

研究目的

本欄には、研究の全体構想及びその中で本研究の具体的な目的について、冒頭にその概要を簡潔にまとめて記述した上で、適宜文献を引用しつつ記述し、特に次の点については、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。

- ① 研究の学術的背景（本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ、応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）
- ② 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか
- ③ 当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

研究目的（概要）※ 当該研究計画の目的について、簡潔にまとめて記述してください。

生体侵襲に対して恒常性維持のための生理的生体反応が起こるが、生体侵襲が過大な場合は生理的反応が病的反応へ変化し臓器不全を惹起して生体の予後を大きく左右する。救急領域の重要生体侵襲および病態として重症敗血症（severe sepsis）、重症外傷、広範囲熱傷、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、これらに合併する播種性血管内凝固症候群（DIC）を選択し、これら侵襲に伴い起こる生体反応の病態生理を解明し、その結果を臨床応用することにより救急医療および救急医学の発展に貢献する。

①研究の学術的背景

1) 重症敗血症

敗血症は感染症に基づく全身性炎症反応症候群であり集中治療室の主たる死因であるが、中でも臓器不全、あるいはショックを伴う重症敗血症（severe sepsis）と敗血症性ショック（septic shock）の死亡率は現在でも非常に高いことが知られている。日本救急医学会は、日本における sepsis の疫学調査と診療レベルの国際的な位置づけを明らかにすることを第一の目的とし、2010 年に多施設共同前向き調査研究として初めて正確な疫学調査（sepsis registry）を行った。その結果、他国の報告に比べ、日本の severe sepsis 患者はより高齢者が多く、重症度はほぼ同等にもかかわらず、死亡率は比較的低いことが明らかとなった。初回調査から 5 年を経る 2015 年に、再度 severe sepsis の疫学情報を収集し前回調査結果との比較により解析し敗血症診療水準の進歩を再検証する事により本邦および世界の敗血症診療の質の向上に役立てることは十分に意義がある。この点を鑑み我々は第二次重症敗血症疫学調査を施行する事を決定した。

2) 重症外傷

外傷性 DIC の存在は古くから認識されてきたが、発症頻度、診断・治療方法、予後への影響などに関する大規模かつ詳細な研究は、本邦のみならず世界的にも報告がない現状である。DIC の発症が症例の予後を規定するが、大規模前向き研究での立証は未だない。外傷性凝固障害を acute coagulopathy trauma-shock (ACOTS) として説明する考え方が公表されたが DIC と ACOTS の病態生理には大きな相違があり、その発症機序をめぐり論争が続いている。外傷は敗血症および心停止蘇生とともに救急領域では三大生体侵襲とされる。日本救急医学会は全国規模の多施設共同前向き研究（Sepsis Registry）を行い、本邦の敗血症の疫学を初めて明らかにし、その中で敗血症症例の予後を規定する DIC についても検討を行った。外傷の疫学的検討と外傷症例の予後を規定する外傷性凝固障害の病態生理の解明は本邦および世界の外傷診療の質の向上に役立てることは十分に意義がある。この点を鑑み重症外傷症の多施設共同前向き研究を施行することとした。

3) ARDS

ARDS は、種々の原因や基礎傷病に続発して急性に発症する低酸素血症で、胸部 X 線写真上で両側肺野に浸潤影を認め、かつ心不全、腎不全、過剰輸液などによる静水压性肺水腫が否定できる病態である。病理学的にはびまん性肺胞傷害（DAD）の存在が特徴とされる。1994 年以降米国欧州合意会議（AECC）の定義が用いられてきたが、2012 年に Berlin 定義が公表された。しかし、我が国での新基準の検証は進んでいない。また、ARDS は重篤な疾患であるが、本邦では全国規模の疫学調査は行われていない。ARDS に対する治療としては、愛護的人工呼吸のエビデンスレベルは高いものの、他に効果が確立された薬理学的治療法は存在しない。これらの問題解決のために、疫学的検討、診断基準の検証、原因や基礎傷病ごとの ARDS の病態、転帰、各種治療への反応性解析を行う必要がある。以上の背景を受け、(1) 我が国における ARDS の疫学調査、(2) 敗血症/外傷患者における、バイオマーカーなどを用いた ARDS の診断基準の検討、および発症、重症化予測の研究を行うこととした。

研究目的（つづき）

4) 広範囲熱傷

広範囲熱傷患者は血管透過性亢進により低容量性ショックを呈し、初期輸液を十分に行わなければ腎前性腎不全を発症する。広範囲熱傷の初期治療に乳酸加リンゲル液の急速大量輸液が必要不可欠でありバクスター公式が世界標準であるが、腹部コンパートメント症候群などの輸液療法の弊害（fluid creep）が指摘されている。このため米国熱傷学会が初期輸液をバクスター公式の半分量から開始する治療法を提案し、ABLSプロバイダーコースガイドライン等で推奨されている。しかし、新輸液療法の根拠が明確でなく、本邦ではバクスター方式が現在も使用されている。日本救急医学会と日本熱傷学会では、現在の本邦におけるガイドラインに記載されている従来の輸液法（バクスター法）か、新輸液法のどちらが広範囲熱傷患者に有益な治療なのか、本邦における今後の初期輸液の方向性を決め世界に発信するために、科学的な多施設共同前向きの無作為化比較対照試験を実施することになった。

②研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

- 1) 重症敗血症、重症外傷、ARDSの本邦の疫学的検討、および病態生理の解明とその臨床応用。
- 2) 重症敗血症、重症外傷、ARDSに合併するDICの疫学的検討、および病態生理の解明とその臨床応用。
- 3) 重症敗血症、重症外傷に合併するARDSの疫学的検討、および病態生理の解明とその臨床応用。
- 4) 重症外傷後の凝固障害の疫学的検討、および病態生理の解明とその臨床応用。
- 5) 広範囲熱傷の初期輸液療法の検討による科学的根拠のある初期輸液療法の確立。

③当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

1) 学術的特色・独創性

日本救急医学会 Sepsis Registry 特別委員会が本邦における重症敗血症の疫学を明らかにした。今回の研究により、同検討から5年の年月を経た重症敗血症の現況が明らかになる。このような重症敗血症の疫学的比較研究は世界においても例がなく貴重な報告となることが確信される。本邦ではTrauma registryはすでに実施されているが、本研究は外傷の病態生理を含めた疫学的検討であり、重症外傷の疫学に加えて外傷とDICおよびARDSの関連が明らかになることが特徴である。ARDSの疫学的検討は本邦で初めてであり、ARDS自体の疫学に加えて、重症敗血症・外傷におけるARDSの意義、そしてARDSとDICの関連からARDSの予後に影響を及ぼすDICの病態生理が明確になる。広範囲熱傷の初期輸液療法に関する無作為化比較対照試験は世界に先駆けて本邦で初めて実施する試験であり、その学術的意義は非常に大きく、かつ重要である。

2) 予想される結果と意義

上述した研究期間内に明らかにしようとしている項目1)～5)の結果が予想される。これらの結果が、本邦の救急医療と救急医学の発展に大きく寄与することは疑いがなく、本研究の重要な意義と確信される。さらに、本研究の最大の特色は、日本救急医学会が主導して行う多施設共同前向き試験であることである。これまでに日本救急医学会が主導しDIC委員会およびSepsis Registry特別委員会が実施した多施設共同前向き試験の経験を活かし、次世代を担う学会員へ引き継ぐことが本研究の最大の目的でありかつ意義である。

研究計画・方法

本欄には、研究目的を達成するための具体的な研究計画・方法について、冒頭にその概要を簡潔にまとめて記述した上で、初回年度の計画とそれ以降の計画に分けて、適宜文献を引用しつつ、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。ここでは、研究が当初計画どおりに進まない時の対応など、多方面からの検討状況について述べるとともに、研究計画を遂行するための研究体制について、研究分担者とともに研究計画である場合は、研究代表者、研究分担者の具体的な役割（図表を用いる等）、学術的観点からの研究組織の必要性・妥当性及び研究目的との関連性についても述べてください。また、研究体制の全体像を明らかにするため研究者および研究組織の概要についても記述してください。

研究計画・方法（概要）※ 研究目的を達成するための研究計画・方法について、簡潔にまとめて記述してください。

救急領域の重要な生体侵襲および病態として重症敗血症、重症外傷、広範囲熱傷、ARDS、DIC を研究対象とする。多施設前向き共同研究を基本方式として、被験者から検体の提供を受けない前向き観察研究（重症敗血症、ARDS、DIC）、被験者から検体の提供を受ける前向き観察研究（重症外傷、DIC、ARDS）、医薬品を用い被験者から検体の提供を受けない前向き介入研究（広範囲熱傷）行う。重症敗血症・外傷、ARDS は、疫学研究を兼ね、広範囲熱傷は無作為化比較対照試験である。

①研究計画

2014 年 9 月～2015 年 5 月

- ・日本救急医学会学会主導研究評価特別委員会の審査・承認、日本救急医学会代表理事および理事会承認。
- ・日本救急医学会多施設共同前向き試験特別委員会組織。多施設共同前向き試験参加施設公募。
- ・特別委員会委員施設倫理委員会審議・承諾。参加施設倫理委員会審議・承諾。
- ・UMIN Web-based の入力シート作成、試験運用、本番系作動確認。

2015 年 6 月～2018 年 12 月

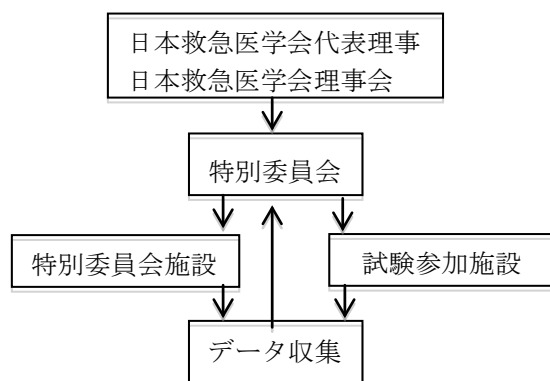
- ・症例登録、登録データ確認・解析、日本救急医学会学術集会発表。論文公表準備。

2019 年

- ・英文論文投稿、公表。日本救急医学会雑誌委員会報告投稿、公表。

②研究組織

1) 概観



2) 役割分担

丸藤：研究・外傷総括；齋藤：試験方法・統計解析総括、広範囲熱傷総括；藤島：ARDS 総括；小倉：敗血症総括；阿部・白石：試験方法確認、統計解析分担；久志本・真弓：外傷、敗血症、ARDS、広範囲熱傷分担

日本救急医学会主導研究であるために、同学会代表理事および理事会が研究体制を統括する。その下部組織として実務を担う特別委員会を設置する。同委員会は本研究代表と研究分担者が組織するが、委員若干名を地域性、学問的手腕等を考慮して選定し理事会承認を得て委嘱する。特別委員会委員施設および公募した試験参加施設がデータ収集を実施し、その結果は特別委員会が管理・保管し解析を行った上で公表する。

研究計画・方法（つづき）

③研究方法

1) 重症敗血症

(1) 研究の種類・デザイン

前向き観察研究

(2) 観察の対象となる診療内容

選択された患者の重症敗血症診療および関連する救急集中治療内容全般を観察する。

(3) 観察および検査項目とその実施方法

以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

①患者基本情報：年齢、性別、身長、体重、体温、共存症、28日・病院転帰等

②疾患情報：既往歴、疾患名、手術名、治療内容、輸血量等

③血液検査結果：生化学検査、肝腎機能、血液・電解質、凝固線溶系、血液ガス所見等

④感染情報：感染巣、細菌培養、使用抗菌薬情報

⑤画像検査所見：CT、MRI、各種エコー、単純X線写真等

⑥重症度評価所見：APACHEII, SOFA, SIRS, DICスコア等

* 観察および検査スケジュール表

		観察期間（入院中）				
期間	観察前	Day1	Day4	Day28	退院	
同意(情報公開)	○					
患者背景/基本情報/疾患情報		○				
血液/感染/画像		○	○			
重症度評価		○	○			
転帰				○	○	
有害事象		← ○ →				

(4) 目標症例数とその設定根拠

疫学研究のため多数症例を集積する。参加施設 50 施設、各施設年間重症敗血症例を 20 例と推定、1000 症例を目標とする。

2) 重症外傷

(1) 研究の種類・デザイン

前向き観察研究（検体による探索的研究）

(2) 被験者からの検体の採取とその測定項目

①検体の採取

血液15mlを搬入時直後と4時間後に採血する。

②測定項目

Antithrombin, α 2PI, soluble fibrin, PIC, protein C活性, activated protein C, soluble thrombomodulin, t-PA activity, PAI-1 activity. ARDS関連バイオマーカー。

(3) 利用する被験者の診療情報

以下の項目について、被験者の診療録から情報を入手し利用する。

①患者基本情報：年齢、性別、身長、体重、体温、28日・病院転帰等

②疾患情報：既往歴、疾患名、手術名、治療内容、輸血量等

③血液検査結果：生化学検査、肝・腎機能、血液・電解質、凝固線溶系、血液ガス所見等

④画像検査所見：CT、MRI、各種エコー、単純X線写真等

⑤重症度評価所見：APACHEII, SOFA, SIRS, ISS, DICスコア等

(4) 目標症例数とその設定根拠

疫学研究のため多数症例を集積する。参加施設 50 施設、各施設年間重症外傷症例を 10 例と推定、500 症例を目標とする。

3) ARDS

(1) 研究の種類・デザイン

前向き観察研究

(2) 観察の対象となる診療内容

選択された患者のARDS診療および関連する救急集中治療内容全般を観察する。

前向きな治療介入は行わない。

(3) 観察および検査項目とその実施方法

以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

② 患者基本情報：年齢、性別、身長、体重、体温、共存症、28日・病院転帰等

② 疾患情報：既往歴、疾患名、基礎・原因傷病名、手術名、治療内容、輸血量等

③ 血液検査結果：生化学検査、肝腎機能、血液・電解質、凝固線溶系、血液ガス所見等

④ 感染情報：感染巣、細菌培養、使用抗菌薬情報

⑤ 画像検査所見：CT、MRI、各種エコー、単純X線写真等

⑥ 重症度評価所見：APACHEII, SOFA, SIRS, DICスコア、ARDS重症度等

* 観察および検査スケジュール表

		観察期間（入院中）				
期間	観察前	Day1	Day4	Day28	退院	
同意(情報公開)	○					
患者背景/基本情報/疾患情報		○				
血液/感染/画像		○	○			
重症度評価		○	○			
転帰				○	○	
有害事象		← ○ →				

(4) 目標症例数とその設定根拠

疫学研究のため多数症例を集積する。参加施設 50 施設、各施設年間 ARDS 症例を 20 例と推定、1000 症例を目標とする。

4) 広範囲熱傷

(1) 研究の種類・デザイン

無作為化非盲検比較対照試験

(2) 試験のアウトライン

① 休薬期間：なし

② 前観察期間：なし

③ 開始日：搬入日、速やかに開始する

④ 投薬期間：搬入後48時間

⑤ 後観察期間：搬入後第7病日

⑥ 追跡期間：入院期間中

⑦ 個々の被験者が研究に参加する期間：搬入後48時間

⑧ 試験薬投与量および投与方法：次項に記載

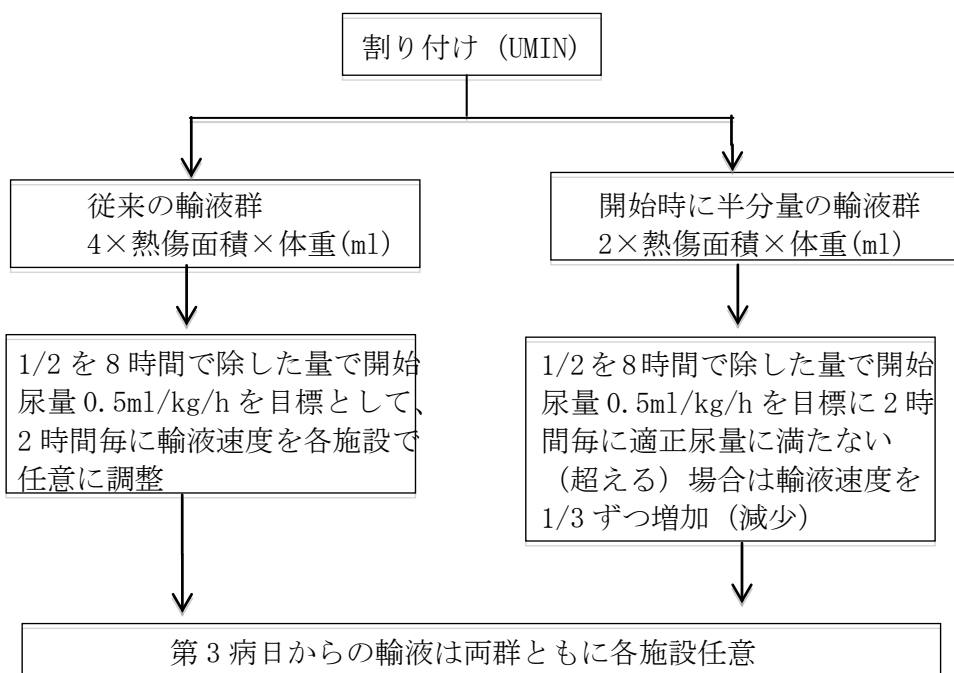
(3) 試験薬の投与方法および投与量、投与期間

対照群（輸液従来群）：初期輸液は乳酸加リンゲル液をバクスター公式に基づいて行う。4×熱傷面積×体重（mL）の半量を 8 時間で除した量の輸液速度で開始し、その後は適正尿量（0.5mL/kg/h）を目標に 2 時間毎に輸液速度を調整し、従来の施設の治療方針に基づく。

検証群（輸液 ABLIS 提案群）：初期輸液は乳酸加リンゲル液をバクスター公式の半量（係数 2）から開始する。すなわち、2×熱傷面積×体重（mL）の半量を 8 時間で除した量の輸液速度で開始し、その後は適正尿量（0.5 mL/kg/h）を目標に、2 時間ごと尿量を計測し、適正尿量に満たない場合には輸液速度を三分の一ずつ増加させる。

Day 3 からの輸液療法は両群ともに各施設任意とする。

研究計画・方法（つづき）



(4) 併用薬（療法）についての規定

- ①アルブミン製剤等コロイド輸液の併用については、入院後 8 時間以内はその施行を禁じ、その後は血清総タンパク質 (TP) が 4.0 g/dl 以上を維持できるようにアルブミン製剤を投与してよい。
- ②高張乳酸食塩水を初期輸液とすることは禁止する。
- ③大量ビタミン C 療法を初期輸液療法として用いることは禁止する。
- ④入院後 48 時間以内の輸血、濃厚血小板 (PC) および新鮮凍結血漿 (FFP) は、本研究のコロイド輸液の基準および下記の基準に準じて使用してよい。
- ⑤輸血は Hb 値が 10 g/dL 未満となった場合は適宜使用してもよい。
- ⑥PC は血小板数が 50,000/mm³ 未満、かつ出血傾向を認める際に使用する。
- ⑦FFP は PT 活性が 30% 未満の際に使用する。

脱落症例

- ①入院後 48 時間以内の血清 TP 測定値が 2.5 g/dL 未満となった症例
- ②入院後 48 時間以内に体温が 34.5℃ 未満を呈した症例

(5) 減量および休薬についての規定

入院後 48 時間以内に初期輸液に関する重篤な合併症を認めた場合は、試験を中止し記録する。

(6) 症例登録、割付の方法

症例を UMIN に登録し、Web から無作為に二群に分ける。

(7) 被験者の研究参加予定期間

各被験者は同意後、入院期間中の観察期間で参加する

(8) 研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は被験者に対し最も適切と考える医療を提供する。

(9) 目標症例数とその設定根拠

先行研究が皆無のため症例数算定が困難（不可能）である。探索的臨床研究として、症例登録可能かつ有意差が推定できる症例数を各群 70 症例とした。

今回の研究計画を実施するに当たっての準備状況及び研究成果を社会・国民に発信する方法

本欄には、次の点について、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。

- ① 本研究を実施するために使用する研究施設・設備・研究資料等、現在の研究環境の状況
- ② 研究分担者がいる場合には、その者との連絡調整の状況など、研究着手に向けての状況
- ③ 本研究の研究成果を社会・国民に発信する方法等

- ① 本研究を実施するために使用する研究施設・設備・研究資料等、現在の研究環境の状況

研究代表者、研究分担者が会議を開催し、研究の概要を決定し企画申請書および本研究計画書を作成した。この申請書および計画書を、日本救急医学会学会主導研究評価特別委員会へ提出し、その審査・承認、日本救急医学会代表理事および理事会承認を予定している段階である。

- ② 研究分担者がいる場合には、その者との連絡調整の状況など、研究着手に向けての状況
同上。

- ③ 本研究の研究成果を社会・国民に発信する方法等

日本救急医学会学術総会で公表、欧米救急医学・集中治療医学会で公表する。日本救急医学会雑誌へ委員会報告として掲載し、海外英文雑誌に投稿・掲載して公表する。

研究業績

本欄には、研究代表者及び研究分担者が最近5カ年間に発表した論文、著書、産業財産権、招待講演のうち重要なものを選定し、現在から順に発表年次を過去にさかのぼり、発表年（暦年）毎に線を引いて区別（線は移動可）し、通し番号を付して記入してください。なお、学術誌へ投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限ります。

発表年	発表論文名・著書名 等 (例えば発表論文の場合、論文名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）について記入してください。)
研究代表者・分担者氏名	(以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。著者名が多数にわたる場合は、主な著者を数名記入し以下を省略（省略する場合、その員数と、掲載されている順番を○番目と記入）しても可。なお、研究代表者には一重下線を付してください。)
2013 年 丸藤 哲	Review article 1. <u>Gando S</u>, Wada H, Thachil J. Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). Journal of Thrombosis and Haemostasis 11:826-835, 2013 2. <u>Gando S</u>. Role of fibrinolysis in sepsis. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 39:392-399, 2013 3. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, <u>Gando S</u>, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle CE, Levi M, Toh CH. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the Recommendations from three guidelines. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 11:761-767, 2013 Original article 1. Jesmin S, Wada T, <u>Gando S</u>, Sultana SS, Zaedi S. The dynamics of angiogenic factors and their soluble receptors in relation to organ dysfunction in disseminated intravascular coagulation associated with sepsis. Inflammation 36:186-196, 2013 2. Hayakawa M, <u>Gando S</u>, Ieko M, Honma Y, Homma T, Yanagida Y, Kubota N, Uegaki S, Sawamura A, Asakura H. Massive amounts of tissue factor induce fibrinolysis without tissue hypoperfusion in rats. Shock 39:514-519, 2013 3. <u>Gando S</u>, Saitoh D, Ogura H, Fujishima S, Mayumi T, Araki T, Ikeda H, Kotani J, Kushimoto S, Miki Y, Shiraishi SI, Suzuki K, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. Critical Care 17:R111, 2013 4. Yanagida Y, <u>Gando S</u>, Sawamura A, Hayakawa M, Uegaki S, Kubota N, Homma T, Ono Y, Honma Y, Wada T, Jesmin S. Normal prothrombinase activity, increased systemic thrombin activity, and lower antithrombin levels in patients with disseminated intravascular coagulation at an early phase of trauma: comparison with acute coagulopathy of trauma-shock. Surgery 154:48-57, 2013
2013 年 齋藤 大蔵	1. Okamura Y, Kabata K, Kinoshita M, Miyazaki H, Saito A, Fujie T, Ohtsubo S, <u>Saitoh D</u>, Takeoka S. Fragmentation of poly (lactic acid) nanosheets and patchwork treatment for burn wounds. Adv Mater, 2013;25:545-551. 2. Ono S, Kimura A, Hiraki S, Takahata R, Tsujimoto H, Kinoshita M, Miyazaki M, Yamamoto J, Hase K, <u>Saitoh D</u>. Removal of increased circulating CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. Surgery 2013;153:262-271. 3. Aoki S, Kinoshita M, Hiromi M, Saito A, Iwaya K, Takeoka S, Fujie T, <u>Saitoh D</u>. Application of poly-L-lactic acid nanosheet as a material for wound dressing. Plast Reconstr Surg 2013;131:236-240. 4. Otani N, Kinoshita M, Fujie T, Saito A, Takeoka S, <u>Saitoh D</u>, Hagiwara K, Nawashiro H, Shima K. Novel therapeutic use of polysaccharide nanosheets for arachnoid plasty and enhancement of venous tensile strength in rat microneurosurgery. J Clin Neurosci 2013;20:301-305. 5. Takigawa T, Miyazaki H, Kinoshita M, Kawarabayashi N, Nishiyama K, Hatsuse K, Ono S, <u>Saitoh D</u>, Seki S, Yamamoto J. Glucocorticoid receptor-dependent immunomodulatory effect of ursodeoxycholic acid on liver lymphocytes in mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2013;305:G427-438. 6. Ito Y, Kinoshita M, Yamamoto T, Sato T, Obara T, <u>Saitoh D</u>, Seki S, Takahashi Y. A combination of pre- and post-exposure ascorbic acid rescues mice from radiation-induced lethal gastrointestinal damage. Int J Mol Sci 2013;14:19618-19635. 7. Okamoto K, Fukatsu K, Hashiguchi Y, Ueno H, Shinto E, Moriya T, <u>Saitoh D</u>, Yamamoto J, Hase K. Lack of preoperative enteral nutrition reduces gut-associated lymphoid cell numbers in colon cancer patients. Ann Surg 2013;258:1059-1064.

研究業績 (つづき)

2011-2014 年
藤島 清太郎

Review article

1. Fujishima S. Epithelial cell restoration and regeneration in inflammatory lung diseases. *Inflammation and Regeneration* 2011;31:290-295
2. Fujishima S, Suematsu M. Special issue on the great east Japan earthquake and the activities of members and alumni of the School of Medicine, Keio University. *Keio J Med* 2012;61:1-2
3. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care* 2014;2:32

Original article

1. Kamata H, Tasaka S, Inoue K, Miyamoto K, Nakano Y, Shinoda H, Kimizuka Y, Fujiwara H, Ishii M, Hasegawa N, Takamiya R, Fujishima S, Takano H, Ishizaka A. Carbon black nanoparticles enhance bleomycin-induced lung inflammatory and fibrotic changes in mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011;236:315-324
2. Hayashida K, Fujishima S, Sasao K, Orita T, Toyoda Y, Kitano M, Hori S. Early administration of sivelestat, the neutrophil elastase inhibitor, in adults for acute lung injury following gastric aspiration. *Shock* 2011;36:223-227
3. Takesue Y, Oda S, Fujishima S, Mikamo H, Aikawa N. Clinical efficacy and safety of intravenous itraconazole in the management of invasive candidiasis in patients of surgery and critical care. *J Infect Chemother* 2012;18:515-521
4. Homma K, Homma Y, Shiina Y, Wakino S, Suzuki M, Fujishima S, Hayashi K, Hori S, Itoh H. Skew of plasma low- and high-density lipoprotein distributions to less dense subfractions in normotriglyceridemic chronic kidney disease patients on maintenance hemodialysis treatment. *Nephron Clin Pract* 2013;123:41-45
5. Sasaki J, Matsumoto K, Fujishima S, Morita K, Hori S. Pharmacokinetics of a polyene antifungal agent, liposomal amphotericin B (L-AMB), in a severely burned patient. *J Chemother* 2013 (*in press*)
6. Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Ogura H, Fujishima S, Araki T, Ikeda H, Kotani J, Miki Y, Shiraishi SI, Suzuki K, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N. The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. *Crit Care* 2013;17:R271

2013 年
小倉 裕司

1. Shimizu K, Ogura H, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Tasaki O, Matsushima A, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H. Probiotic/Synbiotic Therapy for Treating Critically Ill Patients from a Gut Microbiota Perspective. *Dig Dis Sci*. 2013;58:23-32.
2. Yamakawa K, Ogura H, Koh T, Ogawa Y, Matsumoto N, Kuwagata Y, Shimazu T. Platelet mitochondrial membrane potential correlates with severity in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74:411-418.
3. Wang H., Imamura Y., Matsumoto N., Wang H., Ogura H., Shimazu T., and Seiyama A.: Novel sonomicrometry of ex-vivo diaphragm after phrenic nerve injury: role of matrix metalloproteinases. *Synapse* 2012;66:677-685.
4. Kiguchi T, Nakamori Y, Yamakawa K, Kitayama J, Wada D, Ogawa Y, Ogura H, Kuwagata Y, Shimazu T. Maximal chemiluminescent intensity in response to lipopolysaccharide assessed by Endotoxin Activity Assay on admission day predicts mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2013;41:1443-1449.
5. Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, Morikawa M, Ogawa Y, Mohri T, Nakamori Y, Inoue Y, Kuwagata Y, Tanaka H, Hamasaki T, Shimazu T. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39:644-652.
6. Shimizu K, Ogura H, Irisawa T, Nakagawa Y, Kuwagata Y, Shimazu T. Communicating by electrolarynx with a blind tetraplegic spinal cord injury patient on mechanical ventilation in the ICU. *Spinal Cord*. 2013;51:341-342.
7. Yamakawa K, Matsumoto N, Imamura Y, Muroya T, Yamada T, Nakagawa J, Shimazaki J, Ogura H, Kuwagata Y, Shimazu T. Electrical vagus nerve stimulation attenuates systemic inflammation and improves survival in a rat heatstroke model. *PLoS One*. 2013;8:e56728.
8. Wada D, Nakamori Y, Yamakawa K, Yoshikawa Y, Kiguchi T, Tasaki O, Ogura H, Kuwagata Y, Shimazu T, Hamasaki T, Fujimi S. Impact on survival of whole-body computed tomography before emergency bleeding control in patients with severe blunt trauma. *Crit Care*. 2013;17:R178.
9. Nakagawa J, Tasaki O, Watanabe Y, Azuma T, Ohnishi M, Ukai I, Tahara K, Ogura H, Kuwagata Y, Hamasaki T, Shimazu T. Reduction of thoracic aorta motion artifact with high-pitch 128-slice dual-source computed tomographic angiography: a historical control study. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37:755-759.

研究業績（つづき）

2012 年
丸藤 哲

Review article

1. Gando S. The utility of a diagnostic scoring system for disseminated intravascular coagulation. Critical Care Clinics 28:373-388, 2012
2. Gando S, Wada T, Kim HK, Kurosawa S, Nielsen JD, Thachil J, Toh CH. Comparison of disseminated intravascular coagulation in trauma with coagulopathy of trauma/acute coagulopathy of trauma-shock. Journal of Thrombosis and Haemostasis 10:2593-2595, 2012

Original article

1. Hayakawa M, Sawamura A, Gando S, Jesmin S, Naito S, Ieko M. A low TAFI activity and insufficient activation of fibrinolysis by both plasmin and neutrophil elastase promote organ dysfunction in disseminated intravascular coagulation associated with sepsis. Thrombosis Reserch 130:906-913, 2012
2. Jesmin S, Zaedi S, Islam AM, Sultana SN, Iwashima Y, Wada T, Yamaguchi N, Hiroe M, Gando S. Time-dependent alterations of VEGF and its signaling molecules in acute lung injury in a rat model of sepsis. Inflammation 35:484-500, 2012
3. Hayakawa M, Asahara T, Henzan N, Murakami H, Yamamoto H, Mukai N, Minami Y, Sugano M, Kubota N, Uegaki S, Kamoshida H, Sawamura A, Nomoto K, Gando S. Dramatic changes of the gut flora immediately after severe and sudden insults. Digestive Diseases and Sciences 56:2361-2365, 2012
4. Murakami H, Gando S, Hayakawa M, Sawamura A, Sugano M, Kubota N, Uegaki S, Jesmin S. Disseminated intravascular coagulation (DIC) at an early phase of trauma continuously proceeds to DIC at a late phase of trauma. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 18:364-369, 2012
5. Wada T, Jesmin S, Gando S, Yanagida Y, Mizugaki A, Sultana SN, Zaedi S, Yokota H. Angiogenic factors and their soluble receptors predict organ dysfunction and mortality in post-cardiac arrest syndrome (PCAS). Critical Care 16:R171, 2012
6. Wada T, Jesmin S, Gando S, Sultana SN, Zaedi S, Yokota H. Using angiogenic factors and their soluble receptors to predict organ dysfunction in patients with disseminated intravascular coagulation associated with severe trauma. Critical Care 16:R63, 2012

これまでに受けた研究費とその成果等

本欄には、研究代表者及び研究分担者がこれまでに受けた研究費（科研費、所属研究機関より措置された研究費、府省・地方公共団体・研究助成法人・民間企業等からの研究費等。なお、現在受けている研究費も含む。）による研究成果等のうち重要なものを選定し次の点に留意し記述してください。

- ① それぞれの研究費毎に、研究種目名（科研費以外の研究費については資金制度名）、期間（年度）、研究課題名、研究代表者又は研究分担者の別、研究経費（直接経費）を記入の上、研究成果及び結果を簡潔に記述してください。
- ② 科研費とそれ以外の研究費は線を引いて区別して記述してください。

丸藤哲（研究代表者）

文部科学省科学研究費 基盤研究 B（一般） 平成 25-27 年度 「外傷・敗血症における易血栓性（DIC）遺伝子多型の国際比較研究」平成 25 年（351 万円）、平成 26 年（403 万円）、平成 27 年（360 万円予定）

ポストゲノム研究の主流の一つが、個体間におけるゲノム配列の相違と形質の変化の関係を統計学的手法で解析する遺伝子多型研究である。本研究の目的は、救急医学・医療領域の重要病態である敗血症・外傷における易血栓性（播種性血栓症）が症例の予後に及ぼす影響を遺伝子プロファイリングと遺伝子多型研究により明確化し、国際比較研究（東南アジア）を行うことにより日本人の遺伝子多型が両病態の播種性血栓症発症に与える影響を検証することである。

齋藤大蔵（研究代表者）

防衛医学推進研究費 平成 21-23 年度 「重症外傷、熱傷等の治療に関する研究」平成 21 年（1,745 万円）、平成 22 年（1,225 万円）、平成 23 年（1,123 万円）

重症外傷の治療に関する研究として出血性ショック、頭部外傷、爆発損傷、耐弾時鈍的外傷、重症外傷後多臓器不全等の 8 項目を、熱傷等の治療に関する研究として重症熱傷後感染症、気道熱傷、化学熱傷等の 4 項目の研究を実施し、分担研究者・研究実施者合わせて総勢 33 名で多くの業績（英文 125 編、邦文 14 編）を出し、防衛医学に関する外傷・熱傷領域の学術的成果を上げた。

藤島清太郎（研究代表者）

文部科学省科学研究費補助金基盤研究 C（平成 23～25 年度）免疫細胞学的、再生医学的アプローチによる急性肺損傷の病態解明 400 万円 研究代表者

研究成果：IL-17 欠損マウスでブレオマイシン誘発急性肺損傷が増悪する機序を検討し、IL-12 発現樹状細胞の関与が推測された。また、ヒト血管内皮細胞において、高濃度酸素曝露による反応性亢進に伴い、パターン認識受容体 TLR family、NOD family 遺伝子発現の変動を認めた。一方、ヒト ES 細胞の空気接触環境下における肺胞上皮細胞への分化を、SPC、aquaporin-5 (AP5) をマーカーとして検討し、SPC 発現は培養 20 日後に増加、40 日後には減少、AP5 発現は時間とともに増加した。

小倉 裕司（研究代表者）

文部省：科学研究費（基盤研究 A 一般）平成 22—24 年度 「侵襲時再生治療に関する研究：血管内細胞移植」1,820 万円（平成 22 年度）、1,365 万円（平成 23 年度）、1,365 万円（平成 24 年度）。

本研究の目的は、各侵襲モデルに対する血管内細胞移植法の効果を明らかにすること、また血管内細胞移植の生体反応性を制御するメカニズムを検討すること、である。多臓器不全モデルに対して骨髄間質細胞を経静脈的に投与することにより、各臓器障害の軽減や生存率の有意な改善が認められた。また、骨髄間質細胞と血管内皮の共培養系を確立し、骨髄間質細胞の分泌性因子が血管内皮細胞傷害を直接的に抑制する経路があることを明らかにした。さらに、クラッシュ症候群モデルに対する骨髄由来単核球細胞移植が、抗炎症効果を発揮し、生存率を改善することを明らかにした。

人権の保護及び法令等の遵守への対応

本欄には、研究計画を遂行するにあたって、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究など法令等に基づく手続きが必要な研究が含まれている場合に、どのような対策と措置を講じるのか記述してください。

例えば、個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査、提供を受けた試料の使用、ヒト遺伝子解析研究、組換えDNA実験、動物実験など、研究機関内外の倫理委員会等における承認手続きが必要となる調査・研究・実験などが対象となります。

なお、該当しない場合には、その旨記述してください。

本研究は世界医師会ヘルシンキ宣言を遵守し、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」および「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、試験参加施設の倫理委員会承認を得て実施する。

研究経費の妥当性・必要性

本欄には、「研究計画・方法」欄で述べた研究規模、研究体制等を踏まえ、次頁以降に記入する研究経費の妥当性・必要性・積算根拠について記述してください。

本研究はUMIN Web-basedの症例登録を行い、無作為化比較試験の症例割り付けもUMINを使用して実施する。日本救急医学会DIC委員会および同Sepsis Registry特別委員会の経験を活かしてUMINと交渉し、可及的短期間かつ妥当な価格で使用しやすい実用的登録シート作成を依頼した。同様の登録システムを開発する企業は他にもあるが、UMINが最も信頼でき安い価格であることは良く知られている。前向き研究、中でも無作為化比較試験は国際的に通用する試験登録機関に試験概要を登録する必要があるが、UMINがその役目を果たしている。

本研究は患者検体を使用する探索的研究を含む。検体測定価格および測定体制の妥当性は、大手三社（BML, LSI, SRL）に見積書を提出させて検討した。その上で最も安価な会社の費用に基づき検体測定経費を算出した。

英文論文公表を予定しているために、英文論文校正費用を計上した。昨今online free access journalが主流となり掲載には多額の費用が必要である。この掲載費用を計上した。

設備備品費の明細			消耗品費の明細	
年度	品名・仕様 (数量×単価) (設置機関)	金 額	品名	金 額
2014	該当なし	0	UMIN 登録シート作成	1000
	計	0	計	1000
2015	該当なし	0	検体測定	2000
	計	0	計	2000
2016	該当なし	0	検体測定	2000
	計	0	計	2000
2017	該当なし	0	検体測定	2000
	計	0	計	2000

研究費の応募・受入等の状況・エフォート（つづき）					
（２）受入予定の研究費					
資金制度・研究費名（研究期間・配分機関等名）	研究課題名（研究代表者氏名）	役 割 （代表・ 分担の 別）	初年 年 の 研 究 経 費 （期間全体の額）	エ フ オ ー ト（％）	研究内容の相違点及び他の研究費に加えて本応募研究課題に応募する理由 （科研費の研究代表者の場合は、研究期間全体の受入額を記入すること）
なし					
（３）その他の活動 〔上記の応募中及び受入予定の研究費による研究活動以外の職務として行う 研究活動や教育活動等のエフォートを記入してください。〕				95	
合 計 （上記（１）、（２）、（３）のエフォートの合計）				100 （％）	