

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 : 杉山雄大、矢田智之、永田尚義、渡辺一弘、竹下望、四津里英、  
飯塚利彦、早川佳代子、新井知大  
キーワード : 若手育成、萌芽的研究、斬新  
研究成果 :

本研究班では、若手の分担研究者がそれぞれのスペシャリティーにおいて未解決の研究課題を見出し、斬新な切り口で病態解明や新規治療に結びつく研究に取り組んだ。テーマは糖尿病から消化器病、感染症、皮膚病、放射線診療に至るまで幅広い内容となったが、興味深い成果を得ることができたので、各分野の研究について具体的に総括する。なお、池田長生医師による研究は、研究者の転職により以前に中止となっている。

1) 「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」(分担研究者:杉山雄大)

日本の国民健康・栄養調査と米国 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)の複数年の個票データを用いて、糖尿病等生活習慣病の実態と治療内容の推移を反復横断研究デザインを用いて調査した。さらに、NHANES 等国内外のデータを使用した研究に興味のある若手研究者を募り勉強会を継続して研究領域を拓げた。その結果、学会発表4本行い、英語原著論文を9篇作成するなど、疫学データを駆使して数多くの成果をあげることができた。本研究結果は、今後研究者間で共有するとともに、行政に適宜報告し連携したうえで、今後の生活習慣改善に活用していくことが望まれる。

2) 「食道扁平上皮癌ハイリスク粘膜の遺伝子解析研究」(分担研究者:矢田智之)

食道扁平上皮癌組織とハイリスクの非癌組織である『非まだら食道』および『まだら食道』の食道粘膜の3群間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体制が整えられた。これまでに、まだら群50例、非まだら群152例、食道がん群73例の登録を行い、それぞれの臨床情報(年齢・性別・BMI・飲酒歴・喫煙歴・MCV・γGTPなど。食道扁平上皮癌ハイリスク群については詳細な生活習慣調査、食道扁平上皮癌群については病理組織学的所見を含めたがん治療時の情報調査を追加)が整理された。DNAの抽出が終了し、今後、順次、パネルを用いた遺伝子解析を行う予定である。

3) 「未知の部分が多い腸管スピロヘータ症の臨床像の解明」(分担研究者:永田尚義)

670例の十分な数の症例をリクルートし、目標としていた解析(具体的には、1.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)がほぼ終了した。平均年齢55歳、HIV感染者を約5割含む対象者の中で8%に腸管スピロヘータ症を認めた(論文投稿中)。腸管スピロヘータのリスクは、若年、男性、HIV感染者であり、下痢や軟便症状が腸管スピロヘータに特徴的な症状であることが判明した。また、新規登録した72例中61例でメトロニダゾール内服治療が行われた。メトロニダゾール治療前後で大腸内視鏡を行い組織病理像が確認できた45例のうち44例(98%)で大腸粘膜のスピ

ロヘータが消失していた。以上より、腸管スピロヘータ症の治療にメトロニダゾールが有用であることなど、多くの新しい知見が得られた。

4) 「発がん性ヒトパピローマウイルスと消化管腫瘍」 (分担研究者: 渡辺一弘)

研究の結果、HIV感染者の肛門管における発癌性 HPV 感染率は約 6 割であり、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。MSM、CD4 低下、性行為感染症の既往のある患者はハイリスクグループであり、重点的にスクリーニングしていく必要性が示唆された。肛門管前癌病変 (コンジローマ) 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。一方、コンジローマの発癌性 HPV は約 9 割に認められ、とくに HPV16/18 は約 7 割に認めたことから、コンジローマを有する患者は定期的な癌スクリーニングが必要と考えられた。以上、HIV 感染者における発がん性ヒトパピローマウイルスに関し有意義な知見が得られた。

5) 「日本の病院における血液培養サーベイランス研究」 (分担研究者: 竹下望)

国内多施設における菌血症サーベイランスでは、NCGM を含む国内 5 病院、3,206 症例の菌血症 (市中感染 764 症例、市中における医療関連感染 551 症例、院内における医療関連感染 1,891 症例) が評価され、医療関連感染は院内、市中発症いずれも、市中感染より死亡率が高いことが示された。派生研究として、表皮ブドウ球菌より病原性が高く稀少な *Staphylococcus lugdunensis* 菌血症の疫学調査も行われ、3,284 症例の血液培養陽性症例から 7 症例を検出、30 日死亡は 1 例、感染性心内膜炎が 1 例認められるなど、有意義な知見を得ることができた。

6) 「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 Tele dermatology 構築に関する研究」 (分担研究者: 四津里英)

本研究では、熱帯皮膚病領域における Tele dermatology 構築を目指して、まず前段階として NCGM の DCC-皮膚科間の Tele dermatology が試みられた。2014 年度の準備期間を経て、2015 年 3 月 1 日より DCC (渡航者外来) における患者登録を開始し、2016 年度末までに計 19 名の登録を終了した。そして、皮膚症状を有する NCGM 渡航者外来受診者の診断、転帰、その他の状況等の実態把握のほか、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が行われた。その結果、実施症例の 79% で対面診断との一致をみた。また、NCGM-コートジボワール間の Tele dermatology については、オンタイムでの診断には至らなかったものの、コートジボワールにおいて 2 度にわたる学童皮膚検診が実施され、同国学童における皮膚疾患分布が明らかになり、写真データの蓄積もできた。今後は、この研究成果をもとにスマートフォンによる皮膚疾患写真評価アプリの開発などを目指す。

7) 「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」 (分担研究者: 飯塚利彦)

抗変異 EGFR 抗体 (D6B6, 43B2) で肺腺癌 28 例 (EGFR wild type 14 例、Exon 19 deletion 3 例、L858R 11 例) のホルマリン固定組織標本 (FFPE 標本) と腫瘍断面スタンプ標本を染色したところ、特異性は高かったものの、両者とも感度が 50% 以下と低く、現段階で臨床応用するのは難しいと考えられた。lncRNA MALAT-1 の肺腺癌 FFPE 標本での in situ mRNA hybridization を行った。MALAT-1 は肺癌細胞に特異的に染色され、背景の非腫瘍性上皮細胞での染色は殆ど認められなかったが、肺腺癌細胞診標本 (stamp 標本) における

MALAT-1 in situ mRNA hybridization では、染色条件の調整を行っても非特異的な染色が多く期待する結果が得られなかった。

8) 「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研究」 (分担研究者: 早川佳代子)

新規の高度耐性菌が検出される頻度の高い、海外にて入院加療歴のある患者における耐性菌分離頻度を検討した。23例の海外入院加療歴のある患者のうち、13例(56.5%)で多剤耐性菌が検出された。中には、日本国内での検出が極めて稀な高度耐性菌も含まれていた(OXA-48型カルバペネマーゼ産生菌、XDR-アシネトバクター菌、vanA型バンコマイシン耐性腸球菌など)。このため、感染管理上、保菌のスクリーニング結果が出るまでは、感染対策(隔離、接触感染対策)が望ましいことが判明した。海外からの帰国者における多剤耐性菌検出の危険因子としては、渡航地域(中東、ヨーロッパ、アジア)、デバイスの使用、渡航先でのICUへの入室や侵襲的医療処置、複数の抗菌薬曝露が挙げられた。マレーシア渡航歴のマクロライド及びフルオロキノロン耐性 *Campylobacter jejuni* による旅行者下痢症例に関し、2014年度感染症学会東日本地方学会術集会で発表を行った。

9) 「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』」 (分担研究者: 新井知大)

本研究では Dual Energy CT により肝臓内脂肪密度を推定した。豚の肝臓と脂肪を真空下で攪拌する事により気泡の混入を抑制した均一試料を作成し、それぞれの質量減弱係数を算出した。これらを基準物質対とし Material Decomposition 解析を行うことで算出される肝臓内脂肪密度の測定値は参照値の準等価値として評価する事が可能となった。脂肪肝と診断される CT 画像に対し、新たに「肝臓内脂肪密度」の指標を追加することで、外科的侵襲性の無い脂肪肝の進行度診断の補助となることが示唆された。いずれの測定結果についても、メーカーから提供される性能仕様書に記載がないことから、使用者がこれを有することで装置固有の性能評価となり検査の信頼性も増すと思われる。

Subject No. : 26 指 120  
Title : Clinical studies on Evidence-based medicine (EBM) for medical treatments and healthcare  
Researchers : Fumihiko Hinoshita  
T Sugiyama, T Yada, N Nagata, K Watanabe, N Takeshita, R Yotsu, T Iizuka, K Hayakawa, T Arai  
Key word : young fostering-style, seeds research, innovative  
Abstract :

The young investigators picked up the unsolved research problems in their own specialties and carried out the research respectively with innovative approaches to elucidate the pathological mechanism and to explore the new treatments in this research group. The themes included a great variety of diabetes mellitus, gastroenterological diseases, infectious diseases, dermatological diseases, and radiological practice. We have obtained lots of interesting research results, and they are concisely described below with respect to each field of study. A study started by Dr Nagao Ikeda was previously discontinued due to his transfer.

**1) Study on the current status as well as the change of treatments of lifestyle diseases such as DM, using the large data in Japan and US (Researcher: T Sugiyama)**

The current status as well as the change of treatments of lifestyle diseases such as DM were investigated with a repeated cross-sectional survey, using the individual data of National Health and Nutrition Survey in Japan and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in US over multiple years. Several young researchers who were interested in the study using domestic and foreign large data such as that of NHANES were further recruited, and our research field has been enlarged. Consequently, many research results were obtained making use of the epidemiological data. Four conference presentations were given and 9 original English papers were published. The present research results will be shared by many researchers and appropriately reported to the administrative organs. We hope these results would contribute to improving the lifestyle in the future.

**2) Genetic analysis study on the high risk mucosa leading to esophageal squamous cell carcinoma (Researcher: T Yada)**

The system and the structure to investigate and compare the somatic variation which might be associated with the progressive process of esophageal squamous cell carcinoma has been set up. Namely, a genetic mutational analysis has been set up to examine groups of the tissues of esophageal squamous cell carcinoma, the pre-cancerous esophageal tissues of multiple Lugol voiding lesions and those without multiple Lugol voiding lesions. So far, a group of 50 cases with multiple Lugol voiding lesions, a group of 152 cases without multiple Lugol voiding lesions and a group of 73 cases with esophageal squamous cell carcinoma have been enrolled. The clinical data (age, sex, BMI, drinking history, smoking history, MCV,  $\gamma$ -GTP and so on) were collected and arranged. DNA extraction of the obtained tissues were finished, and genetic analysis will be performed soon using the panel.

**3) Elucidating the clinical features of almost unknown intestinal spirochetosis (Researcher: N Nagata)**

Six hundred and seventy cases with intestinal spirochetosis were recruited. The aimed analyses of incidence and risk factors, association with colon symptoms, difference of clinical features by the bacterial strains, and treatment and relapse have been finished. Intestinal spirochetosis was found in 8% of the subjects including HIV-infected patients (the average age 55 years old) (submitted to a journal). It was disclosed that the risks of intestinal spirochetosis are young age, male and HIV infection and that diarrhea and loose

stool are the clinical characteristics of this disease. Moreover, metronidazole was administered in 61 out of 72 enrolled patients. Spirochetes on the large intestinal mucosa disappeared in 44 (98%) of 45 patients whose histopathological images were identified with colonoscopy before and after metronidazole treatment. Conclusively, many new findings such as the efficacy of metronidazole to treat intestinal spirochetosis were obtained.

#### **4) Carcinogenic human papillomavirus and digestive system tumor** (Researcher: K Watanabe)

The present study disclosed that the incidence rate of carcinogenic human papillomavirus (HPV) in the proctodeum is about 60% in HIV-infected patients. Therefore, it was suggested that a screening system to examine HPV infection in the proctodeum which is at risk of anal canal cancer should be established. In particular, MSM, CD4 + T lymphocytopenia as well as a history of sexually transmitted infection are high risks of anal canal cancer, and a screening of HPV should be selectively done in this group of patients. The risks of condyloma (a precancerous lesion of the proctodeum) were found to be immunodeficiency and smoking, which corresponds with the clinical data from western countries. Carcinogenic HPV was detected in condyloma in about 90% of these patients. More specifically, HPV16/18 was found in about 70% of the patients. Therefore, we think it necessary to regularly screen cancer of the proctodeum. Taken together, many significant findings on carcinogenic HPV were obtained in HIV-infected patients.

#### **5) Multi-centre prospective surveillance study of bloodstream infections in Japan** (Researcher: N Takeshita)

In total, 3206 cases of bloodstream infections (BSI) in five hospitals were analyzed: 551 community-onset healthcare-associated (CHA)-BSIs, 1891 hospital-acquired (HA)-BSIs and 764 community-acquired (CA)-BSIs. The mortality rates were higher in patients with CHA- and HA-BSIs than in patients with CA-BSIs. In addition, we investigated the prevalence of *Staphylococcus lugdunensis* (SL), which is rarely detected and more highly pathogenic than regular coagulase-negative *Staphylococcus* spp, in blood culture specimens. Among the 3,284 patients with bacteremia, 7 patients had SL bacteremia. Of the 7 patients with SL bacteremia, 1 patient died within 30 days, and 1 patient (14.3%) had infective endocarditis. All of these findings above are thought to be very significant.

#### **6) Study on developing “Teledermatology” in the area of tropical skin diseases to realize global medicine of NCGM** (Researcher: R Yotsu)

Teledermatology was preliminarily tried between DCC and Department of Dermatology of NCGM to develop Teledermatology in the area of tropical skin diseases. After the preparatory period, we started enrolling the patients for this preliminary study at Travel Clinics of NCGM (DCC) from March 1, 2015. Nineteen patients were enrolled by the end of March, 2017. The examinations carried out in the patients with dermatological lesions were as follows: Verifying diagnosis, outcome and other clinical situation; Comparing the diagnostic rate of tropical skin diseases among the photo images by smartphone, those by digital camera and face-to-face examination. Consequently, 79% of diagnoses by photo images coincided with face-to-face diagnoses. Teledermatology between NCGM and Côte d'Ivoire could not be realized on time. School-based skin survey, however, has been practiced 2 times to elucidate the distribution of skin diseases in the school children of Côte d'Ivoire and to accumulate the photodata. Based on these research results, we will aim at developing an application to evaluate the photo images of skin diseases.

**7) Immunostaining and in situ hybridization in cytologic specimens – A study to aim at further clinical application of those** (Researcher: T Iizuka)

Formalin fixed paraffin embedded (FFPE) specimens and imprinting specimens of tumor sections from 28 cases of pulmonary adenocarcinoma (EGFR wild type 14 cases, Exon 19deletion 3 cases, L858R 11case) were stained with anti-mutation EGFR antibodies (D6B6, 43B2). Both staining had a high specificity but a low sensitivity less than 50% so that it was thought to be difficult to apply it to the clinical practice at this stage. Moreover, lncRNA MALAT-1 was in situ mRNA hybridized in FFPE specimens of pulmonary adenocarcinoma. The cancerous cells were specifically stained with MALAT-1, but not non-neoplastic epithelial cells in the background. However, cytologic specimens of pulmonary adenocarcinoma (imprinting specimens) were nonspecifically stained to a great extent with MALAT-1 in situ mRNA hybridization even after changing the staining condition, resulting in no good result obtained as we had expected.

**8) Study on comprehensive epidemiology and evaluating effective infection control of multidrug-resistant organism infection** (Researcher: K Hayakawa)

Isolation frequency of drug resistant bacteria was investigated in the patients with a history of overseas hospitalization, in whom new highly drug resistant bacteria might be detected with higher frequency. Thirteen (56.5%) of 23 cases were positive for multidrug resistant organisms (MDROs). Among these, highly drug resistant organisms which are hardly detected in Japan were included (OXA-48 carbapenemase-producing bacteria, XDR-acinetobacter, vanA type vancomycin-resistant enterococcus, and so on). Therefore, it was confirmed that preemptive infection control to prevent the spread of MDROs is advisable before getting the result of screening whether such patient is a germ carrier or not. The risks of detecting MDROs in returnees from overseas are travel areas (Middle East, Europe and Asia), use of medical devices, admission to ICU overseas, invasive medical procedures, and exposure to multiple antibiotics. In addition, we presented a case report on traveler's diarrhea caused by macrolide and fluoroquinolone resistant *Campylobacter jejuni* in a patient who has traveled to Malaysia at the eastern Japan local conference of the Japanese Association for Infectious Diseases.

**9) Building the base of imaging with effective atomic numbers by using dual-energy computed tomography – Quantitative material decomposition analysis in the living body containing fat** (Researcher: T Arai)

Intrahepatic fat was estimated by dual-energy computed tomography (CT) in the present study. Homogenized porcine liver and fat (lard), which were stirred in a vacuum environment to prevent gas bubble contamination, were mixed in various ratios to produce phantoms for fat density verification. The actual fat density was measured on the basis of the phantom volume and weight, and these measurements were used as reference densities. The fat and liver mass attenuation coefficients, which were used as the material basis pairs, were employed in the material decomposition analysis. Then, the measured fat density of each phantom was compared with the reference densities. Consequently, intrahepatic fat density can be measured using the mass attenuation coefficients of fat and liver in a material decomposition analysis. It was indicated that intrahepatic fat density, if it's newly added, supports diagnosing the progression of fatty liver with a non-invasive method which was already diagnosed by CT images. Of course all these research results are not shown in the performance specification given by manufacturers. If users of CT share these results, it might contribute to performance evaluation of the equipment and to its higher reliability.

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

国立国際医療研究センター

主任研究者： 腎臓内科 日ノ下 文彦

分担研究者： 杉山雄大、矢田智之、永田尚義、渡辺一弘、竹下望、  
四津里英、飯塚利彦、早川佳代子、新井知大

## 概 略

本研究班では、若手の分担研究者がそれぞれのスペシャリティーにおいて未解決の研究課題を見出し、斬新な切り口で病態解明や新規治療に結びつく研究に取り組んだ。テーマは糖尿病から消化器病、感染症、皮膚病、放射線診療に至るまで幅広い内容となったが、興味深い成果を得ることができたので、各分野の研究（2年以上継続した9課題）について以下に総括する。

## 研究成果（9課題）

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（杉山雄大）



日本の国民健康・栄養調査と米国 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) の複数年の個票データを用いて糖尿病等生活習慣病の実態と治療内容の推移を反復横断研究デザインを用いて調査し、肥満や甲状腺機能に関わる知見など多くの学術的成果を得た。

食道扁平上皮癌ハイリスク粘膜の遺伝子解析研究（矢田智之）



食道扁平上皮癌とハイリスク非癌組織である「まだら食道」および「非まだら食道」の食道粘膜3群間で遺伝子変異解析を行い、癌の病態進行に関わる体細胞変異を探索的に比較する体制が整った。臨床情報は既に整理され、パネルを用いた遺伝子解析が実施される予定である。

未知の部分が多い腸管スピロヘータ症の臨床像の解明（永田尚義）



670例をリクルートし、目標としていた疫学的解析が終了した。HIV感染者を約5割含む対象者の中で8%に腸管スピロヘータ症を認めたほか、同症にメトロニダゾールが有効であることを大腸内視鏡で確認した（45例中、44例 [98%] で大腸粘膜のスピロヘータが消失）。

発がん性ヒトパピローマウイルスと消化管腫瘍（渡辺一弘）



HIV感染者の肛門管を検討したところ発癌性 HPV 感染率は約6割で MSM、CD4低下、性行為感染症既往がリスクであった。前癌病変のコンジローマのリスクは免疫機能低下、喫煙であり、コンジローマでは発癌性 HPV が約9割に認められるなど多くの有意な知見が得られた。



日本の病院における血液培養  
サーベイランス研究 (竹下  
望)



国内5病院で3,206 症例の菌血症調査により、医療関連感染は院内、市中発症いずれも市中感染より死亡率が高いことを確認し、病原性が高く稀少な *Staphylococcus lugdunensis* 菌が7症例を検出するなど (30日死亡1例、感染性心内膜炎1例) 有意義な知見が得られた。

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 (四津里英)



NCGM のDCC-皮膚科間で試験的に Teledermatology を試み、スマートフォンやデジタルカメラ撮影画像による熱帯皮膚病診断は、対面診療 (face-to-face) の診断と79%で一致した。コートジボワールで学童皮膚検診を実施し皮膚疾患分布の検討と写真データの蓄積もできた。

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 (飯塚利彦)



肺腺癌28例のホルマリン固定組織標本と腫瘍断面スタンプ標本に抗変異EGFR抗体 (D6B6, 43B2) 染色を試みたが、感度50%以下で臨床応用は困難だった。肺腺癌細胞診標本の lncRNA MALAT-1 *in situ* mRNA hybridization は非特異的染色が多く期待できない結果となった。

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研究 (早川佳代子)



海外入院加療歴のある患者23例のうち13例 (56.5%) で多剤耐性菌が検出されたが、国内では稀少な高度耐性菌 (OXA-48型カルバペネマーゼ産生菌、XDR-アシネトバクター菌、vanA型バンコマイシン耐性腸球菌など) も含まれていた。帰国者の多剤耐性菌検出の危険因子は、渡航地域 (中東、ヨーロッパ、アジア)、デバイスの使用、渡航先でのICU入室や侵襲的医療処置、複数の抗菌薬曝露であった。

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」(新井知大)



Dual Energy CT で肝臓内脂肪密度を推定する為、気泡混入を抑制した豚の肝臓と脂肪の均一試料を作成し、質量減弱係数を算出した。これらを基準物質対とし Material Decomposition 解析により算出される肝臓内脂肪密度の測定値を参照値の準等価値として評価する事を可能にし、CT 画像による脂肪肝の定量化に道を開いた。

論文発表リスト

| 論文タイトル   | 著者   | 掲載誌                    | 掲載号                   | 年    |
|--|--|------------------------|-----------------------|------|
| Risk of Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus on $\beta$ -Blockers.   | Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H.                | Hypertension           | Jul;70(1):103-110.    | 2017 |
| Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study.                                      | Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T.                                    | Int J Cancer           | Jul 1;141(1):102-111. | 2017 |
| Effects of $\beta$ -blockers on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease.   | Tsujimoto T, Sugiyama T, Kajio H.                                    | Diabetes<br>Obes Metab | Jun;19(6):800-808.    | 2017 |
| Risks for Cardiovascular and Cardiac Deaths in Nonobese Patients With Diabetes and Coronary Heart Disease.   | Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T.                                    | Mayo Clin Proc         | Nov;91(11):1545-1554. | 2016 |
| Trends of Child's Weight Perception by Children, Parents, and Healthcare Professionals during the Time of Terminology Change in Childhood Obesity in the United States, 2005-2014. | Sugiyama T, Horino M, Inoue K, Kobayashi Y, Shapiro MF, McCarthy WJ. | Child Obes             | Dec;12(6):463-473.    | 2016 |
| Obesity, diabetes, and length of time in the United States: Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2012.   | Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T.                                    | Medicine (Baltimore)   | Aug;95(35):e4578      | 2016 |
| Association Between Serum Thyrotropin Levels and Mortality Among Euthyroid Adults in the United States.  | Inoue K, Tsujimoto T, Saito J, Sugiyama T.                           | Thyroid                | Oct;26(10):1457-1465. | 2016 |
| Intensive Glycemic Therapy in Patients With Type 2 Diabetes on $\beta$ -Blockers.  | Tsujimoto T, Sugiyama T, Noda M, Kajio H.                            | Diabetes Care          | Oct;39(10):1818-26.   | 2016 |
| Sweet taste disorder and vascular complications in patients with abnormal glucose tolerance.   | Tsujimoto T, Imai K, Kanda S, Kakei M, Kajio H, Sugiyama T.          | Int J Cardiol          | Oct 15;221:637-41.    | 2016 |
| 血便をきたす疾患の特徴・内視鏡像と対処法: 感染性腸炎の内視鏡診断.   | 永田尚義   | 消化器内視鏡                 | 27(10):1670-1676.     | 2015 |

| 論文タイトル   | 著者  | 掲載誌                 | 掲載号   | 年    |
|--|---|---------------------|---|------|
| Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection and Risk Factors among HIV-positive Patients in Tokyo, Japan.  | Watanabe K, et al   | PLoS One.           | Sep 14;10(9):e0137434.  | 2015 |
| HIV-1 infection, but not syphilis or HBV infection, is a strong risk factor for anorectal condyloma in Asian population: a prospective colonoscopy screening study.            | Nishijima T, Watanabe K, et al  | Int J Infect Dis    | Aug;37:70-6. doi: 10.1016/j.ijid.2015.06.009. Epub 2015 Jun 22. | 2015 |
| Unique characteristics of community-onset healthcare-associated bloodstream infections: a multi-centre prospective surveillance study of bloodstream infections in Japan.      | Takeshita N, Kawamura I, Kurai H, Araoka H, Yoneyama A, Fujita T, Ainoda Y, Hase R, Hosokawa N, Shimanuki H, Sekiya N, Ohmagari N.                        | Hosp Infect         | 96(1):29-34.  | 2017 |
| Multicenter Study of the Clinical Presentation of Staphylococcus lugdunensis Bacteremia in Japan.  | Ainoda Y, Takeshita N, Hase R, Mikawa T, Hosokawa N, Kawamura I, Kurai H, Abe M, Kimura M, Araoka H, Fujita T, Totsuka K, Mezaki K, Sekiya N, Ohmagari N. | Jpn J Infect Dis    | 70(4):405-407.  | 2016 |
| High rate of multidrug-resistant organism colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control.                              | Hayakawa K, Mezaki K, Sugiki Y, Nagamatsu M, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Katanami Y, Ohmagari N                     | Am J Infect Control | 44(11):e257-e259.   | 2016 |
| Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Escherichia coli in Japan: Characteristics of community-associated versus healthcare-associated ESBL E. coli | Hayakawa K, Nagamatsu M, Mezaki K, Sugiki Y, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Mawatari M, Fujiya Y, Ohmagari N.  | J Infect Chemother  | 23(2):117-119.  | 2017 |
| Accuracy analysis of intrahepatic fat density measurements using dual-energy computed tomography: Validation using a test phantom.   | Arai T, Misawa M, Arai M, Shinozaki M, Sakamoto K, Yajima Y, Nozaki Y, Tajima T, Sato M, Hinoshita F.   | J Xray Sci Technol  | 25(3):403-415.  | 2017 |

学会発表 多数、 特許取得 該当なし

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 : 皮膚遠隔診療、皮膚感染症、グローバル化、開発途上国、国際協力

研究成果 :

目的 :

1. 国立国際医療研究センター病院(NCGM)・渡航者外来を受診し、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を行う。
3. 当センター・渡航者外来を受診し、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。

※ 1~3を「研究1」、4を「研究2」と位置づける。

#### 研究1 NCGM: DCC-皮膚科間 Teledermatology

成果 : 2014年度の準備期間(倫理審査、DCC-皮膚科間協力関係構築等)を経て、2015年3月1日よりDCC(渡航者外来)における患者登録を開始し、2016年度末の研究終了時まで計19名の登録を終了している。患者の内訳は、男:女=15:4、平均年齢は36.5歳であった。日本人は10名、外国人9名とほぼ半々であった。12名(63%)に、過去3ヶ月以内の渡航歴があった。入院患者は、5名(26%)であった。皮膚科兼診があった患者のうち皮膚生検を実施した者は、17名中2名(12%)であった。疾患は、湿疹性病変6名、梅毒3名、非特異的ウイルス感染症2名、アフリカ紅斑熱1名、デング熱1名、蜂窩織炎1名、皮膚潰瘍1名、リンパ浮腫1名、移動性関節炎1名、猿咬症1名、膿痂疹1名であった。

皮膚科とDCCの医師ら(5名ずつ)を集め、デジタルカメラとスマートフォンで撮影した写真を使用して評価を実施した。結果、問診から得られる情報(現病歴、既往歴、渡航歴など)と写真とを併せることで、15の症例(79%)で対面診療時と一致した診断が下された。今後は、この結果をうけ、スマートフォンによる皮膚疾患写真評価アプリを医工連携プロジェクトとして推進していく予定である。

#### 研究2 NCGM-コートジボワール間 Teledermatology

成果 : コートジボワールにおいて、2度にわたる学童皮膚検診を実施した。その際に、スマートフォンでの皮膚症状の撮影を行い、皮膚写真データの蓄積を行った。

- Adzopé地域 : 2015年11月16~2016年1月15日に、コートジボワールのAdzopé地域において学童皮膚検診を実施した。16村50校の6~12歳の児童計13,019名を地域看護師 village nurseが皮膚症状の有無についてスクリーニング(phase I)し、3,504名(27%)が陽性だった。皮膚科医と検査技師で成る調査チームは、このうち7村18校を訪問し、診察リストにあがった学童986名の確定診断を行った(phase II)(1,429名がリストにあがっていたが、443名は不在)。この調査時に診察した全児童の皮膚症状を、スマートフォンを用いて写真撮影を実施した。

- Gagnoa 地域：2016 年 11 月 26 日～12 月 10 日 (phase I) および 2017 年 1 月 28 日～2 月 20 日 (phase II) に、同国の Gagnoa 地域において学童皮膚検診を実施した。35 村 38 校の 6～12 歳の児童計 9,930 名を地域看護師が皮膚症状の有無についてスクリーニング (phase I) し、1,781 名 (18%) が陽性だった。さらに、今回は phase I と phase II が分かれていたために、phase II の前に啓発活動 (sensitization: 具体的には、学童に皮膚疾患の写真を見せ、学童同士お互いの皮膚の確認を行ってもらった) を実施し、883 名が新たに調査チームの診察リストに加わり、学童計 2,664 名の確定診断を行った。そのうち、1,055 名が癩風で、1,220 名が白癬、508 名が外傷性潰瘍の診断だった (重複診断症例あり)。スマートフォンによる写真撮影は、これら以外の皮膚疾患 (学童計 821 名) について実施した。学童皮膚検診は、特に、ハンセン病 2 例、ブルーリ潰瘍 3 例、yaws 2 例といった「顧みられない熱帯病」の早期診断・早期治療に有用であった。



本研究期間中に、NCGM とコートジボワールを遠隔診療で結び、実際にオンタイムでの診断をするにまでは至ることができなかった。しかし、コートジボワールの学童での皮膚疾患分布が明らかになり、また写真データの蓄積ができたことは十分に意義のある結果である。今後は、約 1,800 名の写真の解析を進め、開発途上国においても使用可能なスマートフォンによる皮膚疾患写真評価アプリ開発および研究に役立てていきたい。

本研究成果は、下記にて発表した。

1. Yotsu RR, Akpa A, N'Guessan K, Yao A, Abbet Abbet R, Djakeaux TS, Yoboué E, Vagamon B, Constance KAM, Kouadio K, N'Guetta A, Ishii N: Skin disease prevalence survey among primary schoolchildren in Côte d'Ivoire: focus on Buruli ulcer, leprosy, yaws (skin NTDs) – project implementation and preliminary results-. WHO Meeting on Buruli Ulcer 2017; Geneva.
2. Yotsu RR, Ishii N, N'guessan, Apka A, Yao A, Aké J, Kouadio K, Abbet R, Vagamon B: School-based survey for neglected tropical diseases presenting skin symptoms (skin NTDs) in Côte d'Ivoire: project implementation and preliminary results. The 19<sup>th</sup> International Leprosy Congress September 2016; Beijing.
3. Yotsu RR, Ishii N, Tamaki T, Aké J, Vagamon B, Abbet A: School-based skin survey for neglected tropical diseases with skin symptoms: a field report of preparation activities in Adzopé, Côte d'Ivoire. The 30<sup>th</sup> Meeting of the Japanese International Health Association November 2015; Kanazawa.

## 研究 1

## 目的：

1. 国立国際医療研究センター病院(NCGM)・渡航者外来を受診し、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を行う。
3. 当センター・渡航者外来を受診し、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。

## 成果：

2014年度

- 9月に倫理委員会承認取得
- DCC-皮膚科間協力関係構築
- 3月より患者登録・データ収集開始

2015年度

- 19例の症例登録
- 男：女=15:4, 平均年齢 36.5歳、日本人：外国人=10:9, 12名に過去3ヶ月以内の渡航歴あり、入院患者5名(26%)
- 湿疹性病変6名、梅毒3名、非特異的ウイルス感染症2名、アフリカ紅斑熱1名、デング熱1名、蜂窩織炎1名、皮膚潰瘍1名、リンパ浮腫1名、移動性関節炎1名、猿咬症 1名、膿痂疹 1名

2016年度

- 皮膚科-DCC医師間での症例および写真検討会





## 研究 2

目的：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。

### 成果：

#### 2014年度

- 5月- 研究協力体制整備、事前フィールド調査
- 9月- NCGM、コートジボワール保健省倫理委員会承認取得
- 11月- 日本国際保健医療学会にて研究成果発表



調査チーム

#### 2015年度

- 7月- Adzopé地域における学童皮膚検診準備のためフィールド入り
- 11月-日本国際保健医療学会にて研究成果発表
- 11月-1月- 学童皮膚検診実施
  - ✓ 計13,019名の児童を地域看護師がスクリーニングし、3,504名が陽性
  - ✓ このうち986名の児童を皮膚科医＋検査技師の調査チームにより診断確定
  - ✓ スマートフォンでの皮膚症状の写真撮影

#### 2016年度

- 9月-世界ハンセン病学会にて研究成果発表
- 11月-12月- Gagnoa地域における学童皮膚検診準備のためフィールド入り
- 2月- 学童皮膚検診実施
  - ✓ 計9,930名の児童を地域看護師がスクリーニングし、1,781名が陽性
  - ✓ Sensitizationにより883名が陽性
  - ✓ 癩風、白癬、外傷性潰瘍を除外した皮膚症状の写真撮影
- 3月- WHO Meeting on Buruli Ulcerにて研究成果発表

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 : 生活習慣病、国民健康・栄養調査、NHANES  
研究成果 : 本研究の目的は、国民健康・栄養調査と米国 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)の複数年の個票データを用いて、糖尿病等生活習慣病の実態と治療内容の推移を、反復横断研究デザインを用いて調べることである。本研究を進めるにあたり、NHANES 等国内外のデータを使用した研究に興味のある若手研究者を NCGM 内で募り、定期的に勉強会を行った。その勉強会を通じて、学会発表 4 本、英語原著論文 9 本につながる研究が行われた。その中で主要なものを以下に列挙する。

- 1 Sugiyama T, Horino M, Inoue K, Kobayashi Y, Shapiro MF, McCarthy WJ. Trends of Child's Weight Perception by Children, Parents, and Healthcare Professionals during the Time of Terminology Change in Childhood Obesity in the United States, 2005-2014. *Child Obes.* 2016;12:463-473.

米国では、小児肥満・過体重の定義・呼称が 2000 年代中盤に変更となった（90%タイル以上…at risk of overweight から overweight へ、95%タイル以上…overweight から obesity へ）。その根拠としては、本人・保護者・医療従事者がより強く過体重の状態を認識して、状態の改善に向けて努力することを期待したことがある。NHANES では期間中、本人・保護者がその児の体重に関する認識と、医療従事者にその児が過体重であると言われたことがあるか、という質問があり、実際の体重が肥満ないし過体重の児について、本人・保護者・医療従事者がどう認識しているかについて、反復横断研究の手法を用いて推移を調べた。用いたデータは NHANES の 2005-2014 で、8-15 歳の児を対象とした（正常体重の児も含めて 6,799 名）。結果として、医療従事者の肥満に関する認識は 2000 年代中盤に上昇を認めたが、割合は相対的に低いままであった（過体重児について 2005-2006 年の 6.8%から 2013-2014 年の 18.8%へ、Ptrend=0.02、肥満児について 37.1%から 45.4%、Ptrend=0.09）。一方、児本人（過体重児について、25.9%から 25.0%、Ptrend=0.30）、肥満児について、59.3%から 54.1%、Ptrend=0.11）と保護者（過体重児について、28.9%から 18.7%、Ptrend=0.13）、肥満児について、70.7%から 64.1%、Ptrend=0.13）の認識は上昇を認めなかった。結論として、小児肥満・過体重の定義・呼称の変更は医療従事者の認識には寄与したが、児本人と保護者の認識には寄与しなかったと考えられ、認識を改めて小児肥満の問題に本人と保護者が取り組むためには、医療従事者とのコミュニケーションの増加など更なる方策が必要と考えられた。

- 2 Inoue K, Tsujimoto T, Saito J, Sugiyama T. Association Between Serum Thyrotropin Levels and Mortality Among Euthyroid Adults in the United States. *Thyroid.* 2016 ;26:1457-1465.

NHANES は国民健康・栄養調査と同様に基本的には横断研究であるが、一方である一時点でかつ NHANES に参加した人が死亡したかどうか、死亡したとしたら時期と死因について調査を行っており、その面では縦断研究としてデータを扱うことができる。この特性を利用して、一般的に正常範囲と呼ばれる甲状腺機能の範囲内で、TSH 正常高値と TSH 正常低値であることが（それぞれ

れ甲状腺機能の若干の低下と若干の上昇を示唆)、中位にあることに比べて死亡と関連するかを調べた。対象は NHANES III (1988-1994) に参加した 12,584 名の成人で、2010 年 12 月 31 日現在の存否を確認した。結果として、3,395 名の死亡が発生し、TSH の正常高値が有意に全死亡リスクの上昇と関連した (HR 1.27, 95% CI 1.10-1.47)。また、正常低値も有意に全死亡リスクの上昇と関連した (HR 1.17, 95% CI 1.02-1.35)。本研究の結果として TSH の正常範囲内においても死亡率に差異があることが判明したことから、TSH の正常範囲について再検討が必要かもしれないと結論づけた。

3 Tsujimoto T, Sugiyama T, Noda M, Kajio H. Intensive Glycemic Therapy in Patients With Type 2 Diabetes on  $\beta$ -Blockers. *Diabetes Care*. 2016;39:1818-26.

米国では NHANES などの政府統計の他に、NIH が資金提供した研究に関しては、一定期間おいた後にデータを他の研究者が利用できるようなデポジットする仕組みがある。こうすることで、得られたデータから最大限の成果を引き出すことを目標としている。Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial は、血糖降下の強化療法に関する RCT であるが、強化療法群が従来療法群に比較して死亡率が高いことが判明し、介入が途中で中断された研究である。今回、我々は ACCORD trial のデータを使用し、 $\beta$  遮断薬の使用により強化療法群の死亡率低下が弱まるかどうか検討した。結果、 $\beta$  遮断薬を使用した患者に限定すると強化療法群と従来療法群で死亡率に差がなかったが (HR 1.08, 95% CI 0.83-1.42)、 $\beta$  遮断薬を使用していない患者に限定すると強化療法群の方が死亡率が高かった (HR 1.25, 95% CI 1.02-1.52)。心血管死亡に関しても同様の結果を認めた。 $\beta$  遮断薬使用者に限ることで選択バイアスがかかっている可能性があるなど限界があるが、 $\beta$  遮断薬の使用群においては強化療法が有効かもしれないことが示唆された。

また、国民健康・栄養調査を用いた研究も行なった。米国では脂質異常症の薬を使用している人たちのなかでカロリー摂取が年々増加しているという報告があるが、国民健康・栄養調査のデータを用いて、それと同じ結果が見られるか解析した。結果として、国民健康・栄養調査のデータからは、コレステロールを下げる薬の使用群も非使用群も、エネルギー摂取量は同様に低下しており、米国と同様の結果は認めなかった。

これらの経験から米国のデータへのアクセスについて習熟し、またデータ整備が行われていることが確認された。翻って国民健康・栄養調査については、回答率が低い、国民全体に一般化するための重み付けなどの変数が準備されていない、項目が少ないなど課題が多いことが示唆された。これらの結果については、今後研究者間で共有するとともに、行政と関わるなかで適宜報告し、今後の改善に向けて生かす予定である。



日本の病院における菌血症  
サーベイランス研究  
(多施設共同研究)

国立国際医療研究センター  
国際感染症センター  
竹下望

日本の病院における菌血症  
サーベイランス研究  
(多施設共同研究)

菌血症は死亡、予後不良である合併症につながる疾患  
診断に血液培養というゴールドスタンダードがある

病原微生物情報



患者の医療背景(市中感染、医療関連感染)  
患者の基礎疾患(免疫不全、基礎疾患、化学療法)  
菌血症の分類(カテーテル感染(中心・末梢)、菌血症)  
予後

医療背景・基礎疾患ごとの起炎菌分布  
カテーテル感染における起炎菌分布

菌血症のなかの患者のリスク因子解析  
菌血症におけるカテーテル感染の頻度

(将来性)

菌血症のデータベースとしての運用  
(特定グループ、特定菌種などへ規模を揃えることが可能)  
病院における感染対策への質的評価指標へ  
(継続的ベースラインサーベイランス)  
診療ガイドラインへの反映  
国外の疫学情報とも比較が可能

## 主となる研究結果

### 1. 国内多施設における菌血症のサーベイランスの報告

- NCGMを含む国内5病院、3,206 症例の菌血症（市中感染764症例、市中における医療関連感染551症例、院内における医療関連感染1,891症例）を評価。
- 医療関連感染は院内、市中発症いずれも、市中感染より死亡率が高いことが示された。

*N. Takeshita, et al., J Hosp Infect. 2017;96(1):29-34.*

## 派生した研究結果

### 1. 稀少な病原体の評価への利用

- 施設毎では症例数が少なく、表皮ブドウ球菌より病原性が高い *Staphylococcus lugdunensis* 菌血症の疫学を評価することを目的に上記のデータベースを用いた。
- 3,284症例の血液培養陽性症例から7症例の *Staphylococcus lugdunensis* 菌血症を認め、30日死亡は1例、感染性心内膜炎が1例含まれていた。

*Y Ainoda et al. Jpn J Infect Dis. 2016; 70 (4), 405-407.*

### 2. 感染管理における質的評価への利用

- NCGMにおける4年間の菌血症のデータをもとに、院内発症菌血症（HABSI）はカテーテル関連血流感染症（CRBSI）等を原因に発生するため、HABSI発生率は院内感染防止対策の評価指標になりうることを示唆された。

*竹下望, 第31回日本環境感染症学会総会・学術集会 2016年2月*

## 今後の課題

### 1. データ入力システムの改善

- オンラインにおける入力方法の開発等のデータ収集方法の向上を計る。

### 2. 微生物情報との連携

- より詳細な微生物情報との連携による耐性菌などの評価を検討する必要がある。

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 :

本研究では、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た3群間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ことを目的とする。

臨床検体は、飲酒・喫煙習慣があり食道扁平上皮癌のリスクが高いと考えられる患者(対象 a)から前向きに採取した食道生検組織、及び過去に NCGM で食道扁平上皮癌に対し切除術が施行された患者(対象 b: 食道がん群)の保存されている FFPE 検体を用いる。対象 b)は FFPE 検体から薄切切片を作成し、同切片より癌組織を回収する。これらの試料からゲノム DNA を抽出し、TruSeq Amplicon - Cancer Panel を用い、ターゲットシーケンスを行う。

進捗状況は以下の通りである。

#### 1) 検体収集

平成 29 年 3 月までに、対象 a): 202 例(まだら群: 50 例、非まだら群: 152 例)、対象 b): 食道がん群: 73 例の登録を行い、登録を締め切った。期間中、脱落例・中止例は認めなかった。採取した生検組織は、All protect tissue reagent に浸した状態で冷蔵保存し、連結可能匿名化した後、肝炎・免疫研究センターへ送られ、フリーザー内に保管した。採取した血液検体は、連結可能匿名化した後、SRL に送られてゲノム DNA が抽出され、ゲノム DNA および血清は肝炎・免疫研究センターへ送られ、同センター内に保管した。過去に食道扁平上皮癌に対して切除術をされ保存されている FFPE 検体は、連結可能匿名化した後、肝炎・免疫研究センターへ送られ、DNA 抽出作業後、同センター内に保管した。各施設で収集された病理診断を含む患者情報は、研究者により症例報告書としてまとめられ、症例報告書はデータセンターへ FAX にて送られ、同センター内で情報管理・保管した。

#### 2) 臨床情報調査

対象 a)、対象 b)について、年齢・性別・BMI・飲酒歴・喫煙歴・MCV・ $\gamma$  GTP は共通項目として調査した。共通項目に追加して、対象 a)については更に詳細な生活習慣調査を行い、対象 b)については病理組織学的所見を含めた、がん治療時の情報調査を行った。

共通項目の結果の概要は以下の通りである。

|                    |               |                |               |
|--------------------|---------------|----------------|---------------|
| 平均年齢:              | まだら群: 70.2 歳、 | 非まだら群: 67.8 歳、 | 食道がん群: 71.6 歳 |
| 性別(男/女):           | まだら群: 48/2、   | 非まだら群: 133/19、 | 食道がん群: 57/16  |
| BMI:               | まだら群: 22.06、  | 非まだら群: 23.26、  | 食道がん群: 22.66  |
| 飲酒歴:               | まだら群: 50/0、   | 非まだら群: 144/8、  | 食道がん群: 61/11  |
| 喫煙歴:               | まだら群: 45/5、   | 非まだら群: 142/10、 | 食道がん群: 48/22  |
| MCV(fL):           | まだら群: 95.49、  | 非まだら群: 92.73、  | 食道がん群: 93.99  |
| $\gamma$ GTP(U/L): | まだら群: 98.7、   | 非まだら群: 64.4、   | 食道がん群: 56.7   |

対象 a)については飲酒・喫煙習慣のある患者を対象に前向きに内視鏡を行っているが、非まだら食道群(152例)では1例も食道がんを認めなかったのに対し(0%)、食道がんハイリスクとされる、まだら食道群(50例)からは1例食道表在がんを認め(2%)、内視鏡治療にて根治を得た。やはりまだら食道は、よりハイリスクの食道粘膜として対応が必要と考えられた。

### 3) 遺伝子解析

食道生検組織からの DNA 抽出は、Qiagen 社の QIAamp DNA Mini Kit を用いて、食道がん切除後の FFPE 検体からの DNA 抽出は、Qiagen 社の QIAamp DNA FFPE Tissue を用いて行った。平成 29 年 3 月までに食道生検組織からは 105 検体、食道がんの FFPE サンプルからは 9 検体抽出を行った。使用するパネルは 1 コントロールを含む 96 サンプル/パネルで解析可能な仕様となっているため、DNA 抽出が 95 サンプル分終了した時点で 1 回目の解析を行うこととした。各サンプルの DNA については抽出時に吸光定量法で濃度をチェックしており、生検検体に比較して FFPE サンプル検体では濃度が低い結果であった。それぞれを蛍光定量法で再度評価したところ、平均値で生検検体は 22.8ng/μl、FFPE サンプル検体は 2.68ng/μl と全体的に濃度が低い結果であった。そこで生検検体 15 サンプルと FFPE サンプル 9 検体をキャピラリー電気泳動にかけ Quality check を行ったところ、Genomic Quality score は前者で平均 3.93、後者で平均 3.63 と Quality は問題ないことが分かったため、それぞれを濃縮して用いれば解析は可能と考えた。95 サンプルの内訳としては、食道がん群(FFPE サンプル)：9 例、まだら食道群：41 例、非まだら食道群：45 例を選定した。それぞれ濃度が 50ng/μl となるよう濃縮または希釈して plating を行った段階であり、現在パネルの実験待ちである。7 月中に上記工程の続きと Miseq を用いたランが終了する予定である。終了次第、遺伝子解析結果の分析・解釈を行っていく。

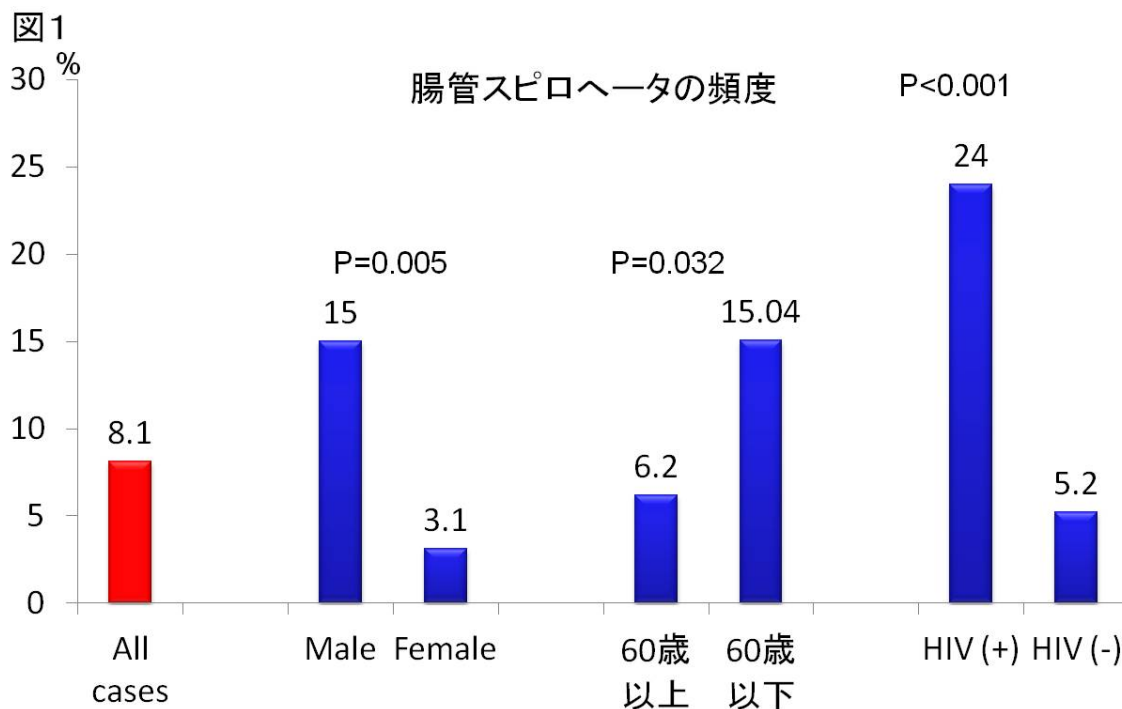
課題番号 : 26指 120  
研究課題名 : 未知の部分が多い腸管スピロヘータ症の臨床像の解明  
主任研究者名 : 日ノ下 文彦  
分担研究者名 : 永田 尚義  
キーワード : 腸管スピロヘータ、過敏性腸症候群、治療、メトロニダゾール  
研究成果 :

**[背景]** 腸管スピロヘータ症は、*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。

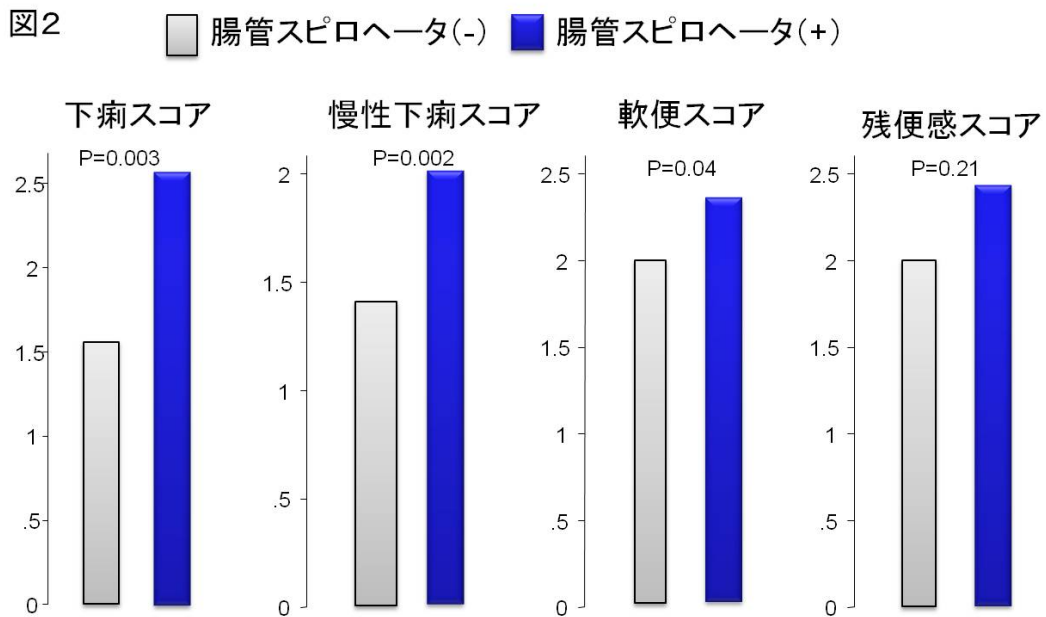
本研究では、未だ未知の部分が多い腸管スピロヘータの臨床像を明らかにするものである。具体的には、1. 発生頻度、リスク因子、2. 大腸症状との関連、3. 菌種による臨床像の違い、4. 治療、再発、を明らかにする。

**[方法]** 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 670 例のデータから腸管スピロヘータと臨床像との関連を検討する。次に、腸管スピロヘータの前向きコホート研究をおこない、治療効果、再発を明らかにする。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。

**[結果]** 生検検体から、腸管スピロヘータ診断のため、特殊染色 (*T. pallidum* 抗体) を 670 例に行った。病理読影診断を行った。腸管スピロヘータの頻度、HIV 感染の有無による違い、腸管スピロヘータと関連する消化管症状を昨年度と同様に解析を行った。平均年齢 55 歳、HIV 感染者を約 5 割含む対象者の腸管スピロヘータの頻度は 8.1%であった。男性、若年者 (60 歳以下)、HIV 感染者は有意にスピロヘータ症の頻度が高い (図 1)。



腸管スピロヘータの有無での症状の比較では、腸管スピロヘータを有する患者は、有意に下痢症状スコア、慢性下痢症状スコア、軟便スコアが高い結果であった（図2）。



（計画2）3年間で約72例の新規症例が登録された。72例中61例でメトロニダゾール内服治療がおこなわれた。メトロニダゾール治療前後で大腸内視鏡を行い、組織病理像が確認できた45例のうち44例（98%）で大腸粘膜のスピロヘータが消失した。61例中、下痢、軟便などの消化器症状を呈していたものは50例に認めたが、メトロニダゾールの治療で50例中41例（81%）で症状の改善または消失を認めた。メトロニダゾール1500mg×10日間の治療で副作用を認めたものはいなかった。観察期間半年の間に再発を認めたものは72例中2例（3%）に認めた。2例はいずれもHIV感染者であった。

【研究実施状況】目的1、2では予想より十分な症例確保（670例）でき、現在論文投稿中である。目的4は、症例数は少ないものの（72例）、新規知見である。前向きコホート研究であり追跡期間が終了した時点で論文化する予定である。目的3である、菌種による臨床像の違いは、解析に追加組織検体が必要であり行うことができなかった。

【結果のまとめ】 予定していた症例の解析が終了し、生検検体組織例から腸管スピロヘータ症は8%に認めた。腸管スピロヘータのリスクは、若年、男性、HIV感染者であった。大腸症状のなかでも下痢、軟便症状が腸管スピロヘータの症状に特徴的であった。腸管スピロヘータ症の治療に関してはこれまで知見が乏しかったが、本研究によりメトロニダゾールでの有用性を初めて検証できた。短期間に再発している症例もあり、治療効果と再発に関しては症例蓄積と観察期間の延長により解析する必要があると考える。



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

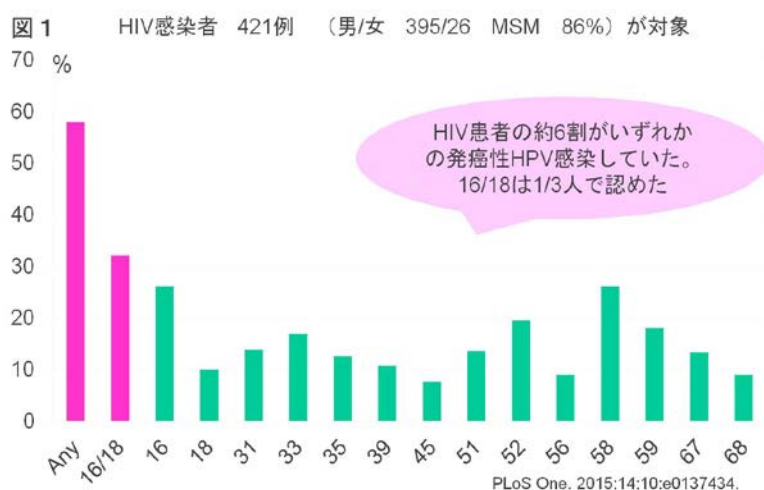
主任研究者名 : 日ノ下 文彦

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、HPV16/18、肛門管コンジローマ、肛門管癌、性行為感染症

研究成果 : 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、日本人 HIV 感染者における発癌性 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。2016 年度は、日本人 HIV 感染者の肛門管の発癌性 HPV の感染率、リスク因子を明らかにした。さらに、前癌病変である肛門管コンジローマの発症率のリスク因子、HPV との関連を明らかにした。

### 肛門管における発癌性 HPV の感染率とリスク因子



### 多変量解析で若年、MSM、CD4<100、性行為感染症の既往 (または存在) 2つ以上が発癌性HPV感染リスク

| Variables                                 | HPV (n = 286) / without HPV (n = 135) | Crude OR (95% CI)  | P value | Adjusted OR (95% CI) | P value |
|---|---------------------------------------|--------------------|---------|----------------------|---------|
| Age (years)                               | 45.1±11.3 / 49.9±12.1                 | 0.97 (0.95–0.98)   | <0.001  | 0.98 (0.96–0.99)     | 0.024   |
| Male sex                                  | 281 (98.3) / 114 (84.4)               | 10.35 (3.81–28.12) | <0.001  | 1.23 (0.33–4.66)     | 0.759   |
| Alcohol consumption, none                 | 145 (50.7) / 63 (46.7)                | 1 (reference)      |         |                      |         |
| Light (1–50 g/week)                       | 68 (23.8) / 32 (23.7)                 | 0.92 (0.55–1.54)   |         |                      |         |
| Moderate (>360 g/week)                    | 73 (25.5) / 40 (29.6)                 | 0.79 (0.49–1.29)   | 0.645   |                      |         |
| Smoking index <sup>†</sup> , never smoker | 105 (36.7) / 59 (43.7)                | 1 (reference)      |         |                      |         |
| 1–300                                     | 96 (33.6) / 31 (23.0)                 | 1.74 (1.03–2.91)   |         |                      |         |
| >300                                      | 85 (29.7) / 45 (33.3)                 | 1.06 (0.66–1.72)   | 0.086   |                      |         |
| Hypertension                              | 32 (11.2) / 22 (16.3)                 | 0.65 (0.36–1.16)   | 0.146   |                      |         |
| Diabetes mellitus                         | 15 (5.2) / 12 (8.9)                   | 0.57 (0.26–1.25)   | 0.159   |                      |         |
| Dyslipidemia                              | 17 (5.9) / 11 (8.2)                   | 0.71 (0.32–1.57)   | 0.399   |                      |         |
| Chronic kidney disease                    | 6 (2.1) / 3 (2.2)                     | 0.94 (0.23–3.83)   | 0.934   |                      |         |
| Chronic liver disease                     | 63 (22.0) / 31 (23.1)                 | 0.94 (0.58–1.53)   | 0.800   |                      |         |
| Corticosteroid use                        | 21 (7.3) / 4 (3.0)                    | 2.60 (0.87–7.72)   | 0.086   |                      |         |
| Route of HIV infection, MSM               | 274 (95.8) / 87 (64.4)                | 12.60 (6.40–24.79) | <0.001  | 5.85 (2.33–14.71)    | <0.001  |
| CD4 <100 (cells/ $\mu$ L)                 | 66 (23.1) / 11 (8.2)                  | 3.38 (1.72–6.64)   | <0.001  | 2.24 (1.00–5.01)     | 0.049   |
| HIV VL >50,000 (copies/mL)                | 64 (22.4) / 15 (11.1)                 | 2.31 (1.26–4.22)   | 0.007   | 1.21 (0.50–2.96)     | 0.675   |
| Administration of HAART                   | 205 (71.7) / 111 (82.2)               | 0.55 (0.33–0.91)   | 0.021   | 1.21 (0.59–2.49)     | 0.609   |
| Number of STIs $\geq$ 2                   | 200 (69.9) / 45 (33.3)                | 4.65 (3.00–7.21)   | <0.001  | 2.81 (1.72–4.61)     | <0.001  |

Abbreviations: HAART, highly active anti-retroviral therapy; MSM, men who have sex with men; STIs, sexual transmitted infections; VL, viral load

<sup>†</sup>The smoking index was evaluated in occasional and daily smokers and defined as the number of cigarettes per day multiplied by the number of smoking years.



## 肛門管コンジローマのリスク因子

**図 2 非HIV 24332 例中2例、HIV感染 244例中32例にコンジローマを認めHIV感染はリスクとわかった。消化器症状ではコンジローマを予測できない**

|                                   | Condyloma (n=32) | No condyloma (n=2645) | Univariate analysis               |         | Multivariate analysis (n=2603)    |         |
|-----------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------|-----------------------------------|---------|
|                                   |                  |                       | Odds ratio (95% CI)               | P value | Adjusted OR (95% CI)              | P value |
| Male sex, n (%)                   | 32 (100)         | 1598 (60)             |                                   |         |                                   |         |
| Age <sup>1</sup>                  | 40 (36-47)       | 62 (49-70)            | Per 10 years, 0.467 (0.365-0.598) | <0.001  | Per 10 years, 0.753 (0.520-1.091) | 0.134   |
| Asian, n (%)                      | 32 (100)         | 2640 (100)            |                                   |         |                                   |         |
| HIV infection, n (%)              | 31 (97)          | 213 (8)               | 353.9 (48.08-2606)                | <0.001  | 176.5 (22.52-1383)                | <0.001  |
| Syphilis infection, n (%)         | 8 (25)           | 29 (1)                | 30.07 (12.47-72.48)               | <0.001  | 1.926 (0.749-4.952)               | 0.174   |
| Positive HBs antigen, n (%)       | 4 (13)           | 36 (1)                | 10.35 (3.453-31.04)               | <0.001  | 1.877 (0.539-6.544)               | 0.323   |
| Positive HCV antibody, n (%)      | 4 (13)           | 106 (4)               | 3.422 (1.179-9.931)               | 0.024   | 2.103 (0.634-6.977)               | 0.224   |
| Systemic Steroid use, n (%)       | 4 (13)           | 233 (9)               | 1.479 (0.514-4.252)               | 0.468   |                                   |         |
| Current smoker, n (%)             | 16 (50)          | 537 (20)              | 3.926 (1.951-7.900)               | <0.001  | 1.912 (0.876-4.177)               | 0.104   |
| Alcohol drinker, n (%)            | 17 (53)          | 1470 (56)             | 0.906 (0.451-1.822)               | 0.782   |                                   |         |
| Asymptomatic <sup>2</sup> , n (%) | 13 (41)          | 888 (35)              | 1.263 (0.621-2.569)               | 0.520   |                                   |         |
| GI symptoms score                 |                  |                       |                                   |         |                                   |         |
| Increased flatus                  | 1.7 (1.1)        | 2.1 (1.3)             | 0.760 (0.539-1.071)               | 0.117   |                                   |         |
| Decreased passage of stool        | 1.9 (1.5)        | 2.1 (1.5)             | 0.936 (0.725-1.209)               | 0.614   |                                   |         |
| Increased passage of stool        | 2.8 (1.8)        | 2.1 (1.5)             | 1.264 (1.054-1.516)               | 0.012   | 0.957 (0.770-1.188)               | 0.689   |
| Loose stool                       | 2.4 (1.6)        | 1.9 (1.3)             | 1.236 (0.998-1.530)               | 0.052   |                                   |         |
| Hard stool                        | 2.2 (1.6)        | 1.9 (1.3)             | 1.151 (0.907-1.460)               | 0.248   |                                   |         |
| Urgent need for defecation        | 2.3 (1.7)        | 2.0 (1.4)             | 1.133 (0.914-1.405)               | 0.256   |                                   |         |
| Feeling of incomplete evacuation  | 2.3 (1.6)        | 2.2 (1.3)             | 1.074 (0.838-1.377)               | 0.573   |                                   |         |

<sup>1</sup> median (interquartile range)

<sup>2</sup> The GSRS data were insufficient for 118 patients to tell whether they were asymptomatic or not.

**コンジローマがあったのは全例男性で多変量解析で喫煙、CD4低値がリスクであった。発癌性HPV感染はコンジローマの88%に認めた。中でも16/18 typeはコンジローマ患者の7割が感染しており、多変量解析でもリスクであった。**

**図 2 肛門管コンジローマを有した患者とコンジローマを認めなかった患者の比較**

|   | Condyloma (n=31) | No condyloma (n=213) | Univariate analysis                                      |         | Multivariate analysis (n=189)               |         |
|---|------------------|----------------------|--|---------|---|---------|
|   |                  |                      | Odds ratio (95% CI)                                      | P value | Adjusted OR (95% CI)                        | P value |
| Male sex  | 31 (100)         | 197 (92)             |  |         |   |         |
| Age <sup>1</sup>                                | 40 (36-46)       | 44 (37-54)           | per 10 years increment, 0.712 (0.492-1.032)              | 0.073   | per 10 years increment, 1.000 (0.653-1.532) | 0.998   |
| Syphilis infection, n (%)                       | 8 (26)           | 28 (13)              | 2.298 (0.937-5.637)                                      | 0.069   |   |         |
| Positive HBs antigen, n (%)                     | 4 (13)           | 14 (7)               | 2.106 (0.646-6.865)                                      | 0.217   |   |         |
| Positive HCV antibody, n (%)                    | 4 (13)           | 16 (8)               | 1.824 (0.568-5.860)                                      | 0.313   |   |         |
| Positive anti-Eh antibody, n (%)                | 12 (39)          | 52 (24)              | 1.955 (0.890-4.298)                                      | 0.095   |   |         |
| Systemic Steroid use, n (%)                     | 4 (13)           | 30 (14)              | 0.904 (0.295-2.766)                                      | 0.859   |   |         |
| Current smoker, n (%)                           | 16 (52)          | 70 (33)              | 2.179 (1.019-4.660)                                      | 0.045   | 3.828 (1.486-9.857)                         | 0.005   |
| Alcohol drinker, n (%)                          | 16 (52)          | 126 (59)             | 0.737 (0.346-1.568)                                      | 0.428   |   |         |
| CD4 cell count (/μl) <sup>1</sup>               | 249 (60-412)     | 374 (124-580)        | per 100/μl decrement, 1.233 (1.043-1.457)                | 0.014   | per 100/μl decrement, 1.295 (1.056-1.587)   | 0.013   |
| HIV-1 load (log <sub>10</sub> /ml) <sup>1</sup> | 3.48 (1.70-5.15) | 1.70 (1.70-3.99)     | per log <sub>10</sub> /ml increment, 1.234 (0.996-1.530) | 0.055   |   |         |
| Homosexual contact, n (%)                       | 30 (97)          | 172 (81)             | 7.151 (0.947-53.98)                                      | 0.056   |   |         |
| Treatment-experienced, n (%)                    | 18 (58)          | 150 (70)             | 0.582 (0.269-1.258)                                      | 0.169   |   |         |
| Asymptomatic, n (%) <sup>2</sup>                | 13 (42)          | 67 (33)              | 1.488 (0.688-3.215)                                      | 0.313   |   |         |
| HPV infection <sup>3</sup>                      |                  |                      |  |         |   |         |
| Positive HPV-DNA, n (%)                         | 25 (96)          | 113 (69)             | 11.06 (1.458-83.92)                                      | 0.020   |   |         |
| Positive type 16 or 18, n (%)                   | 18 (69)          | 51 (31)              | 4.941 (2.017-12.11)                                      | <0.001  | 4.766 (1.838-12.36)                         | 0.001   |
| Positive oncogenic HPV, n (%)                   | 23 (88)          | 96 (59)              | 5.351 (1.544-18.54)                                      | 0.008   |   |         |
| Positive ≥2 oncogenic HPV, n (%)                | 19 (73)          | 58 (36)              | 4.914 (1.950-12.38)                                      | 0.001   |   |         |

<sup>1</sup>median (interquartile range) <sup>2</sup>The GSRS data were insufficient for 6 patients to tell whether they were asymptomatic or not. <sup>3</sup>HPV-DNA results are available for 189 patients. HBs, hepatitis B surface; HCV, hepatitis C virus; HPV, human papillomavirus.

Int J Infect Dis. 2015;37:70-6.

## 【結果のまとめと結論】

HIV感染者の肛門管における発癌性HPV感染率は約6割であり、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。MSM、CD4低下、性行為感染症の既往のある患者はハイリスクグループでありこれら患者を重点的にスクリーニングしていく必要性が示唆された。一方、肛門管前癌病変（コンジローマ）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。一方、コンジローマの発癌性HPVは約9割に認めており、とくにHPV16/18は約7割に認めていることから、コンジローマを有する患者は定期的な癌スクリーニングが必要と考えられた。

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、免疫染色、細胞診

研究成果 :

(i) 抗変異 EGFR 抗体 (D6B6, 43B2) の染色条件の検討を行った。その後、肺腺癌 28 例 (EGFR wild type 14 例、Exon 19 deletion 3 例、L858R11 例) のホルマリン固定組織標本 (FFPE 標本) および腫瘍断面スタンプ標本の染色を行った。結果を下図に示す。

FFPE標本

D6B6 (抗Ex19 del)

|    |   | EGFR遺伝子型  |            |       |                     |
|----|---|-----------|------------|-------|---------------------|
|    |   | wild type | Exon19 del | L858R |                     |
| 染色 | + | 1         | 1          | 0     | 感度: 33%<br>特異度: 96% |
|    | - | 13        | 2          | 11    |                     |

43B2 (抗L858R)

|    |   | EGFR遺伝子型  |            |       |                      |
|----|---|-----------|------------|-------|----------------------|
|    |   | wild type | Exon19 del | L858R |                      |
| 染色 | + | 0         | 0          | 5     | 感度: 45%<br>特異度: 100% |
|    | - | 14        | 3          | 6     |                      |

Stamp標本

D6B6 (抗Ex19del)

|    |   | EGFR遺伝子型  |            |       |                      |
|----|---|-----------|------------|-------|----------------------|
|    |   | wild type | Exon19 del | L858R |                      |
| 染色 | + | 0         | 1          | 0     | 感度: 33%<br>特異度: 100% |
|    | - | 14        | 2          | 11    |                      |

43B2 (抗L858R)

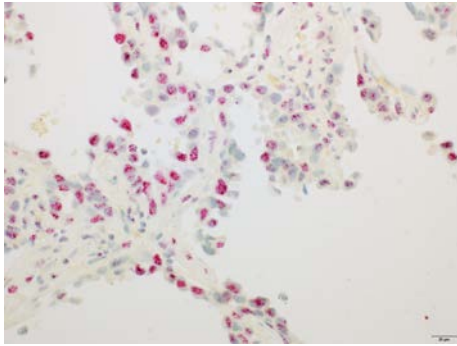
|    |   | EGFR遺伝子型  |            |       |                     |
|----|---|-----------|------------|-------|---------------------|
|    |   | wild type | Exon19 del | L858R |                     |
| 染色 | + | 6         | 0          | 7     | 感度: 70%<br>特異度: 63% |
|    | - | 7         | 3          | 3     |                     |

抗変異 EGFR 抗体 (D6B6, 43B2) はいずれも FFPE 標本を染色した場合、特異性高く変異 EGFR に反応した。しかし、感度が両者とも 50% 以下と低かった。スタンプ標本を用いた場合は、FFPE 標本での結果と比較すると 43B2 で特異性が低くなるのが問題であると考えられる。

他グループからも、FFPE 標本で抗変異 EGFR 抗体を用いた変異検出の試みが報告されているが、初期の良好な結果とは異なり、近年その感度の低さが指摘されており、我々の結果も同様であった。我々は FFPE 標本に加え、スタンプ標本でも同抗体の検討を行ったが、同様に精度に問題があり、現段階で臨床応用するのは難しいと考えられる。

(ii) 肺癌標本での lncRNA MALAT-1 の in situ hybridization (がん研究会がん研究所病理部との共同研究)

lncRNA MALAT-1 の肺腺癌 FFPE での in situ mRNA hybridization を行った。MALAT-1 は肺癌細胞に特異的に染色され、背景の非腫瘍性上皮細胞での染色は殆ど認められなかった (下図)。



また、肺腺癌細胞診標本(stamp 標本)での、MALAT-1 in situ mRNA hybridizationを試みた。染色条件の調整を行ったが、組織標本での結果とは異なり非特異的な染色が多く、期待する結果が得られなかった。染色条件の更なる調整が必要と考えられた。

研究発表及び特許取得報告について

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：且ノ下文彦

論文発表

| 論文タイトル   | 著者   | 掲載誌                  | 掲載号                   | 年    |
|--|--|----------------------|-----------------------|------|
| Risk of Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus on $\beta$ -Blockers.   | Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H.                | Hypertension         | Jul;70(1):103-110.    | 2017 |
| Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study.                                      | Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T.                                    | Int J Cancer         | Jul 1;141(1):102-111. | 2017 |
| Effects of $\beta$ -blockers on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease.   | Tsujimoto T, Sugiyama T, Kajio H.                                    | Diabetes Obes Metab  | Jun;19(6):800-808.    | 2017 |
| Risks for Cardiovascular and Cardiac Deaths in Nonobese Patients With Diabetes and Coronary Heart Disease.   | Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T.                                    | Mayo Clin Proc       | Nov;91(11):1545-1554. | 2016 |
| Trends of Child's Weight Perception by Children, Parents, and Healthcare Professionals during the Time of Terminology Change in Childhood Obesity in the United States, 2005-2014. | Sugiyama T, Horino M, Inoue K, Kobayashi Y, Shapiro MF, McCarthy WJ. | Child Obes           | Dec;12(6):463-473.    | 2016 |
| Obesity, diabetes, and length of time in the United States: Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2012.   | Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T.                                    | Medicine (Baltimore) | Aug;95(35):e4578.     | 2016 |
| Association Between Serum Thyrotropin Levels and Mortality Among Euthyroid Adults in the United States.  | Inoue K, Tsujimoto T, Saito J, Sugiyama T.                           | Thyroid              | Oct;26(10):1457-1465. | 2016 |
| Intensive Glycemic Therapy in Patients With Type 2 Diabetes on $\beta$ -Blockers.  | Tsujimoto T, Sugiyama T, Noda M, Kajio H.                            | Diabetes Care        | Oct;39(10):1818-26.   | 2016 |
| Sweet taste disorder and vascular complications in patients with abnormal glucose tolerance.   | Tsujimoto T, Imai K, Kanda S, Kakei M, Kajio H, Sugiyama T.          | Int J Cardiol        | Oct 15;221:637-41.    | 2016 |
| 血便をきたす疾患の特徴・内視鏡像と対処法：感染性腸炎の内視鏡診断。  | 永田尚義   | 消化器内視鏡               | 27(10):1670-1676.     | 2015 |

研究発表及び特許取得報告について

|  |   |                     |   |      |
|--|---|---------------------|---|------|
| Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection and Risk Factors among HIV-positive Patients in Tokyo, Japan.  | Watanabe K, et al   | PLoS One.           | Sep 14;10(9):e0137434.  | 2015 |
| HIV-1 infection, but not syphilis or HBV infection, is a strong risk factor for anorectal condyloma in Asian population: a prospective colonoscopy screening study.            | Nishijima T, Watanabe K, et al  | Int J Infect Dis    | Aug;37:70-6. doi: 10.1016/j.ijid.2015.06.009. Epub 2015 Jun 22. | 2015 |
| Unique characteristics of community-onset healthcare-associated bloodstream infections: a multi-centre prospective surveillance study of bloodstream infections in Japan.      | Takeshita N, Kawamura I, Kurai H, Araoka H, Yoneyama A, Fujita T, Ainoda Y, Hase R, Hosokawa N, Shimanuki H, Sekiya N, Ohmagari N.                        | J Hosp Infect       | 96(1):29-34.  | 2017 |
| Multicenter Study of the Clinical Presentation of Staphylococcus lugdunensis Bacteremia in Japan.  | Ainoda Y, Takeshita N, Hase R, Mikawa T, Hosokawa N, Kawamura I, Kurai H, Abe M, Kimura M, Araoka H, Fujita T, Totsuka K, Mezaki K, Sekiya N, Ohmagari N. | Jpn J Infect Dis    | 70(4):405-407.  | 2016 |
| High rate of multidrug-resistant organism colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control.                              | Hayakawa K, Mezaki K, Sugiki Y, Nagamatsu M, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Katanami Y, Ohmagari N                     | Am J Infect Control | 44(11):e257-e259.   | 2016 |
| Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Escherichia coli in Japan: Characteristics of community-associated versus healthcare-associated ESBL E. coli | Hayakawa K, Nagamatsu M, Mezaki K, Sugiki Y, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Mawatari M, Fujiya Y, Ohmagari N.  | J Infect Chemother  | 23(2):117-119.  | 2017 |
| Accuracy analysis of intrahepatic fat density measurements using dual-energy computed tomography: Validation using a test phantom.   | Arai T, Misawa M, Arai M, Shinozaki M, Sakamoto K, Yajima Y, Nozaki Y, Tajima T, Sato M, Hinoshita F.   | J Xray Sci Technol  | 25(3):403-415.  | 2017 |

研究発表及び特許取得報告について

学会発表

| タイトル   | 発表者  | 学会名   | 場所                        | 年月       |
|--|--|---|---------------------------|----------|
| 甲状腺機能正常低値とその長期予後についての検討  | 井上 浩輔, 辻本 哲郎, 齋藤 淳, 杉山 雄大  | 日本内分泌学会総会   | 京都                        | 2016年4月  |
| 日本人成人のコレステロール降下薬服用者と非服用者におけるエネルギー摂取の経年変化   | 杉山 雄大, 西信雄, 小林 廉毅  | 日本公衆衛生学会総会  | 長崎                        | 2015年10月 |
| Association between Low Normal Thyroid Function and Mortality  | Inoue K, Tsujimoto T, Saito J, Sugiyama T.   | 15th International Thyroid Congress                               | Lake Buena Vista, Florida | 2015年10月 |
| Sustained disparity in ever having received a serum cholesterol level measurement by educational level among US adults, 1999-2012  | Kinoshita O, Sugiyama T, Tetsuro T, Shapiro MF, Kobayashi Y  | EPI/Lifestyle 2015 Scientific Sessions                            | Baltimore, Maryland       | 2015年2月  |
| THE DETECTION OF COLORECTAL NEOPLASTIC LESIONS IN ASYMPTOMATIC HIV-INFECTED SUBJECTS DURING SCREENING COLONOSCOPY.   | Nagata N, Watanabe K, et al  | 23rd United European Gastroenterology Week 2015 (UEGW 2015)       | Barcelona, Spain          | 2015年10月 |
| 院内発症菌血症発生率は、血流感染症防止対策の指標として有用である   | 竹下望, 杉木 優子, 山元 佳, 藤谷 好弘, 馬渡 桃子, 忽那 賢志, 早川 佳代子, 大曲 貴夫   | 日本環境感染症学会総会・学術集会  | 京都                        | 2016年2月  |
| Skin disease prevalence survey among primary schoolchildren in Côte d'Ivoire: focus on Buruli ulcer, leprosy, yaws (skin NTDs) - project implementation and preliminary results- | Yotsu RR, Akpa A, N'Guessan K, Yao A, Abbet Abbet R, Djakeaux TS, Yoboué E, Vagamon B, Constance KAM, Kouadio K, N'Guetta A, Ishii N | WHO Meeting on Buruli Ulcer                                       | Geneva                    | 2017年3月  |
| School-based survey for neglected tropical diseases presenting skin symptoms (skin NTDs) in Côte d'Ivoire: project implementation and preliminary results                        | Yotsu RR, Ishii N, N'Guessan, Akpa A, Yao A, Aké J, Kouadio K, Abbet R, Vagamon B  | The 19th International Leprosy Congress                           | Beijing                   | 2016年9月  |
| School-based skin survey for neglected tropical diseases with skin symptoms: a field report of preparation activities in Adzopé, Côte d'Ivoire                                   | Yotsu RR, Ishii N, Tamaki T, Aké J, Vagamon B, Abbet A   | The 30th Meeting of the Japanese International Health Association | Kanazawa                  | 2015年11月 |

研究発表及び特許取得報告について

|   |  |  |            |          |
|---|--|--|------------|----------|
| Epidemiology and trends in MRSA infections at a large tertiary hospital in Japan: The importance of a ward-based continuous infection control effort.   | Hayakawa K, et al  | SHEA Spring 2014 Conference  | Denver     | 2014年4月  |
| Comparison of the epidemiological characteristics and outcomes of bacteremia among younger adults, old and very old adults in Japan.  | Hayakawa K, et al  | European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases | Copenhagen | 2015年4月  |
| Molecular and clinical epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase producing (ESBL) Escherichia coli in Japan: Characteristics of community-associated ESBL E. coli as compared to healthcare-associated ESBL E. coli. | Hayakawa K, et al  | ID Week  | San Diego  | 2015年10月 |
| マクロライド及びフルオロキノロン耐性 Campylobacter jejuniによる旅行者下痢症の一例   | 早川 佳代子, 小林 鉄郎, 目崎 和久, 加藤 康幸, 竹下 望, 忽那 賢志, 藤谷 好弘, 馬渡 桃子, 山元 佳, 金川 修造, 大曲 貴夫 | 第63回日本感染症学会東日本地方会学術集会  | 東京         | 2014年10月 |
| 多剤耐性菌及びC. difficileの検出頻度の推移に関する疫学的検討  | 早川 佳代子, 杉木 優子, 竹下 望, 忽那 賢志, 藤谷 好弘, 馬渡 桃子, 大曲 貴夫                            | 第30回日本環境感染学会総会・学術集会  | 神戸         | 2015年2月  |
| Quantification of Intrahepatic Fat Density with Dual Energy CT Imaging - Phantom Verification Regarding Precision Assurance-  | Arai T, et al  | European Congress of Radiology                                     | Vienna     | 2015年3月  |
| Optimal basis-materials for material decomposition with dual energy CT  | Arai T, et al  | European Congress of Radiology                                     | Vienna     | 2016年3月  |
| Evaluating the Fatty Liver (Stetosis) in Spectral CT-A Future Prospect of the Quantification of Intrahepatic Fat Density  | Arai T, et al  | Radiological Society of North America                              | Chicago    | 2016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   |
|--------|-------|--|----|-------|
| 細菌性腸炎  | 永田尚義  | 『今日の臨床サポート』エルゼビア・ジャパン株式会社                              |    | 2016年 |
| (分担翻訳) | 早川佳代子 | 血管内カテーテル関連感染症の診断と治療に関する実践的臨床ガイドライン, 米国感染症学会による2009年改訂版 |    | 2014年 |

研究発表及び特許取得報告について

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)<br>(共願は全記載) | 登録日(申請日) | 出願国 |
|------|------|-----------------------|----------|-----|
| 該当無し |      |                       |          |     |

※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。