

課題番号 : 25 指 114
研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療の EBM に資する研究 12
主任研究者名 : 溝上 哲也
分担研究者名 : 峰 宗太郎、矢野 秀朗、宮田 陽子、放生 雅章、瓜生 英子、忽那 賢志、山元 佳
キーワード : 臨床研究、EBM、研究支援
研究成果 : 以下のとおり

研究の概要

- (1) 研究目的: 国際医療研究開発事業で行われる複数の小規模臨床研究を取りまとめ、諸領域での EBM 推進を図る。支援活動を通じて研究の質の向上を図り、臨床研究を行う臨床研究者を育成する。
- (2) 研究方法: 3年間を通じて、各分担研究者はそれぞれの個別の研究課題に取り組む。主任研究者は研究班を統括する立場として、各分担研究の計画内容と進捗状況を把握する。

実施内容

各分担研究の計画内容を把握し、進捗状況をモニターした。すべての分担研究が倫理審査委員会での承認等、研究開始に必要な手続きを済ませ、データ収集に着手していることを確認した。小規模研究班全体で報告会を開催し、進捗状況を各研究者から報告してもらい、今後の研究の進め方についてのコメントを本人にフィードバックした。おおむね調査計画どおりに研究が進められていたが、一部、データ収集が滞っている研究については次年度の計画を含め指導した。

分担研究者ごとの研究課題は以下のとおりである。なお、忽那氏と山元氏の2課題は2014年度末で終了となった。

分担研究者	所属	分担課題名
峰 宗太郎	血液内科	多発性骨髄腫の骨髄外病変の病態および病因に関する研究
矢野 秀朗	下部消化管外科	PET により腹膜偽粘液腫の悪性度診断
宮田 陽子	放射線核医学科	アンモニア PET を用いた新たな下肢筋血流価法
放生 雅章	内科部門診療部	ICS/LABA 配合剤の抹消気道炎症に対する効果に関する検討
瓜生 英子	小児科	小児がん経験者の晩期障害に関する研究
忽那 賢志	国際感染症センター 感染制御研究部	診断不能な細菌感染症に対する遺伝子検査の応用についての前向き研究
山元 佳	国際感染症センター	動物咬傷における組織培養不活化狂犬病ワクチンによる適切な狂犬病暴露後予防接種方法の検討

Subject No : 25-114
 Title : Clinical studies on evidence-based medicine (EBM) for medical treatments and healthcare (12)
 Researchers : Tetsuya Mizoue (Head), Sohtaro Mine ,Hideaki Yano, Yoko Miyata, Masayuki Hojo, Eiko Uryu, Satoshi Kutsuna, Kei Yamamoto.
 Keyword : Clinical research, EBM, research support
 Abstract : Shown below

Outline

1. Purpose - To provide scientific evidence for the promotion of evidence-based medicine in various areas by coordinating small-scale clinical research projects conducted under The Grant of National Center for Global Health and Medicine. To enhance the quality of clinical studies and cultivate researchers who conduct clinical studies by providing appropriate support.
2. Method - Each researcher would work on their respective clinical research project. Head researcher is responsible for managing the projects by helping researchers plan and conduct their project and monitoring the progress of each project.

Summary

The principal investigator gathered information on details of the project plan from each researcher and monitored the progress of each project. Most projects have been approved from the ethical committee before data collection. At the end of this term, each researcher presented the progress of their projects. A group of principal investigators as well as evaluators provided feedbacks and advices on their ongoing project activities, if necessary. Most of the projects were initiated and implemented as planned. Two projects (Drs Kutsuna and Yamamoto) have finished by the end of this fiscal year.

Research members and titles of research projects are listed as below;

Name	Affiliation	Research Title
Sohtaro Mine	Department of hematology	Studies of the etiology, pathology and pathogenesis of extramedullary diseases (EMD) of multiple myeloma.
Hideaki Yano	Division of Colorectal Surgery Department of Surgery	The role of FDG-PET in the diagnosis of pseudomyxoma peritonei
Yoko Miyata	Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology	¹³ N-Ammonia PET Assessment of Lower Extremity Perfusion in Periperal Vascular Disease
Masayuki Hojo	Division of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine	A clinical analysis to compare the anti-inflammatory effect on peripheral airway by ICS/LABA combination inhaler between DPI and pMDI products
Eiko Uryu	Department of pediatrics	Long term follow up & late effects for child cancer survivors
Satoshi Kutsuna	Disease Control and Prevention Center	prospective study about application of genetic test to bacterial disease difficult to diagnose
Kei Yamamoto	Disease Control and prevention Center	Prospective study for rabies post-exposure prophylaxis by Japanese rabies purified chick embryo cell vaccine

H26年度国際医療研究開発費【疾病研究分野】

課題番号25指114

研究課題名: 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究12

主任研究者: 溝上 哲也 (臨床研究センター 疫学予防研究部)

目的:

国際医療研究委託費事業で行われる小規模研究を取りまとめ、支援活動を通じて研究の質の向上を図る。研究者を育成し、EBMを推進する。

方法:

各分担研究者はそれぞれの個別の研究課題に取り組む。研究班として進捗を把握しつつ、必要に応じて、助言・指導を行う。

分担研究者	所属	分担課題名
峰 宗太郎	血液内科	多発性骨髄腫の骨髄外病変の病態および病因に関する研究
矢野 秀朗	下部消化管外科	PETにより腹膜偽粘液腫の悪性度診断
宮田 陽子	放射線核医学科	アンモニアPETを用いた新たな下肢筋血流価法
放生 雅章	内科部門診療部	ICS/LABA配合剤の抹消気道炎症に対する効果に関する検討
瓜生 英子	小児科	小児がん経験者の晩期障害に関する研究
忽那 賢志	国際感染症センター 感染制御研究部	診断不能な細菌感染症に対する遺伝子検査の応用についての前向き研究
山元 圭	国際感染症センター	動物咬傷における組織培養不活化狂犬病ワクチンによる適切な狂犬病暴露後予防接種方法の検討

実施内容：

- 上記7つの課題について、各研究の実施を支援しつつ、その進捗状況をモニターした。
- すべての分担研究が倫理審査委員会での承認等、研究開始に必要な手続きを済ませ、データ収集に着手していることを確認した。
- 小規模研究班全体で中間発表会を開催し、進捗状況を各研究者から報告してもらい、今後の研究の進め方についてのコメントを本人にフィードバックした。
- ほとんどの研究は概ね調査計画どおりに進んでいたが、データ収集が遅れている研究者には個別に指導した。なお、忽那医師と山元医師の研究は今年度で終了した。

課題番号 : 25指114
研究課題名 : アンモニアPETを用いた新たな下肢血流評価法
主任研究者名 : 疫学予防研究部長 溝上 哲也
分担研究者名 : 放射線核医学科 宮田 陽子

キーワード : アンモニア PET、PAD、下肢筋血流
研究成果 : 日本核医学会総会での口頭発表

【背景】末梢動脈閉塞性疾患（以下 PAD）は主に下肢の慢性動脈硬化性疾患であり、生活習慣病の側面も持つため年々増加傾向にある（50 歳以上の糖尿病患者の有病率は 3 割との報告あり）。重症例は下肢壊死による下肢切断にいたる。このため下肢虚血評価が重要であり、臨床所見、ABI、CT angiography (CTA) などをあわせた総合的な虚血評価が現在行われている。しかし実際の診療では自覚症状とこれらの結果が一致しないことも多く、安定した客観的評価が存在しない。また現在直接下肢の筋血流を評価する検査法も確立されてはいない。

【研究目的】そこで今回我々は心筋血流量を測定できるアンモニア PET を用いて下肢血流を評価できないか検討した。

【研究方法】健常者ボランティアを募集し、疾患群、健常者群との比較にて、アンモニア PET を用いた下肢血流評価法の有用性を検討することとした。

初めての試みであるため、アンモニア PET を撮像する方法は心筋血流 PET の撮像法を応用している。具体的には安静時と血管拡張作用のある薬剤を用いた負荷時の 2 回、下腿部の撮像を行い、その結果を比較することとした。PET の評価指標は SUVmean 値および負荷時と安静時の差分から算出した FFR 値である。

【研究成果】

昨年度は人事異動に伴い、国府台病院出向、PET/CT 部門の立ち上げがあり、症例数の追加が行えなかったが、一昨年度の症例をもとに、日本核医学会総会での発表を行った。

ボランティア 13 名、疾患群 8 名の検査を施行した。うち疾患群では病変が片側性の患者 6 名、両側性の患者 2 名であった。

両側性患者で血行動態の解析が複雑になると考え、片側性患者のデータのみで解析を行った。安静時のアンモニア PET の集積は両下肢の平均値で健常者と疾患群で有意差を認めた。また薬物負荷を行った時のアンモニア集積は両下腿の平均値のみでなく、健常側も患側もともに疾患群と健常者群で有意差が認められていた。心筋血流アンモニア PET で予後との相関を認められている心筋血流予備能 (CFR) の値を参考に、下肢血流予備能 (Foot Flow Reserve:FFR) を算出してみたが、この値は健常者の両下肢の平均値と疾患群の患側のみで有意差が認められた。現在用いられている下肢虚血の指標、ABI、SPP、TcPO₂ との相関も検討したが、症例数が少なく、ABI 以外に現時点では明らかな相関は指摘できなかった。

また同一患者で複数回撮像が可能であった症例で確認すると、本人の自覚症状、ABI や SPP の値とも相関が認められた。

これらのことより、同一患者内では今回用いた指標が下肢虚血の評価に有用である可能性があると考えられる。また全体としてみた場合でも、今回用いた複数のアンモニア PET の指標が有用である可能性があるが、疾患群の症例数がまだ十分蓄積されているとはいいがたいため、次年度症例の蓄積を行い、検討を行う予定である。

課題番号 : 25指定114
 研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEMに資する研究12
 主任研究者名 : 溝上 哲也
 分担研究者名 : 峰 宗太郎

キーワード : 多発性骨髄腫、骨髄外病変、Extramedullary disease、接着分子発現
 多発性骨髄腫の新規治療法

研究成果 :

1. 多発性骨髄腫の骨髄外病変(Extramedullary disease; EMD)についての病理組織学的検討・免疫組織化学的検討

方法 : 本研究の研究計画に基づき、当院の解剖症例 91 例について病理組織科学的に骨髄外病変の検討を行った。対象症例の HE 染色標本を鏡検し、臓器別に骨髄腫細胞の浸潤の有無を確認し集計した。また、各臓器について浸潤の形態を評価するとともに、副所見についても再度抽出を行い評価した。さらにそれら EMD の発症率の結果について、年齢、性別、新規治療薬の使用の有無、診断時の進行度等、診療録から得られたデータの多因子解析を実施した。

結果 : 91 症例中 67 例に骨髄外病変が認められた。最も頻度の高かった臓器は脾臓 (45/91, 49.5%) であり、肝臓、腎臓、肺、リンパ節にも骨髄外病変の形成が多く見られた (表 1)。

腎臓の詳細な検討により cast nephropathy に次いで END 病変が多く見られることを解明した (図 2)。

表 1 解剖症例 91 例の臓器別の EMD 発症頻度

Extramedullary infiltration	n=60/84	71.40%
Lymph nodes	n=24	28.60%
Tonsil	3	3.6
Thyroid	1	1.2
Lung	21	25
Pleura	18	21.4
Pericardium	5	6
Heart	4	4.8
Liver	32	38.1
Spleen	39	46.4
Pancreas	17	20.2
Stomach	8	9.5
Esophagus	2	2.4
Duodenum	4	4.8
Colon	4	4.8
Adrenal gland	11	13.1
Kidney	28	33.3
Gonad gland	6	7.1
Peritoneum	4	4.8
Muscle	5	6
Fat tissue	8	9.5
Central nerve	9	10.7
Peripheral nerve	2	2.4

また、新規治療薬を使用した症例では全例に EMD が認められた (18 例)

表 2 新規治療薬使用症例における EMD の見られた臓器のまとめ

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Age/Sex	74F	64M	62M	55M	44F	57F	47F	42M	41F	58M	62F	59M	64F	73F	68F	67M	63M	64M
Novel agents	V	V	V	V	V/T	T	T	V/T	V	V	V	V	V/T	T	V/T	V/R	V/T/R	V/T/R
Involved sites																		
CNS																		
Peripheral nerve																		
Tonsil																		
Lymph nodes	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pleura																		
Heart																		
Pericardium																		
Liver	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Spleen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pancreas																		
Stomach																		
Duodenum																		
Jejunum/Ileum																		
Colon																		
Peritoneum																		
Adrenal gland																		
Kidney																		
Testis/Ovary																		
Muscle																		

EMD 病変についての多因子解析では発症から解剖までの期間及び新規治療薬の使用が独立した EMD の危険因子であることが判明した (表 3)

Factors associated with extramedullary involvement of myeloma cells

	EM+ (n=67)	EM- (n=24)	P
Age(y)	61.9±1.3	66.1±2.2	ns
Illness duration	46.0±4.4	28.2±2.2	0.025
Period of autopsy			
1979-1989	16 (66.7%)	8 (33.3%)	ns
1990-1999	17 (65.4%)	9 (34.6%)	
2000-2012	34 (82.9%)	7 (17.1%)	
Initial therapy			
MP based therapy	20 (66.7%)	10 (33.3%)	ns
MCNU based combination therapy	17 (70.8%)	7 (29.2%)	
VAD	29 (80.5%)	7 (19.4%)	
No therapy	1	0	
Stem cell transplantation	19	4	ns
Administration of novel agents*	18	0	0.005
unfavorable cytogenetic abnormalities [§]	12	1	ns

*; bortezomib and/or thalidomide

§; cytogenetic analysis was available in 38 cases. Unfavorable abnormalities included del(13), del(17), t(4;14), t(14;16).

また、免疫組織化学的に新規治療薬使用群において腫瘍細胞の NCAM の発現の低下と ICAM の発現の増加が有意差をもって認められた (図 1)

図1 新規治療薬(Novel)使用の有無による NCAM・ICAM の発現の変化

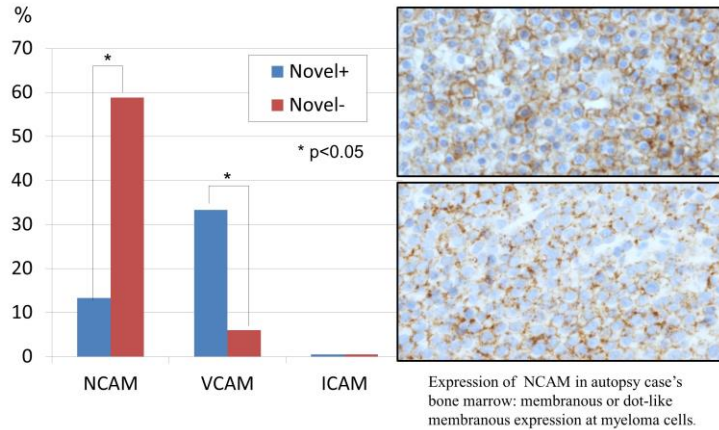
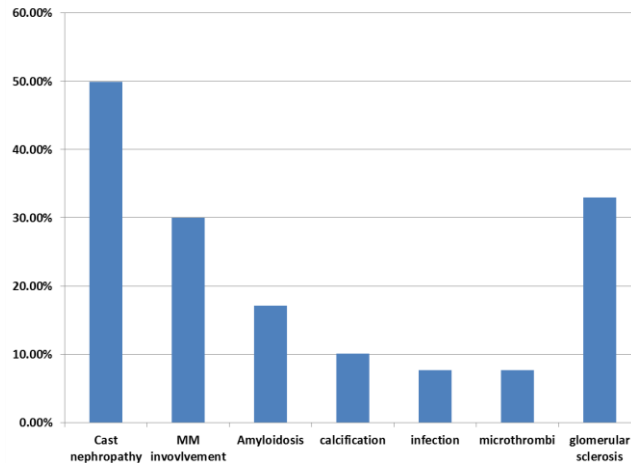


図2 53例の解剖例における腎臓病変の検討



考察: 多発性骨髄腫の末期状態における EMD の存在は 73.6%に認められることが示されたが頻度としては既報の傾向よりも多い。EMD における骨髄腫細胞の浸潤の様式は結節を形成するもののみにとどまらず、個細胞がばらばらの状態でびまん性に浸潤するもの、各臓器の組織において疎な間質に這うように浸潤するものなど様々であったが、画像診断によって判別することが困難と考えられる微小な病変やびまん性の浸潤も多くみられ、解剖において EMD を評価することで正確に EMD の把握が可能であった。

EMD はあらゆる臓器で認められたが、特にリンパ組織には多く認められた。リンパ組織以外では肝臓、肺、腎臓に多くみられたが、結節性の病変の形成は肝臓に多く、肺・腎臓においては組織破壊性またはびまん性浸潤が主体であった(表 1)。

EMD の独立した危険因子としては、発症後の期間(初発から死亡まで、再発までの期間・再発後の期間については追加検討中)、および新規治療薬の使用が判明した。

また、新規治療薬の使用により接着因子の発現に明かな変化が認められたことから、接着因子の発現の変化と EMD との関連についても追加で検討する意義があるものと考えられた。

2. 他の項目の進行状況

1. の結果及び診療録から抽出した治療歴が明かな 9 症例について、①発症時生検、②再発時生検、③解剖時骨髄、④解剖時 EMD 腫瘍部、⑤解剖時骨髄病変及び差分を求めるための解剖時の⑥正常組織の 6 検体、全 54 ブロックを HE 染色標本、免疫染色用標本及び DNA 抽出・RNA 抽出用標本として調整した。これらの検体について、whole exome sequence を行う目的でダナ・ハーバー癌研究所 三嶋博士、AF1q の発現レベル解析を開始した。本項目については進行中である。 ■

課題番号 : 25指114
研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究12
主任研究者名 : 溝上哲也
分担研究者名 : 放生雅章

キーワード : 気管支喘息、ICS/LABA 配合剤、末梢気道、Forced Oscillation Technique
研究成果 : 分担研究課題名「ICS/LABA 配合剤の末梢気道炎症に対する効果に関する検討」

喘息治療において最も使用されている吸入薬はICS/LABA 配合剤であるフルチカゾン/サルメテロール配合剤（以下 SFC）であるが、ドライパウダー製剤（DPI）に対しエアゾール製剤（pMDI）は、粒子径が小さく、特に末梢気道障害の進行した高齢者や重症喘息における高い効果が期待されるが、そのエビデンスは未だ限られている。一方、末梢気道病変の評価に関して近年 FOT (Forced Oscillation Technique)、特に mostGraph による測定が認知されつつある。しかしながら SFC によりコントロールされている患者における FOT や、気道炎症のバイオマーカー（呼気中一酸化窒素濃度；FeNO）などの末梢気道炎症を指標にした臨床試験は、現在まで報告されていない。

今回の我々の研究の目的は、コントロール良好な成人中等症持続型喘息症例において、SFC DPI と pMDI の臨床的効果を FOT によって測定される呼吸抵抗とリアクタンス (R5-R20、Fres など)、FeNO、ACT（喘息コントロールテスト）スコアなどを用いて無作為化クロスオーバー比較試験にて比較検討することである。

現在は試験も終了し、以下のような結果が得られた。

1. pMDI は、DPI と同等の気道抗炎症効果を有するが、R5-R20 や X5 に代表される末梢気道拡張効果は、DPI よりも高い可能性が示唆された。
2. 47 例中、22 例が DPI を、16 例が pMDI を選択したが、選択関連因子や、臨床効果を予想させる因子は明らかとならなかった。
3. 70 歳以上の高齢者群における気道抗炎症効果は、pMDI では不変であるのに対し、DPI では認めなかった。高齢者における pMDI 選択の妥当性が示唆された。

これらの結果は 2013 APSR (Asia Pacific Society for Respiriology) conference および第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会で発表を行った。現在英文論文化し、投稿しているが、2 誌から reject され、鋭意検討中である。

本研究(25指114)の成果

- 25年6月20日倫理委員会にて承認。
2015年3月まで研究を行った。
- 実施場所 国立国際医療研究センター
病院 国際感染症センター。
- 症例数 2年間で84症例の検体で検査を実施した。

本研究(25指114)の成果

- これまで通常の検査で診断不能だった84症例に対し遺伝子検査を行い、69例で病原体を同定した。
- その内希少な病原体が複数あり、2編英文誌に報告を行った。またすでに英文誌にアクセプトされ掲載予定のものが2つ、投稿中のものが4つある。
- 一方84例中25例は菌の分離ができず、検体（血液、骨等）から直接病原体を同定する必要があり、5例は病原体を同定できなかった。

課題番号 : 国際開発費25指114 (小規模研究)
研究課題名 : 小児がん経験者の晩期障害に関する研究
主任研究者名 : 溝上哲也
分担研究者名 : 瓜生英子

キーワード : 小児がん経験者 晩期障害 長期フォローアップ

研究成果 :

小児血液悪性腫瘍は希少疾患であるが、その治療成績の向上は、近年目覚ましく、現在では小児がん患者の70%以上が治癒するようになった。本邦における治療成績は欧米のグループ研究によるものと比較してもほぼ同等なものである。それゆえに疾患克服後に、小児がん経験者は長期の生命予後が期待される。長期予後が期待される一方で問題となってきたのが晩期障害である。晩期障害とは、もとの病気の影響や治療(化学療法・放射線療法・外科治療)の副作用が、治療が終わった後々まで残り、後になって新たに発症する病気である。経年により増加することが世界的に報告されている。それ故、長期フォローアップの重要性が増している。一方で、日本において晩期障害についての調査に関しては、十分行われておらず、現状が定かではない。

今回、1981年に設立された小児白血病リンパ腫治療研究グループであるCCLSG(当センター小児科が参加していた)の治療研究グループで行われてきた治療プロトコルにて治療された小児がん経験者を対象として晩期障害に関する研究を行うこととした。プライマリーアウトカムは

1) 小児がん経験者の晩期障害の現況と、現在の生活の質や、どのように社会生活を送っているかについて調査し、その問題点を明らかにする。

2) 小児がん経験者の長期フォローアップにおける診療に役立つ情報の一助とする。

対象者 :

1) 1981年1月～2010年12月末までの30年間にCCLSGの治療プロトコルに則って治療を受けた小児がん患者すべて(約3000人)

2) 小児がん治療が終了していること(合併症による治療は含まない)

方法 :

アンケート調査による多施設共同疫学研究

全国のCCLSG参加施設に調査票を送付する。原則として主治医が回答するため、患者本人の同意は不要とした。

CCLSGで症例登録され、プロトコルに沿った治療を受けた患者を対象とする現況調査

研究計画の倫理審査(主たる機関:国立国際医療研究センター倫理委員会での承認)

研究名:CCLSG晩期障害調査2013:小児血液腫瘍性疾患の晩期障害調査→2013年1月25日 倫理委員会で承認され、調査を開始している。

アンケート内容は以下に示すとおりである。

診断名・プロトコル名・性別・初発時年齢 現在の状態(生存・死亡・死因) フォローアップ状況・原疾患の状態(寛解あるいは再発) 治療内容 晩期障害の詳細:神経・循環器・呼吸器・消化器・腎・内分泌・精神・易疲労・整形外科・歯科口腔・二次がん 社会生活:就学・就職・結婚・妊よう性

今回CCLSGの治療プロトコルにて治療を行われた小児がん経験者の晩期障害や生活の質や社会生活の現状について調査することにより、問題点が浮き彫りにされ、今後の長期フォローアップで注意すべき項目の抽出ができることや、治療や支援に結び付けることができる。さらには障害を予防する方策を考えることができ、新規治療プロトコルの中にその成果が盛り込まれることになる。今後の新規患者の長期フォローアップにとっても役立つ情報の基礎となりうる。

全国調査のための基礎資料となり、さらには世界的な長期フォローアップの学術的な基礎データともなる。そのうえで、全世界的なガイドラインのハーモナイゼーションへの参画が可能になる。

瓜生英子

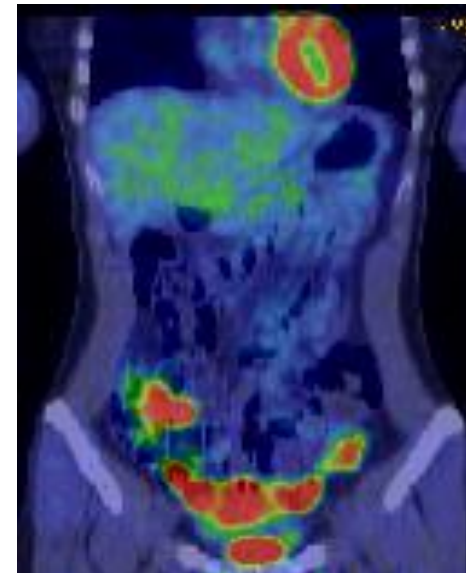
課題番号 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究12 (25指114)
課題名 : PETによる腹膜偽粘液腫の悪性度診断
分担研究者 : 矢野秀朗

背景

- 腹膜偽粘液腫は、典型的には虫垂原発低悪性度粘液癌の穿孔により多量の粘液が腹腔内に貯留する状態で、放置すると致命的となる稀な疾患である。
- 腹膜切除を伴う完全減量切除と術中腹腔内温熱化学療法により治癒が期待できる (2014年10月先進医療として承認)。
- 完全減量切除の可否は、小腸および小腸間膜への腫瘍浸潤の程度に左右される。
- 組織への腫瘍浸潤の程度は腫瘍の悪性度にほぼ比例すると考えられ、それらを術前に予測することは临床上極めて重要であるが、腫瘍マーカーとCT所見のみでは限界がある。
- FDG-PETによる悪性度診断は、治療方針決定の一助となりうる。

対象と方法

- 2013.1月 - 2015.5月
- 臨床的に腹膜偽粘液腫の診断で、術前にFDG-PETを施行し、開腹手術にて病理学的に診断可能であった57例
- SUVmaxを測定
 - ✓ 腹腔内の原発以外での最高値を選択
 - ✓ 術後病理 (WHO分類) および術式との照合
 - cut off値を設定
 - 感度と特異度、ROC曲線、AUCを算出



結果

- SUVmax値と術式（完全減量の可否）
 - SUVmax値のcut-offを2.56とすると
 - 感度54.6%、特異度51.4%、AUC 0.53
- SUVmax値と病理（WHO）分類
 - SUVmax値のcut-offを2.56とすると
 - 感度56.7%、特異度51.9%、AUC 0.59
- SUVmax値と病理（Ronnett）分類
 - SUVmax値のcut-offを2.60とすると
 - 感度66.7%、特異度61.1%、AUC 0.7

まとめ

- FDG-PETはPMPの術前悪性度評価に有用である。
 - FDG-PET単独で病理分類(Ronnett)はある程度予測できる。
 - FDG-PET単独では、完全減量切除の可否の予測は困難である。
- FDG-PETと術前CT所見・術前CEA値などを組み合わせることにより、完全減量切除の可否をより正確に予測できる可能性がある。
- FDG-PETとPMP患者の長期予後との関連を検討する必要がある。

平成26年国際医療研究開発費に係る事業実績報告書

課題番号 : 25指114

研究課題名 : 動物咬傷における組織培養不活化狂犬病ワクチンによる適切な狂犬病曝露後予防接種方法の検討 (前向き臨床研究)

主任研究者名 : 溝上哲也

分担研究者名 : 山元 佳

キーワード : 狂犬病、曝露後予防、日本、免疫原性

研究成果 :

研究期間期間 : 2013/9/1-2014/12/31

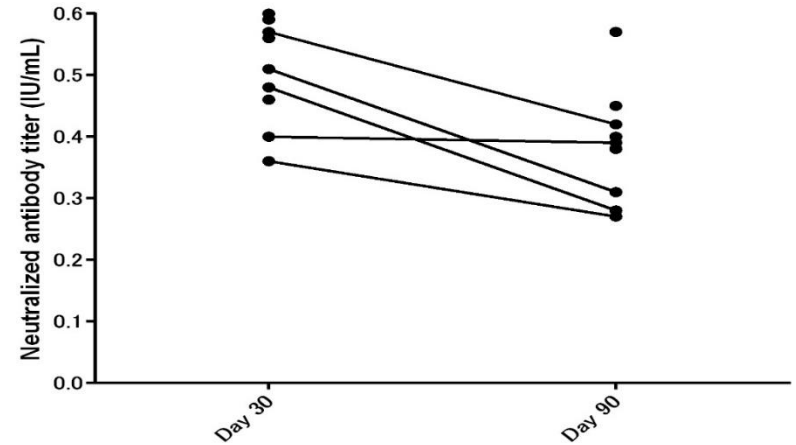
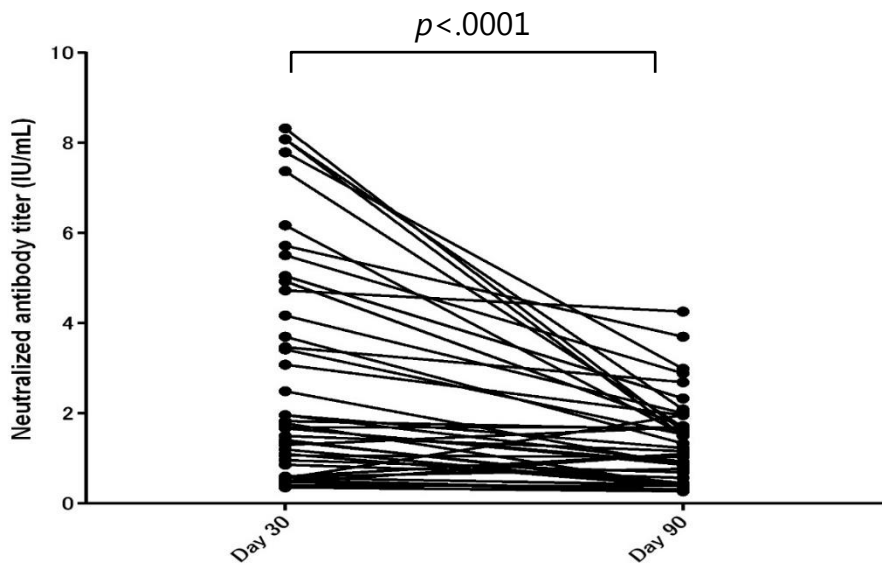
登録症例数59名、対象症例47名 (男性25名) (中途脱落 8名、Zagleb法 1名、グロブリン使用 1名、皮内接種 1名、海外でのスケジュール外接種 1名)、6回接種後の再検 3名

年齢中央値 31歳、暴露前予防4名、受傷動物 : イヌ22名、ネコ10名、サル10名、その他5名、受傷国 : アジア35名、アフリカ2名、その他10名、WHOカテゴリ : I 2名、II 18名、III 27名

受傷国での曝露後対応 : 31.9%、受傷後48時間以内の受診 : 31.9%、受診の中央値 3.0 日 (四分位範囲 1.0 - 6.5日)

狂犬病曝露前予防歴のない対象の抗狂犬病中和抗体

	Day 0	Day 3	Day 7	Day 14	Day 30	Day 90
全数	20	17	2	4	43	43
幾何平均抗体価, IU/mL	0.02	0.02	0.59	2.58	1.90	1.08
抗体価 \geq 0.5IU/mL, %	0	0	50	75	90.7	76.7
国産ワクチンのみ	20	11	0	1	32	32
幾何平均抗体価, IU/mL	0.02	0.02	-	0.48	1.45	0.93
抗体価 \geq 0.5IU/mL, %	0	0	-	0	87.5	68.7
海外でのワクチン接種あり	0	6	2	3	11	11
幾何平均抗体価, IU/mL	-	0.03	0.59	4.53	4.10	1.69
抗体価 \geq 0.5IU/mL, %	-	0	50	100	100	100



(Wilcoxon signed-rank test)

結語：

- 日本人旅行者の狂犬病暴露後予防のための海外での迅速な医療受診がなされていない
- Day 30、Day 90ともに防御抗体獲得は100%ではなかった

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 25指114

研究課題名： 診断不能な細菌感染症に対する遺伝子検査の応用についての前向き研究

主任研究者名： 溝上 哲也

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> isolated from a traveler returned from Brunei.	東條 眞義	Journal of Infection and Chemotherapy	2015 Mar;21(3):212-4.	2015
Evaluation of an automated rapid diagnostic test for detection of <i>Clostridium difficile</i> .	東條 眞義	PLoS One	PLoS One. 2014 Aug 29;9(8):e106102.	2014
<i>Escherichia coli</i> Vertebral Osteomyelitis Diagnosed by a broad-range 16S rRNA gene PCR	柴田 怜	Internal Medicine	2015掲載予定	2015
Two cases of granulomatous mastitis due to <i>Corynebacterium kroppenstedtii</i> infection in nulliparous young women with hyperprolactinemia	忽那賢志	Internal Medicine	2015掲載予定	2015
Extracavitary PEL を含む 3 例の HHV-8 陽性 AIDS 関連悪性リンパ腫の細胞学的検討	鳥羽 希和子、 峰 宗太郎、村田 行則、飯塚 利彦、猪狩 亨	J. Jpn. Soc. Clin. Cytol.	2014;53(6):419~426.	2014年
Clinical benefit of surgery for stage IV colorectal cancer with synchronous peritoneal metastasis.	Kobayashi H, Kotake K, Funahashi K, Hase K, Hirata K, Iiai T, Kameoka S, Kanemitsu Y, Maeda K, Murata A, Ohue M, Shirouzu K, Takahashi K, Watanabe T, Yano H, Yatsuoka T, Hashiguchi Y, Sugihara K; Study Group for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.	J Gastroenterol.	49(4)	2014
大腸がん腹膜播種(腹膜転移)に対する新たな治療戦略	矢野秀朗、合田良政、須田竜一郎	癌の臨床	60(2)	2014
虫垂病変の臨床 腹膜偽粘液腫の診断および治療方針	矢野秀朗、合田良政、須田竜一郎、猪狩亨	胃と腸	49(8)	2014

研究発表及び特許取得報告について

腹膜偽粘液腫、虫垂がん腹膜播種の治療	矢野秀朗	ガイドラインには載っていない消化管がん Practical Treatment		2014
--------------------	------	---	--	------

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Two cases of granulomatous mastitis due to Corynebacterium kroppenstedtii infection in nulliparous young women with hyperprolactinemia	忽那賢志	第63回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会	東京	2014年10月
アンモニアPETを用いた新たな下肢筋血流評価法	宮田陽子 岡崎百子 南本亮吾 砂岡史生 梶原宏則 佐藤敬 諸岡都 窪田和雄	第54回日本核医学学会学術総会	大阪国際会議場	2014年11月
Rabies Post-exposure Prophylactic Vaccination for Japanese Travelers	山元 佳	The 14th Conference of the International Society of Travel Medicine	Quebec City, Canada	2015年5月
Extent of Myeloma Cast-Nephropathy Correlates Well with Serum Creatinine: Findings from Autopsied Cases	Junichiro Takano, Sohtaro MINE, Shotaro Hagiwara	Annual meeting of american society of hematology	San Francisco	2014年12月
A clinical analysis to compare the anti-inflammatory effect on peripheral airway by Salmeterol/Fluticasone combination inhaler between DPI and pMDI products	放生雅章	17th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology	横浜	2013年11月
フルチカゾン/サルメテロール配合剤の末梢気道炎症に対する効果に関する検討～DPIとpMDI製剤での比較～	佐藤奈穂子 放生雅章 杉山温人	第63回日本アレルギー学会秋季学術大会	東京	2013年11月
大腸癌腹膜転移に対する外科治療	矢野秀朗、須田竜一郎、合田良政	第114回日本外科学会定期学術集会	京都	2014年4月
FDG-PETによる腹膜悪性疾患の悪性度診断の臨床的意義の検討	合田良政、須田竜一郎、矢野秀朗	第114回日本外科学会定期学術集会	京都	2014年4月
大腸癌腹膜播種および腹膜偽粘液腫に対する外科切除	矢野秀朗	Clinical Cancer Symposium	福岡	2014年5月
The role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pseudomyxoma peritonei.	Gohda Y, Suda R, Yano H	9th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies	Amsterdam, Netherland	2014年10月
大腸癌腹膜転移に対する集学的治療における外科治療の役割	矢野秀朗、合田良政、須田竜一郎、山田純、堀江智子	第69回日本大腸肛門病学会学術集会	横浜	2014年11月
腹膜播種を伴うStage IV大腸癌の予後についての検討	山田純、合田良政、須田竜一郎、堀江智子、杉原健一、矢野秀朗	第69回日本大腸肛門病学会学術集会	横浜	2014年11月

研究発表及び特許取得報告について

大腸癌腹膜播種に対する減量手術と術中温熱化学療法～新たな治療戦略とその適応～	矢野秀朗	第2回東京大学第一外科・関連病院交流会	東京	2014年12月
腹膜偽粘液腫の診断と治療－特に女性症例の考察－	矢野秀朗	KCOG婦人科分科会特別講演会	大阪	2014年12月
FDG-PETで術前にGISTの悪性度診断は可能か？	徳原真、寺田百合子、三宅大、山澤邦宏、橋本政典、矢野秀朗、窪田和雄、猪狩亨	第87回日本胃癌学会総会	広島	2015年3月
『Interactive learning tools for CCS in Japan-story book, game and animation』	Etsuko Nakagami-Yamaguchi, Hideko Uryu	11th PanCare Meeting	Genova	April 17-19 2013
『The effect of immune therapy for refractory secondary MDS/AML: a case report』	Hideko Uryu	27th International Congress of Pediatrics	オーストラリアメルボルン	2013 8/24～8/29

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
腫瘍病理鑑別診断アトラス 「縦隔腫瘍・胸膜腫瘍」 分担執筆： 第2部-II. 悪性リンパ腫 1. Primary effusion lymphoma	峰 宗太郎、片野 晴隆	腫瘍病理鑑別診断アトラス 「縦隔腫瘍・胸膜腫瘍」		
小児がん治療後の長期フォローアップガイドラインの分担執筆 (易疲労・二次がん)	瓜生英子			2013 8/24～8/29

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。