



Institute for Clinical Research
NHO Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

2024.12

vol.30

NEWS

独立行政法人 国立病院機構
呉医療センター

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 讃岐美智義



アレイからすこじまの夕景

CONTENTS

論文紹介	2
論文内容のご紹介	5
研究紹介／編集後記	24



論文紹介

当院職員（著者名に下線）がFirst、SecondまたはCorresponding authorの英語論文を紹介いたします。（2023年12月～2024年9月、順不同）

1. Utility of Machine Learning in the Prediction of Post-Hepatectomy Liver Failure in Liver Cancer

Tashiro H, Onoe T, Tanimine N, Tazuma S, Shibata Y, Sudo T, Sada H, Shimada N, Tazawa H, Suzuki T, Shimizu Y.

J Hepatocell Carcinoma. 2024 Jul 5;11:1323-1330. doi: 10.2147/JHC.S451025. eCollection 2024.

2. Impact of KIR-HLA Genotype on Natural-Killer-Cell-Based Immunotherapy for Preventing Hepatocellular Carcinoma after Living-Donor Liver Transplantation

Tanimine N, Ohira M, Kurita E, Nakano R, Sakai H, Tahara H, Ide K, Kobayashi T, Tanaka Y, Ohdan H.
Cancers (Basel). 2024 Jan 26;16(3):533. doi: 10.3390/cancers16030533.

3. Right-sided versus left-sided colorectal cancer in elderly patients: a sub-analysis of a large multicenter case-control study in Japan

Sada H, Hinoi T, Niitsu H, Ohdan H, Yamamoto S, Endo S, Hida K, Kinugasa Y, Enomoto T, Maruyama S, Konishi F, Watanabe M; Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery.

Surg Today. 2024 Oct;54(10):1173-1183. doi: 10.1007/s00595-024-02827-9. Epub 2024 Jun 5.

4. Effects of transmembrane serine protease 4 on the survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing surgery followed by adjuvant chemotherapy

Tazuma S, Sudo T, Ishikawa A, Yamaguchi A, Shibata Y, Ishida Y, Kuraoka K, Uemura K, Takahashi S, Tashiro H.

Surg Today. 2024 Oct;54(10):1208-1219. doi: 10.1007/s00595-024-02824-y. Epub 2024 Apr 19.

5. A rare case of synchronous double primary hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: A case report

Fukuda T, Onoe T, Tanimine N, Yamamoto R, Kuraoka K, Tashiro H.

Int J Surg Case Rep. 2024 May;118:109599. doi: 10.1016/j.ijscr.2024.109599. Epub 2024 Apr 3.

6. Application of Microwave Surgical Instrument to Lung Segmentectomy for Small-sized Lung Cancer

Mimura T, Ishida M, Tadokoro K, Kamigaichi A, Hirai Y, Nishina M, Kagimoto A, Tsubokawa N, Yamashita Y.

JTCVS Tech. 2024 Feb 13;24:186-196. doi: 10.1016/j.xjtc.2024.02.002. eCollection 2024 Apr.

7. Completion lobectomy under 4K three-dimensional endoscopy for surgical margin recurrence after segmentectomy

Mimura T, Haraguchi S, Ishida M, Kagimoto A.

Asian J Endosc Surg. 2024 Jul;17(3):e13330. doi: 10.1111/ases.13330.

8. Utility of 4 K three-dimensional endoscopic system in performing video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy: initial results of the first year after installation

Kagimoto A, Ishida M, Mimura T.

Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2024 Aug;72(8):535-541. doi: 10.1007/s11748-023-02004-8. Epub 2024 Jan 10.

9. Lessons from short chest drain management for primary spontaneous pneumothorax

Kagimoto A, Kamigaichi A, Ishida M, Mimura T.

Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2024 May 13. doi: 10.1007/s11748-024-02039-5.

10. Long-term outcomes of additional surgery after endoscopic resection versus primary surgery for T1 colorectal cancer

Tamaru Y, Kuwai T, Kajiwara Y, Oka S, Saito S, Fukunaga Y, Kawachi H, Takamatsu M, Hotta K, Ikematsu H, Kojima M, Saito Y, Kanemitsu Y, Yamada M, Sekine S, Tanaka S, Nagata S, Nakamura T, Yamada K, Konno M, Ishihara S, Saitoh Y, Matsuda K, Togashi K, Komori K, Ishiguro M, Okuyama T, Ohuchi A, Ohnuma S, Sakamoto K, Sugai T, Katsumata K, Matsushita HO, Yamano HO, Nakai K, Uraoka T, Akimoto N, Kobayashi H, Ajioka Y, Sugihara K, Ueno H.

Am J Gastroenterol. 2024 Dec 1;119(12):2418-2425. doi: 10.14309/ajg.0000000000002879. Epub 2024 Jun 12.

11. Atypical skin conditions of the neck and back as a dermal manifestation of anti-HMGCR antibody-positive myopathy

Kurashige T, Nakamura R, Murao T, Mine N, Sato M, Katsumata R, Kanaya Y, Dodo Y, Sugiura T, Ohshita T.

BMC Immunol. 2024 May 11;25(1):30. doi: 10.1186/s12865-024-00622-2.

12. Platelet volume indices and von Willebrand factor levels in blood exposed to polymer- or heparin-coated membrane oxygenators

Tagaya M, Okano S, Murataka T, Handa H, Ichikawa S, Takahashi S.

Int J Artif Organs. 2024 Mar;47(3):198-204. doi: 10.1177/03913988231223360. Epub 2024 Feb 7.

13. A curious Takotsubo cardiomyopathy after COVID-19

Kinoshita H, Morita M, Maeda S, Kanegawa M, Sumimoto Y, Masada K, Shimonaga T, Sugino H.

IDCases. 2024 Apr 15;36:e01958. doi: 10.1016/j.idcr.2024.e01958. eCollection 2024.

14. Examination of the Suitability of Vericiguat in Non-Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients with Improved Ejection Fraction

Kinoshita H, Sugino H, Fujita K, Sumimoto Y, Masada K, Shimonaga T, Suga A, Toko M, Taniyasu K, Ushirozako S, Katayama Y, Hirahara C, Takada M.

J Clin Med. 2024 Sep 5;13(17):5264. doi: 10.3390/jcm13175264.

15. Prediction of prognosis in glioblastoma with radiomics features extracted by synthetic MRI images using cycle-consistent GAN

Yoshimura H, Kawahara D, Saito A, Ozawa S, Nagata Y.

Phys Eng Sci Med. 2024 Sep;47(3):1227-1243. doi: 10.1007/s13246-024-01443-8. Epub 2024 Jun 17.

以上15論文の要旨を本誌5ページ以降に掲載しています。

16. High-grade pancreatic intraepithelial neoplasia diagnosed based on changes in magnetic resonance cholangiopancreatography findings: A case report

Furuya N, Yamaguchi A, Kato N, Sugata S, Hamada T, Mizumoto T, Tamaru Y, Kusunoki R, Kuwai T, Kouno H, Kuraoka K, Shibata Y, Tazuma S, Sudo T, Kohno H, Oka S.

World J Clin Cases. 2024 Mar 16;12(8):1487-1496. doi: 10.12998/wjcc.v12.i8.1487.

17. Effect of body fat mass loss on prognosis of radical resection for pancreatic ductal adenocarcinoma based on bioelectrical impedance analysis

Shibata Y, Sudo T, Tazuma S, Sada H, Tanimine N, Shimada N, Tazawa H, Suzuki T, Onoe T, Shimizu Y, Tashiro H, Yamaguchi A, Takahashi S.

BMC Surg. 2024 Jan 11;24(1):19. doi: 10.1186/s12893-024-02315-4.

18. A case of ductal carcinoma in situ (DCIS) with markedly elevated CA15-3 levels requiring 2 years of diagnosis

Fujimoto M, Kobayashi Y, Kuraoka K, Yoshiyama T, Shigematu H.

Surg Case Rep. 2023 Dec 1;9(1):209. doi: 10.1186/s40792-023-01792-8.

19. Surgical resection of double advanced pancreatic neuroendocrine tumors with multiple renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease

Shibata Y, Sudo T, Tazuma S, Onoe T, Yamaguchi A, Shigeta M, Kuraoka K, Yamamoto R, Takahashi S, Tashiro H.

Clin J Gastroenterol. 2024 Aug;17(4):697-704. doi: 10.1007/s12328-024-01967-2. Epub 2024 May 2.



- 20. Treatment of intractable isolated bile leakage occurring after right anterior sectionectomy for hepatocellular carcinoma: Right hepatico-jejunostomy**
Fujii T, Onoe T, Tanimine N, Shimizu Y, Tashiro H.
Int J Surg Case Rep. 2024 Oct;123:110125. doi: 10.1016/j.ijscr.2024.110125. Epub 2024 Aug 8.
- 21. Transmembrane serine protease 4 expression in the prognosis of radical resection for biliary tract cancer**
Shibata Y, Sudo T, Tazuma S, Tanimine N, Onoe T, Shimizu Y, Yamaguchi A, Kuraoka K, Takahashi S, Tashiro H.
World J Gastrointest Surg. 2024 Aug 27;16(8):2555-2564. doi: 10.4240/wjgs.v16.i8.2555.
- 22. Prognostic Value of MRI Assessment of Residual Peritumoral Edema in Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy**
Shigematsu H, Fujimoto M, Kobayashi Y, Yasui D, Komoto D, Matsuura N, Kuraoka K, Yoshiyama T.
J Magn Reson Imaging. 2024 May 29. doi: 10.1002/jmri.29456.
- 23. Autologous concentrated bone marrow injection for precollapse osteonecrosis of the femoral head concurrent with contralateral total hip arthroplasty: protocol for a clinical trial**
Homma Y, Yamasaki T, Tashiro K, Okada Y, Shirogane Y, Watari T, Hayashi K, Baba T, Nagata K, Yanagisawa N, Ohtsu H, Fujiwara N, Ando J, Yamaji K, Tamura N, Ishijima M.
BMJ Open. 2024 May 8;14(5):e082243. doi: 10.1136/bmjopen-2023-082243.
- 24. Cellular Schwannoma Arising After the Resection of an Anterior Mediastinal Leiomyosarcoma**
Ishida M, Kagimoto A, Kuraoka K, Mimura T.
Annals of Thoracic Surgery Short Reports. DOI: 10.1016/j.atssr.2024.05.009. Published online June 4, 2024.
- 25. Usability of synthesized image using generative adversarial network for prediction model of recurrence after radiotherapy in locally advanced cervical cancer**
Kawahara D, Yoshimura H, Murakami Y, Matsuura T, Nagata Y.
Biomed Signal Process Control. 2024 Mar; Vol.89:105762. Available online 5 December 2023.
- 26. Clinical and Pathological Features of FTDP-17 with MAPT p.K298_H299insQ Mutation**
Morino H, Kurashige T, Matsuda Y, Ono M, Sahara N, Miyasaka T, Soeda Y, Shimada H, Yamazaki Y, Takahashi T, Izumi Y, Ito H, Maruyama H, Higuchi M, Arihiro K, Suhara T, Takashima A, Kawakami H.
Mov Disord Clin Pract. 2024 Jun;11(6):720-727. doi: 10.1002/mdc3.14042. Epub 2024 Apr 11.

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 (抜粋)

Utility of Machine Learning in the Prediction of Post-Hepatectomy Liver Failure in Liver Cancer

Tashiro H, Onoe T, Tanimine N, Tazuma S, Shibata Y, Sudo T, Sada H, Shimada N, Tazawa H, Suzuki T, Shimizu Y.

J Hepatocell Carcinoma. 2024 Jul 5;11:1323-1330. doi: 10.2147/JHC.S451025. eCollection 2024.

外科 / 田代 裕尊

肝がんに対する術後肝不全の機械学習による予測

肝切除後の術後肝不全 (PHLF) は重篤な合併症や死亡につながる重大な合併症である。そのため術前に綿密に肝予備能評価を行い許容肝切除量を推測し術式を決定する必要があり、様々な術後肝不全予測モデルが開発され臨床応用されている。近年、artificial intelligence (AI)の発展により機械学習 (Machine learning) (ML)を用いた予後予測が肝疾患関連においても応用されているが、術後肝不全予測はまだ報告が少ない。今回、Pycaret libraryを用いたMLと従来の統計学的手法によるモデルとの比較を来ない、MLの有用性について検討した。

【方法】 MLはGoogle、Colaboratory

(<https://colab.research.google.com/>) をインストールしPythonプログラミング言語でPycaret (<https://pycaret.org>) の分類モデルを用いた。解析データは当院での2016年から2022年までの肝がん (原発性、転移性) に対する肝切除334例を対象としてtraining set (233例) で訓練し最も高い精度を示すモデルを用いてtesting set (101例) で肝不全予測モデルの評価を行った。特徴量として、20の因子 (年齢、性別、予測肝切除量、術前ICGR-15、PT、アルブミン値、T-Bilなど) を用い、精度、AUC、適合率、感度で評価した。PHLFの定義は、ISGLSに従った。従来の統計モデルとして、ALBIとFib-4を使用し、AUCでMLと比較した。

【結果】 334例中31例 (9.1%) にPHLFを認めた。

Pycaretでは15のアルゴリズムからExtreme Gradient Boosting (XGBoost)が最も高い精度 (93.2) を示しAUC:0.862であった。PHLF陰性予測では、適合率、感度はそれぞれ.958、0.989と極めて良好であったが、PHLFの発症予測では、適合率、感度は0.833,0.556と低下した。しかしながら、ALBIやFib-4との比較では、AUCはそれぞれ0.754、0.643とMLが優れていた。また特徴量では、予測肝切除量、アルブミン値、PT、ICGR-15が最も重要な因子であった。

【結論】 PHLF陰性予測では良好な結果を得たが、PHLF発症予測では、やや感度が低かった。これは、PHLFの発症率が9%と低く、解析データのインバランスが一因と考えられた。

プログラミングの実際

```
from pycaret.classification import*
s=setup(df,target='PHLF')

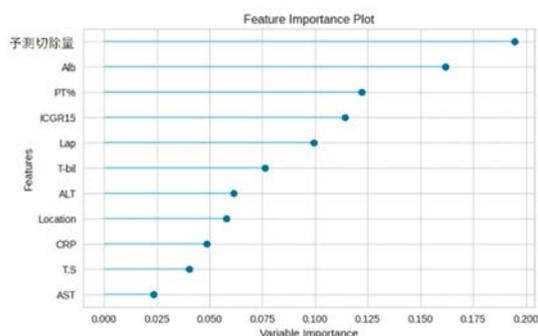
best=compare_models():Table 3が出力される

predictions=predict_model(best, data=df_unseen)

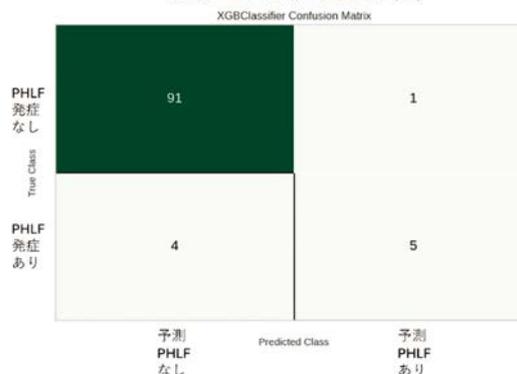
Predictions: 以下の予測結果が得られる
```

術前の臨床データ (特徴量)							予測結果	
	plt	T-bil	ALT	Alb	PT%	ICGR15	Res	1:PHLFあり 0:PHLFなし
0	16.9	1.3	36	3.1	99.5	15.0	51.20	1
1	7.8	1.3	33	4.5	75.8	36.4	10.00	1
2	16.5	0.8	145	4.1	89.09	9.70	33.00	1
3	14.2	1.0	54	3.9	72.00	19.60	11.00	0

特徴量の重要性



機械学習による予測結果 (1)



Impact of KIR-HLA Genotype on Natural-Killer-Cell-Based Immunotherapy for Preventing Hepatocellular Carcinoma after Living-Donor Liver Transplantation

Tanimine N, Ohira M, Kurita E, Nakano R, Sakai H, Tahara H, Ide K, Kobayashi T, Tanaka Y, Ohdan H. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 26;16(3):533. doi: 10.3390/cancers16030533.

外科 谷峰 直樹

本論文は広島大学病院で行われた生体肝移植後のドナー肝由来活性化NK細胞を用いた養子免疫療法におけるKIR-HLA遺伝子の影響について検証した論文です。

生体免疫においてナチュラルキラー(NK)細胞は、感作を必要としない自然免疫機構の一部として、腫瘍細胞や感染細胞に対する免疫監視を司ります。NK細胞の機能は、複数の活性化受容体および抑制性受容体の発現により制御され、その中でkiller immunoglobulin like receptors (KIRs)は遺伝子多型に富み、遺伝的な保有の有無に個体差が豊富であることが知られております。抑制性KIRsは、リガンドである特定のhuman leukocyte antigen (HLA)を認識することで強い抑制性シグナルを伝達し、自己細胞の障害を回避する自己認識機構として機能します。リガンド認識を伴った抑制性KIRsの発現により、自己認識機能と同時にNK細胞の成熟過程として潜在的機能活性強化が付与される“License機構”が証明されています。私たちはこのLicense機構について、KIR、HLA遺伝子多型により機能するLicense経路が個体によって異なることから、複数のKIR-HLAペアの遺伝的な累積効果によりLicenseを強く受けると考えられる集団において、肝細胞癌治療切除後の再発予後が有意に良好なことを報告してきました(Cancer Immunology Research 2014)。生体肝移植術後は免疫抑制療法によりT細胞やB細胞など獲得免疫を中心に抑制することから、生体防御における自然免疫の重要性が高まることが予想されます。広島大学消化器移植外科では基礎研究の積み上げを元に、生体肝移植の際に必須となるドナー肝灌流の灌流液から肝内NK細胞を採取し、活性化培養を施した後にレシピエントに移入する養子免疫療法を検証してきました。本研究では肝細胞癌合併生体肝移植症例77例の解析において、KIR-HLA遺伝子検索によってNK細胞活性、すなわち自然免疫活性の低いpoorly licensedレシピエントに、免疫療法による免疫賦活効果が高いことが示唆されました。また、免疫療法の肝細胞癌の再発予防効果が中間再発リスク症例に認めること、KIR-HLA遺伝子多型の検索が目玉に値するオプションになることを示しました。

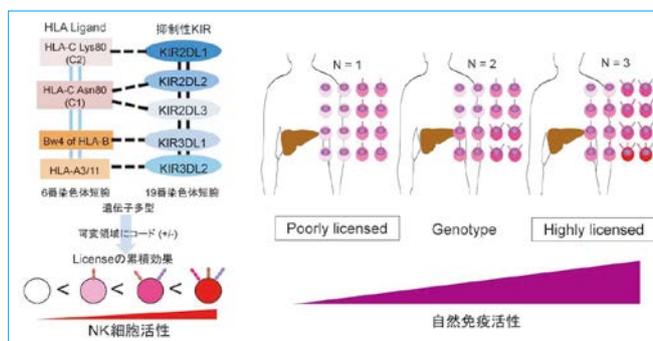


Fig. 1 遺伝子に規定された機能的KIR-HLAペア数による推定NK細胞レパートワーと免疫活性

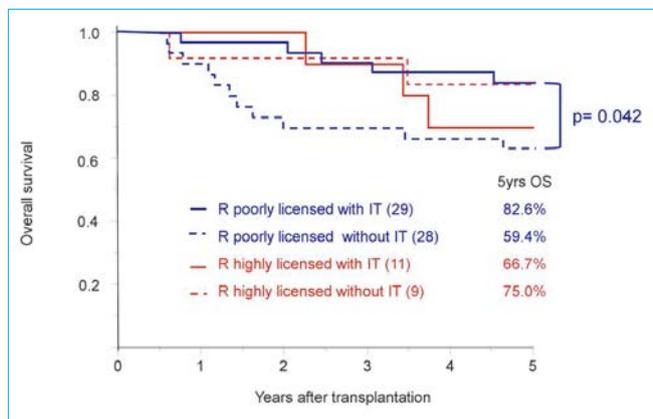


Fig. 2 Recipient genotypeによる肝移植後生存・再発への影響

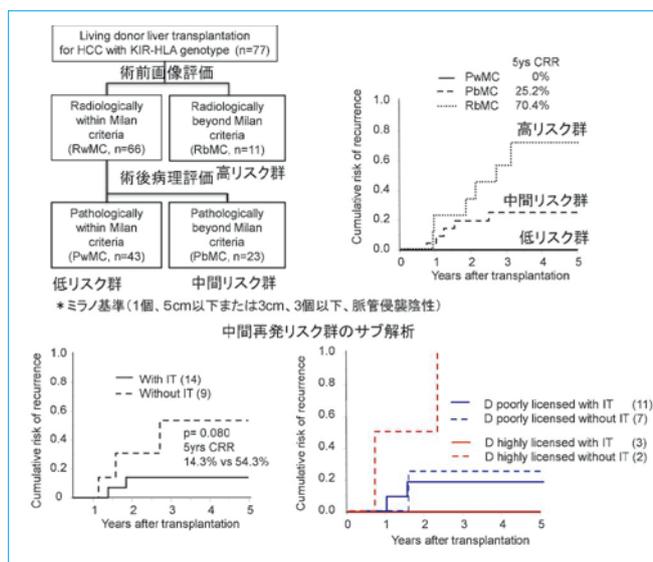


Fig. 3 肝細胞癌再発予後の層別化およびDonor genotypeによる免疫療法の影響

Right-sided versus left-sided colorectal cancer in elderly patients: a sub-analysis of a large multicenter case-control study in Japan

Sada H, Hinoi T, Niitsu H, Ohdan H, Yamamoto S, Endo S, Hida K, Kinugasa Y, Enomoto T, Maruyama S, Konishi F, Watanabe M; Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery. Surg Today. 2024 Oct;54(10):1173-1183. doi: 10.1007/s00595-024-02827-9. Epub 2024 Jun 5.

外科 佐田 春樹

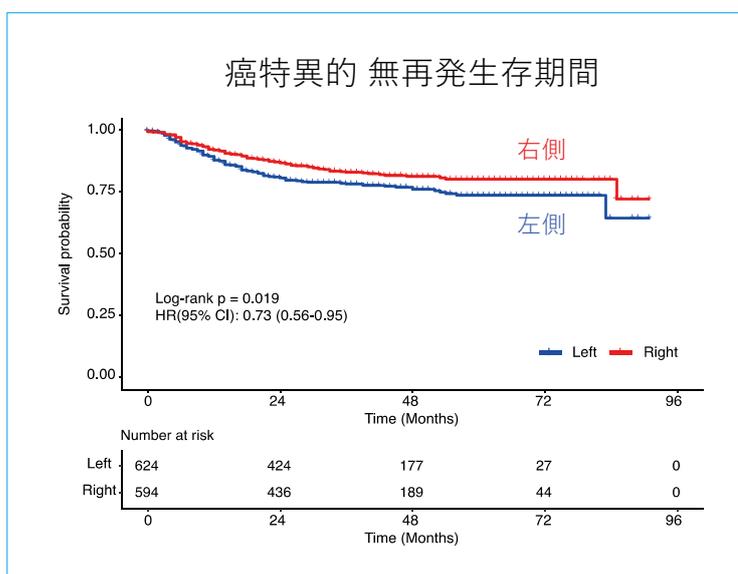
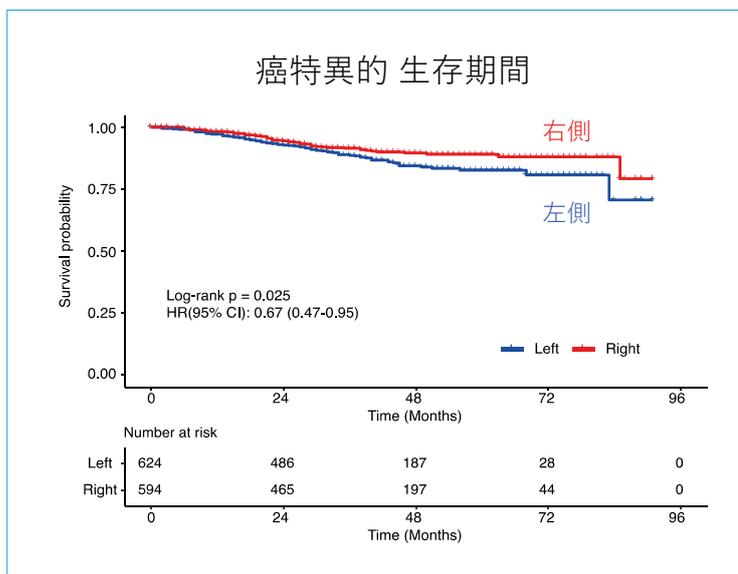
大腸癌研究会の「高齢者大腸癌の後ろ向き研究」の付随研究として「右側結腸癌と左側結腸癌の比較」を報告した。

近年、大腸癌は発生部位によって予後に違いがあることが分かってきた。切除不能転移性大腸癌において、右側大腸癌の予後は左側大腸癌よりも悪いと報告されてきたが、高齢者における報告は認めていなかった。そこで、大腸癌研究会の「高齢者大腸癌の後ろ向き研究」で集めた臨床データを用いて検討を行った。

2003年から2007年の間、国内41施設において根治切除を得た80歳以上の1680例を、右側大腸癌（盲腸～横行結腸）812例と左側結腸癌（下行結腸～直腸）868例に分類し解析した。右側大腸癌は、腫瘍サイズが大きく、深達度がより深く、また分化度が低い腫瘍が左側よりも多かった。一方で、癌特異的な生存期間・無生存再発期間は、右側大腸癌において左側よりも良好であった。この結果より、高齢者の右側大腸癌に頻度の高い、マイ

クロサテライト不安定性による大腸癌が関与している可能性が考えられた。マイクロサテライト不安定性大腸癌は、根治切除後の再発や転移が少ないと報告されている。本研究の対象者のマイクロサテライト不安定性の検査は施行できなかったが、大規模データベースであるThe Cancer Genome Atlasのデータを用いて解析したところ、80歳以上の右側大腸癌の発癌形式は、高頻度でマイクロサテライト不安定性によるものであることが分かった。

国内の多施設データより、80歳以上の高齢者において、根治切除後の右側大腸癌は左側大腸癌より予後が良好であることが分かった。



Effects of transmembrane serine protease 4 on the survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing surgery followed by adjuvant chemotherapy

Tazuma S, Sudo T, Ishikawa A, Yamaguchi A, Shibata Y, Ishida Y, Kuraoka K, Uemura K, Takahashi S, Tashiro H.

Surg Today. 2024 Oct;54(10):1208-1219. doi: 10.1007/s00595-024-02824-y. Epub 2024 Apr 19.

外科 田妻 昌

膵臓癌による死亡率の高さは、新規治療標的の同定を必要としています。II型膜貫通セリンプロテアーゼ (TTSP)に属するTransmembrane protease serine 4 (TMPRSS4)は、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌などの多臓器にわたる癌組織で高発現が認められており、癌細胞の上皮間葉転換を誘導し、浸潤、遊走および転移を促進すると報告されています。

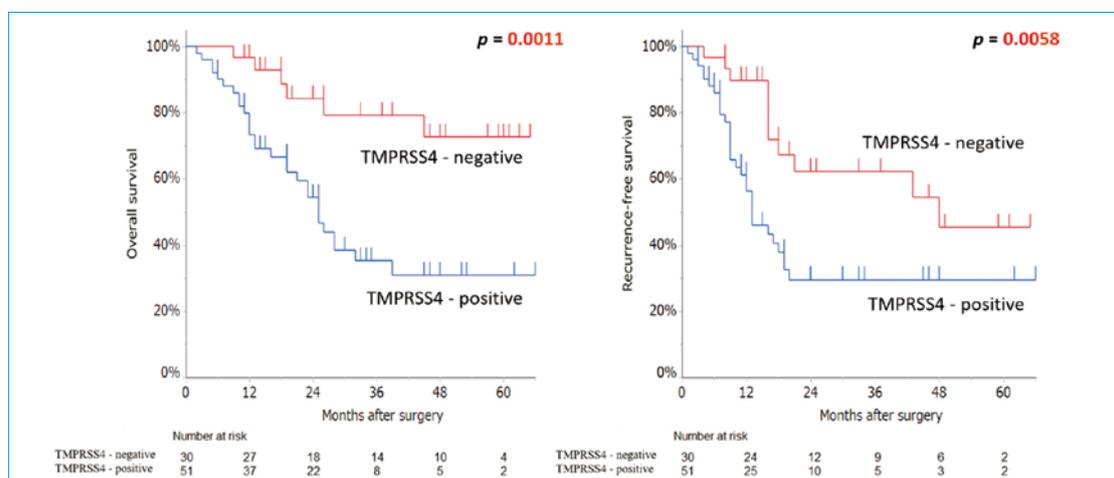
今回我々はTMPRSS4の膵癌への発現を解析し、予後因子としての有用性と新規治療の可能性について検討しました。

当院での膵癌切除症例81例を対象とし、抗TMPRSS4抗体による免疫染色を行い、TMPRSS4を含めた臨床病理学的因子について予後因子を解析しました。また、膵癌細胞株3種類(SUIT-2、K-2、PANC-1)へTMPRSS4-targetting siRNAをトランスフェクションし、TMPRSS4を発現抑制した膵癌細胞株を用いて細胞の形態変化の確認、増殖能実験、遊走能実験、抗がん剤(5-FU)投与後の感受性を評価しました。

免疫染色の結果は81例中51例(63%)でTMPRSS4が陽性であり、単変量解析ではTMPRSS4(-)の5年生存率が73%に対してTMPRSS4(+)-では31% ($p=0.001$)、5年無再発生存率でもTMPRSS4(-)の45%に対し、TMPRSS4(+)-は30%と有意に不良でした($p=0.006$)。多変量解析でもTMPRSS4(+)-は5年生存率、5年無再発生存率ともに独立した優位な予後不良因子でした。

また3種類の膵癌細胞株にリポフェクタミンを用いてTMPRSS4-targetting siRNAをトランスフェクションし、PCRにてTMPRSS4の発現抑制を確認しました。TMPRSS4を発現抑制した細胞株では形態がspike状からround状に変化していました。また、膵癌細胞株SUIT-2においてはwound-healing assayによる遊走能の低下を認めており、TMPRSS4発現抑制により膵癌細胞株の形態変化と遊走能の低下への関与を示唆する結果となりました。次にTMPRSS4発現抑制した膵癌細胞株に抗がん剤(5-FU)を投与し、いずれの細胞株でも、5-FU投与後のviabilityの低下を認めました。また、5-FU投与前後でウエスタンブロットを施行し、分子量を定量化し解析した結果、SUIT-2ではTMPRSS4発現抑制細胞株で5-FU投与後のFdUMP-チミジル酸シンターゼ(TS)複合体の有意な発現低下を認めました。今回の実験結果からTMPRSS4発現抑制後の5-FU投与により、TS増殖の抑制とFdUMP-TS複合体形成の抑制が起き、5-FUの感受性が増強したことが示唆されました。今回の研究から、TMPRSS4は、膵癌切除後の予後予測因子として有用であり、TMPRSS4をターゲットとした新規治療の可能性が示唆されました。

最後になりますが、本研究において田代先生、首藤先生、臨床検査技師の石田さん、病理診断科の先生方など様々な方にご指導、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。



A rare case of synchronous double primary hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: A case report

Fukuda T, Onoe T, Tanimine N, Yamamoto R, Kuraoka K, Tashiro H.

Int J Surg Case Rep. 2024 May;118:109599. doi: 10.1016/j.ijscr.2024.109599. Epub 2024 Apr 3.

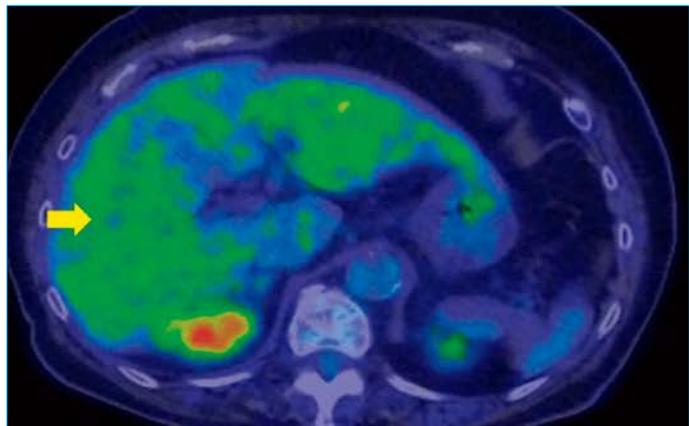
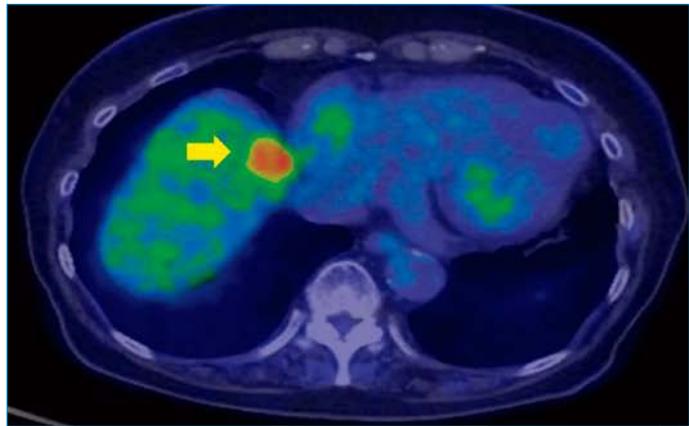
外科 福田 崇博

主な原発性肝癌として肝細胞癌と肝内胆管癌が挙げられるが、両者が同一肝内で発生する重複癌は稀である。今回、重複癌に対して手術を行った一例を経験した。

症例は77歳女性。B型慢性肝炎の経過観察中に肝腫瘍を指摘され、当科を紹介受診した。血液検査ではPIVKA-II、CEA、CA19-9の上昇を認めた。画像診断では肝S8/4と肝S5にそれぞれ36mm大、15mm大の異なる特性の腫瘍を認めた。肝S8/4腫瘍はCT動脈相、Gd-EOB-MRI造影早期相での辺縁を主体としたリング状濃染および平衡相での中心部の造影効果亢進を示した一方、肝S5腫瘍はCT、Gd-EOB-MRIともに均一な早期濃染を示した。PET-CTでは、肝S8/4腫瘍のみ有意な集積を認めた。以上より、肝S8/4腫瘍は肝内胆管癌、肝S5腫瘍は肝細胞癌と診断した。肝予備能低下があり、各腫瘍に対し肝部分切除を実施した。

病理学的検査では、肝S8/4腫瘍は乳白色調の充実性腫瘍で、CK7陽性、Hepatocyte陰性であり低分化型肝内胆管癌、肝S5腫瘍は黄色調の単純結節周囲増殖型腫瘍で中分化型肝細胞癌と診断された。核酸アナログ製剤に加え、術後補助化学療法として、術後2ヶ月よりS-1の投与を行い、8コース終了後、再発なく1年を経過している。

肝重複癌は一般に術後病理診断で確定することが多いが、その診断が治療方針にも影響を及ぼすため、その可能性を考慮すること、また術前診断では多様な診断モダリティを用いて総合的に判断することが重要である。また、胆道癌に対してS-1での術後補助化学療法の有用性が報告されており、本症例でも肝細胞癌と比較し予後が不良である肝内胆管癌に対し、S-1による術後補助化学療法を行った。稀な肝重複癌の手術例とその治療経過を、文献的考察とともに報告した。



PET-CTでは肝S8/4の腫瘍はSUVmax 5.7の集積を認めた。(上図)肝S5腫瘍には有意な集積を認めなかった。(下図)

Application of microwave surgical instrument to lung segmentectomy for small-sized lung cancer

Mimura T, Ishida M, Tadokoro K, Kamigaichi A, Hirai Y, Nishina M, Kagimoto A, Tsubokawa N, Yamasha Y. JTCVS Tech. 2024 Feb 13;24:186-196.

呼吸器外科 三村 剛史

本稿では米国胸部外科学会の主要雑誌で、世界で最も権威のある胸部外科領域の英文誌でもあるThe Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (JTCVS) の姉妹誌「JTCVS Techniques」に掲載された原著論文を紹介します。

当科ではマイクロ波を使用したエネルギーデバイス (Microwave Surgical Instrument, Acrosurg.®、以下MSI、日機装株式会社、東京) を、世界に先駆けて呼吸器外科手術領域で臨床応用し、特に肺実質切離において高いシーリング効果が発揮され、エアリークが少なく有用であると報告してきました (Ann Thorac Surg. 2020;109:1692-1699.)。MSIは電子レンジと同様の原理で、刃先の間で発生したマイクロ波によって、組織中の水分子を1秒間に24.5億回振動させることにより組織を加熱し、均一な凝固層を形成できます。MSIの使用ではセラミック製の刃先を自由自在に進めることにより、生体組織の剥離、凝固、止血、脈管シーリングといった一連の操作が可能となりますが、我々はこのMSIを、特に肺区域切除の自動縫合器の扱いにくい肺門を中心とした肺実質切離に使用し、末梢に従来の自動縫合器を用いる手技を定型化して行っています。

本研究では臨床病期0-1A期の非小細胞肺癌に対して行った、MSIと自動縫合器を併用した小型肺癌に対する肺区域切除 (MS群71例) を、従来の自動縫合器中心に行った術式 (S群50例) と周術期の因子を中心に、比較検討を行いました。その結果、複雑な手術手技が要求される複雑肺区域切除はMS群で有意に多く施行されていましたが、術中の自動縫合器使用数、手術時間、出血量、ドレーン抜去日、合併症のいずれもMS群にて有意に少ない結果でした (図1, 2)。

このことから、MSIと自動縫合器を組み合わせた手技が、単純な肺区域切除だけでなく複雑肺区域切除にも有効であり、術中および術後の良好な結果をもたらすことが示されました。肺癌診療ガイドラインでも現在肺区域切除が小型肺癌の標準治療の1つとなっており、手術現場でのMSIの役割の重要性は一層増すと考えられます。

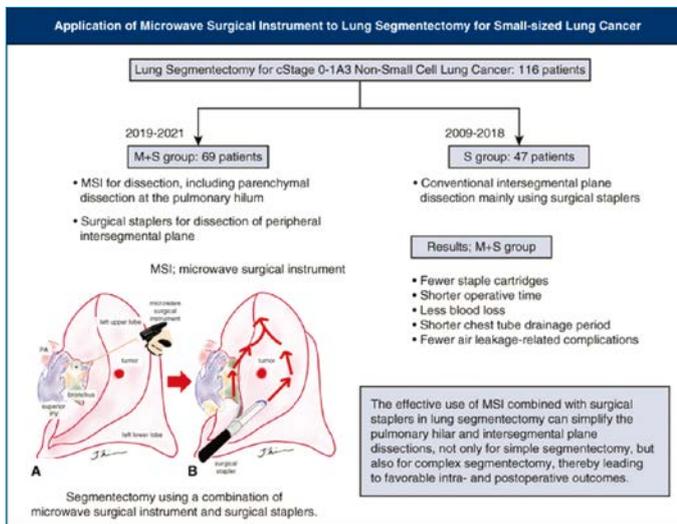


図1 論文に掲載されたGraphical abstract

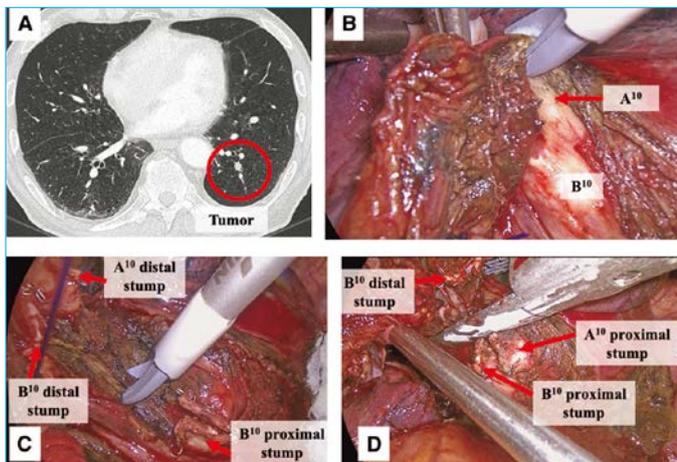


図2 実際の手術手技の1例

Completion lobectomy under 4K three-dimensional endoscopy for surgical margin recurrence after segmentectomy

Mimura T, Haraguchi S, Ishida M, Kagimoto A. Asian J Endosc Surg. 2024 Jul;17(3):e13330. doi: 10.1111/ases.13330.

呼吸器外科 三村 剛史

本稿では日本内視鏡外科学会の英文雑誌である「Asian Journal of Endoscopic Surgery」に掲載された症例報告論文を紹介します。

当科では胸腔鏡手術に4K3D内視鏡を用いることによって、様々な術式で低侵襲を目指しています (Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2024;72:535-541.)。このたび肺区域切除後の断端再発に対する残存肺葉切除という、極めて困難な手術術式に4K3D内視鏡を使用し、良好な結果を得ることができたので、論文報告いたしました。

この症例報告では、左肺上葉S3区域切除後の断端再発に対して、4K3D内視鏡を使用した完全胸腔鏡下、開胸移行することなく安全に残存左肺上葉切除を行うことができました (図1)。従来、本症例のような困難術式に対しては、術者の手が入るくらいの開胸創から行うことが一般的でしたが、4K3D内視鏡によって得られる高精細かつ立体視による映像を、手術室スタッフ全員で共有することにより、安全を確保しながら手術を進めることが可能となりました。

肺癌領域では当科も参加した大規模な多機関共同研究であるJCOG0802 / WJOG4607Lの結果を受けて、現在肺癌診療ガイドライン2022年版から肺野末梢の小型肺癌に対して肺区域切除も標準治療の1つとなりました。一方で、肺区域切除では切除断端の再発の可能性も危惧されており、再発時に考慮される残存肺葉切除は肺門操作を行った後であるため、極めて困難な手術手技が予想されます。4K3D内視鏡の使用 (図2) によって、今までは開胸操作でなければ困難とされた手術手技が、低侵襲に提供できる可能性が広がったと考えます。

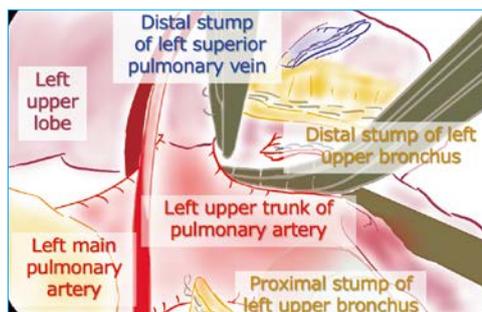
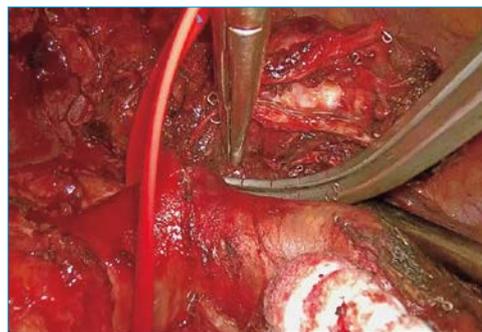


図1 残存肺葉切除時に肺動脈中枢をテーピングし肺動脈第一分枝を確保しているシーン

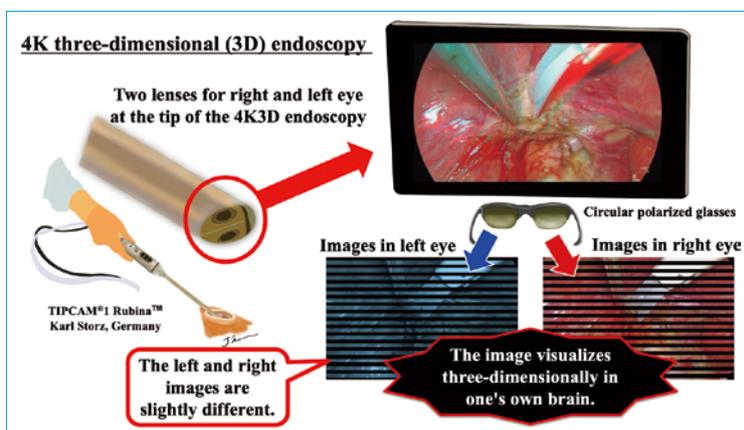


図2 4K3D内視鏡の原理。スコープ先端の2つのレンズから映される映像を円偏光メガネで見ることによって、各術者の脳内で立体感を得ることが可能になります。

Utility of 4 K three-dimensional endoscopic system in performing video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy: initial results of the first year after installation

Kagimoto A, Ishida M, Mimura T.

Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2024 Aug;72(8):535-541. doi: 10.1007/s11748-023-02004-8. Epub 2024 Jan 10.

呼吸器外科 鍵本 篤志

胸腔鏡領域の技術進歩により、3D内視鏡システムが肺切除にも用いられるようになりましたが、これまで用いられていた3D内視鏡システムの画質はハイビジョン (High-definition, HD) であり、その解像度は1280×720ピクセルでした。近年、解像度が4K (3840×2160ピクセル) まで上昇した4K3D内視鏡システムが上市され、当院でも2021年10月からTIPCAM1 Rubina (KARL STORZ, Tuttlingen, Germany) を導入していますが、4K3D内視鏡システムを用いて行った肺切除の成績を検討した報告はこれまでありませんでした。

本論文では、4K3D内視鏡システム導入後の1年間 (2021年10

月～2022年9月) に、原発性肺癌に対して胸腔鏡下肺葉切除を施行した症例 (4K3D群、47例) の周術期成績を、ハイビジョンの3D内視鏡システムを用いて胸腔鏡下肺葉切除を施行した症例 (HD3D群、251例) と比較しました。

4K3D群とHD群で、患者背景や術式に有意差はありませんでした。手術時間は4K3D群 (平均値189.5分) でHD3D群 (208.5分) よりも有意に短く ($p = 0.021$)、4K3D群に輸血や開胸移行を要した症例はありませんでした。有意差はありませんでしたが、4K3D群で出血量が少ない傾向にあり (4K3D群 :24mL、HD3D群 :43.3mL、 $p = 0.105$)、ドレナージ期間 (4K3D群 :2.3日、HD3D群 :3.1日、 $p = 0.115$) と入院期間 (4K3D群 :7.9日、HD3D群 :10.0日、 $p = 0.226$) も短縮される傾向にありました。Grade IIIa以上の合併症の頻度に差はありませんでした ($p = 0.634$)。

立体感覚の有無が手術に与える影響は大きく、3D内視鏡システムでは、従来の2D内視鏡システムを用いた胸腔鏡手術と比較して良好な周術期成績が示されてきましたが、さらに4K3D内視鏡システムにより色域が広がり自然光に近い映像が得られるようになったため、ストレスなく手術を行うことができ、導入初期から良好な成績を示すことができたと考えられます。4K3D内視鏡システムは高い解像度と立体視を兼ね備えた有用なツールであり、肺切除における周術期成績の改善に寄与する可能性があります。



周術期成績の比較

	4K3D群 (n = 47)	HD3D群 (n = 251)	p 値
手術時間 (分) (mean±SD)	189.5 (±38.5)	208.5 (±53.5)	0.021
出血量 (mL) (mean±SD)	24.0 (±10.9)	43.3 (±4.7)	0.105
ドレナージ期間 (日) (mean±SD)	2.3 (±2.2)	3.1 (±3.1)	0.115
入院期間 (日) (mean±SD)	7.9 (±3.5)	10.0 (±11.9)	0.226
合併症 (Grade IIIa以上) (n, %)	4 (8.5%)	27 (10.7%)	0.634
30日死亡率 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	NA
90日死亡率 (n, %)	0 (0%)	4 (1.6%)	0.066

Lessons from short chest drain management for primary spontaneous pneumothorax

Kagimoto A, Kamigaichi A, Ishida M, Mimura T.

Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2024 May 13. doi: 10.1007/s11748-024-02039-5.

呼吸器外科 鍵本 篤志

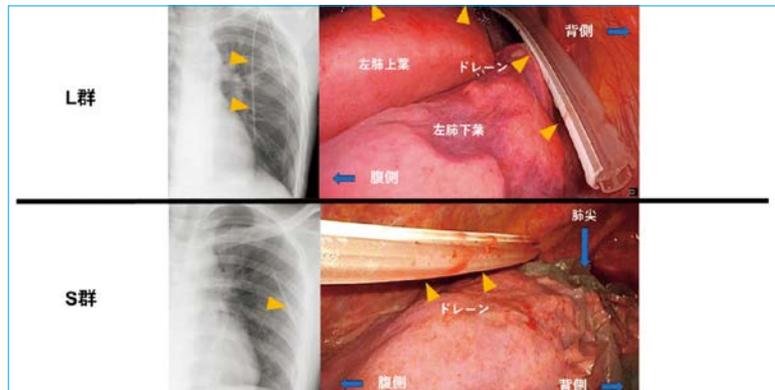
若年者では原発性自然気胸（Primary spontaneous pneumothorax, PSP）に対する手術後、胸腔ドレーン留置中に高度な疼痛を生じることがあります。シリコンドレーンは素材の柔らかさから痛みが軽いとされ、胸部外科領域で一般的に用いられています。我々はシリコンドレーンの胸腔内留置長を短くすることにより術後疼痛が緩和された経験から、若年者に対するPSP手術後の全例に短く切断したシリコンドレーンを用いていますが、ドレーンの胸腔内留置長と痛みの関連を検討した報告はこれまでありませんでした。

対象は30歳以下で、2012年1月から2023年9月までにPSP

に対し胸腔鏡下肺嚢胞切除術を施行された43例で、2017年5月以降のシリコンドレーンを短くして留置した群（S群；21例）と、それ以前の短くせずに留置した群（L群；22例）に分類し、疼痛を含めた術後成績を比較しました。

ドレーンの胸腔内留置長の平均値はS群15.0 cm、L群29.9 cm ($p < 0.001$) でした。術翌日のドレーン留置中のNumeric Rating Scale (NRS) 平均値はS群2.1点、L群4.4点 ($p = 0.001$) でした。疼痛のため予定よりも早期にドレーンを抜去した症例はL群4例（18.2%）に対してS群では1例もありませんでした ($p = 0.017$)。これらの症例では全例、ドレーン抜去後に疼痛がすみやかに改善しました。術後のドレーン留置平均期間はS群1.5日、L群1.5日 ($p = 0.739$) でした。当科では術後にロキソプロフェンの定期内服を行っていますが、追加の痛み止めを必要とする頻度がL群で有意に高くなっていました ($p = 0.003$)。ドレーン抜去後の再挿入、再手術を要した症例は1例もありませんでした。

PSPに対する手術では、肺切除量が少ないためシリコンドレーンが広範囲に壁側胸膜に接触し、胸膜を刺激することで高度な疼痛が生じていると推測されます。シリコンドレーンの胸腔内留置長を短くすることは若年者に対するPSP術後の高度な疼痛の防止策として有用であり、この知見は胸部外科術後の疼痛管理に役立つと考えます。



周術期成績の比較

	L群 (n = 22)	S群 (n = 21)	p 値
胸腔内ドレーン長 (cm) (mean±SD)	29.9 (±3.2)	15.0 (±2.4)	< 0.001
ドレーン抜去前 NRS score (mean±SD)	4.4 (±2.5)	2.1 (±1.8)	0.001
ドレーン留置期間 (日) (mean±SD)	1.5 (±0.6)	1.5 (±0.7)	0.738
痛みによるドレーン早期抜去 (n, %)	4 (18.2%)	0 (0%)	0.017
追加の痛み止めが不要だった症例数 (n, %)	0 (0%)	7 (33.3%)	0.003
入院期間 (日) (mean±SD)	4.6 (±1.1)	4.1 (±1.4)	0.136
合併症 (n, %)	0 (0%)	1 (4.8%)	0.227

Long-term outcomes of additional surgery after endoscopic resection versus primary surgery for T1 colorectal cancer.

Tamaru Y, Kuwai T, Kajiwara Y, Oka S, Saito S, Fukunaga Y, Kawachi H, Takamatsu M, Hotta K, Ikematsu H, Kojima M, Saito Y, Kanemitsu Y, Yamada M, Sekine S, Tanaka S, Nagata S, Nakamura T, Yamada K, Konno M, Ishihara S, Saitoh Y, Matsuda K, Togashi K, Komori K, Ishiguro M, Okuyama T, Ohuchi A, Ohnuma S, Sakamoto K, Sugai T, Katsumata K, Matsushita HO, Yamano HO, Nakai K, Uraoka T, Akimoto N, Kobayashi H, Ajioka Y, Sugihara K, Ueno H. Am J Gastroenterol. 2024 Dec 1;119(12):2418-2425. doi: 10.14309/ajg.0000000000002879. Epub 2024 Jun 12.

内視鏡内科 田丸 弓弦

大腸T1癌の治療方針として従来は外科手術が第一選択でしたが、近年の内視鏡診断・治療の進歩および個々の患者の希望や全身状態の観点から、切除生検としてまず内視鏡的切除術 (endoscopic resection: ER) を行い病理学的評価に基づいて追加外科手術 (additional surgery: AS) を考慮する症例が増えてきています。しかし、AS前のERが腫瘍学的悪影響を及ぼすか否かに関しては議論が未だされています。よって、今回の論文は大腸癌研究会のプロジェクト研究である「pT1大腸癌のリンパ節転移の国際共同研究」における大規模観察研究のpost hoc解析として、propensity score-matchingを用いて大腸T1癌に対してER後にASを行った患者 (AS群) と初めから外科手術 (primary surgery: PS) を行った患者 (PS群) の全生存率を含めた長期予後の比較試験を行った結果を発表したものです。

当院を含めた大腸癌研究会のプロジェクト研究に参加している計27施設より集計された大腸T1癌6105症例のうち、外科手術を行った3132症例を対象として、AS群およびPS群の2群に分けて1:1のpropensity score-matchingを行い患者および病変因子を調整した上で、全生存率を主要評価項目として2群 (各群1219症例ずつ) を比較しました (AS群のPS群に対する非劣性試験としてデザインを組み、過去の報告から非劣性マージン :1.5に設定しました)。

5年全生存率はAS群97.1%、PS群96.0% (ハザード比 :0.72、95%信頼区間 :0.49-1.08、P=0.1070) でありAS群のPS群に対する非劣性が証明されました。さらに、5年累積再発率はAS群2.7%、PS群2.0% (ハザード比 :1.32、95%信頼区間 :0.78-2.24、P=0.3040) であり両群間で有意差は認めませんでした。また、再発率 (AS群 :2.6%、PS群2.0%、オッズ比 :1.34、95%信頼区間 :0.76-2.40、P=0.344)、死亡率 (AS群 :3.5%、PS群4.6%、オッズ比 :0.76、95%信頼区間 :0.49-1.16、P=0.218)、原癌死亡率 (AS群 :0.4%、PS群1.1%、オッズ比 :0.35、95%信頼区間 :0.10-1.05、P=0.063) はいずれも両群間で有意差は認めませんでした。以上の結果から、大腸T1癌に対するAS前のERは患者の長期予後に悪影響を及ぼさないことが明らかとなりました。このことからERは内視鏡的に切除可能なT1癌に対する第一選択肢となり得ると結論づけることができました。

最後になりますが、本研究において桑井寿雄先生 (現広島大学病院消化器内視鏡医学講座) に多大なご指導および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。

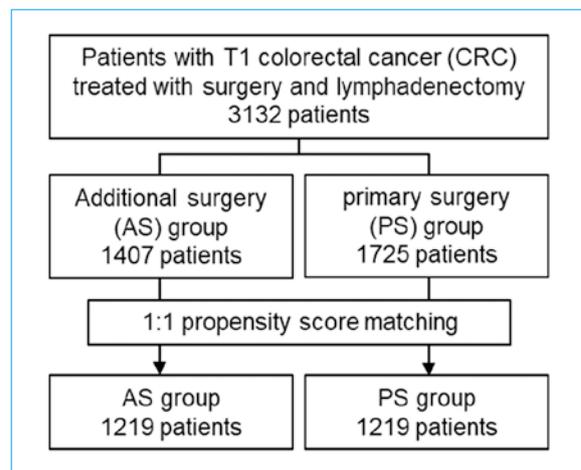


図1. 患者フローチャート

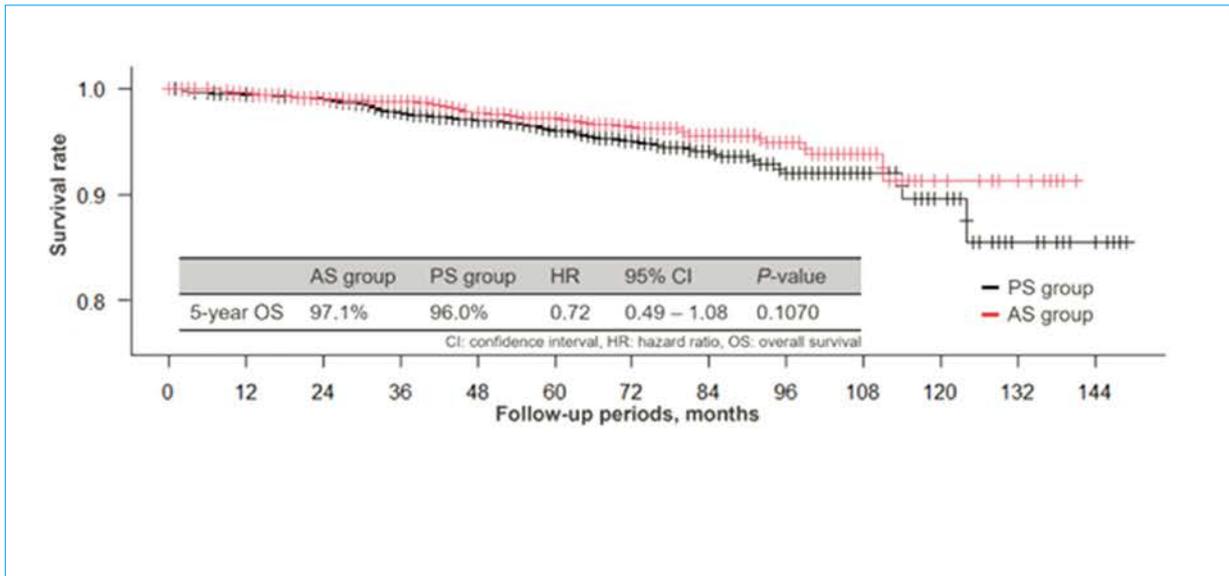


図2. カプランマイヤー曲線 (全生存率)

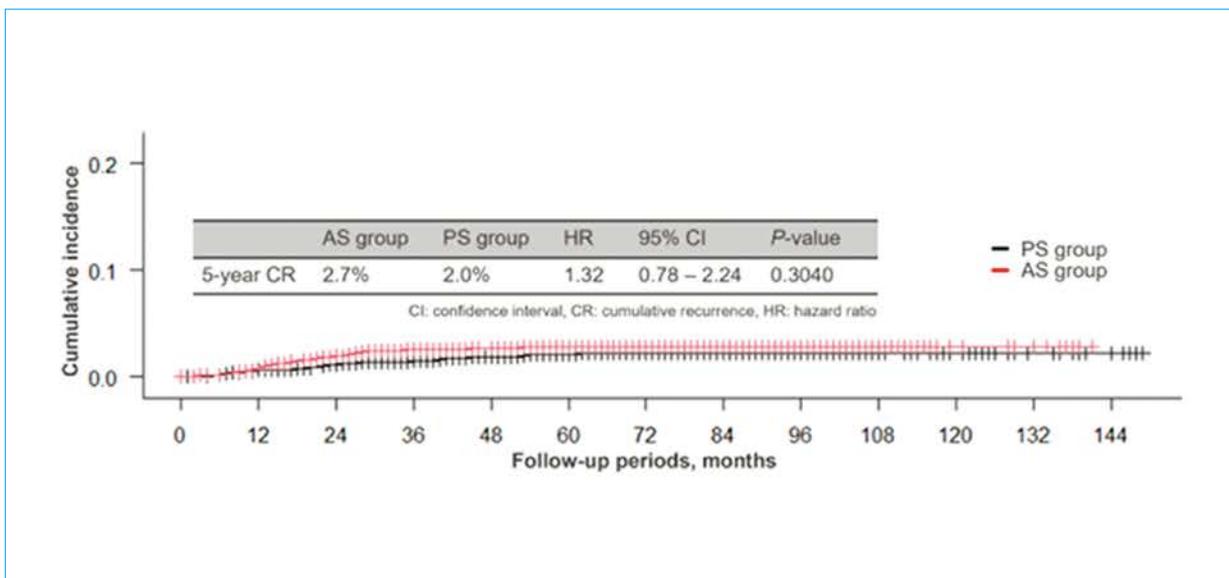


図3. カプランマイヤー曲線 (累積再発率)

Atypical skin conditions of the neck and back as a dermal manifestation of anti-HMGCR antibody-positive myopathy

Kurashige T, Nakamura R, Murao T, Mine N, Sato M, Katsumata R, Kanaya Y, Dodo Y, Sugiura T, Ohshita T.

BMC Immunol. 2024 May 11;25(1):30. doi: 10.1186/s12865-024-00622-2.

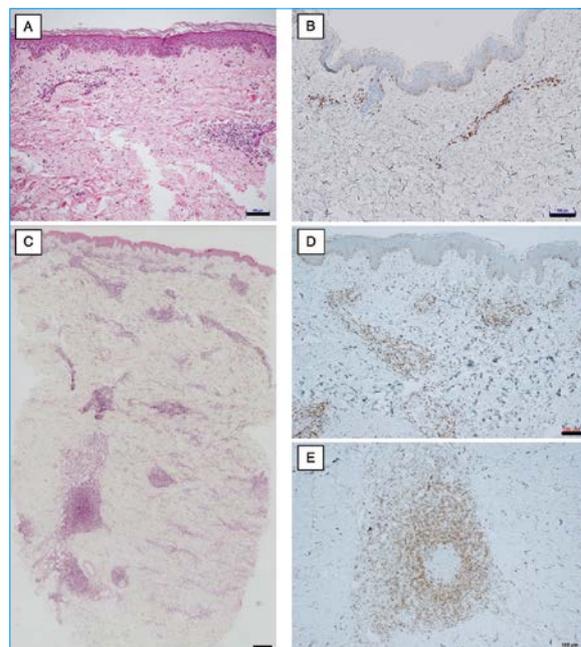
脳神経内科/臨床研究部脳神経病態学研究室 倉重 毅志

筋炎は骨格筋に生じる自己免疫疾患です。骨格筋以外にも皮膚、肺、消化管、心筋への障害が生じます。筋炎は自己抗体と呼ばれる病気と関連のある蛋白と病理組織診断で分類されています。筋炎の中でも、骨格筋の壊死・再生が目立ち、炎症が乏しい筋炎は壊死性ミオパチーとして分類されており、当科ではこれまでも壊死性ミオパチーに関して様々な報告をしてきました (Watanabe M, Kurashige T, et al. *Medicine* 2015; Kurashige T, et al. *JNEN* 2020; Kurashige T. *Curr Opin Rheumatol* 2021)。

壊死性ミオパチーには抗SRP(signal recognition particle)抗体と抗HMGCR(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase)抗体という2種類の自己抗体が主に関連しています。しかし、抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチー(SRP-IMNM)と抗HMGCR抗体陽性壊死性ミオパチー(HMGCR-IMNM)の臨床的な違いが十分に解明されているとは言えません。そこで、当科に通院歴のある筋炎患者100名の臨床像・病理像を病型毎に比較解析することとしました。

まず、臨床的な特徴を解析したところ、HMGCR-IMNM群で診断までの期間が非常に長く、HMGCR-IMNMでは他のタイプの筋炎で見られるような間質性肺炎はないことがわかりました。さらに、通常の皮膚筋炎とは異なる、色素沈着のような独特の皮膚病変をHMGCR-IMNM群では認めました(図1)。この皮膚病変は頸部～前胸部に出現するのが特徴ですが(図1 A-C)、一部の患者では耳の周囲(図1 D)や四肢(図1 E)に出現していました。

これらの皮膚病変は多くは多形紅斑あるいは癩風(皮膚の感染症の一つ)と診断されていましたが、皮膚生検も含めた精査を行うと、感染症の徴候はなく、皮下にリンパ球浸潤を認めました(図2)。このリンパ球浸潤は血管の周囲に集まっており、場合によっては異常なリンパ濾胞形成のように見えるのが特徴です(図2 A, C)。さらに、免疫組織化学ではbcl-2という濾胞性リンパ腫に関連するマーカーが陽性になっていました(図2 B, D, E)。そのため、我々の検討結果からは、HMGCR-IMNMには臨床・病理学的な特徴があり、抗HMGCR抗体はHMGCR-IMNMに特異的であると考えられました。



Platelet volume indices and von Willebrand factor levels in blood exposed to polymer- or heparin-coated membrane oxygenators

Tagaya M, Okano S, Murataka T, Handa H, Ichikawa S, Takahashi S.

Int J Artif Organs. 2024 Mar;47(3):198-204. doi: 10.1177/03913988231223360. Epub 2024 Feb 7.

ME管理室 多賀谷 正志

本年International Journal of Artificial Organsという雑誌にOriginal Researchとして掲載されたPlatelet volume indices and von Willebrand factor levels in blood exposed to polymer- or heparin-coated membrane oxygenators. (ポリマーコーティングおよびヘパリンコーティング人工心肺回路内血液中の血小板容積指標とvon Willebrand因子の推移) という論文を紹介いたします。

血液を体外循環させると、血液と体外循環材料の接触によりタンパク吸着を起源とした細胞接着、凝固カスケード、補体カスケード等、様々な生体反応が起こります。そのため、体外循環材料には生体反応抑制を目的とした特殊コーティングが施されており、本邦ではヘパリンコーティングとポリマーコーティングが広く採用されています。この二つのコーティングの相対的な優劣を明確にするため、我々はこれまでその優劣に関する様々な研究を重ねてきました。そして、ポリマーコーティングの材料親水化による物理的作用^{1,2)}や材料へのタンパク吸着を抑制する効果^{3,4)}、その特徴から享受したと考えられるいくつかの優位性を報告してきました^{5,6)}。しかし、本研究でvon Willebrand因子にフォーカスして実験を行ったところ、ポリマーコーティングは接触した血液中のvon Willebrand因子の活性値を減衰させることが確認できました(図1)。タンパク吸着抑制を売りにしたポリマーコーティングでタンパクの一種であるvon Willebrand因子の減衰が認められたことを説明する根拠や報告がないため、血小板変性が関与していることを疑って血小板容積指標の変化を追加で検証しました(図2)が、根拠となり得るデータは得られませんでした。ただ、ポリマーコーティングとvon Willebrand因子の間に何らかの影響因子が存在するであろうことは報告すべき知見ととらえ、本研究を投稿するに至りました。体外循環血液中のvon Willebrand因子とポリマーコーティングの関係については、今後さらなる研究を重ねていこうと思います。

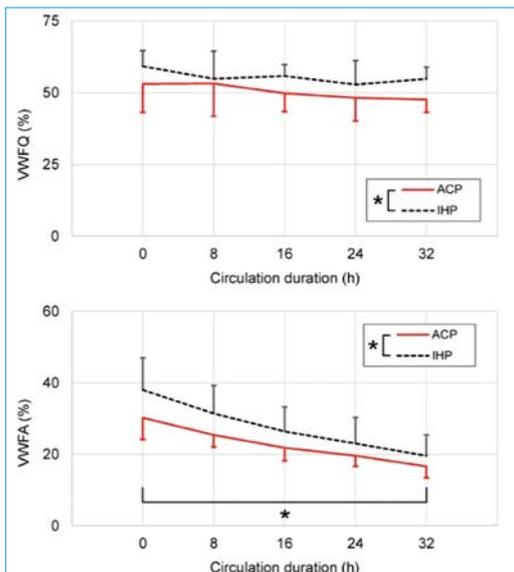


図1: von Willebrand因子の定量値(VWFQ)と活性値(VWFA)の推移
ACP: ポリマー、IHP: ヘパリン

- 1) Tagaya M et al. Int J Artif Organs 2016; 39: 415-420.
- 2) Tagaya M et al. Int J Artif Organs 2017; 40: 665-669.
- 3) Tagaya M et al. Int J Artif Organs 2019; 42: 88-94.

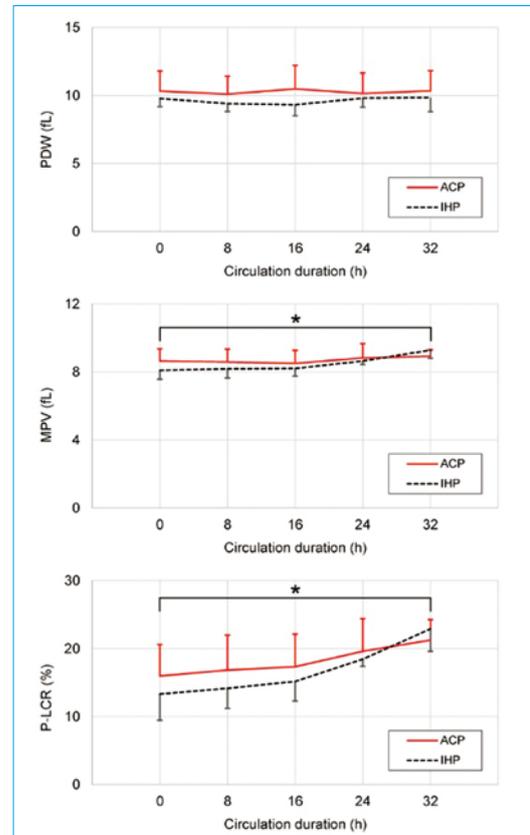


図2: 血小板容積指標の推移

ACP: ポリマー、IHP: ヘパリン、PDW: 血小板分布幅、MPV: 平均血小板容積、P-LCR: 大型血小板比率

- 4) Tagaya M et al. Int J Artif Organs 2020; 43: 405-410.
- 5) Tagaya M et al. Perfusion 2023; 38: 600-608.
- 6) Tagaya M et al. Perfusion 2024; 39: 1143-1151

A curious Takotsubo cardiomyopathy after COVID-19

Kinoshita H, Morita M, Maeda S, Kanegawa M, Sumimoto YyMasada KyShimonaga T, Sugino H. IDCases. 2024 Apr 15;36:e01958. doi: 10.1016/j.idcr.2024.e01958. eCollection 2024.

循環器内科 木下 晴之

われわれは、軽度の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）感染の心血管症状として発生した、非常に奇異な左室壁運動異常を呈したTakotsubo cardiomyopathyの症例を報告し、文献的考察を行った。

COVID-19感染症に合併した、たこつぼ型心筋症の報告は過去にも報告されている。COVID-19感染症が心血管疾患のリスクを高める正確なメカニズムはまだ研究中であり、免疫調節異常（サイトカインストームなど）や心筋のウイルス指向性に焦点を当てたいくつかの仮説が立てられている。メカニズムはまだ解っていないが、交感神経の β 受容体が心尖部で高密度であるのに対し心基部では低密度で、循環カテコールアミン濃度の突然の上昇に対して心尖部がより脆弱となる可能性や、心筋血流に局所的な領域差が生じる可能性が理由として挙げられている。特にCOVID-19感染後の強い疲労感や胃腸不全、筋肉痛、頭痛、集中力低下などを呈する、筋痛性脳脊髄炎（Myalgic Encephalomyelitis: ME）や慢性疲労症候群（Chronic Fatigue Syndrome: CFS）を発症した患者では、 β 2アドレナリン受容体やムスカリン性コリン作動性受容体に対する自己抗体をはじめとした、2~7種類の異なるGタンパク質共役受容体（GPCR-fAAB）を標的とする機能活性自己抗体（fAAB）が検出され、それらが受容体アゴニストとして作用していることが報告されている。

本症例のような非常に奇異な局所壁運動異常となった理由として、COVID-19感染に伴うサイトカインストームだけではなく、 β 2アドレナリン受容体を始めとするGPCR-fAABに対する自己抗体の影響が、心尖部や心基部の心筋において通常のたこつぼ型心筋症とは異なる交感神経刺激に対する非特異的な反応をもたらしたのではないかと考察した。

なお、この奇異な心室瘤様の壁運動異常（左室造影検査 **Figure 1. 収縮期**、**Figure 2. 拡張期**）は、1か月後には消失していることも、同時に掲載している。



Figure 1. 左室造影検査：収縮期



Figure 2. 左室造影検査：拡張期

Figure 1. Figure 2. たこつぼ型心筋症に典型的な左室造影では、心尖部を中心とした無収縮像がみられるが、本症例では前壁基部から前側壁領域に心室瘤様の無収縮像が認められた。

Examination of the Suitability of Vericiguat in Non-Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients with Improved Ejection Fraction

Kinoshita H, Sugino H, Fujita K, Sumimoto Y, Masada K, Shimonaga T, Suga A, Toko M, Taniyasu K, Ushirozako S, Katayama Y, Hirahara C, Takada M.

循環器内科 木下 晴之

【はじめに】 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬であるVericiguatは、左室駆出率が低下した心不全患者において、心血管死亡率または心不全入院率の低下が示されている。また一般的に左室駆出率(LVEF)が絶対値で10%改善が認められた症例 (improved EF) は、予後がよいと報告されている。そういった中、どのような患者にVericiguatを導入するべきなのかはまだ不明である。

【目的】 当院において、他の心不全治療薬に加えVericiguatを追加投与後6か月の心エコーフォローを行った非HFpEF患者 (LVEF<50%) かつ非透析患者の46名を前向きに検討した (Figure 1)。

【方法】 年齢は76.2±12.4歳で、男性37人(85%)で、Vericiguat導入前の左室駆出率(LVEF)は38 [32-45] %で、全例6か月後にも心エコーを行った。評価項目は、性別、年齢、早期導入 (心不全治療開始からVericiguat開始までの罹患期間が100日以上以内)、既往症 (高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、持続性心房細動) 採血データ (Hemoglobin: Hb、Blood Urea Nitrogen: BUN、Creatinine: Cr、eGFR)、内服薬 (MRA、SGLT-2阻害薬、サクビトリルバルサルタン (ARNI)、ACE/ARB、β遮断薬、利尿薬)、LVEF等々を評価した(Figure 2)。Vericiguat開始時にFantastic Fourがすでに導入がされていたのは15名(33%)であった(Figure 2)。

LVRの評価はVericiguat開始前と開始後6か月後の心エコーで評価し、LVEFが10%以上改善を認めたものをimproved EF+とした。そしてimproved EF+とimproved EF-の二群間で比較検討した。

【結果】 LVEFは導入時38 [32-45]%から6か月で46 [35-54]% (P=0.0002)と、有意に改善が認められ、improved EF+であった症例は19人(41%)であった。improved EF+を目的変数としたロジスティック回帰分析において、Hb (13.3±2.2 g/dL vs 11.7±2.1 g/dL, OR=1.66, 95%CI=1.12-2.83, P=0.03)、早期開始 (6(32%) vs 3(11%), OR=12.5, 95%CI=1.58-149, P=0.08)、Fantastic Four導入後Vericiguat開始症例 (10(53%) vs 5(19%), OR=9.79,

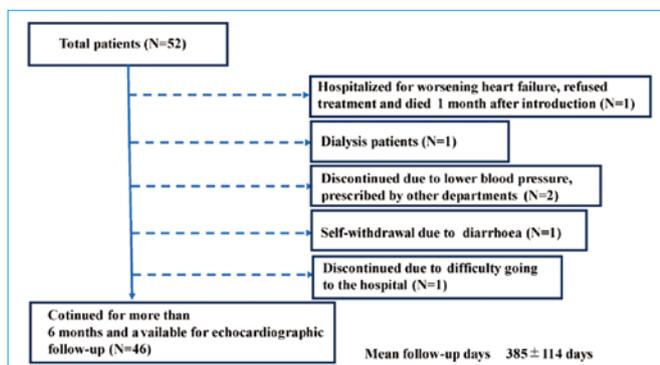


Figure 1. Illustration of the study protocol. Vericiguat was administered to a total of 52 non-dialysis, non-HFpEF patients. Six patients were excluded: one was a patient who was hospitalised with worsening heart failure and refused to eat or take medication due to cognitive decline and subsequently died; one was a dialysis patient; two were discontinued after being transferred to other departments; one self-withdrew due to diarrhoea; and one was discontinued because he was unable to be followed up at our hospital.

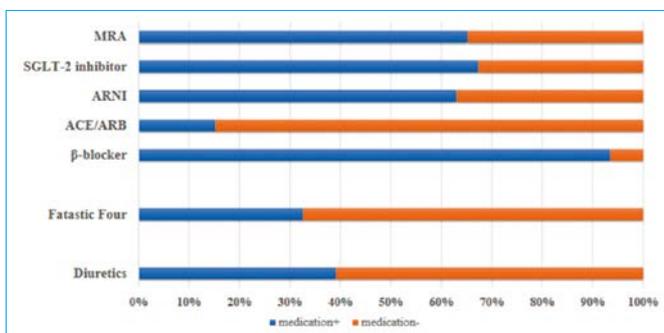


Figure 2. Prescription rates of standard heart failure medications in 46 patients. At the time of initiation of Vericiguat, the use rate of ARNI was over 60%, while that of MRA and SGLT-2 inhibitors was just under 70%. The use rate of beta-blockers was over 90%.

Vericiguat開始時にFantastic Fourがすでに導入がされていたのは15名(33%)であった(Figure 2)。

LVRの評価はVericiguat開始前と開始後6か月後の心エコーで評価し、LVEFが10%以上改善を認めたものをimproved EF+とした。そしてimproved EF+とimproved EF-の二群間で比較検討した。

【結果】 LVEFは導入時38 [32-45]%から6か月で46 [35-54]% (P=0.0002)と、有意に改善が認められ、improved EF+であった症例は19人(41%)であった。improved EF+を目的変数としたロジスティック回帰分析において、Hb (13.3±2.2 g/dL vs 11.7±2.1 g/dL, OR=1.66, 95%CI=1.12-2.83, P=0.03)、早期開始 (6(32%) vs 3(11%), OR=12.5, 95%CI=1.58-149, P=0.08)、Fantastic Four導入後Vericiguat開始症例 (10(53%) vs 5(19%), OR=9.79,

95%CI=1.71-100.2, P=0.02) において有意性が認められた。(Table 1、Figure 3)

【結論】 今回の検討では、標準的心不全治療を行っていた心不全患者（非透析かつ非HFpEF患者）にVericiguatを追加導入し、6か月後にimproved EF評価したところ、Vericiguat早期開始、Hemoglobin値、Fantastic Four導入後Vericiguat開始、の3点が独立した因子として挙げられた。

DM-no. (%)	7 (37)	16 (59)	0.134			
HT-no. (%)	14(74)	19(70)	0.806			
LVEF (Q1, Q3)-%	36 (27, 45)	38 (33, 45)	0.203			
NT-proBNP (Q1, Q3)-pg/mL	1309 (415, 4350)	1412 (649, 6986)	0.503			
Hb mean (SD)-g/dL	13.3 (2.2)	11.7 (2.1)	0.017	1.66	1.12–2.83	0.028 †
BUN (Q1, Q3)-mg/dL	21.2 (15.6, 27.7)	21.7 (18, 26.1)	0.929			
eGFR mean (SD)-mL/min/1.73 m ²	46.2 (18.1)	42.6 (17.2)	0.495			
MRA-no. (%)	15 (79)	15 (56)	0.101			
SGLT-2 inhibitor-no. (%)	14 (74)	17 (63)	0.445			
ARNI-no. (%)	16 (84)	13 (48)	0.013			
ACE i/ARB-no. (%)	1 (5)	6 (22)	0.115			
β-blocker-no. (%)	18 (95)	25 (93)	0.772			
Fantastic Four-no. (%)	10 (53)	5 (19)	0.015	9.79	1.71–100.2	0.022 †
Diuretics-no. (%)	4 (21)	14 (52)	0.035	0.28	0.05–1.38	0.134
early administration of Vericiguat-no. (%)	6 (32)	3 (11)	0.085	12.5	1.59–148	0.025 †

Values are mean (SD), n (%), or median (Q1, Q3). CAD = Coronary Artery Disease, CAF = chronic atrial fibrillation, DM = diabetes mellitus, HT = hypertension, LVEF = left ventricular ejection fraction, NYHA = New York Heart Association functional classification, NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, Hb = haemoglobin, BUN = blood urea nitrogen, eGFR = estimated glomerular filtration rate, MRA = mineralocorticoid receptor antagonist, ARNI = angiotensin receptor/nepriylsin inhibitor, ACE i = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, † = significant.

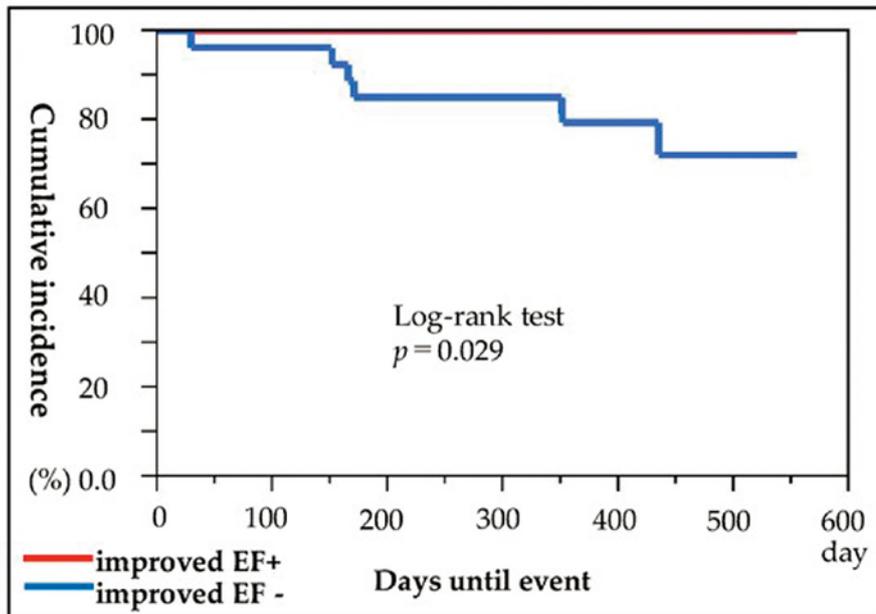


Figure 3. Estimates of the Cumulative Incidence of the first cardiovascular death or hospitalisation due to heart failure. Comparing improved EF+ and improved EF- at 6 months after starting Vericiguat treatment, the risk of first cardiovascular death or hospitalisation due to heart failure was significantly lower in improved EF+ patients.

Prediction of prognosis in glioblastoma with radiomics features extracted by synthetic MRI images using cycle-consistent GAN

Yoshimura H, Kawahara D, Saito A, Ozawa S, Nagata Y.

Phys Eng Sci Med. 2024 Sep;47(3):1227-1243. doi: 10.1007/s13246-024-01443-8. Epub 2024 Jun 17.

放射線科 好村 尚記

【はじめに】 膠芽腫（GBM：glioblastoma）は予後の悪い疾患として知られています。患者の予後を医用画像から推定するラジオミクスという研究があり、GBMについても研究されてきました。GBMはMRIで予後を推定することが多いです。また、予後予測にはT1強調画像（T1w）、T2強調画像（T2w）、造影T1強調画像などマルチコントラストのMRI画像（mMRI）が必要になります。しかしながら、mMRIは必要な画像が揃っていないことがあります。本研究ではCycleGAN（Cycle-Consistent Generative Adversarial Network）というアーキテクチャによるT1強調画像とT2強調画像のスタイル変換モデルを検討しました。さらに、合成画像が予後分析に適応出来るか検討しました[A]。また、合成画像の画質と予後予測性能を評価することを目的としました。

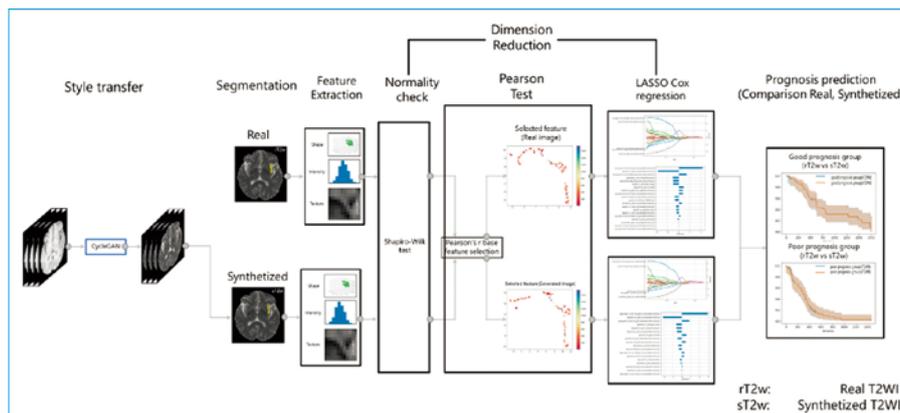


Fig A. 本研究のワークフロー

【方法】 BraTS（Brain Tumor Segmentation）データセットを用いて、（T1wからT2w）、（T2wからT1w）へのCycleGANによるスタイル変換モデルを構築しました [B]。これらのモデルをCancer Genome Atlas Glioblastoma Multiforme（TCGA-GBM）データセットを用いて検証しました。さらに、実画像と合成画像から画像特徴を抽出した。これらの特徴から予後 Kaplan-Meier法により推定しました。

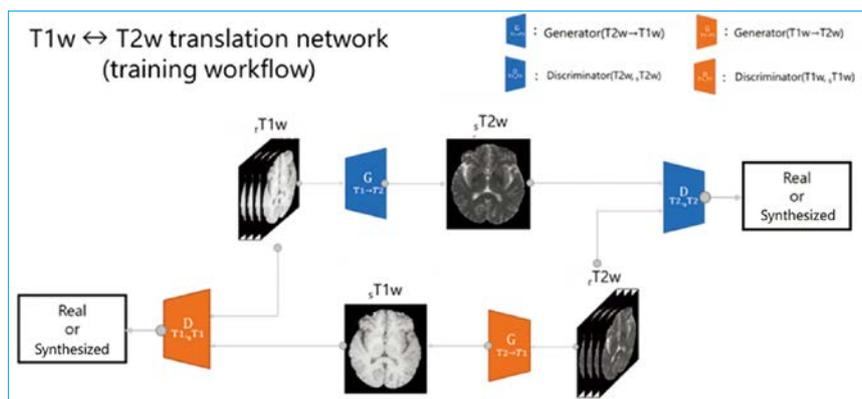


Fig B. 画像生成のフロー

【結果と考察】 実画像と合成画像の画質精度については、他の論文と比較して問題ないことを確認しました[C]。生存期間は実T2w、合成T2wともに予後良好群と予後不良群で有意差がありました ($p < 0.05$) [D]。しかし、T1wでは実測値、合成値ともに予後良好群と予後不良群との間に有意差はありません。一方、T1wとT2wを合成したものでは、両群間に有意差はありませんでした。T2の結果のみ掲載しました [E]。これらの結果から、合成画像を用いた予後予測は可能であると示唆されました。また、T1wの合成の精度には問題がないことから予後予測のアルゴリズムや全体のフローには改善の余地があると考えます。

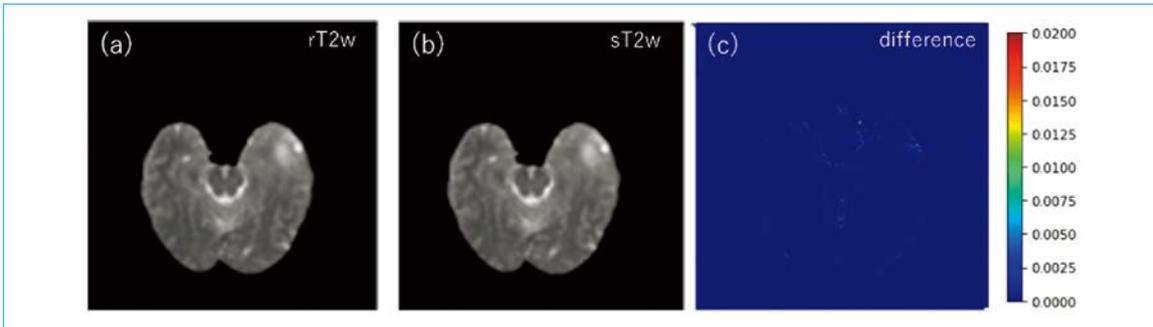


Fig C. T2強調画像の生成結果(a)rT2w: 実T2、(b)sT2: 合成T2、(c)diff: (a)と(b)の差分)

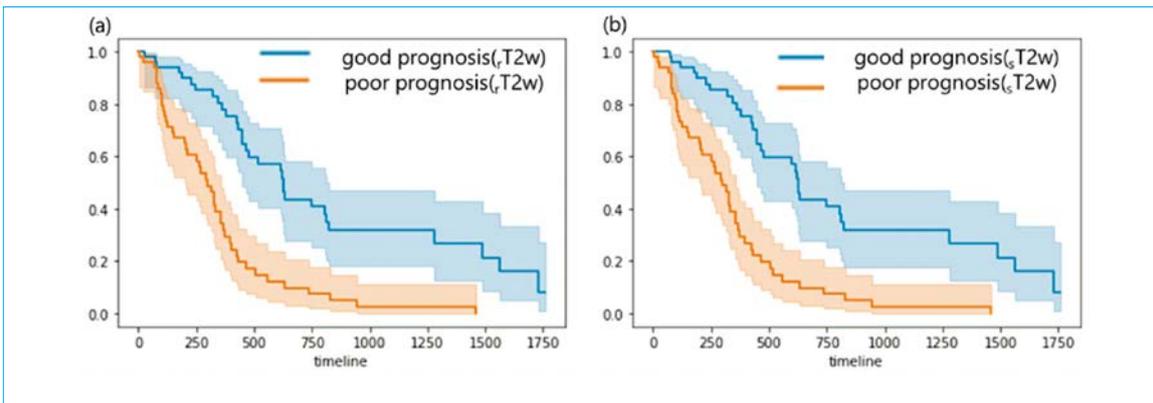


Fig D. ((a)rT2wによる予後予測、(b)sT2による予後予測)

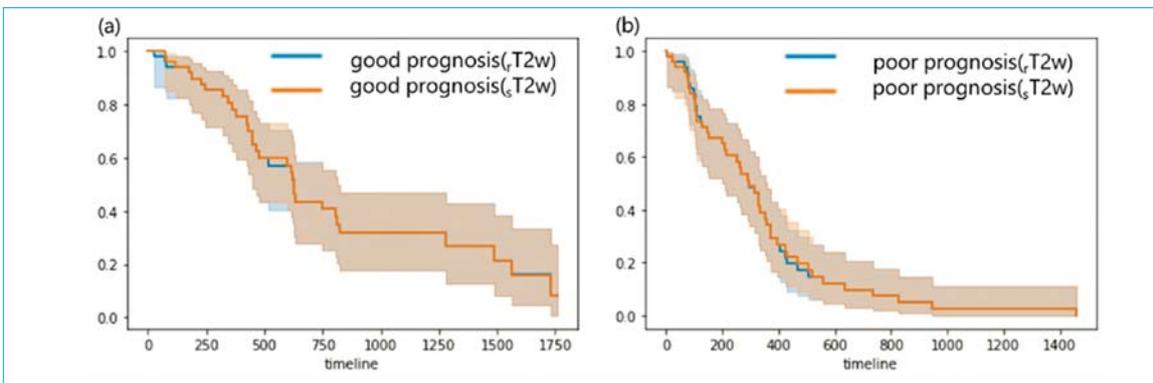


Fig E. ((a)rT2w, sT2の予後良好群の差、(b) rT2w, sT2の予後不良群の差)

【結語】 CycleGANを用いた提案手法は、実画像と同等の合成画像が得られました。提案手法は、実画像を用いた従来の予後予測モデルと同等でした。また、提案手法は、従来の実画像を用いた予後予測モデルと遜色なく、撮影にかかるコストと時間を削減することができ、mMRIを用いた予後予測モデルの構築を促進することができました。

研究紹介

内視鏡内科・消化器内科は消化管、肝胆膵疾患を対象とした診療科で、そのうち内視鏡内科では消化管、いわゆる食道、胃、小腸、大腸の病気の診療を行っています。現在、私は内視鏡内科で消化管診療に従事しながら消化管腫瘍の人工知能(Artificial intelligence: AI)の研究に取り組んでいます。

消化管内視鏡の分野では、拡大機能や画像強調機能を持つスコープの普及により、腫瘍表面の微細構造や微小血管構築の詳細な観察が可能となり、精度の高い質的診断や深達度診断が行われています。大腸腫瘍性病変においては治療リスク、治療後のサーベイランス間隔などを加味した費用対効果の高い効果的な検査法、治療方法の確立が検討されており、内視鏡診断に基づいてポリープの取り扱いを決定し、病理診断を省略するResect and Discard strategyを実践するための内視鏡技術の確立が期待されており、NBI拡大内視鏡観察が有用な検査法と考えられています。

これまで私は様々な手法で医用画像のAIに関する研究を行ってきました。以前はBag-of-Featuresを用いて大腸腫瘍性病変のNBI拡大内視鏡画像を解析して客観的な数値を提示させてきましたが、現在はAIの手法の一つである深層学習を用いた研究を行っています。深層学習は、機械が入力データの多彩な特徴量を自動的に学習する事により、検知、分類、識別を可能とする技術であり、画像認識においては分野によっては人間を凌駕する性能にまで至っている手法です。深層学習を用いた様々な検討を行っていますが、現在は2つのmodelを実際に内視鏡センターで運用し、臨床での評価および精度向上に関する研究を行っています(図1、図2、図3)。これらの研究が実臨床でも大腸腫瘍性病変の診断の均てん化を可能とするリアルタイム大腸腫瘍コンピュータ支援診断システム(CADxシステム)の開発につながり、消化管診療の発展に貢献できるように取り組んでいきたいと思っておりますので今後ともよろしくお願いいたします。



内視鏡内科 吉田成人

リアルタイムCADxシステム



図1

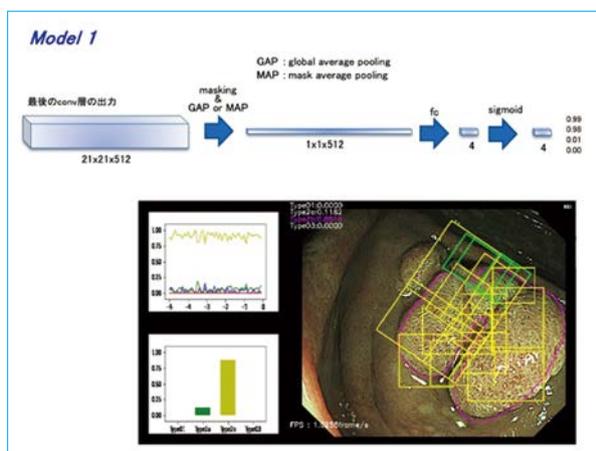


図2

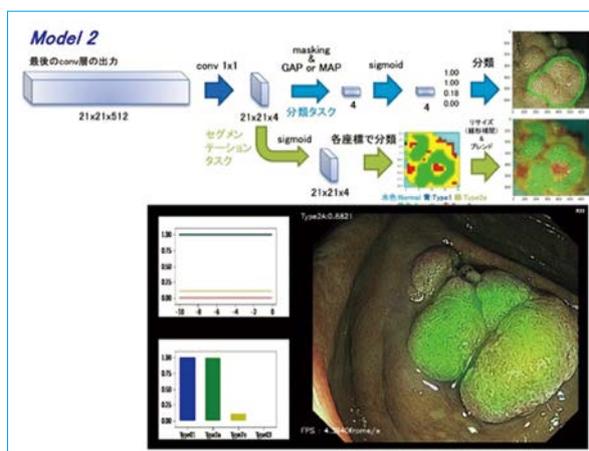


図3

編集後記

今回も、当院における最新の研究成果や活動報告を取り上げることができました。医療技術や治療法の進展が目覚ましい中、私たちは常に患者さんにとって最適な医療を提供することを目指しています。特に、学術的な成果を広く共有し、深い議論を重ねることは、医療の質の向上や次世代の医療の発展に欠かせないものです。本号を通じて、当院の研究活動や取り組みをご紹介できることを嬉しく思うとともに、読者の皆様からのご意見やご支援が、さらなる飛躍の原動力になると信じています。

(編集長/臨床研究部長 讃岐 美智義)