

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
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。全体の評価会議により進捗状況を報告し、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、データ収集が滞っている研究については本人から相談を受けた。

分担研究者ごとの研究課題は以下のとおりである。詳細は各分担報告書を参照のこと。

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評価法
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

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.
 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. Each researcher presented the progress of their projects in the evaluation meeting, where 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.

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

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

実施内容：

- 上記5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。
- 各研究の詳細は分担報告書に記載してあるとおり。

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 :

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。

また、診断時の生検検体において転写因子 AF1q の発現を免疫染色で評価し、発現強度別にカプランマイヤー法で解析を行った。

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	2.5
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	75F	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/ER	V/ER
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

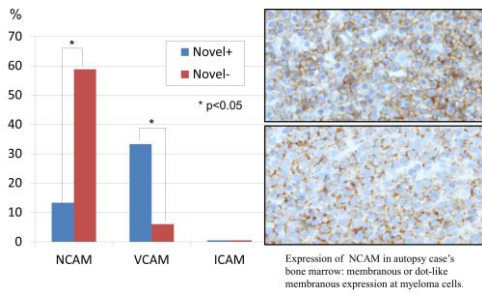
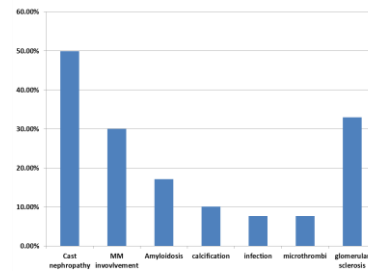
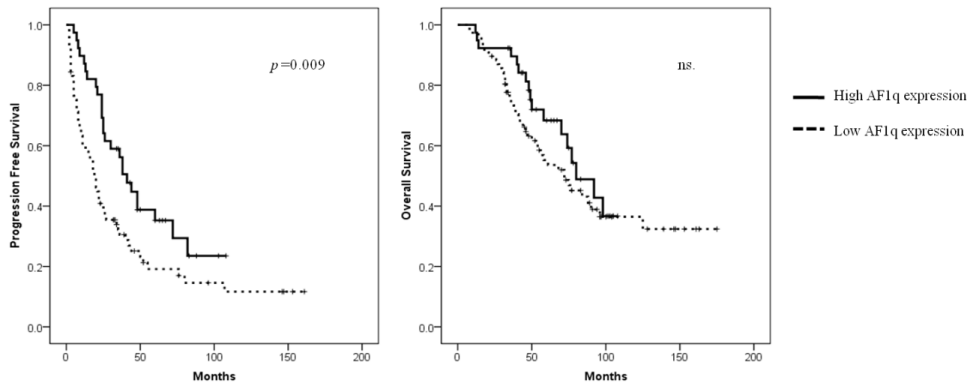


図2 53例の解剖例における腎臓病変の検討



AF1q の免疫染色による検討では、診断時の生検標本において発現の見られないものを0とし、発現の強度を1+~3+とし、0~1+を low expression、2+~3+を high expression と分類した上で、予後曲線を評価した。AF1q high expression 群では、low expression 群に比して progression free survival (PFS) において有意な差が認められた (3 year PFS was 56.2% in low AF1q expression vs. 30.5% in high AF1q expression, $p=0.009$)。Overall survival には有意な差はみられなかった。



また、解剖時に EMD 病変のみられた4症例については、次世代シーケンサーによる whole exome sequence を行い、point mutation の検索を行った。複数の変異遺伝子が確認されたが、2症例においては Myd88 遺伝子 に変異が認められた。詳細な解析は継続中である。

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。

AF1q は adverse prognostic factor であることを示したが、これは多発性骨髄腫では初の報告である。



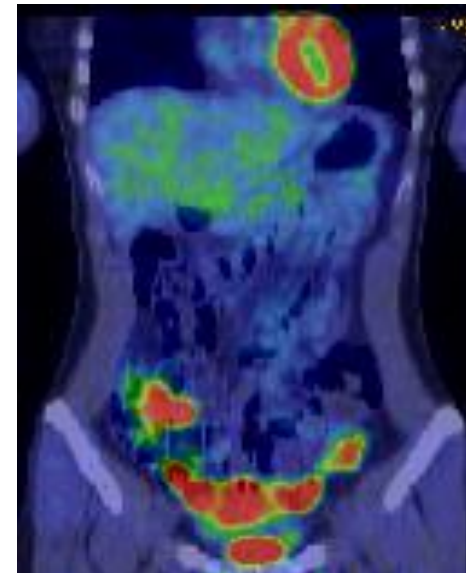
課題番号 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究12 (25指114)
課題名 : PETによる腹膜偽粘液腫の悪性度診断
分担研究者 : 矢野秀朗

背景

- 腹膜偽粘液腫 (PMP)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、放置すると致死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PMPの悪性度診断は、治療方針決定の一助となりうる。

対象と方法

- 2013年1月 ~ 2016年5月
- 臨床的に腹膜偽粘液腫 (PMP)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82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った。
 - 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による悪性度評価とPMP患者の長期予後との関連の検討が必要である。

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) などをおよぼし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】

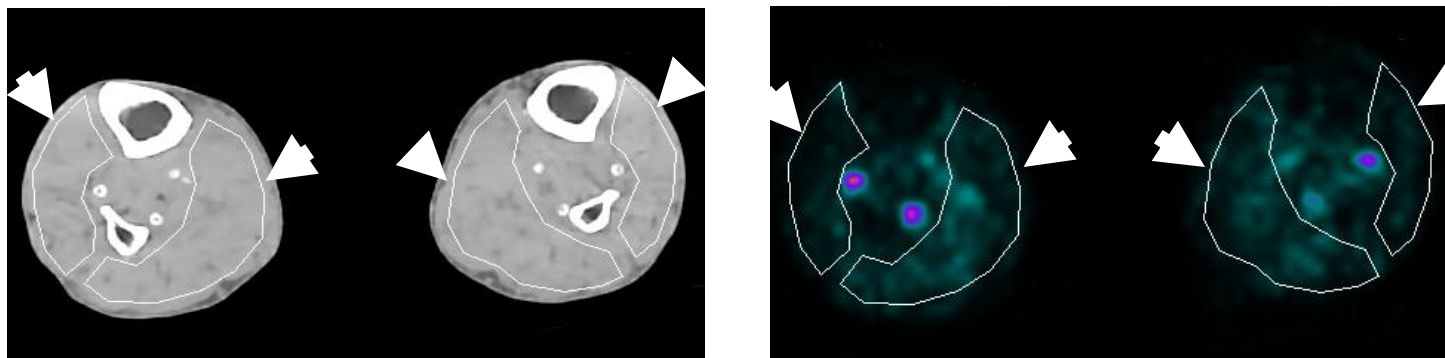
そこで今回我々は心筋血流量を測定できるアンモニア PET を用いて下肢血流を評価できないか検討した。

【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 を撮像する方法はすでに保険診療として確立されているアンモニア心筋血流 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薬剤負荷時の 2 回、下腿部の撮像を行い、その計測値 (SUVmean) を比較することとした。また心筋血流 PET では心筋血流予備能として、CFR (coronary flow reserve : 負荷時の値/安静時の値) を算出する。CFR は予後 (主要心血管イベントの発生率) との関係がすでに報告されている。このため、今回の下肢血流においても CFR に摸した、FFR (foot flow reserve) を算出し、他のパラメーターとの関係性を調べている。

計測方法に関しては、従来の論文を参考に、下腿横断像で最も直径が広く見えるところを中心に、上下に 1 か所ずつ、合計 3 か所の計測部位を設定し、その平均値を用いた。また計測部位では骨および下肢の主要血管である 3 分枝 (前脛骨動脈、後脛骨動脈、腓骨動脈) が PET/CT で同定可能な場合は、同部を計測部位に含めないような範囲を設定した (下図)。



PET の評価指標は負荷時、安静時それぞれの前脛骨領域 (ATA) と後脛骨領域 (PTA) の SUVmean 値を加算した値および $FFR = \text{負荷時 SUVmean 値} / \text{安静時 SUVmean 値}$ である。また、既に PAD の下肢虚血評価方法として用いられている ABI、SPP (皮膚組織還流圧)、TcPO₂ (経皮酸素分圧) も同時に測定した。

解析はアンモニア PET の SUVmean 値、FFR、ABI、SPP、TcPO2 に関して、健常者群と疾患群について検討を行った。なお、疾患群において両側性 PAD 患者ではより症状の重い方を患側と定義し、健側は設定していない。

さらに健常者のアンモニア PET の SUVmean 値、FFR と ABI、SPP、TcPO2 間に相関があるかも検討した。

【研究成果】

最終的に健常者 14 名 14 検査、疾患群 21 名 35 検査を施行した。疾患群のうち、血管拡張術や内服治療などの加療前後で撮影ができたのは、10 名、24 検査である。健常者群、疾患群の内訳は各々以下のようにになっている。

健常者群：男性 11 名、女性 3 名、年齢 30～60、標準偏差 10.6、いずれも下肢の血流低下を疑うような自覚症状はなく、糖尿病、高脂血症の既往は無い。

疾患群：男性 17 名、女性 4 名、年齢 62～81、標準偏差 6.47、自覚症状が片側性の患者 17 名、両側性の患者 4 名であった。

健常者群と疾患群の比較で、ABI 及び SPP の値は健側肢、患側肢に関わらず、疾患群の方が健常者群よりも有意に低い値をとった。TcPO2 に関しては計測した健側肢、患側肢それぞれ 2ヶ所、計 4ヶ所の測定値のうち、患側肢の 1か所で疾患群の有意な低下が認められた。

アンモニア PET の計測値に関しては、安静時 SUVmean 値は健側肢、患側肢ともに疾患群で有意に低い値となった。薬剤負荷時は健側肢に有意差を認めず、患側肢のみ疾患群の有意な低下が認められた。予備能評価の指標として算出した FFR は健常者に比べ疾患群で健側肢、患側肢ともに有意に低値であった。

疾患群も含めた PET の SUVmean 値と従来の検査との相関に関しては、負荷時、安静時共に ABI と相関が認められた。

健常者のみのアンモニア PET の SUVmean 値と従来の評価方法との相関に関しては、FFR の値と SPP, TcPO2 の値にのみ相関が見られた。

同一患者に複数回検査が実施できた症例に関しては、本人の自覚症状、ABI や SPP の値とも相関が認められたが、どの指標がより患者の自覚症状との相関が良いかに関しては、症例数が少なく、十分な検討ができていない。

【考察】

今回行ったアンモニア PET の測定方法により既存の評価法である SPP、ABI と同様に、健側肢、患側肢ともに有意な低下を検出できていることから、この測定方法で一定の下肢血流の評価は可能と考えられる。健常者群の SUVmean 値と ABI, SPP との相関は十分ではなく、FFR と SPP, TcPO2 に相関が認められたことから、アンモニア PET の集積は動脈硬化を評価する ABI のような形態の変化よりも SPP のような循環血流をより反映した集積ではないかと考えられた。

今回は治療介入前後の評価として検査を実施したが、血管拡張術を施行された症例と内服治療を行われた症例では、他の検査指標 (ABI, SPP 等) の変化も異なる傾向にあった。これは形態学的な変化 (=血行動態の変化) も伴う介入かどうかの影響が大きいと考えられる。

血管拡張術を行った症例においては、内服治療を行った症例よりも ABI, SPP, 自覚症状、SUVmean 値の相関は良い傾向にあったが、有意差を認めるほどではなかった。また、内服治療を行った症例においては、ABI の変化よりも SUVmean 値の方が、より早期に自覚症状の改善/悪化を反映している可能性があると思われたが、症例数が少なく、こちらにも有意差を検出するほどの結果は出なかった。

しかし、血管からの拡散による集積機序を考慮すると、アンモニア PET による下肢の血流測定は、血管拡張術などの形態学的な変化を伴わない治療においては、同一患者内の経時的な変化を ABI よりも評価可能にしている可能性があると考えられる。

今後は現在の計測方法にて下肢血流の一定の評価が可能と考えられるため、治療介入前後の症例蓄積により、さらなる検討が必要と思われる。

25指114(主任研究者;溝上哲也);ICS/LABA配合剤の末梢 気道炎症に対する効果に関する検討

分担研究者;センター病院 呼吸器内科 放生雅章

【目的】軽～中等症持続型喘息症例に対し、フルチカゾン/サルメテロール配合剤(SFC)の2つの製剤DPIとpMDIの気道抗炎症効果・末梢気道に対する効果を比較検討する。

【方法】無作為化クロスオーバー比較試験。対象患者をSFC DPI 250の2回/日先行群、SFC pMDI 125 の4回/日先行群の2群に割り付ける。12週の先行治療後、4週間のwash out期間を経て次の12週治療を行う。主要評価項目はFOTで測定される呼吸抵抗とリアクタンス(R5-R20、Fresなど)。副次的評価項目としてFeNO、ACTスコア、副作用など安全性を評価する。

【結果】対象は47例。年齢は 62.4 ± 16.9 歳、1秒率は $68.4 \pm 13.8\%$ で前治療はSFC DPI27例、BUD/FMが19例であった。両治療群でR5、Fres、ACTスコアなどで有意な改善を認めしたが、R5-R20とFeNOはDPI群で有意な差が出なかったのに対し、pMDI群ではR5-R20が 0.93 ± 0.54 から 0.79 ± 0.43 cmH₂O/L/s、FeNOが 34.9 ± 23.7 から 30.2 ± 14.9 ppbと有意な改善を認めた。例数は少ないものの70歳以上の高齢患者で、この変化はさらに顕著な傾向を示した。

【結論】SFC pMDIは、DPIですでにコントロールされている症例においても、さらに強力な末梢気道抗炎症効果を発現させる可能性があることが示唆された。

本研究の臨床的な意義

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。

本研究の発表成果

- 倫理委員会承認(2013年1月21日通知:NCGM-G-001321-00)、臨床研究登録番号;UMIN000009990
- 解析結果を2013 APSR (Asia Pacific Society for Respirology) 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。
- 英文論文化した。Hojo M, Shirai T, Iikura M, Hirashima J, Sugiyama H. Comparison of the clinical effects of combined salmeterol/fluticasone delivered by dry powder or pressurized metered dose inhaler. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2016; 37; 43-8.

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、調査を開始した。

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。

しかし、今回の、アンケート調査は実施することができず、結果を得ることができなかった。現在、CCLSGなどのグループを包括した全国規模の小児がん研究グループの長期フォローアップ委員会にて、長期フォローアップの現況調査を予定している。そのなかで、引き続き、調査を実施する予定である。

瓜生英子

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： 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

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Comparison of the clinical effects of combined salmeterol/fluticasone delivered by dry powder or pressurized metered dose inhaler.	Hojo M, Shirai T, Iikura M, Hirashima J, Sugiyama H.	Pulmonary Pharmacology & Therapeutics	37; 43-8.	2016
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
Molecular profiles of high-grade and low-grade pseudomyxoma peritonei.	Noguchi R, Yano H, Gohda Y, Suda R, Igari T, Ohta Y, Yamashita N, Yamaguchi K, Terakado Y, Ikenoue T, Furukawa Y.	Cancer Medicine	4(12)	2015年
腹膜悪性腫瘍【II. 原発性腹膜腫瘍の診断と治療 1. 腹膜偽粘液腫】	合田良政、須田竜一郎、矢野秀朗	外科	77(10)	2015年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
A clinical analysis to compare the anti-inflammatory effect on peripheral airway by Salmeterol/Fluticasone combination inhaler between DPI and pMDI products	Hojo M, Shirai T, Iikura M, Hirashima J, Sugiyama H.	2013 APSR conference	横浜	2013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回日本核医学会学術総会	大阪国際会議場	2014年11月
『Interactive learning tools for CCS in Japan-story book, game and animation』	Etsuko Nakagami-Yamaguchi, Hideko Uryu	11th PanCare Meeting	Genova	2013年4月
『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年8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
High expression of AF1q is an adverse prognostic factor and a prediction marker of extramedullary disease in multiple myeloma	Shotaro Hagiwara, Sohtaro Mine, A-I Schiefer, L Kenner, W Tse.	European Hematology Association 21st congress	Copenhagen	2016年6月

研究発表及び特許取得報告について

Surgical management of peritoneal disease of colorectal origin.	Yano H	2015 Asia-Pacific Colorectal Cancer Congress	Seoul, South Korea	2015年4月
大腸腹膜悪性疾患に対する完全減量切除＋術中腹腔内温熱化学療法	矢野秀朗、須田竜一郎、合田良政	第115回日本外科学会定期学術集会	名古屋	2015年4月
腹膜偽粘液腫切除例の短期成績の検討	合田良政、堀江智子、山田純、須田竜一郎、矢野秀朗	第115回日本外科学会定期学術集会	名古屋	2015年4月
Treatment of peritoneal surface malignancy from colorectal origin in Japan - current status and future perspectives.	Yano H	7th International Symposium on Abdominal Metastatic Cancer	Regensburg, Germany	2015年7月
大腸癌腹膜転移に対する新たな治療戦略 - CRS+HIPECと全身化学療法を組み合わせた集学的治療 -	合田良政、須田竜一郎、矢野秀朗	第70回日本消化器外科学会総会	浜松	2015年7月
次世代シーケンサーを用いた偽粘液性腹膜播種の遺伝子解析	野口玲、矢野秀朗、合田良政、須田竜一郎、猪狩亨、大田泰徳、山下直秀、山口貴世志、寺門侑美、池上恒雄、古川洋一	第74回日本癌学会総会	名古屋	2015年10月
大腸癌腹膜転移（播種）に対する集学的治療	合田良政、須田竜一郎、佐藤雄、秀野泰隆、堀江智子、矢野秀朗	第70回日本大腸肛門病学会学術集会	名古屋	2015年11月

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
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
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」		

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。