

201328024A

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

薬剤性肺障害に関する包括的研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 久保 惠 嗣

平成26 (2014) 年3月

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

薬劑性肺障害に関する包括的研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 久 保 惠 嗣

平成26 (2014) 年 3 月

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告	1
	久保 惠嗣
II. 分担研究報告	23
薬剤性肺障害の臨床的研究	23
	巽 浩一郎
抗がん薬・分子標的治療薬による薬剤性肺障害の解析・評価に関する研究	34
	弦間 昭彦
薬剤性肺障害に関する包括的研究	39
	徳田 均
薬剤性肺障害の疫学調査の立案・実行、資料の回収・分析、遺伝子学的検討	41
	斎藤 嘉朗
間質性肺炎のバイオマーカーの欧米人における有用性に関する検討	46
	服部 登
薬剤性肺障害の発症に関与する遺伝子学的検討に関わる研究	53
	太田 正穂
薬剤性肺障害に関する包括的研究	56
	花岡 正幸
III. 研究成果の刊行物一覧表	61

薬剤性肺障害に関する包括的研究

研究班員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	久 保 惠 嗣	信州大学医学部	特任教授
研究分担者	巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学	教 授
	弦 間 昭 彦	日本医科大学医学(系)研究科(研究院) 呼吸器内科	教 授
	徳 田 均	社会保険中央総合病院呼吸器内科	部 長
	斎 藤 嘉 朗	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全 科学部長
	服 部 登	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器内科	准教授
	太 田 正 穂	信州大学医学部法医学講座	准教授
	花 岡 正 幸	信州大学医学部内科学第一講座	教 授

總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 総括研究報告

薬剤性肺障害に関する包括的研究

研究代表者 久保 恵嗣
信州大学医学部 特任教授

研究要旨

本研究では近年増加傾向にある薬剤性肺障害を基礎的な観点および、臨床的な観点から幅広く包括的に研究した。

分担研究者の斎藤はPMDAへの報告数から薬剤性肺障害の原因薬剤を集計した。その結果、過去10年間ではゲフィチニブが原因薬剤として最も多く、次いでメトトレキサート、エルロチニブが多かった。

薬剤性肺障害患者の臨床的特徴は巽、弦間、徳田、花岡の各分担研究者により解析された。巽は自施設に入院した薬剤性肺障害症例21例を検討し、原因薬剤として抗がん剤が多いが多岐にわたること、リンパ球刺激試験は陽性率が低いこと、胸部CT所見は様々なびまん性肺疾患のパターンを呈することを報告した。弦間は分子標的薬エルロチニブが原因の間質性肺疾患の発現頻度および死亡率が原疾患により異なることを報告した。またペメトレキセドの薬剤性肺障害の実態について自施設の症例を対象に調査した。徳田は自施設で経験したベプリジル塩酸水和物が原因の薬剤性肺障害の症例の臨床的背景を調査した。花岡は全国の医療機関より報告された薬剤性肺障害62例を検討し、薬剤投与から発症までの日数は3日から51日と幅広いこと、気管支肺胞洗浄液の細胞分画は多彩であることなど報告した。これらの報告よれば薬剤性肺障害の臨床背景は多彩であり、診断は除外診断となることが改めて強調されている。

したがって、薬剤性肺障害の診断のため、あるいは発症しやすい個体を選別するためのバイオマーカーの探索は非常に重要と思われる。分担研究者の服部は特発性間質性肺炎患者の血清Surfactant protein-Dには人種差があり、その違いは*SFTPD*遺伝子多型の頻度の違いによるものである可能性を報告した。分担研究者の太田は薬剤性肺障害発症に*HIVEP3*遺伝子内の3つの単塩基多型 (SNPs) (rs10493099、rs710235、rs2165303) および、遺伝子内の3つのSNPs (rs3820056、rs9633334、rs6688038) が正の相関を示すことを報告した。

研究分担者

巽 浩一郎 (千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 教授)
弦間 昭彦 (日本医科大学医学(系)研究科(研究院)呼吸器内科 教授)
徳田 均 (社会保険中央総合病院呼吸器内科 部長)
斎藤 嘉朗 (国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長)
服部 登 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科 准教授)
太田 正穂 (信州大学医学部法医学講座 准教授)
花岡 正幸 (信州大学医学部内科学第一講座 教授)

A. 研究目的

近年、薬剤性肺障害は、分子標的治療薬や生物学的製剤の開発・上市に伴い、頻度の増加のみならず、新病態の出現など新展開をみせている。本研究では、薬剤性肺障害を、基礎的な観点-遺伝子学的研究-、および、臨床的な観点-薬剤性肺障害の実態、診断、治療-、などから幅広く包括的に研究する。

(巽)

薬剤性肺障害に関して、胸部画像所見や臨床所見を中心に検討し、肺障害発生様式について臨床的な解析を行う。

(弦間)

抗がん薬、特に分子標的治療薬における薬剤性肺障害の発現状況について調査し、特徴を把握する。

(徳田)

薬剤性肺障害に共通の遺伝的背景を検討する。

(斎藤)

医薬品医療機器総合機構（PMDA）が公開している間質性肺疾患が疑われる発症数を集計し、報告数が多い医薬品を明らかにする。さらに間質性肺疾患患者のゲノムDNAを収集し、発症予測バイオマーカーの探索を行う。

(服部)

われわれは間質性肺炎のマーカーである血清 Surfactant protein (SP)-Dが日本人よりドイツ人で高値にあることを報告してきた。本研究ではドイツ人と日本人における血清SP-D値の人種差が*SFTPD*遺伝子中のSNPsとどのように関連しているか明らかにする。

(太田)

日本人における薬剤性肺障害に遺伝学的要因

が影響しているかを検討する。

(花岡)

現時点での薬剤性肺障害は除外診断である。臨床像を蓄積し、より前向きな診断方法を模索するために、新たに薬剤性肺障害と診断した症例の臨床像を分析する。

B. 研究方法

(巽)

2013年1月から2013年12月までに千葉大学医学部附属病院に入院した薬剤性肺障害例の臨床経過、胸部HRCT 画像、治療反応性について検討を行った。

(弦間)

抗がん薬、特に分子標的治療薬による薬剤性肺障害に着目し、薬剤ごとの発現状況（発現率と死亡率）について、各製薬企業が公表した製造販売後調査成績（主に全例調査成績）に基づいて検討した。

肺がんの領域では、分子標的治療薬以外の広く使用される抗がん薬のうち全例調査が実施されていないものとしてペメトレキセドを選び、自施設における投与全症例を調査し、施設単位での薬剤性肺障害の発現状況について検討した。

薬剤性肺障害の病態として、薬物の血管内皮細胞への直接的な影響が推測されており、ボルテゾミブによる肺障害ではcapillary leak syndrome様あるいは非心原性肺水腫パターンであることが報告されている。本研究では血管内皮細胞株（HUVEC）を用いてCultrex® in vitro 血管透過性アッセイキット（Trevigen, Inc.）により各種薬剤による血管透過性を測定した。薬剤はボルテゾミブのほか、ブレオマイシン、テムシロリムス、クリゾチニブ、ゲフィチニブで検討した。

(徳田)

平成25年4月から平成26年3月までの間に、社会保険中央総合病院で、薬剤性肺障害と診断された患者のうち、同意が得られた患者について臨床像を検討し、血液サンプルを採取した。薬剤性肺障害の診断は「薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン（日本呼吸器学会、2006）」に則った。

(斎藤)

薬剤性間質性肺疾患が疑われる発症数をPMDAのホームページ上で公開されている医薬品毎の集計値において、2012年度の集計数が5件以上の医薬品を選定し、当該医薬品に関して、2004年度以降の集計値を収集した。なお2013年度は4月1日から8月31日までの5か月間の集計値である。

PMDAに報告された薬剤性間質性肺疾患症例に対して、国立衛研より各企業へ研究協力依頼を行い、担当医および患者の同意が得られた場合、臨床経過を記したケースカードおよび血液より抽出したゲノムDNAを収集した。

(服部)

2007年2月から2011年12月までに広島大学病院ならびにドイツRuhrland- klinik, University Hospitalで特発性間質性肺炎（IIPs）と診断された232例（日本人94例、ドイツ人138例）を対象とした。また同時に健常人440例（日本275例、ドイツ人138例）も対象とした。血清SP-AおよびSP-D値はELISA法で測定した。また末梢血から抽出したゲノムDNAを用いてrs721917、rs1998374、rs2243639、rs3088308の4SNPsについて、Fast Real-Time PCR法によりタイピングを行った。

(太田)

薬剤性肺障害群58例と薬剤性肺障害を高頻度に発症する薬剤を使用しながら発症していない非発症群66例を対象とした。血液から自動DNA

抽出器（Quick Gene, FUJIFILM Co.）を用いてDNAを得た。Genome-wide association study（GWAS）で同定された薬剤性肺障害に統計学的有意な相関を示す遺伝子のSNPsのうち、HIVEP3とNME7遺伝子の相関に関する確認試験を行った。SNPsタイピングはABI TaqMan SNP genotyping assay kitを用い、TaqMan Real Time PCR System, ABI)で行った。

(花岡)

2013年1月から12月までの間に、製薬企業による医薬品副作用症例報告に報告された、全国の医療機関で診断された薬剤性肺障害62例をケースカードにより解析した。

C. 研究結果

(巽)

薬剤性肺障害を生じた患者21名（女性9名）で、平均年齢は64.0歳であった。原因薬剤は多岐にわたり、抗癌剤およびその系統薬10薬剤、抗不整脈薬1薬剤、漢方薬1薬剤、抗菌薬2薬剤、肺高血圧治療薬1薬剤、血糖降下薬2薬剤などであり、サプリメント2薬剤でも発症を認めた。

薬剤性肺障害発症前の胸部CT所見で2名に肺気腫、1名に肺気腫合併肺線維症、2名に特発性肺線維症、2名に非特異性間質性肺炎が存在した。薬剤性肺障害の胸部CTでは新たに生じたびまん性すりガラス影が多く、パターン分類では6名がhypersensitivity pneumoniaパターン、5名がorganizing pneumoniaパターン、2名がbronchitis/bronchilitisパターン、2名がdiffuse alveolar damageパターン、6名が既存の肺病変に新たなground glass opacityが出現したパターンであった。

全例で原因薬剤中止、14例でプレドニンの内服、1例でメチルプレドニンパルス療法後プレドニンによる後療法とシクロスポリンの併用を行った。全例生存、退院であった。

(弦間)

1) 分子標的治療薬

非小細胞肺癌に対して承認されていたエルロチニブは、その後膀胱がんの適応を取得し、ゲムシタビンとの併用で膀胱がんで使用されている。膀胱がんを対象とした全例調査では間質性肺疾患の発症頻度は6.07%であり、間質性肺疾患発症19例中、死亡例は2例であった。非小細胞肺癌を対象とした全国調査では間質性肺疾患発現頻度は4.5%、発現例の死亡率34.8%であり、膀胱がんでは発現頻度は高いが、死亡率は低かった。

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を適応症とするクリゾチニブは全例調査実施中であり、中間解析結果等は公表されていないが、間質性肺疾患の発現症例一覧（2014年1月24日：http://pfizerpro.jp/cs/sv/lc-pro/safety/c_safety_info.html）によれば、83例の発症が報告されており、転帰死亡は13例とされる。2014年1月17日の調査登録例数が1475例であることから、5%を超える症例に発現しているものと推測される。

2) ペメトレキセドの肺障害

2009年6月から2013年2月までに当科でペメトレキセドを投与した非小細胞肺癌125例を対象にカルテ調査を行った。4例に既存肺に間質性肺炎が存在しており、そのうちの1例(0.8%)で薬剤性肺障害が発現した。重症度はGrade4(CTCAE ver4.0)であった。治療としてステロイドパルス療法、エンドキサンパルス療法、PMX療法など併用し、救命できた。この症例では化学療法前より間質性肺炎の進行をみとめたが、他の3例では化学療法中も間質性肺炎の進行はなかった。

3) 血管内皮透過性に及ぼす抗がん薬の影響

ボルテゾミブでは細胞のviabilityに影響のない濃度かつ臨床用量の血中濃度に近い条件下(20 ng/mL)で有意に透過性亢進が認められた(図1)。

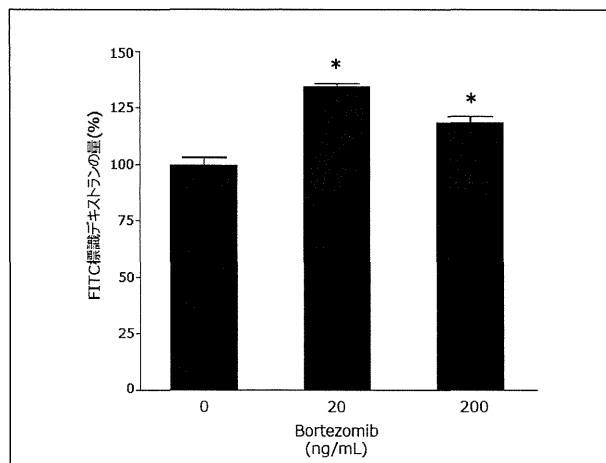


図1 ボルテゾミブ投与による血管透過性

(徳田)

平成25年4月から平成26年1月現在で、薬剤性肺障害の診断基準を充たす症例につき、患者に説明を行い、同意の得られた1名について、血液サンプル及び詳細な個人票を作成し、信州大学第一内科に送付した。

その内訳はベプリジル塩酸塩水和物(ベプリコール®)1例であった。現在信州大学第一内科にて解析が進行中である。

(斎藤)

(1) PMDA公表資料の解析

自発報告の集計基準(2012年度の集計数が5件以上)であった上位30品目中、21品目を抗悪性腫瘍薬が占めている。2012年度の特徴として、ベバシズマブ等の抗体医薬品が7例、エルロチニブ等の低分子分子標的薬が4例と、近年の承認数・使用数の増加に伴い、上位を占めるようになってきた。

また2004年度からの累計ではゲフィチニブ(1,051件)、メトトレキサート(768件)、エルロチニブ(666件)の順で報告が多かった。しかしゲフィチニブやエルロチニブの報告数はここ最近減少傾向である。一方メトトレキサートは報告数に著変なく、また最近5年間ではテムシロリムス、パニツマブ、クリゾチニブ、ダビガトラン、シタグリプチンリンが上位30品目に入

るようになった。

(2) 遺伝子多型解析用ゲノムDNA試料の収集

試料収集を開始した2011年9月27日から2013年12月31日までの約2年3ヶ月間について、当所での試料集積のため製薬企業より症例発生報告を受けた間質性肺疾患症例の被偽薬で多い薬剤としてはゲフィチニブが突出しており、次いでアミオダロン、イマチニブの順となっている。このうちゲノムDNAおよび副作用情報等が収集されたものは、累計で81例となった。

(服部)

ドイツ人、日本人ともにIIPs患者の血清SP-AおよびSP-D値は健常者に比べ有意に高値であった。ドイツ人の血清SP-D値は、IIPs患者 ($p = 0.005$) および健常者 ($p < 0.001$) のいずれも日本人に比して有意に高値であったが、血清SP-A値には人種間での違いは認めなかった。また、*SFTPD*遺伝子中のrs721917、rs1998374およびrs2243639の遺伝子型と血清SP-D値の間には有意な相関を認めた。SNPsの遺伝子型、人種およびIIPsの有無を説明変数とした重回帰分析を行った結果、これら3つのSNPsと血清SP-D値の間には有意な相関を認めたが ($p < 0.001$ 、 $p = 0.001$ 、 $p = 0.038$)、人種の違いと血清SP-D値には有意な相関を認めなかった。

(太田)

①HIVEP3遺伝子内SNPsを用いた確認試験

GWAS解析で薬剤性肺障害発症群と非発症群で強い有意差を示したHIVEP3遺伝子内のSNPsの中で、5種類のSNPsについて相関解析を行った。今回症例数が増加してもGWASで強い相関を示した3種類のSNPs (rs10493099、rs710235、rs2165303) は統計学的に有意な相関を示した。

②NME7遺伝子内SNPsを用いた確認試験

GWASで薬剤性肺障害発症群と非発症群で強い有意差を示したNME7遺伝子内のSNPsの中

で、4種類のSNPs (SNP1~SNP4) について相関解析を行った。SNP3(rs10800418)以外の3つのSNPはいずれも強い相関を示した。特にGWASで肺障害発症群に強い相関を示したSNP4(rs6688038)は、TaqManを用いた確認試験で更に強い相関を示した。

(花岡)

62例のうち過半数の症例で発熱、咳嗽、呼吸困難のいずれか1つ以上を有していたが、無症状の症例も12例認めた。原因薬剤として多かった薬剤は抗悪性腫瘍薬 (39例)、漢方薬 (13例) であった。また分子標的薬に分類される薬剤が原因の症例は13例であった。薬剤の投与期間は3日から510日で中央値は52.5日であった。血清KL-6の平均値は1,018U/mLと増加していたが、正常範囲の症例も15例に認めた。胸部高分解能CTでは両側性のスリガラス影、浸潤影が多かったが (49例)、片側性の陰影を呈した症例も9例認めた。13例に気管支肺胞洗浄検査が施行されたが、細胞分画にはばらつきがあった。薬剤リンパ球刺激試験は21例に施行され、10例で陽性であった。治療としては60例で被偽薬が中止され、26例でパルス療法を含む副腎皮質ステロイドが使用された。予後は59例が治癒もしくは軽快であったが、2例の死亡例も認めた。

D. 考察

(巽)

diffuse alveolar damage へと至る死亡症例および重篤な呼吸不全症例はみられなかった。この要因として、胸部X線による短期間での経過観察および全例に薬剤投与前の胸部CTが存在していることから簡便に施行できる胸部CT撮影による対比が功を奏している可能性が推測できた。薬剤による血球系の活性化や肺実質の障害などが誘因となることが推測されているため、発症パターンはびまん性すりガラス影を呈して発症するものが大多数を占めた。

(弦間)

エルロチニブはゲフィチニブに続いて二番目に発売されたEGFRチロシンキナーゼ阻害薬である。非小細胞肺癌におけるエルロチニブの肺障害は4.5%に発現し、発現した症例の死亡率は34.8%であった。しかし、膣がんを対象としたエルロチニブの全例調査（中間解析結果）では、肺障害の発現頻度こそ6.07%と高いものの、発症後の死亡率は10%強（19例中2例）であり、非小細胞肺癌におけるエルロチニブの肺障害とは致死率の点で異なる結果となった。同じ薬剤でも対象疾患によって肺障害の発現状況が異なる要因が何かしらあるはずであるが、詳細は全例調査の最終結果を踏まえてさらに検討されると思われる。

ペメトレキセドの肺障害については、自施設で検討した結果0.8%と低い頻度であった。既に報告されている悪性胸膜中皮腫を対象とした全例調査における肺障害の発現頻度（1.1%）や、非小細胞肺癌の特定使用成績調査における肺障害の発現頻度（2.6%）と大きな違いはないものと考えられた。

薬剤性肺障害の病態は様々であるが、肺障害誘発の端緒として薬剤の直接的あるいは間接的な血管内皮障害の関与も想定される。ボルテゾミブの肺障害では、一部に非心原性肺水腫様、capillary leak syndrome様のパターンが見られることが知られ、他の薬剤では稀な特徴的所見である。今回、薬剤による直接的な血管内皮障害について、血管透過性を指標としてボルテゾミブをはじめいくつかの抗がん薬で検討したが、ボルテゾミブでは血管透過性亢進が確認された。ボルテゾミブで見られる非心原性肺水腫様あるいはcapillary leak syndrome様の肺障害は、ボルテゾミブ投与後離脱時のNF- κ B活性化によるTNF- α 、IL-6等のサイトカイン発現に伴う炎症の誘導やボルテゾミブまたは代謝物によるNF- κ Bや様々なシグナル伝達経路への影響による肺胞上皮傷害などが提唱されている(Dun

X, et al. Hematol Oncol. 2010;28(1):49-52.)。今回の基礎実験の検討と過去の報告(Tamura D, et al. Cancer Sci. 2010;101(6):1403-8.)とから、Dunらの提唱以外に直接的な血管透過性亢進作用も肺障害の病態に関与している可能性が示唆された。

(徳田)

主任研究施設での解析結果を待ちたい。

(斎藤)

(1) PMDA公表資料の解析

PMDAホームページでの公開資料からの集計では、抗体医薬品や低分子分子標的薬等が約40%を占めており、新たな被疑薬となっていることが明らかとなった。販売当初、問題となったゲフィチニブを被疑薬とする報告は、ドセタキセルやゲムシタビン等の他の抗腫瘍薬と、近年は同程度となっており、緊急安全性情報や添付文書の改訂等の行政施策、および日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」等の安全対策が奏効していると考えられた。一方で、メトトレキサート、ドセタキセル等を被疑薬とする報告は依然として多く、減少傾向は認められなかった。この結果は、添付文書の改訂等の従来からの事後対応型安全対策の限界を示唆している。今後は、ゲノム等のバイオマーカーを活用して発症リスクを有する患者を特定し、同効の別種医薬品を投与するなどの予測・予防型安全対策が必要になると考えられる。

(2) 遺伝子多型解析用ゲノムDNA試料の収集

発症予測バイオマーカーの同定を目的とした間質性肺疾患の試料集積のため製薬企業より症例発生報告を受けた間質性肺疾患症例の被疑薬は、一部の例外を除き、上記薬事法に基づく報告数と、おおむね同様であった。一方で、ゲノムDNAを収集できた症例は、必ずしも報告数を反映した結果とはなっていない。多忙な医師の協力が得られるよう、CRCの雇用による同意取

得の負担軽減等の対策を取る必要があると考えられる。

なお現在、これらのゲノムDNA試料に関し、イルミナ社2.5Mアレイによるゲノム網羅的SNPs測定を行っている。

(服部)

本研究では、血清SP-AならびにSP-Dが日本人と同様ドイツ人でもIIPsの診断マーカーとして有用であることが示された。さらに、血清SP-A値には人種間で差がないが、血清SP-D値はIIPs患者においても健常人においても、日本人よりドイツ人で有意に高値であることが示された。また、多変量解析によって*SFTPD*遺伝子上の3つのSNPs (rs721917、rs1998374、rs2243639) が人種の違いやIIPsの有無とは独立して血清SP-D値に影響していることが明らかになった。

本研究の重要な点は、血清SP-D値が*SFTPD*遺伝子の多型によって異なることを2つの人種コホートを用いて明らかにした点である。SP-D分子は、N-terminal domain (NTD)、collagen domain、 α -helical neck region、carbohydrate recognition domainの4領域から成り、NTD領域のジスルフィド結合によって多量体を形成することが知られている。これまでにNTD領域に位置するrs721917の遺伝子型とSP-D分子の重合の程度が関連していることが報告されており、この重合の違いが血清SP-D値に影響を与えていることが推測される。本研究結果により、collagen domainに位置するrs1998374およびrs2243639と血清SP-D値の関連が明らかになったことから、この領域もSP-D分子の重合に関与している可能性が示唆された。

多変量解析の結果、これらのSNPsと血清SP-D値との関連が統計学的に独立したものであることが示され、一方で人種の違いと血清SP-D値との関連は有意ではない結果が示された。したがって、ドイツ人と日本人における血清SP-D

値の違いは、*SFTPD*遺伝子の多型に起因するものである可能性が示された。

(太田)

*HIVEP3*は300 kb以上で10個のエクソンからなる遺伝子であり、Zinc Fingerプロテインファミリーに属し、DNA結合タンパクである。この遺伝子は急性炎症やアポトーシスなど免疫反応に中心的役割を果たす転写因子と競合作用し、転写因子を調節すると言われている。今回症例数が増加しても*HIVEP3*遺伝子内に設けた3種類のSNPsは統計学的に有意な相関を示したことから、肺障害発症に影響を及ぼしていると言唆されるが、GWASでの解析結果と比較し、P値とR.R.値が低くなっていることから、今後の統計学的検討と機能的解析が必要と考えられる。

NME7遺伝子の機能については多くは不明であるが、細胞分裂時に働く重要な分子であると考えられている。また、遺伝子発現の減弱は癌抑制遺伝子の活性に影響すると言われている。今回の症例数を増やした解析結果が、GWAS解析時より著しく強い相関を示したことから、このNME7遺伝子と薬剤肺障害発症との因果関係について機能的解析を含めた、詳細な解析が必要である。

(花岡)

今回の検討から得られた薬剤性肺障害の臨床像を以下に列挙する。

- 1) 原因となる薬剤投与後(90%の症例が半年以内に)呼吸困難、咳嗽、発熱で発症する。
- 2) 原因薬物は多彩であったが、抗悪性腫瘍薬、漢方薬が高頻度であった。また分子標的薬も高頻度であった。
- 3) すべての症例で血清KL-6、SP-D、SP-Aのうちいずれかが増加していた。
- 4) 高分解能CTでは両側性にスリガラス影や浸潤影を認める例が多かった。
- 5) BALの細胞分画に一定の傾向はなかった。

6) DLSTは21例中10例で陽性であった。

7) 被偽薬の中止や、副腎皮質ステロイド投与により、ほとんどの症例が改善したが、2例(3.2%)の死亡例も認めた。

すなわち薬剤性肺障害の臨床像は多彩であり、確定診断は必ずしも容易ではない。基礎疾患である肺病変の悪化や、感染症などと十分に鑑別する必要がある。

DLSTは定量化により陽性基準が設定されており、一部では信頼性の高い検査として汎用されている。しかし、偽陰性率が高いことはよく知られており、この偽陰性・偽陽性の問題、検査に使用する薬剤の濃度基準の問題、不溶性薬剤の問題など幾つかの問題点が指摘されている。今回DLSTを施行した21例のうち陽性は10例のみであり、陽性率は低かった。現状では薬剤性肺障害を客観的に確定できる検査は存在せず、本症の診断をより困難にしている。

今回の検討からは抗悪性腫瘍薬など高頻度に薬剤性肺障害をきたす薬剤を投与されてから半年以内の経過で、胸部CTで両側性の陰影を呈し、血清学的にKL-6、SP-D、SP-Aのいずれかが増加している患者では、本症を積極的に鑑別する必要があることが示唆された。

治療として原因薬剤の中止はほとんどの症例で行われた。近年上市された分子標的薬エベロリムスは、投与された患者のうち約半数という非常に高頻度で薬剤性肺障害をきたす薬剤である。その一方、軽症例では投与継続、もしくは休薬後の再投与が可能とされており、従来の薬剤性肺障害の治療とは大きく異なる。今回の検討では抗悪性腫瘍薬が原因薬剤の過半数を占めており、その薬剤の投与の可否は患者の予後に大きな影響を与える。したがって今後は軽症薬剤性肺障害における原因薬剤の再投与の可能性も検討していく必要があると思われる。

E. 結論

(巽)

胸部X線を含めた慎重な画像フォローにより、早期に発見されている可能性があった。重篤な患者が存在していないため、画像フォローを含む厳密な管理が治療反応性にも影響を与えている可能性が推測された。

(弦間)

分子標的治療薬の肺障害は、薬剤によって発現率と予後が異なる。また同じ薬剤でも投与対象が異なり、対象疾患ごとに肺障害の発現状況が異なるケースが出てくる可能性があり、注意深い観察が必要と考えられた。また、薬剤性肺障害の病態の詳細は不明な部分が多い。得られた臨床的特徴から病態を探ることも重要と考えられる。

(徳田)

主任研究施設での解析結果を待ちたい。

(斎藤)

(1) PMDA公表資料の解析

直近で薬事法に基づくPMDAへの報告数が多い医薬品品目を、公開資料から集計した。近年、承認された、エルロチニブ、エベロリムス、テムシロリムス等の分子標的薬や、ベバシズマブ、インフリキシマブ、トシリズマブ等の抗体医薬品が多いものの、依然としてメトトレキサート、ドセタキセル、アミオダロン等の従来から用いられている医薬品の報告数も多く、事後対応型から予測・予防型の製造販売後安全対策への転換が求められる。

(2) 遺伝子多型解析用ゲノムDNA試料の収集

発症予測バイオマーカーの同定を目的とした間質性肺疾患の資試料集積のため製薬企業より症例発生報告を受けた間質性肺疾患症例の被疑薬の種類は、ゲフィチニブ、アミオダロンの順であった。さらに同意が得られた患者よりゲノ

△DNA試料（累計で81例）を収集した。

（服部）

ドイツ人と日本人の間で血清SP-A値には人種差を認めなかったが、血清SP-D値には人種差を認め、その違いはSFTPD遺伝子多型の頻度の違いによるものである可能性が示唆された。欧米人におけるこれらの血清バイオマーカーの有用性の検証と適切なカットオフ値の設定のためには、さらに多数症例での前向きな国際共同研究を行う必要があると考えられた。

（太田）

HIVEP3遺伝子およびNME7遺伝子について機能的解析を含めた、より詳細な解析が必要である。

（花岡）

薬剤性肺障害の臨床像は多様性に富んでいる。明確な診断基準はなく、現状では除外診断に頼らざるを得ない。原因薬剤投与歴、血清学的検査所見、画像所見などより総合的に診断することが求められる。また治療についても、エペロリムスが原因の軽症例において原因薬剤継続も検討されるようになってきた。本症の遺伝子解析が進めば、遺伝情報に基づいた診断方法および治療戦略の構築が期待される。さらに症例数を増やし、臨床データの分析と、疾患感受性遺伝子の解析を行う必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

当該年度（平成25年度）における薬剤性肺障害に関する包括的研究に関する業績を列挙する。

（久保）

久保恵嗣：薬剤性肺障害. 山口 徹、北原光夫、

福井次矢（総編集）：今日の治療指針 私はこう治療している. p. 310, 医学書院、東京, 2013

久保恵嗣、花岡正幸：6. 呼吸器(3)急性肺損傷/急性呼吸窮(促)迫症候群. 寺本民生（監修）：医師・薬剤師のための医薬品副作用ハンドブック, pp. 411-413, 日本臨床社, 大阪, 2013

久保恵嗣、花岡正幸：特集 薬剤性肺障害の手引き 序～薬剤性肺障害の重要性～. アレルギー・免疫 20:341-346, 2013

久保恵嗣、花岡正幸：急性の経過を呈する薬剤性肺障害. 呼と循 61:325-334, 2013

Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, Genma A, Saijo Y, Sakai F, Sugiyama Y, Tastumi K, Dohi M, Tokuda H, Hashimoto S, Hattori N, Hanaoka M, Fukuda Y: Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Invest* 51: 260-277, 2013

（座談会）

久保恵嗣、弦間昭彦、酒井文和、徳田 均：薬剤性肺障害. *呼吸*32(2) : 115-125, 2013

（巽）

1. Tada Y, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M. A potential therapeutic strategy for malignant mesothelioma with gene medicine. *Biomed Res Int.* 572609, 2013.
2. Sakao S, Tatsumi K. Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective. *Histol Histopathol* 28: 185-93, 2013.
3. Tsushima K, Yokoyama T, Koizumi T, Kubi K, Tatsumi K. The concept study of recombinant

- human soluble thrombomodulin in patients with acute respiratory distress syndrome. *Int J Clin Med* 4: 488-495, 2013.
4. Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 165:474-477, 2013.
 5. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice computerized tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 143(4): 1070-1077, 2013.
 6. Kitazono S, Takiguchi Y, Ashinuma H, Saito-Kitazono M, Kitamura A, Chiba T, Sakaida E, Sekine I, Tada Y, Kurosu K, Sakao S, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K. Effect of metformin on residual cells after chemotherapy in a human lung adenocarcinoma cell line. *International Journal of Oncology* 43: 1846-1854, 2013.
 7. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 77(8): 2110-2117, 2013.
 8. Matsuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sugiura T, Sakurai Y, Sato M, Iesato K, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Suzuki Y, Tatsumi K. Quantitative assessment of cross-sectional area of small pulmonary vessels in patients with COPD using inspiratory and expiratory MDCT. *Eur J Radiol*. E-pub Jun 12, 2013.
 9. Ikari J, Inamine A, Yamamoto T, Watanabe-Takano H, Yoshida N, Fujimura L, Taniguchi T, Sakamoto A, Hatano M, Tatsumi K, Tokuhisa T, Arima M. Phf11 promotes class switch recombination to IgE in murine activated B-cells. *Allergy* 2013; DOI: 10.1111/all.12328.
 10. Yamada Y, Terada J, Tatsumi K, Kono C, Tanno M, Takemura T, Yamaguchi Y. Respiratory bronchiolitis and lung carcinoma. *Resp Inves* 51: 184-190, 2013.
 11. Sekine Y, Fujisawa T, Suzuki K, Tsutatani S, Kubota K, Ikegami H, Isobe Y, Nakamura M, Takiguchi Y, Tatsumi K. Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Community-Based Annual Lung Cancer Screening: Chiba COPD Lung Cancer Screening Study Group. *Respirology*. 2013 Aug 27. doi: 10.1111/resp.12179. [Epub ahead of print]
 12. Okamoto S, Jiang Y, Kawamura K, Shingyoji M, Fukumachi T, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kobayashi H, Tagawa M. Zoledronic acid produces combinatory anti-tumor effects with cisplatin on mesothelioma by increasing p53 expression levels. *PLoS One*. 8(3) E-pub Mar 28, 2013.
 13. Kawamura K, Hiroshima K, Suzuki T, Chai K, Yamaguchi N, Shingyoji M, Yusa T, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Tagawa M. CD90 is a diagnostic marker to differentiate between malignant pleural mesothelioma and lung carcinoma with immune-histochemistry. *Am J Clin Pathol* 140:544-549, 2013.
 14. Ozawa K, Funabashi N, Kataoka A, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Myocardial fibrosis in the right ventricle

- detected on ECG gated 320 slice CT showed a short term poor prognosis in subjects with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 168(1): 584-586, 2013.
15. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Better agreement between independent assessors of three-dimensional global longitudinal strain of whole right ventricle using transthoracic echocardiography than for other three-dimensional right ventricular parameters. *Int J Cardiol.* 169:e56-61.2013
 16. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kataoka A, Kobayashi Y. Detection of right ventricular wall motion asynergy confirmed on four-dimensional 320-slice CT by two-dimensional global longitudinal strain of right ventricle using transthoracic-echocardiography in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* E-pub Oct 5,2013.
 17. Shinohara M, Sakurai T, Sakao S, Yano T, Becker C, Matsumoto C, Ogawa K, Fukutake M, Yamamoto M, Tatsumi K. Plasma proteomic analysis in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 10: 336-339, 2012.
 18. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *Chest.* 2013 Oct 24. doi:10.1378/chest.13-0603. [Epub ahead of print]
 19. Shimomura I, Tada Y, Miura G, Suzuki T, Matsumura T, Tsushima K, Terada J, Kurimoto R, Sakaida E, Sekine I, Takiguchi Y, Yamamoto S, Tatsumi K. Choroidal Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer That Responded to Gefitinib. *Case Report in Ophthalmological Medicine.* Article ID 213124, 2013.
 20. Sakurai Y, Tanabe N, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Kawasaki T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Spontaneously remitted pulmonary arterial hypertension associated with the herbal medicine "bofut sushosan". *Intern Med.* 52(13): 1499-502. Epub Jul 1, 2013.
 21. Suzuki T, Tada Y, Tsushima K, Terada J, Sakurai T, Watanabe A, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K. Pneumocystis pneumonia in everolimus therapy: An indistinguishable case from drug induced interstitial lung disease. *Respiratory Medicine Case Reports* 10: 27-30, 2013.
 22. Suzuki T, Tsushima K, Sakurai Y, Yoshida S, Yoshino I, Tatsumi K. Severe tracheobronchial stenosis and bronchiectasis complicating colitis. *Respirology.* (in press)
 23. 家里憲, 川田奈緒子, 巽浩一郎. プデソニド/ホルモテロール配合剤の投与によりピークフロー日内変動が改善したCOPD合併喘息の1例. *呼吸と循環* 61(3): 285-288, 2013.
 24. 永川博康, 猪狩英俊, 小西建治, 加志崎史大, 青山真弓, 渡邊哲, 巽浩一郎, 亀井克彦. 人口呼吸管理中に空洞穿破により緊張性気胸を併発した肺ムコール症の1剖検例. *Med Mycol J* 54: 285-289, 2013.
- (弦間)
- 1) Yoshizawa K, Mukai HY, Miyazawa M, Miyao M, Ogawa Y, Ohyashiki K, Katoh T, Kusumoto M, Gemma A, Sakai F, Sugiyama Y, Hatake K, Fukuda Y, Kudoh S. Bortezomib therapy-related lung disease in Japanese

patients with multiple myeloma: Incidence, mortality and clinical characterization. *Cancer Sci.* 2013 Dec 14. doi: 10.1111/cas.12335.

- 2) Shiozawa T, Tadokoro J, Fujiki T, Fujino K, Kakihata K, Masatani S, Morita S, Gemma A, Boku N. Risk factors for severe adverse effects and treatment-related deaths in Japanese patients treated with irinotecan-based chemotherapy: a postmarketing survey. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 May;43(5):483-91.
- 3) Saito Y, Nagayama M, Miura Y, Ogushi S, Suzuki Y, Noro R, Minegishi Y, Kimura G, Kondo Y, Gemma A. A case of pneumocystis pneumonia associated with everolimus therapy for renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43(5):559-62.
- 4) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 がん診療UP TO DATE- 第V章 副作用のマネジメント 6. 肺毒性 日経メディカルブックス 778項-786項 2013年
- 5) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 Everolimusによる肺障害 臨床の特徴, 診断, 治療について *Annual Review 2013 呼吸器* 中外医学社 125項-130項 2013年
- 6) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 抗がん薬(分子標的治療薬)による肺障害 *アレルギー・免疫* 第20巻3号 389項-395項 2013年
- 7) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 【抗がん剤外来治療コンセプトシート2013】 外来での有害事象管理 *BortezomibとmTOR阻害薬による間質性肺疾患* 医学のあゆみ 第246巻9号 794項-799項 2013年

(徳田)

薬剤性肺障害(座談会)

- 1) 久保 恵嗣(信州大学 医学部内科学第1講座), 弦間 昭彦, 酒井 文和, 徳田 均 *呼吸*32巻2号 Page115-125 (2013. 02)

- 2) 薬剤性肺障害の手引きー生物学的製剤による呼吸器感染症の特異性
大河内 康実, 徳田 均
*アレルギー・免疫*20巻3号 Page410-417 (2013. 02)

- 3) 生物学的製剤と非結核性抗酸菌症
徳田 均
*結核*88巻3号 Page341-344 (2013. 03)

- 4) 関節リウマチに対してアバタセプト投与中に発症したニューモシスチス肺炎の1例
田中 有紀子(社会保険中央総合病院 呼吸器内科), 大河内 康実, 藤原 高智, 笠井 昭吾, 徳田 均
*日本呼吸器学会誌*2巻3号 Page300-304 (2013. 05)

- 5) 生物学的製剤使用中の呼吸器感染症の現状と背景、頻度、リスクを探る
徳田 均(社会保険中央総合病院 呼吸器内科)
*分子リウマチ治療*6巻4号 Page161-165 (2013. 10)

(齋藤)

齋藤嘉朗, 前川京子, 田島陽子, 児玉進, 黒瀬光一: 市販後安全性確保に係るバイオマーカーと診断. *レギュラトリーサイエンス学会誌*, 3: 43-55, 2013.

(服部)

- 1) Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, Genma A, Saijo Y, Sakai F, Sugiyama Y, Tatsumi K, Dohi M, Tokuda H, Hashimoto S, Hattori N, Hanaoka M, Fukuda Y; Japanese Respiratory Society Committee for formulation of Consensus

statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig* 51:260-77, 2013

- 2) Sugiyama A, Hattori N, Haruta Y, Nakamura I, Nakagawa M, Miyamoto S, Onari Y, Iwamoto H, Ishikawa N, Fujitaka K, Murai H, Kohno N. Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease. *Respir Med* 107:875-82, 2013
- 3) Masuda T, Hattori N, Senoo T, Akita S, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Murai H, Kohno N. SK-216, an inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1, limits tumor progression and angiogenesis. *Mol Cancer Ther* 12: 2378-88, 2013
- 4) Hattori N, Horimasu Y. Reply to letter to the Editor: rs4072037 Polymorphisms and their role in gastrointestinal carcinogenesis. *Respir Med* 107:159, 2013
- 5) Horimasu Y, Hattori N, Ishikawa N, Tanaka S, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Kohno N. Differences in serum SP-D levels between German and Japanese subjects are associated with SFTPD gene polymorphisms. *BMC Med Genet*. in press

(太田)

1. Kobayashi N, Hanaoka M, Droma Y, Ito M, Katsuyama Y, Kubo K, Ota M. Polymorphisms of the Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3 Gene Are Associated with Resistance to High-Altitude Pulmonary Edema (HAPE) in a Japanese Population: A Case Control Study Using Polymorphic Microsatellite Markers. *PLoS One*. 2013 Aug 22;8(8):e71993

(花岡)

Voelkel . F N, Mizuno S, Yasuo M :Does drug-induced emphysema exist. *Eur Respir J* 42 :1464-1468 2013

久保恵嗣、弦間昭彦、酒井文和、徳田 均 : 薬剤性肺障害. *呼吸*32(2) :116-125 2013

久保恵嗣、花岡正幸 : 【薬剤性肺障害の臨床】急性の経過を呈する薬剤性肺障害. *呼吸と循環* 61(4) :325-334 2013

花岡正幸 : 【内科診療にガイドラインを生かす】呼吸器疾患 薬剤性肺障害. *Medicina*50(11) :136-140 2013

2. 学会発表

(巽)

1. Sekine A, Tanabe N, Suda R, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Mixed venous oxygen tension affects the prognosis on pulmonary hypertension even in recent era. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27-3.1, Nice, France.
2. Ichimura Y, Tanabe N, Sugiura T, Sekine A, Suda R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Clinical characteristics and prognosis of pulmonary arterial hypertension with mottled like pattern on lung perfusion scans in recent era. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27-3.1, Nice, France.
3. Tanabe N, Shigeta A, Sugiura T, Nishimura R, Jujo T, Ichimura Y, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. G protein $\beta 3$ subunit GNB3 C825T polymorphism affects the efficacy of sildenafil on pulmonary hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension,

2013. 2013.2.27-3.1, Nice, France.
4. Suda R, Tanabe N, Kato F, Sekine A, Ichimura Y, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Diffusing capacity for carbon monoxide and mortality in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27-3.1, Nice, France.
 5. Sugiura T, Tanabe T, Mastuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sekine A, Suda R, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Quantitative measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessels using non-enhanced computed tomography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27-3.1, Nice, France.
 6. Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y, et.al. Diagnosis of Right Ventricular Myocardial Fibrosis Using Right Ventricular Myocardial CT Attenuation, Wall Thickness and Motion on ECG-Gated 320 Slice CT by CT in Subjects with Pulmonary Hypertension. American College of Cardiology Meeting 2013 Scientific Sessions. 2013.3.9-11, San Francisco, USA.
 7. Jujo T, Sakao S, Ueda H, Ishida K, Sugiura T, Kasahara Y, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K. Distal pulmonary vascular remodeling in the patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) . American Thoracic Society International Conference 2013. 2013.5.17-22 Philadelphia USA.
 8. Inoue Y, Arai T, Nakata K, Yamaguchi E, Ichiwata T, Ebina M, Tazawa R, Ishii H, Setoguchi Y, Kitaichi M, Akira M, Tatsumi K, Nasuhara Y, Cho K, Tsuchihashi Y, Uchida K, Takada T, Nakayama H, Tomii K, Sugimoto C, Kohashi Y, Ohkouchi S, Kasahara Y, Morimoto K, Nakatani T, Tsuyuguchi K. MD1 Longitudinal Cohort Of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. American Thoracic Society International Conference 2013. 2013.5.17-22 Philadelphia USA.
 9. Tagawa M, Chai K, Jiang Y, Kawamura K, Yang S, Ogino A, Yamaguchi N, Kato K, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kubo S. Anti-tumor effects of Ad-p53 on INK4A/ARF-defective mesothelioma are influenced positively by small G protein inhibitors but negatively by heat shock protein 90 inhibitors. 16th Annual Meeting American Society Cell Therapy. 2013.5.15-18 Salt Lake City USA.
 10. Suzuki T, Iesato K, Kawata N, Terada J, Tsushima K, Tada Y, Yanagawa N, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K. Cross sectional and longitudinal analysis of the relationship between the COPD Assessment Test, multi detector-row CT and pulmonary function tests. European Respiratory Society Annual Congress 2013. 2013.9.7-11 Barcelona, Spain.
 11. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Utility of Three-Dimensional Global Longitudinal Strain of Right Ventricle Using Transthoracic Echocardiography for Right Ventricular Systolic Function in Pulmonary Hypertension Subjects. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.
 12. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. 3D right ventricular volume and systolic function were predicted by 2D

- and 3D global longitudinal strain of right ventricular myocardium using transthoracic echocardiography in population including pulmonary hypertensive patients. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.
13. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Right Ventricular End Diastolic and Systolic Volume Measurements on ECG-Gated 320 Slice CT Could Predict Occurrence of Adverse Events in Subjects with Pulmonary Hypertension. A Study with a Median of 18 Months Follow-Up. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.
 14. Ozawa K, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. et.al. Agreement between independent assessors of three-dimensional global longitudinal strain of right ventricle free wall using transthoracic echocardiography and other three-dimensional right ventricular parameters in a population >50% pulmonary hypertension. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.
 15. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Right Ventricular End Diastolic and Systolic Volume Measurements on ECG-Gated 320 Slice CT Could Predict Occurrence of Adverse Events in Subjects with Pulmonary Hypertension. A Study with a Median of 18 Months Follow-Up. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.
 16. Ozawa K, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. et.al. Prediction of adverse events using myocardial fibrosis in right ventricle on ECG gated 320 slice CT in subjects with pulmonary hypertension. A study with a Median of 18 Months Follow-Up. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.
 17. Tatsumi K, Sakurai Y, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Kawasaki T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe N. A case of spontaneously remitted pulmonary arterial hypertension associated with herbal medicine. 18th Asian Pacific Society of Respiriology. 2013.11.11-14 Yokohama.
- 国内学会 (65件)**
1. 巽浩一郎. イブニングセミナー: COPDと喘息のオーバーラップ症候群. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 2. 坂尾誠一郎. シンポジウム17急性肺損傷・肺循環障害の分子病態 肺血管原性肺高血圧症の分子病態. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京
 3. 巽浩一郎, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀. シンポジウム「Out of proportionを含めた呼吸器疾患関連肺高血圧症」呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. 第2回日本肺循環学会学術集会 2013. 6. 22-23 東京.
 4. 巽浩一郎. 教育講演: 呼吸器疾患と肺高血圧. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 2013. 10. 10-11 東京.
 5. 巽浩一郎. プレナリーセッション「From Nice to Japan: 新しいガイドラインの展望」呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. 第1回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14横浜.
 6. 田邊信宏. モーニングセミナー 慢性血栓塞栓性肺高血圧症のUp-to-date: 診断からの治療. 第1回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14横浜.
 7. 田邊信宏. ミートザエキスパート 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病因と病態. 第1回日