

課題番号 : 26 指120

研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究13

主任研究者名 : 日ノ下 文彦

分担研究者名・分担研究課題名 :

	分担研究者	所属	分担研究課題名
1	四津 里英	皮膚科	NCGMのグローバル医療を達成するための熱帯皮膚病領域におけるTeledermatology構築に関する研究
2	新井 知大	放射線診療部門	"Dual Energy法による実効原子番号イメージングの基盤構築「脂肪を含む生体疾患における組成弁別の定量化」"
3	杉山 雄大	糖尿病内分泌代謝科	日米の大規模データを用いた糖尿病等生活習慣病の実態と治療内容の推移に関する研究
4	早川 佳代子	DCC	多剤耐性菌感染症の包括的疫学及び有効な感染対策の評価に関する研究～変化する患者構造と耐性菌との関連についての検討
5	池田 長生	循環器内科診療科	ST上昇型急性心筋梗塞患者への経皮的冠動脈形成術施行時における水素混合ガス吸入の有効性の検討
6	竹下 望	DCC	日本の病院における血液培養サーベイランス研究
7	矢田 智之	国府台病院 消化器・肝臓内科	食道扁平上皮癌ハイリスク粘膜の遺伝子解析研究
8	永田 尚義	第一消化器内科	未知の部分が多い腸管スピロヘータ症の臨床像の解明
9	渡辺 一弘	第一消化器内科	発がん性ヒトパピローマウイルスと消化管腫瘍
10	飯塚 利彦	中央検査部門	細胞診検体での免疫染色およびin situ hybridization - さらなる臨床応用を目指した研究

キーワード :

	分担研究者	キーワード
1	四津 里英	遠隔皮膚診療、teledermatology、国際保健、熱帯皮膚感染症
2	新井 知大	computed tomography; dual energy; quality assurance; fatty liver
3	杉山 雄大	糖尿病、政策研究、二次データ解析
4	早川 佳代子	院内感染対策、高齢患者、新規高度耐性菌
5	池田 長生	ST上昇型心筋梗塞、水素混合ガス、再環流障害
6	竹下 望	菌血症、血液培養、サーベイランス
7	矢田 智之	食道扁平上皮癌、まだら食道、遺伝子解析
8	永田 尚義	腸管スピロヘータ、過敏性腸症候群、Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)、Brachyspira aalborgi、Brachyspira pilosicoli
9	渡辺 一弘	ヒトパピローマウイルス、HPV16/18、肛門管コンジローマ、肛門管癌、性行為感染症
10	飯塚 利彦	肺癌、細胞診、免疫染色、in situ hybridization

課題番号 : 26指120

研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究13「NCGMのグローバル医療を達成するための熱帯皮膚病領域におけるteledermatology構築に関する研究」

主任研究者名 : 日ノ下文彦

分担研究者名 : 四津 里英

キーワード : 遠隔皮膚診療、teledermatology、国際保健、熱帯皮膚感染症

研究成果 :

1. 背景

皮膚疾患は、問診や血液検査などの他、肉眼的な皮膚所見、病理組織学的所見、ダーモスコピー所見などが診断する上で重要なことから、臨床写真などの画像からの診断が可能なが多い。その特性、および、近年、日々目覚ましい発展を遂げているインターネットなどの通信技術を活用し、遠隔皮膚診療 teledermatology の領域が最近発展してきている。一方で、それを円滑に行うシステム構築はまだ未発達のままである。特に、開発途上国でその応用が期待されている。皮膚疾患は、目に見えるため、患者の quality of life (QOL)に深く関わるが多く、早期発見・早期治療が求められるが、teledermatology の活用がその一助を為す。

2. 目的

- ① 当センター・渡航者外来（以下、DCC）を受診し、皮膚症状を主訴のひとつ、あるいは、皮膚症状が病態と密接に関連する疾患を有する患者の診断、転帰、その他の状況等の実態把握を行う。
- ② スマートフォン撮影画像、デジタルカメラ撮影画像、対面診療 (face-to-face) による熱帯皮膚病の診断率の比較検討および診断一致率の評価を行う。
- ③ 当センター・DCCを受診し、皮膚症状を有する患者での store and forward (SAF) 法を用いた遠隔画像診断 (teledermatology) システムを構築する。
- ④ 西アフリカ・コートジボワールでの学童皮膚検診（主任研究者と現地保健省・NGO 共同プロジェクト）と当センターを3で構築した遠隔診療で結び、その有用性を検証する。

3. 方法

対象者の臨床写真（スマートフォンおよびデジタルカメラで撮影）および主訴・随伴症状などデータを、パスワードで保護された telederm 専用のプラットフォームにアップロードする。診断は、皮膚科兼診 (face-to-face)、および、telederm 専用プラットフォームのデータから、主任研究者と研究協力者（皮膚科専門医）らが行う。解析は、対象患者の基本属性を記述統計として行い、その後、1. face-to-face、2. スマートフォン、3. デジタルカメラ3者による診断の一致率を算出し、比較検討を行う。

4. 進捗状況

- 2014年5月：コートジボワールにてフィールドワーク、ニーズアセスメントを実施
- 2014年9月：NCGM およびコートジボワールでの倫理委員会承認獲得
- 2014年11月：第29回日本国際保健医療学会発表
- 2015年1月：皮膚科医師、DCC 医師の研究説明会実施
- 2015年2月：NCGM 内 Telederm の患者登録・データ収集開始
- 2015年3月：中小企業との連携構築

5. 考察

初年度は、NCGM での Teledermatology システム構築ができた。患者登録蓄積、診断にあたる皮膚科専門医の協力獲得（現在、研究代表者を含め4名）、さらなる個人情報セキュリティの確保、が今後の課題である。また、コートジボワールの成人人口の携帯保持率は、960人対人口1000人であり、携帯端末を応用した teledermatology 導入を現在検討している。具体的には、中小企業との連携をはかり、今後開発途上国用のアプリケーションおよび解析ソフトウェアの開発を予定している。

NCGMのグローバル医療を達成するための熱帯皮膚病領域におけるTeledermatology 構築に関する研究

－ 皮膚科・四津里英 －

研究の目的

1. 国立国際医療研究センター病院(NCGM)・国際感染症センター渡航者外来(DCC)を受診し、皮膚症状を有する患者の診断、転帰、その他の状況等の実態把握を行う。
2. スマートフォン撮影画像、デジタルカメラ撮影画像、対面診療(face-to-face)による熱帯皮膚病の診断率の比較検討および診断一致率の評価を行う。
3. 当センター・DCCを受診し、皮膚症状を有する患者でのstore and forward (SAF) 法を用いた遠隔画像診断(teledermatology)システムを構築する。
4. 西アフリカ・コートジボワールでの学童皮膚検診(主任研究者と現地保健省・NGO共同プロジェクト)と当センターを3で構築した遠隔診療で結び、その有用性を検証する。

初年度の主な成果

1. 5月:コートジボワールにてフィールドワーク、ニーズ・アセスメント等
2. 9月:NCGMおよびコートジボワールでの倫理委員会承認
3. 11月:第29回日本国際保健医療学会発表
4. 2月:NCGM内Teledermの患者登録・データ収集開始

研究概略図

応用

研究1: NCGM内モデル

【研究組織】

- ・皮膚科
- ・国際感染症センター(DCC)
- ・研究所/熱帯医学・マラリア研究部
- ・国際医療協力局
- ・国立感染症研究所ハンセン病研究センター
- ・聖路加国際病院/皮膚科

1年次

- ・倫理委員会承認
- ・皮膚科・DCC医師の連携構築
- ・患者登録・データ収集開始

2年次

- ・患者登録・データ収集の蓄積
- ・遠隔診断開始
- ・複数医師間での診断比較

3年次

- ・患者登録・データ収集の蓄積(～1月まで)
- ・まとめ解析
- ・事後質的調査
- ・論文

結果

1年次

- ・倫理委員会承認
- ・事前フィールド調査
- ・現地カウンターパートとの連携構築

2年次

- ・患者登録・データ収集開始
- ・事前フィールド調査の分析・論文投稿

3年次

- ・患者登録・データ収集の蓄積
- ・まとめ解析
- ・論文

【研究組織】

- ・研究1の組織
- ・National Program for Leprosy Elimination, Ministry of Health, Cote d'Ivoire
- ・MAP International, Cote d'Ivoire

研究2: NCGM-コトジボワール間モデル

- ・開発途上国・日本間の皮膚科領域における国際協力関係構築
- ・専門医の少ない熱帯皮膚病を対象とした国内外におけるteledermatologyモデルの確立

課題番号 : 26指120
研究課題名 : Dual Energy 法による実効原子番号イメージングの基盤構築
= 脂肪を含む生体疾患における組成弁別の定量化 =
主任研究者名 : 日ノ下 文彦
分担研究者名 : 新井 知大
キーワード : computed tomography; dual energy; quality assurance; fatty liver
研究成果 :

本研究では対象症例を「脂肪肝」とし、進行度評価の目安となる「肝臓内脂肪量」を評価対象とする。Dual Energy CT による非造影・非侵襲的画像診断による脂肪肝の進行度評価を行うための精度保証を目的とする。脂肪成分を均一に攪拌した脂肪密度検証用ファントムを試作し、Dual Energy 撮影による脂肪含有量に対応した密度値の精度評価を行った。このとき、ファントムの脂肪重量比は0(肝臓100%), 1, 3, 5, 10, 20, 30, 100(肝臓0%)の合計8パターンとした。

一般的なCT検査における正常なヒトの肝臓のCT値は ± 5 HUで変動する。本研究において正常状態から脂肪肝と定義されるまでの重量比0% - 5%間のCT値差は約10であった。しかし、一部の撮影条件(管電圧, Bow-tie filter), 被験者の体格の大きさ, 装置間の実効エネルギーの相違によりCT値は変動することから、肝臓と脂肪の混合物を対象としたときに、測定に伴うCT値の変動と、脂肪の寄与によるCT値の変動を、明確に切り分けて診断することが難しいと考えられる。

本研究では従来のCT画像に原理的解析法(Material Decomposition 法)に基づいて算出した密度画像を作成した。本画像は肝臓の密度値をゼロ、その他を脂肪の密度値として換算し算出されたものである。つまり、理論的に脂肪密度を絶対値に等しく算出されたものとなっている。

本結果は脂肪含有量が3%を超える吸収値を呈する事で、0%に対して有意($P < 0.01$)に脂肪密度を識別することが可能であることがわかった。本傾向は検証した全ての撮影条件にも適合した。

本測定法は脂肪量をCT値でなく密度値で評価し、エネルギーに依存しない定量的評価法である。2種の異なるエネルギーを用いた場合、Material Decomposition 法により撮影対象物の状態を、原理的に脂肪密度という物理量に変換して脂肪肝を評価できるメリットがある。したがって、Dual Energy CT では唯一の測定情報となるCT値の情報を損なうことなく、脂肪肝の進行度診断へと応用することが可能となる。

本研究の研究限界は他機種CT装置の適用が困難である。また、脂肪密度検証用ファントムがヒトの生体を模倣していない。しかし、一般的なヒトの減弱特性と類似しているため、撮影条件の最適化を図る事で、次段階の臨床検査への導入は正当化される。臨床導入に際しては、関心領域の設定方法や本解析が可能な脂肪肝の症例の選定などの課題が残される。

Phantom Study



Figure 1.
ブタ肝とラードを利用した脂肪密度検証用ファントム

脂肪含有量は重量比にて脂肪成分[0, 1, 3, 5, 10, 20, 30, 100 %]とし、合計8種類の試料にて構成されている。尚、本試料は準真空下(大気圧以下)にて攪拌され十分な脱気が成されている。本試料は肝臓等価ファントム(直径200mm)の中心から同心円状に設置が可能となっている。

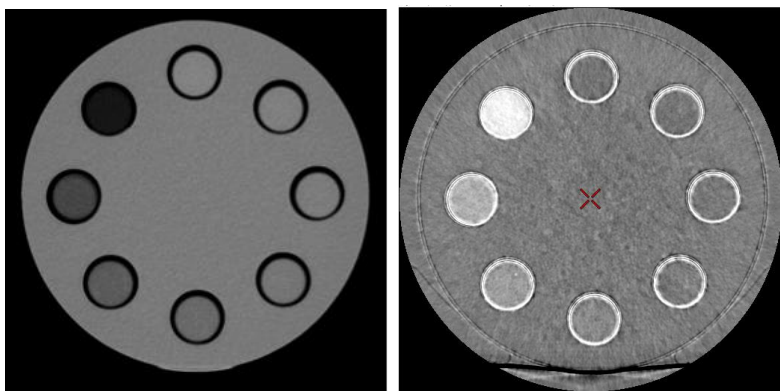


Figure 2.
脂肪密度検証用ファントムのCT画像の比較

(a): 従来のCT画像
(b): 脂肪密度を演算したCT画像

(a)

(b)

(a)は単純にX線の吸収の度合いを白黒のグラデーションで表現されている。(b)は**脂肪密度の吸収度合いのみをきりわけて**表現する事が出来ている。

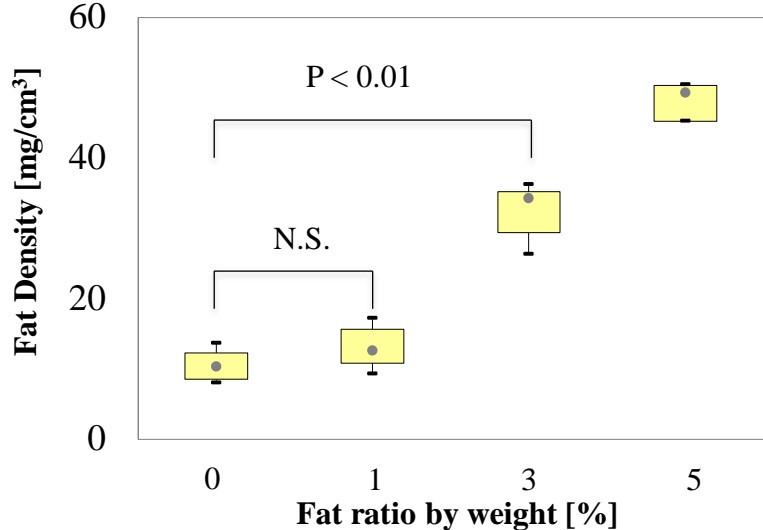


Figure 3. 脂肪含有量における再現性と分解能の評価

- ▶ □箱ひげ図を作成し、脂肪密度0%に対する1%, 3%の検定を行い、再現性と分解能について評価した
- ▶ □N(測定回数) =5 とデータに正規性は保証されない為、Wilcoxon-Mann-Whitney検定を使用
- ▶ □0% -1%間で有意差は無く、0% - 3%で有意差があった

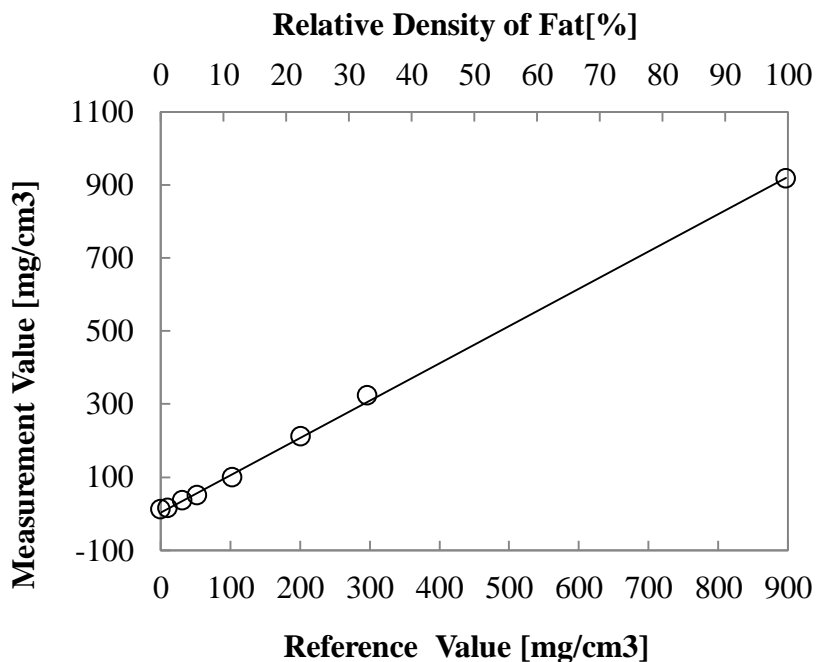


Figure 4. 脂肪密度の理論値と測定値の比較

□理論値と測定値の回帰分析結果

a(slope) = 0.978013699375773

b(intercept) = -3.01981295120547

R² = 0.999317391709992

R = 0.999658637590849, P < 0.01

▶理論値との回帰直線の理論式: $y=x$

a=1とb=0と上記回帰直線の差の検定結果

a(P= 0.059), b(P= 0.428)

理論式との有意差は無し

2種の異なるX線エネルギーを用いてスキャン(Dual Energy Scan)する事で原理的に肝臓内の脂肪密度の推定が可能となった

課題番号 : 26指120

研究課題名 : 日米の大規模データを用いた糖尿病等生活習慣病の実態と治療内容の推移に関する研究

主任研究者名 : 日ノ下文彦

分担研究者名 : 杉山雄大

キーワード : 糖尿病、政策研究、二次データ解析

研究成果 :

- 当初、1年目には、米国 National Health and Nutrition Examination Survey の複数年の個票データを用いた研究を行い、2年目以降に国民健康・栄養調査と比較することを想定していた。
- 結果としては、1年目には、NHANES を用いて2つの反復横断研究デザインの研究を行った。
- 1つの研究は、学歴ごとのコレステロールの測定の有無の経年変化に関する研究である。1999-2002年のNHANESを用いた先行研究でコレステロールを今まで測定したことのある割合が学歴によって差がある(学歴が低い方が測定した割合が低い)という結果だったが、これが2012年までの間に変化があるかどうかを調べた。結果、高卒未満の学歴の人で有意な上昇を認めたと、各群(高卒未満、高卒、高卒より上)の間の差は縮まらなかった。この結果は、木下乙女看護師(14階病棟)がAHA Epidemiology & Lifestyle(2015年3月)でポスター発表した。また、本内容は論文投稿予定である。
- もう1つの研究も、1999-2012年のNHANESを用いた反復横断研究である。米国では2007年に小児肥満の用語に変更があった(成長曲線から性ごとのBMI for Ageの85%tile - 95%tile... at risk of overweight から overweight へ、95%tile以上...overweight から obesity へ)。これらは、肥満を明確に指し示す言葉を使用することで、小児や保護者に肥満であることの認識を強くもってほしいと考えた結果である。しかし、今回の研究結果により、この時期の肥満小児やその保護者の肥満であることの認識は上昇していないことが判明した。認識させるための別の対策が必要であろうと結論した。この内容は杉山がAcademyHealth Annual Research Meeting(2015年6月)にポスター発表予定である。また、本内容は論文投稿予定である。
- 国民健康・栄養調査に関しては、2014年7月に申請を行ったが、結果的にデータを受け取るのに5ヶ月かかり、更にデータのクリーニング方法が難しかったため年度内に解析は終了しなかった。年度内にクリーニングしたデータを用いて解析を行い、今年(平成27年)5月に、日本公衆衛生学会に抄録を提出した(コレステロールを下げる薬の内服有無によって、食事量の変化に違いがあるか?)。これは、NHANESを用いて杉山がかつておこなった先行研究と比較するために行ったものである。
- 研究手法の勉強のため、NHANESを用いた研究に興味のある若手研究者を募り、勉強会を6回開催した。木下乙女看護師(14階病棟)は、上記のコレステロール測定に関する研究を行って学会発表を行った。辻本哲郎医師(糖尿病内分泌代謝科)は、糖尿病患者における味覚異常と大血管障害の関係について研究を行い、論文投稿中である。

課題番号 : 26 指 120

研究課題名 : ST 上昇型急性心筋梗塞患者への経皮的冠動脈形成術施行時における
水素混合ガス吸入の有効性の検討

主任研究者名 : 日ノ下 文彦

分担研究者名 : 池田 長生

キーワード : ST 上昇型心筋梗塞

水素混合ガス

再環流障害

研究成果 : 心筋梗塞後の左室収縮機能低下を予防するために現在介入できる点は、虚血再灌流障害を抑制して梗塞サイズの最小化を図ることにある。再灌流障害の原因に活性酸素の関与があげられており、動物実験では、ラジカルスキャベンジャーとして働く水素混合ガスの吸入によって、心筋虚血再灌流障害を軽減できることが証明された。本研究の目的はヒトにおいても同様の効果があることを証明することである。またその安全性についても検討する。

2015年5月31日現在までに計45例が水素混合ガスの投与を受けたが、うち6例がフォローアップ不能(遠方への転居、同意撤回など)・データ不十分 などであった。

目標症例数50に達していないため、どの患者が実薬投与群か否かは不明である。

しかし、①これまでの経験から予測される責任血管の部位と心筋障害量(peak CKなど)と実際の数値に明らかな乖離がある症例 ②通常は生存退院が困難と予想される心筋障害量にもかかわらず、合併症無く独歩退院していった症例

などが見受けられている。

現在、目標症例数に向けて症例登録中である。

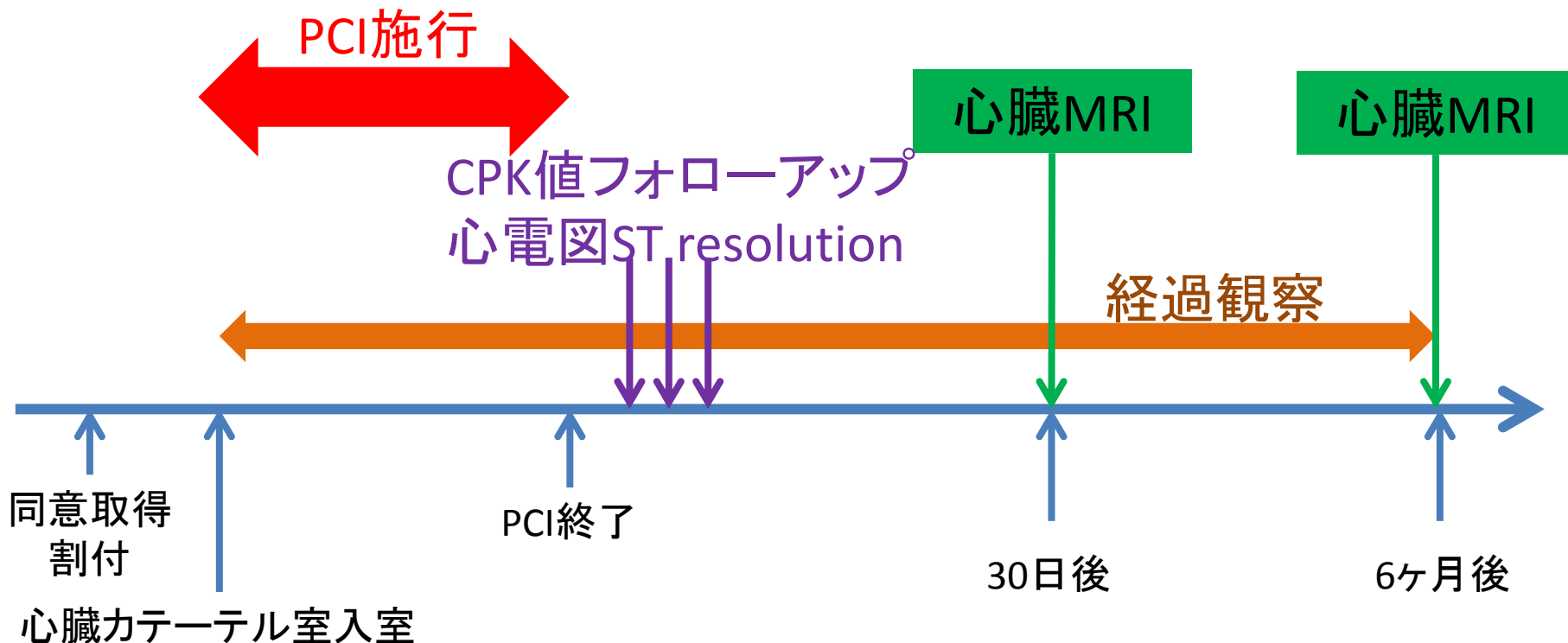
ST上昇型急性心筋梗塞患者への経皮的冠動脈形成術施行時における水素混合ガス吸入の有効性の検討

使用ガス

水素混合ガス (H₂ 1.3%, O₂ 26%, N₂ 72.6%)

水素非混合ガス (O₂ 26%, N₂ 74%)

水素混合・水素非混合ガス吸入



2015年5月31日現在進行状況

目標症例数 50例

登録数45例

遠方への転居・同意撤回などに伴う脱落 5例

水素吸入と因果関係の無い死亡による脱落 1例

水素吸入に起因する有害事象の出現 0件

・二重盲検のため有効性などに関するデータは現時点では不明である。

問題点：6か月後のフォローアップ時心臓MRIが施行されていない症例がある。

課題番号 : 26指120
研究課題名 : 日本の病院における血液培養サーベイランス研究
主任研究者名 : 日ノ下 文彦
分担研究者名 : 竹下 望

キーワード : 菌血症、血液培養、サーベイランス

研究成果 : 菌血症は死亡や、予後不良である合併症につながる感染症であり、診断に血液培養というゴールドスタンダードがある。本研究では、病原体微生物情報に加え、患者の医療情報や基礎疾患などの背景情報、菌血症の種類と予後による情報を国内の複数医療機関から収集することで、国内の菌血症のレジストリーを作成することを目標としている。第一目標として、菌血症をきたした患者の背景および、カテーテル感染などの頻度と予後についての評価を行った。第1期として、国立国際医療研究センター、亀田総合病院、虎ノ門病院、東京女子医科大学病院、静岡県立静岡がんセンターの5施設から集計を行った。その中で、2012年10月から2013年9月までの12ヶ月に血液培養が陽性となった全3284症例における血液培養の症例について解析を行った。菌血症の背景としては、支柱における医療関連菌血症(CHA-BSIs)が550例、入院中の医療関連菌血症(HA-BSIs)が1892例、医療関連感染のリスクがない市中感染(CA-BSIs)が764例であった。主な病原体は、coagulase-negative *Staphylococcus* sp. (754, 23.0%)、*Escherichia coli* (598, 18.2%)、*S. aureus* (300, 9.1%)であった。195例(5.9%: 38 CHA-BSIs/ 136 HA-BSIs/ 21 CA-BSIs)が血液培養採取から7日以内で死亡し、469例(14.3%: 75/350/44)が30日以内に死亡した。さらに、499例(15.2%: 36/463/0)が中心静脈カテーテル関連感染症であり、163例(5.0%: 4/157/2)が末梢ライン関連感染症であった。入院中の医療関連感染において、死亡、カテーテル関連感染などのリスクが高いことが示された。患者背景などをさらに解析することと、耐性菌などの評価を今後追加することを検討する。

課題番号 : 26指120
研究課題名 : 食道扁平上皮癌ハイリスク粘膜の遺伝子解析研究
主任研究者名 : 日ノ下 文彦
分担研究者名 : 矢田 智之

キーワード : 食道扁平上皮癌、まだら食道、遺伝子解析
研究成果 :

本研究は、食道扁平上皮癌の病態進行に関わる体細胞変異の同定を目的とする。そのために、食道扁平上皮癌組織だけでなく、非癌組織である『非まだら食道』および『まだら食道』の背景食道粘膜を含め解析対象とする。3群より得られた食道組織よりDNAを抽出し、癌パネルを用いて遺伝子変異解析を行い、食道扁平上皮癌の病態進行に関わる体細胞変異を探索的に比較する。

本研究は、3年計画で実施予定である。初年度の目標および進捗状況を以下に記載する。

1) 臨床情報および検体収集に係る体制の整備

CRFを作成し、臨床情報の管理についてはJCRACデータセンターと共同で行う体制とした。また、内視鏡生検検体および血液検体の収集・保管の体制を構築した。

2) 検体収集(a群: 100例、b群: 30例)

平成27年3月までに、a群: 140例(まだら群: 34例、非まだら群: 106例)、b群: 49例の登録を行っている。現在まで、脱落例・中止例は認めていない。

3) FFPE検体からの組織回収・DNA抽出

FFPE検体における実際に切り出すブロック選定を行っている。順次、スライド作成・Laser captured microdissectionによる組織回収・DNA抽出を行っていく予定であるが、初年度で行えておらず、2年度目の課題である。

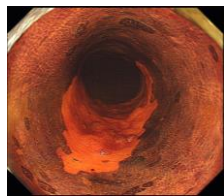
研究デザイン

既に治療済み

これから内視鏡

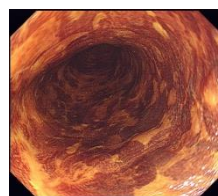
食道がん群

食道癌切除検体
(formalin-fixed
paraffin embedded
tissues : FFPE)



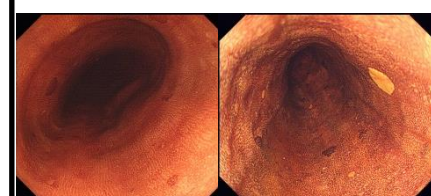
(120例)

まだら群



(110例)

非まだら群



(330例)

Laser captured
microdissection

内視鏡下生検

DNA抽出

DNA抽出

DNA抽出

Somatic
mutation

Sequencing
(TruSeq Amplicon – Cancer Panel)

上記3群の食道組織で遺伝子変異解析を行い、
食道扁平上皮癌の病態進行に関わる体細胞変異を探索的に比較する

食道癌発癌前でのリスク評価の確立が期待される

実施内容 (平成26年度)

- 1) 臨床情報および検体収集に係る体制の整備
 - CRFの作成
 - 臨床情報管理体制の整備
 - 内視鏡生検検体・血液検体保管体制の整備
- 2) 検体収集(初年度目標: a群 100例、b群 30例)
 - a群 140例、b群 49例 登録 (2015年3月時点)

平成27年度の予定

- 1) 検体収集の継続
- 2) FFPE検体からの組織回収・DNA抽出
- 3) 食道生検組織からのDNA抽出
- 4) 遺伝子解析

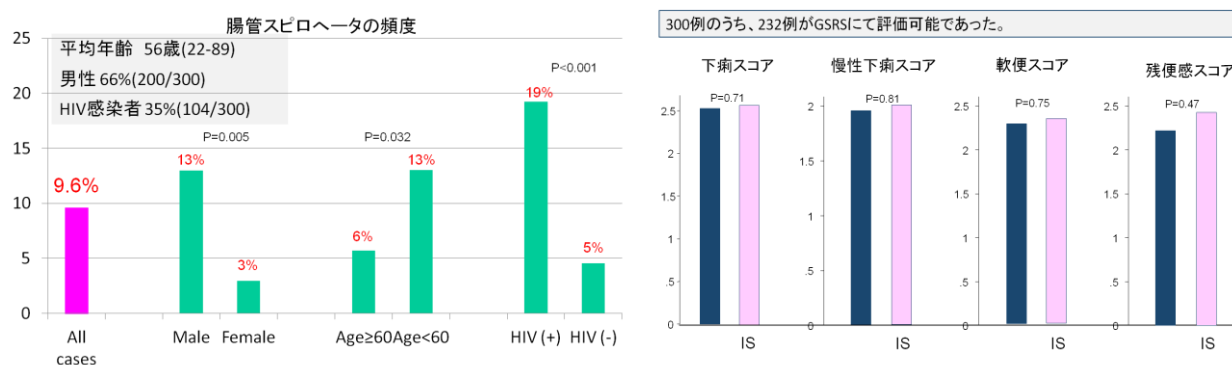
課題番号 : 26指 120
 研究課題名 : 未知の部分が多い腸管スピロヘータ症の臨床像の解明
 主任研究者名 : 日ノ下 文彦
 分担研究者名 : 永田 尚義
 キーワード : 腸管スピロヘータ、過敏性腸症候群、Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)、
Brachyspira aalborgi、*Brachyspira pilosicoli*
 研究成果 :

[背景] 腸管スピロヘータ症 (以下 intestinal spirochetosis : IS) は、*Brachyspira aalborgi* と *Brachyspira pilosicoli* による人畜共通感染症である。本疾患は、大腸粘膜表層に感染するため下痢、腹痛、腹部違和感などの症状を引き起こすことが多く、原因不明の慢性下痢症の鑑別の一つに挙げられる重要な疾患である。適切な除菌を行えばこれら症状が著明に改善する例が報告されており、臨床医は知っておかなければならない消化管感染症の一つである。本研究では、未だ未知の部分が多い IS の臨床像を明らかにするものである。具体的には、1. IS の発生頻度、リスク因子、2. 大腸症状との関連、3. 菌種による臨床像の違い、4. 治療、再発、を明らかにする。

[方法] 以下の2つの研究計画からなる。(計画1)は、目的1-3を解明する case-control 研究で、過去4年間の内視鏡データベースから組織採取を含む大腸内視鏡検査受診者のうち、詳細な患者背景(薬剤、生活習慣、HIV感染の有無など)と大腸症状スコアを聴取可能であった600例のデータを後ろ向きに見直し、ISと臨床像との関連を検討するものである。(計画2)は、ISの治療効果、再発を明らかにするコホート研究で、ISの診断に至った症例において、メトロニダゾールの内服1500mg×10日間の治療後の症状改善、病理での病原体消失、その後の再発を検討するものである。

[結果] (計画1) 生検検体から、IS診断のため、特殊染色(T. pallidum抗体)を600例に行った。そのうち、300例の病理読影診断を行った。ISの頻度、HIV感染の有無による違い、ISと関連する消化管症状を解析した。菌種の違いは検証できていない。

平均年齢56歳、HIV感染者を約3割含む対象者のISの頻度は9.6%であった。男性、60歳以下、HIV感染者で有意にISの頻度は高い結果であった(図左)。ISと非ISとの症状の比較では、ISのほうがやや大腸症状スコアが高い結果であったが、有意な差は認めなかった(図右)。



(計画2) 1年間で約15例の新規症例が登録された。15例中12例でメトロニダゾールにて治療が開始されている。今後症例を蓄積し、データを解析する予定である。

[初年度の結果のまとめ] 予定症例数の半数の解析が終了し、生検検体組織300例から腸管スピロヘータ症は9.6%に認めた。腸管スピロヘータは、若年、男性に多く、とくにHIV感染者は非HIV感染者とくらべて4倍高い。大腸症状スコアの検討では、腸管スピロヘータ症において症状スコアが高かったが、有意差は認めなかった。治療効果、再発に関してはまだ症例登録が少なく、解析ができていないため次年度、症例を蓄積して検討していく予定である。

課題番号 : 26指 120

研究課題名 : 発がん性ヒトパピローマウイルスと消化管腫瘍

主任研究者名 : 日ノ下 文彦

分担研究者名 : 渡辺 一弘

キーワード : ヒトパピローマウイルス、HPV 16/18、肛門管コンジローマ、肛門管癌、性行為感染症

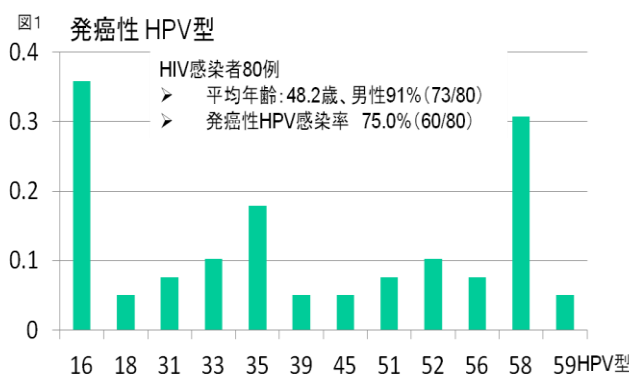
研究成果 :

[背景] ヒトパピローマウイルス (HPV) はヒトの扁平上皮に感染する DNA ウイルスで、特定の HPV 型は癌発生に関与しており、発癌性 HPV と呼ばれる。欧米の報告では、発癌性 HPV は咽頭癌や肛門管癌の発生に密接に関与していることが明らかとなっている。また、発癌性 HPV は性行為により感染すると考えられ、HPV 関連癌のハイリスクグループは HIV 感染者であることが分かっている。しかし、わが国における発癌性 HPV の頻度は不明であり、感染から発癌の病態はよく分かっていない。

[目的] 本研究では発癌性 HPV 感染のハイリスクである HIV 感染者を対象に、以下の 3 つを明らかにする。1) 消化管の発癌性 HPV の感染率を明らかにする。とくに感染曝露が高く、HPV 関連癌の好発部位である咽頭および肛門管の感染率を検討する。2) 前癌病変における、発癌性 HPV の感染率、癌抑制遺伝子 (p53 と pRb) 発現率を明らかにする。3) HPV 関連前癌病変のハイリスク因子 (免疫状態 (CD4)、喫煙、アルコール、性感染経路など) を明らかにする。

[方法] 以下の 3 つの研究計画からなる。(計画 1) は咽頭および肛門管の粘膜を専用のブラシを用いてぬぐい、PCR 法にて発癌性 HPV の 14 個の遺伝子型判定を行い、消化管粘膜における発癌性 HPV 感染率を検討する。(計画 2) は、内視鏡的に採取された HIV 感染者の組織検体を用い、咽頭 intraepithelial neoplasia、肛門 condyloma における発癌性 HPV 感染および遺伝子変異発現を調べるものである。(計画 3) は HPV 関連消化管腫瘍の臨床リスク因子を明らかにするもので、前向きに集められた臨床情報 (免疫状態、喫煙、アルコールなど) と HPV 関連腫瘍との関連を調べるものである。

[結果] (計画 1) 研究開始から HIV 患者 80 例に研究同意が得られ、発癌性 HPV 感染率は 75% と分かった (図左)。そのうち、HPV16 と 18 type が高率であることが分かった (図左)。咽頭粘膜は 25 例で同意が得られ、発癌性 HPV 感染は 0% と分かった。(計画 2) 過去 4 年間の内視鏡生検組織の病理標本を検索し、前癌病変を調査した。肛門 condyloma は 31 例/244 例中 (12%) であった。一方、食道・咽頭病変は 1 例/390 と極めて頻度が低いことが分かった。組織の HPV 感染および遺伝子変異の解析は初年度は症例数不足から検討できていない。(計画 3) 前癌病変である肛門 condyloma の頻度は、HIV 患者 244 例中 31 例 (12.7%) であったのに対し、非 HIV 患者では 2433 中 1 例 (0.4%) のみであった。HIV 感染者の検討では、多変量解析にて免疫機能低下と喫煙が肛門 condyloma のリスクとわかった (右図)。



	Condylozma		Univariate analysis		Multivariate analysis (n=189)	
	(n=31)	(n=213)	Odds ratio	P value	Adjusted OR (95% CI)	P value
Male sex	31 (100)	197 (92)				
Age ^a	40 (36-46)	44 (37-54)	0.7 (0.49-1.03)	0.073	1.0 (0.65-1.53)	1.00
Syphilis infection, n (%)	8 (26)	28 (13)	2.3 (0.94-5.64)	0.069		
Positive HBs antigen, n	4 (13)	14 (7)	2.1 (0.65-6.87)	0.22		
Positive HCV antibody, n (%)	4 (13)	16 (8)	1.8 (0.57-5.86)	0.31		
Positive anti-Eh antibody, n	12 (39)	52 (24)	2.0 (0.89-4.30)	0.095		
Systemic Steroid use, n	4 (13)	30 (14)	0.9 (0.30-2.77)	0.86		
Current smoker, n	16 (52)	70 (33)	2.2 (1.02-4.66)	0.045	3.8 (1.49-9.86)	0.005
Alcohol drinker, n	16 (52)	126 (59)	0.7 (0.35-1.57)	0.43		
CD4 cell count (/μl) ^b	249 (60-412)	374 (124-580)	1.2 (1.04-1.46)	0.014	1.3 (1.06-1.59)	0.013
HIV-1 load (log ₁₀ /ml) ^c	3.48	1.70	1.23 (1.00-1.53)	0.055		
Homosexual contact, n	30 (97)	172 (81)	7.2 (0.95-54.0)	0.056		
Treatment-experienced, n	18 (58)	150 (70)	0.6 (0.27-1.26)	0.17		
Asymptomatic, n	13 (42)	67 (33)	1.5 (0.69-3.22)	0.31		

[初年度の結果のまとめと考察] HIV 感染者の肛門管における発癌性 HPV 感染率は 75% であり、肛門管癌リスクを考慮したスクリーニング体制の確立が日本でも必要であると示唆された。一方、発癌性 HPV

感染は、咽頭には定着しにくい可能性が示唆されたが、症例数が少ないため今後症例数を蓄積し検討する必要がある。HPV 関連腫瘍の発癌病態解明の検討はさらなる症例数の蓄積が必要である（次年度以降の課題）。肛門管前癌病変のリスクは、免疫機能低下、喫煙とわかり、欧米のデータと一致していた。

課題番号 : 26指120
研究課題名 : 細胞診検体での免疫染色およびin situ hybridization - さらなる臨床応用を目指した研究
主任研究者名 : 日ノ下文彦
分担研究者名 : 飯塚利彦

キーワード : 肺癌、細胞診、免疫染色、in situ hybridization

研究成果 :

- (i) 変異 EGFR 特異的モノクローナル抗体 (6B6, 43B2) を用いて、EGFR 変異が既知の肺腺癌 FFPE 標本を免疫染色し、至適染色条件を決定した。
- (ii) 肺腺癌 FFPE 標本を用いて lncRNA MALAT-1 の in situ hybridization を行い、至適染色条件を検討し、特異的な染色像を得た。
- (iii) 倫理委員会の承認を得た。