

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  
(20FC1027)

令和2年度研究報告書

研究代表者 平井 豊博

令和3(2021)年 3月



## 目 次

班員名簿	03
<b>I. 総括研究報告</b>	
難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究	07
平井 豊博	
<b>II. 分担研究報告</b>	
1. a1-アンチトリプシン欠乏症の遺伝子型に関連する未診断疾病負荷	29
平井 豊博	
2. SU5416/hypoxia 肺動脈性肺高血圧症のモデルラットにおいて腸内マイクロバ イオームは肺高血圧症に影響する	33
巽 浩一郎	
3. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関するレジストリ研究	37
阿部 弘太郎	
4. 経皮的肺動脈形成術後の慢性血栓塞栓性肺高血圧症の運動耐容能に関する解 析	41
伊波 巧	
5. 本邦の臨床診療における CTEPH に対するリオシグアトの安全性と有効 性	45
大郷 剛	
6. 三次元培養技術による肺動脈性肺高血圧症の新規治療薬探索	49
小川 愛子	
7. 繊維性間質性肺疾患の運動耐容能に対する高流量酸素療法の効果：ランダム化ク ロオーバー試験コンセプトの検証	53
近藤 康博	
8. 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	57
坂尾 誠一郎	
9. 妊娠中に破裂し血胸となった HHT 合併動静脈瘤に対して緊急手術で救命し得た一 例	61
杉浦 寿彦	
10. 我が国における肺高血圧診療の現状についての探索	65
杉村 宏一郎	

11. 肺高血圧症で心拍出量が低い場合には組織低酸素を避けるためにはより高い動脈血酸素分圧が必要になる . . . . . 69  
田邊 信宏
12. How COVID-19 Affected the Introduction of Telemedicine and Patient Reported Outcomes Among Patients With Pulmonary Hypertension—A Report From a Referral Center in Japan— . . . . . 73  
田村 雄一
13. 日本人肺動脈性肺高血圧症における右室・肺動脈カップリング障害は予後不良と関連する . . . . . 77  
辻野 一三
14. *AGER* 遺伝子の Gly82Ser 変異は日本人の気腫合併肺線維症における肺線維化の病態に關与する . . . . . 81  
花岡 正幸
15. Inositol 1,4,5- trisphosphate receptor 2 as a novel marker of vasculature to delineate processes of cardiopulmonary development . . . . . 85  
山岸 敬幸
16. 睡眠時無呼吸を有する肥満患者におけるメタボリックシンドロームと高二酸化炭素血症の關係 . . . . . 89  
葛西 隆敏
17. 成人期発症先天性中枢性低換気症候群及び *PHOX2B* 遺伝子変異成人キャリアの臨床特性 . . . . . 93  
寺田 二郎
18. 日中高二酸化炭素血症を呈さず、夜間睡眠中に高二酸化炭素血症を呈する肺移植待機中の肺高血圧患者の検討 . . . . . 97  
陳 和夫
19. Evaluation of respiratory center function in congenital central hypoventilation syndrome by monitoring electrical activity of the diaphragm . . . . . 101  
山田 洋輔、長谷川 久弥
20. 肺高血圧症を呈した Airway-centered Fibroelastosis (症例報告) . . . . . 105  
井上 義一
21. シロリムス治療によるリンパ脈管筋腫症患者の胸部 CT 画像の定量的解析 . . 107  
瀬山 邦明
22. 挿管・人工呼吸器管理を要した重症喀血に対する早期の気管支動脈塞栓術の在院死亡に対する有効性の検討 . . . . . 111  
長瀬 隆英

23. 水素含有臓器保存液による肺保存の有用性 Protective effects of a hydrogen-rich preservation solution during cold ischemia in rat lung transplantation . . . . .	115
伊達 洋至	

**Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表**

1. 書籍 . . . . .	119
2. 雑誌 . . . . .	121
●代表者：倫理審査状況及び利益相反等の管理報告書 . . . . .	133
●分担者：倫理審査状況及び利益相反等の管理報告書 . . . . .	134



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  
(20FC1027)

班員名簿（令和2年度）





## 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	平井 豊博	国立大学法人京都大学 大学院医学研究科	教授
研究分担者	巽 浩一郎	国立大学法人千葉大学 真菌医学研究センター	特任教授
	阿部 弘太郎	国立大学法人九州大学 大学病院	助教
	伊波 巧	杏林大学 医学部循環器内科	学内講師
	大郷 剛	国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 病院・心臓血管内科部門	部長・医長
	小川 愛子	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 臨床研究部・分子病態研究室	室長
	近藤 康博	公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科	副院長
	坂尾 誠一郎	国立大学法人千葉大学 大学院医学研究院	准教授
	杉浦 寿彦	国立大学法人千葉大学 大学院医学研究院	特任教授
	杉村 宏一朗	国際医療福祉大学 医学部	教授
	田邊 信宏	国立大学法人千葉大学 大学院医学研究院	特任教授
	田村 雄一	国際医療福祉大学 医学部	准教授
	辻野 一三	国立大学法人北海道大学 大学院医学研究院	特任教授
	花岡 正幸	国立大学法人信州大学 学術研究院医学系医学部	教授
	山岸 敬幸	慶應義塾大学 医学部	教授
	葛西 隆敏	順天堂大学 大学院医学研究科	准教授
	佐々木 綾子	国立大学法人山形大学 医学部	准教授
	鈴木 康之	国立成育医療研究センター 病院手術・集中治療部	統括部長
	寺田 二郎	国立大学法人千葉大学 医学部附属病院	特任教授
	陳 和夫	国立大学法人京都大学 大学院医学研究科	特定教授
	長谷川 久弥	東京女子医科大学 医学部	教授
山田 洋輔	東京女子医科大学 医学部	准講師	
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	
瀬山 邦明	順天堂大学 大学院医学研究科	前任准教授	
林田 美江	国立大学法人信州大学 医学部附属病院	特任講師	
長瀬 隆英	国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科	教授	
伊達 洋至	国立大学法人京都大学 大学院医学研究科	教授	
吉田 雅博	国際医療福祉大学 医学部	教授	
研究協力者	富井 啓介	神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科	副院長兼呼吸器内科部長



# 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**

研究代表者 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**

呼吸器疾患のエキスパート集団として、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。

以下に取り上げる 7 つの難治性呼吸器疾患（指定難病）を対象に「診療ガイドラインに貢献しうるエビデンスの創出」を目指す。

(1) リンパ脈管筋腫症（LAM）、(2) 肺泡低換気症候群（AHS）、(3)  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症（AATD）、(3) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）、(5) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）、(6) 肺静脈閉塞症（PVOD）/ 肺毛細血管腫症（PCH）、(7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）（HHT）

関連学会である、日本呼吸器学会、日本肺高血圧・肺循環学会、日本循環器学会、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会、日本呼吸器外科学会、日本小児科学会との連携を図りながら、医学・医療の進歩に合わせ、難病医療の向上を図る。同時に、国民調査や患者会との連携によるアンメットニーズの確認、学会および国民に対する継続的な普及・啓発活動など専門家の継続討論を進めていく。その結果として、「難治性呼吸器疾患患者の QOL 向上」が期待される。

令和 2 年度の活動として、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。希少肺疾患登録制度を利用した LAM と AATD 患者レジストリの開始、指定難病患者データベースを用いた LAM に関する疫学研究などを開始した。AHS と関連する睡眠時無呼吸症候群に関する診療ガイドライン 2020 の発表を行い、先天性中枢性低換気症候群（CCHS）に関して CCHS 研究班と協力して移行期医療に関する取り組みや横隔膜ペーシングに関する検討を行った。肺高血圧症に関して、令和 2 年度「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」が Minds 承認された。世界における肺高血圧症の臨床・研究の進歩を集約している PH ワールドシンポジウム Nice 2018 の日本語訳「肺高血圧症：最新の診断と治療」を European Respiratory Society の著作権で上梓し、日本肺高血圧・肺循環学会および当該研究班が監訳した。PAH, CTEPH 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 レジストリを使用しての患者登録を推進した。さらに小児 PH レジストリを立ち上げ移行期医療の推進に繋げる準備を行った。

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）**

阿部 弘太郎 九州大学病院 循環器内科 助教  
伊波 巧 杏林大学医学部 循環器内科 学内講師  
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  
大郷 剛 国立循環器病研究センター 肺循環科 部長  
小川 愛子 国立病院機構岡山医療センター 臨床研究部 分子病態研究室長  
葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

近藤 康博 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 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  
杉浦 寿彦 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 特任教授  
杉村 宏一郎 国際医療福祉大学成田病院 循環器内科 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  
巽 浩一郎 千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門 特任教授  
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 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 千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学共同研究部門 特任教授  
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  
林田 美江 信州大学医学部付属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員  
山岸 敬幸 慶應義塾大学医学部 小児科 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、2 点が大きな目的である。「重症度分類を含めた診断基準」に関して、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。これらは日本肺高血圧・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、日本小児科学会などの関連学会との連携を図りながら実行する。難治性呼吸器疾患の最終治療は「肺移植」であり、肺移植関連研究も推進する。これらの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」と、その結果「難治性呼吸器疾患患者の 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」は 1) 嚢胞性肺疾患（リンパ脈管筋腫症）、2) 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（ $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症）、4) 肺血管系疾患（肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺静脈閉塞症、肺動静脈瘻を有するオスラー病）、を対象疾患としている。本研究班の対象疾患は下記のとおりである。

- (1) リンパ脈管筋腫症（LAM）
- (2) 肺胞低換気症候群（AHS）
- (3)  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症（AATD）
- (4) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）
- (5) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）
- (6) 肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）
- (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。

本研究班では、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。

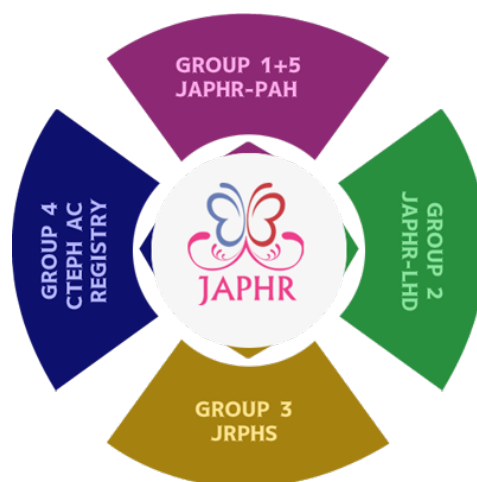
### C. 研究結果

令和 2 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・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、移行期医療の推進に努力した。希少疾患に対する医療関係者への教育、患者会との連携、国民への普及・啓発活動を継続した。研究結果概要の一部を示す。



難病プラットフォーム  
Rare Disease Data Registry of Japan

<https://www.raddarj.org/>



<http://www.japanph.com/japhr/>

# (1) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

## 1-1. LAM 診療ガイドライン

合併症である気胸に対する全胸膜カバリング術が有用かどうかの systematic review を行い、日本呼吸器学会誌にて公開した。

日呼吸誌 9 (3), 2020 151

●総説

リンパ脈管筋腫症に伴う気胸の再発予防策として  
胸腔鏡下全胸膜カバリング術は推奨されますか？

林田 美江<sup>a,b</sup> 和田 洋典<sup>c</sup> 北口 良晃<sup>c</sup> 安尾 将法<sup>c</sup>  
花岡 正幸<sup>a,c</sup> 瀬山 邦明<sup>a,d</sup> 井上 義一<sup>a,e</sup> 巽 浩一郎<sup>a,f</sup>

要旨：リンパ脈管筋腫症において気胸を合併する頻度は高く、しばしば再発や難治化がみられる。米国胸部疾患学会および日本呼吸器学会公式の診療ガイドラインでは閉鎖気胸時に胸膜癒着療法を行うことを推奨している。リンパ脈管筋腫症に伴う気胸に対する新規の治療法として胸腔鏡下全胸膜カバリング術の報告がなされており、その位置づけを重要臨床課題として提起した。Minds診療ガイドライン作成マニュアルに従って、定性的システマティックレビューと推奨作成を行った。  
キーワード：リンパ脈管筋腫症、気胸、全胸膜カバリング術、システマティックレビュー、マインド  
Lymphangioleiomyomatosis (LAM), Pneumothorax, Total pleural covering (TPC), Systematic review, Minds

●概要

クリニカルクエスチョン (clinical question: CQ): リンパ脈管筋腫症 (lymphangioleiomyomatosis: LAM) に伴う気胸の再発予防策として胸腔鏡下全胸膜カバリング術 (total pleural covering: TPC) は推奨されますか？  
推奨：TPCは胸膜癒着によらず気胸を予防する効果が期待されるため、LAMに伴う気胸の再発予防策として考慮してよい、長期的効果と安全性、技術的に広く行われるかという点は今後の検討課題である。  
推奨の強さ：2  
エビデンスの強さ：C (弱)

●緒言

LAMは、平滑筋様細胞の形態を示すLAM細胞の増殖により特徴づけられる肺慢性疾患である<sup>1,2</sup>。主として妊娠可能な年齢の女性に発症し、肺の萎縮性破壊と体幹リンパ管系の異常を特徴とする遺伝性多発性疾患である。LAMには結核性硬化症 (tuberculous sclerosis complex: TSC) を背景として発症するTSC-LAMとTSCを伴わない孤発性LAMとがある。TSCは多臓器の過誤遺伝性病変を特徴とする遺伝性疾患であり、原因遺伝子として腫瘍抑制遺伝子であるTSC1 (第9染色体) とTSC2 (第16染色体) が同定されている。これに対して、孤発性LAMはTSC2の体細胞変異により発症すると考えられている。TSC1またはTSC2の変異によりラパマイシンの標的蛋白質 (mechanistic target of rapamycin: mTOR) の恒常的な活性化を引き起こされ、LAMの病態につながるということが明らかとなった<sup>3-5</sup>。mTOR阻害薬はLAMの呼吸機能低下を抑制<sup>6,7</sup>、mTOR阻害薬であるシロリムス (sirolimus) はLAMの保険適用薬として承認されている<sup>8</sup>。

LAMの肺では、両側びまん性に多数の囊胞形成がみられ、進行すると呼吸機能が低下するほか、着床の破壊によって自然気胸を生じる。LAM患者の半数以上が気胸を経験し、うち7割以上に再発を認め、1人あたりの平均気胸回数は3.5-4.4回と報告されている<sup>9,10</sup>。このような再発率の高さを受けて、米国胸部疾患学会 (American Thoracic Society: ATS) および日本呼吸器学会 (Japanese Respiratory Society: JRS) 公式の診療ガイドラインでは初回気胸の際に胸膜癒着療法を行うことを推奨している<sup>11</sup>。しかし胸膜癒着療法によっても再発を防止で

<sup>a</sup> 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  
座長 林田 美江  
〒300-8621 長野県松本市市3-1-1  
<sup>b</sup> 信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症・アレルギー内科  
<sup>c</sup> 同 内科第一教室  
<sup>d</sup> 順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学  
<sup>e</sup> 国立病院機構中央総合診療センター 臨床研究センター  
<sup>f</sup> 千葉大学大学院医学研究科呼吸器内科学  
(E-mail: mie@shinshu-u.ac.jp)  
(Received 17 Jan 2020/ Accepted 13 Feb 2020)

希少肺疾患登録制度  
特にリンパ脈管筋腫症とα1-アンチトリプシン欠乏症について  
ご協力をお願いします

希少肺疾患は情報が少なく、治療法の開発が難しい。  
有病率が人口100万人当たり数人を発症する希少疾患では、医師にとって治療する機会が極めて少なく、再発に関する情報も乏しく、有効な治療法も確立していないとされています。そのため、希少肺疾患の診療や研究の発展には、国内での疾患の全体的把握と理解が不可欠であり、計画的に疫学調査が実施されてきました。しかし、ある一時点のみの集計にとどまり、質的・量的研究で継続的に追跡し、そのため、希少疾患の病態や自然史を明らかにし、新規治療法の開発につなげるという成果は限られていました。

希少肺疾患のデータ蓄積で、早期診断、新治療法を。  
そこで、日本呼吸器学会は、国家診療で治療する可能性のある希少肺疾患を継続的に登録する制度を創設し、希少疾患の診療や研究の基盤となるデータベースを構築することが必要と考えました。海外では、希少疾患のさらなる診断的治療の向上に貢献する目的で登録する制度が設立され、早期診断や治療の発展、治療の進歩につなげる取り組みが、以前から行われていました。

2種の希少肺疾患の登録開始！  
本研究では、登録制度の手始めとして「難治性疾患」が開発された、あるいは開発中の特定難病(申請手しずい)疾患と考え、対象をリンパ脈管筋腫症(LAM)、α1-アンチトリプシン欠乏症(AATD)、の2疾患より開始する予定です。特許審判法により経済的な支援を受け、難治性難病研究会、難病・分子生物学会の賛同を得て開始し、事務局は疾患(LAMやAATD)の診療実績豊富な順天堂大学附属順天堂病院呼吸器内科が担当することになりました。また、難病プラットフォーム(日本医療研究開発機構の難治性疾患活用化研究事業)のレジスティアシステムを使用させていただき、厚労省研究開発局(難治性難病疾患・新薬創出に関する調査研究)のご協力もいただき実施しております。

登録に向けての手順は、登録制度ホームページ<http://lamand.com/>をご覧ください。  
あるいは下記の手続き局にお問い合わせください。

事務局担当 瀬山 邦明  
e-mail: kuroyama@jast.or.jp  
〒113-8421 東京都文京区本郷3-1-1 順天堂大学附属順天堂病院呼吸器内科  
TEL: 03-5862-0862 FAX: 03-5862-0817

希少肺疾患登録制度  
<http://lamand.com/>

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・肺高血圧に関する調査研究

## 1-2. LAM レジストリ

LAM レジストリに関して、AMED 難治性疾患実用化研究事業「希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」からの支援を受け、希少肺疾患登録制度を利用し Web 登録システムを構築した。現在 11 施設が登録され、それぞれの施設の倫理委員会承認後、登録開始可能となった。(資料)

令和 2 年現在、2 施設より、計 15 人の患者登録がなされている。

## 1-3. 指定難病患者データベースを用いた疫学研究

2019 年 9 月に厚労省に手続きを申請し、2020 年 4 月に承諾を得て 10 月にデータ提供を受けている。2015 年、2016 年、2017 年の 3 年分のデータを提供受けた。医療受給者数に対して 50%弱の件数の症例数に留まり、欠損データや重複データの存在などが認められた。



(2) 肺胞低換気症候群 (AHS)

2-1. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)診療ガイドライン(GL)

AHS は睡眠時無呼吸症候群 (SAS) と病態が大きく重なり、AHS の診療において SAS の診療指針作成は重要となる。(下図)

日本呼吸器学会と厚生労働省「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班(以下、本研究班) 監修の下、本研究班の研究分担者：陳和夫が作成委員会委員長となり、令和 2 年 7 月、「睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診療ガイドライン 2020」を出版した。

新 GL は 36 項目のクリニカルクエスチョン (CQ) や診療に関するアルゴリズムなどで構成される。第 60 回日本呼吸器学会総会 (9 月 20~22 日、ウェブ開催) でその新 GL の要点を解説し呼吸器専門医のみならず広く啓発に努めた。

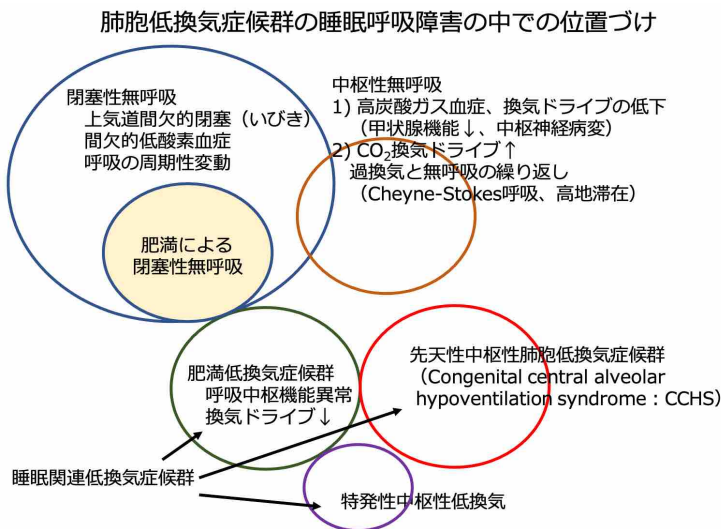


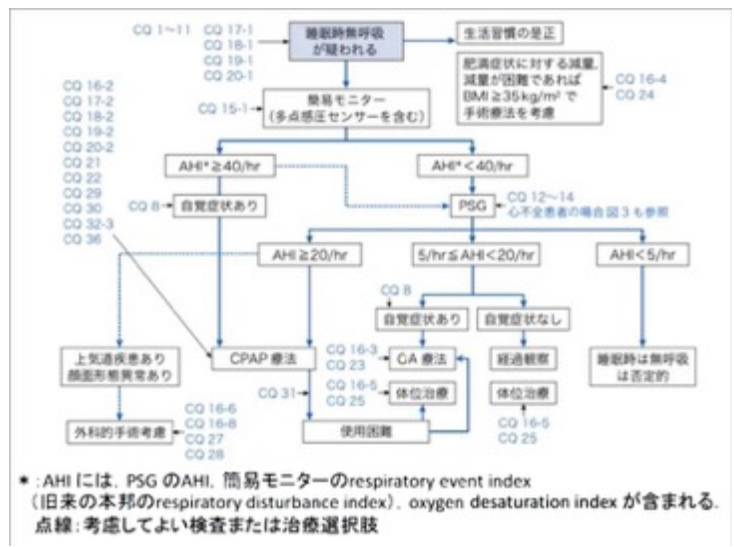
図. 肺胞低換気症候群の睡眠呼吸障害の中での位置づけ



～過去の関連 GL も参考に、保険適用を基準として作成～

SAS に関するガイドライン (GL) としては、これまで 2005 年に睡眠呼吸障害研究会が『成人の睡眠時無呼吸症候群診断と治療のためのガイドライン』、2010 年には日本循環器学会が『循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン』を刊行。海外でも 2013 年に米国内科学会、2019 年に米国睡眠学会が GL を刊行している。新 GL の作成に当たっては、さらに 1966~2017 年の関連文献を検索し、現状の保険適用を基準として診療アルゴリズムなどに対応する形で CQ を設け (図)、適宜推奨の強さやエビデンスレベルを記載した。

エビデンスレベル A で強く推奨される項目としては、①持続陽圧呼吸 (CPAP) 治療は閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) に有効であり、OSA による日中の眠気などの臨床症状が強い症例、および中等症~重症例では CPAP 治療が第一選択となる②portable monitor (簡易モニター) は、ポリソムノグラフィーに比べ測定項目数は少なく、中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) の判定精



\* : AHIには、PSGのAHI、簡易モニターのrespiratory event index (旧来の本邦のrespiratory disturbance index)、oxygen desaturation indexが含まれる。点線：考慮してよい検査または治療選択肢

度が低い場合 CSA の診断に使用しない—などが挙げられた。

その他、SAS の疫学や臨床症状と診断、OSA の合併症と各種治療、CSA の各種治療などに加え、SAS 患者の運転や遠隔医療に関する CQ についても、推奨の強さやエビデンスレベルを可能な限り記載した。～学際的内容で多職種の利用を想定～

SAS は学際的な病態を有しており、医師単独ではなく医療チームにより管理が行われるため、新 GL の作成委員には SAS に関連する各領域の医師だけでなく、看護師や疫学専門職にも加わり、多方面からの意見を参考にして策定されている。

## 2-2. 病因・病態に関する重要な発見

2-2-1. Adult cases of late-onset CCHS and PHOX2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis. Clin Sleep Med. 2020 Nov 15;16(11):1891-1900. doi: 10.5664/jcsm.8732.

CCHS の診断には PHOX 2B 変異の同定が重要であることが知られている。成人 late-onset CCHS においても PHOX 2B 変異を認めることを pooled analysis において認めた。

The image shows the cover of a scientific article from the Journal of Clinical Sleep Medicine (JCSM). The title is "Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis". The authors listed are Aoi Hira, MD, PhD, Hajime Kasai, MD, PhD, Mikio Shigenaga, Koichi Ogino, MD, PhD, Ayako Sasaki, MD, PhD, Kiyoshi Hayashi, MD, PhD, Koichiro Tazumi, MD, PhD. The article is categorized under "SCIENTIFIC INVESTIGATIONS". The cover also includes the JCSM logo and the text "Journal of Clinical Sleep Medicine".

The image shows the cover of a scientific article from the journal Diagnostics. The title is "Circulating Anti-Sorting Nexins 16 Antibodies as an Emerging Biomarker of Coronary Artery Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea". The authors listed are Yasuko Katsumata, Jiro Terada, Takuma Matsumura, Ken Koshikawa, Seichiro Sakao, Go Taniyoshi, Natsuko Shimizu, Rika Nakamura, Hideyuki Kuroda, Kengo Nagahama, Yoshiko Kobayashi, Hiroki Kobayashi, Yasuo Iwadate, Xiao-Meng Zhang, Takaki Hiwasa, and Koichiro Tazumi. The article is categorized under "diagnostics". The cover also includes the Diagnostics logo and the MDPI logo.

2-2-2. Circulating anti-sorting nexins 16 antibodies as an emerging biomarker of coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea. Diagnostics (Basel) 2020;10:71. doi:10.3390/diagnostics10020071.

睡眠時に低換気・低酸素血症を呈する病態において、心血管系の合併症の発症リスクが高い患者では、血中の anti-sorting nexins 16 antibodies が高値であることを認め、今後有用なバイオマーカーになりうると考えられた。

## 2-3. CCHS に対する横隔膜ペーシング

AHS への根治的治療法は確立されていない。特に CCHS の低換気は有効な治療法が確立しておらず、成長によっても改善しない永続性のものである。低換気の悪化の予防、全身臓器への影響の軽減が最も重要であり、成人の肺胞低換気症候群では、NPPV 療法がほとんどの例で有効である。近年、導入が広がっている横隔神経ペーシングについては、本邦で 2019 年に CCHS に対する横隔膜ペーシングが保険収載され、実施例が散見される。

### (3) $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

#### 3-1. $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) レジストリ

$\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) レジストリに関して、LAM と同様に、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。現在 11 施設が登録され、2 施設で登録が始まっているが、令和 2 年現在、登録症例数は 0 例である。尚、Web 登録システムの改良中である。

#### 3-2. Alpha-1 MP (Prolastin<sup>®</sup>-C)保険適用に向けて

欧米では AATD 患者に対して Alpha<sub>1</sub>-Proteinase Inhibitor, Modified Process (Alpha-1 MP)による補充療法が行われている。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 の調査結果は Seyama K, et al. *Respir Investig* 2019;57:89-96 にて報告済みである。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 は既報と一致していた。PMDA 審査を終了して、保険収載に向けて動いている。

#### 3-3. 病因・病態に関する重要な発見

##### 3-3-1. UK Biobank データ解析による遺伝子型診断の意義

The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J* 2020;56:2001441.(Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, et al.)

AATD は原因遺伝子として SERPINA1 の PI \* ZZ 遺伝子型に主に起因するが、未発症症例における遺伝子型決定による PI \* ZZ 遺伝子型の特定は、禁煙などの予防介入などにより発症予防に繋がるなど、患者の予後改善に寄与する可能性がある。英国 UK のバイオバンクデータを用いた共同研究により、未診断遺伝子異常症例が多数存在することが明らかとなった。

UK バイオバンクに登録されている遺伝子データ約 45 万人の遺伝子データ解析によると、同定された PI \* ZZ キャリア 140 例の 90%以上が AATD と診断されていないことが示された。積極的な遺伝診断の意義が示唆された。



#### The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes

Tomoko Nakanishi<sup>1,2,3,4,5</sup>, Vincenzo Forgetta<sup>6</sup>, Tomohiro Handa<sup>6</sup>, Toyohiro Hirai<sup>4</sup>, Vincent Mooser<sup>1,7</sup>, G. Mark Lathrop<sup>8</sup>, William O.C.M. Cookson<sup>9,10</sup> and J. Brent Richards<sup>11,12</sup>

**Affiliations** <sup>1</sup>Dept of Human Genetics, McGill University, Montreal, QC, Canada, <sup>2</sup>Centre for Clinical Epidemiology, Dept of Medicine, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, QC, Canada, <sup>3</sup>Kyoto-McGill International Collaborative School in Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, <sup>4</sup>Dept of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, <sup>5</sup>Research Fellow of Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo, Japan, <sup>6</sup>Dept of Advanced Medicine for Respiratory Failure, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, <sup>7</sup>Canada Excellence Research Chair in Genomic Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada, <sup>8</sup>McGill University and Genome Quebec Innovation Centre, Montreal, QC, Canada, <sup>9</sup>National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK, <sup>10</sup>Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK, <sup>11</sup>Division of Endocrinology, Dept of Medicine, Human Genetics, Epidemiology and Biostatistics, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, QC, Canada,

**Correspondence** J. Brent Richards, Pavilion H-413, Jewish General Hospital, 3755 Cote Ste Catherine, Montreal, QC, Canada, H3T 1E2. E-mail: brent.richards@mcgill.ca

④ERSpublications

Only 6.4% of those with genotype-defined alpha-1 antitrypsin deficiency had been diagnosed with this serious disease in UK Biobank. Genotype-guided diagnosis could help to identify the thousands of people in the UK with this partially preventable disease. <https://bit.ly/3Mdu5Ng>

Cite this article as: Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, et al. The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001441. <https://doi.org/10.1183/13993003.01441-2020>

**ABSTRACT** Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD), mainly due to the P1\*ZZ genotype in SERPINA1 is one of the most common inherited diseases. Since it is associated with a high disease burden and partially prevented by smoking cessation, identification of P1\*ZZ individuals through genotyping could improve health outcomes.

We examined the frequency of the P1\*ZZ genotype in individuals with and without diagnosed AATD from UK Biobank, and assessed the associations of the genotypes with clinical outcomes and mortality. A phenotype-wide association study (PheWAS) was conducted to reveal disease associations with genotypes. A polygenic risk score (PRS) for forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>)/forced vital capacity (FVC) ratio was used to evaluate variable penetrance of P1\*ZZ.

Among 458 164 European-ancestry participants in UK Biobank, 140 had the P1\*ZZ genotype and only nine (6.4%, 95% CI 1.4–11.7%) of them were diagnosed with AATD. Those with P1\*ZZ had a substantially higher odds of COPD (OR 8.8, 95% CI 5.8–13.3), asthma (OR 2.0, 95% CI 1.4–3.0), bronchiectasis (OR 7.3, 95% CI 3.2–16.8), pneumonia (OR 2.7, 95% CI 1.5–4.9) and cirrhosis (OR 7.8, 95% CI 2.5–24.6) diagnoses and a higher hazard of mortality (2.4, 95% CI 1.2–4.6), compared to P1\*MM (wildtype) (*n*=398 428). These associations were stronger among smokers. PheWAS demonstrated associations with increased odds of emphysema, pneumothorax, cachexia, polycythemia, aneurysm and pancreatitis. Polygenic risk score and P1\*ZZ were independently associated with FEV<sub>1</sub>/FVC,  $-0.7$  (OR, 1.4 per 1-s change, 95% CI 1.4–1.5) and OR 4.5, 95% CI 3.8–5.9, respectively.

The important underdiagnosis of AATD, whose outcomes are partially preventable through smoking cessation, could be improved through genotype-guided diagnosis.

Copyright ©ERS 2020. This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License 4.0.

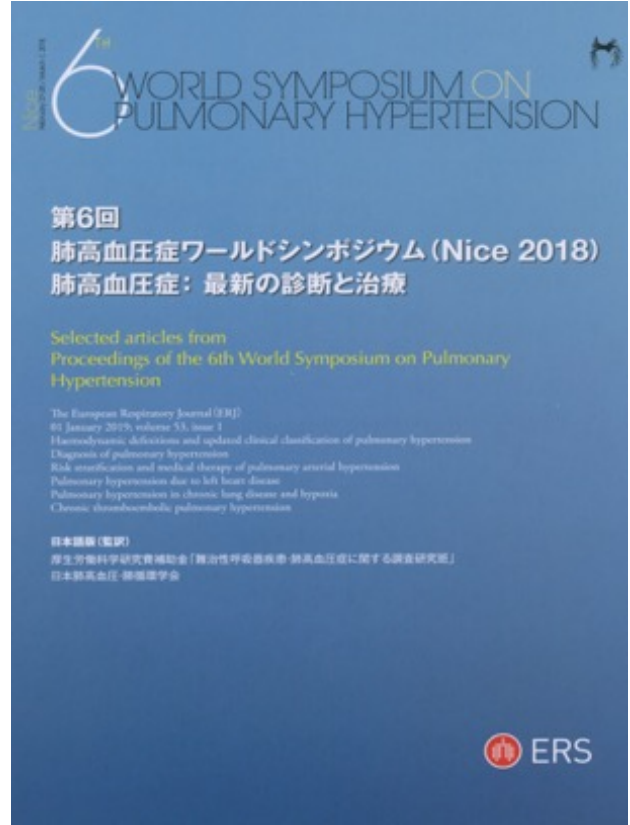
(4) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

2-1. 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](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。

令和2年度11月に Minds 認証をうけた。



2-2. 世界における肺高血圧症の臨床・研究の進歩を集約している PH ワールドシンポジウム Nice 2018 の日本語訳「肺高血圧症：最新の診断と治療」を European Respiratory Society の著作権で上梓し、日本肺高血圧・肺循環学会および当該研究班が監訳した。

2-3. AMED 研究と連携して難病政策研究の遂行をした。


(臨床研究・治験推進研究事業) 全国患者レジストリ Japan PH Registry のデータを活用し肺動脈性肺高血圧症に対する Precision Medicine を実施するためのコンセプト策定研究 (研究代表者：田村雄一)

日本肺高血圧・肺循環学会の Japan PH Registry のデータを活用し、肺動脈性肺高血圧症に対する Precision Medicine を実施するためのコンセプト策定研究を実施している。当研究班の肺高血圧症診療に関係している分担研究者が参加している。

## 2-4. 病因・病態に関する重要な発見

2-4-1. Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO<sub>2</sub> level to avoid tissue hypoxia. *Respirology* 2020;25:97-103. doi:10.1111/resp.13574. (須田理香、他)

心拍出量が低い肺高血圧症患者さんでは、組織低酸素を避けるために、PaO<sub>2</sub> レベルをより高く維持する必要があることを認めた。在宅酸素療法の流量設定において、病態（疾患）を考慮する必要性を新たに確認した科学的知見である。



ORIGINAL ARTICLE

### Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO<sub>2</sub> level to avoid tissue hypoxia

Risa SUDA,<sup>1</sup> Noriaki TANABE,<sup>1,2</sup> Jiro TERADA,<sup>1</sup> Akiya NAITO,<sup>1</sup> Hajime KASAI,<sup>1</sup> Reinosuke NISHIMURA,<sup>1</sup> Takahiro JUJO SANADA,<sup>1,2</sup> Tomoyasu SUGIURA,<sup>1,2</sup> Susumu SAKAKO<sup>1</sup> AND KOICHIRO TATSUMI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>2</sup>Department of Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

**ABSTRACT**  
Background and objective: The optimal oxygen supplementation needed to avoid tissue hypoxia in patients with pulmonary hypertension (PH) remains unclear. This study aimed to identify the arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) level needed to avoid tissue hypoxia which results in a poor prognosis in patients with PH.  
Methods: We retrospectively analysed the data for 1371 right heart catheterizations in patients suspected of having PH between 1982 and 2017 at our institution. Examinations were classified according to mean pulmonary arterial pressure (mPAP), cardiac index (CI) and the presence of lung disease, pulmonary arterial hypertension (PAH) or chronic thromboembolic PH (CTEPH). The PaO<sub>2</sub> levels needed to avoid tissue hypoxia were compared in each subgroup.  
Results: The estimated PaO<sub>2</sub> equivalent to a mixed venous oxygen tension (PvO<sub>2</sub>) of 32 mm Hg (tissue hypoxia) was 63.2 mm Hg in all patients, 77.0 mm Hg in those with decreased CI (<2.5 L·min<sup>-1</sup>·m<sup>2</sup>) and 57.0 mm Hg in those with preserved CI. Multivariate regression analysis identified mPAP, CI and PaO<sub>2</sub> as the independent predictors of extremely low PvO<sub>2</sub>. Similar results were observed regardless of the severity of PH or the presence of lung disease, PAH or CTEPH. The PaO<sub>2</sub> level needed to avoid tissue hypoxia was higher in patients with mild PH and decreased CI than in those with severe PH and preserved CI (78.2 vs 61.5 mm Hg).  
Conclusion: These findings indicate that a decreased CI rather than increased mPAP induces tissue hypoxia in PH. Patients with PH and decreased CI may need adjustment of oxygen therapy at higher PaO<sub>2</sub> levels compared with patients with preserved CI.

**KEYWORDS:** cardiac index, long-term oxygen therapy, pulmonary hypertension, tissue hypoxia

Correspondence: Risa Suda, Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chiba City 260-8602, Japan. Email: suda.risa@chiba-u.jp  
Received 21 October 2019; revised 1 February 2020; accepted 16 March 2020. Associate Editor: Tomoko Goto, Senior Editor: Toshi Nishimura.

© 2019 Asian Pacific Society of Respirology  
*Respirology* 2020; 25: 97–103  
doi:10.1111/resp.13574

2-4-2. Psychometric validation of a Japanese version of the emPHasis-10 questionnaire, a patient-reported outcome measure for pulmonary hypertension – Multicenter study in Japan -. *Circ Rep* 2020;2:255-259. doi:org/10.1253/circrep.CR-20-0014. (竹安里香、他) 日本における肺高血圧症レジストリを利用して、肺高血圧症患者さんの精神身体的活動制限に関して emPHasis-10 を使用して評価した。日常臨床で使用するのに簡便な HRQoL 評価である emPHasis-10 は、今後さらなる利活用が臨まれる。



### Psychometric Validation of a Japanese Version of the emPHasis-10 Questionnaire, a Patient-Reported Outcome Measure for Pulmonary Hypertension – Multicenter Study in Japan –

Rika Takayama, RSc; Yuzuki Tamura, MD, PhD; Kohjiro Abe, MD, PhD; Ayumi Goto, MD, PhD; Tomo Saitoh, MD, PhD; Rika Suda, MD, PhD; Nobuhito Tanabe, MD, PhD; Ichiro Tsujino, MD, PhD; Tsutomu Yamazaki, MD, PhD; Koichiro Tatsumi, MD, PhD

**Background:** The emPHasis-10 questionnaire is a disease-specific patient-reported outcome assessment of quality of life (QoL) in pulmonary hypertension (PH). The aim of this study was to psychometrically validate a linguistically validated Japanese version of the emPHasis-10.

**Methods and Results:** Japanese patients with PH (age ≥18 years) and no change in functional status, or initiation or change in PH-specific treatment during the past 3 months were recruited from 5 institutions from August 2018 to July 2019. A set of questionnaires was administered twice. The validity and reliability of the emPHasis-10 were assessed using the data of 79 patients. On concurrent validity analysis, a moderate-to-strong correlation was seen with the total score of a 4-item version of the Minnesota Living with Heart Failure modified for PH (MLHFQ-PH), Hospital Anxiety and Depression Scale, Dyspnea-12 questionnaire, European Quality of Life-5 Dimensions questionnaire (EQ-5D), and 8-item walk test, with a notably strong correlation with the MLHFQ-PH (0.77) and EQ-5D (<0.64). On test-retest validity, a lower increasing trend of the emPHasis-10 score was observed across 4 World Health Organization functional status groups (Linnichsen-Tappin test, 1-sided, P<0.01). Intraclass correlation coefficient for test-retest reliability was 0.86, and the Cronbach's alpha internal consistency was 0.83.

**Conclusions:** The Japanese emPHasis-10 questionnaire is psychometrically valid to evaluate QoL in Japanese PH patients in a clinical setting.

**Key Words:** emPHasis-10; Japanese population; Patient-reported outcome; Psychometric validation; Pulmonary hypertension

**P**ulmonary hypertension (PH) is a condition in which the pulmonary artery pressure is increased due to various causes. It often progresses to right heart failure (RHF), eventually leading to death. Although breathlessness and fatigue are the main symptoms, quality of life (QoL) is significantly impaired because of the impact on mental aspects, not only on the physical aspect but also on the mental aspect.<sup>1,2</sup> Advancement in medical therapy for pulmonary arterial hypertension (PAH), which represents the long-term prognosis of PH,<sup>3,4</sup> has been observed over the past decades, but the assessment of QoL, especially through proper management, is essential. The emPHasis-10 questionnaire is a multidimensional, disease-specific patient-reported outcome (PRO) assessment of QoL in patients with PH, developed through joint research by the University of Manchester and the Pulmonary Hypertension Association UK, organized by patients with PH. It consists of 10 questions on the important compo-

Received February 11, 2020; accepted February 11, 2020; AS-Stage Advance Publication online March 26, 2020. Time for primary review: 1 day.  
Graduate School of Public Health (R.T.), Innovation and Research Support Center (I.R.), International University of Health and Welfare, Tokyo; Pulmonary Hypertension Clinic, International University of Health and Welfare (Y.T.), Tokyo; Department of Cardiology, International University of Health and Welfare School of Medicine, Narita (Y.T.), Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka (R.A.); Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University School of Medicine, Kyoto (A.G.); Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba (R.S., N.T., K.T.); Department of Respirology, Pulmonary Hypertension Clinic, Saitama Naritoh Hospital, Naritoh (O.T.) and Inamed Medical Center, Hokkaido University Hospital, Sapporo (I.T.); Home Medical Center, Tsuchi Tamura, MD, PhD, Pulmonary Hypertension Clinic, International University of Health and Welfare (M.S. Hospital), 1-3-3 Minami, Maeno-ku, Tokyo 166-8502, Japan. E-mail: suda.risa@chiba-u.jp  
All rights are reserved by the Japanese Circulation Society. For permission, please e-mail: crj@jcs.or.jp  
ISSN 2434-6799

Circulation Reports | Vol. 2, April 2020

2-4-3. Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model. *Pulm Circ* 2020;10:1-10. doi:10.1177/2045894020929147. (重城喬行、他)  
肺動脈性肺高血圧症のモデル動物である SU5416/hypoxia rat を用いた研究で、世界で初めて、腸内マイクロバイオーームを変えることで、遠隔臓器である肺における肺高血圧症の改善を認めた。今後、新規治療戦略となりうる。



### Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model

Takayuki J. Sanada<sup>1,2</sup>, Koji Hosomi<sup>3</sup>, Hiroki Shoji<sup>1</sup>, Jonguk Park<sup>4</sup>, Akira Naito<sup>1</sup>, Yumiko Ikubo<sup>5</sup>, Asako Yanagisawa<sup>6</sup>, Takayuki Kobayashi<sup>1</sup>, Hideki Miwa<sup>7</sup>, Rika Suda<sup>1</sup>, Seichiro Sakano<sup>8</sup>, Kenji Mizuguchi<sup>1,9</sup>, Jun Kunisawa<sup>1</sup>, Nobuhiro Tanabe<sup>10</sup> and Koichiro Tatsuji<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>2</sup>Department of Pulmonology, Institute for Cardiovascular Research (ICAR), Chiba University Medical Center, Anam-district, the Netherlands; <sup>3</sup>Center for Vaccine and Adjuvant Research and Laboratory of Gut Microbiome System, National Institute of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition, Chiba, Japan; <sup>4</sup>Artificial Intelligence Center for Health and Biomedical Research, National Institute of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition, Chiba, Japan; <sup>5</sup>Institute for Protein Research, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>6</sup>Department of Respirology, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>7</sup>Department of Respirology, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>8</sup>Department of Respirology, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>9</sup>Department of Respirology, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>10</sup>Department of Respirology, Chiba University, Chiba, Japan

#### Abstract

The pathogenesis of pulmonary arterial hypertension is closely associated with dysregulated inflammation. Recently, abnormal alterations in gut microbiome composition and function were reported in a pulmonary arterial hypertension experimental animal model. However, it remains unclear whether these alterations are a result of the cause of pulmonary arterial hypertension. The purpose of this study was to investigate whether alterations in the gut microbiome affected the hemodynamics in SU5416/hypoxia rats. We used the SU5416/hypoxia rat model in our study. SU5416/hypoxia rats were treated with a single SU5416 injection (20 mg/kg) and a three-week hypoxia exposure (10% O<sub>2</sub>). Three SU5416/hypoxia rats were treated with a combination of four antibiotics (SU5416/hypoxia + Abx group) for four weeks. Another group was exposed to hypoxia (10% O<sub>2</sub>) without the SU5416 treatment, and control rats received no treatment. Fecal samples were collected from each animal, and the gut microbiota composition was analyzed by 16S rRNA sequencing. The antibiotic treatment significantly suppressed the vascular remodeling, right ventricular hypertrophy, and increase in the right ventricular systolic pressure in SU5416/hypoxia rats. 16S rRNA sequencing analysis revealed gut microbiota modification in SU5416/hypoxia + Abx group. The Firmicutes-to-Bacteroidetes ratio in SU5416/hypoxia rats was significantly higher than that in control and hypoxia rats. Compared with the control microbiota, 14 bacterial genera, including *Bacteroides* and *Akkermansia*, increased, whereas seven bacteria, including *Rothia* and *Prevotellaceae*, decreased in abundance in SU5416/hypoxia rats. Antibiotic-induced modification of the gut microbiota suppresses the development of pulmonary arterial hypertension. Dysbiosis may play a causal role in the development and progression of pulmonary arterial hypertension.

#### Keywords

vascular remodeling, dysbiosis, pulmonary hypertension experimental, pathogenesis, inflammation

Date received: 7 February 2020; accepted: 1 May 2020

*Pulmonary Circulation* 2020, 10(3) 1–10

DOI: 10.1177/2045894020929147

#### Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive cardiovascular disease characterized by elevated pulmonary arterial pressure, leading to right heart failure.<sup>1</sup> PAH

Corresponding author:

Takayuki J. Sanada, Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chiba, Chiba City 260-8670, Japan.

Email: [sanada@respi.chiba-u.ac.jp](mailto:sanada@respi.chiba-u.ac.jp)

Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work, without further permission provided the original work is properly cited. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/> for more details.

SAGE

(5) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

5-1. AMED 研究と連携して難病政策研究の遂行をした。

5-1-1. (臨床研究・治験推進研究事業) レジストリを活用した慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するエドキサバンの適応拡大のための第Ⅲ相医師主導治験 (研究代表者: 阿部弘太郎)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する抗凝固療法エドキサバンの適応拡大を目指して、レジストリ構築を活用した医師主導治験を実施している。本研究班の肺高血圧症診療に関係している分担研究者(が参加している。

5-1-2. (難治性疾患実用化研究事業) 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 (研究代表者: 阿部弘太郎)



慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する抗凝固療法 DOAC の有用性を検証するためレジストリ構築を行っている。DOAC の有用性を単アームで確認するためには対照群が必要である。対照群として CTEPH レジストリが役に立つ可能性もある。本研究班の肺高血圧症診療に関係している分担研究者が参加している。

5-1-3. (難治性疾患実用化研究事業) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺動脈バルーン形成術の医療の質評価及びフィードバックシステムを構築する社会実装研究

研究代表者: 小川久雄 (事務局: 大郷剛)、慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺動脈バルーン形成術の有用性を確認するための、前向き登録研究を実施している。当研究班の肺高血圧症診療に関係している分担研究者が参加している。

5-2. 直近 1 年で開発された新たな治療法

5-2-1. Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan. (Tanabe N, et al. Pulm Circ 2020;10:204589402093898-9)





(6) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

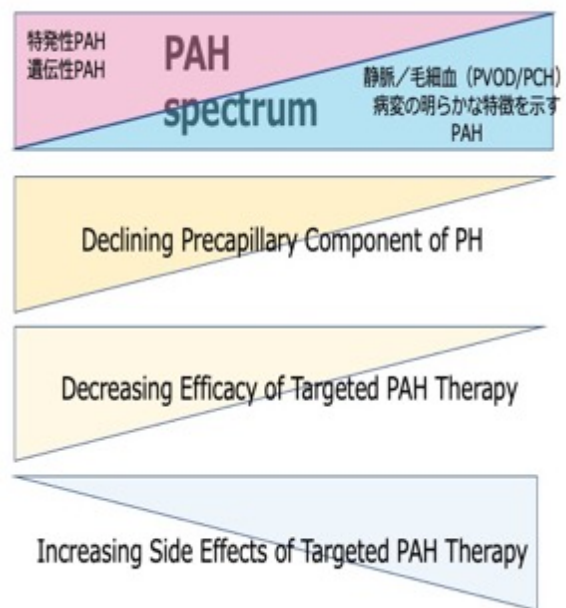
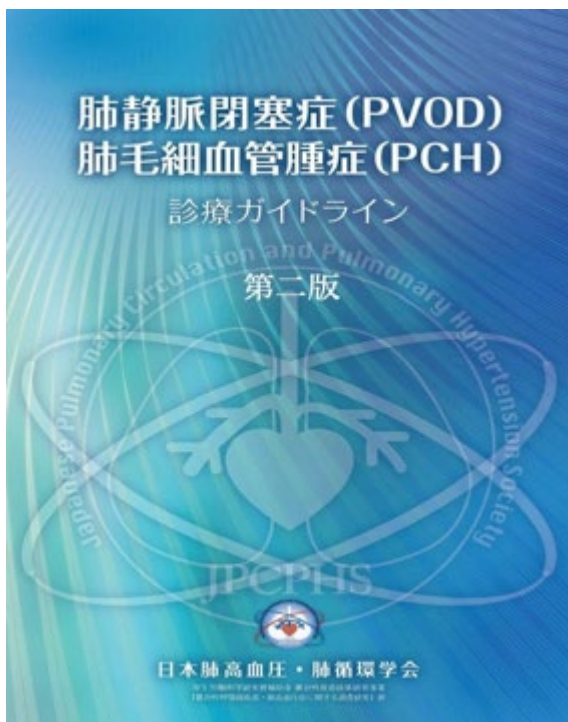
3-1. PVOD/PCH 診療ガイドライン第二版作成に向けて

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.jcqh.c.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)

「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: 松原広己、研究分担者: 小川愛子、坂尾誠一郎、田邊信宏、研究代表者: 巽浩一郎)」をすでに公表している。

PH ワールドシンポジウム Nice 2018 で、PVOD/PCH の位置付けの変化が提唱された。従来は PAH とは離れた概念であり、肺静脈および毛細血管に病変の主座がある病態と定義されていた。2018 年の会議では、PVOD/PCH は PAH スペクトラムの一部と考えた方が良いのではないかと提唱された。



この考えに基づくと PVOD/PCH に対する治療戦略が変わる可能性がある。現在、再度文献 Review を行い、ガイドライン作成委員会で Discussion を始めている。

(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) の遺伝子検査

オスラー病における発症原因遺伝子 (既知の発症原因遺伝子である *ENG*、*ACVRL-1*・*ALK-1*、*SMAD4*、*BMPR2* の遺伝子) 解析が保険収載された。

## D. 考察

### (1) 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) である。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、合併する気胸に対するシステマティックレビューを行い、日本呼吸器学会誌上で公開した。

難病プラットフォームのレジストリシステムを使用して、LAM および AATD の登録制度を運用開始し、継続している。

### (2) 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り移行期医療の重要性が示唆されている。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发出し、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。

### (3) $\alpha_1$ -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システムを使用して、LAM および AATD の登録制度を運用開始し、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。

$\alpha_1$ -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  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP (Prolastin<sup>®</sup>-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。

### (4) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

「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、アンブリセンタン、マシテンタン、プロスタグランジン I<sub>2</sub> 製剤: アイロプロスト、プロスタグランジン I<sub>2</sub> 受容体 (IP 受容体) 作動薬: セレキシバグ) 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、アンブリセンタン、マシテンタン、プロスタグランジン I<sub>2</sub> 製剤: イロプロスト、プロスタグランジン I<sub>2</sub> 受容体 (IP 受容体) 作動薬: セレキシバグ) 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 (エポプロステノール) 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) 製剤エポプロステノールは、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 (GRADE2D、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。

#### (5) 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。

#### (6) 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 $\alpha$ 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 $[D_{LCO}]$ 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。

#### (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。

そのような状況の中、オスラー病における発症原因遺伝子（既知の発症原因遺伝子である *ENG*、*ACVRL-1*・*ALK-1*、*SMAD4*、*BMPR2*の遺伝子）解析が保険収載された。今後のデータ蓄積を待ち、日本の実態を明らかにする必要がある。

## E. 結論

令和 2 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 3 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

「令和 2 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。

## 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





## II. 分 担 研 究 報 告



## $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症の遺伝子型に関連する未診断疾病負荷

研究代表者 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

SERPINA1 の PI \* ZZ 遺伝子型に主に起因する $\alpha_1$  アンチトリプシン欠乏症（AATD）は、最も一般的な遺伝性疾患の 1 つである。禁煙によって部分的に予防されるため、遺伝子型決定による PI \* ZZ 遺伝子型の特定は、患者の予後改善する可能性がある。UK Biobank から AATD と診断された者と診断されていない者の PI \* ZZ 遺伝子型の頻度を調査し遺伝子型と臨床転帰および死亡率との関連を評価した。解析にはフェノムワイド関連解析(PheWAS)を用いた。1 秒率への多遺伝子リスクスコア(PRS)を用い PI \* ZZ の浸透度を評価した。

UK Biobank に登録されたヨーロッパ人 458,164 名のうち、140 人が PI \* ZZ 遺伝子型を有し、そのうち 9 人が AATD と診断済みだった。PI \* ZZ は PI \* MM と比較して、COPD、喘息、気管支拡張症、肺炎、および肝硬変の診断と強く相関が見られた。死亡リスクはハザード比 2.4 と強い相関があった。PheWAS では、膿胸、気胸、悪液質、多血症、動脈瘤、および肺炎の増加との関連を示した。PRS と PI \* ZZ は、独立して閉塞性障害と関連していた。AATD の低い診断率、そして、喫煙などによる部分的な予防可能性を鑑みると、遺伝子型に基づく診断が AATD 治療に貢献する可能性が示唆された。

共同研究者：

中西智子, Vincenzo Forgetta, 半田知宏, Vincent Mooser, G. Mark Lathrop, William O.C.M. Cookson, J. Brent Richards

### A. 研究目的

$\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症（AATD）は、禁煙によって部分的に予防される重度の呼吸器遺伝性疾患である。SERPINA1 遺伝子変異のうち PI \* ZZ 遺伝子型が主たるものであるが、PI \* ZZ 遺伝子型を有する人のうち、診断されていない患者がどの程度いるかははっきりとわかっていない。UK Biobank に登録された 45 万人の一般住民データから、AATD 診断の有無にかかわらず、PI \* ZZ 遺伝子型を有する人を対象として調査を行った。

### B. 研究方法

UK Biobank から AATD と診断された個人と診断されていない個人の PI \* ZZ 遺伝子型の頻度を調べ、遺伝子型と臨床転帰および死亡率との関連を評価した。遺伝子型との疾患の関連性を明らかにするために、フェノムワイド関連解析 (PheWAS) を実施した。FEV1 / FVC のポリジェニックスコア (PRS) を使用して、PI \* ZZ の浸透率についても評価した。

### C. 研究結果

UK Biobank に登録されたヨーロッパ人 458,164 名のうち、140 人が PI \* ZZ 遺伝子型を持っており、そのうち 9 人（6.4%、95%CI : 3.4%– 11.7%）が AATD と実際に診断を受けていた。PI \* ZZ は PI \* MM（ワイルドタイプ、n = 398,424）と比較して、COPD（OR : 8.8、95%CI : 5.8 – 13.3）、喘息（OR : 2.0、

95%CI : 1.4 – 3.0)、気管支拡張症 (OR : 7.3、95%CI : 3.2-16.8)、肺炎 (OR : 2.7、95%CI : 1.5-4.9)、および肝硬変の診断 (OR : 7.8、95%CI 2.5 – 24.6) と強く相関が見られた。死亡リスクについてもハザード比 2.4 (95%CI : 1.2- 4.6) と強い相関があった。これらの関連は喫煙者でより強い傾向にあった。PheWAS では、膿胸、気胸、悪液質、多血症、動脈瘤、および痔炎の増加との関連を示した。PRS と PI \* ZZ は、独立して FEV1 / FVC <0.7 と関連していた (OR : PRS 1 SD 変化あたり 1.4、95%CI : 1.4 – 1.5 および OR : 4.5、95%CI : 3.0 – 6.9)。

#### **D. 考察**

AATD の低い診断率、そして、喫煙などによる部分的な予防可能性を鑑みると、遺伝子型に基づく診断が AATD 治療に貢献する可能性が示唆された。

#### **E. 結論**

PI \* ZZ キャリアの 90%以上が AATD と診断されていないことが示された。英国全体では 17,000 人以上が PI \* ZZ 遺伝子型を有していると推定され、疾患リスクや予後不良となるリスクがあると考えられる。進行中のゲノムスイニシアチブで PI \* ZZ 遺伝子型を持つ個人を特定することは、その人々に禁煙や AATD 特異的な治療による利益をもたらすと期待される。

#### **F. 研究発表**

##### 1. 論文

Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, Hirai T, Mooser V, Lathrop GM, Cookson WOCM, Richards JB. The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J* 2020;56:2001441.(early view)



# The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes

Tomoko Nakanishi <sup>1,2,3,4,5</sup>, Vincenzo Forgetta <sup>2</sup>, Tomohiro Handa <sup>6</sup>, Toyohiro Hirai<sup>4</sup>, Vincent Mooser<sup>1,7</sup>, G. Mark Lathrop<sup>8</sup>, William O.C.M. Cookson <sup>9,10</sup> and J. Brent Richards <sup>1,2,11</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>Dept of Human Genetics, McGill University, Montréal, QC, Canada. <sup>2</sup>Centre for Clinical Epidemiology, Dept of Medicine, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, McGill University, Montréal, QC, Canada. <sup>3</sup>Kyoto-McGill International Collaborative School in Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. <sup>4</sup>Dept of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. <sup>5</sup>Research Fellow of Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo, Japan. <sup>6</sup>Dept of Advanced Medicine for Respiratory Failure, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. <sup>7</sup>Canada Excellence Research Chair in Genomic Medicine, McGill University, Montréal, QC, Canada. <sup>8</sup>McGill University and Genome Québec Innovation Centre, Montréal, QC, Canada. <sup>9</sup>National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK. <sup>10</sup>Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK. <sup>11</sup>Division of Endocrinology, Depts of Medicine, Human Genetics, Epidemiology and Biostatistics, Jewish General Hospital, McGill University, Montréal, QC, Canada.

**Correspondence:** J. Brent Richards, Pavillon H-413, Jewish General Hospital, 3755 Cote Ste Catherine, Montréal, QC, Canada, H3T 1E2. E-mail: [brent.richards@mcgill.ca](mailto:brent.richards@mcgill.ca)

@ERSpublications

**Only 6.4% of those with genotype-defined alpha-1 antitrypsin deficiency had been diagnosed with this serious disease in UK Biobank. Genotype-guided diagnosis could help to identify the thousands of people in the UK with this partially preventable disease.** <https://bit.ly/3dMu5Ng>

**Cite this article as:** Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, *et al.* The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001441 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01441-2020>].

**ABSTRACT** Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD), mainly due to the PI\*ZZ genotype in *SERPINA1*, is one of the most common inherited diseases. Since it is associated with a high disease burden and partially prevented by smoking cessation, identification of PI\*ZZ individuals through genotyping could improve health outcomes.

We examined the frequency of the PI\*ZZ genotype in individuals with and without diagnosed AATD from UK Biobank, and assessed the associations of the genotypes with clinical outcomes and mortality. A phenome-wide association study (PheWAS) was conducted to reveal disease associations with genotypes. A polygenic risk score (PRS) for forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>)/forced vital capacity (FVC) ratio was used to evaluate variable penetrance of PI\*ZZ.

Among 458 164 European-ancestry participants in UK Biobank, 140 had the PI\*ZZ genotype and only nine (6.4%, 95% CI 3.4–11.7%) of them were diagnosed with AATD. Those with PI\*ZZ had a substantially higher odds of COPD (OR 8.8, 95% CI 5.8–13.3), asthma (OR 2.0, 95% CI 1.4–3.0), bronchiectasis (OR 7.3, 95% CI 3.2–16.8), pneumonia (OR 2.7, 95% CI 1.5–4.9) and cirrhosis (OR 7.8, 95% CI 2.5–24.6) diagnoses and a higher hazard of mortality (2.4, 95% CI 1.2–4.6), compared to PI\*MM (wildtype) (n=398 424). These associations were stronger among smokers. PheWAS demonstrated associations with increased odds of empyema, pneumothorax, cachexia, polycythaemia, aneurysm and pancreatitis. Polygenic risk score and PI\*ZZ were independently associated with FEV<sub>1</sub>/FVC <0.7 (OR 1.4 per 1-sd change, 95% CI 1.4–1.5 and OR 4.5, 95% CI 3.0–6.9, respectively).

The important underdiagnosis of AATD, whose outcomes are partially preventable through smoking cessation, could be improved through genotype-guided diagnosis.



## SU5416/hypoxia 肺動脈性肺高血圧症のモデルラットにおいて腸内マイクロバイオーームは 肺高血圧症に影響する

補助事業者 巽 浩一郎

千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門 特任教授

### 研究要旨

肺動脈性肺高血圧症の病因には異常な炎症が強く関与している。肺動脈性肺高血圧症モデル動物において、腸内マイクロバイオーームの組成および機能が正常とは異なることが報告された。しかし、この腸内マイクロバイオーームの変化が肺動脈性肺高血圧症の原因であるのか結果であるのかは明らかでない。本研究では、腸内マイクロバイオーームを変化させることで、SU5416/hypoxia 肺動脈性肺高血圧症のモデルラットの血行動態に影響するのかどうかを検討した。SU5416/hypoxia モデルラットは、VEGF 受容体 2 の拮抗薬である SU5416（30mg/kg）の単回投与と 3 週間の低酸素暴露（10%低酸素）により作成した。対照群として低酸素暴露群（10%低酸素）と無処置群を設定した。腸内マイクロバイオーームを変化させるために 4 種類の抗菌薬カクテル（ABx）投与 4 週間を施行した。それぞれの群から便を回収、16S rRNA 遺伝子解読により腸内マイクロバイオーームの網羅的解析を行った。抗菌薬カクテルの投与により SU5416/hypoxia モデルラットの肺血管リモデリング・右室肥大・右室収縮期圧の上昇が抑制された。また、16S rRNA 遺伝子解読の結果、腸内マイクロバイオーームの修飾を認めた。SU5416/hypoxia モデルラットの腸内マイクロバイオーーム解析では、Firmicutes-to-Bacteroidetes の比率が他の群よりも有意に高値であった。SU5416/hypoxia モデルラットでは、Bacteroides・Akkermansia を含む 14 種類の細菌叢の増加、Rothia・Prevotellaceae を含む 7 種類の細菌叢の減少を認めた。抗菌薬カクテル投与による腸内マイクロバイオーームの変化は、肺動脈性肺高血圧症の進展を抑制しえた。Dysbiosis（腸内細菌共生バランス失調）は、肺動脈性肺高血圧症の成立および進展に重要な役割を果たしている可能性がある。

共同研究者：

真田（重城）喬行、Koji Hosomi、東海林寛樹、Jonguk Park、内藤亮、井窪祐美子、柳澤麻子、小林隆之、三輪秀樹、須田理香、坂尾誠一郎、Kenji Mizuguchi、Jun Kunisawa、田邊信宏

### A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症の病因には異常な炎症が強く関与している。肺動脈性肺高血圧症モデル動物において、腸内マイクロバイオーームの組成および機能が正常とは異なることが報告された。しかし、この腸内マイクロバイオーームの変化が肺動脈性肺高血圧症の原因であるのか結果であるのかは明らかでない。本研究では、腸内マイクロバイオーームを変化させることで、SU5416/hypoxia 肺動脈性肺高血圧症のモデルラットの血行動態に影響するのかどうかを検討した。

### B. 研究方法

SU5416/hypoxia モデルラットは、VEGF 受容体 2 の拮抗薬である SU5416（30mg/kg）の単回投与と 3 週間の低酸素暴露（10%低酸素）により作成した。対照群として低酸素暴露群（10%低酸素）と無処置群を設定した。腸内マイクロバイオーームを変化させるために 4 種類の抗菌薬カクテル（ABx）投与 4 週間を施行した。それぞれの群から便を回収、16S rRNA 遺伝子解読により腸内マイクロバイオーームの網羅的解析を行

った。

### C. 研究結果

抗菌薬カクテルの投与により SU5416/hypoxia モデルラットの肺血管リモデリング・右室肥大・右室収縮期圧の上昇が抑制された。また、16S rRNA 遺伝子解読の結果、腸内マイクロバイオームの修飾を認めた。SU5416/hypoxia モデルラットの腸内マイクロバイオーム解析では、Firmicutes-to-Bacteroidetes の比率が他の群よりも有意に高値であった。SU5416/hypoxia モデルラットでは、Bacteroides・Akkermansia を含む 14 種類の細菌叢の増加、Rothia・Prevotellaceae を含む 7 種類の細菌叢の減少を認めた。

### D. 考察

抗菌薬カクテル投与による腸内マイクロバイオームの変化は、肺動脈性肺高血圧症の進展を抑制しえた。Dysbiosis（腸内細菌共生バランス失調）は、肺動脈性肺高血圧症の成立および進展に重要な役割を果たしている可能性がある。

### E. 結論

肺動脈性肺高血圧症のモデル動物である SU5416/hypoxia rat を用いた研究で、世界で初めて、腸内マイクロバイオームを変えることで、遠隔臓器である肺における肺高血圧症の改善を認めた。今後、新規治療戦略となりうる。



### F. 研究発表

#### 1. 論文

Sanada TJ, Hosomi K, Shoji H, Park J, Naito A, Ikubo Y, Yanagisawa Y, Kobayashi T, Miwa H, Suda R, Sakao S, Mizuguchi K, Kunisawa J, Tanabe N, Tatsumi K. Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in a Su/Hx rat model. *Pulm Circ.* 2020;10:1-10. doi:10.1177/2045894020929147.



# Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model

Takayuki J. Sanada<sup>1,2</sup> , Koji Hosomi<sup>3</sup>, Hiroki Shoji<sup>1</sup>, Jonguk Park<sup>4</sup>, Akira Naito<sup>1</sup>, Yumiko Ikubo<sup>1</sup>, Asako Yanagisawa<sup>1</sup>, Takayuki Kobayashi<sup>1</sup>, Hideki Miwa<sup>1</sup>, Rika Suda<sup>1</sup>, Seiichiro Sakao<sup>1</sup> , Kenji Mizuguchi<sup>4,5</sup>, Jun Kunisawa<sup>3</sup>, Nobuhiro Tanabe<sup>1,6</sup> and Koichiro Tatsumi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>2</sup>Department of Pulmonology, Institute for Cardiovascular Research (ICaR-VU)/VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; <sup>3</sup>Center for Vaccine and Adjuvant Research and Laboratory of Gut Environmental System, National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition, Osaka, Japan; <sup>4</sup>Artificial Intelligence Center for Health and Biomedical Research, National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition, Osaka, Japan; <sup>5</sup>Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Japan; <sup>6</sup>Department of Respiriology, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital, Narashino, Japan

## Abstract

The pathogenesis of pulmonary arterial hypertension is closely associated with dysregulated inflammation. Recently, abnormal alterations in gut microbiome composition and function were reported in a pulmonary arterial hypertension experimental animal model. However, it remains unclear whether these alterations are a result or the cause of pulmonary arterial hypertension. The purpose of this study was to investigate whether alterations in the gut microbiome affected the hemodynamics in SU5416/hypoxia rats. We used the SU5416/hypoxia rat model in our study. SU5416/hypoxia rats were treated with a single SU5416 injection (30 mg/kg) and a three-week hypoxia exposure (10% O<sub>2</sub>). Three SU5416/hypoxia rats were treated with a combination of four antibiotics (SU5416/hypoxia + ABx group) for four weeks. Another group was exposed to hypoxia (10% O<sub>2</sub>) without the SU5416 treatment, and control rats received no treatment. Fecal samples were collected from each animal, and the gut microbiota composition was analyzed by 16S rRNA sequencing. The antibiotic treatment significantly suppressed the vascular remodeling, right ventricular hypertrophy, and increase in the right ventricular systolic pressure in SU5416/hypoxia rats. 16S rRNA sequencing analysis revealed gut microbiota modification in SU5416/hypoxia + ABx group. The Firmicutes-to-Bacteroidetes ratio in SU5416/hypoxia rats was significantly higher than that in control and hypoxia rats. Compared with the control microbiota, 14 bacterial genera, including *Bacteroides* and *Akkermansia*, increased, whereas seven bacteria, including *Rothia* and *Prevotellaceae*, decreased in abundance in SU5416/hypoxia rats. Antibiotic-induced modification of the gut microbiota suppresses the development of pulmonary arterial hypertension. Dysbiosis may play a causal role in the development and progression of pulmonary arterial hypertension.

## Keywords

vascular remodeling, dysbiosis, pulmonary hypertension experimental, pathogenesis, inflammation

Date received: 7 February 2020; accepted: 1 May 2020

Pulmonary Circulation 2020; 10(3) 1–10

DOI: 10.1177/2045894020929147

## Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive cardiovascular disease characterized by elevated pulmonary arterial pressure, leading to right heart failure.<sup>1</sup> PAH

Corresponding author:

Takayuki J. Sanada, Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-Ku, Chiba City 260-8670, Japan.

Email: [naikamo\\_resp19184@yahoo.co.jp](mailto:naikamo_resp19184@yahoo.co.jp)



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

© The Author(s) 2020.  
Article reuse guidelines:  
[sagepub.com/journals-permissions](http://sagepub.com/journals-permissions)  
[journals.sagepub.com/home/pul](http://journals.sagepub.com/home/pul)





## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関するレジストリ研究

研究分担者 阿部弘太郎  
九州大学大学病院 循環器内科 助教

### 研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は肺動脈内に器質化血栓が形成され肺血流が障害される疾患（国内患者 3000 人の希少疾患）である。保存的加療のみでは、肺動脈圧上昇による右心不全を発症し、5 年生存率 40%と極めて予後不良である。

主要な CTEPH の診療ガイドラインでは抗凝固療法、外科的血栓摘除術、経皮的バルーン肺動脈形成術、リオシグアトがクラス I の治療として推奨されているが、いずれもエビデンスレベルが低く、ガイドラインであっても薄氷の EBM のもとに成り立っている。

CTEPH は希少疾患であるため、大規模な比較対照試験の実施は困難であり、リアルワールドデータを活用したエビデンス創出により、強固な根拠にもとづく治療法の確立が急務である。

### A. 研究目的

病本研究の目的は CTEPH に関する全国規模のレジストリを構築して治療法に係るエビデンスを創出することである。

### B. 研究方法

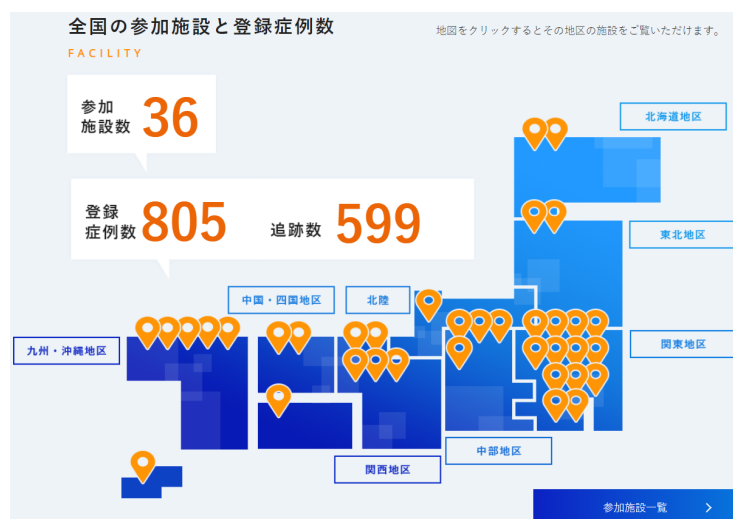
レジストリ構築は日本肺高血圧・肺循環学会公認の Electric date collection: EDC システム（日本肺高血圧レジストリ：JAPHR）上に追加する形で構築し、web 経由で多施設から収集する。

### C. 研究結果

我々は 2018 年 AMED 難治性疾患実用化促進事業の支援を得て、約 800 名（2020 年 12 月時点）の CTEPH 患者の世界最大規模の CTEPH レジストリ（CTEPH AC レジストリ）を構築した。

### D. 考察

今年度中に 1 年フォローアップを一斉に入力予定である。来年度以降も長期フォローアップ世界最大規模のプロスペクティブな CTEPH レジストリから長期経過を含めた臨床像および多様化した治療内容と治療反応性、予後が明らかにする。診断基準や診療ガイドライン作成・改定に資する高い質のエビデンスの創出が見込まれる。



CTEPH AC Registry ホームページより (URL: cteph-registry.jp) (2020年12月10日)

## E. 結論

全国規模の多施設登録により慢性血栓塞栓性肺高血圧症の長期の経過を前向きに解析したもので、抗凝固療法、外科的血栓摘除術、経皮的バルーン肺動脈形成術、肺血管拡張薬の治療すべてを集約したレジストリにより、それぞれの治療の有効性が明らかとなる。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Hosokawa K, Abe K, Tsutsui H. Use of direct oral anticoagulants prevents increase in pulmonary vascular resistance and incidence of clinical worsening in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res* 2019;180:43-46.



## Letter to the Editors-in-Chief

## Use of direct oral anticoagulants prevents increase in pulmonary vascular resistance and incidence of clinical worsening in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension



### 1. Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) requires lifelong anticoagulation therapy to prevent thrombotic progression of the disease. Major guidelines have recommended the use of vitamin K antagonist (VKA) as an anticoagulant [1] [2]. On the other hand, there are few reports evaluating the safety or effectiveness of direct oral anticoagulants (DOACs) for the treatment of CTEPH. In contrast to venous thromboembolism (VTE), in situ thrombus formation in the pulmonary artery and/or abnormal coagulation and fibrinolytic conditions have also been suggested as possible pathogenetic mechanisms of CTEPH [3–5]. Therefore, it remains controversial whether DOACs would have a similar safety and efficacy as VKA in patients with CTEPH.

The purpose of this study was to clarify the safety and effectiveness of DOACs as anticoagulants in CTEPH patients. We evaluated the impact of DOACs on change in pulmonary vascular resistance (PVR), D-dimer level, and incidence of clinical worsening of CTEPH and clinically relevant bleeding.

### 2. Methods

#### 2.1. Study design and patient selection

This retrospective observational study was conducted based on the medical records at Kyushu University Hospital. The protocol was approved by the Institutional Ethics Review Board (29-526). In our clinical practice, we continue DOACs if the patient had been administered with DOACs at the onset of VTE. In addition, if the patient had problems with VKA (e.g. bleeding concerns or labile INR), treatment was switched to DOACs depending on the physician's judgement. We extracted patient characteristics, type of anticoagulant, CTEPH/VTE risk and bleeding risk from the medical records. The change in PVR, D-dimer level, clinical worsening of CTEPH, and clinically relevant bleeding were collected as outcome measures.

#### 2.2. Definition of outcome measures

Two PVR measurements satisfying the following criteria were extracted. PVR was measured by right heart catheterization:

1. Two PVR measurements at least 90 days apart without specific interventions (pulmonary endarterectomy, balloon pulmonary angioplasty, and/or changing/starting/discontinuing pulmonary vasodilators) between them. If there are three or more PVR measurements in a patient, two PVR measurements with the longest interval was adopted.

D-dimer level for spontaneous monitoring on regular outpatient visits was measured by latex agglutination immunoassay.

Clinical worsening in CTEPH was defined as a composite outcome of the following component endpoints using modified criteria described in a previous CHEST-1 trial [6]:

1. Death from any cause.
2. Lung transplantation.
3. Worsening pulmonary hypertension that resulted in hospitalization, start of new specific pulmonary hypertension treatment, rescue pulmonary endarterectomy or balloon pulmonary angioplasty (BPA).

Clinically relevant bleeding was defined as major bleeding under criteria described by the International Society on Thrombosis and Haemostasis or clinically relevant non-major bleeding, which was defined in Hokusai-VTE trial [7].

#### 2.3. Statistical analysis

Descriptive statistics for categorical variables were reported as frequency and percentage. Continuous variables were reported as mean  $\pm$  standard deviation. A  $p$  value  $< 0.05$  indicated statistical significance. A chi-square test and a  $t$ -test were used for categorical and continuous variables, respectively. Statistical tests were conducted using Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., WA, USA).

### 3. Results

#### 3.1. Patient baseline characteristics

Eighty-four CTEPH patients were classified into two groups, those treated with VKA and those treated with DOACs. There were 38 patients in the VKA group and 46 in the DOACs group. Thirteen out of 46 patients in the DOACs group were subjects who were changed from VKA to DOACs due to labile INR and/or bleeding concern. Table 1 shows the patients' background. Longer medical records were available in the VKA group than in the DOACs group. The DOACs group underwent more BPAs reflecting recent therapeutic trends and resultantly had lower pulmonary arterial pressure than the VKA group. Common risk factors for CTEPH/VTE and bleeding were not significantly different between those groups.

#### 3.2. Efficacy outcome measures

##### 3.2.1. Change in PVR

The full analysis set for PVR evaluation included 21 patients in the VKA group and 21 in the DOACs group. Baseline PVR was higher in the

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.05.018>

Received 7 March 2019; Received in revised form 23 May 2019; Accepted 28 May 2019

Available online 31 May 2019

0049-3848/© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.



## 経皮的肺動脈形成術後の慢性血栓塞栓性肺高血圧症の運動耐容能に関する解析

研究分担者 伊波巧  
杏林大学 医学部循環器内科 学内講師

### 研究要旨

背景：運動誘発性肺高血圧症は、安静時肺動脈圧は正常にもかかわらず、労作時の息切れを呈し、運動能力が低下する慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者(CTEPH)にしばしば認められる。ただし、運動誘発性肺高血圧症と運動能力の関係は不明である。ここでは、運動誘発性肺高血圧症が、バルーン肺動脈形成術(BPA)後の正常化した安静時血行動態の慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の運動能力と換気効率に関連性について調査した。

方法：BPA(年齢 $63 \pm 14$ 歳;男性/女性 $62/187$ )によって正常化した安静時の平均肺動脈圧( $<25$  mmHg)と肺動脈楔入圧( $<25$  mmHg)のCTEPHの249人例を対象とし、右心カテーテル留置下で心肺運動負荷試験を行った。運動中の平均肺動脈圧-心拍出量(PAP-CO)を複数のポイントでプロットし計測し、運動誘発性肺高血圧症は、 $\text{PAP-CO slope} > 3$ と定義した。

結果：安静時肺血管抵抗は、運動誘発性肺高血圧症群( $n=116$ )の方が非運動誘発性肺高血圧症群( $n=133$ )よりも有意に高かった。前者のグループでは、より低い最大酸素消費量( $13.5 \pm 3.8$  対  $16.6 \pm 4.7$  mL/min/kg、 $p < 0.001$ )であった。mPAP-CO slopeは、ピーク酸素消費量と負の相関があり( $r = -0.45$ 、 $p < 0.001$ )、 $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slopeと正の相関があった( $r = 0.39$ 、 $p < 0.001$ )。

結論：安静時正常肺動脈圧で運動誘発性肺高血圧であるCTEPHでは、運動能力と換気効率の低下が観察された。

### A. 研究目的

BPAを含むCTEPH治療の進歩に伴い、多くの症例で血行動態と平均肺動脈圧(PAP)の正常化が達成されている。しかし、BPA後に安静時PAPが正常化しているにもかかわらず、運動中の息切れと運動耐容能低下を認める症例がある。これらの患者では、運動中のPAPに対する異常な反応が、BPA後、および肺動脈内膜切除術(PEA)後に観察されます。安静時PAP 25mmHg未満で、運動時心拍出量(CO) 10 L/minで平均PAP 30 mmHgを超える場合に運動誘発性肺高血圧症として定義される。BPA後のCTEPHおよび運動誘発性PH症例の予後、自然史、および臨床的特徴はまだ明らかにされていない。この研究は、BPA後の正常化された安静時血行動態のCTEPH患者の運動誘発性PHが運動耐容能と換気効率にどのように関連しているか調査した。

### B. 研究方法

2012年5月から2019年8月の間にBPAによる治療後に右心カテーテル留置下心肺運動試験を施行したCTEPH症例を、この研究の対象とした。安静時PAP 25 mmHg以上および/またはPAWP $>15$  mmHgの症例は除外した。安静時のPAPおよびPAWPが正常な患者のうち、運動PAWPが上昇している患者は分析から除外した。最大酸素摂取時のPAWP $>25$  mmHgの症例は、運動誘発性の後毛細血管性PHと診断した。

右心カテーテル留置下心肺運動試験は、右心カテーテルを右内頸静脈留置し、ランププロトコルに従って、サイクルエルゴメーターを使用して、仰臥位で症候限界性に実施した。6秒ごとに負荷を上げ、酸素消費量( $\text{VO}_2$ )、二酸化炭素排出量( $\text{VCO}_2$ )、および分時換気量(VE)を測定した。心拍数、橈骨動脈に直接記録された動脈血圧、および心電図継続的にモニタリングした。PAPとPAWPも毎分毎に測定した。心拍出量(CO)

はフィック法で測定した。PAP-CO slope は、最小二乗線形回帰を使用して、PAP と CO のマルチポイントプロットから計算した。運動 PH は、10 L/min の CO で PAP-CO slope >3 および/または PAP >30 mmHg と定義した。

### C. 研究結果

右心カテーテル留置下心肺運動負荷試験を受けた 375 例のうち、48 人は安静時の高い PAP および/または PAWP のために除外し、17 人は機械的技術的困難のため、12 人は不十分な運動負荷量のため除外した。安静時正常 PAP と PAWP の 299 例のうち、50 人が最大酸素摂取時に PAWP の上昇を示し、除外した。最終的に 249 例 (年齢、63±14 歳、男性/女性、62/187) で分析した。運動誘発性 PH グループは 116 人例で、非運動誘発性 PH グループには 133 例となった。安静時血行動態は正常で、運動時の呼吸困難および運動時の異常な血行動態を有する 32 例は、追加の BPA を施行した。運動誘発性 PH グループの患者 (n=116) は非運動誘発性 PH グループ (n=113) よりも年齢が高く、BNP レベルが高く、CO が低く (4.6±1.3 vs. 5.1±1.6 L/min, p=0.002)、PVR が高かった (2.5±1.0 vs. 2.0±0.9 wood unit, p<0.001)。非運動誘発性 PH グループよりも運動誘発性 PH のグループで、在宅酸素療法使用 (34% vs. 20%, p = 0.012) および PEA 歴 (15% vs. 4%, p=0.003) が多かった。BPA セッション数は、2 群間で有意差はなかった。運動誘発性 PH グループでは、WHO 機能クラスが有意に高く、6 分間の歩行距離が短かった (432±102 対 462±105 m, p = 0.024)。可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤 (SGCS) の処方率は、運動 PH 群の方が非運動 PH 群よりも有意に低かった (34%対 20%, p=0.012)。すべての研究患者は抗凝固剤を服用していた。平均最大 VO<sub>2</sub> は 14.4±3.9 mL/min/kg で、呼吸商は 1.06±0.10 であり、ほぼ最大量の負荷がかかっていた。運動時 PAP は、運動誘発性 PH グループの方が非運動誘発性 PH グループよりも高かった (AT : 40±8 vs. 34±6 mmHg, p<0.001; peak VO<sub>2</sub> : 44±8 vs. 37±7 mmHg, p<0.001)。運動時 CO は、運動誘発性 PH グループの方が非運動誘発性 PH グループよりも有意に低かった (AT : 8.2±2.1 vs. 10.9±3.2 L/min, p<0.001; peak VO<sub>2</sub> : 9.0±2.4 vs. 12.6±3.8 L/min, p<0.001)。AT での VE/VCO<sub>2</sub> は、運動誘発性 PH グループで有意に増加した (42.7±8.3 vs. 39.3±7.1, p = 0.001) が、PaCO<sub>2</sub> は両グループ間で類似していた。運動誘発性 PH グループでは、peak VO<sub>2</sub> (13.5±3.8 vs. 16.6±4.7 mL/min/kg, p<0.001) はより低く、また VE vs. VCO<sub>2</sub> slope (39.7±9.0 vs. 35.2±7.5, p<0.001) は大きかった。peak VO<sub>2</sub> は PAP-CO slope と負の相関があり (r=-0.45, p<0.001)、VE vs. VCO<sub>2</sub> slope は、PAP-CO slope と正の相関があった (r=0.39, p<0.001)。

### D. 考察

本研究では、安静時 PAP 正常値で、運動誘発性 PH を有する BPA 後の CTEPH の患者において、運動能力および換気効率の障害が観察されることを明らかにした。PAP-CO slope >3.0 は、運動時の PAP と CO の連続測定に基づいて線形相関していると定義されており、運動に対する異常な肺血管応答を反映しています。心エコー検査によってスクリーニングされた運動誘発性 PH は、結合組織病の患者の早期 PH を検出できる。肺動脈高血圧症 (PAH) または CTEPH の患者では、運動中の肺動脈圧と血流の関係は、疾患の重症度と予後を予測する確立されたマーカーと相関するため、運動誘発性 PH は肺血管障害を示している可能性がある。PAP が 17~20 mmHg まで増加すると、身体能力が低下し、PAP が 21~24 mmHg まで上昇すると、通常の PAP と比較して死亡率が増加すると独立した予後予測因子として報告されている。私たちの研究では、運動誘発性 PH グループの平均 PAP は 19 mmHg であった。安静時 PAP が同じ値であっても、CO から影響を受け変動するため、PVR を考慮して評価する必要がある。今回の症例では、運動誘発性 PH グループの安静時 PVR は非運動 PH グループよりも有意に高かった。

BPA と PEA は、CTEPH 患者の予後と生活の質を大幅に改善する。ただし、手術を受けた一部の患者では、安静時 PAP および PVR が正常化したにもかかわらず、運動能力は低下している。PEA 後も労作性呼吸困難症状を呈する患者では、PVR の増加と肺コンプライアンスの低下を特徴とする運動に対する異常な肺血



管応答を示すと報告されている。運動誘発性 PH は、PEA 後の正常化された CTEPH 患者の運動耐容能低下に関連する 1 つの要因である。CTED 例の運動能力は、対照被験者と比較して、CTED および CTEPH の患者でそれぞれ 29% および 57% 減少していたと報告されている。運動耐容能と心臓予備能の観点からの CTED の臨床表現型は、正常と CTEPH の間にあると考えられています。我々は、CTED に BPA を施行し、運動耐容能と換気効率が改善することを報告した[。これは、運動誘発性 PH を伴う CTED に対して BPA が有効である可能性を示した。BPA または PEA 後に CTEPH の患者が運動誘発性 PH を伴っている場合、運動耐容能と換気効率を改善するという観点から、追加の治療が有効である可能性がある。

## **E. 結論**

安静時正常肺動脈圧で運動誘発性肺高血圧である CTEPH では、運動能力と換気効率の低下が観察された。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Kikuchi H, Goda A, Takeuchi K, Inami T, Kohno T, Sakata K, Soejima K, Satoh T. Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2020;56:1901982.



# Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary angioplasty

Hanako Kikuchi, Ayumi Goda, Kaori Takeuchi, Takumi Inami, Takashi Kohno, Konomi Sakata, Kyoko Soejima and Toru Satoh

**Affiliation:** Dept of Cardiovascular Medicine, Kyorin University Hospital, Tokyo, Japan.

**Correspondence:** Ayumi Goda, Dept of Cardiovascular Medicine, Kyorin University Hospital, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan. E-mail: ayumix34@yahoo.co.jp

う  
+



@ERSpublications

**Impaired exercise capacity and ventilatory efficiency were observed in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension after BPA who had normalised pulmonary arterial pressure at rest but exercise pulmonary hypertension** <https://bit.ly/2JujDh1>

**Cite this article as:** Kikuchi H, Goda A, Takeuchi K, *et al.* Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2020; 56: 1901982 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01982-2019>].

## ABSTRACT

**Introduction:** Exercise pulmonary hypertension is common in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) who experience shortness of breath during exercise and reduced exercise capacity despite normalised pulmonary arterial pressure (PAP) at rest; however, the relationship between exercise pulmonary hypertension and exercise capacity remains unclear. Here we aimed to determine whether exercise pulmonary hypertension is related to exercise capacity and ventilatory efficiency in CTEPH patients with normalised resting haemodynamics after pulmonary balloon angioplasty (BPA).

**Patients and methods:** In total, 249 patients with CTEPH treated with BPA (mean±SD age 63±14 years; male:female 62:187) with normal mean PAP (mPAP) (<25 mmHg) and pulmonary arterial wedge pressure (≤15 mmHg) at rest underwent cardiopulmonary exercise testing with right heart catheterisation. mPAP–cardiac output (CO) during exercise was plotted using multipoint plots. Exercise pulmonary hypertension was defined by a mPAP–CO slope >3.0.

**Results:** At rest, pulmonary vascular resistance was significantly higher in the exercise pulmonary hypertension group (n=116) than in the non-exercise pulmonary hypertension group (n=133). Lower peak oxygen consumption (13.5±3.8 *versus* 16.6±4.7 mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>; p<0.001) was observed in the former group. The mPAP–CO slope was negatively correlated with peak oxygen consumption (r=−0.45, p<0.001) and positively correlated with the minute ventilation *versus* carbon dioxide output slope (r=0.39, p<0.001).

**Conclusions:** Impaired exercise capacity and ventilatory efficiency were observed in patients with CTEPH who had normalised PAP at rest but exercise pulmonary hypertension.

Received: 10 Oct 2019 | Accepted after revision: 26 March 2020

Copyright ©ERS 2020

## 本邦の臨床診療における CTEPH に対するリオシグアトの安全性と有効性

研究分担者 大郷剛

国立研究開発法人国立循環器病研究センター 肺循環科部長・医長

### 研究要旨

本研究は本邦における多施設共同・前向き・非介入研究（ClinicalTrials.gov : NCT02117791）であり、2014 年 4 月の発売後にリオシグアトで治療された全ての CTEPH 患者を登録し、本邦の臨床診療における CTEPH に対するリオシグアトの安全性と有効性を評価した。

安全性は副作用の解析により評価した。有効性は、WHO FC の変化、6MWD、および血行動態を評価した。全体で 1,031 例が安全性解析の対象となり、うち 811 例（78.7%）が WHO FC II / III であった。リオシグアトの平均投与期間は 591.4 日（中央値 441.0 日）であった。

副作用発現率は 19.5%であり、種類別では低血圧（5.9%）、頭痛（3.0%）、めまい（1.9%）、および胃食道逆流性疾患（1.5%）であった。重篤な副作用の発現率は 2.1%であった。生存率は、1 年 97.0%、2 年 95.8%、3 年 94.4%であった。全体で 1027 例が有効性解析の対象となり、6MWD の有意な延長、および平均肺動脈圧と肺血管抵抗の有意な低下がみられた。

日本人 CTEPH 患者におけるリオシグアトのこれらの中間報告は、検証試験の結果と概ね一致した安全性プロファイルを示した。

### A. 研究目的

2014 年 4 月の発売後に本邦でリオシグアトで治療された全ての CTEPH 患者でのリアルワールドでの安全性と有効性を評価する。

### B. 研究方法

2014 年 4 月の発売後にリオシグアトで治療された全ての CTEPH 患者を登録し、本邦の臨床診療における CTEPH に対するリオシグアトの安全性と有効性を評価した。

安全性は副作用の解析により評価した。有効性は、WHO FC の変化、6MWD、および血行動態を評価した。

### C. 研究結果

全体で 1,031 例が安全性解析の対象となり、うち 811 例（78.7%）が WHO FC II / III であった。リオシグアトの平均投与期間は 591.4 日（中央値 441.0 日）であった。副作用発現率は 19.5%であり、種類別では低血圧（5.9%）、頭痛（3.0%）、めまい（1.9%）、および胃食道逆流性疾患（1.5%）であった。重篤な副作用の発現率は 2.1%であった。生存率は、1 年 97.0%、2 年 95.8%、3 年 94.4%であった。全体で 1027 例が有効性解析の対象となり、6MWD の有意な延長、および平均肺動脈圧と肺血管抵抗の有意な低下がみられた。

### D. 考察

日本人 CTEPH 患者におけるリオシグアトのこれらの中間報告は、検証試験の結果と概ね一致した安全性プロファイルを示した。

## **E. 結論**

本研究は継続中であり、引き続きリオシグアトの実臨床における安全性と有効性に関する知見を提供する。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Tanabe N, Ogo T, Hatano M, Kigawa A, Sunaya T, Sato S. Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan. *Pulm Circ* 2020;10:204589402093898-9.

# Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan

Nobuhiro Tanabe<sup>1</sup>, Takeshi Ogo<sup>2</sup>, Masaru Hatano<sup>3</sup>, Ayaka Kigawa<sup>4</sup>, Toshiyuki Sunaya<sup>5</sup> and Shoichiro Sato<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiriology, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>2</sup>Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan; <sup>3</sup>Department of Cardiovascular Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>4</sup>Medical Affairs Pulmonology and Cardiology, Bayer Yakuhin, Ltd, Osaka, Japan; <sup>5</sup>Data Sciences and Analytics, Research and Development Japan, Bayer Yakuhin, Ltd, Osaka, Japan; <sup>6</sup>Pharmacovigilance and Medical Governance, Medical Affairs, Bayer Yakuhin, Ltd, Osaka, Japan

## Abstract

This multicenter, prospective, non-interventional study (ClinicalTrials.gov: NCT02117791) evaluated the safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japanese clinical practice, registering all patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with riociguat following its launch in Japan in April 2014. Safety was assessed by analyzing the adverse drug reactions. Effectiveness measurements included the assessment of change in World Health Organization functional class, six-minute walk test, and hemodynamics. Overall, 1031 patients were included in the safety analysis with 811 (78.7%) patients in World Health Organization functional class II/III. The mean treatment duration was 591.4 days (median 441.0 days). Adverse drug reactions were reported in 19.5% of patients, the most common being hypotension (5.9%), headache (3.0%), dizziness (1.9%), and gastroesophageal reflux disease (1.5%). Serious adverse drug reactions were reported in 2.1% of patients. Estimated survival was 97.0% at one year, 95.8% at two years, and 94.4% at three years. The effectiveness analysis ( $n = 1027$ ) showed significant increases from baseline in six-minute walking distance, and significant reductions from baseline in mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance. These interim results of riociguat in Japanese patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension demonstrated a safety profile that was generally consistent with those of pivotal clinical studies. The study is ongoing, and will continue to provide insights into the safety and effectiveness of riociguat in real-world practice.

## Keywords

riociguat, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, soluble guanylate cyclase, product surveillance, post-marketing

Date received: 31 January 2020; accepted: 22 May 2020

Pulmonary Circulation 2020; 10(3) 1–9

DOI: 10.1177/2045894020938986

## Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is characterized by obstruction of the pulmonary vasculature by organized thromboembolic material, as a consequence of major vessel thromboembolism, leading to increased pulmonary vascular resistance (PVR), progressive pulmonary hypertension (PH), and, potentially, death due to right heart failure.<sup>1–3</sup> In addition to mechanical

obstruction of proximal arteries, some patients with CTEPH develop pulmonary small-vessel disease (microvasculopathy), similar to that observed in idiopathic pulmonary

Corresponding author:

Ayaka Kigawa, Medical Affairs Pulmonology and Cardiology, Medical Affairs, Bayer Yakuhin, Ltd, 4-9, Umeda 2-chome Kita-ku, Osaka 530-0001, Japan.  
Email: ayaka.kigawa@bayer.com



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

© The Author(s) 2020.  
Article reuse guidelines:  
[sagepub.com/journals-permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)  
[journals.sagepub.com/home/pul](https://journals.sagepub.com/home/pul)





### 三次元培養技術による肺動脈性肺高血圧症の新規治療薬探索

研究分担者 小川愛子

国立病院機構岡山医療センター・臨床研究部・分子病態研究室長

#### 研究要旨

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、肺動脈の狭窄が原因となり、右心不全に至る指定難病である。複数の治療薬が開発された近年でも3年生存率は約60%とされ、新規治療薬の開発が期待されている。PAHでは肺動脈平滑筋細胞（PASMC）の過剰増殖による中膜肥厚が病態進行の主因と考えられている。肺動脈の中膜肥厚を抑制することにより病状の悪化を抑制できると考えられるが、肺動脈の中膜肥厚を *in vitro* で再現できる簡便なモデルの確立が困難であったために、これを標的として開発された治療薬はない。

本研究では、まず PAH 症例から単離した PASMC を三次元(3D)培養することにより、この肺動脈中膜肥厚状態を試験管内で再現することに成功した。さらに、PAH において肺動脈中膜肥厚を惹起すると考えられている血小板由来増殖因子（PDGF-BB）を、構築した肺動脈中膜モデルに加えることにより厚みが増加し、肺動脈中膜肥厚を再現することに成功した。加えて、この 3D PAH 肺動脈中膜肥厚モデルを利用して、PDGF 阻害剤イマチニブや、実際に臨床応用されている各種薬剤による減厚効果が確認されたことから、本モデルが各種薬剤の効果判定に用いることができることを示した。本モデルは、PAH に対する新規治療薬探索への貢献や、その効果発現機序の詳細の解明、薬剤毒性の評価などにも応用できることから、新規治療薬開発への貢献が期待される。

共同研究者：

森井千春，田中啓祥，出石恭久，中尾なつみ，山本雅哉，松原広己，狩野光伸

#### A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、肺動脈の狭窄が原因となり、右心不全に至る指定難病であり、複数の治療薬が開発された現在でも、3年生存率は約60%とされ、新規治療薬の開発が期待されている。

肺動脈リモデリングは、肺動脈壁の3層いずれにおいても起こることが報告されている。中でも PASMC の増殖による中膜肥厚は、病態進行に中心的な役割を果たすと考えられており、治療標的として重要視されているが、一方で、*in vitro* の適切なモデルが存在しないために、治療薬のスクリーニングが不可能であった。今回、過剰増殖、アポトーシス耐性といった病的特徴を有することが報告されている PAH 患者由来 PASMC を使用して、PAH の中膜肥厚モデルを作製することを目的とした。

#### B. 研究方法

PAH 症例から、剖検あるいは肺移植時に肺組織を得た。本研究は臨床研究倫理審査委員会の承認を得た後、各症例あるいは代諾者から同意を得て研究を行った。肺動脈から PASMC を単離・培養した。この PASMC に、フィブロネクチンやゼラチンをコーティングし、24 ウェルプレートに入れたセルカルチャーインサート上に1ウェルあたり  $5.0 \times 10^5$  細胞を播種し、3次元培養を行った。3D PAH 肺動脈中膜モデルに PDGF-BB と各種阻害剤を加え、SYTOX Green (Molecular Probes/Thermo Fisher Scientific) を用いて核染色を行い、共焦点顕微鏡 (Nikon C2+ confocal laser microscope) を用いて Z-stack 画像を取得し、NIS-Elements AR version 4.30 software (Nikon) を用いて組織厚を計測した。

また、固定した組織を抗 Ki67 抗体 (Abcam) と SYTOX Green で共染色し、細胞増殖能を評価した。In situ Cell Death Detection Kit (Roche) を用いてアポトーシスの評価も行った。さらに、3D PAH 肺動脈中膜モデルから RNA を抽出し、CCND1 と ACTB のプライマーを用いて RT-qPCR を行い、細胞増殖能の評価を行った。統計学的検討は、GraphPad Prism 8 (GraphPad Software) を用いて行った。

### C. 研究結果

#### 1) 3D PAH 肺動脈中膜モデルの構築

24 ウェルプレート内のセルカルチャーインサート上に 1 ウェルあたり  $5.0 \times 10^5$  個の PAH 症例由来 PASMCM を播種したところ、4-6 層の層構造を有する 20-30 $\mu$ m 厚の 3D PAH 肺動脈中膜モデルが構築できた。

#### 2) PDGF-BB による 3D PAH 肺動脈中膜モデルの増高

PDGF-BB は、PAH 症例の血中濃度が高いことが報告されており、また、さまざまな PAH 動物モデルを用いた検討で、PAH の病態と関連していることが報告されている増殖因子である。この PDGF-BB を今回作製した 3D PAH 肺動脈中膜モデルに加えたところ、Ki67 陽性細胞が増加し組織厚が増加した。

#### 3) イマチニブによる増殖抑制とアポトーシス誘導による 3D PAH 肺動脈中膜肥厚モデルの減高

2) で構築した 3D PAH 肺動脈中膜肥厚モデルが治療薬のスクリーニングに使用可能か検討するために、まず、PDGF の阻害剤であるイマチニブを加えて培養を行った。イマチニブを添加した 3D PAH 肺動脈中膜モデルは厚みが減少し、細胞増殖マーカーである CCND1 の mRNA 発現が低下した。また、Ki67 陽性細胞が減少し、アポトーシスマーカーである TUNEL 陽性細胞が増加していた。

#### 4) PAH 治療薬による 3D PAH 肺動脈中膜肥厚モデルの減高効果

続いて、実際に PAH 症例に使用されている治療薬が、今回構築した 3D PAH 肺動脈中膜肥厚モデルに対して減高効果があるのかについて検証した。PAH 治療薬には 3 系統あるが、各系統に介入する薬剤を 1 剤ずつ選択した。エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン、プロスタサイクリン受容体作動薬であるセレキシパグの活性代謝物 MRE-269、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬であるタダラフィルの 3 剤を用いた。いずれの薬剤も 3D PAH 肺動脈中膜肥厚モデルの厚みを減高した。ボセンタン、タダラフィルの減高効果がより強く、これに相関して CCND1 の mRNA 発現も有意に低下させた。3 剤ともに薬剤処置により、Ki67 陽性細胞減少し、TUNEL 陽性細胞が増加した。

### D. 考察

肺動脈リモデリングは、肺動脈壁の 3 層いずれにおいても起こることが報告されている。PASMCM の増殖による中膜肥厚は、病態進行に中心的な役割を果たすと考えられており、治療標的として重要視されている。今回われわれの作製した PAH の中膜肥厚モデルは、過剰増殖、アポトーシス耐性といった病的特徴を有することが報告されている PAH 患者由来 PASMCM を使用していることから、PAH の病態解明や新規薬剤の探索に最適なモデルであると考えられる。病態進行に重要な役割を果たすことが示されている PDGF-BB の添加により実際にモデルの厚みが増高し、さらにイマチニブだけでなく、実際に臨床応用されている各種薬剤による減高効果が確認されたことから、今後新規治療薬の探索やその効果発現機序の詳細の解明、薬剤毒性の評価などにも応用できることが期待される。

### E. 結論

3 次元培養技術を用いて、これまで存在しなかった、in vitro での PAH 中膜肥厚モデルを初めて作製することに成功した。このモデルは、中膜肥厚を抑制できる新規 PAH 薬の候補薬剤の評価に利用できる可能性がある。



## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Morii C, Tanaka HY, Izushi Y, Nakao N, Yamamoto M, Matsubara H, Kano MR, Ogawa A. 3D in vitro Model of Vascular Medial Thickening in Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8:482.



# 3D *in vitro* Model of Vascular Medial Thickening in Pulmonary Arterial Hypertension

Chiharu Morii<sup>1,2†</sup>, Hiroyoshi Y. Tanaka<sup>1†</sup>, Yasuhisa Izushi<sup>2</sup>, Natsumi Nakao<sup>1</sup>, Masaya Yamamoto<sup>3,4</sup>, Hiromi Matsubara<sup>2</sup>, Mitsunobu R. Kano<sup>1,5</sup> and Aiko Ogawa<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Biomedicine, Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan, <sup>2</sup> Division of Molecular and Cellular Medicine, Department of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan, <sup>3</sup> Department of Materials Processing, Graduate School of Engineering, Tohoku University, Sendai, Japan, <sup>4</sup> Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University, Sendai, Japan, <sup>5</sup> Department of Pharmaceutical Biomedicine, Graduate School of Interdisciplinary Science and Engineering in Health Systems, Okayama University, Okayama, Japan

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Paul Andrew Wieringa,  
Maastricht University, Netherlands

### Reviewed by:

Patricia Diaz-Rodriguez,  
University of La Laguna, Spain  
Fatemeh Kabirian,  
Materials and Energy Research  
Center, Iran  
Emilie Velot,  
Université de Lorraine, France

### \*Correspondence:

Aiko Ogawa  
aiko-oky@umin.ac.jp

<sup>†</sup>These authors have equally  
contributed to the work

### Specialty section:

This article was submitted to  
Biomaterials,  
a section of the journal  
Frontiers in Bioengineering and  
Biotechnology

**Received:** 31 January 2020

**Accepted:** 27 April 2020

**Published:** 20 May 2020

### Citation:

Morii C, Tanaka HY, Izushi Y,  
Nakao N, Yamamoto M,  
Matsubara H, Kano MR and Ogawa A  
(2020) 3D *in vitro* Model of Vascular  
Medial Thickening in Pulmonary  
Arterial Hypertension.  
*Front. Bioeng. Biotechnol.* 8:482.  
doi: 10.3389/fbioe.2020.00482

In pulmonary arterial hypertension (PAH), excessive proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells (PASMCs) causes vascular medial thickening. Medial thickening is a histopathological hallmark of pulmonary vascular remodeling, the central disease process driving PAH progression. Pulmonary vascular remodeling causes stenosis and/or obstruction of small pulmonary arteries. This leads to increased pulmonary vascular resistance, elevated pulmonary arterial pressure, and ultimately right heart failure. To improve the survival of PAH patients, which remains at approximately 60% at 3 years after diagnosis, the development of novel PAH-targeted drugs is desired. To this end, a detailed understanding of the mechanisms underlying excessive PASMC proliferation and the medial thickening that ensues is necessary. However, a lack of *in vitro* models that recapitulate medial thickening impedes our deeper understanding of the pathogenetic mechanisms involved. In the present study, we applied 3-dimensional (3D) cell culture technology to develop a novel *in vitro* model of the pulmonary artery medial layer using human PAH patient-derived PASMCs. The addition of platelet-derived growth factor (PDGF)-BB, a mitogen known to promote excessive PASMC proliferation in PAH, resulted in increased thickness of the 3D-PAH media tissues. Conversely, administration of the PDGF receptor inhibitor imatinib or other clinical PAH drugs inhibited this medial thickening-inducing effect of PDGF-BB. Altogether, by using 3D cell culture technology, we report the generation of an *in vitro* model of medial thickening in PAH, which had hitherto not been successfully modeled *in vitro*. This model is potentially useful for assessing the ability of candidate PAH drugs to suppress medial thickening.

**Keywords:** pulmonary arterial hypertension, medial thickening, pulmonary artery smooth muscle cell, 3D culture, PDGF signaling, imatinib

## INTRODUCTION

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a devastating disease. In PAH, pulmonary vascular remodeling causes stenosis and/or obstruction of small pulmonary arteries. This leads to increased pulmonary vascular resistance, elevated pulmonary arterial pressure, and ultimately right heart failure. The survival rate is approximately 60% at 3 years after diagnosis despite decades of

線維性間質性肺疾患の運動耐容能に対する高流量酸素療法の効果：  
ランダム化クロスオーバー試験コンセプトの検証

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**

新しいデバイスである高流量酸素療法により、酸素濃度が同等のベンチュリーマスクよりも線維化性肺線維症患者の運動耐容能を改善させるか検討した。20名でランダム化クロスオーバー試験を行い、定常負荷試験による運動持続時間を測定した。結果として、どちらのデバイスを用いても運動耐容能には差を認めなかった。また12例で肺高血圧の合併があったが、合併の有無による差を認めなかった。ただし高流量酸素療法に良好な反応を示したものは特に運動持続時間が長く、条件が合致した場合には良好な成績を示すのかもしれない。

**A. 研究目的**

線維化性間質性肺疾患患者は、ガス交換障害を伴い、換気の制限があり、運動耐容能が低下する。高流量酸素療法（High-flow nasal cannula oxygen therapy : HFNCOT）は新しいデバイスで、種々の有用性が示されている。線維化性間質性肺疾患患者の運動耐容能の改善に、HFNCOTは従来の酸素療法よりも効果があるかを検討した。

**B. 研究方法**

前向きにランダム化クロスオーバー試験を行った。HFNCOT（50 L/min, FiO<sub>2</sub> 0.5）下またはベンチュリーマスク（venturi mask : VM）（15 L/min, FiO<sub>2</sub> 0.5）下で酸素投与を行い、線維化性間質性肺疾患患者の定常負荷試験による運動持続時間を測定した。主要評価項目は運動持続時間。副次評価項目は末梢血酸素飽和度・心拍数・ボルグスケール（呼吸困難及び下肢疲労）と快適さ。

**C. 研究結果**

20例が適格でランダム化された。全例が試験を完遂した。多くの症例が、前値に比べてVMでもHFNCOTでも良好な成績を示した（VM 75% ; HFNCOT 65%）。HFNCOTとVMとで運動持続時間に有意な差を認めなかった（HFNCOT 6.8 [95% CI 4.3–9.3] 分 vs VM 7.6 [95% CI 5.0–10.1] 分, p=0.669）。副次的評価項目でも有意な差を認めなかった。

HFNCOTに良好な反応を示した群では、HFNCOTがVMよりも有意に運動持続時間を延長した（HFNCOT 7.8 [95%CI 5.8–9.7]分 vs VM 6.4 [95%CI 4.5–8.3]分, p=0.046）。一方VMに良好な反応を示した群では、このような差は認めなかった。

12例が右心カテーテル検査または心エコーで肺高血圧（pulmonary hypertension: PH）を合併していた。PH合併の有無により、HFNCOTへ反応しなかった患者の割合に差はなかった（PH合併 33% vs PH被合併 38%; chi-squared test, p-value 0.848）。

**D. 考察**

予想に反して今回の研究では HFNCOT は VM を上回らなかった。しかし多くの症例が HFNCOT に良好な反応を示し、一部の症例では VM を上回った。

HFNCOT が良好な成績を示すメカニズムとしては、①生理的死腔を酸素で洗い流すことにより呼吸仕事量を減らす、②HFNCOT では加熱・加湿された酸素を供給するため、粘膜の乾燥を改善し、運動中の患者の快適さを改善する、③気道に陽圧をかける効果があり、動的過膨張や肺泡虚脱が改善された可能性、が考えられる。

## **E. 結論**

線維化性間質性肺疾患患者における運動耐容能に対し HFNCOT は VM を上回る効果を認めなかった。ただ条件が合致するような症例には有用かもしれない。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Suzuki A, Ando M, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, Shiroshita E, Kondoh Y. The impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise capacity in fibrotic interstitial lung disease: a proof-of-concept randomized controlled crossover trial. BMC Pulm Med 2020;20:51.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# The impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise capacity in fibrotic interstitial lung disease: a proof-of-concept randomized controlled crossover trial

Atsushi Suzuki<sup>1,2\*</sup>, Masahiko Ando<sup>3</sup>, Tomoki Kimura<sup>1</sup>, Kensuke Kataoka<sup>1</sup>, Toshiki Yokoyama<sup>1</sup>, Eiichi Shiroshita<sup>4</sup> and Yasuhiro Kondoh<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Patients with fibrotic interstitial lung disease (FILD) often experience gas exchange abnormalities and ventilatory limitations, resulting in reduced exercise capacity. High-flow nasal cannula (HFNC) oxygen therapy is a novel treatment, whose physiological beneficial effects have been demonstrated in various clinical settings. We hypothesized that HFNC oxygen therapy might be superior to conventional oxygen therapy for improving exercise capacity in FILD patients.

**Methods:** We performed a prospective randomized controlled crossover trial with a high-intensity constant work-rate endurance test (CWRET) using HFNC (50 L/min, FiO<sub>2</sub> 0.5) and a venturi mask (VM) (15 L/min, FiO<sub>2</sub> 0.5) for oxygen delivery in FILD patients. The primary outcome variable was endurance time. The secondary outcome variables were SpO<sub>2</sub>, heart rate, Borg scale (dyspnea and leg fatigue), and patient's comfort.

**Results:** Seven hundred and eleven patients were screened and 20 eligible patients were randomized. All patients completed the trial. The majority of patients were good responders to VM and HFNC compared with the baseline test (VM 75%; HFNC 65%). There was no significant difference in endurance time between HFNC and VM (HFNC 6.8 [95% CI 4.3–9.3] min vs VM 7.6 [95% CI 5.0–10.1] min,  $p = 0.669$ ). No significant differences were found in other secondary endpoints. Subgroup analysis with HFNC good responders revealed that HFNC significantly extended the endurance time compared with VM (VM 6.4 [95%CI 4.5–8.3] min vs HFNC 7.8 [95%CI 5.8–9.7] min,  $p = 0.046$ ), while no similar effect was observed in the VM good responders.

**Conclusions:** HFNC did not exceed the efficacy of VM on exercise capacity in FILD, but it may be beneficial if the settings match. Further large studies are needed to confirm these findings.

**Trial registration:** UMIN-CTR: [UMIN000021901](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=UMIN000021901).

**Keywords:** Fibrotic interstitial lung disease, High-flow nasal cannula, Oxygen therapy, Exercise capacity, Pulmonary rehabilitation, Health status

\* Correspondence: [suzukia@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:suzukia@med.nagoya-u.ac.jp)

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, 160 Nishioiwake-cho, Seto, Aichi 489-8642, Japan

<sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.



## 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：

山本慶子、西村倫太郎、加藤史照、内藤亮、須田理香、関根亜由美、重城喬行、重田文子、田邊信宏、巽浩一郎

### 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 を通じたリ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<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup> /CD309<sup>+</sup>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<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>/CD309<sup>+</sup> 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。

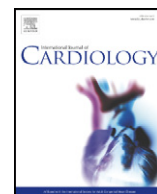
### F. 研究発表

#### 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.* 2020;299:263-270.

doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.017.





## Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension☆☆☆

Keiko Yamamoto<sup>a,\*</sup>, Rintaro Nishimura<sup>a</sup>, Fumiaki Kato<sup>b</sup>, Akira Naito<sup>a</sup>, Rika Suda<sup>a</sup>, Ayumi Sekine<sup>a</sup>, Takayuki Jujo<sup>a</sup>, Ayako Shigeta<sup>a</sup>, Seiichiro Sakao<sup>a</sup>, Nobuhiro Tanabe<sup>a</sup>, Koichiro Tatsumi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan

<sup>b</sup> Department of Respiriology, Hamamatsu Medical Center, 432-8580, 328, Tomitsuka-cho, Naka-ku, Hamamatsu-shi, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 2 March 2019

Received in revised form 6 June 2019

Accepted 4 July 2019

Available online 15 July 2019

#### Keywords:

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Soluble guanylate cyclase

Endothelial progenitor cells

Angiogenesis

### ABSTRACT

**Background:** Pulmonary endothelial damage has a negative impact on the maintenance of normal pulmonary vascular function. Such damage results in delayed thrombus dissolution and vascular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Although endothelial progenitor cells (EPCs) may be incorporated into neovasculature during vascular repair, their function in CTEPH remains unclarified, especially under the augmentation of soluble guanylate cyclase (sGC) activity.

**Methods and results:** We evaluated the effect of EPCs on endothelial function and compared the effect of riociguat, a sGC stimulator, on the number and function of circulating EPCs in two groups of CTEPH patients. The two groups consisted 16 CTEPH patients who were treatment naïve (Naïve group), and 14 CTEPH patients who were being treated with riociguat, a sGC stimulator (Riociguat group). The number of circulating EPCs in the Riociguat group was significantly higher than that in the Naïve group. Gene expression levels associated with angiogenesis were significantly higher in EPCs of the Riociguat group. EPC-stimulated tube formation and migration of human pulmonary microvascular endothelial cell (hPMVEC) in the Riociguat group exceeded that in the Naïve group. The angiogenic ability of hPMVECs stimulated by EPCs in the Riociguat group was enhanced compared to that of the sGC stimulator, BAY 41–2272.

**Conclusion:** These findings indicate that riociguat may induce EPCs to play a protective role via modulation of endothelial functions associated with CTEPH.

**Translation aspect of the work:** Endothelial dysfunction exacerbates CTEPH. Riociguat enhanced the protective role of EPCs via neovascularization, which prevented vascular remodeling and alleviated CTEPH.

© 2019 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### 1. Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare and progressive disease. It is characterized by organized thrombi that obstruct pulmonary arteries and cause small vessel disease, similar to those present in pulmonary arterial hypertension (PAH) [1,2]. Medical treatment of CTEPH targets vasodilation. However, pulmonary vascular remodeling is also an important therapeutic target in CTEPH. Endothelial repair mechanisms including

angiogenesis may play a crucial role in vascular remodeling. Therefore, detailed investigations of pulmonary endothelial functions, and their association with vascular injury and repair, may lead to therapeutic benefits to CTEPH patients.

Endothelial progenitor cells (EPCs), derived from the bone marrow, enter peripheral circulation to participate in re-endothelialization or neovascularization of damaged vessels, either directly or through paracrine effects [3]. However, controversial findings, such as EPC dysfunction as well as EPC participation in vascular remodeling, have been reported in PAH [4,5]. Reportedly, the number of circulating EPCs is elevated in PAH patients treated with vasodilators [4,6]. However, neither the function of circulating EPCs nor the effect of treatment on EPCs have been satisfactorily elucidated in PAH or CTEPH.

Pulmonary vasodilators are commonly used in both PAH and CTEPH. It has been reported that vasodilators including phosphodiesterase 5 inhibitor (PDE5i), soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator, and the endothelin receptor antagonist (ERA) have augmented endothelial function [7], and prevented vascular remodeling in rat PAH models [8].

☆ **Statement of Authorship:** The authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

☆☆ **Acknowledgement of grant support:** This study was supported in part by a grant from the Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan [H26-Intractable Diseases-General-076], a grant from the Pulmonary Hypertension Research Group from the Japan Agency for Medical Research and Development, AMED [15ek0109127h0001], and by JSPS KAKENHI [JP19K17665].

\* Corresponding author at: Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan.

E-mail address: [shiitake@mx7.ttcn.ne.jp](mailto:shiitake@mx7.ttcn.ne.jp) (K. Yamamoto).



## 妊娠中に破裂し血胸となった HHT 合併肺動静脈瘻に対して緊急手術で救命し得た一例

研究分担者 杉浦 寿彦  
千葉大学医学研究院 呼吸器内科学 特任教授

### 研究要旨

遺伝性出血性毛細血管拡張症（オスラー病; hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT）の病形の一つである肺動静脈瘻は破裂によって喀血や血胸の原因となることがある。とくに妊娠中は体液の増加やホルモン状態の変化などの理由によって破裂のリスクが高くなると報告されている。症例は 34 歳 女性、妊娠 28 週目に突然右胸痛と呼吸困難を発症。胸部 X 線検査と CT 検査で右胸水貯留と診断された。精査中にショック状態となり緊急で施行した胸腔鏡検査にて右中葉からの大量出血を認めた。直ちに開胸術に移行し、血圧維持にガーゼパッキングを行いながら中葉切除術を行った。その後容態は安定し、妊娠 38 週目に無事出産した。切除標本の病理所見から肺動静脈瘻破裂と診断され、家族歴や重度の鼻出血合併といった臨床所見からオスラー病と診断された。

共同研究者：

内藤潤，中島崇裕，森本淳一，山本孝義，坂入祐一，和田啓伸，鈴木秀海，吉野一郎，巽浩一郎

### A. 研究目的

遺伝性出血性毛細血管拡張症（オスラー病; hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT）の病形の一つである肺動静脈瘻は特に妊娠中に破裂によって喀血や血胸の原因となることを明らかにする。

### B. 研究方法

HHT は指定難病の一つである。肺動静脈瘻破裂は極めて稀な病態であり、このような病態を呈することがあることを周知することが必要と考える。

### C. 研究結果

症例は 34 歳 女性、妊娠 28 週目に突然右胸痛と呼吸困難を発症。胸部 X 線検査と CT 検査で右胸水貯留と診断された。精査中にショック状態となり緊急で施行した胸腔鏡検査にて右中葉からの大量出血を認めた。直ちに開胸術に移行し、血圧維持にガーゼパッキングを行いながら中葉切除術を行った。その後容態は安定し、妊娠 38 週目に無事出産した。切除標本の病理所見から肺動静脈瘻破裂と診断され、家族歴や重度の鼻出血合併といった臨床所見からオスラー病と診断された。

### D. 考察

一般に外傷を伴わない血胸の原因として最も多いのは自然気胸の発生時に壁側胸膜と臓側胸膜の癒着が剪断されることである。肺動静脈瘻の破裂が原因となることはかなり希であるが妊娠が破裂のリスクになることが知られている。

肺動静脈瘻破裂による血胸は事前に診断がつけられないことが多くしばしば救命困難になる可能性がある。とくにこの症例は妊娠中であつ出血性ショックによって全身状態が不安な呈であったため、本来肺動静脈瘻の確定診断に必要な検査である造影 CT を行うことができずに緊急手術を行うことになった。麻酔科医とも

連携して厳密な体液管理を行い、産婦人科医と連携して、間欠的に術中・術後に胎児エコーで胎児の心拍などを確認した。結果母子ともに救命することができた。

妊娠中の X 線検査については胎児の被曝に留意する必要がある。放射線被曝による胎児へのリスクは主に放射線量に依存する。1Gy 以上の線量は胎児にとって致死的可能性がある。胸部 CT を実施した場合、胎児は最大 0.66mGy の放射線を浴びることになるので、胸部 CT を実施の可否については慎重に検討する必要がある。また妊娠中の造影剤の使用は、造影剤が胎盤を越えて胎児の循環に入ったり、羊水の中を直接通過したりする可能性があるため、無条件に推奨されていない。The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) のガイドラインによると、妊娠中の胎児または母体のケアに影響を与える追加の診断情報を得るために必要な場合にのみ造影 CT を行うべきであるとされている。また造影 CT を施行しても出血源が必ず診断できるとは限らないことも考慮する必要がある。

## E. 結論

既往症のない妊婦が外傷や気胸を合併しない血胸を発症した場合は肺動静脈瘻破裂を念頭に置く必要がある。この疾患の緊急手術管理を成功させるためには、麻酔科医と産科医間の良好なコミュニケーションが必須である。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Naito J, Nakajima T, Morimoto J, Yamamoto T, Sakairi Y, Wada H, Suzuki H, Sugiura T, Tatsumi K and Yoshino I. Emergency surgery for hemothorax due to a ruptured pulmonary arteriovenous malformation. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2020;68:1528-1531.



# Emergency surgery for hemothorax due to a ruptured pulmonary arteriovenous malformation

Jun Naito<sup>1</sup> · Takahiro Nakajima<sup>1</sup> · Junichi Morimoto<sup>1</sup> · Takayoshi Yamamoto<sup>1</sup> · Yuichi Sakairi<sup>1</sup> · Hironobu Wada<sup>1</sup> · Hidemi Suzuki<sup>1</sup> · Toshihiko Sugiura<sup>2</sup> · Koichiro Tatsumi<sup>2</sup> · Ichiro Yoshino<sup>1</sup>

Received: 17 November 2019 / Accepted: 7 January 2020 / Published online: 13 January 2020  
© The Japanese Association for Thoracic Surgery 2020

## Abstract

Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) is a potential cause of hemothorax. The risk of PAVM rupture is reported to be higher during pregnancy for several reasons, including increased body fluid and a change in hormonal conditions. A 34-year-old pregnant woman suddenly felt right chest pain and dyspnea in the 28th week of gestation. Chest X-ray and computed tomography showed massive right pleural effusion. Her vital signs gradually deteriorated with hemorrhagic shock, necessitating emergency surgery. During exploratory thoracoscopy, active bleeding from the middle lobe was noticed and gauze packing was required to maintain her blood pressure. Following conversion to major thoracotomy, wedge resection of the middle lobe was performed with a linear stapler, and finally, her general condition became stable. Her postoperative course was uneventful. A histological examination of the resected specimen confirmed the diagnosis of ruptured PAVM. Her baby was successfully delivered at the 38th week of gestation.

**Keywords** Hemothorax · Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) · Pregnancy · Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)

## Introduction

Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) is a structurally abnormal blood vessel that results in direct capillary-free communication between pulmonary and systemic circulation and anatomic right-to-left shunt [1]. PAVM often presents as a pulmonary lesion of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). PAVM causes various complications, including hemoptysis, hemothorax, ischemic stroke, and dyspnea.

Pregnancy has been reported to be risk factor for PAVM rupture due to several reasons, including increased blood volume and cardiac output, and the relaxation of the arterial smooth muscle due to the higher level of progesterone [2]. There are several case reports on hemothorax caused by the

rupture of a PAVM during pregnancy [3, 4]. In general, in most cases PAVM rupture is diagnosed after it has caused hemothorax. Contrast computed tomography (CT) is useful for the diagnosis of PAVM rupture, but it is not positively recommended for pregnancy. Furthermore, contrast CT can be difficult to perform for patients in a state of hemorrhagic shock.

PAVM rupture should be considered when a pregnant woman presents with hemothorax even she was previously healthy. Hemothorax caused by PAVM rupture is often lethal. We herein present a case of a pregnant woman with life-threatening hemothorax caused by a ruptured PAVM, who was successfully treated with emergency surgery.

## Case report

A 34-year-old previously healthy woman in the 28th week of gestation for her first pregnancy suddenly felt right chest pain without trauma. Chest X-ray showed right pleural effusion, and non-contrasted CT suggested hemothorax; however, there were no signs of pneumothorax (Fig. 1). At first, her systolic blood pressure was > 100 mmHg, but gradually

✉ Takahiro Nakajima  
takahiro\_nakajima@med.miyazaki-u.ac.jp

<sup>1</sup> Department of General Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

<sup>2</sup> Department of Respiratory Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan



## 我が国における肺高血圧診療の現状についての探索

研究分担者 杉村宏一郎  
国際医療福祉大学 成田病院 循環器内科 教授

### 研究要旨

現在の日本における肺高血圧症（PH）診療においては医療制度のおかげで肺血管拡張薬の多剤併用療法が広く行われている。日本における1群から5群を含めたPHレジストリー研究を行い、その結果を解析した。2012年の11月から2016年の4月までの期間に、日本におけるPHセンター20施設より1253症例の登録がなされ、PHと診断された997症例を解析した。肺移植を含む5年無イベント生存率は、肺動脈性肺高血圧症（PAH）で74%、左心疾患に伴うPH（PH-LHD）で69.3%、肺疾患に伴うPHで63.7%、CTEPHで92%、多因子のメカニズムに伴うPHで55.3%であった。注目すべきは、PAHの32%で肺血管拡張薬の2剤併用、42%で3剤併用療法がなされており、またCTEPHの66%はバルーン肺動脈形成術により治療されていた。PAHにおいて男性、75歳以上、WHO-FcⅢまたはⅣ、SVO<sub>2</sub>低値、BMI<18.5が予後規定因子であった。PH-LHDではeGFR低値が予後不良と関係していた。現在の日本における肺高血圧診療において、5年無イベント率はPAH74%、CTEPH92%と良好であった。

### A. 研究目的

現在の日本における肺高血圧症（PH）診療においては医療制度のおかげで肺血管拡張薬の多剤併用療法が広く行われている。加えて慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）におけるバルーン肺動脈形成術（BPA）に関しても広く普及している。そのような診療環境の中で日本における1群から5群を含めたPHレジストリー研究を行い、その結果を解析した。

### B. 研究方法

現代治療における1群から5群PHの長期予後と予後規定因子を解明するために、2012年の11月から2016年の4月までの期間において日本肺循環学会による多施設登録研究を行った。

### C. 研究結果

日本におけるPHセンター20施設より1,253症例の登録がなされ、そのうちの右心カテーテル検査で平均肺動脈圧25 mmHgを超えるPHと診断された997症例を解析した。肺移植を含む5年無イベント生存率は、肺動脈性肺高血圧症（PAH）で74%、左心疾患に伴うPH（PH-LHD）で69.3%、肺疾患に伴うPHで63.7%、CTEPHで92%、多因子のメカニズムに伴うPHで55.3%であった。注目すべきは、PAHの32%で肺血管拡張薬の2剤併用、42%で3剤併用療法がなされており、またCTEPHの66%はバルーン肺動脈形成術により治療されていた。3剤併用療法で治療されていたPAHは他の治療群と比較して血行動態的に重症であったが、他の治療群と比較して予後は良好であった。また、背景因子を補正したとしてもBPAはCTEPHの予後を改善させた。PAHにおいて男性、75歳以上、WHO-FcⅢまたはⅣ、SVO<sub>2</sub>低値、BMI<18.5が予後規定因子であった。PH-LHDではeGFR低値が予後不良と関係していた。

### D. 考察

肺血管拡張薬の多剤併用療法により治療されていたPAHの割合は7割を超えていた。これは欧米でのデ

ータに比較して高い割合であり、予後の改善につながっている可能性が考えられた。PH-LHD では他国のレジストリーデータと比較し WHO-F c Ⅲ/Ⅳの割合が低く、若年で、combined post- and pre-capillary PH の割合が低いことが、予後が良い結果に関係した可能性が考えられた。CTEPH では BPA の効果が多くの研究により示されている。今回、CTEPH の 66%の症例で BPA により治療されており、それが予後良好へ関与しているかもしれない。

## **E. 結論**

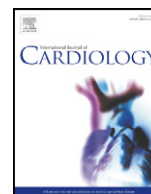
現在の日本における肺高血圧診療において、5年無イベント率は PAH74%、CTEPH92%と良好であった。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Kozu K, Sugimura K, Ito M, Hirata K-I, Node K, Miyamoto T, Ueno S, Watanabe H, Shimokawa H, Group JPCS. Current status of long-term prognosis among all subtypes of pulmonary hypertension in Japan. *Int J Cardiol* 2020;300:228–235.





## Current status of long-term prognosis among all subtypes of pulmonary hypertension in Japan



Katsuya Koza<sup>a,1</sup>, Koichiro Sugimura<sup>a,1</sup>, Masaaki Ito<sup>b,1</sup>, Ken-ichi Hirata<sup>c,1</sup>, Koichi Node<sup>d,1</sup>, Takuya Miyamoto<sup>e,1</sup>, Shuichi Ueno<sup>f,1</sup>, Hiroshi Watanabe<sup>g,1</sup>, Hiroaki Shimokawa<sup>a,1,\*</sup>, for the Japanese Pulmonary Circulation Study Group

<sup>a</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

<sup>b</sup> Department of Cardiology and Nephrology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Mie, Japan

<sup>c</sup> Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan

<sup>d</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Saga University, Saga, Japan

<sup>e</sup> Department of Cardiology, Pulmonology, and Nephrology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

<sup>f</sup> Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

<sup>g</sup> Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 17 June 2019

Received in revised form 8 September 2019

Accepted 26 November 2019

Available online 27 November 2019

#### Keywords:

Balloon pulmonary angioplasty

Combination therapy

Prognosis

Prognostic factors

Pulmonary hypertension

### ABSTRACT

**Background:** In the current era of treatment of pulmonary hypertension (PH) in Japan, combination therapy has been frequently used thanks to the medical insurance system. Additionally, pulmonary balloon angioplasty (BPA) is widely performed for chronic thromboembolic PH (CTEPH).

**Methods:** To elucidate the long-term prognosis and the prognostic factors among all five subtypes of PH in this new era, we examined the current status of management of PH from November 2012 to April 2016 in the multicenter registry by the Japanese Pulmonary Circulation Society.

**Results:** Among 1253 consecutive patients registered from 20 PH centers in Japan, we analyzed 997 patients with mean pulmonary arterial pressure  $\geq 25$  mmHg by right heart catheterization. Transplant-free survival at 5 years in pulmonary arterial hypertension (PAH), PH due to left-heart disease, PH due to lung diseases, CTEPH, and miscellaneous PH were 74.0, 69.3, 63.7, 92.0, and 55.3%, respectively. Of note, 32% of PAH patients were treated with double combination therapy and 42% of those with triple combination therapy, and 66% of CTEPH patients with BPA. Although PAH patients with triple combination therapy had worse hemodynamic parameters than those with other medications, triple combination therapy showed the best prognosis. BPA in CTEPH improved survival even when adjusted for the key background factors.

**Conclusions:** In the current era of PH treatment in Japan, the five-year transplant-free survival rate in this study was 74% for PAH and 92% for CTEPH, in which active combination medical therapy for PAH and higher performance rate of BPA for CTEPH may be involved.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Pulmonary hypertension (PH) is a disease characterized by elevated pulmonary arterial pressure and finally leads to right heart failure and premature death [1]. PH is classified into five subgroups, including group 1, pulmonary arterial hypertension (PAH), group 2, PH associated with left-heart disease (PH-LHD), group 3, PH associated with lung disease (PH-lung), group 4, chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), and group 5, miscellaneous PH (PH-misc) [2].

\* Corresponding author at: Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan.

E-mail address: [shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp](mailto:shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp) (H. Shimokawa).

<sup>1</sup> This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

In the past two decades, the disease-targeted medical therapy, originally for PAH, for major three pathways have been developed, including prostacyclin, endothelin-1, and nitric oxide [3]. Despite the progress in the treatment, the prognostic information on all the five subgroups of PH in the same population still lacks due to the rarity of the disease [4–6]. Furthermore, the details of patients' characteristics and status of PAH-targeted drugs in all five groups remain to be examined in the modern era. In Japan, the triple combination therapy has been frequently used for PAH thanks to the national medical insurance system that allows the insured to secure medical expenses that are too expensive to prepare on their own. Additionally, pulmonary balloon angioplasty (BPA) is nation-widely performed for CTEPH.

In the present study, we thus conducted a multicenter, observational registry study by the Japanese Pulmonary Circulation Society to



**肺高血圧症で心拍出量が低い場合には組織低酸素を避けるためにはより高い動脈血酸素分圧が必要になる**

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**

肺高血圧症に対する酸素療法は広く用いられているが、肺高血圧症での研究データは乏しい。欧州呼吸器学会・心臓病学会の肺高血圧症ガイドライン（Eur Heart J 2016;37:67-119）や英国胸部学会の在宅酸素療法ガイドライン（Thorax 2015;70 Suppl 1:i1-43）では慢性閉塞性肺疾患のデータを参考に、動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）60mmHg 未満での酸素療法が強く推奨されているが、エビデンスレベルはいずれも低い。申請者は組織低酸素を防ぐための動脈血酸素分圧こそを酸素療法の導入基準にするべきと考え、1500 件以上の右心カテーテル検査結果を用いて、肺高血圧症患者における予後因子でもあり組織低酸素の指標でもある混合静脈血酸素分圧（PvO<sub>2</sub>）と PaO<sub>2</sub> の関係の検討を行った。その結果、低心係数（CI < 2.5 L/min/m<sup>2</sup>）の肺高血圧症例において、従来 PaO<sub>2</sub> 60mmHg を目標とする酸素療法では組織低酸素（PvO<sub>2</sub> < 35 mmHg）をきたす可能性が示唆された。

共同研究者：

須田理香、寺田二郎、内藤亮、笠井大、西村倫太郎、真田（重城）喬行、杉浦寿彦、坂尾誠一郎、巽浩一郎

**A. 研究目的**

病態生理学的には組織低酸素を避けることが酸素療法の本来の目的である。しかし、肺の血行動態が変化している肺高血圧症において、組織低酸素を避けるためという観点での適切な酸素療法は検討されていない。組織低酸素は肺高血圧症患者の予後の悪化要因であることが示されている。そこで、肺高血圧症患者において、その組織低酸素を避けるための動脈血酸素分圧のレベルを明らかにすることを目的とした。

**B. 研究方法**

千葉大学病院において 1983 年から 2017 年までの期間に右心カテーテル検査を施行した 1571 症例のカルテデータを後方視的に検討した。右心カテーテルデータは、平均肺動脈圧、心拍出量、肺疾患の有無、肺動脈性肺高血圧症ないしは慢性血栓性肺高血圧症の診断であるかどうかで群分けした。組織低酸素を避けるために必要な動脈血酸素分圧レベルをそれぞれの群で検討した。

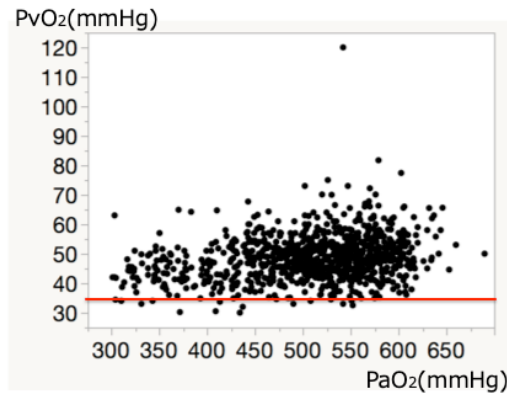
**C. 研究結果**

1. 平均肺動脈圧高値、心係数低地、動脈血酸素分圧低地は PvO<sub>2</sub> 低値に独立して影響を与える

以下の式から混合静脈血酸素飽和度（SvO<sub>2</sub>）を改善させるためには、動脈血酸素飽和度（SaO<sub>2</sub>）、心拍出量（CO）、ヘモグロビン（Hb）のいずれかを改善、または酸素摂取量（VO<sub>2</sub>）を低下させることが必要であることがわかる。

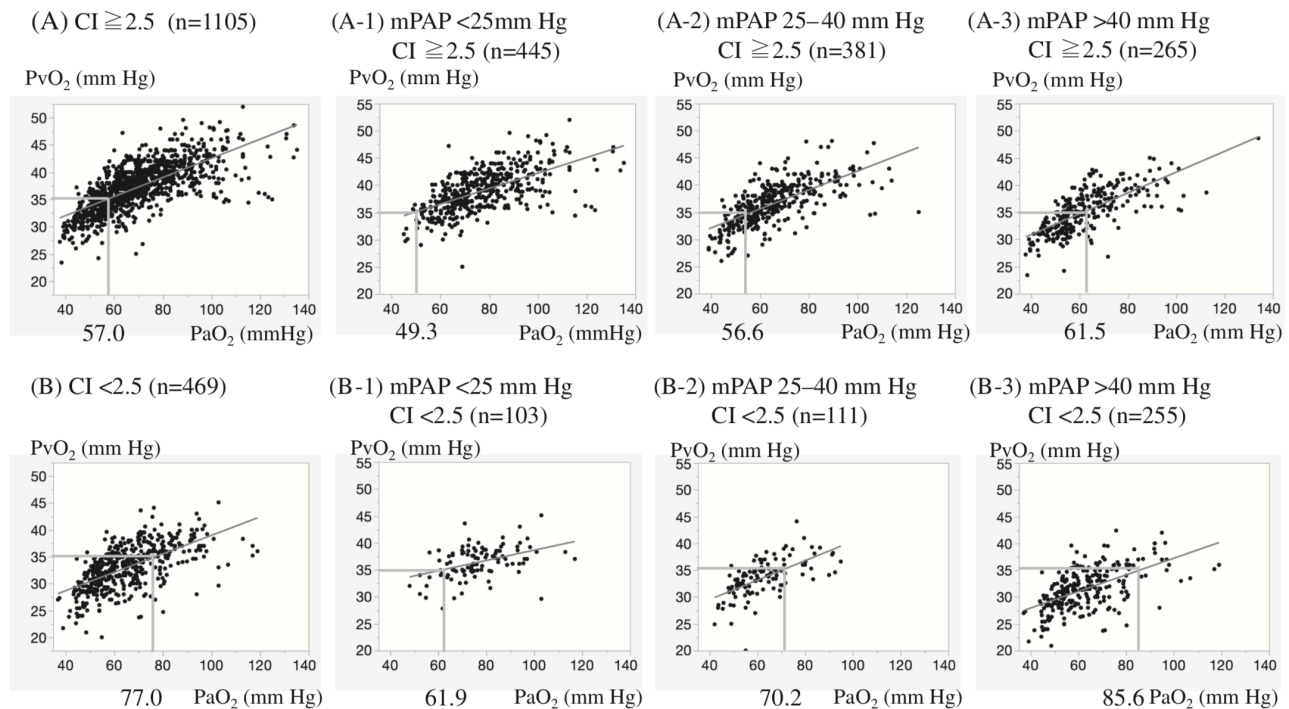
$$\begin{aligned} \text{VO}_2 &= \text{CO} \times \text{動脈血酸素含量較差} (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) \\ &= \text{CO} \times 1.34 \times \text{Hb} \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) + 0.003 \times (\text{PaO}_2 - \text{PvO}_2) \\ &\doteq \text{CO} \times 1.34 \times \text{Hb} \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) \\ \text{SvO}_2 &\doteq \text{SaO}_2 - \text{VO}_2 / \text{CO} \times 1.34 \times \text{Hb} \end{aligned}$$

100%酸素投与後も PvO<sub>2</sub> が 35mmHg 未満である超低 PvO<sub>2</sub> 群 18 例とその他の 899 例を比較すると、VO<sub>2</sub> と Hb には差がなく、超低 PvO<sub>2</sub> 群で CO と PaO<sub>2</sub> が有意に低値であった。また、超低 PvO<sub>2</sub> 群では平均肺動脈圧 (mPAP) も有意に高値であった。これらの結果をもとに多変量解析を行い、mPAP 高値、CI 低値、PaO<sub>2</sub> 低値は低 PvO<sub>2</sub> に独立して影響を与える因子であることが明らかになった。



100%酸素投与下のPaO<sub>2</sub>とPvO<sub>2</sub>の関係

次に、平均肺動脈圧 (mPAP) と心係数 (CI) どちらがより組織低酸素に寄与しているかを検討するために、1571 件の右心カテーテル検査結果を用いて、mPAP 25 mmHg 未満、25-40 mmHg、40 mmHg より高値、CI 2.5 L/min/m<sup>2</sup> 以上と未満で 6 群に分けて PaO<sub>2</sub> と PvO<sub>2</sub> の関係を検討した。いずれの群も PaO<sub>2</sub> と PvO<sub>2</sub> には強い相関を認め、各群で回帰直線から PvO<sub>2</sub> 35 mmHg に相当する PaO<sub>2</sub> を算出した。



上の図のように、CI 低値の群の mPAP 25-40 mmHg と 40 mmHg より高い群では、PvO<sub>2</sub> 35 mmHg に相当する推定 PaO<sub>2</sub> 値はそれぞれ 70.2 mmHg、85.6 mmHg と著明に高く、CI 低値の肺高血圧症例では、PaO<sub>2</sub> 60 mmHg と一見酸素化が保たれていても、組織低酸素状態であることが示唆された。一方で、CI が保たれている群では、mPAP 高値の群でも PvO<sub>2</sub> 35mmHg に相当する推定 PaO<sub>2</sub> 値は 61.5 mmHg と現在の海外のガイドラインで推奨されている酸素療法導入基準とほぼ同じ値であった。

肺動脈性肺高血圧症例 310 件、慢性血栓栓性肺高血圧症例 709 件、呼吸器疾患症例 318 件のサブ解析でも同様に、心係数低値例では、PaO<sub>2</sub> 60 mmHg であっても、組織低酸素状態であることが示唆された。

これらの結果から、低心係数の肺高血圧症例においては、海外ガイドライン推奨でもあり、臨床現場で実際に用いられることが多い PaO<sub>2</sub> 60 mmHg の酸素療法導入基準を見直す必要があると考えられた。

#### **D. 考察**

膨大な右心カテーテル検査のデータを用いてエビデンスの乏しい肺高血圧症例の酸素療法の問題点を明らかにしたものであり、肺高血圧症に対する在宅酸素療法導入において PaO<sub>2</sub> の制限を定めていない本邦ではすぐに臨床現場で実践可能なだけでなく、本邦から海外へエビデンスを発信していく礎になるものと考えられる。

#### **E. 結論**

心拍出量が低い肺高血圧症患者さんでは、組織低酸素を避けるために、PaO<sub>2</sub> レベルをより高く維持する必要があることを認めた。在宅酸素療法の流量設定において、病態（疾患）を考慮する必要性を新たに確認した科学的知見である。

#### **F. 研究発表**

##### 1. 論文

Suda R, Tanabe N, Terada J, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Sanada TJ, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO<sub>2</sub> level to avoid tissue hypoxia. *Respirology* 2020;25:97-103. doi:10.1111/resp.13574.

## ORIGINAL ARTICLE

# Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO<sub>2</sub> level to avoid tissue hypoxia

RIKA SUDA,<sup>1</sup> NOBUHIRO TANABE,<sup>1,2</sup> JIRO TERADA,<sup>1</sup> AKIRA NAITO,<sup>1</sup> HAJIME KASAI,<sup>1</sup> RINTARO NISHIMURA,<sup>1</sup> TAKAYUKI JUJO SANADA,<sup>1,2</sup> TOSHIHIKO SUGIURA,<sup>1,2</sup> SEIICHIRO SAKAO<sup>1</sup> AND KOICHIRO TATSUMI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>2</sup>Department of Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

## ABSTRACT

**Background and objective:** The optimal oxygen supplementation needed to avoid tissue hypoxia in patients with pulmonary hypertension (PH) remains unclear. This study aimed to identify the arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) level needed to avoid tissue hypoxia which results in a poor prognosis in patients with PH.

**Methods:** We retrospectively analysed the data for 1571 right heart catheterizations in patients suspected of having PH between 1983 and 2017 at our institution. Examinations were classified according to mean pulmonary arterial pressure (mPAP), cardiac index (CI) and the presence of lung disease, pulmonary arterial hypertension (PAH) or chronic thromboembolic PH (CTEPH). The PaO<sub>2</sub> levels needed to avoid tissue hypoxia were compared in each subgroup.

**Results:** The estimated PaO<sub>2</sub> equivalent to a mixed venous oxygen tension (PvO<sub>2</sub>) of 35 mm Hg (tissue hypoxia) was 63.2 mm Hg in all patients, 77.0 mm Hg in those with decreased CI (<2.5 L/min/m<sup>2</sup>) and 57.0 mm Hg in those with preserved CI. Multivariate regression analysis identified mPAP, CI and PaO<sub>2</sub> to be independent predictors of extremely low PvO<sub>2</sub>. Similar results were observed regardless of the severity of PH or the presence of lung disease, PAH or CTEPH. The PaO<sub>2</sub> level needed to avoid tissue hypoxia was higher in patients with mild PH and decreased CI than in those with severe PH and preserved CI (70.2 vs 61.5 mm Hg).

**Conclusion:** These findings indicate that a decreased CI rather than increased mPAP induces tissue hypoxia in PH. Patients with PH and decreased CI may need adjustment of oxygen therapy at higher PaO<sub>2</sub> levels compared with patients with preserved CI.

**Key words:** cardiac index, long-term oxygen therapy, pulmonary hypertension, tissue hypoxia.

## SUMMARY AT A GLANCE

Patients with pulmonary hypertension and a decreased cardiac index (CI) often have tissue hypoxia, which results in a poor prognosis, even though their arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) is ≥60 mm Hg. Conventional oxygen supplementation might be insufficient, and adequate oxygenation and medical treatment that could increase CI are important for these patients.

## INTRODUCTION

Pulmonary hypertension (PH) occurs under several conditions, including pulmonary arterial hypertension (PAH), lung disease, heart disease and pulmonary thrombosis.<sup>1,2</sup> The prognosis is poor if PH is severe, regardless of the cause. It is known that oxygen supplementation can improve pulmonary haemodynamic parameters in patients with PH,<sup>3</sup> and long-term oxygen therapy (LTOT) is recommended for such patients.<sup>1,4,5</sup> However, the survival benefit of LTOT in patients with PH is unclear. Moreover, the recommended levels of arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) at which LTOT should be initiated in these patients are determined using data for chronic obstructive pulmonary disease (COPD).<sup>1,4,5</sup>

Tissue hypoxia is a poor prognostic factor in many conditions. Mixed venous oxygen tension (PvO<sub>2</sub>) can reflect the state of tissue oxygenation well, and PvO<sub>2</sub> < 35 mm Hg is recognized as a clinical marker for tissue hypoxia.<sup>6–10</sup> Furthermore, a lower PvO<sub>2</sub> seems to reflect poor survival in patients with severe cardiopulmonary disease.<sup>8</sup> In patients with PAH, mixed venous oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>) is recognized as a predictor of a poor prognosis.<sup>11–13</sup> Therefore, it would be better to adjust LTOT for maintenance of tissue oxygenation, that is, the target PaO<sub>2</sub> might be set to maintain a minimum PvO<sub>2</sub> (≥35 mm Hg).<sup>6,9</sup>

The relationship between PaO<sub>2</sub> and PvO<sub>2</sub> in patients with PH is unclear. The aim of this study was to clarify the optimal PaO<sub>2</sub> level needed to avoid tissue hypoxia.

Correspondence: Rika Suda, Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan. Email: sudarika@chiba-u.jp

Received 25 October 2018; invited to revise 1 February 2019; accepted 26 March 2019 (Associate Editor: Tamera Corte; Senior Editor: Phan Nguyen).

## How COVID-19 Affected the Introduction of Telemedicine and Patient Reported Outcomes Among Patients With Pulmonary Hypertension —A Report From a Referral Center in Japan—

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 教授

### 研究要旨

背景: COVID-19 は肺高血圧症 (PH) 患者には致死的であり、予防的な対応が推奨されている。本研究では、肺高血圧症患者の治療における遠隔医療の有効性と QOL (Quality of Life) への影響を検討した。

方法と結果: 日本人の PH 患者 (n=40) を対象として、COVID-19 の流行下で QOL による評価による不安の感情は有意に悪化を認めた。また特に高齢者では生活習慣の変化による不安感が強かった。遠隔医療は移動距離を減少させるのに有効であった。

結論: 遠隔医療は移動距離を減らすのに有効であり、高齢で不安を抱えている患者には頻繁な遠隔介入が望ましいかもしれない。

### A. 研究目的

本研究では、日本での COVID-19 発生に伴う PH 患者のライフスタイルの変化を調査し、その変化が PH 患者にプラスの影響を与えたのか、マイナスの影響を与えたのかを検討した。また、患者が移動したであろう距離、モダリティ、利用頻度を調べることで、PH 患者の治療における遠隔医療の役割を分析した。

### B. 研究方法

#### 対象

18 歳以上の PH 患者 (PAH および CTEPH を含む) を対象とした。研究期間中に WHO 機能分類が変化すると予想される場合、または PH の治療が開始または変更されると予想される場合は、研究から除外した。また、併存疾患のために質問票を理解できず、回答できなかった患者は本試験から除外された。

#### データ収集

2020 年 5 月 17 日から 23 日までの間に、国際医療福祉大学三田病院の患者を対象に、COVID-19 の効果を調査するアンケートを実施した。

本研究は国際医療福祉大学倫理審査会 (第 5-16-30 号) の承認を得ており、インフォームド・コンセントは、ウェブサイト上で患者に研究のオプトアウトを許可することで得られた。参加を拒否した患者は研究から除外された。

### C. 研究結果

研究参加者は 40 名で、平均年齢は 54.9±15.5 歳。女性が多く (85.0%)、PH 分類では IPAH が最も多く、多くの患者が WHO 機能分類 II 度 (69.3%) に分類されていた。

肺高血圧症の包括的な疾患特異的尺度 emPHasis-10 で PRO を評価したところ、emPHasis-10 のスコア (COVID-19 の感染拡大前後のスコアの比較) には COVID-19 の影響は認められなかった。

COVID-19 感染拡大後の日常生活の変化を調査したアンケート結果からは、多くの患者が外出を控えるようになったことや、普段よりも症状に気を配るようになったとの回答があった。COVID-19 の普及後の PH

患者の総合的な健康状態の変化を聞いたところ、COVID-19 が個人の健康管理の意識の上でマイナスの影響を与えたと感じている患者は 30.0%であったが、日常生活にプラスの影響を与えたと感じている患者もほぼ同数 (32.5%) であった。日常生活の変化に年齢、性別、原疾患、WHO 機能分類との間の相関関係を分析したところ、年齢のみが影響を与えていることが明らかになり、年齢が高いほど、マイナスの影響が多いとらえていることが分かった。

COVID-19 感染拡大後の 2020 年 3 月から 5 月の間に PH の患者 45 人が遠隔医療を利用した。相談は電話または Web ベースの SNS アプリ (LINE) のいずれか、患者が希望する方法で行われた。電話相談を受けた患者は 23 人で、残りの 22 人は自分のスマートフォンの LINE アプリを使ってインターネットの映像システムを使って診察を受けた。電話を利用した患者の平均年齢は 64 歳だったが、LINE を利用した患者は平均年齢が 42 歳と有意に ( $P < 0.001$ ) 若かった。病院から患者の自宅までの平均距離は、電話利用群と LINE 利用群で差はなかったが ( $25.3 \pm 28.7 \text{ km}$  vs.  $19.7 \pm 20.3 \text{ km}$ ,  $P = 0.45$ )、同期間の遠隔医療セッション数は LINE 利用群の方が多かった ( $1.0 \pm 0.2$  回 vs.  $1.9 \pm 0.5$  回,  $P < 0.001$ )。また、カテーテル挿入部位のケアのために目視による観察が必要な非経口プロスタノイドを使用している患者は、電話よりも LINE ( $n = 2$  vs  $n = 10$ ,  $P = 0.006$ ) を利用する可能性が有意に高かった。最後に、この期間に患者が病院への移動を避けることができる距離を分析した。その結果、統計的有意差は認められなかったが、各患者の平均移動距離は電話群よりも LINE 群の方が長かった ( $28.4 \pm 36.3$  vs.  $38.0 \pm 41.5 \text{ km}$ ,  $P = 0.41$ )。また、この期間に蓄積された総走行距離は、電話群よりも LINE 群の方が長かった ( $835.0 \text{ km}$  vs.  $652.5 \text{ km}$ )。

#### D. 考察

興味深いことに、COVID-19 の感染拡大による生活習慣の変化は、患者自身の PH との向き合い方にプラスとマイナスの影響を与えていると考える患者がほぼ同数であることが明らかになった。これは PH 患者が安静にして過活動を避ける療養生活を送っているために、自覚症状が改善し、外出を避けやすくなって QOL が低下していないことによると考えられる。また、若い患者は生活環境の変化をより好意的かつ肯定的に認識していたのに対し、高齢の患者は COVID-19 の生活への影響をより否定的に認識していた。

遠隔医療は、外出が困難な状況下での重症患者の適切な管理に役立つことがわかっている。外来患者の評価には電話が有用であることが報告されているが、本研究では、特に高度なケアを必要とする患者には、インターネットを介したソーシャルネットワーキングベースのビデオ通話が有用である可能性が示唆された。逆に、高齢者は新しい技術への適応に苦労し、従来の電話での診察を余儀なくされていた。

これらの結果から、高齢で不安のある PH 患者は、COVID-19 により、患者ケアの選択肢が少なくなり、生活の質が低下していることが示唆された。したがって、頻繁な電話連絡などの積極的な看護介入が必要となりそうであり、このグループの患者に対する高度なケアを継続していくことが重要である。

#### E. 結論

本研究の結果は、COVID-19 感染拡大における PH 患者において、重症かつ若年の患者においては遠隔医療が有効であることを示している。一方、COVID-19 により不安の悪化が明らかになり、特に高齢患者においてはその傾向が強く、介入の必要性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Tamura Y, Takeyasu R, Furukawa A, Takada H, Takechi M, Taniguchi H, Kawamura A. How COVID-19 Affected the Introduction of Telemedicine and Patient Reported Outcomes Among Patients With Pulmonary Hypertension— A Report From a Referral Center in Japan—. *Circ Rep* 2020;2:526–530.





# How COVID-19 Affected the Introduction of Telemedicine and Patient Reported Outcomes Among Patients With Pulmonary Hypertension

— A Report From a Referral Center in Japan —

Yuichi Tamura, MD, PhD; Rika Takeyasu, BSc; Asuka Furukawa, MD; Hiromi Takada, BSc; Mineki Takechi, PhD; Hirohisa Taniguchi, MD; Akio Kawamura, MD, PhD

**Background:** COVID-19 is fatal to patients with pulmonary hypertension (PH), so preventive actions are recommended. This study investigated the effectiveness of telemedicine and effects on quality of life (QOL) in the treatment of patients with PH.

**Methods and Results:** Japanese patients with PH (n=40) were recruited from one referral center. Patient self-reported anxiety worsened significantly and elderly patients in particular experienced detrimental lifestyle changes under COVID-19. Telemedicine worked well to decrease the frequency of going out.

**Conclusions:** Telemedicine is effective in reducing travel distances, and frequent remote interventions may be desirable for older, anxious patients.

**Key Words:** COVID-19; emPHasis-10; Patient-reported outcome; Pulmonary hypertension; Telemedicine

**P**ulmonary hypertension (PH) is a rare disease, but in recent years the survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) or chronic thromboembolic PH (CTEPH) has improved.<sup>1,2</sup> Thus, it has become increasingly important to assess patients' long-term quality of life using indicators for patient-reported outcomes (PRO) as well as prognostic assessment.<sup>3,4</sup>

In addition to frequently causing pneumonia, COVID-19 infection causes thrombosis and pulmonary circulatory disorders.<sup>5</sup> Thus, COVID-19 is considered to present a high risk of mortality if a patient with PH is infected.<sup>6</sup> Patients with PH also know that their disease reduces the pulmonary circulation, so they try to reduce their own risk of infection by making lifestyle changes and reinforcing preventive health behaviors. In this context, telemedicine is expected to be effective as a means of reducing the risk of infection for patients.<sup>6,7</sup>

In this study we investigated the lifestyle changes of PH patients resulting from the COVID-19 outbreak in Japan and whether these changes had negative or positive effects on patients with PH. We also analyzed the role of telemedicine in treating PH patients by examining modality, distance patients would have traveled, and frequency of use.

## Methods

### Participants

Japanese patients with PH (including PAH and CTEPH) aged  $\geq 18$  years were recruited to the study. Patients were excluded from the study if their World Health Organization (WHO) functional class was expected to change or PH-specific treatment was expected to start or change during the study. In addition, patients who were unable to understand and respond to the questionnaire due to comorbidities were excluded from the study.

### Data Collection

A questionnaire investigating the effects of COVID-19 was administered to patients between 17 and 23 May 2020 at a center for PH in Japan (the International University of Health and Welfare Mita Hospital).

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects. The study was approved by the International University of Health and Welfare Ethics Review Board (No. 5-16-30) and the procedures followed the ethical standards of the

Received August 7, 2020; accepted August 7, 2020; J-STAGE Advance Publication released online August 27, 2020 Time for primary review: 1 day

Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare Mita Hospital, Tokyo (Y.T., R.T., A.F., H. Takada, M.T.); Department of Cardiology, International University of Health and Welfare School of Medicine, Narita (Y.T., A.F., H. Taniguchi, A.K.), Japan

Mailing address: Yuichi Tamura, MD, PhD, Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare Mita Hospital, 1-4-3 Mita, Minato-ku, Tokyo 108-8329, Japan. E-mail: tamura.u1@gmail.com

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cr@j-circ.or.jp  
ISSN-2434-0790





## 日本人肺動脈性肺高血圧症における右室・肺動脈カップリング障害は予後不良と関連する

研究分担者 辻野一三

北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーションリサーチ分野 特任教授

### 研究要旨

肺高血圧症において右心機能が予後と強く関連することが知られる。実臨床では心拍出量や右室駆出率などが使用されるが、近年右室固有機能指標や右室・肺動脈カップリングを反映する新しい指標が報告されている。それらの指標は肺動脈性高血圧症（PAH）においても異常値を示し、予後と関連することが報告されている。しかしこれらの報告では指標の一部を報告・評価したものが多く、右室機能を包括的な観点から解析したものは希少である。また右室形態・指標には人種差がある中で日本人 PAH 症例を対象とした報告はない。本研究では日本人 PAH 患者と対照例を対象に複数の右室機能指標を両群間で比較し、さらにそれらの指標と死亡を含む複合イベントとの関連を評価した。結果、コントロール群と比較し PAH 症例では Ees (end-systolic elastance (圧波形から算出)) は高値、右室・肺動脈カップリング指標 (Ees/Ea (心臓 MRI 画像から算出)) は低値、Eed (end-diastolic elastance) は高値だった。予後との関連では、ログランクテストにて Ees/Ea (圧波形から算出) と Eed が複合イベントレートと有意に関連し、多変量解析では Ees/Ea (圧波形から算出) が予後と最も強く関連することが示された。

以上より、日本人 PAH 患者において右室収縮能は上昇、拡張能は低下していること、さらに予後解析により、右室・肺動脈カップリングの障害が右室機能指標の中で最も強く予後不良と関連することを初めて示した。

### A. 研究目的

1. 日本人 PAH 症例における右室固有機能および右室・肺動脈カップリング障害の有無と程度をあきらかにする。
2. 上記機能と予後との関連をあきらかにする。

### B. 研究方法

対象：

・ PAH 群：2010 年 1 月から 2018 年 4 月までの当科 PAH 入院患者 57 例（門脈肺高血圧症と先天性心疾患に伴う PAH は除外）

・ コントロール群：肺高血圧症疑いのため右心カテーテル検査を行い、平均肺動脈圧 21 mmHg 未満かつ肺血管抵抗 3 Wood 単位未満が確認された非肺高血圧症例 18 例

解析方法：

・ 心臓 MRI および右心カテーテルによる右室内圧波形から以下の 6 指標を算出した。

収縮能指標：Ees (V) (end-systolic elastance、MRI 指標をもとに算出)、Ees (P) (圧波形から算出)

拡張能指標： $\beta$  (stiffness constant)、Eed (end-diastolic elastance)

右室肺動脈カップリング指標：Ees/Ea (V) (Ea: arterial elastance, MRI 画像を用いて算出)、Ees/Ea (P) (圧波形から算出)

### C. 研究結果

コントロール群と比較し、PAH 群では Ees (P)は高値 (PAH 0.94 (中央値) vs コントロール 0.42 (mmHg/mL),  $p<0.001$ )、Ees/Ea (V)は低値 (PAH 0.72 vs コントロール 1.69,  $p<0.001$ )、Eed は高値だった。

ログランクテストにより Ees/Ea (P)と Eed は複合イベントレートと有意に関連した。多変量解析では、Ees/Ea (P)が最も強く予後と関連した。

#### D. 考察

日本人 PAH 患者でも右室収縮能および右室の硬さは増加し、これらは海外の既報と一致した。一方、右室・肺動脈カップリングの障害は本研究ではわずかで、既報と比較しても関連指標の低下は軽度だった。原因として本研究の対象が比較的 PAH (肺動脈圧の上昇) が軽度だった影響が考えられる。

サブ解析では強皮症合併 PAH 症例とそれ以外の症例の間に右室指標に差はなかった。強皮症では心筋線維化が生じている可能性が想定されるが、その影響は示されなかった。その理由として病初期であったこと、症例数が少なかった影響などが考えられる。また運動負荷時にのみ右室機能障害の影響が顕在化するという報告もあり、本研究結果は強皮症合併 PAH における右室機能異常を必ずしも否定するものではないと判断している。

Limitation として、症例が少ないこと、対照症例が完全な健常者ではないこと、観察研究であり因果関係の解析が困難であること、各指標の算出には種々の仮定が含まれ誤差が想定されること、などがある。

#### E. 結論

日本人 PAH において右室収縮能は上昇しているが、拡張能は低下、右室・肺動脈カップリングは低下する傾向にある。今回解析した 6 指標の中で、右室・肺動脈カップリングの障害 (Ees/Ea (P)) が最も強く予後不良と関連する。右室機能の詳細な解析はより正しい病態の理解、正確な予後の予測、さらに各症例に対するより適切な治療の選択において有用となることが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Nakaya T, Ohira H, Sato T, Watanabe T, Nishimura M, Oyama-Manabe N, Kato M, Ito YM, Tsujino I. Right ventriculo-pulmonary arterial uncoupling and poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020957223.

# Right ventriculo–pulmonary arterial uncoupling and poor outcomes in pulmonary arterial hypertension

Toshitaka Nakaya<sup>1</sup>, Hiroshi Ohira<sup>1</sup>, Takahiro Sato<sup>1</sup>, Taku Watanabe<sup>1</sup>, Masaharu Nishimura<sup>1</sup>, Noriko Oyama-Manabe<sup>2</sup>, Masaru Kato<sup>3</sup> , Yoichi M. Ito<sup>4</sup> and Ichizo Tsujino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan; <sup>2</sup>Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Hokkaido University, Sapporo, Japan; <sup>4</sup>Department of Statistical Data Science, The Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, Japan

## Abstract

Right ventricular function critically affects the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension. We aimed to analyze the prognostic value of right ventricular indices calculated using magnetic resonance imaging and right heart catheterization metrics in pulmonary arterial hypertension. We retrospectively collected data from 57 Japanese patients with pulmonary arterial hypertension and 18 controls and calculated six indices of right ventricular function: two indices of contractility (end-systolic elastance calculated with right ventricular maximum pressure and with magnetic resonance imaging metrics); two indices of right ventricular–pulmonary arterial coupling (end-systolic elastance/arterial elastance calculated with the pressure method (end-systolic elastance/arterial elastance (P)) and with the volume method (end-systolic elastance/arterial elastance (V)); and two indices of right ventricular diastolic function (stiffness ( $\beta$ ) and end-diastolic elastance). We compared the indices between controls and patients with pulmonary arterial hypertension and examined their prognostic role. In patients with pulmonary arterial hypertension, end-systolic elastance (right ventricular maximum pressure) was higher (pulmonary arterial hypertension 0.94 (median) vs control 0.42 (mmHg/mL),  $p < 0.001$ ), end-systolic elastance/arterial elastance (V) was lower (pulmonary arterial hypertension 0.72 vs control 1.69,  $p < 0.001$ ), and  $\beta$  and end-diastolic elastance were significantly higher than those in the controls. According to the log-rank test, end-systolic elastance/arterial elastance (P) and end-diastolic elastance were significantly associated with the composite event rate. According to the multivariate Cox regression analysis, decreased end-systolic elastance/arterial elastance (P) was associated with a higher composite event rate (hazard ratio 11.510, 95% confidence interval: 1.954–67.808). In conclusion, an increased right ventricular contractility, diastolic dysfunction, and a trend of impaired right ventricular–pulmonary arterial coupling were observed in our pulmonary arterial hypertension cohort. According to the multivariate outcome analysis, a decreased end-systolic elastance/arterial elastance (P), suggestive of impaired right ventricular–pulmonary arterial coupling, best predicted the pulmonary arterial hypertension-related event.

## Keywords

magnetic resonance imaging, pulmonary hypertension, pulmonary vasodilator, right ventricular function

Date received: 2 March 2020; accepted: 18 August 2020

Pulmonary Circulation 2020; 10(3) 1–11

DOI: 10.1177/2045894020957223

## Introduction

Studies have shown that right ventricular (RV) function critically determines the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).<sup>1,2</sup> RV function can be assessed by indices such as cardiac index and RV ejection fraction (RVEF); however, these parameters are affected by RV

Corresponding author:

Ichizo Tsujino, First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, North 14, West 5, Kita-ku, Sapporo 060-8648, Japan.

Email: [itsuji@med.hokudai.ac.jp](mailto:itsuji@med.hokudai.ac.jp)



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

© The Author(s) 2020.  
Article reuse guidelines:  
[sagepub.com/journals-permissions](http://sagepub.com/journals-permissions)  
[journals.sagepub.com/home/pul](http://journals.sagepub.com/home/pul)





## AGER 遺伝子の Gly82Ser 変異は日本人の気腫合併肺線維症における肺線維化の病態に関与する

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

気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema; CPFE）は胸部 CT にて上葉優位に気腫性変化、下葉優位に線維化を伴う臨床症候群である。気腫性変化のみを伴う慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease; COPD）とは異なる臨床的特徴を持つ。CPFE において気腫性変化に加えて線維化を発症する機序は明らかにされていない。本研究では CPFE と COPD の病態の違いに RAGE をコードする AGER 遺伝子多型が関連するか検討するために、AGER 遺伝子内の SNP である rs2070600（Gly82Ser）、rs1800625、rs2853807 について TaqMan Probe を用いた Real Time PCR 法でアレルタイプングを行い、血清 sRAGE 値を ELISA 法によって測定した。CPFE 群と COPD 群の 2 群間で CT における気腫性変化の程度に有意差は認められなかったが、rs2070600 の遺伝子型頻度分布に有意差が認められ、minor T allele が CPFE 群に高頻度で認められた。また、dominant model で minor T allele は CPFE と有意な相関を示した。COPD 群と比較して CPFE 群において血清 sRAGE は有意に低値であった。CPFE 群において血清 sRAGE 値を目的変数とした重回帰分析を行ったところ、血清 sRAGE 低値は rs2070600 の minor T allele と有意な関連が認められた。CPFE と COPD の相違点は肺の線維化の有無であることから、RAGE をコードする AGER 遺伝子の SNP rs2070600（Gly82Ser）は CPFE の線維化の病態に関連していることが示唆された。

共同研究者：

金城 匠、北口良晃、和田洋典、安尾将法

### A. 研究目的

気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema; CPFE）は胸部 CT にて上葉優位に気腫性変化、下葉優位に線維化を伴う臨床症候群である。気腫性変化のみを伴う慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease; COPD）とは異なる臨床的特徴を持つ。CPFE において気腫性変化に加えて線維化を発症する機序は明らかにされていない。The receptor for advantage glycation end products (RAGE)は様々な細胞表面に発現するパターン認識受容体の一つであり、多因子のリガンドと反応し、様々なサイトカイン様活性を発揮することで組織リモデリングや炎症病態の形成に関与する。RAGE は肺組織に高発現し、COPD、特発性肺線維症、肺癌等の肺疾患との関連が報告されている。炎症のバイオマーカーと言われている soluble RAGE (sRAGE) はリガンドを捕捉し、RAGE との相互作用を阻害するデコイレセプターとして働き、上述の肺疾患で低下することが報告されている。本研究では CPFE と COPD の病態の違いに RAGE をコードする AGER 遺伝子多型が関連するか検討した。

### B. 研究方法

当院を受診した 50 歳以上で 10 pack years 以上の喫煙歴を有し、精密呼吸機能検査および胸部 CT が施行された CPFE 患者 111 例、COPD 患者 337 例を対象とした。胸部 CT における気腫性変化および線維化の程度を視覚的評価法によって評価した。血液検体より genomic DNA を抽出し、RAGE をコードする AGER 遺

伝子内の SNP である rs2070600 (Gly82Ser)、rs1800625、rs2853807 について、TaqMan Probe を用いた Real Time PCR 法 (StepOne Plus, ABI) でアレルタイピングを行った。血清 sRAGE 値を ELISA 法によって測定した。

### C. 研究結果

CPFE 群と COPD 群の 2 群間において肺気腫の程度に有意差は認められなかった。2 群間において rs2070600 の遺伝子型頻度分布に有意差が認められ ( $P_c=0.033$ )、minor T allele が CPFE 群に高頻度で認められた (Odds Ratio[OR]1.84;  $P_c=0.015$ )。また、dominant model で minor T allele は CPFE と有意な相関を示した (OR 1.93;  $P_c=0.018$ )。解析した 3 つの SNP における遺伝子型と肺癌の間には有意な関連は認められなかった。COPD 群と比較して CPFE 群において血清 sRAGE は有意に低値であった ( $P=0.014$ )。CPFE 群において血清 sRAGE 値を目的変数とした重回帰分析を行ったところ、血清 sRAGE 低値は rs2070600 の minor T allele と有意な関連が認められたが ( $P=0.020$ )、COPD 群において有意な関連は認められなかった。

### D. 考察

rs2070600 の遺伝子型は特発性肺線維症、肺気腫、肺癌の病態に関連し、血清 sRAGE 値は特発性肺線維症、肺気腫、肺癌および rs2070600 の minor T allele の保有で低下すると報告されているが、一定の見解は得られていない。本研究では、2 群間で胸部 CT における気腫性変化の程度に有意差は認められず、CPFE と COPD の相違点は肺の線維化の有無であることから、rs2070600 の遺伝子型が CPFE における線維化に関連すると推測された。CPFE 群において血清 sRAGE はより低値であったが、rs2070600 の minor T allele の頻度の相違、線維化の有無、肺癌の頻度の相違に関連していると推測された。そこで CPFE 群における血清 sRAGE 値を目的変数とする重回帰分析を行ったところ、rs2070600 の遺伝子型における minor T allele の保有のみに有意な相関が認められた。これらの所見より、RAGE が CPFE における肺の線維化の病態に関連することが示唆された。

### E. 結論

RAGE をコードする *AGER* 遺伝子の SNP rs2070600 (Gly82Ser) は CPFE の線維化の病態に関連していることが示唆された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Kinjo T, Kitaguchi Y, Droma Y, Yasuo M, Wada Y, Ueno F, Ota M, Hanaoka M. The Gly82Ser mutation in *AGER* contributes to pathogenesis of pulmonary fibrosis in combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) in Japanese patients. *Sci Rep* 2020;10:12811.





OPEN

# The Gly82Ser mutation in *AGER* contributes to pathogenesis of pulmonary fibrosis in combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) in Japanese patients

Takumi Kinjo<sup>1</sup>, Yoshiaki Kitaguchi<sup>1</sup>✉, Yunden Droma<sup>1</sup>, Masanori Yasuo<sup>1</sup>, Yosuke Wada<sup>1</sup>, Fumika Ueno<sup>1</sup>, Masao Ota<sup>2</sup> & Masayuki Hanaoka<sup>1</sup>

The dominant pathogenesis underlying the combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) remains unresolved. The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is highly expressed in lung tissues and interacts with distinct multiple ligands, implicating it in certain lung diseases. To elucidate the pathogenesis of CPFE, we genotyped three single nucleotide polymorphisms (SNPs: rs2070600, rs1800625, and rs2853807) of the gene encoding RAGE (*AGER*) in 111 CPFE patients and 337 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients of Japanese by using StepOne Real-Time PCR System for SNP genotyping assay. Serum levels of soluble RAGE (sRAGE) were measured by ELISA. We found that the allele frequency of rs2070600 was significantly different between the two groups [corrected  $P$  ( $P_c$ ) = 0.015]. In addition, the minor allele was associated with CPFE patients relative to COPD patients in a dominant effect model (Odds Ratio = 1.93;  $P_c$  = 0.018). Moreover, the serum sRAGE level was significantly lower in the CPFE group than the COPD group ( $P$  = 0.014). The rs2070600 minor allele was significantly associated with reduced sRAGE level in CPFE patients and independently affected sRAGE level reduction in this group ( $P$  = 0.020). We concluded that the *AGER* rs2070600 minor allele (Gly82Ser mutation) is associated with the pathogenesis of pulmonary fibrosis in CPFE in Japanese patients.

Some patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have concomitant pulmonary fibrosis in addition to emphysema, which is known as combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)<sup>1</sup>. CPFE is characterized by upper-lobe emphysema and lower-lobe fibrosis on high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest and preserved lung volume with serious diminished gas exchange capacity in pulmonary function tests. Because of frequent complications with pulmonary hypertension, acute lung injury, and lung cancer, the prognosis of CPFE is significantly poor relative to that of patients with emphysema only<sup>1,2</sup>. To date, the pathogenesis of CPFE remains to be elucidated in terms of how the two conditions co-occur when they are considered to have different physiological and radiological characteristics. Our previous study demonstrated that enrichment of gene expression in fibrotic tissue differs from that in emphysematous lesions in lung tissues from patients with CPFE<sup>3</sup>. Genetic factors have been suggested to be involved in CPFE pathogenesis.

The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is a multiligand member of the immunoglobulin superfamily of cell surface molecules<sup>4</sup>. It interacts with distinct multiple ligands in ways that implicate it in homeostasis, development, inflammation, and certain lung diseases through modulation of multiple intracellular signaling pathways<sup>4</sup>. RAGE is constitutively highly expressed in the lung<sup>5</sup>, where decreased expression is associated with pulmonary fibrosis<sup>6</sup> and lung cancer<sup>7</sup> and upregulated expression has been observed in COPD<sup>8</sup>. The soluble form of RAGE (sRAGE) in the circulation is produced through alternative splicing of RAGE pre-mRNA

<sup>1</sup>First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan. <sup>2</sup>Division of Hepatology and Gastroenterology, Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan. ✉email: kitaguti@shinshu-u.ac.jp



## Inositol 1,4,5- trisphosphate receptor 2 as a novel marker of vasculature to delineate processes of cardiopulmonary development

研究分担者 山岸敬幸  
慶應義塾大学医学部 小児科 教授

### 研究要旨

イノシトール三リン酸受容体（IP3R）は、様々な細胞に発現する細胞内カルシウムチャネルで、IP3R2型は心血管系に強く発現するサブタイプである。本研究ではIP3R2型のゲノム上にLacZ遺伝子を挿入した遺伝子組み換えマウス（IP3R2-LacZ）を肺動脈発生における平滑筋特異的のマーカースとして確立した。さらに、このIP3R2-LacZマウスを交配した先天性心疾患モデルマウスを用いて、流出路異常を特徴とする先天性心疾患である総動脈幹症の発症機序について、肺動脈基部の発生異常が原因であることを示した。

### A. 研究目的

総動脈幹症などの心臓流出路の異常を特徴とする先天性心疾患には、しばしば肺動脈異常が合併して予後に影響する。したがって、肺動脈の正常発生ならびに異常発症の機序の解明が望まれるが、従来有用な肺動脈特異的のマーカースがなく、研究は進んでいない。そこで、今回、肺動脈特異的のマーカースを確立して肺動脈の発生を詳細に解析し、それを利用して総動脈幹症の発症機構を解明することを目的とした。

### B. 研究方法

本研究で着目したイノシトール三リン酸受容体（IP3R）は、様々な細胞に発現する細胞内カルシウムチャネルで、IP3R2型は心血管系に強く発現するサブタイプである。IP3R2遺伝子のゲノム上翻訳開始領域にLacZマーカース遺伝子を挿入した遺伝子組み換えマウス（IP3R2-LacZマウス）を用いて、肺動脈の発生を解析した。また、IP3R2-LacZマウスと総動脈幹症のモデル動物であるTbx1発現低下マウスを交配し、心臓流出路の発生を解析した。

### C. 研究結果

まず、IP3R2-LacZの胎生期の発現様式を検討で、肺内肺動脈でLacZは中膜の $\alpha$ SMA陽性細胞に発現し、平滑筋細胞に特異的だった。LacZ陽性の肺動脈平滑筋が、胎生13.5から18.5日にかけて中枢から末梢への血管の伸長にしたがって形成される様子が観察された。次に心臓流出路では、LacZは大動脈基部の内膜と中膜、および肺動脈基部の内膜に強く発現し、肺動脈基部の中膜では発現が弱かった。よって、大動脈基部と肺動脈基部を区別する分子マーカースとして利用できると考えられた。そこで、Tbx1発現低下マウスとIP3R2-LacZマウスを交配して胎子を観察したところ、Tbx1発現低下マウスの総動脈幹基部ではLacZが内膜と中膜に全周性に強く発現しており、LacZが弱く発現する肺動脈基部の成分が欠如していることが示唆された。さらに出生直前のTbx1発現低下マウス胎子では、肺容量が小さく、肺動脈は末梢まで形成されるが、肺間質の未熟な細胞の数が増加し、肺上皮の成熟が遅れていた。

### D. 考察

以上の結果より、肺動脈の発生様式について、これまで諸説ある中で、内皮マーカースの分析により提唱された“distal angiogenesis 仮説”を支持する結果が得られた。また、Tbx1発現低下マウスの総動脈幹症は、

肺動脈基部心筋・平滑筋層を形成する Tbx1 発現細胞が障害され、肺動脈基部の無ないし低形成により発症すると考えられた。さらに、肺発生を制御する候補遺伝子の発現解析により、Tbx1 発現低下マウスの肺の成熟障害に、増殖因子 Fgf10 の発現異常が関与する可能性が示唆された。

## E. 結論

IP3R2-LacZ は肺動脈平滑筋に発現する特異的分子マーカーとして肺動脈の正常発生ならびに発生異常の解析に有用であり、先天性心疾患モデルマウスを用いた疾患表現型の検討ならびに疾患発症機構の解明に応用できることが示された。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Ishizaki-Asami R, Uchida K, Tsuchihashi T, Shibata A, Kodo K, Emoto K, Mikoshiha K, Takahashi T, Yamagishi H. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor 2 as a novel marker of vasculature to delineate processes of cardiopulmonary development. *Dev Biol* 2020;458:237-245.

研究成果の一部は、KOMPAS「慶應発サイエンス」に掲載された。

[http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical\\_info/science/202004.html](http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical_info/science/202004.html)



Original research article

## Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor 2 as a novel marker of vasculature to delineate processes of cardiopulmonary development

Reina Ishizaki-Asami<sup>a</sup>, Keiko Uchida<sup>a,b,\*\*</sup>, Takatoshi Tsuchihashi<sup>a,c</sup>, Akimichi Shibata<sup>a,d</sup>, Kazuki Kodo<sup>a</sup>, Katsura Emoto<sup>e</sup>, Katsuhiko Mikoshiba<sup>f,g,h</sup>, Takao Takahashi<sup>a</sup>, Hiroyuki Yamagishi<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-8582, Japan

<sup>b</sup> Health Center, Keio University, 4-1-1 Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama, Kanagawa, 223-8521, Japan

<sup>c</sup> Department of Pediatrics, Kawasaki Municipal Hospital, 12-1 Shinkawadōri, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-0013, Japan

<sup>d</sup> Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Ashikaga Hospital, 284-1 Yobe-cho, Ashikaga, Tochigi, 326-0843, Japan

<sup>e</sup> Division of Diagnostic Pathology, Keio University Hospital, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-8582, Japan

<sup>f</sup> SIAIS (Shanghai Institute for Advanced Immunochemical Studies), ShanghaiTech University, 393 Middle Huaxia Road, Shanghai, 201210, China

<sup>g</sup> Toho University, Faculty of Science, Miyama 2-2-1, Funabashi, Chiba, 274-8510, Japan

<sup>h</sup> Laboratory for Developmental Neurobiology, Center for Brain Sciences, RIKEN, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama, 351-0198, Japan

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Inositol trisphosphate receptor type 2  
Pulmonary artery  
Lung  
Persistent truncus arteriosus  
Tbx1

## ABSTRACT

Congenital heart diseases (CHDs) involving the outflow tract (OFT), such as persistent truncus arteriosus (PTA), lead to mortality and morbidity with implications not only in the heart, but also in the pulmonary vasculature. The mechanisms of pulmonary artery (PA) development and the etiologies underlying PA disorders associated with CHD remain poorly understood partly because of a specific marker for PA development is nonexistent. The three subtypes of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors (IP<sub>3</sub>R1, 2, and 3) are intracellular Ca<sup>2+</sup> channels that are essential for many tissues and organs. We discovered that IP<sub>3</sub>R2 was expressed in the vasculature and heart during development using transgenic mice, in which a LacZ marker gene was knocked into the IP<sub>3</sub>R2 locus. Whole-mount and section LacZ staining showed that IP<sub>3</sub>R2-LacZ-positive cells were detectable exclusively in the smooth muscle cells, or tunica media, of PA, merging into αSMA-positive cells during development. Furthermore, our analyses suggested that IP<sub>3</sub>R2-LacZ positive PA smooth muscle layers gradually elongate from the central PA to the peripheral PAs from E13.5 to E18.5, supporting the distal angiogenesis theory for the development of PA, whereas IP<sub>3</sub>R2-LacZ was rarely expressed in smooth muscle cells in the pulmonary trunk. Crossing IP<sub>3</sub>R-LacZ mice with mice hypomorphic for Tbx1 alleles revealed that PTA of Tbx1 mutants may result from agenesis or hypoplasia of the pulmonary trunk; thus, the left and right central to peripheral PAs connect directly to the dorsal side of the truncus arteriosus in these mutants. Additionally, we found hypercellular interstitial mesenchyme and delayed maturation of the lung endoderm in the Tbx1 mutant lungs. Our study identifies IP<sub>3</sub>R2 as a novel marker for clear visualization of PA during development and can be utilized for studying cardiopulmonary development and disease.

## 1. Introduction

Congenital heart disease (CHD) is the most common cause of infant deaths resulting from birth defects; 22.0% of infants who died of a birth defect had a heart defect (Benjamin et al., 2019). Pulmonary artery (PA) diseases and airway abnormalities can be present in up to 5–10% of patients born with CHD. The development of PA is an important

determinant of surgical indications and clinical treatment for CHD; however, precise mechanisms of PA development and the etiologies underlying PA diseases with CHD remain poorly understood, partly because a specific marker for PAs is nonexistent.

Lung development has been well studied in mice. It begins at embryonic day 9, or E9.0 and proceeds to the embryonic stage (E9.0–E9.5), pseudoglandular stage (E9.5–E16.5), canalicular stage (E16.5–E17.5),

\* Corresponding author. Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.

\*\* Corresponding author. Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.  
E-mail addresses: [keiuchid@keio.jp](mailto:keiuchid@keio.jp) (K. Uchida), [hyamag@keio.jp](mailto:hyamag@keio.jp) (H. Yamagishi).

<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2019.11.011>

Received 9 August 2019; Received in revised form 14 November 2019; Accepted 19 November 2019

Available online 20 November 2019

0012-1606/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.



## 睡眠時無呼吸を有する肥満患者におけるメタボリックシンドロームと高二酸化炭素血症の関係

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

肥満者の一部に日中の低換気を伴う重度の閉塞性睡眠時無呼吸(OA)を呈する症例が存在する。そのような病態は肥満低換気症候群(OHS)と呼ばれている。OHS で日中の低換気を呈する機序はいまだ明らかではない。我々は肥満をベースとするメタボリックシンドローム(MetS)と日中低換気に関連を疑い、肥満 OA 集団における症例対照研究を行った。OA が疑われ睡眠ポリグラフ検査を受け BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> の重症 OA(無呼吸低呼吸指数[AHI] $\geq$ 30/h)を対象とし、覚醒時動脈血二酸化炭素分圧(PaCO<sub>2</sub>) $\geq$ 45 Torr を日中低換気のある症例とそれ以外の症例に分け比較した。97 例のうち 25 例(25.8%)が日中低換気を呈していた。年齢、性別、BMI、AHI などは二群間で差はなかったものの、日中低換気群では PaCO<sub>2</sub> が高値なのに加え(P $<$ 0.001)、動脈血酸素分圧が有意に低値であった(P=0.042)。また日中低換気群は MetS の合併が多く(72.0% 対 48.6%, P=0.043)、MetS の各項目数も有意に多かった。多変量解析では MetS の存在で日中低換気のリスクが高まること示された(オッズ比2.85, P=0.042)。肥満で重症OAを有する患者の26%が日中低換気を呈し、MetS の合併はそのような日中低換気と独立した関係性を認めた。

### A. 研究目的

肥満者では OA の合併が多いが、そのような肥満 OA で特に重症 OA の 10~20%に日中の低換気から高二酸化炭素血症(PaCO<sub>2</sub> $\geq$ 45 Torr)を呈する症例が存在することが知られており、そのような病態は OHS と呼ばれている。二酸化炭素レベルが正常範囲の重症 OA に比べて OHS ではより多くの医療資源が消費され、OHS に関連した心血管系、代謝系の合併症などを介して予後不良であることが示されている。横隔膜の動きを妨げ肺・胸壁コンプライアンスを低下しうる腹部や胸壁周囲の脂肪沈着の影響が機序としてあげられているが、これだけではすべて説明できず OHS で日中の低換気を呈する機序はいまだ明らかではない。原因か結果かは明らかではないが OA で MetS の合併が多いことが報告されており、MetS 自体は腹部内臓脂肪の沈着が主体であり、それによる呼吸への影響に加え、アディポカイン産生などによる影響など通常の肥満と区別されており、OHS における日中低換気の機序の一つになりうると思われるが、これに関するデータはない。したがって、肥満の重症 OA 患者における日中低換気の頻度と、日中低換気の有無による違い、特に MetS と日中低換気の間に関連があるか否かを検討することを目的とした検討を行った。

### B. 研究方法

2005 年 10 月~2006 年 9 月に虎の門病院睡眠センターにて、OA が疑われ睡眠ポリグラフ検査を受けた患者で AHI $\geq$ 5/h で OA と診断された 876 例から除外項目に該当する症例を除き、BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> で重症 OA(AHI $\geq$ 30/h)を呈した症例を対象とした。これらの症例において、覚醒時 PaCO<sub>2</sub> $\geq$ 45 Torr を日中低換気のある症例として、日中低換気のある症例とそれ以外の症例に分け比較した。睡眠ポリグラフ検査は入院で睡眠検査室にて行う標準的な方法で行われ、症例の MetS に関する情報と血液ガス分析の情報を知らない技師と睡眠専門医によって解析がなされた。MetS は日本の基準にのっとり定義され、基準に含まれている項目を満たす総数をメタボリックスコアとして総スコアを算出した。MetS に関連する血液検査は睡眠ポリ

グラフ検査終了直後の早朝空腹時に取得した検体を用いており、血圧も同じタイミングで測定された。血液ガス分析は睡眠ポリグラフ検査直前の覚醒時に仰臥位で取得した動脈血検体を用いられた。日中低換気の有無を従属変数とし、ほかの因子とともに MetS の有無またはメタボリックスコアを独立変数としたロジスティック回帰分析を行った。

### C. 研究結果

除外項目に該当する症例を除き、BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>で重症 OSA(AHI $\geq$ 30/h)を呈した 97 例のデータが検討に用いられた。このうち 25 例(25.8%)が日中低換気を呈していた。年齢、性別、BMI、AHI などは二群間で差はなかったものの、日中低換気群では PaCO<sub>2</sub> が定義に基づき高値なのに加え(41.0 $\pm$ 2.9 Torr 対 46.6 $\pm$ 2.5 Torr, P<0.001)、動脈血酸素分圧が有意に低値であった(75.8 $\pm$ 8.2 Torr 対 79.9 $\pm$ 8.7 Torr, P=0.042)。また日中低換気群は MetS の合併が多く(72.0% 対 48.6%, P=0.043)、MetS の各項目数も有意に多かった。多変量解析では MetS の存在で日中低換気のリスクが高まることが示された(オッズ比 2.85, P=0.042)。また、MetS の有無をメタボリックスコアで置き換えても、メタボリックスコアが増えるほど日中低換気のリスクが高まっていた(オッズ比 1.66, P=0.048)。

### D. 考察

肥満の重症 OSA の 25.8%に日中低換気を認め、日中低換気を呈する症例では、動脈血酸素分圧が低値で、MetS の合併頻度とメタボリックスコアが有意に高かった。多変量解析にて年齢、性別の背景因子の影響を考慮しても MetS の合併と日中低換気が独立した関係を示し、さらにメタボリックスコアが増加することも日中低換気と関係性があった。本研究は、MetS の合併やメタボリックスコアの増加と日中低換気の関係性を示す初めての研究であり、OHS は医療資源の消費につながることや、予後不良であることが示されていることから、OHS を有するかどうか、血液ガス分析を行うことなしに MetS の合併やメタボリックスコアの数から予測できる点で価値がある。

有病率にかんしては、これまでの報告ではおおむね 10~20%とされており、日本では日中低換気は AHI $\geq$ 20/h の中等症以上の OSA 患者では 9%、AHI $\geq$ 20/h に BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>を加えた肥満 OSA 患者では 32%と報告されている。また AHI  $\geq$ 5/h の患者では 2.3%、AHI $\geq$ 20/h に BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>を加えると 12.3%であった。本検討では AHI $\geq$ 30/h で BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>の肥満重症 OSA に限った有病率であるが、おおむね矛盾しない数値であると考えられる。

MetS の病態の首座である腹部肥満に関しては、それ自体が低換気に関連するという報告がある。また腹部肥満に加え、胸壁の脂肪沈着が多い症例では横隔膜の動きが妨げられ、肺・胸壁コンプライアンスを低下せしめ、日中低換気に関連し日中 PaCO<sub>2</sub>の上昇と動脈血酸素分圧の低下に関与する可能性がある。しかし、本研究においてウェスト径が二群間で変わらないので、腹部肥満の関与だけだと説明ができないため、おそらくこれ以外も含めた多因子が影響していると思われる。例えば、腹部肥満・内臓脂肪沈着の状況の違いであったり、脂肪から産生されるアディポカインなどの影響などもここに含まれる。その一つである、レプチンは換気を促進する作用があるが、肥満者ではレプチン抵抗性があり、血中レプチンレベルは高いものの抵抗性があり実際の作用ができにくい状態となり、呼吸促進作用が発現しないため OHS のような病態になる可能性が考えられた。

本研究の限界として、症例数がすくなく、単施設からの報告であり、日本人のみのデータであることには注意する必要がある。横断的な症例対照研究であり、因果関係が不明のままである。MetS だから OHS になるのか、OHS だと MetS を合併しやすいのかはいまだ議論の余地がある。レプチンに関する議論はあくまで推論であり、レプチンのデータを含むさらなる研究が必要である。一部の症例では潜在的な肺機能障害が隠れていてそれによる影響も否定できない。



## E. 結論

BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>で重症 OSA(AHI $\geq$ 30/h)を有する患者の 25.8%に日中低換気を認め、MetS の合併および、MetS の基準の項目を満たす数が多いほど、そのような日中低換気と年齢、性別などと独立した関係性があった。因果関係に関してはいまだ明らかではないが、重症 OSA で肥満を呈する場合で特に MetS を呈する場合、MetS の基準の項目数が多い場合では日中低換気の可能性を念頭に置く必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Kimura Y, Kasai T, Tomita Y, Kasagi S, Takaya H, Kato M, Kawana F, Narui K. Relationship between metabolic syndrome and hypercapnia among obese patients with sleep apnea. WJR 2020;10:1-10.

## Case Control Study

## Relationship between metabolic syndrome and hypercapnia among obese patients with sleep apnea

Yuka Kimura, Takatoshi Kasai, Yasuhiro Tomita, Satoshi Kasagi, Hisashi Takaya, Mitsue Kato, Fusae Kawana, Koji Narui

**ORCID number:** Yuka Kimura (0000-0001-9775-1940); Takatoshi Kasai (0000-0001-5747-7668); Yasuhiro Tomita (0000-0002-5012-0110); Satoshi Kasagi (0000-0002-0857-0222); Hisashi Takaya (0000-0002-0116-4184); Mitsue Kato (0000-0003-1887-6169); Fusae Kawana (0000-0003-2227-0549); Koji Narui (0000-0002-0424-8332).

**Author contributions:** Kimura Y, Kasai T and Tomita Y contributed to conception and design of the study, analysis and interpretation of data, drafted the manuscript, and approved the final version of this article; Kasagi S, Takaya H, Kato M, Kawana F and Narui K contributed to acquisition of data, and interpretation of data, making critical revisions related to important intellectual content of the manuscript; and approved the final version of this article.

**Supported by** Intractable Respiratory Diseases and Pulmonary Hypertension Research Group, from the Ministry of Health, Labor and Welfare, No. H29-027; Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants, Research on Region Medical, No. H30-iryuu-ippan-009; MEXT-Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities, 2014-2018 (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology); JSPS KAKENHI, No. JP17K09527.

**Institutional review board statement:** This study was approved by the Toranomon

Yuka Kimura, Sleep Center, Clinical Physiology, Toranomon Hospital, Tokyo 105-8470, Japan

**Takatoshi Kasai**, Department of Cardiovascular Medicine, Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine; Sleep and Sleep Disordered Breathing Center, Juntendo University Hospital, Tokyo 113-8421, Japan

**Yasuhiro Tomita**, Sleep Center, Cardiovascular Center, Toranomon Hospital, Tokyo 105-8470, Japan

**Yasuhiro Tomita**, Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan

**Satoshi Kasagi, Koji Narui**, Sleep Center, Toranomon Hospital, Tokyo 105-8470, Japan

**Hisashi Takaya**, Sleep Center, and Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital, Tokyo 105-8470, Japan

**Mitsue Kato, Fusae Kawana, Koji Narui**, Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan

**Corresponding author:** Takatoshi Kasai, MD, PhD, Associate Professor, Department of Cardiovascular Medicine, Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine; Sleep and Sleep Disordered Breathing Center, Juntendo University Hospital, 2-1-1 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan. [kasai-t@mx6.nisiq.net](mailto:kasai-t@mx6.nisiq.net)

## Abstract

## BACKGROUND

In the obese patient population, some patients have severe obstructive sleep apnea (OSA) with daytime hypoventilation. Such patients are generally identified on the basis of the presence or absence of daytime hypercapnia, and the condition is called obesity hypoventilation syndrome. However, mechanisms for such daytime hypoventilation remain unclear.

## AIM

To investigate metabolic syndrome and daytime hypercapnia association based on hypercapnia prevalence in obese OSA patients in a nested case-control study.

## METHODS

Consecutive obese patients (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) who underwent polysomnography due to suspected OSA were included. Among them, patients with severe OSA (apnea hypopnea index  $\geq 30$ /h) were divided into two groups

## 成人期発症先天性中枢性低換気症候群及び *PHOX2B* 遺伝子変異成人キャリアの臨床特性

研究分担者 寺田 二郎

国際医療福祉大学医学部 呼吸器内科学 教授

(千葉大学真菌医学研究センター呼吸器生体制御学共同研究部門 特任教授)

### 研究要旨

先天性中枢低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS)は、*PHOX2B* 遺伝子変異によって先天的に呼吸中枢が障害され呼吸調節障害、睡眠関連低換気をきたす疾患である。典型的重症例では新生児期から乳幼児期に発症し、生涯呼吸管理を必要とするが、乳幼児期以降に診断される軽症型の遅発性(Late onset)-CCHS も報告されている。一方、遅発性 CCHS のうち成人期以降に発症する例も散見されるが、非常に稀で疾患の全体像や臨床経過など不明な点が多い。本研究は、成人期発症 CCHS 及び *PHOX2B* 遺伝子変異を有する成人キャリア例の臨床特性を明らかにすることを目的に、網羅的に文献検索を行い① 症候性に診断された成人発症 CCHS (A 群)、② 小児 CCHS 診断症例をもとに *PHOX2B* 遺伝子変異が判明した成人家族例 (B 群) を同定し、臨床経過、診断・発症契機、治療、*PHOX2B* 遺伝子変異パターンなどを評価・解析した。さらに、新たに経験した 60 歳発症の遅発性 CCHS を、新規成人期発症 CCHS 例として A 群に含めて追加評価を行った。その結果、A 群は 12 症例、B 群は 24 家系 33 例が同定された。A 群における疾患発症契機は、全身麻酔または下気道感染症に伴う遷延性の呼吸調節障害が最多であった。A 群の *PHOX2B* 変異は、判明している患者では全例 20/25 ポリアラニン伸長変異(PARM 20/25)であった。治療は、気管切開または非侵襲的陽性気圧換気(NPPV)など少なくとも睡眠中の継続的な換気補助が必要であった。B 群では、33 人中 9 例が *PHOX2B* 遺伝子変異判明後に CCHS の診断に至った。遺伝子変異に関しては、PARM 20/25 が最も多かったが、モザイクを含む多様な変異が確認された。B 群のうち、CO<sub>2</sub> 評価がなされず通常睡眠ポリグラフ検査で閉塞型睡眠時無呼吸と診断されている例が 3 例いた。以上より、原因が明らかなでない肺胞低換気は、稀ではあるが成人の場合でも *PHOX2B* 遺伝子変異によって引き起こされる可能性があると考えられた。また *PHOX2B* 遺伝子変異の同定と睡眠ポリグラフにおける CO<sub>2</sub> モニタリングは、原因不明の肺胞低換気または無症候性 *PHOX2B* 変異を有する成人症例において重要であることが示唆された。

共同研究者：

日野葵，生嶋光，笠井大，扇野 子，佐々木綾子，早坂 清，巽浩一郎

### A. 研究目的

成人期発症先天性中枢低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS)および *PHOX2B* 遺伝子変異を有する成人キャリア例の臨床特性を明らかにすること

### B. 研究方法

PubMed/Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, その他の電子媒体を利用し、成人期発症の CCHS, *PHOX2B* 遺伝子変異成人キャリアに関する文献を網羅的に検索し、A 群 症候性に診断された成人発症 CCHS, B 群 小児 CCHS 診断症例をもとに *PHOX2B* 遺伝子変異が判明した成人家族例に分類し評価した。特に、それぞれの群について、年齢、性別、症状、*PHOX2B* 突然変異の種類、睡眠経過、睡眠ポリグラフ検査の結果、治療、合併症、家族の状況などの情報を抽出し、臨床特性について解析した。また新たに

経験した 60 歳発症の成人発症 CCHS 例について詳細を述べたうえで、A 群に追加した。

### C. 結果

A 群 (成人期に遅発性 (Late onset: LO) -CCHS と症状的に診断された患者) 12 人の患者の年齢は 22 歳から 60 歳で、男性 7 例と女性 5 例であった。発症契機は、5 例が全身麻酔、4 例は呼吸器感染症後の換気不全であった。呼吸管理に関しては、6 例の患者が夜間に非侵襲的陽性気圧換気(NPPV)を使用し、3 例が気管切開を必要としていた (その他は詳細不明)。A 群で確認された遺伝子変異はすべてポリアラニン伸長変異 (PARM) 20/25 であった (1 例は不明)。症状としては、いびき(1 例)、昼間の眠気(3 例)、頭痛(4 例)、チアノーゼ(4 例)、自律神経症状(1 例)、記憶障害(2 例)、痙攣症状(3 例)などがあった。

B 群 (小児 CCHS 診断症例をもとに *PHOX2B* 遺伝子変異が同定された成人家族例) 24 家系 33 名の年齢は、25 歳から 80 歳であった。7 例は軽度の呼吸器関連の症状を認めたが、残りの 26 例は症状がなかった。*PHOX2B* 遺伝子変異が判明後、9 例が CCHS の診断に至った。遺伝子変異のパターンは、PARM 20/25(8 家系)、PARM 20/26 (4 家系)、PARM 20/27 (4 家系)、PARM 20/28 (2 家系)、PARM 20/24 (1 家系)、PARM 20/31 (1 家系)、非 PARM(4 家系)など、モザイク例も含め多様であった。

### D. 考察

成人期発症の CCHS (A 群) は、20 代から 60 歳代で診断されており、原因不明の肺胞低換気を呈する患者は、中年以上であっても *PHOX2B* 遺伝子変異の有無をスクリーニングすることが重要であると考えられた。また肺胞低換気が顕在化した契機は、下気道感染や全身麻酔が多く、これらは CCHS 発症の重要な危険因子と考えられた。全ての成人期診断 CCHS 例は、軽症型変異パターンの PARM 20/25 遺伝子型であり、遺伝子の変異型が遅発性となった理由の一つであると考えられた。

成人 *PHOX2B* 遺伝子変異キャリア (B 群) 33 家系 24 例のうち、9 例が遺伝子変異判明後に CCHS と診断された。これは将来の重篤な呼吸器合併症発生を最小限に抑えるために CCHS 患者の家族に対して *PHOX2B* 遺伝子変異をスクリーニングすることの重要性を示唆している。また数年後に CCHS 診断に至った例も存在しているため、症状がなくても *PHOX2B* 遺伝子変異キャリアでは長期的な呼吸器フォローアップが必要であると考えられた。また 3 例が睡眠時無呼吸症候群と診断されていたこともあり、肺胞低換気の検出には通常の睡眠ポリグラフに CO<sub>2</sub> モニタリングを併用することの重要性が再認識された。B 群の遺伝子変異はモザイクも含めて多様で、同じ変異を有していても発症しない例や発症年齢や重症度が異なる例などもあり、浸透率の不均一性、非遺伝的要素の病態への関与など不明な点も多く、これらを明らかにすることは今後の課題と考えられた。

### E. 結論

明らかな原因が特定できない肺胞低換気は、成人の場合でも *PHOX2B* 遺伝子変異によって引き起こされる可能性があると考えられた。また *PHOX2B* 遺伝子変異の同定と睡眠ポリグラフ検査における CO<sub>2</sub> モニタリング評価は、原因不明の肺胞低換気または無症候性 *PHOX2B* 変異キャリア成人例にとって重要であると考えられた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Hino A, Terada J, Kasai H, Shojima H, Ohgino K, Sasaki A, Hayasaka K, Tatsumi K. Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis. J Clin Sleep Med. 2020 Nov 15;16(11):1891-1900. doi: 10.5664/jcsm.8732.

SCIENTIFIC INVESTIGATIONS

# Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis

Aoi Hino, MD<sup>1</sup>; Jiro Terada, MD, PhD<sup>1</sup>; Hajime Kasai, MD, PhD<sup>1</sup>; Hikaru Shojima<sup>2</sup>; Keiko Ohgino, MD, PhD<sup>3</sup>; Ayako Sasaki MD, PhD<sup>4</sup>; Kiyoshi Hayasaka, MD, PhD<sup>4,5</sup>; Koichiro Tatsumi, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>2</sup>School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki City, Japan; <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, Yamagata City, Japan; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Miyukikai Hospital, Kaminoyama, Japan

**Study Objectives:** Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is caused by the paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*) mutation and predominantly diagnosed during the neonatal period. Although late-onset CCHS and *PHOX2B* mutation carriers have been reported, the features of these disease states in adults remain uncertain. This study aimed to identify the characteristics of adult-onset CCHS and *PHOX2B*-mutation carriers in adult.

**Methods:** We mainly searched the PubMed/Medline and Cochrane Databases and classified our target patients into 2 groups: group A, symptomatically diagnosed with late-onset CCHS in adulthood; group B, adult *PHOX2B*-mutation carriers. Then, clinical characteristics, including the onset, treatment, long-term course, and pattern of the *PHOX2B* mutation in both groups were analyzed. Additionally, a new adult-case of late-onset CCHS was added to the analysis.

**Results:** Group A was comprised of 12 patients. The onset triggers of illness included a history of respiratory compromise following general anesthesia and respiratory tract infections. All patients in group A had 20/25 polyalanine repeat mutations and required some chronic ventilatory support at least during sleep, including portable positive pressure ventilator via tracheostomy or noninvasive positive pressure ventilation. In these patients with ventilatory support during sleep, sudden death or poor prognosis was not reported. Group B was comprised of 33 adults from 24 families with *PHOX2B* mutations. Nine patients in group B were confirmed with the diagnosis of CCHS. Although polyalanine repeat mutations 20/25 represented the most common gene mutation, diverse mutations, including mosaicism, were observed. Hypoventilation of several cases in group B were underdiagnosed by overnight polysomnography without monitoring for CO<sub>2</sub>.

**Conclusion:** Alveolar hypoventilation with unknown origin can be caused by the *PHOX2B* mutation even in adult cases. Both the identification of the *PHOX2B* mutation and the incorporation of capnography in polysomnography are important for adult cases with unexplained alveolar hypoventilation or asymptomatic mutation carriers.

**Keywords:** congenital central hypoventilation syndrome, *PHOX2B*, transcutaneous carbon dioxide monitoring, polysomnography, CCHS, late-onset CCHS

**Citation:** Hino A, Terada J, Kasai H, et al. Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(11):1891–1900.

## BRIEF SUMMARY

**Current Knowledge/Study Rationale:** Although late-onset congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and paired-like homeobox 3B (*PHOX2B*)-mutation carriers have been reported in recent years, the characteristics of adult-onset CCHS remain uncertain. Moreover, clinical information of the *PHOX2B*-mutation carriers who were identified by familial screening for patients with CCHS is particularly insufficient.

**Study Impact:** This was the first pooled analysis that evaluated adult-onset CCHS and *PHOX2B*-mutation carriers in adults. For cases with unexplained alveolar hypoventilation or the family of proband, both the identification of the *PHOX2B* mutation and the incorporation of capnography in polysomnography are important to improve outcomes, even in adults.

## INTRODUCTION

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is a rare and life-threatening disorder due to the mutation of the paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*) gene, presenting as an abnormal ventilatory response to hypercapnia and hypoxia.<sup>1</sup> Most patients with CCHS are diagnosed with hypoventilation that requires assisted ventilation during the neonatal period. The *PHOX2B* gene, which is located on chromosome 4p12 and has 3 exons, is a transcription factor that is involved in the differentiation of the respiratory control system and the

autonomic nervous system.<sup>2,3</sup> To date, CCHS studies have revealed that *PHOX2B* mutations mainly occur de novo but can be inherited in an autosomal dominant with variable penetrance,<sup>4</sup> and the mutation patterns (eg, expansion length of the polyalanine tracts in exon 3) are associated with disease phenotype or severity.<sup>5</sup>

Since the American Thoracic Society published and updated the statement on CCHS,<sup>6,7</sup> CCHS and the diagnostic modality of *PHOX2B* mutations became of interest to pediatricians, physicians, and pulmonologists in the following years. Recently, cases diagnosed beyond the newborn period have been



日中高二酸化炭素血症を呈さず、夜間睡眠中に高二酸化炭素血症を呈する  
肺移植待機中の肺高血圧患者の検討

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**

高炭酸血症が肺動脈圧の上昇を誘導することは、過去の研究において多く報告されてきた。睡眠中は、一般的に覚醒中に比べ肺胞換気量が低下するため、高炭酸血症を合併しやすい状況にある。また、肺動脈性肺高血圧症に睡眠呼吸障害が多く合併することも報告されている。しかしながら、睡眠中の低換気に伴う高炭酸血症が肺動脈性肺高血圧症に及ぼす臨床的意義に関する知見は乏しい。本研究では、肺移植待機中の重症肺動脈性肺高血圧症患者 13 例を対象に、経皮的な血中  $\text{CO}_2$  濃度( $\text{PtcCO}_2$ )モニタリングを夜間に行ったデータを用いて、移植適応の評価時に収集された各種の臨床データとの相関を検討した。その結果、これらの患者では夜間高炭酸血症の合併を半数近くの症例に認め、特に特発性肺動脈性肺高血圧症患者では 80%以上で合併することが明らかとなった。また、平均  $\text{PtcCO}_2$  値は%全肺気量低値および心拍出量高値と関連することが示された。心拍出量の増加は潜在的に肺動脈圧の上昇をもたらすため、夜間高炭酸血症が肺動脈性肺高血圧症患者の病態の一端を成し、夜間高炭酸血症が治療対象となる可能性が示唆された。

共同研究者：

中塚賀也 半田知宏 谷澤公伸 村瀬公彦

**A. 研究目的**

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は現在も予後不良な疾患であり、約 10%の症例は診断後 1 年以内に死亡すると報告されている。進行した症例においては肺移植が治療の選択肢となるが、移植待機期間は長期にわたるのが現状であり、特に重症例においては血行動態を改善させる新たな治療法が求められている。高炭酸血症は、肺動脈圧の上昇をもたらすことが報告されている。高炭酸血症に至る原因として、呼吸機能の低下は重要な因子であるが、それに加えて睡眠時無呼吸症候群に代表される睡眠呼吸障害は、夜間高炭酸血症の主要な原因となっている。さらに PAH 患者では睡眠時無呼吸症候群の合併率が高く、睡眠呼吸障害に伴う夜間高炭酸血症は PAH の病態の一端を成す可能性が示唆される。しかしながら、夜間高炭酸血症と PAH の臨床指標との関連については報告がない。以上を背景に、重症 PAH における夜間高炭酸血症の臨床的意義を明らかにすることを目的として、本研究を行った。

**B. 研究方法**

2010 年から 2017 年の間に京都大学医学部附属病院を肺移植適応評価目的に受診した 246 例を後ろ向きに検討し、17 例の PAH 患者を同定した。そのうち、適応評価時に経皮的夜間  $\text{CO}_2$  モニタリング( $\text{PtcCO}_2$ )を行い、移植待機となった 13 例を研究対象とした。夜間高炭酸血症の定義は米国睡眠学会の定義に準じ、10 分間以上の  $\text{PtcCO}_2 > 55$  mmHg もしくは起床時に比して 10mmHg 以上の上昇を伴う 10 分間以上の  $\text{PtcCO}_2 > 50$  mmHg とした。

**C. 研究結果**

13 例中 6 例(46.2%)に夜間高炭酸血症を認め、特に特発性肺動脈性肺高血圧症患者では 6 例中 5 例と合併率が高かった。一方、全例で在宅酸素療法が導入されており、Oxygen desaturation index of 3% については 15 回/h の高値を示す症例はおらず、夜間高炭酸血症合併例と非合併例でも有意差を認めなかった。呼吸機能検査では、夜間高炭酸血症合併例では%全肺気量が非合併例に比して有意に低値であった (median[range]: 合併例 94.1%[88.4%-112.1%]、非合併例 84.35%[56.4%-92.2%])。右心カテーテル検査では、心拍出量及び心係数と平均 PtcCO<sub>2</sub> の間に正の相関を認めた。肺動脈圧や肺血管抵抗と PtcCO<sub>2</sub> の間に相関は認めなかった。

#### **D. 考察**

%全肺気量低下の原因として、疾患の進行に伴う呼吸筋力低下が挙げられ、夜間高炭酸血症の誘因となっている可能性が示唆された。一方、心拍出量の増加は、肺動脈圧上昇と直接関連することから、潜在的に肺高血圧の増悪に関与する可能性が考えられた。

#### **E. 結論**

夜間高炭酸血症は肺動脈性肺高血圧症患者で高頻度に認められ、呼吸機能の低下や日中の血行動態の異常に寄与している可能性が示唆された。今後、夜間の血行動態の評価や、夜間高炭酸血症に対する治療介入が肺動脈圧を下げうるか否かなど、知識の蓄積が望まれる。

#### **F. 研究発表**

##### 1. 論文

Nakatsuka Y, Chen-Yoshikawa T, Kinoshita H, Aoyama A, Kubo H, Murase K, Hamada S, Takeyama H, Minami T, Takahashi N, Tanizawa K, Handa T, Hirai T, Date H, Chin K. Nocturnal hypercapnia with daytime normocapnia in patients with advanced pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. PLoS ONE 2020;15:e0227775. doi: 10.1371/journal.pone.0227775. eCollection 2020.



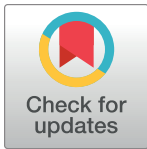
## RESEARCH ARTICLE

# Nocturnal hypercapnia with daytime normocapnia in patients with advanced pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation

Yoshinari Nakatsuka<sup>1</sup>, Toyofumi Chen-Yoshikawa<sup>2</sup>, Hideyuki Kinoshita<sup>3</sup>, Akihiro Aoyama<sup>4</sup>, Hiroyasu Kubo<sup>5</sup>, Kimihiko Murase<sup>1</sup>, Satoshi Hamada<sup>6</sup>, Hirofumi Takeyama<sup>1</sup>, Takuma Minami<sup>7</sup>, Naomi Takahashi<sup>1</sup>, Kiminobu Tanizawa<sup>7</sup>, Tomohiro Handa<sup>6</sup>, Toyohiro Hirai<sup>7</sup>, Hiroshi Date<sup>2</sup>, Kazuo Chin<sup>1\*</sup>

**1** Department of Respiratory Care and Sleep Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, **2** Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan, **3** Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, **4** Department of Thoracic Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan, **5** Division of Medical Equipment, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan, **6** Department of Advanced Medicine for Respiratory Failure, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, **7** Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

\* [chink@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:chink@kuhp.kyoto-u.ac.jp)



## OPEN ACCESS

**Citation:** Nakatsuka Y, Chen-Yoshikawa T, Kinoshita H, Aoyama A, Kubo H, Murase K, et al. (2020) Nocturnal hypercapnia with daytime normocapnia in patients with advanced pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. PLoS ONE 15(4): e0227775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227775>

**Editor:** Yunchao Su, Augusta University, UNITED STATES

**Received:** August 26, 2019

**Accepted:** December 27, 2019

**Published:** April 15, 2020

**Peer Review History:** PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227775>

**Copyright:** © 2020 Nakatsuka 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 are within the manuscript and its Supporting Information files.

## Abstract

### Background

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is frequently complicated by sleep disordered breathing (SDB), and previous studies have largely focused on hypoxemic SDB. Even though nocturnal hypercapnia was shown to exacerbate pulmonary hypertension, the clinical significance of nocturnal hypercapnia among PAH patients has been scarcely investigated.

### Method

Seventeen patients with PAH were identified from 246 consecutive patients referred to Kyoto University Hospital for the evaluation of lung transplant registration from January 2010 to December 2017. Included in this study were 13 patients whose nocturnal transcutaneous carbon dioxide partial pressure (PtcCO<sub>2</sub>) monitoring data were available. Nocturnal hypercapnia was diagnosed according to the guidelines of the American Academy of Sleep Medicine. Associations of nocturnal PtcCO<sub>2</sub> measurements with clinical features, the findings of right heart catheterization and pulmonary function parameters were evaluated.

### Results

Nocturnal hypercapnia was diagnosed in six patients (46.2%), while no patient had daytime hypercapnia. Of note, nocturnal hypercapnia was found for 5 out of 6 patients with idiopathic PAH (83.3%). Mean nocturnal PtcCO<sub>2</sub> levels correlated negatively with the percentage of predicted total lung capacity (TLC), and positively with cardiac output and cardiac index.



## Evaluation of respiratory center function in congenital central hypoventilation syndrome by monitoring electrical activity of the diaphragm

研究分担者 山田洋輔<sup>1</sup>, 長谷川久弥<sup>2</sup>

1 東京女子医科大学東医療センター 新生児科 准講師

2 同 教授

### 研究要旨

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の早期診断のために、横隔膜電気的活動（Edi）モニタリングが CCHS の呼吸中枢機能を評価し、その低換気を再現できるかを検討した。6 例の患者では、Edi モニタリングによって、睡眠時に低換気になり、それに伴って血中炭酸ガス濃度が上昇しても呼吸賦活が起こらず低換気が遷延する、という CCHS の低換気が再現された。本検討により、Edi モニタリングが CCHS の早期診断につながることを示唆された。

### A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）は呼吸中枢の先天的な障害により、主に睡眠時に低換気を呈する疾患である。CCHS の低換気は、睡眠時に低換気を呈し高 CO<sub>2</sub> 血症となるが、それに対する呼吸賦活は生じず低換気が遷延するという特徴がある。CCHS の確定診断は PHOX2B 遺伝子変異の検出により行われるが、国内で 150 例程度という希少疾患であることや遺伝子検査に進むための特異的な検査が少ないため、診断に難渋することが少なくない。横隔膜電気的活動(Edi)は呼吸中枢から横隔神経に出力される吸気命令である。血中 CO<sub>2</sub> 濃度に対する呼吸賦活を反映するため、Edi をモニタリングすることで呼吸中枢機能を評価できる。今回の研究の目的は、Edi モニタリングが CCHS の呼吸中枢機能を評価でき、CCHS の低換気を再現できるか、を検討することである。

### B. 研究方法

対象は遺伝子検査により確定診断がなされている CCHS の 6 例（月齢中央値 4）である。呼吸管理を行わない状態で、Edi を覚醒時から睡眠時まで連続した 30 分間モニタリングし、SpO<sub>2</sub> と呼気または経皮 CO<sub>2</sub> を同時に測定した。覚醒時と睡眠時の Edi を比較し、睡眠時の血中 CO<sub>2</sub> 濃度上昇に対する Edi の上昇（ $\Delta\text{Edi}/\Delta\text{CO}_2$ ）を検討した。

### C. 研究結果

覚醒時 Edi は 14.0(10.3-21.0)  $\mu\text{V}$  で、睡眠時 Edi は 6.7(3.8-8.0)  $\mu\text{V}$  と覚醒時に比べ有意に低下していた。睡眠時に Edi が低下し低換気を呈した。睡眠時の  $\Delta\text{Edi}/\Delta\text{CO}_2$  は -0.1  $\mu\text{V}/\text{mmHg}$  で、睡眠時に血中 CO<sub>2</sub> が上昇しても Edi は上昇しなかった。検査中の平均 SpO<sub>2</sub> は 91.7%、経皮(呼気)CO<sub>2</sub> は 51 mmHg であった。

### D. 考察

今回の Edi モニタリングによって、睡眠時に Edi が低下し低換気を呈し血中 CO<sub>2</sub> 濃度が上昇するが、それに対する呼吸賦活である Edi の上昇は起こらず低換気が遷延する、という CCHS に特異的な低換気が再現された。既報では、CCHS に呼吸管理を行いながら Edi モニタリングを行い、睡眠時に Edi が低下した、とい

う症例報告がある。しかし、呼吸管理を行っている場合は呼吸中枢機能の正確な評価は困難である。呼吸管理によって血中 CO<sub>2</sub> 濃度が低値になると人工呼吸器に同調するため、呼吸中枢障害がなくとも Edi は低値になる。また、呼吸管理中は血中 CO<sub>2</sub> 濃度が上昇しにくいいため、高 CO<sub>2</sub> 血症に対する呼吸中枢の評価が難しい。この研究は、呼吸管理を行わない状態で Edi をモニタリングしており、呼吸中枢機能を純粹に評価できていると考えられる。また、本法のように Edi で呼吸中枢を純粹に評価した研究は、この原著論文が初めてである。

## **E. 結論**

Edi モニタリングにより、CCHS の呼吸中枢機能が評価でき、特異的な低換気が再現された。本研究により、Edi モニタリングが遺伝子検査を行うための根拠となりえる、つまり CCHS の早期診断につながる事が示唆された。今後は、Edi モニタリングによって低換気の重症度などを検討していく方針である。

## **F. 研究発表**


### **1. 論文**

Yamada Y, Hasegawa H, Henmi N, Tsuruta S, Wasa M, Kihara H, Kodera T, Kouyama T, Kumazawa K. Evaluation of respiratory center function in congenital central hypoventilation syndrome by monitoring electrical activity of the diaphragm. *Pediatrics International* 2020;60:473-4.



## Original Article

# Evaluation of respiratory center function in congenital central hypoventilation syndrome by monitoring electrical activity of the diaphragm

Yosuke Yamada,  Hisaya Hasegawa, Nobuhide Henmi, Shio Tsuruta, Masanori Wasa, Hirotaka Kihara, Takayuki Kodera, Toshinari Kouyama and Kensuke Kumazawa

Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan

**Abstract** **Background:** A definitive diagnosis of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is made by genetic testing. However, there are only a few examinations that warrant genetic testing. Electrical activity of the diaphragm (Edi) reflects neural respiratory drive from respiratory center to diaphragm. We evaluated the function of the respiratory center in CCHS by Edi monitoring.

**Methods:** Monitoring of Edi was performed in six CCHS cases without mechanical ventilation. The monitoring time was 30 consecutive minutes from wakefulness to sleep. The TcPCO<sub>2</sub> or EtCO<sub>2</sub> and SpO<sub>2</sub> were recorded simultaneously.

**Results:** The Edi peak during wakefulness was 14.0 (10.3–21.0)  $\mu$ V and the Edi peak during sleep was 6.7 (3.8–8.0)  $\mu$ V. The Edi peak during sleep was significantly lower than the Edi peak during wakefulness, and patients were in a state of hypoventilation. Although TcPCO<sub>2</sub> or EtCO<sub>2</sub> increased due to hypoventilation, an increase in the Edi peak that reflects central respiratory drive was not observed.  $\Delta$ Edi/ $\Delta$ CO<sub>2</sub> was  $-0.06\mu\text{V}/\text{mmHg}$ . Maximum EtCO<sub>2</sub> or TcPco<sub>2</sub> was 51 mmHg, and the average SpO<sub>2</sub> was 91.5% during monitoring.

**Conclusions:** We confirmed that Edi monitoring could evaluate the function of the respiratory center and reproduce the hypoventilation of CCHS. The present study suggested that Edi monitoring is a useful examination in deciding whether to perform genetic testing or not and it may lead to an early diagnosis of CCHS.

**Key words** congenital central hypoventilation syndrome, diagnostic method, early diagnosis, electrical activity of diaphragm, respiratory center function.

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is characterised by hypoventilation mainly during sleep due to a congenital disorder of the respiratory center.<sup>1</sup> The pathology of CCHS is a disorder of the ventilatory response to hypercapnia in the respiratory center. Central respiratory drive, an increase in the amount of ventilation, is not observed in spite of hypercapnia. The main treatment in CCHS is appropriate mechanical ventilation preventing hypoventilation, because there is no definitive therapy for the respiratory center. The incidence rate of CCHS is 1/150 000 and CCHS is diagnosed by exclusion of infectious, neurologic, metabolic, and respiratory diseases, so we often have difficulty in making a diagnosis of CCHS. Although a definitive diagnosis of CCHS is made by confirming *PHOX2B* gene mutation, there are not many institutions for genetic testing.<sup>2</sup> This situation is also a factor making the diagnosis difficult.

We need examinations that warrant genetic testing for early diagnosis.

Electrical activity of the diaphragm (Edi) is a myogenic potential of the diaphragm. It is measured by a special catheter that is inserted to the stomach like a nasogastric tube. It is used as a trigger for respiratory support in “neurally adjusted ventilatory assist” (NAVA) mode. It is also used for monitoring the respiratory center function, because Edi reflects the central respiratory drive in the respiratory center.<sup>3</sup> Maximum and minimum Edi values during each breath are called Edi peak and Edi minimum. The Edi peak relates to the volume of each breath, a tidal volume increases in higher Edi peak. There are a few reports that mentioned a decrease in Edi during sleep, which led to a suspicion of CCHS.<sup>4,5</sup> However, the reports are just case reports and only refer to the Edi of cases that were monitored with mechanical ventilation during sleep. We need to consider that the function of the respiratory center could be modified with mechanical ventilation and the lack of central respiratory drive in response to hypercapnia is also an important finding in CCHS. In this study, we investigated whether Edi monitoring without mechanical ventilation could evaluate the function of the respiratory center in CCHS and reproduce the clinical state of CCHS.

Correspondence: Yosuke Yamada, MD, Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, 2-1-10 Nishiogu, Arakawa-ku, Tokyo 116-8567, Japan. Email: yamada.yosuke@twmu.ac.jp

Received 6 May 2020; revised 8 June 2020; accepted 17 June 2020.



## 肺高血圧症を呈した Airway-centered Fibroelastosis（症例報告）

研究分担者 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 臨床研究センター長

### 研究要旨

特発性 Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis(PPFE)は特発性間質性肺炎の1つに分類されるまれな病態である。上肺優位に Fibroelastosis が認められ緩徐に進行し予後不良である。近年、気道中心性に Fibroelastosis が認められる事が報告され注目されている。当院で経験した肺高血圧を呈した Airway-centered Fibroelastosis の患者を経験したので報告する。症例は、26歳の男性、胸部CTで、気管支血管束に沿って胸膜下領域に高密度の陰性が指摘された。右S5からの外科的肺生検で、肺胞破壊を伴う胸膜下および中枢気道領域に線維弾性症を示しMDDの結果、気道中心性のiPPFEと診断した。ピルフェニドン、ニンテダニブで治療を行ったが、肺高血圧症を発症し、6年後に死亡した。

### A. 研究目的

病気道中心性の Fibroelastosis 患者に認められた肺高血圧症について検討する。

### B. 研究方法

肺高血圧症を呈した Airway-centered Fibroelastosis の症例について、外科的肺生検所見、画像所見、心臓カテーテル検査所見について検討し肺高血圧症との関連について文献を含めて考察する。

### C. 研究結果

肺の線維化の進行と共に肺高血圧症を発症し、抗線維加薬を投与するも効果無かった。肺高血圧症の薬物療法は行わなかった。病理にて肺動脈の変化は明らかではなかった。肺病変に伴う肺高血圧症と考えられた。

### D. 考察

Airway-centered Fibroelastosis はこれまで10例ほどの報告であるが、Idiopathic PPFE との関連は不明である。3群の肺高血圧症と考えられた。

### E. 結論

Airway-centered Fibroelastosis に伴う肺高血圧症は肺病変の進行にともなう3群と思われたが今後症例数の蓄積が必要である。

### F. 研究発表

#### 1. 症例報告

Minomo S, Arai T, Tachibana K, Matsui H, Kasai T, Akira M, Inoue Y. Airway-centered Fibroelastosis Accompanied by Subpleural Lesions of Unknown Cause in a Young Man Who Later Developed Pulmonary Hypertension. Intern Med 2020;59:695–700.

[ CASE REPORT ]

## Airway-centered Fibroelastosis Accompanied by Subpleural Lesions of Unknown Cause in a Young Man Who Later Developed Pulmonary Hypertension

Shojiro Minomo<sup>1</sup>, Toru Arai<sup>1,2</sup>, Kazunobu Tachibana<sup>1</sup>, Hideo Matsui<sup>1</sup>, Takahiko Kasai<sup>3</sup>,  
Masanori Akira<sup>4</sup> and Yoshikazu Inoue<sup>1,2</sup>

### Abstract:

A 26-year-old man with a history of bronchial asthma was found to have high-density shadows along the bronchovascular bundle and in the subpleural area on computed tomography of the chest. Surgical lung biopsy specimens from the right S<sup>5</sup> showed fibroelastosis in the subpleural and central airway area with alveolar destruction. He was diagnosed with airway-centered fibroelastosis of unknown cause after multidisciplinary discussions. The patient developed pulmonary hypertension and died 6 years later. The patient was younger in comparison to patients in earlier reports and had more obvious subpleural fibroelastic lesions in the upper lobes than in previously described cases.

**Key words:** airway-centered fibroelastosis, bronchial asthma, bronchial abnormality, pulmonary hypertension, subpleural lesions, upper lobes

(Intern Med 59: 695-700, 2020)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.3256-19)

### Introduction

Airway-centered fibroelastosis was first proposed as a pathological entity with a specific clinical and imaging presentation in 2016 (1). The characteristics of the 5 reported cases are extensive airway-centered fibroelastosis of the upper lobes on histopathology, bronchial abnormality, and predominantly subpleural upper lobe consolidation on high-resolution computed tomography (CT) of the chest (1). The reported patients have all been middle-aged women who were previously diagnosed with bronchial asthma and obstructive or restrictive respiratory dysfunction (1). We herein report a rare case of airway-centered fibroelastosis in a young man with obvious parenchymal fibroelastosis in subpleural lesions of both upper lobes who developed pulmonary hypertension.

### Case Report

A 26-year-old man presented to a local doctor with a complaint of cough in 2011. A chest radiograph showed an infiltrative shadow and loss of volume predominantly in both upper lung fields. CT of the chest showed high-density shadows mainly in the upper lung fields (Fig. 1a-c). These findings prompted a referral to our institution. The patient's past medical history included bronchial asthma since his teenage years, which was treated with an inhaled corticosteroid and a long-acting beta-agonist (salmeterol/fluticasone). He was a non-smoking clerical worker in a welding factory and had not inhaled mine dust. He used a down quilt and had no pets. His family history included a father with liver disease, a mother with hypertension and hyperlipidemia, and a younger brother with allergic rhinitis. His body mass index on the first admission to our hospital was 24.7. Wheeze was detected on chest auscultation and clubbed fingers were

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Japan, <sup>2</sup>Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Japan, <sup>3</sup>Department of Pathology, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Japan and <sup>4</sup>Department of Radiology, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Japan

Received: April 25, 2019; Accepted: July 31, 2019; Advance Publication by J-STAGE: October 7, 2019

Correspondence to Dr. Yoshikazu Inoue, inoue.yoshikazu.nt@mail.hosp.go.jp



## シロリムス治療によるリンパ脈管筋腫症患者的胸部 CT 画像の定量的解析

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

日本人 LAM 患者におけるシロリムスの安全性を評価する医師主導研究（The Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study; MLSTS 試験）に参加した LAM 患者の胸部 HRCT 画像の経時的変化を定量的評価し、治療効果との関連性を検討した。

肺野の低吸収領域の割合（LAA%）、肺野濃度ヒストグラムの歪度 skewness と尖度 kurtosis は治療開始前と比べて治療 24 ヶ月後には有意に増加し、肺野濃度 CT 値の平均値と最頻値は有意に低下した。 $\Delta$ FEV1 と  $\Delta$ skewness（ $\Delta$ : 一定期間中の変化量）は有意な正の関連性を認めた（ $r=0.465$ ,  $p=0.045$ ）。少数例でのシロリムス治療前の HRCT および肺機能指標の経時的変化を加味して検討すると、シロリムス治療により肺野濃度ヒストグラムの -800 ~ -750 Hounsfield unit (HU) の肺野濃度領域が減少し、-950 ~ -800 HU 肺野濃度領域の低下が抑制され、その結果としてシロリムス治療中および治療後には LAA% の増加に至っていることが明らかとなった。肺野濃度のヒストグラム解析はシロリムス治療効果判定の有用な指標となり得る可能性が示唆された。

共同研究者：

神由希、朝川勝明、飛野和則、小熊毅、平井豊博、高田俊範、高橋和久、

The Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study Group (MLSTS 試験研究グループ)

### A. 研究目的

mTOR 阻害薬であるシロリムスを日本人 LAM 患者に投与しシロリムスの安全性を評価する医師主導研究（The Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study; MLSTS 試験）に参加した LAM 患者で、シロリムス治療による肺実質の変化を明らかにする。

### B. 研究方法

順天堂大学医学部附属順天堂医院通院する LAM 患者で MLSTS 試験に参加し、ベースライン、12 ヶ月後、24 ヶ月後に胸部高分解能 CT (HRCT) と肺機能検査を行っている 20 例を対象とした。CT で計測される全肺気量 (CT-TLC)、低吸収領域の割合 (LAA%) とフラクタル解析、気道系の評価を行い、これらの定量的測定値と肺機能指標の縦断的变化の関連性を検討した。20 例中 8 例は MLSTS 試験前の、16 例は MLSTS 試験終了後も同様の条件 (CT 装置、撮像条件、肺機能検査装置) で測定された画像と肺機能検査結果があったため、これらについても同様の検討を行った。

### C. 研究結果

シロリムス治療により、FEV1 はベースラインから 24 ヶ月後には有意に増加したが (slope  $3.71 \pm 1.50$  ml/month)、FVC は有意な増加を認めなかった。LAA%、肺野濃度ヒストグラムの歪度 skewness と尖度 kurtosis はベースラインから 24 ヶ月後には有意に増加し、肺野濃度 CT 値の平均値と最頻値は有意に低下

した。 $\Delta$ FEV1 と  $\Delta$ skewness ( $\Delta$ : 一定期間中の変化量) は有意な正の関連性を認めた ( $r=0.465$ ,  $p=0.045$ )。

#### D. 考察

シロリムス治療前と、MLSTS 試験後の HRCT と肺機能の変化を加味して検討すると、シロリムス治療により肺野濃度ヒストグラム の  $-800 \sim -750$  Hounsfield unit (HU) の肺野濃度領域が減少し、 $-950 \sim -800$  HU 肺野濃度領域の低下が抑制され、その結果としてシロリムス治療中および治療後には LAA% の増加に至っていることが明らかとなった。気道系指標の解析ではシロリムス治療によって有意な変化をほとんど認めないことを考えると、LAA% が増加しても FEV1 が増加する機序としては LAM 肺のメカニクスの改善が寄与しているものと推測された。

#### E. 結論

肺野濃度のヒストグラム解析はシロリムス治療効果判定の有用な指標となり得る可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Ko Y, Asakawa K, Tobino K, Oguma T, Hirai T, Takada T, Takahashi K, Seyama K, Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study Group. Quantitative analysis of computed tomography of the lungs in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus. *Heliyon* 2020;6:e03345.



## Research article

## Quantitative analysis of computed tomography of the lungs in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus



Yuki Ko<sup>a,b</sup>, Katsuaki Asakawa<sup>c</sup>, Kazunori Tobino<sup>a,b</sup>, Tsuyoshi Oguma<sup>d</sup>, Toyohiro Hirai<sup>d</sup>, Toshinori Takada<sup>e</sup>, Kazuhisa Takahashi<sup>b</sup>, Kuniaki Seyama<sup>b,\*</sup>, The Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study Group

<sup>a</sup> Division of Respiratory Medicine, Iizuka Hospital, Yoshio-Machi 3-83, Iizuka-Shi, Fukuoka 820-8505, Japan

<sup>b</sup> Division of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hongo 3-1-3, Bunkyo-Ku, Tokyo 113-8421, Japan

<sup>c</sup> Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital, Asahi-Dori 1-754, Chyuo-Ku, Niigata, 951-8520, Japan

<sup>d</sup> Division of Respiratory Medicine, Kyoto University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Kawara-Machi 54, Seigoin, Sakyo-Ku, Kyoto 606-8507, Japan

<sup>e</sup> Uonuma Institute of Community Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital, Urasa 4132, Minami-Uonuma, Niigata, 949-7302, Japan

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Respiratory system  
Physiology  
Women's health  
Radiology  
Clinical research  
Histogram  
mTOR inhibitors  
Lung density  
Skewness  
Airflow obstruction  
Kurtosis

## ABSTRACT

**Objectives:** We aimed to study sirolimus-related lung parenchymal changes by quantitative analysis of computed tomography (CT) of the lungs in patients with lymphangioleiomyomatosis (LAM).

**Methods:** We studied 20 participants from the Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety study, who had undergone both thin-section CT scans and pulmonary function tests at baseline, 12, and 24 months. Quantitative CT parameters such as CT-derived total lung capacity, percentage of low attenuation area (LAA%), lung density histogram, fractal property of low attenuation area, and airway dimensions were analyzed, and correlations were conducted between the longitudinal change in each quantitative CT measurement and changes in pulmonary function were examined. Among 20 participants, pre-trial (n = 8) and post-trial (n = 16) CT data were also analyzed to deduce pathophysiologic implications of the serial changes in CT parameters during trial periods.

**Results:** FEV<sub>1</sub> significantly increased from baseline to 24 months (slope 3.71 ± 1.50 ml/month) whereas FVC didn't during sirolimus therapy. Strikingly, LAA%, and skewness and kurtosis of density histogram significantly increased from baseline to 24 months, while mean and mode CT values significantly decreased from baseline to 24 months. Statistically significant positive correlations were found between ΔFEV<sub>1</sub> and Δskewness (r = 0.465, p = 0.045). Taking the changes in lung density during pre-trial period into consideration, sirolimus decreases the area of -800 to -750 Housefield unit (HU) density and inhibits the decrease of -950 to -800 HU area during treatment, then producing the increased LAA% during the trial and post-trial periods. Given few sirolimus-related changes in airway dimensions, possible changes in lung mechanics may have contributed to increased FEV<sub>1</sub>.

**Conclusion:** Our study suggests that the lung density histogram parameters, kurtosis, and skewness, may be useful as indicators of the efficacy of sirolimus.

## 1. Introduction

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare, progressive neoplastic lung disease that primarily affects women. LAM is characterized by proliferation of abnormal smooth muscle-like cells (LAM cells) in the lungs and along lymphatic vessels, including the lymph nodes and thoracic ducts. LAM presents with cystic lung destruction, lymphatic involvement (e.g., chylous pleural effusions, lymphangioleiomyomas),

and renal angiomyolipomas (AMLs) [1, 2]. Recent clinical trials, the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy and Safety of Sirolimus (MILES) trial and the Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS) successfully demonstrated that the mTOR inhibitor, sirolimus, stabilized lung function decline and improved the quality of life in adult females with LAM [3, 4]. Furthermore, serum vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) was

\* Corresponding author.

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

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03345>

Received 30 December 2018; Received in revised form 3 May 2019; Accepted 30 January 2020

2405-8440/© 2020 Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## 挿管・人工呼吸器管理を要した重症喀血に対する早期の気管支動脈塞栓術の在院死亡に対する有効性の検討

研究分担者 長瀬隆英

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科 教授

### 研究要旨

喀血は多様な呼吸器疾患に共通して起こり得る症状であり、致死的となり得る。気管支動脈塞栓術は、下気道からの出血に対して用いられているが、人工呼吸器を要する重症喀血に対する動脈塞栓術の有効性の検討は乏しい。本研究では、大規模データベースを用いた検討を行い、人工呼吸器を要した重症喀血患者にたいする早期の動脈塞栓術が、その予後を改善する可能性を示した。

共同研究者：

安藤孝浩、城大祐、山内康宏、田中剛、鹿毛秀宣、川島正裕、益田公彦、鈴木真穂、永井英明、康永秀生、松居宏樹、伏見清秀

### A. 研究目的

人工呼吸器を要した重症喀血患者にたいする早期の動脈塞栓術が在院死亡を低下させるかどうかを検討することを目的とした。

### B. 研究方法

2010年7月から2017年3月までのDPCデータベースを用いて後ろ向きコホート研究を行った。診断名に喀血があるか、診断名に呼吸器疾患がありかつ止血剤が開始されている症例を喀血入院症例と定義した。喀血入院症例で、翌日までに人工呼吸器管理を行った症例を検討対象とした。挿管から3日以内に動脈塞栓術を行った症例の早期介入群と行っていない症例の対照群を比較した。在院7日死亡、30日死亡、在院30日死亡および外科手術率、人工呼吸器装着期間、集中治療室在室日数、在院日数をアウトカムとした。1対4の傾向スコアマッチングで調整し、病院クラスターを考慮した一般化推定方程式を用いたロジスティック回帰分析またはポアソン回帰分析を行った。

### C. 研究結果

人工呼吸器管理を要した12,287症例が対象となった。気管支動脈塞栓術の合併症は、全気管支動脈塞栓術施行例456例のうち、脊髄虚血と縦隔血腫が1症例ずつであった。比較を行った1対4の傾向スコアマッチング後の早期介入群の226症例と対照群の904症例の患者背景は良好に調整されていた。動脈塞栓術による早期介入は、低い在院7日死亡(1.3% vs 4.0%; オッズ比, 0.39; 95% 信頼区間 0.16-0.97;  $p=0.044$ )、30日死亡(7.5% vs 16.8%; オッズ比, 0.45; 95% 信頼区間 0.28-0.73;  $p=0.001$ )、在院30日死亡および外科手術(11.1% vs 19.7%; オッズ比, 0.50; 95% 信頼区間 0.32-0.81;  $p=0.001$ )、短い人工呼吸器装着期間(中央値 6 日, 四分位範囲 4-13 日 vs 中央値 8 日, 四分位範囲 4-19 日;  $p=0.003$ )、短い在院日数(中央値 24 日, 四分位範囲 15-43 日 vs 中央値 25 日, 四分位範囲 15-47 日;  $p=0.043$ )との有意な関連が示された。

### D. 考察

本研究では、大規模なデータを用いて、早期の気管支動脈塞栓術による介入の有効性を始めて示した。人工呼吸器管理を要する重症の喀血入院症例においては、気管支動脈塞栓術が容易でないことから、保存的な止血剤による処置や気管支鏡による処置が行われることが少なくない。しかし、本研究で、気管支動脈塞栓術の合併症が、全気管支動脈塞栓術施行例の 0.4%と稀であることが観察されていることから、早期の動脈塞栓術による介入が推奨されることが考えられた。

## **E. 結論**

挿管人工呼吸器管理を要する重症喀血において、気管支動脈塞栓術による早期介入は在院 7 日死亡、30 日死亡のリスクを低下させると考えられた。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Ando T, Kawashima M, Jo T, Masuda K, Yamauchi Y, Tanaka G, Kage H, Suzukawa M, Nagai H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Early Arterial Embolization and Mortality in Mechanically Ventilated Patients With Hemoptysis: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med* 2020;48:1480–1486.

# Early Arterial Embolization and Mortality in Mechanically Ventilated Patients With Hemoptysis: A Nationwide Retrospective Cohort Study

Takahiro Ando, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Masahiro Kawashima, MD<sup>2</sup>; Taisuke Jo, MD, PhD<sup>1,3</sup>;  
Kimihiko Masuda, MD, PhD<sup>2</sup>; Yasuhiro Yamauchi, MD, PhD<sup>1</sup>; Goh Tanaka, MD, PhD<sup>1</sup>;  
Hidenori Kage, MD, PhD<sup>1</sup>; Maho Suzukawa, MD, PhD<sup>2</sup>; Hideaki Nagai, MD, PhD<sup>2</sup>; Hiroki Matsui, MD, PhD<sup>4</sup>;  
Kiyohide Fushimi, MD, PhD<sup>3</sup>; Hideo Yasunaga, MD, PhD<sup>4</sup>; Takahide Nagase, MD, PhD<sup>1</sup>

**Objectives:** Hemoptysis, a symptom common across various respiratory diseases, can cause airway obstruction leading to a life-threatening condition. Arterial embolization has been used to control bleeding from the lower airways. However, limited studies have evaluated its effects on in-hospital mortality in patients with hemoptysis requiring mechanical ventilation. The objective of this study was to clarify whether early intervention by arterial embolization reduced mortality in mechanically ventilated patients with hemoptysis.

**Design:** Retrospective cohort study from July 2010 to March 2017.

**Setting:** More than 1,200 acute-care hospitals, comprising approximately 90% of all tertiary-care emergency hospitals in Japan.

**Patients:** The study cohort was patients with pulmonary diseases hospitalized for hemoptysis and mechanically ventilated within 2 days of admission.

**Interventions:** We compared patients who had undergone arterial embolization within 3 days of endotracheal intubation (early embolization group) with patients who did not (control group).

**Measurements and Main Results:** A total of 12,287 patients with hemoptysis requiring mechanical ventilation were analyzed. After 1:4 propensity score matching, there were 226 and 904 patients in the early embolization and control groups, respectively. The early embolization group was associated with lower 7-day and 30-day mortalities (7-d mortality: 1.3% vs 4.0%; odds ratio, 0.39; 95% CI, 0.16–0.97;  $p = 0.044$  and 30-d mortality: 7.5%

vs 16.8%; odds ratio, 0.45; 95% CI, 0.28–0.73;  $p = 0.001$ ) and shorter duration of mechanical ventilation (median 6 d, interquartile range 4–13 d vs 8 d, interquartile range 4–19 d;  $p = 0.003$ ) compared with the control group.

**Conclusions:** Our results show that early intervention by arterial embolization may be effective in reducing 7-day and 30-day mortalities in patients with life-threatening hemoptysis requiring mechanical ventilation. (*Crit Care Med* 2020; 48:1480–1486)

**Key Words:** critical care; hemoptysis; interventional radiology; intubation; mortality; propensity score

Hemoptysis is a symptom common across many respiratory diseases. It is self-limiting in most cases (1, 2); however, even a small amount of bleeding can cause airway obstruction and hypoxemia (3, 4), especially when associated with significant respiratory disease. Massive hemoptysis occurs infrequently, but when it does, its mortality is between 6.5% and 13% (3–5). Thus, patients presenting with active respiratory tract bleeding, hypoxemia, and an underlying respiratory disease often require endotracheal intubation, mechanical ventilation, and intensive care admission.

Control of bleeding is crucial in life-threatening hemoptysis. Lung resection including the bleeding focus is the definitive treatment for massive hemoptysis (6), but mortality of such emergency surgery was reported to reach approximately 30% (7). Bronchoscopy is useful for identifying the site and cause of bleeding, but several hemostatic techniques combined with bronchoscopy are not effective in achieving hemostasis in the peripheral bronchi (2, 8). Meanwhile, bronchial artery embolization is usually preferred to control lower respiratory tract bleeding, as it has shown higher success rates in immediate and persistent control of hemoptysis, with less morbidity and mortality than surgical resection (4, 9, 10). Recent reviews have also recommended bronchial arterial embolization as the first-line therapy for life-threatening hemoptysis (11, 12).

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.

<sup>2</sup>Center for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, Tokyo, Japan.

<sup>3</sup>Department of Health Services Research, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.

<sup>4</sup>Department of Clinical Epidemiology and Health Economics, School of Public Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.

Copyright © 2020 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000004513





## 水素含有臓器保存液による肺保存の有用性

Protective effects of a hydrogen-rich preservation solution during cold ischemia in rat lung transplantation

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。分子状水素には酸化ストレスに対する細胞保護効果が報告されている。そこで、我々は肺移植時の肺保存における水素含有臓器保存液の有効性をラット冷肺虚血モデルを用いて検討した。保存液に水素水を添加することにより、ガス交換能の改善、肺水腫の軽減、TNF- $\alpha$  mRNA の発現抑制を確認した。以上から水素含有保存液はラットを用いた肺移植モデルにおいて、移植後の呼吸機能の低下ならびに肺水腫の抑制と抗炎症作用による障害抑制効果を認めると結論した。

### A. 研究目的

移植医療において、臓器保存中の障害を軽減することは、その後に生じる虚血再灌流障害の軽減につながり、移植後の予後に影響を与える重要な因子となる。分子状水素には酸化ストレスに対する細胞保護効果が報告されているが、今回我々は肺移植時の肺保存における水素含有臓器保存液の有効性を検討した。

### B. 研究方法

Lewis ラット(12 週齢、雄)→Lewis ラット(12 週齢、雄)の同所性片肺移植モデルを用いた。保存液への水素添加なし群（コントロール群）と水素添加あり群（水素群）の2群にわけ検討した（各 n=6）。ドナーより心肺ブロックを取り出し、6時間冷保存した後、レシピエントに左肺移植を行った。再灌流後 120 分経過時に、動脈血液ガス分析、肺機能検査を行った。さらに、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. 研究結果

コントロール群に対して水素群では動的肺コンプライアンスおよび血中酸素分圧が有意に良好であった(各  $p<0.05$ )。乾湿重量比は水素群で有意に小さく( $p<0.05$ )、組織学的検査においても血管周囲の浮腫が軽減されていた。Real Time PCR 法では、水素群で有意に TNF- $\alpha$  mRNA の発現が抑制されていた( $p<0.05$ )。

### D. 結論

水素含有保存液はラットを用いた肺移植モデルにおいて、移植後の呼吸機能の低下ならびに肺水腫の抑制と抗炎症作用による障害抑制効果を認めた。

### E. 研究発表

#### 1. 論文

Saito M, Chen-Yoshikawa TF, Takahashi M, Kayawake H, Yokoyama Y, Kurokawa R, Hirano S-I, Date H. Protective effects of a hydrogen-rich solution during cold ischemia in rat lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2020;159:2110-2118.

# Protective effects of a hydrogen-rich solution during cold ischemia in rat lung transplantation



Masao Saito, MD, PhD,<sup>a</sup> Toyofumi F. Chen-Yoshikawa, MD, PhD,<sup>a</sup> Mamoru Takahashi, MD,<sup>b</sup> Hidenao Kayawake, MD,<sup>a</sup> Yuhei Yokoyama, MD,<sup>a</sup> Ryosuke Kurokawa,<sup>c</sup> Shin-ichi Hirano, DVM, PhD,<sup>c</sup> and Hiroshi Date, MD, PhD<sup>a</sup>

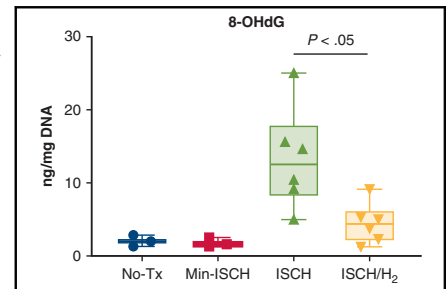
## ABSTRACT

**Background:** Molecular hydrogen can reduce the oxidative stress of ischemia-reperfusion injury in various organs for transplantation and potentially improve survival rates in recipients. This study aimed to evaluate the protective effects of a hydrogen-rich preservation solution against ischemia-reperfusion injury after cold ischemia in rat lung transplantation.

**Methods:** Lewis rats were divided into a nontransplant group (n = 3), minimum-ischemia group (n = 3), cold ischemia group (n = 6), and cold ischemia with hydrogen-rich (more than 1.0 ppm) preservation solution group (n = 6). The rats in the nontransplant group underwent simple thoracotomy, and the rats in the remaining 3 groups underwent orthotopic left lung transplantation. The ischemic time was <30 minutes in the minimum-ischemia group and 6 hours in the cold ischemia groups. After 2-hour reperfusion, we evaluated arterial blood gas levels, pulmonary function, lung wet-to-dry weight ratio, and histologic features of the lung tissue. The expression of proinflammatory cytokines was measured using quantitative polymerase chain reaction assays, and 8-hydroxydeoxyguanosine levels were evaluated using enzyme-linked immunosorbent assays.

**Results:** When compared with the nontransplant and minimum-ischemia groups, the cold ischemia group had lower dynamic compliance, lower oxygenation levels, and higher wet-to-dry weight ratios. However, these variables were significantly improved in the cold ischemia with hydrogen-rich preservation solution group. This group also had fewer signs of perivascular edema, lower interleukin-1 $\beta$  messenger RNA expression, and lower 8-hydroxydeoxyguanosine levels than the cold ischemia group.

**Conclusions:** The use of a hydrogen-rich preservation solution attenuates ischemia-reperfusion injury in rat lungs during cold ischemia through antioxidant and anti-inflammatory effects. (J Thorac Cardiovasc Surg 2020;159:2110-8)



The use of hydrogen rich preservation solution reduced the level of 8-OHdG in lung tissue.

### Central Message

A hydrogen-rich preservation solution alleviated lung ischemia-reperfusion injury by suppressing oxidative stress and inflammation.

### Perspective

The addition of hydrogen to the preservation solution attenuated ischemia-reperfusion injury, and the solution is potentially suitable for organ storage and transportation.

See Commentary on page 2119.

Lung transplantation is currently the only viable treatment for end-stage respiratory disease. However, the survival rate after lung transplantation remains lower than that of other organs.<sup>1</sup> The main causes of death in lung transplant recipients are primary graft failure, infectious diseases,

acute rejection, and chronic lung allograft dysfunction. As primary graft failure is frequently the result of ischemia-reperfusion injury (IRI), the prevention or attenuation of IRI can help to improve patient survival after lung transplantation.<sup>2-5</sup>

Harvested donor lungs are commonly immersed in organ preservation solution and kept at low temperatures during transport to recipients.<sup>6,7</sup> Various methods for organ

From the <sup>a</sup>Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; <sup>b</sup>Department of Thoracic Surgery, Kyoto Katsura Hospital, Kyoto, Japan; and <sup>c</sup>MiZ Co, Ltd, Kanagawa, Japan.

Received for publication June 10, 2019; revisions received Sept 9, 2019; accepted for publication Sept 9, 2019; available ahead of print Nov 25, 2019.

Address for reprints: Toyofumi F. Chen-Yoshikawa, MD, PhD, Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan (E-mail: [fengshic@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:fengshic@kuhp.kyoto-u.ac.jp)).

0022-5223/\$36.00

Copyright © 2019 by The American Association for Thoracic Surgery

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.09.175>



Scanning this QR code will take you to the article title page to access supplementary information.



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
陳和夫： 作成委員会委員長	睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診療ガイドライン2020	睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診療ガイドライン作成委員会（編）	睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診療ガイドライン2020	南江堂	東京	2020	
陳和夫	呼吸調節異常 1. 睡眠呼吸障害と肺泡低換気 2. 過換気症候群	新臨床内科学 第10版	矢崎義雄 （監修）	医学書院	東京	2020	181-188
吉田雅博		日本消化器病学会、日本肝臓学会	NAFLD/NASH診療ガイドライン2020改訂第2版	南江堂		2020.11	
吉田雅博		日本消化器病学会、日本肝臓学会	肝硬変診療ガイドライン2020改訂第3版	南江堂		2020.11	
吉田雅博		日本消化器病学会	炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン2020改訂第2版	南江堂		2020.11	
吉田雅博			診療ガイドラインの作成方法と活用方法 公平で偏りない作成方法と患者のための活用に向けて	別冊・医学のあゆみ		2020.9	
吉田雅博		日本整形外科学会、日本脊椎脊髄病学会	頰椎症性脊髄症診療ガイドライン2020 改訂第3版	南江堂		2020.9	
吉田雅博		日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会	患者・市民・医療者をつなぐ 膵がん診療ガイドライン2019の解説	金原出版		2020.7	
吉田雅博		日本呼吸器学会 厚生労働科学研究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」班	睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診療ガイドライン2020	南江堂		2020.7	
吉田雅博		日本整形外科学会	軟部腫瘍診療ガイドライン2020	南江堂		2020.7	
吉田雅博		大腸研究会	遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版	金原出版		2020.7	
吉田雅博		日本膵臓学会 教育委員会膵臓病診療ガイドブック 診断と資料者	膵疾患の診療ガイドラインとその使い方			2020.4	262-266



No	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	ONakanishi T, Forgetta V, Handa T, Hirai T, Mooser V, Lathrop GM, Cookson WOCM, Richards JB.	The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes.	Eur Respir J.	56(6)	2001441	2020
2	OKo Y, Asakawa K, Tobino K, Oguma T, Hirai T, Takada T, Takahashi K, Seyama K; Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study Group.	Quantitative analysis of computed tomography of the lungs in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus.	Heliyon.	6(2)	e03345	2020
3	Hamada S, Ueki S, Miyabe Y, Tsukino M, Hirai T.	Focal eosinophilic myositis with Charcot-Leyden crystal formation. Allergol Int.	Allergol Int.	69(4)	633-635	2020
4	Hamao N, Ito I, Konishi S, Tanabe N, Shirata M, Oi I, Tsukino M, Matsumoto H, Yasutomo Y, Kadowaki S, Hirai T.	Comparison of ceftriaxone plus macrolide and ampicillin/sulbactam plus macrolide in treatment for patients with community-acquired pneumonia without risk factors for aspiration: an open-label, quasi-randomized, controlled trial.	BMC Pulm Med.	20(1)	160	2020
5	Iemura-Kashiwagi M, Ito I, Ikeguchi R, Kadoya M, Iemura T, Yoshida S, Suzuki K, Hirai T.	Soft tissue infection caused by Mycolicibacter kumamotoensis.	J Infect Chemother.	26(1)	136-139	2020
6	Matsumoto T, Murase K, Tabara Y, Minami T, Kanai O, Takeyama H, Takahashi N, Hamada S, Tanizawa K, Wakamura T, Komenami N, Setoh K, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Morita S, Takahashi Y, Nakayama T, Hirai T, Matsuda F, Chin K.	Sleep disordered breathing and metabolic comorbidities across sex and menopausal status in East Asians: the Nagahama Study.	Eur Respir J.	56(2)	1902251	2020
7	Morimoto C, Matsumoto H, Tajiri T, Gon Y, Ito R, Hashimoto S, Suzukawa M, Ohta K, Izuhara K, Ono J, Ohta S, Ito I, Oguma T, Kanemitsu Y, Nagasaki T, Izuhara Y, Niimi A, Hirai T.	High serum free IL-18 is associated with decreased omalizumab efficacy: findings from a 2-year omalizumab treatment study.	J Asthma.	in press	1-10	2020
8	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 Continuous Positive Airway Pressure Management.	Ann Am Thorac Soc.	17(3)	329-337	2020
9	Nakata K, Sugi T, Kuroda K, Yoshizawa K, Takada T, Tazawa R, Ueda T, Aoki A, 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, Hirano T, Handa T, Hirai T, Inoue Y, Arai T, Asakawa K, Sakagami T, Tanaka T, Mikami A, Kitamura N.	Validation of a new serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibody testing kit.	ERJ Open Res.	6(1)	00259-2019	2020
10	Nakatsuka Y, Chen-Yoshikawa T, Kinoshita H, Aoyama A, Kubo H, Murase K, Hamada S, Takeyama H, Minami T, Takahashi N, Tanizawa K, Handa T, Hirai T, Date H, Chin K.	Nocturnal hypercapnia with daytime normocapnia in patients with advanced pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation.	PLoS One.	15(4)	e0227775	2020
11	Niwamoto T, Handa T, Matsui S, Yamamoto H, Yoshifuji H, Abe H, Matsumoto H, Kodama Y, Chiba T, Seno H, Mimori T, Hirai T.	Phenotyping of IgG4-related diseases based on affected organ pattern: A multicenter cohort study using cluster analysis.	Mod Rheumatol.	31(1)	235-240	2020
12	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.	26(2)	181-187	2020
13	Shima H, Tanabe N, Sato S, Oguma T, Kubo T, Kozawa S, Koizumi K, Watanabe A, Sato A, Togashi K, Hirai T.	Lobar distribution of non-emphysematous gas trapping and lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease.	Respir Investig.	58(4)	246-254	2020
14	Shimizu K, Tanabe N, Tho NV, Suzuki M, Makita H, Sato S, Muro S, Mishima M, Hirai T, Ogawa E, Nakano Y, Konno S, Nishimura M.	Per cent low attenuation volume and fractal dimension of low attenuation clusters on CT predict different long-term outcomes in COPD.	Thorax.	75(2)	116-122	2020
15	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.	69(1)	46-52	2020
16	Sunadome H, Matsumoto H, Tachikawa R, Matsumoto T, Tanizawa K, Oga T, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Hirai T, Chin K.	Role of serum periostin in severe obstructive sleep apnea with albuminuria: an observational study.	Respir Res.	21(1)	143	2020
17	Tanimura K, Sato S, Sato A, Tanabe N, Hasegawa K, Uemasu K, Hamakawa Y, Hirai T, Muro S.	Low serum free light chain is associated with risk of COPD exacerbation.	ERJ Open Res.	6(2)	00288-2019	2020 Jul 6
18	Tanimura K, Sato S, Sato A, Tanabe N, Hasegawa K, Uemasu K, Hamakawa Y, Oguma T, Muro S, Hirai T.	Accelerated Loss of Antigravity Muscles Is Associated with Mortality in Patients with COPD.	Respiration.	99(4)	298-306	2020
19	Tashima N, Matsumoto H, Nomura N, Yoshizawa A, Kitoh A, Kabashima K, Hirai T.	Airway clearance ameliorated the control of diffuse panbronchiolitis accompanied by asthma and leukocytoclastic vasculitis.	Allergol Int.	70(1)	131-133	2020 Jul 28

No	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
20	Tanabe N, Sato S, Suki B, Hirai T.	Fractal Analysis of Lung Structure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	Front Physiol	11	1-12	2020
21	Tanabe N, Rhee CK, Sato S, Muro S, Shima H, Tanimura K, Jung KS, Yoo K-H, Hirai T.	Disproportionally Impaired Diffusion Capacity Relative to Airflow Limitation in COPD.	COPD.	17(6)	627-34	2020
22	Tanabe N, Sato S, Oguma T, Shima H, Kubo T, Kozawa S, Koizumi K, Sato A, Togashi K, Matsumoto H, Hirai T.	Influence of Asthma Onset on Airway Dimensions on Ultra-high-resolution Computed Tomography in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	J Thorac Imaging.	in press		2020
23	Tabara Y, Matsumoto T, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Kosugi S, Nakayama T, Hirai T, Wakamura T, Chin K, Matsuda F; Nagahama study group.	Home device-monitored sleep blood pressure reflects large artery stiffness: the Nagahama study.	Hypertens.	38(12)	2459-2464	2020
24	Uemasu K, Tanabe N, Tanimura K, Hasegawa K, Mizutani T, Hamakawa Y, Sato S, Ogawa E, Thomas MJ, Ikegami M, Muro S, Hirai T, Sato A.	Serine Protease Imbalance in the Small Airways and Development of Centriobular Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	Am J Respir Cell Mol Biol.	63(1)	67-78	2020
25	Yamamoto Y, Korogi Y, Hirai T, Gotoh S.	A method of generating alveolar organoids using human pluripotent stem cells.	Methods Cell Biol.	159	115-141	2020
27	Hosokawa K, Abe K, Yamasaki Y, Tsutsui H.	Multistage Strategy With Perfusion SPECT and CT Pulmonary Angiogram in Balloon Pulmonary Angioplasty for Totally Occluded Lesions in CTEPH.	EuroIntervention.	EIJ-D-20-00652		2020
28	Yamasaki Y, Abe K, Kamitani T, Hosokawa K, Kawakubo M, Sagiyaama K, Hida T, Matsuura Y, Murayama Y, Funatsu R, Tsutsui H, Yabuuchi H.	Balloon Pulmonary Angioplasty Improves Right Atrial Reservoir and Conduit Functions in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.	Eur Heart J Cardiovasc Imaging.	21	855-862	2020
29	Yamasaki Y, Abe K, Hosokawa K, Kamitani T.	A Novel Pulmonary Circulation Imaging using Dynamic Digital Radiography for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.	Eur Heart J.	41	2506	2020
30	Abe K, Hosokawa K, Tsutsui H.	Tool in the Era of Modern Treatment for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.	Int J Cardiol.	280	182-183	2019
31	Kawakubo M, Yamasaki Y, Kamitani T, Sagiyaama K, Abe K, Hosokawa K, Uabuuchi H, Honda H.	Right ventricular area strain with routine cine MRI after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with 2D feature tracking MRI.	Eur Radiol.	29	4583-4592	2019
32	Hosokawa K, Abe K, Tsutsui H.	Use of direct oral anticoagulants prevents increase in pulmonary vascular resistance and incidence of clinical worsening in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Thromb Res.	180	43-46	2019
33	細川和也、阿部弘太郎	慢性血栓性肺高血圧症の薬物治療（抗凝固療法も含む）	日本臨床	77	1133-1139	2019
34	菊池華子、合田あゆみ、竹内かおり、伊波巧、河野隆志、坂田好美、副島京子、佐藤徹	Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty	European Respiratory Journal	56(1)	1901982	2020
35	Nobuhiro Tanabe , Takeshi Ogo , Masaru Hatano, Ayaka Kigawa, Toshiyuki Sunaya and Shoichiro Sato	Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan	Pulmonary Circulation	10(3)	44205	2020
36	Ogawa A, Matsubara H.	Should oral combination therapy be the standard of care for pulmonary arterial hypertension?	Expert Review of Respiratory Medicine	14(4)	341-343	2020
37	Ogawa A, Matsubara H.	Increased levels of platelet-derived microparticles in pulmonary hypertension.	Thrombosis Research	195	120-124	2020
38	Morii C, Tanaka HY, Izushi Y, Nakao N, Yamamoto M, Matsubara H, Kano MR, Ogawa A.	3D in vitro Model of Vascular Medial Thickening in Pulmonary Arterial Hypertension.	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	8	482	2020



No	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
39	Nishizaki M, <u>Ogawa A</u> , Matsubara H.	Residual Impairment of Pulmonary Hemodynamic and Respiratory Response to Exercise in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Treated with Recent Medical Therapies	ERJ Open Research	7(1)	00725-2020	2021
40	<u>小川 愛子</u>	4.肺高血圧症/肺血栓塞栓症 3.肺高血圧を認めた出産後の若年女性	Heart View	Vol. 24 No. 12	131-137	2020
41	Tominaga J, Iwasawa T, Murota M, Arakawa H, Johkoh T, Yamano Y, Zaizen Y, Ichikado K, Hashisako M, Kondoh Y, Kataoka K, Okamoto M, Fujimoto K, Fukuoka J; Study Group of Creation of Radiological Paper from Japan in Diffuse Lung Disease.	Computed tomography findings of current nonspecific interstitial pneumonia based on the 2013 updated classification of idiopathic interstitial pneumonias: What is a characteristic of previously diagnosed nonspecific interstitial pneumonia excluded from the updated classification.	Jpn J Radiol.	39(1)	47-55	2020
42	Nakamura K, Ikeda K, Kuronuma K, Chung MP, Kondoh Y, Homma S, Inase N, Park MS, Takahashi H.	A modified GAP model for East-Asian populations with idiopathic pulmonary fibrosis. Nishikiori H, Chiba H, Lee SH, Kondoh S, Kamo KI,	Respir Investig.	58	395-402	2020
43	Nakano A, Ohkubo H, Taniguchi H, Kondoh Y, Matsuda T, Yagi M, Furukawa T, Kanemitsu Y, Niimi A.	Early decrease in erector spinae muscle area and future risk of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis.	Sci Rep.	10	2312	2020
44	Suzuki A, Ando M, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, Shiroshita E, Kondoh Y.	The impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise capacity in fibrotic interstitial lung disease: a proof-of-concept randomized controlled crossover trial.	BMC Pulm Med.	20	51	2020
45	Ikeda K, Chiba H, Nishikiori H, Azuma A, Kondoh Y, Ogura T, Taguchi Y, Ebina M, Sakaguchi H, Miyazawa S, Suga M, Sugiyama Y, Nukiwa T, Kudoh S, Takahashi H; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan.	Serum surfactant protein D as a predictive biomarker for the efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a post-hoc analysis of the phase 3 trial in Japan.	Respir Res.	21	316	2020
46	Takizawa A, Kamita M, Kondoh Y, Bando M, Kuwana M, Inoue Y.	Current monitoring and treatment of progressive fibrosing interstitial lung disease: a survey of physicians in Japan, the United States, and the European Union.	Curr Med Res Opin.	37(2)	327-339	2020
47	Azuma A, Chung L, Behera D, Chung M, Kondoh Y, Ogura T, Okamoto M, Swarnakar R, Zeng X, Zou H, Meng X, Gahlemann M, Alves M, Kuwana M; SENSICIS trial investigators.	Efficacy and safety of nintedanib in Asian patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Subgroup analysis of the SENSICIS trial.	Respir Investig.	59(2)	252-259	2020
48	Takei R, Yamano Y, Kataoka K, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, Furukawa T, Takahashi O, Chiba H, Takahashi H, Kondoh Y.	Pulse oximetry saturation can predict prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Investig.	58	190-195	2020
49	Mori Y, Kondoh Y.	What parameters can be used to identify early idiopathic pulmonary fibrosis?	Respir Investig.	59(1)	53-65	2020
50	Kuwana M, Ogura T, Makino S, Homma S, Kondoh Y, Saito A, Ugai H, Gahlemann M, Takehara K, Azuma A.	Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial.	Mod Rheumatol.	31(1)	141-150	2020
51	Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, Yamano Y, Suzuki A, Furukawa T, Sumikawa H, Takahashi O, Johkoh T, Tanaka T, Fukuoka J, Hashimoto N, Hasegawa Y.	Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis?	Eur Respir J.	55	1802465	2020
53	Kreuter M, Polke M, Walsh SLF, Krisam J, Collard HR, Chaudhuri N, Avdeev S, Behr J, Calligaro G, Corte T, Flaherty K, Funke-Chambour M, Kolb M, Kondoh Y, Maher TM, Molina Molina M, Morais A, Moor CC, Morisset J, Pereira C, Quadrelli S, Selman M, Tzouveleakis A, Valenzuela C, Vancheri C, Vicens-Zygmunt V, Wälscher J, Wuyts W, Wijsenbeek M, Cottin V, Bendstrup E.	Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation.	Eur Respir J.	55	1901760	2020
54	Kondoh Y, Azuma A, Inoue Y, Ogura T, Sakamoto S, Tsushima K, Johkoh T, Fujimoto K, Ichikado K, Matsuzawa Y, Saito T, Kishi K, Tomii K, Sakamoto N, Aoshima M, Araya J, Izumi S, Arita M, Abe M, Yamauchi H, Shindoh J, Suda T, Okamoto M, Ebina M, Yamada Y, Tohda Y, Kawamura T, Taguchi Y, Ishii H, Hashimoto N, Abe S, Taniguchi H, Tagawa J, Bessho K, Yamamori N, Homma S.	Thrombomodulin Alfa for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Randomized, Double-Blind Placebo-controlled Trial.	Am J Respir Crit Care Med.	201	1110-1119	2020

No	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
55	Takei R, Yamano Y, Kataoka K, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, Johkoh T, Takahashi O, Kondoh Y.	Predictive factors for the recurrence of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody-associated interstitial lung disease.	Respir Investig.	58	83-90	2020
56	Oi H, Suzuki A, Yamano Y, Yokoyama T, Matsuda T, Kataoka K, Suzuki Y, Kimura T, Kondoh Y.	Mesalazine-induced lung injury with severe respiratory failure successfully treated with steroids and non-invasive positive pressure ventilation.	Respir Med Case Rep.	31	101157	2020
57	Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, Sakamoto K, Kimura T, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Kondoh Y.	Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation.	Respirology.	25	1152-1159	2020
58	Maheer TM, Costabel U, Glassberg MK, Kondoh Y, Ogura T, Scholand MB, Kardatzke D, Howard M, Olsson J, Neighbors M, Belloni P, Swigris JJ.	Phase 2 trial to assess lebrikizumab in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	Eur Respir J.	57(2)	1902442	2020
59	Sakamoto K, Furukawa T, Yamano Y, Kataoka K, Teramachi R, Walia A, Suzuki A, Inoue M, Nakahara Y, Ryu C, Hashimoto N, Kondoh Y.	Serum mitochondrial DNA predicts the risk of acute exacerbation and progression of IPF.	Eur Respir J.	57(1)	2001346	2020
60	Zaizen Y, Tabata K, Yamano Y, Hebisawa A, Kataoka K, Bychkov A, Johkoh T, Kondoh Y, Fukuoka J.	Histology is critical but not always for the diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis.	Respir Investig.	58	285-290	2020
61	Kondoh Y.	A new therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.	Respir Investig.	58	227-229	2020
62	Takei R, Yamano Y, Kataoka K, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, Johkoh T, Tabata K, Fukuoka J, Kondoh Y.	Usefulness of new diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis established on the basis of a Delphi survey: A Japanese cohort study.	Respir Investig. 2020 Jan;58(1):	58	52-58	2020
63	D'Alessandro-Gabazza CN, Kobayashi T, Yasuma T, Toda M, Kim H, Fujimoto H, Hataji O, Takeshita A, Nishihama K, Okano T, Okano Y, Nishii Y, Tomaru A, Fujiwara K, D'Alessandro VF, Abdel-Hamid AM, Ren Y, Pereira GV, Wright CL, Hernandez A, Fields CJ, Yau PM, Wang S, Mizoguchi A, Fukumura M, Ohtsuka J, Nosaka T, Kataoka K, Kondoh Y, Wu J, Kawagishi H, Yano Y, Mackie RI, Cann I, Gabazza EC.	A Staphylococcus pro-apoptotic peptide induces acute exacerbation of pulmonary fibrosis.	Nat Commun.	11	1539	2020
64	Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A, Jujo T, Shigeta A, <a href="#">Sakao S</a> , <a href="#">Tanabe N</a> , <a href="#">Tatsumi K</a> .	Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Int J Cardiol.	299	263-270	2020
65	Suda R, <a href="#">Tanabe N</a> , <a href="#">Terada J</a> , Naito A, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, <a href="#">Sugiura T</a> , <a href="#">Sakao S</a> , <a href="#">Tatsumi K</a> .	Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO2 level to avoid tissue hypoxia.	Respirology	25	97-103	2020
66	Takeyasu R, Tamura Y, Abe K, Goda A, Satoh T, Suda R, <a href="#">Tanabe N</a> , Tsujino I, Yamazaki T, <a href="#">Tatsumi K</a> .	Psychometric validation of a Japanese version of the emPHasis-10 questionnaire, a patient-reported outcome measure for pulmonary hypertension - Multicenter study in Japan -.	Circ Rep.	2	255-259	2020
68	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, <a href="#">Tatsumi K</a> , 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.	17	329-337	2020
69	Hirasawa Y, Abe M, <a href="#">Terada J</a> , Sakayori M, Suzuki K, Yoshioka K, Kawasaki T, Tsushima K, <a href="#">Tatsumi K</a> .	Tolerability of nintedanib-related diarrhea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	Pulm Pharmacol Ther.	62	101917	2020
70	Saito T, Kasai H, <a href="#">Sugiura T</a> , Takahashi Y, Tajima H, Shigeta A, <a href="#">Sakao S</a> , <a href="#">Tanabe N</a> , <a href="#">Tatsumi K</a> .	Effects of pulmonary endarterectomy on pulmonary hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, evaluated by interventricular septum curvature.	Pulm Circ.	10	2045894019897500	2020
71	Abe M, Tsushima K, Yoshioka K, Sakayori M, Suzuki K, Hirasawa Y, Kawasaki T, Ikari J, <a href="#">Terada J</a> , <a href="#">Tatsumi K</a> .	The Gender-Age-Physiology system as a prognostic model in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: a longitudinal cohort study.	Adv Respir Med.	88	369-376	2020
72	Katsumata Y, <a href="#">Terada J</a> , Matsumura T, Koshikawa K, <a href="#">Sakao S</a> , Tomiyoshi G, Shinmen N, Nakamura R, Kuroda H, Nagashima K, Kobayashi Y, Kobayashi E, Iwade Y, Zhang XM, Hiwasa T, <a href="#">Tatsumi K</a> .	Circulating anti-sorting nexins 16 antibodies as an emerging biomarker of coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea.	Diagnostics (Basel).	10	71	2020

No	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
73	Nishiyama A, Kawata N, Yokota H, <u>Sugiura T</u> , Matsumura Y, Higashide T, Horikoshi T, Oda S, <u>Tatsumi K</u> , 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.	122	108748	2020
74	Sanada TJ, Hosomi K, Shoji H, Park J, Naito A, Ikubo Y, Yanagisawa Y, Kobayashi T, Miwa H, Suda R, <u>Sakao S</u> , Mizuguchi K, Kunisawa J, <u>Tanabe N</u> , <u>Tatsumi K</u> .	Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model.	Pulm Circ.	10	2045894020929140	2020
75	Matsuda S, Asakura T, Morimoto K, Suzuki S, Fujiwara K, Furuuchi K, Osawa T, Namkoong H, Ishii M, Kurashima A, <u>Tatsumi K</u> , Ohta K, Hasegawa N, Sasaki Y.	Clinical significance of anti-glycopeptidolipid-core IgA antibodies in patients newly diagnosed with Mycobacterium avium complex lung disease.	Respir Med.	171	106086	2020
76	Matsuda S, Kim JD, Sugiyama F, Matsuo Y, Ishida J, Murata K, Nakamura K, Namiki K, Sudo T, Kuwaki T, Hatano M, <u>Tatsumi K</u> , Fukamizu A, Kasuya Y.	Transcriptomic evaluation of pulmonary fibrosis-related genes: Utilization of transgenic mice with modifying p38 signal in the lungs.	Int J Mol Sci.	21(18)	6746	2020
79	Ugai K, Matsuda S, Mikami H, Shimada A, Misawa T, Nakamura H, <u>Tatsumi K</u> , Hatano M, Murayama T, Kasuya Y.	Inhibition of the SET8 pathway ameliorates lung fibrosis even through fibroblast dedifferentiation.	Front Mol Biosci.	7	192	2020
80	Imamura S, Inagaki T, <u>Terada J</u> , Nagashima K, Katsura H, <u>Tatsumi K</u> .	Long-term efficacy of pulmonary rehabilitation with home-based or low frequent maintenance programs in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis.	Ann Palliat Med.	9(5)	2606-2615	2020
81	Suzuki M, Ikari J, Anazawa R, Tanaka N, Katsumata Y, Shimada A, Suzuki E, <u>Tatsumi K</u> .	PAD4 deficiency improves bleomycin-induced neutrophil extracellular traps and fibrosis in mouse lung.	Am J Respir Cell Mol Biol.	63	806-818	2020
82	Katayama N, Odagiri K, Hakamata A, Kamiya C, Uchida S, Tanaka S, Inui N, Namiki N, <u>Tatsumi K</u> , Watanabe H.	Clinical evaluation of drug-drug interactions between the cytochrome P450 substrates selexipag and clopidogrel in Japanese volunteers (ms no. MP-00320-20.R2).	Br J Clin Pharmacol.	87(4)	1903-1911	2020
83	Suzuki K, Kim JD, Ugai K, Matsuda S, Mikami H, Yoshioka K, Ikari J, Hatano M, Fukamizu A, <u>Tatsumi K</u> , Kasuya Y.	Transcriptomic changes involved in the dedifferentiation of myofibroblasts derived from the lung of a patient with idiopathic pulmonary fibrosis.	Mol Med Rep.	22	1518-1526	2020
84	Suzuki M, Kawata N, Abe M, Yokota H, Anazawa R, Matsuura Y, Ikari J, Matsuoka S, Tsushima K, <u>Tatsumi K</u> .	Objective quantitative multidetector computed tomography assessments in patients with combined pulmonary fibrosis with emphysema: Relationship with pulmonary function and clinical events.	PLoS One	15	e0239066	2020
85	<u>Tanabe N</u> , Fukuda K, Matsubara H, Nakanishi N, Tahara N, Ikeda S, Kishi T, Satoh T, Hirata KI, Inoue T, Kimura H, Okano Y, Okazaki O, Sata M, Tsujino I, Ueno S, Yamada N, Yao A, Kuriyama T.	Selexipag for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japanese patients - A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase II study.	Circ J.	84	1866-1874	2020
86	Ikubo Y, Sanada TJ, <u>Tanabe N</u> , Naito A, Shoji H, Nagata J, Kuriyama A, Yanagisawa A, Kobayashi T, Yamamoto K, Kasai H, Suda R, Sekine A, <u>Sugiura T</u> , Shigetani A, Ishida K, <u>Sakao S</u> , Masuda M, <u>Tatsumi K</u> .	The extent of enlarged bronchial arteries is not correlated with the development of reperfusion pulmonary edema after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Pulm Circ.	10	1-5	2020
87	<u>Tanabe N</u> , Kumamaru H, Tamura Y, Taniguchi H, Emoto N, Yamada Y, Nishiyama O, Tsujino I, Kuraishi H, Nishimura Y, Kimura H, Inoue Y, Morio Y, Nakatsumi Y, Satoh T, Hanaoka M, Kusaka K, Sumitani M, Handa T, <u>Sakao S</u> , Kimura T, Kondoh Y, Nakayama K, Tanaka K, Ohira H, Nishimura M, Miyata H, <u>Tatsumi K</u> .	Multi-institutional prospective cohort study of patients with pulmonary hypertension associated with respiratory diseases.	Circ J .	85(4)	333-342	2020
88	Hashimoto Y, Kasai H, <u>Sugiura T</u> , Ishii D, Sasaki A, Suga M, <u>Tatsumi K</u> .	Successful transcatheter arterial embolization in an asymptomatic patient with primary racemose hemangioma of the bronchial artery.	Respir Med Case Rep.	30	101060	2020
89	Naito J, Nakajima T, Morimoto J, Yamamoto T, Sakairi Y, Wada H, Suzuki H, <u>Sugiura T</u> , <u>Tatsumi K</u> , Yoshino I.	Emergency surgery for hemothorax due to a ruptured pulmonary arteriovenous malformation.	Gen Thorac Cardiovasc Surg.	68	1528-1531	2020
90	<u>Sakao S</u> .	Chronic lung disease-associated PH: PAH-approved drugs and established universal healthcare insurance in Japan.	Respir Investig.	58	230-231	2020
91	Kozu K, <u>Sugimura K</u> , Ito M, Hirata KI, Node K, Miyamoto T, Ueno S, Watanabe H, Shimokawa H; Japanese Pulmonary Circulation Study Group.	Current status of long-term prognosis among all subtypes of pulmonary hypertension in Japan.	Int J Cardiol	300	228-235	2020
92	<u>Tamura Y</u> , Takeyasu R, Furukawa A, Takada H, Takechi M, Taniguchi H, Kawamura A,	How COVID-19 Affected the Introduction of Telemedicine and Patient Reported Outcomes Among Patients With Pulmonary Hypertension	Circulation Reports	2(9)	526-530	2020

No	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
93	Takaoka M, Takekoshi T, Nakajima T, Furukawa A, Tamura Y, Shirai Y, Furuya Y, Nagase S, Hayashi A,	An anti-RNA polymerase III antibody-positive systemic sclerosis patient with thymic carcinoma whose digital ulcers healed during treatment with macitentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension	Eur J Dermatol	in press		2020
95	Ishiguro M, Takeuchi K, Kikuchi H, Goda A, Inami T, Tamura Y, Kataoka M, Fukuda K, Satoh T	Pulmonary Artery Pressure as a Treatment Target to Improve the Prognosis of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension- Insight From a Cohort From Two Japanese Pulmonary Hypertension Centers	Circulation Reports	2(4)	249-254	2020
96	Nakaya T, Ohira H, Sato T, Watanabe T, Nishimura M, Oyama-Manabe N, Kato M, Ito YM, Tsujino I.	Right ventriculo-pulmonary arterial uncoupling and poor outcomes in pulmonary arterial hypertension.	Pulm Circ	10(3)	2045894020957220	2020
97	Nakamura J, Tsujino I, Yamamoto G, Nakaya T, Takahashi K, Kimura H, Sato T, Watanabe T, Nakagawa S, Otsuka N, Ohira H, Konno S	Pulmonary capillary hemangiomatosis-predominant vasculopathy in a patient with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: An autopsy report.	Respir Med Case Rep	31	101215	2020
99	Manabe O, Koyanagawa K, Hirata K, Oyama-Manabe N, Ohira H, Aikawa T, Furuya S, Naya M, Tsujino I, Tomiyama Y, Otaki Y, Anzai T, Tamaki N	Prognostic Value of 18F-FDG PET Using Texture Analysis in Cardiac Sarcoidosis.	JACC Cardiovasc Imaging	13(4)	1096-1097	2020
100	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).	59(3)	622-633	2020
101	Yoko Ozawa, Hiroshi Yamamoto, Masanori Yasuo, Masamichi Komatsu, Atsuhito Ushiki, Hideaki Hamano, Takeshi Uehara, Satoshi Kawakami, Akira Fujita, Yasunari Fujinaga, Kazuhiro Oguchi, Shigeyuki Kawa, Masayuki Hanaoka.	A comparison of the features of fluorine-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) between IgG4-related disease with bilateral hilar lymphadenopathy and sarcoidosis.	Nagoya J Med Sci.	82	101-111	2020
102	Yuichi Ikuyama, Atsuhito Ushiki, Makoto Kosaka, Jumpei Akahane, Yuichi Mukai, Taisuke Araki, Yoshiaki Kitaguchi, Kazunari Tateishi, Kazuhisa Urushihata, Masanori Yasuo, Hiroshi Yamamoto, Masayuki Hanaoka.	Prognosis of patients with acute exacerbation of combined pulmonary fibrosis and emphysema: a retrospective single-centre study.	BMC Pulm Med.	20	144	2020
103	Yuichi Ikuyama, Yosuke Wada, Kazunari Tateishi, Yoshiaki Kitaguchi, Masanori Yasuo, Atsuhito Ushiki, Kazuhisa Urushihata, Hiroshi Yamamoto, Hiroshi Kamijo, Atsuyoshi Mita, Hiroshi Imamura, Masayuki Hanaoka.	Successful recovery from critical COVID-19 pneumonia with extracorporeal membrane oxygenation: A case report.	Respir Med Case Rep.	30	101113	2020
104	Masanori Yasuo, Yoshiaki Kitaguchi, Yayoi Tokoro, Makoto Kosaka, Yosuke Wada, Takumi Kinjo, Atsuhito Ushiki, Hiroshi Yamamoto, Masayuki Hanaoka.	Differences Between Central Airway Obstruction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Detected with the Forced Oscillation Technique.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.	15	1425-1434	2020
105	Takumi Kinjo, Yoshiaki Kitaguchi, Yunden Droma, Masanori Yasuo, Yosuke Wada, Fumika Ueno, Masao Ota, Masayuki Hanaoka.	The Gly82Ser mutation in AGER contributes to pathogenesis of pulmonary fibrosis in combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) in Japanese patients.	Sci Rep.	10	12811	2020
106	Kazuto Matsunaga, Ichiro Kuwahira, Masayuki Hanaoka, Junpei Saito, Takahiro Tsuburai, Koichi Fukunaga, Hisako Matsumoto, Hisatoshi Sugiura, Masakazu Ichinose, Japanese Respiratory Society Assembly on Pulmonary Physiology.	An official JRS statement: The principles of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement and interpretation of the results in clinical practice.	Respir Investig.	59(1)	34-52	2020
107	Masamichi Komatsu, Hiroshi Yamamoto, Masanori Yasuo, Atsuhito Ushiki, Tomoyuki Nakajima, Takeshi Uehara, Satoshi Kawakami, Masayuki Hanaoka.	The utility of serum C-C chemokine ligand 1 in sarcoidosis: A comparison to IgG4-related disease.	Cytokine	133	155123	2020
108	Takuya Imatoh, Atsuhito Ushiki, Masao Ota, Michiko Ito, Akihiro Sekine, Taiki Yamashita, Yoichi Mashimo, Ryosuke Nakamura, Kosuke Saito, Yoshiro Saito, Masayuki Hanaoka.	Association of HLA-DRB1*04:05 allele with drug-induced interstitial lung disease in Japanese population.	Pharmacogenomics J.	20	823-830	2020
109	Reina Ishizaki-Asami, Keiko Uchida, Takatoshi Tsuchihashi, Akimichi Shibata, Kazuki Kodo, Katsura Emoto, Katsuhiko Mikoshiba, Takao Takahashi, Hiroyuki Yamagishi	Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor 2 as a novel marker of vasculature to delineate processes of cardiopulmonary development	Dev Biol	458(2)	237-245	2020
110	Shinichi Takatsuki, Yoshiyuki Furutani, Kei Inai, Tooru Kobayashi, Ryo Inuzuka, Tomomi Uyeda, Mitsuhiro Kamisago, Jun Muneuchi, Masahide Kaneko, Yasushi Misaki, Hiroshi Ono, Hitoshi Kato, Eriko Shimada, Tokuko Shinohara, Kenji Waki, Kenji Suda, Yasunobu Hayabuchi, Hirotaka Ohki, Reina Ishizaki, Jun Maeda, Hiroyuki Yamagishi	Pregnancy and Delivery in Patients With Repaired Congenital Heart Disease — A Retrospective Japanese Multicenter Study —	Circ J	84(12)	2270-2274	2020
111	Kimura Y, Kasai T*, Tomita Y, Kasagi S, Takaya H, Kato M, Kawana F, Narui K.	Relationship between metabolic syndrome and hypercapnia among obese patients with sleep apnea.	World J Respirol	10(1)	1-10	2020
112	Kato T, Kasai T*, Sato A, Ishiwata S, Yatsu S, Matsumoto H, Shitara J, Murata A, Shimizu M, Suda S, Hiki M, Naito R, Daida H.	Effects of 3-Month astaxanthin supplementation on cardiac function in heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction—a pilot study.	Nutrients	12	1896	2020
113	Yamada Y, Kasagi S*, Tamura H, Kawana F, Tomita Y, Narui K, Kasai T.	Clinical Utility of a Type 4 Portable Device for In-home Screening of Sleep Disordered Breathing.	Ann Palliat Med	9	2895-2902	2020

No	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
114	Kasai T*.	Who will desire upper airway stimulation as a treatment of obstructive sleep apnea in the Japanese patient population?	Sleep Biol Rhythms	18	281-282	2020
115	Tomita Y, Kasai T*.	Relationship between cardio-ankle vascular index and obstructive sleep apnea.	Rev Cardiovasc Med.	21	353-363	2020
116	Ishiwata S, Tomita Y*, Ishiwata S, Narui K, Daida H, Kasai T.	Association between Obstructive Sleep Apnea and SYNTAX Score.	J Clin Med	9	3314	2020
117	Kasai T, Taranto Montemurro L, Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, Parker JD, Bradley TD*.	Inverse Relationship of Subjective Daytime Sleepiness to Mortality in Heart Failure Patients with Sleep Apnea.	ESC Heart Fail	7	2448-2454	2020
118	Kasai T*, Takata Y, Yoshihisa A, Takeishi Y, Chin K, Ando S, Kawana F, Momomura S.	Comparison of the apnea-hypopnea index determined by the peripheral arterial tonometry based device with apnea-hypopnea index determined by polysomnography: results from a multicenter study.	Circ Rep	2	674-681	2020
119	Neeland IJ*, Eliasson B, Kasai T, Marx N, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Zwiener I, Wojcick BS, Yaggi HK, Johansen OE; EMPA-REG OUTCOME Investigators.	The impact of empagliflozin on obstructive sleep apnea, cardiovascular, and renal Outcomes: An Exploratory Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial.	Diabetes Care	43(12)	3007-3015	2020
120	Uchida T, Nishimura A*, Kasai T, Kikuno S, Nagasawa K, Okubo M, Narui K, Mori Y.	Relationship between obstructive sleep apnoea during rapid eye movement sleep and metabolic syndrome parameters in patients with type 2 diabetes mellitus.	Sleep Breath	25(1)	309-314	2020
121	Nishimura A*, Kasai T, Matsumura K, Kikuno S, Nagasawa K, Okubo M, Narui K, Mori Y	Sleep disordered breathing during rapid eye movement sleep and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes.	J Clin Sleep Med	27-10	Online ahead of print	2020
122	Ishiwata S, Kato T, Kasai T*, Sato S, Yatsu S, Matsumoto H, Shitara J, Murata A, Shimizu M, Suda S, Matsue Y, Naito R, Hiki M, Daida H.	Changes in self-reported physical activity and health-related quality of life following 3-month astaxanthin supplementation in patients with heart failure: results from a pilot study.	Ann Palliat Med	10(2)	1396-1403	2020
123	Sato A, Kato T, Kasai T*, Ishiwata1 S, Yatsu S, Matsumoto H, Shitara J, Murata A, Shimizu M, Suda S, Matsue Y, Naito R, Hiki M, Daida H.	Relationship between inflammatory biomarkers and sleep-disordered breathing in patients with heart failure.	Sleep Biol Rhythms	6-10	Online ahead of print	2020
124	Sata N, Inoshita A*, Suda S, Shiota S, Shiroshita N, Kawana F, Suzuki Y, Matsumoto F, Ikeda K, Kasai T.	Clinical, polysomnographic, and cephalometric features of obstructive sleep apnea with AHI over 100.	Sleep Breath	17-11	Online ahead of print	2020
125	佐々木綾子、早坂清	先天性中枢性低換気症候群	生体の科学	71	454-455	2020
126	Hino A, Terada J, Kasai H, Shojima H, Ohgino K, Sasaki A, Hayasaka K, Tatsumi K	Adult cases of late-onset CCHS and PHOX2B-mutation carriers an additional case report and pooled analysis	Journal of Clinical Sleep Medicine	16	1891-1900	2020
127	山田 恵、大森さゆ、山田洋輔、長谷川久弥、佐々木綾子、早坂清、佐藤清二	呼吸生理学的に軽症と診断した先天性中枢性低換気症候群非ポリアラニン伸長変異	日本小児科学会雑誌	124	1509-1513	2020
128	Hamada S, Tabara Y, Murase K, Matsumoto T, Setoh K, Wakamura T, Kawaguchi T, Kosugi S, Nakayama T, Hirai T, Matsuda F, Chin K; Nagahama Study Group.	Night-time frequency of urination as a manifestation of sleep-disordered breathing: the Nagahama study.	Sleep Med	77	288-294	2020
129	Nakatsuka Y, Yaku A, Handa T, Vandenbon A, Hikichi Y, Motomura Y, Sato A, Yoshinaga M, Tanizawa K, Watanabe K, Hirai T, Chin K, Suzuki Y, Uehata T, Mino T, Tsujimura T, Moro K, Takeuchi O.	Profibrotic function of pulmonary group 2 innate lymphoid cells is controlled by Regnase-1.	Eur Respir J	57(3)	2000018	2020
130	Minami T, Matsumoto T, Tabara Y, Gozal D, Smith D, Murase K, Tanizawa K, Takahashi N, Nakatsuka Y, Hamada S, Handa T, Takeyama H, Oga T, Nakamoto I, Wakamura T, Komenami N, Setoh K, Tsutsumi T, Kawaguchi T, Kamatani Y, Takahashi Y, Morita S, Nakayama T, Hirai T, Matsuda F, Chin K; Nagahama Study group.	Impact of sleep-disordered breathing on glucose metabolism among individuals with a family history of diabetes: the Nagahama study.	J Clin Sleep Med	17(2)	129-140	2020
132	Murase K, Azuma M, Tachikawa R, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Nakatsuka Y, Takahashi N, Takeyama H, Tanizawa K, Oga T, Handa T, Hirai T, Chin K.	Prospective associations of sleep apnea, periodic limb movements, and plasma fibrinogen level.	Sleep Breath	in press		2020
133	Tokuno J, Oga T, Chen-Yoshikawa TF, Oto T, Okawa T, Okada Y, Akiba M, Ikeda M, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Ohsumi A, Nakajima D, Hamaji M, Isomi M, Chin K, Date H.	Sleep quality and its association with health-related quality of life of patients on lung transplantation waitlist in Japan.	Sleep Breath	25(1)	219-225	2020

No	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
134	Christopher N Schmickl, Shane A Landry, Jeremy E Orr, Kazuo Chin, Kimihiko Murase, Johan Verbraecken, Shahrokh Javaheri, Bradley A Edwards, Robert L Owens, Atul Malhotra.	Acetazolamide for OSA and Central Sleep Apnea: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis.	Chest	158(6)	2632-2645	2020
136	Matsumoto T, Murase K, Tabara Y, Minami T, Kanai O, Takeyama H, Takahashi N, Hamada S, Tanizawa K, Wakamura T, Komenami N, Setoh K, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Morita S, Takahashi Y, Nakayama T, Hirai T, Matsuda F, Kazuo Chin K.	Sleep disordered breathing and metabolic comorbidities across gender and menopausal status in East Asians; the Nagahama Study.	Eur Respir J	56	1902251	2020
138	Takahashi N, Takahashi Y, Tabara Y, Matsumoto T, Kawaguchi T, Kuriyama A, Ueshima K, Matsuda F, Chin K, Nakayama T; Nagahama Study Group.	Correlates of autonomic nervous system function in a general population with special reference to HbA1c: The Nagahama study.	Diabetes Res Clin Pract	163	108126	2020
139	Tokuno J, Chen-Yoshikawa TF, Oga T, Oto T, Okawa T, Okada Y, Akiba M, Ikeda M, Nakajima D, Hamaji M, Motoyama H, Aoyama A, Isomi M, Chin K, Date H.	Analysis of Optimal Health-Related Quality of Life Measures in Patients Waitlisted for Lung Transplantation.	Can Respir J	2020	4912920	2020
140	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 Continuous Positive Airway Pressure Management.	Ann Am Thorac Soc	17	329-337	2020
141	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	69	46-52	2020
142	Yamada Y, Hasegawa H, Henmi N, Tsuruta S, Wasa M, Kihara H, Kodera T, Kouyama T, Kumazawa K	Evaluation of respiratory center function in congenital central hypoventilation syndrome by monitoring electrical activity of the diaphragm.	Pediatr Int.	63(2)	168-171	2020
143	Nakamura T, Nomura T, Hatanaka D, Kusakari M, Takahashi H, Hasegawa H	First case of a neonatal pharyngeal infection by <i>Corynebacterium Kroppenstedtii</i>	J Pediatrics and Congenital Disorders			
146	山田洋輔	先天性中枢性低換気症候群	こどもと家族のケア	15 (4)	15-21	2020
147	Minomo S, Arai T, Higo H, Tsuji T, Tachibana K, Akira M, Inoue Y	Characteristics and prognosis of interstitial pneumonias complicated with pneumomediastinum.	Respir Investig	58(4)	262-268	2020
148	Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, Maher TM, Tomassetti S, Moiseev S, Kuwana M, Brown KK	Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype	Chest	158(2)	646-659	2020
149	Arai T, Inoue Y	Is corticosteroid use truly not associated with improved outcomes in AE-IPF?	Respirology	25(6)	659	2020
150	Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, Verschakelen J, Nicholson AG, Beasley MB, Christiani DC, San José Esté par R, Seo JB, Johkoh T, Sverzellati N, Ryerson CJ, Graham Barr R, Goo JM, Austin JHM, Powell CA, Lee KS, Inoue Y, Lynch DA	Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society	Lancet Respir Med	8(7)	726-737	2020
151	Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, Morgan C, Jouneau S, Bendstrup E, Campo I, Papis SA, Yamaguchi E, Cetinkaya E, Ilkovich MM, Kramer MR, Veltkamp M, Kreuter M, Baba T, Ganslandt C, Tarnow I, Waterer G, Joushikainen T	IMPALA Trial Investigators. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis	N Engl J Med	383(17)	1635-1644	2020
152	Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, Bargagli E, Chung JH, Collins BF, Bendstrup E, Chami HA, Chua AT, Corte TJ, Dalphin JC, Danoff SK, Diaz-Mendoza J, Duggal A, Egashira R, Ewing T, Gulati M, Inoue Y, Jenkins AR, Johansson KA, Johkoh T, Tamae-Kakazu M, Kitaichi M, Knight SL, Koschel D, Lederer DJ, Mageto Y, Maier LA, Matiz C, Morell F, Nicholson AG, Patolia S, Pereira CA, Renzoni EA, Salisbury ML, Selman M, Walsh SLF, Wuyts WA, Wilson KC	Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline	Am J Respir Crit Care Med	202(3)	e36-e69	2020
153	Minomo S, Arai T, Tachibana K, Matsui H, Kasai T, Akira M, Inoue Y	Airway-centered Fibroelastosis Accompanied by Subpleural Lesions of Unknown Cause in a Young Man Who Later Developed Pulmonary Hypertension	Intern Med	59(5)	695-700	2020
155	Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, Moua T, Crestani B, Wuyts WA, Stowasser S, Quaresma M, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Kolb M	INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial	Lancet Respir Med	8(5)	453-460	2020

No	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
156	井上義一	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				
157	井上義一	リンパ脈管筋腫症	今日の診療のために ガイドライン 外来診療 2020		498-502	2020
158	井上義一	ランゲルハンス細胞組織球症	新臨床内科学 [デスク版]		197-199	2020
159	井上義一	リンパ脈管筋腫症	新臨床内科学 [デスク版]		199-201	2020
160	Suzuki E, Kurihara M, Tsuboshima K, Watanabe K, Okamoto S, Kuniaki Seyama K	The effects of total pleural covering on pneumothorax recurrence and pulmonary function in lymphangiomyomatosis patients without history of pleurodesis or thoracic surgeries for pneumothorax.	J Thorac Dis	13(1)	113-124	2020
161	Suzuki K, Seyama K, Ebana H, Kumasaka T, Kuwatsuru R.	Quantitative analysis of cystic lung diseases by use of paired inspiratory and expiratory CT: estimation of the extent of cyst-airway communication and evaluation of diagnostic utility.	Radiology: Cardiothoracic Imaging	2	e190097	2020
162	Okamoto S, Suzuki K, Hayashi T, Muraki K, Nagaoka T, Nishino K, Sekimoto Y, Sasaki S, Takahashi K, Seyama K.	Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangiomyomatosis: the severity of cystic lung destruction assessed by the modified Goddard scoring system as a predictor for establishing the diagnosis.	Orphanet J Rare Dis.	15	125	2020
164	林田美江	リンパ脈管筋腫症に伴う気胸の再発予防策として胸腔鏡下全胸膜カッピング術は推奨されますか?	日本呼吸器学会誌	9(3)	151-159	2020
165	T. Ando, M. Kawashima, T. Jo, K. Masuda, Y. Yamauchi, G. Tanaka, H. Kage, M. Suzukawa, H. Nagai, H. Matsui, K. Fushimi, H. Yasunaga, T. Nagase	Early Arterial Embolization and Mortality in Mechanically Ventilated Patients With Hemoptysis: A Nationwide Retrospective Cohort Study.	Critical Care Medicine	48	1480-1486	2020
166	K. Fukuda, H. Matsuzaki, Y. Mikami, K. Makita, K. Miyakawa, N. Miyashita, K. Hosoki, T. Ishii, S. Noguchi, H. Urushiyama, M. Horie, A. Mitani, Y. Yamauchi, E. Shimura, S. Nakae, A. Saito, T. Nagase, Y. Hiraishi	A mouse model of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap induced by intratracheal papain	Allergy	76(1)	390-394	2020
167	K. Hosoki, Y. Mikami, H. Urushiyama, K. Souma, G. Kawamura, K. Uchida, T. Nagase, T. Jo	Predictors of postoperative acute exacerbation of interstitial lung disease: a case-control study	BMJ Open Respir Res	7(1)	e000634	2020
168	T. Jo, H. Yasunaga, Y. Yamauchi, A. Mitani, Y. Hiraishi, W. Hasegawa, Y. Sakamoto, H. Matsui, K. Fushimi, T. Nagase	Inhaled corticosteroid withdrawal may improve outcomes in elderly patients with COPD exacerbation: a nationwide database study.	ERJ Open Res	6(1)	00246-2019	2020
169	Y. Mikami, T. Jo, H. Matsuzaki, T. Ishimori, M. Saito, Y. Sakamoto, Y. Yamauchi, D. Takai, Y. Yatomi, T. Nagase	Preoperative intervention with long-acting bronchodilators for the reduction of postoperative pulmonary complications in untreated patients with obstructive lung disease.	Clin Respir J	14	92-101	2020
170	N. Miyashita, M. Horie, H. I. Suzuki, M. Saito, Y. Mikami, K. Okuda, R. C. Boucher, M. Suzukawa, A. Hebisawa, A. Saito, T. Nagase	FOXL1 Regulates Lung Fibroblast Function via Multiple Mechanisms	Am J Respir Cell Mol Biol	63	831-842	2020
171	K. Okuda, H. Dang, Y. Kobayashi, G. Carraro, S. Nakano, G. Chen, T. Kato, T. Asakura, R. C. Gilmore, L. C. Morton, R. E. Lee, T. Mascenik, W. N. Yin, S. M. Barbosa Cardenas, Y. K. O'Neal, C. E. Minnick, M. Chua, N. L. Quinney, M. Gentsch, C. W. Anderson, A. Ghio, H. Matsui, T. Nagase, L. E. Ostrowski, B. R. Grubb, J. C. Olsen, S. H. Randell, B. R. Stripp, P. R. Tata, W. K. O'Neal, R. C. Boucher,	Secretory Cells Dominate Airway CFTR Expression and Function in Human Airway Superficial Epithelia	Am J Respir Crit Care Med	203(10)	1275-1289	2020
172	M. Saito, A. Mitani, T. Ishimori, N. Miyashita, H. Isago, Y. Mikami, S. Noguchi, M. Tarui, T. Nagase,	Active mTOR in Lung Epithelium Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Enhances Lung Fibrosis.	Am J Respir Cell Mol Biol	62	699-708	2020
173	K. Watanabe, M. Suzukawa, O. Narumoto, M. Kawashima, J. Suzuki, H. Matsui, H. Nagai, A. Kurashima, T. Nagase, S. Tohma,	CD64 expression on neutrophils reflects the activity of nontuberculous mycobacterial lung disease.	Respir Investig	59(1)	155-156	2020
174	Yamanashi K, Chen-Yoshikawa TF, Hamaji M, Yurugi K, Tanaka S, Yutaka Y, Yamada Y, Nakajima D, Ohsumi A, Date H.	Outcomes of combination therapy including rituximab for antibody-mediated rejection after lung transplantation.	Gen Thorac Cardiovasc Surg	68(2)	142-149	2020

No	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
175	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	50(3)	275-283	2020
176	Kayawake H, Chen-Yoshikawa TF, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Nakajima D, Ohsumi A, Hamaji M, Date H.	Variations and surgical management of pulmonary vein in living-donor lobectomy.	Interact Cardiovasc Thorac Surg	30(1)	24-29	2020
177	Saito M, Chen-Yoshikawa TF, Takahashi M, Kayawake H, Yokoyama Y, Kurokawa R, Hirano SI, Date H.	Protective effects of a hydrogen-rich solution during cold ischemia in rat lung transplantation.	J Thorac Cardiovasc Surg	159(5)	2110-2118	2020
178	Takahagi A, Sato M, Chen-Yoshikawa TF, Miyamoto E, Saito M, Gochi F, Hamaji M, Yoshizawa A, Terasaki Y, Urushiyama H, Aoyama A, Sonobe M, Date H.	LPS-induced airway-centered inflammation leading to BOS-like airway remodeling distinct from RAS-like fibrosis in rat lung transplantation.	Transplantation	104(6)	1150-1158	2020
180	Okabe R, Chen-Yoshikawa TF, Yoshizawa A, Hirashima T, Saito M, Date H, Takebe T.	Orthotopic foetal lung tissue direct injection into lung showed a preventive effect against paraquat-induced acute lung injury in mice.	Eur J Cardiothorac Surg	58(3)	638-645	2020
183	Kayawake H, Chen-Yoshikawa TF, Saito M, Yamagishi H, Yoshizawa A, Hirano SI, Kurokawa R, Date H.	Protective effects of a hydrogen-rich preservation solution in a canine lung transplantation model.	Ann Thorac Surg	111(1)	246-252	2020
184	Oshima Y, Sato S, Chen-Yoshikawa TF, Yoshioka Y, Shimamura N, Hamada R, Nankaku M, Tamaki A, Date H,	Matsuda S. Quantity and quality of antigavity muscles in patients undergoing living-donor lobar lung transplantation: 1-year longitudinal analysis using chest computed tomography images	ERJ Open Res	6(2)	00205-2019	2020
185	Yamagishi H, Chen-Yoshikawa TF, Oguma T, Hirai T, Date H.	Morphological and functional reserves of the right middle lobe: Radiological analysis of changes after right lower lobectomy in healthy individuals	J Thorac Cardiovasc Surg	S0022-5223(20)	32383-7	2020
186	Okabe R, Chen-Yoshikawa TF, Yoshizawa A, Nakajima N, Saito M, Hamaji M, Date H.	Association Between Pretransplant Serum Carcinoembryonic Antigen Levels and Immunohistochemical Staining of Explanted Native Lungs in Patients Who Underwent Lung Transplantation	Semin Thorac Cardiovasc Sur	33(2)	608-615	2020
187	Yoshitomi , Taku Aoki , Katsuhiko Uesaka , Michiaki Unno, Tomoki Ebata , Masaru Konishi , Keiji Sano , Kazuaki Shimada , Hiroaki Shimizu , Ryota Higuchi , Toshifumi Wakai , Hiroyuki Isayama, Takuji Okusaka , Toshio Tsuyuguchi , Yoshiki Hirooka , Junji Furuse, Hiroyuki Maguchi , Kojiro Suzuki , Hideya Yamazaki , Hiroshi Kijima , Akio Yanagisawa , Masahiro Yoshida , Yukihiko Yokoyama , Takashi Mizuno , Itaru Endo	Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	28(1)	26-54	2020
188	Masakazu, Masahiro Yoshida, Junji Furuse , Keiji Sano , Masayuki Ohtsuka , Shingo Yamashita , Toru Beppu Yukio Iwashita, Keita Wada, Takako Eguchi Nakajima , Katsunori Sakamoto , Koichi Hayano, Yasuhisa Mori , Koji Asai, Ryusei Matsuyama, Teijiro Hirashita, Taizo Hibi, Nozomu Sakai , Tsutomu Tabata, Hisato Kawakami, Hiroyuki Takeda , Takuro Mizukami, Masato Ozaka , Makoto Ueno, Yoichi Naito , Naohiro Okano , Takayuki Ueno , Susumu Hijioaka , Satoru Shikata, Tomohiko Ukai , Steven Strasberg , Michael G. Sarr , Palepu Jagannath, Tsann-Long Hwang , Ho-Seong Han , Yoo-Seok Yoon, Hee Jung Wang, Shao-Ciao Luo, Rene Adam , Mariano Gimenez , Olivier Scatton, Do-Youn Oh , Tadahiyo Takada	Clinical practice guidelines for the management of liver metastases from extrahepatic primary cancers 2021	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	28(1)	1~25	2020
189	Tomichisa, Syunsuke, Hiroshi Koike, Hiroshi Koike, Masahiro Yoshida	s mutation analysis of $\beta$ -catenin useful for the diagnosis of desmoid-type fibromatosis? A systematic review	Japanese Journal of Clinical Oncology	50.9	1037-1042	2020
190	Mikito Mori, Kiyohiko, Atsushi Hirano, Kazuo Narushima, Chihiro Kosugi, Masato Yamazaki, Keiji Koda, Masahiro Yoshida Research Square	Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio May Predict Postoperative Pneumonia in Stage I? Gastric Cancer Patients After Curative Gastrectomy: A Retrospective Study			1-19	2020
191	Yashiro Ito, Naoyoshi, Takahiro Okamoto	The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer	3 for the Task Force of the Japan Associations of Endocrine Surgeons on the Guidelines for Thyroid Tumors Endocrine Journal	6.7	669-717	2020
192	Kenshi Yao, Noriya Uedo, Takahiro Okamoto	Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer	for the Task Force of the Japan Associations of Endocrine Surgeons on the Guidelines for Thyroid Tumors Digestive Endoscopy	32	663-698	2020
193	Tomoya, Toshiyuki, Toshifumi Ozaki, Toshifumi Ozaki, Yukihide Iwamoto, Masahiro Yoshida, Yoshihiro Nishida	Definitive radiation therapy in patients with unresectable desmoid tumors: a systematic review	Japanese Journal of Clinical Oncology	50.5	563-573	2020



No	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
194	Ryu Ishihara, Miwako Arima, Toshiro Iizuka, Tsuneo Oyama, Chikatoshi Katada, Motohiko Kato, Kenichi Goda, Osamu Goto, Kyosuke Tanaka, Tomonori Yano, Shigetaka Yoshinaga, Manabu Muto, Hirofumi Kawakubo, Mitsuhiro Fujishiro, ○Masahiro Yoshida, Kazuma Fujimoto, Hisao Tajiri, Haruhiro Inoue	Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer	Guidelines Committee of ESD/EMR for Esophageal Cancer Digestive Endoscopy	32	452-493	2020
195	吉田雅博	1.ガイドラインの歴史とMinds	臨床雑誌外科	82.6	597-600	2020
196	吉田雅博	希少疾患における治療評価のエビデンス創出とデルファイ法について教えてください	Frontiers in Haemophilia	7(1)	21-23	2020
197	Okusaka T, Nakamura M, ○Masahiro Yoshida, Masayuki Kitano, Katsuhiko Uesaka, Yoshinori Ito, Junji Furuse, Keiji Hanada, Kazuichi Okazaki	Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2019 From the Japan Pancreas Society A Synopsis	Pancreas	49(3)	326-335	2020
198	吉田雅博	ガイドライン ここがポイント！ 総説 診療ガイドラインの最新の定義と活用	Thrombosis Medicine	10(1)	77-80	2020
199	石原 立、有馬美和子、飯塚敏郎、小山恒男、堅田親利、加藤元彦、郷田憲一、後藤修、田中医介、矢野友規、吉永繁高、武藤 学、川久保博文、藤城光弘、○吉田雅博、藤本一真、田尻久雄、井上晴洋	食道癌に対するESD/EMRガイドライン		62(2)	223-271	2020
200	清原、○吉田雅博	診療ガイドラインの作成方法と活用方法	医学の歩み	272(8)	667-672	2020
201	吉田雅博	最新の診療ガイドライン作成法 How to Develop Clinical Practice Guidelines	臨床整形外科	55(2)	173-176	2020



国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 理学研究

氏名 平井 豊博

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査機関長及び審査員とし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) 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: )

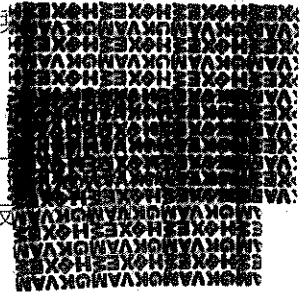
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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2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) 真菌医学研究センター・特任教授  
(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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<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"/>	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

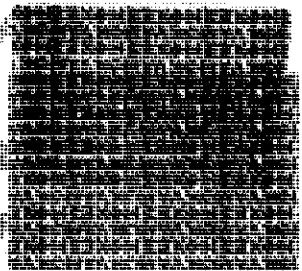
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
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3年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学  
 所属研究機関長 職名 准教授  
 氏名 阿部 弘太郎



次の職員の令和2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) 大学病院 助教  
 (氏名・フリガナ) 阿部 弘太郎 (アベ コウタロウ)

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 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

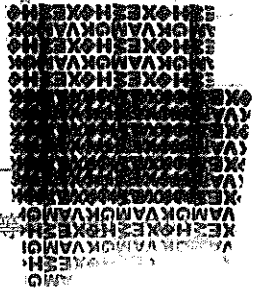
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
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。

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 純一



次の職員の令和2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  
 で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) 循環器内科学・学内講師  
 (氏名・フリガナ) 伊波 巧・いなみたくみ

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□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 3 年 4 月 12 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 小川 久雄

次の職員の令和2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) 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

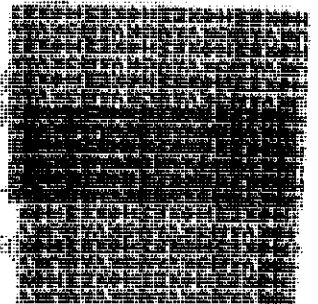
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
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12月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人  
 岡山医療センター  
 所属研究機関長 職名 院長  
 氏名 小川 愛子



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び審査結果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) 分子病態研究室 室長  
 (氏名・フリガナ) 小川 愛子 (オガワ アイコ)

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 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"/>	独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター	<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□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 3 年 4 月 12 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2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3年3月3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

次の職員の令和2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) 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3年3月3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 剛史

次の職員の令和2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) 大学院医学研究院・特任教授  
(氏名・フリガナ) 杉浦 寿彦・スギウラ トシヒコ

## 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 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。

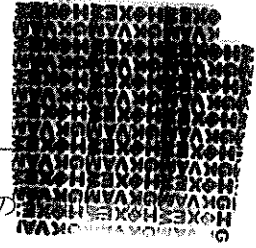
令和3年3月31日

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2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) 杉村 宏一郎 (スギムラ 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"/>	京都大学医学研究科	<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 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3年3月3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

次の職員の令和2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) 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。

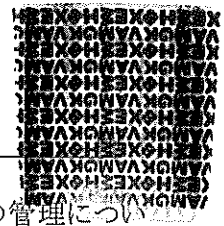
令和3年3月31日

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2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・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"/>	京都大学大学院医学研究科・ 医学部及び医学部附属病院 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 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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 助言 )

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

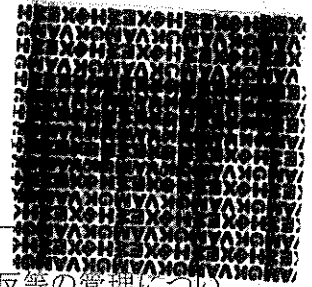
令和3年3月25日

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

氏名 寶金 清博



次の職員の令和2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) 大学院医学研究院・特任教授  
(氏名・フリガナ) 辻野 一三・ツジノ イチゾウ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<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	<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。

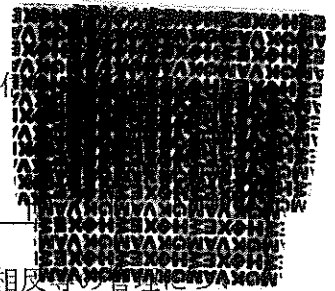
令和3年4月7日

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



次の職員の令和2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) 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。



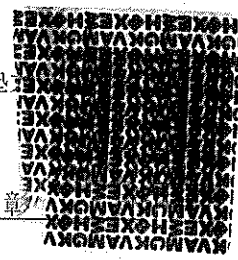
令和3年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 章



次の職員の令和2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) 山岸 敬幸・ヤマギシ ヒロユキ

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 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□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3年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 新井 一



次の職員の令和2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 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□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。

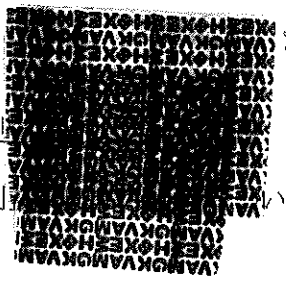
令和3年 2月 19日

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 玉手 英利



次の職員の令和2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用に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 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 3 年 4 月 12 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

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2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) 国立成育医療研究センター・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 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□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3年3月3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

次の職員の令和2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) 真菌医学研究センター・特任教授  
(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□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。

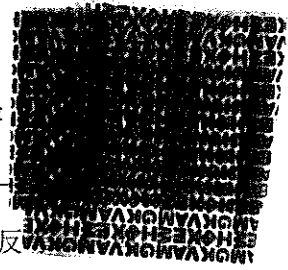
令和 3 年 3 月 29 日

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 医学研究科長

氏名 岩井 一宏



次の職員の令和2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3年2月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗

次の職員の令和2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) 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3年2月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 丸 義朗

次の職員の令和2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。



令和3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 井上 亨

次の職員の令和2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・臨床研究センター長  
(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3年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 新井 一



次の職員の令和2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 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"/>	順天堂大学、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 type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 申告する経済的利益関係がないため)
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

令和3年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人

所属研究機関長 職名 学長

氏名 濱田 州博



次の職員の令和2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・特任講師  
(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3年3月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 五神

次の職員の令和2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 (20FC1027)
- 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。

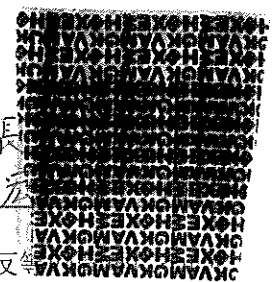
令和 3 年 3 月 18 日

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 医学研究科長

氏名 岩井 一宏



次の職員の令和2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) 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。

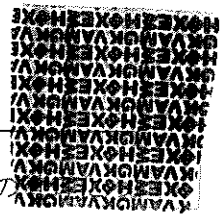
令和3年3月31日

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2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 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。