

独立行政法人国立病院機構
大阪医療センター 臨床研究センター

研究業績年報

2018年

Institute for Clinical Research
Osaka National Hospital

独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究センター

臨床研究センター研究業績 ＜目 次＞

「各研究室の概要と業績・報告」

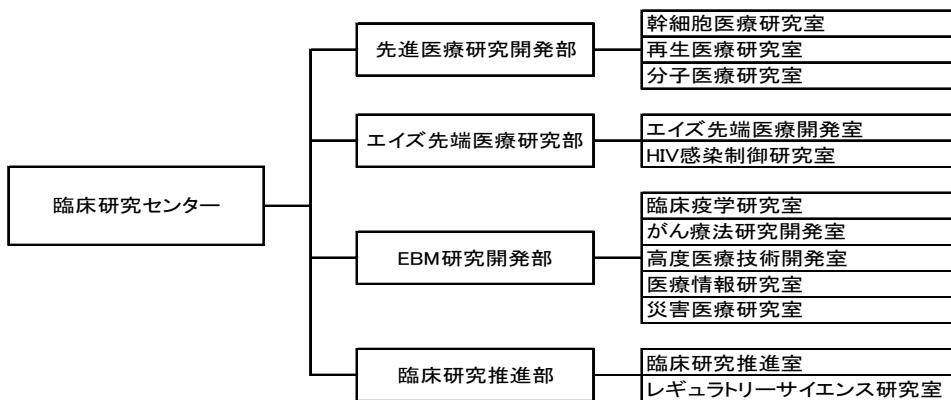
臨床研究センター	1
幹細胞医療研究室	17
再生医療研究室	21
分子医療研究室	37
エイズ先端医療開発室	39
HIV 感染制御研究室	116
臨床疫学研究室	136
がん療法研究開発室	143
高度医療技術開発室	181
医療情報研究室	188
災害医療研究室	190
臨床研究推進室	192
レギュラトリーサイエンス研究室	195
「平成 30 年度 研究助成一覧」	200
「臨床研究センターの研究業績の区分分類と業績件数の総括表」	203

—各研究室の概要と業績・報告—

臨床研究センター

センター長 上松正朗

本年度当臨床研究センターはセンターとなって 11 年目を迎えた。国立病院機構では平成 17 年度より新たな研究業績評価が開始されたが、当院は常に 1-2 位の座を獲得している。この業績評価は、治験、臨床研究プロトコール作成、特許の取得、競争的研究費の獲得、論文著書、国内外の学会発表などの総合力で分析される。日常臨床が多忙を極める中で、大阪医療センターの治験を含めた臨床研究への積極的な取り組みが評価されたものと考える。平成 20 年度臨床研究部から臨床研究センターへランクアップとなったが、それにともない、1 部 5 室体制から 2 部 9 室体制へと改編され、従来病院内の組織であった治験管理部門を新たに臨床研究も含めた支援室、臨床研究推進室として研究センターの元におくこととなった。平成 23 年度からは、新たに高度医療技術開発室、レギュラトリーサイエンス研究室を開設し、3 部 11 室となった。これまでと同様、文部科研に応募を希望する医師については、併任発令を行い、これに対応した。また、院内の多くの医師が臨床研究に携わっていること、本部からの研究助成金を研究業績に応じて一部分配することにより研究推進を図る目的で、平成 18 年度より医長以上の併任、英文論文筆頭著者併任をおこなうこととした。平成 25 年度 DMAT 西日本拠点に指定されたのに伴い、平成 26 年度から災害医療研究室を加え 4 部 12 室体制となつた。平成 30 年度の構成は以下のとおりである。



先進医療研究開発部

幹細胞医療研究室

幹細胞医療研究室では、ヒト iPS 細胞（人工多能性幹細胞）の作製と、iPS 細胞から神経幹細胞（神経系細胞を供給する能力を持つ幹細胞）への分化誘導を行い、再生医療や、神経毒性評価系の構築に向けた技術開発、及び疾患の発症メカニズムの研究を行っている。また、当センター脳神経外科及び再生医療研究室と共同で、各種脳腫瘍の遺伝子変異解析と、新規腫瘍マーカーの探索を実施している。

再生医療研究室

再生医療研究室では、各種ヒト細胞を応用した「細胞治療」を新しい先進的な医療として確立させることを目標に、治療に使用する各種ヒト細胞の培養・加工プロセスの開発、治療用ヒト細胞の品質管理並びに安全性評価に関する技術開発などの研究を行なっている。また、ヒト幹細胞を応用した薬剤毒性評価系の開発と新規治療薬候補化合物の探索を目指した基礎的研究を実施している。さらに悪性脳腫瘍の新規診断・治療法開発を目標に、分子遺伝学的解析を実施している。

分子医療研究室

分子医療研究室では多施設共同研究として難治性脳形成障害症の診断基準作成及び新規治療法開発に向けた病態解析研究を支援する臨床病態、画像情報、遺伝子情報、患者由来生体試料（組織・細胞・DNA）などのデーターベンク構築を実施中である。

エイズ先端医療研究部

エイズ先端医療開発室

大阪医療センターでは、HIV 感染症の専門的診療は感染症内科が担い、他の機能はエイズ先端医療研究部がコーディネートしている。臨床研究の主なテーマとして HIV 感染症の病態解析や治療に関する研究と患者中心の医療の提供に関する研究取り組んでいる。教育・研修では院外向けと共に、院内での研修については、看護部、医療相談室、臨床心理室等と共に職員研究部と協働で実施し、多くの参加者を得ている。

HIV 感染制御研究室

エイズ先端医療開発室と共同で、HIV 感染症の診療における多く問題に対して研究を行っている。厚生労働省エイズ対策研究事業を中心に、HIV 感染症の病態における種々の問題点の解明に取り組み、多施設共同臨床調査や臨床的課題について取り組んでいる。

EBM 研究開発部

臨床疫学研究室

臨床疫学研究室は主に消化器疾患の病態を分子疫学面から検証し、最適な治疗方法や安全性を検討している。肝炎に関する種々の研究を積極的に推進している。さらに HIV 感染が B 型急性肝炎の重症度に与える影響についても検討している。A 型肝炎についても HAV 株が EuroPride であることを報告した。

がん療法研究開発室

本研究室では、最新の基礎研究や臨床研究によって得られた成果を利用した科学的根拠に基づいた新しい癌治療法の開発を目的として、がん細胞やがん組織を

用いた基礎的研究から科学的根拠を確実にするための全国規模の多施設共同臨床試験への参加、自主的臨床試験研究の企画を進めている。特に、新たながんの診断や治療戦略の開発をめざし、外科手術時などに得られたがん組織を利用してがんにおける分子異常を探り、それに基づいた臨床において利用できる医療技術や医薬品として確立することを行う目的とした研究（橋渡し研究、トランスレーショナルリサーチ）を行っている。

高度医療技術開発室

医用画像診断装置の技術開発により低侵襲化、従来視覚化困難であった部位や現象の画像化が可能になりつつあり、そこから新たな治療が生まれる可能性がある。これらの技術開発には医工連携すなわち病院、大学、企業との連携体制の構築が必要であるが、米国における産学連携の仕組みや組織と比較すると本邦ではまだまだ発展の余地が多いと言える。病院における医療現場のニーズを企業が保有している技術開発力や大学の基礎医学研究能力に結び付けながら、常に新しい高度医療技術の開発に取り組んでゆくことが、病院に付属する本研究室の最も重要な役割である。平成30年度は、昨年のCT画像検査、心エコー検査に関する研究を進め、それぞれ報告を行った。(AHA2018) この研究が、心エコー図学会に認められ海外発表優秀論文賞を受賞した。

医療情報研究室

医療情報研究室では、医療へのIT応用に関するソフト、ハードの両側面の研究を行っている。病院において実稼働している病統情報統合システムを用いた研究、病院情報システム本体の機能拡張に関する独自の研究を実施する一方、治験・臨床研究や医療安全に関するシステム的検討、シミュレーションや統計などの情報科学の医療応用に関する研究を行っている。また、ネットワーク技術や画像処理技術の応用・改良など、情報処理の基盤技術に関連した研究も行っている。早急に実用化することを求められている災害時の国内標準電子カルテについて、あるいはSS-MIX、SS-MIX2、MML、openEHRといった標準規格を通して異なる電子カルテシステム間のスムーズな連携についても研究を行なっている。2018年には「医療の質向上に貢献する診療支援システムとその効果分析」というテーマでワークショップを主催した。

災害医療研究室

主要な研究テーマのひとつは災害時医療情報の応用で、厚生科学研究費補助金による「災害時効果的初動期医療の確保及び改善に関する研究」では共同研究者として災害時の標準的診療記録票を作成した。さらに主任研究者として厚生労働省指定研究「南海トラフ巨大地震の被害想定に対するDMATによる急性期医療対応に関する研究」を報告し、厚生労働省の進めている災害急性期医療対応の判断根拠となるデータを作成した。今年度は医療情報部岡垣が、医療情報の災害活用

に関し複数回の国内学会発表をおこなった。また、国際学会ではファイルメーカーを応用した災害時の医療情報収集と整理、解析の方法を研究発表した。

臨床研究推進部

臨床研究推進室

臨床研究推進室は、CRCおよび治験事務局として治験の全体的なコーディネーションを担うことにより、契約前から終了まで迅速かつ質の高い治験実施を支援している他、受託研究審査委員会（IRB）事務局機能も併せ持っている。受託研究と各種臨床研究関連指針が適応される自主研究は、それぞれ独立した2つのIRB（第1委員会・第2委員会）により審議を行っている。この2つのIRBは、厚生労働省より「質の高い倫理審査が行える委員会（認定倫理審査委員会）」として認定を受けており、iPadを導入し、ペーパーレスとしている。

また、昨年度から臨床研究法上の臨床研究審査委員会として厚生労働大臣から認定を取得すべく準備を行い、平成30年3月31日に認定を取得した。国立病院機構では5機関が認定されており、4月以降は情報共有を行いつつ審査体制の整備に努め、平成31年1月から審査意見業務を開始した。

治験実績では、国立病院機構内施設で全国3位の成績であった。請求金額総額は3億円に達する見通しであり、昨年度を上回ることができた。

自主研究の支援に関しては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいた質の高い臨床研究の実施をより進めるために、研究機関の長が行う点検（自己点検）を実施し、その結果を研究者にもフィードバックしている。また確実な同意書管理のための支援も継続的に取り組んでいる。臨床研究法準拠の研究についても、同様の支援を行うこととしている。

レギュラトリーサイエンス研究室

レギュラトリーサイエンスの考えに基づき、臨床現場での薬剤・医療機器や技術等の使用を評価するための手法の構築を目的として平成23年4月に設立され、8年が経過した。平成30年度においては、日本のデータベースを用いた急性期脳卒中後のイベント解析、抗凝固薬服用に関する患者満足度調査、75歳以上の高齢者心房細動ANAFIEレジストリープロトコール論文、claim databaseを用いたワルファリンとダビガトランの有効性安全性の比較検討、国際心房細動レジストリーGARFIELD研究の慢性腎不全サブ解析、日本コホートサブ解析をそれぞれ論文化し発表した。

【2018年度 研究業績発表】

A-0

Hashimoto T, Ako J, Nakao K, Ozaki Y, Kimura K, Noguchi T, Yasuda S, Suwa S, Fujimoto K, Nakama Y, Morita T, Shimizu W, Saito Y, Hirohata A, Morita Y, Inoue T,

Okamura A, Uematsu M, Hirata K, Tanabe K, Shibata Y, Owa M, Tsujita K, Funayama H, Kokubu N, Kozuma K, Uemura S, Toubaru T, Saku K, Oshima S, Nakai M, Nishimura K, Miyamoto Y, Ogawa H, Ishihara M; J-MINUET investigators. Pre-Procedural Thrombolysis in Myocardial Infarction Flow in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Int Heart J.* 2018 Sep 26;59(5):920-925. doi: 10.1536/ihj.17-518. Epub 2018 Aug 29. PubMed PMID: 30158385.

Okuno S, Ishihara T, Iida O, Asai M, Masuda M, Okamoto S, Nanto K, Kanda T, Tsujimura T, Matsuda Y, Takahara M, Uematsu M, Mano T. Association of Subclinical Intrastent Thrombus Detected 9 Months After Implantation of 2nd-Generation Drug-Eluting Stent With Future Major Adverse Cardiac Events - A Coronary Angioscopic Study. *Circ J.* 2018 Aug 24;82(9):2299-2304. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0098. Epub 2018 Jul 3. PubMed PMID: 29973431.

Kanda T, Uematsu M, Fujita M, Iida O, Masuda M, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Tsujimura T, Matsuda Y, Okuno S, Mano T. A novel predictor of clinical outcomes in patients with heart failure with preserved left-ventricular ejection fraction: a pilot study. *Heart Vessels.* 2018 Dec;33(12):1490-1495. doi: 10.1007/s00380-018-1211-8. Epub 2018 Jun 22. PubMed PMID: 29934800.

Horiuchi Y, Aoki J, Tanabe K, Nakao K, Ozaki Y, Kimura K, Ako J, Yasuda S, Noguchi T, Suwa S, Fujimoto K, Nakama Y, Morita T, Shimizu W, Saito Y, Hirohata A, Morita Y, Inoue T, Okamura A, Uematsu M, Hirata K, Shibata Y, Nakai M, Nishimura K, Miyamoto Y, Ishihara M; J-MINUET investigators. A High Level of Blood Urea Nitrogen Is a Significant Predictor for In-hospital Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J.* 2018 Mar 30;59(2):263-271. doi: 10.1536/ihj.17-009. Epub 2018 Feb 20. PubMed PMID: 29459576.

Ishihara T, Awata M, Iida O, Fujita M, Masuda M, Okamoto S, Nanto K, Kanda T, Tsujimura T, Uematsu M, Mano T. Satisfactory arterial repair 1 year after ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent implantation: an angioscopic observation. *Cardiovasc Interv Ther.* 2019 Jan;34(1):34-39. doi: 10.1007/s12928-018-0510-4. Epub 2018 Jan 15. PubMed PMID: 29335827.

Kanda T, Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Sunaga A, Tsujimura T, Matsuda Y, Ohashi T, Uematsu M. Comparison of the origin and coupling interval between ectopy with and without atrial fibrillation initiation. *J Cardiol.* 2018 Jan;71(1):59-64. doi: 10.1016/j.jcc.2017.06.002. Epub 2017 Jul

13. PubMed PMID: 28712522.

Nishida H, Abe H, Fukushima T, Horiuchi K, Nakamura M, Ohashi T, Iida Y, Toriyama C, Kosugi S, Ozaki T, Kato T, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: Combinations of Mitral Annulus and Aortic Valve Calcifications Detected by Echocardiography Predict the Severity of Coronary Artery Calcification and Reflect Systemic Inflammation. (Japanese Society of Echocardiography Distinguished Abstract Award for Overseas Congress) 「Circulation」 2018;138:A15629、2018年11月5日

Shinouchi K, Ueda Y, Kato T, Nishida H, Ozaki T, Kosugi S, Iida Y, Toriyama C, Ohashi T, Nakamura M, Fukushima T, Horiuchi K, Mishima T, Abe H, Awata M, Date M, Uematsu M, Koretsune Y: Relation of Chronic Total Occlusion to In-Hospital Mortality in the Patients with Sudden Cardiac Arrest Due to Acute Coronary Syndrome. 「Am J Cardiol」 PII: S0002-9149(19)30322-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.059>、2019年2月21日

A-3

安部晴彦、加藤大志、飯田吉則、中村雅之、堀内恒平、福島貴嗣、大橋拓也、鳥山智恵子、尾崎立尚、西田博毅、篠内和也、三嶋剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 心肺運動負荷試験（CPX）が有用と考えられた高齢者大動脈弁狭窄症の一例「Osaka Heart Club」、2018年4月26日

B-2

Yasumura K, Abe H, Iida Y, Kato T, Nakamura M, Toriyama C, Nishida H, Idemoto A, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: A New Prognostic Indicator in Patients with Acute Decompensated Heart Failure Including both Ambulatory and Nutritional Statuses. ESC2018、Munich、2018年8月28日

Kosugi S, Awata M, Abe H, Mishima T, Shinouchi K, Kato T, Nishida H, Iida Y, Ohashi T, Toriyama C, Nakamura M, Fukuashima T, Horiuchi K, Date M, Uematsu M, Koretsune Y, Ueda Y: One and A Half Months After the Implantation of Drug-Coated Stent at the Culprit of Acute Coronary Syndrome. TCT2018、San Diego、2018年9月21日

Awata M, Abe H, Mishima T, Shinouchi K, Kato T, Nishida H, Ozaki T, Iida Y, Toriyama C, Nakamura M, Kosugi S, Ohashi T, Date M, Uematsu M, Koretsune Y, Ueda Y: Very Early Phase Neoatherosclerosis in Everolimus-Eluting Stent: Angioscopic Finding in Patient. TCT2018、San Diego、2018年9月21日

Nishida H, Abe H, Fukushima T, Horiuchi K, Nakamura M, Ohashi T, Iida Y, Toriyama C

C, Kosugi S, Ozaki T, Kato T, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: Combinations of Mitral Annulus and Aortic Valve Calcifications Detected by Echocardiography Predict the Severity of Coronary Artery Calcification and Reflect Systemic Inflammation. AHA2018、Chicago、2018年11月10日

Idemoto A, Abe H, Nakamura M, Iida Y, Toriyama C, Ozaki T, Nishida H, Kato T, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: Differential Impact of Echocardiographic Inferior Vena Cava Measurements on Prognosis in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: Comparison with Preserved and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. AHA2018、Chicago、2018年11月10日

B-3

上松正朗: 労務管理からみた循環器内科医師の現状と問題点・循環器医療従事者の働き方改革と心身・行動医学、第66回日本心臓病学会学術集会、大阪、2018年9月9日

上松正朗: 心エコーの極意；心エコー図でみえるもの、みえないもの。一般財団法人 日本心エコー図学会 第15回秋期講習会、東京、2018年10月21日

篠内和也、中村雅之、飯田吉則、鳥山智恵子、尾崎立尚、西田博毅、安村かおり、加藤大志、井出本明子、三嶋剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏: 急性冠症候群による心停止患者を救う：CTO病変に対するPCIの意義。CVIT2018、神戸市、2018年8月3日

篠内和也、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、三嶋剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 慢性完全閉塞病変が急性冠症候群による心停止患者の予後に与える影響。CVIT2018、神戸市、2018年8月4日

西田博毅、安部晴彦、井手本明子、中村雅之、飯田吉則、鳥山智恵子、尾崎立尚、安村かおり、加藤大志、篠内和也、三嶋剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 経胸壁心エコーによる大動脈弁および僧帽弁石灰化の診断：心臓CTとの比較研究。第29回日本心エコー図学会学術集会、盛岡市、2018年4月27日

彦惣俊吾、小島貴行、Bolrathanak Oeun、中谷大作、山田貴久、安村良男、上松正朗、安部晴彦、中川雄介、樋口義治、藤久和、真野敏昭、土肥智晴、世良英子、中本敬、坂田泰史: Characteristics of Elderly HFpEF Patients-Implications from PURSUIT-HFpEF study。第83回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019年3月

29 日

B-4

上松正朗：急性心筋梗塞に合併した難治性心室細動患者の予後、PCPS が必要となる因子の検討、第 66 回日本心臓病学会学術集会、大阪、2018 年 9 月 8 日

上松正朗：血管内視鏡でエベロリムス溶出性ステントのステントストラットに沿って黄色新生内膜を観察し得た一例、第 66 回日本心臓病学会学術集会、大阪、2018 年 9 月 8 日

上松正朗：スタチンによる無症候性筋障害を継時的な CPX 結果から鑑別した症例、第 66 回日本心臓病学会学術集会、大阪、2018 年 9 月 9 日

上松正朗：低強度臥位エルゴ負荷により機能性僧帽弁逆流が軽度から重度へ増悪した心不全の一例、第 66 回日本心臓病学会学術集会、大阪、2018 年 9 月 9 日

Nishida H, Abe H, Fukushima T, Horiuchi K, Nakamura M, Ohashi T, Iida Y, Toriyama C, Kosugi S, Ozaki T, Kato T, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: Improvement of Left Ventricular Function by Amino Acid Replenishment in Hemodialysis Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. 第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 29 日

Nishida H, Abe H, Fukushima T, Horiuchi K, Nakamura M, Ohashi T, Iida Y, Toriyama C, Kosugi S, Ozaki T, Kato T, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: Influence of Coronary Artery Calcification on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients without History of Coronary Artery Disease. 第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 29 日

Nakamura M, Abe H, Fukushima T, Horiuchi K, Iida Y, Toriyama C, Ohashi T, Ozaki T, Kosugi S, Nishida H, Kato T, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M: Prognostic Impact Diers between Left and Right Ventricular Longitudinal Function in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. 第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 30 日

Toriyama C, Abe H, Nishida H, Fukushima T, Horiuchi K, Nakamura M, Ohashi T, Iida Y, Kosugi S, Ozaki T, Kato T, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: Limitations of Left Ventricular Outflow Tract Velocity Time Integral as a Surrogate for Stroke Volume in Preserved Ejection Fraction. 第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 30 日

Shinouchi K, Fukushima T, Horiuchi K, Nakamura M, Iida Y, Ohashi T, Toriyama C,

Ozaki T, Kosugi S, Nishida H, Kato T, Mishima T, Abe H, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: Chronic Total Occlusion Dependent on Infarct-related Artery was Associated with In-hospital Mortality of Sudden Cardiac Arrest Acute Coronary Syndrome Patients. 第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 31 日

Nishida H, Abe H, Fukushima T, Horiuchi K, Nakamura M, Ohashi T, Iida Y, Toriyama C, Kosugi S, Ozaki S, Kato T, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: Calcifications of Mitral Annulus and Aortic Valve by Echocardiography Predict the Severity of Coronary Artery Calcification and Reflect Systemic Inflammation. 第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 31 日

井手本明子、安部晴彦、西田博毅、加藤大志、篠内和也、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 経食道心エコー図検査で二重心房中隔に心房中隔欠損症の合併が疑われた一例。第 91 回日本超音波医学会学術集会、神戸市、2018 年 6 月 8 日

西田博毅、安部晴彦、井手本明子、加藤大志、篠内和也、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 大動脈弁石灰化の弁尖数と冠動脈石灰化との関係: 経胸壁心エコーと心臓 C T による研究。第 91 回日本超音波医学会学術集会、神戸、2018 年 6 月 8 日

篠内和也、中村雅之、飯田吉則、鳥山智恵子、尾崎立尚、西田博毅、安村かおり、加藤大志、井手本明子、三嶋 剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 急性心筋梗塞に合併した難治性心室細動患者の予後、P C P S が必要となる因子の検討。第 38 回心筋梗塞研究会、東京都、2018 年 7 月 7 日

加藤大志、安部晴彦、安村かおり、飯田吉則、中村雅之、鳥山智恵子、尾崎立尚、西田博毅、井手本明子、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬: 安静時酸素摂取量による体組成予測についての検討。第 24 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、横浜市、2018 年 7 月 15 日

中村雅之、栗田政樹、上田恭敬、伊達基郎、篠内和也、飯田吉則、鳥山智恵子、尾崎立尚、西田博毅、安村かおり、井手本明子、加藤大志、三嶋 剛、安部晴彦、上松正朗、是恒之宏: 血管内視鏡でエベロリムス溶出性ステントのステントストラットに沿って黄色新生内膜を観察し得た一例。第 66 回日本心臓病学会学術集会、大阪市、2018 年 9 月 8 日

篠内和也、中村雅之、飯田吉則、鳥山智恵子、大橋拓也、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、三嶋 剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松

正朗、是恒之宏: 急性心筋梗塞に合併した難治性心室細動患者の予後、PCPS が必要となる因子の検討。第 66 回日本心臓病学会学術集会、大阪市、2018 年 9 月 8 日

加藤大志、安部晴彦、篠内和也、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: スタチンによる無症候性筋障害を継時的な CPX 結果から鑑別した症例。第 66 回日本心臓病学会学術集会、大阪、2018 年 9 月 9 日

飯田吉則、安部晴彦、加藤大志、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、西田博毅、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 低強度臥位エルゴ負荷により機能性僧房弁逆流が軽度から重度へ増悪した心不全の一例。第 66 回日本心臓病学会学術集会、大阪市、2018 年 9 月 9 日

栗田政樹、上田恭敬、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、小杉隼平、飯田吉則、鳥山智恵子、大橋拓也、中村雅之、福島貴嗣、堀内恒平、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏: 血管内視鏡でエベロリムス溶出性ステントのステントストラットに沿って黄色新生内膜を観察し得た一例。第 32 回日本心臓血管内視鏡学会、東京都、2018 年 9 月 9 日

小杉隼平、栗田政樹、篠内和也、安部晴彦、三嶋 剛、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、中村雅之、福島貴嗣、堀内恒平、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬: 急性冠症候群の責任病変に drug-coated stent を留置し、52 日後に血管内視鏡で観察し得た一例。第 32 回日本心臓血管内視鏡学会、東京都、2018 年 9 月 29 日

篠内和也、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、三嶋 剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 冠危険因子の管理された患者の大動脈にプラーク破綻を認めた一例。第 32 回日本心臓血管内視鏡学会、東京都、2018 年 9 月 29 日

小杉隼平、栗田政樹、篠内和也、安部晴彦、三嶋 剛、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬: 急性冠症候群の責任病変に drug-coated stent を留置し、52 日後に血管内視鏡で観察し得た一例。第 32 回日本冠疾患学会学術集会、熊本市、2018 年 11 月 16 日

篠内和也、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、三嶋 剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 上行大動脈人工血管置換術後の心嚢液貯留にアスピリンが著効した 2 例。

第 32 回日本冠疾患学会学術集会、熊本市、2018 年 11 月 16 日

尾崎立尚、栗田政樹、大橋拓也、鳥山智恵子、飯田吉則、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、安部晴彦、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬: 一過性冠攣縮により虚血性心肺停止をきたした症例の診断に迫る。第 32 回日本冠疾患学会学術集会、熊本市、2018 年 11 月 17 日

山元博義、加藤弘康、国重めぐみ、小杉元宏、山田貴久、安村良男、上松正朗、安部晴彦、中川雄介、樋口義治、藤久 和、真野敏昭、彦惣俊吾、中谷大作、坂田泰史: Prognostic Usefulness and Determinants of Six-minute Walk Distance for Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From the PURSUIT-HFpEF Registry. 第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 29 日

中川彰人、安村良男、山田貴久、上松正朗、安部晴彦、中川雄介、樋口義治、藤久 和、真野敏昭、彦惣俊吾、中谷大作、坂田泰史: Short-term Prognostic Predictability of Echocardiographic Cardiac Contractility Parameters: In-sights from PURSUIT-HFpEF Registry. 第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 30 日

玉置俊介、山田貴久、安村良男、上松正朗、安部晴彦、中川雄介、樋口義治、藤久 和、真野敏昭、彦惣俊吾、中谷大作、福並正剛、坂田泰史: Plasma Volume Status is Useful for Prediction of Change in Nutritional Status during Hospitalization in ADHF Patients with Preserved LVEF. 第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 31 日

中川彰人、安村良男、山田貴久、上松正朗、安部晴彦、中川雄介、樋口義治、藤久 和、真野敏昭、彦惣俊吾、中谷大作、坂田泰史: Specialized Phenotyping Algorithm for Japanese HFpEF Patients is Needed for the Effective Treatment and Prognostic Estimation: Learnings from PURSUIT-HFpEF Registry. 第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 31 日

西田博毅、安部晴彦、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: アミノ酸補充療法は左室収縮能が低下した人工透析心不全患者の左室機能を改善する。第 4 回日本心筋症研究会、奈良、2018 年 6 月 2 日

飯田吉則、安部晴彦、是恒之宏、上松正朗、上田恭敬、伊達基郎、栗田政樹、三嶋 剛、篠内和也、井手本明子、加藤大志、安村かおり、西田博毅、尾崎立尚、鳥山智恵子、中村雅之: 心肺運動負荷試験における嫌気性代謝閾値ポイントの再現性についての検討。第 24 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、横浜市、

2018年7月14日

加藤大志、安部晴彦、安村かおり、飯田吉則、中村雅之、鳥山智恵子、尾崎立尚、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬：心肺運動負荷試験によりスタチンの無症候性筋障害の存在を指摘した症例。第24回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、横浜市、2018年7月15日

篠内和也、中村雅之、飯田吉則、鳥山智恵子、尾崎立尚、西田博毅、安村かおり、加藤大志、井出本明子、三嶋 剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：右橈骨動脈アプローチのPCIで腕頭動脈の蛇行を避ける方法。CVIT2018、神戸市、2018年8月2日

B-5

上松正朗：臨床研究法施行から半年を経て「認定臨床研究審査委員会の立場から」。第3回日本臨床薬理学会 近畿地方会、兵庫、2018年10月27日

B-6

中村雅之、栗田政樹、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、小杉隼平、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、堀内恒平、福島貴嗣、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬：エベロリムス溶出性ステント留置1年後に血管内視鏡でステントストラットに沿って黄色プラークの増生を認めた一例。第31回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会、豊中市、2018年10月13日

篠内和也、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、三嶋 剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：右橈骨動脈アプローチのPCIで腕頭動脈の蛇行を避ける方法。第31回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会、豊中市、2018年10月13日

小杉隼平、栗田政樹、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、中村雅之、福島貴嗣、堀内恒平、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬：Orsiro SES留置1ヶ月後に血管内視鏡で観察し得た1例。第31回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会、豊中市、2018年10月13日

鳥山智恵子、栗田政樹、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、安部晴彦、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：右冠動脈起始異常により運動時に致死性不整脈を発症した2例。第31回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会、豊中市、2018年10月13日

鳥山智恵子、栗田政樹、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、安部晴彦、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 右冠動脈起始異常により運動時に致死性不整脈を発症した2症例。第43回近畿心血管イメージング研究会、大阪市、2018年10月20日

小杉隼平、栗田政樹、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、飯田吉則、鳥山智恵子、大橋拓也、中村雅之、福島貴嗣、堀内恒平、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬: 急性心筋梗塞患者と安定狭心症患者における血栓形成能の検討。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

鳥山智恵子、篠内和也、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、三嶋 剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬: 洞停止を契機とした急性心不全治療後に塞栓による急性心筋梗塞を來した1例。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

福島貴嗣、安部晴彦、飯田吉則、堀内恒平、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 高度僧帽弁閉鎖不全症に対して薬物療法のみで経過観察できた超高齢女性の一例。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

飯田吉則、安部晴彦、加藤大志、中村雅之、鳥山智恵子、大橋拓也、小杉隼平、尾崎立尚、西田博毅、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 低強度臥位エルゴ負荷により機能性僧帽弁逆流の増悪を確認できた心不全の一例。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

大橋拓也、上松正朗、上田恭敬、伊達基郎、栗田政樹、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、小杉隼平、飯田吉則、鳥山智恵子、中村雅之、福島貴嗣、堀内恒平、是恒之宏: ペースメーカー一植え込み術後慢性期にPacemaker-twiddler's syndrome を認めた一例。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

堀内恒平、安部晴彦、飯田吉則、福島貴嗣、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 子宮頸癌でポート留置後に上大静脈から右房内血栓が見つかりリバーロキサバン強化療法が有効であった一例。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

篠内和也、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、三嶋 剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 急性冠症候群に対して DES 留置後 3 ヶ月で再狭窄をきたした一例。第 32 回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会、豊中市、2019 年 2 月 9 日

篠内和也: ACS 患者に DCS 留置し、1 ヶ月半後と 1 年後に血管内視鏡で観察した 1 例。第 11 回近畿血管内視鏡研究会、大阪市、2019 年 2 月 23 日

小杉隼平、安部晴彦、飯田吉則、鳥山智恵子、西田博毅、加藤大志、篠内和也、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 心嚢液消退後に機能性僧帽弁逆流と肺高血圧が出現した一例。第 45 回日本超音波医学会関西地方学術集会、神戸市、2018 年 10 月 20 日

中嶋真理子、尾崎立尚、安部晴彦、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 右心不全増悪を契機に前縦隔悪性腫瘍を診断した 1 例。第 221 回日本内科学会近畿地方会、大阪市、2018 年 9 月 22 日

宮原 智、飯田吉則、安部晴彦、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: トルバプタン導入によりループループ利尿薬減量がかなった重症慢性心不全の 1 例。第 221 回日本内科学会近畿地方会、大阪市、2018 年 9 月 22 日

中村雅之、栗田政樹、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、小杉隼平、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、堀内恒平、福島貴嗣、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬: エベロリムス溶出性ステント留置 1 年後に血管内視鏡でステントストラットに沿って黄色ラークの増生を認めた一例。第 31 回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会、豊中市、2018 年 10 月 13 日

篠内和也、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、三嶋 剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 右橈骨動脈アプローチの PCI で腕頭動脈の蛇行を避ける方法。第 31 回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会、豊中市、2018 年 10 月 13 日

小杉隼平、栗田政樹、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、中村雅之、福島貴嗣、堀内恒平、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬: Orsiro SES 留置 1 ヶ月後に血管内視鏡で観察し得た 1 例。第 31 回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会、豊中市、2018 年 10 月 13 日

鳥山智恵子、栗田政樹、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、安部晴彦、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 右冠動脈起始異常により運動時に致死性不整脈を発症した2例。第31回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会、豊中市、2018年10月13日

鳥山智恵子、栗田政樹、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 �剛、安部晴彦、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 右冠動脈起始異常により運動時に致死性不整脈を発症した2症例。第43回近畿心血管イメージング研究会、大阪市、2018年10月20日

小杉隼平、栗田政樹、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、飯田吉則、鳥山智恵子、大橋拓也、中村雅之、福島貴嗣、堀内恒平、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬: 急性心筋梗塞患者と安定狭心症患者における血栓形成能の検討。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

鳥山智恵子、篠内和也、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、三嶋 剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬: 洞停止を契機とした急性心不全治療後に塞栓による急性心筋梗塞を來した1例。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

福島貴嗣、安部晴彦、飯田吉則、堀内恒平、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 高度僧帽弁閉鎖不全症に対して薬物療法のみで経過観察できた超高齢女性の一例。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

飯田吉則、安部晴彦、加藤大志、中村雅之、鳥山智恵子、大橋拓也、小杉隼平、尾崎立尚、西田博毅、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 低強度臥位エルゴ負荷により機能性僧帽弁逆流の増悪を確認できた心不全の一例。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

大橋拓也、上松正朗、上田恭敬、伊達基郎、栗田政樹、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、小杉隼平、飯田吉則、鳥山智恵子、中村雅之、福島貴嗣、堀内恒平、是恒之宏: ペースメイカ一植え込み術後慢性期にPacemaker-twiddler's syndrome を認めた一例。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

堀内恒平、安部晴彦、飯田吉則、福島貴嗣、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 子宮頸癌でポート留置後に上大静脈から右房内血栓が見つかりリバーロキサバン強化療法が有効であった一例。第 126 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018 年 11 月 24 日

篠内和也、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、三嶋 �剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 急性冠症候群に対して DES 留置後 3 ヶ月で再狭窄をきたした一例。第 32 回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会、豊中市、2019 年 2 月 9 日

小杉隼平、安部晴彦、飯田吉則、鳥山智恵子、西田博毅、加藤大志、篠内和也、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏: 心囊液消退後に機能性僧帽弁逆流と肺高血圧が出現した一例。第 45 回日本超音波医学会関西地方学術集会、神戸市、2018 年 10 月 20 日

幹細胞医療研究室

室長 正札智子

【概要】

幹細胞医療研究室では、ヒト iPS 細胞（人工多能性幹細胞）の作製と、iPS 細胞から神経幹細胞（神経系細胞を供給する能力を持つ幹細胞）や、神経系細胞への分化誘導を行い、再生医療や、神経毒性評価系の構築に向けた技術開発、及び疾患の発症メカニズムの研究を行っています。また当センター脳神経外科及び再生医療研究室と共同で、各種脳腫瘍の遺伝子変異解析と、新規腫瘍マーカーの探索を実施しています。

【研究テーマ】

1. 神経疾患原因遺伝子の変異解析と疾患細胞の特性解析

難治性脳形成障害症などの神経疾患をお持ちの患者様より、ゲノム DNA をご提供頂き、疾患を起因する原因遺伝子の変異解析を行っています。また遺伝子変異による疾患発症メカニズムについて、疾患細胞や遺伝子組換え技術を用いて分子的解析を進めています。

2. ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞の作製と培養法の検討

神経幹細胞は、自己増殖能と神経系細胞に特化した分化能を保持しながら、長期に維持・培養することができるため、再生医療研究や創薬研究での有用性が高い細胞です。そこで、iPS 細胞から神経幹細胞や神経系細胞を誘導し、再生医療への応用や、神経毒性評価系の構築を目指した研究を行っています。またそれらの細胞について詳細に特性解析を行い、より良い分化誘導法の開発を進めるとともに、安全性や品質の評価方法について検討を行っています。

3. 脳腫瘍患者摘出手術検体の遺伝子解析と新規腫瘍マーカーの探索

大阪医療センター及び近隣施設の神経膠腫の患者様より、摘出腫瘍組織をご提供いただき、発症原因や予後との関連が示唆されている遺伝子の分子診断を行っています。検出された遺伝子変異や異常分子の結果は、診断や治療方針の参考にして戴くために迅速なフィードバックを行っています。また腫瘍組織から樹立し、長期培養に成功した神経膠腫由来細胞の生物学的特性解析を行い、iPS 細胞由来神経幹細胞の腫瘍化リスクの指標となるマーカーの探索を実施しています。また、小児に発症例の多い脳腫瘍である髓芽腫と上衣種については、全国より検体を収集して分子診断を行っています。

【2018 年度 研究業績発表】

A-0

Arita H, Kinoshita M, Kawaguchi A, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Takagaki M, Fujimoto Y, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y:

Lesion location implemented magnetic resonance imaging radiomics for predicting IDH and TERT promoter mutations in grade II/III gliomas. 「Sci Rep」 8(1):11773、2018年8月

Okita Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Kinoshita M, Nonaka M, Nakajima S, Fujinaka T, Kanemura Y: Stereotactic image-based histological analysis reveals a correlation between (11)C-methionine uptake and MGMT promoter methylation in non-enhancing gliomas. 「Oncol Lett」 16(2):1924-1930、2018年8月

Sasaki T, Fukai J, Kodama Y, Hirose T, Okita Y, Moriuchi S, Nonaka M, Tsuyuguchi N, Terakawa Y, Uda T, Tomogane Y, Kinoshita M, Nishida N, Izumoto S, Nakajima Y, Arita H, Ishibashi K, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Mano M, Fujita K, Uematsu Y, Nakao N, Mori K, Kanemura Y: Characteristics and outcomes of elderly patients with diffuse gliomas: a multi-institutional cohort study by Kansai Molecular Diagnosis Network for CNS Tumors. 「J Neurooncol」 140(2):329-339、2018年11月

Fukuoka K, Kanemura Y, Shofuda T, Fukushima S, Yamashita S, Narushima D, Kato M, Honda-Kitahara M, Ichikawa H, Kohno T, Sasaki A, Hirato J, Hirose T, Komori T, Satomi K, Yoshida A, Yamasaki K, Nakano Y, Takada A, Nakamura T, Takami H, Matsushita Y, Suzuki T, Nakamura H, Makino K, Sonoda Y, Saito R, Tominaga T, Matsusaka Y, Kobayashi K, Nagane M, Furuta T, Nakada M, Narita Y, Hirose Y, Ohba S, Wada A, Shimizu K, Kurozumi K, Date I, Fukai J, Miyairi Y, Kagawa N, Kawamura A, Yoshida M, Nishida N, Wataya T, Yamaoka M, Tsuyuguchi N, Uda T, Takahashi M, Nakano Y, Akai T, Izumoto S, Nonaka M, Yoshifumi K, Kodama Y, Mano M, Ozawa T, Ramaswamy V, Taylor MD, Ushijima T, Shibui S, Yamasaki M, Arai H, Sakamoto H, Nishikawa R, Ichimura K; Japan Pediatric Molecular Neuro-Oncology Group (JPMNG): Significance of molecular classification of ependymomas: C11orf95-RELA fusion-negative supratentorial ependymomas are a heterogeneous group of tumors. 「Acta Neuropathol Commun」 6(1):134、2018年12月

B-3

Fukuoka K, Kanemura Y, Shofuda T, Yamashita S, Honda-Kitahara M, Ichikawa H, Kohno T, Sasaki A, Hirato J, Hirose T, Komori T, Satomi K, Yoshida A, Takada A, Arai H, Sakamoto H, Nishikawa R, Ichimura K: Significance of molecular classification of ependymomas: C11orf95-RELA fusion-negative supratentorial ependymomas are a heterogeneous group of tumors. 第36回日本脳腫瘍病理学会学術集会、東京都、2018年9月27日

金村米博、正札智子、吉岡絵麻、兼松大介、高田愛、児玉良典、森鑑二：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワークにおけるグリオーマゲノム医療体制構築の試み。一般社団法人日本脳神経外科学会第77回学術集会、仙台市、2018年10月12日

金村米博、正札智子、福角勇人、兼松大介、隅田美穂、吉岡絵麻、山本篤世、半田有佳子、勝間亜沙子、高田愛、中村雅也、岡野栄之：ヒトiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた中枢神経疾患再生治療法の開発。第1回日本再生医療とリハビテーション学会学術大会 第5回再生医療とリハビリテーション研究会、広島市、2018年11月23日

金村米博、正札智子、吉岡絵麻、兼松大介、市村幸一、佐々木 悅、井上 健、児玉良典、眞能正幸、平戸純子、義岡孝子、原 純一、坂本博昭、西川 亮：髄芽腫の分子亜群分類：国内症例の特徴と今後の方向性. 第36回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018年12月2日

梅原 徹、有田英之、吉岡絵麻、正札智子、木下 学、児玉良典、香川尚己、藤本康倫、沖田典子、埜中正博、宇田武弘、深井順也、藤田浩二、阪本大輔、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：膠芽腫におけるコピー数異常プロファイルの臨床的意義の検討. 第36回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018年12月3日

B-4

深井順也、児玉良典、廣瀬隆則、上松右二、中尾直之、正札智子、兼松大介、吉岡絵麻、森 鑑二、金村米博：高齢者低悪性度神経膠腫の臨床・病理像：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワーク登録症例の解析. 第36回日本脳腫瘍病理学会学術集会、東京都、2018年9月25日

深井順也、児玉良典、廣瀬隆則、正札智子、兼松大介、吉岡絵麻、上松右二、中尾直之、森 鑑二、金村米博：高齢者低悪性度神経膠腫の臨床・病理像：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワーク登録症例の解析. 一般社団法人日本脳神経外科学会第77回学術集会、仙台市、2018年10月12日

阿知波孝宗、木嶋教行、児玉良典、正札智子、吉岡絵麻、兼松大介、眞能正幸、香川尚己、藤本康倫、埜中正博、西田南海子、山中 巧、原田敦子、森 鑑二、深井順也、露口尚弘、宇田武弘、石橋謙一、友金祐介、阪本大輔、Michael Taylor、金村米博、貴島晴彦：ALCAMの髄芽腫WNT subgroupにおける発現と浸潤性への関与. 第36回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018年12月2日

牧野恭秀、荒川芳輝、吉岡絵麻、正札智子、金村米博、安田崇之、山尾幸広、丹治正大、峰晴陽平、菊池隆幸、宮本 亨：神経膠腫の分子生物学的分類と予後の検討. 第36回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018年12月2日

深井順也、児玉良典、廣瀬隆則、正札智子、兼松大介、吉岡絵麻、沖田典子、友金祐介、木下 学、泉本修一、有田英之、森内秀祐、露口尚弘、寺川雄三、宇田武弘、中島義和、西田南海子、埜中正博、石橋謙一、佐々木貴浩、藤田浩二、上松右二、中尾直之、森 鑑二、金村米博：高齢者低悪性度神経膠腫の臨床病理像：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワーク登録症例の解析. 第36回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018年12月3日

木嶋教行、兼松大介、正札智子、吉岡絵麻、半田有佳子、森内秀祐、埜中正博、岩田亮一、深井順也、井上明宏、沖田典子、川端信司、篠山隆司、田中一寛、露口尚弘、川嶋俊幸、藤田 貢、阿知波孝宗、梅原 徹、樋口裕一郎、末水洋志、森 鑑二、金村米博：グリオーマ初代培養確立株の特性の検討と patient derived xenograft バンク確立の試み. 第36回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018年12月3日

金村米博、正札智子、福角勇人、兼松大介、山本篤世、山口 亮、峯 裕、中村雅也、岡野栄之：ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた亜急性期脳梗塞再生治療法の開発. 第 18 回日本再生医療学会総会、神戸市、2019 年 3 月 22 日

福角勇人、半田有佳子、正札智子、金村米博：ヒト iPS 細胞由来分化神経細胞の薬剤感受性評価. 第 18 回日本再生医療学会総会、神戸市、2019 年 3 月 22 日

兼松大介、正札智子、吉岡絵麻、隅田美穂、野崎佑衣、勝間亜沙子、山本篤世、半田有佳子、福角勇人、中村雅也、岡野栄之、金村米博：ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞の培養工程で発生する染色体核型異常の特徴. 第 18 回日本再生医療学会総会、神戸市、2019 年 3 月 22 日

吉岡絵麻、正札智子、兼松大介、隅田美穂、勝間亜沙子、山本篤世、半田有佳子、福角勇人、中村雅也、岡野栄之、金村米博：デジタル PCR を用いたゲノムコピー数異常検出システムの検証. 第 18 回日本再生医療学会総会、神戸市、2019 年 3 月 22 日

再生医療研究室

金村米博

【概要】

再生医療研究室では、各種ヒト細胞を応用した「細胞治療」を新しい先進的な医療として確立させることを目標に、治療に使用する各種ヒト細胞の培養・加工プロセスの開発、治療用ヒト細胞の品質管理並びに安全性評価に関する技術開発などの研究を行なっています。また、ヒト幹細胞を応用した薬剤毒性評価系の開発と新規治療薬候補化合物の探索を目指した基礎的研究を実施しています。また、悪性脳腫瘍の新規診断・治療法開発を目標に、分子遺伝学的解析を実施しています。

【主な研究テーマ】

1. 治療用ヒト細胞培養プロセスの開発

治療に使用する各種ヒト細胞を培養・加工するヒト細胞培養専用施設（セルプロセッシングセンター）の管理・運用を担当し、セルプロセッシングセンター内でのヒト細胞培養プロトコールの開発を行なっています。また、細菌・真菌検査や遺伝子検査などを組み込んだ治療用ヒト細胞の品質検査法の開発などを行なっています。

2. 医療用ヒト幹細胞の品質管理技術の開発

再生医療に使用する細胞として、組織幹細胞であるヒト神経幹細胞および間葉系幹細胞さらにヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞などを主な研究対象として、細胞増殖能、染色体構造、細胞表面マーカー発現様式、細胞分化能等を詳細に解析してこれら細胞の生物学的特性を明らかにし、医療応用するための細胞の品質管理に必要な項目の策定とその検査方法の開発を行なっています。

3. ヒト幹細胞を応用した薬剤毒性評価系の開発と新規治療薬候補化合物の探索

ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞を主に使用して、各種薬剤の毒性評価をハイスクループットで評価するシステムの開発を行なっています。また、ヒト神経前駆細胞やグリオーマ幹細胞を標的とする新規治療薬候補化合物の探索を実施しています。

4. 悪性脳腫瘍の分子遺伝学的解析

悪性グリオーマを対象として、関西地域を中心とした 50 以上の医療機関で構成される「関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワーク」を主宰し、脳腫瘍検体レジストリーを行い、WHO 分類に基づく中央遺伝子診断の実施と、大規模症例を用いた悪性グリオーマの分子遺伝学的特性解析を実施しています。

【2018年度 研究業績発表】

A-0

Shigemizu D, Miya F, Akiyama S, Okuda S, Boroevich KA, Fujimoto A, Nakagawa H, Ozaki K, Niida S, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Kato M, Yamasaki M, Matsunaga T, Mutai H, Kosaki K, Tsunoda T: IMSIndel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis. 「Sci Rep」 8(1):5608、2018年4月

Zhu D, Osuka S, Zhang Z, Reichert ZR, Yang L, Kanemura Y, Jiang Y, You S, Zhang H, Devi NS, Bhattacharya D, Takano S, Gillespie GY, Macdonald T, Tan C, Nishikawa R, Nelson WG, Olson JJ, Van Meir EG: BAI1 Suppresses Medulloblastoma Formation by Protecting p53 from Mdm2-Mediated Degradation. 「Cancer Cell」 33(6):1004-1016.e5、2018年6月

Fujita Y, Kinoshita M, Ozaki T, Kitamura M, Nakatsuka SI, Kanemura Y, Kishima H. Enlargement of papillary glioneuronal tumor in an adult after a follow-up period of 10 years: a case report. 「J Surg Case Rep」 2018(6):rjy123、2018年6月

Arita H, Kinoshita M, Kawaguchi A, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Takagaki M, Fujimoto Y, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y: Lesion location implemented magnetic resonance imaging radiomics for predicting IDH and TERT promoter mutations in grade II/III gliomas. 「Sci Rep」 8(1):11773、2018年8月

Okita Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Kinoshita M, Nonaka M, Nakajima S, Fujinaka T, Kanemura Y: Stereotactic image-based histological analysis reveals a correlation between (11)C-methionine uptake and MGMT promoter methylation in non-enhancing gliomas. 「Oncol Lett」 16(2):1924-1930、2018年8月

Hori I, Miya F, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Boroevich KA, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S: A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMB P causing microcephaly-capillary malformation syndrome. 「J Hum Genet」 63(9):957-963、2018年9月

Sasaki T, Fukai J, Kodama Y, Hirose T, Okita Y, Moriuchi S, Nonaka M, Tsuyuguchi N, Terakawa Y, Uda T, Tomogane Y, Kinoshita M, Nishida N, Izumoto S, Nakajima Y, Arita H, Ishibashi K, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Mano M, Fujita K, Uematsu Y, Nakao N, Mori K, Kanemura Y: Characteristics and outcomes of elderly patients with diffuse gliomas: a multi-institutional cohort study by Kansai

Molecular Diagnosis Network for CNS Tumors. 「J Neurooncol」 140(2):329-339、
2018 年 11 月

Fukuoka K, Kanemura Y, Shofuda T, Fukushima S, Yamashita S, Narushima D, Kato M, Honda-Kitahara M, Ichikawa H, Kohno T, Sasaki A, Hirato J, Hirose T, Komori T, Satomi K, Yoshida A, Yamasaki K, Nakano Y, Takada A, Nakamura T, Takami H, Matsushita Y, Suzuki T, Nakamura H, Makino K, Sonoda Y, Saito R, Tominaga T, Matsusaka Y, Kobayashi K, Nagane M, Furuta T, Nakada M, Narita Y, Hirose Y, Ohba S, Wada A, Shimizu K, Kurozumi K, Date I, Fukai J, Miyairi Y, Kagawa N, Kawamura A, Yoshida M, Nishida N, Wataya T, Yamaoka M, Tsuyuguchi N, Uda T, Takahashi M, Nakano Y, Akai T, Izumoto S, Nonaka M, Yoshifiji K, Kodama Y, Mano M, Ozawa T, Ramaswamy V, Taylor MD, Ushijima T, Shibui S, Yamasaki M, Arai H, Sakamoto H, Nishikawa R, Ichimura K; Japan Pediatric Molecular Neuro-Oncology Group (JPMNG): Significance of molecular classification of ependymomas: C11orf95-RELA fusion-negative supratentorial ependymomas are a heterogeneous group of tumors. 「Acta Neuropathol Commun」 6(1):134、2018 年 12 月

Eino D, Tsukada Y, Naito H, Kanemura Y, Iba T, Wakabayashi T, Muramatsu F, Kidoya H, Arita H, Kagawa N, Fujimoto Y, Takara K, Kishima H, Takakura N: LPA4-Mediated Vascular Network Formation Increases the Efficacy of Anti-PD-1 Therapy against Brain Tumors. 「Cancer Res」 78(23):6607-6620、2018 年 12 月

Tsuji O, Sugai K, Yamaguchi R, Tashiro S, Nagoshi N, Kohyama J, Iida T, Ohkubo T, Itakura G, Isoda M, Shinozaki M, Fujiyoshi K, Kanemura Y, Yamanaka S, Nakamura M, Okano H: Concise Review: Laying the Groundwork for a First-In-Human Study of an Induced Pluripotent Stem Cell-Based Intervention for Spinal Cord Injury. 「Stem Cells」 37(1):6-13、2019 年 1 月

Yamasaki M, Kanemura Y: X-Linked Hydrocephalus. 「Textbook of Pediatric Neurosurgery」 (Editors: Di Rocco, Concezio, Pang, Dachling, Rutka, James T.)、P.1-14、Springer International Publishing Copyright Holder Springer Nature Switzerland AG、First Online: 2017 年 7 月

A-4

金村米博、岡野栄之:第 2 節 細胞・組織利用再生医療製品の開発 第 6 項 神経細胞「バイオロジクスの開発と品質・安全性確保 下巻」(早川堯夫 監修)、P.284-298、株式会社エル・アイ・シー、2018 年 12 月 26 日

B-1

Kanemura Y: Adoptive T-cell immunotherapy using autologous lymphokine-activated alpha beta T-cells improves Temozolomide-induced lymphopenia in patients with glioma. 22nd International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Bergen,

Norway, 2018 年 6 月 26 日

Kanemura Y: New molecular marker and sub prognostic group. SIOP/PROS 2018 Congress and PROS Educational day, Kyoto, Japan, 2018 年 11 月 15 日

B-3

Kanemura Y: Differentiation method of human iPS cells derived neurons and evaluation of their maturation level. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学会大会合同年会、神戸市、2018 年 9 月 6 日

Fukuoka K, Kanemura Y, Shofuda T, Yamashita S, Honda-Kitahara M, Ichikawa H, Kohno T, Sasaki A, Hirato J, Hirose T, Komori T, Satomi K, Yoshida A, Takada A, Arai H, Sakamoto H, Nishikawa R, Ichimura K: Significance of molecular classification of ependymomas: C11orf95-RELA fusion-negative supratentorial ependymomas are a heterogeneous group of tumors. 第 36 回日本脳腫瘍病理学会学術集会、東京都、2018 年 9 月 27 日

Kanemura Y (指定討論者) :"Pediatric invasive glioma・DIPG""The molecular genetics of pediatric low-grade gliomas: Incidence, prognosis and response to therapy" Lecture:Cynthia E. Hawkins, 第 5 回国際脳腫瘍病理シンポジウム、箱根、2018 年 9 月 28 日

藤中俊之、木嶋教行、沖田典子、寺田栄作、中川僚太、館 哲郎、村上皓紀、金村米博、中島 伸：大型脳動脈瘤に対する Flow diverter を用いた血管内治療成績。一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術集会、仙台市、2018 年 10 月 10 日

梅原 徹、有田英之、吉岡絵麻、正札智子、木下 学、児玉良典、香川尚己、藤本康倫、沖田典子、埜中正博、宇田武弘、深井順也、藤田浩二、阪本大輔、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワークにおける初発膠芽腫の遺伝子異常。一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術集会、仙台市、2018 年 10 月 10 日

木下 学、平田岳郎、有田英之、香川尚己、金村米博、下瀬川恵久、橋本直哉、畠澤順、貴島晴彦、手島昭樹、小川和彦：悪性神経膠腫の放射線治療計画におけるメチオニン/FDG ダブルトレーサー解析の有用性と MRI による治療計画の諸問題について。一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術集会、仙台市、2018 年 10 月 10 日

有田英之、大野 誠、中村大志、田村 郁、三宅勇平、齊藤邦昭、田中将太、樋口 芙未、沖田典子、深井順也、宇田武弘、森 鑑二、阪本大輔、貴島晴彦、小森隆司、永根基雄、植木敬介、西川 亮、金村米博、成田善孝、市村幸一：IDH 変異型腫瘍における TERT 変異と 1p/19q 共欠失の予後因子としての意義。一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術集会、仙台市、2018 年 10 月 11 日

金村米博、正札智子、吉岡絵麻、兼松大介、高田 愛、児玉良典、森 鑑二：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワークにおけるグリオーマゲノム医療体制構築の試み。一般社団法人日本脳神経外科学会第77回学術集会、仙台市、2018年10月12日

金村米博：NHOにおける臨床研究法の取り組みについて－認定臨床研究審査委員会の委員長の立場から－。第72回国立病院総合医学会、神戸市、2018年11月9日

金村米博、正札智子、福角勇人、兼松大介、隅田美穂、吉岡絵麻、山本篤世、半田有佳子、勝間亜沙子、高田 愛、中村雅也、岡野栄之：ヒトiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた中枢神経疾患再生治療法の開発。第1回日本再生医療とリハビテーション学会学術大会 第5回再生医療とリハビリテーション研究会、広島市、2018年11月23日

金村米博、正札智子、吉岡絵麻、兼松大介、市村幸一、佐々木 悅、井上 健、児玉良典、眞能正幸、平戸純子、義岡孝子、原 純一、坂本博昭、西川 亮：髄芽腫の分子亞群分類：国内症例の特徴と今後の方向性。第36回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018年12月2日

梅原 徹、有田英之、吉岡絵麻、正札智子、木下 学、児玉良典、香川尚己、藤本康倫、沖田典子、埜中正博、宇田武弘、深井順也、藤田浩二、阪本大輔、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：膠芽腫におけるコピー数異常プロファイルの臨床的意義の検討。第36回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018年12月3日

B-4

梅原 徹、有田英之、香川尚己、藤本康倫、金村米博、貴島晴彦：「再発」グリオーマの系統解析～IDH1変異が「消失」した症例の改正より～。第36回日本脳腫瘍病理学会学術集会、東京都、2018年9月25日

深井順也、児玉良典、廣瀬隆則、上松右二、中尾直之、正札智子、兼松大介、吉岡絵麻、森 鑑二、金村米博：高齢者低悪性度神経膠腫の臨床・病理像：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワーク登録症例の解析。第36回日本脳腫瘍病理学会学術集会、東京都、2018年9月25日

西川真弘、井上明宏、高野昌平、大上史朗、北澤理子、矢野 元、金村米博、田中潤也、大西丘倫、國枝武治：膠芽腫における部位特異的な腫瘍幹細胞の発現解析。第36回日本脳腫瘍病理学会学術集会、東京都、2018年9月25日

有田英之、大野 誠、中村大志、田村 郁、三宅勇平、齊藤邦昭、田中將太、樋口 芙未、金村米博、市村幸一：IDH変異型腫瘍におけるTERT変異と1p/19q共欠失の予後因子としての意義の比較。第36回日本脳腫瘍病理学会学術集会、東京都、2018年9月25日

有田英之、梅原 徹、香川尚己、藤本康倫、森井英一、金村米博、貴島晴彦：1p/19q 共欠失と TP53 変異を併せ持つ神経膠腫の分子遺伝学的検討。第 36 回日本脳腫瘍病理学会学術集会、東京都、2018 年 9 月 26 日

木嶋教行、寺田栄作、中川僚太、館 哲郎、村上皓紀、沖田典子、金村米博、中島伸、藤中俊之：コイル塞栓術に適した中大脳動脈瘤についての検討と治療成績。一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術集会、仙台市、2018 年 10 月 10 日

寺田栄作、村上皓紀、中川僚太、館 哲郎、木嶋教行、沖田典子、金村米博、中島伸、藤中俊之：Flow Diverter を用いて再治療を行った血管内治療後再発大型内頸動脈瘤の 8 症例。一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術集会、仙台市、2018 年 10 月 10 日

西川真弘、井上明宏、高野昌平、大上史朗、矢野 元、松本 調、末廣 諭、山下大介、尾崎沙耶、渡邊英昭、金村米博、田中潤也、大西丘倫、國枝武治：膠芽腫 Invasion niche に残存する腫瘍幹細胞の発現および機能解析。一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術集会、仙台市、2018 年 10 月 11 日

館 哲郎、木嶋教行、寺田栄作、中川僚太、村上皓紀、沖田典子、金村米博、中島伸、藤中俊之：頭部外傷における静脈病変の重要性。一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術集会、仙台市、2018 年 10 月 11 日

中川僚太、木嶋教行、石田健一郎、村上皓紀、館 哲郎、寺田栄作、沖田典子、金村米博、中島伸、藤中俊之：頭部外傷による血管損傷スクリーニングの有用性。一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術集会、仙台市、2018 年 10 月 11 日

深井順也、児玉良典、廣瀬隆則、正札智子、兼松大介、吉岡絵麻、上松右二、中尾直之、森 鑑二、金村米博：高齢者低悪性度神経膠腫の臨床・病理像：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワーク登録症例の解析。一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術集会、仙台市、2018 年 10 月 12 日

宮 冬樹、重水大智、金村米博、齋藤伸治、岡本伸彦、加藤光広、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎、角田達彦：exome 解析による疾患原因変異探索の限界を突破するための手法の検証。日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜市、2018 年 10 月 11 日

加藤耕治、宮 冬樹、浜田奈々子、根岸 豊、岸本洋子、小沢 浩、伊東秀記、堀いくみ、服部文子、岡本信彦、加藤光広、角田達彦、金村米博、小崎健次郎、高橋義行、永田浩一、齋藤伸治：MYCN の新生機能獲得型変異は新規の巨脳症候群の原因となる。日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜市、2018 年 10 月 12 日

阿知波孝宗、木嶋教行、児玉良典、正札智子、吉岡絵麻、兼松大介、眞能正幸、香川尚己、藤本康倫、塙中正博、西田南海子、山中 巧、原田敦子、森 鑑二、深

井順也、露口尚弘、宇田武弘、石橋謙一、友金祐介、阪本大輔、Michael Taylor、金村米博、貴島晴彦：ALCAM の髓芽腫 WNT subgroup における発現と浸潤性への関与。第 36 回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018 年 12 月 2 日

有田英之、梅原 徹、阿知波孝宗、木下 学、香川尚己、金村米博、貴島晴彦：1p/19q 共欠失と TP53 変異を併せ持つ神経膠腫の分子遺伝学検討。第 36 回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018 年 12 月 2 日

牧野恭秀、荒川芳輝、吉岡絵麻、正札智子、金村米博、安田崇之、山尾幸広、丹治正大、峰晴陽平、菊池隆幸、宮本 亨：神経膠腫の分子生物学的分類と予後の検討。第 36 回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018 年 12 月 2 日

深井順也、児玉良典、廣瀬隆則、正札智子、兼松大介、吉岡絵麻、沖田典子、友金祐介、木下 学、泉本修一、有田英之、森内秀祐、露口尚弘、寺川雄三、宇田武弘、中島義和、西田南海子、埜中正博、石橋謙一、佐々木貴浩、藤田浩二、上松右二、中尾直之、森 鑑二、金村米博：高齢者低悪性度神経膠腫の臨床病理像：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワーク登録症例の解析。第 36 回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018 年 12 月 3 日

木嶋教行、兼松大介、正札智子、吉岡絵麻、半田有佳子、森内秀祐、埜中正博、岩田亮一、深井順也、井上明宏、沖田典子、川端信司、篠山隆司、田中一寛、露口尚弘、川嶋俊幸、藤田 貢、阿知波孝宗、梅原 徹、樋口裕一郎、末水洋志、森 鑑二、金村米博：グリオーマ初代培養確立株の特性の検討と patient derived xenograft バンク確立の試み。第 36 回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018 年 12 月 3 日

香川尚己、橋本直哉、福屋章悟、相原英夫、篠山隆司、國枝武治、中田光俊、北井隆平、深井順也、木下 学、金村米博、児玉良典、森田智視、阿知波孝宗、有田英之、藤本康倫、貴島晴彦：初発膠芽腫における carmustine wafers 留置と再発時摘出後再留置の有効性と安全性。第 36 回日本脳腫瘍学会学術集会、小田原市、2018 年 12 月 3 日

金村米博、正札智子、福角勇人、兼松大介、山本篤世、山口 亮、峯 裕、中村雅也、岡野栄之：ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた亜急性期脳梗塞再生治療法の開発。第 18 回日本再生医療学会総会、神戸市、2019 年 3 月 22 日

福角勇人、半田有佳子、正札智子、金村米博：ヒト iPS 細胞由来分化神経細胞の薬剤感受性評価。第 18 回日本再生医療学会総会、神戸市、2019 年 3 月 22 日

兼松大介、正札智子、吉岡絵麻、隅田美穂、野崎佑衣、勝間亜沙子、山本篤世、半田有佳子、福角勇人、中村雅也、岡野栄之、金村米博：ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞の培養工程で発生する染色体核型異常の特徴。第 18 回日本再生医療学会総会、神戸市、2019 年 3 月 22 日

吉岡絵麻、正札智子、兼松大介、隅田美穂、勝間亜沙子、山本篤世、半田有佳子、福角勇人、中村雅也、岡野栄之、金村米博：デジタル PCR を用いたゲノムコピー数異常検出システムの検証。第 18 回日本再生医療学会総会、神戸市、2019 年 3 月 22 日

B-6

宮田真友子、羽柴哲夫、磯崎春菜、李 一、亀井孝昌、岩田亮一、島田志行、吉村晋一、埜中正博、淺井昭雄、金村米博：結節性硬化症の診断過程において無症候性に発見された悪性神経膠腫の一例。第 75 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会 第 77 回近畿脊髄外科研究会 合同開催 Neurosurgery Kinki 2018 Spring Meeting、豊中市、2018 年 4 月 7 日

館 哲郎、木嶋教行、寺田栄作、中川僚太、村上皓紀、沖田典子、金村米博、中島伸、藤中俊之：雷鳴頭痛と失語症で発症し、多発皮質性くも膜下出血を認めた可逆性脳血管収縮症候群の 1 例。第 76 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会 第 5 回日本神経血管内治療学近畿地方会 Neurosurgery Kinki 2018 Autumn Meeting、豊中市、2018 年 9 月 8 日

中川僚太、木嶋教行、村上皓紀、館 哲郎、寺田栄作、沖田典子、金村米博、中島伸、藤中俊之：外傷性後交通動脈解離に対して血管内治療を行った 1 例。第 76 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会 第 5 回日本神経血管内治療学近畿地方会 Neurosurgery Kinki 2018 Autumn Meeting、豊中市、2018 年 9 月 8 日

B-8

金村米博：小児脳腫瘍の遺伝子診断と治療法選択への応用。日本放射線腫瘍学会 小児がん講演会、神戸市、2018 年 9 月 15 日

平成 30 年度 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 委託研究開発

事業名	再生医療実用化研究事業
研究開発課題名	亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療
研究開発担当者 所属 役職 氏名	臨床研究センター 先進医療研究開発部 部長 金村 米博

成果の概要

2018 年度には、臨床研究「亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」に関連し、AMED より新たな研究開発課題に採択いただいた。そのため、該当研究を先進医療ではなく、安全性を主要評価項目におく臨床研究として行うように方針変更を行った。慶應義塾特定認定再生医療等委員会での審議を受けながら研究計画の調整を行い、2018 年 11 月 27 日に「適合」との判定を受けた。これらの審議と並行し、再生医療用 iPS 細胞由来神経前駆細胞(iPS-NPC)の製造・品質試験方法を確定させた。さらに、2018 年 12 月に厚生労働省に再生医療等提供計画を提出し、2019 年 2 月 18 日には再生医療等評価部会にて計画の了承を得た。

この間に、前年度までに移植済みの末梢血由来 iPS-NPC の有効性と安全性についての検証の継続、および 2018 年度には臍帯血由来 iPS-NPC の有効性と安全性についての検証を行った。その結果、臍帯血由来 iPS-NPC についてよりヒトでの有効性が推定できるデータが確認できたことから、後者を臨床研究に使用する細胞の第一候補に選定した。2018 年 12 月に iPS 細胞研究中核拠点から臨床グレードの再生医療用 iPS 細胞ストックの提供を受け、特定認定委員会で承認を受けた製造法と品質評価法を用いて、2019 年 1 月より大阪医療センター-CPC にて臨床研究用脊髄損傷治療用ヒト iPS-NPC の製造を開始した。

これらのほか、2018 年度にはミニブタを用いて臨床研究における細胞準備方法の確認や移植手術のシミュレーションを行った。また、慶應義塾大学病院内における亜急性期頸胸髄損傷患者を対象とした臨床研究の実施に向けた体制整備を開始した。

事業名	再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患・組織別実用化研究拠点（拠点A）
研究開発課題名	iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療
研究開発担当者 所属 役職 氏名	臨床研究センター 先進医療研究開発部 部長 金村 米博

成果の概要

3-1. 再生医療用 iPS 細胞由来神経前駆細胞ストックを用いた亜急性期脳梗塞患者に対する臨床研究の開始

3-1-1 げっ歯類脳梗塞モデルに移植された iPS 細胞由来神経前駆細胞移植療法の神経機能改善効果および長期安全性の検証

(実施方法)

平成 30 年度までの解析に継続してラット中大脳動脈閉塞 (MCAO) 脳梗塞モデルを使用して、脳梗塞作成後亜急性期（梗塞後 7 日目）を細胞移植時期と設定し、臨床応用を行う亜急性期脊髄損傷治療用ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞ストックと同等の品質規格を有する細胞を定位的に脳内に移植し、その長期安全性と神経機能改善効果を評価した。

安全性評価と神経機能回復の作用機序解析としては、神経前駆細胞移植後 3 か月以上経過した時点で摘出された作成済脳組織標本 (Ff-WJ14s01 由来神経前駆細胞) を用いて、神経前駆細胞移植巣の病理学的解析（脳梗塞巣組織構造評価、移植細胞神経組織内生着度評価、移植細胞組織内分化能評価）を実施して、脳梗塞部への神経前駆細胞移植の長期安全性を評価した。

3-1-2 脳梗塞治療用ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞ストックの試験製造の実施

(実施方法)

29 年度に実施した試験製造の結果を基礎に、脳梗塞治療用ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞ストック製造・品質管理法の修正を検討した。具体的には、脊髄損傷治療用ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞ストック (ProA 細胞) の製造方法とは異なり、神経分化誘導初期段階で、TGF-β シグナル阻害剤 (SB431542)、BMP シグナル阻害剤 (LDN193189) に加えて、WNT 阻害剤を加えた 3 種類の低分子化合物を用いて分化誘導を行った後、脊髄損傷治療用ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞ストックと同様の拡大培養を行って製造した神経前駆細胞 (ProX 細胞) の細胞特性解析を実施した。

(マイ尔斯ローンの達成状況)

ラット脳梗塞モデルを用いて、亜急性期脊髄損傷治療用神経前駆細胞 (ProA 細胞) が移植後、大脳組織内で神経系細胞に分化して長期間生着し、神経保護作用と細胞置換作用の両方の作用で神経機能改善に貢献し得ることを明らかにした。また、ProA 細胞製造法の軽微修正で製造可能な ProX 細胞は、より大脳型神経組織由来神経前駆細胞に近い特性を有する細胞であり、脳梗塞治療用細胞としてより適した特性を有する細胞である可能性が示唆された。臨床用クローンを用いての POC 取得に関しては、今年度の試験結果のみでは十分な成果ではなかったが、概ね当初計画を達成できたと判断する。

事業名	革新的先端研究開発支援事業
研究開発課題名	細胞-基質間の力を基盤とした細胞移動と神経回路形成機構の解明およびその破綻による病態の解析
分担研究開発課題名	L1 症候群発症および悪性グリオーマ浸潤に関するメカノバイオロジーの分子病態解明
研究開発担当者 所属 役職 氏名	臨床研究センター 先進医療研究開発部 部長 金村 米博

成果の概要

(1) 疾患患者由来初代細胞株の樹立

【研究実施内容】国立病院機構大阪医療センター倫理委員会承認の下で樹立された、L1-CAM 遺伝子異常を有する L1 症候群（X 連鎖性遺伝性水頭症）胎児神経組織由来神経幹/前駆細胞(NSPC) を大量培養し、マスターセルバンクを構築した。また、同様に前年度までに樹立した悪性グリオーマ由来細胞 (GDC) 11 株のマスターセルバンクを構築した。これら 13 細胞と 2 株の正常ヒト神経組織由来 NSPC (oh-NSC-3-fb, oh-NSC-fb-7) の合計 15 株の L1CAM 発現様式を、フローサイトメータを用いて評価した。

【マイルストーンの達成状況】

研究開発に使用する細胞のマスターセルバンクの構築が完了し、30 年度予定のマイルストーンは達成された。

(2) L1 症候群患者由来神経細胞のメカノバイオロジー機構障害の解明

【研究実施内容】前項でマスターセルバンク化を実施した 2 種類の L1CAM 変異を有する L1 症候群患者由来 NSPC をトリプシン-EDTA 処理にて単細胞に解離し、 1×10^5 cell/mL の細胞密度で以下の 4 種類の培地に再懸濁し、2 種類の基質でコーティングした平底 96well 細胞培養プレートに $100 \mu\text{L}/\text{well}$ で播種した（合計 8 条件）。細胞を播種した 96well plate を IncuCyte ZOOM に入庫し、20 分ごとに 72 時間、対物レンズ 20 倍での位相差像を取得した。

培養時間の経過に伴って細胞変形が観察され、大別して 3 種類の形態の細胞が観察されたため、72 時間を通してほぼ同一の形態を保った細胞を解析対象とし、細胞の種類ごとに解析を行った。

取得した継時画像より画像解析ソフトウェア ImageJ を使用して培養条件毎 20 細胞を解析対象として目視的に単一細胞毎の座標を取得し、72 時間の移動距離を単一細胞レベルで算出する実験系を構築した。その結果、培養条件の違いによる細胞形態と細胞移動能を定量的に評価する実験系を確立した。

また、視野内にてより多数の細胞の移動距離を自動的に追跡する手法として、撮影画像 92 フレームを ImageJ で 2 値化処理を行い、追跡する粒子の条件設定値の最適化を行い、視野内の細胞運動の自動追跡系を構築した。

今後、これら手法を用いて、各培養条件における X 連鎖性遺伝性水頭症患者由来 NSPC の細胞移動能を単一細胞レベルで定量的に評価し、メカノバイオロジー機構障害の解明を実施していく予定である。

【マイルストーンの達成状況】

L1CAM 遺伝子変異細胞の細胞移動能を単一細胞レベルで解析し、メカノバイオロジー機構の障害度を探索する実験系が確立でき、マイルストーンは達成された。

(3) 悪性グリオーマ細胞のメカノバイオロジー機構特性の解明

【研究実施内容】マスターセルバンク化した L1-CAM 高発現 GDC (GDC40) をモデル細胞として使用して、前項同様、トリプシン-EDTA 処理にて単細胞に解離し、異なる培地に再懸濁し、2 種類の基質でコーティングした平底 96well 細胞培養プレートに播種し、経時的な位相差像を取得し、培養条件毎 20 細胞を解析対象として目視的に単一細胞毎の座標を取得し、細胞移動能を評価した。その結果、前項同様、培養条件ごとに GDC の細胞移動能を単一細胞で評価し、定量評価する実験系を確立した。

今後、これら手法を用いて、各培養条件における GDC の細胞移動能を単一細胞レベルで定量的に評価し、メカノバイオロジー機構障害の解明を実施していく予定である。

【マイルストーンの達成状況】

悪性グリオーマ患者由来初代細胞株の細胞移動能を単一細胞レベルで解析し、メカノバイオロジー機構の障害度を探索する実験系が確立でき、マイルストーンは達成された。

平成 30 年度 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 委託研究開発

事業名	革新的がん医療実用化研究事業
研究開発課題名	小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発
分担研究開発課題名 (実施内容)	遺伝子解析
研究開発担当者 所属 役職 氏名	臨床研究センター 先進医療研究開発部 部長 金村 米博

①研究開発の目的及び内容

観察研究を含む臨床試験への症例登録に際し、分子分類に必要な遺伝子解析を行い、予後などの臨床的特徴との関連を検討する。特に、髄芽腫における包括的な分子分類に基づく前方視的予後分類は、世界に類を見ないものである。

②当該年度における研究開発項目、マイルストーン及び研究開発方法

前研究で行ってきた分子分類を継続実施する。また、当該年度に開始される髄芽腫を対象とした臨床試験に必要な分子分類がプロトコール治療開始までに実施可能か、検証する。

【研究成果】

髄芽腫の中央分子診断としては、平成 30 年度は新たに 42 検体を受け入れ、現在までの総計検体数は 150 検体に到達した。これら検体の分子診断としては 4 分子亜群診断を 31 検体に対して確定することができ（総計 135 検体）、DNA シークエンスは CTNNB1 解析を 31 検体（総計 139 検体）、TP53 解析を 27 検体（総計 135 検体）、TERT プロモータ解析を 31 検体（総計 139 検体）に対して実施した。その結果、平成 29 年度受け入れ検体も含め、31 検体の分子診断情報を確定して報告書作成を実施した（総計 135 検体）。また、DNA メチル化アレイを用いた分子亜群法、マイクロアレイ法を用いた体細胞コピー数解析法の有用性の評価を実施し、新規臨床試験に使用するリスク分類法開発を実施した。

事業名	再生医療実用化研究事業
研究開発課題名	創薬のためのインビトロ脳機能評価法の確立と標準化ヒト神経細胞の開発
分担研究開発課題名	ヒト iPS 細胞由来神経細胞の分化プロトコールの開発
研究開発担当者 所属 役職 氏名	臨床研究センター 先進医療研究開発部 部長 金村 米博

研究開発の目的及び内容

ヒト iPS 細胞から高品質ヒト神経細胞を安定的にかつ大量に作製する技術体系の確立を目的として、in vitro で増幅可能なヒト神経前駆細胞を樹立してセルバンク化して凍結保管し、試験用標準細胞として多施設へ安定的に供給できるシステムを構築し、樹立ヒト神経前駆細胞およびその分化神経細胞の細胞特性を明らかにして細胞品質に影響を及ぼす因子を同定し、i-NC 作製のための分化誘導プロトコールを標準化させる。

当該年度における研究開発項目、マイルストーン及び研究開発方法

(1) 創薬研究のための標準化ヒト神経細胞の開発

研究開発項目：種々の分化誘導法により各研究施設で作製されたヒト神経細胞の品質変動とその要因の検証

マイルストーン：複数の分化誘導法を用いてニューロスフェアを介して作製したヒト神経前駆細胞の研究者への提供を平成31年3月31日までに70%完了。

研究開発方法：SMAD 阻害剤等処理の後にニューロスフェアを介して in vitro 増幅・製造されたヒト iPS 細胞由来の神経前駆細胞を試験用標準細胞として各研究者に安定的に提供する体制を構築する。また、使用したヒト iPS 細胞のトレイサビリティーや分化誘導プロトコール、ロット間の品質変動等の基盤的情報を取得し、各研究者に提供する。

成果の概要

2017 年度に開発した終末分化誘導法を基礎に、神経細胞の割合が 80% 以上の高純度ヒト iPS 細胞由来神経細胞を作製するプロトコールを確立した。作製した分化神経細胞の細胞特性の詳細解析を実施し、これら細胞に ChAT を発現するコリン作動性神経細胞が多く含まれることを明らかにした。試験用標準細胞として、2 種類のヒト iPS 細胞（1210B2、1201C1）から作製したヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞を大量培養して、マスターバンクを構築した。分化誘導法プロトコール、使用する試薬・資材、細胞（ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞マスターバンク）を全て統一して標準化し、合計 8 施設への分与を行い、多施設共同でのバリデーション試験実施準備態勢を完了させた。

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実施状況報告書（研究実施状況報告書）（平成30年度）

所属研究機関名称	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター（臨床研究センター）		機関番号	84414
研究 代表者	部局	その他部局等		
	職	研究員		
	氏名	金村 米博		

1. 研究種目名 基盤研究(C)(一般) 2. 課題番号 18K08958

3. 研究課題名 ヒト神経細胞の低酸素・虚血ストレス障害発生メカニズム解明と新規治療法開発

4. 補助事業期間 平成30年度～令和2年度

5. 研究実績の概要

ヒトiPS細胞（1210B2株）からdual SMAD法を用いて神経分化誘導させた後、neurosphere法で増幅培養を行って作製したヒトiPS細胞由来神経前駆細胞を単一細胞に分散後、Matrigel上に播種し、低酸素剤（BIONIX低酸素培養キット）を用いて作製した超低酸素条件（1%以下）の培養環境下で、無血清培地（NB）、有血清培地（DF）、神経前駆細胞増殖因子を含む陰性コントロール培地の異なる3種類の培地を用いて各々培養した。培養7日目の時点で神経細胞への分化能は、蛍光細胞免疫染色法により β III- tubulin陽性細胞の形態やELAVL3/4陽性細胞率により評価し、グリア細胞への分化能はGFAP陽性細胞の有無により評価した。その結果、陰性コントロール培地を用いた検討ではわずかな神経細胞への分化誘導しか認められなかつたのに対して、NBおよびDF培地を用いた検討では、超低酸素条件下においてもヒトiPS細胞由来神経前駆細胞から、一定数の β III- tubulin陽性細胞およびELAVL3/4陽性細胞の分化誘導が認められ、これらヒト神経細胞は7日間生存可能であることが確認された。一方、GFAP陽性細胞の分化はいずれの条件でもほとんど確認されなかつた。以上の結果から、ヒトiPS細胞由来神経前駆細胞は、低酸素状態においても神経細胞への一定の分化能を保持し、分化したヒト神経細胞は低酸素条件でも一定期間製造可能な低酸素耐性能を有する可能性が示唆された。

6. キーワード

ヒト神経細胞 ヒトiPS細胞 低酸素培養 虚血ストレス

7. 現在までの進捗状況

区分	(2) おおむね順調に進展している。
理由 初年度は、ヒトiPS細胞由来神経前駆細胞およびそこから分化誘導させたヒト神経細胞の低酸素培養系の構築を行い、それを用いてヒトiPS細胞由来神経細胞に一定の低酸素耐性能を有する可能性が示唆され、研究初年度で興味深い現象を明らかにすることに成功した。研究初年度としては全体の進捗としてはおおむね順調に進展していると判断する。	

8. 今後の研究の推進方策

研究初年度、ヒト神経細胞の興味深い特性を明らかにすることができたが、今後はその詳細な分子メカニズムを明らかにするため、当初予定通り、マーカー遺伝子導入済ヒトiPS細胞から作製したヒトiPS細胞を使用して再現性を検証していくと同時に、ライブイメージング法を応用して培養ヒト神経細胞の低酸素環境下における細胞特性のより詳細な特性解析を実施していきたいと考える。

9. 次年度使用が生じた理由と使用計画

(理由)

旅費において予定より支出が少なく済み、次年度使用額が生じた。

(使用計画)

研究に必要な細胞培養関連、遺伝子解析関連の試薬・資材等の消耗品購入のための物品費、遠方の研究者との打ち合わせ・会議等に関わる国内旅費、国際学会での情報収集・成果発表のための外国旅費、および論文作成に關わるその他経費を計上した。これらは研究を円滑に実施し、かつ研究成果を世界に発信するために必要なものと考え、妥当な範囲内のものと考える。

10. 研究発表（平成30年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 金村米博, 岡野栄之	4. 卷 下巻
2. 論文標題 第2節 細胞・組織利用再生医療製品の開発 第6項 神経細胞	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 バイオロジクスの開発と品質・安全性確保	6. 最初と最後の頁 284-298
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金村米博
2. 発表標題 Differentiation method of human iPS cells derived neurons and evaluation of their maturation level
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福角勇人, 半田有佳子, 正札智子, 金村米博
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来分化神経細胞の薬剤感受性評価
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

1 1. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件（うち出願0件／うち取得0件）

1 2. 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

1 3. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

—

1 4. 備考

—

分子医療研究室

上松正朗

分子医療研究室では多施設共同研究として難治性脳形成障害症の診断基準作成及び新規治療法開発に向けた病態解析研究を支援する臨床病態、画像情報、遺伝子情報、患者由来生体試料（組織・細胞・DNA）などのデーターベンク構築を実施中である。研究組織で独自に構築したデータサーバー難治性脳形成障害症（fetal brain malformation 以下 FBM）（<http://fms.fetal-brain-malformation.jp>）を使用して、2009年12月～2018年11月までの期間で、症例登録協力施設48施設から451件が登録された。48施設から提供されたDNA試料588検体、培養細胞試料299検体を分離・樹立し保管した。エキスパートによる画像診断、病理診断、そして標的遺伝子のみならず次世代シークエンサーを駆使した遺伝子解析を施行した。その結果、約260例で確定診断が得られた。幹細胞研究室と共同で、患者由来試料から分離した線維芽細胞、神経幹細胞、間葉系細胞（臍帯由来）、血液細胞の特性解析を行い、並行してそれら細胞から疾患iPS細胞の樹立を実施し、その特性解析を実施している。

これら研究成果は、FBMの遺伝子診断のみならず分子病態解析、予防法の確立、新規治療法開発の研究に大きく貢献するものである。

【2018年度 研究業績発表】

A-0

Shigemizu D, Miya F, Akiyama S, Okuda S, Boroевич KA, Fujimoto A, Nakagawa H, Ozaki K, Niida S, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Kato M, Yamasaki M, Matsunaga T, Mutai H, Kosaki K, Tsunoda T: IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis. 「Sci Rep」 8(1):5608、2018年4月

Hori I, Miya F, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Boroевич KA, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S: A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMB P causing microcephaly-capillary malformation syndrome. 「J Hum Genet」 63(9):957-963、2018年9月

Fukuoka K, Kanemura Y, Shofuda T, Fukushima S, Yamashita S, Narushima D, Kato M, Honda-Kitahara M, Ichikawa H, Kohno T, Sasaki A, Hirato J, Hirose T, Komori T, Satomi K, Yoshida A, Yamasaki K, Nakano Y, Takada A, Nakamura T, Takami H, Matsushita Y, Suzuki T, Nakamura H, Makino K, Sonoda Y, Saito R, Tominaga T, Matsusaka Y, Kobayashi K, Nagane M, Furuta T, Nakada M, Narita Y, Hirose Y, Ohba S, Wada A, Shimizu K, Kurozumi K, Date I, Fukai J, Miyairi Y, Kagawa N, Kawamura A, Yoshida M, Nishida N, Wataya T, Yamaoka M, Tsuyuguchi N, Uda T, Takahashi M,

Nakano Y, Akai T, Izumoto S, Nonaka M, Yoshifuji K, Kodama Y, Mano M, Ozawa T, Ramaswamy V, Taylor MD, Ushijima T, Shibui S, Yamasaki M, Arai H, Sakamoto H, Nishikawa R, Ichimura K; Japan Pediatric Molecular Neuro-Oncology Group (JPMNG): Significance of molecular classification of ependymomas: C11orf95-RELA fusion-negative supratentorial ependymomas are a heterogeneous group of tumors. 「Acta Neuropathol Commun」 6(1):134、2018 年 12 月

A-2

Yamasaki M, Kanemura Y: X-Linked Hydrocephalus. 「Textbook of Pediatric Neurosurgery」 (Editors: Di Rocco, Concezio, Pang, Dachling, Rutka, James T.)、P.1-14、Springer International Publishing Copyright Holder Springer Nature Switzerland AG、First Online: 2017 年 7 月

エイズ先端医療開発室

エイズ先端医療研究部長 白阪琢磨

エイズ先端医療研究部はエイズ先端医療開発室と HIV 感染制御研究室から構成されている。

当院は薬害 HIV 裁判の和解に基づく恒久対策の一環として、平成 9 年にエイズ診療における近畿ブロックのブロック拠点病院に選定され、診療(全科対応体制)、臨床研究、教育・研修、情報発信の 4 機能を担っている。院内設置の HIV/AIDS 先端医療開発センターが関連部署と緊密な連携を取り任務を遂行している。HIV 感染症の専門的診療は感染症内科が担い、他の機能はエイズ先端医療研究部がコーディネートしている。臨床研究では厚生労働行政推進調査事業費補助金によるエイズ対策政策研究事業(平成 30 年度は指定研究「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」(研究代表者 白阪琢磨)、指定研究「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」(研究分担者 渡邊大))などを実施し、臨床研究の主なテーマとして HIV 感染症の病態解析や治療に関する研究と患者中心の医療の提供に関する研究に取り組んでいる。平成 30 年度の独立行政法人国立病院機構の NHO ネットワーク共同研究課題として、「感染早期患者に対する MVC による強化療法の効果に関する研究(H29-NHO(エイズ)-01)」(研究代表者 白阪琢磨)の研究を遂行した。血液製剤による感染者の多くは加齢に伴う長期療養が重大な課題となっており、厚生労働行政推進調査事業費補助金によるエイズ対策政策研究事業「非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究」班の研究分担(消化器内科 三田英治)を担当し研究協力も行っている。重複感染の C 型肝炎に対しては厚生労働行政推進調査事業費補助金によるエイズ対策政策研究事業指定研究班(江口班(研究分担者 上平朝子))の研究分担を担当している。教育・研修では院外向けと共に、院内での研修については、看護部、医療相談室、臨床心理室等と共に職員研究部と協働で実施し、多くの参加者を得ている。これらの研究成果は学会あるいは論文として発表した。情報発信については当院のホームページ内に HIV/AIDS 先端医療開発センター(<https://osaka.hosp.go.jp/khac/>)を設け、厚労科研の成果の一部(HAART Support)や HIV 感染症/AIDS に関する情報を発信しており、ホームページは 1999 年に開設以来アクセス数は 71 万件を超え、多くの方の利用を得ている。

平成 25 年 4 月には大阪大学大学院医学系研究科の連携大学院(エイズ先端医療学)が併設され、平成 26 年度から 1 名の大学院生を受け入れた。

今後も、HIV/AIDS 先端医療開発センターの研究部門として HIV 感染症/AIDS に関する臨床研究、教育・研修、情報発信を進め、特に急性感染期の HIV 感染症の診断と治療を新たなテーマとして研究を推進して行きたい。

【2018 年度研究業績発表】

A-0

Koizumi Y, Imadome KI, Ota Y, Minamiguchi H, Kodama Y, Watanabe D, Mikamo H, Uehira T, Okada S, Shirasaka T : Dual Threat of Epstein-Barr Virus: an Autopsy Case Report of HIV-Positive Plasmablastic Lymphoma Complicating EBV-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. 「J Clin Immunol.」 38(4):478-483、2018 May

Yonemura T, Okada N, Sagane K, Okamiya K, Ozaki H, Iida T, Yamada H, Yagura H : Effects of Milk or Apple Juice Ingestion on the Pharmacokinetics of Elvitegravir and Cobicistat in Healthy Japanese Male Volunteers: A Randomized, Single-Dose, Three-Way Crossover Study. 「Clin Pharmacol Drug Dev.」 7(7):737-743. 2018 Sep, Epub 2018 Jan 24

Yotsumoto M, Ito Y, Hagiwara S, Terui Y, Nagai H, Ota Y, Ajisawa A, Uehira T, Tanuma J, Ohyashiki K, Okada S : HIV positivity may not have a negative impact on survival in Epstein-Barr virus-positive Hodgkin lymphoma: A Japanese nationwide retrospective survey. 「Oncol Lett.」 16(3):3923-3928、2018 Sep, Epub 2018 Jul 11

Watanabe D, Uehira T, Suzuki S, Matsumoto E, Ueji T, Hirota K, Minami R, Takahama S, Hayashi K, Sawamura M, Yamamoto M, Shirasaka T : Clinical characteristics of HIV-1-infected patients with high levels of plasma interferon- γ : a multicenter observational study. 「BMC Infect Dis.」 19(1):11、2019 Jan 5

Tanaka S, Kishi T, Ishihara A, Watanabe D, Uehira T, Ishida H, Shirasaka T, Mita E : Outbreak of hepatitis A linked to European outbreaks among men who have sex with men in Osaka, Japan, from March to July 2018. 「Hepatology Research」 Epub ahead of print 2019 Jan 17

A-3

治田匡平、市田裕之、石樋康浩、宇高歩、日笠真一、尾崎淳子、大槻真央、矢倉裕輝、吉野宗宏、古西満、杉山幸正：外来 HIV 感染症診療における薬剤師介入に対する患者評価「医療薬学」 45(1):44-53、2019 年

A-4

白阪琢磨 : Hand in Hand～HIV 治療と精神科の連携～No.20 『急がれるエイズ治療拠点病院と地域の精神科との連携』 「コリウス」 Vol.20、2018 年 4 月 20 日

白阪琢磨 : 逆転写酵素阻害薬 HIV-1 reverse transcriptase inhibitors「医学のあゆみ」 265(7) P.557-561、2018 年 5 月 19 日発行

白阪琢磨 : ガイドライン改訂の Points『DHHS ガイドライン改訂のポイント』「HIV 感染症と AIDS の治療 2018 年 5 月号」 9(1) P.11-19、2018 年 5 月

白阪琢磨 : topics 「エイズ診療」について「皮膚病診療 2018 年 10 月号」 40(10)P.974-982、株式会社協和企画、2018 年 10 月

白阪琢磨：HIV 感染防ぐのにゲノム編集は必要？専門家に聞く「朝日新聞デジタル」、2018年12月7日

白阪琢磨：HIV 治療薬『より相互作用の少ない薬剤開発を』「日刊薬業(web/紙面)」、2018年12月7日

白阪琢磨：抗 HIV 薬「治療薬ハンドブック 2019」、株式会社じほう、2019年1月

西田恭治：血友病保因者と女性血友病「日本血栓止血学会誌」29(6)：P687-690、一般社団法人日本血栓止血学会、2018年12月1日

来住知美：慢性疾患「治療 おとのワクチン」100(8):948-951、南山堂、2018年8月1日

A-5

矢倉裕輝、大石裕樹、森本清香、富島公介、櫛田宏幸、吉野宗宏、佐光留美、土井敏行、林稔展、山脇一浩、西野隆、山崎邦夫：外来 HIV 感染症診療での抗 HIV 薬の開始、変更時における薬剤師介入が患者へもたらす効果に関するアンケート調査「医療」72(6): 282-286、2018年

矢倉裕輝：抗 HIV 薬の薬物動態および製剤学的観点からの適正使用に関する研究「日本エイズ学会誌」20. 124-131、2018年

渡邊 大：TAF の安全性評価「第 92 回日本感染症学会総会・学術講演会（ランチョンセミナー6）記録集」2018年8月

松下修三、岡 慎一、鯉渕智彦、渡邊 大：多様化する HIV 患者と 1 日 1 回投与のアイセントリス®の位置付けを含んだ ART の最適化「アイセントリス®錠 600mg 発売記念座談会記録集」2018年10月

白阪琢磨：HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」平成 30 年度研究報告書、2019年3月31日

白阪琢磨：HIV 陽性者に対する精神・心理的支援方策および連携体制構築に資する研究。厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 陽性者に対する精神・心理的支援方策および連携体制構築に資する研究」平成 30 年度研究報告書、2019年3月31日

白阪琢磨：ホームページやスマホを利用した検査施設受検向上に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 検査受検勧奨に関する

研究」 平成 30 年度研究報告書、P.82-86、2019 年 3 月 31 日

白阪琢磨：ホームページやスマホを利用した検査施設受検向上に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 検査受検勧奨に関する研究」総合研究報告書、P.111-117、2019 年 3 月 31 日

白阪琢磨：エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究。公益財団法人友愛福祉財団委託事業「エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究」平成 30 年度報告書、2019 年 3 月 31 日

上平朝子：大阪における検査システムの構築に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 検査受検勧奨に関する研究」平成 30 年度研究報告書、P.58-61、2019 年 3 月 31 日

上平朝子：大阪における検査システムの構築に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 検査受検勧奨に関する研究」総合研究報告書、P.71-74、2019 年 3 月 31 日

上平朝子：重複感染者の過去のデータ解析（肝線維化及び発癌について）。厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植に関する研究」平成 30 度研究報告書、P.16-18、2019 年 3 月 31 日

渡邊 大：近畿ブロックの HIV 医療体制整備。厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」平成 30 年度研究報告書、P.54-57、2019 年 3 月 31 日

安尾利彦、西川歩美、水木薰：HIV 陽性者の心理的問題点と対策の検討。厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 陽性者に対する精神・心理的支援方策および連携体制構築に資する研究」平成 30 年度研究報告書、P.28-31、2019 年 3 月 31 日

A-6

矢倉裕輝：Evidence Update 2019 最新の薬物治療のエビデンスを付加的に利用する 抗ウイルス薬「薬局」70 (1) P.127-131、南山堂、東京、2019 年 1 月 5 日

矢倉裕輝：HIV 治療時に遭遇する薬物相互作用「月刊薬事」61 (4) P.657-662、じほう、東京、2019 年 3 月 1 日

B-2

Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, Tomishima K, Nishida Y, Yoshino M, Yamazaki K, Uehira T, Shirasaka T: Association of tenofovir level and discontinuation due to impaired renal function. HIV Drug Therapy Glasgow 2018, Glasgow, 2018 年 10 月 29

日

B-3

渡邊 大：長期管理時代における TAF の役割 TAF の安全性評価。第 92 回日本感染症学会総会・学術講演会、岡山、2018 年 5 月 31 日

白阪琢磨：Hemodialysis of people with HIV infection。第 63 回日本透析医学会学術集会・総会、神戸、2018 年 6 月 29 日

矢倉裕輝：これから HIV 診療に取り組む方々へ薬剤師の立場から（アドヒアランス向上のために）。第 32 回日本エイズ学会学術集会、大阪、2018 年 12 月 2 日

富島公介、大石裕樹：耐性ウイルス発現症例に対する ART レジメンの提案。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 2 日

西川歩美：心理士からみた HIV 陽性者の受診中断の背景に関する検討。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 2 日

上平朝子：HIV 感染症の最新治療。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

西田恭治：血友病診療の現状と薬剤師が果たすべき役割。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

渡邊 大：「抗 HIV 薬の薬物動態、薬剤間相互作用と薬剤耐性」～PK/PD/PG のアプローチからウイルス学的失敗ゼロを目指す～ 薬剤耐性 HIV の臨床経験と抗 HIV 薬の薬物動態。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

矢倉裕輝：「抗 HIV 薬の薬物動態、薬剤間相互作用と薬剤耐性」～PK/PD/PG のアプローチからウイルス学的失敗ゼロを目指す～ 血中濃度測定およびその評価について。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

安尾利彦：長期療養におけるコミュニケーションの重要性。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

矢倉裕輝：血友病診療の現状と薬剤師が果たすべき役割。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

矢倉裕輝：服アド手帖にみる ART と服薬支援のいま・むかし。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

西田恭治：HIV 感染の歴史から学ぶ世界の血液製剤供給。第 32 回日本エイズ学会

学術集会・総会、大阪、2018年12月4日

上平朝子：CRE のアウトブレイク対策。第34回日本環境感染学会総会・学術集会、神戸、2019年2月22日

B-4

上地隆史：Campylobacter jejuni 菌血症と Helicobacter cinaedi 菌血症の臨床的・細菌学的検討。第92回日本感染症学会学術講演会、岡山、2018年6月1日

伊熊素子、西田恭治、山本雄大、湯川理己、来住知美、廣田和之、上地隆史、渡邊大、上平朝子、白阪琢磨：血友病個別化治療時代におけるアルブトレペノナコグアルファによる4週間隔定期補充療法の可能性。第40回日本血栓止血学会学術集会、札幌、2018年6月29日

白阪琢磨：HIV 感染症の診断と治療－HIV 感染症の治癒は可能か？。日本臨床検査自動化学会第50回大会、神戸、2018年10月13日

白阪琢磨：てんかんと服薬アドヒアランス 他領域に学ぶ服薬アドヒアランス 「HIV 患者における現状と問題点。第52回日本てんかん学会学術集会、横浜、2018年10月27日

上平朝子：院内感染アウトブレイク！当院におけるCPE アウトブレイクの現状と対策。第72回国立病院総合医学会、神戸、2018年11月9日

富田朋子：総合病院における全科対応の臨床心理室としての取り組み。第72回国立病院総合医学会、神戸、2018年11月9日

中内崇夫、富島公介、矢倉裕輝、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、山崎邦夫、白阪琢磨：初回治療におけるエルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドマル酸塩配合錠の治療成績。第72回国立病院総合医学会、神戸、2018年11月10日

白阪琢磨：性感染症の課題－HIV 感染症と梅毒－。日本性感染症学会第31回学術大会、東京、2018年11月25日

廣田和之、山本雄大、渡邊大、北島平太、寺前晃介、来住知美、上地隆史、伊熊素子、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：溶血性貧血を契機に多中心性キャッスルマン病と診断された HIV 感染者の一例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月2日

小島洋子、川畑拓也、森 治代、木村和嗣、渡邊大、大森亮介、駒野 淳、福武勝幸：職域での健診機会を利用した健診センター・人間ドックにおける HIV 検査の

現状調査。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 2 日

東 政美、中濱智子、下司有加、武部美紀、伊藤文代、白阪琢磨：生活習慣病を併発している HIV 陽性者の生活習慣の改善に対する意識変化。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 2 日

水木薰、安尾利彦、西川歩美、白阪琢磨：HIV 陽性者の行動面の障害を伴う問題の心理的背景に関する研究。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 2 日

白阪琢磨：ゼロを目指してー今、できること。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

白阪琢磨、橋本修二、川戸美由紀、大金美和、岡本 学、潟永博之、日笠聰、福武勝幸、八橋 弘、岡慎一：血液製剤による HIV 感染者の調査成績第 1 報 健康状態と生活状況の概要。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

加藤賢嗣、吉原雄二郎、渡邊 大、福本真司、和田恵子、安尾利彦、白阪琢磨、村井俊哉：HIV 関連神経認知障害（HAND）と脳構造。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

上地隆史、渡邊 大、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：細胞性免疫能が低下した HIV-1 感染者における LDH と β-D グルカンのニューモシスチス肺炎の診断能評価。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

来住知美、渡邊 大、北島平太、寺前晃介、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、下司有加、松岡恭子、東 政美、中濱智子、上平朝子、白阪琢磨：自発検査で判明した新規 HIV 感染者の受検動機。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

渡邊 大、上平朝子、矢倉裕輝、富島公介、中内崇夫、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、白阪琢磨：TDF から TAF に変更後の腎機能検査値の推移に対する併用キードラッギングの影響に関する検討。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

上平朝子、渡邊 大、矢倉裕輝、富島公介、中内崇夫、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、白阪琢磨：当院の 2 剤レジメンの現状。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

矢倉裕輝、中内崇夫、富島公介、上平朝子、白阪琢磨：新規抗瘙攣薬に変更を行うことで抗 HIV 薬との相互作用が回避できた 1 例。第 32 回日本エイズ学会学術

集会、大阪、2018年12月3日

富島公介、中内崇夫、矢倉裕輝、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：ラルテグラビル/エトラビリン/ダルナビル/リトナビルレジメンの長期投与症例についての検討。

第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日

寺前晃介、北島平太、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：ST合剤で薬疹、ペントミジンでアナフィラキシー様症状を起こした難治性ニューモシスチス肺炎の一例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日

山本雄大、伊熊素子、渡邊大、湯川理己、来住知美、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：ニューモシスチス肺炎に肺ノカルジア症を合併した後天性免疫不全症候群の1例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日

北島平太、廣田和之、寺前晃介、来住知美、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：抗HIV療法後に肝臓及び脾臓の病変増悪を認めた肺結核の一例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日

青木理恵子、織田幸子、白野倫徳、松浦基夫、外川正夫、谷口春記、来住知美、宇高歩、今井由三代、林滋：女性HIV陽性者交流会を通したエンパワメント。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日

毛受矩子、来住知美、高野正子：大阪検査相談・啓発・支援センターにおける動向と女性のHIV含む性感染症の動向。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日

横幕能行、今橋真弓、伊藤俊広、山本政弘、岡慎一、豊嶋崇徳、茂呂寛、渡邊珠代、渡邊大、藤井輝久：エイズ診療の拠点病院の診療機能評価と課題の検討。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月4日

岡崎玲子、蜂谷敦子、佐藤かおり、豊嶋崇徳、佐々木悟、伊藤俊広、林田庸総、岡慎一、潟永博之、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、椎野禎一郎、須藤弘二、加藤真吾、谷口俊文、猪狩英俊、寒川整、石ヶ坪良明、吉野友祐、太田康男、茂呂寛、渡邊珠代、松田昌和、重見麗、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊大、小島洋子、森治代、藤井輝久、高田清式、南留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎、杉浦瓦、吉村和久、菊地正：国内新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIV-1の動向。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月4日

中内崇夫、矢倉裕輝、富島公介、上平朝子、白阪琢磨、山崎邦夫：当院における

抗 HIV 療法施行患者のポリファーマシーに関する検討。第 32 回日本エイズ学会学術集会、大阪、2018 年 12 月 4 日

B-5

矢倉裕輝：抗 HIV 薬の TDM と PK/PD/PG。第 66 回日本化学療法学会西日本支部総会、鹿児島、2018 年 11 月 18 日

矢倉裕輝：HIV 感染症の外来診療における薬剤師の役割。第 40 回日本病院薬剤師会近畿学術大会、奈良、2019 年 1 月 20 日

東 政美：チーム医療における連携～看護師の立場から～。日本病院薬剤師会近畿学術大会、奈良、2019 年 1 月 20 日

B-6

渡邊 大、蘆田美紗、鈴木佐知子、松本絵梨奈、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：抗HIV療法中のHIV感染者における細胞内HIV-1-DNA量の測定法間の差異に関する検討。第32回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2018年6月2日

川畠拓也、小島洋子、森 治代、本村和嗣、渡邊 大、大森亮介、駒野 淳、福武勝幸：健診センター・人間ドック施設における HIV 検査の現状に関するアンケート調査結果。第 32 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2018 年 6 月 2 日

東 政美、中本弘香、増田雅子：HIV/AIDS に関する知識習得に向けた情報発信の効果。第 32 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2018 年 6 月 2 日

上地隆史：国内外の HIV/AIDS 診療の状況について。第 37 回びわ湖国際医療フォーラム、大津、2018 年 7 月 28 日

白阪琢磨：HIV感染症は治療で感染を防止できます。第91回大阪透析研究会、大阪、2018年9月2日

中内崇夫、矢倉裕輝、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染者における高尿酸血症の関連因子に関する検討。第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2018年10月25日

廣田和之、上地隆史、北島平太、寺前晃介、来住知美、伊熊素子、渡邊 大、西田恭治、白阪琢磨、上平朝子：両側内因性眼内炎で失明に至った糖尿病患者の一例。第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2018年10月25日

来住知美、渡邊 大、北島平太、寺前晃介、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、上平朝子、三田英治、白阪琢磨：大阪のエイズ診療ブロック拠点病院におけるA型急性肝炎の流行。第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会、鹿児島、

2018年11月17日

B-7

渡邊 大: プレジコビックス[®]配合錠によって何が変わったか? ~発売後1年を経過して~。 HIV Web Conference、2018年4月18日

上平朝子: 受診中断患者への対応。平成30年度北海道HIV/AIDS医療者研修会（第29回北海道HIV臨床カンファレンス）、札幌、2018年6月16日

渡邊 大: HIV感染者の病態と考えるべき課題ー最近の話題。 HIV感染症学術講演会ーアイセントレス[®]10年の軌跡ー、大阪、2018年6月24日

白阪琢磨: 抗HIV薬の変革と将来へアイセントレスへの期待~。アイセントレス東京学術講演会、東京、2018年7月11日

白阪琢磨: HIV感染症 インテグラーゼ阻害薬が果たした役割~今後の展望~。近畿フロンティア研究会、大阪、2018年7月14日

渡邊 大: 抗HIV薬の最新動向ー治療の最新動向、診療ガイドライン、PreP、TasPなど。2018年度相談事業相談員研修、大阪、2018年7月15日

白阪琢磨: 抗HIV療法の進歩はHIVの驚異的変異のスピードを凌駕したか?。第20回白馬シンポジウムin屋久島、鹿児島、2018年9月5日

富島公介: 知っておくべき抗 HIV 療法と日和見感染症・性感染症への対応。関西 HIV 臨床カンファレンス、大阪、2018年10月27日

西田恭治: セッション4。エイフスチラ発売1周年記念講演会、東京、2018年11月24日

上平朝子: HIV陽性者のこれから 高齢化とエンディング。第10回沖縄HIV臨床カンファレンス、沖縄、2019年2月2日

中内崇夫: 肺結核で AIDS 発症した1例。関西 HIV 臨床カンファレンス、大阪、2019年2月16日

渡邊 大: 大阪医療センターの診療経験から考えるHIV診療の未来。平成30年度宮崎県エイズ研修会、宮崎、2019年3月2日

白阪琢磨: 今後の HIV 診療の期待と課題~2剤併用療法 (GEMINI 試験) に HIV 治療にどう活かすべきか~。ViiV HIV Update 2019、大阪、2019年3月30日

B-8

伊熊素子：HIV 及び感染症全般について。奈良市歯科医師会 学術講演会、奈良、
2018 年 4 月 5 日

西田恭治：取り残された血友病保因者問題。青森県血友病ケアセミナー、青森、
2018 年 4 月 7 日

白阪琢磨：概論。平成 30 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、
2018 年 4 月 19 日

上地隆史：RTV と COBI の相互作用の違いと DRV/c 製剤への切替メリット。HIV
Expert Meeting、東京、2018 年 4 月 21 日

矢倉裕輝：ドルテグラビルの薬理特性と服薬相談の実際。第 3 回 ViiV HIV Webinar
2018、大阪、2018 年 4 月 24 日

矢倉裕輝：当院における抗 HIV 薬の処方トレンドについて。第 7 回抗 HIV 療法ブ
ラッシュアップセミナー、大阪、2018 年 5 月 12 日

西田恭治：血友病と薬害エイズ。平成 30 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生
学実習、大阪、2018 年 5 月 31 日

富島公介：HIV と服薬指導。平成 30 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実
習、大阪、2018 年 5 月 31 日

白阪琢磨：HIV/AIDS 基礎知識～医療と最新の治療について。大阪府平成 30 年度
HIV/AIDS 基礎研修、大阪、2018 年 6 月 1 日

西田恭治：血友病保因者の諸問題－医療者は気付きを、保因者は自覚を－。平成
30 年ゆうゆう会、大阪、2018 年 6 月 3 日

宮本哲雄：HIV 感染症と物資依存。HIV 感染症薬物療法認定薬剤師養成研修、大
阪、2018 年 6 月 6 日

森田眞子：服薬支援～カウンセラーの視点から。HIV 感染症薬物療法認定薬剤師
養成研修、大阪、2018 年 6 月 7 日

森田眞子：服薬支援ロールプレイ指導。HIV 感染症薬物療法認定薬剤師養成研修、
大阪、2018 年 6 月 7 日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。平成 30 年度大阪大学医学部公衆衛生学実習。2018
年 6 月 14 日

上平朝子：HIV 針刺し暴露後予防。平成 30 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛

生学実習、大阪、2018年6月14日

吉本 尚、来住知美、堀越 健、杉谷真季、田中いつみ、山田祐揮、今江章宏、渡部 健、香田将英、五嶋 嶺、村山 愛、高瀬義祥、宇井睦人、近藤 論、岡崎友里：学生・研修医×わかつて医師のつどい@三重。第9回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、三重、2018年6月16日

白阪琢磨：HIVの最新治療。厚生科研エイズ対策研究事業 第16回 HIVサポートリーダー養成研修、大阪、2018年6月22日

東政美：HIV陽性者の外来支援。平成30年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2018年6月28日

中濱智子：陽性妊婦の看護支援。平成30年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2018年6月28日

上平朝子：HIV感染症。関西医科大学3回生講義感染症コース、大阪、2018年6月29日

西川歩美：ファシリテーション。平成31年度遺族相談交流会、静岡、2018年6月30日、7月1日

塩飽耕規：ファシリテーション。平成31年度遺族相談交流会、静岡、2018年6月30日、7月1日

森田眞子：HIVとカウンセリング。平成30年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2018年7月5日

岡本学：HIVとソーシャルワーク。平成30年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2018年7月5日

矢倉裕輝：HIV患者の服薬支援について。兵庫県薬剤師HIVセミナー、兵庫、2018年7月10日

西田恭治：海外の血友病治療の取り組み。第18回 Haemostasis研究会、東京、2018年7月14日

中内崇夫：抗HIV薬の最新動向-最新の治療薬・留意点など、および新たな血液病治療における薬剤師の役割。相談員研修会、大阪、2018年7月15日

西川歩美：ファシリテーション。平成31年度遺族相談員研修会、大阪、2018年7月22日

塩飽耕規：ファシリテーション。平成 31 年度遺族相談員研修会、大阪、2018 年 7 月 22 日

白阪琢磨：日本の HIV/エイズの感染動向と HIV 医療体制。エイズ予防財団平成 30 年度 HIV/エイズ基礎研修会、大阪、2018 年 7 月 27 日

西田恭治：保因者ケアの必要性と実践。第 9 回大阪ヘモフィリアフォーラム 血友病治療～今できること、将来の可能性～、大阪、2018 年 8 月 4 日

白阪琢磨、東政美、岡本学：HIV 感染症における看護・介護上の標準予防策の実際。千里中央病院職員向け HIV 感染症研修、大阪、2018 年 8 月 14 日

矢倉裕輝：薬物治療マネジメントにおける薬剤師の役割を考える。第 4 回日本医薬品安全性学会学術大会、岡山、2018 年 8 月 18 日

矢倉裕輝：長期治療を見据えた服薬相談の実際。第 10 回宮城県 HIV/AIDS 学術講演会、宮城、2018 年 8 月 25 日

白阪琢磨：HIV 陽性者の人権課題～HIV、AIDS 等の現状と課題～。大阪府人権総合講座 人材養成コース（前期）、大阪、2018 年 8 月 29 日

森田眞子：HIV 陽性者が自分らしく生きられる社会をめざして～いっしょに居られる“わたし”であるために～。大阪市教育センター教職員地域研修 都島区人権教育講演会、大阪、2018 年 8 月 29 日

西田恭治：今考えるべき血友病保因者診断のこと。第 11 回北陸ヘモフィリア懇話会、金沢、2018 年 9 月 1 日

西田恭治：保因者を含めた軽・中等症血友病の止血管理。ヘモフィリアシンポジウム 2018 in 広島、広島、2018 年 9 月 2 日

東政美：HIV/AIDS の概要 歴史・動向。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 9 月 10 日

渡邊大：HIV/AIDS の基礎知識 HIV 感染症・抗体検査・日和見疾患・治療。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 9 月 10 日

中内崇夫：抗 HIV 療法について 服薬支援。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 9 月 10 日

西田恭治：HIV/AIDS 患者の背景 薬害エイズについて。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 9 月 10 日

岡本学:社会資源の活用。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 9 月 10 日

東 政美: HIV 陽性者の看護① 療養支援：外来受診者の動向・外来療養支援の実際。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 9 月 11 日

森田眞子: HIV 陽性者の心理的支援。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 9 月 11 日

東 政美: HIV 陽性者の看護② HIV 陽性者の療養支援における課題。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 9 月 11 日

HIV 診療チーム: HIV 陽性者の看護③ チーム医療：チーム診療の実際。HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 9 月 11 日

西田恭治: ナースも気づかなかつた血友病保因者問題。第 8 回とちぎ血友病看護ネットワーク、栃木、2018 年 9 月 14 日

来住知美: A 型肝炎 2018。第 40 回京滋 HIV カンファレンス勉強会、京都府立医科大学、2018 年 9 月 19 日

白阪琢磨: HIV/エイズの基礎知識と施設での受け入れについて。高齢者等介護施設のための HIV/エイズ研修会、大阪、2018 年 9 月 20 日

来住知美、寺前晃介: 大阪の HIV 感染症と性感染症—情報 UP DATE—。大阪府健康医療部主催 MSM 対象 STI 勉強会、2018 年 9 月 24 日

上平朝子: CRE アウトブレイクの経験～医師の視点から見た AMR 対策～。第 8 回北陸地区感染対策セミナー、金沢、2018 年 9 月 29 日

渡邊 大: 疫学と抗 HIV 治療ガイドライン。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 1 日

渡邊 大: HIV 感染症の診断。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 1 日

矢倉裕輝: 抗 HIV 薬の特徴と薬剤師の役割。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 1 日

渡邊 大、矢倉裕輝: 初回抗 HIV 療法の実際。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 1 日

西田恭治: 血友病診療・凝固因子製剤の使い方。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、

大阪、2018年10月1日

岡本学: HIV 感染者に対するソーシャルワーク。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 1 日

上地隆史: 日和見感染症 (PCP)。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 2 日

廣田和之: 日和見感染症 (CMV)。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 2 日

来住知美: 日和見感染症 (抗酸菌症)。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 2 日

上地隆史、廣田和之、寺前晃介、北島平太: 症例検討 (医師・薬剤師向け)。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 2 日

中濱智子、岡本 学、富島公介、富田朋子: 症例検討 (他職種との連携)。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 2 日

上平朝子: 針刺し暴露後対策。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 2 日

中濱智子: 外来・病棟看護と療養支援。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 2 日

安尾利彦: HIV とカウンセリング。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 2 日

渡邊 大: HIV 急性感染。平成 30 年度 HIV 感染症医師実地研修会(1ヶ月コース)、大阪、2018 年 10 月 4 日

森田眞子: ゲイライフとこころの健康～疲れた時の対処法～。大阪府/MASH 大阪 MSM 対象 STI 学習会、大阪、2018 年 10 月 8 日

中濱智子: 陽性妊婦の看護支援。平成 30 年 HIV 感染症医師実地研修会 (1ヶ月コース)、大阪、2018 年 10 月 9 日

西田恭治: 血友病診療の実際。平成 30 年 HIV 感染症医師実地研修会 (1ヶ月コース)、大阪、2018 年 10 月 10 日

渡邊 大: 新規抗 HIV 薬。平成 30 年度 HIV 感染症医師実地研修会(1ヶ月コース)、大阪、2018 年 10 月 10 日

上平朝子：免疫再構築症候群（IRIS）。平成 30 年 HIV 感染症医師実地研修会（1ヶ月コース）、大阪、2018 年 10 月 12 日

宮本哲雄：神経心理検査と事例検討。平成 30 年度 HIV 感染症医師実地研修会（1ヶ月コース）、大阪、2018 年 10 月 12 日

渡邊 大：女性と HIV。平成 30 年度 HIV 感染症医師実地研修会、大阪、2018 年 10 月 15 日

廣田和之：STD（性行為感染症）の診療。平成 30 年 HIV 感染症医師実地研修会、大阪、2018 年 10 月 16 日

東政美：在宅療養支援の実際。平成 30 年 HIV 感染症医師実地研修会、大阪、2018 年 10 月 16 日

上地隆史：日和見感染症診療（HIV 脳症、PML、クリプトコッカス症）。平成 30 年 HIV 感染症医師実地研修会、大阪、2018 年 10 月 18 日

岡本学：HIV 感染症と物質依存。平成 30 年度 HIV 感染症医師実地研修会、大阪、2018 年 10 月 24 日

上平朝子：CRE のアウトブレイクの対策。小牧市民病院 院内感染対策研修会、小牧、2018 年 10 月 19 日

森田眞子：グループワークファシリテーション。エイズ予防財団平成 30 年度 HIV 検査相談研修会、大阪、2018 年 10 月 18 日、19 日

西田恭治：血友病のエイジングケアと保因者ケアを考える。血友病地域治療勉強会～エイジング・保因者ケアを考える～、名古屋、2018 年 10 月 20 日

西田恭治：血友病保因者の現状と課題。第 14 回鹿児島ヘモフィリア勉強会、鹿児島、2018 年 10 月 27 日

上平朝子：HIV 感染症の基礎知識。平成 30 年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018 年 10 月 30 日

上地隆史：PCP、カポジ肉腫など。平成 30 年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018 年 10 月 30 日

来住知美：抗酸菌感染症。平成 30 年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018 年 10 月 30 日

中濱智子：陽性妊婦の看護支援。平成 30 年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、

大阪、2018年10月30日

白阪琢磨：HIV 感染症の疫学。平成30年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018年10月31日

西田恭治：薬害 HIV。平成30年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018年10月31日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。平成30年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018年10月31日

廣田和之：STD（性行為感染症）の診断。平成30年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018年10月31日

岡本 学：HIV とソーシャルワーク。平成30年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018年10月31日

上平朝子：大阪医療センターにおける CRE のアウトブレイクの経験。大阪労災病院講演会、堺、2018年11月1日

北島平太：症例検討。平成30年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018年11月1日

寺前晃介：症例検討。平成30年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018年11月1日

森田眞子：HIV 感染症と心理支援。平成30年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018年11月1日

富島公介：薬剤師の役割と服薬指導。平成30年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018年11月1日

東 政美：陽性者の看護支援。平成30年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018年11月1日

西川歩美：ファシリテーション。平成30年度薬害 HIV 遺族交流会、京都、2018年11月4日

畠田朋子：ファシリテーション。平成30年度薬害 HIV 遺族交流会、京都、2018年11月4日

安尾利彦：ファシリテーション。平成30年度薬害 HIV 遺族交流会、京都、2018年11月4日

宮本哲雄：ファシリテーション。平成 30 年度薬害 HIV 遺族交流会、京都、2018 年 11 月 4 日

森田眞子：ファシリテーション。平成 30 年度薬害 HIV 遺族交流会、京都、2018 年 11 月 4 日

塩飽耕規：ファシリテーション。平成 30 年度薬害 HIV 遺族交流会、京都、2018 年 11 月 4 日

中山久仁子、千葉大、守屋章成、菅長麗依、来住知美、武内治郎、坂西雄太、西岡洋右、岩田健太郎：第 1 回 プライマリ・ケアのためのワクチン&渡航医学。セミナー「ワクチン・渡航医学 虎の穴」、2018 年 11 月 3 日・4 日

東 政美：HIV/AIDS の概要：歴史・動向。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 11 月 12 日

渡邊 大：HIV/AIDS の基礎知識：HIV 感染症・抗体検査・日和見疾患・治療。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 11 月 12 日

西田恭治：HIV/AIDS 患者の背景：薬害エイズについて。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 11 月 12 日

東 政美：HIV 陽性者の看護① 療養支援：外来受診者の動向・外来療養支援の実際。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 11 月 13 日

富島公介：抗 HIV 療法について：服薬支援。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 11 月 13 日

岡本 学：社会資源の活用。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 11 月 13 日

森田眞子：HIV 陽性者の心理的支援。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 11 月 13 日

東 政美：HIV 陽性者の看護② HIV 陽性者の療養支援における課題。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 11 月 13 日

HIV 診療チーム：HIV 陽性者の看護③ チーム医療：チーム診療の実際。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 11 月 13 日

白阪琢磨：HIV/AIDS の現状と支援。大阪府立大学 公衆衛生看護学 I、大阪、2018 年 11 月 13 日

矢倉裕輝：外来診療における慢性疾患に対する薬剤師の役割。第 28 回日本医療薬学会年会メディカルセミナー、兵庫、2018 年 11 月 25 日

森田眞子：Living with HIV：自分らしく生きられる社会をめざして～HIV 感染症を通じて考える～。大阪市立ビジネスフロンティア高校人権教育研修会、大阪、2018 年 11 月 28 日

上平朝子：HIV 感染症治療の最前線と HIV 感染対策について。大阪府医師会 平成 30 年度「HIV 医療講習会」、大阪、2018 年 11 月 29 日

白阪琢磨：感染症患者の看護。大阪赤十字看護専門学校 講義、大阪、2018 年 12 月 6 日

廣田和之：B 型肝炎の基礎知識。厚生科研エイズ対策研究事業 感染症研修会、神戸、2018 年 12 月 8 日

廣田和之：ノロウイルス感染症の基礎知識。厚生科研エイズ対策研究事業 感染症研修会、神戸、2018 年 12 月 8 日

渡邊 大：近畿ブロックにおける病院連携とブロック拠点病院の役割。近畿ブロック都道府県・エイズ拠点病院等連絡会議、大阪、2018 年 12 月 10 日

中濱智子：HIV と看護。大阪赤十字看護専門学校、大阪、2018 年 12 月 11 日

西田恭治：『知る』ことから始めてみませんか？世界の血友病事情のいま。ヘモフィリア Today! Web セミナー、大阪、2018 年 12 月 12 日

来住知美：性感染症予防出前授業 ココロとカラダの健康教室、和泉市立はつが野学園、和泉市、2018 年 12 月 12 日

富田朋子：事例発表。HIV 医療におけるカウンセリング研修会、大阪、2018 年 12 月 14 日

宮本哲雄：事例発表。近畿ブロック HIV 医療におけるカウンセリング研修会、大阪、2018 年 12 月 14 日

森田眞子：HIV 診療におけるチーム医療。大阪府立大学およびハワイパシフィック大学学生訪問・講義、大阪、2018 年 12 月 21 日

上地隆史：日和見疾患の病態と治療：ニューモシスチス肺炎・HIV 脳症・サイトメガロウイルス網膜炎。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、大阪、2019 年 1 月 7 日

富島公介：服薬支援の実際：服薬スケジュールの組み方・服薬継続への関わり。
平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、大阪、2019 年 1 月 7 日

廣田和之：性感染症の基礎知識。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、
大阪、2019 年 1 月 7 日

渡邊 大：HIV 陽性妊婦の治療と支援。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コ
ース、大阪、2019 年 1 月 7 日

中濱智子：周産期看護の実際。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、大
阪、2019 年 1 月 7 日

中濱智子：困難症例の実際（外来）。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コ
ース、大阪、2019 年 1 月 7 日

東 政美：初診時の問診について：問診のポイント。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護
師研修応用コース、大阪、2019 年 1 月 8 日

西田恭治：取り残された血友病保因者問題～医療者は気付きを～。静岡県小児血
友病懇話会（東部エリア）、静岡、2019 年 1 月 17 日

西田恭治：血友病診療連携という日本独自の最新の取り組みと今後の活動につい
て～世界との繋がりを踏まえて～。Hemophilia Advocacy Advisory Board
Summit-2019、Brussels、2019 年 1 月 23 日

矢倉裕輝：高齢化や ADL 低下、他疾患で服薬の継続が難しくなったケースの実践
的アドバイス。第 10 回沖縄 HIV 臨床カンファレンス、沖縄、2019 年 2 月 2 日

富島公介：ちゃんと抑えられます、HIV 感染症。大切な人のためにも。大阪府臨
床検査技師会 府民公開講座 HIV 予防啓発講演会、大阪、2019 年 2 月 2 日

上平朝子：標準予防策の基本と HIV の感染対策。第 46 回法円坂地域医療フォ
ーラム、大阪、2019 年 2 月 9 日

西田恭治：血友病患者における HIV 感染の歴史-そして現在の止血治療環境-。第
46 回法円坂地域医療フォーラム、大阪、2019 年 2 月 9 日

渡邊 大：HIV 感染症の治療と期待される地域連携。第 46 回法円坂地域医療フォ
ーラム、大阪、2019 年 2 月 9 日

中濱智子：HIV/AIDS の基礎知識。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護セミナー、大阪、
2019 年 2 月 9 日

中濱智子：HIV/AIDS 患者の看護の実際。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護セミナー、大阪、2019 年 2 月 9 日

岡本 学：社会制度について。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護セミナー、大阪、2019 年 2 月 9 日

矢倉裕輝：長期薬物治療における薬剤師の果たすべき役割について。平成 30 年度 愛知県病院薬剤師会 HIV 部会講演会、愛知、2019 年 2 月 16 日

西川歩美：ファシリテーション。平成 30 年度 遺族・患者相談員合同研修会、大阪、2019 年 2 月 17 日

白阪琢磨：HIV 感染症で期待される病診連携と新たな課題。平成 30 年度 HIV 地域医療連携研修会、大阪、2019 年 3 月 2 日

中濱智子：HIV/AIDS の基礎知識。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護セミナー、大阪、2019 年 3 月 16 日

中濱智子：HIV/AIDS 患者の看護の実際。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護セミナー、大阪、2019 年 3 月 16 日

岡本 学：社会制度について。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護セミナー、大阪、2019 年 3 月 16 日

B-9

白阪琢磨：明日へのことば「エイズ治療最前線の 30 年」。NHK 関西発ラジオ深夜便)、NHK ラジオ第 1、2018 年 6 月 9 日 (2017 年 11 月 11 日再放送)

白阪琢磨：HIV 感染症・エイズについて 1-①。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2018 年 10 月 2 日

白阪琢磨：HIV 感染症・エイズについて 1-②。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2018 年 10 月 9 日

白阪琢磨：HIV 感染症・エイズについて 1-③。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2018 年 10 月 16 日

辻 宏幸：世界エイズデー イベントについて。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2018 年 11 月 20 日

辻 宏幸：HIV 感染症の現状と啓発について。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2018 年 11 月 27 日

辻 宏幸：HIV 感染症の検査について。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2018 年 12 月 4 日

白阪琢磨：HIV 感染症・エイズについて 2-①。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2019 年 1 月 15 日

白阪琢磨：HIV 感染症・エイズについて 2-②。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2019 年 1 月 22 日

白阪琢磨：HIV 感染症・エイズについて 2-③。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2019 年 1 月 29 日



Clinical characteristics of HIV-1-infected patients with high levels of plasma interferon- γ : a multicenter observational study

Dai Watanabe^{1,2*} , Tomoko Uehira¹, Sachiko Suzuki¹, Erina Matsumoto¹, Takashi Ueji¹, Kazuyuki Hirota¹, Rumi Minami³, Soichiro Takahama³, Kimikazu Hayashi⁴, Morio Sawamura⁵, Masahiro Yamamoto³ and Takuma Shirasaka^{1,2}

Abstract

Background: Circulating interferon- γ (IFN- γ) concentration may be sustained at a high level regardless of the initiation of antiretroviral therapy (ART) in some patients with HIV-1 infection. In the present study, we examined the clinical characteristics of HIV-1-infected patients with high levels of plasma IFN- γ .

Methods: The study subjects were patients infected with HIV-1 who were either naïve to ART with CD4 $^{+}$ cell count > 200 cells/ μ L ($n = 12$), or had achieved viral suppression after ART for over a year ($n = 188$). The levels of plasma IFN- γ and interleukin-6 (IL-6) were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay. Patients were divided into high IFN- γ and low IFN- γ groups based on a cutoff level of 5 pg/mL.

Results: The high IFN- γ group included 41 patients (21%). Compared to the patients on ART with low IFN- γ levels, those on ART in the high IFN- γ group were more likely to be younger than 50 years of age ($P = 0.0051$) and less likely to have dyslipidemia ($P = 0.0476$) or to be on a protease inhibitor ($P = 0.0449$). There was no significant difference between groups in the median increase of CD4 $^{+}$ cell counts from the initiation of ART for up to 3 years. However, after 4 years, the increase in CD4 $^{+}$ cell counts was significantly lower in the high IFN- γ group compared with that in the low IFN- γ group. There were no such significant differences between patients with low and high (> 2 pg/mL) levels of plasma IL-6.

Conclusion: We concluded that HIV-1-infected patients with high levels of circulating IFN- γ did not have a higher rate of comorbidities related to immune activation. However, they exhibited lower CD4 $^{+}$ cell count recovery after 4 years of being on ART. This deficit could be a consequence of persistent immune activation.

Keywords: HIV-1 infection, Interferon- γ , Interleukin-6, CD4 $^{+}$ cell count recovery

Background

During HIV-1 infection, serum cytokine levels generally rise with the progression of immunodeficiency and decrease with the initiation of antiretroviral therapy (ART) [1–6]. However, we previously measured the levels of 12

serum cytokines in 35 HIV-infected patients and demonstrated that the level of serum interferon- γ (IFN- γ) exhibits a trend different from those of other cytokines [7]. Specifically, in a cross-sectional study, we revealed that some patients who were asymptomatic carriers or being treated by ART had a high level of serum IFN- γ . Similarly, in a longitudinal study, we revealed that a high level of serum IFN- γ was sustained in about 30% of the patients after the initiation of ART. Those observations suggested that serum IFN- γ concentration is maintained at a high level in some patients regardless of the state of

* Correspondence: dai@ohn.go.jp

¹AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital, 2-1-14, Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka City, Osaka 540-0006, Japan

²Department of Advanced Medicine for HIV Infection, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2, Yamada-oka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

immunodeficiency or ART. Thus, compared with the concentrations of other cytokines, the level of circulating IFN- γ may have different clinical significance in patients infected with HIV-1 [8].

It has been reported that initiation of ART reduces the levels of inflammation-associated soluble biomarkers, including serum cytokines such as interleukin-6 (IL-6), although their levels do not return to those observed in non-infected population [3, 5, 9]. Various factors, such as old age, comorbidities, and death, have been associated with the high level of circulating IL-6 in patients infected with HIV-1 [9–11].

In contrast to the current knowledge about factors influencing IL-6 levels, the parameters associated with the high level of circulating IFN- γ have not been well established. It is unclear whether sustained high level of circulating IFN- γ has any influence on the clinical course of individuals infected with HIV-1. Although it may have an immunostimulatory effect that suppresses viral replication and increases CD4 $^{+}$ cell count, excessive immune activation may result in the reduction of CD4 $^{+}$ cell count and increased likelihood of comorbidity development. In the present study, we examined HIV-1-infected patients who were either naïve to ART, with CD4 $^{+}$ T cell count > 200 cells/ μ L, or had HIV-1 RNA levels below the detection limit after being on ART for over a year and compared the clinical characteristics between the participants with high and low levels of plasma IFN- γ or IL-6.

Methods

Study population

The study complied with the principles of the Declaration of Helsinki regarding the investigations in human subjects and was performed after an ethics approval H26-NHO (AIDS)-03 had been received from Central Institutional Review Board Committee of the National Hospital Organization of Japan. Written consent was obtained from all study participants. The study cohort comprised 200 HIV-1-infected patients over 20 years of age who were regularly seen at one of the four hospitals of the National Hospital Organization. Patients were either naïve to ART, with CD4 $^{+}$ T cell count > 200 cells/ μ L, or had achieved viral suppression after having been on ART for over a year. Patients who developed fever or had other acute diseases were excluded from the study cohort.

Plasma measurements of IFN- γ and IL-6

Plasma was separated from the whole blood and kept frozen in -80 °C until use. The levels of plasma IFN- γ and IL-6 were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) according to the supplier's protocol. A

cutoff level of 5 pg/mL was selected to delineate groups with high and low IFN- γ levels as previously described [7]. The cutoff level for IL-6 was set to 2 pg/mL, close to the upper quartile (1.9 pg/mL). When repeated blood collections were possible for patients with IFN- γ ≥ 5 pg/mL, samples were collected three times with at least 1 month in between each collection to confirm the reproducibility of high plasma IFN- γ levels.

Comparisons of the groups with high and low levels of IFN- γ and IL-6

Participants were divided into the groups with high and low IFN- γ and IL-6 levels based on cutoff values indicated above. The initial measurement of IFN- γ was used to divide the patients into the groups. Sex, age, assumed route of infection, use of ART, and comorbidities were compared at the time of entry to the study. The patients were defined to have diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, chronic kidney disease, and osteoporosis if they were diagnosed with these conditions according to the Japan Diabetes Society criteria, Japan Atherosclerosis Society guideline, Japanese Society of Hypertension guideline, Japanese Society of Nephrology guideline, and Japanese Society for Bone and Mineral Research criteria [12–14], respectively. Patients that received treatment for these conditions were also included. History of malignancy was defined as having history of any cancer that had been proven by biopsy. Chronic hepatitis B was defined as persistence of hepatitis B surface antigen for 6 months or more. Chronic hepatitis C was defined as the presence of detectable hepatitis C virus RNA in the serum. Only those comorbidities that were identified in over 5% of the study patients at entry were considered for analysis. Clinical categories, number of CD4 $^{+}$ T cells (CD4 $^{+}$ cell count), plasma HIV-1-RNA levels, and comorbidities at the time of HIV-1 diagnosis were also collected retrospectively from the medical records and compared between the groups. The change in CD4 $^{+}$ cell count following ART was calculated based on the cell count prior to the initiation of ART. Changes in CD4 $^{+}$ cell count were measured from 1 year after ART initiation for up to 10 years.

Phylogenetic analysis

The results of the drug resistance test for HIV-1 were collected retrospectively for the purpose of the study. Resistance testing was performed as described previously [15]. Briefly, viral RNA was extracted from a plasma sample. The regions of HIV-1 protease and reverse transcriptase were amplified by using the reverse transcription polymerase chain reaction (PCR) method followed by nested PCR. After the purification of the amplified PCR products, the sequences were obtained by direct sequencing. Sequences used in the study (protease amino

acid residues 1–99 and reverse transcriptase amino acid residues 1–240) were registered in GenBank (Additional file 1: Supplementary Materials and Methods). Nucleic acid sequences were aligned using Clustal W program version 2.1 (<http://www.clustal.org/clustal2/>) and GENETYX-MAC version 18.0.6 (GENETYX, Tokyo, Japan). HIV-1 subtype B (HXB2, accession no. K03455) and HIV-2 (accession no. KX174313) were used for subtyping and as outgroup, respectively. Phylogenetic tree was constructed by using the neighbor-joining method (MEGA6 program), and the bootstrapping method was used to perform statistical evaluations.

Statistical analysis

The Mann-Whitney U test was used to analyze continuous variables. The chi-squared test was performed for 3×2 and 6×2 contingency tables, and the Fisher's exact test was performed for 2×2 contingency tables. Spearman's rank correlation coefficient was calculated for 2×2 contingency tables. All analyses were performed using JMP software version 11.2.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC). All statistical analyses were conducted with a significance level of $\alpha = 0.05$ ($P < 0.05$).

Results

Clinical characteristics

Clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. The median age was 42 years, and 98% of the patients ($n = 196$) were men. Twenty-seven percent of the patients ($n = 53$) were over the age of 50. The majority of the patients infected with HIV-1 (99%, $n = 198$) were Japanese; the remaining two patients were from Latin America and Oceania, respectively. Six percent of the patients ($n = 12$) were naïve to ART.

Table 1 Characteristics of participants at entry

Age (year), median [IQR]	42	[35–51]
Males (n , %)	196	(98%)
Assumed route of HIV-1 infection (n , %)		
Homosexual	168	(84%)
Heterosexual	28	(14%)
Others	4	(2%)
Nationality (n , %)		
Japanese	198	(99%)
Non-Japanese	2	(1%)
Current ART use (n , %)		
Naïve	12	(6%)
Use for ≥ 1 years	188	(94%)

Abbreviations: HIV-1 = human immunodeficiency virus 1, ART = antiretroviral therapy, IQR = interquartile range

Plasma IFN- γ and IL-6 measurements

Plasma IFN- γ and IL-6 levels measured by ELISA are shown in Fig. 1. High IFN- γ and IL-6 levels were observed among the patients both on ART (Fig. 1a and c) and naïve to ART (Fig. 1b and d). Based on the cutoff value of 5 pg/mL, 41 patients were categorized as high IFN- γ group (21, 95% confidence interval: 15–27%), and the remaining 159 patients were categorized as low IFN- γ group. Furthermore, 42 patients (21, 95% confidence interval: 16–27%) had plasma IL-6 ≥ 2 pg/mL; among them, 17 patients also had IFN- γ ≥ 5 pg/mL. The distributions of patients between high and low cytokine groups were different for IFN- γ and IL-6 ($P < 0.0001$).

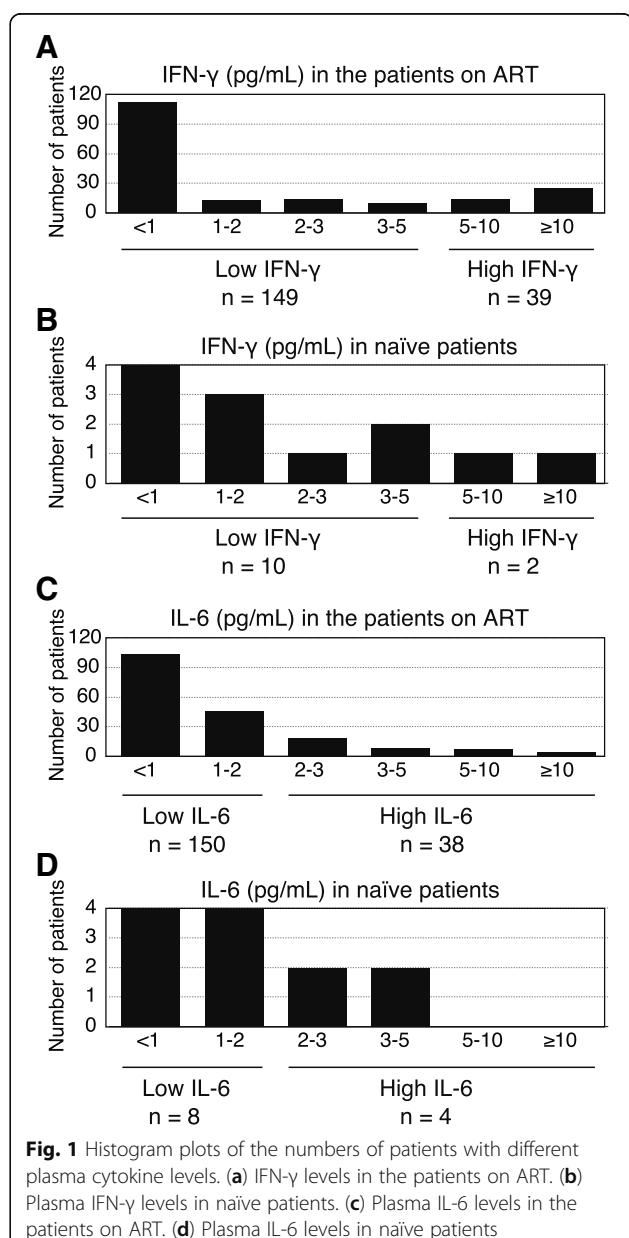


Fig. 1 Histogram plots of the numbers of patients with different plasma cytokine levels. (a) IFN- γ levels in the patients on ART. (b) Plasma IFN- γ levels in naïve patients. (c) Plasma IL-6 levels in the patients on ART. (d) Plasma IL-6 levels in naïve patients

Reproducibility of the initial high IFN- γ measurements

Reproducibility of the test results was examined by measuring plasma concentrations of IFN- γ three times in 35 out of 41 patients in the high IFN- γ group. IFN- γ concentration was ≥ 5 pg/mL in the two follow-up measurements for all patients who had IFN- $\gamma \geq 10$ pg/mL at the initial measurement ($n = 24$, 69%). Similarly, IFN- γ concentration was ≥ 5 pg/mL in the two follow-up measurements for 6 of the 11 patients whose IFN- γ was 5–10 pg/mL at the initial measurement. For the remaining five patients, IFN- γ concentration was 2–5 pg/mL in at least one of the two follow-up measurements. Thus, the high levels of plasma IFN- γ were consistent and not transient across the three replicate measurements in most patients ($n = 30$, 86%).

Comparison of patient characteristics across the groups

Patients were divided into the two groups based on the initial levels of IFN- γ and IL-6, and their characteristics were compared. In order to match the characteristic background, the patients on ART were included for comparison ($n = 188$). Table 2 shows patient characteristics for each group. The median age of the patients at the time of study entry was statistically different ($P = 0.0349$), and the proportion of the patients below the age of 50 was higher in the high IFN- γ group ($P = 0.0051$). The proportion of patients who were on a protease inhibitor was significantly lower in the high IFN- γ group (26%) than in the low IFN- γ group (44%, $P = 0.0449$). The duration of ART in the high IL-6 group was shorter than that in the low IL-6 group. Patients in the high IFN- γ group were less likely to have dyslipidemia (15%, $n = 6$) compared with those in the low IFN- γ group (33%, $n = 49$; $P = 0.0476$). In addition, patients in the high IL-6 group had a higher rate of diabetes mellitus and higher levels of serum C-reactive protein than those in the low IL-6 group ($P = 0.0266$ and 0.0073, respectively). These observations indicated that patients' characteristics were different in the groups with high and low IFN- γ and IL-6 levels.

The rates of comorbidities were also evaluated at the time of HIV-1 diagnosis (Table 3). The rate of dyslipidemia at diagnosis was lower than that at entry (9% versus 29%; $P < 0.0001$). Similar results regarding the rates of hypertension (2% versus 11%; $P = 0.0006$) and chronic renal disease (2% versus 11%; $P = 0.0002$, respectively) were observed at diagnosis and at entry. Dyslipidemia rates between the high and low IFN- γ groups and the rates of diabetes mellitus between the high and low IL-6 groups ($P = 0.5327$ and $P = 0.0635$, respectively) were not significantly different. These observations indicate that comorbidities tended to appear during the course of HIV infection.

Next, Spearman's rank correlation coefficients among the factors related to high IFN- γ levels (age < 50 , abacavir use, protease inhibitor use, and with dyslipidemia at entry) were calculated (Table 4). In contrary to the results illustrated in Table 2, a significant association was observed between high IFN- γ and abacavir use. A significant relationship was observed in all other comparisons except those between protease inhibitor use and abacavir use as well as between protease inhibitor use and age < 50 , suggesting that these factors may interact with each other.

Recovery of CD4 $^{+}$ cell counts following ART

The recovery of CD4 $^{+}$ cell counts following ART was compared between the groups (Fig. 2). Patients that did not receive ART ($n = 12$) or for which CD4 $^{+}$ cell count just before initiating ART was unknown ($n = 7$) were excluded from this analysis. At the initiation of ART (baseline), CD4 $^{+}$ cell counts were not significantly different between the groups, with 268 and 210 cells/ μ L in the high and low IFN- γ groups ($P = 0.0961$), and 229 and 217 cell/ μ L in the high and low IL-6 groups ($P = 0.9112$), respectively. Figure 2 shows the median CD4 $^{+}$ cell count increase \pm interquartile range (IQR) from the baseline. The difference between the groups was not significant for 3 years on ART. However, there was a significant difference indicating lower recovery of CD4 $^{+}$ cell counts in the high IFN- γ group after 4 years of ART (Fig. 2a). A similar reduction was not observed in the high IL-6 group (Fig. 2b). Cutoff values were evaluated by the comparisons with CD4 $^{+}$ cell count recovery after 4–7 years of ART. Cutoff values varied from 0.5, which was close to the median value of plasma IFN- γ concentration (0.54) in this study, to 10, so the participants were divided into two groups using these cutoff values. Figure 3 indicates P values and differences in the increase of CD4 $^{+}$ cell count for intergroup comparisons. The lowest P values were located within 5.1–5.7 pg/mL of IFN- γ concentration in all four assays (Fig. 3a). Maximum differences were also located within 4.5–5.7 pg/mL (Fig. 3b). These observations suggested that 5 pg/mL was potentially the optimal cutoff value for IFN- γ concentration and higher cutoff value may show nearly the same results. No significant differences were observed in any cutoff values at 1–3 years of ART for plasma IFN- γ concentration and at 1–10 years of ART for plasma IL-6 concentration.

Phylogenetic analysis

Phylogenetic analysis of HIV-1 variants was performed in 113 patients by comparing 197-bp and 720-bp long sequences of genes encoding protease and reverse transcriptase, respectively (Fig. 4). Among the 45 patients with high levels of plasma IFN- γ and/or IL-6, 39 were

Table 2 Comparison of the groups with high and low IFN- γ and IL-6 levels among the patients on ART at entry

	High IFN- γ	Low IFN- γ	P-value	High IL-6	Low IL-6	P-value
N	39	149		38	150	
Age (year), median [IQR]	40 [33–44]	43 [36–52]	0.0349*	45 [37–53]	42 [35–51]	0.2683
Age < 50 (n, %)	35 (90%)	101 (68%)	0.0051*	25 (66%)	111 (74%)	0.3166
Males (n, %)	39 (100%)	146 (98%)	1.000	38 (100%)	147 (98%)	1.000
Assumed route of HIV-1 infection (n, %)			0.7044			0.1995
Homosexual	34 (87%)	123 (83%)		35 (92%)	122 (81%)	
Heterosexual	4 (10%)	23 (15%)		2 (5%)	25 (17%)	
Others	1 (3%)	3 (2%)		1 (3%)	3 (2%)	
Japanese (n, %)	38 (97%)	148 (99%)	0.3727	38 (100%)	148 (99%)	1.0000
CD4 ⁺ cell count (cell/ μ L), median [IQR]	491 [396–659]	535 [443–736]	0.271	531 [419–711]	538 [442–735]	0.5293
HIV-1-RNA level (copies/mL), median [IQR]	< 20 [< 20–< 20]	< 20 [< 20–< 20]	0.5856	< 20 [< 20–< 20]	< 20 [< 20–< 20]	0.9208
Abacavir use (n, %)	7 (18%)	52 (35%)	0.0523	9 (24%)	50 (33%)	0.3285
Tenofovir use (n, %)	30 (77%)	92 (62%)	0.0911	28 (74%)	94 (63%)	0.2548
Protease inhibitor use (n, %)	10 (26%)	65 (44%)	0.0449*	14 (37%)	61 (41%)	0.7140
Darunavir use (n, %)	10 (26%)	51 (34%)	0.3428	9 (24%)	52 (35%)	0.2458
Atazanavir use (n, %)	0 (0%)	4 (3%)	0.5820	1 (3%)	3 (2%)	1.0000
Lopinavir use (n, %)	0 (0%)	5 (4%)	0.5854	3 (8%)	2 (1%)	0.0571
Fosamprenavir use (n, %)	0 (0%)	5 (3%)	0.5854	1 (3%)	4 (3%)	1.0000
Integrase inhibitor use (n, %)	24 (62%)	73 (49%)	0.2079	24 (63%)	73 (49%)	0.1457
Duration of ART (year), median [IQR]	3.8 [1.8–6.3]	4.4 [2.4–6.6]	0.2283	3.4 [1.8–5.9]	4.4 [2.5–6.7]	0.0438*
Frequency of ART exchange, median [IQR]	0 [0–1]	1 [0–2]	0.4936	0 [0–1]	1 [0–2]	0.0607
Comorbidities						
Chronic renal disease (n, %)	3 (8%)	18 (12%)	0.5747	2 (5%)	19 (13%)	0.2572
Chronic hepatitis B (n, %)	3 (8%)	13 (9%)	1.0000	2 (5%)	14 (9%)	0.5333
Dyslipidemia (n, %)	6 (15%)	49 (33%)	0.0476*	12 (31%)	43 (29%)	0.6957
Statin use (n, %)	1 (3%)	13 (9%)	0.3072	1 (3%)	13 (9%)	0.3078
Hypertension (n, %)	3 (8%)	18 (12%)	0.5747	6 (16%)	15 (10%)	0.3850
Diabetes mellitus (n, %)	1 (3%)	12 (8%)	0.3088	6 (16%)	7 (5%)	0.0266*
Laboratory test						
Serum C-reactive protein (mg/dL)	0.05 [0.02–0.10]	0.06 [0.03–0.17]	0.2224	0.10 [0.04–0.46]	0.05 [0.03–0.11]	0.0073*

Abbreviations: IQR = interquartile range, HIV-1 = human immunodeficiency virus 1, ART = Antiretroviral therapy

*Significant difference

distributed in a scattered manner within B subtype and non-B subtype. The sequences from the remaining six patients formed a cluster with a bootstrapping value of 84.8%. Sequences from four out of these six patients formed a cluster with a bootstrapping value of 92.3%; they exhibited similarity to the sequence previously described by Mori et al., which was a novel HIV-1 variant with rapid disease progression during primary HIV-1 infection [16]. Specifically, there was an insertion of the amino acid sequence Q[S/N]RPE in the p6 region of *gag* in addition to the amino acid sequence QNME in the C'-terminus of integrase. These observations suggested a possibility that viral factors might be involved in the maintenance of high plasma IFN- γ levels in these patients.

Discussion

In the present study, we determined the proportion of HIV-1-infected patients with a high level of plasma IFN- γ (≥ 5 pg/mL) and examined their clinical characteristics. We demonstrated that the patients with a high plasma IFN- γ level were more likely to be younger, and less likely to have dyslipidemia or to be on a protease inhibitor. The incidence rate of comorbidities, such as diabetes and hypertension, in the high IFN- γ group was equivalent or nominally lower than that of the low IFN- γ group, although significant differences were not observed. Most of these results were not qualitatively similar to the findings reported in patients with high levels of circulating IL-6 in this and previous studies

Table 3 Comparison of the groups with high and low IFN- γ and IL-6 levels among the patients on ART at diagnosis of HIV infection

	High IFN- γ	Low IFN- γ	P-value	High IL-6	Low IL-6	P-value
Clinical categories			0.7550			0.4122
Acute HIV infection	7 (18%)	26 (17%)		4 (11%)	29 (19%)	
Chronic HIV infection, Category A/B	21 (54%)	89 (60%)		25 (66%)	85 (57%)	
Category C	11 (28%)	34 (23%)		9 (24%)	36 (24%)	
CD4 $^{+}$ cell count (cell/ μ L), median [IQR]	265 [71–393]	253 [116–393]	0.9986	261 [107–386]	253 [104–398]	0.6920
HIV-1-RNA level (copies/mL), median [IQR]	96,750 [25,050–789,500]	105,000 [26,725–462,250]	0.9956	79,150 [25,475–373,250]	101,500 [26,100–491,500]	0.5009
Comorbidities						
Chronic renal disease (n, %)	0 (0%)	3 (2%)	1.0000	1 (2%)	2 (1%)	0.5089
Chronic hepatitis B (n, %)	2 (5%)	12 (8%)	0.7391	2 (5%)	12 (8%)	0.7384
Dyslipidemia (n, %)	2 (5%)	15 (9%)	0.5327	3 (7%)	14 (9%)	1.0000
Hypertension (n, %)	0 (0%)	4 (3%)	0.5833	2 (5%)	2 (1%)	0.1949
Diabetes mellitus (n, %)	0 (0%)	5 (3%)	0.5855	3 (7%)	2 (1%)	0.0635

Abbreviations: IQR = interquartile range, HIV-1 = human immunodeficiency virus 1

[10]. Borges et al. performed an analysis of 9864 patients with virological suppression and demonstrated that the high level of plasma IL-6 was associated with multiple factors that affect inflammation, such as old age, use of protease inhibitors, comorbidities, reduced renal function, and others. Some studies have also demonstrated associations between the high level of circulating IL-6 and various clinical outcomes, including death and the onset of acquired immune deficiency syndrome [9, 11, 17]. Our findings support a possible association between the high level of IFN- γ with endogenous anti-HIV response rather than with inflammation [8].

Notably, HIV-1-infected patients with a high plasma IFN- γ level had reduced CD4 $^{+}$ cell count recovery from year 4 on ART and onwards than patients with a low plasma IFN- γ level. Various factors have been shown to be associated with suboptimal CD4 $^{+}$ cell count recovery, including low nadir/baseline CD4 $^{+}$ cell count, old age, male gender, prolonged duration between HIV-1 infection and the initiation of ART, hepatitis C virus infection, hepatitis B virus infection, comorbidities, injection drug use, up-regulation of surface markers of lymphocyte activation, and gene polymorphisms of *IL-10* and *IL7RA* [18–37]. In addition, many soluble biomarkers have been also examined for the association with

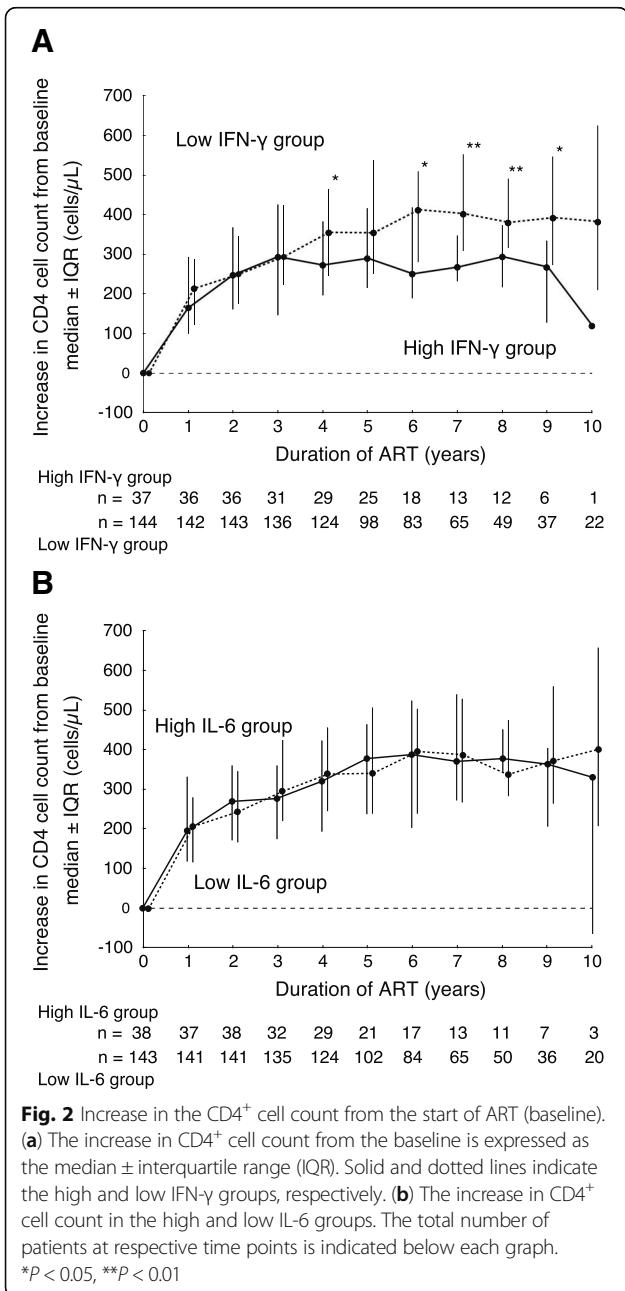
suboptimal recovery of CD4 $^{+}$ cell count [38, 39]. However, the nadir/baseline CD4 $^{+}$ cell count may be a confounding factor as it is strongly associated with suboptimal recovery of CD4 $^{+}$ cell count and influences the circulating level of soluble biomarkers. After controlling for that confounding factor, only a limited number of biomarkers, including IL-6 before ART and interferon-inducible protein-10 after ART, were associated with the suboptimal recovery of CD4 $^{+}$ cell count [34, 35]. In the present study, we demonstrated that there was no significant difference in CD4 $^{+}$ cell counts prior to and 3 years after ART between the low and high IFN- γ groups. Unexpectedly, the proportion of patients who were considered at high risk of reduced CD4 $^{+}$ cell count recovery, such as older patients and those with comorbidities, was lower in the high IFN- γ group than in the low IFN- γ group. Collectively, these findings suggest that a high level of plasma IFN- γ may be an independent factor associated with lower recovery of CD4 $^{+}$ cell count.

Our phylogenetic analysis demonstrated that HIV-1 genetic sequence in patients with a high IFN- γ level was distributed among different subtypes in a scattered manner, indicating that gene polymorphisms may be one of the causative factors of high plasma IFN- γ level.

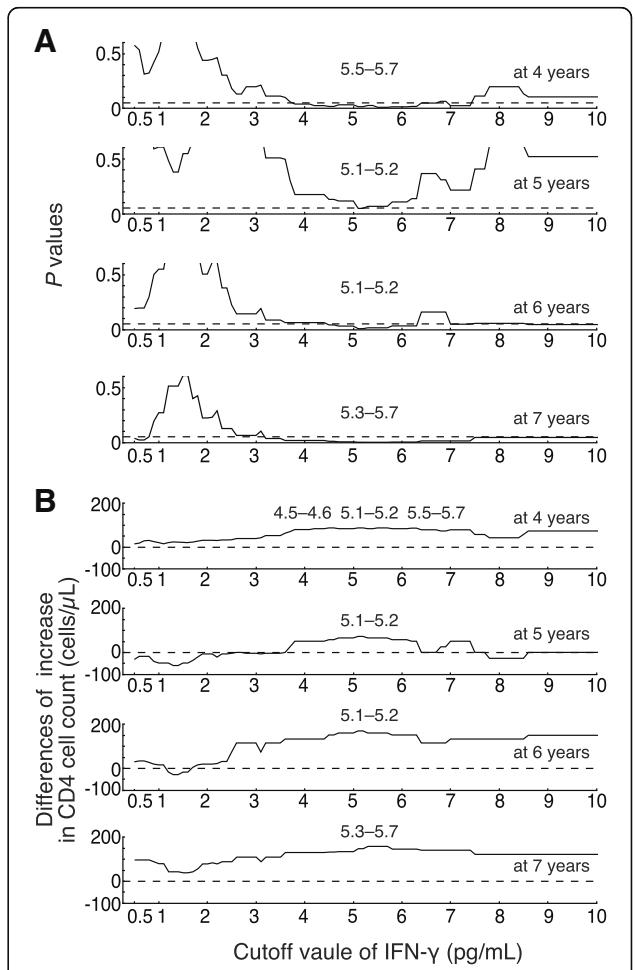
Table 4 Spearman's rank correlation coefficient indicating the presence or absence of the correlation between the factors related to high IFN- γ levels

	Age < 50	Abacavir use	Protease inhibitor use	With dyslipidemia
High IFN- γ	0.199 P = 0.0062*	-0.1481 P = 0.0425*	-0.1489 P = 0.0414*	-0.1560 P = 0.0325*
Age < 50		-0.2993 P < 0.0001*	0.0181 P = 0.8054	-0.2297 P = 0.0015*
Abacavir use			0.0108 P = 0.8827	0.3462 P < 0.0001*
Protease inhibitor use				0.1924 P = 0.0082*

*Significant difference

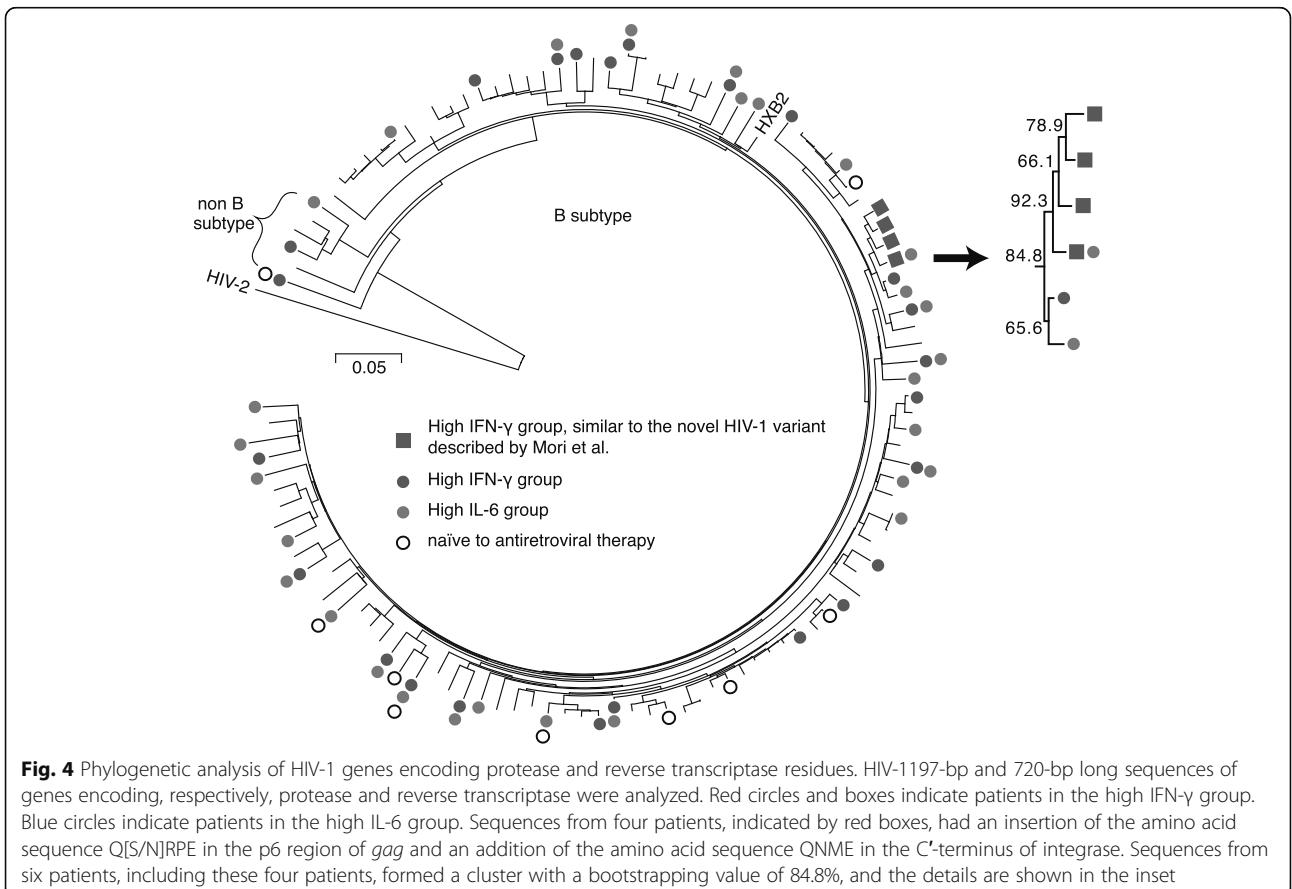


IFN- γ + 874 T/A gene polymorphism is located within the first intron and encompasses the binding site for the transcription factor NF- κ B. Binding affinity of NF- κ B for the + 874 A-allele is lower, and it results in reduced production of IFN- γ . Because it has been reported that individuals with + 874 A-allele may be at a higher risk of tuberculosis [40], many studies examined the association between this polymorphism and various diseases. In particular, it has been shown that the A-allele was a risk factor for HIV infection [41], and that HIV-infected patients with the A-allele had a higher risk of HIV-tuberculosis co-infection [42], lower CD4⁺ cell



count [31, 43], and lack of response to ART [44]. Our findings were not in accordance with previous reports, which demonstrated that patients with the A-allele, associated with lower IFN- γ production, showed a reduction in CD4⁺ cell count. These findings suggest that IFN- γ gene polymorphism may not be the primary factor that contributes to the high level of circulating IFN- γ .

In the phylogenetic analysis, we identified four patients that formed a cluster (red boxes in Fig. 4). In addition to the similarities of their genetic sequence, they had common geographical and chronological features, as all four of them were diagnosed in Osaka after 2011. Thus, these patients were likely to have been infected by the novel HIV-1 variant previously described by Mori et al. [16]. It



is still unclear why the patients who were infected with this novel variant had accelerated disease progression. Further investigations of this phenomenon are required because there may be a potential common mechanism underlying the accelerated disease progression and high plasma IFN- γ level.

There were several limitations in our study: it included a relatively small number of patients, especially of those infected with novel HIV-1 variant previously described [16]. Furthermore, information on some factors that might affect circulating cytokines, such as consumption of tobacco and alcohol [10], were missing. In addition, the data on CD4 $^{+}$ cell counts were collected retrospectively, and plasma IFN- γ level was evaluated in a cross-sectional manner. Although we selected the cutoff value using earlier data [7], evaluation of the cutoff value in this study using the differences of the recovery of CD4 $^{+}$ cell count after 4 years of ART suggested that 5 pg/mL of IFN- γ concentration was a potential candidate for optimal cutoff value. In addition, our study did not investigate IFN- γ -producing cells. Further studies are required to uncover the biological mechanism contributing to the high level of circulating IFN- γ .

Conclusions

Twenty-one percent of HIV-1-infected patients, who were either naïve to ART (CD4 $^{+}$ cell count > 200 cells/ μ L) or had achieved viral suppression after ART for 1 year or longer, were found to have a high (> 5 pg/mL) level of plasma IFN- γ . These patients did not have a higher rate of comorbidities associated with immune activation during the course of HIV infection. However, they demonstrated reduced CD4 $^{+}$ cell count recovery after 4 years on ART, indicating that these patients may be influenced by persistent immune activation.

Additional file

Additional file 1: S1 File. Supplementary Methods. (DOCX 32 kb)

Abbreviations

ART: antiretroviral therapy; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; IFN- γ : interferon- γ ; IL-6: interleukin-6; IQR: interquartile range.

Acknowledgements

We are grateful to all study participants. We would like to thank Editage (www.editage.jp) for English language editing.

Funding

This work was supported by a Grant-in-Aid for Clinical Research (H26-NHO (AIDS)-03) from the National Hospital Organization to DW (<https://www.hosp.go.jp>). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

The data used in this study were obtained under an exclusive data-sharing agreement and are not currently publicly available. All sequences are available from GenBank. Accession numbers are described in the Additional file 1: Supplementary Methods section.

Authors' contributions

DW, MY, and TS designed the study. DW, TUEHIRA, TUEJI, KHIROTA, RM, ST, KHAYASHI, and MS collected the data. DW, RM, KHAYASHI, and MS were involved in the sample processing. DW, SS, and EM measured plasma IFN- γ and IL-6 concentrations. DW participated in data analysis and wrote the paper. SS, EM, RM, MY, and TS contributed substantially to the interpretation of results. TUEHIRA, TUEJI, KHIROTA, ST, KHAYASHI, and MS critically reviewed the manuscript and revised the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The study was performed after an ethics approval H26-NHO (AIDS)-03 had been received from the Central Institutional Review Board Committee of the National Hospital Organization of Japan. The procedures were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations. All samples were collected after acquiring written consent.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital, 2-1-14, Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka City, Osaka 540-0006, Japan.
²Department of Advanced Medicine for HIV Infection, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2, Yamada-oka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan.
³Internal Medicine, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center, 1-8-1, Jigyo-hama, Chuo-ku Fukuoka City, Fukuoka 810-8563, Japan.
⁴Department of Obstetrics and Gynecology, National Organization Kanmon Medical Center, 1-1, Chofusotouracho, Shimonoseki City, Yamaguchi 752-8510, Japan.
⁵Department of Clinical Research, National Hospital Organization Shibukawa Medical Center, 383, Shiroi, Shibukawa City, Gunma 377-0280, Japan.

Received: 5 October 2018 Accepted: 20 December 2018

Published online: 05 January 2019

References

- Alonso K, Pontiggia P, Medenica R, Rizzo S. Cytokine patterns in adults with AIDS. *Immunol Investig*. 1997;26:341–50.
- Aziz N, Nishanian P, Fahey JL. Levels of cytokines and immune activation markers in plasma in human immunodeficiency virus infection: quality control procedures. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5:755–61.
- French MA, King MS, Tschaump JM, da Silva BA, Landay AL. Serum immune activation markers are persistently increased in patients with HIV infection after 6 years of antiretroviral therapy despite suppression of viral replication and reconstitution of CD4+ T cells. *J Infect Dis*. 2009;200:1212–5.
- Hileman CO, Kinley B, Scharen-Guivel V, Melbourne K, Szwarcberg J, Robinson J, et al. Differential reduction in monocyte activation and vascular inflammation with integrase inhibitor-based initial antiretroviral therapy among HIV-infected individuals. *J Infect Dis*. 2015;212:345–54.
- Wada NI, Jacobson LP, Margolick JB, Breen EC, Macatangay B, Penugonda S, et al. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS*. 2015;29:463–71.
- Swaminathan S, Qiu J, Rupert AW, Hu Z, Higgins J, Dewar RL, et al. Interleukin-15 (IL-15) strongly correlates with increasing HIV-1 viremia and markers of inflammation. *PLoS One*. 2016;11:e0167091.
- Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, et al. Sustained high levels of serum interferon-gamma during HIV-1 infection: a specific trend different from other cytokines. *Viral Immunol*. 2010;23:619–25.
- Roff SR, Noon-Song EN, Yamamoto JK. The significance of interferon-gamma in HIV-1 pathogenesis, therapy, and prophylaxis. *Front Immunol*. 2014;4:498.
- Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*. 2014;210:1248–59.
- Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN, Ronsholt FF, Pett S, Vjecha MJ, et al. Factors associated with plasma IL-6 levels during HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;212:585–95.
- Wada NI, Bream JH, Martinez-Maza O, Macatangay B, Galvin SR, Margolick JB, et al. Inflammatory biomarkers and mortality risk among HIV-suppressed men: a multisite prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2016;63:984–90.
- Shoji M, Takemoto M, Kobayashi K, Shoji T, Mori S, Sagara JL, et al. Serum podocalyxin levels correlate with carotid intima media thickness, implicating its role as a novel biomarker for atherosclerosis. *Sci Rep*. 2018;8:245.
- Kato H, Nangaku M, Hirakata H, Wada T, Hayashi T, Sato H, et al. Rationale and design of observational clinical research in chronic kidney disease patients with renal anemia: renal proGnosis in patients with Hyporesponsive anemia to erythropoiesis-stimulating agents, darbepoetin alfa (BRIGHTEN trial). *Clin Exp Nephrol*. 2018;22:78–84.
- Asaoka D, Nagahara A, Shimada Y, Matsumoto K, Ueyama H, Matsumoto K, et al. Risk factors for osteoporosis in Japan: is it associated with helicobacter pylori? *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:381–91.
- Koga I, Odawara T, Matsuda M, Sugura W, Goto M, Nakamura T, et al. Analysis of HIV-1 sequences before and after co-infecting syphilis. *Microbes Infect*. 2006;8:2872–9.
- Mori H, Kojima Y, Kawahata T, Matsuura M, Uno K, Konishi M, et al. A cluster of rapid disease progressors upon primary HIV-1 infection shared a novel variant with mutations in the p6 gag/pol and pol/vif genes. *AIDS*. 2015;29:1717–9.
- Boulware DR, Hullsiek KH, Puronen CE, Rupert A, Baker JV, French MA, et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis*. 2011;203:1637–46.
- Florence E, Lundgren J, Dreezen C, Fisher M, Kirk O, Blaxhult A, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med*. 2003;4:255–62.
- Dronda F, Zamora J, Moreno S, Moreno A, Casado JL, Muriel A, et al. CD4 cell recovery during successful antiretroviral therapy in naïve HIV-infected patients: the role of intravenous drug use. *AIDS*. 2004;18:2210–2.
- Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Iribarren JA, Moreno S, Viciana P, et al. Patients' characteristics and clinical implications of suboptimal CD4 T-cell gains after 1 year of successful antiretroviral therapy. *Curr HIV Res*. 2008;6:100–7.
- Nakanjako D, Kiragga A, Ibrahim F, Castelnovo B, Kamya MR, Easterbrook PJ. Sub-optimal CD4 reconstitution despite viral suppression in an urban cohort on antiretroviral therapy (ART) in sub-Saharan Africa: frequency and clinical significance. *AIDS Res Ther*. 2008;5:23.
- Massanella M, Negredo E, Perez-Alvarez N, Puig J, Ruiz-Hernandez R, Bofill M, et al. CD4 T-cell hyperactivation and susceptibility to cell death determine poor CD4 T-cell recovery during suppressive HAART. *AIDS*. 2010;24:959–68.
- Negredo E, Massanella M, Puig J, Perez-Alvarez N, Gallego-Escuredo JM, Villarroya J, et al. Nadir CD4 T cell count as predictor and high CD4 T cell intrinsic apoptosis as final mechanism of poor CD4 T cell recovery in virologically suppressed HIV-infected patients: clinical implications. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1300–8.
- Wilkin T. What causes poor CD4-cell recovery in the setting of suppressive ART? *J Watch AIDS Clin Care*. 2010;22:51.

25. Engsig FN, Gerstoft J, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Roge B, et al. Long-term mortality in HIV patients virally suppressed for more than three years with incomplete CD4 recovery: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:318.
26. Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, Dabis F, Reiss P, Gill J, et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for >3 years with incomplete CD4 recovery. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1312–21.
27. Saison J, Ferry T, Demaret J, Maucort Boulch D, Venet F, Perpoint T, et al. Association between discordant immunological response to highly active anti-retroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;176:401–9.
28. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Xu L, Quesenberry CP Jr, Tien PC, et al. Differences in response to antiretroviral therapy by sex and hepatitis C infection status. *AIDS Patient Care STDs.* 2015;29:370–8.
29. Zhang F, Sun M, Sun J, Guan L, Wang J, Lu H. The risk factors for suboptimal CD4 recovery in HIV infected population: an observational and retrospective study in Shanghai, China. *Biosci Trends.* 2015;9:335–41.
30. Guzman-Fulgencio M, Berenguer J, Jimenez-Sousa MA, Micheloud D, García-Álvarez M, Bellón JM, et al. IL7RA polymorphisms predict the CD4+ recovery in HIV patients on cART. *Eur J Clin Investig.* 2015;45:1192–9.
31. Singh S, Sharma A, Arora SK. Combination of low producer AA-genotypes in IFN-gamma and IL-10 genes makes a high risk genetic variant for HIV disease progression. *Cytokine.* 2016;77:135–44.
32. Collazos J, Valle-Garay E, Carton JA, Montes AH, Suarez-Zarracina T, De la Fuente B, et al. Factors associated with long-term CD4 cell recovery in HIV-infected patients on successful antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2016;17:532–41.
33. Anderson M, Gaseitswe S, Moyo S, Thami KP, Mohammed T, Setlhare D, et al. Slow CD4+ T-cell recovery in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected patients initiating truvada-based combination antiretroviral therapy in Botswana. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3:ofw140.
34. Stiksrød B, Lorvik KB, Kvæle D, Mollnes TE, Ueland PM, Trøseid M, et al. Plasma IP-10 is increased in immunological nonresponders and associated with activated regulatory T cells and persisting low CD4 counts. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;73:138–48.
35. Rosado-Sánchez I, Jarrín I, Pozo-Balado MM, de Pablo-Bernal RS, Herrero-Fernández I, Alvarez-Ríos AI, et al. Higher levels of IL-6, CD4 turnover and Treg frequency are already present before cART in HIV-infected subjects with later low CD4 recovery. *Antivir Res.* 2017;142:76–82.
36. Gunda DW, Kilonzo SB, Kamugisha E, Raya EZ, Mpondo BC. Prevalence and risk factors of poor immune recovery among adult HIV patients attending care and treatment Centre in northwestern Tanzania following the use of highly active antiretroviral therapy: a retrospective study. *BMC Res Notes.* 2017;10:197.
37. Darraj M, Shafer LA, Chan S, Kasper K, Keynan Y. Rapid CD4 decline prior to antiretroviral therapy predicts subsequent failure to reconstitute despite HIV viral suppression. *J Infect Public Health.* 2018;11:265–9.
38. Norris PJ, Zhang J, Worlock A, Nair SV, Anastos K, Minkoff HL, et al. Systemic cytokine levels do not predict CD4+ T-cell recovery after suppressive combination antiretroviral therapy in chronic human immunodeficiency virus infection. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3:ofw025.
39. Richert Q, Trajman A, Arroyave L, Toews J, Becker M, Kasper K, et al. Systemic inflammation before and after antiretroviral therapy initiation as a predictor of immune response among HIV-infected individuals in Manitoba. *Cytokine.* 2017;91:74–81.
40. Tso HW, Ip WK, Chong WP, Tam CM, Chiang AK, Lau YL. Association of interferon gamma and interleukin 10 genes with tuberculosis in Hong Kong Chinese. *Genes Immun.* 2005;6:358–63.
41. Sobti RC, Salih AM, Nega B, Seyed AH, Rupinder K, Vijesh K, et al. Insights into the role of IL-12B and IFN-gamma cytokine gene polymorphisms in HIV-1/AIDS infection. *Folia Biol (Praha).* 2010;56:110–5.
42. Gutlapalli VR, Sykam A, Tenali SP, Suneetha S, Suneetha LM. High levels of plasma interferon gamma and +874T/a gene polymorphism is associated with HIV-TB co-infection. *Hum Immunol.* 2016;77:1264–70.
43. Freitas FB, Lima SS, Feitosa RN, Azevedo VN, Ishak Mde O, Ishak R, et al. Polymorphisms in the IFNy, IL-10, and TGF β genes may be associated with HIV-1 infection. *Dis Markers.* 2015;2015:248571.
44. de Carvalho PG, de Oliveira Rodrigues R, Ribeiro da Silva SF, Ribeiro IF, de Miranda Lucena HB, Martins LR, et al. CD38+CD8+ and CD38+CD4+ T cells and IFN gamma (+874) polymorphism are associated with a poor virological outcome. *Immunol Investig.* 2016;45:312–27.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



ガイドライン改訂のPoints

「DHHSガイドライン改訂のポイント」

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
エイズ先端医療研究部長／HIV/AIDS先端医療開発センター長

白阪 琢磨
Takuma Shirasaka

はじめに

HIV感染症の治療の進歩は著しく、1985年、満屋裕明博士らが米国立癌研究所で世界最初の抗HIV薬ジドブジン(AZT)を報告して以来、多くの抗HIV薬が開発されてきた。1996年にカナダのバンクーバーで開催された第11回国際エイズ会議では、抗HIV療法のガイドラインが提案され、その中で多剤併用療法(以前はhighly active antiretroviral therapy[HAART]、最近ではantiretroviral therapy[ART])が標準治療として提示された。米国保健福祉省(Department of Health and Human Services: DHHS)はHenry J. Kaiser家族財団とともに招集したPanel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infectionが作成し、1997年11月に初めて発表した『成人および青少年HIV-1感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン』(以下、ガイドライン)以来、ガイドラインを毎年のように改訂してきた。最近では2017年10月に改訂版¹⁾が提示された。この21年間での大きな変化としては主なキードラッグがプロテアーゼ阻害剤(protease inhibitor: PI)からインテグラーゼ阻害剤(integrase strand transfer inhibitor: INSTI)へと変わったことと、1日の剤数が数剤を数回から、1回2剤を経て1日1回1剤

となったことと言える。かつて多く認められた副作用も格段に少なくなった。抗ウイルス効果に優れ、飲みやすくなったARTで血中のウイルス量(viral load: VL)も測定限界値未満を持続できれば他への感染も無視できるくらいになった。HIV感染症は治療で慢性の、あるいは感染を予防できる疾患に位置づけられる疾患となった。本項ではガイドライン改訂上のポイントに焦点を絞って概説する。一部意訳した部分があることをご了承頂きたい。詳細は是非、ガイドラインを一読されることを勧める。

今回の主な改訂点

ガイドラインでは、これまでと同様に主な改訂点が初めの頁“What's New in the Guidelines?”(表1)^{1,2)}に示されている。各章では、抗HIV療法の考え方から、開始時期や推奨の組み合わせなどを、臨床試験結果や発表された論文に基づいて、詳細に検討した上で記載されており、推奨評価(A~C)とエビデンスの評価(I~III)が随所に書き込まれている。引用文献も広範に網羅されているので、本ガイドラインは抗HIV療法を理解するのに最適な教科書とも言える。一度、本ガイドラインを熟読しておくと、以後はハイライトされた改訂点を中心に読めばよい。

1. ARTの開始基準

ARTが登場した当時は臨床経験も現在ほどではないなか、“Time to Hit HIV, Early and Hard”とのかけ声でHAARTが開始されたが、副作用の問題、服用回数や剤数などQOLの問題といった多くの課題があり、開始基準はAIDS発症の遅延のためにCD4数が200/ μ Lを切らないこととされた。その後、有効かつ副作用が少なく、服薬の負担も少ない抗HIV薬が次々と開発され、ART開始によりAIDS以外の合併症の出現も減ること、最近ではウイルス量が測定限界値未満では他へのHIV伝播も防げることも示され、今ではARTはCD4数によらず早期の開始が勧められるようになった(表2)。薬剤の開発が大きく進歩したため患者の服薬による負担は大きく減少したが、今でも服薬アドヒアランスの維持が重要であることは変わっていない。ガイドラインでは、「ARTの開始にあたっては、患者自身にARTの利点と考慮事項を十分に伝え、理解を得て、服薬アドヒアランスを最高に維持するための方策を強調すること」が強調されている。また、早期治療開始にはあくまでも服薬について患者自身の準備ができていることが前提である。医療従事者が、いたずらにガイドラインに則って、本人に十分な説明と本人の納得を得ないままに治療を開始するのは治療失敗につ

表1. DHHSガイドラインの主な改訂点

○People-First Language(人間主体の用語)

1988年に初めて提唱された考え方である²⁾。英語がわかりやすいので、英語で例示する。たとえば、障害者を英語で“disabled people”と“障害の”という形容詞がpeopleの前に付いているが、これを“people with disabilities”と表現することで、peopleを先に出し、disabilityを後ろに持ってくる表現である。日本語では形容詞や形容句を後ろに付けるのが一般的ではないので、表現が難しい。DHHSガイドラインではコミュニティーからの意見に基づき、People-First Languageを用いたと記載がある。People-First Languageは偏見を減らし、疾患よりも人に焦点をあてるために、HIVを抱え生活をしている個々人の尊重を示す1つの方法である。たとえば、これまで“HIV-infected person”と記載したのを“person with HIV”と書き改め、People-First Languageを用いることで、ケアにつなぐのを助けるだろうとしている。日本語では、HIV感染者あるいはHIV感染症患者よりもHIV抗体が陽性という意味で陽性者という表現が近いかと考える。

○抗HIV療法の開始について

- ・HIV診断日でのART開始の効果や実行可能性についての議論を加えた。

○開始レジメンについて

- ・初回治療で推奨されるARTの組み合わせの分類は、これまで推奨、代替え、その他であったが、今回は、①多くに勧められる推奨(Recommended Initial Regimens for Most People with HIV)と、②ある臨床状況での推奨(Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations)に分類された(表3)。
- ・多くの陽性者に勧める推奨①は、インテグラーゼ阻害剤(INSTI)をベースとする組み合わせであり、非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)あるいはプロテアーゼ阻害剤(PI)をベースとする組み合わせは推奨②の、ある臨床状況に分類した。
- ・前回の改訂からTAFとTDFの安全性の比較情報が明らかになった。TAFは骨や腎に及ぼす毒性が少なく、TDFはコレステロールなど脂質濃度を低下させるので、選択で検討する。

○使用できない組み合わせ

- ・単剤療法(配合錠ではない)
- ・(妊娠初期のEFVはもはや禁忌ではない)

○ウイルス学的失敗

- ・ウイルス学的反応レベルの定義が加わった(表6)。
- ・ウイルス学的失敗に関する章が書き改められた。
- ・ウイルス学的失敗例での抗HIV薬の手引きが示された。
- ・HBVの重複感染例でARTのウイルス学的失敗で抗HIV薬を変更する場合にはHBVの治療状況を確認し、必要なら抗HBV作用のある抗HIV薬を選択する。

○ウイルス学的良好な症例での組み合わせの変更

- ・維持療法としてPIやINSTIの単独療法は、いずれも高率にウイルス学的失敗を招くので推奨されない。
- ・初回治療で3剤以上の抗HIV薬の組み合わせを推奨する。しかし、最近のいくつかの臨床研究では、2剤の抗HIV薬の組み合わせでも耐性が発現せずに十分なウイルス学的抑制の維持が達成できていることを示している。維持療法での2剤併用療法については本ガイドラインで述べられている。
- ・HBV/HIVの重複感染例での変更では、新しい組み合わせに抗HBV作用の抗HIV薬が加わっていることが重要である。
- ・維持療法で推奨されない組み合わせにも触れている。

○HBV/HIVとHCV/HIV重複感染

- ・HBV/HCVの重複感染例にIFNフリーのC型肝炎治療でHBVの活性化例の報告がある。
- ⇒上記の例では抗HBV活性を有する組み合わせのARTを用いるべき。
- ・抗HCV薬と抗HIV薬の相互作用を示した。

○服薬アドヒアランスの維持は治療およびケアの継続とともに引き続き重要である。

- ・患者が抱える継続の上での種々のハードルを多職種の視点から評価し取り除けるチーム構成が必要である。
- ・アドヒアランス改善のための新しいエビデンスにも続く介入や実施例を示した。
- ・服薬アドヒアランスに問題がありそうな症例では、耐性獲得のバリアが高いDTGとブーストDRVに触れている。

○薬物相互作用

○その他の事項

○二次感染の防止の項はARTの開始の項に移動させた

TAF：テノホビル アラフェナミド、TDF：テノホビル ジソプロキシルフル酸塩、EFV：エファビレンツ、HBV：B型肝炎ウイルス、PI：プロテアーゼ阻害剤、INSTI：インテグラーゼ阻害剤、HCV：C型肝炎ウイルス、IFN：インターフェロン、DTG：ドルテグラビル、DRV：ダルナビル。

(文献1より改変)

表2. ARTの開始基準

1. ARTはCD4数によらず、HIV関連疾患やHIV関連死を減らすため、全てのHIV陽性者に開始が勧められる。
2. ARTはHIV伝播を防ぐためにもHIV陽性者に開始が勧められる。
3. ARTの開始にあたっては、患者自身にARTの利点と考慮事項を十分に伝え、理解を得て、服薬アドヒアラランスを最高に維持するための方策を強調することが重要である。症例によっては、臨床的あるいは精神社会的要因でARTの開始を遅らせる場合もあると思われるが、治療は可能な限り早く開始するのが良い。
4. 本邦ではART開始時に社会制度を利用する場合が多いので、開始前に制度を検討する。

(文献1より改変)

ながりかねない。その点、「症例によっては、臨床的あるいは精神社会的要因でARTの開始を遅らせる場合もあると思われる」と述べ、「治療は可能な限り早く開始するのが良い」と述べている。また、わが国においてはHIV感染症は身体障害者手帳(免疫機能障害)の対象疾患であり、ART開始で本制度を利用する場合には手帳取得申請などの手続きが必要であり、事前に検討する。ガイドラインでは早期治療のため、早期診断の重要性を強調している。米国でも陽性者が多い地域ではHIVスクリーニングのopt-out検査が日常診療で勧められている。

2. ARTの推奨の組み合わせ(What to start)

初回治療のARTの組み合わせは、2剤の核酸系逆転写酵素阻害剤(nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NRTI)と3剤目にINSTI、非核酸系逆転写酵素阻害剤(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NNRTI)あるいは薬物動態上の作用増強剤(コビシスタッフカリトナビル)を加えたPIの中からいざれかを選ぶのが標準である。

(1)2種類の推奨組み合わせ

今回の改訂では初回治療で推奨する組み合わせが2種類提示された(表3)。組み合わせIは多くに勧められる組み合わせで、組み合わせIIは、ある臨床状況で勧められる組み合わせである。前者はウイルス学的に良好で、認容性と副作用のプロファイルに優れ、服用しやすい組み合わせである。しかし、臨床現場では、他の組み合わせのほうが好ましい状況があるのも認識されている。そのような臨床状況で有益な組み合わせの例がガイドラインに4頁にわたって示されている。本項ではその中からいくつかを表4に抜粋した。

(2)NRTIの選び方

前述のように、ARTは2剤のNRTIにキードラッグを1剤組み合わせる点では、組み合わせIも組み合わせIIも同じである。2剤のNRTIは、アバカビル/ラミブジン(ABC/3TC)、テノホビルアラフェナミド/エムトリシタビン(TAF/FTC)、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン(TDF/FTC)のいずれかから選択する。いざれも配合錠で処方できる。これらの選択上のポイントを簡単に述べる。FTCと3TCは副作用がほとんど報告されていないので、実際にはABCとTAFあるいは

はTDFの差異で選択することとなる。TAFとTDFは抗B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)作用でABCを凌駕することと、特に欧米ではABCの過敏症に関連したHLA-B*5701チェックが不要である点が利点である。さらにTDFはTAFやABCよりも脂質レベルの低下と関連しているが、近位尿細管障害や骨密度の低下を伴う。これらはTDFのテノホビルによる副作用であるが、テノホビルの血中濃度が低いTAFでは発現が少ない。これらの結果、腎マーカーや骨密度への影響が少ない点でTDFよりもTAFが好まれる。一方、ABCはTDFに比べて腎不全例でも用量調整が不要であり、腎毒性が少なく骨密度への影響も少ない。しかし、ABCは全例ではないがいくつかの観察研究で冠血管イベントとの関連の報告もある。これらのいざれも処方できない症例では、ダルナビル/リトナビル+ラルテグラビル(DRV/r+RAL[BID])やロピナビル(少量リトナビル含有)+ラミブジン(LPV/r+3TC[BID])が挙げられているが、いざれも推奨レベルはCIである。最近、2剤療法の臨床試験(ドルテグラビル[DTG] +3TC、DRV/r+3TC)も行われており、将来はNRTIを1剤とキードラッグ1剤の推奨レジメンが登場するかもしれない。

(3)キードラッグの選び方

これは有効性、genetic barrierの高さ、副作用プロフィール、飲みやすさなどから選択される。さらに、患者の合併疾患、併用薬、薬物相互作用も考慮に入れて選択する。結果として、多くの症例で有効性に優れ、副作用がほとんどないキードラッグ

表3. 推奨の組み合わせ

組み合わせ I. 初回治療で多くの症例に推奨する組み合わせ（アルファベット順）
・ DTG/ABC/3TC(ただしHLA-B*5701陰性) (A I)
・ DTG+テノホビル*/FTC(*TAFあるいはTDF) (A I)
・ EVG/cobi/テノホビル*/FTC(ただしART開始前のCCr値 $\geq 70\text{mL}$) (*TAFあるいはTDF) (A I)
・ RAL+テノホビル*/FTC(*TDF; A Iあるいは*TAF; A II)
組み合わせ II. 症例の特徴や必要性から選択する推奨の組み合わせ
この組み合わせは効果、認容性ともに優れているが、盲検の臨床データが乏しかったり、一部上記よりも不利益があるかもしれない。しかし、それぞれの臨床状況(表4)では好ましい組み合わせである(本稿ではA I, A II, B I, B IIを掲載した)。
1) ブーストPI+2NRTI (一般にDRVがATVより選ばれる)
・ DRV/cあるいはDRV/r+テノホビル*/FTC (A I)
・ ATV/cあるいはATV/r+テノホビル*/FTC (B I)
・ DRV/cあるいはDRV/r+ABC/3TC(ただしHLA-B*5701陰性) (B II)
2) NNRTI+2NRTI
・ EFV+テノホビル*/FTC (*TDF; B Iあるいは*TAF; B II)
・ RPV/テノホビル*/FTC (B I) (VL $<10^5\text{copies/mL}$, かつCD4数 $>200/\mu\text{L}$)

なお、2018年3月27日付でBictegravir/TAF/FTC配合錠が組み合わせ I に追加された。本邦で承認されれば追記されると思われる³⁾。

注1) 3TCはFTCと相互に入れ替えても良い。

注2) TDFとTAFはいずれもテノホビルの活性体である。

注3) ブーストPIとは抗HIV薬の代謝酵素の活性を阻害し抗HIV薬の血中濃度を増強する薬剤で、pharmacokinetic enhancers(PK enhancers)と呼ばれ、現在、リトナビル(RTV)とコビシスタット(cobi)があり、いずれもCYP3A4の強力な阻害剤である。

推奨評価 A: 強い推奨, B: 中程度の推奨, C: 任意。

エビデンスの評価 I: 無作為化対照試験のデータ、II: 長期的臨床転帰が示された適切にデザインされた非無作為化試験または観察コホート研究のデータ、III: 専門家の見解。

DTG: ドルテグラビル, ABC: アバカビル, 3TC: ラミブジン, FTC: エムトリシタビン, TAF: テノホビル アラフェナミド, TDF: テノホビル ジソプロキシルフル酸塩, EVG: エルビテグラビル, cobi: コビシスタット, RAL: ラルテグラビル, PI: プロテアーゼ阻害剤, NRTI: 核酸系逆転写酵素阻害剤, DRV: ダルナビル, ATV: アタザナビル, NNRTI: 非核酸系逆転写酵素阻害剤。

(文献1より改変)

ラックとして、薬物相互作用もほとんどないRALやDTGを含むINSTIを選ぶことが多い。PIとINSTIとの比較試験でも、INSTIのほうが認容性に優れ中断率も低かったという結果が報告されており、現在処方可能なINSTI(RAL, エルビテグラビル[EVG], DTG)の中から選択される。服薬アドヒアランスが不安な症例や急性感染、妊婦、日和見感染症などの合併例などで薬剤耐性検査結果が

判明する前に治療開始が必要な場合は、薬剤耐性が出にくいPIのDRVやINSTIのDTGが選択に入ると考えられる。なお、2018年3月27日付で、Bictegravirの情報提供が記載されている³⁾ART開始時のチェック項目を表5に示した。

(4) 推奨されない抗HIV薬や組み合わせ

現在の推奨抗HIV薬に比べて、不十分な抗ウイルス効果、強い副作用

用、多い剤数などの理由から推奨されない抗HIV薬としてデラビルジン(DLV), ジダノシン(ddI), インジナビル(IDV), ネルフィナビル(NFV), サニルブジン(d4T)が挙げられている(本邦で既に販売されていない薬剤も含む)。単独療法、NRTI 2剤療法、NRTI 3剤療法は勧められない。勧められない他の組み合わせとして、アタザナビル+インジナビル(ATV+IDV), コビシス

表4. 臨床状況に応じて初回治療で考慮すべき組み合わせの例示

- 例1) 急性感染で薬剤耐性検査結果が判明する前にARTを開始する場合
キードラッグはNNRTIよりもDRVあるいはDTGを選択する。
- 例2) 噫下困難を伴う場合
小さい錠剤の組み合わせを選択する。
- 例3) 慢性腎疾患(CCr<60mL/分)
TDFよりもABCかTAFを選択する。ATVは避ける(時に腎結石が発生するため)。
- 例4) 精神疾患 EFVやRPVは避けることを考慮に入れる。DTGなどのINSTIでは精神疾患が増悪する例があるので十分に注意して観察を行う。
- 例5) 冠疾患の高リスク
DTG, RAL, RPVの組み合わせが良いかもしれない。
- 例6) 服薬アドヒアランス不良や不定期受診が予想される場合
ブーストPI(DRV)かDTGの組み合わせを考慮する(高いgenetic barrierのため)。
- 例7) 抗HBV治療が必要なB型慢性肝炎
(ア) ARTのバックボーンはTDFかTAFとFTCか3TCとを組み合わせる。
(イ) 上記でTDFもTAFも使えない場合
HBVの治療としてエンテカビルに、抗HBV作用を有するFTCか3TCを含むARTを処方する(詳細はガイドラインのJ-1～J-6を参照のこと)
- 例8) 結核治療にリファマイシンを使用する場合
(ア) TAFは避ける(併用でTAFの血中濃度が低下する)
(イ) RFPの使用時
① EFV用量の変更は不要。
② RAL処方の場合はRALは800mg BIDに增量する。
③ INSTIの耐性変異がなければDTGは50mg BIDでよい。
④ PIを処方する場合には抗結核剤はRFPではなくRFBを用いる。

NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害剤、DRV：ダルナビル、DTG：ドルテグラビル、TDF：テノホビル ジソプロキシルフル酸塩、ABC：アバカビル、TAF：テノホビル アラフェナミド、ATV：アタザナビル、EFV：エファビレンツ、RAL：ラルテグラビル、INSTI：インテグラーゼ阻害剤、PI：プロテアーゼ阻害剤、RFP：リファンピシン。

(文献1より改変)

タット+リトナビル(cobi+RTV)、ジダノシン+サニルブジン(ddI+d4T)、NNRTI 2剤、エムトリシタビン+ラミブジン(FTC+3TC)、サニルブジン+ジドブジン、テノホビルアラフェナミド+テノホビル ジソプロキシルフル酸塩(d4T+AZT、TAF+TDF)などがある。

3. ウィルス学的失敗について

今回のガイドラインの推奨ARTを服薬すると、多くの例で速やかにVLが低下し、検出限界値未満を持続できると期待できる。しかし、時に種々の理由からVLが低下しきれ

なかつたり、しばらくして再び上昇(rebound)したりする例がある。このような例の中にはVLが低下することなく上昇を続け、薬剤耐性検査でも薬剤耐性変異が検出される治療失敗例を経験する。HIVが不十分な濃度の薬剤の存在下で増殖を続けるとHIVが変異を繰り返し、薬剤耐性変異を獲得しやすい状態になる。HIVが一度、薬剤耐性変異を獲得すると、投与薬剤のみならず同じクラスの抗HIV薬も効果が乏しい場合も少なくないので、初回治療を開始した当初(3ヵ月前後)にVLが測定限界値未満になるなどVLの推移には

特に注意を要する。ウィルス学的反応レベルの定義(virologic response definitions)を表6に示した。

(1) ARTの目標と治療中のウイルス量検出

ARTの目標は、HIVが薬剤耐性獲得する原因となる変異を起こさせないレベルにまでHIV増殖を抑制し続けることがある。経験的にVLを測定限界値未満に抑え続けられている患者では薬剤耐性変異HIVが出現していない。また、ウィルス学的ブリッピングの多くは、ウィルス学的失敗につながるものでは決してない。VLが200copies/mLを超えない低値で

続く症例の臨床的意義はまだ明らかにされていない。以前の後方視的大規模臨床研究で、ウイルス学的失敗の閾値について、VLが \geq 200copies/mL未満と50copies/mL未満とで比較したところ、VLが \geq 200copies/mLを超える予測値について差がなかつたし、他の2つの臨床研究もこの仮定を支持する結果が示された。しかしながら、VLが \geq 200copies/mL以内でも検出されると、ウイルス学的リバウンドや薬剤耐性変異出現につながることを予測すると示唆する報告もある。

VLが持続して200copies/mLを超えると、しばしば変異の出現と薬剤耐性変異の蓄積に関連し、特に500copies/mLを超えると同様のことはよく観察される。これらのことから、VLが \geq 200copies/mLを超えた状態が続くことがウイルス学的失敗と考えられている。

(2) ウイルス学的失敗の原因

服薬アドヒアランス不良、副作用、飲みにくさがキーとされた。感染したHIVが薬剤耐性変異を有しており(pre-existence)、治療開始後に治療失敗に至る例もある。

(3) ウイルス学的失敗症例への対応

もし、ウイルス学的失敗が疑われるか確かめられたら、失敗の原因を精査し明らかにすることが重要である。原因によって適切な対応やARTの組み合わせが違ってくる。ウイルス学的失敗症例はARTの経験豊富な専門家に相談するのが好ましい。対応の詳細はガイドラインを参照されたい。

表5. ART開始時のチェック項目

- | | |
|--------------------|---|
| 1. 全例 | ウイルス量、CD4数、薬剤耐性検査結果、HLA-B*5701(日本人では稀)、好み、服薬アドヒアランス |
| 2. 注意すべき疾患など | 冠疾患、高脂血症、腎疾患、肝疾患、骨粗鬆症など骨密度異常、精神疾患、神経学的疾患、薬物使用、睡眠薬などの依存症
・その他 妊娠
・合併感染症 HBV, HCV, TB |
| 3. 処方抗HIV薬での注意すべき点 | ・genetic barrier
・出現の可能性のある副作用
・他の併用薬剤との薬物相互作用
・服用しやすさ(大きさ、剤数、服用回数、配合錠の有無、服用時の食事との関連)
・薬剤費用 |

HBV：B型肝炎ウイルス、HCV：C型肝炎ウイルス、TB：結核

(文献1より作成)

4. 治療効果が良好な例での薬剤変更について(Regimen Switching in the setting of Virologic Suppression)

現在のARTで多くはVLを抑制でき、その状態を維持できる。さらに、治療の進歩と薬剤耐性変異の獲得のメカニズムの理解は、ある有効な組み合わせから他の有効な組み合わせへの変更を可能とした。このような治療効果が良好な症例での薬剤変更で留意すべきキーポイントを述べる。

(1) 治療効果が良好な症例での薬剤変更の理由

次の理由が挙げられる。1回あるいは1日の剤数や投与回数を減らすため、飲み続けやすくする、あるいは短期、長期の副作用を軽減するため、薬物相互作用を避ける、あるいは軽減するため、服用時の食事や水分摂取の必要性をなくすため、妊娠中あるいは妊娠した時に最適のART

とするため、薬剤費用を抑えるためなどである。

(2) 薬剤変更の基本的考え方

薬剤変更の基本的原則は将来の治療の選択肢を失うことなくVLの抑制を続けることである。万一、薬剤変更でウイルス学的失敗となり、新たな薬剤耐性変異の出現を許してしまうと、次はより複雑で、より強力な抗HIV薬を服用せざるを得なくなる。

①抗HIV治療歴(ウイルス学的反応、ART関連の副作用歴、薬剤耐性検査結果など)を十分に聴取する。もし初回治療前に薬剤耐性検査で耐性が検出されておらず、ARTで治療効果が順調であった症例では、新たに薬剤耐性変異HIVは出現していないと考えてもよい。

②薬剤耐性変異HIVがいったん出現すると、一般には、リザーバーのHIVのライブラリーに加わるので、直近の薬剤耐性検査では検出され

表6. ウィルス学的反応レベルの定義(virologic response definitions)

1. ウィルス学的抑制状態(virologic suppression)
測定限界値未満が継続している状態。
2. ウィルス学的失敗(virologic failure)
治療でウィルス量(VL)が200copies/mL未満に到達できないか、維持できない状態。
3. 不完全なウィルス学的反応(incomplete virologic response)
初回治療の24週間でウィルス学的抑制状態になったことがなく、24週間後に2回連続してVLが200copies/mLを超えた状態。
患者の治療前のウィルス量が多かったり、ARTの組み合わせが異なったりすると、治療後のVLの低下速度に違いがあることがある。
4. ウィルス学的リバウンド(virologic rebound)
ウィルス学的抑制状態にある症例でVLが200copies/mLを超えること。
5. ウィルス学的ブリップ(virologic blip)
ウィルス学的抑制状態にある症例でウィルス量が検出されるが、次の測定では検出限界値未満に再度低下すること。

注：LLOD：the lower limits of detectionの略で、VLの測定限界値を示す。このガイドラインでは200copies/mL未満としている。本邦でのVLの測定限界値は通常、20copies/mLであるので、この点に注意してガイドラインを読む必要がある。経験的には、初回治療でVLが速やかに200copies/mL未満に低下した症例では、引き続き20copies/mL未満となる例が多い。

(文献1より改変)

ていなくとも、相当する薬剤を投与すると、その薬剤耐性変異HIVが増殖を開始し、再度血中にVLとして検出されてくる。たとえば、3TCやFTCを含むARTでのウィルス学的失敗例ではRTのM184Vの薬剤耐性変異を持っていることが多い。同様にNNRTI、EVGあるいはRALを含むARTでのウィルス学的失敗例では、これらは薬剤耐性獲得のバリアがさほど高くないため、それぞれの薬剤耐性変異が出現することが少なくない。ウィルス学的失敗で薬剤耐性出現例での薬剤変更は専門医へのコンサルトが好ましい。

③HBV重複感染例では新しい組み合わせでも抗HBV効果を持続するARTの選択が望ましい。薬剤変更で抗HBV作用が途絶えるとHBVが再活性化し、重篤な肝障害を来すことがあることは念頭に置

く必要がある。

(3) 薬剤変更で特に留意すべき点
初回治療と同様に、ウィルス効果が良好でウィルス量が検出限界値未満での新しいARTへの変更時も、3剤併用療法が基本である。しかしながら、最近、2剤療法への薬剤変更の臨床研究が実施され、2剤療法への変更でもウィルス増殖を抑制し続けられる結果が集まりつつある。単剤療法については良好な結果が得られているとは言えないで、現時点では推奨できない。具体的な戦略を表7に示した。

(4) 変更後の診察間隔

最初の1～2週間後に服用状況や副作用などのチェックを行い、変更後の4ないし8週後にVLのリバウンドがないかを検査する。新しいARTで脂質上昇の可能性があれば、変更後の3ヵ月以内に空腹時血中脂質レベルをチェックするなど数ヵ月間は密

に評価を行う。これらのチェックで問題がなければ、以後は通常通りの受診頻度に戻す。

おわりに

1996年にHAARTが登場し、確かにウィルス学的治療効果の観点からは大きな進歩があったと言えたが、薬剤の副作用や剤数、服用回数、食事の必要性などの服用上の困難のような軽視できない大きな課題があった。それらの課題は、次々と開発される新規薬剤によって徐々に改善され、最近では有効で、しかも副作用も少ない1日1回1錠の配合錠の登場が日常となった感さえある。しかし、今回の改訂ガイドラインを読むと、現在のARTも完成品というには早いと言わざるを得ないと感じた。たとえば、1日1回で良いのか？若い世代では多忙なため1日1回の服薬も

表7. ウィルス学的治療効果が良好な症例での薬剤変更

1. 良好的な根拠のある戦略
 - (ア) クラス内の変更 現治療による副作用や新しい抗HIV薬の登場のため、同じクラス内の別の薬剤に変更することで、安全性の改善、服用回数や剤数の減少となる場合には、大抵ウイルス量抑制を維持でき、薬剤耐性変異も出現しない。(例: EFVからRPV, TDFからTAF, RALからEVG/cobiあるいはDTG, RTVブーストPIからcobiブーストPIなど)
 - (イ) クラス間の変更 変更しない残りの抗HIV薬に薬剤耐性がなければ、一般にウイルス抑制ができる。(例: ブーストPIとRPV, NNRTIやブーストPIをINSTIあるいはMVCに変更。ただ、残りの変更しない抗HIV薬に耐性が疑われたら勧められない。MVCへの変更の場合には単核球のDNAを用いて調べたHIVのトロピズムがCCR5であれば有効であり、NRTI 2剤にブーストPIから同じNRTI 2剤とMVCでウイルス学的にウイルス抑制が可能であった)
- (ウ) 2剤療法
 - ① ブーストPIと3TC治療効果が良好で治療前の薬剤耐性が検出されていない例では、ブーストPIと3TC(ATV/r, DRV/rあるいはLPV/r+3TC)が有効との報告がある。
 - ② DTG+RPV
2. 治療失敗歴があるが現治療が良好な症例での戦略
 - ① EVG/cobi/TAF/FTC+DRV
3. 何らかの根拠がある戦略
 - ① ブーストDRV+RAL
 - ② DTG+3TCあるいはFTC
4. 推奨されない戦略
 - ① 単剤療法
 1. ブーストPI単独
 2. DTG単独
 - ② ブーストATV+RAL
 - ③ MVC+ブーストPIあるいはRAL
 - ④ MVC+RAL

EFV: エファビレンツ, RPV: リルビビリン, TDF: テノホビルジソプロキシルフマル酸塩,

TAF: テノホビルアラフェナミド, RAL: ラルテグラビル, EVG: エルビテグラビル,

cobi: コビシタット, DTG: ドルテグラビル, RTV: リトナビル, PI: プロテアーゼ阻害剤,

NNRTI: 非核酸系逆転写酵素阻害剤, INSTI: インテグラーゼ阻害剤, MVC: マラビロワ, ATV: アタザナビル,

DRV: ダルナビル, LPV: ロビナビル, 3TC: ラミブジン, FTC: エムトリシタビン

(文献1より改変)

スキップの可能性があるし、認知症状の出現している高齢者では毎日の規則正しい確実な服薬にも不安がある。こういう症例では、たとえば月に1回の注射薬がより相応しいかもしれない。また、服用開始後数年では大きな問題とまでは認識されないような、ごくささやかな副作用も、長期服薬では重大な副作用につながる恐れも否定はできない。加齢に伴う生活習慣病などの合併症や悪性腫瘍の出現などにより処方される薬剤との相互作用の問題もまだ残ってい

る。以前からARTは導入と維持という考え方は妥当かという臨床的主题があった。今回新たに提起されたのは、まず薬剤変更についてである。ARTでウイルス学的に安定して良好な治療状況にある患者では条件付きであるが、2剤でも良いかもしれないとの提示がされた。その他、サンクチュアリーとされている領域への抗HIV薬と治療効果のモニター方法の開発など、まだ取り組むべき課題は残存している。

治療の進歩に裏打ちされた早期発

見早期治療の推進と、激しく進歩を続ける抗HIV療法による疾患とそのイメージの大きなポジティブな変化を一般国民へ啓発することが非常に重要と考える。

文 献

- 1) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human

- Services. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. (accessed 2018-04-05)
- 2) Buisiness Week (letter to the editor). Issues 3059-3062, 1988.
- 3) HIV/AIDS NEWS. Department of Health and Human Services Adults and Adolescents Antiretroviral Guidelines Panel* Classifies a Fixed-Dose Combination Product of Bictegravir/Tenofovir Alafenamide /Emtricitabine as One of the Recommended Initial Regimens for Most People with HIV. <https://aidsinfo.nih.gov/news/2044/adult-arv-panel-classifies-bic-taf-ftc-as-recommended-initial-regimen-for-hiv>. (accessed 2018-04-05)

外来 HIV 感染症診療での抗 HIV 薬の開始、変更時における薬剤師介入が患者へもたらす効果に関するアンケート調査

矢倉 裕輝[†] 大石 裕樹¹⁾ 森本 清香¹⁾ 富島 公介
櫛田 宏幸²⁾ 吉野 宗宏³⁾ 佐光 留美 土井 敏行
林 稔展¹⁾ 山脇 一浩¹⁾ 西野 隆¹⁾ 山崎 邦夫

第70回国立病院総合医学会
(平成28年11月11日 於 沖縄)

要旨

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染症に対する外来チーム医療において、薬剤師が行う服薬支援の目的は、薬物療法の効果をより確実に、かつ安全性の確保を図るために、患者へ服薬に関する適切な指導・助言を行うことである。中でも、重要な情報提供項目および薬剤間相互作用の確認事項の多い、抗 HIV 薬の投与開始および変更前後に面談を行うことが重要であると考えられる。今回、抗 HIV 薬の開始時および変更前後における薬剤師の介入が、患者の抗レトロウイルス療法 (Anti-Retroviral Therapy: ART) およびチーム医療に対する意識と服薬アドヒアランスの向上に寄与することを明らかにすることを目的としてアンケート調査を行った。

アンケート配布枚数122枚、回収枚数は120枚であった（回収率98.4%）。薬剤師との面談について、「大変役に立った」は68例（57%）、「役に立った」は44例（36%）であった。役立った説明内容については、初回症例では「服薬の必要性」が最も多く、次いで「飲み忘れと耐性獲得」および「飲み忘れた時の対応」が続いた。変更症例では「変更前の薬剤との違い」が最も多く、次いで「副作用」が続いた。

薬剤師へ行いたい質問事項については、副作用が最も多く、初回例は79%、変更例は88%を占め、次いで「相互作用」が続いた。薬剤師との面談による診療全体への変化については、「服薬に対する不安が軽くなった」が最も多く、「医師に副作用や相互作用に関する質問をすることが減った」が続いた。

本調査結果から、外来 HIV 診療において、薬剤師が抗 HIV 薬の投与開始および変更前後に面談を行うことは、患者ニーズに即したものであり、医師の負担軽減、医療の質の向上に寄与することが示された。

キーワード HIV 感染症、外来、抗レトロウイルス療法、アンケート調査

国立病院機構大阪医療センター 薬剤部 1) 国立病院機構九州医療センター 薬剤部 2) 国立病院機構姫路医療センター 薬剤部 3) 国立病院機構大阪南医療センター 薬剤部 [†]薬剤師

著者連絡先：矢倉裕輝 国立病院機構大阪医療センター 薬剤部 ☎540-0006 大阪府大阪市中央区法円坂21-1-4

e-mail : hiyagura@ohn.go.jp

（平成29年3月9日受付、平成29年11月17日受理）

A Questionnaire Survey on the Effects of Intervention by Pharmacists on the Initiation and Alteration of Anti-HIV Agents in Outpatient of HIV Infection

Hiroki Yagura, Yuki Ohishi, Sayaka Morimoto, Kosuke Tomishima, Hiroyuki Kushida, Munehiro Yoshino, Rumi Sako, Toshiyuki Doi, Toshinobu Hayashi, Kazuhiro Yamawaki, Takashi Nishino and Kunio Yamazaki, NHO Osaka National Hospital, 1) NHO Kyushu Medical Center, 2) NHO Himeji Medical Center, 3) NHO Osaka-minami Medical Center

（Received Mar. 9, 2017. Accepted Nov. 17, 2017）

Key Words: HIV infection, outpatient, anti-retroviral therapy, questionnaire survey

表1 アンケート内容の概要

1. 患者背景について
・年齢・性別
・現在服薬を行っている抗HIV薬
・薬剤師との面談理由（治療開始、薬剤変更の別）
2. 1.の設問で治療開始と回答した患者を対象とした設問
・薬剤師との面談時期
・面談時間
・面談内容と役立った内容の詳細
3. 1.の設問で薬剤変更と回答した患者を対象とした設問
・面談内容と役立った内容の詳細
4. 薬剤師との面談の必要性について
・薬剤師面談の必要の有無
・希望する面談時期
・薬剤師に聞きたい事項
・薬剤師との面談による受診全体への影響および変化の有無について

緒 言

本邦における Human immunodeficiency virus (HIV) 感染症患者の報告数は累計2万5千人を突破し、ここ数年は毎年1,500人程度の新規感染者が報告されている（エイズ動向委員会報告；<http://api-net.jfap.or.jp/status/index.html>）。HIV 感染症治療は、抗レトロウイルス療法（Anti-Retroviral Therapy: ART）の確立により、継続した服薬を行って、低下した免疫の再構築、持続的な HIV の増殖を抑制することで、長期予後が可能となった¹⁾。

しかしながら、治療成功のためには100%に近い服薬が求められる上に²⁾、中途半端な服薬は早期に HIV の薬剤耐性を誘導する。そのため、患者の服薬アドヒアランスの維持が治療成功の鍵であり、継続服薬に関連するストレスを最小限にとどめるための薬剤選択が重要となる。また、ART の処方決定に至るまでのプロセスには、患者の身体的、精神的状態に加え、継続服薬を行う上での患者のライフスタイルに即した服薬条件等、クリアしなければならない問題が数多くある。そのため、患者に各専門職種が関わり、職種間で情報を共有し、協力をていながら、患者をサポートするチーム医療が重要となる。

HIV 感染症に対する外来チーム医療において、薬剤師が行う服薬支援の目的はアドヒアランスの維持、ART の有効性および安全性の確保を図るために、服薬に関する適切な情報提供および指導を行うことである。とくに、抗 HIV 薬の投与開始時およ

び薬剤変更前後は、用法、用量および副作用に関する情報提供や薬剤間相互作用の確認等、薬剤師が果たすべき役割が重要となる。

今回、ART 開始時および薬剤変更前後における薬剤師の介入が、患者の ART およびチーム医療に対する意識と服薬アドヒアランスの維持に寄与することを明らかにすることを目的としてアンケート調査を行った。

対象・方法

平成26年11月から平成28年3月までに国立病院機構大阪医療センターまたは九州医療センター感染症内科を受診し、HIV 感染症で外来通院している患者で、本調査の説明を行う3カ月以内に抗 HIV 薬の投薬が開始もしくは薬剤の変更がなされ、本調査の参加に同意した者を対象とした。

対象者に患者用説明文書を用い説明した上で、患者用説明文書とアンケート用紙を配布した。調査に同意した患者は、調査用紙の調査項目を記入し、患者の住所、氏名等は記載せず、感染症内科外来に設置した回収ボックスへ投函することとした。アンケート内容の概要を表1に示す。なお、本研究の実施にあたり大阪医療センターおよび九州医療センターの受託研究審査委員会に研究実施の承認を得ている。各設問に対する回答は、用意された選択肢から回答を選択する形式とし、一部自由記載の項目を設けた。なお、本研究は平成27年度厚生労働科学研究費補助

表2 面談理由別の年齢構成

面談理由	ART導入のため	薬剤変更のため
n	48	72
20歳代	5 (10%)	6 (8%)
30歳代	13 (27%)	18 (25%)
40歳代	19 (40%)	32 (45%)
50歳代	9 (19%)	11 (15%)
60歳以上	2 (4%)	5 (7%)

金エイズ対策研究事業「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」(研究代表者：横幕能行、研究分担者：吉野宗宏)の一環として実施した。

結 果

1. アンケートの回収率と回答者の概要について

アンケート配布は122人を行い、回収枚数は120枚であった（回収率98.4%）。

性別は男性100名、女性7名、未記載13名であった。面談理由別の年齢構成を表2に示す。面談理由はART導入のためが48例、薬剤変更のためが72名であった。回答者の年齢構成はいずれの面談理由においても40歳代が最も多く、次いで30歳代が多くかった。

2. 薬剤師との面談について

1) 初回治療時の面談時期および面談時間について

初回面談の時期については、「服薬を開始することは決まっていたが、どのレジメンにするか迷っていた」が24例（50%）、次いで「開始薬剤は決まっていたが薬剤の詳細について聞く時」が22例（46%）、「服薬を開始するかどうか迷っていた時」が2例（4%）であった。面談時間は15-30分が55%と最も多く、15分以内26%、30-45分17%、60分以上2%と続いた。面談時間については93%において適切であったとの回答であった。

2) 薬剤師との面談について

薬剤師との面談について、「大変役に立った」は68例（57%）、「役に立った」は44例（36%）、「どちらでもない」7例（6%）、「あまり役立たなかった」が1例（1%）であり、ほとんどの症例において役立ったとの回答を得た。役立った説明内容を図1に示す。初回症例では「服薬の必要性」が最も多く

(58%)、次いで「飲み忘れと耐性獲得」および「飲み忘れた時の対応」(54%)が続いた。変更症例では「変更前の薬剤との違い」(71%)が最も多く、次いで「副作用」(67%)が続いた。

3. 薬剤師との関わりについて

薬剤師との面談の必要性について、「必要だと思う」は97例、「まあ必要だと思う」は21例、「どちらでもない」および「あまり思わない」が各1例であった。面談の時期については変更時が最も多く(68%)、開始時(51%)、相談事がある時(48%)、受診毎(13%)が続いた。

薬剤師への質問事項については、副作用が最も多く、初回例は79%、変更例は88%であった。次いで「相互作用」であり、初回例は74%、変更例は61%であった（図2）。

4. 薬剤師との面談による診療全体への変化について

有効回答の73%において、変化があったとの回答であった。変化の内容については、「服薬に対する不安が軽くなった」が最も多く(79%)、「医師に副作用や相互作用に関する質問をすることが減った」(52%)が続いた（図3）。

考 察

外来 HIV 診療での薬剤師との面談は必要との回答がほとんどであったことから、外来 HIV 診療における薬剤師の患者面談の必要性は患者ニーズからも示された。また、外来診療において薬剤師の職能が薬剤の開始、変更時が最も発揮される時期と考え、今回のアンケート調査を行ったが、得られた回答から患者が薬剤師面談を望む時期とも合致することが示された。

薬剤師による ART 開始前の服薬支援は、患者が治療開始の意思決定を行う上で生じる葛藤を軽減するとの報告がなされており³⁾、本調査の初回治療開始前の患者を対象とした役立った内容に関する設問に対する回答から、「服薬の必要性」、「飲み忘れと耐性獲得」に関する理解、「飲み忘れた時の対応」について患者へ説明を行い、患者が把握、理解することが、葛藤を軽減する具体的な内容である可能性が示唆された。

また、薬剤師へ行いたい質問事項については、初

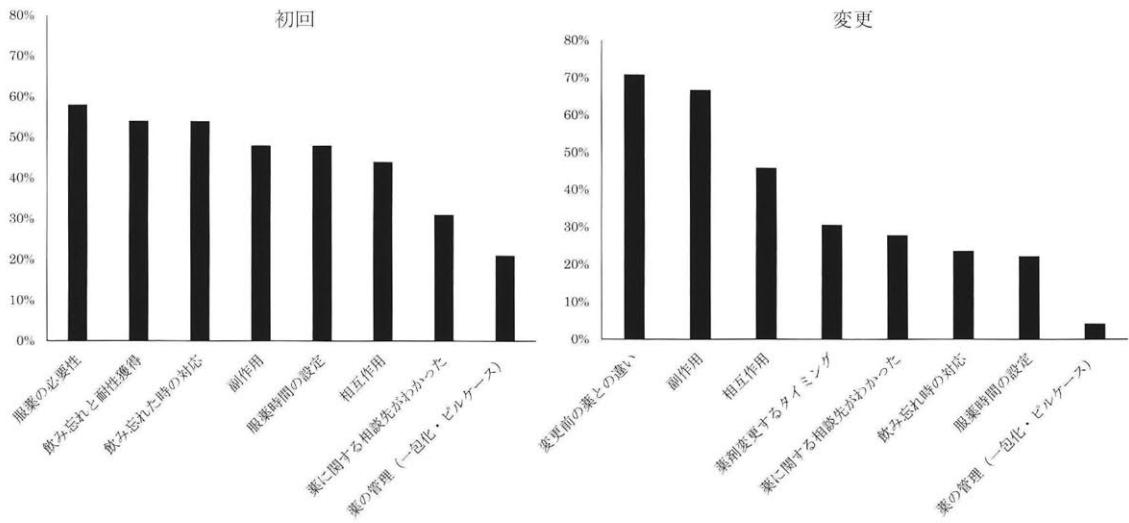


図1 薬剤師との面談で役立った内容

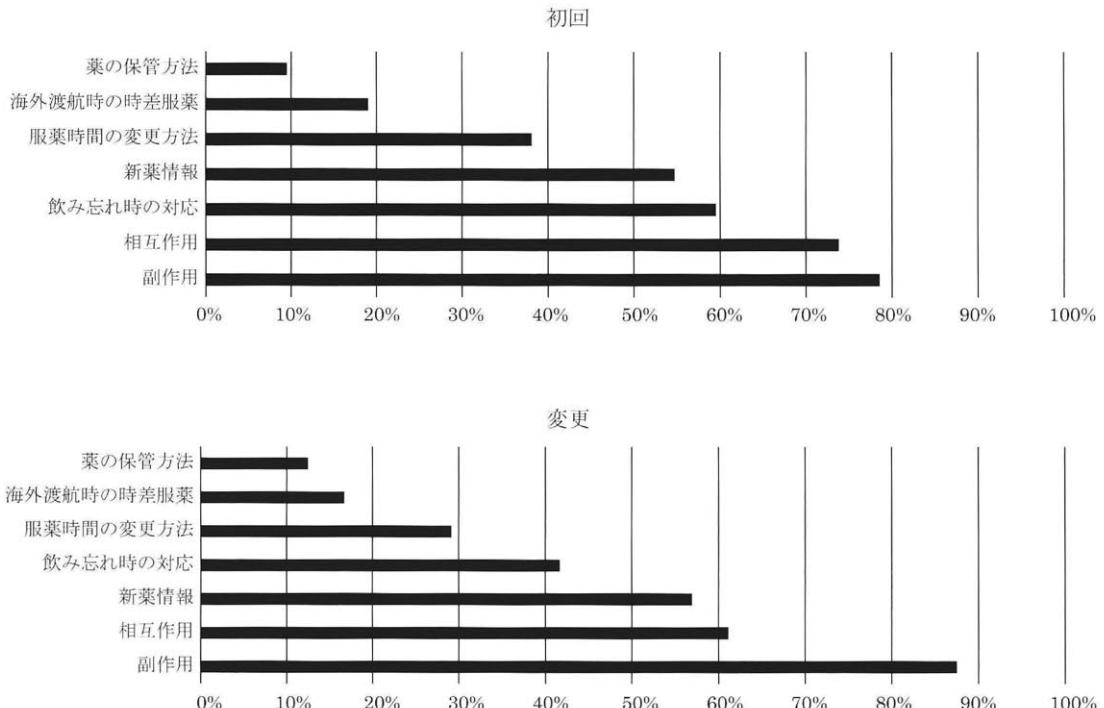


図2 薬剤師への質問事項

回、変更対象ともに「副作用」が最も多く、次いで「薬物間相互作用」とする回答が続いた。薬物間相互作用の回答が多くかった要因として、抗HIV薬はチトクロムP450が関連する薬剤が非常に多く、薬剤によって基質、誘導、阻害、性質、作用が異なり、薬剤個々の特性に応じた相互作用の可能性を考慮する必要がある。さらに、医療用医薬品、OTC医薬品ばかりでなく、サプリメントや「いわゆる健康食品」との相互作用についても問題となることもあるため、服薬が長期にわたる抗HIV薬では相互作用

に関するニーズが高くなるものと考えられた。医療者を対象としたアンケート報告において、医師の回答から、薬剤師の「薬物間相互作用」への介入は、医療の質の向上と関連しているとしており⁴⁾、薬物間相互作用への薬剤師の介入は、HIV診療において他職種および患者に示すことができる大きな「職能」の一つであることが示された。

また、同報告において医師が薬剤師の介入に対して感じている、「質の向上」、「診察・面談時間短縮」および「信頼関係構築」への貢献は本検討の結果か

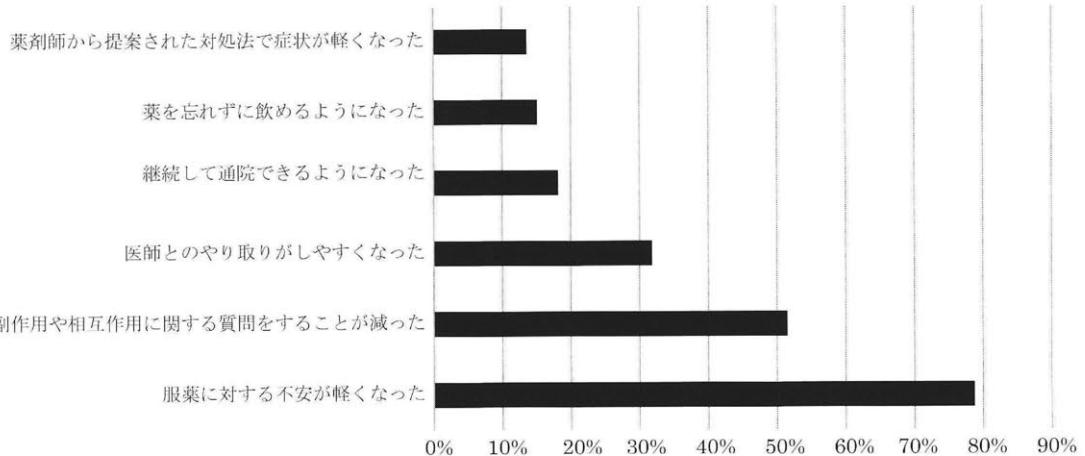


図3 薬剤師面談による外来診療への変化

ら、患者自身も感じていることが示された。

HIV 感染症患者は比較的若年層が多く、疾患の告知範囲が狭い患者も多いため、日常生活の時間の合間をぬって受診するケースも少なくない。そのため、受診全体を通して時間の制約が生じることが多いことから、より効率的な診療および診療支援が求められる。その中で、各職種がそれぞれの役割を理解し、チーム医療を行うことで有効かつ効率的な患者支援を継続して行うことが可能であるものと考えられた。

本調査結果から、外来 HIV 診療において、薬剤師が抗 HIV 薬の投与開始および変更前後に面談を行うことは、患者ニーズに即したものであり、医師の負担軽減、医療の質の向上に寄与することが示された。

〈本論文は第70回国立病院総合医学会シンポジウム「拡大する病院薬剤師業務 - 外来における薬剤師業務の現状と今後への課題 - 」において「外来 HIV 感染症診療での抗 HIV 薬の開始、変更時における薬剤師介入が患者へもたらす効果に関するアンケート調査」として発表した内容に加筆したものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection, HIV Outpatient Study Investigators, N Engl J Med 1998 ; 338 : 853-60.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection, Ann Intern Med 2000 ; 133 : 21-30.
- 川口 崇, 関根祐介, 東加奈子ほか. 患者の治療選択における意思決定の葛藤を指標とした薬剤師の服薬カウンセリング効果の定量的評価法 - HIV 感染症患者を対象とした解析 -. 医療薬学 2013 ; 39 : 689-99.
- 國本雄介, 吉野宗宏, 大石裕樹ほか. HIV 感染症診療における薬剤師介入が医療者側へもたらす効果に関する実態調査 -エイズ治療ブロック拠点病院および ACC における検討-. 医療薬学 2014 ; 40 : 471-9.

近畿ブロックのHIV医療体制整備

研究分担者 渡邊 大

(独) 国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター
エイズ先端医療研究部 HIV感染制御研究室長

研究要旨

本研究の目的は、近畿ブロックのHIV診療レベルの向上と連携強化、歯科や精神科疾患、救急医療、透析医療、長期療養の診療体制の整備などの課題の解決に資することにある。方法は主に、研修会の企画および実施と近畿ブロックにおける中核拠点病院打ち合わせ会議の開催である。各府県では中核拠点病院が中核となり診療が円滑に行われるようになってきている。その一方で、HIV感染症患者の一般医療への需要があり、拠点病院に加えて、一般の医療施設の参加が必要な状況であることが明らかになった。今後は、長期療養が必要なHIV感染症患者が、安心して療養できるような診療体制の整備が必要と考える。

A. 研究目的

近畿ブロックは滋賀・京都・大阪・兵庫・奈良・和歌山の2府4県からなる。全国の都道府県でHIV感染者・AIDS患者の報告数が2番目に多い大阪府が含まれるが、残りの5府県では大阪府ほどの報告件数はないものの、HIV診療における課題は少なくはない。長期療養が必要なHIV感染者が安心して療養できるような診療体制の整備、つまり拠点病院と拠点病院以外の病院との病病連携や病診連携も踏まえての医療体制を整備する必要がある。近畿ブロックのHIV診療レベルの向上と連携強化、歯科や精神科疾患、救急医療、透析医療、長期療養の診療体制の整備などの課題の解決するためには、診療上の種々の課題に伴った研修会の実施が必要である。

B. 研究方法

研修・教育に用いた資材は添付の通りであった。

- あなたに知ってほしいこと
(https://osaka.hosp.go.jp/khac/data/anatani_shitte-hoshii_v13.pdf)
- HIV/AIDSの正しい知識～知ることから始めよう～
(https://www.haart-support.jp/pdf/h23_knowledge_hiv_aids_all.pdf)
- 抗HIV治療ガイドライン (<https://www.haart-support.jp/pdf/guideline2018r2.pdf>)

- Healthy&Sexy (<https://osaka.hosp.go.jp/khac/data/healthy-sexy2014.pdf>)
- あなたとあなたのイイ人へ
(<https://osaka.hosp.go.jp/khac/data/anatato2014.pdf>)
上記のうち、「あなたに知ってほしいこと」と「あなたとあなたのイイ人へ」、「Healthy&Sexy」の3点については当センターホームページからダウンロード可能である。

(倫理面への配慮)

研修・教育に用いた症例呈示では、患者個人が特定されない等の配慮を行った。

C. 研究結果

2018年度の研修会実施実績は添付の通りで、13件であった（開催予定を3件含む）。中核拠点病院および各自治体でも研修会が企画、主催された。講義形式のものが8件、ロールプレイも含まれるもののが3件、臨床現場（診察等）も含まれるもののが2件であり、講義形式のものが最も多かった。対象となった職種は医師（1件）・看護師（4件）・カウンセラー（1件）・MSW（1件）・歯科医師/歯科衛生士（2件）・多職種（1件）・その他（2件）であり、多くの職種が対象となっていた。カウンセラー連絡会議では物質依存に関する講義ののち、参加し

名 称	作成者	研究班	主な使用方法
あなたに知ってほしいこと	大阪医療センター	「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班	研修会・講習会で配布
HIV/AIDSの正しい知識～知ることから始めよう～	社会福祉法人武蔵野会	「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班	研修会・講習会で配布
抗HIV治療ガイドライン	大阪医療センター	「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班	研修会・講習会で配布
Healthy&Sexy	大阪医療センター	「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班	研修会・講習会で配布
あなたとあなたのイイ人へ	大阪医療センター	「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班	研修会・講習会で配布

研修・教育に用いた資料

名 称	目的	主な対象	参加人数
HIV感染症に関する講習会(滋賀医科大学医学部附属病院)	知識普及	その他医療関係者	46
HIV/AIDS看護研修(第1回 初心者コース)	知識普及	看護師	19
HIV感染症研修会	知識普及	多職種	61
HIV感染症医師一ヶ月実地研修	実習	医師	2
HIV感染症看護師一ヶ月実地研修	実習	看護師	1
近畿ブロック エイズ診療拠点病院ソーシャルワーク研修会	教育・講習	MSW	11
HIV/AIDS看護研修(第2回 初心者コース)	知識普及	看護師	18
近畿ブロック HIV医療におけるカウンセリング研修会	教育・講習	カウンセラー	22
HIV/エイズに関する研修会	知識普及	その他医療関係者	18
HIV/AIDS看護研修(応用コース)	教育・講習	看護師	21
HIV感染症に関する講習会(滋賀医科大学医学部附属病院)	知識普及	その他医療関係者	
歯科における院内感染対策研修会(兵庫医科大学病院)	知識普及	歯科医師、歯科衛生士	
歯科における院内感染対策研修会(兵庫医科大学病院)	知識普及	歯科医師、歯科衛生士	

実施実績

た各施設からの報告がなされ、カウンセリング体制は概ね整っていることが確認された。一方で、カウンセラーの退職やカウンセラーのHIV陽性者へのカウンセリングのハードルの高さ、カウンセリングと検査のニーズによるマンパワーの不足、面接室確保の困難さなどが課題としてあげられた。

情報発信においては、ホームページの運営は重要である。ホームページでは2つの点において改訂を行った。まずは、ホームページのHTTPS化（SSL対応）である。ある種のブラウザがSSLに対応していないサイトにアクセスした時に、警告を表示するようになった。そのような情報を知らない場合、ホームページから資材のダウンロードを躊躇される可能性がある。医療従事者のみならず、患者や支援団体など幅広く情報発信を行うためには必要な対策である。また、昨年度にHTML/CSS/Javascriptを導入し、ホームページのプログラムの全面的書き換えを行った。本年度はこのプログラムを病院のWEBサーバーにアップロードし、公開を行った。

中核拠点病院会議を2018年10月27日に実施した。各中核拠点病院におけるHIV診療の課題において、行政の担当者とともに共通認識を持つ場とした。ブロック拠点・中核拠点病院からは、新規診断感染者数が減ってきている施設が多い（国立大阪・堺・奈良・和歌山）ものの、エイズ患者の占める割

合は高どまりしている施設（国立大阪・大阪市立・京都）があることが報告された。

行政からも新規報告件数やエイズ患者の占める割合について、同様な報告がなされた。梅毒検査の併用、検査会場の変更による利便性の向上、検査を行う曜日の変更、出会い系アプリ（9monsters）への広告により検査件数が増えた可能性があったことも報告された（大阪府・大阪市・堺市など）。総合討論-1においては、薬物依存・外国人・高齢者・透析症例の現状についての議論が行われた。総合討論-2の救済医療については大阪医療センターのHIV地域医療支援室の紹介と、PMDAデータを活用した個別支援の内容、薬害被害者におけるC型肝炎の治療状況についての議論が行われた。PMDAデータを活用した個別支援は、血友病HIV感染者に対する新しく始まった患者支援団体・ACCによる支援であり、患者にどのようにアプローチするか、かかりつけの主治医とどのように連携をとるのかについて模索中であることが議論された。新規のC型肝炎治療薬が登場し、多くの患者さんでHCVの排除に成功した。しかし、ウイルス排除後も肝細胞癌のフォローは必要であり、すべての患者さんに治療が施されたわけではなく、今後も情報発信を続けていく必要があることについて討論した。

D. 考察

今年度も13件の研修を行った。近畿ブロックではこれらの研修会以外にも、多くの研修会を実施していることである。本研究班主催では薬剤師を主な対象とした研修会を行っていないが、それらの研修会は関西臨床カンファレンス（<http://www.kansai-hiv.com/index.html>）が主催で行っている。さらに、関西臨床カンファレンスでは薬剤師向けに加え、若手医師向け研修会（スキルアップセミナー等）・NGOやNPO交流会、カウンセリング部会なども行われている。研究後のアンケートでは概ね良好な評価を得ているが、研修・教育効果の評価方法については、引き続き検討が必要である。

各府県では中核拠点病院が中核となり診療が円滑に行われるようになってきている。その一方で、HIV感染症患者の一般医療への需要があり、拠点病院に加えて、一般の医療施設の参加が必要な状況であることが明らかになった。

E. 結論

近畿ブロックでは、中核拠点病院が各府県のHIV診療の中核を担うようになった。今後もブロック全体で質の高い診療を続けるためには、人材の育成、病院間連携の強化が必要と考えた。歯科診療、精神科疾患、長期療養、透析、救急医療の診療体制の整備も重要な課題である。拠点病院間や行政との連携の強化のみならず、地域全体との密な連携を伴ったHIV診療体制の構築が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

海外

- 1) Hiroki Yagura, Dai Watanabe, Takao Nakauchi, Kosuke Tomishima, Yasuharu Nishida, Munehiro Yoshino, Kunio Yamazaki, Tomoko Uehira and Takuma Shirasaka. ASSOCIATION OF TENO-FOVIR LEVEL AND DISCONTINUATION DUE TO IMPAIRED RENAL FUNCTION. HIV drug therapy Glasgow 2018. October 28, 2018. Glasgow.

国内

- 1) 渡邊 大：プレジコビックス®配合錠によって何が変わったか？～発売後1年を経過して～。HIV Web Conference、2018年4月18日
- 2) 渡邊 大：長期管理時代におけるTAFの役割（ランチョンセミナー）。TAFの安全性評価。第92回日本感染症学会総会・学術講演会、岡山、2018年5月31日
- 3) 渡邊 大：HIV感染症学術講演会－アイセントレス®10年の軌跡－。HIV感染者の病態と考えるべき課題－最近の話題、大阪、2018年6月24日
- 4) 渡邊 大：「抗HIV薬の薬物動態、薬剤間相互作用と薬剤耐性」～PK/PD/PGのアプローチからウイルス学的失敗ゼロを目指す～（シンポジウム6）。薬剤耐性HIVの臨床経験と抗HIV薬の薬物動態。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日
- 5) 渡邊 大、蘆田美紗、鈴木佐知子、松本絵梨奈、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。抗HIV療法中のHIV感染者における細胞内HIV-1-DNA量の測定法間の差異に関する検討。第32回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2018年6月2日
- 6) 中内崇夫、矢倉裕輝、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。HIV感染者における高尿酸血症の関連因子に関する検討。第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2018年10月25日
- 7) 中内崇夫、富島公介、矢倉裕輝、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、山崎邦夫、白阪琢磨。初回治療におけるエルビテグラビル/コビシstatt/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドフル酸塩配合錠の治療成績。第72回国立病院総合医学会、神戸、2018年11月9-10日
- 8) 来住知美、渡邊大、北島平太、寺前晃介、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、上平朝子、三田英治、白阪琢磨。大阪のエイズ診療ブロック拠点病院におけるA型急性肝炎の流行。第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会、鹿児島、2018年11月17日
- 9) 廣田和之、山本雄大、渡邊大、北島平太、寺前晃介、来住知美、上地隆史、伊熊素子、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。溶血性貧血を契機に多中心性キャッスルマン病と診断されたHIV感染者の一例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会。2018年12月2日。大阪。
- 10) 加藤賢嗣、吉原雄二郎、渡邊大、福本真司、和田恵子、安尾利彦、白阪琢磨、村井俊哉。

- HIV関連神経認知障害（HAND）と脳構造。第32回日本エイズ学会学術集会・総会。2018年12月3日。大阪。
- 11) 小島洋子、川畠拓也、森治代、木村和嗣、渡邊大、大森亮介、駒野淳、福武勝幸。職域での健診機会を利用した健診センター・人間ドックにおけるHIV検査の現状調査。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月2日、大阪
- 12) 上地隆史、渡邊大、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、西田恭治、上平朝子、三田英治、白阪琢磨。細胞性免疫能が低下したHIV-1感染者におけるLDHとβ-Dグルカンのニューモシスチス肺炎の診断能評価。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 13) 来住知美、渡邊大、北島平太、寺前晃介、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、下司有加、松岡恭子、東政美、中濱智子、上平朝子、三田英治、白阪琢磨。自発検査で判明した新規HIV感染者の受検動機。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 14) 横幕能行、今橋真弓、伊藤俊広、山本政弘、岡慎一、豊嶋崇徳、茂呂寛、渡邊珠代、渡邊大、藤井輝久。エイズ診療の拠点病院の診療機能評価と課題の検討。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月4日、大阪
- 15) 岡崎玲子、蜂谷敦子、佐藤かおり、豊嶋崇徳、佐々木悟、伊藤俊広、林田庸総、岡慎一、鴻永博之、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、椎野禎一郎、須藤弘二、加藤真吾、谷口俊文、猪狩英俊、寒川整、石ヶ坪良明、吉野友祐、太田康男、茂呂寛、渡邊珠代、松田昌和、重見麗、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊大、小島洋子、森治代、藤井輝久、高田清式、南留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎、杉浦亘、吉村和久、菊地正。国内新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIV-1の動向。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月4日、大阪
- 16) 渡邊大、上平朝子、矢倉裕輝、富島公介、中内崇夫、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、白阪琢磨。TDFからTAFに変更後の腎機能検査値の推移に対する併用キードラッグの影響に関する検討。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 17) 上平朝子、渡邊大、矢倉裕輝、富島公介、中内崇夫、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、白阪琢磨。当院の2剤レジメンの現状。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 18) 富島公介、中内崇夫、矢倉裕輝、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。ラルテグラビル/エトラビリン/ダルナビル/リトナビルレジメンの長期投与症例についての検討。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 19) 寺前晃介、北島平太、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。ST合剤で薬疹、ペニタミジンでアナフィラキシー様症状を起こした難治性ニューモシスチス肺炎の一例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 20) 山本雄大、伊熊素子、渡邊大、湯川理己、来住知美、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。ニューモシスチス肺炎に肺ノカルジア症を合併した後天性免疫不全症候群の1例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 21) 北島平太、廣田和之、寺前晃介、来住知美、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。抗HIV療法後に肝臓及び脾臓の病変増悪を認めた肺結核の一例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
分担研究報告書

分担研究

—大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の検討—

研究分担者 上平 朝子
国立病院機構大阪医療センター感染症内科 科長

研究要旨 HCV の抗ウイルス療法は、DAA(Direct Acting Antivirals)により、重複感染の難治例でもウイルス排除がはかれるようになった。当院通院中の HIV/HCV 重複感染凝固異常患者でもほぼ全例がウイルス排除をはかれている。しかし、肝炎罹患から約 30 年が経過し、肝硬変の進行が深刻であり、肝臓癌の発症リスクも高い。肝臓癌の症例では、治療後でもほとんどが再発しており、移植登録のタイミングが重要である。

A. 研究目的

HCV の治療は複数の DAA の登場により、SVR 率も大きく向上し、HIV/HCV 重複感染凝固異常患者（以下、重複感染患者）の難治症例もウイルス排除に成功した。しかし、重複感染例では、発癌リスクは高く、肝線維化がさらに進行している。本研究においては当院通院中の重複感染患者、今後の HCV 治療に関する問題点を検討した。

B. 研究方法

HCV の治療経過は、2018 年 12 月の時点で当院に定期通院中の重複感染凝固異常患者を抽出して、解析した。

（倫理面への配慮）

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報の特定に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。

C. 研究結果

1 患者背景

2018 年 12 月の時点で当院に通院中の重複感染凝固異常患者は 35 名で全員が男性、年齢中央値は 45 歳であった。

2 HIV 感染症の治療成績

当院通院中の 35 名は、全例で抗 HIV 療法が導入されており、HIV-RNA 量は全例で検出感度未満を達成していた。

3 HCV 治療の現状

通院患者の HCV の治療成績は、昨年度治療中もしくは未治療であった 5 名（Genotype 3a）は全員 DAAs の治療でウイルス排除（以下 sustained virologic response : SVR）を達成した。未治療は、現在 1 例のみであるが、今後、治療予定である。

4 肝炎進行度

重複感染患者の肝炎進行度は、表 1 に示した。肝臓移植のレシピエント登録を特に検討している症例は 5 例である。

表 1.凝固異常患者の肝炎進行度 (n=31)

慢性肝炎	20 例
肝硬変	8 例 (移植待機 1 例)
肝細胞癌	3 例

5 腎障害合併例

(症例 1) HCV、HBV は自然治癒しているが、慢性腎障害、肝硬変、門脈圧亢進症を合併している。今年度、慢性腎障害が進行し、透析が導入された。Child-Pugh 5 点 A、MELD score 21

(症例 2) 患者は 40 歳代男性、血友病 B、

HIV は ART (TAF/FTC+RAL) によりウイルス量は検出未満、CD4 値 300~400 台と長期に経過は良好である。HCV (G1b) は 2015 年 SOF+LDV で SVR である。

腎生検でクリオグロブリン陽性、HCV 関連腎症を合併している。尿タンパクは増加傾向であり、進行すれば免疫抑制剤等で治療が必要となる。

Child-Pugh 6 点 A、MELD score 10

6 肝細胞癌発症例

通院患者での肝細胞癌（以下 HCC）は 3 名で、2 例が再発、1 例が治療継続中である。いずれも 40 歳代前半、HIV の治療状況は良好、SVR を達成している例である。

(症例 3) 患者は 40 歳代男性、血友病 A、HIV は ART (ABC/3TC+RAL) によりウイ

ルス量は検出未満、CD4 値 500~600 台と長期に経過は良好である。HCV (G1b) は、2014 年に SMV+RIBA+pegIFN 治療により SVR となった。家族歴・既往歴は糖尿病である。

2017 年、HCC (S5, 径 15mm, cT1N0M0) と診断され、同年 4 月に腹腔鏡下肝部分切除術を実施した。周術期は、血液製剤の持続輸注を実施し、手術時の出血量は約 20ml であった。術後経過は良好で、2 週間で退院した。病理所見の結果は、高分化型肝細胞癌であった。

術後 1 年が経過した 2018 年 3 月、AFP 17ng/ml, PIVKA-2 55mAU/ml と上昇、S6/7 に径 9mm の早期濃染を伴う SOL が出現し、HCC が再発した。4 月にラジオ波焼灼療法 (RFA) を実施した。Child-Pugh 5 点 A、MELD score 4

(症例 4) 患者は 40 歳代男性、血友病 A、

HIV は ART (TAF/FTC+RAL) によりウイルス量は検出未満、CD4 値 400~500 台と長期に経過は良好である。HCV (G3a) は 2015 年 SOF+RIBA で SVR である。

2014 年 4 月、S7 に SOL を指摘、HCC と診断され、RFA を実施。2017 年 9 月、S7 に 10mm の SOL を指摘され、HCC 再発と診断、RFA を実施している。Child-Pugh 5 点 A、MELD score 3

(症例 5) 患者は 40 歳代男性、血友病 A、

HIV は ART (TAF/FTC/EVG/cobi) によりウイルス量は検出未満、CD4 値 400~500 台と長期に経過は良好である。HCV (Genotype 不明) は 2008 年 RIBA+pegIFN で SVR である。肝硬変に門脈圧

亢進症を合併しており、2013年以降、食道靜脈瘤の治療を何度も繰り返している。

手術歴は、2015年腹腔鏡下胆囊切除術、2016年腹腔鏡下脾臓摘出術、2018年観血的足関節固定術が行われ、いずれも問題なく経過している。

2017年12月、HCCが出現。2018年1月に肝動脈化学塞栓療法（TACE）、2月にRFAが実施されている。

Child-Pugh 7点B、MELD score 10で移植登録を検討している。

D. 考察

HIV感染患者の予後が大きく改善しているが、HIV/HCV重複感染患者においては肝炎の進行度が重要な予後規定因子となっている。特に血液凝固異常患者において肝疾患は大きな課題である。

当院の症例でも肝臓癌や門脈圧亢進症合併例で急激な肝機能の増悪を経験している。また肝臓癌の再発リスクは高いと考えられ、初発時から移植登録の検討が必要である。

肝移植が実施できるように Child-Pugh B となった時点で、患者本人と専門医が肝移植の適応があると判断し、本人が肝移植に同意している症例では、移植の登録を行って良いと考える。

HCVのウイルスの陰性化が得られるようになった今日においても、肝臓の嚴重な肝臓のフォローと、必要に応じた肝移植の検討が必要と考えられる。

E. 結論

HIV/HCV共に治療が進歩し、殆どの症例でウイルスの陰性化が得られるようになっ

た。HIV/HCV重複感染凝固異常患者では、肝硬変の進行は深刻であり、肝臓専門医とHIV感染症の専門医による内科的治療を行うと共に、治療の選択肢として肝移植を積極的に位置付けるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 【エイズ対策政策研究事業】

HIV 検査受検勧奨に関する研究

(分担)研究報告書

大阪における検査システムの構築に関する研究

研究分担者 上平朝子（大阪医療センター）

研究協力者 渡邊 大（大阪医療センター）

研究要旨

【目的】大阪における HIV 検査システムの問題点について検討を行った。

【方法】大阪医療センターの患者動向については診療録から情報を収集し後方視的に解析を行なった。行政の検査体制および未診断者を検査につなげるための課題については、意見交換会・ワークショップを行なった。

【結果】大阪医療センターの 2018 年の新規診断患者数は 104 例であり、2010 年をピークに減少傾向となった。自発検査で判明した新規 HIV 感染者の主な受検動機は、自覚症状の出現とパートナー検診であった。大阪では梅毒を中心に HIV 検査体制の構築が行われてきた。未診断者を検査につなげる課題として、刺さる広報などの動機付けに十分な情報提供や検査の多様性の不足、ステイグマへの対応などがあげられた。大阪では梅毒を中心に HIV 検査体制の構築が行われてきたが、MSM (Men who have Sex with Men) を中心に考えた場合逆効果をもたらす可能性が指摘された。

【結論】大阪医療センターの新規診断患者数はピークアウトして減少傾向となった。自発検査で判明した新規 HIV 感染者の受検は、自覚症状の出現やパートナー検診など、自分の意思の外から動機づけられている可能性が示唆され、様々な手段を用いて検査体制の充実を試みる必要があると考えられた。

A.研究目的

HIV 感染症の早期診断には、医療機関における早期発見・早期診断に加え、保健所等の自主検査の診断も重要である。大阪における HIV 検査システムの問題点について検討するために、今年度は大阪医療センターの患者動向に加え、自主検査で判明した新規診断 HIV 感染者の受検動機、近畿ブロックの担当府県における HIV 検査の課題、そして未診断者を検査に導くための課題についての考察を行なった。

B.研究方法

2015 年から 2017 年に当院を受診した新規診断 HIV 感染者 366 症例のうち、自主検査で判明した 142 例を対象にした。年齢、性別、診断施設、初診時の CD4 値 ($/ \mu L$)、AIDS 指標疾患の発症の有無、受検動機（複数回答を許可）、過去の受検回数を、診療録を用いて後方視的に収集

し、受検動機に関連する項目について検討した。

各府県における HIV 検査体制については、1) 担当府県における HIV 検査の特徴や動向、他府県との違い、2) 担当府県における HIV 検査の現在の課題や問題点、3) 担当府県における HIV 検査の新たな取り組みや改善策の 3 点について意見交換会を行なった。

未診断者を検査に導くための課題については、関西臨床カンファレンスの有志によるワークショップを行い、個人が様々な意見を挙げ、KJ 法によりグループ化し、課題について考察した。

(倫理面への配慮)

患者個人が特定されない等の配慮を行った。患者氏名・生年月日・住所などの個人を特定する情報を削除し、データを収集した。大阪医療センターで倫理審査を行い、承認を得た。

C.研究結果

まず、大阪医療センターにおける患者動向について結果を示す。

2018年の当院の初診患者は166例であり、累積でHIV感染者・AIDS患者数は3539例になった(図1)。2016年・2017年と比較すると2018年の初診患者数はわずかに増加した。新規診断症例については、HIV感染者・AIDS患者に分類して図2に示す。2018年の症例数は2017年よりわずかに増加はしたもの、2010年をピークに減少傾向が続いている。一方で、初診時におけるAIDS患者の割合は25%と昨年に同様に高止まりしていた。



図1 初診患者数の年次推移

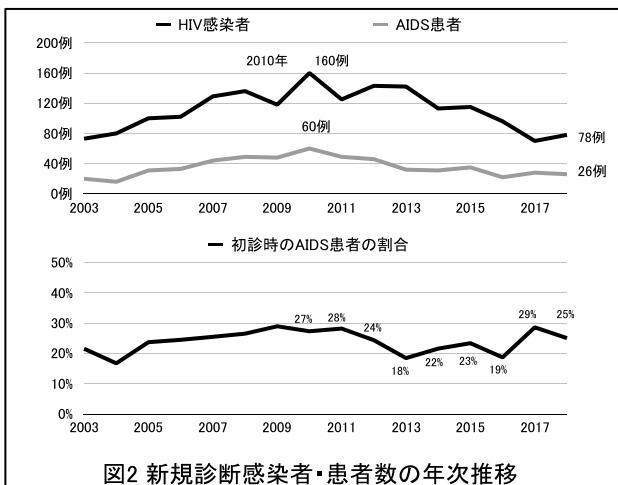


図2 新規診断感染者・患者数の年次推移

自主検査で判明した新規診断HIV感染者の受検動機に関する検討は、142例が対象になった。男性が137例(96%)であり、MSM(Men who

have Sex with Men)が122例(86%)を占めていた。年齢階級は30-39歳が最も多く(47例・33%)、次いで20-29歳が続いた。AIDS患者は2例であったが、CD4数200/ μ L未満の症例も29例(20%)と少なくとはいえない状況であった。受検前に自覚症状を伴った症例は83例(53%)と半数を超えていた。自覚症状は発熱が最も多く、次いで皮膚症状(帯状疱疹以外)・帯状疱疹と続いた。自覚症状がなかった症例における受検動機は、陽性パートナーの告知が最も多く32%を占めていた。

各府県におけるHIV検査体制については、昨年と同様に1)担当府県におけるHIV検査の特徴や動向、他府県との違い、2)担当府県におけるHIV検査の現在の課題や問題点、3)担当府県におけるHIV検査の新たな取り組みや改善策の3点について検討した(図3)。昨年と異なる点は、梅毒を含む性感染症同時検査の導入があげられ、同時検査により検査件数の増加した地域も認められた。

HIV検査の特徴や動向	現在の課題や問題点
大阪府 検査数の減少	検査数の減少・適切な検査場の確保
大阪市 検査件数は微増	中学生・高校生への陽性告知
堺市 検査件数は横ばいである	検査者数、陽性者数ともに増加しない
兵庫 検査件数は減少	夜間・休日検査でも実績が上がりにくい
奈良 検査数は減少傾向	HIV検査が県民に周知されているかが不明
京都 年々、受検者は減少傾向	受検者にメッセージが伝わりにくい
滋賀 平成26年度以降、やや減少傾向	エイズで発見される患者率が高い
和歌山 検査数は2015年から減少	即日検査が少ない・スタッフの確保の問題

新たな取り組みや改善策	
大阪府	他の性感染症同時検査の導入
大阪市	即日検査に梅毒を追加・即日検査の拡大
堺市	夜間検査に梅毒検査を追加し、検査件数2.3倍に
兵庫	他府県の取り組みを参考に考えていきたい
奈良	HIV検査の周知
京都	中学校・高等学校等で予防教育を行っている
滋賀	夜間検査、拡大検査を実施。一定の効果あり。
和歌山	即日検査における梅毒検査の同時実施を予定

図3 近畿ブロックにおける自治体のHIV検査の状況

未診断者を検査につなげるための課題についてはKJ法によるワークショップを行い、以下のような図解が行われた。個々のカードの内容は代表例のみ記載する。

<グループ1>

検査会場

アクセス(時間場所)が悪い・平日昼間以外の検査会場が少ない・検査のキャパ不

足・検査場が身近にない	教育・広報－高齢者
予算不足	介護との連携・エイズパニックの印象を引きずる世代・バイ男性の配偶者女性はリスクがないと思っている・高齢者のゲイ・バイ男性はすでにあまり活発がなく情報が届きにくく、いきなりエイズに
自治体の予算が少ない・国策としてもっと増やすための何かが足りない・血液検査以外の検査がない・検査項目の拡大（他のSTIを入れる）	教育・広報－外国人
市民意識	外国籍住民の増加・労働力/研修生/留学生などとして来る人の増加
忙しい・検査出来る場所を知らない・検査するきっかけが無い・検査に行くのがめんどくさい（註 原文のママ引用）と思っている人が検査する機会の工夫がない	教育
医療者の意識不足	大人の性教育・学校健診におけるSTD検査がない・適切な教育が行われていない
医療者の意識が低い・スクリーニングのチャンスを生かしきれていない・受検者への対応（リピーターはOK・行動変容に結びつくていねいな対応・カウンセリング）・専門性が高いと思われている（難しい）	行政検査他
検査についての知識不足	マンパワー不足・保健所（センター）の経験不足・日本は陽性率が低いので対策は必要な？という考え方・地方都市ではプライバシーなど検査のハードルが高く検査機会が少ない・即日検査が少ない・検査を行う場所や時間が限定されている
検査のやり方を知らない・誰でも感染すると思っていない・検査するのが怖い・大した病気ではないと考えている人が増えている	検査の多様性
広報の不足	コアな場所での検査・公園とかで検査・ハッテン場で検査・検査できるバスを購入・薬局でHIV検査を購入できない・郵送検査が有料である・匿名をやめるアプリとかで追跡できる・オートランセットの使用に規制がある
情報不足・話題にならない・「刺さる」公報の不足・無関心（本人の）・外国語の広報がない	両グループにおいて予算・人・物・場所・教育や情報提供の問題があげられていた。これらの問題の解決策としは、単なる情報提供といった受動的広報だけではなく、刺さる広報や、ゲイ男性の出会い系アプリのバナー広告といった動機付けに十分な情報提供の手段、検査の多様性、ステイグマへの対応があげられた。
<グループ2>	
お金	
お金・予算	
教育・広報－一般	
自分は大丈夫と思っている・検査場がわからない・変人と思われる・恥ずかしい・怖い・HIVだけの特別感・検査を考える機会が少ない・性やHIVに関するタブー感・無関心層に啓発が届きにくい	
教育・広報－若者	
自分の健康より優先するものが多い・デビューしたての若いゲイ男性の教育の機会が少ない	D.考察
	大阪医療センターの初診患者数はピークを超えて減少傾向であり、大阪における新規感染患者

が減少している可能性が考えられる。しかし、新規診断患者は 100 例を超える状態は持続しており、AIDS 患者の割合も決して少なくはないため、HIV 検査体制の充実は今後も必要とされる。

自主検査で判明した新規診断 HIV 感染者の受検の解析からは、自覚症状やパートナー検診が動機として重要であることが示唆された。この 2 点に関しては自己の意思の外から動機づけられたことを意味しており、現在の HIV 検査体制では自主的に検査を受けようと思うには「何かが足りない」と考えられる（これについては KJ 法によるワークショップで考察を追加する）。一方で、症状の近くにより HIV 検査を受検することはセルフケアの大変な一面である。ハイリスク層を適切に HIV 検査につなげるためには、どのような症状が出現した場合に HIV 検査をうけるべきかという情報提供は有効な可能性がある。本研究では、HIV 検査の受検を勧奨する自覚症状までは明らかにすることはできなかったが、今後検討すべき課題である。

未診断者を検査に導くための課題については KJ 法によるワークショップを行なった。予算・人・物・場所の課題があげられたが、種々の制限があるためこれらを主眼とした解決は困難であろう。また、教育は即効性についても疑問が残る。「刺さる」公報（広報）というのは、単なる啓発だけではなく HIV 検査を受けようとする動機付けになる可能性がある。佐賀大学の江口らはソーシャルマーケティング手法により HIV 検査受検の制御要因を特定し、興味・関心を惹くための啓発メッセージの作製を行なった（厚生労働行政推進調査事業補助金・エイズ対策政策研究事業・HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班・平成 29 年度研究報告書）。このように広報を行うためにはそのメッセージ効果についても検証すべきであろう。

行政検査については梅毒検査の併用が検査件数を増加させる施策として、多くの行政で用いら

れた。梅毒が増加していることはマスメディアにも大きく取り上げられていることから、検査件数を増やすことに注目した場合有効な可能性はある。しかし、HIV 感染者では梅毒は頻度の高い疾患であることは、以前と同様であり、MSM 向けへのメッセージ効果に疑問の声があつても不思議ではない。非 MSM により HIV 検査枠が埋まっている、逆効果になる恐れも危惧される。

E.結論

大阪医療センターの新規診断患者数はピークアウトして減少傾向となった。自発検査で判明した新規 HIV 感染者の受検は、自覚症状の出現やパートナー検診など、自分の意思の外から動機づけられている可能性が示唆され、様々な手段を用いて検査体制の充実を試みる必要があると考えられた。

なお、本研究にあたり、有用な論議の場をいただいた関西 HIV 臨床カンファレンスならびに会議に出席していただいた行政と NPO・NGO 関係者に深謝申し上げます。

F.健康危険情報

無し。

G.研究発表

1. 論文発表

無し。

2.学会発表

来住知美、渡邊大、北島平太、寺前晃介、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、下司有加、松岡恭子、東政美、中濱智子、上平朝子、白阪琢磨。自発検査で判明した新規 HIV 感染者の受験動機。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会。2018 年 12 月 3 日・大阪。

H.知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

無し

厚生労働科学研究費補助金 【エイズ対策政策研究事業】

HIV 検査受検勧奨に関する研究

(分担)研究報告書

スマホ等での検査予約システムの開発

研究分担者 白阪 琢磨 国立大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター

研究協力者 幸田 進 有限会社ビツツシステム

研究要旨

先行研究（「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」）にてスマートホンまたは携帯電話（以降、「スマートホン」とする）を用いたインターネットを介した HIV 検査予約システムを構築し、都内等の HIV 検査施設でのスマートホンによる HIV 検査予約の実運用に役立てた。本研究では利用者と検査施設での運用での課題を明らかに、その改善を目指し、システムの改良を行った。本システムは、利用者が予約時間の制約を受けず、スマートホンにより希望日時を選択でき、予約操作は簡便で短時間である点に加え、利用者のプライバシーの保護等の利点を活かし、また、運用側では予約業務の省力化とそれに伴う経費削減などの利点が示唆された。実運用の中で課題となった予約のキャンセル率は利用施設にもよるが平均でおよそ 13.7%であったが、キャンセル率を見越した予約数の設定や検査当日の予約無しでの検査利用者を増やすなどの運用上の対応で補うことが可能であった。スマートホンを利用した検査予約システム導入についての全国の保健所等への意向調査では、導入維持費用の検討以前に、予約システム導入にあたっての新規予算枠の獲得自体が極めて困難との回答が多く、また、利用者数が少數の施設では予約システム導入による利点をイメージできないとの意見が少なくなかった。他方、予約受付担当者は本システム導入により予約対応業務時間を短縮でき、保健所内の他の業務を行える利点も考えられ、現場への導入のニーズは少なくないとも考えられた。これらの調査結果を基に、今後は、利用者、施設それぞれのニーズにあったシステム改善（外国語対応も含む）を進める一方で、県あるいはその一部などある範囲の地域の複数の保健所等の予約を一括管理し、各施設での検査に掛かる省力化と検査予約業務の縮小を図り、かつ利用者が広い範囲の保健所等の検査場から利用可能な日時と場所を選択できる予約システム構築を図りたい。また、検査結果の通知の方法についても検討を行いたい。最終的には、利用者の利便性や立地条件等を加味し、複数の保健所等を群別化した機能改善や機能追加等を実施し、利用者と施設の利用価値の高い HIV 検査予約システム ver.4.00 を設計する。

A. 研究目的

先行研究で開発し、特定の HIV 検査機関にて効果につき実証を行った HIV 検査予約システムを、保健所等での運用に合わせて改良を加える。同システムの全国保健所等への周知を行う。

る意見や要望を精査し、保健所等への導入モデルを検討し必要に応じて同システムの改良を行う。

2) HIV 検査予約システムを特定の HIV 検査施設に継続提供し、利用状況データを収集し評価する。

3) 試験提供している特定の HIV 検査施設より、HIV 検査予約システムの導入前後での状況の変化をヒアリングしまとめること。

B. 研究方法

1) 平成 28 年度研究、平成 29 年度研究にて HIV 検査予約システムの紹介資料を全国の保健所や都道府県市区町村の該当部署に送付し電話フォローや訪問によって得られた同システムに対する

（倫理面への配慮）

保健所や試験提供先の検査施設で得られた情

報の取り扱いには十分注意する。HIV 検査予約システムの運用によって HIV 検査を受検する受検者の個人情報は収集しない。

C.研究結果

1) 保健所等への HIV 検査予約システムの導入

平成 28 年度研究、平成 29 年度研究で全国の保健所や都道府県市区町村の該当部署に HIV 検査予約システムの紹介資料（図 1 案内パンフレット）を送付し、電話フォローおよび訪問によって得られた 51 施設分の HIV 検査予約システムに対する意見・要望をまとめた（表 1 肯定的意見と要望、表 2 否定的意見 参照）。

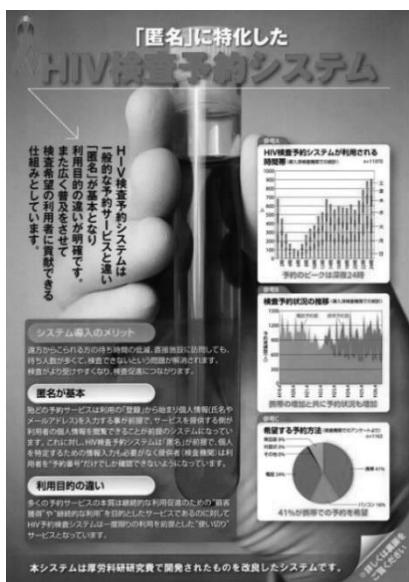


図 1 案内パンフレット

- 金額次第では検討する。
- 現場としては導入して欲しい（予算面で決裁権がない）。
- 現場としては導入して欲しい（費用対効果が知りたい）。
- 追跡やフォローの仕組みができるのが素晴らしい。
- 電話予約分も管理できるようにならないか。
- 婦人科検診や団体検診として使ってみたい。
- 夜間に利用が多いのは驚いた。
- 多言語対応できないか。
また、外国人の予約時は「通訳希望」オプションを付けられないか。
- 電子アンケートシステムを付けられないか。
- 県全体としてのシステム化はできないか。
- 県内全保健所をまとめて検討してみたい。

表 1 肯定的意見と要望

- 予算確保が難しい。
- 実施人数が多くないから現状で十分。
- 検査人数が減っているのに予算投入する意味がない。
- 先着順のほうがお手軽でいい。
- 電話予約だけで十分。
- 既に体制が出来上がってしまっている。
- 予約を行っていない。
- 行政からの委託なので勝手にできない。

表 2 否定的意見

本システムそのものに対しては施設現場スタッフからは高評価な意見も多く聞かれたが、経費面での導入の難しさが浮き彫りになる形となつた。

2) HIV 検査予約システムの利用状況

前年度研究に引き続き HIV 検査予約システムを特定の検査施設にて継続運用し、利用状況データを収集して集計した（図 2 HIV 検査予約システムの利用状況 参照）。

何れの施設においても予約枠に対して 88%～98% の予約率が確認され非常に効果的に稼働している事が確認された。

検査機関 A	東京 毎日実施	予約者数 11,693 人 (予約率: 98%) (男女比集計なし)
検査機関 B	愛知 第2,4日曜日	予約者数: 904 人 (予約率: 98%) 男: 74.3% 女: 24.2% 不明: 1.4%
検査機関 C	愛知 第1,3土曜日	予約者数: 1,015 人 (予約率: 92%) 男: 73.4% 女: 23.7% 不明: 2.9%
検査機関 D	東京 第3土曜日	予約者数: 536 人 (予約率: 88%) 男: 68.7% 女: 29.7% 不明: 1.7%
検査機関 E	大阪 毎週日曜日	予約者数 2,606 人 (予約率: 98%) 男: 68.7% 女: 28.8% 不明: 2.5%

図 2 HIV 検査予約システムの利用状況

3) HIV 検査予約システムの新規導入

平成 30 年度研究では新規に HIV 検査予約システムの新規導入（試行および正規を含む）の希望施設は無かったが、平成 29 年度研究にて試験提供を開始した東京都豊島区池袋保健所が正規運用移行する運びとなった。

4) 特定検査施設での HIV 検査予約システム導入による受検者の動向評価

HIV 検査予約システムの導入先である「特定非営利法人 HIV と人権・情報センター（JHC）」に対して、本システムの導入前と導入後との施設の動向の変化および受検者の動向の変化をレポートした。対象の検査施設は「大阪検査相談・啓発・支援センター（愛称：chotCAST なんば）」とし、平成 27 年度（導入前）と平成 29 年度（導入後）のデータを元に比較した。

	実施回数	1回あたりの定員	受検者 総数	受検者数 平均/1回
2015年度 (導入前)	50回	50名	2,185名	43.7名
2017年度 (導入後)	48回	50名	2,308名	48.1名

表 3 受検者の増減

	10代	20代	30代	40代	50代～
女性	キャンセル数/予約数	5/27	61/474	15/171	0/46
	キャンセル率	18.5%	12.9%	8.8%	0.0%
男性	キャンセル数/予約数	1/13	75/710	39/549	12/261
	キャンセル率	7.7%	10.6%	7.1%	4.6%

※2017年度の予約数2,470名のうち、予約の性別および年代を不明とする者116名を除く
平均キャンセル率は9.1%
キャンセル率 女性>男性 リスク比:1.365(95%CI 1.056-1.763)

表 4 キャンセル率の変動

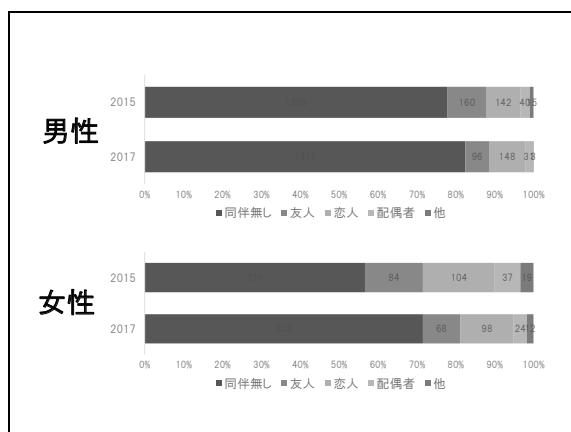


図 3 同伴受検者の変動

本システム導入によって“表 3 受検者の増減”に示すように 1 日あたり平均 4.4 ポイントの受検者増が確認された。また“図 3 同伴受検者の変動”に示すように単独で受検する女性の割合が増える結果となった事が確認できた。懸案であったキャンセルについては“表 4 キャンセル率の変動”に示すように 10 歳代、20 歳代のキャンセル率が高く、特に 10 歳代の女性は 5 人に 1 近い割合でキャンセルする傾向にある事が確認された。

電話予約対応から解放された。
電話予約対応に取られていた時間を相談対応や啓発活動に時間を費やせた。
予約電話のみの場合は予約が混雑した時に電話がつながらないこともあったが解消した。
受検希望者の利便性が向上し検査に繋がりやすくなった。
状況に応じて予約枠の調整が可能(例:電話予約枠⇒ネット予約枠に変更)
電話予約に比べてネット予約は受検者増に貢献した。
日本語の予約ページしかないのにもかかわらず翻訳アプリを使って予約する外国人が増加した。

表5 JHCによる評価レポート（効果）

予約後に来所しなかった人の割合が増えた。 (電話予約・約1割⇒ネット予約・約2割)
当日の受付時に予約画面の表示がうまくいかない場合がある(受付業務に影響)
【その他 要望等】 ・メールアドレスの入力を必須／任意に設定できる機能の追加 ・当日ドタキャン防止の為、入力必須も選択できるように ・(上記にもからんで)メールの一斉送信機能 天候急変時(台風・大雪など)や災害発生時など、検査実施不可能となった際にむけて ・予約管理画面(管理者)と予約画面(一般利用者)のSSL化 ・スマートフォンには最適な画面となっているが、スマートフォンで表示すると見づらいので改善できると良い。

表6 JHCによる評価レポート（問題点）

JHCでは、HIV検査予約システム導入以前は予約と相談の併用で使用していた電話番号を本システム導入によって相談専用に使用可能となった事で、相談対応や啓発活動に専念する事ができたとの評価を得た。

また現在は、本システムは日本語のみの対応ではあるがスマートホンの翻訳機能を使う事で簡単に受検者の母国語へ翻訳して利用する事が可能であるため、外国人の受検者が増えているとの評価も得た。

更に、今後の本システムへの要望などについても実際の利用者の立場から聞く事ができた。

5) HIV検査予約システムの運用

HIV検査予約システムの運用においてApache

システムが outputするログデータを、情報処理推進機構(IPA)が無償提供している「ウェブサイトの攻撃兆候検出ツール(iLogScanner)」を活用して監視を行った結果、定期的に不正アクセスが発生している（表7 ログ件数と不正アクセス件数）事が観測された。ただし、iLogScannerでは検知できない不正アクセスも含まれるため、ログデータの目視確認との並行監視を実施した。SQLインジェクションやサーバ負荷かけて誤作動を誘発させるような重大な事案は今年度は観測されなかった（平成31年2月10日現在）。

iLogScannerでは検知しない不正アクセスは10～30件/dayほど発生している。

	ログ件数	不正アクセス件数
平成30年4月	48,903	9
5月	74,532	8
6月	67,443	89
7月	52,538	76
8月	56,488	192
9月	56,442	77
10月	76,740	45
11月	103,265	24
12月	74,927	22
合計	611,278	542

ログ件数はApacheシステムがoutputしたログ件数。
不正アクセス件数は平成29年8月より導入したウェブサイトの攻撃兆候検出ツール(iLogScanner)自動検知件数。

表7 ログ件数と不正アクセス件数

6) プログラム改良

本年度研究では受検者向け／検査施設向け機能ともに利用に影響のある機能拡張および改良は実施しなかった。

内部構造としては、今後複数保健所をまとめた提供（後述）を実現するために、提供している施設を群別化する概念をデータベースに加える構造変更を実施した。

D.考察

HIV検査予約システム自体は“図2 HIV検査予約システムの利用状況”に示すように稼働して

いるいずれの検査施設においても非常に高い予約率を誇っており、また“表3 受検者の増減表”や“表5 JHCによる評価レポート（効果）”からも、導入する事で受検者の増加や施設スタッフの負担軽減や外国人の受検者の増加が期待できるであろう事が確認できた。

しかし、現実的には保健所側の問題として“表1 肯定的意見と要望”や“表2 否定的意見”にもあるように、本システムを評価しつつも運用に掛かる金銭的な部分で導入に至らない状況となっている。この問題の対策として、①機能を限定して安価で運用できるシステムの構築、②ひと県分の保健所をまとめて提供するグループ思想の導入などを検討した。

HIV検査予約システムの運用においては、IPAが無償提供している「ウェブサイトの攻撃兆候検出ツール(iLogScanner)」を導入し本システムの運用負荷を軽減させる事で運用に掛かるコスト削減を図ったが、iLogScannerでキャッチできない不正アクセスも若干残っており、また、iLogScannerによるログデータからの不正検知は最低でも翌日以降でないと作業できない問題もあり、今後、負担を軽減しつつタイムラグのある監視体制であっても重大事案になる前に対策を施せる運用体制を模索しなければならない。

E.結論

平成28年度研究、平成29年度研究で収集した全国の保健所のHIV検査の現状とHIV検査予約システムに対する意見情報等から、基本的には評価しつつも、東京都南新宿検査・相談室での稼働を前提に開発した現行のHIV検査予約システムでは規模が大きすぎ、また費用負担が大きすぎるために多くの保健所で導入の検討までに至らない、至ったとしても費用面で難しいという事が分かった。

これらの現状を踏まえ、規模の小さな保健所でも利用可能なように付加価値的な機能を削除し

て機能を限定した①安価なシステム化や②ひと県の保健所をまとめて管理可能なシステム化などを実施し、規模の小さな保健所でも容易に導入可能なシステム構築を目指す。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H.知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

HIV陽性者の心理的問題点と対策の検討

研究分担者

安尾 利彦（独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 臨床心理室）

研究協力者

西川 歩美（独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 臨床心理室）

水木 薫（独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 臨床心理室）

研究要旨

本研究は、HIV陽性者の行動面の障害を伴う心理学的問題、中でも受診中断に関して、その発生状況、受診中断と関連する要因、受診中断に至る心理力動、心理学的介入方法を明らかにすることを目的とする。**研究1：診療録の後方視的調査** 2012年10月1日から2013年9月30日の間に大阪医療センターを新規受診したHIV陽性者222名のうち、2018年3月末までに転院した例、死亡した例、帰国した例等を除く168名を対象とした。2018年3月末時点での受診中断者は19名(11%)、通院者は149名(89%)であった。受診中断歴については、「あり」が33名(20%)、「なし」が135名(80%)であった。下記の通り二群化し、中断歴(あり/なし)について χ^2 二乗検定もしくは正確確率検定を行ったところ、年齢(30歳以下/31歳以上、p=0.00)、性別(男性/女性、p=1.00)、感染経路(同性間/異性間、p=.738)、初診時の病期(無症候キャリア/エイズ発症、p=.075)、2018年3月末時点での抗HIV薬内服(あり/なし、p=0.00)、無断キャンセル(5回以上/4回以下、p=.021)、メンタルヘルスに関する記述(あり/なし、p=.408)、カウンセリングの利用歴(あり/なし、p=.737)、物質使用(あり/なし、p=.126)、アルコールの多量摂取(あり/なし、p=.205)という結果であった。無断キャンセルと受診中断の関連が明らかとなり、無断キャンセルが生じた際には、安定的な受診の障壁を検討する介入を行う重要性が示唆された。メンタルヘルスや物質使用の問題については、HIV陽性者本人によるその自覚や訴えの困難さを考慮すると、医療スタッフによる意識的・継続的なアセスメントが必要であると考えられる。**研究2：他の慢性疾患との比較調査** リサーチ企業にモニター登録をしている高血圧と糖尿病の患者から無作為抽出し、基本属性、保健行動(受診中断、服薬アドヒアランスの不良、服薬の自己中断)や社会的行動(引きこもり、就労)に関する質問項目と、心理尺度(自尊感情尺度、自意識尺度、対象関係尺度)から構成されるウェブ調査への回答を求める。それぞれ200名程度を予定症例数とする。これらのデータを、以前に実施したHIV陽性者のデータと比較検討する。今後データ収集と解析を行い、HIV陽性者の行動や心理面の特性と、受診中断等に至る心理力動を明らかにする。

研究目的

中西ら¹⁾によると、HIV陽性者は適応障害やうつ病などを発症することが多く、適応障害の中心は不安あるいは抑うつ気分であるが、対応が困難となるのは行動面の障害を伴う場合であり、具体的には外来通院の中断、内服の自己中断、職場放棄、ひきこもり、大量飲酒、薬物乱用が挙げられる。

我々は2015年度から2017年度において「HIV感染症およびその合併症の課題を克服する研究」班の一環として、HIV陽性者の行動面の障害を伴う問題に関する研究を実施した²⁾。HIV陽性者の行動面の障害の発生状況とその心理的背景を明らかにすることを目的としたこの研究では、大阪医療センターに通院中のHIV陽性者から無作為抽出した300名を対象に、行動面の障害の有無・程度を問う項目および心理尺度(自尊感

情尺度、自意識尺度、対象関係尺度)で構成される質問紙調査を行った。その結果、行動面の障害の発生頻度は、受診中断:8%、抗HIV薬を指示通り内服しない:62%、自己判断での抗HIV薬の中断:6%、無就労:19%、引きこもり:21%、アルコール依存症:5%、薬物乱用:8%、コンドーム不使用:50%、自傷:68%、自殺(念慮・計画・試み):52%であった。各行動と自尊感情尺度および自意識尺度との関連について重回帰分析を行ったところ、自尊感情は無就労、引きこもり、自傷、自殺に、私的自意識はコンドーム不使用、服薬不良、自傷、自殺に、それぞれ負の影響が認められた。また、対象関係尺度の下位尺度である「自己中心的な他者操作」は、受診中断と服薬アドヒアランス不良との間に関連が認められた。この研究を通して、一定数のHIV陽性者に行動面の障害を伴う問題があることや、

それらの背景に心理的要素があることが明らかとなつた。

その他の先行研究でも、HIV陽性者はメンタルヘルスに関する問題を抱えていることが多く³⁾、メンタルヘルスの低下や心理的な苦痛は、その後の安定した受診や服薬の障壁になりやすいと言われている⁴⁾⁵⁾。また、富成ら⁶⁾によると、受診中断となる因子は治療歴なし、就労なし、若年者であり、カウンセリング導入歴があるものは、受診中断する可能性が低いことが示唆されている。加えて、心理社会的治療は免疫状態を改善させることだけでなく、情緒的苦痛の軽減や服薬アドヒアランスの改善、リスク行動の低減などの利点があると指摘されている⁷⁾。

今年度以降もHIV陽性者の行動面の障害を伴う問題を研究テーマとするが、中でも特にHIV陽性者の予後に直結する受診中断の問題に焦点を当てた研究が必要であると考える。

よって本研究は、HIV陽性者の行動面の障害を伴う心理学的問題、中でも受診中断に関して、その発生状況、受診中断と関連する要因、受診中断に至る心理力動、心理学的介入方法を明らかにすることを目的とする。

そのために、まずは研究1：診療録の後方視的調査、研究2：他の慢性疾患との比較調査を行い、そこで得られた知見をもとに受診中断に至る心理力動に関する仮説を生成し、研究3：心理検査を用いた調査を行う。これら3つを本研究の骨子とし、今年度は研究1および研究2に取り組む。

研究方法

研究1：診療録の後方視的調査

調査対象は2012年10月1日から2013年9月30日の間に大阪医療センターを新規受診したHIV陽性者222名のうち、2018年3月末までに転院した例、死亡した例、帰国した例等を除く168名とした。

診療録から基本情報（性別、初診時の年代、感染経路、2018年3月末時点での抗HIV薬服薬の有無）、受診中断歴の有無、診療予約の無断キャンセル数、診療経過でのメンタルヘルスに関する診療録への記載の有無、物質使用の有無、飲酒頻度と量、カウンセリング介入歴を抽出した。

単純集計及び受診中断歴に関して χ^2 二乗検定もしくは正確確率検定を行った。

研究2：他の慢性疾患との比較調査

高血圧、糖尿病、HIV感染症を対象疾患とする。HIV感染症の対照群として高血圧と糖尿病を選択した根拠は、3疾患いずれも慢性疾患ではあるものの、定期的な受診や治療薬の内服・使用が求められること、治療しなければ重篤な病状や後遺症、あるいは死亡が生じうる疾患であることである。

高血圧と糖尿病に関しては、本調査を委託するリサー

チ企業にモニター登録をしている高血圧と糖尿病の患者から無作為抽出し、ウェブ上で調査への回答を求める。それぞれ200名程度を予定症例数とする。

調査項目は1) 基本属性、2) 行動（保健行動・社会的行動）、3) 心理尺度で構成する。

1) 基本属性として、性別、年齢、最終学歴、罹患判明後の年月を問う。

2) 行動（保健行動・社会的行動）としては下記の項目を問う。受診中断：6か月間以上受診しなかった経験の有無、服薬アドヒアランス不良：指示通りに内服・使用しなかった経験の有無および頻度、服薬の自己中断：医師の指示でなく自分の判断で服用・使用をやめた経験の有無およびその期間、就労・ひきこもり：内閣府調査⁸⁾の一部を用い、就労状況、外出の頻度、無就労および引きこもりになってからの期間。

3) 心理尺度としては以下の尺度を用いる。自尊感情尺度：ローゼンバーグによって作成され、山本らが翻訳した10項目から成る尺度⁹⁾、自意識尺度：自分自身にどの程度注意を向けやすいかの個人差を測定するもので、公的自意識11項目、私的自意識10項目から成る尺度¹⁰⁾、対象関係尺度：対人場面における個人の態度や行動を規定する、精神内界における自己と対象との関係性の表象である対象関係を測定するもので、29項目から成る尺度¹¹⁾。

（倫理面への配慮）

当院の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会の承認を得た（研究1：整理番号18112、研究2：整理番号18102）。

研究結果

研究1：診療録の後方視的調査

2018年3月末時点での受診中断者は19名（11%）、通院者は149名（89%）であった。受診中断歴については、「あり」が33名（20%）、「なし」が135名（80%）であった。初診時の年齢は20代が41名（25%）であり、うち16名が「中断歴あり」、25名が「中断歴なし」であった。30代は49名（29%）で最も多く、うち10名が「中断歴あり」、39名が「中断歴なし」であった。40代は44名（26%）であり、うち5名が「中断歴あり」、39名が「中断歴なし」であった。50代は23名（14%）であり、うち2名は「中断歴あり」、21名が「中断歴なし」であった。60代は9名（5%）、70代は2名（1%）であり、いずれも「中断歴あり」はなかった。

初診時の年齢は30代が最も多いが、「中断歴あり」の陽性者は初診時に20代が最も多く、年齢が高くなるごとに減少傾向が認められた。

性別は男性が165名（98%）であり、うち33名が「中断歴あり」、132名が「中断歴なし」であった。女性は3名（2%）で、「中断歴あり」はいなかった。

感染経路については「同性間」が153名（91%）であり、うち31名が「中断歴あり」、122名が「中断歴なし」

であった。「異性間」は 15 名 (9%) であり、うち 2 名が「中断歴あり」、13 名が「中断歴なし」であった。

初診時の病期について、「無症候キャリア」が 134 名 (80%) であり、うち 30 名が「中断歴あり」、104 名が「中断歴なし」であった。「エイズ発症」は 34 名 (20%) であり、うち 3 名が「中断歴あり」、31 名が「中断歴なし」であった。

2018年3月末時点での抗HIV薬内服の有無では、「服用なし」が 13 名 (8%) であり、うち 11 名が「中断歴あり」、2 名が「中断歴なし」であった。「これまでに抗HIV薬服用あり」は 155 名 (92%) であり、うち 22 名が「中断歴あり」、133 名が「中断歴なし」であった。「服用なし」のほとんどが「中断歴あり」であった。

他科を含めた診療の無断キャンセル数について、「5回以上無断キャンセルあり」は 23 名 (14%) であり、うち 9 名が「中断歴あり」、14 名が「中断歴なし」であった。「4回以下」は 145 名 (86%) であり、うち、24 名が「中断歴あり」、121 名が「中断歴なし」であった。

診療録へのメンタルヘルスに関する記載（初診時や診療経過での自覚し自ら訴えた不安や気分の落ち込みに関する記述や、医療者が観察した HIV陽性者のメンタルヘルスに関する記述）の有無については「記載あり」が 77 名 (46%) であり、うち名が 13 名「中断歴あり」、64 名が「中断歴なし」であった。「記載なし」については、91 名 (54%) であり、うち 20 名が「中断歴あり」、71 名が「中断歴なし」であった。

物質使用について「使用歴あり」は 57 名 (34%) であり、15 名が「中断歴あり」、42 名が「中断歴なし」であった。「使用歴なし」では、88 名 (52%) であり、うち 14 名が「中断歴あり」、74 名が「中断歴なし」であった。不明は 23 名 (14%) であり、4 名が「中断歴あり」、19 名が「中断歴なし」であった。飲酒頻度や摂取量については、「週 3 日以上の頻度で 3 杯以上の摂取量」とそれ以外の「飲まない、機会飲酒程度」の群に分けたところ、「週 3 日以上の頻度で 3 杯以上の摂取量」の群は 41 名 (25%) であり、うち 5 名が「中断歴あり」、36 名が「中断歴なし」であった。「飲まない、機会飲酒」群では、123 名 (73%) であり、うち 26 名が「中断歴あり」、97 名が「中断歴なし」であった。不明は 4 名 (2%) であり、2 名が「中断歴あり」、2 名が「中断歴なし」であった。

カウンセリングの介入歴については、「カウンセリング介入歴あり」は 41 名 (24%) であり、うち 9 名が「中断歴あり」、32 名が「中断歴なし」であった。「認知機能検査のみ」は 10 名 (6%) であり、10 名ともに「中断歴なし」であった。「研究参加による心理士との接触あり」では 28 名 (17%) であり、5 名が「中断歴あり」、23 名が「中断歴なし」であった。「研究参加による心理士との接触なし」は 89 名 (53%) であり、うち 19 名が「中断歴あり」、70 名が「中断歴なし」であった。

上記の単純集計から、年齢 (30 歳以下 /31 歳以上)、

性別 (男 / 女)、感染経路 (同性間 / 异性間)、初診時の病期 (無症候キャリア / エイズ発症)、2018 年 3 月末時点での抗 HIV 薬服薬 (あり / なし)、無断キャンセル (5 回以上 / 4 回以下)、メンタルヘルスに関する記述 (あり / なし)、カウンセリングの利用歴 (あり / なし)、物質使用 (あり / なし)、アルコールの多量摂取 (あり / なし) で、中断歴 (あり / なし) に関して χ^2 乗検定もしくは正確確率検定を行った。その結果は下記のとおりである。年齢 ($p=.000$)、性別 ($p=1.000$)、感染経路 ($p=.738$)、初診時の病期 ($p=.075$)、2018 年 3 月末時点での抗 HIV 薬内服 ($p=.000$)、無断キャンセル ($p=.021$)、メンタルヘルスに関する記述 ($p=.408$)、カウンセリングの利用歴 ($p=.737$)、物質使用 ($p=.126$)、アルコールの多量摂取 ($p=.205$)。よって、30 歳以下であること、抗 HIV 薬服用を服用していないこと、無断キャンセルの回数が多いことと、受診中断の間に関連が認められた。

研究 2：他の慢性疾患との比較調査

今後データ収集および解析を行う。

考 察

研究 1：診療録の後方視的調査

本研究により、1 施設ではあるが HIV陽性者の受診中断の発生状況が明らかとなった。また、先行研究で示されているように、若年者及び服薬未導入の場合には、受診中断に至りやすい可能性が確認された。これに加え、診療の無断キャンセルが多い場合には受診中断に繋がりやすい可能性が示唆された。

無断キャンセルが生じた際には、本人の来院時に安定的な受診の障壁となっている点を医療スタッフが本人に確認し、受診中断予防のための介入を行うことが重要である。

また今回の調査ではメンタルヘルスや物質使用と受診中断の関連は明らかにはならなかった。しかしながら、診療場面等において本人が自身のメンタルヘルスや物質使用の問題について自覚的であるとは限らず、またそれについて自発的に発言することは容易ではないことが推察され、この点は今回の調査手法による限界であると考えられる。メンタルヘルスや物質使用については、医療スタッフからの意識的・継続的なアセスメントが必要であると考えられる。

研究 2：他の慢性疾患との比較調査

今後のデータ収集および解析によって、各慢性疾患者、特に HIV陽性者の行動面や心理面の特性と、受診中断等に至る心理力動を明らかにする。

結 論

研究 1 より、1 医療機関ではあるが、HIV陽性者の受診中断の発生状況が明らかとなった。また、HIV陽

性者の受診中断を防ぐためには、無断キャンセルが発生した際に、安定した受診の障壁を検討する介入を行うことの重要性が示唆された。また今後研究2を進めることにより、HIV陽性者の心理的特性や受診中断に関する心理力動について明らかにする必要がある。

健康危険情報

該当なし。

研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

西川歩美：心理士からみたHIV陽性者の受診中断の背景に関する検討。ワークショップ看護 受診中断者を“ゼロ”にする、第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月。

水木薫、安尾利彦、西川歩美、白阪琢磨：HIV陽性者の行動面の障害を伴う問題の心理的背景に関する研究。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月。

安尾利彦：長期療養におけるコミュニケーションの重要性。HIV感染症薬物療法認定・専門薬剤師認定講習会、第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月。

知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

文献

- 1) 中西幸子、赤穂理恵：HIV/AIDSにおける精神障害。総合病院精神医学 23(1), 35-41, 2011.
- 2) 厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究 平成29年度研究報告書, 68-73, 2018.
- 3) Bing EG, Burnam AM, Longshore D, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. Arch Gen Psych.;58:721,2001
- 4) Tobias CR, Cunningham W, Cabral HD, Cunningham CO, Eldred L et al. Living with HIV But Without Medical Care: Barriers to Engagement, AIDS Patient Care STDs 21: 426-434,2007
- 5) Blashill AJ, Perry N, Safren SA .Mental Health: A Focus on Stress, Coping, and Mental Illness as it Relates to Treatment Retention, Adherence, and Other Health Outcomes. Curr HIV/AIDS Rep 8: 215-222,2011
- 6) Shinjiro Tominari et al. Implementation of Mental Health Service Has an Impact on Retention in HIV Care: A Nested Case-Control Study in a Japanese HIV Care Facility. PLOS ONE8(7)1-6.2013
- 7) Cohen,MA et al.:Handbook of AIDS Psychiatry.

Oxford University Press, 2010, New York 訳:HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究 平成25年度 研究報告書 72-73.

- 8) 内閣府政策統括官：若者の意識に関する調査（ひきこもりに関する実態調査）報告書, 41-43, 2009.
- 9) 堀洋道、山本真理子：自尊感情尺度. 心理測定尺度集 I , 29-31, サイエンス社, 2001.
- 10) 堀洋道、山本真理子：自意識尺度. 心理測定尺度集 I , 47-51, サイエンス社, 2001.
- 11) 井梅由美子・平井洋子・青木紀久代・馬場禮子：日本における青年期用対象関係尺度の開発. パーソナリティ研究 14, 181-193, 2006.

厚生労働科学研究費補助金 【エイズ対策政策研究事業】

HIV 検査受検勧奨に関する研究

(総合)研究報告書

大阪における検査システムの構築に関する研究

研究分担者 上平朝子（大阪医療センター）

研究協力者 渡邊 大（大阪医療センター）

笠井大介（大阪医療センター）

研究要旨

【目的】近畿ブロックにおける HIV 検査の問題点とその解決策について検討するために 4 つの研究を行った。

【方法】1) 急性感染期での診断と診断前の受検行動（平成 28 年）は診療録を用いた後方視的検討として、2) 2015 年から 2017 年における新規診断患者の診断経緯と自主検査の受検動機（平成 28-30 年）は診療録を用いた後方視的検討として、3) 近畿ブロックの行政検査の課題は検査担当者との意見交換会（平成 29-30 年）として、4) 未診断者を診断につなげるための課題については意見を出し合い KJ 法を用いたワークショップ（平成 30 年）として、それぞれ実施した。

【結果】1) 2003～2010 年の新規診断 HIV 感染者 1160 例のうち診断前 6 ヶ月以内の HIV 検査陰性歴を有する割合は、急性 HIV 感染者（15%）で最も高く、次いで無症候性キャリア（5%）、AIDS 患者（<1%）となった ($p < 0.0001$)。2) 新規診断患者のうち半数が医療機関で行われた診断目的で HIV 検査が行われ、HIV 感染症と診断されていた。HIV 感染症を疑わずにルーチン検査として行った術前検査等でも 10%が診断をうけていた。自発検査で判明した新規 HIV 感染者の主な受検動機は、自覚症状の出現とパートナー検診であった。3) 大阪では梅毒を中心に HIV 検査体制の構築が行われてきた。4) 未診断者を検査につなげる課題として、刺さる広報などの動機付けに十分な情報提供や検査の多様性の不足、スティグマへの対応などがあげられた。大阪では梅毒を中心に HIV 検査体制の構築が行われてきたが、MSM（Men who have Sex with Men）を中心に考えた場合逆効果をもたらす可能性が指摘された。

【結論】1) 急性感染期での診断と診断前の受検行動に関連性を認め、ハイリスク者に対する啓発の重要性が示唆された。2) 新規 HIV 感染者の半数以上は医療機関で診断されていた。一方で、自発検査で判明した新規 HIV 感染者の受検は、自覚症状の出現やパートナー検診など、自分の意思の外から動機づけられている可能性が示唆された。受検者の動機を促すような様々な手段を用いて検査体制の充実を試みる必要があると考えられた。3) 大阪では HIV 検査のニーズは現在も存在するが、梅毒検査の併用の効果は今後検討すべき課題である。4) HIV 検査の広報は単なる情報提供といった受動的広報だけではなく、刺さる広報や、ゲイ男性の出会い系アプリのバナー広告といった動機付けに十分な情報提供の手段、検査の多様性、スティグマへの対応があげられた。

A.研究目的

大阪における HIV 検査システムの問題点について検討するために、1) 急性感染期での診断と診断前の受検行動（平成 28 年）、2) 2015 年から 2017 年における新規診断患者の診断経緯と自主検査の受検動機（平成 28-30 年）、3) 近畿ブロック

の行政検査の課題（平成 29-30 年）、4) 未診断者を診断につなげるための課題（平成 30 年）について検討した

B.研究方法

1) 急性感染期での診断と診断前の受検行動は診

療録を用いた後方視的検討として、2) 2015 年から 2017 年における新規診断患者の診断経緯と自主検査の受検動機は診療録を用いた後方視的検討として、3) 近畿ブロックの行政検査の課題は検査担当者との意見交換会として、4) 未診断者を診断につなげるための課題については意見を出し合い KJ 法を用いたワークショップとして、それぞれ実施した。

(倫理面への配慮)

患者個人が特定されない等の配慮を行った。患者氏名・生年月日・住所などの個人を特定する情報を削除し、データを取集した。1)および2)については大阪医療センターで倫理審査を行い、承認を得た。

C.研究結果

1) 急性感染期での診断と診断前の受検行動

2003～2010 年の新規診断 HIV 感染者 1160 例を対象とした。診断前 6 ヶ月以内の HIV 検査陰性歴を有する割合は、急性 HIV 感染者 (15%) で最も高く、次いで無症候性キャリア (5%)、AIDS 患者 (<1%) となった ($p < 0.0001$)。次に、2006～2013 年の急性 HIV 感染者のうち、診断前の検査歴の情報がある 104 例について解析を追加した。診断前 6 ヶ月以内の検査陰性歴の有無により、受検歴あり群 (20 例)・受検歴なし群 (84 例) に分類し、群間比較を行った。急性 HIV 感染症と診断した施設について検討した。受検歴あり群は保健所・特設検査施設 (受検あり歴群 25% と受検歴なし群 11%) や HIV 自主検査を行う診療所 (受検歴あり群 25% と受検歴なし 10%) で診断された症例の割合が高く ($p = 0.0208$)、急性 HIV 感染者においても受診行動と診断施設との関連性が示された。

2) 新規診断患者の診断経緯と自主検査の受検動機

次に、HIV 感染症が診断された経緯・診断された施設については 2015 年から 2017 年の新規診

断症例を対象として解析を行った。HIV 感染症が診断された経緯は、医療機関で行われた診断目的 (183 例・50%) が最も多かった。医療機関で HIV 感染症を疑わずにルーチン検査として行った術前検査等 (入院時検査や処置前の検査などを含む) で診断された症例も 35 例 (10%) で認めた。HIV 感染症が診断された施設については、一般医療機関が 208 例 (57%) と最も多かった。HIV 自主検査を行う診療所は、HIV 検査相談マップ (<http://www.hivkensa.com>) に登録されている施設 (大阪府内で 4 施設で、他の都道府県も含む) としたが、29 例 (8%) で診断されており、高い需要があると考えられた。上記のうち、自主検査で判明した新規診断 HIV 感染者については、受検動機に関して検討を追加した。142 例が対象になった。男性が 137 例 (96%) であり、MSM (Men who have Sex with Men) が 122 例 (86%) を占めていた。年齢階級は 30・39 歳が最も多く (47 例・33%)、次いで 20・29 歳が続いた。AIDS 患者は 2 例であったが、CD4 数 $200/\mu\text{L}$ 未満の症例も 29 例 (20%) と少なくとはいえない状況であった。受検前に自覚症状を伴った症例は 83 例 (53%) と半数を超えていた。自覚症状は発熱が最も多く、次いで皮膚症状 (帯状疱疹以外)・帯状疱疹と続いた。自覚症状がなかった症例における受検動機は、陽性パートナーの告知が最も多く 32% を占めていた。

3) 近畿ブロックの行政検査の課題

各府県における HIV 検査体制については、1) 担当府県における HIV 検査の特徴や動向、他府県との違い、2) 担当府県における HIV 検査の現在の課題や問題点、3) 担当府県における HIV 検査の新たな取り組みや改善策の 3 点について検討した (図 1)。検査件数は全国と同様に減少傾向であったが、大阪市と堺市は減少傾向になうこと・検査件数を増やすための施策には様々な課題が存在したこと・新たな取り組みとして梅毒検査の併用があげられ、梅毒同時検査によ

り検査件数の増加した地域も認められた。

HIV検査の特徴や動向	現在の課題や問題点
大阪府 検査件数の減少	検査件数の減少・適切な検査場の確保
大阪市 検査件数は微増	中学生・高校生への陽性告知
堺市 検査件数は横ばいである	検査者数・陽性者数とともに増加しない
兵庫 検査件数は減少	夜間・休日検査でも実績が上がりにくい
奈良 検査件数は減少傾向	HIV検査が県民に周知されているかが不明
京都 年々、受検者は減少傾向	受検者にメッセージが伝わりにくい
滋賀 平成26年度以降、やや減少傾向	エイズで発見される患者率が高い
和歌山 検査件数は2015年から減少	即日検査が少ない・スタッフの確保の問題
新たな取り組みや改善策	
大阪府 他の性感染症同時検査の導入	
大阪市 即日検査に梅毒を追加・即日検査の拡大	
堺市 夜間検査に梅毒検査を追加し、検査件数2.3倍に	
兵庫 他府県の取り組みを参考に考えていく	
奈良 HIV検査の周知	
京都 中学校・高等学校等で予防教育を行っている	
滋賀 夜間検査、拡大検査を実施。一定の効果あり。	
和歌山 即日検査における梅毒検査の同時実施を予定	

図1 近畿ブロックにおける自治体のHIV検査の状況

4) 未診断者を検査につなげるための課題

KJ法によるワークショップを行い、以下のような図解が行われた。個々のカードの内容は平成30年度の報告書を参考されたし。

<グループ1>

- 検査会場
- 予算不足
- 市民意識
- 医療者の意識不足
- 検査についての知識不足
- 広報の不足

<グループ2>

- お金
- 教育・広報－一般
- 教育・広報－若者
- 教育・広報－高齢者
- 教育・広報－外国人
- 教育
- 行政検査他
- 検査の多様性

両方のグループであげられた課題としては、予算・人・物・場所・教育や情報提供の問題があげられていた。これらの問題の解決策としは、単なる情報提供といった受動的広報だけではなく、刺さる広報や、ゲイ男性の出会い系アプリ

のバナー広告といった動機付けに十分な情報提供の手段、検査の多様性、ステigmaへの対応があげられた。

D.考察

われわれは3年間の研究機関で様々な観点から研究を行った。大阪では診断目的でHIV検査が行われ診断される症例が最も多いだけではなく、自主検査においても自覚症状の有無が重要になってくる。検査システムを構築する上では、自覚症状の出現というのが一つのキーワードになる。しかし、急性HIV感染症を診断するための三徴を決定する等を試みた多くの臨床試験は、ネガティブな結論しか報告されていない現状、自覚症状を頼りに早期診断を試みるのは難しいかもしれない。そのような観点からも治療が必要な疾患（例えば性感染症）に伴う自覚症状が出現した場合、その時点で見逃すことなくHIV検査を推奨すべきであろう。

また、未診断者をどのようにして検査につなげるのかは重要である。ワークショップではさまざまな意見がだされたが、少なくとも1つの方法では解決はなされず、いろいろな試みが実行されるべきであろう。

E.結論

- 1) 急性感染期での診断と診断前の受検行動に関する連性を認め、ハイリスク者に対する啓発的重要性が示唆された。
- 2) 新規HIV感染者の半数以上は医療機関で診断されている。一方で、自発検査で判明した新規HIV感染者の受検は、自覚症状の出現やパートナー検診など、自分の意思の外から動機づけられている可能性が示唆された。受検者の動機を促すような様々な手段を用いて検査体制の充実を試みる必要があると考えられた。
- 3) 大阪ではHIV検査のニーズは現在も存在するが、梅毒検査の併用の効果は今後検討すべき課題である。

4) 未診断者を診断につなげるための課題としては、単なる情報提供といった受動的広報だけではなく、刺さる広報や、ゲイ男性の出会い系アプリのバナー広告といった動機付けに十分な情報提供の手段、検査の多様性、ステigmaへの対応があげられた。

F.研究発表

1. 論文発表

なし。

2.学会発表

当院の HIV 感染者における急性感染期での診断と診断前の受検行動に関する後方視的検討. 渡邊大, 上平朝子, 下司有加, 蘆田美紗, 鈴木佐知子, 松本絵梨奈, 新井 剛, 山本雄大, 湯川理己, 廣田和之, 上地隆史, 伊熊素子, 笠井大介, 西田恭治, 白阪琢磨. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京. 2016 年 11 月 25 日

来住知美、渡邊大、北島平太、寺前晃介、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、下司有加、松岡恭子、東政美、中濱智子、上平朝子、白阪琢磨。自発検査で判明した新規 HIV 感染者の受験動機。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会。2018 年 12 月 3 日・大阪。

G.知的所有権の取得状況

- ①特許取得
- ②実用新案登録
- ③その他

厚生労働科学研究費補助金 【エイズ対策政策研究事業】

HIV 検査受検勧奨に関する研究

(総合)研究報告書

スマホ等での検査予約システムの開発

研究分担者 白阪 琢磨 国立大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター

研究協力者 幸田 進 有限会社ビツツシステム

研究要旨

先行研究（「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」）にてスマートホンまたは携帯電話（以降、「スマートホン」とする）を用いたインターネットを介した HIV 検査予約システムを構築し、都内等の HIV 検査施設でのスマートホンによる HIV 検査予約の実運用に役立てた。本研究では利用者と検査施設での運用での課題を明らかに、その改善を目指し、システムの改良を行った。本システムは、利用者が予約時間の制約を受けず、スマートホンにより希望日時を選択でき、予約操作は簡便で短時間である点に加え、利用者のプライバシーの保護等の利点を活かし、また、運用側では予約業務の省力化とそれに伴う経費削減などの利点が示唆された。実運用の中で課題となった予約のキャンセル率は利用施設にもよるが平均でおよそ 14%であったが、キャンセル率を見越した予約数の設定や検査当日の予約無しでの検査利用者を増やすなどの運用上の対応で補うことが可能であった。スマートホンを利用した検査予約システム導入についての全国の保健所等への意向調査では、導入維持費用の検討以前に、予約システム導入にあたっての新規予算枠の獲得自体が極めて困難との回答が多く、また、利用者数が少數の施設では予約システム導入による利点をイメージできないとの意見が少なくなかった。他方、予約対応業務時間を本システム導入により縮小でき、保健所内での他の業務を行える利点も考えられ、現場のニーズは少なくとも考えられた。HIV 検査を実施している全国の保健所等には月あたりの検査回数や 1 回あたりの利用者数などに大きく幅があることもわかった。HIV 検査規模がそれほど大きくない保健所での利用を考えると、むしろ必要最小限の機能とし、さらに経費を抑え、予約システムも集約化の利点が大きいと推察された。これらの調査結果を基に、今後は、利用者、施設それぞれのニーズにあったシステム改善（外国語対応も含む）を進め、県あるいはその一部などある範囲の地域の複数の保健所等の予約を一括管理する事で、各施設での検査に掛かる省力化と検査予約業務の縮小を図り、かつ利用者が広い範囲の保健所等の検査場から利用可能な日時と場所を選択できる予約システム構築を図りたい。また、検査結果の通知の方法についても検討を行いたい。最終的には、利用者の利便性や立地条件等を加味し、複数の保健所等を群別化した機能改善や機能追加等を実施し、利用者と施設の利用価値の高い HIV 検査予約システム ver.4.00 を設計する。

A. 研究目的

先行研究で開発し、特定の HIV 検査機関にて効果につき実証を行った HIV 検査予約システムを、保健所等での運用に合わせて改良を加える。同システムの全国保健所等への周知を行う。

村の該当部署宛に送付し、更に電話フォローや訪問を実施し同システムに対する紹介を行い、HIV 検査についての考え方や検査体制の現状と課題などをヒアリングし、同システムを保健所で導入する上で必要と思われる機能の改善や追加につき検討を行い、HIV 検査予約システムを改良する。

機能の改善や追加を実施した上で、再度、改良点を含め保健所等や都道府県市区町村の該当部署宛に紹介する。

試験的に導入希望のあった保健所については、

B. 研究方法

HIV 検査予約システムを特定の検査施設に提供し稼動させた上で HIV 検査予約システムの紹介資料を作成し全国の保健所や都道府県市区町

これを提供する。

(倫理面への配慮)

保健所や試験提供先の検査施設で得られた情報の取り扱いには十分注意する。HIV 検査予約システムの運用によって HIV 検査を受検する受検者の個人情報は収集しない。

C. 研究結果

1) 保健所等への HIV 検査予約システムの周知

平成 28 年度研究では主に関東圏の保健所、平成 29 年度研究では関東を除く全国の保健所を中心に “図 1 案内パンフレット” に示す前研究によって得られたデータを使ったパンフレットを作成し、これを送付した上で電話によるフォローや直接の訪問を実施し、HIV 検査の現状の聞き取りや HIV 検査予約システムに対する意見や要望などをヒアリングした。

紹介資料は 130 施設に送付、電話フォローおよび訪問は 56 施設に実施した。

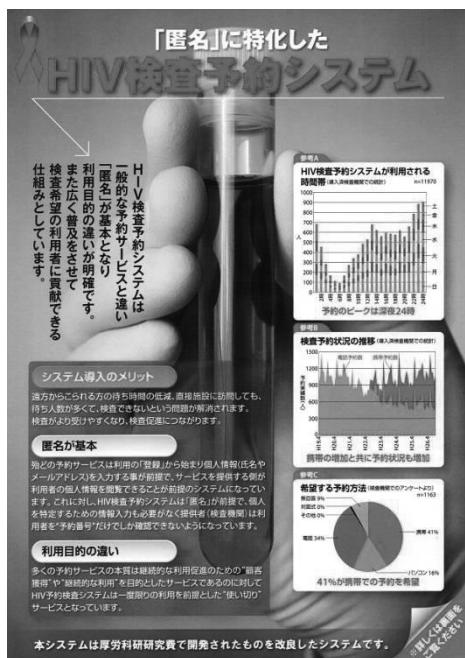


図 1 案内パンフレット

保健所等に紹介する HIV 検査予約システムは “図 2 HIV 検査予約システムの画面” に示すように、携帯端末の固有番号を自動識別する事で、ID やパスワードを登録する事なく匿名で使用可能なサービスモデルとなっている。

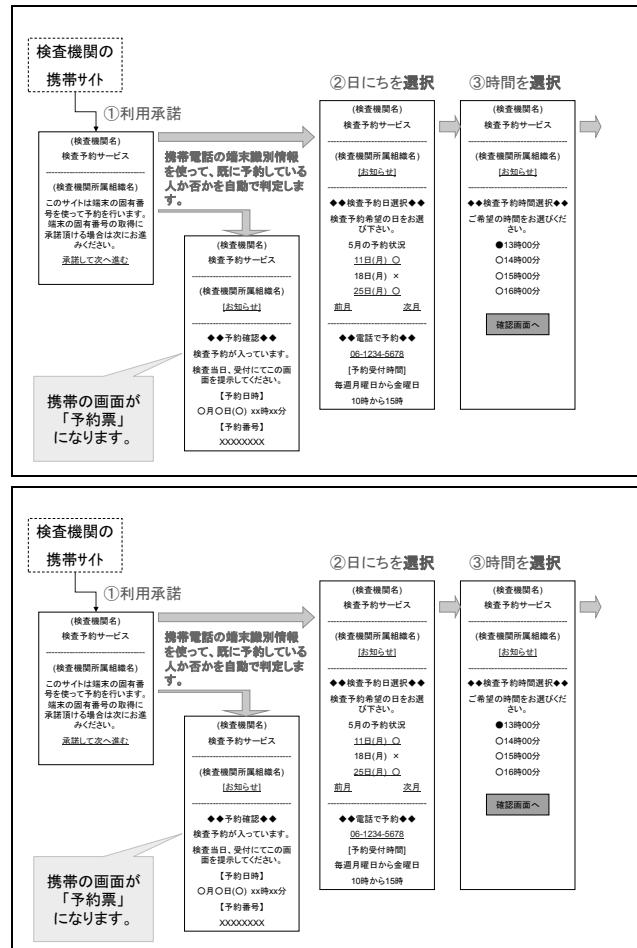


図 2 HIV 検査予約システムの画面

金額次第では検討する。
現場としては導入して欲しい(予算面で決裁権がない)。
現場としては導入して欲しい(費用対効果が知りたい)。
追跡やフォローの仕組みができるのが素晴らしい。
電話予約分も管理できるようにならなかいか。
婦人科検診や集団検診として使ってみたい。
夜間に利用が多いのは驚いた。
多言語対応できないか。
また、外国人の予約時は「通訳希望」オプションを付けられないか。
電子アンケートシステムを付けられないか。
県全体としてのシステム化はできないか。
県内全保健所をまとめて検討してみたい。

表3 肯定的意見と要望

予算確保が難しい。
実施人数が多くないから現状で十分。
検査人数が減っているのに予算投入する意味がない。
先着順のほうがお手軽でいい。
電話予約だけで十分。
既に体制が出来上がってしまっている。
予約を行っていない。
行政からの委託なので勝手にできない。

表4 否定的意見

全国の保健所等へのヒアリング結果としては、HIV 検査予約システムそのものに対しては“表3 肯定的意見と要望”に示すように施設現場スタッフからは高評価な意見も多く聞かれたが“表4 否定的意見”に示すように費用面での導入の難しさが浮き彫りになる結果であった。

2) 試験導入

HIV 検査予約システムを東京都港区みなど保健所が実施する「新橋あんしん検査」(平成 28 年 12 月 2 日実施)に試験的に提供し、ゲイ向け出会い系スマートホンアプリ「ナインモンスター」の利用者に限定しての HIV 検査への誘導が行われた。HIV 検査予約までに至った件数は予約枠数が 20 名に対して 16 名であった。殆どの時間帯に

おいて 1 枠 1 名の予約枠であったため、18 時以降の時間帯から先に予約が埋まつてくる状況も観察された。

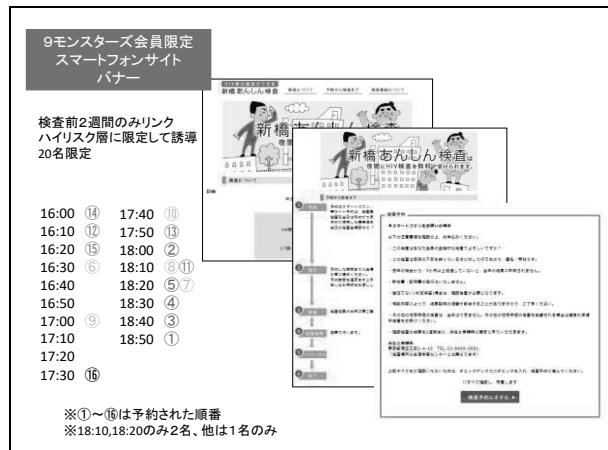


図5 新橋あんしん検査

この他、東京都豊島区池袋保健所(平成 28 年度試験、平成 29 年度提供)にて年 3 回(H29.6/12, 8/7, 12/2)の即日検査にて HIV 検査予約システムを試験的に稼動させた(表 6 参照)。

実施日	予約枠	予約者数
6月12日	35人	18人
8月7日	35人	19人
12月2日	35人	29人

表6 池袋保健所での HIV 検査予約実績

東京都豊島区池袋保健所は正規運用へ移行する運びとなった。

東京都南新宿検査相談室との取り組みとして、当研究班と東京都によるデータ収集支援として、HIV 検査予約システムが稼動している東京都南新宿検査相談室のホームページ上に特設ページ(図 7 南新宿検査・相談室の特設ページ)を作成し、ゲイ向け出会い系サイト上に期間限定(H30.1/29～2/11 の 2 週間)でバナー広告を掲載し、バナー広告からの誘導データ収集の支援作業

を実施した。



図7 南新宿検査・相談室の特設ページ

同サイトからの誘導による HIV 検査予約者数は 2 週間で 59 名が確認された。

3) HIV 検査予約システムの利用状況

HIV 検査予約システムを特定の検査施設にて継続運用し、利用状況データを収集して集計した（図8 HIV 検査予約システムの利用状況 参照）。

何れの施設においても予約枠に対して 88%～97% の予約率が確認され非常に効果的に稼働している事が確認された。

検査機関 A 毎日実施	東京 通常35人/Day	予約者数26,469人 (予約率：97%) (男女比集計なし)
検査機関 B 第2,4日曜日	愛知 40~43人/Day	予約者数: 2,496人 (予約率: 97%) 男: 72.4% 女: 26.2% 不明: 1.3%
検査機関 C 第1,3土曜日	愛知 通常62人/Day	予約者数: 2,978人 (予約率: 90%) 男: 74.0% 女: 23.7% 不明: 2.3%
検査機関 D 第3土曜日	東京 44~48人/Day	予約者数: 1,435人 (予約率: 88%) 男: 66.2% 女: 31.9% 不明: 1.9%
検査機関 E 毎週日曜日	大阪 40~50人/Day	予約者数: 6,472人 (予約率: 93%) 男: 68.6% 女: 28.8% 不明: 2.6%

集計期間：集計期間：H28.4/1～H30.12/31

図8 HIV 検査予約システムの利用状況

4) 特定検査施設での HIV 検査予約システム導入による受検者の動向評価

HIV 検査予約システムの導入先である「特定非営利法人 HIV と人権・情報センター(JHC)」に対して、本システムの導入前と導入後とでの施設の動向の変化および受検者の動向の変化をレポートした。対象の検査施設は「大阪検査相談・啓発・支援センター（愛称:chotCAST なんば）」とし、平成 27 年度（導入前）と平成 29 年度（導入後）のデータを元に比較した。

	実施回数	1回あたりの定員	受検者 総数	受検者数 平均/1回
2015年度 (導入前)	50回	50名	2,185名	43.7名
2017年度 (導入後)	48回	50名	2,308名	48.1名

表9 受検者の増減

	10代	20代	30代	40代	50代～
女性	キャンセル数/予約数	5/27	61/474	15/171	0/46
	キャンセル率	18.5%	12.9%	8.8%	0.0%
男性	キャンセル数/予約数	1/13	75/710	39/549	12/261
	キャンセル率	7.7%	10.6%	7.1%	4.6%

※2017年度の予約数2,470名のうち、予約の性別および年代を不明とする者116名を除く
平均キャンセル率は9.1%
キャンセル率 女性>男性 リスク比:1.365(95%CI 1.056-1.763)

表10 キャンセル率の変動

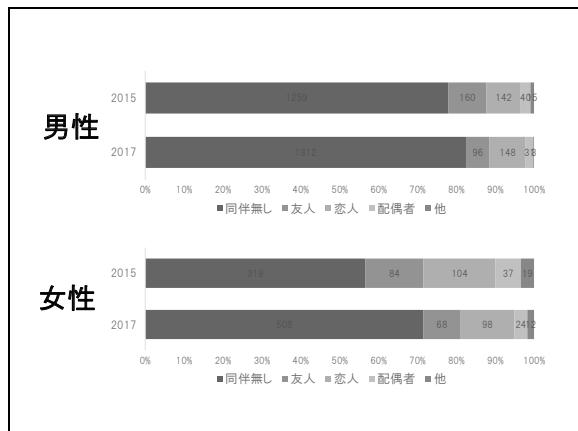


図11 同伴受検者の変動

本システム導入によって“表9 受検者の増減”に示すように1日あたり平均4.4ポイントの受検者増が確認された。また“図11 同伴受検者の変動”に示すように単独で受検する女性の割合が増える結果となった事が確認できた。懸案であったキャンセルについては“表10 キャンセル率の変動”に示すように10歳代、20歳代のキャンセル率が高く、特に10歳代の女性は5人に1近い割合でキャンセルする傾向にある事が確認された。

電話予約対応から解放された。
電話予約対応に取られていた時間を相談対応や啓発活動に時間を費やせた。
予約電話のみの場合は予約が混雑した時に電話がつながらないこともあったが解消した。
受検希望者の利便性が向上し検査に繋がりやすくなった。
状況に応じて予約枠の調整が可能(例:電話予約枠→ネット予約枠に変更)
電話予約に比べてネット予約は受検者増に貢献した。
日本語の予約ページしかないのにもかかわらず翻訳アプリを使って予約する外国人が増加した。

表12 JHCによる評価レポート(効果)

予約後に来所しなかった人の割合が増えた。 (電話予約・約1割⇒ネット予約・約2割)
当日の受付時に予約画面の表示がうまくいかない場合がある(受付業務に影響)
【その他 要望等】 ・メールアドレスの入力を必須／任意に設定できる機能の追加 ・当日ドタキャン防止の為、入力必須も選択できるように ・(上記にもからんで)メールの一斉送信機能 ・天候急変時(台風・大雪など)や災害発生時など、検査実施不可能となった際にむけて ・予約管理画面(管理者)と予約画面(一般利用者)のSSL化 ・スマートフォンには最適な画面となっているが、スマートフォンで表示すると見づらいので改善できると良い。

表13 JHCによる評価レポート(問題点)

JHCでは、HIV検査予約システム導入以前は予約と相談の併用で使用していた電話番号を本システム導入によって相談専用に使用可能となつた事で、相談対応や啓発活動に専念する事ができたとの評価を得た。

また現在は、本システムは日本語のみの対応ではあるがスマートホンの翻訳機能を使う事で簡易的に受検者の母国語へ翻訳して利用する事が可能であるため、外国人の受検者が増えているとの評価も得た。

更に、今後の本システムへの要望などについても実際の利用者の立場から聞く事ができた。

5) HIV検査予約システムの運用

平成29年8月より、HIV検査予約システムの運用においてApacheシステムが出力するログデータを、情報処理推進機構(IPA)が無償提供している「ウェブサイトの攻撃兆候検出ツール(iLogScanner)」を活用して監視を行った(以前はログデータの目視による監視)。

結果、定期的に不正アクセスが発生している(表14 ログ件数と不正アクセス件数)事が観測された。ただし、iLogScannerでは検知できない不正アクセスも含まれるため、ログデータの目視確認との並行監視を実施した。SQLインジェクションやサーバ負荷かけて誤作動を誘発させるような重大な事案は観測されなかった(平成31年2

月 10 日現在)。

iLogScanner では検知しない不正アクセスは 10~30 件/day ほど発生している。

	ログ件数	不正アクセス件数
平成29年8月	46,026	15
9月	49,679	48
10月	56,827	24
11月	65,541	47
12月	52,429	16
平成30年1月	56,199	26
2月	46,505	24
3月	45,658	13
4月	48,903	9
5月	74,532	8
6月	67,443	89
7月	52,538	76
8月	56,488	192
9月	56,442	77
10月	76,740	45
11月	103,265	24
12月	74,927	22
合計	1,030,142	755

表 14 ログ件数と不正アクセス件数

6) プログラム改良

本システムを提供中の検査施設から、利用者がスマートホンで利用時に画面レイアウトが壊れるとの指摘があり、調査の結果、画面解像度の高いスマートホン機種では、“図 15 構文修正前(セレクトボックスが小さい)”に示すようにボタンやセレクトボックス等のコンポーネントが小さく表示されてしまうため、操作性を損なっている事が確認された。スマートホン対応の HTML5 準拠の構文に書き換える事で対応した(図 16 構文修正後)。

2月28日(水)の検査時間

=====

15時30分～16時00分 ○
 16時00分～16時30分 ○
 16時30分～16時50分 ○
 17時30分～18時00分 ○
 18時00分～18時30分 ○
 18時30分～19時00分 ○
 19時00分～19時30分 ○

性別

図 15 構文修正前 (セレクトボックスが小さい)

2月28日(水)の検査時間

=====

15時30分～16時00分 ○
 16時00分～16時30分 ○
 16時30分～16時50分 ○
 17時30分～18時00分 ○
 18時00分～18時30分 ○
 18時30分～19時00分 ○
 19時00分～19時30分 ○

性別

図 16 構文修正後

この他、今後複数保健所をまとめた提供(後述)を実現するために、複数の検査施設をグループ化する概念をデータベースに加える構造変更を実施した。

D. 考察

HIV 検査予約システム自体は“図 8 HIV 検査予約システムの利用状況”に示すように稼働しているいずれの検査施設においても非常に高い予約率を誇っており、また“表 9 受検者の増減表”や“表 12 JHC による評価レポート(効果)”からも、導入する事で受検者の増加や施設スタッフの負担軽減や外国人の受検者の増加が期待できるであろう事が確認できた。

しかし、現実的には保健所側の問題として“表 3 肯定的意見と要望”や“表 4 否定的意見”にもあるように、本システムを評価しつつも運用に掛かる金銭的な部分で導入に至らない状況となっている。この問題の対策として、①機能を限定して安価で運用できるシステムの構築、②ひと県分の保健所をまとめて提供するグループ思想の導入などを検討した。

HIV 検査予約システムはインターネット上の特定の利用者層にターゲットを絞って“図 5 新橋あんしん検査”のように検査誘導する流れを作

る事ができるため、インターネット上に展開する事での検査人数の改善だけではなくターゲットを絞った利用なども可能性があるが、保健所の中には検査人数の改善やハイリスク層の人の検査誘導に積極的に取り組んでいない所も見受けられるため、HIV 検査予約システムの導入を促進する際には意識改善策を含めて検討する必要があると感じた。

現在 HIV 検査予約システムが稼働している検査施設は、行政機関が HIV 検査のために立ち上げた専門の検査施設であったり NPO 法人が運営している検査施設であったりと、確保された“予算”で運用している機関が殆どである。保健所へのヒアリングの中で、現場は導入によって検査件数の向上、ハイリスク層に絞った検査誘導効果を得られる可能性に期待する意見も見られたが、“権限がない”、“予算が確保できない”等の理由で、試験導入にすら至らない状況にあった（表4 否定的意見 参照）。

本システム導入について多方面から検討を行い、導入で効果が期待できる保健所等を洗い出し、積極的な周知を続ける必要があると考える。

HIV 検査予約システムの運用においては、IPA が無償提供している「ウェブサイトの攻撃兆候検出ツール(iLogScanner)」を導入し本システムの運用負荷を軽減させる事で運用に掛かるコスト削減を図ったが、iLogScanner でキャッチできない不正アクセスも若干残っており、また、iLogScanner によるログデータからの不正検知は最低でも翌日以降でないと作業できない問題もあり、今後、負担を軽減しつつタイムラグのある監視体制であっても重大事案になる前に対策を施せる運用体制を模索しなければならない。

E.結論

電話および訪問で収集した全国の保健所の

HIV 検査の現状と HIV 検査予約システムに対する意見では HIV 検査そのものに対する考え方非常に温度差を感じる結果であったため、単に HIV 検査予約システムを保健所向けに改良するだけでは導入促進は難しい状況にある事がわかった。

逆に、先着順での受け付けによる定員オーバー問題の解決策や、外国人への対応問題の改善策としてのスマートホンの活用を模索している保健所がある事などもまたわかった。

外国人対応については“表 12 JHC による評価レポート（効果）”にもあるように、HIV 検査予約システムを導入する事でスマートホンを活用して予約し受検する外国人が増加している事が確認できている事から、他の検査施設でも本システムの導入によって外国人の誘導が可能になると思われる。

基本的には評価しつつも、東京都南新宿検査・相談室での稼働を前提に開発した現行の HIV 検査予約システムでは規模が大きすぎ、また費用負担が大きすぎるために多くの保健所で導入の検討までに至らない、至ったとしても費用面で難しいという状況にあるため、規模の小さな保健所でも利用可能よう付加価値的な機能を削除して機能を限定した①安価なシステム化や②ひと県の保健所をまとめて管理可能なシステム化などを実施し、規模の小さな保健所でも容易に導入可能なシステム構築を目指す。

F.研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G.知的所有権の取得状況

なし

HIV 感染制御研究室

渡邊 大

当研究室は、白阪琢磨が室長を兼任しているエイズ先端医療開発室と共同で、HIV 感染症の診療における多く問題に対して研究を行っております。

近年の抗 HIV 療法の進歩により、多くの症例でウイルス抑制が得られるようになりました (Jpn J Infect Dis. 2017)。しかし、長期間生存している潜伏感染細胞を駆逐できないが故に、一生の内服加療を強いられます。細胞中の残存プロウイルス量は、抗 HIV 療法を行っている場合、潜伏感染細胞数を示していると考えられています。我々は残存プロウイルス量の高感度の測定法の開発を行い、早期に治療を開始した症例では残存プロウイルス量が低く抑えられていることを明らかにしました (BMC Infect Dis. 2011)。

抗 HIV 療法によって長期間血中ウイルス量が測定感度未満に押さえられていたとしても、免疫系は改善に回復したわけではありません。その例として、ウイルス量が抑えられていた症例においても血中インターフェロン γ が持続的に高値を示す症例 (Viral Immunol. 2010) が存在し CD4 数の回復が不十分であること (BMC Infect Dis. 2018)、水痘帶状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫の回復は不十分なこと (J Med Virol. 2013) を報告しました。抗 HIV 薬の副作用も完全には解決されていません。テノホビルによって血中ミトコンドリア CK 活性は上昇すること (J Infect Chemother. 2012)、ドルテグラビルの神経精神系有害事象はその血中濃度や UGT1A1 遺伝子多型と関連すること (BMC Infect Dis. 2017)、ドルテグラビル投与例における腎機能評価が困難であること (J Infect Chemother. 2018) ddI の長期内服に伴う非硬性門脈圧亢進症を呈した症例 (J Infect Chemother. 2014) を報告しました。

薬剤耐性検査や薬剤血中濃度は HIV 感染者の治療において欠かすことのできない検査です。当研究室ではこれらに関する研究も行っております (Antiviral Res. 2010, J Infect Chemother. 2015, Inter Med. 2016)。

抗 HIV 療法以外にも、さまざまな課題が残されています。急性 HIV 感染症 (AIDS Res Ther. 2015)、ヒトヘルペス 8 感染症 (J Infect Chemother. 2017, Inter Med. 2014)、ウイルス性肝炎、発がんの問題などがあげられます。当研究室では、厚生労働省エイズ対策研究事業を中心に、この病態における問題点の解明に取り組み、多施設共同臨床調査や臨床的課題について取り組んでおります。

【2018 年度 研究業績発表】

A-0

Koizumi Y, Imadome KI, Ota Y, Minamiguchi H, Kodama Y, Watanabe D, Mikamo H, Uehira T, Okada S, Shirasaka T : Dual Threat of Epstein-Barr Virus: an Autopsy Case Report of HIV-Positive Plasmablastic Lymphoma Complicating EBV-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. 「J Clin Immunol.」 38(4):478-483、2018 年 5

月

Watanabe D, Uehira T, Suzuki S, Matsumoto E, Ueji T, Hirota K, Minami R, Takahama S, Hayashi K, Sawamura M, Yamamoto M, Shirasaka T : Clinical characteristics of HIV-1-infected patients with high levels of plasma interferon- γ : a multicenter observational study. 「BMC Infect Dis.」 19(1):11、2019 年 1 月 5 日

Tanaka S, Kishi T, Ishihara A, Watanabe D, Uehira T, Ishida H, Shirasaka T, Mita E : Outbreak of hepatitis A linked to European outbreaks among men who have sex with men in Osaka, Japan, from March to July 2018. 「Hepatology Research」 Epub ahead of print 2019 年 1 月 17 日

A-5

渡邊 大 : TAF の安全性評価 「第 92 回日本感染症学会総会・学術講演会（ランチョンセミナー6）記録集」 2018 年 8 月

松下修三、岡 慎一、鯉渕智彦、渡邊 大 : 多様化する HIV 患者と 1 日 1 回投与のアイセントレス[®]の位置付けを含んだ ART の最適化 「アイセントレス[®]錠 600mg 発売記念座談会記録集」 2018 年 10 月

渡邊 大 : 近畿ブロックの HIV 医療体制整備。厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業） 「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」 平成 30 年度研究報告書、P.54-57、2019 年 3 月 31 日

B-2

Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, Tomishima K, Nishida Y, Yoshino M, Yamazaki K, Uehira T, Shirasaka T : Association of tenofovir level and discontinuation due to impaired renal function. HIV Drug Therapy Glasgow 2018, Glasgow, 2018 年 10 月 29 日

B-3

渡邊 大 : 長期管理時代における TAF の役割 TAF の安全性評価。第 92 回日本感染症学会総会・学術講演会、岡山、2018 年 5 月 31 日

渡邊 大 : 「抗 HIV 薬の薬物動態、薬剤間相互作用と薬剤耐性」～PK/PD/PG のアプローチからウイルス学的失敗ゼロを目指す～ 薬剤耐性 HIV の臨床経験と抗 HIV 薬の薬物動態。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

B-4

伊熊素子、西田恭治、山本雄大、湯川理己、来住知美、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、上平朝子、白阪琢磨 : 血友病個別化治療時代におけるアルブトレペノナコグアルファによる 4 週間隔定期補充療法の可能性。第 40 回日本血栓止血学会学術

集会、札幌、2018年6月29日

中内崇夫、富島公介、矢倉裕輝、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、山崎邦夫、白阪琢磨：初回治療におけるエルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドマル酸塩配合錠の治療成績。第72回国立病院総合医学会、神戸、2018年11月10日

廣田和之、山本雄大、渡邊大、北島平太、寺前晃介、来住知美、上地隆史、伊熊素子、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：溶血性貧血を契機に多中心性キャッスルマン病と診断されたHIV感染者の一例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月2日

小島洋子、川畑拓也、森治代、木村和嗣、渡邊大、大森亮介、駒野淳、福武勝幸：職域での健診機会を利用した健診センター・人間ドックにおけるHIV検査の現状調査。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月2日

加藤賢嗣、吉原雄二郎、渡邊大、福本真司、和田恵子、安尾利彦、白阪琢磨、村井俊哉：HIV関連神経認知障害(HAND)と脳構造。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日

上地隆史、渡邊大、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：細胞性免疫能が低下したHIV-1感染者におけるLDHとβ-Dグルカンのニューモシスチス肺炎の診断能評価。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日

来住知美、渡邊大、北島平太、寺前晃介、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、下司有加、松岡恭子、東政美、中濱智子、上平朝子、白阪琢磨：自発検査で判明した新規HIV感染者の受検動機。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日

渡邊大、上平朝子、矢倉裕輝、富島公介、中内崇夫、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、白阪琢磨：TDFからTAFに変更後の腎機能検査値の推移に対する併用キードラッグの影響に関する検討。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日

上平朝子、渡邊大、矢倉裕輝、富島公介、中内崇夫、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、白阪琢磨：当院の2剤レジメンの現状。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日

富島公介、中内崇夫、矢倉裕輝、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：ラルテグラビル/エトラビリン/ダルナビル/リトナビルレジメンの長期投与症例についての検討。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日

寺前晃介、北島平太、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：ST 合剤で薬疹、ペニタミジンでアナフィラキシー様症状を起こした難治性ニューモシスチス肺炎の一例。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

山本雄大、伊熊素子、渡邊 大、湯川理己、来住知美、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：ニューモシスチス肺炎に肺ノカルジア症を合併した後天性免疫不全症候群の 1 例。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

北島平太、廣田和之、寺前晃介、来住知美、伊熊素子、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：抗 HIV 療法後に肝臓及び脾臓の病変増悪を認めた肺結核の一例。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 3 日

横幕能行、今橋真弓、伊藤俊広、山本政弘、岡 慎一、豊嶋崇徳、茂呂 寛、渡邊珠代、渡邊 大、藤井輝久：エイズ診療の拠点病院の診療機能評価と課題の検討。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 4 日

岡崎玲子、蜂谷敦子、佐藤かおり、豊嶋崇徳、佐々木悟、伊藤俊広、林田庸総、岡 慎一、鴻永博之、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、椎野禎一郎、須藤弘二、加藤真吾、谷口俊文、猪狩英俊、寒川 整、石ヶ坪良明、吉野友祐、太田康男、茂呂 寛、渡邊珠代、松田昌和、重見 麗、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊 大、小島洋子、森 治代、藤井輝久、高田清式、南 留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎、杉浦 瓦、吉村和久、菊地正：国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018 年 12 月 4 日

B-6

渡邊 大、蘆田美紗、鈴木佐知子、松本絵梨奈、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：抗HIV療法中のHIV感染者における細胞内HIV-1-DNA量の測定法間の差異に関する検討。第32回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2018年6月2日

川畑拓也、小島洋子、森 治代、本村和嗣、渡邊 大、大森亮介、駒野 淳、福武勝幸： 健診センター・人間ドック施設における HIV 検査の現状に関するアンケート調査結果。第 32 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2018 年 6 月 2 日

中内崇夫、矢倉裕輝、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染者における高尿酸血症の関連因子に関する検討。第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2018年10月25日

廣田和之、上地隆史、北島平太、寺前晃介、来住知美、伊熊素子、渡邊 大、西田恭治、白阪琢磨、上平朝子：両側内因性眼内炎で失明に至った糖尿病患者の一例。

第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2018年10月25日

来住知美、渡邊 大、北島平太、寺前晃介、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、上平朝子、三田英治、白阪琢磨：大阪のエイズ診療ブロック拠点病院におけるA型急性肝炎の流行。第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会、鹿児島、2018年11月17日

B-7

渡邊 大：プレジコビックス[®]配合錠によって何が変わったか？～発売後1年を経過して～。HIV Web Conference、2018年4月18日

渡邊 大：HIV感染者の病態と考えるべき課題－最近の話題。HIV感染症学術講演会－アイセントレス[®]10年の軌跡－、大阪、2018年6月24日

渡邊 大：抗HIV薬の最新動向－治療の最新動向、診療ガイドライン、PreP、TasPなど。2018年度相談事業相談員研修、大阪、2018年7月15日

渡邊 大：大阪医療センターの診療経験から考えるHIV診療の未来。平成30年度宮崎県エイズ研修会、宮崎、2019年3月2日

B-8

渡邊 大：HIV 感染症の診断。平成 30 年度大阪大学医学部公衆衛生学実習。2018 年 6 月 14 日

渡邊 大：HIV/AIDS の基礎知識 HIV 感染症・抗体検査・日和見疾患・治療。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 9 月 10 日

渡邊 大：疫学と抗 HIV 治療ガイドライン。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 1 日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 1 日

渡邊 大、矢倉裕輝：初回抗 HIV 療法の実際。平成 30 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2018 年 10 月 1 日

渡邊 大：HIV 急性感染。平成 30 年度 HIV 感染症医師実地研修会(1 ヶ月コース)、大阪、2018 年 10 月 4 日

渡邊 大：新規抗 HIV 薬。平成 30 年度 HIV 感染症医師実地研修会(1 ヶ月コース)、大阪、2018 年 10 月 10 日

渡邊 大：女性と HIV。平成 30 年度 HIV 感染症医師実地研修会、大阪、2018 年 10 月 15 日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。平成 30 年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018 年 10 月 31 日

渡邊 大：HIV/AIDS の基礎知識：HIV 感染症・抗体検査・日和見疾患・治療。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 11 月 12 日

渡邊 大：近畿ブロックにおける病院連携とブロック拠点病院の役割。近畿ブロック都道府県・エイズ拠点病院等連絡会議、大阪、2018 年 12 月 10 日

渡邊 大：HIV 陽性妊婦の治療と支援。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、大阪、2019 年 1 月 7 日

渡邊 大：HIV 感染症の治療と期待される地域連携。第 46 回法円坂地域医療フォーラム、大阪、2019 年 2 月 9 日



Clinical characteristics of HIV-1-infected patients with high levels of plasma interferon- γ : a multicenter observational study

Dai Watanabe^{1,2*} , Tomoko Uehira¹, Sachiko Suzuki¹, Erina Matsumoto¹, Takashi Ueji¹, Kazuyuki Hirota¹, Rumi Minami³, Soichiro Takahama³, Kimikazu Hayashi⁴, Morio Sawamura⁵, Masahiro Yamamoto³ and Takuma Shirasaka^{1,2}

Abstract

Background: Circulating interferon- γ (IFN- γ) concentration may be sustained at a high level regardless of the initiation of antiretroviral therapy (ART) in some patients with HIV-1 infection. In the present study, we examined the clinical characteristics of HIV-1-infected patients with high levels of plasma IFN- γ .

Methods: The study subjects were patients infected with HIV-1 who were either naïve to ART with CD4 $^{+}$ cell count > 200 cells/ μ L ($n = 12$), or had achieved viral suppression after ART for over a year ($n = 188$). The levels of plasma IFN- γ and interleukin-6 (IL-6) were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay. Patients were divided into high IFN- γ and low IFN- γ groups based on a cutoff level of 5 pg/mL.

Results: The high IFN- γ group included 41 patients (21%). Compared to the patients on ART with low IFN- γ levels, those on ART in the high IFN- γ group were more likely to be younger than 50 years of age ($P = 0.0051$) and less likely to have dyslipidemia ($P = 0.0476$) or to be on a protease inhibitor ($P = 0.0449$). There was no significant difference between groups in the median increase of CD4 $^{+}$ cell counts from the initiation of ART for up to 3 years. However, after 4 years, the increase in CD4 $^{+}$ cell counts was significantly lower in the high IFN- γ group compared with that in the low IFN- γ group. There were no such significant differences between patients with low and high (> 2 pg/mL) levels of plasma IL-6.

Conclusion: We concluded that HIV-1-infected patients with high levels of circulating IFN- γ did not have a higher rate of comorbidities related to immune activation. However, they exhibited lower CD4 $^{+}$ cell count recovery after 4 years of being on ART. This deficit could be a consequence of persistent immune activation.

Keywords: HIV-1 infection, Interferon- γ , Interleukin-6, CD4 $^{+}$ cell count recovery

Background

During HIV-1 infection, serum cytokine levels generally rise with the progression of immunodeficiency and decrease with the initiation of antiretroviral therapy (ART) [1–6]. However, we previously measured the levels of 12

serum cytokines in 35 HIV-infected patients and demonstrated that the level of serum interferon- γ (IFN- γ) exhibits a trend different from those of other cytokines [7]. Specifically, in a cross-sectional study, we revealed that some patients who were asymptomatic carriers or being treated by ART had a high level of serum IFN- γ . Similarly, in a longitudinal study, we revealed that a high level of serum IFN- γ was sustained in about 30% of the patients after the initiation of ART. Those observations suggested that serum IFN- γ concentration is maintained at a high level in some patients regardless of the state of

* Correspondence: dai@ohn.go.jp

¹AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital, 2-1-14, Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka City, Osaka 540-0006, Japan

²Department of Advanced Medicine for HIV Infection, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2, Yamada-oka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

immunodeficiency or ART. Thus, compared with the concentrations of other cytokines, the level of circulating IFN- γ may have different clinical significance in patients infected with HIV-1 [8].

It has been reported that initiation of ART reduces the levels of inflammation-associated soluble biomarkers, including serum cytokines such as interleukin-6 (IL-6), although their levels do not return to those observed in non-infected population [3, 5, 9]. Various factors, such as old age, comorbidities, and death, have been associated with the high level of circulating IL-6 in patients infected with HIV-1 [9–11].

In contrast to the current knowledge about factors influencing IL-6 levels, the parameters associated with the high level of circulating IFN- γ have not been well established. It is unclear whether sustained high level of circulating IFN- γ has any influence on the clinical course of individuals infected with HIV-1. Although it may have an immunostimulatory effect that suppresses viral replication and increases CD4 $^{+}$ cell count, excessive immune activation may result in the reduction of CD4 $^{+}$ cell count and increased likelihood of comorbidity development. In the present study, we examined HIV-1-infected patients who were either naïve to ART, with CD4 $^{+}$ T cell count > 200 cells/ μ L, or had HIV-1 RNA levels below the detection limit after being on ART for over a year and compared the clinical characteristics between the participants with high and low levels of plasma IFN- γ or IL-6.

Methods

Study population

The study complied with the principles of the Declaration of Helsinki regarding the investigations in human subjects and was performed after an ethics approval H26-NHO (AIDS)-03 had been received from Central Institutional Review Board Committee of the National Hospital Organization of Japan. Written consent was obtained from all study participants. The study cohort comprised 200 HIV-1-infected patients over 20 years of age who were regularly seen at one of the four hospitals of the National Hospital Organization. Patients were either naïve to ART, with CD4 $^{+}$ T cell count > 200 cells/ μ L, or had achieved viral suppression after having been on ART for over a year. Patients who developed fever or had other acute diseases were excluded from the study cohort.

Plasma measurements of IFN- γ and IL-6

Plasma was separated from the whole blood and kept frozen in -80 °C until use. The levels of plasma IFN- γ and IL-6 were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) according to the supplier's protocol. A

cutoff level of 5 pg/mL was selected to delineate groups with high and low IFN- γ levels as previously described [7]. The cutoff level for IL-6 was set to 2 pg/mL, close to the upper quartile (1.9 pg/mL). When repeated blood collections were possible for patients with IFN- γ ≥ 5 pg/mL, samples were collected three times with at least 1 month in between each collection to confirm the reproducibility of high plasma IFN- γ levels.

Comparisons of the groups with high and low levels of IFN- γ and IL-6

Participants were divided into the groups with high and low IFN- γ and IL-6 levels based on cutoff values indicated above. The initial measurement of IFN- γ was used to divide the patients into the groups. Sex, age, assumed route of infection, use of ART, and comorbidities were compared at the time of entry to the study. The patients were defined to have diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, chronic kidney disease, and osteoporosis if they were diagnosed with these conditions according to the Japan Diabetes Society criteria, Japan Atherosclerosis Society guideline, Japanese Society of Hypertension guideline, Japanese Society of Nephrology guideline, and Japanese Society for Bone and Mineral Research criteria [12–14], respectively. Patients that received treatment for these conditions were also included. History of malignancy was defined as having history of any cancer that had been proven by biopsy. Chronic hepatitis B was defined as persistence of hepatitis B surface antigen for 6 months or more. Chronic hepatitis C was defined as the presence of detectable hepatitis C virus RNA in the serum. Only those comorbidities that were identified in over 5% of the study patients at entry were considered for analysis. Clinical categories, number of CD4 $^{+}$ T cells (CD4 $^{+}$ cell count), plasma HIV-1-RNA levels, and comorbidities at the time of HIV-1 diagnosis were also collected retrospectively from the medical records and compared between the groups. The change in CD4 $^{+}$ cell count following ART was calculated based on the cell count prior to the initiation of ART. Changes in CD4 $^{+}$ cell count were measured from 1 year after ART initiation for up to 10 years.

Phylogenetic analysis

The results of the drug resistance test for HIV-1 were collected retrospectively for the purpose of the study. Resistance testing was performed as described previously [15]. Briefly, viral RNA was extracted from a plasma sample. The regions of HIV-1 protease and reverse transcriptase were amplified by using the reverse transcription polymerase chain reaction (PCR) method followed by nested PCR. After the purification of the amplified PCR products, the sequences were obtained by direct sequencing. Sequences used in the study (protease amino

acid residues 1–99 and reverse transcriptase amino acid residues 1–240) were registered in GenBank (Additional file 1: Supplementary Materials and Methods). Nucleic acid sequences were aligned using Clustal W program version 2.1 (<http://www.clustal.org/clustal2/>) and GENETYX-MAC version 18.0.6 (GENETYX, Tokyo, Japan). HIV-1 subtype B (HXB2, accession no. K03455) and HIV-2 (accession no. KX174313) were used for subtyping and as outgroup, respectively. Phylogenetic tree was constructed by using the neighbor-joining method (MEGA6 program), and the bootstrapping method was used to perform statistical evaluations.

Statistical analysis

The Mann-Whitney U test was used to analyze continuous variables. The chi-squared test was performed for 3×2 and 6×2 contingency tables, and the Fisher's exact test was performed for 2×2 contingency tables. Spearman's rank correlation coefficient was calculated for 2×2 contingency tables. All analyses were performed using JMP software version 11.2.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC). All statistical analyses were conducted with a significance level of $\alpha = 0.05$ ($P < 0.05$).

Results

Clinical characteristics

Clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. The median age was 42 years, and 98% of the patients ($n = 196$) were men. Twenty-seven percent of the patients ($n = 53$) were over the age of 50. The majority of the patients infected with HIV-1 (99%, $n = 198$) were Japanese; the remaining two patients were from Latin America and Oceania, respectively. Six percent of the patients ($n = 12$) were naïve to ART.

Table 1 Characteristics of participants at entry

Age (year), median [IQR]	42	[35–51]
Males (n , %)	196	(98%)
Assumed route of HIV-1 infection (n , %)		
Homosexual	168	(84%)
Heterosexual	28	(14%)
Others	4	(2%)
Nationality (n , %)		
Japanese	198	(99%)
Non-Japanese	2	(1%)
Current ART use (n , %)		
Naïve	12	(6%)
Use for ≥ 1 years	188	(94%)

Abbreviations: HIV-1 = human immunodeficiency virus 1, ART = antiretroviral therapy, IQR = interquartile range

Plasma IFN- γ and IL-6 measurements

Plasma IFN- γ and IL-6 levels measured by ELISA are shown in Fig. 1. High IFN- γ and IL-6 levels were observed among the patients both on ART (Fig. 1a and c) and naïve to ART (Fig. 1b and d). Based on the cutoff value of 5 pg/mL, 41 patients were categorized as high IFN- γ group (21, 95% confidence interval: 15–27%), and the remaining 159 patients were categorized as low IFN- γ group. Furthermore, 42 patients (21, 95% confidence interval: 16–27%) had plasma IL-6 ≥ 2 pg/mL; among them, 17 patients also had IFN- γ ≥ 5 pg/mL. The distributions of patients between high and low cytokine groups were different for IFN- γ and IL-6 ($P < 0.0001$).

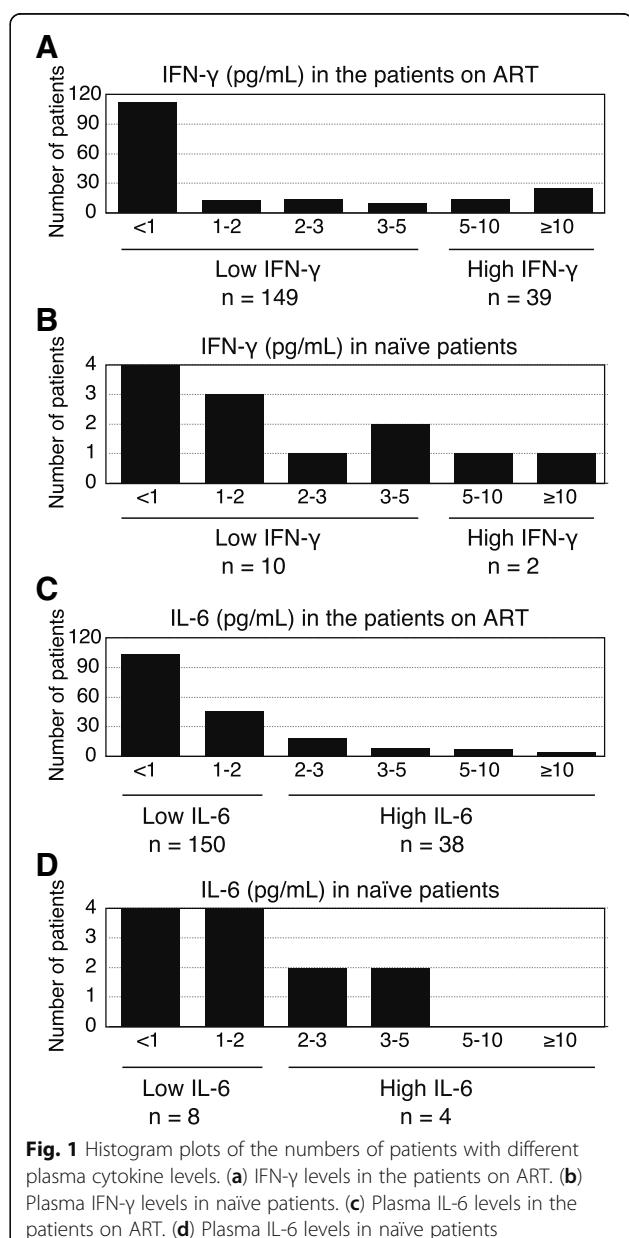


Fig. 1 Histogram plots of the numbers of patients with different plasma cytokine levels. (a) IFN- γ levels in the patients on ART. (b) Plasma IFN- γ levels in naïve patients. (c) Plasma IL-6 levels in the patients on ART. (d) Plasma IL-6 levels in naïve patients

Reproducibility of the initial high IFN- γ measurements

Reproducibility of the test results was examined by measuring plasma concentrations of IFN- γ three times in 35 out of 41 patients in the high IFN- γ group. IFN- γ concentration was ≥ 5 pg/mL in the two follow-up measurements for all patients who had IFN- $\gamma \geq 10$ pg/mL at the initial measurement ($n = 24$, 69%). Similarly, IFN- γ concentration was ≥ 5 pg/mL in the two follow-up measurements for 6 of the 11 patients whose IFN- γ was 5–10 pg/mL at the initial measurement. For the remaining five patients, IFN- γ concentration was 2–5 pg/mL in at least one of the two follow-up measurements. Thus, the high levels of plasma IFN- γ were consistent and not transient across the three replicate measurements in most patients ($n = 30$, 86%).

Comparison of patient characteristics across the groups

Patients were divided into the two groups based on the initial levels of IFN- γ and IL-6, and their characteristics were compared. In order to match the characteristic background, the patients on ART were included for comparison ($n = 188$). Table 2 shows patient characteristics for each group. The median age of the patients at the time of study entry was statistically different ($P = 0.0349$), and the proportion of the patients below the age of 50 was higher in the high IFN- γ group ($P = 0.0051$). The proportion of patients who were on a protease inhibitor was significantly lower in the high IFN- γ group (26%) than in the low IFN- γ group (44%, $P = 0.0449$). The duration of ART in the high IL-6 group was shorter than that in the low IL-6 group. Patients in the high IFN- γ group were less likely to have dyslipidemia (15%, $n = 6$) compared with those in the low IFN- γ group (33%, $n = 49$; $P = 0.0476$). In addition, patients in the high IL-6 group had a higher rate of diabetes mellitus and higher levels of serum C-reactive protein than those in the low IL-6 group ($P = 0.0266$ and 0.0073, respectively). These observations indicated that patients' characteristics were different in the groups with high and low IFN- γ and IL-6 levels.

The rates of comorbidities were also evaluated at the time of HIV-1 diagnosis (Table 3). The rate of dyslipidemia at diagnosis was lower than that at entry (9% versus 29%; $P < 0.0001$). Similar results regarding the rates of hypertension (2% versus 11%; $P = 0.0006$) and chronic renal disease (2% versus 11%; $P = 0.0002$, respectively) were observed at diagnosis and at entry. Dyslipidemia rates between the high and low IFN- γ groups and the rates of diabetes mellitus between the high and low IL-6 groups ($P = 0.5327$ and $P = 0.0635$, respectively) were not significantly different. These observations indicate that comorbidities tended to appear during the course of HIV infection.

Next, Spearman's rank correlation coefficients among the factors related to high IFN- γ levels (age < 50 , abacavir use, protease inhibitor use, and with dyslipidemia at entry) were calculated (Table 4). In contrary to the results illustrated in Table 2, a significant association was observed between high IFN- γ and abacavir use. A significant relationship was observed in all other comparisons except those between protease inhibitor use and abacavir use as well as between protease inhibitor use and age < 50 , suggesting that these factors may interact with each other.

Recovery of CD4 $^{+}$ cell counts following ART

The recovery of CD4 $^{+}$ cell counts following ART was compared between the groups (Fig. 2). Patients that did not receive ART ($n = 12$) or for which CD4 $^{+}$ cell count just before initiating ART was unknown ($n = 7$) were excluded from this analysis. At the initiation of ART (baseline), CD4 $^{+}$ cell counts were not significantly different between the groups, with 268 and 210 cells/ μ L in the high and low IFN- γ groups ($P = 0.0961$), and 229 and 217 cell/ μ L in the high and low IL-6 groups ($P = 0.9112$), respectively. Figure 2 shows the median CD4 $^{+}$ cell count increase \pm interquartile range (IQR) from the baseline. The difference between the groups was not significant for 3 years on ART. However, there was a significant difference indicating lower recovery of CD4 $^{+}$ cell counts in the high IFN- γ group after 4 years of ART (Fig. 2a). A similar reduction was not observed in the high IL-6 group (Fig. 2b). Cutoff values were evaluated by the comparisons with CD4 $^{+}$ cell count recovery after 4–7 years of ART. Cutoff values varied from 0.5, which was close to the median value of plasma IFN- γ concentration (0.54) in this study, to 10, so the participants were divided into two groups using these cutoff values. Figure 3 indicates P values and differences in the increase of CD4 $^{+}$ cell count for intergroup comparisons. The lowest P values were located within 5.1–5.7 pg/mL of IFN- γ concentration in all four assays (Fig. 3a). Maximum differences were also located within 4.5–5.7 pg/mL (Fig. 3b). These observations suggested that 5 pg/mL was potentially the optimal cutoff value for IFN- γ concentration and higher cutoff value may show nearly the same results. No significant differences were observed in any cutoff values at 1–3 years of ART for plasma IFN- γ concentration and at 1–10 years of ART for plasma IL-6 concentration.

Phylogenetic analysis

Phylogenetic analysis of HIV-1 variants was performed in 113 patients by comparing 197-bp and 720-bp long sequences of genes encoding protease and reverse transcriptase, respectively (Fig. 4). Among the 45 patients with high levels of plasma IFN- γ and/or IL-6, 39 were

Table 2 Comparison of the groups with high and low IFN- γ and IL-6 levels among the patients on ART at entry

	High IFN- γ	Low IFN- γ	P-value	High IL-6	Low IL-6	P-value
N	39	149		38	150	
Age (year), median [IQR]	40 [33–44]	43 [36–52]	0.0349*	45 [37–53]	42 [35–51]	0.2683
Age < 50 (n, %)	35 (90%)	101 (68%)	0.0051*	25 (66%)	111 (74%)	0.3166
Males (n, %)	39 (100%)	146 (98%)	1.000	38 (100%)	147 (98%)	1.000
Assumed route of HIV-1 infection (n, %)			0.7044			0.1995
Homosexual	34 (87%)	123 (83%)		35 (92%)	122 (81%)	
Heterosexual	4 (10%)	23 (15%)		2 (5%)	25 (17%)	
Others	1 (3%)	3 (2%)		1 (3%)	3 (2%)	
Japanese (n, %)	38 (97%)	148 (99%)	0.3727	38 (100%)	148 (99%)	1.0000
CD4 ⁺ cell count (cell/ μ L), median [IQR]	491 [396–659]	535 [443–736]	0.271	531 [419–711]	538 [442–735]	0.5293
HIV-1-RNA level (copies/mL), median [IQR]	< 20 [< 20–< 20]	< 20 [< 20–< 20]	0.5856	< 20 [< 20–< 20]	< 20 [< 20–< 20]	0.9208
Abacavir use (n, %)	7 (18%)	52 (35%)	0.0523	9 (24%)	50 (33%)	0.3285
Tenofovir use (n, %)	30 (77%)	92 (62%)	0.0911	28 (74%)	94 (63%)	0.2548
Protease inhibitor use (n, %)	10 (26%)	65 (44%)	0.0449*	14 (37%)	61 (41%)	0.7140
Darunavir use (n, %)	10 (26%)	51 (34%)	0.3428	9 (24%)	52 (35%)	0.2458
Atazanavir use (n, %)	0 (0%)	4 (3%)	0.5820	1 (3%)	3 (2%)	1.0000
Lopinavir use (n, %)	0 (0%)	5 (4%)	0.5854	3 (8%)	2 (1%)	0.0571
Fosamprenavir use (n, %)	0 (0%)	5 (3%)	0.5854	1 (3%)	4 (3%)	1.0000
Integrase inhibitor use (n, %)	24 (62%)	73 (49%)	0.2079	24 (63%)	73 (49%)	0.1457
Duration of ART (year), median [IQR]	3.8 [1.8–6.3]	4.4 [2.4–6.6]	0.2283	3.4 [1.8–5.9]	4.4 [2.5–6.7]	0.0438*
Frequency of ART exchange, median [IQR]	0 [0–1]	1 [0–2]	0.4936	0 [0–1]	1 [0–2]	0.0607
Comorbidities						
Chronic renal disease (n, %)	3 (8%)	18 (12%)	0.5747	2 (5%)	19 (13%)	0.2572
Chronic hepatitis B (n, %)	3 (8%)	13 (9%)	1.0000	2 (5%)	14 (9%)	0.5333
Dyslipidemia (n, %)	6 (15%)	49 (33%)	0.0476*	12 (31%)	43 (29%)	0.6957
Statin use (n, %)	1 (3%)	13 (9%)	0.3072	1 (3%)	13 (9%)	0.3078
Hypertension (n, %)	3 (8%)	18 (12%)	0.5747	6 (16%)	15 (10%)	0.3850
Diabetes mellitus (n, %)	1 (3%)	12 (8%)	0.3088	6 (16%)	7 (5%)	0.0266*
Laboratory test						
Serum C-reactive protein (mg/dL)	0.05 [0.02–0.10]	0.06 [0.03–0.17]	0.2224	0.10 [0.04–0.46]	0.05 [0.03–0.11]	0.0073*

Abbreviations: IQR = interquartile range, HIV-1 = human immunodeficiency virus 1, ART = Antiretroviral therapy

*Significant difference

distributed in a scattered manner within B subtype and non-B subtype. The sequences from the remaining six patients formed a cluster with a bootstrapping value of 84.8%. Sequences from four out of these six patients formed a cluster with a bootstrapping value of 92.3%; they exhibited similarity to the sequence previously described by Mori et al., which was a novel HIV-1 variant with rapid disease progression during primary HIV-1 infection [16]. Specifically, there was an insertion of the amino acid sequence Q[S/N]RPE in the p6 region of *gag* in addition to the amino acid sequence QNME in the C'-terminus of integrase. These observations suggested a possibility that viral factors might be involved in the maintenance of high plasma IFN- γ levels in these patients.

Discussion

In the present study, we determined the proportion of HIV-1-infected patients with a high level of plasma IFN- γ (≥ 5 pg/mL) and examined their clinical characteristics. We demonstrated that the patients with a high plasma IFN- γ level were more likely to be younger, and less likely to have dyslipidemia or to be on a protease inhibitor. The incidence rate of comorbidities, such as diabetes and hypertension, in the high IFN- γ group was equivalent or nominally lower than that of the low IFN- γ group, although significant differences were not observed. Most of these results were not qualitatively similar to the findings reported in patients with high levels of circulating IL-6 in this and previous studies

Table 3 Comparison of the groups with high and low IFN- γ and IL-6 levels among the patients on ART at diagnosis of HIV infection

	High IFN- γ	Low IFN- γ	P-value	High IL-6	Low IL-6	P-value
Clinical categories			0.7550			0.4122
Acute HIV infection	7 (18%)	26 (17%)		4 (11%)	29 (19%)	
Chronic HIV infection, Category A/B	21 (54%)	89 (60%)		25 (66%)	85 (57%)	
Category C	11 (28%)	34 (23%)		9 (24%)	36 (24%)	
CD4 $^{+}$ cell count (cell/ μ L), median [IQR]	265 [71–393]	253 [116–393]	0.9986	261 [107–386]	253 [104–398]	0.6920
HIV-1-RNA level (copies/mL), median [IQR]	96,750 [25,050–789,500]	105,000 [26,725–462,250]	0.9956	79,150 [25,475–373,250]	101,500 [26,100–491,500]	0.5009
Comorbidities						
Chronic renal disease (n, %)	0 (0%)	3 (2%)	1.0000	1 (2%)	2 (1%)	0.5089
Chronic hepatitis B (n, %)	2 (5%)	12 (8%)	0.7391	2 (5%)	12 (8%)	0.7384
Dyslipidemia (n, %)	2 (5%)	15 (9%)	0.5327	3 (7%)	14 (9%)	1.0000
Hypertension (n, %)	0 (0%)	4 (3%)	0.5833	2 (5%)	2 (1%)	0.1949
Diabetes mellitus (n, %)	0 (0%)	5 (3%)	0.5855	3 (7%)	2 (1%)	0.0635

Abbreviations: IQR = interquartile range, HIV-1 = human immunodeficiency virus 1

[10]. Borges et al. performed an analysis of 9864 patients with virological suppression and demonstrated that the high level of plasma IL-6 was associated with multiple factors that affect inflammation, such as old age, use of protease inhibitors, comorbidities, reduced renal function, and others. Some studies have also demonstrated associations between the high level of circulating IL-6 and various clinical outcomes, including death and the onset of acquired immune deficiency syndrome [9, 11, 17]. Our findings support a possible association between the high level of IFN- γ with endogenous anti-HIV response rather than with inflammation [8].

Notably, HIV-1-infected patients with a high plasma IFN- γ level had reduced CD4 $^{+}$ cell count recovery from year 4 on ART and onwards than patients with a low plasma IFN- γ level. Various factors have been shown to be associated with suboptimal CD4 $^{+}$ cell count recovery, including low nadir/baseline CD4 $^{+}$ cell count, old age, male gender, prolonged duration between HIV-1 infection and the initiation of ART, hepatitis C virus infection, hepatitis B virus infection, comorbidities, injection drug use, up-regulation of surface markers of lymphocyte activation, and gene polymorphisms of *IL-10* and *IL7RA* [18–37]. In addition, many soluble biomarkers have been also examined for the association with

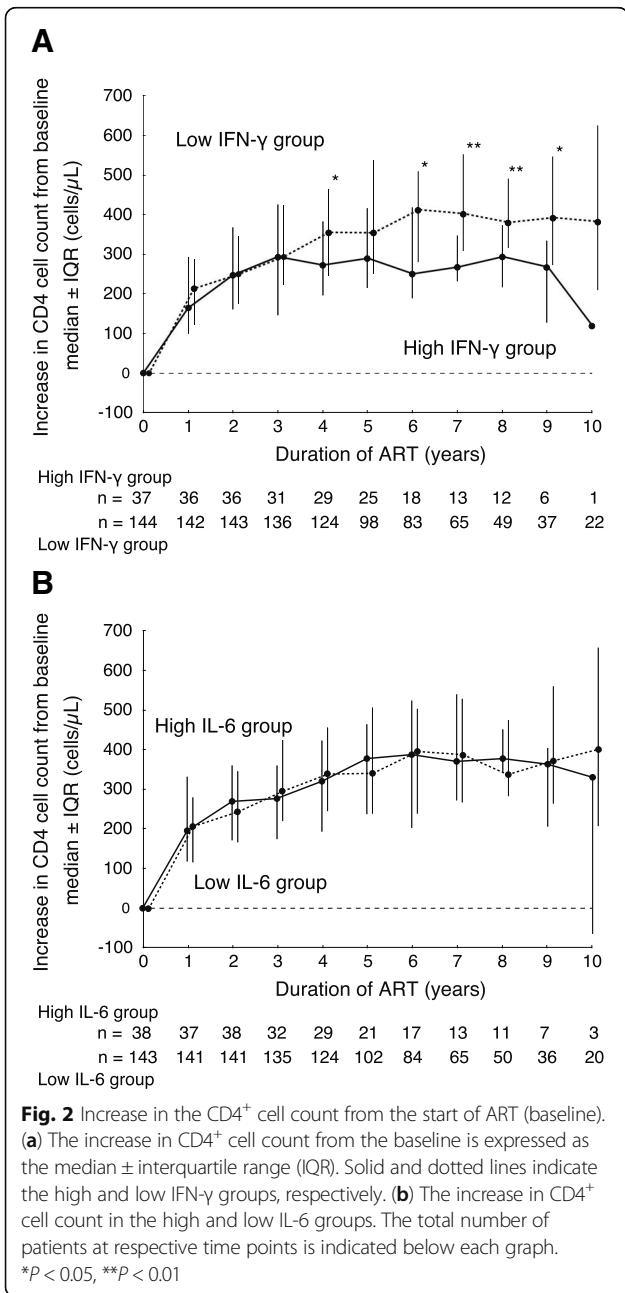
suboptimal recovery of CD4 $^{+}$ cell count [38, 39]. However, the nadir/baseline CD4 $^{+}$ cell count may be a confounding factor as it is strongly associated with suboptimal recovery of CD4 $^{+}$ cell count and influences the circulating level of soluble biomarkers. After controlling for that confounding factor, only a limited number of biomarkers, including IL-6 before ART and interferon-inducible protein-10 after ART, were associated with the suboptimal recovery of CD4 $^{+}$ cell count [34, 35]. In the present study, we demonstrated that there was no significant difference in CD4 $^{+}$ cell counts prior to and 3 years after ART between the low and high IFN- γ groups. Unexpectedly, the proportion of patients who were considered at high risk of reduced CD4 $^{+}$ cell count recovery, such as older patients and those with comorbidities, was lower in the high IFN- γ group than in the low IFN- γ group. Collectively, these findings suggest that a high level of plasma IFN- γ may be an independent factor associated with lower recovery of CD4 $^{+}$ cell count.

Our phylogenetic analysis demonstrated that HIV-1 genetic sequence in patients with a high IFN- γ level was distributed among different subtypes in a scattered manner, indicating that gene polymorphisms may be one of the causative factors of high plasma IFN- γ level.

Table 4 Spearman's rank correlation coefficient indicating the presence or absence of the correlation between the factors related to high IFN- γ levels

	Age < 50	Abacavir use	Protease inhibitor use	With dyslipidemia
High IFN- γ	0.199 P = 0.0062*	-0.1481 P = 0.0425*	-0.1489 P = 0.0414*	-0.1560 P = 0.0325*
Age < 50		-0.2993 P < 0.0001*	0.0181 P = 0.8054	-0.2297 P = 0.0015*
Abacavir use			0.0108 P = 0.8827	0.3462 P < 0.0001*
Protease inhibitor use				0.1924 P = 0.0082*

*Significant difference



IFN- γ + 874 T/A gene polymorphism is located within the first intron and encompasses the binding site for the transcription factor NF- κ B. Binding affinity of NF- κ B for the + 874 A-allele is lower, and it results in reduced production of IFN- γ . Because it has been reported that individuals with + 874 A-allele may be at a higher risk of tuberculosis [40], many studies examined the association between this polymorphism and various diseases. In particular, it has been shown that the A-allele was a risk factor for HIV infection [41], and that HIV-infected patients with the A-allele had a higher risk of HIV-tuberculosis co-infection [42], lower CD4⁺ cell

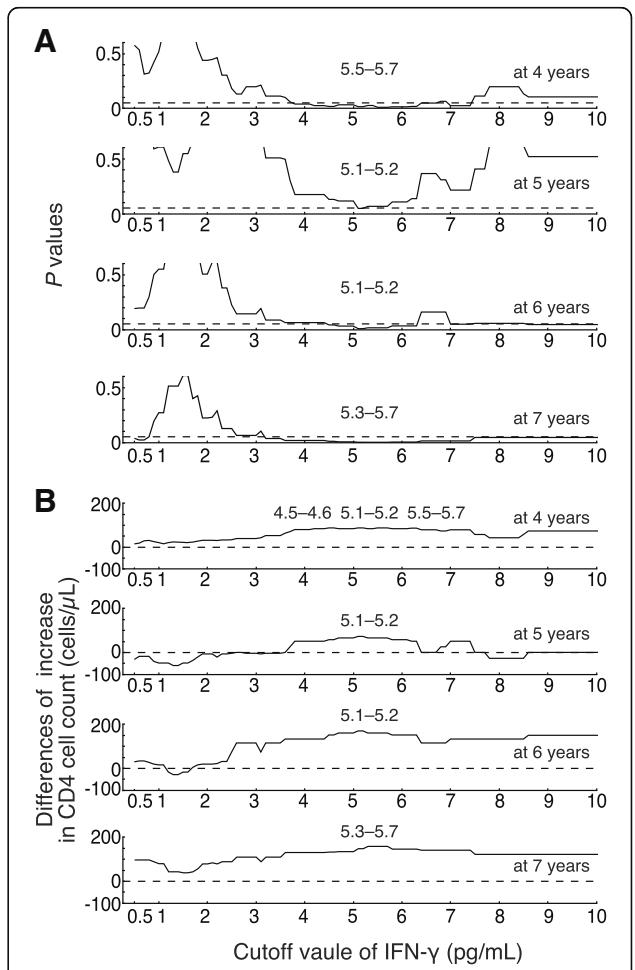
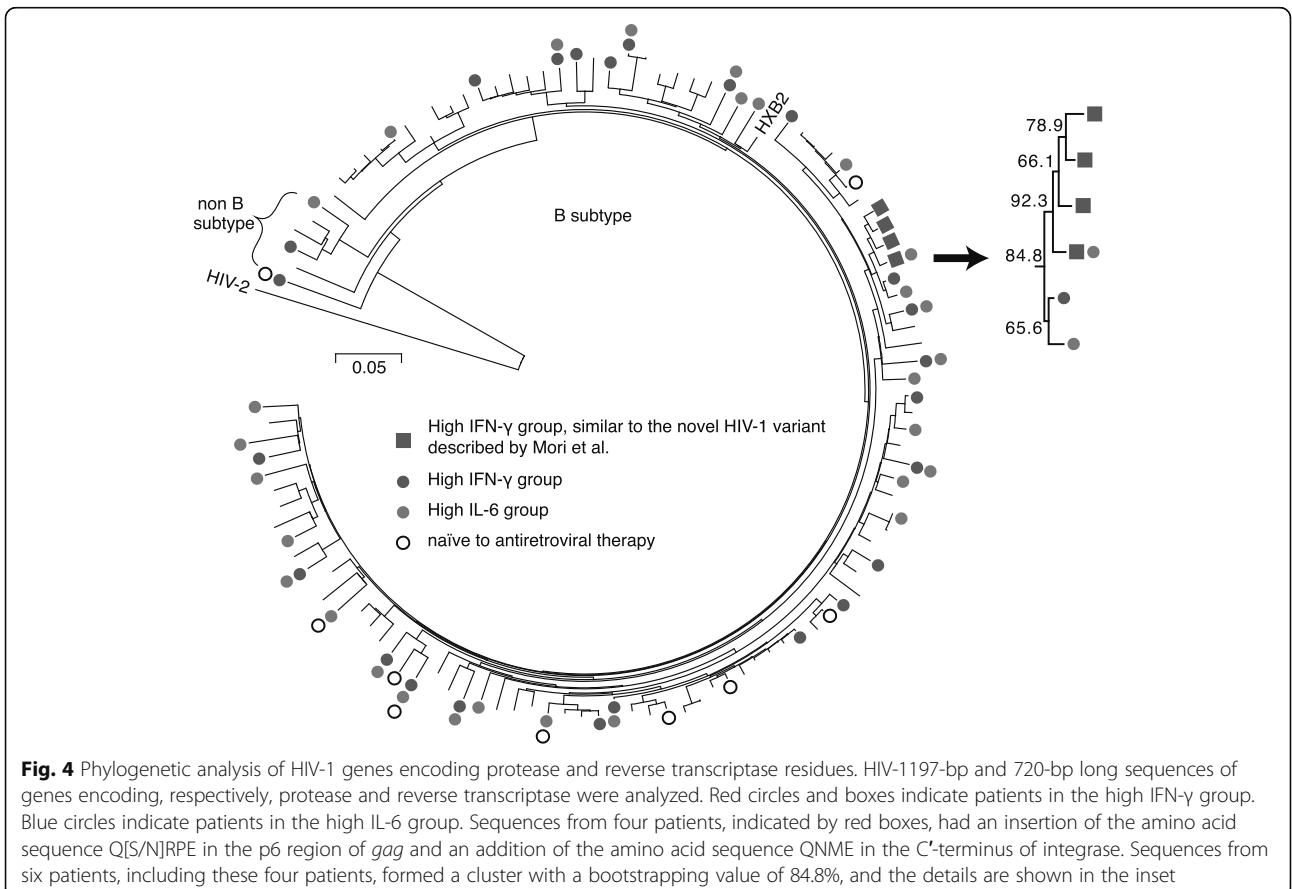


Fig. 3 Evaluation of cutoff values for plasma IFN- γ concentration using the differences of increase in the CD4⁺ cell count from the start of ART (baseline). (a) Cutoff values for plasma IFN- γ concentration were increased by 0.1 from 0.5 to 10. The participants were divided into two group and group comparisons were performed. P values of the Mann-Whitney U test are indicated. The range of cutoff values with the smallest P value are shown in the top of figures. (b) The differences of increase in CD4⁺ cell count between two groups. The range of cutoff values with the maximum differences is shown in the top of figures

count [31, 43], and lack of response to ART [44]. Our findings were not in accordance with previous reports, which demonstrated that patients with the A-allele, associated with lower IFN- γ production, showed a reduction in CD4⁺ cell count. These findings suggest that IFN- γ gene polymorphism may not be the primary factor that contributes to the high level of circulating IFN- γ .

In the phylogenetic analysis, we identified four patients that formed a cluster (red boxes in Fig. 4). In addition to the similarities of their genetic sequence, they had common geographical and chronological features, as all four of them were diagnosed in Osaka after 2011. Thus, these patients were likely to have been infected by the novel HIV-1 variant previously described by Mori et al. [16]. It



is still unclear why the patients who were infected with this novel variant had accelerated disease progression. Further investigations of this phenomenon are required because there may be a potential common mechanism underlying the accelerated disease progression and high plasma IFN- γ level.

There were several limitations in our study: it included a relatively small number of patients, especially of those infected with novel HIV-1 variant previously described [16]. Furthermore, information on some factors that might affect circulating cytokines, such as consumption of tobacco and alcohol [10], were missing. In addition, the data on CD4 $^{+}$ cell counts were collected retrospectively, and plasma IFN- γ level was evaluated in a cross-sectional manner. Although we selected the cutoff value using earlier data [7], evaluation of the cutoff value in this study using the differences of the recovery of CD4 $^{+}$ cell count after 4 years of ART suggested that 5 pg/mL of IFN- γ concentration was a potential candidate for optimal cutoff value. In addition, our study did not investigate IFN- γ -producing cells. Further studies are required to uncover the biological mechanism contributing to the high level of circulating IFN- γ .

Conclusions

Twenty-one percent of HIV-1-infected patients, who were either naïve to ART (CD4 $^{+}$ cell count > 200 cells/ μ L) or had achieved viral suppression after ART for 1 year or longer, were found to have a high (> 5 pg/mL) level of plasma IFN- γ . These patients did not have a higher rate of comorbidities associated with immune activation during the course of HIV infection. However, they demonstrated reduced CD4 $^{+}$ cell count recovery after 4 years on ART, indicating that these patients may be influenced by persistent immune activation.

Additional file

Additional file 1: S1 File. Supplementary Methods. (DOCX 32 kb)

Abbreviations

ART: antiretroviral therapy; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; IFN- γ : interferon- γ ; IL-6: interleukin-6; IQR: interquartile range.

Acknowledgements

We are grateful to all study participants. We would like to thank Editage (www.editage.jp) for English language editing.

Funding

This work was supported by a Grant-in-Aid for Clinical Research (H26-NHO (AIDS)-03) from the National Hospital Organization to DW (<https://www.hosp.go.jp>). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

The data used in this study were obtained under an exclusive data-sharing agreement and are not currently publicly available. All sequences are available from GenBank. Accession numbers are described in the Additional file 1: Supplementary Methods section.

Authors' contributions

DW, MY, and TS designed the study. DW, TUEHIRA, TUEJI, KHIROTA, RM, ST, KHAYASHI, and MS collected the data. DW, RM, KHAYASHI, and MS were involved in the sample processing. DW, SS, and EM measured plasma IFN- γ and IL-6 concentrations. DW participated in data analysis and wrote the paper. SS, EM, RM, MY, and TS contributed substantially to the interpretation of results. TUEHIRA, TUEJI, KHIROTA, ST, KHAYASHI, and MS critically reviewed the manuscript and revised the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The study was performed after an ethics approval H26-NHO (AIDS)-03 had been received from the Central Institutional Review Board Committee of the National Hospital Organization of Japan. The procedures were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations. All samples were collected after acquiring written consent.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital, 2-1-14, Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka City, Osaka 540-0006, Japan.
²Department of Advanced Medicine for HIV Infection, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2, Yamada-oka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan.
³Internal Medicine, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center, 1-8-1, Jigyo-hama, Chuo-ku Fukuoka City, Fukuoka 810-8563, Japan.
⁴Department of Obstetrics and Gynecology, National Organization Kanmon Medical Center, 1-1, Chofusotouracho, Shimonoseki City, Yamaguchi 752-8510, Japan.
⁵Department of Clinical Research, National Hospital Organization Shibukawa Medical Center, 383, Shiroi, Shibukawa City, Gunma 377-0280, Japan.

Received: 5 October 2018 Accepted: 20 December 2018

Published online: 05 January 2019

References

- Alonso K, Pontiggia P, Medenica R, Rizzo S. Cytokine patterns in adults with AIDS. *Immunol Investig*. 1997;26:341–50.
- Aziz N, Nishanian P, Fahey JL. Levels of cytokines and immune activation markers in plasma in human immunodeficiency virus infection: quality control procedures. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5:755–61.
- French MA, King MS, Tschaump JM, da Silva BA, Landay AL. Serum immune activation markers are persistently increased in patients with HIV infection after 6 years of antiretroviral therapy despite suppression of viral replication and reconstitution of CD4+ T cells. *J Infect Dis*. 2009;200:1212–5.
- Hileman CO, Kinley B, Scharen-Guivel V, Melbourne K, Szwarcberg J, Robinson J, et al. Differential reduction in monocyte activation and vascular inflammation with integrase inhibitor-based initial antiretroviral therapy among HIV-infected individuals. *J Infect Dis*. 2015;212:345–54.
- Wada NI, Jacobson LP, Margolick JB, Breen EC, Macatangay B, Penugonda S, et al. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS*. 2015;29:463–71.
- Swaminathan S, Qiu J, Rupert AW, Hu Z, Higgins J, Dewar RL, et al. Interleukin-15 (IL-15) strongly correlates with increasing HIV-1 viremia and markers of inflammation. *PLoS One*. 2016;11:e0167091.
- Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, et al. Sustained high levels of serum interferon-gamma during HIV-1 infection: a specific trend different from other cytokines. *Viral Immunol*. 2010;23:619–25.
- Roff SR, Noon-Song EN, Yamamoto JK. The significance of interferon-gamma in HIV-1 pathogenesis, therapy, and prophylaxis. *Front Immunol*. 2014;4:498.
- Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*. 2014;210:1248–59.
- Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN, Ronsholt FF, Pett S, Vjecha MJ, et al. Factors associated with plasma IL-6 levels during HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;212:585–95.
- Wada NI, Bream JH, Martinez-Maza O, Macatangay B, Galvin SR, Margolick JB, et al. Inflammatory biomarkers and mortality risk among HIV-suppressed men: a multisite prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2016;63:984–90.
- Shoji M, Takemoto M, Kobayashi K, Shoji T, Mori S, Sagara JL, et al. Serum podocalyxin levels correlate with carotid intima media thickness, implicating its role as a novel biomarker for atherosclerosis. *Sci Rep*. 2018;8:245.
- Kato H, Nangaku M, Hirakata H, Wada T, Hayashi T, Sato H, et al. Rationale and design of observational clinical research in chronic kidney disease patients with renal anemia: renal proGnosis in patients with Hyporesponsive anemia to erythropoiesis-stimulating agents, darbepoetin alfa (BRIGHTEN trial). *Clin Exp Nephrol*. 2018;22:78–84.
- Asaoka D, Nagahara A, Shimada Y, Matsumoto K, Ueyama H, Matsumoto K, et al. Risk factors for osteoporosis in Japan: is it associated with helicobacter pylori? *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:381–91.
- Koga I, Odawara T, Matsuda M, Sugura W, Goto M, Nakamura T, et al. Analysis of HIV-1 sequences before and after co-infecting syphilis. *Microbes Infect*. 2006;8:2872–9.
- Mori H, Kojima Y, Kawahata T, Matsuura M, Uno K, Konishi M, et al. A cluster of rapid disease progressors upon primary HIV-1 infection shared a novel variant with mutations in the p6 gag/pol and pol/vif genes. *AIDS*. 2015;29:1717–9.
- Boulware DR, Hullsiek KH, Puronen CE, Rupert A, Baker JV, French MA, et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis*. 2011;203:1637–46.
- Florence E, Lundgren J, Dreezen C, Fisher M, Kirk O, Blaxhult A, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med*. 2003;4:255–62.
- Dronda F, Zamora J, Moreno S, Moreno A, Casado JL, Muriel A, et al. CD4 cell recovery during successful antiretroviral therapy in naïve HIV-infected patients: the role of intravenous drug use. *AIDS*. 2004;18:2210–2.
- Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Iribarren JA, Moreno S, Viciana P, et al. Patients' characteristics and clinical implications of suboptimal CD4 T-cell gains after 1 year of successful antiretroviral therapy. *Curr HIV Res*. 2008;6:100–7.
- Nakanjako D, Kiragga A, Ibrahim F, Castelnovo B, Kamya MR, Easterbrook PJ. Sub-optimal CD4 reconstitution despite viral suppression in an urban cohort on antiretroviral therapy (ART) in sub-Saharan Africa: frequency and clinical significance. *AIDS Res Ther*. 2008;5:23.
- Massanella M, Negredo E, Perez-Alvarez N, Puig J, Ruiz-Hernandez R, Bofill M, et al. CD4 T-cell hyperactivation and susceptibility to cell death determine poor CD4 T-cell recovery during suppressive HAART. *AIDS*. 2010;24:959–68.
- Negredo E, Massanella M, Puig J, Perez-Alvarez N, Gallego-Escuredo JM, Villarroya J, et al. Nadir CD4 T cell count as predictor and high CD4 T cell intrinsic apoptosis as final mechanism of poor CD4 T cell recovery in virologically suppressed HIV-infected patients: clinical implications. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1300–8.
- Wilkin T. What causes poor CD4-cell recovery in the setting of suppressive ART? *J Watch AIDS Clin Care*. 2010;22:51.

25. Engsig FN, Gerstoft J, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Roge B, et al. Long-term mortality in HIV patients virally suppressed for more than three years with incomplete CD4 recovery: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:318.
26. Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, Dabis F, Reiss P, Gill J, et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for >3 years with incomplete CD4 recovery. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1312–21.
27. Saison J, Ferry T, Demaret J, Maucort Boulch D, Venet F, Perpoint T, et al. Association between discordant immunological response to highly active anti-retroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;176:401–9.
28. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Xu L, Quesenberry CP Jr, Tien PC, et al. Differences in response to antiretroviral therapy by sex and hepatitis C infection status. *AIDS Patient Care STDs.* 2015;29:370–8.
29. Zhang F, Sun M, Sun J, Guan L, Wang J, Lu H. The risk factors for suboptimal CD4 recovery in HIV infected population: an observational and retrospective study in Shanghai, China. *Biosci Trends.* 2015;9:335–41.
30. Guzman-Fulgencio M, Berenguer J, Jimenez-Sousa MA, Micheloud D, García-Álvarez M, Bellón JM, et al. IL7RA polymorphisms predict the CD4+ recovery in HIV patients on cART. *Eur J Clin Investig.* 2015;45:1192–9.
31. Singh S, Sharma A, Arora SK. Combination of low producer AA-genotypes in IFN-gamma and IL-10 genes makes a high risk genetic variant for HIV disease progression. *Cytokine.* 2016;77:135–44.
32. Collazos J, Valle-Garay E, Carton JA, Montes AH, Suarez-Zarracina T, De la Fuente B, et al. Factors associated with long-term CD4 cell recovery in HIV-infected patients on successful antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2016;17:532–41.
33. Anderson M, Gaseitswe S, Moyo S, Thami KP, Mohammed T, Setlhare D, et al. Slow CD4+ T-cell recovery in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected patients initiating truvada-based combination antiretroviral therapy in Botswana. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3:ofw140.
34. Stiksrød B, Lorvik KB, Kvæle D, Mollnes TE, Ueland PM, Trøseid M, et al. Plasma IP-10 is increased in immunological nonresponders and associated with activated regulatory T cells and persisting low CD4 counts. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;73:138–48.
35. Rosado-Sánchez I, Jarrín I, Pozo-Balado MM, de Pablo-Bernal RS, Herrero-Fernández I, Alvarez-Ríos AI, et al. Higher levels of IL-6, CD4 turnover and Treg frequency are already present before cART in HIV-infected subjects with later low CD4 recovery. *Antivir Res.* 2017;142:76–82.
36. Gunda DW, Kilonzo SB, Kamugisha E, Raya EZ, Mpondo BC. Prevalence and risk factors of poor immune recovery among adult HIV patients attending care and treatment Centre in northwestern Tanzania following the use of highly active antiretroviral therapy: a retrospective study. *BMC Res Notes.* 2017;10:197.
37. Darraj M, Shafer LA, Chan S, Kasper K, Keynan Y. Rapid CD4 decline prior to antiretroviral therapy predicts subsequent failure to reconstitute despite HIV viral suppression. *J Infect Public Health.* 2018;11:265–9.
38. Norris PJ, Zhang J, Worlock A, Nair SV, Anastos K, Minkoff HL, et al. Systemic cytokine levels do not predict CD4+ T-cell recovery after suppressive combination antiretroviral therapy in chronic human immunodeficiency virus infection. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3:ofw025.
39. Richert Q, Trajman A, Arroyave L, Toews J, Becker M, Kasper K, et al. Systemic inflammation before and after antiretroviral therapy initiation as a predictor of immune response among HIV-infected individuals in Manitoba. *Cytokine.* 2017;91:74–81.
40. Tso HW, Ip WK, Chong WP, Tam CM, Chiang AK, Lau YL. Association of interferon gamma and interleukin 10 genes with tuberculosis in Hong Kong Chinese. *Genes Immun.* 2005;6:358–63.
41. Sobti RC, Salih AM, Nega B, Seyed AH, Rupinder K, Vijesh K, et al. Insights into the role of IL-12B and IFN-gamma cytokine gene polymorphisms in HIV-1/AIDS infection. *Folia Biol (Praha).* 2010;56:110–5.
42. Gutlapalli VR, Sykam A, Tenali SP, Suneetha S, Suneetha LM. High levels of plasma interferon gamma and +874T/a gene polymorphism is associated with HIV-TB co-infection. *Hum Immunol.* 2016;77:1264–70.
43. Freitas FB, Lima SS, Feitosa RN, Azevedo VN, Ishak Mde O, Ishak R, et al. Polymorphisms in the IFNy, IL-10, and TGF β genes may be associated with HIV-1 infection. *Dis Markers.* 2015;2015:248571.
44. de Carvalho PG, de Oliveira Rodrigues R, Ribeiro da Silva SF, Ribeiro IF, de Miranda Lucena HB, Martins LR, et al. CD38+CD8+ and CD38+CD4+ T cells and IFN gamma (+874) polymorphism are associated with a poor virological outcome. *Immunol Investig.* 2016;45:312–27.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



近畿ブロックのHIV医療体制整備

研究分担者 渡邊 大

(独) 国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター
エイズ先端医療研究部 HIV感染制御研究室長

研究要旨

本研究の目的は、近畿ブロックのHIV診療レベルの向上と連携強化、歯科や精神科疾患、救急医療、透析医療、長期療養の診療体制の整備などの課題の解決に資することにある。方法は主に、研修会の企画および実施と近畿ブロックにおける中核拠点病院打ち合わせ会議の開催である。各府県では中核拠点病院が中核となり診療が円滑に行われるようになってきている。その一方で、HIV感染症患者の一般医療への需要があり、拠点病院に加えて、一般の医療施設の参加が必要な状況であることが明らかになった。今後は、長期療養が必要なHIV感染症患者が、安心して療養できるような診療体制の整備が必要と考える。

A. 研究目的

近畿ブロックは滋賀・京都・大阪・兵庫・奈良・和歌山の2府4県からなる。全国の都道府県でHIV感染者・AIDS患者の報告数が2番目に多い大阪府が含まれるが、残りの5府県では大阪府ほどの報告件数はないものの、HIV診療における課題は少なくはない。長期療養が必要なHIV感染者が安心して療養できるような診療体制の整備、つまり拠点病院と拠点病院以外の病院との病病連携や病診連携も踏まえての医療体制を整備する必要がある。近畿ブロックのHIV診療レベルの向上と連携強化、歯科や精神科疾患、救急医療、透析医療、長期療養の診療体制の整備などの課題の解決するためには、診療上の種々の課題に伴った研修会の実施が必要である。

B. 研究方法

研修・教育に用いた資材は添付の通りであった。

- あなたに知ってほしいこと
(https://osaka.hosp.go.jp/khac/data/anatani_shitte-hoshii_v13.pdf)
- HIV/AIDSの正しい知識～知ることから始めよう～
(https://www.haart-support.jp/pdf/h23_knowledge_hiv_aids_all.pdf)
- 抗HIV治療ガイドライン (<https://www.haart-support.jp/pdf/guideline2018r2.pdf>)

- Healthy&Sexy (<https://osaka.hosp.go.jp/khac/data/healthy-sexy2014.pdf>)
- あなたとあなたのイイ人へ
(<https://osaka.hosp.go.jp/khac/data/anatato2014.pdf>)
上記のうち、「あなたに知ってほしいこと」と「あなたとあなたのイイ人へ」、「Healthy&Sexy」の3点については当センターホームページからダウンロード可能である。

(倫理面への配慮)

研修・教育に用いた症例呈示では、患者個人が特定されない等の配慮を行った。

C. 研究結果

2018年度の研修会実施実績は添付の通りで、13件であった（開催予定を3件含む）。中核拠点病院および各自治体でも研修会が企画、主催された。講義形式のものが8件、ロールプレイも含まれるもののが3件、臨床現場（診察等）も含まれるもののが2件であり、講義形式のものが最も多かった。対象となった職種は医師（1件）・看護師（4件）・カウンセラー（1件）・MSW（1件）・歯科医師/歯科衛生士（2件）・多職種（1件）・その他（2件）であり、多くの職種が対象となっていた。カウンセラー連絡会議では物質依存に関する講義ののち、参加し

名 称	作成者	研究班	主な使用方法
あなたに知ってほしいこと	大阪医療センター	「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班	研修会・講習会で配布
HIV/AIDSの正しい知識～知ることから始めよう～	社会福祉法人武蔵野会	「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班	研修会・講習会で配布
抗HIV治療ガイドライン	大阪医療センター	「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班	研修会・講習会で配布
Healthy&Sexy	大阪医療センター	「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班	研修会・講習会で配布
あなたとあなたのイイ人へ	大阪医療センター	「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班	研修会・講習会で配布

研修・教育に用いた資料

名 称	目的	主な対象	参加人数
HIV感染症に関する講習会(滋賀医科大学医学部附属病院)	知識普及	その他医療関係者	46
HIV/AIDS看護研修(第1回 初心者コース)	知識普及	看護師	19
HIV感染症研修会	知識普及	多職種	61
HIV感染症医師一ヶ月実地研修	実習	医師	2
HIV感染症看護師一ヶ月実地研修	実習	看護師	1
近畿ブロック エイズ診療拠点病院ソーシャルワーク研修会	教育・講習	MSW	11
HIV/AIDS看護研修(第2回 初心者コース)	知識普及	看護師	18
近畿ブロック HIV医療におけるカウンセリング研修会	教育・講習	カウンセラー	22
HIV/エイズに関する研修会	知識普及	その他医療関係者	18
HIV/AIDS看護研修(応用コース)	教育・講習	看護師	21
HIV感染症に関する講習会(滋賀医科大学医学部附属病院)	知識普及	その他医療関係者	
歯科における院内感染対策研修会(兵庫医科大学病院)	知識普及	歯科医師、歯科衛生士	
歯科における院内感染対策研修会(兵庫医科大学病院)	知識普及	歯科医師、歯科衛生士	

実施実績

た各施設からの報告がなされ、カウンセリング体制は概ね整っていることが確認された。一方で、カウンセラーの退職やカウンセラーのHIV陽性者へのカウンセリングのハードルの高さ、カウンセリングと検査のニーズによるマンパワーの不足、面接室確保の困難さなどが課題としてあげられた。

情報発信においては、ホームページの運営は重要である。ホームページでは2つの点において改訂を行った。まずは、ホームページのHTTPS化（SSL対応）である。ある種のブラウザがSSLに対応していないサイトにアクセスした時に、警告を表示するようになった。そのような情報を知らない場合、ホームページから資材のダウンロードを躊躇される可能性がある。医療従事者のみならず、患者や支援団体など幅広く情報発信を行うためには必要な対策である。また、昨年度にHTML/CSS/Javascriptを導入し、ホームページのプログラムの全面的書き換えを行った。本年度はこのプログラムを病院のWEBサーバーにアップロードし、公開を行った。

中核拠点病院会議を2018年10月27日に実施した。各中核拠点病院におけるHIV診療の課題において、行政の担当者とともに共通認識を持つ場とした。ブロック拠点・中核拠点病院からは、新規診断感染者数が減ってきている施設が多い（国立大阪・堺・奈良・和歌山）ものの、エイズ患者の占める割

合は高どまりしている施設（国立大阪・大阪市立・京都）があることが報告された。

行政からも新規報告件数やエイズ患者の占める割合について、同様な報告がなされた。梅毒検査の併用、検査会場の変更による利便性の向上、検査を行う曜日の変更、出会い系アプリ（9monsters）への広告により検査件数が増えた可能性があったことも報告された（大阪府・大阪市・堺市など）。総合討論-1においては、薬物依存・外国人・高齢者・透析症例の現状についての議論が行われた。総合討論-2の救済医療については大阪医療センターのHIV地域医療支援室の紹介と、PMDAデータを活用した個別支援の内容、薬害被害者におけるC型肝炎の治療状況についての議論が行われた。PMDAデータを活用した個別支援は、血友病HIV感染者に対する新しく始まった患者支援団体・ACCによる支援であり、患者にどのようにアプローチするか、かかりつけの主治医とどのように連携をとるのかについて模索中であることが議論された。新規のC型肝炎治療薬が登場し、多くの患者さんでHCVの排除に成功した。しかし、ウイルス排除後も肝細胞癌のフォローは必要であり、すべての患者さんに治療が施されたわけではなく、今後も情報発信を続けていく必要があることについて討論した。

D. 考察

今年度も13件の研修を行った。近畿ブロックではこれらの研修会以外にも、多くの研修会を実施していることである。本研究班主催では薬剤師を主な対象とした研修会を行っていないが、それらの研修会は関西臨床カンファレンス（<http://www.kansai-hiv.com/index.html>）が主催で行っている。さらに、関西臨床カンファレンスでは薬剤師向けに加え、若手医師向け研修会（スキルアップセミナー等）・NGOやNPO交流会、カウンセリング部会なども行われている。研究後のアンケートでは概ね良好な評価を得ているが、研修・教育効果の評価方法については、引き続き検討が必要である。

各府県では中核拠点病院が中核となり診療が円滑に行われるようになってきている。その一方で、HIV感染症患者の一般医療への需要があり、拠点病院に加えて、一般の医療施設の参加が必要な状況であることが明らかになった。

E. 結論

近畿ブロックでは、中核拠点病院が各府県のHIV診療の中核を担うようになった。今後もブロック全体で質の高い診療を続けるためには、人材の育成、病院間連携の強化が必要と考えた。歯科診療、精神科疾患、長期療養、透析、救急医療の診療体制の整備も重要な課題である。拠点病院間や行政との連携の強化のみならず、地域全体との密な連携を伴ったHIV診療体制の構築が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

海外

- 1) Hiroki Yagura, Dai Watanabe, Takao Nakauchi, Kosuke Tomishima, Yasuharu Nishida, Munehiro Yoshino, Kunio Yamazaki, Tomoko Uehira and Takuma Shirasaka. ASSOCIATION OF TENO-FOVIR LEVEL AND DISCONTINUATION DUE TO IMPAIRED RENAL FUNCTION. HIV drug therapy Glasgow 2018. October 28, 2018. Glasgow.

国内

- 1) 渡邊 大：プレジコビックス®配合錠によって何が変わったか？～発売後1年を経過して～。HIV Web Conference、2018年4月18日
- 2) 渡邊 大：長期管理時代におけるTAFの役割（ランチョンセミナー）。TAFの安全性評価。第92回日本感染症学会総会・学術講演会、岡山、2018年5月31日
- 3) 渡邊 大：HIV感染症学術講演会－アイセントレス®10年の軌跡－。HIV感染者の病態と考えるべき課題－最近の話題、大阪、2018年6月24日
- 4) 渡邊 大：「抗HIV薬の薬物動態、薬剤間相互作用と薬剤耐性」～PK/PD/PGのアプローチからウイルス学的失敗ゼロを目指す～（シンポジウム6）。薬剤耐性HIVの臨床経験と抗HIV薬の薬物動態。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日
- 5) 渡邊 大、蘆田美紗、鈴木佐知子、松本絵梨奈、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。抗HIV療法中のHIV感染者における細胞内HIV-1-DNA量の測定法間の差異に関する検討。第32回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2018年6月2日
- 6) 中内崇夫、矢倉裕輝、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。HIV感染者における高尿酸血症の関連因子に関する検討。第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2018年10月25日
- 7) 中内崇夫、富島公介、矢倉裕輝、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、山崎邦夫、白阪琢磨。初回治療におけるエルビテグラビル/コビシstatt/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドフル酸塩配合錠の治療成績。第72回国立病院総合医学会、神戸、2018年11月9-10日
- 8) 来住知美、渡邊大、北島平太、寺前晃介、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、上平朝子、三田英治、白阪琢磨。大阪のエイズ診療ブロック拠点病院におけるA型急性肝炎の流行。第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会、鹿児島、2018年11月17日
- 9) 廣田和之、山本雄大、渡邊大、北島平太、寺前晃介、来住知美、上地隆史、伊熊素子、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。溶血性貧血を契機に多中心性キャッスルマン病と診断されたHIV感染者の一例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会。2018年12月2日。大阪。
- 10) 加藤賢嗣、吉原雄二郎、渡邊大、福本真司、和田恵子、安尾利彦、白阪琢磨、村井俊哉。

- HIV関連神経認知障害（HAND）と脳構造。第32回日本エイズ学会学術集会・総会。2018年12月3日。大阪。
- 11) 小島洋子、川畠拓也、森治代、木村和嗣、渡邊大、大森亮介、駒野淳、福武勝幸。職域での健診機会を利用した健診センター・人間ドックにおけるHIV検査の現状調査。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月2日、大阪
- 12) 上地隆史、渡邊大、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、西田恭治、上平朝子、三田英治、白阪琢磨。細胞性免疫能が低下したHIV-1感染者におけるLDHとβ-Dグルカンのニューモシスチス肺炎の診断能評価。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 13) 来住知美、渡邊大、北島平太、寺前晃介、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、下司有加、松岡恭子、東政美、中濱智子、上平朝子、三田英治、白阪琢磨。自発検査で判明した新規HIV感染者の受検動機。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 14) 横幕能行、今橋真弓、伊藤俊広、山本政弘、岡慎一、豊嶋崇徳、茂呂寛、渡邊珠代、渡邊大、藤井輝久。エイズ診療の拠点病院の診療機能評価と課題の検討。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月4日、大阪
- 15) 岡崎玲子、蜂谷敦子、佐藤かおり、豊嶋崇徳、佐々木悟、伊藤俊広、林田庸総、岡慎一、鴻永博之、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、椎野禎一郎、須藤弘二、加藤真吾、谷口俊文、猪狩英俊、寒川整、石ヶ坪良明、吉野友祐、太田康男、茂呂寛、渡邊珠代、松田昌和、重見麗、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊大、小島洋子、森治代、藤井輝久、高田清式、南留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎、杉浦亘、吉村和久、菊地正。国内新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIV-1の動向。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月4日、大阪
- 16) 渡邊大、上平朝子、矢倉裕輝、富島公介、中内崇夫、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、白阪琢磨。TDFからTAFに変更後の腎機能検査値の推移に対する併用キードラッグの影響に関する検討。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 17) 上平朝子、渡邊大、矢倉裕輝、富島公介、中内崇夫、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、白阪琢磨。当院の2剤レジメンの現状。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 18) 富島公介、中内崇夫、矢倉裕輝、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。ラルテグラビル/エトラビリン/ダルナビル/リトナビルレジメンの長期投与症例についての検討。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 19) 寺前晃介、北島平太、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。ST合剤で薬疹、ペニタミジンでアナフィラキシー様症状を起こした難治性ニューモシスチス肺炎の一例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 20) 山本雄大、伊熊素子、渡邊大、湯川理己、来住知美、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。ニューモシスチス肺炎に肺ノカルジア症を合併した後天性免疫不全症候群の1例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
- 21) 北島平太、廣田和之、寺前晃介、来住知美、伊熊素子、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。抗HIV療法後に肝臓及び脾臓の病変増悪を認めた肺結核の一例。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

臨床疫学研究室

室長 三田英治

臨床疫学研究室は主に消化器疾患の病態を分子疫学面から検証し、最適な治療方法や安全性を検討しています。代表的な研究内容を示します。

インターフェロンフリー治療によって C 型肝炎は HCV 排除が期待できる時代になりましたが、残された少数の難治例に対する最適治療法を検討しています。インターフェロンフリー治療は非代償性肝硬変にまで適応が拡大されましたが、肝予備能が低下した症例に投薬するため、死亡例が出ています。より安全に治療できる条件とその有効性を検証しています。同じく心機能低下や腎機能低下症例に対する治療法も検討しています。

Genotype 3 型の C 型肝炎も 1 型や 2 型に比べて難治例と言えますが、ソホスブビル・リバビリン併用 24 週治療は安全に遂行でき有効な治療法と示しました。HIV 感染合併例でのインターフェロンフリー治療の成績もまとめ、論文化しています。

次に B 型肝炎では、核酸アナログの長期投与成績から導かれる耐性化の問題点を検討しています。そしてラミブジン・アデホビル併用療法効果不良例に対し、アデホビルを TDF に切り替えることの有効性と安全性を明らかにしました。現在はさらに TDF から TAF への切り替えを検証しています。近年散発的に発生している B 型急性肝炎では genotype A が大半を占めますが、その特徴を解析し、慢性化への関与についても検討しています。また HIV 感染が B 型急性肝炎の重症度に与える影響についても検討しています。

A 型急性肝炎も MSM を中心に流行しており、その HAV 株が EuroPride であることを報告しました。

【2018 年度 研究業績発表】

A-0

Tanaka S, Kishi T, Ishihara A, Watanabe D, Uehira T, Ishida H, Shirasaka T, Mita E :

Outbreak of hepatitis A linked to European outbreaks among men who have sex with men in Osaka, Japan, from March to July 2018. Hepatol Res. 2019, in press、2019 年

Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M, Aiba Y, Nakamura H, Kouno H, Kouno H, Ohta H, Sugi K, Nikami T, Yamashita T, Katsushima S, Komeda T, Ario K, Naganuma A, Shimada M, Hirashima N, Yoshizawa K, Makita F, Furuta K, Kikuchi M, Naeshiro N, Takahashi H, Mano Y, Yamashita H, Matsushita K, Tsunematsu S, Yabuuchi I, Nishimura H, Shimada Y, Yamauchi K, Komatsu T, Sugimoto R, Sakai H, Mita E, Koda M, Nakamura Y, Kamitsukasa H, Sato T, Nakamuta M, Masaki N, Takikawa H, Tanaka A, Ohira H, Zeniya M, Abe M, Kaneko S, Honda M, Arai K, Arinaga-Hino T, Hashimoto E, Taniai M, Umemura T, Joshi S, Nakao K, Ichikawa T, Shibata H, Takaki A, Yamagiwa S, Seike M, Sakisaka S, Takeyama Y, Harada M, Senju M, Yokosuka O, Kanda T, Ueno Y, Ebinuma H, Himoto T, Murata K, Shimoda S, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M : POGlut1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33. Sci Rep. 14;9(1):102、2019 年 1 月

Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Tahata Y, Morishita N, Kodama T, Hikita H, Sakamori R, Yakushijin T, Yamada A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Inoue A, Imai Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T : Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma change over time in patients with hepatitis C virus infection who achieved sustained virologic response. Hepatol Res. 2019, in press.、2019 年

Sakakibara Y, Nakazuru S, Akasaka T, Ishida H, Mita E : A case of Behçet's disease with esophageal ulcers. Gastrointest Endosc. 89(2):430-431、2019 年 2 月

Yoshio S, Mano Y, Doi H, Shoji H, Shimagaki T, Sakamoto Y, Kawai H, Matsuda M, Mori T, Osawa Y, Korenaga M, Sugiyama M, Mizokami M, Mita E, Katayama K, Tanaka J, Kanto T : Cytokine and chemokine signatures associated with hepatitis B surface antigen loss in hepatitis B patients. JCI Insight. 18;3(20), 2018 年 10 月

Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, Ikeda F, Tatsumi T, Ueno Y, Yatshihashi H, Takikawa Y, Kanda T, Sakamoto M, Tamori A, Mita E, Chayama K, Zhang G, De-Oertel S, Dvory-Sobol H, Matsuda T, Stamm LM, Brainard DM, Tanaka Y, Kurosaki M : Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. J Gastroenterol. 54(1):87-95、2019 年 1 月

Nakazuru S, Sakakibara Y, Ishida H, Mori K, Mita E : Gastric metastasis from pancreatic neuroendocrine tumor. Gastrointest Endosc. 88(3):559-560、2018 年 9 月

Akasaka T, Takeuchi Y, Ishida H, Mita E : A novel gel immersion technique using a bipolar needle-knife in endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal neoplasms. Ann Gastroenterol. 31(2):247、2018 年 3 月 -4 月

Doi A, Hikita H, Sakamori R, Tahata Y, Kai Y, Yamada R, Yakushijin T, Mita E, Ohkawa K, Imai Y, Furuta K, Kodama T, Tatsumi T, Takehara T. Nonstructural protein 5A/P32 deletion after failure of ledipasvir/sofosbuvir in hepatitis C virus genotype 1b infection. Hepatology. 68(1):380-383、2018 年 7 月

A-2

加藤聖也、三田英治 : C 型肝炎をより理解するためのウイルス遺伝子とヒト遺伝子。肝炎診療バイブル改訂 4 版、P60-63、メディカ出版、大阪、2018 年 5 月 1 日

新海数馬、三田英治 : ゲノタイプ 2 型に対するインターフェロンフリー治療。肝炎診療バイブル改訂 4 版、P93-95、メディカ出版、大阪、2018 年 5 月 1 日

東瀬菜、三田英治 : インターフェロン治療。肝炎診療バイブル改訂 4 版、P96-97、メディカ出版、大阪、2018 年 5 月 1 日

三田英治 : B 型慢性肝炎の自然史と診断 1 診断の第一歩と HBV マーカーでのフォローの基

本。肝炎診療バイブル改訂4版、P109-110、メディカ出版、大阪、2018年5月1日

三田英治：B型慢性肝炎の自然史と診断 3 B型慢性肝疾患患者の自然経過。肝炎診療バイブル改訂4版、P116-118、メディカ出版、大阪、2018年5月1日

庄司絢香、三田英治：B型慢性肝炎の治療 3 核酸アナログ。肝炎診療バイブル改訂4版、P130-139、メディカ出版、大阪、2018年5月1日

三田英治：HIV感染者のB型肝炎。肝炎診療バイブル改訂4版、P165-168、メディカ出版、大阪、2018年5月1日

三田英治：HIV感染者のC型肝炎。肝炎診療バイブル改訂4版、P169-174、メディカ出版、大阪、2018年5月1日

岩崎哲也、三田英治：合併症の管理 1 肝性脳症の診断と治療。肝炎診療バイブル改訂4版、P233-237、メディカ出版、大阪、2018年5月1日

B-2

Yoshio S, Doi H, Shimagaki T, Sakamoto Y, Kawai H, Osawa Y, Korenaga M, Mita E, Katayama K, Tanaka J, Kanto T : CXCL13 and IL-21 Are Potential Biomarkers Associating with HBsAg Loss in Patients with Acute or Chronic Hepatitis B. The Liver Meeting 2018, American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco、2018年11月9日－13日

Tahata Y, Sakamori R, Urabe A, Yamada R, Ohkawa K, Hiramatsu N, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Tamura S, Imai Y, Kodama T, Hikita H, Tatsumi T, Takehara T : The Comparison of Hepatocellular Carcinoma Occurrence Rates in Patients with Sustained Virologic Response between Interferon-Based and Interferon-Free Therapy: A Propensity Score Matched Cohort from 4558 Patients The Liver Meeting 2018, American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco、2018年11月9日－13日

Doi A, Hikita H, Kai Y, Tahata Y, Kodama T, Hagiwara H, Inui Y, Mita E, Yamada R, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T : Hepatitis C Viral Diversity Declines during the Course of Direct-Acting Antiviral Therapy and Affects Antiviral Therapeutic Effect. The Liver Meeting 2018, American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco、2018年11月9日－13日

Hasegawa H, Ishihara A, Iwasaki T, Tanaka T, Akasaka T, Sakakibara Y, Nakazuru S, Ishida H, Hirao M, Mita E : Efficacy and prognostic factor analysis in second-line chemotherapy for elderly patients with metastatic gastric cancer American society of clinical oncology gastrointestinal symposium 2019. San Francisco、2019年1月17日－19日

B-3

石田永、河本泰治、東瀬菜、別所宏紀、藤井祥史、加藤聖也、庄司絢香、石原朗雄、岩崎哲也、田中聰司、長谷川裕子、赤坂智史、榊原祐子、中水流正一、三田英治：HIV感染がB

型急性肝炎の重症度に与える影響について。第44回日本急性肝不全研究会、大阪、2018年6月13日

石田 永、田中聰司、三田英治：HIV 感染合併 C型慢性肝炎に対する IFN フリー治療は極めて有効である。パネルディスカッション3「C型肝炎～完全制圧を目指した治療戦略～」。第54回日本肝臓学会総会、大阪、2018年6月14-15日

田中聰司、石田 永、三田英治：MSM 間で流行する 2018 年度 A 型急性肝炎の検討。シンポジウム9「ウイルス肝炎の基礎と臨床 どこまで解明されたか」。第42回日本肝臓学会東部会、東京、2018年12月8日

榎原祐子、藤井祥史、庄司絢香、加藤聖也、田代 拓、新海数馬、清田良介、岩崎哲也、石原朗雄、田中聰司、長谷川裕子、赤坂智史、中水流正一、石田 永、三田英治：Clinical features of emergent endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding。第14回日本消化管学会、東京、2018年2月9日

榎原祐子、石田 永、三田英治：Clinical features of emergent endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding。第104回日本消化器病学会総会、東京、2018年4月20日

榎原祐子、東瀬菜、別所宏紀、河本泰治、藤井祥史、庄司絢香、加藤聖也、岩崎哲也、石原朗雄、田中聰司、長谷川裕子、赤坂智史、中水流正一、石田 永、三田英治：小腸内視鏡検査におけるミダゾラム持続静注と塩酸ペチジン併用の有用性と安全性。第15回日本消化管学会総会学術集会、佐賀、2019年2月1日

B-4

田中聰司、石原朗雄、石田 永、三田英治：HIV/HBV 重複感染者に対する TDF/TAF 含有 ART における HBs 抗原陰性化例の解析。第104回日本消化器病学会総会、東京、2018年4月19日

河本泰治、東瀬菜、別所宏紀、藤井祥史、加藤聖也、庄司絢香、石原朗雄、岩崎哲也、田中聰司、長谷川裕子、赤坂智史、榎原祐子、中水流正一、石田 永、三田英治：HBV/HIV 重複感染例に発症した A 型急性肝炎。第44回日本急性肝不全研究会、大阪、2018年6月13日

三田英治：口演セッション37「HCV 臨床 6」司会。第54回日本肝臓学会総会、大阪、2018年6月14-15日

ト部彩子、阪森亮太郎、山田涼子、田畠優貴、土井喜宣、飯尾禎元、小川弘之、金子 晃、萩原秀紀、三田英治、伊藤敏文、田村信司、今井康陽、小玉尚宏、疋田隼人、巽 智秀、竹原徹郎：Genotype 1型 C型慢性肝疾患に対する Elbasvir/Grazoprevir 療法の安全性および治療効果について—多施設共同研究—。第54回日本肝臓学会総会、大阪、2018年6月14-15日

森下直紀、阪森亮太郎、ト部彩子、甲斐優吾、田畠優貴、山田涼子、小玉尚宏、疋田隼人、土井喜宣、田村信司、萩原秀紀、今井康陽、飯尾禎元、三田英治、巽 智秀、竹原徹郎：ダク

ラタスピル・アスナプレビル併用療法の治療効果予測における NS5A-L31-Y93 二重変異測定の意義。第 54 回日本肝臓学会総会、大阪、2018 年 6 月 14-15 日

小森敦正、勝島慎二、杉 和洋、高野浩嗣、太田 肇、島田昌明、有尾啓介、酒井浩徳、長沼 篤、小松達司、蒔田富士雄、吉澤 要、菊池真大、佐藤丈顕、古田 清、真野 浩、肱岡泰三、林 亨、三田英治、八橋 弘:C 型肝炎ウイルス駆除後に発現量が変化する血清 miRNA の検索。第 54 回日本肝臓学会総会、大阪、2018 年 6 月 14-15 日

甲斐優吾、疋田隼人、土居 哲、田畠優貴、森下直紀、山田涼子、小玉尚宏、阪森亮太郎、平松直樹、三田英治、萩原秀紀、田村信司、今井康陽、翼 智秀、竹原徹郎:DAA 治療における HCV ゲノム多様性の変化とその意義。第 54 回日本肝臓学会総会、大阪、2018 年 6 月 14-15 日

岩崎哲也、中水流正一、三田英治: Roux-en-Y 再建症例に対するダブルバルーン内視鏡挿入における新規輸入脚判定法の有用性に関する検討。第 95 回日本消化器内視鏡学会総会、東京、2018 年 5 月 11 日

岩崎哲也、中水流正一、三田英治: 術後再建腸管におけるダブルバルーン内視鏡挿入時新規輸入脚判定法の検討。JDDW2018、神戸、2018 年 11 月 3 日

清木祐介、宮崎哲郎、田中聰司、石原朗雄、来住知美、上平朝子、白坂琢磨、石田 永、三田英治: 2018 年 A 型急性肝炎流行に関する検討。第 18 回日本病院総合診療医学会学術総会、沖縄、2019 年 2 月 16 日

加藤聖也、榎原祐子、藤井祥史、庄司絢香、清田良介、新海数馬、田代 拓、石原朗雄、岩崎哲也、田中聰司、長谷川裕子、赤坂智史、中水流正一、石田 永、三田英治: 当院における HIV 感染者に対する *H.pylori* 除菌療法の検討。JDDW、神戸、2018 年 11 月 1 日

庄司絢香、榎原祐子、藤井祥史、加藤聖也、田代 拓、新海数馬、清田良介、岩崎哲也、石原朗雄、田中聰司、長谷川裕子、赤坂智史、中水流正一、石田 永、三田英治 虚血性腸炎の発生部位別にみた背景疾患と臨床経過の検討。第 95 回日本消化器内視鏡学会総会、東京、2018 年 5 月 11 日

藤井祥史、榎原祐子、庄司絢香、加藤聖也、田代 拓、新海数馬、清田良介、岩崎哲也、石原朗雄、田中聰司、長谷川裕子、赤坂智史、中水流正一、石田 永、三田英治 当院における大腸憩室出血の再出血に関する因子についての検討。第 95 回日本消化器内視鏡学会総会、東京、2018 年 5 月 12 日

B-6

氏本大介、榎原祐子、藤井祥史、庄司絢香、加藤聖也、田代 拓、新海数馬、清田良介、岩崎哲也、石原朗雄、田中聰司、長谷川裕子、赤坂智史、中水流正一、石田 永、三田英治: 脳動脈瘤に対するステント留置後に特発性食道粘膜下血腫を発症した 1 例。第 100 回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会、大阪、2018 年 5 月 26 日

三田英治: 消化器 1、一般演題座長。第 221 回日本内科学会近畿地方会、大阪、2018 年 9 月

22 日

西村佑子、田中聰司、河本泰治、東瀬菜、別所宏紀、石原朗雄、榎原祐子、中水流正一、石田永、三田英治：HIV 感染症に合併した C 型急性肝炎の 1 例。第 221 回日本内科学会近畿地方会、大阪、2018 年 9 月 22 日

山田恵理子、東瀬菜、石原朗雄、田中聰司、赤坂智史、榎原祐子、中水流正一、石田永、三田英治、上平朝子：ddI によって加速された HIV 感染合併 C 型慢性肝疾患における門脈圧亢進症を長期管理している 1 例。第 221 回日本内科学会近畿地方会、大阪、2018 年 9 月 22 日

齋藤未佑、石田永、河本泰治、東瀬菜、別所宏紀、藤井祥史、加藤聖也、庄司絢香、石原朗雄、岩崎哲也、田中聰司、長谷川裕子、赤坂智史、榎原祐子、中水流正一、三田英治：IFN フリー治療により高ビリルビン血症増悪を来した HIV 感染合併ゲノタイプ 3 型 C 型慢性肝炎の 1 例。第 109 回日本消化器病学会近畿支部例会、大阪、2018 年 9 月 29 日

河本泰治、榎原祐子、東瀬菜、別所宏紀、藤井祥史、加藤聖也、庄司絢香、田代拓、岩崎哲也、石原朗雄、田中聰司、長谷川裕子、赤坂智史、中水流正一、石田永、三田英治：大腸全摘後に特発性血小板減少性紫斑病を合併した潰瘍性大腸炎の一例。第 109 回日本消化器病学会近畿支部例会、大阪、2018 年 9 月 29 日

長谷川裕子、石原朗雄、岩崎哲也、田中聰司、榎原祐子、赤坂智史、中水流正一、石田永、平尾素宏、三田英治：P77-2 高齢者胃がんにおける化学療法のマネージメント。

第 25 回日本癌治療学会学術集会、横浜、2018 年 10 月 19 日

長谷川裕子、石原朗雄、岩崎哲也、田中聰司、榎原祐子、赤坂智史、中水流正一、石田永、平尾素宏、三田英治：P2-070 当院での高齢者切除不能胃癌症例に対する二次治療としてのパクリタキセル療法とパクリタキセル+ラムシルマブ療法に関する検討。 第 16 回日本臨床腫瘍学会、神戸、2018 年 7 月 20 日

庄司絢香、長谷川裕子、石原朗雄、岩崎哲也、赤坂智史、榎原祐子、中水流正一、石田永、平尾素宏、三田英治：P1-34-5 Efficacy and prognostic factor analysis in first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic gastric cancer。第 91 回、日本胃癌学会学術集会、静岡、2019 年 2 月 28 日

斎藤未祐、榎原祐子、東瀬菜、別所宏紀、河本泰治、藤井祥史、庄司絢香、加藤聖也、石原朗雄、岩崎哲也、田中聰司、赤坂智史、中水流正一、石田永、三田英治：広範な食道潰瘍を呈した完全型ベーチェット病の 1 例。第 101 回日本消化器病内視鏡学会近畿支部例会 大阪、2018 年 11 月 10 日

B-8

三田英治：当院での使用経験～TDF から TAF へ～。ベムリディ発売 1 周年記念講演会 in OSAKA、大阪（帝国ホテル大阪）、2018 年 1 月 27 日

三田英治：ウイルス肝炎と肝癌の征圧にむけた取り組み。大阪市中央区南医師会学術講演会、大阪（アークホテル大阪心斎橋）、2018年5月26日

三田英治：特別演題座長。第4回法円坂消化器疾患フォーラム、大阪（大阪キャッスルホテル）、2018年7月14日

三田英治：講演座長「第三部：HIV/HBV 合併感染症の残された問題」。第6回 Japan HIV and Hepatitis Study Group 研究会、東京（JP Tower Hall & Conference）、2018年7月8日

三田英治：特別講演座長。第4回法円坂消化器疾患フォーラム、大阪、2018年7月14日

三田英治：講演2座長。慢性便秘症治療セミナー、大阪（ホテルグランヴィア大阪）、2018年9月15日

三田英治：特別講演座長。肝疾患連携フォーラム、大阪（KKR ホテル大阪）、2018年9月20日

三田英治：一般講演＋特別講演座長。Hepatitis Expert Meeting、大阪（ホテル阪急インターナショナル）、2018年12月6日

三田英治：C型肝炎治療の最前線。Hyogo Hepatitis Forum 2018、神戸（ORIENTAL HOTEL）、2018年12月20日

がん療法研究開発室

室長 中森正二

がんが日本人の死因のトップとなって久しい。国立がん研究センターのがん情報サービス (ganjoho.jp) によれば、2017 年の年間がん罹患数は 100 万人を超え、がんによる死亡者数は約 38 万人と報告されている。2018 年は本庶佑博士ががんに対する免疫治療薬の開発によりノーベル賞を受賞され、がん免疫治療法が脚光を浴びているが、すべてのがんに効果があるわけではなく、がんに対する有効な治療法の開発の重要性は変わっていない。

免疫治療を含め従来の多くのがん治療法の有効性は、症例ごと、施設ごとの経験から得られたものであり、複数施設における大規模な臨床試験による治療効果の検証が必須となっている。そのような状況において、現在、がん治療成績向上を目的として科学的根拠に基づいた効果的ながん治療法の開発が求められている。さらに、発がん、増殖、転移といったがん自体やそれに伴う病態に関わる遺伝子や蛋白、糖鎖といった数多くの分子の異常が報告され、これらの分子の特徴や機能が新しいがんの診断法や治療に応用され、個別化医療やオーダーメイド医療という語に代表されるような各個人のがんの種類や病態の特徴に応じた医療が進められつつある。

本研究室では、このような最新の基礎研究や臨床研究によって得られた成果を利用した科学的根拠に基づいた新しい癌治療法の開発を目的として、がん細胞やがん組織を用いた基礎的研究から科学的根拠を確実にするための全国規模の多施設共同臨床試験への参加、自主的臨床試験研究の企画を進めている。特に、新たながんの診断や治療戦略の開発をめざし、外科手術時などに得られたがん組織を利用してがんにおける分子異常を探り、それに基づいた臨床において利用できる医療技術や医薬品として確立することを行う目的とした研究（橋渡し研究、トランスレーショナルリサーチ）を行っている。その具体的プロセスとして、1) 基礎研究との有機的な共同研究：臨床材料を用いて得られた研究結果と臨床資料との対応、臨床材料を用いた網羅的遺伝子解析や網羅的ペプチド蛋白解析、糖鎖解析を利用した発がん、増殖、転移に関する責任分子の抽出、同定し、治療標的分子を明らかにする。2) 分子異常に基づいた新たな腫瘍マーカーの開発。3) 抗がん剤や放射線治療の感受性や耐性に関与する分子の探索と分離、同定、その臨床応用の研究を行っている。

【2018 年度 研究業績発表】

A-0

Hagiwara Y, Ohashi Y, Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T; JASPAC 01 Study Group : Health-related quality of life of adjuvant chemotherapy with S-1 versus

gemcitabine for resected pancreatic cancer: Results from a randomised phase III trial (JASPAC 01) 「Eur J Cancer」 93 : P79-88、2018年4月1日

Todaka A, Mizuno N, Ozaka M, Ueno H, Kobayashi S, Uesugi K, Kobayashi N, Hayashi H, Sudo K, Okano N, Horita Y, Kamei K, Yukisawa S, Nakamori S, Yachi Y, Henmi T, Kobayashi M, Boku N, Mori K, Fukutomi A : Nationwide Multicenter Observational Study of FOLFIRINOX Chemotherapy in 399 Patients With Unresectable or Recurrent Pancreatic Cancer in Japan. 「Pancreas」 47 (5) : P631-636、2018年5月1日

Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Hama No G, Ito T, Koda M, Aota T, Nakanuma Y, Sato Y, Nakamori S, Arimoto A, Yamamoto T, Toyokawa H, Kubo S : The Clinical Significance of Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients with Occupational Cholangiocarcinoma. 「Asian Pac J Cancer Prev」 19 (7) : P1753-1759、2018年7月1日

Kusano M, Aoyama T, Okabayashi K, Hirata K, Tsuji Y, Nakamori S, Asahara T, Ohashi Y, Yoshikawa T, Sakamoto J, Oba K, Saji S. : A randomized phase III study of hepatic arterial infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and subsequent systemic chemotherapy versus systemic chemotherapy alone for colorectal cancer patients with curatively resected liver metastases (Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer 32). 「J Hepatobiliary Pancreat Sci」 14 (Suppl) : P761-766、2018年9月1日

Yamada S, Kobayashi A, Nakamori S, Baba H, Yamamoto M, Yamaue H, Fujii T. : Resection for recurrent pancreatic cancer in the remnant pancreas after pancreatectomy is clinically promising: Results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. 「Surgery」 164 (5) : P1049-1056、2018年11月1日

Sano K, Yamamoto M, Mimura T, Endo I, Nakamori S, Konishi M, Miyazaki M, Wakai T, Nagino M, Kubota K, Unno M, Sata N, Yamamoto J, Yamaue H, Takada T; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. : Outcomes of 1,639 hepatectomies for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases: a multicenter analysis. 「J Hepatobiliary Pancreat Sci」 25 (11) : P465-475、2018年11月1日

Ioka T, Ueno M, Ueno H, Park JO, Chang HM, Sasahira N, Kanai M, Chung IJ, Ikeda M, Nakamori S, Mizuno N, Omuro Y, Yamaguchi T, Hara H, Sugimori K, Furuse J, Maguchi H, Furukawa M, Fukuzawa K, Kim JS, Yukisawa S, Takeuchi M, Okusaka T, Boku N, Hyodo I. : TAS-118 (S-1 plus leucovorin) versus S-1 in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a randomised, open-label, phase 3 study (GRAPE trial). 「Eur J Cancer」 106 : P78-88、2019年1月1日

Nagai K, Kuriyama K, Inoue A, Yoshida Y, Takami K: Computed tomography-guided preoperative localization of small lung nodules with indocyanine green. 「Acta Radiol.」 59(7) : P830-835、2018年7月

Sugase T, Makino T, Yamasaki M, Tanaka K, Hashimoto T, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Nakajima K, Mano M, Morii E, Mori M, Doki Y : Histological changes of superficial esophageal squamous cell carcinoma after preoperative chemotherapy. 「Esophagus」 . 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s10388-018-0626-8. [Epub ahead of print]、2018年6月16日

Arita H, Kinoshita M, Kawaguchi A, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Takagaki M, Fujimoto Y, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y : Lesion location implemented magnetic resonance imaging radiomics for predicting IDH and TERT promoter mutations in grade II/III gliomas. 「Scientific Reports」 8(1):P11773、2018年8月6日

Okita Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Kinoshita M, Nonaka M, Nakajima S, Fujinaka T, Kanemura Y : Stereotactic image-based histological analysis reveals a correlation between ¹¹C-methionine uptake and MGMT promoter methylation in non-enhancing gliomas. 「Oncology Letters」 16(2):P1924-1930、2018年8月

Sasaki T, Fukai J, Kodama Y, Hirose T, Okita Y, Moriuchi S, Nonaka M, Tsuyuguchi N, Terakawa Y, Uda T, Tomogane Y, Kinoshita M, Nishida N, Izumoto S, Nakajima Y, Arita H, Ishibashi K, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Mano M, Fujita K, Uematsu Y, Nakao N, Mori K, Kanemura Y : Characteristics and outcomes of elderly patients with diffuse gliomas: a multi-institutional cohort study by Kansai Molecular Diagnosis Network for CNS Tumors. 「Journal Neuro-Oncology」 140(2):P329-339、2018年11月

Fukuoka K, Kanemura Y, Shofuda T, Fukushima S, Yamashita S, Narushima D, Kato M, Honda-Kitahara M, Ichikawa H, Kohno T, Sasaki A, Hirato J, Hirose T, Komori T, Satomi K, Yoshida A, Yamasaki K, Nakano Y, Takada A, Nakamura T, Takami H, Matsushita Y, Suzuki T, Nakamura H, Makino K, Sonoda Y, Saito R, Tominaga T, Matsusaka Y, Kobayashi K, Nagane M, Furuta T, Nakada M, Narita Y, Hirose Y, Ohba S, Wada A, Shimizu K, Kurozumi K, Date I, Fukai J, Miyairi Y, Kagawa N, Kawamura A, Yoshida M, Nishida N, Wataya T, Yamaoka M, Tsuyuguchi N, Uda T, Takahashi M, Nakano Y, Akai T, Izumoto S, Nonaka M, Yoshifuji K, Kodama Y, Mano M, Ozawa T, Ramaswamy V, Taylor MD, Ushijima T, Shibui S, Yamasaki M, Arai H, Sakamoto H, Nishikawa R, Ichimura K; Japan Pediatric Molecular Neuro-Oncology Group (JPMNG) : Significance of molecular classification of ependymomas: C11orf95-RELA fusion-negative supratentorial ependymomas are a heterogeneous group of tumors.

「Acta Neuropatholica Communications」6(1):P134、2018年12月4日

Hirakawa A, Nishikawa T, Yonemori K, Shibata T, Nakamura K, Ando M, Ueda T, Ozaki T, Tamura K, Kawai A, Fujiwara Y: Utility of Bayesian single-arm design in new drug application for rare cancers in Japan: A case study of phase 2 trial for sarcoma. Ther Innov Regul Sci 52(3): 334-338, 2018年5月16日

Ogura K, Susa M, Morioka H, Matsumine A, Ishii T, Hamada K, Ueda T, Kawai A: Reconstruction using a constrained-type hip tumor prosthesis after resection of malignant periacetabular tumors: A study by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG). J Surg Oncol 117(7): 1455-1463, 2018年6月16日

Tsukamoto Y, Futani H, Kihara T, Watanabe T, Kumanishi S, Matsuo S, Hirota S, Ueda T, Yamamoto H, Yoshiya S: An extremely rare case of primary malignancy in giant cell tumor of bone, arising in the right femur and harboring H3F3A mutation. Pathol Res Pract 214: 1504-1509, 2018年8月16日

Hirao M, Yamada T, Michida T, Nishikawa K, Hamakawa T, Mita E, Mano M, Sekimoto M. : Peritoneal Seeding after Gastric Perforation during Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Cancer. 「Dig Surg」 35(5) : P457-460、2018年8月1日

Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, Terashima M, Katai H, Yoshikawa T, Kimura Y, Takiguchi S, Nishido Y, Fukushima N, Iwasaki Y, Kaji M, Hirao M, Katayama H, Sasako M. : Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. 「Lancet Gastroenterol Hepatol」 3(7) : P460-468、2018年7月1日

Nakamura Y, Yamanaka T, Chin K, Cho H, Katai H, Terashima M, Misawa K, Hirao M, Yoshida K, Oki E, Sasako M, Emi Y, Bando H, Kawashima Y, Fukunaga T, Gotoh M, Ishibashi T, Shitara K. : Survival Outcomes of Two Phase 2 Studies of Adjuvant Chemotherapy with S-1 Plus Oxaliplatin or Capecitabine Plus Oxaliplatin for Patients with Gastric Cancer After D2 Gastrectomy. 「Ann Surg Oncol」 26(2) : P465-472、2019年2月1日

Nishikawa K, Aoyama T, Oba M, Yoshikawa T, Matsuda C, Munemoto Y, Takiguchi N, Tanabe K, Nagata N, Imano M, Oshiro M, Fukushima R, Kataoka M, Morita S, Tsuburaya A, Mishima H, Kono T, Sakamoto J. : The clinical impact of Hangeshashinto (TJ-14) in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in gastric cancer and colorectal cancer: Analyses of pooled data from two phase II randomized clinical trials. (HANGESHA-G and HANGESHA-C) 「Journal of Cancer」 9(10) : P1725-1730、2018年4月19日

Nshikawa K, Tsuburaya A, Yoshikawa T, Kobayashi M, Kawada J, Fukushima R, Matsui T, Tanabe K, Yamaguchi K, Yoshino S, Takahashi M, Hirabayashi N, Sato S, Nemoto H, Rino Y, Nakajima J, Aoyama T, Miyagi Y, Oriuchi N, Yamaguchi K, Miyashita Y, Morita S, Sakamoto J. : A randomised phase II trial of capecitabine plus cisplatin versus S-1 plus cisplatin as a first-line treatment for advanced gastric cancer: Capecitabine plus cisplatin ascertainment versus S-1 plus cisplatin randomised PII trial. (XParTS II) 「Eur J Cancer」 101 : P220-228、2018年8月7日

Nishikawa K, Tsuburaya A, Yoshikawa T, Takahashi M, Tanabe K, Yamaguchi K, Yoshino S, Namikawa T, Aoyama T, Rino Y, Kawada J, Tsuji A, Taira K, Kimura Y, Kodera Y, Hirashima Y, Yabusaki H, Hirabayashi N, Fujitani K, Miyashita Y, Morita S, Sakamoto J. : A phase II trial of capecitabine plus cisplatin (XP) for patients with advanced gastric cancer with early relapse after S-1 adjuvant therapy: XParTS-I trial. 「Gastric Cancer」 21(5) : P811-818、2018年9月1日

Nishina T, Azuma M, Nishikawa K, Gotoh M, Bando H, Sugimoto N, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Mitome T, Kageyama H, Hyodo I. : Early tumor shrinkage and depth of response in patients with advanced gastric cancer: a retrospective analysis of a randomized phase III study of first-line S-1 plus oxaliplatin vs. S-1 plus cisplatin 「Gastric Cancer」 22(1) : P138-146、2019年1月15日

Shitara K, Doi T, Mikhail Dvorkin, Wasat Mansoor, Hendrik-Tobias Arkenau, Aliaksandr Prokharau, Maria Alsina, Michele Ghidini, Catia Faustino, Vera Gorbunova, Edvard Zhavrid, Nishikawa K, Hosokawa A, Şuayib Yalçın, Fujitani K, Giordano D Beretta, Eric Van Cutsem, Robert E Winkler, Lukas Makris, David H Ilson, Josep Tabernero. : Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. 「Lancet Oncol」 19 (11) : P1437-1448、2018年11月1日

Takashima A, Shitara K, Fujitani K, Koeda K, Hara H, Nakayama N, Hironaka S, Nishikawa K, Kimura Y, Amagai K, Fujii H, Muro K, Esaki T, Choda Y, Takano T, Chin K, Sato A, Goto M, Fukushima N, Hara T, Machida N, Ohta M, Boku N, Shimura M, Morita S, Koizumi W. : Peritoneal metastasis as a predictive factor for nab-paclitaxel in patients with pretreated advanced gastric cancer: an exploratory analysis of the phase III ABSOLUTE trial. 「Gastric Cancer」 22(1) : P155-163、2019年1月15日

Endo S, Ikenaga M, Ohta K, Ueda M, Tsuda Y, Kato R, Itakura H, Matsuyama J, Nishikawa K, Yamada T. : Prognostic factors for cytology-positive gastric cancer. 「Surg Today」 49(1) : P56-64、2019年1月15日

Aoyama T, Yoshikawa T, Ida S, Cho H, Sakamaki K, Ito Y, Fujitani K, Takiguchi N, Kawashima Y, Nishikawa K, Oshima T, Nunobe S, Hiki N : Effects of perioperative Eicosapentaenoic acid-enriched oral nutritional supplement on lean body mass after total gastrectomy for gastric cancer. 「Journal of Cancer」 10(5) : P1070-1076、2019年1月19日

Masuda N, Inoue K, Nakamura R, Rai Y, Mukai H, Ohno S, Hara F, Mori Y, Hashigaki S, Muramatsu Y, Nagasawa T, Umeyama Y, Huang X, Iwata H : Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients. 「Int J Clin Oncol」 24(3) : P262-273、2019年3月

Nakayama T, Sagara Y, Takashima T, Matsunami N, Masuda N, Miyoshi Y, Taguchi T, Aono T, Ito T, Kagimura T, Noguchi S : Randomized phase II study of anastrozole plus tegafur-uracil as neoadjuvant therapy for ER-positive breast cancer in postmenopausal Japanese women (Neo-ACET BC). 「Cancer Chemother Pharmacol」 81(4) : P755-762、2018年4月

Ueno T, Masuda N, Kamigaki S, Morimoto T, Akiyama F, Kurosumi M, Tsuda H, Mikami Y, Tanaka S, Morita S, Toi M. : A multicenter phase II trial of neoadjuvant letrozole plus low-dose cyclophosphamide in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer (JBCRG-07):therapeutic efficacy and clinical implications of circulating endothelial cells. 「Cancer Medicine」 7(6) : P2442-2451、2018年6月

Yoshida K, Otani Y, Nose T, Yoden E, Asahi S, Tsukiyama I, Dokiya T, Saeki T, Fukuda I, Sekine H, Kumazaki Y, Takahashi T, Kotsuma T, Masuda N, Nakashima K, Matsumura T, Nakagawa S, Tachiiri S, Moriguchi Y, Itami J, Oguchi M : Case report of a dose-volume histogram analysis of rib fracture after accelerated partial breast irradiation: interim analysis of a Japanese prospective multi-institutional feasibility study. 「J Contemp Brachytherapy」 10(3) : P274-278、2018年6月

Rugo HS, Turner NC, Finn RS, Joy AA, Verma S, Harbeck N, Masuda N, Im SA, Huang X, Kim S, Sun W, Iyer S, Schnell P, Bartlett CH, Johnston S : Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2- advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies. 「Eur J Cancer」 101 : P122-123、2018年9月

Takada M, Sugimoto M, Masuda N, Iwata H, Kuroi K, Yamashiro H, Ohno S, Ishiguro H, Inamoto T, Toi M : Prediction of postoperative disease-free survival and brain metastasis for HER2-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab using a machine learning algorithm. 「Breast Cancer Res Treat」 172(3) : P611-613、2018年12月

Yamamoto Y, Iwata H, Ueno T, Taira N, Kashiwaba M, Takahashi M, Tada H, Tsugawa K, Toyama T, Niikura N, Hara F, Fujisawa T, Yoshinami T, Saji S, Takano T, Masuda N, Morita S, Toi M, Ohno S : A randomized, open-label, Phase III trial of pertuzumab retreatment in HER2-positive locally advanced/metastatic breast cancer patients previously treated with pertuzumab, trastuzumab and chemotherapy: the Japan Breast Cancer Research Group-M05 PRECIOUS study. 「Jpn J Clin Oncol」 48(9) : P855-859、2018年9月

Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, Fujisawa T, Toyama T, Kashiwaba M, Ohtani S, Taira N, Sakai T, Hasegawa Y, Nakamura R, Akabane H, Shibahara Y, Sasano H, Yamaguchi T, Sakamaki K, Bailey H, Cherbavaz DB, Jakubowski DM, Sugiyama N, Chao C, Ohashi Y : Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. 「Breast Cancer Res Treat」 173(1) : P123-133、2019年1月

Mukai H, Shimizu C, Masuda N, Ohtani S, Ohno S, Takahashi M, Yamamoto Y, Nishimura R, Sato N, Ohsumi S, Iwata H, Mori Y, Hashigaki S, Muramatsu Y, Nagasawa T, Umeyama Y, Lu DR, Toi M : Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. 「Int J Clin Oncol」 24(3) : P274-287、2019年3月

Ueno T, Masuda N, Kamigaki S, Morimoto T, Saji S, Imoto S, Sasano H, Toi M : Differential Involvement of Autophagy and Apoptosis in Response to Chemoendocrine and Endocrine Therapy in Breast Cancer. 「Int J Mol Sci」 20(4) : E984、2019年2月

Hasegawa H, Ando M, Yatabe Y, Mitani S, Honda K, Masuishi T, Narita Y, Taniguchi H, Kadowaki S, Ura T, Muro K. Site-specific Chemotherapy Based on Predicted Primary Site by Pathological Profile for Carcinoma of Unknown Primary Site. 「Clin Oncol (R Coll Radiol)」 30(10):667-673、2018年10月

Masuishi T, Taniguchi H, Eto T, Komori A, Mitani S, Hasegawa H, Narita Y, Ishihara M, Tanaka T, Kadowaki S, Ura T, Ando M, Tajika M, Nomura M, Sato Y, Mishima H, Muro K. Morphologic Response and Tumor Shrinkage as Early Predictive Markers in Unresectable Colorectal Liver Metastases. 「Anticancer Res」 38(11):6501-6506、2018年11月

Nishikawa K, Murotani K, Fujitani K, Inagaki H, Akamaru Y, Tokunaga S, Takagi M, Tamura S, Sugimoto N, Shigematsu T, Yoshikawa T, Ishiguro T, Nakamura M, Hasegawa H, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J, Tsujinaka T. A study of second-line irinotecan plus cisplatin vs. irinotecan alone in platinum-naïve patients with early relapse of gastric cancer refractory to adjuvant S-1 monotherapy: exploratory subgroup analysis of the randomized phase III TRICS trial. 「Cancer Chemother

Nishioka M, Okuyama T, Uchida M, Aiki S, Ito Y, Osaga S, Imai F, Akechi T : What is the appropriate communication style for family members confronting difficult surrogate decision-making in palliative care?: A randomized video vignette study in medical staff with working experiences of clinical oncology. 「Jpn J Clin Oncol.」 49(1) : 48-56、2019
年1月1日

A-2

栗山啓子：最新の肺癌病期分類「胸部のCT 第4版」村田喜代史、上甲 剛、村山貞之、酒井文和 編集、p.144-161、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、2018年4月10日

平尾素宏：食道がん 受診から診断、治療、経過観察への流れ 「がん情報サービス でんし冊子」 P.2-21、2018年

西川和宏：化学療法誘発性口腔粘膜炎に対する半夏瀉心湯：HANGESHA-C・HANGESHA-G プール解析 「漢方医学」 42 (4) P.144-147、2018年

増田慎三：Palbociclib+ Fulvestrant 療法「エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2018」P.277-280、メディカルレビュー社、東京、2018年6月1日

増田慎三：Palbociclib+ Letrozole 療法「エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2018」P.281-283、メディカルレビュー社、東京、2018年6月1日

増田慎三：Palbociclib+ Letrozole 療法 章 総論 1.乳癌治療の基本アルゴリズム 「乳癌 薬物療法ハンドブック」佐治重衡、P.2-13、株式会社南江堂、東京、2019年1月31日

明石直子、庄野裕志、安原加奈、八十島宏行、増田慎三：大阪医療センターにおける研究・調査の結果「抗がん薬曝露対策ファイル」P.56-61、株式会社じほう、東京、2018年7月

相木佐代：終末期と Advance Care Planning 「G ノート増刊 終末期を考える」岡村知直、柏木秀行、宮崎万友子編集、5(6) : P27-32、羊土社、東京、2018年9月1日

相木佐代：腹部膨満感をなんとかする 何をやってもどうしようもないとき 悪性消化管閉塞対策に+αを「緩和ケア」山口崇・田村恵子編集、28(6) : P447、青海社、東京、2018年11月15日

A-3

村上弘大、三宅正和、植村 守、宮崎道彦、池田正孝、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、中森正二、関本貢嗣：腹腔鏡下に切除した低異型度虫垂粘液性腫瘍の2例
「日外科系連会誌」 43 (2) P.204-209、2018年6月1日

北風雅敏、平尾素宏、浜川卓也、西川和宏、濱 直樹、宮本敦史、宮崎道彦、加藤健志、中森正二、関本貢嗣：右鎖骨下動脈起始異常を合併する食道癌切除術の工夫 「日外科系連会誌」 43 (6) P.1021-1026、2018年

宮本敦史、濱 直樹、前田 栄、浜川卓也、植村 守、三宅正和、西川和宏、宮崎道彦、加藤健志、平尾素宏、関本貢嗣、中森正二：脾癌切除後の残脾再発に対して残脾切除を行い長期生存が得られた1例 「癌と化学療法」 46 (2) P.330-332、2019年2月1日

増田慎三：乳癌の治療 乳癌の薬物療法 CDK4/6 阻害薬 「日本臨牀」 76(5) : P.801-810、日本臨牀社、2018年5月1日

増田慎三：OlympiAD 試験 「CANCER BOARD of the BREAST」 4(2) : P.60-61、メディカルレビュー社、2018年8月

増田慎三：特集 術前・術後補助化学療法の現在とこれから 1.各がん腫における術前・術後補助化学療法現在 3) 乳がん 「臨床腫瘍プラクティス」 14(3) : P.173-176、ヴァン メディカル、2018年8月10日

田中希世、水谷麻紀子、八十島宏行、大谷陽子、森川希実、関本貢嗣、中森正二、増田慎三: Pertuzumab 併用療法を施行した HER2 陽性進行・再発乳癌例の検討「臨牀と研究」 95(10) : P.95-100、大道学館、2018年10月20日

A-4

栗山啓子：デジタル時代の胸部X線写真の診かた 画像処理と視線の動きで隠れた領域の肺癌を見逃さない！ 「日本臨床内科医会会誌」 33 (2) : p.205-209、2018年9月10日

坪山尚寛、竹位応輝、岡田敦彦、和田恵子、栗山啓子：卵巣の画像診断 「日本放射線技術学会誌」 74(6) : p.606-612、2018年6月

上田孝文：運動器の10年「がんとロコモティブシンドローム」。悪性軟部腫瘍（軟部肉腫）に対する薬物治療の開発状況と今後の展望 「クリニシアン」 669/65(11-12) : p.127-133、2018年12月1日

A-5

増田慎三：乳がん薬物療法に関する臨床試験データの医学的解釈と臨床的位置づけ、副作用に対するマネジメント 「Breast cancer Round table discussion 記録集」 2018年10月

増田慎三：日本人ホルモン陽性進行乳癌患者における palbociclib の好中球減少マネジメント (PALOMA-2/-3、国内第 2 相試験) 「第 26 回日本乳癌学会学術総会 記録集」 2018 年 7 月

A-6

増田慎三：監修 「MARIANNE 試験データブック」 中外製薬株式会社、2018 年 5 月

増田慎三：監修 「消化管潰瘍・出血・穿孔～アバストン治療中に気を付けたい副作用～」 中外製薬株式会社、2018 年 6 月

B-1

Robson ME, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek S, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. OlympiAD final overall survival: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice (TPC) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). American Association for Cancer Research, Chicago, USA, 2018 年 4 月 15 日

Im SA, Masuda N, Im YH, Inoue K, Kim SB, Redfern A, Lombard J, Lu D, Theall KP, Gauthier E, Mukai H, Ro J. Efficacy and safety of palbociclib plus endocrine therapy (ET) for HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) in the Asian-pacific (AP) region. Australia, 2018 年 8 月 1 日

Imoto S, Saito MO, Masuda N, Nagashima T, Wada N, Takashima T, Kitada M, Kawada M, Hayashida T, Taguchi T, Aihara T, Miura D, Toh U, Yoshida M, Sugae S, Yoneyama K, Matsumoto H, Jinno H, Sakamoto J Observational study of axilla treatment for breast cancer patients with 1 to 3 positive micrometastases or macrometastases in sentinel lymph nodes. International Sentinel Node Society Biennial Meeting, 東京, 2018 年 10 月 11 日

Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, Fujisawa T, Toyama T, Taira N, Kashiwaba M, Ohtani S, Sakai T, Hasegawa Y, Nakamura R, Akabane H, Shibahara Y, Sasano H, Yamagushi T, Ohashi Y. Distant disease-free survival (DDFS) according to response category in neoadjuvant endocrine therapy (NET): 6-Year analysis in phase III NEOS trial. European Society for Medical Oncology, Munich, Germany, 2018 年 10 月 18 日

Yap XS, Masuda N, Ito Y, Ishikawa T, Kim SJ, Aruga T, Toyama T, Saeki T, Yamanaka T, Saito M, Watanabe J, Takahashi M, Nakamura S, Inoue K, Jose Suarez-Vizcarra, He W, Solovieff N, Su F, Chiu J. Biomarker analyses of Asian women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) receiving ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET). European Society for Medical Oncology Asia 2018 Congress, 2018 年 11 月 23 日

B-2

Uemura M, Miyake M, Miyazaki M, Kato T, Ikeda M, Hamakawa T, Maeda S, Hama N, Nishikawa K, Miyamoto A, Hirao M, Mizushima T, Yamamoto H, Mori M, Nakamori S, Sekimoto M : Laparoscopic surgery for locally recurrent rectal cancer with concomitant sacrectomy. 26th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery, London, 2018 年 5 月 31 日

Yamagishi T, Matsui M, Sekizuka T, Ito H, Fukushima M, Uehira T, Tsubokura M, Miyamoto A, Nakamori S, Tawa A, Yoshida H, Kuroda M, Suzuki S, Shibayama K, Matsui T, Oishi K. : A prolonged multispecies outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae due to transmissible plasmid with carbapenemase gene. ID Week, SanFrancisco, 2018 年 10 月 3 日

Morishita S, Takita M, Yoshizawa A, Kamei K, Nakamori S, Ishihara S, Kuramochi H, Yokoyama Y, Uchiyama T, Murohisa G, Kobayashi M, Todaka A, Fukutomi A. : FOLFIRINOX for recurrent pancreatic cancer after resection: nationwide multicenter observational study by Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC) ESMO, Munich, 2018 年 10 月 19 日

Takeuchi A, Yamamoto N, Niu X, Chen W-M, Nakamura T, Nathan SS, Ueda T, Iwata S, Kawai A, Kang Y-K, Asavamongkolkul A, Wang EHM, Singh VA, Shirai T, Chung Y-G: Long-term clinical outcomes of 105 patients with diffuse-type tenosynovial giant cell tumor: The East Asia Musculo-skeletal Oncology Group (EAMOG) study. 12th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS) 2018 meeting, Jaipur, India, 2018 年 10 月 7 日

Outani H, Kanzaki R, Hamada K, Takenaka S, Tanaka T, Kakunaga S, Ueda T, Yoshikawa H: Rib sarcoma resection with video-thoracoscopic assistance. 12th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS) 2018 meeting, Jaipur, India, 2018 年 10 月 5 日

Obata H, Ueda T, Naka N, Outani H, Yoshikawa H: Soft tissue sarcomas of the ankle and foot: Clinical outcome and prognostic factors. 23rd Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 2018 annual meeting, Rome, 2018 年 11 月 15 日

Takenaka S, Araki N, Ueda T, Kakunaga S, Imura Y, Naka N, Outani H, Hamada K, Yasuda N, Yoshikawa H: The clinical outcome of the osteoarticular extracorporeal irradiated autograft for bone sarcoma. 23rd Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 2018 annual meeting, Rome, 2018 年 11 月 15 日

Kakunaga S, Takenaka S, Imura Y, Outani H, Hamada K, Naka N, Ueda T, Aoki Y: Clinical outcome of periosteal osteosarcoma: A single institutional study. 23rd Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 2018 annual meeting, Rome, 2018 年 11

月 15 日

Hirao M, Tanaka E, Okita Y, Fujinaka T, Nishikawa K, Hamakawa T, Mano M, Nakamori S. : Brain Metastasis from Thoracic Esophageal Cancer at a Single Institute. ISDE2018, ISDE2018 年 9 月 17 日

Iwasaki Y, Terashima M, Mizusawa J, Katayama H, Nakamura K, Katai H, Yoshikawa T, Ito Y, Kaji M, Kimura Y, Hirao M, Yamada M, Kurita A, Takagi M, Gotoh M, Takagane A, Yabusaki H, Hirabayashi N, Sano T, Sasako M : Randomized phase III trial of gastrectomy with or without neoadjuvant S-1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0501). 2018 ASCO Annual Meeting, Chicago, 2018 年 6 月 3 日

Hamakawa T, Hirao M, Nishikawa K, Fujiwara A, Maeda S, Uemura M, Miyake M, Hama N, Miyamoto A, Kato T, Takami K, Nakamori S, Sekimoto M : The Effect of Preoperative Breathing Exercise in Patients Undergoing Esophagectomy for Esophageal Cancer. ISDE2018, Vienna, 2018 年 9 月 17 日

Nishikawa K, Koizumi W, Tsuburaya A, Yamanaka T, Morita S, Fujitani K, Akamaru Y, Shimada K, Hosaka H, Nakayama N, Miyashita Y, Tsujinaka T, Sakamoto J : Meta-analysis of biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer. ESMO2018, Munich, 2018 年 10 月 21 日

Nishikawa K, Kimura Y, Kishi K, Inoue K, Matsuyama J, Akamaru Y, Tamura S, Kawabata R, Kawada J, Yanagimoto Y, Kawase T, Takagi M, Fukui J, Takeno A, Fujii C, Yamada T, Shimokawa T, Imamura H : Long-term effects of an oral elemental nutritional supplement on post-gastrectomy body weight loss in gastric cancer patients. ASCO-G I 2019 San Francisco, 2019 年 1 月 17 日

Masuda N, Noguchi S, Ishikawa T, Aruga T, Kim SJ, Toyama T, Saeki T, Saito M, Yamanaka T, Watanabe J, Nakamura S, Takahashi M, Inoue K, Gounaris I, Han Y, Tanay S, Samant, Gazdoi M, Ito Y. Ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) in Japanese women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). European Society for Medical Oncology Asia, Singapore, 2018 年 11 月 23 日

Masuda N, Yonemori K, Takahashi S, Kogawa T, Nakayama T, Iwase H, Takahashi M, Toyama T, Saeki T, Saji S, Inoue K, Onuma H, Tajima N, Shiose Y, Chen S, Guevara F, Yu C, Ueno S, Iwata H. Single agent activity of U3-1402, a HER3-targeting antibody-drug conjugate, in HER3-overexpressing metastatic breast cancer: Updated results of a phase 1/2 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA, 2018 年 12 月 5 日

Masuda N, Yamashita T, Saji S, Araki K, Ito Y, Takano T, Takahashi M, Tsurutani J, Koizumi K, Kitada M, Kojima Y, Sagara Y, Tada H, Iwasa T, Kadoya T, Iwatani T, Hasegawa H, Morita S, Ohno S. A phase III trial to compare eribulin mesylate + trastuzumab (H) + pertuzumab (P) with paclitaxel or docetaxel + HP for HER2-positive advanced or metastatic breast cancer (JBCRG-M06/ EMERALD). San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA, 2018 年 12 月 6 日

Ruddy KJ, Im S-A, Senkus-Konefka E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Li W, Tung NM, Armstrong AC, Bannister W, Goessl C, Degboe A, Hettle R, Conte PF. EORTCQLQ-C30 (QLQ-C30) symptoms in patients (pts) with HER2-negativemetastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm) receiving olaparib vs chemotherapy treatment of physician's choice (TPC) in OlympiAD. American Society of Clinical Oncology, Chicago, USA, 2018 年 6 月 2 日

Tung MN, Im S-A, Senkus-Konefka E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Li W, Armstrong AC, Conte PF, Wu W, Goessl C, Runswick S, Robson ME. Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer (OlympiAD):Efficacy in patients with visceral metastases. American Society of Clinical Oncology, Chicago, USA, 2018 年 6 月 2 日

Verma S, Im S-A, Ro J, Bondarenko I, Masuda N, Colleoni M, Verma S, Schnell P, Bananis E, Lu DR, Ettl J, Cristofanilli M, Rugo HS, Finn RS. Hematologic adverse events following palbociclib (PAL) dose reduction in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies.. American Society of Clinical Oncology, Chicago, USA, 2018 年 6 月 2 日

Ozaki Y, Matsumoto K, Takahashi M, Mukohara T, Futamura M, Masuda N, Tsurutani J, Yoshimura K, Minami H, Takano T. Phase II study of a combination therapy of nivolumab, bevacizumab and paclitaxel in patients with HER2-negative metastatic breast cancer as a first-line treatment (WJOG9917B, NEWBEAT trial). American Society of Clinical Oncology, Chicago, USA, 2018 年 6 月 2 日

Watanabe KI, Aogi K, Kitabe M, Sangai T, Ohtani S, Aruga T, Kawaguchi H, Fujisawa T, Maeda S, Morimoto T, Morita S, Masuda N, Toi M, Ohno S. Clinical efficacy of eribulin as first- or second-line treatment for patients with recurrent HER2-negative breast cancer: a phase II randomized study (JBCRG-19). European Society for Medical Oncology, Munich, Germany, 2018 年 10 月 18 日

Shimomura A, Tamura K, Mizutani T, Shibata T, Hara F, Fujisawa T, Niikura N, Hojo T, Kambayashi C, Saji S, Masuda N, Sawaki M, Yamamoto N, Nagashima F, Shien T, Iwata

H. A phase III study comparing trastuzumab emtansine with trastuzumab, pertuzumab, and docetaxel in elderly patients with advanced stage HER2-positive breast cancer. (JCOG1607 HERB TEA study). European Society for Medical Oncology, Munich, Germany, 2018 年 10 月 18 日

Ota T, Takada T, Fukui t, Nakahara Y, Kudo K, Okabe T, Hayashi H, Otani S, Hiyoshi Y, Yonesaka K, Sugiura T, Suzumura T, Terashima M, Nakano Y, Hasegawa Y, Tsukuda H, Matsui K, Masuda N, Fukuoka M. Serum biomarkers during the first cycle of anti-PD-1 antibody therapies in non-small cell lung cancer. European Society for Medical Oncology, Munich, Germany, 2018 年 10 月 18 日

Ohe Y, Yamamoto M, Gemma A, Kusumoto M, Yamada I, Ishii T, Masuda N. Safety profile and effectiveness of alectinib in the real world surveillance study of 1251 Japanese patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. European Society for Medical Oncology, Munich, Germany, 2018 年 10 月 18 日

Shimomura A, Masuda N, Kawauchi J, Takizawa S, Ichikawa M, Matasuzaki J, Kuroi K, Hara H, Yamamoto N, Inoue K, Suganuma N, Aogi K, Ohno S, Tamura K, Ochiya T, Toi M. Predicting pathological complete response by the combination of microRNAs in patients with HER2-positive primary breast cancer who received neoadjuvant combination therapy of trastuzumab, lapatinib and paclitaxel: Results from JBCRG-16 (NeoLath) study. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA, 2018 年 12 月 6 日

Yasojima H, Sato N, Masuda N, Morimoto T, Ueno T, Kanbayashi C, Kaneko K, Saji S, Sasano H, Morita S, Ohno S, Toi M. Neoadjuvant exemestane or exemestane plus docetaxel and cyclophosphamide tailored by clinicopathological response to 8-12 weeks' exemestane exposure for ER+/HER2- postmenopausal breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA, 2018 年 12 月 7 日

Ozaki Y, Kitano S, Matsumoto K, Takahashi M, Mukohara T, Futamura M, Masuda N, Tsurutani J, Yoshimura K, Minami H, Takano T. Biomarker study of patients with HER2-negative metastatic breast cancer receiving combination therapy with nivolumab, bevacizumab and paclitaxel as first-line treatment (WJOG9917BTR). San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA, 2018 年 12 月 5 日

Hojo T, Masuda N, Shibata T, Mizutani T, Shien T, Kinoshita T, Iwatani T, Kanbayashi C, Kitagawa D, Tsuneizumi M, Iwata H. A randomized controlled trial comparing post-operative intensive follow-up with standard follow-up in high-risk breast cancer patients (JCOG1204: INSPIRE). San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA, 2018 年 12 月 6 日

Hasegawa H, Ishihara A, Iwasaki T, Tanaka T, Akasaka T, Sakakibara Y, Nakazuru S,

Ishida H, Hirao M and Mita E: Efficacy and prognostic factor analysis in second-line chemotherapy for elderly patients with metastatic gastric cancer. American society of clinical oncology gastrointestinal symposium 2019、San Francisco、2019年1月17日

Kotaka M, Satake H, Oba K, Kagawa Y, Yasui H, Nakamura M, Watanabe T, Matsumoto T, Kii T, Terazawa T, Makiyama A, Takano N, Yokota M, Okita Y, Matoba K, Hasegawa H, Tsuji A, Nagata N, Sakamoto J, Kato T : Multicenter phase Ib/ II study of biweekly trifluridine/tipiracil with bevacizumab combination for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (BiTS study). American society of clinical oncology gastrointestinal symposium 2019. San Francisco、2019年1月

Aiki S, Okuyama T, Sugano K, Kubota Y, Imai F, Nishioka M, Ito Y, Iida S, Komatsu H, Akechi T : Cognitive Dysfunction Among Newly Diagnosed Older Patients With Hematological Malignancy: Frequency, Clinical Indicators, And Predictors. The 20th International Psycho-Oncology Society World Congress, HongKong、2018年11月1日

B-3

植村 守、三宅正和、加藤健志、池田正孝、宮崎道彦、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、水島恒和、山本浩文、土岐祐一郎、森 正樹、中森正二、関本貢嗣：直腸癌に対する骨盤内拡大手術における腹腔鏡下手術の新展開。第118回日本外科学会定期学術集会、東京、2018年4月6日

前田 栄、濱直樹、宮本敦史、植村 守、三宅正和、西川和宏、平尾素宏、加藤健志、関本貢嗣、中森正二：脾癌に対するconversion surgery の臨床的意義。第73回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2018年7月13日

福田泰也、山本和義、平尾素宏、西川和宏、浜川卓也、森 正樹、土岐祐一郎、関本貢嗣：術前サルコペニアを有する高齢者胃癌患者に対する術後アウトカム向上を目指した術前栄養・運動介入の試み。日本外科代謝栄養学会第55回学術集会、大阪、2018年7月5日

植村 守、三宅正和、加藤健志、池田正孝、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、関本貢嗣：初発直腸癌症例に対する骨盤内蔵全摘術（TPE）におけるMISの現状。7th Reduced Port Surgery Forum、札幌、2018年8月3日

植村 守、三宅正和、加藤健志、池田正孝、宮崎道彦、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、水島恒和、山本浩文、森 正樹、関本貢嗣：仙骨合併切除を伴う直腸癌局所再発症例に対する術前治療。第56回日本癌治療学会学術集会、横浜、2018年10月19日

三宅正和、植村 守、加藤健志、平尾素宏、宮本敦史、西川和宏、濱 直樹、前田 栄、浜川卓也、池田正孝、関本貢嗣：当院における下部消化管穿孔に対する内視鏡手術。第 31 回日本内視鏡外科学会総会、福岡、2018 年 12 月 7 日

浜川卓也、西川和宏、平尾素宏、前田 栄、植村 守、三宅正和、濱 直樹、宮本敦史、加藤健志、関本貢嗣：噴門側胃切除術食道残胃吻合(circular stapler)の術後成績および体重減少に関連する因子の検討。第 31 回日本内視鏡外科学会総会、福岡、2018 年 12 月 8 日

宮本敦史、濱 直樹、前田 栄、浜川卓也、植村 守、三宅正和、西川和宏、宮崎道彦、加藤健志、平尾素宏、関本貢嗣、中森正二：脾頭十二指腸切除後の腹腔内出血に対して外科的治療によって救命し得た 2 例。第 43 回日本外科系連合学会学術集会、東京、2018 年 6 月 23 日

西川和宏：胃癌治療の最前線～手術・化学療法・栄養サポートを中心に～。第 91 回日本胃癌学会総会ランチョンセミナー、静岡、2019 年 2 月 28 日

西川和宏、設樂紘平、細川 歩、藤谷和正、保坂尚志、肥田圭介、間狩洋一、天貝賢二、行澤齊悟、David H Ilson、Josep Tabernero、土井俊彦：切除不能進行再発胃癌に対する Trifluridine/Tipiracil の国際共同試験：TAGS。第 91 回日本胃癌学会総会、静岡、2019 年 3 月 1 日

増田慎三：HER2 陽性原発性乳癌の治療の現状と展望～術前治療からのアプローチ。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 16 日

増田慎三、向井博文、井上賢一、雷 哲明、大野真司、橋垣学、村松泰明、梅山佳子、岩田広治、戸井雅和：日本人ホルモン陽性進行乳癌患者における palbociclib の好中球減少マネジメント(PALOMA-2/-3, 国内第 2 相試験)。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 18 日

増田慎三：HER2 陽性乳癌～周術期治療の現状と今後の展望。第 80 回日本臨床外科学会総会、東京、2018 年 11 月 23 日

杉本昌弘、高田正泰、増田慎三、岩田広治、黒井克昌、山城大泰、大野真司、石黒 洋、稻本 俊、戸井雅和：Trastuzumab を含む術前科学療法を施行された HER2 陽性原発性乳癌の予後予測数理モデルの開発。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 16 日

川口英俊、増田慎三、中山貴寛、青儀健二郎、阿南敬生、伊藤良則、大谷彰一郎、佐藤信昭、佐治重衡、徳永えり子、中村清吾、長谷川善枝、藤澤知巳、山口美樹、山下年成、山本豊、森田智視、戸井雅和、大野真司：大規模コホート研究からみた閉経後 ER 陽性転移・再発乳癌におけるフルベストラントの位置づけ(Safari 試験)。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 17 日

岩田広治、増田慎三、山内照夫、中村清吾、徳永えり子、高橋将人、田村研治、雷 哲明、金昇晋、六反田奈和：BRCA 変異陽性転移性乳癌に対するオラパリブ単独療法と化学療法を比較する第 相試験（OlympiAD）。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 18 日

山内照夫、増田慎三、岩田広治、中村清吾、徳永えり子、高橋将人、田村研治、雷 哲明、金昇晋、六反田奈和：BRCA 変異陽性転移性乳癌に対するオラパリブ単独療法と化学療法を比較する第 相試験(OlympiAD) HRQoL の評価。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 18 日

相木佐代、渡邊理香、栗生正義、引持志津香、松井春希：認知機能障害による離院のため、施錠管理及び強制退院に至った症例。第 23 回日本緩和医療学会学術大会、神戸、2018 年 6 月 15 日

B-4

三宅正和、植村 守、池田正孝、加藤健志、宮崎道彦、前田 栄、浜川卓也、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、中森正二、関本貢嗣：当院における局所進行直腸癌に対する集学的治療。第 118 回日本外科学会定期学術集会、東京、2018 年 4 月 5 日

山口 歩、三宅正和、植村 守、加藤健志、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、宮崎道彦、平尾素宏、中森正二、関本貢嗣：原発性小腸癌 5 例の検討。第 118 回日本外科学会定期学術集会、東京、2018 年 4 月 6 日

加藤伸弥、植村 守、三宅正和、加藤健志、藤原綾子、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、宮崎道彦、平尾素宏、高見康二、中森正二、関本貢嗣：直腸癌術後局所再発手術における術後感染性合併症の検討。第 118 回日本外科学会定期学術集会、東京、2018 年 4 月 7 日

Maeda S, Hama N, Miyamoto A, Kitakaze M, Hamakawa T, Uemura M, Miyake M, Nishikawa K, Kato T, Hirao M, Sekimoto M, Nakamori S : Hepatectomy in patients with hemophilia。第 30 回日本肝胆膵外科学会学術集会、横浜、2018 年 6 月 8 日

小林 登、三宅正和、植村 守、加藤健志、加藤伸弥、山口 歩、北風雅敏、小林雄太、山本 慧、藤原綾子、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、宮崎道彦、平尾素宏、高見康二、中森正二、関本貢嗣：腹腔鏡下に S 状結腸切除術と悪性リンパ腫生検を同時に施行した一例。第 40 回日本癌局所療法研究会、東京、2018 年 6 月 15 日

山口 歩、西川和宏、浜川卓也、平尾素宏、加藤伸弥、下山 遼、北風雅敏、小林 登、小林雄太、山本慧、前田 栄、植村 守、三宅正和、濱 直樹、宮本敦史、宮崎道彦、加藤健志、中森正二、関本貢嗣：HER2 陽性胃癌の術後单発肝転移再発に対して、

化学療法後に肝切除を施行した症例。第 40 回日本癌局所療法研究会、東京、2018 年 6 月 15 日

加藤伸弥、植村 守、三宅正和、加藤健志、池田正孝、宮崎道彦、平尾素宏、宮本敦史、中森正二、関本貢嗣：直腸癌術後局所再発手術症例（仙骨合併切除例）における静脈血栓塞栓症に関する検討。第 73 回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2018 年 7 月 11 日

植村 守、三宅正和、加藤健志、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、宮崎道彦、平尾素宏、中森正二、関本貢嗣：直腸癌に対する腹腔鏡下側方リンパ節郭清術のコツとピットフォール。第 73 回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2018 年 7 月 12 日

本田 亨、坪山尚寛、木曾建吾、岸本健太郎、井上敦夫、東 将浩、栗山啓子：卵管妊娠の一例 T2 強調像撮像法の違いによる three rings appearance の描出能について。第 54 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、福岡、2018 年 10 月 5 日

高見康二、藤原綾子、安藤性實、木村 剛、宮本 智、小河原光正、栗山啓子、眞能正幸：すりガラス影から進展し再切除不能となった多発肺癌症例に EGFR-TKI が奏効した 2 例。第 59 回日本肺癌学会学術集会、東京、2018 年 12 月 1 日

藤原綾子、高見康二、木村 剛、安藤性實、宮本 智、小河原光正、森 清、眞能正幸、井上敦夫：Pembrolizumab 投与後に完全切除し得た 期肺多形癌の 1 例。第 59 回日本肺癌学会学術集会、東京、2018 年 11 月 29 日

池田将吾、岩本圭史、川島邦彦、宮本隆司、上田孝文：TKA 後疼痛管理における持続大腿神経ブロックと選択的脛骨神経ブロックの併用効果。第 130 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会、松山、2018 年 4 月 20 日

古市拓也、角永茂樹、上田孝文：巨脾を伴う後腹膜脱分化型脂肪肉腫に対して術前放射線治療、広範切除術を行った一例。第 130 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会、松山、2018 年 4 月 20 日

濱田健一郎、中 紀文、角永茂樹、中井 翔、王谷英達、竹中 聰、名井 陽、久田原郁夫、荒木信人、上田孝文、吉川秀樹：5 年以上経過観察可能であった 12 歳以下の下肢に生じた骨肉腫症例の術後成績。第 91 回日本整形外科学会学術総会、神戸、2018 年 5 月 24 日

王谷英達、竹中 聰、濱田健一郎、名井 陽、吉川秀樹、上田孝文、中 紀文、荒木信人：初診時転移のない滑膜肉腫の手術成績。第 91 回日本整形外科学会学術総会、神戸、2018 年 5 月 27 日

竹中 聰、濱田健一郎、王谷英達、中 紀文、荒木信人、上田孝文、名井 陽、吉川秀樹：術中体外放射線照射処理骨の osteoarticular graft の治療成績。第 51 回日本

整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、静岡、2018年7月12日

森井健司、穴澤卯圭、石井 猛、国定俊之、中山ロバート、菊田一貴、浅野尚文、宇高 徹、上田孝文、森岡秀夫：四肢体幹部に発生した脱分化脂肪肉腫の治療成績－JMOGによる多施設共同研究－。第51回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、静岡、2018年7月12日

中山ロバート、浅野尚文、小林英介、濱田俊介、川島寛之、濱田健一郎、渡部逸央、麿谷博之、五嶋孝博、森岡秀夫、上田孝文：本邦における淡明細胞型軟骨肉腫の治療成績－日本骨軟部肉腫治療研究会(JMOG)多施設共同研究－。第51回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、静岡、2018年7月12日

角永茂樹、上田孝文、久田原郁夫：下腿後面の悪性軟部腫瘍に対して術前化学療法・放射線治療を施行した治療経験。第51回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、静岡、2018年7月12日

若松 透、角永茂樹、竹中 聰、伊村慶紀、堀 由美子、中 紀文、上田孝文、吉川秀樹：骨外性骨肉腫に対するイホマイド、ドキソルビシン併用化学療法の有用性の検討。第51回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、静岡、2018年7月13日

王谷英達、竹中 聰、濱田健一郎、中井隆彰、伊村慶紀、田中太晶、田宮大也、大島和也、角永茂樹、中紀文、名井 陽、久田原郁夫、荒木信人、上田孝文、吉川秀樹：術中体外放射線照射自家骨移植術の長期成績。第51回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、静岡、2018年7月13日

武内章彦、山本憲男、Xiaohui Niu、Wei-Ming Chen、中村知樹、Saminathan Suresh Nathan、上田孝文、岩田慎太郎、川井 章、Yong-Koo Kang、Apichat Asavamongkolkul、白井寿治、土屋弘行：びまん型腱滑膜巨細胞腫の長期成績－東アジア骨軟部腫瘍研究グループ多施設共同研究－。第51回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、静岡、2018年7月13日

竹中 聰、角永茂樹、伊村慶紀、宮村能子、橋井佳子、濱田健一郎、王谷英達、中 紀文、荒木信人、上田孝文、名井 陽、吉川秀樹：転移性 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の治療経験－大量化學療法の有効性について－。第51回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、静岡、2018年7月13日

池田将吾、角永茂樹、久田原郁夫、上田孝文：両大腿骨遠位に発症した chronic expanding hematoma。第51回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、静岡、2018年7月13日

石原幹也、服部浩佳、西田佳弘、江森誠人、川井 章、上田孝文、松本嘉寛、笹田哲朗、佐藤永一、山田知美、原田直純、珠玖洋、影山慎一：難治性軟部肉腫に対

する NY-ESO-1 抗原を標的としたワクチン併用 TCR 遺伝子改変 T 細胞輸注療法の多施設共同医師主導治験。第 2 回日本サルコーマ治療研究学会(JSTAR)学術集会、東京、2019 年 2 月 22 日

遠藤 誠、高橋俊二、荒木信人、杉浦英志、上田孝文、米本 司、高橋 満、森岡秀夫、平賀博明、比留間 徹、川井章：悪性軟部腫瘍に対するトラベクテジンの腫瘍反応に関する時間経過分析：国内第 II 相試験の統合解析。第 2 回日本サルコーマ治療研究学会(JSTAR)学術集会、東京、2019 年 2 月 22 日

竹中 聰、濱田健一郎、王谷英達、宮村能子、橋井佳子、磯橋文明、藤田二郎、前田哲生、角永茂樹、上田孝文、伊村慶紀、中 紀文、荒木信人、名井 陽、吉川秀樹：転移性ユーディング肉腫ファミリー腫瘍の治療経験：大量化學療法の有効性について。第 2 回日本サルコーマ治療研究学会(JSTAR)学術集会、東京、2019 年 2 月 22 日

角永茂樹、久田原郁夫、上田孝文：骨巨細胞腫に対するデノスマブ治療の臨床成績。第 2 回日本サルコーマ治療研究学会(JSTAR)学術集会、東京、2019 年 2 月 22 日

平尾素宏、田中英一、沖田典子、藤中俊之、西川和宏、浜川卓也、眞能正幸、中森正二、関本貢嗣：当院における食道癌脳転移症例 10 例の検討。第 72 回日本食道学会学術集会、宇都宮、2018 年 6 月 28 日

平尾素宏、浜川卓也、西川和宏、永妻佑季子、谷川 清、西薗博章、高見康二、加藤健志、宮本敦史、増田慎三、濱直樹、八十島宏行、水谷麻紀子、三宅正和、植村 守、前田 栄、大谷陽子、藤原綾子、関本貢嗣：上部消化管悪性疾患患者にたいする術前栄養・運動療法導入が周術期アウトカムに及ぼす効果の調査－研究紹介－。日本外科代謝栄養学会第 55 回学術集会、大阪、2018 年 7 月 6 日

平尾素宏、西川和宏、浜川卓也、加藤健志、宮本敦史、濱直樹、三宅正和、植村 守、前田 栄、関本貢嗣：HER2 陽性胃癌の腎門部再発治療後の長期生存例。第 91 回日本胃癌学会総会、静岡、2019 年 3 月 1 日

浜川卓也、西川和宏、平尾素宏、田中英一、岩崎哲也、下山 遼、前田 栄、植村 守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、宮崎道彦、加藤健志、中森正二、関本貢嗣：胃癌術後リンパ節再発の十二指腸浸潤部出血に対し姑息的放射線治療で止血を得た 1 例。第 40 回日本癌局所療法研究会、東京、2018 年 6 月 15 日

加藤伸弥、西川和宏、平尾素宏、浜川卓也、山口 歩、北風雅敏、小林 登、小林雄太、山本慧、藤原綾子、前田 栄、植村 守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、宮崎道彦、加藤健志、高見康二、中森正二、関本貢嗣：DS 療法が奏功した腹膜播種転移胃癌の 1 例。第 40 回日本癌局所療法研究会、東京、2018 年 6 月 15 日

浜川卓也、平尾素宏、西川和宏、植村 守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、中森正二、関本貢嗣：HALS 胃管再建における気腹下 W-ED チューブ誘導の工夫。第 72 回日本食道学会学術集会、宇都宮、2018 年 6 月 28 日

永妻佑季子、平尾素宏、谷川 清、越後朋彦、宗本由香、大土彩子、光野香織、大槻朱美、山内 愛、藤本寿音、荒川和子、東 加織、浜川卓也、西川和宏、関本貢嗣：Stage1 胃癌切除後 1 年間の栄養評価と骨格筋指数 SMI の変化の検討。日本外科代謝栄養学会第 55 回学術集会、大阪、2018 年 7 月 6 日

小林 登、西川和宏、浜川卓也、平尾素宏、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、中森正二、関本貢嗣：Conversion surgery を施行した Stage IV 胃癌症例の生存成績の検討。第 73 回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2018 年 7 月 11 日

谷島裕之、平尾素宏、湯沢賢治、芳賀克夫、杉谷 篤、林 尚子、藤岡正樹、岩代 望、木村俊久、山下素弘：大腸手術時の Surgical site infection 防止策の現状、国立病院機構でのアンケート調査の結果より。第 73 回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2018 年 7 月 11 日

堀内哲也、平尾素宏、手島 伸、餐場正明、田代裕尊、高橋忠照、楠本哲也、片岡正人、成田匡大、大賀丈史：上部消化管手術における SSI 防止対策－国立病院機構外科麻酔科グループアンケート調査を中心に－。第 73 回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2018 年 7 月 11 日

三宅正和、加藤健志、池田正孝、植村 守、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、宮崎道彦、関本貢嗣：当院で施行した他臓器浸潤大腸癌に対する外科治療の成績。第 73 回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2018 年 7 月 11 日

浜川卓也、西川和宏、平尾素宏、植村 守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、中森正二、関本貢嗣：早期胃癌に対する噴門測胃切除術食道残胃吻合の術後成績および体重減少に関連する因子の検討。第 73 回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2018 年 7 月 13 日

楠誓子、植村 守、三宅正和、加藤健志、池田正孝、宮崎道彦、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、関本貢嗣：当院における直腸脱手術での Reduced Port Surgery の取り組み。7th Reduced Port Surgery Forum、札幌、2018 年 8 月 4 日

浜川卓也、西川和宏、平尾素宏、長谷川裕子、前田 栄、藤原綾子、植村 守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、高見康二、関本貢嗣：当院における切除不能進行再発胃癌患者に対するニボルマブ療法の治療成績。第 56 回日本癌治療学会学術集会、横浜、2018 年 10 月 18 日

朴 正勝、池田正孝、植村 守、三宅正和、加藤健志、浜川卓也、前田 栄、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、宮崎道彦、平尾素宏、関本貢嗣：大腸癌術後の VTE 予

防としてのエノキサパリンの有効性・安全性に関する検討。JDDW2018、神戸、
2018年11月2日

植村 守、三宅正和、加藤健志、池田正孝、宮崎道彦、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、関本貢嗣：超音波凝固切開装置を用いた進行・再発直腸癌における出血制御にこだわった腹腔鏡下側方郭清術。第80回日本臨床外科学会総会、東京、2018年11月23日

浜川卓也、西川和宏、平尾素宏、前田 栄、藤原綾子、植村 守、三宅正和、濱 直樹、宮本敦史、宮崎道彦、加藤健志、高見康二、関本貢嗣：化学療法後に切除を行ったStage 胃癌の治療成績。第80回日本臨床外科学会総会、東京、2018年11月23日

山口 歩、西川和宏、前田栄、浜川卓也、平尾素宏、植村 守、三宅正和、濱 直樹、宮本敦史、加藤健志、関本貢嗣：HER2陽性胃癌術後単発肝転移再発に対して、化学療法後に肝切除を施行した症例。第80回日本臨床外科学会総会、東京、2018年11月23日

楠 誓子、植村 守、三宅正和、加藤健志、池田正孝、宮崎道彦、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、関本貢嗣：骨盤内拡大手術における術後重症骨盤内感染予防対策としての局所陰圧閉鎖療法の有用性。第80回日本臨床外科学会総会、東京、2018年11月24日

加藤伸弥、西川和宏、平尾素宏、浜川卓也、藤原綾子、前田 栄、植村 守、三宅正和、濱 直樹、宮本敦史、宮崎道彦、加藤健志、高見康二、関本貢嗣：DS療法が奏功した胃癌腹膜播種再発の1例。第80回日本臨床外科学会総会、東京、2018年11月24日

植村 守、三宅正和、加藤健志、池田正孝、朴 正勝、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、水島恒和、山本浩文、森 正樹、関本貢嗣：腹腔鏡下骨盤内臓全摘術の実際。第31回日本内視鏡外科学会総会、福岡、2018年12月6日

楠 誓子、三宅正和、植村 守、加藤健志、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、関本貢嗣：完全内臓逆位に合併した大腸癌に対し腹腔鏡手術を行った二例。第31回日本内視鏡外科学会総会、福岡、2018年12月7日

加藤伸弥、植村 守、三宅正和、宮崎道彦、加藤健志、藤原綾子、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、高見康二、関本貢嗣：左側結腸癌・直腸癌における腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清の当院における現状。第31回日本内視鏡外科学会総会、福岡、2018年12月7日

山口 歩、植村 守、三宅正和、加藤健志、関本貢嗣、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏：直腸癌局所再々発に対して、腹腔鏡下骨盤内臓全摘術を施行した一例。第 31 回日本内視鏡外科学会総会、福岡、2018 年 12 月 8 日

佐藤広陸、三宅正和、植村 守、加藤健志、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、関本貢嗣：尿管皮膚瘻を有する S 状結腸癌患者に、螢光カテーテル(IRIS)を用い S 状結腸切除術を行った一例。第 31 回日本内視鏡外科学会総会、福岡、2018 年 12 月 8 日

庄司絢香、長谷川裕子、平尾素宏、三田英治：高齢者切除不能胃癌に対する一次化学療法の検討。第 91 回日本胃癌学会総会、静岡、2019 年 3 月 1 日

仁和浩貴、岩崎善敬、平林直樹、加治正英、平尾素宏、薮崎 裕、栗田 啓、伊藤友一、後藤昌弘、木村豊、山田 誠、佐藤雄哉、片井 均、寺島雅典、笹子三津留：根治切除可能な大型 3 型・4 型胃癌に対する術前 TS-1+CDDP 併用療法にたよる第 3 相試験。第 91 回日本胃癌学会総会、静岡、2019 年 3 月 1 日

浜川卓也、西川和宏、平尾素宏、前田 栄、植村 守、三宅正和、濱 直樹、宮本敦史、加藤健志、関本貢嗣：化学療法後に conversion surgery を施行した同時性肝転移を伴う胃癌症例の治療成績。第 91 回日本胃癌学会総会、静岡、2019 年 3 月 1 日

Tokunaga M, Machida N, Hirao M, Yabasaki H, Boku N, Yoshikawa T, Terashima M, : The efficacy of preoperative trastuzumab for HER2-positive advanced gastric cancer with extensive lymph node metastasis. 第 91 回日本胃癌学会総会、静岡、2019 年 3 月 1 日

Yamamoto K, Omori T, Yanagimoto Y, Shinno N, Sugimura K, Miyata H, Yano M, Nishikawa K, Hirao M, Ooue M, Yasui M, Takahashi H, Fujitani K, Tsujinaka T : Sarcopenia patients showed worse prognosis after gastrectomy for gastric cancer. 第 91 回日本胃癌学会総会、静岡、2019 年 3 月 1 日

三宅正和、植村 守、加藤健志、池田正孝、前田 栄、浜川卓也、濱 直樹、西川和宏、平尾素宏、宮本敦史、宮崎道彦、関本貢嗣：当院における下部消化管穿孔に対する内視鏡手術。第 55 回日本腹部救急医学会総会、仙台、2019 年 3 月 8 日

宮本敦史、濱 直樹、前田 栄、浜川卓也、植村 守、三宅正和、西川和宏、宮崎道彦、加藤健志、平尾素宏、関本貢嗣、中森正二：術前の体組成が脾癌切除例の予後に及ぼす影響に関する検討。第 104 回日本消化器病学会総会、東京、2018 年 4 月 19 日

Miyamoto A, Hama N, Maeda S, Hamakawa T, Uemura M, Miyake M, Nishikawa K,
Miyazaki M, Kato T, Hirao M, Sekimoto M, Nakamori S : An impact of preoperative body composition on prognosis after curative resection for pancreatic ductal carcinoma.
第 30 回日本肝胆膵外科学会学術集会、横浜、2018 年 6 月 8 日

宮本敦史、濱直樹、前田栄、浜川卓也、植村守、三宅正和、西川和宏、宮崎道彦、加藤健志、平尾素宏、関本貢嗣、中森正二：膵癌切除後の残膵再発に対して残膵切除を行い長期生存が得られた 1 例。第 40 回日本癌局所療法研究会、東京、2018 年 6 月 15 日

宮本敦史、濱直樹、前田栄、浜川卓也、植村守、三宅正和、西川和宏、宮崎道彦、加藤健志、平尾素宏、関本貢嗣、中森正二：術前の体組成が膵癌切除例の補助化学療法に及ぼす影響に関する検討。第 49 回日本膵臓学会大会、東京、2018 年 6 月 30 日

宮本敦史、濱直樹、前田栄、浜川卓也、植村守、三宅正和、西川和宏、加藤健志、平尾素宏、関本貢嗣、中森正二：浸潤性膵管癌切除後の再発形式からみた再発病巣切除の意義に関する検討。第 73 回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2018 年 7 月 13 日

宮本敦史、濱直樹、前田栄、浜川卓也、植村守、三宅正和、西川和宏、宮崎道彦、加藤健志、平尾素宏、関本貢嗣、中森正二：胆道再建後の閉塞性黄疸に対する外科的治療に関する検討。第 54 回日本胆道学会学術集会、幕張、2018 年 9 月 28 日

宮本敦史、濱直樹、前田栄、浜川卓也、植村守、三宅正和、西川和宏、宮崎道彦、加藤健志、平尾素宏、関本貢嗣、中森正二：膵癌切除例における術前の体組成と術後補助化学療法継続性との関連に関する検討。第 56 回日本癌治療学会学術集会、横浜、2018 年 10 月 18 日

宮本敦史、濱直樹、前田栄、浜川卓也、植村守、三宅正和、西川和宏、宮崎道彦、加藤健志、平尾素宏、関本貢嗣、中森正二：術前の骨格筋量低下が膵癌切除例の手術成績に及ぼす影響に関する検討。JDDW2018、神戸、2018 年 11 月 3 日

宮本敦史、山田晃正、後藤邦仁、浅岡忠史、小林省吾、江口英利、清水潤三、金庸国、辻江正徳、野田剛広、横山茂一、武田和、永野浩昭、土岐祐一郎、森正樹：肝切除症例におけるドレーン留置に関する前向きコホート研究。第 80 回日本臨床外科学会総会、東京、2018 年 11 月 24 日

前田栄、濱直樹、宮本敦史、浜川卓也、植村守、三宅正和、藤原綾子、西川和宏、加藤健志、平尾素宏、高見康二、関本貢嗣：切除不能膵癌に対する conversion surgery の臨床的意義の検討。第 77 回日本癌学会学術集会、大阪、2018 年 9 月 28 日

植村 守、三宅正和、加藤健志、池田正孝、宮崎道彦、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、水島恒和、山本浩文、森 正樹、関本貢嗣：直腸癌術後局所再発症例に対する腹腔鏡下手術への適応拡大。第 73 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2018 年 11 月 9 日

楠 誓子、植村守、三宅正和、加藤健志、池田正孝、宮崎道彦、浜川卓也、前田 栄、濱 直樹、西川和宏、宮本敦史、水島恒和、山本浩文、森 正樹、関本貢嗣：直腸癌局所再発手術における骨盤充填の工夫。第 73 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2018 年 11 月 10 日

西川和宏、室谷健太、藤谷和正、稻垣 均、赤丸祐介、徳永伸也、高木正和、田村茂行、杉本直俊、重松忠、吉川貴己、石畠 亨、中村将人、森田智視、円谷 彰、阪本純一、辻伸利政：術後補助療法早期再発例と進行再発癌二次治療例との生存成績に違いはあるか？－TRICS 試験探索的検討－。第 118 回日本外科学会定期学術集会、東京、2018 年 4 月 7 日

西川和宏、遠藤俊治、川田純司、藤谷和正、平尾素宏、浜川卓也、山本 慧、小林 雄太、小林 登、北風雅敏、前田 栄、植村 守、三宅正和、濱 直樹、宮本敦史、宮崎道彦、加藤健志、中森正二、関本貢嗣：切除不能進行胃癌に対する胃空腸バイパス術における術前予後指標の検討。日本外科代謝栄養学会第 55 回学術集会、大阪、2018 年 7 月 5 日

西川和宏、黒川幸典、松山 仁、川端良平、川田純司、竹野淳、間狩洋一、坂井大介、下川敏雄、佐藤太郎：測定可能病変を有していない進行再発胃癌を対象とした S-1+DTX 療法と S-1+CDDP 療法のランダム化第 相試験。第 73 回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2018 年 7 月 12 日

西川和宏、平尾素宏、浜川卓也、加藤伸弥、下山 遼、山口 歩、藤原綾子、前田 栄、植村 守、三宅正和、濱 直樹、宮本敦史、加藤健志、高見康二、関本貢嗣：食道癌における術前呼吸訓練の効果。第 80 回日本臨床外科学会総会、東京、2018 年 11 月 22 日

西川和宏、浜川卓也、平尾素宏、下山 遼、山口 歩、藤原綾子、前田 栄、植村 守、三宅正和、濱 直樹、宮本敦史、宮崎道彦、加藤健志、高見康二、関本貢嗣：硬膜外麻酔挿入高からみた腹腔鏡下胃切除（体腔内吻合）術後疼痛評価。第 31 回日本内視鏡外科学会総会、福岡、2018 年 12 月 6 日

西川和宏、平尾素宏、浜川卓也、藤谷和正、岩瀬和裕、濱 直樹、永妻佑季子、大土彩子、谷川 清、下山遼、前田 栄、植村 守、三宅正和、宮本敦史、加藤健志、関本貢嗣：進行食道癌放射線療法症例における GPS による予後評価。第 34 回日本静脈経腸栄養学会学術集会、東京、2019 年 2 月 15 日

西川和宏：胃癌周術期における治療戦略。第 91 回日本胃癌学会総会ランチョンセミナー、静岡、2019 年 2 月 28 日

西川和宏、長谷川裕子、平尾素宏、浜川卓也、山口 歩、下山 遼、加藤伸弥、前田 栄、植村 守、三宅正和、濱 直樹、宮本敦史、宮崎道彦、加藤健志、関本貢嗣：進行胃癌ニボルマブ療法の後治療移行。第 91 回日本胃癌学会総会、静岡、2019 年 3 月 1 日

西川和宏、楠 誓子、平尾素宏、浜川卓也、遠藤俊治、佐藤広陸、加藤伸弥、山口 歩、下山 遼、前田 栄、植村 守、三宅正和、濱 直樹、宮本敦史、宮崎道彦、加藤健志、関本貢嗣：幽門側胃切除術後の残胃出血に対し経動脈的塞栓術を施行した 1 例。第 55 回日本腹部救急医学会総会、仙台、2019 年 3 月 7 日

坂東裕子、増田慎三、伊藤良則、石田和茂、井口研子、水谷麻紀子、小林 心、柏葉匡寛、八十島宏行、笠井宏委、高須賀剛、森田智視、大野真司、戸井雅和：Trastuzumab と Pertuzumab の同時混合点滴の安全性に関する検討(JBCRG-20 sub-study)。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 17 日

水谷麻紀子、八十島宏行、大谷陽子、森川希実、萩 美里、長田陽子、井上田鶴子、増田慎三：HER2 陽性進行再発乳癌の一次治療における T-DM1 の臨床評価。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 17 日

森川希実、増田慎三、水谷麻紀子、八十島宏行、大谷陽子、眞能正幸、森 清、関本貢嗣、中森正二：Nab-Paclitaxel(アブラキサン) による肝機能障害の特徴。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 17 日

萩 美里、大谷陽子、森 清、水谷麻紀子、八十島宏行、森川希実、井上敦夫、中森正二、関本貢嗣、眞能正幸、増田慎三：Triple negative 乳癌に対する術前化学療法の現状と課題。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 17 日

八十島宏行、森川希実、大谷陽子、水谷麻紀子、森 清、眞能正幸、井上敦夫、栗山啓子、増田慎三：術前 pCR 予測の臨床病理学的検討とマイクロアレイ解析を用いた非手術への可能性。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 17 日

長田陽子、大谷陽子、森川希実、八十島宏行、水谷麻紀子、眞能正幸、森 清、増田慎三：原発性浸潤性乳腺アポクリン癌 18 例の臨床病理学的検討、第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 17 日

大谷陽子、水谷麻紀子、八十島宏行、森川希実、森 清、増田慎三、中森正二、関本貢嗣：エベロリムスの効果予測因子の検討。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 17 日

垣内万依、庄野裕志、水谷麻紀子、萩 美里、森川希実、大谷陽子、八十島宏行、

増田慎三：HER2 陽性進行・再発乳がんにおけるトラスツズマブ エムタンシンの投与マネージメント。第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、2018 年 5 月 17 日

長谷川裕子、石原朗雄、岩崎哲也、田中 聰、榎原祐子、赤坂智史、中水流正一、石田 永、平尾素宏、三田英治：当院での高齢者切除不能胃癌症例に対する二次治療としてのパクリタキセル療法とパクリタキセル＋ラムシルマブ療法に関する検討。第 16 回日本臨床腫瘍学会、神戸、2018 年 7 月 20 日

長谷川裕子、石原朗雄、岩崎哲也、田中 聰、榎原祐子、赤坂智史、中水流正一、石田 永、平尾素宏、三田英治：高齢者胃がんにおける化学療法のマネージメント。第 25 回日本癌治療学会学術集会、横浜、2018 年 10 月 19 日

庄司絢香、長谷川裕子、石原朗雄、岩崎哲也、赤坂智史、榎原祐子、中水流正一、石田 永、平尾素宏、三田英治：Efficacy and prognostic factor analysis in first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic gastric cancer. 第 91 回、日本胃癌学会学術集会、静岡、2019 年 2 月 28 日

相木佐代、奥山 徹、菅野康二、久保田陽介、今井文信、西岡真広、伊藤嘉規、飯田真介、小松弘和、明智龍男：高齢血液がん患者の認知機能障害の頻度と関連および予測因子の検討。第 23 回日本緩和医療学会学術大会、神戸、2018 年 6 月 15 日

相木佐代、奥山 徹、菅野康二、久保田陽介、今井文信、西岡真広、伊藤嘉規、飯田真介、小松弘和、明智龍男：高齢血液がん患者の認知機能障害の頻度と関連および予測因子の検討。第 31 回日本サイコオンコロジー学会総会、金沢、2018 年 9 月 21 日

B-5

上田孝文：これだけは知っておきたい－骨・軟部腫瘍における診断と治療のポイント－。第 2 回北河内整形外科セミナー関西医科大学整形外科同門会研修会講演 5、枚方、2018 年 9 月 1 日

上田孝文：希少がんとしての骨・軟部肉腫に対する診療アプローチ。第 48 回がんプロ学内講義、大阪狭山、2018 年 9 月 19 日

上田孝文：軟部肉腫に対する薬物治療－我が国における現状と今後の展望－。The APEX (All Japan Experts) Initiative for STS、東京、2019 年 2 月 2 日

西川和宏：胃癌の最新治療について－ニボルマブの登場で考える治療戦略－。西濃消化器がん免疫療法研究会、大垣、2018 年 4 月 19 日

西川和宏：術後補助化学療法後の早期再発例に対する治療戦略を考える。Gastric Cancer Seminar in Osaka、大阪、2018 年 6 月 8 日

西川和宏：進行再発胃癌における二次化学療法戦略を考える。Osaka Gastric Cancer Forum、大阪、2019年3月8日

西川和宏：胃癌化学療法 up to date～補助治療から進行再発治療まで～。第3回大阪消化管癌治療セミナー、大阪、2019年3月15日

増田慎三：HR+HER- 進行再発乳癌における分子標的薬物療法の最適化について
現在のエビデンス解釈、日常臨床の課題、副作用マネジメント等について講演、
ディスカッション。ABC Forum in Osaka、大阪、2018年5月25日

増田慎三：術前化学療法 Failure 予後に関するエビデンス。第14回 Osaka Breast Cancer School、大阪、2018年6月22日

増田慎三：ER+/HER2-乳癌治療におけるCDK4/6阻害剤の基礎と臨床。第19回
ホルモンと癌研究会ランチョンセミナー2、宮城、2018年6月30日

増田慎三：「イブランスの Clinical Question に応える」。Pfizer Breast Cancer Summit 2017 in Osaka、大阪、2018年7月6日

増田慎三：原発性 HER2 陽性乳癌治療のベストストラテジーを考える、第16回三河転移性乳癌研究会、愛知、2018年7月14日

増田慎三：再発乳癌治療の UP TO DATE。AstraZeneca Breast Cancer Symposium 2018、東京、2018年7月28日

増田慎三：BRCA2/1 変異乳癌の個別化医療の新たな展開：リムバーザを如何に使
用すべきか？。第33回 進行・再発乳癌勉強会、岡山、2018年7月21日

増田慎三：HER2 陰性進行再発乳癌における、BCRA 遺伝子変異に基づく新たな
治療戦略。第19回 乳癌最新情報カンファレンス ランチョンセミナ、姫路、2018
年8月4日

増田慎三：HR 陽性 HER2 陰性MBC 最適な治療ストラテジーを考える。The APEX Web Forum of HALAVEN、大阪、2018年8月23日

増田慎三：U3-1402 投与における消化器症状と対処。U3-1402 第 相試験研究会、
東京、2018年7月29日

増田慎三：CDK4/6 阻害剤の展望臨床課題。HALAVEN Meet the Expert、東京、2018
年8月4日

増田慎三：予後改善を目指した治療ストラテジー～新たな工夫～。The APEX Web Forum of HALAVEN、大阪、2018年8月29日

増田慎三：乳癌個別化治療の最新情報について。第42回山形県乳腺疾患研究会、山形、2018年9月1日

増田慎三：乳癌治療における CDK4/6 阻害薬応用の最前線。日経メディカル Oncology 対談、東京、2018年9月7日

増田慎三：ER陽性原発性乳癌治療の最新動向。北勢地区乳癌研究会、三重、2018年11月9日

増田慎三：肺・乳腺疾患の診断・治療に関する最新の知見と共有。第2回肺・乳疾患研究会、大阪、2018年9月22日

増田慎三：専門医に聞く！お悩み解決。Pfizer Oncology Symposium BREAST CANCER 『JOIN2018』、東京、2018年9月29日

増田慎三：HR+HER2-進行再発乳癌の Evidence。Novartis BC Medical Summit、東京、2018年9月30日

増田慎三：原発性 HER2 陽性乳癌のベストストラテジーを考える。Kurume Breast Cancer Seminar、福岡、2018年10月3日

増田慎三：原発性 HER2 陽性乳癌のベストストラテジーを考える。御茶ノ水 Oncology Forum 2018、東京、2018年10月4日

増田慎三：HR 陽性 HER2 陰性再発乳がん治療の新展開。福岡乳癌セミナー 2018 autumn、福岡、2018年10月10日

増田慎三：BRCA(+)乳癌治療の新たなストラテジー。愛知リムパーザ講演会、名古屋、2018年11月2日

増田慎三：原発性 HER2 陽性乳癌に対するベストストラテジーを考える。Chugai Breast Cancer Symposium in 米子、鳥取、2018年11月6日

増田慎三：原発性 HER2 陽性乳癌のベストストラテジーを考える。Ehime Breast Cancer Forum、愛媛、2018年11月10日

増田慎三：原発性 HER2 陽性乳癌のベストストラテジーを考える。福岡県 パージェタ-eBC consensus meeting、福岡、2018年11月12日

増田慎三：原発性 HER2 陽性乳癌のベストストラテジーを考える。第13回城東乳がんカンファレンス、東京、2018年11月13日

増田慎三：原発性 HER2 陽性乳癌のベストストラテジーを考える。South Osaka

Breast Cancer Symposium、大阪、2018年11月15日

増田慎三：HER2陽性乳癌周術期治療のベストストラテジーを考える～ページェタの適応拡大によりどう変わるか～。Breast Cancer Meeting in Niigata、新潟、2018年11月16日

増田慎三：ER陽性原発性乳癌治療の最新動向。第11回阪神乳がんチーム医療を考える会、大阪、2018年11月27日

増田慎三：HER2陽性乳癌周術期治療のベストストラテジーを考える～ページェタの適応拡大によりどう変わるか～。Breast Cancer Forum in NARA、奈良、2018年12月1日

増田慎三：HR+/HER2-進行再発乳癌治療におけるCDK4/6阻害剤の役割。Meet the Specialist in San Antonio、San Antonio、2018年12月6日

増田慎三：乳癌薬物治療の最新トピックス。The APEX Academy of HALAVEN in San Antonio、San Antonio、2018年12月7日

増田慎三：HER2陽性乳癌周術期治療のベストストラテジーを考える～ページェタの適応拡大によりどう変わるか～。HER2陽性乳癌診療conference、熊本、2018年12月13日

増田慎三：新時代を迎えたHR陽性HER2陰性進行再発乳癌の治療ストラテジー。乳癌最新治療 Meet The Expert in 倉敷、倉敷、2019年1月11日

増田慎三：HER2陽性乳がんの周術期治療戦略。乳癌学術講演会 2019、東京、2019年2月9日

増田慎三：How to optimize the benefit of endocrine therapy to HR+/HER2-mBC patients?。第25回日本乳腺疾患研究会 教育講演1、東京、2019年2月15日

増田慎三：リムバーザのエビデンス整理。第23回KBCEC 学術講演会、大阪、2019年2月22日

増田慎三：臨床医による大規模第三相試験のデータの解釈。Liily Breast Cancer Webinar、東京、2019年3月1日

増田慎三：新たなサブタイプBRCA+を考えるOlympiAD試験から読み解くリムバーザの使いどころ。第16回日本乳癌学会東北地方会 ランチョンセミナー1、仙台、2019年3月2日

増田慎三：乳がん治療におけるチーム医療。ベージニ才発売記念講演会 in Sakai、

大阪、2019年3月8日

増田慎三：HR陽性HER2陰性再発乳がんの最適治療ストラテジーを考える。乳癌治療薬ベージニ才発売記念講演会 in Osaka、大阪、2019年3月29日

萩美里、増田慎三、森川希実、大谷陽子、八十島宏行、水谷麻紀子、高見康二、森清、眞能正幸、関本貢嗣：乳癌肺転移切除後、長期無再発生存が得られた症例。第623回 大阪外科集談会、大阪、2018年5月12日

萩美里、大谷陽子、長田陽子、八十島宏行、水谷麻紀子、関本貢嗣、森清、眞能正幸、増田慎三：乳癌術後7年目に穿刺吸引細胞診および針生検検部位に胸壁局所再発を来たした1例。第16回日本乳癌学会近畿地方会、大阪、2018年12月15日

相木佐代、光野香織：当院における個別栄養食事管理加算の運用について。第28回なにわ緩和ケアカンファレンス、大阪、2019年3月14日

B-6

木曾建吾、本田亨、井上敦夫、栗山啓子、高見康二、森清、田矢直大：ACTH産生肺カルチノイド腫瘍の一例。第320回公益社団法人 日本医学放射線学会関西地方会大阪 2018年11月10日

澤田遙奈、藤原綾子、高見康二、安藤性實、木村剛、宮本智、小河原光正、森清、眞能正幸、井上敦夫、栗山啓子：肺腺癌との鑑別が困難であった多発線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍の1切除例。第109回日本肺癌学会関西支部会、大阪、2019年2月23日

前裕和、北野元裕、上田孝文：糖尿病性Charcot足の1例。第55回大阪整形外科症例検討会、大阪、2018年9月15日

井上亮、北野元裕、上田孝文：大結節骨折を伴った陳旧性肩関節脱臼の一例。第58回大阪骨折研究会（OFC）、大阪、2018年12月8日

角永茂樹、久田原郁夫、上田孝文：右腸骨骨腫瘍。第152回関西骨軟部腫瘍臨床研究会、大阪、2019年2月9日

平尾素宏：上部消化管癌手術と栄養介入。第13回食道・胃外科フォーラム、東京、2019年2月23日

佐藤広陸、加藤健志、三宅正和、植村守、藤原綾子、浜川卓也、前田栄、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、宮崎道彦、平尾素宏、高見康二、関本貢嗣：尿管皮膚瘻を伴ったS状結腸癌患者に蛍光発色するカテーテル（IRIS）を用い、S状結腸切除術を行った一例。第624回大阪外科集談会、大阪、2018年7月21日

平尾素宏：胃癌 ESD 偶発穿孔後の腹膜播種－外科医の視点から－。第 462 回大阪胃研究会、大阪、2019 年 3 月 13 日

西川和宏：新ガイドラインから考える胃癌 2 次化学療法以降の治療戦略。R307 消化器癌セミナー、甲賀、2018 年 5 月 25 日

西川和宏：進行胃癌二次治療の新たな治療戦略。Taiho GC Seminar 2018 in Fukui、福井、2018 年 6 月 1 日

西川和宏：胃癌周術期化学療法 UP TO DATE。新究極の一歩～原点回帰～、大阪、2018 年 6 月 9 日

西川和宏：術後補助化学療法後の早期再発の治療戦略：XParTS I 試験について。中外 e セミナー、東京、2018 年 7 月 4 日

西川和宏：胃癌治療ガイドライン改定を踏まえた二次治療戦略-最新の知見を日常臨床にどう活かすか？-。第 73 回日本消化器外科学会総会ランチョンセミナー25、鹿児島、2018 年 7 月 12 日

西川和宏：胃癌術後補助化学療法後の再発例に対する治療戦略。南風病院消化器癌講演会 鹿児島、2018 年 8 月 3 日

西川和宏：TNM 分類・癌取扱い規約。第 11 回日本癌治療学会 DM 教育集会、大阪、2018 年 8 月 19 日

西川和宏：オプジーボの実臨床成績－3rd から 4th へ移行するタイミングについて－。Immuno-Oncology for Gastric Cancer Seminar 2018 in Osaka、大阪、2018 年 8 月 23 日

西川和宏：臨床試験のエビデンスと新胃癌治療ガイドライン。第 7 回法円坂消化器フォーラム、大阪、2018 年 8 月 25 日

西川和宏：進行再発胃癌二次治療の新たな治療戦略。第 4 回徳山がんセミナー、山口、2018 年 10 月 31 日

西川和宏：胃癌周術期栄養介入のエビデンス。第 195 回県北薬剤師勉強会、さいたま、2018 年 11 月 16 日

西川和宏：進行再発胃癌二次治療の新たな治療戦略。第 5 回岩国医療圏化学療法勉強会、岩国、2018 年 11 月 30 日

久田原郁夫：大腿粘液型軟部腫瘍症例。第 91 回関西 SKR 勉強会、大阪、2018 年

6月 14 日

久田原郁夫：仙骨骨腫瘍症例。第92回関西SKR勉強会、大阪、2018年9月6日

久田原郁夫、角永茂樹、上田孝文：脛骨骨幹部骨腫瘍の症例。第19回近畿骨軟部腫瘍談話会、大阪、2018年10月26日

久田原郁夫：鎖骨骨腫瘍症例。第93回関西SKR勉強会、大阪、2018年11月15日

久田原郁夫、角永茂樹、上田孝文：腸骨円形細胞骨肉腫の1例。第152回関西骨軟部腫瘍臨床研究会、大阪、2019年2月9日

久田原郁夫：骨化を伴った大腿骨軟部腫瘍症例。第94回関西SKR勉強会、大阪、2019年3月14日

長谷川裕子：当院における胃癌化学療法の現況。第4回大阪消化器内科専攻医セミナー、大阪、2018年7月27日

長谷川裕子：高齢者胃がん症例におけるRAM+PTX療法。Young GI oncologist seminar、東京、2018年11月11日

長谷川裕子：当院における消化器癌治療のとりくみ。法円坂GIカンファレンス、大阪、2019年3月7日

B-7

増田慎三：アドバイザリー会議参加。乳癌領域アドバイザリー会議、東京、2018年6月13日

増田慎三：アドバイザリー会議参加。LYN-BCアドバイザリーボード会議、東京、2018年6月14日

増田慎三：「ATEZOLIZUMAB」の乳癌適応拡大に向けて戦略・安全対策の立案。Advisory Board for ATEZOLIZUMAB on Beast Cancer in Munich 2018、Munich、2018年10月22日

増田慎三：アドバイザリー会議参加。イブランスアドバイザリーボード、横浜、2018年10月18日

B-8

栗山啓子：デジタル時代の胸部X線写真の診方。東舞鶴臨床談話会、舞鶴、2018年9月27日

平尾素宏：食道・胃。消化器外科 主要疾患の手術と術後ケア、神戸、2018年12月15日

平尾素宏：食道・胃。 消化器外科 主要疾患の手術と術後ケア、東京、2019年3月16日

青野奈々：「緩和ケア概論」。大阪府立急性期総合医療センター がん等の診療に携わる医師に対する緩和ケア研修会、大阪、2018年7月7日

青野奈々：「療養場所の選択と地域連携」。大阪医療センター がん等の診療に携わる医師に対する緩和ケア研修会、大阪、2018年12月16日

長谷川裕子：当院における RAM+FOLFIRI の使用経験療法。大阪大腸癌治療講演会、大阪、2019年3月14日

分子標的治療薬開発における候補分子およびバイオマーカー探索

肝胆膵外科 科長 宮本 敦史

【目的】

新規技術の利用により、様々な癌特異的分子変化が見いだされてきているが、それらは、実験室レベルでの特殊な状況において見いだされているものであり、それらの分子が臨床的に有意義なものであるか否かは、正確な臨床情報のある臨床材料を用いた実証を行って始めて確かなものとなる。そこで、本研究では、治療計画や治療経過の確かな多数の症例を集積し、その臨床材料を用いて、新規技術によって見いだされた分子標的の妥当性を検証することを目的とした。具体的には、標準的治療方法が行われた臨床材料を用いて、発現解析を行い、分子標的薬の治療効果が予測可能かを検証する。同時に、副作用など発現に関しても予測可能かを検証する。本研究は、エーザイ株式会社との共同研究で、エーザイ株式会社が持つ網羅的発現解析やバイオアッセイ技術を積極的に利用し、臨床材料での検討を積極的に行っていている。

【結果】

過去に国立病院機構 大阪医療センターを受診したがん患者で腫瘍切除を行い、包括的同意の取得できているがん患者を対象として、その腫瘍のホルマリン包埋切片を用いて、共同研究者によって見いだされたがん細胞の様々な形質発現に関する分子数種（分子名は契約により公表不可）の免疫染色を500以上の検体で行い、癌及び周囲組織における標的分子の局在を検討した。

【意義】

現在の癌特異的に発現あるいは機能する分子を狙った分子標的薬（低分子化合物・抗体医薬）の開発が進められており、分子標的薬を使用するにあたり、それらが効果的か与える症例を的確に選出・判定していくためのマーカーを開発することの意義は大きい。

局所進行膵癌を対象とした modified FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法のランダム化第 II 相試験

肝胆膵外科 科長 宮本 敦史

厚生労働省科学研究費補助金 がん臨床事業 研究班「切除不能膵がんに対する標準治療の確立に関する研究」(主任研究者 古瀬純司)の分担研究として行われた。

【目的】

難治癌の代表である進行膵癌、特に局所進行切除不能膵癌を対象として、より安全な標準的治療法を確立することを目的として、以下の多施設共同研究が前向き試験として計画された。

「局所進行膵癌を対象とした modified FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法のランダム化第 II 相試験」

【方法・結果】

主要評価項目は全生存期間（1年生存割合）、副次評価項目は、奏功割合、CA19-9 奏功割合、無遠隔転移生存期間、無増悪生存期間、有害事象発生割合として、局所進行切除不能膵癌に対して、FOLFIRINOX(フォルフィリノックス)療法と GEM(ゲムシタビン)+nab-PTX(ナブパクリタキセル)療法の比較を第 II 相試験として、片群 62 名で行いことが計画され、現在症例集積中である。年齢などの制限から適格な対象症例がなく、当院からの登録例はまだない。

【意義】

2つの治療法のどちらが標準治療の候補となるかを見極めることができる可能性がある。

Borderline resectable 膵癌に対する集学的治療法を用いた標準治療確立に関する研究

肝胆膵外科 科長 宮本 敦史

日本医療研究開発機構研究費革新的次世代がん医療実用研究事業「Borderline resectable 膵癌に対する集学的治療法を用いた標準治療確立に関する研究」(主任研究者 高橋進一郎)の分担研究として行われた。

【目的】

切除は可能であると考えられるものの、がんの一部が大事な血管に接しているため、複雑で難しい手術が必要となり、がんを全て除去できず、切除後再発してしまう可能性が比較的高い膵がんを Borderline resectable (BR) 膵がんと定義し、このような BR 膵がんに対して、前回研究班にて術前治療として有効性と安全性を確認した S-1 併用放射線療法と術前 GEM+nab-PTX 療法のランダム化第 II 相試験を行い、BR 膵癌に対する標準的治療を確立することを目的としている。

【方法・結果】

BR 膵がん 110 例を対象として、S-1 併用放射線療法と術前 GEM+nab-PTX 療法のランダム化 III 相試験を行う。Primary endpoint を全生存期間、Secondary endpoints を無増悪生存期間、R0 切除割合、2 年生存割合、画像診断による奏効割合、組織学的奏効割合、有害事象発生割合、プロトコール治療、コンプライアンス（術前治療完了割合、全プロトコール治療完了割合などを評価する多施設、非盲検第 II 相試験を行う。当病院からは適格症例がなく、登録例は今の所ない。

【意義】

BR 膵癌のみを対象とした臨床試験の報告は今まで数少なく、標準治療も確立していない。BR 膵癌に対して有効な術前治療が開発できれば、膵癌全体における根治切除症例の増加が見込まれ予後の改善が期待できる。

根治切除後胆道癌に対する術後補助療法としての S-1 療法の第 III 相試験

肝胆膵外科 科長 宮本 敦史

日本医療研究開発機構研究費「胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」（主任研究者 奥坂拓志）の分担研究として行われた。

【目的】

胆道癌（肝外胆管癌、胆囊癌、Vater 膨大部癌、肝内胆管癌）根治切除患者を対象として、より安全な標準的な術後補助化学療法を確立することを目的として、以下の多施設共同研究が前向き試験として計画された。

【方法・結果】

主要評価項目は全生存期間、副次的評価項目は無再発生存期間、有害事象発生割合、治療完遂割合、重篤な有害事象(有害反応)発生割合とし、JCOG 肝胆膵グループの多施設共同研究として、目標症例数の 350 症例の症例集積があり、経過観察期間も終了し、成績解析中である。当施設は 14 症例登録を行なった。

【意義】

標準的治療が手術単独である胆道癌術後において、術後の化学療法が標準的治療となり得るか否かを検証できる。

高度医療技術開発室

室長 是恒之宏
室員 安部晴彦

近年における医療を取り巻く情報処理や画像処理の技術革新により、診断、治療における医用画像診断装置の利用範囲は拡大しており、著しいイノベーションを引き起こしている。医用画像診断装置の技術開発により低侵襲化、従来視覚化困難であった部位や現象の画像化が可能になりつつあり、そこから新たな治療が生まれる可能性がある。これらの技術開発には医工連携すなわち病院、大学、企業との連携体制の構築が必要であるが、米国における产学連携の仕組みや組織と比較すると本邦ではまだまだ発展の余地が多いと言える。病院における医療現場のニーズを企業が保有している技術開発力や大学の基礎医学研究能力に結び付けながら、常に新しい高度医療技術の開発に取り組んでゆくことが、病院に付属する本研究室の最も重要な役割である。

平成24年度より循環器系研究室員を配置し、医用画像診断装置の技術開発を大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座とともに推進した。

平成27年度より、院内臨床症例（特に心房細動症例、大動脈弁狭窄症症例）の心臓超音波画像解析も並行して推進した。

平成29年度は、院内臨床症例で僧帽弁輪石灰化、大動脈弁石灰化をCT画像から解析し、心臓超音波画像と組み合わせて解析することによって、冠動脈石灰化のリスク層別化が可能であること。また心エコー検査と生体インピーダンス分析を併用することによって心不全患者の再入院リスク層別化が可能であることを報告した。（AHA2017、ACC2018）

平成30年度は、昨年のCT画像検査、心エコー検査に関する研究を進め、それぞれ報告を行った。（AHA2018）この研究が、心エコー図学会に認められ海外発表優秀論文賞を受賞した。

【2018年度 研究業績発表】

A-0

Shinouchi K, Ueda Y, Kato T, Nishida H, Ozaki T, Kosugi S, Iida Y, Toriyama C, Ohashi T, Nakamura M, Fukushima T, Horiuchi K, Mishima T, Abe H, Awata M, Date M, Uematsu M, Koretsune Y: Relation of Chronic Total Occlusion to In-Hospital Mortality in the Patients with Sudden Cardiac Arrest Due to Acute Coronary Syndrome. 「American Journal of Cardiology」 2019年2月21日

A-1

安部晴彦、是恒之宏：海外・日本的心房細動の抗血栓療法ガイドラインの特徴と違い
「心房細動別冊」2018年5月号 最新医学社 2018年4月26日

鳥山智恵子、安部晴彦、上田恭敬：末期担がん患者の静脈血栓塞栓症に対してリバーオキサバン強化療法が有効であった1例。「腫瘍循環器ガイド」P190-193 メディカルレビュー社 2018年10月22日

安部晴彦、是恒之宏：Part3 CQ29 ワルファリンが必要なAFの病態 「血栓循環器学 Q&A」

伊藤浩編集 P82-P83 文光堂 2019年3月16日

安部晴彦、加藤大志、飯田吉則、中村雅之、堀内恒平、福島貴嗣、大橋拓也、鳥山智恵子、尾崎立尚、西田博毅、篠内和也、三嶋剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏:心肺運動負荷試験(CPX)が有用と考えられた高齢者大動脈弁狭窄症の一例「Osaka Heart Club」2018年4月26日

安部晴彦、上田恭敬:循環作動薬の使い方.特集 循環器救急の最前線—初期診療と循環管理を極める。「循環器ジャーナル」 2018;66:562-567.医学書院 2018年9月10日

B-1

Abe H: Echocardiographic Particle Image Velocimetry in Heart Diseases. Clinical Session IEEE2018,神戸市, 2018年10月23日

B-2

Yasumura K, Abe H, Iida Y, Kato T, Nakamura M, Toriyama C, Nishida H, Idemoto A, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: A New Prognostic Indicator in Patients with Acute Decompensated Heart Failure Including both Ambulatory and Nutritional Statuses. ESC2018,Munich,2018年8月28日

Kosugi S, Awata M, Abe H, Mishima T, Shinouchi K, Kato T, Nishida H, Iida Y, Ohashi T, Toriyama C, Nakamura M, Fukuashima T, Horiuchi K, Date M, Uematsu M, Koretsune Y, Ueda Y: One and A Half Months After the Implantation of Drug-Coated Stent at the Culprit of Acute Coronary Syndrome.TCT2018,サンディエゴ,2018年9月21日

Awata M, Abe H, Mishima T, Shinouchi K, Kato T, Nishida H, Ozaki T, Iida Y, Toriyama C, Nakamura M, Kosugi S, Ohashi T, Date M, Uematsu M, Koretsune Y, Ueda Y: Very Early-Phase Neoatherosclerosis in Everolimus-Eluting Stent: Angioscopic Finding in Patient.TCT2018,サンディエゴ,2018年9月21日

Nishida H, Abe H, Fukushima T, Horiuchi K, Nakamura M, Ohashi T, Iida Y, Toriyama C, Kosugi S, Ozaki T, Kato T, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: Combinations of Mitral Annulus and Aortic Valve Calcifications Detected by Echocardiography Predict the Severity of Coronary Artery Calcification and Reflect Systemic Inflammation.AHA2018,シカゴ,2018年11月10日

Idemoto A, Abe H, Nakamura M, Iida Y, Toriyama C, Ozaki T, Nishida H, Kato T, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: Differential Impact of Echocardiographic Inferior Vena Cava Measurements on Prognosis in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: Comparison with Preserved and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction.AHA2018,シカゴ,2018年11月10日

B-3

安部晴彦: Echo PIV でみる血流と心不全。日本心エコー図学会第29回学術集会、盛岡市、2018

年 4 月 27 日

安部晴彦 : Vortex Flow Analysis by Echocardiographic Particle Image Velocimetry (Echo-PIV)。第 66 回日本心臓病学会学術集会、大阪市、2018 年 9 月 7 日

安部晴彦 : 難治性胸水に ASV が奏功したと考えられた心不全症例。第 66 回日本心臓病学会学術集会、大阪市、2018 年 9 月 9 日

彦惣俊吾、小島貴行、BolrathanakOeun、中谷大作、山田貴久、安村良男、上松正朗、安部晴彦、中川雄介、樋口義治、藤久和、真野敏昭、土肥智晴、世良英子、中本 敬、坂田泰史 : Characteristics of Elderly HFpEF Patients - Implications from PURSUIT-HFpEF study。第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 29 日

B-4

井手本明子、安部晴彦、西田博毅、加藤大志、篠内和也、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏 : 経食道心エコー図検査で二重心房中隔に心房中隔欠損症の合併が疑われた一例。日本超音波医学会第 91 回学術集会、神戸市、2018 年 6 月 8 日

西田博毅、安部晴彦、井手本明子、加藤大志、篠内和也、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏 : 大動脈弁石灰化の弁尖数と冠動脈石灰化との関係 : 経胸壁心エコーと心臓 CT による研究。日本超音波医学会第 91 回学術集会、神戸、2018 年 6 月 8 日

安村かおり、安部晴彦、加藤大志、飯田吉則、中村雅之、鳥山智恵子、尾崎立尚、西田博毅、井手本明子、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏 : エルゴメーター運動における心拍数処方及び Watt 数処方による最大酸素摂取量改善率の比較検討。第 24 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、横浜市 2018 年 7 月 14 日

安村かおり、安部晴彦、加藤大志、飯田吉則、中村雅之、鳥山智恵子、尾崎立尚、西田博毅、井手本明子、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、是恒之宏 : 心不全患者の栄養指導 (PN1) 及び運動耐容能と予後との関連についての検討。第 24 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、横浜市、2018 年 7 月 15 日

加藤大志、安部晴彦、安村かおり、飯田吉則、中村雅之、鳥山智恵子、尾崎立尚、西田博毅、井手本明子、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬 : 安静時酸素摂取量による体組成予測についての検討。第 24 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、横浜市、2018 年 7 月 15 日

加藤大志、安部晴彦、篠内和也、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏 : スタチンによる無症候性筋障害を継時の CPX 結果から鑑別した症例。第 66 回日本心臓病学会学術集会、大阪市、2018 年 9 月 9 日

飯田吉則、安部晴彦、加藤大志、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、西田博毅、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏 : 低

強度臥位エルゴ負荷により機能性僧房弁逆流が軽度から重度へ増悪した心不全の一例。第 66 回日本心臓病学会学術集会、大阪市、2018 年 9 月 9 日

粟田政樹、上田恭敬、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、小杉隼平、飯田吉則、鳥山智恵子、大橋拓也、中村雅之、福島貴嗣、堀内恒平、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏：血管内視鏡でエベロリムス溶出性ステントのステントストラットに沿つて黄色新生内膜を観察し得た一例。第 32 回日本心臓血管内視鏡学会、東京都、2018 年 9 月 9 日

中村雅之、安部晴彦、上松正朗、是恒之宏：ペースメーカー植え込み後に出現した、高頻度な心室期外収縮を伴った左室機能障害の一例。第 22 回日本心不全学会学術集会、東京、2018 年 10 月 11 日

飯田吉則、安部晴彦、上松正朗、是恒之宏：心囊液貯留に対する心膜開窓術後、僧房弁閉鎖不全症の増悪を認めた一例。第 22 回日本心不全学会学術集会、東京、2018 年 10 月 12 日

小杉隼平、安部晴彦、飯田吉則、鳥山智恵子、西田博毅、加藤大志、篠内和也、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：心囊液消退後に機能性僧帽弁逆流と肺高血圧が出現した一例。日本超音波医学会第 45 回関西地方学術集会、神戸市、2018 年 10 月 20 日

西田博毅、安部晴彦、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、大橋拓也、飯田吉則、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、粟田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：Improvement of Left Ventricular Function by Amino Acid Replenishment in Hemodialysis Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction。第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 29 日

山元博義、加藤弘康、国重めぐみ、小杉元宏、山田貴久、安村良男、上松正朗、安部晴彦、中川雄介、樋口義治、藤久 和、真野敏昭、彦惣俊吾、中谷大作、坂田泰史：Prognostic Usefulness and Determinants of Six-minute Walk Distance for Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From the PURSUIT-HFpEF Registry。第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 29 日

西田博毅、安部晴彦、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、大橋拓也、飯田吉則、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、粟田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：

Influence of Coronary Artery Calcification on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients without History of Coronary Artery Disease。第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 29 日

中村雅之、安部晴彦、福島貴嗣、堀内恒平、飯田吉則、鳥山智恵子、大橋拓也、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、粟田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：

Prognostic Impact Differs between Left and Right Ventricular Longitudinal Function in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction。第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 30 日

中川彰人、安村良男、山田貴久、上松正朗、安部晴彦、中川雄介、樋口義治、藤久和、真野敏昭、彦惣俊吾、中谷大作、坂田泰史:Short-term Prognostic Predictability of Echocardiographic Cardiac Contractility Parameters: Insights from PURSUIT-HFpEF Registry。第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 30 日

鳥山智恵子、安部晴彦、西田博毅、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、大橋拓也、飯田吉則、小杉隼平、尾崎立尚、加藤大志、篠内和也、美島剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：

Limitations of Left Ventricular Outflow Tract Velocity Time Integral as a Surrogate for Stroke Volume in Preserved Ejection Fraction。第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 30 日

玉置俊介、山田貴久、安村良男、上松正朗、安部晴彦、中川雄介、樋口義治、藤久和、真野敏昭、彦惣俊吾、中谷大作、福並正剛、坂田泰史：

Plasma Volume Status is Useful for Prediction of Change in Nutritional Status during Hospitalization in ADHF Patients with Preserved LVEF。第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 31 日

中川彰人、安村良男、山田貴久、上松正朗、安部晴彦、中川雄介、樋口義治、藤久和、真野敏昭、彦惣俊吾、中谷大作、坂田泰史：

Specialized Phenotyping Algorithm for Japanese HFpEF Patients is Needed for the Effective Treatment and Prognostic Estimation: Learnings from PURSUIT-HFpEF Registry。第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 31 日

Nishida H, Abe H, Fukushima T, Horiuchi K, Nakamura M, Ohashi T, Iida Y, Toriyama C, Kosugi S, Ozaki S, Kato T, Shinouchi K, Mishima T, Awata M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Korestune Y: Calcifications of Mitral Annulus and Aortic Valve by Echocardiography Predict the Severity of Coronary Artery Calcification and Reflect Systemic Inflammation。第 83 回日本循環器学会学術集会、横浜市、2019 年 3 月 31 日

B-5

安部晴彦：循環器スペシャリストが教える診療エッセンス。第 8 回阪神心血管セミナー、大阪市、2018 年 9 月 28 日

B-6

西田博毅、安部晴彦、井手本明子、中村雅之、飯田吉則、鳥山智恵子、尾崎立尚、安村かおり、加藤大志、篠内和也、三嶋剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：経胸壁心エコーによる大動脈弁および僧帽弁石灰化の診断：心臓 CT との比較研究。日本心エコー図学会第 29 回学術集会、盛岡市、2018 年 4 月 27 日

西田博毅、安部晴彦、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、加藤大志、篠内和也、三嶋剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：アミノ酸補充療法は左室収縮能が低下した人工透析心不全患者の左室機能を改善する。

第4回日本心筋症研究会、奈良市、2018年6月2日

飯田吉則、安部晴彦、是恒之宏、上松正朗、上田恭敬、伊達基郎、栗田政樹、三嶋 剛、篠内和也、井手本明子、加藤大志、安村かおり、西田博毅、尾崎立尚、鳥山智恵子、中村雅之：心肺運動負荷試験における嫌気性代謝閾値ポイントの再現性についての検討。第24回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、横浜市、2018年7月14日

加藤大志、安部晴彦、安村かおり、飯田吉則、中村雅之、鳥山智恵子、尾崎立尚、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬：心肺運動負荷試験によりスタチンの無症候性筋障害の存在を指摘した症例。第24回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、横浜市、2018年7月15日

中嶋真理子、尾崎立尚、安部晴彦、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：右心不全増悪を契機に前縦隔悪性腫瘍を診断した1例。日本内科学会第221回近畿地方会、大阪市、2018年9月22日

宮原 智、飯田吉則、安部晴彦、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：トルバプタン導入によりループループ利尿薬減量がかなった重症慢性心不全の1例。日本内科学会第221回近畿地方会、大阪市、2018年9月22日

中村雅之、栗田政樹、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、小杉隼平、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、堀内恒平、福島貴嗣、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬：エベロリムス溶出性ステント留置1年後に血管内視鏡でステントストラップに沿って黄色plaquesの増生を認めた一例。CVIT近畿地方会、豊中市、2018年10月13日

小杉隼平、栗田政樹、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、中村雅之、福島貴嗣、堀内恒平、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬：Orsiro SES留置1ヶ月後に血管内視鏡で観察し得た1例。CVIT近畿地方会、豊中市、2018年10月13日

小杉隼平、栗田政樹、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、加藤大志、西田博毅、尾崎立尚、飯田吉則、鳥山智恵子、大橋拓也、中村雅之、福島貴嗣、堀内恒平、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬：急性心筋梗塞患者と安定狭心症患者における血栓形成能の検討。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

福島貴嗣、安部晴彦、飯田吉則、堀内恒平、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：高度僧帽弁閉鎖不全症に対して薬物療法のみで経過観察できた超高齢女性の一例。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

飯田吉則、安部晴彦、加藤大志、中村雅之、鳥山智恵子、大橋拓也、小杉隼平、尾崎立尚、西田博毅、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：低強度臥位エルゴ負荷により機能性僧帽弁逆流の増悪を確認できた心不全の一例。第126回日

本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

堀内恒平、安部晴彦、飯田吉則、福島貴嗣、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：子宮頸癌でポート留置後に上大静脈から右房内血栓が見つかりリバーロキサバン強化療法が有効であった一例。第126回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2018年11月24日

B-8

安部晴彦：超音波で考える循環器疾患 2018。OMMC 循環器臨床懇話会 2018、大阪市、2018年12月1日

安部晴彦：心不全の病態と治療のエビデンス：当院での取り組み。大阪市中央区南医師会・法円坂フォーラム、大阪市、2018年8月4日

安部晴彦：新しい高血圧ガイドラインと心疾患管理。第3回法円坂循環器フォーラム、大阪市、2018年11月29日

安部晴彦：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症に関するガイドラインとリアルワールドでの経験。東医師会『12月学術講習会』、大阪市、2018年12月5日

安部晴彦：心不全患者における栄養評価・管理。第37回国立大阪医療センター循環器病談話会、大阪市、2019年2月16日

医療情報研究室

室長 岡垣篤彦

医療情報研究室では、医療へのIT応用に関するソフト、ハードの両側面の研究を行っている。病院において実稼働している病統情報統合システムを用いた研究、病院情報システム本体の機能拡張に関する独自の研究を実施する一方、治験・臨床研究や医療安全に関するシステム的検討、シミュレーションや統計などの情報科学の医療応用に関する研究を行っている。また、ネットワーク技術や画像処理技術の応用・改良など、情報処理の基盤技術に関連した研究も行っている。早急に実用化することを求められている災害時の国内標準電子カルテについて、あるいはSS-MIX、SS-MIX2、MML、openEHRといった標準規格を通して異なる電子カルテシステム間のスムーズな連携についても研究を行なっている。国内で行なわれている医療機関間のデータ共有に関する主要な研究プロジェクトのうち代表的な2つのプロジェクト、すなわち、国立病院機構の「電子カルテデータ標準化等のためのIT基盤構築事業」、および大阪大学が主導する「病院情報システムデータを利用した横断的研究基盤構築に関する研究」に参加している。平成23年年末に更新した電子カルテシステムは、システムの応用範囲が広くなり、データ利用についても多彩な可能性が考えられる。このシステムを用いて岡垣室長を中心開発してきたカード型カルテシステムの発展をめざすと同時に経営分析的な視点を新たに研究対象に加えている。平成26年1月より実用化された救命救急外来経過表は、救命救急外来の診療速度についてける国内で最も進んだ電子カルテとして大きな注目を集め、東京大学、京都大学、沖縄中部病院など、国内の一流研究・医療機関より見学を受け入れた。本年度は病院情報システムのフルリプレースを予定しており、さらに使いやすく高機能な電子カルテを目指して開発を行なう予定である。平成25年度は災害医療研究室と共同で厚労省指定研究「南海トラフ巨大地震の被害想定に対するDMATによる急性期医療対応に関する研究」においてGISの技術を用いたDMAT被災地派遣支援ソフトウェアの開発を行い平成26年度に報告書を上梓したが、国会での来るべき甚大災害に対する医療支援に関する議論に対しデータの供給を行なうなど国内の甚大災害対策に貢献した。引き続き災害関連の研究として平成27年度より厚労省指定研究「首都直下地震に対応したDMATの戦略的医療活動に必要な医療支援の定量的評価に関する研究」を2年間行なった。南海トラフ地震への医療支援に関してはその後も継続的に研究に参加しており、平成28年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）分担研究「南海トラフ地震に関する研究」に共同研究者として参加し、平成29年度、平成30年度も引き続き共同研究者として参加した。その他に、国立病院機構の「電子カルテによる「災害診療記録」電子フォーマット自動出力実証事業」に参加した。医療情報学会において2017年に「災害・救急医療へのユーザーメードITの貢献」、2018年には「医療の質向上に貢献する診療支援システムとその効果分析」というテーマでワークショップを主催した。2019年には災害時の療養病床の支援について研究を行なう予定であり、医療情報学会などで発表を予定して

いる。

【2018年度 研究業績発表】

B-2

Atsuhiko Okagaki Implementation of the Electronic Total Information System for Disaster and DMAT-Supporting Software. Oral Presentation. Filemaker Developer Conference. Medical session. Gaylord Texan Resort , Dallas, Texas, United States of America. 2018年8月9日

B-4

岡垣篤彦、上尾 弘、定光大海：災害時統合診療システムの作成および災害訓練における運用結果。第22回日本医療情報学会春季学術大会、新潟市、2018年6月22日

B-5

岡垣篤彦：甚大災害対策としての医療情報システム。中部医療の質管理研究会、岐阜市、2018年5月12日

岡垣篤彦：大阪医療センターの情報システム 10年。日本ユーザーメード医療 IT 研究会 10周年記念ミーティング、名古屋市、2018年9月29日

岡垣篤彦：大阪医療センターの救急 災害システム。日本ユーザーメード医療 IT 研究会北見サイトビジットモーニングセミナー、北見市、2019年2月3日

岡垣篤彦：甚大災害時における「被災予測」と「統合診療」に役立つシステムの確立。医療 ITExo、大阪市、2019年2月22日

A-6

岡垣篤彦：災害時統合診療システムの作成および災害訓練における運用結果。日本医療情報学会春季学術大会プログラム・抄録集、22 : p100~101、2018年

平成30年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
「首都直下型地震・南海トラフ地震等の大規模災害時に医療チームが効果的、
効率的に活動するための今後の災害医療体制のあり方に関する研究」研究協力者
(研究報告書 印刷中)

災害医療研究室

室長 木下順弘

救命救急センター・救急科（総合救急部）は主に大阪府下の三次救急を担っており、外因による重症患者の受入れを特徴とした救命救急センターとなっている。時間外に二次救急医療機関で受け入れが困難な事例へ対応する大阪府コーディネート事業にも参加している。コーディネートを求められる事例には、高齢者、薬物大量服用、飲酒、精神疾患で身体損傷を伴う事例などが多く、社会の根の深い問題に直面している。その他にも救急救命士を含む救急隊員の病院前医療活動の質を保証するメディカルコントロール（MC）や政策医療の一つである災害医療にも対応している。

災害医療では、DMAT (Disaster Medical Assistance Team)としての対応や放射線災害に対する緊急被ばく医療を主要な業務として、厚生科学研究や各種災害研修・訓練にかかわってきた。平成25年10月にDMAT事務局が本院で開設され、東京にある事務局の代替機能を果すことが求められた。その役割は次第に大きくなり、平成27年度にはDMAT技能維持研修を全国で12回担当し、さらにDMAT隊員養成研修を2回主催するに至った。今後もさらに役割が拡大すると思われる。南海トラフ巨大地震、首都直下型地震をはじめ、自然災害や人為的災害にも対応できる機能と機動性の充実を図る必要がある。

主要な研究テーマのひとつは災害時医療情報の応用で、厚生科学研究費補助金による「災害時効果的初動期医療の確保及び改善に関する研究」では共同研究者として災害時の標準的診療記録票を作成した。さらに主任研究者として厚生労働省指定研究「南海トラフ巨大地震の被害想定に対するDMATによる急性期医療対応に関する研究」を報告し、厚生労働省の進めている災害急性期医療対応の判断根拠となるデータを作成した。今年度は医療情報部岡垣が、医療情報の災害活用に関し複数回の国内学会発表をおこなった。また、国際学会ではファイルメーカーを応用した災害時の医療情報収集と整理、解析の方法を研究発表した。

災害医療を担う人材としても欠かせない救急科専門医をいかに養成するかが大きな課題になる。そのためにも次世代の救急医を育てる新たな人材を確保することで救急診療・研究機能の新たな展開を期待したい。

【2018年度 研究業績発表】

B-2

Atsuhiko Okagaki : Implementation of the Electronic Total Information System for Disaster and DMAT-Supporting Software. Oral Presentation. Filemaker Developer Conference. Medical session. Gaylord Texan Resort ,

Dallas, Texas. 2018 年 8 月 9 日

B-4

岡垣篤彦、上尾 光弘、定光 大海：災害時統合診療システムの作成および災害訓練における運用結果。第 22 回日本医療情報学会春季学術大会、新潟市、2018 年 6 月 22 日

B-5

岡垣篤彦：甚大災害対策としての医療情報システム。中部医療の質管理研究会、岐阜市、2018 年 5 月 12 日

岡垣篤彦：大阪医療センターの情報システム 10 年。日本ユーザーメード医療 IT 研究会 10 周年記念ミーティング、名古屋市、2018 年 9 月 29 日

臨床研究推進室
臨床研究センター長・臨床研究推進部長・
臨床研究推進室長 **上松正朗**

臨床研究事業は、従来から国立病院機構が果たすべき先駆的な政策医療の一分野である。当院では治験・臨床研究の円滑な運営・管理、支援を行うことを目的に、臨床研究センター4部12室の中に「臨床研究推進部」、「臨床研究推進室」を配置している。臨床研究推進室は“治験管理部門”と“臨床試験支援部門”的2つの部門から成るが、治験管理部門が、治験以外の臨床研究支援も含め専ら活動の中心となっている。

臨床研究推進室の構成員は、部長（室長併任）1名、臨床研究コーディネーター（CRC）7名、治験・臨床研究事務局3名、データマネジャー1名、事務補助6名である（平成31年3月末現在）。

臨床研究推進室は、CRCおよび治験事務局として治験の全体的なコーディネーションを担うことにより、契約前から終了まで迅速かつ質の高い治験実施を支援している他、受託研究審査委員会（IRB）事務局機能も併せ持っている。受託研究と各種臨床研究関連指針が適応される自主研究は、それぞれ独立した2つのIRB（第1委員会・第2委員会）により審議を行っている。この2つのIRBは、厚生労働省より「質の高い倫理審査が行える委員会（認定倫理審査委員会）」として認定を受けており、iPadを導入し、ペーパーレスとしている。

また、昨年度から臨床研究法上の臨床研究審査委員会として厚生労働大臣から認定を取得すべく準備を行い、平成30年3月31日に認定を取得した。国立病院機構では5機関が認定されており、4月以降は情報共有を行いつつ審査体制の整備に努め、平成31年1月から審査意見業務を開始した。

治験実績では、国立病院機構内施設で全国3位の成績であった。請求金額総額は3億円に達する見通しであり、昨年度を上回ることができた。

自主研究の支援に関しては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいた質の高い臨床研究の実施をより進めるために、研究機関の長が行う点検（自己点検）を実施し、その結果を研究者にもフィードバックしている。また確実な同意書管理のための支援も継続的に取り組んでいる。臨床研究法準拠の研究についても、同様の支援を行うこととしている。

その他、地域治験ネットワークの活動としては大阪府内の15医療機関で形成する「治験ネットおおさか」の活動にも参加し、共同IRBの広報やCRC養成研修での講師やファシリテーターを務めた。

学術的活動および教育については、学会・研究会で発表を行い、国立病院機構本部主催の初級者CRC養成研修では講師依頼や実習受け入れ施設にも指定されている。

院内教育および啓発活動としては「臨床研究推進室ニュース」（年4回）の発

行、「治験セミナー」（年3回）、「臨床研究セミナー」（年3回）を実施した。臨床研究セミナーでは、臨床研究法に関する内容を取り入れ、近畿グループからの参加者も受け入れた。IRB委員への倫理教育としては、eAPRIN倫理研修以外にも、毎月IRB開催前に倫理指針や審査のポイント等のビデオ教育を企画し、研究倫理教育の一層の充実化を図った。

【2018年度 研究業績発表】

B-3

田所知美: 乳癌領域におけるCRCの役割と課題。第26回日本乳癌学会学術総会 臨床試験に携わる専門職のための乳癌セミナー、京都、2018年5月19日

田所知美: 中堅CRCの立場から。第18回国際薬理学・臨床薬理学会議・第39回日本臨床薬理学会学術総会、京都、2018年7月2日

B-4

小林恭子、田所知美、松田恭子、辻本有希恵、羽田かおる 森下典子、上松正朗、是恒之宏: 認定臨床研究審査委員会準備のための体制整備。CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2018 in 富山、富山、2018年9月16日

松田恭子、安井みのり、堀尾綾香、島津章: 治験における個人情報の管理について。第72回国立病院総合医学会、神戸、2018年11月9日

B-8

辻本有希恵: モニタリング・監査及び規制当局によるGCP実地調査の目的と方法。国立病院機構主催初級者CRC養成研修、東京都、2018年5月24日

小林恭子: 認定臨床研究審査委員会の要件と現状について。平成30年度臨床研究・治験研修、京都、2018年6月29日

羽田かおる: 医療機関(CRC)が治験依頼者に対して思うこと、共有したい要望事項。医薬品産業情報研究会(PIフォーラム)第65回エフィカシ一分科会、東京、2018年9月12日

羽田かおる: CRCの業務。CRC養成研修(初級者向け研修初級者向け研修～CRCに必要な知識をわかりやすく解説～) (主催: 治験ネットおおさか)、大阪府、2018年10月19日

辻本有希恵: グループワーク(日々の業務で困っていること、他施設の体制についての質問)アドバイザー。CRC養成研修(初級者向け研修初級者向け研修～CRCに必要な知識をわかりやすく解説～) (主催: 治験ネットおおさか)、大阪

府、2018年10月19日

レギュラトリーサイエンス研究室

室長 是恒之宏

レギュラトリーサイエンスは、科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学とされている。また、レギュラトリーサイエンスは、的確な予測、評価、判断によって①限りなく進歩する科学技術を正しく生かして有効に利用する最善の道を見出すことと、②人間の願望から出発した科学技術が、社会や人間を無視して発達することによってもたらされる深刻な影響を未然に防ぐこと、の二つの大きな目的/役割を担っている。

当研究室は、レギュラトリーサイエンスの考えに基づき、臨床現場での薬剤・医療機器や技術等の使用を評価するための手法の構築を目的として平成 23 年 4 月に設立され、8 年が経過した。

平成 30 年度においては、日本のデータベースを用いた急性期脳卒中後のイベント解析、抗凝固薬服用に関する患者満足度調査、75 歳以上の高齢者心房細動 ANAFIE レジストリープロトコール論文、claim database を用いたワルファリンとダビガトランの有効性安全性の比較検討、国際心房細動レジストリー GARFIELD 研究の慢性腎不全サブ解析、日本コホートサブ解析をそれぞれ論文化し発表した。

【2018 年度 研究業績発表】

A-0

Yasaka M, Koretsune Y, Yamashita T, Oda E, Matsubayashi D, Ota K, Kobayashi M, Matsushita Y, Kaburagi J, Ibusuki K, Takita A, Iwashita M, Yamaguchi T : Recurrent Stroke and Bleeding Events after Acute Cardioembolic Stroke-Analysis Using Japanese Healthcare Database from Acute-Care Institutions、「Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases」、27 (4) : P1012-1024、2018 年 4 月

Sakaguchi T, Watanabe M, Kawasaki C, Kuroda I, Abe H, Date M, Ueda Y, Yasumura Y, Koretsune Y : A novel scoring system to predict delirium and its relationship with the clinical course in patients with acute decompensated heart failure、「Journal of Cardiology」 71 : P564-569、2018 年 6 月

Ohmori H, Nakamura M, Kada A, Saito A.M, Sanayama Y, Shinagawa T, Fujita H, Wakisaka A, Maruhashi K, Okumura O, Takizawa N, Murata H, Inoue M, Kaneko H, Taniguchi H, Kawasaki M, Sano N, S.Akaboshi S, Tanuma N, Sone S, Kumode M, Takechi T, Koretsune Y, Sumimoto R, Miyanomae T: Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial of Warfarin and Edoxaban Tosilate Hydrate for the Treatment of Deep Vein Thrombosis in Person with Severe Motor Intellectual Disabilities, 「Kurume Medical Journal」、65 : P11-16, 2018 年 8 月 30 日

Koretsune Y, Kumagai K, Uchiyama S, Yamashita T, Yasaka M, Watanabe-Fujinuma E, Banderas BF, Akiyama S, Okayama Y, Briere J.B, Dickie G, Cano S: Patient-reported treatment satisfaction with rivaroxaban in Japanese non-valvular atrial fibrillation patients: an observational study, 「 Current Medical Research and Opinion」 32 : P1-19、2018 年 8 月

Inoue H, Yamashita T, Akao M, Atarashi H, Ikeda T, Okumura K, Koretsune Y, Shimizu W, Tsutsui H, Yasaka M, Yamaguchi T, Akishita M, Hasebe, N, Kario K, Mizokami Y, Nagata K, Nakamura M, Terauchi Y, Yamamoto T, Teramukai S, Kimura T, Kaburagi J, Takita A : Prospective observational study in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Rationale and design of the All Nippon AF In the Elderly (ANAFIE) Registry、「Journal of Cardiology」 72 : P300-306、2018 年 10 月、
<https://doi.org/j.jjcc.2018.02.018>

Koretsune Y, Yamashita T, Yasaka M, Ono Y, Hirakawa T, Ishida K, Kuroki D, Sumida T, Urushihara H: Comparative effectiveness and safety of warfarin and dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation in Japan: A claims database analysis, 「Journal of Cardiology」、published on line、2018 年 11 月 23 日、
<https://doi.org./10.1016/j.jjcc.2018.09.004>

Koretsune Y, Etoh T, Katsuda Y, Suetsugu T, Kumeda K, Sakuma I, Eshima K, Shibuya M, Ando S, Yokota N, Goto S, Pieper K, Allu J, Kakkar A.K, :Risk Profile and 1-Year Outcome of Newly Diagnosed Atrial Fibrillation in Japan -Insights From GARFIELD - AF -, 「Circulation Journal」、83 : (1)、P67-74、2018 年 12 月

Goto S, Angchaisuksiri P, Bassand J.P, Camm A.J, Dominguez H, IIIingworth L, Gibbs H, Goldhaber S.Z, Goto S, Jing Z.C, Haas S, Kayani G, Koretsune Y, Lim T.W, Oh S, Sawhney J.P.S, Turpie A.G.G, Eickels M.V, Verheugt F.W.A, Kakkar A.K : Management and 1-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation and chronic kidney disease: Results from the prospective GARFIELD-AF registry, 「Journal of American Heart Association」、2019;8:e010510.DOI:10.1161/JAHA.118.010510

Yamashita T, Koretsune Y, Ishikawa M, Shiosakai K, Kogure S: Postmarketing surveillance on edoxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ETNA-AF-Japan): Three-month interim analysis results, 「Journal of Arrhythmia」、DOI:10.1002/joa3.12149

Koretsune Y, Kusakawa K, Harada K.H, Koizumi A, Uchiyama S, Atarashi H, Okumura K, Yasaka M, Yamashita T, Taniguchi A, Fukaya T, Inoue H: Characteristics of Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation on Anticoagulant Treatment: A Descriptive Analysis of J-dabigatran Surveillance and JAPAF study, Cardiol Ther ,<https://doi.org/10.1007/s40119-019-0129-2>, Published online:11 February, 2019

A-4

安部晴彦、是恒之宏：海外・日本の心房細動の抗血栓療法ガイドラインの特徴と
違い「心房細動 最新医学別冊診断と治療のA B C」、P203-209、2018年5月

山下武志、増田慶太、河村祐一郎、西原崇創、富田 威、奥山祐司、安喰恒輔、高橋直彦、是恒之宏、池田隆徳、志賀 剛、大塚崇之、速水紀幸、吉田明弘、天野恵子、朝田一生、河野律子、安部治彦、清水昭彦、栗田隆志、清水 渉、松村昌治、住友尚方、庄司正昭：ああ～どうする？この不整脈、「jmed56 あなたも名医」、日本医事新報社、P38-41、2018年6月25日

是恒之宏：抗凝固療法 update—循環器内科医の立場からー、「日本臨床内科医会会誌」、33(1)、P48-54、2018年6月

安部晴彦、是恒之宏：循環器疾患 同種薬の特徴と使い分け 抗血栓薬（経口抗凝固薬、抗血小板薬）、今日の治療指針私はこう治療している TODAY'S THERAPY 2019、「医学書院」、P346-348、2019年1月

A-6

是恒之宏：SERIES サブコホートのご紹介。アセスメントマーカー、「ANAFIE 通信」、2018年5月

是恒之宏：何事もバランスよく、とびらの言葉、「医療の広場」、P3、2018年7月10日

是恒之宏：レジストリーデータから学ぶ抗凝固療法の課題。「Medical Tribune」、51(16)、2018年8月2日

B-1

Koretsune Y: Updates From Asian RWE and AF Registries (ANAFIE (Japan) Safety in Elderly Patients), Daiichi Sankyo Asian Summit on AF and VTE、成都、2019年1月25日

Koretsune Y. National Focus: Japan GARFIELD-AF and GARFIELD-VTE Ambassadors meeting、アブダビ、2019年2月23日

B-2

Koretsune Y, Yamashita Y, Kim Y.H, Wang C.C, Bruggenjurgen B, Levy P, Lee B.C, Caterina R.De, Kirchhof P: The Global ETNA-AF registry programme: Snapshot baseline demographics and patient characteristics from 24,431 atrial fibrillation patients on edoxaban, ESC Congress 2018、ミュンヘン、2018年8月25日

Caterina R.De, Bruggenjurgen B, Kim Y.H, Koretsune Y, Lee B.C, Levy P, Yamashita T, Wang C.C, Kirchhof P: Baseline stroke and bleeding risks in the Global Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation

programme (Global ETNA-AF): First snapshot analysis, ESC Congress 2018、ミュンヘン、2018年8月26日

Caterina R.DE, Bruggenjurgen B, Kim Y.H, Koretsune Y, Lee B.C, Levy P, Yamashita T, Wang C.C, Kirchhof P: Prior antithrombotic therapy: A snapshot of 24,431 patients from the Global Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation programme (Global ETNA-AF), ESC Congress 2018、ミュンヘン、2018年8月27日

B-4

篠内和也、中村雅之、飯田吉則、鳥山智恵子、大橋拓也、尾崎立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、三嶋剛、安部晴彦、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：急性心筋梗塞に合併した難治性心室細動患者の予後、PCPSが必要となる因子の検討。第66回日本心臓病学会学術集会、P264、大阪市、2018年9月8日

中村雅之、栗田政樹、上田恭敬、伊達基郎、篠内和也、飯田吉則、鳥山智恵子、尾崎立尚、西田博毅、安村かおり、井手本明子、加藤大志、三嶋剛、安部晴彦、上松正朗、是恒之宏：血管内視鏡でエベロリムス溶出性ステントのステントストラップに沿って黄色新生内膜を観察し得た一例。第66回日本心臓病学会学術集会、P266、大阪市、2018年9月8日

加藤大志、安部晴彦、篠内和也、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：スタチンによる無症候性筋障害を継続的なCPX結果から鑑別した症例。第66回日本心臓病学会学術集会、P309、大阪市、2018年9月9日

飯田吉則、安部晴彦、加藤大志、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾崎立尚、西田博毅、篠内和也、三嶋剛、栗田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：低強度臥位エルゴ負荷により機能性僧帽弁逆流から重度へ憎悪した心不全の一例。第66回日本心臓病学会学術集会、P311、大阪市、2018年9月9日

是恒之宏、山下武志、佐藤剛、塩境一仁、小暮誠二：非弁膜症性心房細動患者に対するエドキサバンの使用実態に関する大規模観察研究—リクシアナ錠・OD錠特定使用成績調査中間集計。第66回日本心臓病学会学術集会、P329、大阪市、2018年9月9日

B-8

是恒之宏：高齢者心房細動のトータルケア。第465回始良地区内科医会学術講演会、霧島、2018年5月18日

是恒之宏：高齢者心房細動の抗凝固療法—その実態と課題。東京葛飾スカイツリーセミナー2018、東京、2018年5月26日

是恒之宏：高齢者心房細動のトータルケア。第 112 回日本循環期学会中国・四国合同地方会、広島、2018 年 6 月 2 日

是恒之宏：高齢者心房細動のトータルケア。淡路循環器病研究会、洲本、2018 年 7 月 5 日

是恒之宏：Real World Data はあなたの Real World ？。イグザレルト WEB カンファレンス、大阪、2018 年 11 月 6 日

是恒之宏：高齢者心房細動のトータルケア。Total Care Support Seminar ～高齢者疾患を考える～、豊中、2018 年 11 月 27 日

是恒之宏：抗凝固薬のリアルワールド。不整脈エキスパートラウンドテーブル、大阪、2019 年 1 月 31 日

是恒之宏：高齢者の心房細動のトータルケア。第 9 回高齢者トータルケアセミナー、鹿児島、2019 年 2 月 1 日

是恒之宏：高齢者心房細動のトータルケア。DOAC Forum in KAZUSA、千葉県木更津市、2019 年 3 月 1 日

—研究助成一覧—

平成30年度 研究助成一覧

	研究課題名 (採択番号があれば採択番号も記載)	研究者名	研究事業名 (依頼業者名)	主任 又は 分担	新規 又は 継続	研究種別	研究費獲得額(単位:万円)			
							主任研究者 直接経費金額	分担研究者 直接経費金額	間接経費金額	合計
①文部科学省 科学研究費	ヒトIPS細胞由来ドーバン神経細胞がパーキンソン病に耐性であるメカニズムの解明 17K16136	福角 勇人	若手研究(B)	主任	継続	補助金(研究費)	110 万円	万円	33 万円	143 万円
①文部科学省 科学研究費	HIV感染症の急速な病態進行に関わるウイルス側因子・宿主因子の解析18H03046	渡邊 大	基盤研究(B)	分担	新規	補助金(研究費)	万円	52 万円	16 万円	68 万円
①文部科学省 科学研究費	レジリエントな手術チームのシステムダイナミクスの解明18H03025	中島 伸	基盤研究(B)	主任	新規	補助金(研究費)	万円	10 万円	3 万円	13 万円
①文部科学省 科学研究費	ヒト神経細胞の低酸素・虚血ストレス障害発生メカニズム解析と新規治療法開発18K08958	金村 米博	基盤研究(C)	分担	新規	補助金(研究費)	万円	140 万円	42 万円	182 万円
①文部科学省 科学研究費	遺伝子/画像統合解析(radiogenomics)による神経膠腫の画像分子診断16K10778	金村 米博	基盤研究(C)	分担	継続	補助金(研究費)	万円	10 万円	3 万円	13 万円
①文部科学省 科学研究費	ヒト神経細胞の低酸素・虚血ストレス障害発生メカニズム解析と新規治療法開発18K08958	正札 智子	基盤研究(C)	分担	新規	補助金(研究費)	万円	20 万円	0 万円	20 万円
①文部科学省 科学研究費	正確な小線源治療を担保するリアルタイムIn vivo dosimetryの開発17K10496	田中 英一	基盤研究(C)	分担	継続	補助金(研究費)	万円	3 万円	1 万円	4 万円
①文部科学省 科学研究費	正確な小線源治療を担保するリアルタイムIn vivo dosimetryの開発17K10496	古妻 理之	基盤研究(C)	分担	継続	補助金(研究費)	万円	3 万円	1 万円	4 万円
①文部科学省 科学研究費	正確な小線源治療を担保するリアルタイムIn vivo dosimetryの開発17K10496	辻本 豊	基盤研究(C)	分担	継続	補助金(研究費)	万円	3 万円	1 万円	4 万円
①文部科学省 科学研究費	中間群および低悪性度に分類される原発性骨腫瘍の臨床病理学的解析17K08747	真能 正幸	基盤研究(C)	分担	継続	補助金(研究費)	万円	10 万円	3 万円	13 万円
①文部科学省 科学研究費	子宫頸部癌画像誘導小線源治療における最適な組織内照射併用方法の開発 17K10488	古妻 理之	基盤研究(C)	分担	継続	補助金(研究費)	万円	5 万円	2 万円	7 万円
⑤厚生労働科 学研究費	HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究 H30-エイズ-指定-004	白阪 琢磨	厚生労働省エイズ対策政策研究事業	分担	新規	補助金(研究費)	5135 万円	万円	206 万円	5341 万円
⑤厚生労働科 学研究費	HIV検査受検勧奨に関する研究 H28-エイズ-一般-001	白阪 琢磨	厚生労働省エイズ対策政策研究事業	分担	新規	補助金(研究費)	万円	360 万円	60 万円	420 万円
⑤厚生労働科 学研究費	HIV陽性者に対する精神心理的支援方策および連携体制に資する研究 H30-エイズ-一般-007	白阪 琢磨	厚生労働省エイズ対策政策研究事業	分担	新規	補助金(研究費)	940 万円	万円	47 万円	987 万円
⑤厚生労働科 学研究費	HIV感染症の医療体制の整備に関する研究 H29-エイズ-指定-001	渡邊 大	厚生労働省エイズ対策政策研究事業	分担	新規	補助金(研究費)	万円	600 万円	0 万円	600 万円
⑤厚生労働科 学研究費	非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病患者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究H27-エイズ-指定-002	三田 英治	厚生労働省エイズ対策政策研究事業	分担	新規	補助金(研究費)	万円	150 万円	0 万円	150 万円
⑤厚生労働科 学研究費	HIV検査受検勧奨に関する研究H28-エイズ-一般-001	上平 朝子	厚生労働省エイズ対策政策研究事業	分担	新規	補助金(研究費)	万円	90 万円	0 万円	90 万円
⑤厚生労働科 学研究費	職域での健診機会を利用した検査機会拡大のための新たなHIV検査手法開発研究 H29-エイズ-一般-007	渡邊 大	厚生労働省エイズ対策政策研究事業	分担	新規	補助金(研究費)	万円	50 万円	0 万円	50 万円
⑤厚生労働科 学研究費	HIV陽性者に対する精神心理的支援方策および連携体制に資する研究 H30-エイズ-一般-007	安尾 利彦	厚生労働省エイズ対策政策研究事業	分担	新規	補助金(研究費)	万円	80 万円	0 万円	80 万円
⑤厚生労働科 学研究費	血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植適応に関する研究H27-エイズ-指定-003	上平 朝子	厚生労働省エイズ対策政策研究事業	分担	新規	補助金(研究費)	万円	50 万円	0 万円	50 万円
⑤厚生労働科 学研究費	特発性大脳骨頭壞死症の医療水準及び患者のQOL向上に関する大規模多施設研究 H29-難治等(難)-一般-053	三木 秀宣	厚生労働省難治性疾患政策事業	分担	新規	補助金(研究費)	万円	10 万円	0 万円	10 万円
⑨その他財団 等からの研究 費	JBCRG-SOLE日本人を対象とした早期乳癌における予後因子としてのONCOTYPE DXの再発スコアに関する研究「他」	増田 慎三	JBCRG-SOLE	分担	継続	補助金(研究費)	万円	26 万円	0 万円	26 万円
⑨その他財団 等からの研究 費	エイズ発症予防に資するための血液製剤によるHIV感染者の調査研究	白阪 琢磨	厚生労働省エイズ対策政策研究事業	分担	継続	補助金(研究費)	1030 万円	万円	0 万円	1030 万円
⑨その他財団 等からの研究 費	脳梗塞院内発症から発覚までにかかる時間とその要因の現状調査	松田 愛	厚生労働省エイズ対策政策研究事業	分担	新規	補助金(研究費)	20 万円	万円	0 万円	20 万円

	研究課題名 (採択番号があれば採択番号も記載)	研究者名	研究事業名 (依頼業者名)	主任 又は 分担	新規 又は 継続	研究種別	研究費獲得額(単位:万円)			
							主任研究者 直接経費金額	分担研究者 直接経費金額	間接経費金額	合計
⑧日本医療研究開発機構研究費	早期転移発見による予後の向上を目指した乳がん術後の新たな標準的フォローアップ法開発に関する研究 18cm0106403s0503	増田 慎三	革新的がん医療実用化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	100 万円	30 万円	130 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	高齢者HER2陽性進行乳癌に対するT-DM1療法とペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル療法のランダム化比較第Ⅲ相試験	増田 慎三	革新的がん医療実用化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	35 万円	11 万円	46 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	大腸癌肝転移切除例に適した新規抗がん剤を用いた術後補助化学療法の研究 18ck0106308s1202	関本 貢調	革新的がん医療実用化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	31 万円	9 万円	40 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	Borderline resectable膀胱癌の集学的治療法確立に関する多施設共同研究	宮本 敦史	革新的がん医療実用化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	20 万円	6 万円	26 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	タンパク質・ペプチド修飾解析による早期がん・リスク疾患診断のための血液バイオマーカーの開発 18cm0106403s0503	濱 直樹	次世代がん医療創成研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	40 万円	12 万円	52 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	病理学的Stage II/IIIで“vulnerable”な80歳以上の高齢者胃癌に対する開始量を減量したS-1術後補助化学療法に関するランダム化比較第Ⅲ相試験 18cm0106403s0503	平尾 素宏	革新的がん医療実用化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	31 万円	9 万円	40 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	切除不能または再発食道癌に対するCF(シスプラチン+5-FU)療法とDCF(biweeklyドセタキセル+CF)療法のランダム化第Ⅲ相比較試験18ck0106309h0002	平尾 素宏	革新的がん医療実用化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	80 万円	23 万円	103 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	がん領域Clinical Innovation Network事業による超希少がんの臨床開発と基盤整備を行う総合研究 18ik02044n0303	上田 孝文	臨床研究・治験推進研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	115 万円	35 万円	150 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	カボジ肉腫関連疾患の発症機序の解明と予防および治療法に関する研究18R0410007h0503	渡邊 大	感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	77 万円	23 万円	100 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究18R0410005h2203	渡邊 大	感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	346 万円	104 万円	450 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	iPS細胞研究中核拠点、疾患・組織別実用化研究拠点(拠点A)(01)18bm0204001h0106	金村 米博	再生医療実現拠点ネットワークプログラム	分担	継続	委託研究費	万円	7000 万円	2100 万円	9100 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神經前駆細胞を用いた再生医療18bk0104050s0103	金村 米博	再生医療実現化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	1868 万円	561 万円	2429 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発 18ck0106330s0702	金村 米博	革新的がん医療実用化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	231 万円	69 万円	300 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	創薬のためのインピトロ機能評価法の確立と標準化ヒト神経細胞の開発18bk0104077s0202	金村 米博	再生医療実現化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	150 万円	45 万円	195 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	細胞一基質間の力を基盤とした細胞移動と神経回路形成機構の解明およびその破綻による病態の解析 18gm0810011s0102	金村 米博	革新的先端研究開発支援事業	分担	継続	委託研究費	万円	500 万円	150 万円	650 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	中性脂肪蓄積心筋血管症に対する画像診断 18ek010933sh001	東 将浩	難治性疾患実用化研究事業	分担	新規	委託研究費	万円	7 万円	2 万円	9 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	女性の冠動脈疾患診断およびリスク層別化における、冠動脈CTの多面的解剖学的指標および新規機能的指標の意義と費用効果分析 18gk0210015h0002	東 将浩	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	25 万円	8 万円	33 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業SCRUM-Japanで組織した遺伝子スクリーニング基盤を利用した、多施設多職種専門家から構成されたExpert Panelによる全国共通遺伝子解析・診断システムの構築および研修プログラムの開発	加藤 健志	革新的がん医療実用化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	62 万円	18 万円	80 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	産学連携全国がんゲノムスクリーニング(SCRUM-Japan)患者レジストリを活用したHER2陽性的切除不能・再発大腸がんを対象にした医師主導治験 18ik0201054s0703	加藤 健志	臨床研究・治験推進研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	80 万円	24 万円	104 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	肝硬変患者の予後を含めた実態を把握するための研究 18fk0210019h0002	三田 英治	感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業	分担	継続	委託研究費	万円	29 万円	6 万円	35 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	治験の実施に関する研究【5ALA】18lk0201037h0004	西川 和宏	臨床研究・治験推進事業	分担	継続	委託研究費	万円	123 万円	37 万円	160 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	法施行前より実施中の特定臨床研究に関する調査	上松 正朗	中央治験審査委員会整備事業	分担	新規	委託研究費	万円	455 万円	45 万円	500 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	FGM/CGMの血糖管理における精度・有用性の検証及び健康寿命促進のための血糖変動指標の探索 18ek0210104s0501	加藤 研	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業	分担	新規	委託研究費	万円	10 万円	3 万円	13 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	SCRUM-Japanの基盤を活用した血液循環腫瘍DNAスククリーニングに基づくFGRF遺伝子異常を有する難治性の治療切除不能な進行・再発固形がんに対するTAS-120のバスケット型医師主導治験の実施 18ck0106447s0501	加藤 健志	革新的がん医療実用化事業	分担	新規	委託研究費	万円	160 万円	48 万円	208 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	難治性肉腫に対するワクチン併用TCR遺伝子改変T細胞輸注療法の他施設共同医師主導治験	上田 孝文	臨床研究・治験推進研究事業	分担	新規	委託研究費	万円	0 万円	0 万円	0 万円

	研究課題名 (採択番号があれば採択番号も記載)	研究者名	研究事業名 (依頼業者名)	主任 又は 分担	新規 又は 継続	研究種別	研究費獲得額(単位:万円)			
							主任研究者 直接経費金額	分担研究者 直接経費金額	間接経費金額	合計
⑨その他財団等からの研究費	HCV・HIV重複感染者に対するインターフェロンフリー治療が汗腺難化・肝発癌に与える効果の検討およびインターフェロンフリー治療におけるHIV感染症治療薬との薬物相互作用に関する検討	三田 英治	アッヴィ合同会社	主任	新規	補助金(研究費)	100 万円	万円	万円	100 万円
⑨その他財団等からの研究費	ステントグラフト長軸方向のSpring back force がStent graft induced neu entryに与える影響について	榎 雅之	日本ライフライン株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	50 万円	万円	万円	50 万円
⑨その他財団等からの研究費	人工膝関節置換術後の骨密度に与える影響	上田 孝文	旭化成ファーマ株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	50 万円	万円	万円	50 万円
⑨その他財団等からの研究費	血管内視鏡を用いた冠動脈疾患等動脈硬化性疾患患者の予後予測に関する観察研究	上田 恭敬	日本光電工業株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	100 万円	万円	万円	100 万円
⑨その他財団等からの研究費	化学療法高感受性乳癌における術前化学療法pCR予測モデル構築	八十島 宏行	中外製薬株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	100 万円	万円	万円	100 万円
⑨その他財団等からの研究費	SCRUM-Japan研究における遺伝子変異解析の成功率とホルマリン固定パラフィン包埋製作方法	加藤 健志	中外製薬株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	100 万円	万円	万円	100 万円
⑩民間セクターからの寄附金	電解水透析がもたらす影響の検討	岩谷 博次	大塚製薬株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	30 万円	万円	万円	30 万円
⑩民間セクターからの寄附金	心エコー図法を用いた心不全患者の予後予測因子に関する観察研究	上松 正朗	日本ベーリングガーインゲルハイム㈱	主任	新規	補助金(研究費)	60 万円	万円	万円	60 万円
⑩民間セクターからの寄附金	血管内視鏡を用いた冠動脈疾患等動脈硬化性疾患患者の予後予測に関する観察研究他	上田 恭敬	第一三共株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	30 万円	万円	万円	30 万円
⑩民間セクターからの寄附金	血管内視鏡を用いた冠動脈疾患等動脈硬化性疾患患者の予後予測に関する観察研究他	上田 恭敬	ファイザー株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	50 万円	万円	万円	50 万円
⑩民間セクターからの寄附金	血管内視鏡を用いた冠動脈疾患等動脈硬化性疾患患者の予後予測に関する観察研究他	上田 恭敬	アステラス製薬株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	40 万円	万円	万円	40 万円
⑩民間セクターからの寄附金	慢性腎臓病が急性心不全患者の予後に与える影響に関する観察研究	上田 恭敬	日本ベーリングガーインゲルハイム㈱	主任	新規	補助金(研究費)	60 万円	万円	万円	60 万円
⑩民間セクターからの寄附金	腰椎変性疾患による下垂足の手術成績 術前下腿周径からの予測	青野 博之	ビー・ラウンエースクラップ株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	150 万円	万円	万円	150 万円
⑩民間セクターからの寄附金	血管内視鏡を用いた冠動脈疾患等動脈硬化性疾患患者の予後予測に関する観察研究他	上田 恭敬	アボットバスキュラー・ジャパン㈱	主任	新規	補助金(研究費)	300 万円	万円	万円	300 万円
⑩民間セクターからの寄附金	血管内視鏡を用いた冠動脈疾患等動脈硬化性疾患患者の予後予測に関する観察研究他	上田 恭敬	塩野義製薬株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	30 万円	万円	万円	30 万円
⑩民間セクターからの寄附金	腰椎変性疾患による下垂足の手術成績 術前下腿周径からの予測	青野 博之	京セラ株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	50 万円	万円	万円	50 万円
⑩民間セクターからの寄附金	人工膝関節全置換術における関節GAPの測定評価	宮本 隆司	ジョンソンエンドジョンソン(株)メディカルカンパニー	主任	新規	補助金(研究費)	100 万円	万円	万円	100 万円
⑩民間セクターからの寄附金	化学療法高感受性乳癌における術前化学療法pCR予測モデル構築	八十島 宏行	エーザイ株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	50 万円	万円	万円	50 万円
⑩民間セクターからの寄附金	当院における未破裂脳動脈瘤および破裂脳動脈瘤患者の治療成績に関する検討	高野 浩司	エーザイ株式会社	主任	新規	補助金(研究費)	504 万円	万円	万円	504 万円

—臨床研究センターの研究業績の
区分分類と業績件数の総括表—

臨床研究センターの研究業績

研究室名	総数	A-0	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6	B-7	B-8	B-9
臨床研究センター	82	8			1				5	6	32	1	29				
幹細胞医療研究室	19	4									15						
再生医療研究室	53	11			1				2	12	23		3			1	
分子医療研究室	4	4															
エイズ先端医療開発室	259	5			1	9	14	2	1	14	29	3	8	13	150	10	
HIV 感染制御研究室	46	3					3		1	2	15		5	4	13		
臨床疫学研究室	60	9		9					4	6	13		10		9		
がん療法研究開発室	301	41		9	7	3	2	2	5	31	9	102	51	29	4	6	
高度医療技術開発室	54	1	5						1	5	4	26	1	6		5	
医療情報研究室	8							2		1		1	1	4			
災害医療研究室	4									1		1	1	2			
臨床研究推進室	9										2		2		5		
レギュラトリーサイエンス研究室	36	10				4		3	2	3	5			9			
小計	935	96	5	18	9	17	19	9	10	52	55	264	62	90	21	198	10

研究業績の分類基準と記号

著述発表業績区分								口演発表業績区分							
A-0	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6	B-7	B-8	B-9
単独執筆 編集者 監修者	共同執筆 (含連名)	原著 総説					シンポジウム 特別講演等	一般演題 (ポスター)	シンポジウム 特別講演等	一般演題 (ポスター)	シンポジウム 特別講演等	一般演題 (ポスター)			
英文 著述	単行書 (学会誌・学術専門誌)	邦文著述 学術医学研究班報告書 講演発表論文	学術医学研究班報告書 講演発表論文	その他 国際学会	国内学会の全国年次学会 及び分科会研究会	国内学会の地方会 研究会	薬効調査 研究会発表	文化講演 教育講演等	文化講演 教育講演等	TV 出演 ラジオ 放送出演					

独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター
臨床研究センター
研究業績年報 2018年

発行者 独立行政法人国立病院機構
大阪医療センター 院長 是恒之宏

編 集 臨床研究センター
〒540-0006 大阪市中央区法円坂2丁目1番14号
電話 (06) 6942-1331

印刷所 株式会社 中島弘文堂印刷所
〒537-0002 大阪市東成区深江南2丁目6番8号
電話 (06) 6976-8761

