



RESEARCH

お知らせ

Kyushu Medical Center

令和2年度の臨床研究活動実績をご報告します。総合ポイントで機構内7位と前年度6位からさらに順位を下げました。8位以下とのポイント差はまだ大きいですが、研究者の皆さまには危機感を共有していただければと存じます。昨今の動向として、がん診療に特化したセンターの躍進が顕著です。英文論文数を増やすための当院の取り組みとしては、夏休み・冬休み論文キャンペーンを打つことで一定の効果が得られていると考えています。さらに競争的資金獲得、新規治験受託を増やすための支援の在り方を考えることが急務です。まずは臨床研究センターとがん診療統括部が連携して、当院の充実したがん診療を外部に発信する努力が必要と感じています。脳グループによるm3.comのパイロット運用、LINEを利用した予約システムなどツールはあります。病院ホームページのリニューアルも始まりますので、しっかりと

アピールできる内容にしなければなりません。皆さまのアイデアを是非お聞かせください。

令和2年度 NHO臨床研究活動実績評価

1 名古屋医療センター 5,530.3点	6 四国がんセンター 2,769.8点
2 大阪医療センター 5,408.8点	7 九州医療センター 2,762.2点
3 九州がんセンター 3,989.6点	8 相模原病院 1,941.1点
4 京都医療センター 3,889.7点	9 岡山医療センター 1,891.9点
5 東京医療センター 3,508.6点	10 長崎医療センター 1,842.7点

全国NHO143施設のうち、臨床研究センター10施設、臨床研究部73施設、院内標榜臨床研究部49施設（全132施設）から

令和4年1月

臨床研究センター長 岩崎 浩己

NHO代表研究報告

Kyushu Medical Center

令和3年度NHOネットワーク研究について

脳血管神経内科

溝口 忠孝

rt-PA (recombinant tissue-type plasminogen activator) による血栓溶解療法は、脳梗塞超急性期における治療として虚血に陥った神経細胞が不可逆的变化をきたす前に脳血流を回復することによって神経症状を改善させる可能性があります。本邦では2005年導入後多くの患者に使用され、当院では本年度に通算500例を超える症例の蓄積を得ることができました。ただしrt-PAは本邦および海外での臨床研究や治験ではNIHSS5点以下の軽症患者は対象から除外されていることが多く、軽症患者に対してはrt-PA療法が有効かどうかは明らかになっていません。

軽症脳梗塞に対するrt-PA静注療法は神経症候の改善の度合いが少ないため、症候性頭蓋内出血のリスクを勘案すると治療を差し控えるべきとの意見もありますが、神経症候の改善による日常生活

■ rt-PA

・脳梗塞超急性期における治療としてアルテプラゼ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) による血栓溶解療法による再灌流療法は、虚血に陥った神経細胞が不可逆的变化をきたす前に、脳血流を回復することにより神経症状を改善させる。

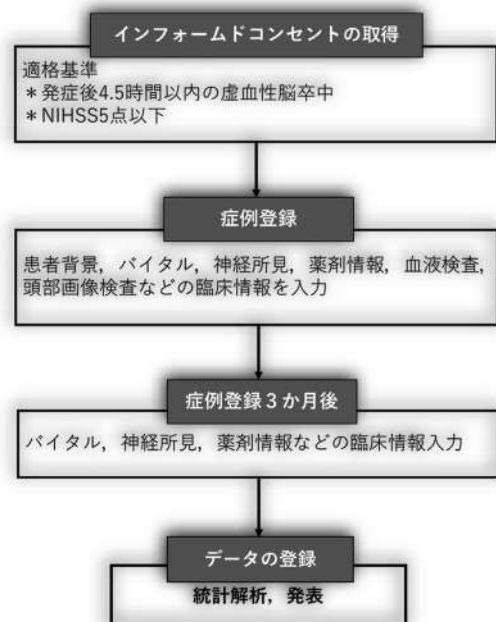
- ・NINDS rt-PA試験では5点以下の症例は大部分が登録なし
- ・J-ACT試験では4点以下の軽症症例は除外基準

軽症例に対するrt-PAの有効性と安全性は不明



動作の向上が期待されるので行うべきとの意見もあり、治療方針の選択が難しい場面があります。

海外の先行研究の結果では、軽症症例に対するrt-PA静注療法は、虚血性脳卒中の転帰良好割合を増加させたものの症候性頭蓋内出血の増加が指摘されています。本邦ではrt-PA静注療法の用量が0.6mg/kgと欧米の0.9mg/kgよりも低用量であることから、出血合併症のリスクが低いことが期待できる可能性があります。そこでこのたび国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会の審査を得て



「軽症虚血性脳卒中に対するrt-PA静注療法の実態調査と有効性および安全性に関する研究」の臨床研究を当院を中心に実施することになりました。

本研究によって、軽症脳梗塞におけるrt-PA静注療法は「どのような患者の神経症状改善に有効であるか」また「どのような患者に

出血合併症が起こりにくい」という点を明らかにすることで、より適切な治療を検討することが目指せるのではないかと考えています。

全国の国立病院機構8施設を中心に症例登録500例を目標にしています。本研究のご協力とご支援をどうぞよろしくお願い申し上げます。

TOPICS

Kyushu Medical Center

消化器内科最前線 2021年度「良質の医師を育てる研修：センスとスキルを身につけろ！未来を拓く消化器内科セミナー」開催

消化器内科・光学診療部

原田 直彦

2020年度の本セミナーはコロナ禍で中止となりました。2021年度はオンライン開催、一部現地開催と決定しました。講義、消化器内視鏡ハンズオン実習、腹部超音波ライブ実習を研修室で現地開催し、他施設へオンライン配信することにしました。現地には当院研修医の坂口恵亮君、森川 周君が参加してくれました。

第1日目は、「完璧に理解するピロリ菌と胃炎診断！」(加藤元嗣先生)、「内視鏡で消化管癌死亡数は激減できる！」(間部克裕先生)、「腹部救急の画像診断」の講演後にCT/MR読影実習(力丸裕哉先生)が行われました。「COVID-19感染予防と内視鏡診療」(筆者)、「上部消化管内視鏡の基本操作、観察法」の講演後に上部消化管内視鏡ハンズオン実習(吉村大輔先生)、「大腸内視鏡検査の基本操作・挿入法」(桑井寿雄先生)の講演後に大腸内視鏡検査ハンズオン実習(井星陽一郎先生)が開催されました。オンライン講義で一部音声途切れるトラブルがあったものの概ね順調に開催されました。

第2日目は、「ここまで見える！腹部超音波検査」(西田 睦先生)の講演後に腹部超音波ライブ実習(吉本剛志先生)が行われました。

「ERCPの基本操作」(河邊 顕先生)後にERCPハンズオン実習(河邊先生、加来豊馬先生)、「内視鏡的切除の基本操作」後にEndogelを用いた内視鏡的切除ハンズオン実習(藤井宏行先生)が行われました。

初のオンライン実習であったため試行錯誤の連続でした。過去好評であったハンズオン実習もオンラインでは全く異なる様相となりました。後日の受講者アンケートで「手元操作がわかりにくい」、「上級者の手技が見たい」等の意見もあり、オンライン実習では「見せ方」にも工夫が必要であると感じました。



2021年度科学研究費 若手研究採択課題 FoxO3の発現低下が高齢発症関節リウマチに及ぼす影響の解析

整形外科

戸次 大史

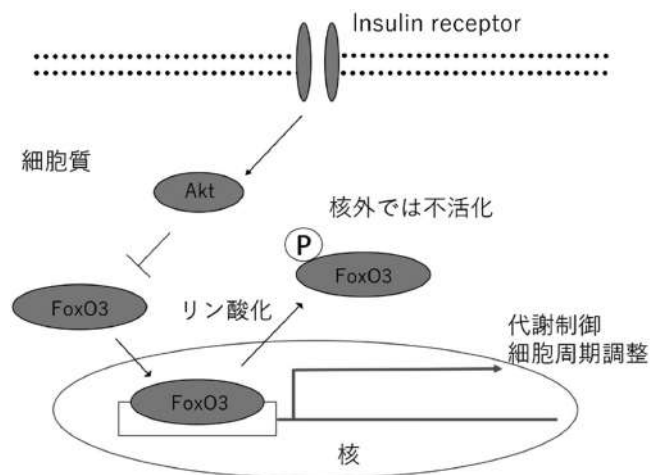
若手研究科研究費採択に至ったためご報告します。お題は、「FoxO3の発現低下が高齢発症関節リウマチに及ぼす影響の解析」です。

なかなか耳にしないForkhead Box O (FoxO) ですが、Forkheadファミリーに属する転写因子であり、多くの遺伝子発現に関わりますが加齢に伴いその発現が低下します。俗にいうアンチエイジング遺伝子です。このFoxOの発現が低下すると軟骨に良くないという報告は数多くみられ、僭越ながら私も軟骨細胞のFoxO1遺伝子が時計遺伝子の調整を行い、概日リズムが軟骨組織の恒常性に重要である知見を発表しました。

話が変わりますが、九州医療センターでは多くのリウマチ患者に対する加療を行っています。リウマチ患者にみられる朝のこわばりの主訴やステロイド内服の時間帯が決まっていることから、病態メカニズムとしてバイオリズムが重要なのかと仮説をたてました。特に高齢発症のリウマチ患者(EORA)には睡眠障害、それに伴う疲労の愁訴もみられるため、概日リズムの乱れが生じている可能性が高いかもしれません(ただ眠りが浅いだけかもしれませんが)。調べてみると、インスリンFoxO3経路は概日リズムの調整に関わるため、EORAにおけるFoxO3の役割を解明しようという着想に

至りました。先行研究として、正常ヒト軟骨を培養し、FoxO3抗体を用いてクロマチン免疫沈降アッセイを施行したところ、FoxO3はいくつかの関節破壊に関わる遺伝子のプロモーター領域に結合するという知見を得ました。本研究の目的は、バイオインフォマティクスや病理学的評価によりFoxO3遺伝子がどのような遺伝子の転写に関わるかを網羅的に解析し、新規治療ターゲットの提唱することです。今後はChIP-sequence、RNA-sequenceを中心に実験を行い病理学的評価も行う予定です。

最後になりましたが、研究費採択にご尽力いただいた整形外科の福士純一科長、臨床研修センターの延命吉世子様に深謝いたします。



高齢者移植非適応再発・難治性リンパ腫に対する第Ⅱ相試験

血液内科

客員臨床研究員 九州大学別府病院 山崎 聡

【背景・目的】

日本は2025年に団塊世代が75歳、2040年に現役世代1.5人で65歳以上1人を支えることになる。血液がん患者の高齢化も進行する。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）はリンパ腫の中で最も発症頻度が高く、全身抗がん剤治療により治癒が期待できる。若年再発・難治DLBCL患者での標準治療である自家末梢血幹細胞移植をともなった大量化学療法への適応がない高齢患者が増加している。再発・難治リンパ腫に対する高額な遺伝子細胞治療や新規薬剤が保険適応となっているが、すべての患者に使用することは経済的に厳しい。高齢者では患者要因、特に他疾患の既往や臓器障害を合併している場合が多く、若年者のように治療強度を上げることで腫瘍における治療抵抗性を打破することが困難な場合が多い。本研究の目的は、高齢者移植非適応再発・難治リンパ腫を対象とし、保険採用薬を使用した治療の適正化である。

【方法・結果】

- ①高齢者移植非適応再発・難治びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対するゲムシタピン、デキサメサゾン、シスプラチン、リツキシマブ療法の第Ⅱ相試験
高齢者再発・難治DLBCLに対しGDP療法の後にリツキシマブを投与する試みを初めて施行し良好な結果を報告した (1)。
- ②高齢者びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象とした高齢者評価指標による治療適応及び効果に関する後方視的検討
DLBCLに対し減量したR-CHOP療法を施行した80歳以上の患者を対象とした。85歳以上と手段的ADLが予後不良因子であった。手段的ADLが良好な患者において通常は定期受診を中断する2年程度で死亡症例が確認され、手段的ADLが不良な患者では治療開始後の治療効果不十分または合併症などによる治療継続が困難となり死亡する症例が多かった (2)。

【考察・結論】

QOLや医療経済的側面も含めた我が国で初めての高齢者再発・難治性DLBCLに対する前向き介入試験の結果を公開した。年齢だけでなく、高齢者評価指標を使用した適切な治療対象症例の絞り込みが求められている。治療中または治療後も生存だけでなく、患者QOL・ADL維持を評価指標に追加することで、高齢者に対し適切な治療を提供するモデルを公開することが期待される。高齢者医療で重要な1) 認知機能、2) 身体機能、3) 投薬、4) 多疾患併存、5) 栄養に注意しながら患者・家族の最も大事なことを中心に治療を考える「協同的意志決定」の積極的な実践を継続することで高齢化が進む世界に対する貢献を目指している。

【発表論文】

1. Yamasaki S et al. Phase II study of dose-adjusted gemcitabine, dexamethasone, cisplatin, and rituximab in elderly relapsed diffuse large B-cell lymphoma patients. *eJHaem* 2020; 1: 507-516.
2. Yamasaki S et al. Clinical impact of comprehensive geriatric assessment in patients aged 80 years and older with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-mini-CHOP: A single-institute retrospective study. *Euro Geriatric Med* 2021 in press.

高齢者の治療について

認知機能

➤ 認知症・せん妄・抑うつ

身体機能

➤ 歩行障害・転倒・負傷

投薬

➤ ポリファーマシー・薬剤の副反応・薬剤費

多疾患併存

➤ 視力・聴力・失禁

栄養

➤ 食欲不振・体重減少・脱水

患者さん・家族の最も大事にしていることは何か？

CPC

慢性腎不全及び多様な動脈硬化性疾患を背景に尿路感染症、腸炎、誤嚥性肺炎を発症し加療抵抗性であった一例 (A21-01)

研修医：佐藤 真凜

腎臓内科

福井 明子・春山 直樹・中山 勝

病理診断科

桃崎 征也・間 敬邦・吉田 鈴

80歳代 男性

現病歴

学校健診や職場健診で検尿異常を指摘されたことはなかった。高血圧症、胸部・腹部大動脈瘤と動脈硬化性疾患を有し、高血圧性腎硬化症を原疾患とする慢性腎臓病に対して4年前から当科外来で経過観察されていた。4ヶ月前に当院血管外科で大動脈縫縮術を施行され、リハビリ転院となっていたが、2ヶ月前に肺炎、慢性腎不全による胸水貯留に対して当科で入院加療を行った。その後、再度転院となり、前医入院中に尿路感染症のコントロールが得られず、血圧低下傾向となり当科再入院となった。

既往歴

肺結核（詳細不明）、高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、発作性心房細動、疥癬、前立腺肥大症、パーキンソン病
76歳：胸部大動脈ステントグラフト内挿術
80歳：腹部大動脈ステントグラフト内挿術、第9・10胸椎圧迫骨折
81歳：両側慢性硬膜下血腫除去術
84歳：左腎動脈ステント留置術
86歳：大動脈縫縮術

生活歴

飲酒：焼酎3杯×週3回、喫煙：45本/日×27年間

家族歴

特記事項なし

入院時現症

意識レベル：JCS II-10、vital signs：血圧 79/39mmHg、脈拍 74 /min、体温 33.0℃、呼吸数 24/min、SpO₂ 98% (O₂ 2L)、頭頸部：眼瞼結膜貧血 (-)、眼球結膜黄染 (-)、頸静脈怒張 (-)、胸部：心音、呼吸音清、心雑音 (-)、coarse crackles (-)、腹部軽度膨満、軟、手術痕 (+)、自覚痛・圧痛 (-)、腸蠕動音正常、四肢：下腿浮腫 (-)、冷感 (+)、左下肢内顆褥瘡 (+)、皮疹 (+)、股部下肢)

検査所見

〈尿検査〉尿一般：蛋白 (1+)、糖 (-)、ウロビリノゲン (±)、ビリルビン (-)、ケトン (-)、潜血 (3+)、亜硝酸塩 (-)、白血球 (3+)、尿生化：蛋白量 143mg/dl、Na (随時) 50mmol/l、K (随時) 12.5mmol/l、Cl (随時) 62mmol/l、Cre (随時) 132.7mg/dl、UN (随時) 237mg/dl、尿沈渣：RBC 50-99/HPF、WBC 20-29/HPF、硝子円柱 0/LPF、顆粒円柱 0/LPF、

扁平上皮<1/HPF, 移行上皮<1/HPF, 細菌(-), 尿細管上皮<1/HPF, 赤血球形態 Isomorphic

〈血液検査〉血算：Hb8.2g/dl, WBC5500/ μ l, Plt12.8万/ μ l, 凝固：PT62.1秒, PT-INR5.93, APTT99.6秒, 生化：TP5.1g/dl, Alb2.1g/dl, BUN66mg/dl, Cre4.46mg/dl, T-Bil0.3mg/dl, AST20U/l, ALT9U/l, LD308U/l, ALP270U/l, γ -GTP5U/l, CK177U/l, Na143mmol/l, K3.1mmol/l, Cl111mmol/l, Ca(補正)9.2mg/dl, IP5.5mg/dl, CRP8.77mg/dl, BNP132.7pg/ml, 血液ガス：pH7.30, pCO₂39.6mmHg, pO₂97.4mmHg, HCO₃⁻13.9mmol/l, Lac2.6mmol/l

〈心電図〉af rhythm, HR81bpm, ST-T変化なし, 低電位
 〈胸部X線(仰臥位)〉CTR58%, 両側肺野に網状影あり
 〈CT〉両肺にCOPDが見られる。すりガラス影、索状影が散在し、両肺陳旧性炎症を疑う。下行大動脈瘤、腹部大動脈瘤術後、著変なし。上行結腸、下行結腸に憩室多発しているが炎症所見なし。水腎症なし。

〈細菌・感染症検査〉

入院時)尿培養：Enterococcus faecium少数(MEPM耐性)、血液培養：2セット陰性

入院8日目)便培養：ESBLs産生 Esherichia coli, 尿培養：陰性、喀痰培養：Corynebacterium. sp(2+), Candida albicans(1+)、血液培養：2セット陰性、エンドトキシン：感度以下、 β -Dグルカン：4.623pg/ml, CD抗原(+), CDトキシン(-)

臨床診断 #1. 誤嚥性肺炎、#2. Clostridium difficile腸炎、#3. 細菌性腸炎、#4. 尿路感染症、#5. 慢性腎不全

入院後経過 前立腺肥大症に起因する排尿障害で、尿道カテーテル長期留置中であり、前医の血液検査で炎症反応上昇と尿所見で膿尿を認め、尿路感染症に対してセフカペンピボキシル塩酸塩内服、SBT/ABPC、MEPM投与で加療中であったが、奏功せず全身状態悪化のため転院となった。入院時の血液検査でも炎症反応の上昇を認め、MEPM投与継続としたが、尿培養検査でMEPM耐性Enterococcus faeciumが検出され、感受性の確認されたTEICに変更後、第6病日に尿所見の改善を認めた。

しかし、血液検査ではWBC、CRPは依然として高値であったため、TEIC投与を継続した。第7病日より頻回の水様生下痢を認めるようになり、便培養検査で、CD抗原陽性(トキシン陰性)であり、臨床的にCD腸炎と矛盾しないため、MNZ内服開始した。並行して、その他熱源精査を施行し、胸部Xpで右肺野浸潤影を認め喀痰培養では有意菌は検出されなかったものの誤嚥性肺炎の合併と考えられた。また、便培養検査でESBLs産生Esherichia coliが検出され、感受性の確認されたMEPMに第10病日に再度変更した。その後も、下痢症状は軽快せず重症CD腸炎の治療に準じてVCM内服に変更したが、血液検査でWBC17,800/ μ l、CRP15.97mg/dlと炎症反応は高値のまま、臨床症状も改善を認めず、感染コントロールは得られなかった。また、腎機能に関しては下痢による脱水の影響もあり、継続的に腎機能悪化を認めたが、循環動態が安定しないため透析導入は困難であった。第10病日に代謝性アシドーシスが高度となり、重炭酸ナトリウム(メイロン)で補正を行うことで血液ガス検査での重炭酸イオンの値は改善したが、CO₂貯留が著明となり、第11病日に下顎呼吸が見られるようになり、第12病日に永眠された。急な意識レベルの低下の原因、死因検索の目的にて病理解剖が行われた。

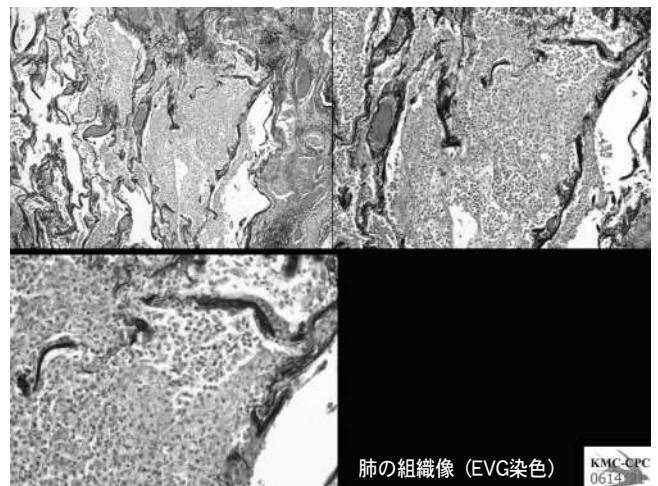
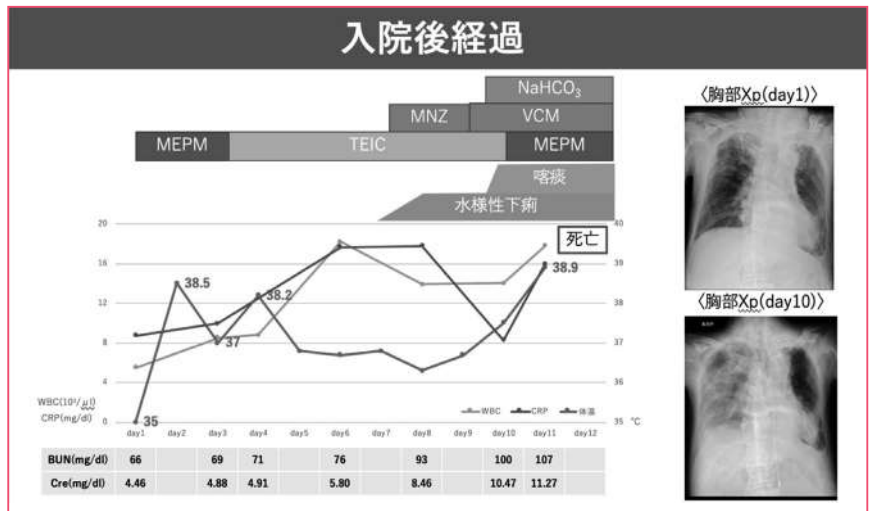
剖検所見 死後32時間での全身解剖(開頭あり)となった。胸腹部大動脈瘤に対しステントを複数個挿入されており、剖検時、小腸(回腸>空腸)の腸間膜付着部の対側の漿膜に、線状うっ血出血、点状出血病変をみた(灌流障害に伴う虚血からくる所見を思わせる)。左側結腸、とくにS状結腸にはびらんや偽膜様所見をみた。だが偽膜様構造物は、組織学的には脱落壊死した上皮成分であった。心臓には右心系の拡張があった。(うっ滞性虚血性腸炎+感染性腸炎治療後疑い)ただし剖検時便培養では異常はなかった。死亡前にX線上、右肺野の急激な透過性低下を認めたが、胸水貯留(1,500mL)によるものと思われる。

(なお左肺は結核の既往あり、胸壁に強固に癒着。癒着術の痕が疑われたが手術歴の詳細不明。)組織学的には下葉優位の炎症をうっ血、水腫がみられ、嚥下性肺炎として矛盾なかった。肺炎を伴っており、敗血症の状態にあったことが推測される。臨床的には急激な意識障害の原因のひとつに、脳梗塞も疑われたが、脳に明らかな器質的異常所見はなかった。また全身に強い貧血があり、腎性貧血の可能性が考えられた。急激な意識レベル低下の原因：中枢神経系や心に器質的な原因は見られず、呼吸不全や敗血症によるものが考えやすい。直接死因：呼吸不全。

剖検診断 主病変：嚥下性肺炎、右胸水貯留(1,500mL)、左胸膜癒着術後(肺結核の既往)
 副病変：1. 虚血性腸炎、偽膜性腸炎(CD抗原陽性、治療後) 2. 肺炎(敗血症) 3. 慢性腎不全(高血圧性腎硬化症、慢性腎臓病Stage G5) 4. 腹部大動脈瘤TEVAR, EVAR/縫縮術後の状態 5. C型慢性肝炎(Inuyama F0-1A1) 6. 高血圧性心臓病、動脈硬化 7. 尿路感染症(治療後) 8. 両側硬膜下血腫術後 9. 前立腺過形成

総合考察 本症例は、高血圧症、胸腹部大動脈瘤術後、高血圧性腎硬化症を原疾患とする慢性腎不全と動脈硬化性疾患を有していた。大動脈瘤の追加手術後、ADL低下に伴って長期入院を要し、様々な耐性菌による感染症を発症し、治療に難渋した。腎不全による代謝性アシドーシスの進行は認めたものの、最終的には誤嚥性肺炎、低アルブミン血症による胸水貯留により呼吸不全を来したと考えられた。

剖検では、腸管の明らかな偽膜形成や炎症細胞浸潤は軽度であり、臨床症状として水様性下痢の改善は認めなかったが抗菌薬投与により一定の治療効果があったと判断された。臨床所見と同様に、両側嚥下性肺炎と胸水貯留により呼吸不全を来し、生命予後に影響したと考えられた。直接死因としては、臨床像からの推察と剖検所見でほとんど解離はなかった。一方、治療効果については、複数の感染症合併により、臨床症状とその他検査所見からの推察が困難であったが、剖検により明らかになった。



血行動態を考慮した下錐体静脈洞サンプリングの解釈を要したクッシング病の一例

2年次研修医

中野 高士

代謝内分泌内科 指導医 ▶ 高柳 宏樹

令和3年9月4日「第21回日本内分泌学会九州支部学術集会」での演題で、若手奨励賞を受賞しましたので、「血行動態を考慮した下錐体静脈洞サンプリングの解釈を要したクッシング病の一例」を報告致します。

既往歴のない49歳女性で、高血糖を指摘され前医紹介受診となり、ACTHおよびコルチゾール高値のため当科紹介。満月様顔貌・中心性肥満等のクッシング徴候を認め、0.5mgデキサメタゾン抑制試験でコルチゾール 45.4 μ g/dLと正常抑制を認めないため、ACTH依存性クッシング症候群を疑い当科入院での精査を行った。低カリウム血症、糖尿病 (HbA1c 6.5%) を認めた。ACTH 179.3pg/mL、コルチゾール 52.3 μ g/dLと著明高値であり、両者の日内変動も消失していた。下垂体造影MRI

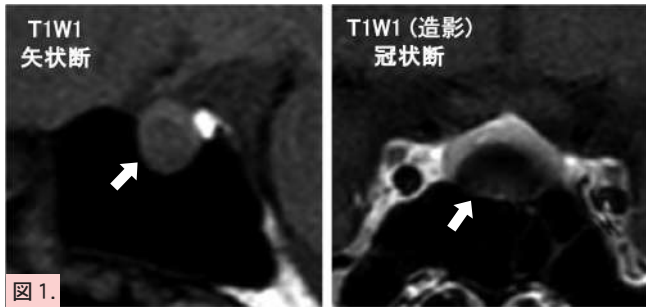


図1.

下垂体MRI検査：境界明瞭・辺縁平滑で造影効果の乏しい13×8mm大の結節を認めた(⇒)。

検査(図1)で腫瘍性病変を認め、CRH負荷・DDAVP負荷ではACTHおよびコルチゾールの上昇を認めたことから、クッシング病(ACTH産生下垂体腫瘍)の可能性が高いと考えた。しかし、8mgデキサメタゾン抑制試験でコルチゾールの抑制が不十分な点は異所性ACTH症候群を示唆しており、下垂体病変の画像所見もクッシング病としては非典型的であり、確定診断目的に下錐体静脈洞サンプリング(IPSS: inferior petrosal sinus sampling)を施行した。IPSS(図2A)はクッシング病と異所性ACTH症候群の鑑別に有用とされ、内頸静脈(IJV: internal jugular vein)を介して下錐体静脈洞(IPS)に挿入したカテーテル(中枢側)および大腿静脈(末梢側)よりCRH負荷前後の採血を行い、両者のACTH比をもとに病型診断を行う方法である。ACTHの中枢/

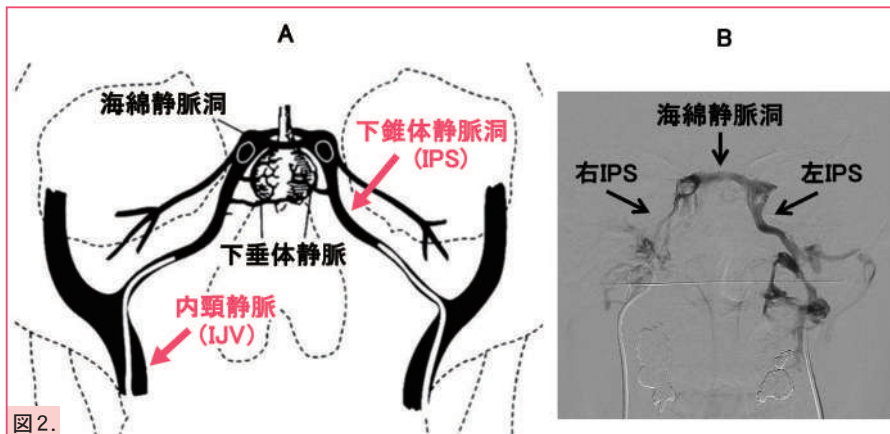


図2.

下錐体静脈洞サンプリング：(A) IJVを介して両側のIPSまでカテーテルを挿入して採血を行う(NEJM 1985 ; 312 : 100より改変)。(B) 本症例ではIPSの発達に左右差を認め、左側優位であり右IPSは低形成であった。

末梢比が、負荷前にて2以上もしくは負荷後に3以上であればクッシング病と診断できる。本症例ではIPSの発達に左右差を認め、左側優位で右側では低形成であった(図2B)。右IPSへのカテーテル挿入は成功したが、左側では血管の屈曲が強いためIPS内へは挿入できず、IPSとIJVの合流部近傍より採血を行った。図3にサンプリングの結果を示す。負荷前の検体では、ACTH・プロラクチン

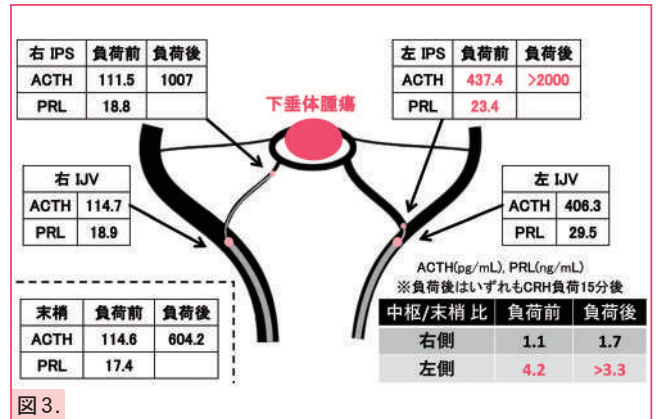


図3.

IPSSの結果：負荷前ではACTHおよびPRL値は末梢と比較して左IPSで優位な上昇を認めた。負荷後においてはACTHの中枢/末梢比は、右側では1.7と異所性ACTH症候群を示唆したが、左側では3.3以上とクッシング病を示す結果となった。

(PRL)が左側では末梢と比較して上昇しているのに対して右側では上昇に乏しかった。右IPSが低形成である点も考慮すると、下垂体からの静脈還流は左側優位であることが示唆された。負荷後の検体においてACTHの中枢/末梢比は、右側では1.7であり異所性ACTH症候群を示したが、左側は3.3となりクッシング病を示す結果となった。両側の結果に乖離を認めたものの、左側優位の静脈還流があることから左側の結果を有意と考え、クッシング病と診断した。術前には高コルチゾール血症を是正するために、メチラボンとヒドロコルチゾンを用いたBlock & Replace治療を行い、経蝶形骨洞の腫瘍切除術を施行した。術後病理診断はACTH産生腺腫(クッシング病)であった。

IPSSはクッシング病の確定診断においてゴールドスタンダードであるが、1~10%に偽陰性があると報告されている。カテーテルの挿入不成功や下垂体からの静脈還流異常が偽陰性の原因とされる。IPSからの採血を成功させるには、静脈造影によってカテーテルの位置が適切であることを確認することに加えて、PRLが末梢と比較して上昇していることを確認することが有用とされている。本症例において、右側は造影によって適切な位置(右IPS)に留置されていることを確認しており、左側はIPS

内への完全なカテーテル挿入は困難であったものの、PRLの上昇を認めていることから左IPSと同等の検体採取に成功していると判断した。また、IPSの発達に左右差を認めたことから、今回の採血結果には下垂体からの静脈還流が影響していると考え、ACTHの中枢/末梢比の結果については左側を有意なものとしてクッシング病の診断に至った。以上のように、IPSSにおいては両側から同時に採血を行うことが重要であり、静脈還流に個人差があることを念頭に結果を解釈する必要があると考えられた。

最後に、学会発表に際し懇切丁寧に指導していただいた高柳先生をはじめ、代謝内分泌内科の先生方に厚く御礼申し上げます。

医療用医薬品の特例承認について

臨床試験支援センター

森脇 全江

抗 ウイルス薬「ベクルリー点滴静注液100mg」、「同点滴静注用100mg」（一般名：レムデシビル）が令和2年5月7日、重症の「SARS-CoV-2による感染症」を効能・効果として特例承認されました。製造販売元のギリアド・サイエンシズは5月4日に特例承認制度を活用した申請を行っており、申請からわずか3日での承認となりました。令和3年2月14日にはファイザーとピオンテックが開発した新型コロナウイルスワクチン「コミナティ」が特例承認され、同月17日から日本国内における新型コロナウイルスワクチン接種を開始しました。同ワクチンは申請から58日間で承認されました。

通常、開発から承認までは長い年月を要しますが、「特例承認」は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」の第14条の3第1項に規定されており、以下の条件を満たした医薬品について、臨床試験以外の承認申請書類を承認後に提出可能とし、薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて、迅速に承認を与えることができます。

基礎研究	非臨床試験	臨床試験	承認申請*	承認
2～3年 ・ 疾病に関する研究 ・ シーズ探索研究 ・ シーズ最適化研究	3～5年 動物を用いた試験 ・ 毒性試験 ・ 薬物動態試験 ・ 薬効薬理試験	3～7年 ヒトに投与する試験 ・ 第Ⅰ相試験 ・ 第Ⅱ相試験 ・ 第Ⅲ相試験	1～2年 ・ 厚生労働大臣への申請 ・ 医薬品医療機器総合機構による審査	

図1. 医薬品開発の流れ

出典：国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

1. 疾病のまん延防止等のために緊急の使用が必要
2. 当該医薬品の使用以外に適切な方法がない
3. 外国（日本と同等の水準にあると認められる医薬品の製造販売の承認制度又はこれに相当する制度を有している国（「同等水準国」という））で販売等が認められている

特例承認は、2010年に新型インフルエンザワクチンを対象として初めて適用されました。コロナ禍で世界が混沌とする中、レムデシビルが米国で使用可能となったことから、厚生労働省は令和2年5月に薬機法の政令改正を行い、これまで日本と同等水準にある承認制度を持つ国として定められていた英国、カナダ、ドイツ、フランスの四か国に米国を追加、「新型コロナウイルス感染症」も特例承認の対象とすることで、通常の手順（図1）を踏むことなくいくつかの医薬品を短期間で使用できるようになりました。

「コミナティ」の特例承認では、主要な国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験のデータと、本剤の日本人における安全性、忍容性および免疫原性を評価した国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の主要なデータを含む包括的な科学的エビデンスに基づいています。

当院でも新型コロナウイルス感染症を対象とした治験を含む多くの臨床試験を行っております。試験の実施にあたっては、通常業務に加えての業務となり、大変ご負担をおかけしますが、一日でも早く新しい治療薬を患者さんへお届けするため、みなさまのご協力とご理解のほどよろしくお願いいたします。

令和3年度 院外表彰者のお知らせ

Kyushu Medical Center

第9回 臨床高血圧フォーラム

2021年5月

受賞名 女性研究者奨励賞
表彰者名 荒川 仁香（臨床検査科）
演題 75歳未満高血圧患者に対するJSH2019に則った降圧目標達成への挑戦

2021年5月

受賞名 Y.C.A. 優秀賞
表彰者名 今津 里奈（高血圧内科）
演題 高血圧患者において尿中Na/K比は食塩排泄量を予測しうるか？

臨床研究助成決定 公益財団法人臨床研究奨励基金

2021年10月 **表彰者名** 高嶋 秀一郎（血液内科）

演題 腸管細胞と炎症性サイトカインの関係に着目した同種造血幹細胞移植成績向上のための基礎研究

あしがき



コロナ禍により2020年のがん検診受診者が対前年比30.5%減少

したと日本対がん協会が報告しています。検診控えの影響か、胃がんと手術での進行がん比率が増加、切除できない胃がんの増加が報告されています。がん検診を再度活性化する必要があります。 原田

発行責任者： 臨床研究センター長 岩崎浩己
副センター長 楠本哲也
がん臨床研究部長 楠本哲也
各研究室室長・副室長： 組織保存移植 高瀬 謙
動態画像 野口智幸、桑城貴弘
研究企画開発 中島寅彦、中尾新太郎
化学療法 田村真吾
放射線治療開発 大賀才路、坂本直孝
システム疾患生命科学推進 中牟田誠、渡邊哲博
医療情報管理 原田直彦、占部和敬
臨床試験支援センター 岩崎浩己、大丸寛子、麻生嶋和子

臨床研究企画運営部長 岩崎浩己
臨床研究推進部長 矢坂正弘
医療管理企画運営部長 福泉公仁隆
病態生理 村里嘉信、岡元昌樹
生化学免疫病理 河内茂人、富永光裕、宮村知也
情報解析 福泉公仁隆、一ノ瀬真由美
臨床腫瘍病理 桃崎征也、岩熊伸高、名本路花、藤原美奈子
先端医療技術応用 小野原俊博、高見裕子
医療システムイノベーション 甲斐哲也、徳永聡、中溝 玲
教育研修 富永光裕、中村千夏子



独立行政法人 国立病院機構 九州医療センター

〒810-8563 福岡市中央区地行浜1丁目8番1号

TEL: 092-852-0700(代) FAX: 092-846-8485

九州医療センターでは研究活動・研究費に関する不正を起こさせない組織風土を形成するためにコンプライアンス教育と啓発活動を実施しています。過去の臨床研究センター便り(Research)をホームページでご覧頂けます。
<http://www.kyumed.jp/study/rinsyo/center.html?small=139&id=15&sess=2>

九州医療センター 臨床研究センター便り

