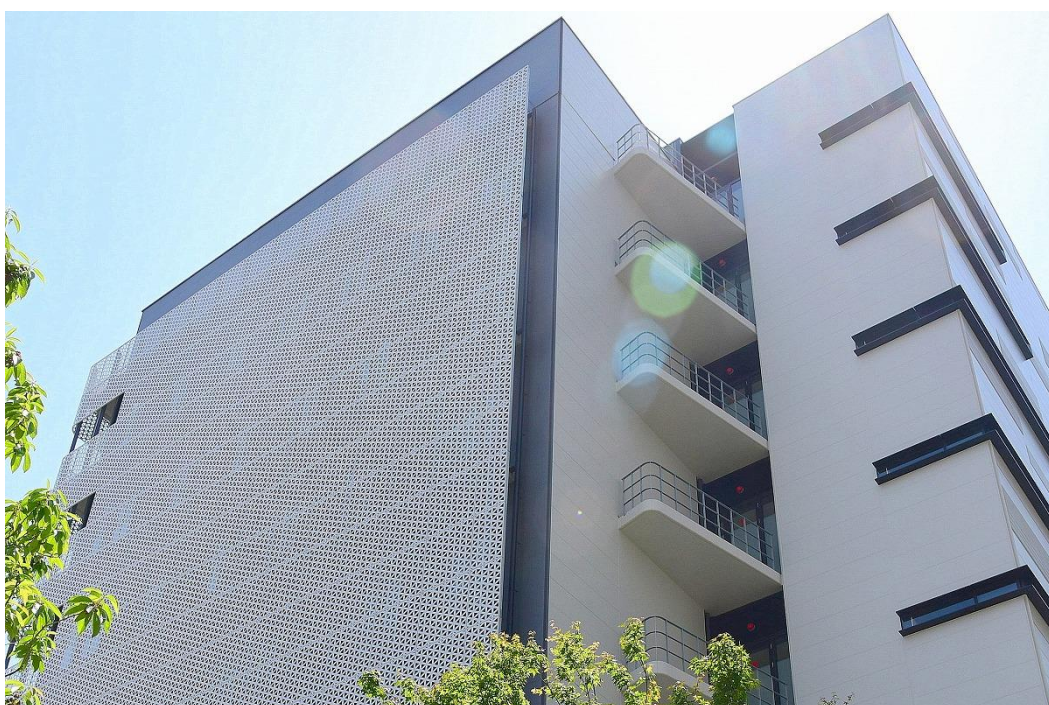


北野病院紀要

2021 年度



文献略号
北野紀要

〒530-8480 大阪市北区扇町 2-4-20
公益財団法人 田附興風会 医学研究所

令和 4 年 10 月 吉日

令和4年9月吉日

ご挨拶

病院長 吉村 長久
医学研究所所長 武藤 誠

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚くお礼申し上げます。この度、令和3（2021）年度の医学研究所紀要を取りまとめましたので、お送りします。本紀要は平成21年度まで冊子体で発行していましたが、諸般の都合でその後中止しておりました。令和元年度より、電子版として発行することとしました。

令和3年度は何と言っても新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の蔓延が職員やその家族にも広がりを見せ、医療現場に大きく影響を及ぼしました。そのため診療業務だけでなく、研究活動も制限を受けざるを得ませんでした。一方その対策としてインターネットを活用した会議や講演会などの活用も普及しました。

たとえば、夏の学術講演会は「FUSによる震えの治療」をテーマに会場とオンラインのハイブリッド方式を採用し、院外の参加者にはオンラインで同時視聴して頂き、編集録画をYouTube配信いたしました。

研究意欲旺盛な若手医師を採用し、臨床経験を積む場と研究を継続できる環境を提供して次世代の医学を担う優れた医学研究者の育成を目指す3年間任期のプログラム『北野カデット』制度は、令和元年度より開始し、京都大学医学研究科との連携・協力のもと実施していますが、COVID-19の影響を受けつつも、軌道に乗りつつあります。加えて京都大学医学研究科の連携大学院として教官も増え、大学院生を受け入れるプログラムも充実を図っています。今後とも当研究所の活動にご理解ご協力を賜りますようお願いいたします。

なお、本紀要の編纂に当たり、研究所事務の西田宗一氏をはじめ関係の諸氏の多大なご尽力に感謝します。本誌についての礼状等のお気遣いはご放念ください。本誌の送付先変更などのご連絡は、恐れ入りますが下記までご連絡下さい。今後とも一層のご支援を賜りますようお願い申し上げます。

敬具

紀要編集委員会；

黄 政龍	（腫瘍研究部）	猪子 森明	（呼吸・循環研究部）
濱崎 暁洋	（内分泌・代謝・腎臓研究部）	井村 嘉孝	（炎症・免疫研究部）
戸田 弘紀	（神経・感覚運動器研究部）	塩田 光隆	（発達・再生研究部）
尾上 雅英	（病態生理・薬理研究部）	寺井 美峰子	（保健・健康研究部）

〒530-8480 大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号

公益財団法人田附興風会 医学研究所 北野病院 研究所事務局 運営企画室

電話 06-6131-2792 E-mail: lab-mp@kitano-hp.or.jp

各研究部 概要

腫瘍研究部門

腫瘍研究部では、消化器系、呼吸器系、泌尿生殖器系、女性生殖器系、乳腺などの悪性腫瘍に関して研究しています。臨床では、ガイドラインだけでなく、科学的根拠に基づく研究を実施し、更になん治療の向上を目指し、分子生物学による基礎研究や臨床への応用研究も取り組んでいます。

呼吸・循環研究部門

当研究部では、生命維持に不可欠な呼吸と循環を担う心臓、血管、肺の疾患、呼吸・循環の調節システムの生理機能およびその障害に関する研究を実施しています。また、呼吸・循環障害の際に生命維持に必要なとなる医療機器の研究も行っています。

内分泌・代謝・腎臓研究部門

当研究部では、糖尿病などの代謝疾患や多様な内分泌疾患の病態解明、さらに個別化医療を目指した基礎、臨床研究を実施しています。また、腎疾患および腎生検データベースを活用した臨床研究や糸球体疾患の基礎研究に加え、多様な疾患の病態や治療経過を改善する栄養と食のあり方などを研究しています。

炎症・免疫研究部門

炎症は傷害に対する生体反応であり、本来病原体や異物を排除する仕組みである免疫でも引き起こされます。当研究部では、自己または非自己抗原に対する自然免疫および獲得免疫や、その炎症反応を研究し、感染症や免疫疾患の病態解明と治療や予防法の確立を目指しています。

神経・感覚運動器研究部門

当研究部では、視覚、聴覚および表在、固有感覚など外界の情報を脳で統合判断し、中枢および末梢神経を介して筋肉、骨、関節の随意運動に繋げるシステムに生じる病態について研究しています。たとえば、鼓膜の再生療法は長年の研究が実り、保険診療として承認されました。また脊髄損傷についての再生医療も研究しています。

発達・再生研究部門

当研究部では、小児科と小児外科領域の免疫やアレルギー、血液、神経、代謝や内分泌、新生児と未熟児等の各専門分野における臨床研究を実施しています。病態解明や治療に結びつくような症例報告や臨床研究の成果を発信し、同時に京都大学と協力して研究医の育成に注力しています。

病態生理・薬理研究部門

病態生理・薬理部門では、麻酔科、集中治療部、救急部での手術や敗血症に代表される急性の重症疾患における生体の侵襲反応の病態生理や、それを制御する薬理学の研究を実施しています。また、薬剤部では薬物療法の有効性と安全性の向上を目指した臨床研究を実施しています。

保健・健康研究部門

保健・健康部門では、主に疾病予防や健康増進に関する部門独自の研究や他の研究部門との共同研究を行っています。放射線に対する腫瘍、生体の反応や機器と薬剤の安全性をはじめ、生活習慣と疾病の予防法を研究しています。さらに検査や輸血の安全性に加え、医療情報の管理とデータマイニング研究、看護の質向上を目指す臨床研究やリハビリテーションによる身体機能の改善を目指す研究、口腔周囲疾患の発生や予防の研究を実施しています。

目次

1. 第 95 回学術講演会	1
特別講演	
・パーキンソン病と本態性振戦に対する薬剤以外の治療選択肢	
澤本 伸克 先生	
京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 近未来システム・技術創造部門教授	
・パーキンソン病と本態性振戦の治療における集束超音波治療の可能性	
戸田 弘紀 先生 (研究部長・脳神経外科主任部長)	
・パーキンソン病の薬物療法 Update と Device Aided Therapy への期待	
高橋 牧郎 先生 (研究主幹・脳神経内科主任部長)	
優秀論文最優秀論文受章者記念講演	21
・フルオロウラシル投与後に高アンモニア血症を認めた透析患者の一症例	
小林 和博 (薬剤部)	
・レトロトランスポゾン Alu による MEN1 遺伝子全欠損とヘテロ接合性の消失を認めた多発性内分泌腫瘍症 1 型の一例	
吉治 智志 (糖尿病内分泌内科)	
・トロンボモジュリンのレクチン様ドメインはマウス肝虚血再灌流障害に対する予防及び治療薬の候補となり得る	
川添 准矢 (客員研究員)	
研究所研究発表会	
・希少疾患先天性無歯症に対する歯数制御による歯の再生治療薬の開発研究	
高橋 克 (歯科口腔外科)	
2. 研究所セミナー	28
第 99 回研究所セミナー	
・卵巣癌における PARP 阻害剤による維持療法の検討	
吉岡 弓子 (産婦人科)	
・組織工学的アプローチによる再生型人工臓器開発	
石野 直明 (臨床工学部)	
第 100 回研究所セミナー	
・臨床からみえるインクレチンとその関連薬の作用	
濱崎 暁洋 (糖尿病内分泌内科)	
・JAK-STAT 経路抑制性分子	
SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1) の SLE 病態制御	
高橋 令子 (リウマチ膠原病内科)	

第 101 回研究所セミナー

- ・ 頭蓋骨密度比に応じた
本態性振戦・パーキンソン病に対する集束超音波治療
西田 南海子（脳神経外科）
- ・ 希少疾患に対する新しい治療
～糖原病に糖尿病治療薬が奏効した症例～
水本 洋（小児科）

3. 北野カデット第 1 期～第 3 期生研究進捗	38
第 2 期生 奥知 慶久（腫瘍研究部・消化器外科）	
第 2 期生 福田 弘毅（呼吸・循環研究部・循環器内科）	
第 2 期生 森田 敏広（腫瘍研究部・消化器内科）	
第 3 期生 山本 健人（腫瘍研究部・消化器外科）	
第 3 期生 渋江 公尊（内分泌・代謝・腎臓研究部・糖尿病内分泌内科）	
4. 京都大学大学院医学研究科連携大学院	49
5. 事業報告	
主たる医学研究	50
論文	83
出版	104

第 95 回学術講演会

特別講演

パーキンソン病と本態性振戦に対する
薬剤以外の治療選択肢

澤本 伸克 先生

京都大学大学院医学研究科
人間健康科学系専攻近未来システム
技術創造部門教授

パーキンソン病と本態性振戦に対する薬剤以外の治療選択肢

京都大学大学院医学研究科
人間健康科学系専攻近未来システム
技術創造部門教授
澤本伸克 先生

パーキンソン病は、ドパミン神経細胞などが減少することで発症する神経変性疾患の1つである。運動緩慢、静止時振戦、筋強剛の3つの症候が診断の鍵となる。典型的には50歳代以上で罹患するので、人口の高齢化に伴って、患者数は今後さらに増加することが懸念されている。この疾患の存在は、‘Essay on the shaking palsy (振戦麻痺)’と題したモノグラムで、ロンドンのJames Parkinsonが1817年に最初に報告した。このモノグラムには、運動緩慢、静止時振戦が既に記載されている。その後、神経学の祖とされているパリのCharcotが臨床講義で取り上げ、麻痺がないこと、筋強剛が存在することを指摘した上で、この疾患の発見者であるParkinsonの名を冠して呼ぶことを1887年に提唱している。パーキンソン病の治療は、手術療法と薬物療法が切磋琢磨する中で進歩してきた。先達らのたゆまない改良によって、1950年頃には定位的に淡蒼球を破壊する手術療法が開発され、本邦では檜林らによって臨床応用された。その後、1960年に佐野勇、Hornykewitzらが独立して黒質線条体におけるドパミン含量の減少を報告して以降、血液脳関門を通過して脳内でドパミンに代謝されるL-ドパの補充療法が症状を軽減することが示され、手術の選択頻度は急速に減少した。さらに、ドパミンアゴニストなどの新たな薬物が次々と開発されている。しかし、治療の発展によって長期内服患者が増え、経過と共に薬剤の効果持続時間が短くなることが問題となっている。こうした中、破壊術より安全性を高めた脳深部刺激療法が開発され、1990年代以降、手術療法が再び有力な治療選択肢となった。さらに最近では、収束超音波治療も新たな選択肢に加わっている。一方、本態性振戦は、振戦が診られ、他疾患が除外された場合に診断される。典型的には成人期に発症し、加齢とともに症候が増強する場合がある。この疾患でも、薬物治療が第一選択だが、手術療法も有力な治療選択肢となっている。

ご紹介いただきましてありがとうございます。京都大学の澤本でございます。北野病院100周年記念事業でこのような講演の機会をいただきました吉村病院長、武藤研究所長に、まず感謝申し上げます。また、今日一緒にご講演の機会をいただきました戸田先生と高橋牧郎先生、お2人とも私より学年がひとつ上で、高橋牧郎先生は現在も月に1度か2度は臨床の相談をさせていただいております。卓越した臨床家で、今まで教科書に書いていないようなことをたくさん教えていただきました。戸田先生は、私が3年目の時に滋賀県の公立の病院で一緒させていただいて、当時初めてアンギオを教えていただきました。戸田先生は、機能外科の卓越した臨床家として、世界でも名を知られている先生で、現在も深部脳刺激療法(DBS)の領域の中心的な雑誌である『Stereotactic and Functional Neurosurgery』のEditorial boardをお務めです。私は、戸田先生にDBSを教えていただくために、北野病院にこれまで何度もお伺いして参りました。手術室に入らせていただいて、戸田先生が手術をどのように実施されているのか、私は内科医ですが、教えていただいて参りました。今日のお話は、戸田先生から教えていただいたことを内科医の目線で考えた内容でございます。

COIを開示させていただきます。本日は、患者さんもお聴講いただいているとお伺いしております。

パーキンソン病と本態性振戦に対する 薬剤以外の治療選択肢

京都大学医学研究科
人間健康科学系専攻
澤本伸克

COI 開示

発表者名：澤本 伸克

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、	
①顧問：	なし
②株保有・利益：	なし
③特許使用料：	なし
④講演料：	なし
⑤原稿料：	なし
⑥受託研究・共同研究費：	なし
⑦奨学寄付金：	なし
⑧寄付講座所属：	なし
⑨贈答品などの報酬：	なし

パーキンソン病の病気についての導入のお話から、医師の先生方には少し釈迦に説法のようなお話になるかもしれませんが、お話を始めさせていただきたいと思えます。

パーキンソン病の診断では、運動緩慢、それから静止時振戦、筋強剛、この3つの症候がキーワードとなっています。運動緩慢は動作が遅くなること、それから静止時振戦は何もしていない時に手がふるえることを指します。筋強剛は、医師が患者さんの手足を曲げ伸ばした時にカクカクとした独特の抵抗を感じたことを指し、この3つが診断の上では重要視されます。

運動緩慢を必須として、静止時振戦か筋強剛のいずれかがある、このことをもってパーキンソン症候群と診断し、その中で特発性のもの、具体的には、脳血管性あるいは薬剤性といった原因が明らかな疾患を除外した上で、パーキンソン病と診断しております。典型的には50歳以上の方、男女共に発症されますので、高齢化によって、今後、患者さんの数が大変増えていくことが想定されているという状況です。

この病気を診断する上で重要なポイントとして、この症候3つに加えまして、2つのポイントがございます。1つめは、レビー小体と言われるものです。これは脳神経の細胞内に蓄積されるものです。お示しましたのは、脳の深部にある核、神経細胞の集まりのひとつ、黒質と呼ばれる場所の神経細胞です。ニューロメラニンといわれる、黒い色素があるのが特徴ですが、この神経細胞の中に、赤い目玉のように見える、レビー小体といわれるものが出現するのが、この病気の特徴となっております。これは、高度にリン酸化された異常なタンパク質の凝集体と考えられており、異常なタンパク質の蓄積が、パーキンソン病の病気の原因になっているのではないかと最近考えられています。

この異常なタンパクに加え、2つめのポイントは、線条体といわれる、やはり基底核、脳の深部にある神経細胞の集まりのうちの一つ、線条体と呼ばれる部分、赤の印で示しました場所、人間の頭を耳の上の部分で輪切りにした横断面でお出ししておりますが、この部分のドーパミンが欠乏するというのが、もう1つの重要なポイントとなっております。

現在私たちは、スライドの下に出しております、核医学検査で、ドーパミンに関係したタンパク質をマーキングするような検査を保険診療で実施しております。健康な方では、左にお見せしていますように、ドーパミンに関する多くのタンパク質があるので、ハの字型のような画像が得られます。一方、右側をご覧くださいますと、パーキンソン患者さんではこのドーパミンが欠乏します。このドーパミン欠乏が、症候が出現する原因の1つと考えられています。

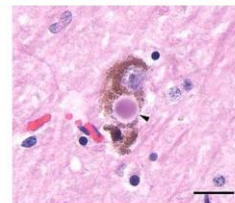
今回、治療についてお話をさせていただくのにあたりまして、パーキンソン病の診断、治療の歴史的な発展についてのお話とあわせてさせていただくのがよいのではないかと考えましたので、歴史を振り返りながら

パーキンソン病の診断

- パーキンソン症候群
 - 運動緩慢
 - (静止時振戦 or 筋強剛)
 (Posuma et al., MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD, 2015)
- 典型的には50歳代以上で緩徐に発症
 - 高齢化によって激増することが懸念

3

Lewy小体の出現

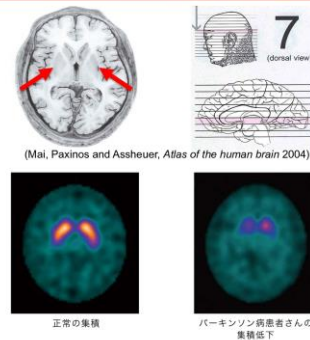


(https://en.wikipedia.org/wiki/Dementia_with_Lewy_bodies)

- 主要構成成分は、高度にリン酸化し異常凝集したα-synucleinである。
- 異常凝集したα-synucleinは細胞毒性を持つ。

4

線条体のドーパミン欠乏



(Mai, Paxinos and Assheuer, Atlas of the human brain 2004)

正常の集積 パーキンソン病患者さんの集積低下

5

パーキンソン病の発見

- 1817年 *James Parkinson*
 “An Essay on the Shaking Palsy”
 - Shaking Palsy (振戦麻痺) 6例の観察所見を出版
 - 運動緩慢と静止時振戦の記載
- 1887年 *Jean-Martin Charcot*
 “Parkinson病”の提唱
 - 筋強剛の存在、ふるえ(Shaking)がないこともあること、麻痺(Palsy)がないことを指摘
- 1912年 *Friedrich Heinrich Lewy*
 細胞内封入体の記載 (後に“Lewy小体”と呼称)

6

お話をさせていただきます。現在パーキンソン病と呼ばれております疾患は、1817年に最初に報告されました。これは、James Parkinson と呼ばれる、ロンドンのGP、General Practitioner、日本語では家庭医という訳になりますが、この方が『An Essay on the Shaking Palsy』というエッセイ、モノグラフを最初に出しました。これは、「Shaking Palsy」と名付けた疾患の患者さん、6人の方の観察所見を記載しております。「Shaking Palsy」を日本語に訳しますと、Shaking は振戦ないしはふるえ、Palsy は麻痺ですので、直訳しますと「振戦麻痺」となると思います。振戦麻痺の6名の方を1817年、今から200年ほど前に報告されました。卓越した臨床家である Parkinson は、現在、パーキンソン病の臨床徴候のうち重要だと申しあげました3つのうちの、運動緩慢と静止時振戦の2つについて、この一番最初の1817年の時点で指摘されておりました。

それから時間がたって1887年、脳神経内科、神経学の祖、神経学を始めた人と、多くの人が認めているパリの医師 Charcot がこの疾患を再定義いたします。Charcot は、毎週、臨床講義、患者さんを診察しながら、学生たちに講義をしていたことが知られていますが、その中で1887年にこの疾患を取り上げています。

Charcot は、まず筋強剛、すなわち手足を曲げ伸ばしするとカクカクという独特の抵抗があるということを指摘しました。重要な3つ目の症候です。一方で、Parkinson は「Shaking Palsy」と呼びましたが、Charcot は、ふるえがでないような患者さんもあること、患者さんがPalsy、つまり麻痺を示しているわけではないことも指摘しています。

したがって、元々は「Shaking Palsy」という疾患名でしたが、Charcot は、Shaking がないような患者さんもあるということ、それから、Palsy がないということから、この病気を命名者の Parkinson という名前を使って呼ぶことを提唱しました。

それから更に時間が経ち、今からおおよそ100年前、1912年にLewy という方が、細胞内封入体、先ほど申しあげました細胞内の凝集体について報告しました。これで一番最初に申しあげましたパーキンソン病の臨床徴候、それから病態の鍵となる凝集体、そのいったことの多くが、100年前にはすでにおおよそ明らかになっていたわけです。

この頃、約100年前の臨床について、若手の方もいらっしゃるかと思いますので、1925年に発行された、Wilson の論文をご紹介したいと思います。このWilson は、医学の世界ではウィルソン病の病名に名を残されていますが、『Lancet』に1925年、「The Croonian Lectures」を掲載されています。Wilson は臨床家として、近代神経学の最も優れた記載者の一人と考えますが、この論文でも卓越した視点を提示しています。是非若手の先生方に読んでいただけたらと思います。

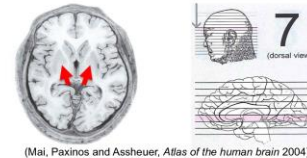
パーキンソン病の病態理解

- 線条体に関連した運動と筋緊張の異常について (Disorders of motility and of muscle tone, with special reference to the corpus striatum)
 - the ganglia situate in the base of the brain still, to a large extent, retain the characteristic of basements - viz. darkness
 - Progressive lenticular degeneration (Wilson病), Parkinson病の類似性を指摘: 線条体の症候群
- 座位で姿勢を変える頻度が低い、自発運動が少ないなど、近代神経学の最も優れた記述者とされるWilsonの素晴らしい観察

(S. A. Kinnier Wilson, The Croonian Lectures. Lancet 1925)

パーキンソン病の治療

- 1950年頃 Spiegel and Wycis, 本邦では楳林博太郎ら
淡蒼球破壊術
- 振戦や筋強剛の改善



8

ドパミン欠乏の発見とL-ドパ治療の開始

- 1960年 佐野勇, Oleh Hornykiewicz
パーキンソン病・黒質線条体ドパミン含量の減少
- 1961年 Walther Birkmayer and Oleh Hornykiewicz
L-ドパ治療の試行
- 1967年 Melvin D. Yahr
double-blind placebo-controlledでL-ドパ有用性報告
- 1970年 FDA認可
- 1972年 George Cotzias
カルビドパ合剤の使用

9

Parkinson disease(PD)治療の発展

- 薬物療法
 - ドパミン系薬剤
 - L-ドパ合剤
 - ドパミンアゴニスト
 - 非ドパミン系薬剤
 - MAO-B阻害薬(セレギリン, ラサジリン), COMT阻害薬(エンタカボン)
 - 抗コリン薬
 - アマンタジン
 - ドロキシドパ
 - アデノシン受容体拮抗薬(イストラデフィリン), ソニサミド
- 機器を活用した治療法(device aided therapy: DAT)
- 収束超音波治療(focused ultrasound surgery: FUS)

10

「線条体に関連した運動と筋緊張の異常について」という講演の中で Wilson は、先ほどの基底核、脳の深部にある細胞の集まり、Basal ganglia について、脳の一番底にあり、ちょうど地下室のような暗闇の中にあると表現をしています。訪問された方はよくご存知だと思いますが、ロンドンの多くの建物に地下室があります。この地下室は、かつて暖炉に使う石炭を入れていた部屋だったそうです。脳の基底核、脳の深部の核というのは、この地下室のように、深くにあって暗くて何かよく分からない、と Wilson は感じたのだと思います。

この講演で Wilson は、Progressive lenticular degeneration、現在、彼の名を冠してウィルソン病と呼ばれている疾患に基底核の障害を認めること、その臨床症候と、現在私たちがパーキンソン病と呼んでいる疾患の症候に類似性があり、病態が同様であるはずだという、卓越した指摘をしています。

この 1925 年の段階では、パーキンソン病の線条体でドパミンが欠乏しているといった情報は全くありません。しかし、Wilson はその卓越した臨床的視点から、病態の類似性を指摘し、線条体の異常に起因するのではないか、ということを推測しています。

このようにパーキンソン病の疾患概念は、100 年程前の段階で、既にほぼ定まりつつあったと考えられます。疾患の概念が定まってくると、当然、次は治療への期待が高まります。薬剤による治療も試みられてきましたが、パーキンソン病では、外科治療も並行して、発展してきました。

1950 年頃、海外では Spiegel、本邦では東京大学、そして順天堂大学の榎林先生が、淡蒼球破壊術を実施されました。淡蒼球とは、この赤色でお示しした場所にあたります。先ほどの線条体をお示しましたのと同じ高さ、耳の上ぐらいで脳を輪切りにした断面図で、線条体の内側にある淡蒼球を破壊することで、振戦や筋強剛が改善することを示されました。そして、1950 年代に、こういった外科手術を日本国内でも実施されました。

続いて 1960 年になって、パーキンソン病の治療で重要な発見がされます。大阪大学の佐野先生、ヨーロッパの Hornykiewicz が、パーキンソン病の黒質線条体で、ドパミンが減少していることを発見します。そして、この発見に引き続いて、この減少を補充しようとする治療が進みます。

ドパミンという物質は、経口で内服しても脳まで到達することができません。そのために、Hornykiewicz らは、ドパミンの前駆体である L-ドパ、ドパミンの材料である L-ドパを内服することで、ドパミンを補充することを考えます。

その後、ダブルブラインドのプラセボコントロールスタディが行われ、L-ドパの臨床的有効性が確認され、ドパミンの欠乏の発見から約 10 年で FDA の認可を得ます。L-ドパ自体を内服すると、多くが末梢で分解され、その代謝物による副作用が出現することから、1972 年、その分解を阻害するカルビドパとの合剤が治療に用い

Device Aided Therapy (DAT)の適応イメージ

60歳 右利き

DATの適応評価のため紹介受診

50歳 右手の動かしにくさ自覚、PDと診断されアゴニスト開始
53歳 L-ドパ/カルビドパ配合錠が追加
55歳頃 薬効低下とジスキネジアを自覚、L-ドパ/カルビドパ配合錠頻回服用

現在

L-ドパ/カルビドパ(100/10.8)、エンタカポン100mg 3hr毎×5
プラミベキソール4.5mg ×1、アママンタジン50mg ×3

オン時は生活は完全に自立

オフ時は介助がなければ歩行困難

11

DAT治療の適応となる'5-2-1基準'

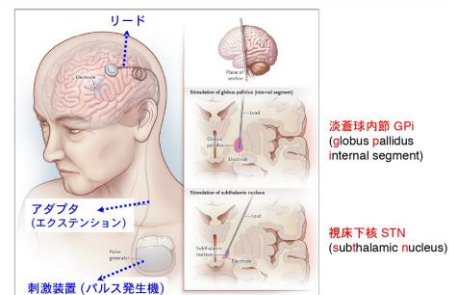
- ≥ 5回/日 L-ドパ内服

- ≥ 2時間のオフ症状

- ≥ 1時間の日常生活の支障となるジスキネジア

(Antonini et al., Current Medical Research and Opinion 2018;34:2063-2073) 12

DBS (Deep Brain Stimulation: 脳深部刺激療法)



(Okun et al., N Engl J Med 2012;367:1529-1538) 13

MPTP動物モデルと皮質基底核回路

- 1977年 米国の化学の大学院生
人工ヘロインで重篤なパーキンソン症候群を発症
- 1982年 米国で4人の麻薬常習者
パーキンソン症候群の原因としてMPTPが同定
MPTPを用いた動物モデルが確立
- 1983年 MR. DeLong, AP. Georgopoulos, MD. Crutcher
皮質基底核回路を提唱
- 1990年 GE. Alexander, MD. Crutcher, MR. DeLongら
皮質基底核回路異常によるPDの発射頻度説を提唱

14

られるようになります。このL-ドパ合剤の登場が、パーキンソン病の治療を大きく進展させました。

1970年以降は、L-ドパ合剤に加えて、ドパミンアゴニストが開発され、治療がさらに進展します。患者さんに100%満足いただけない場合もありますが、治療選択肢は増えました。L-ドパ合剤、あるいはドパミンと類似の作用をする薬剤、ドパミンアゴニストによって、仕事をされている方では職場に戻ることができる方もおられますし、多くの方で症状の軽減を感じられます。その後、L-ドパ合剤、ドパミンアゴニストの働きを補助する薬剤が多く開発されています。

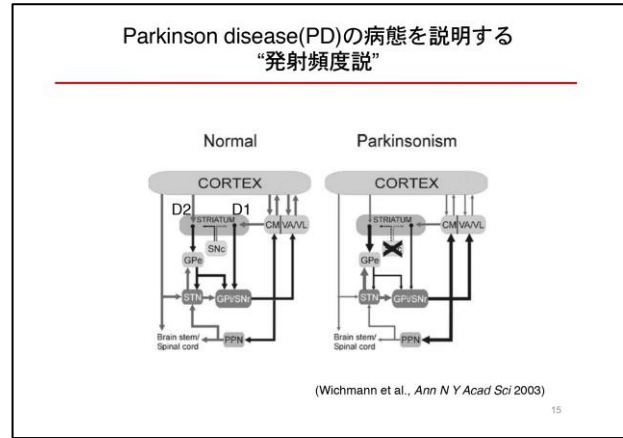
こうした薬剤治療の発展によって、手術療法を選択することは減少しました。しかしながら、この薬剤治療の発展が、また新たな別の問題を生みだしてしまいます。長期薬物治療に伴う問題点です。これを具体例でお話しさせていただきます。60歳の右利き男性の患者さん、Device Aided Therapy(DAT)あるいは機器を活用した治療の適応評価のために紹介されて受診された方です。50歳頃に右手の動かしにくさをまず自覚され、パーキンソン病と診断されました。パーキンソン病のお薬として、ドパミンアゴニスト、あるいはL-ドパ、カルビドパというお薬を服用されてきました。この薬剤によって一定の症状改善効果が得られました。

しかし、こういったお薬を3年から5年、さらに長く服用されると半分程度、10年近くなると多くの方が薬剤治療に問題を抱えられるようになります。具体的には、効果が減弱するウェアリング・オフ、あるいは不随意運動であるジスキネジアが出現してしまいます。

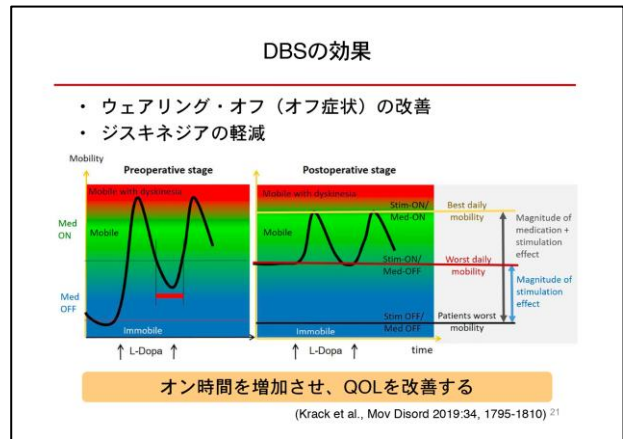
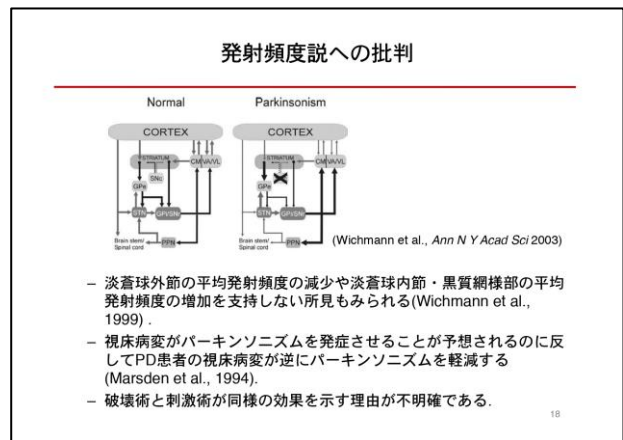
この場合の対応として、飲み薬を頻回服用していただくことをご提案します。例えばこの患者さんですと、L-ドパ、カルビドパ及びそれを補助する薬を3時間ごとに、5回にも分けて服用していただいています。こうした対応によって、薬が効いている時間帯は、調子のよい時間はほぼ完全に自立されています。一方で、薬が効かない時間帯は、歩行も困難な状況になってしまっています。こういった方が、DAT治療のよい適応になると私たちは考えています。

DAT治療がよい適応となる患者さんを具体的にイメージしていただくため、エキスパートが提案する521基準をご紹介します。1日5回以上薬を飲んでいる、飲まないときよい状態が保てない。あるいは薬を飲んでも効果が減弱するオフ症状が1日2時間以上ある。または、日常生活の支障になる不随意運動、ジスキネジアが1時間以上ある、これらのどれかがあてはまる方は、より侵襲的なDAT治療についても検討されることが推奨されています。

このような長期治療の問題への対処として、手術療法が1990年代以降再び注目されるようになりました。Device Aided Therapy、DATという略語がよく用いられていますが、そのうちのひとつの選択肢が脳深部刺激療法、DBSです。



- ### Device Aided Therapy (DAT)使用にあたってのポイント
- ベストオンの時間を延ばすことが目標になる
 - レボドパが効きにくい症候への効果は期待しにくい
 - 一定の侵襲性(リスク)があり、入院期間も必要になる
- 17



また、胃ろうを作って薬のチューブ先端を小腸、空腸において、そこに特殊なゲル状の薬剤を投与させていただく L-ドパの持続経腸療法と呼ばれる治療も開発されました。

さらに最近では、戸田先生、高橋牧郎先生たちが始められた FUS が、新たな選択肢として加わっております。こうした治療が生まれてきた歴史も、振り返らせていただきたいと思います。

パーキンソン病の臨床や研究とは、関係しないところである出来事が起こりました。1970年代、米国の化学を専門とする大学院生の中に人工ヘロインを合成している学生がいました。そういった学生の中に、パーキンソン症候群の発症者がいることが報告されました。学生ですので、多くのパーキンソン病の患者さんに比べるとずっとお若く、中毒など何か特殊なことが起こったことが想像されました。さらに1982年になって、麻薬を常習されている方たちの中にも、パーキンソン症候群の発症者がいることが報告されます。こうした発症者の調査から、MPTP という合成麻薬を作る過程でできる物質が、パーキンソン症候群を引き起こすことが明らかになりました。

MPTP は、このように不幸な出来事によって発見されましたが、この物質がパーキンソン病の研究を大きく進展させます。このMPTPを使うことで、サルなどの実験動物にパーキンソン病と類似した症候を発症させることができるようになり、動物を使った実験研究が可能になったためです。こうした中、重要な研究成果が報告されます。まずひとつは脳の回路の中にループ状の構造がある、というこれまでなかったアイデアを、Albin らが提案します。そして、このアイデアと、MPTP を使ったサルのパーキンソン病モデル動物の観察から、視床下核 STN と淡蒼球内節 GPi と呼ばれる脳の深部核の活動亢進が、パーキンソン病の症候を引き起こしているという考えが提案されます。

そして Bergman らは、STN や GPi の活動亢進を、破壊によって抑制すれば症候が軽減するのではないかと考え、実際にそのことを実験的に示しました。その後、破壊術より副作用が少ない DBS、破壊ではなく高頻度の電気刺激を行う方法の有効性が、フランスの Benabid らによって示されました。そうした研究の成果が、今日の DBS 治療へとつながっています。こうした貢献によって、DeLong と Benabid は、ラスカー・ドゥペーキー賞というアメリカの権威のある医学賞を受賞しています。

DBS の治療は、ベストオンの時間を伸ばすことが目標になります。つまり、L-ドパによる内服による効果が一番よい時間帯を伸ばすことが目標になります。裏を返しますと、L-ドパが効きにくい症候への効果は、残念ながら期待していただくことは難しい治療です。また、一定の侵襲リスクがありますので、入院期間も必要になります。

MPTP による動物実験モデルは、非常にクリアで美しいアイデアを提示すると共に、破壊術の臨床応用を実現しました。

DBSの合併症

DBS Study group 共同研究

頭蓋内出血	感染	でんかん	その他
1.8%	2.8%	0.0%	1.8%

* 症例数457症例
 * 協力施設
 国立病院機構宮城病院、順天堂大学医学部、日本大学医学部、千葉大学医学部、名古屋大学医学部、京都きづ川病院、財団法人 田村興風会 医学研究所 北野病院、たかの橋中央病院、熊本大学医学部
 * シングル式とマルチ式含む
 * 2007年-2009年に手術をした患者さんが対象で追跡期間は1年以上
 * 頭蓋内出血の内、重篤な(後に後遺症が残った)ものは1例
 * 死亡症例は0例
 * その他は新緑、突っ張り感、リードの置出、皮膚の浸食など
<http://parkinson-dbs.jp/files/DBS-patient.pdf>²²

DBSの合併症

- 高次脳機能に関して、処理能力などの低下を指摘する報告がある。
- うつの報告に関してさまざまである。

23

DBS適応の古典的な考え方

- 年齢 < 70 or < 75 歳
- 認知機能障害も精神症状もない
- L-ドパ反応性 > 25-75 % UPDRS part IIIの得点減研究によっては: off > 50 (or 40)/108 UPDRS part III, on < 20 (or 30) [off-onで30をまたぐ]
- DBSが効きにくい症候; L-ドパ効果が低い体幹の症候 [歩行, 姿勢保持障害, すくみ足, 構語障害]
- 病歴は平均して12から15年
- 顕著な脳萎縮, 脳室の拡大, 白質病変

(Mov Disord 21, Suppl 14, 2006, p S171-196)²⁵

DBS適応の考え方

- 年齢 < 70 or < 75 歳
- 認知機能障害も精神症状もない
- L-ドパ反応性 > 25-75 % UPDRS part IIIの得点減研究によっては: off > 50 (or 40)/108 UPDRS part III, on < 20 (or 30) [off-onで30をまたぐ]
- DBSが効きにくい症候; L-ドパ効果が低い体幹の症候 [歩行, 姿勢保持障害, すくみ足, 構語障害]
- 病歴は平均して12から15年
- 顕著な脳萎縮, 脳室の拡大, 白質病変

(Mov Disord 21, Suppl 14, 2006, p S171-196)²⁵

一方で、DBSは、電気刺激と破壊という一見別の作用が同様の効果を示すという、新たな疑問も生み出しました。この疑問への明確な解答は未だに得られていません。

DBSの効果のイメージ図をお示しします。横軸が時間、縦軸が運動症状の程度をイメージして下さい。左側の図はDBS前です。動きが悪いオフの時に薬を服用されると、効果が上がって動きがよくなります。一方で、時間と共に効果が下がり、動きが悪くなります。そのため再度、薬を服用するということを繰り返されています。一方、右側の図ではDBS後です。DBSによって、全体に動きが底上げされ、症状の深さ、薬剤による変動も軽減しています。

DBSの手術、合併症、リスクについてお話しさせていただきます。合併症の頻度は約5%と考えられます。これには、例えば感染に対して抗生物質を投与した後遺症を残さなかったもの、あるいは小さな脳出血で幸い症状は出現しなかったものも含まれています。後遺症を残すような副作用について、日本の多施設共同研究、北野病院も参加された研究では、457人の患者さんの中で、頭蓋内出血で重篤な後遺症が残られた方がお一人いらしたことが報告されています。

その他の合併症については、高次脳機能、ものを考える能力など、処理能力の低下を指摘する報告もあります。したがって、DBSなどの手術をする場合には、認知機能や精神症状を詳しく調べた上でご相談することになります。

DBSがあいそうな方について、もう少し詳しくお話しさせていただきます。年齢は大体70歳から75歳以下の方、そして、認知機能障害とか精神症状がない方、次に、L-ドパが非常によく効く方がよい適応になります。かつては病歴が12年から15年の方がよいとされていましたが、現在はもう少し病歴が短い方でもよい適応になると考えられるようになっていきます。

DBSは日本国内では約20年以上の歴史があります。これに加えて、2016年からはL-ドパ持続経腸療法が新たな治療法として加わっています。これは、内視鏡を用いて胃ろうを作り、胃ろうとポンプを使って、ゲル状の薬剤を利用する治療です。この治療では、朝一番に、このポンプをセットアップする必要があります。

それでは、L-ドパ持続経腸療法があいそうな方について、もう少し詳しくお話しさせていただきます。まずDBSと違って、年齢の制限は特にありません。胃ろうの造設にあたり消化管の問題がないこと、朝にセットアップが必要になりますので、どなたかケアギバー、セットアップしてくれる方がいらっしゃることを望ましいと考えています。L-ドパがしっかりと効く方がよい適応になることは、DBSと同様です。

DBS適応の考え方

- 70歳程度以下
- 認知機能が保たれ、精神症状がない
- L-ドパがしっかりと効く
(L-ドパが効きにく症候への効果は期待しにくい)
- 脳の形態異常がない

(Mov Disord 21, Suppl 14, 2006, p S171-196)²⁶

LCIG療法適応の一つの考え方

- 年齢 < 70 or < 75 歳
- 認知機能障害も精神症状もない
- L-ドパ反応性 > 25-75 % UPDRS part IIIの得点減研究によっては: off > 50 (or 40)/108 UPDRS part III, on < 20 (or 30) [off-onで30をまたぐ]
- DBSが効きにくい症候; L-ドパ効果が低い体幹の症候 [歩行, 姿勢保持障害, すくみ足, 構語障害]
- 病歴は平均して12から15年
- 顕著な脳萎縮, 脳室の拡大, 白質病変
- 胃瘻の増設にあたり消化管の問題なし
- 朝にセットアップする必要 (ケアギバー etc)

(Mov Disord 21, Suppl 14, 2006, p S171-196) modified ³⁰

LCIG療法適応の一つの考え方

- 年齢 < 70 or < 75 歳
- 認知機能障害も精神症状もない
- L-ドパがしっかりと効く
(L-ドパが効きにく症候への効果は期待しにくい)
- 顕著な脳萎縮, 脳室の拡大, 白質病変
- 胃瘻が増設できる
- 朝のポンプセットアップができる

(Mov Disord 21, Suppl 14, 2006, p S171-196) modified ³¹

DATのまとめ

- DBSとLCIG療法は、いずれもレポドパの効果が良好な方が適応となる。
- DBSは認知機能低下や70歳(or 75歳)以上の高齢の方は適応になりにくいですが、LCIG療法は適応になりうる。
- 一方、LCIGでは特に朝のポンプセットアップ操作に介助が必要になることが多い。また、薬剤が高額のため、施設入所などの際には継続が困難になる場合がある。

33

Device Aided Therapy(DAT)あるいは機器を活用した治療のまとめです。DBS と L-ドパ持続経腸療法の治療は、いずれも L-ドパの効果が良い方がよい適応となります。DBS は、認知機能低下がみられる方や、70 歳あるいは 75 歳以上の高齢の方は適応になりにくくなります。

一方で L-ドパ持続経腸療法、胃ろうを使ったものは、年齢の制限は特になくなりますが、特に朝のポンプのセットアップの操作に介助が必要になることが多くなっています。

続きまして、もうひとつの疾患、本態性振戦についてお話をさせていただきます。振戦とは、不随意の律動的な身体の動き、いわゆるふるえです。本態性という言葉は、その他に原因がない、振戦以外に異常がない、原因と考えられる疾患がないということです。先ほどのパーキンソン病のふるえは、典型的には静止時振戦、何もしていない時にふるえるのが最も典型的ですが、この本態性振戦では、むしろ姿勢をとったり、あるいは何かをしたり、例えば字を書こうとしたりした時にむしろ目立ちます。パーキンソン病では、字を書いたりすると若干症状が軽減することが典型的ですが、本態性振戦の場合は逆になります。

本態性振戦の治療も、パーキンソン病と同様、基本は薬物療法です。日本ではβブロッカー、アテノロールが保険適用になっています。また、米国神経学会の指針では、プロプラノロール、プリミドンなど、いわゆる抗てんかん薬と呼ばれている薬も効果を示すと記載されています。本態性振戦でも、薬物療法でなかなかうまく治療できない場合に DBS、そしてこのあと戸田先生からお話いただく集束超音波治療が適応になります。

どの治療でもそうではありませんが、DBS や L-ドパ持続経腸療法の治療は、患者さんご自身がどのようなお考えで、こういう治療を受けたいと思われているか、そのお気持ち、特に重要な要因だと私たちは考えています。北野病院と京大病院脳神経内科では、合同でパーキンソン病治療の説明会を、定期的に行っております。是非、説明会にご登録いただいて、ご参加いただけましたら幸いです。

ご清聴どうもありがとうございました。

本態性振戦の診断

- 不随意的律動的な体の動き(いわゆる”ふるえ”)
 - 振戦以外に異常がない
 - 原因と考えられる病変が明らかでない
- 姿勢時または運動時振戦
- 高齢者に多いが、若年者にもみられうる

34

本態性振戦の治療

- 薬物療法
 - アテノロール (β遮断薬：保険適用あり)
 - プロプラノロール・プリミドン (米国神経学会指針)
- 脳深部刺激療法(DBS: deep brain stimulation)
- 収束超音波治療(FUS: focused ultrasound surgery)

35

第 95 回学術講演会

特別講演

パーキンソン病と本態性振戦の治療における
集束超音波治療の可能性

戸田 弘紀先生

神経センター脳神経外科主任部長
神経センター長
脳卒中センター長
神経・感覚運動器研究部部長

パーキンソン病と本態性振戦の治療における集束超音波治療の可能性

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院
 神経センター脳神経外科主任部長、神経センター長
 脳卒中センター長、神経・感覚運動器研究部部長
戸田 弘紀 先生

パーキンソン病や本態性振戦の治療における手術の役割は薬物療法の進歩とともに変遷し、これまでは定位的淡蒼球破壊術や脳深部刺激療法(DBS)が行われてきた。最近、この選択肢に「切らない手術」として注目されるMRIガイド下集束超音波治療(MRgFUSあるいはFUS)が加わった。これにより当院は全ての定位脳手術が行える施設となり、患者さんの健康状態や病状に応じて適切な治療を選択することができるようになった。

パーキンソン病と本態性振戦では有用な治療効果をもたらすいくつかの標的点が存在し、これまでの内科的治療の効果や、主な運動障害や不随意運動の状態、さらに併存する神経機能の障害の程度と合わせて、治療効果と治療に伴う危険性を比較して、より安全な治療法を選択するよう心がけている。

FUSで用いることができる標的は二ヶ所であるが強い場合には視床腹側核のFUS、パーキンソン病の運動障害や運動合併症が重症である場合には淡蒼球のFUSを選択する。ただし治療は片側のみであり、より症状の強い側に対してFUSを行う。

FUSはこれまでの外科治療に比べ出血や感染の危険性がないため、まずFUSを行い経過を見て、これまでのDBSなどを追加することも可能である。非侵襲性的な特徴と、他の治療との組み合わせを行うことで、FUSが今後パーキンソン病や本態性振戦の治療範囲を広げることが期待されている。薬物治療が第一選択だが、手術療法も有力な治療選択肢となっている。

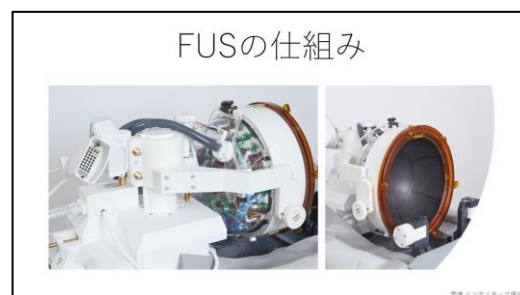
脳神経外科の戸田でございます。ご紹介いただきましたように、この3月から当院で行っておりますMRIガイド下集束超音波治療(FUS)について、当院の初期段階のデータもございますので、ご紹介いたします。

当院では脳神経内科、精神神経科、放射線科、リハビリテーション、コーディネーター、それから私たち脳神経外科の医師が治療チームを作って、パーキンソン病の患者さん、ご家族、介護者の方からの治療のご相談を受けられるように取り組んでおります。

このFUSの特徴は、まず超音波を用いた「切らない手術」である点です。集束超音波の温熱効果により従来の定位脳手術と同じ効果を皮膚切開や穿頭術なしに行うことができます。

また、「MRIガイド下」という言葉が示すようにMRIで確認をしながら治療を進める点も大きな特徴です。

FUSの機械について説明いたしますと、FUSでは1,024個の超音波発生単子が配置された超音波発生装置を患者さんが頭に被って治療を受けていただきます。上から見ると非常に小さな超音波発生単子がヘルメット状の装置の中に配列されているのがわかります。ここから発生した超音波は一点に集束してその焦点のサイズは1mm×1mm×3mmになります。この装置は内側から見ると黒いお椀のような形状になっており、この部分を頭に被っていただきます。この機械の開発の歴史を振り返りながら、FUSの仕組みをさらにご説明いたします。FUSの萌芽的な研究は実は1940年代に始まっており、1950年代にはすでに複数の超音波発



生装置を用いて、超音波を一点に集束させる現在の原型が開発されていきました。装置の小型化を図る研究もその当時から始まっており、1960年代にはパーキンソン病の治療応用が計画されていました。ただし、当時は経頭蓋超音波の技術が確立しておらず、手術で頭蓋骨を外してこの治療を用いるといった試みがなされていました。とにかく脳に傷をつけずに治療を行うという意図を窺うことができますが、一般的な治療とはなりません。しかし2000年代に入り、経頭蓋超音波の技術が確立され、FUSの実用化に向けて急速に研究が進みます。あわせて強い磁気が発生するMRI環境に対応する超音波発生装置の開発され、MRIによるFUSの正確性検証が可能となりFUSの実用化はさらに近づきました。

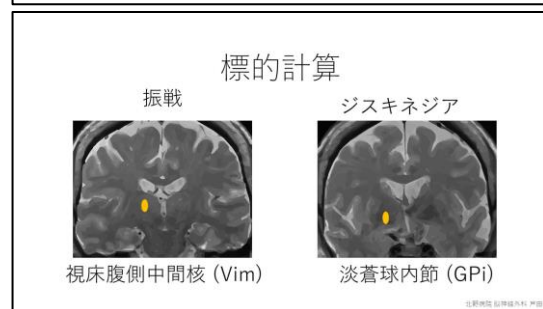
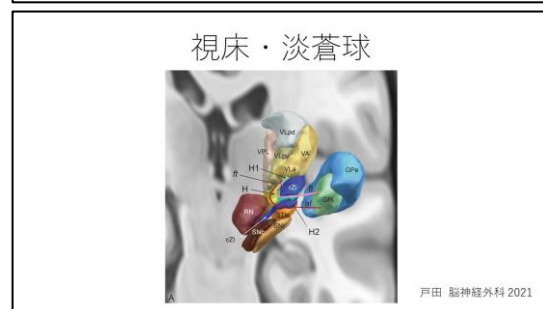
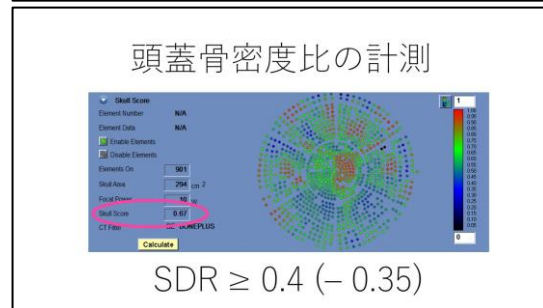
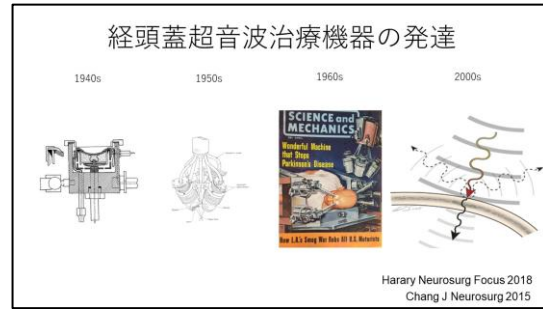
また集束超音波の温熱効果による温度上昇について、温熱効果を受けた組織で起きるプロトンの共鳴信号の低下をMRIで検証する技術も進み、MRIで温度上昇も確認できるようになり現在のFUSが完成しました。

これまで定位脳手術で高周波電流を用いて行っていた熱凝固を、切開せずに超音波で行い、またその正確性や安全性をMRI画像で確認できるように開発したことで、このFUSは新しい定位脳手術として急速に普及しようとしています。

それでは実際の治療手順をお示しいたします。まず現在保険で承認されておりますのは、本態性振戦とパーキンソン病です。従ってこの診断の正確に行います。そして、現時点では治療は片側の1回のみとなっておりますので、症状の左右差などで治療側を決めます。また先ほど経頭蓋超音波の技術開発についてご紹介しましたが、現在もこの問題が臨床には大きなハードルになっていることは事実です。そこで頭蓋骨の外側と内側の密度比(頭蓋骨密度比 SDR)をCTデータから計算します。この比が0.4以上であればFUSが行えるとされており、実際にはもう少し工夫をして、0.35以上だったら治療可能と判断しています。実際のところ受診された方の、2割5分から3割はこのSDRが0.35未満で、FUSができない頭蓋骨となっています。

次に標的位置を計算します。標的は視床と淡蒼球で、本態性振戦やパーキンソン病の安静時振戦には視床腹側中間核(VimあるいはVLa)を選択し、パーキンソン病のジスキネジアは淡蒼球内節を選択します。

立体図で示しますと、ふるえにはVLaと示される視床腹側中間核、ジスキネジアにはGPiと示される淡蒼球内節が標的とします。当日の準備は、経頭蓋超音波を用いるために完全な剃髪から始まります。そのあとフレームと呼ばれる固定装置と、メンブレンと呼ばれるこのチャンパーハットのような膜を装着して、先ほどのヘルメット上の超音波発生装置をかぶっていただきます。



超音波照射の計画は、機械が捉えるMRIの空間と、超音波装置の空間が一致している必要がありますので実際に患者さんのMRIを撮影して調整します。その上で、基準平面を決めて立体的な座標を作成し、石灰化や空気など超音波の侵入に非常に障害になる部位を抽出します。石灰化というのは人間の頭蓋骨の内側でも起きやすい部位があり検出しておきます。

その上で、超音波照射を開始し、段階的に温度を上げていきます。実際の様子として、モニターを見ながら、温度確認や、微細な位置調整の様子をご紹介します。こういった作業を、医師、看護師、技師と関係者全員が患者さんの状態も近くで確認しながら、情報を共有して行っております。従来手術室で行われてきた定位脳手術ではこのような関係者全員のリアルタイムでの情報共有は難しく、FUSによってより医療チームの連帯感が得られやすくなっていると感じます。

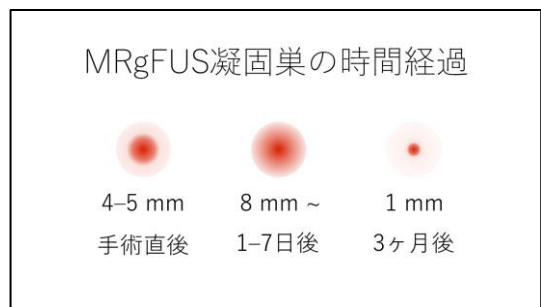
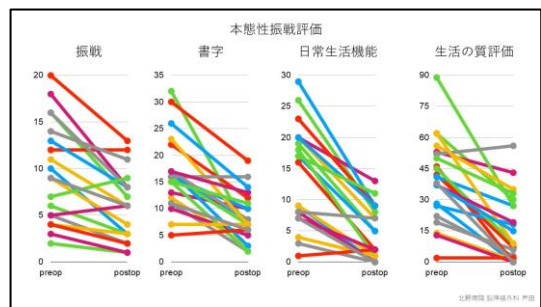
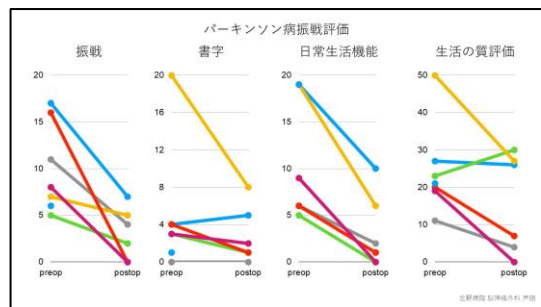
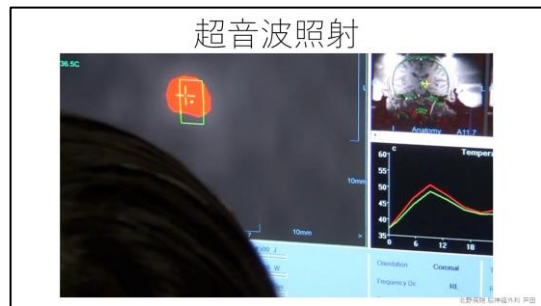
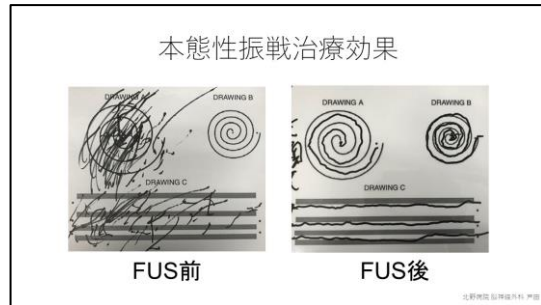
本態性振戦の治療を受けられた方の動画をお示ししますと、向かって左側が術前で、右が術後で、書字が大きく改善しています。この方は水を飲んだりとかお食事をしたりとか、そういった基本的な生活動作が大変影響を受けていましたが、治療により生活全般に改善が見られています。北野病院のホームページに入ってくださいますと、このFUSの治療の流れや、許可をいただいた体験談を紹介しておりますので、是非一度ご覧ください。

本態性振戦の方は治療を受けられ、治療への反応は9割以上の方で確認しております。振戦の程度に関しても50%以下に改善しております。書字を含む日常生活機能、生活の質評価でも改善が得られています。

パーキンソン病の方は、まだ人数は少ないんですけども、安静時振戦が軽くなり生活の質の評価での改善が得られています。

このFUSの脳への影響ですが、手術直後には、画像で確認しますと4mmから5mmぐらいの凝固巣となり、翌日から1週間までの間に、浮腫と申しまして水分が少し貯留する現象により、凝固巣がMRIで拡大して見える現象が起きます。その時期にはしびれや歩きにくさの副作用が現れる危険性があり、大体8mmぐらいの凝固巣になっています。これは3ヶ月程しますと、1mm程度に集束して、ほとんどの副作用、合併

症もその時期には消失しています。当院も3月から始めたところですので、そうした経過を見せていただいております。既存治療との比較では、このFUSは、切開が不要で、年齢制限もありません。これまでの脳深部刺激療法や定位破壊術では年齢制限があります。FUSは治療が一側に限られるという問題がありますが、症状の左右差がある場合には、非常に良い方法だと思います。もし頭蓋骨のSDRの問題などでFUSができない場合には、脳深部刺激療法や定位破壊術という方法もあるということをお説明させていた



だいております。パーキンソン病の症状ではふるえやジスキネジアがFUSのよい適応です。欧米では脳深部刺激療法で標的にしている視床下核という部分にもFUSを行い、より強力な効果を示しており、国内でも今後の治療の選択肢となる可能性があります。

以上、パーキンソン病や本態性振戦に対する治療として新しく当院に導入された FUS について解説いたしました。

ご静聴いただきありがとうございました。

	集束超音波治療	脳深部刺激療法	定位破壊術
年齢	上限なし	70-75歳	70-75歳
切開	不要	必要	必要
機器	埋め込み不要	埋め込み	埋め込み不要
治療側	一側	両側	一側
調整	なし	可能	なし

FUSのパーキンソン病への効果 海外の報告

TABLE 1. Published trials of focused ultrasound thalamotomy, subthalamicotomy, and pallidotomy for the symptomatic treatment of PD

Trial	Type	Target	Indication	No. of PD patients treated	Follow-up
Schlögl et al., 2015 ¹⁰	Unblinded, prospective observational study	Ven	Tremor-dominant PD	7	1 year
Zarriz et al., 2014 ¹¹	Unblinded, prospective observational study	Ven	Tremor-dominant PD	15 ^a	3 year
Favaro et al., 2012 ¹²	Single-blind, prospective observational study	Ven	Tremor-dominant PD	3	6 months
Reich et al., 2011 ¹³	Double-blind, RCT	Ven	Tremor-dominant PD	27	3 year
Martinez-Perez et al., 2010 ¹⁴	Unblinded open-label pilot study	STN	Asymmetric parkinsonism	10	6 months
Jung et al., 2010 ¹⁵	Unblinded, open-label pilot study	GPi	Dystonia-dominant PD	10	3 year

Mozes Moy Discord 2019

FUS部位と症状抑制効果

視床: 振戦 62%	淡蒼球: ジスキネジア 52% 運動障害全般 45%	視床下核: 筋強剛 71% 無動 36% 振戦 77%
------------	-------------------------------	-----------------------------------

第 95 回学術講演会

特別講演

パーキンソン病の薬物療法Update と
Device Aided Therapy への期待

高橋 牧郎先生

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院
神経センター脳神経内科主任部長
神経センター副センター長
神経・感覚運動器研究部研究主幹

パーキンソン病の薬物療法 Update と Device Aided Therapy への期待

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院
神経センター脳神経内科主任部長、神経センター副センター長
神経・感覚運動器研究部研究主幹

高橋 牧郎 先生

パーキンソン病(PD)は静止時振戦、無動、固縮などの運動症状を呈し、レボドパが奏功する疾患ですが、レボドパ抵抗性の他の PD 関連疾患としばしば鑑別を要します。とくに認知症を伴う PD やレビー小体型認知症、Alzheimer 病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症はレボドパの効果に乏しく、PD との鑑別が重要です。PD では発症以前より便秘、発汗過多、起立性低血圧などの自律神経症状、レム期睡眠行動異常症 (RBD)などの睡眠障害、うつ、アパシーなどの精神症状、嗅覚障害などの非運動症状を高率に合併するため、初発臨床症状から判断がつくことも多いのですが、しばしば非典型例に遭遇します。しかしながら近年の画像診断学の進歩により、MIBG心筋シンチグラフィやドパミントランスポーターシンチが可能となり、MRI や脳血流シンチとあわせ日常臨床でより正確に PD を診断することが可能となりました。さらにポリソムノグラフィによる RBD の確認、嗅覚検査などにより、いわゆる PD 疾患群としての異常を見つけることができます。病理学的にも PD の原因タンパクである α -synuclein が末梢から中枢に広がるプリオン仮説が検証されるようになり、大腸の粘膜生検や顎下線生検、皮膚性生検などによる早期診断や腸内細菌叢の遺伝子同定による発症リスク解析が試みられています。しかしながら、一部の遺伝性 PD や非典型的な症状の方は少なからず存在しますので個別の対応が必要です。PD の治療は 1960 年代にレボドパが開発され、1980 年代にドパミンアゴニスト、90 年代に MAOB 阻害薬、2000 年代には薬効不安定の問題を解決すべく COMT 阻害薬やドパミンアゴニスト貼付剤、さらには日本初の新ドパミン製剤など治療選択肢は飛躍的に増え、患者さんの症状、疾患背景にそったテーラーメイド治療が可能となってきています。症状が進行すると薬効はさらに低下しますが、当院では深部脳刺激術(DBS)や MRI ガイド下超音波集束治療(MRgFUS)、さらに胃ろうを造設して空腸にチューブを留置し、レボドパを持続ポンプで正確に注入することで wearing off や dyskinesia などの運動合併症を改善するデュオドーパなど、いわゆる Device Aided Therapy(DAT)が全て行える環境にあります。薬物治療の良い面を最大限に引き出しながら、薬効の限界があってもあきらめることなく患者さんの症状を和らげることが可能な DAT を行うことで PD 治療は今後もますます発展すると思われま

James Parkinson の「SHAKING PALSY.」のパーキンソン病(PD)初報告から今年で 204 年になります。PD の原因は 100 年間不明でしたが、1913 年に Heinrich Lewy 先生がレビー小体が脳の中に溜まってくる病気であることを発見しました。PD というのは、長年不治の病とされてきました。3 年で歩けなくなり、5 年で寝たきり、7 年で死ぬという、診断はできけれども治療ができない時代があったのですが、1967 年にレボドパが出てきて、劇的に症状が改善することがわかり、本格的な治療が始まりました。しかしながら、ドパミンだけでは長期に治療を行なっているとどうしても薬効不安定が出てきますので、80 年代にはレボドパの作用を補完すべくドパミンアゴニストが出てきました。さらに 90 年代にはその進化系の非麦角系のアゴニストが開発されました。そして 1998 年には中枢ドパミンの分解を抑制する MAO-B 阻害薬という有効なお薬が出てきました。2000 年代には、ドパミンアゴニストの貼付剤が出てきたり、あるいは日本発の新ドパミン薬まで出てきて、薬物治療も本当に進歩してきました。また、LCIG、デュオドーパなどのデバイス治療が保険承認され、2020 年にも Opicapone という 1 日 1 回の末梢ドパミン分解抑制薬 (COMT 阻害薬) が出

きました。

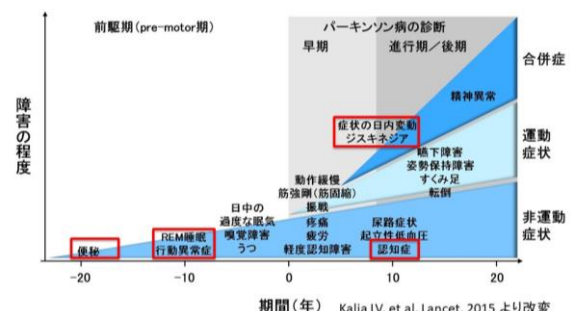
パーキンソン病の204年の歴史

1817年 James Parkinson
1913年 Lewy小体の発見
1949年 抗コリン剤の臨床応用
1967年 L-DOPA剤の経口療法
1975年 Amantadineの開発
1985年 Bromocriptine(パーロレル)の臨床応用
1989年 麦角系アゴニスト(ベルゴリド)の開発
1996年 非麦角系アゴニストの開発
1998年 MAO-B阻害薬(セレギリン)の開発
2007年 COMT阻害薬(entacapone)の開発
2009年 Zonisamide(トレリアブ)の開発承認
2012年 Rotigotine貼付剤(ニュープロ)の承認
2013年 Istradefylline(ルリアスト)の開発
2014年 Levodopa/Carbidopa/Entacapone(スタレボ)の承認
2016年 LCIG(デュオドーパ)の開発
2018年 Rasagilineの本邦での保険承認
2019年 Safinamideの本邦での保険承認
2020年 Opicaponeの保険承認

2017年 霊長類MPTP-PDモデルでヒトIPS細胞の有効性
2018年 京大でヒトPD1 例目のIPS細胞移植術施行
パーキンソン病の診断技術・治療は確実に進歩している！

1998年 α -シヌクレイン蛋白の同定
90'15' 家族性パーキンソン病遺伝子同定(PARK1-23, GBA)
2012年 MIBG検査が保険承認
2014年 ドパミントランスポーターシンチが保険承認

パーキンソン病の発症過程・進行と経過



PD の病理学的指標は神経細胞内封入体であるレビー小体(LB) です。このLBですが、1998年にこれがα-シヌクレイン蛋白でできているということが解明されました。このα-シヌクレインはもともと神経シナプス可塑性に関係する蛋白なんです。ですから、神経系の様々な活動に重要と考えられ、研究が進んできたわけです。

家族性PDの病因遺伝子解析も進みました。家族性PDの遺伝子はPARK1からPARK23、あるいはGBA という遺伝子も見つかりまして、そういった遺伝子の機能解析から、PD にはさまざまな病態、原因があることが分かってきました。検査ではMIBG心筋シンチグラフィとドパミントランスポーターシンチ(DAT シンチ)が保険承認されて、どんどんPDの診断精度も上がりました。

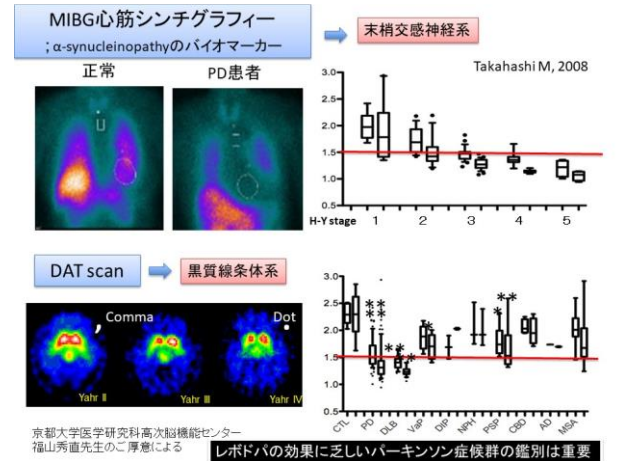
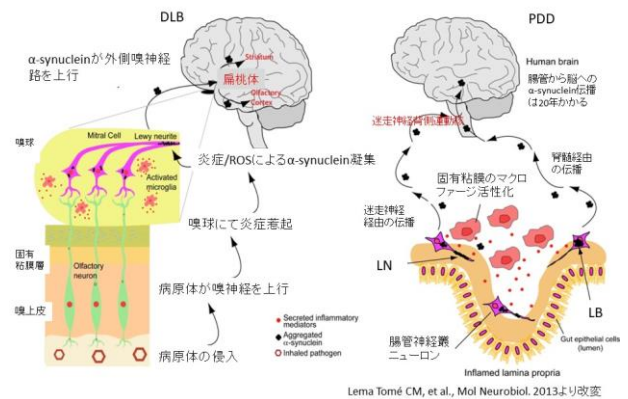
2017年に京都大学の高橋淳先生らが、霊長類PDモデルにヒトiPS細胞由来のドパミン神経を移植すると約2年ぐらいでPD症状が良くなったことを発表されて、2018年から京都大学で人ヒトPDを対象としたのiPS細胞移植手術の治療が行われ、その結果が待たれるところです。James Parkinson先生がPDを報告されてから200年経つけれども、診断技術、治療も確実に進歩してきているわけです。

ただ、PDというのは、診断には筋強剛、無動、振戦の3大症状が重要ですが、そういった運動症状だけではなくて、実は様々な非運動症状があります。運動症状が発症する20年前ぐらいから慢性、習慣性便秘があったり、REM睡眠行動異常症といって、寝ている間に大声を上げて目が覚めたりとする睡眠異常があったりします。そして運動症状が出たのち進行すると精神症状、認知障害が出てきます。特に具体的な幻視や錯視、遂行機能障害などが特徴になっております。

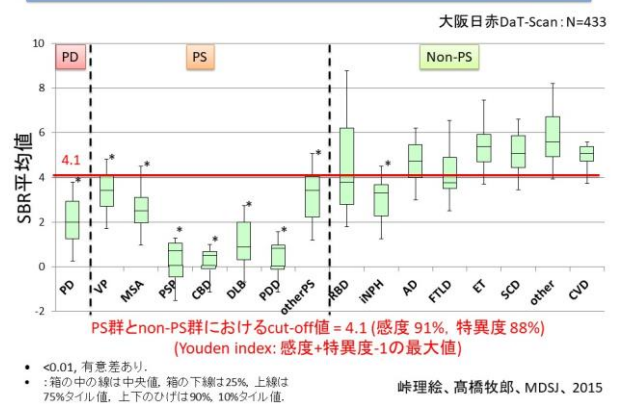
PDの脳内で起こっている病理変化はニューロメラニン含有細胞である黒質ドパミン神経細胞がなくなって、脱色しています。6割から7割ぐらいドパミン神経細胞が減ると運動症状が出てきます。そこにはLB小体が存在し、主要構成蛋白であるα-シヌクレインも、原子間顕微鏡で見ると、凝集する過程でオリゴマーという状態になって毒性を発揮する蛋白になるわけです。α-シヌクレインが細胞内で重合して、フィブリル、フィラメントを作って、細胞内封入体ができるというのがLB病理の根源になっています。このα-シヌクレイン封入体は、脳内に溜まる前に嗅球とか、あるいは腸管から溜まり始めることが最近の研究で明らかになりました。すなわち嗅覚が低下し、便秘、あるいは腸内細菌叢の異常から慢性的な腸の炎症が起こる。腸管神経叢のα-シヌクレインが変性して病的変化し、迷走神経や脊髄を介して脳に広がっていくことがわかってきました。鼻から拡がるタイプは初期にあまりパーキンソン症状が目立たず幻視とか認知障害が出てくるレビー小体型認知症(DLB)、そして腸管から拡がるタ



レビー小体病理は嗅神経(嗅覚低下)と腸管神経叢(便秘)から始まる



ドパミントランスポーターシンチによる各疾患の鑑別

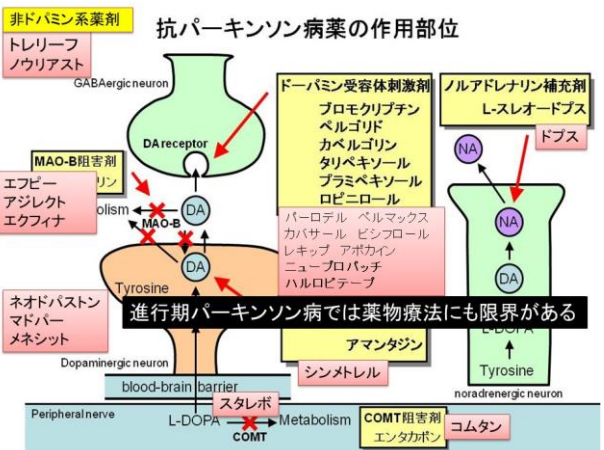
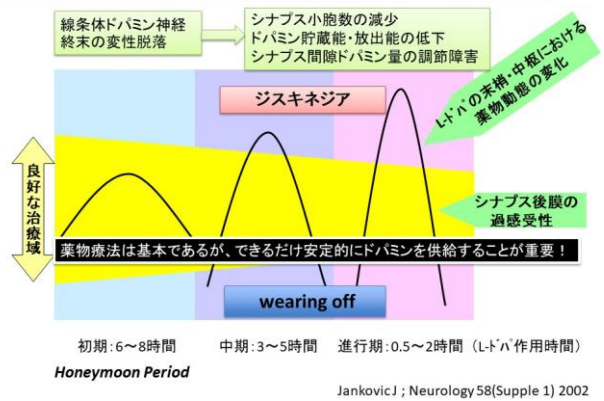


イプは、便秘があつてRBD、REM睡眠行動異常症が出現するPDDと言えます。そういった症状と病理学的な進展が非常にマッチする疾患なのです。要するにパーキンソン病というのは全身の病気であり、網膜にもαシヌクレインは溜まるということがわかっています。薬物療法にせよDevice Aided therapy(DAT)をやるにせよ、PD を正確に診断しなければ治療はうまくいきません。診断が違つたのに誤つた治療をしてしまうということがないよう、MIBG心筋シンチやDATシンチなども行い診断精度を高めます。MIBG心筋シンチ、パーキンソン病の重症度判定で、Hoehn-Yahrのステージがありますが、運動症状が進行するにつれて、心臓と網膜のシンチの取り込み比(H/M比)の低下の間に非常によく相関が見られます。それから、PDとDLBでは非常に低下する一方で、他のパーキンソン症候群(血管性、薬剤性パーキンソニズム)、それから正常圧水頭症や、あるいはタウオパチーである進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、そういったパーキンソニズムは出現するがPDとは原因が違うものを鑑別できる面もあるわけです。レボドパの効果乏しいパーキンソン症候群との鑑別はやはり臨床的に重要です。DAT シンチは線条体におけるドパミン神経終末の変性を反映していますが、PD でも他のパーキンソン症候群であっても、DATシンチ値は低下しません。鑑別するためには、DATのSBR値だけでなく取り込みの形状が重要です。いわゆる正常の線条体で見られる勾玉状の取り込みがドット状になっていることがPD では一般的です。さらにMIBGの結果や臨床症状、レボドパの効果などを鑑みて診断しなければなりません。レボドパは一番必要な薬なので、これなしではPDの治療はできません。Device Aided Therapy後にも必要な薬です。ただ、血中半減期が非常に短く、1時間から1時間半で血中濃度が半分になるというデータがあります。ですから、運動合併症が出やすいということがあるわけです。パーキンソン病の運動スコア(UPDRS3スコア)は、初期からドパミンを使わずと運動症状が用量依存性に改善して40週で薬をやめたあと2週間後もその効果が残るため、レボドパは早めに使って治療したほうが良く、その効果は残存することが証明されていますが、最初から高用量を使うと、ジスキネジア、ウェアリング・オフという運動合併症が2~3割の患者さんで1年も経たないうちに生じ、DATスキャンの取り込み低下が早くから生じます。必要なドパミン量は要るんだけど、最初から必要以上に使うと運動合併症が生じることが示されています。PD発症後3年から5年は誰が治療しても上手くいく、ハネムーンピリオドという症状安定期がありますが、進行するとだんだん治療域が狭まってきます。その原因は、線条体のドパミン神経終末が変性脱落するために、シナプス小胞数が減ってきて、ドパミンの貯蔵能や放出能が低下してしまうために、脳の中で

Levodopa					
Adverse event	Placebo	Levodopa 150 mg/day	Levodopa 300 mg/day	Levodopa 600 mg/day	P-value (Trend)
Subjects, N	90	92	88	91	
Dyskinesia	3 (3.3)	3 (3.3)	2 (2.3)	15 (16.5)	< 0.001
Dystonia	19 (21.1)	19 (20.1)	14 (15.9)	12 (13.2)	0.30
Freezing	13 (14.4)	9 (9.8)	6 (6.8)	5 (5.5)	0.15
On-Off	3 (3.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.3)	0.26
Wearing-Off	12 (13.3)	15 (16.3)	16 (18.2)	27 (29.7)	0.06

Group	150 mg/day	300 mg/day	600 mg/day	P Value for Dose-Response
Placebo	0.17	0.4	0.015	
Levodopa	10.0	-6.0±10.3	-4.0±9.4	0.015
howing no dopaminergic deficit†	28	34	28	
P (vs. Placebo)	0.16	0.40	0.015	0.036

L-ドパ療法とWearing Off及びジスキネジア



デバイスを用いたパーキンソン病の新しい治療 (DAT: 保険適応)

DBS (深部脳刺激療法)

- 筋強剛
- 運動緩慢
- △姿勢、歩容

×衝動制御障害
認知症
高齢者(>75)

LCIG (経口持続放出剤)

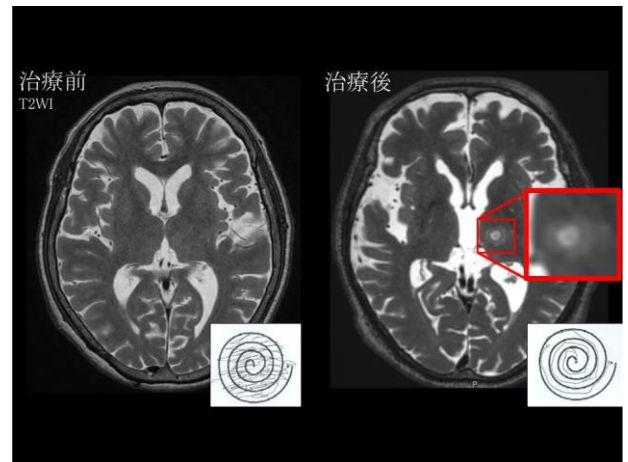
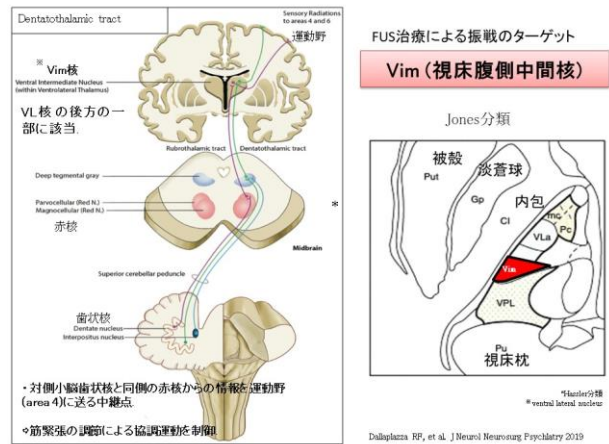
- 薬効不安定
- ×腸管の解剖学的異常
胃切除後
介護者が必要

FUS (経頭蓋超音波刺激療法)

- 振戦(Vim-FUS)
- 高齢者にも可能
合併症が少ない
認知症があっても可能
- ×頭蓋骨高密度
他のパーキンソン症状には効果が乏しい

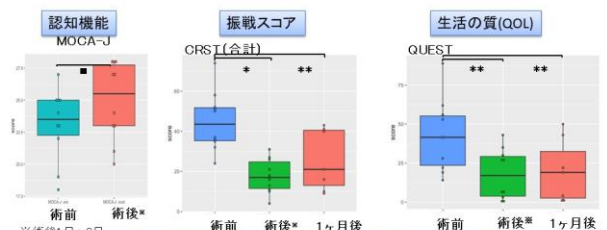
パミン濃度が薬の影響で上がると、すぐジスキネジアが出て、そして切れてしまうとオフになり、進行期には、ジスキネジアが出て、そして切れてしまうとオフになり、進行期には、ジスキネジアかオフしかないという運動合併症の問題に直面します。薬物治療は基本ですが、できるだけ安定的にドパミンを供給することが重要になります。PDの薬は本当にたくさんありすぎて、専門医でもこれをどういう方に、どういう順番で、どういう症状に使っていくかは非常に悩むことがあります。最近では、ドパミンに関係しないけれどもPD症状に効果がある非ドパミン薬も出てきて、副作用も注意しながらこういう薬を上手く駆使するのですが、進行期のPDでは薬物治療にも限界が出てきます。そこでDevice Aided Therapyがあるわけです。DBSに関しては、筋強剛とか運動緩慢に非常に有効であるが、衝動制御障害などの精神症状に問題が出てきます。いわゆるハイパーセクシヤリティといって、性的な衝動が高まる症状や、爆買いといって、インターネットで一晩に100万円使ってしまう、あるいはパチンコでお金を使いこんでしまうような精神症状が出る場合があり、そういう方はDBSは適応になりません。さらに75歳以上の高齢者にもやりにくいとされています。LCIGは薬効不安定のある、オンとジスキネジアを繰り返す場合に良い適応ですが、腸管の解剖学的異常があったり胃切除後では不可能ですし、ポンプをセットするのに介護者の介助が必要です。FUSに関しては振戦に対して一側Vim、視床の腹側中間核を集束超音波で熱凝固します。合併症も少なく、高齢者にも可能ですが、頭蓋骨密度比の低い方は難しく、3割の方は行えないこと、振戦は良くなるが他のパーキンソン症状、筋固縮や歩行障害に対する効果は乏しい欠点もあります。PD患者さんの3割に薬物治療の抵抗性の震えというのがあるわけです。そういった方にこのVim-FUSを検討するのが良いと思います。MRIガイド下に超音波を集めて視床のVimを熱凝固することで、振戦が良くなるわけですが、他にも北野病院では96年からPallidotomy、2000年からDBSも行われており、パーキンソン病だけでなくジストニアの外科的治療も行われてきた歴史があります。このVim-FUSそれから淡蒼球、Gpi-FUSなどの熱凝固が保険適用ですが、FUSは将来的に難治性てんかんやジストニアなどへの治療応用も期待されています。薬物治療に抵抗性の本態性振戦や、パーキンソン病の振戦の強い症例がありましたら、是非北野病院神経センターにご相談ください。なぜVim-FUSが振戦に効くのかということですが、この歯状核-赤核-視床腹側中間核-大脳皮質経路に振戦の起源が推定されており、この歯状核、赤核の神経細胞の興奮が最終的に視床の腹側中間核、Vim核に伝わりニューロンが発火すると、その発火が運動野にいて、振戦が出現するため、最後のアウトプットであるVim核を熱凝固する

というのが理にかなっています。もちろん、歯状核、赤核性の振戦だけではなく、基底核性振戦も、他のルートを通してVimとかVopなどの神経核を発火させ、ドパミンがその発火を抑制するわけですが、難治性の場合、Vimをターゲットに熱凝固すれば振戦は消失します。Vim核熱凝固後のMRIですけれども、このようにドーナツ型の瘢痕ができます。すぐそばに運動神経が走行する内包後脚、視床の感覚中枢(VPL, VPM)、視覚中枢(視床枕)があり、麻痺や感覚障害、視野障害などの合併症に注意する必要がありますが、多くは症状がでて浮腫に伴うものであり、一過性です。当院での本態性振戦症の患者さんの治療成績を示します。



FUSの結果 -本態性振戦症(ET)-

	ET (n=10)
年齢	79.6 ± 3.9
性別(男:女)	7:3
罹病期間(年)	10.3 ± 7.2
治療側(右/左)	1/9



※術後1日~3日
 ** : p < 0.05
 * : p < 0.01
 ■ : p > 0.05



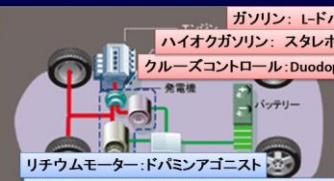
✓ 術直後より振戦、生活の質(QOL)が改善し、1ヶ月後も効果は持続
 ✓ 術前後での認知機能悪化なし(むしろ改善傾向)

FUSは比較的高齢者、80歳ぐらいの方であっても可能です。ほとんどが利き手の震えを止めてほしいため、左のVim-FUSを選択する人が多いんです。左のVim-FUSによって右手の震えが改善すれば書字も改善します。実際振戦スコアもQOLスコアも良くなりますが、注目したいのは、MOCA-Jという認知機能評価スコアが悪化しない、有意差はないですが、むしろ改善傾向というのが特徴的だと思います。パーキンソン病の治療というのは、自動車に例えると分かりやすいと思います。今まではガソリンであるドパミンしかなかったわけですが。これは非常に強力ですが、ドパミンだけでは燃費が悪くなってくるわけです。ガソリンだけではエンジンが傷んでいきますので、ハイブリッドシステムを併用するのが合理的です。リチウムモーター、これはドパミンアゴニストも必要で、そこに貼付剤も出てきました。これは貼っていれば朝起きた時にエンジンだけはかかるわけで、パワーは弱いけど早朝のオフを改善する効果が期待できます。そして、レボドパも燃費を良くするためにガソリン添加剤のようなCOMT阻害薬、MAO-B阻害薬が出てきて、COMT阻害薬が元々入ったスタレボという錠剤もあります。パーキンソン病は運動症状だけでなく、認知症状に対してコリンエステラーゼ阻害薬を使ったり、あるいは鬱なんかに対してSSRIなどを使ったり、起立性低血圧などドプスなどの治療も組み合わせる必要があります。長く治療しなければなりませんので、神経細胞保護効果が期待できる薬を使ったりするわけです。だんだん症状が進行しますと、ウェアリング・オフ（エンストとかガス欠に相当）、ジスキネジア（オーバーヒート）は薬が効きすぎて身体が勝手に揺れだすわけです。間欠的なドパミン刺激というのは、もう空ぶかしとか急加速です。こういった運転をしていると、車はすぐ寿命を迎えます。振戦はアイドリング異常でしょう。そういうことを起こさないようにデュオドーパで正確にドパミンを注入する（クルーズコントロール）と症状が安定します。そして、DBSは全く別の、電気刺激により症状を良くするいわゆる電気自動車です。

振戦がアイドリング異常であれば、アイドリングストップが、このVim-FUSです。非常に色々な治療の選択肢が出てきましたし、もちろん目の前の症状を早く改善するドパミンを中心とした治療も必要ですが、パーキンソンの方も天寿を全うし15年20年経っても歩行可能な人が出てきましたので、長期治療・予後を考えて治療を組み立てる時代になったということです。

今神経センターは22~23人でやっているんですけども、本当に戸田先生のおかげで脳外科、脳内科がワンチームでパーキンソン病の治療を行っており、ますますPDの治療を発展させ、患者さんのお役に立ちたいと思っています。

PDの治療はハイブリッドが良い

○ 低燃費、故障しにくい	× 高燃費、故障しやすい
 電気自動車: DBS	 wearing off: エンスト、ガス欠? dyskinesia: オーバーヒート? Pulsatile刺激: 空吹かし、急加速 tremor: アイドリング異常?
 ガソリン: レドバ ハイオクガソリン: スタレボ クルーズコントロール: Duodopa 発電機 バッテリー リチウムモーター: ドパミンアゴニスト 補助バッテリー: ロチゴチンパッチ+ロビニールテープ	Vim-FUS: アイドリングストップ ガソリン添加剤: COMT阻害薬 MAOB阻害薬 ナビゲーション・コンピュータ制御 装置: AchE-I, memantine, SSRI, NA
エンジン・トランスミッションオイル: MAOB阻害薬、ノウリアスト、ゾニサミド、アマンタジン	



年間優秀論文表彰 最優秀賞受賞記念講演

症例部門

病態生理・薬理研究部

小林 和博

内分泌・代謝・腎臓研究部

吉治 智志

原著部門

腫瘍研究部

川添 准矢

5-fluorouracil (5-FU) 投与後に高アンモニア血症を認めた透析患者の一症例

小林和博 (病態生理・薬理研究部 薬剤部)

【背景】

近年、高齢者や維持血液透析患者のような生理機能の低下した症例に対して化学療法を行う機会が増えてきた。一方で抗悪性腫瘍薬の至適投与量や安全性に関する情報は乏しいのが現状である。食道癌の全身化学療法においては5-fluorouracil (5-FU) を含むレジメンが標準治療として確立されており、重篤な副作用で意識障害を伴う高アンモニア血症を生じることが知られている。

【目的】維持血液透析中の方に対して 5-FU+Cisplatin (CDDP) 療法を施行した。治療開始 4 日目の未明に Japan Coma Scale (JCS) 200~300 の意識障害があり、採血結果からアンモニア値の上昇を認めていた。そこで今回、高アンモニア血症の原因究明を目的として 5-FU と異化代謝産物の血中濃度を測定することにした。

【方法】

保存検体を利用し京都大学医学部附属病院薬剤部において、液体クロマトグラフィー質量分析を用いて 5-FU 及び主な異化代謝産物の血中濃度を測定した。

【結果】

透析前の血中濃度は 5-FU 223.8 ng/mL、alpha-fluoro-beta-alanine (FBAL) 33.63 µg/mL、fluoro mono acetate (FMA) <300 ng/mL、透析後の血中濃度は 5-FU <30 ng/mL、FBAL 5.90 µg/mL、FMA <300 ng/mL であった。意識状態は透析の施行により、JCS 20~30 まで改善した。

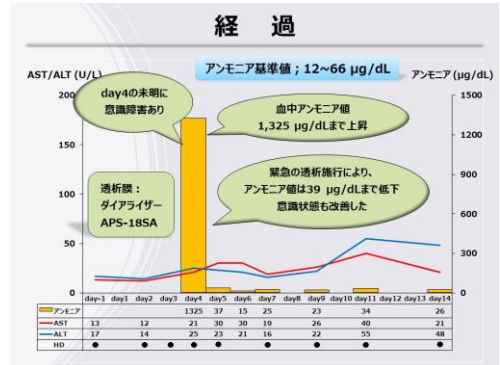
【考察】

5-FU は主に肝臓の dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) により代謝され、異化代謝産物の FBAL は尿中排泄される。5-FU の投与に際して、腎機能低下患者に対する減量基準は明確ではなかったが、FBAL の排泄経路から高度腎機能障害や透析患者では減量を検討する余地がある。

【結論】

5-FU を高度腎機能障害や維持血液透析患者などの特殊な病態に投与すると FBAL の血

中濃度が上昇し、高アンモニア血症を生じることが危惧される。そこで、腎機能が低下した症例や透析患者では 5-FU の減量を考慮し、アンモニアの定期的なモニタリングが必要であると考えられた。



結果 (Results)

~ day4における透析前と透析後の5-FUおよび異化代謝産物の血中濃度 ~

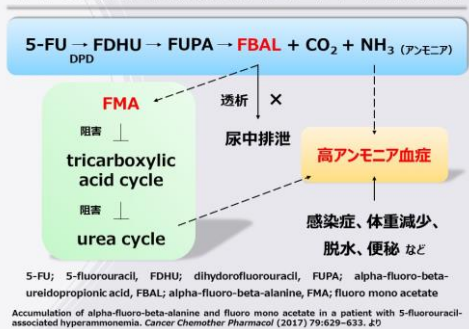
	5-FUおよび主な異化代謝産物				
	5-FU (ng/mL)	FDHU (ng/mL)	FUPA (µg/mL)	FBAL (µg/mL)	FMA (ng/mL)
透析前	223.80	30.90	9.06	33.63	<300
透析後	<30	<30	3.54	5.90	<300

5-FU: 5-fluorouracil, FDHU: dihydrofluorouracil, FUPA: alpha-fluoro-beta-ureidopropionic acid, FBAL: alpha-fluoro-beta-alanine, FMA: fluoro mono acetate

*5-FU(1000 mg/m²)4日間連日投与で治療期間中におけるFBALの平均血中濃度は3.00 µg/mL未満であった。

*Plasma 5-fluorouracil and α-fluoro-β-alanine accumulation in lung cancer patients treated with continuous infusion of cisplatin and 5-fluorouracil. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 1994, 35(1), 64-70.

5-FUの異化代謝と高アンモニア血症の関係 (Relationship between 5-FU catabolism and hyperammonemia)



結論 (Conclusion)

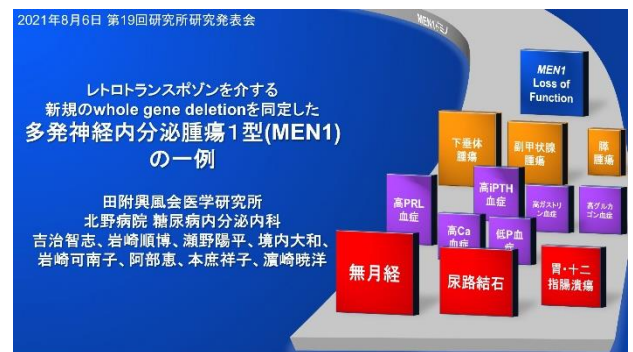
5-FUは重篤な副作用として意識障害を伴う高アンモニア血症を生じることがあり、死亡例も報告されている。高度腎機能障害や透析患者などの特殊な病態を呈した症例に投与するとFBALの血中濃度が上昇し、高アンモニア血症を生じることが危惧される。そこで、腎機能が低下した症例や透析患者では5-FUの減量を考慮し、アンモニアの定期的なモニタリングが必要である。

レトロトランスポゾン Alu による MEN1 遺伝子全欠損とヘテロ接合性の消失を認めた多発性内分泌腫瘍症 1 型の一例

吉治智志 (内分泌・代謝・腎臓研究部 客員研究員)

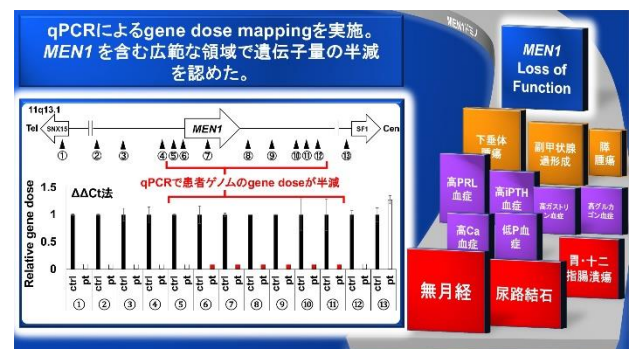
【背景・概要】

多発性内分泌腫瘍症 1 型(MEN1)は、癌抑制遺伝子 MEN1 の機能喪失による常染色体優性遺伝疾患であるが、MEN1 遺伝子の全欠損は稀で、その分子遺伝学的発症機序も未解明の点が多い。本研究で我々は、北野病院の症例解析を通して、ゲノム上を移動可能なレトロトランスポゾン的一种である Alu 配列が関与する MEN1 遺伝子全欠失という MEN1 新規発症機序を解明した。更に体細胞レベルのイベントとしてヘテロ接合性の喪失 (Loss of heterozygosity: LOH)も明らかにした。

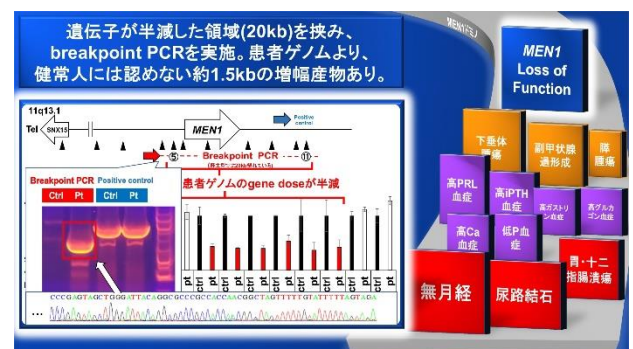


【症例・解析方法】

症例は 39 歳の女性。原発性副甲状腺機能亢進症、プロラクチン産生下垂体腺腫及び家族歴等から、MEN1 と臨床診断した。本例の遺伝子解析において MEN1 遺伝子の点突然変異は検出されなかったが、MLPA 法により MEN1 遺伝子の片アレル全欠失が

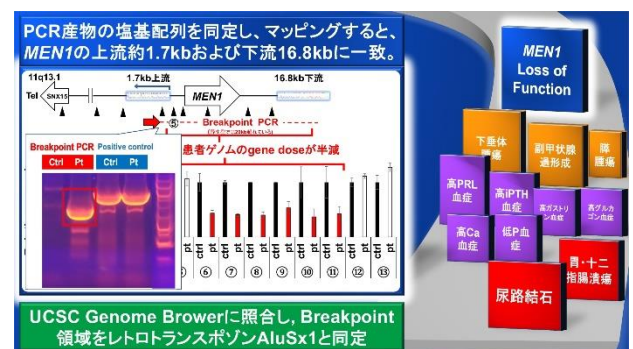


認められた。そこで、申請者らが新たに確立した半定量的 PCR を用いる遺伝子コピー数マッピングを行い、MEN1 遺伝子全体を含む約 18.5 kb の欠失領域を正確に同定した。興味深いことに、欠失領域両端には相同性の高い Alu 配列が見出され、MEN1 遺伝子を挿む 2 つの Alu 配列を介する遺伝子再編成 (Alu/Alu-mediated genomic rearrangement)により、MEN1 遺伝子全欠失が生じたと考えられた (1st hit)。更に摘出副甲状腺腫瘍において、qPCR と MLPA を用いたコピー数マッピングにより、体細胞変異としてのコピー数不変の LOH (copy-neutral LOH)を証明した (2nd hit)。



【結論】

MEN1 の新規発症機序として、Alu 配列を介した MEN1 遺伝子の生殖細胞系列での全欠失および copy-neutral LOH を証明した。



トロンボモジュリンのレクチン様ドメインはマウス肝虚血再灌流障害に対する予防及び治療薬の候補となり得る 川添 准矢 (腫瘍研究部 客員研究員)

The lectin-like domain of thrombomodulin is a drug candidate for both prophylaxis and treatment of liver ischemia and reperfusion injury in mice.

川添 准矢^{1,2)}、内田 洋一朗^{1,3)}

- 1) 公益財団法人 田附興風会医学研究所 腫瘍研究部 (消化器外科)
- 2) 日本赤十字社和歌山医療センター 外科
- 3) 京都大学医学研究科 肝胆膵・移植外科

【背景】

肝切除や肝移植など肝臓外科手術における治療成績向上を目的とし、“肝虚血再灌流障害(IRI)の克服”を主要テーマとして研究を行っている。IRIに起因する生体制御システムにおける免疫関連細胞間の相互作用の観点から、①免疫炎症反応 (checkpoint 分子: TIM-3/Galectin-9) ②薬剤 (TLR-4/HMGB-1: トロンボモジュリン製剤) ③漢方薬 ④栄養療法: 抗酸化物質 (Vitamin C/E, Polyphenol)、食物繊維 (Inulin)、絶食 (短時間食事制限) などの有効性につき、京都大学 先端・国際医学講座と連携大学院システムを構築し研究を推進している。

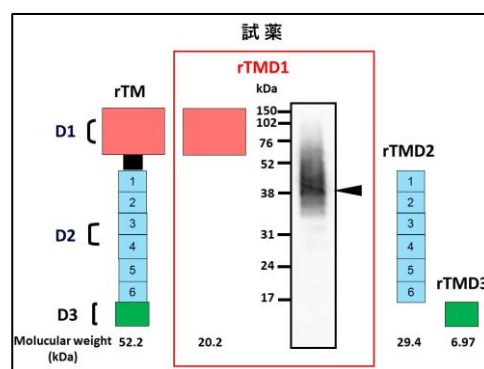
播種性血管内凝固症候群 (DIC) の治療薬として、臨床で使用されているトロンボモジュリン製剤 (商品名: リコモジュリン) には抗炎症作用があり、肝 IRI の抑制に有効であることを我々は報告している (Kadono K, Uchida Y. *et al.* American Journal of Transplantation 17:69-80, 2017)。しかしながら、実臨床における周術期投与には、その抗トロンビン活性により出血のリスクが問題となる。

【目的】

本研究では、リコモジュリン®における抗トロンビン活性をもたない分画である「レクチン様ドメイン」に着目し、「レクチン様ドメイン」のみのリコンビナント製剤 (rTMD1) を用いて、肝 IRI への効果を検証した。

【方法】

8-10 週齢の野生型 (WT) C57BL/6 マウスおよび Toll-like receptor 4 (TLR-4) ノックアウト (KO) マウスを用いて、肝 IRI における rTMD1 の効果について検証した。60 分間の 70%肝部分虚血と引き続く再灌流 6 時間後での肝障害の程度、肝細胞からの High mobility group box 1 (HMGB-1) の放出、肝臓内への炎症細胞の浸潤、炎症性サイトカインの発現などについて、Ischemia and Reperfusion (IR) 刺激のみの群と IR 刺激+rTMD1 投与の群において比較検討した。rTMD1 の投与は、虚血操作 30 分前、再灌流と同時に、再灌流 1 時間後の 3 点で検証を行った。また、*in vitro* 培養では、マウス腹腔マクロファージを HMGB-1 で刺激して産生される TNF- α の発現に対する rTMD1 の効果を検証した。



【結果】

虚血操作 30 分前に rTMD1 を投与した群においては、IR 刺激による血清肝酵素 ALT 値の上昇および肝組織におけるネクロシスが有意に抑制された。血清 HMGB-1 値は再灌流 1 時間後に著しく上昇し、その後漸減したが、rTMD1 投与群では再灌流 6 時間後において rTMD1 非投与群に比して有意な低下がみられた。また、rTMD1 投与群においては肝臓への好中球・マクロファージの浸潤数の減少、炎症性サイトカイン (IL-6、TNF- α 、IL-1 β) およびケモカイン (CXCL-2) の発現低下、TUNEL 染色における陽性細胞数の有意な減少がみられた。

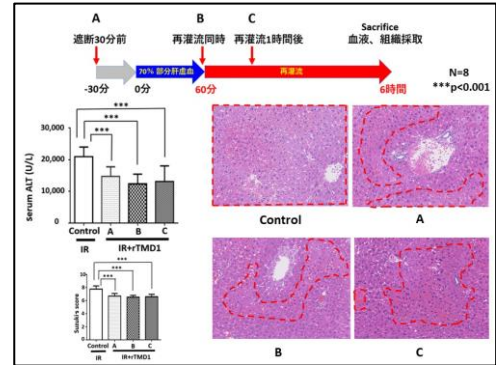
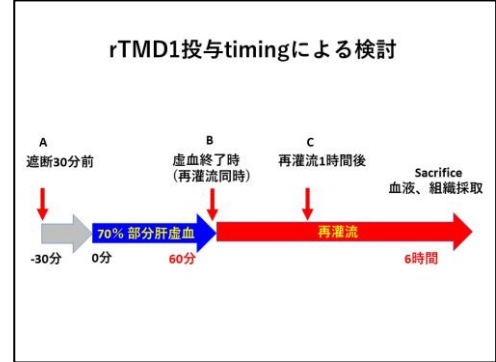
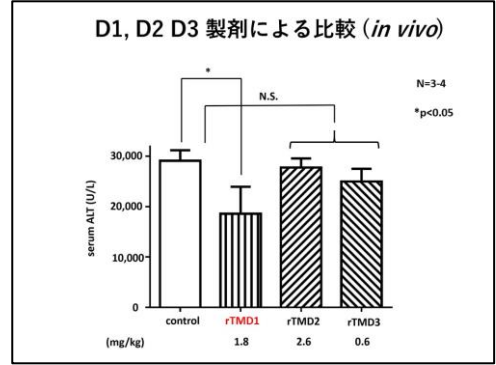
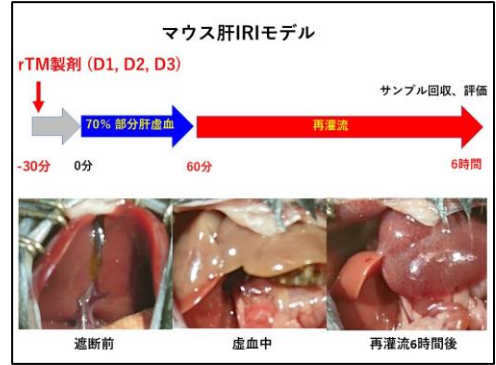
rTMD1 の投与タイミングの検証においては、虚血 30 分前、再灌流と同時、再灌流 1 時間後のいずれにおいても、rTMD1 投与により血清 ALT 値、肝組織におけるネクロシスが共に有意に改善した。in vitro 培養においては、WT マウス由来腹腔マクロファージに対する HMGB-1 刺激は培養液中の TNF- α 濃度を著しく上昇させたが、rTMD1 の添加はこれを容量依存性に抑制した。また、HMGB-1 刺激 30 分前、刺激と同時、刺激 30 分後の rTMD1 の添加では、いずれのタイミングにおいても TNF- α の産生は有意に低下した。一方、TLR-4 KO マウスでは、IR 刺激による肝障害および腹腔マクロファージの HMGB-1 刺激による TNF- α 産生のいずれも WT マウスに比し強く軽減されたが、rTMD1 による肝 IRI の抑制効果は見られなかった。

【考察】

通常 HMGB-1 は核内転写因子として存在しているが、IR に起因するサイトカイン刺激や肝細胞の壊死に伴って肝細胞外へ放出され、TLR-4 に結合して炎症のメディエーターとして働く。TLR-4 KO マウスを用いた比較検討から、rTMD1 は受容体 TLR-4 と HMGB-1 の結合を阻止することにより肝 IRI の発症および炎症を抑制することが考えられた。また、rTMD1 は虚血 30 分前、再灌流と同時、再灌流 1 時間後のいずれの投与タイミングにおいても IR 刺激による肝障害を抑制した。さらに、再灌流 1 時間後にはマウス血清中 HMGB-1 値の著しい上昇を認めており、このタイミングで rTMD1 を投与したことが、再灌流後の投与であっても HMGB-1 による炎症および肝 IRI の著明な抑制をもたらしたと考えられた。

【結論】

rTMD1 はリコモジュリン[®]から出血リスクを回避した新しい製剤であり、肝 IRI に対する予防薬としてのみならず、肝障害発生後に対する肝 IRI の治療薬としても大いに期待できると考えられる。



第 19 回研究所研究発表会

保健・健康研究部 高橋 克

希少疾患先天性無歯症に対する歯数制御による歯の再生治療薬の開発研究

保健・健康研究部 高橋 克 (歯科・口腔外科)

【背景】無歯症には先天性の症例が存在し、通常6本以上の歯の欠損を認める症例が遺伝性とされ、その発症頻度は全人口の0.1%と報告されている。原因遺伝子として、EDA, WNT10Aなどが同定され、その多くがマウスとヒトで共通である。症候群性先天性無歯症である無汗性外胚葉異形成症 (Ectodermal Dysplasia Anhydrotic:EDA) は、10万出生あたり15.8人と希少疾患に該当する。

【目的】先天性無歯症患者は、顎骨の発達期である幼少期より無歯症となるため、成長期にオーラルフレイル (歯・口腔の虚弱) の状態となり、栄養確保や成長に悪影響を及ぼす。成人以降に義歯や歯科インプラントによる代替治療を施行するしかなく、根治的な治療として歯の再生治療の開発が強く望まれていた。これまで組織工学的な手法による歯の再生研究が数多く試みられてきたが、細胞リソース、コストや安全性などの問題で、臨床応用まで至っていない。

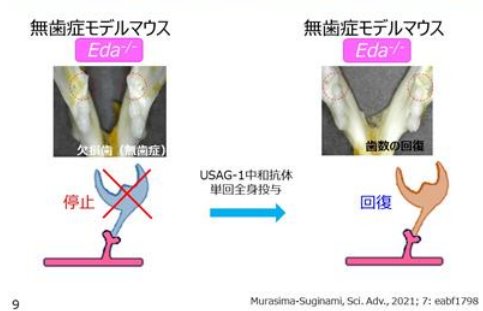
【方法】USAG-1タンパク (BMP/Wntのアンタゴニスト) の遺伝子欠損マウスにおいて、過剰歯 (正常な歯以上に存在する歯) を形成することを見出し、1種類のタンパク分子により歯の数を増やすことができることを明らかにした。各種先天性無歯症モデルマウスと過剰歯モデルマウスのUSAG-1遺伝子欠損マウスの交配により、歯の形成が回復することを見出した。そこで、USAG-1を標的分子とする中和抗体を作製し、BMP、WNT signaling に対する活性化様式の違い、抗原認識部位の違いを考慮して、5個の中和抗体の知財を取得した。

【結果】5個全てのマウス抗USAG-1中和抗体は、先天性無歯症モデルEda/Wnt10a欠損マウス・TOYOビーグル犬において、単回腹腔内投与することにより、無歯症を回復させることを見出した。有望な3種類のマウス抗USAG-1抗体のヒト化を行い、抗原結合性、in vitro活性、生物学的同等性、免疫原性等を総合的に評価し、最終開発候補物TRG035を決定した。40倍量を投与した予備毒性試験を行ったところ、明らかな異常所見を認めなかった。

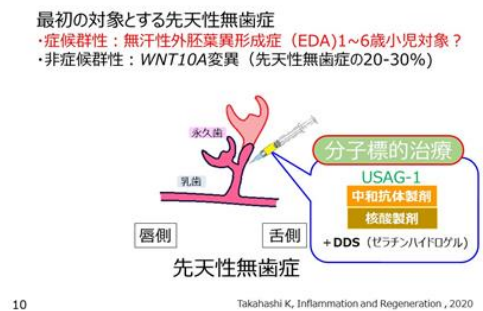
【考察】医師主導治験に向けて、ヒト抗USAG-1抗体の前臨床開発を行う。本プロジェクトで得られる臨床応用可能なヒト抗USAG-1抗体の開発は、一般的な人工歯を用いた代替治療に対し、分子標的治療による自己の歯を再生する根治的な治療法と成り得ることが期待される。

【結論】本邦の各種先天性無歯症患者の原因遺伝子変異をバイオマーカーとして、子の表現系が明らかになる前に、USAG-1に対する分子標的薬であるヒト抗USAG-1抗体を投与し、歯を萌出させる治療法を目指す。

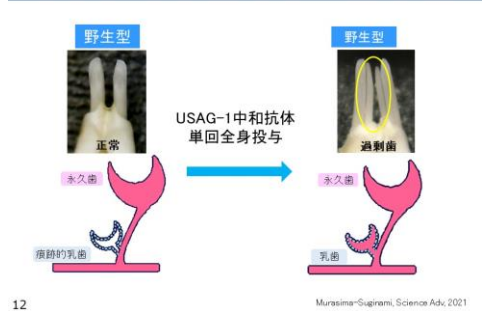
先天性無歯症の歯数を回復する中和抗体



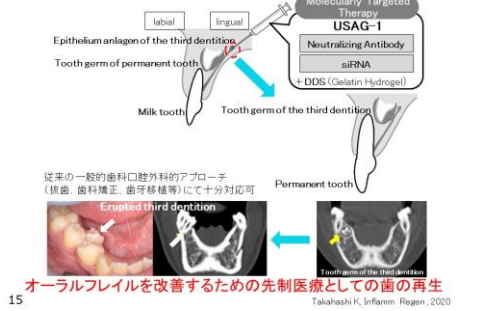
先天性無歯症の治療



歯を生やす中和抗体 (第3生歯：一般の無歯症)



第3歯堤を成長させることによる歯の再生



研究所セミナー研究発表

第 99 回 研究所セミナー

腫瘍研究部 吉岡 弓子
呼吸・循環研究部 石野 直明

第 100 回 研究所セミナー

内分泌・代謝・腎臓研究部 濱崎 暁洋
炎症・免疫研究部 高橋 令子

第 101 回 研究所セミナー

神経・感覚運動器研究部 西田 南海子
発達・再生研究部 水本 洋

卵巣癌におけるPARP阻害薬による維持療法の検討

腫瘍研究部 吉岡 弓子 (産婦人科)

卵巣癌は年々増加しており、毎年 10000 人近くが罹患し、4500 人以上が死亡している。卵巣癌の約半数はⅢ期以上の進行卵巣癌として診断され、5 年生存率はⅢ期：49.5%、Ⅳ期：30.8%と、Ⅲ期以上は予後不良である。卵巣癌の予後因子は進行期、組織型、初回手術時の残存腫瘍径、化学療法感受性（特に白金系抗悪性腫瘍剤）である。卵巣癌は約 1/3 の症例で再発し、再発後の予後は特に不良である。

卵巣癌治療における化学療法の意義は大きく、パクリタキセルとカルボプラチン（TC 療法）による 2 剤併用療法が標準療法となっている。また TC 療法+ベシツマブ併用/維持療法での PFS の有意な延長を認め、Ⅲ/Ⅳ期症例で推奨されている。

近年、相同組換え修復欠損(HRD)を有する卵巣癌、特に BRCA1/2 遺伝子の病的バリエントを有する卵巣癌において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が奏功した後の PARP 阻害剤維持療法により、無増悪生存期間(PFS)が有意に延長されることが示された (SOLO1、SOLO2、Study19、PAOLA、PRIMA、NOVA 試験等)。

現在 PARP 阻害剤はオラパリブとニラパリブが実用化されており、日本では 2021 年 5 月現在までに下記の症例を対象として保険収載されている。

①2018 年 4 月より白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌におけるオラパリブによる維持療法

②2019 年 6 月より BRCA1/2 病的バリエント陽性の初発卵巣癌(Ⅲ/Ⅳ期)におけるオラパリブによる維持療法

③2020 年 11 月より初発卵巣癌(Ⅲ/Ⅳ期)におけるニラパリブによる維持療法

④2020 年 11 月より白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌におけるニラパリブによる維持療法

⑤2020 年 12 月より相同組換え修復欠損を有する初発卵巣癌(Ⅲ/Ⅳ期)におけるオラパリブ+ベシツマブ併用による維持療法

今回の発表では、保険収載より 3 年経過した①に該当する、再発卵巣癌における PARP 阻害剤（オラパリブ）投与症例について、その抗腫瘍効果と副作用を検討する。

【対象】2018 年 5 月～2021 年 4 月まで、当院においてオラパリブを投与したプラチナ感受性再発卵巣

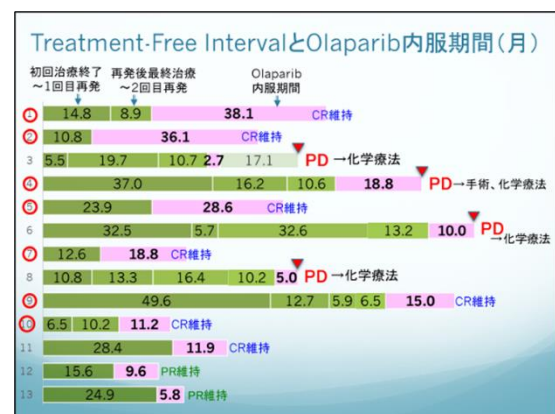
癌の 13 例を対象として、臨床背景や治療効果、副作用について検討した。

【結果】組織型は高異型度漿液性癌 11 例、類内膜癌 (G1) 1 例、明細胞癌 1 例。乳癌、卵巣癌の家族歴を有する症例は 2 例、乳癌の既往歴は 2 例。再発回数は 1 回が 8 例、2 回が 2 例、4 回が 3 例。オラパリブ開始時年齢は 47 歳-85 歳 (中央値 69 歳)。直前化学療法終了時の病勢は CR7 例、PR6 例であった。オラパリブによる治療期間は 2.7-35.8 ヶ月 (中央値 9.7 ヶ月) であった。

Grade3 以上の有害事象は貧血 (3 例)、白血球減少 (1 例)、好中球減少 (1 例) であった。頻度の高い有害事象は貧血(7 例)、悪心 (10 例)、クレアチニン上昇 (8 例) であった。有害事象による休薬、減量は 3 例 (貧血 2 例、好中球減少 1 例、)。治療中止例は 1 例で経済的理由であった。

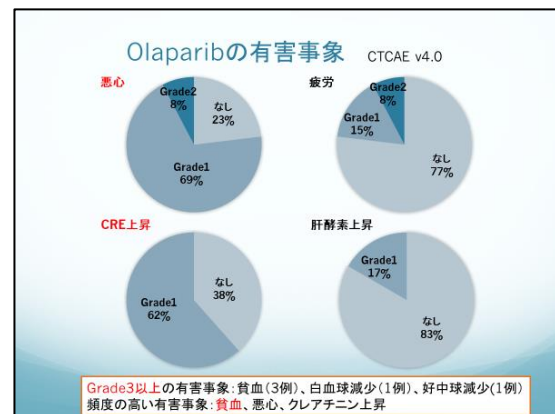
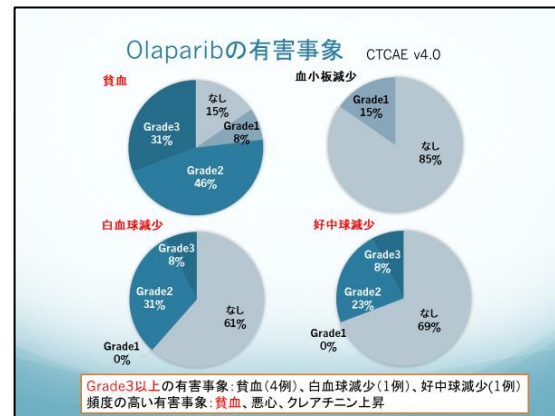
卵巣癌に対するOlaparib治療の実際

- 当院にて2018年5月から2021年4月の間にOlaparibを投与したプラチナ感受性再発卵巣癌：13例
- Olaparib開始時年齢：44歳—85歳（中央値：69歳）
- 原発部位 卵巣：11例 腹膜：2例
- 組織型 高異型度漿液性癌：11例
類内膜癌(G1)：1例
明細胞癌：1例
- 乳癌、卵巣癌の家族歴：2例 乳癌の既往歴：2例
- BRCA遺伝子検査施行例：BRCA1 病的バリエント 1例
BRCA2 病的バリエント 1例



オラパリブ投与開始から6ヶ月以上経過した12例についての検討では、最終化学療法日からのPFSは3.5-35.8ヶ月(中央値15.9ヶ月)。オラパリブ維持療法後にPDとなった症例は4例で、8例はCRまたはPRを維持していた。12例中7例でオラパリブ開始後のPFSが直前化学療法前のPFSを上回った。

【結論】オラパリブ維持療法では重篤な有害事象は少なく、比較的安全に長期投与が可能であった。2/3の症例でCR・PRを維持でき、半数以上でPFSが直前化学療法前のPFSを上回っており、維持療法として良好な治療法である。



組織工学的アプローチによる再生型人工臓器開発 呼吸・循環研究部 石野 直明 (臨床工学部)

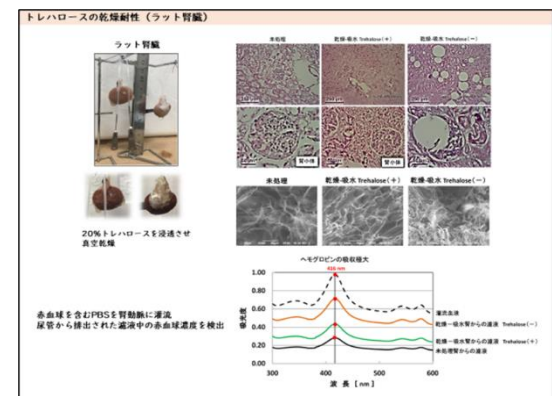
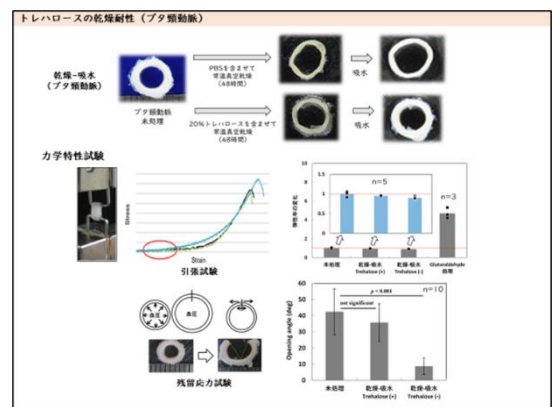
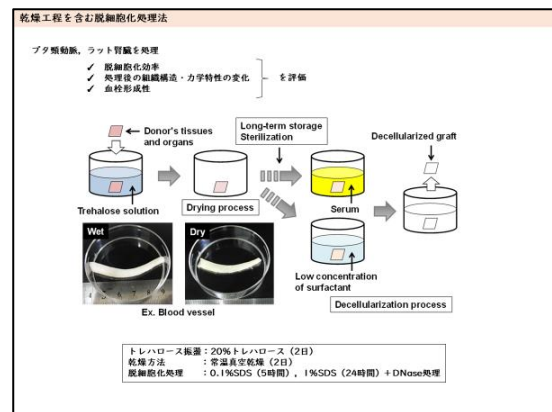
組織工学 (Tissue Engineering) は、1990 年代に米国の研究者らによって提唱され、その後広く世界に認知された。本邦では再生医療と同義に扱われることが多い。組織工学では、「細胞」「足場」「増殖因子」の3要素の働きに基づき、組織・臓器の機能回復や代替臓器 (人工臓器) の構築を企てる。再生医療といえ、iPS 細胞などの幹細胞研究が一般的に知られており、臨床研究も積極的に行われ一定の成果を上げている。しかし、細胞培養の技術のみでは、複雑な立体構造を有する臓器を構築することは困難である。

生体組織の力学的特性が細胞の分化増殖に影響を与えることは、以前から知られており、2 つめの要素である足場 (Biological Scaffolds) の研究は、肝細胞研究と並行して多くの研究者が意欲的に取り組んでいる。発表者は、生体組織の乾燥保存・脱細胞化技術・細胞培養技術を併用することで再生医療に応用できる人工臓器の開発を目指している。ヒトや動物組織から拒絶反応の原因となるドナー細胞を除去して作られた脱細胞化組織は、生体由来の立体構造を有し、レシピエント体内で自己組織化する足場としての有用性が知られている。本邦においては、2014 年にヒト脱細胞化心臓弁の移植が大阪大学にて行われた。脱細胞化技術は様々な臓器に応用可能であり、レシピエント体内で自己組織化する再生型人工臓器開発への期待が持たれている。

生体組織を脱細胞化するためには、化学的 (界面活性剤やエタノールなど)、生物学的 (酵素や血清など)、物理学的 (超高静水圧やマイクロ波など) に組織を処理する必要があるが、何れの方法で脱細胞化した場合にも、細胞外マトリックス (ECM) の変性は避けられない。また、使用する薬品や酵素の種類・濃度によっては、移植後の再細胞化が阻害されてしまい、生体由来材料を使用するメリットが薄れてしまう。発表者は、既存の脱細胞化処理法の処理効率を向上させる手法として、乾燥工程を含む脱細胞化処理法について検討している。

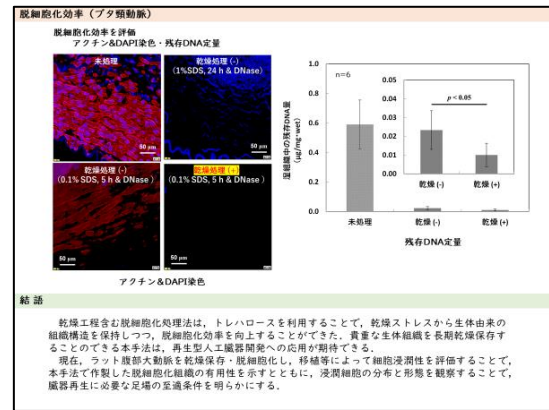
脱細胞化効率を向上させることによって、低濃度処理液で短時間に脱細胞化を達成することができるため、ECM の変性を最小限に抑えることができる。乾燥工程によるストレスから ECM を保護するために、乾燥耐性を呈するトレハロースを用いる。トレハロースは、

ヒト細胞内へは容易に取り込まれないため、トレハロースを浸透させた組織を乾燥させると、除去すべき細胞にのみストレスをかけることができ、脱細胞化効率が向上する。トレハロースを浸透させたブタ頸動脈やラット腎臓は、乾燥保存後も在来の力学的特性や構造を温存した。



また、界面活性剤で脱細胞化処理したところ、より低濃度・短時間で脱細胞化を達成した。トレハロースを細胞内に蓄積する生物のなかには、17年間の乾燥状態(乾眠)から蘇生した例もある。本処理法において、貴重な生体組織を低エネルギーで長期間保存できることも利点の一つである。

本研究は科研費の助成を受け行っているが、この研究期間中、動物への移植実験や培養細胞の浸潤性試験によって、本手法で作製した脱細胞化組織の有用性を示すとともに、浸潤細胞の分布と形態を観察することで、臓器再生に必要な足場の至適条件を明らかにする。



臨床からみえるインクレチンとその関連薬の作用

内分泌・代謝・腎臓研究部 濱崎 暁洋 (糖尿病内分泌内科)

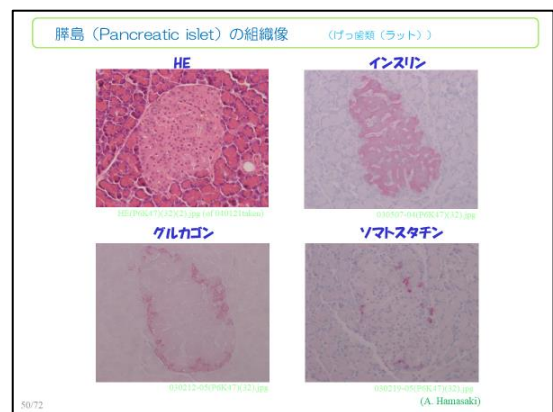
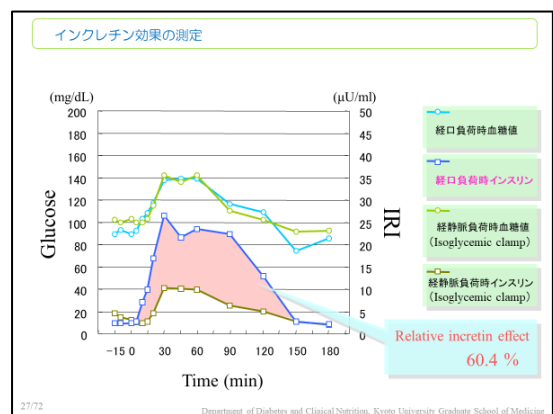
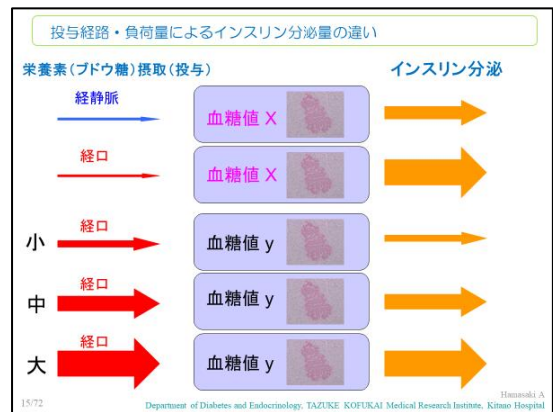
経口糖負荷で得られた血糖値経過を経静脈糖負荷によって再現すると、負荷後のインスリン分泌は経静脈糖負荷時にくらべて経口糖負荷時であきらかに大きい。これは経口負荷時に惹起される消化管ホルモン（インクレチン）分泌によるものとされ、このときのインスリン分泌増幅効果をインクレチン効果という。インスリンの発見より以前から抗糖尿病作用がある腸管抽出物が知られていたが、それから1世紀を経てインクレチン関連薬として応用されるようになった。現在たいへん多くの症例にインクレチン関連薬が使用されている一方で、インクレチンの分泌と作用、インクレチン関連薬の臨床効果を何が規定するかについての知見は十分でない。またインクレチンの受容体は全身臓器に広く存在し、血糖降下にとどまらない様々なインクレチンの効果が示されてきている。

われわれはインクレチン分泌とそのインスリン分泌増幅作用、糖尿病あるいは肥満状態におけるその変化を生理学的に解析してきた。さらに診療の中で捉えられる、糖尿病の病態とインクレチン作用の修飾とその意義やインクレチン関連薬の効果のくわしい検討を加えている。今回の発表では、これまで検討してきたインクレチンとその関連薬の生理作用に加えて、我々が経験した症例経過とその解析から示唆される、インクレチン関連薬がこれまでよく知られていない膵外作用を呈した可能性を述べる。

【1】 正常耐糖能から初期の2型糖尿病までの様々な耐糖能を有する被験者に対して、経口ブドウ糖負荷試験を行った後、経口ブドウ糖負荷試験で得られた負荷後血糖経過を経静脈ブドウ糖負荷で再現し、これら2種類の負荷試験時それぞれにおけるインスリン、C-ペプチド、グルカゴンおよびインクレチン（glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)、glucagon-like peptide 1 (GLP-1)) の血中濃度を測定した。2回の負荷試験で得られた血中C-ペプチド濃度の曲線下面積の差からインクレチン効果を算出するとともに、各種インスリン分泌指標による解析を行った。

【2】 肥満度とインクレチン効果との関連を明らかにするため、減量の得られた肥満者において、減量前後に上記と同様にインクレチン効果の検討を行った。

【3】 インクレチン関連薬であるGLP-1受容体作動薬による糖尿病治療時の血糖上昇抑制効果とインスリン、グルカゴン分泌との関連を検討した。



【4】GLP-1 受容体作動薬治療導入後に異所性 ACTH 産生腫瘍が明らかとなった症例の剖検病理組織における pro-opiomelanocortin(POMC)、GLP-1 受容体の発現および再構築系における GLP-1 作用の解析を行った。

これらの検討によって、インクレチン作用の減弱には肥満がより影響すること、GLP-1 受容体作動薬の臨床効果は条件によりインスリン分泌増幅効果以上にグルカゴン分泌の抑制効果が寄与すること、またこれまで知られていなかった同薬剤と腫瘍の病勢との関連が示唆された。

まとめ

臨床からみえるインクレチンとその関連薬の作用

- 日本人では耐糖能そのものよりむしろ肥満がインクレチン効果の減弱に寄与しており、それがインクレチン関連薬の効果の特徴の背景になっていると考えられる。
- 肥満状態で減弱しているインクレチン効果は、減量により改善し、インスリン分泌にかかるインクレチン感受性の可塑性が示唆される
- GLP-1 受容体作動薬による、食後早期の血糖上昇抑制効果には、インスリン分泌の増幅作用よりむしろグルカゴン抑制作用が寄与している。
- 異所性ACTH産生腫瘍症例での経験にみられたように、GLP-1 受容体作動薬が一部の腫瘍の病勢を修飾する可能性が示唆された。

71/72 Hamasaki A. ; 2021.09.15
Department of Endocrinology, The TAZUKE KOFUKAI Medical Research Institute, Kinoshita Hospital

JAK-STAT経路抑制性分子SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1) のSLE病態制御

炎症・免疫研究部 高橋 令子 (リウマチ膠原病内科)

現在臨床現場で、JAK 阻害薬が関節リウマチや炎症性腸疾患の患者さんの治療に使用されている。

1997年に、サイトカイン-JAK-STAT シグナル抑制分子 SOCS1 が発見された。遺伝子改変マウスを用いて、SOCS1 の機能や生理的・病理的意義が明らかにされてきたが(Yoshimura A et al., *Nat Rev Immunol*(2007))、加えて近年大きな発見が2つ報告された。

1.SOCS1のX線結晶構造解析により、SOCS1の機能が原子レベルで証明された。
(Liau NPD et al., *Nat Commun* (2018))

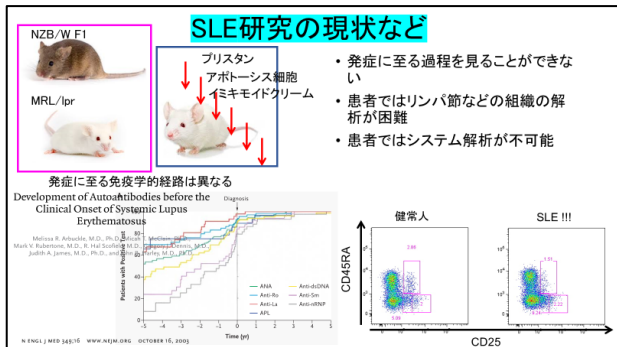
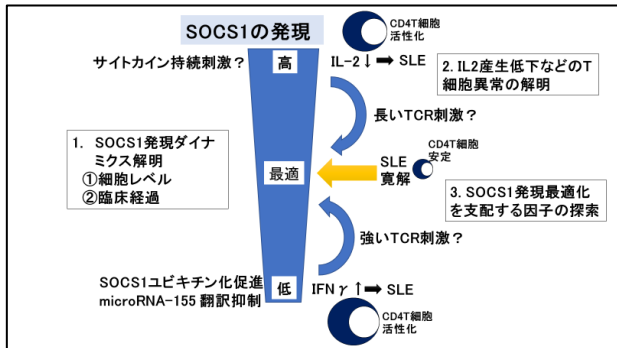
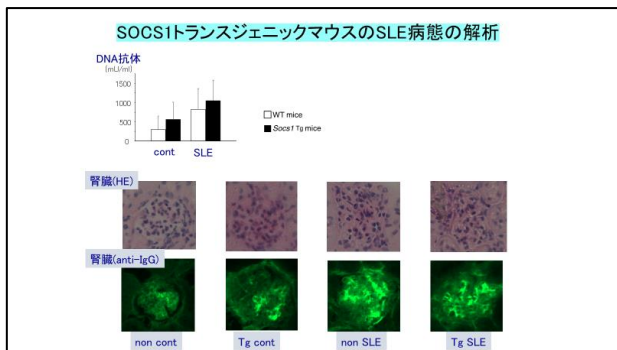
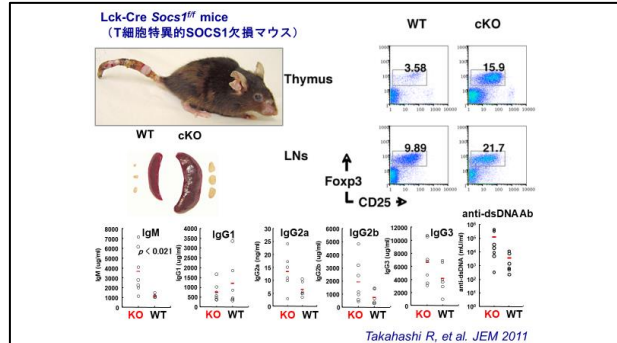
2.SLEなどの自己免疫疾患を発症するSOCS1遺伝子変異家系が発見された。
(Thaventhiran JED et al., *Nature* (2020), Hadjadj J et al., *Nat Commun* (2020))

演者は、T細胞や制御性T細胞 (Treg) 特異的 SOCS1 欠損マウスが SLE 様の自己免疫症状を発症することを発見し、その機序が Treg の可塑性による抑制能低下とサイトカイン産生能獲得などの機能異常であることを解明した (Takahashi R et al., *J Immunol*(2017)、Takahashi R et al., *JEM* (2011))。

さらに研究を進め、SOCS1 トランスジェニックマウスに対して、既知のイミキモイドクリーム塗布による SLE 病態誘導実験を施行した。予想に反して、SLE 病態は抑制されずむしろ増悪することを発見した。その免疫学的機序を探索したところ、SOCS1 過剰発現の Treg の抑制能は野生型マウス由来と比較しても安定であったが、SLE 病態下の Treg 以外の CD4 陽性 T 細胞の活性化とアポトーシスの亢進、IL-2 産生低下を認めた。

従って、CD4 陽性 T 細胞にて SOCS1 発現が低下しても亢進しても、異なる機序で SLE 病態の発症と増悪に関係することを解明した。

これらの自験結果を元に、SOCS1の抑制メカニズムから、SLE診療の今後の展開まで考察する。



頭蓋骨密度比に応じた本態性振戦・パーキンソン病に対する集束超音波治療 神経・感覚運動器研究部 西田 南海子 (脳神経外科)

【背景】本態性振戦やパーキンソン病の振戦、また振戦以外のパーキンソン病の症状が内科的治療に抵抗性の場合には、脳深部刺激療法に代表される定位脳手術で治療が行われてきた。しかし従来の手術は頭蓋骨の穿頭や電極挿入が必要で、より低侵襲な治療法の開発が望まれていた。経頭蓋 MRI ガイド下集束超音波治療は、皮膚切開・穿頭や電極挿入を要しない画期的手術であるが、主に頭蓋骨密度比 (Skull Density Ratio : SDR) にて代表される個々人の頭蓋骨条件により治療効率は異なってくる。一般的に SDR が低値となるほど、治療時に投与しなければならないエネルギー値は高くなる。SDR が与えた治療経過への影響を振り返り検討する。

【方法】本態性振戦・パーキンソン病振戦に対し視床中間腹側核破壊術を行った 31 例 (73.9±10.8 歳・男性 24/女性 7 名) について、2016 年の FDA の承認文書も参考とし、SDR0.40 以下を低値群として比較した。有効エレメント数、総エネルギー値 (kJ)、sonication 数、43・50・55℃閾値の hot spot 持続時間、直後の T2 hypo-intensity lesion の最大面積を算出した。症状評価は Clinical Rating Scale for Tremor(CRST), Questionnaire for Essential Tremor(QUEST)を用いた。

【結果】10 名が低値群 0.38±0.02、21 名が高値群 0.52±0.09 であった。低値群の治療は総エネルギー値が高く (128.7±73.3 vs 67.4±47.3 kJ; p=0.008)、55℃閾値の hot spot 持続時間が短く (13.0±15.1 vs 25.7±14.9 sec; p=0.03)、T2 hypo-intensity lesion が小さかった (2.39±1.81 vs 4.02±2.19 mm²; p=0.049)。直後の治療効果に有意差はなかったが (患側 CRST_A+B 37% vs 48%、QUEST 38% vs 50%)、神経学的な副作用は高値群で有意に多かった (口唇異常感覚 7・構音障害 2・歩行障害 1 例 vs 0 例)。副作用は 1 ヶ月目の時点で口唇異常感覚 3・構音障害 1・歩行障害 1 例で持続していた。

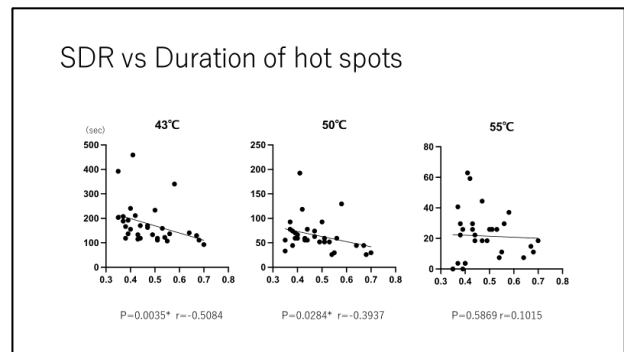
【考察】SDR 低値群ではターゲットの破壊が確実とされる 55℃以上の達成が難しく、画像上に残される lesion size も小さかった。一方、直後の神経学的副作用は少なく、短期的には効果の有意差を認めなかった。長期経過を確認し、各個人の頭蓋骨条件に基づいて治療の適正化に務める必要がある。

Demographics

	SDR high n = 21	SDR low n = 10	p 値
平均年齢 (SD)	73.4 (12.7)	74.8 (5.07)	0.75
平均SDR	0.52 (0.09)	0.38 (0.02)	< 0.001*
Male : Female	17:4	6:4	
ET : PD	16:5	7:3	
Left : Right	18:3	8:2	
術前CRST_A	10.5 (6.65)	8.2 (4.85)	0.33
術前CRST_B	13.5 (8.10)	13.6 (8.58)	0.98
術前CRST_C	12.3 (7.72)	13.7 (7.24)	0.64
術前QUEST	33.2 (16.4)	37.0 (24.9)	0.62
術前MoCA_J	23.1 (3.3)	22.2 (2.9)	0.45
術前患側 CRST_A+B	12.0 (5.76)	12.6 (7.89)	0.80

Parameters

	SDR high n = 21	SDR low n = 10	p 値
Elements	943.6 (47.9)	943.8 (34.9)	0.99
Skull Area (cm ²)	356.3 (27.7)	364.3 (31.4)	0.48
Energy (J)	67383 (47279)	128730 (73297)	0.0086*
Sonication No	7.86 (3.25)	8.00 (2.79)	0.91
T2 hypo spot (mm ²)	4.02 (2.19)	2.39 (1.81)	0.04*
43°C Duration(sec)	165.4 (87.1)	200.2 (76.4)	0.29
50°C Duration(sec)	66.3 (39.6)	63.3 (17.0)	0.82
55°C Duration(sec)	25.7 (14.9)	13.0 (15.1)	0.03*
Maximum Temperature(°C)	57.2 (2.28)	53.7 (2.87)	0.37



Scores

	SDR high n = 21	SDR low n = 10	p 値
CRST_A post/pre	0.61 (0.30)	0.47 (0.25)	0.61
CRST_B post/pre	0.66 (0.30)	0.74 (1.16)	0.78
CRST_C post/pre	0.42 (0.46)	0.20 (0.19)	0.16
QUEST post/pre	0.50 (0.39)	0.38 (0.36)	0.46
CRST_A+B Treated post/pre	0.37 (0.38)	0.48 (0.89)	0.64

希少疾患に対する新しい治療～糖原病に糖尿病治療薬が奏効した症例～ 発達・再生研究部 水本洋 (小児科)

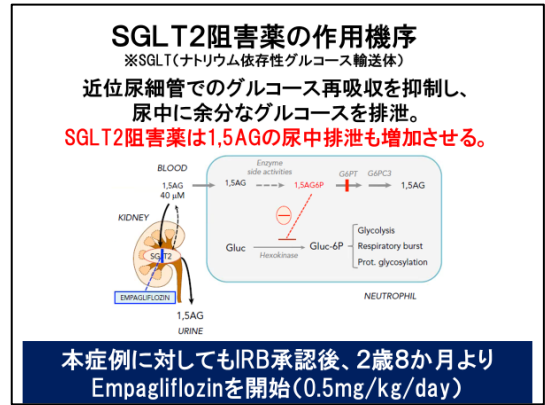
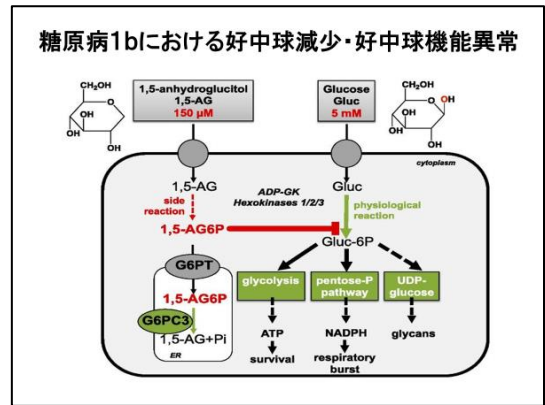
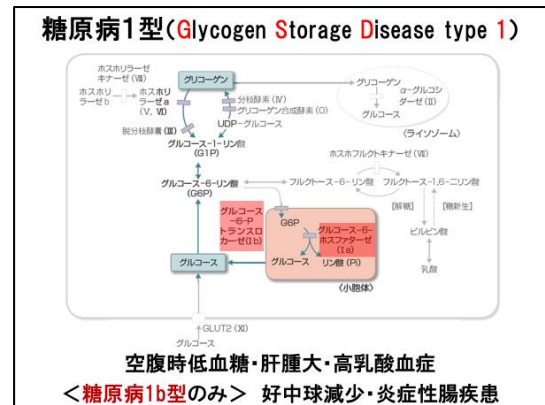
糖原病1型は、グリコーゲン代謝異常により空腹時低血糖、肝腫大、高乳酸血症を呈する。糖原病1b型は、さらに好中球減少や炎症性腸疾患を合併する、出生50万人に1人の難病である。

症例は低血糖のため当院 NICU に入院した正期産女児で、典型的な症状と G6PT1 遺伝子に病的変異を認めたことから糖原病1b型と確定診断した。生後2か月から重症好中球減少 ($0.2\text{-}0.3 \times 10^9/L$) を呈し、胃瘻造設後に敗血症を合併してからは重症細菌感染症や炎症性腸疾患症状を繰り返した。予防的抗生物質やG-CSFにも関わらず、1歳4か月以降のほとんどの期間は入院生活を余儀なくされた。

2020年7月に、糖原病1b型患者4名に対して SGLT2 阻害薬である Empagliflozin を投与し、好中球減少・機能異常と炎症性腸疾患症状が改善したというケースシリーズが報告された (Blood 2020, 136(9); 1033-1043)。倫理委員会承認後、本症例に対しても2歳8か月時より Empagliflozin を開始したところ、2週間後に好中球数は $1.67 \times 10^9/L$ に上昇し、好中球殺菌能は正常化した。炎症性腸疾患症状も劇的に改善し、治療開始後の1年間で入院治療を要したのはわずか2週間であった。

糖原病1b型患者において、1,5-アンヒドログリシトール6リン酸の貯留が好中球寿命短縮・機能不全と関連すると考えられている。Empagliflozin は尿中の1,5-アンヒドログリシトール排泄を促進することによって、低血糖のリスクを増やすことなく好中球減少・機能異常を改善させることができる。

今後は症例の蓄積によって、SGLT2 阻害薬の最も有効かつ安全な投与法の検討が必要である。また先天性好中球減少症の原因の1つである G6PC3 欠損症は、糖原病1b型と同様の病態により好中球減少・機能異常を合併するものであり、SGLT2 阻害薬が有効である可能性がある。



	基準値	Empa前 (G-CSF無し)	Empa前 (G-CSF有り)	Empa後 (G-CSF無し)
白血球	3.3-8.6 x10 ⁹ /L	3.30	4.50	6.00
好中球	1.6-6.7 x10 ⁹ /L	0.32	0.68	1.67
リンパ球	0.9-2.6 x10 ⁹ /L	2.77	3.49	3.78
単球	0.2-0.9 x10 ⁹ /L	0.23	0.37	0.42
ヘモグロビン	11.6-14.8 g/dL	10.5	11.6	12.0
血小板	158-348 x 10 ⁹ /L	366	254	341
GRP	0.0-0.14 mg/dL	0.08	0.11	0.02
尿酸	2.6-5.5 mg/dL	6.3	7.7	3.7
中性脂肪	30-117 mg/dL	289	317	230
好中球殺菌能	> 93%	ND	70	100
HBI※	0-23	ND	3.36	1.23

SGLT2阻害剤はG-CSFよりも
①好中球数増加・機能改善、②IBD症状改善、
③その他代謝異常の改善、において有効

Mikami et al. Pediatrics International 2021

北野カデット

第1期生	最終報告
第2期生・第3期生	中間報告

住友 亮太	(1期生、腫瘍研究部)
井口 公太	(1期生、腫瘍研究部)
稲野 将二郎	(1期生、腫瘍研究部)
三輪 徹	(1期生、神経・感覚運動器研究部)
奥知 慶久	(2期生、腫瘍研究部)
福田 弘毅	(2期生、呼吸・循環研究部)
森田 敏広	(2期生、腫瘍研究部)
山本 健人	(3期生、腫瘍研究部)
渋江 公尊	(3期生、内分泌・代謝・腎臓研究部)

北野カデット 研究終了報告書

提出日 21/9/2022

カデット R1 住友 亮太
メンター 黄 政龍

1. 課題名

非小細胞肺癌における腫瘍関連マクロファージと Wnt に関する臨床的意義の解明と Wnt 抑制癌核酸医療の開発

Study on clinical significance of tumor-associated macrophage and Wnt and development of Wnt-inhibiting cancer gene therapy

2. 研究実績の概要

複数の肺癌セルラインで Wnt 発現を確認すると、Wnt リガンドのうち Wnt2b, Wnt5a の発現が高いことがわかり上記リガンドに焦点を当てて研究をおこなった。非小細胞肺癌において臨床病理学的に解析すると、Wnt2b と Wnt5a の腫瘍細胞および腫瘍浸潤免疫細胞における発現は、M2 tumor-associated macrophage (TAM) と有意に関連しており、また Wnt2b, Wnt5a が高発現の腫瘍は腫瘍増殖能が高く、予後不良であることがわかった。これらの結果から腫瘍細胞および腫瘍浸潤免疫細胞における Wnt2b, Wnt5a が M2 TAM を誘導し腫瘍進展を促進させている可能性があることを示し論文化した。

その他、カデット期間中に、M2 TAM が非小細胞肺癌の腫瘍増殖能および予後に関連していること、M2 TAM が非小細胞癌の腫瘍細胞および腫瘍浸潤免疫細胞の PD-L1 発現および PD-L2 発現に関連していることを臨床病理学的に解析し、計 3 本を論文化することができた。

さらに、非小細胞肺癌に対する抗腫瘍剤の効果予測バイオマーカーに関する研究も並行して行い、2019 年 AACR annual meeting では、局所進行非小細胞肺癌の術後テーラーメイド補助化学療法の有効性に関する前向き臨床試験の結果をまとめ、発表することができた。

上記抗腫瘍剤関連バイオマーカーと M2 TAM に関してさらなる解析をすすめ、現在論文を投稿中である。

また Wnt2b, Wnt5a 抑制治療の抗腫瘍効果を *in vitro*, *in vivo* で評価した (unpublished data)。今後もデータを重ね Wnt 抑制癌核酸医療の開発を継続していきたい。

3.研究発表

【雑誌論文】

1. Sumitomo R, Huang CL, Ando H, Ishida T, Cho H, Date H. Wnt2b and Wnt5a expressions are highly associated with M2 TAMs in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep.* 2022;48:189.
2. Sumitomo R, Huang CL, Fujita M, Cho H, Date H. Differential expression of PD-L1 and PD-L2 is associated with the tumor microenvironment of TILs and M2 TAMs and tumor differentiation in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep.* 2022;47:73.
3. Sumitomo R, Hirai T, Fujita M, Murakami H, Otake Y, Huang CL. M2 tumor-associated macrophages promote tumor progression in non-small-cell lung cancer. *Exp Ther Med.* 2019;18:4490-4498.
4. Sumitomo R, Hirai T, Fujita M, Murakami H, Otake Y, Huang CL. PD-L1 expression on tumor-infiltrating immune cells is highly associated with M2 TAM and aggressive malignant potential in patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;136:136-144.

【学会発表】

1. Sumitomo R, Huang CL, Date H. M2 TAMs induce tumor progression with elevated levels of PD-L1 expression on tumor cells and tumor-infiltrating immune cells in non-small cell lung cancer. International Thoracic Surgical Oncology Summit. September 30, 2022 - October 1, 2022 at the Sheraton New York Times Square, New York, NY
2. Sumitomo R, Hirai T, Huang CL. M2 tumor-associated macrophages induce tumor progression in non-small cell lung cancer. The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 1-3, 2020; Hiroshima, Japan.
3. Sumitomo R, Hirai T, Murakami H, Otake Y, Huang CL. Adjuvant chemotherapy based on the intratumoral expressions of class III β tubulin and thymidylate synthase improved disease-free survival in patients with resected locally advanced non-small cell lung cancer. AACR Annual Meeting 2019; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA, USA.

北野カデット 研究終了報告書

提出日 9/30/2022

カデット R1 井口 公太
 メンター 上田 修吾

1. 課題名

糞便解析と栄養学的指標から検討した膵切除後脂肪肝の治療戦略

(In depth analysis of gut microbiome and energy metabolism in NAFLD patients after pancreatotomy)

2. 研究実績の概要

- ① 当院で膵切除を受ける（た）患者に、以下の二つの臨床試験を立ち上げた。
- I. これから膵切除を受ける患者を 35 名登録した。術前から術後 1 年まで縦断的研究を行った（前向き研究）。2022 年 9 月に観察を終了した。
- II. これまでに膵切除を受けた患者を 47 名登録した。術後任意時点にて横断的研究を行った。（後ろ向き研究）2021 年 3 月にデータ採取を終了した。
- ② 上記臨床試験において、以下のデータを採取した。
- I. 膵切除後の術前から術後 1 年において、血液糖脂質代謝指標、血液栄養指標、Inbody®による体組成変化、術前術後の腸内細菌叢変化、腸内胆汁酸組成の変化を、術式毎に整理した（膵頭十二指腸切除/膵体尾部切除/膵全摘）。本データは現在解析・整理中である。
- II. 過去に膵切除を受けた患者 47 名に対し、9 名の膵切除後脂肪肝（NAFLD）患者に着目した。上記 I 項と同様のデータを採取した。血液検査所見から、NAFLD は低栄養の肝臓での表現型と考えられた。近年腸内細菌叢と胆汁酸のコンポーネントの変化が様々な疾患に関連付けられていることに着目した。胆汁酸自体がエネルギー・糖脂質代謝を制御するシグナル因子としても着目されていることから、本研究で測定する意義はあると考えた。腸内細菌叢解析では、9 名中全員の NAFLD 患者の便中に *Lactobacillus* 属を多く含んでおり、非 NAFLD 患者 38 名と明確に判別されることを発見した。*Lactobacillus* は胆汁酸の脱抱合・脱水酸化を促進するため、便中二次胆汁酸が増加すると考えられる。残念ながら本解析集団における便中胆汁酸は（外来患者に依頼するため、標本の質を確保できず）測定出来なかったが、血中 FGF19 は有意に低下していることを発見、腸管での Farnesoid X 受容体（FXR）活性の低下が起き、脂質吸収の亢進が起きていることが示唆された。本結果は腸内二次胆汁酸が増加していることと一致し、腸内細菌叢と NAFLD の間接的な関連の可能性を明らかとした。一方、血中胆汁酸コンポーネントを液体クロマトグラフィにて測定したところ、デオキシコール酸が NAFLD 群にて有意に増加していることを発見、肝臓での FXR 活性も低下しており、肝臓での中性脂肪 clearance が低下しているため、NAFLD を発症すると考えられた。まとめると、膵切除後脂肪肝の発症は腸内細菌叢の変化と関連しており、腸内あるいは血中にて二次胆汁酸が増加するために、腸管からの脂質吸収亢進、肝臓からの脂質クリアランス低下が起きていると考えられた。即ち、膵切除後脂肪肝発症には二次胆汁酸を減少させる治療戦略が有効である可能性が考えられた。

3. 研究発表

【雑誌論文】

- I. データ解析中
 II. 草稿記載中

【学会発表】

- I.
 - ①膵切除術式から見た術後栄養状態の回復差異についての検討（京面、巽、井口；日本臨床代謝栄養学会 2022）
 - ②膵切除術式から見た栄養摂取と体組成・握力変化に関する検討（巽、京面、井口；日本臨床代謝栄養学会 2022）
 - ③栄養学的指標の経時的推移から見た広範膵切除後 NAFLD 発症メカニズムの検討（井口、巽、京面、河合、奥田、上村、田中、寺嶋；日本消化器外科学会 2022）
- II.
 - ①膵切除後 NAFLD 患者における腸内細菌叢の検討（井口、河合、奥田、上村、寺嶋；日本消化器関連学会週間 2022）

北野カデット 研究終了報告書

提出日 9/30/2022

カデット R1 三輪 徹
メンター 金丸 眞一

1. 課題名

長寿遺伝子 Sirtuins の発現調整による加齢性難聴発症予防の基礎的研究
Prevention Of age-related hearing loss via Sirtuins expression modification

2. 研究実績の概要

初年度に聴覚評価システムの確立を行った。聴性脳幹反応検査、歪成分耳音響放射検査、蝸牛電位測定装置の設置、計測方法が確立された。これを使用し、低脂肪食群と高脂肪食群に MNAM を投与した群の計測を行ったところ、後者の方が有意に聴覚障害を有することがわかった。

両者の群を Sirt1 タンパク発現量、mRNA 発現量を Westernblot、qRTwPCR で計測し、MNAM 投与群では Sirt1 mRNA が減少するのにも関わらず、Sirt1 タンパク発現量は保たれることがわかった。加齢性難聴の発症メカニズムを探るため、FoxO3a の染色を行い、ROS によるラセン靭帯の障害を確認した。

3. 研究発表

【雑誌論文】

Toru Miwa

Protective Effects of NI-Methylnicotinamide Against High-Fat Diet- and Age-Induced Hearing Loss via Moderate Overexpression of Sirtuin 1 Protein. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 15, 102, 2021, doi : 10.3389/fncel.2021.634868

【学会発表】

三輪徹長寿遺伝子 Sirtuins の発現調整による加齢性難聴発症予防の基礎的研究第 31 回日本耳科学会総会・学術講演会 2021 / 10 / 14

北野カデット 2年次研究中間報告書

提出日 2021/06/30

カデット R2 奥知 慶久
メンター 上田 修吾

計画課題名

腫瘍発生の土壌となる遺伝子発現変化を制御することによる新規大腸癌予防薬の開発

Development of a novel colorectal cancer preventive drug by controlling gene expression alterations that are the basement for tumor progression

全体計画

大学院における研究で大腸腫瘍発生の母地を形成する細胞の初期変化を捉え解析することに成功しています。その研究をベースに大腸腫瘍発生の抑制につながる遺伝子を同定し、大腸腫瘍の発生を抑制する薬剤や、大腸癌治療へとつながる治療法および予防法を確立することを目指します。

- [1] ヒト大腸癌の臨床検体を用いた遺伝子発現レベルの検討
- [2] マウス由来の腸管オルガノイドを用いた遺伝子発現レベルの変化との相関を検討
- [3] マウスへの薬剤投与による腫瘍数発生が減少するかの検討

年次計画

- 1年次 10例程度の大腸癌臨床検体を用いて候補遺伝子の発現量を定量する。エピジェネティックな変化をRNA seqにより解析する。
- 2年次 腫瘍モデルマウスを用いて、候補遺伝子の発現変化が表現型に影響を与えるかどうかを検討する。

研究計画の進捗と達成度

ヒト大腸癌の手術検体保存に関してはこの2年の間に結腸34件、直腸2件の検体保存を行ってきました。比較的順調に手術検体の収集保存に関しては進んでいると判断します。

また、京都産業大学と共同研究(倫理委員会許可済み)をする形で全例ではありませんが18件の結腸サンプルを送付し、そこから7症例で大腸癌オルガノイドの樹立に成功しております。一部免疫染色に成功している抗体もありますので、今後さらに免疫染色に関しても拡充していく方針です。当院研究所で保管しているサンプルからのDNA/RNA抽出についても京都産業大学と共同研究する形で行う予定になりました。RNA seqによる解析は京都産業大学に委託する形で行います。

現実的には1年次の出遅れを取り戻すには至っていませんが、ようやく研究体制が整いつつあり、最終的に腫瘍モデルマウスでの実験まで手をつけられるか現時点では未定ですが、RNA seq等の結果に応じて次の実験計画を相談していく予定としております。

決算報告

- 1年次 特になし
- 2年次 オルガノイド培養のための試薬を購入(157,000円程度)

北野カデット 2年次研究中間報告書

提出日 2022/06/30

カデット R2 福田 弘毅
 メンター 猪子 森明

計画課題名

増加する心不全患者の診療を向上させる取り組み

Challenges and solutions in management of heart failure patients

全体計画

心不全患者は高齢化に伴い増加傾向にありβ遮断薬やACE阻害薬による治療は発展しているがその予後は不良である。内服治療以外の予後を改善する取り組みとして心臓リハビリテーションがあげられる。運動療法・患者教育・生活指導の集学的な取り組みによりQOLを維持することが期待される。また新たな治療ターゲットの発見が待たれるが、糖尿病治療薬により心不全の改善が得られるような、併存疾患の治療により心不全の改善をはたせるような発見は意義が大きいと考えられる。

[1] 心臓リハビリテーションによる心不全改善の評価

[2] 心不全の併存疾患をターゲットとした新規治療法の解明

年次計画

1年次 当院での心臓リハビリテーションの現状を後ろ向きに評価する

2年次 心不全患者に併存するCOPDに対し治療介入を行い心不全改善効果を検討する前向き研究を遂行する

3年次 心不全患者に併存するCOPDに対し治療介入を行い心不全改善効果の検討する前向き研究を遂行する。また収縮機能の低下した心不全に有効とされている糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬の心臓拡張機能に及ぼす影響を評価する前向き研究で遂行する。

研究計画の進捗と達成度

当院での慢性心不全患者における心臓リハビリテーションの効果を調査しどのような臨床背景の患者が有効であるか、どのような介入が妥当であったかの後ろ向き研究を実施中である。COPDを有する心不全患者へのLABA/LAMAを投与することで心不全改善効果がみられるかの前向き研究について患者エントリーを行っている。

SGLT2阻害薬の心臓拡張機能に及ぼす影響を評価する前向き研究の実施にむけ試験計画の策定、患者エントリーの準備を進めている。

決算報告

2年次 学会費など

北野カデット 2年次研究中間報告書

提出日 2022/08/02

カデット R2 森田 敏広
 メンター 八隅 秀二郎

計画課題名

「非アルコール性脂肪肝炎(NASH)における免疫細胞・線維芽細胞の役割に関する研究」
 (Research on the role of immune cells and fibroblasts in nonalcoholic steato-hepatitis (NASH))

全体計画

- [1] transgenic mouse を用いた、NASH モデルマウスを作成し、肝組織周囲の fibroblast や immune cell の遺伝子発現について解析を行い、NASH の発生原因や線維化のプロセスについて原因究明を行う。
- [2] NASH 患者、肝硬変患者の生検組織から fibroblast を抽出し、遺伝子発現についての解析を行い NASH から肝硬変進展への原因究明を行う。
- [3] *Cxcr4* KO マウスを用いて NASH モデルマウスを作成し、NASH の線維化における *Cxcr4* の役割について解析を行う。

研究計画の進歩と達成度

1年次 : CXCR4 flox マウスの作製・搬入および genotyping による Homo flox マウスの作製を行った。また、京都大学医学部附属病院で transgenic mouse である A/b-cre マウスの搬入・繁殖を行った。

2年次 : CXCR4 flox マウスと Alb-cre マウスの掛け合わせを行い、Alb-cre CXCR4 flox マウスを作成中である。また、NASH のモデルマウス作成目的にワイルドタイプマウスへのコリン欠乏食の投与実験を行いマウスの脂肪肝および線維化を確認した。今後 Alb-cre CXCR4 flox マウスに脂肪食の投与実験を行う予定である。

決算報告書 :

PCR 実験器具	50,000 円
マウス実験器具	50,000 円
免疫染色実験器具	100,000 円
genotyping 用 primer など	10,000 円
雑費 (実験ノート、ペン、PC 用品 等)	50,000 円

北野カデット 1年次研究中間報告書

提出日 2022/06/30

カデット R3 山本 健人
 メンター 武藤 誠

計画課題名

大腸癌に対する線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)阻害薬の有効性を予測するバイオマーカーの探索
 (Search for biomarkers that predict the efficacy of FGFR inhibitors in colorectal cancer)

全体計画

近年、一部の固形癌に対して線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬(FGFRi)の有効性が報告されている。現時点では大腸癌に関する報告は極めて少ないが、研究者(山本)は幹細胞スフェロイドを用いた先行研究で、大腸癌患者の約3割がFGFRiに高い感受性を持つことを示した(Yamamoto T, et al. *Cancers* 2020)。今後この研究を進展させ、FGFRiの感受性マーカー探索や予後予測マーカーの探索を行う。

- [1] 大腸癌においてFGFR阻害薬に対する感受性を予測できるバイオマーカーを探索する
- [2] 大腸癌におけるFGFR遺伝子のamplificationやoverexpressionと予後との関連性を明らかにする
- [3] 以上の結果を踏まえ、FGFR阻害薬を用いた臨床試験を行う

年次計画

- 1年次 北野病院消化器外科および京都大学消化管外科で切除した大腸癌標本を用いてRNA-seqによる発現解析を行い、症例を集積する。

研究計画の進捗と達成度

大腸癌症例22例についてRNA-seq解析を行い、FGFR、EGFRの発現レベルを調べるとともに、ルシフェアッセイを用いたin vitroでの感受性試験によってそれぞれのFGFR阻害薬に対する感受性を検索した。既存の25例のデータと合わせ、47例に関して感受性を予測するバイオマーカーを探索したところ、FGFRとEGFRの発現量の比「F/E」が感受性予測に有用である可能性が示唆された。同時に、F/Eは予後予測にも有用であることが判明し、全体計画のうち[1][2]に関しては概ね達成できたものとする。今後、更なる解析により、確たるエビデンスの確立に努める。

決算報告

- 1年次
 ソフトウェア費 11,320 円、学会参加費・旅費 21,140 円、遺伝子解析外注費 85,8000 円、
 英文構成費 5,610 円、消耗品費 14,480 円、図書費 10,971 円

北野カデット 1年次研究中間報告書

提出日 2022/07/16

カデット R3 渋江 公尊
 メンター 濱崎 暁洋

計画課題名

- A. 「膵 a 細胞における細胞生存因子の探索」
 (Deciphering the stress-resistant mechanism in pancreatic alpha cell)
 B. 「プロラクチン産生腫瘍患者血清のメタボローム解析による心機能調節因子の探索」
 (Investigation of the regulatory factor of cardiac function in macroprolactinoma)

全体計画

- A. CRISPR 搭載レンチウイルスベクターを用いた、ER ストレス誘導下膵 a 細胞の網羅的遺伝子スクリーニングにより糖尿病における膵細胞の細胞生存メカニズムを明らかにする。
 B. ヒト血清のメタボローム解析により、プロラクチン産生腫瘍における新規心機能調節因子を明らかにする。

Specific Aims

- A. ヒト膵島由来 a 細胞の遺伝子解析により見出された遺伝子の動態をストレス誘導下細胞株にて探索し細胞生存機構への寄与を評価する。
 B. メタボローム解析(終了)にて見出された代謝物の生理的機能を探索する。

年次計画

- 1年次 A. 遺伝子解析データの再解析と候補遺伝子/経路の絞り込み. B. メタボローム解析と解析結果の分析.
 2年次: A. 細胞株を用いた候補遺伝子の機能解析実験. B. メタボローム解析より得られた候補代謝物の心機能に対する生理的作用の検討

研究計画の進捗と達成度

A. 2021 年までに共同研究先である Joslin Diabetes center で筆者が行った、CRISPR screen を用いて見出した新規候補分子のヒト膵島における役割をヒト単離膵島由来 a 細胞の RNA-seq データ(筆者が樹立、解析。解析は当研究所にて実施)の解析により検討している。今後細胞株を用いた in vitro での実験のため、Joslin Diabetes Center より複数の候補遺伝子をノックダウンしたマウス a 細胞株(筆者が樹立、責任者より当研究所での使用許可を得ている)の分与を受け、当院での準備を進めている。B. 筆者は当院において基礎疾患を持たない若年患者がプロラクチノーマに併存した心不全を発症した症例を担当した。プロラクチン産生腫瘍における心機能調節因子を探索するため、患者に同意を取得し治療開始前～ドバミンアゴニスト投与後の時系列で複数の血清を採取し、京都大学医学研究支援センター質量分析室にメタボローム解析を依頼した。解析は終了し、候補となりうる複数の代謝物をピックアップした。現在細胞株を用いた in vitro での実験の準備を進めている。

決算報告

- A. 細胞培養に必要な液体培地、細胞培養皿、ウェスタンブロットに必要な電気泳動タンク、泳動ゲル作成のための試薬、転写装置、抗体、洗浄用パフアー。
 総額 2021 年度: 244,580 円、2022 年度: 164,310 円
 B. 京都大学医学研究支援センター質量分析室にて施行された untargeted metabolomics の費用(請求書未着: 6 検体で総額 250,000 円以内の見通し)

京都大学大学院

医学研究科連携大学院

連携大学院講座 客員教授 武藤 誠 (研究所長)
先端・国際医学講座 客員准教授 寺嶋 宏明 (腫瘍研究部)
連携大学院講座 客員准教授 金丸 眞一 (神経・感覚運動器研究部)

客員研究員 (医学研究科 肝胆膵・移植外科学講座 講師)
北野カデットメンター 内田 洋一郎 (腫瘍研究部)

大学院生

宮内 智之 (2019年3月博士課程修了: 客員研究員)

川添 准矢 (2021年3月博士課程修了: 客員研究員)

嵯峨 謙一 (博士課程4年生)

田中 康介 (博士課程2年生)

研究生

川本 浩史 (客員研究員)

2021年度論文

Kawasoe J, Uchida Y, Kawamoto H, Miyauchi T, Watanabe T, Saga K, Tanaka K, Ueda S, Terajima H, Taura K, Hatano E.

Propionic acid, induced in gut by an inulin diet, suppresses inflammation and ameliorates liver ischemia and reperfusion injury in mice

Front Immunol. 13:862503(1-12), 2022 DOI: 10.3389/fimmu.2022.862503

主たる医学研究

2021年4月1日～2022年3月31日 研究課題

- 2021年度 文部科学省・日本学術振興会 科学研究費補助事業採択テーマ (8件)
 △2021年度 文部科学省・日本学術振興会 科学研究費補助事業継続テーマ (18件)
 ※2021年度 国立研究開発法人医療研究開発機構 (AMED) 参画テーマ (4件)

腫瘍 研究部門

部長	黄 政龍	(呼吸器 C 呼吸器外科)
研究主幹	岡田 卓也	(泌尿器科)
	宗田 武	(泌尿器科)
	樋口 壽宏	(産婦人科)
	八隅 秀二郎	(消化器 C 消化器内科)
	杉之下与志樹	(消化器 C 消化器内科)
	寺嶋 宏明	(消化器 C 消化器外科)
	西村 貴文	(腫瘍内科)
	高原 祥子	(乳腺外科)
	北野 俊行	(血液内科)
	弓場 吉哲	(病理診断科)
	本庄 原	(病理診断科)
	梶山 徹	(緩和ケア科)

呼吸器センター 呼吸器外科系

- 1 肺癌における抗腫瘍剤関連バイオマーカーに基づく個別化治療 (黄 政龍、長 博之、住友亮太、小林 萌)
- 2 悪性縦隔腫瘍におけるバイオマーカーに基づく個別化治療 (黄 政龍、長 博之、住友亮太、小林 萌)
- 3 Wnt 抑制ベクターによる癌核酸医療の開発 (黄 政龍、住友亮太)
- 4 肺癌における新規バイオマーカーの探索 (黄 政龍、長 博之、住友亮太、小林 萌)
- 5 悪性縦隔腫瘍における新規バイオマーカーの探索 (黄 政龍、長 博之、住友亮太、小林 萌)
- 6 肺癌切除例に対する術後補助化学療法を検討 (黄 政龍、長 博之、住友亮太、小林 萌)
- 7 肺葉切除における肺動静脈処理の順序と肺うっ血に関する研究 (住友亮太、黄 政龍、長 博之、小林 萌)
- 8 胸部手術術後疼痛に関する研究 (小林 萌、黄 政龍、長 博之、住友亮太)
- 9 バーチャル気管支鏡ナビゲーションを利用した術前気管支鏡下マーキング (小林 萌、黄 政龍、長 博之、住友亮太)

泌尿器科系

- 1 尿路上皮癌に対する免疫チェックポイント阻害薬治療の多施設共同観察研究 (小池修平、岡田卓也、池内亮介、宗田 武)
- 2 ホルモン感受性転移性前立腺癌の治療実態に関する前向き研究 (池内亮介、小池修平、宗田 武、岡田卓也)
- 3 前立腺肥大症に対する経尿道的レーザー蒸散術 (PVP) の有用性に関する検討 (小池修平、池内亮介、宗田 武、岡田卓也)

- 4 難治性過活動膀胱に対するボツリヌス毒素膀胱内注入療法の有用性の検討 (宗田 武、小池修平、池内亮介、岡田卓也)
- 5 小径腎癌に対するロボット支援腎部分切除術の安全性の検討 (岡田卓也、小池修平、池内亮介、宗田 武)
- 6 前立腺癌に対するロボット支援前立腺全摘術の臨床的有用性の検討 (宗田 武、小池修平、池内亮介、岡田卓也)
- 7 前立腺癌に対する Ra223 製剤の有用性に関する検討 (池内亮介、小池修平、宗田 武、岡田卓也)
- 8 過活動膀胱に対する投薬状況の検討 (宗田 武、小池修平、池内亮介、岡田卓也)

産婦人科系

- 1 ロボット支援下の低侵襲広汎子宮全摘術の腫瘍学的予後の検討 (樋口壽宏、秦さおり、多賀敦子、山本 彩、河合恵理)
- 2 腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清術の手術手技に関する検討 (山本 彩、吉岡弓子、奥田亜紀子、多賀敦子、久保のぞみ)
- 3 広汎性子宮頸部摘出術の腔式手術への発展 (吉岡弓子、小菌祐喜、多賀敦子、河合恵理、山本 彩、三枝 遥)
- 4 ロボット支援下の子宮体癌手術におけるセンチネルリンパ節検索の有用性の検討 (吉岡弓子、小菌祐喜、多賀敦子、山本 彩、久保のぞみ)
- 5 腹腔鏡下子宮全摘術における尿管損傷回避のための術式検討 (多賀敦子、樋口壽宏、秦さおり、河合恵理、福井希実)
- 6 腹腔鏡下子宮筋腫核出時の筋腫細切術の工夫 (秦さおり、樋口壽宏、小菌祐喜、山本 彩、福井希実)
- 7 婦人科癌手術における深部静脈血栓症の発生についての検討 (小菌祐喜、吉岡弓子、奥田亜紀子、河合恵理、竹内祐美子)
- 8 歳超高年初産婦の周産期予後に関する検討 (奥田亜紀子、多賀敦子、秦さおり、三枝遥)
- 9 切迫早産管理時の Short term tocolysis の有用性に関する検討 (奥田亜紀子、多賀敦子、河合恵理、竹内祐美子)

消化器センター 消化器内科系

- 1 2 型糖尿病患者に対する膵癌発生についての前向き経過観察研究 (栗田 亮、八隅秀二郎、栗山 勝利)
- 2 ERCP 関連偶発症に関する多施設共同前向き観察研究 (栗山 勝利、八隅秀二郎)
- 3 家族性地中海熱遺伝子関連腸炎の診断法確立 (山内淳嗣、八隅秀二郎)
- 4 RAS 遺伝子 (KRAS/NRAS 遺伝子) 野生型で化学療法未治療の切除不能進行再発大腸癌患者に対する mFOLFOX6+ベバシズマブ併用療法と mFOLFOX6+パニツムマブ 併用療法の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相無作為化比較試験 (高 忠之、八隅秀二郎)
- 5 切除不能・再発膵がんを対象とした相同組み換え修復関連遺伝子変異を含む遺伝子検査を用いた前向きコホート研究 (高 忠之、栗田 亮、八隅秀二郎)
- 6 血液透析中の消化器癌患者に対する FOLFOX 療法の安全性と有効性に関する多施設 共同臨床試験 (高 忠之、八隅秀二郎)
- 7 大規模データベース構築から明らかにする急性下部消化管出血患者のクリニカルアウトカムの実態とその関連因子の解明：多施設共同後ろ向き研究 (山内淳嗣、八隅秀二郎)
- 8 自己免疫疾患における抗原の同定 (森田敏広、栗山 勝利、東 俊二郎、八隅秀二郎)
- 9 プロトンポンプ阻害薬中止による胃過形成性ポリープ縮小効果に関する多機関共同前 向き観察研究 (吉川貴章、八隅秀二郎)
- 10 切除不能膵頭部癌に伴う遠位胆管狭窄による閉塞性黄疸に対する大口径低 axial force 胆管金属ステント留置の有用性と安全性を検討する二施設前向き試験 (栗田 亮、東俊二郎、森田敏広、栗山勝利、八隅秀二郎)

- 1 1 家族性膵癌家系または遺伝性腫瘍症候群に対する早期膵癌発見を目指したサーベイランス方法の確立に関する試験 (栗田 亮、森田敏広、東俊二郎、八隅秀二郎)
- 1 2 血液中 miRNA 測定による消化器癌の診断法確立に向けた研究 (森田敏広、八隅秀二郎)
- 1 3 膵癌に対する GEM+nabPTX 術前化学療法 (森田敏広、栗田亮、寺嶋宏明、高 忠之、八隅秀二郎)
- 1 4 Niti-s 大腸用ステントMDタイプ多施設共同前向き安全性観察研究 (川井祐弥、山内淳嗣、八隅秀二郎)
- 1 5 氷水を用いた十二指腸乳頭冷却による ERCP 後膵炎予防効果の検討 (栗田 亮、森田敏広、東俊二郎、栗山勝利、八隅秀二郎)
- 1 6 悪性遠位部胆管狭窄に対する metal stent 留置に伴う合併症に関する多施設共同後ろ向き観察研究 (栗山勝利、東俊二郎、森田敏広、八隅秀二郎)

消化器センター 消化器外科系

【食道】

- 1 食道癌術前化学療法無効症例を同定するための血清バイオマーカー探索 (上田修吾)
- 2 下部食道がん 接合部がんに対する腹臥位胸腔鏡下食道胃管吻合法における手技の工夫と治療成績に関する研究 (田中英治)
- 3 腹臥位胸腔鏡下食道切除における左反回神経周囲リンパ節郭清の合理的な手技の考案と 短期成績に関する研究 (田中英治)
- 4 下部食道がん・接合部がんに対する腹腔鏡下経裂孔的下縦隔郭清における解剖学的特性に基づいた手技の定型化と有用性に関する研究 (田中英治)
- 5 手術支援ロボット (da Vinci surgical system) を用いた食道手術における安全性、有用性に関する研究 (田中英治)

【胃・十二指腸・小腸】

- 6 StageⅢの治癒切除胃癌に対する術後補助化学療法としての TS-1+Docetaxel 併用療法と TS-1 単独療法のランダム化比較第Ⅲ相試験 (JACCRO GC-07 (START-2)) におけるバイオマーカー研究 JACCRO GC-07AR2 (上田修吾)
- 7 StageⅢの治癒切除胃癌症例における TS-1 術後補助化学療法の予後予測因子および 副作用発現の危険因子についての探索的研究 (JACCRO GC-07 AR) (上田修吾)
- 8 大型 3 型/4 型胃癌に対する術前 TS-1+CDDP+DTX 併用療法による第Ⅱ相臨床試験 (OGSG1402) (上田修吾)
- 9 Ramucirumab 抵抗性進行胃癌に対する ramucirumab+Irinotecan 併用療法のイン ターグループランダム化第Ⅲ 相試験 (RINDBeRG 試験) (上田修吾)
- 10 進行度(病理分類)Ⅰ、Ⅱ期胃癌患者の胃切除後の骨密度に関する前向きコホート研究 (LOHAS study) (上田修吾)
- 11 腹膜播種を伴う胃癌に対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法の第Ⅱ相臨床試験 (先進医療) (上田修吾)
- 12 経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例に対する mFOLFOX6+パクリタキセル腹腔内 投与併用療法の探索的臨床試験 (上田修吾)
- 13 胃上部癌、食道胃接合部癌に対する術後 QOL 向上に寄与する胃切除術式、再建法に関する研究 (上田修吾)
- 14 京都大学外科関連多施設における胃癌手術レジストリ (上田修吾、田中英治)
- 15 4 型進行胃癌に対する術後または周術期補助化学療法としての全身・腹腔内併用化学療法と全身化学療法の無作為化比較第Ⅲ相試験 (先進医療) (上田修吾)
- 16 切除不能進行性胃癌症例におけるニボルマブのバイオマーカー探索を含めた観察研究 (DELIVER 試験) (JACCRO GC-08) (上田修吾)
- 17 胃癌 StageⅢ の術後 Docetaxel+S1 (DS) 療法後早期再発症例に対す Ramucirumab+Irinotecan 併用療法第Ⅱ 相多施設共同臨床試験 (OGSG1901) (上田修吾)

- 18 胃癌手術症例のバイオバンク構築 (上田修吾、田中英治)
- 19 完全腹腔鏡下胃全摘術におけるリニアステープラーを用いた吻合法の有用性と安全性に関する研究 (田中英治)
- 20 手術支援ロボット (da Vinci surgical system) を用いた胃がん手術における安全性有用性に関する研究 (田中英治)
- 21 切除可能胃癌に対する da Vinci surgical system (DVSS) によるロボット支援胃切除術の安全性、有効性、経済性に関する多施設共同臨床試験 (田中英治)
- 22 腹腔鏡下胃全摘術における食道空腸吻合法に関する多施設共同後ろ向き観察研究 (田中英治)
- 23 2型糖尿病を有する胃癌患者に対する幽門側胃切除術後の消化管再建法の糖尿病経過への影響に関する多施設共同後ろ向き観察研究 (田中英治)

【大腸】

- 24 直腸癌手術後における生活の質の調査 (直腸術後 QOL study) (福田明輝)
- 25 RAS 遺伝子 (KRAS/NRAS 遺伝子) 野生型で化学療法未治療の切除不能進行再発大腸癌患者に対する mFOLFOX6+ベバシズマブ併用療法と mFOLFOX6+パニツムマブ併用療法の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相無作為化比較試験 (PARADIGM 試験) (福田明輝)
- 26 大腸癌肝転移治癒切除後の患者に対する術後補助化学療法として、L-OHP ベース化学療法に FT/LV 療法の逐次療法を行うことの安全性と有用性の検討 (福田明輝)
- 27 局所進行下部直腸癌に対する術前補助化学療法の有効性と忍容性の研究 (Estneo 研究) の長期予後調査研究 (福田明輝)
- 28 腫瘍発生の土壌となる遺伝子発現変化を制御することによる新規大腸癌予防薬の開発 (学術研究助成基金助成金 2021 年度 若手研究) (奥知慶久)
- △29 マウスモデルと臨床材料を用いた大腸がん幹細胞の転移機構の解析 (学術研究助成金 基盤研究 C 研究分担者) (武藤誠)
- 30 大腸癌幹細胞を用いた繊維芽細胞増殖因子受容体阻害薬の感受性予測マーカーの開発 (学術研究助成金 研究活動スタート支援 2021 年度) (山本健人)

【肝臓、肝切除、基礎研究】

- 31 食事制限による肝虚血再還流障害の制御機構の解明 (学術研究助成基金助成金 H30-R2 年度 基盤研究 C) (寺嶋宏明、内田洋一朗、川添准矢)
- △32 NASH 肝癌発生過程を血液と肝臓プロテオームから解き明かす～ブタからヒトへ～ (学術研究助成基金助成金 2019-2021 年度 基盤研究 C) (井口公太)
- 33 癌幹細胞の観点から見た肝癌におけるゲノム不均一性の解明 (学術研究助成基金助成金 2019-2021 年度 基盤研究 C 分担研究者) (河合隆之)
- 34 生体由来 3 次元スキャフォールドを用いた再生肝臓による生存率改善と ECM 解析 (学術研究助成基金助成金 2019-2021 年度 基盤研究 C 分担研究者) (河合隆之)
- 35 肝虚血再灌流障害におけるリコモジュリン分画製剤の抗炎症作用の機序解明 (旭化成 ファーマ共同研究助成費) (寺嶋宏明、川添准矢)
- 36 大建中湯における肝虚血再灌流障害に対する保護効果に関する基礎研究 (ツムラ受託 研究助成費) (寺嶋宏明)
- 37 同時性切除不能大腸癌肝転移に対する肝先行切除または原発先行切除の有用性及び安全性の検討 (寺嶋宏明)
- 38 肝切除後肝再生・肝不全における脂質代謝ネットワークを探る (井口公太)
- 39 肝切除後の予想残肝容量を増大させ、術後肝不全のリスクを回避する新しい肝切除術式 (ALPPS 手術) 導入 (河合隆之)
- 40 大腸癌肝転移治癒切除後の患者に対する術後補助化学療法として、L-OHP ベース化学療法に FT/LV 療法の逐次療法を行うことの安全性と有用性の検討 (寺嶋宏明)
- 41 肝虚血再灌流障害とその制御における概日リズムの関与 (学術研究助成基金助成金 2021 年度 基盤研究 C) (寺嶋宏明)

- 4 2 肝細胞癌における癌幹細胞を標的とした新規治療戦略構築に関する研究（学術研究助成基金助成金 2021 年度 若手研究）（河合隆之）
- 4 3 BRAF V600E 変異陽性切除不能大腸癌肝転移に対する conversion 療法に関する多施設共同前向き観察研究（奥田雄紀浩）
- 4 4 大腸癌肝転移に対する肝切除法と予後に関する多機関共同前向き観察研究（河合隆之）
- △4 5 肝臓外科領域における食事療法の有効性および腸内環境の変動解析（科学研究費補助金 基盤研究 B 研究分担者）（宮内智之）
- 4 6 プロピオン酸による肝虚血再灌流障害抑制メカニズムの解明（学術研究助成金 研究活動スタート支援 2021 年度）（川添 准矢）

【胆道】

- 4 7 FDG-PET 陽性リンパ節転移を伴う切除可能胆道癌に対する術前ゲムシタビン/シス プラチン/S-1 併用術前化学療法（GCS 療法）の有効性・安全性試験（KHBO1201）（寺嶋宏明）
- 4 8 肝葉切除を伴わない胆道癌切除例を対象としたゲムシタビン/シスプラチン（GC）併用療法とゲムシタビン/S-1（GS）併用療法の術後補助化学療法のランダム化第Ⅱ相試験（KHBO1901）（上村 良）
- 4 9 全国胆道癌の後方視的観察研究（寺嶋宏明）
- 5 0 切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者における FGFR2 遺伝子融合の頻度を調査する観察研究（河合隆之）

【膵臓、膵切除】

- 5 1 膵・消化管および肺・気管支・胸腺神経内分泌腫瘍の患者悉皆登録研究（上村 良）
- 5 2 膵頭十二指腸切除術後残膵膵管拡張の臨床的意義とそのリスクファクターの同定：多施設共同前方視的コホート研究（DAIMONJI-Study）（上村 良）
- 5 3 膵癌に対する GEM+ nabPTX 術前化学療法（寺嶋宏明、奥田雄紀浩）
- 5 4 糞便解析と栄養学的指標から検討した膵切除後脂肪肝の治療戦略（井口公太）

【その他】

- 5 5 Multi-gene Panel を用いた遺伝学的検査の遺伝カウンセリングモデルに関する研究（寺嶋宏明）
- 5 6 抗血栓薬（抗血小板薬・抗凝固薬）服用患者における消化器外科手術の安全性の検証（河合隆之、久野晃路）
- 5 7 十二指腸乳頭部癌術後無再発生存期間を短縮させる臨床病理学的因子の解析：多機関 共同後方視的コホート研究（上村 良）

乳腺外科系

【遺伝医学】

- 1 Multi-gene panel を用いた遺伝学的検査の遺伝カウンセリングモデルに関する研究 Ver.1（高原祥子、小松茅乃、吉本有希子）
- 2 乳癌患者に対する、研究にて判明した遺伝子変異の結果開示における遺伝カウンセリングのニーズ及び効果に関する調査（高原祥子、小松茅乃、吉本有希子）
- 3 BRCA 遺伝学的検査に関するデータベースの作成（高原祥子、小松茅乃、吉本有希子）
- 4 遺伝性乳癌卵巣癌症候群疑い患者に対する BRCA1/2 遺伝子検査関連情報提示後の行動様式とその動機の研究（高原祥子、小松茅乃、吉本有希子）
- 5 遺伝性腫瘍における医療格差の打開に必要なツールの検討 Ver.1（高原祥子、小松茅乃、吉本有希子）
- 6 HBOC 患者に対するリスク低減手術がもたらす心理・身体・社会的変化についての調査（高原祥子、小松茅乃、藤本優里、吉本有希子）
- 7 家族性乳がん・膵がん患者の膵がん早期発見パイロットプロジェクト（吉本有希子、小松茅乃、高原祥子、八隅秀二郎）

- 8 遺伝性乳癌卵巣癌におけるリスク低減手術の適応と効果解析 (藤本優里、小松茅乃、吉本有希子、高原祥子)
- 9 乳癌術前の BRCA1/2 遺伝学的検査による術式選択への影響についての検討 (藤本優里、小松茅乃、吉本有希子、高原祥子)
- 10 遺伝性乳癌高リスク患者に適した遺伝子パネル検査の探索 (小松茅乃、吉本有希子、藤本優里、高原祥子)
- 11 ゲノム医療にむけた院内体制づくりに関する研究 (小松茅乃、吉本有希子、藤本優里、高原祥子)

【化学療法】

- 12 多施設共同研究臨床試験：【KBCRN-B-003】手術可能なホルモン感受性 HER2 陰性原発性乳癌の術前療法として、ホルモン療法+パルボシクリブとホルモン療法+プラセボを比較する第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験 (高原祥子、藤本優里、吉本有希子)
- 13 Oncotype DX 検査の術補助療法決定への影響およびその予後についての検討 (高原祥子、藤本優里、吉本有希子)
- 14 乳癌術前化学療法の効果および長期成績からみた臨床的効果予測因子の研究 (高原祥子、藤本優里、吉本有希子)
- 15 トリプルネガティブ乳がんに対するプラチナ製剤の抗腫瘍免疫増強作用に関する観察研究 (高原祥子、藤本優里、吉本有希子)
- 16 若年乳癌に対する妊孕性温存と治療方針についての意識調査 (藤本優里、吉本有希子、小松茅乃、高原祥子)
- 17 HER2 陽性進行再発乳癌に対する T-DXd の治療効果についての検討 (高原祥子、藤本優里、吉本有希子)
- 18 脳転移を有する HER2 陽性乳がんに対するトラスツズマブ デルクステカン治療のレトロスペクティブチャートレビュー研究 (高原祥子、藤本優里、吉本有希子)

【内分泌療法】

- 19 ER 陽性転移乳癌におけるアバマシクリブの効果予測並びに腸管毒性予測因子を探索する臨床研究 (藤本優里、吉本有希子、高原祥子)
- 20 転移再発乳癌に対する CDK4/6 阻害薬治療の効果と臨床的効果因子の研究 (藤本優里、吉本有希子、高原祥子)
- 21 アロマターゼ阻害薬 (AI) 内服中のホルモン陽性閉経後乳癌患者における骨代謝関連因子とビスホスホネート製剤に対する治療反応性に関する探索研究 (藤本優里、吉本有希子、高原祥子)

【その他】

- 22 乳がん微小環境形成に関わる分子生物学的機序の生体試料を用いた探索研究 (高原祥子、藤本優里、吉本有希子)
- 23 葉状腫瘍の至適診断・治療についての検討 (吉本有希子、藤本優里、高原祥子)
- 24 cStageI 乳癌におけるセンチネルリンパ節生検の必要性の検討 (藤本優里、吉本有希子、高原祥子)
- 25 乳癌におけるセンチネルリンパ節生検の有用性とその予後因子の検討 (藤本優里、吉本有希子、高原祥子)

腫瘍内科系

- 1 がん化学療法における有害事象に関する臓器横断的研究 (西村貴文)

緩和ケア科

- 1 ヒドロモルフォン持続皮下投与タイトレーション・後方視的研究 (梶山 徹)
- 2 フェンタニル持続皮下投与タイトレーション・後方視的研究 (梶山 徹)
- 3 がん疼痛に対するトラマドール塩酸塩徐放錠・後方視的研究 (梶山 徹)

血液内科系

- 1 慢性活動性 EB ウイルス感染症に対する同種移植の有効性の検討 (瀧内曜子)
- 2 SBDS 蛋白の機能解析とその異常の Shwachman-Diamond 症候群の病型への影響 (柴田 翔、稲野将二郎)
- 3 ナノポアシーケンサーを用いた急性骨髄性白血病の MRD 追跡 (柴田 翔、稲野将二郎)
- 4 多発性骨髄腫の治癒を妨げる細胞分画の同定 (稲野将二郎)
- 5 骨髄異形成症候群の進展における miRNA の関与 (稲野将二郎)
- 6 細胞内蛋白を標的とした分子標的治療の構築 (稲野将二郎)
- 7 糖尿病患者における血液疾患化学療法の実施に関する研究 (田端淑恵)
- 8 多発性骨髄腫に対する新規薬剤の臨床研究 (田端淑恵、饗庭明子、瀧内曜子、稲野将二郎、岡本吉央、河崎直人、北野俊行)
- 9 骨髄増殖性疾患に対する新規薬剤の臨床研究 (田端淑恵、饗庭明子、瀧内曜子、稲野将二郎、岡本吉央、河崎直人、北野俊行)
- 10 再発難治低悪性度リンパ腫での、ベンダムスチン・リツキシマブ併用療法の予後因子 の探索 (北野俊行)
- 11 HLA1 座不適合非血縁者間骨髄移植における従来型 GVHD 予防法と抗ヒト胸腺細胞 免疫グロブリン併用 GVHD 予防法の比較研究 (北野俊行、河崎直人、岡本吉央、稲野将二郎、瀧内曜子、田端淑恵、饗庭明子)
- 12 網羅的遺伝子検査を血液腫瘍の診療に役立てるための臨床研究 (岡本吉央、河崎直人、稲野将二郎、瀧内曜子、田端淑恵、饗庭明子、北野俊行)
- 13 中枢神経原発悪性リンパ腫における新規バイオマーカーの同定 (岸本 渉、河崎直人、岡本吉央、稲野将二郎、瀧内曜子、田端淑恵、饗庭明子、北野俊行)
- 14 ランゲルハンス組織球症の臨床研究 (田端淑恵、岡本吉央)
- 15 FL に対するガザイバの臨床研究 (田端淑恵、河崎直人)
- 16 HLA 半合致移植の臨床応用 (河崎直人、岡本吉央、稲野将二郎、瀧内曜子、田端淑恵、饗庭明子、北野俊行)
- 17 POEMS 症候群の自家移植とその後の経過 (田端淑恵、饗庭明子、瀧内曜子、稲野将二郎、岡本吉央、河崎直人、北野俊行)
- 18 FLT3 阻害薬の臨床研究 (田端淑恵、饗庭明子、瀧内曜子、稲野将二郎、岡本吉央、河崎直人、北野俊行)
- 19 HLA 適合または 1-2 allele 不適合ドナーからの同種末梢血幹細胞移植における移植後 シクロホスファミドを用いた GVHD 予防法の有効性と安全性の研究 (北野俊行、田端淑恵、饗庭明子、瀧内曜子、稲野将二郎、岡本吉央、河崎直人)

病理診断科系

- 1 膀胱細胞診の精度向上のための検討 (仲村佳世子、萩原葉子、弓場吉哲)
- 2 悪性中皮腫診断のための酵素抗体法パネルの検討 (弓場吉哲)
- 3 EUS-FNA における細胞診と組織診との整合性について (弓場吉哲)
- 4 婦人科細胞診における LBC と従来法の比較検討 (西岡千恵子、仲村佳世子、弓場吉哲)

呼吸・循環 研究部門

部長	猪子 森明	(心臓 C 循環器内科)
研究主幹	春名 徹也	(心臓 C 不整脈科)
	羽生 道弥	(心臓 C 心臓血管外科)
	福井 基成	(呼吸器 C 呼吸器内科)
	丸毛 聡	(呼吸器 C 呼吸器内科)

心臓センター 循環器内科、不整脈科系

- 1 心臓除細動器植え込み症例における遠隔モニタリングシステムの運用の意義 (春名徹也、張田健志、臨床工学部)
- 2 心臓同期療法治療選択における擬似両室ペーシングと即時左室内圧測定の有用性 (春名徹也、張田健志、臨床工学部)
- 3 難治性心房頻拍及び心房細動を対象としたマーシャル静脈に対するケミカルアブレーションを用いた探索的介入研究 (春名徹也、張田健志)
- 4 心臓 MRI による co-existing AF and heart failure の病態評価と積極的洞調律化の妥当性の判定 (春名徹也、張田健志)
- 5 持続性心房細動例における積極的洞調律化の妥当性を心房細動適応現象から判定する。(春名徹也、張田健志)
- 6 高齢者頻脈徐脈症候群における比較的高位心房中隔ペーシングによる心房細動抑制効果 (春名徹也、張田健志)
- 7 心不全患者の運動療法における予後調査 (中根英策、福田弘毅、猪子森明)
- 8 血中・心嚢液中マイクロ RNA の生理学的意義の検討 (宮本昌一、猪子森明)
- 9 大動脈弁狭窄症患者に対する治療法選択とその予後を検討する多施設前向きコホート 研究 (CURRENT-AS Study-2) (猪子森明、加藤貴雄、春名徹也、春名克純、山地雄平、中根英策、福田弘毅、矢野真理子、伊藤慎八、張田健志、濱口桃香、平間大介、白神 拓、羽生道弥)
- 10 慢性冠動脈疾患患者におけるイコサペント酸エチルの二次予防効果の検討 (RESPECT-EPA) (宮本昌一、猪子森明)
- 11 心電図異常の臨床的意義について～心エコー所見との比較～ (加藤貴雄、猪子森明)
- 12 急性大動脈解離や胸部大動脈瘤破裂および未破裂胸部大動脈瘤における心嚢液中 Granulocyte-Conlony Sitmulating Factor 濃度や同組織染色における発現レベルの 比較検討 (宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
- 13 多施設共同研究 STOPDAPT-2 (ShorT and OPtimal duration of Dual Anti Platelet Therapy-2 study) : エベロリムス溶出性コバルトクロムステント (XIENCE) 留置後 の抗血小板剤 2 剤併用療法期間を 1 ヶ月に短縮することの安全性を評価する研究 (山地雄平、春名克純、張田健志、中根英策、春名徹也、福田弘毅、矢野真理子、伊藤慎八、濱口桃香、猪子森明)
- 14 多施設共同研究 CREDO-Kyoto 3 (Coronary REvascularization Demonstrating 14 Outcome Study in Kyoto) 追跡調査 : 日本における経皮的冠動脈インターベンション (PCI) および冠動脈バイパス手術 (CABG) のレジストリー・多施設による冠動脈 疾患血行再建術後の長期成績・予後調査コホート 3 (猪子森明、山地雄平、張田健志、春名克純、中根英策、福田弘毅、矢野真理子、伊藤慎八、濱口桃香、春名徹也)
- 15 心房細動合併急性冠症候群患者における抗血栓治療後の出血と血栓リスクに関する前 向き観察多施設共同研究 (STAR-ACS) (猪子森明、中根英策、山地雄平、春名克純、福田弘毅、矢野真理子、濱口桃香、伊藤慎八、張田健志、春名徹也)
- 16 トホグリフロジンの安全性および有効性の検討 前向き観察研究 (Assessment of safetY and effectiveness: the clinical Use of tofogliflozin in patients with type2 diabetes Mellltus -AYUMI-) (猪子森明、春名徹也、中根英策)

- 17 静脈血栓塞栓症における非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬治療の前向き追跡多施設共同研究 (KUROSIO study) (猪子森明、春名徹也、中根英策、張田健志、山地雄平、福田弘毅、矢野真理子、伊藤慎八、濱口桃香、春名克純)
- 18 開心術患者の心嚢液中サイトカインや細胞外マトリックス蛋白測定における臨床的意義の検討 (宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
- 19 開心術患者の心嚢液中 G-CSF 測定における臨床的意義の検討 (宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
- 20 開心術患者の心嚢液中 Troponin T 測定における臨床的意義の検討 (宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
- 21 開心術患者の心嚢液中 NT-proBNP と TroponinT 測定における左室機能や生命予後に 関する臨床的意義の検討 (宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
- 22 開心術患者の心嚢液中ケモカイン測定における臨床的意義の検討 (宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
- 23 急性大動脈解離の治療の際の抗血栓療法継続の是非についての研究 (濱口桃香、羽生道弥、猪子森明)
- 24 心不全 Frailty の予後予測妥当性と心臓リハビリテーション効果に関する研究 (上坂健太、中根英策、猪子森明)
- 25 急性冠症候群に対するエベロリムス溶出性コバルトクロムステント留置後の抗血小板 剤 2 剤併用療法 (DAPT) 期間を 1 ヶ月に短縮することの安全性を評価する研究 (STOPDAPT-2 ACS) (山地雄平、福田弘毅、濱口桃香、矢野真理子、伊藤慎八、中根英策、春名克純、猪子森明)
- 26 心不全医療の適正化に資するための全国規模データベースによるエビデンスの創出 PREDICTing long-term clinical outcomes by Optical coherence tomography assessments of plaque characteristics of irregularities coronary artery [PREDICTOR Study] (非血行再建冠動脈における光干渉断層撮影法評価による長期 臨床成績の予測) (山地雄平、猪子森明)
- 27 心房細動合併患者における冠動脈インターベンション施行後の抗血栓療法の実態調査 (REVEAL AF-PCI Registry) (春名克純、猪子森明)
- 28 レセプトおよび DPC データを用いた循環器疾患における医療の質に関する研究 (濱口桃香、猪子森明)
- 29 繰返し入院する慢性心不全患者を対象とした ASV 治療の予後に関する前向き観察研究—SAVIOR-L— (中根英策、猪子森明)
- 30 入院期心不全患者に対する集団疾病管理指導による心不全再入院予防効果の検討 (上坂健太、中根英策、猪子森明)
- 31 EMPEROR-Preserved (EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic hearT failure : 左室駆出率の保たれた慢性心不全の患者を対象にしたエンパグリフロ ジンのアウトカム試験) (猪子森明、山地雄平、春名克純、張田健志、中根英策、福田弘毅、矢野真理子、伊藤慎八、濱口桃香、春名徹也)
- 32 至適な血管内超音波ガイド経皮的冠動脈インターベンションの複雑性病変における臨床経過を評価する前向き観察研究 (OPTIVUS-Complex PCI) (山地雄平、猪子森明)
- 33 非弁膜症性心房細動を合併する冠動脈インターベンション施行患者の経口抗凝固薬と 抗血小板薬の至適併用療法：オープンラベル、多施設、前向き、無作為比較試験 (OPTIMA-AF trial) (山地雄平、猪子森明)
- 34 大腿膝窩動脈病変を有する症候性閉塞性動脈硬化症患者に対する薬剤溶出性バルーンを用いた末梢血管内治療に関する多施設前向き研究 (POPCORN) (山地雄平、猪子森明)
- 35 本邦の非心臓手術における周術期心筋梗塞の頻度と傾向の検討 (濱口桃香、猪子森明)
- 36 レセプトおよび DPC データを用いた循環器疾患における医療の質に関する研究 (猪子森明、山地雄平、春名克純、張田健志、中根英策、福田弘毅、矢野真理子、伊藤慎八、濱口桃香、春名徹也)

- 37 癌合併の下腿限局型深部静脈血栓症に対する最適な抗凝固療法の投与期間を検証する 研究 (ONCO DVT Study) (猪子森明、山地雄平、春名克純、張田健志、中根英策、福田弘毅、矢野真理子、伊藤慎八、濱口桃香、春名徹也)
- 38 本邦の経皮的冠動脈インターベンション治療における心房細動の傾向と影響の検討 (猪子森明、山地雄平、春名克純、張田健志、中根英策、福田弘毅、矢野真理子、伊藤慎八、濱口桃香、春名徹也)
- 39 急性冠症候群に対するエベロリムス溶出性コバルトクロムステント留置後の抗血小板 剤 2 剤併用療法 (DAPT) 期間を 1 ヶ月に短縮することの安全性を評価する研究 (STOPDAPT-2ACS) (山地雄平、猪子森明)
- 40 心アミロイドーシス患者の臨床的特徴と予後を検討する多施設前向きコホート研究 (CAPTURE-AMYLOID) (森田雄介、中根英策、山地雄平、春名克純、張田健志、福田弘毅、矢野真理子、伊藤慎八、濱口桃香、春名徹也、猪子森明)
- 41 大阪心不全地域連携の会 (Osaka Stops HEart Failure, OSHEF) の心不全地域連携パスの導入例における心不全再入院回避率および回避例・非回避例 (猪子森明、山地雄平、春名克純、張田健志、中根英策、福田弘毅、矢野真理子、伊藤慎八、濱口桃香、春名徹也)
- 42 肥大型心筋症の診療実態に関する多施設前向き登録研究 (PREVAIL HCM) (春名克純、猪子森明)
- 43 心不全患者の再入院防止を目的とした新たな心不全管理システム前後における医療経 済効果 (中根英策、猪子森明)
- 44 心不全患者の症状緩和におけるモルヒネ投与の有効性と安全性に関する多施設共同前 向き観察研究 (Morphine-HF study) (矢野真理子、猪子森明)
- 45 うっ血性心不全 (心性浮腫) 患者における五苓散追加投与の浮腫に対する有効性を検証する研究 (GOREISAN-HF Trial) (中根英策、猪子森明)
- 46 エベロリムス溶出性コバルトクロムステント (XIENCETM) 留置後の抗血小板療法を P2Y12 阻害薬単剤とすることの安全性を評価する研究 (STOPDAPT-3) (山地雄平、猪子森明)
- 47 2型糖尿病左室拡張不全患者の左室拡張機能に及ぼすトログリフロジンの効果の検討 (TOP-HFPEF) (福田弘毅、猪子森明)
- ※48 在宅心不全患者の再入院を回避する革新的 ICT 遠隔モニタリング環境の有用性の 検証 (ITMETHOD-HF2) (猪子森明、山地雄平、春名克純、張田健志、中根英策、福田弘毅、矢野真理子、伊藤慎八、濱口桃香、春名徹也)

心臓センター 心臓血管外科

- 1 冠動脈バイパス術におけるグラフト評価としての Transit flow meter の有用性 (平間大介、羽生道弥)
- 2 内視鏡を用いた大伏在静脈グラフト採取の利点と欠点 (平間大介、羽生道弥)
- 3 Cryo ablation による肺静脈隔離の遠隔期成績 (平間大介、羽生道弥)
- 4 感染性心内膜炎の至適手術時期の検討 (平間大介、羽生道弥)
- 5 総大腿動脈病変に対する内膜摘除術の遠隔予後 (平間大介、羽生道弥)
- 6 心臓手術前 MRI による頭部評価は術後脳合併症の発症抑制に繋がる (平間大介、羽生道弥)

呼吸器センター 呼吸器内科系

【肺癌関係】

- 1 肺癌免疫療法におけるバイオマーカー探索のための前向き観察研究 LC-SCRUM-Japan 附随研究: Immuno-Oncology Biomarker Study (LC-SCRUM-IBIS) (伊元孝光、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成)
- 2 アジア人の非小細胞肺癌における個別化医療の確立を目指した、遺伝子スクリーニングとモニタリングのための多施設共同前向き観察研究 (LC-SCRUM-Asia) (伊元孝光、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成)

【呼吸器感染症関係】

- 3 QFT キット搬入条件と陽性率の関係についての検討 (丸毛 聡、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、北島尚昌、井上大生、福井基成)
- 4 気管支肺胞洗浄液を用いた、LAMP 法によるアスペルギルス感染症の診断能力についての検討 (井上大生、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、北島尚昌、濱川瑤子、丸毛 聡、福井基成)
- 5 気管支肺胞洗浄液を用いた、LAMP 法によるニューモシスチス肺炎の診断能力についての検討 (井上大生、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、北島尚昌、濱川瑤子、丸毛 聡、福井基成)
- 6 非結核性抗酸菌症の重症化予防を目的とした栄養介入実施と新たな栄養指示療法の提案 (高山祐美、北島尚昌、永井成美、福井基成)
- 7 成人市中発症肺炎 (COP) における肺炎球菌性肺炎の疫学研究 (井上大生、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、濱川瑤子、北島尚昌、丸毛 聡、福井基成)
- 8 スルファメトキサゾール・トリメトプリムの予防投与中止から、ニューモシスチス肺炎発症までの期間についての後方視的検討 (井上大生、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、濱川瑤子、北島尚昌、丸毛 聡、福井基成)
- 9 医療・介護関連肺炎における炎症性バイオマーカーと予後との関係についての検討 (井上大生、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、濱川瑤子、北島尚昌、丸毛 聡、福井基成)
- 10 COVID-19 後遺症に関する実態調査 (中等症以上対象) (北島尚昌、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成)
- 11 コロナウイルス肺炎 (CoVp) とインフルエンザウイルス肺炎 (InVP)、非ウイルス性市中肺炎 (nVCAP) の臨床像に関する多施設共同研究 (井上大生、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、白石祐介、伊元孝光、濱川瑤子、北島尚昌、丸毛 聡、福井基成)
- 12 COVID-19 に関するレジストリ研究 (COVID-19 Resistry) (丸毛 聡、尾上雅英)
- 13 新型コロナウイルスに対するアビガン錠による治療 (丸毛 聡、尾上雅英)
- 14 新型コロナウイルスに対するアクテムラ点滴静注による治療 (丸毛 聡、尾上雅英)
- 15 新型コロナウイルスに対する注射用ナファモスタットによる治療 (丸毛 聡、尾上雅英)
- 16 腎不全合併 COVID-19 患者の臨床像についての検討 (中等症以上) (濱川瑤子、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、北島尚昌、井上大生、丸毛 聡、福井基成)
- 17 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 肺炎に対する PAI-1 阻害薬 TM5614 のプラセボ 対照二重盲検第 II 相医師主導治験 (AMED 福井基成)

【喘息・COPD関係】

- 18 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に対する鍼治療を用いた長期予後の検討 (L-CAT) (鈴木雅雄、福井基成、宇山倫弘、林 優介、北島尚昌、井上大生、丸毛 聡)
- 19 閉塞性肺疾患の病態に関連した臨床指標に関する研究 (丸毛 聡、松本久子、室 繁郎、北島尚昌、井上大生、福井基成)
- 20 COPD 患者における COPD アセスメントテストのスコアと臨床症状との検討 (丸毛 聡、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、福井基成)
- 21 調剤薬剤師主導による吸入指導体制が喘息・COPD 患者および地域医療に及ぼす影響 (丸毛 聡、勝 啓子、三井克巳、井戸雅子、小山美鈴、福井基成)
- 22 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における気道好酸球炎症と気道壁肥厚の関連の検討 (前谷知毅、丸毛 聡、為定裕貴、菊池悠二郎、山田 翔、林 優介、宇山倫弘、伊元孝光、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、福井基成)

- 23 気管支喘息患者における下気道粘液栓と好酸球性副鼻腔炎の関連の検討 (林 優介、丸毛 聡、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、伊元孝光、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、福井基成)
- 24 好酸球高値かつ IgE 高値の重症喘息症例での生物学的製剤の効果の検討 (丸毛 聡、前谷知毅、為定裕貴、菊池悠二郎、山田 翔、林 優介、宇山倫弘、伊元孝光、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、福井基成)
- 25 好酸球性肺炎合併喘息における全身ステロイド投与状況の検討 (丸毛 聡、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、林 優介、宇山倫弘、伊元孝光、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、福井基成)
- 26 本邦リアルワールドでの重症喘息における生物学的製剤の使用実態および効果に寄与する因子の検討 多施設共同研究 (丸毛 聡、林 優介、北島尚昌、福井基成)
- 27 閉塞性気道疾患における胸部 CT 解析の日常臨床応用への可能性に関する多施設共同研究 多施設共同研究 (丸毛 聡、福井基成)
- 28 COPD 患者における NPPV 導入の気腫性変化への影響に関する検討 (前谷知毅、為定裕貴、丸毛 聡、菊池悠次郎、山田 翔、林 優介、宇山倫弘、伊元孝光、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、福井基成)
- 29 慢性呼吸器疾患患者の呼吸運動を cineMRI を用いて定量的に評価する研究 (林 優介、白石祐介、白石依里香、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、伊元孝光、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、奥村亮介、福井基成)
- 30 COPD 患者における横隔膜の動きと生理学的指標との関係に関する検討 (濱川瑤子、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、北島尚昌、井上大生、丸毛 聡、福井基成)

【びまん性肺疾患関係】

- 31 特発性肺線維症における白血球テロメア長と血中バイオマーカーおよび臨床指標の関連についての検討 多施設共同研究 (宇山倫弘、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、林 優介、伊元孝光、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成)
- 32 間質性肺疾患患者の血液および BAL におけるサイトカインなどの検討 (宇山倫弘、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、林 優介、伊元孝光、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成)
- 33 ナノポアシークエンサーを用いた過敏性肺炎患者の環境調査における真菌の同定 (伊元孝光、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、林 優介、宇山倫弘、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成)
- 34 びまん性肺疾患の疫学およびバイオマーカーに関する研究 (宇山倫弘、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、林 優介、伊元孝光、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成)
- 35 多分野合議による間質性肺炎診断に対する多施設共同前向き観察研究 (宇山倫弘、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、林 優介、伊元孝光、北島尚昌、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成)

【呼吸不全関係】

- 36 慢性呼吸不全患者に対する包括的呼吸ケアプログラムが身体活動性および健康関連 QOL に及ぼす影響についての検討 (北島尚昌、本田憲胤、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成)
- 37 高二酸化炭素血症および長期非侵襲的人工呼吸療法が肺非結核性抗酸菌症の予後に及ぼす影響についての検討 (北島尚昌、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成)
- 38 慢性閉塞性肺疾患の増悪予測因子としての episodic Nocturnal Hypercapnia についての研究 (北島尚昌、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成)

- 3 9 非結核性抗酸菌症における呼吸機能・呼吸筋力と四肢筋肉量との関係についての検討（北島尚昌、高山祐美、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成）
- 4 0 高齢者に対する長期非侵襲的人工呼吸療法についての検討（北島尚昌、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成）
- 4 1 在宅酸素療法患者に対する訪問看護の視点からの問題点と解決策の検討（北島尚昌、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成）
- 4 2 慢性閉塞性肺疾患に対する呼気圧負荷トレーニングの有効性とその適応 -多施設無作為化コントロール比較試験-（北島尚昌、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成）
- 4 3 睡眠呼吸障害診断における体動データの有効性に関する共同研究（北島尚昌、為定裕貴、菊池悠二郎、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、伊元孝光、濱川瑤子、井上大生、丸毛 聡、福井基成）
- 4 4 慢性閉塞性肺疾患に対する呼気圧負荷トレーニングの有効性の検討および適応基準の決定（学術研究助成金 基盤研究 C 研究分担者）（福井基成）

【臨床工学系】

- 1 乾燥保存臓器の再細胞化と移植に関する研究：小口径人工血管の開発（学術研究助成金 若手研究 2020 年度）（石野直明）

内分泌・代謝・腎臓 研究部門

部長	濱崎 暁洋	(糖尿病内分泌内科)
研究主幹	塚本 達雄	(腎臓内科)
	本庶 祥子	(栄養部)

糖尿病内分泌内科系

- 1 内分泌代謝疾患の新規バイオマーカーの探索（岩崎順博、岩崎可南子、境内大和、瀬野陽平、長谷部雅士、吉治智志、阿部 恵、本庶祥子、濱崎暁洋）
- 2 遺伝性内分泌代謝疾患診断のための遺伝子解析研究（岩崎順博、岩崎可南子、境内大和、瀬野陽平、長谷部雅士、吉治智志、阿部 恵、本庶祥子、濱崎暁洋）
- 3 代謝内分泌疾患の病態生理解明と治療効果検討のための観察研究（岩崎順博、岩崎可南子、境内大和、瀬野陽平、長谷部雅士、吉治智志、阿部 恵、本庶祥子、濱崎暁洋）
- 4 GH 産生下垂体腺腫における術後再発および薬物療法有効性予測因子の検討（京都大学と共同研究）（岩崎順博、岩崎可南子、本庶祥子、濱崎暁洋）
- 5 インスリン自己注射手技の適切な再教育による血糖コントロール改善の探索的調査 21（日本ベクトンディッキンソン社と共同研究）（越井由佳子、竹内麻衣、本庶祥子、境内大和、瀬野陽平、岩崎可南子、岩崎順博、濱崎暁洋）
- 6 食事療法の計画・実行支援 AI プログラムにより PHR・EHR を糖尿病重症化予防医療に活用する仕組みの研究開発（京都大学等と他施設共同研究）
- 7 糖尿病の個別化栄養治療を支援する新医療機器プログラムの開発・事業化（AMED 特定臨床研究）
- 8 原発性アルドステロン症の診断および治療経過における心血管・臓器障害の進行と リンパ球・サイトカインプロファイルの関連探索研究（本庶祥子、濱崎暁洋）
- 9 糖尿病と癌の発症についての後方視的研究（本庶祥子）
- 1 0 糖尿病患者における膵癌発生の前向き観察研究（消化器内科との共同研究）（本庶祥子、濱崎暁洋）
- 1 1 高齢者糖尿病患者におけるサルコペニアの評価と介入に関する研究（本庶祥子、角田晃啓）

- 1 2 高齢者の生活自立に資する身体機能維持に必要な栄養素代謝環境の病態生理学的解明 (濱崎暁洋、角田晃啓、本庶祥子)
- 1 3 ソマトスタチンアナログ製剤投与時の膵・腸管内分泌修飾と耐糖能異常の研究 (阿部 恵、本庶祥子、濱崎暁洋)
- 1 4 下垂体腫瘍の臨床的特性と発現因子の免疫組織学的解析 (阿部 恵、本庶祥子、濱崎暁洋)
- 1 5 内分泌腫瘍による膵・腸管内分泌修飾の解析 (阿部 恵、岩崎可南子、濱崎暁洋)
- 1 6 マイクロRNAの網羅的解析による2型糖尿病の個別化食事療法の推進 (科学研究費助成事業 2019 年度 若手研究) (岩崎可南子、岩崎順博)
- 1 7 抗 GAD 抗体陽性患者の臨床的特徴に関する検討 (河崎祐貴子、本庶祥子、阿部 恵、濱崎暁洋)
- 1 8 血漿マイクロ RNA プロファイルを用いた糖尿病患者における癌早期スクリーニング 法の確立 (岩崎順博) (武田科学振興財団医学系研究助成 岩崎順博)
- 1 9 免疫系における高血糖毒性の分子基盤解明とその糖尿病診療への応用 (科学研究費助成事業 2019 年度 若手研究) (岩崎順博)
- 2 0 妊娠時耐糖能異常症例に対する介入効果の研究 (綾野志保、博多恵美、増田有美、古河てまり、山内亜耶、中山法子)
- 2 1 全科型糖尿病診療サポートチームの多面的効果に関する検討 (竹内麻衣、古河てまり)
- 2 2 膵島機能・量を修飾する因子の多面的解析 (岡村絵美、本庶祥子、濱崎暁洋)
- 2 3 SGLT2 阻害薬の血糖値改善効果と内分泌修飾に関する検討 (和田良春)
- 2 4 インスリン分泌と感受性、インクレチン作用の定量的評価 (濱崎暁洋)
- 2 5 日常診療環境において持続的運用が可能なデータベースとその統合についての検討 (濱崎暁洋)
- 2 6 糖尿病患者の水痘ウイルス免疫に関する研究 (感染症科と共同研究) (本庶幸子、濱崎暁洋)
- 2 7 減量・代謝改善手術に際しての病態生理学的変化についての検討 (瀬野陽平、濱崎暁洋)
- 2 8 医療データからの診療行為の時系列的再構築に関する研究 (京都大学と共同研究) (濱崎暁洋)
- 2 9 グルカゴン分泌修飾におけるインクレチンの役割の解明 (濱崎暁洋)
- 3 0 腸内環境と内分泌・代謝修飾連関の解明に関する研究 (濱崎暁洋)

腎臓内科系

1 厚生労働省科学研究費補助金事業・AMED 関連事業

- 1-1 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「難治性血管炎に関する調査 研究」 (研究協力者; 遠藤知美、武曾恵理)
 - ・好中球細胞質抗体関連血管炎関連遺伝子に関する研究 (RemIT-JA、RemIT-JAV-RPGN、RemIRIT との連携)
 - ・高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究
 - ・大型血管炎 (高安動脈炎と巨細胞性動脈炎) の診断・治療の現状と有効性に関する前 向き観察研究
 - ・ANCA 関連血管炎 (AAV) における腎組織病変とサイトカインプロファイルの相関研 究 (RemIT-JAV-RPGN 公募二次研究)
 - ・本邦における抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対するリツキシマブ療法の安全性と有 効性に関するコホート研究 (RemIRIT)
 - ・JPVAS 血管炎前向きコホート研究 (RADDAR-J)
 - ・血管炎病理診断コンサルテーション事業
 - ・AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明
- 1-2 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研 究事業 『難治性腎障害に関する調査 研究』 ネフローゼ症候群ワーキンググループ (研究協力者; 塚本達雄、遠藤知美)
 - ・日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)
 - ・新規日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS-In 研究)
 - ・Primary MPGN/C3 腎症と補体研究

- ・成人期発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ治療に関する治験
- ・膜性腎症に対するリツキシマブ臨床試験
- ・指定難病臨床個人調査票のデータベース活用に関する研究 23
- 1-3 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業『難治性腎障害に関する調査 研究』急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ（研究協力者；塚本達雄、武曾恵理）
 - ・JKDR/JRBR を用いた RPGN の臨床病理学的解析
 - ・RPGN の疫学二次調査：全国 RPGN アンケート調査
 - ・指定難病臨床調査票を用いた疫学調査
- 1-4 日本医療研究開発機構（AMED）研究（研究協力者；塚本達雄、遠藤知美）
 - ・日本ネフローゼ症候群バイオマーカー研究（J-MARINE）
- 1-5 厚生労働行政推進調査事業補助金難治性疾患等政策研究事業『指定難病の普及・啓発に向けた包括的研究』（研究協力者；塚本達雄）
 - ・指定難病制度の運用基盤構築（基盤分科会）

2 共同研究・受託研究

- 2-1 わが国の腎臓病疾患における腎生検データベース構築ならびに腎臓病総合データベース構築に関する研究（J-RBR、J-CKD-DB）（塚本達雄、森慶太、平木秀輔、遠藤知美、武曾恵理）
 - ・成人ループス腎炎の予後に関する観察研究（J-RBR 公募二次研究）（遠藤知美、武曾恵理、塚本達雄、リウマチ膠原病内科：井村嘉孝）
 - ・日本腎生検レジストリーを利用したわが国における巣状分節性糸球体硬化症の variant の予後についての二次調査（塚本達雄、遠藤知美）
 - ・Onco-nephrology WG（塚本達雄、遠藤知美、平木秀輔、森慶太）
- 2-2 ヨーロッパと本邦における IgA 腎症の臨床的特徴の比較調査研究（塚本達雄、遠藤知美）
- 2-3 抗原特異的測定法による ANCA 検査の評価：小型血管炎における ANCA 検査の 2017 年国際合意の改訂を検証するための多施設共同前向き研究（塚本達雄、遠藤知美）
- 2-4 遺伝子異常が疑われる腎疾患患者の遺伝子診断・解析、血液学的検査と臨床観察研究 塚本達雄
- 2-5 腎臓疾患および体液制御の異常に関わる危険遺伝子および遺伝子変異の同定（遠藤知美）
- 2-6 透析患者における α 1-microglobulin 除去率が生存・合併症予後に与える影響の検討（塚本達雄）
- 2-7 Low-Density Lipoprotein (LDL) アフェレシス療法の重度尿蛋白を伴う糖尿病性腎症に対する多施設臨床試験（LICENSE-ON 研究）（塚本達雄、森慶太、遠藤知美、武曾恵理）
- 2-8 京都大学医学部附属病院腎臓内科関連病院腎疾患データベース構築に関する観察研究（塚本達雄、遠藤知美、森慶太、平木秀輔、武曾恵理）
- 2-9 日本アフェレシスレジストリ（塚本達雄）
- 2-10 「HTLV-1 陽性臓器移植レジストリ」を活用した臓器移植における HTLV-1 感染のリスクの解明に関する研究【RADDAR-J[0-3]】（塚本達雄）
- 2-11 経皮的腎生検における予防抗菌薬投与についてのランダム化比較試験（塚本達雄、遠藤知美、森慶太）
- 2-12 腎臓病・透析患者における COVID-19 対策の全国調査 および易感染性・重症化 因子の後方視的解析（塚本達雄）
- 2-13 電子カルテデータを用いた、がん薬物療法と腎障害に関する診療実態調査と関連 因子および予後に関する研究（塚本達雄）
- 2-14 腹膜透析の患者予後と治療方法についての調査（PDOPPS phase2）（遠藤知美）
- 2-15 腎生検で診断の得られた希少腎疾患の臨床像と病理学的特徴の検討に関する研究（遠藤知美、武曾恵理）
- 2-16 腹膜透析血液透析併用療法(PD+HD)における 1 週間の腹膜透析除水量の変化の検討（塚本達雄、遠藤知美、森慶太）
- 2-17 透析医療事故と医療安全に関する調査（塚本達雄）

3 企業治験（責任医師、分担医師）

- ・慢性腎臓病患者を対象としたバルドキシロンメチルの長期的な安全性を評価する継続試験（EAGLE 試験）（Reata Pharmaceuticals, Inc.（治験国内管理人：協和キリン株式会社）、（株 EP 総合）（塚本達雄、遠藤知美）
- ・糖尿病性腎臓病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（協和発 酵キリン株式会社、ノイエス（株））（塚本達雄、遠藤知美）
- ・原発性 IgA 腎症患者を対象とした、LNP023 の有効性及び安全性を評価する、多施設 共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 III 相臨床試験およびロールオーバー試験（ノバルティスファーマ株式会社、ノイエス（株））（塚本達雄、遠藤知美、平木秀輔、森慶太）
- ・成人期発症のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）患者に対する IDEC-C2B8 の有効性及び安全性を確認する臨床第Ⅲ相試験（医師主導治験、ノイエス（株））（塚本達雄、遠藤知美、平木秀輔、森慶太）

4 臨床研究

- ・ANCA 関連血管炎患者の腎生検病理所見における、長期腎予後予測に有用なパラメーター検索と評価法の検討（遠藤知美）
- ・透析患者の乳汁の尿毒素物質解析および母乳哺育の可能性についての研究（遠藤知美、塚本達雄）
- ・透析用カテーテルの機能不全およびカテーテル関連感染症に関する研究（塚本達雄）
- ・血液透析患者への定期的静注鉄補充によるヘモグロビン・サイクリングとエリスロポイエチン反応性に関する研究（塚本達雄、遠藤知美）
- ・横紋筋融解症の発症に関連するバイオマーカーの探索研究（塚本達雄）
- ・腎臓疾患および体液制御の異常に関わる危険遺伝子および遺伝子変異の同定（塚本達雄、遠藤知美）
- ・慢性腎臓病地域連携診療におけるアウトカム分析（塚本達雄）
- ・「LDL-A による難治性ネフローゼ症候群寛解誘導の免疫学的機序の解明」（武曾恵理）
- ・IgA 腎症の EPA+Aspirin 療法の有効性（遠藤知美、塚本達雄）
- ・IgA 腎症におけるメサンギウム C4 沈着意義の検討（武曾恵理、遠藤知美、塚本達雄）
- ・SGLT2 阻害薬の腎機能の低下した DM 腎症に対する有効性と安全性（塚本達雄）
- ・VINCENT で測定した多発性嚢胞腎体積の推移・トルバプタン効果・腎不全進行の検証（塚本達雄）
- ・高齢発症 ANCA 関連血管炎患者の寛解導入における免疫抑制剤併用の有効性と安全性（塚本達雄）
- ・末期腎不全期の多発性嚢胞腎に対するコイル塞栓療法と長期予後に関する研究（塚本達雄）
- ・末梢動脈疾患に対する血管再生治療に関する研究（塚本達雄）
- ・CKD 患者における HDL 機能と腎疾患との関連についての観察研究（武曾恵理）
- ・LDL アフェレシス施行難治性ネフローゼ症候群の病理組織所見の解析研究（武曾恵理）

栄養部系

- 1 非結核性抗酸菌症の重症化予防を目的とした栄養介入実施と新たな栄養支持療法の提案（高山祐美、永井成美、北島尚昌、福井基成）
- 2 胃癌周術期の栄養療法に関する検討（黒川典子、巽 絢子、名倉成美）
- 3 SCU における経腸栄養プロトコル導入後の効果（京面ももこ）
- 4 ICU-AW が自宅退院時の食事摂取に及ぼす影響（京面ももこ）
- 5 腸管切除部位が腸内細菌叢および栄養代謝に及ぼす影響 26（京面ももこ）
- 6 膝全摘術後患者における周術期および術後の栄養管理介入の有用性（巽 絢子）
- 7 消化器系癌に対する栄養管理介入の有用性（巽 絢子）
- 8 COVID-19（中等症）患者における栄養状態とアウトカムの関連（山田信子、黒川典子） 炎症・免疫研究部門 部長 井村 嘉孝（リウマチ膠原病内科）

炎症・免疫 研究部門

部長	井村 嘉孝	(リウマチ膠原病内科)
研究主幹	吉川 義頭	(皮膚科)

リウマチ・膠原病内科系

- 1 生物学的製剤使用関節リウマチ患者の長期安全性研究 (SECURE 研究) --- 多施設共同研究 (井村嘉孝)
- 2 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体測定のための OJ 抗原精製と測定系の確立 井村嘉孝)
- 3 抗 MDA5 陽性間質性肺炎合併皮膚筋炎に対する 3 剤併用療法プロトコルの有用性と安全性の検討 --- 多施設共同研究 (井村嘉孝)
- 4 広域抗菌薬使用による腸内細菌叢への影響の検討 (辻本孝平)
- △ 5 全身性エリテマトーデスにおける SOCS1 の役割の解明と治療への応用 (学術研究助成基金助成金 2018 年度 基盤研究 C) (高橋令子)
- 6 ラパマイシンによる全身性エリテマトーデスの病態制御のメカニズムの解明 (高橋令子)
- 7 病気再燃防止を目的とした全身性エリテマトーデス患者の臨床像に関する観察研究 (高橋令子)
- 8 関節リウマチを対象とした日常診療下におけるサリルマブの前向き観察研究 (PROFILE-J) --- 多施設共同研究 (井村嘉孝)
- 9 メトトレキサート (MTX) 関連リンパ増殖性疾患の病態解明のための多施設共同研究 --- 多施設共同研究 (井村嘉孝)
- 10 メトトレキサート (MTX) 関連リンパ増殖性疾患発症予測因子の同定 --- 多施設共同研究 (井村嘉孝)
- 11 リウマチ性疾患治療中に生じた COVID-19 感染症に関する研究 --- 多施設共同研究 (井村嘉孝)

皮膚科系

- 1 乾癬における生物学的製剤を基盤とした集学的治療の有用性評価に関する研究 (吉川義頭、古賀玲子、山上優奈、石橋茉実)
- 2 円形脱毛症における標準的治療の最適な介入時期とアウトカムに関する研究 (吉川義頭、古賀玲子、山上優奈、石橋茉実)
- 3 蕁麻疹の標準的治療と臨床的効果に関する研究 (吉川義頭、古賀玲子、山上優奈、石橋茉実)
- 4 アトピー性皮膚炎における標準的治療の有効性の臨床的評価方法に関する研究 (吉川義頭、古賀玲子、山上優奈、石橋茉実)

神経・感覚運動器 研究部門

部長	戸田 弘紀	(神経 C 脳神経外科)
研究主幹	田辺 晶代	(眼科)
	宮原 晋介	(眼科)
	高木 賢一	(神経精神科)
	田村 治郎	(整形外科)
	太田 雅人	(整形外科)
	前谷 俊樹	(耳鼻咽喉科・頭頸部外科)
	金丸 眞一	(耳鼻咽喉科・頭頸部外科)
	鈴木 義久	(形成外科)
	高橋 牧郎	(神経 C 脳神経内科)

脳神経外科系

1. 膜動静脈瘻に対する Onxy 液体塞栓システムを用いた経動脈塞栓術に関する多施設共同登録研究
(後藤正憲)
2. 未破裂脳動脈瘤の増大・破裂を促進する因子同定のための臨床研究
(岩崎孝一、後藤正憲)
3. 無症候性頸動脈狭窄症の虚血発症リスク層別化に関する観察研究 (SmartK study)
(後藤正憲、岩崎孝一)
4. レセプト等情報を用いた脳卒中、脳神経外科医療疫学調査
(岩崎孝一、後藤正憲、戸田弘紀、石橋良太)
5. 担癌患者の急性虚血性脳卒中に対し行った血栓回収療法 -臨床的特徴と予後-
(岩崎孝一、後藤正憲、箸方宏州、藤川喜貴、林 英樹)
6. 脊椎疾患の自己記入式アンケートによる治療効果の判定
(林 英樹)
7. 顔面痙攣症に対する微小血管減圧術後の味覚障害
(戸田弘紀、林 英樹、西田南海子、石橋良太、箸方宏州、吉本修也、藤川喜貴)
8. 脊髄髄内腫瘍の治療成績と予後改善因子の解明
(戸田弘紀、林 英樹 研究代表者 東北大学大学院 遠藤俊毅)
9. 深部脳電極埋込時における頭位の影響に関する検討
(西田南海子、戸田弘紀、齋木英資 他)
10. 特発性正常圧水頭症における症状改善のための臨床研究—アルツハイマー病理が疑われる患者に対するシャントの有効性・安全性に関して—
(西田南海子、小松研一 研究代表者: 森悦朗・宮嶋雅一・数井裕光 (日本正常圧水頭症学会))
11. 特発性正常圧水頭症の髄液不均等分布及び脳白質障害と L-PGDS についての研究
(西田南海子、永田奈々恵 (東京大学農学部・農学生命科学研究科) 他)
12. 低出生体重児の脳室内出血後水頭症に対する治療経過の検討
(西田南海子、水本 洋)

- 1 3. 片側顔面痙攣症の神経基盤を探る研究
(西田南海子、戸田弘紀、岩崎孝一 他)
- 1 4. 高度難治性振戦に対する定位機能神経外科の治療最適化と振戦制御機構の解明
(学術研究助成金 基盤研究 C 2021 年度)
(戸田弘紀)

脳神経内科系

- 1 パーキンソン病に対する脳深部刺激療法が認知機能、精神状態へ与える影響（視床下核に対する脳深部刺激療法における導線と刺激電極の位置及び刺激の強度と、術後の認知機能の変化との関係を調べる研究
(岡 佑和)
- 2 パーキンソン病に対する脳深部刺激療法適応基準に関する検討
(岡 佑和)
- 3 パーキンソン症状を呈する入院患者の臨床像に関する検討
(古川公嗣、高橋牧郎、中川朋一、小松研一、岡 佑和、新美 完、今中翔平、上田明広、櫻井靖久)
- 4 パーキンソン病患者におけるイストラデフィリンのジスキネジア発現に対する臨床研究
(小松研一、高橋牧郎、里井 斉、中川朋一)
- 5 脳神経内科診療における 24 時間血圧計 (ABPM) の有用性の検討
(上田明広、小松研一、高橋牧郎、古川公嗣、中川朋一、岡 佑和、新美 完、今中翔平、櫻井靖久)
- 6 神経内科診療における精神科連携の意義の検討
(小松研一)
- 7 新規抗てんかん薬のてんかん重積への有用性の検討
(中川朋一)

眼科系

- 1 高度近視緑内障における近視性網膜神経線維層障害の長期経過
(田辺晶代)
- 2 線維柱帯切開術眼内法の長期成績
(田辺晶代)
- 3 難治性黄斑円孔に対する invertedILM flap 法の有用性
(宮原晋介)
- 4 チン氏帯脆弱眼に対する眼内レンズ嚢内逢着術の術後成績
(宮原晋介)

神経精神科系

- 1 総合病院精神科に受診するうつ病患者に対する精神療法
(高木賢一、岩崎明日香)
- 2 摂食障害患者の家族療法についての研究
(岩崎明日香、高木賢一)

- 3 緩和ケアにおける精神療法についての研究
(高木賢一、岩崎明日香)
- 4 精神科リエゾンコンサルテーションにおける統計学的研究
(高木賢一、岩崎明日香)
- 5 総合病院入院中の認知症患者および高齢者に対する精神科薬物療法および非薬物療法
(高木賢一、岩崎明日香)
- 6 パーキンソン病関連疾患の精神症状に対する精神科薬物療法
(高木賢一、岩崎明日香)

整形外科系

- 1 **Surgical navigation system** を応用した頸椎手術の臨床評価
(太田雅人)
- 2 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する椎体再建術の臨床研究
(太田雅人)
- 3 クロスリンクポリエチレンと 26 ミリ径コバルトクロム人工股関節骨頭との組み合わせによるソケット磨耗の経時的臨床的測定評価、ソケットレントゲン所見の経時化。
(田村治郎)
- 4 高強度チタン合金ダブルテーパーステム (HS-3 Taper) を用いた人工股関節の開発、中長期臨床成績の分析 (大腿骨皮質へのストレス分散に関する検討)
(田村治郎)
- 5 ハイドロキシアパタイト顆粒 (ボーンセラム) を用いた生体活性骨セメント手技による人工股関節ソケット固定の中期レントゲン所見、および臨床成績の分析
(田村治郎)
- 6 超長期耐用を目指した新しい生体活性骨セメント手技の開発研究 (生体界面におけるハイドロキシアパタイト骨顆粒の分散および適切な顆粒径の分析)
(田村治郎)
- 7 ハイドロキシアパタイト顆粒を用いた大腿骨頭壊死に対する小侵襲の骨頭温存手術の開発、臨床成績の分析
(田村治郎)
- 8 セメント固定による人工股関節再置換におけるロングステム、サポートプレートおよび人工骨、同種骨の併用使用症例の臨床成績の分析
(田村治郎)
- 9 新しい後十字靭帯切除型人工膝関節置換術 (BS 5) の従来型 (KU4) との比較検討
(田村治郎、佐治隆彦)
- 10 後十字靭帯切除型人工膝関節置換術 (KU4, BS 5) の後方拘束性人工膝関節 (Posterior stabilizer type) との臨床的比較検討
(田村治郎 佐治隆彦)
- 11 人工股関節手術、人工膝関節手術の術後骨折のリスクファクターおよび術後臨床成績の分析
(田村治郎)

- 1 2 紋扼性神経障害における手術前後の電気生理学的検討
(麻田義之、平雄一郎)

耳鼻咽喉科・頭頸部外科系

- 1 乳突蜂巣再生による難治性中耳炎に対する再生医療の開発
(金丸眞一、金井理絵、三輪 徹、前谷俊樹、吉田季来)
 - 2 組織工学的手法による外耳道軟部組織の再生医療
(金丸眞一、金井理絵、吉田季来、三輪 徹、山口智也、前谷俊樹)
 - 3 鼓膜組織幹細胞の同定と鼓膜再生医療の開発
(金丸眞一、金井理絵、三輪 徹、山口智也、前谷俊樹、吉田季来)
 - 4 突発性難聴に対する i-TASS (intra-Tympanic administration of Steroid Sponge) 療法の開発
(金丸眞一、金井理絵、三輪 徹、山口智也、北真一郎)
 - 5 人工神経管と単核球移植による末梢神経の機能的再生
(金丸眞一、金井理絵、山本季来、前谷俊樹)
 - 6 グローバル、スタンダードを目指した bFGF による鼓膜再生療法の開発
(金丸眞一、金井理絵、三輪 徹、山口智也、北真一郎)
 - 7 高濃度ステロイド浸潤ゼラチンスポンジ正円窓留置による内耳性難聴への新治療の開発
(金丸眞一、金井理絵、三輪 徹、山口智也、北真一郎)
- △ 8 鼓膜組織幹細胞の同定と動態の解明
(学術研究助成基金助成金 2016 年度 若手研究 B)
(金井理絵、金丸眞一)
- △ 9 末梢性顔面神経麻痺に対する高濃度ステロイド鼓室内投与療法の開発
(学術研究助成基金助成金 2017 年度 基盤研究 C)
(金丸眞一、金井理絵、三輪 徹)
- △ 1 0 ヒト遺伝性内耳疾患に対する遺伝子治療確立を見据えた基礎研究
(学術研究助成基金助成金 2020 年度 基盤研究 C)
(三輪 徹、金丸眞一、金井理絵、前谷俊樹)
- 1 1 ミトコンドリア機能異常による加齢性難聴の原因解明
(三輪 徹、金丸眞一、金井理絵、前谷俊樹)
 - 1 2 めまいと自律神経系の関係性についての研究
(三輪 徹、金丸眞一、金井理絵、前谷俊樹)
 - 1 3 認知症発症のリスクファクターである難聴への治療介入がもたらす発症遅延/予防効果の研究
(金丸眞一、金井理絵、三輪 徹、前谷俊樹)
- 1 6 飲酒・喫煙以外の原因による口腔癌の解明
(学術研究助成基金助成金 2021 年度 基盤研究 C)
(原田博之)

形成外科系

- △ 1 中枢末梢神経軸索再生における癒痕の抑制
(学術研究助成基金助成金 2018 年度 基盤研究 C)
(石川奈美子、鈴木義久)
- △ 2 人工リンパ節からのリンパ管新生についての検討 脂肪由来間質細胞付加の効果について
(学術研究助成基金助成金 2018 年度 若手研究)
(武田孝輔)
- 3 ヒト幹細胞臨床研究骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷
(ASIA 機能障害尺度 A,B) に対する第 II 相試験
(鈴木義久)
- 4 アルギン酸を使用した再生医療技術のための新規 scaffold の開発
(鈴木義久、石川奈美子、平井達也)
- 5 磁場による神経血管再生
(石川奈美子)
- 6 四肢リンパ浮腫患者のリンパ管の再生
(石川奈美子)
- 7 磁場を用い癒痕を制御する神経再生のメカニズムの解明
(学術研究助成基金助成金 2021 年度 基盤研究 C)
(石川奈美子)

発達・再生 研究部門

部長	塩田 光隆	(小児科)
研究主幹	佐藤 正人	(小児外科)
	諸富 嘉樹	(小児外科)
	秦 大資	(小児科)
	水本 洋	(小児科)
	渡辺 健	(小児科循環器部門、心臓 C 先天性心疾患門)
	羽田 敦子	(小児科・感染症科)

- 1 免疫グロブリン療法不応の川崎病に対するステロイド療法の併用に関する検討
(吉岡孝和、阿部純也、明石良子、熊倉 啓、水本 洋、塩田光隆、羽田敦子、渡辺健、秦 大資)
- 2 乳児一過性高フェリチン血症に関する診断と治療の検討について (塩田光隆)
- 3 Aicardi-Goutières 症候群の遺伝子解析 (阿部純也)
- 4 TREX1 遺伝子変異を中心としたインターフェロン関連疾患の病態解析 (阿部純也)
- 5 「水痘ワクチン追加接種後追跡調査」 (羽田敦子、呼吸器内科 丸毛 聡、秦 大資)
- 6 グロブリン製剤の濃度の違いによる川崎病治療効果の差異の検討 (吉岡孝和)
- 7 小児インフルエンザウイルス感染症を対象としたバロキサビル・マルボキサシルのペラ ミビルとの併用療法の検討 (羽田敦子、秦 大資)
- 8 新生児一過性高インスリン血症における血中 reverse T3 の検討 (阿水利沙、水本 洋)

- 9 乳児常染色体劣性多発性嚢胞腎の高血圧緊急症の対応 (荒井 篤、羽田敦子、渡辺 健、秦 大資)
- 10 小児難治性単一症候性夜尿症 (NME) におけるビベグロン治療効果の検討
(内原嘉仁、羽田敦子、山下純英、秦 大資)
- 11 川崎病患者におけるリンパ球サブセット解析 (阿久澤大智)
- 12 妊婦 GBS スクリーニング法改変による新生児侵襲性 GBS 感染症への影響
(沼田 寛、羽田敦子、吉岡孝和、加藤健太郎、水本 洋、秦 大資)
- 13 尿路感染症を発症した小児の水腎症・膀胱尿管逆流症の検討
(西尾尚紀、羽田敦子、吉岡孝和、水本 洋、秦 大資)
- 14 小児における血液培養の現状と展望
(岩田直也、羽田敦子、秦 大資)
- 15 遠隔通信システムを使用した新生児蘇生指導の有効性の検討
(阿水利沙、水本 洋)
- 16 胎児期発症のミルクアレルギーに関する検討
(高屋龍生、阿水利沙、水本 洋)
- 17 糖尿病 1 b 型に対する SGLT2 阻害剤の有効性、および最適な内服方法に関する検討
(三上真充、荒井 篤、水本 洋)
- 18 難治性乳び胸、全身浮腫を合併するヌーナン症候群に対する dexamethasone 大量療法 の有効性に関する検討
(吉村元文、阿水利沙、水本 洋)
- 19 抗 NMDAR 脳炎の臨床像の検討
(宇佐美亜由子、梶本智史、熊倉 啓)
- 20 NKX2-1 関連疾患の臨床像の検討
(梶本智史、熊倉 啓)
- 21 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 伝搬形態が小児と成人でなぜ違うのか。
(羽田敦子)

小児外科系

- 1 人工気胸下小児胸腔鏡手術における循環動態の研究
(佐藤正人、園田真理、武田昌克、諸富嘉樹)
- 2 重症心身障がい児に対する腹腔鏡下噴門形成術の定型化の試み
(佐藤正人、園田真理、武田昌克)
- 3 小児内視鏡外科教育システムの構築
(佐藤正人、園田真理、武田昌克、諸富嘉樹)
- 4 小児外科領域における単孔式腹腔鏡下手術の開発
(佐藤正人、園田真理、武田昌克、諸富嘉樹)
- 5 ASH (abdomino scrotal hydrocele) の成因についての研究
(諸富嘉樹、武田昌克、園田真理)
- 6 先天性胆道拡張症に対する腹腔鏡手術術式の開発
(佐藤正人、園田真理、武田昌克、諸富嘉樹)

- 7 膀胱尿管逆流症に対する低侵襲手術の開発
(諸富嘉樹、園田真理、武田昌克、佐藤正人)
- 8 ヒルシユスプルング病類似疾患における腸管神経細胞の分布についての検討
(佐藤正人、園田真理、諸富嘉樹)
- 9 ヒルシユスプルング病診断におけるカルレチニンの応用
(佐藤正人、園田真理)
- 1 0 先天性胆道閉鎖症の成因についての研究
(諸富嘉樹、園田真理、武田昌克)
- 1 1 腹腔鏡下単径ヘルニア根治術 (LPEC) 術式の開発・普及
(諸富嘉樹、園田真理、武田昌克)
- 1 2 漏斗胸手術至適年齢の検討
(諸富嘉樹、園田真理、武田昌克)

小児科循環器／心臓 C 先天性心疾患系

- 1 インスタントメッセージおよびクラウドを用いた心エコー遠隔診療支援システムの構築
(渡辺 健)

小児科 感染症部門系

- 1 ワクチンによる糖尿病患者における水痘帯状疱疹ウイルス特異的免疫反応の検討
(文部科学省科学研究費補助金事業)
(羽田敦子、糖尿病内分泌内科 濱崎暁洋、本庶祥子、河崎祐貴子、瀬野陽平、
渡邊 武、小林由佳、榊原敦子、浜本芳之、兵庫医科大学 奥野壽臣、
姫路獨協大学 片山俊郎)
- 2 当院の ESBL 臨床分離株の検討～当院における 2004 年と 2017 年の ESBL 産生大腸菌の比較
(中塚由香利、宇野将一、小林賢治、羽田敦子)
- 3 水痘抗原皮内テストと IFN- γ アッセイの水痘帯状疱疹ウイルス特異的免疫反応の相関分析
(羽田敦子、榊原敦子、渡邊 武、小林由佳、兵庫医科大学 奥野壽臣、姫路獨協大学 片山俊郎)
- 4 メロペネム、タゾバクタム/ピペラシリン、セフトリアキソンの排便回数に対する影響 (辻本考平、片山俊郎、羽田敦子)
- 5 広域抗菌薬使用による腸内細菌叢への影響の検討 (辻本考平、大橋倫子、羽田敦子)
- 6 メソトレキセート内服を契機に発症したリステリア髄膜炎による脳神経障害の検討
(内原嘉仁、山本昌義、藤田昌昭、羽田敦子)
- 7 3 つの年齢層の感染源に基づく日本の SARS-CoV-2 感染管理の実施 (羽田敦子)
- 8 妊婦 GBS スクリーニング法としての選択増菌培地の有効性 (中塚由香利、宇野将一、羽田敦子)
- 9 *Enterobacter* spp. 菌血症に対する第 3 世代セファロスポリン療法の臨床的評価
(小林和博、上田 覚、高橋 有、羽田敦子、尾上雅英)
- 1 0 ESBL 産生大腸菌の尿路感染に対する CMZ の投与回数による有効性の比較検討
(上田 覚、高橋 有、小林和博、羽田敦子、尾上雅英)

△ 1 1 単量体 CRP の検出及び単量体 CRP 制御による新規抗炎症剤の開発

(学術研究助成金 基盤研究 C 2019 年度)

(藤田昌昭)

病態生理・薬理 研究部門

部長	尾上 雅英	(薬剤部)
研究主幹	足立 健彦	(麻酔科)
	宮崎 嘉也	(集中治療部)
	加藤 茂久	(麻酔科)
	黒寄 明子	(麻酔科)
	平川 昭彦	(救急科)

薬剤部系

- 1 抗がん剤の副作用発現に関連する因子の探索
(尾上雅英、中多陽子、三宅麻文、近藤 篤)
- 2 電子カルテ機能を活用した医療安全システムの構築 (伊藤俊和、石川弘子、尾上雅英)
- 3 新入職職員や薬学部実習生に対する教育システムの開発 (上田 覚、伊藤俊和、尾上雅英)
- 4 AST 活動が臨床医の管理抗菌薬選択に与える影響について (上田 覚、高橋 有、小林和博、尾上雅英)
- 5 セフメタゾール注の投与回数別の有効性の比較検討 (上田 覚、伊藤俊和、高橋 有、小林和博、尾上雅英)
- 6 ジェネリック薬品導入前後の病院に与える経済的評価 (河原宏之、尾上雅英)
- 7 急性期病院における多剤併用高齢者に対する薬剤師介入と多職種協働による処方適正化について
(辻屋朝美、上ノ山和弥、日高貴生、野村勇太、岡田麻佑、尾上雅英)
- 8 眼科手術後の予防的経口抗菌薬中止による術後感染症発生率の影響について (高橋 有、小林和博、尾上雅英)
- 9 新生児期の薬物動態変動機構の解析 (新生児における酢酸亜鉛製剤投与後の血清亜鉛及び血清銅の推移に関する個体間変動要因の解明) (伊藤俊和、尾上雅英)
- 1 0 膵癌術後 S-1 補助化学療法の完遂率の調査および栄養介入による投与継続に対する取り組み
(上ノ山和弥、尾上雅英)
- 1 1 mFOLFOX6 療法中に来した高アンモニア血症を XELOX 療法へ変更することで回避できた DPD 遺伝子多型を伴う大腸癌の 1 症例 (上ノ山和弥、尾上雅英)
- 1 2 免疫チェックポイント阻害薬使用中の腎機能変動に関する研究 (上ノ山和弥、尾上雅英)

麻酔科系

- 1 麻酔台帳 I T 化を利用した周術期合併症の要因分析 (原 朋子)
- 2 糖尿病患者の術前コントロールと周術期合併症に関する後ろ向き研究 (直井紀子)
- 3 新生児、乳児の鏡視下手術の麻酔管理 (黒寄明子)
- 4 小児前投薬における経口ミダゾラムシロップの有用性に関する研究 (黒寄明子)

- 5 高度低肺機能患者の胸腔鏡下手術における自発呼吸下麻酔の有用性および安全性に関する研究
(加藤茂久)
- 6 術後悪心嘔吐の予防目的で術中投与するドロペリドールの副作用である錐体外路症状に関する調査研究。特に若年者における状況 (加藤茂久)
- 7 当院における下肢切断術後の予後に関する研究 (加藤茂久)

集中治療部系

- 1 敗血症患者管理におけるプレセプシン測定の有効性に関する検討 (宮崎嘉也)

保健・健康 研究部門

部長	寺井 美峰子	(看護部)
研究主幹	高森 行宏	(健診部)
	高木 雄久	(腫瘍放射線科)
	奥村 亮介	(放射線診断科)
	石守 崇好	(放射線診断科)
	高橋 克	(歯科口腔外科)
	平木 秀輔	(医療情報部)
	向井 秀幸	(臨床検査部)

健診部系

- 1 ドック健診における高感度 CRP 検査と生活習慣との関連について
(高森行宏)
- 2 ドック健診における膵がんの発見の契機について
(高森行宏)
- 3 中高年女性における健康意識および生活習慣と健診データとの関連性
(高森行宏)
- 4 特定健診問診票での生活習慣改善意欲と生活習慣病因子の検討
(遠藤真紀子)
- 5 働く世代における眼底検査の有用性
(遠藤真紀子)
- 6 当院人間ドック女性受診者における脂肪肝の検討
(今田祐子)
- 7 日本の子宮頸がん死亡・罹患率の年次変動と将来予測：ベイズ型 Age-Period-Coho
(APC) 分析
(榊原敦子、片山俊郎、樋口壽宏)
- 8 日本人女性における喫煙割合と子宮頸がん死亡・罹患率の経年変化：Birth cohort
analysis
(榊原敦子、片山俊郎、樋口壽宏)

- 9 日本人女性における喫煙割合と子宮頸がん死亡・罹患率の経年変化：Joinpoint analysis
(榑原敦子、片山俊郎、樋口壽宏)
- 10 出生コホートによる子宮頸がん罹患率とリスクファクターの関連：相関・回帰分析
(榑原敦子、片山俊郎、樋口壽宏)
- 11 子宮頸癌における年齢と予後の関連についての検討：多施設共同研究
(榑原敦子、片山俊郎、樋口壽宏)
- 12 北野病院医療情報を使用した HPV ワクチン接種状況の記述統計学的分析
(榑原敦子、片山俊郎、樋口壽宏)
- 13 北野病院産婦人科癌登録データを使用した若年子宮頸癌および CIN3 の時系列分析
(榑原敦子、片山俊郎、樋口壽宏)
- 14 日本における若年子宮頸がん予防対策の効果の推計
(榑原敦子、片山俊郎、樋口壽宏)
- 15 子宮頸がん症例に対する手術療法・放射線療法（同時化学放射線療法）・化学療法の成績における年齢因子の影響の解析（日本産科婦人科学会データ）
(榑原敦子、片山俊郎、樋口壽宏)

放射線診断科系

- 1 拡散 MRI を用いた革新的な腫瘍診断技術の構築
(飯間麻美、岡澤藍夏、片岡正子、中本裕士（京都大学放射線診断科）、
奥村亮介、石守崇好（北野病院 放射線診断科）
- △ 2 ケモカイン受容体イメージングによる腫瘍のコンパニオン診断と個別化医療の探索
(科研費助成事業 基盤研究 C)
石守崇好（北野病院）、子安翔*、志水陽一*
(*：京都大学医学研究科画像診断学・核医学)

腫瘍放射線科系

- 1 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌に対する塩化ラジウム内用療法の臨床的有用性に関する検討
(継続)
(熱田智子、高木雄久)
- 2 進行食道癌患者に対する緩和的放射線科治療の QOL への影響のご検討（継続）
(熱田智子、高木雄久)
- 3 III期非小細胞肺癌に対する同時胸部化学放射線療法および逐次的デュルバルマブ維持療法における至適照射範囲の検討
(熱田智子、高木雄久)
- 4 SAVI (Strut Adjusted Volume Implant) を用いた乳房温存術後小線源治療の治療効果に関する検討
(熱田智子、高木雄久)

臨床検査部系

- 1 急性腎障害マーカーとしての尿中NGAL測定の有用性について
(土肥慎哉、伊東知沙紀、松井美甫香、横森未来、垣内真子、前田記代子)
- 2 血清中アルブミン測定法の変更に伴う測定値の乖離要因について
(横森未来、見戸杏優、新枝稜介、伊東知沙紀、土肥慎哉、松井美甫香、垣内真子、前田記代子)
- 3 免疫血清部門における各種市販コントロール血清の効率的運用について
(伊東知沙紀、見戸杏優、土肥慎哉、横森未来、垣内真子、前田記代子)
- 4 シーメンス社製 全自動免疫生化学統合測定装置 Dimension EXL200 を用いた生化学特殊項目測定の有用性
(垣内真子、新枝稜介、土肥慎哉、松井美甫香、前田記代子)
- 5 検査終了後廃棄血清を用いた日内精度管理用プール血清の運用について
(松井美甫香、伊東知沙紀、土肥慎哉、井ノ上紗季、垣内真子、前田記代子)
- 6 全自動化学発光免疫測定装置「アボット社 Alinity i システム」の基礎検討
(松井美甫香、見戸杏優、伊東知沙紀、土肥慎哉、横森未来、垣内真子、前田記代子)
- 7 全自動化学発光免疫測定装置「アボット社 Alinity 連結システム」導入の有用性
(垣内真子、見戸杏優、伊東知沙紀、土肥慎哉、松井美甫香、横森未来、前田記代子)
- 8 検査前・後処理の自動化を強化した検体搬送システムの構築
(前田記代子、垣内真子、田畑宏道)
- 9 検体検査搬送システムでのTAT短縮の工夫および結果照会画面への報告時間 表示機能、院内導入の効果と検証
(土肥慎哉、見戸杏優、伊東知沙紀、松井美甫香、横森未来、垣内真子、前田記代子)
- 10 大規模災害時の検体検査室の役割に関する検討
(前田記代子、志賀千代美、小林賢治、上西徳治、田中順子、垣内真子)
- 11 院外検査センターと当院検査システムとの効率的な接続 (院外検査データ情報 取り込みの新たな仕組み) 導入後の検証
(前田記代子、田畑宏道)
- 12 検査センター実施項目のリアルタイムTAT表示とその有用性の検証、および問題
(前田記代子、土肥慎哉、垣内真子、田畑宏道)
- 13 検体検査業務のリモート化の可能性について
(田畑宏道、垣内真子、前田記代子)
- 14 コロナ禍におけるNST (栄養サポートチーム) への臨床検査技師の関わり方
(垣内真子、山崎みどり)
- 15 当院における術式別平均出血量の算出およびSBOEにもとづいた手術血準備の構築 (T&S のあり方もふくめて)
(大滝紘平、高橋明日香、宮内万知子、志賀千代美)

- 1 6 オーン輸血自動分析器・VISIONによる移植時抗体価測定の検討
(大滝紘平、志賀千代美、高橋明日香、宮内万知子)
- 1 7 輸血管理アプリケーション BTDX を用いたオーダーリングシステムとの輸血連携について
(大滝紘平、高橋明日香、宮内万知子、志賀千代美)
- 1 8 幹細胞移植における輸血連携業務について (採取・保管管理、マーカー検査もふくめて)
(大滝紘平、高橋明日香、宮内万知子、志賀千代美)
- 1 9 アルブミン製剤の製剤管理と適正輸血について
(大滝紘平、高橋明日香、宮内万知子、志賀千代美)
- 2 0 輸血後鉄過剰症のマネジメントについて
(大滝紘平、高橋明日香、宮内万知子、志賀千代美)
- 2 1 当院における自己血輸血の現状と評価
(大滝紘平、高橋明日香、宮内万知子、志賀千代美)
- 2 2 産婦人科危機的出血シミュレーションによる輸血体制の構築
(大滝紘平、高橋明日香、宮内万知子、志賀千代美)
- 2 3 Sysmex 社 XN-10 BF モードによる体液測定の実用化について
(大滝紘平、高橋明日香、浅田 薫、宮内万知子、志賀千代美、前田記代子)
- 2 4 CELLAVISION 社 DM9600 の運用の評価
(大滝紘平、高橋明日香、浅田 薫、宮内万知子、志賀千代美、前田記代子)
- 2 5 BECKMANCOLTER 社 Navios EX におけるフローサイトメトリーの基礎的検討
(大滝紘平、高橋明日香、志賀千代美、前田記代子)
- 2 6 次期検体検査室の構築
(前田記代子、垣内真子、田畑宏道)
- 2 7 次期検体検査測定装置の検討
(前田記代子、土肥慎哉、松井美甫香、垣内真子、田畑宏道)
- 2 8 運動負荷 PWV・ABI、皮膚灌流圧、下肢動脈エコーとの相関について
(伴 洋子、宮原佳子、井上美砂、河関恵理子、上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、
嶋田昌子、大西めぐみ、渡邊裕子、小田嶋康雄、中野尋文、秋田育美、森本 幸、
吉田美由紀、辻 美佳、船橋 妹、平井絵理香、池田知春、奥田真依、横山明希野、
河北友紀、南 奈月)
- 2 9 心電図による左室肥大診断の臨床的意義についての検討
(心エコーデータとの比較検討
(伴 洋子、宮原佳子、井上美砂、河関恵理子、上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、
嶋田昌子、大西めぐみ、小田嶋康雄、渡邊裕子、中野尋文、秋田育美、森本 幸、
吉田美由紀、辻 美佳、船橋 妹、平井絵理香、池田知春、奥田真依、横山明希野、
北友紀、南 奈月)
- 3 0 ASの進行する要因について心エコーでの検討
(上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、大西めぐみ、森本 幸、小田嶋康雄、
平井絵理香、秋田郁美)

- 3 1 腹部エコーでの胆嚢壁肥厚と形態・血流評価の検討
(河関恵理子、上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、森本 幸、大西めぐみ、秋田育美、池田知春)
- 3 2 側頭動脈炎と血管エコー所見についての検討
(河関恵理子、上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、森本 幸、大西めぐみ、秋田育美、船橋 妹、池田千春)
- 3 3 EVAR 後の Endoleak 評価 -エコーと CT での相関-
(上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、河関恵理子、大西めぐみ、森本 幸、池田千春)
- 3 4 シャントエコーの有用性についての検討
- シャント作成前の動脈評価や PTA 前評価など -
(上妻玉恵、生熊誠子、土井千賀子、河関恵理子、大西めぐみ)
- 3 5 2型糖尿病患者に対する膵癌発生についての前向き経過観察
(糖尿病内科・消化器内科共同研究)
(河関恵理子、上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、森本 幸、大西めぐみ、秋田育美、池田知春)
- 3 6 脳波検査において、側頭葉てんかん症例における T1,T2 記録の有用性の検討
(嶋田昌子、渡邊裕子、井上美砂、中野尋文、宮原佳子、飯田奈緒)
- 3 7 神経伝導検査において、F 波出現率低下症例における正中神経刺激時の安静時と運動時での出現率の比較検討
(嶋田昌子、渡邊裕子、中野尋文、井上美砂、飯田奈緒)
- 3 8 PSG 検査において、REM 低換気症例検討
(嶋田昌子、渡邊裕子、宮原佳子、井上美砂、飯田奈緒)
- 3 9 質量分析装置導入による細菌検査の迅速化の検討
(宇野将一、中塚由香利、小林賢治、鋸本 遙、土屋咲子、藤森舞子、羽田敦子、前田記代子)
- 4 0 細菌検査システムの構築と運用
(宇野将一、中塚由香利、小林賢治、鋸本 遙、土屋咲子、藤森舞子、前田記代子)
- 4 1 微生物検査室からの情報発信の有用性
(宇野将一、中塚由香利、小林賢治、鋸本 遙、土屋咲子、藤森舞子、前田記代子)
- 4 2 Loopamp Aspergillus F Detection Kit の基礎性能評価
(中塚由香利、宇野将一、小林賢治、鋸本 遙、土屋咲子、藤森舞子、前田記代子)
- 4 3 GBS 増菌培地とラテックス凝集法を併用した GBS スクリーニング検査法の臨床性能評価の研究
(中塚由香利、宇野将一、小林賢治、鋸本 遙、土屋咲子、藤森舞子、前田記代子)
- 4 4 マイクロスキャン PosCombo2T パネルの基礎性能に関する検討
(中塚由香利、宇野将一、小林賢治、鋸本 遙、土屋咲子、藤森舞子、前田記代子)
- 4 5 Gene Xpert MTB/RIF 「セフィエド」の基礎性能に関する検討
(小林賢治、宇野将一、中塚由香利、鋸本 遙、土屋咲子、藤森舞子、前田記代子)

- 4 6 LAMP 法・GeneXpert・FilmArray を用いた COVID-19 遺伝子検査の比較検討
(宇野将一、中塚由香利、小林賢治、鋸本 遙、土屋咲子、藤森舞子、前田記代子)
- 4 7 IMMUNO AG2 導入による感染項目測定の有用性の検討
(中塚由香利、宇野将一、小林賢治、鋸本 遙、土屋咲子、藤森舞子、前田記代子)

歯科口腔外科系

- 1 健康寿命延伸に向けた、歯の数を増やす薬（歯生え薬）の開発
公益財団法人京都産業 21 「企業の森・産学の森」推進事業 事業化促進コース
(喜早ほのか、高橋 克)
- 2 健康寿命延伸に向けた、歯の数を増やす薬（歯生え薬）の開発
公益財団法人京都産業 21 令和4年度エコノミックガーデニング推進事業
本格事業化コース
(喜早ほのか、高橋 克)
- 3 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査の研究
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
(横関博雄、高橋 克)

医療情報部

- 1 病院情報化とシステム開発・導入に関する研究
(平木秀輔、北山靖洋、井戸大輔、中村健一、玉井宏幸、長谷川義継、平山洋輔、橋本淳沙)
- 2 タスクシフトの経営的効果に関する研究
(平木秀輔、播本真須美、赤松由香)
- 3 診療報酬請求データを用いた病院経営改善に関する研究
(平木秀輔、朝山欣英、篠田佳幸、山本 翔)
- 4 診療録監査を通じた医療の質向上に関する研究
(平木秀輔、加藤玲奈)
- 5 病院経営マネジメントシステムの導入に関する研究
(平木秀輔、伊藤幸也、西 貴士)
- 6 病院物流データを活用した原価計算に関する研究
(平木秀輔、伊藤幸也、藤田将史、松村俊輝)
- 7 代用貨幣を用いた病院経営意思決定に関する研究
(平木秀輔)
- 8 実地医療機関におけるリアルワールドデータを活用した薬剤疫学研究
(平木秀輔)
- △ 9 レセプトデータベース（NDB）の利用を容易にするための包括的支援システムの開発
(科学研究費補助金 基盤研究 A 研究分担者)
(平木秀輔)

- △10 全レセプトデータ (NDB) を用いた眼科難病・希少疾患・難治性疾患の疫学研究
(学術研究助成金 基盤研究 C 研究分担者)
(平木秀輔)
- △11 代用貨幣を用いた医療機関における分散的意思決定の実証研究
(学術研究助成金 若手研究 2019 年度)
(平木秀輔)

リハビリテーション科系

- △ 1 非侵襲的陽圧換気併用による収縮能の保たれた心不全の運動耐容能改善に関する研究
(学術研究助成基金助成金 2018 年度 若手研究)
(上坂建太、中根英策、猪子森明)
- 2 高齢心不全患者の転倒関連要因の検討
(上坂建太、久津輪正流、中根英策、猪子森明)
- 3 慢性心不全患者のフレイル実態調査
(上坂建太、吉田 都、鶴本一寿、中根英策、猪子森明)
- 4 消化器外科術後のリハビリテーション進行に関連する因子の検討
(松岡 森)
- 5 ADL 維持向上等体制加算導入が病院・患者に与える影響の検討
(松岡 森、北彩也香、村司憲三郎、本田憲胤、大洞佳代子)
- 6 ロボットスーツ HAL 実施による身体活動量への影響
(浦慎太郎、本田憲胤、大洞佳代子)
- 7 造血幹細胞移植患者における、EMS 刺激の効果と身体機能の関連
(久津輪正流、徳元翔子)
- 8 造血幹細胞移植患者の身体機能と栄養状態の関連
(徳元翔子、久津輪正流)
- 9 パーキンソン病における入院加療が身体活動量及び生活空間に及ぼす影響についての検討
(甲斐太陽、本田憲胤、大洞佳代子)
- 10 慢性呼吸不全患者の嚥下機能に対する喉頭挙上阻害因子についての検討
(富 謙伸、北彩也香、本田憲胤、大洞佳代子)
- 11 呼吸不全の身体機能と栄養状態の調査
(野村知里、本田憲胤、大洞佳代子)
- 12 SCU 入院患者における転帰に関わる要因の検討
(佐竹裕輝、辻本実奈美、甲斐太陽、則政里沙、本田憲胤、大洞佳代子)
- 13 くも膜下出血患者における電気刺激療法の効果について
(辻本実奈美、佐竹裕輝、甲斐太陽、則政里沙、本田憲胤、大洞佳代子)
- 14 SCU 専従セラピスト配置における業務改善について
(辻本実奈美、佐竹裕輝、甲斐太陽、則政里沙、本田憲胤、大洞佳代子)

- 1 5 訪問リハビリテーション利用者の **Elderly Status Assessment** 調査
(豊浦尊真、上坂建太、本田憲胤、大洞佳代子)
- 1 6 糖尿病教育入院患者の身体・社会的特徴の解明
(角田晃啓、本庶祥子、濱崎暁洋)
- 1 7 ハイリスク児の発達支援に関する研究
(澤田優子、本田憲胤、成宮牧子、水本 洋)
- 1 8 デイケアにおけるサーキットトレーニングの身体機能に及ぼす効果に観察研究
(本田憲胤、矢木崇善、渡辺健太)

看護部系

- 1 日本糖尿病療養指導士更新のための糖尿病療養指導自験例
(増田有美)
- 2 心不全療養指導士認定試験受験申請書 (症例報告書 5 例)
(庄司直生)
- 3 当院における乳がん術後地域連携パス運用に伴う多職種連携の必要性と実態
(間 京佳)
- 4 心不全療養指導士取得のため5症例取得
(藤田城巳)
- 5 ソフトナース®細菌培養結果にともなう消毒剤の決定と効果的な清拭方法の検討
(宮地千春、稲田美紀、島本真弓、ME: 石野直明)
- 6 急性期病院におけるスペシャリストとジェネラリストの育成への取り組み
(寺井美峰子)
- 7 JNAラダーを活用した「北野キャリア開発ラダー」システムの構築
(花田季代子)
- 8 夜勤帯看護補助者(ナイトアシスタント)の導入とシステム構築
(木戸宏美)
- 9 医療安全に関する多職種連携と実践力向上
(椎橋美月)
- 1 0 セラミド含有皮膚保護剤のストーマ周囲皮膚への影響
(松本 忍、佐藤恵美子、釘宮真紀)
- 1 1 COVID19 対応看護師のストレスチェックを実施して身体的・精神的影響を考察して
(亀澤 恵、楠本雅美、高橋美稀)
- 1 2 手術室スタッフの患児に対する、ディストラクション実施の評価
(島本真弓)
- △ 1 3 看護系大学教員の医療安全教育力向上のための教材の開発
(学術研究助成金 基盤研究 C 研究分担者)
(寺井美峰子)

論 文

凡例

- ・アンダーライン--北野病院所属（...は他機関所属の共著者）
- ・*-----corresponding author
- ・#-----co-first author

呼吸器センター 呼吸器外科

(原著論文)

- 1 Sumitomo R, Huang C*, Fujita M, Cho H, Differential expression of PD-L1 and PD-L2 is associated with tumor microenvironment of TILs and M2 TAMs and tumor differentiation in non-small cell lung cancer. *Oncology Reports*. 2022 Apr;47(4):73.
- 2 Fujita C, ..., Huang C, Fujita M*. Anti-monometric C-reactive protein antibody ameliorates arthritis and nephritis in mice. *J Immunol*. 2021 Oct 1;207(7):1755-1762. Doi:10.4049/jimmunol.2100349.

(症例報告)

- 1 小林 萌, 住友亮太, 村上裕亮, 長博之, 大竹洋介, 黄 政龍*. 胸膜頂部神経鞘腫に対して Narrow Band Imaging を併用し胸腔鏡下被膜下切除を施行した 1 例. 日本呼吸器外科学会雑誌 35(5):572-574, 2021.

産婦人科

(原著論文)

- 1 Kawai E, Bennoit L*, Impact of obesity on surgical and oncologic outcomes in patients with endometrial cancer treated with a robotic approach. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Jan;47(1):128-136.
- 2 Asami Ikeda, Abiko K*, Lymphoepithelioma-like carcinoma of uterine cervix: Preoperative diagnosis and course in three cases. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Nov;47(11):4093-4100.
- 3 大西佑実, 樋口壽宏, ..., 小藺祐喜, 奥田亜紀子, 吉岡弓子, ..., 永野忠義 広汎子宮頸部摘出後妊娠症例の予後の検討 産婦人科の進歩、2021 年 73 巻 3 号 p. 197-206
- 4 福井希実, 小藺祐喜, ..., 高折 彩, ..., 奥田亜紀子, 吉岡弓子, 石川奈美子, 樋口壽宏 集学的治療により制御しえた骨盤内リンパ節郭清術後難治性リンパ腹水の 1 例 日本婦人科腫瘍学会雑誌 2022 年 40 巻 1 号 p1-9

(総説)

- 1 関山健太郎 専攻医必携！術中・術後トラブル対処法—予期せぬ合併症で慌てないために【婦人科編】広汎子宮全摘出術—骨盤リンパ節郭清術を含む— 臨床婦人科産科 第 75 巻 第 7 号：2021 年 7 月 10 日発行
- 2 関山健太郎, 万代昌紀 最新知識の理解に役立つ産婦人科医療の変遷と展望 —婦人科腫瘍— 2. 婦人科悪性腫瘍における低侵襲手術 産婦人科の実際 第 70 巻 第 10 号 Page 1089-94：2021 年 10 月 1 日発行

- 1 Kishino T, Nagata N*, ..., Yamauchi A, Endoscopic direct clipping versus indirect clipping for colonic diverticular bleeding: A large multicenter cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2022 Feb;10(1):93-103.
- 2 Azuma S, Kurita A*, ..., Iwano K, Iimori K, Kawai Y, Sawada K, Yazumi S. Cooling the papilla with ice water in preventing post-ERCP pancreatitis (ice water challenge study). *Surg Endosc*. Doi: 10.1007/s00464-021-08924-x.
- 3 Nishikawa Y, Uza N*, ..., Kurita A, Yazumi S, Long-term Outcomes of Stent Placement Inside the Bile Duct for Biliary Strictures After Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2022 Jan;28(1):88-97.
- 4 Fujita K, Yazumi S*, Matsumoto H, ..., Kurita A, Multicenter prospective cohort study of adverse events associated with biliary endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Incidence of adverse events and preventive measures for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Dig Endosc*. Doi: 10.1111/den.14225.
- 5 Gobinet MS, Nagata N*, ..., Yamauchi A, Treatment strategies for reducing early and late recurrence of colonic diverticular bleeding based on stigmata of recent hemorrhage: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2021 Dec 31:S0016-5107(21)01937-4.
- 6 Kobayashi K, Nagata N*, ..., Yamauchi A, Effectiveness and adverse events of endoscopic clipping versus band ligation for colonic diverticular hemorrhage: a large-scale multicenter cohort study. *Endoscopy*. Doi: 10.1055/a-1705-0921.
- 7 Nagata N*, ..., Yamauchi A, Identifying Bleeding Etiologies by Endoscopy Affected Outcomes in 10,342 Cases With Hematochezia: CODE BLUE-J Study. *Am J Gastroenterol*. 2021 Nov 1;116(11):2222-2234.
- 8 Yoshikawa T, Fukuda A*, ..., Sono M, ..., Muta Y, ..., Brg1 is required to maintain colorectal cancer stem cells. *J Pathol*. 2021 Nov;255(3):257-269.
- 9 Ishii N*, ..., Yamauchi A, Outcomes in high and low volume hospitals in patients with acute hematochezia in a cohort study. *Sci Rep*. 2021 Oct 13;11(1):20373.
- 10 Kurita A*, Mori Y, Someya Y, Kubo S, Azuma S, Iwano K, Ikeda S, Okumura R, Yazumi S. High signal intensity on diffusion-weighted magnetic resonance images is a useful finding for detecting early-stage pancreatic cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Oct;46(10):4817-4827.
- 11 Eguchi T, Tsuji Y*, ..., Kudo Y, Yazumi S, Reducing the risk of developing walled-off necrosis in patients with acute necrotic collection using recombinant human soluble thrombomodulin. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021 Sep;28(9):788-797.

- 12 Fujita K, Yazumi S*, Uza N, Kurita A, Asada M, New practical scoring system to predict post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Development and validation. *JGH Open*. 2021 Aug 12;5(9):1078-1084.
- 13 Yamasaki Y, Uedo N*, ..., Yamauchi A, Nonrecurrence Rate of Underwater EMR for ≤ 20 -mm Nonampullary Duodenal Adenomas: A Multicenter Prospective Study (D-UEMR Study). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;20(5):1010-1018.e3.
- 14 Kuriyama K, Kodama Y*, ..., Nishikawa Y, ..., Morita T, Essential role of Notch/Hes1 signaling in postnatal pancreatic exocrine development. *J Gastroenterol*. 2021 Jul;56(7):673-687.
- 15 Kuwada T, Shiokawa M*, ..., Kuriyama K, ..., Morita T, ..., Nishikawa Y, Identification of an Anti-Integrin $\alpha v \beta 6$ Autoantibody in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2021 Jun;160(7):2383-2394.e21.
- 16 Okada H, Uza N*, ..., Morita T, ..., Nishikawa Y, ..., Takahashi K, Taura K, A novel technique for mapping biopsy of bile duct cancer. *Endoscopy*. 2021 Jun;53(6):647-651.
- 17 Kurita A, Uza N*, ..., Yazumi S, Stent placement above the sphincter of Oddi is a useful option for patients with inoperable malignant hilar biliary obstruction. *Surg Endosc*. 2022 May;36(5):2869-2878.
- 18 Yamauchi A, Kou T*, Kishimoto T, Mori Y, Osawa K, Iimori K, Iwano K, Kawai Y, Sawada K, Hamada K, Nishimura S, Mori Y, Watanabe K, Azuma S, Morita T, Kurita A, Kawaguchi K, Suginoshita Y, ..., Yazumi S. Risk factor analysis for early rebleeding after endoscopic treatment for colonic diverticular bleeding with stigmata of recent hemorrhage. *JGH Open*. 2021 Mar 27;5(5):573-579.

(症例報告)

- 1 Iwano K*, Kuriyama K, Yazumi S. Multi-stent technique using a novel integrated inside biliary stent and nasobiliary drainage catheter system for malignant perihilar biliary obstruction. *Dig Endosc*. 2022 Mar;34(3):e46-e47.
- 2 Yoshikawa T*, Yamauchi A, Yazumi S. Successful endoscopic submucosal dissection of a laterally spreading tumor involving a diverticulum assisted by a traction device. *Dig Endosc*. 2022 Jan;34(1):e15-e16.
- 3 Yoshikawa T*, ..., Yazumi S. A rare case of Epstein-Barr virus-positive early gastric carcinoma with lymphoid stroma successfully treated by endoscopic submucosal dissection alone. *Clin J Gastroenterol*. 2021 Dec;14(6):1617-1621.
- 4 Iimori K, Kurita A*, Yazumi S. Metastasis of Pancreatic Cancer to Cerebellum Resembles Meningitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;19(8):A23.
- 5 Sawada K, Kurita A*, Yazumi S. An unusual tumor of the bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021 Jul;28(7):e26-e27.

- 6 Iimori K, Kou T*, Yazumi S. Orbital Metastasis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Intern Med*. 2021 May 1;60(9):1475-1476.
- 7 Iimori K, Kou T*, Yazumi S. Primary Intra-abdominal Synovial Sarcoma with Spontaneous Intraperitoneal Hemorrhaging. *Intern Med*. 2021 Apr 15;60(8):1317-1318.

消化器センター 消化器外科

(原著論文)

- 1 Tanaka M*, ..., Uchida Y, ..., Fukumoto T. Salvage hepatectomy for local recurrence after particle therapy using proton and carbon ion beams for liver cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2021 May 7;5(5):711-719.
- 2 Mikami R, Tanaka E*, ..., Arii S. The safety and feasibility of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer in very elderly patients: short-and long-term outcomes. *Surg Today*. 2021 Feb;51(2):219-225.
- 3 Ogiso S, Seo S*..., Kawai T, Laparoscopic liver resection versus percutaneous radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2021 Apr;23(4):533-537.
- 4 Yamamoto S, Kawakami H*, ..., Ueda S, Randomized phase II study of docetaxel versus paclitaxel in patients with esophageal squamous cell carcinoma refractory to fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy: OGS1201. *European J Cancer*. 2021 Sep;154:307-315.
- 5 Kawase T, Imamura*, ..., Ueda S, Randomized phase II study of CPT-11 versus PTX versus each combination chemotherapy with S-1 for advanced gastric cancer that is refractory to S-1 or S-1 plus CDDP: OGS0701. *Int J Clin Oncol*. 2021 Oct;26(10):1871-1880.
- 6 Kimura Y, Taura K*, ..., Okuda Y, Utility of Mac-2 binding protein glycosylation isomer to evaluate graft status after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2021 Feb;27(3):403-415, 2021.
- 7 Yoshino K, Taura K*..., Okuda Y, Novel mouse model for cholestasis-induced liver fibrosis resolution by cholecystojejunostomy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;36(9):2493-2500.
- 8 Murakami K, Obama K*, ..., Tanaka E, Mesenteric closure after laparoscopic total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction is effective for prevention of internal hernia: a multicenter retrospective study. *Surg Endosc*. Doi: 10.1007/s00464-021-08744-z.
- 9 Yamamoto T, Kawada K*, Combination of lymphocyte count and albumin concentration as a new prognostic biomarker for rectal cancer. *Sci Rep*. 2021 Mar 3;11(1):5027.
- 10 Yamamoto T, Kawada K*, Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 27;22(15):8002.
- 11 Yoshida S, ..., Tsunoda S*, Tanaka E, Chronological changes in skeletal muscle mass two years after minimally invasive esophagectomy: A prospective cohort study. *Surg Endosc*. 2022 Feb;36(2):1527-1535.
- 12 Okabe H*, ..., Tanaka E, A long-term follow-up study of minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy with linear stapled anastomosis. *Surg Endosc*. 2022 Mar;36(3):1979-1988.

(症例報告)

- 1 Kato R, ..., Terajima H*. Solitary metastasis of hepatocellular carcinoma to the rectus abdominis 13 years after the initial treatment. *ACG Case Rep J*. 2021 May 21;8(5):e00607.
- 2 Akuzawa D, Uchida Y, ..., Terajima H, Tsukamoto T*. Polycystic liver disease with lethal abdominal wall rupture: a case report. *J Med Case Reports*. 2021 Aug 3;15(1):421.

緩和ケア科

(原著論文)

- 1 Sakaguchi T*, ..., Sekimoto M. Hepatoprotective and anti-inflammatory profile of sokeikakketsuto and makyoyokukanto in primary cultured rat hepatocytes. *Functional Foods in Health and Disease*. 2022;12(2):81-92.
- 2 Sakaguchi T, Sato S*, ..., Sekimoto M. High tumor budding predicts a poor prognosis in resected duodenal adenocarcinoma. *Surg Today*. Doi:10.1007/s00595-021-02433-z.
- 3 梶山 徹 有意義な人生会議を目指した実践的 ACP 大阪府内科医会会誌 30(1):53-58. 2021. (査読なし)

(症例報告)

- 1 Sumiyama F, Sakaguchi T*, ..., Sekimoto M. Peritonitis caused by group A streptococcus: a case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. Doi:10.1016/j.ijscr.2022.106839.
- 2 Sakaguchi T*, ..., Sekimoto M. Management of incidentally detected idiopathic pneumoperitoneum: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. Doi:10.1016/j.ijscr.2021.106463.
- 3 Sakaguchi T, Hashimoto D*, ..., Sekimoto M. Hepatic actinomycosis after total pancreatectomy: A case report. *Int J Surg Case Rep*. Doi:10.1016/j.ijscr.2021.106212.

(研究会報告)

- 1 山田圭輔、..., 梶山 徹、清水研 金沢がん哲学外来オンライン講演会の紹介ペインクリニック 42(5):665-667 2021 (査読なし)

腫瘍内科

(症例報告)

- 1 Maetani T*, ..., Nishimura T, ..., Fukui M. Durvalumab-associated late-onset myocarditis successfully treated with corticosteroid therapy. *Intern Med*. 2022 Feb 15;61(4): 527-531.

乳腺外科

(Topics)

- 1 藤本優里、河口浩介* 腫瘍免疫微小環境における代謝機構 がん分子標的治療 19(2): 272-275, 2022. (査読なし)

(総説)

- 1 河口浩介、藤本優里、戸井雅和* 腸内細菌と乳がん 腸内細菌学雑誌 35: 155-163, 2021

血液内科

(原著論文)

- 1 Iwasaki M, Kanda J*, ..., Kitano T, Establishment of a Predictive Model for GvHD-free, Relapse-free Survival after Allogeneic HSCT using Ensemble Learning. *Blood Adv*. Doi: 10.1182/bloodadvances.2021005800.
- 2 Wada F, Kanda J*, ..., Kitano T, Single Cord Blood Transplantation Versus HLA-Haploidentical-related Donor Transplantation Using Posttransplant Cyclophosphamide in Patients With Hematological Malignancies. *Transplantation*. Doi:10.1097/TP.0000000000004006.

(症例報告)

- 1 Inano S, Oku Y, Aiba A*, Kawasaki N, Okamoto Y, Yuhi N, Shibata S, Takiuchi Y, Tabata S, Kitano T. Acquired hypofibrinogenemia in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2021 Sep;114(3):395-400.
- 2 Shibata S*, Tabata S, Morita H, Endo T, Kawasaki N, Okamoto Y, Inano S, Takiuchi Y, Fukunaga A, Kitano T. Borderline Case of TAFRO Syndrome and POEMS Syndrome. *Intern Med*. 2021 May 15;60(10):1589-1595.

病理診断科

(原著論文)

- 1 Tomomasa R, ..., Yuba Y, ..., Nobusawa S*. Ependymoma-like tumor with mesenchymal differentiation harboring C11orf95-NCOA1/2 or -RELA fusion: A hitherto unclassified tumor related to ependymoma. *Brain Pathol*. 2021 May;31(3):e12943.

(症例報告)

- 1 Goto K, Fujii H*, Honjo G, GFAP-Negative Subcutaneous Sacrococcygeal Extrapinal Ependymoma. *Case Rep Dermatol*. 2021 Jun 14;13(2):293-297.
- 2 Fukutsuka K, ..., Honjo G, Ohno H*. Burkitt leukemia with precursor B-cell features that developed after ruxolitinib treatment in a patient with hydroxyurea-refractory JAK2V617F-myeloproliferative neoplasm. *J Clin Exp Hematop*. 2021 Jun 5;61(2):114-119.

循環器内科

(原著論文)

- 1 Nishimoto Y, Kato T*, ..., Seko Y, Inoko M, Public assistance in patients with acute heart failure: a report from the KCHF registry. *ESC Heart Fail*. Doi:10.1002/ehf2.13898.

- 2 Watanabe H, ..., Kimura T*, STOPDAPT-2 ACS Investigators. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Apr 1;7(4):407-417.
- 3 Nagao K, Kato T*, ..., Inoko M, Current use of inotropes according to initial blood pressure and peripheral perfusion in the treatment of congestive heart failure: findings from a multicentre observational study. *BMJ Open*. 2022 Jan 20;12(1):e053254.
- 4 Nakane E, Kato T*, ..., Kuriyama T, Kimura K, Nishiwaki S, Hamaguchi T, Morita Y, Yamaji Y, Haruna Y, Haruna T, Inoko M. Association between induction of the self-management system for preventing readmission and disease severity and length of readmission in patients with heart failure. *BMC Res Notes*. 2021 Dec 18;14(1):452.
- 5 Hamaguchi T, ..., Morita Y, Inoko M*. Clinical Significance of Atrial Fibrillation Status in Patients With Percutaneous Coronary Intervention. *CJC Open*. 2021 Jul 6;3(11):1357-1364. 2021.
- 6 Sakoda M, Asanoi H*, ..., Nakane E, Inoko M, Early Detection of Worsening Heart Failure in Patients at Home Using a New Telemonitoring System of Respiratory Stability. *Circ J*. Doi:10.1253/circj.CJ-21-0590.
- 7 Verma S, ..., Packer M*; EMPEROR-Reduced trial committees and investigators. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jan;10(1):35-45.
- 8 Yamamoto K, ..., Inoko M, ..., Kimura T*, Coronary Artery Disease Without Standard Cardiovascular Risk Factors. *Am J Cardiol*. 2022 Feb 1;164:34-43.
- 9 Takeji Y, ..., Inoko M, ..., Kimura T*, Differences in mortality and causes of death between STEMI and NSTEMI in the early and late phases after acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2021 Nov 17;16(11):e0259268.
- 10 Seko Y, Kato T*, Yamaji Y, Haruna Y, Nakane E, Haruna T, Inoko M. Discrepancy between left ventricular hypertrophy by echocardiography and electrocardiographic hypertrophy: clinical characteristics and outcomes. *Open Heart*. 2021 Sep;8(2):e001765.
- 11 Obayashi Y, ..., Inoko M, ..., Kimura T*; CREDO - Kyoto AMI Registry Wave - 2 Investigators. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2021 Sep 21;10(18):e021417.
- 12 Natsuaki M, ..., Inoko M, ..., Kimura T*, Bleeding Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in the Past Two Decades in Japan-From the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2 and Cohort-3. *Circ J*. Doi: 10.1253/circj.CJ-21-0526.
- 13 Yamashita Y*, ..., Inoko M, Severity of pulmonary embolism at initial diagnosis and long-term clinical outcomes: From the COMMAND VTE Registry. *Int J Cardiol*. 2021 Nov 15;343:107-113.
- 14 Yamamoto K, ..., Inoko M, ..., Kimura T*, Effect of Polypharmacy on Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2021 Nov 15;159:19-29.

- 15 Anker SD, ..., Packer M*, EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
- 16 Murai R, ..., Inoko M, Ueyama K, Ikeda T, ..., Kimura T*, Concomitant Mitral Regurgitation in Severe Aortic Stenosis - A Report From the CURRENT AS Registry. *Circ J*. 2022 Feb 25;86(3):427-437.
- 17 Shiomi H, ..., Inoko M, ..., Hanyu M, ..., Kimura T*. Coronary Revascularization in the Past Two Decades in Japan (From the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registries Cohort-1, -2, and -3). *Am J Cardiol*. 2021 Aug 15;153:20-29.
- 18 Yamashita Y*, ..., Inoko M, Risk factors of thrombotic recurrence and major bleeding in patients with intermediate-risk for recurrence of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2022 Jan;53(1):182-190.
- 19 Seko Y, Kato T*, Yamaji Y, Haruna Y, Nakane E, Haruna T, Inoko M. Clinical impact of left and right axis deviations with narrow QRS complex on 3-year outcomes in a hospital-based population in Japan. *Sci Rep*. 2021 Apr 26;11(1):8892.
- 20 Phanthawimol W, Nogami A*, Haruna T, ..., Ieda M. Reverse-Type Left Posterior Fascicular Ventricular Tachycardia: A New Electrocardiographic Entity. *JACC clin electrophysiol*. 2021 Jul;7(7):843-854.

心臓血管外科

(原著論文)

- 1 Hakamada K*, ..., Hanyu H, Soga Y. Effect of Multiple Prior Percutaneous Coronary Interventions on Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circ J*. 2021 May 25;85(6):850-856.
- 2 Hiroki Shiomi, ..., Inoko M, ..., Hanyu M, ..., Kimura T*. Coronary Revascularization in the Past Two Decades in Japan (From the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registries Cohort-1, -2, and -3). *Am J Cardiol*. 2021 Aug 15;153:20-29.
- 3 Matsumura-Nakano Y, Shiomi H*, ..., Inoko M, ..., Hanyu M, Comparison of Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting Among Patients With Three-Vessel Coronary Artery Disease in the New-Generation Drug-Eluting Stents Era (From CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-3). *Am J Cardiol*. 2021 Apr 15;145:25-36.

呼吸器センター 呼吸器内科

(原著論文)

- 1 Oi I, Ito I*, ..., Fukui M, Inoue D, ..., Shiraishi Y, ..., Shima H, Pneumonia Caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Influenza Virus: A Multicenter Comparative Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021 May 29;8(7):ofab282.

(症例報告)

- 1 [Yamada S*](#), [Kitajima T](#), [Marumo S](#), [Fukui M](#). Legionnaire's disease presenting as bilateral central scotomata: a case report. *BMC infect dis*. 2021 Jan 7;21(1):32.
- 2 [Hayashi Y*](#), [Katayama Y](#), [Sakuragi M](#), [Hayashi A](#), [Kakita H](#), [Uyama M](#), [Marumo S](#), [Fukui M](#). Sequential occurrence of microscopic polyangiitis and anti-glomerular basement membrane disease in a patient with small cell lung cancer: a case report. *J Med Case Reports*. 2021 Feb 1;15(1):30.
- 3 [Oka Y*](#), [Ueda A](#), [Nakagawa T](#), [Kikuchi Y](#), [Inoue D](#), [Marumo S](#), [Matsumoto S](#). SARS-CoV-2-related Progressive Brain White Matter Lesion Associated with an Increased Cerebrospinal Fluid Level of IL-6. *Intern Med*. 2021 Oct 1;60(19):3167-3170.
- 4 [Hayashi Y*](#), [Kitajima T](#), [Marumo S](#), [Fukui M](#). Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Becoming Apparent During Treatment of Pulmonary Abscess and Empyema Caused by *Nocardia asiatica*: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med*. 2021 Dec 28. Doi: 10.2169/internalmedicine.8428-21.
- 5 [足立英理子*](#), [山上優奈](#), [一ノ名晶美](#), [古賀玲子](#), [島 香織](#), [丸毛 聡](#), [吉川義顕](#) ループス腎炎の治療中に発症した *Mycobacterium kansasii* 感染症の 1 例. *皮膚臨床* 63 (7) ; 1062~1066, 202
- 6 [Maetani T*](#), [Hamaguchi T](#), [Nishimura T](#), [Marumo S](#), [Fukui M](#). Durvalumab-associated Late-onset Myocarditis Successfully Treated with Corticosteroid Therapy. *Intern Med*. 2022 Feb 15;61(4):527-531.

(総説)

- 1 [丸毛 聡*](#) : 吸入ステロイド, LAMA, LABA, 合剤 (吸入薬). 特集 呼吸器薬物療法—現場ではこう使いこなす— 呼吸器ジャーナル Vol.69 No.1 (2021 年 2 月 15 日) (査読なし)
- 2 [福井基成*](#), [北島尚昌](#) : 呼吸ケアにおけるモニタリング. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 2021 29(3) 369-376. (査読なし)
- 3 [丸毛 聡](#) : 新型コロナウイルス感染症後遺症とその診療の実際、大阪市北区医師会会誌 vol.156、2022 年 1 月号 (査読なし)
- 4 [丸毛 聡](#) : 【巻頭特集】 新型コロナウイルス感染症後遺症とその診療の実際、J-IDEO (ジェイ・イデオ) Vol.6 No.2、2022 年 3 月号 (査読なし)

糖尿病内分泌内科

(原著論文)

- 1 [Yoshiji S](#), [Hasebe M](#), [Iwasaki Y](#), [Shibue K](#), [Keidai Y](#), [Seno Y](#), [Iwasaki K](#), [Honjo S](#), [Fujikawa J](#), [Hamasaki A*](#). Exploring a Suitable Marker of Glycemic Response to Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. *Diabetes Ther*. 2022 Apr;13(4):733-746.

(症例報告)

- 1 Yoshiji S, Horikawa Y*, ..., Iwasaki Y, Keidai Y, Aizawa-Abe M, Iwasaki K, Honjo S, ..., Hamasaki A. First Japanese Family With PDX1-MODY (MODY4): A Novel PDX1 Frameshift Mutation, Clinical Characteristics, and Implications. *J Endocr Soc*. 2021 Oct 17;6(1):bvab159.
- 2 Hasebe M*, Shibue K, Honjo S, Hamasaki A. Adrenocortical carcinoma. *QJM*. 2022 Jan 21;115(1):43-44.
- 3 Keidai Y, Iwasaki Y*, Iwasaki K, Honjo S, ..., Hamasaki A*. Sporadic Pseudohypoparathyroidism Type 1B in Monozygotic Twins: Insights into the Pathogenesis of Methylation Defects *J Clin Endocrinol Metab*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):e947-e954.

(総説)

- 1 濱崎暁洋 高齢者の糖尿病① 高齢者と腎機能障害月間 糖尿病ライフ さかえ 2021年4月号 (査読なし)
- 2 濱崎暁洋 コロナ禍でまなんだ糖尿病診療 KAMing in press 2022 (査読なし)

腎臓内科

(原著論文)

- 1 Fujimaru T, ..., Tsukamoto T, ..., Sohara E*. Genetic Background and Clinicopathologic Features of Adult-onset Nephronophthisis. *Kidney Int Rep*. 2021 Mar 4;6(5):1346-1354.
- 2 Shibata S*, Tabata S, Morita H, Endo T, Kawasaki N, Okamoto Y, Inano S, Takiuchi Y, Fukunaga A, Kitano T. Borderline case of TAFRO syndrome and POEMS syndrome. *Intern Med*. 2021 May 15;60(10):1589-1595.
- 3 Nishiwaki H*, ..., Tsukamoto T, Incidence and factors associated with prescribing renin-angiotensin-system inhibitors in adult idiopathic nephrotic syndrome: A nationwide cohort study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 May;23(5):999-1007.
- 4 Akuzawa D, Uchida Y, Ishimura T, Kakita H, Endo T, Matsuzaki N, Terajima H, Tsukamoto T*. Polycystic liver disease with lethal abdominal wall rupture: a case report. *J Med Case Rep*. 2021 Aug 3;15(1):421
- 5 Handa T, Mori KP, ..., Yokoi H*. Osteocrin ameliorates adriamycin nephropathy via p38 mitogen-activated protein kinase inhibition. *Sci Rep*. 2021 Nov 8;11(1):21835.
- 6 Abe T*, ..., Tsukamoto T, The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. *Ther Apher Dial*. 2021 Dec;25(6):728-876
- 7 Usui J, ..., Endo T, ..., Okada H*, A digest of the evidence-based Clinical Practice Guideline for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2020. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Dec;25(12):1286-1291.
- 8 Hayashi A, Ishimura T, Sugimoto H, Suzuki H, Hamasaki A, Tsukamoto T*. Metformin-associated lactic acidosis exacerbated by acute kidney injury in an overseas traveler. *CEN Case Rep*. Doi: 10.1007/s13730-021-00665-z.

- 9 Nishiguchi Y, ..., Mori KP, ..., Mukoyama M*, Kuwabara T*. Osteocrin, a bone-derived humoral factor, exerts a renoprotective role in ischemia-reperfusion injury in mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Feb 25;37(3):444-453.
- 10 Muso E*, ..., Tsukamoto T, Favorable therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for nephrotic syndrome with impaired renal function. *Ther Apher Dial*. 2022 Feb;26(1):220-228
- 11 Morita K*, Yamamoto S*, ..., Muso E, A rare case of atypical ANCA-associated vasculitis without crescents overlapping with invasive pulmonary aspergillosis, successfully treated to remission with intravenous immunoglobulin therapy. *CEN Case Rep*. Doi: 10.1007/s13730-022-00696-0.
- 12 Kurahashi S, Toda N*, ..., Muso E, Acute Tubulointerstitial Nephritis in Rosai-Dorfman Disease Mimicking IgG4-related Disease. *Intern Med*. 2022 Apr 1;61(7):1027-1032.

(総説)

- 1 塚本達雄 アフェレシス療法の基礎 アフェレシスにおける医療安全 日本アフェレシス学会雑誌 40 巻 3 号 Page446-450、2021
- 2 塚本達雄 血液吸着法 月刊 レジデント、2021、医学出版（印刷中）（査読なし）
日本アフェレシス学会 診療ガイドライン 2021
- 3 阿部貴弥、...、塚本達雄、...、峰島三千男 一般社団法人日本アフェレシス学会、ガイドライン作成委員会 日本アフェレシス学会雑誌 40 巻 2 号 Page i-397、2021
- 4 武曾恵理 一次性ネフローゼ症候群 Q:巣状糸球体硬化症成人患者の標準的治療法はどのように行いますか。腎臓病診療 Q&A AKI~CKD~腎難病まで 山縣邦宏監修 東京医学社 213-215、2021.5
- 5 武曾恵理 LDL アフェレシスをどのような症例に検討するか 腎臓内科 14 巻 3 号 371-382 2021
- 6 武曾恵理 RPGN をきたす疾患の多様性（臨床） 腎と透析 91 巻 3 号 341-348 2021.9（査読なし）
- 7 武曾恵理 :「地震と腎臓」特集「環境と腎臓」 腎臓 44 号 33-37 2022.3（査読なし）
- 8 遠藤知美 [各論] ANCA 関連血管炎 治療：腎と透析 91 巻 3 号 387-392 2021.9（査読なし）

栄養部

(原著論文)

- 1 湯面百希奈、高山祐美、...、永井成美* 日本人版ボディイメージ質問紙開発と信頼性、妥当性の検討肥満研究 27(3): 140-1482021

リウマチ膠原病内科

(原著論文)

- 1 Ishie S, Ito H*, ..., Nakajima T, ..., Matsuda S. Region specificity of rheumatoid foot symptoms associated with ultrasound-detected synovitis and joint destruction. *Mod Rheumatol*, 2021 Aug 31;1912905. doi: 10.1080/14397595.2021.1912905. Online ahead of print.
- 2 Mukoyama H, ..., Nakajima T, ..., Yoshifuji H*. The clinical features of pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis and its relationship with ischemic heart diseases and infection. *Arthritis Res Ther*, 2021 Dec 3;23(1):293.
- 3 Kadoba K, Watanabe R*, ..., Nakajima T, ..., Yoshifuji H. A susceptibility locus in the IL12B but not LILRA3 region is associated with vascular damage in Takayasu arteritis. *Sci Rep*, 2021 Jul 1;11(1):13667.
- 4 Matsuo H*, ..., Nakajima T, ..., Fujii Y. Positive rate and prognostic significance of the superb microvascular imaging signal in joints of rheumatoid arthritis patients in remission with normal C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates. *J Med Ultrason (2001)*, 2021 Jul;48(3):353-359.
- 5 Kimura N*, ..., Imura Y, ..., Kohsaka H. Branched chain amino acids in the treatment of polymyositis and dermatomyositis: a phase II/III, multi-center, randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Feb 18;keac101. doi: 10.1093/rheumatology/keac101. Online ahead of print.

皮膚科

(症例報告)

- 1 Ishibashi M, ..., Nomura T*, Yoshikawa Y, ..., Kabashima K. Role of Prostaglandin E-Major Urinary Metabolite Levels in Identifying the Phenotype of Pachydermoperiostosis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021 Dec;141(12): 2973–2975.
- 2 足立英理子*、山上優奈、一ノ名晶美、古賀玲子、島 香織、丸毛 聡、吉川義頭 ループス腎炎の治療中に発症した Mycobacterium kansasii 感染症の 1 例 皮膚臨床 2021 63 巻 p1062-1066
- 3 Ishibashi M*, Koga R, Adachi E, Yamagami Y, Ichinona M, Yoshikawa Y. Psoriasis in an Asian patient with atopic dermatitis treated with dupilumab. *Trends Immunother*. 2021 5(1):18-20.

脳神経外科

(原著論文)

- 1 Kurogi A, ..., Iihara K*, the J-ASPECT Study Collaborators. Influence of hospital capabilities and prehospital time on outcomes of thrombectomy for stroke in Japan from 2013 to 2016. *Sci Rep*. 2022 Feb 28;12(1):3252. (J-ASPECTS Study 研究協力者)
- 2 吳浩一、..., 戸田弘紀 頸動脈ステント留置術における周術期合併症 0 を目指した当院での取り組み 脳卒中の外科 49(1) Page7-14, 2021

- 3 Murai S, Hiramatsu M*, ..., Ishibashi R, Trends in Incidence of Intracranial and Spinal Arteriovenous Shunts: Hospital-Based Surveillance in Okayama, Japan. *Stroke*. 2021 Apr;52(4):1455-1459.
- 4 Hiramatsu M*, Ishibashi R, Incidence and clinical characteristics of spinal arteriovenous shunts: hospital-based surveillance in Okayama, Japan. *J Neurosurg Spine*. 2021 Oct 29;36(4):670-677.
- 5 Tanaka K, ..., Ishibashi R, ..., Kira JI*. PON1 Q192R is associated with high platelet reactivity with clopidogrel in patients undergoing elective neurointervention: A prospective single-center cohort study. *PLoS One*. 2021 Aug 5;16(8):e0254067.
- 6 Takagawa M, Goda A*, ..., Ishibashi R, Subjective and objective evaluation of swallowing in lateral decubitus positions examined in healthy volunteers. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Feb;279(2):1071-1080.
- 7 西田南海子, ..., 古川公嗣, ..., 高橋牧郎, 戸田弘紀 パーキンソン病の多職種連携：DBSカンファレンスの議事録に基づいた検討 機能的脳神経外科, 60: pp.74-80, 2021.
- 8 西田南海子, ..., 林 英樹, 奥村亮介, ..., 戸田弘紀 振戦を呈する正常圧水頭症例における小脳・視床・皮質路の白質障害について 機能的脳神経外科 60: pp. 46-51, 2021.
- 9 西田南海子, 水本 洋, 佐藤正人, 黒寄明子, 秦 大資, 戸田弘紀 当院における新生児脳室内出血後水頭症に対するシャント前管理 小児の脳神経 47: pp. 18-23, 2022.

(総説)

- 1 Sugiyama J, Toda H*. A Single DBS-Lead to Stimulate the Thalamus and Subthalamus: Two-Story Targets for Tremor Disorders. *Front Hum Neurosci*. 2022 Jan 24;16:790942.
- 2 戸田弘紀, ..., 西田南海子, 澤本伸克 その他の標的核に対する DBS—パーキンソン病と本態性振戦に対する後腹側視床領域、淡蒼球視床路、脚橋被蓋核の定位脳手術 脳神経外科 49(4): pp.820-828, 2021.

(症例報告)

- 1 Nakajima Y, ..., Toda H*, Nishida N, ..., Okumura R, ..., Iwasaki K. Thalamic Deep Brain Stimulation for Refractory Atypical Tremor after Encephalitis of Unknown Etiology: A Case Report. *NMC Case Rep J*. 2021 Jun 12;8(1):247-252.
- 2 Ishibashi R*, Spontaneous resolution of a tentorial dural arteriovenous fistula fed by the artery of Wollschlaeger and Wollschlaeger after embolization of the main shunting point. *Surg Neurol Int*. 2021 Aug 16;12:413.
- 3 Fujimoto Y, Ishibashi R, ..., Chin M*. A Simple Surgical Technique for Pediatric Sinus Pericranii: Intraoperative Manual Compression of a Major Shunting Point. *Pediatr Neurosurg*. 2022;56(3):286-291.
- 4 Maki Y*, ..., Ishibashi R, Mixed Pial-Dural Arteriovenous Malformation in the Anterior Cranial Fossa Mimicking Dural Arteriovenous Fistula. *Asian J Neurosurg*. 2021 May 28;16(2):418-422.

- 5 Hayashi T, Ikeda H*, ..., Ishibashi R, ..., Chin M. Low-profile visualized intraluminal support Blue stenting within a Neuroform Atlas stent for a large wide-necked aneurysm: A case report and a bench-top experiment. *Neuroradiol J*. 2022 Feb;35(1):126-131.
- 6 Yasuda T*, ..., Ishibashi R, Endoscope-assisted microsurgical repair in trigeminal meningocele: case report. *J Neurosurg Pediatr*. 2021 May 12;27(5):600-605.
- 7 Matsukawa S*, Ruptured aneurysm of the posterior inferior cerebellar artery communicating artery: a case report. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022 Apr;215:107188.

整形外科

(原著論文)

- 1 麻田義之 舟状骨偽関節に対する遊離腸骨移植—改変型十字形骨移植法—. 整形外科 *Surgical Technique*. 2021 ; 11(2) : 98–104 (査読なし)
- 2 青木信明、太田雅人、麻田義之 腰椎側方侵入に際し留意すべき静脈奇形に対する考察 中部整災誌 2021 年 64 巻 p. 569-570 (査読なし)

(その他)

- 1 平雄一郎 手首の腱鞘炎 読売新聞 医なび 2021.7.20 (査読なし)

形成外科

(原著論文)

- 1 Okano J*, ..., Suzuki Y, Kojima H. A novel role for bone marrow-derived cells to recover damaged keratinocytes from radiation-induced injury. *Sci Rep*. 2021 Mar 11;11(1):5653.
- 2 Katagi M, ..., Suzuki Y, ..., Kojima H*. Malfunctioning CD106-positive, short-term hematopoietic stem cells trigger diabetic neuropathy in mice by cell fusion. *Communications Biol*. 2021 May 14;4(1):575
- 3 荒川篤宏、鈴木義久、...、荻野秀一 ペット咬創への初期治療と機能・整容の改善動物咬傷の初期治療と感染予防 形成外科 64(2) 138-142 2021 年 2 月

(症例報告)

- 1 武田孝輔、...、貴島頭二 眼球回旋偏位を特徴とする下斜筋麻痺を伴う眼窩底骨折の 1 例 日本形成外科学会会誌 41: 214-221, 2021.4 月

- 1 Kanemaru S*, ..., Fukushima M. Multicenter phase III trial of regenerative treatment for chronic tympanic membrane perforation. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Dec;48(6):1054-60.
- 2 Kanemaru S*. In-office patch myringoplasty. *Operative Techniques in Otolaryngology*. 32 (2021) 111–15.
- 3 金丸眞一 鼓膜再生療法の保険適用への道 (テーマ: リティンパ) *Otol Jpn*. 31(4):435-45, 2021.
- 4 Miwa T*. Protective Effects of N1-Methylnicotinamide Against High-Fat Diet- and Age-Induced Hearing Loss via Moderate Overexpression of Sirtuin 1 Protein. *Frontiers Cell Neurosci*. 2021 Apr 6;15:634868.
- 5 Miwa T*. Temporary Unilateral Caloric Vestibular Stimulation Affects Balance and Gait Control During Walking in Healthy Young Adults. *J Int Adv Otol*. 2021 May;17(3):255-259.
- 6 Miwa T*, Cdk5 regulatory subunit-associated protein 1 knockout mice show hearing loss phenotypically similar to age-related hearing loss. *Mol Brain*. May 17;14(1):(82).
- 7 Miwa T*, Tsukushi is essential for the formation of the posterior semicircular canal that detects gait performance. *J Cell Commun Signal*. Dec;15(4):581-594. Doi:10.1007/s12079-021-00627-1 (Online)
- 8 田浦晶子、..., 三輪 徹、伊藤 壽一 平衡障害に対する新規治療法の開発 *Equilibrium Research*. 80(3), 216-222, 2021
- 9 Miwa T*, Post-earthquake dizziness syndrome following the 2016 Kumamoto earthquakes, Japan. *PLoS One*. 2021 Aug 5;16(8):e0255816.
- 10 Ito T*, ..., Miwa T, ..., Tsutsumi T. Cochlear Pathomorphogenesis of Incomplete Partition Type II in Slc26a4-Null Mice. *J Assoc Res Otolaryngol*. Doi:10.1007/s10162-021-00812-4.
- 11 Miwa T*. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Test for Balance Disorder Patients. *Acta Scientific Medical Sciences*. 5.11(2021):106-110. Doi: 10.31080/ASMS.2021.05.1072
- 12 Kanai R, Kanemaru S*, Tamura K, Noda Y, Umezawa N, Miwa T, Yamaguchi T, Kita S, Kumazawa A, Harada H, Maetani T. Hearing Outcomes and Complications of Cochlear Implantation in Elderly Patients over 75 Years of Age. *J Clin Med*. 2021 Jul 15;10(14):3123.
- 13 金井理絵、金丸眞一、山口智也、北真一郎、大坂和士 乳突削開術を含む中耳手術を行った急性乳様突起炎の検討. *Otology Japanb*. 31 巻 2 号 181–187 頁, 2021
- 14 金井理絵 髄膜脳瘤を伴う天蓋骨欠損例への対処法—経乳突アプローチ—. 耳鼻臨床 114 巻 9 号 p. 644-645, 2021 (査読なし)
- 15 金井理絵 リティンパ®を用いた鼓膜再生療法. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科.94 巻 1 号 12-17 頁, 2021 (査読なし)
- 16 Otsuki S, ..., Harada H,..., Omori K*. Real-world 2-year long-term outcomes and prognostic factors in patients receiving nivolumab therapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Auris Nasus Larynx*. 2022 Feb 26;S0385-8146(22)00038-4.

- 17 Kikuchi M, Harada H, ..., Omori K*. Lingual Lymph Node Metastases as a Prognostic Factor in Oral Squamous Cell Carcinoma—A Retrospective Multicenter Study. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 12;57(4):374.
- 18 Shinohara S, ..., Harada H, ..., Omori K*. Clinicopathological characteristic and survival outcome of patients with buccal squamous cell carcinoma: Results of a Multi-Institutional Study. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Dec 13;57(12):1361.

脳神経内科

(原著論文)

- 1 Oka Y, Tsukita K*, Nerve ultrasound characteristics of IgM neuropathy associated with anti-myelin-associated glycoprotein antibodies. *Muscle nerve*. DOI: 10.1002/mus.27542.
- 2 Yamazaki H*, ..., Takahashi M. Sensorineural hearing loss and hypoplastic cochlea in Axenfeld-Rieger syndrome with FOXC1 mutation. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Dec;48(6):1204-1208.
- 3 Nihira H, Izawa K*, ..., Takahashi M, Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Aug;148(2):550-562.
- 4 Koh K, ..., Takahashi M, ..., Takiyama Y*. Chédiak-Higashi syndrome presenting as a hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet*. 2022 Feb;67(2):119-121.
- 5 Nishizawa M*, ..., Rovatirolin Study Group. Effect of rovatirelin in patients with cerebellar ataxia: two randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Mar;91(3):254-262.
- 6 Fuseya Y, ..., Takahashi M, ..., Yamashita H*. Adult-onset Repeat Rhabdomyolysis with a Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Due to Compound Heterozygous ACADVL Mutations. *Intern Med*. 2020 Nov 1;59(21):2729-2732.
- 7 Takahashi M*, Efficacy and safety of istradefylline in patients with Parkinson's disease presenting with postural abnormalities: Results from a multicenter, prospective, and open-label exploratory study in Japan. *J Neurol Sci*. 2022 Jan 15;432:120078.
- 8 高橋牧郎 血管性認知症に片頭痛が関連、発作予防が鍵 *Medical Tribune*, 2022.1.21 <https://medical-tribune.co.jp/news/2022/0121543405/>
- 9 上田兼吾、..., 高橋牧郎、..., 中村祐 経口コリンエステラーゼ阻害薬からリバスチグミンパッチ (イクセロン(R)パッチ) に切り替えた市販後臨床試験 (NEXTSTEP study) における事後解析 *Geriatric medicine*, 2021, 巻 59 号 5
- 10 高橋牧郎 パーキンソン病に伴う感覚症状への対応 *CLINICIAN* 2022, No.690, 68-74. (査読なし)
- 11 高橋牧郎 突発性顔面神経麻痺 (ベル麻痺) 今日の治療指針 2022 (2022) pp1018-1019, 医学書院、東京 (査読なし)
- 12 高橋牧郎 シヌクレイノパチーの分子病態アップデート：治療ターゲットは何か？ *Dementia Japan* 35:124-132. 2021. (査読なし)

(総説)

- 1 高橋牧郎 シヌクレイノパチーの分子病態アップデート：治療ターゲットは何か？ 日本認知症学会誌 5 巻 2号 124-132, 2021 (査読なし)
- 2 高橋牧郎 良性発作性頭位めまい症 内科 Vol.129.No.4(2022) pp939-943, 南江堂、東京 (査読なし)
- 3 西田南海子、...、古川公嗣、...、高橋牧郎、戸田弘紀 パーキンソン病の多職種連携：DBSカンファレンスの議事録に基づいた検討機能脳神経外科 日本定位・機能神経外科学会機関誌 = Functional neurosurgery : official journal of the Japan Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2021, 巻 60 (査読なし)
- 4 高橋牧郎 レビー小体型認知症 専門医試験対策講座テキスト pp51-72, 第40回日本認知症学会学術集会、東京 (査読なし)

(症例報告)

- 1 Itami K, Oka Y*, Nakagawa T, Matsumoto S. Adult-onset Alexander disease with imperceptible neurological findings. *Neurol Clin Neurosci*. 9:361–362, 2021. Doi:10.1111/ncn3.12520
- 2 Oka Y*, Ueda A, Nakagawa T, Kikuchi Y, Inoue D, Marumo S, Matsumoto S. SARS-CoV-2-related progressive brain white matter lesion associated with an increased cerebrospinal fluid level of IL-6. *Intern Med*. 2021 Oct 1;60(19):3167–3170.
- 3 古川公嗣、...、尾崎彰彦* 黒色母斑切除後、長期間無症状の後に急性増悪した神経皮膚黒色症の成人例 臨床神経 2021 61 巻 P844–850
- 4 Hirato T, Komatsu K*, Nishida N, Matsumoto S. Reply to the Letter "Could the Possibility of Secondary Central Nervous System Lymphoma be Ruled Out in This Patient?". *Intern Med*. 2021 Oct 1;60:3193.

小児科

(原著論文)

- 1 Kurita J, Hata T, ..., Hata A*. Estimating SARS-CoV-2 Reproduction Number by Infection Location in Japan. *J Health Sci*. Doi:https://doi.org/10.1101/2021.04.13.21255296.
- 2 Hata A*, ..., Hata T, Yasushi Ohkusa. SARS-CoV-2 infection control implementation based on sources of infection showing directions for three age groups in Japan. *J Health Sci*. Doi:https://doi.org/10.1101/2021.01.14.21249637.
- 3 Kurita J, ..., Sugawara T, Ohkusa Y, Hata A*. An Estimation of Reproduction Number of SARS-CoV-2 by Age Class for Age Classes in Japan. *J Health Sci*. Doi:https://doi.org/10.1101/2021.01.14.21249854.

(総説)

- 1 渡辺 洸、...、羽田敦子 ビバグロン (ベオーバ®) は何故夜尿症に効くのか 夜尿症研究 vol.26 p9-16, 2021

(症例報告)

- 1 福井 渉、塩田光隆、秦 大資、...、宮下律子 閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージが不応であった Gilbert 症候群合併の遺伝性球形赤血球症 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 In press, 2022
- 2 岩田直也、中川権史、...、熊倉 啓、...、西田南海子、...、秦 大資 急性副鼻腔炎から波及したと考えられる硬膜下膿瘍の 1 例 小児内科 53 巻 12 号 2067-2072 頁 2021 年
- 3 高屋龍生、阿水利沙、水本 洋 胎児腸管拡張と出生時に貧血を認めた Food protein-induced enterocolitis syndrome の一例 周産期医学 In press, 2022
- 4 坂部匡彦、熊倉 啓、...、中田昌利、秦 大資 Lamotrigine が有効であった小児周期性嘔吐症候群の 1 例 小児科診療 84 巻 2 号 289-292 頁 2021 年
- 5 宮脇康輔、梶本智史、内原嘉仁、...、加藤健太郎、三上真充、秦 大資、塩田光隆 寛解導入中に低血糖を繰り返した急性リンパ性白血病の 3 歳女児 小児科臨床 74 巻 7 号 823-827 頁 2021 年
- 6 金森良介、...、熊倉 啓、秦 大資、塩田光隆 亜鉛補充を契機に発症した銅欠乏症、好中球減少に伴い難治性肺炎を呈した重症心身障害者 日本小児科学会雑誌 125 巻 5 号 770-776 頁 2021 年
- 7 平田惟子、...、三上真充、秦 大資 胸水を用いた LAMP 法で診断した重症マイコプラズマ肺炎 小児内科 2022 年 in press
- 8 沼田寛、三上真充、...、塩田光隆、秦 大資 大量下血と重度の貧血を呈した直腸原発 Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) の 13 歳女児例 小児科臨床 74 巻 11 号 1347-1351 頁 2021 年
- 9 Akazawa R, Kato I*, ..., Hiroaki Masuno, Masamitsu Mikami, Mitsutaka Shiota, Inotuzumabozogamicin is an effective treatment for CD22 - positive acute undifferentiated leukemia: A case report. *Pediatr Blood Cancer* 2021. 2021 May;68(5): e28976.
- 10 Mikami M, Arai A, Mizumoto H*. Empagliflozin ameliorated neutropenia in a girl with glycogen storage disease Ib. *PediatrInt*. 2021 Nov;63(11):1394-1396.

小児外科

(原著論文)

- 1 Asui R*, Mizumoto H, Sato M, Hata D. Edi catheter related gastric perforation in a 373g infant. *Pediatr Int*, 2021 Jun;63(6):734-736.
- 2 Yoshimura Y*, Yamashita S, Sato M, Iwano K, Kurita A, Hata D. The First Successful Rendezvous Procedure for Pancreatic Duct Drainage in a Pediatric Case With Obstructive Pancreatitis. *Pancreas*. 2021 Mar 1;50(3):e37-e39.

(総説)

- 1 佐藤正人、...、武田昌克、園田真理、...、諸富嘉樹 特集：内鼠径ヘルニアに対する LPEC-D (LPEC for direct hernia)法 小児外科 53(10)11036-1039. 2021 (査読なし)

(症例報告)

- 1 遠藤耕介、佐藤正人、...、東俊二郎、栗田 亮、諸富嘉樹 胆道閉鎖症術後 3 5 年目に胆管癌が判明した 1 例 日小外会誌 57(6) 1016-1021. 2021

薬剤部

(原著論文)

- 1 高橋 有*、小林和博、上田 覚、伊藤俊和、尾上雅英* 白内障手術後における経口第三世代セファロsporin系薬の予防的投与中止への取り組みと中止に伴う影響について
(ア) 日本病院薬剤師会雑誌 2021 57 巻 P940-944
- 2 Ito T*、Uenoyama K、Kobayashi M, ..., Mizumoto H, ..., Onoue M*. Administration of zinc to preterm infants with hypozincemia does not reduce serum copper concentrations in most cases: A case control study. *J Pharm Health Care Sci.* 2021 Dec 2;7(1):46.
- 3 上田 覚*、岡田麻佑、伊藤俊和、小林和博、高橋 有、丸毛 聡、羽田敦子、片山俊郎、尾上雅英* 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌に起因する尿路感染症に対するセフメタゾールの投与回数の違いによる有効性の比較検討 日本病院薬剤師会雑誌 2022 58 巻 P167-172

(症例報告)

- 1 上ノ山和弥、小林和博、伊藤俊和、三宅麻文、中多陽子、渡邊幸太郎、岩野光佑、八隅秀二郎、尾上雅英* mFOLFOX6 療法中に来した高アンモニア血症を XELOX 療法へ変更することで回避できた DPD 遺伝子多型を伴う大腸癌の 1 症例 日本病院薬剤師会雑誌 2021 57 巻 749-756

健診部

(総説)

- 1 榎原敦子*、... HPV ワクチンと子宮頸がん HPV1 次検診 日本と世界の子宮頸がんの現状 医学のあゆみ 2022 280 巻 7 号 P745-753 (査読なし)

臨床検査部

(原著論文)

- 1 Kawase A, Mukai H*, ..., Iwaki M*. Protein Kinase N Family Negatively Regulates Constitutive Androstane Receptor-Mediated Transcriptional Induction of Cytochrome P450 2b10 in the Livers of Mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2021 Oct;379(1):53-63.
- 2 Uehara S, Mukai H, ..., Kobayashi Y*. Inhibitor of protein kinase N3 suppresses excessive bone resorption in ovariectomized mice. *J Bone Miner Metab.* 2022 Mar;40(2):251-261.

放射線診断科

(原著論文)

- 1 Otani T, ..., Ishimori T, ..., Nakamoto Y*. Detection efficacy of PET/CT with ^{18}F -FSU-880 in patients with suspected recurrent prostate cancer: a prospective single-center study. *Ann Nucl Med.* 2022 Mar;36(3):302-309.

腫瘍放射線科

(原著論文)

- 1 Shintani T, ..., Matsuo Y*, ..., Atsuta T, Incidence and Risk Factors of Symptomatic Radiation Pneumonitis in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Concurrent Chemoradiotherapy and Consolidation Durvalumab. *Clin Lung Cancer*. 2021 Sep;22(5):401-410.

歯科口腔外科

(原著論文)

- 1 Mishima S, Takahashi K*, Local application of USAG-1 siRNA has potential to regenerate teeth in Runx2-deficient mice. *Sci Rep*. 2021 Jul 1;11(1):13674
- 2 Adachi J, ..., Takahashi K, ..., Tokita Y*. Novel MSX1 frameshift mutation in Japanese family with nonsyndromic oligodontias. *Hum Genome Var*. 2021 Jul 20;8(1)29.
- 3 Goto H, ..., Takahashi K, ..., Tokita Y*. A Novel LRP6 variant in a Japanese family with oligodontia. *Hum Genome Var*. 2021 Jul 20;8(1):30.

医療情報部

(原著論文)

- 1 小林 恭*, ..., 平木秀輔, ..., 小川 修 泌尿器科学術領域におけるダイバーシティ推進 泌尿器科紀要 掲載論文 65 年間・1 万編の解析 泌尿器科紀要 2021 67 巻 P125-132
- 2 Tamiya R, ..., Miyake M*, ..., Hiragi S,..., Tsujikawa A. Validation study of the claims-based definition for age-related macular degeneration at a single university hospital in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 May;65(3):388-394.
- 3 Kido A, Miyake M*, ..., Hiragi S, ..., Tsujikawa A. Incidence of central serous chorioretinopathy (2011-2018): a nationwide population-based cohort study of Japan. *Br J Ophthalmol*. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319403
- 4 Sato N, ..., Hiragi S, ..., Yasushi Okuno*. Evaluation of kidney histological images using unsupervised deep learning. *Kidney Int Rep*. 2021 Jun 24;6(9):2445-2454.
- 5 Kido A, ..., Hiragi S, ..., Kawakami K*. Association between topical β -blocker use and asthma attacks in glaucoma patients with asthma: a cohort study using a claims database. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Jan;260(1):271-280.
- 6 Hiragi S*, ..., Kuroda T. Token economy-based hospital bed allocation to mitigate information asymmetry: proof-of-concept study through simulation implementation. *JMIR Form Res*. 2022 Mar 4;6(3):e28877.

リハビリテーション科

(原著論文)

- 1 Kamiya K, ..., Kamisaka K#, ..., Yamada S*, Association between a pre-admission limitation in walking ability and post-discharge adverse outcomes among hospitalized patients with heart failure: Report from a multicenter prospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2021 Aug 15;337:105-112.
- 2 Iwatsu K, ..., Kamisaka K#, ..., Yamada S*, Clinical benefit of combined assessment of physical and psychological frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc*. Doi:10.1111/jgs.17769, 2022.
- 3 Adachi T, ..., Kamisaka K#, ..., Yamada S*, Prognostic Effects of Cardiac Rehabilitation in Patients With Heart Failure (from a Multicenter Prospective Cohort Study). *Am J Cardiol*. 2022 Feb 1;164:79-85.

出版

産婦人科

- 1 関山健太郎 傍大動脈リンパ節郭清 腹腔鏡下・腹腔内アプローチ OGS NOW basic N0.8
明日からできる悪性腫瘍の手術 リンパ節郭清（開腹・腹腔鏡・ロボット）
メジカルビュー社 Page 106-117 : 2021 年 11 月 10 日発行

泌尿器科

- 1 宗田 武 夜間頻尿 泌尿器科の疾患・治療・ケア p48-53 2021 メディカ出版

乳腺外科・小児外科他

- 1 吉村長久、山崎祥光、藤川潤、佐藤正人、樋口嘉宏、吉川義顕、高原祥子
トラブルを未然に防ぐカルテの書き方 2022/2 医学書院

不整脈科

- 1 春名徹也（編 池田隆徳） いまさら聞けない心電図(改訂第 2 版) P103,105,164,166 2022
Medical View

消化器内科

- 1 八隅秀二郎 "ライブセミナーレポート 第9回 大阪胆膵内視鏡ライブセミナーレポート"
消化器クリニカルアップデート P126-127 2021 医学図書出版

呼吸器内科

- 1 福井基成 非薬物療法 1.概説、4.その他の非薬物療法、日本呼吸器学会・日本呼吸ケア・
リハビリテーション学会合同非がん性呼吸器疾患緩和ケア指針 2021 作成委員会編集：非がん性
呼吸器疾患緩和ケア指針 2021、メディカルレビュー社、東京、2021 年（4 月）
- 2 福井基成 疾患別の緩和ケア 1.慢性閉塞性肺疾患（COPD）、日本呼吸器学会・日本呼吸ケア・
リハビリテーション学会合同非がん性呼吸器疾患緩和ケア指針 2021 作成委員会編集：非がん
性呼吸器疾患緩和ケア指針 2021、メディカルレビュー社、東京、2021 年（4 月）

栄養部

- 1 松元知子、京面ももこ 「四季を楽しむクッキング」月刊 糖尿病ライフ さかえ
P42-43 2021（公社）日本糖尿病協会

皮膚科

- 1 吉川義顕 古典的外用薬（基礎膏） 今日の皮膚疾患治療指針 第 5 版 p248-250 2022 医学書院
- 2 吉川義顕 その他の外用薬 今日の皮膚疾患治療指針 第 5 版 p250-252 2022 医学書院

小児科

- 1 水本 洋 NCPR2020 出生直後の新生児のケア 知っておきたい蘇生時のデバイス with NEO P44-46 2021 メディカ出版
- 2 水本 洋 分担執筆 新生児蘇生法テキスト第4版 2021 メジカルビュー
- 3 水本 洋 分担執筆 新生児蘇生法インストラクターマニュアル第5版 2021 メジカルビュー
- 4 水本 洋 新生児蘇生 5つの提案 2021 南山堂
- 5 水本 洋 新生児医療における ME 機器 持続糖モニタリング 周産期医学 51 巻 10 号 2021 東京医学社
- 6 水本 洋 新生児低血糖・高血糖 小児内科 53 巻増刊号 2021 東京医学社
- 7 水本 洋 新生児・小児蘇生法の不易流行 2. 新生児蘇生法 4) 心拍の評価法 小児内科 53 巻 12 号 2021 東京医学社
- 8 羽田敦子 おうちでできる おねしょ、おもらしきよならガイド 2021/9/24 かんき出版
- 9 成宮牧子 「メンタルヘルスと親子の関係性支援」 新生児リハビリテーション 新生児リハビリテーション研究会 第3章 VII 2022 メディカルプレス

薬剤部

- 1 尾上雅英 編集後記 大阪府薬剤会雑誌 (7)P96 2021 一般社団法人大阪府薬剤師会
- 2 尾上雅英 令和 3 年度 薬 - 薬連携推進のための研修会 「薬局と病院薬剤師が連携して患者が安心できるがん治療継続に挑む！」大阪府薬剤会雑誌 (2)P20-22 2022 一般社団法人大阪府薬剤師会
- 3 尾上雅英 Q9 飲み込めるから、水を使わず薬を飲んでいる。糖尿病ケア+ P96-97 2022 メディカ出版
- 4 上田 覚、尾上雅英 Q10 加齢のせい薬が飲み込みにくくなり、困っている。糖尿病ケア+ P98-100 2022 メディカ出版

第1.0版
第1.1版

2022年09月29日発行
2022年10月04日発行

