

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特徴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。

C型肝炎に関しては、genotype 1型で高ウイルス量症例に対するpegインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果とIL-28BのSNP、溶血性貧血とITPAのSNPの相関を検討しています。新規のプロテアーゼ阻害剤テラプレビルとの3剤併用療法における溶血性貧血に対し保険適応外のエリスロポエチンで介入することによって、抗HCV剤の減量を回避できました。次世代のプロテアーゼ阻害剤シメプレビル併用療法ではHIV感染合併例での成績および抗レトロウイルス治療との薬物相互作用を検討しています。

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、アデホビルをテノホビルに切り替えることの有効性を明らかにしました。近年散発的に発生しているB型急性肝炎ではgenotype Aが大半を占めていますが、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。

【2013年度研究発表業績】

A-0

Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. PLoS One. 2014 Feb 10;9(2):e86449. (2014年2月)

Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. Hepatology. 2014 Jan;59(1):89-97. (2014年1月)

Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; Osaka Liver Forum. Post-treatment Levels of α -Fetoprotein Predict Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Interferon Therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Dec 7. pii: S1542-3565(13)01840-5. (2013 年 12 月)

Migita K, Nakamura M, Abiru S, Jiuchi Y, Nagaoka S, Komori A, Hashimoto S, Bekki S, Yamasaki K, Komatsu T, Shimada M, Kouno H, Hijioka T, Kohjima M, Nakamuta M, Kato M, Yoshizawa K, Ohta H, Nakamura Y, Takezaki E, Nishimura H, Sato T, Ario K, Hirashima N, Oohara Y, Naganuma A, Muro T, Sakai H, Mita E, Sugi K, Yamashita H, Makita F, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Yasunami M. Association of STAT4 polymorphisms with susceptibility to type-1 autoimmune hepatitis in the Japanese population. PLoS One. 2013 Aug 22;8(8):e71382. doi: 10.1371. (2013 年 8 月)

Nakazuru S, Yoshio T, Suemura S, Iwasaki R, Hasegawa H, Sakakibara Y, Mita E, Ikeda H, Mori K, Mano M. Education and Imaging. Gastrointestinal: Unusual duodenal follicular lymphoma observed by magnifying endoscopy with narrow-band imaging. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug;28(8):1255. (2013 年 8 月)

Yoshio T, Nishida T, Kawai N, Yuguchi K, Yamada T, Yabuta T, Komori M, Yamaguchi S, Kitamura S, Iijima H, Tsutsui S, Michida T, Mita E, Tsujii M, Takehara T. Gastric ESD under Heparin Replacement at High-Risk Patients of Thromboembolism Is Technically Feasible but Has a High Risk of Delayed Bleeding: Osaka University ESD Study Group. Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:365830.

Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Iio S, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Using early viral kinetics to predict antiviral outcome in response-guided pegylated interferon plus ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus genotype 1. Gastroenterol. 2013 May 21. [Epub ahead of print]

Ishida H, Sakane S, Toyama T, Fukutomi K, Kimura K, Sugimoto A, Hibino K, Tamura T, Iwasaki T, Iwasaki R, Hasegawa H, Sakakibara Y, Yamada T, Nakazuru S, Mita E. Administration of low-dose epoetin-alpha facilitates adherence to ribavirin in triple therapy with pegylated interferon-alpha-2b and telaprevir. Hepatol Res. 2013 Aug 19. doi: 10.1111/hepr

Higashitani K, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Matsubara T, Kakita N, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Mita E, Imai Y, Kasahara A, Okuno A, Takikawa O, Hayashi N, Takehara T. Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection. J Gastroenterol. 2013 May;48(5):660-70. (2013年5月)

Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. J Gastroenterol. 2013 Apr;48(4):535-43. (2013年4月)

A-1

三田英治：急性肝炎．OSAKA UNIVERSITY 肝炎診療マニュアル（竹原徹郎編著）中外医学社、東京、2013年7月発行

三田英治：新しい治療薬．HEPATOLOGY PRACTICE 「B型肝炎の診療を極める 基本から最前線まで」 pp.165-6、文光堂、東京、2013年10月

A-3

満田千晶、由雄敏之、三田英治、児玉良典：著明な貧血を契機に発見された肛門部悪性黒色腫の1例．日本大腸検査学会雑誌 30(2)：41-6、2013（2014年1月）

A-4

三田英治：高齢者、妊娠・出産、父子感染、小児、HIV感染合併症などをどう扱うか．診断と治療「ウイルス肝炎の新展開」101(9)：P.1343-6、診断と治療社、2013年9月

A-5

三田英治：HIV感染C型慢性肝疾患における肝線維化マーカーの有効性と課題．厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）「血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究」平成25年度総括・分担研究報告書、P.92-5、2014年3月

三田英治：HIV感染C型慢性肝炎に対するTelaprevir/Peg-IFN- α 2b/Ribavirin併用療法を行った3例．厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 肝炎関係研究分野）「病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究」平成

25 年度総括・分担研究報告書、印刷中、2014 年 3 月

B-2

Sakane S, Ishida H, Fukutomi K, Kimura K, Sugimoto A, Hibino K, Tamura T, Iwasaki T, Iwasaki R, Hasegawa H, Sakakibara Y, Yamada T, Nakazuru S, Toyama T, Yamato M, Ito T, Mita E. Mechanism of renal dysfunction in the early phase of telaprevir-based triple therapy. The Liver Meeting 2013, Washington D.C. , 2013 年 11 月

Nakazuru S, Kimura K, Tada Y, Iwasaki R, Iwasaki T, Hasegawa H, Sakakibara Y, Yamada T, Toyama T, Ishida H, Mori K, Mita E. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Gallbladder: A Case Report and Literature Review. 11th European Neuroendocrine Tumor Society Annual Conference, Barcelona, Spain, 2014 年 3 月

Nakazuru S, Uehira T, Sugimoto A, Iwasaki T, Iwasaki R, Hasegawa H, Yamada T, Sakakibara Y, Yoshio T, Toyama T, Ishida H, Kodama Y, Mita E. Comparison of endoscopic and clinicopathological features of gastric aggressive B-cell lymphoma according to human immunodeficiency virus infection status. 21st United European Gastroenterology Week 2013, Berlin, Germany, 2013 年 10 月

Nakazuru S, Uehira T, Sugimoto A, Iwasaki T, Iwasaki R, Hasegawa H, Sakakibara Y, Toyama T, Ishida H, Mita E. Comparison of aggressive gastric B-cell lymphoma patients according to HIV infection status in the era of combination antiretroviral therapy. 17th ECCO - 38th ESMO - 32nd ESTRO European Cancer Congress, Amsterdam, Netherlands, 2013 年 9 月

Hasegawa H, Fujitani, K, Yamaoka Y, Hirao H, Nakazuru S, Sekimoto M, Mita E. Pretreatment skeletal muscle depletion as an adverse prognostic factor in metastatic gastric cancer. 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, USA, 2014 年,1 月.

B-3

岩崎哲也、由雄敏之、福富啓祐、木村圭一、杉本 彩、日比野賢嗣、坂根貞嗣、田村 猛、岩崎竜一郎、長谷川裕子、榊原祐子、山田拓哉、外山 隆、中水流正一、石田 永、三田英治：早期胃癌 ESD 後症例における大腸腫瘍のリスクについての検討。第 10 回 日本消化管学会総会、福島、2014 年 2 月

三田英治：ラミブジン・アデホビル併用療法反応不良例に対するテノホビルへの切替効果。パネルディスカッション 2 「B 型肝炎治療の最前線」第 21 回 JDDW、東京、2013 年 10 月

B-4

長谷川裕子、岩崎哲也、岩崎竜一郎、榊原祐子、山田拓哉、中水流正一、外山 隆、石田 永、池田正孝、関本貢嗣、三田英治：切除不能大腸癌の維持療法としての 5-FU/LV or Xeloda+bevacizumab 療法に関する検討。第 51 回日本癌治療学会、京都、2013 年 10 月

長谷川裕子、岩崎竜一郎、榊原祐子、由雄敏之、中水流正一、池田正孝、三嶋秀行、関本貢嗣、三田英治：当院における一次治療としての Capecitabine+Bevacizumab 療法の検討。第 11 回日本臨床腫瘍学会、仙台、2013 年 7 月

長谷川裕子、木村圭一、杉本 彩、日比野賢嗣、坂根貞嗣、田村 猛、田中絵里、岩崎哲也、岩崎竜一郎、榊原祐子、由雄敏之、外山 隆、石田 永、平尾素宏、三田英治：一次治療に不応となった切除不能進行・再発食道癌症例に対する二次治療に関する予後因子解析。日本消化器病学会大会、東京、2013 年 10 月

石田 永、坂根貞嗣、三田英治：ペグインターフェロン・リバビリン・テラプレビル三剤併用療法時の低容量エリスロポエチン介入による薬剤アドヒアランス維持に向けた試み。第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013 年 6 月

外山 隆、木村圭一、杉本 彩、日比野賢嗣、坂根貞嗣、田村 猛、田中絵里、岩崎哲也、岩崎竜一郎、長谷川裕子、榊原祐子、由雄敏之、中水流正一、石田 永、三田英治：予後推定因子としての腫瘍マーカー。第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013 年 7 月

坂根貞嗣、石田永、福富啓祐、木村圭一、杉本彩、日比野賢嗣、田村猛、岩崎哲也、岩崎竜一郎、長谷川裕子、榊原祐子、由雄敏之、外山隆、中水流正一、三田英治：Peg-IFN α 2b/RBV/TVR 三剤併用療法における腎機能障害および高尿酸血症に関する検討。第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013 年 6 月

坂根貞嗣、外山隆、石田永、三田英治：3 剤併用療法における定常状態の TVR 血中濃度と副作用、治療効果、規定因子に関する検討。JDDW2013、東京、2013 年 10 月

福富啓祐、石田永、木村圭一、杉本彩、日比野賢嗣、坂根貞嗣、田村猛、岩崎哲也、岩崎竜一郎、長谷川裕子、山田拓哉、榊原祐子、中水流正一、外山隆、三田英治：
アデホビルによる腎障害例の検討
第21回日本消化器関連学会週間(JDDW 2013) 東京都品川区
平成 25 年 10 月

福富啓祐、石田永、木村圭一、杉本彩、日比野賢嗣、坂根貞嗣、田村猛、岩崎哲也、岩崎竜一朗、長谷川裕子、山田拓哉、榊原祐子、中水流正一、外山隆、三田英治
アデホビルにより腎障害をおこしたB型慢性肝炎症例の検討
第67回国立病院総合医学会 石川県金沢市
平成25年11月

岩崎竜一朗、中水流正一、木村圭一、杉本彩、日比野賢嗣、坂根貞嗣、田村猛、岩崎哲也、長谷川裕子、榊原祐子、山田拓哉、外山隆、石田永、児玉良典、三田英治：右房浸潤を伴う肝原発神経内分泌癌の1例。第51回日本癌治療学会学術集会、京都、2013年10月

杉本 彩、中水流正一、坂根貞嗣、田村 猛、岩崎竜一朗、岩崎哲也、長谷川裕子、榊原祐子、山田拓哉、外山 隆、石田 永、平尾素宏、児玉良典、三田英治：集学的治療により長期生存中の胃癌頭蓋内硬膜転移の1例。第51回日本癌治療学会学術集会、京都、2013年10月

杉本 彩、中水流正一、岩崎哲也、岩崎竜一朗、長谷川裕子、榊原祐子、由雄敏之、外山 隆、石田 永、小澤健太郎、森清、三田英治：肝内胆管癌術後皮膚転移再発の1例。第49回日本胆道学会学術集会、浦安、2013年9月

田口裕紀子、宮本敦史、浅岡忠史、中森正二、中水流正一、三田英治、児玉良典、眞能正幸：無治療で長期生存している浸潤性膵管癌の一例。第44回日本膵臓学会大会、仙台、2013年7月

B-5

外山 隆、石田 永、三田英治：テラプレビル三剤併用療法におけるエリスロポエチン介入の有効性。第99回消化器病学会近畿支部例会。大阪、2013年9月

外山 隆、石田 永、三田英治：HIV感染症患者におけるB型急性肝炎。第40回肝臓学会西部会。岐阜、2013年12月

岩崎竜一朗、由雄敏之、三田英治：当院における超音波内視鏡下穿刺術の現状。日本消化器内視鏡学会近畿支部第90回支部例会、ワークショップ「超音波内視鏡を用いた胆膵疾患の診断と治療の現況」、大阪、2013年06月

榊原祐子、由雄敏之、三田英治：当院における緊急内視鏡を施行した下部消化管出血の検討。第90回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会、大阪、2013年6月

B-6

中川健太郎、外山 隆、福富啓祐、木村圭一、杉本 彩、日比野賢嗣、坂根貞嗣、田村 猛、岩崎哲也、岩崎竜一朗、長谷川裕子、山田拓哉、榊原祐子、中水流正一、石田 永、三田英治：エンテカビル耐性変異により viral breakthrough を認めた B 型慢性肝疾患の 2 例。第 100 回消化器病学会近畿支部例会。大阪、2014 年 2 月

杉本 彩、榊原祐子、福富啓祐、木村圭一、日比野賢嗣、坂根貞嗣、田村 猛、岩崎哲也、岩崎竜一朗、長谷川裕子、山田拓哉、外山 隆、中水流正一、石田 永、三田英治：門脈内に穿破した腓仮性嚢胞の 1 例。第 99 回日本消化器病学会近畿支部例会、大阪、2013 年 9 月

坂根貞嗣、福富啓祐、木村圭一、杉本彩、日比野賢嗣、田村猛、岩崎哲也、岩崎竜一朗、長谷川裕子、榊原祐子、山田拓哉、外山隆、中水流正一、石田永、森清、児玉良典、細見尚弘、三田英治：ソラフェニブ投与が有効であった混合型肝癌の一例。第 8 回日本肝がん分子標的治療研究会、和倉温泉、2013 年 6 月

大畔健太、坂根貞嗣、長谷川裕子、福富啓祐、木村圭一、杉本彩、日比野賢嗣、田村猛、岩崎哲也、岩崎竜一朗、榊原祐子、山田拓哉、外山隆、中水流正一、石田永、三田英治：胆管内発育型 HCC に対する TACE 後、腫瘍脱落を来たし閉塞性黄疸に至った一例。第 99 回日本消化器病学会近畿支部例会、大阪、2013 年 9 月

新海数馬、坂根貞嗣、福富啓祐、木村圭一、杉本彩、日比野賢嗣、田村猛、岩崎哲也、岩崎竜一朗、長谷川裕子、榊原祐子、山田拓哉、外山隆、中水流正一、石田永、三田英治：アデホビル減量後の経時的な腎機能と骨代謝マーカーの推移を観察した Fanconi 症候群の一例。第 100 回日本消化器病学会近畿支部例会、大阪、2014 年 2 月

田代 拓、日比野賢嗣、長谷川裕子、山田拓哉、榊原祐子、中水流正一、外山 隆、石田 永、三田英治、上平朝子：HIV 感染症に合併した C 型急性肝炎の 4 例。第 201 回日本内科学会近畿地方会例会、京都、2013 年 9 月

B-8

木村圭一、中水流正一、福富啓祐、杉本 彩、日比野賢嗣、坂根貞嗣、田村 猛、岩崎哲也、岩崎竜一朗、長谷川裕子、榊原祐子、山田拓哉、外山 隆、石田 永、森清、三田英治：胆嚢原発大細胞型神経内分泌癌の 1 例。第 9 回 NET Work Japan、博多、2014 年 1 月

その他

三田英治：テラプレビル併用療法の課題—当院での HIV 重複感染例への治療経験を含めて— 第 1 回 Japan HIV and Hepatitis Study Group 研究会、東京、2013 年 6 月

三田英治：最新の C 型・B 型肝炎診療 第 5 回南河内消化器病懇話会、大阪、2014 年 6 月

三田英治：最新の C 型・B 型肝炎診療 第 63 回肝炎談話会 岡山、2013 年 7 月

三田英治：肝疾患の基礎知識. 国立病院臨床検査技師協会近畿支部学術講演会、大阪、2014 年 2 月

三田英治：B 型肝炎の ABC ～総合診療医として知っておくべき B 型肝炎の知識～ 第 8 回日本病院総合診療医学会学術総会、大阪、2014 年 2 月

三田英治：ウイルス性肝炎の最新治療. 第 3 回法円坂消化器フォーラム、大阪、2014 年 3 月

三田英治：C 型肝炎の最新の治療. 第 89 回なにわ Docter's ネットワーク 2 月例会、大阪、2014 年 2 月

三田英治：座長、C 型肝炎治療最前線、日本消化器病学会近畿支部例会ランチョンセミナー、大阪、2013 年 9 月

平成25年度 文部科学省
個人の遺伝情報に応じた医療の
実現プロジェクト（第3期）

「バイオバンクの構築と臨床情報データベース化」
（DNAサンプル及び臨床情報の収集）

成果報告書

本報告書は、文部科学省の科学技術試験研究委託事業による委託業務として、独立行政法人国立病院機構大阪医療センターが実施した平成25年度「バイオバンクの構築と臨床情報データベース化」（DNAサンプル及び臨床情報の収集）の成果を取りまとめたものです。

1-1. 業務題目

「バイオバンクの構築と臨床情報データベース化」
（DNAサンプル及び臨床情報の収集）

1-2. 業務の目的

医療現場では、疾患の根本原因に対処する治療ではなく、経験則に基づいた対症療法的な治療が主流であったが、近年になり、個人の遺伝子多型のわずかな違いが疾患感受性、薬剤有効性、副作用発現の違いに影響を与えるという知見に基づいた新しい治療体系が重要視されている。今までは同一の診断を受けた患者集団を対象にした治療であったが、患者の遺伝子多型を識別することによって、個々の患者に適した治療を個別に提供すること（オーダーメイド医療）が可能になるからである。このような医療を実現化するには、数多くの疾患を対象としたDNAサンプルを体系的に収集し、疾患と遺伝子やタンパクとの関係を網羅的に解析する必要がある。これまでに約30万症例のDNA・血清サンプルを収集してバイオバンク・ジャパンを構築し、臨床情報のデータベース化を行ってきたところである。

今後は、主要死因に関連する遺伝要因を調査する為に定期的に生存調査を実施し、データベース化を行う。また、新たに収集するDNAサンプル、並びに病態変化、薬剤応答性・抵抗性、副作用発現等を経年的に把握する為に定期的に収集する臨床情報と合わせて、これまでに収集したDNA・血清サンプルを保管、管理しつつ、研究試料として協力研究機関及び外部研究機関に提供する。

このため、国立大学法人東京大学、学校法人岩手医科大学、地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター、公益財団法人がん研究会、順天堂大学、地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター、医療法人徳洲会、学校法人日本医科大学、学校法人日本大学、国立大学法人滋賀医科大学、独立行政法人国立病院機構大阪医療センター、公益財団法人結核予防会複十字病院、株式会社麻生飯塚病院が共同で業務を行う。

独立行政法人国立病院機構大阪医療センターでは、新たにDNAサンプルと臨床情報を定期的に収集する。

2. 平成 25 年度の実施内容

2-1. 実施計画

① DNAサンプル及び臨床情報の収集

新たに対象となる患者から研究へご協力頂くことについて同意を取得し、DNAサンプル・臨床情報の収集を実施する。なお、今年度はDNAサンプル並びに臨床情報を800件程度収集する。

② 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用

匿名化システム及び臨床情報入力システムを用いて、これらの円滑な運用を行う。また、各システムについての改修を実施する。その運用にあたっては、個人情報に十分な配慮を払って実施する。

③ メディカルコーディネータ（MC）の育成

MCの更なるスキルアップを図る。特に同意の方法について十分な理解を養い、DNAサンプル及び臨床情報の収集に貢献する。

④ 生存調査の実施

バイオバンク・ジャパンに登録されたデータの予後情報検討結果を踏まえ、主要死因に関連する遺伝要因、治療状況を調査するための追跡調査として、生存調査を実施する。生存調査とは、（1）臨床情報収集の一環として実施する来院調査に加え、（2）過去1年以上非来院となっている者の生存を確認するため、対象者の住民票第三者交付請求を行う住民票調査、（3）死因不明となっている者について、国の人口動態統計データとの照合を行う死因調査を併せた調査である。

2-2. 実施内容（成果）

平成25年度よりプログラム第3期となり、新たな対象患者（第2コホート）に対してDNA採取と臨床情報の収集を実施し、順調に進むことができた。これらのDNA及び臨床情報は、中核機関である東京大学医科学研究所のバイオバンク・ジャパンに送付し、適正に管理・保管されている。

① DNAサンプル及び臨床情報の収集

平成25年度は、新たな対象患者に対し652件の同意説明を実施し、617件の同意を得て、560件のDNA採取、712件の臨床情報の収集、臨床情報の入力を行った。

DNAサンプル収集については診療の採血と同じタイミングで施行することが多いため、半年後または1年後に予定されているケースがある。また、体調不良や患者の希望により採血を保留にしているケースもある。これらの状況の中、毎月各科ごとの紹介患者数、同意数をメール配信しリマインドすることで、新たな対象患者の獲得に努めたものの、当初計画していたDNAサンプルの70%、臨床情報の89%の達成となった。

これらの月別の実施件数の状況は、次の表1のとおりである。

<表1> 月別実施件数状況（単位：件）

	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	合計
DNA 採取	36	48	29	53	62	53	59	55	50	56	34	25	560
臨床情報入力	28	42	57	36	23	46	72	86	92	45	99	86	712

このようにして、収集をした全てのDNA試料についてバイオバンク・ジャパンへ適正に搬出し、臨床情報についても、平成26年1月20日に、その時点までに入力されたデータを適正に送付した。これにより、バイオバンク・ジャパンにおいて、新たなDNA試料及び臨床情報の利用が可能となった。

個別の業務の詳細については、次のとおりである。

ア. DNAサンプルの収集

協力対象の患者から同意取得後に本プログラムの採血であることを確認した上で約7ccの採血を行った。その採血管に匿名化用のバイオバンクIDをバーコード化したシール<図1>を貼付け、その場で試料と患者情報の匿名化を実施し、採血管<図2>は当院の検査室等にて4℃で保管した。

指定のDNA抽出担当者が4日以内に採血管の回収とDNA抽出を行い、3本の2次元バーコードチューブへの分注を行った。

この際、採血管に貼られていたバーコードのバイオバンクIDから、チューブ固有のID（2次元バーコード）へ暗号化を施し、2次元バーコードに関する管理情報を、バイオバンク・ジャパンへ定期的に送付した。

イ. 臨床情報の収集

協力を同意を頂いている患者を対象に、診療情報（カルテ情報）を基に臨床情報を収集した。これらの臨床情報は、患者ごとの病院内ID<図3>をキーとして臨床情報入力システムに入力するとともに、適宜バイオバンク・ジャパンへ送付した。

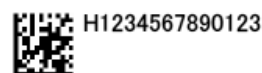


<図1>バイオバンクIDシール（イメージ図）



<図2>
採血管

「カルテ用」



<図3>病院内IDシール（イメージ図）

② 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用

匿名化システム、臨床情報入力システムについて、平成24年度で実施した改修に対応するとともに、当該システムを用いた運用を適正に行った。個別のシステムに関する運用の詳細については、次のとおりであるが、全てのシステムについて当院の情報管理責任者の管理の下、適正に運用した。

ア. 匿名化システムの運用

匿名化端末を用いて、協力患者を対象に、病院内IDとバイオバンクIDの対応表の登録を行った。病院内IDとバイオバンクIDは患者ごとに1つ付与されているものであり、病院内IDと採血管に貼られたバイオバンクIDの対応を登録するものである。

匿名化端末の情報は、専用のバックアップ装置を用いて、定期的に暗号化を行った上でバックアップを取る運用を実施した。

この匿名化対応表は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて、その保管・管理の方法を厳重に示されているもので、匿名化システムのそれぞれの端末の内部にしか存在せず、対応表単体での取出しはできない。さらに、この端末は、当院の責任・管理の下、鍵のかかる書庫等において、厳重に保管・管理を行っており、万が一、盗難等で関係者以外の者が入手した場合においても、「静脈認証機能」<図4>で取扱いが可能な者を限定し、不正なアクセスがあった際には「ハードディスク自動消去機能」も備えて実行されることにより、万全なセキュリティを有している。この対応表は、当院内でのみ保管され、臨床情報をバイオバンク・ジャパンへ送付する際に参照するだけであり、外部へは一切出すものではない。

また、入力についても、それぞれのIDを「バーコードリーダー」を用いて読み取るこ

とにより、誤入力が無いような対策を施している。

イ. 臨床情報入力システムの運用

臨床情報入力システムを用いて、臨床情報入力シートに準じた、患者の診療情報や生活習慣等の聞き取り調査等の臨床情報を入力した。

これらの臨床情報入力システムに登録する情報は、患者の氏名を含む個人情報、及び個人の病歴等の診療情報を含んでいるため、病院でのカルテと同様に慎重に管理しなければならない情報である。臨床情報は、当院の責任・管理の下、患者ごとに割振られた病院内IDにより、厳重に保管・管理を行っている。この病院内IDは、当病院内でのみ使用され、外部へは一切出すものではない。



<図4>
静脈認証機能



<図5>
バーコードリーダー

③ メディカルコーディネータ（MC）の育成

プログラム事務局の主催で平成25年6月21日に開催されたMC講習会にメディカルコーディネータ（MC）を4名参加させ、MC業務について理解を深めた。MC講習会では、久保充明プログラムリーダーより「オーダーメイド医療の実現プログラム（第3期）の進め方」、東京大学医科学研究所 洪賢秀特任助教より「広報用ツール」の講義があり、プログラム事務局より「臨床情報入力システムの更新」、「来院調査・生存調査実施の実施スケジュールと作業手順」の説明があった。

平成25年11月16日に開催されたMC講習会では、東京大学医科学研究所 武藤香織教授より「偶発的所見に対するプログラムの方針」の講義があり、プログラム事務局より「新臨床情報システム仕様」、「生存調査業務」の説明があった。

同日に開催されたMC交流会にもMCを6名参加させ、MC業務の内容についてディスカッションを行った。MC講習会、交流会に参加できなかったMCについては、その内容について参加したMCより周知した。さらに、プログラム事務局で準備された内部用ホームページを用いて、過去の質問に関するFAQやMC業務に関する情報を定期的に確認し、MCのスキルアップに役立てた。

個々の症例における疑問点や不明点は逐次MCと是恒が話し合い、入力内容が妥当であるかを確認することにより理解を深めた。

また、平成20年度から日本人類遺伝学会にて開始された「日本人類遺伝学会ゲノムメディカルリサーチコーディネータ（GMRC）制度」への資格取得を推奨し、現在は6名が資格認定されている。

平成26年2月22日に開催された「第2回GMRCアドバンスセミナー」に2名参加し単位を取得した。

このような方策を実施したことにより、メディカルコーディネータの育成に努め、スキルアップを行うことができた。

④ 生存調査の実施

バイオバンク・ジャパンに登録されたデータの予後情報検討の結果を踏まえ、主要死因に関連する遺伝要因、治療状況を調査するための追跡調査となる生存調査を実施した。

平成25年8月12日から来院調査を実施した結果、過去1年以上非来院となっている方を対象に1,650件生存調査を実施した。うち、生存確認が必要な方（85市町村、544件）を対象に住民票第三者交付請求（平成26年2月19日）を行う住民票調査を実施するとともに、死因が不明となっている方について、厚生労働省の人口動態統計データとの照合を行う死因調査（平成26年3月28日、173件）を実施した。

2-3. 成果の外部への発表

なし

2-4. 活動

- a) 事務局主催のMC講習会に参加した。(平成25年6月21日、平成25年11月16日)
 b) 不定期ではあるがMC間でミーティングを行い、スキルアップ、業務改善を行い、逸脱(カルテの内容の読み取り間違いによる誤入力等)の防止に努めた。

2-5. 実施体制

業 務 項 目	担 当 機 関 等	研 究 担 当 者
①DNA サンプル及び臨床情報 の収集	(独)国立病院機構 大阪医療センター (独)国立病院機構 大阪医療センター	院長 ◎楠岡 英雄 臨床研究センター長 MC管理者 ○是恒 之宏 MC管理者 池田佐知子 MC 西垣優子 MC 小森裕子 MC 辻 永子 MC 藤本恭子 MC 若林尚子
②匿名化システム・臨床情報 入力システムの運用	(独)国立病院機構 大阪医療センター	臨床研究センター長 MC管理者 ○是恒 之宏 MC管理者 池田佐知子 MC 西垣優子 MC 小森裕子 MC 辻 永子 MC 藤本恭子 MC 若林尚子
③メディカルコーディネータ (MC) の育成	(独)国立病院機構 大阪医療センター	臨床研究センター長 MC管理者 ○是恒 之宏 MC管理者 池田佐知子
④生存調査の実施	(独)国立病院機構 大阪医療センター	臨床研究センター長 MC管理者 ○是恒 之宏 MC管理者 池田佐知子 MC 西垣優子 MC 小森裕子 MC 辻 永子 MC 藤本恭子 MC 若林尚子

注. ◎：業務主任者、○：担当責任者

研究課題名

平成 22-24 年度国立病院機構共同臨床研究による EBM 推進のための大規模臨床研究事業：
2 型糖尿病を併せ持つ高血圧患者におけるメトホルミンの心肥大・心機能に対する効果の
検討

目的

2 型糖尿病を併せ持つ高血圧患者を対象とし、メトホルミンを投与した際の心肥大・心機能に対する効果を、心臓超音波検査による左室重量・拡張能、血中心不全バイオマーカーを指標として検討する

研究デザイン：医師主導型多施設共同非盲検ランダム化群間並行比較試験

方法：2 型糖尿病を併せ持つ高血圧患者にメトグルコを投与する群（220 名）と非投与群（220 名）。前・6 か月・12 か月後の心臓超音波検査と血中心不全バイオマーカーを測定。

結果

症例を登録中。10 例の登録を行い 9 例終了、1 例を追跡中である。

研究課題名

平成 18 年度国立病院機構共同臨床研究による EBM 推進のための大規模臨床研究事業： 糖尿病性腎症発症進展阻止のための家庭血圧管理指針の確立(HBP-DN)

目的

対象を腎症 2 期の 2 型糖尿病患者に限定することで、糖尿病性腎症発症進展阻止のための家庭血圧管理指針、特に家庭血圧目標値設定の確立を目指す。

方法

糖尿病性腎症発症進展阻止のための家庭血圧管理指針の確立、特に家庭血圧目標値設定(腎症病期毎)と、日内変動・日差変動に対する対応の確立を目的に多施設共同前向き研究を開始している。対象は腎症 2 期の 2 型糖尿病外来患者で、年齢不問、高血圧の有無は不問、降圧剤の使用有無、種類は制限無し。この患者を、糖尿病および高血圧の治療法別に、糖尿病腎症の進展および心・脳血管病変のエピソードの有無について長期間の追跡調査を行う。

結果

当院から合計 25 名エントリーして追跡調査を終了した。

意義

この多施設共同前向き研究により、糖尿病性腎症発症進展阻止のための安全かつ有用な家庭血圧利用法が確立でき、更に末期腎不全患者の減少が期待できる。

業績

論文

Nishimura M, Kato M, Tanaka T, Todo R, Tone A, Yamada K, Ootani S, Kawabe Y, Yoshizumi H, Hoshiyama Y. Significance of estimating the glomerular filtration rate for the management of hypertension in type 2 diabetes with microalbuminuria. Hypertension Research 2013;36:705-710

学会発表

西村元伸、米澤一也、田口修一、大谷すみれ、杉山隆夫、鈴木誠司、村瀬孝司、田中剛史、山田和範、瀧秀樹、安東豊、鴻山訓一、河田公子、利根淳仁、長瀬教夫、齊藤美穂、吉田和矢、吉住秀之、河部康次郎、郡山暢之、星山佳治：国立病院機構 EBM のための大規模研究 糖尿病腎症発症進展阻止のための家庭血圧管理指針の確立(HBP-DN) 第 4 報。第 67 回

国立病院総合医学会、金沢、2013年11月

研究課題名

DPP-4 阻害薬による膵 β 細胞保護効果の検討

目的：

2 型糖尿病に対する、DPP-4 阻害薬シタグリプチンの有用性の検討を行う。併せて、単剤・併用療法、患者背景別といった層別解析を実施することにより、シタグリプチンの有用性が高い患者群を検討する。また、C-ペプチド、プロインスリン/インスリン比といった指標の推移を検討することにより新たな糖尿病治療薬である DPP-4 阻害薬のインスリン分泌機能に及ぼす影響や膵 β 細胞保護作用等についても検討を行う。

方法：

① 観察期間を 4 週以上（臨床試験薬投与前 4 週間以上は糖尿病治療が変化していないこと）

② 治療期間 96 週間

臨床試験担当医師は、以下の手順でシタグリプチン 50mg の投与を開始する。

- ・食事・運動療法のみ実施 →シタグリプチン 50mg を新規投与（単剤群）
- ・食事・運動療法に加えて、糖尿病治療薬（スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤）処方 →シタグリプチン 50mg を追加投与（併用群）スルホニルウレア剤を使用している場合は、必要に応じてスルホニルウレア剤の減量を検討する。

③ 治療開始より 12 週間は前述の治療を継続し、12 週目以降は糖尿病治療ガイド「血糖コントロールの指標と評価」を参考に、効果不十分な場合は、シタグリプチンを 100mg に増量し、更に 12 週後、効果不十分な場合は、他糖尿病治療薬の追加・増量・変更を行う。また、主治医判断で、シタグリプチン 25mg への減量、他糖尿病治療薬の減量・中止も可とする。

④ 症例登録 実施医療機関において臨床試験担当医師または臨床試験協力者が WBDC 入力する。

結果：

臨床試験実施期間が 2009 年 12 月から 2013 年 6 月 30 日（登録締切 2011 年 3 月 31 日）であり当院から 11 名登録（この 1 年間で 1 名が副作用以外の原因で DPP-4 阻害剤継続不能となり脱落し 11 名となった。）。2013 年 6 月 30 日に無事終了。

意義：

この研究でシタグリプチンの有用性が高い患者群が判明すれば、オーダーメイド医療に役立てることができると思う。また、DPP-4阻害薬のインスリン分泌機能に及ぼす影響や膵β細胞保護作用等については、現在マウスの実験では実証されているが、臨床においては大規模には証明されていないため価値のある研究と考える。現在結果解析中である。

研究概要記入票

様式B-3

平成23年度NHOネットワーク共同研究事業多施設共同研究領域 「救急外来死亡患者に対するオートプシーイメージング (Ai) の 重要性についての研究	研究期間：3年計画の3年目
--	---------------

主任研究者： 国立病院機構熊本医療センター 救命救急センター長 高橋毅

研究概要	
項目	内容
研究目的	Aiにより救急外来死亡患者の死亡診断の精度が向上する ① 死亡診断名がAiにより修正された割合を調査 ② Aiによる副次的な効果を調査
研究デザイン	多施設共同 前向き 介入試験
研究期間	2011年8月1日より2014年3月31日までの3年間
研究機関	NHO救命救急センター協議会構成施設19ヶ所
被験者数	登録目標1000名 (3年間)
対象被験者	救急外来死亡した救急患者のうち、死亡確認前にCTによる病因検索が行われていない症例
スケジュール	救急外来で死亡した患者に死後全身CTを行う (内因性・外因性を問わない) その後、担当医が調査票を記入する
調査項目	① Ai前の死亡診断名 ② Ai後の死亡診断名
観察項目	① 副次的な特殊所見を抽出
統計処理	Aiにより修正された死亡診断の割合 = Ai後の死亡診断修正数 / Aiを実施した総死亡診断数