

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 巽 浩一郎

令和2年(2020年)3月

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

令和元年度 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	20	巽 浩一郎
リンパ脈管筋腫症の診断および治療反応性バイオマーカーとしての VEGF-D	21	22	井上 義一
先天性中枢性低換気症候群における新規PHOX2B遺伝子変異	23	24	佐々木 綾子・早坂 清
日本人alpha1-アンチトリプシン欠乏症患者におけるAlpha-1 MP (Prolastin®-C) の安全性と薬物動態	25	27	瀬山 邦明
日本における高齢者の肺動脈性肺高血圧症についての検討	28	29	巽 浩一郎
肺動脈性肺高血圧症におけるリスク層別化と内科的治療	30	32	田村 雄一
精神疾患を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症における臨床所見および予後の検討	33	34	田邊 信宏
SScにおける肺拡散能力の低下は軽症肺動脈性肺高血圧症の予測指標となる	35	37	辻野 一三

II. 分担研究報告

肺動脈内膜肉腫 (pulmonary artery intimal sarcoma) の細胞株樹立および治療ターゲットの探索を目標としたその特徴の解析	38	40	植田 初江
心不全患者の肺毛細血管楔入圧上昇の予測におけるエコードップラーモデルの臨床的有用性	41	42	大郷 剛
新規動脈硬化指標としての大動脈隆起幅と閉塞性睡眠時無呼吸	43	44	葛西 隆敏
肺血管疾患および全身性疾患に対する間歇的低酸素の影響	45	46	木村 弘
線維性間質性肺疾患における急性増悪	47	48	近藤 康博
安静時肺高血圧症を認めない有症状性慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術	49	50	佐藤 徹

慢性血栓栓性肺高血圧症におけるリオシグアトを通じた血管内皮前駆細胞の役割	51	52	坂尾 誠一郎
虚血再灌流障害に対する Pirfenidone の保護効果	53	54	伊達 洋至
線形混合モデルを用いた解析による sleep disturbance と夜間血圧との関連	55	56	陳 和夫
特発性肺線維症患者におけるピルフェニドンの年齢による忍容性の差に関する検討	57	58	寺田 二郎
高容量コルチコステロイド治療を要した術後重症呼吸不全に関連する因子の検討	59	60	長瀬 隆英
COPD 患者肺組織と血液中のアクロレインと酸化ストレスの関係	61	62	花岡 正幸
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	63	64	平井 豊博
令和元年度 研究成果の刊行に関する一覧表	65	86	

令和元年度 診療ガイドライン関係研究成果の刊行物（一部）

1. 「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」

(http://www.jpccphs.org/pdf/guideline/ketugou_guideline.pdf 日本肺高血圧・肺循環学会 HP)

2. 「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」

(http://www.jpccphs.org/pdf/guideline/tokuhatu_guideline.pdf 日本肺高血圧・肺循環学会 HP)

3. JCS 2017/JPCPHS 2017 ガイドラインの英語 version

Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura S, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauch-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T, Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension. (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J* 2019;83:842-945.

4. PAH 治療アルゴリズムを含む PAH 治療の現状と研究展望に関する論説 (Task Force メンバー田村雄一)

Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889.

5. CTEPH 治療の現状と研究展望に関する論説 (Task Force メンバー大郷剛)

Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani HA, Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). pii: 1801915.

6. 肺静脈閉塞症 PVOD / 肺毛細血管筋腫症 PCH systematic review

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*. 2019;57:183-190.

7. CCHS 遺伝子解析

Sasaki A, Kishikawa Y, Imai R, Fukushima Y, Nakamura Y, Nishimura Y, Yamada M, Mino Y, Mitsui T, Hayasaka K. Novel PHOX2B mutations in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Int*. 2019;61:393-396, 2019.

8. LAM に対するシロリムスの有効性を検証する国際研究 MILES 試験

Gupta N, Lee HS, Young LR, Strange C, Moss J, Singer LG, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Taveira-DaSilva AM, Krischer JP, Setchell K, Trapnell BC, Inoue Y, McCormack FX; NIH Rare Lung Disease Consortium. Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2019;53(4). pii: 1802066.

9. 血清 VEGF-D の測定値の精度検証

Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, Young LR, McCormack FX, Inoue Y. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One*. 2019;14(2): e0212776.

10. 日本人 α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) の安全性と薬物動態
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*. 2019 Jan;57(1):89-96.

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。令和元年度の対象疾患は、(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) 肺泡低換気症候群(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。2019年度「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」「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」を作成し、すべての対象疾患に対して「診療ガイドラインに寄与しうるエビデンス(論文)」の構築に務めた。肺高血圧症関係のPAH, CTEPH, PVOD/PCHに関しては、AMEDの複数研究と連携して、日本肺高血圧・肺循環学会のJAPHRレジストリーを使用しての患者登録を推進した。LAM, AATDに関しては希少肺疾患登録制度による症例収集を継続している。令和元年度対象疾患に関する指定難病患者データベースの活用を計画した。総括すると「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部 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 前任准教授
伊達 洋至 京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学 教授
田邊 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
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 特任講師
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 興吉 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「診療ガイドラインの作成/更新」に寄与しうるエビデンス(論文)の構築を継続する。難治性呼吸器疾患の最終治療は「肺移植」であるため、肺移植関連研究も推進する。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、診療ガイドライン作成/更新に役立つエビデンス(科学論文)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、肺動脈瘤を有するオスラー病)、2) 嚢胞性肺疾患(リンパ脈管筋腫症)、3) 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)、4) 肺・気道系疾患(α_1 -アンチトリプシン欠乏症)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、厚生労働省の「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)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。例えば、臨床検体を扱う研究については、千葉大学の倫理審査委員会において既に認可を得ている(課題名「呼吸器疾患における各種肺細胞及び肺血管構成細胞の役割に関する解析」)、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

平成31年度/令和元年度対象疾患に関して、診療ガイドライン策定に寄与しうる病態研究・診断および治療方策に関する新たな知見を踏まえて、エビデンスの構築を継続した。また、すでに構築してあるレジストリー・希少肺疾患登録制度を利用し、データベースの構築・利活用を継続した。小児・成人を一体とした希少疾患に対する研究・診療体制の構築に努力した。希少疾患に対する医療関係者への啓蒙活動、患者会との連携、国民への普及・啓蒙活動を継続した。研究結果概要の一部を示す。

(1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

1-1. 令和元年度に「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」を上梓した

(http://www.jpccphs.org/pdf/guideline/ketugou_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。

令和元年度に「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」を上梓した

(http://www.jpccphs.org/pdf/guideline/tokuhatu_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。

1-2. AMED 研究および日本肺高血圧・肺循環学会と協力してプラットフォームとしての役割を果たした。

日本医療研究開発機構研究費・クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業「産学連携研究を加速する肺高血圧症患者レジストリ Japan PH Registry の活用(研究開発代表者:田村雄一)」(2018-2019年度)と協力して、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。将来、診療ガイドラインに寄与しうるエビデンス創出の基盤整備を行った。

1-4 肺高血圧症治療ガイドライン(JCS 2017/JPCPHS 2017:日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会)
(研究代表者:巽浩一郎、研究分担者:田邊信宏、佐藤徹、大郷剛、葛西隆敏、辻野一三、他)の英語版を
Circ J 2019;83:842-945.にて公表した。

1-5. 「Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;
53(1): 1801889. (研究分担者:田村雄一)」論文を公表した(PAH治療アルゴリズムを含むPAH治療の現
状と研究展望に関する論説、ガイドライン内容に關係)。



SERIES
WORLD SYMPOSIUM ON PULMONARY HYPERTENSION



Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension

Nazzareno Galiè¹, Richard N. Channick², Robert P. Frantz³, Ekkehard Grünig⁴,
Zhi Cheng Jing⁵, Olga Moiseeva⁶, Ioana R. Preston⁷, Tomas Pulido⁸,
Zeenat Safdar⁹, Yuichi Tamura¹⁰ and Vallerie V. McLaughlin¹¹

Number 6 in the series
"Proceedings of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension"
Edited by N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin and G. Simonneau

Affiliations: ¹Dept of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES), Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Bologna, Italy. ²Pulmonary and Critical Care Division, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. ³Dept of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. ⁴Pulmonary Hypertension Center, Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany. ⁵State Key Lab of Cardiovascular Disease, FuWai Hospital and Key Lab of Pulmonary Vascular Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China. ⁶Non-Coronary Heart Disease Dept, Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russian Federation. ⁷Tufts University School of Medicine, Pulmonary, Critical Care and Sleep Division, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA. ⁸Cardiopulmonary Dept, National Heart Institute, La Salle University, Mexico City, Mexico. ⁹Pulmonary, Critical Care Division, Houston Methodist Hospital, Weill Cornell College of Medicine, Houston, TX, USA. ¹⁰Dept of Cardiology, International University of Health and Welfare School of Medicine, Tokyo, Japan. ¹¹Cardiovascular Medicine, The University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA.

Correspondence: Nazzareno Galiè, Dept of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES), Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy. E-mail: nazzareno.galie@unibo.it



@ERSpublications
State of the art and research perspectives on medical therapy of pulmonary arterial hypertension, including treatment algorithm <http://ow.ly/4UkJ30md5GS>

Cite this article as: Galiè N, Channick RN, Frantz RP, *et al.* Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801889 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>].

ABSTRACT Pulmonary arterial hypertension (PAH) remains a severe clinical condition despite the availability over the past 15 years of multiple drugs interfering with the endothelin, nitric oxide and prostacyclin pathways. The recent progress observed in medical therapy of PAH is not, therefore, related to the discovery of new pathways, but to the development of new strategies for combination therapy and on escalation of treatments based on systematic assessment of clinical response. The current treatment strategy is based on the severity of the newly diagnosed PAH patient as assessed by a multiparametric risk stratification approach. Clinical, exercise, right ventricular function and haemodynamic parameters are combined to define a low-, intermediate- or high-risk status according to the expected 1-year mortality. The current treatment algorithm provides the most appropriate initial strategy, including monotherapy, or double or triple combination therapy. Further treatment escalation is required in case low-risk status is not achieved in planned follow-up assessments. Lung transplantation may be required in most advanced cases on maximal medical therapy.

Received: Oct 04 2018 | Accepted: Oct 07 2018

Copyright ©ERS 2019. This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0.

(2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

2-1. CTEPH 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出

2018 年に開催された WHO 第 6 回世界肺高血圧症シンポジウムの講演要旨集が Eur Respir J に 2019 年に公表された。その中で CTEPH 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1). pii: 1801915. (Task Force メンバー 研究分担者: 大郷剛)」が公表された。慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は、肺塞栓症の合併症であり、右心不全や死亡に至る慢性 PH の主要な原因となる。肺換気 / 血流シンチグラフィが第一選択のスクリーニング検査であり、画像が正常であれば CTEPH は除外される。血流画像に異常が認められる場合は、肺血管病変の確認と明確化のために、そして治療決定の前に、質の高い肺動脈造影検査が必要である。PH は右心カテーテル検査によって確定し、この検査は治療決定にも必要である。長期抗凝固療法に加えて、CTEPH 患者には、ガイドラインで推奨されている治療である肺動脈内膜摘除術 (PEA) の評価を初めとして、治療評価を行う。技術的に PEA 手術が不可能な患者においては、PH 標的薬物治療が推奨され (現時点では CHEST 研究に基づきリオシグアト)、バルーン肺動脈形成術の経験が豊富な施設では、この困難であるが有効となる可能性のある補完的インターベンションを検討する。



SERIES
WORLD SYMPOSIUM ON PULMONARY HYPERTENSION



Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Nick H. Kim¹, Marion Delcroix², Xavier Jais³, Michael M. Madani⁴, Hiromi Matsubara⁵, Eckhard Mayer⁶, Takeshi Ogo⁷, Victor F. Tapson⁸, Hossein-Ardeschir Ghofrani^{6,9,10,12} and David P. Jenkins^{11,12}

Number 11 in the series

"Proceedings of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension"
Edited by N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin and G. Simonneau

Affiliations: ¹Dept of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA. ²Dept of Respiratory Diseases, University Hospitals of Leuven and Respiratory Division, Dept CHROMETA, KU Leuven – University of Leuven, Leuven, Belgium. ³Université Paris-Sud, AP-HP, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire, Service de Pneumologie, Département Hospitalo-Universitaire (DHU) Thorax Innovation (TORINO), Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France. ⁴Cardiovascular and Thoracic Surgery, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA. ⁵National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan. ⁶Kerkhoff Clinic Bad Nauheim, University of Giessen, Bad Nauheim, Germany. ⁷Division of Advanced Medical Research in Pulmonary Hypertension, Dept of Pulmonary Circulation, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan. ⁸Dept of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA. ⁹University of Giessen and Marburg Lung Centre (UGMLC), Justus-Liebig University Giessen and Member of the German Center for Lung Research (DZL), Giessen, Germany. ¹⁰Dept of Medicine, Imperial College London, London, UK. ¹¹Royal Papworth Hospital, Cambridge, UK. ¹²These two authors contributed equally to this work.

Correspondence: Nick H. Kim, Dept of Medicine, University of California San Diego, 9300 Campus Point Drive, MC 7381, La Jolla, CA 92037, USA. E-mail: h33kim@ucsd.edu



@ERSpublications

State of the art and research perspectives in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, including treatment algorithm <http://ow.ly/C3Iy30mUly>

Cite this article as: Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801915 [https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018].

ABSTRACT Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a complication of pulmonary embolism and a major cause of chronic PH leading to right heart failure and death. Lung ventilation/perfusion scintigraphy is the screening test of choice; a normal scan rules out CTEPH. In the case of an abnormal perfusion scan, a high-quality pulmonary angiogram is necessary to confirm and define the pulmonary vascular involvement and prior to making a treatment decision. PH is confirmed with right heart catheterisation, which is also necessary for treatment determination. In addition to chronic anticoagulation therapy, each patient with CTEPH should receive treatment assessment starting with evaluation for pulmonary endarterectomy, which is the guideline recommended treatment. For technically inoperable cases, PH-targeted medical therapy is recommended (currently riociguat based on the CHEST studies), and balloon pulmonary angioplasty should be considered at a centre experienced with this challenging but potentially effective and complementary intervention.

Received: Oct 06 2018 | Accepted: Oct 09 2018

Copyright ©ERS 2019. This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0.

2-2. CTEPH レジストリ事業の推進

日本の肺高血圧症レジストリーである JAPHR の中に、CTEPH レジストリーを構築した。日本肺高血圧・肺循環学会の承認を受けて症例登録が可能となった。

今年度、レジストリーの質の改善、レジストリー登録の推進に関して、下記 AMED 事業と協力して事業を遂行した。

(1) AMED 難治性疾患等実用化研究事業「多施設レジストリを活用し、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するエドキサバン (DU-176b) の適応拡大を目指すコンセプト策定研究 (研究開発代表者: 阿部弘太郎)」2019 年度

(2) 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「産学連携研究を加速する肺高血圧症患者レジストリ Japan PH Registry の活用 (研究開発代表者: 田村雄一)」2018 2019 年度

(3) AMED 難治性疾患等実用化研究事業「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 (研究開発代表者: 阿部弘太郎)」2018 2020 年度

(4) AMED 難治性疾患等実用化研究事業「慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対する Balloon pulmonary angioplasty (BPA) の有効性と安全性に関する多施設レジストリ研究 (研究開発代表者: 小川久雄)」2017 2019 年度

2-3. 医療関係者向けの教育講演

令和元年 6 月 21 日、アクトシティ浜松コンgresセンター (日本肺高血圧・肺循環学会) にて「CTEPH 治療のゴールを考える: 今後の新治療スタンダードへの多角的アプローチ」の教育講演が行われた (大郷剛)。

(3) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

3-1. PVOD/PCH 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出

Minds の認証を受けた「肺静脈閉塞症 PVOD / 肺毛細血管筋腫症 PCH 診療ガイドライン」 (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) をもとに、PVOD/PCH に対する肺血管拡張薬の有用性に関する systematic review を行った。

肺静脈閉塞症 PVOD / 肺毛細血管筋腫症 PCH 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review. Respir Investig. 2019;57:183-190. (研究協力者: 小川愛子、松原広己、研究分担者: 坂尾誠一郎、田邊信宏、研究代表者: 巽浩一郎)」を公表した。肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に有効な治療薬として肺血管拡張薬が複数使用されている。PVOD/PCH は臨床分類上 (PAH) の亜分類である可能性がある。PVOD/PCH は極めて稀な病態であり、肺血管拡張薬の有用性は確認されていない。そこで、1966 年から 2015 年までの英語論文をレビューして、肺血管拡張薬投与後の肺水腫の発症に関しても含めて、その有用性を検討した。文献検索により 20 症例が抽出された。報告されている症例では生存期間、6 分間歩行距離、肺血管抵抗にて有効性が見出された。20 例中 15 例において肺水腫の発症が認められた。ランダム化比較試験がないため、肺血管拡張薬の有用性は明らかでなく、今後のさらなる検討が必要と考えられた。



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Investigation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resinv

Original article

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



Aiko Ogawa^{a,*}, Seiichiro Sakao^b, Nobuhiro Tanabe^{b,c}, Hiromi Matsubara^a, Koichiro Tatsumi^b

^aDepartment of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, 1711-1 Tamasu, Kita-ku, Okayama 701-1192, Japan

^bDepartment of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

^cDepartment of Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 July 2018

Received in revised form

2 October 2018

Accepted 18 October 2018

Available online 23 November 2018

Keywords:

Hemodynamics

Pulmonary hypertension

Treatment

Vasodilator

Pulmonary edema

ABSTRACT

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.

© 2018 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Abbreviations: PVOD/PCH, pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis; PAH, pulmonary arterial hypertension; ERAs, endothelin receptor antagonists; 6MWD, 6-minute walk distance; PVR, pulmonary vascular resistance; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

*Corresponding author. Fax: +81-86-294-9255.

E-mail addresses: aiko-oky@umin.ac.jp (A. Ogawa), sakaos@faculty.chiba-u.jp (S. Sakao), ntanabe@faculty.chiba-u.jp (N. Tanabe), tatsumi@faculty.chiba-u.jp (K. Tatsumi).

<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.10.004>

2212-5345/© 2018 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

3-2. JAPHR による PVOD/PCH レジストリ

JAPHR による PAH レジストリーの質を高める整備を今年度施行し、日本肺高血圧・肺循環学会 HP から PVOD/PCH 患者登録を継続している。平成 29 年度末 指定難病受給者証所持者数は 23 人である。

3-3. 医療関係者向けの教育講演

令和元年 6 月 21 日、アクトシティ浜松コンgresセンター（日本肺高血圧・肺循環学会）にて「肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）を見極める」の教育講演が行われた（研究協力者 小川愛子：岡山

医療センター)。

(4) 肺胞低換気症候群 (AHS)

4-1. 肺胞低換気症候群 (AHS) 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出

肺胞低換気症候群 (AHS) 診療ガイドラインに寄与するエビデンスとして、「Novel PHOX2B mutations in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Int.* 2019;61:393-396. (研究分担者: 佐々木綾子、早坂清.)」を公表した。先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) は呼吸中枢と自律神経の障害を主とする疾患である。病因は PHOX2B 遺伝子のヘテロ接合変異であり、約 90% がポリアラニン伸長変異, 約 10% が非ポリアラニン伸長変異である。ポリアラニン伸長変異では伸長数に比例して重症である。また非ポリアラニン伸長では多くの患者は新生児期から低換気症状を認め、ヒルシュスブルグ病 (HSCR), 自律神経系の異常, 神経堤細胞由来腫瘍などを合併する。臨床型と遺伝子型の関連を調べることは疾患の治療戦略に貢献する。そこでわれわれは日本人の CCHS 患者に PHOX2B 遺伝子検査を行い、遺伝的背景を検索した。133 人の CCHS 患者のうち 12 人に 11 タイプの非ポリアラニン伸長変異を検出した。そのうち新規変異の 7 人の臨床症状を報告した。新規変異は c.941-945del5, c.678_693dup16, c.609_616del8, c.620_633del14, c.663_711del 49, c.448C>G および c.944G>C であった。c.620_633del14 および c.663_711del49 の変異を持つ患者を除く他の患者では全員、新生児期に低換気症状を呈し、また HSCR を合併していた。c.609_616del8 の変異をもつ患者では良性の縦隔腫瘍を認めた。非ポリアラニン伸長変異の患者ではこれまでの報告と同様、低換気症状は重症であり、様々な合併症を認めたため、今後も神経堤細胞腫を含めた様々な合併症に注意が必要である。



Original Article

Novel *PHOX2B* mutations in congenital central hypoventilation syndrome

Ayako Sasaki,¹ Yumiko Kishikawa,¹ Reisuke Imaji,³ Yu Fukushima,^{5,*} Yukiko Nakamura,⁶ Yutaka Nishimura,⁴ Megumi Yamada,⁷ Yoichi Mino,⁸ Tetsuo Mitsui¹ and Kiyoshi Hayasaka^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, Yamagata City, ²Department of Pediatrics, Miyukikai Hospital, Kaminooyama, Yamagata, ³Department of Pediatric Surgery and ⁴Division of Neonatology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima, ⁵Division of Neonatology, Nagano Children's Hospital, Azumino, Nagano, ⁶Department of Pediatrics, Kyorin University, Tokyo, ⁷Division of Neonatology, Saitama City Hospital, Saitama and ⁸Division of Pediatrics and Perinatology, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, Tottori, Japan

Abstract **Background:** Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is caused by mutation of paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*). Approximately 90% of patients were found to carry polyalanine repeat expansion mutation (PARM), and the remaining 10% had non-PARM (NPARM). In PARM, the length of the polyalanine expansion correlates with clinical disease severity. Most patients with NPARM have hypoventilation symptoms in the neonatal period and complications of Hirschsprung disease, dysregulation of autonomic nervous system, and tumors of neural crest origin. Data on the genotype-phenotype association may contribute to the clinical management of the disease.

Methods: We studied the genetic background of Japanese CCHS patients according to *PHOX2B* sequencing.

Results: Of 133 Japanese CCHS patients we identified 12 patients carrying 11 different NPARM (approx. 9% of the patients) and described the clinical manifestations in seven of them with the following novel mutations: c.941-945del5, c.678_693dup16, c.609_616del8, c.620_633del14, c.663_711del 49, c.448C>G and c.944G>C. All patients had hypoventilation in the neonatal period and also had Hirschsprung disease, with the exception of two patients carrying c.620_633del14 and c.663_711del49 mutations. The patient carrying the c.609_616del8 mutation also had a benign mediastinal tumor.

Conclusion: Most patients carrying NPARM had severe symptoms with frequent complications, as in previous reports, and should be carefully monitored for various complications, including neural crest-derived tumor.

Key words congenital central hypoventilation syndrome, hypoventilation, non-polyalanine repeat expansion mutation, *PHOX2B*, polyalanine repeat expansion mutation.

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS; OMIM209880) is a disorder characterized by failure of the automatic control of breathing.¹ CCHS patients present with hypoventilation during sleep, and in severe cases the patients have hypoventilation while awake and asleep. CCHS is a neurocristopathy and has complications such as Hirschsprung disease (HSCR), dysregulation of the autonomic nervous system, and neuroblastoma.² The incidence is estimated to be 1 per 200 000 live births in France,³ and at least 1 per 148 000 live births in Japan.⁴

The cause of CCHS is a mutation of paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*),⁵ a gene located on 4p12 that encodes a transcriptional factor with two polyalanine chains consisting of

nine and 20 polyalanines and one homeobox. Approximately 90% of patients have 4–13 polyalanine repeat expansion mutations (PARM) in 20 polyalanine chains, and non-polyalanine repeat expansion mutation (NPARM) was detected in the remaining 10% or less.² This disease is caused by a heterozygous mutation and shows dominant inheritance.

In PARM, the length of the polyalanine expansion correlates with clinical disease severity. Most patients with NPARM present hypoventilation symptoms in the neonatal period and also have complications such as HSCR, dysregulation of the autonomic nervous system, and tumors of neural crest origin.² Some NPARM are also associated with mild clinical symptoms.^{2,9} It is important to provide information on the genotype-phenotype relationship. Here, we report seven novel NPARM and their clinical phenotypes.

Methods

Peripheral blood was collected from the patients after written informed consent was obtained from the patients' parents. We

Correspondence: Ayako Sasaki, MD, Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-nishi, Yamagata 990-9585, Japan. Email: aysasaki@med.id.yamagata-u.ac.jp

*Present address: Department of Neonatology, Okayama Medical Center, National Hospital Organization, Okayama, Japan

Received 15 July 2018; revised 17 December 2018; accepted 15 February 2019.

© 2019 Japan Pediatric Society

4-2. 肺胞低換気症候群レジストリ

令和元年度、臨床調査個人票を用いた疫学研究の申請をした。

4-3. CCHS (先天性中枢性低換気症候群) 患者会との連携

令和元年7月13日、「息切れを感じない病気・CCHSって何？」を患者会代表の方から発表して頂いた。

日本呼吸器学会関東支部「公開講座」

息切れを知ろう

2019年7月13日(土)
13:00~15:00 (受付12:30~)

定員▶先着150人 受講料 無料

●会場：秋葉原コンベンションホール
〒101-0021 東京都千代田区外神田1-18-13
※会場の詳細は裏面をご覧ください。

プログラム ※千葉大学病院呼吸器内科メンバーが司会、講師を務めます。
総合司会：田邊 信宏
①「息切れって何だろう」寺田 二郎
②「息切れと呼吸器の病気」興 浩一郎
③「息切れは肺の血管の病気でも起こる」奥田 文子
④「息切れを感じない病気・CCHSって何？」
名和 憲進 (CCHSファミリー会 / 人工呼吸器で生きるCCHS子ども達の未来を創る会)

息切れは肺の血管の病気 (肺高血圧症) でも起こる

息切れって何だろう

息切れが起こる

呼吸器の病気

身体を動かさないことは息切れにつながる

動きたくなくなる 身体を動かさない

足の筋肉が衰える

動かなくなる (動けなくなる)

食欲低下

体力・筋力が低下する

息切れの悪化

「息切れ」について
わかりやすく学べる無料の公開講座です

主催：一般社団法人日本呼吸器学会関東支部
共催：公益財団法人日本呼吸器財団 / 日本肺高血圧・肺循環学会 / 2017年度GSK医学教育事業助成
後援：厚生労働省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班」 / 千葉大学医学部附属病院肺高血圧症センター
公益財団法人東京都医師会 / 公益社団法人日本看護協会

(5) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

5-1. LAM 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出

LAM 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangiomyomatosis. Eur Respir J. 2019;53(4). pii: 1802066. (研究分担者：井上義一)」を公表した。LAM に対するシロリムスの有効性を検証する国際研究 MILES 試験において、シロリムスは中等症～重症 LAM 患者において呼吸機能低下を抑制しうる事が示されている。しかし、人種差、臨床的・生理学的な phenotype の違いによるシロリムスの反応性は明らかではない。本研究では、MILES 試験対象者の層別解析を施行した。プラセボ群では閉経前患者の FEV1 低下率は閉経後と比較して5倍であった。シロリムスは閉経前後に係わらず効果を認めた。人種差、TSC の合併の有無、気管支拡張薬による反応性、治療前の FEV1 値はシロリムス治療の反応性に関係していなかった。治療前の血清 VEGF-D > 600pg/mL 群は FEV1 低下の程度が強く、シロリムスにより反応していた。



Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis

Nishant Gupta¹, Hye-Seung Lee², Lisa R. Young³, Charlie Strange⁴, Joel Moss⁵, Lianne G. Singer⁶, Koh Nakata⁷, Alan F. Barker⁸, Jeffrey T. Chapman⁹, Mark L. Brantly¹⁰, James M. Stocks¹¹, Kevin K. Brown¹², Joseph P. Lynch 3rd¹³, Hilary J. Goldberg¹⁴, Gregory P. Downey¹², Angelo M. Taveira-DaSilva⁵, Jeffrey P. Krischer², Kenneth Setchell¹⁵, Bruce C. Trapnell^{1,15}, Yoshikazu Inoue¹⁶ and Francis X. McCormack¹ for the NIH Rare Lung Disease Consortium

@ERSpublications

Menopausal status and serum vascular endothelial growth factor-D levels are clinically useful variables that should be taken into consideration when making therapeutic decisions and designing clinical trials for patients with lymphangioleiomyomatosis <http://ow.ly/ijGB30nrNCB>

Cite this article as: Gupta N, Lee H-S, Young LR, *et al.* Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802066 [<https://doi.org/10.1183/13993003.02066-2018>].

ABSTRACT

Introduction: The Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis (LAM) Efficacy of Sirolimus (MILES) trial revealed that sirolimus stabilised lung function in patients with moderately severe LAM. The purpose of this study was to further examine the MILES cohort for the effects of racial, demographic, clinical and physiological patient characteristics on disease progression and treatment response in LAM.

Methods: MILES subjects were stratified on the basis of menopausal status (pre-menopausal/post-menopausal), race (Asian/Caucasian), bronchodilator responsiveness (present/absent), initial forced expiratory volume in 1 s (FEV₁; 51–70% *versus* ≤50% predicted) and tuberous sclerosis complex (TSC) association (*yes/no*). A linear mixed effects model was used to compare slope differences, and nonparametric tests were used to compare medians and proportions between treatment groups in each stratum.

Results: In the MILES placebo group, pre-menopausal patients declined 5-fold faster than post-menopausal patients (mean±se FEV₁ slope -17 ± 3 *versus* -3 ± 3 mL·month⁻¹; $p=0.003$). Upon treatment with sirolimus, both the pre-menopausal (-17 ± 3 *versus* -1 ± 2 mL·month⁻¹; $p<0.0001$) and post-menopausal patients (-3 ± 3 *versus* 6 ± 3 mL·month⁻¹; $p=0.04$) exhibited a beneficial response in mean±se FEV₁ slope compared with the placebo group. Race, LAM subtype, bronchodilator responsiveness or baseline FEV₁ did not impact the rate of disease progression in the placebo group or treatment response in the sirolimus group. Menopausal status and race had differential effects on the adverse event profile of sirolimus. Baseline serum vascular endothelial growth factor (VEGF)-D >600 pg·mL⁻¹ identified subgroups of patients who were more likely to decline on placebo and respond to treatment with sirolimus.

Conclusions: In LAM patients, treatment with sirolimus is beneficial regardless of menopausal status, race, bronchodilator responsiveness, baseline FEV₁ or TSC association. Serum VEGF-D and menopausal status can help inform therapeutic decisions.

This article has supplementary material available from erj.ersjournals.com

Received: Oct 29 2018 | Accepted after revision: Jan 19 2019

The content of this work is not subject to copyright. Design and branding are copyright ©ERS 2019.

RESEARCH ARTICLE

Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioliomyomatosis

Masaki Hirose¹, Akiko Matsumuro¹, Toru Arai¹, Chikatoshi Sugimoto¹, Masanori Akira², Masanori Kitaichi³, Lisa R. Young⁴, Francis X. McCormack⁵, Yoshikazu Inoue^{1*}

1 Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai, Osaka, Japan, **2** Department of Radiology, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai, Osaka, Japan, **3** Department of Pathology, National Hospital Organization Minami Wakayama Medical Center, Tanabe, Wakayama, Japan, **4** Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, United States of America, **5** University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, United States of America

* inoue.yoshikazu.nt@mail.hosp.go.jp



Abstract

Background

In lymphangioliomyomatosis (LAM), tuberous sclerosis gene mutations activate the mechanistic target of the rapamycin pathway, resulting in vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D) overproduction. While the utility of serum VEGF-D testing for the diagnosis of LAM is outlined in ATS/JRS LAM Guidelines, the assay has not been fully validated for Asian populations. Our aims were to validate serum VEGF-D testing in Japan, by directly comparing measurements in Japan and the U.S., determining the diagnostic cut-off for serum VEGF-D levels among the Japanese women with typical thin walled cystic change on CT, and determining the performance of VEGF-D as a prognostic biomarker.

Subjects and methods

We determined serum VEGF-D levels from 108 LAM patients, 14 disease controls, and 51 healthy volunteers from the Japanese population. Measurements of 61 LAM patients were compared to those from the principal VEGF-D laboratory in the U.S at Cincinnati Children's Hospital Medical Center. We correlated baseline serum VEGF-D levels with baseline and longitudinal clinical data to determine how pregnancy, sirolimus or gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists influence serum VEGF-D levels.

Results

Serum VEGF-D measurements in Japan and the U.S. were very similar. Baseline serum VEGF-D levels effectively distinguished LAM from other diseases and healthy volunteers at a cut-off level of 645 pg/ml and were diagnostically specific at 800 pg/ml, consistent with the recommendations of the ATS/JRS LAM Guidelines. Baseline serum VEGF-D correlated negatively with the DLco baseline % predicted and with the annual decrease in DLco % predicted. There was no significant association between baseline serum VEGF-D level and the

OPEN ACCESS

Citation: Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, et al. (2019) Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioliomyomatosis. *PLoS ONE* 14(2): e0212776. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212776>

Editor: Wei Shi, Children's Hospital of Los Angeles, UNITED STATES

Received: August 22, 2018

Accepted: February 8, 2019

Published: February 28, 2019

Copyright: © 2019 Hirose et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data is available within the paper and its Supporting Information file. Additional data is available upon request to the corresponding author.

Funding: This study was partially funded by grants from the Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (Y.I.), Intractable Respiratory Diseases and Pulmonary Hypertension Research Group of the Ministry of Health, Labor and Welfare (17933141),

LAM 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangiomyomatosis. PLoS One. 2019;14(2): e0212776.(研究分担者:井上義一)」を公表した。リンパ管平滑筋腫症 (lymphangiomyomatosis :LAM) は、TSC 1 and/or 2 遺伝子の変異により、mTOR が活性化された結果、血管内皮成長因子(vascular endothelial growth factor)-D (VEGF-D) の過剰生産が生じる。LAM 診断に対する血清 VEGF-D 測定の有用性が ATS/JRS LAM ガイドラインに報告されたが、この測定の精度は検証はなされていない。そこで、われわれは米国シンシナティ大学小児病院医療センターと血清 VEGF-D の測定値の精度検証を行い、測定精度が担保されていることを確認した。また、測定精度が担保されたわれわれの測定系を用いて日本人 LAM 患者に対する診断基準値を検討した結果、645 pg/ml と ATS/JRS ガイドライン記載の 800 pg/ml と比べ少し低い値となったが臨床診断利用には矛盾しない値であることが確認できた。LAM は悪性度の低い腫瘍であるとの報告より、VEGF-D 値が臨床経過と共に上昇することが考えられた。しかし、縦断的解析の結果、mTOR 阻害剤を服用していない期間で血清 VEGF-D 値は安定的な変動であった。また、シロリムス服用により血清 VEGF-D 値は既報と同様に減少することを確認した。しかし、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)アゴニスト治療、および妊娠出産は血清 VEGF-D 値に影響を与えなかった。血清 VEGF-D 値は、LAM 患者の臨床診断、治療反応性に対する有用なバイオマーカーであることが示された。しかし、血清 VEGF-D 値の臨床利用には測定精度管理等の標準化が必要である。

5-2. LAM レジストリ

LAM レジストリに関して、難病プラットフォームからの支援を受け、希少肺疾患登録制度を利用し構築した。登録施設の倫理委員会承認後、登録開始可能となった。令和元年度、臨床調査個人票を用いた疫学研究の申請をした。

5-3. LAM 患者会/勉強会/研究会

第 4 回 LAM 研究会 (CIVI 研修センター新大阪東) を J-LAM の会 (LAM 患者と支援者の会) 主催の LAM フォーラムと同時に、令和元年 10 月 13 日に開催予定であったが、台風のために中止となった。

(6) α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

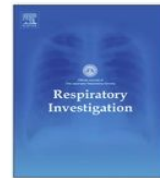
6-1. AATD 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出

AATD 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「日本人 α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) の安全性と薬物動態. Safety and pharmacokinetics of Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) in Japanese patients with alpha1-antitrypsin (AAT) deficiency. Respir Investig 2019;57:89-96. (研究分担者:瀬山邦明)」を公表した。欧米では AATD 患者に対して Alpha₁-Proteinase Inhibitor, Modified Process (Alpha-1 MP) による補充療法が行われている。週 1 回 60 mg/kg の投与量で点滴静注する補充療法は、非日本人 AATD 患者では安全で忍容性のある治療であることが報告されているが、日本人 AATD 患者では安全性や薬物動態 (PK) が評価されたことはない。日本人 AATD 患者に週 1 回 60 mg/kg の Alpha-1 MP の点滴静注を 8 週間にわたって継続した際の安全性と PK を調査することを目的とした。4 人の日本人 AATD 患者が参加した。重篤有害事象や死亡はなく、Alpha-1 MP 補充療法は安全であった。一人の患者で 2 回倦怠感が報告され、治療関連有害事象と考えられた。本研究で得られた日本人 AATD 患者に対する Alpha-1 MP の安全性や PK はすでに報告されている非日本人 AATD 患者の成績と一致していた。



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Investigation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resinv

Original article

Safety and pharmacokinetics of Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) in Japanese patients with alpha₁-antitrypsin (AAT) deficiency



Kuniaki Seyama^{a,*}, Toshihiro Nukiwa^b, Tadashi Sato^a, Masaru Suzuki^c, Satoshi Konno^c, Kazuhisa Takahashi^a, Masaharu Nishimura^c, Kimberly Steinmann^d, Susan Sorrells^d, Junliang Chen^d, Ken-ichi Hayashi^e

^aDivision of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

^bProfessor Emeritus, Tohoku University, Sendai, Japan

^cDepartment of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

^dGrifols Bioscience Research Group, Research Triangle Park, NC, USA

^eGrifols Japan KK, Osaka, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 June 2018

Received in revised form

13 September 2018

Accepted 27 September 2018

Available online 8 November 2018

Keywords:

Pharmacokinetics

Safety

Alpha₁-proteinase inhibitor

AAT deficiency

Japanese

ABSTRACT

Background: Alpha₁-Proteinase Inhibitor, Modified Process (Alpha-1 MP) is used for augmentation therapy in alpha₁-antitrypsin deficiency (AATD), an extremely rare disease in Japan. Weekly doses of 60 mg/kg Alpha-1 MP have been shown to be safe and well tolerated in non-Japanese subjects, but the safety and pharmacokinetics (PK) have not been evaluated in Japanese subjects. The objectives of this study were to evaluate the safety and PK of 60 mg/kg Alpha-1 MP administered by weekly IV infusions over 8 weeks in Japanese subjects with AATD.

Methods: This was a multicenter, open-label trial in Japanese adults aged ≥ 20 years with AATD. Samples for evaluation of serum alpha₁-PI concentration and PK parameters were collected at 10 time points until the seventh day after the last dose at Week 8: immediately before dosing, immediately after dosing (time 0), and 0.25, 2, 4, 8, 24, 48, 120, and 168 hours after dosing.

Results: Four subjects were analyzed. The median t_{max} was 0.534 h. Mean \pm SD values for $t_{1/2}$, C_{max} , and $AUC_{0-7days}$ were 150.4 ± 36.18 h, 174.2 ± 30.51 mg/dL, and $14,913.2 \pm 1633.45$ mg \cdot h/dL,

Abbreviations: AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; AAT, alpha₁-antitrypsin; Alpha-1 MP, Alpha₁-Proteinase Inhibitor (Human), Modified Process; AUC, area under the curve; AST, aspartate aminotransferase; $t_{1/2}$, elimination half-life; C_{max} , maximum plasma concentration; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; GCP, Good Clinical Practices; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; ICH, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; IV, intravenous; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK, pharmacokinetic; SAE, serious adverse event; SD, standard deviation; t_{max} , time to reach maximum plasma concentration; TEAE, treatment-emergent adverse event

*Corresponding author. Fax: +81 3 5802 1617.

E-mail address: kseyama@juntendo.ac.jp (K. Seyama).

<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.09.006>

2212-5345/© 2018 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

6-2. α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) データベースの作成

平成 30 年度、 α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) レジストリーに関して、希少肺疾患登録制度を利用し構築した。登録施設の倫理委員会承認後、登録開始可能となった。

6-3. 「喫煙感受性亢進 COPD」に関する医療関係者コメディカル向けの教育講演

今年度は施行しなかった。

(7) オスラー病 (AATD)

7-1. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT) 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出
オスラー病 (HHT) の診療マニュアルは作成済み (平成 27 年度)。

第 49 回米国オスラー病学会議 (2019/5/12 15、カナダ/モントリオール) にて、オスラー病の診療ガイドラインに関する討議が行われた。第 50 回 the Annual Meeting (American Osler Society) in Pasadena, California (April 26-29, 2020) にて、診療ガイドライン公表を目指して討議が続いている。

7-2. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT) レジストリ

有用なレジストリ構築のためには、HHT 遺伝子診断が必須である。しかし、HHT 遺伝子診断は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。HHT 症例の集積は、指定難病データベースを利用して継続中である。

7-3. HHT 医療者と患者との連携の会

令和元年 7 月 6 日、HHT JAPAN 2019 (於：慶應義塾大学病院 2 号館 11 階) を開催した。オスラー病患者会メンバーも参加して議論した。肺動脈性肺高血圧症の遺伝的素因と共通の部分があるため、オスラー病における肺高血圧症の合併に関して議論した。

D. 考察

(1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

「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」の CQ と推奨を下記とした。

CQ1. 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) 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るか？

推奨

全ての結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) 患者には、選択的肺血管拡張薬を使用することを推奨する (GRADE 1B、エビデンスの確信性「中等度」、推奨の強さ「強い推奨」)。

CQ2. 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) 患者において、免疫抑制療剤を用いることが推奨されるか？

推奨

SSc 以外の CTD-PAH 患者に対する免疫抑制療剤の使用は、CTD-PAH の治療経験豊富な施設で実施されることを提案する (GRADE 2C、エビデンスの確信性「弱い」、推奨の強さ「弱い推奨」)。

付帯事項

CTD-PAH 症例の一部で免疫抑制療法が有効であったとする報告があるが、そのエビデンスは弱い。一方、不応例の存在や免疫抑制薬により感染症をはじめとした重篤な副作用につながる可能性があることから、治療経験豊富な施設でリスク-ベネフィットの観点で症例を選んで使用することが望ましい。

「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」の CQ と推奨を下記とした。

CQ1. IPAH/HPAH 症例において選択的肺血管拡張薬 (PDE-5 阻害薬：タダラフィル、シルデナフィル、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬：リオシグアト、エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタン、プロスタグランジン I2 製剤：アイロプロスト、プロスタグランジン I2 受容体 (IP 受容体) 作動薬：セレキシパグ) を使用する場合、単剤投与または併用療法のいずれが推奨されるか？

推奨

特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) 症例において選択的肺血管拡張薬 (PDE5 阻害薬: タダラフィル、シルデナフィル、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬: リオシグアト、エンドセリン受容体拮抗薬: ボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタン、プロスタグランジン₁₂ 製剤: イロプロスト、プロスタグランジン₁₂ 受容体 (IP 受容体) 作動薬: セレキシパグ) を使用する場合、併用療法群はランダム化比較試験において、単剤投与群に比較し優位性を認めるためその使用を提案する。しかし、選択的肺血管拡張薬は介入コストが高く、消費される資源も多いことを考慮し投与する必要がある (GRADE 1A, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確信性「高」)。

付帯事項

推奨は「併用療法群はランダム化比較試験において単剤投与群に比較し優位性を認める」である。

2018 年世界肺高血圧シンポジウムでの検討内容では、IPAH/HPAH 症例をリスク分類して治療戦略を立てることが推奨されている。低～中等度リスク群に対しては、治療開始時期から複数の経口選択的肺血管拡張薬を導入することを基本としているが、単剤治療を考慮すべき病態を下記のように列挙している。

1) Ca 拮抗薬のみで 1 年以上血行動態の改善が得られる群、2) 単剤治療で 5 年以上低リスクを維持してきた群、3) 75 歳を超えており左室拡張不全による左心不全のリスク要因を複数保持している群、4) 肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH) の要素を有することが疑われる群、5) 門脈圧亢進症を伴う群、6) 先天性心疾患の治療が十分に施行されていない群、7) 平均肺動脈圧 < 30mmHg, PVR 3-4WU, WHO-FC I, 心エコーで右室が正常な軽症 PAH 群、などである。

すべての IPAH/HPAH 症例に併用療法が推奨されるべきではない。ランダム化比較試験の対象となった群では併用療法の優位性を認めた、である。

CQ2 IPAH/HPAH 症例において、選択的肺血管拡張薬としてプロスタグランジン I₂ (PGI₂) 製剤 (エボプロステノール) を用いることが推奨されるか?

推奨

特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) 症例における薬物治療として開発されたプロスタグランジン I₂ (PGI₂) 製剤エボプロステノールは、ランダム化比較試験においてプラセボ群に比較し死亡率に優位性を認めるため、特に重症例においてはその使用を提案する。しかし、介入コストが高く消費される資源も多いため、使用に際しては常にその点を考慮する必要がある (GRADE 1A, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確信性「高」)。

CQ3 選択的肺血管拡張薬投与中の特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例において、ワルファリンの使用は推奨されるか?

推奨

選択的肺血管拡張薬投与中の特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) 症例において、ワルファリンの使用については、併用薬の種類や血小板数等を検討し慎重に適応を決定すべきである。現状ではワルファリンを使用しないことを弱く推奨する (GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「非常に低い」)。

付帯事項

肺血管拡張薬使用前の時代において、ワルファリン使用が予後改善したとの報告があるが、選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH における抗凝固療法の有効性に関する RCT は存在せず、エビデンスの質は極めて低い。死亡率への影響も改善と悪化の両方の報告があり、確信性は低い。一方、日本から、PGI₂ 静注療

法例では重篤な出血をきたし遠隔期予後が不良との報告もあり、併用薬の種類や血小板数等を検討し慎重に適応を決定すべきである。現状では、ワルファリンを使用しないことを弱く推奨する。

(2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

CTEPH に関係して慢性血栓塞栓性疾患 (CTED) の位置付けが議論されている。

慢性血栓塞栓性疾患 (CTED) は、CTEPH と同様の症状と血流欠損を特徴とするが、安静時の PH を伴わない。現在、第 6 回 WSPH の PH の診断と分類に関する Task Force によって、新たな閾値が PH (平均 PAP [mPAP] > 20 mmHg) と前毛細血管性 PH (mPAP > 20 mmHg、肺動脈楔入圧 15 mmHg、肺血管抵抗 [PVR] 3Wood 単位を満たす) について提案されている。これらの新たな閾値を提案する十分なエビデンスが存在するが、CTEPH と CTED それぞれへの影響はまだ確認されていない。しかし将来的には、これらの新たな閾値が第 4 群 PH にも適用される可能性がある。CTED における運動制限は、肺動脈圧-流量関係の勾配の増加を伴う運動誘発性 PH、又は、二酸化炭素に対する換気当量の増加を伴う死腔換気の増加いずれかに起因するとされている。呼吸困難の新たな発現及び悪化と、持続性の血流欠損が、急性肺塞栓症後には高頻度に認められ、それぞれ患者の 30% と 30~50% に発現することから、CTED の認識は急性肺塞栓症後では困難となる。症状が肺疾患、左心性心疾患、肥満、あるいはデコンディショニングに関連している患者を除外する方法として、心肺運動負荷試験と心エコー図による評価が推奨されている。特定の CTED 患者には肺動脈内膜摘除術 (PEA) が有益となる可能性があり、これは英国の専門施設で肺動脈内膜摘除術が施行された患者 1,019 例中 42 例の CTED 患者を解析した研究において示されている。同報告では、症状・機能分類・QOL の術後の改善が報告された。しかし、院内死亡例はなかったものの、コホートの 40% に重大な合併症が発生した (小さな硬膜下血腫、気管切開)。動脈内膜摘除術はその後の疾患の再発予防を目的とするものであるが、CTED の自然歴は不明であり、CTED が CTEPH に進行するというエビデンスは存在しない。現時点で、CTED 患者は、症状緩和と疾患のさらなる解明の両方を必要とする一群である。CTEPH の治療ガイドラインを CTED に適用すべきではない。

(3) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウム議事録では、肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH) は 1.6 群：静脈 / 毛細血管 (PVOD/PCH) 病変の明らかな特徴を示す PAH に位置している。

全身性強皮症などの、PAH の原因として知られる多くの疾患において、明らかな肺静脈及び / 又は毛細血管病変が報告されている。これまでの分類では、PVOD/PCH は独立したサブグループとして位置付けられていた。

PVOD/PCH と PAH は類似する原因と関連疾患を共有し、それらの一部はより顕著な静脈 / 毛細血管病変に関連する頻度が高いものの、同様である。遺伝性の PVOD/PCH が、真核生物翻訳開始因子 2 キナーゼ 4 (EIF2AK4) 遺伝子の両方のアレル変異に起因する劣性遺伝を示す血縁家族において、認識されている。有機溶媒、特にトリクロロエチレンへの職業性曝露に、著明な静脈及び毛細血管病変を伴う前毛細血管性 PH の発症との関連が認められている。

明らかな肺静脈 / 毛細血管病変 (PVOD/PCH) の存在は、肺機能検査 (一酸化炭素肺拡散能 [DLCO] が多くの場合理論値の 50% 未満に低下)、動脈血ガス (高度低酸素血症)、胸部高分解能コンピュータ断層撮影 (小葉中隔線、小葉中心性のすりガラス陰影 / 結節、縦隔リンパ節腫大) に基づき、強く疑われる。肺静脈 / 毛細血管病変が著明であるほど、予後不良かつ、PAH 治療への反応が限定的で、これらの治療による肺水腫のリスクに関連する。

PAH と PVOD/PCH は通常、ほぼ同様の血行動態プロファイル及び臨床像を共有している。注目すべき点として、両方のアレルの EIF2AK4 変異保有者において、著明な肺動脈リモデリングが報告されており、BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor type 2) 変異保有者では、肺泡中隔静脈の筋リモデリン

グが認められることがある。実臨床で重要なのは、前毛細血管性 PH における肺静脈 / 毛細血管病変の臨床的位置づけである。したがって、PAH と PVOD/PCH は、2 つの明確に異なる疾患単位ではなく、肺血管疾患のスペクトラムに含まれると考えられる。「静脈 / 毛細血管(PVOD/PCH)病変の明らかな特徴を示す PAH」を、PH 分類改訂版の改訂 PAH (第 1 群) に加えることが提案されている。

(4) 肺胞低換気症候群 (AHS)

医療の進歩に伴い、小児期発症の慢性疾患患者が成人年齢にまで成長できるようになった。成人移行した患者を小児科医が診療することの弊害が増加してきた。平成 25 年に小児科学会より「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」が発表された。厚生労働省は平成 27 年に「小児慢性特定疾患移行期医療支援モデル事業」を開始し、平成 30 年各県に移行期医療支援に関する通達を発出した。各都道府県において対応が開始された。

そのような日本の政策の中で、小児慢性特定疾患 CCHS (先天性中枢性低換気症候群) と成人肺胞低換気症候群 (AHS) の中の CCHS の概念の整理、統一が必要である。肺胞低換気症候群 (AHS) 診療ガイドライン作成にまで至らなかった。

(5) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

平成 29 年度に LAM 診療ガイドラインを公表済み(Am J Respir Crit Care Med 2017;196:1337-1348) であり、令和元年度は LAM 診療ガイドライン更新のためのエビデンス作成に努めた。

LAM 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangiomyomatosis. Eur Respir J. 2019;53(4). pii: 1802066. (研究分担者 : 井上義一)」が論文となった。LAM に対するシロリムスの有効性を検証する国際研究 MILES 試験において、シロリムスは中等症 ~ 重症 LAM 患者において呼吸機能低下を抑制しうることを示されている。しかし、人種差、臨床的・生理学的な phenotype の違いによるシロリムスの反応性は明らかではない。本研究では、MILES 試験対象者の層別解析を施行した。プラセボ群では閉経前患者の FEV₁ 低下率は閉経後と比較して 5 倍であった。シロリムスは閉経前後に係わらず効果を認めた。人種差、TSC の合併の有無、気管支拡張薬による反応性、治療前の FEV₁ 値はシロリムス治療の反応性に関係していなかった。治療前の血清 VEGF-D > 600pg/mL 群は FEV₁ 低下の程度が強く、シロリムスにより反応していた。

LAM 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangiomyomatosis. PLoS One. 2019;14(2):e0212776. (研究分担者 : 井上義一)」が論文となった。

リンパ管平滑筋腫症 (lymphangiomyomatosis :LAM)は、TSC 1 and/or 2 遺伝子の変異により、mTOR が活性化された結果、血管内皮成長因子(vascular endothelial growth factor)-D (VEGF-D) の過剰生産が生じる。LAM 診断に対する血清 VEGF-D 測定の有用性が ATS/JRS LAM ガイドラインに報告されたが、この測定の精度は検証はなされてない。そこで、われわれは米国シンシナティ大学小児病院医療センターと血清 VEGF-D の測定値の精度検証を行い、測定精度が担保されていることを確認した。また、測定精度が担保されたわれわれの測定系を用いて日本人 LAM 患者に対する診断基準値を検討した結果、645 pg/ml と ATS/JRS ガイドライン記載の 800 pg/ml と比べ少し低い値となったが臨床診断利用には矛盾しない値であることが確認できた。LAM は悪性度の低い腫瘍であるとの報告より、VEGF-D 値が臨床経過と共に上昇することが考えられた。しかし、縦断的解析の結果、mTOR 阻害剤を服用していない期間で血清 VEGF-D 値は安定的な変動であった。また、シロリムス服用により血清 VEGF-D 値は既報と同様に減少することを確認した。しかし、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アゴニスト治療、および妊娠出産は血清 VEGF-D 値に影響を与えなかった。血

清 VEGF-D 値は、LAM 患者の臨床診断、治療反応性に対する有用なバイオマーカーであることが示された。しかし、血清 VEGF-D 値の臨床利用には測定精度管理等の標準化が必要である。

(6) α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

難病プラットフォームのレジストリーシステムを使用して、LAM および AATD の登録制度を継続している。「AATD 診療の手引き」は作成済み(平成 28 年度)のため、診療ガイドライン更新のためのエビデンス構築努力を継続した。平成 29 年度末 指定難病受給者証所持者数 8 人であった。

α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) に対する補充療法の薬物療法に関して、「日本人 α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) の安全性と薬物動態. Respir Investig 2019;57:89-96. (研究分担者: 瀬山邦明)」を論文公表済みである。しかし、長期安全性に関しては未確認である。エビデンス創出を目指して長期安全性の検討を行う予定である。

(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。

オスラー病 (HHT) の診療マニュアルは作成済み(平成 27 年度)である。

第 49 回米国オスラー病学会議 (2019/5/12-15、カナダ/モントリオール)にて、オスラー病の診療ガイドラインに関する討議が行われた。第 50 回 the Annual Meeting (American Osler Society) in Pasadena, California (April 26-29, 2020)にて、診療ガイドライン公表を目指して討議が続いている。

E. 結論

平成 31 年度および令和元年度、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令和 2 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 31 年度/令和元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 31 年度および令和元年度 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. 「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」を上梓した

(http://www.jpccphs.org/pdf/guideline/ketugou_guideline.pdf 日本肺高血圧・肺循環学会 HP)

2. 「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」を上梓した

http://www.jpccphs.org/pdf/guideline/tokuhatu_guideline.pdf (日本肺高血圧・肺循環学会 HP)

3. 2017 年度 肺高血圧症治療ガイドラインを Circ J. 2019;83:842-945 に公表した。

Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura S, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauch-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T,

Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). Circ J. 2019;83:842-945.

4. 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH) の治療に関する systematic review を施行した。

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. 2019;57:183-190.

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

リンパ脈管筋腫症の診断および治療反応性バイオマーカーとしての VEGF-D

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 臨床研究センター長

研究要旨

リンパ管平滑筋腫症 (lymphangiomyomatosis :LAM)は、TSC 1 and/or 2 遺伝子の変異により、mTOR が活性化された結果、血管内皮成長因子(vascular endothelial growth factor)-D (VEGF-D) の過剰生産が生じる。 LAM 診断に対する血清 VEGF-D 測定の有用性が ATS/JRS LAM ガイドラインに報告されたが、この測定の精度は検証はなされてない。そこで、われわれは米国シンシナティ大学小児病院医療センターと血清 VEGF-D の測定値の精度検証を行い、測定精度が担保されていることを確認した。また、測定精度が担保されたわれわれの測定系を用いて日本人 LAM 患者に対する診断基準値を検討した結果、645 pg/ml と ATS/JRS ガイドライン記載の 800 pg/ml と比べ少し低い値となったが臨床診断利用には矛盾しない値であることが確認できた。LAM は悪性度の低い腫瘍であるとの報告より、VEGF-D 値が臨床経過と共に上昇することが考えられた。しかし、縦断的解析の結果、mTOR 阻害剤を服用していない期間で血清 VEGF-D 値は安定的な変動であった。また、シロリムス服用により血清 VEGF-D 値は既報と同様に減少することを確認した。しかし、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アゴニスト治療、および妊娠出産は血清 VEGF-D 値に影響を与えなかった。

血清 VEGF-D 値は、LAM 患者の臨床診断、治療反応性に対する有用なバイオマーカーであることが示された。しかし、血清 VEGF-D 値の臨床利用には測定精度管理等の標準化が必要である。

A. 研究目的

LAM の臨床診断に対する血清 VEGF-D 測定の有用性が ATS/JRS LAM ガイドラインに報告されたが、この測定の精度は検証はなされてない。本研究では、我々と米国シンシナティ大学小児病院医療センターでの測定値を直接比較し測定精度の検証を行う。また、LAM 患者以外に女性で CT が典型的な嚢胞性変化を有する肺疾患コントロール、健常ボランティアの血清検体を用いて日本人 LAM 患者診断に対する VEGF-D の診断基準値の検証を行う。さらに、診断時 VEGF-D 値の予後バイオマーカーとしての可能性、治療反応性バイオマーカーとしての可能性を検証する。

B. 研究方法

2007 年 10 月～2016 年 11 月の間に国立病院機構 近畿中央呼吸器センターにおいて LAM と診断された LAM 患者 108 人、および 14 人の嚢胞性肺疾患コントロール、51 人の健常ボランティアの血清 VEGF-D 値を ELISA 法にて測定した (R&D systems)。また、米国シンシナティ大学小児病院医療センターと 61 名分の LAM 患者の同一血清検体の測定値を比較し、測定精度の確認を行った。さらに、初診時の血清 VEGF-D 値と初診時の臨床情報、予後 (死亡および肺移植)との関連、mTOR 阻害剤を服用しない期間における VEGF-D 値の変動を評価した。また、シロリムスまたはゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アゴニスト、妊娠出産が血清 VEGF-D 値にどのように影響するかを検討した。

C. 研究結果

我々の血清 VEGF-D 測定値と米国の測定値の差異は受諾可能なものであった ($Y=1.04X-302.9$,

$r^2=0.88$)。LAM 診断に対する血清 VEGF-D の基準値は、645 pg/ml で他の嚢胞性疾患、健常ボランティアと効果的に鑑別が可能で、ATS/JRS ガイドライン推奨の 800 pg/ml と矛盾しない結果となった。初診時の血清 VEGF-D 値は、初診時の%DLco、%DLco の経年変化率と負の相関を示した。また、mTOR 阻害剤を服用していない期間の VEGF-D 値は、一定な経時変化を示した。初診時の血清 VEGF-D 値と予後 (死亡または肺移植)との間に有意な相関は認めなかった。血清 VEGF-D 値は、シロリムス治療により有意に低下した($p<0.05$)が、GnRH アゴニストによる治療、出産により変化を認めなかった。

D. 考察

患者背景に関しては不明な報告も含まれているが、健常者の血清 VEGF-D 値に関して 6 施設から報告がなされ、最低値は 296 pg/ml (中央値)、最高値は 671 pg/ml であった。この測定値の違いはサンプル処理、測定のための側面的に起因すると考える。血清 VEGF-D 値は LAM 診断に有用であるので測定によるバイアスの排除は必要であると考えられる。初診時の%DLco および%DLco の経年変化には負の相関を認めたが、他の肺機能とは相関を認めなかった。初診時の血清 VEGF-D 値と予後との間に有意な相関を認めなかった。予後バイオマーカーとしての血清 VEGF-D 値の重要性を明らかにするには、より大規模な多施設共同試験が必要であると考えられる。血清 VEGF-D 値は典型的な腫瘍マーカーと同様に臨床経過とともに増加しなかったが、AML から出血直後には急上昇した 1 例を認めた。この結果より VEGF-D は虚血、壊死の様な透過性に関する血管イベント中に循環血へアクセスする可能性が示唆された。血清 VEGF-D 値はシロリムス治療により減少を認めたが、GnRH アゴニスト療法、妊娠、または閉経期での変化は認めなかった結果より、エストロゲンは VEGF-D 値に影響しないことが示唆された。ATS/JRS ガイドラインでは、現在、LAM の治療にホルモン療法を使用しないことを推奨していることに注意することが重要です

E. 結論

血清 VEGF-D 値は、世界的に有用な LAM 患者の臨床診断、治療反応性に対する有用なバイオマーカーであることが示された。血清 VEGF-D 値の臨床利用には十分な精度管理、国際的な研究所間の測定に対する標準化が ATS/JRS LAM ガイドラインをサポートすると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文

Hirose Masaki, Matsumuro Akiko, Arai Toru, Sugimoto Chikatoshi, Akira Masanori, Kitaichi Masanori, Young Lisa, McCormack Francis, Inoue Yoshikazu. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioliomyomatosis. PLoS One. 2019 Feb 28; 14(2): e0212776

先天性中枢性低換気症候群における新規PHOX2B遺伝子変異

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（Congenital central hypoventilation syndrome : CCHS）は呼吸中枢と自律神経の障害を主とする疾患である。病因は PHOX2B 遺伝子のヘテロ接合変異であり、約 90%がポリアラニン伸長変異、約 10%が非ポリアラニン伸長変異である。ポリアラニン伸長変異では伸長数に比例して重症である。また非ポリアラニン伸長では多くの患者は新生児期から低換気症状を認め、ヒルシュスプルング病（HSCR）、自律神経系の異常、神経堤細胞由来腫瘍などを合併する。臨床型と遺伝子型の関連を調べることは疾患の治療戦略に貢献する。そこでわれわれは日本人の CCHS 患者に PHOX2B 遺伝子検査を行い、遺伝的背景を検索した。133 人の CCHS 患者のうち 12 人に 11 タイプの非ポリアラニン伸長変異を検出した。そのうち新規変異の 7 人の臨床症状を報告した。新規変異は c.941-945del5, c.678_693dup16, c.609_616del8, c.620_633del14, c.663_711del 49, c.448C> G および c.944G> C であった。c.620_633del14 および c.663_711del49 の変異を持つ患者を除く他の患者では全員、新生児期に低換気症状を呈し、また HSCR を合併していた。c.609_616del8 の変異をもつ患者では良性の縦隔腫瘍を認めた。非ポリアラニン伸長変異の患者ではこれまでの報告と同様、低換気症状は重症であり、様々な合併症を認めたため、今後も神経堤細胞腫を含めた様々な合併症に注意が必要である。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）は呼吸の自動調節能の障害を特徴とする疾患であり、睡眠中の低換気、重症の場合は睡眠時・覚醒時ともに低換気を生じる。また、神経堤関連疾患のひとつであり、HSCR、自律神経系の障害、神経芽細胞腫などの合併症を認める。頻度はフランスでは 2 万人に 1 人、日本では約 14.8 万人に 1 人である。CCHS の原因は染色体 4p12 に位置する PHOX2B 遺伝子変異であり、この遺伝子は 9 個と 20 個のアラニンからなるポリアラニン鎖、並びに 1 つのホメオボックスを有し、転写調節因子をコードしている。約 90%が 20 個のポリアラニン鎖における 4-13 個のポリアラニン伸長変異(PARM)であり、残り 10%未満には非ポリアラニン伸長変異(NPARM)が検出される。ヘテロ接合体であり、優性遺伝を示す。PARM では、ポリアラニンの伸長の長さは、重症度と相関しており、また NPARM の患者のほとんどは、新生児期に低換気症状を呈し、HSCR、自律神経系の障害、神経堤細胞由来腫瘍などの合併症を認める。一部の NPARM では軽症例も報告されている。遺伝子型と表現型の関係に関する情報を提供することが重要であり、ここでは、7 つの新規 NPARM とその臨床表現型を報告する。

B. 研究方法

患者の両親から書面にてインフォームドコンセントを得た後、患者から末梢血を採取しゲノム DNA を抽出した。PHOX2B 遺伝子のすべてのイントロン-エクソン領域をポリメラーゼ連鎖反応増幅後に配列を決定した。また、症例ごとに低換気症状の発症時期、治療法、合併症などを蒐集し検討した。

C. 研究結果

7 症例すべてに新生児期に低換気症状を認め、5 症例には HSCR を合併し、また 1 症例に良性の縦隔腫瘍

を合併していた。7 症例にはヘテロ接合体の新規変異が検出された .c.678_693dup16(p.P232Gfs * 133), c.609_616del8 (p.P204Qfs * 153), c.620_633del14 (p.S207Rfs * 148) および c.663_711del49 (p.G222Rfs * 71) の突然変異はフレームシフトを引き起こし、伸長または切断されたタンパク質を生成すると予測された。c.941-945del5 (p.* 315Wext * 43) および c.944G> C (p.* 315Sext * 42) 変異はリードスルー変異であり、伸長タンパク質を生成すると予測された。c.448C> G(p.R150G)変異は、in silico で PHOX2B に有害な影響を及ぼし、Polyphen (スコア 1), SIFT, および MutationTaster によると疾患原因変異として作用すると予測された。

D. 考察

今回の新規変異は 4 つの frameshift 変異, 2 つの readthrough 変異, 1 つの missense 変異であった。Di Lascio らは frameshift 変異のタイプと場所により重症度が異なりと報告している。フレーム 2 (トリプレット+1ヌクレオチド挿入またはトリプレット+2ヌクレオチド欠失)のほうがフレーム 3 (トリプレット+2ヌクレオチド挿入またはトリプレット+1ヌクレオチド欠失)よりも合併症が多く重症であり、またポリアラニン鎖より上流の変異はポリアラニン鎖内や下流での変異と比較して症状が軽いと報告している。我々の症例ではポリアラニン上流に位置し、フレーム 2 の 3 症例は合併症を認め、フレーム 3 の 1 症例は合併症を認めなかった。frameshift 変異の症状は場所とタイプに関連している可能性が高い。readthrough 変異の 2 症例にはこれまで報告されていたように HSCR を合併しており、重症であることが示唆された。missense 変異の 1 症例は HSCR を合併していた。これまでの報告では殆どが重症であったが少数で軽症例の報告も散見される。

NPARM の表現型は変異蛋白の作用に依存する。CCHS で検出された NPARM は呼吸中枢の形成及び神経堤細胞由来細胞の分化に dominant negative または gain-of-function として働くと考えられる。変異蛋白は野性型 PHOX2B 蛋白の機能または核内への輸送を阻害、または細胞質に凝集体を形成する可能性がある。神経堤由来腫瘍の合併症については、Nagashima らにより PHOX2B 変異が SOX10 の不活性化を障害し、前駆細胞のグリア細胞への分化を促進することが報告されている。腫瘍の発生には時間を要し、今回の検討では 1 例を除き全員 2 歳未満の症例であったため、慎重な経過観察が必要と考える。

一方、変異蛋白の loss-of-function としての作用は HSCR の発症に関与していると考えられている。PHOX2B は HSCR の主要な病因遺伝子である RET の転写調節に重要な役割を果たしており、変異蛋白は RET の転写を減少させると推測される。また、RET を含む他の転写因子の遺伝的多型も HSCR の合併症に関与している可能性が考えられる。

E. 結論

7 つの PHOX2B 遺伝子の新規変異と合併症を含む重症度の高い臨床症状を報告した。遺伝子型と表現型の関係に関するデータの蓄積は臨床診療に役立つ情報を提供することが可能である。さらなる追跡調査が必要である。

F. 研究発表

1. 論文

Sasaki A, Kishikawa Y, Imaji R, Fukushima Y, Nakamura Y, Nishimura Y, Yamada M, Mino Y, Mitsui T, Hayasaka K. Novel PHOX2B mutations in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Int.* 2019;61:393-396.

日本人 α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) の安全性と薬物動態

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

α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) は日本では著しく希な疾患であるが、欧米では AATD 患者に対して Alpha₁-Proteinase Inhibitor, Modified Process (Alpha-1 MP) による補充療法が行われている。週 1 回 60 mg/kg の投与量で点滴静注する補充療法は、非日本人 AATD 患者では安全で忍容性のある治療であることが報告されているが、日本人 AATD 患者では安全性や薬物動態 (PK) が評価されたことはない。本研究では、日本人 AATD 患者に週 1 回 60 mg/kg の Alpha-1 MP の点滴静注を 8 週間にわたって継続した際の安全性と PK を調査することを目的とした。本研究は、20 歳以上の日本人 AATD 患者を対象とした多施設・オープンラベル臨床研究である。8 週間にわたって、週 1 回 60 mg/kg の Alpha-1 MP を点滴静注し、第 7 週、第 8 週、にトラフ血清 α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI) 濃度を測定した。第 8 週終了時に PK 測定のため Alpha-1 MP 60 mg/kg 投与直前、投与直後 (time 0) および投与後 0.25、2、4、8、24、48、120、168 時間後に血清 α_1 -PI 濃度を測定した。4 人の日本人 AATD 患者が参加した。t_{max} 中央値は 0.534 時間 (h)、t_{1/2} 150±36.18h、C_{max} 174.2±30.51 mg/dL、AUC_{0-7days} 14,913.2±1,633.45 mg·h/dL (以上、すべて平均±SD) であった。重篤有害事象や死亡はなく、Alpha-1 MP 補充療法は安全であった。一人の患者で 2 回倦怠感が報告され、治療関連有害事象と考えられた。本研究で得られた日本人 AATD 患者に対する Alpha-1 MP の安全性や PK はすでに報告されている非日本人 AATD 患者の成績と一致していた。

共同研究者：順天堂大学、佐藤 匡

東北大学名誉教授 貫和 敏博

北海道大学 西村 正治

グリフォルス・ジャパン 林 健一

A. 研究目的

α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) は常染色体劣性遺伝性疾患で、血中の α_1 -アンチトリプシン (AAT) (すなわち α_1 -PI) 濃度が低下する。そのため、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、肝疾患、皮下脂肪織炎、血管炎等を発症するリスクが高い。このうち、COPD を発症するリスクが最も高く、しばしば気管支拡張症をともなう。病因は α_1 -PI をコードする遺伝子、SERPINA1 遺伝子の異常である。以下の 3 つの SERPINA1 遺伝子バリエーションの頻度が高い; M allele (以下、アレル、と表記) (ホモ接合健常者「PI*MM」と表記し、血中 AAT 濃度 23~53□M)、Z アレル (ホモ接合異常者「PI*ZZ」と表記し、血中 AAT 濃度は健常者の 15%未満)、S アレル (ヘテロ接合保因者「PI*SZ」と表記し、血中 AAT 濃度は健常者の 60%程度)。

AATD は希な疾患であるが、世界中では PI*ZZ アレル症例は 253,000 人、PI*ZZ アレル症例は 150 万人いると推測されている。一方、日本では AATD は著しく希で、最近の全国調査でも 24 家系が報告されたのみである。日本人では欧米人と比較して、以下の様な相違が報告されている。1) 血清 AAT 濃度は欧米人よりやや狭い (21~34□M vs. 20~53□M)、2) PI*ZZ 症例の報告はなく、代わりに PI*S_{jiyama} 欠乏型アレルの頻度が高い (85%)、3) AATD 症例の血清 AAT 濃度が欧米人に比してやや低い (2.1~7.7□M vs. 2~

10.2□M)。一方、日本人 AATD 患者でも COPD の発症リスクがもっとも高いのは同様のようである。

欧米では、週 1 回の点滴静注による補充療法 (60mg/kg の α_1 -PI) により血清 AAT 濃度を $> 11\mu\text{M}$ に保つことで、肺泡がエラスターゼにより分解されて肺気腫が生じるペースを遅らせる、あるいは肺気腫発生を防止することを目指した治療が行われてきている。当初はグリフォルス社が開発したヒト血漿由来製剤 (Alpha₁-PI、Prolastin[®]) が投与されていたが、現在では α_1 -PI の純度をより高め、ウイルス不活性化・除去処理を強化した製剤として Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) が開発され、投与されている。Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) は、ヒト α_1 -PI の滅菌・凍結乾燥製品で、Prolastin[®] と同様に 60 mg/kg、週 1 回の点滴静注による安全性と忍容性が確認されている。

Prolastin[®] および Prolastin[®]-C は海外の多数の国々で承認され AATD 患者に投与されているが、日本ではまだ認可されていない。本研究では、日本人 AATD 患者に週 1 回 60 mg/kg の Alpha-1 MP の点滴静注を 8 週間にわたって継続した際の安全性と PK を調査する。

B. 研究方法

20 歳以上の日本人 AATD 患者を対象とした多施設・オープンラベル臨床研究である。2016 年 4 月に順天堂大学医学部附属順天堂医院と北海道大学医学部附属病院の 2 施設が各施設での倫理審査を経てサイトオープンし、4 名の AATD 患者が試験参加に同意した。被験者の主要な適格条件は、20 歳以上の成人で、CT で肺気腫が確認され、ネフェロメトリー法で測定した血清 AAT $< 50 \text{ mg/dL}$ ($= 11\mu\text{M}$)、短時間作用型気管支拡張剤吸入後の $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ 、とした。主要な除外基準としては、短時間作用型気管支拡張剤吸入後の $\text{FEV}_1 < 30\%$

predicted ではないこと、過去 2 年以内に肺移植や肺の手術、肝移植を受けていないこと、正常上限値の 2.5 倍以上の AST、ALT の上昇がないこと、重症の心疾患や肝硬変などの併存疾患がないこと、過去 5 年以内の悪性腫瘍に罹患していないこと、直近 6 ヶ月以内に喫煙していないこと、 α_1 -PI 製剤やその他の血漿分画製剤に過敏反応があったものは除外、とした。

本臨床研究参加に同意した被験者は、3 週間のスクリーニング期間中に上記の適格・除外基準について検討した。適格と判断された AATD 患者は第 1 週から第 8 週まで、週 1 回 Alpha-1 MP 60 mg/kg を点滴静注し、第 8 週の終了時に PK 測定のための Alpha-1 MP 投与を行った。PK 測定のため、投与直前、投与直後 (time 0) および投与後 0.25、2、4、8、24、48、120、168 時間後に血清 AAT 濃度を測定した。参加者には PK 測定終了時に、長期継続安全性試験 (保険適応となるまでの期間、週 1 回 Alpha-1 MP 60 mg/kg 点滴静注を継続し安全性を評価する試験) への参加希望を確認した。

C. 研究結果

6 人の被験者がスクリーニングを受け、4 人 (男性 3 名、女性 1 名) の日本人 AATD 患者が適格条件と除外基準を満たして参加した。年齢は 60.8 ± 5.56 歳 (平均 \pm SD) 体重 58.5 ± 15.4 kg、AATD の診断からの期間は 21.2 ± 16.0 年、血清 AAT 濃度 $16.3 \pm 9.2 \text{ mg/dL}$ 、であった。薬物動態に関するデータでは、 t_{max} 中央値は 0.534 時間 (h)、 $t_{1/2}$ 150 ± 36.18 h、 C_{max} $174.2 \pm 30.51 \text{ mg/dL}$ 、 $\text{AUC}_{0-7\text{days}}$ $14,913.2 \pm 1,633.45 \text{ mg} \cdot \text{h/dL}$ (以上、すべて平均 \pm SD) であった。血清 AAT 濃度トラフ値 (C_{min}) は 7 週までに定常状態となり、各被験者の平均 C_{min} (7 週、8 週、9 週のトラフ値) は全員で目標とする 50 mg/dL ($= 11\mu\text{M}$) を超えていた。4 例の C_{min} は $55.9 \pm 8.3 \text{ mg/dL}$ であった。

D. 考察

4 人という少人数での臨床研究であったが、忍容性は良好で、予期せぬ重篤有害事象もなく安全性も確認できた。薬物動態に関するデータでは、 $\text{AUC}_{0-7\text{days}}$ 、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ はすべて既知の非日本人 AATD 患者で得られた結果とほぼ同等であり、投与 1 週間後の血清 AAT 濃度トラフ値 (C_{min}) も、肺をエラスターゼによ

る破壊から保護する閾値 (11 μ M) を超えていた。

E. 結論

Alpha-1 MP 60 mg/kg の週 1 回の点滴静注は、安全性と忍容性が良好で、得られた PK データは非日本人 AATD 患者の既知の PK データと同様であった。

F. 研究発表

1. 論文

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* 2019;57:89-96.

日本における高齢者の肺動脈性肺高血圧症についての検討

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

肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）は主に若い女性に発症しやすい疾患とされている。しかし、近年、欧米では、高齢で PAH の診断に至る例が増加しており、高齢発症 PAH は若年者と比較し、いくつかの特徴があるとする報告が散見される。日本における高齢発症 PAH の特徴は明らかではなく、今回、日本における高齢 PAH 患者の臨床的特徴を日本で初めて検討した。PAH のうち特に特発性/遺伝性肺高血圧症（idiopathic/heritable PAH: I/H-PAH）を取り上げ、指定難病医療費助成制度への申請の際の臨床個人調査票（Study 1、n=148）と、千葉大学医学部附属病院で 199-2017 年の間に診断した症例（Study 2、n=42）を対象とした後方視的コホート研究を行った。対象症例を高齢発症（65 歳以上）の患者と、若年発症（65 歳未満）に分け、患者の特徴を比較検討した。Study 1 では、高齢発症の I/H-PAH 患者は男性優位であり、診断時の血行動態は若年発症に比較して良い一方で、運動耐用能は低かった。Study 2 では、高齢発症の I/H-PAH 患者は Study1 と同様、男性優位であり、血行動態が保たれている一方で運動耐用能が低かった。また喫煙者の割合が高く、%DLco が低いことも特徴として挙げられた。治療後の血行動態の改善は高齢者で比較的乏しかったが、生存率は有意差がなかった。日本の高齢発症の I/H-PAH 患者においては、血行動態は若年者と比較して保たれているにも関わらず、運動耐用能が低くガス交換障害があることが示された。

共同研究者：高橋由希子、山本慶子、田邊信宏

A. 研究目的

日本における高齢発症の PAH の特徴や治療効果、予後についての検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

Study1 では 2013 年の PAH の指定難病の更新登録の臨床個人調査票を使用した。新規登録（Total 234 人、I/H-PAH 148 人）、更新登録（Total 1070 人、I/H-PAH 730 人）の患者を高齢者（診断時 65 歳以上）と若年者（65 歳未満）の 2 群に分け、患者背景、血行動態、運動耐用能等について比較した。Study2 では千葉大学附属病院で 1999 年から 2017 年の間に PAH の診断を受けた患者（Total 102 人、I/H-PAH 42 人）を高齢者と若年者に分け、患者背景、血行動態、運動耐用能、治療効果や予後等について比較した。

C. 研究結果

Study1：I/H-PAH では新規症例の診断時の患者の平均年齢は 56.3 ± 13.2 歳だった。若年者と比較し、高齢発症患者は男性優位（51%）であり、血行動態が比較的保たれているにも関わらず、運動耐用能が低かった。更新症例では I/H-PAH は高齢者で運動耐用能が低く、併用療法による治療は少なかった（75 歳以上：25%、65 歳以上 75 歳未満：46.8%、65 歳未満：62.4%）。Study2：I/H-PAH の診断時の平均年齢は 48.3 ± 14.4 であり、若年者と比較し、高齢発症患者は男性優位（63%）であり、血行動態が比較的保たれているが、運動耐用能が低かった。治療に関しては併存療法の頻度が有意に低かった。併存症が多く、喫煙者

の割合が高く、PaO₂ や%DLco が低い (59.9±13.7 v.s. 73.9±13.3 mmHg、p = 0.01、44.5±7.3 v.s. 66.6±19.8%、p = 0.01) ことも特徴として挙げられた。治療後の血行動態や運動耐用能に関しては、高齢者では比較的改善が悪かったが、予後に関しては両群間で有意差は見られなかった。多変量解析では、併存療法は独立した予後因子だった。

D. 考察

Study1.Study2 とともに、高齢発症の I/H-PAH 患者では、欧米での報告と同様に、若年発症に比べ、男性の比率が高く、比較的肺血行動態は良いが、運動耐用能は低いこと、また併用療法を選択する割合が低いことが示された。高齢者の運動耐用能が低いことについては併存疾患等の複数の要因が影響している可能性がある。Study2 では%DLco も高齢者で有意に低いことから、運動耐用能の低下にはガス交換障害も影響している可能性がある。喫煙に関しては過去の研究で肺毛細血管の損傷や肺血管リモデリングを引き起こす可能性を指摘するものが散見され、本研究の高齢者の%DLco の低下も喫煙に関連していると考えられた。また Study2 では高齢者で治療効果が低かったが、予後は有意差がなかった。ただし症例数が少ないことが予後の結果に影響している可能性がある。一方で多変量解析により併用療法は予後の独立した予測因子であることが示され、高齢患者においても併存症等に十分な注意を払いつつ併存療法を検討することにより、予後を改善する可能性があると考えられた。

E. 結論

日本における高齢診断 PAH 患者は、特に I/H-PAH では、若年者と比較して運動耐用能が低く、ガス交換障害がみられるが、肺血行動態は比較的保たれていることが示された。

F. 研究発表

1. 論文

Takahashi Y, Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Koshikawa K, Ikubo Y, Suzuki E, Shoji H, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Jujo-Sanada T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Characteristics of Japanese elderly patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 16 Aug 2019. doi: 10.1177_2045894019873546

肺動脈性肺高血圧症におけるリスク層別化と内科的治療

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

本研究は5年に1度改定される肺高血圧症の治療指針を示した第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムによる報告である。肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、エンドセリン経路、一酸化窒素経路、プロスタサイクリン経路を阻害する複数の薬剤が過去15年間に利用可能となったが、依然として临床上重篤な疾患である。そのため、PAHの内科的治療における最近の進歩は、新たな経路の発見ではなく、併用療法の新たな戦略や、系統だった治療反応の評価に基づく治療強化戦略の開発に関連している。新規に診断されたPAH患者における現在の治療戦略は、マルチパラメトリックなリスク層別化アプローチによって評価される重症度に基づく。臨床、運動、右室機能、血行動態のパラメータが統合され、予測される1年死亡率に基づき、低/中/高リスク状態が定義される。最新の治療アルゴリズムにより、単剤療法あるいは2剤又は3剤併用療法を含む、最適な初期戦略が規定される。経過観察中予め決められたポイントでの評価において、低リスク状態に至っていない場合には、治療をさらに強化する必要がある。最大限の内科的治療を受けてもなお、最重症の患者においては、肺移植が必要と考えられる。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、過去25年間に41件のランダム化臨床試験（RCT）が発表され、4種類の投与経路（静注、皮下注、経口、吸入）で活性を示す複数の薬剤が規制当局に承認されているにもかかわらず、依然として临床上重篤な疾患である。現時点で承認されている治療は、内皮機能に重要な3つの主要経路を標的とする：PAH患者において発現が低下しているプロスタサイクリン及び一酸化窒素（NO）経路と、PAH患者において過剰発現しているエンドセリン経路の3つである。こういった血管作動性メディエーターの不均衡が、遠位肺動脈の閉塞・増殖性病変の発生と進行に重要な役割を果たし、このような病変を治療をしなければ、心不全や早期の死亡につながる。プロスタサイクリンアナログ（PCA）及びプロスタサイクリン受容体作動薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬（PDE5i）及びグアニル酸シクラーゼ刺激薬、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）は、それぞれプロスタサイクリン経路、NO経路、エンドセリン経路の機能不全を修復することを目的とする。興味深いことに、これら3つの経路を標的とする薬剤は、2003年にイタリア・ベニスで開催された第3回肺高血圧症ワールドシンポジウム（World Symposium on Pulmonary Hypertension：WSPH）の時点で提唱されたPAH患者に対する治療アルゴリズムにもすでに組み込まれていた。したがって、PAH患者の内科的治療において過去15年間に認められる進歩は、新たな経路の発見ではなく、新しい薬剤や併用療法についての戦略、そして臨床的治療反応の系統的評価に基づく治療強化の発展及び検討に関連している。

そこで本研究では、リスク層別化の最新の解析を示し、PAH患者に利用可能な異なる治療戦略（一般的対応、支持療法、単剤療法、初期及び逐次併用療法、インターベンション療法など）との関連を明らかにする。

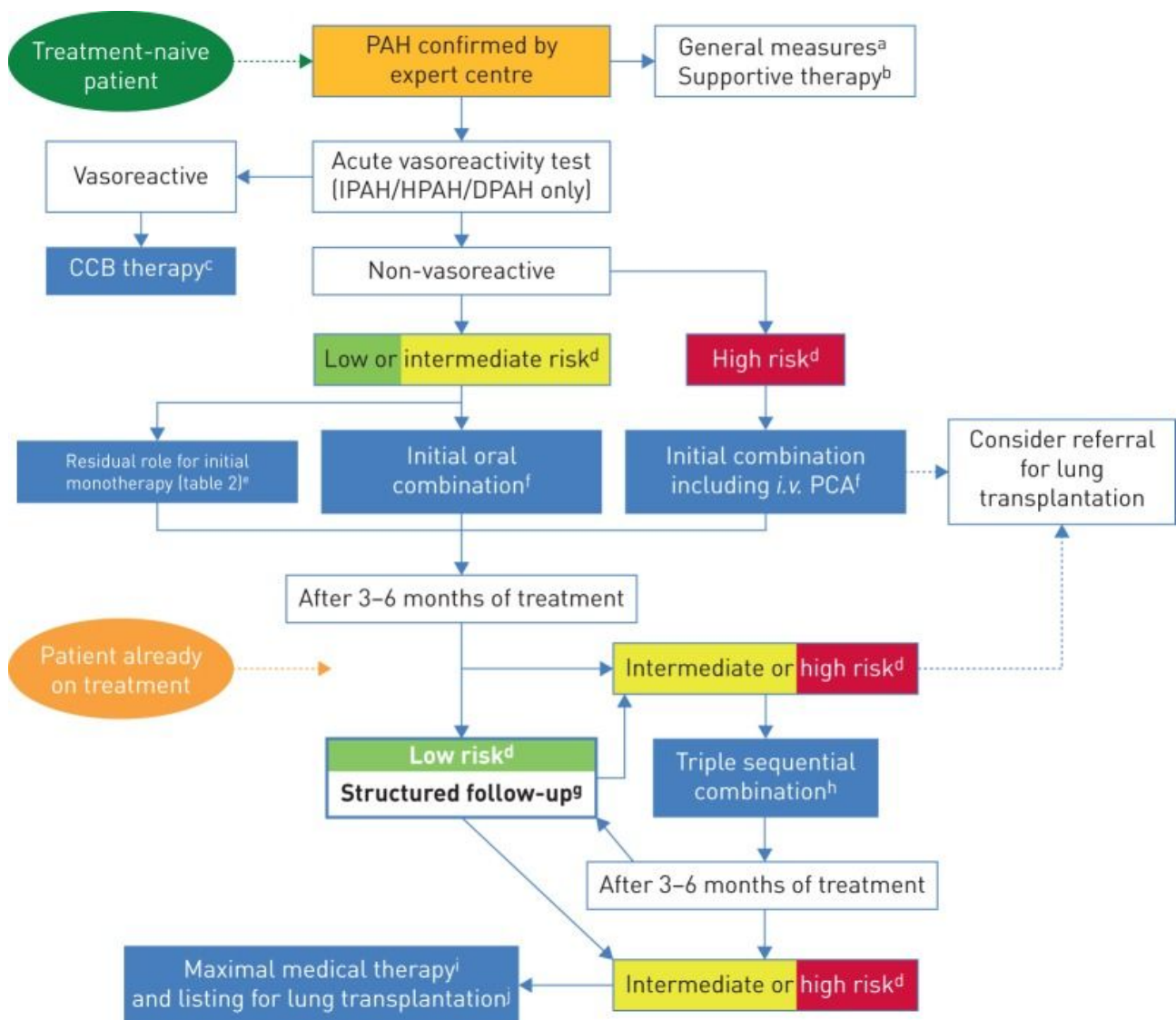
B. 研究方法

2018年2月に開催された第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムに先立って、本報告者に加えて世界各国から下記の10名の肺高血圧症の専門家が討議を行い、肺動脈性肺高血圧症に対するリスク層別化と内科

治療に関する研究成果をレビューし、それらを統合した新たな治療指針を決定した。構成メンバーは田村雄一に加え、Nazzareno Galiè, Richard N. Channick, Robert P. Frantz, Ekkehard Grünig, Zhi Cheng Jing, Olga Moiseeva, Ioana R. Preston, Tomas Pulido, Zeenat Safdar, Vallerie V. McLaughlin である。

C. 研究結果

専門家の討議で決定された層別化されたリスク分類に基づく肺動脈性肺高血圧症患者者に推奨される国際標準的治療アルゴリズムを、下図に示す。



肺動脈性肺高血圧症の治療アルゴリズムは、その他の臨床群の患者には適用されず、特に第2群（左心性心疾患に伴うPH）又は第3群（肺疾患に伴うPH）の患者には当てはまらない。さらに、様々な治療が、RCTによって、主に特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症、薬物に起因する肺動脈性肺高血圧症、結合組織病/アイゼンメンジャー症候群/治療された先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象に評価されている。RCTの大多数において、血行動態に関する選択基準は以下の通りであった：肺動脈楔入圧 15 mmHg、平均肺動脈圧 25 mmHg、肺血管抵抗 > 3 Wood 単位（一部のRCTでは > 5 Wood 単位）。上記基準を満たさない患者に肺動脈性肺高血圧症治療薬を使用した場合に、その有効性/安全性比が良好であるかどうかは不明である。第5群の患者については、推奨を行うための十分なエビデンスが存在しない。

また、原則として併用療法が推奨されたが、単剤治療を考慮すべき場合として以下のものを提案した。

1. IPAH、HPAH、薬物誘発性 PAH を有し、急性肺血管反応性試験が陽性であり、1 年以上の CCB 単剤投与後に WHO FC I/II 度で、血行動態の改善が維持されている（急性試験で達成された値と同じ又は改善）患者
2. 単剤療法による治療歴が長く（>5～10 年）、低リスクプロファイルで安定している PAH 患者
3. LVEF が保持された心不全の危険因子（高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、心房細動、肥満）を複数有する、75 歳超の IPAH 患者
4. 肺静脈閉塞症又は肺毛細血管腫症の疑いがある又は可能性が高い PAH 患者
5. HIV 感染症又は門脈圧亢進症に伴う PAH、あるいは未治療 先天性心疾患に伴う PAH の患者（初期併用療法の RCT に組み入れられなかったため）
6. 極めて軽症の PAH 患者（WHO FC I 度、PVR 3～4 WU、mPAP < 30 mmHg、心エコー図で右室正常など）
7. 併用療法が利用不可能又は禁忌である場合（重症肝疾患など）

IPAH：特発性 PAH；HPAH：遺伝性 PAH；CCB：カルシウム拮抗薬；PAP：肺動脈圧；PVR：肺血管抵抗；LVEF：左室駆出率；RCT：ランダム化比較試験；WHO：世界保健機関；FC：機能分類；WU：Wood 単位；mPAP：mean PAP

D. 考察

マルチパラメトリックなリスク層別化アプローチによる、新規に診断された PAH 患者の重症度の評価は、低/中/高リスク状態の定義に使用される。リスク状態に応じて、PAH 治療薬として承認された、エンドセリン経路、NO 経路、プロスタサイクリン経路を阻害する複数の薬剤を、単剤療法又は併用療法などの様々な戦略で用いることが可能となり、また経過観察中予め決められたポイントで低リスク状態が達成されていない場合には、治療をさらに強化する必要があるため、世界中で統一した基準で治療強化を行うことができるきっかけになることが期待される。一方で現時点ではヨーロッパのレジストリや米国のレジストリを用いる方法等、リスク分類の手法にはいくつかあり、統一されたものがなく、また本邦で適応すべきものも明らかではないので、今後レジストリを活用して検証を進めていく必要がある。

E. 結論

リスク層別化アプローチによる、新規に診断・治療介入途中における肺動脈性肺高血圧症患者の治療方針に関して世界初の提言を行った。

F. 研究発表

1. 論文

Nazzareno Galiè, Richard N. Channick, Robert P. Frantz, Ekkehard Grünig, Zhi Cheng Jing, Olga Moiseeva, Ioana R. Preston, Tomas Pulido, Zeenat Safdar, Yuichi Tamura, and Vallerie V. McLaughlin. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1): 1801889.

精神疾患を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症における臨床所見および予後の検討

研究分担者 田邊 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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は右心不全の原因となり得る。精神疾患の合併は急性肺塞栓の発症リスクを高めるとされる。一方で、精神疾患の合併がCTEPHの病態生理にどのように関わるかは不明である。本検討は、精神疾患を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症における臨床所見および予後を、後ろ向き観察研究で調査した。対象は右心カテーテル検査を受けたCTEPH患者229例で、精神疾患の合併がある群（PDグループ；n=22）と合併の無い群（non-PDグループ；n=207）に分け、患者背景、呼吸機能、肺血行動態および予後を比較した。

PDグループはnon-PDグループに対し、有意に運動耐容能や呼吸機能が低く、動脈血酸素分圧も低下していた。3年生存率は、PDグループでnon-PDグループよりも有意に悪化しており、特に外科治療を受けた患者で顕著であった。以上から、CTEPHの患者において、精神疾患の合併が運動耐容能や呼吸機能の低下に関連している可能性がある。特に手術例において予後の悪化が見られ、手術適応は慎重に判断されるべきである。

共同研究者：田島寛之、笠井大、巽浩一郎

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は肺動脈閉塞および肺血管床の減少を背景とした進行性の疾患であり、時として右心不全をもたらす。患者数は年々増加しているが、自覚症状は非特異的であるため、未だ過少評価されている可能性もある。また、日常診療において、精神疾患を合併したCTEPH患者を診療する機会は少ない。抗精神病薬を服用している患者では肺血栓塞栓症を発症するリスクが高いことが報告されている。さらに、経口抗うつ薬と抗精神病薬が急性血栓塞栓症自体のリスクを高め、血栓症の危険因子として言及されている。さらに、慢性心不全においては、うつ病の併発により予後が著しく悪化することが報告されている。しかし、CTEPHを含む慢性肺血栓塞栓症の患者と精神疾患の関連は十分に調査されていない。そこで本研究の目的は、精神疾患合併CTEPH患者の臨床的特徴と予後を調査することである。

B. 研究方法

対象は2000年1月から2017年3月までに、当科で右心カテーテル検査を受けたCTEPH患者229例である（平均年齢 = 58.7 ± 12.5 歳；160人が女性）。患者を精神疾患の合併がある群（PDグループ；n=22, 9.7%）と合併の無い群（non-PDグループ；n=207, 90.3%）に分け、患者背景、呼吸機能、肺血行動態および予後を比較した。

C. 研究結果

PDグループはnon-PDグループに対し、有意に運動耐容能や呼吸機能が低かった（6分間歩行試験、 309.5 ± 89.5 m vs. 369.4 ± 97.9 m, $P = 0.008$, %肺活量 $85.5\% \pm 17.3\%$ vs. $96.0\% \pm 15.5\%$, $P = 0.003$ ）。また、動脈血酸素分圧も低下していた（ 54.4 ± 8.6 mmHg vs. 59.3 ± 10.7 mmHg,

P = 0.039)。3年生存率は、PDグループで non-PD グループよりも有意に悪化しており (66.1% vs 89.7%, P = 0.0026, log-rank test)、特に外科治療を受けた患者で顕著であった(62.2% vs 89.5%, P < 0.001, log-rank test)。外科治療を受けた患者群において、単口ジスティック解析では、精神疾患の併存(OR 6.17, p=0.002)、%VC 低値、PVR 高値、6分間歩行距離の短縮、Jamieson 分類 または 群である事が予後と相関していた。これらによる多重口ジスティック解析では、精神疾患の合併(OR 8.39, p=0.0064)が最も強い予後規定因子であった。

D. 考察

本研究で、精神疾患合併 CTEPH 患者は運動耐容能や呼吸機能が低い傾向にあり、特に手術群において予後不良である事が示された。考えられる理由として、精神疾患患者の周術期合併症増加が挙げられる。これらは診断や治療の遅れ、重度の不動、低栄養、薬剤による相互採用や副作用、そして自身の状態を正確に説明できない事に起因する。現状の CTEPH 治療においては、PEA が唯一の根治的治療ではあるが、精神疾患合併 CTEPH 患者においてはその適応判断がより慎重にされるべきであることを示唆すると考えられる。また、精神疾患患者では喫煙者が多く、内服コンプライアンスが不良であるという報告もある。CTEPH 治療においては早期発見・介入が予後改善に寄与すると報告されており、精神疾患患者の労作時息切れや呼吸困難の鑑別において、CTEPH を想起する事が重要である。

E. 結論

CTEPH の患者において、精神疾患の合併が運動耐容能や呼吸機能の低下に関連している可能性がある。特に手術例において予後の悪化が見られ、手術適応は慎重に判断されるべきである。

F. 研究発表

1. 論文

Tajima H, Kasai H, Tanabe N, Sugiura T, Miwa H, Naito A, Suda R, Nishimura R, Jujo Sanada T, Sakao S, Tatsumi K. Clinical characteristics and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and a concomitant psychiatric disorder. *Pulm Circ.* 2019;9(1):2045894019836420.

SScにおける肺拡散能力の低下は軽症肺動脈性肺高血圧症の予測指標となる

研究分担者 辻野 一三
KKR 札幌医療センター 診療部長
北海道大学大学院医学研究科 特任教授

研究要旨

強皮症（systemic sclerosis (SSc)）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。SSc 患者における PAH の合併率は一般ポピュレーションよりも高く、加えて PAH 合併 SSc 患者の予後は非合併例よりも不良（生存期間の中央値：4 年）と報告されている。従って SSc 症例では PAH の早期かつ正確な診断が重要である。

これまでに SSc 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、必要な症例に右心カテーテル検査を行うために作成され、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強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必ずしも低くないことが指摘されている。

一方、平均肺動脈圧（mean pulmonary arterial pressure (MPAP)）が 21-24 mmHg の SSc 症例を PAH の予備軍と捉え、肺血管拡張療法の治療対象とすべきとする考え方が提唱されている。また第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウムでは肺高血圧症（pulmonary hypertension (PH)）の定義を ≥ 25 mmHg 以上から > 20 mmHg に引き下げる提言がなされた。これらを背景に PAH のハイリスク群である SSc 症例において MPAP が > 20 mmHg であるサブセットを検出できることは臨床的に重要と考えられる。

A. 研究目的

本研究では DETECT アルゴリズムをベースに非侵襲的指標を用いて MPAP > 20 mmHg の症例を検出することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は単一施設（北海道大学病院）における後方視的横断研究である。対象は北海道大学病院にて診療中の SSc 症例の中で、PH を疑われ 2010 年 7 月から 2018 年 7 月の間に右心カテーテル検査を受けた症例とした。SSc の診断は 2013 年の American College of Rheumatology criteria を用いた。除外基準として、努力肺活量（forced vital capacity (FVC)）が 60% 未満の間質性肺炎症例、腎不全、肺塞栓症、左心疾患、肺動脈楔入圧が > 15 mmHg の症例とした。また本研究は当施設の倫理委員会による許可を得て行われた。

本研究では DETECT 研究をもとに以下の指標を調査した。

抗 U1-RNP 抗体または抗セントロメア抗体の高抗体価

血漿 BNP 濃度

血清尿酸値

心電図での右軸変異

%FVC/%DLco (DLco: diffusion capacity of the lung measured with carbon monoxide)

心エコーによる推定収縮期肺動脈圧 (tricuspid regurgitation velocity (TRV))

これらの指標の最適なカットオフ値は ROC 曲線で感度が 70%以上で、かつ Youden index が最大になるように求めた。各指標のスクリーニング能力は ROC 曲線における area under curve (AUC) を用いた。

C. 結果

58 人の SSc 症例 (男性 7 名、女性 51 名) を対象とした。24 名 (41%) が MPAP 25 mmHg 以上、9 名が 21-24 mmHg、25 名が 20 mmHg 以下だった。血漿 BNP 濃度は MPAP >25 mmHg 以上群で同 <=20 mmHg 群より高値だった。FVC/DLco は MPAP >=25 mmHg 群、21-24 mmHg 群いずれでも同 <= 20 mmHg 群より高値だった。

AUC を用いた MPAP >= 25 mmHg あるいは同 21-24 mmHg の予測因子の解析では、血症 BNP 濃度と尿酸濃度は MPAP のカットオフ値を >=25 mmHg から >20 mmHg に下げると何れも AUC 値は低下した。対照的に FVC/DLco は同様の差異はなかった。定性的な指標の中では、右軸偏移が MPAP のカットオフ値を >=25 mmHg、>20 mmHg いずれとした場合でも高い感度 (それぞれ 0.94, 0.96) とオッズ比 (それぞれ 26.7, 22.2) を示した。

次に SSc における MPAP >20 mmHg 症例を検出するアルゴリズムをパイロット的に作成した。最初に以下の 5 項目 (自己抗体陽性、血漿 BNP 濃度、血清尿酸値、右軸偏移、FVC/DLco) の陽性項目数を用いたモデル (モデル 1)、次に各項目に重みづけをしたモデル (: 1、: 2、: 2、: 11、: 5) (モデル 2)、最後にさらに心エコーで求めた TRV を加えたモデル (TRV の重みづけ: 4) (モデル 3) で検討した。結果、AUC はモデル 1 は 0.84、モデル 2 は 0.88、モデル 3 は 0.92 とモデル 3 で最も高い AUC が得られた。

D. 考案

本研究では FVC/ DLco の上昇と右軸偏移が SSc 症例における軽度の肺動脈圧上昇 (>20 mmHg) を予測する重要な指標となりえることを示した。なお、右軸偏移の感度が 48%と比較的低いことを考慮すると FVC/ DLcoの方が実臨床ではより優れた指標かもしれない。

SSc では、MPAP 21-24 mmHg の”ボーダーライン”PH の症例は決して少なくなく、またそれらの症例の一部が MPAP 25 mmHg 以上の”顕在的”PH に高い確率で移行することが報告されている。例えば PHAROS コホート研究では、ボーダーライン PH の 55%が 2 年後には MPAP が 25 mmHg 以上になったと報告されている。別のコホート研究でもボーダーライン PH は PAP が正常な症例に比較し将来的に PAH の定義を満たすことが多いとされている。一方、SSc の肺動脈病変は基本的に緩徐に進行するが、一旦 PAH の範疇に至るとその進行速度は早まると考えられている。これらを背景に SSc 症例では、PH を早期に診断し、早期に治療介入することが有用であると考えられている。

複数の因子を用いた SSc PH のスクリーニングとその結果を用いた右心カテーテル検査の適応の判断アルゴリズムが報告されてきた。例として欧州呼吸器・心臓病学会、オーストラリア SSc グループ、American College of Rheumatology、DETECT アルゴリズムなどがある。中でも DETECT アルゴリズムは広く用いられ、その理由として高い感度と比較的低い見逃しのリスクが挙げられる。したがって我々も本研究では DETECT アルゴリズムをプロトタイプとしてデータの解析とアルゴリズムの作成を試みた。ただし本研究では DETECT アルゴリズムと異なり抗 U1-RNP 抗体をスクリーニング項目に加えた。その理由は抗 U1-RNP 抗体はアジア人では SSc-PAH のリスク因子として確立しており含める価値があると判断したためである。また我々は DLco が 60%以上の症例も組み入れたが DETECT 研究ではこれらの症例は除外されていた。この組み入れ基準の調整は我々の研究ではより早期の症例も検出したからである。

本研究の重要な結果として、ボーダーライン PH の SSc 症例でも FVC/DLco の上昇がみられたことが挙げ

られる。これは同じ対象群では BNP や NTproBNP が上昇していなかったことと対照的であり、FVC/DLco が SSc における肺血管障害の早期のマーカーとなりえることを示唆した。また BNP、NTproBNP が PAH の上昇が顕在化した段階で上昇するのは、PAP の上昇が進行し、右心系への後負荷がより顕著にならなければ上昇してこないことを示唆する。

本研究のリミテーションとして以下の点が挙げられる。本研究は単一施設における少数症例での後方視的横断研究である。対象は全員日本人である、validation コホートがない。従って得られた結果・結論を検証する必要がある。

E. 結論

SSc 症例において MPAP >20 mmHg の群を感度 87.5%、特異度 92% で検出できるアルゴリズムを提示した。特に FVC/DLco は SSc 合併 PAH の早期発見に有用である可能性が高い。

F. 論文

Ninagawa K, Kato M, Nakamura H, Abe N, Kono M, Fujieda Y, Oku K, Yasuda S, Ohira H, Tsujino I, Atsumi T. Reduced diffusing capacity for carbon monoxide predicts borderline pulmonary arterial pressure in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2019 Nov;39(11):1883-1887. doi: 10.1007/s00296-019-04370-0. Epub 2019 Jul 6.

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

肺動脈内膜肉腫（pulmonary artery intimal sarcoma）の細胞株樹立および
治療ターゲットの探索を目標としたその特徴の解析

研究分担者 植田 初江
国立循環器病研究センター 病理部 部長

研究要旨

肺動脈血管内膜肉腫（PIS）は極めて稀な肺動脈原発の悪性腫瘍である。手術療法、化学療法などが経験的に行われるが、治療法は確立していない。我々はPISの手術検体を用い、PIS細胞株を樹立しその特徴を明らかにするとともに、治療ターゲットの探索を行った。樹立された細胞株”PIS-1”は悪性細胞として必要条件を満たし、これまで臨床的に報告されたPISのマーカーの特徴とも一致していた。PIS-1細胞の重症免疫不全（SCID）マウスへの皮下投与では、全例で皮下腫瘍の形成を確認した。PCR array, 蛋白解析では血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）および血管内皮細胞増殖因子（VEGFR）などチロシンキナーゼ受容体の高発現を認めた。チロシンキナーゼ受容体阻害薬であり本邦で「軟部肉腫」への保険適応があるPazopanibがPIS-1の増殖、及びSCIDマウスに形成される皮下腫瘍の増大を有意に抑制することを確認した。PIS-1細胞は初めて樹立されたPISの細胞株であり、PISの治療法の探索に有用と考えられる。PISにおけるチロシンキナーゼ受容体阻害は今後の治療ターゲットとなりうる。

共同研究者：

千葉大学医学研究院 呼吸器内科学 巽浩一郎、坂尾誠一郎、重城喬行、菅正樹、東海林寛樹、三輪秀樹、
須田理香、岩澤俊一郎、多田裕司、田邊信宏
千葉大学医学部附属病院 心臓血管外科 石田敬一、増田政久

A. 研究目的

肺動脈血管内膜肉腫（PIS）は肺動脈原発の悪性腫瘍である。これまで300例ほどの症例報告が存在するのみで極めて稀な悪性疾患である。PISは肺動脈内膜に存在が仮定される間葉系細胞が発生母地と推定されているが、発生機序については明らかになっていない。PISでは悪性細胞が肺動脈内腔で急速に増殖し、閉塞する。進行は極めて早く中央生存期間も13-18ヶ月と極めて予後不良である。

PISに対しては肺を含めた拡大切除や化学療法を含めて集学的治療などが行われる。希少疾患であるがゆえ前向き臨床研究は未だ行われておらず、標準治療は確立されていない。

我々は同様に肺動脈を狭窄・閉塞する慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症の切除器質化血栓を用いて、構成細胞の分離培養に成功していた。本研究では同様の方法でPISの切除標本からPISの細胞株樹立を試みた。さらに樹立した細胞株の特徴を明らかにするとともに、治療ターゲット探索を行った。

B. 研究方法

1. PIS細胞の分離

PIS患者から摘出された手術標本をRPMI培地（10%胎児牛血清）で培養した。数枚のシャーレの内一枚から増殖能力の高い細胞を発見しPIS-1と命名した。8-9継代を経たPIS-1細胞を各種実験に使用した。

2. 手術標本の病理学的検討

摘出手術標本に対する免疫組織学的検討により血管内膜肉腫の病理学的診断を行った。

3. in vitro の実験

無血清培地による自律性増殖の有無の検討、軟寒天培地による足場非依存性増殖の検討、Invasion assay による浸潤能の検討、Multicolor fluorescence in situ hybridization (mFISH) による染色体異常の検討を行った。PCR array, western blot では PIS に発現する増殖因子の検討を行った。

4. 生体内での腫瘍形成能および疾患モデルの樹立

重症免疫不全 (SCID) マウスへ PIS-1 細胞 2×10^6 個を皮下注射し、生体内での腫瘍形成能の検討および PIS 疾患モデルの樹立を行った。

5. 治療ターゲットの探索

PIS-1 cell における qPCR で PDGF など増殖因子の高発現が明らかとなった。本邦で「軟部肉腫」への保険適応のあるマルチキナーゼ受容体 Pazopanib による PIS-1 への増殖抑制効果を検討した。

C. 研究結果

手術標本の病理組織学的検討により肺動脈血管内膜肉腫と診断した。分離された PIS-1 細胞の免疫染色では手術標本と同様、vimentin, MDM2, CD44 陽性、および CD31, -SMA, desmin 陰性を示した。PIS-1 細胞は自律性増殖および足場非依存性増殖を示し、肺腺癌細胞株 A549 と同等の浸潤能を示した。mFISH では染色体の欠失、転座、重複など多様な染色体異常が認められた。SCID マウスへの PIS-1 細胞の皮下投与では、投与後 28 日全例での皮下腫瘍形成を確認した。

さらに PIS-1 細胞は PCR, Western blot では血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) および血管内皮細胞増殖因子 (VEGFR) などチロシンキナーゼ受容体の高発現を示した。PIS-1 培養細胞に対する Pazopanib の投与実験では、Pazopanib の投与実験では、0.1, 1.0, 10 μ M いずれの投与濃度においても Day14 において有意にその増殖を抑制した。さらに PIS-1 細胞の皮下投与を受けた SCID マウスへの Pazopanib 投与実験では、Day 14 で非投与群と比較し有意に腫瘍容量の増大を抑制した。

D. 考察

本研究で樹立された PIS-1 細胞は、自律性増殖、足場非依存性増殖、浸潤能、genetic instability、腫瘍形成能など悪性細胞としての必要条件 (Hanahan, et al. Cell 2011; 144:646) をすべて備えている。さらに表面マーカーの特徴もこれまでの臨床報告と一致しており、PIS-1 は PIS 細胞株と考えられる。これまでに PIS 細胞株の樹立は報告がなく、世界初と考えられる。

PIS-1 細胞では PDGF や VEGF などのチロシンキナーゼ受容体が高発現しており、その阻害薬である pazopanib により細胞増殖や腫瘍増大を抑制することができた。これまでも血管内膜肉腫の基礎研究で上記のようなチロシンキナーゼ受容体の高発現が報告されている (Cancer Res 2010;70:7304, J Pathol 2007;212:227)。さらに症例報告や臨床研究では、少数例ながら pazopanib が PIS に有効であったと報告されている (Intern Med 2016;55:2197, Acta Oncol 2017;56:88)。これらのチロシンキナーゼ受容体は今後の PIS 治療の治療ターゲットの候補となりうるが、阻害薬を用いた前向き臨床研究が必要だと考えられる。

E. 結論

我々は初の PIS の細胞株 PIS-1 樹立に成功し、その特徴について明らかにした。本研究で樹立された PIS-1 細胞および疾患動物モデルは今後の PIS の治療法の探索に有用と考えられる。PIS におけるチロシンキナーゼ受容体阻害は今後の治療ターゲットとなりうる。

F. 研究発表

1. 論文

Sanada TJ, Sakao S, Naito A, Ishibashi-Ueda H, Suga M, Shoji H, Miwa H, Suda R, Iwasawa S, Tada Y, Ishida K, Tanabe N, Tatsumi K. Characterization of pulmonary intimal sarcoma cells isolated from a surgical specimen: In vitro and in vivo study. PLoS One. 2019;14(3):e0214654.

2. 学会発表

第 57 回 日本呼吸器学会学術講演会 ポスター発表 「肺動脈内膜肉腫 (pulmonary artery intimal sarcoma)の細胞株樹立」(東京国際フォーラム(東京都))

(その他)

本研究で樹立された PIS-1 細胞は国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 ICRB 細胞バンクへ寄託されている。2019 年 11 月現在、同施設にて細胞株の公開に向けて、各種検証中である。

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

心不全患者の肺毛細血管楔入圧上昇の予測におけるエコードップラーモデルの臨床的有用性

研究分担者 大郷 剛
国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長

研究要旨

肺毛細血管楔入圧（PAWP）推定のためにいくつか組織ドップラー画像（TDI）モデルが報告されているが、それらの信頼性ははっきりしていない。我々の以前の研究では、三尖弁/僧帽弁輪収縮期速度（ST / SM）によって補正された右心房圧（RAP）が上昇した PCWP を予測することを示唆している。本研究では心不全（HF）患者における上昇した PCWP を予測するための臨床的有用性を調査した。右心カテーテル検査を受けた HF を発症している 98 人の患者が前向きに研究された。RAP と PCWP は右心カテーテル法により測定した。同時に、ST / SM、僧帽弁輪速度比（E / Ea）に対する初期拡張期の伝達速度、および RAP の非侵襲的代用としての下大静脈の直径（IVCDi）を心エコー検査により測定した。RAP は IVCDi と相関した（ $R^2 = 0.57$ ）。ST/SM によって補正された IVCDi（ $IVCDi \times ST/SM$ ）と PCWP との間には、E / Ea と PCWP との間よりも有意に強い相関が観察された（ $R^2 = 0.47$ 対 0.18 ）。ROC 分析では、 $IVCDi \times ST/SM > 16\text{mm}$ が 90% 感度および 77% 特異性で PCWP $> 18\text{mmHg}$ を予測し、曲線下面積が 0.86 であり、それが E/Ea より有意に大きいことを示した（曲線下面積 = 0.72）。結論として、 $IVCDi \times ST / SM$ は、HF 患者の PCWP 上昇を予測するための新しい有用な非侵襲的モデルと考えられた。

共同研究者：国立循環器病研究センター 心臓血管内科 知念大吾

A. 研究目的

過去に心臓エコーで肺毛細血管楔入圧（PAWP）を非侵襲的に推定する方法が開発されてきている。その中でも僧帽弁早期拡張速度に対する早期僧帽弁通過速度の比（E/Ea）が有効である可能性があるが信頼性は明確ではない。そのため非侵襲的な推定法を開発する必要がある。我々の以前の研究では、三尖弁/僧帽弁輪収縮期速度（ST / SM）によって補正された右心房圧（RAP）が上昇した PCWP を予測することを示唆した。本研究では心不全（HF）患者における上昇した PCWP を予測するための臨床的有用性を調査した。

B. 研究方法

我々は 175 名の 20 歳以上で当院に急性もしくは慢性心不全で右心カテーテル検査を受けた患者で非適合するものを除外し 98 人の患者が前向きに研究された（急性 17 名、慢性 81 名）。RAP と PCWP は右心カテーテル法により測定した。同時に、ST / SM、僧帽弁輪速度比（E / Ea）に対する初期拡張期の伝達速度、および RAP の非侵襲的代用としての下大静脈の直径（IVCDi）を心エコー検査により測定した。

C. 研究結果

LVEF $< 35\%$ 群において PCWP $> 18\text{mm}$ 以上と E/Ea が高かった。RAP は IVCDi と相関した（ $R^2 = 0.57$ ）。ST/SM によって補正された IVCDi（ $IVCDi \times ST/SM$ ）と PCWP との間には、E / Ea と PCWP との間よりも有意に強い相関が観察された（ $R^2 = 0.47$ 対 0.18 ）。ROC 分析では、 $IVCDi \times ST/SM > 16\text{mm}$ が 90% 感度および 77% 特異性で PCWP $> 18\text{mmHg}$ を予測し、曲線下面積が 0.86 であり、それが E/Ea より有意に大きいことを示した（曲線下面積 = 0.72）。

D. 考察

本研究は新規エコーによる IVCDi×ST / SM の測定は非侵襲的に、HF 患者の PCWP 上昇を予測することが証明された。本研究の方法は E/Ea よりも有意に正確であることが示され、また特に LVEF<35%以下で有用であることが示された。本研究では症例数が少ないことで一般化することへの限界がある。また急性および慢性の様々なスペクトラムの患者が入っており実臨床を反映しているものの、このような差は結果に影響を与える可能性がある。また大規模な他施設での検証が必要である。

E. 結論

心エコーによる IVCDi×ST / SM の測定は、心不全患者の PCWP 上昇を予測するための新しい有用な非侵襲的モデルと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文

Chinen D, Nagai T, Uemura K, Aikawa Y, Motokawa T, Asaumi Y, Ogo T, Kanzaki H, Noguchi T, Anzai T, Shimizu W, Ogawa H, Sugimachi M, Yasuda S. Clinical Usefulness of an Echo-Doppler Model in Predicting Elevated Pulmonary Capillary Wedge Pressure in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2019 May 1;123(9):1464-1469.

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

新規動脈硬化指標としての大動脈隆起幅と閉塞性睡眠時無呼吸

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 准教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）の患者では動脈スティフネスの亢進と、全身の動脈硬化の進展がおりやすいことが知られているが進展しがちである。胸部 X 線写真の大動脈隆起幅を測定することで大動脈の動脈硬化性変化に関する情報を得ることができる。しかしながら、我々の知る限り OSA 患者において大動脈隆起幅を評価した報告はない。我々は睡眠ポリグラフ検査を受けた 549 例の患者（平均年齢 52.5± 13.2 歳、女性 69 名）の胸部 X 線写真における大動脈隆起幅を計測し、cardio-ankle vascular index（CAVI）や無呼吸低呼吸指数（apnea-hypopnea index: AHI）を含むその他の背景因子との関連性を評価した。大動脈隆起幅に関連する因子の同定には重回帰分析を用いた。大動脈隆起幅と CAVI、大動脈隆起幅と AHI の間に有意な正の相関関係を認めた。重回帰分析でも年齢、性別、body mass index（BMI）、収縮期血圧値に加えて、CAVI の AHI はいずれも独立して大動脈隆起幅と関連していた（それぞれ $p=0.004$ 、 $p<0.001$ ）。大動脈隆起幅と OSA の重症度の間にも独立した相関関係を認めた。これらの結果は、大動脈隆起幅の増加が大動脈の動脈硬化性変化を示唆し、そのような大動脈隆起幅の増加は OSA とそれによる動脈スティフネスの増加に関連する可能性が示された。

共同研究者：

順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科 富田康弘、石綿清樹、代田浩之
虎の門病院 睡眠呼吸器科 成井浩司

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は頻度が高いが心血管合併症をきたすなど非常に重要な疾患である。無呼吸のたびに一過性の血圧の上昇を繰り返すため、夜間の生理的血圧降下を妨げいわゆる Non-dipper を呈し、日中の血圧上昇にも関与する。これらは無呼吸による一過性低酸素と再酸素化を繰り返すことで生じる酸化ストレスとともに動脈スティフネスを亢進させる。亢進した酸化ストレスはそれだけでなく血管内皮機能を低下させ、炎症のカスケードを活性化し動脈硬化を促進する。実際に、OSA 患者では動脈スティフネスの指標とされる脈波伝播速度（PWV）や cardio-ankle vascular index（CAVI）が上昇していることが知られている。また、無呼吸中に残存する吸気努力による胸腔内陰圧化は、亢進した動脈スティフネスや動脈硬化をベースにして大動脈の拡大や大動脈瘤や大動脈解離の発症に関与すると考えられている。大動脈隆起は胸部下行大動脈によって構成され胸部 X 線で観察することができ、大動脈隆起の拡大と石灰化は動脈硬化性変化とみなされる。これまでに、大動脈隆起と動脈スティフネスの相関、大動脈隆起と動脈硬化性疾患の重症度の相関などが高血圧患者や冠動脈疾患患者のデータから報告されている。しかしながら、我々の知る限り OSA における大動脈隆起幅に関する報告や大動脈隆起と OSA の重症度との関連についての報告はない。したがって、下記の 3 つの仮説を検証するために本研究をおこなった。(1) 大動脈隆起と OSA の重症度が関連する、(2) OSA の重症度である無呼吸低呼吸指数（apnea-hypopnea index: AHI）大動脈隆起幅と野間に容量反応関係を認める、(3) その関係は動脈スティフネスパラメーターやその他動脈硬化に関連する因子などと独立している。

B. 研究方法

2006年7月～2007年12月に当院において睡眠ポリグラフ検査(PSG)とCAVI測定をおこなった症例のデータを後ろ向きに解析した。PSG入院の際に行った胸部X線画像を用いて大動脈隆起幅を計測し、これに加え患者背景因子やCAVIなどのデータを解析に用いた。

C. 研究結果

合計549例のデータを解析した。内訳は45例(8.2%)が非OSA、68例(12.4%)が軽症OSA、153例(27.9%)が中等症OSA、283例(51.5%)が重症OSAであった。全症例の平均年齢は 52.5 ± 13.2 歳で480例(87.4%)が男性であった。OSAの重症度が上がるにつれて年齢とBMIは上昇する傾向があり、高血圧と糖尿病の合併頻度が増加していた。平均大動脈隆起幅は 37.2 ± 5.2 mm。大動脈隆起幅の増加はCAVIとAHIとそれぞれ有意に関連していた。

D. 考察

本研究は大動脈隆起とOSAの重症度の関係を調査した初めての研究であり、本研究で得られた知見はOSAと動脈スティフネス・動脈硬化との間の関係を説明する上で重要なものである。OSAはおそらく大動脈隆起幅を増加させる要因であると考えられ、その機序としてOSAの動脈スティフネスの上昇と胸腔内陰圧化が挙げられる。これらに加えOSA患者の多くが、OSAの影響、またはそれと独立して有する動脈硬化がベースにあることで、大動脈隆起幅が増加していくものと考えられる。

一方で、本研究における大動脈隆起とOSA重症度の独立した関係を考慮すると、胸部X線における大動脈隆起幅を測定することでOSAに関する情報を提供し、OSAのスクリーニングとしての役割を果たす可能性があり、こちらに関してはさらなる研究のシーズとなりうる。

E. 結論

胸部X線における大動脈隆起幅の拡大はCAVIとOSA重症度と有意な相関を示した。このことから、大動脈隆起幅が動脈スティフネス指標となる可能性とOSA重症度の指標となる可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文

Tomita Y, Kasai T, Ishiwata S, Daida H, Narui K. Aortic Knob Width as a Parameter of atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea. J Atheroscler Thromb. 2019 Sep 28. [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

肺血管疾患および全身性疾患に対する間欠的低酸素の影響

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

閉塞性睡眠時無呼吸症（OSA）は、交感神経系の活性化、全身性炎症、酸化ストレスなどが関与し種々の全身性疾患をもたらされる。OSA では、睡眠時無呼吸の繰り返しと引き続く過換気により、間欠的低酸素（IH）が引き起こされる。IH では交感神経活動の活性化がみられ、これは高血圧やインスリン抵抗性と関連した病態として知られている。本研究では、これまで私たちが追求してきた肺高血圧症の病態に焦点を合わせ、IH の全身性循環調節メカニズムを探るとともに、IH がいかに生活習慣病を引き起こすかについて細胞メカニズムの観点から明らかにし、IH がもたらす基本のおよび臨床的意義を示すことに焦点をあてた。まず、睡眠段階特有の中枢作用に着目して、OSA 患者における IH が、どのように肺循環に影響を与え、睡眠中の肺高血圧症を引き起こすかについて明らかにした。また、生活習慣病との関わり合いを解明する観点からは、IH を模倣して操作できる *in vitro* チャンバーシステムを使用することにより、インスリン分泌とインスリン抵抗性に対する IH の影響を検討した。膵臓細胞のグルコース誘導インスリン分泌（GIS）が IH によって大幅に減衰し、IH がヘパトカインの1つであるセレノプロテイン P、TNF- α 、CCL-2、およびレジスチンを増加させることを示した。さらにアディポカイン、直接的細胞メカニズムを介してインスリン抵抗性を誘導することを明らかにした。IH に関する臨床的および実験的知見により、睡眠中に生活習慣病や肺高血圧がどのように発症進展するかについて、これまで未知であった新たな機序の一端が明らかとなった。

共同研究者：

奈良県立医科大学 呼吸器内科学 太田浩世

国立病院機構東京病院 呼吸器センター 木村悠哉

奈良県立医科大学 生化学 高沢伸

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症（OSA）では、上気道閉塞と引き続く過換気により、間欠的低酸素（IH）が頻発する。OSA にみられる睡眠時の低換気は、肺血管系に対しては低酸素性肺血管攣縮（HPV）を招き、肺高血圧症（PH）を引き起こす要因となり得る。一方、交感神経系の活性化がいかに PH の病態に影響するかについては、ほとんど明らかにされていないことから、OSA 患者における過去の研究結果をさらに解析し、PH の成因と持続陽圧呼吸（CPAP）治療の効果について明らかにすることを目指した。

さらに、*in vitro* チャンバーシステムにより、インスリン分泌とインスリン抵抗性に対する IH の影響を細胞生物学的に明らかにし、OSA と糖尿病との関わりについての機序解明を目指した。

B. 研究方法と研究結果

過去に経験した OSA 症例における睡眠時ポリソムノグラフィーのデータを追加解析し、肺循環動態および全身循環動態について、睡眠段階、とりわけ REM 睡眠における影響を分析した。さらに、CPAP 治療中の肺循環動態を解析した。その結果、REM 睡眠時には低酸素性肺血管攣縮（HPV）では説明できない高度の PH をきたす症例が存在することが明らかになり、これらの症例は日中でも高度の PH をきたす症例であった。

また、これらの症例では中枢由来の急速眼球運動（REM）に呼応して肺動脈圧が亢進することが明らかになった。一方、これらの患者では、CPAP 治療にて低酸素血症が改善している状況下でも REM 期には PH の増悪をもたらされるが、その程度は CPAP 治療にて軽減することが明らかになった。

さらに、in vitro チャンバーシステムを用い、ヒトの IH を模倣する低酸素環境下において、膵臓 細胞を用い、インスリン分泌能が IH によりいかなる影響をもたらすかを明らかにするとともに、インスリン抵抗性の獲得機序に関しても検討した。その結果、IH は 細胞からのインスリン分泌能を、細胞内小胞体におけるカルシウムイオン分泌能の変化を介して抑制することが明らかになった。また、IH がヘパトカインの 1 つであるセレノプロテイン P、TNF- α 、CCL-2、およびレジスチンを増加させ、さらに、アディポカイン、直接的細胞メカニズムを介してインスリン抵抗性を誘導することが明らかとなった。

C. 考察と結論

IH は、睡眠時において肺循環系に多大な影響を与え、とくに REM 期と PH の悪化には重要な関連があることが明らかになった。さらに、睡眠時の IH と糖尿病の発症進展との関連性が、インスリン分泌能のみならずインスリン抵抗性の面からも示唆され、さらに臨床・疫学研究を含めた解明が臨まれる。

D 研究発表

1. 論文

Kimura H, Ota H, Kimura Y, Takasawa S. Effects of intermittent hypoxia on pulmonary vascular and systemic diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 26;16(17). pii: E3101. doi: 10.3390/ijerph16173101

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

線維性間質性肺疾患における急性増悪

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

急性増悪（acute exacerbation：AE）は特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）における重要な合併症である。2016年に国際ワーキンググループが間質性肺疾患の定義や診断基準を改訂したが、IPF以外の線維性間質性肺疾患（fibrotic interstitial lung diseases：FILD）におけるAEの頻度や予後について検討した報告はほとんどない。我々は2008年1月～2015年7月の間に評価した間質性肺疾患（interstitial lung disease：ILD）患者1019例について、2018年12月に集学的検討（multidisciplinary discussion：MDD）を行った。最終的にIPF（n=462）、他のFILDとして非特異的間質性肺炎（non-specific interstitial pneumonia：NSIP）（n=22）、慢性過敏性肺臓炎（n=29）、膠原病関連ILD（n=205）、分類不能ILD（unclassifiable ILD）（n=301）に分類された。2016年のAE-IPF基準に従い、AE例を同定した。観察期間中に193例の初回増悪（AE-FILD：n=69、AE-IPF：n=124）を認めた。初回の増悪までの期間はFILDの方がIPFよりも有意に長かった（log-rank test, $P < 0.001$ ）。影響与える可能性のある交絡因子を補正しても、FILDはIPFよりも初回AEまでの時間が有意に長くする因子であった（hazard ratio: 0.453; 95% CI: 0.317-0.647, $P = 0.006$ ）。コックス比例ハザードモデルに基づく多変量解析では、疾患の重症度がAE-ILDの頻度と密接に関係していた。他の臨床的な因子で調整してもAEは全生存に対し悪い影響を与えた。AE-FILDとAE-IPFは同様に短期的な予後が不良であった。種々のILDにおいてもAEのリスクがあり、AE-IPFと同様に予後不良である。

共同研究者：

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 木村智樹、片岡健介、松田俊明、横山俊樹、
鈴木淳、橋本直純、阪本孝二
名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 長谷川好規
関西労災病院 放射線科 甲剛
長崎大学大学院医薬学総合研究科 病理学 福岡順也

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）は、診断後3～4年の生存期間中央値（MST）の進行性で重篤な疾患である。IPF患者の多くは、数年にわたって徐々に悪化するが、一部の患者で急性増悪（AE）と呼ばれる急性に悪化する病態を合併する。2016年に、国際ワーキンググループはAE-IPFの定義と診断基準を改訂した。新しい基準では、AE-IPFは特発性と原因があるものの両方から診断され、呼吸器症状の悪化と広範に広がる肺胞の異常影を引き起こす。IPFは線維性間質性肺疾患（FILD）の主要な形態であるが、経過中に進行性のフェノタイプを来す他のFILDを有するより多くの患者集団がある。この一群には、線維性の非特異的間質性肺炎（NSIP）、慢性（線維性）過敏性肺炎（CHP）、結合組織病関連ILD（CTD-ILD）、分類不能ILD（UC-ILD）などがある。現在、FILD患者のAEの頻度と予後に関するデータは限られている。本研究では、IPFとnon-IPFのFILDにおけるAEの発生率、危険因子、転帰を比較することを目的とする。

B. 研究方法

2008年1月～2015年7月の間に当院で評価した間質性肺疾患(interstitial lung disease :ILD)患者、連続1019例を対象とした。2018年12月に、病歴・身体所見・検査所見・胸部レントゲンや高分解能CT・気管支肺胞洗浄・病理所見を用いて、集学的検討(multidisciplinary discussion :MDD)を行い、再度評価した。最終診断は、IPFまたはFILD(NSIP・CHP・CTD-ILD・UC-ILD)に分類した。

2016年のAE-IPF基準に従い、AE例を同定した。

C. 研究結果

2008年1月～2015年7月の間に、連続1070例がILDと診断された。このうち51例はFILDではないため除外され、最終的に1019例を対象とした。MDDにより最終的にIPF(n=462)、他のFILDとして非特異的間質性肺炎(non-specific interstitial pneumonia :NSIP)(n=22)、慢性過敏性肺臓炎(n=29)、膠原病関連ILD(n=205)、分類不能ILD(unclassifiable ILD)(n=301)に分類された。

観察期間中央値は4.3年で、193例がAEを併発した(AE-FILD : n = 69・AE-IPF : n = 124)。季節性の変化は見られなかった。AE-FILDの頻度は3.21/100患者・年、AE-IPFの頻度は8.38/100患者・年であった。初回AEまでの期間はFILDがIPFよりも有意に長かった(log-rank test, P < 0.001)。影響与える可能性のある交絡因子を補正しても、FILDはIPFよりも初回AEまでの時間が有意に長くする因子であった(hazard ratio: 0.453; 95% CI: 0.317-0.647, P = 0.006)。コックス比例ハザードモデルに基づく多変量解析では、疾患の重症度がAE-ILDの頻度と密接に関係していた。他の臨床的な因子で調整してもAEは全生存に対し悪い影響を与えた。

D. 考察

本研究ではFILD患者を含めた対象で、AEの頻度・予測因子・予後を比較した。AE-IPFと比しAE-FILDの頻度は有意に少なかった。さらに、AE-FILDは臨床試験への登録に重大なマイナスの影響を与え、これらの患者はしばしばより重度の生理学的な障害とより多くの合併症を持っている。今回の結果は、実際の臨床現場におけるAE-ILDの頻度に関するさらなる証拠を提供します。本研究では、ベースラインのFVC、DLcoおよびPaO₂は、AE-ILDの有意な独立した予測因子であった。IPFやCHP患者においても、AEの潜在的予測因子として、より多くの肺生理学的障害が特定されている。

今回の研究ではAE-FILD患者はIPFと同様に予後不良であった。現在、AE-ILDを予防するような治療戦略は存在しないが、IPFにおいては抗線維化薬が改善させる可能性を示している。

E. 結論

AE-FILDとAE-IPFは同様に短期的な予後が不良であった。種々のILDにおいてもAEのリスクがあり、AE-IPFと同様に予後不良である。

F. 研究発表

1. 論文

Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, Johkoh T, Kataoka K, Fukuoka J, Kimura T, Matsuda T, Yokoyama T, Fukihara J, Ando M, Tanaka T, Hashimoto N, Sakamoto K, Hasegawa Y. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology*. 2019 Aug 19. doi: 10.1111/resp.13682. [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

安静時肺高血圧症を認めない有症状性慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術

研究分担者 佐藤 徹
杏林大学医学部 循環器内科 教授

研究要旨

chronic thromboembolic disease (CTED) は安静時の肺動脈圧は正常だが、肺動脈に慢性の血栓塞栓があり労作時に症状を認める疾患である。今回、CTED に対する経皮的肺動脈形成術 (Balloon pulmonary angioplasty: BPA) の有用性を検討した。対象は BPA を受けた 15 例 (男 4 例、女 11 例) の CTED 患者で、組み入れ基準は 1) 換気血流スキャンと肺動脈造影により肺動脈の慢性的な血栓性塞栓が確認された者、2) WHO 機能分類が Ⅱ 以上、3) 右心カテーテル検査における平均肺動脈圧が 25 mmHg 未満とし、診断時に CTEPH であった者は除いた。BPA 終了後 6 ヶ月後の右心カテによる血行動態と 6 分間歩行は BPA 施行前と比べ有意に改善し、在宅酸素療法の施行率も 53% から 7% へと有意に減少し、さらに心肺運動試験においても運動に対する異常な肺血管反応を改善した。以上より CTED に対しても BPA の有用性が認められた。

共同研究者：

杏林大学医学部 循環器内科 伊波巧、菊池華子、合田あゆみ
慶應義塾大学医学部 循環器内科 片岡正晴

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は肺動脈に器質化血栓を形成し、血栓溶解療法や抗凝固療法を一定期間行った後でも右心カテーテル検査にて平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上のものと定義される。慢性肺血栓塞栓性 (CTED) という安静時に肺高血圧の徴候はないものの、運動不耐性を伴う慢性血栓塞栓性閉塞を有するサブグループが存在するが、CTED 患者は、労作時に呼吸困難感や時にかなりの低酸素血症もきたすため、これらの患者に対する治療戦略は慎重に考慮する必要がある。経皮的肺動脈形成術 (BPA) は CTEPH に対する有望な治療戦力として発展してきており、肺高血圧症の軽減を目的とする。しかし日本の専門施設における BPA の目標は肺高血圧症の軽減のみではなく症状の改善と在宅酸素療法をなくすことである。従って本研究では CTED に対する BPA の有効性を後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

対象者は 2012 年 3 月から 2017 年 8 月まで BPA 施行した CTED 患者 15 例 (男性 4 例、女性 11 例) である。BPA の実施基準として 肺換気血流シンチ並びに肺血管造影で慢性血栓性塞栓と同定、WHO 機能分類 class Ⅱ 以上、右心カテーテル検査で平均肺動脈圧が 25 mmHg 未満とし、CTEPH を除外した。BPA は 1 セッションあたり 60 分の透視時間と 300 ml の造影剤で可能な限りの病変を治療し、再セッションにて、全ての器質化病変に対して施行しセッション完了と判断した。

右心カテーテル検査中の心肺運動負荷試験は Cpex-1 を用いて行った。Ramp プロトコルに従い、電磁ブレーキ付き電動エルゴメーターを用いて症状限界性漸増運動負荷試験を行った。血行動態は運動負荷中にカテーテルの先端を肺動脈幹に留置して測定した。

C. 結果

研究期間中に 18 名の CTED 患者が当施設を受診した。CTED 患者 18 例のうち 3 例は WHO 機能分類 class であり、残り 15 例を研究対象とした。年齢 58 歳 [44-68]、BMI 21.9 [20.6-26.7]、呼吸機能検査では PVC が 98.2% [78.2-114.4]、%FEV_{1.0} が 79.9% [72.9-87.5]だった(中央値[四分位範囲])。非喫煙者 12 例、禁煙者 3 例であった。心肺合併症に関しては APTE の既往が 7 例、DVT が 2 例、肥大型心筋症が 1 例、卵円孔開存が 1 例であった。

診断から BPA 1 セッション目までの期間は中央値で 739 日だった(CTEPH 患者の治療を優先したため)。抗凝固療法は最低 3 ヶ月行い、そのうち 12 例は 6 ヶ月間治療した。セッション数の中央値は 2 [1-3]、治療血管数の中央値は 9 [5-15]でCTEPHに対するBPAのセッション数と治療血管数より少ない傾向にあった。セッションを通して再灌流性肺水腫並びに肺損傷は認めなかった。

BPA 開始から終了 6 ヶ月後までの中央値は 301 日で、mPAP、PVR、6 分間歩行はいずれも有意な改善を示した。BPA 前では半数以上が労作時低酸素血症のため在宅酸素療法を導入していたが、BPA 後の導入率は 53%から 7%と有意な減少を示した。さらに 6 例の患者で BPA 前後の心肺運動負荷試験を施行した。右心カテーテル検査ではピーク運動時の mPAP、RVR が有意に改善していた。また mPAP/CO スローブに有意な減少が認められ、分時換気量 (VE)/二酸化炭素排出量 (VCO₂)も有意に減少した。

D. 考察

CTED に対する BPA の適応は確立されていないが、今回の結果は BPA が CTED 患者においても良好な転帰をもたらす、運動に対する異常な血管反応を改善できることを示している。対象患者のうち 10 例が BPA 前に境界域(19-24mmHg)の肺高血圧症を有しており境界型肺高血圧症患者が BPA の標的群である可能性が示唆された。

心肺運動負荷試験において VE/VCO₂ は運動換気効率を反映し、BPA が CTED における運動換気効率を改善しうることを示唆している。漸増運動中の mPAP/CO >3.0 は運動に対する異常な血管反応を反映し、安静時の肺高血圧症を伴わない肺血管障害を示す可能性があるが、本研究では BPA 終了後 6 ヶ月の追跡時の mPAP/CO は心肺運動負荷試験を施行した 6 例全員が 3.0 未満となり、BPA が運動に対する異常な血管反応を改善しうることを示している。

BPA は安静時肺高血圧症のない一部の患者において運動能を改善することが報告されている。更に Wiedenroth らは 10 例の CTED 患者で BPA の安全性と有効性を示した。肺高血圧専門機関において PEA は CTED 患者の症状および運動能を改善したとの報告はあるが、CTED 患者を治療する場合、BPA が PEA のリスク対効果比に関して有望な代替治療戦略となる可能性がある。

E. 結論

BPA は安全で、有効であると考えられる。従って前向き大規模ランダム化臨床試験によるさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文

Imai T, Kataoka M, Kikuchi H, Goda A, Satoh T. Balloon pulmonary angioplasty for symptomatic chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension at rest. *Int J Cardiol.* 2019 Aug 15;289:116-118.

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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるリオシグアトを通じた血管内皮前駆細胞の役割

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

肺血管内皮細胞の障害は肺血管の機能維持に悪影響を及ぼし、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）において血栓溶解の遅延や肺血管リモデリングを起こす。血管内皮前駆細胞（EPCs）は骨髄から血管障害部位に誘導され、修復や血管新生に関わるとされるが、CTEPHにおけるEPCsの役割、特に可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激下におけるEPCsの機能は明らかではない。従って我々はsGC刺激薬であるリオシグアトがEPCsの数と機能に影響を及ぼしているか調べることを目的とした。CTEPH患者のうち抗凝固療法以外の治療未導入の者16名（Naïve群）とリオシグアト内服中の患者14名（Riociguat群）の合計30名を対象とした。Riociguat群の末梢血中のEPCs数はNaïve群と比較し有意に高値であった。また、血管新生に関連する遺伝子もRiociguat群はNaïve群と比較し有意に高発現していた。さらにヒト肺微小血管内皮細胞（hPMVECs）をEPCsで刺激すると、Riociguat群で刺激したhPMVECsはNaïve群で刺激したものに比べ、脈管形成能も遊走能も有意に亢進していた。これらの機能はsGC刺激薬の一つであるBAY41-2272で刺激したhPMVECsよりも勝っていた。以上より、CTEPHにおいてリオシグアトはEPCsを通じ内皮細胞の機能を高めることで病態に対し、保護的に働く可能性がある。

共同研究者：千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 山本慶子

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は進行性の希少疾患で、内科的治療としては血管拡張薬が主体であるが、肺末梢動脈のリモデリング抑制も重要な治療標的となりうる。したがってCTEPHにおける肺血管内皮機能は重要な研究課題の一つである。血管内皮前駆細胞（EPCs）は骨髄から障害血管部位に誘導され内皮の修復や血管新生に関与するとされるが、病的状態においては血管リモデリングに関与するとの報告もある。PAHにおいて末梢血液中EPCsが肺血管拡張薬による治療後に増加したとの報告があるが、その機能や治療効果についてはPAHにおいてもCTEPHにおいても明らかになっていない。一方肺血管拡張薬の中ではホスホジエステラーゼ5インヒビター（PDE5i）、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）において内皮機能改善効果や血管リモデリングの予防効果が報告されている。以上よりsGC刺激薬であるリオシグアトも循環血液中EPCsの数と内皮機能を改善し、ひいては血管リモデリング抑制作用をもつ可能性が考えられる。本研究ではCTEPHにおけるEPCsを通じたりオシグアトの作用を確認することを目的とした。

B. 研究方法

CTEPH患者のうち抗凝固療法以外の治療未導入の者16名（Naïve群）とリオシグアト内服中の患者14名（Riociguat群）の合計30名を対象とした。末梢血液中のEPCs数の測定はフローサイトメトリーを用い、CD34⁺/CD133⁺/CD309⁺をEPCsと定義しカウントした。EPCsの機能測定はPCR法ないしヒト肺血管微小内皮細胞（hPMVECs）を各群EPCsおよびEPCsの上清（EPCs-CM）で刺激しtube formation assayお

よび wound healing assay で評価した。さらに、sGC 刺激薬の hPMVECs に対する直接作用と比較するため、BAY41-2272 で hPMVECs を刺激し EPCs-CM による刺激と比較した。

C. 研究結果

Naïve 群と Riociguat 群のベースラインは性別、年齢、血行動態、運動耐用能等において有意な差は認めなかった。循環血液中の EPCs (CD34⁺/CD133⁺/CD309⁺ cells) は Riociguat 群は Naive 群と比較し有意に高値だった。Naïve 群の EPCs と血行動態その他のパラメーターに相関は認めなかった。EPCs における血管新生関連の PCR-array を施行したところ、84 種類中 26 もの遺伝子で Riociguat 群の EPCs は Naive 群より有意に高発現していた一方、Naive 群 EPCs が Riociguat 群 EPCs より有意に高発現している遺伝子はひとつもなかった。さらに hPMVECs と EPCs および EPCs-CM との共培養において Riociguat 群では Naïve 群と比較し有意に tube formation と wound healing assay で勝り、その作用は BAY41-2272 による直接刺激より勝った。

D. 考察

本研究で、リオシグアトは CTEPH 患者の EPCs を通じ内皮機能を高めること、その作用は sGC 刺激薬の直接作用より勝っていたことを示した。また、PCR-array においても Riociguat 群の EPCs は血管新生に関する遺伝子を高発現していた。さらに、リオシグアトによる治療で末梢血中の EPCs 数が上昇する可能性を示した。CTEPH における不十分な血管新生はリモデリングに関与し、予後不良因子であるとの報告があることを踏まえると、リオシグアトによる治療は CTEPH の EPCs を通じ内皮機能を高め、末梢血管のリモデリングを防ぐ可能性が考えられる。この作用は PEA の適応外となっている末梢型 CTEPH や PEA 後残存肺高血圧を呈する患者に特に有用である可能性がある。

E. 結論

リオシグアトによる治療は CTEPH の EPCs を通じ血管内皮機能を高め、末梢血管のリモデリングを防ぐ可能性が考えられる。

F. 研究発表

1. 論文

Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2019 Jul 15. pii: S0167-5273(19)30981-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.017. [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

虚血再灌流障害に対する Pirfenidone の保護効果

研究分担者 伊達洋至

京都大学大学院医学研究科 器官外科学講座呼吸器外科 教授

研究要旨

肺移植において虚血再灌流障害を軽減することが、急性期の死亡率および慢性期の拒絶を減少させるために重要である。Pirfenidone は抗線維化作用をもち、特発性間質性肺炎の治療薬であるが、抗炎症効果も併せ持っていることが報告されている。これまでに、肝臓や小腸等に対して Pirfenidone が虚血再灌流障害を軽減することが示されている。今回、新たに Pirfenidone が肺における虚血再灌流障害に対しても軽減すると仮説をたて、本研究を行った。虚血再灌流障害のモデルとしてラット肺門クランプモデルを選択した。温虚血を 90 分、再灌流時間を 120 分と設定し、Pirfenidone もしくは対照溶媒を温虚血導入の 30 分前に経口投与した。気道内圧および動肺コンプライアンス、湿乾重量比は対照群と比較し Pirfenidone 群で有意に改善しており障害抑制効果が示唆された。また、Pirfenidone 群では病理組織学的に好中球の浸潤が軽減されており、肺組織中の炎症性メディエーターの mRNA の発現量も軽減されていた。結論として、Pirfenidone は肺における虚血再灌流障害を軽減すると考えられる。

A. 研究目的

終末期呼吸器疾患において肺移植は唯一の治療手段であるが、移植後の成績は心臓や腎臓などの他の臓器移植と比較し低値である。その原因としては、急性期の初期移植肺機能不全や急性拒絶反応および、慢性期の慢性拒絶反応や感染症があげられる。初期移植肺機能不全の主な原因は虚血再灌流障害であることが知られており、この肺虚血再灌流障害を軽減することで、その後に引き続く慢性拒絶を減らすことができることもわかっており、急性期の肺虚血再灌流障害抑制は喫緊の課題である。

Pirfenidone は抗線維化薬として、特発性間質性肺炎の治療に用いられているが、その他に様々な病態で、抗炎症作用・抗酸化作用を有することが報告されている。今回我々は肺における虚血再灌流障害に対しての Pirfenidone の有効性を検討した。

B. 研究方法

Lewis ラット(11 週齢、雄)を、Sham 群、温虚血群、Pirfenidone (PFD)群の 3 群にわけた(n=5, 10, 10)。Sham 群は開胸のみで 210 分の灌流を行い、温虚血群および PFD 群では 90 分の左肺門クランプにて温虚血を誘導し、その後クランプを開放し 120 分の再灌流を行った。PFD 群は肺門クランプの 30 分前に Pirfenidone (300mg/kg) を経口投与した。再灌流後 120 分経過時に、動脈血液ガス分析、肺機能検査を行い、犠牲死させた後、肺組織を乾湿重量比、生化学検査、組織学的評価に用いた。

C. 結果

Sham 群に対して温虚血群では動的肺コンプライアンスおよび血中酸素分圧が低下していたが、PFD 群は温虚血群と比較し有意に良好であった ($p < 0.01$, $p < 0.05$)。湿乾重量比も同様の結果で、Sham 群に比べ温虚血群で増加していたが、PFD 群では温虚血群より有意に小さかった ($p < 0.05$)。また、組織学的検査においても PFD 群は温虚血群に比べ、血管周囲の浮腫が軽減されており、好中球の浸潤も軽減されていた。免疫

染色の結果、抗 ssDNA 抗体陽性細胞は温虚血群に比べ PFD 群で有意に減少していた ($p < 0.05$)。Real Time PCR 法を用いた炎症性メディエーターの mRNA の発現量は温虚血群に比べ PFD 群で軽減されており、NF- κ B mRNA の発現も抑制されていた。

D. 考察

肺虚血再灌流障害に対して Pirfenidone を投与することで、肺水腫や好中球浸潤が抑制され、肺機能や酸素化能が改善することが示された。また、肺組織における炎症性サイトカインの減少およびアポトーシス細胞も減少することが示された。

Pirfenidone の作用機序については明確になっていないが、既に報告されている TNF- α の直接阻害のみならず、炎症反応の重要な転写因子として知られている NF- κ B を有意に抑制しており、アポトーシス細胞の減少につながったものと考えられる。

本研究はラットのクランプモデルを用いた限られた条件下での肺虚血再灌流障害に対する Pirfenidone の効果の検証であり、肺移植における Pirfenidone の有用性についてはさらなる研究が必要である。

E. 結論

Pirfenidone はラットを用いた肺虚血再灌流障害モデルにおいて、肺水腫の軽減および抗炎症作用を通じた障害抑制効果を認めた。Pirfenidone は肺虚血再灌流障害の新たな治療の選択肢となり得る。

F. 研究発表

1. 論文

Saito M, Chen-Yoshikawa TF, Suetsugu K, Okabe R, Takahagi A, Masuda S, Date H. Pirfenidone alleviates lung ischemia-reperfusion injury in a rat model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(1):289-296.

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

線形混合モデルを用いた解析による sleep disturbance と夜間血圧との関連

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

本研究では、睡眠呼吸障害、睡眠分断、睡眠効率を含む sleep disturbance と、心血管疾患の危険因子である夜間血圧異常との関連を解析した。5854 人に対する 20725 日の測定を行い、睡眠分断と睡眠効率が手首装着型の活動度計で評価され、睡眠呼吸障害は活動度計で決定された睡眠時間で補正した 3%酸素飽和度低下指数で評価された。タイマー式の血圧計で家庭・睡眠時血圧が評価された。結果は、平均の夜間収縮期血圧の変化は $-8.6\text{mmHg}\pm 9.7\%$ ($-11.1\pm 12.6\text{mmHg}$) で、日間相関係数は 0.443 であった。日々の測定値を用いた線形混合モデルでは、睡眠効率の低下 (係数 -0.130 、 $P<0.001$) が夜間収縮期血圧 dipping の減少に関する決定因子であった。睡眠効率との関連は夜間排尿回数、覚醒時の収縮期血圧、睡眠呼吸障害とは独立していたが、夜間排尿回数は別の強い決定因子 (係数 1.191、 $P<0.001$) であった。睡眠効率は独立して睡眠中の収縮期血圧 (係数 -0.138 、 $P<0.001$) に関連していた。血圧のサーカディアンリズムを維持する因子として、睡眠効率により注意する必要がある。

共同研究者：

松本健、田原康玄、村瀬公彦、瀬藤和也、川口喬久、長島 輔、小杉眞司、中山健夫、若村智子、平井豊博、松田文彦

A. 研究目的

血圧のサーカディアンリズムの異常、特に夜間血圧の低下の減少や夜間血圧の上昇は心血管疾患の独立した危険因子であることが示唆されている。我々は過去に夜間頻尿と睡眠中の血圧との強い関連を報告したが、ほとんどの研究は 1 日での測定による結果であり、個人の日間変動を考慮していないため、結果が過小評価されている可能性がある。日間変動は無視できないものであり、睡眠呼吸障害、睡眠分断、睡眠効率を含む sleep disturbance と夜間血圧との関連を解析した。

B. 研究方法

ながはまスタディのデータを用いて、5854 人の 20725 日の測定データを用いて線形混合モデルにより解析した。参加者は 7 日間の測定期間において、パルスオキシメトリーを 4 日間、手首装着型の活動時計を 7 日間装着し、睡眠分断と睡眠効率が活動度計で評価され、睡眠呼吸障害は活動度計で決定された睡眠時間で補正した 3%酸素飽和度低下指数で評価された。また、0 時、2 時、4 時に自動測定されるタイマー式の血圧計を用いて朝・晩の家庭血圧を 7 日間、睡眠中の血圧を 5 日間測定した。

C. 結果

平均の夜間収縮期血圧の変化は $-8.6\text{mmHg}\pm 9.7\%$ ($-11.1\pm 12.6\text{mmHg}$) で、日間相関係数は 0.443 であった。日々の測定値を用いた線形混合モデルでは、睡眠効率の低下 (係数 -0.130 、 $P<0.001$) が夜間収縮期血圧 dipping の減少に関する決定因子であった。睡眠効率との関連は夜間排尿回数、覚醒時の収縮期血圧、

睡眠呼吸障害とは独立していたが、夜間排尿回数は別の強い決定因子（係数 1.191、 $P < 0.001$ ）であった。夜間排尿回数をモデルから除外すると睡眠効率の回帰係数が増加した。睡眠分断指数は夜間排尿回数と独立して夜間収縮期血圧 dipping の減少に関連していた（係数 0.027、 $P < 0.001$ ）。睡眠中の収縮期血圧と関連についても同様で、睡眠効率は覚醒時の収縮期血圧や睡眠呼吸障害と独立して関連（係数 -0.138、 $P < 0.001$ ）していた。

D. 考察

睡眠効率と夜間血圧との関連は夜間排尿と独立していたため、睡眠効率と夜間排尿は異なった状況を表している可能性がある（前者は覚醒のあるなしに関わらず休息が取れていない状態で、後者は覚醒を引き起こし、それに引き続いて行動が伴っている状態）が、夜間排尿をモデルから除外すると睡眠効率の回帰係数が増加したことから、sleep disturbance と夜間血圧との関連において、夜間排尿を考慮していない過去の研究は結果を過大評価している可能性がある。客観的データの複数日の測定は本研究の強みであり、過去の我々の研究では、単純な回帰モデルでは睡眠分断指数と夜間血圧との関連は認めなかったが、線形混合モデルを用いて日々の個人内の変化を考慮することで、睡眠分断指数も夜間血圧の決定因子であることが判明した。

E. 結論

睡眠効率の低下は睡眠中の血圧の上昇と夜間血圧低下の減少の強い決定因子であり、血圧のサーカディアンリズムを維持する因子として、睡眠効率により注意する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文

Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, Kosugi S, Nakayama T, Wakamura T, Hirai T, Matsuda F, Chin K, and the Nagahama study group. Association between sleep disturbance and nocturnal blood pressure profiles by a linear mixed model analysis: The Nagahama study. *Sleep Med* 2019;61:104-109

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

特発性肺線維症患者におけるピルフェニドンの年齢による忍容性の差に関する検討

研究分担者 寺田 二郎

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師

研究要旨

ピルフェニドン（PFD）は特発性肺線維症（IPF）の治療におけるキードラッグとして用いられているが、高齢者に投与した場合のその忍容性や有害事象に関する詳細はほとんど報告されていない。今回我々は、2009年3月から2017年4月までに当院にてPFDを投与したIPF患者全154例のうち6か月以上のデータ追跡が可能であった120例を対象に、75歳以上の高齢者群（31例）と75歳未満の若年者群（89例）に分けてPFDの有害事象及び内服継続率の違いに関して解析を行った。1年後の内服継続率は高齢者群で35%（11/31）、若年者群で64%（57/88）であり高齢者群で有意に低値であった（ $p = 0.007$ ）。また有害事象に関しては、嘔気/嘔吐を代表とする消化器症状の発現が高齢者群で77%（24/31）、若年者群で45%（40/89）にみられ、高齢者群で有意に高率であった（ $p = 0.002$ ）。更に、消化器症状が発現したときの内服中止率も高齢者群で35%（11/30）、若年者群で15%（13/89）と高齢者群で有意に高率であった（ $p = 0.019$ ）。その一方で、消化器症状以外の有害事象に関しては両群で有意な差を認めなかった。以上の結果から、高齢者ではピルフェニドンによる消化器症状の有害事象がより生じやすく、内服を継続していくためにはより慎重なマネジメントが必要であることが示唆された。

共同研究者：酒寄雅史、巽浩一郎

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）は予後不良の慢性呼吸器疾患であり、これまでに様々な薬剤がIPFの治療として試みられてきたが、明らかに有効な薬剤はこれまで見当たらなかった。しかし、ピルフェニドン（PFD）とニンテダニブという2つの抗線維化薬と呼ばれる薬剤がIPFに対して有効であることが近年示され、現在特発性肺線維症の治療薬として用いられている。近年の研究では、PFDは肺活量の低下を抑制するだけでなく、生存率の改善にも寄与することがメタアナリシスで示されており、他に有効な治療法が存在しない現状もあいまって特発性肺線維症の診療における抗線維化薬の位置づけは重要なものとなっている。しかしながら、日本の市販後調査ではPFDを投与された患者の24.3%が有害事象のために中止となったと報告されるなど、有害事象によりピルフェニドンを中止せざるを得ない症例が一定数存在する点が問題となっている。さらに、実臨床では75歳以上もしくは80歳以上の高齢者にPFDを投与することも増加しつつあるが、そのような高齢者に投与した際の有害事象また忍容性に関して詳細に解析された報告はほとんどない。そのため、特発性肺線維症患者におけるピルフェニドンの年齢による忍容性の差に関して本研究を計画した。

B. 研究方法

本研究は単施設後ろ向きコホート研究として計画され、2009年3月から2017年4月までに当院でIPFと診断されPFDが投与された154例を対象とした。そのうち、活動性の担癌患者、必要なデータの得られなかった患者、フォロー不可となった患者の計34例を除外して120例が解析対象となった。対象を75歳以上の高齢者群と75歳未満の若年者群の2群に分類し、内服継続率また有害事象に関して2群間で解析を行

った。

C. 結果

120 例中 75 歳以上の高齢者群は 31 例，75 歳未満の若年者群は 89 例であった。開始 6 ヶ月後の継続率は高齢者群で 58% (18/31)，若年者群で 76% (68/89) であり高齢者で低い傾向を認めたが ($p = 0.065$)，1 年後の内服継続率ではその差は顕著となり，高齢者群で 35% (11/31)，若年者群で 64% (57/88) と高齢者群で有意に低値であった ($p = 0.007$)。6 ヶ月後及び 1 年後の内服中止の理由は両群ともに有害事象が最多であったが，有害事象による中止率に関しては両群間に有意差を認めなかった。またそれぞれの群において 6 ヶ月後の有害事象による中止率と 1 年後の有害事象による中止率を比較しても有意差を認めなかった。PFD による有害事象は，食思不振が両群ともに最多であり，高齢者群で有意に高率であった (65% vs. 36%， $p = 0.007$)。同様に，食思不振を含めた消化器症状の発現も高齢者群で有意に高率であった (77% vs. 45%， $p = 0.002$)。光線過敏/皮疹の出現は両群で有意な差を認めなかった (19% vs. 21%， $p = 1.0$)。また，PFD による消化器症状を発症した症例の内服 1 年後の中止率は，高齢者群で有意に高率であった (35% vs. 13%， $p = 0.019$)。多重ロジスティック回帰分析による消化器症状の発現に関するリスク因子の検討では，年齢 [OR 3.42 (1.30 - 9.00)， $p = 0.013$] と体表面積 [OR 2.51 (1.10 - 5.71)， $p = 0.029$] が有意なリスク因子として認められた。

D. 考察

高齢者群では PFD による消化器症状の有害事象が有意に多く認められ，内服中止につながるものが本研究では示された。既報では PFD による消化器症状は最高血中濃度と関連することが示されており，また体表面積や body mass index (BMI) も PFD による有害事象の発現と関連することが報告されている。本研究でも直接 PFD の血中濃度を測定してはいないものの，高齢者群では有意に体表面積が小さかったため，血中濃度がより上昇していた可能性が考えられた。また，加齢に伴う臓器機能の低下，高齢者で多くなるとされる内服アドヒアランスの低下，食事摂取量や回数の低下，併用薬の多さも消化器症状の発現に影響している可能性なども考慮された。しかし，消化器症状以外の有害事象に関しては高齢者群と若年者群で有意な差はないという結果からは，消化器症状を適切にコントロールすることができれば若年者と同じように PFD を継続することができる可能性が高いため，年齢のみで PFD の内服の可否を判断することは適切でないかもしれない。一方で，本研究は後ろ向き研究であり症例数が少ない点や，両群間で有意差を認めないものの肺癌術後患者を含んでいる点といったリミテーションがあり，さらなる解析が必要であると考えられた。

E. 結論

高齢者においては PFD による消化器症状の有害事象が多く発現する可能性があり，PFD を継続するためにはより慎重にマネジメントしていく必要があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Sakayori M, Terada J, Abe M, Hirasawa Y, Suzuki K, Yoshioka K, Tsushima K, Tatsumi K. Differences in tolerability of pirfenidone between elderly and younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2295-2303.

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

高容量コルチコステロイド治療を要した術後重症呼吸不全に関連する因子の検討

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

間質性肺炎の急性増悪は術後肺合併症の代表的なものであり、呼吸不全をきたし、しばしば急性呼吸促拍症候群と同様に致死的となる。急性期には、間質性肺炎の急性増悪と急性呼吸促拍症候群の病態はしばしば鑑別困難であり、いずれも致死率が高く、有効な治療方法が存在しない。議論はあるものの、高容量ステロイドが重篤な術後肺合併症症例で使用されている。全身麻酔手術は、間質性肺炎急性増悪や急性呼吸促拍症候群などによる重症呼吸不全の引き金になることが知られている。間質性肺炎急性増悪は、腹部手術よりも胸部手術で発症頻度が高いことが報告されているが、小規模な検討にとどまっており、その結果を間質性肺炎急性増悪以外の術後肺合併症に外挿してよいかは不明である。間質性肺炎以外では、COPD や喫煙が、術後肺合併症の危険因子として報告されている。とはいえ、術後の重症肺合併症の研究の殆どは、術前に間質性肺炎と診断された症例に関連した報告であり、術前に間質性肺炎が存在しない症例における重症術後肺合併症についての知見は非常に乏しい。さらには、ステロイドパルス療法を要するような、重症術後呼吸不全の死亡率は不明である。この検討では、大規模データベースである Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを用いて、ステロイドパルス療法を要した重症術後呼吸不全の発症率とそのリスク因子を評価し、発症後の在院死亡率についても評価した。本研究の結果は、術前の間質性肺炎の有無に関わらず外挿可能であり、全身麻酔の術前のリスク評価に有用であると考えられた。また、ひとたびステロイドパルス療法を要する重症術後呼吸不全が発症すると、手術部位によらず死亡のリスクが高いことが示された。

共同研究者：竹島英之¹、城大祐²、康永秀生³、森田光治良³、山内康宏¹、長谷川若恵¹、坂本幸世¹、漆山博和¹、松居宏樹³、伏見清秀⁴、長瀬隆英³

1. 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
2. 東京大学大学院医学系研究科 ヘルスサービスリサーチ講座
3. 東京大学 公共健康医学 臨床疫学・経済学
4. 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 医療政策情報学

A. 研究目的

重症の術後呼吸不全は、致死的となり得る。しかしながら、ステロイドパルス療法を要した重症な術後呼吸不全の発症や死亡に関連するリスク因子については、依然として明らかでない。この研究の目的は、重症呼吸不全の発症やそのリスク因子、発症後の在院死亡率を明らかにすることである。

B. 研究方法

日本の全国規模の入院データベースである、DPC データベースを用いた。2012年4月から2013年3月までの胸部手術及び腹部手術が施行された症例について後ろ向きに抽出した。ステロイドパルス療法の施行で定義された重症呼吸不全の、発症に関連する因子についての分析には、多変量ロジスティック回帰モデルを用いた。

C. 結果

607,079 人の患者のうち、組み込み基準を満たした症例のうち、553,106 人に腹部手術が行われ、53,973 人に胸部手術が行われていた。ステロイドパルス療法が施行された症例の割合は、腹部手術後のほうが胸部手術後よりも優位に低かった(0.2% vs. 1.0%, respectively; $p < 0.001$)。ステロイドパルス療法を必要とした重症呼吸不全の症例は、男性、入院時の低い日常生活動作、長い麻酔時間、胸部手術、および術前の間質性肺炎と有意な関連がみられた。ステロイドパルス療法を要した術後重症呼吸不全の死亡率は腹部手術と胸部手術でそれぞれ、34.2%と36.7%であった($p = 0.292$)。

D. 結論

この大規模データベースを用いた検討により、高容量のコルチコステロイド投与を要した術後の重症呼吸不全のリスク因子を明らかにした。重症の呼吸不全は不良な予後との関連が見られた。

F. 研究発表

1. 論文

Takeshima H, Jo T, Yasunaga H, Morita K, Yamauchi Y, Hasegawa W, Sakamoto Y, Urushiyama H, Hiroki Matsui, Fushimi K, Nagase T. Factors Associated with Severe Postoperative Acute Respiratory Failure Requiring High Dose Corticosteroid Therapy. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2019;1(2):31-44, July 2019.

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

COPD 患者肺組織と血液中のアクロレインと酸化ストレスの関係

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

タバコ煙には多量のアクロレインが含まれており、アクロレインは慢性閉塞性肺疾患(COPD)の発症にかかわる因子であると考えられている。本研究では、COPD 発症におけるアクロレインの病理学的な関与について分子生物学的解析を行った。血漿アクロレイン濃度について、47 名の COPD 患者と 18 名の非 COPD 喫煙者を、肺組織中アクロレイン濃度について、8 名の COPD 患者、8 名の非 COPD 喫煙者、10 名の非喫煙者を高速液体クロマトグラフィーによって解析した。これらサンプルにおける酸化ストレスおよび抗酸化力を酸化ストレス・抗酸化力測定機器を用いて測定した。また肺組織におけるアクロレインの発現について免疫組織化学を用いて検討した。血漿中アクロレイン濃度は、COPD 患者において、非 COPD 喫煙者と比較して有意に高値であった。COPD 患者における血漿中アクロレイン濃度と酸化ストレスの程度は有意な正の相関を認めた一方、抗酸化力との相関はみられなかった。肺組織においても COPD 患者肺においてアクロレイン濃度と酸化ストレスは同様の関係がみられた。更に免疫組織化学によって COPD 患者肺においてアクロレインの高発現が確認された。これらの結果から、COPD 患者における血液、肺組織でのアクロレイン濃度の増加は酸化ストレスと抗酸化力とのバランスに影響し、病態形成に関連していることが示唆された。

共同研究者：安尾将法、雲登卓馬、北口良晃、伊東理子、今村仁美、川久保雅友

A. 研究目的

本研究では、ヒト血液、肺組織におけるアクロレイン濃度と、酸化ストレス・抗酸化力との関連をみることにより全身性炎症としての COPD の病態形成に関与するアクロレインの役割を検討することを目的とした。

B. 研究方法

血液検体：COPD 患者血漿は信州大学医学部附属病院にて COPD の確定診断が得られた患者から承諾を得て採取した。非 COPD 喫煙者血漿は関連病院である三才山病院、新町病院の検診受診者から承諾を得て採取した。いずれも遠心分離して血漿を -150 で凍結保存した。肺検体：COPD 患者肺、非 COPD 喫煙者肺、非喫煙者肺とも信州大学医学部附属病院にて、承諾を得た上で、早期肺癌の診断の下、外科的に葉切除となった患者肺の病変のない部分の肺の一部を採取、-150 で凍結保存した。これとは別に肺組織の一部をパラフィン包埋切片として保存した。凍結保存してある肺組織をホモジナイズ後遠心して蛋白を抽出した。アクロレイン濃度測定は、血漿および肺組織蛋白抽出液を高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置 (Shimadzu LCMS-2010A MS Detector, and Shimadzu LCMSsolution software (Tokyo, Japan)) を用いて行った。酸化ストレス、抗酸化力の測定は、Free Radical Elective Evaluation FRAS4 system (Diacron International, Grosseto, Italy) を用いてマニュアルに従って測定した。アクロレイン免疫組織化学については、アクロレインがタンパク質のリジン残基に付加して生じた付加体の一部を認識する抗体 (mAb5F6) を日本老化制御研究所 (JaICA, JaICA: NIKKEN SEIL Co. Ltd., Fukuroi, Japan) より購入して使用した。

C. 研究結果

COPD 患者の血漿アクロレイン濃度は非 COPD 喫煙者と比較して有意に高値であった。酸化ストレスの指標である d-ROM も同様に COPD 患者において有意に高値であった。抗酸化力の指標である BAP は両群間に有意差を認めなかった。血漿アクロレイン濃度と d-ROM との間には、気流閉塞の程度に基づく分類 (GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) I - IV) による GOLD III, IV の COPD 患者において有意な正の相関を認めたが、GOLD I, II の COPD 患者および非 COPD 喫煙者においては有意な相関がみられなかった。 GOLD III, IV の COPD 患者の血漿中アクロレイン濃度は喫煙歴 (Pack-Years) 呼吸機能検査項目の内の機能的残気量 (L) および残気量 (L) とも有意な正の相関を認めた。肺組織からの蛋白抽出液におけるアクロレイン濃度は COPD 患者と非 COPD 喫煙者との間には有意差はなく、この両者は非喫煙者と比較して有意に高値であった。 d-ROM についても同様の結果であった。 BAP に関しては差がみられなかった。肺組織においては、アクロレイン濃度と d-ROM との間に三群とも有意な正の相関を認めた。 BAP に関しては非 COPD 喫煙者のアクロレイン濃度との間にのみ有意な負の相関を認めた。呼吸機能との関連についてはピークフロー (L/sec) と肺組織アクロレイン濃度との間に有意な負の相関を認めた。肺組織のアクロレイン免疫組織化学では、非喫煙者の肺はほとんど染色されず、非 COPD 喫煙者肺と COPD 患者肺において同等の染色性がみられた。

D. 考察

本研究では COPD 患者血漿および COPD 患者肺、非 COPD 喫煙者肺において血漿および肺組織中のアクロレインが上昇していることを示し、このアクロレインがそれぞれ血漿、肺組織中の酸化ストレスの程度と正の相関を認めることを示した。アクロレインにはタバコ煙のような外因性のものと、好中球性の炎症等の結果として産生される内因性のものが存在することが知られている。今回の研究で、肺組織では非 COPD 患者肺でもアクロレインが高値であったが、血漿中アクロレイン濃度は COPD においてのみ高値であったこと、また血漿中のアクロレイン濃度、酸化ストレスが高値であり、これらが正の相関を示したことは、血液中、即ち主として内因性に産生されたアクロレインが COPD 患者の酸化ストレス・抗酸化のバランス維持の破綻に影響する可能性を示唆している。このことは“全身性炎症としての COPD”の病態の一部を示すものと考えられる。一方今回の検討では内因性のアクロレインの由来について、同一患者血液中の好中球ミエロペルオキシダーゼや血中ポリアミンについて検討を試みたが解明し得なかった。

E. 結論

COPD 患者におけるアクロレインは血漿および肺組織において有意に高値であり、酸化ストレスの程度と相関がみられた。

F. 研究発表

1. 論文

Yasuo M, Droma Y, Kitaguchi Y, Ito M, Imamura H, Kawakubo M, Hanaoka M. The relationship between acrolein and oxidative stress in COPD: in systemic plasma and in local lung tissue. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1527-1537.

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 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でき、疾患の診断や鑑別、治療効果の判定などに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などは困難であり、CT 画像診断の限界とされてきた。これに対し、近年、従来の CT の 2~4 倍の解像度の画像を再構成できる機器として、超高精細 CT が臨床で利用可能になった。そこで、本研究では超高精細 CT による、内径 2 mm 未満の末梢気道病変の評価について、COPD 患者を対象に検討した。右上葉枝 (B1)、右下葉枝 (B10) の 6 次分枝において、それぞれ 70%、62% が内径 2 mm 未満であった。また、6 次気管支の数は、気流制限の程度が強くなるにつれて減少し、3 次から 6 次気管支の中では、6 次気管支の総内腔面積が気流制限に最も関係していた。以上の検討から、超高精細 CT は、内径 1 - 2mm の末梢気道を直接評価できること、6 次気管支の総内腔面積は COPD 患者において気流制限を反映する有用な CT 指標になりうるということが明らかとなった。本研究の結果により、超高精細 CT 画像を用いることでこれまでの 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得て、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、島寛、佐藤晋、小熊毅、佐藤篤靖

放射線診断科・放射線部 久保武、小澤聡、小泉幸司、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、内径 2mm 未満の気道を正確に評価できるか否かを気道ファントムを用いて検証すること、また、COPD 患者における 3 次から 6 次の気管支を解析し、内径 2mm 未満の気道の頻度や気流制限との関係を調べることを目的とした。

B. 研究方法

内径 2mm 以下の異なる径および素材をもつ種々の管からなる気道ファントムを作製し、従来の CT (Aquilion ONE, Canon Medical Systems; 512×512 画素、スライス厚 0.5mm) と超高精細 CT (Aquilion Precision; 1024×1024 画素、スライス厚 0.25mm) とで撮影した。患者画像としては、超高精細 CT を用いて撮像された COPD 患者の画像 [forward-projected model-based iterative reconstruction solution (FIRST) 再構成] を用いた。得られた画像は、画像解析ソフト (SYNAPSE VINCENT software, FUJIFILM Medical) を用いて解析した。気道ファントム画像においては、各管の内腔面積を計測し、真値との誤差を求めた。COPD 患者画像では、右上葉枝 (B1) と右下葉枝 (B10) の 3 次から 6 次分枝において、各気管支の真ん中 3 分の 1 の横断面に対して内腔径と面積を測定し、5 次と 6 次枝においては気道の数も計測した。また、肺気腫の程度は -950HU を閾値として肺野に占める低吸収領域の割合 (LAV%) として計測した。

C. 結果

気道ファントムを撮影した結果では、超高精細 CT は内径 1.3mm 以上で測定誤差 10%未満であったのに対し、通常の CT では、気道壁が 1 mm未満であると内径 2 mmや 3 mmでも測定誤差が 25%以上であった。

COPD 患者では、110 名の画像が解析対象となり、内径 2mm未満の気道の割合は、4 次、5 次、6 次でそれぞれ、B1 で 4、31、70%、B10 で 10、36、62%であった。気道ファントムを用いた研究結果から 1mmより大きい内径の気道を対象として、平均および総内腔面積を求めたところ、6 次枝の総内腔面積は、5 次枝より%FEV1 とより強く相関すること、また、重回帰分析にて 6 次枝の総内腔面積は、肺気腫の程度 (LAV%) とは独立して%FEV1 と関連することが示された。また、6 次枝の数は、%FEV1 低下につれて減少することも示された。

D. 考察

呼吸器疾患において、従来の CT 画像では、解像度の限界から、内腔 2mm未満の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、臨床で利用できるようになった超高精細 CT では、従来の CT と比べ 2~4 倍の解像度をもつことから、より微細な構造を評価できることが期待されていた。本研究では、まず気道ファントムを用いた基礎検討を行ったが、その結果、内径 1 - 2mmの気道でも正確に評価できることが明らかとなった。次に、ファントムでの結果を基に、実際の COPD 患者の画像を用いて 6 次気管支までの気道を解析したところ、6 次枝では内径 2mm未満の気道が多く認められること、また、その面積は、4 次や 5 次枝より気流制限とよく相関することが示された。すなわち、従来の CT では不可能であった末梢気道の直接的な評価が超高精細 CT を用いることで可能になったことが本研究で初めて示された。また、%FEV1 低下につれて 6 次枝の数が減少する結果を得たが、これは病理組織の microCT 画像を用いた過去の報告とも合致するものと考えられた。さらに、6 次気管支の内腔面積は、肺気腫とは独立して気流制限に関係しており、超高精細 CT を用いて 6 次枝の末梢気道を評価することが機能を反映する指標になりうることを示された。本研究では、男性 COPD 患者のみを対象とした結果ではあるが、今後、COPD 以外の疾患における画像を解析することで、難病を含む呼吸器疾患への幅広い応用が期待される。

E. 結論

従来の CT より解像度の高い超高精細 CT を用いることで、内径 2mm未満の末梢気道を直接評価できることが本研究で初めて示された。また、COPD 患者を対象とした検討では、6 次気管支で内径 2mm未満の気道を多く認め、内腔面積が気流制限と相関す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、肺のより末梢側の形態情報を得ることで、難治性呼吸器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, Shima H, Sato S, Oguma T, Kubo T, Kozawa S, Koizumi K, Sato A, Togashi K, Hirai T. Direct evaluation of peripheral airways using ultra-high-resolution CT in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radiol.* 2019;120:108687.

令和元年度 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・田邊 信宏・坂尾 誠一郎・寺田 二郎					
Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K.	Hypoxic pulmonary vasoconstriction and the diffusing capacity in pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis.	J Am Heart Assoc.	8	e0133 10	2019
Sakao S.	The updated classification of PVOD/PCH: A slight but meaningful change.	Respir Investig.	57	408- 409	2019
Sanada TJ, Tanabe N, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Sakao S, Suda R, Kasai H, Nishimura R, Sugiura T, Shigeta A, Taniguchi Y, Masuda M, Tatsumi K.	Involvement of pulmonary arteriopathy in the development and severity of reperfusion pulmonary endarterectomy.	Pulm Circ.	9	20458 94019 84643 9	2019
Sanada TJ, Sakao S, Naito A, Ishibashi-Ueda H, Suga M, Shoji H, Miwa H, Suda R, Iwasawa S, Tada Y, Ishida K, Tanabe N, Tatsumi K.	Characterization of pulmonary intimal sarcoma cells isolated from a surgical specimen: In vitro and in vivo study.	PLoS One	14	e0214 654	2019
Kasai H, Ito S, Tajima H, Takahashi Y, Sakurai Y, Kawata N, Asahina M, Sakai I, Tatsumi K.	The positive effect of student-oriented clinical clerkship rounds employing role-play and peer review on the clinical performance and professionalism of clerkship students.	Med Teach.		Epub ahead of print	2019
Suda R, Tanabe N, Terada J, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K.	Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO ₂ level to avoid tissue hypoxia.	Respirology		Epub ahead of print	2019
Naito A, Hiwasa T, Tanabe N, Sanada TJ, Sugiura T, Shigeta A, Terada J, Takizawa H, Kashiwado K, Sakao S, Tatsumi K.	Elevated levels of autoantibodies against EXD2 and PHAX in the sera of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	PLoS One	14	e0211 377	2019
Abe M, Tsushima K, Tatsumi K.	Utility of nintedanib for severe idiopathic pulmonary fibrosis: a single-center retrospective study.	Drug Des Devel Ther.	13	1687- 1688	2019

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 Investg.	57	73-78	2019
Ishiwata T, Terada J, Nakajima T, Tsushima K, Tatsumi K.	Transbronchial evaluation of peripheral pulmonary lesions using ultrasonic spectrum analysis in lung cancer patients.	Respirology	24	1005-1010	2019
Ishiwata T, Nakajima T, Terada J, Tatsumi K.	A novel biosimulator based on ex vivo porcine lungs for training in peripheral tissue sampling using endobronchial ultrasonography with a guide sheath.	J Thorac Dis.	11	4152-4158	2019
Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K.	Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Int J Cardiol.	299	263-270	2020
Tanaka N, Ikari J, Anazawa R, Suzuki M, Katsumata Y, Shimada A, Suzuki E, Matsuura Y, Kawata N, Tada Y, Tatsumi K.	S100A12 inhibits fibroblast migration via the receptor for advanced glycation end products and p38 MAPK signaling.	In Vitro Cell Dev Biol Anim.	55	656-664	2019
Katsumata Y, Terada J, Abe M, Suzuki K, Ishiwata T, Ikari J, Takeda Y, Sakaida E, Tsushima K, Tatsumi K.	An analysis of the clinical benefit of 37 bronchoalveolar lavage procedures in patients with hematologic disease and pulmonary complications.	Intern Med.	58	1073-1080	2019
Sakayori M, Terada J, Abe M, Hirasawa Y, Suzuki K, Yoshioka K, Tsushima K, Tatsumi K.	Differences in tolerability of pirfenidone between elderly and younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	Drug Des Devel Ther.	13	2295-2303	2019
Tajima H, Kasai H, Tanabe N, Sugiura T, Miwa H, Naito A, Suda R, Nishimura R, Sanada TJ, Sakao S, Tatsumi K.	Clinical characteristics and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and a concomitant psychiatric disorder.	Pulm Circ.	9	2045894019836420.	2019
Takahashi Y, Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K.	Characteristics of Japanese elderly patients with pulmonary arterial hypertension.	Pulm Circ.		in press	2019

Matsumura T, Terada J, Yoshimura C, Koshikawa K, Kinoshita T, Yahaba M, Nagashima K, Sakao S, Tatsumi K.	Single-use suvorexant for treating insomnia during overnight polysomnography in patients with suspected obstructive sleep apnea: a single-center experience.	Drug Des Devel ther.	13	809-816	2019
Saito K, Tanaka N, Ikari J, Suzuki M, Anazawa R, Abe M, Saito Y, Tatsumi K.	Comprehensive lipid profiling of bleomycin-induced lung injury.	J Appl Toxicol.	39	658-671	2019
Naganuma M, Sugimoto S, Suzuki H, Matsuno Y, Araki T, Shimizu H, Hayashi R, Fukuda T, Nakamoto N, Iijima H, Nakamura S, Kataoka M, Tamura Y, Tatsumi K, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T; INDIGO survey Group.	Adverse events in patients with ulcerative colitis treated with indigo naturalis: a Japanese nationwide survey.	J Gastroenterol	54	891-896	2019
Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, Morimoto K, Tanaka T, Yamaguchi E, Takahashi A, Oda M, Ishii H, Izumi S, Sugiyama H, Nakagawa A, Tomii K, Suzuki M, Konno S, Ohkouchi S, Tode N, Handa T, Hirai T, Inoue Y, Arai T, Asakawa K, Sakagami T, Hashimoto A, Tanaka T, Takada T, Mikami A, Kitamura N, Nakata K.	Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis.	N Engl J Med.	381	923-932	2019
Murase K, Tanizawa K, Minami T, Matsumoto T, Tachikawa R, Takahashi N, Tsuda T, Ohi M, Akahoshi T, Tomita Y, Narui K, Nakamura H, Ohdaira T, Yoshimine H, Tsuboi T, Yamashiro Y, Ando S, Kasai T, Kita H, Tatsumi K, Burioka N, Tomii K, Kondo Y, Takeyama H, Handa T, Hamada S, Oga T, Nakayama T, Sakamaki T, Morita S, Kuroda T, Hirai T, Chin K.	Telemedicine for obstructive sleep apnea patients undergoing long-term CPAP treatment.	Ann Am Thorac Soc.		in press	2019
Nishiyama A, Kawata N, Yokota H, Sugiura T, Matsumura Y, Higashide T, Horikoshi T, Oda S, Tatsumi K, Uno T.	A predictive factor for patients with acute respiratory distress syndrome: CT lung volumetry of the well-aerated region as an automated method.	Eur J Radiol.		in press	2019
Chausheva S, Naito A, Ogawa A, Seidl V, Winter MP, Sharma S, Sadushi-Kolici R, Campean IA, Taghavi S, Moser B, Klepetko W, Ishida K, Matsubara H, Sakao S, Lang IM.	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Austria and Japan.	J Thorac Cardiovasc Surg.	158	604-614	2019

Kasai H, Sugiura T, Kobayashi T, Okamura R, Oota M, Harada N, Wada Y, Oota S, Yoshino I, Nakatani Y, Tatsumi K.	Recurrence of pulmonary arteriovenous malformation with non-tuberculous mycobacteria infection caused by perfusion from the pulmonary artery and bronchial artery after coil embolization.	Intern Med.	58	1593-1596	2019
Shimomura I, Abe M, Li Y, Tsushima K, Sakao S, Tanabe N, Ikusaka M, Tatsumi K.	Pulmonary hypertension exacerbated by nintedanib administration for idiopathic pulmonary fibrosis.	Intern Med.	58	965-968	2019
Ikubo Y, Kasai H, Sugiura T, Saito T, Shoji H, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K.	Pulmonary hypertension that developed during treatment for hepatopulmonary syndrome and pulmonary arteriovenous malformation.	Intern Med.	58	1765-1769	2019
Wada H, Nakajima T, Suzuki H, Anazawa R, Narita T, Terada J, Yoshida S, Tatsumi K, Nakatani Y, Yoshino I.	Pulmonary capillary hemangiomatosis diagnosed by pathology of explanted lungs: a unique etiology serves as a key of clinical diagnosis.	Gen Thorac Cardiovasc Surg.	67	332-335	2019
Ohashi K, Nishimura R, Sugimoto S, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K.	Effectiveness of pulmonary vasodilators on pulmonary hypertension associated with POEMS syndrome.	Respirol Case Rep.	7	e00411	2019
Tsubosaka A, Matsushima J, Ota M, Suzuki M, Yonemori Y, Ota S, Yoshino I, Tsushima K, Tatsumi K, Nakatani Y.	Whole-lung pathology of pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) in an explanted lung: Significance of elastic fiber-rich, non-specific interstitial pneumonia-like change in chemotherapy-related PPFE.	Pathol Int.	69	547-555	2019
Sakao S.	Chronic obstructive pulmonary disease and the early stage of cor pulmonale: A perspective in treatment with pulmonary arterial hypertension-approved drugs.	Respir Investig.	57	325-329	2019

Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura S, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauch-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T, Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group.	Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension(JCS 2017/JPCPHS 2017).	Circ J.	83	842-945	2019
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
井上 義一					
Matsuda Y, Morita T, Matsumoto H, Hosoi K, Kusama K, Kohashi Y, Morishita H, Kaku S, Ariyoshi K, Oyamada S, Inoue Y, Iwase S, Yamaguchi T, Nishikawa M.	Morphine for dyspnoea in chronic obstructive pulmonary disease: a before-after efficacy study.	BMJ Support Palliat Care.		doi: 10.1136/bmjspcare-2019-001929	Epub ahead of print
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.	58	955-964	2019
Gupta N, Lee HS, Young LR, Strange C, Moss J, Singer LG, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Taveira-DaSilva AM, Krischer JP, Setchell K,	Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis.	Eur Respir J.	53	pii: 1802066	2019

Trapnell BC, Inoue Y, McCormack FX; NIH Rare Lung Disease Consortium.					
Watanabe K, Ishii H, Kiyomi F, Terasaki Y, Hebisawa A, Kawabata Y, Johkoh T, Sakai F, Kondoh Y, Inoue Y, Azuma A, Suda T, Ogura T, Inase N, Homma S; Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases in Japan.	Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal.	Respir Investig.	57	312-320	2019
Tominaga J, Bankier AA, Lee KS, Leung AN, Remy-Jardin M, Akira M, Arakawa H, Boiselle PM, Franquet T, Fujimoto K, Gevenois PA, Goo JM, Grenier PA, Hatabu H, Ichikado K, Im JG, Johkoh T, Lee KN, Lynch DA, Noma S, Song JW, Sakai F, Sugiyama Y; Study Group of Diffuse Interstitial Lung Disease in Japan.	Inter-observer agreement in identifying traction bronchiectasis on computed tomography: its improvement with the use of the additional criteria for chronic fibrosing interstitial pneumonia.	Jpn J Radiol.	37	773-780	2019
Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, Morimoto K, Tanaka T, Yamaguchi E, Takahashi A, Oda M, Ishii H, Izumi S, Sugiyama H, Nakagawa A, Tomii K, Suzuki M, Konno S, Ohkouchi S, Tode N, Handa T, Hirai T, Inoue Y, Arai T, Asakawa K, Sakagami T, Hashimoto A, Tanaka T, Takada T, Mikami A, Kitamura N, Nakata K.	Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis.	N Engl J Med.	381	923-932	2019
Song JW, Ogura T, Inoue Y, Xu Z, Quaresma M, Stowasser S, Stansen W, Crestani B.	Long-term treatment with nintedanib in Asian patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from INPULSIS®-ON.	Respirology	doi: 10.1111/resp.13647	Epub ahead of print	2019
Maher TM, Stowasser S, Nishioka Y, White ES, Cottin V, Noth I, Selman M, Rohr KB, Michael A, Ittrich C, Diefenbach C, Jenkins RG; INMARK trial investigators.	Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib (INMARK study): a randomised, placebo-controlled study.	Lancet Respir Med.	7	771-779	2019

Walsh SLF, Lederer DJ, Ryerson CJ, Kolb M, Maher TM, Nusser R, Poletti V, Richeldi L, Vancheri C, Wilsher ML, Antoniou KM, Behr J, Bendstrup E, Brown KK, Corte TJ, Cottin V, Crestani B, Flaherty KR, Glaspole IN, Grutters J, Inoue Y, Kondoh Y, Kreuter M, Johannson KA, Ley B, Martinez FJ, Molina-Molina M, Morais A, Nunes H, Raghu G, Selman M, Spagnolo P, Taniguchi H, Tomassetti S, Valeyre D, Wijsenbeek M, Wuyts WA, Wells AU.	Diagnostic likelihood thresholds that define a working diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis.	Am J Respir Crit Care Med.	200	1146-1153	2019
Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators.	Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases.	N Engl J Med.	381	1718-1727	2019
Minomo S, Arai T, Tachibana K, Matsui H, Kasai T, Akira M, Inoue Y.	A case of airway-centered fibroelastosis accompanied by subpleural lesions of unknown cause in a young man who later developed pulmonary hypertension.	Intern Med.	doi: 10.2169/internalmedicine.3256-19	Epub ahead of print	2019
Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, Young LR, McCormack FX, Inoue Y.	Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioleiomyomatosis.	PLoS One	14	e0212776	2019
井上 義一	リンパ脈管筋腫症	呼吸器疾患最新の治療 2019-2020		327-330	2019
植田 初江					
Sanada TJ, Sakao S, Naito A, Ishibashi-Ueda H, Suga M, Shoji H, Miwa H, Suda R, Iwasawa S, Tada Y, Ishida K, Tanabe N, Tatsumi K.	Characterization of pulmonary intimal sarcoma cells isolated from a surgical specimen: In vitro and in vivo study.	PLoS One	14	e0214654	2019

大郷 剛					
Misumi K, Ogo T, Ueda J, Tsuji A, Fukui S, Konagai N, Asano R, Yasuda S.	Development of pulmonary arterial hypertension in a patient treated with Qing-Dai (Chinese herbal medicine).	Intern Med.	58	395-399	2019
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
Waddingham MT, Sonobe T, Tsuchimochi H, Edgley AJ, Sukumaran V, Chen YC, Hansra SS, Schwenke DO, Umetani K, Aoyama K, Yagi N, Kelly DJ, Gaderi S, Herwig M, Kolijn D, Mügge A, Paulus WJ, Ogo T, Shirai M, Hamdani N, Pearson JT.	Diastolic dysfunction is initiated by cardiomyocyte impairment ahead of endothelial dysfunction due to increased oxidative stress and inflammation in an experimental prediabetes model.	J Mol Cell Cardiol.	137	119-131	2019
Konagai N, Fukui S, Kitano M, Fujimoto K, Nishii T, Ogo T, Yasuda S.	Very large patent ductus arteriosus with severe pulmonary arterial hypertension.	Circ J.	83	2325	2019
Ogo T.	Transthoracic pulmonary artery denervation.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	39	979-981	2019
Katsurahgi S, Kamiya C, Yamanaka K, Neki R, Miyoshi T, Iwanaga N, Horiuchi C, Tanaka H, Yoshimatsu J, Niwa K, Takagi Y, Ogo T, Nakanishi N, Ikeda T.	Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with Eisenmenger syndrome.	Taiwan J Obstet Gynecol.	58	183-187	2019
Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura SI, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauchi-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T, Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group.	Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017).	Circ J.	83	842-945	2019

Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani HA, Jenkins DP.	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Eur Respir J.	53	pii: 1801915	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.	83	1080	2019
葛西 隆敏					
Dohi T, Kasai T, Endo H, Wada H, Yanagisawa N, Nojiri S, Funamizu T, Shitara J, Doi S, Kato Y, Okai I, Iwata H, Isoda K, Okazaki S, Miyauchi K, Daida H.	CPAP effects on atherosclerotic plaques in patients with sleep-disordered breathing and coronary artery disease: The ENTERPRISE trial.	J Cardiol.	79	89-93	2019
Murata A, Kasai T.	Treatment of central sleep apnea in patients with heart failure: Now and future.	World J Respir.	9	1-7	2019
Inami T, Kasai T, Yumino D, Perger E, Alshaer H, Hummel R, Lyons OD, Floras JS, Bradley TD.	Relationship of stroke volume to different patterns of Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure.	Sleep	42	zsy262	2019
Nishimura A, Kasai T, Kikuno S, Nagasawa K, Okubo M, Narui K, Mori Y.	Apnea hypopnea index during rapid eye movement sleep with diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes.	J Clin Endocrinol Metab.	104	2075-2082	2019
Shitara J, Kasai T, Akihiro A, Yatsu S, Matsumoto H, Suda S, Ogita M, Yanagisawa N, Fujibayashi K, Nojiri S, Nishizaki Y, Ono N, Suwa S, Daida H.	Effects of suvorexant on sleep apnea in patients with heart failure: a protocol of crossover pilot trial.	J Cardiol.	74	90-94	2019
Kikuchi T, Kasai T, Tomita Y, Kimura Y, Miura J, Tamura H, Mitani H, Narui K, Ishiwata S.	Relationship between sleep disordered breathing and heart rate turbulence in non-obese subjects.	Heart Vessels.	34	1801-1810	2019
Inoshita A, Kasai T, Matsuoka R, Sata N, Shiroshita N, Kawana F, Kato M, Ikeda K.	Sex differences in the development of upper airway morphology: is this the new kid on the block?	J Thorac Dis.	11(Suppl 15)	S2032 - S2033	2019
Tomita Y, Kasai T, Ishiwata S, Daida H, Narui K.	Aortic knob width as a parameter of atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea.	J Atheroscler Thromb.		Epub ahead of print	2019

Murase K, Tanizawa K, Minami T, Matsumoto T, Tachikawa R, Takahashi N, Tsuda T, Ohi M, Akahoshi T, Tomita Y, Narui K, Nakamura H, Ohdaira T, Yoshimine H, Tsuboi T, Yamashiro Y, Ando S, Kasai T, Kita H, Tatsumi K, Burioka N, Tomii K, Kondo Y, Takeyama H, Handa T, Hamada S, Oga T, Nakayama T, Sakamaki T, Morita S, Kuroda T, Hirai T, Chin K	Telemedicine for obstructive sleep apnea patients undergoing long-term CPAP treatment.	Ann Am Thorac Soc.		Epub ahead of print	2019
木村 弘					
Fujita Y, Yamauchi M, Uyama H, Oda H, Igaki M, Yoshikawa M, Kimura H.	The effects of heated humidification to nasopharynx on nasal resistance and breathing pattern.	PLoS One	14	e0210957	2019
Kimura H, Ota H, Kimura Y, Takasawa S.	Effects of intermittent hypoxia on pulmonary vascular and systemic diseases.	Int J Environ Res Public Health.	16	pii: E3101	2019
Ota H, Fujita Y, Yamauchi M, Muro S, Kimura H, Takasawa S.	Relationship between intermittent hypoxia and type 2 diabetes in sleep apnea syndrome.	Int J Mol Sci.	20	pii: E4756	2019
近藤 康博					
Fujisawa T, Mori K, Mikamo M, Ohno T, Kataoka K, Sugimoto C, Kitamura H, Enomoto N, Egashira R, Sumikawa H, Iwasawa T, Matsushita S, Sugiura H, Hashisako M, Tanaka T, Terasaki Y, Kunugi S, Kitani M, Okuda R, Horiike Y, Enomoto Y, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Nakamura Y, Fukuoka J, Johkoh T, Kondoh Y, Ogura T, Inoue Y, Hasegawa Y, Inase N, Homma S, Suda T.	Nationwide cloud-based integrated database of idiopathic interstitial pneumonias for multidisciplinary discussion.	Eur Respir J.	53	pii: 1802243	2019
Suzuki A, Kondoh Y, Swigris JJ, Matsuda T, Kimura T, Kataoka K, Ando M, Hashimoto N, Sakamoto K, Hasegawa Y.	Performance of the COPD Assessment Test in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease.	Respir Med.	150	15-20	2019

Watanabe K, Ishii H, Kiyomi F, Terasaki Y, Hebisawa A, Kawabata Y, Johkoh T, Sakai F, Kondoh Y, Inoue Y, Azuma A, Suda T, Ogura T, Inase N, Homma S; Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases in Japan.	Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal.	Respir Investig.	57	312-320	2019
Tachibana Y, Taniguchi H, Kondoh Y, Kataoka K, Hamada N, Hashiguchi T, Ichikado K, Kishaba T, Sato S, Udo E, Hashisako M, Fukuoka J.	Pulmonary interstitial emphysema is a risk factor for poor prognosis and a cause of air leaks.	Respir Investig.	57	444-450	2019
Enomoto N, Egashira R, Tabata K, Hashisako M, Kitani M, Waseda Y, Ishizuka T, Watanabe S, Kasahara K, Izumi S, Shiraki A, Miyamoto A, Kishi K, Kishaba T, Sugimoto C, Inoue Y, Kataoka K, Kondoh Y, Tsuchiya Y, Baba T, Sugiura H, Tanaka T, Sumikawa H, Suda T.	Analysis of systemic lupus erythematosus-related interstitial pneumonia: a retrospective multicentre study.	Sci Rep.	9	7355	2019
Walsh SLF, Lederer DJ, Ryerson CJ, Kolb M, Maher TM, Nusser R, Poletti V, Richeldi L, Vancheri C, Wilsher ML, Antoniou KM, Behr J, Bendstrup E, Brown KK, Corte TJ, Cottin V, Crestani B, Flaherty KR, Glaspole IN, Grutters J, Inoue Y, Kondoh Y, Kreuter M, Johannson KA, Ley B, Martinez FJ, Molina-Molina M, Morais A, Nunes H, Raghu G, Selman M, Spagnolo P, Taniguchi H, Tomassetti S, Valeyre D, Wijsenbeek M, Wuyts WA, Wells AU.	Diagnostic likelihood thresholds that define a working diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis.	Am J Respir Crit Care Med.	200	1146-1153	2019
Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, Johkoh T, Kataoka K, Fukuoka J, Kimura T, Matsuda T, Yokoyama T, Fukihara J, Ando M, Tanaka T, Hashimoto N, Sakamoto K, Hasegawa Y.	Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases.	Respirology		Epub ahead of print	2019

佐々木 綾子、早坂 清					
Sasaki A, Kishikawa Y, Imai R, Fukushima Y, Nakamura Y, Nishimura Y, Yamada M, Mino Y, Mitsui T, Hayasaka K.	Novel PHOX2B mutations in congenital central hypoventilation syndrome.	Pediatr Int.	61	393-396	2019
佐藤 徹					
Goda A, Takeuchi K, Kikuchi H, Finger M, Inami T, Sakata K, Soejima K, Satoh T.	Etiology of exercise-induced pulmonary hypertension can be differentiated by echocardiography - insight from patients with chronic pulmonary thromboembolism with normal resting hemodynamics by balloon pulmonary angioplasty.	Circ J.	83	2527-2536	2019
Hiraide T, Kataoka M, Suzuki H, Aimi Y, Chiba T, Isobe S, Katsumata Y, Goto S, Kanekura K, Yamada Y, Moriyama H, Kitakata H, Endo J, Yuasa S, Arai Y, Hirose N, Satoh T, Hakamata Y, Sano M, Gamou S, Kosaki K, Fukuda K.	Poor outcomes in carriers of the RNF213 variant (p.Arg4810Lys) with pulmonary arterial hypertension.	J Heart Lung Transplant.	pii: S1053-2498(19)31667-5.	Epub ahead of print	2019
Kataoka M, Inami T, Kawakami T, Fukuda K, Satoh T.	Balloon pulmonary angioplasty (percutaneous transluminal pulmonary angioplasty) for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A Japanese perspective.	JACC Cardiovasc Interv.	12	1382-1388	2019
Inami T, Kataoka M, Kikuchi H, Goda A, Satoh T.	Balloon pulmonary angioplasty for symptomatic chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension at rest.	Int J Cardiol.	289	116-118	2019

Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura SI, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauchi-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T, Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group.	Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017).	Circ J.	83	842-945	2019
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
Enomoto Y, Namba Y, Hoshika Y, Komemushi Y, Mitani K, Kume H, Kobayashi E, Miyama Y, Homma Y, Ushiku T, Seyama K.	A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome implying reduced or no wild-type folliculin without mutated protein is pathogenic.	Eur J Med Genet.	doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103820.	Epub ahead of print	2019
Shoji T, Konno S, Niida Y, Ogi T, Suzuki M, Shimizu K, Hida Y, Kaga K, Seyama K, Naka T, Matsuno Y, Nishimura M.	Familial multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia with a novel splicing mutation in TSC1: Three cases in one family.	PLoS One	14	e0212370	2019
伊達 洋至					
Miyahara S, Chen-Yoshikawa TF, Motoyama H, Nakajima D, Hamaji M, Aoyama A, Date H.	Impact of flat chest on cadaveric lung transplantation: postoperative pulmonary function and survival.	Eur J Cardiothorac Surg.	55	316-322	2019

Yoshinaga D, Baba S, Hirata T, Fukushima H, Hamaji M, Aoyama A, Chen-Yoshikawa TF, Yamagishi H, Date H, Heike T.	Living-donor lung transplantation after surgical repair of transposition of the great arteries.	Gen Thorac Cardiovasc Surg.	67	640-643	2019
Ueyama K, Miyahara S, Ide Y, Sakamoto K, Kanemitsu H, Yamazaki K, Ikeda T, Aoyama A, Date H, Minatoya K.	On-pump beating CABG concomitant with bilateral living-donor lobar lung transplantation.	Heart Lung	48	166-168	2019
Takahagi A, Chen-Yoshikawa TF, Saito M, Okabe R, Gochi F, Yamagishi H, Hamaji M, Motoyama H, Nakajima D, Ohsumi A, Aoyama A, Sonobe M, Date H.	Native upper lobe-sparing living-donor lobar lung transplantation maximizes respiratory function of the donor graft.	J Heart Lung Transplant	38	66-72	2019
Oshima A, Nishimura A, Chen-Yoshikawa TF, Harashima SI, Komatsu T, Handa T, Aoyama A, Takahashi K, Ikeda M, Oshima Y, Ikezoe K, Sato S, Isomi M, Shide K, Date H, Inagaki N.	Nutrition-related factors associated with waiting list mortality in patients with interstitial lung disease: A retrospective cohort study.	Clin Transplant	33	e1356-6	2019
Hamaji M, Chen-Yoshikawa TF, Date H.	Completion pneumonectomy and auto-transplantation for bronchopleural fistula.	J Thorac Cardiovasc Surg.	158	e121-e123	2019
Komatsu M, Yamamoto H, Shomura T, Sonehara K, Ichiyama T, Urushihata K, Ushiki A, Yasuo M, Wakamatsu T, Sugimoto S, Oto T, Date H, Koizumi T, Hanaoka M, Kubo K.	Twenty-year follow-up of the first bilateral living-donor lobar lung transplantation in Japan.	Intern Med.	58	3133-3137	2019
Kayawake H, Chen-Yoshikawa TF, Hamaji M, Nakajima D, Ohsumi A, Aoyama A, Date H.	Acquired recipient pulmonary function is better than lost donor pulmonary function in living-donor lobar lung transplantation.	J Thorac Cardiovasc Surg.	158	1710-1716	2019
Kayawake H, Aoyama A, Kinoshita H, Yoneda T, Baba S, Teramoto Y, Miyagawa-Hayashino A, Yamazaki K, Motoyama H, Hamaji M, Nakajima D, Chen-Yoshikawa TF, Date H.	Diameter of the dilated main pulmonary artery in patients with pulmonary hypertension decreases after lung transplantation.	Surg Today	doi: 10.1007/s00595-019-01887-6.	Epub ahead of print	2019

Chen-Yoshikawa TF, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Nakajima D, Ohsumi A, Hamaji M, Menju T, Date H.	Intermediate outcomes of right-to-left inverted living-donor lobar lung transplantation.	Eur J Cardiothorac Surg.	56	1046-1053	2019
田村 雄一					
Katsumata Y, Tamura Y, Kimura T, Kohsaka S, Sadahiro T, Nishiyama T, Aizawa Y, Azuma K, Fukuda K, Takatsuki S.	A high BNP level predicts an improvement in exercise tolerance after a successful catheter ablation of persistent atrial fibrillation.	J Cardiovasc Electrophysiol.	30	2283-2290	2019
Naganuma M, Sugioto S, Suzuki H, Matsuno Y, Araki T, Shimizu H, Hayashi R, Fukuda T, Nakamoto N, Iijima H, Nakamura S, Kataoka M, Tamura Y, Tatsumi K, Hibi T, Suzuki Y, Kani T, INDIGO survey Group.	Adverse events in patients with ulcerative colitis treated with indigo naturalis: a Japanese nationwide survey.	J Gastroenterol	54	891-896	2019
Yasuoka H, Yuen Yu Angela Tam, Okazaki Y, Tamura Y, Matsuo K, Carol Feghali-Bostwick, Takeuchi T, Kuwana M.	Fos-related antigen-1 transgenic mouse as a model for systemic sclerosis: A potential role of M2 polarization.	J Scleroderma Relat Disord.	4	137-148	2019
Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV.	Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension.	Eur Respir J.	53	pii: 1801889	2019
陳 和夫					
Murase K, Tanizawa K, Minami T, Matsumoto T, Tachikawa R, Takahashi N, Tsuda T, Toyama Y, Ohi M, Akahoshi T, Tomita Y, Narui K, Nakamura H, Ohdaira T, Yoshimine H, Tsuboi T, Yamshiro Y, Ando S, Kasai T, Kita H, Tatsumi K, Burioka N, Tomii K, Kondoh Y, Takeyama H, Handa T, Hamada S, Oga T, Nakayama T, Sakamaki T, Morita S, Kuroda T, Hirai T, Chin K.	A randomized controlled trial of telemedicine for long-term sleep apnea CPAP management.	Ann Am Thorac Soc.	doi: 10.1513/AnnaATS.201907-4940C.	in press.	2019

Minami T, Tachikawa R, Matsumoto T, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Hirai T, Chin K.	Adrenal gland size in obstructive sleep apnea: Morphological assessment of hypothalamic pituitary adrenal axis activity.	PLoS One	14	e0222592	2019
Tabara Y, Matsumoto T, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, Funada S, Kosugi S, Hirai T, Nakayama T, Wakamura T, Chin K, Matsuda F; Nagahama study group.	Lifestyle habits associated with nocturnal urination frequency: The Nagahama study.	Neurourol Urodyn.	doi: 10.1002/nau.24156	Epub ahead of print	2019
Tabara Y, Ikezoe T, Matsumoto T, Murase K, Setoh K, Funada S, Kawaguchi T, Nagashima S, Kosugi S, Hirai T, Nakayama T, Wakamura T, Chin K, Ichihashi N, Tsuboyama T, Matsuda F.	Association of weak hip abduction strength with nocturia in older women: The Nagahama study.	Geriatr Gerontol Int.	doi: 10.1111/ggi.13761	Epub ahead of print	2019
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.	Association between sleep disturbance and nocturnal blood pressure profiles by a linear mixed model analysis: The Nagahama study.	Sleep Med.	61	104-109	2019
Tabara Y, Matsumoto T, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, Kosugi S, Hirai T, Nakayama T, Wakamura T, Chin K, Matsuda F; and the Nagahama study group.	Frequent nocturnal urination in older men is associated with arterial stiffness: The Nagahama study.	Hypertens Res.	doi: 10.1038/s41440-019-0309-4.	Epub ahead of print	2019
Sunadome H, Matsumoto H, Izuhara Y, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Ishiyama Y, Morimoto C, Oguma T, Ito I, Murase K, Muro S, Kawaguchi T, Tabara Y, Chin K, Matsuda F, Hirai T.	Correlation between eosinophil count, its genetic background and body mass index: The Nagahama study.	Allergol Int.	pii: S1323-8930(19)30080-2	Epub ahead of print	2019
Tanizawa K, Handa T, Nagai S, Oga T, Kubo T, Ito Y, Aihara K, Ikezoe K, Sokai A, Nakatsuka Y, Hirai T, Chin K, Mishima M, Izumi T.	Can the Sarcoidosis Health Questionnaire predict the long-term outcomes in Japanese sarcoidosis patients?	Respir Med.	149	1-8	2019

Nakatsuka Y, Handa T, Nakashima R, Tanizawa K, Kubo T, Murase Y, Sokai A, Ikezoe K, Hosono Y, Watanabe K, Tokuda S, Uno K, Yoshizawa A, Tsuruyama T, Uozumi R, Nagai S, Hatta K, Taguchi Y, Mishima M, Chin K, Mimori T, Hirai T.	Serum matrix metalloproteinase levels in polymyositis/dermatomyositis patients with interstitial lung disease.	Rheumatology (Oxford).	pii: kez065 doi: 10.1093	Epub ahead of print	2019
Chihara Y, Tsuboi T, Sumi K, Sato A, Oga T, Chin K.	Low levels of PaO ₂ after long-term noninvasive ventilation are a poor prognostic factor in patients with restrictive thoracic disease.	Intern Med.	58	1243-1250	2019
辻野 一三					
Ninagawa K, Kato M, Nakamura H, Abe N, Kono M, Fujieda Y, Oku K, Yasuda S, Ohira H, Tsujino I, Atsumi T.	Reduced diffusing capacity for carbon monoxide predicts borderline pulmonary arterial pressure in patients with systemic sclerosis.	Rheumatol Int.	39	1883-1887	2019
Abe N, Kato M, Kono M, Fujieda Y, Ohira H, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T.	Right ventricular dimension index by cardiac magnetic resonance for prognostication in connective tissue diseases and pulmonary hypertension.	Rheumatology (Oxford)	doi10.1093/rheumatology/kez336	in press	2019
Koyanagawa K, Naya M, Aikawa T, Manabe O, Furuya S, Kuzume M, Oyama-Manabe N, Ohira H, Tsujino I, Anzai T.	The rate of myocardial perfusion recovery after steroid therapy and its implication for cardiac events in cardiac sarcoidosis and primarily preserved left ventricular ejection fraction.	J Nucl Cardiol.	doi: 10.1007/s12350-019-01916-4	in press	2019
Furuya S, Naya M, Manabe O, Hirata K, Ohira H, Aikawa T, Koyanagawa K, Magota K, Tsujino I, Anzai T, Kuge Y, Oyama-Manabe N, Kudo K, Shiga T, Tamaki N.	¹⁸ F-FMISO PET/CT detects hypoxic lesions of cardiac and extra-cardiac involvement in patients with sarcoidosis.	J Nucl Cardiol.	doi: 10.1007/s12350-019-01976-6.	in press	2019
Manabe O, Koyanagawa K, Hirata K, Oyama-Manabe N, Ohira H, Aikawa T, Furuya S, Naya M, Tsujino I, Tomiyama Y, Otaki Y, TAnzai T, Tamaki N.	Prognostic value of ¹⁸ F-FDG PET using texture analysis in cardiac sarcoidosis.	JACC: Cardiovascular Imaging		in press	2019

長瀬 隆英					
Takehima H, Jo T, Yasunaga H, Morita K, Yamauchi Y, Hasegawa W, Sakamoto Y, Urushiyama H, Matsui H, Fushimi K, Nagase T.	Factors associated with severe postoperative acute respiratory failure requiring high dose corticosteroid therapy.	Annals of Clinical Epidemiology	1	31-44	2019
Urushiyama H, Terasaki Y, Nagasaka S, Kokuho N, Endo Y, Terasaki M, Kunugi S, Makita K, Isago H, Hosoki K, Souma K, Ishii T, Matsuzaki H, Hiraishi Y, Mikami Y, Noguchi S, Tamiya H, Mitani A, Yamauchi Y, Shimizu A, Nagase T.	Naftopidil reduced the proliferation of lung fibroblasts and bleomycin-induced lung fibrosis in mice.	J Cell Mol Med.	23	3563-3571	2019
Watanabe K, Suzukawa M, Arakawa S, Kobayashi K, Igarashi S, Tashimo H, Nagai H, Tohma S, Nagase T, Ohta K.	Leptin enhances cytokine/chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor.	Allergol Int.	68S	S3-S8	2019
Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Hiraishi Y, Sato J, Nagayama K, Ushiku T, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T.	Small lung tumor biopsy samples are feasible for high quality targeted next generation sequencing.	Cancer Sci.	110	2652-2657	2019
Saito A, Hakamata Y, Yamada Y, Sunohara M, Tarui M, Murano Y, Mitani A, Tanaka K, Nagase T, Yanagimoto S.	Pleural thickening on screening chest X-rays: a single institutional study.	Respir Res.	20	138	2019
Isago H, Mitani A, Mikami Y, Horie M, Urushiyama H, Hamamoto R, Terasaki Y, Nagase T.	The epithelial expressions of YAP and TAZ are sequentially required in lung development.	Am J Respir Cell Mol Biol.	doi: 10.1165/rccb.2019-0218OC	in press	2019
Ishii T, Muroi M, Horiguchi K, Tanamoto KI, Nagase T, Yamashita N.	Activation through toll-like receptor 2 on group 2 innate lymphoid cells can induce asthmatic characteristics.	Clin Exp Allergy.	doi: 10.1111/cea.13490	in press	2019
花岡 正幸					
Nishie K, Yamamoto S, Yamaga T, Horigome N, Hanaoka M.	Peripherally acting μ -opioid antagonist for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and meta-analysis.	J Gastroenterol Hepatol.	34	818-829	2019

Ikuyama Y, Ushiki A, Akahane J, Kosaka M, Kitaguchi Y, Urushihata K, Yasuo M, Yamamoto H, Hanaoka M.	Comparison of clinical characteristics of patients with Mycobacterium avium complex disease by gender.	Epidemiol Infect.	147	e108	2019
Yamamoto H, Yasuo M, Komatsu M, Ushiki A, Hamano H, Hori A, Nakajima T, Uehara T, Fujinaga Y, Matsui S, Hanaoka M.	Comparison of the chemokine profiles in the bronchoalveolar lavage fluid between IgG4-related respiratory disease and sarcoidosis: CC-chemokine ligand 1 might be involved in the pathogenesis of sarcoidosis.	Cytokine	120	125-129	2019
Yasuo M, Droma Y, Kitaguchi Y, Ito M, Imamura H, Kawakubo M, Hanaoka M.	The relationship between acrolein and oxidative stress in COPD: in systemic plasma and in local lung tissue.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.	14	1527-1537	2019
Kosaka M, Yasuo M, Kinota F, Machida R, Kitaguchi Y, Ushiki A, Yamamoto H, Uehara T, Hamanaka K, Kawakami S, Hanaoka M.	Probe-based optical fiberscopy for the direct observation of peripheral pulmonary lesions.	Respir Investig.	57	481-489	2019
Ueno F, Kitaguchi Y, Shiina T, Asaka S, Yasuo M, Wada Y, Kinjo T, Yoshizawa A, Hanaoka M.	The interstitial lung disease-gender-age-physiology index can predict the prognosis in surgically resected patients with interstitial lung disease and concomitant lung cancer.	Respiration	25	1-10	2019
Komatsu M, Yamamoto H, Shomura T, Sonehara K, Ichiyama T, Urushihata K, Ushiki A, Yasuo M, Wakamatsu T, Sugimoto S, Oto T, Date H, Koizumi T, Hanaoka M, Kubo K.	Twenty-year follow-up of the first bilateral living-donor lobar lung transplantation in Japan.	Intern Med.	58	3133-3136	2019
平井 豊博					
Murase K, Tanizawa K, Minami T, Matsumoto T, Tachikawa R, Takahashi N, Tsuda T, Toyama Y, Ohi M, Akahoshi T, Tomita Y, Narui K, Nakamura H, Ohdaira T, Yoshimine H, Tsuboi T, Yamashiro Y, Ando S, Kasai T, Kita H, Tatsumi K, Burioka N, Tomii K, Kondoh Y, Takeyama H, Handa T, Hamada S, Oga T, Nakayama T, Sakamaki T, Morita S, Kuroda T, Hirai T, Chin K.	A randomized controlled trial of telemedicine for long-term sleep apnea CPAP management.	Ann Am Thorac Soc.	doi: 10.1513/AnnalsATS.201907-4940C	Epub ahead of print	2019

Tanabe N, Shima H, Sato S, Oguma T, Kubo T, Kozawa S, Koizumi K, Sato A, Togashi K, Hirai T.	Direct evaluation of peripheral airways using ultra-high-resolution CT in chronic obstructive pulmonary disease.	Eur J Radiol.	120	108687	2019
Minami T, Tachikawa R, Matsumoto T, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Hirai T, Chin K.	Adrenal gland size in obstructive sleep apnea: Morphological assessment of hypothalamic pituitary adrenal axis activity.	PLoS One	14	e0222592	2019
Oi I, Ito I, Tanabe N, Konishi S, Hamao N, Yasutomo Y, Kadowaki S, Hirai T.	Cefepime vs. meropenem for moderate-to-severe pneumonia in patients at risk for aspiration: An open-label, randomized study.	J Infect Chemother	pii: S1341-321X(19)30239-9	Epub ahead of print	2019
Tabara Y, Matsumoto T, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, Funada S, Kosugi S, Hirai T, Nakayama T, Wakamura T, Chin K, Matsuda F; Nagahama study group.	Lifestyle habits associated with nocturnal urination frequency: The Nagahama study.	Neurourol Urodyn.	38	2359-2367	2019
Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, Morimoto K, Tanaka T, Yamaguchi E, Takahashi A, Oda M, Ishii H, Izumi S, Sugiyama H, Nakagawa A, Tomii K, Suzuki M, Konno S, Ohkouchi S, Tode N, Handa T, Hirai T, Inoue Y, Arai T, Asakawa K, Sakagami T, Hashimoto A, Tanaka T, Takada T, Mikami A, Kitamura N, Nakata K.	Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis.	N Engl J Med.	381	923-932	2019
Tabara Y, Ikezoe T, Matsumoto T, Murase K, Setoh K, Funada S, Kawaguchi T, Nagashima S, Kosugi S, Hirai T, Nakayama T, Wakamura T, Chin K, Ichihashi N, Tsuboyama T, Matsuda F.	Association of weak hip abduction strength with nocturia in older women: The Nagahama study.	Geriatr Gerontol Int.	19	1010-1016	2019
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.	Association between sleep disturbance and nocturnal blood pressure profiles by a linear mixed model analysis: The Nagahama study.	Sleep Med.	61	104-109	2019

Tabara Y, Matsumoto T, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, Kosugi S, Hirai T, Nakayama T, Wakamura T, Chin K, Matsuda F; and the Nagahama study group.	Frequent nocturnal urination in older men is associated with arterial stiffness: The Nagahama study.	Hypertens Res.	42	1996-2001	2019
Konishi S, Yano T, Tanaka H, Mizuno T, Kanoh H, Tsukita K, Namba T, Tamura A, Yonemura S, Gotoh S, Matsumoto H, Hirai T, Tsukita S.	Vinculin is critical for the robustness of the epithelial cell sheet paracellular barrier for ions.	Life Sci Alliance.	2	pii: e201900414	2019
Sunadome H, Matsumoto H, Izuhara Y, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Ishiyama Y, Morimoto C, Oguma T, Ito I, Murase K, Muro S, Kawaguchi T, Tabara Y, Chin K, Matsuda F, Hirai T.	Correlation between eosinophil count, its genetic background and body mass index: The Nagahama study.	Allergol Int.	pii: S1323-8930 (19)30080-2	Epub ahead of print	2019
Tanabe N, Sato S, Oguma T, Shima H, Sato A, Muro S, Hirai T.	Associations of airway tree to lung volume ratio on computed tomography with lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease.	Respir Res.	20	77	2019
Tanizawa K, Handa T, Nagai S, Oga T, Kubo T, Ito Y, Aihara K, Ikezoe K, Sokai A, Nakatsuka Y, Hirai T, Chin K, Mishima M, Izumi T.	Can the Sarcoidosis Health Questionnaire predict the long-term outcomes in Japanese sarcoidosis patients?	Respir Med.	149	1-8	2019
Nakatsuka Y, Handa T, Nakashima R, Tanizawa K, Kubo T, Murase Y, Sokai A, Ikezoe K, Hosono Y, Watanabe K, Tokuda S, Uno K, Yoshizawa A, Tsuruyama T, Uozumi R, Nagai S, Hatta K, Taguchi Y, Mishima M, Chin K, Mimori T, Hirai T.	Serum matrix metalloproteinase levels in polymyositis/dermatomyositis patients with interstitial lung disease.	Rheumatology (Oxford)	pii: kez065	Epub ahead of print	2019
Fuseya Y, Muro S, Sato S, Sato A, Tanimura K, Hasegawa K, Uemasu K, Hamakawa Y, Takahashi Y, Nakayama T, Sakai N, Fukui M, Kita H, Mio T, Mishima M, Hirai T.	Perspectives on end-of-life treatment among patients with COPD: A multicenter, cross-sectional study in Japan.	COPD.	16	75-81	2019
Korogi Y, Gotoh S, Ikeo S, Yamamoto Y, Sone N, Tamai K, Konishi S, Nagasaki T, Matsumoto H, Ito I, Chen-Yoshikawa TF, Date H, Hagiwara M, Asaka I, Hotta A, Mishima M, Hirai T.	In vitro disease modeling of Hermansky-Pudlak syndrome type 2 using human induced pluripotent stem cell-derived alveolar organoids.	Stem Cell Reports.	12	431-440	2019
Mondoñedo JR, Sato S, Oguma T, Muro S, Sonnenberg AH, Zeldich D, Parameswaran H, Hirai T, Suki B.	CT imaging-based low-attenuation super clusters in three dimensions and the progression of emphysema.	Chest	155	79-87	2019

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	2019
福永 興孝					
Yamamoto T, Miyata J, Arita M, Fukunaga K, Kawana A.	Current state and future prospect of the therapeutic strategy targeting cysteinyl leukotriene metabolism in asthma.	Respir Investig.	57	534-543	2019
Otsuka K, Fukunaga K, WakakoYamasawa, Haraguchi M, Tani T, Shirahama R, Betsuyaku T.	Factors associated with improvements in subjective symptoms of obstructive sleep apnea syndrome after continuous positive airway pressure therapy.	Sleep Breath.	doi: 10.1007/s11325-019-01877-5	Epub ahead of print	2019
Miyata J, Fukunaga K, Kawashima Y, Ohara O, Arita M.	Cysteinyl leukotriene metabolism of human eosinophils in allergic disease.	Allergol Int.	pii: S1323-8930(19)30076-0	Epub ahead of print	2019
Kameyama N, Chubachi S, Sasaki M, Tsutsumi A, Irie H, Sakurai K, Sayama K, Nakamura H, Asano K, Betsuyaku T, Fukunaga K.	Predictive and modifying factors of bone mineral density decline in patients with COPD.	Respir Med.	148	13-23	2019
吉田 雅博					
Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno M, Yoshida M.	Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	26	9-42	2019

令和2年3月12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

所属研究機関長 職名 学長

氏名 徳久 剛史

次の職員の令和元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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口を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。

令和2年3月12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

所属研究機関長 職名 学長

氏名 徳久 剛史

次の職員の令和元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) 田邊 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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年3月12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

所属研究機関長 職名 学長

氏名 徳久 剛史 氏

次の職員の令和元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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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) 未審査の場合は、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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 濱田 州博

次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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・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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	信州大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科

氏名 岩井 一彦

次の職員の令和元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) 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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和 2 年 2 月 5 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究

氏名 岩井 一

次の職員の令和元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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大
所属研究機関長 職名 学長
氏名 新井



次の職員の令和元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		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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構
近畿中央呼吸器センター
所属研究機関長 職名 院長

氏名 林 清

次の職員の令和元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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	近畿中央呼吸器センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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) 未審査の場合は、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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口を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。

令和2年2月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長職務代理

氏名 笠原 正典

次の職員の令和元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・客員教授
(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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学病院 自主臨床研究審査委員会	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年3月26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

次の職員の令和元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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	公立陶生病院 医の倫理委員会	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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) 未審査の場合は、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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年2月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 濱田 州博

次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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) 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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	信州大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年 2月 28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 弦間 昭彦

次の職員の令和元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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本医科大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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) 未審査の場合は、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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口を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。

令和2年3月17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 邦

次の職員の令和元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
ては以下のとおりです。

1. 研究事業名 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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国際医療福祉大学三田病院	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年 3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

次の職員の令和元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

1. 研究事業名 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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年2月28日

国立保健医療科学院長 殿

国立研究開発法人
機関名 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 久雄

次の職員の令和元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 部長・心臓血管内科部肺循環科 医長
(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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年3月7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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 久雄

次の職員の令和元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衝突回避については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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・病理部長
(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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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) 未審査の場合は、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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科

氏名 岩井一宏

次の職員の令和元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) 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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年2月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真

次の職員の令和元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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年3月3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 章

次の職員の令和元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) 福永 興彦・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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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) 未審査の場合は、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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

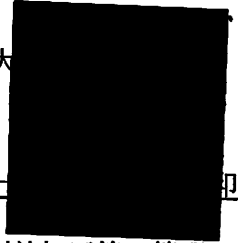
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口を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。

機関名 順天堂大
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 新井 一 郎



次の職員の令和元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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 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
- 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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口を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。

令和2年2月21日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉

所属研究機関長 職名 学長

氏名 徳久 剛

次の職員の令和元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		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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口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。

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 丸 義朗

次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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) 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	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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) 未審査の場合は、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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年3月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人

次の職員の令和元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衝突については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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・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	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

令和2年 2 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和元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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人 千葉大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

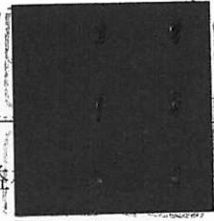
令和2年3月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人



次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

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 丸 義朗

次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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) 未審査の場合は、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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 :)

(留意事項) ・該当する口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。

令和2年3月17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 邦

次の職員の令和元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
ては以下のとおりです。

1. 研究事業名 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) 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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。