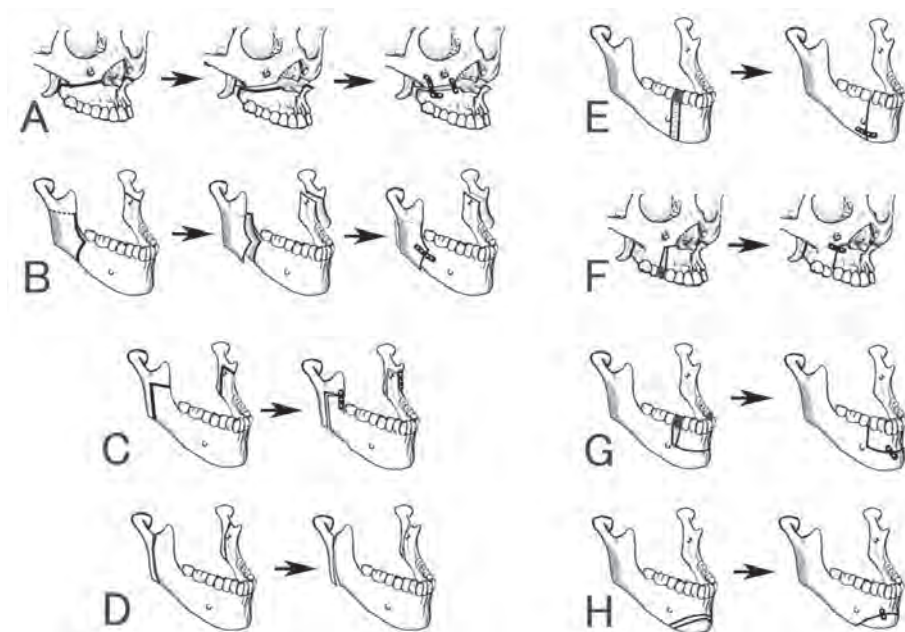


図1 代表的な顎矯正手術のシェーマ

表1 代表的な顎矯正手術名と略称

略称	術名	術名(和名)	図1
L1	Le Fort I osteotomy	Le Fort I型骨切り術	A
ML1	multi-segment Le Fort I osteotomy	多分割Le Fort I型骨切り術	
SS	Sagittal split ramus osteotomy	下顎枝矢状分割術	B
IL	Intraoral Inverted 'L' osteotomy	下顎枝逆L字型骨切り術	C
IV	Intraoral vertical ramus osteotomy	下顎枝垂直骨切り術	D
BO	Body osteotomy	下顎骨体部分切除術	E
Wassmund	Wassmund method	上顎前歯部歯槽骨切り術	F
Köle	Köle method	下顎前歯部歯槽骨切り術	G
Genio	Genioplasty	オトガイ形成術	H
bi-	bilateral	両側	

< 結 果 >

1. 年次別手術件数

当科における顎矯正手術は112症例に対して119例の手術が行われていた。同期間における手術センターでの全身麻酔手術は485例であり、顎矯正手術は全体の24.5%を占めていた。初診から手術までの期間は平均24.1±12.4カ月で、開設から1.5

年間の手術は2003年の1例のみであったが2005年からは徐々に増加して最多は2008年の19例であった。全期間を通した年間手術数は平均9.9±5.7例であったが、術前矯正治療に約2年要していることを考慮して本格的に手術が始まったと考えられる2006年から2014年の年間手術数は平均12.4±3.9例であった(図2)。

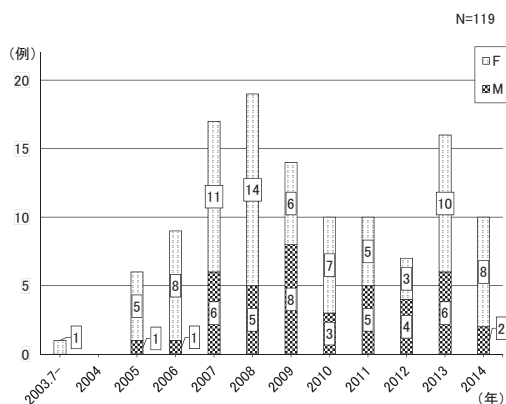


図2 年次別手術数

2. 性別

性別に関しては男性が38例33.9%，女性が74例66.1%と女性が多く，男女比は約1：1.9であった（図3）．年次別では2009年と2012年でわずかに男性が多かったがそれ以外の年は女性が多い傾向にあった（図2）．

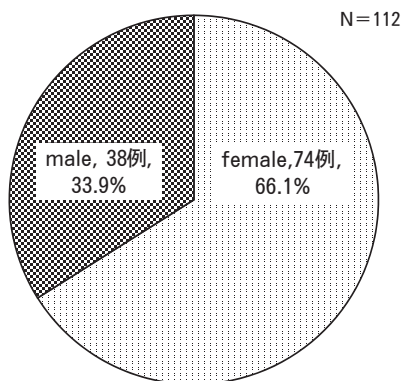


図3 性別

3. 手術時年齢

主な手術施行時の年齢は平均21.9±8.1歳で，最年少は16歳，最年長は55歳であった．年齢別の分布では15～19歳が72例（64.3%）と最も多く，次に20～24歳が19例（17.0%）であり，25歳未満が全体の約8割を占めていた（図4）．また年齢分布における男女比は，25歳未満の1：1.7に対して25歳以上では1：4.3，35歳以上では1：10.0であり，統計学的な差はなかったものの年齢とともに女性の比率が高くなる傾向にあった．

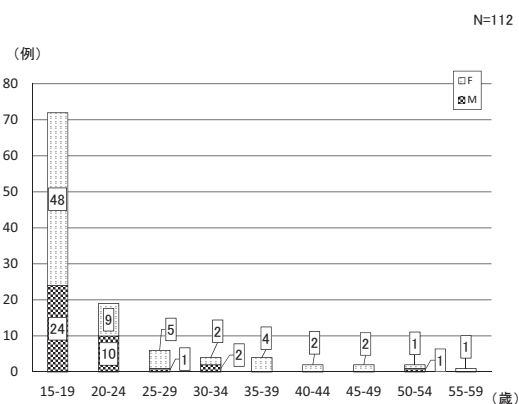


図4：手術時年齢および性別の分布
—複数回手術症例は主な手術施行時の年齢で集計—

4. 臨床診断

臨床診断は先天異常を除いた顎変形症が104例（92.9%）とほとんどを占め，口蓋裂・唇顎口蓋裂は8例（7.1%）であった（表2）．先天異常を

表2 診 断

* 先天異常を除く

N=112		
診断	(例)	(%)
顎変形症 *	104	92.9
口蓋裂・唇顎口蓋裂	8	7.1

除いた顎変形症の臨床診断において下顎の前後的異常に着目した場合，下顎前突のみを呈する症例が41例（39.4%）と最も多く，次に上顎後退を伴った下顎前突が22例（21.2%）で，その他上顎非対称と開咬を伴ったものも含めると顎変形症全体の約7割は下顎前突を呈していた．これに対して下顎後退を呈する症例は他の変形を伴うものを含めても9例（8.7%）であり，全体の約1割であった．次に上顎の前後的異常に着目した場合，上顎後退を呈する症例は27例（26.0%）で，上顎前突を呈する症例は3例（2.9%）のみであった．また，前後的異常のない顔面非対称は20例（19.2%）で，他の顎変形を伴った非対称症例を含めると28例（26.9%）であり，全体の約3割には対称性に異常が認められた（表3）．

表 3 先天異常を除いた顎変形症の主な診断

N=104		
臨床診断	(例)	(%)
上顎後退・下顎前突	22	21.2
上顎後退・下顎前突・開咬	2	1.9
上顎後退・下顎非対称	3	2.9
上顎前突・下顎後退	3	2.9
上顎非対称・下顎前突	5	4.8
下顎前突	41	39.4
下顎前突・開咬	2	1.9
下顎後退	5	4.8
下顎後退・開咬	1	1.0
顔面非対称	20	19.2

5. 術 式

手術対象が上下顎か下顎単独かで大まかに分類してみると、上下顎移動術群が66例（55.5%）と半数以上を占め、次に下顎単独移動術群が46例（38.7%）であった。これら以外の手術としては上顎骨延長術（以下：L1 Distraction）が2例（1.7%）、オトガイ形成術が5例（4.2%）であった（図5）。経年的には下顎単独移動術群が減少し上下顎移動術群の占める割合が高くなる傾向にあった（図6A）。そこで2009年までと2010年以降の2期間に分けて上下顎移動術群と下顎単独移動術群の割合を比較してみると、前期の上下顎移動術群は61例中25例（41.0%）であったのに対して2010年以降は51例中41例（80.4%）であり、カイ2乗検定にて $p<0.05$ の確率で有意に上下顎移動術群の増加を認めた（図6B）。

詳細な術式をみると上下顎移動術群のL1+bi-SSが46例（38.7%）と最も多く、次に下顎単独移動術群のbi-SSが40例（33.6%）であり、この2術式で全体の約7割を占めていた。また、多分割Le Fort I型骨切り術（multi-segment Le Fort I osteotomy, 以下：ML1）を施行した症例も5例（4.2%）あり、その他様々な術式が施行されていた（表4）。

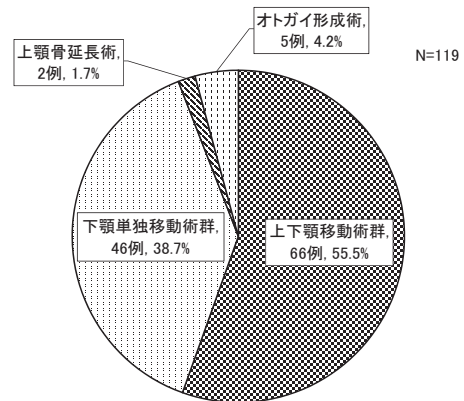


図5 術式の内訳

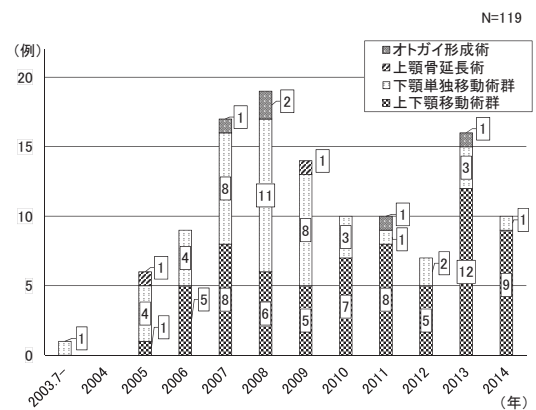


図6A 術式別の年次別手術数

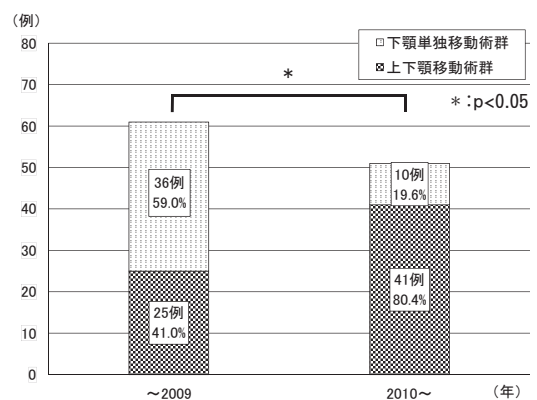


図6B 下顎単独移動術群と上下顎移動術群の期間別比率

表 4 詳細術式別の手術数

		N=119	
	詳細術式	(例)	(%)
上下顎移動術群	L1 + bi-SS	46	38.7
	L1 + bi-IL	6	5.0
	L1 + SS + IL	4	3.4
	L1 + SS + IV	1	0.8
	ML1 + bi-SS	4	3.4
	ML1 + SS + BO	1	0.8
	L1 + bi-SS + BO	1	0.8
	Wassmund + Köle + bi-SS	1	0.8
下顎単独移動術群	Wassmund + bi-SS	2	1.7
	bi-SS	40	33.6
	bi-IL	1	0.8
	SS + IL	4	3.4
	bi-SS + BO	1	0.8
その他	L1 Distraction	2	1.7
	Genio	5	4.2

6. 手術時間, 出血量および輸血量

上下顎移動術群66例の手術時間は平均 270 ± 55 分(176~445分)とかなりのばらつきを認めた。このうち口蓋の癒痕のため時間を要する口蓋裂症例や複雑な手術操作を要する多分割症例などバリエーションが大きい症例を除外し、主な術式であるL1+bi-SS施行の41例に限定してみると、手術時間は平均 252 ± 34 分(176~330分)であった。同様に、下顎単独移動術群46例では平均 146 ± 35 分(85~283分)で、先天異常や下顎正中分割併用症例などを除外した主な術式であるbi-SS施行の38例に限定してみると平均 138 ± 25 分(85~195分)であった(表5)。

表 5 手術時間

* 先天異常を除く
(分)

術式	(例)	平均	1SD	min~max
上下顎移動術群	66	270	55	176~445
(L1 + bi-SS)のみ*	41	252	34	176~330
下顎単独移動術群	46	146	35	85~283
(bi-SS)のみ*	38	138	25	85~195

上下顎移動術群66例での出血量は平均 336 ± 183 ml(50~725ml)であり、下顎単独移動術群46例

では平均 187 ± 127 ml(10~500ml)であった(表6)。両群ともに手術時間と出血量の間には相関関係は認めなかった。

表 6 出血量

* 先天異常を除く
(ml)

術式	(例)	平均	1SD	min~max
上下顎移動術群	66	336	183	50~725
(L1 + bi-SS)のみ*	41	357	182	50~725
下顎単独移動術群	46	187	127	10~500
(bi-SS)のみ*	38	187	128	10~500

上下顎移動術群66例での自己血貯血量は400mlが40例(60.6%)と最も多く、次に800mlが13例(19.7%)であった。これに対して輸血を施行しなかった症例が32例(48.5%)と最も多く、次に自己血輸血400mlを施行した症例が27例(40.9%)であった(表7)。輸血を行うかどうかは術中出血量やHbを考慮しているが、約半数では自己血輸血も必要なく、同種血輸血を施行した症例は1例もなかった。下顎単独移動術群46例での自己血貯血量は400mlが31例(67.4%)と最も多かった。これに対して自己血輸血を施行した症例は5例(10.9%)のみであり、同種血輸血を施行した症例はなかった(表8)。

表 7 上下顎移動術群における自己血貯血量と輸血量
N=66

自己血貯 (ml)	貯血(例)	(%)	輸血(例)	(%)
0	1	1.5	32	48.5
200~399	6	9.1	5	7.6
400	40	60.6	27	40.9
600	6	9.1	0	0
800	13	19.7	2	3.0

表 8 下顎単独移動術群における自己血貯血量と輸血量
N=46

自己血貯 (ml)	貯血(例)	(%)	輸血(例)	(%)
0	12	26.1	41	89.1
200	3	6.5	0	0
400	31	67.4	5	10.9

7. 骨接合と顎間固定

当科における上顎の骨接合法はL1ではチタンミニプレートのみかチタンミニプレートと吸収性プレートの併用, Wassmundではチタンミニプレートまたは吸収性プレートを使用している。下顎の骨接合法はSS, Köleではチタンミニプレートのみ使用し, ILではチタンミニプレートのみかチタンミニプレートと吸収糸を併用している。またIVは骨接合を行わない術式であり, 当科でも骨片固定は行っていない。プレート固定における骨片固定強度はすべてsemirigid fixationとしている。

当科では気道閉塞のリスクを考慮して術後2日目までは2～4本の顎間ゴム牽引のみ行って常に開口が可能な状態とし, ゴムで予定の咬合へ誘導されない症例のみ3日目以降に $\phi 0.3\text{mm}$ ワイヤーによる顎間固定を行っている。上下顎移動術群66例のうち顎間固定を施行した症例は22例(33.3%)で, 顎間固定施行症例における顎間固定解除までの術後日数は平均 12.8 ± 5.0 日(8～27日)であった。主な術式であるL1+bi-SS施行の41例に限定してみると顎間固定は8例(19.5%)のみの施行であり, 解除までの術後日数は平均 10.0 ± 0.9 日(8～11日)であった。上下顎移動術群の中でも下顎の術式にILまたはIVを適応した症例では顎間固定期間が長くなっていた。また下顎単独移動術群46例のうち顎間固定を施行した症例は14例(30.4%)で, 顎間固定施行症例における顎間固定解除までの術後日数は平均 10.9 ± 2.1 日(8～17日)であった。bi-SS施行の38例に限定してみると顎間固定は10例(26.3%)に施行しており, L1+bi-SS

施行の19.5%に比べやや高い割合であったが統計学的な有意差は認めなかった。また解除までの術後日数は平均 10.2 ± 1.2 日(8～12日)であり, L1+bi-SS施行の場合と同様であった(表9)。

8. 合併症

顎矯正手術ではL1は眼窩下神経と, SSは下歯槽神経と近接した部位に手術操作が加わり, これらの神経支配領域に知覚異常が出現する可能性がある。今回は術直後と術後1年以降の2時点における, L1施行65例の左右130側での眼窩下神経知覚異常の有無と, SS施行200側における下歯槽神経知覚異常の有無を, 明らかに自覚している知覚鈍麻と触診で違和感として感じる程度のごく軽度の知覚異常(以下: 違和感程度)に分けて検討した。眼窩下神経知覚異常は術直後では130側中5例(3.8%)に出現し, そのうち知覚鈍麻が4例(3.1%), 違和感程度が1例(0.8%)であったが, 術後1年以降にはすべて消失していた。下歯槽神経知覚異常は術直後では200側中38例(19.0%)に出現し, そのうち知覚鈍麻が27例(13.5%), 違和感程度が11例(5.5%)であったが, 術後1年以降にはそれぞれ7例(3.5%), 5例(2.5%), 2例(1.0%)に減少していた(表10)。下歯槽神経知覚異常を生じた38例それぞれの術直後から1年以降の変化をみると, 違和感程度であった11例はすべて知覚異常が消失し, 知覚鈍麻の27例では20例(74.1%)で知覚異常が消失, 2例(7.4%)で違和感程度に改善していたが, 5例(18.5%)では改善傾向はあるものの知覚鈍麻は残存していた(図7)。

表9 顎間固定施行数と固定期間

* 先天異常を除く

術式	(例)	顎間固定施行 (例)	(%)	カイ二乗 検定	顎間固定施行症例での解 除までの平均術後日数	1SD	(日) min～max
上下顎移動術群	66	22	33.3	—	12.8	5.0	8～27
(L1 + bi-SS)のみ*	41	8	19.5	n.s.	10.0	0.9	8～11
下顎単独移動術群	46	14	30.4	—	10.9	2.1	8～17
(bi-SS)のみ*	38	10	26.3	n.s.	10.2	1.2	8～12

n.s.: 非有意

表10 術後知覚異常の出現

(L1施行数=65例, SS施行側数=200側)

知覚異常	術直後 出現側数/対象神経数 (%)	術後1年以降 残存側数/対象神経数 (%)
眼窩下神経(L1施行)	5/130 3.8	0/130 0
知覚鈍麻	4/130 3.1	0/130 0
違和感程度	1/130 0.8	0/130 0
下歯槽神経(SS施行側)	38/200 19.0	7/200 3.5
知覚鈍麻	27/200 13.5	5/200 2.5
違和感程度	11/200 5.5	2/200 1.0

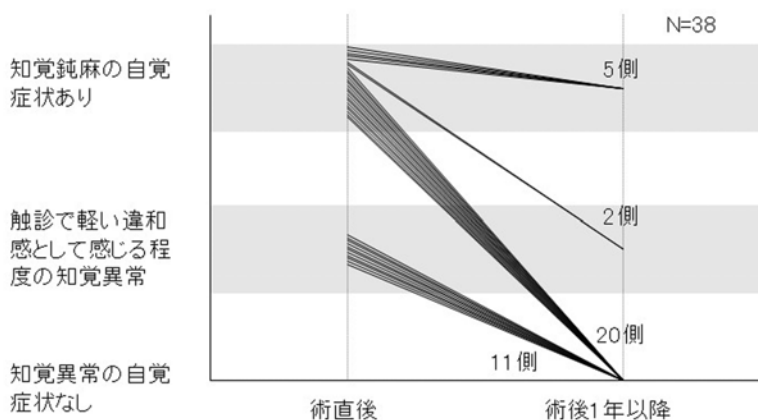


図7 SS施行側での下歯槽神経知覚異常の経時的変化

< 考 察 >

外科的矯正治療の目的は、顎顔面形態の審美的改善と正常な咬合関係の確立、それによる咀嚼、発音など顎口腔機能の回復、精神心理学的障害を排除し社会適応性を向上させることにある¹⁾。本邦では1970年代から顎変形症に対して歯科矯正治療と顎矯正手術をチームアプローチによる一連の治療として体系づけた外科的矯正治療の概念が導入されている⁶⁾。その内容としては診査や検査に基づいた臨床診断を行って治療方針を立案し、矯正歯科医による術前矯正治療ののち口腔外科医によって顎矯正手術が施行され、術後矯正治療をおこなうという流れであり、矯正歯科医と口腔外科医の連携が重要な治療である^{1,7)}。本邦における顎変形症治療の実態調査では外科系施設の93%が開

業矯正歯科と連携しており⁸⁾、当科においてもすべての症例で開業矯正専門医との病診連携で治療を行っている。歯科大学や歯学部付属病院など口腔外科と矯正歯科が併設されている施設では担当医間での意思疎通は容易であるが、病診連携の場合は常に検討が行なえるという環境ではないため特に意思疎通に注意を払う必要がある。当科では治療方針の立案はもとより「術中の顎骨移動の難易度、術直後の咬合の状態や後戻り傾向、顎間固定の有無や顎間ゴム牽引の方向と強度」など術後矯正治療を行う上で重要と考えられる情報に関しても口腔外科医から矯正専門医へ提供し、連携強化を図っている。

2003年の新病院開設にあわせて当科は新設されたが、開設当初顎矯正手術はほとんどなかった。初診患者の術前矯正治療が終了したと考えられる2005年ころからは徐々に増加し、2008年には年間

19例の手術を行うまでになった。今回調査した期間での顎矯正手術は112症例に119例の手術が行われており、手術センターでの全身麻酔手術に占める割合は24.5%であった。近年の報告によると大都市部の施設や顎変形症治療に特化した施設では20~30%⁸⁾、40.2%⁹⁾とかなり高い割合を顎矯正手術が占めているとする一方、地方の施設からは6.9%との報告もあり¹⁰⁾、当科での顎矯正手術の占める割合は比較的高い方であると考えられた。

男女比に関しては1:1.9でこれまでの報告と同様に女性が多い傾向にあった^{2-4,8-20)}。手術時平均年齢は21.9歳であったが、近年の報告では20.8~26.6歳^{8,9,10,13,14,16-20)}と20歳代前半から中頃に集中しており、当科の平均年齢はこれらの中でも低い方であった。また年齢別分布では25歳未満が約8割を占めていた。この年代に多い理由としては、顎矯正手術による入院期間は通常15~17日間程度であり⁵⁾、春休みや夏休みなどの長期休みがある高校生や大学生などは一般社会人と比べて入院しやすい環境にあることが要因と考えられた。また当科での年齢分布のピークは15~19歳であり、20歳前にピークがあったとする地方の施設からの報告^{10,13,20)}と同様であった。これに対し東京などの大都市部の施設からは20歳以降にピークがあるとの報告^{8,9,14,16,17)}がほとんどであった。このことは地方では高校在学中に手術を受ける患者が多く、大学などへの進学で大都市部へ流出後は進学先近くの矯正歯科で術前矯正治療を行い、連携先の口腔外科で手術を受けるケースが多くなるためではないかと推測された。

新潟大学で1980年代前半に行われた顎矯正手術後のアンケート調査での主訴は、形態異常が20%、機能障害が75%であったが^{7,21)}、1990年代後半の調査では形態異常が71%、機能障害が29%であった^{7,22)}。主訴の割合の変化に関して、「外科的矯正治療の社会的認知度の上昇とともに症例数が増加し、形態異常の改善に対する期待が大きくなる傾向にあることを示していると考えられる。また、

以前は機能障害を主訴としながら形態異常にも悩みを抱えた患者が多く隠れていたものが、本来の主訴である形態異常を訴えやすい社会的環境が整ったために増加したとも考えることができる。」としている^{7,22)}。今回の調査で年齢と男女比に関してみると、25歳以上では1:4.3、35歳以上では1:10と年齢が上がるにつれて女性の比率が高い傾向にあった。この理由としては、当時は社会的環境や外科的矯正治療の認知度の低さから治療を受ける機会に恵まれなかったが、外科的矯正治療の認知度の上昇によって治療をうける機会に巡り合え、患者本人も社会的・家庭的な時間の余裕ができ、さらに審美的改善を望む傾向が女性に強くあるためではないかと推測された。

今回の調査での臨床診断は下顎前突が約7割と最も多く、これまでの報告^{2-5,8-20)}と同様であった。また非対称を伴う症例は約3割であったが、近年の報告では9.5%~48.6%^{2-5,8-20)}とかなりの範囲に分散していた。顎変形症はいろいろな変形を呈する疾患であり複数の変形を併発している症例は多い。主な変形に絞った統計では併発している偏位・非対称が集計されずその割合が低くなる可能性が考えられるが、小栗ら³⁾の報告のように前後の・垂直的・水平的な3軸方向別々に分類した統計では併発している偏位・非対称ももれなく集計され、実態に近く高い割合になるのではないかと推測された。

術式では上下顎移動術群が66例(55.5%)と全体の半数以上を占めていた。さらに調査期間の後半では上下顎移動術群は8割を超えており、近年の報告^{3,4,12,14,15,17,19,20)}と同様に増加傾向であり、他施設と比較しても高い割合であった。下顎前突症の術後長期安定性に関して、下顎枝矢状分割術群に比べ上下顎移動術群は後戻り量が小さく安定していたとの報告がある²³⁾。当科では手術法を決めるにあたり「術後安定性が得られること」、「よりよい顔面・軟組織形態と審美的な改善が得られること」、「下顎の過度な後方移動による咽頭気道の狭

窄化の防止」に関して考慮しており、これらのことが上下顎移動術群の多い要因と考えられた。また当科の臨床診断では顔面非対称の割合が高い傾向にあった。特にこのような非対称症例では下顎の位置決めを上顎に合わせるしかない下顎単独移動術よりも、上下顎ともに移動させる上下顎移動術のほうが非対称の改善には有利である。今回の調査では何らかの非対称を呈した28症例のうち23例82.1%に対して上下顎移動術を施行しており、当科での上下顎移動術群が多い1つの要因と考えられた。また上顎骨切り術に関してML1が5例(4.2%)と比較的多い傾向であった。上顎狭窄症例では前後的に予定の咬合へ移動させても臼歯部の正常な側方被蓋が得られないため頬粘膜を誤咬しやすくなる。このような場合当科ではL1に上顎正中分割を併用して大臼歯幅を拡大し側方被蓋を得るように工夫しており、このことがML1の多い一因と考えられた。また当科における手術時間と出血量の平均は上下顎移動術群が270分、336ml、下顎単独移動術群が146分、187mlであった。本邦における顎変形症治療の実態調査での各施設の平均値は上下顎複合症例が285分、512ml、下顎単独症例が160分、203mlであり⁵⁾、これと比べて当科の手術時間は短く出血量も少ない結果であった。手術時間が短く出血量も少なければ手術自体に余裕が生じてより複雑な手術法を組むことも可能になり、このこともML1が多い1つの要因であると考えられた。

顎矯正手術は多くの場合全身状態が良好な若年者を対象とした待機手術である。同種血輸血にはアレルギー反応や輸血後感染症などの副作用があり、より安全な自己血輸血のよい適応となる。顎矯正手術は基本的に口腔内から行う手術で術野が非常に狭いという特性があり、一度出血すると止血に難渋し出血量が多くなってしまう傾向にある。本邦における顎変形症治療の実態調査でも大量出血は偶発症として報告されており、約8割の施設が何らかの形で自己血輸血を施行していた⁵⁾。当

科でも開設当初は上下顎移動術では800ml、下顎単独移動術では400mlの自己血貯血を行っていたが、実際に自己血輸血を施行する頻度と量は少なく、現在では上下顎移動術の場合のみ400mlの自己血貯血を行っている。今回の調査では上下顎移動術群66例のうち65例で自己血貯血を行っていたが、自己血輸血を施行したのは約半数の34例であった。結果的には約半数の症例では自己血は全く使用せずに廃棄となってしまっているが、偶発的な出血への対応や複雑で時間のかかる手術への対応という点では貯血の意義はあるものと考えている。

顎間固定に関して顎変形症治療の実態調査によると、下顎の骨接合に金属製骨接合材を使用している77施設中67施設で顎間固定を施行しており、顎間固定期間は平均10日であったと報告している⁵⁾。当科では全症例一律に顎間固定を施行するのではなく術後2日間は顎間ゴム牽引で経過観察し、咬合が予定の位置に誘導されない症例のみ顎間固定を行っている。顎間固定が必要であった割合はL1+bi-SS施行症例では19.5%、bi-SS施行症例では26.3%のみであった。統計学的な有意差はなかったが上顎の骨切りを行った症例の方が顎間固定を施行する割合が少ない傾向にあった。顎間固定を必要とする症例が少ない理由としては、まず上下顎移動術の増加により下顎を過大に移動させる症例が減っていること、上顎に骨切りを行うことで術後上顎にもわずかな可動性を生じゴム牽引の効果が得られやすくなっていること、SS施行時の内側翼突筋の剥離によって下顎遠位骨片移動の張力が減少していることが考えられた。

顎矯正手術の合併症で最も頻度の高いものがSS施行時の下歯槽神経障害による下唇の知覚麻痺であり、近年の臨床統計ではその発症頻度は術直後40～80%程度^{8,17)}と報告されている。今回は自覚症状による定性的な検討を行い、軽度なものも含めて術直後には38例19.0%に知覚異常を認めたが、1年後以降に自覚できる知覚鈍麻の残存は5例2.5%程度であった。両側とも知覚鈍麻が残

存した症例はなく、日常生活にはほとんど支障と
ならない程度であった。また術直後に知覚異常が
出現した35歳以上の症例は4例あり、そのうち3
例は知覚異常が1年後以降も残存していた。例数
が少なく統計処理はできなかったが若年者と比較
して知覚異常の残存する割合が高い傾向にあった。
このことは年齢の高い症例では骨が硬く、矢状分
割時に下歯槽神経の受けるダメージが大いいため
ではないかと推測された。また頻度は少ないが顔面
神経麻痺や舌神経麻痺も希に出現すると言われて
いるが、今回の調査では1例もなかった。

外科的矯正治療は、咀嚼などの機能面だけでな
く、顔貌などの形態的な面や心理面にも大きな変
化をもたらす。Kurabe ら²⁴⁾は顎変形症患者65名
を対象として顎矯正手術が顎変形症患者の口腔関
連 QOL に及ぼす影響を OHIP-J54 (Japanese
Version Oral Health Impact Profile) を用いた
量的手法により検討している。その結果顎変形
症患者の術前はコントロール群と比較して総合点
とすべての領域において有意に口腔関連 QOL は
低く、術前と術後の比較では術前の口腔関連
QOL は低いが術後は改善することが示唆されて
いる^{7,24)}。また Takatsuji ら²⁵⁾は、顎変形症患者119
名を対象として MMPI (ミネソタ多面人格目録)
を用いて心理学的特性と顎矯正手術が心理面に及
ぼす影響を検討している。MMPI は4つの妥当性
尺度と10の臨床尺度から構成されているが、顎変
形症患者では「抑うつ尺度」「ヒステリー尺度」
「精神衰弱尺度」ならびに「社会的内向行性尺度」
が標準化集団よりも有意に高く、「軽躁性尺度」
が有意に低い値を示している。特に骨格性Ⅲ級症
例において「抑うつ尺度」が有意に高く、社会的
に強い心理的ストレスを受けていることが示唆さ
れている。術後には「抑うつ尺度」「ヒステリー
尺度」において有意な減少を認め、手術による顎
変形の改善が心理面に良い影響を及ぼすことが示
唆されている^{7,25)}。また顎変形症患者の心理・社
会的変化の過程の解析を、質的手法であるグラウ

ンデッド・セオリー・アプローチに準じて行った
研究では、『成長過程での悩みの変化』『治療を決
断するまでの葛藤』『治療開始から術後までの思
い』『退院後の思い』の4つのコアカテゴリーが
生成された。患者の悩みは思春期に始まり、友人
は患者が悩みを持つ過程および悩みの深さに影響
を及ぼしていた。《外科的矯正治療の情報》は
《将来への期待》を持つきっかけとなり患者の悩
みを軽減し、治療中および治療後の心理・社会的
変化の過程には友人、家族、同病者が影響を及ぼ
していた。治療終了後には様々な苦難を乗り越え
た達成感や、喜び、自信が芽生え、社会生活にお
ける積極性が向上していたと報告している^{7,26)}。
今回の研究では主訴に関して調査は行っていない
が、本人の主訴が顔貌などの形態にあるのか咀嚼
などの機能面なのかははっきりしない患者が多く、
また顔貌が主訴であることを表に出しづらい社会
環境である可能性が考えられた。また顎変形症患
者の中には不登校であった学生もいくらか含まれ
ており、不登校が顔貌のコンプレックスに関連し
ていた可能性も否定できない。外科的矯正治療は
心理面に対してもよい影響をもたらす可能性があ
り、このような背景にある患者でも支障なく外科
的矯正治療が受けられるような周囲の理解と環境
が整うことが望まれる。

＜ 結 語 ＞

当科で施行した顎矯正手術について検討した。
2003年7月から2014年12月までの11年6カ月間に、
顎変形症患者112症例に対して119例の顎矯正手術
を施行していた。

男女比は1:1.9で女性が多く、手術時年齢は
平均21.9±8.1歳(16～55歳)、年齢分布では15～
19歳が72例(64.3%)と最も多かった。臨床診断
では全体の約7割は下顎前突を呈していた。

術式では上下顎移動術群が66例(55.5%)で最
も多く、次に下顎単独移動術群が46例(38.7%)

であった。期間を2009年までと2010年以降の2期に分けてみると、前半の上下顎移動術群は61例中25例(41.0%)であったのに対し、後半は51例中41例(80.4%)であり、統計学的に有意に増加を認めた。

上下顎移動術群66例での手術時間は平均270±55分(176～445分)であり、先天異常を除いたL1+bi-SS施行41例に限ってみると252±34分(176～330分)であった。また、下顎単独移動術群46例の手術時間は平均146±35分(85～283分)であり、先天異常を除いたbi-SS施行38例では138±25分(85～195分)であった。

上下顎移動術群66例での出血量は平均336±183ml(50～725ml)であり、自己血輸血は51.5%に施行した。下顎単独移動術群46例の出血量は平均187±127ml(10～500ml)であり、自己血輸血の施行は10.9%のみであった。同種血輸血を施行した症例は1例もなかった。

術後の顎間固定施行は約3割のみで、他の7割は顎間ゴム牽引のみの施行であった。眼窩下神経知覚異常は術直後3.8%に出現していたが、術後1年以降にはすべて消失していた。下歯槽神経知覚異常は術直後19.0%に認めたが、術後1年以降は3.5%に減少していた。

文 献

- 1) 高橋庄二郎, 黒田敬之, 他, 編: 顎変形症治療アトラス, 1版, p3, p14, p71-98, 医師薬出版, 東京, 2001
- 2) 判治恭子, 藤原琢也, 他: 愛知学院大学歯学部付属病院矯正歯科における10年間の外科的矯正治療患者に関する検討. 日顎変形誌 20(4):267-274, 2010
- 3) 小栗由充, 長沼一雄, 他: 新潟大学医歯学総合病院矯正歯科診療室における過去10年間の外科的矯正治療適用症例の動向. 日顎変形誌 20(4):297-304, 2010
- 4) 徳田吉彦, 影山 徹, 他: 松本歯科大学病院矯正歯科における顎変形症患者の臨床統計的検討(2003年～2012年). 松本歯学 42:81-90, 2016
- 5) 小林正治, 齊藤 力, 他: 本邦における顎変形症治療の実態調査. 日顎変形誌 18(4):237-250, 2008
- 6) 花田晃治, 広瀬達男: 下顎前突の外科的矯正. p4-5, 書林, 東京, 1977
- 7) 小林正治: 外科的矯正治療が顎変形症患者の quality of life に及ぼす影響. 新潟歯学会誌 46(2):1-12, 2016
- 8) 松崎英雄, 齊藤シオン, 他: 都立大塚病院口腔科における顎矯正手術の臨床統計的検討 - 顎矯正治療の変遷 -. 日顎変形誌 18(1):10-18, 2008
- 9) 森 宏樹, 花井真希, 他: 洛和会音羽病院京都口腔健康センターにおける6年間の顎矯正手術症例の検討. 日顎変形誌 19(1):8-15, 2009
- 10) 比地岡浩志, 野添悦郎, 他: 当科開設後24年間の顎矯正手術症例の臨床統計的観察. 日顎変形誌 17(3):200-205, 2007
- 11) 道念正樹, 松沢正宏, 他: 釧路赤十字病院における外科的矯正治療の発展 - 病病および病診連携の観点から -. 日顎変形誌 16(4):190-195, 2006
- 12) 鈴木剛史, 川元龍夫, 他: 東京医科歯科大学顎顔面矯正学分野における30年間の顎変形症治療に関する検討. 日顎変形誌 20(3):220-227, 2010
- 13) 吉岡 泉, 副島和久, 他: 宮崎大学医学部附属病院歯科口腔外科における最近10年間の顎矯正手術症例の検討. 日顎変形誌 20(4):292-296, 2010
- 14) 新 真紀子, 山口徹太郎, 他: 昭和大学歯科病院における10年間の顎変形症治療に関する検討. 日顎変形誌 22(4):264-269, 2012
- 15) 成田亜希子, 大塚雄一郎, 他: 明海大学病院矯正歯科における過去10年間の外科的矯正治療の検討. 日顎変形誌 23(3):181-190, 2013

- 16) 内藤聡美, 金香佐和, 他: 東京医科歯科大学咬合機能矯正学分野における過去15年間の顎矯正手術症例の調査. 日顎変形誌 23(3):191-197, 2013
- 17) 黒原一人, 新井直也, 他: 東京医科歯科大学顎顔面外科学分野における過去12年間の顎矯正手術症例の検討. 日顎変形誌 24(1):63-72,2014
- 18) 小椋幹記, 松本有史, 他: 大分岡病院マシロフェイシャルユニットにおける9年間の顎矯正手術症例の検討. 日顎変形誌 24(3):233-238, 2014
- 19) 本田康二, 大村 進, 他: 横浜市立大学附属市民総合医療センター歯科・口腔外科・矯正歯科における過去16年間の顎変形症治療に関する実態調査. 日顎変形誌 26(3):195-201,2016
- 20) 長谷部大地, 須田大亮, 他: 新潟大学大学院医歯学総合研究科組織再建口腔外科学分野において過去48年間に施行された顎矯正手術の臨床的検討. 日顎変形誌 26(4):266-274,2016
- 21) Nagamine T,Kobayashi T,et al:Satisfaction of patients following surgical-orthodontic correction of skeletal class III malocclusion. J Oral Maxillofac Surg. 44:944-948,1986
- 22) 小林正治, 小田陽平, 他: 顎変形症患者に対する顎矯正手術後アンケート調査. 日顎変形誌 16(3):153-160,2006
- 23) 黒田 崇, 鈴木敏正, 他: 下顎前突症の顎矯正手術後における長期安定性について - 下顎枝矢状分割術と上下顎移動術との比較 -. 歯科学報 102(7):583-596,2002
- 24) Kurabe K, Kojima T, et al: Impact of orthognathic surgery on oral health-related quality of life in patients with jaw deformities. Int J Oral Maxillofac Surg. 45:1513-1519,2016
- 25) Takatsuji H, Kobayashi T, et al: Effects of orthognathic surgery on psychological status of patients with jaw deformities. Int J Oral Maxillofac Surg. 44:1125-1130, 2015
- 26) 倉部華奈: 顎矯正手術が顎変形症患者のQOLに及ぼす影響 第2編外科的矯正治療による顎変形症患者の心理・社会的変化の過程: グラウンデッド・セオリー・アプローチによる解析. 新潟大学学位論文. 新大院博(歯)甲 第356号, 2016.
(<http://hdl.handle.net/10191/42125>)

サラゾスルファピリジン投与により薬剤過敏症症候群様症状を呈した関節リウマチの1例

鈴木 優太¹⁾ 高窪 祐弥²⁾ 中野 祥子³⁾ 紺野 隆之³⁾
川口 雅一³⁾ 安宅 謙⁴⁾ 高木 理彰²⁾

1) 鶴岡市立荘内病院 臨床研修医 2) 山形大学医学部整形外科学講座
3) 山形大学医学部皮膚科学講座 4) 鶴岡市立荘内病院 内科

要 約

サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine; SASP) は妊娠を考えるRA患者の第一選択薬の一つである。また、SASPは薬剤過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS) の原因薬剤の一つとして知られている。今回我々は、関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) の治療としてSASPを使用した際にDIHS様症状を呈した症例を経験した。28歳、女性、RA罹病期間7年。妊娠希望のためメソトレキセートを中止、エタネルセプトをセルトリズマブペゴルにスイッチしたが効果不十分のためサラゾスルファピリジンを追加した。追加後18日目に38.3℃の発熱、両下顎のリンパ節腫大、20日目に米粒大の紅斑、口腔内粘膜症状が出現したためDIHSが疑われ、関連大学病院皮膚科に入院した。DIHSの診断基準を一部満たさず確定診断には至らなかったが、症状、経過からDIHSの治療法に準じPSLが投与された。その後症状改善し、入院8週で退院した。DIHSは致死率10%程度と高く、SASP使用の際には皮膚症状や全身状態に十分注意する必要がある。

Key word : 関節リウマチ、薬剤過敏症症候群、サラゾスルファピリジン、妊娠期のリウマチ治療、薬疹

は じ め に

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は女性に多い自己免疫疾患で、女性患者の1/3は20～30代に発症している¹⁾。このため生殖可能年齢のRA患者にとって妊娠・出産時の薬剤調整、疾患活動性のコントロールは重要である。

サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine; SASP) は、RA治療に用いる免疫調整薬で、炎症性腸疾患を対象とした疫学研究で催奇形性や流

産のリスクが否定的とされており^{2,3)}、妊娠を希望するRA患者の第一選択薬の一つである。一方でSASPは薬剤過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS) の原因薬物の一つである⁴⁾。今回我々は、妊娠希望のRA患者に使用したSASPによりDIHS様症状を呈した1例を経験したので報告する。

症 例

症 例 : 28歳女性。RA罹病期間7年。

A rheumatoid arthritis(RA) patient was produced symptoms similar to drug hypersensitivity syndrome due to administer Salazosulfapyridine (SASP).

Yuta SUZUKI, Yuya TAKAKUBO, Shoko NAKANO, Takayuki KONNO, Masakazu KAWAGUCHI, Ken ATAKA, Michiaki TAKAGI

現病歴：X-7年にRAを発症し、エタネルセプト (etanercept; ETN) 25mg/週+メソトレキセート (methotrexate; MTX) 8mg/週で治療開始となった。X年2月、妊娠希望のためMTXを中止し、ETNをセルトリズマブペゴル (certolizumab pegol; CZP) にスイッチしたが、導入期の400mg/2週間から維持期の200mg/2週間に減量後、両肩関節炎の増悪を認めたため効果不十分と判断、4月4日にSASP1000mg/日を追加した。同月21日に38.3℃の発熱、両下顎のリンパ節腫大が出現し、関連大学病院耳鼻咽喉科を紹介受診。関節リウマチによる壊死性リンパ節炎が疑われCZPとSASPを中止、PSL 30mg/日で治療開始された。その後同月23日に米粒大の紅斑、口腔内粘膜症状が出現し、同病院皮膚科を紹介、SASPによるDIHSが疑われ入院となった。

入院時現症：体温 38.3℃, 血圧 90/59mmHg, 脈拍 127/分, SpO₂ 98% (room air), 心音純・

心雑音なし, 肺野ラ音なし, 腹部：平坦・軟, 圧痛なし, リンパ節：両側の顎下、頸部、腋窩、鼠径に小指頭大の可動性に乏しい弾性硬、圧痛を伴うリンパ節腫大あり, 口腔内：口唇に鱗屑があるが、疼痛、びらんなし, 口蓋扁桃：異常所見なし, 顔面浮腫あり, 皮疹：口唇部、頸部、前胸部、体感部に粟粒大の紅色丘疹を多数認める (図1)



写真1a



写真1b

写真1 皮膚科入院時肉眼所見: 口唇部の浮腫 (a)、顔面、頸部、前胸部 (b) に、米粒大の紅斑を多数認めた。

表1 薬剤性過敏症症候群

(drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS)診断基準⁴⁾

(1) 概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、医薬品中止後も遷延化する。
多くの場合、発症後2～3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。

(2) 主要所見

1. 限られた医薬品投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。
しばしば紅皮症に移行する。
2. 原因医薬品中止後も2週間以上遷延する。
3. 38℃以上の発熱。
4. 肝機能障害。
5. 血液学的異常：a、b、cのうち1つ以上。
a. 白血球増多 (11,000/mm³以上)
b. 異型リンパ球の出現 (5%以上)
c. 好酸球増多 (1,500/mm³以上)
6. リンパ節腫脹。
7. HHV-6の再活性化。

典型DIHS：1～7全て、非典型DIHS：1～5全て

ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

HHV：human herpes virus

入院時血液検査所見（表2）：血液生化学検査では、炎症反応、肝酵素の上昇を認めたが、白血球の上昇、異形リンパ球の出現、好酸球分画の上昇は認めなかった。また、human herpes virus (HHV)-6の再活性化を示唆する所見も認めなかった。

入院後経過：臨床症状、経過からDIHSの治療法に準じてPSL50mg/日に増量された。X年6月までに皮膚所見の消失、血液所見の改善がみられ、PSL20mg/日まで漸減できたことから、外来管理可能と判断し退院となった。その後もPSLは漸減されたが同年8月、PSL 5 mg/日に減量後、関節

表2 皮膚科入院時血液生化学検査

白血球数	4800	/ μ l	(3300-8600)
赤血球数	4.19	$\times 106/\mu$ l	(3.86-4.92)
ヘモグロビン	12.7	g/dl	(11.6-14.8)
血小板数	123	$\times 103/\mu$ l	(158-348)
好中球	81.7	%	(45-55)
リンパ球	10.6	%	(30-45)
単球	2.3	%	(4-7)
好塩基球	0.6	%	(0-3)
好酸球	4.8	%	(1-5)
総タンパク	7.5	g/dl	(6.6-8.1)
アルブミン	2.9	g/dl	(4.1-5.1)
総ビリルビン	0.3	mg/dl	(0.4-1.5)
AST	93	IU/l	(13-30)
ALT	59	IU/l	(10-42)
ALP	136	IU/l	(106-322)
LDH	472	IU/l	(124-222)
コリンエステラーゼ	143	IU/l	(240-486)
γ -GTP	18	IU/l	(13-64)
CK	28	IU/l	(41-153)
BUN	10	mg/dl	(8-20)
クレアチニン	0.47	mg/dl	(0.65-1.07)
eGFR	128.6	ml/min/1.73m ²	(>60.0)
Na	131	mEq/l	(138-145)
K	3.9	mEq/l	(3.6-4.8)
Cl	97	mEq/l	(101-108)
Ca	7.9	mg/dl	(8.8-10.1)
CRP	9.98	mg/dl	(0-0.14)
HHV-6 IgG	(-)		
HHV-7 IgG	(-)		
CMV IgG	(-)		
DLST サラゾスルファピリジン	(-)		

(括弧内は基準値)

DLST : drug lymphocyte stimulation test

HHV : human herpes virus

CMV : Cytomegalovirus

症状が再燃し、ETN50mg/週が再開となった。X+2年9月、妊娠9週と判明、ETNを中止、PSL5mg/日を継続し寛解を維持している。本症例をDIHSの診断基準の主要所見(表1)にあてはめると、1. SASP投与後遅発性に紅斑、皮膚症状が出現。2. SASP中止後も紅斑、皮膚症状が持続。3. 38℃台の発熱。4. 血液生化学検査で肝トランスアミナーゼ酵素の上昇、6. リンパ節腫脹を認めた。しかし、5. 白血球増多、異型リンパ球の出現(5%以上)、好酸球増多、7. HHV-6の再活性化を認めなかったため、診断基準(表1)を満たさずDIHSの確定診断には至らなかった。

考 察

自己免疫疾患のひとつであるRAは女性に多く、生殖可能年齢のRA患者の薬剤調整は重要な課題である。RAは発症早期から関節破壊の進行がみられる症例が多く、早期からの積極的な治療介入は患者のADLや予後の改善につながる。本症例では妊娠希望の際にMTXを中止、ETNをCZPにスイッチしたが効果不十分でありSASPを追加した。妊娠希望期、妊娠期のRA薬物治療では、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)、ステロイド、一部の疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modified anti-rheumatic-drugs; DMARDs)が用いられる。

DMARDsの一つであるSASPは、疫学研究により催奇形性や流産のリスクが否定的とされており^{2,3)}、妊娠を希望するRA患者の第一選択薬の一つである。アセトアミノフェンは、妊娠後期の使用で胎児の動脈管収縮を起こす恐れがあり¹⁾、有益性が危険性を上まわる場合に投与する。NSAIDsの催奇形性は否定されているが、胎盤血管の発育に必要となるCOX-2を阻害する可能性があるため、使用を控えることが望ましい。ステロイドは催奇形性の増加はないとされるが、子宮内発育遅

延などの胎児毒性や母体高血圧、糖尿病、前期破水の関連を示唆する報告もあり^{5,6)}、使用する場合には胎児移行性の少ないプレドニゾロンが望ましい¹⁾。RA治療のアンカードラッグであるMTX⁷⁾には流産や催奇形性の問題があり、投与中の妊娠は控える必要がある。その他ミゾリピンやレフルノミドなどのDMARDsに関しても、妊娠前に中止すべきとされている。

平成29年時点で、本邦のRA治療で使用可能な生物学的製剤には、抗tumor necrosis factor (TNF) α 抗体製剤、可溶性TNF受容体製剤、ペグ化TNF α 抗体製剤、抗IL-6受容体抗体製剤、T細胞選択的共刺激調整剤がある。ペグ化TNF α 抗体製剤であるCZPは、抗TNF α 抗体のFab'領域のみを取り出し、ポリエチレングリコールを結合させた構造をしており、抗体のFc領域を欠いているため、胎盤のFc部受容体を介した胎盤移行が少ない。上記の特徴から、妊娠期にCZPを使用することは理論上適している。しかし、MTX休薬を要する妊娠期は、CZPによるローディング投与終了後に関節症状の再燃を少なからず生じることがあり、その対策が課題である。

DIHSの原因薬剤は限られ、DMARDsではSASPが挙げられる。DIHSは特定の薬剤を服用した2~6週後に生じる重症薬疹の一型で、高熱や肝機能障害などの全身症状を伴う。DIHSの致死率は10%程度とされ⁸⁾、本症の早期診断・治療が临床上極めて重要である。しかし本症は、Stevens-Johnson症候群や中毒性表皮壊死症のように、発症までの期間が原因薬剤の内服から2~6週間と他の薬疹に比べて長いこと、急激な発症経過が見られにくいことから、診断と治療開始の遅延につながることが多いとされる。従って、DIHSの臨床症状、診断基準の理解が早期治療を行う上で重要である。

国内の報告では、SASP投与後に皮疹や発熱などの症状が出現した際にDIHSを疑い、速やかにSASPを中止、PSL投与が行われ改善している^{9,10)}。

DIHSの原因薬物を使用する際は本症の症状に注意し、発症が疑われる場合は速やかに原因薬物を中止し、PSLを投与することが重要で⁹⁾、本症例でもSASP投与後の発熱、リンパ節腫大、紅斑、粘膜症状からDIHSの発症を疑いSASPを中止、PSLを開始後に症状が改善し、その後の妊娠が可能であった。

近年、DIHSの発症とHLAタイプの関連性が報告されている¹¹⁾。カルバマゼピンはHLA-B*15:12やHLA-B*31:01が^{12,13)}、アロプリノールはHLA-B*58:01と相関しているとされる^{14,15)}。しかし、SASPやその他の薬剤によるDIHS発症とHLAの関連は未だ不明で、現時点ではSASPによるDIHS発症の予測は困難である。

本邦においてSASPに起因するDIHSの報告例は10年で20例程度と少なく⁹⁾、SASPによるDIHSの誘因の特定には、今後さらなる症例の蓄積が必要と考える。

結 語

SASP投与によりDIHS様症状を呈した妊娠期のRA症例を経験した。妊娠希望期、妊娠期にあるRA患者の薬剤調整は重要な課題である。SASPのような重症薬疹の有害事象が報告されている薬剤を使用する際には、皮膚病変や特徴的臨床症状を含め、全身状態の観察と速やかな対応、投薬内容の調整が重要である。

本症例は、第61回日本リウマチ学会総会・学術集会で発表した(2017年4月22日)

参 考 文 献

- 磯島咲子, 他: 妊娠を検討している際・妊娠中のRAに対する治療法, 山岡邦宏監修, リウマチ・膠原病の合併症や諸問題を解く, p181-186, 文光堂, 東京, 2016
- Nørgård B, Pedersen L et al: Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol.* Jul 102 (7):1406-13, 2007
- Levy RA, de Jesús GR et al: Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun Rev.* Oct15(10):955-63, 2016
- 厚生労働省, 重篤副作用総合対策検討委員会: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤過敏症症候群, 2005
- Guller S, Kong L et al: Reduction of extracellular matrix protein expression in human amnion epithelial cells by glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 80(7):2244-50, 1995
- Ostensen M, Khamashta M et al: anti-inflammatory and immunosuppressive drug and reproduction. *Arthritis Res Ther* 8(3): 209, 2006
- Pincus T, Yazici Y, et al: Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 21(31):179-185, 2003
- 東直行, 狩野律子: 薬剤過敏症症候群の1例. *日医大医会誌* 4(4):205-209, 2008
- 鈴木智晴, 田口詩路麻: サラゾスルファピリジンによるDIHSの2例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 7(5):440-440, 2013
- 折田真優, 片倉芳樹ほか: salazosulfapyridineが原因と考えられる Drug - Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS) の1例. *日消誌* 102(5):600-604, 2005
- 鹿庭なほ子: 薬剤による皮膚有害事象と

- HLA マーカー. 医学のあゆみ 251(4) : 306-310, 2014
- 12) Hung SI, Chung WH, et al : Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. Pharmacogenet Genomics 16(4):297-306, 2006
- 13) Wei C, Chung W, et al.: Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. J Allergy Clin Immunol 129(6): 1562-1569, 2012
- 14) Hung S, Chung WH, et al : HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci USA 102(11): 4134-4139, 2005
- 15) Yun J, Mattsson J, et al : Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response. Clin Exp Allergy 43(11):1246-1255, 2013

インスリン製剤をバイオ後続品へ切り替えた際の製品への患者からの評価に関するアンケート調査

鶴岡市立荘内病院 薬局

五十嵐 康郎 鎌田 敬志 庄司 知摩

要 旨

インスリン製剤をはじめとしたバイオ医薬品は高額であるため、医療支出の抑制の観点から、より安価なバイオ後続品（バイオシミラー）が注目されている。

当院においては、平成28年2月にランタス®注ソロスター®からバイオ後続品であるインスリングルリンゲンBS注ミリオペン®「リリー」へ採用の切り替えが行われた。切り替えは、医療支出を抑制する反面、前製品の注入器との使用感の違い等により患者に不満を生じさせる可能性があり、切り替え時に医療者側からはどのような配慮が必要であったかを検討した。検討に当たっては切り替え対象となった外来患者41名に対して、当院作成の変更点説明書等を使用して説明と練習を行った段階で聞き取り式のアンケート調査を行った。

回答の結果、注入器の変更点に関しては前製品に比べて悪くなったと評価した方が20%を超えた項目があったが、総合的な評価の項目では悪くなったという評価は少なかった。これは安価になり、本人の負担額の減少や医療費削減になることを説明したことも一因と考えられ、注入器の変更点の説明に加え、変更によるメリットを説明することは切り替えによる患者の不満を軽減する上で有効である可能性があると思われる。

Key words：インスリン製剤、バイオ後続品、注入器

【 は じ め に 】

バイオ後続品（バイオシミラー）は先行バイオ医薬品と同等・同質の品質・安全性・有効性を持ち、先行バイオ医薬品に比べ安価な医薬品である。バイオ後続品の利用は患者負担の軽減・医療費の節約のために重要である。

当院においては、平成28年2月にランタス®注ソロスター®（以下、SOL）からバイオ後続品であるインスリングルリンゲンBS注ミリオペン®「リリー」（以下、MIR-BS）へ採用切り替えが行

われた。切り替えによって注入器がソロスター®からミリオペン®へ変わり、注入器の使用感の違い等により不満が生じる可能性があった。このため、切り替えの該当患者には院内の薬剤師が当院作成の変更点の説明書（図1）および製品パンフレット等を用いて、説明と練習を行った。今回、切り替え対象患者に対し、説明・練習した段階で製品の変更に対する患者の評価についてのアンケート調査（図2）を行い、どの点に不満をもつか、その不満に対して変更時はどのような配慮が必要かを検討したので報告する。

Questionnaire survey on evaluation of the product from the patient at the time of switching from Insulin preparations to biosimilar.

Yasuro IGARASHI, Takashi KAMADA, Chima SHOJI

ランタス®注ソロスター®から

インスリン グラルギン BS 注ミリオペン®「リリー」へ移行のお知らせ



(旧) ランタス®注ソロスター®

(新) インスリン グラルギン BS 注ミリオペン®

「ランタス®注ソロスター®」から「インスリン グラルギン BS 注ミリオペン®」へ替わります。このたびの移行につきましてご理解のほど宜しくお願いいたします。

未使用のランタス®注ソロスター®(左上)を冷蔵庫に保管されている方は、ランタス®注ソロスター®を先にお使いくださいますようお願いいたします。

▲注意

《変わったこと》

- ◆注射針を取り付ける穴が深くなりました(酒精綿で角を作りゴム栓を消毒)
- ◆形状が四角になったので、キャップするとき角を合わせます
- ◆本体に記してある残量目盛がありません(希望者に残量確認用紙を提供)

《覚えておくこと》

- 注入時に注入ボタンを押しても音が鳴りません(注入時のカチカチ音がない)
- 注入ボタンに隙間があり、注入時に指を挟まないように注意します
- 注入時の保持時間が“10秒”から“5秒以上”に変わります(今までと同じ10秒を推奨)

鶴岡市立荘内病院 薬局

図1 当院作成の変更点の説明書

インスリン切り換え時のアンケート

(旧)ランタス®注ソロスター® 2525 円

(新)インスリン グラルギン BS 注ミリオペン® 1696 円

氏名 _____

この度の切り換えについての感想はいかがですか？(自由意見)

以下についてランタス®に比べてどう思いますか？(すでにミリオペン®使用の人は1～3不要)

1	注射針を取り付ける穴が深くなったことはいかがですか	とても良くなった	良くなった	変わらない	悪くなった
2	形状が四角になったことはいかがですか	とても良くなった	良くなった	変わらない	悪くなった
3	注入時に注入ボタンを押しても音がならないことはいかがですか	とても良くなった	良くなった	変わらない	悪くなった
4	本体に記してある残量目盛がないことは困りますか	とても困る	困る	特に困らない	
5	残量確認用紙を希望しますか	はい	いいえ		
6	価格が安くなることは満足ですか	とても満足	満足	どちらでもない	不満
7	後続品(バイオシミラー)については知っていますか	知っている	知らない		
8	総合的な評価はいかがですか	とても良くなった	良くなった	変わらない	悪くなった

後続品・・・インスリンのようなホルモンは高分子で複雑なため、全く同じものにできませんが、同じ効果を持つ医薬品です。

図2 アンケート調査用紙

【 調査対象および方法 】

期 間：平成28年 2 月16日～ 2 月31日

対 象：切り替えに該当した外来患者41名

調査方法：聞き取り式のアンケート調査

アンケート回答率：100%

調査項目：ミリオペン®の使用感（ミリオペン®使用者は除外）、残量目盛値の有無、薬剤費の軽減、バイオ後続品（バイオシミラー）、切り替え後の製品の総合的評価

【 結 果 】

対象患者

年 齢：33歳～83歳（平均年齢55.2歳）

男 女 比：男性46%、女性54%

処方区分：院内処方17%、院外処方83%

併用するインスリン：ヒューマログ®ミリオペン® 34%、アピドラ®ソロスター®22%、ノボラピッド®フレックスタッチ®22%、併用するインスリンなし 22%

問（図2）を行った。まず、ミリオペン®の使用感についての質問はミリオペン®を併用していた14名を除いた27名に対して行った。この27名中、注射針を取り付ける穴が深くなったことに関して悪いと答えた方は12名、形状が四角になったことに関して悪いと答えた方は0名、注入時に音がならないことに関して悪いと答えた方は6名であった（図3）。他の項目に関しては切り替えの説明を行った41名全員に行った。まず、残量目盛値の有無について、本体に残量目盛の値がないことで困る、またはとても困ると回答した方は9名、残量確認用紙を希望した方は14名であった（図4）。なお、本体に残量目盛の値がないことで困る、またはとても困ると回答した9名のうちで残量確認用紙を希望した方は7名であった。バイオ後続品（バイオシミラー）について知っているとは回答したのは1名のみであった（図5）。価格が安くなることに関しては満足、またはとても満足と答えた方は35名であった（図6）。総合的な評価については悪いと回答した方は1名であった（図7）。自由回答では「すぐには良いか悪いかわからない」、「基本的な使い方が同じであれば問題ない」などの意見がみられた。

説明・練習終了後に製品の切り替えに関する質

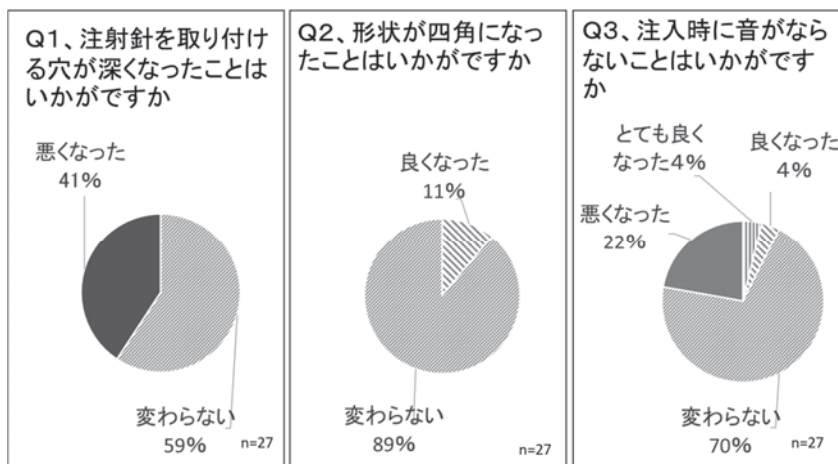


図3 ミリオペン®の使用感について

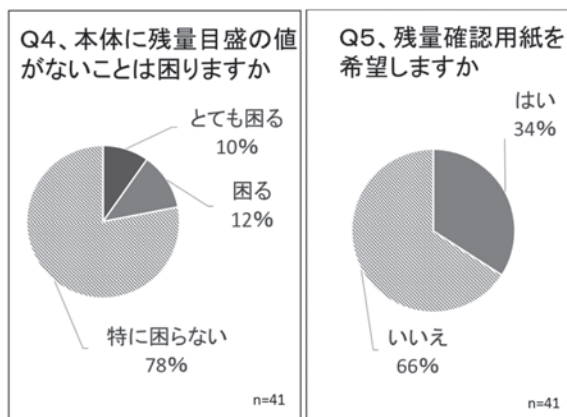


図4 残量目盛値の有無

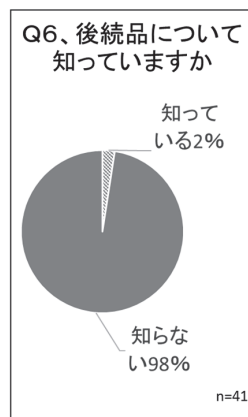


図5 後続品についての知識

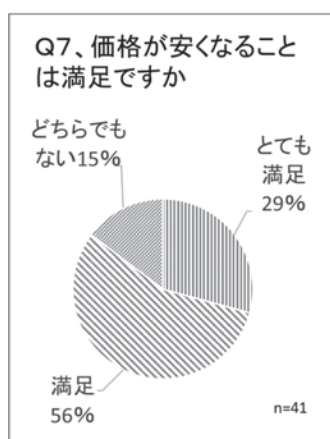


図6 薬剤費の軽減

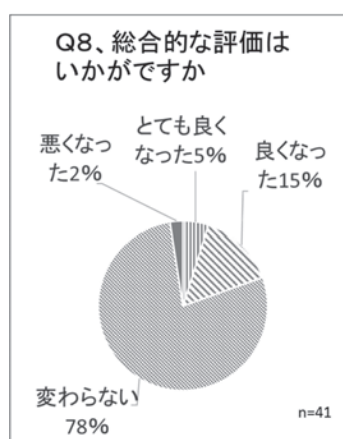


図7 製品に対する総合的評価

【 考 察 】

MIR-BSではゴム栓に手が触れず清潔な反面、酒精綿の角を作って消毒する必要がある。アンケートで注射針を取り付ける穴が深くなったことに対して悪くなったと答えた方は41%であった。消毒手技の重要性を説明して、確実にゴム栓を消毒してもらう必要があると思われる。

MIR-BSでは注入時のクリック音がなく、注入していることを音では確認できない¹⁾。注入時に音がならないことに関して悪くなったと答えた方は6名であったが、その中には注入時に音を頼りにしていた方がいた可能性があり、注入後に単位

設定窓が0になっているかの確認することの重要性を指導をする必要がある。しかし、視力に問題がある方には補助器具を使うなど個人ごとの状況に合わせて対応する必要があると考えられる。

注射前にカートリッジホルダーで残量を確認することは、注射が1回で完了できるか、今後何回分のインスリンが残っているかを知る上で、必要な事項である。アンケートでMIR-BSに残量目盛の値がないこと(図8)で困る、またはとても困ると答えた9名のうち残量確認用紙を希望した方は7名であり、本体に残量目盛の値がないことによる不満に対して残量確認用紙は必要な備品であると思われた。希望しなかった2人に関しては1



←インスリン グラルギン BS 注 ミリオペン® 「リリー」
(製剤見本) と残量確認用紙

←ランタス® 注 ソロスター® (製剤見本)

図8 残量目盛について

回の使用量が10単位程度であったが、MIR-BSでは残量確認用紙を使用しても最後の目盛が60単位(SOLでは20単位)と荒くなっているため、残量が60単位未満となった時、注射が1回でできるかわかりづらくなっている。残量確認用紙を希望しなかったことは、残量確認用紙があっても注射が1回でできるかの問題解決にならないと感じた可能性があり、残量目盛か残量確認用紙の改善が望まれる。

バイオ後続品の薬価は先行バイオ医薬品の70%が基本とされている²⁾。2015年度時の薬価はMIR-BSで1696円と、SOLの2525円に比べると67.1%の薬価となっていた。インスリン製剤は長期にわたって使用する患者が多く、薬価が高い先行バイオ医薬品からバイオ後続品へ切り替えることにより、今後の患者の医療費が大きく減少するため、安価になったことは満足と答えた方が多かったと思われる。

当院作成のパンフレットでの説明に加えて、自己負担の軽減と医療費削減という切り替えの目的の説明により、切り替え後の製品に対する総合的評価が良くなり、不満の軽減につながった可能性がある。

しかし、自宅で切り替え後の薬品を自己注射する前のアンケート調査であり、自由回答で「すぐには良いか悪いかわからない」という意見もあった。院外処方であれば調剤薬局で追加の指導を受けるので、場合によって調剤薬局との連携を行う必要があると思われる。

【結 語】

アンケートの結果、注入器の変更にに関して不満がみられたが、総合的な製品の評価の低下にはつながらなかった。

今後のインスリン製剤切り替えが行われた際には、切り替えに対する患者からの理解を得るためにメーカー提供のパンフレットの活用、変更点に関する書面を利用した詳しい説明、切り替えによるメリットの説明を行いたい。

【利益相反】

開示すべき利益相反はない。

【参考文献】

- 1) 朝倉俊成：インスリン グラルギンBS注キット「FFP」の自己注射手技指導に関わる注入デバイスとしての特徴－各種基礎試験による評価, PROGRESS IN MEDICINE 36(9):1245-1256, 2016
- 2) 千田大, 他：インスリン製剤初のバイオ後続品：インスリン グラルギンBS注「リリー」とは？, 新薬と臨牀 65(3): 298-310, 2016

第26回日本医療薬学会年会(2016年9月17日)、日本糖尿病学会第54回東北地方会(2016年11月12日)での発表を論文にしたものである。

二相型悪性胸膜中皮腫の一例

鶴岡市立荘内病院 病理科¹⁾

同 呼吸器外科²⁾

菅原 永里奈¹⁾ 内ヶ崎 新也¹⁾

深瀬 眞之¹⁾ 正岡 俊明²⁾

要 約

症例は76歳男性。左肩甲骨部の痛みを主訴に当院救急センターを受診した。胸部CT検査で多量の左胸水と胸膜プラーク、および結節の多発を認め悪性腫瘍が疑われ左胸腔穿刺を施行し1000mlを排液した。黄色の滲出液でヒアルロン酸は200,000ng/mlであった。細胞診では壊死物質を背景に多数の上皮型異型細胞が孤立性から集塊状に認められclass Vと診断、セルブロック標本の免疫組織学的検索（以下、免染）ではTTF-1陰性で肺腺癌は否定的、Calretinin(+)、D2-40(+++)などの所見から悪性中皮腫が疑われた。根治手術は困難であり、確定診断と胸水コントロールの目的で胸腔鏡下に左側の胸膜生検と胸膜癒着術が施行された。病理組織所見では上皮型細胞の増殖と紡錘形を呈した肉腫型細胞の増殖が認められ、石灰化や骨化も認められた。免染で上皮型細胞/肉腫型細胞はCalretinin(++/-)、D2-40(++/+++)、WT-1(+/-)、AE1/AE3(+++/a few+)であり、一方肺腺癌のマーカーであるTTF-1、CEA、Napsin Aは陰性であった。以上より二相型悪性中皮腫（上皮型細胞 20%、肉腫型細胞 80%）と診断した。職業歴では石油精製、プラント関係、建設関係の仕事をしており、20歳頃に約1年間のアスベスト（石綿）曝露歴が確認されている。発症から約2か月後に患者は永眠された。

Key word：中皮腫、二相型中皮腫、胸膜プラーク、アスベスト、石綿

【 は じ め に 】

悪性中皮腫は体腔内面を覆う漿膜の中皮細胞から発生する悪性腫瘍で、その多くの例でアスベスト曝露があり^{1~4)}、曝露から30~40年後に発生する例が多い^{4~6)}。診断は胸部X線撮影やCT検査が有用であるが、確定診断は胸水などの体腔液細

胞診やセルブロック標本による免染、生検または外科的切除組織による病理組織学的検索（免染を含む）でなされる^{5,7,8)}。今回、細胞診にて確定診断までには至らなかった悪性中皮腫の一症例について細胞形態学的に再検討を行い、過去の文献を参考にその特徴所見をまとめ報告する。

A case of Biphasic Malignant mesothelioma of pleura.

Erina SUGAWARA, Shinya UCHIGASAKI, Masayuki FUKASE, Toshiaki MASAOKA

【 症 例 】

症 例：76歳、男性

主 訴：左肩甲骨部痛

既往歴：左慢性硬膜下血腫術後

生活歴・社会背景：喫煙（10本/日、20歳頃から）、
飲酒（機会飲酒、1年前より禁酒）、

20歳頃に1年間、アスベスト曝露歴があり、その
後は主に建築関係の事務仕事に従事した。

現病歴：左肩甲骨部痛を主訴に当院救急センター
を受診した。CT検査で胸部悪性腫瘍が疑われ当
院内科に入院した。

入院時現症：身長165cm、体重45kgとるい瘦が
みられた。体温35.7℃、脈拍96回/分、血圧109/69
mmHg、SpO₂ 95%と軽度の低酸素血症を認め酸
素投与を開始した。認識障害などは認められなかつ
た。前胸部・背部に強い自発痛はあるが、圧痛は
なく、動作時の増悪はなかったが、左呼吸音は減
弱していた。

入院時血液検査所見（表1）：血液検査で軽度の
貧血を、生化学検査では軽度の低タンパク血症と
CRPの上昇を認めた。胸水穿刺液の生化学検査
所見では、LDH 815IU/l、ADA 38.8U/l、
ヒアルロン酸200,000ng/mlと高値であった。

表1 入院時検査所見

I. 血液・生化学検査所見

WBC	5600	/μl	TP	5.9	g/dl
RBC	399×10 ⁴	/μl	Alb	3.2	g/dl
Hb	12.3	g/dl	CRP	0.3	mg/dl
Ht	38.8	%	TBil	0.4	mg/dl
MCV	97.2	fL	AST	19	IU/l
MCH	30.8	pg	ALT	16	IU/l
MCHC	31.7	g/dl	ALP	347	IU/l
Plt	24.7×10 ⁴	/μl	LDH	176	U/l
			Na	138	mEq/l
			K	3.8	mEq/l
			Cl	107	mEq/l
			BUN	13.8	mg/dl
			CRE	0.64	mg/dl
			Glu	95	mg/dl

II. 左胸水穿刺液検査所見

TP	4.1	g/dl
Glu	38	mg/dl
LDH	815	IU/l
PH	7.3	
ALB	2.4	g/dl
ADA	38.8	U/l
ヒアルロン酸	200,000	ng/ml

造影CT検査（図1）：左慢性硬膜下血腫術後の
ため穿頭孔が認められた。脳腫瘍や脳転移、脳梗
塞、脳室拡張などの異常所見は認められなかった。

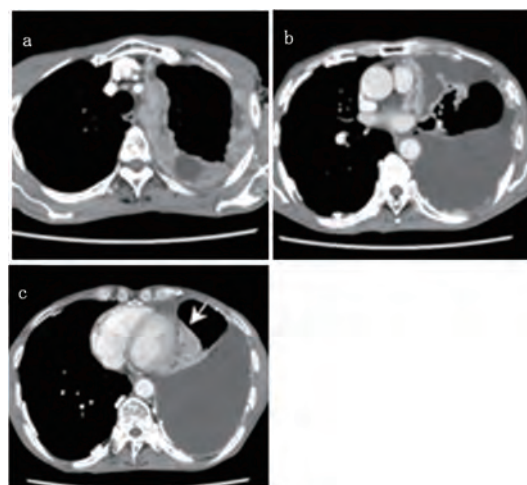


図1 CT画像所見

- a；左胸腔上部では、胸膜が高度に肥厚し腫
瘍を形成している。
b；両側に胸膜プラークが多発。左側は結節
也多発し胸水が多量。
c；胸水多量で下葉は全無気肺を呈する（矢印；
→）。

胸部は両側で胸膜プラークが多発し、一部は石灰
化も伴っていた。左は胸膜結節也多発、一部は腫
瘍を形成しており胸水が多量に貯留し、下葉は無
気肺に陥っていた。右側は胸膜プラークのみで、
胸水は見られなかった。悪性胸膜中皮腫あるいは
癌性胸膜炎などの胸部悪性腫瘍が疑われた。腹部
では肝臓や両側腎臓に嚢胞が見られたが、他の臓
器に異常所見は認められなかった。また、有意な
リンパ節腫大や転移性骨腫瘍は認めなかった。

入院後の治療経過と手術：左胸水の穿刺吸引細胞

診にて細胞診断はclass V、推定病変は悪性中皮腫が疑われたが腺癌などの上皮性悪性腫瘍の可能性も完全には否定できず確定診断には至らなかった。確定診断及び胸水コントロール目的で全身麻酔による胸腔鏡下に左側の胸膜生検と胸膜癒着術が施行された。

手術所見：左胸腔には黄赤色の胸水が充満しており、2000ml排液後に胸腔内を観察。胸壁胸膜には一面にいくら状の結節が多発しており、ところどころに胸膜ブランクが認められた。臓側胸膜には胸膜結節はほとんど見られなかった。背側で約5 cm角の壁側胸膜を切除し病理組織診へ供した。最後に胸膜癒着目的で壁側胸膜を電気メスで焼灼して終了した。

入院時の胸水細胞所見 (図2～図5)：多数のリンパ球、組織球を背景に中皮由来細胞が弧在性～大小の球状・乳頭状あるいは平面的集塊として多く出現していた。正常の中皮細胞より大型であり、細胞質はライトグリーン好性で重厚感が見られた。細胞質辺縁は微絨毛により不明瞭化しており、核は中心性で類円形、好酸性で明瞭な核小体を1～2個認めた。2核細胞が比較的多く見られ、多核細胞や嚢形成など中皮腫に特徴的な所見を確認することができた。PAS染色で強陽性物質のグリコーゲンが細胞質に顆粒状に認められた。また、アルシアンブルー染色では細胞質辺縁に比較的淡い陽性物質の酸性粘液多糖類（ヒアルロン酸）を認め、特殊染色においても中皮腫に特徴的な所見が確認された。セルブロック標本にて免疫染色を行いcalretinin(+), WT-1(-), D2-40(+++), CK5/6(++), EMA(+++), α SMA(+), Desmin(-), Ber-EP4(+), MIB-1(++), TTF-1(-)であった。TTF-1陰性より肺腺癌の転移は否定でき、悪性中皮腫に特徴とされるWT-1は陰性であったが、他のD2-40は強陽性、calretininは弱陽性であった。初動の段階にて細胞形態学的に悪性中皮腫を疑ったが、腺癌などの上皮性悪性腫瘍を完全に否定することはできなかった。

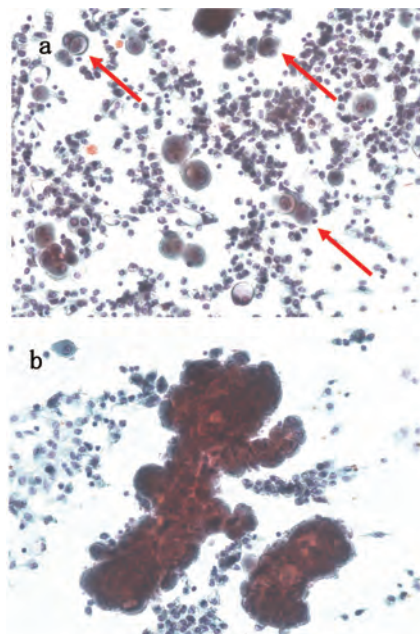


図2 細胞像(pap染色、a；対物×10、b；対物×20)

- a；2核細胞が弧在性に多数出現。背景には相互封入像も見られる（矢印→）。
b；比較的大型の乳頭状集塊。

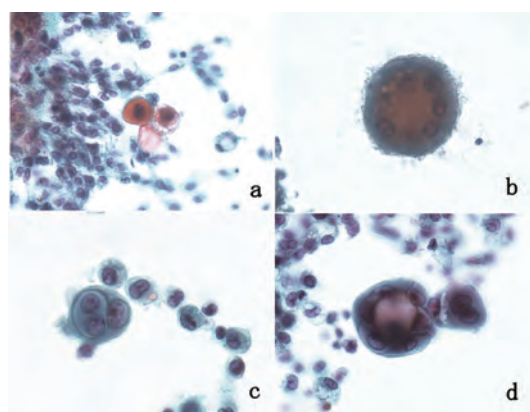


図3 細胞像 (pap染色、a,b；対物×40、c,d；対物×60)

オレンジG好性細胞 (a)、多核細胞 (b)、相互封入像(c)、Collagenous stroma (中心部の無構造物質) を有する細胞集塊 (d) の出現を認める。

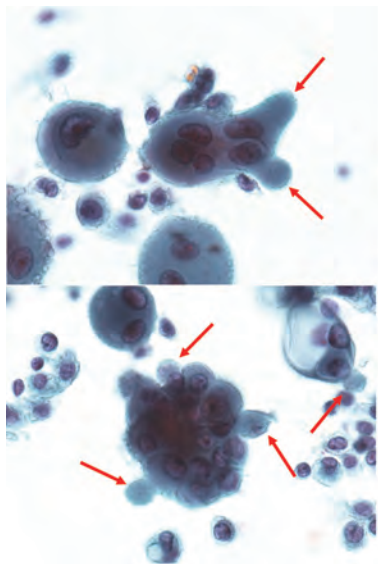


図4 細胞像 (pap染色、対物×60)

ひとつの細胞が他の細胞に入り込む相互封入像を認める。細胞質の一部は入りきらず、コブ様に突出している (hump様細胞質突起：矢印→)。細胞質辺縁は豊富な微絨毛により不明瞭である。

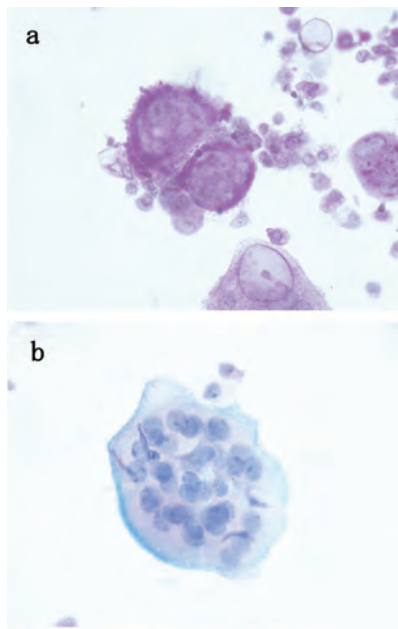


図5 細胞像 (a；PAS染色、対物×40、b；アルシアンブルー染色、対物×40)
PAS染色では細胞質に顆粒状に強陽性(a)、アルシアンブルー染色では細胞膜に陽性を示した(b)。

病理組織所見 (図6)：切除検体の肉眼像は55×45×8 mm で内腔面には長径15mm、高さ8 mm までのなだらかに隆起した腫瘤が多数認められた。組織診では、内腔面に大型で細胞質が豊かな、やや小さめの核を有した腫瘍細胞がシート状に数層配列・増殖(上皮型)していたが、腫瘍の多くの部位では紡錘形をした腫瘍細胞の不規則な増殖(肉腫型)が高度で内腔面への露出も認められた。肉腫型細胞が増殖した内部にも上皮型の細胞が小胞巢あるいは線状に配列し肉腫型細胞との移行像を認め、炎症性細胞も軽度浸潤していた。上皮型と肉腫型のおおよその割合は20%対80%程度であった。硬い部位では線維組織が板状に硝子化し石灰化や骨化を認めた。鉄染色(ベルリンブルー染色)で陽性のヘモジデリン色素はごく僅かで石綿小体は認められなかった。

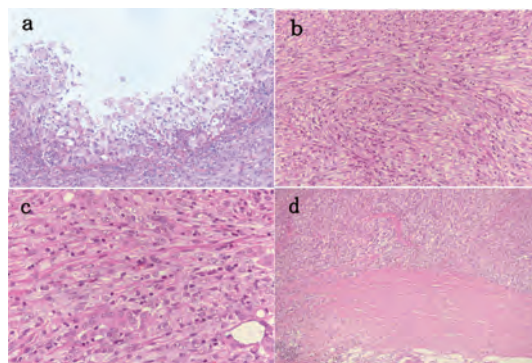


図6 組織像 (HE 染色)

- a；淡明豊富な細胞質を有する上皮型腫瘍細胞(表層部)。(対物×10)
- b；紡錘形細胞が増殖した肉腫型腫瘍細胞。(対物×20)
- c；上皮型腫瘍細胞と肉腫型腫瘍細胞の移行部。(対物×40)
- d；プラーク(下層)と肉腫型腫瘍細胞(上層)。(対物×10)

免疫組織所見 (図7)：上皮型細胞/肉腫型細胞は Calretinin(+/+/-)、D2-40(++/+++)、WT-1(+/+/-)、AE1/AE3(+++/+/-)、EMA(++/a few+)、Vimentin(-/+++)、 α SMA(+?/++)、Desmin(-/-)、S-100 蛋白(-/-)、CD34(-/-)、C-kit(-/-)

であり、一方肺腺癌のマーカーであるTTF-1、CEA、Napsin A は陰性で肺腺癌の転移は否定できると考えられた。またMIB-1 indexは上皮型51%、肉腫型47%と高値であった。以上より二相型胸膜悪性中皮腫と診断した。

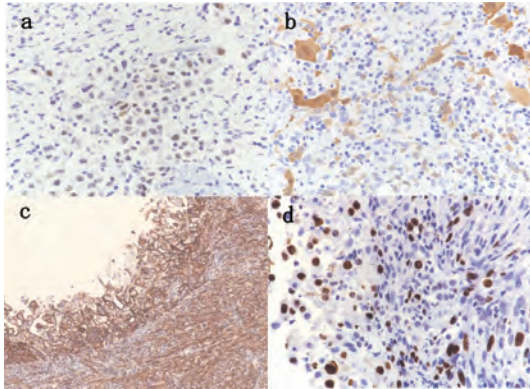


図7 免疫組織所見

- a ; 上皮型腫瘍細胞の核に陽性。(WT-1; 対物×40)
 b ; 上皮型腫瘍細胞と肉腫型腫瘍細胞の移行部分の細胞質に陽性。(calretinin; 対物×40)
 c ; 上皮型腫瘍細胞と肉腫型腫瘍細胞の細胞膜に強陽性。(D2-40; 対物×10)
 d ; 上皮型腫瘍細胞(左方)と肉腫型腫瘍細胞(右方)の核に陽性。(MIB-1; 対物×40)

手術後の治療経過：化学療法は希望されず、ベスト・サポーター・ケア(BSC)の方針で疼痛コントロールにオキシコドンを開始した。胸部X線にて左胸水の再貯留を認めず、術後約1ヶ月で自宅退院となったが、退院6日後に呼吸苦を主訴に当院救急センターを受診し再入院となった。オピオイド増量やスイッチなどBSCを行い、再入院後11日目、発症後約2ヶ月で永眠された。

【 考 察 】

悪性中皮腫は体腔内面を覆う中皮細胞から発生する悪性腫瘍で、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に発生する。悪性中皮腫の80%が胸膜、10~20%が腹膜で心膜や精巣漿膜原発は少数である^{4,5)}。本

邦では1960年~1990年代にアスベストが多用されたことで、アスベスト曝露が原因で発症した悪性中皮腫が増加している⁹⁾。本例は約1年間のアスベスト曝露歴を確認しており、またアスベスト関連の仕事に就いていたことから長期間継続的に曝露していた可能性も推測される。

多くの症例はびまん性悪性中皮腫であり、限局型悪性中皮腫や良性中皮腫(アデノマトイド腫瘍)は稀とされている⁸⁾。二相型中皮腫は日本肺癌学会分類(表2)においてびまん性悪性中皮腫に分類されており、中皮細胞が元来持つ二相性(上皮様細胞や線維芽細胞様細胞への分化能)を示す腫瘍⁸⁾と考えられている。その診断は上皮型あるいは肉腫型成分が少なくとも10%以上存在する必要がある¹⁰⁾、本例は上皮型が20%、肉腫型は80%であった。

表2 中皮腫の分類
—日本肺癌学会分類 2017年—

- | |
|---|
| <p>中皮腫瘍</p> <ul style="list-style-type: none"> ・びまん性悪性中皮腫 <ul style="list-style-type: none"> 上皮型中皮腫 肉腫型中皮腫 線維形成型中皮腫 二相型中皮腫 ・限局型悪性中皮腫 ・高分化乳頭型中皮腫 ・アデノマトイド腫瘍 |
|---|

本例の胸水細胞診では、核は類円形で中心性、細胞質はライトグリーン好性で重厚感があり、発達した微絨毛により細胞質辺縁は不明瞭であるなど、中皮腫に合う所見が見られた。また、上皮型中皮腫に特徴的とされる①球状・乳頭状集塊②相互封入像③hump様細胞質突起④Collagenous stromaを有する細胞集塊⑤オレンジG好性細胞⑥多核細胞の出現^{11) 12)}も認められた。このような特徴所見を認識しておれば、詳細な観察により初動の段階にて組織型の推定は可能であったと考えられる。本例で確認できた上記特徴所見の中でも特に、核異型が弱く核中心性であること、細胞質

はライトグリーン好性で重厚感があること、発達した微絨毛が見られること、2核細胞や多核細胞の出現やhump様細胞質突起などは、反応性中皮細胞や腺癌などの上皮性悪性腫瘍を否定し得る所見であったと考えられる。

本症例の細胞診では上皮型細胞のみで肉腫型細胞は確認できなかった。二相型中皮腫では上皮型腫瘍細胞を認めることが多く、肉腫型細胞を認めることは少ないとされている¹¹⁾。また肉腫型中皮腫では体腔液貯留例は少なく、貯留液を認めた例でも肉腫型腫瘍細胞を認めることは稀とされている¹¹⁾。このような報告を参考にすると肉腫型細胞は体腔液中に剥離・浮遊しにくいものと推測され、胸水細胞診で二相型中皮腫を診断するのは難しいと考えられた。上皮型中皮腫は予後が比較的良好で、二相型中皮腫はやや不良、肉腫型中皮腫は悪いとされている⁷⁾。胸水細胞診にて悪性中皮腫と確定診断ができたとしても、胸腔鏡下などで十分な大きさの生検材料を採取し、病理組織学的検索（免染を含む）にて組織型（上皮型、二相型、肉腫型）の診断を行うことが臨床的には大切である。

悪性上皮型中皮腫の免染ではCalretinin、D20-

40、WT-1、Thrombomodulinなどが陽性（本例で前二者が陽性、WT-1は組織診の上皮型細胞で陽性、Thrombomodulinは未実施）、TTF-1、Napsin A、CEAなどが陰性（本例は三者が陰性）であることが診断に有用であるが、表3に提示したように100%陽性あるいは100%陰性とはならず、通常の細胞所見やHE染色所見、画像所見などと組み合わせて総合的に診断することが大事である。WT-1は上皮型中皮腫において高い割合で陽性を示すとされているが、細胞診のセルブロック標本の免染では陰性で、また悪性中皮腫の陽性マーカーとして有用性の高いcalretininも弱陽性であったことが、本例の細胞診断で腺癌などの上皮性悪性腫瘍を完全に否定できなかった原因と考えられた。WT-1、calretininは共に肺腺癌でもわずかに陽性例が存在する。肉腫型中皮腫ではD2-40の陽性率が高いが、混在している筋線維芽細胞でも発現し腫瘍細胞の発現と間違わないように注意すべきである¹³⁾。本例では肉腫型中皮腫はCalretininやWT-1は陰性であった。

二相型中皮腫の鑑別診断として二相型滑膜肉腫、肺の肉腫様癌（癌肉腫や肺芽腫など）があげられ

表3 疾患別にみた各種マーカーの陽性率〔文献13〕より引用〕と本例の免疫組織学的検索結果

	上皮型中皮腫 (%)	肺 腺 癌 (%)	本例上皮型	本例肉腫型
calretinin	95.5	33.3	+	afew +
D2-40	95.7	37.1	+	+
WT-1	98.8	15.7	+	—
CK5/6	70	41.2	+	afew +
thrombomodulin	70.6	19.6	/	/
AE1/AE3	100	100	+	+
CAM5.2	96.6	100	/	/
vimentin	91	47.1	—	+
EMA	95.5	100	+	afew +
CEA	6.8	98	—	—
TTF-1	0	92.8	—	—
claudin-4	0	95.4	/	/
CA19-9	17.1	72.5	/	/
CA125	85.4	80.4	/	/
NapsinA	/	/	—	—

るが、これらは肺内に腫瘤を形成すること、HE染色や免疫所見から鑑別が可能である。近年は遺伝子学的な検査¹⁰⁾も導入されつつあり、鑑別困難な場合などに有用と考えられている。

【 結 語 】

当院では稀な二相型悪性中皮腫を経験した。わが国の中皮腫患者は年々増加傾向にあり、厚生労働省の人口動態統計によれば、近年の山形県における中皮腫死亡者数は年間10人前後であった。術前診断としての胸水細胞診の重要性を再認識することができ、また中皮腫の細胞形態学的特徴をしっかりと熟知する機会を得たので、今後の診断に活かし、後生へと指導伝達してゆきたい。

【 文 献 】

- 1) 森永謙二：中皮腫の疫学. 病理と臨床 22(7)：660～666, 2004
- 2) 河合俊明, 広井禎之, 他：中皮腫の発生と遺伝子異常. 病理と臨床 22(7)：687～692, 2004
- 3) 神山宜彦：中皮腫における石綿曝露状況の分析法. 病理と臨床 22(7)：667～674, 2004
- 4) 森永謙三：日本における中皮腫の現状と労災・救済－職業・家庭内・環境曝露. 週刊医学のあゆみ 悪性中皮腫 UPDATE 261(2)：129～134, 2017
- 5) 岸本卓巳：中皮腫の臨床診断と治療の現状. 病理と臨床 22(7)：675～680, 2004
- 6) 関戸好孝：中皮腫の発がん機構・遺伝子異常－解明されつつある中皮腫のゲノム異常. 悪性中皮腫 UPDATE 261(2)：135～139, 2017
- 7) 廣島健三：中皮腫の病理診断の update：悪性中皮腫 UPDATE 261(2)：150～156, 2017
- 8) 井内康輝, 武島幸男, 他：中皮腫の病理. 病理と臨床 22 (7), 681～686, 2004
- 9) 三浦弘守, 安達友津, 他：体腔液を用いた悪性中皮腫の細胞診断－判定を困難にする要因と細胞形態からみた反応性中皮との鑑別－. 日本臨床細胞学会雑誌 48(5)：319～326, 2009
- 10) 臨床・病理 肺癌取り扱い規約 第8版. 日本肺癌学会, 2017
- 11) 亀井敏昭, 岡村宏, 他：悪性中皮腫の体腔液細胞診－中皮腫細胞の特徴と反応性中皮腫や腺癌との鑑別を主に－. 病理と臨床 22(7), 693～700, 2004
- 12) 亀井敏阿昭：中皮腫の病理と細胞診. 第26回日本臨床細胞学会関東連合会・特別講演, 2012
- 13) 武島幸夫, 櫛谷桂, 他：中皮腫. 病理と臨床 (臨時増刊号) 32, 154～159, 2014
- 14) 廣島健三：悪性中皮腫の病理診断. 病理と臨床 34(4), 356～362, 2016

当院における抗血栓薬内服と脳出血の関係について

鶴岡市立荘内病院 臨床研修医

佐藤和彦

同 神経内科

丸谷 宏

同 脳神経外科

遠藤広和 佐藤和彦

要 約

2011年4月1日から2017年3月31日の6年間に鶴岡市立荘内病院に入院した脳出血について、内服していた抗血栓薬と重症度との関連を解析した。非内服例との比較では抗血栓薬2剤併用例で寝たきりまたは死亡となる患者が多かったが、単剤内服例については抗血小板薬内服例、抗凝固薬内服例とも有意差は見られなかった。

Key word : 抗血栓薬、抗血小板薬、抗凝固薬、脳出血、予後

【はじめに】

鶴岡市立荘内病院は、山形県庄内地方南部約13万人を医療圏としている中核病院であり、2016年4月から2017年3月の1年間で17,203人の患者が救急外来を受診した。同時期の脳卒中入院患者数は473例であり他病院からの紹介も含め、同地域のほぼ全ての急性期脳卒中症例が集まる施設と言える。当院の脳卒中患者のうち脳出血の占める割合は例年20%前後であるが、最近やや増加傾向がみられる。原因として高齢化社会を迎え高齢者に多い脳卒中や心筋梗塞の既往などより、各種の抗血栓薬を内服している患者は増加し頭蓋内出血合併症も増加している事が予想される。この為、抗血栓療法中患者に対しての適切な抗血栓薬の選択や血圧を中心とした疾患管理を見直す事が必要とされる。またワルファリンに代わる新たな経口抗

凝固薬 (DOAC:direct oral anticoagulant)も開発され、抗血栓治療例の頭蓋内出血合併症についての実態を明らかにすることが課題となっている。このためDOACの投与が開始となった2011年以降の脳出血患者と抗血栓薬の関係を調べ、抗血栓薬の種類や重症化についての分析を行った。

【対象と方法】

2011年4月1日から2017年3月31日の6年間で、当院に入院した脳内出血連続例を対象として、服用していた抗血小板薬や抗凝固薬投与との関係について後ろ向きに調査した。脳出血は脳内出血とし、硬膜下血腫や出血性梗塞、くも膜下出血は含まない事とした。抗血栓薬は、アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール、チクロピジンの抗血小板薬と、ワルファリン、DOAC (エドキサバン、ダビガトラン、リバロキサバン、アピキサ

Relationship between oral antithrombotic drug and cerebral hemorrhage, at Shonai Hospital.
Kazuhiko SATO, Hiroshi MARUYA, Hirokazu Endo and Kazuhiko SATO

バン)の抗凝固薬に分けて分析した。バイアスピリンとワルファリンは低容量の投与では効果に差がない¹⁾とされるため、2種類の製剤を合わせて「アスピリン」とした。また、可能な限り入院時と退院時の状態を調べ、modified Rankin Scale (以下mRS、表1)によって評価した。mRSは、0-2を自立群、3-4を要介助群、5-6を寝たきりまたは死亡群と定義した。脳出血発症前の自立群については退院時の予後、特に寝たきりまたは死亡群と内服していた抗血栓薬の関係を調べた。抗血栓薬は、アスピリン、その他の抗血小板薬、ワルファリン、DOAC、2剤内服例それぞれのグループを抗血栓薬の内服のないグループと比較分析した。統計解析には、SPSS ver.24 (IBM)を用いた。

【結 果】

期間内に脳出血と診断された患者は545名(男性49.2%、平均年齢72.1歳)であり、その中の145名(26.1%)が抗血栓薬を使用していた(表2)。

抗血栓薬の内訳では、抗血小板剤を単剤で内服している症例は83例(57.2%)でアスピリン単剤が59例(40.6%)と最も多くみられた。抗血小板剤併用を併用している症例は8例(5.5%)、ワルファリン単剤内服が35例(24.1%)、DOACは合わせて11例(7.6%)、ワルファリンと抗血小板剤併用している症例は8例(5.5%)であった(表3)。次に発症前自立群における、退院時mRSと抗血栓薬内服の関係を表した(図1)。寝たきりまたは死亡群では抗血栓薬服用症例の割合が30.4%と自立群(13.7%)、要介助群(28.9%)より高い結果となり重症化との関連が示唆された。また各抗血栓薬服用例と退院時mRSとの関連を示したものが表4である。アスピリンとワルファリンの単剤内服例以外は実数が少なかったため、アスピリン、その他の抗血小板薬、ワルファリン、DOAC、多剤内服例の5つのグループに分け、自立群と要介護群は1つにまとめ、自立または要介護群として、重症化への関与を解析した。抗血栓薬併用症例では寝たきりまたは死亡群が有意に増加している結果であった。

表1 modified Rankin Scale (mRS)

mRS	状 態
0 まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候が共にない
1 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行なっていた仕事や活動に制限はない
2 軽度の障害： 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態
3 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態
4 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態
5 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態
6 死亡	

表 2 患 者 背 景

		抗血栓薬なし	抗血栓薬あり	全 体
		400 (73.9%)	145 (26.1%)	545
男 性		49.2%	47.7%	48.8%
平均年齢 (歳)		77.4歳	70.1歳	72.1歳
病変部位	被 殻	33.1%	24.2%	30.6%
	視 床	22.2%	25.2%	23.1%
	混 合	0.3%	0.7%	0.4%
	皮質下	27.0%	30.2%	27.9%
	小 脳	7.8%	10.0%	8.4%
	脳 幹	7.6%	6.7%	7.3%
	脳室内	1.5%	2.7%	1.8%
	その他	0.5%	0 %	0.4%
発 症 前				
自 立 群		78.5%	71.1%	76.5%
要 介 助 群		18.7%	20.1%	19.0%
寝たきりまたは死亡群		2.8%	8.8%	4.5%
退 院 時				
自 立 群		25.2%	10.7%	21.3%
要 介 助 群		24.9%	24.9%	24.8%
寝たきりまたは死亡群		49.9%	64.4%	53.9%

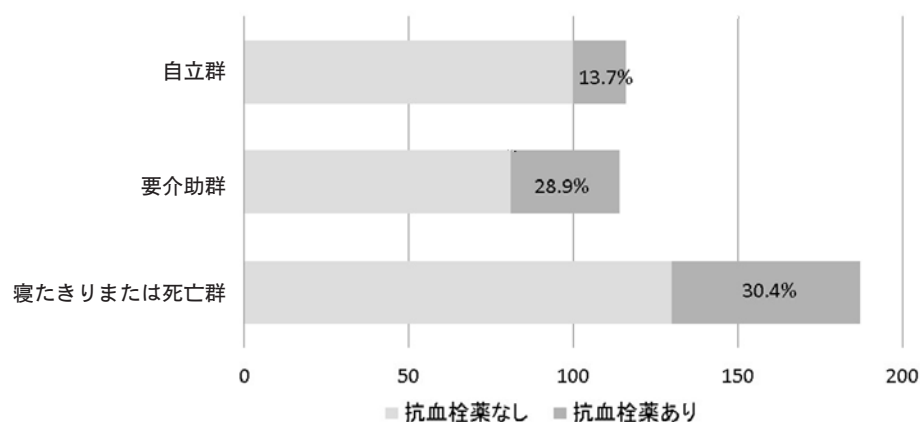


図 1. 発症前自立群における脳出血発症後重症分類と抗血栓薬投与状況

表 3 抗血栓薬の内訳

単剤内服群		多剤併用群		
抗血小板剤	83		8	
アスピリン	59	アスピリン＋シロスタゾール	4	
シロスタゾール	9	アスピリン＋クロピドグレル	4	
クロピドグレル	11			
チクロピジン	4			
抗凝固剤	46		8	
ワルファリン	35	ワルファリン＋アスピリン	6	
ダビガトラン	1	ワルファリン＋シロスタゾール	1	
リバロキサバン	5	ワルファリン＋クロピドグレル	1	
アピキサバン	4			
エドキサバン	1			
計	129		16	総計145

表 4 発症前自立群における薬剤別転帰

	自立または要介助群	寝たきりまたは死亡群	P 値
アスピリン	18	21	0.170
その他の抗血小板剤	8	13	0.073
ワルファリン	13	10	1.000
DOAC	5	3	1.000
抗血栓薬併用	3	10	0.019

【考 察】

脳出血の最大のリスクファクターは高血圧であり、降圧療法が脳出血予防に最も効果的である²⁾。抗血小板薬や抗凝固薬の内服も脳出血発症リスクの1つと言われており^{3,4)}、これらの抗血栓薬の服用歴が患者の予後不良因子である事も知られている^{5,6)}。また、抗血栓薬を2剤内服する事が、急性期脳出血における血腫増大や死亡率の増加に寄与するという国内報告も存在する⁷⁾。今回の結果では、当施設においても抗血栓薬2剤内服例において、抗血栓薬を内服しない例と比較して寝たきりまたは死亡する例が有意に増加しており、既知の研究報告と一致する結果であった。動脈硬化のリスクが高い症例や冠動脈疾患合併例などで併用療法が行われていると推定されるが、安易な抗血栓薬の併用は出血リスクを高める為、適応症例や併用期間についての指針作りが今度の課題と思われる。

今回、抗血栓薬の種類と発症前後のmRSを用いて解析したが、年齢、性別、糖尿病や慢性腎臓病などの既往、発症前の血圧、ワルファリンのPT-INR管理状況といったリスク因子については考慮できなかった。当地区では2010年より脳卒中ITパス登録を入院患者全例に行い悉皆化されたデータベースを蓄積しているが、今回の分析でデータ欠損値も多くみられた。2016年よりWEB化された新しい脳卒中連携パスへ移行し、データ入力の負担軽減と欠損を防ぐ工夫が行われている。今後のさらなるデータ蓄積により、各リスク因子との関連についても詳細な分析を行い血圧管理も含めた適切な抗血栓薬管理を当地区全体で行う必要がある。

DOACを始め新たな抗血栓薬については今回の分析では症例数が少なかったため、アスピリン以外の抗血栓薬、DOAC、2剤内服例をそれぞれグループ化したが、シロスタゾールやクロピド

グレルなどアスピリン以外の抗血小板剤やDOACの種類による比較検討は今後の課題としたい。また2剤併用内服例についてはアスピリンとワルファリンの併用はワルファリン単剤内服と比較して、脳出血の発症率を有意に上昇させる⁸⁾が、アスピリンとクロピドグレルの併用は、アスピリン単剤内服と比較して脳出血リスクを上昇させない⁹⁾という報告もある。当地区でもアスピリンやワルファリン以外の抗血栓薬の使用頻度が増加しているが、薬剤の組み合わせで脳出血発症後の転帰がどう変化するかについてはまだ報告がなく、今後の分析結果が期待される。

【結 語】

当院における脳出血患者の転帰と内服薬剤について調査した。2剤併用内服例は抗血栓薬を飲んでいない例と比較し、寝たきりまたは死亡となる例が有意に多かった。患者背景の考慮や内服薬の種類によるさらなる詳細な研究が、今後の課題である。

【参 考 文 献】

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 324 (7329) : 71-86,2002
2. Zia E, Hedblad B, et al: Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage:debated nomenclature is still relevant. Stroke 38(10): 2681-2685,2007
3. Hankey GJ, Sudlow CL, et al: Thienopyridines or aspirin to prevent

- stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 31(7):1779-1784, 2000
4. Butler AC, Tait RC.: Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 12(1):35-44,1998
5. Thompson BB, Bejot Y, Caso V, et al: Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 75(15):1333-1342, 2010
6. Flibotte JJ, Hagan N, et al: Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 63(6): 1059-64, 2004
7. 豊田一則：抗血栓薬服用中の脳出血：BAT 研究. 脳循環代謝（日本脳循環代謝学会機関誌） 27(2):293-297, 2016
8. Hart RG, Tonarelli SB, et al: Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 36(7):1588-1593, 2005
9. Bhatt DL, Fox KA, et al.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 354(16):1706-1717, 2006

当院における終末期患者のペット面会の現状と今後の課題

鶴岡市立荘内病院 緩和ケアチーム

渡部 美佳¹⁾ 阿部 美知子¹⁾ 和泉 典子²⁾
上林 沙希子¹⁾ 鈴木 聡³⁾

1) 鶴岡市立荘内病院 看護部 2) 同 内科 3) 同 外科

要 約

一般病棟入院中の終末期患者の中にも、最期を迎える前にペットに会いたいと願う患者がいる。ペットを家族の一員と捉えている患者にとって、ペットとの触れ合いは大切なケアの一環と考えられている。しかし、一般病棟では衛生面の問題からペットの面会は通常許可されていないことが多い。今回、当院入院中の終末期2症例においてペット面会を検討し1症例実施した。症例1は死亡前日にインコと外来ロビーで面会した。症例2は計画中に急速な病状悪化のため面会できなかった。ペット面会の意義は、それぞれの立場によって異なり、患者にとっては苦痛症状の軽減や希望が得られること、家族にとっては喜びや癒やし、グリーフケアにつながることで、一方医療者にとっては、患者・家族の願いを叶えられた達成感が得られること、患者・家族と信頼関係を築けることなどが考えられた。今後、一般病棟でペット面会を実施するためには、衛生面に配慮した具体的なルール作りや医療スタッフの理解と協力が重要と考えられた。

Key word : 愛玩動物、がん患者、終末期、緩和ケア、一般病棟

I. はじめに

ペットを家族の一員と考えている終末期患者の中には、最期を迎える前にペットに会いたいと願う患者もいる。先行研究では、終末期患者がペットと面会することは、全人的苦痛の緩和、グリーフケアを含めた家族ケアにもつながると報告されている¹⁾。終末期に愛するペットと共に過ごすことは大切なケアの一環と考えられ、緩和ケア病棟ではペット面会を許可している施設もある。しかし、ホスピス・緩和ケア病棟以外の一般病院では

免疫機能の低下した患者も入院生活を送っていることなどから、ペットなどの動物同伴の面会は衛生面の問題から許可されていないことが多い²⁾。今回、当院緩和ケアチーム（以下PCT）が介入した終末期患者2症例においてペット面会を検討し、1症例実施した。事例を振り返り、一般病棟における終末期患者のペット面会の意義と課題について検討した。

II. 倫理的配慮

本研究において、個人が特定されないように配

The current state and the future problem of "pet visits" for end-of-life patients in our hospital.
Mika WATANABE, Michiko ABE, Noriko IZUMI, Sakiko KAMBAYASHI, Satoshi SUZUKI

慮し、ご遺族に研究の主旨を説明し、口頭で同意を得た。

Ⅲ. 症 例

症例 1：子宮頸癌の40歳代女性。死亡前日の日曜日にインコと外来ロビーで面会した。家族構成は、両親と3人暮らしであった。

【入院までの経過】

X年、子宮頸癌と診断、手術は希望せず、化学療法と放射線治療を受けた。3年後に、腫瘍の増悪、遠隔転移を認め、以後抗がん治療を中止、緩和ケアを導入し自宅で療養していた。その後、肝転移による黄疸、腹膜播種、両側水腎症、腰椎転移による疼痛の増強のため産婦人科病棟に緊急入院した。

【ペット面会までの経過】

入院後、減黄処置や腎瘻造設が施行された。しかし、疼痛管理に難渋し、オピオイドの副作用による傾眠や悪心、呼吸困難が出現し、予後は数日から約1週間と予測された。症例1自身が自宅退院は無理かもしれないと語り、ベッド上で涙を流していた。症例1を気遣った母は、症例1が我が子のように愛情を注ぎ育てているインコを、病院に連れてくることを提案した。ペットに会わせることで、何とか元気づけたいという母の思いが強く感じられた場面であった。母の思いを受けて病棟スタッフは、ペットとの面会場所、日時、移動方法などの検討をはじめた。

【ペット面会の実際】

症例1は呼吸状態が不安定で、個室での面会が望ましいと考えた。しかし、新生児も入院している産婦人科病棟内での面会は、感染対策上好ましくないと、主治医が判断した。主治医・スタッフ間で話し合った結果、外来患者がいない週末の外来ロビーで面会することにした。両親には、インコはカゴに入れること、面会時間を守ることをお願いした。面会当日の症例1は、「ペット面会が

楽しみです」と話し、自ら体調を整えようとした。面会場所までは、PCT医師と病棟看護師が付き添い、ベッドで移動した。

痛みや呼吸困難がある症例1であったが、ペットを目の前にすると、急に表情が明るくなり、嬉しそうにインコに話しかけていた。両親も症例1の喜ぶ姿をみて思わず微笑んでいた。同席した看護師は、「その場の雰囲気がぱっと明るくなり、喜びを分かち合うことができた。ペットに会わせてあげたいという家族の希望を叶えてあげられ、とても感動した」と話した。ペット面会を終えた症例1は、引き続き緩和医療を行い、翌日永眠した。母はペット面会の写真を見ながら、「厳しい状態だったけど、会わせることができて良かった」と話した。

症例 2：卵巣癌の30歳代女性。病状悪化により実現できなかったが、犬と猫の面会を計画した。家族構成は、夫、兄2人の4人暮らしであった。

【入院までの経過】

X年、卵巣癌と診断され根治術を受けた。3年後に再発し、その後約3年間抗がん剤治療を受けたが治療抵抗性となり、以後抗がん治療は行わない方針となった。その後、全身の浮腫と癌性腹膜炎と胸水貯留による呼吸困難のため、体動困難となり産婦人科病棟に入院した。

【ペット面会までの経過】

入院7日目、主治医から夫へ、終末期の状態です。いつ容態が急変するかわからないと伝えられた。夫は「ペットに会わせるために、できればもう一度家に連れて行きたいけど…。今回は本人も覚悟して入院してきたので帰るのは難しいですね」と寂しそうに語った。通院中の症例2は、倦怠感や腹部膨満感、発熱などの症状があっても、「夫とペットとの暮らしを大切にしたい」とできるだけ自宅で過ごすことを望んでいた。看護師より、本人と夫にペット面会について提案した。症例2は、できるなら会いたいとペットとの面会を希望した。

スタッフみんなで症例2の希望を支えたいと伝え、日時、面会場所、移動方法を検討することにした。ペット面会の検討を始めてからの症例2は、医療者に対して生き生きとした表情でペットへの思いを語り、寡黙な夫も会話に加わった。しかし、準備を進めている途中で病状の悪化により面会は実現できず、入院19日目に永眠した。

IV. 考 察

症例を振り返り、「患者」「家族」「医療者」にとってのペット面会の意義を考察する。

1. 患者にとってのペット面会の意義

予後が数日から約1週間と予測された症例1が、ペットと会うために自ら体調を整えたことは、限られた時間の中でも、目標に向けて生きる力につながったのではないかと考えられた。また、症例1は難渋する痛みや呼吸困難がある中でも、ペットに会うと表情が明るくなり嬉しそうに話しかける様子があった。アニマルセラピーには、心理的利点として、リラックスやくつろぎ作用、感情表出に効果があると考えられている³⁾。ペットとの面会が症例1の心理面に良い影響をもたらし、苦痛緩和につながったと考えられた。

症例2は、病状の悪化を自覚し、これ以上の自宅療養は難しいと考え自分の意志で入院していた。しかし入院は、抛り所の一つだったペットとの生活を諦めることを意味していた。症例2にとってペット面会の提案は、諦めていたペットとの触れ合いという希望につながったと考えられた。面会は実現しなかったが、症例2の希望を支えたいという医療者の思いが症例2に伝わり、ペットを話題に医療者との関係性が深まったと考えられた。

2. 家族にとってのペット面会の意義

症例1の家族は、患者の病状が悪化していく状況で、自分たちができることを考え、ペットに会わせたいという気持ちを語った。病状の進行を止

めることはできないが、医療者が家族の気持ちに配慮し、ペット面会に協力したことは、家族にとってのなぐさめと医療者への信頼関係につながったと考えられた。病院であっても、インコを中心に家族全員で穏やかな時間を過ごせたことは、喜びや癒やしにつながったと思われた。また、患者の死後に、家族がペットと触れ合う写真を見て、「厳しい状態だったけど、会わせることができて良かった」と語ったことは、残された家族へのグリーフケアにもなりうると考えられた。

3. 医療者にとってのペット面会の意義

アニマルセラピーには、社会的利点として、言語活性化作用や人間関係を結ぶ効果があるとも考えられている³⁾。ペットの話題から会話が促進され、患者の価値観を知る一助となった。患者対医療者の関係としてだけでなく、人間対人間として関係性の構築につながったと考えられた。また、ペットと面会で喜ぶ患者・家族の笑顔に、同席した看護師も自然に笑顔になったことから、ペットの持つリラックス作用が、患者・家族だけでなく、医療者の心理面にも影響し、癒やしになったと考えられた。さらに、患者と家族の希望を叶えることができたことは、医療者の達成感にもつながったと思われた。

4. ペット面会の実現に向けた課題

ペット面会を実施するためには、衛生面に配慮が必要となる。先行研究では、病室までの移動は必ず職員が付き添うなど詳細な条件を文書化し、ペット面会を希望する家族には書面にて説明し同意の署名をもらうことで、トラブルなくペット面会が継続できているという報告がある²⁾。当院にはペット面会についての具体的なルールはなく、面会を希望した患者の病状に合わせて、主治医とPCT、病棟スタッフで実現可能な方法を検討した。今後も当院で最期を迎える患者の中に、ペットとの面会を望むケースも考えられ、具体的なルー

ルを作っていく必要があると思われた。計画中に病状が悪化し、面会が実現できなかった症例もあり、タイミングを逃さずペットと触れ合う時間が作れるような対応が重要と考えられた。

V. 結 語

ペットを大切な家族の一員と考える終末期患者・家族に対して、ペット面会の実現に向けて取り組んだ。ペット面会は終末期患者にとって希望を叶えるケアとなりうるが、一般病棟では免疫機能が低下した患者も治療を受けている現状がある。衛生面にも充分配慮した、より具体的で実践的なルールを作っていく必要があるとともに、医療スタッフの理解と協力が重要と思われた。

文 献

- 1) 伊藤浩明他：一般病院の緩和ケア病棟でアニマルセラピー（動物介在療法）を行うために－アニマルセラピー開催のための実施マニュアル作成－. Palliative Care Research 10(1) : 909－912, 2015
- 2) 岡田雅邦他：わが国の緩和ケア病棟におけるペット面会やセラピードッグ受け入れへの考え方. Palliative Care Research 7(1) : 136－141, 2012
- 3) 横山章光：アニマル・セラピー. 緩和医療学 5(2) : 103, 2003

第40回日本死の臨床研究会年次大会

（2016年10月 8－9 日）で発表したものを論文にした。

当院の肺動静脈 3 DCT の検討

鶴岡市立荘内病院 放射線画像センター

高橋 圭史 眞嶋 義彦 佐藤 克之 落合 一美

同 呼吸器外科

正岡 俊明

要 約

当院では呼吸器外科での胸腔鏡手術術前、特に肺癌に対する胸腔鏡下肺葉切除術や区域切除術術前に肺動静脈 3 DCT 画像を作成している。肺血管は脆く出血しやすかつ variation が多彩であり、胸腔鏡手術を安全に遂行するためには術前に血管の走行を三次元的に正確に把握しておく必要があるからである。

肺動静脈 3 DCT 作成には、造影 CT 画像において肺動脈 (PA) と肺静脈 (PV) にある程度の CT 値差がないとワークステーション上での PA/PV の判別・分離が困難なため 3 DCT 画像作成が非常に煩雑となる。しかし、肺循環は非常に短時間に肺動脈から肺血管床を通して肺静脈に移行するため、PA/PV 間で造影剤濃度差をつけて撮影するのは容易ではない。様々な撮影方法が考案されており、当院では 2011 年以降は Test Injection 法を用いた 2 相撮影を行っていた。2015 年に 320 列 ADCT が導入されてから、2016 年以降は 1 相撮影法に変更し、2016 年 4 月からは中森ら¹⁾による造影剤到達時間推定法 (以下 ETA 法; Estimated Time of Arrival Method) を用いた 1 相撮影法を行うに至っている。この方法は、濃度の異なる 2 段階の造影剤注入を行い 1 回の息止めで 1 相撮影を行う方法である。撮影時相、造影剤や希釈用の生理食塩水、後押しの生理食塩水注入量は Test Injection を行い、時間-濃度曲線 (以下 TDC; Time Density Curve) より算出する。この方法により、安定して PA/PV に CT 値差をつけることが可能で 3 DCT 画像作成が容易になると期待できる。今回、ETA 法による新プロトコルの有用性について、1 相法による旧プロトコルと比較検討し考察した。

Key word : 胸腔鏡下肺切除術、肺動静脈 3DCT、ETA 法 (Estimated Time of Arrival method)

I. はじめに

I-1 概要

当院では呼吸器外科領域で胸腔鏡手術が積極的に行われている。胸腔鏡手術は開胸手術に比して、創痛が少なく術後の呼吸機能が温存されるなどの

利点がある。一方、肺血管は脆く出血しやすかつ variation が多彩であり、安全に胸腔鏡手術を行うためには術前に肺血管の走行を三次元的に把握しておくことが重要であり、術前に精細な肺動静脈 3 DCT 作成が要求される。当院で最近行っている新プロトコル、すなわち中森ら¹⁾による、造影剤到達時間推定法 (ETA 法; Estimated

Examination of Pulmonary Artery/Vein Separation 3DCT in our hospital.
Keishi TAKAHASHI, Yoshihiko MASHIMA, Katsuyuki SATOU, Kazumi OCHIAI,
Toshiaki MASAOKA

Time of Arrival Method) を用いた 1 相撮影法の有用性について、旧プロトコルによる撮影法との比較から検討し考察した。

I - 2 撮影法

旧プロトコル

造影剤の Test Injection を行い、肺動静脈本幹と肺静脈（左心房）が同一断面上で見えるスライス位置に関心領域（以下ROI;Region of Interest）を設定してTDCを得る。このTDCからPA/PVともに造影され、かつ、ある程度の濃度差がある時相を得て、本Scanではこの時相で1相撮影を行った。（図1）Flow Rate 4.0ml/sec、造影剤量は30ml、後押し生食は40mlで、Test Injection と本scanの造影剤注入量は同じ条件で行った。（図2）

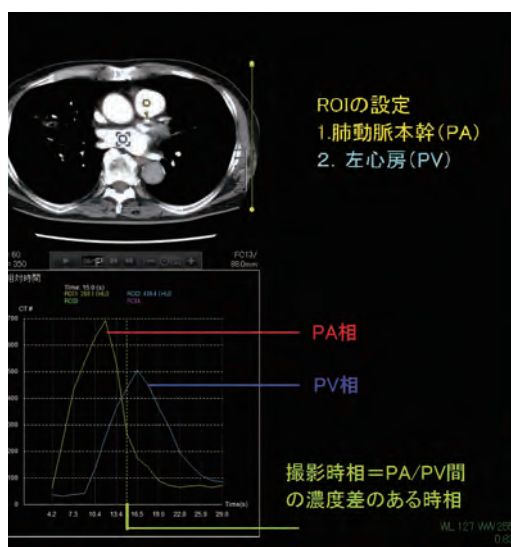


図1 旧プロトコルのTDC

上段：ROIの設定 下段:TDCと撮影時相

この旧プロトコルは、機器更新に伴い、分離撮影法から1相撮影法へ変更することとなったため、もともと行っていた2相撮影法のプロトコル²⁾を、TDCから濃度差のあるような時相を狙い、1相撮影に応用したものであった。そこで、1相撮影法に適すると思われる新プロトコルを導入した³⁾。

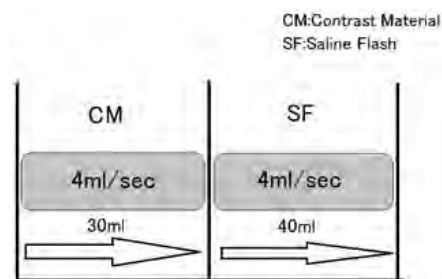


図2 旧プロトコルにおけるInjection Time

新プロトコル

はじめにTest Injection法を行い、TDCを作成する。Test Injection法は、Flow rate 5 ml/sec、造影剤10ml、後押しの生理食塩水を20mlで行う。撮影部位は、旧プロトコルと同様に、肺動静脈本幹と肺静脈（左心房）が同一断面上で見えるスライス位置にし、スキャン間隔は1.0sとした。ルート内は連続して検査をするため、生理食塩水で満たしておく。

Test Injection法で得られたTDCから、PA立ち上がり時間（A）、PV立ち上がり時間（B）、PVピーク時間（C）を検出する。（図3）本scanでは、これらの時相をもとに、混合注入造影剤（造影剤：生理食塩水＝5：5の割合）→造影剤の

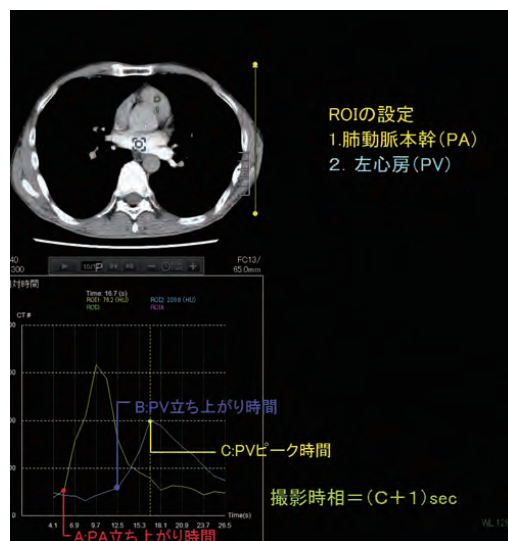


図3 新プロトコルの撮影時相とTDC

上段：ROIの設定 下段:TDCと撮影時相

み→後押し生理食塩水の順に注入する。(図4)
撮影時相は中森ら¹⁾はC+2秒としているが、当院ではスキャン時間の違いを考慮し、C+1秒とした。

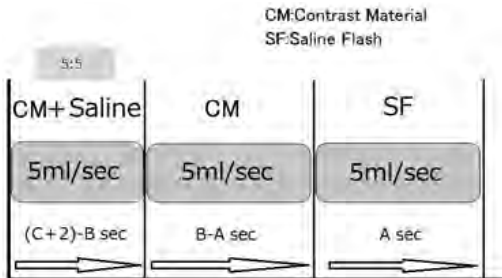


図4 新プロトコルにおけるInjection Time

ワークステーション上においてPA/PVの分離をするには、CT値差を200HU以上つけて撮影することができれば3D作成が容易になるとされている⁴⁾。(図5)この方法により、少ない造影剤で安定してPA/PVがともに造影され、なおかつ濃度差がついたCT画像が得られ、ワークステーション上でのPA/PVの分離と3DCT画像作成が容易になると期待できる。

撮影条件は、管電圧100kv、管電流はAECを用い、スライス厚0.5mm、検出器列100列のPF 1.388、回転時間0.35sec/rot、スキャン時間は、約2.0秒に設定した。

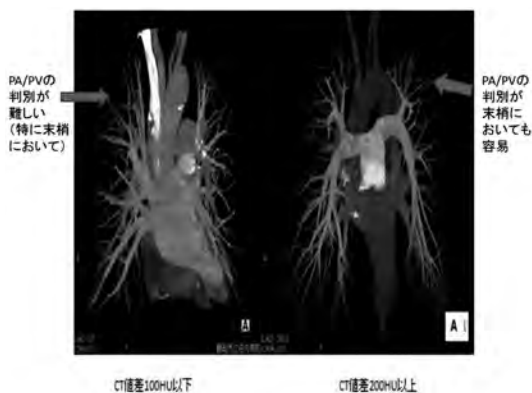


図5 CT値によるPA/PVの見え方

I-3 使用機器

CT装置は、東芝 Aquilion One GS Ver 7を

使用した。Injectorは、根本杏林堂 Dual Shot GX7、ワークステーションは、ザイオソフト Zio Station2を使用した。

II. 方 法

新プロトコルは、2016年4月から2017年2月までの43件を対象とし、旧プロコルは変更前から遡って10件を対象とした。

ワークステーション上で患側の肺動静脈中枢部と末梢部のCT値を評価した。(図6)

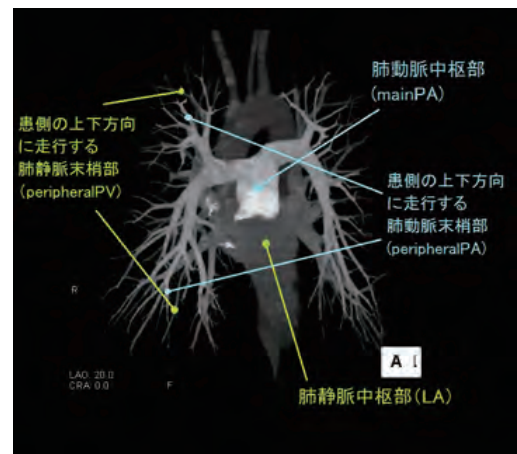


図6 PA/PVのCT値の測定箇所

III. 結 果

肺動脈中枢部(mainPA)と肺静脈中枢部(LA)の旧プロトコルにおけるCT値の平均値は 287.158 ± 106.656 と、 304.451 ± 56.299 で、CT値差の平均は 121.209 ± 69.676 であったが、新プロトコルではCT値の平均は 569.701 ± 137.110 と 327.495 ± 66.190 で、CT値差の平均は 254.871 ± 119.035 であり、新プロトコルで有意にCT値差が大きかった。 $(P < 0.01)$ (図7)また、肺動脈末梢部(peripheralPA)と肺静脈末梢部(peripheralPV)の旧プロトコルにおけるCT値の平均は 300.869 ± 118.533 と 347.967 ± 40.238 で、CT値差の平均は 115.953 ± 80.185 であったが、新プロトコルではCT値の平

均は 514.393 ± 118.134 と 334.913 ± 103.114 でCT値差の平均は 196.752 ± 104.133 であり、やはり新プロトコルで有意にCT値差が大きかった。
($P < 0.05$) (図8)

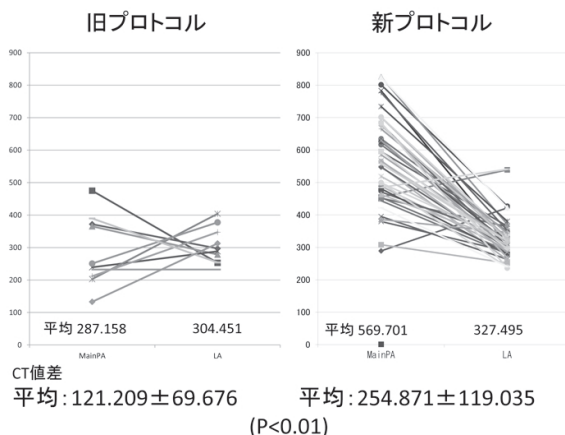


図7 mPAとLAのCT値差の比較

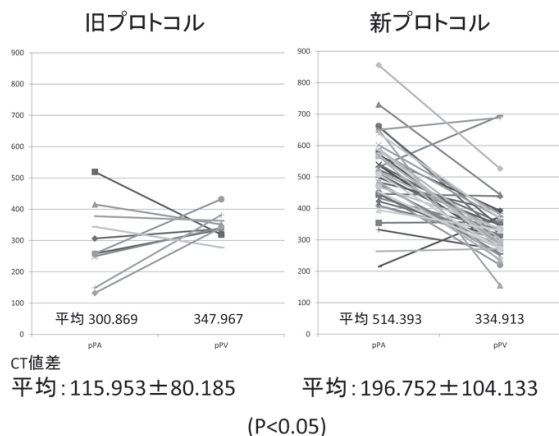


図8 pPAとpPVのCT値差の比較

当院ではPA/PVのCT値差の目標を200HU以上とし⁴⁾、その割合も算出した。肺動脈の旧プロトコルではCT値差200HU以上あった割合は中枢部、末梢部含め、旧プロトコルでは20%、新プロトコルでは65.12%であった。肺静脈CT値差200HU以上の割合が旧プロトコルでは20%、CT値差200HU以上の割合が新プロトコルでは中枢部、末梢部含め、51.16%となった。PA/PVともに旧プロトコルに比べ新プロトコルで200HU以上の

CT値差がつく症例の割合が増えた結果となった。
(図9)

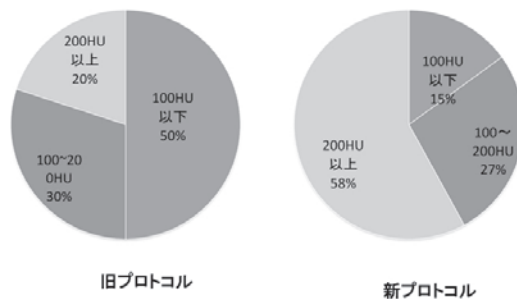


図9 中枢部と末梢部を含めたPA/PVのCT値差の割合

また、ワークステーション上ではWL (Window Level) を頻繁に変え、3 DCTを作成している。その時に同一血管の造影濃度の均一性が保たれていると、末梢血管の抽出漏れの防止につながる。そこで中枢部と末梢部で均一に造影されているかの評価も行い、mPAとpPAのCT値を比較した(図10)。mPAとpPAのCT値差は、旧プロトコルで 48.799 ± 40.508 、新プロトコルで 82.742 ± 61.835 と新プロトコルでCT値差が有意に大きかった。 $(P < 0.05)$ LAとpPAのCT値差は、旧プロトコルで 56.100 ± 30.997 、新プロトコルで 44.199 ± 39.488 と新プロトコルでCT値差が小さかったが、両群間に有意差はなかった。 $(P = 0.378)$

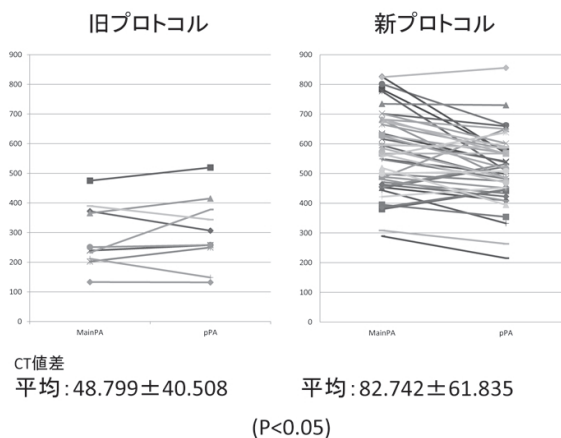


図10 mPAとpPAのCT値差の比較

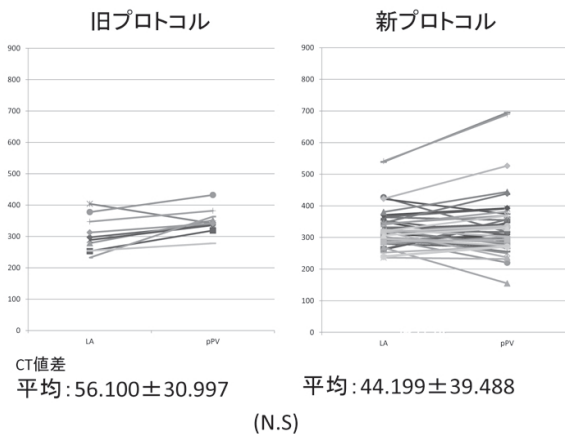


図11 LAとpPVのCT値差の比較

IV. 考 察

今回、旧プロトコルと比べたときの新プロトコルの有用性について示した。測定結果から、新プロトコルは旧プロトコルに比べ、mPAとLA、pPAとpPVのCT値差が200HU以上の症例が大幅に増え、CT値差100HU以下の症例が減る結果となった。ワークステーション上で隣接する血管がCT値差100HU以下の場合、識別が難しく、判断に苦慮してしまう。一方でCT値差が200HU以上あれば、WLを変えたただけである程度までの血管を抽出することができる。したがって新プロトコルでは、PA/PVの血管識別が容易になり、ワークステーション上での3D画像作成時間の短縮でき、有用性が期待できる。

PA/PVの中枢部と末梢部のCT値差の比較ではPAにおいて新プロトコルでは同一血管の造影濃度の均一性が有意に大きくなる結果となった。これはFlow rateを4.0ml/secから5.0ml/secに増加させたことが原因と考えられる。Flow rateを増加させた場合ピーク時間は早くなり、かつピーク時のCT値は高くなる³⁾。またTDC作成時、ROIをmPAに設定しているため本Scanの撮影時相では、pPAに十分に造影剤が届かず、mPA

のほうがCT値が高くなると言われている¹⁾。これは旧プロトコルにも当てはめることができ、実際の結果でも新旧プロトコルともにmPAがpPAに比べCT値が高い症例が多かった。これらのことから、新プロトコルのCT値が増加したため、PAでのTDCの傾きが旧プロトコルに比べ鋭角になり、mPAとpPAのCT値差が旧プロトコルに比べ新プロトコルでは有意に大きくなったと考えられる。一方で、PVに関しては、PAと比べるとTDCの傾きが鈍角になっており、末梢血管を経由する血流動態であることから、PAほどFlow rateの影響は受けなかったのではないかと考えられる。

Test Injection法を使用したことにより、造影剤使用量は、旧プロトコルでは、1回の撮影に約60ml使用していたが、新プロトコルでは、約40ml程度まで減らすことができた。これによって患者への負担も減らせた。

右腋窩術後の患者や、心拍出量が著しく低下した患者など血流動態の異常により、TDCが得られず、Test Injection法に不適な症例が数件見受けられた。

新プロトコルは数秒の肺循環を捉えるためのものであり、撮影時相が遅いと異なる造影剤が一方の血管へ流れてしまいCT値差のない画像になってしまう。患者情報など事前の準備も必要な検査である。それらのような特別な場合を除くと、かなり安定して撮影することができるプロトコルだという事が分かった。

V. 結 語

混合注入による肺動静脈1相撮影法に変更したことによって、PA/PVの血管識別がしやすく、3D作成が容易になる症例が格段に増えた。また、ワークフローの改善にも寄与しており、新プロトコルの有用性が示せた結果となった。

VI. 参考文献

- 1) 中森克敏, 永澤直樹, 他: 肺切除術前 3 D-CTにおける新しい肺動静脈 1 相撮影である到達時間推定法の考案. 日本放射線技術学会雑誌 70 (11): 1258-1264, 2014
 - 2) 八柳英治: 肺切除手術支援を目的とした術前 3 D-CT 撮影法の工夫. 胸部外科 64(7): 532-536, 2011
 - 3) 眞嶋義彦, 佐藤克之, 石塚良二, 伊藤与一, 正岡俊明: 当院における胸腔鏡下肺切除術前の肺動静脈 3 DCTA-64列CTにおける肺動静脈の分離撮影の工夫-. 鶴岡市立荘内病院医学雑誌 23: 79-84, 2012
 - 4) 鈴木 潤, 大泉弘幸, 加藤博久, 他: 肺区域切除における術前CTアンギオグラフィー. 日呼外会誌 26(6): 586-590, 2012
 - 5) 栗井和男, 伊達秀二, 診断能の高い造影CT画像を得るために. 日獨医報 56(1): 13-32, 2011
- 第53回山形県放射線技師学術大会 (2017年 5 月20 日) の研究発表を論文にしたものである。