別添１　厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

難治性呼吸器疾患・
肺高血圧症に関する調査研究

平成 30 年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　巽 浩一郎

平成 31 年（2019 年）3 月

別添２　厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

平成 30 年度　総括・分担研究報告書

目　次

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究　名簿

I. 総括研究報告

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究　総括報告　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1~ 10

巽 浩一郎

リンパ脈管筋腫症における膠原病合併と抗核抗体陽性率に関する後ろ向きコホート研究　・・・・11~ 12

井上 義一

新規のPHOX2B遺伝子変異を認めヒルシュスプルング類縁疾患を合併したCCHSの超低出生体重児の一例

・・・13~ 14

佐々木 綾子・早坂 清

各年代かつ各治療法における慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の生命予後についての検討　・・・・15~ 16

坂尾 誠一郎

リンパ脈管筋腫症患者における健康関連QOL質問票としてのCOPDアセスメントテストの有用性について

・・・17~ 18

瀬山 邦明

慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるバルーンカテーテル治療のシステマティックレビュー・・・・19~ 20

田邉 信宏

II 分担研究報告

バルーン肺動脈形成術後に残存する右心機能低下を QRS 幅で予測できる・・・・・・・・・・・・・21~ 22

大郷 剛

急性非代償性心不全入院患者における睡眠呼吸障害の有病率と関連因子・・・・・・・・・・・・・23~ 24

葛西 敏隆

重度閉塞性睡眠時無呼吸における血圧および交感神経活動に対する無呼吸イベントに伴う覚醒反応の影響

・・25~ 26

木村 弘

IPF における平均肺動脈圧の予測式・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27~ 28

近藤 康博

肺動脈性肺高血圧症におけるエポプロステノール静注治療による胃雛壁肥厚に関する研究・・・・29~ 30
佐藤 徹

肺動脈性肺高血圧の病態形成における内皮間葉転換の関与・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31~ 32
多田 裕司

Sitagliptin による DPP4 阻害がマウス LPS 誘導肺傷害を軽減する・・・・・・・・・・・・・・・・・33~ 34
巽 浩一郎

肺動脈性肺高血圧症における IL-6 シグナルの役割と治療的意義・・・・・・・・・・・・・・・・35~ 36
田村 雄一

糖尿病と高血圧に対する性別や閉経を加味した睡眠因子と肥満の影響：ながはまスタディ・・・・37~ 39
陳 和夫

エベロリムスによる薬剤性肺炎の臨床的特徴とそのリスクファクターとなる因子の検討・・・・・40~ 41
津島 健司

膠原病患者におけるハプトグロビンと心臓 MRI を用いた肺動脈性肺高血圧症の検出・・・・・・・42~ 43
辻野 一三

閉塞性睡眠時無呼吸症患者における心／脳血管イベントのバイオマーカーとしての抗 COPE 抗体の可能性
・・・ 44~ 45
閉塞性睡眠時無呼吸症患者に対する WatchPAT 使用における動脈硬化の影響・・・・・・・・・・ 46~ 47
寺田 二郎

肺線維芽細胞における CISH の IL-13 誘導性 CCL26 産生調整機構の検討・・・・・・・・・・・・・48~ 49
長瀬 隆英

定量 CT に基づく COPD 患者における呼吸インピーダンスの多様性・・・・・・・・・・・・・・・50~ 51
花岡 正幸

超高精細 CT 画像を用いた気道の定量的測定・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・52~ 53
平井 豊博

重症閉塞性睡眠時無呼吸において無呼吸低呼吸イベントに伴う覚醒反応が血圧、交感神経活動に及ぼす影響
・・54~ 55
吉川 雅則

平成 30 年度　研究成果の刊行に関する一覧表

平成 30 年度　総括研究報告　診療ガイドライン関係刊行物一覧

1.「肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン」
（www.jpcphs.org/pdf/guideline/lung_guideline.pdf 日本肺高血圧・肺循環学会 HP）。

2.「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン」
minds.jcqhc.or.jp　発行年月日　2018 年 4 月 20 日（Minds ガイドラインライブラリ）
www.jpcphs.org/pdf/guideline/cteph_guideline.pdf（日本肺高血圧・肺循環学会 HP）

3. PVOD/PCH 診療ガイドラインの英語 version
Ogawa A, Sakao S, Tanabe N, Matsubara H, Tatsumi K. Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review. Respir Investig. 2018 Nov 22. pii: S2212-5345(18)30179-5. doi: 10.1016/j.resinv.2018.10.004. [Epub ahead of print]

4. リンパ脈管筋腫症における膠原病合併と抗核抗体陽性率に関する後ろ向きコホート研究
Futami S, Arai T, Hirose M, Sugimoto C, Ikegami N, Akira M, Kasai T, Kitaichi M, Hayashi S, Inoue Y. Comorbid connective tissue diseases and autoantibodies in lymphangioleiomyomatosis: a retrospective cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2018 Oct 20;13(1):182. doi: 10.1186/s13023-018-0933-0.

5. 新規の PHOX2B 遺伝子変異を認めヒルシュスプルング類縁疾患を合併した CCHS の超低出生体重児の一例
Miura Y, Watanabe T, Uchida T, Nawa T, Endo N, Fukuzawa T, Ohkubo R, Takeyama J, Sasaki A, Hayasaka K. A novel PHOX2B gene mutation in an extremely low birth weight infant with congenital central hypoventilation syndrome and variant Hirschsprung's disease. Eur J Med Genet pii: S1769-7212(18)30527-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.09.008. 2018.

6. 各年代かつ各治療法における慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の生命予後についての検討
Miwa H, Tanabe N, Jujo T, Kato F, Anazawa R, Yamamoto K, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Suda R, Sugiura T, Sakao S, Ishida K, Masuda M, Tatsumi K. Long-TermOutcome of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension at a Single Japanese Pulmonary Endarterectomy Center. Circ J. 2018 Apr 25;82(5):1428-1436.

7. リンパ脈管筋腫症患者における健康関連 QOL 質問票としての COPD アセスメントテストの有用性について
Kato M, Kanehiro Y, Yoshimi K, Kodama Y, Sekiya M, Sato T1, Takahashi K, Seyama K, the Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study Group.　Evaluation of the COPD assessment test as a tool to measure health-related quality of life in lymphangioleiomyomatosis. Respir Investig. 2018 Nov;56(6):480-488.

8. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるバルーンカテーテル治療のシステマティックレビュー

Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, Tamura Y, Tsujino I, Ogawa A, Sakao S, Nishizaki M, Ishida K, Ichimura Y, Yoshida M, Tatsumi K. Respir Investig. 2018 Jul;56(4):332-341.

別添３　厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

研究代表者　巽 浩一郎
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授

研究要旨
難治性呼吸器疾患および肺高血圧症に関する横断的・縦断的研究を通して、1) 患者生命予後と QOL の向上の実現、2) 厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集が大きな目的である。2018 年度の対象疾患は、(1) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）、(2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）、(3) 肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）、(4) リンパ脈管筋腫症（LAM）、 (5) 肺胞低換気症候群（AHS）、(6) α_1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）、(7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）（HHT）である。一部疾患では「診療ガイドライン／診療の手引き」を公表し、「診療ガイドラインに関係するエビデンス（論文）」を構築した。「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」に役立つ研究を実施した。

【研究分担者】（五十音順）
井上 義一　国立病院機構近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター　センター長
植田 初江　国立循環器病研究センター病理部　部長
大郷 剛　国立循環器病研究センター　肺高血圧先端医療学研究所　特任部長
葛西 隆敏　順天堂大学医学部 循環器内科学　准教授
木村 弘　日本医科大学大学院医学研究科 肺循環・呼吸不全先端医療学　寄附講座教授
近藤 康博　公立陶生病院　副院長
坂尾 誠一郎　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　准教授
佐々木 綾子　山形大学医学部 小児科学 准教授
佐藤 徹　杏林大学医学部 循環器内科学　教授
鈴木 康之　国立成育医療研究センター 手術・集中治療部　部長
瀬山 邦明　順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学　先任准教授
多田 裕司　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　講師
伊達 洋至　京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学　教授
田邉 信宏　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　特任教授
田村 雄一　国際医療福祉大学医学部 循環器内科　准教授
陳 和夫　京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座　特定教授
辻野 一三　北海道大学病院　内科Ⅰ 特任教授
津島 健司　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　特任教授
寺田 二郎　千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科　講師
長瀬 隆英　東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学　教授
長谷川 久弥　東京女子医科大学 東医療センター 周産期新生児診療部・新生児科　教授
花岡 正幸　信州大学学術研究院医学系医学部 内科学第一教室　教授

早坂 清　　山形大学　名誉教授
林田 美江　信州大学医学部付属病院　呼吸器・感染症・アレルギー内科　特任研究員
平井 豊博　京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学　教授
福永 興壱　慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学　准教授
別役 智子　慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学　教授
山田 洋輔　東京女子医科大学 東医療センター 周産期新生児診療部・新生児科　准講師
吉川 雅則　奈良県立医科大学 内科学第二講座 病院教授
吉田 雅博　国際医療福祉大学医学部　消化器外科学　教授

A．研究目的

難治性呼吸器疾患および肺高血圧症に関する横断的・縦断的研究を通して、1) 患者生命予後と QOL の向上の実現、2) 厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集が大きな目的である。日本肺高血圧・肺循環学会、日本循環器学会、日本リウマチ学会、日本呼吸器学会などの関連学会との連携を図りながら、「重症度分類を含めた診断基準」に関して学術的進歩に合わせて年度毎の評価、また年度毎の「診療ガイドラインの作成／更新」を実施する。難治性呼吸器疾患の治療には「肺移植」も含まれる。研究を遂行することにより、「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」が期待される。

B．研究方法

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」の対象疾患は下記のとおりである。
(1) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）
(2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）
(3) 肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）
(4) リンパ脈管筋腫症（LAM）
(5) 肺胞低換気症候群（AHS）
(6) α_1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）
(7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）(HHT)

これら対象疾患に関して、診療ガイドライン WG を作成して、診療ガイドラインに役立つエビデンスの創出、そして世界／日本からのエビデンスに関する討議を継続的に施行している。

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」は、1) 肺・気道系疾患（α_1 アンチトリプシン欠乏症)、2) 嚢胞性肺疾患（リンパ脈管筋腫症)、3) 肺血管系疾患（肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺静脈閉塞症、肺動静脈瘻を有するオスラー病)、4) 呼吸調節異常を基盤として発症する疾患（肺胞低換気症候群）を対象疾患としている。研究代表者が統括し、関連する学術団体である学会が支える体制を組んでいる。診療ガイドラインの継続的作成のため、患者会との連携をとっている。また、肺移植の適用基準の作成を含めるため日本呼吸器外科学会との連携もとっている。最終目標としては、医療政策に活用しうる知見の収集・活用を通して、難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上を目指している。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究においては、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日）に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解（インフォームド・コンセント）を得る。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べる。患者名は、匿名番号化し、検体および情報は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。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実験計画書の変更が行われる時には、速やかに被験者に情報を提供し、調査に参加するか否かについて、被験者の意志を再度確認すると共に、事前に倫理委員会の承認を得て、同意文書などの改訂を行い、被験者の再同意を得る。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第１号）を遵守する。

C. 研究結果

対象疾患に関して、平成 30 年度診療ガイドライン策定に関する討議を行った。研究結果概要の一部を示す。

(1) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）

平成 30 年度「肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン」を上梓した（www.jpcphs.org/pdf/guideline/lung_guideline.pdf 日本肺高血圧・肺循環学会 HP)。肺高血圧症患者会メンバーを診療ガイドライン委員に加えて、患者目線からの記載も加えた。

「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」を策定中である。

「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」を策定中である。

平成 28 年度採択 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「疾患予後と医療の質の改善を目的とした多領域横断的な難治性肺高血圧症症例登録研究」、および日本肺高血圧・肺循環学会との協力体制の下、肺高血圧症レジストリーを策定､｢医療政策に活用しうる知見の収集･活用｣を通して､｢難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」を目指している。JAPHR からの PAH の治療と予後に関する最初の論文を Circ J 2018:82;275-282.に公表した。

平成 30 年度採択 AMED クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業「産学官連携を加速する肺高血圧症患者レジストリ Japan PH Registry の活用研究」と共同で、PAH レジストリ JAPHR、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症レジストリ JRPHS の整備を行い、日本からの肺高血圧症データの質を高め、医療政策に活用しうる知見の収集・活用を通して、肺高血圧症患者 QOL 向上を目指している。

肺高血圧症疾患特異的 PRO 指標 emPHasis-10 日本語版の開発と言語的妥当性に関する論文を日本呼吸器学会雑誌 2018;7:79-84 に公表した。肺高血圧症に対する特異的 QOL の評価が可能になり、今後この QOL 評価表を利用して、治療と肺高血圧症患者 QOL の関係を検討する。

肺高血圧症に関する研究会開催可能な地域において、日本肺高血圧・肺循環学会との協力体制、地域医療機関との連携の下で、肺高血圧症の認知向上活動を行った。また、肺高血圧症の市民向け公開講座を 2018 年 11 月 17 日、千葉市民会館にて開催し、肺高血圧症に関する認知向上に務めた。

(2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）

「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン」を上梓し Minds 認証を受けた。

minds.jcqhc.or.jp　発行年月日　2018 年 4 月 20 日（Minds ガイドラインライブラリ）

www.jpcphs.org/pdf/guideline/cteph_guideline.pdf（日本肺高血圧・肺循環学会 HP）

JAPHR（日本肺高血圧症）レジストリの中に CTEPH レジストリを作成し、平成 30 年度 AMED 採択課題「慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する多施設共同レジストリ研究」と協力して、抗凝固薬 DOACs に関する新規治療法の開発に取り組んでいる。

また、平成 29 年度 AMED 採択課題「CTEPH に対する BPA の安全性と有効性に関する多施設レジストリ研究」と協力して、BPA に関するエビデンス構築を目指している。

AMED 採択研究とは別に、CTEPH に対する BPA の systematic review を Respiratory Investigation 2018;56:332 に公表し、CTEPH 診療ガイドラインの策定結果の一部を公表した。

2018 年 6 月開催の日本肺高血圧・肺循環学会特別講演、シンポジウムにおいて CTEPH 関係の発表を行っ

た。

(3) 肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）

「肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）診療ガイドライン」を平成 29 年度上梓し、Minds の認証を受け公開した（minds.jcqhc.or.jp　発行年月日　2017 年 9 月 10 日：Minds ガイドラインライブラリ）。平成 30 年度 PVOD/PCH 診療ガイドラインの英語 version を Respiratory Investigation 2018;Nov in press に公表した（日本呼吸器学会雑誌の英語版）。

2018 年 6 月開催の日本肺高血圧・肺循環学会において、PVOD/PCH の疾患概念と診断法についてのパネルディスカッションを行った。

(4) 肺胞低換気症候群（AHS）

肺胞低換気症候群（AHS）に関して、平成 29 年度 CCHS（先天性中枢性低換気症候群）研究班および患者会と連携した。AHS 認定基準案の改訂が指定難病検討委員会にて認可され（平成 29 年 8 月 3 日）、指定難病 AHS の概要、認定基準、重症度の改訂に沿い、CCHS 研究班と合同で診療ガイドライン策定に取り組んでおり、2018 年 12 月の班会議において議論した。

AHS は睡眠時無呼吸症候群（SAS）とも病態の重なりがあるため、「SAS 診療ガイドライン」会議を 2019 年 2 月に開催する。2019 年秋に「SAS 診療ガイドライン」を公表する予定である。

2018 年 9 月に、CCHS ファミリー会において、小児科から成人科への患者移行の現状、CCHS 成人患者の現状と成長と共に新たに経験する症状などの討議を行った。

2018 年 11 月、CCHS の市民向け公開講座において「息切れを感じない病気 CCHS を知ろう」を患者会代表の方から発表した。

(5) リンパ脈管筋腫症（LAM）

「リンパ脈管筋腫症（LAM）診療ガイドライン」第 2 報を、平成 29 年度 JRS（日本呼吸器学会）／ATS（米国呼吸器学会）合同にて ATS 誌に公表している。この成果を受けて、平成 30 年度、難病プラットホームからの支援を受け、希少肺疾患登録制度を利用したレジストリシステムを構築した。患者登録可能施設での倫理審査認可後、登録可能となった。

2018 年 10 月 LAM 研究会において、診療経験・研究成果についての意見交換、情報の共有化を行い、LAM 診療の向上を図った。同日、J-LAM の会（LAM 患者と支援者の会）主催の LAM フォーラムを開催して、患者視点からの現状に関する討議を行った。

(6) α_1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）

α_1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）に関して、平成 28 年度に診療の手引きを策定、公表している。平成 30 年度、難病プラットホームからの支援を受け、希少肺疾患登録制度を利用したレジストリシステムを構築し、患者登録可能施設での倫理審査認可後、登録可能となった。

2018 年日本呼吸器学会学術講演会において、日本人α1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）患者におけるα1 MP の薬物動態を発表した。

(7) オスラー病（AATD）

遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）（HHT）診療ガイドライン策定に関する議論を継続している。最大の課題は HHT 診断には遺伝子診断が必須であるが、保険収載されておらず、日本での統一したゲノム解析システムの構築が必要である。

平成 30 年度、NPO 日本オスラー病患者会および HHT JAPAN では、HHT Q&A 50 を、オスラー病かもし

れないあなたへ向けて作成した（2018 年版 ver.1.4)。

2018 年 6 月、HHT JAPAN 2018 をオスラー病診療の進化と深化 〜難治性遺伝性血管疾患への挑戦〜をテーマとして、オスラー病患者会メンバーも参加して議論した。

D. 考察

(1) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）

・COPD に伴う肺高血圧症 CQ の設定

COPD に伴う肺高血圧症は、COPD の全経過中に発症しうる合併症で、予後悪化に寄与する臨床的に重要な病態である。その薬物療法として、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬（プロスタグランジン I_2 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）の効果を示す報告が散見される。その一方で、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある。限られた RCT を含む臨床研究で選択的肺血管拡張薬の有益性が示唆されているが、長期治療管理の検証を含めて、エビデンスは限られている。選択的肺血管拡張薬の効果判定に利益と不利益（害）を考慮し、適切な臨床指標として、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、有害事象（ガス交換の悪化）などを評価し、さらに、生存期間への影響などの治療管理の有益性について明らかにする必要がある。患者アウトカムに影響しうる項目に関して、今までに報告された臨床研究のエビデンスを改めて検証し、COPD に伴う肺高血圧症患者における選択的肺血管拡張薬の推奨度を明記して、適切な医療提供をすることが重要である。

CQ1. COPD に伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？

推奨

COPD に伴う肺高血圧症患者における選択的肺血管拡張薬（プロスタグランジン I_2 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）の使用は、肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用されることを提案する。COPD に伴う肺高血圧症でも、状況・条件によっては選択的肺血管拡張薬の使用を慎重に行うことを考慮することもあるが、専門施設での検討が望ましい（GRADE 2D、推奨の強さ「弱く推奨しない」/エビデンスの確信性「非常に低」）。

付帯事項

COPD に伴う肺高血圧症において、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬の効果を示す報告が散見される。その一方で、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある。限られた RCT を含む臨床研究で選択的肺血管拡張薬の有益性が示唆されているが、長期治療管理の検証を含めて、エビデンスは限られている。しかし、重症 PH 症例には PAH に喫煙関連 phenotype としての COPD を併存している場合もあり、registration による症例蓄積を積み重ねるとともに、専門施設での治療方針の検討が望ましい。基本的には、肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用が検討される。

・IP（間質性肺炎）に伴う肺高血圧症 CQ の設定

IPに伴う肺高血圧症には、一部の強皮症関連肺高血圧にみられるように疾患特異性として合併する肺高血圧症と、IPの進行とともに合併してくる肺高血圧症とがある。前者は肺高血圧分類において1群とされ肺動脈性肺高血圧症として治療介入が勧められることが多い。一方後者が肺高血圧症分類において3群として位置づけられるものであり、治療介入の是非を検討すべき病態と考えられる。間質性肺炎の悪化時など顕著な低酸素血症を呈している際には低酸素性肺血管攣縮や右心負荷が原因として一時的な肺高血圧状態となっている可能性が高いため、原疾患の治療とともに十分な酸素療法を行い、病態が安定したときに肺高血圧症が合併しているかを評価する必要がある。

慢性のIPが進行した状態に肺高血圧症を合併すると予後不良であることがいわれてはいるが、原疾患の進行が要因なのか、合併症の存在が要因なのかは不明である。しかしIPに肺高血圧症が合併すると呼吸困難は顕著に増強し、予後悪化に寄与する臨床的に重要な病態であることは間違いない。その薬物療法として、PAHで有効性が示された選択的肺血管拡張薬（プロスタグランジンI_2製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）の効果を検討した報告が散見されるが、いずれも明確な答えに至っていない。またCOPDに伴う肺高血圧症に肺血管拡張薬を投与した際と同様に、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象が懸念される。しかし多くの報告は循環動態への影響に観点を置かれているため、有害事象の検討にまで踏み込まれていないのが現状である。

限られた RCT を含む臨床研究長期治療管理の検証を含めて、エビデンスは限られている。選択的肺血管拡張薬の効果判定に利益と不利益（害）を考慮し、適切な臨床指標として、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、有害事象（ガス交換の悪化）などを評価し、さらに、生存期間への影響などの治療管理の有益性について明らかにする必要がある。上記項目を今までに報告された臨床研究のエビデンスで改めて検証し、IP に伴う肺高血圧症患者における選択的肺血管拡張薬の推奨度を明記して、適切な医療提供をすることが重要である。

CQ2. IP に伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？

推奨

IP に伴う肺高血圧症患者における選択的肺血管拡張薬（プロスタグランジン I_2 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）の使用は、肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用されることを提案する。IP に伴う肺高血圧症でも、状況・条件によっては選択的肺血管拡張薬の使用を慎重に行うことを考慮することもあるが、専門施設での検討が望ましい（GRADE 2D、推奨の強さ「弱く推奨しない」/エビデンスの確信性「非常に低」）。

付帯事項

IP に伴う肺高血圧症において、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬の効果を示す報告が散見される。その一方で、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある。限られた RCT を含む臨床研究で選択的肺血管拡張薬の有益性が示唆されているが、その多くが肺動脈血管抵抗の改善効果判定のみであり、臨床症状の評価や長期治療管理の検証を含めて、エビデンスは限られている。しかしながら、重症症例には phenotype として肺動脈のリモデリングが生じている可能性があり、registration による症例蓄積を積み重ねるとともに、専門施設での治療方針の検討が望ましい。特に薬剤投与に伴い肺水腫が出現した場合に、IP の悪化なのか薬剤投与に伴う合併症なのかの判断に苦慮することが想定される。基本的には、肺高血圧症と IP に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用が検討される。

・CPFE に伴う肺高血圧症 CQ の設定

CPFE の予後が不良である理由の一つとして、COPD や IP と比較して肺高血圧の合併頻度が高いことが挙げられる。一方で、CPFE に伴う肺高血圧症に対する治療介入（プロスタグランジン I_2 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬などの PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬）の報告は、COPD や IP と比較すると極めて少ない。現状では、治療介入に対する利益・不利益（害）に関するエビデンスの評価は困難と言わざるを得ない。一方で、高い頻度で肺高血圧症を合併するため、臨床現場では PAH に準ずる血管拡張薬の使用の是非が議論されているのも事実である。そこで、CPFE に伴う肺高血圧症に対する治療介入の情報は限られるが、選択的肺血管拡張薬投与に伴う、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、有害事象（ガス交換の悪化）などの臨床指標の変化を評価することが必要と考える。

CQ3. CPFE に伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？

推奨
CPFE に伴う肺高血圧症患者における選択的肺血管拡張薬（プロスタグランジン I_2 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）の使用は、肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用されることを提案する。CPFE に伴う肺高血圧症でも、状況・条件によっては選択的肺血管拡張薬の使用を慎重に行うことを考慮することもあるが、専門施設での検討が望ましい（GRADE 2D、推奨の強さ「弱く推奨しない」/エビデンスの確信性「非常に低」）。

（2）慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）
・CQ1　外科的到達可能な病変を有する CTEPH 患者において、肺動脈内膜摘除術（PEA）を行うことは推奨されるか？
　外科的到達可能病変を有する CTEPH 患者に対して、PEA が行われるが、施行しない場合と比較して、予後、肺動脈圧、肺血管抵抗、QOL などから、その効果について明らかにし、さらに手術自体の効果と有害事象を明らかにする必要がある。

推奨
　外科的到達可能な病変を有する CTEPH 患者において、PEA は生命予後だけでなく、肺血行動態、6 分間歩行距離、NYHA/WHO 機能分類を改善する。一方、8.2%[5.5,11] (中央値　四分位範囲)の手術関連死亡や遺残肺高血圧などの合併症がみられる。PEA は高度な技術を必要とし、外科医および施設の経験が手術成績に影響する。本邦の経験のある施設からは 5%以下の死亡率が報告されている。PEA に熟練した外科医を含む多領域の医師チームにより、治療効果と手術関連死亡や合併症の危険性を勘案した上で手術適応を判断すること、および手術経験のある施設で手術を実施することが推奨される。（GRADE:1C、推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確信性「低い」）

・CQ2　 1）手術適応のない、または 2）術後残存肺高血圧症あり、または 3）再発 CTEPH 患者において、バルーン肺動脈拡張術（balloon pulmonary angioplasty: BPA）を行うことは推奨されるか？
手術適用のない、または術後残存、再発 CTEPH 患者に対して、バルーン肺動脈拡張術（balloon pulmonary angioplasty: BPA）が行われるが、施行しない場合や PEA と比較して、予後、肺動脈圧、肺血管抵抗、QOL などから、その効果について明らかにし、さらに BPA 自体の効果と有害事象を明らかにする必要がある。

推奨
　手術適応のない、または術後肺高血圧症が残存する、または再発 CTEPH における BPA は、手術適応の無い内科治療例に比して、肺血行動態や、6 分間歩行距離を改善し、予後を改善する。さらに、その早期死亡率は 0～14%と手術例と同等以下であり、本手技に熟練した医師、および外科医を含む多領域チームのもと、専門施設において、リスク、ベネフィットを勘案した上で推奨できる。（GRADE2C、推奨の強さ　弱い推奨）／エビデンスの確信性「低い」）

・CQ3　CTEPH 患者において、選択的肺血管拡張薬として可溶性グアニル酸シクラーゼ（リオシグアト）を用いることが推奨されるか？
CTEPH 患者の薬物療法として、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬（リオシグアト）がある。それを用いない場合と比較して、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、臨床増悪までの期間、生存期間などから、その効果について明らかにする必要がある。

推奨

　CTEPH 患者における薬物治療として開発された可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトは、1) 手術適応のない、または 2) 術後残存肺高血圧症あり、または 3) 再発 CTEPH 患者におけるランダム化比較試験においてプラセボ群に比較し優位性を認めるため、その使用を提案する。(GRADE 2A、推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確信性「高」)

(3) 肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）

Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review.

Background: There are several medications available to treat pulmonary arterial hypertension (PAH): PAH-targeted drugs. However, in patients with pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis (PVOD/PCH), rare diseases that cause pulmonary hypertension, the effectiveness and safety of vasodilators, including PAH-targeted drugs, are unclear.
Methods: We searched English-language publications listed in three electronic databases (PubMed, Cochrane Library, and the Japan Medical Abstracts Society). Reports with efficacy outcomes (survival, improvement in 6-minute walk distance, and pulmonary vascular resistance) and data on development of pulmonary edema after administration of vasodilators to patients with PVOD/PCH were selected (1966 to August 2015).
Results: We identified 20 reports that met our criteria. No randomized controlled or prospective controlled studies were reported. The survival time ranged from 71 minutes to 4 years or more after initiation of vasodilators. Most of the reported cases showed an improvement in the 6- minute walk distance and pulmonary vascular resistance. Pulmonary edema was reported in 15 articles, some cases of which were lethal.
Conclusions: The present study demonstrates the potential efficacy and difficulties in the use of vasodilators in patients with PVOD/PCH; however, drawing a firm conclusion was difficult because of the lack of randomized controlled trials. Further research is needed to ascertain if vasodilator use is beneficial and safe in patients with PVOD/PCH.

(4)　肺胞低換気症候群（AHS）

　睡眠障害国際分類第3版　(ICSD-3)による睡眠関連呼吸障害（sleep related hypoventilation disorders）の分類は下記のとおりである。本研究班の対象疾患は、睡眠関連低換気障害（肺胞低換気症候群の一部）になる。

1．閉塞性無呼吸障害
　　閉塞性無呼吸障害（成人）
　　閉塞性無呼吸障害（小児）
2．中枢性無呼吸症候群
　　Cheyne-Stokes呼吸を伴う中枢性無呼吸
　　Cheyne-Stokes呼吸を伴わない器質的障害による中枢性無呼吸
　　高山における周期性呼吸による中枢性無呼吸
　　薬物による中枢性無呼吸
　　特発性中枢性無呼吸

　特発性中枢性無呼吸（小児）
　特発性中枢性無呼吸（未熟児）
　緊急治療を要する中枢性無呼吸
3．睡眠関連低換気障害（肺胞低換気症候群の一部）
　肥満低換気症候群
　先天性中枢性肺胞低換気症候群
　（Congenital central alveolar hypoventilation syndrome：CCHS）
　視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気
　特発性中枢性低換気
　薬剤や物質による睡眠関連低換気
　身体障害による睡眠関連低換気
4．睡眠関連低酸素血症障害

(5) リンパ脈管筋腫症（LAM）
(6) α_1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）
難病プラットホームのレジストリーシステムを使用して、LAM および AATD の登録制度を開始した。

(7) オスラー病（HHT）
現在 HHT において明らかにされている遺伝子変異は、HHT1: endoglin、HHT2: ACVRL1（ALK）、SMAD4 の 3 遺伝子である。欧米ではこの 3 つの遺伝子変異を有さない HHT 症例が約 20%と言われている。日本の臨床研究では、HHT 患者の 90%が endoglin（HHT1）あるいは ACVRL1（HHT2）のいずれかを有していると報告されている。SMAD4 遺伝子変異は、若年性大腸ポリポーシスを合併した HHT 患者に同定されているが、その頻度は極めて低いのが実情である。日本では約 10%の HHT 患者の原因遺伝子が未知である。

E．結論
平成 30 年度、難治性呼吸器疾患、肺高血圧症に関する横断的・縦断的研究を通して、1) 患者生命予後と QOL の向上の実現、2) 厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集を目的として、対象疾患の一部に関して、「診療ガイドラインの作成」を実施した。これらの結果はさらに平成 31 年度に引き継ぎ、「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」を目指す。

F. 健康危険情報
特記すべき事項なし

G．研究発表
「平成 30 年度研究成果の刊行に関する一覧表」に研究班からの主な論文を記載した。平成 30 年度　総括研究報告　診療ガイドライン関係刊行物一覧を下記に示す。
1．平成 30 年度「肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン」を上梓した
（www.jpcphs.org/pdf/guideline/lung_guideline.pdf 日本肺高血圧・肺循環学会 HP)。
2．「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン」を上梓し Minds 認証を受けた。
minds.jcqhc.or.jp　発行年月日　2018 年 4 月 20 日（Minds ガイドラインライブラリ）
www.jpcphs.org/pdf/guideline/cteph_guideline.pdf（日本肺高血圧・肺循環学会 HP）
3．平成 30 年度 PVOD/PCH 診療ガイドラインの英語 version を Respiratory Investigation 2018;Nov in press に公表した（日本呼吸器学会雑誌の英語版)。

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

総括研究報告書

リンパ脈管筋腫症における膠原病合併と抗核抗体陽性率に関する後ろ向きコホート研究

研究分担者　井上 義一
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、臨床研究センター、センター長

研究要旨
LAM 患者の膠原病合併頻度と抗核抗体陽性率を検討するため、国立病院機構近畿中央呼吸器センターのLAM と診断され前向き包括的同意で登録された連続 152 人の患者の臨床データを後ろ向きに解析した。患者は (1) CTD グループ、(2)非 CTD 自己抗体陽性グループ、(3)非 CTD 自己抗体陰性グループの 3 つのグループに分類し比較した。LAM 患者の 31.5%（40 倍以上） と 6.9%（160 倍以上） に抗核抗体陽性を認めた。3.3%の患者が CTD を合併した。3 グループの間で、年齢、LAM のタイプ、血清 vascular endothelial growth factor D 濃度。呼吸機能、治療、予後に有意差は認められなかった。LAM 患者ではCTD 合併特にシェーグレン症候群の合併に注意すべきである。

共同研究者：二見真史 [1)2)]、新井徹 [1)]、杉本親寿 [1)]、池上直 [1)3)]、審良正則 [1)]、笠井孝彦 [1)]、北市正則 [4)]、林清二 [1)]
[1)]国立病院機構近畿中央呼吸器センター、[2)]大阪大学呼吸器免疫内科、[3)]京都大学呼吸器内科、[4)]国立病院機構南和歌山医療センター

A. 研究目的

リンパ管平滑筋腫症（LAM）は主に女性に認められる疾患である。近年、乳癌、子宮癌、硬膜腫など女性により多く認められる疾患が LAM でどの程度認められるか報告され女性ホルモンとの関連が示唆されている。しかし LAM 患者について、やはり女性に多い膠原病（CTD）の合併頻度と血清自己抗体陽性所見の報告は無い。一方、指定難病では LAM の診断でシェーグレン症候群を鑑別する必要があるとされている。本研究では LAM 患者の膠原病合併頻度と抗核抗体陽性率を検討した。

B. 研究方法

国立病院機構近畿中央呼吸器センターの LAM と診断され前向き包括的同意で登録された連続 152 人の患者の臨床データを後ろ向きに解析した。患者は (1) CTD グループ、(2)非 CTD 自己抗体陽性グループ、(3)非 CTD 自己抗体陰性グループの 3 つのグループに分類し比較した。

C. 結果

患者は 152 名全員女性であり、5 人（3.3%）の CTD 合併を認めた。CTD の内訳はシェーグレン症候群（n=3)、全身性エリトマトーデス（n=1)、関節リウマチ（n=1）であった。1 例のシェーグレン症候群は抗リン脂質抗体症候群を合併していた。抗核抗体の陽性率は 40 倍と 160 倍をカットオフとするとそれぞれ、31.5%と 6.9%であり、健常女性の陽性率と比べて LAM はむしろ低い傾向が見られた。抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体は 7.9%と 1.8%で陽性であった。3 グループの間で、年齢、LAM のタイプ、血清 vascular endothelial growth factor D 濃度。呼吸機能、治療、予後に有意差は認められなかった。

D. 考察

本試験は LAM における CTD 合併例に関する初めての多数例の調査であった。本調査ではシェーグレン症

候群、抗リン脂質症候群、関節リウマチ、全身性エリトマトーデスの合併頻度はそれぞれ 1.97%、0.66%、0.66%、0.66%であった。文献的にはシェーグレン症候群、全身性エリトマトーデス、関節リウマチ、それぞれ 0.05–0.7%、100 万人に 0.03%、0.41%と報告されている。全身性エリトマトーデス、シェーグレン症候群、関節リウマチと抗リン脂質抗体症候群は一般女性の発生頻度と同等かやや多いと考えられた。稀少疾患である LAM と CTD は偶発的に合併する可能性がある事に注意を払う一用がある。またLAM 患者では CTD 合併で経過や予後に影響を及ぼすと言うエビデンスは得られなかった。患者の内 1 名は経過中にシェーグレン症候群を発症した。LAM 患者は経過を通じて CTD の発症に注意をする必要がある。LAM 細胞では mTOR の活性が亢進しているが、mTOR 系は全身性エリトマトーデス、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群にも関連すると報告されている。LAM での mTOR 活性化が CTD 発症のリスクにあるかどうか不明である。

E. 結論

LAM 患者の 31.5%（40 倍以上） と 6.9%（160 倍以上） に抗核抗体陽性を認めた。3.3%の患者が CTD を合併した。LAM 患者では CTD 合併特にシェーグレン症候群の合併に注意すべきであり、LAM の指定難病の申請において注意を払う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文

Futami S, Arai T, Hirose M, Sugimoto C, Ikegami N, Akira M, Kasai T, Kitaichi M, Hayashi S, Inoue Y. Comorbid connective tissue diseases and autoantibodies in lymphangioleiomyomatosis: a retrospective cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2018 Oct 20;13(1):182. doi: 10.1186/s13023-018-0933-0.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

新規のPHOX2B遺伝子変異を認めヒルシュスプルング類縁疾患を合併したCCHSの超低出生体重児の一例

研究分担者　佐々木 綾子[1)] 早坂 清[2)]
1）山形大学医学部小児科学講座　准教授、[2)] 同　名誉教授

研究要旨
先天性中枢性低換気症候群（CCHS）は PHOX2B 遺伝子の変異によって生じる呼吸中枢の障害である。PHOX2B 遺伝子の変異はヒルシュスプルング病でもすでに報告されている。ヒルシュスプルング類縁疾患はまれな疾患であり、ヒルシュスプルング病の診断基準を満たさないが、重度の腸機能障害を生じる。我々は超低出生体重児に CCHS とヒルシュスプルング類縁疾患を合併した症例を経験した。
患児は胎児発育遅延と羊水過多を指摘されていた男児で、胎児機能不全のため、在胎30週3日に緊急帝王切開で出生した。出生体重は979ｇであり、出生直後から新生児集中治療室で治療を受けた。患児は繰り返す無呼吸発作を呈し、PHOX2B遺伝子の検査でCCHSと診断された。また、繰り返す難治性の腸閉鎖を呈し、腸生検によりヒルシュスプルング類縁疾患と診断された。患児は人工呼吸管理と経静脈栄養を併用しゆっくり、しかし確実に成長していたが、敗血症を繰り返し、生後197日目に真菌症で死亡した。この論文はヒルシュスプルング類縁疾患を合併したCCHS症例としては初めての報告であり、PHOX2B遺伝子変異（NM_003924.3: c.441G>C; p.(Gln147His)）は新規の変異である。この症例はPHOX2B遺伝子変異がCCHSとヒルシュスプルング病の合併だけではなく、ヒルシュスプルング類縁疾患の原因となることを示している。また、重症で長期間の腸機能不全を呈する未熟児の治療は非常に困難である。

A．研究目的
PHOX2B 遺伝子変異（新規変異）をもつ CCHS とヒルシュスプルング類縁疾患を合併した超低出生体重児の一例を報告する

C．結果（症例）
母体は 30 歳、0 経妊 0 経産、在胎 26 週の健診時に胎児発育不全と羊水過多、臍帯動脈の拡張期血流の途絶を指摘され、母体紹介となった。羊水検査での染色体は 46,XY であった。胎児機能不全を認め、在胎 30 週 3 日、緊急帝王切開で出生した。アプガールスコア 1 分後 1 点、5 分後 6 点であった。出生後、気管挿管し呼吸窮迫症候群の診断で、人工サーファクタントの投与を行った。体重は 979ｇ（-2.5SD)、身長 35.5cm（-2.0SD)、頭囲 27.5cm（-0.1SD）であった。呼吸状態が改善したため、生後 5 時間で呼吸器を離脱したが日齢 2 に高炭酸ガス血症を認め、再挿管となり人工呼吸管理を行った。その後数回抜管したが、その都度高炭酸ガス血症となり再挿管となった。日齢 95 に POX2B 遺伝子解析を行い、非ポリアラニン伸長変異（NM_003924.3: c.441G>C; p.(Gln147His)）を認め、CCHS と診断された。両親には遺伝子変異を認めなかった。
出生後から経静脈栄養を行っており、日齢 2 からは母乳を用いて経腸栄養も開始したが、胆汁胃残を認めていた。腹部膨満は認めなかった。日齢 22 に上部消化管ならびに下部消化管造影を施行した。機械的閉塞、細い結腸、Calliber change の所見を認めた。日齢 32 に試験開腹を行い、トライツ靱帯より 40cm 肛門側の拡張した回腸および空腸の組織生検をおこなった。検査からは腸間膜神経節細胞も密度が祖で、アウエルバッハ神経叢の大きさも減少しており、ヒルシュスプルング類縁疾患と診断された。経腸栄養がなかなか進まず、日齢 82 に腸瘻造設術を行った。日齢 155 に腹部膨満と CRP の上昇を認め、穿孔性腹膜炎疑いで開腹し

たが所見はなく、抗生剤投与で改善したが、その後敗血症を繰り返し日齢 197 に真菌症で死亡した。病理解剖は行われなかった。

D. 考察

この症例は CCHS にヒルシュスプルング類縁疾患を合併した最初の報告である。CCHS とヒルシュスプルング病の合併はこれまでも多く報告されている。ヒルシュスプルング病は神経堤細胞の遊走停止により生じる先天的な腸内神経叢欠損により機能的腸閉塞を来す疾患である。「ヒルシュスプルング類縁疾患」はいくつかの異なる病理学的な障害による重度の機能的腸閉塞である。腸内神経叢の低形成が最も特徴的であり、そのほか、神経節細胞や神経細胞の減少、筋肉叢の形成不全などがある。本症例は剖検を行っていないので生検時の組織から、アウエルバッハ神経叢の低形成を示唆する薄い細胞層を認めた。一方でヒルシュスプルング病にみられる無神経叢は認めなかった。PHOX2B 遺伝子は染色体 4p12 に位置しノルアドレナリン作動性ニューロン発現に関与する転写因子をコードする遺伝子であり、CCHS やヒルシュスプルング病で遺伝子変異が報告されている。本症例で検出された非ポリアラニン伸長変異は PHOX2B 遺伝子変異の 10%未満であり、ポリアラニン変異と比較するとヒルシュスプルング病合併率が高い。また、マウスでの実験では腸内神経叢の低形成を引き起こす。しかし、ヒトでの CCHS に腸内神経叢の低形成を合併した症例は調べた限りでは報告されていない。両疾患の希少性を考慮すると偶然両方発症したとは考えづらく、この変異がヒトにおいても腸内神経叢の低形成を生じることを示唆する。今回の変異は新規であり、表現型の情報を提供した。

またこの症例では重症かつ遷延性機能的腸閉塞を伴った超低出生体重児であり治療が非常に困難であった。日本では神経叢低形成の死亡率は 22%と言われており、さらに最初に腸瘻造設術を受けたほうが死亡率の低下を認めるが、この患者では死亡した。直接原因は真菌症であった。体重は緩徐ではあったが増加していたが、高ビリルビン血症を認め、腸関連肝疾患を示唆していた。繰り返しの機能的腸閉塞により、感染症の悪化や肝不全が致命的であったと考えられた。体の大きさからは移植は困難であり、このような患者が将来的に遺伝子治療が必要になるかどうかの観点からも、このレポートは標的となる PHOX2B 遺伝子の情報提供として役立つと考えられた。

E. 結論

ヒルシュスプルング類縁疾患と診断した腸神経叢低形成を合併した CCHS で新規の PHOX2B 遺伝子変異を認めた症例を報告した。この報告はヒルシュスプルング類縁疾患を合併した CCHS 症例での初めての報告であり、本症例の PHOX2B 変異は新規の変異であった。この報告はヒルシュスプルング類縁疾患の病因や遺伝学的情報を提供できるかもしれないが、さらなる症例の蓄積や多くの研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文

Miura Y, Watanabe T, Uchida T, Nawa T, Endo N, Fukuzawa T, Ohkubo R, Takeyama J, Sasaki A, Hayasaka K. A novel PHOX2B gene mutation in an extremely low birth weight infant with congenital central hypoventilation syndrome and variant Hirschsprung's disease. Eur J Med Genet pii: S1769-7212(18)30527-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.09.008. 2018.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

各年代かつ各治療法における慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の生命予後についての検討

研究分担者　坂尾 誠一郎
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　准教授

研究要旨
慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の治療法の中心は肺動脈血栓内膜摘除術(PEA)であるが，近年，選択的肺血管拡張薬，バルーン肺動脈拡張術(BPA)が登場し，年代変化と共に治療アルゴリズムは変化している．しかしこれに伴う生命予後の変化や予後関連因子を調べた報告は少ない．今回，当院で CTEPH と診断された 280 症例を後方視的に検討し，初期治療法に基づいた subgroup (PEA, BPA, Medication-group)，かつ初期治療開始日による subgroup (Group 1；1986-1998, Group 2；1999-2008, Group 3；2009-2016)に振り分け，生命予後・予後関連因子を検証した．BPA，選択的肺血管拡張薬使用が可能となった Group3 の予後は Group 1,2 より有意に良好であった．Non-PEA (BPA＋Medication)group 内では，Group 3 の予後は Group 1,2 より有意に良好であったが, PEA-group 内では有意差は認めなかった．また, non-PEA group において, Group 3，肺血管抵抗低値, WHO 機能分類(1-2)，選択的肺血管拡張薬使用，が独立した予後改善因子となった．近年の CTEPH 患者の予後は極めて良いこと，特に non-PEA group の予後改善が顕著であることが示され，選択的肺血管拡張薬かつ BPA の予後改善効果が示唆された.

共同研究者：三輪 秀樹

A．研究目的
当院で診断した CTEPH 症例の初期治療法かつ診断された年代による，生命予後・予後関連因子を検証した．

B．研究方法
1986 年 6 月～2016 年 6 月に当院で CTEPH と診断した 280 名を対象とし，カルテ・電話にて予後調査を行った．対象症例を初期治療法に基づいた subgroup (PEA, BPA, Medication-group)，かつ初期治療開始日に基づいた年代 subgroup (Group 1；1986-1998, Group 2；1999-2008, Group 3；2009-2016)に振り分けた.
年代 subgroup は，
Group1：在宅酸素療法(HOT)，抗凝固療法, PEA
Group2：HOT, 抗凝固療法, PEA，選択的肺血管拡張薬
Group3：HOT, 抗凝固療法, PEA，選択的肺血管拡張薬, BPA
が選択可能となるよう設定した.
上記 subgroup も含めた生命予後，予後関連因子の相違を検討した.

C．研究結果
背景因子：BPA かつ PEA-group は，Medication-group に比べ，有意に平均肺動脈圧(mPAP)，肺血管抵抗(PVR)高値であり，WHO 機能分類(3-4)の割合も高値であった．Group3 は手術例における Jamieson type(1-2)の割合が少ない傾向にあり，選択的肺血管拡張薬の使用例，BPA 実施例が group1 かつ 2 に比べ

有意に高値であった．
生存率：PEA-group の生存率は Medication-group より有意に良好であった（p=0.0121）．また Group 3 の生存率は Group 1,2 より有意に良好であった（p=0.0002，0.0045）．Non-PEA（BPA＋Medication) group における，Group 3 の予後は Group 1,2 より有意に良好であったが（p=0.0001，0.0061），PEA-group 内では有意差は認めなかった．
予後関連因子：Non-PEA group では, Group 3, PVR 低値, WHO 機能分類(1-2)，選択的肺血管拡張薬使用，が独立した予後改善因子となった．一方 PEA-group では，PVR 低値，Jamieson type(1-2)のみが独立した予後改善因子であった．

D．考察

Non-PEA group では，年代 subgroup 間に生存率の有意差が見られ，かつ「Group3」，「選択的肺血管拡張薬使用」が独立した予後改善因子であった．従って，BPA，選択的肺血管拡張薬使用が non-PEA group の予後改善に有意に寄与していると考えられるが，年代そのものが予後関連因子であったことから，疾患の認知度，それに伴う早期診断なども予後改善に関与している可能性がある．一方 PEA-group では，Group3 における Jamieson type（3-4)の割合がやや多かったが，Group3 が最も良い予後を示し，病院死亡率も低下傾向にあった．今回の検討では統計学的に有意では無いが，手術技術の進歩による予後改善効果もあると考えられる．

E．結論

近年の CTEPH 患者の生命予後は極めて良好である．特に non-PEA group の予後改善が顕著であり，その背景として BPA，選択的肺血管拡張薬の登場が考えられる．

F．研究発表

1．論文

Miwa H, Tanabe N, Jujo T, Kato F, Anazawa R, Yamamoto K, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Suda R, Sugiura T, Sakao S, Ishida K, Masuda M, Tatsumi K. Long-TermOutcome of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension at a Single Japanese Pulmonary Endarterectomy Center. Circ J. 2018 Apr 25;82(5):1428-1436.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

リンパ脈管筋腫症患者における健康関連 QOL 質問票としての COPD アセスメントテストの有用性について

研究分担者　瀬山邦明
順天堂大学大学院医学研究科　呼吸器内科学　先任准教授

研究要旨
リンパ脈管筋腫症（LAM）は、COPD と同様に閉塞性換気障害をきたし、患者の健康関連 QOL（HRQoL）を障害する。COPD アセスメントテスト（CAT）は簡便な QOL 質問票であり、LAM 患者の HRQoL 質問票としての有用性を評価した。
対象は LAM に対するシロリムス投与の安全性に関する医師主導治験(MLSTS）に参加した、当院の患者 25 名。シロリムスを 2 年間投与し、定期的に肺機能と HRQoL (SGRQ、CAT、EuroVAS, FPI) を評価した。
2 年間で FEV_1 は 5.33±1.20 ml/month 改善し、FVC は 2.61±1.16 ml/month 改善した。CAT は total score と CAT を構成する 8 項目のうち 7 項目で改善を認めたが、SGRQ の total score、Euro-QOL VAS、FPI は有意な改善を認めなかった。混合効果モデルを用いた解析では、ベースラインで肺機能の多くが CAT の breathlessness score と有意に関連していた。さらに継時的な評価でも、FEV_1 が関連する肺機能指標と、CAT の total score と breathlessness score、SGRQ の activity score との有意な関連を認めた。線形混合効果モデルを使用した多変量解析では、FEV_1 は CAT の breathlessness score、confidence score との関連を認めた。一方、FVC は SGRQ の total score, activity score との関連を認めた。
これらの結果より、シロリムス投与中の LAM 患者の HRQoL 質問票として CAT は感受性が高く有用であることが示唆された。

共同研究者：加藤三春、兼広裕美子、吉見格、児玉裕三、関谷充晃、佐藤匡、高橋和久（以上、順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学）、MLSTS 研究グループ

A. 研究目的
LAM 患者では慢性、進行性に肺機能が低下し、健康関連 QOL (HRQoL) も徐々に障害される。COPD などの慢性呼吸器疾患患者の HRQoL 評価には SGRQ がよく使用されるが、近年は COPD 患者に対しより簡便な COPD アセスメントテスト（CAT）が開発され、COPD 以外の呼吸器疾患にも適用されている。LAM は COPD と同様に閉塞性換気障害をきたす疾患であり、LAM 患者の HRQoL 質問票として CAT が有用であるかを評価した。

B. 研究方法
LAM に対するシロリムス投与の安全性に関する医師主導治験（MLSTS)に参加した、当院の患者 25 名を対象とした。患者はシロリムスを初期投与量 2mg/day から開始し、血中濃度のトラフ値が 5 - 15 ng/ml に維持されるよう調整し、2 年間投与を行った。定期的に肺機能と HRQoL (SGRQ、CAT、EuroVAS, FPI) を評価した。

C. 結果
患者の FEV_1 の平均値は 1.66L±0.61 L (mean±SD) であり、中等度の気流制限を認めた。シロリムスを

投与した 2 年間で FEV_1 は 5.33±1.20 ml/month 改善し、FVC は 2.61±1.16ml/month 改善した。また、肺機能の改善は始めの 0 – 12 ヶ月目に有意に認められ、その後の 12 - 24 ヶ月では大きな変化を認めず安定していた。HRQoL の評価では、SGRQ、CAT、EuroVAS、FPI に比べて CAT が最も鋭敏に変化し、CAT の total score と CAT を構成する 8 項目のうち 7 項目で改善を認めた。CAT の改善は、肺機能と同様に 0 - 12 ヶ月で有意に認められた。SGRQ では total score の改善を認めず、symptom score が 0 - 24 ヶ月で改善を認めるのみであった。Euro-QOL VAS と FPI では改善を認めなかった。

混合効果モデルを使用し、肺機能と HRQoL の関連を 0 - 12 ヶ月で解析すると、ベースラインでは FEV_1、%FEV_1、FVC, %FVC、IC/TLC が増加するにつれ、CAT の breathlessness score が有意に低下した。継時的な解析では肺機能と HRQoL に有意な関連を認め、FEV_1 が関連する指標の増加に伴い CAT の total score、breathlessness score、SGRQ activity score の有意な低下を認めた。また 0 - 24 ヶ月の解析では FEV_1、%FEV_1 と CAT total score の有意な関連性を認めた。さらに継時的な IC/TLC の減少に伴い、CAT の breathlessness score、confidence score、SGRQ の activity score の有意な改善を認めた。

線形混合効果モデルを使用した多変量解析では、FEV_1 は CAT の breathlessness score、 confidence score との関連を認めた。一方、FVC は SGRQ の total score、activity score との関連を認めた。

D. 考察

本研究では、シロリムス治療を行った 2 年間で LAM 患者の CAT スコアの有意な改善を認めた。肺機能と CAT は 0 - 12 ヶ月の期間でより改善を認めており、同期間で評価した継時的な解析では、CAT の breathlessness score スコアと FEV_1 の関連を認めた。さらに、治療期間 0 - 24 ヶ月では CAT の total socre スコアと FEV_1、%FEV_1、FEV1/FVC の関連を認めた。これらの結果より、LAM 患者の HRQoL 質問票として CAT は感受性が高く有用であることが示唆された。線形混合効果モデルを使用した多変量解析で、CAT の breathlessness score と confidence score は FEV_1 と関連し、一方で SGRQ の total score、activity score は FVC と関連していたことより、LAM 患者では CAT と SGRQ は異なる肺機能の指標に影響される可能性が考えられた。

また、IC/TLC は COPD での肺過膨張のパラメーターであり、呼吸困難と関連していると報告されている。呼吸困難の改善は IC や IC/TLC の増加と関連するが、MILES 試験では TLC は治療群で増加傾向を示した。本研究では IC、TLC、IC/TLC で有意な変化は認めなかったが、IC/TLC は 1 年目で減少する傾向を認めた (p = 0.0837)。これらの結果より、LAM 患者での気流制限や呼吸困難の改善のメカニズムは COPD と異なる可能性が示された。理由として、シロリムス治療によって気流制限の改善だけでなく、LAM 細胞の変化やリンパ流路うっ滞の改善などの組織学的変化が期待されるためではないかと考えられた。

E. 結論

CAT は、シロリムス治療中の LAM 患者の HRQoL を評価する質問票として有用であることが示唆された。その簡便さより、CAT は LAM 患者の日常診療に適用できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文

Kato M, Kanehiro Y, Yoshimi K, Kodama Y, Sekiya M, Sato T[1], Takahashi K, Seyama K, the Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study Group. Evaluation of the COPD assessment test as a tool to measure health-related quality of life in lymphangioleiomyomatosis. Respir Investig. 2018 Nov;56(6):480-488.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるバルーンカテーテル治療のシステマティックレビュー

研究分担者　田邉 信宏
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　特任教授

研究要旨
[背景] バルーン肺動脈拡張術（BPA）は、非手術適応、または術後残存肺高血圧症を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に行われてきた。今回、われわれは BPA の有効性と安全性を明らかにするため、内科治療例および肺動脈内膜摘除術（PEA）例と比較するシステマティックレビューを行なった。
[方法] ３つのデータベース（PubMed、Cochrane Library、医学中央雑誌）を用いて、2017 年 2 月までの論文について、BPA 前後の血行動態、死亡率、合併症に関して記載のあるすべての研究を調査した。26 件の研究が検索され、そのうち 13 の研究（473 例）：うち各施設における最新の研究 10、術後残存 PH1、内科治療との比較 2）を対象とした。
[結果] BPA について、内科治療や PEA を対照とした無作為化比較研究や、前向きの比較研究の報告はなかった。平均 2.5-6.6 セッションの BPA 治療において、術後 30 日死亡率は 0-14.3%、肺損傷は 7.0-31.4%に起こった。平均肺動脈圧は 39.4-56 から 20.9-36mmHg に低下し、6 分間歩行距離は 191-405 から 369-501m に増加した。BPA 治療を行った 80 例の 2 年死亡率は、内科治療 68 例に比して有意に低値であった（1.3% vs.13.2%、リスク比 0.14（95%信頼区間 0.03-0.76)。一方、BPA97 例と PEA63 例間の 2 年死亡率に差は認められなかた。
[結論] システマティックレビューの結果は、非手術適応 CTEPH 例において、BPA は内科治療例に比較して、肺血行動態を改善し、術後早期死亡率が低いこと、長期生存も良好な可能性を示唆した。

A. 研究目的

バルーン肺動脈拡張術（Balloon pulmonary angioplasty: BPA）は、非肺動脈内膜摘除術（pulmonary endarterectomy: PEA）適応、または術後残存肺高血圧症（pulmonary hypertension: PH）を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）に行われてきた。今回、われわれは BPA の有効性と安全性を明らかにするため、内科治療例および PEA 例と比較するシステマティックレビューを行なった。

B. 研究方法

３つのデータベース（PubMed、Cochrane Library、医学中央雑誌）について、1966 年 1 月～2017 年 2 月 15 日 2 までの論文について、(“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or “chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension”) and (“balloon pulmonary angioplasty” or “percutaneous transluminal pulmonary angioplasty”）のキーワードを用いて検索した。128 件が検索され、BPA 前後の血行動態、死亡率、合併症に関して、記載のある 26 の研究が選択され、そのうち 13 件の研究（473 例）：各施設における最新の研究 10、術後残存 PH1、内科治療との比較 2)を対象とした。

C. 結果

BPA について、内科治療や PEA を対照とした無作為化比較研究（randomized controlled trial: RCT）や、前向きの比較研究の報告はなかった。13 件の研究のうち、10 件は BPA 群のみで、3 件は内科治療や PEA 群と比較しており、定量的解析に用いた。平均 2.5-6.6 セッションの BPA 治療において、術後 30 日死亡率は、0-14.3%、肺損傷は 7.0-31.4%に起こった。平均肺動脈圧は 39.4-56 から 20.9-36mmHg に低下し、6 分間歩行距離は 191-405 から 369-501m に増加し、WHO 機能分類を前値に比して、有意に改善した。BPA 全体の 2 年生存率は 85-100% であった。２件のコホート研究の報告から、BPA 群 80 例の 2 年死亡率は、内科治療群 68 例に比して有意に低値であった（1.3% vs.13.2%、リスク比 0.14（95%信頼区間 0.03-0.76)。一方、２件の報告から、BPA 群 97 例と PEA 群 63 例間の 2 年死亡率に差は認められなかた（2.1% vs. 4.8%，リスク比 0.74（95%信頼区間 0.16-3.48)。研究デザインが、RCT でなく、前向きの比較試験も認めないことから、質の評価には深刻な限界があり、内科治療と比較していない非直接性を認め、内科治療と比較した論文数も少なく、不正確性も深刻で、出版バイアスも深刻であることが想定された。

D. 考察

BPA について、内科治療や PEA を対照群とした RCT や、前向きの比較研究の報告はなかった。13 件の研究のうち、10 件は、BPA 群のみで、３件は BPA や PEA と比較しており、定量的解析に用いた。２件のコホート研究で、BPA 群は内科治療群より予後良好であった。BPA 群は、肺血行動態、6 分間歩行距離、WHO 機能分類を改善した。合併症として、肺障害や血痰は認めるものの、術後 30 日死亡率も低値であった。

本研究の結果、BPA による死亡率は 0-14.3%であったが、50 例以上行なっている施設では 1.5%以下と低値であり、経験と手技の確立が重要と考えられた。非手術適応例を対象としているが、その選択は施設によっては、手術適応例にも行われており、その予後を改善している可能性がある。また、術後残存 PH についても、同様に有用と考えられるが、症例も少なく今後の検討が必要である。BPA を内科治療と比較した論文は２件のみであったが、 BPA 全体の 2 年生存率は 85-100%で、海外の内科治療例の 70%より良好であり、長期生存率を改善した可能性が高い。本研究で、リオシグアトを使用した例は少ないが、その後 Aoki らは、リオシグアトで改善し、加えて、BPA を施行した場合、さらに改善することを報告した。BPA のコストは問題となるが、BPA 後社会復帰の可能性があり、肺血管拡張薬を中止することも可能なことから、その削減に繋がる可能性もある。本研究では、RCT が含まれず、BPA 群と対照群の背景因子が異なること、失敗例が報告されにくいこと、等バイアスが大きいため、今後 RCT での検証が必要である。

E. 結論

システマティックレビューの結果は、非手術適応 CTEPH 例において、BPA は内科治療例に比較して肺血行動態を改善し、術後早期死亡率が低いこと、長期生存も良好な可能性を示唆した。

F. 研究発表

1. 論文

Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, Tamura Y, Tsujino I, Ogawa A, Sakao S, Nishizaki M, Ishida K, Ichimura Y, Yoshida M, Tatsumi K. Respir Investig. 2018 Jul;56(4):332-341.

2. 著書

慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン作成委員会 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン 日本肺高血圧・肺循環学会.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

バルーン肺動脈形成術後に残存する右心機能低下をQRS幅で予測できる

研究分担者　大郷 剛
国立循環器病研究センター 肺高血圧先端医療学研究所　特任部長

研究要旨
慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対するバルーン肺動脈形成術（BPA）は、我が国が世界に先駆けて行なっているカテーテル治療で、症状、血行動態、運動耐容能、予後などを改善することが報告されており、世界中に普及しつつある治療法である。しかし、BPA後も心不全症状改善が乏しい患者が存在することが報告されており、それが残存する右心機能低下に起因すると推察した。そこでわれわれはBPA後の右心機能低下の臨床的影響や予測因子とその組織学的メカニズムを明らかにするべく本研究を計画した。BPA後も右心機能低下が残存する症例が、全体の半数近く存在し、彼らはBPA後もWHO機能分類の改善が乏しかった。男性とQRS幅延長が残存する右心機能低下を予測する独立因子で、特にQRS幅は右室線維化を反映している可能性があった。

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対するバルーン肺動脈形成術（BPA）は、我が国が世界に先駆けて行なっているカテーテル治療で、症状、血行動態、運動耐容能、予後などを改善することが報告されており、世界中に普及しつつある治療法である。しかし、BPA後も心不全症状改善が乏しい患者が存在することが報告されており、それが残存する右心機能低下に起因すると推察した。そこでわれわれはBPA後の右心機能低下の臨床的影響や予測因子とその組織学的メカニズムを明らかにするべく本研究を計画した。

B. 研究方法

BPA前とBPA終了12ヶ月後（フォローアップ時）に心臓MRI検査と右心カテーテル検査を行った連続61例のCTEPH患者を対象とした。フォローアップ時、右室拡張末期容積係数>100ml/m^{2}もしくは右室駆出率<45%を残存する右心機能低下（RD）と定義し、RD群と右心機能正常化（ND）群に分類して比較検討した。

C. 結果

RD群は27例（44%）、ND群は34例（56%）だった。フォローアップ時、RD群はND群と比較して、平均肺動脈等の後負荷指標を含めた血行動態指標は有意差なかったが、WHO機能分類が悪く心不全症状が残存していた。

D. 考察

多変量ロジスティック回帰解析では、男性（オッズ比12.5、p=0.004）とQRS幅延長（オッズ比1.08、p=0.029）が残存する右心機能低下の独立した予測因子であった。CTEPH剖検心11例での組織学的解析では、QRS幅は右室線維化面積率と正の相関関係にあった（R=0.664、p=0.026）。

E. 結論

BPA後も右心機能低下が残存する症例が、全体の半数近く存在し、彼らはBPA後もWHO機能分類の改善が乏しかった。男性とQRS幅延長が残存する右心機能低下を予測する独立因子で、特にQRS幅は右室線維化を反映している可能性があった。

F. 研究発表

1. 論文

Asano R, Ogo T, Ohta-Ogo K, Fukui S, Tsuji A, Ueda J, Konagai N, Fukuda T, Morita Y, Noguchi T, Kusano K, Anzai T, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S. Prolonged QRS duration as a predictor of right ventricular dysfunction after balloon pulmonary angioplasty. Int J Cardiol. 2018 Nov 10. pii: S0167-5273(18)33068-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.026. [Epub ahead of print]

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

急性非代償性心不全入院患者における睡眠呼吸障害の有病率と関連因子

研究分担者　葛西 隆敏
順天堂大学大学院医学研究科　循環器内科・心血管睡眠呼吸医学講座　准教授

研究要旨
左室収縮不全を有し急性非代償性心不全(ADHF)のため入院中の患者における睡眠ポリグラフ検査(PSG)によって診断された睡眠呼吸障害(SDB)の有病率に関するデータは限られている。そのため、我々は左室収縮不全を有しADHFのため入院となった患者におけるSDBの有病率とその関連因子についての検討を行った。2012年5月から2014年7月までにADHFで入院となった症例のうち左室駆出率<50%の連続症例(105症例)の前向きに収集したデータを解析した。いずれの症例もADHFによる入院時にADHFの兆候や症状が改善したごく早期にPSGが行われており、SDBの重症度として無呼吸低呼吸指数(AHI)、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)と中枢性睡眠時無呼吸(CSA)の重症度として閉塞性AHIと中枢性AHIが算出されている。さらに心臓超音波検査、BNPを含む血液検査も行われている。AHI≧5をカットオフとしたSDBとAHI≧15をカットオフとしたSDBの有病率は、それぞれ93%と69%であり、そのうちAHI≧5では66%、AHI≧では44%がCSA優位であった。多変量解析では、AHIと関連する因子はBMIの増加であり、閉塞性AHIと関連する因子は年齢の増加、BMIの増加、心臓超音波検査におけるE/e'の増加、中枢性AHIと関連する因子はPSG時点でのループ利尿薬の使用とE/e'の増加であった。左室収縮不全を有しADHFで入院中の患者において、PSGを診断検査として用いた場合もSDBの頻度は非常に高いことが示された。年齢、BMI、E/e'がOSAの重症度の関連因子であり、E/e'とループ利尿薬の使用がCSAの重症度の関連因子であった。

共同研究者：須田翔子

A．研究目的

左室収縮不全を有しADHFのため入院中の患者におけるPSGによって診断されたSDBの有病率に関するデータは限られており、脳波のない簡易ポリグラフ検査でのデータでは60%程度とされている。我々は左室収縮不全を有しADHFのため入院となった患者におけるSDBをPSGにて評価し、その有病率をと関連因子についての検討を行った。

B．研究方法

2012年5月から2014年7月までにADHFで入院となった症例のうち左室駆出率<50%の連続症例(105症例)の前向きに収集したデータを解析した。いずれの症例もADHFによる入院時にADHFの兆候や症状が改善したごく早期にPSGが行われており、SDBの重症度として無呼吸低呼吸指数(AHI)、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)と中枢性睡眠時無呼吸(CSA)の重症度として閉塞性AHIと中枢性AHIが算出されている。さらに心臓超音波検査、BNPを含む血液検査も行われている。

C．研究結果

AHI≧5をカットオフとしたSDBとAHI≧15をカットオフとしたSDBの有病率は、それぞれ93%と69%であり、そのうちAHI≧5では66%、AHI≧15では44%がCSA優位であった。多変量解析では、AHIと関連する因子はBMIの増加であり、閉塞性AHIと関連する因子は年齢の増加、BMIの増加、心臓超音波検査

における E/e'の増加、中枢性 AHI と関連する因子は PSG 時点でのループ利尿薬の使用と E/e'の増加であった。

D. 考察

本研究では PSG で評価した SDB は左室収縮不全があり ADHF で入院した患者においても非常に効率に認められること、特に CSA 優位な症例が多いことを示し、かつ重症度に関連する因子として、OSA では年齢、BMI、左室充満圧の増加もしくは拡張能の指標である E/e'、CSA ではループ利尿薬の使用と E/e'であることを示した。慢性期の安定した心不全で SDB が多いことはよく知られており、概ね 50%程度の有病率であるとされている。一方、ADHF では慢性心不全に比べ体液貯留がより顕著であり、呼吸が不安定で睡眠も妨げられていることから SDB の有病率が異なる可能性があるが、ADHF 患者の SDB の有病率を検討した報告はわずかである。Khayat らは PG を用いて約 400 名の ADHF 入院患者の SDB を調査し AHI≧15 をカットオフとして 75%に SDB を認め、そのうち 57%は OSA であると報告した。Padeletti らは 29 名の ADHF 入院患者を PSG で調査し AHI≧15 をカットオフとして 76%に SDB を認め、その多くは CSA であると報告した。我々の報告もあわせると ADHF 患者の SDB の有病率は慢性心不全より高く、PSG で SDB を評価した場合、CSA 優位な症例が多いと考えることができる。

OSA は心不全発症そのものや心不全発症につながる高血圧、冠動脈疾患、心房細動の発生も関与するため、ADHF を発症した患者で OSA の頻度が高いことは当然である。したがって、今回見られた 25%の OSA 有病率(カットオフ AHI≧15)は、ADHF の結果ではなくむしろ ADHF の原因であることが考えられる。一方で重症 OSA を合併した ADHF 患者の急性期に利尿剤投与前後で上気道断面積が大きくなることが示されていることを考えると ADHF に関連した体液貯留が OSA に関与した可能性もある。本研究において OSA の重症度と体液貯留の程度とも関連する BMI や E/e'が関連したことは、これをサポートするデータであると言える。CSA は心不全による肺うっ血・左室充満圧の上昇などから呼吸調節が不安定になることが原因の一つである。したがって、肺うっ血の状態がより顕著である ADHF で CSA 優位な症例が多いことは当然と言えば当然であり、本研究において CSA の重症度が左室充満圧の指標である E/e'と関連していたことこともこれをサポートする結果である。一方、ループ利尿薬の投与があった症例も CSA の重症度と関連があり、うっ血が残存しループ利尿薬の投与が必要と判断されるような症例で CSA がより重症であったと考えられ、ADHF における高い CSA の有病率は ADHF の結果としてのものと解釈できる。

E. 結論

左室収縮不全を有し ADHF で入院中の患者において、PSG を診断検査として用いた場合も SDB の頻度は非常に高いことが示された。OSA は ADHF を起こす原因の一つであり、ADHF 発症後も頻度が高く、ADHF の体液貯留を介してさらに悪化する可能性がある。CSA は ADHF の体液貯留、肺うっ血の結果として高率に認められるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文

Suda S, Kasai T, Matsumoto H, Shiroshita N, Kato M, Kawana F, Yatsu S, Murata A, Kato T, Hiki M, Chiang SJ, Miyazaki S, Daida H. Prevalence and Clinical Correlates of Sleep-Disordered Breathing in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure. *Can J Cardiol* 34:784-790, 2018.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

重度閉塞性睡眠時無呼吸における血圧および交感神経活動に対する無呼吸イベントに伴う覚醒反応の影響

研究分担者　木村　弘
日本医科大学大学院医学研究科肺循環・呼吸不全先端医療学寄附講座　教授

研究要旨
覚醒は、無呼吸事象を終わらせることによって、致死的イベントに対して重要な保護的役割を果たす。しかし、覚醒による過換気反応は不規則な呼吸をもたらすため、覚醒は閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）の病因の一因とも考えられる。覚醒反応を伴わない無呼吸イベントが比較的多くもつ OSA 患者は、より高い上気道代償機構を有する患者と考えられるが、有害事象がより少ない可能性が考えられる。私たちは、無呼吸症候群に伴う覚醒イベントの有無は、全身血圧および夜間交感神経活動に影響を与えるという仮説を検証した。被験者は、診断的睡眠ポリグラフ（PSG）を施行した連続 97 人の重度 OSA 患者（無呼吸低呼吸指数≧30）である。各患者ごとに、すべての無呼吸低呼吸イベントにおいて覚醒反応の有無を確認し、覚醒反応を伴う割合を算出した。次に、無呼吸低呼吸に伴う覚醒反応の割合と、PSG 施行中の高血圧または心拍変動との関連性を調べた。無呼吸低呼吸において覚醒反応を伴う割合は、高血圧症患者にて正常血圧患者より高値であった（80.0±12.8% vs. 73.7±13.0%, $p < 0.01$）。しかし、心拍変動は、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸の割合とは関連していなかった。高血圧症患者においては　覚醒反応で無呼吸が終了する患者は多く存在する。しかし、覚醒反応を伴う無呼吸患者では、覚醒反応を伴わない患者と比べて、血圧は交感神経活動とは無関係である。昼間における高血圧管理において、覚醒閾値を上昇させることは有益なストラテジーとなる可能性がある。

共同研究者：
鵜山広樹、山内基雄、藤田幸男、吉川雅則、大西徳信

A．研究目的

覚醒は、無呼吸事象を終わらせることによって、致死的イベントに対して重要な保護的役割を果たす。しかし、覚醒による過換気反応は不規則な呼吸をもたらすため、覚醒は閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）の病因の一因とも考えられる。覚醒反応を伴わない無呼吸イベントが比較的多くもつ OSA 患者は、より高い上気道代償機構を有する患者と考えられるが、有害事象がより少ない可能性が考えられる。私たちは、無呼吸症候群に伴う覚醒イベントの有無は、全身血圧および夜間交感神経活動に影響を与えるという仮説を検証した。

B．研究方法

被験者は、診断的睡眠ポリグラフ（PSG）を施行した連続 97 人の重度 OSA 患者（無呼吸低呼吸指数≧30）である。各患者ごとに、すべての無呼吸低呼吸イベントにおいて覚醒反応の有無を確認し、覚醒反応を伴う割合を算出した。次に、無呼吸低呼吸に伴う覚醒反応の割合と、PSG 施行中の高血圧または心拍変動との関連性を調べた。

C．研究結果

無呼吸低呼吸において覚醒反応を伴う割合は、高血圧症患者にて正常血圧患者より高値であった（80.0±12.8% vs. 73.7±13.0%, $p < 0.01$）。しかし、心拍変動は、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸の割合とは関連

していなかった。

E. 結論

高血圧症患者においては　覚醒反応で無呼吸が終了する患者は多く存在する。しかし、覚醒反応を伴う無呼吸患者では、覚醒反応を伴わない患者と比べて、血圧は交感神経活動とは無関係である。昼間における高血圧管理において、覚醒閾値を上昇させることは有益なストラテジーとなる可能性がある。

F. 研究発表

1．論文

Uyama H, Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Kimura H.　The effects of arousal accompanying an apneic event on blood pressure and sympathetic nerve activity in severe obstructive sleep apnea.　Sleep Breath. 2018 Mar;22(1):149-155.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

IPF における平均肺動脈圧の予測式

研究分担者　近藤　康博
公立陶生病院　副院長、呼吸器・アレルギー疾患内科

研究要旨
平均肺動脈圧の上昇（21 mmHg 以上）は特発性肺線維症（IPF）患者において時々認められ、予後に良くない影響を与える。早期に平均肺動脈圧の上昇を診断することは重要だが、非侵襲的な検査を用いてスクリーニングする方法は確立されていない。我々は、2007 年 4 月から 2015 年 7 月の間に初回評価を行った IPF 患者について後方視的に検討し、ロジスティック回帰分析を用いて、平均肺動脈圧の上昇を予測するスコアリング方法を作成した。またブートストラップ法を用い、外部有効性について内部検証も行った。平均肺動脈圧の上昇の診断は、右心カテーテル検査により行い、273 例中 55 例で認めた。多変量解析により、拡散能障害（%DLco<50%）、CT における肺動脈・大動脈比の上昇（PA/Ao 比>0.9）、動脈血酸素分圧の低下（PaO_2<80Torr）が、平均肺動脈圧上昇の独立した予測因子と判明した。各項目ありを 1 点とすると、0 点・1 点・2 点・3 点において、平均肺動脈圧の上昇は、各 6.7%・16.0%,・29.1%・65.4%で認めた。ROC 曲線の AUC は 0.757（95%信頼区間 0.682～0.833）と良好であった。%DLco・PA/Ao 比・PaO_2 を用いた簡単なスコアリング方法により、IPF 患者における平均肺動脈圧の上昇を予測できる。

共同研究者：公立陶生病院　谷口博之、木村智樹、片岡健介、松田俊明、
名古屋大学大学院　医学系研究科　病態内科学講座　呼吸器内科学：古川大記、阪本考司、橋本直純、長谷川好規、
名古屋大学病院　先端医療開発部：安藤昌彦、
国立病院機構東名古屋病院　呼吸器内科：八木光昭、
公立学校共済組合近畿中央病院　放射線診断科　上甲剛

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）患者における平均肺動脈圧の上昇 (21 mmHg 以上)の予測方法を見出す。

B. 研究方法

対象は 2007 年 4 月から 2015 年 7 月の間に初回評価を行った IPF 患者。後方視的に検討し、ロジスティック回帰分析を用いて、平均肺動脈圧の上昇を予測するスコアリング方法を作成した。ブートストラップ法を用い、外部有効性について内部検証も行った。

C. 結果

平均肺動脈圧の上昇の診断は右心カテーテル検査により行い、273 例中 55 例で認めた。多変量解析により、拡散能障害（%DLco<50%）、CT における肺動脈・大動脈比の上昇（PA/Ao 比>0.9）、動脈血酸素分圧の低下（PaO_2<80Torr）が、平均肺動脈圧上昇の独立した予測因子と判明した。各項目陽性を 1 点とすると、0 点・1 点・2 点・3 点において、平均肺動脈圧の上昇は各 6.7%・16.0%,・29.1%・65.4%で認めた。ROC 曲線の AUC は 0.757（95%信頼区間 0.682～0.833）と良好であった。

D. 考察

今回の研究で、%DLco・PA/Ao比・PaO_2という非侵襲的な検査でIPF患者の平均肺動脈圧上昇を予測でき、簡単な計算方法であり、右心カテーテル検査を行うべき対象のスクリーニングが容易で、臨床での使用が期待できる。過去にも非侵襲的な検査を用いた予測に関してわずかに報告があるが、それら比しても簡潔で、用いる指標はIPF患者の日常臨床で通常評価される項目である。今回、平均肺動脈圧の上昇を21mmHg以上で規定した。以前に我々はIPF患者において平均肺動脈圧21から24mmHgの群と25mmHg以上の群は同様に予後不良と報告しており、また他の間質性肺炎でも予後不良との関連を報告しており、重要な指標と思われる。

E. 結論

%DLco・PA/Ao比・PaO_2を用いた簡単なスコアリング方法により、IPF患者における平均肺動脈圧の上昇を予測できる。

F. 研究発表

1. 論文

Furukawa T, Kondoh Y, Taniguchi H, Yagi M, Matsuda T, Kimura T, Kataoka K, Johkoh T, Ando M, Hashimoto N, Sakamoto K, Hasegawa Y. A scoring system to predict the elevation of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 51: 1701311, 2018.
dicted DLco, PA/Ao ratio on CT and PaO_2 can easily predict elevation of MPAP in patients with IPF.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

肺動脈性肺高血圧症におけるエポプロステノール静注治療による胃雛壁肥厚に関する研究

研究分担者　佐藤 徹
杏林大学病院　循環器内科　教授

研究要旨
特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH）および遺伝性肺動脈性肺高血圧症(HPAH)の主要な治療薬であるエポプロステノール使用者の剖検例で、複数例に胃の皺壁肥厚を認めた。エポプロステノールの使用と胃の皺壁肥厚に関する報告は未だない。今回 IPAH 及び HPAH の患者に対して上部消化管造影検査を施行しエポプロステノールの使用と胃の皺壁肥厚の関係性を評価した。
対象は当院に通院している IPAH、HPAH の患者で、上部消化管造影検査に同意した 26 例である。エポプロステノール使用者は 26 例中 19 例であった。上部消化管造影検査を施行し 4mm以上の皺壁肥厚があった際に皺壁肥厚有りとした。
エポプロステノロール使用群 19 名中 13 名、エポプロステノロール非使用群 7 名中 1 名に皺壁肥厚を認め、フローラン使用群で有意に胃の皺壁肥厚を認めた。
エポプロスノールの使用が皺壁肥厚を来す可能性が示唆された。

共同研究者：三浦陽平、杏林大学病院循環器内科

A．研究目的
IPAH（Idiopathic pulmonary arterial hypertension）、HPAH（Hereditary pulmonary arterial hypertension）は原因と思われる基礎疾患なく肺高血圧を来たす疾患であり重症例に対してはエポプロステノールの持続静注投与が施行されているが、甲状腺機能異常や消化器症状の副作用が報告されている。当院で施行したエポプロステノール使用者の剖検例で複数例に胃の皺壁肥厚を認め、今回 PAH 患者に対して低侵襲な上部消化管造影検査を行い、エポプロステノールの使用と胃の皺壁肥厚の関係性を調査した。

B．研究方法
当院でフォローアップを行っている IPAH 及び HPAH の患者 26 例を対象とし、上部消化管造影検査により胃雛壁肥厚の有無の評価、血清総たんぱく質量（TP)、血清アルブミン（ALB）量を測定して栄養状態の評価、右心カテーテル検査による血行動態を測定した。

C. 研究結果
エポプロステノール投与群と非投与群で血液生化学所見、選択的肺血管拡張剤に有意差を認めなかった。エポプロステノールの投与期間、投与量の中央値は 11 年 [6.5-12.5]、40.9ng/kg/min [31.4-54.8]であった。エポプロステノール投与群 19 名中 13 名に胃の皺壁肥厚を認め、エポプロステノール非投与群 7 名中 1 名に胃の皺壁肥厚を認め、エポプロステノール投与群で有意に胃の皺壁肥厚を認めた。栄養指標、血行動態は皺壁肥厚有り群と皺壁肥厚なし群で有意差は認めなかった。

D．考察
本研究ではエポプロステノール使用群で有意に胃の皺壁肥厚を認めた。胃皺壁肥厚を起こすメネトリエ病

や Zollinger−Ellison Syndrome、悪性腫瘍などは鑑別し否定している。また皺壁肥厚の原因で最も頻度が多い疾患ピロリ菌感染症も皺壁肥厚例 12 例のうち 10 例は未感染であった。以上よりエポプロステノールの使用と胃の皺壁肥厚の関連性が示唆された。

今回認めた胃の皺壁肥厚の機序としプロスタサイクリンのよる臓器血流の増加に伴う臓器肥大が考えられ、今後胃粘膜の分子生物学的な検討が必要と考える。皺壁肥厚の有無と循環動態の指標の間に関連性はなく、エポプロステノールが胃の皺壁肥厚を来す要因として、肺高血圧の重症度は影響しないと考える。皺壁肥厚の有無とエポプロステノールの投与期間及び投与量の間に関連性は認めなかったが、極端に投与期間の短い症例は皺壁肥厚を認めておらず、投与期間及び投与量の影響を受ける可能性は否定できなかった。今後の検討課題である。

皺壁肥厚なし群より皺壁肥厚有り群の方が TB、ALB の中央値が低値であったが有意差は認めなかった。皺壁肥厚に伴いメネトリエ病の様に吸収障害を来たし、下痢・低栄養となる可能性はあるが、証明は出来なかった。

今後多施設多症例での検討が望まれる。

E．結論

エポプロスノールの使用が皺壁肥厚を来す可能性が示唆された。

F. 研究発表

1．論文

Miura Y, Kataoka M, Chiba T, Inami T, Yoshino H, Satoh T. Giant fold gastritis induced by epoprostenol infusion in patients with pulmonary arterial hypertension. Circ J. 2018 Sep 25;82(10):2676-2677.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

肺動脈性肺高血圧の病態形成における内皮間葉転換の関与

研究分担者　多田 裕司
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 特任教授

研究要旨
内皮間葉転換（EndMT）とは内皮細胞が細胞極性や細胞間接着などの特性を喪失し、細胞骨格の劇的なリモデリングが誘導される現象である。EndMT は障害部位の修復過程のほかにも、さまざまな脈管疾患の病態に関与する。肺動脈内皮細胞の傷害に始まり、内膜・中膜の肥厚をきたす肺動脈性肺高血圧症にも EndMT の関与が示唆されるが、EndMT に関与する細胞の特徴は明らかにされていない。私たちは EndMT 関連細胞の系統や表現型を解析するため、全ての肺血管内皮細胞に GFP を発現するダブルトランスジェニックマウス Cdh5-Cre/Gt(ROSA)26Sortm4(ACTB-tdTomato.EGFP)Luo/J を作成した。これらのマウスを VEGF 受容体 antagonist（Sugen5416）と低酸素で 3 週間処理して肺高血圧を発症させ、フローサイトメトリーと免疫染色法で関連細胞を分離して特性を解析した。CD144 陰性 GFP 陽性細胞（完全 EndMT 細胞）は他の間葉系細胞と比較して Sca-1 を高発現し、細胞増殖能・移動能が有意に亢進していた。CD144 陽性α-SMA 陽性細胞（部分的 EndMT 細胞）には血管内皮前駆細胞マーカーの発現が残っていた。分離した完全 EndMT の条件培地は間葉系細胞の増殖や遊走能を助長し、血管新生を亢進させた。以上の結果より EndMT 細胞は、①障害部位において増殖能の高い平滑筋用細胞に形質転換すること、②間接的にパラクライン効果により血管内膜や中膜の増殖を促す、という２つの機序で肺動脈性肺高血圧の進展に関与することが示された。

共同研究者：鈴木 敏夫（バンダービルト大学）

A．研究目的

肺動脈性肺高血圧の病態に EndMT が関与していることを証明し、その細胞の特徴を明らかにする。

B．研究方法

全ての肺血管内皮細胞で GFP が発現し、細胞の fate mapping が可能なダブルトランスジェニックマウス Cdh5-Cre/Gt(ROSA)26Sortm4(ACTB-tdTomato,EGFP)Luo/J を作成し、これを Sugen5416+Hypoxia で 3 週間処理して肺高血圧を誘導した。当該マウス肺から細胞成分を単離し、フローサイトメトリー、免疫染色法で各細胞分画の比較を行った。In vitro では、肺血管内皮細胞（PVEC）を、完全 EndMT 細胞の条件培地に曝露した後、細胞増殖能、遊走能アッセイ、チューブ形成能アッセイを施行した。さら定量的 Rt-PCR にて間葉転換と関連する遺伝子発現を調べた。

C．結果

Sugen5416+Hypoxia で処理したマウスでは、CD144 陰性 CD45 陰性 CD326 陰性 GFP 陽性の完全 EndMT 細胞分画が有意に増加していた。これらの細胞では Colla1、S100a、Myth11 など間葉系マーカー、snail、 Twist、Zeb など間葉転換関連転写因子が上昇し、内皮関連マーカーと Bmpr2 遺伝子の発現が低下した。また CD144 陽性 CD45 陰性 CD326 陰性の部分的 EndMT 細胞では、CD34 や CD133 など内皮関連マーカーが残存し、血管前駆細胞への脱分化が示唆された。完全 EndMT（間葉系線維芽細胞への脱分化）細胞には、Sca-1 発現が高く、細胞増殖能・遊走能が亢進していた。単離した完全 EndMT 細胞を、fibronectin

でコーティングしたスライドグラス上で、平滑筋用培地を用いて培養すると、5 日間でα-SMA 陽性の平滑筋様細胞に形質転換した。完全 EndMT 細胞を培養した条件培地を NEMC（非内皮由来間葉系細胞）に暴露すると、創傷治癒能が亢進し、障害部位の細胞で BrdU の取り込みが増加した。同様に条件培地で肺血管内皮細胞を処理すると細胞増殖やチューブ形成能の亢進が観察された。

D. 考察

Cdh5-Cre/Gt(ROSA)26Sortm4(ACTB-tdTomato.EGFP)Luo/J マウスは、in vivo で肺高血圧特有の細胞 fate mapping できる優れた動物モデルであった。予想された様に、SU5416+低酸素刺激で、完全型、部分型の 2 種類の内皮間葉転換が認められ、完全 EndMT 細胞は高い細胞増殖能力と遊走能を有した。完全 EndMT 細胞は一定の条件下で平滑筋様細胞への形質転換が認められた。EndMT 細胞の増加は、内膜・中膜の肥厚をきたし、内腔閉塞につながる肺動脈性肺高血圧の病態を再現できる。さらに EndMT 細胞から周囲の微小環境にパラクライン的な働きかけが起こり、血管構成細胞の増殖、血管新生など間接的な変化をきたすことが示された。

E. 結論

肺動脈性肺高血圧の病態には内皮間葉転換の機序が密接に関与している。

F. 研究発表

1. 論文

Suzuki T, Carrier EJ, Talati MH, Rathinasabapathy A, Chen X, Nishimura R, Tada Y, Tatsumi K, West J. Isolation and characterization of endothelial-to-mesenchymal transition cells in pulmonary arterial hypertension.Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2018 Jan 1;314(1):L118-L126.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Sitagliptin による DPP4 阻害がマウス LPS 誘導肺傷害を軽減する

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

研究要旨
急性呼吸窮迫症候群（Acute Respiratory Distress Syndrome：ARDS）は、過剰な炎症により呼吸不全をきたす重篤な病態である。　肺血管内皮細胞は ARDS において重要な炎症促進源として機能し、内皮細胞レベルでの炎症制御が ARDS の治療標的になりうる。　Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)阻害薬は、糖尿病薬として広く用いられており、抗炎症作用を有することが報告されている。　しかしながら、その期待される抗炎症作用の肺血管内皮細胞や ARDS 病態への影響は不明である。　そこで本研究では臨床で用いられている DPP4 阻害薬の一つである Sitagliptin を用いて LPS 誘導肺傷害マウスおよびヒト肺血管内皮細胞への効果を評価した。　マウス実験では、Sitagliptin により LPS 肺傷害マウスの血清 DPP4 活性、気管支肺胞洗浄液中の蛋白濃度、細胞数および炎症性サイトカイン濃度が低下し、肺傷害の組織学的所見が軽減した。　LPS 投与により肺上皮細胞および肺血管内皮細胞における DPP4 の発現量は減少し、Sitagliptin 投与により発現量が部分的に回復した。　ヒト肺血管内皮細胞の実験では、DPP4 の発現量は肺動脈内皮細胞よりも肺微小血管内皮細胞（Human lung microvascular cells: HLMVEC）の方が高かった。　また、LPS により HLMVEC からの炎症性サイトカイン分泌が誘導され、Sitagliptin によりその分泌が抑制された。　LPS により、HLMVEC の増殖は促進され、Sitagliptin はこの増殖を抑制した。　しかしながら、Sitagliptin は LPS による培養内皮細胞および上皮細胞の透過性亢進を抑制しなかった。 以上のことから、Sitagliptin がマウス LPS 誘導肺傷害を軽減し、肺血管内皮細胞において抗炎症作用を有することを明らかにした。　本研究は、DPP4 阻害薬が ARDS の治療薬となりうることを示唆している。

共同研究者：川﨑 剛

A. 研究目的
糖尿病薬である DPP4 阻害薬が ARDS の治療薬として応用可能であるかを検討すること

B. 研究方法
糖尿病薬として用いられている DPP4 阻害薬の一つである Sitagliptin の効果を、LPS 誘導肺傷害マウスとヒト肺血管内皮細胞を用いた培養実験を用いて評価した。　LPS 誘導肺傷害マウスは、LPS の気管内投与により作製し、Sitagliptin は LPS 投与 1 時間前に腹腔内投与した。　LPS 投与 18 時間後に血清、肺胞洗浄液、肺を採取し、血清 DPP4 活性測定、気管支肺胞洗浄液中の細胞数、蛋白濃度、炎症性サイトカイン濃度、組織学的評価を行った。　培養実験では、Sitaliptin 投与および LPS 刺激を行い、培養上清中の炎症性サイトカイン濃度、増殖能評価、細胞間透過性評価をおこなった。

C. 結果
マウス実験では、Sitagliptin により LPS 肺傷害マウスの血清 DPP4 活性、気管支肺胞洗浄液中の蛋白濃度、細胞数および炎症性サイトカイン濃度が低下し、肺傷害の組織学的所見が軽減した。　LPS 投与により肺上皮細胞および肺血管内皮細胞における DPP4 の発現量は減少し、Sitagliptin 投与により発現量が部分的に回

復した。　培養実験では、DPP4 の発現量は肺動脈内皮細胞よりも肺微小血管内皮細胞（Human lung microvascular cells: HLMVEC）の方が高かった。　また LPS により HLMVEC からの炎症性サイトカイン分泌が誘導され、Sitagliptin により分泌が抑制された。　さらに LPS により、HLMVEC の増殖は促進され、Sitagliptin はこの増殖を抑制した。　しかしながら、Sitagliptin は LPS による培養内皮細胞および上皮細胞の透過性亢進を抑制しなかった。

D. 考察

DPP4 阻害薬は糖尿病薬として広く用いられており、抗炎症作用や心血管保護作用などの報告がなされている。 そこで、炎症性病態である ARDS が同薬により改善するのではないかと仮説をたて、研究を行った。Sitagliptin はマウス LPS 誘導肺傷害を軽減し、肺血管内皮細胞において抗炎症作用を有することが明らかとなった。　Sitagliptin が肺傷害を軽減する機序については、本研究でも示したように肺血管内皮細胞や多種細胞への抗炎症作用がまず示唆される。　また、DPP4 は細胞膜のみならず循環血中に可溶性 DPP4 として存在しており、可溶性 DPP4 の炎症促進作用が報告されている。　そのため DPP4 阻害による抗炎症作用も肺傷害の軽減に寄与した可能性がある。　他にも、DPP4 酵素活性阻害により肺血管内皮前駆細胞の誘導促進作用なども想定される。　ARDS における DPP4 の役割および DPP4 阻害薬の作用機序のさらなる解明が望まれる。

E. 結論

Sitagliptin はマウス LPS 誘導肺傷害を軽減し、肺血管内皮細胞において抗炎症作用を有することが明らかとなった。　本研究は、DPP4 阻害薬が ARDS の治療薬となりうることを示唆している。

F. 研究発表

1. 論文

Kawasaki T, Chen W, Htwe YM, Tatsumi K, Dudek SM. Dpp4 inhibition by sitagliptin attenuates lps-induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018 Sep 6. doi: 10.1152/ajplung.00031.2018. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

Kawasaki T, Chen W, Tatsumi K, Dudek SM. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition attenuates LPS-induced lung injury in mice. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 197: A2892.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

肺動脈性肺高血圧症における IL-6 シグナルの役割と治療的意義

研究分担者　田村 雄一
国際医療福祉大学医学部 循環器内科 准教授

研究要旨
肺動脈性肺高血圧症では全国に数千人の患者がいる疾患であり、肺動脈末梢血管における血管内皮細胞障害と平滑筋の増殖を主体にしたリモデリングによって引き起こされるが、その詳細な機序は明らかになっていない。肺動脈性肺高血圧症患者の血清中で IL-6 をはじめとした炎症性サイトカインが上昇し、予後不良予後不良因子となることは知られていたが、肺血管自体にどのように作用するかは明らかでなかった。
肺動脈性肺高血圧症患者において細胞膜結合型 IL-6 受容体が肺動脈血管平滑筋細胞に多くに発現し、IL-6 シグナルが血管平滑筋細胞に抗アポトーシス耐性をもたらすことで肺動脈のリモデリングに寄与することを初めて明らかにした。また IL-6 受容体をブロックすることで肺高血圧症が改善することを ラット肺高血圧症モデルや平滑筋特異的 IL-6 受容体ノックアウトマウスモデルなどを用いてことで、今後治験予定の IL-6 受容体抗体による肺高血圧症治療に科学的根拠を与えた。

A．研究目的

肺動脈性肺高血圧症における血管病変の進行に IL-6 シグナリングが関与していることを明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

ヒト特発性肺動脈性肺高血圧症患者における病理切片及び肺動脈血管平滑筋細胞の初代培養を用いた評価を in vitro で行った。また肺高血圧症のモデルであるモノクロタリンおよび SuHx モデルラットおよび、Cre-loxP システムを用いて平滑筋細胞特異的に IL-6R の発現を低下させたマウスにおける低酸素環境下での肺高血圧症の反応を検証した。

C．結果

ヒトの組織における検証で、対照群と比較して肺動脈性肺高血圧症患者における IL-6 受容体の発現およびその下流のシグナルである STAT3 のリン酸化が亢進していることが明らかとなった。またヒト肺動脈血管平滑筋細胞に対し in vitro で IL-6 を添加したところ、MCL-1 分子を介して血管平滑筋細胞が抗アポトーシス耐性を獲得することがわかった。つぎに肺高血圧症のモデルであるモノクロタリンおよび SuHx モデルラットにおいてもヒトと同様に肺動脈血管平滑筋細胞における IL-6 受容体の発現が亢進していることを確認したのち、IL-6 受容体に対するアンタゴニストを投与したところ、肺高血圧症が改善する所見が得られた。さらに、平滑筋細胞特異的に IL-6R の発現を低下させたトランスジェニックマウス(Sm22a-Cre Il6rfl/fl マウス)を作成し、低酸素環境暴露下で肺高血圧症を発現させたところ、IL-6 受容体低下モデルマウスにおいては肺高血圧症の発症が改善することを確認できた。

D．考察

血清中 IL-6 濃度は肺動脈性肺高血圧症患者において亢進しており、予後不良因子であることは以前より知られていたが、その病態生理に関与する分子メカニズムは明らかではなかった。

本研究成果により肺動脈性肺高血圧症患者において肺動脈血管平滑筋細胞における IL-6 受容体の発現が亢進していることから、血清中の IL-6 がダイレクトに肺動脈血管平滑筋細胞に作用し、リモデリングに関与することが明らかとなった。また動物モデルにおける検証から、IL-6 シグナルが肺高血圧症の発症に関与し、IL-6 受容体の作用を抑制することで肺高血圧症の発症および病態の進展を抑えることができることを明らかにすることができ、今後のトランスレーショナルリサーチの発展に寄与することが期待された。

E．結論

肺動脈性肺高血圧症において肺動脈血管平滑筋細胞の IL-6 受容体の発現が亢進し、血管のリモデリングに関与していることが明らかとなった。また IL-6 受容体をブロックすると肺高血圧症の発症や進展を抑えることができることも確認された。

F. 研究発表

1．論文

Tamura Y, Phan C, Tu L, Le Hiress M, Thuillet R, Jutant EM, Fadel E, Savale L, Huertas A, Humbert M, Guignabert C. Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. J Clin Invest 128;1956-1970. 2018.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

糖尿病と高血圧に対する性別や閉経を加味した睡眠因子と肥満の影響：ながはまスタディ

研究分担者　陳 和夫
京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座　特定教授

研究要旨
睡眠呼吸障害の大部分を占める睡眠時無呼吸は、日中の過度の眠気などで社会生活に重要な影響を与えるばかりでなく、高血圧、糖尿病、心血管障害発生とも関連するため近年多くの注目を集めている。また、短時間睡眠も 24 時間社会において増加し、日中の眠気のみならず生活習慣病との関連が注目されつつあるが、これまでの報告は客観的睡眠時間ではなく、自己申告の睡眠時間によるものがほとんどであった。さらに、肥満は生活習慣病発症予防、健康生活の最大の課題で、かつ睡眠時無呼吸の最重要要因であり、短時間睡眠とも関連するとされる。滋賀県長浜市と共同で行った「ながはまコホート」事業において、睡眠呼吸障害、客観的な短時間睡眠、肥満の相互の関連性と、それらが高血圧、糖尿病に与える関連について、性差、閉経前後もふまえて 7051 人の対象者で検討した。すると、睡眠呼吸障害は、肥満ばかりでなく客観的な短時間睡眠と関連することが判明した。睡眠呼吸障害は男女とも高血圧に関連しており、その重症度が高くなるにつれてオッズ比が高くなったが、糖尿病に関しては、女性においてのみ関連していた。特に、閉経前女性においては、中等症以上の睡眠呼吸障害があると糖尿病のオッズ比が 28 倍と著明に高くなった。なお、肥満は男女ともに高血圧、糖尿病のリスクであったが、客観的に測定した短時間睡眠は高血圧、糖尿病いずれにも関連が認められなかった。さらに、高血圧や糖尿病に対する肥満の関与は、睡眠呼吸障害により約 20%間接的に媒介されており、性差が認められた。よって、短時間睡眠でなく、肥満と睡眠呼吸障害が高血圧、糖尿病と関連があり、しかもその関連の度合いに性差、閉経前後で相違がみられることがわかった。

共同研究者：松本健、村瀬公彦、田原康玄、Gozal David、Smith Dale、南卓馬、立川良、谷澤公伸、小賀徹、長島俊輔、若村智子、米浪直子、瀬藤和也、川口喬久、堤孝信、高橋由光、中山健夫、平井豊博、松田文彦

A．研究目的

肥満は高血圧や糖尿病といった生活習慣病のリスクであることは周知の事実であるが、それ以外にも、睡眠呼吸障害の程度が重度であっても高血圧や糖尿病のリスクになることが知られている。同様に、短時間睡眠も高血圧や糖尿病のリスクになることが知られているが、過去のほとんどの研究は、アンケートを用いた主観的な睡眠時間で研究を行っており、客観的な睡眠時間に関するデータは不足していた。また、最近では睡眠呼吸障害と短時間睡眠、肥満と短時間睡眠の関連も示唆されているが、それら 3 者の関係性、また 3 者を同時に考慮した場合の高血圧、糖尿病への影響を、大規模な対象者で検討した報告はなく、本研究ではこれらの点を解明することを目的とした。また、睡眠呼吸障害のリスクは男女差、さらには閉経前後でも差が認められることが報告されているため、閉経を含めた性差についても検討した。

B．研究方法

本研究は、ながはまコホート事業により得られたデータを用いた。客観的な睡眠時間については、腕時計型の加速度計（Actiwatch 2®もしくは Actiwatch Spectrum Plus®、いずれも Philips Respironics 社）と睡眠日誌を用いて、7 日間の平均時間を計算した。睡眠呼吸障害については、パルスオキシメーター

（PULSOX-Me300®、コニカミノルタ社）を用いて、4 日間の平均 3% oxygen desaturation index（ODI）を計算した。なお、ODI については、同時測定の加速度計で得られた客観的睡眠時間を用いて補正した。

C. 結果

2013 年から 2016 年までの 4 年間で、ながはまコホート事業に参加したのは 9850 人であった。9109 人（全体の 92.5%）が機器の持ち帰りに承諾し、そのうち加速度計で週末 1 日を含む 5 日以上の測定とパルスオキシメーターで 2 日以上の測定の有効なデータが取得可能であった 7051 人（全体の 71.6%）を解析対象とした。

客観的な睡眠時間に関しては平均 6 時間で、性別や閉経前後であまり違いは認められなかったが、睡眠呼吸障害は明確な違いが認められ、特に治療対象と考えられる、中等症以上の睡眠呼吸障害の頻度は男性で 23.7%と多いこと、閉経前女性では 1.5%と少ないものの、閉経後女性では 9.5%と頻度が高くなることが判明した。そして、睡眠呼吸障害や肥満は重症度が高くなるにつれて、睡眠時間は短くなったが、睡眠呼吸障害の重症度ごとの客観的睡眠時間は、男女間で交互作用が認められた。また、睡眠呼吸障害は男女とも高血圧に関連しており、その重症度が高くなるにつれて関連度が高くなった（睡眠呼吸障害なしと比較した中等症以上の睡眠呼吸障害のオッズ比は男性で 3.11（95%CI 2.23-4.33)、閉経前女性で 3.88（95%CI 1.42-10.6)、閉経後女性で 1.96（95%CI 1.46-2.63)）が、糖尿病に関しては、女性においてのみ関連していた（睡眠呼吸障害なしと比較した中等症以上の睡眠呼吸障害のオッズ比は男性で 1.47（95%CI 0.90-2.40)、閉経前女性で 28.1 (95%CI 6.35-124.6)、閉経後女性で 3.25 (95%CI 1.94-5.46))。特に、閉経前女性においては、中等症以上の睡眠呼吸障害があると糖尿病の関連度が著明に高くなった。なお、肥満は男女ともに高血圧、糖尿病と関連していたが、短睡眠時間睡眠は高血圧、糖尿病いずれにも関連が認められなかった。そして、媒介分析を用いた解析では、高血圧や糖尿病に対する肥満の影響は、睡眠呼吸障害により約 20%間接的に媒介されており、性差が認められた(高血圧/糖尿病に対して全体で 21.5%/24.0%、男性で 27.8%/15.3%、女性で 16.9%/27.0%)。

D. 考察

今回の研究結果から、次のことが明らかになった。

①短時間睡眠が睡眠呼吸障害と関連している。

よって、睡眠時間が短い人は睡眠呼吸障害の有無の検索が有用である可能性がある。また、短時間睡眠における予後悪化の過去の報告は、併存する睡眠呼吸障害の影響を受けていた可能性がある。

②睡眠呼吸障害は高血圧、糖尿病と関連しており、その関連度には性差が認められる。

よって、睡眠呼吸障害を有する人は高血圧、糖尿病の検索が望ましい。今回糖尿病との関連は女性でのみ認められたが、過去にも、閉塞性睡眠時無呼吸の糖尿病への高い寄与率は女性でのみ報告されている。肥満や性ホルモンの影響の違いがインスリン抵抗性の進展に関連しているかもしれないが、特に閉経前女性において、睡眠呼吸障害の糖尿病への影響が強く、肥満には注意しなければならないと言える。

③肥満と高血圧、糖尿病との関連は睡眠呼吸障害が間接的に媒介している。

この結果は、体重減少を認めなくても持続陽圧呼吸療法にて血圧やインスリン抵抗性が改善した過去の報告に合致する。よって、高血圧、糖尿病の基礎病態である肥満の治療としての減量以外に、睡眠呼吸障害の治療も加えて有用である可能性がある。

E. 結論

短時間睡眠は睡眠呼吸障害や肥満と関連していたが、短時間睡眠ではなく睡眠呼吸障害や肥満が高血圧や糖尿病に関連しており、その関連度には性差が認められた。

F. 研究発表

1．論文

Matsumoto T, Murase K, Tabara Y, Gozal D, Smith D, Minami T, Tachikawa R, Tanizawa K, Oga T, Nagashima S, Wakamura T, Komenami N, Setoh K, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Takahashi Y, Nakayama T, Hirai T, Matsuda F, Chin K. Impact of sleep characteristics and obesity on diabetes and hypertension across genders and menopausal status; the Nagahama Study. *Sleep. 2018 Jul 1;41(7). doi: 10.1093/sleep/zsy071.*

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

エベロリムスによる薬剤性肺炎の臨床的特徴とそのリスクファクターとなる因子の検討

研究分担者　津島 健司
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　特任教授

研究要旨
mTOR 阻害薬であるエベロリムス(ERL)は、進行がんに対しての治療薬として使用されている。ERL の使用に際して薬剤性肺炎はほかのがん治療薬に比べて多くみられるが、その臨床的な特徴やそのリスク因子に関しての検討はされていない。その病態の早期発見、適切な患者選択のためにその解明を目的とする。2010 年 8 月から 2016 年 3 月までに千葉大学で ERL を投与された 45 名(男性 29 名、女性 16 名　年齢は 12-78 歳)に対して後方視的に臨床データをまとめた。臨床情報、症状、身体所見、血液検査、胸部 CT 検査を継時的に施行した。45 名のうち 15 名(33%)に薬剤性肺炎を認めた。投与から発症までの時間の中央値は 64 日(4-277 日)であった。ベースラインの eGFR (52±18 vs.73±13mL/min, P=0.007)は発症群では有意に低く、KL-6(438±156 vs. 289±161 U/mL, P=0.011)は発症群では有意に高値であった。発症時の LDH (312±109 IU/L)と KL-6 (941±701 U/mL)はベースラインと比べて有意に上昇していた。11 名は ERL 内服中止のみで改善し、4 名にはステロイドが内服投与された。ベースラインの KL-6 が高値で、eGFR が低下している患者が ERL による薬剤性肺炎の発症リスクが高く、KL-6 と LDH が有用な発症のマーカーとして有用であった。

共同研究者：安部 光洋

A．研究目的
mTOR 阻害薬であるエベロリムス(ERL)は、腎がん、乳がんをはじめ進行性のがんに対しての治療薬として使用されている。ERL の使用に際して薬剤性肺炎はほかのがん治療薬に比べて多くみられるが、その臨床的な特徴やそのリスク因子に関しての検討されていない。その病態の早期発見、適切な患者選択のためにその解明を目的とする。

B．研究方法
2010 年 8 月から 2016 年 3 月までに千葉大学で ERL を投与された 45 名(男性 29 名、女性 16 名　年齢は 12-78 歳)に対して後方視的に臨床データをまとめた。検討期間中に ERL の内服を拒絶した 1 名と胸部 CT 評価がされていない 4 名は検討から除外した。薬剤性肺炎の診断基準は日本呼吸器学会に準拠した。血液検査項目は、WBC とその分画、Cr、eGFR、ALB、KL-6、BNP を抽出項目とした。胸部 CT は薬剤性肺炎発症時に施行し、2 人の呼吸器内科医が独立してすりガラス影、小葉間隔壁肥厚、胸水、網状影、浸潤影、胸膜に添った線上影、結節影、気管支血管側肥厚所見、牽引性気管支拡張の有無を検討した。

C．結果
45 名のうち 15 名(33%)に薬剤性肺炎を認めた。投与開始から発症までの時間の中央値は 64 日(4-277 日)であった。年齢、性別、喫煙歴、ERL 前治療歴、肺機能検査は発症していない群と発症した群で有意差は認めなかった。発症前の画像所見には有意な違いは認められなかった。ベースラインの eGFR (52±18 vs.73±13mL/min, P=0.007)は発症群では有意に低く、KL-6(438±156 vs. 289±161 U/mL, P=0.011)は発症

群では有意に高値であった。6 名(40%)は発症後も無症状で継時的な胸部 CT ではじめて指摘された。咳嗽、発熱、体動時呼吸困難はそれぞれ 4 名ずつ(27%)であった。発症時の LDH (312±109 IU/L)と KL-6 (941±701 U/mL)はベースラインと比べて有意に上昇していた。胸部 CT パターンはすべての症例にすりガラス影を認め、13 名(86%)に小葉間隔壁肥厚所見、3 名(33%)に胸水を認めた。11 名は ERL 内服中止のみで改善し、4 名にはステロイドが内服投与された。

D. 考察

薬剤性肺炎は ERL 内服におけるもっとも重要で頻度の高い副作用である。Dabydeen は腎がん治療の 30%に薬剤性肺炎を発症し、発症までの中央値は 56 日と報告しており今回のわれわれの報告に類似していた。日本呼吸器学会のガイドラインでは薬剤性肺炎のリスクファクターは年齢(60 歳以上)、間質性肺炎所見の存在、肺切除の既往、酸素使用の有無、放射線照射の既往、腎機能低下などが挙げられている。われわれの検討では、間質性肺炎の存在している患者でも ERL による薬剤性肺炎の発症はなく、リスク因子は、投与される薬剤ごとに異なるのではないかと推測した。また、ERL による薬剤性肺炎は薬剤の血中濃度の上昇ではなく、間質性肺炎と肺うっ血が関連していると考えている。その理由は、発症時に BNP が上昇している点、胸水を認めている点、治療中止で改善している点と再投与で発症している症例がない点である。とくに mTOR 阻害薬である ERL は血管新生や毛細血管新生を抑制している点から肺動脈系のうっ血を引き起こしているのではないかと推測している。また、LDH と KL-6 は発症時の変動が大きく、早期発見のマーカーとして有用であった。また、腫瘍の増大は、薬剤性肺炎発症に影響は与えていないと判断した。

E. 結論

ベースラインの KL-6 が高値で、eGFR が低下している患者が ERL による薬剤性肺炎の発症リスクが高く、KL-6 と LDH が有用な発症のマーカーとして有用であった。

F. 研究発表

1. 論文

Abe M, Tsushima K, Ikari J, Kawata N, Terada J, Tanabe N, Tatsumi K. Evaluation of the clinical characteristics of everolimus-induced lung injury and determination of associated risk factors. Respir Med. 2018; 134:6-11.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

膠原病患者におけるハプトグロビンと心臓MRIを用いた肺動脈性肺高血圧症の検出

研究分担者　辻野 一三
北海道大学病院内科Ⅰ　特任教授

研究要旨
膠原病は肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension；PAH）の主要な基礎疾患の一つである。膠原病患者における PAH の合併率は約 10%とされ、一般ポピュレーションよりも発症率が高い。加えて PAH 合併膠原病患者の予後は非合併例よりも不良であることも報告され、膠原病症例の診療では PAH の早期かつ正確な診断が重要である。この点に関し、ヨーロッパのグループから強皮症症例におけるエビデンスに基づく PAH 診断アルゴリズムが発表され関連ガイドラインでも紹介されている（DETECT アルゴリズム）。このアルゴリズムでは非侵襲的な検査である血液検査、心電図、呼吸機能検査、心エコーなどの結果をスコア化し、PAH のハイリスク群の検出に高い感度を有することが知られる。しかしながらその特異度は比較的低く必要のないあるいは乏しい症例に侵襲的な右心カテーテルが行われてしまう可能性が指摘されている。一方、我々はこれまでに血清ハプトグロビンと心臓 MRI によって測定した右室拡張末期容積 (RVEDV)/左室収縮末期陽性 (LVEDV)比が平均肺動脈圧と有意な相関を有することを報告してきた。ここで低血清ハプトグロビン血症は僅かな溶血や微小血管障害を反映する可能性がある。一方、RVEDV/LVEDV 比の上昇は心室のリモデリングを反映すると考えられる。これらの病態や指標は DETECT アルゴリズムでは採用されておらず、したがってこれらを新しい非侵襲的指標として加えることで膠原病症例の PAH 合併をより高い感度・特異度で検出できる可能性がある。

A. 研究目的

膠原病症例における PAH の検出をハプトグロビン・心臓 MRI 指標という新しい指標を加えることでより正確に行えるかどうかを検証すること

B. 研究方法

本研究は単一施設（北海道大学病院）、後方視的観察研究である。対象は北海道大学病院にて診療中の膠原病患者の中で 2010 年 7 月から 2017 年 10 月の間に右心カテーテル検査を受けた症例。PAH の診断は右心カテーテル検査によって測定した平均肺動脈圧（MPAP）が 25 mmHg 以上とした。非侵襲的検査指標のカットオフ値は日本人における以下の正常値を用い、それぞれの PAH スクリーニング能は ROC 曲線解析と AUC（area under the curve）値を用いて評価した。

高 U1-RNP 抗体または高抗セントロメア抗体価
血漿 BNP 濃度＞18.4 pg/mL または血清 NT-proBNP 濃度 >55 pg/mL
血清尿酸≥7.0 mg/dL
心電図で右軸変異
%FVC/%DLCO >1.6 または%DLCO/VA<70%
心エコーによる推定収縮期肺動脈圧≥40 mmHg
血清ハプトグロビン値<19mg/dL
心臓 MRI による[右室拡張末期容積 (RVEDV)/左室収縮末期陽性 (LVEDV)] <1.2

C. 結果

31 人の膠原病症例（SSc 14, MCTD 9, SLE 6, SS 1, DM 1）を解析対象とした。このうち 18 人が右心カテーテル検査で PAH と診断された。31 例の解析で血清ハプトグロビン濃度と RVEDV/LVEDV はいずれも MPAP と有意に相関した（r=-0.70,p<0.001, r=0.60, p<0.001）。AUC は上記 1-5 の広く用いられる指標を用いた場合 0.67 だった。これに心エコー指標を加えると 0.76、心エコー指標の代わりに血清ハプトグロビン濃度を加えると 0.74 だった。双方を加えると AUC は 0.82 に上昇した。さらにこれに RVEDV/LVEDV を加えると AUC は 0.84 まで上昇した。

D. 考察

このパイロットスタディでは、従来指標に血清ハプトグロビン濃度や心臓 MRI 指標を加えることで膠原病患者の PAH 合併診断能を改善できる可能性が示唆された。両指標とも侵襲度は低く、また再現性も比較的高い特徴を有する。ハプトグロビンは従来指標とは異なる観点から PH の存在を検知できる可能性を持ち、また心臓 MRI は右心形態の評価については正確性が高く数あるイメージングモダリティーの中でゴールドスタンダードとされている。より多数例での臨床研究によって本研究結果が膠原病合併 PAH のさらなる早期診断・治療そして予後改善に結び付くことが期待される。

F. 研究発表

1.論文

Nakamura H, Kato M, Nogochi A, Ohira H, Tsujino I, Atsumi T. Efficient detection of pulmonary arterial hypertension using serum haptoglobin level and cardiac MRI in patients with connective tissue diseases: a pilot study. Clin Exp Rheumatol. 2018 Mar-Apr;36(2):345-346.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

閉塞性睡眠時無呼吸症患者における心／脳血管イベントのバイオマーカーとしての抗 COPE 抗体の可能性

研究分担者　寺田 二郎
千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

研究要旨
中等症から重症の閉塞性睡眠時無呼吸症（OSA）は、心血管障害や脳血管障害といった重症の動脈硬化関連疾患の独立した危険因子であることが知られている。しかし、OSA 患者における動脈硬化関連疾患の発症の予測は困難である。我々は、予備研究においてゴルジ体における蛋白質輸送を調節する細胞質複合体である coatomer protein complex, subunit epsilon（COPE）に対する自己抗体（抗 COPE 抗体）が、動脈硬化の新たなマーカーとなる可能性を明らかにした。今回、OSA 患者において抗 COPE 抗体価が心／脳血管イベントと関連するかについて評価を行った。睡眠ポリグラフ検査において OSA と診断された 82 人の成人患者及び健常人 64 人を対象とし、Amplified luminescence proximity homogeneous assay 法により血清中の抗 COPE 抗体価を測定した。抗 COPE 抗体価と動脈硬化に関連する臨床背景との関連を評価した。抗 COPE 抗体価は、OSA 患者群において健常群よりも有意に高値であり、うち中等症～重症の OSA 患者でより高値であった。また、心／脳血管障害、高血圧症、肥満を合併する OSA 患者において高値であった。OSA 患者における単／多重ロジスティック解析では、抗 COPE 抗体価高値は心／脳血管障害の有意な予測因子であった。OSA 患者において抗 COPE 抗体価が高値であることは、心／脳血管イベントのリスクである可能性が示された。抗 COPE 抗体価が高値である OSA 患者は、より慎重に強度の強い治療を必要とする可能性がある。

共同研究者：巽浩一郎、松村琢磨、千葉大学大学院医学研究院・遺伝子生化学：日和佐隆樹

A．研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症（OSA）では，睡眠中の繰り返す上気道閉塞により間欠的低酸素（IH）が頻発する。IH により内皮細胞機能障害が生じ，動脈硬化が進展する。中等症～重症 OSA は，脳血管障害，冠動脈疾患や動脈硬化関連疾患（atherosclerosis-related disease：ARD）による死亡のリスクであることが知られている。現在の生理学的検査等による動脈硬化の評価方法では，心／脳血管障害の発症を十分に予測することができない。そのため，心／脳血管障害の発症リスクが高く CPAP を要する OSA 患者を識別する，新たな動脈硬化指標の開発が望まれる。

近年，ARD 患者における血清中の循環自己抗体の存在が示されている。当大学においても，ARD 患者血清における IgG 型自己抗体の存在を報告した。Coatomer protein complex subunit epsilon（COPE）に対する自己抗体（COPE 抗体）はその一つであり，予備研究において OSA の重症度と関連していた。今回，OSA 患者の心／脳血管疾患イベントと血清中 COPE 抗体値が関連するか調べた。

B．研究方法

2012 年 6 月～2014 年 1 月の間に当院において睡眠ポリグラフ検査（PSG）で OSA と診断された患者群 82 人，及び健常群として当大学職員 64 人の採血検体を用いた。検体は室温で 3000G×10 分間の遠心分離をして上清を用いた。まず，血清と GST 融合 COPE タンパク質を反応させ室温で 6～8 時間インキュベートした。その後，抗ヒト IgG 抗体標識アクセプタービーズ及びグルタチオン標識ドナービーズを加え，室温で 14 日間インキュベートした。Amplified luminescence proximity homogeneous assay（AlphaLISA）法

で alpha 値を測定した。

C. 研究結果

患者群 82 人の内訳は，軽症 11 人（AHI 中央値 10.0 回／時間），中等症 17 人（同 22.4 回／時間），重症 54 人（同 46.2 回／時間）であった。患者群，特に重症患者では，年齢・男性割合・BMI・喫煙率・高血圧症／糖尿病／高脂血症／冠動脈疾患／脳血管障害の既往を持つ割合が有意に健常群よりも高かった。また，OSA 患者群，及び中等症と重症のサブグループの COPE 抗体値は健常群よりも有意に高値であった。OSA 患者において，BMI 高値・PSG における平均 SpO_2 低下／最低 SpO_2 低下／覚醒指数上昇・高血圧症／冠動脈疾患／冠動脈疾患及びもしくは脳血管障害の既往があると，COPE 抗体値は高値であった。OSA 患者における心／脳血管障害イベントの予測因子をロジスティック解析すると，単ロジステッィク解析では，男性（Odds Ratio [OR] 6.82，p=0.025）と COPE 抗体高値（OR 4.50，p=0.016）が有意であった。この二項目による多重ロジスティック解析では，COPE 抗体高値（OR 3.90，p=0.034）が最も強い予測因子であった。

D. 考察

COPE 抗体値は，健常群と比較して OSA 患者で有意に高値であった。また。OSA 患者のうち，中等症～重症 OSA・BMI 高値・高血圧の既往・心／脳血管障害の既往でより上昇していた。COPE 抗体が高値であることは，多重ロジスティック解析で心／脳血管障害の既往の有意な予測因子であった。

OSA 患者における COPE 抗体の上昇の機序としては以下が考えられる。細胞の過剰な脂肪を貯蔵するためや，心／脳血管障害に先行して部分的に破壊されたアテローマプラークにより過剰発現した COPE が細胞外／血管内に繰返し漏れたことに対応して上昇した可能性，また，慢性間欠的低酸素による COPE を介した脂肪代謝への影響である。

OSA の治療は将来の心／脳血管障害イベントの予防が主な目的であり，COPE 抗体は OSA 患者の CPAP 治療の必要性を評価するバイオマーカーとして有用である可能性がある。COPE 抗体が心／脳血管障害イベントを予測する有用な動脈硬化マーカーであることを示すためには，OSA 患者における前向きコホート研究が必要である。

E. 結論

COPE 抗体値は，OSA 患者の心／脳血管障害イベントリスクのバイオマーカーとして有用な可能性が示された。COPE 抗体高値である OSA 患者はより強力な治療を必要とする可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文

Matsumura T, Terada J, Kinoshita T, Sakurai Y, Yahaba M, Ema R, Amata A, Sakao S, Nagashima K, Tatsumi K, Hiwasa T. Circulating anti-coatomer protein complex subunit epsilon (COPE) autoantibodies as a potential biomarker for cardiovascular and cerebrovascular events in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 13:393-400, 2017.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

閉塞性睡眠時無呼吸症患者に対するWatchPAT使用における動脈硬化の影響

分担研究者　寺田 二郎
千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

研究要旨
閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSA）の診断には現在も睡眠ポリグラフ（polysomnography：PSG）検査を用いるのが標準的であるが、本検査は施行できる施設が限られており，また全身にセンサーを装着する性質上患者の負担が大きい。近年導入された簡易睡眠検査（検査施設外睡眠検査）であるWatchPATは末梢動脈血流，アクチグラフ，SpO_2を合わせて評価測定することで、無呼吸低呼吸指数に加え、軽睡眠・深睡眠・REM 睡眠ステージの推定が可能なタイプ 3 簡易睡眠検査機器として実臨床で使用されている。しかし、WatchPATは末梢動脈から睡眠を評価している性質上、動脈硬化の程度によりデータに違いが生じうる可能性が推測されるがその詳細は不明であり，また国内においてはその有用性に関する報告はほとんどない。今回，当院を受診したOSA疑い患者61例に対して、在宅でWatchPATを施行した後に入院でPSG検査を実施し、それらの検査結果とPulseWaveVelocity（PWV）を用いた動脈硬化の程度との関係性について評価検討した。まず在宅での WatchPAT の検査結果と、入院 PSG 検査で得られた結果を比較解析したところ、両者の無呼吸低呼吸指数（AHI）は中程度の相関を認めたが、AHI が大きくなるほど両者の差が大きくなる比例誤差を認めた。このような差が生じる原因に関して入院時に測定したPWVの値でAHIを比較したところ、PWV が高値になるほど WatchPAT と PSG の相関が弱くなることが明らかとなった。PWV の高い動脈硬化が進行した患者において、WatchPATとPSGの相関が弱まる可能性があり、動脈硬化が強い症例ではその影響を考慮して検査結果を評価する必要があると考えられた。

共同研究者：巽浩一郎、木下拓

A. 研究目的

現在、閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSA）の診断には現在も睡眠ポリグラフ（PSG）検査がゴールドスタンダードであるが、この方法は全身にセンサーを装着する性質上、患者の負担は大きく、検査を施行できる施設は限られている。近年導入された簡易睡眠検査（検査施設外睡眠検査）であるWatchPATは末梢動脈血流（peripheral arterial tone :PAT)，アクチグラフ，SpO_2を合わせて評価 測定することで、無呼吸イベントの推定が可能なタイプ 3 簡易睡眠検査機器である。海外では PSG 検査の解析結果との良好な相関がメタ解析で報告されており、睡眠時無呼吸症候群のスクリーニングとして有用性が期待されている。しかし、WatchPAT は末梢動脈の血流シグナルを用いて無呼吸を評価する性質上、動脈の伸縮に影響する薬剤は結果に影響を及ぼすため、αblocker・硝酸薬使用患者では使用できないとされる。そのため、動脈の器質的な変化もWatchPATの結果に影響することが予想されるが､それらを評価した報告はまだない｡我々はWatchPATとPSGから得られる睡眠呼吸障害指数を比較・検討し、動脈硬化がどのように影響するかを検討した。

B. 研究方法

2015年4月以降、当院外来にOSA疑いで受診し、在宅でWatchPATを施行した後に入院でPSG検査を実施した患者 61 名を対象とした。WatchPAT の適応外となる心房細動・ペースメーカー植え込み・短時間作用型 の硝酸塩薬・α 遮断薬（検査前 24 時間以内）使用症例は除外した。測定項目としてはPSGについ

ては AHI を含めた各種睡眠変数を記録し、WatchPAT に関しては簡易 AHI を測定した。また、PSG 検査、PWV 入院時に合わせて上腕足首間脈波伝播速度（baPWV）を測定した。

C. 研究結果

患者群 61 人の平均年齢は 57.1±13.5 歳で、男性 48 名・女性 13 名であった。合併症として最も多かったのが脂質異常症で 49 名（80.3%）であり、肥満は 39 名（63.9 %）であった。WatchPAT と PSG の AHI は r=0.69（p< 0.0001）と中程度の相関であった。また、両者の Bland-Altman 分析では AHI が大きいほど両者の差が大きくなる傾向にあった（比例誤差が存在した)。さらに、WatchPAT の AHI は 28.4±19.2（events/h)、一方 PSGAHI は 53.6±30.2（events/h）と WatchPAT は PSG と比較して有意に低い値であった。このような差が生じる原因として、WatchPAT に用いる末梢動脈波の影響が関与していると考えた。そのため入院時に PWV を測定し、AHI の相関にどのように関与するかを検討したところ、PWV が低い（いわゆる動脈硬化の程度が軽い）群では WatchPAT と PSG に良好な相関が見られた。逆に、PWV が高い（動脈硬化の程度が強い）群では両者の相関が悪くなることが判明した。

D. 考察

WatchPAT と PSG を比較した結果、前者は AHI を有意に過小評価する傾向にあった。その理由として一つは患者層の差が考えられた。本研究では Bland-Altman 分析で AHI が高いほど誤差が大きいという結果から、既報と比較しても AHI が高い患者が多かったことが影響している可能性がある。

さらに、動脈硬化をもつ患者を多く含めたデータを解析した結果、PWV 高値群では低値群と比べて相関の程度が低くなることが示された。その理由の一つに、動脈硬化による末梢血管の伸展性の低下という器質面の変化が WatchPAT を用いた無呼吸イベントの測定値に影響を及ぼす可能性を考えた。既報ではα-blocker が重症 SAS 患者における PAT 振幅の変化を抑制することが知られている。本研究は既報と異なり患者エントリー時に心血管疾患を合併した患者も除外しておらず、実臨床に近い患者群で検討した。そのため、器質的に動脈硬化による末梢血管の伸展性の低下した患者も含めて検討しており、結果として WatchPAT を用いた無呼吸イベントの測定値に影響を及ぼした可能性が考えられた。

E. 結論

PWV が高い患者では WatchPAT と PSG 検査で得られる無呼吸イベントの相関が弱まる可能性がある。従って、動脈硬化が強い症例ではその影響を考慮して検査結果を評価する必要があるかもしれない。

F. 研究発表

1. 論文

Kinoshita T, Yahaba M, Terada J, Matsumura T, Sakurai Y, Nagashima K, Sakao S, Tatsumi K. Impact of arterial stiffness on WatchPAT variables in patients with obstructive sleep apnea.　J Clin Sleep Med. 2018 Mar 15;14(3):319-325.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

肺線維芽細胞における CISH の IL-13 誘導性 CCL26 産生調整機構の検討

研究分担者　長瀬 隆英
東京大学大学院医学系研究科 器官病態内科学講座 呼吸器内科学 教授

研究要旨
肺線維化の病態において肺線維芽細胞は重要で線維化の中心的な役割を果たしている。また、Interleukin（IL）-13 は線維化病態においても重要な役割を果たすサイトカインとして知られている。これら線維化病態において、肺線維芽細胞における IL-13 シグナル伝達経路を解明することは、肺線維症における線維化への新たな治療法の開発に向けたアプローチにつながると考えられる。本研究では肺線維芽細胞を IL-13 で刺激し、変動する遺伝子群を cDNA マイクロアレイ法を用いて検討し、IL-13 により制御される遺伝子群を同定し、IL-13 シグナルにおけるそのシグナル経路を解析した。さらに変動する遺伝子群の中でも、Suppressor of cytokine signaling（SOCS）Family の一つである Src-homology 2-containing protein（CISH）に着目し、制御されるケモカイン産生に関する検討を進めた。CISH は IL-13 刺激により STAT6 を介して誘導され、CCL26 発現を負に制御することが判明した。CISH は肺線維芽細胞における IL-13 シグナル伝達経路の制御における重要な分子であり、肺の線維化病態において新しい治療ターゲットとなりうると考えられた。

共同研究者：竹島英之、堀江真史、三上優、槇田広佑、宮下直也、松崎博崇、野口智史、漆山博和、
平石尚久、三谷明久、山内康宏（東京大学大学院医学系研究科　器官病態内科学　呼吸器内科学）

A. 研究目的

肺線維芽細胞は、線維化の病態において IL-13 により活性化されケモカイン産生源としても重要な細胞である。SOCS Family に属する CISH は、サイトカイン産生の負の調整因子として知られている。今回の研究目的は、肺線維芽細胞におけるケモカイン産生における CISH の役割を検討することとした。

B. 研究方法

ヒト正常肺線維芽細胞を用いて、IL-13 にて刺激し、cDNA microarray で全遺伝子発現プロファイルを評価した。発現遺伝子の変化や IL-13 signaling の下流に関しては、qRT-PCR および ELISA, western blotting にて評価した。siRNA を用いた機能消失と過剰発現ヴェクターを用いた機能獲得に関する検討で、CISH の機能評価を行った。

C. 結果

IPA によるパスウェイ解析で、IL-13 により制御される遺伝子群を同定した。SOCS family の中で、CISH が IL-13 刺激により signal transducer and activator of transcription (STAT)6 のリン酸化を介して、産生が誘導されることを証明した。さらに、CISH の機能消失と機能獲得の検討で、CISH が CCL26 の発現を負に制御する事が判明した。

D. 結論

肺線維芽細胞において IL-13 によるケモカイン産生の活性化は、CISH が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。CISH の機能を増強する事はケモカインの産生を抑制し、気道の炎症性病態や線維化病態

を改善する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1．論文

Takeshima H, Horie M, Mikami Y, Makita K, Miyashita N, Matsuzaki H, Noguchi S, Urushiyama H, Hiraishi Y, Mitani A, Borok Z, Nagase T, Yamauchi Y. CISH is a negative regulator of IL-13-induced CCL26 production in lung fibroblasts. Allergol Int. 2019 Jan;68(1):101-109.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

定量 CT に基づく COPD 患者における呼吸インピーダンスの多様性

研究分担者　花岡 正幸
信州大学学術研究院医学系医学部　内科学第一教室　教授

研究要旨
慢性閉塞性肺疾患(COPD)はCTにより気腫性病変と気道病変を評価することができ，それぞれの存在の有無により画像的なフェノタイプに分類することができる．強制オシレーション法(FOT)は努力呼気を要さず安静換気の状態で行え，スパイロメトリーと比べて患者負担が少ない検査であるが，FOT によって得られる各インピーダンスが COPD の画像的なフェノタイプにおいて多様性があるかについては明らかにされていない．本研究では, GOLD ガイドライン stageⅡ以上の安定期の COPD 患者を対象として、画像所見の解析，呼吸機能検査を行い，画像解析により得られる気腫病変の指標(%LAV)と気道病変の指標(AWT-Pi10)により 4 つのフェノタイプ（正常型，気道病変優位型，気腫病変優位型，混合型）に分類し，その臨床的特徴，呼吸インピーダンスを含む呼吸機能の特徴を後方視的に検討した．その結果，気道可逆性試験陽性（気管支拡張薬吸入後に 1 秒量が 12%以上かつ 200ml 以上吸入前と比較して増加）患者の割合は，気道病変優位型において正常型，気腫病変優位型よりも有意に多かった．肺拡散能の指標である DLco，DLco/VA は気腫病変優位型と混合型において，他のフェノタイプよりも有意に低値だった．一方、換気不均等分布の指標であるΔN2は気腫病変優位型において有意に正常型，気道病変優位型よりも高値だった．他のフェノタイプに比べて気道病変優位型，混合型において 5Hz, 20Hz における呼吸抵抗（R5, R20）は有意に高値であり, 5Hz における呼吸リアクタンス（X5）は有意に低値であった．正常型、気腫病変優位型に比べて、X5 の吸気と呼気の差（ΔX5）は混合型において有意に高値であった．FOT の各指標（R5，R20，X5）は気管支壁肥厚の程度（AWT-Pi10 および WA%）と有意に相関していた．また FOT の各指標（R5，R20, X5）は気道可逆性と弱く相関していた．FOT の各指標（R5，R20，X5）と気腫の程度（%LAV）との間に有意な相関はみられなかった．これらの結果により COPD 患者に対し定量 CT に基づく形態学的フェノタイプ分類を行うと呼吸インピーダンス，気道可逆性を含む呼吸生理学的な多様性があることが示唆された.

共同研究者：和田洋典、北口良晃、安尾将法

A．研究目的
本研究では，胸部CT所見における肺気腫および気管支壁肥厚に対して客観的な解析を行い, FOTによる呼吸インピーダンスを含む呼吸機能との関連を検討することを目的とした.

B．研究方法
2012 年 4 月～2016 年 10 月に信州大学医学部付属病院呼吸器・感染症・アレルギー内科を受診し, GOLD ガイドライン stageⅡ以上の安定期の COPD 患者 174 症例を対象として，画像所見の解析、呼吸機能検査を行った．画像解析により得られる気腫病変の指標(%LAV)と気道病変の指標(AWT-Pi10)により 4 つのフェノタイプ（正常型、気道病変優位型、気腫病変優位型、混合型）に分類し，その臨床的特徴，呼吸インピーダンスを含む呼吸機能の特徴を後方視的に検討した．呼吸インピーダンスについては MostGraph-01® (Chest Co., Ltd.)を使用した.

C. 結果

気道可逆性試験陽性患者の割合は，気道病変優位型において正常型，気腫病変優位型よりも有意に多かった．気腫病変優位型において body mass index が有意に低値であった．1 秒量は混合型において他のフェノタイプよりも低値だった．肺拡散能の指標である DLco，DLco/VA は気腫病変優位型と混合型において有意に低値だった.他のフェノタイプに比べて気道病変優位型，混合型において 5Hz，20Hz における呼吸抵抗（R5, R20）は有意に高値であり, 5Hz における呼吸リアクタンス（X5）は有意に低値であった．正常型，気腫病変優位型に比べて, X5 の吸気と呼気の差（ΔX5）は混合型において有意に高値だった. FOT の各指標（R5, R20，X5）は気管支壁肥厚の程度（AWT-Pi10 および WA%）と有意に相関していた. FOT の各指標（R5、R20、X5）は気道可逆性と弱く相関していた. FOT の各指標（R5、R20、X5）と気腫の程度（%LAV）との間に有意な相関はみられなかった.

D. 考察

FOT により得られる呼吸抵抗（Rrs）と呼吸リアクタンス（Xrs）の各指標は，1 秒量や 1 秒率と有意に相関する（COPD 2011; 8(6): 456-463）．本研究において FOT の各指標（R5, R20, X5）は気道病変の指標（AWT-Pi10 および WA%）と有意な相関がみられ，気腫病変の指標（%LAV）と有意な相関がみられなかった.これらの結果は FOT の各指標は気管支壁肥厚の程度を反映し，気道リモデリングを検知し得ることが示唆された．COPD 患者においてΔX5 が気管支樹のチョークポイント（choke point）の数と分布を反映し（Eur Respir J 2004; 23(2): 232-240），ΔX5 は COPD 患者において高値を示す．またΔX5 が COPD と喘息の鑑別に有効であるとされている（Intern Med 2010; 49(1): 23-40）．しかしながら本研究の結果より COPD 患者において FOT の各指標（R5, R20，ΔX5）は気道病変の有無，肺気腫病変の有無で異なることが示唆され，必ずしも同様の所見が得られるわけではないと考えられる．本研究成果により，COPD 患者に対し定量 CT に基づく形態学的フェノタイプ分類を行うと呼吸インピーダンス，気道可逆性を含む呼吸生理学的な多様性があることが示唆された.

E. 結論

FOT を用いた呼吸インピーダンス測定は、気道病変の程度を反映し、COPD 患者における気道リモデリングを検知し得ると考えられた.

F. 研究発表

1．論文

Wada Y, Kitaguchi Y, Yasuo M, Ueno F, Kawakami S, Fukushima K, Fujimoto K, Hanaoka M. Diversity of respiratory impedance based on quantitative computed tomography in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13: 1841-1849, 2018.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

超高精細 CT 画像を用いた気道の定量的測定

研究分担者　平井 豊博
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨
呼吸器難病をはじめとする呼吸器疾患の診療や病態研究において、胸部 CT による画像診断は、肺実質と気道の病変を形態的に評価ができる有用な検査法として広く用いられている。しかし、画像の解像度の問題から、病理組織診断ほどの微細な肺実質の変化や末梢気道病変の直接的な評価は困難であり、CT 画像診断の限界とされてきた。近年、超高精細 CT が、従来の 2～4 倍の解像度の画像を再構成できる機器として臨床で利用可能となった。そこで、本研究では気道病変の評価について着目し、気管支の定量的評価において、超高精細 CT が従来の CT と比較してより末梢の細い気道を精度よく評価可能であるかを検討した。種々の気道内腔径や壁厚をもつ気道ファントムを従来の 64 列 MDCT と、倍の解像度をもつ超高精細 CT とで撮影し、5 種類の再構成関数によって画像を再構成した。これらの画像を用いて気道内腔面積や気道壁厚を測定し、測定誤差を機器間、再構成関数間で比較検討した。その結果、気道壁厚が 1mm 未満に減少すると、従来の CT では測定誤差が増大したが、超高精細 CT では、壁厚 0.6mm に至るまでより小さな誤差で測定することが可能であった。次に 7 人の COPD 患者で超高精細 CT による撮影を行い、気道を解析したところ、超高精細画像（1024×1024 画素）では、第 5 次気管支まで定量評価可能であったのに対し、従来の解像度（512×512 画素）では、7 人中 2 人で第 5 次気管支を評価できなかった。以上の検討より、超高精細 CT は、従来の CT 画像と比べ、より末梢の細い気道を定量的に評価できることが明らかとなり、これまでの CT では捉えることができなかった末梢部位の形態情報を用いて、さまざまな呼吸器疾患の病態解析に応用できる可能性が示唆された。

共同研究者：田辺 直也、小熊 毅、島 寛、佐藤 晋、佐藤 篤靖、室 繁郎　放射線診断科・放射線部：久保 武、小泉 幸司、小澤 聡、富樫 かおり

A．研究目的

近年開発された超高精細 CT による画像診断が、従来の CT 画像と比較し、より末梢の細い気道を精度よく定量的に評価できるか検証することを目的とした。

B．研究方法

種々の内腔径や壁厚の管からなる気道ファントムを、従来の 64 列 MDCT（512×512 画素；スライス厚 0.5mm）と 2～4 倍の解像度をもつ超高精細CT（1024×1024 画素、2048×2048 画素；スライス厚 0.25mm）とで撮影した。5 種類の再構成関数［enhanced MILD、enhanced STANDARD、enhanced STRONG、WEAK adaptive iterative dose reduction 3D、forward-projected model-based iterative reconstruction solution（FIRST）］により再構成した画像を当科で開発した解析ソフトを用いて、気道内腔面積や気道壁厚を測定し、実測値との誤差を算出して、機器間、再構成関数間で比較検討した。また、超高精細 CT で撮影した 7 人の COPD 患者の画像についても同様に気道測定を行った。

C．結果

気道ファントムを撮影した結果では、いずれの再構成関数でも従来の CT による画像解析は、気道内腔面積および気道壁厚の測定誤差が超高精細 CT 画像より高値であった。管の中心から外側へ向けての CT 値の変化を観察すると、通常の 512×512 画像では、超高精細 CT 画像より気道壁を厚く認識していた。また、気道壁厚が 1 mm 未満になると、従来の CT では、壁厚が薄くなるにつれ、測定誤差が大きくなることが認められ、過去の報告と同様の結果であった。一方、超高精細 CT では、気道壁厚 0.6mm の薄さまで誤差 11% 未満で測定できていた。再構成関数間の比較では、FIRST による再構成画像が、他の関数と比べ CT 値のばらつきが少なく、安定した測定結果をもたらしていた。なお、気道ファントム撮影時の X 線被ばく線量（volume CT dose index）は、従来の CT、超高精細 CT でそれぞれ 13.7mGy、10.4mGy であった。

次に、超高精細 CT で撮影した COPD 患者 7 人の CT 画像において、右肺尖枝（B^1）の第 5 次気管支までを解析した結果では、2 人の 512×512 画素に再構成した画像において第 5 次気管支が解析不能であった。また、512×512 画像は、解像度倍の画像より気道壁を厚く認識しており、気道ファントムでの検討結果と同様の傾向が認められた。

D. 考察

COPD や喘息をはじめとする慢性気道疾患において、病態の鍵となる末梢気道病変については、病理組織や microCT 画像によって解析されてきたが、臨床で汎用されている胸部 CT 画像では、解像度の限界から末梢気管支を直接的に定量評価することはできなかった。これに対して、最近、従来の CT と比べ 2〜4 倍の解像度の画像を再構成可能な超高精細 CT が臨床で利用できるようになった。これによって、より微細な肺野および気道の病変を解析可能になると期待されるが、その精度や限界については不詳であった。そこで、本研究では気道の形態評価における測定精度について気道ファントムを用いて検討した。本研究の結果から、超高精細 CT は、従来の CT 画像では正確に測定することが困難であった壁厚 1mm 未満の気道に対しても、壁厚 0.6mm までのより細い気道まで精度よく定量的に評価できることが明らかとなった。また、X 線の被曝線量を増やすことも認められなかった。本研究での検討から、これまで直接的な評価が困難であった、より末梢側の細気道の形態を定量的に評価し、肺機能等の臨床情報との関係など種々の呼吸器疾患の病態解析に応用できることが示唆された。

E. 結論

超高精細 CT は、従来の CT 画像と比べ、X 線の被曝量を増やすことなく、より末梢の細い気道を精度よく定量的に評価できることが明らかとなった。今後、本 CT 機器を種々の呼吸器疾患に応用して、肺のより末梢側の形態情報を得ることで、疾患の病態解析に貢献することが期待される。

F. 研究発表

1. 論文

Tanabe N, Oguma T, Sato S, Kubo T, Kozawa S, Shima H, Koizumi K, Sato A, Muro S, Togashi K, Hirai T. Quantitative measurement of airway dimensions using ultra-high resolution computed tomography. Respir Investig. 56(6):489-496, 2018

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

重症閉塞性睡眠時無呼吸において無呼吸低呼吸イベントに伴う覚醒反応が血圧、交感神経活動に及ぼす影響

研究分担者　吉川 雅則
奈良県立医科大学 栄養管理部 病院教授

研究要旨
睡眠時無呼吸（OSA）において、覚醒反応は無呼吸低呼吸イベントの収束の面からは防御的であるが、不規則呼吸をきたし OSA の病因ともなる。97 例の重症 OSA 患者を対象として、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントと覚醒反応を伴わない無呼吸低呼吸イベントが日中の血圧および夜間の交感神経活動に及ぼす影響を比較検討した。全無呼吸低呼吸イベントにおける覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの割合は、日中の高血圧を呈する患者では有意に高値であったが、夜間の心拍変動はとは関連を認めなかった。覚醒反応をともなう無呼吸低呼吸は日中の高血圧の独立した危険因子となるが、夜間の交感神経活動の亢進とは関連しないことが示唆された。

共同研究者：鵜山広樹、山内基雄、藤田幸男（奈良県立医科大学内科学第二講座）
木村弘（日本医科大学肺循環・呼吸不全先端医療学講座）

A．研究目的

重症 OSA 患者において、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントと伴わない無呼吸低呼吸イベントの比率が日中の血圧や夜間の交感神経活動に影響を及ぼすか否かを明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

終夜睡眠ポリグラフ（PSG）にて無呼吸低呼吸指数（AHI）が 30 以上であった OSA 患者 97 例を対象とした。血圧は初診時に 5 分間の安静後に座位にて測定した。PSG のスコアリングは AASM のマニュアルに基づいて行い、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの全無呼吸低呼吸イベントに占める割合を求めた。交感神経活動は PSG 施行中に記録した心電図から心拍変動を評価した。心拍変動は low-frequency power の high-frequency power に対する比率（LF/HF 比）を指標とした。

C. 結果

対象者の平均年齢 51.3±12.5 歳（男性 85 名、女性 12 名）、BMI 28.4±5.6kg/m^2、AHI 53.6±19.6 回／時、arousal index 41.5±18.0 回／時であった。全患者における全無呼吸低呼吸イベントに占める覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの割合は 76.8±13.2%であった。全患者および 65 歳未満の患者において、高血圧合併群では全無呼吸低呼吸イベントに対する覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの比率が有意に高値であった（$p=0.01$）。一方、3%ODI は高血圧合併群で高値傾向を認めたが統計学的有意差は認めなかった。ロジスティック回帰分析では覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの比率が独立した高血圧合併の規定因子となっていた。また、収縮期血圧および拡張期血圧ともに覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの比率と有意な相関を示した($p<0.01$)。全患者および 65 歳未満の患者において、交感神経活動の指標である LF/HF 比は覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの比率と関連を認めなかった。

D．考察

今回の重症 OSA を対象とした検討では覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントの比率は 76.8%と従来の報告と同様であった。従って、約 15%は覚醒反応を伴わず無呼吸低呼吸が収束しており、これらの場合は上気道の狭小化に対する代償機構や換気ドライブの増大によって覚醒反応が起きる前に呼吸を正常化していると考えられる。さらに、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベント比率と高血圧症との関連が明らかになった。無呼吸低呼吸イベントが覚醒反応を伴って収束した際は、覚醒反応に伴う換気のオーバーシュートおよび交感神経活動の亢進が誘発されるため、高血圧をきたすと考えられる。これらは生体にとって好ましくない覚醒反応の生理学的側面を表していると思われる。また、覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベントは不規則呼吸を来たし、さらに引き続く無呼吸低呼吸イベントの病因になると考えられる。しかし、今回の検討で用いた心拍変動から求めた交感神経活動とは有意な関連を示すことができなかった。その要因のひとつとして、交感神経活動を心拍変動解析を用いて評価することに未だ議論の余地があることが挙げられる。交感神経活動の評価として筋交感神経活動(MSNA)などその他の指標が適切である可能性もあり、今後さらに検討を要する。

E. 結論

高血圧症を合併する OSAS 患者では覚醒反応を伴う無呼吸低呼吸イベント比率が高かった。一部の OSAS 患者では、覚醒閾値を調節することにより高血圧の発症など、覚醒反応が生体に与える負の側面を改善させる可能性があると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文

Uyama H, Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Kimura H. The effects of arousal accompanying an apneic event on blood pressure and sympathetic nerve activity in severe obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2018;22:149-155.

別添５　研究成果の刊行に関する一覧表

平成 30 年度　研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
巽 浩一郎・田邉 信宏・坂尾 誠一郎・多田 裕司・寺田 二郎・津島 健司					
Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, Tamura Y, Tsujino I, Ogawa A, Sakao S, Nishizaki M, Ishida K, Ichimura Y, Yoshida M, Tatsumi K.	Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review.	Respir Investig.	56	332-341	2018
Kawasaki T, Chen W, Htwe YM, Tatsumi K, Dudek SM.	DPP4 inhibition by sitagliptin attenuates LPS-induced lung injury in mice.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	315	L834-845	2018
Abe M, Tsushima K, Sakayori M, Suzuki K, Ikari J, Terada J, Tatsumi K.	Utility of nintedanib for severe idiopathic pulmonary fibrosis: a single-center retrospective study.	Drug Des Devel Ther.	12	3369-3375	2018
Abe M, Tsushima K, Ikari J, Kawata N, Terada J, Tanabe N, Tatsumi K.	Evaluation of the clinical characteristics of everolimus-induced lung injury and determination of associated risk factors.	Respir Med.	134	6-11	2018
Ishiwata T, Abe M, Kasai H, Ikari J, Kawata N, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K.	Safety of diagnostic flexible bronchoscopy in patients with echocardiographic evidence of pulmonary hypertension.	Respir Investig.	57	73-78	2019
Ishiwata T, Iwasawa S, Ebata T, Fan M, Tada Y, Tatsumi K, Takigiuchi Y.	Inhibition of Gli leads to antitumor growth and enhancement of cisplatin-induced cytotoxicity in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung.	Oncology Reports.	39	1148-1154	2018
Ishiwata T, Tsushima K, Terada J, Fujie M, Abe M, Ikari J, Kawata N, Tada Y, Tatsumi K.	Efficacy of end-tidal capnography monitoring during flexible bronchoscopy in nonintubated patients under sedation: A randomized controlled study.	Respiration	96	355-362	2018
Miwa H, Tanabe N, Jujo T, Kato F, Anazawa R, Yamamoto K, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Suda R, Sugiura T, Sakao S, Ishida K, Masuda M, Tatsumi K	Long-term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension at a single Japanese pulmonary endarterectomy center.	Circ J.	82	1428-1436	2018
Kinoshita T, Yahaba M, Terada J, Matsumura T, Sakurai Y, Nagashima K, Sakao S, Tatsumi K.	Impact of arterial stiffness on WatchPAT variables in patients with obstructive sleep apnea.	J Clin Sleep Med.	14	319-325	2018
Katsumata Y, Terada J, Abe M, Suzuki K, Ishiwata T, Ikari J, Takeda Y, Sakaida E, Tsushima K, Tatsumi K.	Analysis of the clinical benefit of 37 bronchoalveolar lavage procedures in patients with hematologic disease and pulmonary complications.	Intern Med.	doi: 10.2169/internalmedicine.1606-18.		2018

Fujimoto K, Ishiwata T, Kasai H, Terada J, Shionoya Y, Ikari J, Kawata N, Tada Y, Tsushima K, Tatsumi K.	Identification of factors during bronchoscopy that affect patient reluctance to undergo repeat examination: Questionnaire analysis after initial bronchoscopy.	PLoS One	13	e0208495	2018
Inagaki T, Terada J, Yahaba M, Kawata N, Jujo T, Nagashima K, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K.	Heart rate and oxygen saturation change patterns during 6-min walk test in subjects with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Respir Care	63	573-583	2018
Haga T, Ito K, Sakashita K, Iguchi M, Ono M, Tatsumi K.	Risk factors for pneumonia in patients with schizophrenia.	Neuropsychopharmacol Rep.	38	204-209	2018
Haga T, Ito K, Ono M, Maruyama J, Iguchi M, Suzuki H, Hayashi E, Sakashita K, Nagao T, Ikemoto S, Okaniwa A, Kitami M, Inuo E, Tatsumi K.	Risk factors for death due to psychiatric hospital-acquired pneumonia.	Intern Med	57	2473-2478	2018
Suzuki T, Carrier EJ, Talati MH, Rathinasabapathy A, Chen X, Nishimura R, Tada Y, Tatsumi K, West J.	Isolation and characterization endothelial-to-mesenchymal transition-cells in pulmonary arterial hypertension.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	314	L118-L126	2018
Matsumura T, Tsushima K, Abe M, Suzuki K, Yamagishi K, Matsumura A, Ichimura Y, Ikari J, Terada J, Tatsumi K	The effects of pirfenidone in patients with an acute exacerbation of interstitial pneumonia.	Clin Respir J.	12	1550-1558	2018
Matsumura T, Terada J, Kinoshita T, Sakurai Y, Yahaba M, Tsushima K, Sakao S, Nagashima K, Ozaki T, Nagase H, Kobayashi Y, Hiwasa T, Tatsumi K.	Circulating autoantibodies against neuroblastoma suppressor of tumorigenicity 1 (NBL1): a potential biomarker for coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea.	PLoS One	13	e0195015	2018
Ogasawara T, Kohashi Y, Ikari J, Taniguchi T, Tsuruoka N, Watanabe-Takano H, Fujimura L, Sakamoto A, Hatano M, Hirata H, Fukushima Y, Fukuda T, Kurasawa K, Tatsumi K, Tokuhisa T, Arima M.	Allergic T_H2 response governed by B-cell lymphoma 6 function in naturally occurring memory phenotype $CD4^+$T cells.	Front Immunol.	9	750	2018
Chai K, Ning X, Nguyễn TTT, Zhong B, Morinaga T, Li Z, Shingyoji M, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Yamaguchi N, Tagawa M.	Heat shock protein 90 inhibitors augment endogenous wild-type p53 expression but down-regulate the adenovirally-induced expression by inhibiting a proteasome activity.	Oncotarget	9	26130-26143	2018
Dougherty BJ, Terada J, Springborn SR, Vinit S, MacFarlane PM, Mitchell GS.	Daily acute intermittent hypoxia improves breathing function with acute and chronic spinal injury via distinct mechanisms.	Respir Physiol Neurobiol.	256	50-57	2018

Tanaka N, Jujo T, Sugiura T, Matsuura K, Kobayashi T, Naito A, Shimazu K, Kasai H, Suda R, Nishimura R, Ikari J, Sakao S, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K.	Partial anomalous pulmonary venous return with dual drainage to the superior vena cava and left atrium with pulmonary hypertension.	Respir Med Case Rep.	25	112-115	2018
Katsumata Y, Ikari J, Tanaka N, Abe M, Tsushima K, Yonemori Y, Tatsumi K.	Tocilizumab-effective multicentric Castleman's disease with infiltration of eosinophil and IgG4-positive plasma cells: A case report.	Respir Med Case Rep.	25	25-29	2018
Shimada A, Terada J, Tsushima K, Tateishi Y, Abe R, Oda S, Kobayashi M, Yamane M, Oto T, Tatsumi K.	Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation bridged living-donor lung transplantation for rapid progressive respiratory failure with pleuroparenchymal fibroelastosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Respir Investig.	56	258-262	2018
Tajima H, Kasai H, Sugiura T, Tatsumi K.	Pulmonary arteriovenous fistula complicated by venous thromboembolism and paradoxical cerebral infarction during early pregnancy.	BMJ Case Rep.	pii: bcr-2017-222519. doi: 10.1136/bcr-2017-222519.		2018
Fujimoto K, Kasai H, Kunii R, Terada J, Tatsumi K.	Obstructive sleep apnea in a severely obese child with combined central sleep apnea and sleep-related hypoventilation disorder caused by a medullary tumor.	J Clin Sleep Med.	14	1071-1074	2018
Shionoya Y, Kasai H, Terada J, Abe M, Takeda Y, Sakaida E, Tanabe N, Tatsumi K.	Cytomegalovirus pneumonia with progressive lung volume loss.	Am J Case Rep.	19	1393-1397	2018
Ogawa A, Sakao S, Tanabe N, Matsubara H, Tatsumi K.	Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review.	Respir Investig.	57	183-190	2019
Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, Tamura Y, Tsujino I, Ogawa A, Sakao S, Nishizaki M, Ishida K, Ichimura Y, Yoshida M, Tatsumi K.	Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review.	Respir Investig.	56	332-341	2018
井上　義一					
Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, Goldin JG, Hansell DM, Inoue Y, Johkoh T, Nicholson AG, Knight SL, Raoof S, Richeldi L, Ryerson CJ, Ryu JH, Wells AU.	Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper	Lancet Respir Med.	6 (2)	138-153	2018
Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, Culver DA.	Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach	Lancet Respir Med.	6 (7)	554-565	2018

Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Colby TV, Inoue Y, Nicholson AG, Raoof S, Richeldi L, Ryerson CJ, Ryu JH	Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis - Authors' reply	Lancet Respir Med.	6 (2)	e7	2018
Arai T, Inoue Y	Corticosteroids in acute exacerbations of idiopathic interstitial pneumonias: Time to debate - Reply	Respirology	23 (5)	546-547	2018
Hirano T, Ohkouchi S, Tode N, Kobayashi M, Ono M, Satoh T, Mitsuishi Y, Watanabe A, Tabata M, Irokawa T, Ogawa H, Sugiura H, Kikuchi T, Akasaka K, Tazawa R, Inoue Y, Nakata K, Kurosawa H, Ichinose M.	Peripheral alveolar nitric oxide concentration reflects alveolar inflammation in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis	ERJ Open Res.	4 (1)	00071-2017	2018
Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Shintani A, Fujisawa T, Suda T, Arita M, Baba T, Ichikado K, Inoue Y, Kishi K, Kishaba T, Nishiyama O, Ogura T, Tomii K, Homma S.	Clinical spectrum and prognostic factors of possible UIP pattern on high-resolution CT in patients who underwent surgical lung biopsy.	PLoS One	13(3)	e0193608	2018
Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, Izumi S, Inase N, Inoue Y, Ebina M, Ogura T, Kishi K, Kishaba T, Kido T, Gemma A, Goto Y, Sasaki S, Johkoh T, Suda T, Takahashi K, Takahashi H, Taguchi Y, Date H, Taniguchi H, Nakayama T, Nishioka Y, Hasegawa Y, Hattori N, Fukuoka J, Miyamoto A, Mukae H, Yokoyama A, Yoshino I, Watanabe K; Ministry of Health, Labour and Welfare, the Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society.	Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Investig.	56 (4)	268-291	2018
Matsuda Y, Morita T, Miyaji T, Ogawa T, Kato K, Kawaguchi T, Tokoro A, Iwase S, Yamaguchi T, Inoue Y	Morphine for Refractory Dyspnea in Interstitial Lung Disease: A Phase I Study (JORTC-PAL 05)	J Palliat Med.	Aug	21	2018

Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society	Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline	Am J Respir Crit Care Med.	198 (5)	e44-e68	2018
de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Kingswood JC, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators.	TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study.	Orphanet J Rare Dis	13 (1)	157	2018
Sonobe S, Arai T, Tanimoto Y, Sugimoto C, Kitaichi M, Akira M, Kasai T, Hirose M, Inoue Y.	Successful Sirolimus Treatment of Lymphangioleiomyomatosis in a Hepatitis B Virus Carrier	Intern Med.	58	569-574	2019
Futami S, Arai T, Hirose M, Sugimoto C, Ikegami N, Akira M, Kasai T, Kitaichi M, Hayashi S, Inoue Y	Comorbid connective tissue diseases and autoantibodies in lymphangioleiomyomatosis: a retrospective cohort study	Orphanet J Rare Dis.	13 (1)	182	2018
Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, Culver D	Blood testing in the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis - Authors' reply	Lancet Respir Me.	6 (11)	e55	2018
Minomo S, Kitaichi M, Arai T, Matsui H, Akira M, Inoue Y.	Pulmonary Veno-occlusive Disease: A Surgical Lung Biopsy-proven and Autopsied Case Radiologically Mimicking Hypersensitivity Pneumonitis at the Time of a Transbronchial Lung Biopsy.	Intern Med.	doi: 10.2169/internalmedicine.0681-17.		2018

Swigris JJ, Brown KK, Abdulqawi R, Buch K, Dilling DF, Koschel D, Thavarajah K, Tomic R, Inoue Y	Patients' perceptions and patient-reported outcomes in progressive-fibrosing interstitial lung diseases	Eur Respir Rev.	27 (150)	pii: 180075	2018
植田　初江					
Asano R, Ogo T, Ohta-Ogo K, Fukui S, Tsuji A, Ueda J, Konagai N, Fukuda T, Morita Y, Noguchi T, Kusano K, Anzai T, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S.	Prolonged QRS duration as a predictor of right ventricular dysfunction after balloon pulmonary angioplasty.	Int J Cardiol.	280	176-181	2019
大郷　剛					
Asano R, Ogo T, Ohta-Ogo K, Fukui S, Tsuji A, Ueda J, Konagai N, Fukuda T, Morita Y, Noguchi T, Kusano K, Anzai T, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S.	Prolonged QRS duration as a predictor of right ventricular dysfunction after balloon pulmonary angioplasty.	Int J Cardiol.	280	176-181	2019
Asano R, Fukui S, Nishii T, Konagai N, Hasegawa T, Kitano M, Ogo T, Yasuda S	Platypnea-Orthodeoxia Syndrome Due to Atrial Septal Defect and Combined Thoracic Deformities in a Young Woman.	Circ J.	doi: 10.1253/circj.CJ-18-0750.		2018
Jin Ueda, Akihiro Tsuji, Takeshi Ogo, Ryotaro Asano, Nao Konagai, Shigefumi Fukui, Yoshiaki Morita, Tetsuya Fukuda, Satoshi Yasuda	Beneficial Effect of Endovascular Treatment on Villalta Score in Japanese Patients With Chronic Iliofemoral Venous Thrombosis and Post-Thrombotic Syndrome.	Circ J.	82 (10)	2640-2646	2018
Michael Madani, Takeshi Ogo, Gérald Simonneau	The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management.	Eur Respir Rev	26 (146)		2018
Marume K, Fukui S, Shimamoto K, Ohuchi H, Tsuji A, Ogo T, Nakanishi N, Yasuda S	Coexistence of a Double-Chambered Right Ventricle With Ebstein-Like Anomaly and Right Ventricular Apical Hypoplasia - Usefulness of Multimodality Imaging.	Circ J.	82 (4)	1215-1217	2018
Nakamura T, Takeshi Ogo, Nobuhiro Tahara, Shigefumi Fukui, Akihiro Tsuji, Jin Ueda, Yoshihiro Fukumoto, Norifumi Nakanishi, Hisao Ogawa, Satoshi Yasuda	Thalidomide for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia With Pulmonary Arterial Hypertension.	Circ J.	82 (4)	1205-1207	2018
葛西　隆敏					
Matsumoto H, Kasai T, Suda S, Yatsu S, Shitara J, Murata A, Kato T, Hiki M, Yanagisawa N, Fujibayashi K, Nojiri S, Nishizaki Y, Shinohara M, Daida H.	Randomized controlled trial of an oral appliance (SomnoDent) for sleep-disordered breathing and cardiac function in patients with heart failure.	Clin Cardiol.	41	1009-1012	2018

Suda S, Kasai T, Matsumoto H, Shiroshita N, Kato M, Kawana F, Yatsu S, Murata A, Kato T, Hiki M, Chiang SJ, Miyazaki S, Daida H.	Prevalence and Clinical Correlates of Sleep-Disordered Breathing in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure.	Can J Cardiol.	34	784-790	2018
Yatsu S, Naito R, Kasai T, Matsumoto H, Shitara J, Shimizu M, Murata A, Kato T, Suda S, Hiki M, Sai E, Miyauchi K, Daida H.	Influence of sleep-disordered breathing assessed by pulse oximetry on long-term clinical outcomes in patients who underwent percutaneous coronary intervention.	Clin Res Cardiol.	107	711-718	2018
Nishimura A, Kasai T, Kikuno S, Nagasawa K, Okubo M, Narui K, Mori Y.	Effect of Sleep-Disordered Breathing on Albuminuria in 273 Patients With Type 2 Diabetes.	J Clin Sleep Med.	14	401-407	2018
da Silva BC, Kasai T, Coelho FM, Zatz R, Elias RM.	Fluid Redistribution in Sleep Apnea: Therapeutic Implications in Edematous States.	Front Med (Lausanne).	4	256	2018
木村　弘					
Uyama H, Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Kimura H.	The effects of arousal accompanying an apneic event on blood pressure and sympathetic nerve activity in severe obstructive sleep apnea.	Sleep Breath	22	149-155	2018
Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K; Japan PH Registry (JAPHR) Network.	Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension	Circ J	82	275-282	2018
近藤　康博					
Ozasa M, Ichikawa H, Sato S, Tanaka T, Johkoh T, Kataoka K, Yamano Y, Kondoh Y, Nakamura H, Kawakami A, Bychkov A, Taniguchi H, Fukuoka J.	Proposed method of histological separation between connective tissue disease-associated interstitial pneumonia and idiopathic interstitial pneumonias.	PLoS One.	13(11)	e0206186	2018
Teramachi R, Kondoh Y, Kataoka K, Taniguchi H, Matsuda T, Kimura T, Yokoyama T, Yamano Y, Furukawa T, Sakamoto K, Hashimoto N, Hasegawa Y.	Outcomes with newly proposed classification of acute respiratory deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Med.	143	147-152	2018
Saito S, Lasky JA, Hagiwara K, Kondoh Y.	Ethnic differences in idiopathic pulmonary fibrosis: The Japanese perspective.	Respir Investig.	56(5)	375-383	2018

Ishii H, Watanabe K, Kushima H, Baba T, Watanabe S, Yamada Y, Arai T, Tsushima K, Kondoh Y, Nakamura Y, Terasaki Y, Hebisawa A, Johkoh T, Sakai F, Takemura T, Kawabata Y, Ogura T; Tokyo Diffuse Lung Disease Study Group.	Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussions in Japan.	Respir Med.	141	190-197	2018
Yamano Y, Taniguchi H, Kondoh Y, Ando M, Kataoka K, Furukawa T, Johkoh T, Fukuoka J, Sakamoto K, Hasegawa Y.	Multidimensional improvement in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: Two courses of pulse dose methylprednisolone followed by low-dose prednisone and tacrolimus.	Respirology.	23(11)	1041-1048	2018
Suzuki A, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, Yokoyama T, Mori Y, Kondoh Y.	Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis triggered by Aspergillus empyema.	Respir Med Case Rep.	23	103-106	2018
Furukawa T, Kondoh Y, Taniguchi H, Yagi M, Matsuda T, Kimura T, Kataoka K, Johkoh T, Ando M, Hashimoto N, Sakamoto K, Hasegawa Y.	A scoring system to predict the elevation of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis.	Eur Respir J.	51(1)	1701311	2018
Ohkubo H, Taniguchi H, Kondoh Y, Yagi M, Furukawa T, Johkoh T, Arakawa H, Fukuoka J, Niimi A.	A Volumetric Computed Tomography Analysis of the Normal Lung in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Relationship with the Survival.	Intern Med.	57(7)	929-937	2018
Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Shintani A, Fujisawa T, Suda T, Arita M, Baba T, Ichikado K, Inoue Y, Kishi K, Kishaba T, Nishiyama O, Ogura T, Tomii K, Homma S.	Clinical spectrum and prognostic factors of possible UIP pattern on high-resolution CT in patients who underwent surgical lung biopsy.	PLoS One	13(3)	e0193608	2018
Suzuki A, Kondoh Y, Swigris JJ, Ando M, Kimura T, Kataoka K, Yamano Y, Furukawa T, Numata M, Sakamoto K, Hasegawa Y.	Performance of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease.	Respirology.	doi: 10.1111/resp.13293.		2018
Ito T, Oki M, Saka H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K.	Respiratory failure patient with lung cancer diagnosed by transesophageal bronchoscopic ultrasound-guided aspirates.	Respirol Case Rep.	6(4)	e00309	2018
佐々木　綾子、早坂　清					
Miura Y, Watanabe T, Uchida T, Nawa T, Endo N, Fukuzawa T, Ohkubo R, Takeyama J, Sasaki A, Hayasaka K	A novel *PHOX2B* gene mutation in an extremely low birth weight infant with congenital central hypoventilation syndrome and variant Hirschsprung's disease	Eur J Med Genet.	doi: 10.1016/j.ejmg.2018.09.008		2018
佐藤　徹					

Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, Tamura Y, Tsujino I, Ogawa A, Sakao S, Nishizaki M, Ishida K, Ichimura Y, Yoshida M, Tatsumi K.	Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review.	Respir Investig.	56	332-341	2018
佐藤徹	日本における肺高血圧症診療の歴史	循環器ジャーナル	66(3)	316-323	2018
佐藤徹	肺高血圧症の境界域－各群における鑑別・診断の難しさ－	Pulmonary Hypertension Update	4(1)	10-17	2018
瀬山　邦明					
Seyama K, Nukiwa T, Sato T, Suzuki M, Konno S, Takahashi K, Nishimura M, Steinmann K, Sorrells S, Chen J, Hayashi KI	Safety and pharmacokinetics of Alpha-1 MP (Prolastin®-C) in Japanese patients with alpha1-antitrypsin (AAT) deficiency.	Respir Investig.	57	89-96	2019
Kato M, Kanehiro Y, Yoshimi K, Kodama Y, Sekiya M, Sato T, Takahashi K, Seyama K	COPD assessment test as a possible tool for evaluating health-related quality of life in lymphangioleiomyomatosis.	Respir Investig.	56	480-488	2018
Kobayashi K, Miki Y, Saito R, Adachi K, Seyama K, Okada Y, Sasano H.	Roles of human epidermal growth factor receptor family in pulmonary lymphangioleiomyomatosis.	Hum Pathol.	81	121-130	2018
Oishi H, Watanabe T, Matsuda Y, Noda M, Ejima Y, Saiki Y, Seyama K, Kondo T, Okada Y.	Single lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis	Surg Today	48	944-950.	2018
Callea F, Giovannoni I, Francalanci P, Boldrini R, Faa G, Medicina D, Nobili V, Desmet VJ, Ishak K, Seyama K, Bellacchio E.	Mineralization of alpha-1-antitrypsin inclusion bodies in Mmalton alpha-1-antitrypsin deficiency.	Orphanet J Rare Dis.	13	79	2018
Mizobuchi T, Kurihara M, Ebana H, Yamanaka S, Kataoka H, Okamoto S, Kobayashi E, Kumasaka T, Seyama K.	A total pleural covering of absorbable cellulose mesh prevents pneumothorax recurrence in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome.	Orphanet J Rare Dis.	13	78	2018
田村　雄一					
Tamura Y, Phan C, Tu L, Le Hiress M, Thuillet R, Jutant EM, Fadel E, Savale L, Huertas A, Humbert M, Guignabert C.	Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension.	J Clin Invest.	128	1956-1970.	2018
Nazzareno Galiè, Richard N. Channick, Robert P. Frantz, Ekkehard Grünig, Zhi Cheng Jing, Olga Moiseeva, Ioana R. Preston, Tomas Pulido, Zeenat Safdar, Yuichi Tamura, Vallerie V. McLaughlin	Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension.	European Respiratory Journal	53	doi: 10.1183/13993003.01889-2018.	2019

陳　和夫					
Tanizawa K, Chin K	Genetic factors in sleep-disordered breathing.	Respir Investig.	56	111-119	2018
Oga T, Windisch W, Handa T, Hirai T, Chin K	Health-related quality of life measurement in patients with chronic respiratory failure.	Respir Investig.	56	214-221	2018
Matsumoto T, Tanizawa K, Tachikawa R, Murase K, Minami T, Inouchi M, Handa T, Oga T, Hirai T, Chin K	Associations of obstructive sleep apnea with truncal skeletal muscle mass and density.	Sci Rep.	8	6550	2018
Matsumoto T, Murase K, Tabara Y, Gozal D, Smith D, Minami T, Tachikawa R, Tanizawa K, Oga T, Nagashima S, Wakamura T, Komenami N, Setoh K, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Takahashi Y, Nakayama T, Hirai T, Matsuda F, Chin K	Impact of sleep characteristics and obesity on diabetes and hypertension across genders and menopausal status: the Nagahama study.	Sleep	41		2018
Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, Kosugi S, Nakayama T, Wakamura T, Hirai T, Matsuda F, Chin K	Nocturia and increase in nocturnal blood pressure: the Nagahama study.	Journal of hypertension	36	2185-2192	2018
辻野　一三					
Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, Tamura Y,Tsujino I, Ogawa A, Sakao S, Nishizaki M, Ishida K, Ichimura Y, Yoshida M, Tatsumi K	Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review.	Respir Investig.	56	332-341	2018
Nakaya T, Tsujino I, Ohira H, Sato T, Watanabe T, Oyama-Manabe N, Nishimura M.	Amelioration of right ventricular systolic function and stiffness in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with oral triple combination therapy	Pulm Circ.	8(2)	doi: 10.1177/2045894018765350.	2018
Nakamura H, Kato M, Nogochi A, Ohira H, Tsujino I, Atsumi T	Efficient detection of pulmonary arterial hypertension using serum haptoglobin level and cardiac MRI in patients with connective tissue diseases: a pilot study	Clin Exp Rheumatol.	36(2)	345-346	2018
Shoji T, Mizugaki H, Ikezawa Y, Furuta M, Takashima Y, Kikuchi H, Goudarzi H, Asahina H, Kikuchi J, Kikuchi E, Sakakibara-Konishi J, Shinagawa N, Tsujino I, Nishimura M	Successful application of Edoxaban in the treatment of venous thromboembolism recurrence in a patient with non-small cell lung cancer after tumor shrinkage	Intern Med.	57	1769-1772	2018

Togo R, Hirata K, Manabe O, Ohira H, Tsujino I, Magota K, Ogawa T, Haseyama M,Shiga T	Cardiac sarcoidosis classification with deep convolutional neural network-based features using polar maps	Comput Biol Med.	104	81-86	2018
Manabe O, Ohira H, Hirata K, Hayashi S, Naya M, Tsujino I, Aikawa T, Koyanagawa K, Oyama-Manabe N, Tomiyama Y, Magota K, Yoshinaga K, Tamaki N	Use of ^{18}F-FDG PET/CT texture analysis to diagnose cardiac sarcoidosis	Eur J Nucl Med Mol Imaging.		doi: 10.1007/s00259-018-4195-9.	2018
Furuya S, Manabe O, Ohira H, Hirata K, Aikawa T, Naya M, Tsujino I, Koyanagawa K, Anzai T, Oyama-Manabe N, Shiga T	Which is the proper reference tissue for measuring the change in FDG PET metabolic volume of cardiac sarcoidosis before and after steroid therapy?	EJNMMI Res.	8(1)	94	2018
長瀬　隆英					
Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, Tamura Y, Tsujino I, Ogawa A, Sakao S, Nishizaki M, Ishida K, Ichimura Y, Yoshida M, Tatsumi K.	Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review.	Respir Investig.	56	332-341.	2018
Takeshima H, Horie M, Mikami Y, Makita K, Miyashita N, Matsuzaki H, Noguchi S, Urushiyama H, Hiraishi Y, Mitani A, Borok Z, Nagase T, Yamauchi Y.	CISH is a negative regulator of IL-13-induced CCL26 production in lung fibroblasts.	Allergol Int.	68	101-109	2019
Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Sasabuchi Y, Hasegawa W, Takeshima H, Sakamoto Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T, Yamauchi Y.	Influence of Parkinsonism on outcomes of elderly pneumonia patients.	Parkinsonism Relat Disord.	54	25-29	2018
Makita K, Mikami Y, Matsuzaki H, Miyashita N, Takeshima H, Noguchi S, Horie M, Urushiyama H, Iikura M, Hojo M, Nagase T, Yamauchi Y.	Mechanism of Periostin Production in human bronchial smooth muscle cells.	Int Arch Allergy Immunol.	175	26-35	2018
Yokoyama A, Kage H, Ohama Y, Sato T, Miyashita N, Noguchi S, Okugawa S, Yamauchi Y, Moriya K, Nagase T.	Mycobacterium heckeshornense lung infection diagnosed by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS).	J Infect Chemother	24	763-765	2018
Urushiyama H, Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Yamana H, Matsui H, Hasegawa W, Hiraishi Y, Mitani A, Fushimi K, Nagase T, Yamauchi Y.	Effect of Hangeshashin-To (Japanese Herbal Medicine Tj-14) on Tolerability of Irinotecan: Propensity Score and Instrumental Variable Analyses.	J Clin Med.	7	E246	2018

Okuda K, Chen G, Subramani DB, Wolf M, Gilmore RC, Kato T, Radicioni G, Kesimer M, Chua M, Dang H, Livraghi-Butrico A, Ehre C, Doerschuk CM, Randell SH, Matsui H, Nagase T, O'Neal WK, Boucher RC.	Localization of secretory mucins MUC5AC and MUC5B in normal/healthy human airways.	Am J Respir Crit Care Med.	199	715-727	2019
花岡　正幸					
Wada Y, Kitaguchi Y, Yasuo M, Ueno F, Kawakami S, Fukushima K, Fujimoto K, Hanaoka M.	Diversity of respiratory impedance based on quantitative computed tomography in patients with COPD.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.	13	1841-1849.	2018
Yasuo M, Kitaguchi Y, Kinota F, Kosaka M, Urushihata K, Ushiki A, Yamamoto H, Kawakami S, Hanaoka M.	Usefulness of the forced oscillation technique in assessing the therapeutic result of tracheobronchial central airway obstruction.	Respiratory Investigation	56	222-229.	2018
Kato A, Yasuo M, Tokoro Y, Kobayashi N, Ichiyama T, Tateishi K, Ushiki A, Urushihata K, Yamamoto H, Hanaoka M.	Virtual bronchoscopic navigation as an aid to CT-guided transbronchial biopsy improves the diagnostic yield for small peripheral pulmonary lesions.	Respirology	23	1049-1054.	2018
Mochizuki I, Honda T, Hanaoka M.	Pathogenetic study from fine structure of the capillary endothelial cells in the sarcoidosis patients- defect of observed in plasma membrane, lipid droplets and peripheral nerve fibers involving hilological consideration for phospholipase A2 (PLA2) and stomatin-like protein 2(SLP-2).	Journal of Infectious Pulmonary Diseases	4(1)	doi.org/10.16966/2470-3176.135.	2018
Sonehara K, Shomura T, Yasuo M, Ushiki A, Yamamoto H, Hanaoka M.	Successful ventilator weaning following vascular bypass in patient with vascular tracheobronchial compression. Official Case Reports Journal of the Asian Pacific Society of Respirology.	Respirology Case Reports	6(5)	e00320.	2018
Ushiki A, Hanaoka M.	Clinical Characteristics of DLI: What Are the Clinical Features of DLI?	Drug-Induced Lung Injury		27-33.	2018
平井　豊博					
Tanabe N, Oguma T, Sato S, Kubo T, Kozawa S, Shima H, Koizumi K, Sato A, Muro S, Togashi K, Hirai T.	Quantitative measurement of airway dimensions using ultra-high resolution computed tomography.	Respir Investig.	56(6)	489-496	2018
Fujita K, Ito Y, Oguma T, Mio T, Niimi A, Hirai T.	Association between Mycobacterium avium complex lung disease and serum vitamin D status, antimicrobial peptide levels, and bone mineral density.	Medicine (Baltimore)	97(38)	e12463	2018

Uemasu K, Sato S, Muro S, Sato A, Tanabe N, Hasegawa K, Hamakawa Y, Mizutani T, Fuseya Y, Tanimura K, Takahashi T, Hirai T.	Annual decline in arterial blood oxygen predicts development of chronic respiratory failure in COPD with mild hypoxaemia: A 6-year follow-up study.	Respirology	24	262-269	2018
Fuseya Y, Muro S, Sato S, Tanabe N, Sato A, Tanimura K, Hasegawa K, Uemasu K, Kubo T, Kido A, Fujimoto K, Fushimi Y, Kusahara H, Sakashita N, Ohno Y, Togashi K, Mishima M, Hirai T.	Complementary regional heterogeneity information from COPD patients obtained using oxygen-enhanced MRI and chest CT.	PLoS One	13(8)	e0203273	2018
Tanabe N, Muro S, Sato S, Oguma T, Sato A, Hirai T.	Fractal analysis of low attenuation clusters on computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease.	BMC Pulm Med.	18(1)	144	2018
Nakatsuka Y, Handa T, Kokosi M, Tanizawa K, Puglisi S, Jacob J, Sokai A, Ikezoe K, Kanatani KT, Kubo T, Tomioka H, Taguchi Y, Nagai S, Chin K, Mishima M, Wells AU, Hirai T.	The Clinical Significance of Body Weight Loss in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients.	Respiration	96(4)	338-347	2018
Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, Kosugi S, Nakayama T, Wakamura T, Hirai T, Matsuda F, Chin K; Nagahama study group.	Nocturia and increase in nocturnal blood pressure: the Nagahama study.	J Hypertens.	36(11)	2185-2192	2018
Hasegawa K, Sato S, Tanimura K, Fuseya Y, Uemasu K, Hamakawa Y, Sato A, Mishima M, Muro S, Hirai T.	Gastroesophageal reflux symptoms and nasal symptoms affect the severity of bronchitis symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Respir Investig.	56(3)	230-237	2018
Matsumoto T, Murase K, Tabara Y, Gozal D, Smith D, Minami T, Tachikawa R, Tanizawa K, Oga T, Nagashima S, Wakamura T, Komenami N, Setoh K, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Takahashi Y, Nakayama T, Hirai T, Matsuda F, Chin K.	Impact of sleep characteristics and obesity on diabetes and hypertension across genders and menopausal status: the Nagahama study.	Sleep	41(7)	-	2018
Matsumoto T, Tanizawa K, Tachikawa R, Murase K, Minami T, Inouchi M, Handa T, Oga T, Hirai T, Chin K.	Associations of obstructive sleep apnea with truncal skeletal muscle mass and density.	Sci Rep.	8(1)	6550	2018
Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M.	Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease.	Mod Rheumatol.	28(5)	838-844	2018

Nakatsuka Y, Vandenbon A, Mino T, Yoshinaga M, Uehata T, Cui X, Sato A, Tsujimura T, Suzuki Y, Sato A, Handa T, Chin K, Sawa T, Hirai T, Takeuchi O.	Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immune systems to protect against pneumonia.	Mucosal Immunol.	11(4)	1203-1218	2018
Oga T, Windisch W, Handa T, Hirai T, Chin K.	Health-related quality of life measurement in patients with chronic respiratory failure.	Respir Investig.	56(3)	214-221	2018
吉田　雅博					
Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, Tamura Y, Tsujino I, Ogawa A, Sakao S, Nishizaki M, Ishida K, Ichimura Y, Yoshida M, Tatsumi K.	Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review.	Respir Investig.	56	332-341	2018

平成３１年 1 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人千[redacted]

所属研究機関長　職 名　学　長

氏 名　徳 久　剛 [redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　大学院医学研究院・教授

（氏名・フリガナ）　巽 浩一郎・タツミ コウイチロウ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	千葉大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■ 無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年 1 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千[redacted]

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 徳 久 剛[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2．研究課題名 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名 （所属部局・職名） 大学院医学研究院・特任教授

（氏名・フリガナ） 田邉 信宏・タナベ ノブヒロ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	千葉大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■ 無 □（無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■（有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年 1 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人千[redacted]

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　徳　久　剛[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　大学院医学研究院・准教授

（氏名・フリガナ）　坂尾 誠一郎・サカオ セイイチロウ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	千葉大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■ 無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年　3月２７日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人[redacted]

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　濱　田　州　[redacted]

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

2．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　信州大学医学部附属病院　特任研究員

（氏名・フリガナ）　林田美江・ハヤシダミエ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	信州大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関：　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■(有の場合はその内容：　)

（留意事項）・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年 1月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学[redacted]

所属研究機関長 職 名 医学研究[redacted]

氏 名 岩井 一[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2．研究課題名 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名 （所属部局・職名） 大学院医学研究科 教授

（氏名・フリガナ） 平井 豊博・ヒライ トヨヒロ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■ 無 □（無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■（有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年３月７日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　京都大学[redacted]

所属研究機関長　職　名　医学研究[redacted]

氏　名　岩井　一[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　大学院医学研究科・特定教授

（氏名・フリガナ）　陳　和夫　・　チン　カズオ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	京都大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年4月1日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　順天堂大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　新井　一 [redacted]

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相[redacted]理につ
いては以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）大学院医学研究科・先任准教授

（氏名・フリガナ）瀬山　邦明（セヤマ　クニアキ）

4．倫理審査の状況

	該当性の有無 有	該当性の有無 無	左記で該当がある場合のみ記入（※1） 審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	■	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	■	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	☐	■	千葉大学	☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	■	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	☐	■	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 ☐

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 ☐（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 ☐（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 ☐（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 ☐　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）・該当する☐にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年　２月　１３日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立病院機構 [redacted]
近畿中央呼吸[redacted]

所属研究機関長　職　名　院長

氏　名　林　清[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益[redacted]いては以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　臨床研究センター・センター長

（氏名・フリガナ）　井上　義一・イノウエ　ヨシカズ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	近畿中央呼吸器センター	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年 3 月 26 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学 [redacted]

所属研究機関長 職 名 総長職務代理

氏 名 笠原 正典

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究院・特任教授

（氏名・フリガナ） 辻野 一三（ツジノ イチゾウ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	北海道大学病院	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■ 無 □（無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■（有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年　３月２７日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　公立陶生病院

所属研究機関長　職　名　院長

氏　名　味岡　正純

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　公立陶生病院　副院長

（氏名・フリガナ）　近藤　康博（コンドウ　ヤスヒロ）

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	公立陶生病院　医の倫理委員会	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 □　無 ■（無の場合はその理由：　管理すべき報酬等が無い為　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年　3　月 22 日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人[redacted]

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　濱　田　州[redacted]

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

2．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　信州大学学術研究院医学系医学部内科学第一教室　教授

（氏名・フリガナ）　花岡　正幸・ハナオカ　マサユキ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	信州大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 22 日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　日本医科大学 [redacted]

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　　弦 間　昭 [redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）大学院医学研究科・寄附講座教授

（氏名・フリガナ）木村　弘（キムラ　ヒロシ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	日本医科大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
　　　　　　　・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 1月30日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　公立大学法人[redacted]学

所属研究機関長　職　名　理事長　[redacted]

氏　名　細井　裕司　[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

2．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　医学部・病院教授

（氏名・フリガナ）　吉川　雅則・ヨシカワ　マサノリ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無 有	該当性の有無 無	左記で該当がある場合のみ記入（※1） 審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	奈良県立医科大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年3月２９日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国際医療福祉大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　大友　[redacted]印

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び[redacted]理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　医学部　・　准教授

（氏名・フリガナ）　田村　雄一　・　タムラ　ユウイチ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	三田病院	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講■　未受講□

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有■　無□（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有■　無□（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有■　無□（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有■　無□（有の場合はその内容：　助言　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年　１　月　31　日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　杏林大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　大瀧 純[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利[redacted]いては以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　佐藤徹・サトウトオル

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年　3月　7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立研究開発法人　国立循環器[redacted]

所属研究機関長　職　名　　理事長

氏　名　小川 久雄

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　病理部・部長

（氏名・フリガナ）　植田 初江・ウエダ ハツエ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	国立循環器病研究センター	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年 4月18 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 小川 久[redacted] 印

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況[redacted]管理については以下のとおりです。

１．研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名 （所属部局・職名）肺高血圧症先端医学研究部・特任部長

（氏名・フリガナ）大郷 剛・オオゴウ タケシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	☑	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	☑	□	☑	国立循環器病研究センター	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	□	☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑ 未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑ 無 □（無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □ 無 ☑（有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年 3 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学[redacted]

所属研究機関長 職 名 医学研究[redacted]

氏 名 岩井 一[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名 （所属部局・職名） 医学研究科・教授

（氏名・フリガナ） 伊達洋至・ダテヒロシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	■	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	■	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐	■	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	■	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	☐	■	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 ☐

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 ☐（無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■ 無 ☐（無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■ 無 ☐（無の場合はその理由： ）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ■（有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する☐にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年 1 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人千[redacted]

所属研究機関長　職　名　学　長 [redacted]

氏　名　徳　久　剛[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　大学院医学研究院・特任教授

（氏名・フリガナ）　多田 裕司・タダ ユウジ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	千葉大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 21 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大[redacted]

所属研究機関長 職 名 総長 [redacted]

氏 名 五神 [redacted]

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2．研究課題名 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名 （所属部局・職名） 医学部附属病院・教授

（氏名・フリガナ） 長瀬 隆英・ナガセ タカヒデ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■ 無 □（無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■（有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年3月３１日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　慶應義塾大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　長谷山　彰

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　慶應義塾大学医学部・教授

（氏名・フリガナ）　別役　智子・ベツヤク　トモコ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	■	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	■	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐	■	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	■	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　　　）	☐	■	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 ☐

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 ☐（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 ☐（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 ☐（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 ☐　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する☐にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年3月３１日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　慶應義塾大[redacted]

所属研究機関長　職 名　学長 [redacted]

氏 名　長谷山　彰[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利[redacted]ついては以下のとおりです。

1. 研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3. 研究者名　（所属部局・職名）　慶應義塾大学医学部・准教授

（氏名・フリガナ）　福永　興壱・フクナガ　コウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

5005

平成31年4月1日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　順天堂大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　新井　一　[redacted]

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反[redacted]についてては以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）大学院医学研究科・准教授

（氏名・フリガナ）葛西　隆敏（カサイ　タカトシ）

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年　1月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人千葉大学 [redacted]

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　徳　久　剛 [redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反[redacted]いては以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　医学部附属病院・講師

（氏名・フリガナ）　寺田 二郎・テラダ ジロウ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無 有	該当性の有無 無	左記で該当がある場合のみ記入（※1） 審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	千葉大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年 1 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人[redacted]

所属研究機関長　職　名　学　長 [redacted]

氏　名　徳　久　剛 [redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　大学院医学研究院・特任教授

（氏名・フリガナ）　津島 健司・ツシマ ケンジ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	千葉大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 15 日

国立保健医療科学院長　　殿

機関名　東京女子医科大学

所属研究機関長　職　名　学長 [redacted]

氏　名　吉岡　俊正

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反 [redacted]
ついては以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　東医療センター・教授

（氏名・フリガナ）　長谷川　久弥・ハセガワ　ヒサヤ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入　（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	東京女子医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	東京女子医科大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由　：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由　：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容　：　）

（留意事項）・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年３月６日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人山形大学[redacted]

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　小山　清[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及[redacted]については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　名誉教授

（氏名・フリガナ）　早坂　清（ハヤサカ　キヨシ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	山形大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■	□	■	山形大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年　２　月　18　日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立成育[redacted]

所属研究機関長　職　名　理事長[redacted]

氏　名　五十嵐　[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及[redacted]理について は以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　手術集中治療部　統括部長

（氏名・フリガナ）　鈴木　康之　（スズキ　ヤスユキ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	□	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	国立大学法人　千葉大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年３月６日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人山形大学[redacted]

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　小山　清人[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び[redacted]理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　医学部　准教授

（氏名・フリガナ）　佐々木　綾子（ササキ　アヤコ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	山形大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	山形大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 15 日

国立保健医療科学院長　　殿

機関名　東京女子医科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　吉岡　俊正 [redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反[redacted]ついては以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　東医療センター・准講師

（氏名・フリガナ）　山田　洋輔・ヤマダ　ヨウスケ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	東京女子医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	東京女子医科大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由　：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由　：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容　：　）

（留意事項）・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成３１年　4月　2日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国際医療福祉大学

所属研究機関長　職　名　学長　[redacted]

氏　名　大友　[redacted]

次の職員の平成３０年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び[redacted]については以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患等政策研究事業（難知性疾患政策研究事業）

2．研究課題名　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　医学部　・　教授

（氏名・フリガナ）　吉田　雅博　・　ヨシダ　マサヒロ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。