



Institute for Clinical Research
National Hospital Organization Kure Medical Center/Chugoku Cancer Center

2023.01

vol.27

NEWS

独立行政法人 国立病院機構
呉医療センター・中国がんセンター

臨床研究部ニュース

広島県呉市青山町3-1 TEL 0823-22-3111 <https://kure.hosp.go.jp/> 発行責任者 臨床研究部長 田代 裕尊

第77回 The 77th Annual Meeting of Japanese Society of National Medical Services
国立病院総合医学会
未来へ向かって
～日本の医療を支える国立病院機構～
2023年10月20日(金)-21日(土)
会場：リーガロイヤルホテル広島
広島県立総合体育館
メルパルク広島
会長：下瀬 省二 (国立病院機構呉医療センター院長)
副会長：新甲 靖 (国立病院機構広島西医療センター院長)
<https://site.convention.co.jp/77nms/>
事務局 | 国立病院機構 呉医療センター
〒737-0023 広島県呉市青山町3番1号 TEL: 0823-22-3111 E-mail: 506-syomugakari@mail.hosp.go.jp
運営事務局 | 日本コンベンションサービス株式会社 関西支社
〒541-0042 大阪市中央区今橋4-4-7 京阪神淀屋橋ビル2階 TEL: 06-6221-5933 E-mail: 77nms@convention.co.jp

CONTENTS

論文紹介..... 2	競争的研究費獲得一覧..... 14
└論文内容のご紹介..... 4	編集後記..... 16
表紙ポスターのご紹介..... 11	



論文紹介

当院職員（著者名に下線）がFirst, SecondまたはCorresponding authorの英語論文を紹介します。（2022年4月～2022年9月）

1. **Efficacy of a Traction Device for Endoscopic Submucosal Dissection Using a Scissor-Type Knife: A Randomized Controlled Trial.**

4ページで紹介

Tamaru Y, Kuwai T, Miyakawa A, Kanazawa N, Kusunoki R, Shimura H, Uchiyama S, Ishaq S, Kohno H.

Am J Gastroenterol. 2022 Nov 1;117(11):1797-1804. doi: 10.14309/ajg.0000000000002019. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36191269.

2. **Pyometra and Pyogenic Spondylitis with Suspected Involvement of Diverticulitis of the Sigmoid Colon: A Case Report**

5ページで紹介

Okusaki T, Araki Y, Narai S, Hamada T, Kusunoki R, Oda A, Nakamura H.

Intern Med. 2022 Sep 13. doi: 10.2169/internalmedicine.0064-22. Online ahead of print.

3. **Tetraspanin heterogeneity of small extracellular vesicles in human biofluids and brain tissue**

6ページで紹介

Okada-Tsuchioka M, Kajitani N, Omori W, Kurashige T, Boku S, Takebayashi M.

Biochem Biophys Res Commun. 2022 Oct 30;627:146-151. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.08.025. Epub 2022 Aug 13.

4. **A feasibility study comparing gel immersion endoscopic resection and underwater endoscopic mucosal resection for superficial nonampullary duodenal epithelial tumors**

Miyakawa A, Kuwai T, Sakuma Y, Kubota M, Nakamura A, Itobayashi E, Shimura H, Suzuki Y, Shimura K.

Endoscopy. 2022 Oct 10. doi: 10.1055/a-1924-4711. Online ahead of print.

5. **Histopathology and Cytology of Pulmonary Myoepithelial Neoplasms: 2 Cases**

Ishikawa A, Fujisawa H, Yasumura N, Kuraoka K, Zaitzu J, Saito A, Kan A, Iwahiro K, Kimura F, Tadokoro K, Tsubokawa N, Mimura T, Yamashita Y, Taniyama K, Oue N.

Case Rep Oncol. 2022 Jun 7;15(2):599-605. doi: 10.1159/000524769. eCollection 2022 May-Aug.

6. **Characteristics and therapeutic strategies of radiation-induced glioma: case series and comprehensive literature review**

Onishi S, Yamasaki F, Amatya VJ, Takayasu T, Yonezawa U, Taguchi A, Ohba S, Takeshima Y, Horie N, Sugiyama K.

J Neurooncol. 2022 Sep;159(3):531-538. doi: 10.1007/s11060-022-04090-9. Epub 2022 Aug 3.

7. **Metastatic Metaplastic Breast Cancer Successfully Treated with Adriamycin and Cisplatin**

Hayashino K, Zaitzu J, Kuraoka K, Hirata T.

Intern Med. 2022 Jul 29. doi: 10.2169/internalmedicine.9380-22. Online ahead of print.

8. **Concurrent coronavirus disease 2019 and primary syphilis in a young man: A rare case report**

Kitahara Y, Nakamura R, Okimoto M, Miwata K, Ito N, Takafuta T.

J Infect Chemother. 2022 Nov;28(11):1552-1557. doi: 10.1016/j.jiac.2022.07.008. Epub 2022 Jul 19.

9. **Advanced gallbladder cancer accompanied with cancer-associated dermatomyositis: A case report and literature review**

Kuroda H, Yamaguchi A, Sugata S, Hamada T, Moriuchi R, Wada K, Tamaru Y, Kusunoki R, Kuwai T, Kouno H, Kurashige T, Torii T, Saito A, Kuraoka K, Kouno H.

Medicine (Baltimore). 2022 Jul 8;101(27):e29477. doi: 10.1097/MD.00000000000029477.

10. Downregulation of thrombomodulin contributes to ischemia-reperfusion injury in mice with steatotic liver

7ページで紹介

Yamaguchi M, Tashiro H, Kuroda S, Okimoto S, Kobayashi T, Hinoi T, Ohdan H.

Hepatol Res. 2022 Sep;52(9):762-772. doi: 10.1111/hepr.13802. Epub 2022 Jul 9.

11. TDP-43 Accumulation Within Intramuscular Nerve Bundles of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis

8ページで紹介

Kurashige T, Morino H, Murao T, Izumi Y, Sugiura T, Kuraoka K, Kawakami H, Torii T, Maruyama H.

JAMA Neurol. 2022 Jul 1;79(7):693-701. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1113.

12. Factors affecting prolonged time to extubation in patients given remimazolam

10ページで紹介

Shimamoto Y, Sanuki M, Kurita S, Ueki M, Kuwahara Y, Matsumoto A.

PLoS One. 2022 May 18;17(5):e0268568. doi: 10.1371/journal.pone.0268568. eCollection 2022.

13. Prognosis of resected non-small cell lung cancer with pleural plaques on intrathoracic findings

12ページで紹介

Kagimoto A, Mimura T, Kamigaichi A, Yamashita Y.

BMC Cancer. 2022 Apr 28;22(1):469. doi: 10.1186/s12885-022-09600-6.

14. Classification based on skeletal muscle mass and the severity of lung emphysema impacts on clinical outcomes after anatomical resection for lung cancer

Tsubokawa N, Mimura T, Tadokoro K, Yamashita Y.

Jpn J Clin Oncol. 2022 Aug 5;52(8):909-916. doi: 10.1093/jjco/hyac057.

15. Molecular epidemiological and pharmaceutical studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated at hospitals in Kure City, Japan

13ページで紹介

Maeda R, Kobayashi H, Higashidani M, Matsuhisa T, Sawa A, Miyake K, Tayama Y, Kimura K, Itoh H, Okano T, Seike S, Yamanaka H.

Access Microbiol. 2022 Feb 25;4(2):000319. doi: 10.1099/acmi.0.000319. eCollection 2022.

16. Transcriptomic Analysis of Annexin A10 and Chemosensitivity in Gastric Adenocarcinoma Cells

Ishikawa A, Kuraoka K, Zaito J, Saito A, Kuwai T, Tazawa H, Suzuki T, Tashiro H, Taniyama K, Yasui W.

Anticancer Res. 2022 Apr;42(4):1707-1717. doi: 10.21873/anticancer.15647.

17. The Deployment of a Newly Developed Proximal Release-Type Colonic Stent Is Feasible for Malignant Colorectal Obstruction near the Anal Verge: A Single-Center Preliminary Study

Wada K, Kuwai T, Sugata S, Hamada T, Moriuchi R, Tamaru Y, Kusunoki R, Yamaguchi A, Kouno H, Ishaq S, Kohno H.

J Clin Med. 2022 Mar 17;11(6):1675. doi: 10.3390/jcm11061675.

掲載漏れなどございましたら、臨床研究部までご連絡をお願いいたします。

論文内容のご紹介 (1)

Efficacy of a Traction Device for Endoscopic Submucosal Dissection Using a Scissor-Type Knife: A Randomized Controlled Trial.

Tamaru Y, Kuwai T, Miyakawa A, Kanazawa N, Kusunoki R, Shimura H, Uchiyama S, Ishaq S, Kohno H.

Am J Gastroenterol. 2022 Nov 1;117(11):1797-1804. doi: 10.14309/ajg.0000000000002019. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36191269.

消化器内科 田丸 弓弦

大腸内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection; ESD) は胃ESD、食道ESDに続いて保険収載された大腸腫瘍に対する内視鏡治療ですが他の臓器と比べ技術的難易度が高く穿孔率が高いと言われています。この問題に対しハサミ型ナイフであるSB Knife Jrが開発されました。このハサミ型ナイフを使用することで、穿孔率が低く安全な治療成績が報告されています。その一方で、従来から使用されている先端系ナイフに比べ切除スピードが遅いという欠点があります。切除スピードを速くする方法として、先端系ナイフでは牽引法を併用する方法が有用であるとされています。しかし、ハサミ型ナイフに関してはその有用性は明らかになっていません。そこで今回の論文は、ハサミ型ナイフであるSB Knife Jrを用いた大腸ESDにおける牽引法併用の有用性について、多機関前向きランダム化比較試験を行った結果を発表したものです。

当院および旭中央病院、横浜労災病院の3施設で大腸ESDを行った97例が対象となり、牽引法併用なし群 (C-ESD群) 49例および併用群 (T-ESD群) 48例に無作為に割付けされ、切除スピード (1分あたりの切除面積) を主要評価項目として2群を比較しました。

平均切除スピードはC-ESD群23.7mm²/分、T-ESD群25.6mm²/分であり両群間で有意差を認めませんでした (p=0.43) が、局在別の検討では盲腸でT-ESD群で有意に速く (C-ESD群16.7mm²/分、T-ESD群32.4mm²/分; p=0.02)、病変径別の検討では30mm以上の場合にT-ESD群で速い傾向でした (C-ESD群27.8mm²/分、T-ESD群34.6mm²/分; p=0.054)。一括切除率は両群ともに100%、完全一括切除率はC-ESD群98.0% (48/49)、T-ESD群97.9% (47/48)、治癒切除率はC-ESD群93.9% (46/49)、T-ESD群91.7% (44/48)、偶発症はT-ESD群で術中穿孔、後出血を1例認めるのみであり良好な治療成績でした。以上の結果からSB Knife Jrを用いた大腸ESDは有効で安全な手技であり、

深部結腸および大きな病変で牽引法併用は切除スピードの上昇に寄与することが明らかとなりました。

最後になりますが、本研究において桑井寿雄先生をはじめ、携わっていただきました消化器内科のメンバーには日常診療の忙しい中多大な協力をいただきました。この場をお借りして御礼申し上げます。

表 治療成績 (抜粋)

切除スピード (平均±SD, mm ² /分)	n	C-ESD群	T-ESD群	P値
全コホート	97	23.7±12.2	25.6±11.4	0.43
サブ解析				
盲腸	12	16.7±9.3	32.4±9.8	0.02
病変径 ≥30 mm	44	27.8±11.9	34.6±10.5	0.054

SD: standard deviation

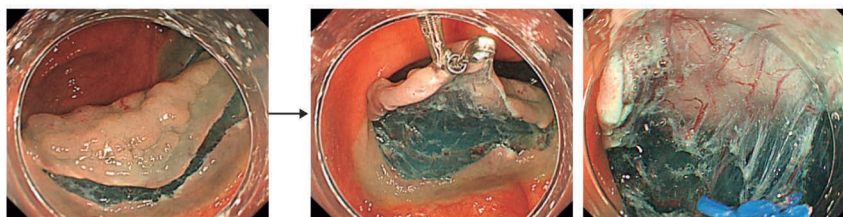


図 牽引法併用の一例
全周切開を行った後に牽引デバイスを使用することにより粘膜下層の視認性が向上し、また良好なテンションがかかるためSB Knife Jr2でのスムーズで安全な剥離が可能でした。

論文内容のご紹介 (2)

Pyometra and Pyogenic Spondylitis with Suspected Involvement of Diverticulitis of the Sigmoid Colon: A Case Report

Okusaki T, Araki Y, Narai S, Hamada T, Kusunoki R, Oda A, Nakamura H.

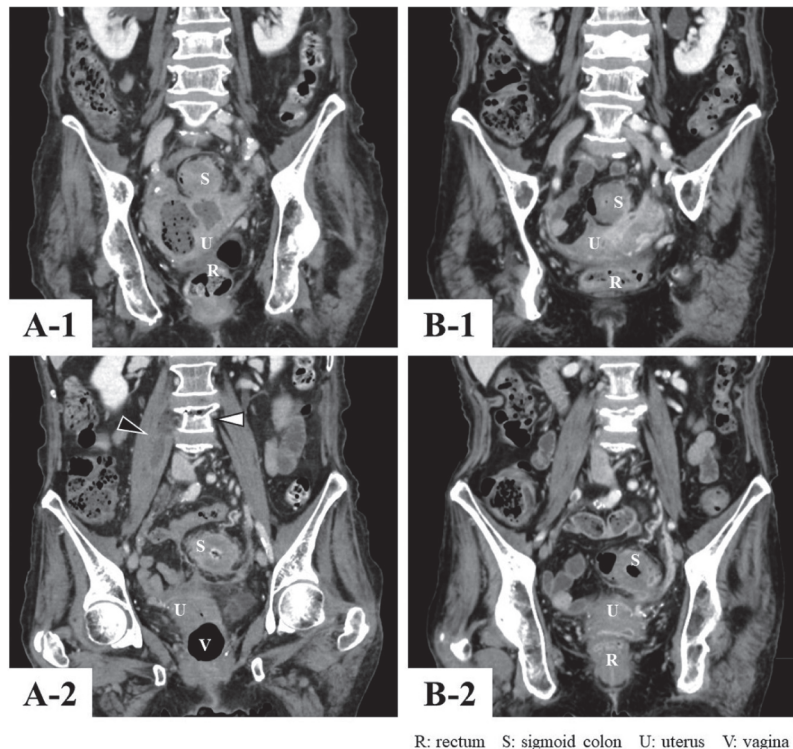
Intern Med. 2022 Sep 13. doi: 10.2169/internalmedicine.0064-22. Online ahead of print.

呼吸器内科専攻医 奥崎 体

当院での初期臨床研修中に受け持った患者の臨床経過をまとめた症例報告が、この度 Internal Medicine誌に掲載されましたので紹介させていただきます。

患者は83歳女性で、1週間前から続く食欲不振・発熱、数日前に尻餅をついた後から続く腰痛を主訴に当院へ搬送されました。臍周囲から左下腹部にかけての圧痛があり、血液検査では白血球数・CRPが著明に高値でした。造影CTの所見も踏まえ、S状結腸憩室炎とその炎症が直接的に波及し発症した子宮留膿腫、および血行性に波及し発症した第3腰椎化膿性脊椎炎・右腸腰筋膿瘍と診断しました。子宮切除も検討しましたが、PSの低下した高齢女性に対して手術はリスクが高いこと、経腔的にドレナージが可能であったことを総合的に鑑み、抗菌薬投与を行いながら経過を観る方針としました。経腔的に採取した膿の培養で同定された*Proteus mirabilis*、*Bacteroides fragilis*に対する薬剤感受性を参考にしつつ適当な抗菌薬投与を継続したところ、第32病日に施行した造影CTでは上記疾患のいずれのについても改善がみられました。その後も抗菌薬投与を継続し、入院約2ヶ月後に独歩で自宅退院しました。

S状結腸憩室炎を契機として子宮留膿腫、化膿性脊椎炎・腸腰筋膿瘍を発症したという病態が珍しかったことは勿論ですが、外科治療を回避しつつ良好な転帰を得た点に本報告の意義があると考えます。子宮留膿腫は穿孔すると致命的となるため手術をためらってはいけませんが、適切な抗菌薬が投与できる環境でかつ効果的なドレナージが可能である場合には、非侵襲的治療を行いつつ治療し得る可能性があります。



入院時に施行した造影CT (A) では、S状結腸の壁肥厚および周囲の脂肪織濃度上昇、内部が低吸収物質で満たされた子宮、圧迫骨折し内部に空気を伴った第3腰椎（白矢尻）、右腸腰筋膿瘍（黒矢尻）がそれぞれ確認できます。第32病日に施行した造影CT (B) では、それらすべての改善がみられます。

論文内容のご紹介 (3)

Tetraspanin heterogeneity of small extracellular vesicles in human biofluids and brain tissue

Okada-Tsuchioka M, Kajitani N, Omori W, Kurashige T, Boku S, Takebayashi M.

Biochem Biophys Res Commun. 2022 Oct 30;627:146-151. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.08.025. Epub 2022 Aug 13.

臨床研究部 精神神経科学研究室 岡田 麻美

本稿ではBiochemical and Biophysical Research Communicationsに掲載された“Tetraspanin heterogeneity of small extracellular vesicles in human biofluids and brain tissue (ヒト生体液及び脳組織における小型細胞外小胞のテトラスパニン不均一性)”について報告致します。

細胞外小胞 (extracellular vesicle: EV) は、細胞から分泌される脂質二重膜に包まれた小胞です (図1)。200 nm以下のサイズをsmall EV (sEV) と呼びます。sEVは分泌した細胞のmiRNAなどを運び、血液や脳脊髄液など様々な生体液に存在して、細胞間シグナル伝達や病態形成に関与しています。脳の細胞から分泌されたsEV (脳由来sEV) は、脳の状態を反映する新しいバイオマーカーとなる可能性が期待されています。

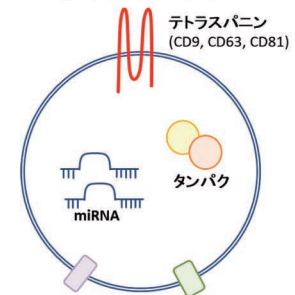


図1. 細胞外小胞の模式図

最近、sEVマーカーであるテトラスパニン (CD9, CD63, CD81) は全てのsEVで同様に発現しているわけではなく、由来によって発現に偏りがあることが、培養細胞を用いた実験で報告されました (Kugeratski et al., Nat Cell Biol, 2021)。本研究は、臨床検査によく用いられる生体液 (血清、血漿、脳脊髄液) 中のsEVにおけるテトラスパニンの発現・分布を脳組織から採取したものと比較することで、神経疾患や精神疾患のバイオマーカー開発の基盤となる知見が得られることを期待して行いました。



図2. 臨床研究部に設置されている超遠心機 (Optima™ MAX-XP Ultracentrifuge, Beckman Coulter Inc.)

サンプルには同一の健常ドナーから採取した血清、血漿、脳脊髄液を用い、脳組織は神経変性疾患患者の死後脳組織で脳血管障害の無い部位を用いました。脳組織からのsEV分離には超遠心機を用いました (図2)。sEVのCD9、CD63、CD81の発現・分布について異なる2種類の分析方法 (ELISA, ExoView) を用いて検討しました。

その結果、脳組織と生体液中には様々なテトラスパニンの組み合わせのsEVが不均一に混在し、成分ごとに特徴的な不均一性パターンを示すことがわかりました。さらに、階層的クラスタリングにより、脳組織中の不均一性パターンは脳脊髄液中と最も類似していることを見出しました (図3)。

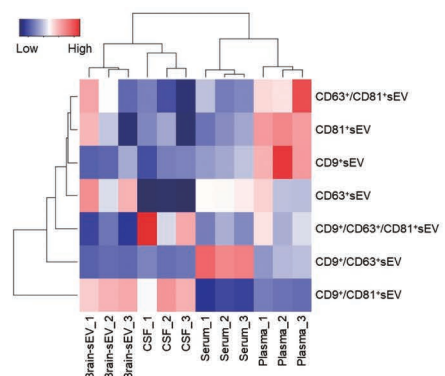


図3. 階層的クラスタリング解析の結果

今回得られた知見から、目的に応じて標的とするテトラスパニンを選択することの重要性や、脳特異的なテトラスパニンパターンのsEVに絞り込んだ追跡の有用性が示唆され、神経疾患や精神疾患のバイオマーカーの今後の開発に貢献することが期待されました。

最後になりますが、本研究の遂行にご協力を賜りました先生方に感謝申し上げます。

論文内容のご紹介 (4)

Downregulation of thrombomodulin contributes to ischemia-reperfusion injury in mice with steatotic liver

Yamaguchi M, Tashiro H, Kuroda S, Okimoto S, Kobayashi T, Hinoi T, Ohdan H.

Hepatol Res. 2022 Sep;52(9):762-772. doi: 10.1111/hepr.13802. Epub 2022 Jul 9.

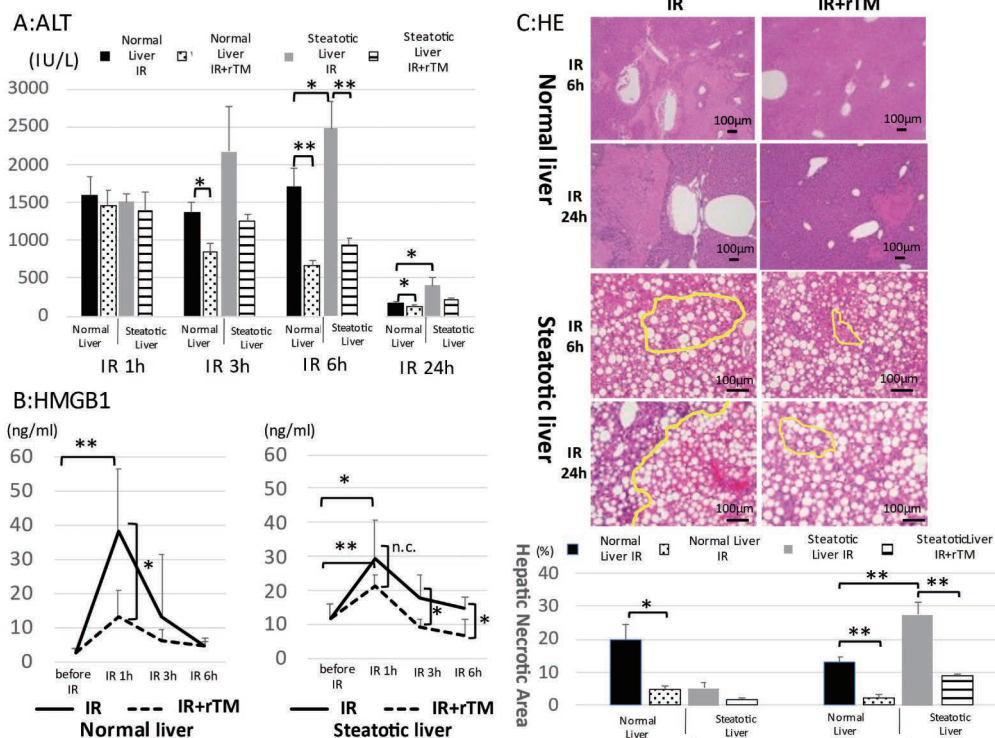
外科／臨床研究部 山口 恵美

【はじめに】 脂肪肝は肝切除後の術後合併症のリスクを増加させることが知られておりますが、これは脂肪肝で虚血再灌流障害ischemia-reperfusion injury (IRI)が増悪する事が一因に挙げられます。最近、組み換え人可溶性トロンボモジュリンrecombinant thrombomodulin (rTM)製剤が脂肪肝におけるIRIを軽減することが報告されていますが、その詳細なメカニズムは不明です。今回私たちは、脂肪肝でトロンボモジュリン (TM) の発現が低下していることがIRI増悪の一因と仮定し、脂肪肝マウスとTMの機能活性が約50%に減少したTMヘテロノックアウトマウス (TM-KO) を使用し、TM発現低下が肝IRIを増悪させるか、rTMが肝障害を軽減しうるか検討いたしました。

【方法】 コリン欠乏食 (4週間) によるマウス脂肪肝モデル (SL) を用いて70%部分肝虚血60分モデルを作製して、肝障害を検討いたしました。rTM治療群では、手術60分前に、rTM (6mg/kg) を尾静脈注射し、肝障害を軽減するか観察しました。TM-KOでも同様に部分肝虚血モデルを作成しました。

【結果と考察】 SLは活性化Protein C産生能力が約20%に低下しており、正常肝マウス (NL) と比較しIRIによる肝傷害及び炎症が遷延し、rTM投与によりIRIを軽減できました。(図A~C) TM-KOでもIRIは増悪し、rTM投与で改善いたしました。rTMのD1ドメイン薬剤 (rTMD1) を投与したところ、SLで優位にIRIを改善しました。

【結語】 SLではTM発現低下がIRIの増悪に寄与し、TMはそのD1ドメイン (抗炎症効果) を介してIRIを減弱することが示唆されました。



論文内容のご紹介 (5)

TDP-43 Accumulation Within Intramuscular Nerve Bundles of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis

Kurashige T, Morino H, Murao T, Izumi Y, Sugiura T, Kuraoka K, Kawakami H, Torii T, Maruyama H.

JAMA Neurol. 2022 Jul 1;79(7):693-701. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1113.

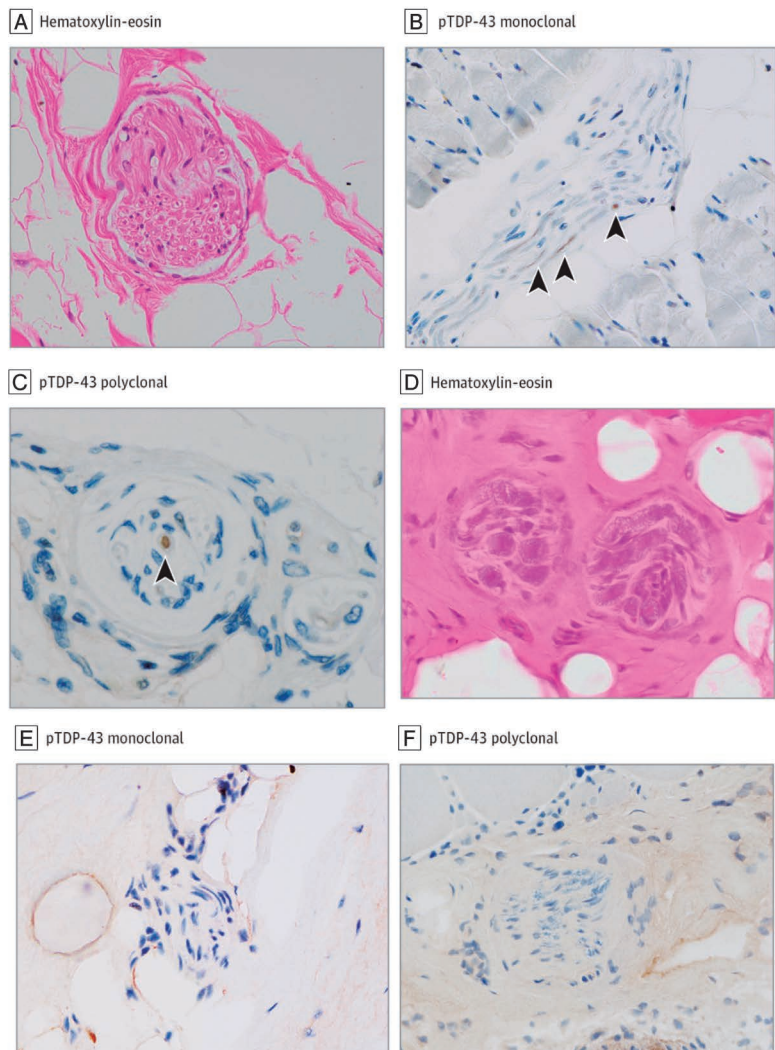
脳神経内科 倉重毅志

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は TAR DNA binding protein 43 kDa (TDP-43) の細胞内への凝集と神経細胞脱落により、全身の筋力低下を生じる神経難病です。ALSの病態において軸索と神経筋接合部の変性は重要な役割を果たしていると考えられていますが、ALS患者の末梢神経・筋での病態とTDP-43の役割は未解明でした。今回の論文は、ALS患者と非ALS患者での違いを病理解剖症例・筋生検症例を元に検討し、ALSの新たな病理を確立することができました。

まず、当院での病理解剖症例を孤発性ALS10例、非ALS12例、組織学的に比較検討しました。これらの症例の骨格筋組織を、当院に配備されている自動免疫染色機 (VENTANA Benchmark GX) でリン酸化TDP-43 (pTDP-43) の分布を

免疫組織学的に検討しました。また、蛍光二重染色を用いて、軸索を標識するneurofilamentとTDP-43、pTDP-43、fused in sarcoma (FUS)、p62、ubiquitinの関係を検討しました。ALSでは全例で、骨格筋組織中に含まれる筋内神経束 (A) の内部にpTDP-43凝集を認めましたが (B, C)、非ALSの筋内神経束 (D) では認めませんでした (E, F)。また、蛍光二重染色ではALS患者の骨格筋組織においてTDP-43・pTDP-43ともneurofilamentと共局在していましたが、FUS、p62、ubiquitinは共局在していませんでした。このことは、筋内神経束内部の軸索へのTDP-43の凝集がALSに特徴的であることを示しています。

さらに当院及び広島大学病院での筋生検連続450例のうち、筋疾患と診断されておらず、家族性ALS原因遺伝子の変異が無い症例114例の骨格筋組織を検索し、症状と生検後の経過を解析しました。114例中43例は筋組織内に神経束が含まれていませんでしたが、神経束が含まれ

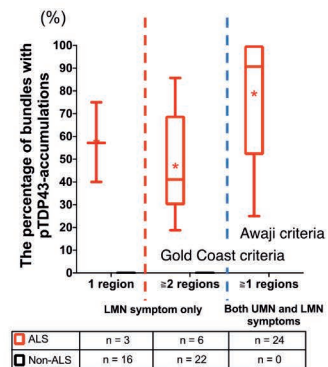
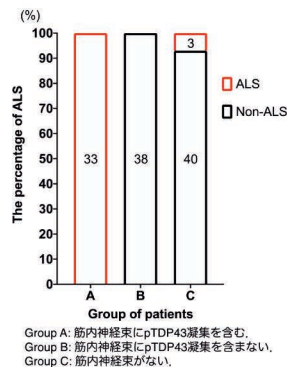


ていた71例中、33例がpTDP-43陽性の筋内神経束を含んでおり、38例にはpTDP-43陽性の筋内神経束はありませんでした。pTDP-43陽性筋内神経束を認めた33例は全例が最終的にALSと診断されていましたが、pTDP-43陰性であった38例にALS例はありませんでした。筋内神経束を確認できなかった43例では3例がALSでした（G）。また、最終的にALSと診断された36例中、生検時にALSの標準的診断基準であるAwaji診断基準を満たさない例は9例、基準が拡大された最新のALS診断基準であるGold Coast基準を満たさない例は3例あり、既存のALS診断基準を満たさない患者さんでもpTDP-43の凝集が筋内神経束に出現することがわかりました（G）。

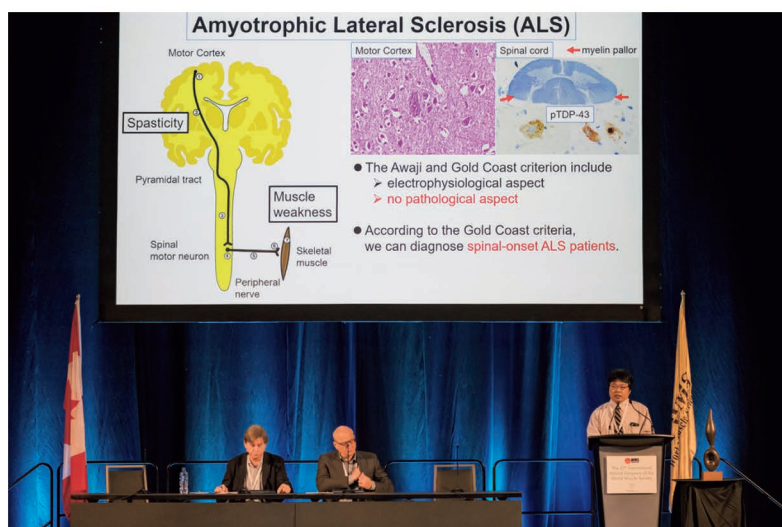
我々の検討結果からは、筋内神経束軸索のpTDP-43凝集が早期から出現することがALSの特徴と考えられます。そのため、pTDP-43凝集の出現はTDP-43が末梢神経の軸索においても変性過程で重要な役割を果たしている可能性を示唆しており、現時点では治療困難な神経難病であるALSに対する治療薬開発に繋がる可能性を秘めています。本論文の成果は第63回日本神経学会学術大会・第27回世界筋学会で発表しましたが（H）、論文の公開日に合わせ、2022年5月23日に当院・広島大学・徳島大学による記者会見も行いました（<https://kure.hosp.go.jp/pdf/department/neurology/topics20220524.pdf>）。

最後になりますが、本研究では脳神経内科のメンバーはもちろんのこと、病理診断科の先生方や臨床検査技師の皆様にご協力をいただきました。この場をお借りして御礼申し上げます。

G 発症早期からpTDP-43陽性神経束が出現



H



論文内容のご紹介 (6)

Factors affecting prolonged time to extubation in patients given remimazolam

Shimamoto Y, Sanuki M, Kurita S, Ueki M, Kuwahara Y, Matsumoto A.

PLoS One. 2022 May 18;17 (5) :e0268568. doi: 10.1371/journal.pone.0268568. eCollection 2022.

麻酔科 島本葉子

はじめに

レミマゾラムベシル酸塩は、全身麻酔の導入および維持に使用される超短時間作用型ベンゾジアゼピンで、2020年1月に日本で承認された比較的新しい薬剤です。本研究はその薬理学的特性を評価するための臨床研究で、レミマゾラムを投与された患者における抜管までの時間を延長する要因を明らかにすることを目的としました。

方法

レミマゾラムによる全身麻酔を受けた65名の患者を対象としました。患者を抜管までの時間により、短時間 (SP) 群 (n=34、<15分) と長時間 (LP) 群 (n=31、≥15分) に分けました。抜管までの時間は、拮抗薬であるフルマゼニルの投与に影響されたため、さらにLP群はフルマゼニルを投与しないLPF (-) 群 (n=15) とフルマゼニルを投与したLPF (+) 群 (n=16) の2つのサブグループに分けました。

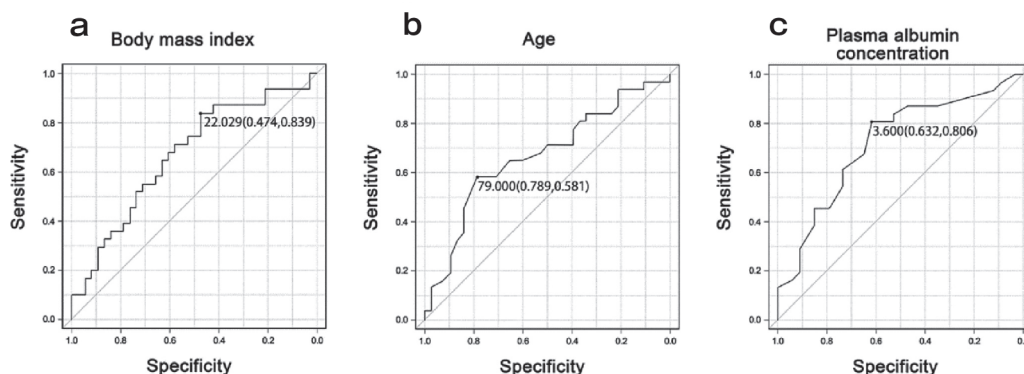
年齢、性別、身長、体重、BMI、アルブミン値、ASAクラス、手術時間、全身麻酔の総時間、レミマゾラムの総投与量などの抜管までの時間に影響を与える因子としてSP群とLP群で比較しました。レミマゾラム注入終了時および抜管時に、薬物動態/薬力学的3コンパートメントモデルを用いたレミマゾラムの予測濃度を算出しました。

結果

LP群はSP群に比べ、BMI高値、高齢、低アルブミン値が有意に示されました。ロジスティック回帰分析では、BMIが22.0 kg/m²以上 (AUC 0.668、95 % CI 0.533-0.803)、年齢が79.0歳以上 (AUC 0.662、95 % CI 0.526-0.798)、血漿アルブミン濃度 (AUC 0.720、95 % CI 0.593-0.847) であれば抜管までの時間が有意に長くなっていました (図1)。LP群はSP群に比べ、抜管時のレミマゾラム予測濃度が有意に低かったが、投与終了時の濃度には両群間で差はありませんでした (図2)。薬理学的解析を行い、LP群はSP群より、レミマゾラムに対する反応が増幅されたことから、レミマゾラムに対する感受性が高いことが推定されました (図3)。

結論

レミマゾラムを使用した全身麻酔での抜管に要する時間には、BMI、年齢、アルブミン値が関与していました。体重過多の患者、高齢者、低アルブミン血症の患者などでは、実体重に基づいた投与では過量投与の可能性が考えられました。

Receiver-operating characteristic curve

Variables	SP	LP	P value
Patients, n	31	34	
At the end of remimazolam infusion, µg/ml	0.278 (0.218–0.368)	0.277 (0.198–0.355)	0.371
At the time of extubation, µg/ml	0.146 (0.107–0.214)	0.101(0.070–0.139)	0.000*

Data are median (IQR; 25% – 75% interquartile range).

*significant difference.

SP, short period (time to extubation < 15 min); LP, long period (time to extubation ≥ 15 min).

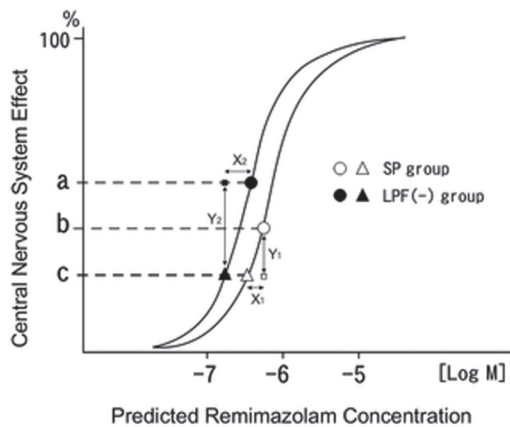


Fig 3. Schematic representation of the dose-response curve; log predicted remimazolam concentration on X-axis, and linear central nervous system effect on Y-axis.

SP群における用量反応曲線は、LPF(-)群では左にシフトしていた。a: LPF(-)群における投与終了時の中枢神経作用 b: SP群における投与終了時の中枢神経作用 c: SP群およびLPF(-)群における抜管時の中枢神経作用 X_1 、 X_2 はそれぞれSP群、LPF(-)群における投与終了時の対数予測濃度と抜管時の対数予測濃度の差。 X_2 は X_1 より有意に大きい。 Y_1 、 Y_2 はそれぞれSP群とLPF(-)群との反応性の変化。三角形△○□と三角形●▲■は類似の数値であるので Y_1 と Y_2 の比は、以下の式、 $Y_2/Y_1 = X_2/X_1$ によって決定される。 X_2 は X_1 より有意に大きいので、 Y_2 は Y_1 より大きいと推定される。

表紙ポスターのご紹介



2023年10月20日（金）～21日（土）に第77回 国立病院総合医学会が広島市にて開催されます。会長は下瀬省二院長です。

今回のテーマは

「未来へ向かって
～日本の医療を支える国立病院機構～」です。

学会ホームページ：

<https://site.convention.co.jp/77nms/>

論文内容のご紹介 (7)

Prognosis of resected non-small cell lung cancer with pleural plaques on intrathoracic findings

Kagimoto A, Mimura T, Kamigaichi A, Yamashita Y.

BMC Cancer. 2022 Apr 28;22 (1) :469. doi: 10.1186/s12885-022-09600-6.

呼吸器外科 鍵本 篤志

本年BMC Cancer誌に掲載されました当院呼吸器外科からの論文についてご紹介させていただきます。

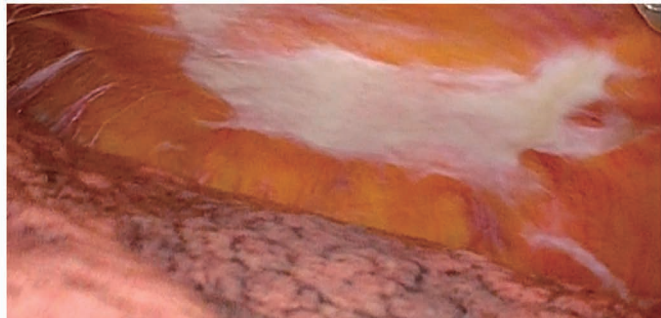
呉市はかつて軍港として栄えた造船業が盛んな都市であり、肺癌に対する手術時に胸腔内にアスベスト暴露の指標である胸膜プラークが認められることが頻繁にあります。しかしながら、術中所見で胸膜プラークを認めた症例の予後について検討した論文はこれまでありませんでした。

本論文では、2009年4月から2020年3月までに当院で非小細胞肺癌に対して根治手術を施行した601例について、術中所見における胸膜プラークの有無別に予後と比較し、多変量解析で胸膜プラークの存在が有意な予後不良因子であるかどうかを検討しました。

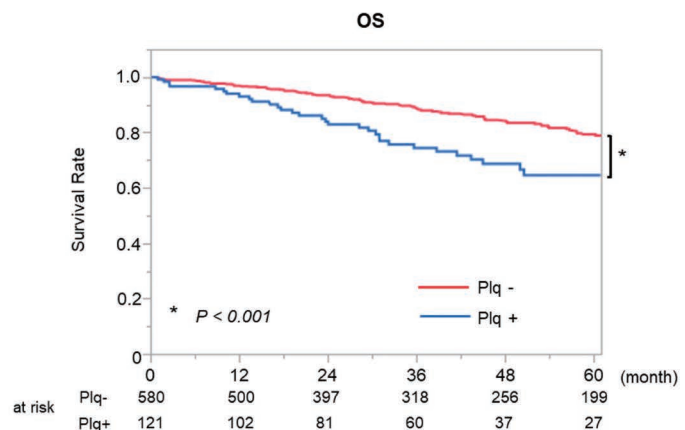
対象症例のうち121例(20.1%)に胸膜プラークが認められました。胸膜プラークが認められた症例では、全生存期間、無再発生存期間、肺癌特異的生存期間、肺癌以外の呼吸器疾患(間質性肺炎など)をイベントとした呼吸器疾患特異的生存期間が有意に不良でした。臨床病期I期の症例のみに限った解析でも同様の結果がえられました。

臨床病期I期かつ予後不良因子として知られている間質性肺炎もしくはGoddard score(肺気腫の重症度をCT所見で評価した24点満点のスコア)5点以上の肺気腫を伴う症例に限った解析でも、全生存期間、無再発生存期間、呼吸器疾患特異的生存期間が胸膜プラークを伴っていた症例で有意に不良でした。また、全生存期間についての多変量解析で胸膜プラークの存在が有意な予後不良因子となっていました。

術中所見で胸膜プラークを有する肺癌症例は予後が悪く、またアスベスト暴露による肺癌は国の救済制度の対象にもなり得るため、術中の胸膜プラークを確実に記載することや、術中に胸膜プラークが認められた症例は念入りの術後フォローアップを行っていく必要があると考えられます。



当院では術中に胸膜プラークを目にすることが非常に多い。



プラークを伴う症例では有意に予後不良であった。

論文内容のご紹介 (8)

Molecular epidemiological and pharmaceutical studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated at hospitals in Kure City, Japan

Maeda R, Kobayashi H, Higashidani M, Matsuhisa T, Sawa A, Miyake K, Tayama Y, Kimura K, Itoh H, Okano T, Seike S, Yamanaka H.

Access Microbiol. 2022 Feb 25;4 (2) :000319. doi: 10.1099/acmi.0.000319. eCollection 2022.

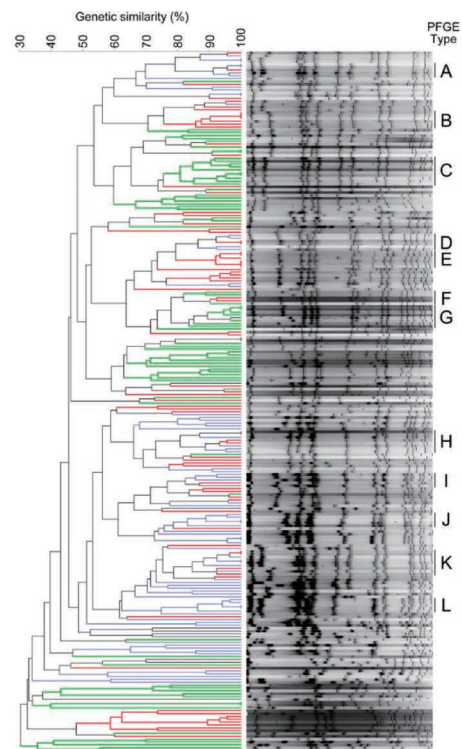
薬剤部 前田 龍人

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は院内感染の主な原因菌で、現在も検出菌の主要な割合を占めています。今回、当院の臨床分離株を用い、MRSA株の分子疫学的解析および生物学的特徴を解明し、呉地区におけるMRSAの拡散状況を明らかにしました。また抗菌薬使用状況も併せて調査しました。

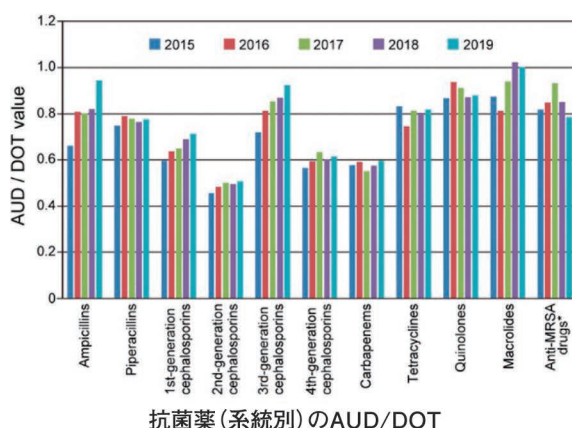
2017年から2019年の3年間に分離されたMRSA 1063株のうち237株に対し7種類の分子疫学的解析を実施しました。まずパルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）を用いて12のPFGE型（A～L型）を決定し、得られた型は各々が80%以上の遺伝的類似性を持つ5つ以上の株で構成されていました。分類された型の分離日に着目すると、年毎に優勢なPFGE型が変化しており院内や市中で感染伝播している可能性が考えられました。次に生物学的特徴の決定のためにSCCmec遺伝子型や毒素産生性などを確認したところ、237株中219株（約92%）がSCCmec IIかIVであり、4株がPVL遺伝子を有し、このうち3株が強毒株のUSA300に類似の性質を持っていました。ブドウ球菌エンテロトキシン（ET）はSCCmec IIをもつ株の大部分でET-BかCが検出され、SCCmec IVをもつ株はET-Aを有している傾向がわかりました。これらの結果から、特定の特性をもつMRSAが一定の割合で分離されていることを明らかにし、比較的特異的なクローンが当院近辺の地域に定着している可能性があることが示唆され、経時的な調査が感染対策や治療の支援に繋がると考えられます。

次に抗菌薬の使用量とMRSA分離率の変化の関係を調べました。抗菌薬使用密度（AUD）と使用日数（DOT）の比率をみることで抗菌薬適正使用の指標のひとつとされ、AUD/DOTが1に近づくことと適正化と言われています。2015年から2019年における当院でのAUD/DOTとMRSAの分離率を調査したところAUD/DOTの増加に伴いMRSA分離率が減少しており統計的解析から相関が得られました。

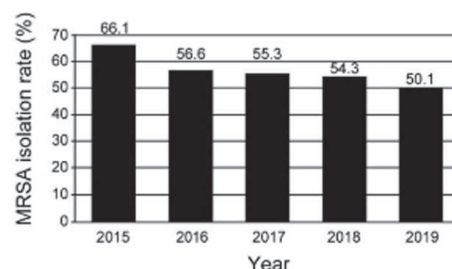
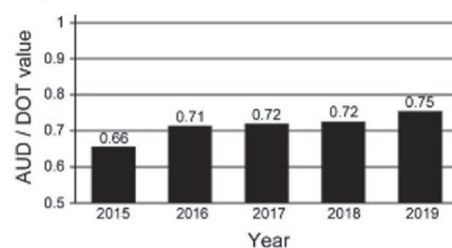
このことから抗菌薬適正使用支援チームをはじめとして、適正使用の推進と継続が必要であると考えられました。



PFGE解析と系統樹解析



抗菌薬(系統別)のAUD/DOT



全抗菌薬AUD/DOTとMRSA分離率の推移



競争的研究費獲得一覧（2022年4月～10月）

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）

研究課題名	研究者名	研究事業名	主任/分担	新規/継続
血液型不適合移植における選択的B細胞阻害によるワクチン接種後の免疫獲得能保持	森本 博司	若手研究	主任	継続
脳由来エクソソームの細胞種特異的・高感度回収技術の構築とうつ病バイオマーカー探索	岡田 麻美	基盤研究（C）	主任	継続
DNA 修飾粒子を用いた DNA 分解酵素検出法の開発	岡田 麻美	基盤研究（C）	分担	新規
間質性肺炎の術後急性増悪における RAGE の役割と、新たな治療ターゲットの解明	鍵本 篤志	若手研究	主任	継続
癌微小環境由来免疫抑制性エクソソームによる癌免疫逃避機構の解析	尾上 隆司	基盤研究（C）	主任	継続
脂肪肝切除における肝不全と周術期の癌進展におけるメカニズム解析・新規治療法の開発	田代 裕尊	基盤研究（C）	分担	継続
ビスホスネート投与患者の歯科インプラント治療指針作成のための基礎的研究	武知 正晃	基盤研究（C）	主任	継続
Snail 誘導型口腔癌転移能獲得機構における EMT と癌幹細胞の関与の解明	武知 正晃	基盤研究（C）	分担	継続
口腔粘膜の新規カンジダ細胞壁成分認識受容体の機能解析と口腔カンジダ症における意義	武知 正晃	基盤研究（C）	分担	継続
血管新生作用を有する顎骨壊死治療用移植材料の開発	武知 正晃	基盤研究（C）	分担	継続
PTEN 変異大腸癌の病態解析と AKT-mTOR シグナルを標的とした治療応用	佐田 春樹	若手研究	主任	新規
シングルセルを用いた CDK4/6 阻害薬耐性機序解明に基づく乳癌個別化医療の実現	小林 美恵	若手研究	主任	新規

厚生労働科学研究費

研究課題名	研究者名	研究事業名	主任/分担	新規/継続
「スモンに関する調査研究」広島県におけるスモン患者の調査研究	大下 智彦	NHO 鈴鹿病院	分担	継続

日本医療研究開発機構研究費

研究課題名	研究者名	研究事業名	主任/分担	新規/継続
Stage IV乳癌に関する予後の改善を目指した標準治療の確立に関する研究	重松 英明	革新的がん医療実用化研究事業	分担	新規
肝硬変患者の QOL の向上及び予後改善に資する研究	高野 弘嗣	肝炎等克服実用化研究事業 / 肝炎等克服緊急対策研究事業	分担	新規
突発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髓液移植法の臨床研究	山崎 琢磨	再生医療実用化研究事業	分担	新規



その他財団等からの研究費

研究課題名	研究者名	研究事業名	主任/分担	新規/継続
大腸 Underwater EMR の有用性に関する多施設共同ランダム化比較試験	田丸 弓弦	公益財団法人 内視鏡医学研究振興財団	主任	新規
切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者に対するアテゾリズマブの多施設共同前向き観察研究	妹尾 直	メビックス株式会社	主任	新規
画像診断支援ソフトウェアの研究に係る標本作成業務委託費用	倉岡 和矢	オリンパス株式会社	主任	継続
転移性腎細胞癌患者における治療パターン、治療アウトカム及び医療資源利用状況に関する観察研究	繁田 正信	MSD 株式会社	主任	新規
特発性肺線維症（IPF）合併臨床病期1期非小細胞癌に対する肺縮小手術に関するランダム化比較第三相試験（SURPRISE）	三村 剛史	広島大学病院	主任	継続
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	重松 英朗	E P クルーズ株式会社	主任	継続
大腸腫瘍患者へのアスピリン（100mg/day）による発がん予防大規模臨床試験（J-CAPP Study II と称す）の参加者のエントリー及び管理業務	桑井 寿雄	京都府公立大学法人（京都府立医科大学）	主任	継続
切除不能肝細胞癌患者に対する Atezolizumab+Bevacizumab 併用療法他施設共同前向き観察研究（ELIX-IR study）	高野 弘嗣	株式会社エスアールエル・メディサーチ	主任	新規
転移性腎細胞癌患者における治療パターン、治療アウトカム及び医療資源利用状況に関する観察研究：Patterns of treatment and Outcomes Evaluation in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in Japan（POEM）	繁田 正信	MSD 株式会社	主任	継続
膜型人工肺に施されるヘパリンコーティングとポリマーコーティングの凝固反応および免疫反応に関する検討	村高 拓央	公益財団法人 政策医療振興財団	主任	新規
免疫チェックポイント阻害剤投与患者における薬薬連携ツールの開発	田頭 尚士	公益財団法人 政策医療振興財団	主任	新規
エクソソームのテトラスパンイン不均一性パターンを応用した精神疾患のバイオマーカー開発	岡田 麻美	公益財団法人 政策医療振興財団	主任	新規
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	首藤 毅	エーザイ株式会社	主任	継続

民間セクターからの寄附金

研究課題名	研究者名	依頼業者名	主任/分担	新規/継続
大腸悪性狭窄に対する自己拡張型金属ステント挿入による腫瘍学的悪性度変化の検討	桑井 寿雄	日本ライフライン株式会社	主任	新規
大腸 Underwater EMR の有用性に関する多施設共同ランダム化比較試験に対する研究助成	桑井 寿雄	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社	主任	新規
糖尿病患者における腎症進展予防に係わる因子の研究への助成のため	久保田益亘	協和発酵キリン株式会社	主任	新規
低侵襲がん治療研究室における「食道 Zenker 憩室に対する軟性内視鏡的憩室隔壁切開術の有用性に関する多施設共同研究」に対する研究助成	桑井 寿雄	第一三共株式会社	主任	新規
心臓外科領域における不整脈研究	今井 克彦	日本メドトロニック株式会社	主任	新規
Zenker 憩室に対する内視鏡的隔壁切開術の有効性に関する検討への寄附	桑井 寿雄	コヴィディエンジャパン株式会社	主任	新規
心臓血管外科領域に於ける医学工学的研究の為	今井 克彦	日本ライフライン株式会社	主任	新規
大腸悪性狭窄に対する自己拡張型金属ステント挿入による腫瘍学的悪性度変化の検討	桑井 寿雄	日本ライフライン株式会社	主任	新規



治験実績 (2021年10月～2022年10月)

No	依頼者	研究課題	契約期間	責任医師
1	アッヴィ	卵巣癌	2016.07.27 ～ 2022.12.31	中村 絃子
2	小野薬品工業	胃がん	2017.03.17 ～ 2022.03.31	田代 裕尊
3	クリニベース	非小細胞肺癌	2017.08.17 ～ 2024.10.08	三村 剛史
4	アストラゼネカ	心不全（拡張不全）	2018.09.21 ～ 2022.07.31	杉野 浩
5	中外製薬	卵巣癌	2018.11.26 ～ 2023.09.30	中村 絃子
6	ヤンセンファーマ	潰瘍性大腸炎	2019.12.06 ～ 2024.12.31	楠 龍策
7	アストラゼネカ	COPD	2019.12.17 ～ 2023.12.31	妹尾 直
8	ファイザー	転移性去勢抵抗性前立腺癌	2020.01.22 ～ 2024.11.30	繁田 正信
9	大塚製薬	大うつ病	2020.02.21 ～ 2022.07.31	町野 彰彦
10	ヤンセンファーマ	クローン病	2020.04.10 ～ 2024.11.02	楠 龍策
11	Ascent Development Services	慢性腎臓病	2020.09.17 ～ 2021.09.30	高橋 俊介
12	ノバルティスファーマ	リポ蛋白（a）	2020.10.16 ～ 2024.09.30	杉野 浩
13	EA ファーマ	クローン病	2021.02.16 ～ 2023.06.30	楠 龍策
14	グラクソスミスクライン	B 型肝炎	2021.02.16 ～ 2023.11.30	高野 弘嗣
15	IQVIA サービスーズ	重症喘息	2021.06.17 ～ 2023.12.31	妹尾 直
16	ファイザー	転移性去勢感受性前立腺癌	2021.07.21 ～ 2028.12.31	繁田 正信
17	アストラゼネカ	心不全（拡張不全）	2021.08.27 ～ 2023.09.30	杉野 浩
18	IQVIA サービスーズ	部分てんかん	2021.09.21 ～ 2024.10.02	杉浦 智仁 大下 智彦
19	アストラゼネカ	潰瘍性大腸炎（Lead-in）	2021.10.26 ～ 2024.09.30	桑井 寿雄
20	PRA ヘルスサイエンス	子宮頸癌	2021.11.25 ～ 2024.04.23	中村 絃子
21	日本新薬	閉塞性動脈硬化症に伴う間欠性跛行	2021.11.25 ～ 2024.06.30	杉野 浩
22	アストラゼネカ	潰瘍性大腸炎（OLE）	2021.12.22 ～ 2025.10.31	桑井 寿雄
23	サイネオス・ヘルス・クリニカル	B 型肝炎	2022.03.18 ～ 2028.12.31	高野 弘嗣
24	ノボノルディスクファーマ	動脈硬化性心血管疾患（ZEUS）	2022.04.20 ～ 2026.02.27	杉野 浩
25	アッヴィ	統合失調症（M22-509）	2022.05.20 ～ 2025.06.30	町野 彰彦
26	アストラゼネカ	非アルコール性脂肪肝炎	2022.06.28 ～ 2025.08.31	高野 弘嗣
27	住友ファーマ	統合失調症	2022.07.20 ～ 2025.03.31	町野 彰彦
28	ニプロ株式会社	前立腺癌	2022.08.23 ～ 2024.02.29	繁田 正信
29	ニプロ株式会社	乳癌	2022.08.23 ～ 2024.02.29	重松 英郎
30	大塚製薬	統合失調症（検証試験）	2022.09.16 ～ 2025.07.31	町野 彰彦
31	大塚製薬	統合失調症（長期試験）	2022.09.16 ～ 2025.04.30	町野 彰彦
32	アストラゼネカ	慢性腎臓病	2022.10.21 ～ 2026.03.31	高橋 俊介

編集後記

2022年もコロナ禍の中で臨床・研究が制約される状況でしたが、多くの先生方が活発に研究活動を続け昨年以上の成果をあげています。2023年もコロナは収束する気配はありませんが活発に臨床研究活動が継続できるように環境整備を整えていきたいと思いますので皆様には引き続きよろしくお願い申し上げます。

（編集長／臨床研究部長 田代裕尊）