

2021 年度事業計画書

I. 2021 年度の主要な事業活動計画

当法人は 2012 年 4 月に内閣府から公益財団法人として認定され、2021 年度は公益財団法人移行 10 年目にあたる。公益目的である研究と臨床の融合を目指した医学研究機関として確固たる地位を築くことを目標とし、今後も事業の着実な遂行を図っていく。各部門、各事業所の基本方針は下記の通りである。

1. 公益部門

(1) 附属杏雲堂病院

杏雲堂病院は急性期機能、回復期機能と、緩和ケア病棟の三つの機能を併せ持つケアミックス型病院として運営し、臨床の場における医学研究課題に対して、臨床材料も含めた臨床情報に基づく臨床研究を行う。

一方で、病院の 2020 年度の収支は、医療事情の変化、特にコロナ禍の影響を大きく受け、当初の予算を大きく下回る見込みである。患者数・病床稼働率は大きく減少し、前年に比較しても赤字は拡大した。病院の赤字はウェイトが大きいため財団全体でも赤字となる見込みである。2021 年度は病床の再編や診療材料・医薬品の共同購入などを実行し、喫緊の課題である病院の収支改善を確実なものにする。

(2) 附属佐々木研究所

創設者佐々木隆興が世界で初めて既知化学物質で動物内臓に人工的がん（肝臓がん）を作ることに成功したのをはじめ、第 2 代所長の吉田富三による吉田肉腫の作成など動物実験を中心とする発がん機序の研究において世界に注目される新規知見を創出し、以来、医学の発展に大きく貢献してきた歴史がある。その伝統を堅持し、今後も基礎的研究を推進するとともに、附属杏雲堂病院と協力して臨床医学研究も実施していく。特に今年度は公的な競争的研究助成費獲得に積極的にチャレンジするとともに、がん研究推進のため、「佐々木隆興・吉田富三がん研究基金」（略称：がん研究基金）への寄附を広く募る。

(3) 附属湘南健診センター

事業推進面では受診者の利便性の改善を図るとともに、コロナ対応に注力しながら、受診者数の確保・拡大を図り、さらに杏雲堂病院との連携体制整備を継続して行う。研究活動面では、研究体制の整備・強化を行うことで、2020 年度に達成した欧文ジャーナルでの発表に引き続き、より一層の活性化を目指す。

2. 収益部門

杏雲ビルは 2021 年 4 月には入居率 98.3% の状態でスタートする見込みである。テナン

トの退去情報の早期把握に努めるとともに、コロナ後の貸しビルのあり方を探っていく。
2021年度も高い入居率を目指すとともに、注意深く価格動向を監視し適正な価格を追求する。また、ビルの競争力を高めるため修繕、投資は適切に行っていく。

3.事業計画遂行のための基本施策

公益部門・収益部門事業計画を下支えする諸施策は以下のとおりである。

(1)財務基盤の強化

医学研究を遂行し、医療事業を軌道に乗せるためには、安定した財務基盤構築が重要である。そのためには、各事業所において事業の抜本的な見直し、選択と集中、コストコントロールを推進していくことが不可欠である。財団全体の継続と財務基盤強化のためには中期的な経営計画の策定と実行が前提となるため、2021年度中に「中期経営計画」を完成させる。一方、病院、杏雲ビルともに老朽化が進んでおり、長期的な視点に立った修繕計画の策定と重点投資実行が必要であるが、2022年度からは策定した「中期経営計画」に基づいたビルの修繕と重点投資を実行する。

(2)人材の活用・育成

杏雲堂病院をはじめ当法人の活性化のためには、職場で働く人材の活用が必須である。2020年度の冬季賞与からは新しい評価制度に基づき評価を実施し、適正な成果の分配を行っている。2021年4月の定期昇給についても個人別評価を反映させることとし、新人事制度の定着を図る。また、職員を各事業所の運営会議等に積極的に参画させることにより、情報の共有化と各事業所間の連携強化による業務改善を図る。これらを通して、職員一人一人に自らの業務に対して当事者意識を持たせ、自ら考える組織の構築と人材の育成を目指すこととする。

(3)公益性の確保

2021年度も引き続き、研究を主体とする公益財団法人としての役割を果たすため、コンプライアンス等、財団ガバナンスの強化、定着を図っていく。

次頁以降、研究事業、その他の公益事業、収益事業の事業計画詳細を述べる。

II. 研究事業

公益財団法人佐々木研究所は、その定款に定める「がんその他の疾患の予防・診断・治療の研究開発を行い、医学の進歩ならびに人材の育成を図り、より良い医療の推進、普及に努め、以って国民の健康増進に寄与することを目的とする」事業を推進し、附属佐々木研究所、附属杏雲堂病院、附属湘南健診センターを研究実施施設とする医学研究機関である。

1. 研究事業計画

(1) 研究指針

附属の3研究実施施設で構成される公益財団法人の医学研究機関として、附属研究所ではがんその他の疾病における臨床医学的、並びに基礎医学的な課題に対して主に実験室レベルでの研究を行う。附属杏雲堂病院では、診療にあたる医師、看護師、その他の医療従事者が主体となり、患者に資する臨床医学的課題を発掘して応用的な研究を行い、附属湘南健診センターでは、健診受診者の医療情報に基づく予防医学的な臨床研究を行う。臨床研究で提起された医学研究課題に対しては、附属研究所との連携で実験結果を基盤とした答えを出し、基礎研究で提起された臨床課題に対しては、附属病院、附属健診センターとの連携で答えを出すこととし、本財団内における双方向的な共同研究を行う。これにより、いわゆる translational research (橋渡し研究)にも結びつけるものである。

さらに、研究課題の解決には、大学を含め他の医学研究機関、アカデミアとの共同研究の実施及び大学研究施設の利用等を図る。

(2) 研究体制

これまで附属研究所ではがんを中心とした疾病に関する基礎医学研究を行い、ゲノム、メタボローム、インタラクトーム、プロテオーム、フェノームの5学問領域に立脚した研究部の構成を目指してきた。2021年度は3研究部体制とする。各研究部は研究プロジェクトのリーダーである Principal Investigator (PI) を部長として、その元に研究員2名、研究助手1名の構成を可能とする。附属病院、附属健診センターでは、各診療科の医師をはじめとする常勤の医療従事者を中心とした研究者により、がんを中心とした各種病態に関する臨床研究を遂行する。臨床研究において実験による検証が必要な場合は、申請に基づき研究所において実験の場を提供する。

(3) 公益目的事業

上記、研究指針ならびに研究体制の下で行う公益目的事業は以下の4事業である。

①がんその他の疾患に関する研究事業

- ②患者の生活の質の維持・向上に資する治療法の研究事業
- ③がんその他の疾患に関する予防医学的研究事業
- ④臨床研究者の育成を図る事業

(4) 附属研究所の取り組み

附属研究所は、本法人の理念のもとに生命科学的な手技を用いた医学研究を行う場であり、他の研究機関では取り組まれていない重要な研究課題の解明をユニークな方法により行う。これにより、本法人の公益事業の目的のうち、「がんその他の疾患に関する研究事業」、「臨床研究者の育成を図る事業」を遂行する。

本研究所では中期的な事業計画のもと、「がんその他の疾患に関する研究事業」に関しては、「がんとの共存を目指す」ことを旗印に研究を行っている。がんによる生命の脅威は、すぐに生活の質を脅かす原病巣を取り除く初期治療を行った後、残存するがん細胞、がん幹細胞、転移したがん細胞等の再増殖による「再発」が大きな問題である。この原因の一つは、がんが異なる様々な遺伝子変異の蓄積した細胞クローンの集合であることであると考える。がん再発までの期間は、数カ月から数十年と様々である。休止期のがんと共存し、がん細胞の再増殖開始をできるだけ遅くすることで、生活の質を保った上で、がんで死ななければがんは恐れることはないはずである。がんと共存しながらがんでは死なない社会の実現を目指す工夫の研究が一つの大きな方向と考える。

2020年度は、腫瘍ゲノム研究部（ゲノム研究）、腫瘍細胞研究部（インタラクトーム研究）、ペプチドミクス研究部（プロテオーム研究）の3研究部体制で臨んでいる。2021年度も引き続き、既存の3研究部体制にて研究事業に取り組み、研究活動の更なる活性化を図る。

「臨床研究者の育成を図る事業」に関しては、各研究部における基礎研究に、医療現場の若手研究者を共同研究者として迎え入れることにより、実験活動を通して、臨床現場では得られない研究のあり方を伝え、医学研究課題を敏感に感知するリサーチマインドの育成を行う。医療現場に戻り患者に向き合った時に、新たな視点が加わることが重要と考える。また、外部のアカデミアからの共同研究のもとに若手研究者のローテーターも積極的に受け入れ、アカデミアと共に研究者育成を図る。

研究所職員は、2021年度活動開始時点で、研究所長（理事長兼任）1名、副所長（研究部部長兼任）1名、研究部部長3名、研究員3名、研究助手2名である。

財団における研究の進捗管理は月1回開催される研究統括管理会議において、財団全体の研究事業に関する問題を検討するとともに、附属研究所の研究方針、方向性、管理運営に関わる諸問題を検討して行われる。また、研究所職員が参加して月1回開催される研究所運営会議で実際的な案件への対応を議論する。さらに、月1回以上、附属研究所所属研

研究者全員が集い、プロジェクトの詳細に関する学術的な議論を行う Research Seminar を開催する。

研究所の施設として、地下 1 階の動物実験施設整備が 2015 年 12 月に完了し、マウス、ラットの飼育が可能な状態である。しかしその稼働は財政状況を踏まえ課題として残されている。2021 年度はこれに向けた準備期間となる。

研究活動は、国の定める各種の法、省令、指針等に即して制定した財団、並びに附属研究所の各種規程に従い適正に行う。2021 年度の研究の遂行は、これまで同様に年度予算の事業活動費を基盤とするが、外部資金、特に公的な競争的研究助成費を積極的に獲得する努力がなされる。また、がん研究推進のため、「佐々木隆興・吉田富三がん研究基金」（略称：がん研究基金）への寄附を広く募る。これらの研究資金で得られた成果において、他研究機関も含めて大掛かりな研究に発展させることが社会への貢献に繋がる場合には、積極的に大型公的研究費の獲得を行う。

2021 年度に取り組む研究課題は以下の通りである。

1) 腫瘍ゲノム研究部 （部長：中岡博史）

研究課題：正常組織におけるがん関連遺伝子に体細胞変異を有する細胞クローンの分子表現型特性に関する研究（PI: 中岡博史）

発がんに至る初期のゲノム変化を理解するためには、ヒトにおける前がん病変や正常組織を用いたゲノム解析が重要である。従来、がん関連遺伝子における体細胞変異は発がんを引き起こすドライバーとして考えられてきたが、近年の研究によって、ヒト正常組織には、がん関連遺伝子に体細胞変異を有する細胞クローンが少なからず存在しており、その大部分はがん化に至らない状態で留まっていることが分かってきた。しかし、がん関連遺伝子に体細胞変異を有する細胞クローンが組織という三次元空間において蓄積・増殖していくメカニズムについては明らかにされていない。また、がん関連遺伝子に体細胞変異を有する正常細胞クローンの機能的特性や組織に対する影響は未解明である。腫瘍ゲノム研究部では、子宮内膜における正常細胞や前がん病変(子宮内膜症、腺筋症、子宮内膜増殖症)を対象とし、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析によって、上述の問いを明らかにすることを目的として研究を行う。

昨年度までの中岡博史らの研究によって、正常子宮内膜組織において、がん関連遺伝子変異を有する上皮細胞クローンが選択的有利性を示すことを明らかにした。さらに、子宮内膜基底層付近に広がる網目状構造を起点として、変異クローン由来の腺管が占有する空間を拡げ、進展していくことを見出した。2021 年度は、RNA シーケンシングを用いた網羅的遺伝子発現解析によって、がん関連遺伝子変異の保有状態に応じて変化する遺伝子発現パターンや影響を受ける生物学的経路について検討を行い、がん関連遺伝子に変異を獲

得した正常細胞の機能的特性を明らかにする。また、子宮内膜症の発症モデルとして、単一の細胞クローンが選択的優位性を得て、優占性に増殖していく単一クローン性増殖モデルが必ずしも全ての症例を説明するわけではなく、月経血逆流を介して卵巣に生着したモザイク状ゲノムを呈する細胞集団から、複数の細胞クローンが共存した状態で、ある程度の異質性を保ったまま増殖し、子宮内膜症病変が形作られるオリゴクローン性増殖モデルの可能性が示唆されている。子宮内膜症における **multiregional** シーケンスを実施し、子宮内膜症発症におけるオリゴクローン性増殖モデルの妥当性について検証する。

2) 腫瘍細胞研究部 (部長: 山口英樹)

研究課題: がん浸潤・転移の分子機構解明と新規がん治療法の開発 (PI: 山口英樹)

日本人の死亡原因の1位であるがんによる死亡のおよそ9割が転移によるものである。がん転移の制御は、がん治療において最も重要な課題の1つである。腫瘍細胞研究部では、がん細胞が転移する際に働く細胞構造である浸潤突起の形成機構と役割を解明すること、日本人に多い難治がんであるスキルス胃がんが腹腔内組織に転移する腹膜播種の機序を解明することを目的として研究を行う。本研究による転移の分子機構の解明は、画期的な新規がん治療法の開発をもたらし、がんによる死亡を大幅に抑制することが可能となる。本研究所の目指す、「がんと共存を目指し、がんでは死なない社会を実現する」ことに果たす意義は大きい。具体的には以下の研究課題に取り組む。

1. 浸潤突起形成の分子機構とがん浸潤・転移における役割の解明

浸潤突起形成の阻害分子は転移治療薬になりうると考えられるため、浸潤突起形成能を定量化したスクリーニング系を構築した。数百種類の既知阻害剤ライブラリーを用いてスクリーニングを進めた結果、いくつかの阻害剤が浸潤突起形成を抑制することを見出した。2021年度はさらにその阻害機構の解析、標的分子の機能解析を進める。

2. スキルス胃がんの進展と腹膜播種性転移の分子機構の解明

これまでの研究で、機能が未知であるタンパク質 **PLEKHA5** を、リン酸化プロテオミクス解析によりスキルス胃がんの進展に関わる新規 Met 下流分子として同定した。これは腹膜播種に必要な分子であることを見出した (論文も **accept**)。今後、さらに **PLEKHA5** の詳細な細胞内機能を明らかにし、治療標的としての有用性の評価と阻害戦略の開発を行う。

一方、間質線維芽細胞との直接的相互作用がスキルス胃がん細胞の悪性化に重要である。これまでに、本研究部において両細胞間の直接的相互作用を阻害するモノクローナル抗体を複数得ることに成功し、それらの抗原を同定した。2021年度は引き続き、スキルス胃がん腹膜播種における抗原タンパク質の機能と、阻害抗体の腹膜播種に対する治療効果について検討する。

マルチカラー蛍光イメージング解析により、スキルス胃がん細胞が血液凝固系を活性化

して腹腔内でクラスターを形成し、マルチクローナルな腹膜播種腫瘍を形成することを明らかにした。2021年度は、クラスター形成の詳細な分子機構を明らかにし、その阻害による腹膜播種の抑制を試みる。また人為的なクラスター形成により、クラスター化の生物学的意義と腹膜播種能への影響について解析を行う。

3) ペプチドミクス研究部 (部長: 佐々木一樹)

研究課題: 膵がん治療用抗体の開発 (PI: 佐々木一樹)

膵臓に発生するがんのうち9割以上は浸潤性膵管癌(膵癌)で、この40年で患者数は4倍に増加し、10年後にはがん関連死で大腸がんを上回ると推定されている。造血腫瘍や大腸がん・乳がんでは選択性の高い治療薬として抗体医薬の有効性が認められている。しかし、特有の遺伝子変異を持つ少数例をのぞき、膵癌で奏功する抗体医薬は存在せず、新しい抗体の登場が望まれている。ペプチドミクス研究部では、タンパク質の切断部位を質量分析で特定する手法を編み出している。膵癌に発現する膜タンパク質の切断現象に着目して新しい観点から抗体を作製し、最終的に治療用抗体の取得を目指している。2021年度は以下の2つの観点で抗体作製に取り組む。

1. 膵癌細胞の表面近くで切断を受けて膜上に残る部位を認識する抗体の作製

膜タンパク質の中には、細胞外の特定の部位で切断される分子がある。膵癌細胞において、切断されて膜上に残る部位が相対的に多く発現する膜タンパク質について、細胞側の切断部位を認識する抗体を作製する。そのような抗体は、抗体や補体依存性の細胞傷害や、腫瘍細胞のターゲティングに将来的に応用できる。膜タンパク質の切断は遺伝子発現情報のみでは明らかにできず、また、膜タンパク質の存在量の多寡とも必ずしも関連しないため、抗体作製の候補となる分子の同定と選択を進めている。候補となる分子は、正常組織での発現および、膵癌細胞株での発現量ならびに頻度を考慮して絞り込みを行う。候補が数種類に限定された段階で、親タンパク質は認識せず、切断された部位のみを認識する抗体を作製し、膵癌細胞株、腫瘍組織での特異性について確認する。

2. 膵癌細胞に発現する特定の膜タンパク質の切断を抑制する抗体の作製

細胞外領域の特定の位置で切断された結果、腫瘍細胞の生存や増殖、免疫監視からの回避を誘導できる膜タンパク質が存在する。そのような膜タンパク質の中で膵癌に多く発現する分子について切断を抑制する抗体を作製すると、治療に応用可能な抗体の開発に貢献できると考えられる。現在、膵癌で多く発現する数種類の候補膜タンパク質を見出しており、切断抑制抗体の作製を計画している。

(5) 附属杏雲堂病院における研究の取り組み

公益目的事業の研究事業4項目の全てに関して、臨床の場における医学研究課題に対し

て、臨床材料も含めた臨床情報に基づき答えを出す臨床研究を行う。2021 年度活動開始時点で、研究統括責任者である副院長をはじめとする臨床研究に携わる常勤医師 12 名、常勤の看護師等医療従事者 7 名を中心とした計 30 名の医療従事者で臨床研究を遂行する。2021 年度に計画されている研究課題は以下の通りである。

<リウマチ科（主任研究員 横江 勇）>

【研究課題】

- I. 関節リウマチにおける心臓 MRI による心臓病変の解析研究
- II. 関節リウマチ及び/又は炎症性腸疾患患者におけるインフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg CTH」等インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 1] 製剤の安全性及び有効性を評価するための実臨床における前向きコホート観察研究
- III. 代謝ならびに炎症性病態における生体ガスの役割とその臨床的有用性

【研究組織】

横江勇 科長 症例収集 解析 発表

清水貴子 科長 症例収集

唐澤博美 医長 症例収集

佐々木 敬 理事長 （匿名化責任者）

【研究目的】

（背景）

1. 近年、関節リウマチ(RA)治療の飛躍的な進歩により、RA 患者の生命予後は改善したが、未だ一般人口の寿命と比して 10 年以上の差がある。心血管病変は欧米では最大、本邦でも死因の第 3 位を占め、重要な予後規定因子であるが、RA における心血管病変は無症候性に進行し、症状発現後の予後は極めて不良である為、早期診断・治療が重要である。
2. 現在 RA 治療において生物学的製剤は必要不可欠であるが、いずれも高額でありこれらの薬剤費は医療費増大の要因の一つとなっている。近年 RA 領域でもバイオシミラー製剤が開発されているが、多くの臨床試験により先行バイオ医薬品と品質・安全性・有効性において同等性の証明が必要である。
3. リウマチ性疾患に基づく炎症、あるいは癌末期や内分泌クリーゼ等の消耗状態に発展しやすい病態においては、原疾患や罹患臓器に依存しない共通した「未知の代謝過程の変化」が存在している可能性がある。これまでの予備的検討から、呼気は全身の終末代謝産物の集合体で、リウマチ性疾患における炎症においてはこれに特徴的な変化が観察された。

(目的と必要性)

1. 心臓 MRI を用いて RA 患者における無症候性心筋障害の頻度や傾向を確認し、臨床所見や血清学的データとの関連性を検討する。無症候性の段階で心筋病変を有する RA 患者を把握し治療介入する事により、生命予後の改善に繋がる可能性がある。
2. インフリキシマブバイオシミラーの安全性、有効性について先行バイオ品との比較検討を行う。バイオシミラー製品は先行品と比べて約 6 割の薬価であり、これらの有効性・副作用が先行品と同等であれば医療費削減に繋がると考えられる。
3. この病態を解明することは精密医療に繋がるものであり、生体ガスに含まれる多くの微量成分を定量的に分析し、そのパターンから疾病の超早期診断や病態変化の評価に繋げることを目的とする。

(特色・独創性)

1. 現在心筋障害の画像診断は心筋繊維化を反映する MRI による遅延造影像が主流であるが、造影剤の使用が必須となる。我々は cine MRI を用いた Feature tracking 法も用いた造影 MRI での心筋障害と比較することにより、今後造影剤を使用しない、より簡便な評価方法を検討する。また、これらの結果を機械学習を用いて解析することにより、RA における心筋障害の予測ツールを作成する。これによって、MRI などの検査を行わずとも、RA の心筋障害が予測出来るようになる可能性がある。
2. 本邦での他施設共同の実臨床でのコホート研究である。
3. 本研究では、特別な物質に焦点を絞ることなしに、網羅的な呼気のガス分析を行うことで、炎症や消耗状態における微細な代謝変化を検出するシステムを構築し、全く新たな学術体系に基づく病態解析法を構築することができる。臨床的に消耗状態の準備状態と診断された患者の呼気を、健常者あるいは治療後と比較することで消耗状態の判別分析に応用する。また治療に対する反応性や予後のデータをコンピュータに機械学習させ、炎症や消耗状態に関して AI による超早期の診断、治療への反応性の予測を可能にする。このように従来 of 医学体系では成し得なかった精密医療に挑戦する。

(予想される結果と意義)

1. これまでの研究より RA の疾患活動性、炎症と心筋障害の関連性が推測される。RA の疾患活動性をより強力にコントロールする事により、特に生物学的製剤の使用例では心筋障害の程度を軽減し、生命予後の改善に繋がる可能性がある。
2. バイオシミラー製品は先行品と同等の有効性、有害事象の頻度が想定される。研究対象者は薬剤費の差異により医療費負担が減少する。また今後の同様の製剤の開発・進歩に貢献出来る可能性がある。
3. 慢性炎症性疾患などの消耗性の病態において、呼気ガスの成分は異なる事が予測され、

さらに治療前後においても病態の推移によって変化が見られる可能性がある。この研究が発展すれば、病態の変化をより早期により正確に検出し、早期治療に繋がると考えられる。

【研究計画】

1) 2021年度の研究計画、方法

1. 引き続き症例を集積するとともに、これまでの結果を学会発表並びに論文作成する。
2. 対象となり得る症例を集積する(5例)
3. 対象となり得る症例を集積する(20例)

2) 外部研究機関との共同研究計画の研究課題、共同研究者 所属、氏名、ならびにその内容

i) 「関節リウマチにおける心臓病変の解析研究：心臓 MRI によるアプローチ」

中心となる機関：日本大学医学部附属板橋病院

代表：同大学血液膠原病内科 教授 武井正美

ii) 「関節リウマチ及び／又は炎症性腸疾患患者におけるインフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「CTH」等インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 1] 製剤の安全性及び有効性を評価するための実臨床における前向きコホート観察研究」

中心となる機関：産業医科大学

代表：産業医科大学医学部第1内科学講座 教授 田中良哉

iii) 「代謝ならびに炎症性病態における生体ガスの役割とその臨床的有用性」

中心となる機関：東京慈恵会医科大学

代表：同大学葛飾医療センター総合内科 教授 根本昌実

【倫理・安全対策等に関する留意事項】

各臨床研究は本財団の倫理委員会に申請し、承認を得たものである。

<呼吸器内科（主任研究員 馬島 徹）>

【研究課題】

呼吸器アレルギー疾患における呼気一酸化窒素（FeNO）の関与（継続研究）

【研究組織】

呼吸器内科 馬島 徹 呼吸器内科部長 臨床診断と呼気 NO 測定・解析

【研究目的】

（背景）

気管支喘息の病態は気道過敏性と好酸球性気道炎症である。咳喘息は気管支喘息と同様に気道過敏性を有するが、喘鳴は見られず咳を主訴とする。気管支喘息はスパイロメトリー、可逆性試験、気道性過敏試験、血液検査などにより診断を行っていた。近年、呼気一酸化窒素濃度（FeNO : Fractional exhaled nitric oxide） 検査が日常診療に普及しつつある。気管支喘息では主に好酸球性炎症によって炎症性サイトカインを産生する細胞が活性化して気道上皮細胞での誘導型 NO 合成酵素（inducible nitric oxide synthase; iNOS）合成を誘導し、多量の NO が産生される。喘息患者の FeNO は喀痰や生検組織を用い評価した気道の好酸球性炎症の程度と良好な相関を示してしている。FeNO 検査は非侵襲的で簡便な気道炎症を反映する検査であり、気道炎症のバイオマーカーとして気管支喘息の治療の指標として利用されている。8 週間以上持続する咳を慢性咳嗽と定義し、その中でも最も多い疾患が咳喘息である。咳喘息においては症状が咳のみで、診察時には有意な所見が得られず診断が遅れることがある。咳喘息と気管支喘息の共通点は気道過敏性の亢進と好酸球性炎症の存在である。近年、好酸球性気道炎症と FeNO 濃度が関連する報告がみられている。咳喘息の診断の遅れを改善するための診断法の確立が望まれている。咳嗽の原因診断の鑑別のため、気道の好酸球性炎症を間接的に反映する FeNO 濃度が咳嗽診断における有用性の有無を検討することが必要である。

（目的と必要性）

好酸球性肺炎、高好酸球症候群における病態と FeNO 値との関連、ステロイド減量時の FeNO 値との関連を見ることは、再燃を未然に防ぐことができる可能について検討することが必要と考えられる。

（特色・独創性）

気管支喘息と FeNO の関連や治療における FeNO 測定の意義は検討されている。しかし、それ以外の好酸球性疾患と FeNO 値との関連や、治療における意義についての検討はなく、ステロイド減量についての有用な示唆が得られると思われる。高好酸球症候群における FeNO についての報告は少ない。胸部症状、所見に乏しい症例における FeNO についての検討も加える。

（予想される結果と意義）

好酸球性肺炎では急性期には FeNO 値は高値となり、ステロイド治療により低下すると考えられる。減量・中止時に末梢血好酸球数の増多より、鋭敏に FeNO 値の増多が感知され、再燃の予防できると予想される。

【研究計画】

(当該年度に行う研究計画、方法の具体的な内容を記述して下さい。外部研究機関との共同研究計画がある場合、その研究課題ならびにその内容を具体的に記述して下さい。)

1) 研究計画、方法

好酸球性肺炎患者の診断として問診、既往歴（特にアレルギー疾患の有無）、胸部 X 線、胸部 CT、血液検査、呼吸機能検査、非特異的 IgE 値、特異的 IgE 値および FeNO 測定する。ステロイド投与中に継続して末梢血好酸球数、FeNO を測定し、治療効果および減量に伴うこれらの指標の変化を検討する。好酸球性肺炎は症例自体が少なく、目標は 5 例程度と思われる。また、高好酸球症候群症例についても同様に検討する予定である。

2019 年 1 月から 2020 年 3 月末までに外来受診された咳嗽あるいは喘鳴を主訴として来院された患者 93 例に対し合計 276 回の FeNO を測定した。気管支喘息患者 24 例、(測定 82 回)、咳喘息患者 48 例 (測定 131 回)、慢性気管支炎患者 15 例 (回数 26 回) に FeNO を測定した。また、確定診断されたアレルギー性気管支肺アスペルギルス症患者 2 例、慢性好酸球肺炎 3 例、高好酸球症候群・化学物質過敏症 1 例、特発性好酸球性血管浮腫 1 例に対し合計 36 回の FeNO 測定した。その後、新型コロナ流行期になり呼気検査は中止せざるを得なくなり、中断されている。コロナ感染流行が収束次第本研究を再開する予定である。

2) 外部研究機関との共同研究計画

なし

【倫理・安全対策等に関する留意事項】

本臨床研究は本財団の倫理委員会に申請し、承認を得たものである。

< 肝臓内科 (主任研究員 近藤祐嗣) >

【研究課題】

- I. 進行肝細胞癌症例の予防的内視鏡治療の有用性の検討
- II. 進行肝細胞癌症例に対する肝動注化学療法と分子標的療法の有用性と安全性の検討

【研究組織】

近藤祐嗣（肝臓内科医長、主任研究員）

河井敏宏（肝臓内科医長）

磯村好洋（消化器内科科長）

【研究目的】

（背景）

1. 進行肝細胞癌患者の予防的静脈瘤治療にて予後が延長するか、また患者 QOL が向上するのか、その有用性を検証する。
2. 進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法と分子標的治療の効果と安全性につき、検討する。

（目的と必要性）

食道・胃静脈瘤破裂は進行肝細胞癌症例の死因(約 10%といわれている)となる為、将来の破裂を予防するための治療が検討される。しかしながら、予防的治療にて破裂の危険がどの程度低下するかは明らかではなく、逆に肝機能を悪化させる危険もあり、トータルの有効性についてはコンセンサスが得られていない。

動注化学療法は従来から、門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌で肝外転移がない症例に施行されてきたがエビデンスに乏しい。一方、分子標的治療はエビデンスが豊富であり、世界的に標準治療とされ広く用いられている。

（特色・独創性）

肝臓内科に入院してくる進行肝細胞癌患者を対象に、上部内視鏡検査を行い、破裂のリスクのある静脈瘤に対して、内視鏡的静脈瘤結紮術(EVL)を行う。その上で、対象症例の予後を追跡していく。

進行肝細胞癌に対しては当院では従来から動注化学療法の症例が多く、分子標的治療例との比較を行うことにより、動注と分子標的治療との適切な使い分けを明らかにする。

（予想される結果と意義）

将来の静脈瘤破裂をある程度防げるのではないかと思われる。吐血や下血は患者や家族の日常生活における不安感を著しく高めるため、予防的内視鏡治療は QOL の改善には寄与できると考える。一方、生命予後については、癌の進行度によるので、大きなインパクトはないと思われる。

【研究計画】

1) 2021年度の研究計画、方法

当院の肝癌症例の治療法は、従来は肝動注化学療法が中心だったが、2018年よりレンパチニブ、2020年よりアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が承認され、治療選択肢が増えている。これらの治療例を含め治療成績を取りまとめ、引き続き検討を続けていく。

2) 外部研究機関との共同研究計画

なし

【倫理・安全対策等に関する留意事項】

本財団の倫理委員会に申請し、承認を得て行う。

< 消化器外科（主任研究者 川本 潤） >

【研究課題】

- I. 進行および転移性大腸癌に対する集学的治療の意義に関する研究
- II. 術前免疫能と外科領域術後感染症の関連性に関する研究
- III. 局所進行大腸癌・直腸癌に対する術前化学療法の意義に関する研究
- IV. 大腸癌・直腸癌に対する術前整腸剤内服使用による術後合併症の評価に関する研究

【研究組織】

川本 潤	科長	主任研究者
内 玲往那	医長	共同研究者

【研究目的】

1) 進行および転移性大腸癌に対する集学的治療の意義に関する研究

近年、進行および転移性大腸癌に対し、手術や化学療法を用いた積極的な集学的治療が試みられており、手術単独群と比較して予後の改善を認めるようになった。さらに手術手技に関しては、腹腔鏡補助下手術等の低侵襲手術、化学療法では新規分子標的薬の導入などにより、より低侵襲で効果の高い補助化学療法レジメンによる集学的治療が行われるようになってきた。また、切除可能病変に対する補助化学療法の投与タイミングに関しても、術前、術後にわけて比較検討されるようになってきた。しかしながら、現在のところ集学

的治療における標準的治療は確立されていない。今回、進行および転移性大腸癌における集学的治療の意義に関する検討を、手術方法（開腹 v.s 腹腔鏡補助下切除）、化学療法における分子標的治療薬使用の有無（UFT/LV, TS-1, FOLFOX alone v.s FOLFOX + Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab）および補助化学療法の投与タイミング（術前、術後）に分けて比較検討をする。

2) 術前免疫能と外科領域術後感染症の関連性に関する研究

消化器外科領域における術後感染性合併症はときとして重篤化し、不幸な転帰をたどることがある。近年、術後感染性合併症を有する患者は、術前から自己免疫機能の低下を伴っていることが多いとの報告が散見され、周術期における自己免疫能すなわち感染に対する防御能力の維持および賦活化が重要視されている。しかしながら、同時に術後易感染状態が寄与すると思われる術後感染症の発症機序に関しては未だ不明な点が多く、まだまだ解明の余地があるとも言われており、十分な検討を必要とする研究領域である。研究段階ではあるが、感染防御能を維持あるいは改善させる方法として、術前に免疫賦活剤を経口内服してもらい、自己免疫能を増強させる方法や、開腹手術よりも低侵襲治療と言われつつある腹腔鏡下（補助下）手術を選択することにより、過度の外因性ストレスを軽減させて免疫バランスと維持させる方法などが試みられているが、十分な有効策は示されていない。一般的に感染防御免疫機構は、細胞性免疫および液性免疫より成り立っており、前者は主にウイルスを含む細菌性感染の一次感染防御機構を担当している。一方、液性免疫は獲得免疫とも言われ、一次感染後に特異抗体を産生し、再感染時に特異的抗原抗体反応により、速やかに外来感染源を除去する免疫機構である。また、両者の免疫機構はお互いに抑制的に機能しており、一方が賦活化されると他方を抑制することが知られている。つまり、液性免疫が賦活化あるいは優位な状態であるときには、細胞性免疫が抑制されており、周術期に重要視されている不特定多数の細菌等の病原体に対して速やかに応答するマクロファージや樹状細胞などの免疫機構が低下していることが知られている。しかしながら、術前に細胞性免疫機能を把握する簡便な指標が存在しておらず、客観的指標の確立が望まれる。現在、当科では、術後感染症を術前に予測し得る因子が無いかどうかという点に重点をおき臨床背景と合わせて検討している。さらに、術前に感染症をより簡便な方法を用いることによって予測が可能かどうかについても検討している。また、術前における患者の免疫状態を把握することは、過大侵襲を有する手術の適応可否判断指標としても成り立つ可能性があり、治療適応因子としても無視出来ない。

今日までに、細胞性免疫（Th1）と液性免疫（Th2）に属する因子の mRNA と血清中のサイトカインを測定して検討を行った。Th1 に属する mRNA である T-bet とサイトカインである IP-10、Th2 に属する mRNA である GATA3 と血清因子である sCD30 を測定した

が、術前に易感染状態、すなわち細胞性免疫機能低下を簡便に把握出来る因子として sCD30 の術前値のみが候補として挙げられた ($p = 0.0082$, $OR = 5.2$)。その他の因子は、測定が煩雑であること、術後感染性合併症の有無による有意差を認めなかったことにより有用性に欠けると判断した。しかしながら、術前の sCD30 測定値に手術時間、術中出血量等の因子を含めた多変量解析を行うと、 $p = 0.05$ と有意差の減少を認めたために、独立した易感染性指標としては未だ不十分であると判断した。今後は、さらなる鋭敏な免疫状態把握指標を模索する必要がある。

また、近年消化器外科領域において、術後感染性合併症を認めた症例は、癌の進行度に関係なく術後再発率が高いとの報告がある。これは細胞性免疫が、感染制御を行っているばかりではなく、癌細胞を外來抗原として認識して貪食排除している機能によるものであると言われている。さらに癌細胞が細胞抑制性サイトカインを放出していることが知られており、一部の進行癌患者が細胞性免疫抑制状態であることも解明されつつある。したがって、細胞性免疫を癌治療前に賦活化することにより、術後感染制御のみならず、術後再発においても抑制的に働く可能性を意味しており、近年非常に注目されている。

今後当科では、術後感染および術後再発の両方向における低減化を目指した術前細胞性免疫能の簡易客観的な因子の発見および細胞性免疫抑制状態を改善する治療の確立を検討する予定である。

3) 局所進行大腸癌・直腸癌に対する術前化学療法の意味に関する研究

遠隔転移を認めない局所進行直腸癌における術前化学放射線療法は、NCCN Guideline version2 2016 にて推奨されているが、放射線を用いない術前化学療法のみの大腸癌・直腸癌の有用性は現在のところ確立していない。しかし、近年化学療法は分子標的薬の導入により、切除不能大腸癌・直腸癌において高い奏効率が報告されている。

今回、局所進行大腸癌・直腸癌における治療の意味に関する検討を、化学療法における分子標的治療薬使用の有無 (UFT/LV, TS-1, FOLFOX alone v.s FOLFOX + Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) および補助化学療法の投与タイミング (術前、術後) に分けて比較検討をする。

4) 大腸癌・直腸癌に対する術前整腸剤内服使用による術後合併症の評価に関する研究

大腸癌の発生・進展において、腸内に常在する微生物叢が関与し、そのなかでもとくに口腔や腸内の常在細菌群のひとつである *Fusobacterium* 属が重要な役割を果たしていることが報告されている。また、*Fusobacterium* 属の *F.nucleatum* が大腸癌で炎症を惹起し、ミスマッチ修復遺伝子の MLH1 の高メチル化を引き起こすことも明らかになりつつある。実際、我々は経験的に大腸癌術前患者において下痢症状を来し、遷延することで縫合不全

等の重篤な合併症を来すことをしばしば経験しているが、術前腸内細菌叢の適正化による術後経過の影響について報告は未だにない。今回我々は大腸癌術前患者において腸内細菌叢の適正化による術後合併症の比較検討を、術前に一定期間以上の整腸剤の有無及びその整腸剤の内服期間に分けて比較検討する。

【研究計画】

1) 2021 年度の研究計画、方法

- ・ 化器領域手術患者の周術期における血清サンプルの採取
- ・ 得られた検体を ELISA 法で Th-1、Th-2 に属するサイトカインおよび血清マーカーを測定して、免疫応答バランスと術後感染との関連性に関して検討する。
- ・ 癌集学的治療を行った患者の免疫バランスと治療奏効率および予後と対比させて、自己免疫能と癌治療効果について検討する。
- ・ 術前化学療法施行時の CT、MRI、下部消化管内視鏡検査での化学療法の効果判定と、術後合併症や予後との相関関係の検討。
- ・ 術前術後の便培養による腸内細菌叢の評価と、術前整腸剤の内服期間毎の術後合併症の発生を比較検討

2) 外部研究機関との共同研究計画の研究課題ならびにその内容 特になし

【倫理・安全対策等に関する留意事項】

本財団の倫理委員会に申請し、承認を得て行う。

< 婦人科（主任研究者 坂本 優） >

【研究課題】

婦人科がんの新しい診断・治療法の開発と臨床応用に関する研究

【研究組織】

坂本 優	副院長	研究統括責任者
馬屋原健司	婦人科科長	分担研究者
鳴井千景	婦人科医長	分担研究者
小野塚愛子	研究補助員	個人情報管理者

【研究目的】

1) 子宮頸癌ならびに前癌病変に対する第2世代 PDT 開発のための基礎的、臨床的検討
子宮頸部初期がんの子宮温存療法として、子宮頸部円錐切除術が標準治療となっているが、その後遺症として早産、低出生体重、帝王切開のリスクが高くなることが問題である。一方、子宮頸がんに対するフォトフリンによる PDT では著効率が 97%と高く、上記の産科的リスクが低いにも関わらず、光過敏症という副作用が強く入院期間も長いため、標準治療には至っていない。そこで、代謝が早く光過敏症のより少ないレザフィリンと PD レーザーを用いた第2世代 PDT による医師主導第 I / II 相臨床試験を開始した。平成 28 年 4 月より医師主導第 I 相臨床試験として開始した。平成 29~31 年度は、第 II 相臨床試験を行い、レザフィリン PDT の安全性と有効性を検討した。2020~2021 年度は、フォトフリン PDT の安全性と有効性を後方視的に再検討するとともに、引き続きレザフィリン PDT の安全性と有効性を前方視的に検討し、多施設共同医師主導治験を継続し、保険適応拡大を目指す。

2) 婦人科がん、特に子宮がんのバイオマーカーの探索に関する研究

① 子宮がんにおける miRNA を用いた早期診断法の開発

2011 年度国立がん研究センターの統計によると、子宮癌の罹患率は女性悪性新生物の中でも第3位となっており、増加の一途を辿っている。一方、内診に対する抵抗感からか婦人科検診受診率は決して良くない。従って従来の血液サンプルから子宮癌の存在診断を行い得ることは、子宮癌の早期発見のみならず、予後の向上にもつながる。本研究では外来ですでに子宮頸癌、あるいは子宮体癌と診断され、当院にて治療予定の患者血清サンプル、並びに健常ボランティアの血清サンプルから微量の miRNA を抽出し、子宮癌患者に特異的に高い（あるいは低い）miRNA の型を同定する。

② 子宮がん新規腫瘍マーカーとしての血中循環腫瘍 DNA を用いた非侵襲的診断法の開発

本研究では、次世代シーケンサーを用い患者ごとの子宮頸癌、体癌のゲノム異常を明らかにし、これを標的として血中循環腫瘍 DNA (ctDNA) を用いて体内遺残腫瘍細胞量を測定する。これにより、腫瘍マーカーを個別化して精度を飛躍的に向上させ、オーダーメイド医療システムを構築することを目的とする。

3) 婦人科悪性腫瘍センチネルリンパ節同定と術後リンパ浮腫軽減に関する検討

(背景)

婦人科癌におけるセンチネルリンパ節 (SN) 生検の妥当性の検証が行われるようになって久しい。子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌などの婦人科悪性腫瘍において、SN 生検により、リンパ節の詳細な検討が可能となることにより、転移の発見率が上がり、転移診断法とし

ての有用性が認められてきている。

(目的と必要性)

センチネルリンパ節 (SN) 同定法には、色素法や radioisotope 法があるが、新たに Photodynamic eye 装置 (PDE) や IR システム等の蛍光検出装置を用いた蛍光法が、乳癌や婦人科癌 (子宮頸癌、体癌、卵巣癌、外陰癌等) において多数報告されてきている。今回、この方法の婦人科悪性腫瘍手術 (腹式、腔式または腹腔鏡下手術) 症例における有用性、ならびに、リンパ節郭清術後のリンパ浮腫軽減に応用できる可能性を検討する。

(特色・独創性)

今回、この蛍光法の婦人科悪性腫瘍手術 (腹式、腔式または腹腔鏡下手術) 症例における有用性、ならびに、リンパ節郭清術後のリンパ浮腫軽減に応用できる可能性を検討する。本研究に登録して mapping の研究を進めることにより、SN が高率に同定され、偽陰性率が低ければ、将来的には、SN に転移を認めなければ、その後の骨盤 (さらには傍大動脈) の系統的リンパ節郭清術を省略できる可能性があり、術後リンパ浮腫の軽減につながるものが個人の医療上 期待できる。

(予想される結果と意義)

上記症例の蓄積により、今後の婦人科とくに子宮悪性腫瘍の SN 同定法における標準手術、navigation surgery の確立、ならびに、術後リンパ浮腫の軽減による患者の QOL 改善につながるものが医学的に期待される。

【研究計画】

1) 子宮頸癌ならびに前癌病変に対する第 2 世代 PDT 開発のための基礎的、臨床的検討
平成 28 年 4 月よりレザフィリンと PD レーザーを用いた PDT を医師主導第 I 相臨床試験として開始した。平成 29~31 年度は、第 II 相臨床試験を行い、レザフィリン PDT の安全性と有効性を検討した。2020~2021 年度は、フォトフリン PDT の安全性と有効性、具体的には、光過敏症などの副作用出現率、病変消失率 (著効率など)、PDT 後の HPV ジェノタイプの推移、婦人科学的予後 (再発率など)、産科学的予後 (妊娠数、分娩数、早産率など) を後方視的に再検討するとともに、フォトフリン PDT と同様に、引き続きレザフィリン PDT の安全性と有効性を前方視的に検討し、多施設共同医師主導治験を継続し、保険適応拡大を目指す。

2) 婦人科がん、特に子宮がんのバイオマーカーの探索に関する研究

①子宮癌における miRNA を用いた早期診断法の開発

子宮癌と診断された患者の術前採血時血清、また健常者の 300 μ l を用いて miRNA を抽出し、臨床検体として本研究を主導している株式会社東レへ輸送し、解析を委託する。臨床

情報との統合は当院にて行う。

②子宮がん新規腫瘍マーカーとしての血中循環腫瘍 DNA を用いた非侵襲的診断法の開発
本研究課題は、平成 28 年度科研費 として申請し、採択されている。

子宮頸、体癌患者の原発巣の手術検体から DNA を抽出し、次世代シーケンサーでホールゲノムシーケンスを行う。このデータから、個人の患者の癌細胞に特異的な染色体の異常を特定する。個別化された染色体の異常をターゲットとして検出するための PCR をデザインし、術後の採血検体の血中循環 DNA に対し Digital PCR を行い、この結果から血中循環腫瘍 DNA 量を推定する。術後の血中循環腫瘍 DNA 量の推移と臨床的再発との関係を比較検討し、個人の患者の腫瘍に特異的な染色体の異常を腫瘍マーカーとして使用できるかを検討する。ステージ I・II の子宮頸癌、ステージ I・II・III の体癌で根治手術が行われた（一時点で臨床的に遺残なしと判断した）症例に着目し、体内遺残腫瘍細胞の有無の検討を行う。

3) 婦人科悪性腫瘍センチネルリンパ節同定と術後リンパ浮腫軽減に関する検討

①対象者：組織学的に婦人科悪性腫瘍（子宮頸癌、体癌、外陰癌等）と確定診断が得られ、悪性腫瘍手術（腹式、膣式または腹腔鏡下手術）を予定している症例。子宮頸癌では国際進行期分類 FIGO Stage I a～II b 期の症例で、PS 0～1 かつ 20 歳以上、さらに広汎性（準広汎性）子宮全摘出術あるいは広汎性子宮頸部摘出術予定の症例。予定症例数：腹式 50 症例、腹腔鏡 50 症例。

②方法：腫瘍周囲組織に 2.5mg/ml のインドシアニンググリーン (ICG) を 0.5ml ずつ 2（～4）ヶ所（子宮癌では子宮膣部 3 時と 9 時方向）に注入する。PDE や IR システム等の蛍光検出装置で骨盤（および傍大動脈）または鼠径リンパ節を確認し、強い信号を認める部位を SN と同定、生検する。必要に応じて、迅速（組織）診断する。引き続いて、子宮機能温存希望の頸癌症例では、SN の迅速（組織）診断陰性の場合には広汎性子宮頸部摘出術を、SN の迅速（組織）診断陽性の場合には広汎性子宮全摘出術ならびに系統的リンパ節郭清術を行う。子宮機能温存希望がない頸癌や体癌症例では広汎性（準広汎性）子宮全摘出術ならびに系統的リンパ節郭清術を行う。最終的に PDE や IR システム等の蛍光検出装置で骨盤腔内（および傍大動脈）の所属リンパ節領域に高信号を呈するリンパ節がないことを確認し、閉腹する。外陰癌では SN の迅速（組織）診断陽性の場合には系統的リンパ節郭清術を行う。術後、同定された SN と病理診断の結果を照合する。PDE や IR システム等の蛍光検出装置による SN の同定率、転移検出感度、陰性反応的中率および偽陰性率（最終病理診断でリンパ節転移陽性症例であったが、PDE や IR システム等の蛍光検出装置により SN として同定されていなかった症例の比率）を算出する。

II. 外部研究機関との共同研究計画の研究課題ならびにその内容

1) 子宮頸癌ならびに前癌病変に対する第2世代 PDT 開発のための基礎的、臨床的検討
レザフィリンと PD レーザーを用いた PDT の医師主導第 I/II 相臨床試験は、明治製菓フ
アルマとの連携とともに行う。

2) 婦人科がん、特に子宮がんのバイオマーカーの探索に関する研究

①子宮癌における miRNA を用いた早期診断法の開発

採取した血液検体から、当院検査科での血清分離が終了後、(株)東レの集配マニュアルに従
って提出を行う。測定結果の判定は(株)東レに一任する。

③ 子宮がん新規腫瘍マーカーとしての血中循環腫瘍 DNA を用いた非侵襲的診断法
の開発

順天堂大学腫瘍内科 加藤俊介教授、小見山博光講師とは、定期的なミーティングを行う。
DNA チップ研究所で臨床検体の遺伝子解析を行う。

3) 婦人科悪性腫瘍センチネルリンパ節同定と術後リンパ浮腫軽減に関する検討
とくになし

【倫理・安全対策等に関する留意事項】

(生命倫理委員会、遺伝子組換え実験安全委員会の承認等を必要とする実験計画がある場
合、それぞれの課題名、内容ならびに、それに対する対応の状況を記述して下さい。)

本研究において患者等から得られた試料の研究への利用については、ヘルシンキ宣言、な
らびに、平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号「人を対象とする医学系研究に関
する倫理指針」(平成 27 年 4 月 1 日)に基づく倫理的原則に従って行う。得られた個人情報
は、小野塚愛子研究助手が厳重に管理し、連結可能匿名化を行う。本研究における試料
は匿名化して使用し、個人が特定できないように管理する。公的な発表に際しても匿名化
を行い、個人が決して特定されないように留意する。本研究に関連する試料提供者は、そ
の試料の使用及び結果に関する同意をいつでも撤回し得るものであることを保証されてお
り、同試料が使用できなくなること、または同試料にもとづく研究成果の使用ができなく
なることを確認して文書を交した後に研究を行う。本研究は、倫理規定に従い、倫理委員
会の承認を得て行う。

<乳腺外科 (主任研究者 小田美規) >

【研究課題】

乳房検診超音波により検出し得た早期乳癌における画像上の経時的変化についての検討

【研究組織】

小田美規	乳腺外科医長	研究責任者
岩屋啓一	病理部長	共同研究者
佐川倫子	乳腺外科医師	共同研究者
新野さつき	検査技師	共同研究者

【研究目的】

（背景）

乳房超音波検査(US)はマンモグラフィ(MMG)と比較して高濃度乳腺(Dense Breast)内の小腫瘍の診断能力が高く、これまで乳癌罹患の中心となる 40～50 歳代の MMG 陰性乳癌を多く拾い上げてきた。2006 年に立ち上げられた乳がん検診における超音波検査の有効性を比較するわが国の大規模試験 J-START の 2015 年中間報告では、MMG に US を併用した群の癌発見率が有意に優れているという結果が発表されたが、死亡率減少効果については結果に長期間を要するため対策型検診への導入には未だに至っていない。

当院の乳がん検診は任意型検診が中心であり、MMG に加え US を毎年自主的に選択する受診者が多く、精査となった際は乳腺外科外来とのスムーズな連携がとられている。最初は小さな良性腫瘍を指摘され、毎年技師が US 検診で同じ条件下でフォローしていくことで早期に乳癌と診断できた症例も少なくない。

（目的と必要性）

検診 US でのフォローにより早期に診断できた乳癌症例の画像上の経時的な変化や病理学的特徴を把握することで、どのような症例を拾い上げどうフォローしていくべきかを検討し今後の診断精度の向上へ繋げていく。

（特色・独創性）

当院の乳がん検診は任意型検診が中心であり、地域性から職域で行われる健康診断のオプションとして、乳癌罹患率の高い 40 代～50 代女性の US 受診率も高い。この年代は必然として Dense Breast の割合も高く US を受ける意義も高い。初めは小腫瘍として指摘を受け、フォローUS により画像上変化が見られればそのまま外来で精査できるうえ、高いレベルの細胞診断や病理学的診断を兼ね備えており、本研究にふさわしい環境にあると言える。

（予想される結果と意義）

検診 US で線維腺腫や乳管内乳頭腫といった腫瘍性病変、乳腺症のような非腫瘍性病変と診断された症例が長期的フォローにより非浸潤性乳管癌(DCIS)や早期浸潤癌と確定診断がついた症例があり、それぞれに辺縁や形状、内部の性状の変化、サイズの増大など、悪性を疑う所見が認められる。病理組織学的には良性腫瘍内にわずかに癌細胞が迷入してい

るなどの特徴的な所見が見られる症例もあり、病理所見と US 画像を対比させることで変化の過程を知り得る。また、それぞれの患者背景から乳癌ハイリスク群に対する検診フォローアップ期間の適正を決める判断材料となる。

【研究計画】

1) 2021 年度の研究計画、方法

2019 年 1 月から 2021 年 12 月までに当院で乳癌と診断された症例のうち、当院検診 US において半年～1 年毎にフォローされていた症例の腫瘍サイズ、縦横比(D/W 比)、形状、境界、辺縁や内部エコーの性状、Elasticity score の経時的変化をレトロスペクティブに検討し、病理組織学的特徴との比較を行う。また、症例ごとの自覚症状の有無、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)を考慮した家族歴や乳癌既往歴なども見直す。2022 年以降も診断がついた症例について同様に検討し母数を増やしデータ化する。

【倫理・安全対策等に関する留意事項】

本財団の倫理委員会に申請し、承認を得て行う。

< 整形外科 主任研究者 堀江雅史) >

【研究課題】

1. 本邦における外反母趾の頻度に関する全国規模の横断研究
2. 日本整形外科学会症例レジストリー (JOANR) 構築に関する研究

【研究組織】

<研究代表者> 堀江 雅史 附属杏雲堂病院 整形外科 科長

<研究分担者> 山賀 美芽 附属杏雲堂病院 整形外科 医長

【研究目的】

(背景)

課題 1

外反母趾変形は最も多い足部疾患であるが、本邦における頻度は明らかになっていない。また、外反母趾に関連する因子や痛み、QOL に与える影響も不明である。本研究は一般住民を対象とした質問紙調査である。目的は、本邦における 1) 外反母趾の年齢別頻度 2) 外反母趾と研究対象者背景との関連 3) 外反母趾と痛み、足部関連 QOL との関連を全国

規模の調査で明らかにすることである。

課題 2

本研究の目的は、運動器疾患の手術に関する大規模データベースの構築である。本研究で構築される大規模データベースの名称は、日本整形外科学会症例レジストリー（**Japanese Orthopaedic Association National Registry (JOANR)**）である。大規模運動器疾患データベースを構築されることには以下のような意義がある。すなわち、1) 運動器疾患に対する手術治療に関するビッグデータに基づいたエビデンスの構築、2) 専門医制度のための症例データベース、3) 外科系学会社会保険委員会連合（外保連）、試案の実態調査、製造販売後調査（PMS）、新規医療技術の評価、重点的に対応すべき運動器疾患と手術法の提言など、さまざまな政策対応が可能などである。また、本領域では人工関節、骨固定材料など種々の体内埋込型インプラントを用いた手術が多く、その実施状況とアウトカムに関する情報は、国民健康向上の観点に加え、医療経済上も極めて重要と考えられる。本研究を実施することの適否について倫理的、科学的小よび医学的妥当性の観点から日本整形外科学会倫理委員会が審査し、理事長による承認を得て実施される。

【研究計画・方法】

課題 1

外反母趾を評価するために、足の写真をデジタルカメラで撮影する。また、質問票による10分程度のアンケートを行う（性、年齢の他、ハイヒール着用歴、足の痛み、生活の質などに関する質問）。これらのデータをもとに解析を行い、外反母趾の年齢別頻度、外反母趾と研究対象者背景との関連、外反母趾と痛み・足部関連 QOL との関連を全国規模の調査で明らかにする。

課題 2

本研究の目的は、運動器疾患の手術に関する大規模データベースの構築である。本研究で構築される大規模データベースの名称は、日本整形外科学会症例レジストリー（**Japanese Orthopaedic Association National Registry (JOANR)**）である。大規模運動器疾患データベースを構築されることには以下のような意義がある。すなわち、1) 運動器疾患に対する手術治療に関するビッグデータに基づいたエビデンスの構築、2) 専門医制度のための症例データベース、3) 外科系学会社会保険委員会連合（外保連）、試案の実態調査、製造販売後調査（PMS）、新規医療技術の評価、重点的に対応すべき運動器疾患と手術法の提言など、さまざまな政策対応が可能などである。また、本領域では人工関節、骨固定材料など種々の体内埋込型インプラントを用いた手術が多く、その実施状況とアウトカムに関する情報は、国民健康向上の観点に加え、医療経済上も極めて重要と考えられる。本研究を実施することの適否について倫理的、科学的小よび医学的妥当性の観点から日本整形外

科学会倫理委員会が審査し、理事長による承認を得て実施される。

【倫理・安全対策等に関する留意事項】

本財団の倫理委員会に申請し、承認を得て行う。

<病理診断科（主任研究者 岩屋啓一）>

【研究課題】

1. インスリン由来アミロイドーシスの病態と発症メカニズムおよび構造と毒性の研究
2. 子宮頸癌および前癌病変における DJ-1 蛋白質の発現と光線力学療法の感受性

【研究組織】

課題 1

岩屋 啓一	病理部長	研究の統括
小瀬木 輪子	検査科病理	病理細胞学的解析
森田 有香	検査科病理	病理細胞学的解析
高頭 七生	検査科病理	病理細胞学的解析

課題 2

岩屋啓一	病理部長	DJ-1 染色性及び構造の評価
坂本 優	婦人科・副院長	光線力学療法の検証
小瀬木 輪子	検査科病理	病理細胞学的解析
森田有香	検査部病理	病理組織学的解析
高頭七生	検査部病理	病理組織学的解析

【研究目的】

課題 1

（背景）

インスリン由来アミロイドーシスは、インスリン治療中の糖尿病患者において、注射したインスリンがアミロイド蛋白となり皮下腫瘍を形成する合併症です。申請者らは、インスリン由来アミロイドーシスを **insulin ball** と命名し、インスリンの皮下吸収を低下させ、血糖コントロール悪化及びインスリン投与量増加の原因となることを報告しました。(The insulin ball. Lancet. 2009 Jan 10;373(9658):184.)

（目的と必要性）

申請者らは腫瘍を形成しないインスリン由来アミロイドーシスの症例を見出し、一方で細胞毒性のあるインスリン由来アミロイドーシスを発見しました。本研究では、腫瘍を形成しないインスリン由来アミロイドーシスの病態を明らかにし、また細胞毒性と構造の関連及び細胞毒性が生じるメカニズムを解明します。本研究によって、インスリン由来アミロイドーシスのインスリン治療への影響がより明確となり、インスリン療法の向上に貢献するものと期待されます。

(特色・独創性)

腫瘍を形成しないインスリン由来アミロイドーシスの報告例はありません。国内外を通じてインスリン由来アミロイドーシスの基礎・臨床研究を牽引しています。

(予想される結果と意義)

アミロイドの構造に加えて中間構造体がインスリン由来アミロイドーシス内に混在し、毒性の原因となる可能性を予想します。

課題 2

光線力学療法 (Photo-dynamic therapy ; PDT) は、レーザー光に反応する薬剤 (フォトフリン、あるいはレザフィリン) を静脈注射した後に、レーザー光線を病変部に照射して、薬剤を取り込んだがん細胞を選択的に死滅させる **minimal invasive therapy** です。杏雲堂病院は、エキシマ・ダイ・レーザーを用いた PDT を初期子宮頸癌の治療に用いた世界で最初の病院です。原則的に、子宮頸部高度異形成～子宮頸部初期癌が対象で、現在までに 700 例以上の治療経験があります。

(目的と必要性)

レザフィリンの取り込みと DJ-1 蛋白質の染色性の相関を調べます。DJ-1 蛋白質の染色性がレザフィリンの取り込みと相関がみられた場合には、PDT の治療前に効果判定予測が可能になります。

(特色・独創性)

子宮頸部異形成病変内へのレザフィリンの取り込みが、臨床検体で明らかになりつつあります。この試みは、日本国内はもとより世界的にも限られ、杏雲堂病院が子宮頸部異形成における光線力学療法の情報の確かな発信源になっています。

(予想される結果と意義)

DJ-1 蛋白質は高度異形成や早期浸潤癌では胞体内に発現がみられます。これに対して正常扁平上皮や軽度異形成の場合には、胞体内に発現を認めず、基底層付近に限局して上皮細胞の核に発現がみられます。DJ-1 蛋白質の胞体内発現の強度が、レザフィリンの取り込みに関与するものと予想します。DJ-1 蛋白質は修飾の違いにより、活性酸素に対して細胞保護あるいは apoptosis への誘導を決定することから、DJ-1 蛋白質の修飾状況の違いが結合性についても関与している可能性が考慮されます。DJ-1 蛋白質の修飾状況そして、DJ-1

の局在を利用することにより光線力学療法の機序の一端を明らかにします。

【研究計画】

課題 1

【インスリン由来アミロイドーシスの頻度の研究】インスリン由来アミロイドーシスのインスリン治療への影響を知るためには、インスリン治療患者におけるインスリン由来アミロイドーシスの頻度を知ることが必要です。腫瘍を形成しないインスリンアミロイドーシスのスクリーニングには、インスリン注射部位の MRI 撮影を要します。MRI で疑わしい場合、可能であれば切開生検を行い、困難な場合には針生検を行います。生検検体は病理学的診断によりアミロイドを証明し、免疫組織化学的方法によりインスリン由来を証明します。この研究は、平成 27 年度から開始し、現在までに約 50 人のインスリン治療患者の生検、およびアミロイドの検出を行いました。2020 年度までに、インスリン治療患者 200 人以上に MRI の撮影を終了し、症例報告を行いました。本年度は臨床研究データの報告を予定します。

【インスリン由来アミロイドーシスの頻度の研究】平成 26 年度から引き続き、インスリン治療患者のインスリン注射部位を MRI で撮影し、疑わしい場合には生検を行ってインスリン由来アミロイドーシスを診断します。

【細胞毒性と構造及びメカニズムの研究】インスリン由来アミロイドーシスの生検検体からマイクロダイセクションによりアミロイド沈着物を採取し、細胞株を用いた生細胞数測定キットにより細胞毒性を試験し、透過型電子顕微鏡により構造を調べます。5 症例の検討を終了し、細胞毒性のあるインスリン由来アミロイドーシスを発見し、論文発表しました。

本研究結果は、日本電子 YOKOGUSHI 企画のテーマとして引き継がれ、細胞毒性を有するアミロイド沈着物の多層的構造解析を、 μ CT、SEM、TEM、アミノ酸分析器、質量分析器、そして NMR 等を用いて検討します。

【インスリン由来アミロイドーシスの予後の研究】長期にフォローアップしている患者の臨床所見や MRI 所見の経過をまとめて報告します。さらに、インスリン由来アミロイドーシスに炎症性潰瘍性形成を生じた、特異な経過を示した症例について臨床的及び病理学的な検討を行って報告します。

【細胞毒性と構造及びメカニズムの研究】インスリン由来アミロイドーシスの細胞毒性の生じるメカニズムを知るために、病理学のおよび蛋白化学的検討を行います。具体的には、細胞毒性の有るアミロイド検体と無い検体の構造上及び生化学的差異を検討します。また周囲環境の条件の変化(pH など)により、細胞毒性の無い検体が有る検体に変化する、ある

いは逆のことが生じるか検討します。さらに、*in vitro* でインスリンアミロイド線維を形成し、あるいはミノサイクリンによる分解過程における条件の違いにより細胞毒性や構造変化を検出します。

課題 2

前年度はコロナウイルスのパンデミックの影響を受け、研究計画はほとんど進みませんでした。本年度は前年度の計画を踏襲し、研究を実行します。子宮頸部病変のうち軽度異型性、中等度異型性、そして高度異型性（CIS を含む）の生検材料あるいは LEEP 材料を対象に、DJ-1 の免疫染色をサロゲートマーカーである p16 とともに行います。DJ-1 蛋白質の染色性についてはその局在や強度を臨床的病理学的に検討し、レザフィリンの取り込みを行った症例において DJ-1 蛋白質との局在について比較検討します。蛍光顕微鏡にてレザフィリンと DJ-1 蛋白質の局在が一致した場合には、DJ-1 蛋白質の修飾状況や物質の関連を調べます。

【倫理・安全対策等に関する留意事項】

本財団の倫理委員会に申請し、承認を得て行う。

< 検診センター （主任研究者 飯田陽子） >

【研究課題】

「人間ドック・健康診断受診者を対象とした抗 SARS-CoV-2 抗体および感染予防に関する意識」についての研究

【研究組織】

< 研究代表者 >

飯田陽子 附属杏雲堂病院 検診センター センター長 プロトコールの作成責任者、データ管理責任者、研究対象者のリクルート及び IC 取得、解析担当

< 研究分担者 >

菅田美保 附属杏雲堂病院 検診センター 非常勤医員 IC 取得、データ管理、解析担当者

中山竜二 附属杏雲堂病院 検診センター 保健師 データ管理

【研究目的】

(背景)

SARS-CoV-2 による COVID-19 の爆発的流行が、2019 年 12 月中国武漢から始まり、全世界に広がりを見せている。日本においても、SARS-CoV-2 感染の流行に伴い緊急事態宣言が発出される事態となった。

SARS-CoV-2 は、感染しても症状を呈さない人が多いこと、発症前から発症にかけて最も感染力の強いことなどが徐々に明らかになっており、感染拡大の予防が難しいウイルスであるといえる。

日本では当初 RT-PCR 検査が、発熱をはじめとする有症状者、感染者との濃厚接触をした者に対して行われてきた背景もあり、無症状者や発熱を伴わない感冒様症状を有する者については SARS-CoV-2 感染の有無について不明な点も多い。

慶応大学医学部附属病院では外来で入院前に施行した PCR 検査（いずれも新型コロナウイルス感染症以外の疾患の治療を目的とする入院予定で、新型コロナウイルス感染症の症状がない患者さんを対象）の結果、2020 年 4 月 13~19 日に 7.46%、4 月 20~26 日 3.33% の陽性率であったという。また、神戸市立病院では発熱外来以外の外来患者 1000 人に対し抗体検査を施行したところ約 3% が抗体陽性であったとの報告もなされている。また東京都では献血 500 検体の抗体陽性率は 0.4% との報告がなされており、検査の母集団によっても、また検査内容、検査キットによってもその陽性率は異なっており、実態はまだつかめていないのが現状である。その後、国によっても東京、大阪、宮城において無作為抽出、一般住民の検査が行われたが、陽性率は、東京都 0.10%、大阪府 0.17%、宮城県は 0.03% と低い結果となっている。

今後の流行状況によって変化するものと考えられるが、今のところ、市中で抗体陽性率ほどの程度かは不明である。

（目的と必要性）

人間ドック・健康診断受診者における抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体価を主要評価項目として、市中における一般成人の抗体保有率を明らかにし、同時に施行する『新しい生活様式』等についてのアンケートから一般成人の感染予防のための意識変化の実態および生活習慣の変化に伴う健康への影響を明らかにする。

（特色・独創性）

COVID-19 という新しい感染症の抗体保有の状況を把握するとともに、飲食時などの飛沫感染が主な感染経路であるこの感染症の予防のために提唱された新たな生活様式（生活習慣）への変化、および自粛による生活習慣の変化が及ぼす健康への影響について検討する。

（予想される結果と意義）

SARS-CoV-2 の実態がよくわかっていない現在、無作為抽出ではない小さな集団においても、抗体の有無に加え、個人の感染のリスク、2020 年 4 月 7 日発出の緊急事態宣言前後

における一般成人の意識、行動変容の実態および自粛生活の健康への影響もあわせて調査することは、都市部における COVID19 感染の実状を知るうえで意義があると思われる。また、感染後の抗体価の推移についても現在のところ、短期で消失するなどの報告もあるがまだ不明な点も多い。複数回の検査を受けることがあれば、被検者数は少なくとも陽性者の抗体価の推移を調べることにより SARS-CoV-2 による感染後の免疫能の推移を明らかにすることも、COVID-19 の感染の実状を知るうえで意義があると考えられる。

【研究計画】

1) 2021年度の研究計画、方法

被検者登録は、検診センター受診者が研究参加を希望した時点で行う。研究責任者、研究分担者は適格性確認票に被験者の生年月日、性別等の背景情報を記入し、選択基準・除外基準に問題がないことを記入する。その際カルテ ID との規則性を有さない方法にて被検者識別コードを作成し、データベースとは別に匿名化対応表を作成する。データベースには個人を識別できる情報は一切入力しない。

人間ドック・健康診断受診時に検診センターで採取する血液の余剰検体を用いて、臨床検査科にて抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体検査を施行する。抗体検査単独で受診する被検者については検診センターで血液を採取する。また、待ち時間を利用して『新しい生活様式』等についての質問票によるアンケートを行う。

人間ドック・健康診断終了後（検査判明後）に、質問票回収、抗体検査結果報告し検査費 7,000 円（税別）を領収する。

結果は、匿名化し電子データとして入力保管する。評価項目として設定した種々の検査・観察項目のデータのカテゴリーに従い、適切な統計解析を、統計ソフトを用いて解析比較する。匿名化し電子データとして入力保管し、解析を行う。

2) 外部研究機関との共同研究計画の研究課題、共同研究者 所属、氏名、ならびにその内容

なし

【倫理・安全対策等に関する留意事項】

本財団の倫理委員会に申請し、承認を得ている。

< 8F 看護部 （主任研究者 井上知子） >

【研究課題】

緩和ケア病棟が日単位の入院で提供したもの

【研究組織】

井上知子 看護師 研究責任者

【研究目的】

（背景）

緩和ケア病棟では、入院から1週間以内に死亡退院される患者が少なくない。また、患者自身が自らの考えを他者に伝えられる期間はさらに短い。しかし、そのような状況下で医療従事者は、患者が望む生き方を患者自身、そして患者にとって大切な人（以下、家族）と共有し、それを最大限に支援することが期待されている。

当緩和ケア病棟は開設から2年が経過し、日から週単位の入院が増加している。現在では、日単位で死亡に至る患者は約25%となっている。病状と環境の急激な変化に戸惑いを生じながらも、多くの家族が退院時には落ち着いた表情で病院を後にされる。しかし中には、死に対する家族の動揺が強いまま退院となる。その両者に影響を及ぼすものとして、医療従事者のかかわり方に違いがあるのか、また、先行研究である他施設における遺族調査の結果から、さらに取り組むべき課題への示唆を得ることは、当緩和ケア病棟の質の向上に有用であると考えた。

（目的と必要性）

緩和ケア病棟を7日以内に死亡退院された患者に行われたケアと退院時の家族の反応を明らかにし、限られた時間で患者の生き方を支える緩和ケアが提供できたのか、また、そのかかわり方について示唆を得る。

（特色・独創性）

2020年11月19日時点の日本における研究は、死亡退院/1週間以内では12件、死亡退院/1週間以内/がん患者では1件であり、日単位で死亡退院となったがん患者とその家族のケアに焦点が当てられた日本での報告は少ない。

（予想される結果と意義）

日単位で死亡退院した患者と、その家族が必要とするケアについて一般化することで、どの看護師が対応しても過不足なくケアが提供でき、看護の水準が維持されることが期待される。また、家族とともに早い段階から行われる患者に対するアプローチは、患者のQOLと家族の満足感を高める可能性がある。このことは、緩和ケアの本質であり、選ばれる緩和ケア病棟として、看護の質を向上させることができるのではないかと考える。

【研究計画】

1) 2021年度の研究計画、方法

1. 対象者：2020年4月1日～10月31日に緩和ケア病棟に入院し、7日以内に死亡退院

した患者 27名

2. 方法：① 患者 27名の電子カルテから、患者とその家族に行われたケアを後方視的に調査

② 同患者の電子カルテから、死亡退院時の家族の反応を調査

2) 外部研究機関との共同研究計画

なし

【倫理・安全対策等に関する留意事項】

本財団の倫理委員会に申請し、承認を得て行う。

(6) 湘南健診センターにおける研究の取り組み

公益目的事業4項目のうち「がんその他の疾患に関する予防医学的研究事業」において、健常人を主体とする健診情報に基づき答えを出す臨床研究を行う。

2020年度活動開始時点で、センター長を研究統括責任者として、5名の医療従事者で臨床研究を遂行する。

1. 研究課題Ⅰ：新型コロナウイルス感染症蔓延に伴う感染予防行動の変容—既感染者が人口比率に対して少数と考えられる状況において—

本研究の目的は、COVID-19蔓延期における予防行動の変化を調査する事、またSARS-CoV-2抗体検査を行い、平塚地域での感染状況と行動変容の関連性を考察する事である。新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は、中国での最初の患者発見からわずか2か月程度の間、世界中で多数の感染者と死亡者が報告されており、公衆衛生上の非常に重要な問題となっている。しかし、2020年6月の厚生労働省の発表では抗体保有者は未だ少数と思われる。2021年1月現在、未だCOVID-19は終息しておらず、SARS-CoV-2抗体検査及び感染予防行動の変容の縦断研究は、疫学調査として有用であると考えられる。

2. 研究課題Ⅱ：当センターにおける聴覚障害者への健診に適した言語媒体の有用性

聴力に障害を持つ人数は人口の約2割と考えられ、年間約50名の聴力障害者が当センターを受診する。聴力障害者が健診を受診する際、スタッフとの円滑なコミュニケーション

ンがとれず検査時間や結果に相違が生じる場合があることから、受診における聴力障害者の不便さ調査を行う。検査時に希望する言語媒体（口語、筆談、手話）を把握し、対応策を検討することで、受診者に負担をかけることなく健診を受診できる環境を構築する。昨年度は第 61 回日本人間ドック学会において演題発表を行ったが、今年度も引き続き有効な媒体を使用して有効性についての検討を行う。

3.研究課題Ⅲ：当センターにおける *Helicobacter pylori*（以下 H.P.と略）除菌治療成績に関する 7 年間の検討

H.P. は胃癌、胃・十二指腸潰瘍、萎縮性胃炎などの胃病変と密接に関連しており、H.P 治療は積極的に行われている。本邦では、2013 年に H.P.感染胃炎の除菌治療が保険適応となり、年間約 150 万人が除菌治療を受けている。当センターにおいても健診受診者を対象として 7 年間で約 700 例に除菌治療を行った。

除菌成功率は、抗生剤に対する耐性菌の増加のため一時期低下を見せたがボノプラザンフマル酸塩併用により再び向上している。

当センターにおいても 2017 年にボノプラザンフマル酸塩併用除菌を開始した。開始前後での治療成績を比較検討するため、2017 年前後での除菌成功率を解析し全国での治療成績と比較検討する。

Ⅲ. 研究活動以外の事業活動計画

1. 医療・健診事業

(1) 附属杏雲堂病院

杏雲堂病院ビジョン

医学の進歩に寄与し、医業をもって社会に貢献する

1. 患者ファーストの医療
2. 全職員の和と皆が誇りをもてる病院

こうあってほしい杏雲堂病院の姿

1. 総合診療と専門医療が調和した病院
2. ぬくもりと温かさに満ちた医療を提供する病院
3. 地域包括ケアシステムの中核として地域医療に貢献する病院

【杏雲堂病院：2021 年度病院運営目標】

1. ベッド稼働率を向上させる。(病床の再編も視野に入れ検討)

2. 患者満足度を向上させる。

杏雲堂病院は急性期機能（婦人科、整形外科、消化器外科、乳腺外科、内科、循環器内科、消化器・肝臓内科、腫瘍内科における急性期疾患の治療、手術やがん化学療法などを行う）、回復期機能（急性期治療を経過した患者、在宅や施設療養中で病状が悪化した患者等を受け入れ、リハビリによる機能回復や在宅復帰支援などを行う）と、緩和ケア（癌に伴う様々な苦痛を和らげる）の三つの機能を併せ持つケアミックス型として運営する病院です。コロナ禍にある 2021 年度は病床の再編を行い、病院機能を充実させる。

各種教育及び人材育成として日本大学医学部附属板橋病院から研修医及び日本大学医学部及び東京慈恵会医科大学から医学生を受入れ教育指導を行う。また、医療系従事者養成機関における学生への実習指導として、帝京平成大学薬学部、東京薬科大学薬学部、共立看護専門学校、文京学院大学、東京医療学院大学、社会医学技術学院、日本保健医療大学、昭和女子大学、東京家政学院大学、東京医療秘書福祉専門学校の実習の場を提供する。

診療部

○内科

- ①外来・入院患者を増やす（常勤内科医の診察枠を増やす）
- ②医療連携を強化する。（医師会行事への積極的な参加及び広報活動の強化）
- ③感染症に対する当院の受け入れ態勢の整備（院内感染防御の徹底と院外での感染対策を徹底することの周知）
- ④夜間睡眠検査（ポリソムノグラフィー：PSG）の導入。
- ⑤紹介患者への返事の内容の充実。（即日返信）

○循環器内科

- ①循環器系疾患医療における地域でのポジションを確立する。
- ②地域や病診連携からの紹介/逆紹介を増やす。
- ③心不全に関する精査治療を行える病棟にする。

○肝臓内科

- ①肝癌、肝硬変を中心とした肝疾患全般に対し、最適な治療法を提供する。
- ②診断から治療、終末期医療まで一貫して提供することを目指す。（肝硬変・肝癌患者のマネージメントにおいて、地域医療連携や退院支援のスタッフと密に連携をはかり患者の QOL 維持を目指す）

○消化器内科（内視鏡室）

- ①内視鏡検査件数の増加(苦痛のない精度の高い内視鏡)
- ②内視鏡治療件数の増加（患者侵襲の少ない確実な内視鏡治療）

③内視鏡業務に関する経費削減（コストのバランスを考慮したデバイスの採用/入替）

○腫瘍内科

①入院患者数の増加を図る。（医療スタッフとも協力の上マネジメントを行う）

②外来患者数・外来化学療法数の増加（積極的薬物療法、放射線治療、BRCA 検査や遺伝カウンセリングが保険適用となり各部署と連携し、カンサーボード等を企画し連携を強化する。

③緩和ケア病棟稼働率の向上・維持（放射線治療を積極的に利用し在宅診療中の患者の拾い上げ等を行う。）

○消化器外科

①急性腹症の患者の積極的な受け入れ（救急診療の実践）

②腹腔鏡下手術数の増加（胃がん患者の手術を増やすため健診契約会社・連携診療所・連携大学附属診療所を増やす）

○乳腺外科

①手術症例数と生検件数の増加（マントム生検数は増加したが患者負担と検査後のリスクも大きいため、適応を見極めていく）

②BRCA1/2 遺伝子検査の普及（東京医科大学との連携により遺伝子乳癌卵巣癌症候群（HBOC）診療の体制が整いつつあり BRCA1/2 遺伝子検査が出来るようになったので増患が見込まれる）

○整形外科

①手術件数を増やす（実績を積み上げ近隣施設からの信頼を得て大学病院、関連病院等から紹介を増やす。また東京医科歯科大学から脊椎手術の依頼も増加し 2021 年度も継続して手術件数の増加を図る）

②外来患者数の増加（紹介を増やすためホームページを充実させる）

○婦人科

①地域連携ならびに関連医療施設からの患者紹介数の増大を図る。

②手術対象患者には、できる限り早期に適切な手術を施行する。

③手術室の有効活用

④内視鏡手術（腹腔鏡下手術、子宮鏡下手術）の宣伝と積極的な実施

⑤レザフィリン PDT 治療や遺伝診療など他施設にない治療の推進

⑥リピーターの獲得

○麻酔科

①年間手術件数を 1,000 件とする。

②常勤 3 人体制で安心・安全で快適な麻酔を推進していく。

○病理診断科

①ゲノム医療を支える病理バイオマテリアルの整備・利活用の促進（（ゲノム医療（遺伝祖診断・治療）実現に対応する病理組織検体の利活用、検査室とサンプルセンターに機能を統合・整理））

②サンプルセンター（バイオバンク）の正常稼働

③Covid-19のPCR検査における精度管理

○放射線科

①外部からのCT/MRI検査依頼の迅速な対応と結果報告

②新たな画像検査の導入と各依頼科への周知

③婦人科からのUAE依頼に対する血管内治療

④CT/MRIの非常勤医師との読影結果の相互の検討により統一化を図る。

○検診センター

①人間ドック健診施設機能評価の2022～2023年度の受審を意識した前準備として各々実施精度を高める。

②コロナ禍が引き続きある事を前提として平準化した予約を行う。（閑散期における受診者の増加を狙うため、営業強化を図り、取引先との新規契約の獲得、既存顧客の契約見直しを行う）

看護部

①「温かくみまもる看護の実践で、患者をひきつけるマグネットホスピタルになる」という理念のもと、患者さんひとりひとりに寄り沿った看護を展開し、患者さんが安心して治療に専念できる環境の提供に努める。

②看護の視点での経営参画（稼働率向上と加算維持で収益を向上させる）

③患者中心の質の高い看護の提供（コロナ禍における様々な問題点を抽出し早期対応により看護の質を維持する。）

④ラダーレベル3、4の人材育成強化（クリニカルラダーを適正評価し、レベルごとの目標・役割を見直す）

⑤優秀な人材の確保に向けて満足度の高い職場を目指す。

診療技術部

○薬剤科

①病院収益を考慮した業務の構築（病棟選任薬剤師の活性化を推進し薬剤管理指導料等の加算の増加を図る）

②患者が安心できる薬物療法の提供（薬のインシデントの解析及び業務工程の確認・検証により薬の適正使用を推進する）

○臨床検査科

- ①コスト意識を持って業務にあたる（超音波検査の拡充、SRL 共同事業の維持、価格を見直し単価当たり前年度比 3%減を目指す）
- ②新型コロナ検査維持（新型コロナ感染の長期化が予想されるので、現行の検査体制を維持して院内感染防止に貢献する。また簡易検査法（NEAR 法）を活用して、内視鏡前検査・午後診療患者にも対応できるように人員配置を検討する）

○リハビリテーション技術科

- ①患者獲得の新たなサービスの構築（健康教室、教育、予防、検査入院等のシステムの構築に関する提案・提供）
- ②個別フィードバック（療法士一人当たりの 1 日平均取得単位が 17 単位以上を目標とし、個人の十全実績を毎月確認する）

○放射線技術科

- ①検査件数の増加（就業開始時間の変更により検査枠を見直す）
- ②待ち時間の短縮（人員の流動的な配置及び待ち時間調査等で 10%の短縮を目指す）

○栄養管理科

- ①医師・多職種との連携（入院・外来栄養食事指導及び特別食加算等の件数を増やす）
- ②衛生管理体制の徹底（衛生区域・非衛生区域との現状を把握し手指洗浄・消毒をしつかりと行い食中毒発生を防止）
- ③患者満足度の向上（独自のアンケート調査お行い適宜献立を見直す）

○ME センター

- ①医療機器、生命維持装置を中央管理化し安全かつ効率よく機器の運用を行うと伴に、保守計画を実施する。（医療機器の適正使用を推進し保守委託費を軽減する）
- ②患者が安心して治療を受けられるよう安全な医療機器の提供、高度医療技術提供を行いチーム医療に貢献する。（良質な医療提供を行い呼吸器療法患者等にフォローアップを行う）

国際部

- ①医療仲介企業及び他病院の国際部や中国大使館などの関連施設と幅広く交流し、他国の医療ニーズを正確に捉え、自院の強みを PR し多くの外国人患者を獲得する。
- ②外国人研修生（医師・看護師・理学療法士等）の受け入れや、海外講演を通じ国外へ当院の名を広げ患者獲得に繋げる。

事務部

- ①コストの見直しと業務効率化の徹底と追求（共同購入の検討、実施）

- ②新人事制度の適正かつ円滑な運営と定着
- ③医療機関への継続的な訪問と受け入れ体制の強化
- ④WEB を利用した公開講座企画立案及び広報活動により多くの医療機関関係者や企業・学校・地域住民の方々に当院の診療情報等の発信を行う。
- ⑤診療報酬改定後の全容を速やかに理解し施設基準の最適化を図る。
- ⑥患者サービス向上のために各個人のスキルアップを図る。
- ⑦患者満足度を向上させるため、日本医療機能評価機構の「患者満足度・職員やりがい度活用支援」へ参加し向上を図る。

(2) 湘南健診センター

湘南健診センターは健診事業を通じて地域社会に貢献するとともに、医学研究機関として臨床研究にも注力する。そのために医師を始めとする人材、医療機器等を引き続き確保する。2021年度は以下の事業計画を推進する。

1) 経営基盤構築のための人財・事業・設備について

①人財（人材）育成

職員の技能・知識の向上、自己啓発、資格取得に対して内部・外部講習を積極的に支援し、また財団内での人事交流に通じて人財（人材）の育成を図る。

②健診事業の質向上と社会的役割の遂行

日本総合健診医学会の精度管理調査（2020年度の結果は、総合評価で「良好」）に継続して参加し、臨床検査精度の維持及び人材育成により健診事業の精度管理をさらに向上させ、受診者からの信頼を得る。

人間ドック健診・生活習慣病健診等による一人ひとりの健康保持にとどまらず、定期健診、自治体委託健診等により産業保健、地域保健に寄与する役割を果たしていく。

③設備・医療機器の計画的投資

医療機器の更新により、臨床検査精度や受診者へのサービスの向上に努め、健診の質の向上を図る。また、受診者の性別・年齢層、意見等を検討し、レディースデイの追加、待合環境や動線の分析を行い、設備の変更により環境改善を図る。

2) 研究活動の活性化について

研究チームにより新たな研究テーマに取り組み、研究活動を推進する。

3) 健診事業の推進について

①受診者サービスの向上と受診者数の増加

健康相談・結果説明の充実などのサービス向上により、健診受診者数の増加を図

る。健康運動希望者には、運動施設と連携をして健康運動・スポーツの機会を提供する。

②検診（検査）の追加

最新の検査情報を入手して新規追加検査の実施や、受診者層の分析を行いオプション検査セットを推進する。

③単独検査の実施

婦人科検査(検診)単独など、午後の時間帯を有効活用する。オプション検査(AICS、LOX-Index、アディポネクチン検査、等)については、団体への企画提案や周知を渉外活動にて推進する。

④連携事業

地域中核病院（平塚市民病院、平塚共済病院、済生会湘南平塚病院）との連携を密にし、受診者フォローアップや情報交流など事業の連携を推進する。また、都内への受診可能な要精査者（特に婦人科）には杏雲堂病院への受診を積極的に勧め、財団内の連携を図る。

4). 職場の活性化について

人事評価制度導入に向け、財団事務局との連携を取り推進をする。BSC（バランススコアカード）を活用し、個人の目標設定・管理・半期ごとに振り返りを行う。また、人事評価の精度を向上させることにより、適正評価により職場の活性化を図る。

2. 収益目的事業・建屋再整備

(1) 賃貸ビル事業

杏雲ビルは、2020年度においては期首より継続して入居率100%を維持出来る見通しであり、事業計画は達成出来る見通しである。

ビル自体は築後約30年を経過するが、駅から至近距離にあるという利便性があり、またインフラ整備等を励行して来た結果、賃料はここ数年に亘り漸増傾向にあった。

市場動向としては、都心部の賃貸オフィス市場は、空室率および賃料単価とも、ようやくリーマンショック以前の水準にまで回復してきた。しかしながら、20年度からは、新型コロナウイルスの感染拡大で、業績の厳しい企業を中心にオフィスコスト節減の動きがあり、さらには在宅勤務の急拡大、働き方改革も相まって解約／縮小／賃料値下げの動きが20年度後半から顕著になっている。

主要な不動産調査会社の月次報告に拠れば、2021年1月の東京ビジネス地区の平均空室率は、前年同月の1%台から、約3%も悪化し、同時に平均賃料も下落傾向に転じている。引き続き、21年度も引き続き賃料下落の圧力がかかる可能性が高いと想定される。

杏雲ビルについては、新規テナントを中心に賃料の低下が想定される。

入居状況も、2021年3月に1テナント（1/4フロア）が退去し、4月から空室となるが、コロナ禍以前とは異なり、問い合わせ件数も減っており、後継テナント探しに以前よりも時間を要している。さらに2021年度中の退去が確実なテナントは3テナントあり、それぞれ2フロア（8月）、1/4フロア（10月、11月）である。このため、住友不動産との連携強化により、後継テナントの早期確保に、鋭意、努力中である。

2021年度予算上は、空室期間を想定して、入居率96%、稼働率91%（フリーレント含み）と、減収／減益の計画であるが、空室期間の圧縮に拠る業績改善に傾注する。

さらに、2022年度は会社再編／統合等により、2テナントの退去が想定されるが、空室期間の最短化を図るため、早期に募集を開始する予定である。

改修・修繕に関しては、20年度は、自動ドア増設、共有部LED化、個別空調導入等のビル改修を実施したが、21年度もさらに、ビルの価値を高める改修、大口投資として①エントランス床改修②1階トイレリニューアル③植栽リニューアル④占有部LED化工事等や、外壁工事等のインフラ整備も計画している。

(2) 建屋再整備

杏雲ビル／杏雲堂病院／研究棟も同じく築後30年を経過しており、重要性が増しているインフラ整備／改修に関しては、杏雲ビルの改修等との連携を図り、財団全体として、コストも考慮した最適な工事方法や施工業者の選定等に注力する。また、建替え時期を想定した、効率的な大口修繕計画を実践していく。

以上