

## 総合研究成果概要報告

研究期間：2018年4月1日～2020年3月31日

研究課題名：小児便秘症患者に対する食事療法の検討

－食物繊維摂取量を考慮した栄養指導の効果及び牛乳アレルギーの関与について－

病院・所属名：小児医療センター・栄養調理課

主任研究者の職名・氏名：主任・磯田有香

### 1. 背景

小児慢性機能的便秘症診療ガイドラインでは、食事療法として食物繊維摂取と、牛乳アレルギーの関与を検証するための期間限定の牛乳制限を推奨している。

本研究では、食物繊維摂取に重点を置いた栄養指導の効果、及び小児便秘症における牛乳・乳製品除去の効果について検討を行った。

### 2. 方法

4週間の観察期間の後、4週間毎の年齢+5gを目標とした食物繊維負荷、及び食物繊維負荷+乳製品除去の非盲検クロスオーバー試験を行った。各期間中に食事調査による食物繊維摂取量、及び排便状況を記録した。また、糞便中のDNAを抽出し、16S rRNA遺伝子のメタゲノム解析、糞便中有機酸分析を行った。

### 3. 結果

6症例の平均年齢は6.8歳。

平均食物繊維摂取量は、観察期間が $9.4\pm 2.6\text{g}$ 、食物繊維期間が $12.1\pm 3.9\text{g}$ 、乳除去期間が $10.8\pm 2.1\text{g}$ で観察期間に比べて食物繊維期間で有意に増加していた。

1日当たりの平均自力排便回数は、観察期間が $0.23\pm 0.21$ 回、食物繊維期間が $0.27\pm 0.23$ 回、乳除去期間が $0.42\pm 0.44$ 回で、乳除去期間で増加した。

浣腸回数は、観察期間が $0.39\pm 0.44$ 回、食物繊維期間が $0.31\pm 0.41$ 回、乳除去期間が $0.25\pm 0.41$ 回で、食事療法により浣腸回数が減少した。

また、食事療法開始後にブリストルスケールの改善傾向を認めた。

糞便検査は5例に行い、栄養指導前後で細菌叢の多様性に大きな変化は認めなかった。大腸の蠕動を起こすとされる酪酸(介入前: $0.65\text{ mg/g}$ 、食物繊維: $0.82\text{ mg/g}$ 、乳除去: $1.26\text{ mg/g}$ )やプロピオン酸(介入前: $0.63\text{ mg/g}$ 、食物繊維: $0.51\text{ mg/g}$ 、乳除去: $1.36\text{ mg/g}$ )が乳除去群で増加傾向であった。

### 4. 結論

食物繊維摂取に重点を置いた栄養指導を行うことで、食物繊維摂取量が増加した。また、食物繊維摂取や乳除去といった食事療法により、自力排便回数の増加やブリストルスケールの改善といった効果を認めた。便検査の検体数は少ないが、酪酸やプロピオン酸の増加傾向が確認され、便秘症状改善に寄与していると考えられた。

## 総合研究成果概要報告

研究期間：2018年4月1日～2020年3月31日

研究課題名：乳癌術前化学療法後画像評価と術後病理組織学的診断による治療効果判定の相関と予後についての検討

病院・所属名：がんセンター・乳腺科

主任研究者の職名・氏名：部長・藤澤知巳

### 1. 背景

早期乳がんにおける術前化学療法(primary systemic therapy: PST)は乳癌初期治療の標準治療の一つである。病理学的完全奏効(pCR)となった症例は原発巣の手術を回避し、女性の象徴臓器である乳房の整容性を維持できる可能性が示唆されている。これに対し国内外で臨床的完全奏効(cCR)症例の非手術療法の安全性と有効性を前向きに検証する臨床試験が企画されている。この場合多施設共同研究となると診断の施設間格差により試験精度の相違が出る恐れがある。CR的中率の国内施設間格差を調べることにより、今後多施設共同研究としてのcCR症例を対象とした臨床試験の基礎データとなり得る。またcCR症例のOS, DFS, D-DFSを調べることでcCRの予後予測因子としての可能性を検証できる。

### 2. 方法

国内での多施設共同研究グループであるJBCRG試験のmeta-analysisを行う。術前化学療法後、治療効果判定目的の画像診断が行われている、術後病理標本で組織学的治療効果判定が確認されている、予後(OS, DFS, Distant-DFS: D-DFS, 遠隔無再発生存)が記録されている症例を対象とした。評価項目は全体におけるpCR的中率と、cCR症例の予後(OS, DFS, D-DFS)、及びcCR症例におけるpCRとnon-pCR予後(OS, DFS, D-DFS)、サブタイプ別での、pCR的中率と、cCR症例の予後(OS, DFS, D-DFS)、及びcCR症例におけるpCRとnon-pCR予後(OS, DFS, D-DFS)とした。

### 3. 結果

全症例1135症例であった。この中でcCRとなった症例は273症例であった。近年実施された臨床研究になるにつれpCR的中率が上昇していた。全体でのpCR率は57.8%であった。参加施設は全38施設であり大学病院、がんセンター、地域基幹病院、私立病院と様々な参加施設であった。pCR的中率は0%から100と様々であった。全施設での症例数の中央値が4であったので登録3症例以下の23施設と登録4症例以上の16施設でpCR的中率を比較すると37.1% vs 64.3%と登録症例の多い施設がpCR的中率が高い傾向にあった。予後については以下の通りである。pCR, non-pCR症例別の予後は文献同様pCR症例の予後が良い結果となった。だがDFSではcCR症例でpCR, non-pCR症例の有意差が見られたがOSは有意差が見られなかった。subtype別のpCR的中率は既報告例でpCR率が高いとされるHER2 typeが高い結果となった。

### 4. 結論

pCR的中率は施設間格差が認められた。少ない症例数登録施設では的確にpCRを診断できない可能性がある。PSTの経験を積んで症例数を増やす事が肝要と思われた。

# 総合研究成果概要報告

研究期間：2018年4月1日～2020年3月31日

研究課題名：早期乳癌適応を目指したマイクロウェーブアブレーションシステムの焼灼反応の比較研究

病院・所属名：がんセンター・乳腺科

主任研究者の職名・氏名：部長・藤澤 知巳

## 1. 背景

近年の乳癌検診受診率の向上にともなう検診発見早期乳癌患者の増加と、それに対応した局所治療の低侵襲化および簡便化は、乳癌治療の大きな課題である。低侵襲な局所治療の一つに Radio-Frequency Ablation; (以下 RFA) が挙げられる。RFA は電極針を病変部に穿刺し、ラジオ波電流を通電することによって腫瘍部位を焼灼する方法で、最小限の侵襲にとどめることができる利点がある。現状(2021年3月現在)RFAは肝細胞癌或いは大腸癌肝転移にのみ保険適応が認められている。当科では以前からRFAによる早期乳癌に対する熱焼灼療法の安全性と有効性を検証してきた。だが、装置の特性上、通電し焼灼による周囲組織の電気抵抗値を検出する事で過剰な焼灼を防ぐロールオフ機構があるため十分に腫瘍が焼灼される前にロールオフ機構が作動し不完全焼灼となるケースがある。

Microwave ablation(以下 MWA)は RFA 同様肝細胞癌或いは転移性肝臓癌で保険収載されており物理学的特性から焼灼組織周囲の状況に影響受けることなく均質に熱波及が望める。このため肝腫瘍と同様の手技で抗腫瘍効果を発揮できるものと期待されるが MWA による乳腺組織に対する熱変性、経時的な熱波及範囲など基礎研究分野についてのデータは皆無である。そのため、MWA の有効性を検証するためこの試験を計画した。

## 2. 方法

食用豚肉を用い焼灼部位の組織学的判定に有用な NADH 染色を行い手技を確立する。次に食用豚肉に MWA を行い、焼灼組織を NADH 染色にて熱波及による組織壊死範囲を同定する。通電時間と焼灼範囲のグラフを作成する。ヒト組織として乳房切除術施行症例の病理学的検索を行わず破棄する部分を用いて MWA を行い通電時間と焼灼範囲のグラフを作成する。

## 3. 結果

豚肉での時間軸-焼灼範囲及び時間軸-内部温度のプロットを行なった。時間軸-内部温度グラフでみると、腫瘍焼灼に十分な温度 70 度に達するには 45W 通電で 1 分 40 秒、100W 通電では 10 秒であった。豚肉組織での HE 染色及び NADH 染色を行った。45W 通電で 1 分後の焼灼範囲は平均 1.9cm, 5 分後平均 2.75cm, 10 分後平均 3.5cm であった。100W 通電では 1 分後平均 3cm, 2 分後平均 2.5cm, 3 分後平均 3.35cm, 5 分後平均 4.1cm であった。肉眼で焼灼が確認される部位と NADH 染色で焼灼が確認される部位はほぼ一致した。引き続きヒト切除乳房研究では 45W 通電及び 100W 通電で行い、豚肉組織同様に焼灼が確認された。

## 4. 結論

MWA による焼灼は RFA と異なり通電出力及び通電時間を設定することで焼灼範囲を自由に設定できることが大きな利点である。今回の研究ではヒト組織での通電時間-焼灼範囲のプロットが作成できなかったが今後症例を重ねることで有効な熱焼灼療法となり得ると考えられた。

## 総合研究成果概要報告

研究期間：2019年4月1日～2020年3月31日

研究課題名：高齢者肺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤(Immune checkpoint inhibitor; ICI)の有効性と安全性に関する検討

病院・所属名：がんセンター・呼吸器内科

主任研究者の職名・氏名：部長・今井久雄（現所属 埼玉医科大学医学部 准教授）

### 1. 背景

免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブは、PD-L1 高発現の進行非小細胞肺癌に対する有効な初回治療薬である。しかし、高齢者（75歳以上）において、一次治療のペムブロリズマブ単剤が非高齢者と同等の効果を持つかどうかは不明である。本研究では、PD-L1を高発現している高齢非小細胞肺癌患者におけるペムブロリズマブ単剤療法の一次治療の有効性と安全性を検討することを目的とした。

### 2. 方法

2017年2月から2018年2月の間に、日本国内の10施設で、47例の高齢者を含むPD-L1高発現の進行非小細胞肺癌患者128例が、一次治療としてペムブロリズマブ単剤療法を受けた。患者の特徴、ペムブロリズマブ単剤療法の有効性、有害事象の種類と重症度に関するデータを後ろ向きに検討した。

### 3. 結果

全体で47例の患者（男性40例、女性7例、年齢中央値：79〔範囲：75～88〕歳）が解析対象であった。初回ペムブロリズマブ単剤療法を受けた患者では、奏効割合、病勢制御割合、無増悪生存期間（PFS）中央値、全生存期間（OS）中央値は、それぞれ53.1%、74.4%、7.0カ月、未到達であった。主な有害事象は、食欲不振、疲労、皮疹、甲状腺機能低下症であった。治療関連死は2例で、肺炎と感染症によるものであった。

### 4. 結論

高齢者PD-L1高発現非小細胞肺癌において初回ペムブロリズマブ単剤療法は奏効割合・無増悪生存期間・全生存期間とも従来の細胞傷害性抗がん薬と比較し良好であり非高齢者を含んだ第III相試験の結果と同等であった。PS不良例（PS 2-3）はPS良好例（PS 0-1）と比較し有意に全生存期間は不良であった。有害事象についても高齢者特有の有害事象は認められなかった。初回ペムブロリズマブ単剤療法はPD-L1高発現の高齢者に対する治療選択肢の一つと考えられる。

今回の研究支援にて本検討を含む以下2報の英語論文が報告された。

Hisao Imai, Satoshi Wasamoto, Ou Yamaguchi, *et al.* Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2019

Ou Yamaguchi, Hisao Imai, Hiroyuki Minemura, *et al.* Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2020

## 総合研究成果概要報告

研究期間：2019年8月1日～2020年2月28日

研究課題名：家庭用体組成計を活用した精神科患者のサルコペニア実態調査

病院・所属名：精神医療センター・栄養調理課

主任研究者の職名・氏名：主任・鈴木 美早紀

### 1. 背景

サルコペニアは、転倒による骨折や生活機能低下のリスクとなるため、精神科患者の社会復帰を妨げる要因となり得る。また、基礎代謝量が低下する事により肥満をはじめとしたメタボリック症候群の合併リスクにもつながる。そのため、栄養療法や運動療法によるサルコペニア予防対策が患者の社会復帰を目指す上で重要である。群馬県立精神医療センター（以下「当センター」という）入院患者においても転倒・転落のヒヤリ・ハットが多数報告されており、外来患者では肥満などのメタボリック症候群の患者が多く見られていることから、サルコペニアとの関連は否定できないのではないかと考えた。そこで、当センターの精神科患者におけるサルコペニアについて実態を調査することとした。

### 2. 方法

当センターに入院する18歳以上の患者85名（平均年齢±標準偏差：53.6±14.9歳、男性60名、女性25名）を対象とし、握力計を使用して測定した握力（kg）、家庭用体組成計で測定した四肢骨格筋量（kg）を身長（m）の2乗で割った四肢骨格筋指数（Skeletal Muscle Mass Index；SMI）を用いてサルコペニアの判定を行った。判定は、サルコペニア診療ガイドライン2017年版（日本サルコペニア・フレイル学会、国立長寿医療研究センター）において推奨されているAWGS（Asian Working Group for sarcopenia）の診断基準を参照した。本研究では、握力及び四肢骨格筋量がいずれも基準値未満の者をサルコペニア群、握力は基準値以上であるが四肢骨格筋量が基準値未満の者をプレサルコペニア群、握力が基準値未満であるが四肢骨格筋量が基準値以上である者を筋力低下疑い群、握力及び四肢骨格筋量がいずれも基準値以上である者を正常群と4群に分類し判定を行った。

### 3. 結果

対象者85名のうち、プレサルコペニア群は18名（21.2%）、サルコペニア群は10名（11.8%）であった。男女別では、男性では60名のうちプレサルコペニア群は13名（21.7%）、サルコペニア群は9名（15.0%）、女性では25名のうちプレサルコペニア群は5名（20.0%）、サルコペニア群は1名（4.0%）であった。入院日数で比較すると、100日未満の患者では38名のうちプレサルコペニア群は7名（18.4%）、サルコペニア群は1名（2.6%）、100日以上患者では47名のうちプレサルコペニア群は11名（23.4%）、サルコペニア群は9名（19.1%）であった。サルコペニア群に分類された者は50代以上であったが、プレサルコペニア群に分類された者は10代から70代と幅広い年代で確認された。

### 4. 結論

本研究において、当センター入院患者対象者の11.8%の患者がサルコペニアの状態であり、21.2%の患者がプレサルコペニアの状態であった。また、加齢や入院日数の長期化に伴ってサルコペニアの割合は高くなっており、年齢、入院日数等にかかわらずとも、プレサルコペニアの状態である筋肉量の低下が起きている患者がいることが分かった。今後はサルコペニア予防や筋肉量低下の改善の観点から、栄養療法と運動療法を組み合わせ患者への健康教育を検討していく必要がある。

## 令和元年度総合研究成果概要報告

研究期間：2019年4月1日～2020年3月31日

研究課題名：小児外科用シュミレータを用いた胆管空腸吻合の練習効果の検討

病院・所属名：群馬県立小児医療センター・小児外科

主任研究者の職名・氏名：医長・高本 尚弘

### 1. 背景

小児外科領域において腹腔鏡下胆道拡張症手術は高難度腹腔鏡手術であり、2016年4月保険収載されたことにより全国的に導入が進みつつある。しかしながら希少疾患であるが故に単一施設あたりの症例数が少なく、症例の蓄積による技術向上が困難な状況である。経験を積むために時間がかかり、低侵襲の手術を実現させるためにはドライボックスでの練習が不可欠である。今回実際の臓器の質感や脆弱性を再現した練習用の臓器モデルが販売されたため、胆管空腸吻合を行い技量の改善を認めるかの検討を行った。

### 2. 方法

当院4人の外科医に1か月の期間内で臓器モデルを用いた胆管空腸吻合を10回行ってもらい、吻合時間の計測を行った。吻合は5-0または6-0ナイロンを用いて4針体腔内結紮で施行し、0時3時9時方向は結紮部位が内側、6時方向は結紮部位が外側にくる吻合に統一した。運針の順番は1針目を9時方向、2針目を0時方向、3針目を3時方向、4針目を6時方向とした。

### 3. 結果

外科医は経験年数に差はあったが、練習を重ねるほどに右肩下がりに吻合にかかる総時間の短縮を認めた。1針目から4針目のそれぞれにかかる吻合時間についても同様に練習を重ねるにつれ短縮を認めた。10回の吻合を前半と後半にわけて検証を行った。全ての吻合で前半に比べて後半の吻合時間の中央値の短縮を認めた。統計的に有意差を認めるものもあったが、運針の方向による明らかな差は認めなかった。

術者別の吻合時間を比較すると、総吻合時間が短い術者ほど1針目から4針目のそれぞれの吻合時間に大きな差がない事が分かった。また4針目はどの術者も相対的に短い時間で吻合していた。

### 4. 結論

実際の質感や脆弱性を再現した臓器モデルは、無理な臓器牽引や糸に強い張力が働くと容易に裂けてしまい、愛護的な操作が必要となってくる点では実際の胆管空腸吻合に近い練習ができるものであった。

経験年数の異なる外科医でも練習することによってそれぞれ吻合時間の短縮が得られることから、継続することによって実際の腹腔鏡下胆管空腸吻合でかかる時間を短縮することが期待された。

今回の研究は短期間の研究であり、練習回数も業務の合間を縫って行ったため多くは行えなかった。また胆道拡張症は症例数が少ないため、実際の手術時の吻合時間の短縮に反映されるかは今回は検証できなかった。

ドライボックスでの臓器モデルを用いた胆管空腸吻合の練習は手技の習熟に有用である可能性が示唆された。

## 総合研究成果概要報告

研究期間：2019年4月1日～2020年3月31日

研究課題名：うっ滞性腸炎の高リスク疾患群における食事内容と腸内細菌叢の関連についての研究

病院・所属名：群馬県立小児医療センター・小児外科

主任研究者の職名・氏名：部長・高澤慎也

### 1. 背景

短腸症候群、ヒルシユスプルング病、ヒルシユスプルング病類縁疾患の児では、時として便のうっ滞による腸内細菌や病原性微生物の異常増殖（small bowel bacterial overgrowth: SBBO）をきたし、重篤な腸炎や中心静脈（CV）カテーテル感染を発症すると言われている。近年可能となった次世代シーケンサーによる腸内細菌叢の詳細な解析を用いて、前述のうっ滞性腸炎の高リスク疾患群の患児の平常時と腸炎症状時の腸内細菌叢や便中物質、および腸内環境に影響を与える食事内容を調査し、その病態を解析した。

### 2. 方法

2019年4月から2020年3月において、群馬県立小児医療センターで治療している短腸症候群5例、広域型ヒルシユスプルング病1例、ヒルシユスプルング病類縁疾患3例、合わせて9例のうっ滞性腸炎の高リスク患児を対象とした。平常時の便を採取し、腸内細菌叢の16S rRNA メタゲノム解析、糞便中の有機酸の定量、pH 計測を行った。便採取と同時に佐々木式食習慣アセスメントの質問票を用いて、患児の最近1か月の食習慣について調査した。調査期間中に CV 感染を起こした児（感染群）とそれ以外の児（非感染群）で、比較を行った。

### 3. 結果

短腸症候群の4例が期間中に CV 感染を起こした。感染群では、非感染群と比較して腸内細菌叢の多様性の指標である shannon index が低く、dysbiosis の状態であった。便中物質および pH の比較においては、特徴的な差は確認できなかった。感染群は食事摂取が少ない乳幼児が多かったが、2歳以降の児の食事を比較したところ、感染群は非感染群と比較して動物性蛋白質/植物性蛋白質の摂取比率が有意に低かった（感染群：35%，非感染群：68%，P 値 = 0.009）。動物性脂質/植物性脂質の摂取比率に差はなかった。他にも、食物繊維や鉄分の摂取量に差はなかった。

### 4. 結論

CV 感染を起こした児では腸内細菌叢の多様性が低く、dysbiosis の状態であった。腸内細菌叢の多様性を改善することが、感染予防につながる可能性がある。また、CV 感染を起こした児は動物性蛋白質/植物性蛋白質の摂取比率が有意に低く、不十分な栄養摂取が易感染性を惹起している可能性が示唆された。