

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験 Multicenter
Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)

研究分担者 渡辺憲太朗

福岡大学医学部呼吸器内科学 教授

研究要旨：46歳（治験終了時48歳）、女性。孤発性LAMの患者がシロリムスの医師主導治験に参加した。服薬開始後、約1ヵ月で腎盂腎炎を、服薬開始8ヵ月後に憩室炎を発症し、一時休薬した。いずれも抗菌薬治療で軽快した。その後、上気道炎1回、尿路感染症で2回休薬したが、2015年2月18日に治験を終了することができた。しかし休薬多く、服薬率は85～90%であったと推定される。治験開始前からあった尿路感染症がしばしば再燃したことが休薬の原因として大きく、シロリムス服薬との因果関係はあきらかでなかった。

A. 研究の目的と必要性

福岡大学病院は、九州のLAM患者を中心にこれまで約20名の患者を診療してきたが、MILES試験で有効性が明らかとなったシロリムスへの期待が大きい。しかし、長期投与の安全性は、未知である。我々は、本治験でシロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に九州のLAM化学療法の特長病院創りを目指している。本治験は、中等～重症のLAM患者1例を対象に2年間シロリムスを投与し、安全性を確認する第II相オープン試験である。また、北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学病院信州大学病院、京都大学病院、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、新潟大学医歯学総合病院、広島大学病院、福岡大学病院が参加する多施設共同治験である。

B. 医師主導治験の計画と方法

福岡大学病院では、統一プロトコルを福岡大学病院臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月22日承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年10月11日より開始した。同年12月31日までに1例を登録した。9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところで薬事承認申請、12ヶ月服薬を終えたところで中間報告書をPMDAに提出した。この提出が済み、GCP適合性調査をうけた後に、薬事承認となった。その後、臨床研究の形で2014年12月31日まで継続し、2年間の治験結果をまとめ、2015年5月末までに総括報告書としてPMDAに提出する。以下に実施計画概要を示す。

実施計画書表題：リンパ脈管筋腫症に対するSirolimus投与の安全性確立のための医師主導治験

治験責任医師：渡辺憲太朗

治験分担医師：白石素公、原田泰志

関係文書の審査：福岡大学病院臨床研究審査委員会

治験管理室、CRCの介入あり

治験調整委員会：渡辺憲太朗が委嘱して統一プロトコルの立案、治験届、変更届、規制当局及び製薬企業との連絡交渉を行う。

治験薬提供：ファイザー社

登録症例数：1例

登録期間：2012年10月11日～2012年12月31日

試験デザイン：第II相オープン試験

主要評価項目：主要評価項目：リンパ脈管筋腫症患者におけるシロリムス（ラパマイシン）の長期投与による有害事象の頻度

副次的評価項目: 1) 肺一秒量 2) 努力生肺活量 3) QOL アンケート調査 4) 血清 VEGF-D

選択基準:

a. 18歳以上の女性 b. インフォームド・コンセントの文書による同意が得られている患者 c. 胸部 HRCTでLAMに一致するのう胞性変化を認め、次の1) -4)のいずれかを認める。

1) 生検によってLAMが確認されたこと 2) 乳び液中のLAM細胞クラスターの証明により細胞診診断されたこと 3) 血清 VEGF-D 値 \geq 800pg/mLであること 4) LAMに特徴的な臨床所見を認めること (①結節性硬化症の診断が得られている; ②腎血管筋脂肪腫の合併; ③乳び胸水や乳び腹水の合併; ④後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

倫理面への配慮

1. 実施計画書、同意説明文書、試験薬概要書、症例報告書は福岡大学病院臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月22日に承認された。

2. 本研究においては、患者の遺伝情報を取り扱わない。また、患者名は、匿名番号化し、検体及び情報全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。

3. 本試験の開始にあたり、被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意思による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を再度確認するとともに、事前に治験審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

C. 研究結果

2012年10月11日から2012年12月31日にかけて、1人の被験者を登録し、1例が投薬を開始した。2014年12月31日までに1例の被験者が服薬を完遂した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、33件の有害事象(うち重篤有害事象1件)が発生した。

D. 考察

本例では服薬の一時的中断が5回あった。腎盂腎炎をはじめとして、いずれも感染症であった。免疫抑制作用を有するシロリムスによる易感染性の惹起による可能性も否定はできないが、本患者は治験開始以前から尿路感染症の既往があり、しばしば尿沈渣でWBCが多数検出されている。従って尿路感染症とシロリムスの直接的な因果関係はないと考えた。

E. 結論

1症例のLAM患者に対し、シロリムスを投与し、有害事象の頻度を主要評価目的とする第II相医師主導治験・臨床研究を実施した。

F. 健康被害情報

急性腎盂腎炎(複雑性)

2013年1月8日39°C台の発熱・悪寒とともに腎盂腎炎を発症した。LVFXを投与の上、いったん帰宅したが、解熱せず1月9日入院した。シロリムスを中止し、TAZ/PIPCの点滴静注で1月25日回復した。2013年2月5日よりシロリムスを再開した。

本患者はシロリムス治験開始前から尿検査でWBC+++を指摘されており、詳細は不明だが、尿路感染症を繰り返していた可能性がある。

その他に、憩室炎、上気道炎、尿路感染症などで5回一時的な休薬があった。

G. 研究発表

- 1) Histological evolution of pleuroparenchymal fibroelastosis. Hirota T, Watanabe K, et al., *Histopathology* 2015; 66: 545-554.
- 2) Autopsy analysis in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Oda Keishi, Watanabe K, et al. *Respiratory Research* 2014;15:109.
- 3) The Thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. Harada T, Watanabe K, et al. *European Respiratory Reviews* 2014; 23: 263-266.
- 4) Chest computed tomography findings in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Ishii H, Watanabe K, et al. *Respiratory Investigation* 2014; 52: 265-268.
- 5) Two patients with new granulomatous lung lesions during treatment of Crohn's disease. Takeda S, Watanabe K, et al., *Respiratory Medicine Case Reports* 2014; 12: 16-18.
- 6) Two cases of pulmonary lymphangiomyomatosis in postmenopausal woman. Ishii H, Watanabe K, et al. *Respiratory Investigation* 2014; 52: 261-264
- 7) Treatment guideline for latent tuberculosis infection. *The Prevention*

- Committee of the Japanese Society for Tuberculosis. Kato S, Watanabe K, et al. *Kekkaku* 2014; 89: 21-37.
- 8) Chapter 7 Physiological manifestation of pulmonary sarcoidosis. In: *Sarcoidosis*, Intech, Watanabe K. p165-181, 2013,
- 9) Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection? Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, Higuchi T, Shiraishi T, Minami M, Okumura M, Nabeshima K, Watanabe K. *Eur Respir J*. 2013; 41: 243-5.
- 10) Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its clinical characteristics. Watanabe K. *Current Pulmonary Medicine Reviews*. 2013; 9: 229-237.
- 11) The Prognostic Significance of Fibroblastic Foci in Usual Interstitial Pneumonia and Nonspecific Interstitial Pneumonia. Harada T, Watanabe K, Nabeshima K, Hamasaki M, Iwasaki H. *Respirology* 2013; 18: 278-283.
- 12) A nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan. Okamoto T, Miyazaki Y, Watanabe K, et al., *Respir Invest* 2013; 51: 191-199.
- 13) Efficacy of aprepitant in patients with advanced or recurrent lung cancer receiving moderately emetogenic chemotherapy. Uchino J, Hirano R, Tashiro N, Yoshida Y, Ushijima S, Matsumoto T, Ohta K, Nakatomi K, Takayama K, Fujita M, Nakanishi Y, Watanabe K. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(8):4187-90.
- 14) Elevation of serum C-reactive protein predicts failure of the initial antimicrobial treatment for febrile neutropenia with lung cancer. Matsumoto T, Fujita M, Hirota T, Takeda S, Hirano R, Uchino J, Harada T, Watanabe K. *J Infect Chemother*. 2013; 19: 202-207.
- 15) Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Nabeshima K, Harada T, Hirota T, Shiraishi M, Fujita M. *Respir Invest*. 2012; 50(3):88-97.
- 16) First reported case of hemoglobin lancing in Asia detected by false low oxygen saturation on pulse oximetry. Ishitsuka K, Uchino J, Kato J, Ikuta M, Watanabe K, Matsunaga A, Tamura K. *Int J Hematol*. 2012; 95: 731-2.
- 17) The clinical efficacy and safety of micafungin-itraconazole combination therapy in patients with pulmonary aspergilloma. Fujita M, Tao Y, Kajiki A, Ouchi H, Harada E, Ikegame S, Matsumoto T, Uchino J, Watanabe K, Nakanishi Y. *J Infect Chemother*. 2012; 18(5): 668-74.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
記載すべきことなし。
 2. 実用新案登録
記載すべきことなし。
 3. その他
記載すべきことなし。

MLSTS医師主導治験の円滑な運営と実施に関する研究

研究分担者 三上 礼子
東海大学医学部基盤診療学系臨床薬理学 講師

研究要旨

難治性疾患等克服研究事業重点研究分野の研究課題として行われた MLSTS 医師主導治験実施運営および薬事承認取得に関する諸問題について検討する。

A. 研究目的

難治性疾患等克服研究事業重点研究分野の研究課題として行われている医師主導治験を円滑に実施し薬事承認を実現するための諸問題について検討する。

B. 研究方法

MLSTS 医師主導治験の概要と進捗について治験目的、治験概要、治験方法、これまでの経緯、治験全体のスケジュール、症例の組入れ状況、治験継続・中止状況、施設別治験実施状況、被験者の年齢分布、Demographic Data、安全性解析、有害事象、重篤有害事象、ベースライン予測一秒量分布、一秒量の平均変化量の推移、呼吸機能データの変化%FEV1による層別解析、QOLの改善、Visit2時点のtrough値、Visit2 troughと相関のあるパラメーター、薬物動態調査、昨年サイトビジットでの指摘事項への対応などについて各施設より聞き取りを行ない、現状の把握とともに今後の方策について検討した。さらに医師主導治験を薬事承認に結び付けるための諸問題や留意事項について考察した。

（倫理面への配慮）

当施設では直接被験者の組み入れは行わないため、倫理審査等を行っていない。被験者個人情報等については直接扱わないが、副作用報告などの情報については漏洩等のないよう十分配慮した。

C. 研究結果

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムス投与については2013年10月にノーベルファーマ社から薬事承認申請が行われ、薬事承認審査（2014

年2月GCP適合性調査あり）を経て2014年7月4日に薬事承認を取得するに至った。2014年9月2日に保険収載、2014年12月22日にノーベルファーマ社より発売された。製造販売後の使用成績調査は観察期間1年間、300例に対して行われる予定であり、重点調査項目として間質性肺疾患、重篤感染症等が挙げられている。

なお、薬事承認取得後には治験登録症例に対し、ひきつづき医師主導のコホート観察研究として5年間の追跡調査が行われる。

D. 考察

本研究（治験）は難治性疾患克服事業として薬事承認申請までの治験費用として厚生労働科学研究費補助金を原資として行われていたため、1年間投与の治験終了から2年間の継続研究移行時の手続き等、従来大学や規制当局ともに経験していない事務手続きや各種の対応が多く困難が場面も多々あった。各大学担当者は適切に対応されていることが明らかとなったが、医師主導の研究であれば、治験とそれ以外の臨床研究（観察研究、レジストリ研究を含む）はシームレス行うことができることが利点であることから、制度面でもこれらのいわゆるつなぎ目を円滑に運用することが必要と考えられた。

E. 結論

本治験は薬剤の承認取得を明確な目標とした医師主導治験として国内複数大学施設が共同して実施した重要な課題であり、今般、無事に薬事承認取得に至った成功例である。臨床試験実施の費用面、製造販売業者との交渉や契約、知的財産の取り扱いなど前例がないため非常に困難を伴ったが、アカデミアによる薬事開発の成

功例として後続課題の範となりうる成果を得た。

F. 健康危険情報

当施設からは特になし

G. 研究発表

I. 論文発表 (0件)

II. 学会発表

A. 国際学会 (0件)

B. 国内学会 (0件)

H. 知的財産権の出

平成 24 年度～26 年度研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|--------------|--------------------|--------------------------|------------------------------|--------------|-----|------|---------|
| 新井徹, 井上義一 | リンパ脈管筋腫症 | 泉 孝英 | 今日の診療のために ガイドライン外来診療 2014 | 日経メディカル開発 | 東京 | 2014 | 502-504 |
| 井上義一 | リンパ脈管筋腫症 | 弦間昭彦 | 呼吸器疾患診療 最新ガイドライン | 総合医学社 | 東京 | 2014 | 397-384 |
| 中田光 | 肺胞蛋白症 (PAP) | | 全部見える呼吸器疾患 | 成美堂出版 | 東京 | 2013 | 149-151 |
| 中田光, 田澤立之 | 抗酸菌感染症、結核 | 小川 聡 | 内科学書 (改訂第 8 版) | 中山書店 | 東京 | 2013 | 72-74 |
| 中田光 | 肺胞蛋白症 | 矢崎 義雄 | 内科学 (第 10 版) | 朝倉書店 | 東京 | 2013 | 814-816 |
| 井上義一 | ランゲルハンス細胞組織球症 | 山口 徹, 北原 光夫, 福井 次矢 | 「今日の治療指針」2013 年版 Vol.55 | 株式会社 医学書院 | 東京 | 2013 | 313 |
| 井上義一 | リンパ脈管筋腫症 | 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一 | 呼吸器疾患 最新の治療 2013-2015 | 株式会社 南江堂 | 東京 | 2013 | 334-7 |
| 新井徹, 井上義一 | 肺胞蛋白症 | 泉 孝英 | 今日の診療のために ガイドライン外来診療 2013 | 日経メディカル開発 | 東京 | 2013 | 430-2 |
| 井上義一 | 特発性間質性肺炎 | 永井 良三, 大田 健 | 疾患・症状別 今日の治療と看護 (改訂第 3 版) | 株式会社 南江堂 | 東京 | 2013 | 388-90 |
| 井上義一 | 慢性ベリリウム肺(慢性ベリリウム症) | 永井 良三, 大田 健 | 疾患・症状別 今日の治療と看護 (改訂第 3 版) | 株式会社 南江堂 | 東京 | 2013 | 422 |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|--|--|---|------------------------------|----|------|---------|
| 井上義一 | 原因不明の肺疾患 肺胞蛋白症 | 北村 諭, 巽 浩一郎, 石井 茂樹 | 別冊・医学のあ ゆみ 呼吸器疾 患 state of arts Ver. 6 | 医歯薬出版 株式会社 | 東京 | 2013 | 280-3 |
| 圓城寺若 奈, 守屋順子, 井上義一, 中村しをり | 第Ⅶ章-IIPs の看護 2.その2 | 杉山幸比古 | 特発性間質性肺 炎の治療と管理 | 克誠堂出版 株式会社 | 東京 | 2013 | 195-200 |
| 井上義一 | 第Ⅷ章-他の IIPs の 治療と管理 2.特発 性器質化肺炎 (COP) | 杉山幸比古 | 特発性間質性肺 炎の治療と管理 | 克誠堂出版 株式会社 | 東京 | 2013 | 208-11 |
| 井上義一 | X. IPFと鑑別が必 要な疾患 1.特発性 間質性肺炎の申し い分類 | 杉山幸比古 | 特発性肺線維症 (IPF) 改訂版 | 株式会社 医薬ジャー ナル社, 大 阪 | 大阪 | 2013 | 285-93 |
| 井上義一 | 特発性間質性肺炎 (IIPs)の概念、定義と 新分類 | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患 の臨床 第4版 診断・管理・治療 と症例 | 株式会社 金芳堂 | 京都 | 2013 | 83-8 |
| 井上義一 | 特発性非特異性間 質性肺炎(idiopathic NSIP) | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患 の臨床 第4版 診断・管理・治療 と症例 | 株式会社 金芳堂 | 京都 | 2013 | 123-31 |
| 井上義一, 新井徹 | 特発性リンパ球性間 質性肺炎(idiopathic LIP)と未分類 IIPs | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患 の臨床 第4版 診断・管理・治療 と症例 | 株式会社 金芳堂 | 京都 | 2013 | 156-62 |

| | | | | | | | |
|----------------------------------|---|--|---|-------------|----|------|-------------|
| 辻泰祐, 杉本親 寿, 井上義一 | undifferentiated connective tissue disease, lung dominant connective tissue disease, その 他の膠原病 | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾 患の臨床 第 4 版 診断・管 理・治療と症 例 | 株式会社 金芳堂 | 京都 | 2013 | 198- 201 |
| 佐々木由 美子, 北市正 則, 井上義一 | 好酸球性肺炎 | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾 患の臨床 第 4 版 診断・管 理・治療と症 例 | 株式会社 金芳堂 | 京都 | 2013 | 255-60 |
| 井上義一 | 肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis; PAP) | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾 患の臨床 第 4 版 診断・管 理・治療と症 例 | 株式会社 金芳堂 | 京都 | 2013 | 305-11 |
| 杉本親 寿, 井上義一 | ランゲルハンス細胞組織球症 | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾 患の臨床 第 4 版 診断・管 理・治療と症 例 | 株式会社 金芳堂 | 京都 | 2013 | 312-7 |
| 井上義一 | リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis;LAM) | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾 患の臨床 第 4 版 診断・管 理・治療と症 例 | 株式会社 金芳堂 | 京都 | 2013 | 318-24 |
| 竹内奈緒 子, 井 上義一 | 多中心性キャスルマン病 (multicentric Castleman's disease)に合併した肺硝子様化 肉芽腫(pulmonary hyalinizing granuloma) | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾 患の臨床 第 4 版 診断・管 理・治療と症 例 | 株式会社 金芳堂 | 京都 | 2013 | 406-9 |
| 玉舎学, 井上義 一, 北市正則 | 若年女性の慢性過敏症肺炎の 一例 | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾 患の臨床 第 4 版 診断・管 理・治療と症 例 | 株式会社 金芳堂 | 京都 | 2013 | 457-60 |

| | | | | | | | |
|--|---|--|--|--|------------------------|------|-------------|
| 杉本親 寿, 北市正 則, 井上義一 | 種々の肺病変を認 めた喫煙関連びま ん性肺疾患の一例 | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患の 臨床 第4版 診 断・管理・治療と症 例 | 株式会社 金芳堂 | 京都 | 2013 | 516-20 |
| 田澤立之 | 肺胞蛋白症 | 山口徹, 北原光夫, 福井次矢編 | 今日の治療指 | 医学書院 | 東京 | 2013 | 311-2 |
| 田澤立之 | 肺胞蛋白症 | 貫和敏博, 杉山幸古, 門田淳一編 | 呼吸器疾患最新の 治療 2013-2015 | 南江堂 | 東京 | 2013 | 331-3 |
| Watanabe K | Physiologic manifestation in pulmonary sarcoidosis | Eishi Y | Sarcoidosis | Intech | | 2013 | 166- 181 |
| 渡辺憲太 朗 | ANCA 関連肺疾患 | 貫和敏博、 杉山幸比古、 門田淳一 | 呼吸器疾患最新 の治療 | 南江堂 | 東京 | 2013 | 350- 352 |
| 渡辺憲太 朗 | 閉塞性疾患 | 北村聖 | 臨床病態学 | NOUVELLE HIROKAWA | 東京 | 2013 | 290- 292 |
| 渡辺憲太 朗 | 原因不明の肺疾 患 サルコイド ーシス | 北村諭、 巽浩一郎、 石井芳樹 | 別冊・医学のあ ゆみ 呼吸器疾 患 Ver. 6—state of arts | 医歯薬出版 | 東京 | 2013 | 277- 279 |
| Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y | Pathology of Hypersensitivity Pneumonitis | Om P Sharma | CLINICAL FOCUS SERIES: Hypersensitivity Pneumonitis | aypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. | New Delhi, India | 2012 | 22-32 |

| | | | | | | | |
|-----------------------|--|--|-------------------------------------|--------------|----|------|---------|
| 井上義一 | CASE 25 工務店勤務歴と肺結核の既往があり、労作時呼吸困難を訴えて来院した64歳男性 | 永井厚志 | 第2版 New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 呼吸器疾患 | 日本医事新報社 | 東京 | 2012 | 233-44 |
| 井上義一 | リンパ脈管筋腫症 | 泉 孝英 | ガイドライン外来診療 2012 | 日経メディカル開発 | 東京 | 2012 | 446-9 |
| 井上義一 | 支持療法とその意義 (肺移植を含む) | 滝澤 始 | 間質性肺炎を究める | 株式会社メジカルビュー社 | 東京 | 2012 | 163-7 |
| 井上義一 | サルコイドーシスと鑑別されるべき疾患 3. 特発性肺線維症 | 長井 苑子 | 最新医学 別冊 新しい診断と医療のABC/呼吸器3 サルコイドーシス | 最新医学社 | 東京 | 2012 | 131-42 |
| 井上義一 | 特発性間質性肺炎 (IIPs) の概念、定義と新分類 | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患の臨床 第4版 診断・管理・治療と症例 | 株式会社金芳堂 | 京都 | 2012 | 83-8 |
| 井上義一 | 特発性非特異性間質性肺炎 (idiopathic NSIP) | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患の臨床 第4版 診断・管理・治療と症例 | 株式会社金芳堂 | 京都 | 2012 | 123-31 |
| 井上義一, 新井徹 | 特発性リンパ球性間質性肺炎 (idiopathic LIP) と未分類 IIPs | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患の臨床 第4版 診断・管理・治療と症例 | 株式会社金芳堂 | 京都 | 2012 | 156-62 |
| 辻泰祐, 杉本親寿, 井上義一 | undifferentiated connective tissue disease, lung dominant connective tissue disease, その他の膠原病 | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患の臨床 第4版 診断・管理・治療と症例 | 株式会社金芳堂 | 京都 | 2012 | 198-201 |

| | | | | | | | |
|--------------------------|---|--|---------------------------|---------|----|------|--------|
| 佐々木由美子, 北市正則, 井上義一 | 好酸球性肺炎 | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例 | 株式会社金芳堂 | 京都 | 2012 | 255-60 |
| 井上義一 | 肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis; PAP) | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例 | 株式会社金芳堂 | 京都 | 2012 | 305-11 |
| 井上義一 | リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis;LAM) | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例 | 株式会社金芳堂 | 京都 | 2012 | 318-24 |
| 杉本親寿, 井上義一 | ランゲルハンス細胞組織球症 | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例 | 株式会社金芳堂 | 京都 | 2012 | 312-7 |
| 竹内奈緒子, 井上義一 | 多中心性キャスルマン病(multicentric Castleman's disease)に合併した肺硝子様化肉芽腫(pulmonary hyalinizing granuloma) | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例 | 株式会社金芳堂 | 京都 | 2012 | 406-9 |
| 玉舎学, 井上義一, 北市正則 | 若年女性の慢性過敏症肺炎の一例 | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例 | 株式会社金芳堂 | 京都 | 2012 | 457-60 |
| 杉本親寿, 北市正則, 井上義一 | 種々の肺病変を認めた喫煙関連びまん性肺疾患の一例 | 泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一 | びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例 | 株式会社金芳堂 | 京都 | 2012 | 516-20 |

平成 24 年度～26 年度研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|------------------------------|-------|--------|------|
| Saraya T, Kurai D, Nakagaki K, Sasaki Y, Niwa S, Tsukagoshi H, Nunokawa H, Ohkuma K, Tsujimoto N, Hirao S, Wada H, Ishii H, Nakata K, Kimura H, Kozawa K, Takizawa H, Goto H. | Novel aspects on the pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia and therapeutic implications | <i>Front Microbiol</i> | 5 | 410 | 2014 |
| Serikawa T, Nishiyama K, Tohyama J, Tazawa R, Goto K, Kuriyama Y, Haino K, Kanemura Y, Yamasaki M, Nakata K, Takakuwa K, Enomoto T. | Prenatal molecular diagnosis of X-linked hydrocephalus via a silent C924T mutation in the LICAM gene | <i>Congenit Anom (Kyoto)</i> | 54(4) | 243-5 | 2014 |
| Nakagaki K, Nunomura Y, Uchida K, Nakata K, Tazawa R. | Up-regulation of cluster of differentiation (CD) 11b expression on the surface of canine granulocytes with human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) | <i>J Vet Med Sci</i> | 76(8) | 1173-6 | 2014 |
| Hashimoto A, Tanaka T, Itoh Y, Yamagata A, Kitamura N, Tazawa R, Nakagaki K, Nakata K. | Low concentrations of recombinant granulocyte macrophage-colony stimulating factor derived from Chinese hamster ovary cells augments | <i>Cytokine</i> | 68(2) | 118-26 | 2014 |

| | | | | | |
|---|---|--------------------------|----------|--------|------|
| | long-term bioactivity with delayed clearance in vitro. | | | | |
| Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. | Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. | <i>BMC Pulm Med</i> | 14 | 37 | 2014 |
| Kawase T, Uematsu K, Kamiya M, Nagata M, Okuda K, Burns DM, Nakata K, Yoshie H. | Real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytometric analyses of cell adhesion molecules expressed in human cell-multilayered periosteal sheets in vitro. | <i>Cytotherapy</i> | 16(5) | 653-61 | 2014 |
| Handa T, Nakatsue T, Baba M, Takada T, Nakata K, Ishii H. | Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behçet's disease | <i>Respir Investig</i> | 52(1) | 75-79 | 2014 |
| Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. | Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis | <i>J Immunol Methods</i> | 402(1-2) | 57-70 | 2014 |

| | | | | | |
|--|---|------------------------|--------|--------|------|
| Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, Inoue Y, Nakao K, Takeuchi N, Matsumuro A, Hirose M, Nakata K, Hayashi S. | CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. | <i>Respirology</i> | 19(2) | 246-52 | 2014 |
| Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokobama 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 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. | <i>Chest</i> | 145(4) | 729-37 | 2014 |
| 中田光 | 稀少肺難病の医師主導治験を行うに至った経緯と戸惑い | <i>PHARMSTAGE</i> | 13(10) | 37-41 | 2014 |
| Tobino K, Johkoh T, Fujimoto K, Sakai F, Arakawa H, Kurihara M, Kumasaka T, Koike K, Takahashi K, Seyama K. | Computed tomographic features of lymphangiomyomatosis: evaluation in 138 patients | <i>Eur J Radiol</i> | 84(3) | 534-41 | 2014 |
| Suina K, Hayashi T, Mitani K, Suzuki K, Takahashi K, Seyama K. | What's the role of sirolimus on the treatment of lymphangiomyomatosis (LAM): Merely tuning up of LAM-associated dysfunctional lymphatic vessels rather than cytoreduction | <i>Respir Investig</i> | 52(4) | 274-6 | 2014 |

| | | | | | |
|--|---|---|---------|------------|------|
| Haga T, Kataoka H, Ebana H, Otsuji M, Seyama K, Tatsumi K, Kurihara M. | Thoracic endometriosis-related pneumothorax distinguished from primary spontaneous pneumothorax in females | <i>Lung</i> | 192(4) | 583-7 | 2014 |
| Murakami A, Hayashi T, Terao Y, Mori T, Kumasaka T, Seyama K, Takahashi K. | Cystic, nodular and cavitory metastases to the lungs in a patient with endometrial stromal sarcoma of the uterus | <i>Intern Med</i> | 53(9) | 1001-5 | 2014 |
| Kuriyama S, Morio Y, Toba M, Nagaoka T, Takahashi F, Iwakami S, Seyama K, Takahashi K | Genistein attenuates hypoxic pulmonary hypertension via enhanced nitric oxide signaling and the erythropoietin system | <i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol</i> | 306(11) | L996-L1005 | 2014 |
| Kumasaka T, Hayashi T, Mitani K, Kataoka H, Kikkawa M, Tobino K, Kobayashi E, Gunji Y, Kunogi M, Kurihara M, Seyama K. | Characterization of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: histopathological and morphometric analysis of 229 pulmonary cysts from 50 unrelated patients | <i>Histopathology</i> | 65(1) | 100-10 | 2014 |
| 関谷 充晃, 瀬山 邦明, 高橋 和久 | 【動悸・息切れ-ヤバい病気の見つけ方 そして見つからなかった時の対処法】 動悸・息切れが主訴の患者に出会ったら 慢性呼吸不全を見落とさないために | 総合診療 | 25(1) | 26-29 | 2015 |
| 荒野 直子, 関谷 充晃, 守尾 嘉晃, 長岡 鉄太郎, 瀬山 邦明, 高橋 和久, 鈴木 健司, 植草 利公, 菊池 賢 | 診断に難渋した肺 Mycobacterium xenopi 症の1例 | 結核 | 89(12) | 841 | 2014 |
| 江花 弘基, 溝渕 輝明, 岩渕 千雅子, 熊坂 利夫, 瀬山 邦明, 栗原 正利 | Bedside Teaching 呼吸器科医が遭遇する Birt-Hogg-Dube 症候群 | 呼吸と循環 | 62(11) | 1087-1094 | 2014 |

| | | | | | |
|--|--|---|----------|-----------|------|
| 瀬山 邦明, 安藤 克利, 江花 弘基 | 【すぐ役に立つ-呼吸器薬の標準 的使い方】 その他の呼吸器疾患 リンパ脈管筋腫症 | <i>Medicina</i> | 51(10) | 1926-1929 | 2014 |
| 鈴木 一廣, 飛野 和則, 瀬山 邦明, 桑鶴 良平 | 【症例の比較で学ぶ画像診断 胸 部 50 選】 びまん性肺疾患 嚢胞 性疾患 多発肺嚢胞 | 画像診断 | 34(11) | 148-151 | 2014 |
| 飛野 和則, 芳賀 高浩, 栗原 正利, 熊坂 利夫, 瀬山 邦明 | 【ブラ・気胸の診断と読影】 女 性気胸の胸部 CT 画像所見の検討 | 日本気胸・嚢胞 性肺疾患学会雜 誌 | 14(1) | 30-34 | 2014 |
| 瀬山 邦明 | 嚢胞はなぜ生じるのか? | 日本気胸・嚢胞 性肺疾患学会雜 誌 | 14(1) | 2-6 | 2014 |
| 長瀬 隆英, 瀬山 邦明, 平井 豊博, 本間 栄 | 難病対策の見直しをめぐって | 呼吸と循環 | 33(8) | 747-753 | 2014 |
| 鈴木 一廣, 瀬山 邦明, 飛野 和則, 桑鶴 良平 | 呼吸機能障害を来す病態の画像 嚢胞性肺疾患 | 呼吸と循環 | 62(9) | 868-872 | 2014 |
| 瀬山 邦明 | 【内科疾患 最新の治療 明日へ の指針】(第1章)呼吸器 リンパ 脈管筋腫症 | 内科 | 113(6) | 1039-1040 | 2014 |
| 伊藤 佳奈美, 福田 洋, 矢野 友実子, 安藤 知 春, 飯田 典宏, 堀 賢, 瀬山 邦明, 佐藤 裕之 | 大学教職員におけるヘルスリテラ シーの関連因子の解析 | <i>CAMPUS HEALTH</i> | 51(1) | 189-191 | 2014 |
| Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. | Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan | <i>BMC Pulmonary Medicine</i> | in press | | 2014 |
| Akasaka K, (12名 略) Tazawa R, (7名 略) Nakata K | A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung | <i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol</i> | 308(2) | 105-117 | 2014 |

| | | | | | |
|--|--|-----------------------------------|--------|--------|------|
| | lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis | | | | |
| Hashimoto A, Tanaka T, Itoh Y, Yamagata A, Kitamura N, Tazawa R, Nakagaki K, Nakata K. | Low concentrations of recombinant granulocyte macrophage-colony stimulating factor derived from Chinese hamster ovary cells augments long-term bioactivity with delayed clearance in vitro | <i>Cytokine</i> | 68(2) | 118-26 | 2014 |
| Tazawa R, (10名略) Ishii H, (8名略) Nakata K. | Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. | <i>Chest</i> | 145(4) | 729-37 | 2014 |
| Suzuki M, Makita H, Östling J, Thomsen LH, Konno S, Nagai K, Shimizu K, Pedersen JH, Ashraf H, Bruijnzeel PL, Maciewicz RA, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study; Danish Lung Cancer Screening Trial Investigators. | Lower leptin/adiponectin ratio and risk of rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease | <i>Ann Am Thorac Soc</i> | 11(10) | 1511-9 | 2014 |
| Taniguchi N, Konno S, Isada A, Hattori T, Kimura H, Shimizu K, Maeda Y, Makita H, Hizawa N, Nishimura M. | Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the nonemphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. | <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> | 113(1) | 31-36 | 2014 |

| | | | | | |
|---|--|---------------------------------|--------|---------|------|
| Konno S, Hizawa N, Makita H, Shimizu K, Sakamoto T, Kokubu F, Saito T, Endo T, Ninomiya H, Iijima H, Kaneko N, Ito YM, Nishimura M; J-Blossom Study Group. | The effects of a Gly16Arg ADRB2 polymorphism on responses to salmeterol or montelukast in Japanese patients with mild persistent asthma | Pharmacogenet Genomics | 24(5) | 246-55 | 2014 |
| Kambara K, Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Nagai K, Konno S, Nishimura M. | Effect of lung volume on airway luminal area assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. | PLoS One | 9(2) | e90040 | 2014 |
| Yoshida T, Nagai K, Inomata T, Ito Y, Betsuyaku T, Nishimura M. | Relationship between neutrophil influx and oxidative stress in alveolar space in lipopolysaccharide-induced lung injury. | <i>Respir Physiol Neurobiol</i> | 191 | 75-83 | 2014 |
| Suzuki M, Makita H, Ito YM, Nagai K, Konno S, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. | Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. | <i>Eur Respir J</i> | 43(5) | 1289-97 | 2014 |
| 鈴木 雅 | 肺の構造・機能解析における CT の役割 | 呼吸と循環 | 62(8) | 7868-92 | 2014 |
| Sato T, Watanabe A, Kondo H, Kanzaki M, Okubo K, Yokoi K, Matsumoto K, Marutsuka T, Shinohara H, Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Meinoshin O, Date H | Japanese Association for Chest Surgery Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases | <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> | 149(1) | | 2014 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------------------------|--------|-----------|------|
| Ono M, Ohkouchi S, Kanehira M, Tode N, Kobayashi M, Ebina M, Nukiwa T, Irokawa T, Ogawa H, Akaike T, Okada Y, Kurosawa H, Kikuchi T, Ichinose M. | Mesenchymal Stem Cells Correct Inappropriate Epithelial-mesenchyme Relation in Pulmonary Fibrosis Using Stanniocalcin | <i>Mol Ther</i> | 23(3) | 549-60 | 2014 |
| Sato T, Kondo H, Watanabe A, Nakajima J, Niwa H, Horio H, Okami J, Okumura N, Sugio K, Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Kondo T, Date H. | A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients | <i>Gen Thorac Cardiovasc Surg</i> | 63(3) | 164-72 | 2014 |
| Sato T, Teramukai S, Kondo H, Watanabe A, Ebina M, Kishi K, Fujii Y, Mitsudomi T, Yoshimura M, Maniwa T, Suzuki K, Kataoka K, Sugiyama Y, Kondo T, Date H | Japanese Association for Chest Surgery. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. | <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> | 147(5) | 1604-1611 | 2014 |
| 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 | <i>BMC Med Genet</i> | 15 | 4 | 2014 |
| Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, Hattori N, Hirohashi N, Tanigawa K, Kohno N, Bonella F, Guzman J, Costabel U. | Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis | <i>Respir Med</i> | 108 | 1031-1039 | 2014 |
| 渡辺 憲太郎 | 上葉肺線維症 | 呼吸器内科 | 25(2) | 263-266 | 2014 |

| | | | | | |
|--|---|--|-------|---------|------|
| Seiya KATO Members: Nobuo NISHIMURA, Shingo TAKANASHI, Hidetoshi IGARI, Tomokazu INAGAKI, Saburo IZUMI, Akira IKARI, Osamu TOKUNAGA, Jiro OKIMOTO, and Kentaro WATANABE | TREATMENT GUIDELINES FOR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION | 結核 | 89(1) | 21-37 | 2014 |
| Satoshi Takeda a, c, *, Takanori Akagi a, c, Hiroyuki Miyazaki a, Masaru Kodama a, c, Satoshi Yamamoto b, Takahiro Beppu d, Takashi Nagahama d, Toshiyuki Matsui d, Kentaro Watanabe c, Nobuhiko Nagata | Two patients with new granulomatous lung lesions during treatment of Crohn' s disease | <i>Respiratory Medicine Case Reports</i> | 12 | 16-18 | 2014 |
| 青山 崇、田中 誠、 廣田貴子、石井 寛、 藤田昌樹、渡辺憲太朗 | 両肺の多発性陰影と膿痂疹を呈し た Lemierre 症候群の 1 例 | 日本呼吸器雑誌 | 3(2) | 260-264 | 2014 |
| 澤田芳雄、北里裕彦、 渡辺憲太朗、岡元昌 樹、岩間映二、吉見通 洋、岡林 寛、高田昇 平、川山智隆、星野友 昭 | 病理組織学的にUIPとRBがオ ーバーラップした喫煙関連間質性 肺炎疾患の 1 例 | 日本胸部臨床 | 73(5) | 580-586 | 2014 |
| Harada T, Yoshida Y, Kitasato Y, Tsuruta N, Wakamatsu K, Hirota T, Tanaka M, Tashiro N, Ishii H, Shiraishi M, Fujita M, Nagata N and Watanabe K. | The thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis | <i>European Respiratory review</i> | 23 | 263-266 | 2014 |