

総合研究成果概要報告

研究期間：2017年4月1日～2018年3月31日

研究課題名：心臓FDG検査におけるSU V評価の定量性に与える影響の検討

病院・所属名：心臓血管センター・循環器内科

主任研究者の職名・氏名：部長・村田 誠

1. 背景

糖尿病患者は世界的に増加の一途をたどり、糖尿病罹患者は心不全発症頻度が2倍となると言われている。糖尿病合併症の一つとして糖尿病合併心不全の増大が危惧されているが、その原因は未だ解明されていない。グルカゴンは、血糖値をあげ、耐糖能異常を惹起する、一方、心拍出量を増大させる作用があり心機能には良い影響を及ぼす可能性がある。しかしながら、心疾患患者のグルカゴン値についての報告は未だになされていない。

我々は2時間経口血糖負荷試験(OGTT)よりも4時間観察において、より詳細な血糖およびインスリンプロファイルを認めることができると報告している。また最近、グルカゴン濃度の測定は、RIA法よりも鋭敏なSandwich ELISA(S-W)法が開発されている。我々は心疾患患者の4時間観察OGTTによるグルカゴン値について検討を行った。

2. 方法

非糖尿病の心疾患症例30名(69±10歳、男性70%、HbA1c 43.0±3.0 mmol/mol)に4時間観察の75g OGTTを行った。心不全入院症群(N=11)(HF)と非心不全症例(N=19)(non HF)に分け、血糖値、インスリン値、グルカゴン値(RIA、S-W)のArea under the curve(AUC)を求め比較検討を行った(UMIN00027624)。

3. 結果

4時間AUCグルカゴン値はそれぞれ、RIA:8772.8 [7936.5-9745.5] pmol・min/L、S-W:1161.6 [891.0-1552.5] pmol・min/Lであった。

HF群とnon-HF群において、HbA1c、AUC血糖値、AUCインスリン値に差は認めなかった。さらにAUCグルカゴン値(S-W)差は認めなかったが(HF: 1158.0 [805.5-1483.5] vs. non-HF: 1165.5 [924.0-1897.5] pmol・min/L, P=1.000)、AUCグルカゴン値(RIA)において、HF群はnon-HF群よりも低値であった(HF: 8052 [7747.5-8749.5] vs. non-HF: 9466.5 [8049.0-10734.0] pmol・min/L, P=0.021)。

さらに左室収縮能低下(EF<40%)例ではAUCグルカゴン値(RIA)が非低下例よりも低値であったが(reduced EF: 8002.5 [7357.5-8749.5] vs. non-reduced EF: 9466.5 [8091.0-10734.0] pmol・min/L, P=0.021)、拡張障害の有無では有意差は認めなかった。

4. 結論

心不全症例、とりわけ左室収縮能低下症例において、OGTTによるグルカゴン分泌の低下を認めた。グルカゴン値(S-W)法では差はないものの、グルカゴン値(RIA)法では低値であった。左室収縮能低下とグルカゴン分泌低下の関連性が示唆されたが、RIA法で低下しS-W法で差がないことを認め、RIA法で測定しS-W法で測定しないグリセンチンなどが左室収縮能低下と関連が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：2016年4月1日～2018年3月31日

研究課題名：心臓 FDG 検査における SUV 評価の定量性に与える影響の検討

病院・所属名：心臓血管センター・放射線科

主任研究者の職名・氏名：放射線科部長・小山恵子

1. 背景

心臓 FDG 検査は生存・炎症心筋の評価に有用である。FDG 体内分布の定量的指標として SUV(standardized uptake value)が用いられる。これは撮像装置が異なると変動する。他施設及び他装置間の検査比較ができるよう、装置特性を評価することは有用である。

2. 方法

①FDG-PET/CT 撮影法ガイドラインに従って作成したファントムで心臓 FDG 検査の SUV 精度評価。②SUV 換算ソフトウェアを利用した PET-CT との比較可能性に関する検討。
③検出器カウント値を基にした臨床最適条件のファントム実験の検討。

3. 結果

FDG-PET/CT 撮影法ガイドラインに従って作成したファントムの視覚的評価で、直径 10mm, 13mm の球が観察できず、収集時間延長、ホット球とバックグラウンド比変更を試みたが、推奨されている球径 13mm のカウントリカバリー係数 38%以上は得られなかった。換算ソフトウェアを用いて、当センター装置 Hybrid PET の SUV Max は評価領域から外れた。当センター Hybrid PET は SUV の結果から検出器カウント値は 700-900 範囲内が最適であった。

4. 結論

本センター装置の Hybrid PET は PET-CT 専用機と形状が異なり、PET-CT と同様の条件下で SUV 比較することは難しい。本装置の特性を生かす条件下の撮像が画像評価に有用と思われた。

総合研究成果概要報告

研究期間：2017年4月1日～2018年3月31日

研究課題名：AMI症例におけるMOLLI法を用いたECV測定の有用性における検討

—遅延造影との比較—

病院・所属名：群馬県立がんセンター・放射線治療課

主任研究者の職名・氏名：主任・持木 瑞規

1. 背景

急性期心筋梗塞後の心筋性状評価に多くの手法が使用されるが、患者個々の状況に対応するためには個別に撮像条件を変える必要があり、技術的に困難な状況や結果に疑問が生じるケースがある。今回、3D-IR-T1TFE法とMOLLI法について基礎的検討を行った。

2. 方法

心臓を模したアクリル製ファントムを設計し、造影前と造影後の障害心筋、及び正常心筋のT1値に近似するようにガドリニウム造影剤を希釈し各ロッドに封入した。IR-SE法で求めたT1値と、MOLLI法において複数の設定心拍数で測定したT1値について比較検討した。また同じファントムを用い、3D-IR-T1TFE法を用いた遅延造影の撮像パラメータでk-space trajectoryとTFEファクターの関係について、至適撮像タイミング(TI delay)への影響を検討した。

3. 結果

①MOLLI法によるT1値計測

使用装置のMOLLI法は息止め撮像時間を1スライス当たり、約11秒に固定しデータ収集するため、心拍数が低い場合にはR-R間隔が長くなり、時間当たりのサンプリングポイントは減り心拍数40では5点になる。逆に心拍数が高いほど、サンプリングポイントが多くなり心拍数90では17点になる。今回の検討で、心拍数に差があってもIR-SE法と比較して誤差の少ない結果が得られた。撮像時間が心拍数によって延長する手法においては、高心拍によってT1値が過小評価されることが報告されているが、本研究で使用した撮像時間を固定したMOLLI法では心拍数による差は少なかった。

②パラメータとTI delayの変化における関係

k-space trajectoryとTFEファクターは遅延造影における至適撮像タイミングの決定に大きく関係しており、直線状にk-spaceを埋める場合、TFEファクターが一定数以上になるとnull pointが短縮し、放射状にk-spaceを埋める場合ではTFEファクターと連動してnull pointが短縮する結果が得られた。

4. 結論

今回の検討において、MOLLI法におけるT1値計測は心拍数の影響が少ないことが示唆された。また、3D-IR-T1TFE法を使用した遅延造影撮像のnull pointは、撮像パラメータによって変化するため、撮像条件における特性を把握し、TI delayの設定値を変更する必要があることが示唆された。今回の検討においては基礎的な技術検討を行ったが、得られた結果を臨床研究に活用していきたい。

総合研究成果概要報告

研究期間：2017年4月1日～2018年3月31日

研究課題名 「免疫チェックポイント阻害薬による多様な有害事象・イベントに対する多職種連携および地域連携体制の構築」

病院・所属名：群馬県立がんセンター 医療局

主任研究者の職名・氏名：化学療法部長・通院治療センター長 五十嵐忠彦

1. 背景

難治性がんであった進行期悪性黒色腫、再発治療抵抗性ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌進行例において、免疫チェックポイント阻害薬治療が保険承認され、実地医療においての使用が急速に広がってきている。本治療における問題点は従来の抗がん薬剤治療と異なり、同治療による有害事象・イベントが多彩であり、多くの臓器に対する支持療法、ケア、ときに救急対応が必要となる。従って多様な有害事象・副作用に対する標準的かつ適切な対応ができる多職種連携および地域連携体制の構築が必要不可欠である。地域がん診療拠点病院として、院内の職種および地域の複数の専門的な診療科と連携し、臓器・領域横断的な副作用対策の体制整備が求められる。これに向けての資材整備、人的交流の促進、独自の治療対応指針を作成および運用をめざすため、県の総合研究として、同上の体制整備をはかるための端緒としたい。

2. 方法

- 1) 免疫チェックポイント阻害薬を実地医療にて使用している腫瘍専門皮膚科医、呼吸器腫瘍医から治療現況、副作用・有害事象の発生、事象を適切な講師を招聘して把握する。
- 2) 同阻害薬による多様な個々の有害事象・イベントに対する各学会等のガイドラインを収集し、統一した副作用対策、院内での統一指針を作成する。
- 3) 同副作用対策において多職種連携が必要なもの、また地域連携体制の必要なもの等、具体的な役割分担につき、具体的な症例検討会を定期的に行き、検討する。

3. 結果

- 1) 間質性肺炎、皮膚障害、糖尿病発症、甲状腺機能異常、下垂体機能低下、血液異常などの有害事象の発症につき、専門医をおのおの招聘し講演会・学習会を持った。
- 2) 講演会、学習会を準備する過程において、有害事象対策の院内チームとして対策のための具体的な院内指針作成するため、指針の内容を多職種間にて検討することができた。院内用の有害事象対策マニュアルを作成することができた。同マニュアルを院内の化学療法委員会へ提案することができた。電子カルテにて周知する方法についても道筋をつけることができた。
- 3) 通院治療中の患者への免疫チェックポイント阻害薬剤の有害事象対策指導として、看護師予診の際の指導内容に反映させるために予診手順のひな形の作製を開始することができた。

4. 結論

県立がんセンターには開設されていない、皮膚科、糖尿病専門医、内分泌専門医を招いて学習会を開催することができ、学習会活動を通じて、免疫チェックポイント阻害薬による多様な有害事象・イベントに対する多職種連携チームをある程度、形にすることができた。

副作用・有害事象に対する具体的な院内での統一指針の作成が可能となった。診療科横断的な有害事象対策のチームとして平成30年度以降も活動が継続できる基礎造りができた。

総合研究成果概要報告

研究期間：2018年4月1日～2018年3月31日

研究課題名：ダウン症候群と非ダウン症候群でみられる血液異常と GATA1 遺伝子の解析

病院・所属名：群馬県立小児医療センター・血液腫瘍科

主任研究者の職名・氏名：部長・朴 明子

1. 背景

小児の急性骨髄性白血病(AML)の長期生存率は60%程度といまだ予後不良であり新規治療法の開発が待たれるが、その分子病態は十分に解明されていない。また Down 症等の一部の染色体・遺伝子異常症の症例においては健常児に比較し効率的に白血病を発症することも知られており、その発症機序の解明が期待されている。

2. 方法

当施設及び近隣施設から集めた34例の健常児及び28例の Down 症候群に発症した急性巨核芽球性白血病 (non-DS-AMKL および DS-AMKL)の臨床検体を用いて、PCR による融合遺伝子及び GATA1 遺伝子解析を行った。解析結果を臨床情報と照合し、分子生物学的異常の臨床的意義や予後因子としての有用性を検討した。

3. 結果

DS-AMKL においてほぼ100%検出されることが知られる GATA1 遺伝子変異は non-DS-AMKL の5/34例(15%)で認めた。non-DS-AMKL 症例で認めた GATA1 変異のうち3例は DS-AMKL でこれまで報告された変異と異なる部位で認め、その機能的役割は不明であった。また、GATA1 変異陽性 non-DS-AMKL のうち3/5例で21番染色体 trisomy を認めた。GATA1 変異陽性 non-DS-AMKL は3/5例が生存していた。一方で、non-DS-AMKL で高頻度に認めることが近年報告された融合遺伝子(*CBFA2T3-GLIS2*, *NUP98-KDM5A*, *RBM15-MKML1*)(Cancer Cell, 2012)を解析したところ、non-DS-AMKL ではそれぞれ11例、3例、及び2例において検出したが、DS-AMKL では1例も検出されず両者では発症機序が明確に異なることが示唆された。

4. 結論

non-DS-AMKL と DS-AMKL の比較では、明確な発症機序の違いが示唆されたが、一方で一部では同一の分子生物学異常を認めた。DS-AMKL においてほぼ100%認めその発症に極めて重要な役割を持つ GATA1 変異を一部の non-DS-AMKL においても認めたこと、また GATA1 変異陽性 non-DS-AMKL では21trisomy を高率に合併していたことから、一部の non-DS-AMKL は DS-AMKL と類似した発症機構を持つことが推察された。今回の解析では行わなかったが、近年 DS-AMKL においてコヒーシン関連異常やエピジェネティック関連異常が報告されており、今後さらなる解析が必要である。

本研究により DS-AMKL と non-DS-AMKL の比較からそれぞれの疾患の発症機序や特徴に関する洞察を深めることができ、発症要因の解明や治療法の開発が更に前進することが期待された。

総合研究成果概要報告

研究期間：2017年4月1日～2018年3月31日

研究課題名：人工心肺を用いた手術の手術手技確立を目指して

－動物実験から臨床手術への応用－

病院・所属名：県立小児医療センター 心臓血管外科

主任研究者の職名・氏名：医師・友保 貴博

1. 背景

毎年増え続ける心臓外科手術に対して当院における症例増加と共に手術の難易度も上昇
心臓外科チームに求められるものも高くなっているため、チーム全体の力量を上げる。

2. 方法

トレーニングキット作成しハートチームメンバーでシミュレーション行って、チームで共通
理解、術式の確認をしていたが、理解には限界があり、手術中に説明している時間もない。
そのためテルモ メディカルプラネックスに於いて、生体を使用してハートチームでトレ
ーニングすることによってチーム全体の理解、力量を上げることを目的とした。

3. 結果

生体でのトレーニングを経て、チーム全体での理解、力量を上げることを成し遂げた。

4. 結論

チームの入れ替わりも出てくるため、今後もチームで生体シミュレーションを行えるように
していきたい。