

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07936

研究課題名(和文) 後方散乱光検出型ESP測定装置の臨床検査医学への展開

研究課題名(英文) Development of posterior scattering photometry detecting ESP measuring device on laboratory medicine

研究代表者

遠藤 善裕 (Endo, Yoshihiro)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：40263040

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：エンドトキシン(Et)の新しい測定法であるESP法は高感度であるが故に、非敗血症状態でもEtが検出される。健常者での測定可能範囲と未解明の疾患との関連を検討した。健診受診者157名を対象として検討した。ESPによるEtの測定では、0.025-166.4pg/mLまで広範囲に検出された。90%の症例は敗血症の診断カットオフ値にあたる13pg/mL以下であった。高脂血症、喫煙、飲酒量、肥満度、BMI、高感度CRP、既往症などでEt値との関連は認めなかった。新型コロナウイルス感染症の関係もあり症例集積が減少した影響と考えられた。今後、可能性が高い疾患に限定して検討していく必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来法では、検出されないエンドトキシンが、全対象者で「値」として検出できることがわかった。エンドトキシンが関連するとされている生活習慣病や慢性維持透析などの慢性疾患での関連を検討できる可能性があることが把握できた。さらに多くの『健常』と思われるヒトのエンドトキシンについて検討する事により、現状では、未解明であるEtの意義について解明の糸口になる可能性や重症化や合併症の予防につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Endotoxin Scattering Photometry (ESP) method is able to detect endotoxin even in healthy human with non-septic condition since its detection ability is more sensitive than ordinal methods. In this study, we examined the detection range in healthy human receiving medical check up and explored the relation between endotoxin and certain diseases. 157 healthy individuals was included in this study. The detection range was 0.025-166.4pg/mL. 90% of cases were under 13pg/mL that is suspected as diagnostic cut-off levels of sepsis by ESP methods. There was no relation between endotoxin and hyperlipidemia, smoking, Alcohol intake, degree of obesity, BMI, high sensitivity CRP, past medical history. We could not find any relation in endotoxin and clinical factors in this study. Accumulation of cases decreased because of the influence of COVID-19 infection, therefore, we would like to evaluate the relations in the limited diseases in the future study.

研究分野：クリティカルケア

キーワード：エンドトキシン 敗血症 敗血症性ショック エンドトキシンショック

1. 研究開始当初の背景

敗血症性ショック・エンドトキシンショックに陥ると多臓器障害が発生し集学的治療を必要とする状態になる。近年の医療技術をもってしても、未だに救命のできない患者が多数存在する。エンドトキシンはグラム陰性菌の細胞壁成分で非常に強い生物活性を持ち、重症敗血症では、その病態形成に関与していると考えられている。エンドトキシン試験法(比濁時間分析法などの従来法)は日本薬局方にも記載され、保険収載されている既知の測定法があるが、ヒト血漿では正確に測定できていない可能性が高い。このため、従来法は救急集中治療の実際の現場で敗血症患者の診断や治療方針の決定に直接用いられることは少ないが現状である。一方、現在、保険診療で測定できるエンドトキシン以外の細菌感染症のバイオマーカーは、細菌感染に対するヒトの生体反応を検出する検査が多く、細菌からの因子を正確に迅速測定できる有用なマーカーは存在しないのが現状である(表1)。

表1: ESPと他の細菌感染症迅速マーカーの比較

| | ESP | 従来法 | プロカルシトニン | プレセプシン |
|---------|------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| 測定原理 | リムルス試薬のコアグリン微粒子をレーザー散乱測光で検出 | リムルス試薬のゲル化を濁度にて検出 | 細菌感染(エンドトキシン)の生体反応を検出 | 細菌感染(エンドトキシン)の生体反応を検出 |
| 検出物質 | エンドトキシン | エンドトキシン | プロカルシトニン | CD14の一部 |
| ヒト対象疾患 | エンドトキシン血症 敗血症 | エンドトキシン血症 | 敗血症 (細菌感染症) | 敗血症 (細菌感染症) |
| 限界値 | 1000-0.001pg/mL | 10-0.1 pg/mL | > 0.05ng/mL程度 | 20-20000pg/mL |
| 測定時間 | 最大70分 | 最大120分 | 30分 | 20分 |
| ヒト以外の対象 | 医薬品、透析液 環境汚染、 PM2.5汚染度 | 医薬品、透析液 | なし | なし |

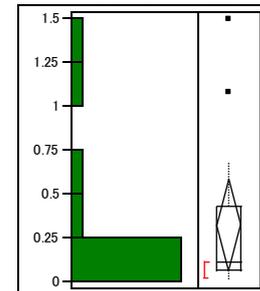
- ・ エンドトキシン試薬として :ESP>従来法(測定時間・感度)
- ・ 敗血症診断試薬として診断能:ESP=プロカルシトニン>従来法

我々は、従来法で使用されているリムルス試薬を応用した新しい測定法であるエンドトキシン散乱測光法(Endotoxin Scattering Photometry; ESP)を開発し、従来法より高感度・迅速にエンドトキシンを測定できること報告した(科研費 基盤 C 23591863; Shock 2013;40:504)。現在、第3世代の測定機が開発され、測定時間が大幅に短縮できるようになった(表2; 科研費 基盤 C 16K11400)。ESPが高感度である故に、これまで測定出来ていなかったエンドトキシンが検出されるようになった。

| Et 濃度 (pg/mL) | 後方散乱 (第3世代) (分) | 前方散乱 (第2世代) (分) | 比濁時間分析法(分) (従来法) |
|---------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 1000 | 5.8 | 7.7 | - |
| 100 | 7.7 | 10.9 | - |
| 10 | 14.0 | 17.7 | 18.4 |
| 1 | 21.6 | 34.2 | 42.3 |
| 0.1 | 31.7 | 71.5 | 122.8 |
| 0.01 | 60.0 | 154.5 | - |

この研究過程の中で、ESPは高感度であるので、従来法では検出できなかった範囲のエンドトキシンを測定することが可能であることが判った。これまで、従来法では健常者でエンドトキシンが検出されることはないと考えられてきたが、ESPでは敗血症の症状がない健常と思われるヒトであってもエンドトキシンが検出される。この微量なエンドトキシンの役割については、現在のところ明らかにはなっていない(図1)。

図1: 健常者での微量エンドトキシンの検出

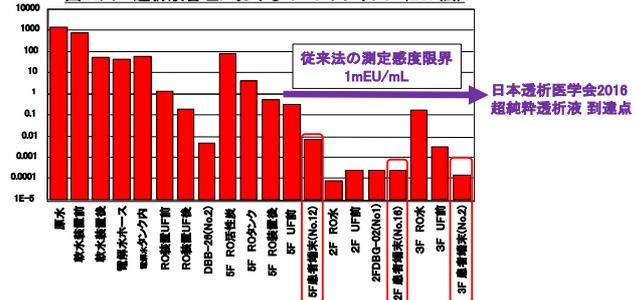


また、透析液品質管理は、2016年の日本透析医学会の規定では1 mEU/mL以下と規定されているが、これは従来法での検出限界であるため、ESPではさらに低いレベルのエンドトキシンを測定することが可能である(図2)。

以上のように、これまでの我々の研究成果より、低濃度のエンドトキシンに関する臨床的疑問が浮かび上がってきている。

正確に「エンドトキシン血症」を評価できるESPを使用して、『健常』と思われるヒトのエンドトキシンについて検討する事により、現状では、未解明であるエンドトキシンの意義について解明の糸口になる可能性があると考えた。

図2: 人工透析液管理におけるエンドトキシン(ESP法)



従来法より高レベルで、オンライン透析液の品質管理を行うことができ、患者の合併症低減・QOL向上に貢献

リムルス試薬は、エンドトキシンに対して最も高感度に反応する試薬である。リムルス試薬を用いたエンドトキシン測定の中で ESP に匹敵する測定感度を持つ測定方法はないのが現状である。元来、リムルス試薬はエンドトキシンと β グルカンの両方に反応する試薬である。国内では、エンドトキシン特異的に反応するリムルス試薬が開発されているが、海外では、両方を区別して測定するリムルス試薬は発売されていない。リムルス試薬を用いるエンドトキシン測定法で ESP 法に匹敵する測定感度を持つ測定方法はないのが現状である。海外では、Endotoxin Activity Assay (EAA; Spectral Medical Inc., USA) がアメリカ食品医薬品局にヒト血液の Et 診断試薬として認可されているが、ヒトの好中球のエンドトキシンに対する生体反応を観察する検査である。EAA を用いた敗血症研究が多数報告されている。

2. 研究の目的

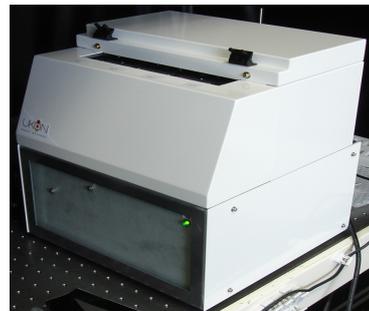
本研究課題では、健常者のエンドトキシン測定として、検診を受診する集団でのエンドトキシン値を検討する事により、ESP での正常レベルを見いだすことである。また、これまで診断されていなかった『エンドトキシン血症』の臨床的意義を解明することである。

ESP は研究分担者である小幡博士により開発された (Anal Biochem. 2008;373:281)。ESP は、国内で広く用いられているエンドトキシン特異的なリムルス試薬を使用する点は従来法と同じであるが、測定法を改良することにより従来法より高感度化・迅速化した点に特色があり・独自性がある (特許第 5014466 号 (H24.6)、特許第 5319842 号 (H25.7))。

現在、第 3 世代の後方散乱光検出型 ESP 測定装置 (図 3) が開発され、基本性能の評価を行った (科研費 基盤 C 16K11400)。古いタイプの前方散乱 ESP 測定機より迅速にエンドトキシンを測定することが可能であり、特に低濃度域のエンドトキシン測定で、その能力が発揮される。

本研究課題では、健診を受診する集団 (健診受診者) でのエンドトキシン値を検討することにより、敗血症は発症していないヒトでの我々が開発している新しいエンドトキシン測定法である ESP 法での正常レベルを見いだすことが目的である。健診受診者の中には、生活習慣病などの慢性疾患に罹患しているヒトもあり、これまで診断されていなかった『エンドトキシン血症』の臨床的意義を解明するが可能となる。

図3: 後方散乱光検出型ESP測定装置



エンドトキシンの測定に用いられるリムルス試薬は非常に鋭敏にエンドトキシンと反応しゲルが形成される。従来法では、非常に長時間 (最大 200 分) 反応液を恒温・静置状態に保持し、ゲル化した反応液の濁りを検出する。ESP 法では、反応液を連続的に攪拌することによりゲルを形成するための微小なコアグリン粒子の出現 (ゲル化の開始点) をレーザー散乱光にて検出しエンドトキシンを定量する。ESP 法では、濁度検出ではなくレーザー光散乱検出という感度の高い方法を用い、従来法より一段階早い反応段階を検出するので、ゲル化まで長時間を要するような低濃度域でのエンドトキシンの検出に優れている (図 4)。

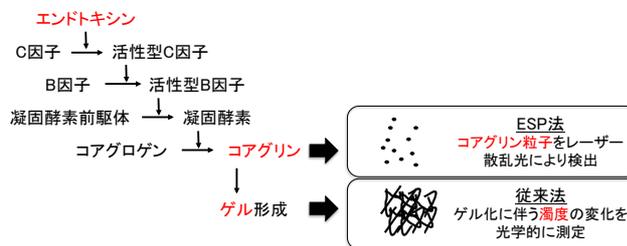


図4: ESP法の反応原理
従来法より一段階早いステップを検出するのでより迅速に測定が可能である。

本研究では、ESP での正常レベルを見いだすことと生活習慣病などの慢性疾患における Et のレベルとその臨床的意義を検討する事を目的としている。エンドトキシンとの関連が未解明であった疾患において、革新的な治療法や予防法の開発につながる可能性がある。ESP は急性炎症・慢性炎症の両方のニーズを解決でき、これらの疾患の重症化や合併症の予防につながり国民の健康増進に寄与すると考えられる。

3. 研究の方法

本研究では、健診受診者の ESP におけるエンドトキシンレベルを確認して、ESP での正常レベルを見いだすことと併存する疾患と関連を比較して、生活習慣病 などでエンドトキシンの関わりを調査することを目的としている。

【臨床応用のための臨床検体での測定】

ESP 法によるエンドトキシン測定の対象となる疾患に関して臨床的有用性を示すためのデータを取得する。

健診受診者でのエンドトキシンの測定: “健常” に生活しているヒトでの併存疾患がエンドトキシン濃度に及ぼす影響を検討する。従来は、エンドトキシンは検出されないと考えられているグループから検体を採取して、背景因子について検討する。人間ドックなどの健診受診者で、健康

状態・併存疾患・喫煙や飲酒などの嗜好などをチェックした“健診”ボランティアの検体を集める。研究分担者が所属する独立行政法人地域医療機能推進機構（JCHO）滋賀病院健康センター（年間約4000名受診）での受診者のエンドトキシン値と併存疾患などの関連を検討する。

頭書は500-1000名の受診者の血液サンプルを採取することを目標としていたが、新型コロナウイルス感染症の影響で、検体の収集開始が遅れたこと、及びインフォームドコンセントの取得が個別での対応となったことから規模を縮小せざるを得なくなった。共同研究を行う関連施設の医師と健診受診者の通常業務から収集できる健康情報について精査し、実際の健診業務の中で、受診者の不便にならないような流れで、インフォームドコンセントを行い、研究参加に同意してもらった手順の策定を行った。インフォームドコンセントが取得できた受診者の健康情報の匿名化の方法、匿名化された状態での、血液検体の採取と取り違え防止方法の検討をした。

また、採血検査を行う際のエンドトキシン測定用検体の採取、使用する採血スピッツ、無菌的採血の方法、採取後の保存方法、大学研究室への運搬、大学での検体の処理と凍結保存の方法などを検討し最終案を決定し、倫理審査室への申請を行い、実施許可を得た。

2021年1月より2022年12月までの期間、健診受診者の血液検体を採取することが可能であり、最終のサンプル収集は157名となった。これらの検体と健診情報を用いて、新しいエンドトキシン測定法であるESPでのエンドトキシン測定を行い、健診受診者でのエンドトキシンの分布について検討した。

（評価項目）Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)項目、一般的血液検査(CBC)、血液生化学検査(ALT, AST, γ GTP, ALP, T-Bil, Cre, eGFR, UA, T-Cho, 中性脂肪, LDL, HDL, 空腹時血糖)、バイタルサイン(収縮期/拡張期血圧、脈拍)、併存疾患、既往症、喫煙飲酒歴、便潜血、尿検査一般、心電図検査、胸部X検査、身長、体重、肥満度、BMI、腹囲、高感度CRP。

4. 研究成果

【健診受診者での測定結果】

健診受診者157名（男性、女性）の検体採取、健診データの取得が可能であった。対象者は、発熱37.0°C以下で健診施設への入館が認められる。呼吸数は20回以上を認める健診受診者はおらず、SIRSの判定項目を満たす受診者はみとめられなかった。ESPによるエンドトキシンの測定では、0.025~166.4pg/mLまで検出された（図1と表3）。90%の症例は13pg/mL以下であり、約10%の症例で高値を示すことがわかった。各種の連続変数との相関関係を比較したがエンドトキシン（ESP）と有意な相関を示す数値はみとめられなかった

表3：エンドトキシン値（ESP）

| | エンドトキシン(pg/mL) | |
|--------|----------------|---------|
| 100.0% | 最大値 | 166.418 |
| 99.5% | | 166.418 |
| 97.5% | | 75.821 |
| 90.0% | | 13.226 |
| 75.0% | 四分位点 | 3.290 |
| 50.0% | 中央値 | 1.064 |
| 25.0% | 四分位点 | 0.365 |
| 10.0% | | 0.151 |
| 2.5% | | 0.029 |
| 0.5% | | 0.025 |
| 0.0% | 最小値 | 0.025 |

図5：エンドトキシン値（ESP）

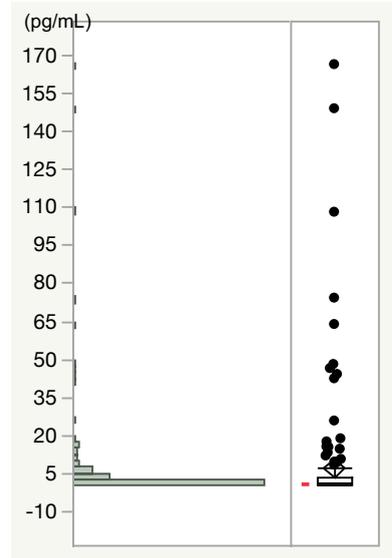


表2：各種連続変数の相関係数

| | pg/ml | BMI | 腹囲 | HDL-C | LDL-C | LDL-C/HDL-C | non-HDL-C | AST | ALT | γ -GTP | ALP | UA | Cre | eGFR | WBC | Hb | PLTs | 高感度CRP(平均) |
|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|-------------|-----------|---------|---------|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------------|
| pg/ml | 1.0000 | 0.1513 | 0.1252 | -0.0137 | 0.1113 | 0.0820 | 0.0908 | 0.0010 | -0.0170 | -0.0521 | -0.0885 | 0.1537 | -0.0229 | -0.0456 | 0.0745 | 0.0699 | -0.0433 | 0.1346 |
| BMI | 0.0513 | 1.0000 | 0.9007 | -0.4746 | 0.1653 | 0.4136 | 0.2406 | 0.1236 | 0.3194 | 0.1569 | 0.1326 | 0.2954 | 0.0374 | -0.2300 | 0.2940 | 0.2988 | 0.0140 | -0.0163 |
| 腹囲 | 0.1252 | 0.9007 | 1.0000 | -0.4827 | 0.1804 | 0.4274 | 0.2639 | 0.1871 | 0.3472 | 0.1935 | 0.1740 | 0.3697 | 0.0517 | -0.2019 | 0.3151 | 0.3266 | 0.0127 | 0.0235 |
| HDL-C | -0.0137 | -0.4746 | -0.4827 | 1.0000 | -0.0760 | -0.6818 | -0.1898 | -0.1715 | -0.3476 | -0.1840 | -0.0874 | -0.1774 | -0.0392 | -0.0479 | -0.3481 | -0.1685 | -0.0620 | -0.0997 |
| LDL-C | 0.1113 | 0.1623 | 0.1804 | -0.0760 | 1.0000 | 0.7285 | 0.9178 | 0.0622 | 0.1021 | -0.0903 | -0.0465 | 0.1669 | -0.1312 | -0.0227 | -0.2506 | -0.2119 | -0.0109 | -0.1330 |
| LDL-C/HDL-C | 0.0820 | 0.4136 | 0.4274 | -0.6818 | 0.7285 | 1.0000 | 0.7560 | 0.2080 | 0.3844 | 0.4181 | 0.3400 | 0.2298 | -0.0572 | 0.0253 | 0.0398 | 0.3022 | 0.0540 | -0.0821 |
| non-HDL-C | 0.0908 | 0.2406 | 0.2639 | -0.1898 | 0.9178 | 0.7560 | 1.0000 | 0.1280 | 0.1882 | 0.1013 | 0.0319 | 0.2806 | -0.1301 | 0.0206 | -0.1911 | 0.3266 | 0.0297 | -0.1789 |
| AST | 0.0010 | 0.1236 | 0.1871 | -0.1715 | 0.0622 | 0.2080 | 0.1280 | 1.0000 | 0.8304 | 0.3744 | 0.2298 | 0.2183 | -0.0600 | -0.0428 | 0.0712 | 0.2429 | -0.0595 | 0.0347 |
| ALT | -0.0170 | 0.3194 | 0.3472 | -0.3476 | 0.1021 | 0.3844 | 0.1871 | 0.8304 | 1.0000 | 0.4181 | 0.1819 | 0.2118 | -0.0116 | -0.0553 | 0.0608 | 0.3463 | -0.0724 | 0.0907 |
| γ -GTP | -0.0521 | 0.1569 | 0.1935 | -0.1840 | -0.0803 | 0.0896 | 0.1013 | 0.3744 | 0.4181 | 1.0000 | 0.3400 | 0.2298 | -0.0066 | 0.0310 | 0.1902 | 0.2698 | 0.1651 | 0.0760 |
| ALP | -0.0885 | 0.1326 | 0.1740 | -0.0874 | -0.0465 | 0.0151 | 0.0319 | 0.2298 | 0.1819 | 0.3400 | 1.0000 | 0.1904 | -0.0291 | 0.0744 | 0.1360 | 0.0217 | 0.2071 | -0.0080 |
| UA | 0.1537 | 0.2954 | 0.3697 | -0.1774 | 0.1669 | 0.2335 | 0.2806 | 0.2183 | 0.2298 | 0.1904 | 0.1904 | 1.0000 | 0.0096 | -0.1817 | 0.1637 | 0.3939 | -0.0189 | 0.0923 |
| Cre | -0.0229 | 0.0374 | 0.0517 | -0.0392 | -0.1312 | -0.0227 | -0.0465 | -0.0291 | 0.0396 | 0.0310 | 0.0310 | 0.0096 | 1.0000 | -0.5838 | 0.1588 | -0.0997 | 0.0286 | 0.4507 |
| eGFR | -0.0456 | -0.2300 | -0.2019 | -0.0479 | 0.0253 | 0.0253 | 0.0206 | -0.0428 | -0.0553 | 0.0310 | 0.0744 | -0.1817 | -0.5838 | 1.0000 | -0.0642 | -0.0266 | 0.1459 | -0.2740 |
| WBC | 0.0745 | 0.3151 | 0.3266 | -0.3481 | -0.2506 | 0.0398 | -0.1911 | 0.0712 | 0.0608 | 0.1902 | 0.1360 | 0.1637 | 0.1588 | -0.0642 | 1.0000 | 0.1046 | 0.2791 | 0.3597 |
| Hb | 0.0699 | 0.2988 | 0.3266 | -0.1685 | 0.2119 | 0.3022 | 0.3266 | 0.2429 | 0.3463 | 0.2698 | 0.2217 | 0.3939 | -0.0997 | -0.0266 | 0.1046 | 1.0000 | -0.1820 | -0.1107 |
| PLTs | -0.0433 | 0.0140 | 0.0127 | -0.0620 | -0.0109 | 0.0540 | 0.0297 | -0.0595 | -0.0724 | 0.1651 | 0.2071 | -0.0189 | 0.0286 | 0.1459 | 0.2791 | -0.1820 | 1.0000 | 0.1240 |
| 高感度CRP(平均) | 0.1346 | -0.0163 | 0.0235 | -0.0997 | -0.1330 | -0.0821 | -0.1789 | 0.0347 | 0.0907 | 0.0760 | -0.0060 | 0.0923 | 0.4507 | -0.2740 | 0.3597 | -0.1107 | 0.1240 | 1.0000 |

【考察】

新しい測定法では、敗血症症状のない健常者でのエンドトキシン検出範囲は非常に広範囲に検出されることが判明した。先行研究にて、Septic shock を来した症例で ESP では 62.5pg/mL、Sepsis の状態の症例では 12.5pg/mL がカットオフ値として算出された（科研費 基盤 C 23591863; Shock 2013;40:504）。したがって、13.2pg/mL 以上を示す 90%タイル以上の症例については、採血、遠心分離、測定に関わる経過でのコンタミネーションの可能性を考慮する必要がある。

しかし、敗血症の患者での検討でも Non-sepsis の状態でもエンドトキシンを検出していた症例もあり（図 6-1, 6-2）、今回の検討では、新型コロナウイルス感染症の影響で、集積できた症例数が予定より少なかったため、無症状でエンドトキシンが高値をとる症例の意義を解明することにはつながらなかった。今後、可能性が高い疾患に限定して検討をしていく予定である。

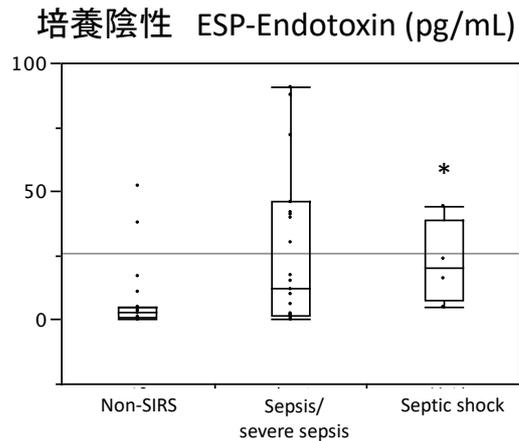


図6-1 ESPでは培養陰性でも敗血症性ショックでエンドトキシンの有意な上昇を認める。

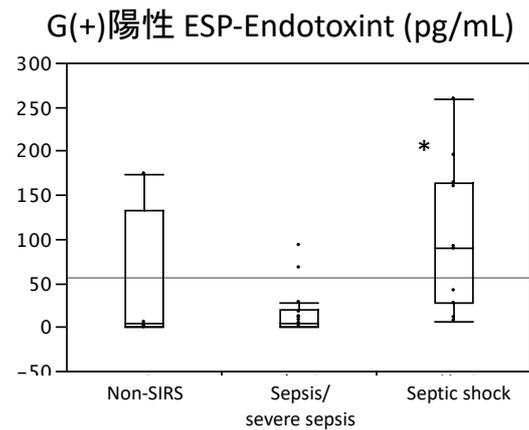


図6-2 ESPではグラム陽性菌感染でも敗血症性ショックでエンドトキシンの有意な上昇を認める。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Itoi Naoko, Umeda Tomoko, Ishida Mitsuaki, Murata Satoshi, Mori Tsuyoshi, Kawai Yuki, Tomida Kaori, Shimizu Tomoharu, Kushima Ryoji, Tani Masaji | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Infiltration of CD4, CD8, CD56, and Fox-P3-positive lymphocytes in breast carcinoma tissue after neoadjuvant chemotherapy with or without trastuzumab | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Breast Disease | 6. 最初と最後の頁 47 ~ 49 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/BD-190429 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Iida Hiroya, Miyake Toru, Tani Masaji, Tanaka Takuya, Kawakami Kayo, Ikuno Yoshihiro, Mandai Ryoichi, Shimizu Tomoharu | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Cerebellar hemorrhage in patients treated with edoxaban for portal vein thrombosis after hepatobiliary surgery: a report of two cases | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Surgical Case Reports | 6. 最初と最後の頁 319 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-020-01086-3 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Akabori Hiroya, Tani Masaji, Kitamura Naomi, Maehira Hiromitsu, Imashuku Yasuhiko, Tsujita Yasuyuki, Shimizu Tomoharu, Kitagawa Hiroto, Eguchi Yutaka | 4. 巻 220 |
| 2. 論文標題 Perioperative tight glycemic control using artificial pancreas decreases infectious complications via suppression of inflammatory cytokines in patients who underwent pancreaticoduodenectomy: A prospective, non-randomized clinical trial | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The American Journal of Surgery | 6. 最初と最後の頁 365 ~ 371 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjsurg.2019.12.008 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kaida Sachiko, Murakami Yoko, Ohta Shinichi, Yamaguchi Tsuyoshi, Takebayashi Katsushi, Murata Satoshi, Nitta Norihisa, Shimizu Tomoharu, Tani Masaji | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 A Novel Technique to Predict Liver Damage After Laparoscopic Gastrectomy From the Stomach Volume Overlapping the Liver by Preoperative Computed Tomography | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 World Journal of Surgery | 6. 最初と最後の頁 3052 ~ 3060 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-020-05584-1 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Tani Tohru, Shimizu Tomoharu, Tani Masaji, Shoji Hisataka, Endo Yoshihiro | 4. 巻 1145 |
| 2. 論文標題 Anti-endotoxin Properties of Polymyxin B-immobilized Fibers | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol. | 6. 最初と最後の頁 321 ~ 341 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-16373-0_19 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Akabori Hiroya, Tani Masaji, Kitamura Naomi, Maehira Hiromitsu, Imashuku Yasuhiko, Tsujita Yasuyuki, Shimizu Tomoharu, Kitagawa Hirotooshi, Eguchi Yutaka | 4. 巻 S0002-9610 |
| 2. 論文標題 Perioperative tight glycemic control using artificial pancreas decreases infectious complications via suppression of inflammatory cytokines in patients who underwent pancreaticoduodenectomy: A prospective, non-randomized clinical trial | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 The American Journal of Surgery | 6. 最初と最後の頁 31559-4 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjsurg.2019.12.008 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Maehira Hiromitsu, Miyake Toru, Iida Hiroya, Tokuda Aya, Mori Haruki, Yasukawa Daiki, Mukaisho Ken-ichi, Shimizu Tomoharu, Tani Masaji | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Vimentin Expression in Tumor Microenvironment Predicts Survival in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Heterogeneity in Fibroblast Population | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology | 6. 最初と最後の頁 4791 ~ 4804 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-019-07891-x | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Iida H, Tani M, Maehira H, Mori H, Kitamura N, Miyake T, Kaida S, Shimizu T. | 4. 巻 85 |
| 2. 論文標題 Postoperative Pancreatic Swelling Predicts Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Am Surg | 6. 最初と最後の頁 321-326 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Maehira Hiromitsu, Iida Hiroya, Mori Haruki, Kitamura Naomi, Miyake Toru, Shimizu Tomoharu, Tani Masaji | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 Computed Tomography Enhancement Pattern of the Pancreatic Parenchyma Predicts Postoperative Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Pancreas | 6. 最初と最後の頁 209 ~ 215 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000001229 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 寺本 和雄, 遠藤 善裕, 上田 祐二, 伊藤 靖 |
| 2. 発表標題 LAP陽性細胞選択吸着材カラムによるがん及び免疫麻痺治療の作用機序 |
| 3. 学会等名 日本透析医学会2020 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 遠藤 善裕 |
| 2. 発表標題 新規血球細胞除去用浄化器Immunopureイムノピュア 臨床面から |
| 3. 学会等名 日本アフェレンス学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水 智治, 三宅 亨, 植木 智之, 小島 正継, 貝田 佐知子, 飯田 洋也, 前平 博充, 竹林 克士, 目片 英治, 遠藤 善裕, 谷 眞至 |
| 2. 発表標題 敗血症の治療戦略の一つとしてのエンドトキシン吸着療法(PMX)の再考 |
| 3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 清水 智治, 三宅 亨, 貝田 佐知子, 小島 正継, 山口 剛, 石川 健, 植木 智之, 竹林 克士, 飯田 洋也, 谷 眞至 |
| 2. 発表標題 当院における直腸悪性腫瘍に対するロボット支援下手術の現状 |
| 3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 江口 豊, 田中 智基, 田畑 貴久, 清水 智治, 谷 眞至 |
| 2. 発表標題 PMX-DHP施行時間とタイミングを考える 敗血症性ショックに対するPMX-DHPの試行時間の検討 |
| 3. 学会等名 エンドトキシン血症救命治療研究会2020 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水 智治 |
| 2. 発表標題 当院における直腸悪性腫瘍に対するロボット支援下手術の経験 |
| 3. 学会等名 第32回 日本内視鏡外科学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 清水 智治 |
| 2. 発表標題 エンドトキシン吸着療法 |
| 3. 学会等名 第25回日本エンドトキシン・自然免疫研究会(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水 智治 |
| 2. 発表標題 ロボット支援下手術の現状と今後の展開2 当院における直腸癌に対するロボット支援下手術の現状と課題 |
| 3. 学会等名 第81回日本臨床外科学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水 智治 |
| 2. 発表標題 大腸癌におけるOncologic emergencyとしての閉塞および穿孔の治療戦略 |
| 3. 学会等名 第74回 日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 清水 智治 |
| 2. 発表標題 術期プロカルシトニンと大腸癌術後短期・長期成績の関連 |
| 3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-----------|---|--|----|
| 研究 分担者 | 中島 滋美 (Nakajima Shigemi) (00650764) | 滋賀医科大学・地域医療教育研究拠点・准教授 (14202) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 清水 智治 (Shimizu Tomoharu) (70402708) | 滋賀医科大学・医学部・教授 (14202) | |
| 研究分担者 | 小幡 徹 (Obata Toru) (80119776) | 滋賀医科大学・医学部・客員准教授 (14202) | |
| 研究分担者 | 田畑 貴久 (Tabata Takahisa) (90278200) | 滋賀医科大学・医学部・非常勤講師 (14202) | |
| 研究分担者 | 梅田 朋子 (Umeda Tomoko) (10402736) | 滋賀医科大学・地域医療教育研究拠点・准教授 (14202) | |
| 研究分担者 | 内藤 弘之 (Naitoh Hiroyuki) (30311723) | 滋賀医科大学・地域医療教育研究拠点・准教授 (14202) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |