

調査研究ジャーナル

Chiba Survey Research Journal

2021 October
Vol.10
No.1

CONTENTS

巻頭言

I 調査研究報告

- 総説 キメラ抗原受容体T細胞療法の発展
石井 絢菜 ほか
- 総説 心不全対策の重要性～健康寿命の延伸に向けて～
角南 祐子
- 原著 平成28年度肺癌検診喀痰細胞診の成績と有用性について
田口 明美 ほか
- Case Reports Administration of α -galactosylceramide-pulsed Antigen Presenting Cells
in Combination with First-line Chemotherapy for Advanced Lung Cancer
Masaaki Hagiya et al

II 論文・学会発表等

論文発表等
学会発表等

III 研究助成

調査研究事業
ちば県民保健予防基金

[投稿規定]

巻 頭 言

伊藤 由美

公益財団法人ちば県民保健予防財団
看護部長

感染対策が、私たちの身近に広く定着しました。消毒液、体温を瞬時に測定する機器があちらこちらに設置されました。また、いわゆる「3 密」を避けるため、窓や扉は開放され、テーブルや椅子は間隔を取って配置し、床に線を引いて人と人の距離を保つ、そういう光景にも慣れました。

昨年 2020 年は、世界の感染管理の基礎を築いたとされるフローレンス・ナイチンゲールの生誕 200 周年でした。偶然にもこの節目の年に、世界中が感染対策に取り組むことになろうとは、予想もしていないことでした。厚生労働省が新型コロナウイルス感染症の基本的対処方針として発信した「三つの密」を徹底的に避ける、「人と人との距離の確保」「マスクの着用」「手洗いなどの手指の衛生」等の基本的な感染対策は、ナイチンゲールの看護の仕事に関わる執筆の中で、1850 年代からすでに行われていたことがわかります。それから 170 年余りが経過した今、「新しい生活様式」としてこれらのことを再び実践することになり、ナイチンゲールに「看護職の皆さんは、しっかり感染対策をしていますか？」と、問いかけられているような気がいたします。

コロナ禍で、自分自身の健康に関する意識が高まったと同時に、身近な人の健康、大切な人の命を守るためにどうすべきか、意識して行動を変えた方が、大勢いらっしゃると思います。2020 年 6 月に内閣府が発表した第 1 回の「新型コロナウイルス感染症の影響下における生活意識・行動の変化に関する調査」では、何らかの挑戦・取組をしたと回答した者の割合が全体の 52%で、内容は様々ですが半数以上の方の意識・行動に変化があったことがわかります。私自身は、ビデオ通話ができるように実家と自宅の通信環境を整備し、また休日のウォーキングは、時間帯や場所を考えて行うようになりました。

個人差はあると思いますが、新型コロナウイルス感染症から学んだこと、健康の大切さを多くの方が再認識したと思います。一人一人の意識の変化が、厚生労働省が 2019 年に打ち出している「2040 年までに健康寿命を男女ともに 3 年以上延伸し（2016 年比）、75 歳以上とする」健康寿命延伸プランの目標の達成にも、ぜひ繋がってほしいと願っています。

感染拡大により低下した健（検）診受診率は徐々に回復しつつあります。常に皆様に安心していただけるよう安全な環境を確保するため、今後も感染対策は継続して行います。「皆さん、しっかり感染対策ができていますね」と、ナイチンゲールの声が聞こえてきますように。

2021 年 10 月

目 次

巻頭言	1
I. 調査研究報告	
総説 キメラ抗原受容体 T 細胞療法の発展	■石井絢菜 ほか 4
総説 心不全対策の重要性～健康寿命の延伸に向けて～	■角南祐子 12
原著 平成 28 年度肺癌検診喀痰細胞診の成績と有用性について	■田口明美 ほか 21
Case Reports Administration of α -galactosylceramide-pulsed Antigen Presenting Cells in Combination with First-line Chemotherapy for Advanced Lung Cancer	■Masaaki Hagiya et al 27
II. 論文・学会発表等	
1. 論文発表等	36
2. 学会発表等	38
III. 研究助成	
1. 「調査研究事業」の概要	42
2. 調査研究事業内容	42
3. 「ちば県民保健予防基金」の概要	44
4. ちば県民保健予防基金助成事業の内容	44
[投稿規程]	
公益財団法人ちば県民保健予防財団 調査研究ジャーナル 投稿規定	56

I . 調査研究報告

総 説 キメラ抗原受容体 T 細胞療法の発展	■石井絢菜 ほか…………… 4
総 説 心不全対策の重要性～健康寿命の延伸に向けて～	■角南祐子…………… 12
原 著 平成 28 年度肺癌検診喀痰細胞診の成績と有用性について	■田口明美 ほか…………… 21
Case Reports Administration of α -galactosylceramide-pulsed Antigen Presenting Cells in Combination with First-line Chemotherapy for Advanced Lung Cancer	■Masaaki Hagiya et al… 27

総説

キメラ抗原受容体 T 細胞療法の発展

石井絢菜¹、那須亮²、本橋新一郎¹

Development of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy

Ayana Ishii¹, Ryo Nasu², Shinichiro Motohashi¹

古くから悪性腫瘍に対する免疫療法の有効性が提唱されてきたものの、その効果は長らく限定的であった。しかし養子免疫療法などの登場により、現在目覚ましい進歩を遂げている。特に、白血病やリンパ腫などの血液悪性腫瘍の治療において、キメラ抗原受容体(Chimeric Antigen Receptor; CAR)T 細胞は劇的な抗腫瘍効果と長期寛解をもたらし、現在までに 3 製品(チサゲンレクルユーセル、アキシカブタゲン シロルユーセル、リソカブタゲン マラルユーセル)が日本で承認されている。本稿では、がん免疫療法の発展と CAR-T 細胞療法の開発、B 細胞性白血病・リンパ腫患者に対して承認された CD19 標的 CAR-T 細胞 3 製品の概要、さらに今後の課題について最新の動向を含めて概説する。

(調査研究ジャーナル 2021;10(1):4-11)

キーワード: 養子免疫療法、キメラ抗原受容体、がん免疫療法

1. はじめに

がん免疫の存在や意義については長きにわたり議論され、現在の臨床応用に至るまで様々な課題に直面してきた。遡ること19世紀末、Coleyによって、細菌感染による免疫応答により腫瘍退縮を誘導させる治療法がはじめて報告された¹⁾。20世紀後半には、Ehrlich の考えを継承したBurnetとThomasによって、免疫応答により異常細胞(がん細胞)が監視され、排除されるとする「がん免疫監視機構」が提唱された^{2,3)}。その後、21世紀初頭にSchreiberらによって、がんの免疫監視機構の存在が確かめられ、排除相・平衡相・逃避相からなる「がん免疫編集機構」として提唱された⁴⁾。臨床で発見される「がん」は、「逃避相」にあるとされ、すでに免疫抑制の状態に傾いており、がん細胞が免疫監視から逃避し増殖している段階にあるとされる。そのため、免疫抑制の解除

や克服に焦点を当てた治療法が続々と開発されてきた。近年ではその成功例として、抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害剤(Immune Checkpoint Inhibitor; ICI)や、キメラ抗原受容体(Chimeric Antigen Receptor; CAR)を遺伝子導入したT細胞による養子免疫療法(Adoptive Cell Therapy; ACT)が報告され、さらなる適応拡大に向けて臨床開発が進められている。

2. ACTの発展とCARの誕生

1980年代に、IL-2などを用いたT細胞の大量培養法が確立されたことで、様々なアプローチによるACTが開発され、臨床への応用が盛んに試みられた。世界に先駆けて、米国国立衛生研究所のRosenbergらによって、がん患者由来のリンパ球を大量培養して患者に戻す、活性化自己リンパ球(Lymphokine-Activated Killer cell; LAK)療法が確立された⁵⁾。しかし期待に反して、十分な臨床効果が認められず、同時に大量投与するIL-2による副作用の課題も浮き彫りとなった。LAK療法に続き、患者のがん組織から採取した免疫細胞を培養し、体内に戻す腫瘍浸潤リンパ球(Tumor-Infiltrating Lymphocyte; TIL)療法

¹千葉大学大学院医学研究院免疫細胞医学

²千葉大学大学院医学研究院免疫発生学

連絡先: 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学大学院医学研究院免疫細胞医学

本橋新一郎

(E-mail: motohashi@faculty.chiba-u.jp)

(Received 20 Jul 2021 / Accepted 17 Aug 2021)

が試みられた。転移性の悪性黒色腫患者において、高い奏功率が報告されたものの⁶⁾、がん抗原に対し高い親和性を持つT細胞を十分量確保できる患者に限られていたため、汎用性に乏しかった。

一方、1980年代から1990年代にかけてウイルスベクターによる遺伝子導入法が確立されたことをきっかけに、がん患者由来の非特異的T細胞に依存した手法から脱却し、腫瘍特異的な遺伝子改変T細胞を大量に確保することが可能になった。加えて、がん抗原の発見がその後のACTの開発に大きな影響を及ぼした。1943年にマウスにおいて、がん抗原の存在が示唆されてから長らくして、1991年にBoonらによって、悪性黒色腫患者からヒトがん抗原MAGE-A1がはじめて同定された⁷⁾。これらの進歩によって、がん抗原特異的なT細胞受容体（T Cell Receptor; TCR）遺伝子を導入したT細胞を患者に投与する、TCR-T細胞療法の手法が確立された。実際に、悪性黒色腫患者などにおいて、安全性や抗腫瘍活性が示されているものの⁸⁾、残念ながら保険適応となったものは存在しない。加えて、ほとんどのがん抗原が正常組織にも少なからず発現していることや、親和性が高すぎるTCRを導入したT細胞は、活性化誘導細胞死（Activation-Induced Cell Death;

AICD）を起こすこと、さらには交差反応などを含め多くの課題が残されている⁹⁾。

多角的なアプローチによってACTが開発されていく中、画期的な方法として、抗原特異的なTCRを人工的に設計する試みが数多くなされた。はじめにT細胞を効率的に活性化させるため、T細胞の活性化シグナル伝達を担う構成分子の一つであるCD3 ζ 鎖と、CD8¹⁰⁾、CD4¹¹⁾、CD25¹²⁾をそれぞれ組み合わせたと鎖融合体が開発された。さらに抗原特異性を付与するため、免疫グロブリン（Immunoglobulin; Ig）由来の可変領域（Variable; V）とTCRの定常領域（Constant; C）を用いたキメラTCR遺伝子を作製する手法が提唱された。しかしながら、当初は二つのキメラTCR遺伝子（C α VLとC β VH）の導入が必要であったため、安定して二つの遺伝子をT細胞に発現させることは非常に煩雑であった¹³⁾。そうした問題を解決すべく、Igの軽（Light; L）鎖と重（Heavy; H）鎖の可変領域（antigen binding Fragment; Fab）を直列に結合させた一本鎖抗体（single chain variable Fragment; scFv）をCD3 ζ 鎖と融合させた一本鎖キメラ受容体（scFv- ζ ）が開発された¹⁴⁾。この基本構造は、1993年にEshharらのグループによってはじめて報告され、のちに第一世代CARと

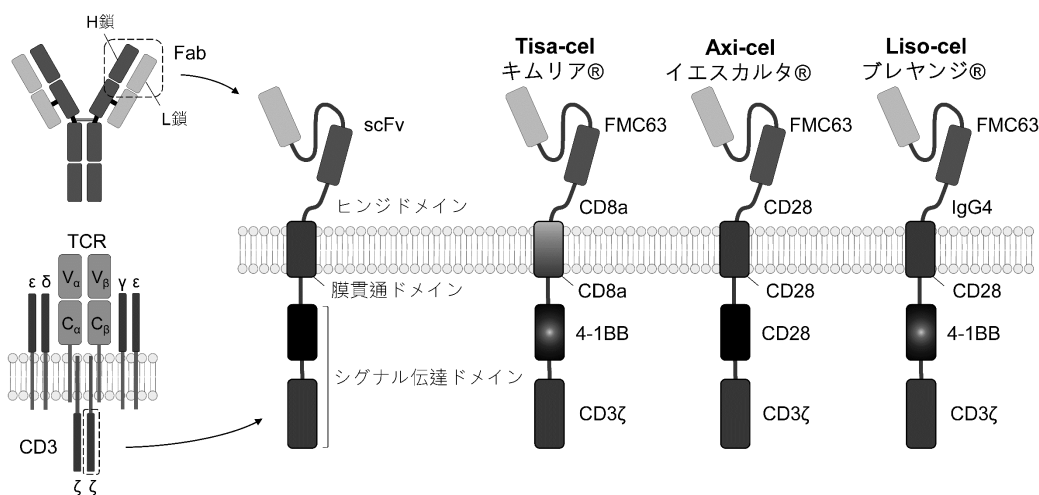


図1 CARの構造

CARは、CD19などの標的となる分子を認識するscFv、細胞外ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内シグナル伝達ドメインから構成される。第二世代CARでは、CD3 ζ 鎖とともにT細胞の活性化に重要であるCD28や4-1BB(CD137)などの共刺激分子が一つ組み込まれている。第三世代CARになると、共刺激分子が複数組み込まれている。

呼ばれるようになり、ACTの発展に大きな希望をもたらした。CARの開発によって、主要組織適合性複合体 (Major Histocompatibility Complex; MHC) に依存せず、抗原特異的なT細胞の活性化を誘導することが可能となった。しかしながら、第一世代CARでは細胞傷害性は認められたものの、休止期のT細胞を活性化させるシグナル伝達が不十分であることや、T細胞の応答性が誘導されることが問題であった。加えて、T細胞の十分な活性化シグナルの欠如に伴い、長期の細胞増殖が維持できないことなどから、臨床試験では十分な抗腫瘍効果が認められず、新たな戦略が求められた。そうした課題を解決すべく、2000年前後に共刺激分子であるCD28¹⁵⁾や4-1BB (CD137)¹⁶⁾の細胞内ドメインを組み込んだ第二世代CAR (scFv-28-ζ、scFv-BB-ζ) が開発された (図1)。これらは第一世代CARに比べ、細胞傷害性や増殖反応が強力であることから、高い抗腫瘍効果を示し、一部の患者では長期寛解が認められた^{17,18)}。第二世代CARは最もよく研究されているCARであり、現在までに3製品が国内外で承認を受け、臨床で用いられている。さらにscFv-28-ζはscFv-BB-ζよりも、活発な増殖反応とIL-2の産生など強力な

エフェクター機能を有するが、scFv-BB-ζはT細胞の維持を長期に促し、抗腫瘍効果が長期間もたらされるという異なる特徴がある¹⁹⁾。加えて、現在までにOX40、CD27、ICOS、MYD88やCD40などといった様々な共刺激分子を複数組み込んだ第三世代CARも開発されている。

3. CD19標的CAR-T細胞の臨床応用

現在臨床で用いられているCAR-T細胞は、がん抗原を特異的に認識するscFvを組み込んでいるため、腫瘍局所へ積極的に輸送され、がん細胞を効率良く死滅させることが可能であり、さらに増殖能や長期生存能を有する点で秀でている。CARの標的候補としては、がん細胞に発現している表面タンパク質や糖タンパク質などが挙げられる。その中で、通常B細胞分画で普遍的に発現しているものの、ほとんどのB細胞性の白血病やリンパ腫で発現が認められるCD19は、非常に有望な標的として見出された²⁰⁾。特にB細胞性の血液悪性腫瘍のうち、慢性リンパ性白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia; CLL)¹⁸⁾や急性リンパ性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia; ALL)²¹⁾、濾胞性リンパ腫 (Follicular Lympho-

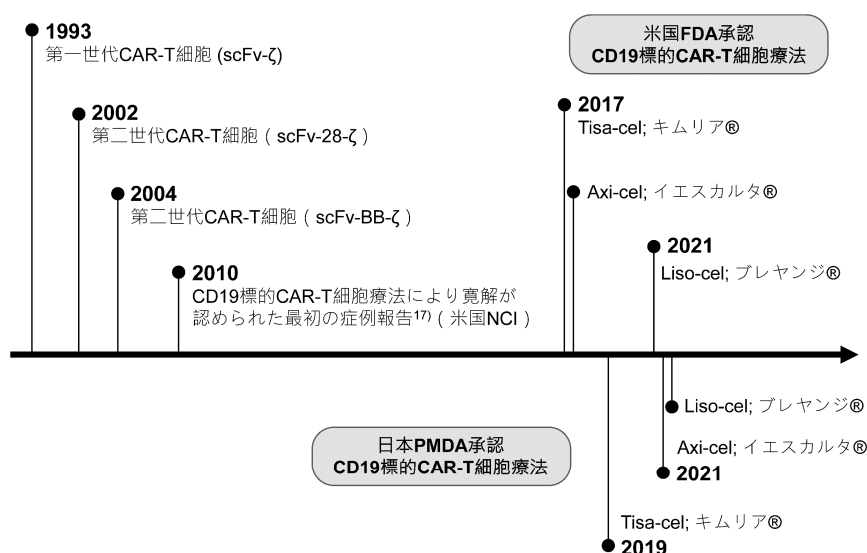


図2 CAR-T細胞療法の歩み

第一世代のCAR導入T細胞は1993年に報告され、その後第二世代のCAR-T細胞を用いた臨床試験の成功に繋がった。その結果、米国においては2017年、日本においては2019年にキムリアが承認され、その後イエスカルタ、プレヤンジと承認された。

ma; FL)¹⁷⁾などの非ホジキンリンパ腫 (Non-Hodgkin Lymphoma; NHL) を対象とした、CD19標的CAR-T細胞を用いた臨床試験が2010年以降に積極的に実施された。その後、続々とCD19標的CAR-T細胞療法による革新的な抗腫瘍効果が示されてきた。現在までに国内外で承認された3製品について順に紹介する (図2)。

3-1. チサゲンレクルユーセル

(Tisagenlecleucel; Tisa-cel)

まず世界に先駆けて、scFv-BB-ζ CAR-T細胞がペンシルベニア大学Juneらのグループによって初めて開発され、のちにチサゲンレクルユーセル (Tisagenlecleucel; Tisa-cel, 開発コードCTL019, 商品名キムリア®) として、ノバルティス社が製品化に向けた開発を行った。2014年7月に、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) は、CTL019を画期的治療薬 (Breakthrough Therapy) に指定し、優先審査を認めた。臨床では、小児ならびに成人ALLを対象とした試験 (NCT01626495, NCT01029366) が実施され、高い完全寛解率 (小児25名のうち90%、成人5名のうち100%) が認められた²²⁾。また日本を含む世界25施設が参加した、国際多施設共同第II相試験 (ELIANA study, NCT02435849) では、小児と成人併せてALL患者75名の完全寛解率が81%であった²³⁾。以上の結果を受けて、2017年8月にFDAにより、25歳以下の再発又は難治性B細胞性ALL (B-ALL) を対象としてTisa-celが世界初のCAR-T細胞療法として承認された。

加えて、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (Diffuse Large B-Cell Lymphoma; DLBCL) とFLを対象とした、米国単一施設第IIa相試験 (NCT02030834) では、成人28名の完全寛解率が57% (DLBCL患者14名のうち43%、FL患者14名のうち71%) であった²⁴⁾。その後、日本を含む国際多施設共同第II相試験 (JULIET study, NCT02445248) が実施され、DLBCL患者93名の完全寛解率が40%であった²⁵⁾。以上の結果を元に、2018年5月にFDAにより、2ライン以上の全身療法を受けた再発又は難治性DLBCL、高悪性度B細胞リンパ腫 (High-

Grade B-cell Lymphoma; HGBL)、FLから形質転換したDLBCLへの適応拡大が承認された。一方日本では、2019年3月に再発又は難治性B-ALL、DLBCLを対象に承認された。

現在新たに、対象疾患の拡大に向けて、中枢神経系原発悪性リンパ腫 (Primary Central Nervous System Lymphoma; PCNSL) を対象とした第I相試験 (NCT04134117) が米国で進行中である。またFLを対象に、日本を含む国際多施設共同第II相試験 (ELARA study, NCT03568461) が実施されている。

3-2. アキシカブタゲン シロルユーセル

(Axicabtagene ciloleucel; Axi-cel)

Tisa-celに続いて承認されたのが、アキシカブタゲン シロルユーセル (Axicabtagene ciloleucel; Axi-cel, 開発コードKTE-C19, 商品名イエスカルタ®) である。Axi-cel は、米国国立がん研究所 (National Cancer Institute; NCI) のRosenbergらのグループによって開発され、ギリアド・サイエンシズ社の子会社カイト社が製品開発を担った。NHLを対象とした試験 (NCT00924326) では、15名の完全寛解率が53%であった²⁶⁾。その後、長期にわたるフォローアップにおいて、4名の患者で38ヶ月以上の長期寛解が報告されている²⁷⁾。難治性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした、世界36施設が参加した国際多施設共同第I・II相試験 (ZUMA-1 study, NCT02348216) では、最低1年のフォローアップを受けた108名の完全寛解率が58%であった²⁸⁾。さらに、24ヶ月生存率の推定値は50.5%であり、従来の治療法に比べ、著しく臨床成績が改善されることが予想されている²⁹⁾。以上の結果を受け、2017年10月にFDAによって、2ライン以上の全身療法を受けた再発又は難治性DLBCL、原発性縦隔型大B細胞リンパ腫 (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma; PMBCL)、HGBLを対象にAxi-celが承認された。日本では、2021年1月に再発又は難治性DLBCLを対象に承認されている。なお現在、再発又は難治性FL、辺縁帯リンパ腫 (Marginal Zone Lymphoma; MZL)、低悪性度NHLを対象とした国際多施設共同第II相試験 (ZUMA-5 study, NCT03105336) が進行中である。

また、高リスク大細胞型B細胞リンパ腫のファーストラインへの適用を目指して、米国を中心とした国際多施設共同第II相試験（ZUMA-12 study, NCT03761056）が実施されている。

3-3. リソカブタゲン マラルユーセル

（Lisocabtagene maraleucel; Liso-cel）

承認済みのCAR-T細胞の3製品目となるリソカブタゲン マラルユーセル（Lisocabtagene maraleucel; Liso-cel, 開発コードJCRA017, 商品名ブレヤンジ®）は、米国フレッド・ハッチンソン癌研究センター（Fred Hutchinson Cancer Research Center）のMaloneyらのグループによって開発され、現在のブリストル・マイヤーズ スクイブ社の子会社セルジーン社が製品化に向けて開発を行った。Liso-celは、CD8⁺とCD4⁺ CAR-T細胞を等量、順に投与する点でTisa-celやAxi-celと異なる。米国で14施設が参加した多施設共同第I相試験（TRANSCEND-NHL-001 study, NCT02631044）では、再発又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫患者256名の完全寛解率が53%であった³⁰⁾。この結果を元に、2021年2月にFDAによって、2ライン以上の全身療法を受けた再発又は難治性DLBCL、HGBL、PMBCL、FLグレード3Bを対象にLiso-celが承認された。日本では、2021年3月に再発又は難治性DLBCL、再発又は難治性FLを対象に承認された。なお現在、NHLを対象とした、世界20施設（日本を含む）が参加している国際多施設共同第II相試験（TRANSCENDWORLD study, NCT03484702）が実施されている。さらに、米国にて進行性NHLを対象とした、TRANSCEND-PILOT-017006試験（NCT03483103）や、TRANSCEND-OUTREACH-007試験（NCT03744676）が進行中である。

4. CAR-T細胞療法の課題

上述した通り、CAR-T細胞はB細胞性の血液悪性腫瘍に対し、持続的な寛解と長期生存をもたらすことが報告されてきた。しかしCAR-T細胞による重篤な有害事象が数々報告されていることから、適切なマネジメントが重要視されている。これまでの臨

床試験を通じて、CAR-T細胞治療後に急性アナフィラキシーや腫瘍崩壊症候群（Tumor Lysis Syndrome; TLS）が発生する可能性がある他、頻発する合併症として、サイトカイン放出症候群（Cytokine Release Syndrome; CRS）や免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; ICANS）などが報告されている³¹⁾。CRSは、CAR-T細胞の投与によって直接的または間接的に産生誘導されたサイトカインによって引き起こる全身性の炎症反応であり、不可逆的な臓器機能障害が誘発される可能性がある。ICANSは、脳症（認知障害や記憶障害など）、せん妄、失語症、運動失調、痙攣、頭痛などの多様な症状が見受けられる。CAR-T細胞療法の使用においては、これらの病態生理を理解し、抗腫瘍効果を損なうことなく、可能な限り毒性を軽減することが求められる。また、毒性や合併症の管理に関しては、今後さらなるデータの蓄積や解析が必要であり、CAR-T細胞療法の発展には不可欠である。

5. CAR-T細胞療法の今後の展望

現在までに、CD19の他に、CD20（NCT03277729）³²⁾や、CD22（NCT04088890）³³⁾などを標的としたCAR-T細胞を用いた臨床試験が実施されている。さらに、がん細胞による抗原逃避を克服するために、複数の抗原を標的とする二重特異性のCAR-T細胞も開発され、すでにCD19/CD20（NCT03207178）³⁴⁾やCD19/CD22（NCT03185494）³⁵⁾を標的とするCAR-T細胞を用いた臨床試験が報告されている。また、神経膠芽腫などの固形がんへの適応を目指した試みも多数実施されており、今後もCAR-T細胞療法の拡大とさらなる発展が期待される。

6. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Coley WB. Contribution to the knowledge of sarcoma. Ann Surg 1891; 14: 199-220.
- 2) Burnet FM. The concept of immunological surveillance.

- Prog Exp Tumor Res 1970; 13: 1-27.
- 3) Thomas L. On immunosurveillance in human cancer. Yale J Biol Med 1982; 55: 329-33.
- 4) Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol 2002; 3: 991-8.
- 5) Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 622-32.
- 6) Rosenberg SA, Yannelli JR, Yang JC, et al. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1159-66.
- 7) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. Science 1991; 254: 1643-7.
- 8) Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. J Clin Oncol 2011; 29: 917-24.
- 9) Manfredi F, Cianciotti BC, Potenza A, et al. TCR redirected T cells for cancer treatment: achievements, hurdles, and goals. Front Immunol 2020; 11: 1689.
- 10) Irving BA, Weiss A. The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways. Cell 1991; 64: 891-901.
- 11) Romeo C, Seed B. Cellular immunity to HIV activated by CD4 fused to T cell or Fc receptor polypeptides. Cell 1991; 64: 1037-46.
- 12) Letourneur F, Klausner RD. T-cell and basophil activation through the cytoplasmic tail of T-cell-receptor zeta family proteins. Proc Natl Acad Sci U S A 1991; 88: 8905-9.
- 13) Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. Proc Natl Acad Sci U S A 1989; 86: 10024-8.
- 14) Eshhar Z, Waks T, Gross G, et al. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90: 720-4.
- 15) Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, et al. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta/CD28 receptor. Nat Biotechnol 2002; 20: 70-5.
- 16) Imai C, Mihara K, Andreansky M, et al. Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2004; 18: 676-84.
- 17) Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. Blood 2010; 116: 4099-102.
- 18) Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. Sci Transl Med 2011; 3: 95ra73.
- 19) van der Stegen SJC, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. Nat Rev Drug Discov 2015; 14: 499-509.
- 20) Brentjens RJ, Latouche J, Santos E, et al. Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. Nat Med 2003; 9: 279-86.
- 21) Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. N Engl J Med 2013; 368: 1509-18.
- 22) Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 2014; 371: 1507-17.
- 23) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018; 378: 439-48.
- 24) Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med 2017; 377: 2545-54.
- 25) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2019; 380: 45-56.
- 26) Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. J Clin Oncol 2015; 33: 540-9.
- 27) Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Long-duration complete remissions of diffuse large B cell lymphoma after anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy. Mol Ther 2017; 25: 2245-53.
- 28) Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377: 2531-44.
- 29) Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 31-42.
- 30) Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocab-

- tagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multi-centre seamless design study. *Lancet* 2020; 396: 839–52.
- 31) Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2021 May 17; 1–12. (Online ahead of print.)
- 32) Shadman M, Gopal AK, Smith SD, et al. CD20 targeted CAR-T for high-risk B-cell non-hodgkin lymphomas. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 3235.
- 33) Baird JH, Frank MJ, Craig J, et al. CD22-directed CAR T-cell therapy induces complete remissions in CD19-directed CAR-refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2021; 137: 2321–5.
- 34) Sang W, Shi M, Yang J, et al. Phase II trial of co-administration of CD19- and CD20-targeted chimeric antigen receptor T cells for relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Med* 2020; 9: 5827–38.
- 35) Dai H, Wu Z, Jia H, et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 2020; 3; 13: 30.

—————Review Article —————

Development of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy

Ayana Ishii¹, Ryo Nasu², Shinichiro Motohashi¹

-Abstract -

Although immunotherapy has been proposed as a promising treatment for malignant tumors for a long time, its effectiveness is limited. Under such circumstances, the emergence of adoptive cell therapy made remarkable progress in this field. Especially, chimeric antigen receptor (CAR) T cells have exhibited dramatic anti-tumor activity and long-term remission in the treatment of hematological malignancies such as CD19-positive leukemia and lymphoma. Since then, three products of tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel, and lisocabtagene maraleucel have been approved in Japan. This article outlines the history of cancer immunotherapy, most notably the evolution of CAR-T cell therapy. In addition, we describe the overview of three anti-CD19 CAR-T cell products, which were approved for patients with B-cell leukemia and lymphoma.

(Chiba Survey Res J 2021;10(1):4-11)

Keywords: Adoptive Cell Therapy; ACT, Chimeric Antigen Receptor; CAR, Cancer immunotherapy

¹ Department of Medical Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University

² Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University

総説

心不全対策の重要性～健康寿命の延伸に向けて～

角南祐子¹

Taking Appropriate Preventive Measures for Heart Failure: A Key to Extend Healthy Life Expectancy

Yuko Sunami¹

心疾患による死亡者数は日本人の死亡原因の第2位であり、年々増加傾向が認められる。その内訳をみると心不全が最も多い。要介護となった原因は心疾患が4.5%であるが、高齢化に伴い心不全患者数は増加傾向にあるため、今後心不全が原因である要介護者の増加が予想される。入院した心不全患者の原因疾患のトップ3は虚血性心疾患、高血圧及び弁膜症である。心疾患死の予防および健康寿命の延伸の方策の一つとして、心不全やこれら心不全の原因疾患の予防および早期発見・治療が重要と考えられる。

(調査研究ジャーナル 2021;10(1):12-20)

キーワード: 心不全、健康寿命、心陰影拡大、胸水

1. はじめに

日本人の平均寿命は延伸を続け超高齢化社会をむかえているが(図1)¹⁾、自立して暮らせる健康寿命との間には約10年の乖離がある²⁾。また、死亡原因も変化してきており、日本人の死因別死亡率を見ると2018年の時点で心疾患が第2位であり、年々増加傾向が認められる³⁾。さらに心疾患の内訳をみると心不全が最も多く、心不全患者数も年々増加してきている(図2)^{3,4)}。年齢別心不全患者数をみると高齢者ほど多く、高齢化に伴い心不全患者数は増加傾向にある⁵⁾。また、要介護となった原因は心疾患が4.5%であるが⁵⁾、今後高齢化が進むに伴い心不全患者数はさらに増加し^{6,7)}(図3)、心不全が原因の要介護者も増加していくことが予想される。

人生100年時代に向け、充実した人生を送るためには死亡原因疾患だけではなく要介護となる原因疾

患にも着目し、健康寿命延伸のための対策が重要である。心不全患者は日本だけではなく世界的にも増加してきており^{3,6)}、「心不全パンデミック」と呼ばれている。パンデミックとは「爆発的な流行」という意味で、喫緊の対策が必要な疾患の一つと考えられる。

2. 千葉県の心疾患及び心不全死の現状

人口動態統計特殊報告における全国及び千葉県の心疾患の年齢調整死亡率を見ると、千葉県は変動があるものの増加傾向が続いている^{8,9)}(図4)。平成29年度人口動態特殊報告¹⁰⁾の都道府県別年齢調整死亡率を見ると、心疾患は男性1位、女性3位と高率だった。千葉県の保健所管内別年齢調整死亡率¹¹⁾を見ると、心疾患は山武保健所管内、心不全は君津保健所管内で最も高率だった。また市町村別では心疾患では芝山町、九十九里町、鋸南町の順、心不全では芝山町、君津市、山武市の順に高かった(図5、図6)。これらの地区においては特に心不全対策が重要と思われる

¹公益財団法人ちば県民保健予防財団
連絡先: 〒261-0002 千葉市美浜区新港32-14
公益財団法人ちば県民保健予防財団
角南祐子
(E-mail: yuk-sunami@kenko-chiba.or.jp)
(Received 17 Jun 2021 / Accepted 30 Jul 2021)

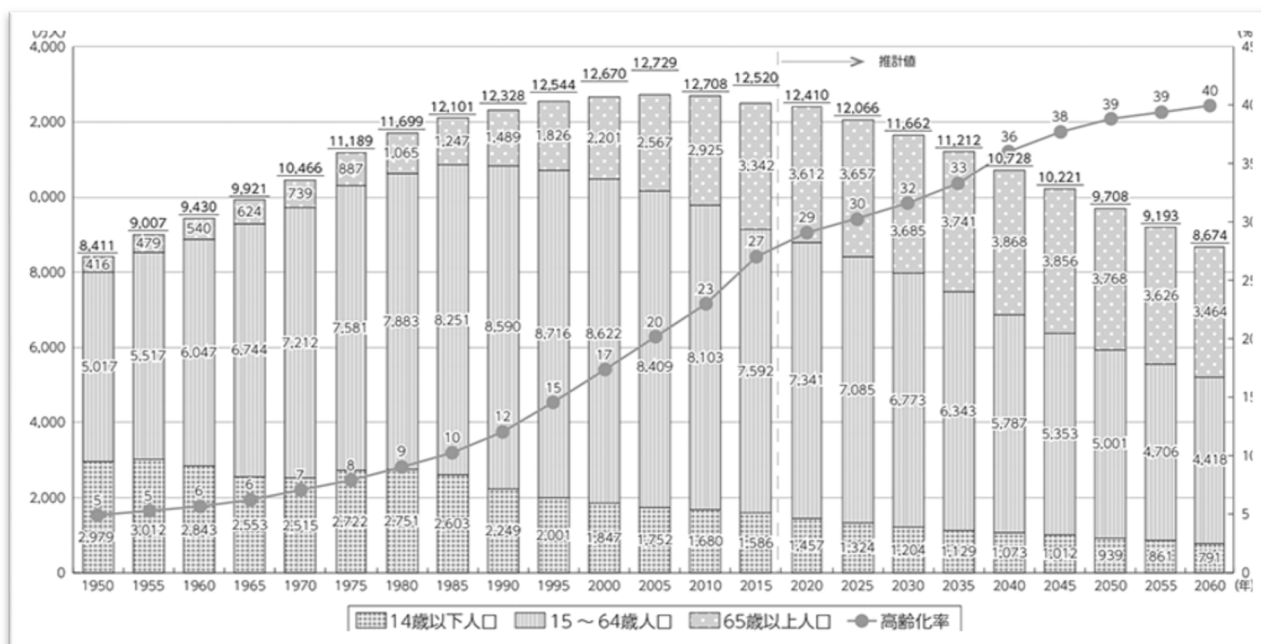


図1 日本人の将来推計人口¹⁾

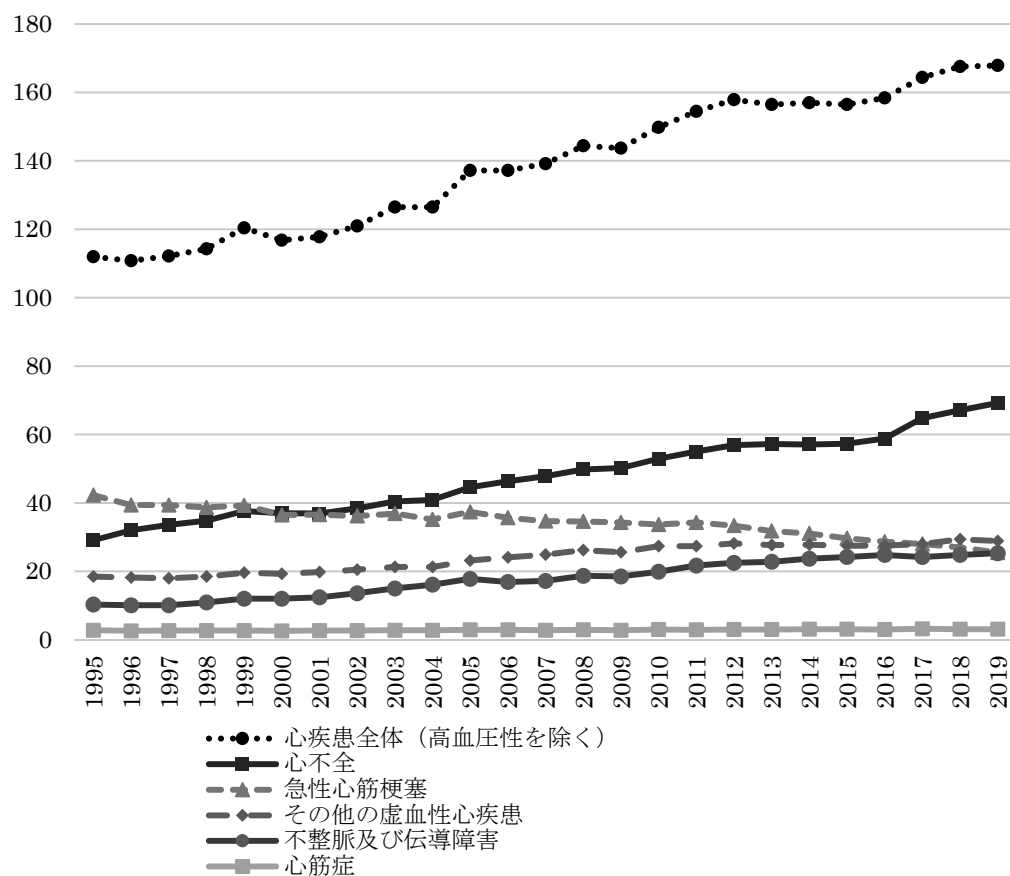


図2 年次別にみた心疾患の死因別死亡率(人口10万対)³⁾

令和元年 厚生労働省 人口動態統計 上巻 死亡 表5.13年次別にみた死因簡単分類・性別死亡数及び率(人口10万対)より

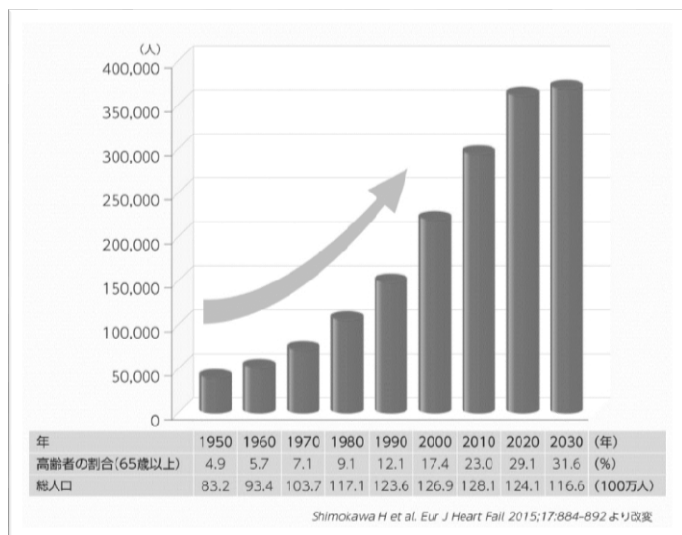


図3 日本における高齢心不全発症予測数^{6,7)}

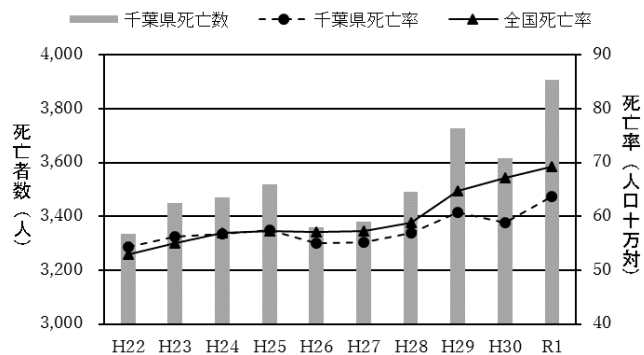


図4 全国及び千葉県の心疾患年齢調整死亡率^{8,9)}

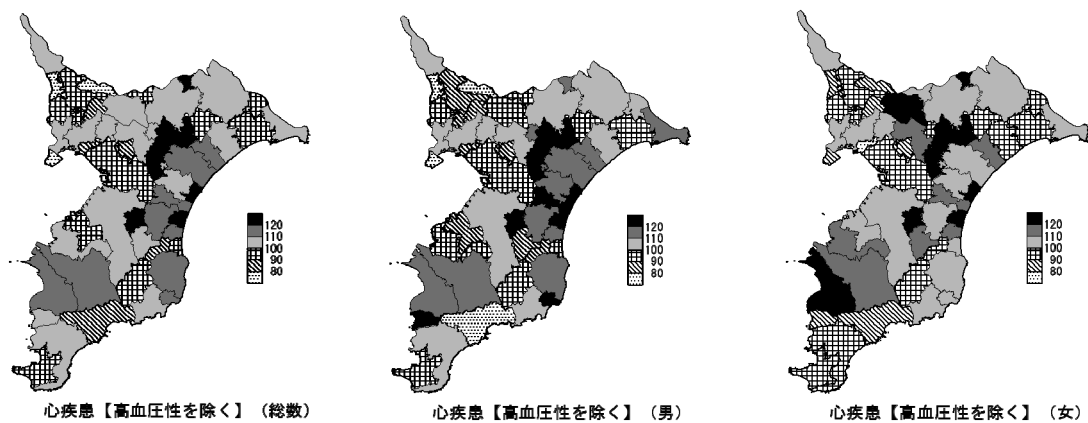


図5 千葉県内市町村別心疾患の標準化死亡比 (2012~2016)

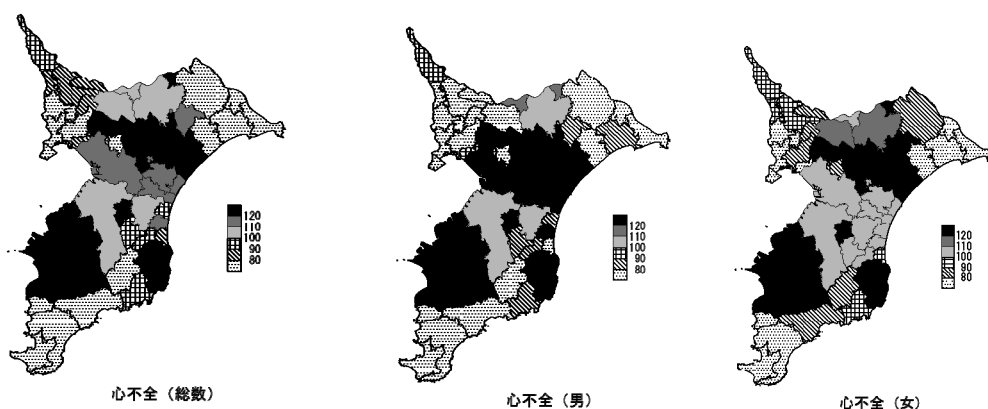


図6 千葉県内市町村別心不全の標準化死亡比 (2012~2016)

3. 心不全の定義・症状

日本循環器学会・日本心不全学会合同の急性・慢性心不全診療ガイドラインによると「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および／あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義されている¹²⁾。一般向けには「心不全とは、心臓が悪いために、息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気」とされている^{12,14)}。心不全には左心不全と右心不全があり、左心系の機能が低下し、肺循環系にうっ血が著明になるものを左心不全、右心系の機能が低下し、体循環系にうっ血が著明になるものを右心不全と呼ぶ。主要な症状

は労作時呼吸困難、息切れ、乏尿、四肢冷感、四肢の浮腫、食思不振、腹部膨満、肝腫大などであり、進行するとQOLの低下や自力での生活が困難になっていく¹²⁾（表1、図7）。

4. 心不全とQOL・フレイルとの関係

フレイルとは日本サルコペニア・フレイル学会の診療ガイドによると「要介護状態に至る前段階として位置づけられるが、身体的脆弱性のみならず精神・心理的脆弱性や社会的脆弱性などの多面的な問題を抱えやすく、自立障害や死亡を含む健康障害を招きやすいハイリスク状態を意味する。」とされている¹⁵⁾。心不全患者のフレイル推定有病率は44.5%とされており¹⁶⁾、一般高齢者（65歳以上）の有病率

表1 心不全の診断：心不全の自覚症状、身体所見¹²⁾

心不全の診断：心不全の自覚症状、身体所見

うっ血による自覚症状と身体所見		
左心不全	自覚症状	呼吸困難、息切れ、頻呼吸、起座呼吸
	身体所見	水泡音、喘鳴、ピンク色泡沫状痰、III音やIV音の聴取
右心不全	自覚症状	右季肋部痛、食思不振、腹満感、心窩部不快感
	身体所見	肝腫大、肝胆道系酵素の上昇、頸静脈怒張、右心不全が高度なときは肺うっ血所見が乏しい
低心拍出量による自覚症状と身体所見		
自覚症状	意識障害、不穏、記憶力低下	
身体所見	冷汗、四肢冷感、チアノーゼ、低血圧、乏尿、身の置き場がない様相	

引用：日本循環器学会/日本心不全学会 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf（2020年11月閲覧）

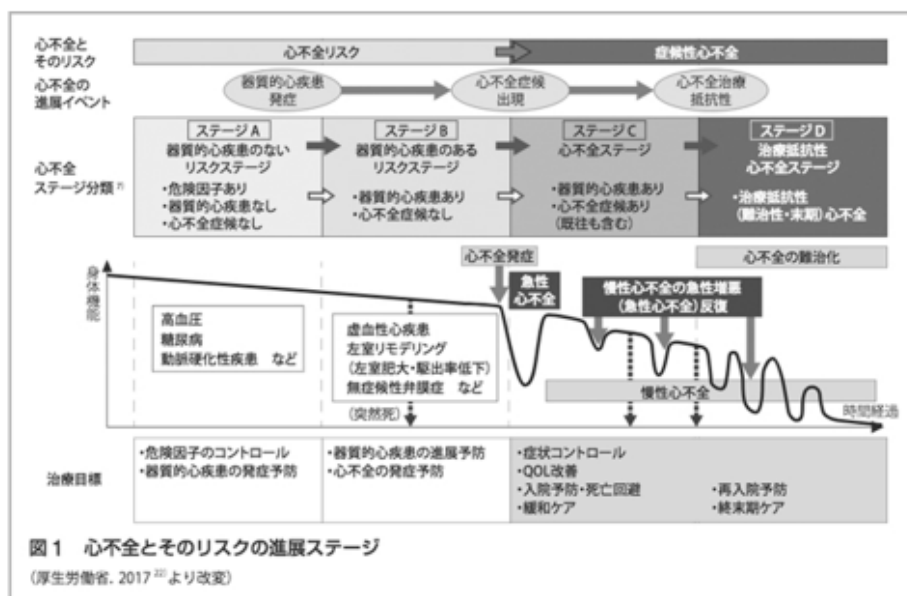


図7 心不全とそのリスクの進展ステージ^{13,14)}

の11.3%¹⁶⁾より高率である。心不全が増悪するとQOLもさらに低下し、要介護状態になる可能性が高いといえる。要介護となる原因疾患の4.5%が心疾患であり¹⁷⁾、高齢化に伴い心不全患者数は増加傾向にあるため⁴⁾、今後心不全が原因の要介護者の増加が予想される。図4に示したように心不全発症後も増悪と寛解、入退院を繰り返しながら進行し、最終的には死に至るのである。

5. 心不全の治療

2021年3月に「2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・心不全診療」が公表され、治療アルゴリズムが変更された¹⁴⁾。2017年版との最も大きな変更点は①薬物治療と非薬物治療の位置付けの明確化、②薬物治療から非薬物治療を考慮する際に、薬物治療が十分に行われているかを確認してから非薬物治療を加えて行くという基本的

表2 心不全患者、家族および介護者に対する教育内容¹⁸⁾

教育内容	項目および具体的な支援方法
心不全に関する知識	定義、原因、症状、痛みの軌跡、重症度の評価、検査内容、増悪の誘因、合併疾患、薬物治療、非薬物治療
セルフモニタリング	必要性和スキル、患者手帳の活用
増悪時の対応	増悪時の症状と評価、医療者への連絡方法
治療に対するアドヒアランス	薬効、服薬方法、治療に関する生活上の注意事項
感染予防とワクチン接種	インフルエンザ、肝炎予防
塩分・水分管理	重症心不全患者の飲水制限、塩分6g未満
栄養管理	バランスの良い食事の必要性、合併症を考慮した食事内容
アルコール、禁煙	過度な飲酒の回避、禁煙
身体活動、入浴	安定期、症状悪化時の身体活動と安静
旅行	高温多湿な地域を避ける、身体活動量の増加
心理的支援	ストレスマネジメント
定期的な受診	必要性の理解、症状増悪時の医療機関へのアクセス方法

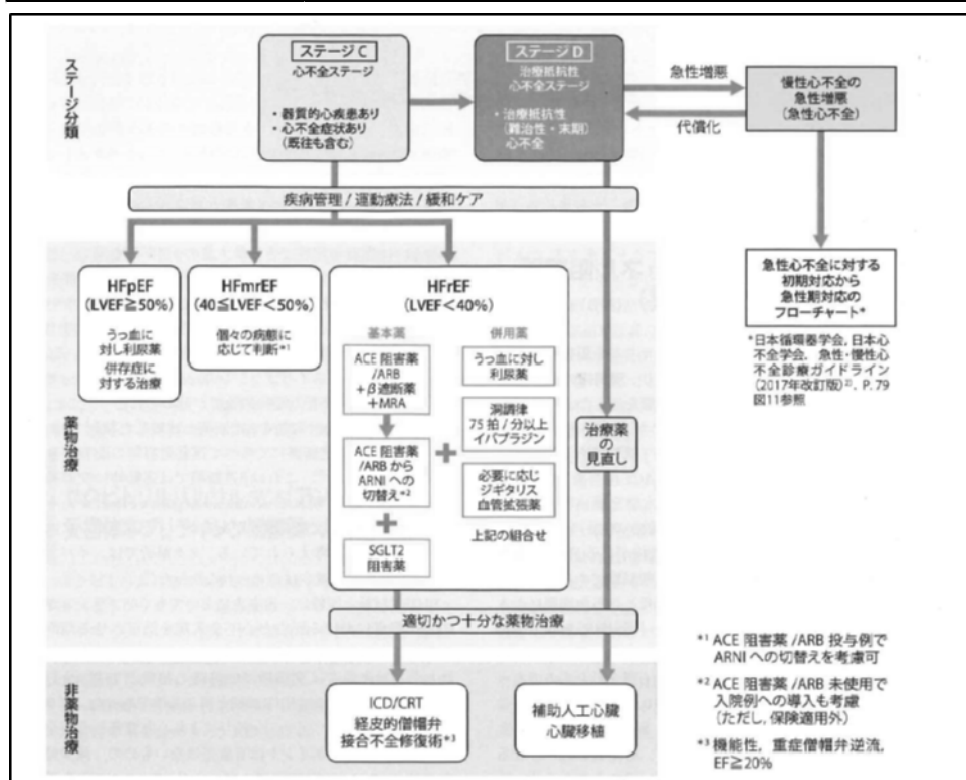


図8 心不全治療アルゴリズム¹⁴⁾

な考え方を示したこと、③アルゴリズムの最も下に位置していた「疾病管理」の項目を「薬物治療や非薬物治療を行った後、最後に行うことのように見られるとの指摘があったことから、運動療法、緩和ケアも合わせてアルゴリズムの最も上流に位置付けたことの3点である。さらに近年心不全治療薬が次々と開発され、それらを取り入れたアルゴリズムになっており、心不全の予後改善が示されているACE阻害薬/ARB+ β 遮断薬を初回診断時から忍容性がある限り最大限用するように変更されている^{12,14)} (図8)。心不全患者への生活指導のポイントを表2に示す¹⁸⁾。疾病管理は心不全患者の再入院を予防するうえで重要な要素である。また表2の内容は心不全予防にも通ずると考える。

6. 心不全の予後

安定期心不全患者を対象とした我が国のコホート研究JCARE=GENERAL研究（2004年に心不全で通院中の2,685人:平均年齢72歳を対象）によると、1年死亡率は約8%、1年心不全再入院率は40%であり¹⁹⁾、CHART-1研究（2000年に開始された東北地区26病院に心不全で入院および通院中の1,154人:平均年齢68歳を対象）によると1年死亡率は約7%、1年心不全再入院率は18%である²⁰⁾。またフラミンガム研究（1948～1988年に心不全を発症した652人:平均年齢70歳を対象）によると1年死亡率は男性で43%、女性で36%であり¹⁹⁾、一見日本人の予後は良いように見えるが、今後生活の欧米化、高齢化が進むことにより死亡率が増悪していくことが予想される。

7. 心不全の予防

入院した心不全患者の原因疾患のトップ3は虚血性心疾患、高血圧及び弁膜症であり²⁾、これらの疾患の予防及びコントロールがすなわち心不全の予防につながる。高齢者の心不全の基礎疾患において弁膜症ではリウマチ性が減少し、大動脈弁狭窄症を代表とする動脈硬化性変化によるものが増加してきている²¹⁾。また虚血性心疾患の原因は動脈硬化がメインであり、高血圧は動脈硬化の危険因子の一つである。以上のことから心不全の予防の基本は高血圧を

含めた動脈硬化危険因子対策に尽きるといえよう。

8. 心不全の早期発見のために

8-1. 住民への啓発

前述した労作時呼吸困難、息切れ、乏尿、四肢冷感、四肢の浮腫、食思不振、腹部膨満、肝腫大などの症状が出たら心不全の可能性があり、医療機関に相談するように健診時や広報誌などを活用して周知していくことが必要であろう。労作時呼吸困難や息切れなどは出現しても年齢のせいとして放置される可能性が大きいので要注意である。また高齢者の食欲は自覚がないまま減少することがあり、周囲の者が気付いたら病院受診を進めることも重要である。

8-2. 健診とのかかわり

無症状の心不全が増加してきていることから、高齢者の場合心不全も念頭に問診と診察を実施し、胸部X線所見・心電図所見・血圧値などを総合的にチェックし、心不全が疑われれば医療機関で精査を進めていくことが求められる。特に胸部X線写真では左心不全における肺うっ血像が重要で、心陰影拡大とともに肺静脈拡張像がみられると心不全である可能性が高い。右肺は還流容積が大きく、左肺はリンパ管が太いため、胸水や肺水腫は右側により多く見られる傾向がある¹²⁾。当財団の事業報告によると平成22年度から令和元年度まで継続して当財団が胸部レントゲン検査を受託している29市町村において、胸部レントゲン所見での心陰影拡大及び胸水有所見率は増加傾向にある。高齢者ほど高率となっており、心不全患者が増加している傍証と考えられる。胸水に関しては呼吸器疾患が原因の場合もあるが、特に右肺に胸水が認められる場合には症状がなくとも循環器専門医のもとでも精密検査を受けるよう勧奨することが重要と考える（図9、図10）。さらに、問診および診察時に上述した労作時呼吸困難、息切れ、乏尿、四肢冷感、四肢の浮腫、食思不振、腹部膨満、肝腫大のような所見が認められたら、医療機関受診を勧めることが肝要である。

特定健診などの対策型健診では高血圧など動脈硬化の危険因子の評価ができるので、心不全の予防及

び早期発見、ひいては心臓死の減少のためにも健診受診率を上げることが有効と考えられる。また加齢が発症に関与していると考えられているトランスサイレチンなどのアミロイド蛋白によって起こる老人性心アミロイドーシスが高齢者の心不全の原因としてクローズアップされてきており²²⁾、有効な治療薬も出てきている。心アミロイドーシスは著名な心肥大が特徴で、左脚ブロックなどの伝導障害や心房細動を伴うことも多く²²⁾、健診時に、胸部X線検査や心電図検査を同時に実施することが勧められる。さらに当財団も含め、心不全のバイオマーカーであるBNP/NT-proBNPを人間ドックのオプション項目などに取り入れている機関が見受けられるが、有用性も認められており^{23,24)}、今後普及させていくことが心不全の早期発見に寄与すると考えられる。

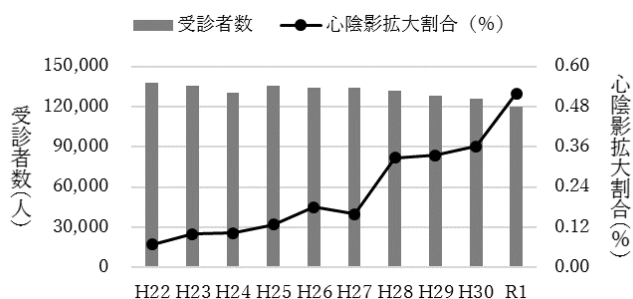


図 9-1 平成 22～令和元年度胸部レントゲン検査受診者における心陰影拡大有所見率 (ちば県民保健予防財団)

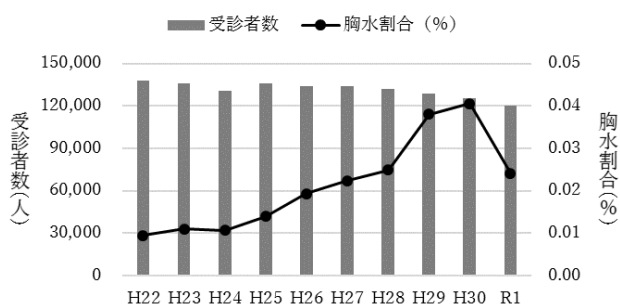


図 10-1 平成 22～令和元年度胸部レントゲン検査受診者における胸水有所見率の推移 (ちば県民保健予防財団)

9. おわりに

循環器病にかかる医療費は全体の約20%の年間約6兆円を占めている²⁵⁾。おりしも2021年5月10日、産官学医の新たな連携を目指して循環器病診療・研究の基盤を担う組織として「日本循環器協会」が発足した。前述したように運動療法、緩和ケアが治療アルゴリズムの最も上流に位置付けられており、早期発見し、早期に生活習慣の改善も含めた治療を開始し、進行を抑えることが重要である。超高齢化社会の到来を目前に控え、個々人のQOL維持・向上のためにも、また今後増大が見込まれる医療費、介護費用の抑制のためにも、健康で長生きの旗印のもと心不全対策を含め、健康寿命の延伸に向け有効な方策を模索していくことが必要と考える。

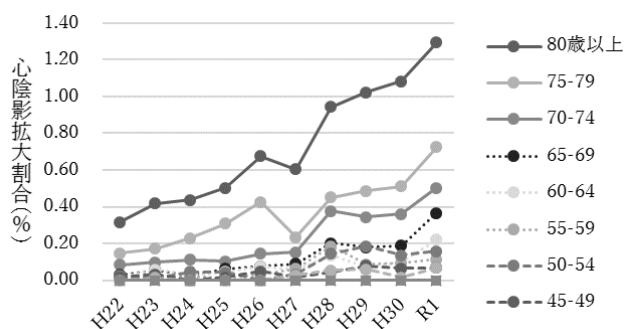


図 9-2 平成 22～令和元年度胸部レントゲン検査受診者における年代別心陰影拡大有所見率の推移 (ちば県民保健予防財団)

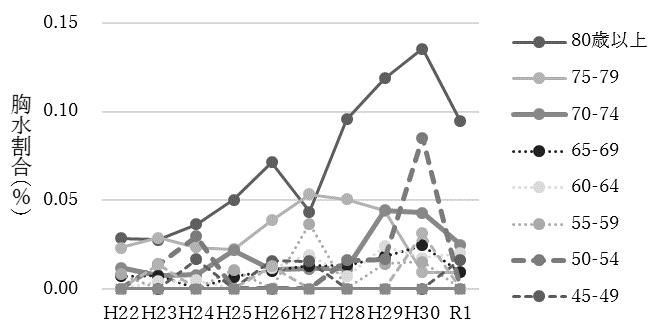


図 10-2 平成 22～令和元年度胸部レントゲン検査受診者における年代別胸水有所見率の推移 (ちば県民保健予防財団)

10. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 総務省:平成28年版情報通信白書
〈<https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/h28/html/nc111110.html>〉 (2021/06/14アクセス)
- 2) Shiba N, Nochioka K, Miura M, et al. Trend of Westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patient in Japan—first report from the CHAPTER-2 study. *Circ J* 2011; 75:823–33.
- 3) 令和元年厚生労働省人口動態統計上巻 死亡 表5.13 年次別にみた死因簡単分類・性別死亡数及び率(人口10万対)
- 4) 日本循環器病学会:循環器疾患診療実態調査報告書 (2019年度実施・公表)
- 5) 公益財団法人日本対がん協会. 生活習慣病のしおり 2020.東京:社会保険出版社.2020;7.
- 6) Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, et al. Heart failure as a general pandemic in Asia, *Eur J Heart Fail*. 2015;17:884–92.
- 7) Okura Y ,Ramadan MM ,Ohno Y ,et al. Impending epidemic future projection of heart failure in Japan to the Year 2055. *Circ J* 2008; 72: 489–91.
- 8) 千葉県:人口動態統計
〈<https://www.pref.chiba.lg.jp/kenshidou/toukeidata/kakushukousei/jinkoudoutai.html>〉 (2021/06/11アクセス)
- 9) 厚生労働省:人口動態統計
〈<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>〉 (2021/06/09アクセス)
- 10) 厚生労働省.平成29年度人口動態統計特殊報告
- 11) ちば県民保健予防財団調査研究部.千葉県民の健康状態—循環器疾患 (心疾患) —.調査研究ジャーナル 2019;8(1):70–8.
- 12) 日本循環器学会,日本心不全学会:急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)
〈http://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf〉 (2021/06/11アクセス)
- 13) 筒井裕之.急性・慢性心不全 診療ガイドライン (2017年改訂版). *日内会誌*2019;108(5):978–85.
- 14) 日本循環器病学会,日本心不全学会:2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療
〈https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf〉 (2021/06/09アクセス)
- 15) 日本サルコペニア・フレイル学会:フレイル診療ガイド
〈http://jssf.umin.jp/clinical_guide.html〉 (2021/06/09アクセス)
- 16) Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, et al. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 236:283–9.
- 17) 厚生労働省.令和元年度国民生活基礎調査
〈http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2018web.pdf〉 (2021/06/14アクセス)
- 18) 佐藤幸人.心不全診療アップグレード.東京:日本医事新報社2021;211.
- 19) 柴信行,下川宏明.慢性心不全の疫学データ.佐藤直樹編.特集・集中治療,心不全Q&A.東京:総合医学社.2010;7–13.
- 20) Dickstein K, Coen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*.2008;10(10):933–89.
- 21) 大川真一郎,上田慶二,杉浦昌也.弁膜症. *日老医誌* 1985; 22:317–24.
- 22) 日本循環器病学会:心アミロイドーシス診療ガイドライン (2020年版)
〈https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020_Kitaoka.pdf〉 (2021/06/11 アクセス)
- 23) 石橋みどり.心血管疾患におけるBNPとNT-pro-BNP検査の有用性と今後の展望. *Sysmex J Web* 2016; 17(3):1–15.
- 24) 岩崎二郎,福岡俊彦,高橋恵理.NT-pro-BNP検査をオプション検査に導入して. *人間ドック*2013;28(3):507–15.
- 25) 厚生労働省:最近の医療費の動向—MEDIAS— (令和2年度1月号)
〈https://www.mhlw.go.jp/topics/medias/month/21/dl/gaisan_iryuu_data_01.pdf〉 (2021/06/09アクセス)

Taking Appropriate Preventive Measures for Heart Failure: A Key to Extend Healthy Life Expectancy

Yuko Sunami¹

-Abstract -

The number of deaths that occur due to heart diseases is on the rise, and heart disease is the second leading cause of death in Japan. Heart failure is the most common cause of death resulting from a heart disease. Although heart diseases account for only 4.5% of causes of long-term care, the number of people requiring long-term care due to heart diseases will increase because the number of patients with heart failure is increasing with age. The most common diseases that occur in patients with heart failure during hospitalization are ischemic heart disease, hypertension, and cardiac valvular disease. Prevention and early detection/treatment of heart failure and its causative diseases can be an effective measure for prevention of death from heart diseases and extension of healthy life expectancy.

(Chiba Survey Res J 2021;10(1):12-20)

Keywords: Heart failure, Healthy life expectancy, preventive measures for heart failure

¹ Chiba Foundation for Health Promotion & Disease Prevention

原著

平成 28 年度肺癌検診喀痰細胞診の成績と有用性について

田口明美¹、金親久美¹、安片恭子¹、鈴木公典¹、藤澤武彦¹、
柴光年²、澁谷潔³、中島崇裕⁴、吉野一郎⁴

Results of Mass Screening for Lung Cancer Using Sputum Cytology in Chiba During the 2016 Fiscal Year

Akemi Taguchi¹, Hisami Kaneoya¹, Kyoko Yasukata¹, Kiminori Suzuki¹, Takehiko Fujisawa¹,
Mitsutoshi Shiba², Kiyoshi Shibuya³, Takahiro Nakajima⁴, Ichiro Yoshino⁴

【目的】喀痰検診の癌発見率向上を目的に、検診成績と発見された癌を解析した。

【方法】平成 28 年度の地域喀痰検診(A)と千葉市個別喀痰検診(B)について、受診者の男女比・年齢分布・喫煙指数 600 以上の比率・細胞診判定比率・要精検率・癌発見率・肺癌発見率・I 期肺癌比率・肺癌組織型・肺以外の癌につき解析した。

【結果】高危険群比率:(A)66.9%、(B)81.7%($P < 0.001$)、癌発見率 10 万対比:(A)170(7/4,124)、(B)238(7/2,941)、肺癌発見率 10 万対比:(A)145(6/4,124)、(B)204(6/2,941)、I 期肺癌:(A)50.0%(3/6)、(B)50.0%(3/6)。

【結論】(B)は要精検率・癌発見率・肺癌発見率が高い傾向にあり、高危険群比率の高いことが理由の一つに考えられた。早期肺扁平上皮癌のみならず、小型肺腺癌の検出にも喀痰細胞診が貢献できる可能性が示唆された。

(調査研究ジャーナル 2021;10(1):21-26)

キーワード: 肺癌検診、喀痰細胞診、肺癌発見率、早期肺癌、喫煙指数

1. はじめに

肺癌検診喀痰細胞診は肺門部早期扁平上皮癌の発見を目的に「肺癌取扱い規約」¹⁾に従って実施されている。喀痰細胞診は上皮内癌を含む胸部CT検査無所見扁平上皮癌の検出には欠かせない検査法であり、当施設でも喀痰細胞診が契機となって上皮内扁平上皮癌が発見されている。近年では受診対象者を喫煙指数（一日の平均喫煙指数×喫煙年数）600以上の重喫煙者に絞ることによって検診の効率化を図

っている。当施設の喀痰細胞診検査は地域喀痰検診、個別喀痰検診、呼吸器専門外来、人間ドック、一般健康診断、塵肺検診等々であるが、受診件数の大半を占めるのは地域喀痰検診と個別喀痰検診である。平成28年度の検診成績および発見された癌症例を解析し、喀痰検診の有用性について検討した。

2. 対象と方法

平成28年度の千葉県内における地域21市町村の地域喀痰検診（A）と千葉市個別喀痰検診（B）について、受診者の男女比・年齢分布・喫煙指数600以上の高危険群比率・喀痰細胞診のC判定（中等度異型）/D判定（高度異型・癌疑い）/E判定（癌）の比率・要精検率（D,E判定比率）を解析し、さらに発見された癌における癌発見率・肺癌発見率・I 期肺癌比率・肺癌の組織型・肺以外の癌の比率を解析した。(A)(B)の2群間の比較は χ^2 検定による解析

¹公益財団法人ちば県民保健予防財団

²国保直営総合病院君津中央病院 呼吸器外科

³千葉大学医学部附属病院成田赤十字病院 肺がん治療センター

⁴千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学
連絡先：〒261-0002 千葉市美浜区新港32-14

公益財団法人ちば県民保健予防財団

田口明美

(E-mail: a-taguchi@kenko-chiba.or.jp)

(Received 1 Oct 2019 / Accepted 16 Oct 2020)

を行い、 P 値0.05未満を有意とした。なお本研究は公益財団法人ちば県民保健予防財団倫理審査委員会において、2018年10月16日に承認された (No.30-21)。

3. 結果

受診者数は(A) 4,124人、(B) 2,941人、男女比は(A) 男82.5%、女17.5%、(B) 男87.4%、女12.6%で両群とも男性が80%を超えていた。受診者の年齢分布は(A) 50歳未満 5.2%、50代 8.4%、60代 33.7%、70代 42.3%、80代 10.3%、(B) 50歳未満 3.2%、50代 6.1%、60代 28.4%、70代 47.8%、80代 14.6%であり、ほぼ同じ分布であった (図1)。喫煙指数600以上の高危険群比率においては(A) 66.9% (37.6~100%)、(B) 81.7%であり、2群間に有意差が認められた ($P < 0.001$) (図2)。喀痰細胞診の判定比率

は(A) C判定0.65%、D判定0.12%、E判定0.17%、(B) C判定1.29%、D判定0.34%、E判定0.24%であり、D判定とE判定を合わせた要精検率は(A) 0.29%、(B) 0.58%であり、やや (B) に高い傾向が認められた ($P = 0.088$) (図3)。喀痰検診で検出された癌について比較すると、癌発見率(A) 10万対170 (癌7例/4,124人)、(B) 10万対238 (癌7例/2,941人) であり、肺癌発見率は(A) 10万対145 (肺癌6例/4,124人)、(B) 10万対204 (肺癌6例/2,941人) (表1) であり、(B) にやや高い傾向があった。I 期肺癌比率については(A) 50.0% (肺癌3例/肺癌6例)、(B) 50.0% (肺癌3例/肺癌6例) で両群ともに検出された肺癌の半数はI 期癌であった。発見されたI 期肺癌の組織型の内訳は(A) 扁平上皮内癌1例、腺癌1例、上皮内扁平癌と小細胞癌の重複癌1例、(B) 扁平上皮癌2例、腺癌1例であった (表2)。また検診受診から肺癌が診断されるまでの期間が1年以内の症例比率は(A)83.3% (不明1例)、(B) 100.0%であった。喀痰検診では肺癌のみならず喫煙に影響を受ける上気道等の癌が発見されるが、本年度の検出頻度は(A) 0.14% (下咽頭癌1例/癌7例)、(B) 0.14% (食道バレット癌1例/癌7例) であった。

4. 考察

喫煙習慣が肺癌の主な要因であることは以前から報告されているが、肺癌の発生率は喫煙者が非喫煙者の4倍以上になるとの調査結果がある²⁾。地域喀痰検診 (A) と千葉市個別喀痰検診 (B) を比較すると、受診者の年齢分布および男女比はほぼ同じであるが、喫煙指数600以上の高危険群比率が (B) で有意に高率であった。(B) は (A) と比較し要精検率・癌発見率・肺癌発見率の高い傾向が認められたが、受診者の高危険群比率の高いことが理由の一つに考えられ、喫煙と肺癌との関係が示唆される結果であった^{3,4)}。近年喀痰検診の対象者から血痰と有害業務が除外されたため、喀痰受診数は減少傾向にある。喀痰検診をより有用にするためには、喫煙指数が600に達した初回受診者を増加させるとともに、600以上のハイリスクグループの経年受診を促進することが重要である。喀痰細胞診は自己採取できる

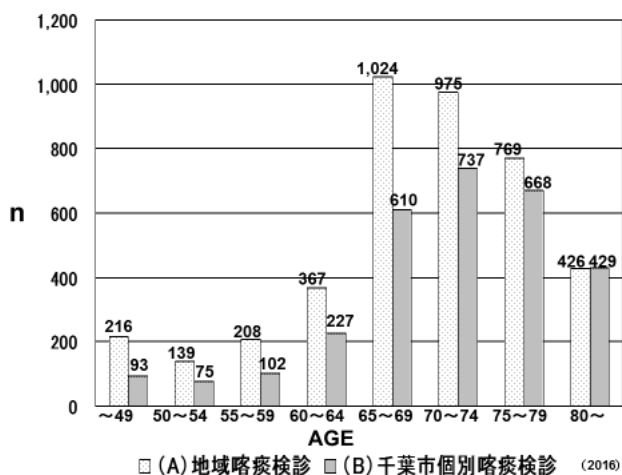


図1 喀痰検診受診者の年齢階級別受診者数

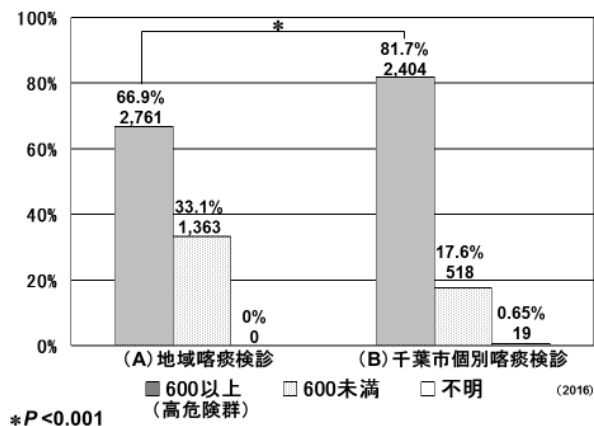


図2 喀痰検診受診者の高危険群比率
(喫煙指数 600 以上)

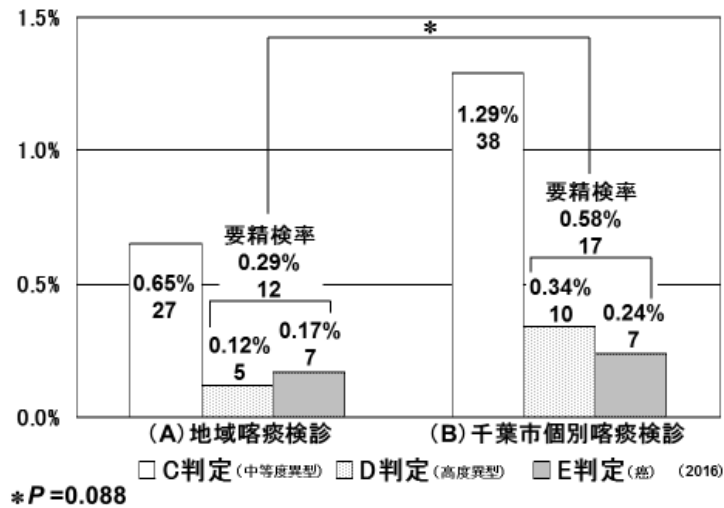


図3 喀痰検診の各判定比率と要精検率 (D, E 判定)

表1 喀痰検診の癌発見率

平成28年度 喀痰検診 癌発見率 10万対比	(A) 地域 喀痰検診 (癌 / 受診者数)	(B) 千葉市個別 喀痰検診 (癌 / 受診者数)	(A) (B) の 有意差
癌	170 (7 / 4,124)	238 (7 / 2,941)	P=0.592
肺癌	145 (6 / 4,124)	204 (6 / 2,941)	P=0.571
頭頸部癌	24 (1 / 4,124)	34 (1 / 2,941)	(2016)

表2 喀痰検診で発見された肺癌症例

症例	年齢	性別	喫煙 指数	細胞 判定	病期	組織型	I 期肺癌 %
(A)							
1	74	女	1,000	E	I A 1	上皮内扁平上皮癌、小細胞癌	
2	79	男	3,480	E	I A 2	腺癌	
3	72	男	1,000	E	I B	扁平上皮癌	50%
4	67	男	930	E	III	不明	(3)
5	69	男	1,850	D	不明	不明	
6	66	男	0	E	不明	不明	
(B)							
1	77	男	600	E	I A 1	扁平上皮癌	
2	72	男	1,000	E	I A 2	腺癌	
3	73	男	800	E	I A	扁平上皮癌	50%
4	76	男	600	E	III A	腺癌	(3)
5	75	男	600	E	III A	腺癌	
6	65	男	800	D	不明	扁平上皮癌	

(n: I 期肺癌発見数)

負荷の少ない検査法であり、重喫煙者における肺癌および咽頭喉頭癌の検診に適していることを啓蒙し、一人でも肺癌死亡者数が減少するよう受診勧奨する必要がある。

両群ともに発見された肺癌の半数はⅠ期癌であり、そのなかには上皮内扁平上皮癌と小細胞癌の重複癌、胸部CT検査無所見早期扁平上皮癌、2cm以下のⅠA期小型腺癌が含まれていた。(A) 症例1は上皮内扁平上皮癌とⅠA期小細胞癌の重複癌であった。肺扁平上皮癌が上皮内癌で発見されるのは稀であるが、さらに1cm以下の小細胞癌を併発する希少例であった。小細胞癌の5年生存率は19.7%、肺癌の組織型のなかで最も予後不良である⁵⁾。抗がん剤や放射線に対する感受性の高いことから標準治療は化学放射線治療とされているが、その成績は決して良好では無い。小細胞癌の5年生存率を向上させるには、治療の選択肢が多様なⅠA期の段階で検出することが求められている⁶⁾。今回の症例は、喀痰細胞診に出現した異型扁平上皮細胞による指導区分に従って精密検査が施行された結果、気管支鏡検査にて左2nd Carinaに上皮内癌が発見され、また胸部CT検査で左S6に小型陰影が確認されたことで1.0×0.8×0.5cmの小細胞癌の診断が確定している。早期発見が困難な二つの肺癌の早期発見に、喀痰細胞診が契機となった症例であった。われわれは2年前にも同様な重複癌を経験している。上咽頭癌は早期での発見が困難なため、ほとんどが進行癌で発見されているが、喀痰検診が契機でⅠ期上咽頭癌が検出され、ほぼ同時期の胸部CT検査にて径1.5cmのⅠA期肺小細胞癌が発見されている⁷⁾。喀痰細胞診は喫煙を発癌要因とする上気道から下気道に渡る広域発癌領域の早期癌発見に適した検査法であり、増加傾向が認められる重複癌の早期発見と発見率向上にも貢献できる可能性が示唆された^{8,9)}。

(B) 症例1は胸部CT無所見の扁平上皮癌であった。喀痰中に出現した小型の異型細胞の検出により精密検査を実施したところ、胸部CT検査は無所見であったが気管支鏡検査にて中枢気管支に隆起性病変が認められた。同部位の生検病理組織検査により扁平上皮癌の診断が得られ、重粒子線治療が施行さ

れた。胸部CT検査無所見の早期肺癌で、喀痰細胞診が画像診断に先行して癌検出の契機となった症例である¹⁰⁻¹³⁾。

肺癌検診喀痰細胞診の目的は肺門部の扁平上皮癌の発見であるが、(A) (B) のⅠ期肺癌には重喫煙者の腺癌が含まれており、喀痰検診による小型肺腺癌の検出にも注目する必要がある。腺癌症例の喀痰中に出現する異型細胞には、腺癌に特徴的な腫大した核小体や腺房様配列が認められ、腺癌病巣由来の異型細胞であることが示唆された。喀痰検診では肺門部早期扁平上皮癌のみならず末梢型小型肺腺癌が発見されており、腺癌の早期発見においても喀痰細胞診が貢献できる可能性が考えられた。

喀痰検診の対象は50歳以上の男女で、喫煙指数が600以上の肺癌の高危険群であるが、これらの重喫煙者は頭頸部癌の高危険群でもあり、当施設では喀痰検診で発見された癌の約17%は頭頸部扁平上皮癌である¹⁴⁻¹⁷⁾。過去に喀痰検診が契機でⅠ期食道扁平上皮癌が発見されているが、食道バレット癌(腺癌)の検出は今回が初めてであった。喀痰細胞診で癌が疑われ呼吸器と上気道に異常所見が認められない場合には、食道癌も念頭に置く必要が示唆された。喀痰検診は肺門部扁平上皮癌の発見に有用だけでなく、末梢型扁平上皮癌、末梢型腺癌、頭頸部扁平上皮癌、食道癌も検出される可能性があり、広域にわたる複数部位が対象となりえる検診であることを認識する必要がある。

本論文の要旨は第57回千葉県公衆衛生学会で発表した。

5. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 日本肺癌学会編.肺癌取扱い規約第8版.東京:金原出版;2017;193-7.
- 2) Sobue T, Yamamoto S, Hara M, et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: the JPHC study.

- Int J Cancer 2002;99(2):245-51.
- 3) 田口明美,金親久美,沢田ひとみ,他.肺がん検診喀痰細胞診の癌発見率向上に関する要因の検討.調査研究ジャーナル2014;3:108-13.
 - 4) WHO IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans, Tobacco smoke and involuntary smoking.Vol. 83. IARC, Lyon.2002.
 - 5) 公益財団法人がん研究振興財団:がんの統計' 16
<https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2016/cancer_statistics_2016.pdf> (2018/09/03アクセス)
 - 6) 大塚倫之,岡本紀雄,倉田香菜子,他.ナビゲーションシステムとガイドシース併用気管支腔内超音波断層法(EBUS-GS) が診断に有用であった I A期小細胞肺癌の1例.気管支学 2014;36(1):63-7.
 - 7) 田口明美,柴光年,金親久美,他.肺癌検診喀痰細胞診で発見された I 期上咽頭癌と I 期肺小細胞癌の重複癌の1例.日臨細胞誌 2018;57(3):169-76.
 - 8) 藤澤武彦,渋谷潔,斎藤幸雄,他.肺と咽・喉頭、食道との重複癌における背景因子と治療成績.日気食会報 1998;49(2):161-7.
 - 9) 園田聡,鈴木幹男,瀬野悟史,他.頭頸部多重癌の検討.耳鼻臨床2006;99(4):333-8.
 - 10) 川原正明,古瀬清行,森隆,他.肺野末梢部のradiologically occult lung cancer の2例.肺癌1989;29(3):305-9.
 - 11) 西村光世,西山祥行,児玉哲郎,他.5次気管支発生 occult lung cancer の2例.気管支学1992;14(5):495-501.
 - 12) 沖津宏,川田正史,朝倉奈都,他.喀痰細胞診E判定で局在診断に難渋した微小末梢型肺扁平上皮癌の1切除例.気管支学1998;20(5):425-8.
 - 13) Tao LC, Chamberlain DW, Delarue NC, et al. Cytologic diagnosis of radiographically occult squamous cell carcinoma of the Lung. Cancer 1982;50:1580-6.
 - 14) 田口明美,柴光年,沢田ひとみ,他.肺がん検診喀痰細胞診で発見された頭頸部扁平上皮癌の検討. 日臨細胞誌 2015;54(1):8-15.
 - 15) 佐藤雅美,斎藤泰紀,永元則義,他.肺癌集検喀痰細胞診によって発見された肺癌以外の悪性腫瘍症例の検討.気管支学1992;14(4):328-33.
 - 16) 田口明美,柴光年,田島ひとみ,他.肺癌検診喀痰細胞診で発見された下咽頭扁平上皮癌の検討. 日臨細胞誌 2006;45(3):177-83.
 - 17) 斎藤裕夫,小野勇,海老原敏,他.喀痰細胞診から発見に至った頭頸部癌 (肺癌検診と頭頸部癌). 癌の臨床 1985;31(13):1665-8.

Results of Mass Screening for Lung Cancer Using Sputum Cytology in Chiba During the 2016 Fiscal Year

Akemi Taguchi¹, Hisami Kaneoya¹, Kyoko Yasukata¹, Kiminori Suzuki¹,
Takehiko Fujisawa¹, Mitsutoshi Shiba², Kiyoshi Shibuya³, Takahiro Nakajima⁴,
Ichiro Yoshino⁴

-Abstract -

Objectives: To improve the early detection rate of lung cancer through mass screening using sputum cytology, we analyzed the results of screening and cancer cases detected in Chiba during the 2016 fiscal year.

Methods: We analyzed the sex ratio, age distribution among subjects with a smoking index of ≥ 600 (high-risk group), cytology diagnostic ratio, detailed examination rate using chest computed tomography and/or endoscopy, histologically cancer detection rate, lung cancer detection rate, stage I lung cancer detection rate, lung cancer histologic type, and ratio of patient with cancers other than lung cancer among the results of mass screening using sputum cytology undertaken in 21 Chiba prefectural municipalities (group-A) and Chiba-city individual sputum examination centers (group-B) during the 2016 fiscal year.

Results: It was observed that 66.9% in group-A fell in the high-risk group as opposed to 81.7% of patients in group-B ($P < 0.001$). Cancer detection rate was 0.17% and 0.238 %, lung cancer detection rate was 0.145 % and 0.204%, and stage I lung cancer detection rate was 50.0% and 50.0% in group-A and group-B, respectively.

Conclusions: More patients in group-B were positive for detailed examination rate, cancer detection rate, and lung cancer detection rate. A possible explanation for this difference is the higher proportion of the high-risk group. Sputum cytology may be a beneficial technique used in the detection of peripheral small lung adenocarcinomas. In our study, patients with stage I adenocarcinomas, in addition to patients with negative chest computed tomography for squamous-cell carcinoma were identified using sputum cytology.

(Chiba Survey Res J 2021;10(1):21-26)

Keywords: lung cancer mass screening, sputum cytology, cancer detection rate, early lung cancer, smoking index

¹ Chiba Foundation for Health Promotion & Disease Prevention

² Department of Thoracic Surgery Kimitsu-chuo Hospital

³ Chiba University Hospital Department of Chest Surgery, JRC Narita Hospital

⁴ Department of General Thoracic Surgery Chiba University Graduate School of Medicine

Case Reports

Administration of α -galactosylceramide-pulsed Antigen Presenting Cells in Combination with First-line Chemotherapy for Advanced Lung Cancer

Masaaki Hagiya¹, Takeshi Tanaka¹, Keisuke Aita¹, Risa Shiragami¹, Fumie Ihara², Ayana Ishii², Mariko Takami², Toshiaki Homma¹, Yuichi Wada³, Shinichiro Motohashi²

Background: Antigen presenting cells (APCs), which can activate natural killer T (NKT) cells, have been studied for their application in cancer immunotherapy. In a previous trial of α -galactosylceramide (α GalCer [a specific ligand for NKT cells])-pulsed APCs, patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) showed a relatively long survival time. In the present study, we report two cases of α GalCer-pulsed APC injection for patients with chemotherapy-naïve advanced NSCLC.

Patients and Methods: Two patients received intravenous injections of α GalCer-pulsed APCs on twice, with a one-week interval. At one week after the second injection of APCs, they received platinum-doublet chemotherapy.

Results: No severe adverse events related to cell injection were observed. The numbers of circulating NKT cells decreased after cytotoxic chemotherapy in two cases. In case 1, the increased numbers of NK cells, CD8⁺ T cells, and α GalCer-specific IFN- γ -producing cells were observed after the chemotherapy, while the numbers of these cells remained the same level as the baseline in case 2.

Conclusion: NKT cell-specific immune responses induced by α GalCer-pulsed APCs could persist after one course of cytotoxic chemotherapy.

(Chiba Survey Res J 2021;10(1):27-33)

Keywords: non-small cell lung cancer, NKT cell, α -galactosylceramide, antigen presenting cells, cancer immunotherapy

1. INTRODUCTION

For decades, platinum-based chemotherapy has been the standard of care for first-line therapy of patients with non-oncogenic-driven advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) ¹⁾. Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors has led to the signi-

ficant improvement of outcomes in patients with advanced NSCLC, and has been approved as a standard treatment for advanced NSCLC ²⁾. Recently, the addition of immune checkpoint inhibitors to platinum-based chemotherapy has been shown to improve progression-free and overall survival in comparison to platinum-doublet chemotherapy alone in patients with chemotherapy-naïve squamous or non-squamous NSCLC ^{3, 4)}.

CD1d-restricted invariant natural killer T (NKT) cells are characterized by the expression of the invariant T cell receptor, which recognizes a specific glycolipid antigen, α -galactosylceramide (α GalCer), presented by the CD1d molecule on antigen presenting cells (APCs) ⁵⁾. Activated NKT cells exhibit potent an-

¹ Division of Respiriology, Third Department of Internal Medicine, Teikyo University Chiba Medical Center, Ichihara

² Department of Medical Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University

³ Department of Orthopaedic Surgery, Teikyo University Chiba Medical Center

Correspondence to : Shinichiro Motohashi

Department of Medical Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University

1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba, 260-8670, Japan

(E-mail: motohashi@faculty.chiba-u.jp)

(Received 20 Jul 2021 / Accepted 1 Sep 2021)

ti-tumor activity against various tumor models⁶⁻⁸⁾. Several clinical studies using α GalCer-pulsed APCs, which activate endogenous NKT cells, have been carried out in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)^{9, 10)}. In a recent clinical trial, the intravenous injection of α GalCer-pulsed APCs after first-line chemotherapy was well-tolerated and prolonged overall survival¹¹⁾. Based on these results, we herein report two cases of advanced NSCLC in which patients underwent intravenous injection of α GalCer-pulsed APCs combined with platinum-based chemotherapy for previously untreated advanced NSCLC.

2. Patients and Methods

We included patients of 20-75 years of age with histologically- or cytologically-diagnosed NSCLC. The patients had not previously received chemotherapy for advanced NSCLC. The additional inclusion criteria were as follows: a performance status of 0 or 1; the existence of a measurable lesion; and expected survival of 3 months or more. The exclusion criteria were as follows: the presence of active inflammatory disease or active autoimmune disease; a history of hepatitis; pregnancy or lactation; concurrent corticosteroid therapy; or evidence of another active malignant neoplasm. After informed consent was obtained, the patient received two intravenous injections of α GalCer-pulsed APCs. α GalCer-pulsed APCs were prepared using a previously described method with some modification¹²⁾. Briefly, eligible patients underwent peripheral blood apheresis (Spectra Optia, TerumoBCT, Lakewood, CO). Apheresis products were shipped to the cell processing center (Fujisoft Tissue Engineering Co., Ltd, Tokyo, Japan) and the cell culture procedure was performed according to the standard operating procedure as follows. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were separated by density gradient centrifugation (OptiPrep, Axis-Shield, Oslo, Norway), and resuspended in AIM-V (ThermoFisher Scientific., Waltham, MA) containing 800 U/mL of human GM-CSF

(GeneTech Co., Ltd, China) and 100 JRU/mL of recombinant human IL-2 (Imunace; Shionogi, Japan). The cultured cells were pulsed with 200 ng/mL of α GalCer (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Japan) on days 6 and 13. After 7 or 14 days of cultivation, the cells were harvested, and resuspended in approximately 100 mL of bicarbonate containing 20% autologous serum. After the shipping criteria were met, APCs (1×10^9 cells/ m^2 /injection) were delivered to the Teikyo University Chiba Medical Hospital. The intravenous injection of α GalCer-pulsed APCs was performed twice at one-week intervals. One week after the second administration of APCs, the case 1 received chemotherapy consisting of cisplatin (80 mg/ m^2) and pemetrexed (500 mg/ m^2) every 3 weeks, and the case 2 received carboplatin (area under the concentration-time curve, 5 mg per milliliter per minute) and docetaxel (60 mg/ m^2) every 3 weeks. A schematic illustration of the treatment protocol is shown in Figure 1A. Adverse events and changes in laboratory values were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAE).

To evaluate the systemic immune responses, PBMCs were obtained before α GalCer-pulsed APC treatment, and an additional three times during the study period. Flow cytometry was performed to detect NKT cells (PE anti-V β 11 and FITC anti-V α 24 were purchased from Beckman Coulter, Allophycocyanin anti-CD3 from BioLegend), NK cells (Allophycocyanin anti-CD3 and PE-Cy7 anti-CD56, BioLegend) and CD8⁺ T cells (Allophycocyanin anti-CD3, Pacific blue anti-CD4 and PE-Cy7 anti-CD8, BioLegend) in blood using a FACSCanto II (BD). A single-cell enzyme-linked immunospot (ELISPOT) assay was performed to detect the α GalCer-specific IFN- γ -secreting cells, as previously described^{13, 14)}.

The trial (UMIN000027782) was approved by the institutional review boards of Teikyo University and Chiba University (December 22, 2016), and the committee

for regenerative medicine at Correct health Information for Cooperative and Innovative Development of society (January 26,2017).

3. Results

Case 1 was a 55-year-old man who was diagnosed with sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-negative, ALK translocation negative

lung adenocarcinoma with mediastinal invasion of T4 (c-T4N2M0, c-stage IIIB). He had been treated for asthma, which was controlled by an inhaled steroid. His performance status score was 1. Case 2 was a 68-year-old man diagnosed with lung adenocarcinoma (sensitizing EGFR mutations [-], ALK translocations [-]) with T4 intrapulmonary metastasis (c-T4N2M0, c-stage IIIB). He had no comorbidity related to any ac-

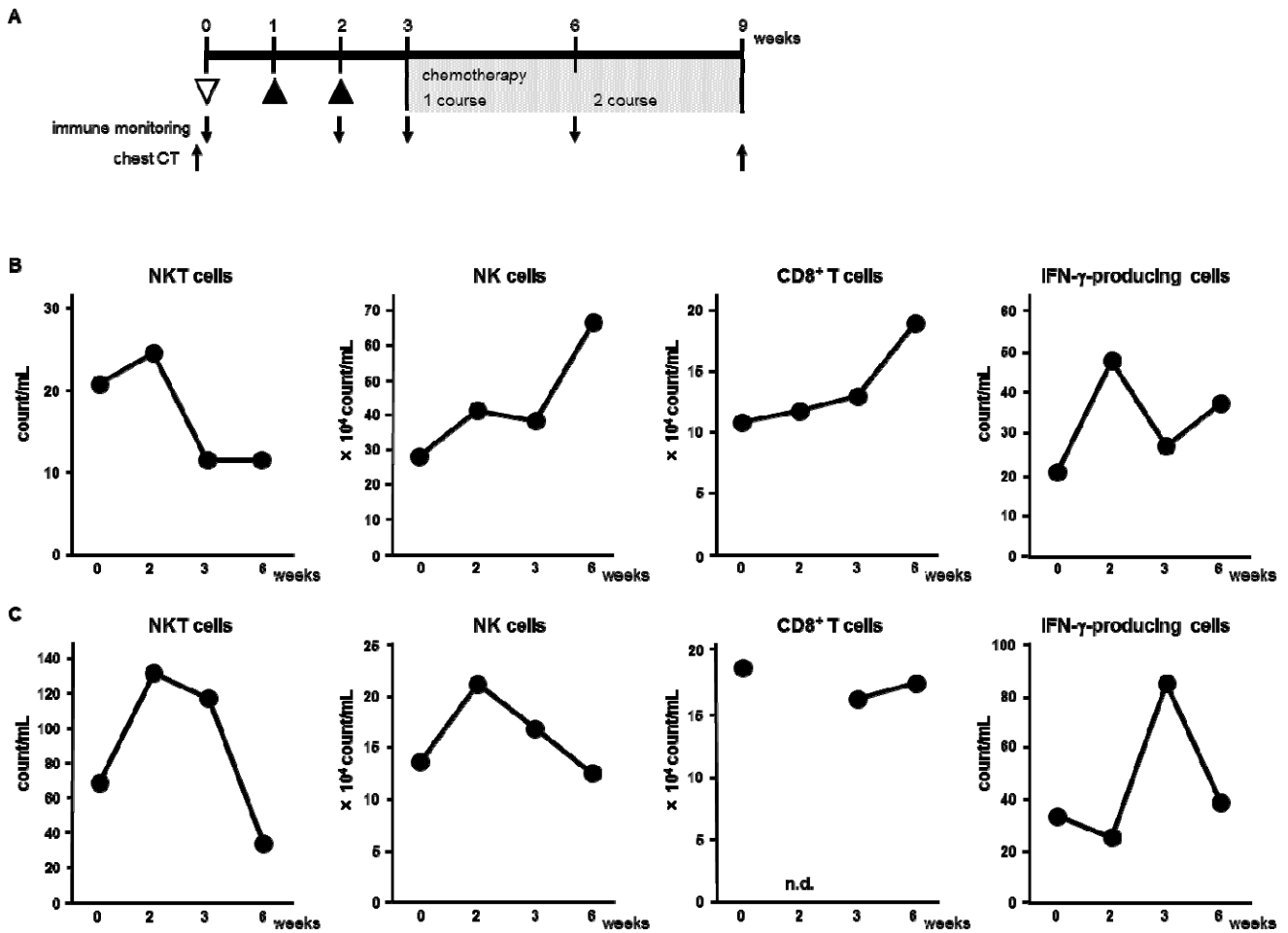


Figure 1

A. Study design of α GalCer-pulsed APC treatment followed by platinum-based chemotherapy. The timing of apheresis (∇), α GalCer-pulsed APC treatment ($\blacktriangle$) and chemotherapy is shown. Apheresis was defined as day 0.

B and C. The number of circulating NKT cells, NK cells, CD8⁺ T cells and IFN- γ -producing cells during the course of treatment in case 1 (B) and case 2 (C). The percentages of peripheral blood V α 24V β 11⁺ NKT cells, CD56⁺CD3⁻ NK cells and CD8⁺CD3⁺ T cells were measured by flow cytometry. The absolute number of NKT cells, NK cells and CD8⁺ T cells in 1 mL of peripheral blood was calculated. The number of α GalCer-reactive IFN- γ -producing cells was quantified by an ELISPOT assay. n.d.= not done.

tive autoimmune diseases, no active interstitial lung diseases and no history of treatment with glucocorticoids. His performance status score was 1.

Adverse events, regardless of cause and attribution to treatment, are listed in Table 1. No severe adverse events were observed during the course of cell injection in both cases. In case 1, obstructive pneumonia (grade 3) and mild back pain (grade 1) occurred due to the growth of the primary tumor prior to the first α GalCer-pulsed APC injection. In addition, left-side chest pain (grade 1) occurred after the second administration of α GalCer-pulsed APCs. In case 2, grade 3 neutropenia and pneumonia occurred during chemotherapy treatment, but were fully resolved after treatment with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and antibiotics. Other adverse events are listed in Table 1. In both cases, adverse events did not induce discontinuation of chemotherapy, and no grade ≥ 4 adverse events were evident.

As shown in Figure 1B, a decreased number of circulating NKT cells were detected after two rounds of

α GalCer-pulsed APC treatment in case 1. In contrast, the numbers of NK cells, CD8⁺ T cells and α GalCer-specific IFN- γ -producing cells gradually increased after the injection of α GalCer-pulsed APCs, even after treatment with cytotoxic chemotherapy. As shown in Figure 1C, a slight increase in the numbers of NKT cells, NK cells and IFN- γ -producing cells was evident after two courses of α GalCer-pulsed APC injection, but returned to baseline within one month in case 2. No obvious change was observed in the number of CD8⁺ T cells.

Chest CT was performed nine weeks after apheresis. In case 1, the sum of the diameter of the intrapulmonary tumor in the right lower lobe was reduced by 30%, and was assessed as a partial response (PR). Patient follow-up was performed on an outpatient basis and progressive disease (PD) was evident at 15 weeks after study enrollment, at which time second-line chemotherapy was administered. In case 2, the sum of the diameters of the intrapulmonary tumor in the right lower lobe was reduced by 27%, and assessed as stable disease (SD). In addition, serum CEA levels were significantly decreased after two courses of chemotherapy. The patient was followed on an outpatient basis and showed no evidence of disease progression at eight months after first-line chemotherapy.

4. Discussion

We presented two cases of chemotherapy-naïve advanced NSCLC patients who received intravenous injections of α GalCer-pulsed APCs. It has been hypothesized that the concurrent combination of immunotherapy and platinum-based chemotherapy would not be synergistic, since cytotoxic drugs are believed to kill or suppress activated lymphocytes. However, chemotherapy or radiotherapy can induce tumor cell apoptosis, which may provoke or upregulate the immunogenicity of tumors¹⁵⁾. In cases 1 and 2, peripheral blood NKT cells were decreased after the first course of chemotherapy (day 42). We already confirmed that

Table 1

Case 1	
left lateral chest pain	grade 1
back pain	grade 1
obstructive pneumonia	grade 3
Case 2	
general fatigue	grade 1
neutropenia	grade 3
pneumonia	grade 3
diarrhea	grade 2
anorexia	grade 2
dermatitis	grade 1
eye disorder	grade 1
general disorder	grade 1

the number of NKT cells was significantly decreased after an intravenous injection of α GalCer-pulsed APCs in a phase II study of α GalCer-pulsed APCs for advanced or recurrent NSCLC¹¹⁾. Therefore, the changes in NKT cell numbers are believed to be quite reasonable. The number of NK cells or CD8⁺ T cells increased after chemotherapy in case 1. The enhancement of these immune cells might be induced by an adjuvant effect of activated NKT cells. However, the number of these cells transiently increased and returned to baseline levels after chemotherapy in case 2. In general, cytotoxic anti-cancer drugs damage the immune effector cells and attenuate their function. From this viewpoint, the persistence of these cells and maintenance of their cytotoxic function, including cytokine production, are important for establishing an anti-tumor immune response. Therefore, the preservation of the NK cell, CD8⁺ T cell or IFN- γ -producing cell counts at baseline must have some benefit, since case 2 demonstrated relatively long progression-free survival after chemotherapy (>8 months). In the next clinical trial using α GalCer-pulsed APCs in combination with chemotherapy, a more detailed analysis of these immunological mechanisms should be performed to elucidate the role of activated NKT cells in the treatment of advanced NSCLC.

The adverse events that occurred in the two cases during the treatment protocol were similar to those previously reported in the patients who received first-line cytotoxic drugs. Obstructive pneumonia and tumor pain occurred in one patient. Antibiotics and analgesics were prescribed and tumor pain recovered to pre-enrolment levels within four days. We concluded that these events were unrelated to the current cell-therapy since they occurred before the injection of α GalCer-pulsed APCs and before progression of the primary tumor was apparent.

In conjunction with previous reports, we hypothesize that the NKT cell-specific immune response could persist after cytotoxic chemotherapy for previously un-

treated advanced NSCLC.

5. Acknowledgements

We thank Yoshinori Yamamoto, Saki Ishihara, Chieko Maruyama, Saori Tagi, Hiromi Chiku, and Emi Sato for their excellent technical assistance.

6. Conflict of interest disclosure

Shinichiro Motohashi

(FUJI SOFT INCORPORATED)

References

- 1) Hanna H, Johnson D, Temin S, et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update summary. *J Oncol Pract* 2017;13(12):832-7.
- 2) Assi HI, Kamphorst AO, Moukalled NM, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 2018;124(2):248-61.
- 3) Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078-92.
- 4) Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2040-51.
- 5) Kawano T, Cui J, Koezuka Y, et al. CD1d-restricted and TCR-mediated activation of V α 14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 1997;278(5343):1626-9.
- 6) Toura I, Kawano T, Akutsu Y, et al. Cutting edge: inhibition of experimental tumor metastasis by dendritic cells pulsed with α -galactosylceramide. *J Immunol* 1999;163(5):2387-91.
- 7) Taniguchi M, Seino K, Nakayama T. The NKT cell system: bridging innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2003;4(12):1164-5.
- 8) Fujii S, Motohashi S, Shimizu K, et al. Adjuvant activity mediated by iNKT cells. *Semin Immunol* 2010;22(2):97-102.
- 9) Motohashi S, Okamoto Y, Yoshino I, et al. Anti-tumor immune responses induced by iNKT cell-based immunotherapy for lung cancer and head and neck cancer. *Clin*

- Immunol 2011;140(2):167-76.
- 10) Takami M, Ihara F, Motohashi S. Clinical application of iNKT cell-mediated anti-tumor activity against lung cancer and head and neck cancer. *Front Immunol* 2018;9:2021.
- 11) Toyoda T, Kamata T, Tanaka K, et al. Phase II study of α -galactosylceramide-pulsed antigen-presenting cells in patients with advanced or recurrent non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000316.
- 12) Ishikawa E, Motohashi S, Ishikawa A, et al. Dendritic cell maturation by CD11c⁺ T cells and V α 24⁺ natural killer T-cell activation by α -galactosylceramide. *Int J Cancer* 2005;117(2):265-73.
- 13) Motohashi S, Ishikawa A, Ishikawa E, et al. A phase I study of in vitro expanded natural killer T cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 1):6079-86.
- 14) Motohashi S, Nagato K, Kunii N, et al. A phase I-II study of α -galactosylceramide-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. *J Immunol* 2009;182(4):2492-501.
- 15) Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1-10.

症例

進行非小細胞肺癌に対する α ガラクトシルセラミドパルス抗原提示細胞と一次化学療法との併用投与

萩谷政明¹、田中健¹、會田啓介¹、白神梨沙¹、伊原史英²、石井絢菜²、
高見真理子²、本間敏明¹、和田祐一³、本橋新一郎²

—要旨—

NKT 細胞特異的リガンドである α ガラクトシルセラミドを提示させた抗原提示細胞(以下 APC)の投与によって、体内で活性化された NKT 細胞は強力な抗腫瘍効果を発揮する。進行・再発非小細胞肺癌の標準治療後に対して APC 投与を行い、長期生存が得られる可能性を臨床研究で示してきた。今回、未治療の進行非小細胞肺癌患者 2 症例に対する初回治療として、APC の静脈内投与を 2 回行い、その後プラチナ製剤を含む抗癌剤治療を 2 コース行った。その結果、APC 投与に関連する重篤な有害事象を認めなかった。APC 投与後の抗癌剤投与により、末梢血 NKT 細胞数は 2 例ともに減少したが、NKT 細胞により活性化される NK 細胞数や CD8⁺ T 細胞、 α ガラクトシルセラミド特異的インターフェロン- γ 産生細胞数は 1 例で増加し、もう 1 例では治療前値レベルを維持した。NKT 細胞により誘導される抗腫瘍免疫応答は、細胞傷害性抗癌剤治療後も持続する可能性が示唆された。

(調査研究ジャーナル 2021;10(1):27-33)

キーワード: 非小細胞肺癌、NKT 細胞、 α -ガラクトシルセラミド、抗原提示細胞、がん免疫療法

¹ 帝京大学ちば総合医療センター第三内科 (呼吸器)

² 千葉大学大学院医学研究院免疫細胞医学

³ 帝京大学ちば総合医療センター整形外科

Ⅱ．論文・学会発表等

1. 論文発表等	36
2. 学会発表等	38

1. 論文発表等

2020 年度に職員が論文発表をしたものをまとめた。

「発表者」欄の斜字体は財団外の共同発表者である。

著書・学術論文等の題名 (共著等含む)	掲載雑誌等の名称及び発行 または発表の年月	発表者
東金市における成人眼検診の報告	日眼会誌.2020;124(4):307-16.	川端秀仁、柳瀬加那、大輪孝子、稲田正貴、長谷部勉、角南祐子、藤澤武彦、 <i>茂田章一、石田ゆかり</i>
Sex difference in the association between surrogate markers of insulin resistance and arterial stiffness	J Diabetes Complications. 2020;34(6):107442.	<i>Nakagomi A</i> , Sunami Y, <i>Kawasaki Y</i> , Fujisawa T, <i>Kobayashi Y</i>
特定健康診査当日に特定保健指導初回面接を行うことの重要性について	予防医学ジャーナル. 2020;513:59-61.	金澤久美子、香西ヒロミ、長谷川茜、藤江さなえ、中村由里絵、大木いづみ、國友史雄
Additional outreach effort of providing an opportunity to obtain a kit for fecal immunochemical test during the general health check-up to improve colorectal cancer screening rate in Japan: A longitudinal study	PLoS One. 2020;15(8):e0238474.	Fujita M, Fujisawa T, Hata A
内視鏡による対策型胃がん検診の課題	調査研究ジャーナル. 2020;9(1):4-8.	中川由紀、山口和也
結核感染診断における QuantiFERON®TBゴールドプラス検査—特徴と臨床的有用性—	調査研究ジャーナル. 2020;9(1):9-19.	鈴木公典
Prevalence of positive IGRAs and innate immune system in HIV-infected individuals in Japan	J Infect Chemother. 2021;27: 592-7.	<i>Igari H, Takayanagi S, Yahaba M</i> , Tsuyuzaki M, <i>Taniguchi T</i> , Suzuki K

○論文発表等の概要

特定健康診査当日に特定保健指導初回面接を行うことの重要性について

金澤久美子、香西ヒロミ、長谷川茜、藤江さなえ、中村由里絵、大木いづみ、國友史雄

予防医学ジャーナル.2020;513:59-61.

【はじめに】特定健康診査及び特定保健指導の実施率の向上を達成する観点から、平成30年度より必要な改正が行われた。新しい取り組みとして、三市町（延べ65日間622人）の実施状況について検討した。【実施方法】特定健康診査当日に、腹囲・BMI、血圧、服薬状況から特定保健指導の対象者を健診スタッフが選定し、健診の最後に特定保健指導を受ける流れで、全スタッフが統一した指導内容で初回面接1回目を実施した。【結果】(1) 概ね50%は対象者として選定できた。また、対象者として健診当日に選定された者のうち、95%以上に初回面接1回目を実施することができた。(2) 特定保健指導対象者として選定された者に対して、希望した者には初回面接2回目の予約を行った。初回面接1回目を実施した者のうち、2回目を予約した者の割合は、A市は22.3%、B市は49%、C町は47.2%であった。(3) 初回面接実施数のうち、初回面接1回目を実施した者の割合はB市62%、C町87%となり、A市は健診の後半から予約を取り始めたが、65%となった。【考察・まとめ】特定保健指導の実施とははならなくても、健康への意識付けの機会にもなると考えられる。一方、引き続き実施する場合、その方法、内容について更に検討を行い、実施率の向上と健診当日の保健指導の質の向上を、目指していきたい。

5.8%ポイント（95%信頼区間、3.5-8.1%ポイント）であった。

【考察】特定健診時にキットを渡す試みは、大腸がん検診の受診率を有意に向上させたが、その効果は限られており、十分な受診率を確保するためには、さらなる対策が必要であることが示唆された

Additional outreach effort of providing an opportunity to obtain a kit for fecal immunochemical test during the general health check-up to improve colorectal cancer screening rate in Japan: A longitudinal study

Fujita M, Fujisawa T, Hata A

PLoS ONE. 2020;15(8):e0238474.

【目的】我が国の大腸がん検診受診率は低く、検診の効果を十分に享受するには、有効な受診率向上対策が必要である。本研究は、特定健康診査（以下、特定健診）時に、検査キットを渡す試みが受診率向上に寄与するかを明らかにすることを目的とする。

【方法】本研究は、九十九里町（以下、町）で管理する既存情報を利用した縦断研究である。対象者は、2017年4月1日から2019年3月31日の間、町の国民健康保険被保険者であった者とした。町は、2017年度には、対象者全員に通常の手順（検診希望者は胃がん検診会場でキットを受け取り、検体採取後、キットを町に持参）にて、大腸がん検診を実施した。一方、2017年度は、偶数年齢の者にのみ新たな手順（通常の手順で検診を受けなかった場合に、特定健診時にキットを受け取れる旨を通知。希望者は特定健診時にキットを受け取り、検体採取後、キットを町に持参）にて、検診を実施した。奇数年齢の方をコントロール群、偶数年齢の方を介入群と定義した。【結果】対象者は3,530人であった（コントロール群1,708人、介入群1,822人）。一般化推定方程式の結果、年度と群の交互作用が有意であり（ $P<0.0001$ ）、介入群では、コントロール群に比べて、検診受診率向上効果が有意に高いことが明らかとなった。2018年度の両群の受診率の差は

2. 学会発表等

2020 年度に職員が筆頭として学会発表を行ったものをまとめた。

「発表者」欄の斜字体は担当外の共同発表者である。

月日	講演・学会名	演題名・内容	発表者名
2020 年 7月3～5日	第44回日本遺伝カウンセリング学会	健診（検診）施設における遺伝性腫瘍問診票の活用～担当看護師による受診案内の試み	渡邊綾子、稲田麻里、北橋菜那、斎藤智子、橋本秀行、山口和也、中川由紀、野村文夫、藤澤武彦
8月21日	第26回日本遺伝性腫瘍学会学術集会	健診施設における遺伝性腫瘍サーベイランスの現状	稲田麻里、野村文夫、渡邊綾子、北橋菜那、斎藤智子、橋本秀行、山口和也、中川由紀、河西十九三
10月 11～19日	第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会	医療従事者における QFT-Plus 陽性率の検討 高齢者施設における QFT-Plus と T-SPOT の比較検討	岡田奈生、露崎みづ枝、鈴木公典、藤澤武彦、林文、猪狩英俊 露崎みづ枝、岡田奈生、鈴木公典、藤澤武彦、林文、猪狩英俊
10月 12～16日	16th World Congress on Public Health 2020	Cost-effectiveness analysis for preventing hepatitis B virus reactivation-related death in Japan	Fujita M, Kusumoto S, Sugiyama M, Fujisawa T, Mizokami M, Hata A
11月18日	第65回日本人類遺伝学会	脊髄性筋萎縮症の千葉県新生児マスキングへの新規導入	羽田明、稲田佳美、安片恭子、石井健司、房枝みち子、藤田美鈴、小海誠、村山圭、高柳正樹、糸賀栄、細川淳一、小原収、中村公俊、遠藤文夫
12月20日	第45回日本超音波検査学会学術集会	乳房超音波検査技師をどのように育てるか ～私達の教育法～	梶原崇恵、神保直美、西岡香織、久我若菜、大鹿倫代、稲田佳奈、渡邊美香、橋本秀行

○学会発表等の概要

健診（検診）施設における遺伝性腫瘍問診票の活用～担当看護師による受診案内の試み

第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会

渡邊綾子、稲田麻里、北橋菜那、斎藤智子、橋本秀行、山口和也、中川由紀、野村文夫、藤澤武彦

【背景・目的】健診・健診受診者の中にも一定数の遺伝性腫瘍症候群の方が存在すると推測され、当施設では2015年に遺伝カウンセリング外来を開設した。遺伝外来の一員である看護師としての運営におけるこれまでの取り組みと工夫、課題について検討する。【方法】2017年7月より消化管内視鏡検査受診者に遺伝性腫瘍の問診票の配布を開始した。配布時は看護師が遺伝外来の説明を行った。回収された問診票より各種ガイドライン上、遺伝性腫瘍の可能性を考慮すべき対象者に看護師より、電話で受診案内を行った。【結果】回答された問診票は1,832枚（回収率38%）であった。遺伝性腫瘍の可能性を考慮すべき方は112人であり、問診票で受診案内の連絡を希望した方は70人で、電話による受診案内ができた方は63人であった。案内後、遺伝外来受診を希望した方が28人で（3名の方が途中でキャンセル、1人受診予定）24人が受診した。電話案内後、遺伝外来受診を希望しなかった方は35人で、希望しない理由は、関心なし9人、すでに健診を

受けているから8人、仕事が忙しい4人、今後検討したい4人、家族と相談して考えたい3人、ピンとこない3人、その他（すでに検査済・主治医と相談したい又は検討中・遠方）4人であった。電話案内後の受診率は問診票配布初年度からの2年間で32%、3年目61%であった。【考察】電話による受診案内では①どのような不安や疑問を持っているのか傾聴し②目的は遺伝学的検査だけでなく、カウンセリングを通して今後について一緒に考えることであることを話し③時間をかけて接するようにしたところ、検査を受けた場合のメリットや料金についての質問（疑問の明確化）や、子供のことも心配していて（不安の具体化）などの反応がみられ、遺伝外来受診率向上へとつながった。受診案内の段階で、すでに私たち看護師はプレカウンセリングの役割を担っていると考えられる。

健診施設における遺伝性腫瘍サーベイランスの現状

第26回日本遺伝性腫瘍学会学術集会

稲田麻里、野村文夫¹、渡邊綾子、北橋菜那、斎藤智子、橋本秀行、山口和也、中川由紀、河西十九三

【背景・目的】近年がん診療における遺伝子検査が普及する中で、遺伝性腫瘍と診断される機会が増加し、未発症血縁者への対

応や、診断後のサーベイランスの体制整備が求められている。当財団では、健診施設の特性を生かした遺伝外来を設置し、未発症者への対応及びサーベイランスの提供を試みており、その現状と課題を報告する。【方法】当施設は、遺伝カウンセリング外来を開設し、健診（検診）受診者及び地域医療機関受診者の中で、既往歴・家族歴より遺伝性腫瘍症候群の可能性のある方々を対象に遺伝カウンセリングを開始し、2017 年からは、遺伝性腫瘍症候群と診断された方及びがん発症ハイリスク群と考えられる方にサーベイランスを提供している。また地域医療機関からコンパニオン診断前後の血縁者も含めた遺伝カウンセリングを受け入れ、診断後のサーベイランスの継続が可能となるよう地域医療機関と連携体制を構築している。【結果】2020 年 2 月の時点で、遺伝外来の新規受診者数は 96 例で、その中には、サーベイランス目的紹介 8 例が含まれる。当財団のサーベイランス対象となっている症例は、遺伝性腫瘍の診断がついた遺伝性乳がん卵巣がん（HBOC）6 例、リンチ症候群（LS）8 例とその他がん発症ハイリスク群 12 例、併せて 26 例である。サーベイランス対象者中、未発症血縁者は HBOC 3 例 LS 1 例である。【考察・結論】サーベイランスは、将来にわたり継続が期待されるもので、若年で診断された場合は特に、心理的負担も大きく、身体的及び社会的負担を減らす配慮が求められる。地域医療施設間での連携体制構築が、サーベイランス継続支援の一助になると考えられる

¹ 千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部

医療従事者における QFT-Plus 陽性率の検討

第 95 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会

岡田奈生、露崎みづ枝、鈴木公典、藤澤武彦、林文¹、猪狩英俊²

【目的】医療従事者における QFT-Plus の陽性率を示すことである。【方法】2018 年 10 月から 12 月の間に某社会福祉法人施設（病院、高齢者施設）において本研究に同意を得た職員 369 人（平均年齢 41.5±12.4 歳）を対象とし、QFT-Plus を測定し検討した。

【結果】陽性者は 30 人で、TB1 のみ陽性は 5 人、TB2 のみ陽性は 5 人、TB1・TB2 とも陽性は 20 人であった。QFT-Plus の陽性率は、職員全体では 8.1% (30/369)、各年代では 10 代 0% (0/3)、20 代 6.2% (4/65)、30 代 3.9% (4/103)、40 代 8.0% (8/100)、50 代 13.8% (9/65)、60 歳以上 15.2% (5/33)、職種別では看護師 15.5%、事務職 9.1%、介護士 5.2%、作業・理学療法士 3.4% の順であった。【考察】医療従事者における QFT-Plus の陽性率は 8.1%で、従来の報告より高かった。高齢につれ陽性率は高くなる傾向を示し、職種別では看護師の陽性率が最も高かった。

¹ 九十九里ホーム病院

² 千葉大学医学部附属病院感染制御部

高齢者施設入所者における QFT-Plus と T-SPOT の比較検討

第 95 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会

露崎みづ枝、岡田奈生、鈴木公典、藤澤武彦、林文¹、猪狩英俊²

【目的】高齢者施設の入所者において、QFT-Plus と T-SPOT の検査結果を比較検討する。【方法】2018 年 10 月から 12 月の間に高齢者施設において本研究に同意を得た入所者 127 人（平均年齢 88.1±7.5 歳）を対象とし、QFT-Plus、T-SPOT、末梢血 CD4 値と CD8 値を測定した。【結果】QFT-Plus、T-SPOT の一致は

116 人 (91.3%) で、高い一致率を示した ($\kappa=0.62$)。陽性率は QFT-Plus 13.4% (17/127)、T-SPOT 12.6% (16/127) で有意差はなく、年代別 (QFT-Plus、T-SPOT) では 60 代 33.3%、0%、70 代 16.7%、16.7%、80 代 6.5%、10.9%、90 代 14.5%、11.3%、100 歳以上 50%、50%であった。末梢血 CD4 値は平均±SD で 646±278、CD8 値は 513±285 であった。【考察】QFT-Plus、T-SPOT の検査結果は、高い一致率を示した。

¹ 九十九里ホーム病院

² 千葉大学医学部附属病院感染制御部

Cost-effectiveness analysis for preventing hepatitis B virus reactivation-related death in Japan

16th World Congress on Public Health 2020

Fujita M¹, Kusumoto S², Sugiyama M¹, Fujisawa T, Mizokami M¹, Hata A

【目的】Hepatitis B virus(HBV)に感染すると、いったん治癒したとしてもウイルスを完全に排除することはできず、悪性リンパ腫の治療等をきっかけに再活性化することが知られている。世界各国で予防対策が講じられているが、共通して推奨されている予防法はない。本研究は、よく用いられる 2 つの予防法の費用対効果を比較することを目的とする。【方法】対象とする予防法は①予防投与方法（悪性リンパ腫の治療開始時から Entecavir を投与方法）と②モニタリング法（治療開始後、定期的に HBV DNA 量をモニタリングし、上昇が認められた場合に Entecavir を投与方法）である。効果は、先行研究のメタアナリシスで求めた HBV 再活性化による死亡で評価し、費用は我が国の診療報酬をもとに算出した。メタアナリシスの結果、両群の効果は等しかったため、費用最小化分析を採用した。各パラメータの不確実性を考慮するために、感度分析を実施した。シナリオ分析として、Entecavir の代わりに Zefix または Vemlidy を投与方法の場合も実施した。【結果】悪性リンパ腫の治療開始後 30 カ月に必要な費用は、予防投与方法で 1,513 ドル、モニタリング法で 1,265 ドルと推定された。感度分析の結果、モニタリング法は予防投与方法に比べて一貫して cost-effective であった。Zefix を用いた場合には、予防投与方法で 2,762 ドル、モニタリング法で 1,401 ドル、Vemlidy を用いた場合には、予防投与方法で 4,857 ドル、モニタリング法で 1,629 ドル必要であると算出された。【考察】本解析から、HBV 再活性化による死亡を予防するためには、我が国ではモニタリング法が推奨されるべきであると示唆された。

¹ Genome Medical Sciences Project, National Center for Global Health and Medicine, Chiba

² Department of Hematology and Oncology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

脊髄性筋萎縮症の千葉県新生児マスキニングへの新規導入

第 65 回日本人類遺伝学会

羽田明、稲田佳美、安片恭子、石井健司、房枝みち子、藤田美鈴、小海誠、村山圭¹、高柳正樹²、糸賀崇³、細川淳一³、小原収³、中村公俊⁴、遠藤文夫⁵

脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy: SMA)は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする常染色体

劣性遺伝形式の遺伝子疾患である。乳児期発症のⅠ型の95%はSMNI遺伝子欠失が原因であるが、呼吸管理を行わなければ2歳までに死亡する。最近、数種類の遺伝子治療が開発され、わが国でも保険収載された。その予後は治療開始時期に大きく依存し、障害を防ぐためには可能な限り早期に開始する必要がある。既に台湾、米国では新生児マススクリーニングへの導入が始まり、大きな成果を上げている。わが国でも早急に導入するべきであるとの意見は専門家間で一致しており、既存の新生児マススクリーニングへの導入をめざした試験研究を千葉県で2020年5月から始めたので報告する。試験研究を始めるにあたり、以下の手順で準備を進めた。1. 産婦人科医会の協力同意を得る、2. 既存の新生児マススクリーニングに使われている血液ろ紙の本研究への使用許諾を千葉県および千葉市から得る、3. 解析機関および解析手法の決定、4. 検体調整および解析機関への送付と結果報告の手順に関するプロトコルを作成。1.は産婦人科医会理事会、学術集会での説明、質疑応答の機会を得て、協力が得られることになった。2.は千葉県および千葉市の母子保健の担当者に説明し、庁内に持ち帰って検討していただき、許可が得られた。3.は以前より難病遺伝子解析などで連携をとっていたかずさDNA研究所に協力を求め、協力が得られることになった。4.は既存のスクリーニングのデータベースから研究への協力を得られた方を抽出し、そのろ紙をパンチアウトして96穴プレートに入れ、かずさDNA研究所に送付して解析、結果を得る流れを確立した。現時点までにまだ陽性例は見つかっていないが、80%以上の方の参加が得られている。本試験研究は一般社団法人日本小児先進治療協議会の研究助成を2021年3月まで受けて実施している。

¹千葉県こども病院

²帝京平成大学

³かずさDNA研究所遺伝子検査室

⁴熊本大学

⁵くまもと江津湖療育医療センター

乳房超音波検査技師をどのように育てるか ～私達の教育法～

第45回日本超音波検査学会学術集会

梶原崇恵、神保直美、西岡香織、久我若菜、大鹿倫代、稲田佳奈、渡邊美香、橋本秀行

超音波検査は検査者の技量に大きく左右される検査でもあり、精度管理、特に乳房超音波検査技師の育成においては指導者でも苦慮しているのが現実である。そこで年間48,486人(2018年度)の検診を行い16人の技師が所属する当施設での教育方法を紹介する。当施設では技師の育成プログラムを「プレ研修」「初期研修」「中期研修」「後期研修」の4段階に分けて行っている。「プレ研修」では乳房超音波検査に必要な知識を学び、「初期研修」はスキャンに必要な技術を習得するため見学中心の研修を行う。「中期研修」は滞りなく検査ができる事を目的に研修生がスクリーニングを行った後、指導者がダブルスクリーニングを行う。「後期研修」は単独で検査し医師が画像や報告書の確認を行い、見落としなく検査が行える事を最終目的としており、約1年間で研修の目安としている。それぞれの研修にはおよその期間を決めているが最終判断は合格ラインを決め、期間を調整するなど個々に合わせた研修を行っている。研修の際にはチェックリストを用い内

容に漏れが無い事を確認している。また研修生は毎日研修簿に反省点や疑問点を記入し、それを教育担当者と共有する事でその人に会った研修がスムーズに行えるよう工夫している。更に教育担当者に向けても研修マニュアルを作成し教育担当者が変わっても同じ教育が行えるようなシステムとなっている。

Ⅲ．研究助成

1. 「調査研究事業」の概要	42
2. 調査研究事業内容	42
3. 「ちば県民保健予防基金」の概要	44
4. ちば県民保健予防基金助成事業の内容	44

1. 「調査研究事業」の概要

「調査研究事業」とは、千葉県民の健康保持増進や疾病予防等に貢献するため本県における健康課題等に関する調査研究に助成する事業である。事業の実施にあたって県内の研究機関等から研究課題を公募しており、選考の基準として当財団の健診等を通じて県民の健康づくりに寄与できるような研究等を対象としている。2020年度は新型コロナウイルス感

染拡大を受け募集中止となった。

2. 調査研究事業内容

2019年度に交付した団体及び調査研究事業は以下のとおりである（所属は申請当時のもの）。なお、研究期間延長のため、前号に掲載しなかった No.6 の事業報告書を次頁に掲載した。

2019年度調査研究事業（6件）

No.	事業名	申請者所属	代表者
1	千葉出生コホート調査を基盤とした小児肥満・メタボリックシンドロームのリスク因子に関する研究	千葉大学予防医学センター	櫻井健一
2	慢性閉塞性肺疾患(COPD)のスクリーニングのための呼気ガス成分分析を含むバイオマーカー探索研究	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科	川田奈緒子
3	胃癌検診における AI(artificial intelligence)を用いた2次読影支援機能の開発	千葉大学大学院医学研究院 消化器内科学	加藤直也
4	千葉県におけるロコモティブシンドローム、サルコペニアの発生、進行のリスク因子に関する前向きコホート研究	千葉大学国際教養学部 千葉大学大学院医学研究院 整形外科	山口智志
5	IoT 活用による、歩行・姿勢・ロコモティブシンドローム分析と身体活動量測定による介護予防リスク低減の評価	千葉大学予防医学センター 社会予防医学研究部門	武藤 剛
6	特定地区における優勢分布結核菌株の特定	千葉県衛生研究所 細菌研究室	中村正樹

※No.1～5の事業報告書は前号 Vol.9 No.1 に掲載した。

6. 特定地区における優勢分布結核菌株の特定

千葉県衛生研究所細菌研究室 中村正樹

目的

千葉県では、2008 年度より県内の結核患者から分離された全結核菌株を収集して、24 領域の反復配列多型 MLVA(multi-locus variable numbers of tandem repeats)型別により、分子疫学解析を行っているが、感染経路の特定には必ずしも至っていない。そこで、特定の地域に着目して、その地域で優勢に分布する結核菌株を特定することにより、今後の結核予防活動に寄与することを目的とした。

内容

結核の感染経路の特定に至っていない原因として、①他の自治体居住者との接触で感染する可能性があること、②MLVA の解像度の限界により、本来は無関係である患者が紛れ込んでいること、の 2 点が影響していると思われる。そこで、調査対象地区として年齢区分別人口の割合が千葉県に近似し、人口規模と域内産業が一定数あり、東京を中心とした他自治体都市部への通勤通学者の割合が限定的であると考えられる X 地区を選定した。X 地区を管轄する Y 保健所から搬入のあった結核菌株を中心に、MLVA パターンにより lineage に型別し、感染伝播力が高く、発病率が高いと言われている modern Beijing lineage を選択する。そのうち、MLVA パターンが同一のものと、1 領域だけ異なる SLV(Single Locus Variant)を抽出し、次世代シーケンサー(Miseq, Illumina 社製)を用いて全ゲノム解析を行い、データベースを作成する。作成されたデータベースの結果から優勢な結核菌株に特異的な SNP(Single nucleotide polymorphism)を抽出し、その検出法の確立を目指すとともに、上記①、②の影響の評価を行う。

研究は 2019 年度から 2021 年度の 3 年間で、2019 年度、2020 年度については全ゲノム解析を行い、データベースを作成する。2021 年度は、前年度までに作成されたデータベースをもとに、SNP の抽出を行

い、検出法の確立と上記①、②の影響の評価を行う。

成果

2019 年末までに搬入された結核菌株のうち、modern Beijing lineage で、MLVA が同一パターンまたは SLV であった 33 株(Y 保健所から搬入のあった 7 株を含む)を抽出し、次世代シーケンサーを用いて全ゲノム解析を行った。データの解析には、国立国際医療研究センターで公開されている結核菌のゲノムを包括的に解析出来るオンライン解析システム CASTB(The Comprehensive Analysis Server for the Mycobacterium tuberculosis complex)を使用した。CASTB により lineage 解析と薬剤耐性遺伝子のスクリーニングを行った結果、33 株全てが lineage2(East-Asian lineage)に分類され、ストレプトマイシン(Streptomycin:SM)耐性であることが判明した。

考察

2019 年度の結果から、MLVA が同一パターンまたは SLV であった 33 株は全ゲノム解析によって、lineage2(East-Asian lineage)に分類され、SM 耐性であることが判明したが、これら 33 株の菌株間の関連性を確認するためには、今後 SNP 解析によって異同判定を行う必要がある。

2020 年度は 2019 年度に解析した 33 株の異同判定を行うとともに、2020 年度に搬入された結核菌株も含めて MLVA が同一パターンまたは SLV である株の全ゲノム解析を行い、データベースを作成する。SNP 解析による異同判定により患者間の関連性が疑われるものについては、疫学的関連性を精査し、感染経路の解明を進める。また、特異的な SNP の抽出も行い、検出法の確立が出来るような土台を整備したいと考えている。

3. 「ちば県民保健予防基金」の概要

「ちば県民保健予防基金」は千葉県民の公衆衛生向上、健康増進を目的とした、結核等感染症・がん・生活習慣病などの疾病対策や予防活動を支援するために毎年度、交付を行っている。2020年度は25件の応募があり、当財団基金審査委員会における厳正なる審査により11件の事業への助成金交付が決定した。

4. ちば県民保健予防基金助成事業の内容

交付した団体及び事業名は以下のとおりであり、各団体からの事業報告書を次頁以降に掲載した（所属は申請当時のもの）。

区分	事業名	申請者所属	代表者
I-1	間質性肺炎の認知度調査と認知度向上に向けた啓発活動	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科	安部光洋
II-1	光干渉断層計を用いた新規老化バイオマーカーの開発	千葉大学医学部附属病院眼科	横内裕敬
II-2	Muse 細胞投与による関節軟骨損傷修復の検討 -変形性膝関節症の予防-	千葉大学医学部附属病院 整形外科	渡邊翔太郎
II-3	パーキンソン病の発症機構の解明 - 効果的な予防・治療法確立を目指して	千葉大学大学院医学研究院	守屋彰悟
II-4	簡易嚥下リスクスコアの開発と肺炎、要介護予防に対する妥当性の評価	旭神経内科リハビリテーション病院	柴崎孝二
II-5	ヒト肺検体を用いた難治性呼吸器疾患の発症予防策の検討	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学	川崎 剛
II-6	学齢期の骨量調査	千葉大学予防医学センター	高谷里依子
II-7	抗体関連拒絶反応に対する免疫グロブリン分解酵素による予防	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学	松本寛樹
II-8	不眠を対象としたインターネット・コンピュータ認知行動療法の有効性を検討するランダム化比較試験	千葉大学大学院医学研究院 認知行動生理学	佐藤大介
II-9	炎症性腸疾患患者の多施設共同前向き長期観察研究 Features Japanese Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A multicenter prospective long observational study (Far East 1000)	千葉大学大学院医学研究院 消化器内科学	太田佑樹
III-1	千葉看護学会第26回学術集会	千葉看護学会	石丸美奈

区分：Ⅰ健康づくり・普及啓発活動、Ⅱ研究活動、Ⅲ保健予防に関する会議開催等活動

※No.Ⅱ-8は研究期間延長のため、報告書は次号に掲載予定。

I-1. 間質性肺炎の認知度調査と認知度向上に向けた啓発活動

千葉大学医学部附属病院呼吸器内科 安部光洋

目的

間質性肺炎（IP）の中でも最も多い特発性肺線維症（IPF）は慢性進行性かつ不可逆性の疾患であるが、早期治療介入によって生命予後延長が可能となってきた。そのためには一般市民や非呼吸器専門医の疾患認知度向上が重要であるものの、一般市民における認知度は不明である。IP に対する認知度を患者アンケートという手法を用いて明らかにすること、さらにはホームページ上での情報発信や市民向けの公開講座を通じての疾患啓発を目的とした。

内容

千葉大学大学院医学研究院倫理委員会での承認の下（承認番号 3492）、2019 年 10 月から 2020 年 9 月までの期間に、当院呼吸器内科外来および 4 関連施設において患者アンケート調査を実施した。調査対象の疾患（IP および IPF）を知っているかという質問に対し、「知っている」または「聞いたことがある」と回答したものを「何らかの知見がある」と定義した。統計解析は名義変数については Fisher 正確検定を用いて行った。

5 施設で総計 1,327 名から調査票を回収した（回収率 64%）。自分自身や家族が IP または IPF と診断されていると回答した 189 例・43 例を除く 1,138 例・1,284 例を解析の対象とした。「何らかの知見がある」と答えたのは IP、IPF でそれぞれ全体の 29%・11%であった。いずれも全年代を通じて 70 代の認知度が最も高かった（IP 35%、IPF 38%）。IP の認知度は、大学病院よりも関連 4 施設の方が有意に高かった（ $P=0.002$ ）。また、いずれの認知度も、高血圧症、脂質異常症、糖尿病などの基礎疾患を有している患者の方が有意に高かった（ $P=0.02$, $P=0.03$ ）。

成果

①間質性肺炎の認知度調査

本研究の成果を、第 61 回日本呼吸器学会学術講演

会（2021 年 4 月東京）で発表した。現在、原著論文の執筆作業中である。

②ホームページ上での情報発信

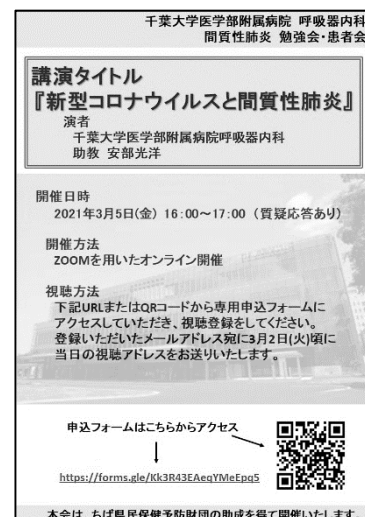
一般市民および当院通院中の患者に向けた情報提供を目的として、千葉大学医学部附属病院呼吸器内科のホームページ上

（<https://www.m.chiba-u.ac.jp/dept/respir/sinryo/ip/>）に IP についての解説を作成した。イラストや図を用いて一般の方も理解がしやすいように心がけた。

③市民向け公開講座（WEB 開催）

上記ホームページおよび千葉大学医学部附属病院内でのアナウンスの下、2021 年 3 月 5 日（金）に一般市民および通院中の患者さん向けの公開講座（勉強会）を開催した。当初は集合形式での開催を予定したものの、昨今の社会事情を鑑みてオンライン開催とした。社会的に関心の高い新型コロナウイルスについて IP との関連やワクチン接種についての情報提供などを行った。当日のスライドについては 2021 年 5 月現在 research map

（<https://researchmap.jp/mthr1983/%E7%A0%94%E7%A9%B6%E3%83%96%E3%83%AD%E3%82%B0>）からダウンロードできるようにしている。総勢 44 名の方の参加があり、事後のアンケート調査では 96%の方が「満足」という高い評価を得た（前述の research map に結果の掲載あり）。



Ⅱ－１．光干渉断層計を用いた新規老化バイオマーカーの開発

千葉大学医学部附属病院眼科 横内裕敬

目的

加齢と共に変動し老化や加齢を予測できる因子を老化マーカーと位置付けており様々な因子がわかってきている。光干渉断層計（OCT）は非侵襲的かつ簡便であり検査時間も数十秒程度と短く負担も少ないため高齢者の眼検査として注目を浴びている。今回、ヒト加齢モデルである Werner 症候群（早老症）に OCT を応用し、低コスト・迅速・簡便・安全性に優れた新規老化マーカーの確立を目指す

内容

Werner 症候群は思春期以降に発症する遺伝性早期老化症候群の代表疾患である。眼合併症として白内障の陽性率は 100%（両眼は 96%）とされている。（ウェルナー症候群の診断・診療ガイドライン 2012 年版）。正常加齢では網膜構造の菲薄化が起こるため、早老症である Werner 症候群でも網膜構造に同様の加齢変化が起こりうることを推察されるため、今回 Werner 症候群 6 例 12 眼（Werner 群; 48.7 ± 8.95 歳）と age-matched された眼科疾患既往のない健常人 10 例 20 眼（健常群; 47.3 ± 7.53 歳）の 2 群間で、OCT（RS-3000®, Nidek）を使用し、Werner 症候群と age-matched された健常人について網膜厚を測定し、Mann-Whitney U-test を用いて統計学的に比較検討することによりヒト網脈絡膜における新規老化バイオマーカーの可能性を探った。

成果

視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚（pRNFL）、神経節複合体厚（GCC）を測定したところ、pRNFL（Werner 群; $83.6 \pm 17.4 \mu\text{m}$, 健常群; $104.7 \pm 12.6 \mu\text{m}$; $P < 0.05$ ）は、Werner 群において有意に菲薄化がみられた（図 1）。GCC（Werner 群; $82.8 \pm 18.5 \mu\text{m}$, 健常群; $96.8 \pm 5.88 \mu\text{m}$; $P < 0.05$ ）でも Werner 群で有意に菲薄化がみられた（図 1）。2 群間で網膜外顆粒層（ONL）には有意差がなかった（Werner 群; $61.9 \pm$

$6.74 \mu\text{m}$, 健常群; $62.8 \pm 2.47 \mu\text{m}$; $P > 0.05$ ）（図 1）。脈絡膜は、Werner 群は $250.4 \mu\text{m} \pm 57.8 \mu\text{m}$ であり、健常群（ $327.8 \pm 68.7 \mu\text{m}$ ）と比べて菲薄化がみられた（ $P > 0.05$ ）（図 2, 図 3）。本症例の平均が 48.7 歳であり、健常群のデータと比較検討すると、正常人の 80 代の脈絡膜厚に相当し、Werner 症候群における脈絡膜の早期の加齢性変化が明らかになった。今後 OCT にて本疾患を時系列で眼局所（網膜・脈絡膜）の変化をみていくことで、眼の老化をみるだけでなく、全身の老化の新しい指標（新規老化マーカー）となりうる可能性が示唆された。

	正常群	Werner群	P 値
pRNFL (μm)	104.7 ± 12.6	83.6 ± 17.4	0.0002
上	107.8 ± 15.4	84.3 ± 19.3	0.018
下	101.6 ± 12.7	80.4 ± 14.9	0.0009
GCC (μm)	96.8 ± 5.88	82.8 ± 18.5	0.001
上	93.9 ± 6.94	85.0 ± 22.9	0.04
下	99.7 ± 5.77	80.7 ± 17.6	0.0014
ONL (μm)	62.8 ± 2.47	61.9 ± 6.74	0.54
上	62.9 ± 3.23	62.4 ± 8.39	0.14
下	62.7 ± 3.37	61.5 ± 5.44	0.15

図 1

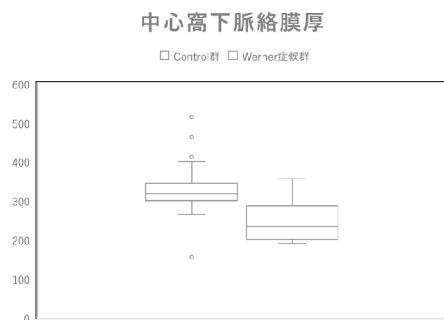


図 2

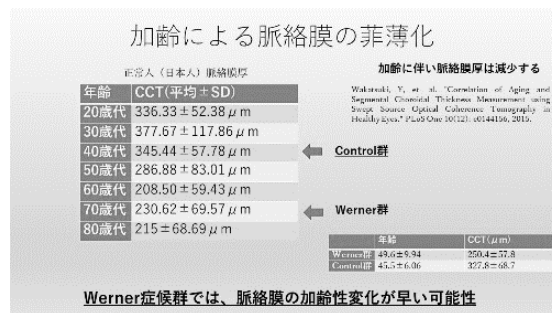


図 3

Ⅱ－２． Muse 細胞投与による関節軟骨損傷修復の検討 －変形性膝関節症の予防－

千葉大学医学部附属病院整形外科 渡邊翔太郎

目的

関節軟骨損傷は修復が乏しく硝子軟骨による修復が得られず長期的には変形性関節症に至る。間葉系幹細胞 (MSC) の 1-5% に含まれる Muse 細胞と呼ばれる細胞集団はいかなる細胞へも分化できる多能性を持ち、損傷部位からの信号によって同部位に遊走し組織修復に寄与するという特徴を持つ。免疫抑制機能を有しておりヒト Muse 細胞の動物実験 (心筋梗塞、肝障害、脳梗塞、肺挫傷) で遊走および組織修復の報告がある。本研究の目的は、関節軟骨損傷において Muse 細胞が①損傷部位へ遊走するか、また②組織修復に寄与するか、を明らかにすることである。

内容

ヒト MSC を培養後に Flow cytometry にて Muse 細胞を抽出した。実験 1 として、12 週齢、雄の SD ラットに直径 3mm、深さ 2mm の骨軟骨損傷を作成し同時に Muse 細胞、Non-muse 細胞 (15 万細胞)、PBS を尾静脈投与 (iv) した。8 週間後に屠殺し、肉眼的評価 (ICRS score) と、組織学的評価を行った。さらに、実験 2 として様々なタイムポイントで動態評価を行うために、投与細胞に蛍光、発光導入

(Venus-Akaluc) を行い In vivo Imaging System (IVIS) による発光評価を実験 1 と同様に行い、また静脈投与に追加して損傷部への直接投与も行った。4 週で屠殺し肉眼的、組織的評価を行った。

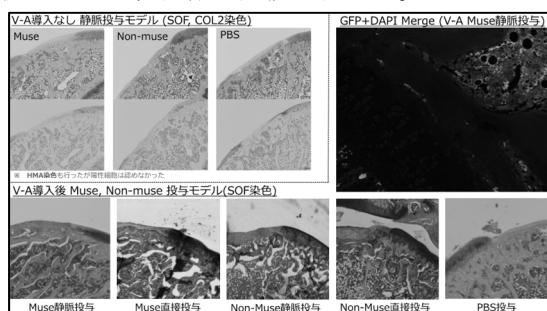


図 1 組織学的評価

※pDNA Venus-Akaluc は AMED を介して理研 BRC より提供して頂いた。

成果

実験 1 では、4 膝ずつを 8 週で屠殺し評価を行った。ICRS score の平均合計点は Muse 群 9.5 点、Non-muse 群 5.25 点、PBS 群 7.0 点であった。組織学的評価では硝子軟骨による修復を確認できず、ヒトミトコンドリア抗体 (HMA) 陽性細胞も存在しなかった (図 1)。Wakitani score (正常 0 点) は 6.25 点、10.75 点、8.5 点であった。肉眼的評価、組織学的評価ともに、Muse 群、PBS 群、Non-muse 群の順に軟骨修復が良好も、いずれも投与細胞は同定できず、硝子軟骨による修復は得られなかった。

実験 2 では、Muse iv 4 膝、Muse 直接投与 2 膝、Non-muse iv 2 膝、Non-muse 直接投与 4 膝、PBS 投与 6 膝として評価を行った。IVIS では静脈投与では膝の発光はどのタイミングにおいても認めなかった。直接投与では 3 日までは膝での発光を検知したが 7 日以降で発光を認めなかった (図 2)。Muse 細胞、Non-muse 細胞ともに同様の結果であった。ICRS score の合計点の平均は上記順に 6.5 点、7.5 点、5 点、7.25 点、5.67 点であった。組織学的評価では硝子軟骨による修復を確認できず、Venus 陽性細胞も存在しなかった (図 1)。Wakitani score は上記順に 10.25 点、11.5 点、9.5 点、11.5 点、9.2 点であった。軟骨修復において各群差はなく、いずれも投与細胞は同定されず、硝子軟骨による修復は得られなかった。

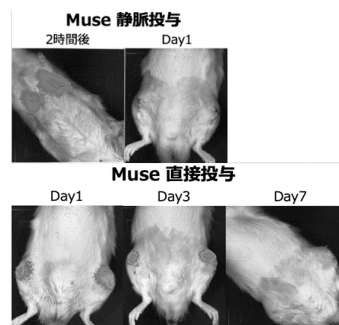


図 2 IVIS 評価

※CS2-EF-MCS(導入時使用)は三好浩之により開発され理研 BRC より提供して頂いた。

II-3. パーキンソン病の発症機構の解明 - 効果的な予防・治療法確立を目指して

千葉大学大学院医学研究院 守屋彰悟

目的

パーキンソン病は α -シヌクレインの異常凝集体を主要構成成分とするレビー小体の存在が特徴の神経変性疾患の一つである。 α -シヌクレインの異常凝集体の形成機構の詳細は未だ明らかになっておらず、パーキンソン病発症機構の解明の障壁となっている。本事業ではパーキンソン病の発症機構の解明を目指し、予防法確立の基礎的知見を得ることを目的に、ヒト α -シヌクレイン発現ゼブラフィッシュを遺伝子組換え技術によって作成し、局在の解析やトランスクリプトーム解析を通して発現変動した遺伝子の抽出を行った。

内容

パーキンソン病では脳内での慢性炎症や、腸の炎症との相関の報告等、免疫システムの関与が示唆されている。本事業では免疫システムに注目し、 α -シヌクレインの影響について解析を行った。

ゼブラフィッシュにおいてマクロファージやミクログリアに特異的に発現する遺伝子として知られている mpeg1 遺伝子のプロモーターをクローニングし、その下流に蛍光標識ヒト野生型 α -シヌクレインを組み込んだベクターを構築し、マイクロインジェクション法によりゼブラフィッシュの胚に導入した。ベクターがゲノムに取り込まれた個体をスクリーニングし、 α -シヌクレインの局在を解析した。次に、作成した遺伝子組換えゼブラフィッシュと野生型ゼ

ブラフィッシュを用いて RNA-seq 法によってトランスクリプトーム解析を行い、ヒト α -シヌクレイン発現に伴って発現変動する遺伝子群を解析した。

成果

作成した遺伝子組換えゼブラフィッシュの 5 days post fertilization (dpf) の稚魚を用いて蛍光の局在を蛍光顕微鏡によって解析したところ、マクロファージで発現が確認された。また、脳内でも蛍光が観察されており、発生直後のミクログリアまたは脳内に侵入したマクロファージを検出したと考えられる。

次に作成した遺伝子組換えゼブラフィッシュと野生型ゼブラフィッシュを用いて RNA-seq 法によってトランスクリプトーム解析を行った。遺伝子組換えゼブラフィッシュでは 2,361 遺伝子が有意に高く、2,152 遺伝子が有意に低かった。これら遺伝子を Gene Ontology により機能別に分類したところ、一例として発現が高い群では神経活動に関連する遺伝子群が、発現が低い群ではアポトーシスや細胞増殖に関連する遺伝子群が抽出された (Table)。

脳内で神経細胞から放出された α -シヌクレインはミクログリアに取り込まれていることは知られている。本研究の結果は α -シヌクレインを取り込むことにより免疫細胞が神経細胞へ影響を及ぼすことを示唆しており、パーキンソン病の発症機構への関与が考えられる。

Table トランスクリプトーム解析により発現差のあった遺伝子の Gene Ontology 解析結果の一例

高発現

Gene Ontology Term	含まれる遺伝子数
calcium ion transport	19
transmission of nerve impulse	7

低発現

Gene Ontology Term	含まれる遺伝子数
regulation of apoptotic process	16
regulation of cell growth	7

Ⅱ－４．簡易嚥下リスクスコアの開発と肺炎、要介護予防に対する妥当性の評価

旭神経内科リハビリテーション病院 柴崎孝二

目的

目的は骨・関節疾患患者を対象に嚥下機能の簡易スクリーニングツール（簡易嚥下リスクスコア）の確立である。本ツールが将来の死亡、肺炎発症の予測ツールとなりうるか、言語聴覚士の介入でアウトカムを予防・改善する効果あるかどうかを検証した。

内容

骨折及び、関節手術後に回復期リハビリテーション病棟に入院した462人を対象として、全例言語聴覚士による嚥下評価及び介入を行った。そのうえで、院内肺炎の発症、退院後の総死亡、嚥下障害関連死亡（肺炎、脳血管障害による死亡）、肺炎による死亡、及び肺炎の発生を郵送及び、電話で調査した。

成果

入院中の肺炎発症は27/462例（5.8%）であった。二項ロジスティック回帰分析による院内肺炎発症に対する測定各因子のオッズ比を計算したところ、各因子で補正後の、男性のOdds ratio (OR) 4.02 (95% CI:1.45-10.87, $P=0.006$)、副菜の種類（常菜：OR 1）、キザミ食：OR 7.55 (95% CI 1.38-41.30, $P=0.020$)、ミキサー食/経管栄養：OR12.57 (95% CI 1.118-141.27, $P=0.040$)であった。簡易嚥下リスクスコアを性別と副菜の食形態で作成し、女性：0、男性：1、副菜の種類が、常菜：0、キザミ食：1、ミキサー食/経管栄養：2とした。スコアの合計は0～3点とした。

退院後の平均追跡期間2.7年で、140人が死亡した。死亡原因は肺炎36人（25.7%）、悪性腫瘍29人（20.7%）、老衰29人（20.7%）、心疾患15人（10.7%）、脳血管障害6人（4.3%）、不明12人（8.6%）、その他13人（9.3%）であった。簡易嚥下リスクスコアは有意に退院後の一次アウトカム（総死亡、嚥下障害関連死亡、肺炎死亡）、二次アウトカム（肺炎の発症、嚥下障害関連疾患の発症）と有意に関連し、簡

易嚥下リスクスコアが高値の方が、死亡率、発症率ともに高値であった（Kaplan-Meier法（図）、Log Rank test, $P<0.001$ 、Cox比例ハザードモデルによるHazard Ratioにおいて、総死亡に対するHazard Ratio, リスクスコア1: 1.6, $P=0.026$, リスクスコア2: 4.1, $P<0.001$, リスクスコア3: 8.9, $P<0.001$ ）。

食形態の改善に対する言語聴覚士の介入の有用性について、入院時に副菜が常菜であり、食形態の改善がこれ以上は行うことができない230人を除いた、232人で検討した。232人のうち、副菜の食形態が改善したのが32人（13.8%）、不変197人（84.9%）、悪化3人（1.3%）であった。これを改善群と、不変/悪化群の2群に分けた。食形態の改善群では追跡期間中の肺炎死亡及び、嚥下障害関連疾患による死亡率が有意に低かった。

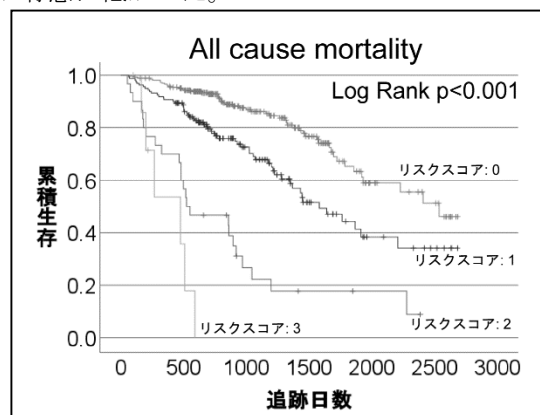


図 簡易嚥下リスクスコアと総死亡の関連 (Kaplan-Meier法)

考察

骨折後に起こる嚥下障害の重要性が明らかとなった。リスク分類に基づいた言語聴覚士による摂食嚥下介入を行うことで、有効かつ効率的にアウトカムの改善ができる可能性が示唆された。尚、本研究の一部を査読付英文誌に発表した。Shibasaki K et al. Geriatr Gerontol Int. 21(5) 386-391, 2021.

Ⅱ－５． ヒト肺検体を用いた難治性呼吸器疾患の発症予防策の検討

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 川崎剛

目的

本事業の目的は、ヒト肺検体を用いた遺伝子発現プロファイルの網羅的解析により、日本人における難治性呼吸器疾患の疾患特異的因子を抽出することである。本事業で対象とした間質性肺炎（IP）は難治性呼吸器疾患の一つであり、喫煙が発症要因の一つとされている。しかし、喫煙感受性など患者側の因子により、喫煙暴露への応答が異なり、結果として間質性肺炎を発症するかどうかに影響すると考えられる。そこで本研究の目的は、IP の発症予防策への応用を目標に、ヒト肺組織検体を用いて、非喫煙者と喫煙者による肺組織、さらに非 IP と IP の肺組織における遺伝子発現パターンの差異を探索し、喫煙のもたらす肺組織への影響および IP の疾患関連因子を同定することとした。

内容

本事業では「手術適応のある肺癌患者」あるいは「肺移植レシピエント患者」を対象として、患者より同意を取得したのち、千葉大学呼吸器外科との連携の下にヒト肺検体を採取し、RNAseq 解析を行った。肺検体の採取は、肺癌に対して外科的肺切除を実施された検体の非癌部、あるいは肺移植の際に摘出されるレシピエントの肺を収集した。背景肺についての最終診断は、臨床情報、病理所見、画像所見をふまえて行った。

成果

「背景肺異常なし・既喫煙者」、「背景肺異常なし・非喫煙者」、「背景肺 IP あり」の各群 3 検体について、RNAseq 解析を行った。RNAseq データを取得後に主成分解析（図 1）により 2 つのクラスターを確認した。また遺伝子発現程度を可視化（図 2）し、IP 群と非 IP 群の 2 つのクラスターを確認できた。

今回用いた間質性肺炎の検体については、慢性過敏性肺炎（CHP）、皮膚筋炎合併間質性肺炎（DM）、

特発性肺線維症（UIP）と異なる最終診断を包括したグループであったが、Gene ontology 解析によって共通して変化している遺伝子群を抽出することができた。一方で非喫煙者（Never_smoker）と既喫煙者（Ex_smoker）間ではクラスタリングを認めなかった。

以上の結果から、背景肺にあきらかな異常を有さない個体の肺では、喫煙による肺組織の応答に乏しいこと、また IP の発症因子として共通した因子の影響があることが示唆された。

今回は少ない検体数での検討であり、今後は検体数を増やして、これまでに得られた知見の検証を行う必要がある。

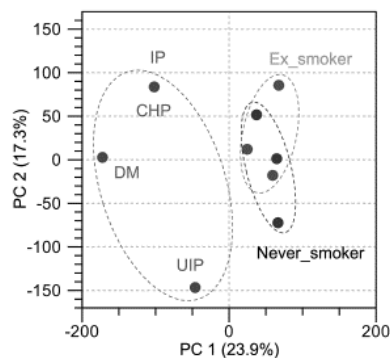


図 1 主成分解析

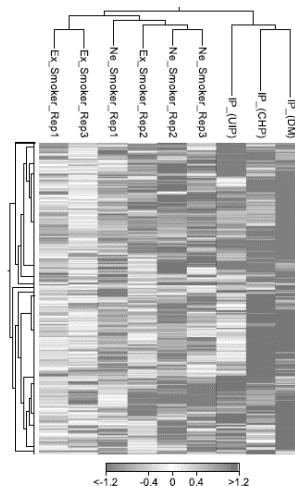


図 2 階層的クラスタリング

Ⅱ－6．学齢期の骨量調査

千葉大学予防医学センター 高谷里依子

目的

我が国での骨粗鬆症患者数は1,300万人、医療費・介護費の合計は年間7,000億円を超え社会的な課題となっている。小児期から思春期にかけて骨密度は急激に増加するが、この時期に十分骨密度を増加させることが、将来的な骨粗鬆症発症予防に重要である。

本事業では、学齢期の骨密度測定および血液・尿における骨代謝マーカー測定、同時に質問票による食習慣・運動習慣の情報収集を通して、骨量に関する因子を明らかにし、将来的な骨粗鬆症予防事業へと展開することを目的とする。

内容

申請者が所属している千葉大学予防医学センターは、2011年より全国15のユニットセンターで実施している大規模な出生コホート調査であるエコチル調査の一部を担当しており、千葉県内の約5,000組の母児について胎児期から13歳になるまでの期間の健康状態や成長の様子を定期的に調べている。

また、骨量に関する背景因子（男女、生活環境、体格、周産期歴など）についても定期的に情報収集を行っている。本事業では、本試験の参加に承諾を得られた児童における8歳と12歳の骨密度を超音波骨密度測定機（LD-100：写真1）にて測定する。8歳のデータを2019年度からの4年間、12歳のデータをさらにその後の4年間で収集する。



写真1 LD-100を用いた骨密度測定

成果

2020年度3月末までに、小学校2年生の男児56名、女児67名の骨密度データの解析を行った。平均海面骨骨密度濃度は男児が111.4mg/cm³、女児が109.1 mg/cm³だった。（図1および図2）

これまでにLD100を用いた小学校2年生の骨量の実態が把握できた。今後は、骨密度測定時の血液と尿（既に採取済みである。）にて骨代謝マーカーを測定する。これにより、骨量に関する背景因子が明らかになる。将来的には、骨粗鬆症の早期予防対策事業への展開を目指している。

男児(n=56)

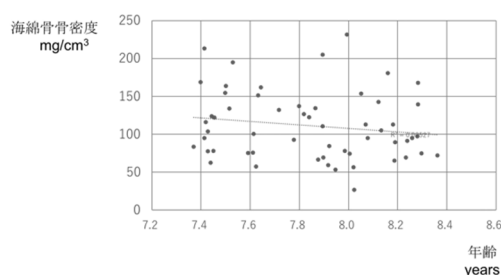


図1 男児56名の海面骨骨密度

女児(n=67)

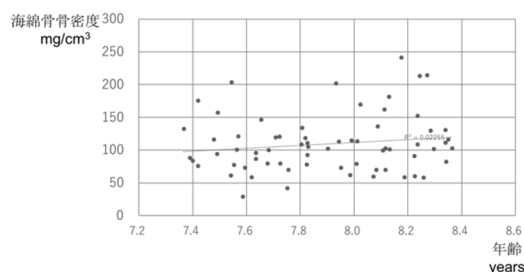


図2 女児67名の海面骨骨密度

Ⅱ－７．抗体関連拒絶反応に対する免疫グロブリン分解酵素による予防

千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学 松本寛樹

目的

本研究の目的は、肺移植における拒絶反応の詳細な機序の解明及び、有効な予防手段の探索研究である。拒絶反応は細胞性拒絶（ACR）と抗体関連型拒絶（AMR）の2つに大きく分けられており、AMRの具体的な治療についての知見は乏しい。本事業では、臨床で肺移植後の拒絶反応の予防に使用する薬剤における効果の検証を行う。

内容

異なる主要組織適合遺伝子複合体（MHC）を有するマウス間（BALBc と BL/6）で肺移植を行う AMR マウスモデルを使用した。コントロールとして同一 MHC マウス間で肺移植を行い比較した。拒絶反応に関わるドナー特異的抗体（DSA）産出の機序の解明、また免疫グロブリン分解酵素（IdeS）によって AMR の抑制が可能かどうかについて検討する。具体的には、抗マウス CD20 抗体をレシピエントマウスに肺移植前に投与することで B 細胞を抑制し、それによる AMR への影響を評価する。評価項目は、①抗 CD20 抗体が適切に B 細胞を抑制されているかどうか、②移植肺の病理像での拒絶反応スコアや C4d 沈着などの評価、③レシピエントマウス血液中の DSA やサイトカインについてそれぞれ比較検討する。また、同様の解析を IdeS 投与の際にも行い、薬剤効果を検証する。

成果

図 1 では、マウス抗 CD20 抗体投与後のマウス内での B 細胞の変化を表している。マウスの脾臓内のリンパ球を抽出し、フローサイトメトリーを使用して、B 細胞/T 細胞比を比較した。図では示していないが、血液内や肺門リンパ節内でも同様の変化が見られた。コントロール群ではリンパ球に対して B 細胞が 60%程度なのに対し、抗 CD20 投与後は著しく減少し、1 週間後には 5%以下の水準まで低下してい

た。

図 2 は肺移植後の拒絶反応を示した。A はコントロール群（同一 MHC 間での肺移植後 7 日後に犠牲死）、B は異なる MHC 間での肺移植後 7 日後に犠牲死、C はマウス抗 CD20 抗体を 7 日前に投与後に B と同様に移植後 7 日後に犠牲死としたものである。

今回の実験系では、抗 CD20 抗体投与による B 細胞抑制のみでは拒絶反応の抑制を確認できなかった。これから DSA やサイトカイン測定による抗 CD20 抗体の効果の検証を行い、犠牲死のタイミングや、薬剤の追加投与によって肺病理所見での拒絶反応の有無を確認していく予定である。

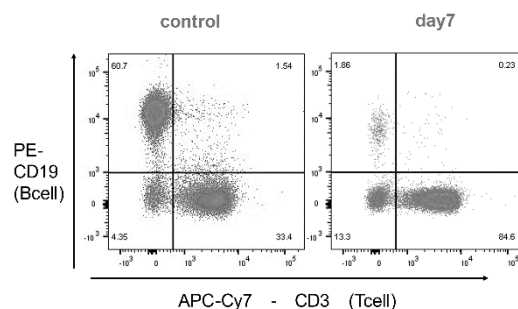


図 1 抗 CD20 抗体投与後の脾臓内 B/T リンパ球比

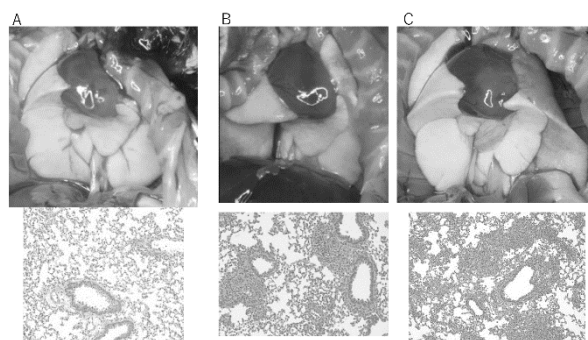


図 2 肺マクロ像と病理像

- A BL/6 → BL/6
B BALBc → BL/6
C BALBc → BL/6 抗 CD20 抗体投与

Ⅱ－９．炎症性腸疾患患者の多施設共同前向き長期観察研究

Features Japanese Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A multicenter prospective long observational study (Far East 1000)

千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 太田佑樹

目的

炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease: IBD）は潰瘍性大腸炎とクローン病を包含する概念であり、腸管の慢性炎症を主体とする原因不明の疾患群である。若年者に好発し、その患者数は欧米と同様に本邦でも近年は急速に増加している。また IBD は腸管外にも合併症を来すことが知られており、合併により日常生活や予後の悪化を認めることがある。腸管外合併症の中でも、原発性硬化性胆管炎（Primary Sclerosing Cholangitis: PSC）を合併した場合の生命予後が悪いことが欧米より報告されている。今まで本邦では IBD における PSC の合併は稀と考えられてきたため、PSC 合併のスクリーニングの必要性さえ認識されていないのが実情である。今後、IBD 患者の急増とともに PSC 合併の増加が予想され、PSC を早期発見することは生命予後の改善に寄与する可能性がある。本研究の目的は、IBD 症例を対象とした病勢、治療実態、および PSC 含めた合併症の実態を長期間に調査することである。

内容

千葉県は人口約 600 万人と多いにも関わらず、隣接する東京都に比べ IBD の専門医療機関が圧倒的に少なく、かつ東葛地域など一部の医療圏を除き患者移動の少ないことが特徴である。そのため結果として、慢性疾患の長期観察研究に適している環境であるため、主に千葉県内の主要な医療機関と連携し、多施設共同前向き観察研究を企画した。

対象は千葉大学医学部附属病院をはじめとした千葉県内の病院に通院している潰瘍性大腸炎、クローン病の患者とした。目標症例数は 1,000 例以上とした。評価項目は、IBD 患者の治療および増悪の頻度、合併症頻度、生年別患者数と発症年齢の推移、PSC

の合併率、MRCP でのサーベイランスの有用性および本邦および欧米の PSC 診断基準の妥当性とした。

成果

2019 年 1 月より本研究への症例参加およびデータ収集を開始し、現在、千葉県内の 15 病院が参加し症例登録を継続中である。試験開始から 2019 年 9 月 30 日までの第 1 回目の症例登録期間とし、PSC の合併の有無のスクリーニング期間を設けた上で 2020 年 9 月までに全参加施設のデータの登録・整理が完了した。全症例数は 728 例（潰瘍性大腸炎 542 例、クローン病 186 例）で、男性が 435 例（59.7%）となっている。腸管外合併症としては、潰瘍性大腸炎・クローン病ともに関節炎が最も多く、その他には皮膚病変や静脈血栓塞栓症などもみられた。第 1 回の症例登録期間の結果に関して現在、論文投稿中である。また PSC に関しては、その合併率や MRCP のサーベイランスの有用性を評価するために、MRCP 画像の中央判定を行っており、その結果も論文として報告する予定である。

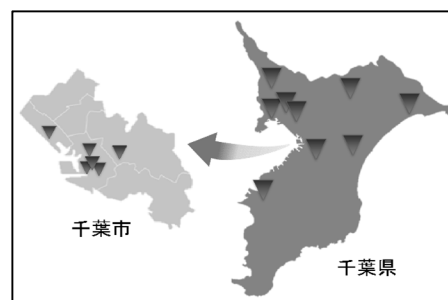


図 1 本研究の参加施設の所在



図 2 本研究のロゴマーク

Ⅲ－１．千葉看護学会第26回学術集会

千葉看護学会 石丸美奈

目的

千葉看護学会第26回学術集会のメインテーマは、「協働を通じて生み出す知－看護学の広がりと深まり－」である。地域包括ケアの推進に焦点を当て、人々における協働を通じて生み出す知とはどのようなものか、それは看護学にどのような広がりや深まりを与えるか、調査研究の成果を普及啓発し、多くの人々と意見交換ができることを目的とした。

本学術集会の参加者は、教育研究者や実践者等であり、県内の看護師・保健師等の実践者に学習の機会として参加を促し、千葉県の公衆衛生と福祉の向上に寄与したいと考えた。

内容

開催日時は2020年9月5日（土）であり、ウェブ開催となったため、視聴期間は9月4日（金）～14日（月）とした。

プログラム内容は、学術集会長講演、理事会合同企画教育講演、シンポジウム、ポスター発表、交流集会であった。内容は①学術集会長講演：協働を通じて生み出す知－看護学の広がりや深まり－、②教育講演：ヘルスケア政策転換期における看護への期待－医療の生活モデル化と福祉国家の発達史－、③シンポジウム：多分野間の協働実践により生み出す知（シンポジスト3名）、④ポスター発表21演題（優秀ポスター賞2題）、⑤交流集会（2演題）であった。開催当日には、ZoomでLive配信をするため、午前中にZoom体験コーナーを設けた。

成果

134名の参加者数であった。9月5日の当日参加者数は107名、Zoom体験32名、交流集会33名、ポスターディスカッション79名、シンポジウム67名であった。

参加者アンケートでは63名（47.1%）から評価を得た。結果より、「感染リスクなく学会に参加できて

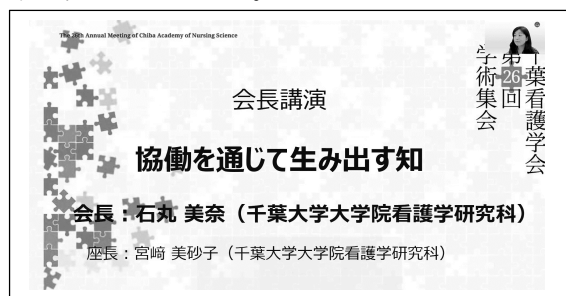
よかった」「当日の質疑応答で学びを深めることができた」「何度も講演を繰り返し見ることができた」など満足度は高かった。

教育講演では、地域包括ケア推進において、看護職には個人のQOLの向上を目指す個のアプローチと社会全体の仕組みを整えるエコシステムアプローチが必要であること、ケアを追究することがコミュニティ構築につながる可能性、今後看護の実践知を社会政策へ発信していく必要性や社会学者との協働の可能性を確認できた。

シンポジウムではシンポジストの3氏から、まさにベストプラクティスと言える協働実践の具体を報告いただき、協働実践の多様性を確認するとともに、看護職が展開する協働実践の可能性について貴重な示唆が得られた。少子・高齢社会に地域全体で対応していくためには、今後さらなる多領域間の協働実践が求められる。今後も多様な協働実践を推進すると同時に、その協働実践により生み出される知をタイムリーに社会に発信していくことが重要であることを確認した。

運営の工夫としてZoom体験コーナーを設けたことで、午後のポスター発表や交流集会が比較的スムーズに運営でき、参加者側も安心して実施できたと肯定的な評価であった。

次年度もCovid-19の影響がどこまで続くか不明だが、予定が重なったり遠方であったりしても、オンライン開催であると学会に参加しやすいという意見もあった。その場合、参加者同士の交流ができるよう工夫が求められる。



講演の様子

投稿規定

公益財団法人ちば県民保健予防財団 調査研究ジャーナル 投稿規定	56
--	----

公益財団法人ちば県民保健予防財団 調査研究ジャーナル 投稿規定

1. 研究報告掲載の目的と編集方針

- 1) 本財団の目的である、「結核をはじめとする感染症、がんその他生活習慣病等の予防に関する支援並びに健康の保持増進に関する調査研究及び普及啓発を行い、もって公衆衛生と福祉の向上に寄与する」の具体的な活動として、研究成果を広く県内外の研究者・実践者に時宜を得て提供することを目的とする。
- 2) 特に、学会誌等に発表するまでには至らないが、研究報告として記録に残すことにより今後の研究等で引用ができることが望ましい研究報告や、継続する研究の中間報告の発表の場として、研究歴の少ない職員でも積極的に投稿できる場を提供する。しかし、研究報告として一定の水準を保つため、投稿論文は査読審査を経ることとする。

2. 投稿資格

筆頭著者は原則としてちば県民保健予防財団の役職員とし、「投稿承諾書」（様式1）により共著者全員が投稿を承諾していることとする。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。

3. 論文の採否・掲載

- 1) 調査研究は、医学研究における倫理規定を遵守していなければならない。
 - (1) 人を対象とした研究はヘルシンキ宣言（2013年10月修正）の精神に則り、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年12月22日、文部科学省・厚生労働省）等を遵守して行われるものでなければならない。
 - (2) 動物を用いた研究についても「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成18年文部科学省）等を遵守し、動物実験委員会等の承認を受けたものでなければならない。
- 2) 論文掲載の採否は、査読者の意見を参考にし、事業年報等編集委員会（以下、編集委員会）が決定する。審査の結果、編集方針に従って原稿の加筆、削除、書き直しなどを依頼することがある。
- 3) 投稿論文は、他の学会誌等に掲載されていないものであり、かつ投稿中でないものに限る（二重投稿の禁止、同時投稿の禁止）。

4. 執筆要綱

1) 原稿の区分

総説、原著、短報、症例、実践報告、資料とし、その概要と字数は下表のとおりとする。

総説（Review Articles）	特定の主題についてのこれまでの知見や研究業績の総括	12,000字以内
原著（Original Articles）	独創性・新規性があり、かつ科学的に価値ある事実を含むもの	10,000字以内
短報（Brief Reports）	原著論文としてはまとまらないが報告に値するもの	3,000字以内
症例（Case Reports）	臨床的に価値のある症例等に関する報告	6,000 字以内
実践報告 （Practical Solutions）	公衆衛生の向上に関わる実践活動の報告	6,000 字以内
資料 （Research & Field Notes）	記録にとどめる価値のある資料や情報	6,000 字以内

※図表は400字を目安とする。

2) 投稿原稿

- (1) 原稿は原則として和文もしくは英文とし、コンピュータソフト（MS Word 等）にて作成する。
- (2) 横書き、新かなづかいのわかりやすい口語体を用いる。
- (3) 表はコンピュータソフト（Excel 等）で作成し、画像化しない。
- (4) 線画の解像度は 600dpi 以上、写真の解像度は 300dpi 以上とする。
- (5) プリント原稿は A4 に、余白を上下左右 2.0×2.0cm とり、フォントサイズはタイトル 12 ポイント、要旨、本文は 10.5 ポイント、本文は 40 字×50 行の 1 段組み、数字、英字、英文抄録は半角文字にて原稿を作成する。

- (6) 医学用語は日本医学用語辞典（第3版、2007、日本医学会）、医学中央雑誌医学用語シソーラス（第7版、2001、医学中央雑誌刊行会）、呼吸器学用語集（第4版、2006、社団法人日本呼吸器学会）などを参照する。
- (7) 略語は最初に用いるときに必ず略さず書き定義する（例：関節リウマチ(Rheumatoid arthritis ; RA)）。なお、論文タイトルは略語を用いてはならない。要旨中で用いる場合も定義したうえで用いる。
- (8) 原稿はプリント原稿（正1部・副2部）とCD等に保存した電子データを提出する。その際、使用機器、使用ソフト名、保存ファイル名をラベルに明記する。

3) 論文の構成

- (1) 原稿の区分、論文タイトル、著者名、所属機関名、著者への連絡先（E-mail アドレスも明記する）、キーワード（5項目以内）、ランニング・タイトルを記載する。
- (2) 英文で表題、著者名、所属を記載する。
- (3) 和文要旨を400字以内で記載する。併せて、200語以内の英文要旨及びキーワードの英訳をつける。ただし、実践報告、資料については英文要旨及びキーワードの英訳を省略することができる。総説以外の要旨は目的（Objectives）、方法（Methods）、結果（Results）、結論（Conclusion）に分けて見出しをつける。
- (4) 本文
- ①本文は、原則として、緒言（序、はじめに等）、研究対象・方法（研究方法、調査方法等）、結果（成績、研究結果等）、考察、結語（おわりに等、省略可）、謝辞（必要な場合）、利益相反、文献の順に、区分を設けて記述する。
- ②図表は本文中に書きこまず、別に図・写真の説明、表、図・写真を作成し、図の文字、数字、記号はそのまま掲載可能な明瞭で十分な大きさのものとする（原則としてカラー不可）。
- ③図表等は図1、表1、写真1等の番号を付け、本文中に朱書きで挿入希望位置を明示する。
- ④「人を対象とする医学系研究」に該当する場合は、倫理審査を受けた委員会の名称、承認日と承認番号を本文の「研究対象・方法」の中に記載する。
- (5) 利益相反
- 本文の後に「自己申告による利益相反(COI)申告書」（様式2）の内容を記載する。
- ①利益相反がない場合、以下の定型文を入れる。
- 開示すべき利益相反はない。
- ②利益相反がある場合、「自己申告による利益相反(COI)申告書」（様式2）の項目に係らず利益相反のある著者名とする。定型文は以下のとおりである。
- 本論文に関する利益相反は以下のとおりである。
- 例1) 健康花子（〇〇製薬）
- 例2) 健康花子（〇〇製薬、株式会社□□）、保健太郎（株式会社××）
- (6) 文献の記載方法
- ①文献は本文に引用された順に番号（上付き）をつけ、末尾に一括し記載する。
- ②共著者3名以内（4名以上は、和文誌は他、英文誌はet alとする）。表題、雑誌名（医学中央雑誌及びPubMedの記載に従う）。年（西暦）；巻：頁（開始頁と終了頁）の順に記載する。

和文誌	堀益靖,北口聡一,大江美紀,他.縦隔原発混合性胚細胞腫瘍の1症例.日呼吸会誌 2011;49:44-8.
英文誌	Denlinger LC, Sorkness RL, Lee WM, et al. Lower airway rhinovirus burden and the seasonal risk of asthma exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1007-14.
単行本	武藤敬,小山信一郎,堀江孝至.び慢性汎細気管支炎.太田保世,川上義和編.呼吸器病学.東京:中外医学社.1990;165-71.
単行本	Rall TW. Central nervous system stimulants (continued) : The xanthines. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, ed. The Pharmacological Basis of Therapeutics.6th ed. New York: Macmillan.1980;595-607.
ガイドライン	日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン作成委員会. 医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン.2007;21-4.

③新聞記事の場合は、新聞名、記事が掲載された日付、朝夕刊の別、記事のタイトルを記載する。

新聞記事	千葉日報、2012 年 4 月 10 日、「県民健康・栄養調査 成人男性 3 人に 1 人肥満、20 代女性の喫煙が急増」
------	---

④Web ページ（インターネットの閲覧・オンライン文献）

作成者、Web ページのタイトル、アドレス（URL）、アクセスした日付を記載する。

オンライン 文献	「俗字の字典」 < http://hp.vector.co.jp/authors/VA000964/html/zokuji.htm > (2002/10/27 アクセス) 厚生労働省：平成 22 年国民健康・栄養調査結果の概要 < http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb-att/2r98520000021c0o.pdf > (2012/04/13 アクセス)
-------------	---

5. 校正

著者校正は初校の 1 回とする。

6. 著作権

本誌に掲載された論文の著作権は、公益財団法人ちば県民保健予防財団に帰属する。論文に他人の図表を転載する場合には、著作権の所有者より転載許可を受け、そのコピーを提出する。

7. 利益相反の申告

本誌への投稿に際し、著者全員が「自己申告による利益相反（COI）申告書」（様式 2）により利益相反に関する自己申告を行わなければならない。ただし、利益相反の有無は掲載採用の判定に影響しない。

8. 別刷

投稿論文の著者が、別刷を希望した場合、30 部まで無料とする。それ以上の場合は 50 部単位とし、その費用は著者の負担とする。著者校正時に申し込むこと。

9. 原稿の提出先・問合せ先

〒261-0002 千葉市美浜区新港 32-14

公益財団法人ちば県民保健予防財団 調査研究部調査分析課

TEL: 043-246-8606

附則

1. この投稿規定は平成 24 年 5 月 22 日に制定する。
2. 平成 25 年 7 月 25 日一部改正
3. 平成 27 年 4 月 25 日一部改正
4. 平成 27 年 9 月 2 日一部改正
5. 平成 29 年 12 月 4 日一部改正

(様式1)

投稿承諾書

ちば県民保健予防財団事業年報等編集委員会御中

論文題名：

著者名（筆頭者から全員の氏名を記載して下さい）

私は本論文の共著者として投稿することを認めます。なお、本論文が、調査研究ジャーナルに採用された場合、当該論文の著作権を公益財団法人ちば県民保健予防財団に委譲することを承諾いたします。

筆頭著者(自署) _____ 承諾日 年 月 日

共著者

氏名(自署) _____ 承諾日 年 月 日

氏名(自署) _____ 承諾日 年 月 日

氏名(自署) _____ 承諾日 年 月 日

氏名(自署) _____ 承諾日 年 月 日

氏名(自署) _____ 承諾日 年 月 日

氏名(自署) _____ 承諾日 年 月 日

氏名(自署) _____ 承諾日 年 月 日

氏名(自署) _____ 承諾日 年 月 日

氏名(自署) _____ 承諾日 年 月 日

(様式 2)

自己申告による利益相反(COI)申告書

著者名 : _____

論文題名 : _____

(投稿時から遡って過去 1 年以内で発表内容に関係する企業・組織または団体との COI 状態を記載し、筆頭著者が取り纏めて論文投稿時に提出して下さい。)

項目	該当の状況	有であれば、著者名：企業名などの記載
①報酬額 1つの企業・団体から年間100万円以上	有 ・ 無	
②株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有 ・ 無	
③特許使用料 1つにつき年間100万円以上	有 ・ 無	
④講演料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有 ・ 無	
⑤原稿料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有 ・ 無	
⑥研究費・助成金などの総額 1つの企業・団体から研究経費を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が200万円以上	有 ・ 無	
⑦奨学(奨励)寄付金などの総額 1つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が200万円以上	有 ・ 無	
⑧企業などが提供する寄附講座 企業や団体が提供する寄附講座に所属している場合	有 ・ 無	
⑨旅費、贈答品などの受領 1つの企業・団体から年間5万円以上	有 ・ 無	

(本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます)

申告日 : 年 月 日

記名（自署） _____

編 集 委 員

鈴木 公典（副理事長、総合健診センター長）

杉山 園美（画像診断部長）

角 南祐子（常務理事、総合健診センター副センター長）

橋本 秀行（診療部長）

羽 田 明（調査研究センター長）

山口 和也（診療部消化器担当部長）

河西十九三（総合健診センター顧問）

伊藤 由美（看護部長）

森竹津四志（調査研究部長）

稲田 正貴（検査部長）

藤田 美鈴（調査研究部主席研究員）

2021 年 9 月 1 日現在

調査研究ジャーナル 2021 第10巻 第1号

2021年10月28日発行

発行人 藤澤 武彦

編 集 調査研究ジャーナル編集委員会

（編集事務担当：調査研究部調査分析課）

発 行 公益財団法人ちば県民保健予防財団

〒261-0002 千葉県美浜区新港32番地14

TEL 043-246-8606

FAX 043-246-8640

ホームページ <https://www.kenko-chiba.or.jp>

印 刷 株式会社千代田

〒266-0026 千葉県緑区古市場町474番253

