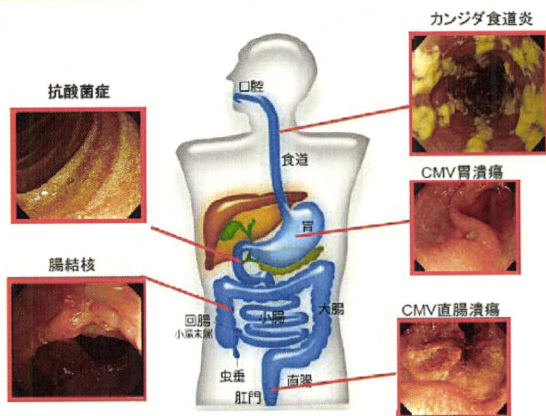


# ステロイド使用患者における消化管日和見感染症の臨床研究

## 研究の体制

研究実施担当者	永田 尚義	病院	技官
研究責任者	上村 直実	病院	院長
研究協力者	西村 崇	病院	技官
研究協力者	朝山 直樹	病院	技官
研究協力者	渡辺 一弘	病院	レジデント

## 1. 研究の背景・意義



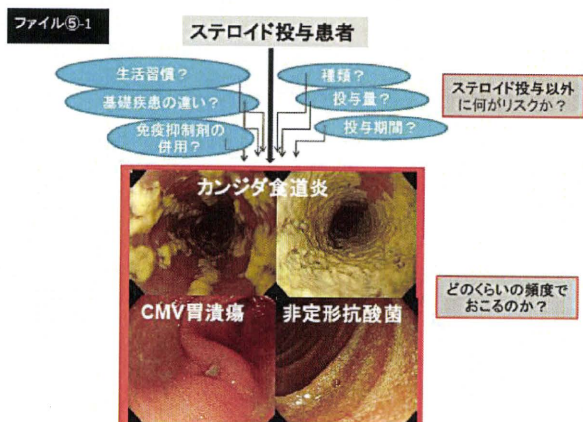
ステロイド投与患者における消化管日和見感染症：消化管日和見感染症には、カンジダ食道炎、CMV 感染症、Herpes 感染症、結核を含む抗酸菌症、その他、原虫などが case report において報告されている。

## 免疫機能低下患者に起こる消化管日和見感染症

日常臨床においてステロイド投与（特に内服患者）はいつたん開始されると長期投与になることが多い。ステロイド投与者は免疫抑制状態から日和見感染症が発症することが報告されているが、感染症の種類、頻度、リスク因子は明確になっておらず、とくに消化管における報告は皆無である。そのため日和見感染症抑制のための予防薬投与の基準や明確な指針もなく、主治医の判断により予防薬投与が行われているのが現状である。予防薬は、抗生剤や抗真菌剤などが挙げられるが、それら薬剤を毎日服用することは患者負担の cost、副作用の問題がある。

ステロイド投与患者における頻度の高い消化管感染症が分かれば、ステロイド投与時に患者に対し情報を提示することができる。さらに、日和見感染症疾患のリスク因子を見つけることで、早期発見に役立ち患者の QOL 向上に役立つ可能性が高い。さらには、ハイリスク患者は予防的治療を行うことで疾患発生を予防できる可能性があり、日常臨床において意義深いと考える。

## 2.研究の目的・目標



ステロイド投与患者全員に消化管日和見感染症が発生するわけではない。どのような患者がリスク因子なのであろうか？

## ステロイド投与患者の日和見消化管感染症

研究の目的は

1. 消化管日和見感染症である、カンジダ食道炎、CMV 病変、Hrpes 病変、抗酸菌症、その他原虫などの頻度を明らかにすること。
2. 各疾患の背景因子を、記述し、背景因子の中からリスクとなる因子を明らかにすること。

## 3.研究の方法

国立国際医療研究センターにおいて、副腎皮質ステロイド投与中の患者を対象とする。

### ●被験者の選択基準

下記の選択基準を全て満たし、かつ同意能力を有する者を対象とする。

- ・副腎皮質ステロイド剤の内服または点滴が2週間以上投与されている者
- ・通常診療において内視鏡検査が必要とされた患者
- ・年齢：20歳以上
- ・性別：不問
- ・国籍：日本人

### ●被検者の除外基準

下記の除外基準に1つでも当てはまる者は対象としない。

- ・胃切除後の患者
- ・過去2週間以内に、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗生剤が投与された者
- ・HIV 感染患者、HTLV-1 感染症患者、原発性免疫不全症患者
- ・重篤な肝機能障害・腎機能障害・心肺機能障害を有する者

目標症例数 200 例

設定根拠 予想される消化管感染症の頻度として 10%と考えた。95%信頼区間として±5%を達成したいと考え、全体の症例数を 200 例とした。

研究デザイン：(1) ●観察研究 (2) ●単施設

評価項目：

- 1) 患者情報

- ・基礎疾患：血液疾患、消化管疾患、自己免疫疾患（膠原病）、呼吸器疾患
- ・ステロイド：種類、用量、期間
- ・内服歴：免疫抑制剤、酸分泌抑制剤の有無

## 2) 臨床情報

- ・自覚症状を Scale 表にて記載する。7段階中3以上症状あり。  
嚥下痛、嚥下困難、胸焼け、嘔気、心窩部痛、胃もたれ、下血の項目を調査

## 3) 血液検査項目

- ・感染症項目： $\beta$ -D グルカン、CMV antigenemia、  
・免疫状態のマーカー：CD4 値

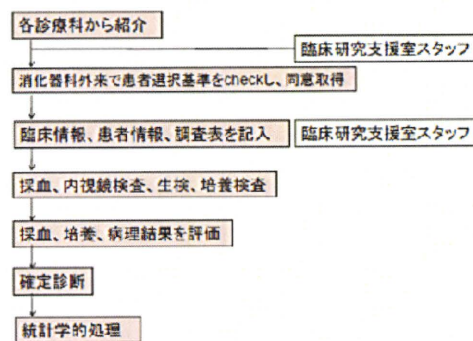
## 4) 生検による組織学的所見の評価について

- ・生検検体は、抗 CMV 抗体染色、オーラミン染色、Ziehl-Neelsen 染色を施行。

## 5) 内視鏡による吸引培養

- ・抗酸菌培養（4週、8週培養）

## 調査項目と方法：



### ●内視鏡検査前

- ・各診療科における通常診療において消化管疾患精査で内視鏡検査が必要と認められる患者に研究内容を説明。
- ・各診療科から消化器科外来へ移動←臨床研究室スタッフ
- ・消化器科医師が直接同意を得る。
- ・患者情報と臨床情報（評価項目）を診療録から調査。←臨床研究支援室スタッフ

### ●内視鏡検査時 ・採血、生検をおこなう

### ●内視鏡検査後

- ・組織学的評価は病理検査科において標本作製を行う。標本は HE (Hematoxylin eosin) 染色、感染症の特殊免疫染色を追加する。

### ●感染症の診断、その他消化管の疾患を診断する。

### ●統計

ステロイド使用者における疾患の頻度を記述統計し、疾患の有無による患者背景、臨床像の違いを単変量解析を行い、さらに Logistic Regression Model を用いてリスク因子を抽出する。



## 4.研究の成果

	N=83 (%)
Median age (IQR)	68 (58, 76)
Gender: Female	62 (74%)
<b>Habit</b>	
Alcohol	27 (32%)
Mean consumption (SD)	0.8 (0.5)
Smoking	13 (15%)
<b>Underlying disease</b>	
Hematologic disease	7 (8.0%)
Gastrointestinal disease	7 (8.0%)
Autoimmune disease	61 (74%)
Respiratory disease	8 (10%)
Immunosuppressive therapy	29 (34%)
Protonpomp inhibitor (PPI)	50 (60%)
Upper gastrointestinal symptom +	44 (53%)
<b>Steroids</b>	
Median Dosage (mg, IQR)	8 (5, 15)
Duration of administration (over 1 year)	56 (67%)

ステロイド投与患者の性別、年齢、生活習慣、基礎疾患、免疫抑制剤の有無、PPI 投与の有無を記述。

Gastrointestinal disease	N=83 (%)
Candida esophagitis	22 (27%)
Cytomagalo virus (CMV)	1 (1%)
Nontuberculosis mycobacteria	3 (4%)
Gastric cancer (Early)	5 (6%)
Amyloidosis	2
Malignant Lymphoma	1
Gastric ulcer (Nsaids)	8 (2)
Duodenal ulcer	2

### 消化管日和見感染症の頻度

もっとも頻度の高い疾患は、カンジダ食道炎で27%に認めた。非定形抗酸菌症は3例に、CMV 胃潰瘍は1例に認めた。その他、内視鏡検査したことで胃がんや、リンパ腫、アミロイドーシスなども見つかった。

### 患者背景

研究開始時から6カ月で83例の患者を登録した。

膠原病科からの inclusion が最も多く、基礎疾患の偏りがある。

免疫抑制剤の併用患者は約3割、PPI が潰瘍予防目的で投与されていた患者が約6割であった。

約7割の患者がステロイド投与期間が1年以上であった。

Clinical characteristics in patients with Opportunistic infection

	OI + (n=26)	OI - (n=57)	p-value
Median age (IQR)	68.5 (61, 76)	67 (54, 75)	0.41
Gender: Female	21	41	0.39
Alcohol	6	17	0.41
Smoking	2	8	0.74
<b>Underlying disease</b>			
Hemato/ Gastro/ Autoimmune/ Respiratory	5/ 1/ 16/ 4	2/ 6/ 45/ 4	0.04
Immunosuppressive therapy	10	19	0.65
Protonpomp inhibitor (PPI)	16	34	0.87
Gastrointestinal symptom +	17	27	0.13
<b>Steroid</b>			
Median Dosage (IQR)	10 (5, 15)	6 (4, 15)	0.80
Duration (Over 1 year)	18	38	0.81

### 消化管日和見感染症の有無により患者背景を比較

症例数が83例と少ないため、各因子の比較において統計学的な有意差はでなかった。今後症例数の蓄積で検討する。



## 5. 今後の課題及び研究方針

これまでの研究成果と今後の研究課題、新たなテーマ

### 研究成果

- ステロイド投与患者における消化管日和見感染症の頻度は31%であった。その中でも、カンジダ食道炎が最多で27%であった。
- 日和見感染症の発生は、ステロイドの投与量、投与期間、免疫抑制剤併用などと関連を認めなかった。
- 無症状者や感染症採血が陰性者にも疾患を認めるため、日和見感染症を診断するためには内視鏡検査をしないと同定が困難である。

### 研究課題

- 症例数の蓄積。
- 臨床研究支援室スタッフと話し合い、問題点、改善点、を見直していく。

### 新たなテーマ

- 各疾患の特徴的な内視鏡像は？
- 消化管感染症の診断における血清学的診断法の有用性は？

研究課題として、症例数の増加が必須である。また、研究の進行に伴い、現在のデータで新たな研究テーマが出来たので提示する。

今後の研究課題と研究テーマ  
現在 83 例と症例数が少ないので、臨床研究支援室スタッフと相談し、目標症例数 200 例以上を到達できるかを考えていく。

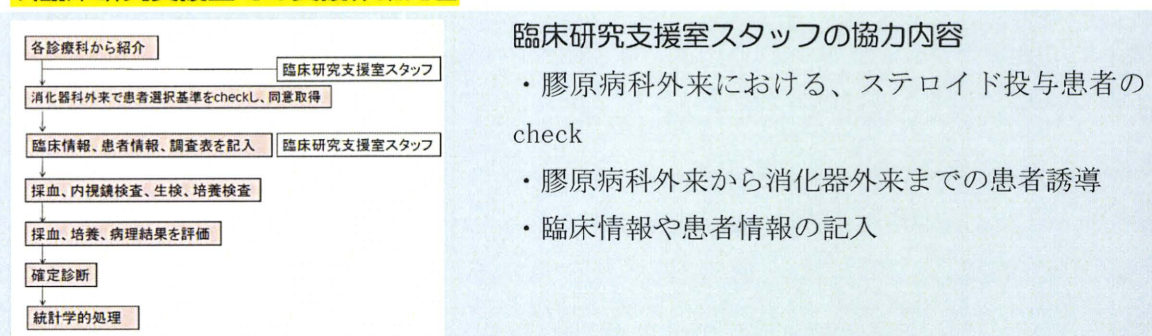
以下は、現在のデータベースから行える研究テーマであり、症例数を蓄積し、解析をおこなう。

1. 各疾患の特徴的な内視鏡像を明らかにすること。
2. 消化管感染症の診断における血清学的診断法の有用性を明らかにすること

## 6. 参考文献

- 1) Thom K, Forrest G.. Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. CurrentOpinion in Gastroenterology. 2006;22:18-23.
- 2) Sakuma Y, Katoh T, Owada K, et al. Initial functional status predicts infections during steroid therapy for renal diseases. Clin. Nephrol. 2005;63:68-73.
- 3) N. Nagata, N Naoki, S Nishimura, N. Uemura. What are the Symptoms and Risk factors for Candida Esophagitis. Digestive Disease Week (DDW), Chicago, 2011.

## 7. 臨床研究支援室での支援作業内容



### 臨床研究支援室スタッフの協力内容

- ・ 膠原病科外来における、ステロイド投与患者の check
- ・ 膠原病科外来から消化器外来までの患者誘導
- ・ 臨床情報や患者情報の記入

## 8.キーワード

- 1.カンジダ食道炎：食道におこる消化管感染症のもっとも頻度が高い疾患である。ステロイド長期使用にともない、日和見感染症として発生する可能性が高い。
- 2.Cytomegallo virus（CMV）感染：免疫機能低下患者に起こり、ステロイド使用患者での報告も多いが、明確なリスク因子は分かっていない。全消化管に起こる疾患である。
- 3.抗酸菌症：結核菌や非定形抗酸菌症を含めた感染症。日和見感染症としての報告が多い。十二指腸、小腸、大腸に病変を形成することが多い。

## 糖尿病性足潰瘍の発症因子及び予防・治療に関する研究

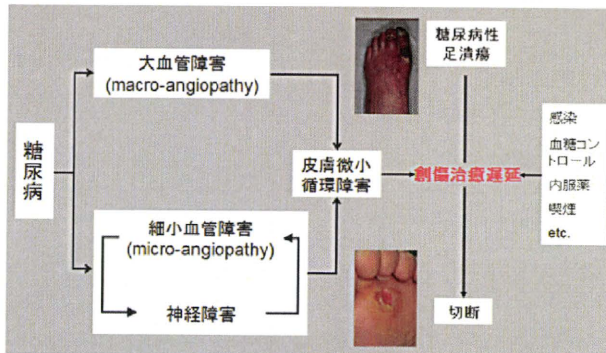
### 研究の体制

研究責任者	四津 里英	国立国際医療研究センター・皮膚科	フェロー
研究協力者 1	玉木毅	国立国際医療研究センター・皮膚科	科長
研究協力者 2	中島広子	国立国際医療研究センター・皮膚科	技官
研究協力者 3	記村貴之 ト	国立国際医療研究センター・皮膚科	レジデン
研究協力者 4	大河内仁志 部長	国立国際医療研究センター・細胞組織再生医学研究部	
研究協力者 5	本田律子 部	国立国際医療研究センター・糖尿病・代謝症候群診療 先駆的医療推進室	医長
研究協力者 6	財部大輔 部レジデント	国立国際医療研究センター・糖尿病・代謝症候群診療	
研究協力者 7	保坂茂	国立国際医療研究センター・血管外科	科長
研究協力者 8	福田尚司	国立国際医療研究センター・心臓血管外科	技官
研究協力者 9	秋田作夢	国立国際医療研究センター・心臓血管外科	技官
研究協力者 10	桂川陽三	国立国際医療研究センター・整形外科	病棟医長
研究協力者 11	松林薫美	国立国際医療研究センター・形成外科	科長
研究協力者 12	太田勝子 看護師長	国立国際医療研究センター・看護部第一外来	
研究協力者 13	石本洋子 副看護師長	国立国際医療研究センター・看護部第一外来	
研究協力者 14	関根典子 副看護師長	国立国際医療研究センター・看護部第二外来	
研究協力者 15	後田智子 看護師	国立国際医療研究センター・看護部第二外来	



## 1.研究の背景・意義

### 糖尿病性足潰瘍と皮膚微小循環障害の関係



糖尿病性足潰瘍は、大血管障害(macro-angiopathy)や細小血管障害 (micro-angiopathy; 神経障害)による皮膚微小循環障害に起因する病態である。

糖尿病性足潰瘍の発症・治癒過程には、皮膚微少血流障害と創傷治癒遅延が関与しているが、それらを適切に、かつ、早期に評価しうる、確立された検査は報告されていない。

### 糖尿病性足潰瘍の発症および予後決定因子の早期検知と治療方針決定のための傾向検索

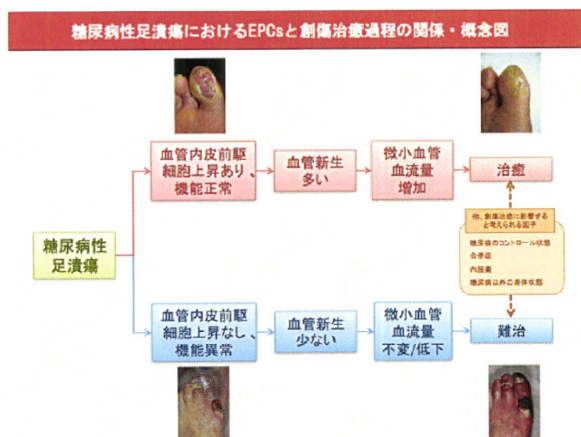
厚生労働省発表では、糖尿病が強く疑われる人や可能性を否定できない「予備軍」が、合わせて2210万人と推計され、増加ペースが加速している。糖尿病性足潰瘍は、糖尿病患者の4-10%に合併すると言われており、特に長期に渡り糖尿病に罹患している合併症の多い患者での発症が多いことが知られている。現在の糖尿病患者の増加に伴い、糖尿病性足潰瘍の発症率も高くなってきており、最近では年間3,000人以上の患者が糖尿病性足潰瘍のために足を切断していると報告されており、患者の生活活動レベルを大きく低下させる大きな要因となっている(厚生労働省、2009)。また、糖尿病性足潰瘍は医療費の高騰の一因ともなっており、患者個人のみでなく

、社会的問題としても重要である。同様に、世界的にも、GDPの高低関係なく、糖尿病患者ならびに、その合併症で負担を強いられている人口は急増している。よって、糖尿病性足潰瘍の発症予防および効果的な治療法の開発は、日本国内においても重要な課題であるが、国際的にも大変重要な課題であると言える。

しかし、糖尿病性足潰瘍は難治性であるということは臨床の現場では既成の事実であるとされる一方、そのメカニズムはまだ不明のところが多い。糖尿病患者では、多くの場合大血管障害(macroangiopathy)や神経障害からの細小血管障害(microangiopathy)の合併があり、これらによる皮膚微小血流障害が創傷治癒遅延の一つの原因となる。大血管障害は足関節/上腕血圧比(ABI)・エコー検査・造影CT検査などで評価可能であり、これまでに糖尿病性足潰瘍の予後のリスク因子として大規模研究がいくつか行われている。また、最近では、バイパス術や血管内治療といった治療法も確立されつつある。だが、大血管障害を単独で病態として有する糖尿病性足潰瘍は30%に留まり、残り30%は神経障害性、40%は混合型であるされる。これより70%もの患者が神経障害性の血流障害を発症していることが推測されるが、その評価方法や治療法は確立されていない。よって、本研究では、皮膚微小循環障害の実態調査を行い、足潰瘍発症および創傷治癒遅延との関係を見ていきたい。さらに、ここで得られた知見や構築されるネットワークが、本邦における糖尿病性足潰瘍の予後に関係するリスク因子を調べる大規模研究へとつながる何かしらの足がかりとなることを期待する。

また、血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cells; EPCs)は、骨髄由来の多彩な分化能をもつ細胞である。創傷・炎症・虚血・腫瘍形成等の病態下で、末梢血中に動員され、血管新生を担う。糖尿病患者では、EPCsが減少・機能異常を起こしている可能性が、最近の研究より示唆されている。この現象が、糖尿病患者の創傷治癒遅延の一因となっていることが考えられる。EPCsと糖尿病性足病変/足潰瘍との関係を見る研究は調べ得た限りなく、新たな知見を得る可能性を秘める。

## 2.研究の目的・目標



糖尿病患者の皮膚微小循環障害の評価、末梢血中の血管内皮前駆細胞の測定、創傷治癒遅延との関連性の研究

本研究は：

1. 糖尿病患者の皮膚微小循環障害(microangiopathy)の実態調査を行い、足潰瘍発症及び創傷治癒遅延のリスク因子を同定する。
2. 糖尿病性足潰瘍患者の末梢血中の

糖尿病性足潰瘍における血管内皮前駆細胞と創傷治癒遅延の関係

血管内皮前駆細胞 (EPCs) を測定し、皮膚微少循環障害と創傷治癒遅延のメカニズムとの関係を明らかにする。

を目的とする。

### 3.研究の方法

対象者の選択法：国立国際医療研究センターの皮膚科、糖尿病・代謝・内分泌科、形成外科、心臓血管外科、整形外科、フットケア外来等のいずれかで治療を受けている糖尿病患者（入院・外来）とする。1型・2型糖尿病の区別は問わない。年齢は、20歳以上とする。足潰瘍の有無は問わないが、足潰瘍がある患者に関しては、経過を定期的に追う。

対象者の人数（目標数）： 研究開始時点から前向き調査 100 例を目標症例数とする。

研究デザイン： （1）観察研究、（2）単施設

評価項目：

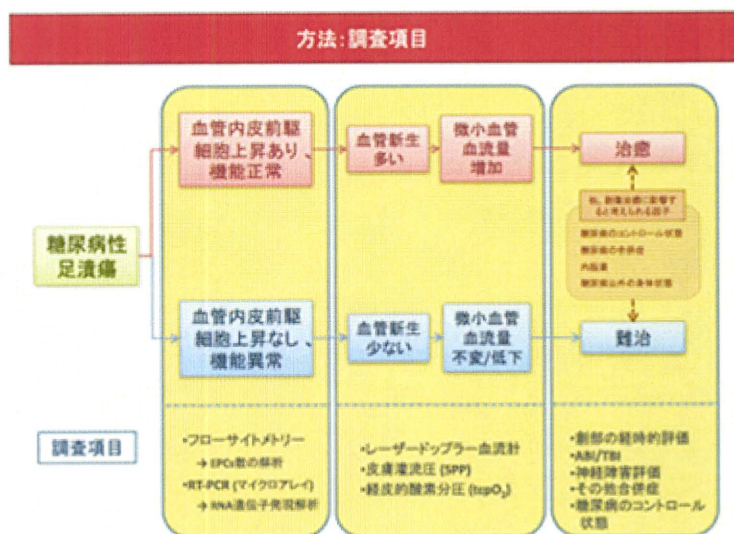
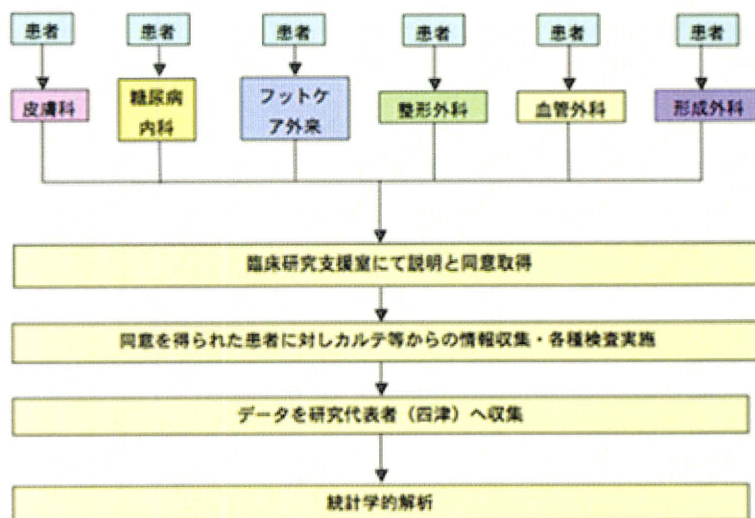
1. 身長・体重・腹囲・血圧・体温・足温度の測定
2. 身体所見・皮膚症状(足背動脈触知の有無、足変形、足・爪白癬、etc.)
3. 採血・採尿検査 (HbA1c, Alb, Hb, BUN, Cr, T.Chol., T.G., etc.)
4. 神経障害の評価(128Hz 音叉による振動覚検査、10g モノフィラメントによる知覚検査、アキレス腱反射、神経伝導速度検査、CVR-R)
5. 下肢／上肢血圧比(ABI)測定
6. 皮膚灌流圧(skin perfusion pressure)測定
7. 経皮的酸素分圧(tcpO2)測定
8. 血管内皮前駆細胞 (CD34, CD133, KDR を表面マーカーとして持つ細胞群) のフローサイトメトリーによる細胞数の同定と、ソーティングによる機能解析

さらに、糖尿病性足潰瘍に罹患している患者に対しては、以下の項目についてカルテ等より情報収集を行う。

9. 潰瘍部の細菌培養検査
10. CT検査
11. MRI検査
12. 下肢動脈血管造影検査



調査項目と方法：



糖尿病患者は、他科・多科受診するため、多科連携が肝要である。臨床研究支援室で説明同意・基礎データ収集のもと、研究代表者を通して、本研究が進行する。

本研究は、

1. 糖尿病患者の皮膚微小循環障害 (microangiopathy) の実態調査を行い、足潰瘍発症及び創傷治癒遅延のリスク因子を同定する。
  2. 糖尿病性足潰瘍患者の末梢血中の血管内皮前駆細胞 (EPCs) を測定し、皮膚微小循環障害と創傷治癒遅延のメカニズムとの関係を明らかにする。
- を目的とする。よって、それらを適切に評価するために、図にあるような調査項目を設ける。

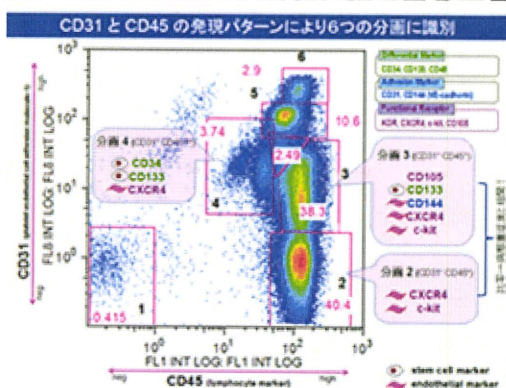
#### 4. 研究の成果

##### 潰瘍の種類別の相違

研究開始後（倫理委員会承認後）約1年4ヶ月が経過した現時点で、計91名の同意を取得することができた。うち88名の臨床データの収集終了、27名の末梢血中の血管内皮前駆細胞のフローサイトメトリーによる細胞数の同定を行った。

臨床データに関しては現在解析中であるが、血流障害検査で異常値のある者、Hb, Alb値が低い者は、有意に足潰瘍に罹患していた。また、臨床的に足潰瘍はその背景により①大血管障害性、②大血管障害性+細小血管障害性、③細小血管障害性（※細小血管障害：神経障害の結果）に分類することができ、その種類別によるリスク因子を検討している。現段階での結果では、平均年齢は①で $67.9 \pm 10.3$ 歳、③で $64.7 \pm 10.5$ 歳と、③の方がより若い者での発症が多い傾向にあることが分かった。また、糖尿病における細小血管障害には神経障害、腎障害、網膜障害が含まれるが、その中で足潰瘍に関連する細小血管障害は網膜障害のみであった。他、神経障害も腎障害も、大血管障害をもつ者にも多く合併しており、細小血管障害性の足潰瘍のリスク因子とはなっていなかった。

##### 血管新生に関わる血管内皮前駆細胞を含む血管内皮細胞群



血管内皮前駆細胞 (EPCs) は、発見から十数年を経て現在に至るまで、様々な分類マーカーの提示や、それに伴う phenotype の同定などが、多くの研究者から報告されて来た。多くのグループに共通した EPCs を定義付ける phenotype として、幹細胞マーカーである CD34 および CD133 陽性、それに加えて CD309 (VEGF-Receptor2) 陽性と



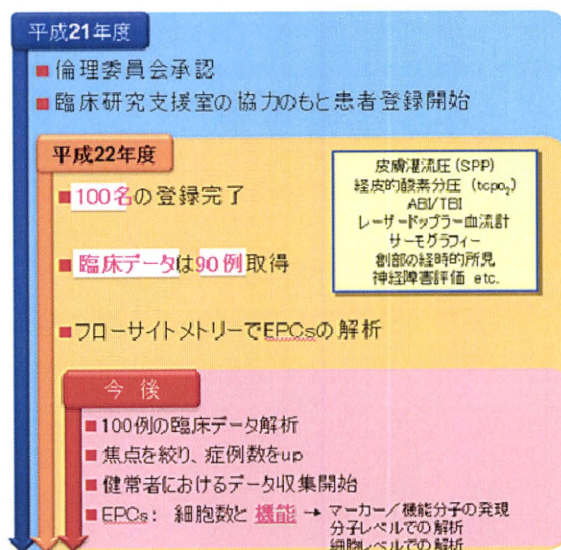
いう知見が、現在のところコンセンサスを得ている。しかしながら、このトリプルポジティブフラクションは絶対数が非常に少なく、末梢血単核細胞の0.1%にも満たない細胞集団である。

研究開始後数回に渡るパイロット的な実験を通して、このマイナーポピュレーションをフローサイトメトリーで検出し、ドナー間で比較するには技術的に、また限られた検体数では非常に困難である事が分かった。さらに過去の報告により、末梢血中に存在する血管新生に関わる細胞は、必ずしも一種類の典型的な前駆細胞のみではなく、様々な分化段階にある、あるいは異なる機能をもつ細胞集団である事が想定された。そこで本研究では、血管内皮前駆細胞に限定せず、末梢血中に含まれる血管内皮細胞や平滑筋細胞等に関連する表面マーカーをもつ細胞集団を現在解析対象としている。

着目した分子は、Differentiation Marker として、幹細胞マーカーである CD34、CD133 および汎リンパ球マーカーである CD45；

血管形成のために必須である Adhesion Molecule として、CD31、CD144；機能細胞へと分化して行く為の Functional Receptor として KDR、CXCR4、c-kit、CD105 である。図に示した6つの分画のどこにこれら表面マーカーをもつ細胞群が分布しているのかを同定し、今後機能解析を行っていく予定である。現段階で分かっていることを、図に示す。

## 5. 今後の課題及び研究方針



データ収集継続，糖尿病患者/糖尿病性足潰瘍患者と健常者との比較

今後の課題及び研究方針を以下に示す。

- ① 糖尿病性足潰瘍を分類別にさらに解析を進めたいため、症例を積み重ねる。
- ② (広義での) 血管内皮前駆細胞を調べていくにあたり、本研究がこれまでにない新しい試みをしているため、コントロールとなる健常者での細胞群の分布を知る必要がある。そのため、今後健常者をリクルートし、糖尿病患者のデータを比較することを予定している。
- ③ 下肢血流検査も同様で、健常者における正常値が設定されていないため、②のために同意を得られた者に対して下肢血流検査も行うことを予定している。



- ④ (広義での) 血管内前駆細胞の機能解析の実験を進め、血管新生に結びつく細胞群を同定することを目標としている。

## 6.参考文献

- 1) Ciardullo AV, Daghio MM, Bevini M, et al. Joint and distinct risk factors associated with micro- and macrovascular complications in a cohort of type 2 diabetic patients cared through disease management. *Acta Diabetol* 2010; 47: 301-308.
- 2) Tanaka R, Wada M, Asahara T, et al. The Effects of Flap Ischemia on Normal and Diabetic Progenitor Cell Function. *Plast. Reconstr Surg* 2008; 121: 1929-1942.

## 7.臨床研究支援室での支援作業内容

患者の同意取得

基礎データ収集 (同意取得時の問診・身体所見、カルテからの情報収集など)

データ入力、データの整理等

検査予約

## 8.キーワード

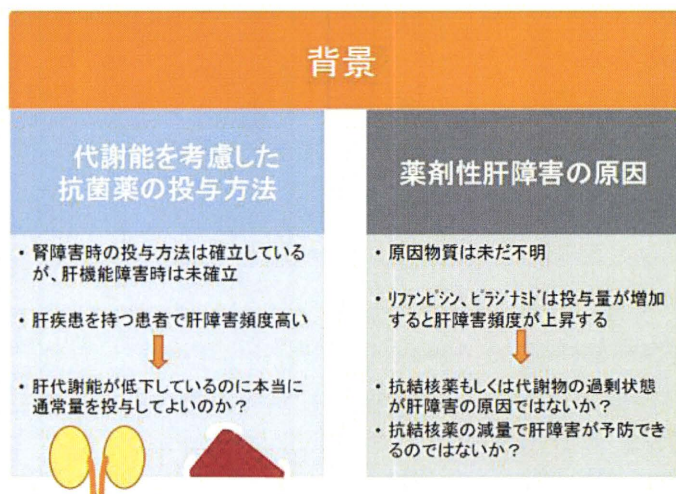
1. 糖尿病性足潰瘍：糖尿病では、血流障害（大血管障害、細小血管障害）や易感染性の徴候が見られる。結果、難治性の足潰瘍・壊疽に陥ることがある。重症化した場合足切断に至り、QOLや生命予後を著しく低下させる。
2. 血管内皮前駆細胞：血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cells ; EPCs) は、骨随由来の多彩な分化能をもつ細胞である。創傷・炎症・虚血・腫瘍形成等の病態下で、末梢血中に動員され、血管新生を担う。糖尿病患者では、EPCs が減少・機能異常を起こしている可能性が、最近の研究より示唆されている。本研究では、この現象が、糖尿病患者の創傷治癒遅延の一因となっていると仮説する。
3. 創傷治癒：臨床的な経験上、糖尿病患者では足に傷ができた場合、創傷治癒過程が遷延することが知られている。しかし、その詳細なメカニズムは未だ解明されていない。

## 抗結核薬の薬物動態と薬剤性肝障害の関連

### 研究の体制

研究実施担当者	森野英里子	病院	呼吸器科医員
研究責任者	森野英里子	病院	呼吸器科医員
研究協力者1	佐野和美	明治薬科大学	薬物体内動態学教室講師
研究協力者2	小林信之	病院	呼吸器科医長
研究協力者3	高崎仁	病院	呼吸器科医員
研究協力者4	飯倉元保	病院	呼吸器科医員
研究協力者5	泉信有	病院	国際疾病センター 医員
研究協力者6	小林泰一郎	病院	総合感染症コース フェロー
研究協力者7	山内悠子	病院	総合感染症コース フェロー

### 1.研究の背景・意義



腎障害時と同様、肝代謝能を考慮した抗菌薬投与方法が合理的と考えられるが、肝疾患患者に対する抗結核薬の投与方法について、明確な基準を示したガイドラインはない。また肝障害の原因物質は不明である。

### 薬剤性肝障害の原因物質の同定と肝代謝能に応じた抗結核薬投与の必要性

結核治療の軸となるイソニアジド、リファンピシン、ピラジナミドは全て肝代謝性の薬剤であり、潜在的に薬剤性肝障害の原因となりうる。治療中の薬剤性肝障害は、治療中断、治療不良、耐性化、再発のリスクとなるため治療上の重要な問題である。抗結核薬による薬剤性肝障害については古くから研究がなされたが、未だに抗結核薬による薬剤性肝障害の原因物質や機序は明らかになっ

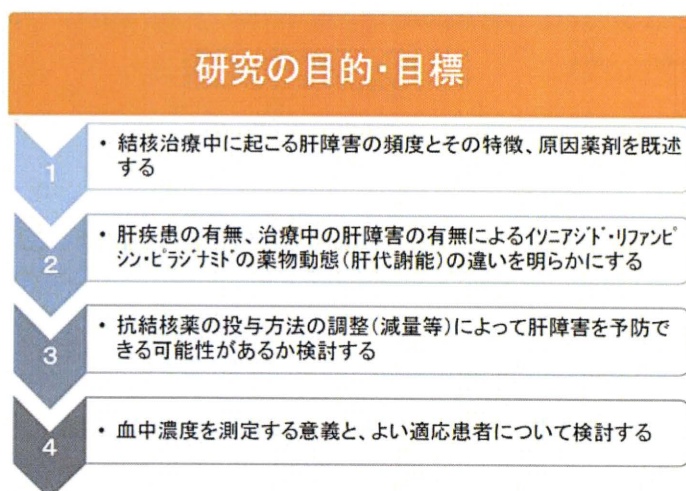
③ピラジナミド、リファンピシンは高用量で使用すると肝障害の頻度が高くなる、などである。腎代謝性の抗菌薬は腎機能障害に合わせて投与量・投与間隔を調節することが確立されている。抗結核薬を含めた肝代謝性の抗菌薬に関して



ていない。現時点の薬剤性肝障害に関する情報は、①イソニアジドによる薬剤性肝障害はイソニアジドの代謝能と関連がある（slow acetylator では肝障害の頻度が高い）、②慢性 B 型肝炎患者では肝障害の頻度が高い、

も、肝代謝能を考慮した投与を行うのが合理的と考えられるが、抗結核薬にはそのような基準がない。代謝能を超えた用量過剰により薬剤性肝障害を発症している可能性があり、投与量の調節により肝障害の発症を予防できる可能性がある。

## 2.研究の目的・目標



薬剤性肝障害の原因物質を特定し、薬剤性肝障害と薬物動態に関連があるか否か検討する

薬剤性肝障害の原因薬剤と抗結核薬の薬物動態の関連性について示す

[1]結核治療中に起こる肝障害の頻度とパターン、原因薬剤を既述し、[2]肝障害および肝疾患の有無によるイソニアジド・リファンピシン・ピラジナミドの薬物動態(薬物代謝能)を比較検討し、違いを明らかにする。[3]抗結核薬の投与方法の調整によって肝障害を予防できる可能性があるか、血中濃度測定の意味と血中濃度測定が強く推奨される患者とはどのような患者なのか、検討する。

## 3.研究の方法

対象者の選択法：国立国際医療研究センター病院に入院した 18 歳以上の肺結核患者を対象とする。HIV 感染者、多剤耐性結核、妊娠・授乳中、活動性の消化管疾患、特定の薬剤（抗凝固薬、抗血小板薬など）、登録前の治療内容、治療開始日が不明、研究実施責任医師が除外した方がよいと判断した場合は除外する。

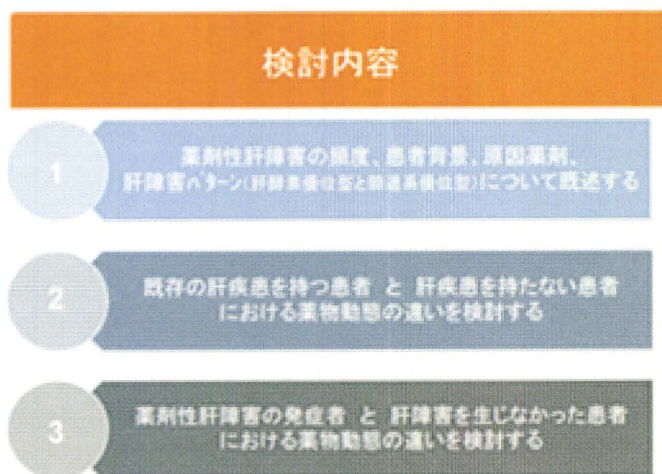
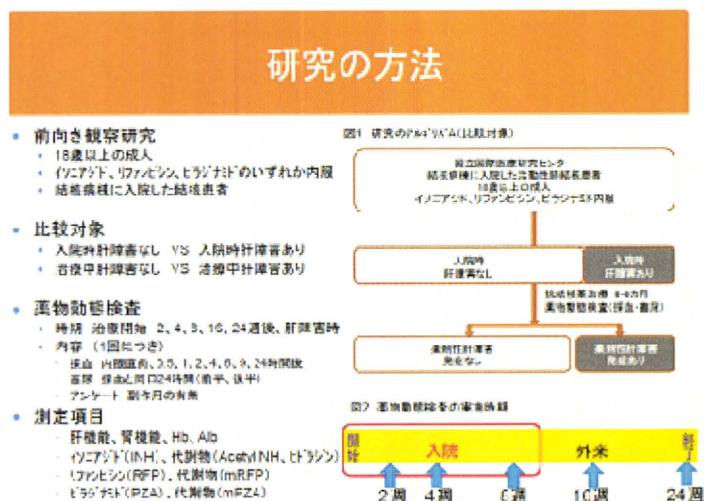
対象者の人数（目標数）：研究開始時点から前向き調査 100 例を目標症例数とする。治療開始時に肝疾患を有する症例 20 例、治療中に肝障害を発症する症例 20 例を念頭に置いている。



研究デザイン：(1) 観察研究、(2) 単施設

評価項目：イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミドおよびそれらの代謝物の血中濃度と尿中排泄量、肝障害の有無と程度

調査項目と方法



本研究では以下の4種類の検討を行う。

【検討1】

抗結核薬治療中に起こる肝障害の頻度と患者背景、肝障害パターン、原因薬剤について既述する。

【検討2】

肝疾患患者における抗結核薬の薬物動態と肝疾患のない患者のものと比較し、各薬物の動態指標と肝障害の有無とに関連があるか否か検討する。

### 【検討3】

結核治療中に肝障害を生じた患者における抗結核薬の薬物動態と肝障害を生じなかった患者と比較する。各薬物の薬物動態指標と肝障害の有無とに関連があるか否か検討する。

### 【検討4】

肝障害のパターン（ビリルビンが高値となるタイプと AST/ALT が高値となるタイプ）と肝障害の推定原因薬剤に関連があるか、薬物動態指標に関連があるか検討する。

## 4.研究の成果

### 研究の成果

- 2010/09/01 倫理委員会 承認
- 10/06 病棟看護師さんへの研究説明会
- 10/07 研究支援室へ支援依頼
- 10/26 症例登録開始
- 2011/02/28 **現在30名登録**  
**4名分 薬物動態指標測定済**

研究の進行状況

入院、外来の結核患者 30 名の研究参加

研究開始後約 4 カ月経過した現時点で、30 名の患者さんに研究に参加頂き、薬物動態のための検体採取を行った。現在薬物動態の結果が出ているのは 4 名分である。

## 5.今後の課題及び研究方針

### 研究の方針



抗結核薬の投与量調整に関する基礎資料となる。

抗結核薬血中濃度測定の対象患者の選定と薬剤投与量の調整

予測される研究成果は以下の 4 つである。

- ⑤ 肝障害が薬剤または代謝物の過剰状態に起因する可能性について検証できる。
- ⑥ 過剰状態に起因する可能性があれば、用量調節により肝障害を予防できる可能性がある。
- ⑦ 代謝能に合わせた抗結核薬投与の効果を検証するための介入研

究の基礎データとなる。

- ⑧ 肝疾患患者に対する抗結核薬の投与時に用量調整の必要性、血中濃度を測定する必要性を提言できる。

## 6.参考文献

- 1) The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle* 1978;59: 13-32
- 2) Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008;23 192-202
- 3) Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of Tuberculosis. *Drug* 2002;62:2169

## 7.臨床研究支援室での支援作業内容

### 入院、外来患者の採血と検体処理の補助

入院患者であれば 5 階西病棟、外来患者であれば 1 階採血室にて、研究実施担当者とともに研究対象患者の採血を行う。検体処理の補助も行う。

## 8.キーワード

1. 抗結核薬：結核の治療薬のこと。6 カ月以上にわたる多剤併用療法が結核の世界標準治療である。第一選択薬のうち、イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミドは肝代謝性のため、肝障害の原因となる。
2. 薬物動態 (pharmacokinetics)：薬物投与後の薬物の体内動態のこと。薬物の体内動態は一般に、吸収、分布、代謝、排泄の 4 段階から構成される。
3. 薬剤性肝障害：肝臓が何らかの理由により障害を受け、採血データ上 AST、ALT、ALP、 $\gamma$  GTP、T-Bil などが上昇すること。薬剤性肝障害は結核治療中に認められる頻度の高い副作用の一つである。

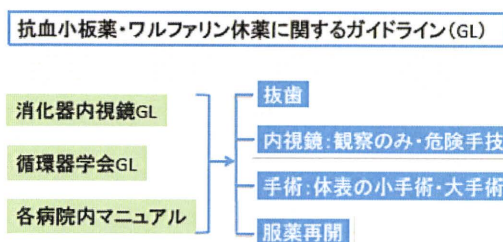


# 周術期の抗血栓薬療法の至適化

研究の体制

研究実施担当者 青山 千賀子 病院 麻酔科レジデント  
 研究責任者 加藤 規弘 研究所 遺伝子診断治療開発研究部長  
 研究協力者 河内 正治 病院 手術部長

## 1.研究の背景・意義



→ イベント発症に関するリスク評価のための、基盤情報を提示

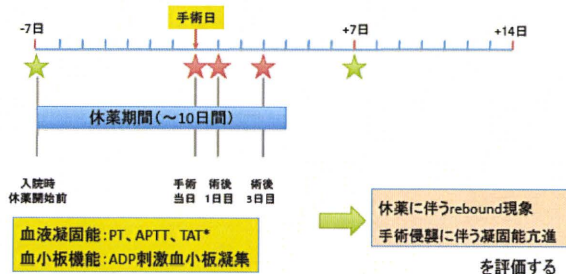
心血管病(心筋梗塞・脳梗塞等)の患者で、主に二次予防を目的に投与される抗血小板薬(アスピリン等)の周術期の一時中止が、リバウンド現象のために血栓症の発症リスクを上昇させる危険性が最近、注目されている。しかし、休薬に伴うリスクの実態が必ずしも明確でないために、学会のガイドラインでも具体的な管理方法について十分な対処法を提示しきれていない。

### 抗血栓薬休薬に伴うリバウンドと手術侵襲

2学会のガイドラインで、大まかな方針は示されているが、具体的な運用には各病院でのマニュアル作成が必要である。

## 2.研究の目的・目標

### 血小板機能・血液凝固能調査



### 抗血栓薬の周術期休薬に関する方針の提言

本研究は、[1] 欧米人で示唆されている『抗血小板薬治療を中止した場合、最初の 10 日間ほどは急性冠症候群の発現率が上昇し、その他の脳血管イベントの発現率も最初の 10～14 日間で上昇する』ことの日本人での調査・検証を行う。[2] 周術期の血栓性合併症および出血性合併症(特にワルファリンからヘパリ