

- Nomura, T. Kojima, H. Yagi, and Y. Ikeda: Preliminary laboratory-based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: Evaluation by multi-center prospective study. **J Thromb Haemost.** 4(9): 1936-1943, 2006.
- H. Okada, T. Yamazaki, A. Takagi, T. Murate, K. Yamamoto, J. Takamatsu, T. Matsushita, T. Naoe, S. Kunishima, M. Hamaguchi, H. Saito and T. Kojima: *In vitro* characterization of missense mutations associated with quantitative protein S deficiency. **J Thromb Haemost.** 4(9): 2003-2009, 2006.
- M. Yanada, T. Matsushita, M. Suzuki, H. Kiyoi, K. Yamamoto, T. Kinoshita, T. Kojima, H. Saito, T. Naoe: Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. **Eur J Haematol**, 77(4): 282-287, 2006.
- S. Sobue, T. Iwasaki, C. Sugisaki, K. Nagata, R. Kikuchi, M. Murakami, A. Takagi, T. Kojima, Y. Banno, Y. Akao, Y. Nozawa, R. Kannagi, M. Suzuki, A. Abe, T. Naoe, T. Murate: Quantitative RT-PCR analysis of sphingolipid metabolic enzymes in acute leukemia and myelodysplastic syndromes. **Leukemia.** 20(11): 2042-2046, 2006.
- T. Muramatsu, H. Muramatsu, T. Kojima: Identification of proteoglycan-binding proteins. **Methods Enzymol.** 416: 263-278, 2006.
- R. Kikuchi, M. Murakami, S. Sobue, T. Iwasaki, K. Hagiwara, A. Takagi, T. Kojima, H. Asano, M. Suzuki, Y. Banno, Y. Nozawa, T. Murate: Ewing's sarcoma fusion protein, EWS/Fli-1 and Fli-1 protein induce PLD2 but not PLD1 gene expression by binding to an ETS domain of 5' promoter. **Oncogene.** 2006 Sep 11 in press
- K. Yamamoto, T. Kojima, K. Tkashita, T. Matsushita, J. Takamatsu: Pitavastatin attenuates the upregulation of tissue factor in restraint-stressed mice. **Thromb Res.** 2006 Sep 29 in press
2. 学会発表
- 岩崎年宏、勝見 章、平島寛司、尾関和貴、山本晃士、清井 仁、松下 正、小嶋哲人、直江知樹: 急性骨髄性白血病におけるRhoH発現の検討 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会 合同総会、福岡 (2006)
- 祖父江沙矢加、岩崎卓織、杉崎千穂、浅野治彦、安部明弘、坂野喜子、赤尾幸博、野澤義則、菊池良介、村上真史、高木 明、小嶋哲人、直江知樹、村手 隆: 白血病細胞株、白血病及び骨髄異形性症候群検体におけるスフィンゴ脂質代謝酵素の定量 RT-PCR解析 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会 合同総会、福岡 (2006)
- 国島伸治、岡田浩美、山崎鶴夫、濱口元洋、齋藤英彦、松下 正、小嶋哲人、吉成みやこ、西尾寿乗、井田孔明、三浦琢磨: MYH9遺伝子R702変異によるMYH9異常症の特徴 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会 合同総会、福岡 (2006)
- 平島寛司、松下 正、西尾健治、山下真代、岩崎年宏、勝見 章、山本晃士、小嶋哲人、直江知樹: High resolution alanine scanning mutagenesisによる抗VWFモノクローナル交代のエピトープ解析 第68回

日本血液学会・第48回日本臨床血液学会
合同総会、福岡（2006）

奥村 薫、京谷麻由、山田貴之、池尻 誠、
山下真代、山影 望、岡田浩美、岩崎年宏、
勝見 章、松下 正、直江知樹、山本晃士、
高松純樹、高木 明、村手 隆、小嶋哲人：
先天性アントロンビン欠損症6例の遺伝子
解析 第68回日本血液学会・第48回日本臨
床血液学会 合同総会、福岡（2006）

山崎鶴夫、岡田浩美、国島伸治、浜口元洋、
齋藤英彦、小嶋哲人：本邦におけるFV R2
の頻度調査と機能解析：日本人にもAPCレ
ジスタンスは存在する 第29回日本血栓
止血学会学術集会、宇都宮（2006）

山下真代、清水敦哉、松下 正、足立達哉、
平島寛司、池尻 誠、山影 望、山田貴之、
奥村 薫、岡田浩美、高木 明、村手 隆、
岩崎年宏、勝見 章、山本晃士、国島伸治、
直江知樹、小嶋哲人、齋藤英彦：Scanning
mutagenesisによる抗GPIIb α 抗体のエピト
ープ解析 第29回日本血栓止血学会学術
集会、宇都宮（2006）

三田直美、柏木隆宏、藤森祐多、池尻 誠、
山影 望、山下真代、山田貴之、奥村 薫、
岡田宏美、岩崎年宏、勝見章、松下 正、
山本晃士、高松純樹、齋藤英彦、高木 明、
村手 隆、小嶋哲人：先天性プロテインS
欠損症7症例の遺伝子解析 第29回日本
血栓止血学会学術集会、宇都宮（2006）

柏木隆宏、三田直美、藤森祐多、池尻 誠、
山影 望、山下真代、山田貴之、奥村 薫、
岡田浩美、岩崎年宏、勝見 章、松下 正、
山本晃士、高松純樹、齋藤英彦、高木 明、
村手 隆、小嶋哲人：フォン・ヴィレブラ
ンド病11症例における遺伝子解析 第29
回日本血栓止血学会学術集会、宇都宮
（2006）

岡田浩美、山崎鶴夫、国島伸治、濱口元洋、
高木 明、岩崎年宏、勝見 章、松下 正、
山本晃士、高松純樹、齋藤英彦、小嶋哲人：

イントロン内のスプライス部位に変異を
認めた先天性PS欠乏症の1例 第29回日本
血栓止血学会学術集会、宇都宮（2006）

石川淳子、木村利奈、本田繁則、川崎富夫、
末久悦次、辻 肇、窓岩清治、坂田洋一、
小嶋哲人、村田 満、竹下 聡、池田康夫、
宮田敏行：日本人静脈血栓症における関連
遺伝子の変異解析 第29回日本血栓止血
学会学術集会、宇都宮、平成18年11月

H. 知的財産権の出願・登録

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略
—診療と訴訟とガイドライン—

分担研究者：川崎 富夫 大阪大学医学部

研究要旨

社会には多数のガイドラインが存在する。ガイドラインは今や訴訟における注意義務違反ないし過失を立証する根拠として利用される。そのため、ガイドラインが世に出る前には、その利用のされ方まで考慮しなくてはならない。さらに、医療コストと効果の面からも考えなくてはならない。大阪大学病院では院内ガイドラインとして、まずこれらの最適化に取り組んできた。その結果、「持ち込み症例」のスクリーニング、そして下肢の「触診」と周囲径測定の重要性を指摘できた。今回、安価な低用量未分画ヘパリンの予防的投与量（2500単位）の安全性・有用性と、医療崩壊に結びつく「認識の相違」の問題についても取り組んだ。

A. はじめに

様々なガイドラインが社会に氾濫している。診療ガイドラインは医師の良心に基づいて作成される。だが様々な「認識の相違」が存在し、診療のための手引き書から、訴訟における証拠として使用されるに至っている。医師への情報提供が、いつの間にか、医療の義務と変換され、誤解に基づく不毛な訴訟に結びついている。注意義務違反ないし過失の判断根拠

となりはじめており、ガイドラインは、書き手の責任を問われるものになったのである。

現在の日本のガイドラインは、日本のデータに基づいていないだけでなく、必ずしも専門家のコンセンサスを得られていない。そのために各種の社会的問題が多発している。大阪大学医学部附属病院では、いち早く2003年12月から、独自の院内ガイドライン「深部静脈血栓

症と肺塞栓症の予防・診断・治療ガイドライン」を運用して、最適化に努めてきた。その結果、既往歴は明確ではないが深部静脈血栓症が発症したままで入院する「持ち込み症例」が多数存在し、これが院内発症の多くを占めることを初めて明らかにした。だが将来的には診断済みの患者の割合が増加して「持ち込み症例」は減少すると予想できる。医療資源と教育面と現実的対応を考慮すると、むしろ現在最も急務な指導は、「下肢の触診」と「下肢周囲径測定」である。

今回、既に有用性が明らかで安価な低用量未分画ヘパリンの予防的投与量（2500単位）での出血の有無を検討した。また、ガイドラインを含めて、医療崩壊に結びつく「認識の相違」の問題についても取り組んだ。

B. 方法

大阪大学医学部附属病院の婦人科手術において、リスク評価（高）症例に対して、カプロシン2500単位術前皮下注射を行い、術中出血量と手術時間への影響を検討した。対象は、広範子宮および附属器全摘術患者で、手術は一人の医師が行った。カプロシン投与群13名、コントロール15名。

C. 結果

カプロシン投与群およびコントロール群それぞれにおいて、手術時間は329+185時間と361+129時間（ $P=0.32$ ）、出血量は1116+1698mlと740+444ml（ $P=0.74$ ）であ

った。平均出血量の差は、一例が他の手術との合併手術となり6500mlの出血となったためであった。広範子宮全摘術において、カプロシン2500単位投与群の手術時間と出血量はコントロール群と差がなかった。

D. 考察

外科的手術の中でも比較的出血量が多い広範子宮全摘術において、カプロシン2500単位の術前投与は手術時間と出血量に影響を与えていないことから、血栓症の予防法としてのカプロシンの術前投与は安全であると考えられた。カプロシンは0.1mlが2500単位であるので、注射器に規定量を採る時に注意が必要であり、27または29G針による腹壁皮下注射後は揉まないことが肝要である。また、術前のAPTTと血小板数のチェックは最低限必要であろう。カプロシン2500単位の皮下注射において、既に我々は正常範囲内でのAPTT上昇とF1+2の低下が確認している。そして大阪大学病院ガイドラインの運用結果では、カプロシンの効果と出血の副作用について、現在のところ問題は生じていない。

一方、最近低分子量ヘパリンや選択的阻害剤の治験が進められている。出血が少ないというメリットが叫ばれているが、いずれのデータもヘパリン5000単位との比較であり、2500単位との比較はなされていない。また、これらの薬剤はカプロシンに比較して約10倍のコストがかかる。治療でなく予防対策である

ので適応対象者が多数であり、医療経済を圧迫するのは明らかである。現時点ではカプロシンを低分子量ヘパリンや選択的阻害剤に変更すべき理由が見あたらない。また、企業の思惑がガイドラインに入るのを避ける目的で、Conflict of Interestを明確にすることが急務である。

医療崩壊に結びつく「認識の相違」については、深部静脈血栓症と肺塞栓症の予防に関わる公的医療鑑定に経験から踏み込んで論文とした。我々の取り組みを司法にも伝える必要があり、司法も興味を持っていること自体が意義深い。

E. 参考文献

川崎富夫

民事訴訟における公的医療鑑定は何のために行われるのか

Jurist No.1327 2-6, 2007

川崎富夫

静脈血栓症に関する診療の進歩と今後の方向性について

(第46回日本脈管学会総会徹底討論10)

Int. rev. throm. 1(1), 68-71, 2006

Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, Kokubo Y, Kawasaki T, Suehisa E, Okayama A, Tomoike H, Hayashi T, Nishigami K, Kawase I, Miyata T.

Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin

level and deep vein thrombosis in the Japanese population.

Thromb Res. 119(1):35-43. 2007

分担研究者 信州大学医学部保健学科 小林 隆夫

研究要旨

21世紀に入った5年間（2001年から2005年）に新たに発症した産婦人科領域における静脈血栓塞栓症の調査を行い、発症数、発症頻度、リスク因子、予防対策等を明らかにすることを目的としてアンケート調査を実施した。調査票は、全国すべての大学病院（分院も含む）および500床以上の総合病院など、計322施設に送ったが、平成19年2月28日現在の集計結果（回答率21%）では、深部静脈血栓症293例（うち無症候性86例）、肺血栓塞栓症150例（うち無症候性41例）が報告された。20世紀最後の10年間の発症数と比較して21世紀に入っても発症数は増加しているようであるが、とくに無症候性のものが増加している。これは認識度が高まり診断技術が向上したものと考えられるが、その中の多くの症例は理学的予防対策を講じても発症しているため、今後は薬剤による予防対策がより重要な検討課題となろう。

1. 研究目的

静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症）はこれまでわが国では比較的稀であるとされてきたが、生活習慣の欧米化などに伴い近年急速に増加している。日本産婦人科新生児血液学会がはじめて行った産婦人科領域における静脈血栓塞栓症の調査によれば、1991年に比し2000年では深部静脈血栓症例全体では3.5倍に、肺血栓塞栓症例全体では6.5倍に増加したことが明らかになった。2004年に肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドラインが刊行され、欧米より20年以上遅れてわが国でもやっと静脈血栓塞栓症予防対策の新しい時代が始まったが、本予防ガイドライン刊行から2年が経過した現在で

も不幸な転帰をとる多くの肺血栓塞栓症が発症している。その中の多くの症例は理学的予防対策を講じても発症しているため、薬剤による予防対策の重要性が今後の主な検討課題である。そこで今回、21世紀に入った5年間（2001年から2005年）に新たに発症した産婦人科領域における静脈血栓塞栓症の調査を行い、発症数、発症頻度、リスク因子、予防対策等を明らかにすることを目的としてアンケート調査を実施した。この調査結果をもとに広く社会に情報発信し、今後の学術行政や医療行政に反映されるよう活動する方針である。

2. 研究方法

アンケート内容は全体票と個人票の2

つからなっている。全体票は、2001年から2005年までの各施設での分娩件数（経膈分娩、帝王切開）、手術件数（良性疾患、悪性疾患）、静脈血栓症（骨盤内や下肢深部静脈血栓症以外の静脈血栓症も含む）症例数、肺血栓塞栓症症例数の調査および当該施設での血栓症予防法の調査であり、個人票は、個々の症例の具体的な調査票（年齢・身長・体重・診断部位・治療・予防・背景・分娩や手術との関連の有無・予後等）である。調査票は、全国すべての大学病院（分院も含む）および500床以上の総合病院など、計322施設である。

（倫理面への配慮）

本臨床研究計画は信州大学医学部倫理委員会の審査を受け、承認されている。

3. 研究結果

現在アンケート結果の返信中であり、結果の解析は今後行うが、平成19年2月28日現在の集計結果（66施設からの回答：回答率21%）を下記に示す。

	大学病院	総合病院	計
症例あり	24	26	50
症例なし	5	9	14
回答不能	0	2	2
計	29	35	66

（2007年2月28日現在 回答率21%）

年度	2001	2002	2003	2004	2005	計
静脈血栓症						
症例数						
症状 (+)	36	20	32	51	68	207
症状 (-)	10	6	16	25	29	86
肺塞栓症						
症例数						
症状 (+)	25	19	26	16	23	109
症状 (-)	3	2	13	9	14	41

4. 考察

まだ最終的な解析が終わっていないので明確なことは言えないが、20世紀最後の10年間の発症数と比較しても、21世紀最初の5年間の発症数は増加している感がある。とくに、深部静脈血栓症も肺血栓塞栓症も無症候性と診断された数が非常に増加しているのが特徴である。これは発症数の増加を受けて認識度が高まり診断技術が向上してきたものと考えられよう。

5. 結論

20世紀最後の10年間の発症数と比較して21世紀に入っても発症数は増加しているようであるが、とくに無症候性のものが増加している。これは認識度が高まり診断技術が向上してきたものと考えられるが、その中の多くの症例は理学的予防対策を講じていても発症しているため、今後は薬剤による予防対策がより重要な検討課題となろう。

6. 健康危険情報

なし

7. 研究発表

1) 論文発表

- ・ Kobayashi T, Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, Sakon M, Fujita S, Seo N. Incidence of pulmonary thromboembolism (PTE) and new guidelines for PTE prophylaxis in Japan. Clin Hemorheol Micro 35(1,2): 257-259, 2006
- ・ Sakuma M, Fukui S, Nakamura M, Takahashi T, Kitamura O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K: Cancer and pulmonary embolism -thrombotic embolism, tumor embolism, and tumor invasion into a large vein-. Circ J 70(June): 744-749, 2006
- ・ Sakuma M, Nakamura M, Hanzawa K, Kobayashi T, Kuroiwa M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Acute pulmonary embolism after an earthquake in Japan. Semin Thromb Hemost 32(8): 856-860, 2006
- ・ 佐久間聖仁、中村真潮、中野赳、中西宣文、宮原嘉之、田邊信宏、山田典一、栗山喬之、国枝武義、杉本恒明、白土邦男、榛沢和彦、小林隆夫、黒岩政之: 新潟中越地震後に発生した院外発症の肺塞栓症. Therapeutic Research 27(6): 969-970, 2006
- ・ 小林隆夫: 低分子量ヘパリン/ヘパリンノイド. 池田康夫監修, 血栓症ナビゲーター. メディカルレビュー社, 東京, 2006, pp224-225
- ・ 小林隆夫: 肺血拴塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン. 池田康夫監修, 血栓症ナビゲーター. メディカルレビュー社, 東京, 2006, pp294-295
- ・ 小林隆夫: 第6章 妊娠と静脈血栓症. 3. 抗凝固療法. 武谷雄二、丸尾猛、吉村泰典編集主幹, 先端医療シリーズ 39 産科婦人科の最新医療. 先端医療技術研究所, 東京, 2006, pp134-137
- ・ 小林隆夫: III. 肺血拴塞栓症/深部静脈血栓症の予防対策. 4. 産婦人科領域. 小林隆夫編集, 静脈血拴塞栓症ガイドブック. 中外医学社, 東京, 2006, pp117-132
- ・ 小林隆夫: わが国における医療安全を考える. 小林隆夫, 立花新太郎, 富士武史編集, 医療安全とVTE(静脈血拴塞栓症). シー・エム・シージャパン, 東京, 2006, pp1-7
- ・ 小林隆夫: 妊娠中の抗血拴薬の使用. 第7回 ACCP ガイドライン—静脈血拴塞栓症の予防および妊娠中の抗血拴薬の使用. 日本語版(監訳). 肺塞栓症研究会監修, メディカルフロンティア国際ショナルリミテッド, 東京, 2006, pp89-118
- ・ 小林隆夫: 妊娠と血栓症. 成人病と生活習慣病 36(2): 165-170, 2006
- ・ 小林隆夫: 産婦人科領域における静脈血拴症の実態. 産科と婦人科 73(3): 285-291, 2006
- ・ 小林隆夫: 婦人科の周術期静脈血拴症予防. 産婦人科手術 17: 143-148,

2006

・ 小林隆夫: 各臓器における新たな薬物 (8) 凝固異常. 臨床透析 22(6): 725-735, 2006

・ 小林隆夫: 特集・血栓塞栓症のすべて. HRT における予防と管理. 総合臨床 55(7): 1906-1912, 2006

・ 小林隆夫: 特集・肺血栓塞栓症. 特集によせて. 血栓と循環 14(2): 13, 2006

・ 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の予防対策. 周術期管理. 血栓と循環 14(2): 60-65, 2006

・ 小林隆夫: 全科に必要なクリティカルケア. 深部静脈血栓症を予防するにはどうしたらいいの? ナーシングケア Q&A 第7号: 244-245, 2006

・ 小林隆夫: 救急・集中治療ガイドラインー肺血栓塞栓症の予防と治療指針. 救急・集中治療 18(5,6): 734-736, 2006

・ 小林隆夫: 深部静脈血栓症の予防. JIM 16(8): 680-683, 2006

・ 小林隆夫: 薬の使い方 Q&Aー深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症. 救急・集中治療 18(7,8): 1021-1026, 2006

2) 学会発表

・ Kobayashi T, Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, Kuroiwa N. Japanese guidelines for pulmonary thromboembolism (PTE) prophylaxis is effective for a decrease in the occurrence of PTE. The 18th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. San Diego, 2006.8.28

・ Kobayashi T. Incidence of pulmonary thromboembolism (PE) and PE prophylaxis in Japan. 2nd International Symposium on Declining Birthrate and Aging Society. Sapporo, 2006.9.24

・ Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K: Pulmonary Embolism in Autopsy Cases with Cancer. The 4th Asian-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis, Sozhou. 2006.9.21

・ 小林隆夫: わが国における静脈血栓塞栓症予防の現状と将来の展望. 日本血栓止血学会学術標準化委員会 2006 シンポジウム, 東京, 2006.2.18

・ 佐久間聖仁, 中村真潮, 高橋徹, 北向修, 矢津卓宏, 山田典一, 太田雅弘, 小林隆夫, 中野尅, 白土邦男: 癌死亡例における原発巣・組織型別肺血栓塞栓症の頻度. 第44回日本癌治療学会, 東京, 2006.10.19

8. 知的財産権の出願・登録なし

産婦人科血栓症調査票(全体票)

1. 2001～2005年の分娩数、手術件数、静脈血栓症(DVT)症例数、肺塞栓症(PE)症例数をお尋ねします。
(ない場合は0を記入してください) ※は必須入力項目です。

分娩数	2001	2002	2003	2004	2005
経膣※					
帝切※					
良性疾患手術件数 (帝切およびD&Cなどの小手術は除く)					
開腹※					
経膣※					
腹腔鏡※					
悪性疾患治療数					
卵巣癌※					
子宮体癌※					
子宮頸癌※					
その他の癌※					
①悪性疾患の手術数 (根治手術及びそれに準ずる手術) (注1)					
卵巣癌※					
子宮体癌※					
子宮頸癌※					
その他の癌※					
②悪性疾患の手術数 (①以外) (注2)					
卵巣癌※					
子宮体癌※					
子宮頸癌※					
その他の癌※					
③悪性疾患の手術以外の治療例 (手術不能例)					
卵巣癌※					
子宮体癌※					
子宮頸癌※					
その他の癌※					
静脈血栓症症例数 (注3)					
症状(+)*					
症状(-)*					
肺血栓塞栓症症例数 (注4)					
症状(+)*					
症状(-)*					

(注1)根治手術及びそれに準ずる手術とは、進行癌症例においてリンパ節郭清を含む、いわゆる根治手術が遂行、もしくは概ね遂行できた手術として下さい。

(注2)①以外とは、進行癌症例においてリンパ節郭清を施行せず単純手術に終わったもの(試験開腹も含む)、もしくは初期癌症例において単純手術のみ施行したもの(円錐切除も含む)として下さい。

(注3)静脈血栓症症例において明らかな症状がみられた症例を症状(+)、臨床症状が無いにも拘わらず何らかの検査によりDVTと診断された症例を症状(-)として下さい。なお、静脈血栓症は骨盤内や下肢静脈以外にも脳静脈、腎静脈、卵巣静脈、腸間膜静脈などの血栓症も含めて下さい。

(注4)肺血栓塞栓症症例において明らかな症状がみられた症例を症状(+)、臨床症状が無いにも拘わらず何らかの検査によりPEと診断された症例を症状(-)として下さい。これらの血栓塞栓症は分娩や手術と関連のない場合も含めてください(例えば妊娠中死亡例や手術前発症例など)。

2. 2006年現在、貴科において高リスク例に対してルーチンに行っている静脈血栓症の予防法をお尋ねいたします。(複数回答可)

予防法	予防開始時期		
<input type="checkbox"/> 早期離床			
<input type="checkbox"/> 弾性ストッキング	<input type="checkbox"/> 手術前	<input type="checkbox"/> 手術中	<input type="checkbox"/> 手術後
<input type="checkbox"/> 間欠的空気圧迫法	<input type="checkbox"/> 手術前	<input type="checkbox"/> 手術中	<input type="checkbox"/> 手術後
<input type="checkbox"/> ヘパリン	<input type="checkbox"/> 手術前	<input type="checkbox"/> 手術中	<input type="checkbox"/> 手術後
(注5) 投与量	単位	投与法	<input type="checkbox"/> 皮下注 <input type="checkbox"/> 静注
<input type="checkbox"/> 低分子量ヘパリン	<input type="checkbox"/> 手術前	<input type="checkbox"/> 手術中	<input type="checkbox"/> 手術後
(注5) 投与量	単位	投与法	<input type="checkbox"/> 皮下注 <input type="checkbox"/> 静注
<input type="checkbox"/> その他の抗凝固療法	<input type="checkbox"/> 手術前	<input type="checkbox"/> 手術中	<input type="checkbox"/> 手術後
<input type="checkbox"/> ダナパロイドナトリウム	<input type="checkbox"/> ワルファリン	<input type="checkbox"/> 低用量アスピリン	
<input type="checkbox"/> IVCフィルター	<input type="checkbox"/> 手術前	<input type="checkbox"/> 手術中	<input type="checkbox"/> 手術後
<input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 手術前	<input type="checkbox"/> 手術中	<input type="checkbox"/> 手術後
その他の内容			

(注5) 1日の総投与量です。但し、体重当りで算出する時は、50kgとして計算して下さい。

記入漏れがないか確認

記入漏れチェック済み

産婦人科血栓症調査票(個人票)

※は必須入力項目です。

年齢※				
身長※	cm	血栓症発症時体重※	kg	発症時BMI
発症年月日※		<input type="checkbox"/> 不明	搬送の有無 <input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	搬送有の場合その年月日

該当する項目をクリックして下さい。複数回答可です。また、必要事項に記載して下さい。

診断※	<input type="checkbox"/> 深部静脈血栓症(DVT) (両側発症の場合は右側と左側のそれぞれにチェックして下さい)											
その部位	<input type="checkbox"/> 右側	<input type="checkbox"/> 腸骨静脈	<input type="checkbox"/> 大腿静脈	<input type="checkbox"/> 膝窩静脈								
		<input type="checkbox"/> 腓腹静脈	<input type="checkbox"/> ひらめ静脈	<input type="checkbox"/> 卵巣静脈								
	<input type="checkbox"/> 左側	<input type="checkbox"/> 腸骨静脈	<input type="checkbox"/> 大腿静脈	<input type="checkbox"/> 膝窩静脈								
		<input type="checkbox"/> 腓腹静脈	<input type="checkbox"/> ひらめ静脈	<input type="checkbox"/> 卵巣静脈								
	<input type="checkbox"/> 下大静脈	<input type="checkbox"/> 腸間膜静脈										
	<input type="checkbox"/> 肺血栓塞栓症(PE)	<input type="checkbox"/> 右側	<input type="checkbox"/> 左側	<input type="checkbox"/> 両側								
	<input type="checkbox"/> その他の静脈血栓症	()										

診断法 (DVT)	症状:	<input type="checkbox"/> 発赤	<input type="checkbox"/> 疼痛	<input type="checkbox"/> 発熱、熱感	<input type="checkbox"/> 腫脹	<input type="checkbox"/> その他 ()
	所見:	<input type="checkbox"/> 発赤	<input type="checkbox"/> 圧痛	<input type="checkbox"/> 発熱、熱感	<input type="checkbox"/> 腫脹	<input type="checkbox"/> その他 ()
		<input type="checkbox"/> 超音波検査法	<input type="checkbox"/> MRI・MRA	<input type="checkbox"/> CT	<input type="checkbox"/> 血管造影	<input type="checkbox"/> その他 ()

診断法 (PE)	症状:	<input type="checkbox"/> 呼吸困難	<input type="checkbox"/> 過呼吸	<input type="checkbox"/> 頻脈	<input type="checkbox"/> 胸痛	<input type="checkbox"/> 冷汗
		<input type="checkbox"/> 咳	<input type="checkbox"/> 意識消失	<input type="checkbox"/> 血圧低下	<input type="checkbox"/> けいれん	<input type="checkbox"/> その他 ()
	発症状況:	<input type="checkbox"/> 起立・歩行	<input type="checkbox"/> 排尿・排便	<input type="checkbox"/> 体位交(変)換	<input type="checkbox"/> 移送	<input type="checkbox"/> 仰臥位 <input type="checkbox"/> 不明
	DVTの症状・所見	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 不明				
		<input type="checkbox"/> MRI・MRA	<input type="checkbox"/> CT	<input type="checkbox"/> 肺シンチ (肺血流シンチ、肺換気シンチ)		
		<input type="checkbox"/> 血管造影	<input type="checkbox"/> 心エコー	<input type="checkbox"/> 動脈血ガス分析	<input type="checkbox"/> その他 ()	

治療法

- | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 低分子量ヘパリン | <input type="checkbox"/> 未分画ヘパリン | <input type="checkbox"/> ウロキナーゼ |
| <input type="checkbox"/> tPA | <input type="checkbox"/> 一時型IVCフィルター | <input type="checkbox"/> 恒久型IVCフィルター |
| <input type="checkbox"/> 経カテーテル式血栓吸引 | <input type="checkbox"/> 血栓摘除術 | <input type="checkbox"/> 抗ショック療法 |
| <input type="checkbox"/> 人工換気 | <input type="checkbox"/> 抗生剤 | <input type="checkbox"/> ワルファリン |
| <input type="checkbox"/> 低用量アスピリン | <input type="checkbox"/> その他 | () |

発症前の予防の有無※

予防の時期

- | | | |
|-------------|---|--|
| 弾性ストッキング | <input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 | <input type="checkbox"/> 前 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 後 |
| 間欠的空気圧迫法 | <input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 | <input type="checkbox"/> 前 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 後 |
| ヘパリン | <input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 | <input type="checkbox"/> 前 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 後 |
| 低分子量ヘパリン | <input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 | <input type="checkbox"/> 前 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 後 |
| ダナパロイドナトリウム | <input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 | <input type="checkbox"/> 前 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 後 |
| ワルファリン | <input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 | <input type="checkbox"/> 前 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 後 |
| 低用量アスピリン | <input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 | <input type="checkbox"/> 前 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 後 |
| 一時型IVCフィルター | <input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 | <input type="checkbox"/> 前 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 後 |
| 恒久型IVCフィルター | <input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 | <input type="checkbox"/> 前 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 後 |
| その他 () | <input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 | <input type="checkbox"/> 前 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 後 |

(注1) 予防の時期の前、中、後は、例えば治療前、治療中、治療後、手術前、手術中、手術後、妊娠前、妊娠中、分娩後などを意味します(複数チェック可)。

- 予後※ 後遺症 有 無 不明 有の場合
 死亡 有 無 死亡の場合その時期
 死因

妊娠との関連※ 有 無

関連有の場合、発症時期 妊娠中発症: 妊娠 週
 分娩後発症: 産褥 日

非妊時体重

非妊時BMI

- 妊娠合併症 有 無 不明
- | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 長期臥床 | <input type="checkbox"/> 脱水 | <input type="checkbox"/> 妊娠高血圧症候群 |
| <input type="checkbox"/> 前置胎盤 | <input type="checkbox"/> 切迫早産 | <input type="checkbox"/> 妊娠悪阻 |
| <input type="checkbox"/> 多胎 | <input type="checkbox"/> 大量出血 | <input type="checkbox"/> DIC |
| <input type="checkbox"/> その他 | | <input type="checkbox"/> 呼吸器疾患 |

妊娠転帰

- 経膣分娩 週数(妊娠 週)
 帝王切開 適応 週数(妊娠 週)
 流産: 自然流産 人工流産 週数(妊娠 週)

手術との関連※(術中術後発症の場合)^(注2) 有 無 術後 日 術中

手術(処置)名

疾患名 良性 帝王切開 子宮筋腫 卵巣腫瘍
子宮内膜症 子宮脱 その他 ()

悪性 悪性の場合、病名および臨床進行期
子宮頸癌 臨床進行期 再発
子宮体癌 臨床進行期 再発
卵巣癌 臨床進行期 再発
その他

手術(処置)時間 時間 分 出血量 ml

輸血 有 無

手術体位 仰臥位 砕石位 開脚位 その他 () 不明

注2:手術は開腹、経膈、腹腔鏡、子宮鏡のみならず、羊水穿刺、採卵、子宮内容清掃術、血管穿刺などの処置と関連がある場合にも記載してください。なお、帝王切開の場合はこちらにも記載して下さい。

妊娠及び手術に関係ない場合 (この場合は下記必須入力)

疾患名 卵巣癌 子宮体癌 子宮頸癌 子宮筋腫
卵巣腫瘍 ホルモン剤投与 その他

発症時期 治療前 化学療法中(または後) 放射線療法中(または後) 治療後経過観察中
ホルモン剤投与中(または後) その他

背景 家族歴 有 無 不明
高血圧 脳血管障害 血栓症 その他

既往歴・合併症 有 無 不明
高血圧 心疾患 糖尿病 脳血管障害 腎疾患
悪性疾患 中心静脈カテーテル OHSS 血栓症 膠原病
その他 ()

喫煙 有 無 不明

ホルモン剤内服 有 無 不明
ピル HRT その他

thrombophilia 有 無 不明
Protein C Protein S AT-III 抗リン脂質抗体症候群 その他

症例のサマリー(臨床経過、血栓症の原因やリスク因子等を含めて簡潔にコメントしてください)※

記入漏れがないかチェック

記入漏れチェック済み

肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度、臨床的特徴（中間報告）

分担研究者 信州大学医学部保健学科 小林 隆夫

研究協力者 女川町立病院内科 佐久間 聖仁

三重大学大学院医学系研究科循環器内科 中村 真潮

研究要旨

肺塞栓症（PE）と深部静脈血栓症（DVT）の新規発生頻度を明らかにする。PEを伴ったDVTとDVT単独例での下肢の症状、所見に相違が無いかを明らかにする。VTEの危険因子の頻度に相違が無いかを明らかにする。以上3点を目的としてアンケート調査を実施した。その中間解析でPE診断患者数は最近10年で倍増していることが明らかとなった。

1. 研究目的

肺塞栓症（PE）と深部静脈血栓症（DVT）は基本的に同一の疾患の異なった臨床型と考えられ静脈血栓塞栓症（VTE）として取り扱われることがある。確かにPEの直接的原因としてDVTがあり、VTEという概念は有用であるが、一方で肺塞栓症を起こすDVTと臨床的に単独でDVTとして発見される場合ではDVT発生機序が異なる可能性がある。

今回の研究の目的は以下の3点である。1. PEとDVTの発生頻度を明らかにする。2. PEを伴ったDVTとDVT単独例での下肢の症状、所見に相違が無いかを明らかにする。3. VTEの危険因子の頻度に相違が無いかを明らかにする。

2. 研究方法

全国医療機関への前向きアンケート調査を実施する。アンケート用紙

は平成18年7月上旬に発送済みである（添付のアンケート用紙参照）。PE、DVTとも平成18年8月と9月（2ヶ月間）の新規発症症例とする。

（倫理面への配慮）

本研究は三重大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

3. 研究結果

平成19年1月31日までに返信されたアンケートに基づいた中間報告である。報告された症例とアンケートの回収率から推定したPE年間症例数は精神科以外で7,991人、精神科で433人、DVTは精神科以外で14,160人、精神科で144人であった。

4. 考察

1996年に実施した精神科以外の推定したPE年間症例数は3,492人であり、10年で2.29倍に診断症例数が

増加した。なお、アンケートの返信はまだ続いており、この結果は中間解析結果である。また、研究目的の2, 3については解析中である。

5. 結論

PE 診断患者数は最近 10 年で増加している。

6. 健康危険情報

なし

7. 研究発表

1) 論文発表

- Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, Tanabe N, Nakanishi N, Miyahara Y, Kuriyama T, Kunieda T, Shirato K, Sugimoto T, Nakano T. Risk factors of acute pulmonary thromboembolism in Japanese patients hospitalized for medical illness: results of a multicenter registry in the Japanese society of pulmonary embolism research. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 131-135.
- Sugimura K, Sakuma M, Shirato K. Potential risk factors and incidence of pulmonary thromboembolism in Japan: results from overview of mailed questionnaires and a matched case-control study. *Circ J* 2006; 70: 542-547.
- Sakuma M, Fukui S, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu

T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K: Cancer and pulmonary embolism: thrombotic embolism, tumor embolism, and tumor invasion into a large vein. *Circ J* 2006; 70: 744-749.

- Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Diagnostic and therapeutic strategy for acute pulmonary thromboembolism. *Intern Med* 2006; 45: 749-758.

- Kobayashi T, Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, Sakon M, Fujita S, Seo N: Incidence of pulmonary thromboembolism (PTE) and new guidelines for PTE prophylaxis in Japan. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 35: 257-259.

- Sakuma M, Nakamura M, Hanzawa K, Kobayashi T, Kuroiwa M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Acute pulmonary embolism after an earthquake in Japan. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 856-860.

- 佐久間聖仁: 急性肺血栓塞栓症の疫学. 新・心臓病診療プラクティスシリーズ8 栗林幸夫編「画像で心臓を診る」文光堂 2006; pp341-342.

- 佐久間聖仁: II 肺血栓塞栓症 1.

疫学. 小林隆夫編著. 静脈血栓塞栓症ガイドブック、中外医学社 2006; pp14-20.

・佐久間聖仁：肺血栓塞栓症－内科的治療. 総合臨床 55: 1835-1838, 2006

・佐久間聖仁：肺高血圧症に対する内科的治療：ペラプロスト、シルデナフィル、一酸化窒素 (NO). Heart View 10: 92-95, 2006

・佐久間聖仁：肺高血圧に介入する. 和泉徹、筒井裕之監修「心不全を予防する」中山書店 2006; pp286-291.

・佐久間聖仁：肺性心・肺高血圧症. 北村聖総編集『臨床病態学1』ヌーヴェルヒロカワ 2006; pp327-329.

・佐久間聖仁：各種疾患による肺動脈性肺高血圧症. 新・目でみる循環器病シリーズ 16 中野赳編集「肺循環障害」メディカルビュー社 2007; pp98-109.

2) 学会発表

・Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K: Pulmonary Embolism in Autopsy Cases with Cancer. The 4th Asian-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis, Sozhou. 2006.9.21

・佐久間聖仁、杉村宏一郎、白土邦男：日本における肺塞栓症の危険因子. 第103回日本内科学会講演会(横浜,

2006. 4.15)

・佐久間聖仁、杉村宏一郎、白土邦男：肺塞栓症の危険因子と2004年の肺塞栓症発症数推定. 第46回日本呼吸器学会学術講演会(東京, 2006.6.3)

・佐久間聖仁、中村真潮、中西宣文、宮原嘉之、田邊信宏、山田典一、栗山喬之、国枝武義、杉本恒明、中野赳、白土邦男：急性肺血栓塞栓症患者における深部静脈血栓症診断の現状と問題点. 第26回日本静脈学会総会(旭川, 2006.6.16)

・佐久間聖仁、中村真潮、高橋徹、北向修、矢津卓宏、山田典一、太田雅弘、小林隆夫、中野赳、白土邦男：癌死亡例における原発巣・組織型別肺血栓塞栓症の頻度. 第44回日本癌治療学会(東京, 2006.10.19)

・佐久間聖仁、中村真潮、中西宣文、宮原嘉之、田邊信宏、山田典一、栗山喬之、国枝武義、杉本恒明、中野赳、白土邦男：急性肺塞栓症の診断と治療：第4回症例登録データから. 第13回肺塞栓症研究会(横浜, 2006.12.2)

8. 知的財産権の出願・登録
なし

アンケートの内容

年齢、性別、身長、体重

DVT の症状：下肢疼痛、腫脹、色調変化

DVT の部位：右大腿部、右下腿部、右腸骨静脈、右腎静脈、右卵巣静脈
左大腿部、左下腿部、左腸骨静脈、左腎静脈、左卵巣静脈
下大静脈、その他（ ）

発症：院外、院内、不明

危険因子：長期臥床、最近の手術、悪性腫瘍、最近の外傷・骨折、中心静脈カテーテル、カテーテル検査・治療、妊娠・出産、炎症性腸疾患、ネフローゼ、経口避妊薬、先天性凝固異常、抗リン脂質抗体症候群、慢性心疾患、慢性呼吸器疾患、脳血管障害、ギブス固定、その他（ ）

D-ダイマー：高値、正常値、未検

DVT の診断法：下肢静脈エコー、静脈造影、CT、MR、その他（ ）

診断時の PE の重症度：心肺停止、ショック、ショックなし、右心負荷あり、ショックも右心負荷もなし、不明

PE の病型：急性、慢性、慢性肺高血圧型、不明、その他

治療：未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、ワルファリン、抗血小板薬（薬剤名： ）、ウロキナーゼ、t-PA、DVT に対する外科的血栓摘除術、DVT に対するカテーテル血栓溶解療法、PE に対する経カテーテル的血栓吸引、PE に対する経カテーテル的血栓破砕、PE に対する血栓摘除術外科的、恒久型フィルター、一時型フィルター、回収型フィルター、その他（ ）

精神科病棟入院患者における肺塞栓症に関する検討

—第2報：発症リスクに関する検討—

分担研究者 信州大学医学部保健学科 小林 隆夫

研究協力者 三重大学大学院医学系研究科循環器内科学 中村 真潮

研究要旨

全国の精神科病棟に対してアンケート調査を行った結果、有効な回答が得られた617の精神科病棟で平成16年度に発症した肺血栓塞栓症は41症例であった。このうち19例の発症状況やリスクなどに関する二次調査を行った結果、肺血栓塞栓症発症例では、女性、統合失調症、入院初期、フェノチアジン系抗精神病薬の服用、肥満、活動性低下および臥床例、身体拘束が多くみられた。

1. 研究目的

昨年度の本研究班の研究として以下の調査を行った。平成16年の病院便覧で精神科を標榜する2,432病院に対して肺血栓塞栓症の発症の有無に関するアンケート調査を送付し、806病院から返信を得た（うち病棟を有する施設617）。このうち肺血栓塞栓症の発生は41例で死亡例は12例であった。平成16年の厚生労働省の統計から推計すると、入院患者1人当たりの肺血栓塞栓症の発症率は0.037%で、入院患者1人当たりの肺血栓塞栓症による死亡率は0.011%であった。平成18年度の研究として、上記の精神科病棟において平成16年に発症した41例の肺血栓塞栓症例に対し二次調査を行い、精神科病棟における肺血栓塞栓症の発症リスクなどを明らかにするための調査を行った。

2. 研究方法

2004年に肺血栓塞栓症41例が発症した精神科病棟に対して、二次調査依頼書を送付した。二次調査項目は以下のごとくである。①患者基本情報（年齢、性別）、

②精神科疾患名、③肺血栓塞栓症の経過、④投与中の抗精神病薬、⑤一般的な肺血栓塞栓症のリスク、⑥拘束や活動性低下の有無。⑦肺血栓塞栓症の予防の有無

（倫理面への配慮）：個人情報を取り扱わないが、各施設の情報が漏洩しないように十分に配慮した。また、本アンケート調査は三重大学医学部倫理委員会でも審議され、倫理上、特別な問題はないものと判断されている。

3. 研究結果

①対象41例中、19例の回答を得た。男性5例、女性14例、平均年齢は54歳であった。

②基礎精神科疾患は、統合失調症10例、うつ病・双極性感情障害5例などであった。

③発症までの入院期間は、10日以内8例、11日～30日以内3例、31日～3ヶ月3例、それ以降5例で、死亡は7例にみられた。

④服用中の向精神薬は、抗精神病薬として、フェノチアジン系13例、ブチロ

フェノン系 9 例、セロトニン・ドーパミン拮抗薬 9 例、ベンズアミド系 4 例で、抗うつ薬は 7 例に投与されていた。

⑤ 肺血栓塞栓症の危険因子は、長期臥床 11 例、肥満 8 例、感染症 2 例、心不全・呼吸不全 2 例などであった。

⑥ 発症時の状況は、薬物などによる活動性の低下 12 例、身体拘束 5 例などであった。

⑦ 肺血栓塞栓症の予防は、頻回歩行 1 例、弾性ストッキング 1 例、抗凝固療法 1 例（以前からワルファリンを内服していた例）で、予防なしは 16 例であった。

4. 考察

精神科病棟入院患者における肺血栓塞栓症は、活動性の低下や肥満など、ある一定の状況下やリスクを持つ場合に発症しやすい印象を得た。よって、さらに研究を重ねて精神科病棟入院患者における肺血栓塞栓症の発症リスクを明らかにすることにより、同患者の肺血栓塞栓症をある程度予防することが可能であると考えられる。

5. 結論

精神科病棟入院患者において発症した肺血栓塞栓症例では、女性、統合失調症、入院初期、フェノチアジン系抗精神病薬の服用、肥満、活動性低下および臥床例、身体拘束が多かった。

6. 健康危険情報

なし

7. 研究発表

1) 論文発表

・ Kobayashi T, Nakamura M, Sakuma

M, Yamada N, Sakon M, Fujita S, Seo N: Incidence of pulmonary thromboembolism (PTE) and new guidelines for PTE prophylaxis in Japan. Clin Hemorheol Micro 35(1,2): 257-259, 2006

・ Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, Tanabe N, Nakanishi N, Miyahara Y, Kuriyama T, Kunieda T, Shirato K, Sugimoto T, Nakano T: Risk factors of acute pulmonary thromboembolism in Japanese patients hospitalized for medical illness: results of a multicenter registry in the Japanese society of pulmonary embolism research. J Thromb Thrombolysis 21: 131-135, 2006

・ Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Diagnostic and therapeutic strategy for acute pulmonary thromboembolism. Intern Med 45: 749-758, 2006;

・ Sakuma M, Fukui S, Nakamura M, Takahashi T, Kitamura O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K: Cancer and pulmonary embolism -thrombotic embolism, tumor embolism, and tumor invasion into a large vein-. Circ J 70(June): 744-749, 2006

・ Sakuma M, Nakamura M, Hanzawa K, Kobayashi T, Kuroiwa M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T,