

- Akashiba T, Tatsumi K, Inoue H, Satoh M, Sakurai S, Sakakibara H, Shiomi T, Kimura H, Miyazaki S, Tsuda T, Bessho K, Yoshida K, Ueshima K, Akamizu T, Kadotani H, Hoshino Y, Oga T. The comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive sleep apnea patients with sustained obesity and hypertension. 17th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. 2012.12.14-16 Hong Kong, China.
23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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. MD1Longitudinal Cohort Of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. American Thoracic Society International Conference 2013. 2013.5.17-22 Philadelphia USA.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
- B. 国内学会 (100件)**
1. 田邊信宏, 杉浦寿彦, 重城喬行, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 加藤英行, 増田政久. 慢性血栓性肺高血圧症の肺動脈造影における胸膜下領域血流と手術成績について. 第4回呼吸機能イメージング研究会学術集会 2012. 2. 10 大津.
 2. 小林健, 田中健介, 天野寛之, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊. The relationship between intracellular protein phosphorylation and cytokine production in type II alveolar epithelial cells under the development of pulmonary fibrosis. 第85回薬理学会年会 2012. 3. 16-17 京都.
 3. 田中健介, 吉岡健人, 天野寛之, 小林健, 石田純治, 深水昭吉, 萩原昌彦, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊. Improved method of pulmonary stem/progenitor cells isolation. 85回薬理学会年会 2012. 3. 16-17 京都.
 4. 寺田二郎, 内山智之, 樋口佳則, 山中義崇, 山田真子, 野村文夫, 佐伯直勝, 巽浩一郎, 桑原聡. パーキンソン病における睡眠呼吸障害と深部脳刺激 (DBS) 療法による長期効果の検討. 第109回日本内科学会講演会 2012. 4. 12-14 京都.
 5. 巽浩一郎. ランチョンセミナー: COPDの増悪予防戦略. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 6. 田邊信宏. シンポジウム: 肺血管原性肺高血圧症における治療戦略と今後の展望. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 7. 田邊信宏. イブニングシンポジウム: 肺動脈性肺高血圧症の診断の要点と治療目標. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 8. 坂尾誠一郎, 巽浩一郎. シンポジウム: COPDにおける血流障害: 肺高血圧症. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 9. Sakao S. English Mini-Symposium: Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH):crosstalk with my-ofibroblast-like cells. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 10. 滝口裕一, 巽浩一郎. シンポジウム: COPDと肺癌の合併頻度. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 11. 天野寛之, 田中健介, 小林健, 松永博文, 大沼和弘, 西川颯治, 萩原昌彦, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊. タバコ煙溶液およびポリサッカライドによるマウス肺気腫モデル. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 12. 稲垣武, 寺田二郎, 川田奈緒子, 坂尾誠一郎, 黒須克志, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. 当院における包括的呼吸リハビリテーションの有効性の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 13. 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎, 三嶋理晃. 臨床調査個人票を用いた肺動脈肺高血圧症の解析. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 14. 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎, 三嶋理晃.

- 臨床調査個人票からみた日本における慢性血拴塞栓性肺高血圧症の治療現況. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
15. 安田直史, 多田裕司, 田邊信宏, West J, 巽浩一郎. 優性阻害型BMP2発現による肺高血圧マウスのRhoキナーゼ活性とその阻害効果. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 16. 関根亜由美, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 西村倫太郎, 笠井大, 竹内孝夫, 須田理香, 加藤照史, 重城喬行, 重田文子, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 肺血管原性高血圧症における混合静脈血酸素分圧の予後に及ぼす影響について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 17. 石崎俊介, 粕谷善俊, 黒田文伸, 田中健介, 露崎淳一, 山内圭太, 松永博文, 巽浩一郎. マウス急性肺傷害におけるCD69の役割. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 18. 北村淳史, 松下一之, 滝口裕一, 多田裕司, 廣島健三, 田川雅敏, 長谷川護, 井上誠, 野村文夫, 巽浩一郎. 悪性胸膜中皮腫に対するc-Myc転写抑制因子FIRセンダイウイルス遺伝子治療とシスプラチン、ペメトレキセド併用新規療法の開発. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 19. 高田由子, 寺田二郎, 黒須克志, 重田文子, 市村康典, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽浩一郎. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) 合併肺癌の臨床的検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 20. 市村康典, 重田文子, 寺田二郎, 黒須克志, 櫻井隆之, 家里憲, 黒田文伸, 多田裕司, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽浩一郎. Castleman第5症例の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 21. 田中健介, 天野寛之, 小林健, 萩原昌彦, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷嘉俊. 肺癌II型上皮細胞の簡便なin vitro expansion法の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 22. 小林健, 田中健介, 天野寛之, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊. 肺線維症の病態進展と蛋白質リン酸化シグナル. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 23. 山内圭太, 粕谷善俊, 黒田文伸, 田中健介, 露崎淳一, 石崎俊介, 松永博文, 巽浩一郎. ブレオマイシン肺線維症モデルマウスにおけるCD69の役割. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 24. 市村康典, 重田文子, 寺田二郎, 田邊信宏, 笠井大, 竹内孝夫, 加藤史照, 須田理香, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 杉浦寿彦, 黒田文伸, 多田裕司, 坂尾誠一郎, 黒須克志, 笠原靖紀, 滝口裕一, 巽浩一郎. sildenafil治療を行った肺高血圧合併間質性肺炎症例の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 25. 黒須克志, 滝口裕一, 寺田二郎, 市村康典, 重田文子, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. 肺サルコイドーシスにおける肺外病変の臨床的検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 26. 重城喬行, 塚原真範, 坂尾誠一郎, 寒竹政司, 丸岡美貴, 櫻井隆之, 黒田文伸, 西脇徹, 多田裕司, 笠原靖紀, 黒須克志, 田邊信宏, 巽浩一郎. 肺動脈原発血管内肉腫の発症機序解明. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
 27. 寺田二郎, 丸野綾子, 野口直子, 櫻井隆之, 笠井大, 加藤史照, 坂尾誠一郎, 田邊信宏, 巽浩一郎. ASV (Adaptive servo ventilation) 療法の奏功した原発肺胞低換気症候群の1例. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-

- 22 神戸.
28. 内藤雄介, 寺田二郎, 黒須克志, 重田文子, 市村康典, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽浩一郎. 抗癌剤による薬剤性肺炎が疑われた症例について検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2012. 4. 20-22 神戸.
29. 寺田二郎, 黒須克志, 市村康典, 重田文子, 川田奈緒子, 重城喬行, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽浩一郎. 当院で診断された肺リンパ増殖性疾患15例の臨床的特徴と気管支鏡検査の有用性についての検討. 第35回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 2012. 5. 30-31 東京.
30. Tagawa M, Kawamura K, Yang S, Jiang Y, Chai K, Yamaguchi N, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K. Activation of P53 Pathways produced combinatory effects with chemotherapeutic agents P53 wide-type. 第18回日本遺伝子治療学会学術集会 2012. 6. 28-30 熊本.
31. 多田裕司, 重田文子, 石崎俊介, 露崎淳一, 山内圭太, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一坂本明美, 徳久剛史, 渋谷和俊, 廣島健三, West J, 巽浩一郎. 慢性肺気腫症の発症におけるCDL/CD40Lシステムの関与. 第18回日本遺伝子治療学会学術集会 2012. 6. 28-30 熊本.
32. 楊珊, 川村希代子, 江媛媛, 柴寛, 久保秀司, 山口直人, 多田裕司, 滝口裕一, 巽浩一郎, 島田英昭, 廣島健三, 田川雅敏. 食道がんに対するファイバー領域改変型増殖性アデノウイルスの抗腫瘍効果はp53遺伝子発現によって増強する. 第71回日本癌学会学術総会2012. 9. 19-21 札幌.
33. 巽浩一郎. 難治性呼吸器疾患の克服に向けて: 肺高血圧症. 第104回ACCP日本部会定期教育講演会 2012. 10. 6 東京.
34. 巽浩一郎. COPD患者は動くことが重要. 第22回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会2012. 11. 23-24 福井.
35. 稲垣武, 寺田二郎, 川田奈緒子, 古川誠一郎, 山中義崇, 浅野由美, 村田淳, 巽浩一郎. 呼吸リハビリテーションにより著明な改善を認めた限局性アミロイドーシス症例. 第22回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会2012. 11. 23-24 福井.
36. 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.
37. 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
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 田邊信宏. モーニングセミナー 慢性血拴塞性肺高血圧症の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.
42. 田邊信宏. ミートザエキスパート 慢性血拴塞性肺高血圧症の病因と病態. 第1回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14横浜.
43. 坂尾誠一郎. パネルディスカッション「肺高血圧症の病態と分子メカニズムの追及」肺動脈性肺高血圧症における可逆性・不可

- 逆性リモデリング. 第1回日本肺高血圧学会
学術集会 2013. 10. 13-14横浜.
44. 重城喬行, 坂尾誠一郎, 植田初江, 石田敬一,
田邊信宏, 増田政久, 巽浩一郎. Young Investi-
gation Award Session. 慢性肺血栓塞栓性
肺高血圧症の末梢血管病変の検討. 第1回日
本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14横
浜.
45. 須田理香, 田邊信宏, 加藤史照, 漆原崇司, 竹
内孝夫, 笠井大, 関根亜由美, 西村倫太郎,
重城喬行, 重田文子, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎,
笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性肺血栓塞栓性肺
高血圧症患者における予後、画像等臨床指
標とDLCOとの関係. 第5回呼吸機能イメー
ジング研究会学術集会 2012. 2. 10 大津.
46. 笠井大, 田邊信宏, 杉浦寿彦, 松浦有紀子, 矢
幅美鈴, 櫻井由子, 重田文子, 坂尾誠一郎,
笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高
血圧症における心電図同期320列CTにより
測定した肺動脈進展性と右心カテーテル検
査所見の比較. 第5回呼吸機能イメージング
研究会学術集会 2012. 2. 10 大津.
47. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 松浦有紀子, 梁川範幸,
川田奈緒子, 笠井大, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀,
巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者
における高分機能CTを用いた肺末梢血管の
評価. 第5回呼吸機能イメージング研究会学
術集会 2012. 2. 10 大津.
48. 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 東出高至, 梁川範幸,
坂尾誠一郎, 田邊信宏, 巽浩一郎. 肺動静
脈瘻に対する経カテーテル的コイル塞栓術
の長期的治療効果について~320列CTを用
いたDynamic 4DCTによるコイル再疎通の
評価. 第5回呼吸機能イメージング研究会学
術集会2012. 2. 10 大津.
49. 矢幅美鈴, 川田奈緒子, 梁川範幸, 杉浦寿彦,
笠井大, 松浦有紀子, 櫻井由子, 家里憲, 多
田裕司, 田邊信宏, 巽浩一郎. COPD患者
の吸気呼気の気道内腔面積と呼吸機能・気
腫病変に関する検討. 第5回呼吸機能イメー
ジング研究会学術集会2012. 2. 10 大津.
50. 梁川範幸, 川田奈緒子, 松浦有紀子, 矢幅美
鈴, 櫻井由子, 家里憲, 多田裕司, 田邊信宏,
巽浩一郎. 気管支ファントムによる測定誤
差の検討. 第5回呼吸機能イメージング研究
会学術集会2012. 2. 10 大津.
51. 鈴木敏夫, 寺田二郎, 櫻井隆之, 津島健司,
多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎.
潰瘍性大腸炎に合併した左気管支狭窄の一
例. 第163回日本結核病学会関東支部会 第
203回日本呼吸器学会関東地方会 2013. 2. 23
東京.
52. 栗本遼太, 堺田恵美子, 関根郁夫, 黒須克志,
多田裕司, 巽浩一郎, 高橋葉子, 中谷行雄.
ペメトレキセドが原因と考えられ
た肺胞出血の1例. 第166回日本肺癌学会
関東支部会 2013. 3. 16 東京.
53. Tanabe N. The routine use of IVC filter in
non-massive pulmonary embolism. 第77回
日本循環器学会学術集会 2013. 3. 15-17 横浜.
54. Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Charac-
terization of cells from endarterectomized
tissues in the patients with chronic throm-
boembolic pulmonary hypertension. 第77回
日本循環器学会学術集会 2013. 3. 15-17 横浜.
55. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 松浦有紀子, 川田奈緒
子, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩
一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診断・
病勢評価における320列CTの有用性につい
ての検討. 第110回日本内科学会講演会
2013. 4. 12-13 東京.
56. 鈴木敏夫, 家里憲, 川田奈緒子, 寺田二郎,
坂尾誠一郎, 黒須克志, 笠原靖紀, 田邊信宏,
巽浩一郎. COPDアセスメントテスト(CAT)
による患者病態評価の有用性. 第110回日本
内科学会講演会 2013. 4. 12-13 東京.
57. 堺田恵美子, 関根郁夫, 栗本遼太, 岩澤俊一
郎, 大岡美彦, 植原貴史, 多田裕司, 滝口裕

- 一. 安全で有効な外来化学療法を目指した対策と問題点. 第110回日本内科学会講演会 2013. 4. 12-13 東京.
58. 堺田恵美子, 関根郁夫, 栗本遼太, 岩澤俊一郎, 大岡美彦, 植原貴史, 多田裕司, 滝口裕一. がん化学療法における血管外漏出 (EV) の発症の検討. 第110回日本内科学会講演会 2013. 4. 12-13 東京.
59. 重田文子, 多田裕司, 家里憲, 笠原靖紀, 滝口裕一, 田邊信宏, 巽浩一郎. 可溶性CD40リガンド濃度とCOPD重症度の相関. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
60. 田邊信宏, 谷口博之, 辻野一三, 坂巻文雄, 江本憲昭, 中村篤宏, 宮地克維, 高村圭, 木村弘, 西村正治, 巽浩一郎. 呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の病態、予後について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
61. 村瀬公彦, 赤柴恒人, 巽浩一郎, 井上雄一, 佐藤誠, 櫻井滋, 榊原博樹, 木村弘, 宮崎総一郎, 津田徹, 別所和久, 吉田和也, 陳和夫. 肥満残存肺高血圧合併閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較. 梅澤弘毅, 小笠原隆, 加藤慎平, 矢野利章, 笠松紀雄, 橋爪一光. 誤嚥性肺炎におけるプロカルシトニンガイド下抗菌薬使用の有効性、安全性評価. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
62. 関根亜由美, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 西村倫太郎, 笠井大, 竹内孝夫, 須田理香, 加藤史照, 重城喬行, 杉浦寿彦, 重田文子, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 肺血管原性高血圧症における混合静脈酸素分圧の予後に及ぼす影響について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
63. 矢幅美鈴, 川田奈緒子, 梁川範幸, 杉浦寿彦, 笠井大, 松浦有紀子, 櫻井由子, 家里憲, 多田裕司, 田邊信宏, 巽浩一郎. COPD患者の吸気呼気の気道内腔面積と呼吸機能・気腫病変に関する検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
64. 梁川範幸, 川田奈緒子, 松浦有紀子, 矢幅美鈴, 櫻井由子, 杉浦寿彦, 家里憲, 多田裕司, 田邊信宏, 巽浩一郎. 気管支ファントムの検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
65. 植田初江, 高木弥栄美, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 中西宜文. 膠原病合併肺高血圧症における肺静脈病変の関与について 剖検例と臨床データアンケート調査 (厚労科研PVOD難治性疾患克服事業) から. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
66. 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. 肺動静脈瘻に対する経カテーテル的コイル塞栓術の長期的治療効果について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
67. 田邊信宏, 巽浩一郎. 日本呼吸器学会認定および関連施設における呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の実態調査. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
68. 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 千葉県における臨床調査個人票に基づく慢性血栓性肺高血圧症の予後に関する研究. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
69. 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. 千葉県における臨床調査個人票に基づく肺動脈性肺高血圧症の予後調査. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
70. 江間亮吾, 杉浦寿彦, 田邊信宏, 内藤亮, 笠井大, 加藤史照, 須田理香, 竹内孝夫, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 急性から慢性への過程で、片側肺動脈影の消失を観察しえた慢性肺血栓性肺高血圧症の3例. 第53回

- 日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
71. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 松浦有紀子, 川田奈緒子, 梁川範幸, 笠井大, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓栓性肺高血圧症患者における高分解CTを用いた肺末梢血管の評価. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 72. 笠井大, 田邊信宏, 杉浦寿彦, 櫻井由子, 矢幅美鈴, 松浦有紀子, 重田文子, 川田奈緒子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓栓性肺高血圧症における電図同期320列CTにより測定した肺動脈伸展性と右心カテーター検査所見の比較. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 73. 漆原崇司, 田邊信宏, 須田理香, 加藤史照, 笠井大, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓栓性肺高血圧症のQOLに影響する因子の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 74. 黒須克志, 寺田二郎, 市村康典, 重田文子, 家里憲, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 梁川範幸, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽浩一郎. 肺サルコイドーシスにおける胸部CTによる肺葉分割の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 75. 鈴木敏夫, 寺田二郎, 黒須克志, 市村康典, 重田文子, 家里憲, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽浩一郎. 悪性腫瘍にサルコイドーシス/サルコイド反応を合併した8症例の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 76. 田澤立之, 新井徹, 笠原靖紀, 放生雅章, 大河内眞也, 江田良輔, 横場正典, 土橋佳子, 中山秀章, 石井晴之, 森本浩之輔, 南那須康行, 高田俊範, 海老名雅仁, 山口悦郎, 井上義一, 中田光. 肺胞蛋白症のGM-CSF吸入治療の予後と肺活量. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 77. 内藤雄介, 吉岡健人, 田中健介, 松永博文, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊. 新たな敗血症モデルマウスについての検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 78. 稲垣武, 寺田二郎, 川田奈緒子, 笠井大, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. 肺高血圧症患者に対する呼吸リハビリテーションの効果. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 79. 重城喬行, 坂尾誠一郎, 塚原真範, 寒竹政司, 丸岡美貴, 田邊信宏, 増田政久, 巽浩一郎. CTEPH白色血栓から分離された肺動脈血管内肉腫に対するMMP阻害薬の有効性. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 80. 田中健介, 藤田哲雄, 吉岡健人, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊. 細胞II型上皮細胞の新規調整法と応用. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 81. 天野寛之, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊. II型細胞上皮細胞とIL17. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 82. 小林健, 田中健介, 天野寛之, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊. 肺線維症の病態進展と蛋白質リン酸化シグナル. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 83. 西村倫太郎, 田邊信宏, 関根亜由美, 須田理香, 加藤史照, 重城喬行, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 肺高血圧におけるシルデナフィルの効果とACE遺伝子多型との関連について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 84. 重城喬行, 坂尾誠一郎, 植田初江, 石田敬一, 田邊信宏, 増田政久, 巽浩一郎. 慢性肺血栓栓性肺高血圧症(CTEPH)の末梢肺組織および摘出白色血栓の検討. 第53回日本呼

- 吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
85. 加藤史照, 田邊信宏, 笠井大, 関根亜由美, 竹内孝夫, 漆原崇司, 西村倫太郎, 須田理香, 重城喬行, 杉浦寿彦, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における血中フィブリノーゲン・プラスミノーゲンと重症度・予後の関係. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
86. 須田理香, 田邊信宏, 加藤史照, 漆原崇司, 竹内孝夫, 笠井大, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症患者におけるDLCOと予後の関係. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
87. Ichimura Y, Tanabe N, Sugiura T, Suda R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi T. Clinical characteristics and prognosis of pulmonary arterial hypertension with mottled like pattern on lung perfusion scans in recent Era. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
88. 矢幅美鈴, 川田奈緒子, 杉浦寿彦, 笠井大, 松浦有紀子, 櫻井由子, 多田裕司, 田邊信宏, 巽浩一郎. COPD患者の吸気呼気時の気道病変の指標に気腫が与える影響に関する検討. 第36回日本気管支内視鏡学会学術集会 2013. 6. 20-21 大宮.
89. 櫻井由子, 重田文子, 寺田二郎, 黒須克志, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. 当院におけるびまん性肺胞出血の臨床的検討. 第36回日本気管支内視鏡学会学術集会 2013. 6. 20-21 大宮.
90. Tagawa M, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K. Updated gene therapy for malignant mesothelioma : Challenges for the intractable cancer. 第19回日本遺伝子治療学会学術集会 2013. 7. 3-5 岡山.
91. Tagawa M, Kawamura K, Jiang Y, Chai K, Yang S, Yamaguchi N, Shingyoji M, Tada Y, Sekine I, Takiguchi Y, Kubo S, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K. Bisphosphonates and nutlin-3A Augments cytotoxicity induced by adenovirally expressed p53 in p53 wild-type mesothelioma. 第19回日本遺伝子治療学会学術集会 2013. 7. 3-5 岡山.
92. 小澤公哉, 船橋伸禎, 片岡明久, 梁川範幸, 田邊信宏, 巽浩一郎, 小林欣夫. 320列CTにおける右室線維化は肺高血圧症の予後不良因子である. 第1回日本肺高血圧学会学術集会2013. 10. 13-14 横浜.
93. 小澤公哉, 船橋伸禎, 鎌田知子, 梁川範幸, 田邊信宏, 野村文夫, 巽浩一郎, 小林欣夫. 肺高血圧における右室3次元Global Longitudinal Strainの有効性. 第1回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
94. 須田理香, 田邊信宏, 加藤史照, 西村倫太郎, 重田文子, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症患者におけるDLCOと予後の関係. 第1回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
95. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 笠井大, 松浦有紀子, 重田文子, 川田奈緒子, 梁川範幸, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. CTEPHにおけるHRCTを用いた肺末梢血管の評価. 第1回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
96. 笠井大, 田邊信宏, 杉浦寿彦, 櫻井由子, 松浦有紀子, 矢幅美鈴, 重田文子, 川田奈緒子, 巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺動脈の伸展性についての考察. 第1回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
97. 漆原崇司, 田邊信宏, 須田理香, 加藤史照, 笠井大, 重城喬行, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症のQOLに影響する因子の検討. 第1回

日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14
横浜.

98. 加藤史照, 田邊信宏, 漆原崇司, 須田理香,
西村倫太郎, 杉浦寿彦, 重田文子, 坂尾誠一
郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性
肺高血圧症における凝固線溶と重症度・予
後の関係. 第1回日本肺高血圧学会学術集会
2013. 10. 13-14 横浜.
99. 関根亜由美, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 西村
倫太郎, 加藤史照, 須田理香, 重城喬行, 杉
浦寿彦笠原靖紀, 巽浩一郎. 混合静脈酸素
分圧と肺血管原性高血圧症の予後の関連に
ついて. 第1回日本肺高血圧学会学術集会
2013. 10. 13-14 横浜.
100. 西村倫太郎, 田邊信宏, 関根亜由美, 須田
理香, 加藤史照, 重城喬行, 杉浦寿彦, 坂尾
誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 肺高血圧に
おけるsildenafilの効果とACE遺伝子多型と
の関連性. 第1回日本肺高血圧学会学術集会
2013. 10. 13-14 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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
総合分担研究報告

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

分担研究者 弦間 昭彦

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

薬剤性肺障害の代表的な原因薬剤である抗がん薬・分子標的治療薬を対象に発現状況を調査し、解析した。新規分子標的治療薬が続々と開発され上市されるが、発売直後には肺障害の発現状況は正確に把握できないことが多い。しかし、これまで行われてきた全例調査の結果から正確な発現状況のデータが得られてきている。特に肺障害の発現頻度と予後の情報は治療のリスク・ベネフィットの判断においても重要性が高い。また、薬剤によって肺障害の画像パターンに特徴的な所見が見られるものもあることがわかってきた。薬剤性肺障害の病態を探究するうえでも臨床的特徴を詳細に検討することは重要と考えられる。

A. 研究目的

抗がん薬、特に分子標的治療薬の使用実態下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。

B. 研究方法

- 1) 分子標的治療薬による薬剤性肺障害を中心に、薬剤ごとの発現状況(発現率と死亡率)について検討した。検討は各製薬企業が公表している製造販売後調査成績(主に全例調査成績)に基づいて行った。
- 2) 肺がんの領域では、分子標的治療薬以外の抗がん薬のうち、全例調査が実施されていないものとして、ゲムシタビン、アムルビ

シン、ペメトレキセドを選び、自施設における投与例全症例を調査し、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。

- 3) 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も推測される。分子標的治療薬のなかではボルテゾミブ肺障害の画像所見が特徴的なパターンとして capillary leak syndrome 様パターンあるいは非心原性肺水腫パターンを示すことが報告されている (Mukai H, et al. Rinsho Ketsueki. 2011;52(12):1859-69.)。これらは稀な肺障害の画像パターンであり、特に血管透過性が亢進した病態が推測される。ボルテゾミブが血管透過性亢進を直接的に起こすのかについて基礎実験を追加し、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.) により検討した。透過性の測定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、ゲフィチニブについても実施した。

(倫理面への配慮)

自施設 (日本医科大学付属病院) の患者を対象とした調査研究に関しては、疫学研究に関する倫理指針に則り、個人情報 that 特定されることのないようデータを管理した。

C. 研究結果

1) 分子標的治療薬の肺障害

分子標的治療薬の全例調査に基づいた薬剤性肺障害の発現状況が薬剤ごとに大きく異なることが確認できた。代表的なものを表 1 に示す。発現頻度に関しては、mTOR 阻害薬のエベロリムスが 22.9% と突出しており、分子標的治療薬以外の薬剤でも類を見ない程の高い発現頻度である (2012年3月31日までの集積症例)。しかし、エベロリムスの肺障害は予後の点では良好であり、他の薬剤と比較して死亡率が低い。一方、発現頻度は低いが、予後不良な薬剤としてソラフェニブ、パニツムマブ、セツキシマブがある。

表 1 分子標的治療薬の肺障害

	発現頻度	死亡率
エベロリムス	22.9%	2.9%
エルロチニブ	非小細胞肺がん 4.5%	34.8%
	膵がん 6.07%	10.5%
ボルテゾミブ	3.77%	7.2%
パニツムマブ	1.3%	51.3%
セツキシマブ	1.2%	41.7%
ソラフェニブ	腎細胞がん 0.33%	50.0%
	肝細胞がん 0.62%	
ラパチニブ	0.54%	11.1%
ベバシズマブ	0.52%	35.7%

(中間報告を含む)

また、エルロチニブは、非小細胞肺がんと膵がんとの肺障害の予後が異なることが明らかとなった。

2) 分子標的治療薬以外の抗がん薬

自施設で、肺がんを対象にゲムシタビン、アムルビシン、ペメトレキセドを投与された患者全例を対象に、肺障害の発現について調査した結果、ゲムシタビン、アムルビシン、ペメトレキセドの肺障害発現頻度は各々 2.9% (5/172例)、5.8% (4/68例)、0.8% (1/125例) であった。いずれも肺障害の発現例数が少なく、危険因子の特定は難しかったが、アムルビシンでは喫煙量 (pack-years) が肺障害発現例で高い傾向 (各々 97.9 ± 53.2 、 54.4 ± 28.6 , $p=0.095$) を示した。また、ペメトレキセドは、肺障害を発現した症例は 1例のみであったが、この症例は既存の間質性肺炎があった。ペメトレキセドを投与された 125例中 4例に既存の間質性肺炎が認められたため、詳細に臨床経過を検討した結果、肺障害を発現した症例は、化学療法前の経過中に間質性肺炎の進行を認めていたが、肺障害を発症しなかった他の 3例では明らかな進行を認めなかった。肺障害の発現と既存の間質性肺炎の病勢との関連が示唆された。

3) 病態に関する基礎的検討

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、抗がん薬の影響について検討した。抗がん薬はボルテゾミブのほか、ブレオマイシン、テムシロリムス、ゲフィチニブ、クリゾチニブについても実験したが、ボルテゾミブでは有意に血管透過性亢進が認められた。

D. 考察

分子標的治療薬の肺障害に関する情報は市販後の全例調査を中心に正確な発現状況が把握されてきており、薬剤ごとの特性も明らかとなっ

てきた。特に肺障害の発現頻度や予後（致死率）の情報は安全性管理の上で重要な情報である。本研究では多くの分子標的治療薬について調査したが、特筆すべきはのエベロリムスの肺障害とエルロチニブの肺障害が挙げられる。エベロリムスは約20%に肺障害を発現するが、致死性的となることは少なく、無症候性ないし軽症例が比較的多い。肺障害のマネージメントも独特であり、無症状であればエベロリムスの継続投与が許容され、症状を有する肺障害でも中止後に肺障害が軽快すればエベロリムスを再投与する選択肢が残されている点は、従来の肺障害のマネージメントと異なっており、注意が必要である。エベロリムスは当初腎細胞がんを適応症として承認されたが、その後隣神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫・腎血管筋脂肪腫が適応追加となり、今後さらに乳がんなど他のがん腫にも適応が拡大されようとしている。幅広く使用されるようになると、肺障害の症例が増加し、適切なマネージメントの啓発がより重要になると思われる。

エルロチニブはゲフィチニブと同じEGFRチロシンキナーゼ阻害薬であり、非小細胞肺癌患者における肺障害の発現状況はどちらも同様である。しかし、隣がんにおけるエルロチニブの肺障害は発現頻度こそ高いものの、致死的な肺障害は非小細胞肺癌と比較して少ない。なぜこのような差が生じるのかは不明であるが、非小細胞肺癌と隣がんとは投与量が異なること、肺がんでは喫煙率が高いことなどが関係しているのかもしれない。今後詳細な検討が必要である。

肺がんで使用される分子標的治療薬以外の抗がん薬のうち、全例調査が実施されていないゲムシタビン、アムルピシン、ペメトレキセドを選び、自施設内で全投与例について調査を行い、発現頻度、予後などを明らかにした。一施設での検討では症例数が限られ、発症危険因子の特定などに限界があるため、多施設での検討

により正確かつ詳細な情報を得ることが望ましい。

薬剤性肺障害の予後や画像パターンは様々であり、病態は一様ではない。例えば肺障害の予後が不良な薬剤では、病理学的にびまん性肺胞傷害のパターンを示す割合が大きいものと推測される。ボルテゾミブの肺障害では様々な画像パターンを示すなかで、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。他の薬剤では稀な所見であり、ボルテゾミブに特徴的である。病態のメカニズムとして、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.）が、本研究における基礎実験と過去の報告（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。

E. 結論

ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎の問題からはじまった薬剤性肺障害に対する警戒から、この10年余りの間に多くの分子標的治療薬が開発されると同時に、市販後の大規模な全例調査を通じて、薬剤性肺障害の実態が明らかにされてきた。mTOR阻害薬のように、肺障害の特性に応じたマネージメントも必要であり、今後も薬剤性肺障害の実態調査を継続する必要性があると考えられた。また、薬剤性肺障害の病態は十分に解明されておらず、重要な課題として残っている。臨床的特徴は病態解明の手がかりとしても重要と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito Y, Gemma A. Current status of DILD in molecular targeted therapies. *Int J Clin Oncol.* 2012 ;17(6):534-41.
- 2) Saito Y, Kunugi S, Suzuki Y, Narita K, Miura Y, Minegishi Y, Kimura G, Kondo Y, Azuma A, Fukuda Y, Gemma A. Granuloma-forming Interstitial Pneumonia that Occurred One Year After the Start of Everolimus-Therapy. *Intern Med.* 2013; 52(2): 263-7.
- 3) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安全使用アップデート- 副作用概論 薬効群別副作用 抗がん薬 肺障害 日本臨床(0047-1852)70巻増刊6 医薬品副作用学 159項-165項 2012年
- 4) 弦間 昭彦 医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安全使用アップデート-特論 癌分子標的治療薬の副作用 日本臨床70巻増刊6 医薬品副作用学751項 - 765項 2012年
- 5) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 間質性肺炎と臨床検査 抗癌剤による間質性肺炎 臨床検査 第56巻9号 997項-1000項 2012年
- 6) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 呼吸器内科に聞く! 見逃せない病態と対処法 間質性肺炎(乳癌治療との関係から) *Cancer Board* 乳癌 第5巻2号 166項-169項 2012年
- 7) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 【分子標的薬の有害事象とその対策】分子標的薬による肺毒性とその対策 *臨床外科* 第67巻7号 897項-901項 2012年
- 8) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 乳癌薬物療法における支持療法⑤ 間質性肺炎 乳癌の臨床 第27巻6号 703項-707項 2012年
- 9) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 分子標的治療薬の副作用マネジメントのコツ 呼吸器系副作用 泌尿器外科 第25巻11号 2099項-2104項 2012年
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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
- 14) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 Everolimusによる肺障害 臨床的特徴, 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
- 15) 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
- 16) 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

2. 学会発表

- 1) 三浦 由記子, 豊川 優, 小齊平 聖治, 野呂林太郎, 峯岸 裕司, 齋藤 好信, 功刀 しのぶ, 福田 悠, 吾妻 安良太, 弦間 昭彦 当施設におけるアムルピシンによる薬剤性肺障害の検討. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012年4月東京
- 2) 三浦 由記子, 豊川 優, 小齊平 聖治, 野呂林太郎, 峯岸 裕司, 齋藤 好信, 功刀 しのぶ, 福田 悠, 吾妻 安良太, 弦間 昭彦 当施設におけるペメトレキセドによる薬剤性肺障害の検討. 第110回日本内科学会総会・講演会 2013年4月東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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
総合分担研究報告

研究分担者 徳田 均
社会保険中央総合病院呼吸器内科 部長

研究要旨

研究協力施設として、24年度～25年度で薬剤性肺障害と診断された患者で当研究への同意を得られた4名の患者から、血液サンプルを採取し、主任研究施設に送付した。同時に臨床経過、データの詳細を記入した個人票を作成し、送付した。

主任研究施設で背景となる遺伝子解析が進行中である。

A. 研究目的

難治疾患・癌疾患治療に導入された新規の薬剤は、その効果も優れている反面、重篤な薬剤性肺障害の報告が増加している。これら薬剤性肺障害の発生頻度については、遺伝的要因が関与している可能性が考えられる。

本研究では、薬剤性肺障害に関与する共通の遺伝的背景を検討する。薬剤投与により薬剤性肺障害を起こした群と、起こさなかった群の遺伝的背景を比較することで、肺障害誘発に関与する候補遺伝子を検討し、肺障害発症機序を解明する。

B. 研究方法

平成24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（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）に則る）された患者のうち、同意が得られた患者に

ついて、血液サンプルを採取する。同時に臨床経過、データの詳細を記入した個人票を作成し、これらを主任研究施設に送付する。主任研究施設では、血液からDNAを抽出し、HLA-DNAタイピングを行い、肺障害発症群、非発症群でその頻度を比較する。

C. 研究結果

平成24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4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、平成24年度：メトトレキサート（リウマトレックス®）2例、エタネルセプト（エンブレル®）1例、平成25年度：ベプリジル塩酸塩水和物（ベプリクール®）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。

人権面の配慮として、個人情報保護には格段の意を用い、主任研究施設には患者の個人名は知らせず、当院の整理番号のみを伝えた。

また、患者への説明については、所定の説明用紙を用い、研究目的、方法、意義、利益と不利益、将来の研究への再利用の可否、などにつき、詳細な説明を行い、理解を得た上で、同意書に署名を得た。

D. 考察

主任研究施設での解析結果を待ちたい。

E. 結論

主任研究施設での解析結果を待ちたい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

現在のところ、この主題に関しては、発表はない。

薬剤性肺障害関連の論文としては、

2012年

新時代を迎えたRA治療における呼吸器合併症

徳田 均

日本医事新報4601号 Page86-87 (2012.06)

トシリズマブ投与中の関節リウマチ患者に重症肺炎と高度の循環虚脱を合併した1例

大河内 康実, 徳田 均, 花岡 成典, 山中 寿

臨床リウマチ24巻2号 Page132-138 (2012.06)

Shunsuke Mori · Hitoshi Tokuda · Fumikazu Sakai · Takeshi Johkoh · Akio Mimori · Norihiro Nishimoto · Sadatomo Tasaka · Kazuhiro Hatta · Hidekazu Matsushima · Shunji Kaise · Atsushi Kaneko · Shigeki Makino ·

Seiji Minota · Takashi Yamada · Shinobu Akagawa · Atsuyuki Kurashima · and the NTM-BIORA (NTM infection in Biologic-treated RA patients) Study Investigators

Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan

Mod Rheumatol. 2012 Sep;22:727-37

2013年

薬剤性肺障害(座談会)

久保 惠嗣(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)

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)

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)

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

分子リウマチ治療6巻4号 Page161-165 (2013.10)

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)

H. 知的財産権の出願登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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
総合分担研究報告

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

研究分担者 齋藤 嘉朗
国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長
研究協力者 中村 亮介
国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長
研究協力者 黒瀬 光一
国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長
研究協力者 須藤 チエ
国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 派遣研究員

研究要旨

本邦における薬剤性の間質性肺疾患の発生状況を明らかにする一法として、昨年度に引き続き、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。過去10年間では、ゲフィチニブが最も多く、次いでメトトレキサート、エルロチニブの順であった。また2012年度に限定すると、メトトレキサート、ドセタキセル、エルロチニブ、ゲムシタビン、エベロリムスの順であった。また、間質性肺疾患患者の発生情報を全国から収集し、その被疑薬を集計した。報告数の最も多い品目は、ゲフィチニブであり、次いでアミオダロン、イマチニブ、アダリムマブの順であった。さらに同意が得られた患者よりゲノムDNA試料（累計で81例）を収集したが、これまでに収集数が多い品目は、パクリタキセル、ゲフィチニブ、ドセタキセル、テガフルの順であった。また、間質性肺疾患患者の検体を用いてゲノム網羅的関連解析を行い、1番染色体において多重検定補正後も有意な21 SNPsを見出した。このうち5 SNPsは免疫関連遺伝子上あるいは近傍に位置していた。

A. 研究目的

臨床試験段階では患者数が十分でない、患者背景が類似している等の理由から、比較的頻度の低い重篤副作用は検出されない可能性がある。重篤副作用のうち、間質性肺疾患は、肺胞の壁や周辺（間質）に炎症が起こり、ガス交換

ができずに低酸素血症をきたし呼吸困難に陥るものである。症状が進行すると、肺線維症に至る場合があり、発生機序としては、主として抗腫瘍薬による細胞障害型と免疫反応に起因するアレルギー型が考えられている。従来の医薬品から新しい分子標的薬や抗体医薬まで、多くの

医薬品が原因となりうる。さらに、ある種の医薬品では、その発生頻度が白人等に比して、日本人で高いことも報告されている。従って、本邦における間質性肺疾患の発生状況を明らかにし、さらに関連する遺伝因子を見いだして発症しやすい患者を明らかにすることは重要である。

重篤副作用が発生すると、薬事法第77条4の2の規定に従い、製造販売業者は医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告する義務を有しており、PMDAはこれらをラインデータとして公開している。本研究では、上記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。また発症予測バイオマーカーの探索のため、間質性肺疾患患者のゲノムDNAが必要である。国立衛研では、厚生労働省、PMDA、日本製薬団体連合会の協力の下、信州大学との共同研究として、全国より間質性肺疾患の資試料を収集した。その収集状況を報告する。さらに当該患者試料の遺伝子解析結果のうち、IL-10やIL-6受容体等の免疫炎症関連遺伝子も存在する1番染色体に着目し、ゲノム網羅的遺伝子多型測定結果の解析を行った。

B. 研究方法

(1) PMDA公表資料の解析

PMDAのホームページ (http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp) 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、2013年4月1日から2013年8月31日までの5ヶ月間の集計値である。表1に示した薬効分類は、日本標準商品分類番号の薬効分類番号に基づく。なお、PMDAより公開されている報告副作用数は、1) 企業経由および医療機関経由など、重複して副作用が報告されるケースは重複してカウン

トされる可能性がある、2) 法律で義務づけられているものの、全ての副作用症例が報告されているとは確認されていない、3) 個別に医薬品と副作用との関連性を評価したものではなく、企業等からの報告数である、等の注意を要するものである。

(2) 遺伝子多型解析用ゲノムDNA試料の収集

前述のように、重篤副作用が発生すると、薬事法第77条4の2の規定に従い、製造販売業者は医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告する義務を有しているが、本研究への協力を日本製薬団体連合会に依頼する厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、PMDAより症例毎に、協力を依頼するFAXを報告企業にいただいている。各企業より国立衛研宛に症例発生の報告を任意でいただいた場合、国立衛研から本研究への協力を依頼する文書を返信し、各企業より副作用患者の担当医に協力依頼をして頂いている。担当医が同意された場合には、この段階で初めて医師の連絡先情報が国立衛研側に伝えられ、以後は国立衛研側の担当者が直接、担当医と連絡を取り、倫理申請、患者説明と同意の取得、採血、確定診断のためのケースカード（患者背景情報、投薬情報、副作用情報等を含む）への記入に関する説明をお願いしている。ケースカードに基づき、信州大学医学部内科学第一講座（呼吸器センター）の専門医師により確定診断がなされている。

(3) 遺伝子多型測定結果の解析

間質性肺疾患患者18例および健常人2,878例を対象にイルミナ社2.5Mアレイによるゲノム網羅的遺伝子多型（SNP）測定を行った結果を用いて、関連解析を行い、1番染色体に着目し検討を行った。

解析対象SNPsは、

コールレート ≥ 0.95

マイナーアレル頻度 ≥ 0.001