厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

高齢者　周術期呼吸管理－感染対策ならびにEBMに基づくガイドライン－

分担研究者　真弓俊彦　名古屋大学医学部附属病院　講師

研究要旨

高齢者の術後合併症では呼吸器合併症が最も多く、特に、肺炎や呼吸不全が他の臓器不全の誘因となることも多い。また、人工呼吸患者では腸内細菌叢が変化し、これらが肺炎の起因菌になることが多い。そこで、高齢者における周術期管理を感染対策を中心に検討した。*Bifidobaceterium* や *Lactobacillous*（BL）の投与による腸内細菌叢の modification による効果を、人工呼吸管理を行う患者の胃液ならびに便の培養、合併症、予後から検討を行う計画を立案した。一方、消化器外科術後患者では術後からの BL の投与によって術後の糞便中の *Psuedomonas* や *Candia* の増加を有意に抑制した。

また、Evidence に基づく高齢者の周術期呼吸管理に関するガイドラインの作成のために、システマティクな文献検索を行った。

A.　研究目的

高齢者の術後合併症では呼吸器合併症が最も多く、特に、肺炎や呼吸不全が他の臓器不全の誘因となることも多い。また、人工呼吸患者では腸内細菌叢が変化し、これらが肺炎の起因菌になることが多い。そこで、高齢者における周術期管理を感染対策を中心に検討する。

また、システマチックな文献的検討により Evidence に基づく高齢者の周術期呼吸管理に関するガイドラインの作成を目指す。

B.　対象ならびに方法

「臨床研究」

人工呼吸管理を行う患者の胃液ならびに便の培養を行う。また、*Bifidobaceterium* や *Lactobacillous*（BL）の投与による腸内細菌叢の modification がその後の呼吸器合併症や予後に変化をもたらすかを検討する。

ICU 入室患者で気管挿管が 3 日間以上にわたると思われる患者を対象とする。

患者または家族の同意を書面にて得た後に、患者を 2 群に乱数表によって無作為化し、BL 投与群と、非投与群に分ける。ICU 入室後、3 日以内に投与を開始する。

投与群：エントリー後、可及的早急に BL 顆粒 3 包／日（体重 10-20kg は 2 包／日、10kg 以下は 1 包/日）、グルタミン 15g/日（体重 30kg 以下は 0.5g/kg/日）、オリゴ糖（12ml/日）（体重 10-20kg は 6ml／日、10kg 以下は 3ml/日）を各々分 3 で経鼻胃管から投与する。

非投与群：上記の投与を行わない。

評価：

エントリー時：既往歴、原疾患、APACHEII(入室後 24 時間、およびエントリー時)、 Goris MOF score(入室時、およびエントリー時)、SOFA score(入室時、およびエントリー時)、

血中 Diamine oxidase(DAO)、lactulose/manitol test、気管内採痰の細菌培養を行う、胃液の細菌培養（中検、ヤクルトに提出し、胃液内の菌の種類、菌量を測定)、胃液の pH（胃酸分泌抑制剤を投与中の場合、次回の投与直前）

primary outcome：合併症発生率、Goris MOF score（エントリー後最高値、エントリー2 週間後)、SOFA score （エントリー後最高値、エントリー2 週間後)、不全臓器数。

secondary outcome：

① エントリー後 60 日までの生存率、生存退院率、エントリー後の ICU 入室期間、エントリー後の入院期間、

② 入院中の観察：敗血症発生率(SIRS のクライテリアを満たすもの)、血液培養陽性数、挿管期間、肺炎、acute lung injury score、その他の合併症。

③ エントリー後 3 日後、7 日後、ICU 入室中の場合は 14 日後
気管内採痰、胃液の細菌培養。胃液の pH。

④ エントリー後 3 日目、7 日目、14 日目(7、14 日後も ICU 入室中の場合)を中心として：便の細菌培養ならびに有機酸の測定。

⑤ エントリー後 7 日目：
血中 Diamine oxidase(DAO)、(7 日後も ICU 入室中の場合)lactulose/manitol test。

なお、3 日後の細菌、有機酸検査は、最初の各群 10 例程を比較検討し、差が認められないと予測される場合には中止とする。

対象症例数：細菌叢の変化の評価には各群最低 20 例、primary endpoint のためには各群 50 例程必要。

（倫理面への配慮）

研究に際しては研究計画書を倫理委員会に提出し承認を得ること、さらに患者もしくは代諾者に書面による同意を得ることとしている。

C. 研究結果

今回はまだ登録症例がなかった。プロトコールの簡略化を検討する。

器官調節外科（第一外科）との共同研究

肝切除術後早期から乳酸菌、ビフィズス菌、オリゴ糖を投与することによって術後の合併症を軽減させる傾向があり、また、術後の糞便中の *Psuedomonas* や *Candida* の増加を有意に抑制した。投与した乳酸菌、ビフィズス菌以上に、腸内でのビフィズス菌が増加しており、オリゴ糖投与の効果も認められた。

「周術期呼吸器合併症に対するガイドラインの作成」

周術期呼吸器合併症に対するガイドラインの作成のために文献検索を行った。

MEDLINE では

1. 「perioperative」 or 「preoperative」 or 「intraoperative」 or 「postoperative」で得られた英語または日本語文献。
2. 「respirato*」or「pneumonia」or 「atelectas*」 or 「complication」 or 「pulmonar*」 or 「Pulmonary complication」 or 「Complication」で得られた文献。
3. 1 と 2 を掛け合わせた文献。
4. さらに limit で高齢者「Age(80-)」に限定。

医学中央雑誌では

1. 「周術期」 or 「術前」 or 「術中」 or 「術後」で得られた英語または日本語文献。
2. 「呼吸器合併症」 or 「合併症」で得られた文献。
3. 1 and 2 を掛け合わせた文献。
4. さらに「高齢者」「老齢者」に限定。

MEDLINE では

検索用語	文献数
1. Perioperative	24164
2. Preoperative	91047
3. Intraoperative	54840
4. Postoperative	323711
5. 上記全て（or）	412878
6. 上記の英語または日本語文献	301812
7. respirato*	238543
8. pneumonia	61044
9. atelectas*	5455
10. pulmonar*	294980
11. complication	79994
12. Pulmonary complication	5855
13. 上記 7-12 全て(or)	586769
14. 6 and 13	43569
15. Age(65-)	15331
16. Age(80-)	4035

医学中央雑誌では

検索用語	文献数
1. 周術期	2992
2. 術前	21974
3. 術中	12769
4. 術後	73205
5. 上記全て（or）	94466
6. 呼吸	46697
7. 肺炎	10333
8. 無気肺	543
9. 肺塞栓	3575
10.呼吸器合併症	223
11.合併症	114188
12.上記 6-11 全て(or)	162258
13. 5 and 12	30460
14. 日本語、英語文献、人	30460
15. 65 歳以上	5593
16. 会議録除く	3033

今後これらの文献をさらに詳細に検討し、高齢者における周術期呼吸管理についてのガイドラインの策定を行う方針である。

D. 考察

今回の人工呼吸器装着患者に対する研究では登録症例がなく、プロトコールの簡略化を検討することとした。また、消化器外科患者に対する効果については今後も継続して行うこととした。一方、ガイドライン策定に対する文献検索では非常に多数の文献が検出されたため、検索をさらに絞り込むか、具体的課題に対するガイドラインとして内容を絞り込む方針とすることとした。

E. 結論

術後の *Bifidobaceterium* や *Lactobacillous*（BL）の投与によって術後の腸内細菌叢での Psuedomonas や Candida の増殖を抑制できることが示された。また、この modification によって合併症を軽減する可能性が示唆された。また、周術期の呼吸器合併症に関するガイドラインの策定作業を開始した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 真弓俊彦:急性膵炎診断治療の Evidence based Medicine. 胆と膵：23(10):801-805, 2002
2) Toshihiko Mayumi, Hideki Ura, Shinjyu Arata, et al.: Evidence-based clinical practice guidelines for acute pancreatitis: proposals. Journal of HBP Surgery 9:413-422, 2002.

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

高齢者整形外科手術後肺塞栓症予防に関する臨床研究

分担研究者　瀬川郁夫　岩手医科大学　第二内科講師

研究要旨

本研究は高齢者の整形外科手術後に発症する肺血栓塞栓症の予防法に関する臨床研究である。整形外科領域の手術後に発症する急性肺塞栓症が問題とされ、その周術期の予防対策が重要とされている。本邦での整形外科手術後の深部静脈血栓症および肺塞栓症の発症頻度は未だ不明であり、アスピリンによるその発症への予防効果を検討した研究はない。低用量アスピリン投与群とプラセボ投与群に無作為割付けを行い、整形外科手術後の深部静脈血栓症と無症候性および顕性肺塞栓症の発症頻度を調査し、さらに、低用量アスピリンがその発症の予防に有効か否かを明らかにする。整形外科手術対象者の90%は65歳以上の高齢者と予想される。この結果を基に、国内でのさらに多数例を対象とする多施設共同研究を展開できれば、本邦での整形外科手術後に発症する深部静脈血栓症および肺塞栓症の実態を明らかにでき、その発症への予防対策としての低用量アスピリンの有用性を解明できると考えられる。

A. 研究目的

1. 日本人高齢者での整形外科手術後の肺塞栓症の発生頻度を明らかにする。
2. 低容量アスピリンによる肺塞栓症発症への予防効果を明らかにする。

B. 研究方法

1. 対象：

65 歳以上の待機的整形外科手術（脊椎手術、骨盤周囲手術、膝関節手術）患者

除外：3ヶ月以内の心・脳血管障害、4週間以内の出血性疾患、肺塞栓症の既往、出血性素因、アスピリン過敏症の既往、重篤な呼吸器疾患

2. 方法：

① インフォームドコンセントを得た後に、以下の検査を手術前と手術後に行う。手術後は肺塞栓症の好発時期である術後 7 日から 14 日に行う。

a. 血液検査（血液一般検査、血液凝固検査）

b. 胸部単純レントゲン写真（正面像）

c. 心電図検査

d. 動脈血ガス分析

e. 肺血流シンチグラム

f. 下肢 CT 静脈造影（術後のみ）

g. 臨床症状と身体所見

肺血流シンチグラムは 2 名の放射線専門医がブラインドで読影し、異常所見の有無を判定する。

② 症例登録直後に、低容量アスピリン（バイアスピリン 100mg/日）投与群と非投与群にコンピューター乱数表により無作為割付する。

投与は手術前実から開始し、35 日間またはイベント発症時まで続ける。

③ エンドポイントは肺塞栓症（無症候性および顕性）と下肢静脈血栓症の発症とする。

（倫理面への配慮）

本研究は、岩手医科大学医学部倫理委員会の承認を得ており、患者への説明文書および同意文書は同委員会で承認されたものを用いた。また、下肢静脈造影と肺血流シンチグラムに異常所見を認めた症例はアメリカ心臓協会(AHA)のガイドラインに沿った治療を行い、患者の不利益にならないように配慮した。症例の登録およびデータの収集はセキュリティーの高いインターネット上で行い、限定された ID とパスワードを有する者のみアクセスできるようになっている。

C. 研究結果

症例の登録を開始した。インターネット上での症例登録方法に問題はなかった。46 例が登録されアスピリン投与群 23 例と非投与群 23 例に無作為に割り付けられた。アスピリン非投与群で下肢深部静脈血栓症が 4 例(20%)に、無症候性肺塞栓症が 2 例(10%)に認められた。下肢深部静脈血栓症と肺塞栓症を発症した患者の臨床背景では、肥満度、糖尿病合併の有無、術前の胸部レントゲン写真および血液一般検査には異常を認めなかった。発症者の一部で術前に血液凝固能の亢進傾向が認められたが、非発症者と比較して有意な差異はなかった。アスピリン投与によると思われる有害事象は 1 件も見られなかった。

D. 考察

セキュリティーの高いインターネットを用いた臨床介入試験は簡便、迅速かつ低コストであると考えられた。欧米人に比較して日本人は、下肢深部静脈血栓症や肺塞栓症の発症は低率と考えられていたが、症状がないために今まで診断されていなかった可能性がある。藤田らは静脈造影法を用いて、股関節または膝関節置換術患者を検討し、深部静脈血栓症の発生率は股関節置換術後 28.4%、膝関節置換術後 43.5%と高率であったと報告しているが、肺塞栓の発症率は不明であった。本研究では、手術前後に肺血流シンチグラムを行うことにより、診断精度が飛躍的に向上したと考えられた。本研究により日本人でも、高齢者の整形外科手術後に、無症候性の下肢深部静脈血栓症とそれに関連した肺塞栓症が発症していることが明らかとなった。肺塞栓症は症状が出現すると、致死的になることが多く、無症候の肺塞栓を早期に診断し、顕性の肺塞栓症を予防することが重要である。今回の検討で、発症には血液凝固能の亢進が関与していることが推測された。また、整形外科手術患者では、手術前からアスピリン投与を投与することにより、下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症を予防できる可能性が示唆された。アスピリン投与による副作用は全く発現せず、アスピリン投与は安全で安価な予防法と考えられた。今後、症例数を増やし、さらに検討する必要がある。

E. 結論

高齢日本人の整形外科手術後には、無症状ではあるが高率に下肢深部葉脈血栓症と肺塞栓症が発症している。手術前からのアスピリン投与により発症を予防できる可能性がある。

なし

F. 健康危険情報

心配された出血性合併症は1例も発症せず、下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症による死亡その他の事件は 1 件も発生していない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 瀬川郁夫、PCPS を必要とした劇症型心筋炎－慢性期にリンパ球浸潤を認めた1例、劇症型心筋炎の臨床（和泉徹　編集）、医学書院、東京、112-116、2002
2) 上嶋健治、瀬川郁夫、専門病院から働きかける医療連携の試み＝病から診へのアプ　ローチ、日本医事新報、4066、69-72、2002
3) 瀬川郁夫、禁煙は 2 次予防に有効か？ Current　Therapy、20、83-85、2002
4) 章　天喬、瀬川郁夫、セカンドハーモニック・イメージングによる超音波心筋組織　診断法を用いた 2 型糖尿病患者の心筋障害の検討、岩手医誌、54、225-232、2002
5) 松井宏樹、瀬川郁夫: 心室頻拍と左室内血栓および右室異形成を合併した心筋症－　拡張型心筋症か不整脈源性右室心筋症か、心臓、12、963-967、2002

2. 学会発表

1) 瀬川郁夫、繰り返し入院する心不全にどう対処したか、第 50 回日本心臓病学会学術　集会、2002 年 9 月 10 日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書
カテーテル検査・手術後の下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症予防法の策定

分担研究者　錦見尚道　名古屋大学医学部　脈管外科

研究要旨

術前に血清 D-dimer を測定することで、高齢者に多く見られる無症候性深部静脈血栓症、左心房内血栓症、大動脈瘤を検出し、その対策を採ることにより手術の安全性を向上させ、術後の合併症を減じることを目的とした。そこで、附属病院全体の入院患者を対象にしたカテーテル検査・手術の安全性の向上および術後合併症の予防に関する研究を行い、その結果に基づき高齢者に特徴的なプロフィールを描く事とした。その一歩として、本年は、附属病院全体から患者データを得るシステムの構築を行う事とした。

危険因子を治療要因と身体要因に分け、入院時に評価することとした。要因の合計が一定値をこえた場合には、凝血学的検査を追加施行し、凝固制御因子欠乏症や抗リン脂質抗体症候群等のスクリーニング、更には術前からの存在が否定できない無症候性深部静脈血栓症、左心房内血栓症、大動脈瘤を血清 D-dimer 値を測定することによりスクリーニング検査とした。このプロトコールを附属病院全体に徹底させるために、術後深部静脈血栓症・肺塞栓症予防シンポジウムを開催し、その結果を踏まえて、後深部静脈血栓症・肺塞栓症予防ガイドライン Ver 1.0 を作成した。附属病院医療安全管理室開催の診療科リスクマネージャ会議でプロトコールの運用説明を行い、2003 年 3 月 3 日より、名古屋大学医学部附属病院に手術あるいは血管内操作を伴う処置のために入院する全患者を対象とした調査を開始した。

A. 研究目的

術前に血清 D-dimer を測定することで、高齢者に多く見られる無症候性深部静脈血栓症、左心房内血栓症、大動脈瘤を検出し、その対策を採ることにより手術の安全性を向上させ、術後の合併症を減じることを目的とした。しかし、エコノミークラス症候群の名称で深部静脈血栓症・肺塞栓症がマスコミを通じて広く知られるようになったため、術後合併症としての下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症の認識が広まり、高齢者に限定しないでその対策を行う機運が高まった。名古屋大学医学部附属病院でも医療安全管理の視点から、附属病院として術後肢深部静脈血栓症および肺塞栓症予防法の策定を要するとの認識を持ち、その対策を講じることが求められた。そこで、附属病院全体の入院患者を対象にしたカテーテル検査・手術の安全性の向上および術後合併症の予防に関する研究を行い、その結果に基づき高齢者に特徴的なプロフィールを描く事とした。その一歩として、本年は、附属病院全体から患者データを得るシステムの構築を行う事とした。

B. 研究方法

術後深部静脈血栓症・肺塞栓症の発生には、

手術あるいは処置手技に深く係わる要因と、個々の患者の身体的要因が関連する。そのため、治療要因と身体要因に危険因子を分け、入院時に評価することとした。要因の合計が一定値をこえた場合には、凝血学的検査を追加施行し、患者の身体要因で一般には見過ごされることの多い凝固制御因子欠乏症（Protein C, Protein S, AT III）と抗リン脂質抗体症候群等のスクリーニング、更には術前からの存在が否定できない無症候性深部静脈血栓症、左心房内血栓症、大動脈瘤を血清D-dimer値を測定することによりスクリーニング検査とした。これらの特殊血液検査で異常があった場合には、下肢超音波カラードップラエコー法による深部静脈血栓症の検出、空気容積脈波法を用いた下肢静脈還流障害の検出、経胸壁的心エコー法による左房内血栓の有無、単純CTによる胸部・腹部大動脈瘤の精査を行うプロトコールを作成した（表1）。

上記の検査結果を点数化し、術後深部静脈血栓症・肺塞栓症の発生可能性を評価した。発生可能性が低いと考えられた群は、脱水をさけ早期離床のみで、発生可能性が比較的低いと考えられる群は、段階的圧迫弾力ストッキングの装着を、発生可能性の高い群は、上記に加え間歇的空気圧迫デバイスの使用、最も発生可能性の高い群には、患者の身体条件や治療後の状態が許せば低分子ヘパリンの持続点滴あるいは1日2回の皮下注を行うこととした（表2）。

このプロトコールを附属病院全体に徹底させるために、2002年12月24日に術後深部静脈血栓症・肺塞栓症予防シンポジウムを開催し、学内外から160名以上の参加者を得た。この結果を踏まえて、後深部静脈血栓症・肺塞栓症予防ガイドラインVer 1.0を作成した。2003年2月21日は、附属病院医療安全管理室開催の診療科リスクマネージャ会議でプロトコールの運用説明を行い（資料1）、2003年3月3日より、名古屋大学医学部附属病院に手術あるいは血管内操作を伴う処置のために入院する全患者を対象とした調査を開始した。

（倫理面への配慮）

本研究では、患者の術前検査としてルーチンに行われる採血検査に付随して検体採取を行い、またその後施行される検査は全て保険適応もある無侵襲的診断法のみを採用している。最も発生可能性の高い群に使用する予定の低分子ヘパリンは、日本の医療保険制度上予防投与は認められないため、保険適応外になるが、2003年3月17日に開催された名古屋大学臨床受託研究審査委員会にプロトコールを提出し、承認待ちである。（資料2参照）

C. 研究結果

名古屋大学附属病院では年間5,000件以上の手術、2,000件近くの血管内手技が行われている。調査が開始されて未だ2週間ほどであるが、既に100以上の調査票が送られてきており、月次で解析を開始する予定である。

E. 結論

附属病院全体の入院患者を対象にしたカテーテル検査と手術の安全性の向上および術後合併症の予防に関する研究を行い、その結果に基づき高齢者に特徴的なプロフィー

ルを描くため、附属病院全体から該当する患者のデータを得るシステムの構築を行い、運用を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsushita Masahiro, Nishikimi Naomichi, Sakurai Tsunehisa, Nimura Yuji: Infrarenal aortic dilatation less than 4 cm is not unusual in patients with aortoiliac occlusive disease. International Angiology 21(3): 222-227, 2002 年 8 月 Minerva Medica

2) Kobayashi Masayoshi, Matsubara Junichi, Matsushita Masahiro, Nishikimi Naomichi, Sakurai Tsunehisa, Nimura Yuji: Expression of angiogenesis and angiogenic factors in human aortic vascular disease. Journal of Surgical Research 106(2): 239-245, 2002 年 9 月 Elsevier Science

3) 錦見尚道:慢性虚血再灌流障害はありえるか Heart View 6(6): 870-872, 2002 年 6 月 メジカルレビュー社

4) 錦見尚道: Vascular clamp と内膜障害. Knack＆Pitfalls 胆道外科の要点と盲点 p223, 2002 年 10 月 文光堂

2. 学会発表

1) 第 43 回日本脈管学会総会
松下昌裕、坂野比呂志、武田秀夫、永田純一、高橋吉仁、西本和生、錦見尚道、古森公浩
大動脈腸骨動脈閉塞症における大動脈壁在血栓の血液凝固線溶マーカーに対する影響

2) 西本和生、真野修江、坂野比呂志、武田秀夫、高橋吉仁、永田純一、松下昌裕、錦見尚道、古森公浩: 血管外科手術患者に対する超音波カラードプラ法による頸動脈病変のスクリーニングの有用性. 2002.11.7~2002.11.9 東京

3) 第 22 回血管無侵襲診断法研究会
高橋吉仁、坂野比呂志、武田秀夫、金純、西本和生、真野修江、小林昌義、錦見尚道、古森公浩
オシロメトリック法による足関節血圧測定に関しての比較検討
-シングルカフ法式とダブルカフ法式の比較- 2002.11.8~2002.11.9 東京

4) 第 6 回手術手技フォーラム
Saphenous vein graft を用いた肝動脈再建術
2002.3.9 名古屋

5) 第 272 回新城医師会学術講演会
慢性動脈閉塞症と理学所見のとり方
2002.11.27 新城

6) 第 38 回東海血管外科研究会
高橋吉仁、金　純、西本和生、小林昌義、錦見尚道、古森公浩
筋線維異形成による内頸動脈瘤の 1 例
2002.12.7 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1

DVT/PE要因票

2003年2月版

治療要因

1. 60歳以上かつ予定時間1時間以上の全身麻酔手術	2点
2. 40歳以上かつ予定時間3時間以上の全身麻酔手術	2点
3. 60歳以上で気腹を用いる手術	1点
4. 術後に下肢の運動を制限する必要がある（径大腿動脈動脈造影・血管内治療を含む）	1点
5. 術後などに水分制限下の安静を必要とする	1点

治療要因計　　点（A）

身体要因

1. 過去に、深部静脈血栓症・肺塞栓症を起こした事がある	5点
2. 血縁者に、深部静脈血栓症・肺塞栓症を起こした人がいる	3点
3. 過去に、急に膝から下が腫れて痛くなった事がある	4点
4. 血縁者に、急に膝から下が腫れて痛くなった事がある人がいる	3点
5. 凝固制御因子の異常を指摘されたことがある	5点
6. 3回以上連続して流産を繰り返したことがある	3点
7. 1日の大半をベッド上ですごす	1点
8. あまり水分を取らない取らないように指示されている	1点
9. 妊娠している/ 経口避妊薬内服中である	1点
10. 1年以上ステロイドを内服している	1点

身体要因計　　点（B）

A＋B＝　　点

A＋Bが3点以上の場合には、血液凝固追加検査

	異常の場合
ア. AT III, Protein C, Protein S活性値の測定（註：肝機能や経口抗凝固薬の影響を受ける）	5点
イ. D-Dimer（高値、かつ動脈瘤・左房内血栓など動脈内血栓性疾患がない場合）	5点
ウ. 抗β2GPI抗体	5点
エ. 抗CL抗体（PT正常範囲でかつ APTTが正常値以下の低下認められた場合）	5点

註：アからエの検査は、結果が出るまでに○日間かかります。

血液凝固追加検査に異常を認めた時

下肢静脈還流検査カラードップラによる形態学的検査または静脈還流機能検査を行う

異常の場合、血管外科受診で個別対応します。

最終合計点　　点

処置予定日 20____年____月____日

記入医師名：　　記入看護師名：

DVT/PE 予防方法

2003年2月版

表 2

手術患者

		チェックリスト
5点以上	GEC+ IPC（病院備品）を継続的に使用する	□ GEC購入
	術式により可能ならばLMWH投与を勧める。	□ IPCの使用申込
	この場合、LMWH適応外使用のインフォームド・コンセントを得ておく。	◎ LMWH承諾 ◎ LMWH非承諾
	同意が得られなければLMWHは使用しない。	□ LMWH在庫確認
	LMWHの投与、持続点滴或いは皮下注で、歩行開始後3日後まで続ける。	
	IPCの使用期間は術後2日か、歩行開始まで続ける。	
	GECは退院まで装着し、退院後1ヶ月の装着を勧める。	

4点	GEC+ IPC（病院備品）	□ GEC購入
	IPCは術中から術後1日、術後2日目から歩行開始までは用手マッサージ等	□ IPCの使用申込
	GECは退院まで装着し、退院後1ヶ月の装着を勧める。	

2-3点	GECを歩行開始まで使用	□ GEC購入
	以後は、臥床時下肢挙上	

0-1点	適切な輸液、早期離床

径大腿動静脈処置患者

		チェックリスト
4点以上	GEC+ 用手マッサージ/ 足関節運動	□ GEC購入
	GECは退院まで装着し、退院後1ヶ月の装着を勧める。	

2-3点	GECを歩行開始まで使用	□ GEC購入
	以後は、臥床時下肢挙上	

0-1点	適切な輸液、早期離床

GEC：弾力ストッキング（足関節部圧迫圧20mmHg）　購入先
IPC：間欠性空気圧迫装置（AV-impulse、フロートロンなど）　使用申込先
LMWH：低分子ヘパリン75 IU/kg/day　申請先

資料1

2003年2月21日

関係者各位

名古屋大学医学部附属病院
術後後下肢静脈血栓症・肺塞栓症予防ガイドライン運用に関して

名古屋大学医学部附属病院院長　大島伸一
同・医療安全管理室室長　上田裕一

昨年12月24日に、医療安全管理室の主催で術後下肢静脈血栓症・肺塞栓症予防シンポジウムを開催したところ、160名をこえる関係者の御参加を戴き活発な討論が行われました。そこで、この機に名古屋大学附属病院としての術後下肢静脈血栓症・肺塞栓症予防ガイドラインを策定することに致しました。このような合併症を生じやすい処置を行う診療科、合併症を生じやすい患者が多い診療科を中心に、看護部を含めてメーリングリストで討論し、ガイドラインの原案を策定いたしました。

ガイドラインの詳細は運用マニュアルを参照して戴くとして、概要を述べれば、患者が入院してから受ける処置により「処置要因」の危険因子を評価の対象とします。さらに、各患者での「身体要因」を評価し、既往歴などから向血栓状態と考えられた場合には特殊凝血学的検査を追加します。その検査結果により、処置施行前に潜在性の深部静脈血栓症を精査します。

以上のスクリーニング結果を点数評価し、高リスク患者から低リスク患者に分けて、それぞれに応じた予防処置（低分子ヘパリン投与、間歇的空気圧迫法、弾力ストッキング、下肢マッサージ・運動等）が選択されます。

当面は、間歇的空気圧迫装置の数が不十分と思いますので、このガイドラインに従った場合には病院として何台の装置が必要になるかをカウントし、予算措置を取らなければなりません。また、低分子ヘパリンも保険適応がなく病院の負担になるとおもいます。つまり、このガイドラインを運用すると年間予算をどれだけ要するか、の基礎資料を収集する面があることは否めません。しかし、合併症予防に掛かる経費を算出し、対応するガイドラインを社会にフィードバックしていくことが大学病院に求められています。

諸事情をご賢察の上、術後深部静脈血栓症・肺塞栓症予防ガイドライン運用にご協力戴けますようお願い申し上げます。

以上

資料2

適応外投与に関する審議依頼書

医　薬　品　名	フラグミン		疾　患　名	下肢深部静脈血栓症	
医　薬　品 効能・効果	1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析） 2. 汎発性血管内血液凝固症（DIC）				
患者イニシャル		性別		年齢	
投与の必要性	今回フラグミンの使用を予定している患者は、処置内容および患者の凝血学的素因から、処置後に下肢深部静脈塞栓症を生じる可能性が極めて高く、これを予防しない場合には肺塞栓症を合併し急死する場合もある。このために抗凝固療法を施行する必要があるが、非分画型ヘパリンを用いると出血合併症を生じやすい。低分子量ヘパリンは非分画型ヘパリンに比べて、抗トロンビン作用よりも抗 Xa 活性が高いため、術後に投与しても出血合併症が少ない事から、術後下肢深部静脈血栓症の予防のために用いられる薬物として国際的に使用が推奨されている。しかし、日本では適応が認められていない。				
代替薬に関する事項	なし				
副作用に関する事項	出血あるいは出血悪化、肝障害、嘔気、食欲不振、掻痒感 発熱				

上記医薬品の適応外投与について審議を依頼します。
なお当該医薬品に関して、添付した説明文書を用いて十分に説明し、患者から文書による同意を取得後、投与します。

平成15年2月7日

診療科名　血管外科

担当医師名　錦見尚道　印

名古屋大学医学部附属病院長　殿

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

高齢者肝切除後肝不全の予防に関する研究

分担研究者　新井利幸　名古屋大学大学院　器官調節外科学　助手

研究要旨

胆道悪性腫瘍に対する肝切除後には肝不全が発生しやすいので術前の肝機能評価が必要である。肝細胞における胆汁成分の排泄蛋白 MRP2 の発現を臨床例の開腹時肝生検材料で評価した（免疫染色、Westren blot）。MRP2 の発現は胆管閉塞で障害され、発現不良例で肝不全の発症率が高かった。肝 MRP2 は、その定量化の工夫により術前肝機能評価として使用しうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

胆道悪性腫瘍の切除率の向上のためには、広範囲肝切除が必要不可欠である。しかし、肝機能不良例に対する広範囲肝切除後には、しばしば術後胆汁鬱滞性の肝不全を伴い、いまだに約 10%の患者が不幸な転帰をとる。高齢者では、肝予備能、特に胆汁排泄能が低下しており、広範囲肝切除後の胆汁鬱滞性の肝不全を予防するためには、胆汁排泄に関与する蛋白の発現とその制御のメカニズムを解明する必要がある。本研究では、肝臓における胆汁排泄蛋白のひとつ、MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) の発現を胆道癌患者の肝生検材料から評価し、術前の肝機能評価としてそれらが使用しうるか否かを検討する。

B. 研究方法

手術開腹時に採取した肝生検材料を用いて、MRP2 の発現を免疫染色、肝細胞膜分画の Western blot によって評価する。閉塞性黄疸患者では、PTBD 胆汁中のビリルビン、胆汁酸、りん脂質の排泄量を測定し、それらと排泄蛋白の発現量との相関を評価する。肝切除後の血清ビリルビン、胆汁酸の推移、臨床経過と比較検討する。また、非高齢者におけるデータと比較し、高齢者の特徴を明らかにする。

（倫理面への配慮）

手術開腹時の肝生検とその研究への使用については、名古屋大学医学部倫理委員会で承認されている（受付番号 231）。

C. 研究結果

1. 胆汁鬱滞によって肝 MRP2 の発現が障害された（免疫染色）。
2. 胆汁鬱滞葉の MRP2 蛋白の発現は非鬱滞葉の 43+/-15%であった（Western blot）。
3. MRP2 の発現良好例（n=26）には肝切除後肝不全の発症はなく、発現不良例 6 例のうち 4 例に肝不全が発症した。
4. 胆汁中へのビリルビン、胆汁酸、りん脂質の排泄は MRP2 の発現と相関しなかった（複数本 PTBD 症例が多く、評価困難であった）。

5. 高齢者ほど肝 MRP2 蛋白の発現が低下する傾向が見られた。

D. 考察

手術開腹時の肝生検材料を用いた MRP2 の発現の評価では、その発現量と術後肝不全の発症の間に関連が認められた。しかし、発現量の評価方法に今後の課題を残した。開腹時の肝生検材料での MRP2 発現の評価法が確立すれば、術前の肝生検による肝機能評価が可能になると思われた。

E. 結論

肝 MRP2 蛋白の発現の評価は、術前の肝機能評価として使用できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

（投稿中）

2. 学会発表

1) 第 102 回　日本外科学会総会（京都）
4/11/2002-4/13/2002
胆道癌による胆汁うっ滞に伴う肝 MRP2 の発現異常と黄疸解除後の変化
山田達治，新井利幸，神谷順一，梛野正人，上坂克彦，湯浅典博，小田高司，二村雄次

2) 第 38 回　日本胆道学会総会（名古屋）
9/27/2002-9/28/2002
胆道癌肝切除例に対する術前減黄の必要性（ワークショップ）
新井利幸、神谷順一、二村雄次

3) 第 2 回　東海 GI フロンティアサミット（名古屋）9/11/2002
胆道癌に対する肝切除後高ビリルビン血症と感染
新井利幸、神谷順一、梛野正人、湯浅典博、小田高司、西尾秀樹、山田達治、二村雄次

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

高齢手術患者における老年医学的総合評価法を用いた術後せん妄に関する研究

分担研究者　安井章裕　愛知県済生会病院　外科部長

研究要旨

過去2年間の80歳以上の高齢者全身麻酔腹部手術例461例をretrospectiveに集計し、術後せん妄発症103例と非発症345例について、記載された種々の術前・術中・術後項目について統計学的手法により解析した結果、**Y＝0.082 (0.072)＋0.417 (0.066) × 精神障害＋0.109 (0.048) × 既往合併症＋0.057 (0.026) × 告知＋0.261 (0.045) × フェンタネスト＋0.131 (0.070) × セルボフルレン＋0.133 (0.059) × プロフォボール－0.169 (0.051) × 笑気ガス－0.067 (0.018) × 郭清度＋0.168 (0.060) × 創感染＋0.171 (0.091) × 腸閉塞**の、重回帰式が得られた。高齢者手術患者の術前状態として痴呆などの精神障害、癌告知、ASA スコア(American Society of Anesthesiologist Physical Status Classification)の高値、術後回復期の、創感染、腸閉塞、手術時麻酔薬として、フェンタネスト、セボフルレンはいずれも術後せん妄の発症を促進する傾向を持つ可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年の外科技術の発達により、高齢者でも全身麻酔による手術が頻繁に行われるようになった。一方、高齢者では術後せん妄を起こしやすく、それは術後回復期に起こるため、術後ケアや回復そのものの妨げになる。本研究では、高齢者における術後せん妄の原因をretrospective な統計学的手法により探るとともに、せん妄の起こることを予測する因子の解析を行い、最終的には高齢者の術後せん妄の予防を試みる予定である。

B. 研究方法

本症の病態解明および発生予測因子解析のため、関連する4病院などから過去2年間の 80 歳以上の高齢者全身麻酔腹部手術例461例（うち448例に詳細な検討が可能であった）を retrospective に集計した。内訳は、男性201例、女性260例で、80~84歳が299例、85~89歳が120例, 90歳以上が42例であった。術前合併症は、多い順に高血圧36%、心疾患27%、脳血管障害17%、糖尿病11%、精神障害 8%、肝疾患 3%であった。緊急手術は 28%に施行された。術後合併症は 48%に発生し、術後せん妄が 23%と一番多く、あと肺炎などの呼吸器合併症が8%、心合併症 4%、血栓・塞栓症が 2%であり、手術によるPSの急激な低下が10例（2%）にみられた。

高齢者術後せん妄発症103例と非発症345例について、記載された種々の術前・術中・術後項目について市販のソフトウェア（Excel 多変量解析）を用いて統計学的手法により解析した。その方法は、術後せん妄を目的変数とし、以下に示す項目を説明変数として、重回帰分析をステップワイズ法を用い

て推定した。

年齢、性、病気、告知、PS、ASA スコア、既往合併症歴、心疾患、高血圧、肺疾患、肝疾患、糖尿病、免疫不全、脳血管障害、精神障害、腎障害、緊急手術、Stage、治癒度、根治度、郭清度（癌患者のみに使われる術語であるが、癌患者以外に対してはすべて郭清度 0 として処理した）、総手術時間（分）、出血量、麻酔薬 6 種（笑気ガス、イソフルレン，硬、プロポフォール、フェンタネスト、セボフルレン）、抗コリン薬、血圧変動、腸閉塞、尿路感染、術後肺炎、呼吸不全、心筋梗塞、不整脈、心不全、ショック、肺塞栓、下肢血栓、脳梗塞、脳出血、腎不全、肝不全、縫合不全、腹腔内出血、深部膿瘍、消化管出血、創感染、創し開、MRSA 腸炎、高熱、上記以外の症状

（倫理面への配慮）

本研究は疫学的研究であり、検査および治療行為は日常診療で施行されているものであり、患者さんに直接の不利益や危険性を伴うものではない。データ公表についてはプライバシーには十分に配慮した方策をとっており、本人及びその家族に対して十分な説明をしている。また、本人及びその家族からの申し入れがあった場合は、統計の対象から除外している。

C. 研究結果

その結果、高齢者術後せん妄発症に関連性が非常に強いと思われる因子(P<0.001)として痴呆などの精神障害（0：無し、1：有り）、癌手術における郭清度（0,1,2,3）、麻酔薬フェンタネスト（0,1）、強いと思われる因子(P<0.01)として創感染(0,1)、笑気ガス(0,1)、多少弱いが関連性があると思われる因子(P<0.05)に癌告知（0,1)、既往合併症（0,1)、わずかではあるがあるいは関連性がありそうな因子(P<0.1)に麻酔薬セルボフルレン(0,1)、術後腸閉塞（0,1）が認められ、術後せん妄(0,1)をＹとした場合、以下の重回帰方程式で表現されることがわかった。

Ｙ＝0.082 (0.072) + 0.417 (0.066) × 精神障害 + 0.109 (0.048) × 既往合併症+ 0.057 (0.026) × 告知 + 0.261 (0.045) × フェンタネスト + 0.131 (0.070) × セルボフルレン + 0.133 (0.059) × プロフォボール– 0.169 (0.051) × 笑気ガス – 0.067 (0.018) × 郭清度 + 0.168 (0.060) × 創感染 + 0.171 (0.091) × 腸閉塞

（ただし括弧内はそれぞれの回帰係数の標準誤差である）

以上の結果、高齢者術後せん妄発症に関連性が強いと思われる因子として精神障害（痴呆を含む）、郭清度、笑気ガス、フェンタネスト、創感染が影響すると思われた。また、関連性があると思われる因子に癌告知、ASA スコア(American Society of Anesthesiologist Physical Status Classification)、関連性がありそうな因子に麻酔薬セルボフルレン、敗血症、腸閉塞が認められた。これらの重回帰分析結果をふまえて、これら 10 種類を説明変数とし、術後せん妄を目的変数とし、術後せん妄の有無が個々の患者のケースで推定できるかどうかを調べるため、判別分析を行った。判別的中率は 75%、相関比は 0.248 とあまり良好な成績ではないものの、術後せん妄の有無はほぼ4分の3弱の確率で推定できるものと考えられた。