

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 3 年度研究報告書**

**研究代表者 平井 豊博**

令和 4 (2022) 年 3 月



## 目 次

班員名簿	003
<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	007
平井 豊博	
<b>II. 分担研究報告</b>	
1. 人工知能を用いた特発性肺線維症の胸部 CT 解析のための新規技術	035
平井 豊博	
2. 日本における門脈肺高血圧症の臨床的特徴、治療実態および予後	039
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	043
阿部 弘太郎	
4. Successful epoprostenol withdrawal and termination with an aid of the exercise stress test in pulmonary arterial hypertension	047
伊波 巧	
5. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の日本人患者におけるセレキシパグ：二重盲検多施設共同第 3 相試験	051
大郷 剛	
6. 酸素吸入は慢性血栓塞栓性肺高血圧症症例の肺動脈を選択的に拡張する	057
小川 愛子	
7. 間質性肺疾患の死亡率に対する後毛細血管性肺高血圧症の影響	061
近藤 康博	
8. 肺動脈性肺高血圧症ラットモデルにおける右室心筋の代謝リモデリング	065
坂尾 誠一郎	
9. Nice 2018 の前毛細血管性肺高血圧症の定義を用いた日本の肺高血圧症センターでの疾患特性検討	071
杉浦 寿彦	
10. 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症患者の多施設前向きコホート研究	075
田邊 信宏	

11. BMPR2-Targeted MinION Sequencing as a Tool for Genetic Analysis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension . . . . . 079  
田村 雄一
12. 心臓 MRI による右室ストレイン指標とプレッシャーカテーテル指標との比較 . . . . . 083  
辻野 一三
13. 慢性閉塞性肺疾患および特発性肺線維症の客観的 CT 評価における病的肺容量の自動解析 . . . . . 087  
花岡 正幸
14. Outcomes of idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children: a retrospective cohort study . . . . . 091  
山岸 敬幸
15. 急性心不全(AHF)で入院中の患者における SDB の予後への影響 . . . . . 095  
葛西 隆敏
16. 先天性中枢性低換気症候群の遺伝子型と臨床型—重症度との関連について— . 099  
佐々木 綾子
17. CCHS 患者の横隔膜ペーシング治療と今後の課題 . . . . . 101  
鈴木 康之
18. 気管支鏡検査を用いた気管支肺胞洗浄後による間質性肺炎の急性増悪発症の危険因子の検討 . . . . . 105  
寺田 二郎
19. 糖尿病家族歴がある群の糖代謝と睡眠呼吸障害の関連：長浜コホートでの成績 . . . . . 109  
陳 和夫
20. 先天性中枢性低換気症候群に対する横隔膜ペーシング：国内 1 例目の横隔膜埋め込み型の経験 . . . . . 113  
山田 洋輔、長谷川 久弥
21. リンパ脈管筋腫症における全肺外科的胸膜被覆術後のシロリムス投与による気胸再発リスクの低下に関する研究 . . . . . 117  
井上 義一

22. リンパ脈管筋腫症患者の肺組織からのリンパ管内皮細胞の分離・初代培養と細胞生物学的特徴の解析	121
瀬山 邦明	
23. 肺リンパ脈管筋腫症の症候に基づいた階層クラスター分析；指定難病患者データベースの横断的解析	125
林田 美江	
24. DPC データを利用した呼吸器疾患と輸血関連急性肺障害の発症リスクについての検討	127
長瀬 隆英	
25. Comparison of de novo donor-specific antibodies between living and cadaveric lung transplantation (新規ドナー特異的抗体における生体肺移植と脳死肺移植の比較)	131
伊達 洋至	
26. 特発性肺線維症患者の運動耐用能改善における高流量鼻カニユラ酸素療法の有効性	135
富井 啓介	
<b>Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	<b>141</b>
●代表者：倫理審査状況及び利益相反等の管理報告書	181
●分担者：倫理審査状況及び利益相反等の管理報告書	182

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 3 年度)**



# 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班

## 令和3年度 班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	平井豊博	京都大学大学院医学研究科	教授
研究分担者	巽浩一郎	千葉大学真菌医学研究センター	特任教授
	阿部弘太郎	九州大学大学院医学研究院	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	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	分子病態研究室長
	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	千葉大学大学院医学研究院	准教授
	杉浦 寿彦	千葉大学大学院医学研究院	特任教授
	杉村宏一郎	国際医療福祉大学医学部	教授
	田邊 信宏	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	教授
	辻野 一三	北海道大学大学院医学研究院	特任教授
	花岡正幸	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	山形大学医学部附属病院	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	千葉大学真菌医学研究センター	特任教授
	陳和夫	日本大学医学部内科学系睡眠学分野 京都大学大学院医学研究科 (非常勤)	教授 特任教授
	長谷川 久弥	東京女子医科大学附属足立医療センター	教授
	山田 洋輔	東京女子医科大学附属足立医療センター	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	先任准教授
	林田美江	信州大学学術研究院医学系医学部	特任講師
	長瀬 隆英	東京大学大学院医学系研究科	教授
	伊達洋至	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	
富井啓介	神戸市立医療センター中央市民病院	副院長・ 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 3 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。さらに、第 2 回班会議において対象疾患の重症度分類について、均てん化が求められている状況を考慮し協議を行った。肺高血圧症関連 3 疾患(PAH、CTEPH、PVOD/PCH)、LAM、AHS/CCHS、HHT について重症度分類の問題点・課題を明らかにし、今後診断基準・重症度分類の改訂の取り組みを進めていくこととした。特に移行期医療と関連する AHS/CCHS に関しては、小児呼吸器学会等とも協議し、診断基準・重症度分類について改訂を進めることとした。

AATD に関しては、AAT 補充療法が本邦で承認され上梓されたことを受け、「AATD 診療の手引き 2021 第 2 版」を日本呼吸器学会の協力の下で作成、特に AAT 補充療法に関する記述を充実させたものとして発刊した。

PAH に関して、補助事業者の属する千葉大学麻酔科の協力の下、ガイドラインのスマートフォンアプリを作成し、配布を開始した。CTEPH に関して、診療ガイドラインの改訂を行い「慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 2022 診療ガイドライン (案)」を公開しパブリックコメントを募集し、次年度公開予定とした。肺高血圧症全般に関して AMED の複数研究と連携して、日本肺高血圧・肺循環学会の JAPHR レジストリの運用を継続し、患者登録を推進した。

以上のように「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 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 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 病院・心臓血管内科部門 部長・医長  
 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 室長  
 葛西 隆敏 順天堂大学大学院医学研究科 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 病院手術・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 循環器内科学 教授  
 陳 和夫 日本大学医学部内科学系睡眠学分野 睡眠医学・呼吸管理学講座 教授（研究所）  
 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 特任教授  
 辻野 一三 北海道大学大学院医学研究院 内科学講座 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  
 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・呼吸器内科部長  
 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 東京女子医科大学足立医療センター 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 東京女子医科大学足立医療センター 周産期新生児診療部・新生児科 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（肺泡低換気症候群）、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) 肺泡低換気症候群（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)

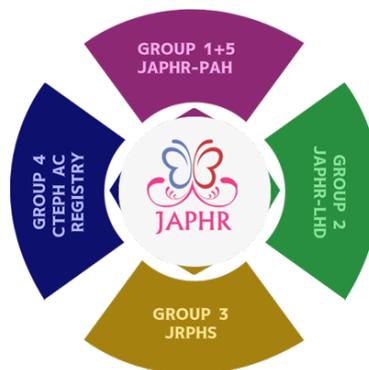
人を対象とする医学系研究においては、厚生労働省の「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号) に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解 (インフォームド・コンセント) を得る。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べる。患者名は、匿名番号化し、検体および情報は全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実験計画書の変更が行われる時には、速やかに被験者に情報を提供し、調査に参加するか否かについて、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 3 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、本研究班の取り組みにより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たデータベースの構築・利活用を継続した。さらに臨床調査個人票を用いた指定難病データベースを利用した検討も開始した。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、学会などを通じた啓発活動を行った。希少疾患に対する医療関係者への啓発活動、患者会との連携、国民への普及・啓発活動を継続した。以下に研究結果概要を示し、業績の一部について解説する。



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



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

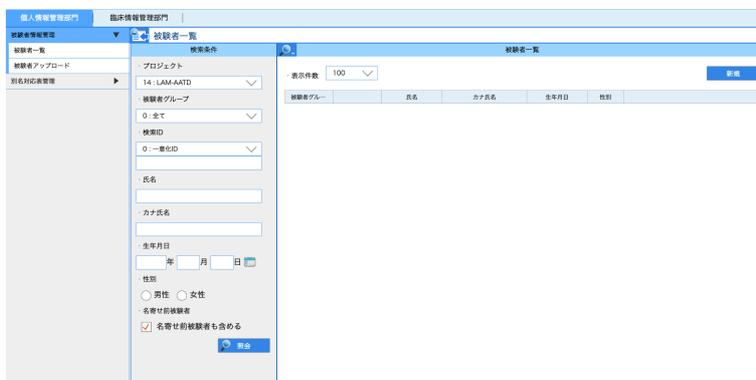
## (1) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

### 1-1. LAM 診療ガイドライン

「LAM 診療ガイドライン」は平成 29 年度に ATS/JRS 合同ガイドラインが公開済みであるが、英文誌にのみ公開しており、国内での認知度に問題があった。診療ガイドライン更新に先立ち、日本語版の診療の手引きの作成の意義が大きいと考え、作成委員会を結成し現在執筆等の作業を行っている。同時に、エビデンス作成に努めている。英文のガイドラインの日本語訳も巻末に付録し、Expert オピニオンとガイドライン解説を含める予定である。日本呼吸器学会に作成について申請し、近日中に許可を取る。

### 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(下図)。現在 13 施設が登録され、令和 3 年時点、診療情報は計 10 人分登録がなされている。



引き続き、レジストリ自体を周知するため、関連学会で周知を行っている。

### 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分析を行った。2015年、2016年、2017年の3年分のデータが提供され、2021年第2回班会議において研究担当者；林田美江より中間解析の結果が報告された。現在論文投稿中である。各年のデータベースは新規申請と更新申請とに分かれており、平成27、28、29年の登録件数の各年の医療受給者証所持者数に対する割合はそれぞれ55%、62%、30%であり、最も登録率の高かった平成28年の更新申請データ（432症例、肺移植対象28例を含む）を基にした。

「現在の症状」への回答率が99%と高く、その回答を基にしたクラスター解析の結果、4つのクラスターに分類がなされ、クラスター3が最も症状強く低肺機能であり、mTOR阻害薬を除く全ての治療選択(酸素療法、肺移植登録を含む)が高頻度に多く実施されていた。対して、mTOR阻害薬を高頻度に用いられているクラスター1は呼吸困難が高度で若年であるなどの特徴が抽出された。

本検討は治療薬であるmTOR阻害剤の開始時期の判断に有用な情報と考えられ、同時にLAMの多様な症状や進行速度の個人差も明らかとなった。病態を理解する土台とするとともに、実情に即した診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成へと反映されることが期待される。

### 2-1. 病因・病態に関する重要な発見

#### 2-1-1. LAM患者肺組織からのリンパ管内皮細胞の分離・初代培養と細胞生物学的特徴

リンパ脈管筋腫症の肺組織中の病巣は平滑筋細胞様の形態を示すLAM細胞の増殖と豊富なリンパ管により特徴付けられる。LAM細胞はVEGF-Dを産生・分泌するため、VEGF-D/VEGFR-3シグナル伝達系に注目し、LAM肺組織と正常肺組織からFACS (fluorescence-activated cell sorting)によりLECsを分離後、初代培養系を確立し、検討を行った。LAM病巣中のLECsはVEGFR-3とintegrin $\alpha$ 9の発現を増強させ、LAM細胞から産生されるVEGF-D刺激を受け、VEGF-D/VEGFR-3シグナル伝達とVEGF-D/integrin $\alpha$ 9シグナル伝達の両者を介しリンパ管新生が誘導されていることが示唆された。

scientific reports

OPEN

### Isolation and characterisation of lymphatic endothelial cells from lung tissues affected by lymphangioleiomyomatosis

Koichi Nishino<sup>1,2,3</sup>, Yasuhiro Yoshimatsu<sup>4,5</sup>, Tomoki Muramatsu<sup>6</sup>, Yasuhiro Sekimoto<sup>1,2</sup>, Keiko Mitani<sup>7</sup>, Etsuko Kobayashi<sup>8</sup>, Shouichi Okamoto<sup>9</sup>, Hiroki Ebana<sup>10,11</sup>, Yoshinori Okada<sup>12</sup>, Masatoshi Kurihara<sup>13</sup>, Kenji Suzuki<sup>14</sup>, Johji Inazawa<sup>15</sup>, Kazuhisa Takahashi<sup>16</sup>, Tetsuro Watabe<sup>17</sup> & Kuniaki Seyama<sup>18</sup>

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare pulmonary disease characterised by the proliferation of smooth muscle-like cells (LAM cells), and an abundance of lymphatic vessels in LAM lesions. Studies reported that vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D) secreted by LAM cells contributes to LAM-associated lymphangiogenesis, however, the precise mechanisms of lymphangiogenesis and characteristics of lymphatic endothelial cells (LECs) in LAM lesions have not yet been elucidated. In this study, human primary-cultured LECs were obtained both from LAM-affected lung tissues (LAM-LECs) and normal lung tissues (control LECs) using fluorescence-activated cell sorting (FACS). We found that LAM-LECs had significantly higher ability of proliferation and migration compared to control LECs. VEGF-D significantly promoted migration of LECs but not proliferation of LECs in vitro. DNA microarray and FACS analysis revealed the expression of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 and integrin  $\alpha$ 9 were elevated in LAM-LECs. Inhibition of VEGFR-3 suppressed proliferation and migration of LECs, and blockade of integrin  $\alpha$ 9 reduced VEGF-D-induced migration of LECs. Our data uncovered the distinct features of LAM-associated LECs, increased proliferation and migration, which may be due to higher expression of VEGFR-3 and integrin  $\alpha$ 9. Furthermore, we also found VEGF-D/VEGFR-3 and VEGF-D/integrin  $\alpha$ 9 signaling play an important role in LAM-associated lymphangiogenesis.

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease that typically affects women of childbearing age, and is characterised by the proliferation of abnormal smooth muscle-like cells (LAM cells) which leads to diffuse cystic destruction of the lungs. LAM cells are low-grade metastasising neoplasms harboring mutations in either the *TSC1* or *TSC2* genes, tumor suppressor genes encoding hamartin or tuberin, respectively. *TSC1* or *TSC2* mutations result in dysregulated mechanotransduction target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in LAM cells.<sup>1</sup>

As expressed in the name of disease, lymphangiogenesis is the conspicuous pathological feature of LAM. LAM lesions in the lungs as well as retroperitoneal lymphangioleiomyomas, have abundant lymphatic vessels with irregularly dilated spaces or slit-like appearance together with proliferating LAM cells.<sup>2</sup> Corresponding with these pathological findings, LAM patients frequently develop lymphatic manifestations including chylous fluid accumulation in the pleural and/or peritoneal spaces, pulmonary lymphatic congestion, and lower extremity

<sup>1</sup>Division of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, 3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8521, Japan. <sup>2</sup>Study Group for Pneumothorax and Cystic Lung Diseases, Tokyo, Japan. <sup>3</sup>Department of Biochemistry, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan. <sup>4</sup>Department of Pharmacology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan. <sup>5</sup>Department of Molecular Cytogenetics, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan. <sup>6</sup>Pneumothorax Research Center and Division of Thoracic Surgery, Nisсан Tanigawa Hospital, Tokyo, Japan. <sup>7</sup>Department of Thoracic Surgery, Tokyo Metropolitan Bokusho Hospital, Tokyo, Japan. <sup>8</sup>Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan. <sup>9</sup>Department of General Thoracic Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan. \*email: k.nishino@juntendo.ac.jp

Scientific Reports | (2021) 11:8406 | <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88064-3> nature portfolio

Nishino K, Yoshimatsu Y, Muramatsu T, Sekimoto Y, Mitani K, Kobayashi E, Okamoto S, Ebana H, Okada Y, Kurihara M, Suzuki K, Inazawa J, Takahashi K, Watabe T, Seyama K. Isolation and characterisation of lymphatic endothelial cells from lung tissues affected by lymphangioleiomyomatosis. *Sci Rep* 2021;11:8406.

## (2) 肺泡低換気症候群 (AHS)

### 2-1. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)診療ガイドライン(GL)

AHSは睡眠呼吸障害の一種であり、多くの罹患者が存在するとされる睡眠時無呼吸症候群 (SAS) と病態が大きく重なる。SASの診療指針とそこからAHSを見出すことは極めて重要である。昨年7月、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「睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診療ガイドライン 2020」を出版したが、日本呼吸器学会の英文機関誌 *Respiratory Investigation* に英文版を公開し、国際的にも広く周知に務めた。

#### Guideline

#### Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020<sup>\*,\*\*</sup>

Tsuneto Akashiba<sup>1,4</sup>, Yuichi Inoue<sup>5,6</sup>, Naohisa Uchimura<sup>4,7</sup>, Motoharu Ohi<sup>8</sup>, Takatoshi Kasai<sup>9</sup>, Fusae Kawana<sup>10</sup>, Shigeru Sakurai<sup>11</sup>, Misa Takeyama<sup>12</sup>, Rho Tachikawa<sup>13</sup>, Takeshi Tanigawa<sup>14</sup>, Shintaro Chiba<sup>15</sup>, Kazuo Chin<sup>16,17</sup>, Satoru Tsuki<sup>18</sup>, Morio Tonogi<sup>19</sup>, Hiroshi Nakamura<sup>20</sup>, Takeo Nakayama<sup>21</sup>, Koji Narui<sup>22</sup>, Tomoko Yagi<sup>23</sup>, Motoo Yamauchi<sup>24</sup>, Yoshihiro Yamashiro<sup>25</sup>, Masahiro Yoshida<sup>26</sup>, Toru Oga<sup>27</sup>, Yasuhiro Tomita<sup>28</sup>, Satoshi Hamada<sup>29</sup>, Kimihiko Murase<sup>30</sup>, Hiroyuki Mori<sup>31</sup>, Hiroo Wada<sup>32</sup>, Makoto Uchiyama<sup>33,34</sup>, Hiromasa Ogawa<sup>35,36</sup>, Kazumichi Sato<sup>37,38</sup>, Seichi Nakata<sup>39,40</sup>, Kazuo Mishima<sup>41,42</sup>, Shin-ichi Momomura<sup>43,44</sup>

<sup>1</sup> Shiki Respiratory Clinic, Saitama, Japan  
<sup>2</sup> Department of Somnology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan  
<sup>3</sup> Department of Neurophysiology, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan  
<sup>4</sup> Sleep Medical Center, Osaka Kaihei Hospital, Osaka, Japan  
<sup>5</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan  
<sup>6</sup> Department of Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan  
<sup>7</sup> Division of Behavioral Sleep Medicine, Juntendo University School of Medicine, Juntendo, Japan  
<sup>8</sup> Department of Preventive Medicine and Epidemiologic Informatics, National Central and Cardiovascular Center, Osaka, Japan  
<sup>9</sup> Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital, Hyogo, Japan  
<sup>10</sup> Department of Public Health, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan  
<sup>11</sup> Ota Memorial Sleep Center, Ota General Hospital, Kanagawa, Japan  
<sup>12</sup> Department of Sleep Medicine and Respiratory Care, Division of Sleep Medicine, Nihon University of Medicine, Tokyo, Japan  
<sup>13</sup> Department of Human Disease Genomics, Center for Genomic Medicine, Graduate School Medicine, Kyoto University, Japan  
<sup>14</sup> Institute of Neurophysiology, Tokyo, Japan  
<sup>15</sup> Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nihon University School of Dentistry, Tokyo, Japan  
<sup>16</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>\*</sup> This is a translated summary of a full version published as a book in Japanese (ISBN: 978-4-524-24533-8) titled "Clinical Practice Guidelines for Sleep Apnea Syndrome (SAS) 2020". Tokyo: Nanjooko; 2020.  
<sup>\*\*</sup> This article is co-published in the journals *Sleep* and *Biological Rhythms* (<https://doi.org/10.1007/s41105-021-00351-4>) and *Respiratory Investigation*.

Akashiba T, Inoue Y, Uchimura N, et al. Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020. *Respir Invest*. 2022;60(1):3-32. doi:10.1016/j.resinv.2021.08.010.

### 2-2. 病因・病態に関する重要な発見

先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) は神経堤の分化異常により、呼吸調節と自律神経系が障害される疾患で、PHOX2B 遺伝子変異が病因である。PHOX2B 遺伝子変異を検出した 157 例を対象とした研究結果が報告され、重症度分類において、「呼吸困難症状を認知しないこと」が特徴であるため「自覚症状に乏しい」ことが本症の特徴であり、症状主体の重症度基準に支障があると考えられた。ポリアラニン伸長変異 (PARM) では伸長数が多いほど合併症も多いとされるが、必ずしもそうでは無いこと、さらに非ポリアラニン伸長変異 (NPARM) ではかなり多様性を認めると報告がされ、遺伝型と臨床型が関係するという仮説についてさらなる症例集積が必要とされた。

### 2-3. 先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome : CCHS) の早期診断・適切な遺伝子検査スクリーニング前段階の検査として横隔膜電気的活動 Electrical activity of the diaphragm (Edi)モニタリングの有用性を検討した。

Edi モニタリングは、呼吸中枢から横隔神経を通して横隔膜に出力される呼吸指令を電気信号で検知するもので、睡眠時にも呼吸指令が出ているかどうかを検出可能である。人工呼吸なしの CCHS 患者さんを対象として、覚醒から睡眠に至る 30 分間、二酸化炭素 TcPCO<sub>2</sub> および酸素飽和度 SpO<sub>2</sub> モニターを施行した。睡眠時には Edi は覚醒時よりも低下しており低換気に陥っていた。睡眠時に TcPCO<sub>2</sub> の上昇、SpO<sub>2</sub> の低下で示される低換気を認めたと、それに反応した Edi の増加は認められなかった。Edi モニタリングは CCHS の病態を反映しており遺伝子検査に進む判断に有意義な検査法であると考えられた。

Original Article

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

Yosuke Yamada,<sup>1</sup> Hisaya Hasegawa, Nobuhide Henmi, Shio Tsuruta, Masanori Wasa, Hirotsuka Kihara, Takayuki Kodera, Toshimori 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 TePCO<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 TePCO<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. AllΔi(OCC) was  $-0.066$  V/min/Lg. Maximum EtCO<sub>2</sub> or TePCO<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 characterized by hypoventilation mainly during sleep due to a congenital disorder of the respiratory center.<sup>1</sup> The pathophysiology 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.

Correspondence: Yosuke Yamada, MD, Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, 2-1-10 Nishioji, Arakawa-ku, Tokyo 116-8567, Japan. Email: yamada.yosuke@twmu.ac.jp  
Received 6 May 2020; revised 8 June 2020; accepted 17 June 2020.

© 2020 Japan Pediatric Society

We need examinations that warrant genetic testing for early diagnosis.

Electrical activity of the diaphragm (Edi) is a myoelectric 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.

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* 2021;63:168–171.

## 2-4. 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、成人の肺動脈低換気症候群では、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膜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、症例報告を発表した。また、別の報告では国内で現在 3 例の横隔膜ペーシング実施例があることが報告されている。

Clinical Notes

Diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome: A novel case of pacing implanted into the diaphragm

Yosuke Yamada,<sup>1</sup> Hisaya Hasegawa,<sup>1</sup> Takamori Ochi,<sup>2</sup> Atsuyuki Yamataka<sup>3</sup> and Naohisa Ueda<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, <sup>2</sup>Department of Pediatric General and Urological Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, <sup>3</sup>Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan

**Key words** congenital central hypoventilation syndrome, diaphragm pacing, hypoventilation during wakefulness, pulmonary hypertension.

In severe cases of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS), hypoventilation is observed not only during sleep but also during wakefulness. Patients with hypoventilation during wakefulness need mechanical ventilation to prevent possible progression to pulmonary hypertension (PH) or cor pulmonale.<sup>1</sup> Diaphragm pacing (DP) is one of the respiratory centers used with CCHS. The DP is more portable than the home ventilator, so it is easy to ventilate during wakefulness. It includes pacing implanted into the diaphragm (DP-ID) and pacing implanted into the phrenic nerve (DP-IP) (Fig. 1a).<sup>2,3</sup> In 2019, the Neura DP system (Synapse Biomedical Inc., Oberlin, OH, USA) DP-ID was approved to be covered by medical insurance in Japan. Here, we report the first case of implanting this system for CCHS in Japan. To the best of our knowledge, there are only a few reports of DP-ID being implanted for CCHS with *PHOX2B* gene mutation in and outside of Japan.

The patient, a 33-year-old woman, presented with hypoventilation soon after birth and was diagnosed with CCHS with a *PHOX2B* gene mutation of 27 polyalanine repeat expansion mutation. Although she had hypoventilation during wakefulness, she was ventilated via tracheostomy only during sleep because it was difficult to carry and use the home ventilator outside home. She decided to receive implanting DP-ID, because the cor pulmonale due to progressive PH (tricuspid regurgitation pressure gradient: TRPG 106 mmHg) was observed when she had a cold at the age of 32. After controlling PH by using mechanical ventilation during wakefulness, laparoscopic DP implant surgery was performed at Juntendo University Hospital. It was under general, epidural, and spinal anesthesia, without using muscle relaxant. The diaphragm was exposed and four electrodes were implanted into the diaphragm where the strongest contraction to electrical

stimulation occurred. The postoperative course was uneventful, and the patient was transferred to Tokyo Women's Medical University Medical Center East (TWML-MCE) on postoperative day (POD) 3 for conditioning DP, adjusting the setting and pacing time. Before beginning DP, the average transcutaneous O<sub>2</sub> saturation (SpO<sub>2</sub>) and transcutaneous partial pressure of CO<sub>2</sub> (TcPCO<sub>2</sub>) during wakefulness were 92.1% and 67.0 mmHg, respectively (Fig. 1b). We strengthened the setting and extended the pacing time gradually, day by day. She could be ventilated with DP for over 12 consecutive hours without severe complaints by the time of discharge, on POD 19. Her hypoventilation during wakefulness improved with DP; the average SpO<sub>2</sub> and TcPCO<sub>2</sub> during DP was 97.8% and 46.8 mmHg, respectively (Fig. 1c). The tidal volume with DP was 381 mL, 7.4 mL/kg (the setting: Amplitude 16 mA, pulse width 130  $\mu$ s, respiratory rate 16/min, inspiration time 1.1 s, pulse frequency 10 Hz, pulse ramp 10). Her PH also improved and the TRPG was 48 mmHg. Now, she is being followed at TWML-MCE and Yokohama City University Medical Center and has maintained good respiratory condition during DP for 6 months after surgery.

Congenital central hypoventilation syndrome patients are usually ventilated with the home ventilator via tracheostomy or via nasal masks. It is not easy to use the home ventilator while going out or during daytime activities in the house, because these methods need not only the ventilator but also accessories (e.g. circuits and humidifiers). It has therefore been difficult to treat hypoventilation during wakefulness for many CCHS patients like our case, even if they wanted this. We can now treat hypoventilation during wakefulness appropriately by using DP. After conditioning DP, hypoventilation during wakefulness and PH improved in our case. Diaphragm pacing can improve the quality of life during wakefulness and we will also try to wean patients from the ventilator during nighttime by extending the pacing time.

DP-ID had been mainly selected in CCHS, because DP-IP was developed earlier than DP-ID and local infection occurred less because the electrodes were not exposed subcutaneously.<sup>4</sup> However, it takes several weeks to begin pacing, and several

Correspondence: Yosuke Yamada, MD PhD, Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, 2-1-10 Nishioji, Arakawa-ku 116-8567, Tokyo, Japan. Email: yamada.yosuke@twmu.ac.jp  
Received 13 April 2021; revised 7 June 2021; accepted 7 July 2021.

© 2021 Japan Pediatric Society

Yamada Y, Hasegawa H, Ochi T, et al.

Diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome: A novel case of pacing implanted into the diaphragm. *Pediatr Int.* 2021; (in press) doi:10.1111/ped.14915

### (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) 診療の手引き

「AATD 診療の手引き」は平成 28 年度に作成されていたが、今回 AAT 補充療法が保険適応となり、AAT 製剤の製造販売が開始されることを受け、診療の手引きの改訂を行った。特に AAT 補充療法の実際について、詳細を記述した。そして、新たな知見、病態解明に関する情報についてアップデートを行った。

日本呼吸器学会に協力を仰ぎ外部評価を受けたものを、公開した。一定期間、日本呼吸器学会員限定公開の後、無料閲覧可能となるように一般公開の予定である。

[https://www.jrs.or.jp/publication/jrs\\_guidelines/](https://www.jrs.or.jp/publication/jrs_guidelines/)



## $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 診療の手引き 2021

[第2版]

【発行】  
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班  
【協力】  
一般社団法人 日本呼吸器学会

AAT 補充療法についての記述(CQ11)は以下の通りである。

CQ11： AAT 補充療法はどのように行うのですか？

AAT 製剤は、ヒトのプール血漿から精製された血漿分画製剤（AAT の純度 >90%の乾燥濃縮製剤）で「リンスパッド TM 点滴静注用 1000mg」の商品名で発売されている。CQ10 で述べたように、リンスパッド TM は、「慢性閉塞性肺疾患（COPD）や気流閉塞を伴う肺気腫等の肺疾患を呈し、かつ、重症 AATD と診断された患者 [血清 AAT 濃度 <50mg/dL]」、に投与する。リンスパッド TM 1000mg（凍結乾燥製剤）は添付溶解液 20 mL で溶解し、通常、成人では AAT として 60 mg/kg を週 1 回、約 0.08 mL/kg/分を超えない速度で点滴静注する。最後に、ルート内の AAT すべてが患者に投与されるよう生理食塩液 25 mL に換えて同じ速度で点滴して終了する。体重 60kg の成人では、全体で約 20 分以上を要する。

日本人の 4 名の重症 AAT 患者に対し、8 週間にわたって AAT 製剤を週 1 回点滴静注（60 mg/kg）し、安全性と薬物動態を検討した国内第 I/II 相試験（GTI1401 試験）35 では、欧米人で示されている安全性および薬物動態と同等の結果が得られた。すなわち、AAT（60 mg/kg）を週 1 回点滴静注することにより、肺胞破壊に対し防御的な血清 AAT 濃度 >50 mg/dL を維持できることが示されている。

#### 3-2. 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。Web システムは改良が終了し、登録が再開された。現在 13 施設が登録、2 施設で登録が始まっているが、令和 3 年現在、登録症例数は 0 例である。

#### 3-3. AAT 補充療法

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が、令和 3 年 7 月にわが国でも保険収載され、保険適応薬として発売開始された。2021 年 6 月まで、人道的見地に基づいた安全性確認のための拡大治験が実施されている。

#### (4) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

##### 2-1. 肺高血圧症診療ガイドライン アプリ版

日本肺高血圧・肺循環学会の協力の基、5つの診療ガイドラインを発刊しているが、この度アプリ版を開発し、無料公開した。

([http://jpcphs.org/publiccomment/cteph\\_guideline2022\\_app.php](http://jpcphs.org/publiccomment/cteph_guideline2022_app.php))

5つの診療ガイドラインとは以下の通りである。

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症 診療ガイドライン

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 診療ガイドライン

特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症(IPAH/HPAH) 診療ガイドライン

慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH) 診療ガイドライン

肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症(PVOD/PCH) 診療ガイドライン

iOS版とAndroid版があり、それぞれのApp Storeにて入手可能となっている。(右図はiOS版・ダウンロード数は未確認)



##### 2-2. AMED 研究と連携した難病政策研究

以下の4つのAMED研究と連携し研究を実施した。

- (臨床研究・治験推進研究事業) 全国患者レジストリ Japan PH Registry のデータを利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 のデータを利活用し、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。

- (臨床研究・治験推進研究事業) 患者レジストリ Japan PH Registry を活用した肺動脈性肺高血圧症のアンメットメディカルニーズに対するエビデンス創出研究 (研究代表者: 田村雄一)

日本肺高血圧・肺循環学会の Japan PH Registry のデータを利活用し、肺動脈性肺高血圧症に対するアンメットメディカルニーズを探索する研究である。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。

- (臨床研究・治験推進研究事業) (臨床研究・治験推進研究事業) 患者レジストリ Japan PH Registry を利活用した肺動脈性肺高血圧症に対する抗 IL-6 受容体抗体適応拡大のための医師主導治験 (研究代表者: 田村雄一)

日本肺高血圧・肺循環学会の Japan PH Registry のデータを利活用し、レジストリー対照群に対して、抗 IL-6 受容体抗体投与が有用な亜群が存在するかどうかを確認するための医師主導治験である。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。

- 先天性心疾患を伴う肺高血圧症の多施設症例登録研究 (研究代表者: 土井庄三郎)

日本肺高血圧・肺循環学会の Japan PH Registry に新たに小児先天性心疾患を伴う肺高血圧症が加わる前提で、小児から成人への移行期医療も見据えて、小児肺高血圧症レジストリーが加わった。当研究班の小児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。

## 2-3. 病因・病態に関する重要な発見

### 2-3-1. 門脈肺高血圧症 (PoPH) の臨床的特徴、治療実態および予後

門脈肺高血圧症 (PoPH) は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と門脈圧亢進症が同時に存在する病態であり、日本人の PoPH に関しては不明であった。2013 年に新規登録された PoPH 36 症例 + 登録更新された PoPH 46 例の前向き観察 (Study 1)、千葉大学症例での後方視的 PoPH 11 例調査 (Study 2) を行った。

PoPH 群は特異性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (I/HPAH) 群と比較して、心拍出量 COs および心係数 CIs の高値、肺血管抵抗 PVR の低値、より良い運動耐用能を有していた。治療として、PoPH 群は combination therapy を受けている患者割合が低く、PoPH 群と I/HPAH 群の生存率、疾患特異的生存率は同様であった。

Takahashi et al. *BMC Pulm Med* (2021) 21:89  
https://doi.org/10.1186/s12890-021-01398-6

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan

Yukiko Takahashi<sup>1\*</sup>, Keiko Yamamoto<sup>2</sup>, Seichiro Sakao<sup>1</sup>, Takeo Takeuchi<sup>3</sup>, Rika Suda<sup>3</sup>, Nobuhiro Tanabe<sup>1,2</sup> and Koichiro Tatsumi<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** Portopulmonary hypertension (PoPH) refers to the simultaneous presentation of pulmonary arterial and portal hypertension. However, few reports have included the characteristics and treatments for patients with PoPH of Asian population; thus, we investigated the clinical characteristics, treatment, and survival of these patients in a Japanese cohort.

**Methods:** Pulmonary arterial hypertension (PAH) has been included in the National Research Project on Intractable Disease in Japan; therefore, we extracted data of patients with PoPH from the forms of newly registered cases of the project from 2012 to 2013 (for 2 years), and updated cases of the project in 2013 (Study 1, n = 36 newly registered forms, n = 46 updated forms). Additionally, for Study 2, we performed a retrospective, observational cohort study at Chiba University Hospital (n = 11). We compared the characteristics between patients with PoPH and those with idiopathic/persistent PAH (I/HPAH).

**Results:** Both studies showed higher cardiac outputs (CO) and cardiac indexes (CI). Lower pulmonary vascular resistance (PVR), and less treated with combination therapy in patients with PoPH than those with I/HPAH. In Study 2, the overall and disease-specific survival between PoPH and I/HPAH were similar. Conversely, many patients (45%) had to change their PAH-specific medicine because of adverse effects.

**Conclusion:** As seen in western countries, Japanese patients with PoPH showed higher COs and CIs, better exercise tolerance, and lower PVRs than patients with I/HPAH. Further studies are needed to improve PoPH treatments.

**Keywords:** Portopulmonary hypertension, Portal hypertension, Pulmonary arterial hypertension, PoPH

### Introduction

Portopulmonary hypertension (PoPH) is a state of simultaneous pulmonary arterial and portal hypertension. PoPH diagnosis requires portal hypertension (not necessarily the presence of cirrhosis) and pulmonary arterial hypertension (PAH). Patients with PoPH often have high cardiac output (CO) owing to shunts and systemic

vasodilation, and their initial PVR is not very high [1]. PVR gradually increases with disease progression. The severities of liver disease and those of PoPH are not necessarily correlated with each other [2, 3].

In the process, shear stress on the pulmonary vessels gradually increases, resulting in endothelial proliferation and remodeling of the pulmonary artery in PoPH. Vasoactive substance imbalances also affect pulmonary circulation owing to portosystemic shunts or defective hepatic metabolism, resulting in pathological pulmonary vascular lesions [4–6].

\*Correspondence: yk.takahashi@chiba-u.jp

<sup>1</sup>Chiba University Hospital, Japan

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

© The Author(s) 2021. **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.

Takahashi Y, Yamamoto K, Sakao S, Takeuchi T, Suda R, Tanabe N, Tatsumi K. The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan. *Bmc Pulm Med* 2021;21:89.

Tamura et al. *BMC Pulm Med* (2021) 21:28  
https://doi.org/10.1186/s12890-021-01398-6

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: a subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR)

Yuichi Tamura<sup>1</sup>, Hiraku Kumamaru<sup>2</sup>, Kohtaro Abe<sup>1</sup>, Toru Satoh<sup>1</sup>, Hiroaki Miyata<sup>3</sup>, Aiko Ogawa<sup>4</sup>, Nobuhiro Tanabe<sup>5</sup>, Masaru Hatano<sup>6</sup>, Atsushi Yao<sup>7</sup>, Ichizo Tsujino<sup>8</sup>, Keiichi Fukuda<sup>9</sup>, Hiroshi Kimura<sup>10</sup>, Masataka Kuwana<sup>11</sup>, Hiromi Matsubara<sup>12</sup> and Koichiro Tatsumi<sup>13</sup> on behalf of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) Network

### Abstract

**Background:** Since there was no previous report, we analyzed the relationship between French Risk Stratification parameters in pulmonary arterial hypertension (PAH) and mean pulmonary arterial pressures (mPAP) using Japan PH Registry (JAPHR) nationwide cohort.

**Methods:** We enrolled 108 patients with PAH from JAPHR from previous reported cohort and analyzed the relations between French Risk Stratification scores and hemodynamic improvements.

**Results:** The ratio meeting 0 to 4 French Risk Stratification score was 21.3%, 31.5%, 32.4%, 13.0% and 1.9% at baseline and 6.5%, 23.2%, 33.3%, 23.2%, 13.9% at follow-up ( $p = 0.023$ ) and with the improvements in mPAP ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The improvements in French Risk Stratification may become a marker of improved hemodynamics including mPAP.

**Keywords:** Pulmonary arterial hypertension, Registry, Risk stratification, Mean pulmonary arterial pressures

### Background

In the ESC/ERS pulmonary hypertension (PH) guidelines, right atrial pressure (RAP) and cardiac index (CI) have been proposed as hemodynamic parameters for pulmonary arterial hypertension (PAH) risk stratification [1]. Before the advent of current pulmonary vasodilators,

as PAH progresses and the right ventricle dilates and fails, the mean pulmonary arterial pressure (mPAP) declines, resulting in the poor survival of patients with PAH. Therefore, past guidelines for PAH treatment recommended normalization of right ventricular function as a treatment goal, which is defined as RAP < 8 mmHg and CI > 2.5 L/min/m<sup>2</sup>. As a result, mPAP has been excluded as not only a therapeutic target but also as a risk stratification marker. Recently, the French registry group proposed the French Risk Stratification for PAH, which includes RAP and CI as risk stratification markers at the

\*Correspondence: yuichi.tamura@chiba-u.jp

<sup>1</sup>University of Health

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

© The Author(s) 2021. **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.

2-3-2. 日本 PH レジストリ登録患者における重症度スコア  
日本 PH レジストリ (JAPHR) 登録患者について、French risk stratification score を適用し分析した。JAPHR から PAH 108 例を分析した。Score 0~4 について 21.3%、31.5%、32.4%、13.0%、1.9% 存在し、フォローアップ時の平均肺動脈圧 (mPAP) と mPAP の改善度が Score 改善に寄与していた。

mPAP の改善を治療目標に設定しているのは世界では日本のみであるため、日本で設定している基準の妥当性が議論となる。本検討で French risk 分類の改善と mPAP の改善には相関があることが認められ、mPAP を治療および予後指標として利用することの妥当性が示された。

Tamura Y, Kumamaru H, Abe K, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K, Network JPHR (JAPHR).

Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: a subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR). *Bmc Pulm Med* 2021;21:28.

### 2-3-3. Nice 2018 の前毛細血管性肺高血圧症の定義を用いた日本人肺高血圧症例での疾患特性

第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウム (Nice 2018) では、前毛細血管性肺高血圧症の新しい定義が以下のように提案された。平均肺動脈圧 (mPAP) > 20mmHg、肺動脈楔入圧 (PAWP) ≤ 15mmHg、肺血管抵抗 (PAR) ≥ 3Wood Units (WU)。新基準に基づく臨床的特徴、予後を後方視的に調査した。千葉大学で初回の右心カテーテル検査を受けた 683 症例を対象とした。489 例は従来の (conventional PH) 前毛細血管性肺高血圧症 (mPAP ≥ 25mmHg) の基準を満たした。22 例が従来の境界型前毛細血管性肺高血圧症 (25 > mPAP > 20mmHg) の基準を満たした。さらに 16 症例は 25 > mPAP > 20mmHg であり、かつ PAR 2~3WU であった。境界型前毛細血管性肺高血圧症は、全体の中の 4.3% であり、その症例群のほとんどは 3 群と 4 群であり、予後は基礎病態に影響を受けていると推定された。

Yamamoto K, Tanabe N, Takahashi Y, Naito A, Sekine A, Suda R, Jujo Sanada T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Characteristics of patients meeting the new definition of pre-capillary pulmonary hypertension (Nice 2018) in a single Japanese pulmonary hypertension center. *BMC Pulm Med.* 2021;21:260. doi: 10.1186/s12890-021-01623-2.

Yamamoto et al. *BMC Pulm Med* (2021) 21:260  
https://doi.org/10.1186/s12890-021-01623-2

#### RESEARCH

#### Open Access

### Characteristics of patients meeting the new definition of pre-capillary pulmonary hypertension (Nice 2018) in a single Japanese pulmonary hypertension center

Keiko Yamamoto<sup>1,2\*</sup>, Nobuhito Tanabe<sup>3</sup>, Yukiko Takahashi<sup>4</sup>, Akira Naito<sup>5</sup>, Ayumi Sekine<sup>6</sup>, Rika Suda<sup>1</sup>, Takayuki Jujo Sanada<sup>1,4</sup>, Toshihiko Sugiura<sup>7</sup>, Ayako Shigeta<sup>8</sup>, Seiichiro Sakao<sup>9</sup> and Koichiro Tatsumi<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (Nice 2018) proposed a new definition of pre-capillary pulmonary hypertension (PH) as a condition with mean pulmonary artery pressure (mPAP) > 20 mmHg, pulmonary artery wedge pressure ≤ 15 mmHg, and pulmonary vascular resistance (PVR) ≥ 3 Wood units (WU). The characteristics and prognosis of patients with pre-capillary PH according to this new definition is unclear. Therefore, we determined the characteristics and survival of patients with borderline pre-capillary PH.

**Methods:** We retrospectively enrolled 683 patients who underwent their first right heart catheterization at Chiba University, Japan. Among them, 489 patients met the pre-capillary PH requirement with mPAP ≥ 25 mmHg (conventional pre-capillary PH group), while 22 patients met the borderline pre-capillary PH criteria (borderline pre-capillary PH group). Additionally, 16 patients with a mean PVR of 2.0–2.5 and PVR of 2–3 WU were also examined.

**Results:** The borderline pre-capillary PH group comprised 4.3% of the total patients with pre-capillary PH, and the majority was in Group 3 (40.9%) or 4 (45.5%). The survival of the borderline pre-capillary PH group tended to be better than that of the conventional pre-capillary PH group. The prognosis of Group 3 PH was the worst among the patients with borderline pre-capillary PH. There was no significant difference in survival between the borderline pre-capillary PH group with PVR ≥ 3 WU and that with PVR of 2–3 WU, although none of the patients in the latter group died due to right heart failure.

**Conclusions:** This is the first study conducted in a PH center in an Asian country to reveal the characteristics of patients with pre-capillary PH according to the Nice 2018 definition. They comprised 4.3% of the total population with pre-capillary PH, and the majority of the pre-capillary PH cases were in either Group 3 or 4. The prognosis may be affected by the patients' underlying diseases. Further prospective studies are needed to determine whether the new definition, including the PVR cut-off, is beneficial in clinical practice.

**Keywords:** Pulmonary arterial hypertension, World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) 2018, Pulmonary artery wedge pressure, Pulmonary vascular resistance

#### Background

The World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) considered the scientific and clinical knowledge concerning pulmonary hypertension (PH) and proposed

\*Correspondence: keiko.yamamoto@chiba-u.jp  
1Institute of Health Sciences, Chiba University, Japan

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

© The Author(s) 2021. **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.

### 2-4-4. 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症患者の多施設前向きコホート研究

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症(R-PH)患者における PAH 治療薬のエビデンスは乏しい。Japan Respiratory PH study (JRPHS) の登録データを基に PAH 治療薬反応例を検討した。登録 281 人中 43%は軽度換気障害例で、52%は重度 PH 例であった。68%で PAH 治療薬が使用されていた。肺動脈楔入圧正常の主要 4 疾患 (慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、膠原病に伴う間質性肺炎、または気腫合併肺線維症) で治療歴のない 183 人では診断後早期治療例は、晩期また無治療例よりも予後が良好であった (3 年生存率 70.6% vs. 34.2%; p=0.01)。PAH 治療薬反応例は、軽度換気障害群で多かった。

Tanabe N, 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, Sakao S, Kimura T, Kondoh Y, Nakayama K, Tanaka K, Ohira H, Nishimura M, Miyata H, Tatsumi K; JRPHS Group. Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases. *Circ J.* 2021 Mar 25;85(4):333-342.



Circulation Journal  
Circ J 2021; 85: 333–342  
doi:10.1253/circ.0000000000000000

#### ORIGINAL ARTICLE

### Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases

Nobuhito Tanabe, MD, Hiraku Kumamaru, MD, Yuichi Tamura, MD, Hiroyuki Taniguchi, MD, Noriaki Emoto, MD, Yoshihiro Yamada, MD, Osamu Nishiyama, MD, Ichiro Tsujino, MD, Hiroshi Kuraishi, MD, Yoshihiro Nishimura, MD, Hiroshi Kimura, MD, Yoshikazu Inoue, MD, Yoshiteru Morio, MD, Yasuto Nakatsumi, MD, Toru Satoh, MD, Masayuki Hanaoka, MD, Kei Kusaka, MD, Mitsuhito Sumitani, MD, Tomohiro Handa, MD, Seiichiro Sakao, MD, Tomoki Kimura, MD, Yasuhiro Kondoh, MD, Kazuhiko Nakayama, MD, Kenosuke Tanaka, MD, Hiroaki Ohira, MD, Masaharu Nishimura, MD, Hiroaki Miyata, PhD, Koichiro Tatsumi, MD for the JRPHS Group

**Background:** There is limited evidence for pulmonary arterial hypertension (PAH)-targeted therapy in patients with pulmonary hypertension associated with respiratory disease (R-PH). Therefore, we conducted a multicenter prospective study of patients with R-PH to examine real-world characteristics of responders by evaluating demographics, treatment backgrounds, and prognosis.

**Methods and Results:** Among the 281 patients with R-PH included in this study, there was a treatment-naïve cohort of 183 patients with normal pulmonary arterial wedge pressure and 1 of 4 major diseases (chronic obstructive pulmonary disease, interstitial pneumonia [IP], IP with connective tissue disease, or combined pulmonary fibrosis with emphysema); 43% of patients had mild ventilatory impairment (MVI), whereas 52% had severe form of PH. 68% received PAH-targeted therapies (mainly phosphodiesterase-5 inhibitors). Among patients with MVI, those treated initially (i.e., within 2 months of the first right heart catheterization) had better survival than patients not treated initially (3-year survival 70.6% vs. 34.2%; P=0.01); there was no significant difference in survival in the group with severe ventilatory impairment (49.6% vs. 32.1%; P=0.38). Responders to PAH-targeted therapy were more prevalent in the group with MVI.

**Conclusions:** This first Japanese registry of R-PH showed that a high proportion of patients with MVI (PAH phenotype) had better survival if they received initial treatment with PAH-targeted therapies. Responders were predominant in the group with MVI.

**Key Words:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Interstitial pneumonia; Pulmonary hypertension; Registry

In patients with respiratory disease, the frequency of pulmonary hypertension (PH) could increase with the degree of hypoxemia and ventilatory impairment, although there are some patients who have severe PH regardless of ventilatory impairment or hypoxemia.<sup>1</sup> The use of pulmonary arterial hypertension (PAH)-targeted

#### Editorial p343

therapy has not been approved for PH associated with respiratory disease (R-PH), despite the existence of PAH phenotypes and the fact that it is permissible to treat these

Received September 8, 2020; revised manuscript received November 24, 2020; accepted November 26, 2020. JSTAGE Advance Publication released online February 2, 2021. Time for primary review: 38 days.

Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba (N.T., S.S., K. Tanaka); Pulmonary Hypertension Center, Sasekai Narashino Hospital, Narashino (N.T.); Department of Healthcare Quality Assessment, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo (H. Kumamaru); Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare, Mita Hospital, Tokyo (N.T.); Department of Respiratory Medicine and Allergy, Toei General Hospital, Senri (H.T., T.K., Y.K.); Department of Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University, Kobe (N.E.); Department of Chest Medicine, Japan Red Cross Hospital, Tokyo (Y.Y., K. Tanaka); Department of Respiratory Medicine and Allergy, Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka (O.N.); First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, Sapporo (I.T., H.O., M.N.); Department of Respiratory Medicine, Nagano Red Cross Hospital, Nagano (H. Kuraishi); Division of Respiratory Medicine, Y. Nakamura School of Cardiovascular Medicine (R.N.); Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe; Department of Advanced Medicine for Pulmonary Circulation and Respiratory Failure and Department of Respiratory Medicine, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo (H. Kimura); Department of Respiratory Medicine, Fukuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), Tokyo (H. Kimura); (Footnotes continued the next page.)

Circulation Journal Vol.85, April 2021

## (5) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

### 5-1. CTEPH ガイドライン改訂

CTEPH に関して、日本肺高血圧・肺循環学会の協力の基、診療ガイドラインの改訂を行い「慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 2022 診療ガイドライン (案)」を日本肺高血圧・肺循環学会 HP 上で公開し、学会員を中心にパブリックコメントを募集した。次年度公開予定とした。

### 5-2. AMED 研究と連携した難病政策研究

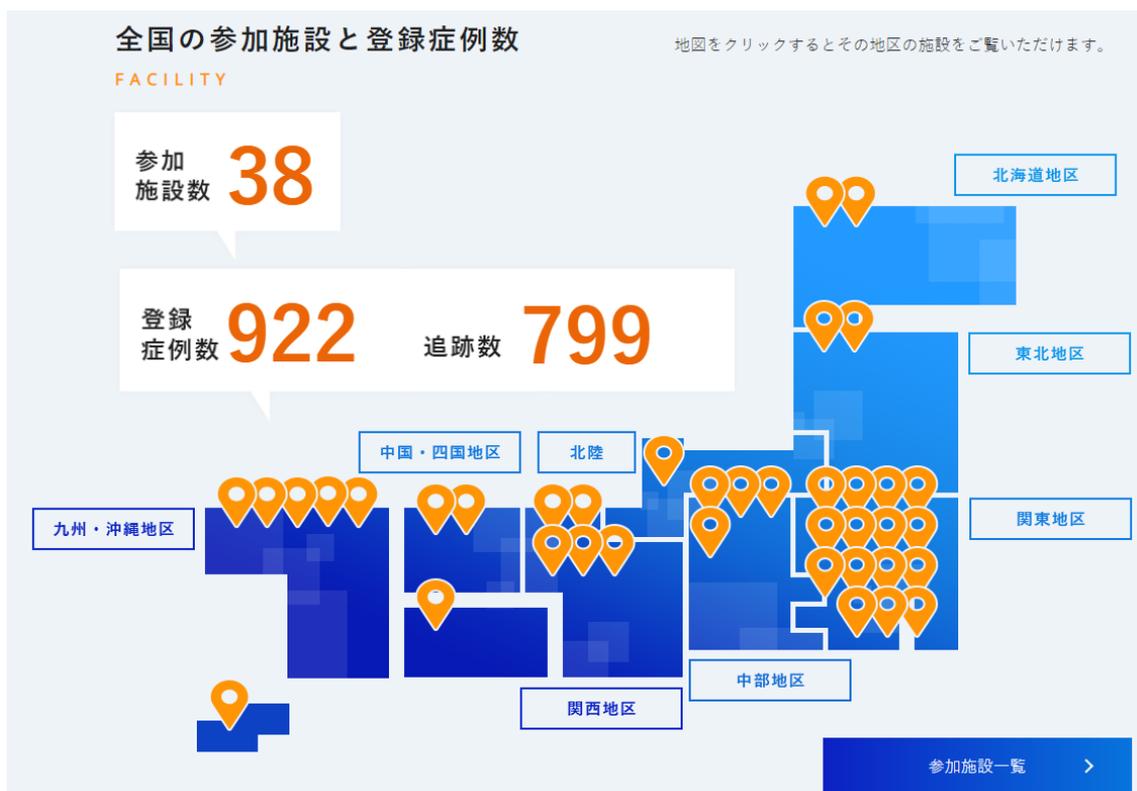
以下の3つのAMED研究と連携し研究を実施した。

- (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。

- (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のレジストリ構築を行っており症例蓄積が進行している。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。



CTEPH AC Registry ホームページより (URL: cteph-registry.jp) (2021 年 11 月 25 日)

- (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。

### 5-3. 直近 1 年で開発された新たな治療法

#### 5-3-1. 慢性血栓性肺高血圧症の日本人患者におけるセレキシパグ：二重盲検多施設共同第 3 相試験

CTEPH に対して既存の薬剤と異なる作用機序を有する PGI2 受容体刺激薬であるセレキシパグの有用性を二重盲検比較試験に検証した。主要評価項目である安静時 PVR の投与 20 週後までの変化量は有意にプラセボ群に比較して低下しており、PVR 低下が予後と密接に関連していることから、現在唯一保険収載されているリオシグアトと同様、CTEPH 患者に対する薬物療法の第一選択になる可能性が示唆された。本検討の結果が、令和 3 年にセレキシパグが CTEPH に対して保険承認を受けるに際して寄与したと考えられる。

Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, Sakao S, Abe K, Matoba S, Motoki H, Takama N, Ako J, Ikeda Y, Joho S, Maki H, Saeki T, Sugano T, Tsujino I, Yoshioka K, Shiota N, Tanaka S, Yamamoto C, Tanabe N, Tatsumi K.

Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021;2101694.

### 5-4. 病因・病態に関する重要な発見

#### 5-4-1. CTEPH 患者における 2 層検出器スペクトラル CT (DLCT) を用いた右室細胞外容積の検討

CTEPH 患者 31 人と健常人 8 人に対し、2 層検出器スペクトラル CT (DLCT) で得られた RV と左心室 (LV) の ECV を評価し、RVECV の臨床的意義について検討した。右心室および右心室起始点の細胞外容積は、慢性血栓性肺高血圧症における疾患の重症度と組織リバーシブルモデリングの指標として有用である。

Early View

Original research article

#### Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Takeshi Ogo, Hiroto Shimokawahara, Hideyuki Kinoshita, Seichiro Sakao, Kohitaro Abe, Satoaki Matoba, Hirohiko Motoki, Noriaki Takama, Junya Ako, Yasuhiro Ikeda, Shoji Joho, Hisataka Maki, Takahiro Saeki, Teruyasu Sugano, Ichiro Tsujino, Koichiro Yoshioka, Naoki Shiota, Shinichi Tanaka, Chieko Yamamoto, Nobuhito Tanabe, Koichiro Tatsumi,

Please cite this article as: Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, et al. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.01694-2021).

This manuscript has recently been accepted for publication in the *European Respiratory Journal*. It is published here in its accepted form prior to copyediting and typesetting by our production team. After these production processes are complete and the authors have approved the resulting proofs, the article will move to the latest issue of the ERJ online.

Copyright ©The authors 2021. For reproduction rights and permissions contact [permissions@ersnet.org](mailto:permissions@ersnet.org)

### Radiology

ORIGINAL RESEARCH • CARDIAC IMAGING

#### Right Ventricular Extracellular Volume with Dual-Layer Spectral Detector CT: Value in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Yasu Yamasaki, MD, PhD • Kohitaro Abe, MD, PhD • Takahiro Kamitani, MD, PhD • Koji Sagiya, MD, PhD • Teruyoshi Hida, MD, PhD • Kazuya Hosokawa, MD, PhD • Yuko Matsuura, MD • Kazuhiko Hioki, RT • Michihiro Nigam, MD, PhD • Hirotake Yabuuchi, MD, PhD • Kenzo Ishigami, MD, PhD

From the Department of Clinical Radiology (Y.Y., T.K., T.H., Y.A., K.I.), Cardiovascular Medicine (K.A., K.H.), and Health Science (H.Y.), Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, 7-3-1 Gakkocho, Kanazawa 920-0902, Japan; Division of Radiology, Department of Medical Technology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan (K.H.); and Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan (M.N.). Received September 11, 2020; revision accepted October 14; revision received November 9; accepted November 10. Address correspondence to Y.Y. (e-mail: [yamasaki@ipm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:yamasaki@ipm.kanazawa-u.ac.jp)).

Supported by the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) KAKENHI (grant 20K016720) and the research grant of the Japanese Radiological Society from August (R3) 2019–21.

Conflicts of interest are listed at the end of this article.

See also the editorial by Suedbert and Bhanuvar in this issue.

Radiology 2021; 298:589–596 • <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200719> • Content codes: RA

**Background:** Right ventricular (RV) extracellular volumes (ECV), as a surrogate for fibrotic fibrosis, have not been sufficiently investigated.

**Purpose:** To evaluate and compare RV and left ventricular (LV) ECV obtained with dual-layer spectral detector CT (DLCT) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and investigate the clinical importance of RV ECV.

**Materials and Methods:** Retrospective analysis was performed on data from 31 patients with CTEPH (17 were not treated with pulmonary endarterectomy [PEA] or balloon pulmonary angioplasty [BPA] and 14 were) and eight control subjects who underwent myocardial delayed enhancement (MDE) DLCT from January 2019 to June 2020. The ECV in the RV and LV walls were calculated by using iodine density as derived from spectral data pertaining to MDE. Statistical analyses were performed with one-way repeated analysis of variance with the Tukey post hoc test or the Kruskal-Wallis test with the Steel-Dwass test and linear regression analysis.

**Results:** The PEA- and BPA-naïve group showed significantly higher ECVs than the PEA- or BPA-treated group and control group in the septum (28.2% ± 2.9 vs 24.3% ± 2.6,  $P = .002$ ), anterior right ventricular insertion point (RVIP) (23.9% ± 4.6 vs 25.3% ± 3.6,  $P < .001$ ), posterior RVIP (35.2% ± 5.2 vs 27.3% ± 4.2,  $P < .001$ ), mean RVIP (34.0% ± 4.2 vs 26.3% ± 3.4,  $P < .001$ ), RV free wall (29.5% ± 3.2 vs 25.9% ± 4.1,  $P = .056$ ), and mean RV wall (29.1% ± 3.0 vs 26.1% ± 3.1,  $P = .029$ ). There were no significant differences between the PEA- or BPA-treated group and control subjects in these segments (septum,  $P = .95$ ; anterior RVIP,  $P = .38$ ; posterior RVIP,  $P = .52$ ; mean RVIP,  $P = .26$ ; RV free wall,  $P = .97$ ; and mean RV,  $P = .53$ ). There were significant correlation between ECV and mean pulmonary artery pressure (MAP) or brain natriuretic peptide (BNP) in the mean RVIP (mean PAP,  $R = 0.66$ ,  $P < .001$ ; BNP,  $R = 0.44$ ,  $P = .014$ ) and the mean RV (mean PAP,  $R = 0.49$ ,  $P = .095$ ; BNP,  $R = 0.44$ ,  $P = .013$ ).

**Conclusion:** Right ventricular and right ventricular insertion point extracellular volumes could be noninvasive surrogate markers of disease severity and reverse tissue remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

©RSNA, 2021

Online supplemental material is available for this article.

The evaluation of right ventricular (RV) function is essential in pulmonary hypertension. RV dysfunction is strongly related to a worsening clinical condition and mortality (1,2). In the left ventricle (LV), myocardial fibrosis, as assessed with extracellular volume (ECV) by using T1 mapping, is associated with ventricular function, hemodynamics, and clinical severity (3,4). Therefore, tissue evaluation in the RV, especially myocardial fibrosis, is of great interest to clinicians. In pulmonary hypertension, an increased rate of myocardial fibrosis may initially help the myocardium withstand high pressures and support ventricular shape. However, fibrosis eventually leads to noncompliance, cardiac dysfunction, and disease progression (5,6). Increased pressure overload, such as in pulmonary hypertension, results in mostly reactive interstitial fibrosis (7,8), which is characterized by an increase in collagen synthesis with little or no loss of viable myocardium and may be (at least partly) reversible (6,8,9). Yoshida et al (10) recently demonstrated that reactive myocardial fibrosis in the RV could be reversed through inhibition of nuclear factor  $\kappa$ B in pulmonary artery-banded rats. Furthermore, several studies have demonstrated that the amelioration of RV pressure by pulmonary vasodilators or vagal nerve stimulation overload resulted in a reduction of fibrosis in animal models with pulmonary hypertension and RV failure (11–14). This copy is for personal use only. To order printed copies, contact [reprints@rsna.org](mailto:reprints@rsna.org)

Yamasaki Y, Abe K, Kamitani T, Sagiya K, Hida T, Hosokawa K, Matsuura Y, Hioki K, Nagao M, Yabuuchi H, Ishigami K. Right Ventricular Extracellular Volume with Dual-Layer Spectral Detector CT: Value in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Radiology* 2021;298:589–596.

## (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た取り組み

日本肺高血圧・肺循環学会と本研究班が協力して発刊した「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 認証済)の改訂作業を開始し、システムティックレビューを実施した。

## (7) オスラー病 (HHT)

### 7-1. 臨床調査個人票を用いた病態解析

本邦でのオスラー病の臨床的特徴について、臨床調査個人票を用いたはじめての病態解析を行った。

2017 年度のオスラー病での特定医療費 (指定難病) 受給者 445 名中 257 名 (58%) の臨床個人調査票の記載内容を解析した。遺伝子検査は 29 名 (11.3%) で施行されており、ENG 変異が 13 名、ALK-1 変異が 12 名、SAMD4 変異が数名であった。年齢中央値は 56.2 歳 (18-95 歳)、男性 89 例 (34.6%) であった。Curaçao criteria の 4 徴のうち鼻出血は 240 名 (93.4%)、皮膚粘膜の末梢血管拡張は 238 名 (92.6%)、内臓病変は 236 名 (91.8%)、1 親等内の家族歴は 176 名 (68.5%) に認めた。また 4 徴を全て認めたのは 217 名 (84.4%)、3 徴を満たしていたのは 40 名 (15.6%) で、家族歴を欠いていたのは 28 名 (10.9%)、内臓病変を欠いていたのは数名、末梢血管拡張を欠いていたのは数名、鼻出血を欠いていたのは数名であった。

鼻出血重症度は重症 103 名 (40.1%)、中等症 88 名 (34.2%)、軽症 42 名 (16.3%) であった。末梢血管の拡張 (血管腫) は鼻腔 166 名 (64.5%)、口腔 102 名 (39.7%)、口唇 73 名 (28.4%)、手指 72 名 (28.0%)、舌 69 名 (26.8%)、眼瞼数名に認めた。内臓病変 (動静脈奇形) は肺 137 名 (55.3%)、肝臓 90 名 (35.0%)、脳 27 名 (10.5%)、脊椎数名に認め胃腸末梢血管拡張は 80 名 (31.1%) に認めた。肺動静脈瘻の合併頻度が欧米からの既報 (20~40%) に比較して高いなど、本邦におけるオスラー病の臨床的特徴が明らかになった。

### 7-2. 発症原因遺伝子の検査体制の構築

診断に関して、昨年度に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*、*BMP2* の遺伝子) 解析が保険収載され、全国規模での検査体制の構築中である。

## D. 考察

### ■ 対象となる難治性呼吸器疾患・肺高血圧症の重症度分類に関して

厚生労働省の医療均てん化の取り組みと連動し、各指定難病の重症度分類の見直しを行った。(資料 1)

#### 1) 肺高血圧症関連 3 疾患 (PAH、CTEPH、PVOD/PCH)

肺高血圧症の病態の主座である肺の微小血管病変の程度は、平均肺高血圧値と必ずしも比例関係にあるわけではない。薬物治療で長期に改善が得られている症例でも肺血管病変は重症であった症例も報告されており、平均肺高血圧のみの評価で分類することはできない。

肺高血圧症 3 疾患における現行の重症度分類 (新規・更新時) は、疾患により、また新規・更新時により異なる部分がある。そこで PAH、CTEPH、PVOD で、さらに新規・更新の共通の統一した重症度分類として新分類案を提案する。

さらに新重症度分類案を、既存の患者データベースに適応し、整合性を評価した。生命予後の検討などから新分類案は有望と考えられた。今後、さらに検討を加えて修正し、肺高血圧症関連 3 疾患に共通の重症度分類修正案として変更申請を予定する。

#### 2) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

2016~2017 年に公開された国際共同ガイドライン (ATS/JRS 合同ガイドライン) において、全身性疾患であることが強調され、肺外病変の評価が重要であり、さらに進行性であることも重要とされた。他の指定難病

の重症度とも対比し、LAMの全身性病態についてその個々の病巣についての重症度分類と比較を行った結果、LAMの重症度について検討すべき課題として以下が挙げられた。

- 1) 予後を規定する肺拡散能(DL<sub>CO</sub>)の追加は検討候補である。
- 2) AMLのサイズの基準不一致点は修正候補となる。
- 3) 6分間歩行距離(6MWD)の追加は検討候補である。
- 4) 現行基準の動脈血液ガス分析(ABG)は、海外では侵襲的であるという観点で重視されていない。
- 5) 呼吸器難病の間でも重症度分類にバラツキがある。疾患間の不平等の無い様な配慮が重要である。

### 3) AHS/CCHS

AHSにCCHSが含まれた歴史的経緯を確認した。CCHSはPHOX2B遺伝子変異が主病因である。遺伝子変異の多様性と重症度に関して、ポリアラニン伸長変異(PARM)と非ポリアラニン伸長変異(NPARM)があることが知られているが、近年の検討や報告から、一定の傾向がないことが明らかとなっている。今後の症例蓄積が必要であり、重症度に関しては、CCHS以外のAHSと同列での設定は困難と考えられ、厚労省難病対策の方針(1指定難病1重症度)に準じることが難しい。

そこで病名変更を伴う「指定難病230.「肺胞低換気症候群」についての提案と検討課題」が提案された。指定難病の肺胞低換気症候群は、通常肺胞低換気症候群と混乱するため、「難治性肺胞低換気症候群」と呼称するという提案であり、結果として国際基準に近くなり、非専門の医療者にも理解されやすいと予想される。本件は今後協議を進め申請を行う方針とした。

### 4) HHT

重症度判定の各項目については治療の必要度を基準としている一方で、鼻出血に関する重症度のみ症状を基準としていた。オスラー病の鼻出血の病状評価には国際的スコアはあるが、煩雑であり日本への適応は考慮する必要がある。鼻出血に関して、鼻粘膜焼却術などのレーザー治療の必要性で設定することも考慮する必要がある。

## ■レジストリシステムの構築と運用

### (1) リンパ脈管筋腫症(LAM)と $\alpha_1$ -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。

### (2) 肺高血圧症関連3疾患(PAH、CTEPH、PVOD/PCH)

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症(R-PH)患者に関する前向き観察レジストリ研究; Japan Respiratory PH study(JRPHS)、日本肺高血圧・肺循環学会の支援を受ける「肺高血圧症患者レジストリ」として「Japan PH Registry(JAPHR)」(<http://www.japanph.com/japhr/>)、CTEPHレジストリとしてCTEPH AC Registryが運用されている。CTEPHの治療としてBPAに関するレジストリJ-BPA、本年度新たにAMEDの支援を受けて先天性心疾患を伴う肺高血圧症(CHD-PH)のレジストリとしてJACPHRが設立された。

### (3) その他の疾患

肺胞低換気症候群(AHS)とオスラー病(HHT)については、現時点でレジストリ構築については進捗が見られていない。それに変わり、臨床調査個人票を用い、データベース研究を行うことが想定される。また、AHSに関しては移行期医療の問題があり、小児慢性特定疾患であるCCHSとの概念・診断基準の整合性を取るなどの整理・統一がまず求められる。

## ■ 臨床調査個人票

これまで実施出来ていなかった臨床調査個人票を用いた検討を、LAM と HHT について実施した。しかし、指定難病患者データベースの提供趣旨と個人情報保護の観点の規定のため、最小集計単位の原則等の制約が課題として指摘された。同時に、横断研究しか実施出来ない点も今後の課題と考えられた。

### (1) LAM

平成 28 年の更新申請データ（432 症例、肺移植対象 28 例を含む）は医療受給者証所持者数に対する割合が 55%に相当した。欠測値が多く、臨床症候に関しては回答率が 99%と高かった。同データを用いたクラスター解析を実施した。

### (2) HHT

平成 29 年のデータとして 257 例、医療受給者証所持者数に対する割合が 58%に相当するデータを提供受け解析を実施した。

## ■ ガイドライン・治療指針の策定・改訂

### (1) $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症（AATD）

「AATD 診療の手引き」は平成 28 年度に「呼吸不全に関する調査研究」事業として作成されていたが、今回 AAT 補充療法が可能となることを受け、改訂を行った。特に AAT 補充療法の実際について、詳細を記述した。新たな知見のアップデートを行ったものの、現状の課題として治療の有効性の評価法、用量設定の評価法、開始時期に関する適正な基準が確立していないことが挙げられる。

### (2) LAM

平成 29 年度に LAM 診療ガイドラインを公表済みであるが、英文誌にのみ公開しており、国内での認知度に問題があった。診療ガイドライン更新に先立ち、日本語版の診療の手引きの作成の意義が大きいと考え、作成委員会を結成して現在作成作業を行っている。同時に、エビデンス作成に努めている。

### (3) AHS

病態の重なりが大きい睡眠時無呼吸症候群(SAS)についてのガイドラインの改訂版は昨年度発表/Minds 認証済みだが、同ガイドラインを日本呼吸器学会英文機関誌で公開し、国内だけではなく国外への情報発信を行った。同ガイドラインを引用した研究成果の発表に寄与すると期待される。

また、AHS 診療ガイドラインの作成には至っていないものの、病態が AHS に含まれる先天性中枢性低換気症候群（Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS）についてのエビデンス集積が進んでいる。CCHS は PHOX2B 遺伝子異常が原因とされているが、AHS に病態が含まれる。小児 CCHS と診断基準・疾患概念、重症度などの整理・統一が必要であり、その上で、診療ガイドライン作成が可能となると期待される。

### (4) 肺高血圧症関連 3 疾患（PAH・CTEPH・PVOD/PCH）

日本肺高血圧・肺循環学会の協力の基、5つの診療ガイドラインを発刊済みであるが、アプリ版を公開して啓発活動に寄与した。CTEPH に関して、診療ガイドラインの改訂を行い「慢性血栓栓性肺高血圧症（CTEPH）2022 診療ガイドライン（案）」を公開しパブリックコメントを募集し、次年度公開予定とした。PVOD/PCH については診療ガイドライン改訂作業を進めている。

## E. 結論

令和 3 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 4 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 3 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

資料 1 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症の重症度分類に関する審議事項(議事録)

1) 肺高血圧症関連 3 疾患 (PAH、CTEPH、PVOD/PCH)

肺高血圧症 (PAH, CTEPH, PVOD) の現行の重症度分類、新規の重症度分類の提案と適応例が示された。

・ポイントとして

以前は全例が助成対象であった肺高血圧症であるが、近年は異なる。

肺の微小血管病変の程度は、平均肺高血圧値と必ずしも比例関係にあるわけではないため、薬物治療で長期に改善が得られている症例でも肺血管病変は重症であった症例も報告されており、平均肺高血圧のみの評価で分類することはできない。

肺高血圧症 3 疾患における現行の重症度分類 (新規・更新時) は、疾患により、また新規・更新時により異なり PVOD は前治療ありも許容され、CTEPH では stage2 以上で給付対象となる。手術実施例への薬物療法に関する配慮がある。

PAH 新規、更新 重症度分類

PVOD/PCH 新規、更新 重症度分類

更新時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心指数 (CI)	肺血管拡張薬使用	更新時	自覚症状	心 ECG 検査で右心不全の指標 (右心拡大、右室径、右室圧、TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PAH/NHAIA-II	mPAP < 25 mmHg	使用なし	使用なし	Stage 1	WHO-PAH/NHAIA-I	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 2	WHO-PAH/NHAIA-III	mPAP < 40 mmHg	使用なし	使用なし	Stage 2	WHO-PAH/NHAIA-II	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 3	WHO-PAH/NHAIA-IV	mPAP < 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用の有無に依らず	Stage 3	WHO-PAH/NHAIA-III	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 4	WHO-PAH/NHAIA-IV	mPAP < 40 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用の有無に依らず	Stage 4	WHO-PAH/NHAIA-IV	TRPG < 40 mmHg	使用なし

更新時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心指数 (CI)	肺血管拡張薬使用	更新時	自覚症状	心 ECG 検査で右心不全の指標 (右心拡大、右室径、右室圧、TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PAH/NHAIA-I	mPAP < 25 mmHg	使用なし	使用なし	Stage 1	WHO-PAH/NHAIA-I	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 2	WHO-PAH/NHAIA-II	mPAP < 40 mmHg	使用なし	使用なし	Stage 2	WHO-PAH/NHAIA-II	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 3	WHO-PAH/NHAIA-III	mPAP < 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用の有無に依らず	Stage 3	WHO-PAH/NHAIA-III	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 4	WHO-PAH/NHAIA-IV	mPAP < 40 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用の有無に依らず	Stage 4	WHO-PAH/NHAIA-IV	TRPG < 40 mmHg	使用なし

CTEPH 新規、更新 重症度分類

更新時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	肺血管拡張薬使用	更新時	自覚症状	心 ECG 検査で右心不全の指標 (右心拡大、右室径、右室圧、TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PAH/NHAIA-I	mPAP < 25 mmHg	使用なし	Stage 1	WHO-PAH/NHAIA-I	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 2	WHO-PAH/NHAIA-II	mPAP < 40 mmHg	使用の有無に依らず	Stage 2	WHO-PAH/NHAIA-II	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 3	WHO-PAH/NHAIA-III	mPAP < 25 mmHg	使用の有無に依らず	Stage 3	WHO-PAH/NHAIA-III	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 4	WHO-PAH/NHAIA-IV	mPAP < 40 mmHg	使用の有無に依らず	Stage 4	WHO-PAH/NHAIA-IV	TRPG < 40 mmHg	使用なし

<新分類の提案>

・以上を踏まえ、関連 3 疾患 PAH、CTEPH、PVOD で、さらに新規・更新の共通の統一した重症度分類として新分類案が提案された。基本的に WHO 分類に応じる形とし、mPAP や CI などを含む基準とし、Stage3 以上を給付対象とした。

PAH CTEPH PVOD/PCH 新規、更新共通重症度分類 (案)

Stage	WHO	mPAP	CI	治療
1	I			
2	II			
3	II		2.5Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 以下	HOT/肺血管拡張薬使用中止または肺血管拡張薬/BPA/PEA 施行予定
4	III	40mmHg以上または TRPG60mmHg以上	2Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 以下	静注、皮下注薬使用中
5	IV			

解釈  
WHO機能分類が基本  
WHOIIは、治療にかかわらずStage 1  
WHO 2、3は、mPAP CI 治療がより重症の場合、その重症度分類とする

<新分類の既存例への適用>

新重症度分類案を PAH 新規例 963 例に対して当てはめた場合、現分類での Stage3 が約 380 例から約 130 例に減少、Stage4 が約 260 例から約 410 例へと増えるが、給付対象は 7 例が対象→非対象となり、8 名が

PAH CTEPH PVOD/PCH 新規、更新共通重症度分類 (辻野先生案)

Stage	WHO機能分類	mPAPまたはTRPG	CI	治療
1	I			
2	II			
3	I-II		2.5 Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 未満	肺血管拡張薬/BPA/PEAによる治療を受けておらず、その予定もない、肺血管拡張薬/BPA/PEAによる治療を受けておらず、その予定もない、肺血管拡張薬使用中止または肺血管拡張薬/BPA/PEAによる治療予定がある。
4	III	MPAP 40 mmHg以上または TRPG 60 mmHg以上	2 Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 未満	静注、皮下注薬使用中
5	IV			

解釈  
WHO機能分類を基本とする。ただしmPAPまたはTRPG、CI、治療の3項目が該当する最も高いstage分類を当該症例のstage(重症度分類)とする。

非対象→対象となった。全体として給付対象例数に大きな変化はなかった。mPAP については、WHO 分類 I を全て Stage1 にした影響で Stage1 が Stage2 より高くなった。

さらに千葉大学の自験例 142 例について生命予後との関係も検討され、旧分類では stage1 が不良、一部生存曲線が交差するなどしていたが、新分類では若干解消され、比較的予後の弁別も出来ていた。

・CTEPH に関して

同様に Stage2 が約 430 例から約 40 例と減少。逆に Stage3 は約 430 例から約 540 例、Stage4 が約 140 例から約 570 例と増加した。給付は 53 例が対象→非対象となり、31 例が非対象→対象となった。血行動態については重症度に応じたトレンドを認めた。千葉大学の症例 268 例の生命予後の検討では、Stage3 と 4 が同等になっていた。内科治療例と外科治療例で分けて解析すると、新分類の方が、弁別性が良いことが確認出来た。

WHO I 度、薬物療法で状態改善し維持中の患者への配慮について提案もあり、以下の修正案を提示した。

Stage	WHO	mPAP	CI	治療
1	I			
2	II			
3	I-II		2.5Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 以下	HOT/肺血管拡張薬使用中または肺血管拡張薬/BPA/PEA施行予定。
4	III	mPAP40mmHg以上またはTRPG60mmHg以上	2Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 以下	静注、皮下注薬使用中
5	IV			

解釈  
WHO機能分類が基本  
mPAP CI 治療がより重症の場合、その重症度分類とする

・以上の検討から、肺高血圧関連 3 疾患 PAH、CTEPH、PVOD/PCH について、新規例・更新例に対して共通の基準が適応可能であることが示唆された。臨床調査個人票も含め統一化につながり、生命予後の観点でも検証したと言う点で重要かつ有望な改訂案と考えられた。

<重症度改訂案の課題>

「治療の予定」という事項が不確かである点。現場が迷う部分が残らない様な配慮も重要。

給付対象が大きく変わらない、治療継続が担保される（患者へ不利益が無い）配慮も重要である。

<3群 PAH について>

本研究班の対象病態の一つである3群 PAH についての取り扱いについて、特に特発性間質性肺炎(指定難病85)に併存した PAH について問題が指摘された。治療の視点は、抗線維化薬の要否に関し既に配慮されている。

<その他>

重症度分類自体の目的は、医学的な見地で予後に重点を置くのか、disease burden を重視すべきか。

人工呼吸器の装着の有無の項の必要性 → 医療給付が異なる故に項目が必要。

「科学的裏付け」の重視。同様に全ての疾患に共通の基準を求めることは現実的ではない。

以上で議論を終了し、改訂案については今後研究班内で議論を進めることとなった。

以上



■他の指定難病における重症度評価との比較

AATD(指定難病 231)、特発性間質性肺炎(指定難病 85)、肺胞蛋白症(指定難病 229)、閉塞性細気管支炎症候群(指定難病 228)など他の呼吸器疾患との基準の違いを例に挙げ議論した。また、全身性疾患の例として全身性強皮症(指定難病 51)、サルコイドーシス(指定難病 84)についても提示された。全身性強皮症はかなり詳細、サルコイドーシスはきわめてシンプルである。

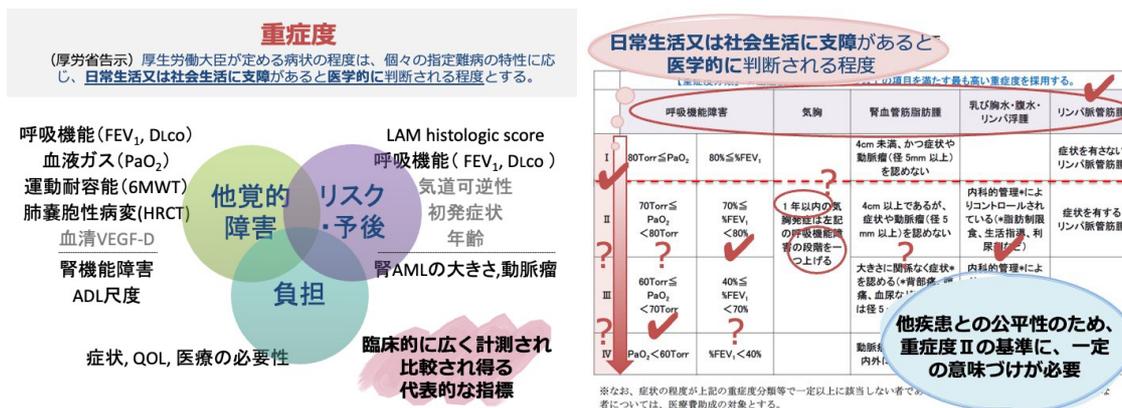
■LAMの重症度について検討すべき課題

以上からLAMの重症度について検討すべき課題として以下が挙げられる。

- 1) 予後を規定する肺拡散能(DLco)は基準に含まれて良いのでは無いか。
- 2) AMLのサイズの基準不一致も修正候補となる。
- 3) 6分間歩行距離(6MWD)も含めることを検討する候補である。
- 4) 現行で含まれている動脈血液ガス分析(ABG)は、海外では侵襲的であるという観点で重視されていない点は留意すべきである。
- 5) 呼吸器疾患間でもバラツキがあり、疾患間の不平等の無い様な配慮も重要である。

■追加の議論；重症度とは？

さらに、重症度とは何かという視点で追加の議論があった。



この観点で現行のLAM重症度分類を再掲し議論された。

それぞれ、医学的に判断する材料として呼吸機能障害、気胸、AMLなどは妥当かと思われ、1と2の区切りは妥当であろうと考えられるが、2、3、4を分ける基準については医学的に疑義がある。

(?を付けた部位) 例えば気胸については期間の区切りについて疑義あり。

尚、本研究班の対象7疾患のうちLAMだけが治療に関する事項が重症度分類上存在しない。特異的治療法であるラパマイシンなどの上市前であったことが影響している。さらに胸膜カバリング等の特異的な治療に関する事項を追加することが議論対象になる。

診断ツールとしてVEGF-Dをバイオマーカーとして用いるかどうかについては、特発性間質性肺炎でKL-6等が含まれていない(限られた症例では意味があるとされる)事情と同様なことや、最新の検討結果からも、まだ時期尚早かもしれないが、診断基準としては候補となりうる。

以上

### 3) AHS/CCHS

CCHS の遺伝子型と臨床型、重症度との関連について、2015 年の既報に加えて近年の臨床病態に関する事例を共有した。特に CCHS においては、症状が感じられないことが問題であるため、症状による重症度分類が適切なものとならない。遺伝子変異型が臨床型と関連すると言われていたが、該当しない症例が多く経験されることから今後改めて症状と遺伝子型の関係については、さらに症例蓄積が必要であるとされた。

#### 肺胞低換気症における臨床調査 個人票の重症度分類 (症状)

1) 息切れを詳細する  
重症度分類グレード  
(5段階)

- 激しい運動をした時だけ息切れがある (グレード0)
- 重症度 1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは15歳やかな上り坂を歩く時に息切れがある (グレード1)
- 重症度 2~4: 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることもある (グレード2)
- 重症度 5: 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩く息切れのために立ち止まる (グレード3)
- 重症度 5: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある (グレード4)

息苦しさを感じないCCHSには該当しない

#### 遺伝子型と臨床型 (92 cases)

PHOX2B mutation	case	M:F	Apgar score*		Central hypoventilation Age of onset		Consti-pation	HSCR	Ventilatory support during wakefulness
			1 min	5 min	neonatal	After neonatal			
25PARM	19	14:5	9 (8-9)	10 (9-10)	12	7	0	0	0
26PARM	25	12:13	7 (5-8)	8 (7-9)	25	0	2	7	1
27PARM	31	16:15	8 (6-9)	9 (9-10)	31	0	10	13	1
>30PARM	11	5:6	6 (6-7)	8 (7-9)	11	0	3	7	0
NPARM	6	2:4	8 (6-9)	9 (6-10)	6	0	4	4	4

PARM: polyalanine expansion mutation, NPARM: non-polyalanine expansion mutation  
HSCR: Hirschsprung disease  
\*median (range)  
Shimokaze T, et al. J Hum Genet. 2015

#### 課題

- 病態が移行期にまたがる
- 病態が 3 病態ある
- 治療法として生涯続く治療法が適用される (新規治療法など濃厚治療法)
- 症状ベースでは、元々症状と重症度が乖離する ということが挙げられた。

さらに以下の項が指摘された。

重要な遺伝子診断が保険非適応で全国的に実施可能では無い (小児呼吸器学会が重要な問題と指摘)

症度が小児と成人で異なる点

多彩な合併症を加味する必要性

#### <指定難病 230. 「肺胞低換気症候群」に関する提案・検討課題についての提示>

「肺胞低換気症候群(指定難病 230)は、通常の肺胞低換気症候群と混乱するため  
「難治性肺胞低換気症候群」とする。」

#### 提案内容

- ・ 現行の「難治性肺胞低換気症候群」
- 1) CCHS
- 2) 特発性中枢性肺胞低換気症候群(ICAHS)
- 3) 肥満低換気症候群(OHS) の一部が含まれる。



「難治性肺胞低換気症候群」

- 1) CCHS
- 2) 特発性中枢性肺胞低換気症候群(ICAHS)
- 3) 難治性肥満低換気症候群

OHS も紛らわしい。故に「難治性 OHS (CPAP で PaCO<sub>2</sub> が 50 Torr 以上)」と変更と提案する。

・ 診断基準 ; 国際的な比較検討も可能にするため、以下診断基準案を示す。

- 1) 睡眠中の hypoventilation+ PHOX2B 変異あり
- 2) 睡眠中の hypoventilation、他疾患否定、PHOX2B 変異否定または、PHOX2B 変異不明 (※)
- 3) CPAP 後も PaCO<sub>2</sub> 50 Torr 以上

※PHOX2B 検査を必須にすることには問題が指摘されている (特に小児呼吸器学会から)。遺伝診断未実施では 2) に診断し、PHOX2B 変異が明らかになれば、2) から 1) へ移行する。

本則は将来、PHOX2B が通常診療で測定可能になれば、改訂する。

・ 重症度 ; 以下重症度案

- a) 軽症 : 1)、2) で現状では何の治療も必要でなく経過観察でいい患者
- b) 中等症 : 1)、2) の患者であるが、日中の PaCO<sub>2</sub> は換気を補助する治療無しで、長期的に 45 Torr 未満であり、夜間酸素投与するような場合 (在宅酸素の医療費補助)
- c) 重症 : 3) はすでに NPPV が必要であり、1) 2) も (NPPV 使用の ASV を含む) NPPV、気管切開下人工呼吸、横隔膜刺激などのその他の呼吸補助具が必要

CCHS で重篤な合併症は呼吸異常が軽微であっても医療費補助の対象とする。

上記で国際基準に近づけることができ、本領域に不慣れの方にもわかりやすくなる。

また、現在のフェノタイプ A : 低換気型、B : 無呼吸型も、上記 1) 2) 3) とともに睡眠中に肺胞低換気が無ければ、診断基準に見合わない。無呼吸 (閉塞性、中枢性) あり、なしなどでわかりやすくする。

以上

#### 4) HHT

HHT に関して特に問題となる臨床症状については Curaçao の臨床診断基準の確認を行った。オスラー病は全身疾患で病変が多岐にわたるため、他の難治性呼吸器疾患と症状から重症度を統一することは現実的ではないと考えられた。

重症度	自覚症状 息切れの程度 mMRC	動脈血液ガス分析 PaO <sub>2</sub>	肺内シャント率 肺血流シント/100%度 呼吸入法による	肺動静脈瘻	肝動静脈奇形、消化管 出血	脳脊髄動静脈奇形に 関する重症度	鼻出血 (別に定 める)
0	Grade 0				血管病変を認めない	血管病変を認めない	
1	Grade 1	PaO <sub>2</sub> ≥ 80 Torr (SpO <sub>2</sub> ≥ 95%)	肺内シャント率 < 5%		血管病変を認めるも のの治療を要しない	血管病変を認めるも のの治療を要しない	なし
2	Grade 2	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr (SpO <sub>2</sub> ≥ 93%)	肺内シャント率 < 10%		血管病変を認め、治 療を要するが、身体 活動は制限されない	血管病変を認め治療 を要するが、身体活 動は制限されない	軽度
3	Grade 3	PaO <sub>2</sub> > 60 Torr (SpO <sub>2</sub> > 90%)	肺内シャント率 < 15%	治療を要する もしくは 奇異性血栓症の 既往	血管病変を認め、治 療を要し、身体活動 が中等度に制限され る	★	中等度
4	Grade 4	PaO <sub>2</sub> ≤ 80 Torr (SpO <sub>2</sub> ≤ 90%)	肺内シャント率 ≥ 15%		肝動静脈奇形の場合は肝不全を認め、消化 管出血の場合は、輸血、内視鏡治療などの 治療を要し、身体活動が高度に制限される		重症

★脳・脊髄動静脈奇形に関する重症度 3  
1) 脳出血、脳梗塞、脳腫瘍などの器質的変化があり、それによる高次脳機能障害あり、  
2) 外科的治療・脳血管内治療・定位放射線治療の適応あり、これらの治療後 5 年以内、  
3) 再発例 (新たな脳出血、脳梗塞、脳腫瘍、脊髄出血の出現)

#### 問題点 ; 鼻出血について

国際的基準鼻出血重症度スコア (ESS) があり、日本語版も存在する。

#### 遺伝性出血性毛細血管拡張症のための鼻出血重症度スコア (ESS) 日本語版

質問	回答番号						係数	回答 番号	回答番号 × 係数
	0	1	2	3	4	5			
1 通常の鼻出血の 頻度	月に 1 回未満	月に 1-3 回	週に 1 度	週に 数回	日に 1 度	毎日 数回	0.14		
2 通常の鼻出血の 持続時間	3 分未満	1-5 分	6-15 分	16-30 分	30 分より 長い		0.25		
3 通常の鼻出血の 勢い	どくどくと 流れ出さない	どくどくと 流れ出す					0.25		
4 鼻出血のための 病院受診の有無	はい	はい					0.3		
5 貧血の有無	はい	はい					0.2		
6 輸血の有無	はい	はい					0.31		
満点 (太枠内の合計点)									
ESS (満点 × 10 ± 2.76)									



オスラー病の鼻出血の評価は国際的に同スコアが標準であるが、指定難病での現行基準の方が簡便である。

#### <検討の結果・結論>

- ・オスラー病重症度分類は現行では、概ね治療の必要度が重症度分類に反映されており妥当と考えられた。
- ・鼻出血に関しては、治療の必要度を重症度分類に反映させる必要性があると思われる。

その項目を追加することを提案したい。(下図のオレンジ枠)

重症度	鼻出血	頻度	持続時間	程度	治療
0					
1	なし	3ヶ月間での、頻度、持続時間、程度の中で、 最も重い重症度基準を満たすグレードを選択 して、鼻出血全体の重症度とする。			
2	軽度	週1回未満	< 5分	軽症 (にじみ出る)	
3	中等度	週1回以上	< 15分	中等症 (あふれ出る)	鉄剤の内服もしくは静注
4	重症	週2回以上	≥ 15分	重症 (貧血あり、輸血歴あり)	鼻粘膜焼灼療法 輸血歴あり 鼻粘膜皮膚置換術 鼻腔閉鎖術

#### <試案>

治療の必要度を盛り込んだ上記試案が提示され、臨個票を用いた 2017 年度の症例 257 例の重症度分類の状況では重症度 3 以上が 97.7%と認定されており、大きな影響は少ない。

#### <追加議論>

治療の内容が明確にされていない。「血管カテーテル治療、または手術療法」と追記するか否か。

鼻粘膜出血に対してのレーザー治療(鼻粘膜焼却療法)が検討出来る様にするか否か。

以上

## II. 分 担 研 究 報 告



## 人工知能を用いた特発性肺線維症の胸部 CT 解析のための新規技術

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

抗線維化薬が特発性肺線維症（IPF）の予後を改善する事が示され、IPF の予後を正確に推定する必要性が高まっている。本研究では、人工知能を用いた画像解析ソフトウェアを開発し、胸部 CT における肺野陰影と気道を定量評価し、IPF 患者の予後との関連を明らかにすることを目的とした。びまん性肺疾患患者 304 例の HRCT をトレーニングセットとして用い、新規の人工知能に基づく定量的 CT 画像解析ソフトウェア（AIQCT）を開発した。AIQCT により、10 種類の肺野陰影パターンと気道の体積の定量化が可能であった。定量化精度の検証のため、30 症例の水平断 HRCT 画像を用いて視覚的スコアと比較した。また、IPF10 例を対象として、ラベル画像との類似性に関する 3 次元解析を行った。更に、120 例の IPF 患者を対象として、AIQCT で測定した各体積と生存率との関連を解析した。AIQCT と視覚的スコアとの相関は、肺野陰影パターンに応じて中程度から強い相関（相関係数 0.44~0.95）であった。AIQCT データとラベル画像の類似性を示す Dice index は、網状影、蜂巣肺、気管支でそれぞれ 0.67、0.76、0.64 であった。GAP ステージで調整した生命予後に関する Cox 回帰分析では、気管支体積 [ハザード比（HR）、1.33；95%信頼区間（CI）、1.16~1.53] および正常肺体積（HR、0.97；95%CI、0.94~0.99）が独立して生命予後と関連した。

人工知能に基づく胸部画像の定量化ソフトを開発した。気管支および正常肺の体積の情報を加える事により、GAP ステージによる IPF の予後予測の精度を高める可能性が示唆された。

共同研究者：

半田知宏、谷澤公伸、小熊毅、魚住龍史、渡邊創、田辺直也、庭本崇史、島寛、森令法、野橋智美、坂本亮、久保武、黒崎敦子、岸一馬、中本裕士

### A. 研究目的

抗線維化薬が特発性肺線維症（IPF）の予後を改善する事が示され、IPF の予後を正確に推定する必要性が高まっている。また、線維化が進行する間質性肺疾患にも抗線維化薬の保険適応が拡大し、間質性肺疾患診療における胸部 CT 画像定量化のニーズが高まっている。本研究では、人工知能を用いた画像解析ソフトウェアを開発し、胸部 CT における肺野陰影と気道を定量評価し、IPF 患者の予後予測における意義を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

本研究の CT 画像データセットは、トレーニングコホート（気道抽出用 n=264、肺血管抽出用 n=56、肺野陰影分類用 n=304）、テストコホート（n=120）、肺野陰影分類検証コホート（n=30）、撮影条件テストコホート（n=11）から構成した。トレーニングコホートを用いた学習により、新規の人工知能に基づく定量的 CT 画像解析ソフトウェア（AIQCT）を開発した。AIQCT は 10 種類の肺野陰影および気道体積の定量化を自動で行い、その体積を全肺容積に対するパーセンテージで表示した。ソフトウェアの検証のため、独立した 30 症例の水平断 HRCT 画像を用いて、AIQCT で定量化された各病変の面積割合を視覚的スコアと比較した。また、IPF 患者 10 例の HRCT 画像を用いて、ラベル画像との類似性に関する 3 次元解析を行った。更に、当院

で胸部 HRCT 撮影を行った 120 例の IPF 患者を対象として AIQCT で測定した各体積と生存率との関連を解析した。

### C. 研究結果

AIQCT と視覚的スコアとの相関は、肺実質パターンに応じて中程度から強い相関（相関係数 0.44～0.95）であった。AIQCT データとラベル画像の類似性を示す Dice index は、網状影、蜂巣肺、気管支でそれぞれ 0.67、0.76、0.64 であった。中央値 2,184 日の観察期間中に 66 名の患者が死亡し、1 名が肺移植を受けた。多変量 Cox 回帰分析では、IPF の GAP ステージで調整した後、気管支体積 [調整後ハザード比 (HR)、1.33 ; 95%信頼区間 (CI)、1.16～1.53] および正常肺体積（調整後 HR、0.97 ; 95%CI、0.94～0.99）が独立して生命予後と関連していた。

### D. 考察

IPF や膠原病性間質性肺炎、過敏性肺炎などの間質性肺疾患において、牽引性気管支拡張の程度が生命予後と強く関連する事が報告されているが、従来の視覚的評価は労力を要し、方法も統一されていなかった。AIQCT で定量化した肺野の気管支体積は IPF の独立した予後因子であり、牽引性気管支拡張を反映すると考えられる。AIQCT は、今後様々な肺疾患の肺野、気道病変の検出において有用であると考えられる。

### E. 結論

新規に開発した人工知能に基づく画像解析ソフトにより、肺実質病変と気道体積の定量化が可能であった。胸部 HRCT における気管支および正常肺の体積の情報を加える事により、GAP ステージによる IPF の予後推定の精度を高める可能性が示唆された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Handa T, Tanizawa K, Oguma T, Uozumi R, Watanabe K, Tanabe N, Niwamoto T, Shima H, Mori R, Nobashi TW, Sakamoto R, Kubo T, Kurosaki A, Kishi K, Nakamoto Y, Hirai T. Novel Artificial Intelligence-based Technology for Chest Computed Tomography Analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2022;19(3):399-406.

## Novel Artificial Intelligence-based Technology for Chest Computed Tomography Analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Tomohiro Handa<sup>1,2</sup>, Kiminobu Tanizawa<sup>1</sup>, Tsuyoshi Oguma<sup>1</sup>, Ryuji Uozumi<sup>3</sup>, Kizuku Watanabe<sup>1</sup>, Naoya Tanabe<sup>1</sup>, Takafumi Niwamoto<sup>1</sup>, Hiroshi Shima<sup>1</sup>, Ryobu Mori<sup>1</sup>, Tomomi W. Nobashi<sup>4</sup>, Ryo Sakamoto<sup>4</sup>, Takeshi Kubo<sup>4</sup>, Atsuko Kurosaki<sup>5</sup>, Kazuma Kishi<sup>6</sup>, Yuji Nakamoto<sup>4</sup>, and Toyohiro Hirai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Advanced Medicine for Respiratory Failure, <sup>3</sup>Department of Biomedical Statistics and Bioinformatics, and <sup>4</sup>Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; <sup>5</sup>Department of Diagnostic Radiology, Fukujji Hospital, Kiyose, Tokyo, Japan; and <sup>6</sup>Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

ORCID IDs: 0000-0002-3378-6412 (T. Handa); 0000-0002-5719-0744 (K.T.); 0000-0002-9546-9869 (R.U.); 0000-0002-7481-0212 (N.T.); 0000-0003-2595-7450 (T.N.); 0000-0001-9781-7321 (T.W.N.); 0000-0003-1310-9403 (R.S.); 0000-0002-3397-4472 (T.K.); 0000-0002-2803-1488 (A.K.); 0000-0002-6801-0147 (K.K.); 0000-0001-5783-8048 (Y.N.).

### Abstract

**Rationale:** There is a growing need to accurately estimate the prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in clinical practice, given the development of effective drugs for treating IPF.

**Objectives:** To develop artificial intelligence-based image analysis software to detect parenchymal and airway abnormalities on computed tomographic (CT) imaging of the chest and to explore their prognostic importance in patients with IPF.

**Methods:** A novel artificial intelligence-based quantitative CT image analysis software (AIQCT) was developed by applying 304 high-resolution CT (HRCT) scans from patients with diffuse lung diseases as the training set. AIQCT automatically categorized and quantified 10 types of parenchymal patterns as well as airways, expressing the volumes as percentages of the total lung volume. To validate the software, the area percentages of each lesion quantified by AIQCT were compared with those of the visual scores using 30 plain high-resolution CT images with lung diseases. In addition, three-dimensional analysis for similarity with ground truth was performed using HRCT images from 10 patients with IPF. AIQCT was then applied to 120 patients with IPF who underwent HRCT

scanning of the chest at our institute. Associations between the measured volumes and survival were analyzed.

**Results:** The correlations between AIQCT and the visual scores were moderate to strong (correlation coefficient 0.44–0.95) depending on the parenchymal pattern. The Dice indices for similarity between AIQCT data and ground truth were 0.67, 0.76, and 0.64 for reticulation, honeycombing, and bronchi, respectively. During a median follow-up period of 2,184 days, 66 patients died, and 1 underwent lung transplantation. In multivariable Cox regression analysis, bronchial volumes (adjusted hazard ratio [HR], 1.33; 95% confidence interval [CI], 1.16–1.53) and normal lung volumes (adjusted HR, 0.97; 95% CI, 0.94–0.99) were independently associated with survival after adjusting for the gender-age-lung physiology stage of IPF.

**Conclusions:** Our newly developed artificial intelligence-based image analysis software successfully quantified parenchymal lesions and airway volumes. Bronchial and normal lung volumes on HRCT imaging of the chest may provide additional prognostic information on the gender-age-lung physiology stage of IPF.

**Keywords:** airway; deep learning; interstitial lung disease; prognosis; traction bronchiectasis

(Received in original form January 16, 2021; accepted in final form August 18, 2021)

Supported by a grant from FUJIFILM Corporation.

**Author Contributions:** Full responsibility for the integrity of the data and accuracy of data analysis: T. Hirai. Conception and design: T. Handa, K.T., T.O., K.W., and T. Hirai. Development of computer software: T. Handa, K.T., T.O., K.W., N.T., T.N., H.S., R.M., T.K., A.K., K.K., Y.N., and T. Hirai. Analysis and interpretation of the data: T. Handa, K.T., T.O., R.U., and T. Hirai. Drafting of the article: T. Handa. Critical revision of the article for important intellectual content: T.O., N.T., T.K., Y.N., and T. Hirai. Final approval of the article: T. Handa, K.T., T.O., R.U., K.W., N.T., T.N., H.S., R.M., T.W.N., R.S., T.K., A.K., K.K., Y.N., and T. Hirai. Collection and assembly of the data and samples: T. Handa, K.T., K.W., T.N., R.M., A.K., K.K., and T. Hirai.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Toyohiro Hirai, M.D., Ph.D., Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kawahara 54, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. E-mail: t\_hirai@kuhp.kyoto-u.ac.jp.

This article has an online supplement, which is accessible from this issue's table of contents at [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org).

Ann Am Thorac Soc Vol 19, No 3, pp 399–406, Mar 2022  
Copyright © 2022 by the American Thoracic Society  
DOI: 10.1513/AnnalsATS.202101-044OC  
Internet address: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)



## 日本における門脈肺高血圧症の臨床的特徴、治療実態および予後

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

門脈肺高血圧症（PoPH）は肺動脈性肺高血圧症と門脈圧亢進症圧が同時に存在する病態である。しかしアジア人の PoPH に関する臨床的特徴そして治療実態に関するまとまった報告はない。そこで、日本人コホートにおける臨床的特徴、治療実態および予後に関して検討した。肺動脈性肺高血圧症は、日本においては難病の一つに認定されている。2012 年から 2013 年の 2 年間に新規登録された症例の臨床データを使用した。その中で 2013 年に新規登録された PoPH 36 症例および登録更新された PoPH 46 例を対象とした研究を Study 1 とした。さらに千葉大学での後ろ向き観察コホート研究として PoPH 11 例を抽出して Study 2 とした。さらに Study 2 では、PoPH 群と特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（I/HPAH）群の臨床的比較を行った。Study 1 も Study 2 も、PoPH 群を I/HPAH 群と比較した時、心拍出量（COs）および心係数（CIs）の高値、肺血管抵抗（PVR）の低値を認めた。また治療として、PoPH 群は combination therapy を受けている患者割合が低いことを認めた。千葉大学症例を対象とした Study 2 では、PoPH 群と I/HPAH 群の生存率、疾患特異的生存率は同様であった。PoPH 群の 11 例の中 45%の症例は、肺血管拡張療法の有害事象のために、途中で治療薬の変更を余儀なくされていた。欧米における PoPH の特徴はある程度明らかにされている。本研究において、日本においても PoPH 群は I/HPAH 群と比較して、COs および心係数 CIs の高値 PVR の低値、より良い運動耐用能を有していた。PoPH 治療をより改善していくために、さらなる研究が必要と考えられた。

共同研究者：

高橋由希子、山本慶子、坂尾誠一郎、竹内孝夫、須田理香、田邊信宏

### A. 研究目的

門脈肺高血圧症（PoPH）は肺動脈性肺高血圧症と門脈圧亢進症圧が同時に存在する病態である。しかしアジア人の PoPH に関する臨床的特徴そして治療実態に関するまとまった報告はない。そこで、日本人コホートにおける臨床的特徴、治療実態および予後に関して検討した。

### B. 研究方法

肺動脈性肺高血圧症は、日本においては難病の一つに認定されている。2012 年から 2013 年の 2 年間に新規登録された症例の臨床データを使用した。その中で 2013 年に新規登録された PoPH 36 症例および登録更新された PoPH 46 例を対象とした研究を Study 1 とした。さらに千葉大学での後ろ向き観察コホート研究として PoPH 11 例を抽出して Study 2 とした。さらに Study 2 では、PoPH 群と特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（I/HPAH）群の臨床的比較を行った。

### C. 研究結果

Study 1 も Study 2 も、PoPH 群を I/HPAH 群と比較した時、心拍出量（COs）および心係数（CIs）の高値、肺血管抵抗（PVR）の低値を認めた。また治療として、PoPH 群は combination therapy を受けている患者割合が低いことを認めた。千葉大学症例を対象とした Study 2 では、PoPH 群と I/HPAH 群の生存率、

疾患特異的生存率は同様であった。PoPH 群の 11 例の中 45%の症例は、肺血管拡張療法の有害事象のために、途中で治療薬の変更を余儀なくされていた。

#### **D. 考察**

欧米における PoPH の特徴はある程度明らかにされている。本研究において、日本においても PoPH 群は I/HPAH 群と比較して、COs および心係数 CIs の高値 PVR の低値、より良い運動耐用能を有していた。

#### **E. 結論**

PoPH 治療をより改善していくために、さらなる研究が必要と考えられた。

#### **F. 研究発表**

##### 1. 論文

Takahashi Y, Yamamoto K, Sakao S, Takeuchi T, Suda R, Tanabe N, Tatsumi K. The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan. BMC Pulm Med. 2021;21:89. doi: 10.1186/s12890-021-01452-3.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan

Yukiko Takahashi<sup>1\*</sup>, Keiko Yamamoto<sup>1</sup>, Seiichiro Sakao<sup>1</sup>, Takao Takeuchi<sup>3</sup>, Rika Suda<sup>1</sup>, Nobuhiro Tanabe<sup>1,2</sup> and Koichiro Tatsumi<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Portopulmonary hypertension (PoPH) refers to the simultaneous presentation of pulmonary arterial and portal hypertension. However, few reports have included the characteristics and treatments for patients with PoPH of Asian population; thus, we investigated the clinical characteristics, treatment, and survival of these patients in a Japanese cohort.

**Methods:** Pulmonary arterial hypertension (PAH) has been included in the National Research Project on Intractable Disease in Japan; therefore, we extracted data of patients with PoPH from the forms of newly registered cases of the project from 2012 to 2013 (for 2 years), and updated cases of the project in 2013 (Study 1, n = 36 newly registered forms, n = 46 updated forms). Additionally, for Study 2, we performed a retrospective, observational cohort study at Chiba University Hospital (n = 11). We compared the characteristics between patients with PoPH and those with idiopathic/heritable PAH (I/H-PAH).

**Results:** Both studies showed higher cardiac outputs (COs) and cardiac indexes (CIs), lower pulmonary vascular resistance (PVR), and less treated with combination therapy in patients with PoPH than those with I/H-PAH. In Study 2, the overall and disease-specific survival between PoPH and I/H-PAH were similar. Conversely, many patients (45%) had to change their PAH-specific medicine because of adverse effects.

**Conclusion:** As seen in western countries, Japanese patients with PoPH showed higher COs and CIs, better exercise tolerance, and lower PVRs than patients with I/H-PAH. Further studies are needed to improve PoPH treatments.

**Keywords:** Portopulmonary hypertension, Portal hypertension, Pulmonary arterial hypertension, PoPH

## Introduction

Portopulmonary hypertension (PoPH) is a state of simultaneous pulmonary arterial and portal hypertension. PoPH diagnosis requires portal hypertension (not necessarily the presence of cirrhosis) and pulmonary arterial hypertension (PAH). Patients with PoPH often have high cardiac output (CO) owing to shunts and systemic

vasodilation, and their initial PVR is not very high [1]. PVR gradually increases with disease progression. The severities of liver disease and those of PoPH are not necessarily correlated with each other [2, 3].

In the process, shear stress on the pulmonary vessels gradually increases, resulting in endothelial proliferation and remodeling of the pulmonary artery in PoPH. Vasoactive substance imbalances also affect pulmonary circulation owing to portosystemic shunts or defective hepatic metabolism, resulting in pathological pulmonary vascular lesions [4–6].

hiba 260-8670, Japan

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

© The Author(s) 2021. **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であり、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 年生存率は 40%と極めて予後不良である。CTEPH の治療は永続的な投与が推奨されている抗凝固療法に加え、外科的血栓内膜摘除術、経皮的バルーン肺動脈形成術、肺血管拡張薬が行われているが、近年では治療成績が向上してきているものの、それぞれの有効性・安全性に関するエビデンスは不足している。CTEPH の希少性であり、大規模な比較対照試験の実施は困難である。そこで、本研究では CTEPH に対する各治療の有効性・安全性を評価するとともに、将来の様々な治験で活用できるようなレジストリシステムを構築し、世界初のエビデンス創出、ガイドラインへの反映が目的とした。

本研究においてマイルストーンは

1) 研究計画書の作成、2) レジストリの構築、3) 倫理審査委員会の承認、4) レジストリ登録開始から観察期間終了まで、5) 結果解析の 5 項目が設定された。

### A. 研究目的

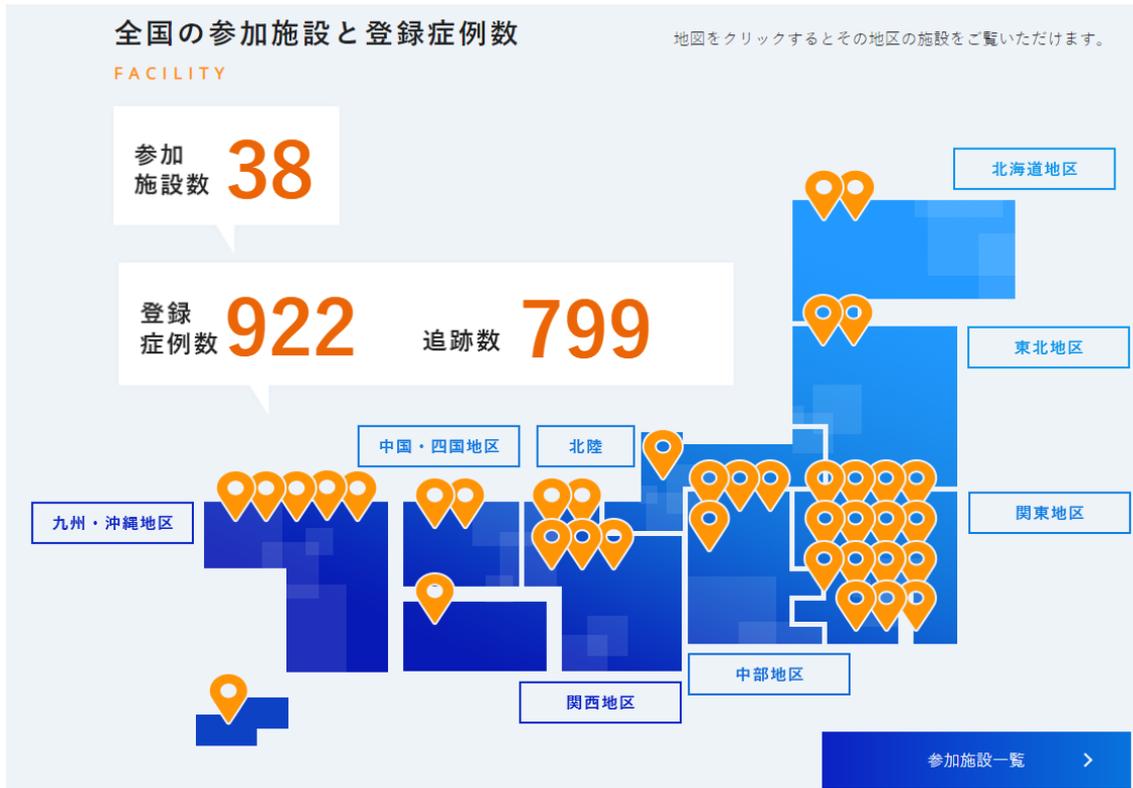
本研究の目的は CTEPH に関する全国規模のレジストリを構築して治療法に係るエビデンスを創出することである。

### 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

1) ～ 3) は 2018 年度に計画通り達成され、4) の症例登録は当初計画していた 230 例を大幅に上回るスピードで登録がなされていたが、2020 年度第 1 四半期に新型コロナウイルスパンデミックにより臨床研究支援機関の医療機関への立ち入り禁止など制限がたびたび生じ、研究の遂行が妨げられる結果となった。そのなか、2020 年第 4 四半期には 800 例以上の症例登録を獲得した。追跡入力率は 90%に達成したものの、臨床研究支援機関によるオンサイトモニタリングがたびたび制限されたことも影響し、計画に若干の遅れが生じたが、2021 年第 1 四半期の時点で、オンサイトモニタリング・中央モニタリングが終了した。データ固定と結果解析を行い国際学会、国際論文への結果公表を予定している。なお、慢性血栓塞栓性肺高血圧症は希少疾患であることから 800 例規模のレジストリは世界的にも類まれな大規模データであり、世界から注目されるデータベースとなっている。



CTEPH AC Registry ホームページより (URL: cteph-registry.jp) (2021年11月25日)

#### D. 考察

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、予後が明らかになる。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。

#### 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

##### 論文

1. 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*. 2020;41(26):2506. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa143.
2. Yamasaki Y, Abe K, Kamitani T, Hosokawa K, Kawakubo M, Sagiya 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*. 2020;21(8):855-862. doi: 10.1093/ehjci/jeaa064.
3. 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*. 2021;EIJ-D-20-00652. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00652.

4. Yamasaki Y, Abe K, Kamitani T, Sagiya K, Hida T, Hosokawa K, Matsuura Y, Hioki K, Nagao M, Yabuuchi H, Ishigami K. Right Ventricular Extracellular Volume with Dual-Layer Spectral Detector CT: Value in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Radiology*. 2021;26:203719. doi: 10.1148/radiol.2020203719.

#### 学会発表

1. The Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with CTEPH. Hosokawa K, Abe K, Todaka K, Funakoshi K, Tsutsui H. 第 84 日本循環器学会学術集会, 2020/7/31, 国内, シンポジウム, 口頭.
2. 慢性血栓性肺高血圧症に対するバルーン肺動脈拡張術およびレジストリ構築研究, 阿部弘太郎、細川和也、筒井裕之, 第 40 回日本静脈学会, , 2020/9/17, 国内, シンポジウム, 口頭.

## Right Ventricular Extracellular Volume with Dual-Layer Spectral Detector CT: Value in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Yuzo Yamasaki, MD, PhD • Kohitaro Abe, MD, PhD • Takeshi Kamitani, MD, PhD • Koji Sagiya, MD, PhD • Tomoyuki Hida, MD, PhD • Kazuya Hosokawa, MD, PhD • Yuko Matsuura, MD • Kazuhito Hioki, RT • Michinobu Nagao, MD, PhD • Hidetake Yabuuchi, MD, PhD • Kousei Ishigami, MD, PhD

From the Departments of Clinical Radiology (Y.Y., T.K., K.S., T.H., Y.M., K.I.), Cardiovascular Medicine (K.A., K. Hosokawa), and Health Sciences (H.Y.), Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan; Division of Radiology, Department of Medical Technology, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan (K. Hioki); and Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan (M.N.). Received September 11, 2020; revision requested October 14; revision received November 9; accepted November 18. Address correspondence to Y.Y. (e-mail: [yuzo@radial.med.kyushu-u.ac.jp](mailto:yuzo@radial.med.kyushu-u.ac.jp)).

Supported by the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) KAKENHI (grant 20K16728) and the research grant of the Japanese Radiological Society from Bayer (KJ-2019-2).

Conflicts of interest are listed at the end of this article.

See also the editorial by Sandfort and Bluemel in this issue.

Radiology 2021; 00:1-8 • <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203719> • Content code: CA

**Background:** Right ventricular (RV) extracellular volumes (ECVs), as a surrogate for histologic fibrosis, have not been sufficiently investigated.

**Purpose:** To evaluate and compare RV and left ventricular (LV) ECVs obtained with dual-layer spectral detector CT (DLCT) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and investigate the clinical importance of RV ECV.

**Materials and Methods:** Retrospective analysis was performed on data from 31 patients with CTEPH (17 were not treated with pulmonary endarterectomy [PEA] or balloon pulmonary angioplasty [BPA] and 14 were) and eight control subjects who underwent myocardial delayed enhancement (MDE) DLCT from January 2019 to June 2020. The ECVs in the RV and LV walls were calculated by using iodine density as derived from spectral data pertaining to MDE. Statistical analyses were performed with one-way repeated analysis of variance with the Tukey post hoc test or the Kruskal-Wallis test with the Steel-Dwass test and linear regression analysis.

**Results:** The PEA- and BPA-naive group showed significantly higher ECVs than the PEA- or BPA-treated group and control group in the septum ( $28.2\% \pm 2.9$  vs  $24.3\% \pm 3.6$ ,  $P = .005$ ), anterior right ventricular insertion point (RVIP) ( $32.9\% \pm 4.6$  vs  $25.3\% \pm 3.6$ ,  $P < .001$ ), posterior RVIP ( $35.2\% \pm 5.2$  vs  $27.3\% \pm 4.2$ ,  $P < .001$ ), mean RVIP ( $34.0\% \pm 4.2$  vs  $26.3\% \pm 3.4$ ,  $P < .001$ ), RV free wall ( $29.5\% \pm 3.3$  vs  $25.9\% \pm 4.1$ ,  $P = .036$ ), and mean RV wall ( $29.1\% \pm 3.0$  vs  $26.1\% \pm 3.1$ ,  $P = .029$ ). There were no significant differences between the PEA- or BPA-treated group and control subjects in these segments (septum,  $P = .93$ ; anterior RVIP,  $P = .38$ ; posterior RVIP,  $P = .52$ ; mean RVIP,  $P = .36$ ; RV free wall,  $P = .97$ ; and mean RV,  $P = .33$ ). There were significant correlations between ECV and mean pulmonary artery pressure (PAP) or brain natriuretic peptide (BNP) in the mean RVIP (mean PAP:  $R = 0.66$ ,  $P < .001$ ; BNP:  $R = 0.44$ ,  $P = .014$ ) and the mean RV (mean PAP:  $R = 0.49$ ,  $P = .005$ ; BNP:  $R = 0.44$ ,  $P = .013$ ).

**Conclusion:** Right ventricular and right ventricular insertion point extracellular volumes could be noninvasive surrogate markers of disease severity and reverse tissue remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

© RSNA, 2021

Online supplemental material is available for this article.

The evaluation of right ventricular (RV) function is essential in pulmonary hypertension. RV decompensation is strongly related to a worsening clinical condition and mortality (1,2). In the left ventricle (LV), myocardial fibrosis, as assessed with extracellular volume (ECV) by using T1 mapping, is associated with ventricular function, hemodynamics, and clinical severity (3,4). Therefore, tissue evaluation in the RV, especially myocardial fibrosis, is of great interest to clinicians. In pulmonary hypertension, an increased rate of myocardial fibrosis may initially help the myocardium withstand high pressures and support ventricular shape. However, fibrosis eventually leads to noncompliance, cardiac dysfunction, and

disease progression (5,6). Increased pressure overload, such as in pulmonary hypertension, results in mostly reactive interstitial fibrosis (7,8), which is characterized by an increase in collagen synthesis with little or no loss of viable myocardium and may be (at least partly) reversible (6,8,9). Yoshida et al (10) recently demonstrated that reactive myocardial fibrosis in the RV could be reversed through inhibition of nuclear factor  $\kappa$ B in pulmonary artery-banded rats. Furthermore, several studies have demonstrated that the amelioration of RV pressure by pulmonary vasodilators or vagal nerve stimulation overload resulted in a reduction of fibrosis in animal models with pulmonary hypertension and RV failure (11–14).

This copy is for personal use only. To order printed copies, contact [reprints@rsna.org](mailto:reprints@rsna.org)

## Successful epoprostenol withdrawal and termination with an aid of the exercise stress test in pulmonary arterial hypertension

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

エポプロステノール（EPO）の持続静注療法は、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の運動能力と生存率を向上させるが、副作用を伴う。本研究では、運動負荷試験を用いて EPO を安全に減量・中止できた経験を紹介することを目的とした。

この後ろ向き研究では、EPO からの離脱に成功した PAH 患者を対象とした。EPO 投与前、休薬時、休薬後の血流動態データが得られた。平均肺動脈圧（mPAP）が 25mmHg 未満に低下した状態が 1 年以上続いた後、右心カテーテル下での運動負荷試験を実施した。運動性肺高血圧症が記録されなかった場合（mPAP-CO slope < 3）に EPO は中止した。

EPO の投与を受けた 99 名の患者のうち、10 名が安全に中止することに成功した。mPAP は投与前の 61（54-71）mmHg から休薬前には 19（17-21）mmHg に減少し、EPO 中止の 1 年後には 19（14-23）mmHg と横ばいだった。中央値で 32 カ月の追跡調査の結果、すべての患者が生存した。正常な血行動態機能を回復した PAH 患者は、運動負荷試験を行うことで EPO から安全に離脱できる可能性がある。

### A. 研究目的

安静時の血行動態の正常化を達成し、運動負荷試験を用いて EPO 投与の中止に成功した患者の経験を報告する。

### B. 研究方法

本研究は後ろ向き研究で、EPO からの離脱に成功した PAH 患者を対象とした。EPO 投与前、休薬時、休薬後の血流動態データが得られた。平均肺動脈圧（mPAP）が 25mmHg 未満に低下した状態が 1 年以上続いた後、右心カテーテル下での運動負荷試験を実施した。運動性肺高血圧症が記録されなかった場合（mPAP-CO slope < 3）に EPO は中止した。

### C. 研究結果

mPAP は投与前の 61（54-71）mmHg から休薬前には 19（17-21）mmHg に減少し、EPO 中止の 1 年後には 19（14-23）mmHg と横ばいだった。中央値で 32 カ月の追跡調査の結果、すべての患者が生存した。

### D. 考察

一般的に、安静時 PAP の上昇が検出されるのは、肺循環の 50%以上が閉塞されてからである（有効肺血流、 $\leq 50\%$ ）。したがって、安静時の血行動態が正常であっても、重大な血管閉塞の存在を否定することはできない。運動中の mPAP-CO slope が 3.0 以上の場合、安静時の mPAP が 25mmHg 未満であっても、肺血管障害や残存する肺リモデリングを示している可能性がある。運動負荷試験は、EPO の安全な離脱が可能かを裏付けてくれる可能性がある。

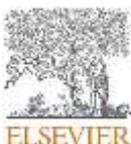
## **E. 結論**

正常な血行動態機能を回復した PAH 患者は、運動負荷試験を行うことで EPO から安全に離脱できる可能性がある。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Takeuchi K, Goda A, Ito J, et al. Successful epoprostenol withdrawal and termination with an aid of the exercise stress test in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2022;346:80-85. doi:10.1016/j.ijcard.2021.11.041.

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](https://www.elsevier.com/locate/ijcard)

## Successful epoprostenol withdrawal and termination with an aid of the exercise stress test in pulmonary arterial hypertension

Kaori Takeuchi, Ayumi Goda<sup>\*</sup>, Junnosuke Ito, Hanako Kikuchi, Takumi Inami, Takashi Kohno, Kyoko Soejima, Toru Satoh

Department of Cardiovascular Medicine, Kyorin University Hospital, Tokyo, Japan

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Pulmonary hypertension  
Epoprostenol  
Withdrawal  
Exercise

### ABSTRACT

Continuous infusion of intravenous epoprostenol (EPO) improves exercise capacity and survival in pulmonary arterial hypertension (PAH); however, it is associated with side effects. This study aimed to describe our experience on safe EPO withdrawal with the aid of an exercise stress test.

This retrospective review included patients with PAH who were successfully withdrawn from EPO. Haemodynamic data were obtained before EPO administration, at withdrawal, and after discontinuation. After the mean pulmonary arterial pressure (mPAP) decreased to <25 mmHg for at least 1 year, an exercise test under right heart catheterisation was performed. If exercise pulmonary hypertension was not record (mPAP - cardiac output slope < 3), EPO was withdrawn.

Of the 99 patients who received EPO, ten were identified as having undergone withdrawal or termination. mPAP decreased from 61 (54–71) mmHg before treatment to 19 (17–21) mmHg before withdrawal and remained unchanged, at 19 (14–23) mmHg, 1 year after EPO discontinuation. After a median follow-up of 32 months, all the patients survived.

Patients with PAH who recovered their normal haemodynamic function were safely withdrawn from EPO with the aid of an exercise stress test.

### 1. Introduction

Epoprostenol (EPO) was the first therapy to be approved for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). In 20 years since the introduction of EPO, which was approved in 1999 in Japan, the survival of patients with PAH has greatly improved compared to the era before the development of this disease-specific treatment [1]. Several effective oral PAH-specific drugs are currently available. Furthermore, upfront triple combination therapy has dramatically improved the prognosis of PAH [2]. There have been some cases in which haemodynamics normalised for a certain period under EPO infusion.

There is a paucity of published data on how to safely transit patients on ambulatory EPO drip infusion to oral therapy in the event of complications and problems during parenteral administration of prostacyclins, including frequent bloodstream infections, inability to set an adequate dosage of EPO or intolerable side effects such as severe thyroid disorder and unpleasant vasodilatory symptoms. EPO withdrawal and transition to subcutaneous or oral prostacyclin alternatives in selected

patients with PAH have also been reported. However, the criteria for withdrawal or decrease in the amount of EPO remain unclear [3,4].

In contrast, exercise pulmonary hypertension (pH) is considered to reflect early pulmonary vascular disorder and may be used to evaluate the degree of pulmonary vascular abnormality in patients with very mild PH [5]. In patients with PAH who recovered near-normal haemodynamics and were eligible for EPO withdrawal, a near-normal exercise response would signify an achievement of reverse remodelling of the pulmonary arteries and healed vascular dysfunction.

We report our experience with patients who achieved normalised haemodynamics at rest and succeeded in weaning the EPO dosage to termination using the exercise stress test.

### 2. Methods

A retrospective review was performed on consecutive patients with PAH treated at our hospital (2009–2019) who were successfully weaned off EPO. This study complied with the Declaration of Helsinki and was

<sup>\*</sup> Corresponding author at: Department of Cardiovascular Medicine, Kyorin University Hospital, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan.  
E-mail address: [ayumigoda@ks.kyorin-u.ac.jp](mailto:ayumigoda@ks.kyorin-u.ac.jp) (A. Goda).

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.041>

Received 20 July 2021; Received in revised form 16 October 2021; Accepted 15 November 2021

Available online 17 November 2021

0167-5273/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.



## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の日本人患者におけるセレキシパグ：二重盲検多施設共同第 3 相試験

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

セレキシパグは、経口投与が可能な非プロスタノイド構造のプロスタサイクリン受容体(IP 受容体)作動薬である。本試験において、我々は日本人慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者におけるセレキシパグの有効性及び安全性を検証した。

本試験は、第 III 相、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験として実施した。主要評価項目は、ベースラインから投与 20 週後までの肺血管抵抗の変化とした。

主解析は Full Analysis Set 集団 78 症例であった。安静時肺血管抵抗のベースラインからの変化量(Mean±SD)は、投与 20 週後ではセレキシパグ投与群  $-98.2 \pm 111.3 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ 、プラセボ投与群  $-4.6 \pm 163.6 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$  であった。安静時肺血管抵抗の投与 20 週後までの変化量のプラセボ投与群との平均値の差(95%信頼区間)は  $-93.5(-156.8, -30.3) \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$  であり、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比較して安静時肺血管抵抗が有意に低下した( $P=0.006$ 、Wilcoxon 順位和検定)。PVRI、心係数、全肺抵抗、SvO<sub>2</sub>、Borg 呼吸困難指数も有意な改善が認められた。

セレキシパグは肺動脈内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者に対して肺血行動態を改善した。

### A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞し、その結果、肺循環に異常をきたし、肺動脈圧(PAP)や肺血管抵抗(PVR)が上昇し、右心不全に繋がる予後不良の疾患である。CTEPH の治療として、はじめに器質化した血栓を内膜と共に摘出する肺動脈内膜摘除術(PEA)の適応が検討、実施される。PEA は CTEPH に対する唯一の根治療法であるが PEA の適応とならない患者あるいは PEA 後に肺高血圧症が残存又は再発する患者も多く存在する。このような患者に対しては、バルーン肺動脈形成術(BPA)の適応が検討、実施されている。また、肺血管拡張薬が CTEPH に対して使用されているが、CTEPH を適応症とする薬剤は可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬であるリオシグアトのみであり、CTEPH に対する肺血管拡張薬の有効性を証明したランダム化比較対照試験は非常に少ない(2, 7, 10, 14, 15)。このような背景から、CTEPH に対する治療法のひとつとして、肺血管拡張薬の充実が望まれる。

セレキシパグは、経口投与が可能な非プロスタノイド構造の選択的プロスタサイクリン受容体(IP 受容体)作動薬であり、その特徴は、セレキシパグの活性代謝物である MRE-269 が IP 受容体への高い選択性を示すことである。PAH 患者を対象としたセレキシパグのプラセボ対照二重盲検国際共同第 III 相試験(GRIPHON 試験)において、morbidity/mortality イベント発生リスクを 40%抑制することが示された。日本人 CTEPH 患者を対象としたセレキシパグのプラセボ対照二重盲検第 II 相試験では、主要評価項目である PVR の有意な改善は認められなかったが、セレキシパグ投与群で肺血行動態の改善傾向が認められた。

本報では、セレキシパグの CTEPH に対する有効性及び安全性について検証することを目的に実施した日本人 CTEPH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検第 III 相試験(NS304C-P3-1 試験)について報告する。本試験は BPA が日本において施行され始めてからの初の薬物治療のランダム化臨床試験であり、BPA 治療歴のある患者も本試験に組み入れられた。

## B. 研究方法

肺換気/血流スキャン、肺血管造影及び胸部造影 CT のうち 2 つ以上の検査により肺血流部分の欠損を認め CTEPH と診断され、器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能と判断された、PEA 後に肺高血圧症が持続又は再発した又は高リスク(合併症、高齢等)やその他の理由で PEA を施行しない 20 歳以上 85 歳以下の日本人患者を対象とした。治験薬投与開始前 30 日以内に実施した右心カテーテル検査による安静時肺血行動態をベースライン値とし、平均肺動脈圧(mPAP)が 25 mmHg 以上、肺動脈楔入圧(PAWP)又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下、PVR が  $360 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$  を超えている患者を対象とした。妊婦、全肺気量(TLC)が TLC 予測値の 60%未満及び Child-Pugh クラス B 又は C の患者は除外した。

また、肺血行動態のベースライン測定日前 90 日以内にプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)及びその誘導体の投与を受けた患者を除外した(ベラプロストナトリウムについては 1 週間)。

リオシグアト、エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)、ホスホジエステラーゼ-5(PDE5)阻害薬又はカルシウム拮抗薬の併用は可能としたが、肺血行動態のベースライン値測定の 90 日以上前から一定の用法・用量で投与されていることを条件とした。PEA 及び/又は BPA を施行した患者は施行から肺血行動態のベースライン測定日までそれぞれ 180 日、90 日以上経過していることを条件とし、試験期間中の施行を禁止した。

本研究は、ヒトでの研究を監督する倫理委員会(参加施設または地域で実施された)が設定した倫理原則とヘルシンキ宣言に従って実施された。試験デザインは、施設の IRB に承認された。本試験組み入れ前にすべての被験者から文書にて同意を取得した。

本試験は、第 III 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。日本人 CTEPH 患者を対象としたセレキシパグのプラセボ対照二重盲検第 II 相試験の結果から、セレキシパグ群における PVR の変化量 (mean SD)  $-104 \pm 191 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ 、プラセボ群における PVR の変化量  $26 \pm 180 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$  を用い、有意水準両側 5%、検出力 80%としたとき、Wilcoxon 順位和検定で有意差を見出すために必要な被験者数は、1 群あたり 34 例、合計 68 例であり、解析除外割合を約 5%と仮定して目標症例数は 72 例とし、患者はセレキシパグ投与群又はプラセボ投与群にそれぞれ 1 : 1 に無作為に割り付けられた。

セレキシパグ 1 回 200  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回投与から開始し、忍容性を勘案しながら 1,600  $\mu\text{g}$ /回まで漸増した。増量幅は 200  $\mu\text{g}$ /回とし、増量間隔は各用量とも 3 日間以上とした。12 週間以内に患者毎の最大耐用量を決定し、その後、8 週間は維持用量で投与を継続した(Figure 1)。肺血行動態は、横臥にてスワングアンツカテーテル法によって実施した。心拍出量(CO)の算出には、熱希釈法又は indirect Fick 法を用いて試験期間中は患者毎に同じ方法で実施した。

有効性主要評価項目は安静時 PVR のベースラインから投与 20 週後までの変化量とした。有効性副次評価項目は PVR 以外の肺血行動態、EQ-5D-5L の投与 20 週後の変化量、6 分間歩行距離(6MWD)、Borg 呼吸困難指数、NT-proBNP の Visit 毎の変化量、NYHA/WHO 機能分類クラスの Visit 毎の推移とした。有効性探索的評価項目は投与 20 週後までの臨床症状の悪化(死亡、CTEPH 関連の入院)とした。安全性評価項目は、Visit 毎の副作用、臨床検査値、バイタルサイン、心電図とした。本試験を完了した患者は、長期投与試験に参加可能であった。

有効性評価項目の主解析は Full Analysis Set (FAS)集団を対象とし、PVR、PVRI、混合静脈血酸素飽和度(SvO<sub>2</sub>)、Borg 呼吸困難指数及び NT-pro-BNP の変化量を、Wilcoxon 順位和検定を用いてセレキシパグ投与群とプラセボ投与群で比較した。mPAP、CI、平均右房圧(mRAP)、全肺抵抗 (TRP)、6MWD、EQ-5D-5L については対応のない t 検定で比較した。NYHA/WHO 機能分類クラスの Visit 毎の推移は Fisher の直接確率計算法で比較した。主に試験途中で中止した患者が該当するが、投与 20 週後のデータが欠測した場合は、BOCF、LOCF 又は最悪値(死亡した場合)で補填し、終了時のデータとした。臨床症状の悪化は log rank 検定により

生存曲線の群間比較を行った。安全性評価項目は Safety analysis set (SAF) 集団を対象として解析した。有意差は、 $p < 0.05$  と定義した(両側検定)。すべての解析は、SAS (version 9.4)を用いた。

### C. 研究結果

2016～2019年の間に同意取得した被験者 104 例が 61 施設で組み入れられ、そのうち 78 例(男性 20 例、女性 58 例)が治験薬を投与された。疾患分類のうち、器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能と判断された患者が最も多かった。約 60%の患者がリオシグアトを投与されており、治験薬投与期間中、用量は変更されなかった。

セレキシパグ投与群 39 例のうち 5 例(3 例; 有害事象の発現、2 例; 同意撤回)、プラセボ投与群 39 例のうち 4 例(4 例; 有害事象の発現)が中止した。

ベースラインから投与 20 週後の PVR の変動を Figure 3 に、肺血行動態パラメータ及びその他の有効性評価項目の変動の要約を Table 3 に、そして NYHA/WHO 機能分類クラスのスフトテーブルを Table 4 に示した。安静時 PVR のベースラインからの変化量(Mean $\pm$ SD)は、投与 20 週後ではセレキシパグ投与群  $-98.2 \pm 111.3$  dyn $\cdot$ s/cm<sup>5</sup>、プラセボ投与群  $-4.6 \pm 163.6$  dyn $\cdot$ s/cm<sup>5</sup> であった。安静時 PVR の投与 20 週後までの変化量のプラセボ投与群との平均値の差(95%信頼区間)は  $-93.5$  ( $-156.8$ ,  $-30.3$ ) dyn $\cdot$ s/cm<sup>5</sup> であり、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比較して安静時 PVR が有意に低下した( $P=0.006$ , Wilcoxon 順位和検定)。PVR について、性別、年齢、疾患分類、PEA、BPA 施行歴の有無、リオシグアト又は ERA 併用の有無、ベースライン時の PVR のいずれのサブグループ解析においても、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比べて PVR が低下する傾向が認められた。肺血管拡張薬を併用していない患者においては、セレキシパグ投与群 ( $n=13$ )の投与 20 週後の PVR のベースラインからの変化量(Mean $\pm$ SD)は、 $-113.2 \pm 140.7$  dyn $\cdot$ s/cm<sup>5</sup>、プラセボ投与群( $n=13$ )では  $29.1 \pm 26.8$  dyn $\cdot$ s/cm<sup>5</sup> であり、これらの値から算出したセレキシパグ投与 20 週後の治療効果[平均値の差(95%信頼区間)]は  $-140.1$  ( $-264.7$ ,  $-15.4$ ) dyn $\cdot$ s/cm<sup>5</sup> であった( $P=0.026$ , Wilcoxon 順位和検定)。セレキシパグの維持用量別解析では、維持用量が高い患者において、より PVR が低下する傾向が認められた。

CI については、投与 20 週後までの変化量のプラセボ投与群との平均値の差(95%信頼区間)は  $0.487$  ( $0.262$ ,  $0.711$ ) L/min/m<sup>2</sup> であり、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比較して有意に上昇した( $P < 0.001$ , 対応のない  $t$  検定)。SvO<sub>2</sub> については、投与 20 週後までの変化量のプラセボ投与群との平均値の差(95%信頼区間)は  $2.58$  ( $0.30$ ,  $4.87$ )% であり、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比較して有意に上昇した( $P=0.029$ , Wilcoxon 順位和検定)。Borg 呼吸困難指数については、投与 20 週後までの変化量のプラセボ投与群との平均値の差(95%信頼区間)は  $-0.85$  ( $-1.58$ ,  $-0.11$ ) であり、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比較して有意に低下した( $P=0.036$ , Wilcoxon 順位和検定)。一方、mRAP、mPAP、6MWD、NT-proBNP 及び EQ-5D-5L のベースラインから投与 20 週後までの変化量については、群間で有意差は認められなかった。WHO 機能分類クラスについては、大半の症例が投与 20 週後まで不変であった。臨床症状の悪化はセレキシパグ投与群で 1 例、プラセボ群で 1 例認められた。

セレキシパグ投与群及びプラセボ投与群において 10%以上に発現した副作用(因果関係なしを除く)を Table 5 に示した。副作用は、セレキシパグ投与群で 39 例中 35 例(89.7%)、プラセボ投与群で 39 例中 20 例(51.3%)に認められた。10%以上に発現した副作用は、セレキシパグ投与群で、頭痛(53.8%)、下痢(41.0%)、悪心(33.3%)、倦怠感(23.1%)、顎痛及び食欲減退(20.5%)、筋肉痛及び嘔吐(15.4%)、関節痛(10.3%)であった。これらの副作用は一般的に PGI<sub>2</sub> 製剤を用いた際にみられるものであり、多くは対症療法を実施することで中止することなく軽快又は回復した。

重篤な有害事象はセレキシパグ投与群で心房頻脈、右室不全が各 1 例(2.6%)、プラセボ群で心肺停止、結腸癌、喀血が各 1 例(2.6%)認められた。セレキシパグ投与群で発現した心房頻脈は中等度で、治験薬との因果関係は否定されなかった。右室不全は中等度で、治験薬との因果関係は否定された。

#### D. 考察

本研究で、主要評価項目である安静時 PVR の投与 20 週後までの変化量のプラセボ投与群との平均値の差 (95%信頼区間)は-93.5(-156.8, -30.3)dyn·s/cm<sup>5</sup>であり、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比較して安静時 PVR が有意に低下した(P=0.006、Wilcoxon 順位和検定)。副次評価項目である PVRI、CI、TPR、SvO<sub>2</sub> 及び Borg 呼吸困難指数も有意に改善した。また、セレキシパグを最大で 1 回 1600 µg、1 日 2 回投与した時の忍容性が認められた。

PEA は CTEPH の唯一の根治療法であるが、CTEPH 患者のうち、PEA が不適応又は患者の手術拒否等による PEA 非施行例や PEA 後に肺高血圧症が残存した患者が相当な割合で存在することが報告されている (10-12)。このような患者に対しては、肺血管拡張薬による薬物療法、または、BPA による治療が行われている (1)。本試験は BPA が施行され始めてからの初の薬物治療のランダム化臨床試験であり、BPA 治療歴のある患者及び肺血管拡張薬を併用している患者を組み入れて有効性を証明した最初の試験である。

本試験では PVR を主要評価項目とした。CTEPH 患者への治療介入による PVR の低下が予後の改善に繋がることを示唆した報告は多く、特に、PVR を 500 dyn·s/cm<sup>5</sup> 未満に低下させることは意義があると考えられる (27, 28)。本試験のセレキシパグ投与群ではベースライン時 523.4±132.8 dyn·s/cm<sup>5</sup> から投与 20 週時には 500 dyn·s/cm<sup>5</sup> 未満である 425.3±158.6 dyn·s/cm<sup>5</sup> まで低下した。以上より、CTEPH 患者にセレキシパグを投与することは PVR の低下を介して予後の改善につながる可能性があり、この PVR 低下の効果は臨床的意義を有すると考えられる。

他の肺血管拡張薬とセレキシパグを併用した患者と比較してセレキシパグ単剤の治療だった患者において PVR の低下は大きく、有意に低下した(P=0.026、Wilcoxon 順位和検定)。このことから、リオシグアトと同様、CTEPH 患者に対する薬物療法の第一選択になる可能性が示唆された。さらに、PEA、BPA 施行歴の有無、リオシグアト又は ERA 併用の有無、のサブグループ解析の結果いずれにおいても、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比べて PVR は改善傾向を示した。現在の臨床現場において、PEA、BPA が施行され、リオシグアト等の肺血管拡張薬が投与される CTEPH 患者が多いが、こうした既存の治療を実施している CTEPH 患者に対してもセレキシパグを add-on することで、更なる PVR の低下に繋がる可能性が示唆された。

一方、副次評価項目である mPAP 及び 6MWD は、プラセボ投与群と比較してセレキシパグ投与群における有意な改善は認められなかった。この要因として、日本国内での限られた症例数であったことと、本試験では、BPA 治療後の患者及びリオシグアト、ERA 及び PDE5 阻害剤を併用する患者の参加が可能であったため、mPAP がすでにある程度低下し、運動耐用能が比較的保たれている患者が多かったことが考えられた。実際に、本試験の mPAP 及び 6MWD のベースラインの平均値を他の CTEPH を対象とした臨床試験と比較しても症状が改善された症例が多く組み入れられたことが明らかだった (online supplementary Table S2) 29-31)。また、本試験では、セレキシパグ投与による脈拍数の変化はほとんど認められなかったことから、CI の有意な上昇は心拍数の増加によるものではなく、一回拍出量の増加によるものと考えられた。したがって、mPAP においては、セレキシパグ投与によって肺動脈平滑筋が弛緩し PVR が低下したが、それに起因して右心の負荷が減少し、一回拍出量が増加したこともプラセボに対する優越性を示すことが困難であった一因と推測された。6MWD においては、ESC/ERS ガイドラインにおいて治療目標が > 440m であること、ベースライン時において 6MWD が長い患者においては天井効果があることが報告されていることから、プラセボに対する治療効果を示すことは困難であったと推測された。なお、本試験での 6MWD 終了後における労作時の息切れ及び呼吸困難の評価のために実施した Borg 呼吸困難指数は有意に低下したため、6MWD の延長は認められなかったものの、呼吸苦が低減した状態で同程度の距離を歩行することができた可能性が示唆された。

安全性においては、PGI<sub>2</sub> 製剤に特徴的な有害事象の発現率が高く、安全性プロファイルは PAH を対象とした他の試験と同様であった。重篤な有害事象は少なく、多くが軽度又は中等度であった。発現時投与量別解析により 400~800 µg/日で最も有害事象の発現率が高く、有害事象の多くが用量調節期間に発現したものであ

た。投与量の増加に伴って発現率が上昇する有害事象はなかった。低血圧に関連する有害事象の発現率はセレキシパグ投与群で 7.7%認められたが、いずれも軽度でセレキシパグの投与を変更せずに回復した。甲状腺機能異常に関連した有害事象は認められなかった。以上より、セレキシパグは CTEPH 患者において最大 1600 µg/回投与まで安全性及び十分な忍容性が認められた。

本試験は、投与期間 20 週と、一般の臨床現場と比較して投与期間が短く、日本人患者 78 例のみの成績となる。また、重度の閉塞性肺疾患及拘束性肺疾患、狭心症及び間欠性跛行等、特に 6 分間歩行試験に支障となる疾患を合併している患者、中等度以上の腎障害患者及び肝障害患者、妊婦は除外した。市販後はこのような患者にも投与される可能性があるがデータがないため、Study limitations と考えられる。

## E. 結論

セレキシパグは忍容性及び安全性に問題なく、PEA 不能と判断された CTEPH 患者や PEA 後に肺高血圧症が持続又は再発した CTEPH 患者の肺血行動態を改善した。これは、セレキシパグの投与により CTEPH 患者の予後改善につながる可能性があり、臨床的意義を有すると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, Sakao S, Abe K, Matoba S, Motoki H, Takama N, Ako J, Ikeda Y, Joho S, Maki H, Saeki T, Sugano T, Tsujino I, Yoshioka K, Shiota N, Tanaka S, Yamamoto C, Tanabe N, Tatsumi K. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. November 2021. doi:10.1183/13993003.01694-2021.



## Early View

Original research article

### **Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension**

Takeshi Ogo, Hiroto Shimokawahara, Hideyuki Kinoshita, Seiichiro Sakao, Kohtaro Abe, Satoaki Matoba, Hirohiko Motoki, Noriaki Takama, Junya Ako, Yasuhiro Ikeda, Shuji Joho, Hisataka Maki, Takahiro Saeiki, Teruyasu Sugano, Ichizo Tsujino, Koichiro Yoshioka, Naoki Shiota, Shinichi Tanaka, Chieko Yamamoto, Nobuhiro Tanabe, Koichiro Tatsumi,

Please cite this article as: Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, *et al*. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01694-2021>).

This manuscript has recently been accepted for publication in the *European Respiratory Journal*. It is published here in its accepted form prior to copyediting and typesetting by our production team. After these production processes are complete and the authors have approved the resulting proofs, the article will move to the latest issue of the ERJ online.

Copyright ©The authors 2021. For reproduction rights and permissions contact [permissions@ersnet.org](mailto:permissions@ersnet.org)

## 酸素吸入は慢性血栓栓性肺高血圧症症例の肺動脈を選択的に拡張する

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

肺慢性血栓栓性肺高血圧症（CTEPH）に対するバルーン肺動脈形成術（BPA）の合併症である肺傷害は、平均肺動脈圧（mPAP）が高いと悪化することが先行研究で判明している。多くの施設で mPAP を低下させる目的で BPA 施行時に酸素投与が行われているが、酸素投与が CTEPH 症例の血行動態に与える影響は明らかになっていない。

本研究では、52 例の CTEPH 症例を対象として、初回 BPA 前の右心カテーテル検査時に、室内気吸入下と酸素投与（5 L/min、10 分間）下での血行動態を評価した。その結果、酸素投与により mPAP は  $3.8 \pm 3.2$  mmHg ( $p < 0.001$ )、肺血管抵抗は  $0.8 \pm 1.8$  Wood units ( $p < 0.001$ )、有意に低下した。体血管抵抗に対する肺血管抵抗の比は 13.5% 減少した ( $p < 0.001$ )。多変量回帰分析では、室内気での mPAP が、mPAP 低下の唯一の予測因子であった ( $\beta = -0.427$ ,  $p = 0.006$ )。

本研究結果から、これまで経験的に行われてきた酸素投与は、BPA 前の mPAP が高い症例で、選択的な肺動脈の拡張により mPAP を有意に低下させ、肺傷害を予防する効果を有する可能性が示された。

共同研究者：

重歳正尚、幡中邦彦、田淵勲、下川原裕人、宗政充、伊藤浩、松原広己

### A. 研究目的

慢性血栓栓性肺高血圧症（CTEPH）は、肺動脈の狭窄により右心不全に至る指定難病のひとつである。未治療の場合には予後不良で、唯一確立された根治療法は肺動脈血栓内膜摘除術である。バルーン肺動脈形成術（BPA）は、手術不能な CTEPH の代替治療の一つで、バルーンカテーテルを用いて肺動脈の狭窄部を拡張するものである。2001 年に初めて BPA の有効性が報告されたものの、致命的な合併症である肺傷害の発生により、普及には至らなかった。2012 年以降、当院を含む複数の施設から、BPA の手法を改良した結果として、有効性を高め合併症率を低下させた報告が相次いだ。現在では BPA は世界各国で行われており、最新のガイドラインでは CTEPH の治療選択肢の一つに位置付けられている。しかしながら、未だに肺傷害の発症リスクを完全には克服できていない。我々の先行研究により、BPA 後の肺傷害は平均肺動脈圧（mPAP）が高い症例で重症化することが判明している。BPA 前に mPAP を低下させることは、肺傷害の予防に有効であると考えられる。CTEPH 症例では、主に換気・血流ミスマッチにより生理学的メカニズムである低酸素性肺血管収縮が起こるために低酸素血症となる。安全・安価かつ簡便な酸素投与によりこの現象が緩和されれば、mPAP が低下し、肺傷害の悪化を予防し、BPA の安全性向上に寄与することができる。そのため我々は、BPA の安全性を高める戦略の一つとして酸素投与を行ってきた。肺動脈性肺高血圧症症例では、酸素投与により mPAP が低下し心係数が増加することが報告されている。しかしながら CTEPH 症例に対する酸素投与の急性効果に関するデータは乏しい。そこで、本研究では、BPA 施行前の CTEPH 症例において、酸素投与が血行動態に与える影響を明らかにすることを目的として検討を行った。

## B. 研究方法

本研究は、国立病院機構岡山医療センターの臨床研究倫理審査委員会の承認（H26-RINKEN-55）を受け、各症例から文書同意を得た後に行った（UMIN 試験 ID：UMIN000026882）。国立病院機構岡山医療センターで 2015 年 5 月から 2017 年 5 月の間に初回 BPA を実施した成人 CTEPH 症例を連続して登録した。

BPA 施行前に右心カテーテル検査で室内気吸入下での血行動態を評価した後、酸素投与（5 L/min、10 分間）下で再び測定した。右房圧、mPAP、肺動脈楔入圧、混合静脈酸素飽和度を測定し、熱希釈法により心拍出量を測定した。その後、マスクを用いて 5 L/min の酸素を 10 分以上投与し、血行動態を測定した。肺血管抵抗（PVR）と体血管抵抗（SVR）は、上記で測定した血行動態パラメータに基づいて算出し、血管拡張作用の肺選択性を示す指標として PVR/SVR 比を算出した。

mPAP の変化と酸素投与前のデータとの関係を調べるために単変量線形回帰解析を、また、mPAP 低下に対する各変数の影響を調べるために多変量解析を行った。さらに、血管拡張薬投与例と非投与例の変数を二元配置反復測定分散分析で比較した。統計学的検討は、IBM SPSS 25（IBM, Armonk, NY, USA）を用いて行った。

## C. 研究結果

対象 CTEPH 症例は 52 例（平均年齢 65.2±11.3 歳、女性 41 例[79%]）であった。25 例（48%）は WHO 機能分類 III/IV であった。

酸素投与の忍容性は良好であった。mPAP は室内気下で 40.4 ± 8.8 mmHg であったが、酸素投与により 36.6 ± 8.1 mmHg へと 3.8±3.2 mmHg（ $p < 0.001$ ）、9.2%有意に低下した。心係数は 2.51（2.17–2.99）L/min/m<sup>2</sup> から 2.37（2.09–2.71）L/min/m<sup>2</sup> へ軽度低下し、PVR は 8.5 ± 3.7 Wood units から 7.8 ± 3.2 Wood units へ 0.8±1.8 Wood units 有意に減少した（ $p < 0.001$ ）。SVR は酸素投与により軽度上昇し、PVR/SVR は 13.5%有意に減少した（ $p < 0.001$ ）。

単変量線形回帰分析では、室内気での mPAP（ $\beta = -0.382$ 、 $p = 0.005$ ）と室内気での PVR（ $\beta = -0.297$ 、 $p = 0.032$ ）が酸素投与による mPAP の減少と有意に相関していた。多変量解析では、室内気での mPAP のみが酸素投与による mPAP 低下の有意な予測因子であった（ $\beta = -0.427$ 、 $p = 0.006$ ）。

52 例のうち 23 例（44%）に 1 種類以上の肺血管拡張薬が投与されていた。血管拡張薬投与群で血圧と SVR が有意に低いことを除いて、非投与群と比較して室内気での血行動態に差はなかった。mPAP は両群とも酸素投与により有意に低下したが、血管拡張薬投与群と非投与群の間で mPAP に対する酸素の効果に有意差は認められなかった。

## D. 考察

BPA により、CTEPH 症例の症状、血行動態、生命予後が改善することが多数報告されている。一方で BPA による肺傷害は、9.6~60%の症例に発生する。我々の先行研究では、mPAP が 40 mmHg 以上の症例で肺傷害が重症化し人工呼吸が必要となっていたため、BPA 施行前に mPAP を下げることが重要である。術前にエポプロステノール投与を行ったが mPAP 低下は 3 mmHg に止まった。エポプロステノールよりも安価なリオシグアトの CTEPH 症例での第 3 相試験では、mPAP が 4.7 mmHg 減少したが、投与量を治療量まで漸増するのに 8 週間を要する。さらに、頭痛、めまい、低血圧などの副作用により、最大投与量に到達できない症例もある。本研究は、CTEPH 症例に対する酸素投与の急性効果を初めて明らかにした。10 分間の 5 L/min 酸素吸入で、選択的肺動脈拡張により mPAP を 3.8 mmHg 有意に低下させることができた。この効果は血管拡張薬の使用の有無にかかわらず認められた。

## E. 結論

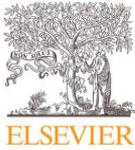
CTEPH 症例において、5 L/min の酸素吸入は、肺血管拡張薬投与の有無にかかわらず、選択的な肺動脈の

拡張により mPAP を有意に低下させることが明らかとなった。これまで経験的に行われてきた酸素投与は、BPA 前のmPAP が高い症例で特に肺傷害を予防し、治療の安全性を高めるために有用であると考えられた。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Shigetoshi M, Hatanaka K, Ogawa A, Tabuchi I, Shimokawahara H, Munemasa M, Ito H, Matsubara H. Oxygen inhalation can selectively dilate pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before balloon angioplasty. J Cardiol. 2022 Feb;79(2):265–9.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jjcc](http://www.elsevier.com/locate/jjcc)

Original article

## Oxygen inhalation can selectively dilate pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before balloon angioplasty



Masataka Shigetoshi (MD)<sup>a,b</sup>, Kunihiko Hatanaka (MD, PhD)<sup>a</sup>, Aiko Ogawa (MD, PhD)<sup>c</sup>,  
Isao Tabuchi (MD)<sup>a</sup>, Hiroto Shimokawahara (MD, PhD)<sup>a</sup>, Mitsuru Munemasa (MD, PhD)<sup>a</sup>,  
Hiroshi Ito (MD, PhD, FJCC)<sup>b</sup>, Hiromi Matsubara (MD, PhD)<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, National Hospital Organization Okayama Medical Center, 1711-1 Tamasu, Kita-ku, Okayama 701-1192, Japan

<sup>b</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

<sup>c</sup> Department of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 30 June 2021

Revised 22 August 2021

Accepted 31 August 2021

Available online 23 September 2021

#### Keywords:

Pulmonary arterial pressure

Pulmonary circulation

Physiology

Thrombosis

Oxygen

### ABSTRACT

**Background:** Pulmonary injury is a major complication of balloon pulmonary angioplasty (BPA) for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Lung injury after BPA can be exacerbated by a high mean pulmonary arterial pressure (PAP). Although oxygen inhalation is expected to lower mean PAP in patients with CTEPH, no relevant investigation has been conducted.

**Methods:** Consecutive patients with CTEPH who underwent BPA were enrolled in this study. We evaluated the hemodynamics using right heart catheterization while breathing ambient air and with administration of 5 L/min oxygen for 10 min.

**Results:** This study included 52 consecutive patients with CTEPH, of whom 23 (44%) were treated with specific pulmonary vasodilators. Exposure to oxygen was well tolerated. Oxygen administration significantly decreased mean PAP by  $3.8 \pm 3.2$  mmHg ( $p < 0.001$ ) and pulmonary vascular resistance by  $0.8 \pm 1.8$  Wood units ( $p < 0.001$ ). Moreover, the ratio of pulmonary vascular resistance to systemic vascular resistance was significantly reduced by 13.5% ( $p < 0.001$ ). Multivariate regression analysis identified baseline mean PAP ( $\beta = -0.427$ ,  $p = 0.006$ ) as the only significant predictor of decreased mean PAP under oxygen administration. No significant difference in oxygen effect on mean PAP was found between patients with and without vasodilators.

**Conclusions:** In patients with CTEPH, 5 L/min supplemental oxygen inhalation could decrease mean PAP significantly by selective pulmonary artery dilatation, regardless of the usage of vasodilators, and thus could be helpful to maximize the safety of BPA.

**Clinical trial registration:** UMIN Clinical Trials Registry (No.: UMIN000026882); URL: <https://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>.

© 2021 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare, progressive pulmonary vascular disease which usually begins with persistent obstruction of a large and/or middle-sized pulmonary artery following acute pulmonary embolism, and microangiopathy could contribute to the progression of the disease [1]. Patients with CTEPH have poor prognosis if untreated [2], and the only established and potentially curative treatment is pulmonary endarterectomy, which is considered the gold standard therapy.

Balloon pulmonary angioplasty (BPA) is an alternative treatment for inoperable CTEPH, which uses balloon catheters for dilatation of pulmonary artery stenosis. In 2001, Feinstein et al. reported the efficacy of BPA in a series of patients with CTEPH [3]; however, the procedure was not widely adopted because of the high incidence of lung injury, which is a potentially lethal complication. Recently, some institutions, including ours, refined BPA to overcome the low efficacy and high complication rates [4,5]. Although BPA is now performed worldwide and has been described as a therapeutic option in the latest guideline [6], the refined BPA procedure has not fully overcome the risk of onset of lung injury. We previously reported that the severity of lung injury after BPA could be exacerbated by a high mean pulmonary arterial pressure (PAP) [7].

\* Corresponding author.

E-mail address: [matsubara.hiromi@gmail.com](mailto:matsubara.hiromi@gmail.com) (H. Matsubara).

## 間質性肺疾患の死亡率に対する後毛細血管性肺高血圧症の影響

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

肺高血圧症は間質性肺疾患（ILD）患者の死亡率に影響を及ぼすが、ILD患者を対象とした研究のほとんどは、肺高血圧症の生存率への影響に焦点を当てている。そのため、後毛細血管性PHの影響についてはほとんど知られていない。我々は、ILD患者における後毛細血管性PHの有病率と生存率への臨床的影響を評価し、さらに前毛細血管性PHと比較することを目的とした。

### B. 研究方法

2007年5月から2015年12月の間に右心カテーテル検査でPHと診断されたILD患者1152名を対象とした。後毛細血管PHの割合と複合臨床転帰（あらゆる原因による死亡または肺移植と定義）を分析し、前毛細血管性PH患者と比較した。

### C. 研究結果

ILD-PH患者157名のうち32名（20%）が後毛細血管性PHと診断された。前毛細血管性PHの患者と比較して、修正Medical Research Councilスコアが有意に低く、一酸化炭素の拡散能力が高く、安静時のPaO<sub>2</sub>が高く、肺血管抵抗（PVR）が低く、6分間歩行試験時の最低酸素飽和度が高かった。心血管疾患の合併は、後毛細血管性PH患者の死亡リスクの上昇と関連していた。多変量Cox比例ハザード解析において、PVR、ILDと、Gender-Age-Physiology Indexは複合臨床転帰に有意に関連していたが、前毛細血管性PHと後毛細血管性PHの違いは有意な予後因子とならなかった。

### D. 考察

既報によると後毛細血管性PHは、特発性肺高血圧症よりも多くの心血管のリスク因子を持っていることが報告されている。しかし、ILD患者の前毛細血管性PHと後毛細血管性PHに関する心血管のリスク因子の違いについては、まだ十分に理解されていない。本研究では、この2つのPHにおける心血管のリスク因子に有意な差がないことがわかったが、さらなる研究が必要である。

### E. 結論

ILD-PH患者の約5分の1が後毛細血管性PHと診断された。ILD-PH患者においてPVRが死亡率と関連し

ていたが後毛細血管性 PH は予後因子とならなかった。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Teramachi R, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, Furukawa T, Yagi M, Sakamoto K, Hashimoto N and Hasegawa Y 2021 Impact of post-capillary pulmonary hypertension on mortality in interstitial lung disease. *Respir Investig* 2021;59(3):342–349.

## Original article

# Impact of post-capillary pulmonary hypertension on mortality in interstitial lung disease

Ryo Teramachi <sup>a</sup>, Hiroyuki Taniguchi <sup>b</sup>, Yasuhiro Kondoh <sup>b,\*</sup>,  
Tomoki Kimura <sup>b</sup>, Kensuke Kataoka <sup>b</sup>, Toshiki Yokoyama <sup>b</sup>,  
Taiki Furukawa <sup>a,c</sup>, Mitsuaki Yagi <sup>d</sup>, Koji Sakamoto <sup>a</sup>,  
Naozumi Hashimoto <sup>a</sup>, Yoshinori Hasegawa <sup>e</sup>

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

<sup>b</sup> Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, Seto, Aichi, Japan

<sup>c</sup> Department of Medical IT Center, Nagoya University Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

<sup>d</sup> Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Higashinagoya National Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

<sup>e</sup> National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Aichi, Japan

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 20 May 2020

Received in revised form

2 December 2020

Accepted 22 December 2020

Available online 10 February 2021

### Keywords:

Pulmonary hypertension

Interstitial lung disease

Heart

Right heart catheterization

## ABSTRACT

**Background:** Pulmonary hypertension (PH) influences mortality in patients with interstitial lung disease (ILD). Almost all studies on patients with ILD, have focused on the clinical impact of pre-capillary PH on survival. Therefore, little is known about the influence of post-capillary PH. We aimed to assess the prevalence of post-capillary PH and its clinical impact on survival in patients with ILD, followed by comparison with pre-capillary PH.

**Methods:** This retrospective study enrolled 1152 patients with ILD who were diagnosed with PH using right heart catheterization between May 2007 and December 2015. We analyzed the demographics and composite outcomes (defined as death from any cause or lung transplantation) of patients with post-capillary PH and compared them with patients with pre-capillary PH.

**Results:** Thirty-two (20%) of the 157 patients with ILD-PH were diagnosed with post-capillary PH. Patients with post-capillary PH had significantly lower modified Medical Research Council scores, higher diffusion capacity for carbon monoxide, higher resting PaO<sub>2</sub>, lower pulmonary vascular resistance (PVR), and higher lowest oxygen saturation during the 6-min walk test compared to those with pre-capillary PH. Cardiovascular diseases were associated with a higher risk of mortality in patients with post-capillary PH. Multivariate Cox proportional hazards analysis demonstrated no significant difference

**Abbreviations:** ILD, interstitial lung disease; PH, pulmonary hypertension; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; PAH, pulmonary arterial hypertension; RHC, right heart catheterization; CTD, connective tissue disease; mMRC, modified Medical Research Council; 6MWT, 6-min walk test; ATS, American Thoracic Society; Ipc-PH, isolated post-capillary pulmonary hypertension; DPG, diastolic pressure gradient; PVR, pulmonary vascular resistance; WU, Wood units; Cpc-PH, combined post-capillary and pre-capillary PH; GAP, Gender-Age-Physiology; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals; FVC, forced vital capacity; DL<sub>CO</sub>, diffusion capacity for carbon monoxide; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure.



## 肺動脈性肺高血圧症ラットモデルにおける右室心筋の代謝リモデリング

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

肺高血圧症(PH)における肥大した右心室(RV)では、解糖系の亢進があり、そのためトリカルボン酸(TCA)サイクルを介した糖の酸化が抑制されている。最近の研究で我々は、脂肪酸(FA)と糖が PH 患者の RV に蓄積することを報告したが、その詳細は不明である。本研究の目的は、メタボロームによる PH ラット RV における代謝リモデリングを評価することにある。

雄ラットを血管内皮成長因子受容体遮断薬 SU5416 で処理し、続いて 3 週間の低酸素環境下、さらに 5 週間室内環境下で飼育する肺動脈性肺高血圧症モデルラット(Su/Hx ラット)を作成した。その後、血行動態を確認し、代謝リモデリング評価のため RV を採取した。

メタボローム解析では、対照と比較して Su/Hx ラット RV では、アラニン、アルギニノコハク酸、およびフマル酸およびリンゴ酸を含む TCA サイクル下流の中間体が減少傾向を示し、分岐鎖アミノ酸(BCAA)は増加傾向にあった。しかし、解糖系に明らかな傾向は認められなかった。また FA 解析では、細胞質からミトコンドリアに FA を輸送し、ベータ酸化に不可欠である、長鎖アシルカルニチンの減少傾向があった。

本研究では、アデニルコハク酸およびアルギニノコハク酸発現レベルに影響する可能性のあるフマル酸およびリンゴ酸発現の減少傾向のため、TCA サイクル活性が抑制されることが示された。さらに BCAA 代謝の調節不全および FA 酸化の減少が、TCA サイクル活性の抑制に寄与する可能性が示された。

共同研究者：

川上英良、東海林寛樹、内藤亮、三輪秀樹、須田理香、重城喬行、田邊信宏、巽浩一郎

### A. 研究目的

遺伝的背景や生物学的環境など様々な因子が、肺高血圧症(PH)の多くの形態で肺血管系における肺動脈の血管収縮および細胞増殖を誘導することが示唆されている。これは肺動脈(PA)圧の上昇をもたらし、それに応じて右心機能が低下し、最終的に予後因子となる右心不全につながる。

肺動脈性高血圧症 (PAH)における代謝リモデリングは、肺動脈を構成する細胞だけでなく、右心室心筋細胞においても報告されている。ミトコンドリアが不活性化され、TCA サイクルを介した糖の酸化抑制および正常酸素分圧下での解糖系の亢進などである。

脂肪酸(FA)酸化は、特に左心室においてエネルギー生産の主要な供給源であることが示唆される。実際、ATP 合成の 60%-90%を担っている。PH 患者の肥大右室心筋における FA 代謝の詳細は不明であるが、ポジトロン放出断層撮影(PET)および  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ メチルヨードフェニル・ペンタデカノ酸(BMIPP)取り込みイメージングを用いた我々の研究では、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の RV におけるグルコースだけでなく、FA の蓄積を報告した。しかし、これらの研究は細胞質における FA の蓄積のみを示し、また、ミトコンドリアにおける TCA サイクルを通じて FA 酸化が実際に生じているかは不明である。

PH 患者における肥大化した右室心筋における FA 酸化は、いまだ明らかにされていない。右心室における FA 酸化の増加は、PA バンディングモデルで示されている。また、ストレス心筋への FA 輸送障害は、血管

内皮成長因子受容体遮断薬 SU5416 で処理し、続いて 3 週間の低酸素環境下、さらに 5 週間室内環境下で飼育する PAH モデルラット(Su/Hx ラット)において示されている。

メタボロミクスは、タンパク質の作用によって生体内で誘導される代謝産物を総合的に解析することができる。この分析は、タンパク質の活性を明らかにすることができ、生命現象の直接モニタリングを可能にする。本研究では、PAH モデルラット(Su/Hx ラット)の RV における糖および FA の代謝リモデリングを、メタボローム解析を用いて調べた。

## B. 研究方法

雄ラットを血管内皮成長因子受容体遮断薬 SU5416 で処理し、続いて 3 週間の低酸素環境下、さらに 5 週間室内環境下で飼育する肺動脈性肺高血圧症モデルラット(Su/Hx ラット)を作成した。その後、血行動態を確認し、代謝リモデリング評価のため RV を採取した。

代謝産物の抽出および解析は、ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社(HMT)に依頼した。メタボローム解析は、同社の C-SCOPE、LC-MS パッケージを用いた。

血行動態は、スチューデント t-test によりグループ間で比較検討を行った。メタボローム解析では、グループ間の代謝産物濃度を Brunner-Munzel 検定を用いて比較した。p 値<0.05 は統計的に有意であると考えた。メタボローム分析では、SampleStat ソフトウェアプログラム ver. 3.14 が使用された(HMT)。

## C. 研究結果

### CE-TOFMS および CE-MS/MS を使用したカチオンおよびアニオン分析

メタボローム解析は、先に説明した方法に基づくセオチオン分析と、アニオン解析に CE-MS/MS を用いて行った。イソロイシン、ロイシン、バリンを含む分岐鎖アミノ酸(BCAA)は、Su/Hx ラットで増加し、クエン酸、リンゴ酸、フマル酸、アデレオスコク酸およびアルギノソハク酸を含む代謝産物は、Su/Hx ラットにおいて現象傾向を示した。TCA サイクル関連のアミノ酸アラニンは、Su/Hx ラットで低値を示した。

ピアソン相関係数に基づく階層クラスタリング解析(HCA)を用いて、代謝産物の 6 つの主要なクラスターを同定した。同化反応における捕因子である CoA、NADPH、および NADP+と共に、リンゴ酸、フマル酸、アデニルコハク酸、アルギニノコハク酸およびアラニンが同じクラスターに含まれていたため、これらの代謝産物に関連する代謝経路が Su/Hx ラットでは影響されている可能性が示唆された。一方、BCAA は別のクラスターに入り、クラスター 1 と強い負の相関を示し、BCAA が Su/Hx ラットで協調的に調節される可能性が示唆された。

### Su/Hx と対照ラットの代謝経路における解糖と TCA サイクルの代謝マップ

代謝産物間の関係を理解するために、代謝産物を代謝経路マップにマッピングした。その結果、すべての中間体に統計学的有意差はなく、解糖系代謝経路は 2 群間で異なっていないことを示唆した。

TCA サイクルマップは、Su/Hx ラットにおけるフマル酸、リンゴ酸、クエン酸を含む TCA サイクルでのアラニン、アルギノコク酸および中間体レベルの減少傾向を示した。これらの結果は、TCA サイクルが Su/Hx ラット RV において活性が低いことを示唆した。

BCAA はコントロールと比較して Su /Hx ラットで明らかに増加傾向を示した。

### LC-TOFMS における HCA

LC-TOFMS を用いて長鎖 FA および長鎖アシルカルニチンを評価するメタボローム解析を行った。FA はエネルギー産生に不可欠な気質であり、アシルカルニチンは細胞質からミトコンドリアへの FA 輸送を担い、さらにベータ酸化に不可欠である。LC-TOFMS で得られた 49 化合物のうち、7 つの化合物は Su/Hx と対照ラットの間で有意に異なっていた。AC(14:1)-1 及び AC(14:1)-2 を含む 2 つのアシルカルニチンに加え、レオイルエタノールアミン、リノレイルエタノールアミド、パルミトイルエタノールアミドおよびフィトスフィンゴシンは、対照ラットよりも Su/Hx ラットにおいて有意に減少していた。長鎖 FA および長鎖アシルカ

ルニチンは、ピアソン相関係数に基づく HCA を有する 5 つのクラスターにグループ化された。最大のクラスターであるクラスター 2 には、一般的な規則を示す長鎖アシルアルニチンが含まれていた。レオイルエタノールアミン、リノレイルエタノールアミド、パルミトイルエタノールアミドおよびフィトスフィンゴシンがクラスター 5 で隣接して存在したことから、これらの代謝産物が同様の経路に関与していたことが示唆された。

#### Su/Hx および対照ラットにおける長鎖アシルカルニチンおよび FA プロファイル

15 の長鎖アシルカルニチンの中で、FA メタボロミクスは、対照ラットと比較した Su / Hx ラットの AC (14 : 1) -1 および AC (14 : 1) -2 の統計的差異を示し、さらに長鎖アシルカルニチンレベルの減少傾向を明らかにした。長鎖 FA はミトコンドリアのアシル CoA シンターゼによってアシル CoA に加水分解され、その後カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1 (CPT1) がアシル CoA を長鎖アシルカルニチンに変換する。Su / Hx ラットと対照ラットの間で長鎖 FA の細胞質濃度に顕著な違いは見られなかった。それにもかかわらず、Su / Hx ラットの RV における長鎖アシルカルニチンレベルが低下していることで、調節不全のβ酸化を反映している可能性が示唆された。

#### **D. 考察**

本研究では、解糖系代謝経路にほとんど差異は無かったが、TCA 回路活性は、コントロールに比し Su / Hx ラット RV で低い傾向があった。さらに、Su / Hx ラット RV における長鎖アシルカルニチンのレベルは低い傾向があった。これらの結果から、解糖系および脂肪酸代謝経路が調節不全になっている可能性が示唆され、Su / Hx ラットの RV 障害が FA 代謝のマルチレベル障害の結果であることを支持した。しかし、Su / Hx ラットとコントロールラットの間で長鎖 FA の濃度に明らかな差異は見られなかった。

フマル酸、リンゴ酸、クエン酸のレベルが低下する傾向にあるため、TCA 回路活性が低下したのは明らかである。ただし、シス-アコニット酸とコハク酸がグループ間でほとんど違いを示さなかったことも重要である。今回の解析では、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸の代謝経路に関与し、フマル酸に変換されるアデニルコハク酸とアルギニノコハク酸のレベルが低下していることが示された。フマル酸のレベル低下は、アデニルコハク酸およびアルギニノコハク酸の発現レベルに起因する可能性があると考えられた。

本研究は、フマル酸とリンゴ酸を含む下流の TCA 回路中間体のレベルが低下したことを示した。これらの代謝物は、CE-TOFMS および CE-MS / MS データに基づく HCA 分析で同じクラスターに分類された。定量的メタボローム解析により、フマル酸 (Su / Hx vs コントロール;  $p < 0.05$ ) およびリンゴ酸 (Su / Hx vs コントロール;  $p < 0.05$ ) のレベルの低下と、ロイシン (Su / Hx vs コントロール;  $p < 0.05$ )、バリン (Su / Hx vs コントロール;  $p < 0.05$ ) およびイソロイシン (Su / Hx vs コントロール;  $p < 0.05$ ) のレベル上昇が明らかになった。最終的にスクシニル CoA に変換されるバリンとイソロイシンは Su / Hx ラットで増加したが、スクシニル CoA 下流にある TCA 回路中間体は、減少傾向を示した。本結果から、BCAA から TCA 回路への流れが抑制される可能性が示唆された。

定量的メタボローム解析では、アデニルコハク酸やアルギニノコハク酸などの代謝物レベルが、コントロールよりも Su / Hx ラットで有意に低いことを示した。最近、アルギニノコハク酸がフマル酸から直接合成されることが示され、アルギノコハク酸レベルの低下は、TCA 回路の中間体であるフマル酸レベルの低下と関連している可能性がある。アルギノコハク酸は尿素回路の代謝中間体であり、本研究の結果は、Su / Hx ラットの RV において TCA 回路と尿素回路が抑制される可能性を示唆した。ただし、アデニルコハク酸が RV リモデリングの進行に関与しているかどうかは未だ明らかでない。

#### **E. 結論**

本研究では、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸の発現が減少する傾向が示され、TCA 回路の活性低下が示唆された。これは、アデニルコハク酸とアルギニノコハク酸の発現レベルに起因する可能性があり、さらに BCAA

代謝の調節不全と FA の酸化が TCA 回路反応の減少に寄与する可能性を示唆した。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Sakao S, Kawakami E, Shoji H, Naito A, Miwa H, Suda R, Sanada TJ, Tanabe N, Tatsumi K. Metabolic remodeling in the right ventricle of rats with severe pulmonary arterial hypertension. *Mol Med Rep.* 2021 Apr;23(4):1-1.

## Metabolic remodeling in the right ventricle of rats with severe pulmonary arterial hypertension

SEIICHIRO SAKAO<sup>1</sup>, EIRYO KAWAKAMI<sup>2</sup>, HIROKI SHOJI<sup>1</sup>, AKIRA NAITO<sup>1</sup>, HIDEKI MIWA<sup>1</sup>, RIKA SUDA<sup>1</sup>, TAKAYUKI JUJO SANADA<sup>1</sup>, NOBUHIRO TANABE<sup>1</sup> and KOICHIRO TATSUMI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiriology (B2) and <sup>2</sup>Artificial Intelligence Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan

Received March 19, 2020; Accepted October 13, 2020

DOI: 10.3892/mmnr.2021.11866

**Abstract.** It is generally considered that there is an increase in glycolysis in the hypertrophied right ventricle (RV) during pulmonary hypertension (PH), which leads to a decrease in glucose oxidation through the tricarboxylic acid (TCA) cycle. Although recent studies have demonstrated that fatty acid (FA) and glucose accumulated in the RV of patients with PH, the details of this remain to be elucidated. The purpose of the current study was to assess the metabolic remodeling in the RV of rats with PH using a metabolic analysis. Male rats were treated with the vascular endothelial growth factor receptor blocker SU5416 followed by 3 weeks of hypoxic conditions and 5 weeks of normoxic conditions (Su/Hx rats). Hemodynamic measurements were conducted, and the RV was harvested for the measurement of metabolites. A metabolomics analysis revealed a decreasing trend in the levels of alanine, argininosuccinic acid and downstream TCA cycle intermediates, including fumaric and malic acid and an increasing trend in branched-chain amino acids (BCAAs) in Su/Hx rats compared with the controls; however, no trends in glycolysis were indicated. The FA metabolomics analysis also revealed a decreasing trend in the levels of long-chain acylcarnitines, which transport FA from the cytosol to the mitochondria and are essential for beta-oxidation. The current study demonstrated that the TCA cycle was less activated because of a decreasing trend in the expression of fumaric

acid and malic acid, which might be attributable to the expression of adenylosuccinic acid and argininosuccinic acid. These results suggest that dysregulated BCAA metabolism and a decrease in FA oxidation might contribute to the reduction of the TCA cycle reactions.

### Introduction

Various factors, such as the genetic background and biological environment, are suggested to induce vasoconstriction of the pulmonary arteries and cell proliferation in pulmonary vasculature in many forms of pulmonary hypertension (PH) (1-3). This leads to stenosis and obstruction of the vascular lumen, resulting in an increase in the pulmonary arterial (PA) pressure (4). In accordance with the increase in pressure, the right heart function decreases, leading to right heart failure, which eventually becomes a prognostic factor in these patients (5,6).

Metabolic remodeling has been described not only in pulmonary artery vascular cells but also in the right ventricle cardiomyocytes of pulmonary arterial hypertension (PAH) (7). The metabolic alterations include mitochondrial inactivation, which leads to the suppression of glucose oxidation through the tricarboxylic acid (TCA) cycle and upregulation of normoxic glycolysis (8,9).

Fatty acid (FA) oxidation is suggested to be the major source of energy production, especially in the left ventricle. Indeed, it is responsible for 60-90% of ATP synthesis (10). Although the details of FA metabolism in the hypertrophied RV in PH remain unclear, our recent studies using positron emission tomography (PET) and <sup>123</sup>I-β-methyl iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP) uptake imaging have revealed the accumulation of not only glucose but also FA in the RV of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) (11,12). However, these studies only showed the accumulation of FA in the cytoplasm, and whether or not FA oxidation actually occurs through the TCA cycle in mitochondria has remained unclear.

FA oxidation in the hypertrophied RV in PH is still controversial. An increase in FA oxidation in the RV was shown in the PA banding model (13). However, a reduction in FA oxidation was noted in both the adaptive and maladaptive RV in the monocrotaline rat model and the PA banding model (14-16). In addition, impaired FA transport into the

**Correspondence to:** Professor Seichiro Sakao, Department of Respiriology (B2), Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan  
E-mail: sakaos@faculty.chiba-u.jp

**Abbreviations:** BCAAs, branched-chain amino acids; BMIPP, <sup>123</sup>I-β-methyl iodophenyl pentadecanoic acid; CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension; FA, fatty acid; HCA, Hierarchical cluster analysis; PA, pulmonary arterial; PAH, pulmonary arterial hypertension; PCA, principal component analysis; PH, pulmonary hypertension; RV, right ventricle; RVSP, RV systolic pressure; TCA cycle, the tricarboxylic acid cycle

**Key words:** metabolic remodeling, right ventricle, pulmonary hypertension, SU5416



## Nice 2018 の前毛細血管性肺高血圧症の定義を用いた日本の肺高血圧症センターでの疾患特性検討

研究分担者 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

### 研究要旨

第6回肺高血圧症ワールドシンポジウム（Nice 2018）では、前毛細血管性肺高血圧症の新しい定義が以下のように提案された。平均肺動脈圧（mPAP） $> 20\text{mmHg}$ 、肺動脈楔入圧（PAWP） $\leq 15\text{mmHg}$ 、肺血管抵抗（PAR） $\geq 3\text{Wood Units (WU)}$ 。しかし、この新基準に基づく前毛細血管性肺高血圧症患者の臨床的特徴、予後は明らかでなく、新基準の根拠は不明瞭のままである。そこで、千葉大学肺高血圧症センターでの肺高血圧症患者を対象として、従来の境界型前毛細血管性肺高血圧症（ $25 > \text{mPAP} > 20\text{mmHg}$ ）患者の疾患特性を検討した。千葉大学で初回の右心カテーテル検査を受けた 683 症例を対象とした後方視的研究を行った。その中で、489 例は従来の（conventional PH）前毛細血管性肺高血圧症（ $\text{mPAP} \geq 25\text{mmHg}$ ）の基準を満たした。22 例が従来の境界型前毛細血管性肺高血圧症（ $25 > \text{mPAP} > 20\text{mmHg}$ ）の基準を満たした。さらに 16 症例は  $25 > \text{mPAP} > 20\text{mmHg}$  であり、かつ PAR  $2\sim 3\text{WU}$  であった。これらの症例群での検討を行った。境界型前毛細血管性肺高血圧症（ $25 > \text{mPAP} > 20\text{mmHg}$ ）は、全体の中の 4.3% であった。その症例群のほとんどは 3 群（40.9%）と 4 群（慢性血栓栓塞症 45.5%）であった。これら境界型前毛細血管性肺高血圧症症例の予後は、従来の（conventional PH）前毛細血管性肺高血圧症群よりも良好な傾向を認めた。3 群 PH 患者の予後は、境界型前毛細血管性肺高血圧症の中では最も悪かった。境界型前毛細血管性肺高血圧症群の中では、PVR  $2\sim 3\text{WU}$  症例においては右心不全死は認めず、PVR  $\geq 3\text{WU}$  と PVR  $2\sim 3\text{WU}$  の群で予後に有意差は認めなかった。本研究は、Nice 2018 の基準を考慮したアジア地域の肺高血圧症センターでは初めての前毛細血管性肺高血圧症の臨床的特性を明らかにした研究である。特記すべき点は、境界型前毛細血管性肺高血圧症は、全体の中の 4.3% であり、その症例群のほとんどは 3 群と 4 群であった。予後は基礎病態に影響を受けていると推定された。PVR の cut-off 値を含む新しい Nice 2018 基準が有用かどうかの前向き研究がさらに必要と考えられた。

共同研究者：

山本慶子、田邊信宏、高橋由希子、内藤亮、関根亜由美、須田理香、重城喬行、重田文子、坂尾誠一郎、巽浩一郎

### A. 研究目的

第6回肺高血圧症ワールドシンポジウム（Nice 2018）では、前毛細血管性肺高血圧症の新しい定義が以下のように提案された。平均肺動脈圧（mPAP） $> 20\text{mmHg}$ 、肺動脈楔入圧（PAWP） $\leq 15\text{mmHg}$ 、肺血管抵抗（PAR） $\geq 3\text{Wood Units (WU)}$ 。しかし、この新基準に基づく前毛細血管性肺高血圧症患者の臨床的特徴、予後は明らかでなく、新基準の根拠は不明瞭のままである。そこで、千葉大学肺高血圧症センターでの肺高血圧症患者を対象として、従来の境界型前毛細血管性肺高血圧症（ $25 > \text{mPAP} > 20\text{mmHg}$ ）患者の疾患特性を検討した。

### B. 研究方法

千葉大学で初回の右心カテーテル検査を受けた 683 症例を対象とした後方視的研究を行った。その中で、

489例は従来の（conventional PH）前毛細血管性肺高血圧症（mPAP $\geq$  25mmHg）の基準を満たした。22例が従来の境界型前毛細血管性肺高血圧症（25 > mPAP > 20mmHg）の基準を満たした。さらに16症例は25 > mPAP > 20mmHgであり、かつPAR 2~3WUであった。これらの症例群での検討を行った。

### C. 研究結果

境界型前毛細血管性肺高血圧症（25 > mPAP > 20mmHg）は、全体の中の4.3%であった。その症例群のほとんどは3群（40.9%）と4群（慢性血栓塞栓症 45.5%）であった。これら境界型前毛細血管性肺高血圧症症例の予後は、従来の（conventional PH）前毛細血管性肺高血圧症群よりも良好な傾向を認めた。3群PH患者の予後は、境界型前毛細血管性肺高血圧症の中では最も悪かった。境界型前毛細血管性肺高血圧症群の中では、PVR 2~3WU症例においては右心不全死は認めず、PVR $\geq$ 3WUとPVR 2~3WUの群で予後に有意差は認めなかった。

### D. 考察

本研究は、Nice 2018の基準を考慮したアジア地域の肺高血圧症センターでは初めての前毛細血管性肺高血圧症の臨床的特性を明らかにした研究である。特記すべき点は、境界型前毛細血管性肺高血圧症は、全体の中の4.3%であり、その症例群のほとんどは3群と4群であった。予後は基礎病態に影響を受けていると推定された。

### E. 結論

PVRのcut-off値を含む新しいNice 2018基準が有用かどうかの前向き研究がさらに必要と考えられた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Yamamoto K, Tanabe N, Takahashi Y, Naito A, Sekine A, Suda R, Jujo Sanada T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Characteristics of patients meeting the new definition of pre-capillary pulmonary hypertension (Nice 2018) in a single Japanese pulmonary hypertension center. BMC Pulm Med. 2021;21:260. doi: 10.1186/s12890-021-01623-2.

RESEARCH

Open Access



# Characteristics of patients meeting the new definition of pre-capillary pulmonary hypertension (Nice 2018) in a single Japanese pulmonary hypertension center

Keiko Yamamoto<sup>1,2\*</sup>, Nobuhiro Tanabe<sup>1,3</sup>, Yukiko Takahashi<sup>1</sup>, Akira Naito<sup>1</sup>, Ayumi Sekine<sup>1</sup>, Rika Suda<sup>1</sup>, Takayuki Jujo Sanada<sup>1,4</sup>, Toshihiko Sugiura<sup>1</sup>, Ayako Shigeta<sup>1</sup>, Seiichiro Sakao<sup>1</sup> and Koichiro Tatsumi<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (Nice 2018) proposed a new definition of pre-capillary pulmonary hypertension (PH) as a condition with mean pulmonary artery pressure (mPAP) > 20 mmHg, pulmonary artery wedge pressure ≤ 15 mmHg, and pulmonary vascular resistance (PVR) ≥ 3 Wood units (WU). The characteristics and prognosis of patients with pre-capillary PH, according to this new definition, is unclear. Therefore, we determined the characteristics and survival of patients with borderline pre-capillary PH.

**Methods:** We retrospectively enrolled 683 patients who underwent their first right heart catheterization at Chiba University, Japan. Among them, 489 patients met the pre-capillary PH requirement with mPAP ≥ 25 mmHg (conventional pre-capillary PH group), while 22 patients met the borderline pre-capillary PH criteria (borderline pre-capillary PH group). Additionally, 16 patients with a mean PAP of 20–25 and PVR of 2–3 WU were also examined.

**Results:** The borderline pre-capillary PH group comprised 4.3% of the total patients with pre-capillary PH, and the majority was in Group 3 (40.9%) or 4 (45.5%). The survival of the borderline pre-capillary PH group tended to be better than that of the conventional pre-capillary PH group. The prognosis of Group 3 PH was the worst among the patients with borderline precapillary PH. There was no significant difference in survival between the borderline pre-capillary PH group with PVR ≥ 3 WU and that with PVR of 2–3 WU, although none of the patients in the latter group died due to right heart failure.

**Conclusions:** This is the first study conducted in a PH center in an Asian country to reveal the characteristics of patients with pre-capillary PH, according to the Nice 2018 definition. They comprised 4.3% of the total population with pre-capillary PH, and the majority of the pre-capillary PH cases were in either Group 3 or 4. The prognosis may be affected by the patients' underlying diseases. Further prospective studies are needed to determine whether the new definition, including the PVR cut-off, is beneficial in clinical practice.

**Keywords:** Pulmonary arterial hypertension, World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) 2018, Pulmonary artery wedge pressure, Pulmonary vascular resistance

## Background

The World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) considered the scientific and clinical knowledge concerning pulmonary hypertension (PH) and proposed

nohana Chuou-ku, Chiba 260-8670, Japan  
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2021. **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.



## 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

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症(R-PH)患者における肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬のエビデンスは乏しい。今回、R-PH 患者を対象とした多施設前向きレジストリーを実施し、リアルワールドデータに基づき、PAH 治療薬反応例の特徴を明らかにすることを試みた。方法と結果：登録された R-PH 患者は 281 人で、患者の 43%は軽度換気障害例で、52%は重度 PH 例であった。68%で PAH 治療薬（主にホスホジエステラーゼ-5 阻害薬）をが使用されていた。肺動脈楔入圧正常の主要 4 疾患（慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、膠原病に伴う間質性肺炎、または気腫合併肺線維症）で治療歴のない 183 人のコホートにおいて、軽度換気障害群では、初期治療例（初回右心カテーテル検査から 2 か月以内）は、非初期治療例（晩期また無治療例）よりも予後が良かった（3 年生存率 70.6% vs. 34.2%;  $p=0.01$ ）。重度換気障害群では、2 群間の予後に差が認められなかった（49.6% vs. 32.1%;  $p=0.38$ ）。PAH 治療薬反応例は、軽度換気障害群で多かった。結論：日本における初めての R-PH レジストリーでは、換気障害軽度群（PAH フェノタイプ）の割合が多く、PAH 治療薬初期開始例は予後良好で、換気障害軽度群で治療反応例が多かった。

共同研究者：

隈丸拓、田村雄一、谷口博之、江本憲昭、山田嘉仁、西山理、辻野一三、倉石博、西村善博、木村弘、井上義一、守尾嘉晃、中積泰人、佐藤徹、花岡正幸、日下圭、住谷充弘、半田知宏、坂尾誠一郎、木村智樹、近藤康博、中山和彦、田中健介、大平洋、西村正治、宮田裕章、巽浩一郎、JRPHS グループ

### A. 研究目的

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症(R-PH)患者における肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬のエビデンスは乏しい。今回、R-PH 患者を対象とした多施設前向きレジストリーを実施し、リアルワールドデータに基づき、PAH 治療薬反応例の特徴を明らかにすることを試みた。

### B. 研究方法

Japan Respiratory PH study (JRPHS) は、前向き登録観察研究で、2013 年 9 月から 2017 年 12 月の間に 21 の呼吸器および PH 専門センターで実施された (UMIN ID : UMIN000011541)。右心カテーテル検査で確認された平均肺動脈圧(mPAP)25 mmHg 以上の R-PH で 18 歳以上の未治療および以前に治療を受けた患者について、EDC システムを使用し登録された。本研究は、最初に千葉大学医学部倫理委員会によって承認され (承認番号 1569)、その後、すべての参加施設の倫理審査委員会によって承認された。サブカテゴリーとして、(1) PAWP $\leq$ 15 または  $>$  15mmHg の患者。(2) 重度 PH (mPAP $\geq$ 35mmHg または心係数(Card I  $<$ 2.5L $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ m $^{-2}$ ) または軽度 PH (mPAP  $<$ 35mmHg および Card I $\geq$ 2.5L $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ m $^{-2}$ )、および (3) 軽度換気障害 (%FVC $\geq$ 70%および%FEV $_1\geq$ 60) または重度換気障害 (%FVC  $<$ 70 または%FEV $_1<$ 60) に分けて背景因子や予後の解析を行った。PAH 治療薬反応例は、初回フォローアップ時に WHO 機能分類 (WHO-FC) の改善、肺血管抵抗(PVR)減少率 $>$  15%、または 6 分間歩行距離(6MWD)改善率 $>$  15%のいずれかを有すると定義された。

### C. 研究結果

281 例が登録され、内訳は COPD21%、気腫合併肺線維症(CPFE)13%、膠原病に伴う IP(CTD-IP)19%、IP29%等であった。mPAP は  $33 \pm 15$  mmHg で、重症 PH が 52%、PAH フェノタイプと考えられる換気障害軽度群が 43%と多かった。68%の症例が PAH 治療薬で治療され、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬の使用が 58%と多かった。1、2、3 年生存率は、79%、61.9%、54.3%と予後不良であった。重症 PH と軽症 PH で予後に差は認められなかったが (図 1 B)、換気障害軽度群は、換気障害高度群に比して、予後が良好な傾向を示した (図 1 C)。未治療群で、診断後 2 ヶ月以内に PAH 治療薬を開始した初期治療例は、非初期治療例 (晩期または無治療例) に比して、換気障害軽度群では予後良好であったが (図 2 B)、換気障害高度群では、予後に差がみられなかった (図 2 C)。PAH 治療薬反応良好例は、反応不良例より予後良好であった (図 2 D)。反応良好例は、換気障害軽度群で 60%、高度群で 28%と換気障害軽度群に多いこと、COPD(65%)、CTD-IP(84%) に多く、CPFE(28%)、IP(24%) では少なかった。

図 1

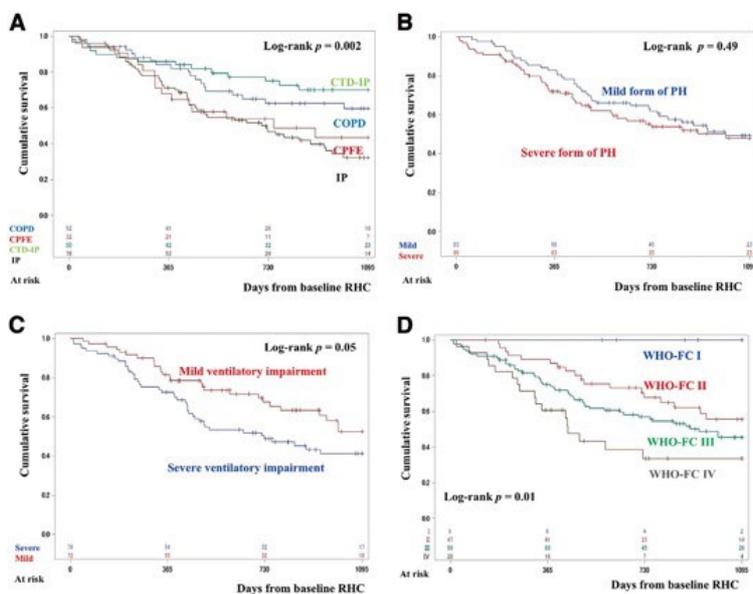
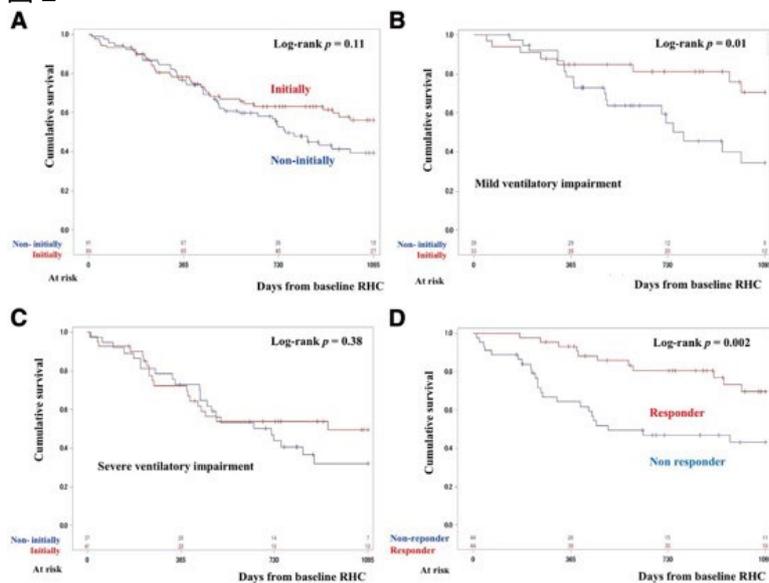


図 2



## D. 考察

本研究は、日本で最初の呼吸器疾患に伴う PH を対象とした前向きレジストリーであり、リアルワールドデータを明らかにした。3 群 PH レジストリーとして登録されているが、高頻度（43%）は軽度換気障害群で、1 群 PAH に分類される可能性がある症例であることが明らかとなった。軽度換気障害群では、PAH 治療薬初期開始例 33 人（46%）が、その他の例 39 人（晩期治療開始、あるいは非治療例）よりも予後が良かった。初期治療開始は、疾患カテゴリー、WHO-FC、PH の重症度などの他の要因で調整した場合にも、良好な予後因子であった。逆に、重度換気障害群（純粋な 3 群 PH）では、初期治療開始例とその他の例の間で予後に有意差は認められなかった。さらに、PAH 治療薬反応例の予後は、反応不良例の予後よりも良好であった。日本における 3 群 PH は、海外では肺疾患を伴う PAH とされるものが含まれ、疾患によって、治療反応性が異なるが、PAH フェノタイプは、反応良好例が多く、PAH 治療薬初期開始によって予後が改善する可能性が示唆された。一方、換気障害高度の純粋な 3 群 PH ではその効果は明らかでなく、重度換気障害例における肺血管拡張薬使用は、換気血流不均等の増大からガス交換障害を悪化させ、予後も悪化させる可能性を十分認識する必要がある。今後、軽度換気障害と重度換気障害を考慮した PAH 治療薬の無作為化比較試験が望まれる。

## E. 結論

日本における初めての R-PH レジストリーは、換気障害軽度群（PAH フェノタイプ）の割合が多く、PAH 治療薬初期開始例では予後良好で、換気障害軽度群では治療反応良好例が多かった。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Tanabe N, 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, Sakao S, Kimura T, Kondoh Y, Nakayama K, Tanaka K, Ohira H, Nishimura M, Miyata H, Tatsumi K; JRPHS Group. Multi-institutional prospective cohort study of patients with pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Circ J*. 2021 Mar 25;85(4):333-342.



## Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases

Nobuhiro Tanabe, MD; Hiraku Kumamaru, MD; Yuichi Tamura, MD; Hiroyuki Taniguchi, MD; Noriaki Emoto, MD; Yoshihito Yamada, MD; Osamu Nishiyama, MD; Ichizo Tsujino, MD; Hiroshi Kuraishi, MD; Yoshihiro Nishimura, MD; Hiroshi Kimura, MD; Yoshikazu Inoue, MD; Yoshihiro Morio, MD; Yasuto Nakatsumi, MD; Toru Satoh, MD; Masayuki Hanaoka, MD; Kei Kusaka, MD; Mitsuhiro Sumitani, MD; Tomohiro Handa, MD; Seicaihiro Sakao, MD; Tomoki Kimura, MD; Yasuhiro Kondoh, MD; Kazuhiko Nakayama, MD; Kensuke Tanaka, MD; Hiroshi Ohira, MD; Masaharu Nishimura, MD; Hiroaki Miyata, PhD; Koichiro Tatsumi, MD for the JRPMS Group

**Background:** There is limited evidence for pulmonary arterial hypertension (PAH)-targeted therapy in patients with pulmonary hypertension associated with respiratory disease (R-PH). Therefore, we conducted a multicenter prospective study of patients with R-PH to examine real-world characteristics of responders by evaluating demographics, treatment backgrounds, and prognosis.

**Methods and Results:** Among the 281 patients with R-PH included in this study, there was a treatment-naïve cohort of 183 patients with normal pulmonary arterial wedge pressure and 1 of 4 major diseases (chronic obstructive pulmonary diseases, interstitial pneumonia [IP], IP with connective tissue disease, or combined pulmonary fibrosis with emphysema); 43% of patients had mild ventilatory impairment (MVI), whereas 52% had a severe form of PH. 68% received PAH-targeted therapies (mainly phosphodiesterase-5 inhibitors). Among patients with MVI, those treated initially (i.e., within 2 months of the first right heart catheterization) had better survival than patients not treated initially (3-year survival 70.6% vs. 34.2%;  $P=0.01$ ); there was no significant difference in survival in the group with severe ventilatory impairment (49.6% vs. 32.1%;  $P=0.38$ ). Responders to PAH-targeted therapy were more prevalent in the group with MVI.

**Conclusions:** This first Japanese registry of R-PH showed that a high proportion of patients with MVI (PAH phenotype) had better survival if they received initial treatment with PAH-targeted therapies. Responders were predominant in the group with MVI.

**Key Words:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Interstitial pneumonia; Pulmonary hypertension; Registry

In patients with respiratory disease, the frequency of pulmonary hypertension (PH) could increase with the degree of hypoxemia and ventilatory impairment, although there are some patients who have severe PH regardless of ventilatory impairment or hypoxemia.<sup>1</sup> The use of pulmonary arterial hypertension (PAH)-targeted

### Editorial p343

therapy has not been approved for PH associated with respiratory disease (R-PH), despite the existence of PAH phenotypes and the fact that it is permissible to treat these

Received September 8, 2020; revised manuscript received November 24, 2020; accepted November 26, 2020; J-STAGE Advance Publication released online February 2, 2021 Time for primary review: 38 days

Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba (N.T., S.S., K. Tatsumi); Pulmonary Hypertension Center, Saiseikai Narashino Hospital, Narashino (N.T.); Department of Healthcare Quality Assessment, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo (H. Kumamaru); Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare Mita Hospital, Tokyo (Y.T.); Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, Seto (H.T., T.K., Y.K.); Department of Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University, Kobe (N.E.); Department of Chest Medicine, Japan Railway Tokyo General Hospital, Tokyo (Y.Y., K. Tanaka); Department of Respiratory Medicine and Allergology, Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka (O.N.); First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, Sapporo (I.T., H.O., M.N.); Department of Respiratory Medicine, Nagano Red Cross Hospital, Nagano (H. Kuraishi); Division of Respiratory Medicine (Y. Nishimura), Division of Cardiovascular Medicine (K.N.), Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe; Department of Advanced Medicine for Pulmonary Circulation and Respiratory Failure and Department of Respiratory Medicine, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo (H. Kimura); Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), Tokyo (H. Kimura);

(Footnote continued the next page.)

## BMP2-Targeted MinION Sequencing as a Tool for Genetic Analysis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

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

BMP2 遺伝子の変異は、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の主要な遺伝的原因であり、PAH の遺伝子診断に不可欠である。MinION ナノポアシーケンサーは、低コストでロングリードシーケンサーを可能にするポータブルな第3世代の次世代シーケンサー技術であり、本研究では、BMP2 に焦点を当てた PAH 患者の遺伝子解析における MinION ナノポアシーケンサー活用の妥当性の検証を行ったところ、PAH 患者の BMP2 変異を適切に検出できることを示した。MinION ナノポアシーケンサーは、特に小規模な研究室や研究グループにおいて、BMP2 の変異をスクリーニングするための有望なツールとなることが期待される。

### A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、血管のリモデリングと肺小動脈の狭窄を伴う、まれで重篤な進行性疾患である。PAH の中でも遺伝性 PAH のほとんどは、トランスフォーミング成長因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) スーパーファミリーの受容体である骨形成タンパク質受容体 2 型遺伝子 (BMP2) の変異によって引き起こされる。BMP2 の変異は、家族歴のある人の約 80%、散発性 PAH 患者の 11~40% で検出される。そのため、BMP2 の変異を特定することは、PAH の遺伝子診断において非常に重要であり、個別化医療や遺伝カウンセリングにも影響する。通常はサンガーシーケンスを実施しており、一部では次世代シーケンシング (NGS) 技術を用いているが、コスト面や装置面での課題があった。近年、ナノポアテクノロジーを用いた第3世代シーケンシング技術が登場し、ナノポア DNA シーケンシングとして知られている。低コストで迅速な MinION ベースのナノポアシーケンス法は、手のひらサイズの装置の大きさであるにもかかわらず、正確な長いシーケンスリードを提供する技術として登場した。そこで本研究では、カスタム解析パイプラインを構築して MinION 技術を採用した迅速な遺伝子解析法を開発した。

### B. 研究方法

ライブラリー調製は MinION のプロトコルに沿って行い、シーケンスは、MinION デバイスと FLO-MIN106 フローセルを用いて行った。MinION デバイスは、24 時間のランタイム中、MinKNOW ソフトウェアによって制御された。ベースコーリングは MinKNOW ソフトウェアを用いて行った。MinION シーケンシングで得られたデータを解析するために、パイプラインを特別に開発した。パルスシグナルに分類された生の電気信号は、MinKNOW ソフトウェアを用いて FASTQ 形式の生のリードに変換された。FASTQC を用いて平均リード品質を決定した。品質とリードの長さに基づいてパラメータのフィルタリングを行い、Nanofilt を用いてトリミングを行った。50 ヌクレオチド長のリードを 5'端からトリミングし、品質とリード長に基づいてフィルタリングを実施したのち、Minimap2 プログラム (v2.13-r850) を用いて、ヒト BMP2 領域 (GRCh38/hg38, chr2: 202371789-202568449) にマッピングした。これらのマップされたリードを抽出し、Varscan を用いて、一塩基変異 (SNV) および小さな挿入・欠失 (Indels) を同定した。バリエーションコールは、次のパラメータを用いてフィルタリングされました: 最小カバレッジが 2,000 リード、対立遺伝子の頻度が少なくとも 10%、 $p$  値  $< 0.05$ 、各ストランドからのリードの割合 (プラス/マイナス)

が 0.1-10 の範囲内であること。

次にフィルタリングされたバリエントを、日本人の全ゲノム配列決定によって検出されたゲノム変異の集団データベース (<https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp>) およびユタ大学の提供する既知の BMPR2 バリエントのデータベースと比較した。

### C. 研究結果

リード長の中央値は約 3.4kb であった。5 名の被験者に対する 5 回のランで得られたリード長の分布をプロットすると、リード長の範囲はシーケンスライブラリの物理的サイズと一致し、アンプリコンサイズは 430bp から 9kb の範囲であったことが確認できた。

ベースコールされたリードの総数は、症例間で均一であり、2,268,263 リードから 3,126,718 リードの範囲であった。フィルタリングを行うと、得られたリードは最終的にベースコールされたリードの 73~84% となった。アラインメントの結果ベースコールされたリードの平均 51% (42~59%) が参照ゲノムにマッピングされた。

平均カバレッジは均一で、塩基あたりのリード数はフローセル全体で 80,375~135,603 個と同程度であった。アラインメントされたリードのうち、各エクソン (エクソン 1 からエクソン 13 まで) に割り当てられたリードの比率は、症例間で一貫していた。

VarScan のフィルタリングパラメータを用いてバリエントコールを行ったところ、ほとんどが SNV で Indels は少なかった。これらのバリエントは、ゲノム上の位置 (エキソン、スプライシングバリエント、イントロニック)、アミノ酸変異を伴うか、日本人集団データベースと BMPR2 バリエントデータベースから得られたデータとの差があるかに基づいて解釈された。ほとんどのバリエントはイントロン領域に認められ、スプライシングバリエントや Indels はコーディング配列内には存在しなかった。評価のための Sanger Sequencing では Indel variant の存在を確認することができず、偽陽性であることがわかったが、その理由として変異の周辺のゲノム配列を調べたところ、繰り返し配列が観察されたため、エラーはホモポリマー領域に関係していることが分かった。

最後に、MinION シーケンスにより 5 例中 4 例で 3 箇所の BMPR2 変異と 2 つの多型が発見され、これらの変異はすべてサンガーシーケンスでバリデーションされた。

### D. 考察

本研究では、PAH 患者のサンプルを迅速にシーケンスし、標準的なサンガーシーケンスの結果と比較して実用に耐えうるパイプラインを開発した。ナノポアシーケンスは、多くの種 (ウイルス、バクテリア、動物、植物、人間) のゲノムシーケンスに成功しているが、臨床環境での使用に関しては限られた疾患のデータしか存在せず、PAH 診断に適用された最初の報告である。

次世代シーケンサーは一般的に多額の設備投資を必要とし、必要な材料も多いため、小規模な研究室ではその使用が制限されている。また第二世代のプラットフォームは、150~300bp という短いリード長であるため、大きなリアレンジメントを見逃す可能性も示唆されている。第 3 世代のプラットフォームであるナノポアシーケンサーは、リードの長さが長く、シーケンスプロセスがリアルタイムで行われ、今回用いた MinION ナノポアシーケンサーは、小型で操作しやすく、価格も手ごろなため、1 回の実験で何 GB ものシーケンシングを行うことができる。またポータブルな装置であるため、大規模なシーケンス装置の設置が不可能な小規模な研究室や研究ユニットでもシーケンスを行うことができる。

今後の課題としては Indel variant calling 関連のエラーなど、いくつかの技術上の克服すべき点が残っており、より多くのケースにおける分析で検証する必要がある。

### E. 結論

MinION シーケンスは、PAH 患者の BMPR2 変異の検出に使用できることが明らかとなった。MinION 装置は使いやすく、長いシーケンスリードが得られるため、ベッドサイドにおいて BMPR2 の変異をスクリーニングするための有望なツールであることが期待される。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Takashima T, Brisset S, Furukawa A, Taniguchi H, Takeyasu R, Kawamura A, Tamura Y. Case Report: BMPR2-Targeted MinION Sequencing as a Tool for Genetic Analysis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:711694.



# Case Report: *BMPR2*-Targeted MinION Sequencing as a Tool for Genetic Analysis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

Tomoya Takashima<sup>1</sup>, Sophie Brisset<sup>1,2,3</sup>, Asuka Furukawa<sup>1</sup>, Hirohisa Taniguchi<sup>1,4</sup>, Rika Takeyasu<sup>1</sup>, Akio Kawamura<sup>4</sup> and Yuichi Tamura<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup> Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare, Mita Hospital, Tokyo, Japan, <sup>2</sup> Faculty of Medicine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France, <sup>3</sup> Service d'Histologie, Embryologie et Cytogénétique, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Antoine Bécélère, Clamart, France, <sup>4</sup> Department of Cardiology, International University of Health and Welfare School of Medicine, Narita, Japan

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Seitaro Nomura,  
The University of Tokyo, Japan

### Reviewed by:

Douglas A. Marchuk,  
Duke University, United States  
Crescenzo Francesco Minervini,  
University of Bari Aldo Moro, Italy

### \*Correspondence:

Yuichi Tamura  
tamura.u1@gmail.com

### Specialty section:

This article was submitted to  
Cardiovascular Genetics and Systems  
Medicine,  
a section of the journal  
Frontiers in Cardiovascular Medicine

Received: 19 May 2021

Accepted: 11 August 2021

Published: 13 September 2021

### Citation:

Takashima T, Brisset S, Furukawa A,  
Taniguchi H, Takeyasu R, Kawamura A  
and Tamura Y (2021) Case Report:  
*BMPR2*-Targeted MinION Sequencing  
as a Tool for Genetic Analysis in  
Patients With Pulmonary Arterial  
Hypertension.  
Front. Cardiovasc. Med. 8:711694.  
doi: 10.3389/fcvm.2021.711694

**Background:** Mutations in the bone morphogenetic protein receptor type 2 gene (*BMPR2*) represent a major genetic cause of pulmonary arterial hypertension (PAH). Identification of *BMPR2* mutations is crucial for the genetic diagnosis of PAH. MinION nanopore sequencer is a portable third-generation technology that enables long-read sequencing at a low-cost. This nanopore technology-based device has not been used previously for PAH diagnosis. This study aimed to determine the feasibility of using MinION nanopore sequencing for the genetic analysis of PAH patients, focused on *BMPR2*.

**Methods:** We developed a protocol for the custom bioinformatics pipeline analysis of long reads generated by long-PCR. To evaluate the potential of using MinION sequencing in PAH, we analyzed five samples, including those of two idiopathic PAH patients and a family of three members with one affected patient. Sanger sequencing analysis was performed to validate the variants.

**Results:** The median read length was around 3.4 kb and a good mean quality score of approximately 19 was obtained. The total number of reads generated was uniform among the cases and ranged from 2,268,263 to 3,126,719. The coverage was consistent across flow cells in which the average number of reads per base ranged from 80,375 to 135,603. We identified two polymorphic variants and three mutations in four out of five patients. Certain indel variant calling-related errors were observed, mostly outside coding sequences.

**Conclusion:** We have shown the ability of this portable nanopore sequencer to detect *BMPR2* mutations in patients with PAH. The MinION nanopore sequencer is a promising tool for screening *BMPR2* mutations, especially in small laboratories and research groups.

**Keywords:** nanopore sequencing, MinION, *BMPR2*, PAH, next generation sequencing

## 心臓 MRI による右室ストレイン指標とプレッシャーカテーテル指標との比較

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（PH）において右室機能は予後と強く関連する。我々は心臓 MRI によって算出した前毛細管性 PH の右室ストレインおよびストレインレート（SR）指標が右室収縮/拡張能を正確に反映するかを検証した。右室収縮・拡張機能のゴールドスタンダードとしてプレッシャーカテーテルにより算出した収縮末期エラストランス（Ees）と右室弛緩時定数（tau）をそれぞれ用いた。本研究では前毛細管性 PH 連続 19 症例に心臓 MRI と右心カテーテル検査を行った。対照 19 症例では心臓 MRI のみを行った。対照症例と比較し、PH 症例では長軸方向のピークストレインと SR、および拡張早期 SR が低く、逆に心房性拡張期 SR は高かった。同様に PH 群では円周性 SR は低く、心房性拡張期 SR は高かった。PH 症例の右室収縮能では心臓 MRI 指標とカテーテル指標との間に関連はなかったが、右室拡張能では長軸方向の心房性拡張期 SR ( $r=-0.61$ )、減速時間 ( $r=0.75$ )、長軸方向の収縮・拡張時間比 ( $r=0.59$ )、早期拡張期 SR ( $r=-0.5$ )、円周性心房性拡張期 SR ( $r=-0.52$ )、減速時間 ( $r=0.62$ ) が tau と有意に相関した。肺動脈性肺高血圧症において右室の拡張期ストレイン解析は非侵襲的かつ正確な右室拡張機能解析手法である。

### A. 研究目的

心臓 MRI を用いたストレインおよびストレインレート（SR）解析によって肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者の右室収縮機能と拡張機能を正確に評価できるかどうかを調べること

### B. 研究方法

—2013 年 1 月から 2016 年 3 月までに右心カテーテル検査と同日に心臓 MRI を行った症例の中前毛細管性 PH と診断された症例を対象とした。比較のために MESA 研究の心疾患および/または呼吸器疾患を持たない年齢と性別をマッチさせた被験者を対照とした。ベースラインの臨床的特徴は本学の PH データベースを用いた。

#### —心臓 MRI イメージング

画像取得は右心カテーテル検査の 5 時間以内に行った。シネ画像解析により右室・左室内腔容積を算出した。またマルチモダリティ組織追跡ソフトウェア Ver.6.0（Toshiba, Tokyo, Japan）を用いて右室のストレインと SR を解析した。ストレイン曲線をもとに右室の収縮期ピークストレイン、収縮期と拡張期時間およびその比（S:D 比）、収縮期ピーク SR（SRs）、拡張早期ピーク SR（SRe）、心房性拡張期ピーク SR（SRa）、SRe の減速時間（DT）を求めた。

#### —Pressure-Volume（PV）分析

Valsalva 法第 2 段階で前負荷量を変化させた一連のループから収縮末期圧迫容積ポイントを決定し、反復アルゴリズムを用いた垂直回帰によりフィットさせ収縮末期 PV 関係の傾き（収縮末期エラストランス、Ees）を算出した。同ループ画像を用いて収縮末期 PV 関係の x 切片（V0）、Ea、Ees/Ea、Tau を算出した。

#### —統計的手法

対照群と PH 群間の測定値の差は Fisher's exact test、Student's t test、Wilcoxon test で評価した。連

続変数の相関関係は Pearson 相関係数を用いて評価した。

### C. 研究結果

—PAH 患者 16 名と強皮症合併間質性肺疾患 (SSc-ILD) 合併 PH3 名の合計 19 名の PH 症例を解析した。16 名の PAH 患者中 6 名は特発性、10 名は SSc 関連だった。MESA 研究から 19 人の健常対照者が参加した。19 名の PH 患者の平均肺動脈圧は 33 mmHg、肺血管抵抗は 5.5 Wood Units だった。

—コントロール群と PH 群の心臓 MRI 指標の比較

PH 患者は対照群と比較して、RV 末期拡張期容積、RV 末期収縮期容積、および RV 質量が有意に大きかった。ストレイン解析では右室の長軸方向ピークストレイン、長軸方向の収縮期ピーク SR、長軸方向の拡張早期ピーク SR、RV の円周方向の収縮期ピーク SR が PH 患者で対照群に比べ有意に低かった。一方、右室の長軸方向の心房性ピーク SR と円周方向の心房性ピーク SR は PH 患者の方が対照群よりも高かった。長軸方向と円周方向の S:D 比は PH 患者の方が対照群よりも高かった。

—右心室の侵襲的パラメータと心臓 MRI 指標の相関性について

Ees または Ees/Ea と心臓 MRI による長軸および円周方向の収縮機能指標との間に有意な相関はなかった。Log Ea は RV の長軸方向の収縮期ストレインと有意な相関があった ( $r=0.46$ ,  $P=0.0498$ )。RV の長軸方向の解析では、タウは RV の長軸方向のピーク SRa ( $r=0.61$ ,  $P=0.006$ )、DT の RV の長軸方向のピーク SRe ( $r=0.75$ ,  $P=0.0002$ )、長軸方向の S:D 比 ( $r=0.59$ ,  $P=0.0083$ ) と有意な相関があった。円周方向の解析では、タウは RV ピーク円周方向の SRe ( $r=-0.5$ ,  $P=0.027$ )、RV ピーク円周方向の SRa ( $r=-0.52$ ,  $P=0.0257$ )、RV ピーク円周方向の DT の SRe ( $r=0.62$ ,  $P=0.0058$ ) と有意に相関していた。

### D. 考察

本研究では、19 名の PH 患者と 19 名の対照群との間で、心臓 MRI による RV 機能指標 (strain パラメータを含む) を比較し、さらに PH 症例では心臓 MRI で測定された RV の収縮期および拡張期機能と侵襲的に測定された RV の収縮期および拡張期機能のゴールドスタンダードパラメータとの関係を検討した。本研究で得られた主な知見は、(1) 心臓 MRI で得られたストレイン関連のパラメータは、PH 群と対照群との間で、長軸方向と円周方向いずれでも大きく異なっていた。(2) PH 患者において、RV 収縮機能の心臓 MRI パラメータと侵襲的に測定された指標との間に有意な相関はなかった。(3) RV 拡張機能の心臓 MRI パラメータはタウと相関し、心房-拡張期のピーク SR と DT が最も強い相関を示した。(4) 心臓 MRI で得られた S:D 比はタウと相関していたが、Ees とは相関していなかった。

PH 患者において RV 機能は重要な予後規定因子であり、収縮期と拡張期の両方の機能が RV 機能に重要な役割を果たしている。しかし、これまでのほとんどの研究では RV 収縮機能を解析対象とし、拡張機能不全に焦点を当てた研究はほとんどなかった。その中で本研究では心臓 MRI による拡張期右室 SR は、対照群と PH 患者との間で大きく異なること、さらに複数の拡張期指標はタウと有意に相関することを示した。これらの知見は、心臓 MRI を用いたストレイン解析により、PH 症例の RV 拡張機能、特にタウに代表される弛緩機能を非侵襲的に評価できる可能性を示した。

### E. 結論

本研究によって対照群と PH 患者との間で、ストレインや SR を含む様々な心臓 MRI パラメータに違いがあることが明らかになった。収縮機能評価のゴールドスタンダードである Ees と心臓 MRI による RV 収縮機能のストレインパラメータの間には有意な相関はなかったが、タウと心臓 MRI による右心室のストレイン指標である長軸方向の SRe、長軸方向と円周方向の SRa、SRe の DT、長軸方向の S:D 比には、有意な相関が認められた。これらのことから、PAH の拡張機能を評価するには、心臓 MRI を用いたストレイン解析が適切であると考えられた。

## F. 研究發表

### 1. 論文

Sato T, Ambale-Venkatesh B, Zimmerman SL, Tedford RJ, Hsu S, Chamera E, Fujii T, Mullin CJ, Mercurio V, Khair R, Corona-Villalobos CP, Simpson CE, Damico RL, Kolb TM, Mathai SC, Lima JAC, Kass DA, Tsujino I, Hassoun PM. Right ventricular function as assessed by cardiac magnetic resonance imaging-derived strain parameters compared to high-fidelity micromanometer catheter measurements. *Pulm Circ.* 2021 Sep 24;11(4):20458940211032529.

# Right ventricular function as assessed by cardiac magnetic resonance imaging-derived strain parameters compared to high-fidelity micromanometer catheter measurements

Takahiro Sato<sup>1</sup>, Bharath Ambale-Venkatesh<sup>2</sup>, Stefan L. Zimmerman<sup>2</sup>, Ryan J Tedford<sup>3</sup>, Steven Hsu<sup>4</sup>, Ela Chamera<sup>4</sup>, Tomoki Fujii<sup>4</sup> , Christopher J Mullin<sup>5</sup>, Valentina Mercurio<sup>1</sup>, Rubina Khair<sup>1</sup>, Celia P. Corona-Villalobos<sup>2</sup>, Catherine E. Simpson<sup>1</sup> , Rachel L. Damico<sup>1</sup>, Todd M. Kolb<sup>1</sup>, Stephen C. Mathai<sup>1</sup>, Jao A.C. Lima<sup>4</sup>, David A. Kass<sup>4</sup>, Ichizo Tsujino<sup>6</sup>  and Paul M. Hassoun<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; <sup>2</sup>Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; <sup>3</sup>Division of Cardiology, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; <sup>4</sup>Division of Cardiology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; <sup>5</sup>Brown University Warren Alpert Medical School, Providence, RI, USA; <sup>6</sup>First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan

## Abstract

Right ventricular function has prognostic significance in patients with pulmonary hypertension. We evaluated whether cardiac magnetic resonance-derived strain and strain rate parameters could reliably reflect right ventricular systolic and diastolic function in precapillary pulmonary hypertension. End-systolic elastance and the time constant of right ventricular relaxation tau, both derived from invasive high-fidelity micromanometer catheter measurements, were used as gold standards for assessing systolic and diastolic right ventricular function, respectively. Nineteen consecutive precapillary pulmonary hypertension patients underwent cardiac magnetic resonance and right heart catheterization prospectively. Cardiac magnetic resonance data were compared with those of 19 control subjects. In pulmonary hypertension patients, associations between strain- and strain rate-related parameters and invasive hemodynamic parameters were evaluated. Longitudinal peak systolic strain, strain rate, and early diastolic strain rate were lower in PAH patients than in controls; peak atrial-diastolic strain rate was higher in pulmonary hypertension patients. Similarly, circumferential peak systolic strain rate was lower and peak atrial-diastolic strain rate was higher in pulmonary hypertension. In pulmonary hypertension, no correlations existed between cardiac magnetic resonance-derived and hemodynamically derived measures of systolic right ventricular function. Regarding diastolic parameters, tau was significantly correlated with peak longitudinal atrial-diastolic strain rate ( $r = -0.61$ ), deceleration time ( $r = 0.75$ ), longitudinal systolic to diastolic time ratio ( $r = 0.59$ ), early diastolic strain rate ( $r = 0.5$ ), circumferential peak atrial-diastolic strain rate ( $r = 0.52$ ), and deceleration time ( $r = 0.62$ ). Strain analysis of the right ventricular diastolic phase is a reliable non-invasive method for detecting right ventricular diastolic dysfunction in PAH.

## Keywords

pulmonary arterial hypertension, strain and strain rate, right ventricular failure, pressure volume loop, tau

Date received: 7 April 2021; accepted: 17 June 2021

Pulmonary Circulation 2021; 11(3) 1–10  
DOI: 10.1177/204589402111032529

## Introduction

In pulmonary arterial hypertension (PAH), a chronic elevation of pulmonary arterial pressure causes progressive right ventricular (RV) dysfunction leading to significant morbidity and premature death.<sup>1,2</sup> Accurate evaluation of RV morphology and function is critical in the management of PAH

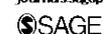
Corresponding author:

Paul M. Hassoun, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, 1830 E. Monument Street, Baltimore, MD 21205, USA.  
Email: phassoun@jhmi.edu



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (<https://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) 2021  
Article reuse guidelines:  
[sagepub.com/journalsPermissions](https://sagepub.com/journalsPermissions)  
[journals.sagepub.com/home/jul](https://journals.sagepub.com/home/jul)



## 慢性閉塞性肺疾患および特発性肺線維症の客観的CT評価における病的肺容量の自動解析

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

一般に市販されている density mask technique を用いたソフトウェアである INTAGE Station LungVision<sup>®</sup> Version3.0 によって気腫性変化を示唆する低吸収域体積割合(LAV%)および間質性肺疾患を示唆する高吸収域体積割合(HAV%)を同時に自動的かつ客観的に評価し、その有用性について検討した。

胸部 CT および呼吸機能検査を施行した COPD 患者 40 例、特発性肺線維症 (IPF) 患者 40 例および非喫煙健常者 11 例を対象に前向きに検討した。ソフトウェアによる客観的評価法と過去の文献に基づいた視覚的評価法の結果を比較した。また客観的評価法の各指標と呼吸機能の関連を調べた。

気腫性変化および間質性肺疾患に対する客観的評価と視覚的評価の間にそれぞれ強い相関を認めた。低吸収域体積割合 (LAV%) のカットオフ値を 1.5% とすると、感度 86.8%・特異度 84.2% で気腫性変化を同定できた。高吸収域体積割合 (HAV%) のカットオフ値を 12% とすると、感度 87.5%・特異度 96.1% で間質性肺疾患を同定できた。病的肺容量割合 (DLV%=LAV% + HAV%) と肺拡散能との間に強い相関が認められた。

胸部 CT において、density mask technique に基づいたソフトウェアを用いて客観的にかつ同時に気腫性変化および間質性肺疾患を解析することは有用であることが示唆された。特に、COPD および IPF 患者において DLV% が肺拡散能の評価に有用であった。

共同研究者：

北口良晃、金城匠、和田洋典、安尾将法

### A. 研究目的

CT における気腫性変化と間質性肺疾患の所見に対するソフトウェアによる客観的解析が既に広く行われ、様々な解析手法を用いたソフトウェアが存在する。我々は利便性・普遍性に優れた density mask technique に基づいており、一般に市販されているソフトウェアである INTAGE Station LungVision<sup>®</sup> Version3.0 を用いて客観的解析を行った。気腫性変化を示唆する低吸収域体積割合(low attenuation volume % : LAV%)および間質性肺疾患を示唆する高吸収域体積割合(high attenuation volume % : HAV%)を同時に自動的かつ客観的に評価し、その有用性について検討した。

### B. 研究方法

【対象者】2016年4月より2019年10月までに当院外来を受診した安定期のCOPD患者40例、特発性肺線維症(IPF)患者40例を対象に前向きに検討した。呼吸器疾患の既往がなく胸部CTを視覚的に評価し肺気腫および間質性肺疾患等の異常所見を認めない非喫煙健常者11例と比較した。

【胸部CTの評価】①視覚的評価法；過去の文献に基づいて胸部CTにおける気腫性変化の程度(LAAスコア)[Goddard PR et al. Clin Radiol. 1982; 33: 379-387]、および間質性肺疾患の程度[Kurashima K et al. Respirology 2010; 15: 843-848]をそれぞれ視覚的に評価した。

②客観的評価法；胸部CTにおける全肺のボリュームデータを自動解析ソフトウェアであるINTAGE Station

LungVision<sup>®</sup> Version3.0 を用いて、総肺容量 (total lung volume)、LAV%および HAV%を解析した。LAV% + HAV%を病的肺容量割合 (diseased lung volume % : DLV%) と定義した。

【精密呼吸機能検査】スパイログラム、ヘリウム希釈法による機能的残気量の測定、1 回呼吸法による肺拡散能の測定、N<sub>2</sub> 洗い出し曲線によるクロージングボリュームの測定を行った。Composite physiologic index (CPI)を IPF 群において算出した。

【解析方法】気腫性変化および間質性肺疾患の程度について、客観的評価および視覚的評価を比較検討した (Pearson の積率相関分析)。気腫性変化および間質性肺疾患について、ROC 曲線による解析を用いてカットオフ値を設定し、感度・特異度を算出した。客観的評価および精密呼吸機能検査の各指標を比較検討した (Tukey-Kramer 法)。統計学的解析の有意水準は 5%未満とした。

### C. 研究結果

気腫性変化を示唆する LAV%と視覚的評価 (LAA スコア) の間に強い相関を認めた ( $r=0.865$ ,  $p<0.001$ )。LAV%のカットオフ値を 1.5%とすると、感度 86.8%・特異度 84.2%で気腫性変化を同定できた。間質性肺疾患を示唆する HAV%と視覚的評価の間に強い相関を認めた ( $r=0.840$ ,  $p<0.001$ )。HAV%のカットオフ値を 12%とすると、感度 87.5%・特異度 96.1%で間質性肺疾患を同定できた。COPD 群、IPF 群および COPD 群 + IPF 群のそれぞれにおいて、DLV%と肺拡散能の間に強い相関が認められた ( $r=-0.7922$ ,  $p<0.0001$ ;  $r=-0.7257$ ,  $p<0.0001$ ;  $r=-0.7570$ ,  $p<0.0001$ , respectively)。IPF 群において、DLV%と CPI との間に強い相関を認めた ( $r=0.8254$ ,  $p<0.0001$ )。

### D. 考察

Density histogram, density mask technique, texture classification method による CT 所見の客観的評価は、それぞれ臨床において有用であるとされている [Respir Investig. 2018; 56: 5-13]。Density histogram は肺気腫あるいは間質性肺疾患の程度を kurtosis score および skewness score を用いて評価することができるが、これらの指標は臨床において not “user friendly” である [J Comput Assist Tomogr. 2011; 35: 266-271]。Texture classification method は肺気腫や間質性肺疾患の病理学的変化を最も反映し [Acad Radiol. 2006; 13: 969-978]、良い解析結果が得られるとされている [Respir Investig. 2018; 56: 5-13]。しかし、texture classification method は高度な解析を要し、我々が知る限り主要なソフトウェアは市販されておらず入手困難で、臨床で幅広く役立てることは不可能である。一方、density mask technique はその利便性・普遍性から最も広く用いられている [Respir Investig. 2012; 50: 78-87]。我々の所見は、全肺のボリュームデータを用いて LAV%と HAV%を同時に評価することで、density mask technique を用いたソフトウェアの有用性をさらに高めることができることを示した。

### E. 結論

胸部 CT において、density mask technique に基づいたソフトウェアを用いて客観的にかつ同時に気腫性変化および間質性肺疾患を解析することの有用性が示唆された。特に、COPD および IPF 患者において DLV%が肺拡散能の評価に有用であった。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Kitaguchi Y, Fujimoto K, Droma Y, Yasuo M, Wada Y, Ueno F, Kinjo T, Kawakami S, Fukushima K, Hanaoka M. Automated Diseased Lung Volume Percentage Calculation in Quantitative CT Evaluation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Comput Assist Tomogr. 2021 Jul;45(4):649-58.

## OPEN

## Automated Diseased Lung Volume Percentage Calculation in Quantitative CT Evaluation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Yoshiaki Kitaguchi, MD,\* Keisaku Fujimoto, MD,† Yunden Droma, MD,\* Masanori Yasuo, MD,\*  
Yosuke Wada, MD,\* Fumika Ueno, MD,\* Takumi Kinjo, MD,\* Satoshi Kawakami, MD,‡  
Kiyoyasu Fukushima, MD,§ and Masayuki Hanaoka, MD\*

**Objective:** Several software-based quantitative computed tomography (CT) analysis methods have been developed for assessing emphysema and interstitial lung disease. Although the texture classification method appeared to be more successful than the other methods, the software programs are not commercially available, to our knowledge. Therefore, this study aimed to investigate the usefulness of a commercially available software program for quantitative CT analyses.

**Methods:** This prospective cohort study included 80 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Results:** The percentage of low attenuation volume and high attenuation volume had high sensitivity and high specificity for detecting emphysema and pulmonary fibrosis, respectively. The percentage of diseased lung volume (DLV%) was significantly correlated with the lung diffusion capacity for carbon monoxide in all patients with COPD and IPF patients.

**Conclusions:** The quantitative CT analysis may improve the precision of the assessment of DLV%, which itself could be a useful tool in predicting lung diffusion capacity in patients with the clinical diagnosis of COPD or IPF.

**Key Words:** quantitative CT, COPD, IPF, CPFE, LungVision

(*J Comput Assist Tomogr* 2021;45: 649–658)

Quantitative computed tomography (CT) analysis is a rapidly growing field of radiomics of practices of extracting, analyzing, and interpreting quantitative data from medical images to aid in disease diagnosis and prognosis. Quantitative analysis can range from simple threshold measurements to texture metrics for evaluations of changes in features over time. Quantitative CT has been applied to various obstructive, infiltrative, and restrictive pulmonary diseases including chronic obstructive pulmonary disease (COPD)/emphysema, cystic fibrosis, asthma, idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), hypersensitivity pneumonitis, connective tissue-related interstitial lung disease (ILD), and combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE).<sup>1</sup>

In history, the software-based quantification of emphysema that was based on the lung density threshold in CT images was developed more than 3 decades ago.<sup>2</sup> After that, the quantitative CT was applied to patients with COPD with increasingly utilization.<sup>3–5</sup> Some of software-based quantitative CT analysis methods are currently used in clinical practice at specialist centers.<sup>6</sup> Furthermore, it has been reported that, in approximately 30% of patients, emphysema complicated IPF.<sup>7,8</sup> Recently, this disease state was termed CPFE. Emphysema and pulmonary fibrosis can sometimes be superimposed on chest CTs, which makes it difficult to visually assess separately the extents of emphysema and pulmonary fibrosis. Therefore, a software-based quantitative CT analysis that simultaneously detects emphysema and pulmonary fibrosis might be useful.

Several software-based quantitative CT analysis methods have been developed for assessing emphysema and ILD, including the density histogram analysis, the density mask technique, and the texture classification method. Although the texture classification method appeared to be more successful than the other methods,<sup>6</sup> the software programs are not commercially available, to our knowledge. In contrast, the density mask technique is the most widely used method. A threshold on the order of –950 Hounsfield units (HU) was identified for the quantification of emphysema in patients with COPD.<sup>2,6,9–12</sup> The density mask technique is also convenient for evaluating disease status in patients with ILD.<sup>13,14</sup> A threshold value of –950 HU could distinguish emphysema from normal lungs, and a threshold value of –700 or –750 HU could distinguish normal lungs from ground-glass opacity.<sup>6</sup> Thus, the density mask technique has universal applicability, and the results are highly consistent with visual assessments, because the CT values provide clear cutoff points.<sup>6</sup> A previous study used semiautomatic software to evaluate simultaneously the percentage of low attenuation area (%LAA) and the percentage of high attenuation area (%HAA) in 4 CT slices selected from CT images. They showed that the %LAA and %HAA were independent contributors to the lung diffusion capacity for carbon monoxide ( $D_{LCO}$ ) in patients with CPFE.<sup>15</sup> Moreover, a longitudinal study highlighted the usefulness of the percentage of destructed lung area, defined as %LAA + %HAA.<sup>16</sup>

The present study aimed to confirm the usefulness of a new software program that applied the density mask technique. Previous reports showed that the texture classification was best for quantitative CT analysis.<sup>6</sup> However, we aimed to demonstrate that the density mask technique was also effective for quantitative CT analyses. The software program we tested could perform automatic, simultaneous assessments of the low attenuation volume (LAV) and high attenuation volume (HAV), based on volumetric image data from whole lungs of patients with the clinical diagnosis of COPD or IPF. In the first part of this study, we assessed the validity of the quantitative assessment performed by the software program, compared with a visual assessment. We determined

From the \*First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine; †Departments of Clinical Laboratory Sciences, Shinshu University School of Health Sciences; ‡Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Nagano; and §Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital, Isahaya, Nagasaki, Japan.

Received for publication November 23, 2020; accepted April 15, 2021.

Correspondence to: Yoshiaki Kitaguchi, MD, First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano, 390-8621, Japan (e-mail: kitaguti@shinshu-u.ac.jp).

The authors declare no conflict of interest.

Copyright © 2021 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

DOI: 10.1097/RCT.0000000000001182



## Outcomes of idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children: a retrospective cohort study

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

本邦の特発性肺動脈性肺高血圧症の小児例の生命予後と予後不良因子を明らかにするために、15歳以下の患者91例を対象として多施設共同後方視的コホート研究を実施した。死亡もしくは肺移植をアウトカムとして解析したところ、1、3、5、10年生存率はそれぞれ96、89、86、77%と本邦成人例や海外小児例と同等であった。また、推定右室圧の増加、平均肺動脈圧の増加、心胸郭比の拡大、BNPの増加が予後不良のリスク因子であった。

### A. 研究目的

特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）に対する標的治療薬の発展により、成人IPAH患者の予後は改善したが、小児IPAH患者の予後やリスク因子については未だ不明である。そこで本研究では、本邦の小児IPAH患者の生命予後と予後不良のリスク因子を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

全国多施設共同後方視的コホートスタディーを実施した。診断時年齢15歳以下のIPAH患者の1994年から2014年の臨床データを質問紙によって収集した。PAHの定義は、右心カテーテル検査で安静時平均肺動脈圧25 mmHg以上かつ肺動脈楔入圧15 mmHg以下とした。対象は、孤発性または家族性のPAHで先天性心疾患や肺疾患、門脈シャント、新生児遷延性肺高血圧症や結合組織疾患を伴わないものとし、60例に対してBMPR2、ALK-1、SMAD8遺伝子変異を検索した。東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

1994年から2014年の研究期間に28施設から91例の小児患者が登録された。診断時年齢は平均8歳、平均観察期間は7±4年、家族性PAHが13%、遺伝性PAHが28%、女性は45%、診断時のNYHA機能分類I、II、III、IV度がそれぞれ17%、45%、36%、1%であった。92%の症例に肺血管拡張薬が投与されており、61%の症例に利尿薬が投与されていた。観察期間中の死亡は16例で、死因は肺高血圧クライシス5例、呼吸不全4例、心不全2例、心室頻拍1例、突然死1例、その他3例であった。3例が肺移植を受けていた。死亡または肺移植の症例では有意な心エコーによる推定右室圧上昇、右心カテーテル検査による平均肺動脈圧上昇、胸部X線検査による心胸郭比上昇、血液検査によるBNP値上昇が認められた。1、3、5、10年生存率はそれぞれ96、89、86、77%であり、平均肺動脈圧52 mmHg以上、心胸郭比55%以上、BNP300 pg/ml以上は有意に生存率が低かった。

### D. 考察

本邦3施設からの成人例の報告では3年、5年生存率は92%、86%であり、2008年から2013年の登録研究によると3年生存率は88%であった。また、米国で2009年までに診断された小児例の3年、5年生存率はそれぞれ92%、75%、英国で1986年から2000年に登録された小児例の3年、5年生存率がそれ

ぞれ 84%、75%であり、今回解析した本邦小児例の生存率はこれらの報告と同等だった。今回の検討で予後不良因子とされた平均肺動脈と心胸郭比は、リスク因子として過去に報告されていない。海外の報告によると右室機能が予後を規定する因子として重要であり、心胸郭比や BNP の上昇は右室機能不全を反映する可能性がある。

## E. 結論

本邦における小児 IPAH 例の生存率は、本邦成人例や欧米小児例と同等であった。推定右室圧、平均肺動脈圧、心胸郭比、BNP 値は予後不良を予測する因子となる。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Miyamoto K, Inai K, Kobayashi T, Maeda J, Takatsuki S, Nakayama T, Furutani Y, Yamagishi H, Nakanishi T. Outcomes of idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children: a retrospective cohort study. *Heart Vessels*. 2021 Sep;36(9):1392-1399.

日本小児循環器学会発行の「NEWS LETTER 2021 No.3 (2021 年 11 月号)」に掲載された。  
<https://jspccs.jp/wp-content/uploads/JSPCCSNewsLetter2021-3.pdf>



## Outcomes of idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children: a retrospective cohort study

Kenji Miyamoto<sup>1,7</sup> · Kei Inai<sup>1</sup> · Tohru Kobayashi<sup>2</sup> · Jun Maeda<sup>3,4</sup> · Shinichi Takatsuki<sup>5</sup> · Tomotaka Nakayama<sup>6</sup> · Yoshiyuki Furutani<sup>1</sup> · Hiroyuki Yamagishi<sup>4</sup> · Toshio Nakanishi<sup>1,8</sup> 

Received: 1 January 2021 / Accepted: 9 February 2021 / Published online: 18 March 2021  
© Springer Japan KK, part of Springer Nature 2021

### Abstract

Recently, targeted therapy has been developed for idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). Studies evaluating the prognosis of IPAH have been conducted in adults. However, there is no nationwide survey of pediatric patients with IPAH regarding the long-term prognosis in Japan. Therefore, we investigated the clinical outcomes of Japanese pediatric patients with IPAH and risk factors for a poor prognosis. This multi-center, retrospective cohort study included pediatric patients with IPAH under the age of 15 years, who were gleaned from the nationwide network of Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (JSPCCS). The questionnaire was sent to members of JSPCCS in 2015. Patients who were diagnosed with IPAH from 1994 to 2014 were included. The primary endpoint was death or lung transplantation. Ninety-five patients were finally enrolled. Both the mean age at diagnosis and the mean follow-up duration were 7 years. Ninety-five percent of patients had received targeted therapy for IPAH during follow-up. The overall 1, 3, 5, and 10-year event free rate, estimated using Kaplan–Meier survival estimate, was 96, 91, 83, and 74%, respectively. The prognosis was significantly poorer in patients with increased right ventricular systolic pressure (RVp), mean pulmonary artery pressure (mPAP) ( $\geq 52$  mmHg), cardiothoracic ratio ( $\geq 55\%$ ), and levels of B-type natriuretic peptide (BNP) during follow-up ( $\geq 300$  pg/mL) than in those without these parameters. In conclusion, in Japanese children with IPAH, the event-free rate for death or lung transplantation was found to be good. Greater RVp, mPAP, BNP levels during follow-up, and cardiothoracic ratio may be predictive indicators for a poor prognosis.

**Keywords** Pulmonary arterial hypertension · Pediatric · Mortality · Cohort · Japanese children

### Introduction

Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is caused by progressive pulmonary vascular occlusion and is characterized by increased pulmonary artery pressure (PAP) and

pulmonary vascular resistance (PVR). Its prognosis had been poor, especially in children, until targeted therapies to reduce pulmonary vascular resistance were developed [1, 2]. After the introduction of several pulmonary vasodilators, including prostacyclin, endothelin receptor antagonists (ERA), and

<sup>1</sup> University of Health and Welfare, Narita Hospital, 852 Hatakeda, Narita, Chiba 286-8520, Japan



## 急性心不全(AHF)で入院中の患者における SDB の予後への影響

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

急性心不全(AHF)後に不良な臨床転帰をたどるリスクを有する患者を同定することは重要である。AHF で合併頻度高い睡眠呼吸障害(SDB)とそれに対する陽圧呼吸(PAP)療法による臨床転帰への影響に関するデータは少ない。したがって、AHF で入院中の左室駆出率(LVEF)50%未満の心不全患者に睡眠ポリグラフ(PSG)検査を行いSDBを同定し、無呼吸低呼吸指数(AHI)  $\geq 15$  の中等症以上のSDBとPAP療法による死亡および心不全入院への影響を調査した。全体で241症例のデータを解析し、73%に中等症以上のSDBを認め、29%がPAP療法を導入されていることを確認した。中央値1.7年の観察期間で、74件のイベント(死亡32例、再入院42例)が発生しており、多変量解析では非SDB群(AHI $<15$ )に対して、PAP療法を導入されていないSDB群はイベント発生リスクが高いが(ハザード比[HR]1.79,  $P=0.049$ )、PAP療法を導入されているSDB群のイベント発生リスクは低減していることが示された(HR 0.78,  $P=0.582$ )。さらに言うとPAP療法を導入されているSDB群では、使用状況がより良好な群でイベント発生リスクが低いことが示された(HR 0.11,  $P=0.012$ )。AHF患者において、治療を受けていないSDBは不良な臨床転帰と関連していたが、PAP療法の導入によって改善する可能性が示された。しかしながら、PAP療法の使用状況が不良であるとこのような改善効果が減弱する可能性がある。

### A. 研究目的

AHFに対する治療進歩は目覚ましいが、いまだに死亡や再入院のリスクが高いことが問題となっている。したがって、AHFの臨床転帰を改善する上で、リスクの高い症例を同定することや、リスク因子に対する介入は重要である。近年の研究成果から、AHFの約75%にSDBの合併を認め、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)、中枢性睡眠時無呼吸(CSA)のいずれもが認められることが明らかになってきた。OSAは高血圧、冠動脈疾患、心房細動発症のリスク因子であり、これらを介してAHFの発症にも寄与する。一方で、CSAはAHFの病態における左室充満圧の上昇と体液貯留による結果、出現・悪化するものと考えられている。AHFにおけるSDBの存在は臨床転帰の悪化に関与すると報告されている。PAP療法は心不全のSDBの抑制において最も有効な治療であり、予後の改善にもつながることが示唆されている。KhayatらはAHFのSDBに対するPAP治療が長期予後を改善する可能性があることを、簡易ポリグラフ(PG)検査でSDBを同定した研究データで示している。一方で、心不全のSDBの診断において標準検査とされ脳波によって睡眠状態を評価することができるPSG検査を用いて同定したSDBとAHFの臨床転帰との関係性を見た研究はない。したがってPSG検査によって同定したSDBが長期予後悪化と関連するか、入院中にSDBに対して導入したPAP療法は予後改善と関連するか、PAP療法に対するコンプライアンスが予後改善と関連するかを検討した。

### B. 研究方法

2012年5月から2018年4月にAHFで順天堂医院へ入院となりAHFの初期回復後にPSG検査が行われた成人症例のうち、LVEF $<50\%$ 、酸素吸入が不要、過去4週以内に急性冠症候群か心臓外科手術が行われていない、非透析症例、神経学的異常のある脳血管疾患がない、予後に関連する癌や閉塞性肺疾患がなく、SDB

の診断を受けていない症例を対象とした。

全例で AHF の症状兆候の初期回復が得られた後の終日以内に Alice PDX を用いた終夜 PSG 検査が行われており、AASM のスコアリングマニュアルに基づき AHF が同定され、OSA と CSA も区別された。AHF $\geq$ 15 を SDB 群、AHF $<$ 15 を非 SDB 群、呼吸イベントのうち $\geq$ 50%が閉塞イベントのものを OSA 優位群、 $\geq$ 50%が中枢イベントのものを CSA 優位群とした。

PAP 療法として、担当医と患者自身の判断で CPAP または ASV が導入されていた。1 カ月以上 PAP 使用した症例は PAP 療法を導入されている SDB 群とし、PAP 療法を導入されていない SDB 群と非 SDB 群の 3 群を比較した。さらに、PAP 療法を導入されている SDB 群を PAP 療法の一晩当たりの平均使用時間の中央値で二群に分けコンプライアンス良好群とコンプライアンス不良群とした。

PSG 検査時点のデータをベースラインデータとしてカルテ情報などから収集した。臨床転帰に関して全症例が当院で定期フォローされていたため、こちらからカルテ情報から 2019 年 4 月までの死亡と心不全悪化による入院の発生に関する情報を収集した。

イベント発生に関して Kaplan-Meier 曲線を描きログランク検定をおこなった。Cox 比例ハザード分析にて SDB の状態(PAP 療法を導入されている SDB、PAP 療法を導入されていない SDB、非 SDB 群)と予後の関係を解析し、患者背景因子のうち予後との関係で  $P<0.1$  のものを含めた多変量解析を行った。OSA 優位か CSA 優位かに関しては交互作用の有無を確認した。PAP 療法を導入されている SDB に関しては、PAP 療法の使用状況と予後の関係を同様に解析した。こちらにおいては、1 か月ごと PAP 療法の使用状況を時間依存性変数とした時間依存性 Cox モデルによる解析も行った。

### C. 研究結果

全 241 症例のうち 177 症例(73.4%)に SDB を認め、52 症例(29.4%)は PAP 療法が導入されていた(ASV: 27 症例[51.9%]、CPAP: 25 症例[40.1%])。AHF の初期改善から PSG 検査までの日数は中央値 3.0 日(四分位範囲 2.8 日)であった。中央値 1.7 年(四分位範囲 2.3 年)の観察期間で、74 件(31%)のイベント(死亡 32 例、再入院 42 例)が発生しており、16 件(22%)が非 SDB 群、8 件(11%)が PAP 療法を導入されている SDB 群、50 件(68%)が PAP 療法を導入されていない SDB で発生していた。3 群間の Kaplan-Meier 生存曲線は有意差があり( $p < 0.001$ )、PAP 療法を導入されている SDB 群は非 SDB 群より予後不良で、PAP 療法を導入されている SDB 群は非 SDB 群より予後が良好であった。多変量解析では、非 SDB 群に対して、PAP 療法を導入されていない SDB 群はイベント発生リスクが高いが(ハザード比[HR]1.79,  $P=0.049$ )、PAP 療法を導入されている SDB 群のイベント発生リスクは有意ではないものの低減していることが示された(HR 0.78,  $P=0.582$ )。OSA 優位か CSA 優位かは交互作用がなく、有意な SDB のタイプの違いで SDB の状態と予後との関係に差はないと考えられた。52 症例の PAP 療法を導入されている SDB 群では、8 例で PAP の使用状況のデータが欠落しており、44 症例で解析が行われた。一晩当たりの平均 PAP 使用時間の中央値は 4.2 時間であり(四分位範囲 2.7 時間)、22 症例がコンプライアンス良好(平均使用時間  $6.1\pm 1.0$  時間)で、22 症例がコンプライアンス不良(平均使用時間  $3.0\pm 0.9$  時間)に分類された。観察期間中、1 件のイベント(再入院 1 例)がコンプライアンス良好群で発生し、8 件のイベント(死亡 5 例、再入院 3 例)がコンプライアンス不良群で発生した。使用状況がより良好な群でイベント発生リスクが低いことが示された(HR 0.11,  $P=0.012$ )。OSA 優位か CSA 優位かは交互作用がなく、有意な SDB のタイプの違いでコンプライアンスと予後との関係に差はないと考えられた。さらに CPAP か ASV かも交互作用がなく、PAP 療法のタイプの違いでコンプライアンスと予後との関係に差はないと考えられた。平均の一晩当たりの使用時間を時間依存性変数として解析しても、使用状況が良好であれば予後も良好であることが示された(HR 0.48,  $P = 0.012$ )。

## D. 考察

本観察研究で、LVEF の低下した AHF では SDB を有する場合、死亡と心不全再入院のリスクが高くなるものの、SDB が PAP 療法で治療されるとそのリスクは軽減するが、PAP 療法のコンプライアンスによって影響を受けることが示され、さらに言うとそのような関係は優位な SDB のタイプによって変わらないことが示された。

OSA や CSA といった SDB が予後悪化と関連することは収縮不全を有し安定した慢性心不全で報告されており、AHF で入院した患者においても同様に示されている。しかしながら AHF におけるデータに関しては、いずれも SDB が PG 検査で検出されている。実際に AHF の症例で SDB を検出する場合、PG 検査が有用であるが、心不全において PG 検査を用いた SDB の検出は推奨されておらず、実際に AHF における SDB の有病率を見た研究では、PG 検査では OSA がより多く、PSG 検査では CSA がより多いと報告されている。実際に PSG 検査で SDB が検出されている本研究においても CSA がより多い。したがって、SDB と予後の関係に関しても PG 検査で検出した SDB と PSG 検査で検出した SDB とでは異なる可能性があり、今回、PSG 検査で検出された SDB が予後悪化と関連することが初めて確認された本研究は価値がある。SDB は PAP 療法によって抑制可能であり、心不全で SDB を抑えることは心血管系へ良い影響を及ぼすものと考えられているが、心不全の標準治療の中に SDB に対する PAP 治療は含まれていない。多数の小規模の PAP 療法に関する無作為化試験で短期的な心機能の改善が報告されており、長期予後を見た観察研究でも PAP 療法導入群では予後良好であるものの、十分な検出力を有する無作為化試験で長期予後改善が示されていない。さらに言うと、収縮能の低下した安定した心不全において、ASV による CSA 治療は予後改善効果を示すことができず、全死亡や心血管死亡に関しては予後を悪化す可能性が示唆されたこともあり、そのような状況になっている。AHF に関しては、Khayat らによって PAP による SDB 治療の予後改善効果が PG 検査によって SDB が検出された観察研究で示されている。本研究は、PAP 療法による予後改善を PSG 検査によって検出された SDB で確認したのみならず、SDB のタイプによって影響を受けないことを示している。この結果に関してはさらなる無作為化試験によって確認されることが望ましい。また本研究では、PAP 療法の使用状況の良しあしと長期予後に関係性があり、これまでの安定した心不全における、OSA に対する CPAP 治療が長期予後と関連し使用状況の良しあしとも関連があることを示した報告と対象患者の状態が異なるものの矛盾しない結果であった。AHF 患者で早期に PAP 療法を導入することは、入院中に PAP 療法になれるためのトライアルが可能であり、PAP 療法の問題点の拾い上げもしやすいことから、初期の脱落を少なくできるのではないかと考えられる。

本研究の限界点としては、観察研究であり未知の交絡因子の影響が除外できないため、因果関係を調査するさらなる研究が必要なこと、PAP 療法の導入が無作為に割り付けられたものではなく、CPAP か ASV かも含めて選択バイアスがかかっている可能性があること、LVEF の保たれた心不全は除外されており、このデータをすべての AHF に適応をすることはできないこと、イベントの発生数が比較的少なく特にコンプライアンスの良しあしと予後の関係に関する検討では検出力に限界があることに注意する必要がある。

## E. 結論

LVEF が低下した心不全を有し AHF で入院した患者では治療を受けていない SDB は死亡と心不全悪化による再入院の複合したイベント発生リスクの上昇と関連するが、PAP 療法の導入でリスクを軽減できる可能性がある。ただし、PAP 療法のコンプライアンスを維持することも重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Ishiwata S, Kasai T, Sato A, Suda S, Matsumoto H, Shitara J, Yatsu S, Murata A, Shimizu M, Kato T, Hiki M, Matsue Y, Naito R, Daida H, Minamino T. Prognostic effect of sleep-disordered breathing



## Prognostic effect of sleep-disordered breathing on hospitalized patients following acute heart failure

Sayaki Ishiwata<sup>1,2,3</sup> · Takatoshi Kasai<sup>1,2,3,4</sup> · Akihiro Sato<sup>1,2</sup> · Shoko Suda<sup>1,3</sup> · Hiroki Matsumoto<sup>1</sup> · Jun Shitara<sup>1</sup> · Shoichiro Yatsu<sup>1</sup> · Azusa Murata<sup>1</sup> · Megumi Shimizu<sup>1</sup> · Takao Kato<sup>1</sup> · Masaru Hiki<sup>1</sup> · Yuya Matsue<sup>1,2</sup> · Ryo Naito<sup>1,2,3</sup> · Hiroyuki Daida<sup>1,6</sup> · Tohru Minamino<sup>1,5</sup>

Received: 17 May 2021 / Accepted: 2 November 2021  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2021

### Abstract

**Background** Identifying patients at risk for poor clinical outcomes following acute heart failure (AHF) is essential. However, data regarding the prognostic effect of sleep-disordered breathing (SDB) and treatment with positive airway pressure (PAP) on clinical outcomes of hospitalized patients following AHF is lacking.

**Objectives** This study investigated the prognostic effect of SDB, PAP treatment, and compliance with PAP treatment on patient clinical outcomes. Polysomnography was performed in hospitalized patients whose left ventricular ejection fraction was < 50%. Patients were divided into groups based on whether SDB was defined as an apnea–hypopnea index  $\geq 15$  and if they had received PAP treatment. Furthermore, patients with SDB and PAP were subdivided into more and less compliant groups. We assessed the incidences of deaths and rehospitalizations due to heart failure.

**Results** Overall, 241 patients were enrolled; 73% had SDB and 29% were initiated on PAP treatment. At a median follow-up of 1.7 years, 74 clinical events (32 deaths, 42 rehospitalizations) occurred. In the multivariable analysis, compared with the non-SDB group, SDB without PAP treatment was associated with an increased risk of clinical outcomes (hazard ratio [HR] 1.79,  $P=0.049$ ), whereas SDB with PAP treatment was not (HR 0.78,  $P=0.582$ ). Among patients with PAP treatment, a more compliant group was also inversely associated with clinical events (HR 0.11,  $P=0.012$ ).

**Conclusions** In hospitalized patients with AHF, untreated SDB was associated with worse clinical outcomes that might be reversible by PAP treatment. However, this potential may be suppressed in less compliant patients.

**Keywords** Acute heart failure · Sleep-disordered breathing · Positive airway pressure

### Introduction

Acute heart failure (AHF) is a major cause of mortality and readmission, despite improvements in treatment options [1]. Identification of high-risk AHF patients and mitigation of risk factors are crucial to improve clinical outcomes [2].

In recent studies, sleep-disordered breathing (SDB) was often observed in patients with AHF (about 75% cases), who develop either obstructive sleep apnea (OSA) or central sleep apnea (CSA) [3]. OSA is a risk factor for hypertension [4], coronary artery disease [5], and atrial fibrillation (AF) [6], all of which contribute to AHF pathogenesis. In contrast, CSA in patients hospitalized with AHF might be a consequence of increased left ventricular (LV) filling pressure and/or fluid retention [7]. The relationship between the presence of SDB and long-term clinical outcomes has been reported in patients with AHF

ent, Tokyo, Japan

<sup>6</sup> Faculty of Health Science, Juntendo University, Tokyo, Japan

Published online: 11 November 2021

Springer

先天性中枢性低換気症候群の遺伝子型と臨床型 —重症度との関連について—

研究分担者 佐々木綾子  
山形大学医学部小児科学講座 准教授

**研究要旨**

先天性中枢性低換気症候群は神経堤の分化異常により、呼吸調節と自律神経系が障害される疾患で、*PHOX2B* 遺伝子変異が病因である。これまでに *PHOX2B* 遺伝子変異を検出した 157 例を対象とし、遺伝型と臨床型との関係および呼吸管理法について検討した。ポリアラニン伸長変異（PARM）では伸長数が大きいほど合併症も多く、覚醒時にも人工呼吸が必要な症例も認められた。一方、軽症と考えられる 25PARM を有する症例に洞不全の発症例も認められた。また、非ポリアラニン伸長変異（NPARM）では、人工呼吸器の装着を要しない軽症例から覚醒時にも人工呼吸を必要とする重症例まで存在し、多様性を認めた。近年、遺伝型と臨床型の関係についての仮説が提唱されているが、一致しない症例も認められ、今後も症例の集積が必要と考える。さらに、経年的な合併症の顕在化や呼吸症状の進行もあり、追跡調査が必要と考える。

共同研究者：  
早坂清

**A. 研究目的**

国内の CCHS の遺伝子診断を行い、*PHOX2B* 変異を検出した症例を対象とし、遺伝型と臨床型との関係について検討することを目的とする。

**B. 研究方法**

患者および家族から書面にてインフォームドコンセントを得た後、末梢血を採取しゲノム DNA を抽出した。*PHOX2B* 遺伝子のすべてのイントロン-エクソン領域をポリメラーゼ連鎖反応増幅し、配列を決定した。変異を検出した症例を対象とし、遺伝型と臨床型との関係および呼吸管理法について、アンケート調査を施行した。

**C. 研究結果**

PARM については、以前、伸長別に臨床型（合併症や呼吸管理を含む）との関係を検討したように、25PARM では新生児期発症例、乳児期以降に発症例そして無発症例のものが存在した。発症例では男児が多く、呼吸管理は睡眠時のみ施行され、合併症は認められなかった。しかし、最近、洞不全を発症する症例も認められた。

26PARM 以上の PARM においては、欧米から 27PARM の late-onset CHS（LO-CHS）が一例報告されている。国内の症例では、全て新生児期に発症していた。ヒルシュスプルング病などの合併症も多く、24 時間人工呼吸管理が必要な症例も認められ、重症であると考えられた。

NPARM では、2021 年まで診断した 15 例について検討した。15 例中 14 例は新生児期に発症し、1 例は LO-CHS であった。変異は、ナンセンス変異が 1 例（Exon 2）、ミスセンス変異が 3 例（Exon 3）、フレームシフト変異が 11 例（Exon 3）であった。合併症として、ヒルシュスプルング病・ヒルシュスプルング類縁疾患は 15 例中 12 例であり、神経堤細胞腫瘍は 3 例に認められた。10 例は気管挿管や気管切開をしての侵

襲的人工呼吸管理であったが、NPPV や SiPAP などの非侵襲的人工換気は 3 例、酸素投与のみが 1 例、呼吸器装着をしていない症例も 1 例認めた。7 例は覚醒時にも人工呼吸管理を要していた。

#### D. 考察

PARM については 25PARM では合併症も殆ど認めず、人工呼吸管理を要しても睡眠時のみが多く、既報と同様で軽症と考えられた。しかし、成人発症例や洞不全を発症した症例も確認され、注意が必要である。26PARM 以上では合併症も多く、覚醒時の人工呼吸器装着例も認められ、多くは重症である。さらに、初期は睡眠時のみの人工呼吸管理から、成長とともに覚醒時にも必要とする症例も認められた。Carroll らは加齢による人工呼吸器装着時間の延長について、成長に伴い、障害部位である延髄の化学受容体への依存が亢進すること、PHOX2B 変異蛋白の経時的蓄積により障害が進行すること、更に、低酸素や高炭酸ガス血症により呼吸中枢の障害が進行することなどを考察している。一方、神経芽細胞腫など加齢に伴い顕在化する合併症も存在する。NPARM を含め、遺伝子診断時と成長後の呼吸管理法の調整や新たな合併症の顕在化などを検討するために追跡調査が必要と考える。

NPARM については、従来、重篤例が多いと報告されてきたが、酸素投与のみの呼吸管理から覚醒時にも人工呼吸管理を要する重症例まで様々であった。NPARM の遺伝型と重症度の関係について 2 つの報告がある。いずれもフレームシフトについての仮説である。

Di Lascio らは生成される蛋白が正常蛋白より伸長するか短縮するかで臨床型を分類しており、伸長型は合併症も多く重症で、短縮型は軽症と考えられると報告している。我々の症例でも、フレームシフト変異 11 例中 8 例は伸長型で、合併症も多く重症型であった。短縮型は 3 例で、2 例では合併症は認めず、非侵襲的な呼吸管理をうけており、軽症型と考えられた。短縮型の 1 例は LO-CHS であったが、合併症を認めていた。

一方、Zhou らは、Exon 1, 2 における nonsense mediated mRNA decay (NMD) を起こす変異では、異常蛋白が生成されず、軽症になると報告している。我々の症例でも NMD を惹起すると推定される変異が 1 例に認められ、ヒルシュスプルング病は合併するものの、呼吸管理は SiPAP を睡眠時に装着しているのみであり、呼吸症状は軽症と考えられた。

しかし、NPARM の LO-CHS の 1 症例は non-NMD のフレームシフト変異であったが、2 つの仮説と合致せず、個々の変異により表現型が異なるものと考えられ、今後も症例を集積し、遺伝型と臨床型の関連について検討していく必要があると考える。

#### E. 結論

遺伝型と臨床型との関連を明らかにするためには症例を集積していく必要性がある。さらに、経年的な合併症の顕在化や呼吸症状の進行もあり、追跡調査が必要と考える。

## CCHS 患者の横隔膜ペーシング治療と今後の課題

研究分担者 鈴木 康之  
国立成育医療研センター 手術・集中治療部 統括部長

### 研究要旨

横隔膜ペーシングの国内での今後の普及にあたり、国内での本治療の実績を 1980 年からの文献を検索し、海外の実情と比較した。国内では 1980 年代から使用され、35 例の報告があるが、長期使用経験でフォローができていたのは少数のみであった。国内の CCHS では 5 例の報告があったが、現在横隔膜ペーシング治療をしているのは自験例 1 例と保険適応となった NeuRx の 2 名のみであった。海外では CCHS、それ以外の中枢性低換気、高位頸髄損傷、ALS 等の治療に多数報告されている。高位頸髄損傷では、24 時間ペーシングにより呼吸器からの離脱例や軽快に伴い、ペーシング治療が不要となり抜去例も報告されている。CCHS 患者では呼吸器離脱、気管切開抜去などの QOL 改善が報告されている。2019 年 10 月に NeuRx 横隔膜ペーシングシステムが健康保険適応となり、2021 年 12 月現在、3 名（CCHS2 名、脊髄損傷 1 名）の成人患者に植え込み手術が行われた。有用性、安全性の評価のため臨床実績の積み重ねが重要である。

### A. 研究目的

海外では CCHS 患者の QOL を改善する呼吸管理方法として 40 年以上前から横隔神経ペーシングが長年使用されてきている。しかし、我が国では殆ど普及しておらず、報告例も少ない。そこで、平成 20 年に日本集中治療医学会から CCHS や高位頸髄損症による呼吸障害に対する治療方法として、海外で多数実績のあった米国 Avery 社の横隔神経ペーシングシステムの早期導入について厚生労働省に要望した。しかし、厚生労働省は導入にあたり開発企業を公募したが、横隔膜ペーシングを導入する企業が長い間選定されなかった。一方で、米国 Synapse 社が開発した平成 28 年 8 月に米国 Synapse 社の NeuRx を USCI ジャパンが認可申請をおこない、2017 年 11 月に許認可された。今後の国内での本治療の普及が期待されるが、過去の文献から横隔膜ペーシングの国内の状況を明らかにし、海外での状況と比較検討する。

### B. 研究方法

1980 年からの国内および海外の文献および USCI ジャパンが医療機器の診療報酬適応のため 2018 年 9 月に作成し、厚生労働省に提出した資料、USCI ジャパンのセミナーや発行資料をもと検討した。

### C. 研究結果および D. 考察

我が国の現状

過去の文献調査では 1980 年以降国内での横隔膜ペーシング植え込み手術が行われた患者は自験例を含めて 38 例である。適応疾患は CCHS が自験例を含めて 8 例で 1 例は 2 歳 5 か月で植え込み後、2 年 3 ヶ月目に心不全で入院中に人工呼吸器のトラブルで死亡。残り 2 例は 1982 年、1987 年の報告であり、長期的な使用状況や予後不明である。長谷川らの全国調査では横隔膜ペーシング症例は自験例のみで、その他の 2 例の報告はなかったため、現在使用していない可能性が高い。原発性中枢性低換気 1 例、脳幹部腫瘍、出血、梗塞などが原因の中枢性低換気となっている症例が 12 例、高位脊髄損傷が 13 例、筋萎縮性側索硬化症（ALS）が 5 例、慢性閉塞性肺疾患 1 例であった。

植え込み時年齢は CCHS が 1 歳 1 カ月、2 歳 5 か月、12 歳と初期の報告では低年齢で植え込みが行われ、植え込み後に上気道閉塞のため気管切開されている。その他の中枢性低換気では 9 歳～63 歳（中央値 55 歳）、高位頸髄損傷は 13 歳～50 歳（中央値 16 歳）、ALS 44 歳～70 歳（平均 59.6±9.6 歳）であった。ALS の横隔膜ペーシング植え込みから死亡もしくは人工呼吸導入までの期間は 14.7±9.5 ヶ月で長期使用の 2 例は最大 2 年間で使用を終了している。

選択機種は Avery 社 11 例、Synapse 社 NeuRx 8 例、脊髄刺激装置 7 例であった。Avery 社のペースメーカーは 1984 年の初期の装置は現在行われている両側の横隔神経に刺激をするタイプではなく、片側のみであった。脊髄刺激装置は Medtronic Itrel 3 もしくは X-trel を使用している。1985 年の Down 症患者に 2 例経静脈的にカテーテルを挿入し、横隔神経ペーシングをおこない、横隔膜収縮により換気量が得られ、一時的に呼吸器から離脱できたという報告であり、使用機器は不明である。その他の 10 例の使用機種は今回の調査では不明であった。いずれの文献でも国内で承認をうけて使用できる機器のないこと、保険適応になっていないことが問題となっていた。

Synapse 社の NeuRx は USCI ジャパンが国内代理店なり、2019 年 12 月の保険適応以後、成人 CCHS 患者 2 名（2020 年 12 月、2021 年 11 月）および成人頸髄損傷患者 1 名に NeuRx の植え込み術が行われ、3 例とも横隔膜ペーシングによる呼吸管理が順調に行われている。

#### 海外の現状

CCHS に対する横隔膜ペーシングの報告では Los Angeles 小児病院は 15 年間で 22 例、Chicago Northwestern University, Ann & Robert H. Lurie 小児病院は 14 例の報告がある。Chicago の報告では 1 例 ROHHAD(rapid onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation)が含まれている。胸腔鏡手術による植え込み手術であり、年齢 1.9～14 歳（平均 6.1 歳）、手術時の合併疾患として自律神経異常 14（100%）、不整脈 8（57%）、発達遅滞 6（43%）、心臓ペースメーカー 4（29%）ヒルシュスブルング病 3（21%）、神経芽腫 1（7%）が併存していた。ペースメーカー機種は全例 Avery 社である。1 例において術後 6 日目に洞停止による重篤な breath-holding spell を発症し、心臓ペースメーカーの植え込み術をおこなった。Los Angeles 小児病院の 22 例の内 14 例は夜間のみ人工呼吸管理、8 例は夜間ペースメーカー使用し気管切開抜去できている。

高位脊髄損傷に関しては Onders らの 2000 年から 2017 年の 98 人を対象とした後方視的研究では NeuRx により 60.8%が 24 時間使用可能となり、また 5 例で横隔膜ペーシングの抜去可能となった。早期植え込みの方が呼吸器からの離脱と症状の改善が認められ、受傷後の平均生存期間が 22.2 年と延長した。また、Joseph らは高位頸髄損傷に NeuRx による治療をした 22 例中 16 例（72%）で人工呼吸器からの離脱（うち、8 例で自発呼吸が得られペースメーカーからも離脱）、2 例（9%）で 180 日以上経過後に人工呼吸器からの離脱、3 例（13%）で一時的な人工呼吸器からの離脱が達成されたと報告している。また、Onders らは 10 例の CCHS 患者に NeuRx の植え込み手術を施行し、心臓ペースメーカー患者での併用を報告している。

CCHS 患者に関しては今後適切な植え込み時期の検討および、フォローアップ体制の確立が重要である。

#### E. 結論

横隔膜ペーシング治療は海外において、CCHS、中枢性低換気、高位頸髄損傷、ALS に使用され、成功例が多数報告されている。国内での横隔膜ペーシング治療は 38 例に留まり、CCHS に対する報告は 5 例のみで、現在の使用患者は Avery 社が自験例の 1 例、Synapse 社が 2 例のみであった。CCHS においては、呼吸器から離脱、気管切開抜去などの QOL の向上が示されている。今後 NeuRx の国内導入により、高位脊髄損傷および中枢性低換気に対する治療手段となり、今後国内での臨床実績の積み重ねが必要となる。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Takeuchi M, Nemoto S, Suzuki Y, Takahashi N, Takenaka N, Takata A and Kobayashi M. Age-Specific Dose Regimens of Dexmedetomidine for Pediatric Patients in Intensive Care Following Elective Surgery: A Phase 3, Multicenter, Open-Label Clinical Trial in Japan. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2021 Nov;22:11, e546-e557. doi: 10.1097/PCC.0000000000002730

### 2. 学会

肺胞低換気症候群に対する新しい治療と問題点—横隔膜ペーシングの話題—第 30 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 2021 年 3 月 29 日

OPEN

# Age-Specific Dose Regimens of Dexmedetomidine for Pediatric Patients in Intensive Care Following Elective Surgery: A Phase 3, Multicenter, Open-Label Clinical Trial in Japan

**OBJECTIVES:** To demonstrate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of dexmedetomidine as a potential sedative for pediatric surgery patients in the ICU.

**DESIGN:** Phase 3, multicenter, open-label study.

**SETTING:** This study included 61 patients at 13 tertiary hospitals in Japan.

**PATIENTS:** Pediatric patients ( $\geq 45$  wk corrected gestational age to  $< 17$  yr) undergoing intensive care treatment with mechanical ventilation requiring greater than 6 hours estimated duration of sedation following elective cardiac surgery.

**INTERVENTIONS:** Dexmedetomidine was IV administered without a loading dose at age-specific dose regimens 0.2–1.4 ( $< 6$  yr) and 0.2–1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  ( $\geq 6$  yr). The primary endpoint was the percentage of patients who did not require a rescue sedative (midazolam) infusion during mechanical ventilation or for the first 24 hours of a greater than 24 hours ventilation following the commencement of dexmedetomidine administration.

**MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS:** Overall, 47 of the 61 patients (77.0%) did not require rescue midazolam. Adverse events were reported in 53 patients (86.9%). Frequently observed adverse events were hypotension (47.5%), bradycardia (31.1%), and respiratory depression (26.2%). Most of these adverse events were mild, a few moderate, and none severe. Although serious adverse events occurred in four patients, including one cardiac tamponade resulting in the withdrawal of dexmedetomidine, none of the adverse events resulted in mortality or were directly related to dexmedetomidine. The plasma dexmedetomidine concentration generally reached the target concentration of 0.3–1.25 ng/mL at 1–2 hours prior to completion of administration or immediately prior to the commencement of tapering.

**CONCLUSIONS:** The age-specific dose regimens of dexmedetomidine without an initial loading dose achieved an adequate sedation level during mechanical ventilation and caused no clinically significant adverse events in the intensive care pediatric patients. These effects were achieved within the therapeutic range of dexmedetomidine plasma concentration and were accompanied by minimal effects on hemodynamics and respiration.

**KEY WORDS:** age-specific regimen; dexmedetomidine; intensive care; mechanical ventilation; pediatric patients; sedation

Mamoru Takeuchi, MD, PhD<sup>1</sup>

Shintaro Nemoto, MD, PhD<sup>2</sup>

Yasuyuki Suzuki, MD, PhD<sup>3</sup>

Naoki Takahashi, BS<sup>4</sup>

Nobuko Takenaka, MS<sup>5</sup>

Ami Takata, MEng<sup>6</sup>

Mihoko Kobayashi, MS<sup>7</sup>

Copyright © 2021 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

DOI: 10.1097/PCC.0000000000002730

## 気管支鏡検査を用いた気管支肺胞洗浄後による間質性肺炎の急性増悪発症の危険因子の検討

研究分担者 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  
(国際医療福祉大学医学部 呼吸器内科学 教授)

### 研究要旨

【背景】気管支鏡を用いた気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) は、びまん性肺疾患の診断や呼吸器疾患の鑑別ないし診断補助に有用な検査である。しかし稀ながら検査後に間質性肺炎、特に特発性肺線維症の急性増悪が発症することが知られ注意喚起がなされているが、どのような例に急性増悪が生じやすいかは不明な点が多い。

【目的】間質性肺炎、特発性肺線維症の可能性のある患者の診断および疾患鑑別目的に行った BAL 後の急性増悪発症の危険因子を検討すること。

【方法】2013年1月から2018年12月までに当院でBALを行った安定期（非急性増悪期）間質性肺炎、特発性肺線維症疑いの患者155名について、臨床情報、気管支鏡検査における要素を後方視的に解析した。特にBAL後30日以内に急性増悪を発症した群とそれ以外の群で各臨床パラメータを比較検討した。

【結果】155名中5名（3.2%）でBAL後30日以内に急性増悪を発症した。検査から発症までの期間は平均7.8日（2–16日）であった。BAL後に急性増悪発症をきたした群は、急性増悪を生じなかった群と比較して、検査前のGender-Age-Physiology (GAP) stagesが高く（I/II/III: 0/3/2名 vs. 87/51/12名,  $P = 0.0086$ ）、%DLCOが低かった（ $39.6 \pm 9.1\%$  vs.  $67.9 \pm 23.1\%$ ,  $P = 0.0074$ ）。また検査ではBAL液の回収率が低く（ $35.2 \pm 17.6\%$  vs.  $52.0 \pm 13.4\%$ ,  $P = 0.029$ ）、BAL液の好中球比率が高かった（ $13.1 \pm 10.5\%$  vs.  $4.3 \pm 8.6\%$ ,  $P = 0.0059$ ）。単変量解析ではBAL中の好中球  $> 7\%$  ( $P = 0.0061$ )、 $\text{PaO}_2 < 75$  mmHg ( $p = 0.028$ )、%DLCO  $< 50\%$  ( $P = 0.019$ )、GAP stage III ( $P = 0.0034$ )、BALの回収率  $< 30\%$ ,  $P < 0.001$ ) が有意な危険因子であった。

【結論】特発性肺線維症の可能性のある患者に対するBALは、急性増悪のリスクがあるため十分な安全管理が必要である。中でも検査前に重症であること、BAL液中の好中球比率が増加していること、BAL液の回収不良は急性増悪発症のリスクを示唆している可能性があり、患者側の状態に応じた慎重な症例選択や検査手技向上にも注意する必要があると考えられた。

共同研究者：

安部光洋，津島健司，鹿野幸平，吉岡慶一郎，酒寄雅史，平澤康孝，石綿司，川崎剛，伊狩潤，巽浩一郎

### A. 研究目的

気管支鏡検査を用いた気管支肺胞洗浄後による間質性肺炎の急性増悪発症の危険因子を検討すること

### B. 研究方法

2013年1月から2018年12月まで、千葉大学病院でびまん性肺疾患の診断や疾患鑑別目的に気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) 検査が行われた患者806例のうち、間質性肺炎、特発性肺線維症の疑いのある安定期155例の臨床情報、検査結果、既存の肺病変の画像、気管支鏡検査手技などについて後ろ向きに解析を行った。特に、検査後30日以内に急性増悪を起こした5例と、起こさなかった150例につ

いて、急性増悪発症の危険因子となりうる要素について比較検討した。

HRCTの肺病変のパターンについては、2018 ATS/ERS/JRS/ALATガイドラインを参考に判定した。性別、年齢、生理学的指標に関しては、Leyらが報告したGender-Age-Physiology (GAP) stagesにて評価した。BALに関しては、オリンパス製の気管支鏡BF-1TQ290もしくはBF-6C260を用いて、通常行われている手技（生食150ml：50ml×3）で施行した。127例が中葉もしくは舌区、28例がその他の部位でBALが行われた。間質性肺炎（特発性肺線維症）の急性増悪に関しては、Collardらの報告した基準を用いて診断した。

### C. 結果

対象の155名は、年齢  $68.6 \pm 7.0$  歳、男性110名（70%）、喫煙歴あり113名（72%）、各HRCTパターン [UIP/probable UIP/indeterminate for UIP] 68/57/30名、 $\text{PaO}_2$   $80.5 \pm 12.5$  mmHg、KL-6  $1353 \pm 1200$  U/ml、CRP  $0.4 \pm 1.0$  mg/dl、%FVC  $75.6 \pm 18.3\%$ 、%DLCO  $66.9 \pm 23.3\%$ 、GAP stage [I/II/III] 87/54/14名であった。155名中5名（3.2%）でBAL後30日以内に急性増悪を発症した。検査から発症までの期間は平均7.8日（2–16日）であった。

BAL後30日以内に急性増悪発症をきたした群は、急性増悪を生じなかった群と比較して、検査前のGAP stageが高く（I/II/III: 0/3/2名 vs. 87/51/12名,  $P = 0.0086$ ）、%DLCOが低かった（ $39.6 \pm 9.1\%$  vs.  $67.9 \pm 23.1\%$ ,  $P = 0.0074$ ）。また検査実施に関してはBALの回収率が不良（ $35.2 \pm 17.6\%$  vs.  $52.0 \pm 13.4\%$ ,  $P = 0.029$ ）、BAL液の解析で好中球比率が高かった（ $13.1 \pm 10.5\%$  vs.  $4.3 \pm 8.6\%$ ,  $P = 0.0059$ ）。BAL後30日以内の急性増悪発症のリスク因子に関する単変量解析では、BAL中の好中球  $> 7\%$ （ $P = 0.0061$ ）、 $\text{PaO}_2 < 75$  mmHg（ $P = 0.028$ ）、%DLCO  $< 50\%$ （ $P = 0.019$ ）、GAP stage III（ $P = 0.0034$ ）、BALの回収率  $< 30\%$ （ $P < 0.001$ ）が有意な危険因子と考えられた。なお、急性増悪を発症した例はステロイドパルス療法+後療法、酸素療法などを受けたが、最終的には全例が回復し退院された。

### D. 考察

本研究では、115名中5名（3.2%）にBAL後30日以内の急性増悪の発症が認められた。それらの解析から、気管支鏡検査のBAL後の急性増悪発症のリスク因子として、(1) BAL中の好中球が7%以上、(2) BALの回収率不良、(3) 疾患の重症度が高い（ $\text{PaO}_2 < 75$  mmHg, %DLCO  $< 50\%$ , or GAP stage III）などが重要と考えられた。

Atkinsらは、6つの臨床試験の結果を集積したメタ解析を用いて、特発性肺線維症の急性増悪の発症は4.1人/100人・年程度であると報告している。加えて、ニンテダニブの効果を評価した大規模フェーズ III 試験（INPULSIS試験）では、プラセボを服薬していた例を解析し、急性増悪の発症は7.6%/1年程度と報告している。本研究では、3.2人/100人・30日と、これら過去の報告による自然発症よりも頻度が高く、少なからずBALが影響している可能性が考えられた。また急性増悪の危険因子として、活動性炎症を示唆するBAL液の好中球比率の増加が挙げられたが、この結果は過去の報告とも一致している。またGAP stageが高いこと、肺拡散能が低いなど、検査を行う前の患者側の重症度が急性増悪を生じる因子として挙げられた。これらはBALを行う前に、重症例では検査のリスク・ベネフィットを慎重に検討する必要があると考えられた。その他、BALの回収率が低いことも急性増悪の危険因子として挙げられたが、これは検査を受ける患者側の要因ではなく、検査手技に関連している可能性も考えられ、検査術者はできるだけ合併症を減らすためにも良好なBAL液回収に努める必要性を示唆している可能性が考えられた。

### E. 結論

特発性肺線維症の可能性のある患者に対するBALは、急性増悪のリスクがあるため十分な安全管理が必要である。中でも検査前に重症であること、BAL液中の好中球比率が増加していること、BAL液の回収不良は

急性増悪発症のリスクを示唆している可能性があり，患者側の状態に応じた慎重な症例選択や検査手技向上にも注意する必要があると考えられた。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Abe M, Tsushima K, Ishii D, Shikano K, Yoshioka K, Sakayori M, Suzuki M, Hirasawa Y, Ishiwata T, Kawasaki T, Ikari J, Terada J, Tatsumi K. Risk factors for acute exacerbation following bronchoalveolar lavage in patients with suspected idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective cohort study. *Adv Respir Med.* 2021; 89: 101–109. DOI: 10.5603/ARM.a2021.0012

Mitsuhiro Abe<sup>1</sup>, Kenji Tsushima<sup>2</sup>, Daisuke Ishii<sup>1</sup>, Kohei Shikano<sup>1</sup>, Keiichiro Yoshioka<sup>1</sup>, Masashi Sakayori<sup>1</sup>, Masaki Suzuki<sup>1</sup>, Yasutaka Hirasawa<sup>1,2</sup>, Tsukasa Ishiwata<sup>1</sup>, Takeshi Kawasaki<sup>1</sup>, Jun Ikari<sup>1</sup>, Jiro Terada<sup>1,2</sup>, Koichiro Tatsumi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

<sup>2</sup>Department of Pulmonary Medicine, International University of Health and Welfare, School of Medicine, Narita-City, Japan

## Risk factors for acute exacerbation following bronchoalveolar lavage in patients with suspected idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective cohort study

### Abstract

**Introduction:** Bronchoalveolar lavage (BAL) is useful for diagnosing diffuse lung disease and excluding other conditions. However, acute exacerbations (AEs) are recognized as important complications of BAL in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). This study aimed to identify risk factors for BAL-induced AEs in patients with IPF.

**Material and methods:** We retrospectively analyzed the data of 155 patients with suspected IPF who had undergone BAL between January 2013 and December 2018. BAL-related AE was defined as the development of AE within 30 days after the procedure. We compared clinical features and parameters between patients with AE (AE group) and without AE (non-AE group). We also reviewed the relevant reported literature.

**Results:** Among the 155 patients, 5 (3.2%) developed AE within 30 days after BAL. The average duration from BAL to AE onset was 7.8 days (2–16 days). Results from the univariate analysis revealed PaO<sub>2</sub> < 75 mm Hg ( $p = 0.036$ ), neutrophil content in BAL  $\geq 7\%$  ( $p = 0.0061$ ), %D<sub>CO</sub> < 50% ( $p = 0.019$ ), Gender-Age-Physiology (GAP) stage III ( $p = 0.034$ ), and BAL recovery rates < 30% ( $p < 0.001$ ) as significant risk factors for post-BAL AE. All five patients who developed AE recovered and were discharged.

**Conclusions:** Disease severity, high neutrophil levels in BAL, and poor BAL recovery rates may be risk factors for BAL-induced AEs.

**Key words:** bronchoalveolar lavage, C-reactive protein, idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, risk factor

Adv Respir Med. 2021; 89: 1–9

### Introduction

Bronchoalveolar lavage (BAL) is a standard tool for the diagnostic and prognostic evaluation of diffuse lung diseases [1–3]. BAL is useful for differentiating idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) from other fibrosing lung diseases, such as non-specific interstitial pneumonia (NSIP), chronic hypersensitivity pneumonia (CHP), and interstitial pneumonia due to collagen and vasculitis disease. Ohshimo *et al.* [4] reported that 8% of patients with a usual interstitial pneumonia (UIP) pattern on high-resolution computed tomography (HRCT) might have BAL findings suggestive of such an alternative diagnosis.

### Clinical rationale for the study

The American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), and Latin American Thoracic Society (ALAT) 2011 guidelines advocated that the most important application of BAL when evaluating patients with suspected IPF is CHP exclusion; prominent lymphocytosis (> 40%) should suggest CHP [5]. The ATS/JRS/ALAT 2020 guidelines on CHP by Raghu *et al.* described the importance of BAL in diagnosing CHP [6]. Per the ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 guidelines [7], BAL is not recommended for patients with a UIP pattern because of the

**Address for correspondence:** Mitsuhiro Abe, Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; e-mail: mthrsngm@chiba-u.jp

DOI: 10.5603/ARM.a2021.0012

Received: 14.11.2020

Copyright © 2020 PTChP

ISSN 2451–4934

## 糖尿病家族歴がある群の糖代謝と睡眠呼吸障害の関連：長浜コホートでの成績

研究分担者 陳和夫

京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 特任教授

日本大学医学部内科学系睡眠学分野 睡眠医学・呼吸管理学講座 教授（研究所）

### 研究要旨

研究の目的：糖尿病家族歴（FHD）は2型糖尿病の危険因子である。睡眠呼吸障害（SDB）がFHDを有する患者における糖尿病発症に関連するか検討した。

方法：7,477人の一般住人検診参加者（ながはまコホート）に対して、加速度計と睡眠日誌で客観的睡眠時間を測定しSDB重症度を評価した。糖尿病はHbA1c $\geq$ 6.5・糖尿病への投薬で判定し、糖尿病の有病率、インスリン抵抗性、SDB評価以前の約5年間に新規発症した糖尿病の有病率を評価した。

結果：1,569人がFHDを有し、中等度から重度のSDB（MS-SDB）のある患者において、SDBのない参加者よりも糖尿病有病率は有意に高かった。多変量解析において、MS-SDBがFHDを有する女性でのみ糖尿病有病率と関連していた。FHDを有する参加者の中で、最近5年で発症した糖尿病有病率は、女性においてのみMS-SDBと関連していた。

結論：MS-SDBはFHDを有する女性の糖尿病リスクと関連していた。FHDを有する女性のSDBの治療介入が糖尿病発症を予防するか検討が必要と考えられた。

共同研究者：

南卓馬、松本健、田原康玄、松田文彦、中山健夫、中塚賀也、村瀬公彦、平井豊博

### A. 研究目的

糖尿病家族歴(FHD)は2型糖尿病発症のリスクファクターであることは明らかであるが、睡眠呼吸障害(SDB)が糖尿病家族歴のある群の2型糖尿病発症に関連しているかが明らかでないので、その関連を明らかにすることを研究目的とした。

### B. 研究方法

「ながはまコホート」7,477名の参加者に対して、加速度計と睡眠日誌で客観的睡眠時間を測定し、その客観的睡眠時間と酸素飽和度計を用いてSDBの重症度を評価し、FHD、SDB、糖代謝異常(糖尿病の有病率、インスリン抵抗性、SDB評価以前の約5年間に新規発症した糖尿病の有病率)の関連を横断的に検討した。

### C. 研究結果

FHDを有する女性において、中等から重度のSDBは2型糖尿病の有病率の増加及びインスリン抵抗性の増大と有意な関連があり、近5年間に新規発症した糖尿病の有病率は中等症以上のSDBで21.4%と高値であった(SDB無し：1.1%,  $P < 0.001$ )。また、糖尿病の有病率とインスリン抵抗性に対して、SDBとFHDは有意な交互作用が認められた。一方、FHDを有する男性においてSDBと糖代謝異常の関連は認められなかった。

#### **D. 考察**

本研究は横断的であるが、糖尿病家族歴のある女性に中等以上のSDBが合併すると現状の2型糖尿病の頻度と過去5年間の2型糖尿病の発症が増えることを示し、その病態生理に性差が存在することを明らかにした。

#### **E. 結論**

中等症以上のSDBはFHDのある群の2型糖尿病の頻度に関連していた。FHDのある女性のSDBに対する治療が2型糖尿病の発症を予防するかは今後の検討すべき課題である。

#### **F. 研究発表**

##### 1. 論文

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*. 2021 Feb 1;17(2):129-140. doi: 10.5664/jcsm.8796.

SCIENTIFIC INVESTIGATIONS

## Impact of sleep-disordered breathing on glucose metabolism among individuals with a family history of diabetes: the Nagahama study

Takuma Minami, MD<sup>1</sup>; Takeshi Matsumoto, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Yasuharu Tabara, PhD<sup>3</sup>; David Gozal, MD<sup>4</sup>; Dale Smith, PhD<sup>5</sup>; Kimihiko Murase, MD, PhD<sup>6</sup>; Kiminobu Tanizawa, MD, PhD<sup>7</sup>; Naomi Takahashi, MPH<sup>8</sup>; Yoshinari Nakatsuka, MD, PhD<sup>9</sup>; Satoshi Hamada, MD, PhD<sup>7</sup>; Tomohiro Handa, MD, PhD<sup>7</sup>; Hirofumi Takeyama, MD, PhD<sup>9</sup>; Toru Oga, MD, PhD<sup>9</sup>; Isuzu Nakamoto, RN, MHE<sup>9</sup>; Tomoko Wakamura, PhD<sup>9</sup>; Naoko Komenami, PhD<sup>10</sup>; Kazuya Setoh, PhD<sup>3</sup>; Takanobu Tsutsumi, PhD<sup>3</sup>; Takahisa Kawaguchi, MSc<sup>3</sup>; Yoichiro Kamatani, MD, PhD<sup>11</sup>; Yoshimitsu Takahashi, DrPH<sup>12</sup>; Satoshi Morita, PhD<sup>13</sup>; Takeo Nakayama, MD, PhD<sup>12</sup>; Toyohiro Hirai, MD, PhD<sup>1</sup>; Fumihiko Matsuda, PhD<sup>3</sup>; Kazuo Chin, MD, PhD<sup>6</sup>; on behalf of the Nagahama Study Group

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Osaka Saiseikai Noe Hospital, Osaka, Japan; <sup>3</sup>Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; <sup>4</sup>Department of Child Health and Child Health Research Institute, University of Missouri School of Medicine, Columbia, Missouri; <sup>5</sup>Department of Behavioral Sciences, Olivet Nazarene University, Bourbonnais, Illinois; <sup>6</sup>Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; <sup>7</sup>Department of Advance Medicine for Respiratory Failure, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; <sup>8</sup>Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan; <sup>9</sup>Nursing Science, Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; <sup>10</sup>Department of Food and Nutrition, Kyoto Women's University, Kyoto, Japan; <sup>11</sup>Kyoto-McGill International Collaborative School in Genomic Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>12</sup>Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health, Kyoto, Japan; <sup>13</sup>Department of Biomedical Statistics and Bioinformatics, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

**Study Objectives:** It is well known that a family history of diabetes (FHD) is a definitive risk factor for type 2 diabetes. It has not been known whether sleep-disordered breathing (SDB) increases the prevalence of diabetes in those with an FHD.

**Methods:** We assessed SDB severity in 7,477 study participants by oximetry corrected by objective sleep duration determined by wrist actigraphy. Glycated hemoglobin  $\geq 6.5\%$  and/or current medication for diabetes indicated the presence of diabetes. In addition to the overall prevalence, the prevalence of recent-onset diabetes during the nearly 5 years before the SDB measurements were made was investigated.

**Results:** Of the 7,477 participants (mean age: 57.9; range: 34.2–80.7; SD: 12.1 years; 67.7% females), 1,569 had an FHD. The prevalence of diabetes in FHD participants with moderate-to-severe SDB (MS-SDB) was higher than in those without SDB (MS-SDB vs without SDB: all, 29.3% vs 3.3% [ $P < .001$ ]; females, 32.6% vs 1.9% [ $P < .001$ ]; males, 26.2% vs 11.7% [ $P = .037$ ]). However, multivariate analysis showed that MS-SDB was significantly associated with a higher prevalence of diabetes only in FHD-positive females (odds ratio [95% confidence interval]: females, 7.43 [3.16–17.45]; males, 0.92 [0.37–2.31]). Among the FHD-positive participants, the prevalence of recent-onset diabetes was higher in those with MS-SDB than those without SDB, but only in females (MS-SDB vs without SDB: 21.4% vs 1.1%;  $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** MS-SDB was associated with diabetes risk in females with an FHD, and future studies are needed on whether treatment of SDB in females with an FHD would prevent the onset of diabetes.

**Keywords:** heritability, gene, environment, obstructive sleep apnea, effect modification

**Citation:** Minami T, Matsumoto T, Tabara Y, et al. Impact of sleep-disordered breathing on glucose metabolism among individuals with a family history of diabetes: the Nagahama study. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(2):129–140.

### BRIEF SUMMARY

**Current Knowledge/Study Rationale:** A family history of diabetes is a strong risk factor for type 2 diabetes. Although it is said that sleep-disordered breathing is also a risk factor for diabetes, whether there is an additional increase in the prevalence of diabetes in individuals with a family history of diabetes is not known.

**Study Impact:** In our large community-based study, moderate-to-severe sleep-disordered breathing was significantly associated with an increased prevalence of type 2 diabetes and of recent-onset type 2 diabetes during a period of nearly 5 years, especially in females with a family history of diabetes. Thus, moderate-to-severe sleep-disordered breathing might be associated with an increased prevalence of type 2 diabetes in females with a family history of diabetes.

### INTRODUCTION

Sleep-disordered breathing (SDB), especially obstructive sleep apnea (OSA), is a common condition characterized by recurrent intermittent hypoxia during sleep and sleep fragmentation. Individuals with SDB have a high prevalence of comorbidities

such as cardiometabolic disorders, particularly with concurrent obesity.<sup>1,2</sup> Of the comorbidities associated with SDB, abnormal glucose metabolism has been identified in both public health and clinical settings. Indeed, several studies have shown that the prevalence of moderate-to-severe OSA exceeds 30% in patients with diabetes worldwide.<sup>3–5</sup> Furthermore,



## 先天性中枢性低換気症候群に対する横隔膜ペーシング：国内 1 例目の横隔膜埋め込み型の経験

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 講師  
2 同 教授

### 研究要旨

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）に対する横隔膜ペーシング（DP）が、2019年に本邦でも保険適応を取得し、保険適応承認後 1 例目の導入を行った。周術期を含め治療を中断するような有害事象はなかった。覚醒時の低換気に対しても容易に呼吸管理を行うことができ、低換気の改善、それによって生じていた肺高血圧も改善傾向となった。本法は横隔膜埋め込み型のペーシングシステムであり、従来行われてきた横隔膜神経埋め込み型と異なるものである。横隔膜神経埋め込み型と比較して、ペーシングの設定期間が短いなどの利点もあり、今後 CCHS においても有用な選択肢となると考えられた。

### A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)の低換気は、重症例では睡眠時のみでなく覚醒時にも認める。覚醒時の低換気がある患者は肺高血圧、心不全に進展する可能性があるため、呼吸管理が必要である。呼吸管理法の一つに横隔膜ペーシング(DP)があり、人工呼吸器より携帯性に優れ、覚醒時や外出中の呼吸管理が容易である。DPには横隔膜埋め込み型と横隔膜神経埋め込み型システムがある。横隔膜埋め込み型は、横隔膜に電極を埋め込み、電極が接続された体外式パルス発生器を用いて直接電気刺激を伝える。横隔膜神経埋め込み型は、横隔膜神経にレシーバー付きの電極を埋め込み、経皮的にレシーバー体内にレシーバーを埋め込み、体外式アンテナから電気刺激を行う。2019年に本邦で横隔膜埋め込み型 DP (NeuRx) の保険適応が認められ、今回本邦 1 例目の DP 導入を行った。検索しうる範囲では、横隔膜埋め込み型 DP を遺伝子変異のある CCHS に使用したのは海外を含めてもまだ数例しかない。

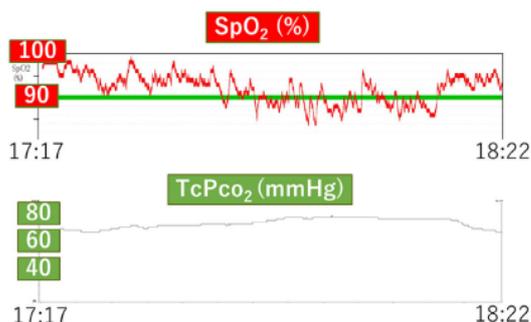
### B. 研究方法

33 歳女性、出生直後から低換気があり、PHOX2B に 27PARM の遺伝子変異のある CCHS の診断となった。覚醒時の低換気を認めていたが、睡眠時のみ気管切開からの人工呼吸管理を行っていた。32 歳時、感冒後に肺高血圧(TPG106mmHg)、心不全となったことを契機に、覚醒時の呼吸管理を行うため DP を導入することとなった。埋め込み手術は順天堂大学で行った。術式は腹腔鏡下横隔膜ペーシング埋め込み術で、麻酔は筋弛緩剤を使用せず、硬膜外麻酔、腰椎麻酔と全身麻酔を併用した。横隔膜を露出し、電気刺激に対して収縮が最強になる横隔膜の部位に電極を植え込んだ。術後経過は良好で、術後 3 日に東京女子医科大学東医療センターに転院し、術後 4 日から設定等の調整を行う DP のコンディショニングを開始した。

### C. 研究結果

DP 開始前の覚醒時の平均 SpO<sub>2</sub> は 92.1%、経皮 CO<sub>2</sub> は 67.4mmHg であった (Figure b)。DP を開始後は日ごとに徐々に設定を強め使用時間を延長した。術後 19 日目の退院時には、強い自覚症状はなく連続 12 時間使用可能となった。その間の平均 SpO<sub>2</sub> は 97.8%、経皮 CO<sub>2</sub> は 46.8mmHg と、覚醒時低換気は改善した(Figure c)。肺高血圧も改善し TPG は 48mmHg であった。現在は当院と横浜市立大学市民総合医療センターにて外来フォロー中で、外出中なども含め良好な呼吸状態が保たれている。

	Monitoring Time	Average	Maximum	Minimum
SpO <sub>2</sub>	1 hr 5 min	92.1%	99.0%	84.0%
TcPco <sub>2</sub>	1 hr 5 min	67.0 mmHg	72.0 mmHg	41.0 mmHg



b Trend graph of SpO<sub>2</sub> and TcPco<sub>2</sub> without diaphragm pacing

	Monitoring Time	Average	Maximum	Minimum
SpO <sub>2</sub>	8 hr 51 min	97.8%	100.0%	91.0%
TcPco <sub>2</sub>	3 hr 57 min	46.6 mmHg	59.0 mmHg	34.0 mmHg



c Trend graph of SpO<sub>2</sub> and TcPco<sub>2</sub> with diaphragm pacing

## D. 考察

CCHS 患者は、通常は人工呼吸器を用いて気管切開から、または鼻マスク等から換気をされている。しかし、両方の方法とも人工呼吸器だけでなく、回路や加温加湿器などの不ぞ品も必要であり、覚醒時に呼吸管理をするのは容易ではない。これまでは CCHS における覚醒時の低換気は治療の必要性は感じながらも、実際に行うことが難しいものであった。DP は従来の人工呼吸器より携帯性に優れ、覚醒時の呼吸管理が容易となる。本症例においても DP 導入後に覚醒時低換気が改善し、肺高血圧も改善したため、予後改善に寄与すると考えられた。

横膈神経埋め込み型は先に開発された経緯や皮下に電極がでないため感染しにくいなどのメリットがあり、CCHS においては主に選択されてきた。しかし、横膈神経埋め込み型は、術後ペーシングを開始するまで数週間、コンディショニングを終えるまでに数か月かかることや、比較的大きな体外式アンテナを 2 つ体表に貼付する必要がある。一方、横膈膜埋め込み型は本症例のように術後数日からコンディショニングを開始し数週間までに終了できることや小さな体外式パルス発生器を接続するだけでよいという利点がある。本症例により CCHS においても有効な選択肢になることが示唆された。

## E. 結論

国内 1 例目として、CCHS に横膈膜埋め込み型 DP を導入した。重篤な有害事象はなく、覚醒時の低換気に対して呼吸管理を容易に行うことができ、低換気による肺高血圧も改善傾向となった。今後は、本邦において横膈膜埋め込み型 DP の症例を増やし、横膈膜埋め込み型の効果と適応について詳細に検討する方針である。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Yamada Y, Hasegawa H, Ochi T, Yamataka A, Ueda N. Diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome: A novel case of pacing implanted into the diaphragm. *Pediatr Int.* 2021; (in press) doi:10.1111/ped.14915



## Clinical Notes

**Diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome:  
A novel case of pacing implanted into the diaphragm**Yosuke Yamada,<sup>1</sup>  Hisaya Hasegawa,<sup>1</sup> Takanori Ochi,<sup>2</sup> Atsuyuki Yamataka<sup>2</sup> and Naohisa Ueda<sup>3</sup><sup>1</sup>Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, <sup>2</sup>Department of Pediatric General and Urogenital Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, <sup>3</sup>Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan**Key words** congenital central hypoventilation syndrome, diaphragm pacing, hypoventilation during wakefulness, pulmonary hypertension.

In severe cases of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS), hypoventilation is observed not only during sleep but also during wakefulness. Patients with hypoventilation during wakefulness need mechanical ventilation to prevent possible progression to pulmonary hypertension (PH) or cor pulmonale.<sup>1</sup> Diaphragm pacing (DP) is one of the respiratory cares used with CCHS. The DP is more portable than the home ventilator, so it is easy to ventilate during wakefulness. It includes pacing implanted into the diaphragm (DP-ID) and pacing implanted into the phrenic nerve (DP-IP) (Fig. 1a).<sup>2,3</sup> In 2019, the NeuRx DP system (Synapse Biomedical Inc., Oberlin, OH, USA) DP-ID was approved to be covered by medical insurance in Japan. Here, we report the first case of implanting this system for CCHS in Japan. To the best of our knowledge, there are only a few reports of DP-ID being implanted for CCHS with *PHOX2B* gene mutation in and outside of Japan.

The patient, a 33-year-old woman, presented with hypoventilation soon after birth and was diagnosed with CCHS with a *PHOX2B* gene mutation of 27 polyalanine repeat expansion mutation. Although she had hypoventilation during wakefulness, she was ventilated via tracheostomy only during sleep because it was difficult to carry and use the home ventilator outside home. She decided to receive implanting DP-ID, because the cor pulmonale due to progressive PH (tricuspid regurgitation pressure gradient: TRPG 106 mmHg) was observed when she had a cold at the age of 32. After controlling PH by using mechanical ventilation during wakefulness, laparoscopic DP implant surgery was performed at Juntendo University Hospital. It was under general, epidural, and spinal anesthesia, without using muscle relaxant. The diaphragm was exposed and four electrodes were implanted into the diaphragm where the strongest contraction to electrical

stimulation occurred. The postoperative course was uneventful, and the patient was transferred to Tokyo Women's Medical University Medical Center East (TWMU-MCE) on postoperative-day (POD) 3 for conditioning DP; adjusting the setting and pacing time. Before beginning DP, the average transcutaneous O<sub>2</sub> saturation (SpO<sub>2</sub>) and transcutaneous partial pressure of CO<sub>2</sub> (TcPco<sub>2</sub>) during wakefulness were 92.1% and 67.0 mmHg, respectively (Fig. 1b). We strengthened the setting and extended the pacing time gradually, day by day. She could be ventilated with DP for over 12 consecutive hours without severe complaints by the time of discharge, on POD 19. Her hypoventilation during wakefulness improved with DP, the average SpO<sub>2</sub> and TcPco<sub>2</sub> during DP was 97.8% and 46.8 mmHg, respectively (Fig. 1c). The tidal volume with DP was 381 mL, 7.4 mL/kg (the setting: Amplitude 16 mA, pulse width 130  $\mu$ s, respiratory rate 16/min, inspiration time 1.1 s, pulse frequency 10 Hz, pulse ramp 10). Her PH also improved and the TRPG was 48 mmHg. Now, she is being followed at TWMU-MCE and Yokohama City University Medical Center and has maintained good respiratory condition during DP for 6 months after surgery.

Congenital central hypoventilation syndrome patients are usually ventilated with the home ventilator via tracheostomy or via nasal masks. It is not easy to use the home ventilator while going out or during daytime activities in the house, because these methods need not only the ventilator but also accessories (e.g. circuits and humidifiers).<sup>1</sup> It has therefore been difficult to treat hypoventilation during wakefulness for many CCHS patients like our case, even if they wanted this. We can now treat hypoventilation during wakefulness appropriately by using DP. After conditioning DP, hypoventilation during wakefulness and PH improved in our case. Diaphragm pacing can improve the quality of life during wakefulness and we will also try to wean patients from the ventilator during night-time by extending the pacing time.

DP-IP had been mainly selected in CCHS, because DP-IP was developed earlier than DP-ID and local infection occurred less because the electrodes were not exposed subcutaneously.<sup>4</sup> However, it takes several weeks to begin pacing, and several

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

Received 13 April 2021; revised 7 June 2021; accepted 7 July 2021.

© 2021 Japan Pediatric Society

## リンパ脈管筋腫症における全肺外科的胸膜被覆術後のシロリムス投与による 気胸再発リスクの低下に関する研究

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

リンパ脈管筋腫症（LAM）患者は気胸を頻繁に合併しそのコントロールは重要である。シロリムス治療はLAMの標準的治療であるが、気胸に対する効果は議論が必要とされている。近年LAM患者の気胸治療の外科的オプションとして、全胸膜被覆（Total pleural covering: TPC）療法、修正TPC（Modified TPC: mTPC）が報告されているが、術後の気胸再発に対するシロリムスの効果は明らかではない。シロリムス治療を含む何らの要因が術後の気胸再発の予測因子をあきらかにするため、NHO近畿中央呼吸器センターにて外科的胸膜被覆（Surgical pleural covering: SPC）を受けたLAM気胸症例について術後再発予測因子を検討した。その結果、SPCを受けたLAM患者の気胸再発をシロリムス投与で抑制する可能性がある。

### A. 研究目的

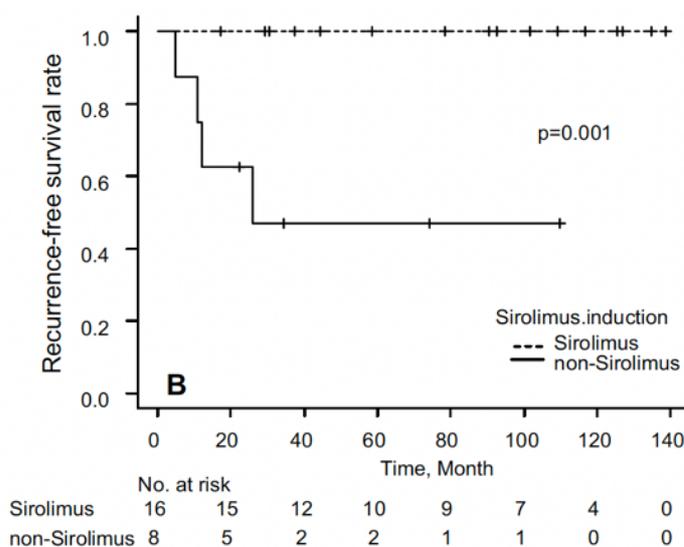
外科的胸膜被覆（Surgical pleural covering: SPC）としてTPC療法、mTPCを行ったLAMの気胸患者について、気胸再発に対するシロリムスの効果をあきらかにする。

### B. 研究方法

2005年1月から2019年1月の間にNHO近畿中央呼吸器センター外科データベースに登録され、SPCを受けたLAM気胸症例{18例; 24手術（TPC17手術、mTPC7手術、合計24手術）について術後再発予測因子を検討した。

### C. 研究結果

SPC24手術のうち、14手術（58.3%）は2回以上の同側気胸の病歴があり、11手術（45.8%）はSPCの前に同側の胸膜手術の病歴があった。12人の患者の16手術（66.6%）は、SPCの後シロリムス投与を受けた（シロリムス群）。追跡期間中央値はSPC後69.0か月、患者3人で術後再発があり4回の手術（16.6%）を実施した。SPC後5年間の無再発生存率（RFS）は82.9%であった。術後再発例は血管内皮増殖因子Dの血清レベルが非再発例よりも有意に高く（3260.5対892.7 pg / mL、 $p=0.02$ ）、再発群のシロリムス治療率は、再発なし群よりも有意に低かった（0対80%、 $p=0.006$ ）。ログランク検定ではシロリムス群（SPC後のシロリムス使用）のRFSは非シロリムス群のRFSよりも有意に優れていた（ $p=0.001$ ）。他の要因については有意差はなし（図）。



#### **D. 考察**

症例数は少ないが SPC を受けた LAM 患者の気胸再発をシロリムス投与で抑制する可能性があることを報告した。SPC (TPC または mTPC) 後のシロリムス導入は、繰り返す難治性頻繁気胸を認める LAM 患者における有口で実行可能な選択肢であろう。

#### **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. 論文

Sakurai T, Arai T, Hirose M, Kojima K, Sakamoto T, Matsuda Y, Sugimoto C, Yoon HE, Inoue Y. Reduced risk of recurrent pneumothorax for sirolimus therapy after surgical pleural covering of entire lung in lymphangiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Nov 3;16(1):466.

RESEARCH

Open Access



# Reduced risk of recurrent pneumothorax for sirolimus therapy after surgical pleural covering of entire lung in lymphangiomyomatosis

Teiko Sakurai<sup>1</sup>, Toru Arai<sup>2</sup> , Masaki Hirose<sup>2</sup>, Kensuke Kojima<sup>1</sup>, Tetsuki Sakamoto<sup>1</sup>, Yoshinobu Matsuda<sup>3</sup> , Chikatoshi Sugimoto<sup>2</sup>, Hyung-Eun Yoon<sup>1</sup> and Yoshikazu Inoue<sup>2\*</sup> 

## Abstract

**Background:** Patients with lymphangiomyomatosis (LAM) frequently experience pneumothorax. Although sirolimus is the standard therapy for LAM, its effect on pneumothorax is controversial. Recently, total pleural covering (TPC) and modified TPC (mTPC) were introduced as surgical treatment options for pneumothorax for patients with LAM. However, the effect of sirolimus on the recurrence of pneumothorax in patients who underwent the treatments is still uncertain. We hypothesized that some clinical factors including sirolimus treatment could predict postoperative recurrence of pneumothorax. In order to clarify this hypothesis, we retrospectively analyzed the clinical data from 18 consecutive patients with LAM who underwent 24 surgical pleural covering of entire lung (SPC) as 17 TPC and 7 mTPC against pneumothoraces from surgical database between January 2005 and January 2019, and we determined the predictors of postoperative recurrence.

**Results:** Of the 24 surgeries of SPC, 14 surgeries (58.3%) had a history of two or more ipsilateral pneumothoraces, and 11 surgeries (45.8%) had a history of ipsilateral pleural procedures before SPC. Sixteen surgeries (66.6%) in 12 patients received treatment of sirolimus after SPC (sirolimus group). With a median follow-up time of 69.0 months after SPC, four surgeries (16.6%) in three patients had a postoperative recurrence, and the 5-year recurrence-free survival (RFS) after SPC was 82.9%. In patients with postoperative recurrence, serum level of vascular endothelial growth factor D was significantly higher than that in those with non-recurrence (3260.5 vs. 892.7 pg/mL,  $p=0.02$ ), and the rate of sirolimus treatment in the recurrence group was significantly lower than that in the no-recurrence group (0 vs. 80%,  $p=0.006$ ). The log-rank test showed that the RFS of the sirolimus group (sirolimus use after SPC) was significantly better than that of the non-sirolimus group ( $p=0.001$ ), and no significant difference was observed for other factors.

**Conclusion:** We first reported sirolimus might effectively suppress the recurrence of pneumothoraces in LAM patients who received SPC. Sirolimus induction after SPC (TPC or mTPC) might be a feasible option for frequent pneumothorax in LAM.

**Keywords:** Lymphangiomyomatosis, Pneumothorax, Sirolimus, Vascular endothelial growth factor D, Total pleural covering, Surgical pleural covering

<sup>1</sup>h Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Nagasone-cho 1180, Sakai, Osaka 591-8555, Japan  
Full list of author information is available at the end of the article

## Background

Lymphangiomyomatosis (LAM) is a rare multi-organ disease that predominantly affects women [1].

© The Author(s) 2021. **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.



## リンパ脈管筋腫症患者の肺組織からのリンパ管内皮細胞の分離・初代培養と細胞生物学的特徴の解析

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 教授

### 研究要旨

リンパ脈管筋腫症（LAM）の肺組織中の病巣は平滑筋細胞様の形態を示す LAM 細胞の増殖と豊富なリンパ管により特徴付けられる。この病理組織学的特徴は、LAM 細胞の増殖に伴いリンパ管新生が誘導され、LAM 細胞が産生・分泌するリンパ管内皮細胞増殖因子である VEGF-D が深く関与していると考えら得ているが、その詳細なメカニズムや LAM 病巣内で増殖しているリンパ管内皮細胞（LEC）の特徴は不明なままである。本研究では、LAM 肺組織と正常肺組織から FACS (fluorescence-activated cell sorting)により LECs を分離後、初代培養系を確立し、その特徴を明らかにすることを旨とした。LAM 肺組織から分離した LECs(以後、LAM-LECs)は正常肺から分離した LECs(control LECs)に比べ、増殖能や遊走能が亢進していた。VEGF-D を培養系に添加すると、LECs の遊走能は亢進したが、増殖能には影響しなかった。LAM-LECs と control LECs のマイクロアレイ解析で遺伝子発現を網羅的に解析し比較すると、LAM-LECs では VEGFR-3 と integrin  $\alpha 9$  の発現が亢進している事が明らかとなった。VEGFR-3 阻害薬を培養系に添加すると LECs の増殖と遊走の両者が阻害されたが、integrin  $\alpha 9$  を抗 integrin  $\alpha 9$  抗体で阻害すると VEGF-D を介した遊走能のみが抑制された。これらの結果から、LAM 病巣中の LECs は VEGFR-3 と integrin  $\alpha 9$  の発現を増強させ、LAM 細胞から産生される VEGF-D 刺激を受け、VEGF-D/VEGFR-3 シグナル伝達と VEGF-D/ integrin  $\alpha 9$  シグナル伝達の両者を介しリンパ管新生が誘導されていることが示唆された。

共同研究者：

西野宏一、吉松康裕、村松智輝、関本康人、三谷恵子、小林悦子、岡本翔一、江花弘基、岡田克典、栗原正利、鈴木健司、稲沢譲治、高橋和久、渡部徹郎

### A. 研究目的

LAM 病巣を特徴付けるリンパ管新生のメカニズムを明らかにするため、LAM 病巣中のリンパ管内皮細胞 (LAM-LECs)を分離し、初代培養系を確立する。得られた LAM-LECs の細胞生物学的特徴を明らかにし、LAM 細胞によって誘導されるリンパ管新生のメカニズムを明らかにする。

### B. 研究方法

肺移植時に摘出される LAM 肺の一部、LAM の気胸発症時や診断目的の生検時の肺組織の一部を用い、LECs を分離培養した。具体的には、肺組織を蛋白分解酵素で消化して肺構成細胞浮遊液を調整し、FACS (fluorescence-activated cell sorting)により CD31+/podoplanin+ の LECs (LAM-LECs) を分離し、内皮細胞系培養液 ECBM/5%FBS で初代培養する系を確立した。一方、肺癌手術時に摘出された肺組織の非癌部を正常対照とし、同様の方法により正常肺組織由来の LECs (control LECs) とした。

### C. 研究結果

初代培養系で LAM-LECs は control LECs に比して高い増殖能を示した。LECs の培養系に内皮細胞増殖因子である VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D を添加して増殖反応を検討したが、LAM-LEC、control LECs に差を

認めなかった。興味深いことに VEGF-A が最も強い増殖促進作用を示した。LECs の遊走能を検討したところ、無刺激の状態では LAM-LECs は control LECs に比して高い遊走能を示した。遊走能に対する VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D の効果を検討したところ、VEGF-C が最も強く遊走を亢進させ、次いで VEGF-D と-A はほぼ動揺であった。増殖因子添加に対する反応は LAM-LEC、control LECs に差を認めなかった。

LAM-LECs と control LECs のマイクロアレイ解析で遺伝子発現を網羅的に検討し、GSEA (gene set enrichment analysis) を行ったところ、LAM-LECs において GO term の LEC-specific genes, endothelial cell proliferation, endothelial cell migration に含まれる遺伝子群の発現が亢進していた。この中で VEGF-D のシグナル伝達に重要な VEGFR-3 と integrin  $\alpha 9$  の発現が亢進していることに着目して解析した。ところ、比較すると、LAM-LECs では VEGFR-3 と integrin  $\alpha 9$  の発現が亢進している事が明らかとなった。VEGFR-3 のシグナル伝達阻害剤の MAZ51 と添加すると LAM-LECs の増殖が抑制されたが、抗 integrin  $\alpha 9$  抗体の添加では抑制されなかった。VEGF-A と-C 添加による増殖能亢進は MAZ51 で抑制されたが抗 integrin  $\alpha 9$  抗体では抑制されなかった。VEGF-C と-DNA 添加による遊走能亢進は MAZ51 で抑制されたが、抗 integrin  $\alpha 9$  抗体の添加では VEGF-D による遊走能亢進のみが抑制された。

#### D. 考察

LAM 細胞は VEGF-D を産生・分泌するため、VEGF-D /VEGFR-3 シグナル伝達系が重要であることが考えられていたが、LAM-LECs では VEGFR-3 発現が亢進しており、この経路の病態における重要性が実際に明らかになった。増殖に関しては従来考えられていたよりも VEGF-D の役割は低く VEGF-A や-C の役割が大きく、VEGFR-3 を介して作用することが明らかになった。一方、VEGF-D は増殖よりも遊走能に大きく関与し、その作用は VEGFR-3 のみならず integrin  $\alpha 9$  を介することが明らかとなった。VEGFR-3 と VEGF-A、-C、-D の結合ならびに VEGF-D と integrin  $\alpha 9$  の結合を阻害する薬剤は LAM におけるリンパ管新生を阻害し病態進展を抑制する新規治療薬になる可能性がある。

#### E. 結論

LAM 病巣中の LECs は VEGFR-3 と integrin  $\alpha 9$  の発現を増強させ、LAM 細胞から産生される VEGF-D 刺激を受け、VEGF-D/VEGFR-3 シグナル伝達と VEGF-D/ integrin  $\alpha 9$  シグナル伝達の両者を介しリンパ管新生が誘導されていることが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Nishino K, Yoshimatsu Y, Muramatsu T, Sekimoto Y, Mitani K, Kobayashi E, Okamoto S, Ebana H, Okada Y, Kurihara M, Suzuki K, Inazawa J, Takahashi K, Watabe T, Seyama K. Isolation and characterisation of lymphatic endothelial cells from lung tissues affected by lymphangioliomyomatosis. *Sci Rep.* 2021;11(1):8406.



OPEN

# Isolation and characterisation of lymphatic endothelial cells from lung tissues affected by lymphangioleiomyomatosis

Koichi Nishino<sup>1,2✉</sup>, Yasuhiro Yoshimatsu<sup>3,4</sup>, Tomoki Muramatsu<sup>5</sup>, Yasuhito Sekimoto<sup>1,2</sup>, Keiko Mitani<sup>1,2</sup>, Etsuko Kobayashi<sup>1,2</sup>, Shouichi Okamoto<sup>1,2</sup>, Hiroki Ebana<sup>1,2,6,7</sup>, Yoshinori Okada<sup>8</sup>, Masatoshi Kurihara<sup>2,6</sup>, Kenji Suzuki<sup>9</sup>, Johji Inazawa<sup>5</sup>, Kazuhisa Takahashi<sup>1</sup>, Tetsuro Watabe<sup>3</sup> & Kuniaki Seyama<sup>1,2</sup>

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare pulmonary disease characterised by the proliferation of smooth muscle-like cells (LAM cells), and an abundance of lymphatic vessels in LAM lesions. Studies reported that vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D) secreted by LAM cells contributes to LAM-associated lymphangiogenesis, however, the precise mechanisms of lymphangiogenesis and characteristics of lymphatic endothelial cells (LECs) in LAM lesions have not yet been elucidated. In this study, human primary-cultured LECs were obtained both from LAM-affected lung tissues (LAM-LECs) and normal lung tissues (control LECs) using fluorescence-activated cell sorting (FACS). We found that LAM-LECs had significantly higher ability of proliferation and migration compared to control LECs. VEGF-D significantly promoted migration of LECs but not proliferation of LECs in vitro. cDNA microarray and FACS analysis revealed the expression of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 and integrin  $\alpha 9$  were elevated in LAM-LECs. Inhibition of VEGFR-3 suppressed proliferation and migration of LECs, and blockade of integrin  $\alpha 9$  reduced VEGF-D-induced migration of LECs. Our data uncovered the distinct features of LAM-associated LECs, increased proliferation and migration, which may be due to higher expression of VEGFR-3 and integrin  $\alpha 9$ . Furthermore, we also found VEGF-D/VEGFR-3 and VEGF-D/ integrin  $\alpha 9$  signaling play an important role in LAM-associated lymphangiogenesis.

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare lung disease that typically affects women of childbearing age, and is characterised by the proliferation of abnormal smooth muscle-like cells (LAM cells) which leads to diffuse cystic destruction of the lungs. LAM cells are low-grade metastasizing neoplasms harboring mutations in either the *TSC1* or *TSC2* gene, tumor suppressor genes encoding hamartin or tuberin, respectively. *TSC1* or *TSC2* mutations results in dysregulated mechanistic/mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in LAM cells<sup>1</sup>.

As expressed in the name of disease, lymphangiogenesis is the conspicuous pathological feature of LAM. LAM lesions in the lungs as well as retroperitoneal lymphangioleiomyomas, have abundant lymphatic vessels with irregularly dilated spaces or slit-like appearance together with proliferating LAM cells<sup>2,3</sup>. Corresponding with these pathological findings, LAM patients frequently develop lymphatic manifestations including chylous fluid accumulation in the pleural and/or peritoneal spaces, pulmonary lymphatic congestion, and lower extremity

shino@juntendo.ac.jp



## 肺リンパ脈管筋腫症の症候に基づいた階層クラスター分析；指定難病患者データベースの横断的解析

研究分担者 林田美江

信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任講師

### 研究要旨

指定難病患者データベース（対象；リンパ脈管筋腫症、地域；全国、期間；平成 27～29 年）の第三者提供を受け、ガイドラインに従った集計解析を行った。平成 28 年更新申請データから肺移植後症例を除外した 404 症例において、症候（臨床調査個人票に示された 14 項目）に基づいた階層クラスター分析により 4 つのクラスターを同定した。クラスター 1 は、労作性呼吸困難のみを認める症例からなり、発症年齢が最も若く、結節性硬化症の頻度が最も低く、呼吸機能が低く、mTOR 阻害薬の投与割合が最も高かった。クラスター 1 の特徴は mTOR 阻害薬の適応を示唆する可能性が考えられた。より欠損の少ないデータで、さらには経時的な評価により、より信頼性のあるクラスタリングや経過の比較が望ましいと考えられた。

共同研究者：

金城匠、和田洋典、北口良晃、花岡正幸

### A. 研究目的

リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis, LAM）は、主として妊娠可能な年齢の女性に発症し、肺や体軸リンパ節など全身性に LAM 細胞の増殖を伴う病変を形成し、反復性の自然気胸や肺への多発性嚢胞形成による呼吸不全を引き起こす。近年、mTOR 阻害薬により肺病変の進行が抑制される報告が相次ぎ、mTOR 阻害薬であるシロリムスは本邦において LAM の適応薬として臨床使用されている。シロリムスにより呼吸機能の低下を防止する、乳び胸水や腹水を減少させる、腎血管筋脂肪腫を縮小する、等の効果が報告されているが、LAM の病態には個人差がみられ、どのような患者にどのようなタイミングでシロリムスの投与を開始すべきかについて、また至適投与量や投与中止の条件などについて一定の見解が得られていない。希少疾患であることからエビデンスは十分ではなく、個々の症例において手探りで治療が検討される実情がある。そこで、LAM 患者の病状につき疫学的な把握を行い、病態を理解する土台とするとともに、実情に即した診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成へと反映されることを目的として、指定難病患者データベースの解析を行うこととした。

### B. 研究方法

指定難病患者データベース（対象；リンパ脈管筋腫症、地域；全国、期間；平成 27～29 年）の第三者提供を受け、ガイドラインに従った集計解析を行った。各年のデータベースは新規申請と更新申請とに分かれており、平成 27、28、29 年の登録件数の各年の医療受給者証所持者数に対する割合はそれぞれ 55%、62%、30% であった。最も登録率の高かった平成 28 年の更新申請データ（432 症例）を用いて横断的な解析を行った。432 症例のうち、肺移植後の 28 症例を除外した 404 症例（同年の医療受給者証所持者数 801 人に対して 50.4%）を解析対象とした。統計学的手法としてユークリッド距離と Ward's 法を用いた階層クラスター分析を行い、クラスター間の比較を連続変数に関しては Kruskal-Wallis test、カテゴリー変数に関しては Fisher's exact test を用いて行った。各クラスター間の比較を連続変数に関しては Dunn's multiple comparisons test、カテゴリー変数に関しては Fisher's exact test（Bonferroni 補正）を用いて行った。p=0.05 を有意水

準とした。

### C. 研究結果

404 症例に対して、臨床背景および治療に関するデータは 90%以上、過去 1 年以内の胸部 CT 画像所見、腹部画像所見、呼吸機能検査所見はそれぞれ 65%、49%、86%において得られた。臨床調査個人票には「現在の症候」という項目があり、LAM に関連する症状または症候の 14 のチェック項目が含まれる。この質問項目への回答率は 99%と高かったことから、この項目を活用した症候によるクラスター分析を行った。十分な距離をもって 4 つのクラスターに分類された。クラスター 1 に含まれるのは労作性呼吸困難のみを認める症例であった。クラスター 4 には無症状、クラスター 3 には労作性呼吸困難、咳、痰、倦怠感のいずれか 1 つ以上を認める症例（ただし労作性呼吸困難のみの症例はすべてクラスター 1）、クラスター 2 にはそれ以外の症候を含めたいずれか 1 つ以上を認める症例が含まれた。

臨床背景と合併症についての比較を行った。発症年齢、発症からの観察期間、結節性硬化症の頻度、1 年以内の気胸発症の有無に有意差がみられた。次にクラスター間の呼吸機能の比較を行った。FVC 以外の 4 指標（FVC、FEV<sub>1</sub>、DL<sub>CO</sub>、DL<sub>CO</sub>/VA）において有意差がみられ、全体としてクラスター 1 または 3 はクラスター 2 または 4 に比して有意に低い結果であった。さらに、すべての指標においてクラスター 3 が最も低い結果であった。次にクラスター間の治療頻度の比較を行った。ホルモン療法、mTOR 阻害薬、気管支拡張薬、在宅酸素療法、肺移植登録のすべてにおいて有意差を認めた。ホルモン療法、気管支拡張薬、在宅酸素療法、肺移植登録の割合はクラスター 3 において最も高かったが、mTOR 阻害薬はクラスター 1 において最も高かった。

### D. 考察

LAM は単一遺伝子の異常による疾患と考えられているが、多臓器疾患でありかつ症候の現れ方や進行速度に個人差がみられる。症状および症候によるクラスタリングは疾患のフェノタイプを検討するうえで重要と考えられた。臨床調査個人票の「現在の症候」に示された 14 の症状または症候のうち、労作性呼吸困難は全体の 68%、咳は 26%、痰は 21%、倦怠感 は 18%に認め、他の症状または症候はいずれも 7%未満、無症状は 18%だった。頻度の高い 4 つの症状は肺病変の進行に最も起因すると考えられ、クラスター 1 または 3 は肺病変が相対的に進行した群と予想された。呼吸機能の比較においてクラスター 1 または 3 がクラスター 2 または 4 に比して有意に低い結果であったことは、このことに矛盾しないと考えられた。さらに、クラスター 3 で呼吸機能が最も低かったことは、ホルモン療法、気管支拡張薬、在宅酸素療法、肺移植登録の割合が最も高かった結果に矛盾しないと思われたが、mTOR 阻害薬はクラスター 1 において最も高い割合であった。ATS/JRS ガイドラインにおいて、1 秒量が予測値の 70%を下回ったとき、あるいは呼吸機能が速いスピード（年間 90ml 以上）で低下するときに mTOR 阻害薬が推奨されている。クラスター 3 において%1 秒量が 70%未満である症例は 68%であったのに対して mTOR 阻害薬の投与は 44%、それに対してクラスター 1 では%1 秒量が 70%未満である症例は 51%であったのに対して mTOR 阻害薬の投与は 53%と頻度の逆転を認めた。腎血管筋脂肪腫などの合併症への投与を考慮しないとした場合、クラスター 1 では呼吸機能低下スピードが速く、mTOR 阻害薬が必要と判断された症例が多く含まれる可能性が考えられた。

### E. 結論

LAM の指定難病データの 404 症例において、症候（臨床調査個人票に示された 14 項目）に基づいた階層クラスタリングにより 4 つのクラスターを同定した。クラスター 1 は、労作性呼吸困難のみを認める症例からなり、発症年齢が最も若く、結節性硬化症の頻度が最も低く、呼吸機能が低く、mTOR 阻害薬の投与割合が最も高かった。クラスター 1 の特徴は mTOR 阻害薬の適応を示唆する可能性が考えられた。

## DPC データを利用した呼吸器疾患と輸血関連急性肺障害の発症リスクについての検討

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

輸血関連急性肺障害（TRALI）は、比較的稀（0.08%～15%）な病態である。輸血後に非心原性に肺水腫が生じる病態であり、死亡率は10%程度とされている。様々なリスク因子が報告されているが、疾患自体が稀なため実態には不明な部分が多い。発症機序は「2-event model」で説明されている。輸血を受ける患者にリスクとなる状態（1st event）があり、そこにリスクのある血液製剤が投与される（2nd event）ことで発症するとされている。呼吸器疾患に広く見られる肺への好中球誘導が1st eventとして提唱されている。よって呼吸器疾患の存在が“1st event”になり得ると考えられたため、呼吸器疾患がTRALIの発症リスクであるかどうかを検討した。DPCデータベースを用いてコホート内症例対照研究を行った。期間内に輸血療法を受けた入院患者の延べ2,019,501例のうち、72例のTRALI症例が同定された。1対4マッチングにより、対照群288例を選択した。条件付きロジスティック回帰分析の結果、血漿含有血液製剤、BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>、間質性肺疾患が有意なリスク因子として示された。よって、呼吸器疾患では、間質性肺疾患がTRALIの発症リスクである可能性が示唆された。

共同研究者：

横山晃、坂本幸世、城大祐、漆山博和、田宮浩之、田中剛、松居宏樹、康永秀生、伏見清秀

### A. 研究目的

呼吸器疾患がTRALIの発症リスクであるかどうかを検討すること

### B. 研究方法

2010年7月から2015年3月DPCデータベースを用いた、コホート内症例対照研究を行った。入院中に輸血療法を施行した症例を対象とし、TRALIを発症した症例をTRALI症例群とした。TRALIを発症しなかった症例のうち、TRALI症例1例につき、年齢、性別、施設がマッチした症例4例を対照群として選択した。呼吸器疾患は、感染性疾患、閉塞性気道疾患、間質性肺疾患を検討した。性別、年齢、Body mass index (BMI)、喫煙歴、併存疾患、使用された血液製剤を併せて条件付きロジスティック回帰モデルに投入し、呼吸器疾患がリスク因子であるかどうかを評価した。P<0.05を有意とした。

### C. 研究結果

期間内に輸血療法を受けた入院患者の延べ2,019,501例のうち、72例(0.0036%)のTRALI症例が同定された。1対4マッチングにより、対照群288例を選択した。TRALI群には血液悪性腫瘍、外傷および間質性肺疾患の割合が高かった。条件付きロジスティック回帰分析の結果、血漿含有血液製剤（オッズ比1.94; 95%信頼区間, 1.10–3.42）、BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>（オッズ比2.10; 95%信頼区間, 1.05–4.24）、間質性肺疾患（オッズ比, 3.88; 95%信頼区間, 1.11–13.6）が有意なリスク因子として示された。感染性肺疾患や閉塞性気道疾患は、TRALI発症と有意な関連を認めなかった。

#### **D. 考察**

本研究では、コホート内症例対照研究デザインを用いて、初めて TRALI 発症と間質性肺疾患の関連を示した。TRALI を発症した患者の割合は 0.0036%であった。稀な病態である TRALI の検討を前向きに行うことは困難であると考えられ、大規模データベースをもちいることで実現できた研究であると考えられた。TRALI の診断には有用なマーカーなどがいないため、診断の難しさ故に、実際より過少に評価されている可能性はある。また、本研究における患者の死亡率は TRALI 群で 20.8%であり、既報の死亡率（概ね 10%程度）と比較して高いが、入院症例を対象にしているためと考えられた。

#### **E. 結論**

間質性肺疾患は TRALI の発症リスクである可能性が示唆された。

#### **F. 研究発表**

Yokoyama A, Sakamoto Y, Jo T, Urushiyama H, Tamiya H, Tanaka G, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Pulmonary disease as a risk factor for transfusion related acute lung injury. ERJ Open Res 2021; 7: 00039-2021



# Pulmonary disease as a risk factor for transfusion-related acute lung injury

Akira Yokoyama<sup>1</sup>, Yukiyo Sakamoto<sup>1</sup>, Taisuke Jo <sup>1,2</sup>, Hirokazu Urushiyama<sup>1</sup>, Hiroyuki Tamiya<sup>1</sup>, Goh Tanaka<sup>1</sup>, Hiroki Matsui<sup>3</sup>, Kiyohide Fushimi<sup>4</sup>, Hideo Yasunaga<sup>3</sup> and Takahide Nagase<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan. <sup>2</sup>Dept of Health Services Research, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan. <sup>3</sup>Dept of Clinical Epidemiology and Health Economics, School of Public Health, The University of Tokyo, Tokyo, Japan. <sup>4</sup>Dept of Health Policy and Informatics, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan.

Corresponding author: Taisuke Jo ([jo-taisuke@umin.ac.jp](mailto:jo-taisuke@umin.ac.jp))



Shareable abstract (@ERSpublications)

Physicians should be aware of the risk of developing transfusion-related acute lung injury when performing a blood transfusion in patients with interstitial lung disease. <https://bit.ly/3jdoZQP>

Cite this article as: Yokoyama A, Sakamoto Y, Jo T, *et al.* Pulmonary disease as a risk factor for transfusion-related acute lung injury. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00039-2021 [DOI: 10.1183/23120541.00039-2021].

Copyright ©The authors 2021

This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact [permissions@ersnet.org](mailto:permissions@ersnet.org)

Received: 18 Jan 2021  
Accepted: 20 June 2021



## Abstract

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is a severe condition characterised by noncardiogenic pulmonary oedema that develops within 6 h of blood transfusion. Patient factors and blood products have both been implicated in the development of TRALI; however, the role of pulmonary disease has not been investigated. We aimed to determine whether pulmonary disease is a risk factor for TRALI.

We conducted a nested case-control study using data from the Diagnosis Procedure Combination database, a nationwide inpatient database in Japan, between July 2010 and March 2015. Case patients who developed TRALI were 1:4-matched with control patients for sex, age and same hospital for receipt of blood transfusion. We conducted a multivariable conditional logistic regression analysis to evaluate the associations of TRALI with various factors including comorbidities, body mass index (BMI) and plasma-containing blood products.

We identified 2 019 501 hospitalised patients who received a blood transfusion. Among these patients, 72 developed TRALI. The 72 case patients had higher proportions of haematological malignancy, trauma and interstitial lung disease (ILD) than the 288 matched control patients. The multivariable conditional logistic regression analysis showed that occurrence of TRALI was associated with ILD (odds ratio, 3.88; 95% confidence interval, 1.11–13.6), BMI  $\geq 25.0$  kg·m<sup>-2</sup> (2.10; 1.05–4.24) and plasma-containing blood products (1.94; 1.10–3.42), but not with infectious lung disease or obstructive airway disease.

In conclusion, ILD was an independent risk factor for the development of TRALI. Physicians should be aware of the increased risk of TRALI in patients with ILD.

## Introduction

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is one of the adverse events associated with blood transfusion and is characterised by noncardiogenic pulmonary oedema that develops within 6 h of blood transfusion [1]. The proportions of patients who developed TRALI were reported to vary from 0.08% to 15.0% [2]. Previous studies identified several risk factors for TRALI, including sepsis, chronic alcoholism and surgery for liver transplantation [3–5]. Anti-white blood cell antibody was identified as another risk factor for the development of TRALI [5]. Efforts were thus undertaken to reduce the risk of TRALI by avoiding the use of blood donated by women, especially pregnant women [6].

Regarding the underlying mechanism for TRALI, a two-event model has been proposed [7]. In this model, both patient factors and blood products are involved in the development of TRALI. The first event is related to patient clinical conditions that lead to activation of the pulmonary endothelium by polymorphonuclear leukocytes (PMNs). This process occurs when PMNs become primed and functionally hyperactive due to the background disease. The second event is related to infusion of blood products



## 新規ドナー特異的抗体における生体肺移植と脳死肺移植の比較

### Comparison of de novo donor-specific antibodies between living and cadaveric 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

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症などの終末期呼吸器疾患に対する治療法である肺移植では慢性期予後の改善が喫緊の課題である。本研究では、慢性拒絶の一因と考えられる抗ドナー抗体に着目し、京都大学医学部付属病院において行った肺移植患者の術後新規抗ドナー抗体について、脳死肺移植・生体肺移植において比較を行い、それぞれの特徴が異なることを示した。

#### A. 研究目的

肺移植は重症呼吸器疾患の終末期における根治的治療であるが、深刻なドナー不足や慢性拒絶により術後慢性期の予後が不良であることなどの問題を抱えている。本邦では親族間の生体肺葉移植は脳死ドナー不足の解決策として致命的な呼吸器疾患患者の救命のための最終手段となっている。肺移植の術後慢性期の治療成績は、他の固形臓器移植と比して不良である。主たる原因としてはCLADと呼ばれる慢性拒絶があげられ、CLADに関わる要因として抗ドナー抗体(DSA)と抗体関連拒絶(AMR)は、近年注目を集めている。しかしながら、既存の報告は対象が脳死肺移植に限定されており、生体肺移植に関しての術後新規抗ドナー抗体について報告した文献はない。京都大学医学部付属病院で前向きに収集されたデータを用いて生体肺移植および脳死肺移植におけるドナー特異的抗体の特徴を比較した。

#### B. 研究方法

2009年10月から2019年9月に当施設で肺移植を行った211例（脳死肺移植128例、生体肺移植83例）から、術前データ欠損の18例、術前に抗ドナー抗体を認めた7例、再肺移植後の4例を除外し、脳死肺移植108例生体肺移植74例を対象とした。術前・術後1, 3, 6, 12か月及びその後1年ごとに血液中の抗HLA抗体をLABScreen Mixedを用い定期的にスクリーニング測定を行い、陽性例でLABScreen Single Antigenを用いドナー特異的抗体を検出した。

(倫理面での配慮)

本研究は京都大学医学部倫理委員会による倫理審査(受付番号YC1378)による承認済みである。

#### C. 研究結果

脳死肺移植と生体肺移植のレシピエントの群間には年齢( $44.7 \pm 11.6$  vs  $35.7 \pm 19.5$ ,  $p < 0.0001$ )、原疾患、虚血時間( $461.7 \pm 92.3$  分 vs  $134.5 \pm 30.0$  分,  $p < 0.001$ )およびドナーごとのHLAミスマッチ数(ABDR;  $4.22 \pm 1.13$  vs  $2.42 \pm 1.07$ ,  $p < 0.001$ )で有意な差を認めた。術後新規抗ドナー抗体は生体肺移植で5例、脳死肺移植で21例認め、発生率は生体肺移植で6.8%と脳死肺移植の19.4%と比べ有意に低かった( $p = 0.02$ )。発生時期は、生体肺移植で平均1256日と脳死肺移植の平均196日に比べ有意に遅かった( $p = 0.003$ )。

新規抗ドナー抗体(dnDSA)を時間依存性共変量としたコックス比例ハザードモデルでは、脳死肺移植においてdnDSA陽性は、全生存期間(ハザード比3.46, 95%信頼区間1.59-7.57,  $p = 0.002$ )および無CLAD生存(ハザード比2.23, 95%信頼区間1.08-4.63,  $p = 0.003$ )に対し有意に関連が認められた。一方で生

体肺移植においては、dnDSA 陽性は全生存期間（ハザード比 1.25, 95%信頼区間 0.09-17.29,  $p=0.87$ ）・無 CLAD 生存（ハザード比 0.63, 95%信頼区間 0.046-8.53,  $p=0.73$ ）との関連を認めなかった。

#### D. 考察

脳死肺移植と生体肺移植では dnDSA の出現率・出現時期などに違いを認めた。本邦での生体肺移植はドナー不足により脳死肺移植の待機中に急激に悪化した患者の救命目的に行われるため、脳死肺移植との間にドナーとの HLA マッチングや臓器虚血時間、潜在的な臓器損傷や術後早期の移植肺機能不全などの違いがあり、それらが dnDSA 出現に差異をもたらした要因として想起された。

脳死肺移植では dnDSA 陽性が全生存期間および無 CLAD 生存の低下と有意に関連しており、予後の改善の糸口を探るためには、抗ドナー抗体を含む抗 HLA 抗体を術後定期的にフォローすることで早期に AMR を診断することが重要であると考えられた。

生体肺移植後の dnDSA 陽性は全生存期間や無 CLAD 生存とは有意に関連しなかったが、これは、当院では生体肺移植の予後が良好であること、DSA 陽性例が少なかったこと、生体肺移植後に晩期に出現する dnDSA に対する予後観察期間が不十分であったことなどが原因と考えられた。

#### E. 結論

脳死肺移植と比べ生体肺移植では、新規抗ドナー抗体の発生頻度が有意に低く、発生時期も有意に遅かった。さらに、脳死肺移植では新規抗ドナー抗体陽性は全生存期間と無 CLAD 生存の悪化に有意に関連していたが、生体肺移植ではそれらは示されなかった。これらの知見は生体肺移植のみならず脳死肺移植においても予後改善の手がかりとなる可能性があり、この現象を解明するためにはさらに多くの症例を集積する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Gochi F, Chen-Yoshikawa TF, Kayawake H, Ohsumi A, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Nakajima D, Hamaji M, Yurugi K, Hishida R, Date H. Comparison of de novo donor-specific antibodies between living and cadaveric lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Jul;40(7):607-613.

# Comparison of de novo donor-specific antibodies between living and cadaveric lung transplantation



Fumiaki Gochi, MD,<sup>a</sup> Toyofumi Fengshi Chen-Yoshikawa, MD, PhD,<sup>b</sup>  
Hidenao Kayawake, MD,<sup>a</sup> Akihiro Ohsumi, MD, PhD,<sup>a</sup>  
Satona Tanaka, MD, PhD,<sup>a</sup> Yoshito Yamada, MD, PhD,<sup>a</sup>  
Yojiro Yutaka, MD, PhD,<sup>a</sup> Daisuke Nakajima, MD, PhD,<sup>a</sup>  
Masatsugu Hamaji, MD, PhD,<sup>a</sup> Kimiko Yurugi,<sup>c</sup> Rie Hishida,<sup>c</sup> and  
Hiroshi Date, MD, PhD<sup>a</sup>

From the <sup>a</sup>Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>b</sup>Department of Thoracic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; and the <sup>c</sup>Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan.

## KEYWORDS:

anti-HLA antibody;  
donor specific  
antibody;  
living-donor lobar lung  
transplantation;  
lung transplantation

**BACKGROUND:** Despite growing interest in donor-specific antibodies (DSAs) and antibody-mediated rejection (AMR) in lung transplantation (LTx), no study evaluating the outcomes in recipients with de novo DSAs (dnDSAs) in living-donor lobar LTx (LDLLT) exists. We compared various characteristics of DSAs in LDLLT with those in cadaveric LTx (CLT) based on prospectively collected data.

**METHODS:** Between October 2009 and September 2019, 211 recipients underwent LTx (128 CLTs and 83 LDLLTs). We reviewed 108 CLTs and 74 LDLLTs to determine the characteristics and clinical impact of dnDSAs. Eighteen data-deficient cases, 7 cases with preformed DSAs, and 4 re-transplants were excluded.

**RESULTS:** There were significant differences between CLT and LDLLT patients in age, primary disease, ischemic time, and number of human leukocyte antigen mismatches per donor. The dnDSA incidence in LDLLT (6.8%) was significantly lower than that in CLT (19.4%,  $p = 0.02$ ). The dnDSAs appeared later in LDLLT (mean 1,256 days) than in CLT (mean 196 days,  $p = 0.003$ ). According to Cox models analyzed using dnDSA as a time-dependent covariate, dnDSA positivity was significantly associated with a poor overall survival (OS; hazard ratio [HR] 3.46, 95% confidence interval [CI] 1.59-7.57,  $p = 0.002$ ) and poor CLAD-free survival in case of CLT (HR: 2.23, 95% CI: 1.08-4.63,  $p = 0.003$ ). However, no such significant associations were noted in case of LDLLT.

**CONCLUSIONS:** The dnDSA occurrence was significantly lower and later in LDLLT than in CLT. Furthermore, dnDSA-positivity was significantly associated with worse OS and CLAD-free survival after CLT but not after LDLLT.

J Heart Lung Transplant 2021;40:607–613

© 2021 International Society for Heart and Lung Transplantation. All rights reserved.

**Abbreviations:** LTx, lung transplantation; LDLLT, living-donor lobar lung transplantation; CLAD, chronic lung allograft dysfunction; DSA, donor-specific antibody; AMR, antibody mediated rejection; dnDSA, de novo donor-specific antibody; CLT, cadaveric lung transplantation; ISHLT, International Society of Heart and Lung Transplantation; OS, overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; HLA, human leukocyte antigen; BOS, bronchiolitis obliterans syndrome; RAS, restrictive allograft syndrome

Reprint requests: Hiroshi Date, MD, PhD, 54 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. Telephone: +81-75-751-4975. Fax: +81-75-751-4974.

E-mail address: [hdate@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:hdate@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

1053-2498/\$ - see front matter © 2021 International Society for Heart and Lung Transplantation. All rights reserved.  
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.03.019>



## 特発性肺線維症患者の運動耐用能改善における高流量鼻カニューラ酸素療法の有効性

研究分担者 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

### 研究要旨

労作時低酸素血症をきたす 24 名の特発性肺線維症(IPF)患者に対して、同じ FIO<sub>2</sub> 50%の設定で高流量鼻カニューラ(HFNC)とベンチュリマスク(VM)をランダムにクロスオーバーして、一定負荷量(最大負荷の 80%)の連続運動耐用能を比較したところ、HFNC は VM に対して有意に運動持続時間を延長した。(647.5 秒 vs 577.5 秒, P=0.0018) HFNC の使用は労作時低酸素を伴う IPF 患者の運動耐用能を改善させる。

### A. 研究目的

IPF 患者は労作時低酸素血症を伴いやすく、それに伴う運動耐用能の低下をきたしやすい。HFNC は単なる高濃度酸素供給のみならず、ガス交換能改善や呼吸仕事量低下をもたらすため、リハビリ中などの労作時の使用は通常の酸素療法以上に運動耐用能の改善をもたらす可能性がある。

### B. 研究方法

6 分間歩行時に室内気で SpO<sub>2</sub> 90%未満に低下する特発性肺線維症患者に対して、高流量鼻カニューラ酸素療法(総流量 60 L/min, FiO<sub>2</sub> 50%)とベンチュリマスク(総流量 12 L/min, FiO<sub>2</sub> 50%)のいずれかをランダムにクロスオーバーさせて最大運動量 80%での定常運動負荷を症状限界まで行わせて運動持続時間を比較した。

### C. 研究結果

対象患者は 24 名で、HFNC 後 VM (Arm A) 12 名、VM 後 HFNC (Arm B) 12 名。それぞれの Arm 間で肺機能(%VC 74.7% vs 70.1%)や運動耐用能(6 分間歩行 464.0m vs 486.5m, 80%max での運動持続時間 507.5 秒 vs 592.0 秒)に差は認めず。80%max 定常負荷運動持続時間は HFNC 使用で 647.5 秒、VM で 577.5 秒, P=0.0018 の有意差を認めた。Min SpO<sub>2</sub> は 96.0% vs 94.0%(P<0.001), ボルグスケールで呼吸困難(isotime)4.0 vs 5.0 (P=0.09), 下肢疲労(isotime)3.0 vs 5.0(P<0.001), 呼吸困難(endpoint)4.0 vs 5.0(P=0.14), 下肢疲労(endpoint)4.0 vs 5.0(P=0.007)であった。

### D. 考察

労作時低酸素血症を伴う IPF 患者に対して HFNC が運動耐用能改善を示したのは本研究が初めてである。VM および HFNC いずれも室内気のみと比較すると運動耐用能の改善を認めたが、HFNC においてさらに有意な改善を示した点は、低酸素血症の改善だけではない HFNC 固有の呼吸生理学的効果によるものと考えられる。IPF 患者において運動時に HFNC を併用することで、運動耐用能改善から ADL や QOL の改善を得る可能性があり、また今後 HFNC を併用した運動療法を継続することで、HFNC 非使用時でも運動耐用能改善を得られる可能性がある。

### E. 結論

労作時低酸素血症を伴う IPF 患者において、HFNC は他の酸素投与方法と比較して有意にエルゴメーターに

よる運動持続時間を延長し下肢の疲労を軽減した。HFNC は IPF の運動耐容能改善に有効である。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Harada J, Nagata K, Morimoto T, Iwata K, Matsunashi A, Sato Y, Tachikawa R, Tomii K. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise tolerance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized crossover trial. *Respirology* 2022;27(2):144–151.

# Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise tolerance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized crossover trial

Jumpei Harada<sup>1,2</sup>  | Kazuma Nagata<sup>3</sup>  | Takeshi Morimoto<sup>4,5</sup>  |  
 Kentaro Iwata<sup>1,2</sup>  | Atsushi Matsunashi<sup>3</sup>  | Yuki Sato<sup>3</sup>  |  
 Ryo Tachikawa<sup>3</sup> | Akira Ishikawa<sup>2</sup> | Keisuke Tomii<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Rehabilitation, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

<sup>2</sup>Department of Public Health, Kobe University Graduate School of Health Sciences, Kobe, Japan

<sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

<sup>4</sup>Department of Clinical Research Center, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

<sup>5</sup>Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan

## Correspondence

Kazuma Nagata, Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital, 2-1-1 Minatojima Minamimachi, Chuo-ku, Kobe, 650-0047 Hyogo, Japan.  
 Email: kazuma\_n1101@yahoo.co.jp

Associate Editor: Michael Keane and Senior Editor: Yuben Moodley

## Abstract

**Background and objective:** Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is limited by exercise-induced hypoxaemia. This study aimed to examine the effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC) on exercise tolerance in patients with IPF.

**Methods:** We conducted a single-centre, open-label, randomized crossover trial to compare HFNC and Venturi mask (VM) therapy in terms of exercise tolerance. Patients underwent constant-load symptom-limited exercise testing at 80% peak work rate with HFNC or a VM in a randomized order. The settings were 60 L/min and a 50% fraction of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>) for HFNC and 12 L/min and 50% FiO<sub>2</sub> for VM. The primary outcome was endurance time, and the secondary outcomes were heart rate (HR), percutaneous oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), dyspnoea and leg fatigue, as determined by the modified Borg Scale at the isotime and endpoint, and the level of comfort while using the devices.

**Results:** Twenty-four participants (75.0% men; age, median [interquartile range]: 77.5 [68.8–83.0] years) were enrolled. Compared with VM, HFNC significantly improved the endurance time (647.5 s [454.0–1014.8] vs. 577.5 s [338.0–861.5]), minimum SpO<sub>2</sub> (96.0% [95.0–98.0] vs. 94.0% [92.8–96.0]) and leg fatigue at the isotime (3.0 [1.6–4.0] vs. 5.0 [3.0–6.3]) and endpoint (4.0 [2.8–5.0] vs. 5.0 [3.8–6.3]). Differences in maximum HR, dyspnoea at the isotime and endpoint and comfort were non-significant between HFNC and VM therapy.

**Conclusion:** HFNC increased exercise tolerance in patients with stable IPF experiencing exercise-induced hypoxaemia.

## KEYWORDS

endurance time, exercise-induced hypoxaemia, exercise tolerance, high-flow nasal cannula oxygen therapy, idiopathic pulmonary fibrosis, leg fatigue, rehabilitation

## INTRODUCTION

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an interstitial lung disease (ILD) leading to impaired exercise tolerance and reduced activities of daily living due to respiratory problems. Although pulmonary rehabilitation in IPF is increasingly researched, the evidence remains inadequate. In IPF, severe respiratory compromise hinders sufficient oxygenation, resulting in chronic hypoxaemia and dyspnoea. Owing to the essential role of pulmonary rehabilitation, exercise

therapy in patients with IPF requires further study.<sup>1–4</sup> As this therapeutic approach involves exertional load application, patients may experience hypoxaemia and dyspnoea and reduced exercise tolerance, which is associated with poor health status and prognosis. Therefore, adequate exertion methods that minimize exercise-induced hypoxaemia and dyspnoea are warranted.<sup>5,6</sup>

Supplemental oxygen improves exercise tolerance and dyspnoea in patients with ILD,<sup>7,8</sup> suggesting its usefulness in exercise therapy. High-flow nasal cannula oxygen therapy



### **Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表**



研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanizawa K, Handa T, Nagai S, Yokomatsu T, Ueda S, Ikezoe K, Ogino S, Hirai T, Izumi T.	Basal interventricular septum thinning and long-term left ventricular function in patients with sarcoidosis	Respir Investig.	60(3)	385-392	2022
Hamada S, Handa T, Tanaka S, Date H, Hirai T.	Long-term clinical course of patients with pleuroparenchymal fibroelastosis treated with noninvasive positive pressure ventilation	Respir Med Res.	81	100906	2022
Hamakawa Y, Tanabe N, Shima H, Terada K, Shiraishi Y, Maetani T, Kubo T, Kozawa S, Koizumi K, Kanezaki M, Shimizu K, Oguma T, Sato A, Sato S, Hirai T.	Associations of pulmonary and extrapulmonary computed tomographic manifestations with impaired physical activity in symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease	Sci Rep.	12(1)	5608	2022
Ogimoto T, Yoshida H, Mizuta M, Hirai T.	Relapsing polychondritis after treatment with PD-1 blockade	Invest New Drugs.	40(2)	389-391	2022
Kimura H, Shimizu K, Tanabe N, Makita H, Taniguchi N, Kimura H, Suzuki M, Abe Y, Matsumoto-Sasaki M, Oguma A, Takimoto-Sato M, Takei N, Matsumoto M, Goudarzi H, Sato S, Ono J, Izuhara K, Hirai T, Nishimura M, Konno S.	Further evidence for association of YKL-40 with severe asthma airway remodeling	Ann Allergy Asthma Immunol.	S1081-1206(22)	00207-1	2022
Ikegami N, Nakajima N, Yoshizawa A, Handa T, Chen-Yoshikawa T, Kubo T, Tanizawa K, Ohsumi A, Yamada Y, Hamaji M, Nakajima D, Yutaka Y, Tanaka S, Watanabe K, Nakatsuka Y, Murase Y, Nakanishi T, Niwamoto T, Chin K, Date H, Hirai T.	Clinical, radiological and pathological features of idiopathic and secondary interstitial pneumonia with pleuroparenchymal fibroelastosis in patients undergoing lung transplantation	Histopathology.	80(4)	665-676	2022

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takahashi N, Matsumoto T, Nakatsuka Y, Murase K, Tabara Y, Takeyama H, Minami T, Hamada S, Kanai O, Tanizawa K, Nakamoto I, Kawaguchi T, Setoh K, Tsutsumi T, Takahashi Y, Handa T, Wakamura T, Komenami N, Morita S, Hirai T, Matsuda F, Nakayama T, Chin K; Nagahama Study Group.	Differences between subjective and objective sleep duration according to actual sleep duration and sleep-disordered breathing: the Nagahama Study	J Clin Sleep Med.	18(3)	851-859	2022
Shimizu K, Tanabe N, Oguma A, Kimura H, Suzuki M, Yokota I, Makita H, Sato S, Hirai T, Nishimura M, Konno S; Hi-CARAT Investigators.	Parenchymal destruction in asthma: Fixed airflow obstruction and lung function trajectory	J Allergy Clin Immunol.	149(3)	934-942	2022
Handa T, Tanizawa K, Oguma T, Uozumi R, Watanabe K, Tanabe N, Niwamoto T, Shima H, Mori R, Nobashi TW, Sakamoto R, Kubo T, Kurosaki A, Kishi K, Nakamoto Y, Hirai T.	Novel Artificial Intelligence-based Technology for Chest Computed Tomography Analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Ann Am Thorac Soc.	19(3)	399-406	2022
Murase K, Matsumoto T, Tabara Y, Ohler A, Gozal D, 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, Yanagita M, Hirai T, Matsuda F, Chin K.	Association of Sleep-disordered Breathing and Blood Pressure with Albuminuria: The Nagahama Study	Ann Am Thorac Soc.	19(3)	451-461	2022
Masui A, Hirai T, Gotoh S.	Perspectives of future lung toxicology studies using human pluripotent stem cells	Arch Toxicol.	96(2)	389-402	2022

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanabe N, Kaji S, Shima H, Shiraishi Y, Maetani T, Oguma T, Sato S, Hirai T.	Kernel Conversion for Robust Quantitative Measurements of Archived Chest Computed Tomography Using Deep Learning-Based Image-to-Image Translation	Front Artif Intell.	4	769-57	2022
Zhang Y, Tanabe N, Shima H, Shiraishi Y, Oguma T, Sato A, Muro S, Sato S, Hirai T.	Physiological Impairments on Respiratory Oscillometry and Future Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients without a History of Frequent Exacerbations	COPD.	19(1)	149-157	2022
Tanabe N, Sakamoto R, Kozawa S, Oguma T, Shima H, Shiraishi Y, Koizumi K, Sato S, Nakamoto Y, Hirai T.	Deep learning-based reconstruction of chest ultra-high-resolution computed tomography and quantitative evaluations of smaller airways	Respir Investig.	60(1)	167-170	2022
Sukeishi A, Itohara K, Yonezawa A, Sato Y, Matsumura K, Katada Y, Nakagawa T, Hamada S, Tanabe N, Imoto E, Kai S, Hirai T, Yanagita M, Ohtsuru S, Terada T, Ito I.	Population pharmacokinetic modeling of GS-441524, the active metabolite of remdesivir, in Japanese COVID-19 patients with renal dysfunction	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.	11(1)	94-103	2022
Hamada S, Handa T, Hirai T.	Evaluation of Respiratory Mechanics With Dynamic Breathing Magnetic Resonance Imaging in Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Limited Lower Chest Wall Motion and Preserved Diaphragm Motion	Arch Bronconeumol.	58(1)	90-92	2022
Suezawa T, Kanagaki S, Moriguchi K, Masui A, Nakao K, Toyomoto M, Tamai K, Mikawa R, Hirai T, Murakami K, Hagiwara M, Gotoh S.	Disease modeling of pulmonary fibrosis using human pluripotent stem cell-derived alveolar organoids	Stem Cell Reports.	16(12)	2973-2987	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shirata M, Ito I, Ishida T, Tachibana H, Tanabe N, Konishi S, Oi I, Hamao N, Nishioka K, Matsumoto H, Yasutomo Y, Kadowaki S, Ohnishi H, Tomioka H, Nishimura T, Hasegawa Y, Nakagawa A, Hirai T.	Development and validation of a new scoring system for prognostic prediction of community-acquired pneumonia in older adults	Sci Rep.	11(1)	23878	2021
Ajimizu H, Ozasa H, Sato S, Funazo T, Sakamori Y, Nomizo T, Kuninaga K, Ogimoto T, Hosoya K, Yamazoe M, Tsuji T, Yoshida H, Itotani R, Ueno K, Kim YH, Muro S, Hirai T.	Survival impact of treatment for chronic obstructive pulmonary disease in patients with advanced non-small-cell lung cancer	Sci Rep.	11(1)	23677	2021
Abe Y, Suzuki M, Shima H, Shiraishi Y, Tanabe N, Sato S, Shimizu K, Kimura H, Makita H, Hirai T, Konno S, Nishimura M.	Annual Body Weight Change and Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.	16	3243-3253	2021
Suezawa T, Kanagaki S, Korogi Y, Nakao K, Hirai T, Murakami K, Hagiwara M, Gotoh S.	Modeling of lung phenotype of Hermansky-Pudlak syndrome type I using patient-specific iPSCs	Respir Res.	22(1)	284	2021
Tanabe N, Hirai T.	Recent advances in airway imaging using micro-computed tomography and computed tomography for chronic obstructive pulmonary disease	Korean J Intern Med.	36(6)	1294-1304	2021
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.	162(5)	1417-1423	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kogo M, Matsumoto H, Tanabe N, Chen-Yoshikawa TF, Nakajima N, Yoshizawa A, Oguma T, Sato S, Nomura N, Morimoto C, Sunadome H, Gotoh S, Ohsumi A, Date H, Hirai T.	The importance of central airway dilatation in patients with bronchiolitis obliterans	ERJ Open Res.	7(4)	00123-2021	2021
Shirata M, Ito I, Hirai T.	Assessment of Anti-Influenza Drug Prescriptions for Postexposure Prophylaxis Against Household Transmission of Influenza Virus	Clin Infect Dis.	73(7)	e1766	2021
Ikeo S, Yamamoto Y, Ikeda K, Sone N, Korogi Y, Tomiyama L, Matsumoto H, Hirai T, Hagiwara M, Gotoh S.	Core-shell hydrogel microfiber-expanded pluripotent stem cell-derived lung progenitors applicable to lung reconstruction in vivo	Biomaterials.	276	121031	2021
Hamada S, Tanabe N, Hirai T.	Humidification via high-flow nasal cannula oxygen therapy does not generate aerosols	Br J Anaesth.	127(3)	e109-e110	2021
Shirata M, Ito I, Tanabe N, Konishi S, Oi I, Hamao N, Matsumoto H, Yasutomo Y, Kadowaki S, Hirai T.	Risk factors associated with methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolation from serially collected sputum samples of patients hospitalized with pneumonia	J Infect Chemother.	27(9)	1323-1328	2021
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.	58(9)	1133-1142	2021
Takei N, Suzuki M, Tanabe N, Oguma A, Shimizu K, Kimura H, Makita H, Sato S, Hirai T, Yokota I, Konno S, Nishimura M.	Combined assessment of pulmonary arterial enlargement and coronary calcification predicts the prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease	Respir Med.	185	106520	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanabe N, Kaji S, Sato S, Yokoyama T, Oguma T, Tanizawa K, Handa T, Sakajo T, Hirai T.	A homological approach to a mathematical definition of pulmonary fibrosis and emphysema on computed tomography	J Appl Physiol (1985).	131(2)	601-612	2021
Nishi K, Matsumoto H, Tashima N, Terada S, Nomura N, Kogo M, Morimoto C, Sunadome H, Nagasaki T, Oguma T, Nakatsuka Y, Murase K, Kawaguchi T, Tabara Y, Sonomura K, Matsuda F, Chin K, Hirai T.	Impacts of lipid-related metabolites, adiposity, and genetic background on blood eosinophil counts: the Nagahama study	Sci Rep.	11(1)	15373	2021
Sone N, Konishi S, Igura K, Tamai K, Ikeo S, Korogi Y, Kanagaki S, Namba T, Yamamoto Y, Xu Y, Takeuchi K, Adachi Y, Chen-Yoshikawa TF, Date H, Hagiwara M, Tsukita S, Hirai T, Torisawa YS, Gotoh S.	Multicellular modeling of ciliopathy by combining iPSC cells and microfluidic airway-on-a-chip technology	Sci Transl Med.	13(601)	eabb1298	2021
Oi I, Ito I, Hirabayashi M, Endo K, Emura M, Kojima T, Tsukao H, Tomii K, Nakagawa A, Otsuka K, Akai M, Oi M, Sugita T, Fukui M, Inoue D, Hasegawa Y, Takahashi K, Yasui H, Fujita K, Ishida T, Ito A, Kita H, Kaji Y, Tsuchiya M, Tomioka H, Yamada T, Terada S, Nakaji H, Hamao N, Shirata M, Nishioka K, Yamazoe M, Shiraishi Y, Ogimoto T, Hosoya K, Ajimizu H, Shima H, Matsumoto H, Tanabe N, Hirai T.	Pneumonia Caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Influenza Virus: A Multicenter Comparative Study	Open Forum Infect Dis.	8(7)	ofab282	2021
Tanabe N, Terada K, Shima H, Hamakawa Y, Shiraishi Y, Shimizu K, Sato A, Oguma T, Sato S, Hirai T.	Expiratory central airway collapse and symptoms in smokers	Respir Investig.	59(4)	522-529	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanabe N, Shima H, Sato S, Hirai T.	Reply to: What is "functional small airway disease" in inspiratory and expiratory CT images?	Respir Investig.	59(4)	564-565	2021
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.	36(4)	224-230	2021
Niwamoto T, Handa T, Murase Y, Nakatsuka Y, Tanizawa K, Taguchi Y, Tomioka H, Tomii K, Kita H, Uyama M, Tsuchiya M, Emura M, Kawamura T, Arai N, Arita M, Uno K, Yoshizawa A, Uozumi R, Yamaguchi I, Matsuda F, Chin K, Hirai T.	Cutaneous T-cell-attracting chemokine as a novel biomarker for predicting prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective observational study	Respir Res.	22(1)	181	2021
Hamada S, Tanabe N, Hirai T.	Effects of combined oxygen and surgical masks on inspired fraction of oxygen: relevance to COVID-19-induced respiratory failure	Br J Anaesth.	126(6)	e215-e217	2021
Hamada S, Tanabe N, Hirai T.	Speech Sounds and the Production of Droplets and Aerosols	Intern Med.	60(10)	1649-1650	2021
Sunadome H, Matsumoto H, Tohda Y, Horiguchi T, Kita H, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Iwanaga T, Hozawa S, Niimi A, Kanemitsu Y, Nagasaki T, Tashima N, Ishiyama Y, Morimoto C, Oguma T, Tajiri T, Ito I, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Hirai T.	Assessment of serum periostin level as a predictor of requirement for intensive treatment for type-2 inflammation in asthmatics in future: A follow-up study of the KiHAC cohort	Allergol Int.	70(2)	252-254	2021
Tanabe N, Matsumoto H, Hamada S, Ito I, Hirai T.	Dupilumab maintenance therapy in an asthmatic patient with coronavirus disease 2019 pneumonia	Allergol Int.	70(2)	274-276	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanabe N, Shimizu K, Terada K, Sato S, Suzuki M, Shima H, Oguma A, Oguma T, Konno S, Nishimura M, Hirai T.	Central airway and peripheral lung structures in airway disease-dominant COPD	ERJ Open Res.	7(1)	00672-2020	2021
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	2021
Tanabe N, Sato S, Tanimura K, Oguma T, Sato A, Muro S, Hirai T.	Associations of CT evaluations of antigravity muscles, emphysema and airway disease with longitudinal outcomes in patients with COPD	Thorax.	76(3)	295-297	2021
Hamada S, Tanabe N, Inoue H, Hirai T.	Is High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy an Aerosol-Generating Medical Procedure?	Arch Bronconeumol (Engl Ed).	57(9)	601-2	2021
Yoshida H, Nomizo T, Ozasa H, Tsuji T, Funazo T, Yasuda Y, Ajimizu H, Yamazoe M, Kuninaga K, Ogimoto T, Hosoya K, Itotani R, Sakamori Y, Kim YH, Hirai T.	PD-L1 polymorphisms predict survival outcomes in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with PD-1 blockade	Eur J Cancer.	144	317-325	2021
Kanagaki S, Ikeo S, Suezawa T, Yamamoto Y, Seki M, Hirai T, Hagiwara M, Suzuki Y, Gotoh S.	Directed induction of alveolar type I cells derived from pluripotent stem cells via Wnt signaling inhibition	Stem Cells.	39(2)	156-169	2021
Morimoto C, Matsumoto H, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Ishiyama Y, Sunadome H, Oguma T, Ito I, Murase K, Kawaguchi T, Tabara Y, Niimi A, Muro S, Matsuda F, Chin K, Hirai T.	Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for sputum production in the general population: the Nagahama study	Respir Res.	22(1)	6	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sunadome H, Sato S, Matsumoto H, Murase K, Kawaguchi T, Tabara Y, Chin K, Matsuda F, Hirai T.	Similar distribution of peripheral blood eosinophil counts in European and East Asian populations from investigations of large-scale general population studies: the Nagahama Study	Eur Respir J.	57(1)	2004101	2021
Sato R, Handa T, Matsumoto H, Hirai K, Ohkura N, Kubo T, Hirai T.	Antitussive Effect of a Chest Band in Patients with Interstitial Lung Disease: The Preliminary Results from a Pre-post Intervention Study	Intern Med.	60(23)	3701-3707	2021
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	2021
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	2021
Sakao S, Kawakami E, Shoji H, Naito A, Miwa H, Suda R, Sanada TJ, Tanabe N, Tatsumi K.	Metabolic remodeling in the right ventricle of rats with severe pulmonary arterial hypertension.	Mol Med Rep.	23	227	2021
Hirasawa Y, Nakada TA, Shimazui T, Abe M, Isaka Y, Sakayori M, Suzuki K, Yoshioka K, Kawasaki T, Terada J, Tsushima K, Tatsumi K.	Prognostic value of lymphocyte counts in bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute respiratory failure: a retrospective cohort study.	J Intensive Care.	9	21	2021
Shimomura I, Watanabe N, Yamamoto T, Kumazaki M, Tada Y, Tatsumi K, Ochiya T, Yamamoto Y.	Selective targeting of KRAS-driven lung tumorigenesis via unresolved ER stress.	JCI Insight.	6	e137876	2021
Kasai H, Shikino K, Saito G, Tsukamoto T, Takahashi Y, Kuriyama A, Tanaka K, Onodera M, Yokoh H, Tatusmi K, Yoshino I, Ikusaka M, Sakao S, Ito S.	Alternative approaches for clinical clerkship during the COVID-19 pandemic: online simulated clinical practice for inpatients and outpatients-A mixed method.	BMC Med Educ.	21	149	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimada A, Kawata N, Sato H, Ikari J, Suzuki E, Anazawa R, Suzuki M, Masuda Y, Haneishi H, <u>Tatsumi K.</u>	Dynamic quantitative magnetic resonance imaging assessment of areas of the lung during free-breathing of patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Acad Radiol.	S1076-6332(21)00205-1.	S215-S225	2021
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	1903-1911	2021
Ishiwata T, Seki T, Gregor A, Aragaki M, Motooka Y, Kinoshita T, Inage T, Bernards N, Ujiie H, Chen Z, Effat A, Chen J, Zheng G, <u>Tatsumi K.</u> , Yasufuku K.	A preclinical research platform to evaluate photosensitizers for transbronchial localization and phototherapy of lung cancer using an orthotopic mouse model.	Transl Lung Cancer Res.	10	243-251	2021
<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> ; JRPMS Group.	Multi-institutional prospective cohort study of patients with pulmonary hypertension associated with respiratory diseases.	Circ J.	85	333-342	2021
Miwa H, <u>Sakao S.</u> , Sanada TJ, Suzuki H, Hata A, Shiina Y, Kobayashi T, Kato F, Nishimura R, <u>Tanabe N.</u> , Voelkel N, Yoshino I, <u>Tatsumi K.</u>	Cell tracking suggests pathophysiological and therapeutic role of bone marrow cells in Sugem5416/hypoxia rat model of pulmonary arterial hypertension.	Can J Cardiol.	37	913-923.	2021
Takahashi Y, Yamamoto K, <u>Sakao S.</u> , Takeuchi T, Suda R, <u>Tanabe N.</u> , <u>Tatsumi K.</u>	The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan.	BMC Pulm Med.	21	89	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Abe M, Tsushima K, Ishii D, Shikano K, Yoshioka K, Sakayori M, Suzuki M, Hirasawa Y, Ishiwata T, Kawasaki T, Ikari J, <u>Terada J</u> , <u>Tatsumi K</u> .	Risk factors for acute exacerbation following bronchoalveolar lavage in patients with suspected idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective cohort study.	Adv Respir Med.	89	101-109	2021
Hiwasa T, Wang H, Goto KI, Mine S, Machida T, Kobayashi E, Yoshida Y, Adachi A, Matsutani T, Sata M, Yamagishi K, Iso H, Sawada N, Tsugane S, Kunitatsu M, Kamitsukasa I, Mori M, Sugimoto K, Uzawa A, Muto M, Kuwabara S, Kobayashi Y, Ohno M, Nishi E, Hattori A, Yamamoto M, Maezawa Y, Kobayashi K, Ishibashi R, Takemoto M, Yokote K, Takizawa H, Kishimoto T, Matsushita K, Kobayashi S, Nomura F, Arasawa T, Kagaya A, Maruyama T, Matsubara H, Tomiita M, Hamanaka S, Imai Y, Nakagawa T, Kato N, Terada J, Matsumura T, Katsumata Y, Naito A, <u>Tanabe N</u> , <u>Sakao S</u> , <u>Tatsumi K</u> , Ito M, Shiratori F, Sumazaki M, Yajima S, Shimada H, Shirouzu M, Yokoyama S, Kudo T, Doi H, Iwase K, Ashino H, Li SY, Kubota M, Tomiyoshi G, Shinmen N, Nakamura R, Kuroda H, Iwadate Y.	Serum anti-DIDO1, anti-CPSF2, and anti-FOXJ2 antibodies as predictive risk markers for acute ischemic stroke.	BMC Med.	19	131	2021
Saito G, Ebata T, Ishiwata T, Iwasawa S, Yoshino I, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K</u> .	Risk factors for skeletal-related events in non-small cell lung cancer patients treated with bone-modifying agents.	Support Care Cancer.	29	4081-4088	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumura A, Shigeta A, Kasai H, Yokota H, <u>Terada J</u> , Yamamoto K, <u>Sugiura T</u> , Matsumura T, <u>Sakao S</u> , <u>Tanabe N</u> , <u>Tatsumi K</u> .	Interventricular septal curvature as an additional echocardiographic parameter for evaluating chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A single-center retrospective study.	BMC Pulm Med.	21	328	2021
Yamamoto K, <u>Tanabe N</u> , Takahashi Y, Naito A, Sekine A, Suda R, Jujo Sanada T, <u>Sugiura T</u> , Shigeta A, <u>Sakao S</u> , <u>Tatsumi K</u> .	Characteristics of patients meeting the new definition of pre-capillary pulmonary hypertension (Nice 2018) in a single Japanese pulmonary hypertension center	BMC Pulm Med.	21	260	2021
Shikano K, Abe M, Shiko Y, Tsushima K, Yoshioka K, Ishiwata T, Kawasaki T, Ikari J, Terada J, Kawasaki Y, <u>Tatsumi K</u> .	What are the factors affecting the recovery rate of bronchoalveolar lavage fluid?	Clin Respir J.	2021 Nov 10	142-151	2021
Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, <u>Sakao S</u> , Abe K, Matoba S, Motoki H, Takama N, Ako J, Ikeda Y, Joho S, Maki H, Saeki T, Sugano T, Tsujino I, Yoshioka K, Shiota N, Tanaka S, Yamamoto C, <u>Tanabe N</u> , <u>Tatsumi K</u> .	Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Eur Respir J.	in press.		
Takeshita Y, <u>Terada J</u> , Fujita R, Hirasawa Y, Kinoshita T, Isaka Y, Kinouchi T, Tajima H, Tada Y, Kiryu S, Tsushima K.	Coronary artery calcium score may be a novel predictor of COVID-19 prognosis: a retrospective study.	BMJ Open Respir Res.	8	e000923.	2021
Takeshita Y, <u>Terada J</u> , Hirasawa Y, Kinoshita T, Tajima H, Koshikawa K, Kinouchi T, Isaka Y, Shionoya Y, Tada Y, Tsushima K.	High-flow nasal cannula oxygen therapy in hypoxic patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study confirming the utility of respiratory rate index.	Respir Investig.		S2212-5345(21)00185-4.	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tomii K, <u>Terada J</u> , Chin K.	Increased usage of the high flow nasal cannula in COVID-19 cases in Japan – from the online questionnaire survey by the Japanese Respiratory Society.	Respir Investig.	59	666-669	2021
Shinkai M, Tsushima K, Tanaka S, Hagiwara E, Tarumoto N, Kawada I, Hirai Y, Fujiwara S, Komase Y, Saraya T, Koh H, Kagiya N, Shimada M, Kanou D, Antoku S, Uchida Y, Tokue Y, Takamori M, Gon Y, Ie K, Yamazaki Y, Harada K, Miyao N, Naka T, Iwata M, Nakagawa A, Hiyama K, Ogawa Y, Shinoda M, Ota S, Hirouchi T, <u>Terada J</u> , Kawano S, Ogura T, Sakurai T, Matsumoto Y, Kunishima H, Kobayashi O, Iwata S.	Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial.	Infect Dis Ther.	10	2489-2509	2021
Arano T, Imamoto T, Suda R, Kasai H, <u>Sugiura T</u> , Shigeta A, Yamamoto K, Nagata J, <u>Sakao S</u> , <u>Tanabe N</u> , <u>Tatsumi K</u> .	Heritable pulmonary arterial hypertension complicated by multiple pulmonary arteriovenous malformations.	Respir Med Case Rep.	32	101352	2021
Fukaya T, Kasai H, Nagata J, <u>Sugiura T</u> .	Haemoptysis due to an atypical right bronchial artery branching from the left subclavian artery evaluated by four-dimensional CT and bronchial arteriography.	BMJ Case Rep.	14	e239754.	2021
Suzuki J, Kasai H, <u>Terada J</u> , Shikano K, Sasaki A, Suzuki H, Nakajima T, Kouchi Y, Shiina M, Kobayashi T, Ohwada C, Ikeda JI, Yoshino I, <u>Tatsumi K</u> .	Bronchiolitis obliterans after stem cell transplantation for hematologic malignancies rescued by lung transplantation: A report of two cases.	Respir Investig.	59	559-563.	2021
Suzuki Y, Sekine A, Nishiyama A, <u>Sugiura T</u> , <u>Tanabe N</u> , Isaka Y, Hashimoto Y, Okaya T, Kuriyama A, Nagata J, Shigeta A, <u>Sakao S</u> , <u>Tatsumi K</u> , Suzuki T.	A case of pulmonary arterial hypertension with V/Q SPECT/CT that showed localized uptake of 99mTc just below the pleura and a unique distribution.	Respirol Case Rep.	9	e0847.	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukaya T, Kasai H, <u>Sugiura T</u> , Nagata J, Suzuki K, Ohashi K, <u>Tanaka N</u> , Abe M, Suga M, <u>Sakao S</u> , Suzuki T.	Six Cases of Hemoptysis with Angiogenesis from Non-Bronchial Systemic Arteries.	Am J Case Rep.	22	e933187.	2021
Fukaya T, Kasai H, Saito M, Sasatani Y, Urushibara T, <u>Sakao S</u> .	Yellow nail syndrome with massive chylothorax after esophagectomy: A case report.	Respir Med Case Rep.	33	101448	2021
Okunaga I, Shikano K, Kasai H, Koike K, Kawasaki T, Kuriyama A, Iawasawa S, Sugiura S, Tanzawa H, <u>Tatsumi K</u> .	A case of intractable medication-associated osteonecrosis of the jaw complicated by cervical abscess and sepsis.	Chiba Medical J.	97E	49-56	2021
Tawara J, Uehara T, <u>Sakao S</u> , Igari H, Taniguchi T, Kasai H, Takayanagi S, Yahaba M, Shimada R, Ikusaka M.	Drug Fever Due to Favipiravir Administration for the Treatment of a COVID-19 Patient.	Intern Med.	60	1115-1117	2021
Nagata J, Kawasaki T, Iesato K, <u>Sugiura T</u> , Yamauchi K, Tsuyusaki J, Fujimura M, Kuroda F, Mikami K, Dudek SM, <u>Tanabe N</u> .	A Case of Candidemia after Long-term Presence of Urethral Foreign Bodies.	IDCases.	25	e01176.	2021
Kasuya Y, Kim JD, Hatano M, <u>Tatsumi K</u> , Matsuda S.	Pathophysiological Roles of Stress-Activated Protein Kinases in Pulmonary Fibrosis.	Int J Mol Sci.	22	6041	2021
前田隆志, 齋藤合, 石綿司, 笠井大, 寺田二郎, 藤本一志, 塩谷優, 鹿野幸平, 日野葵, 巽浩一郎.	気管支鏡検査時の鎮静法における塩酸ペチジン単独投与とミダゾラム併用の有用性の比較検討—患者満足度調査を用いたpost hoc解析—.	気管支学.	43	103-111	2021
伊藤祐輝, 佐田諭己, 中島崇裕, 芦沼宏典, 新行内雅斗, 齊藤陽久, 石綿司, 寺田二郎, 岩澤俊一郎, 大槻歩, 三沢昌史, 山口学, 小中千守, 藤原大樹, 飯田智彦, 黒田文伸, 吉野一郎.	肺癌再発に対する再生検の現状:千葉県における多施設共同前向き観察研究 肺癌診断コンソーシアムの試み.	肺癌.	61	100-108	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Yamasaki Y, Abe K, Kamitani T, Hosokawa K, Kawakubo M, Sagiya 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
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.	17(2)	e167-e168	2020
Yamasaki Y, Abe K, Kamitani T, Sagiya K, Hida T, Hosokawa K, Matsuura Y, Hioki K, Nagao M, Yabuuchi H, Ishigami K.	Right Ventricular Extracellular Volume with Dual-Layer Spectral Detector CT: Value in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.	Radiology.	26	203716	2020
Tobita K, Goda A, Nishida Y, Takeuchi K, Kikuchi H, Inami T, Kohno T, Yamada S, Soejima K, Satoh T.	Factors contributing to exercise capacity in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with near-normal hemodynamics.	J Heart Lung Transplant.	40(7)	677-686	2021
Nagamatsu Y, Goda A, Ito J, Takeuchi K, Kikuchi H, Kariyasu T, Machida H, Inami T, Kohno T, Soejima K, Satoh T.	Novel diagnostic and therapeutic approaches to pulmonary hypertension due to the unilateral absence of a pulmonary artery.	ESC Heart Fail.	8(4)	3427-3430	2021
Takeuchi K, Goda A, Ito J, Kikuchi H, Inami T, Kohno T, Soejima K, Satoh T.	Successful epoprostenol withdrawal and termination with an aid of the exercise stress test in pulmonary arterial hypertension.	Int J Cardiol.	346	80-85	2022

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Asano R, Ogo T, Morita Y, Kotoku A, Aoki T, Hisakawa K, Nakayama S, Ueda J, Tsuji A, Waddingham MT, Ohta Y, Fukuda T, Ohta K, Ishibashi H, Noguchi T, Yasuda S.	Prognostic value of right ventricular native T1 mapping in pulmonary arterial hypertension.	PLOS one.	16(11)	e0260456	2021
Tanabe N, Fukuda K, Matsubara H, Nakanishi N, Tahara N, Ikeda S, Kishi T, Satoh T, Hirata K, 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 3 study.	Circ J.	84(10)	1866-1874	2021
Masaki T et al Masaki T, Okazawa M, Asano R, Inagaki T, Ishibashi T, Yamagishi A, Umeki S, Nishimura M, Manabe Y, Ishibashi H, Shirai M, Tsuchimochi H, Pearson JT, Kumanogoh A, Sakata Y, Ogo T, Kshimoto T, Nakaoka Y.	Aryl hydrocarbon receptor is essential for the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension.	PNAS.	118(11)	e2023899118	2021
Waddingham MT, Tsuchimochi H, Sonobe T, Asano R, Jin H, Ow CPC, Schwenke DO, Katare R, Aoyama K, Umetani K, Hoshino M, Uesugi K, Shirai M, Ogo T, Peaeson JT.	Using synchrotron radiation imaging techniques to elucidate the actions of hexarelin in the heart in small animal models.	Frontiers in Physiology.	12	766818	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Delcroix M, Torbichi A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, Jenkins D, Kim NH, Humbert M, Jais X, Noordraaf AV, Zaba JP, Brenot P, Dorfmuller P, Fadel E, Ghofrani HA, Hoeper MM, Jansa P, Madani M, Matsubara H, Ogo T, Grunig E, D'armini A, Galie N, Meyer B, Corkery P, Meszaros G, Mayer E, Simonneau G.	ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Eur Respi J.	57(6)	2002828	2021
Shigetoshi M, Hatanaka K, Ogawa A, Tabuchi I, Shimokawahara H, Munemasa H, Ito H, Matsubara H.	Oxygen inhalation can selectively dilate pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before balloon angioplasty.	J Cardiol.	79(2)	265-269	2021
Shimokawahara H, Ogawa A, Matsubara H.	Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances in patient and lesion selection.	Curr Opin Pulm Med.	27	303-310	2021
Shimokawahara H, Nagayoshi S, Ogawa A, Matsubara H.	Continual Improvement in Pressure Gradient at the Lesion After Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.	Can J Cardiol.	37	1232-1239	2021
Nishizaki M, Ogawa A, Matsubara H.	High Right Ventricular Afterload during Exercise in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension.	J Clin Med.	10	2024	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakamoto S, Kataoka K, Kondoh Y, Kato M, Okamoto M, Mukae H, Bando M, Suda T, Yatera K, Tanino Y, Kishaba T, Hattori N, Taguchi Y, Saito T, Nishioka Y, Kuwano K, Kishi K, Inase N, Sasaki S, Takizawa H, Johkoh T, Sakai F, Homma S; Diffuse Lung Diseases Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.	Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised trial.	Eur Respir J.	57(1)	2000348	2021
Maher 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	2021
Kondoh Y.	Issues in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis.	Respir Investig.	59(4)	383-384	2021
Mori Y, Kondoh Y.	What parameters can be used to identify early idiopathic pulmonary fibrosis?	Respir Investig.	59(1)	53-65	2021
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 idiopathic pulmonary fibrosis.	Eur Respir J.	57(1)	2001346	2021
Nemoto M, Zaizen Y, Kataoka K, Kuroda K, Tabata K, Bychkov A, Sumikawa H, Johkoh T, Aoshima M, Kondoh Y, Fukuoka J.	Histologic factors associated with nintedanib efficacy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	PLoS One.	16(1)	e0245147	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kondoh Y, Kataoka K, Ando M, Awaya Y, Ichikado K, Kataoka M, Komase Y, Mineshita M, Ohno Y, Okamoto H, Ooki T, Tasaka Y, Tomioka H, Suda T.	COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease.	Respir Investig.	59(5)	675-678	2021
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.	9(1)	47-55	2021
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; SENSCIS trial investigators.	Efficacy and safety of nintedanib in Asian patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Subgroup analysis of the SENSCIS trial.	Respir Investig.	59(2)	252-259	2021
Hozumi H, Kataoka K, Kondoh Y, Isayama T, Okada J, Sugiura K, Mori K, Kono M, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T.	Clinical Significance of Cold-Inducible RNA-Binding Protein in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Chest.	160(6)	2149-2157	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kondoh Y, Makino S, Ogura T, Suda T, Tomioka H, Amano H, Anraku M, Enomoto N, Fujii T, Fujisawa T, Gono T, Harigai M, Ichiyasu H, Inoue Y, Johkoh T, Kameda H, Kataoka K, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Kawakami A, Kitamura H, Kitamura N, Koga T, Kurasawa K, Nakamura Y, Nakashima R, Nishioka Y, Nishiyama O, Okamoto M, Sakai F, Sakamoto S, Sato S, Shimizu T, Takayanagi N, Takei R, Takemura T, Takeuchi T, Toyoda Y, Yamada H, Yamakawa H, Yamano Y, Yamasaki Y, Kuwana M; joint committee of Japanese Respiratory Society and Japan College of Rheumatology.	2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease.	Respir Investig.	59(6)	709-740	2021
Takei R, Yamano Y, Kataoka K, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, Ozasa M, Fukuoka J, Johkoh T, Kondoh Y.	New Guideline Diagnosis of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Am J Respir Crit Care Med.	204(5)	603-605	2021
Teramachi R, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, Furukawa T, Yagi M, Sakamoto K, Hashimoto N, Hasegawa Y.	Impact of post-capillary pulmonary hypertension on mortality in interstitial lung disease.	Respir Investig.	59(3)	342-349	2021
Yamashita Y, Yamano Y, Muro Y, Ogawa-Momohara M, Takeichi T, Kondoh Y, Akiyama M.	Clinical significance of anti-NOR90 antibodies in systemic sclerosis and idiopathic interstitial pneumonia.	Rheumatology (Oxford).	61(4)	1709-1716	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Muro Y, Yamano Y, Yoshida K, Oto Y, Nakajima K, Mitsuma T, Kikuchi S, Matsumae A, Ogawa-Momohara M, Takeichi T, Kondoh Y, Katayama M, Todoroki Y, Tanaka Y, Satoh M, Akiyama M.	Immune recognition of lysyl-tRNA synthetase and isoleucyl-tRNA synthetase by anti-OJ antibody-positive sera.	J Autoimmun.	122	102680	2021
Zaizen Y, Tabata K, Yamano Y, Takei R, Kataoka K, Shiraki A, Nishimura K, Furuyama K, Bychkov A, Hoshino T, Johkoh T, Kondoh Y, Fukuoka J.	Cicatrical organising pneumonia associated with fibrosing interstitial pneumonia—a clinicopathological study.	Histopathology.	80(2)	279-290	2021
Nishiyama O, Kataoka K, Ando M, Arizono S, Morino A, Nishimura K, Ogawa T, Shiraki A, Watanabe F, Kozu R, Ogura T, Kondoh Y.	Protocol for long-term effect of pulmonary rehabilitation under nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.	ERJ Open Res.	7(3)	00321-2021	2021
Zaizen Y, Tachibana Y, Kashima Y, Bychkov A, Tabata K, Otani K, Kinoshita Y, Yamano Y, Kataoka K, Ichikado K, Okamoto M, Kishaba T, Mito R, Nishimura K, Yamasue M, Nabeshima K, Watanabe K, Kondoh Y, Fukuoka J.	Alveolar Epithelial Denudation Is a Major Factor in the Pathogenesis of Pleuroparenchymal Fibroelastosis.	J Clin Med.	10(5)	895	2021
Matsuda T, Kondoh Y, Furukawa T, Suzuki A, Takei R, Sasano H, Yamano Y, Yokoyama T, Kataoka K, Kimura T.	The prognostic value of the COPD Assessment Test in fibrotic interstitial lung disease.	Respir Investig.	60(1)	99-107	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikeda S, Misumi T, Izumi S, Sakamoto K, Nishimura N, Ro S, Fukunaga K, Okamori S, Tachikawa N, Miyata N, Shinkai M, Shinoda M, Miyazaki Y, Iijima Y, Izumo T, Inomata M, Okamoto M, Yamaguchi T, Iwabuchi K, Masuda M, Takoi H, Oyamada Y, Fujitani S, Mineshita M, Ishii H, Nakagawa A, Yamaguchi N, Hibino M, Tsushima K, Nagai T, Ishikawa S, Ishikawa N, Kondoh Y, Yamazaki Y, Gocho K, Nishizawa T, Tsuzuku A, Yagi K, Shindo Y, Takeda Y, Yamanaka T, Ogura T.	Corticosteroids for hospitalized patients with mild to critically-ill COVID-19: a multicenter, retrospective, propensity score-matched study.	Sci Rep.	11(1)	10727	2021
Suzuki A, Sakaguchi H, Sakamoto K, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, Suga M, Takahashi H, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T, Miyazawa S, Kondoh Y.	The Effect of Pirfenidone on the Prescription of Antibiotics and Antitussive Drugs in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Post Hoc Exploratory Analysis of Phase III Clinical Trial.	Chest.	160(4)	1372-1376	2021
Enomoto N, Suzuki S, Hozumi H, Karayama M, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Nakamura Y, Odagiri K, Ishikawa T, Kataoka K, Kondoh Y, Maekawa M, Inui N, Watanabe H, Suda T.	Diagnostic and prognostic significance of serum angiotensin-converting enzyme-1 and -2 concentrations in patients with pulmonary hypertension.	Sci Rep.	11(1)	15502	2021
Mori Y, Yamano Y, Kataoka K, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Kondoh Y. Pulmonary	Rehabilitation for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A retrospective study on its efficacy, feasibility, and safety.	Respir Investig.	59(6)	849-858	2021
Yamashita Y, Yamano Y, Muro Y, Koizumi H, Takeichi T, Kondoh Y, Akiyama M.	Long-term risk of cancer development among anti-Th/To antibody-positive systemic sclerosis patients: comment on the article by Mecoli et al. Arthritis.	Rheumatol.	74(2)	368-369	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishihara H, Kataoka K, Takei R, Yamano Y, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, Fukuoka J, Johkoh T, Kondoh Y.	Sclerosis patients: comment on the article by Mecoli et al. Arthritis Rheumatol.	Respirol Case Rep.	9(11)	e0865	2021
Shindo Y, Kondoh Y, Kada A, Doi Y, Tomii K, Mukae H, Murata N, Imai R, Okamoto M, Yamano Y, Miyazaki Y, Shinoda M, Aso H, Izumi S, Ishii H, Ito R, Saito AM, Saito TI, Hasegawa Y.	Phase II Clinical Trial of Combination Therapy with Favipiravir and Methylprednisolone for COVID-19 with Non-Critical Respiratory Failure.	Infect Dis Ther.	10(4)	2353-2369	2021
Enomoto N, Homma S, Inase N, Kondoh Y, Saraya T, Takizawa H, Inoue Y, Ishii H, Taguchi Y, Izumi S, Yamano Y, Tanino Y, Nishioka Y, Toyoshima M, Yokomura K, Imokawa S, Koshimizu N, Sano T, Akamatsu T, Mukae H, Kato M, Hamada N, Chiba H, Akagawa S, Muro S, Uruga H, Matsuda H, Kaida Y, Kanai M, Mori K, Masuda M, Hozumi H, Fujisawa T, Nakamura Y, Ogawa N, Suda T.	Prospective nationwide multicentre cohort study of the clinical significance of autoimmune features in idiopathic interstitial pneumonias.	Thorax.	77(2)	143-153	2021
Shingai K, Matsuda T, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, Yamano Y, Ogawa T, Watanabe F, Hirasawa J, Kozu R.	Cutoff Points for Step Count to Predict 1-year All-Cause Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Respiration.	100(12)	1151-1157	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Polke M, Kondoh Y, Wijsenbeek M, Cottin V, Walsh SLF, Collard HR, Chaudhuri N, Avdeev S, Behr J, Calligaro G, Corte TJ, Flaherty K, Funke-Chambour M, Kolb M, Krisam J, Maher TM, Molina Molina M, Morais A, Moor CC, Morisset J, Pereira C, Quadrelli S, Selman M, Tzouvelekis A, Valenzuela C, Vancheri C, Vicens-Zygmunt V, Wälscher J, Wuyts W, Bendstrup E, Kreuter M.	Management of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Specialised and Non-specialised ILD Centres Around the World.	Front Med (Lausanne).	8	699644	2021
Toi Y, Takei R, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, Yokoyama T, Fukuoka J, Johkoh T, Kondoh Y.	Serial 6-month change in forced vital capacity predicts subsequent decline and mortality in Japanese patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Investig.	59(3)	335-341	2021
Ozasa M, Zaizen Y, Tabata K, Kataoka K, Sato S, Bychkov A, Sakamoto N, Mukae H, Kondoh Y, Fukuoka J.	Recognition of Connective Tissue Disease-Related Interstitial Pneumonia Based on Histological Score-A Validation Study of an Online Diagnostic Decision Support Tool.	Diagnostics (Basel).	11(8)	1359	2021
Takashima T, Brisset S, Furukawa A, Taniguchi H, Takeyasu R, Kawamura A, <u>Tamura Y.</u>	Case Report: BMPR2-Targeted MinION Sequencing as a Tool for Genetic Analysis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension.	Front Cardiovasc Med.	8	711694	2021
Taniguchi H, Takashima T, Tu L, Thuillet R, Furukawa A, Furukawa Y, Kawamura A, Humbert M, Guignabert C, <u>Tamura Y.</u>	Pulmonary Hypertension Associated With Neurofibromatosis Type 2.	Pulmonary Circulation.	11(3)	1-4	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tamura Y, Kumamaru H, Abe K, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K; Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) Network	Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: a subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR).	BMC Pulm Med.	21(1)	28	2021
Savale L, Akagi S, Tu L, Cumont A, Thuillet R, Phan C, Le Vely B, Berrebeh N, Huertas A, Jaïs X, Cottin V, Chaouat A, Tromeur C, Boucly A, Jutant EM, Mercier O, Fadel E, Montani D, Sitbon O, Humbert M, Tamura Y, Guignabert C.	Serum and Pulmonary Uric Acid in Pulmonary Arterial Hypertension.	Eur Respir J.	58(2)	2000332	2021
Komatsu M, Yamamoto H, Kitaguchi Y, Kawakami S, Matsushita M, Uehara T, Kinjo T, Wada Y, Ichiyama T, Urushihata K, Ushiki A, Yasuo M, Hanaoka M.	Clinical characteristics of non-idiopathic pulmonary fibrosis, progressive fibrosing interstitial lung diseases: A single-center retrospective study.	Medicine.	100 (13)	e25322	2021
Nozawa S, Urushihata K, Machida R, Hanaoka M.	The risk assessment by clinical background and cephalometry for obstructive sleep apnea with CPAP indication in Japanese.	Sleep and Biological Rhythms.	19	145-154	2021
Nishie K, Yamamoto S, Yamaga T, Horita N, Mori R, Gouda MA, Hanaoka M.	Prophylactic cranial irradiation for extensive-stage small cell lung cancer (Protocol).	Cochrane Database of Systematic Reviews.	3	CD014559	2021
Urushihata K, Yunden D, Ito M, Hanaoka M.	Hypoxic ventilatory response to acute and prolonged hypoxic exposures in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema.	Shinshu Medical Journal.	69 (4)	179-187	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sonehara K, Tateishi K, Araki T, Komatsu M, Yamamoto H, Koizumi T, Hanaoka M.	The role of immune-related adverse events in prognosis and efficacy prediction for patients with non-small cell lung cancer treated with immunotherapy: A retrospective clinical analysis.	Oncology.	99	271-279	2021
Sonehara K, Tateishi K, Araki T, Komatsu M, Yamamoto H, Hanaoka M.	Prognostic value of the geriatric nutritional risk index among patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer who subsequently underwent immunotherapy.	Thorac Cancer.	12 (9)	1366-1372	2021
Akahane J, Ushiki A, Kosaka M, Ikuyama Y, Matsuo A, Hachiya T, Yoshiike F, Koyama S, Hanaoka M.	Blood urea nitrogen-to-serum albumin ratio and A-DROP are useful in assessing the severity of Pneumocystis pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection.	Journal of Infection and Chemotherapy.	27	707-714	2021
Nozawa S, Urushihata K, Machida R, Hanaoka M.	The positional characteristics of patients with obstructive sleep apnea: a single institute retrospective study in Japan.	Sleep and Biological Rhythms.			2021
Morichika D, Taniguchi A, Oda N, Fujii U, Senoo S, Itano J, Kanehiro A, Kitaguchi Y, Yasuo M, Hanaoka M, Satoh T, Akira S, Kiura K, Maeda Y, Miyahara N.	Loss of IL-33 enhances elastase-induced and cigarette smoke extract-induced emphysema in mice.	Respiratory Research.	22 (1)	150	2021
Araki T, Tateishi K, Sonehara K, Hirota S, Komatsu M, Yamamoto M, Kanda S, Kuraishi H, Hanaoka M, Koizumi T.	Clinical utility of the C-reactive protein:albumin ratio in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab.	Thoracic Cancer.	12 (5)	603-612	2021
Kitaguchi Y, Fujimoto K, Droma Y, Yasuo M, Wada Y, Ueno F, Kinjo T, Kawakami S, Fukushima K, Hanaoka M.	Automated diseased lung volume percentage calculation in quantitative CT evaluation of chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis.	Journal of Computer Assisted Tomography.	45	649-658	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Araki T, Kitaguchi Y, Suzuki Y, Komatsu M, Sonehara K, Wada Y, Tateishi K, Hanaoka M.	Prognostic implication of erector spinae muscles in non-small-cell lung cancer patients treated with immuno-oncology combinatorial chemotherapy.	Thoracic Cancer.	12	2857-2864	2021
Goto N, Wada Y, Ikuyama Y, Akahane J, Kosaka M, Ushiki A, Kitaguchi Y, Yasuo M, Yamamoto H, Matsuo A, Hachiya T, Ideura G, Yamazaki Y, Hanaoka M.	The usefulness of a combination of age, body mass index, and blood urea nitrogen as prognostic factors in predicting oxygen requirements in patients with coronavirus disease 2019.	Journal of Infection and Chemotherapy.	27 (12)	1706-1712	2021
Sonehara K, Tateishi K, Hirabayashi T, Araki T, Ikuyama Y, Machida R, Hanaoka M.	A case of lung adenocarcinoma with long-term response after late-onset pembrolizumab-induced acute adrenal insufficiency.	Case Reports in Oncology.	14	1-7	2021
Araki T, Kobayashi T, Kobayashi S, Sonehara K, Tateishi K, Kanda S, Hanaoka M, Koizumi T.	Thymic epithelial tumor with superior vena cava syndrome diagnosed by percutaneous endovascular tumor biopsy: A report of two cases.	Respiratory Investigation.	59 (5)	695-699	2021
Sonehara K, Araki T, Hanaoka M.	Rothia aeria pneumonia in an immunocompetent patient: A novel case study.	Respirology Case Reports.	9	e0843	2021
Sonehara K, Tateishi K, Araki T, Komatsu M, Akahane J, Yamamoto H, Hanaoka M.	Pembrolizumab-induced adrenal insufficiency in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer: A case series.	Case Reports in Oncology.	14	1561-1566	2021
Miyamoto K, Inai K, Kobayashi T, Maeda J, Takatsuki S, Nakayama T, Furutani Y, Yamagishi H, Nakanishi T.	Outcomes of idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children: a retrospective cohort study.	Heart and Vessels.	36	1392-1399	2021
Nishimura A, Kasai T, Matsumura K, Kikuno S, Nagasawa K, Okubo M, Narui K, Mori Y.	Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep in patients with diabetic kidney disease.	J Clin Sleep Med.	17(3)	453-460	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishiwata S, Kato T, Kasai T, Sato A, 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	2021
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.	25(3)	1379-1387	2021
Sato A, Naito R, Kasai T.	Screening for Sleep Apnea in Atrial Fibrillation Prior to Catheter Ablation.	Circ J.	85(3)	261-263	2021
Kasai T, Peker Y.	To Salt or Not to Salt? Is That a Question in Obstructive Sleep Apnea?	Ann Am Thorac Soc.	18(3)	424-425	2021
Kagiyama N, Hiki M, Matsue Y, Dohi T, Matsuzawa W, Daida H, Minamino T, Kasai T.	Validation of telemedicine-based self-assessment of vital signs for patients with COVID-19: A pilot study.	J Telemed Telecare.	1357633X211011825.	Online ahead of print.	2021
Yatsu S, Kasai T, Naito R, Matsumoto H, Murata A, Shitara J, Shiroshita N, Kato M, Kawana F, Sato A, Ishiwata S, Shimizu M, Kato T, Suda S, Hiki M, Matsue Y, Kobayashi M, Yoshioka E, Yamauchi T, Daida H.	Utility of cyclic variation of heart rate score as a screening tool for sleep-disordered breathing in patients with heart failure.	J Clin Sleep Med.	17(11)	2187-2196	2021
Inoshita A, Matsumoto F, Ohba S, Sata N, Matsuoka R, Suzuki Y, Ito S, Koiwai H, Shiroshita N, Kasai T, Ikeda K.	Severe obstructive sleep apnea after concurrent chemoradiotherapy for laryngeal and hypopharyngeal cancer managed by CPAP.	Auris Nasus Larynx.	S0385-8146(21)00160-7.	Online ahead of print.	2021
Kato T, Kasai T, Suda S, Sato A, Ishiwata S, Yatsu S, Matsumoto H, Shitara J, Shimizu M, Murata A, Kagiyama N, Hiki M, Matsue Y, Naito R, Takagi A, Daida H.	Prognostic effects of arterial carbon dioxide levels in patients hospitalized into the cardiac intensive care unit for acute heart failure.	Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.	10(5)	497-502	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imanari S, Tomita Y, Kasagi S, Kawana F, Kimura Y, Ishiwata S, Narui K, Kasai T.	Evaluation of the Apnea-Hypopnea Index Determined by Adaptive Servo-Ventilation Devices in Patients With Heart Failure and Sleep-Disordered Breathing.	Front Cardiovasc Med.	8	680053.	2021
Tobushi T, Kasai T, Hirose M, Sakai K, Akamatsu M, Ohsawa C, Yoshioka Y, Suda S, Shiroshita N, Nakamura R, Kadokami T, Tohyama T, Funakoshi K, Hosokawa K, Ando SI.	Lung-to-finger circulation time can be measured stably with high reproducibility by simple breath holding method in cardiac patients.	Sci Rep.	11(1)	15913	2021
Ishiwata S, Kasai T, Sato A, Suda S, Matsumoto H, Shitara J, Yatsu S, Murata A, Shimizu M, Kato T, Hiki M, Matsue Y, Naito R, Daida H, Minamino T.	Prognostic effect of sleep-disordered breathing on hospitalized patients following acute heart failure.	Clin Res Cardiol.	Online ahead of print.	Online ahead of print.	2021
Takeuchi M, Nemoto S, Suzuki Y, Takahashi N, Takenaka N, Takata A, Kobayashi M.	Age-Specific Dose Regimens of Dexmedetomidine for Pediatric Patients in Intensive Care Following Elective Surgery: A Phase 3, Multicenter, Open-Label Clinical Trial in Japan.	Pediatr Crit Care Med.	22(11)	e546-e557	2021
Sento Y, Suzuki Y, Sobue K.	Trends in PACU utilization in Japanese children's hospitals.	J Anesth.	35(2)	321	2021
Shioji N, Everett T, Suzuki Y, Aoyama K.	Pediatric sedation using dexmedetomidine and remimazolam for magnetic resonance imaging.	J Anesth.	36(1)	1-4	2021
Tsuboi K, Ninagawa J, Tsuboi N, Nakagawa S, Suzuki Y.	Unplanned admission to pediatric intensive care after general anesthesia: A seven-year retrospective cohort study in a tertiary children's hospital. Paediatr Anaesth.	Paediatr Anaesth.	32(1)	56-61	2022

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	25	617-625	2021
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	129-140	2021
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	2021
Nakatsuka Y, Murase K, Matsumoto T, Tabara Y, Nakamoto I, Minami T, Takahashi N, Takeyama H, Kanai O, Hamada S, Tanizawa K, Handa T, Wakamura T, Komenami N, Morita S, Nakayama T, Hirai T, Matsuda F, Chin K.	Markers of cardiovascular disease risk in sleep-disordered breathing with or without comorbidities: the Nagahama study.	J Clin Sleep Med.	17	2467-2475	2021
Mori M, Watabe S, Taguchi T, Hasegawa H, Ishige M, Tanuma N, Hirakawa A, Koike R, Kusuda S.	Study protocol: a multicenter, uncontrolled, open-label study of palivizumab in neonates, infants, and preschool children at high risk of severe respiratory syncytial virus infection.	BMC Pediatr.	21(1)	106	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada Y, Henmi N, Hasegawa H, Tsuruta S, Tokumasu S, Suganami Y, Wasa M.	Ventilatory response to CO2 with Read's rebreathing method in normal infants.	Pediatr Pulmonol.	56(7)	2259-2264	2021
Mizogami M, Hasegawa H, Yamada Y, Kitamura R, Wasa M.	Videoendoscopic evaluation of swallowing using normal saline in NICU infants.	Pediatr Int.	63(12)	1472-1477	2021
Wasa M, Hasegawa H, Yamada Y, Mizogami M, Kitamura R.	Pharyngomalacia diagnosed by laryngo-tracheo-bronchoscopy in the neonatal intensive care unit.	Pediatr Int.	63(12)	1478-1482	2021
Yamada Y, Hasegawa H, Henmi N, Tsuruta S, Wasa M, Kihara H, Koderu 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	2021
Hatanaka D, Nakamura T, Kusakari M, Takahashi H, Hasegawa H	A case of necrotizing tracheobronchitis successfully treated with immunoglobulin.	Pediatr Int.	63(12)	1538-1540	2021
Yamada Y, Hasegawa H, Ochi T, Yamataka A, Ueda N.	Diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome: A novel case of pacing implanted into the diaphragm.	Pediatrics International .	0	1-3	2021
Matsuda Y, Kosugi T, Yamanaka M, Fukumori T, Inoue A, Horiki M, Matsunuma R, Kataoka Y, Kitamura H, Kataoka K, Matsuoka H, Tokoro A, Inoue Y.	Expectations of respiratory physicians from psychologists in palliative care for patients with non-cancer respiratory diseases.	Respir Investig.	60(2)	309-317	2021
Shintani R, Sekine A, Murohashi K, Otoshi R, Kasuya T, Oda T, Baba T, Komatsu S, Ogura T, Inoue Y.	Successful Treatment of Chylothorax and Chylopericardium by Radiotherapy in Lung Cancer.	Intern Med.	Online ahead of print.	Online ahead of print.	2021
Birring SS, Bushnell DM, Baldwin M, Mueller H, Male N, Rohr KB, Inoue Y.	The psychometric properties of the King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire and thresholds for meaningful treatment response in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases.	Eur Respir J.	2101790	Online ahead of print.	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakurai T, Arai T, Hirose M, Kojima K, Sakamoto T, Matsuda Y, Sugimoto C, Yoon HE, Inoue Y.	Reduced risk of recurrent pneumothorax for sirolimus therapy after surgical pleural covering of entire lung in lymphangiomyomatosis.	Orphanet J Rare Dis.	16(1)	466	2021
Lancaster L, Bonella F, Inoue Y, Cottin V, Siddall J, Small M, Langley J.	Idiopathic pulmonary fibrosis: Physician and patient perspectives on the pathway to care from symptom recognition to diagnosis and disease burden.	Respirology.	27(1)	66-75	2021
Inoue Y, Suda T, Kitamura H, Okamoto M, Azuma A, Inase N, Kuwana M, Makino S, Nishioka Y, Ogura T, Takizawa A, Ugai H, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Takeuchi T.	Efficacy and safety of nintedanib in Japanese patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: Subgroup analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 INBUILD trial.	Respir Med.	187	106574	2021
Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, Walsh SLF, Kolb M, Koschel D, Moua T, Stowasser S, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD trial investigators.	Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial.	Eur Respir J.	59(3)	2004538.	2021
Nakamura Y, Takimoto T, Kobayashi T, Tachibana K, Kasai T, Akira M, Arai T, Inoue Y.	Drug-related pneumonitis with radiographic hypersensitivity pneumonitis pattern: Three case series.	Respir Med Case Rep.	34	101498	2021
Arai T, Matsuoka H, Hirose M, Kida H, Yamamoto S, Ogata Y, Mori M, Hatsuda K, Sugimoto C, Tachibana K, Akira M, Inoue Y.	Prognostic significance of serum cytokines during acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias treated with thrombomodulin.	BMJ Open Respir Res.	8(1)	e000889.	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mizukoshi F, Kobayashi N, Kirikae F, Ohta K, Tsuyuguchi K, Yamada N, Inoue Y, Horiba M, Kawata N, Ichinose A, Miyoshi-Akiyama T, Kiritani R, Funatogawa K, Kirikae T.	Molecular Epidemiology of Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis in Japan.	mSphere.	6(4)	e0097820	2021
Sauter M, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, de Vries PJ, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen A, Kingswood JC; TOSCA investigators.	Rare manifestations and malignancies in tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA).	Orphanet J Rare Dis.	16(1)	301	2021
Matsuda Y, Morita T, Matsumoto H, Hosoi K, Kusama K, Kohashi Y, Morishita H, Kaku S, Ariyoshi K, Oyamada S, Inoue Y, Iwase S, Yamaguchi T, Nishikawa M.	Predictors of Morphine Efficacy for Dyspnea in Inpatients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Secondary Analysis of JORTC-PAL 07.	Palliat Med Rep.	2(1)	15-20	2021
Azuma K, Takimoto T, Kasai T, Hirose M, Hatsuda K, Sugimoto C, Arai T, Akira M, Inoue Y.	Diagnostic yield and safety of bronchofiberscopy for pulmonary alveolar proteinosis.	Respir Investig.	59(6)	757-765	2021
Francis X McCormack, Gupta N, Inoue Y.	LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS	MURRAY&NADDEL'S TEXT BOOK OF RESPIRATORY MEDICINE	2	1343-1362	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirose M, Arai T, Sugimoto C, Takimoto T, Sugawara R, Minomo S, Shintani S, Takeuchi N, Katayama K, Inoue Y, Kagawa T, Kasai T, Akira M, Inoue Y.	B cell-activating factors in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.	Orphanet J Rare Dis.	16(1)	115	2021
Sakaue S, Yamaguchi E, Inoue Y, Takahashi M, Hirata J, Suzuki K, Ito S, Arai T, Hirose M, Tanino Y, Nikaido T, Ichiwata T, Ohkouchi S, Hirano T, Takada T, Miyawaki S, Dofuku S, Maeda Y, Nii T, Kishikawa T, Ogawa K, Masuda T, Yamamoto K, Sonehara K, Tazawa R, Morimoto K, Takaki M, Konno S, Suzuki M, Tomii K, Nakagawa A, Handa T, Tanizawa K, Ishii H, Ishida M, Kato T, Takeda N, Yokomura K, Matsui T, Watanabe M, Inoue H, Imaizumi K, Goto Y, Kida H, Fujisawa T, Suda T, Yamada T, Satake Y, Ibata H, Hizawa N, Mochizuki H, Kumanogoh A, Matsuda F, Nakata K, Hirota T, Tamari M, Okada Y.	Genetic determinants of risk in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.	Nat Commun.	2(1)	1032	2021
Yoshida S, Tsuyuguchi K, Kobayashi T, Inoue Y, Suzuki K.	Comparison of drug-susceptibility patterns and gene sequences associated with clarithromycin and azithromycin resistance in Mycobacterium abscessus complex isolates and evaluation of the accumulation of intrinsic macrolide resistance.	J Med Microbiol.	70(3)		2021
Enomoto T, Takimoto T, Kagawa T, Tachibana K, Sugimoto C, Arai T, Sakurai T, Kasai T, Akira M, Hayashi S, Inoue Y.	Histologically Proven Dendriiform Pulmonary Ossification: A Five-case Series.	Intern Med.	60(14)	2261-2268	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Johkoh T, Lee KS, Nishino M, Travis WD, Ryu JH, Lee HY, Ryerson CJ, Franquet T, Bankier AA, Brown KK, Goo JM, Kauczor HU, Lynch DA, Nicholson AG, Richeldi L, Schaefer-Prokop CM, Verschakelen J, Raouf S, Rubin GD, Powell C, Inoue Y, Hatabu H.	Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-Related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper From the Fleischner Society.	Chest.	59(3)	1107-1125	2021
Kobayashi T, Tsuyuguchi K, Yoshida S, Kimura Y, Tsuji T, Minomo S, Kurahara Y, Inoue Y, Suzuki K.	Resumption/efficacy and safety of an azithromycin-containing regimen against Mycobacterium avium complex lung disease in patients who experienced adverse effects with a clarithromycin-containing regimen.	Respir Investig.	59(2)	212-217	2021
Johkoh T, Lee KS, Nishino M, Travis WD, Ryu JH, Lee HY, Ryerson CJ, Franquet T, Bankier AA, Brown KK, Goo JM, Kauczor HU, Lynch DA, Nicholson AG, Richeldi L, Schaefer-Prokop CM, Verschakelen J, Raouf S, Rubin GD, Powell C, Inoue Y, Hatabu H.	Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper from the Fleischner Society.	Radiology.	298(3)	550-566	2021
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	2021
Nishino K, Yoshimatsu Y, Muramatsu T, Sekimoto Y, Mitani K, Kobayashi E, Okamoto S, Ebana H, Okada Y, Kurihara M, Suzuki K, Inazawa J, Takahashi K, Watabe T, Seyama K.	Isolation and characterisation of lymphatic endothelial cells from lung tissues affected by lymphangioliomyomatosis.	Scientific Reports.	11(1)	8406	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sekimoto Y, Suzuki K, Okura M, Hayashi T, Ebana H, Kumasaka T, Mitani K, Nishino K, Okamoto S, Kobayashi E, Takahashi K, Seyama K.	Uncommon radiologic computed tomography appearances of the chest in patients with lymphangioleiomyomatosis.	Scientific Reports.	11(1)	7170	2021
Yokoyama A, Sakamoto Y, Jo T, Urushiyama H, Tamiya H, Tanaka G, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T.	Pulmonary disease as a risk factor for transfusion-related acute lung injury.	ERJ Open Res.	7(3)	00039-2021	2021
Watanabe K, Suzukawa M, Narumoto O, Kawashima M, Suzuki J, Matsui H, Nagai H, Kurashima A, Nagase T, Tohma S.	CD64 expression on neutrophils reflects the activity of nontuberculous mycobacterial lung disease.	Respir Investig.	59	155-156	2021
Urushiyama H, Jo T, Hasegawa W, Ando T, Sakamoto Y, Uda K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T.	Preoperative use of pirfenidone and reduced risk of postoperative severe respiratory complications in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Propensity score-matched analysis using a nationwide database in Japan.	Respirology.	26	590-596	2021
Tanaka G, Jo T, Tamiya H, Sakamoto Y, Hasegawa W, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T.	Factors affecting in-hospital mortality of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease.	BMC Infect Dis.	21	698	2021
Tamiya H, Mitani A, Isago H, Ishimori T, Saito M, Jo T, Tanaka G, Yanagimoto S, Nagase T.	Measurement of chest wall motion using a motion capture system with the one-pitch phase analysis method.	Sci Rep.	11	21497	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakamoto Y, Yamauchi Y, Jo T, Michihata N, Hasegawa W, Takeshima H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T.	In-hospital mortality associated with community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a matched-pair cohort study.	BMC Pulm Med.	21	345	2021
Okuda K, Dang H, Kobayashi Y, Carraro G, Nakano S, Chen G, Kato T, Asakura T, Gilmore RC, Morton LC, Lee RE, Mascenik T, Yin WN, Barbosa Cardenas SM, O'Neal YK, Minnick CE, Chua M, Quinney NL, Gentsch M, Anderson CW, Ghio A, Matsui H, Nagase T, Ostrowski LE, Grubb BR, Olsen JC, Randell SH, Stripp BR, Tata PR, O'Neal WK, Boucher RC.	Secretory Cells Dominate Airway CFTR Expression and Function in Human Airway Superficial Epithelia.	Am J Respir Crit Care Med.	203	1275-1289	2021
Kurokawa R, Inui S, Gono W, Nakai Y, Ishida M, Watanabe Y, Kubo T, Amano Y, Okamoto K, Kage H, Harada S, Tanaka G, Kawahara T, Nagase T, Moriya K, Abe O.	Standardized reporting systems of chest computed tomography in a population with low coronavirus disease 2019 prevalence: A retrospective comparative study.	Heliyon.	7	e07743	2021
Kobayashi K, Jo T, Mimura W, Suzukawa M, Ohshima N, Tanaka G, Akazawa M, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T, Nagai H.	Interrupted time-series analyses of routine vaccination program for elderly pneumonia patients in Japan; an ecological study using aggregated nationwide inpatient data.	Hum Vaccin Immunother.	17	2661-2669	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Jo T, Michihata N, Yamana H, Morita K, Ishimaru M, Yamauchi Y, Hasegawa W, Urushiyama H, Uda K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T.	Risk of drug-induced interstitial lung disease in hospitalised patients: a nested case-control study.	Thorax.	76	1193-1199.	2021
Ishii T, Murakami Y, Narita T, Nunokawa H, Miyake K, Nagase T, Yamashita N.	Myeloid differentiation protein-2 has a protective role in house dust mite-mediated asthmatic characteristics with the proinflammatory regulation of airway epithelial cells and dendritic cells.	Clin Exp Allergy.	52(1)	149-161	2021
Isago H, Mitani A, Kohno S, Nagoshi S, Ishimori T, Saito M, Tamiya H, Miyashita N, Ishii T, Matsuzaki H, Yatomi Y, Nagase T, Jo T.	The Japanese Herbal (Kampo) Medicine Hochuekkito Attenuates Lung Inflammation in Lung Emphysema.	Biol Pharm Bull.	44	39-45	2021
Fukuda K, Matsuzaki H, Mikami Y, Makita K, Miyakawa K, Miyashita N, Hosoki K, Ishii T, Noguchi S, Urushiyama H, Horie M, Mitani A, Yamauchi Y, Shimura E, Nakae S, Saito A, Nagase T, Hiraishi Y.	A mouse model of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap induced by intratracheal papain.	Allergy.	76	390-394	2021
Awano N, Jo T, Yasunaga H, Inomata M, Kuse N, Tone M, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Nagase T, Izumo T.	Body mass index and in-hospital mortality in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.	ERJ Open Res.	7(2)	00037-2021	2021
Ando T, Kawashima M, Jo T, Yasunaga H, Nagase T.	The authors reply.	Crit Care Med.	49	e466-e467	2021
Ando T, Kage H, Matsumoto Y, Zokumasu K, Nagase T.	Lower dose of ethambutol may reduce ocular toxicity without radiological deterioration for Mycobacterium avium complex pulmonary disease.	Respir Investig.	59	777-782	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Amano Y, Kage H, Tanaka G, Gonoï W, Nakai Y, Kurokawa R, Inui S, Okamoto K, Harada S, Iwabu M, Morizaki Y, Abe O, Moriya K, Nagase T.	Diagnostic prediction of COVID-19 based on clinical and radiological findings in a relatively low COVID-19 prevalence area.	Respir Investig.	59	446-453	2021
Noguchi M, Shindo T, Yamada Y, Date H.	T-cell chimerism prior to graft-versus-host disease.	Eur J Cardiothorac Surg.	60(1)	194-196	2021
Fujimoto R, Nakajima D, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Ohsumi A, Hamaji M, Menju T, Date H.	Efficacy of three-dimensional computed tomography volumetry for recipients in downsizing oversized grafts in brain-dead donor lung transplantation.	Gen Thorac Cardiovasc Surg.	69(7)	1112-1117	2021
Shiïya H, Nakajima J, Date H, Chen-Yoshikawa TF, Tanizawa K, Handa T, Oto T, Otani S, Shiotani T, Okada Y, Matsuda Y, Shiraishi T, Moroga T, Minami M, Funaki S, Chida M, Yoshino I, Hatachi G, Uemura Y, Sato M.	Outcomes of lung transplantation for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.	Surg Today.	51(8)	1276-1284	2021
Mineura K, Chen-Yoshikawa TF, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Nakajima D, Ohsumi A, Hamaji M, Menju T, Date H.	Native lung complications after living-donor lobar lung transplantation.	J Heart Lung Transplant.	40(5)	343-350	2021
Ueda S, Chen-Yoshikawa TF, Tanaka S, Yamada Y, Nakajima D, Ohsumi A, Date H.	Protective effect of necrosulfonamide on rat pulmonary ischemia-reperfusion injury via inhibition of necroptosis.	J Thorac Cardiovasc Surg.	163(2)	e113-e122	2021
Ikeda M, Oga T, Chen-Yoshikawa TF, Tokuno J, Oto T, Okawa T, Okada Y, Akiba M, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Ohsumi A, Nakajima D, Hamaji M, Isomi M, Chin K, Date H.	Patient-reported dyspnea and health predict waitlist mortality in patients waiting for lung transplantation in Japan.	Respir Res.	22(1)	116	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Gochi F, Chen-Yoshikawa TF, Kayawake H, Ohsumi A, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Nakajima D, Hamaji M, Yurugi K, Hishida R, Date H.	Comparison of de novo donor-specific antibodies between living and cadaveric lung transplantation.	J Heart Lung Transplant.	40(7)	607-13	2021
Kayawake H, Chen-Yoshikawa TF, Tanaka S, Tanaka Y, Ohdan H, Yutaka Y, Yamada Y, Ohsumi A, Nakajima D, Hamaji M, Egawa H.	Impacts of single nucleotide polymorphisms in Fc gamma receptor IIA (rs1801274) on lung transplant outcomes among Japanese lung transplant recipients.	Transpl Int.	34(11)	2192-2204	2021
Nakajima D, Tanaka S, Ohsumi A, Date H.	Outcomes of novel surgical procedures for graft size mismatch in living-donor lobar lung transplantation.	JTCVS Tech.	3	388-391	2021
Yamada K, Iwata K, Tachikawa R, Yoshimura Y, Kanejima Y, Yamamoto A, Ono K, Honda A, Kohara N, Tomii K, Ishikawa A, Kitai T.	Impact of physical frailty on the clinical outcomes of older patients hospitalized for pneumonia.	Geriatrics & Gerontology International.	21(10)	926-931	2021
Harada J, Nagata K, Morimoto T, Iwata K, Matsunashi A, Sato Y, Tachikawa R, Ishikawa A, Tomii K.	Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise tolerance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized crossover trial.	Respirology.	27(2)	144-151	2021

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 3 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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4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 中山 俊憲

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 石橋 達朗

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 杏林大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 渡邊 卓

次の職員の令和 3 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 (所属部署・職名) 医学部循環器内科・学内講師

(氏名・フリガナ) 伊波 巧・イナミ タクミ

## 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

国立研究開発法人  
機関名 国立循環病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 大津 欣也

次の職員の令和 3 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 (所属部署・職名) 病院・心臓血管内科部門 部長・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 独立行政法人国立病院機構  
岡山医療センター  
所属研究機関長 職 名 院長  
氏 名 久保 俊英

次の職員の令和 3 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 (所属部署・職名) 臨床研究部・分子病態研究室長  
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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: 当院の規定により、金額100万円以下の場合は報告・審査は不要であるため。)
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ること。

令和4年3月7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 中山 俊憲

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月7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 中山 俊憲

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 3 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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国際医療福祉大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月7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 中山 俊憲

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4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3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 (所属部署・職名) 医学部・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国際医療福祉大学三田病院	<input type="checkbox"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 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大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 中村 宗一郎 (公印省略)

次の職員の令和 3 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 (所属部署・職名) 学術研究院医学系医学部・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 山岸 敬幸・ ヤマガシ 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	慶應義塾大学医学部	<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"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 3 月 31 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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 (所属部署・職名) 病院手術・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4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 中山 俊憲

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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 3 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 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・ゲノム医学講座・特任教授

(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 3 月 28 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3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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月28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3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・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 尹 亨彦

次の職員の令和 3 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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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 3 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 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 中村 宗一郎 (公印省略)

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和3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 (20FC1027)
- 3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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 3 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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 3 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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国際医療福祉大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 神戸市立医療センター中央市民病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 木原 康樹

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 呼吸器内科・部長

(氏名・フリガナ) 富井啓介・トミイケイスケ

## 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	ICRweb	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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: 研究費が100万以下の為)
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。