

器ネットワークの診療における数値化を行った。

臨床評価指標運用

| 臨床評価指標 | 近畿中央 | | 呼吸器ネットワーク54施設 | | |
|---|---------|-------|---------------|-------------|-------------|
| | 17年7月 | 18年7月 | 全国平均 16年 | 全国平均 17年 | 全国平均 18年 |
| 入院DOT実施比率 | 89.4 % | 77.1 | 88.0 | 89.5 | 88.0 |
| 外科的肺生検実施例数 | 1 件 | 2 | 13.5 | 15.7 | 13.5 |
| 結核入院例数/都道府県内結核発生例数 | 22.8 | 7.7 | | | |
| 排菌陽性例数/結核入院例数 | 36.2 % | 22.9 | 89.1 | 81.6 | 89.1 |
| 多剤耐性結核入院例数 | 3 件 | 1 | 3 | 2.2 | 3 |
| 排菌陽性結核平均在院日数 | 216.5 日 | 66.0 | | | |
| PZAを含む4剤標準治療の実施率 | 20.5 % | 13.3 | 62.6 | 56.8 | 62.6 |
| 肺がん入院例数 | 68 件 | 96 | 109.9 | 133.0 | 109.9 |
| 在宅酸素療法導入開始例数 | 11 件 | 6 | 13.3 | 14.6 | 13.3 |
| 人工呼吸器装着例での褥瘡発生率 | 9.1 % | 0.0 | | | |
| 政策医療ネットワーク協議会開催件数（呼吸器疾患分野全体値） | 1 | 1 | | | |
| 政策医療ネットワーク構成施設が共同で実施する臨床研究課題数（呼吸器疾患分野全体値） | 7 | 8 | | | |
| 政策医療ネットワークとして受ける治験（呼吸器疾患分野全体値） | | | | | |
| 治験実施症例数 | 0 | 0 | | | |
| 治験受託金額 | 0 | 0 | | | |
| 政策医療ネットワークとして策定した診療指針（ガイドライン）件数（呼吸器疾患分野全体値） | 0 | 0 | | | |
| 政策医療ネットワーク研修会等（呼吸器疾患分野全体値） | | | | | |
| 実施件数 | 1 | 1 | | | |
| 延べ参加者数 | 32 | 34 | | | |
| 延べ参加者数のうち外部からの参加者数（再掲） | 0 | 0 | | | |
| 政策医療ネットワークとしてのホームページ（呼吸器疾患分野全体値） | | | | | |
| アクセス数 | 4738 | 1956 | | | |
| 更新状況 | 55 | 69 | | | |
| 政策医療ネットワークにおける対外的に公表した業績集の発行数（呼吸器疾患分野全体値） | 1 | 1 | | | |

過去 3 年における業績について

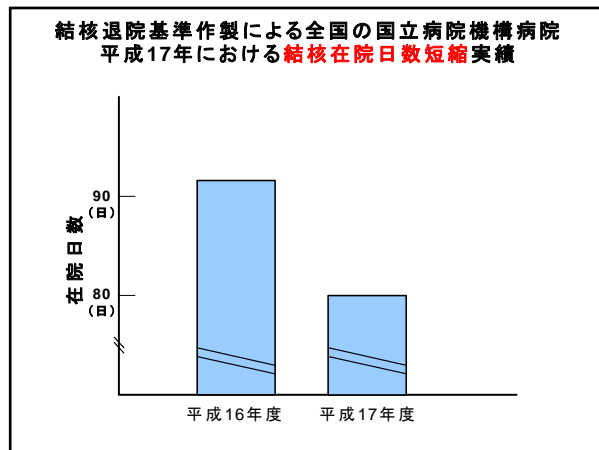
(1) 難治性結核、抗酸菌症の疫学、予防、診断、治療

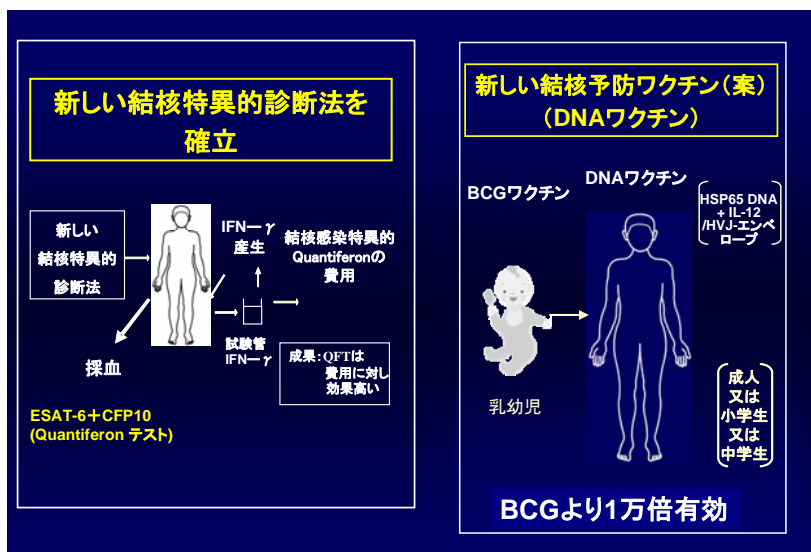
〔わかっていたこと及び研究の意義〕

- ① 結核の入院期間が長く退院基準がなかった。
- ② 結核感染特異的診断法がなかった。(日本人のほとんどが BCG 接種を行うことにより、結核感染でなくとも既存のツベルクリン反応陽性である。ツベルクリン反応は結核感染特異性が少ない。)
- ③ BCG ワクチンに代わる新しい結核ワクチン開発が必要。(BCG ワクチンは小児結核に有効であるが、成人に対しては無効である。したがって結核予防法の改訂で成人に対しては BCG ワクチン接種は中止となった。)
- ④ 多剤耐性結核の感染力は弱いと考えられていたこと。
- ⑤ 多剤耐性結核の宿主要因が不明であった。
- ⑥ 非結核性抗酸菌症の標準的治療法がない。
- ⑦ DOTS の普及。
- ⑧ 超薬剤耐性結核(XDR-TB:WHO が最も注意すべき結核菌として喚起を促している)が日本に何%存在するか不明であった。

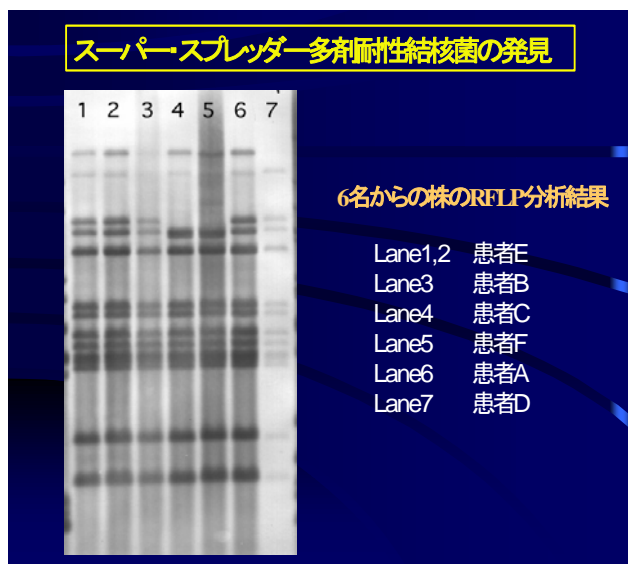
〔平成 16～18 年 3 年間の成果〕

- ① 国立病院機構(本邦の 60%の結核を診療)結核部会及び結核病学会で結核退院基準を作ったこと。
- ② その結果、退院基準の導入で在院期間は 90.8 日から 80.1 日と約 10 日間短縮した。
- ③ 結核感染特異的診断法 Quantiferon 法を開発した。保険適用となった。ツ反に代わる方法として日本中に普及した。さらに、皮内反応で感染特異的診断方法 DPPD 法を開発した(世界の発展途上国に必須)(厚生労働科研 班長)
- ④ BCG より一万倍強力な結核予防ワクチン(Hsp65+IL-12DNA ワクチン)を開発した(特許)。→ WHO 推奨ワクチンの一つに選ばれた。(厚生労働科研 班長)
- ⑤ 多剤耐性結核・超薬剤耐性結核(XDR-TB)に対して、世界で初めて治療ワクチン効果を示した





- ⑥ 感染力が極めて強いスーパースプレッダー多剤耐性結核菌世界で初めて発見し、結核病室の個室化に寄与した(厚生労働省の行政に多大な貢献)。スーパー・スプレッダー多剤耐性結核菌はアジア・中国にも高頻度に存在を発見。
- ⑦ 多剤耐性結核患者では NRAMP1 遺伝子や N-acetyltransferase-2 の変異があることや、結核菌殺傷タンパク granulyisin (特許) 産生低下を発見。Granulyisin 遺伝子導入マウスを初めて作製し、granulyisin が多剤耐性結核菌殺傷(特許)。(文部科研 班長)
- ⑧ クラリスロマイシン、ニューキノロンを用いた非結核性抗酸菌症標準的治療法を作製。遺伝子型別診断や迅速診断を開発。
- ⑨ 直接服薬確認(DOTS)の実施が保健所のみならず、国立病院機構医師 看護師の直接派遣で促進した。
- ⑩ 日本(多剤耐性結核患者入院症例が最も多い当院で)において多剤耐性結核菌の 50%以上が XDR-TB であることを発見。
- ⑪ 当政策医療ネットワーク 54 施設では本邦の 60%の結核患者の 70%以上の多剤耐性結核患者の診療に大きく貢献している。
- ⑫ 高齢者結核患者の疫学調査
介護度が高く、合併症多し。しかし、PZA による肝障害は 80 歳以上で多い傾向なし。PZA を含む 4 者併用が可であることを初めて証明。
- ⑬ IL-6 レセプター抗体(リウマチ治療)は抗 TNF α 抗体治療に比し結核悪化少ないことを発見。



- ⑭ 新しい化学療法剤(OPC-67683 と Caprazamycin の二種類の新しい抗結核薬開発に成功した。)の開発:多剤耐性結核・スーパースプレッダー多剤耐性結核・XDRTB に治療効果。

(2) 肺癌に対する新しい治療法の開発と臨床効果予測法及び分子生物学的特性

[わかっていたこと及び研究の意義]

- ① 切除不能非小細胞癌の有効な化学療法剤がない。
- ② 非小細胞癌の有効なセカンドライン化学療法が確立されていない。
- ③ EGFR 遺伝子変異と Gefitinib の前向き試験の多数の解析はない。
- ④ 肺癌発症モデル動物は確立されていない。
- ⑤ 肺癌予防法は確立されていない。
- ⑥ 肺癌ワクチンや肺癌遺伝子治療は開発されていない。
- ⑦ 細胞診による肺癌遺伝子異常診断法は確立されていない。
- ⑧ 高齢者肺癌の標準的治療法は確立されていない。

[平成 16 年～18 年 3 年間の成果]

- ① Vinorelbine+Cisplatin 及び胸部放射線併用療法の切除不能小細胞肺癌治療例を増加させた。
- ② セカンドライン肺癌治療法(TS-1+ドセタキセル)の開発。
- ③ New Eng.J Med で引用された如く(河原らの研究)Irinotecan-cisplatin 療法の国際的ガイドラインを作製した。
- ④ 非喫煙者の肺癌は喫煙者と比べて予後良好であった。
- ⑤ 肺癌発症モデル動物(c-Ha-ras 遺伝子導入マウス)を開発した。
- ⑥ このモデルを用い、世界に先駆け肺癌発症予防法(IL-6+IL-6R+gp130 遺伝子治療法)を開発した。

I.国際的ガイドライン作成

- (1) irinotecan-cisplatin
- (2) SCLCのsecond primary tumor

II.新しい肺癌治療法

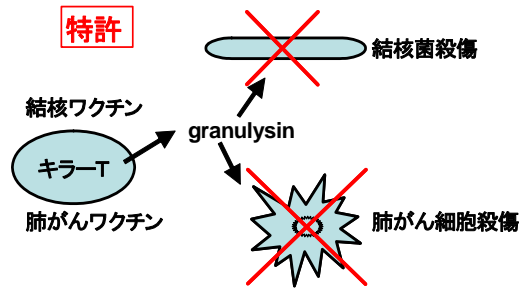
- (1) 分子標的治療(Gefitinib)
- (2) Vinorelbine + Cisplatin + 放射線併用
- (3) TS-1 + ドセタキセル

III.新しい肺癌予防モデル・治療モデル 開発

- (1) C-Ha-ras Tgマウス
- (2) 肺癌ワクチン L523s
- (3) IL-6関連遺伝子予防・治療

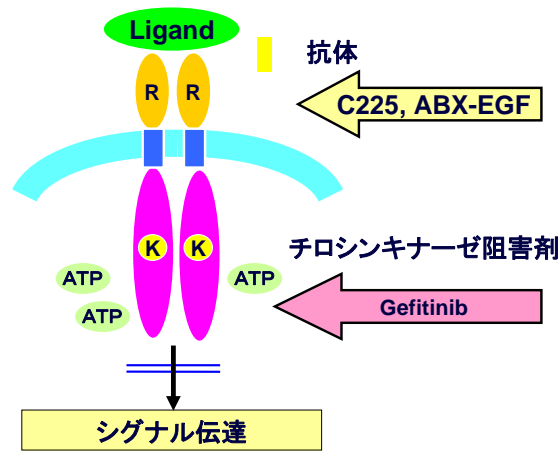
IV.新しい肺癌早期診断法L523s、L552

- ⑦ ヒト肺癌患者血清中に肺癌細胞に特異的な抗原に反応する抗体が検出されることを発見した。
- ⑧ ヒト肺癌ワクチン L523s を発見し、L523s は治療ワクチン効果のみでなく、肺癌に対する新しい早期肺癌診断法となる。Granulysin による肺癌細胞殺傷効果発見。



- ⑨ 国際的ガイドライン作製。Small-cell lung cancer の2年以上生存者における second primary tumor 発生についてのガイドライン。米国 NIH 国立がんセンターPQR でとり上げられた。
- ⑩ 肺癌に対して放射線化学療法を施行した非小細胞肺癌患者の第2癌の発生頻度を明らかにした。
- ⑪ 「バイオリソースとしての検体保存システムの構築」
胸部腫瘍医学研究のバイオリソース(生物学的資源)として保存。
- ⑫ 非小細胞肺癌における上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子の変異とゲフィチニブの臨床効果との相関を明らかにした。

EGFRを標的とした肺がんの治療



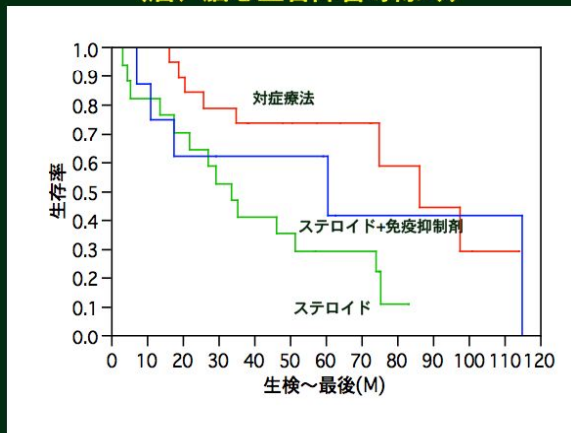
- ⑬ 肺癌治療 80 歳以上でも条件さえ良ければ施行。ゲムシタビン単独投与有効。
- ⑭ RCAS1 は悪性胸膜中皮腫の診断に有用。

(3) びまん性肺疾患の疫学、標準的検査、治療管理法の確立

[平成 16 年～18 年 3 年間の成果]

- ① 特発性間質性肺炎外科的肺生検のワークショップ検討を行った。日本で最も多い約 200 例を行い世界のトップ T.Colby 教授、W.Travis 教授を招へいし国立病院機構ネットワークで行った。

**IPF/UIP患者における治療と予後の関係
(癌、脳心血管障害等除く)**



- ② 「呼吸器ネットワークを利用した、特発性間質性肺炎 (IIPs) の外科的生検例に関する後ろ向きおよび前向きコホート研究」
呼吸器ネットワーク関連 13 施設で IIPs168 例について。高分解能 CT による診断、病理診断の意義を明らかにした。
- ③ 特発性間質性肺炎 (IIPs) 肺がん合併例に関する研究
89 例で検討、肺癌だけに比べて予後不良。
- ④ 肺胞蛋白症に対して日本で初めて GM-CSF 療法を多く行い有効症例を多数報告した。全国から 230 例の患者について抗 GM-CSF 自己抗体の測定依頼があり、調査票を送付してデータベースを作成した。

**Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor吸入療法が
著効を示した特発性肺胞蛋白症の1例(当院パイロット治療例)**
(58才女性、rHuGM-CSF、125 μ g x 2/day x 7 days, biweekly, x 12 cycles)

| | Chest Xp | HRCT | BAL | PaO2 (Torr) | serum KL-6 (U/ml) | %DLco (%) |
|-----|----------|------|-----|-------------|-------------------|-----------|
| 治療前 | | | | 43 | 39800 | 34 |
| 治療後 | | | | 73 | 1690 | 57 |

著効、副作用なし

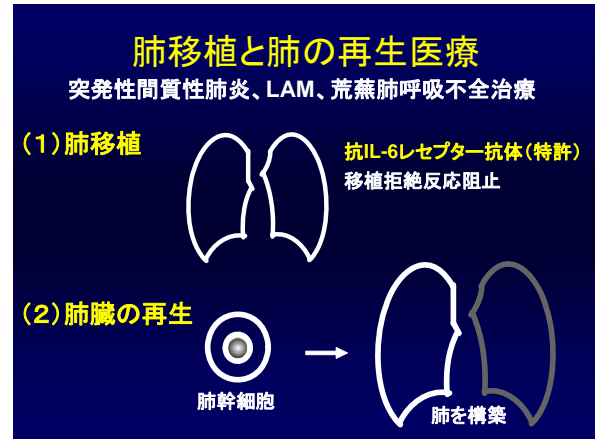
- ⑤ リンパ脈管筋腫症 (LAM) では本邦の 15% の患者を当院で診療し、また全国調査を行った。QOL 調査・疫学調査も行った。
- ⑥ 良い治療法がない LAM に対し米国 NIH よりラパマイシン治験の依頼があり共同研究。
- ⑦ 新しいサルコイドーシス診断基準及び肺病変診断の手引き有用性の検討。肝がん由来増殖因子 HDGF がサルコイドーシス肉芽形成。
- ⑧ 「呼吸器ネットワークを利用した ANCA 関連肺疾患に関する研究」

肺病変は UIP が最も多かった。

(4) 呼吸不全の疫学、標準的検査、治療、管理法に関する研究

[平成 16 年～18 年 3 年間の成果]

- ① 平成 17-19 年度国立病院機構 EBM 推進多施設共同研究 主任研究者 井上義一 (2000 万円/年)
「慢性呼吸器疾患における機械的人工換気療法の適用基準、安全性、患者予後、QOL、医療経済効果に関する観察研究」
- ② 長期酸素療法と長期 NPPV 療法の地域差を解明。



- ③ COPD(慢性閉塞性肺疾患)患者の予後因子を解析。6分間歩行試験において歩行距離が短いことと、歩行中に SpO₂ が低下することは COPD 患者の予後不良因子である。COPD 増悪の判断基準は膿性痰、呼吸困難、低酸素血症の 3 項目
- ④ COPD の早期発見。肺機能検査普及重要。呼吸リハビリテーション効果の重症度別検討
- ⑤ 長期 NPPV 患者の終末期の呼吸管理のアンケート調査。
- ⑥ 在宅酸素療法開始基準見直しについてのエビデンス構築。
- ⑦ 在宅酸素療法患者及び在宅人工呼吸患者における睡眠呼吸障害と対策について提言。
- ⑧ EIH(運動誘発性低酸素血症)患者に対する呼吸リハビリテーションが確立された。
- ⑨ 肺移植における新しい免疫抑制剤(抗 IL-6 レセプター抗体)の発見(特許)。肺移植拒絶反応を抑制。
- ⑩ 肺の再生医療(肺移植に代わる肺臓の作製未来医療):肺幹細胞(stem cell)の存在証明(共同研究ハーバード大学 マリガン教授)。

(5) 政策医療呼吸器ネットワーク構築のための研究

〔平成 16 年～18 年 3 年間の成果〕

政策医療呼吸器ネットワーク研究で行われている共同研究課題の平成 18 年度における新規患者登録総数

| | 症例数 |
|--------------|--------|
| 肺結核 | 2,279 |
| 肺癌 | 4,289 |
| びまん性肺疾患 | 474 |
| 呼吸不全 | 1,769 |
| 肺がん手術 | 373 |
| 結核手術 | 27 |
| 多剤耐性結核 | 285 |
| 在宅酸素療法 | 1,422 |
| 結核症例の死亡者調査 | 353 |
| COPD | 84 |
| 政策医療ネットワーク構築 | 14,759 |
| 合計 | 26,114 |

集計サーバー転送症例数：2004年8月1日～2006年12月31日

- ① 病院情報システム(診療要約作成システム)を用いた呼吸器疾患政策医療研究。
- ② 呼吸器ネットワークシステムを用いた呼吸器疾患政策医療研究:肺抗酸菌症、肺癌、呼吸不全、びまん性肺疾患に関するデータベースを用いた統計学的手法による EBM の実践状況の調査状況。
- ③ 「抗結核薬による肝障害の発生の現状と対応策」
国立病院機構の 60 施設とその他の 54 施設にアンケート調査。8095 名。
肝障害の発生は 0.01～0.05%と予測された。
- ④ 「国立病院機構における抗酸菌検査の実情」
国立病院機構全 146 施設にアンケート
結核病棟なしの施設でも少数ながら結核菌も培養されており、感染予防と自施設における結核菌分離状況に応じた対策が望まれる。
- ⑤ 1987 年～2003 年 国立病院政策医療ネットワーク
国立病院機構肺がん研究会 29267 例の肺がん患者。非喫煙者の肺癌(MST358 日)は喫煙者(MST275 日)と比べて予後良好であった。
- ⑥ 「放射線化学治療で治癒した病期Ⅲ期患者の第二がん」
547 例。男性及び喫煙を続けることが高危険因子であった。

〔Ⅲ〕現在行っているネットワーク事業、その他研究事業について

① Irinotecan+cisplatin の 3 週スケジュールの第Ⅱ相試験。

② CT 肺がん検診

肺がんやアスベスト疾患が多い大阪でより小型の肺がんを発見すべく CT 検診を立ち上げた。

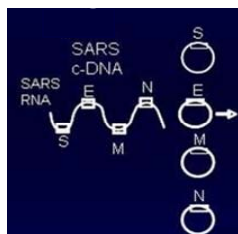
③ Virtual broncho Navigation CT の有用性の検討。

⑥ SARS ウイルスに対する DNA ワクチン開発に成功

〔平成 16 年～18 年 3 年間の成果〕

(a) SARS(S)DNA ワクチンのみでなく SARS(M)DNA ワクチンは SARS ウイルスに対する中和抗体産生を誘導するワクチンであることをはじめて発見。

(b) SARS(M)DNA ワクチンと(N)ワクチンはキラーT細胞の分化誘導を介して SARS ウイルス抑制。



4種の(S)(E)(M)(N)
DNAワクチンの確立

IL-2R γ 鎖(-/-) SCID-
PBL/huに免疫

