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

（23FC1031）

令和５年度研究報告書

研究代表者　平井　豊博

令和６（2024）年　３月

目　次

班員名簿・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・001

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・・・・・・・・・・・・・・・005
平井　豊博

Ⅱ．分担研究報告

1. １秒率保持型スパイロ異常(PRISm)における呼吸器症状症状と長期経過・・ 027
   平井　豊博
2. 日本人閉塞性睡眠時無呼吸に対するアトモキセチンとオキシブチニンの併用療法に関する検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・031
   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・・・・・・・・・・・・・035
   阿部 弘太郎
4. Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency in Patients with Pulmonary Arteria lHypertension ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 039
   伊波　巧
5. Lymphangioleiomyomatosis 患者におけるシロリムス治療と感染症合併・・ 043
   井上　義一
6. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈内膜摘除術と肺動脈バルーン形成術の併用による長期予後・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・047
   大郷　剛
7. 肺移植待機患者における健康状態の変化とアウトカムの関係 ・・・・・・・ 051
   小賀　徹
8. 陽圧呼吸療法にて抑制されない睡眠時無呼吸を有する慢性心不全患者の臨床転帰・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 055
   葛西　隆敏
9. 非特発性肺線維症・線維性間質性肺疾患で進行性肺線維症の患者における患者報告指標の変化・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 059
   近藤　康博
10. 部分加水分解グアーガムは、SU5416/低酸素ラットモデルにおける肺動脈高血圧症の進行を抑制する・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・063
    坂尾 誠一郎

11. 大規模データベースを用いた難治性呼吸器疾患研究―NDB を用いたリンパ脈管筋腫症の記述疫学―・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・067
城　大祐
12. 肺動脈内膜摘除術に合併する神経学的有害事象の予防戦略についての検討・・071
杉浦　寿彦
13. Group2 PH 症例に対する NO 負荷試験による予後と心予備能の評価・・・・　075
杉村　宏一郎
14. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における CT 画像検査で測定される肺断面積の臨床的意義：肺血行動態との相関性と限界・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 079
鈴木　拓児
15. 先天性中枢性低換気症候群対する横隔膜ペーシング治療の国内普及の現状と課題・・・ 083
鈴木　康之
16. Comparison of living-donor lobar lung transplantation and cadaveric lung transplantation for pulmonary hypertension（肺高血圧に対する生体肺移植と脳死肺移植の比較）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 085
伊達　洋至
17. 現代における肺動脈内膜摘除術後の長期成績に対する残存肺高血圧症の影響・・・ 089
田邉　信宏
18. 成人発症型特発性末梢肺動脈狭窄症の疾患概念の確立と臨床的特徴・・・・　093
田村　雄一
19. 睡眠呼吸障害における高フルクトース血症：ながはまスタディ・・・・・・・097
陳　和夫
20. 肺静脈閉塞性疾患／肺毛細血管腫症におけるイマチニブへの臨床および血行動態の反応性：5 例の後ろ向きパイロット研究および関連文献のレビュー・・・ 101
辻野　一三
21. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia among preterm infants: inverse probability of treatment weighting analysis・・・・・・・・・・105
照井　慶太
22. 先天性中枢性肺胞低換気症候群(CCHS)の現状と課題～移行期(トランジション)医療へ向けた取り組み～・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 107
長谷川　久弥
23. LMS 法を用いた肺拡散能基準値予測式の作成と過去の基準値予測式との比較・・・ 111
花岡　正幸

24. わが国における「先天性心疾患を伴う肺高血圧症例」多施設登録研究の利活用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 115
山岸　敬幸
25. 肺移植患者における脊柱起立筋 CT 値の周術期の低下と生命予後・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・119
佐藤　晋

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

1. 書籍・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 125
2. 雑誌・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 127

厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告・・137

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班

令和5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	九州大学大学大学病院	講師
	伊波　巧	杏林大学医学部循環器内科学	学内講師
	井上　義一	近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター	客員研究員
	大郷　剛	国立循環器病研究センター・医療安全管理部／心臓血管内科部門、肺循環科	部長／特任部長
	小賀　徹	川崎医科大学・呼吸器内科学	主任教授
	小川　浩正	東北大学・事業支援機構	教授
	葛西　隆敏	順天堂大学大学院医学研究科	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
	今野　哲	北海道大学・大学院医学研究院	教授
	坂尾　誠一郎	国際医療福祉大学・医学部	教授
	塩田　智美	順天堂大学・医学部	准教授
	城　大祐	東京大学・大学院医学系研究科 公共健康医学　臨床疫学・経済学教室	特任研究員
	杉浦　寿彦	千葉大学・医学部附属病院	講師
	杉村　宏一郎	国際医療福祉大学医学部	教授
	鈴木　拓児	千葉大学・大学院医学研究院	教授
	鈴木　康之	東京女子医科大学・医学部	臨床卓越教授
	瀬山　邦明	順天堂大学大学院医学研究科	客員教授
	伊達　洋至	京都大学大学院医学研究科	教授
	田邉　信宏	千葉大学医学研究院	特任教授
	田村　雄一	国際医療福祉大学医学部	教授
	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
	辻野　一三	北海道大学大学院医学研究院	特任教授
	照井　慶太	千葉大学大学院医学研究院	准教授
	長谷川　久弥	東京女子医科大学 足立医療センター新生児科	教授
	花岡　正幸	信州大学学術研究院医学系医学部	教授
	林田　美江	信州大学医学部附属病院	特任講師
	山岸　敬幸	慶應義塾大学医学部	特任教授
	山田　洋輔	東京女子医科大学医学部	准教授
	吉田　雅博	国際医療福祉大学医学部	教授
	佐藤　晋	京都大学大学院医学研究科	特定准教授

Ⅰ. 総 括 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

研究代表者　平井豊博
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

呼吸器疾患のエキスパート集団として、難治性呼吸器疾患および肺高血圧症に関する横断的・縦断的研究を通して、1）患者生命予後と QOL の向上の実現、2）厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集が大きな目的である。

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

(1）リンパ脈管筋腫症（LAM)、(2）肺胞低換気症候群（AHS)、(3）α1-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 5 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。「呼吸不全に関する在宅ケア白書 2024」の作成に協力し、調査結果を関連学会にて公開した。

LAM に関して、Web 公開した「リンパ脈管筋腫症 診療の手引き」が Minds 認証を受け公開された。

AHS に関して、ガイドライン作成を開始し、同時に病名変更の提案など取組みを行い、患者会との交流、移行期医療の推進に取り組んだ。

PAH、CTEPH、PVOD/PCH の肺高血圧関連 3 疾患に関して、国際的診断基準が変更されたことによる乖離についてステートメントを公開し、診断基準の変更や重症度分類の見直しのため、各関連学会と協議しワーキンググループを組織し進める方針となった。

PAH に関して、関連疾患も含めて JAPHR レジストリより本邦の治療実態に関する報告を含めたさまざまな報告を行った。また複数の AMED 研究と連携した研究を継続して実施した。

CTEPH に関して治療薬として DOAC の有効性と安全性に関するエビデンス構築研究を、CTEPH AC Registry のデータを活用して報告を行った。

総括すると「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」に役立つ研究を実施した。

【研究分担者】（五十音順）
阿部 弘太郎　九州大学病院 循環器内科　講師
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　客員研究員

大郷 剛　　国立循環器病研究センター 肺循環科　部長
小賀 徹　川崎医科大学 呼吸器内科学　教授
小川 浩正　東北大学 産業医学分野　教授
葛西 隆敏　順天堂大学医学部 循環器内科学　准教授
近藤 康博　公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科　副院長
今野 哲　北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　教授
坂尾 誠一郎　国際医療福祉大学 呼吸器内科学　教授
塩田 智美　順天堂大学医学部 呼吸器内科学　准教授
城 大佑　東京大学公共健康医学専攻　臨床疫学・経済学　客員研究員
佐藤 晋　京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学　特定准教授
杉浦 寿彦　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　講師
杉村 宏一郎　国際医療福祉大学医学部　教授
鈴木 拓児　千葉大学大学院医学研究員 呼吸器内科学　教授
鈴木 康之　東京女子医科大学医学部 麻酔科　臨床卓越教授
瀬山 邦明　順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学　客員教授
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
田邉 信宏　千葉大学大学院医学研究院 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症研究講座　特任教授
田村 雄一　国際医療福祉大学医学部 循環器内科　教授
陳 和夫　　京都大学大学院医学研究科　特任教授
辻野 一三　北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーティブリサーチ分野　特任教授
照井 慶太　自治医科大学 外科学講座小児外科学部門　教授
長谷川 久弥　東京女子医科大学 足立医療センター 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　特任講師
山岸 敬幸　慶應義塾大学医学部 予防医療センター　特任教授
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　准教授
吉田 雅博　国際医療福祉大学医学部　消化器外科学　教授

A. 研究目的

難治性呼吸器疾患および肺高血圧症に関する横断的・縦断的研究を通して、1）患者生命予後と QOL の向上の実現、2）厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集、 2 点が大きな目的である。「重症度分類を含めた診断基準」に関して、年度毎の評価、また「診療ガイドラインの作成／更新」に寄与しうるエビデンス（論文）の構築を継続する。これらは日本肺高血圧・肺循環学会、日本循環器学会、日本リウマチ学会、日本呼吸器学会、日本小児科学会などの関連学会との連携を図りながら実行する。難治性呼吸器疾患の最終治療は「肺移植」であり、肺移植関連研究も推進する。これらの研究を遂行することにより、「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」と、その結果「難治性呼吸器疾患患者の QOL 向上」が期待される。

B. 研究方法

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」は 1）嚢胞性肺疾患（リンパ脈管筋腫症)、2）呼吸調節異常を基盤として発症する疾患（肺胞低換気症候群)、4）肺・気道系疾患（α_1-アンチトリプシン欠乏症)、4）肺血管系疾患（肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺静脈閉塞症、肺動静脈瘻を有するオスラー病)、を対象疾患としている。本研究班の対象疾患は下記のとおりである。

(1) リンパ脈管筋腫症（LAM）
(2) 肺胞低換気症候群（AHS）
(3) α_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。さらに診療ガイドラインの継続的作成のため、患者会と連携している。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。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、平成 25 年に施行された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し実施されていたが、令和 3 年 6 月に「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が施行された。これに伴い旧指針は廃止されたが、継続研究に関しては引き続き旧指針に則り、新規の研究は新指針に基づいて実施されている。

C. 研究結果

令和５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って構築済みのレジストリ・希少肺疾患登録制度など各疾患に対して個別に利用し、疾患データベースの利活用を継続した。

RADDAR-J

難病プラットフォーム

Rare Disease Data Registry of Japan

https://www.raddarj.org/

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

加えて、ナショナルデータベースとして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に加え、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を利用した研究も継続して実施した。

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、市民公開講座の開催や、関連学会での合同シンポジウムなどを通じて啓発活動を行った。特に、第 63 回日本呼吸器学会学術集会(2023 年 4 月　東京)会長特別企画「希少肺疾患・難病の未来に向けた取り組み」において研究代

表者と研究班メンバーが座長、演者を務め、シンポジウム「肺移植における呼吸器内科医の役割」「気管支動脈と肺循環のカテーテル治療」など、対象難病の啓発・治療について最新の情報提供を行った。

疾患横断的取り組みとして、日本呼吸器学会、日本呼吸器財団、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会と協力し、呼吸不全に関する在宅ケア白書 2024 の作成に尽力した。調査結果は両学会の学術集会においてシンポジウムとして報告し、現在出版準備を進めているところである。

呼吸器難病、慢性呼吸不全に対する酸素療法と人工呼吸管理に関して 2022 年本研究班が主催として開催した市民公開講座を YouTube 公開した。

講演 1「呼吸器難病について－難治性呼吸器疾患に対する取り組み－」、講演 2「日常で遭遇する呼吸器疾患について」、講演 3「在宅における呼吸ケア」と 3 つの講演により、一般の方々に呼吸器疾患とその重症患者としての呼吸器難病の病態と対処法・呼吸ケアについて、理解を深めて戴くことを目指した。

(https://www.youtube.com/channel/UC030ao_xRoceiSwzGsz8vrw)

肺移植に関して、待機中の予後、また移植術後予後についての検討結果を報告した。

まず、待機中の健康状態の変化と、死亡も含めたその後のアウトカムとの関係について報告した。肺移植登録時の健康状態が 1 年間で悪化した患者群は、その後入院や死亡の可能性が高く、待機期間中に健康状態を維持改善する方策が待機中の入院死亡リスクの減少に重要と考えられた。

(Ikeda M, et al. Respir Investig. 2023;61(4):478-484.)

また、抗重力筋である傍脊柱筋の CT 値(密度)が生命予後因子であることを示している。本研究では移植術前並びに周術期の CT 値の低下度が、術後予後に重要であることを報告している。

(Oshima Y, et al. Respir Med 2024;221:107482.)

RESPIRATORY INVESTIGATION 61 (2023) 478–484

Available online at www.sciencedirect.com

Respiratory Investigation

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

ELSEVIER

Original article

One-year change in the health status predicts the subsequent hospitalization and mortality in patients waitlisted for lung transplantation in Japan☆

Masaki Ikeda [a], Yusuke Wakatsuki [a], Toru Oga [b,*], Junko Tokuno [a], Seiichiro Sugimoto [c], Megumi Ishihara [c], Yoshinori Okada [d], Miki Akiba [e], Hidenao Kayawake [f], Satona Tanaka [a], Yoshito Yamada [a], Yojiro Yutaka [a], Akihiro Ohsumi [a], Daisuke Nakajima [a], Masatsugu Hamaji [a], Jumpei Kimura [a], Toyofumi F. Chen-Yoshikawa [f], Hiroshi Date [a]

[a] Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
[b] Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan
[c] Organ Transplant Center, Okayama University Hospital, Okayama, Japan
[d] Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan
[e] Division of Organ Transplantation, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan
[f] Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

ARTICLE INFO

Article history:
Received 25 December 2022
Received in revised form
16 March 2023
Accepted 1 April 2023

Keywords:
Lung transplantation
Waitlist mortality
Health-related quality of life
St. George's Respiratory Questionnaire

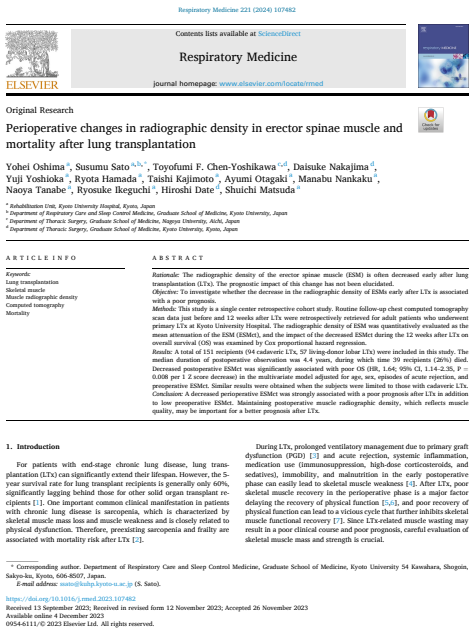
ABSTRACT

Background: Poor health-related quality of life (HRQL) at the registration for lung transplantation is related to waitlist mortality. We investigated the relationship between 1-year change in HRQL and subsequent outcomes in patients waitlisted for lung transplantation.
Methods: In a 5-year longitudinal study, we analyzed the factors related to waitlist mortality in 197 lung transplant patients registered on the Japan Organ Transplant Network. HRQL was assessed using St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), and factors related to changes in SGRQ scores were evaluated after 1 year. We assessed the relationship between the 1-year change in SGRQ score and subsequent mortality or hospitalization.
Results: Among 197 patients, 108 remained waitlisted during the first-year assessment. During the median follow-up period of 469 d, 28 patients died, and 54 underwent lung transplantation. Univariate Cox proportional hazards analysis revealed that the changes in all components and total score of the SGRQ after 1 year were associated with waitlist mortality ($p < 0.05$). Stepwise multivariate analysis revealed that the 1-year changes in

☆ HRQL, health-related quality of life; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; LAS, lung allocation score; LDLLT, living-donor lung lobar transplantation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; FVC, forced vital capacity; FEV$_1$, forced expiratory volume in 1 s; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; ILD, interstitial lung disease; MCID, minimal clinically important difference.

* Corresponding author. Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School, 577, Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-0192, Japan.
E-mail address: ogato@med.kawasaki-m.ac.jp (T. Oga).

https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.04.004
2212-5345/© 2023 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.


Respiratory Medicine 221 (2024) 107482

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

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

ELSEVIER

Original Research

Perioperative changes in radiographic density in erector spinae muscle and mortality after lung transplantation

Yohei Oshima [a], Susumu Sato [a,b,*], Toyofumi F. Chen-Yoshikawa [c,d], Daisuke Nakajima [d], Yuji Yoshioka [a], Ryota Hamada [a], Taishi Kajimoto [a], Ayumi Otagaki [a], Manabu Nankaku [a], Naoya Tanabe [a], Ryosuke Ikeguchi [a], Hiroshi Date [d], Shuichi Matsuda [a]

[a] Rehabilitation Unit, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan
[b] Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan
[c] Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Aichi, Japan
[d] Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:
Lung transplantation
Skeletal muscle
Muscle radiographic density
Computed tomography
Mortality

ABSTRACT

Rationale: The radiographic density of the erector spinae muscle (ESM) is often decreased early after lung transplantation (LTx). The prognostic impact of this change has not been elucidated.
Objective: To investigate whether the decrease in the radiographic density of ESMs early after LTx is associated with a poor prognosis.
Methods: This study is a single center retrospective cohort study. Routine follow-up chest computed tomography scan data just before and 12 weeks after LTx were retrospectively retrieved for adult patients who underwent primary LTx at Kyoto University Hospital. The radiographic density of ESM was quantitatively evaluated as the mean attenuation of the ESM (ESMct), and the impact of the decreased ESMct during the 12 weeks after LTx on overall survival (OS) was examined by Cox proportional hazard regression.
Results: A total of 151 recipients (94 cadaveric LTx, 57 living-donor lobar LTx) were included in this study. The median duration of postoperative observation was 4.4 years, during which time 39 recipients (26%) died. Decreased postoperative ESMct was significantly associated with poor OS (HR, 1.64; 95% CI, 1.14-2.35, P = 0.008 per 1 Z score decrease) in the multivariate model adjusted for age, sex, episodes of acute rejection, and preoperative ESMct. Similar results were obtained when the subjects were limited to those with cadaveric LTx.
Conclusion: A decreased perioperative ESMct was strongly associated with a poor prognosis after LTx in addition to low preoperative ESMct. Maintaining postoperative muscle radiographic density, which reflects muscle quality, may be important for a better prognosis after LTx.

1. Introduction

For patients with end-stage chronic lung disease, lung transplantation (LTx) can significantly extend their lifespan. However, the 5-year survival rate for lung transplant recipients is generally only 60%, significantly lagging behind those for other solid organ transplant recipients [1]. One important common clinical manifestation in patients with chronic lung disease is sarcopenia, which is characterized by skeletal muscle mass loss and muscle weakness and is closely related to physical dysfunction. Therefore, preexisting sarcopenia and frailty are associated with mortality risk after LTx [2].

During LTx, prolonged ventilatory management due to primary graft dysfunction (PGD) [3] and acute rejection, systemic inflammation, medication use (immunosuppression, high-dose corticosteroids, and sedatives), immobility, and malnutrition in the early postoperative phase can easily lead to skeletal muscle weakness [4]. After LTx, poor skeletal muscle recovery in the perioperative phase is a major factor delaying the recovery of physical function [5,6], and poor recovery of physical function can lead to a vicious cycle that further inhibits skeletal muscle functional recovery [7]. Since LTx-related muscle wasting may result in a poor clinical course and poor prognosis, careful evaluation of skeletal muscle mass and strength is crucial.

* Corresponding author. Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University 54 Kawahara, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507, Japan.
E-mail address: susmo@kuhp.kyoto-u.ac.jp (S. Sato).

https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107482
Received 13 September 2023; Received in revised form 12 November 2023; Accepted 26 November 2023
Available online 4 December 2023
0954-6111/© 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

このように本研究班は本年度も継続して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・啓発活動を行い、今後も継続していく予定である。また、学会と密に連携し、診断基準や重症度分類について国際的な乖離が観られることを公式に見解として公式に表明(資料 1)するなど、最新知見の啓発に努めた。

以下に本年度の研究結果概要を各対象疾患別に示し、業績の一部について解説する。

（1）リンパ脈管筋腫症（LAM）

1-1. LAM 診療診療の手引き

「リンパ脈管筋腫症診療の手引き 2022」を作成し 2022 年 3 月に学会ホームページ上で Web 公開した。英文で作成され 2016/2017 年公開の米国胸部学会(ATS)・日本呼吸器学会(JRS)合同診療ガイドラインの日本語訳を第一部、最新の情報や日本の状況に合わせた記述、難病情報などの関連情報を Expert オピニオンとし第二部として編纂した。(https://www.jrs.or.jp/activities/guidelines/file/LAM_GL%202022.pdf)
本手引きは、Minds の評価を受け、2024 年 3 月に Minds ライブラリに公開された。

(https://minds.jcqhc.or.jp/summary/c00813/)

1-2. LAM レジストリ

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構築した Web 登録システムを維持継続している。現在 14 施設が登録され、令和 5 年時点、診療情報は計 38 人分登録がなされている。引き続き、関連学会で周知を行っている。

1-3.データベースを用いた疫学研究

2022 年に公開された指定難病患者データベースを用いた疫学研究について、縦断的解析が可能とするべく研究 ID を併せて利用可能とする申請中である。またレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いた悉皆性の高い調査研究を行い、結果をオンライン公開した。
(Kimura Y, et al. Respir Investig 2024; (in press) doi:10.1016/j.resinv.2024.03.010)

（2）肺胞低換気症候群（AHS）

2-1. 病名変更への提案・ガイドライン作成

肺胞低換気症候群（AHS）に関して、平成 29 年度 CCHS（先天性中枢性低換気症候群）研究班および患者会と連携し活動を続けている。これまでの歴史的な取組みとして AHS 認定基準案の改訂が指定難病検討委員会にて認可された後、指定難病 AHS の概要、認定基準、重症度の改訂に沿って CCHS 研究班と合同で診療ガイドライン策定に取り組んできた。いよいよ本年度、AHS ガイドライン作成委員会を結成し、ガイドライン作成作業を開始した。国際的基準である ICSD-3 が改訂されており、国際的基準との整合性を取ることも

含め、難病としての病名変更も含めた準備を開始した。

2-2. 移行期医療へ向けた啓発活動
CCHS に関して、小児科から成人科への移行期医療の体制構築を引き続き模索中である。但し、小児科・成人科いずれにおいても稀少疾患・難病である疾患を診療した経験が少ないことが問題であり、昨年度に引き続き、関連診療科への啓蒙・啓発活動を継続している。第 63 回日本呼吸器学会で当研究班との共同開催となるシンポジウムを開催し研究班員による発表を行った。また、コロナ禍で中断していた CCHS ファミリー会主催医療カンファレンスが 2023 年 11 月 26 日に開催されたが、本研究班員 6 名が参加し、合同グループセッションを行った。(資料２)
また、移行期医療支援プログラムを作成した。実際の患者の移行期医療支援に活用しており、成功例をロールモデルとして情報共有を務める努力を継続した。本年度から移行期医療支援チームを再編成、再始動した。本研究班員の成人診療科医師が複数オブザーバーとして参画し、対策を講じている。

2-3. 発症関連遺伝子診断の標準化
CCHS の遺伝子診断である *PHOX2B* 遺伝子異常に関しては、かずさ DNA 研究所での遺伝子検査が可能となったが、残念ながら保険収載には至っていない。引き続き保険収載に向けた取組みを継続している。

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。CCHS に対する新しい治療として横隔膜ペーシング療法が日本に導入され、症例の蓄積と臨床効果検証が継続中である。本年度、小児年齢の患者に対しての横隔膜ペーシング導入の 1 例目が実行された。

(3) α_1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）
3-1. α_1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）診療の手引き
2021 年に「診療の手引き改訂版」を 2023 年 1 月閲覧制限解除し日本呼吸器学会 HP 上で公開中である。
(https://www.jrs.or.jp/publication/jrs_guidelines/20211231200957.html)
慢性閉塞性肺疾患(COD)診断と治療のためのガイドライン第 6 版 2022 において詳述が付録として追記されたが、第 7 版にむけ改訂作業が開始され、AATD は独立した項で掲載されることが決定した。本手引きを引用し疾患概要と病態生理、AAT 補充療法の詳細が記載される予定である。

3-2. レジストリの構築と維持
α_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 登録が再開後、登録が始まり、令和 5 年現在、登録症例数は 4 例である。

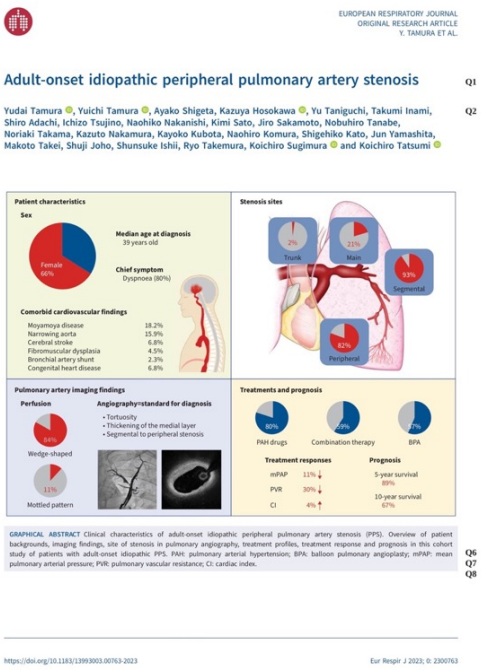
3-3. AAT 補充療法
令和 3 年 7 月に AATD 患者に対して Alpha$_1$-Proteinase Inhibitor, Modified Process (Alpha-1 MP)による補充療法が保険収載された。

(4) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）
4-1. ステートメント: ESC/ERS による PH 定義変更と指定難病 PAH、CTEPH、PVOD/PCH 認定基準の乖離

について(資料 1)
2022 年、ESC/ERS によって肺高血圧症（PH）の血行動態定義（hemodynamic definitions）が変更されたが、この国際的な血行動態に基づく PH の定義と、わが国の指定難病である「肺動脈性肺高血圧症（PAH)」「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH)」「肺静脈閉塞症（PVOD）／肺毛細血管腫症（PCH)」の血行動態認定基準には乖離が存在する。本研究班と日本肺高血圧・肺循環学会が共同で、ステートメントを公開した。公開に先立ちパブリックコメントを募集し修正を行っている。全文は日本肺高血圧・肺循環学会 HP 上で公開されており、学会非会員でも閲覧可能である。
http://www.jpcphs.org/pdf/index/deviation_20231106.pdf

4-2. AMED 研究と連携した難病政策研究
従来から継続している AMED 研究と連携し研究を実施、結果を報告した。
●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。当研究班の分担研究者が参加。
●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。当研究班の分担研究者が参加。
●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 のデータを対象群として利活用する医師主導治験。抗 IL-6 受容体抗体の有用性に関する検討。当研究班の分担研究者が参加。
●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、小児から成人への移行期医療も見据えた形で小児肺高血圧症レジストリーが加わり、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。
●肺高血圧症に伴う重症右心不全に対する一酸化窒素（アイノフロー®）吸引治療に関する研究(研究代表者：大郷剛)

4-3. 病因・病態に関する重要な発見
4-3-1. 成人発症特発性末梢性肺動脈狭窄症 PPS の日本における実態
慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症との鑑別が必要な難治性疾患「成人発症特発性末梢性肺動脈狭窄症 PPS」の本邦における実態を報告した。今後、新規の指定難病としての申請を考慮している。
末梢性肺動脈狭窄症 PPS は、肺動脈幹から末梢肺動脈まで広範囲で狭窄が惹起される病態である。新生児～小児 PPS は確立された概念であるが、成人発症の特発性 PPS の臨床的特徴は明らかにされていない。肺動脈造影（PAG）を施行され、CTEPH および高安動脈炎が除外された患者を日本全国から集計し、20 施設から 44 症例が解析対象となった。平均年齢 39 歳（29~57 歳）、女性割合 66%、区域性狭窄が 93%に、末梢


EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE
Y. TAMURA ET AL.

Adult-onset idiopathic peripheral pulmonary artery stenosis Q1

Yudai Tamura, Yuichi Tamura, Ayako Shigeta, Kazuya Hosokawa, Yu Taniguchi, Takumi Inami, Shiro Adachi, Ichizo Tsujino, Naohiko Nakanishi, Kimi Sato, Jiro Sakamoto, Nobuhiro Tanabe, Noriaki Takama, Kazuto Nakamura, Kayoko Kubota, Naohiro Komura, Shigehiko Kato, Jun Yamashita, Makoto Takei, Shuji Joho, Shunsuke Ishii, Ryo Takemura, Koichiro Sugimura and Koichiro Tatsumi Q2

Patient characteristics
Sex
Female 66%
Median age at diagnosis 39 years old
Chief symptom Dyspnoea (80%)
Comorbid cardiovascular findings
Moyamoya disease 18.2%
Narrowing aorta 15.9%
Cerebral stroke 6.8%
Fibromuscular dysplasia 4.5%
Bronchial artery shunt 2.3%
Congenital heart disease 6.8%

Stenosis sites
Trunk 2%
Main 21%
Segmental 93%
Peripheral 82%

Pulmonary artery imaging findings
Perfusion
Wedge-shaped 84%
Mottled pattern 11%
Angiography=standard for diagnosis
• Tortuosity
• Thickening of the medial layer
• Segmental to peripheral stenosis

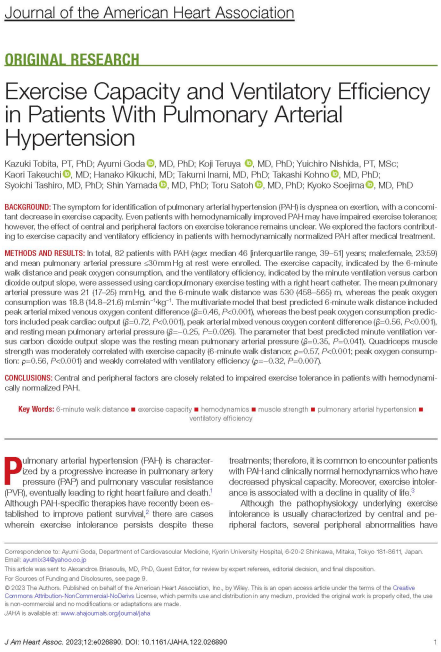
Treatments and prognosis
PAH drugs 80%
Combination therapy 29%
BPA 27%
Treatment responses
mPAP 11%↓
PVR 30%↓
CI 4%↑
Prognosis
5-year survival 89%
10-year survival 67%

GRAPHICAL ABSTRACT Clinical characteristics of adult-onset idiopathic peripheral pulmonary artery stenosis (PPS). Overview of patient backgrounds, imaging findings, site of stenosis in pulmonary angiography, treatment profiles, treatment response and prognosis in this cohort study of patients with adult-onset idiopathic PPS. PAH: pulmonary arterial hypertension; BPA: balloon pulmonary angioplasty; mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; CI: cardiac index. Q6 Q7 Q8

https://doi.org/10.1183/13993003.00763-2023 Eur Respir J 2023; 0: 2300763

肺動脈狭窄が 82%に認められた。80%の症例で PAH 治療薬が使用されており、50%で複数の治療薬が使用されていた。
(Tamura Y, et al. Eur Respir J. 2023 Dec 7:2300763.)

4-3-2. 肺動脈性肺高血圧症患者における運動耐容能に関する検討
運動耐容能は QOL に関連する重要な要素である。薬物治療後に血行動態が正常化した PAH 患者において、運動能力と換気効率に寄与する因子を探索した。6 分間歩行距離、心肺運動負荷試験の各因子に関連する指標を検討した。6 分間歩行距離は最大負荷時動脈混合静脈酸素量差に大きく影響され、Peak VO_2 は血行力学的因子と末梢因子に関連し、VE/VCO_2slope は血行動態因子に関連していた。血行動態が正常化した低リスクの PAH 患者では、中枢性因子と末梢性因子の両方が運動不耐性に関与している可能性が示唆された。
(Tobita K, et al. J Am Hear Assoc: Cardiovasc Cerebrovasc Dis. 2023;12(11):e026890.)


Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

Kazuki Tobita, PT, PhD; Ayumi Goda, MD, PhD; Koji Teruya, MD, PhD; Yuichiro Nishida, PT, MSc; Kaori Takeuchi, MD; Hanako Kikuchi, MD; Takumi Inami, MD, PhD; Takashi Kohno, MD, PhD; Syoichi Tashiro, MD, PhD; Shin Yamada, MD, PhD; Toru Satoh, MD, PhD; Kyoko Soejima, MD, PhD

BACKGROUND: The symptom for identification of pulmonary arterial hypertension (PAH) is dyspnea on exertion, with a concomitant decrease in exercise capacity. Even patients with hemodynamically improved PAH may have impaired exercise tolerance; however, the effect of central and peripheral factors on exercise tolerance remains unclear. We explored the factors contributing to exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with hemodynamically normalized PAH after medical treatment.

METHODS AND RESULTS: In total, 82 patients with PAH (age: median 46 [interquartile range, 39–61] years; male:female, 23:59) and mean pulmonary arterial pressure ≤30 mm Hg at rest were enrolled. The exercise capacity, indicated by the 6-minute walk distance and peak oxygen consumption, and the ventilatory efficiency, indicated by the minute ventilation versus carbon dioxide output slope, were assessed using cardiopulmonary exercise testing with a right heart catheter. The mean pulmonary arterial pressure was 21 (17–25) mm Hg, and the 6-minute walk distance was 530 (458–565) m, whereas the peak oxygen consumption was 18.8 (14.8–21.6) mL·min^{-1}·kg^{-1}. The multivariate model that best predicted 6-minute walk distance included peak arterial mixed venous oxygen content difference (β=0.46, P<0.001), whereas the best peak oxygen consumption predictors included peak cardiac output (β=0.72, P<0.001), peak arterial mixed venous oxygen content difference (β=0.56, P<0.001), and resting mean pulmonary arterial pressure (β=−0.25, P=0.026). The parameter that best predicted minute ventilation versus carbon dioxide output slope was the resting mean pulmonary arterial pressure (β=0.35, P=0.041). Quadriceps muscle strength was moderately correlated with exercise capacity (6-minute walk distance, ρ=0.57, P<0.001; peak oxygen consumption: ρ=0.56, P<0.001) and weakly correlated with ventilatory efficiency (ρ=−0.32, P=0.007).

CONCLUSIONS: Central and peripheral factors are closely related to impaired exercise tolerance in patients with hemodynamically normalized PAH.

Key Words: 6-minute walk distance ■ exercise capacity ■ hemodynamics ■ muscle strength ■ pulmonary arterial hypertension ■ ventilatory efficiency

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by a progressive increase in pulmonary artery pressure (PAP) and pulmonary vascular resistance (PVR), eventually leading to right heart failure and death.[1] Although PAH-specific therapies have recently been established to improve patient survival,[2] there are cases wherein exercise intolerance persists despite these treatments; therefore, it is common to encounter patients with PAH and clinically normal hemodynamics who have decreased physical capacity. Moreover, exercise intolerance is associated with a decline in quality of life.[3]

Although the pathophysiology underlying exercise intolerance is usually characterized by central and peripheral factors, several peripheral abnormalities have

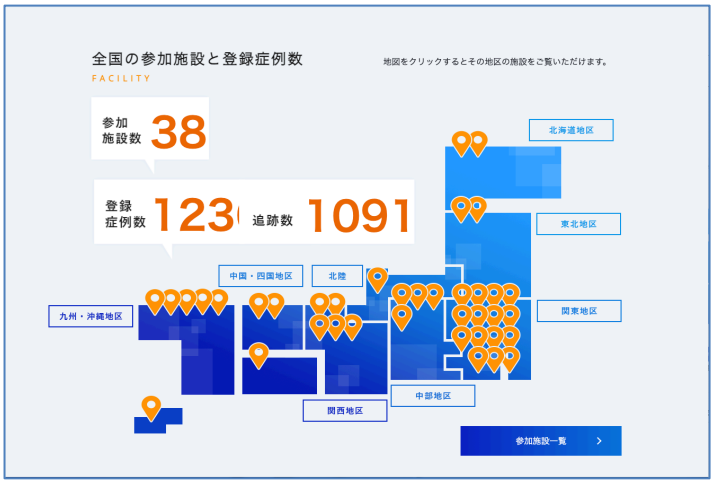
Correspondence to: Ayumi Goda, Department of Cardiovascular Medicine, Kyorin University Hospital, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan. Email: ayumi34@yahoo.co.jp

This article was sent to Alexandros Briasoulis, MD, PhD, Guest Editor, for review by expert referees, editorial decision, and final disposition.
For Sources of Funding and Disclosures, see page 9.

© 2023 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
JAHA is available at: www.ahajournals.org/journal/jaha

（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、「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン」を改訂し、2022 年 Minds 認証済みである。国際診断基準が変更され診断基準の乖離が生じたため、PAH、PVOD/PCH と同様に本研究班と日本肺高血圧・肺循環学会が共同で、ステートメントを公開した。(資料 1)

5-2. AMED 研究と連携した難病政策研究
以下の AMED 研究と連携して行っていた研究について、各種報告を行った。
●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）
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(大郷剛)が事務局として参加している。
●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中。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。
●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）
特に、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、CTEPH AC レジストリを活用した医師主導治験を実施結果が公開された(5-3-1 項参照)。



CTEPH AC Registry ホームページより（URL: cteph-registry.jp）

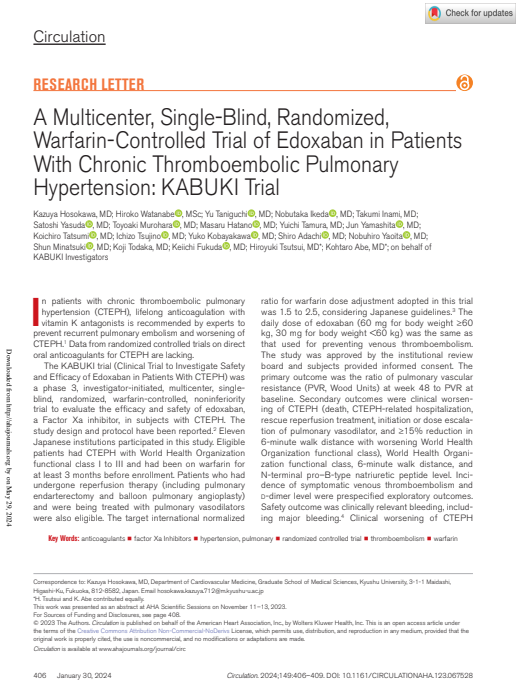
5-3. 直近 1 年で開発・実証された治療法

5-3-1.CTEPH KABUKI 試験(経口抗凝固薬エドキサバンのワルファリンに対する非劣性試験)

抗凝固療法は CTEPH において最も基本的かつ重要な治療であるが、食事制限や頻回な採血を必要とするワルファリンのみが診療ガイドラインで推奨されており、ワルファリンのデメリットを克服した直接経口抗凝固薬（Direct Oral Anticoagulants, DOAC）の安全性と有効性に関するエビデンスは確立されていなかったが本研究では、世界で初めて CTEPH 患者の肺高血圧症の進展抑制に対する直接経口抗凝固薬エドキサバンの有効性と安全性を第 III 相医師主導治験によって示した。

KABUKI 試験は医師主導、多施設、単盲検ランダム化第 3 相試験であり、11 の施設が参加、WHO-FC 1〜3、ワルファリンを登録前に最低 3 ヶ月は継続していた症例が組み入れられた。結果として、エドキサバンのワルファリンに対する非劣性が証明された。

(Hosokawa K, et al. Circulation. 2024;149:406–409.)



Check for updates

Circulation

RESEARCH LETTER

A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Warfarin-Controlled Trial of Edoxaban in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: KABUKI Trial

Kazuya Hosokawa, MD; Hiroko Watanabe, MSc; Yu Taniguchi, MD; Nobutaka Ikeda, MD; Takumi Inami, MD; Satoshi Yasuda, MD; Toyoaki Murohara, MD; Masaru Hatano, MD; Yuichi Tamura, MD; Jun Yamashita, MD; Koichiro Tatsumi, MD; Ichizo Tsujino, MD; Yuko Kobayakawa, MD; Shiro Adachi, MD; Nobuhiro Yaoita, MD; Shun Minatsuki, MD; Koji Todaka, MD; Keiichi Fukuda, MD; Hiroyuki Tsutsui, MD*; Kohtaro Abe, MD*; on behalf of KABUKI Investigators

In patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), lifelong anticoagulation with vitamin K antagonists is recommended by experts to prevent recurrent pulmonary embolism and worsening of CTEPH.[1] Data from randomized controlled trials on direct oral anticoagulants for CTEPH are lacking.

The KABUKI trial (Clinical Trial to Investigate Safety and Efficacy of Edoxaban in Patients With CTEPH) was a phase 3, investigator-initiated, multicenter, single-blind, randomized, warfarin-controlled, noninferiority trial to evaluate the efficacy and safety of edoxaban, a Factor Xa inhibitor, in subjects with CTEPH. The study design and protocol have been reported.[2] Eleven Japanese institutions participated in this study. Eligible patients had CTEPH with World Health Organization functional class I to III and had been on warfarin for at least 3 months before enrollment. Patients who had undergone reperfusion therapy (including pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty) and were being treated with pulmonary vasodilators were also eligible. The target international normalized ratio for warfarin dose adjustment adopted in this trial was 1.5 to 2.5, considering Japanese guidelines.[3] The daily dose of edoxaban (60 mg for body weight ≥60 kg, 30 mg for body weight <60 kg) was the same as that used for preventing venous thromboembolism. The study was approved by the institutional review board and subjects provided informed consent. The primary outcome was the ratio of pulmonary vascular resistance (PVR, Wood Units) at week 48 to PVR at baseline. Secondary outcomes were clinical worsening of CTEPH (death, CTEPH-related hospitalization, rescue reperfusion treatment, initiation or dose escalation of pulmonary vasodilator, and ≥15% reduction in 6-minute walk distance with worsening World Health Organization functional class), World Health Organization functional class, 6-minute walk distance, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. Incidence of symptomatic venous thromboembolism and D-dimer level were prespecified exploratory outcomes. Safety outcome was clinically relevant bleeding, including major bleeding.[4] Clinical worsening of CTEPH

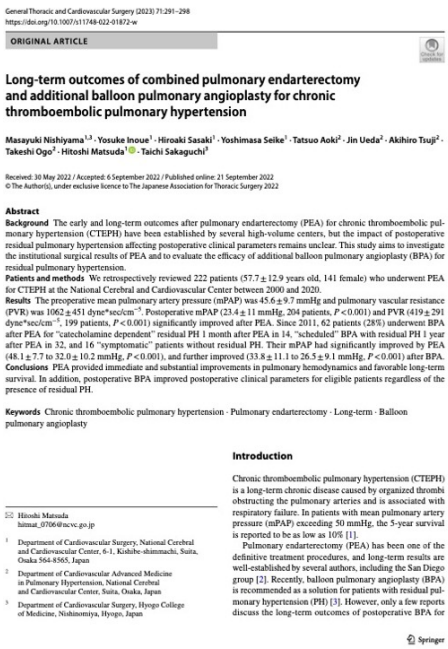
Key Words: anticoagulants ■ factor Xa inhibitors ■ hypertension, pulmonary ■ randomized controlled trial ■ thromboembolism ■ warfarin

Correspondence to: Kazuya Hosokawa, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-Ku, Fukuoka, 812-8582, Japan. Email hosokawa.kazuya.712@mkyushu-u.ac.jp
*H. Tsutsui and K. Abe contributed equally.
This work was presented as an abstract at AHA Scientific Sessions on November 11–13, 2023.
For Sources of Funding and Disclosures, see page 408.
© 2023 The Authors. Circulation is published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited, the use is noncommercial, and no modifications or adaptations are made.
Circulation is available at www.ahajournals.org/journal/circ

Circulation. 2024;149:406–409. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067528

Downloaded from http://ahajournals.org by on May 29, 2024

5-3-2. CTEPH AC レジストリを用いた研究
CTEPH AC レジストリ登録患者を対象とした、経口抗凝固薬 DOACs とワルファリンの安全性、有用性を検討した。本研究では 20 歳以上の CTEPH と診断され、治療を受けていない、ないしは治療中の患者を対象とした。927 名の患者がリクルートされ、DOACs 投与症例が 52%であった。1 年、2 年、3 年の死亡率、有害事象発症率には有意差は認められなかった。1 年、2 年、3 年の出血イベントは DOACs 投与群の方が少なかった。Cox ハザードモデルでも DOACs の方が臨床的に明らかな出血は少なかった。
(Hosokawa K, et al. J Thromb Haemost 2023 Aug;21(8):2151-2162.)


General Thoracic and Cardiovascular Surgery (2023) 71:291–298
https://doi.org/10.1007/s11748-022-01872-w

ORIGINAL ARTICLE

Long-term outcomes of combined pulmonary endarterectomy and additional balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Masayuki Nishiyama[1,3] · Yosuke Inoue[1] · Hiroaki Sasaki[1] · Yoshimasa Seike[1] · Tatsuo Aoki[2] · Jin Ueda[2] · Akihiro Tsuji[2] · Takeshi Ogo[2] · Hitoshi Matsuda[1] · Taichi Sakaguchi[3]

Received: 30 May 2022 / Accepted: 6 September 2022 / Published online: 21 September 2022
© The Author(s), under exclusive licence to The Japanese Association for Thoracic Surgery 2022

Abstract
Background The early and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy (PEA) for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) have been established by several high-volume centers, but the impact of postoperative residual pulmonary hypertension affecting postoperative clinical parameters remains unclear. This study aims to investigate the institutional surgical results of PEA and to evaluate the efficacy of additional balloon pulmonary angioplasty (BPA) for residual pulmonary hypertension.
Patients and methods We retrospectively reviewed 222 patients (57.7 ± 12.9 years old, 141 female) who underwent PEA for CTEPH at the National Cerebral and Cardiovascular Center between 2000 and 2020.
Results The preoperative mean pulmonary artery pressure (mPAP) was 45.6 ± 9.7 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) was 1062 ± 451 dyne*sec/cm^{-5}. Postoperative mPAP (23.4 ± 11 mmHg, 204 patients, $P < 0.001$) and PVR (419 ± 291 dyne*sec/cm^{-5}, 199 patients, $P < 0.001$) significantly improved after PEA. Since 2011, 62 patients (28%) underwent BPA after PEA for "catecholamine dependent" residual PH 1 month after PEA in 14, "scheduled" BPA with residual PH 1 year after PEA in 32, and 16 "symptomatic" patients without residual PH. Their mPAP had significantly improved by PEA (48.1 ± 7.7 to 32.0 ± 10.2 mmHg, $P < 0.001$), and further improved (33.8 ± 11.1 to 26.5 ± 9.1 mmHg, $P < 0.001$) after BPA.
Conclusions PEA provided immediate and substantial improvements in pulmonary hemodynamics and favorable long-term survival. In addition, postoperative BPA improved postoperative clinical parameters for eligible patients regardless of the presence of residual PH.

Keywords Chronic thromboembolic pulmonary hypertension · Pulmonary endarterectomy · Long-term · Balloon pulmonary angioplasty

Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a long-term chronic disease caused by organized thrombi obstructing the pulmonary arteries and is associated with respiratory failure. In patients with mean pulmonary artery pressure (mPAP) exceeding 50 mmHg, the 5-year survival is reported to be as low as 10% [1].

Pulmonary endarterectomy (PEA) has been one of the definitive treatment procedures, and long-term results are well-established by several authors, including the San Diego group [2]. Recently, balloon pulmonary angioplasty (BPA) is recommended as a solution for patients with residual pulmonary hypertension (PH) [3]. However, only a few reports discuss the long-term outcomes of postoperative BPA for

✉ Hitoshi Matsuda
himat_0706@ncvc.go.jp

[1] Department of Cardiovascular Surgery, National Cerebral and Cardiovascular Center, 6-1, Kishibe-shimmachi, Suita, Osaka 564-8565, Japan
[2] Department of Cardiovascular Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan
[3] Department of Cardiovascular Surgery, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo, Japan

Springer

（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 2022
2017 年、2022 年に本研究班と日本肺高血圧・肺循環学会が協力して「肺静脈閉塞症 PVOD／肺毛細血管筋腫症 PCH 診療ガイドライン」を作成、改訂して一般公開済みで 2022 年度中に Minds 認証済みである。しかし国際診断基準が変更され診断基準の乖離が生じたため、本研究班と日本肺高血圧・肺循環学会が共同で、ステートメントを公開した。(資料 1)

(7) オスラー病（HHT）
7-1. 遺伝子診断の標準化
オスラー病は、血管奇形により生体内の多臓器に出血症状が現れる遺伝性の疾患である。この疾患は常染色体優性遺伝することが知られている。既知の原因遺伝子である *ENG*、*ACVRL-1*、*ALK-1*、*SMAD4* さらに鑑別診断として *BMPR2* のタンパク質コード領域エクソンとその両端のスプライス部位領域を、次世代シークエンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 0.5％以下の稀なバリアントについて報告することが可能になった。また、オスラー病の遺伝子検査が、2020 年 4 月から保険収載され（5,000 点）、かずさ DNA 研究所にて外部からの検査依頼を受け付けるなど、全国規模での検索体制の構築が進んでいる。

D. 考察
疾患横断的な検討として、呼吸不全患者における在宅ケアの実態調査として呼吸不全に関する在宅ケア白書の調査が完了し、分析結果を関連学会(日本呼吸器学会、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会)の学術集会にて発表した。肺移植に関しては PAH については肺移植適応審査基準の策定の取り組みを開始し、また長期にわたる肺移植待機中の健康関連 QoL の変化と生命予後への影響について明らかにされ、移植待機中の介入・対策について課題があることが示された。

■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 α_1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）
難病プラットホームのレジストリーシステムによる LAM および AATD の登録制度を継続運用している。

(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 Resistory 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、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 が設立され運用されている。JAPHR は現在登録症例数 1325 人（令和 5 年 12 月時点)、小児期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 AMED 研究が開始され登録施設数 48、症例数 309 人となった。

(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。しかし、レジストリ構築に重要な遺伝診断の全国的な検査体制の整備については、原因遺伝子について 2020 年から保険収載されたことを受け、かずさ DNA 研究所にて検査受注が可能となり、全国規模の体制構築が進んでいる。

■臨床調査個人票
臨床調査個人票を用いた横断的検討を昨年度実施、報告したが、個々の患者について縦断的な検討を行うため、研究用 ID を付与してデータ利用することを申請済みである。

■ガイドライン・治療指針の策定・改訂・啓発
(1) LAM
2016/2017 年策定の英文版 ATS/JRS 合同ガイドラインを日本語訳し、さらに最新の知見を基にしたエキスパートオピニオンとの二部構成にした「リンパ脈管筋腫症診療の手引き 2022」を日本呼吸器学会 HP において一般公開した。さらに本年 Minds 認証をうけ、HP 上で一般公開され啓発活動に役立てられている。

(2) AHS
AHS 診療ガイドラインの作成について、2025 年完成を目標に現在執筆作業を行っている。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）の治療についてエビデンス集積が進んでいる。遺伝子検査体制は構築されたが、依然として保険収載に至っていない。誤解を招く病名であるという懸念から病名変更、ならびに診断基準の見直しに取り組んでいる。

(3) α_1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）
「AATD 診療の手引き」の改訂を 2021 年に本研究班にて実施し 2022 年会員限定解除済みである。非学会員、一般の方にも閲覧可能として啓発に努めた。公開遺伝子データベースより、AATD の遺伝子変異の頻度について検討した(論文投稿中)。慢性閉塞性肺疾患(COPD)の診断と治療のガイドライン改訂が開始され、改訂版において独立した記載がなされることが決定している。

(4) 肺高血圧症関連 3 疾患（PAH・CTEPH・PVOD/PCH）
それぞれのガイドラインが改訂され、それぞれ Minds 認証を受けている。認定基準の乖離についてステートメント「ESC/ERS による PH 定義変更と指定難病 PAH、CTEPH、PVOD/PCH 認定基準の乖離について」を公開した。

E. 結論

令和 5 年度までの 3 年間、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継続して横断的・縦断的研究を行ってきた。令和 6 年度はそれを引き継ぎ、一部の対象疾患に関して、「診療ガイドラインの作成」並びにガイドライン改訂に続く情報収集を継続した。
「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、最終的な目標である「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 5 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 ステートメント:ESC/ERS による PH 定義変更と指定難病 PAH、CTEPH、PVOD/PCH 認定基準の乖離について

ステートメント:

ESC/ERSによるPH定義変更と指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCH認定基準の乖離について

日本肺高血圧・肺循環学会　理事長　渡邉 裕司

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」代表　平井 豊博

本案件に関して、貴重なパブリックコメントを数多く頂きました。頂いたご意見を踏まえて、日本肺高血圧・肺循環学会と厚生労働省難治性疾患政策事業研究班は、以下をステートメントとします。

【ステートメント】

2022年、ESC/ERSによって肺高血圧症（PH）の血行動態定義（hemodynamic definitions）が変更された。この国際的な血行動態に基づくPHの定義と、わが国の指定難病である肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）、肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）の血行動態認定基準には、乖離が存在する。

指定難病の認定基準策定には医学的（学問的）根拠が必要であるが、何よりも、PH患者さんに不利益が及ばないことが優先事項である。日本のPH患者さんが、国際的な診療内容と齟齬なく、適切なタイミングで診断され、適切な治療を受けられることが肝要である。患者さんをサポートすべく、診療にあたっている臨床現場の医療スタッフが国際水準に応じた最善の治療を提供できる環境が必要である。

また、日本のPH指定難病認定の血行動態基準が国際的なPH定義と乖離が存在するままで今後も永続するとすれば、日本と海外との間で診断や治療に混乱を招き、日本からの学術論文等の情報発信にも弊害を生じうる。さらに、医学教育や医師国家試験での対応にも問題を生じかねない。よって、国際的PH定義と、日本の指定難病のための血行動態認定基準において、乖離があるままで永続することは避けることが望ましいであろう。

さらに、2022年の国際的PH定義の変更では、安静時の定義が変更されただけでなく、運動誘発性PHの定義が新しく追加された。一方、わが国の指定難病の認定は、安静時の血行動態基準値にのみ基づいて判断されるわけではなく、自覚症状（WHO/NYHA機能分類）等の重症度も認定判定項目に含まれており、それら複数項目に基づいて総合的に認定可否が決定されるが、運動時血行動態についての認定基準は含まれていない。そのため、今後は、血行動態の認定基準として国際的PH定義を安静時のみ採用するのか、運動誘発性の定義まで採用するのか、また、血行動態基準以外の自覚症状等の項目をどのような基準とするか、について慎重な検討が必要となる。

【解説】

指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCH、小児慢性特定疾患「肺動脈性肺高血圧症PAH（番号：83）」

歴史的に、指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCHの認定基準は、2014年に難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」がPH専門家の合議を経て厚生労働省に申請した。20歳以下の小児に関しては、日本小児循環器学会が小児慢性特定疾患「肺動脈性肺高血圧症PAH（番号：83）」の認定基準を設定し厚生労働省に確認をした。

一方、国際的には、ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2015発刊の後、第6回肺高血圧症ワールドシンポジウム（WSPH）（Nice 2018）にて肺高血圧症（PH）の診断と治療アップデートが議論され、議事録シリーズは2019年にEuropean Respiratory Journal誌上で公表された。WSPH2018の討議内容に関して議論が続けられた後、前回のガイドライン発刊から7年の歳月を経た2022年10月に「ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022」が上梓された。今後は「ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022」が国際的スタンダードとなる。このような状況の中、日本の指定難病の血行動態認定基準が国際的な定義と異なることは学術的活動においても不利益となり、臨床現場や教育現場においても混乱を招くことが予想される。

ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022における血行動態に基づくPHの定義

定義	**血行動態の特徴**
肺高血圧症（PH）	mPAP > 20 mmHg
前毛細血管性PH (Pre-capillary PH)	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
後毛細血管性PH (IpcPH: isolated post-capillary PH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
混合性毛細血管性PH (CpcPH: combined post- and pre-capillary PH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU
運動誘発性PH (Exercise-induced PH)	mPAP/CO slope between rest and exercise > 3 mmHg/L/min

CO: 心拍出量、mPAP: 平均肺動脈圧、PAWP: 肺動脈楔入圧、PVR: 肺血管抵抗、WU: Wood単位
mPAP > 20 mmHg、PAWP ≤ 15 mmHgであるがPVR ≤ 2 WUの患者は「unclassified PH（分類不能PH）」とする（門脈圧亢進症に伴うPAH等、高心拍出量の症例では該当することがある）。

指定難病PAHの血行動態認定基準を国際的なPHの定義であるmPAP > 20 mmHgに合わせることを妨げない事由

（1） ESC/ERS PH診断と治療ガイドラインにおけるmPAP > 20 mmHgへの定義変更はPHの早期診断を目指したものである。わが国の指定難病も、そもそもは早期診断による適切な時期の治療介入を目指したものである。全ての症例が該当するわけではないが、早期からの治療介入が可能であれば重症化抑制や予後改善につながる病態の症例も存在すると考えられる。特に、SSc-PAHは予後不良なため、早期からの専門施設での病態評価が望ましい。

（2） PHの一部の症例では、早期診断による治療介入が重症化抑制に有効であれば、PH進行に伴う治療薬剤の増加を抑制し、医療費の抑制につながる可能性がある。

（3） 日本の認定基準をmPAP ≥ 25 mmHgのままにすると、世界に情報配信する時に支障がでる。日本だけPHの認定基準が異なるままでは世界での議論ができない。

（４） mPAP > 20 mmHgへの定義変更により、肺高血圧発症リスクの高い小児（特発性PAH/遺伝性PAHの遺伝学的背景をもつ小児、先天性心疾患をもつ小児など）のスクリーニングおよび経過観察において、早期診断が可能となる。また小児肺高血圧は成人と発症特性が異なり、developmental lung disorders（肺の成熟過程が関与）を有する小児の診療においても、早期診断が可能となる。肺高血圧症の移行医療においては、小児慢性特定疾患「肺動脈性肺高血圧症PAH（番号：83）」が認可され、20歳の時点で治療を継続している場合、mPAPの値に関わらず「肺動脈性肺高血圧症（指定難病86）」に移行して治療を継続することが検討されるべきであろう。

（５） PAHはmPAP > 20 mmHgでmPAP値の上昇に伴い年齢調整死亡率が増加する。特に心肺併存症（cardiopulmonary comorbidity）が併存している場合は予後の悪化が推定される。境界型（borderline）PAHでmPAP ≤ 20 mmHgのnon-PHと比較して予後が悪いことは、治療介入が必要であることを示唆している（Circulation 2016;133:1240–1248）。

（６） オーストリアからborderline PHの生命予後に及ぼす影響を検討した論文が公表されている。安静時mPAP 17 mmHgおよび26 mmHgが予後に影響を与える閾値になっていた。Borderline PHは独立した予後規定因子であることが示されている（Am J Respir Crit Care Med 2018;197:509–516）。

指定難病CTEPHの血行動態認定基準を国際的なPHの定義であるmPAP > 20 mmHgに合わせることを妨げない事由

指定難病CTEPH認定基準をmPAP > 20 mmHgに変更することで、PHの程度は軽度であるが有症状であり、治療介入により臨床症状の改善が期待できる患者がいる。

（１） mPAP 21～24 mmHg [従来はchronic thromboembolic disease (CTED)の呼称であったが、ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022ではchronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) with PHに含まれる]においても、運動制限ありなど有症状の場合には治療介入が有用な患者がいる（下記に日本からのエビデンスを挙げる）。

（２） ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン 2022では、CTEPD without PHでも器質的肺血栓塞栓を軽減/除去することで臨床的改善が得られる場合には治療介入を考慮することも示唆されている。

（日本からのエビデンス）

日本の多施設レジストリ研究の結果から、CTEPH患者ではバルーン肺動脈形成術（BPA）によってborderline PHのレベルであるmPAP 22.5 ± 5.4 mmHgまで改善しても、WHO機能分類 II 度の有症状患者は7割を超えていることが判明した[1)]。また、BPA後にmPAP < 25 mmHgまで改善したCTEPH 249例に対して右心カテーテル留置下心肺運動負荷試験を行った結果、5割弱の症例で運動誘発性PHが確認された[2)]。BPA後にborderline PHに近いmPAP 25 ± 5 mmHgまで改善したCTEPH症例に対してsGC刺激剤を投与し、安静時だけでなく運動時の血行動態の改善が報告されている[3)]。これらの報告から、CTEPHに対して治療介入後mPAP < 25 mmHgを達成しても必ずしも正常化しているとはいえず、mPAP 21～25 mmHgで症状が持続している場合、治療対象となりうると推察できる。CTEDに対するBPAに関してはドイツと本邦から報告があり、いずれも10～15例と少数例ではあるが、院内死亡0例と合併症0～10%で、自覚症状・運動耐容能・安静時血行動態の改善だけではなく運動誘発性PHの改善を認めている[4)]。

1. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2017; 10: e004029.
2. Kikuchi H, Goda A, Takeuchi K, et al. Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary angioplasty. Eur Respir J 2020; 56: 1901982.
3. Aoki T, Sugimura K, Terui Y, et al. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty – a randomized controlled study. Int J Cardiol Heart Vasc 2020; 29: 100579.
4. Inami T, Kataoka M, Kikuchi H, et al. Balloon pulmonary angioplasty for symptomatic chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension at rest. Int J Cardiol 2019; 289: 116-8.

（諸外国からのエビデンス）

CTEPHだけでなく、mPAP < 25mmHgのCTED症例でも、様々な治療介入によって労作時呼吸困難症状や低下した運動耐容能が改善することが報告されている。TaboadaらはCTED 42例に対して肺動脈血栓内膜剥離術を行い、40%の症例で合併症を認めたものの院内死亡0例で、有意な自覚症状とQOLの改善を認めたと報告している（Eur Respir J 2014; 44: 1635-45）。

指定難病PVOD/PCHの血行動態認定基準を国際的なPHの定義であるmPAP > 20 mmHgに合わせることを妨げない事由

ESC/ERS 2022 PH診断と治療ガイドラインでは、PVOD/PCHは1.5 静脈/毛細血管病変の明らかな特徴を示すPAH（PVOD/PCH病変を伴うPAH）に分類されている。「PVOD/PCH」が疑われる場合は遺伝学的検査が推奨されている。遺伝性PVOD/PCHの診断には*EIF2AK4*両アレルの変異の検出が必要になる。

（1） PVOD/PCHに対する有効な治療は現時点では肺移植のみである。PAHに分類されても診断時年齢が若く、Kco（DLco/VA）の値が予想以上に低値の場合、*EIF2AK4*両アレルの変異の検出を含む遺伝学的検査が推奨される。遺伝的PVOD/PCHの要因ありと診断された場合には、borderline PHであっても、肺移植を含む治療をより早期かつ適切に進めていく必要がある。

次に、指定難病の血行動態認定基準を国際的PH定義に合わせるにあたって、慎重に検討すべきと考えられうる事項を述べる。

指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCHの血行動態認定基準を国際的なPHの定義であるmPAP > 20 mmHgに合わせるにあたって検討すべきこと

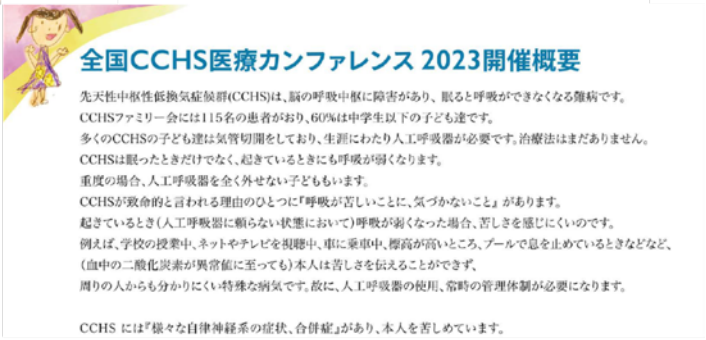
（1） PHの定義と指定難病の認定基準は同義ではない。別のものであるという理解の促進は必要である。
（2） ESC/ERS 2022 PH診断と治療ガイドラインのPH定義の変更は、海外のPHレジストリから発出されたエビデンスに基づいている。すなわち、日本人でも欧州のPH定義を当てはめることが妥当であるかは今後の検証すべき課題である。
（3） 安静時mPAP 20～25 mmHgであっても、PH専門施設への紹介、および、PH専門施設での適切な病態把握と治療適応の検討が望ましい。

（４） mPAP 20～25 mmHgのborderline PAHへの治療介入により、予後を含む臨床的改善効果が得られるかどうかのエビデンスは確立されていない。よって、血行動態の認定基準が国際的PH定義に合わせて変更されたとしても、国際的PH定義を満たすことが治療開始基準と同義ではないことに注意が必要である。

（５） 遺伝性PAHや膠原病性PAHなど安静時mPAP 20～25 mmHgでも治療介入した方が長期的な臨床病態や予後が改善できる症例もあると思われる一方、治療介入することによって却って病態悪化を招く症例もあると思われる。よって、指定難病の認定基準を変更するにあたっては、血行動態基準以外の重症度項目の認定基準をどのように変更するか、PHの基礎疾患病態に応じてどのように項目基準を調整するか、また、運動誘発性PHの定義をどのように認定基準に組み込むか、等を多角的に検討する必要がある。

資料 2　全国 CCHS 医療カンファレンス 2023

CCHS ファミリー会主催で 2023 年 11 月 26 日に医療カンファレンスが開催され、本研究班において AHS、CCHS に携わる 6 名の医師(全て本研究班の分担医師)が参加し、合同グループセッションを行った。患者、家族からのリアルな声を聞き取ることが出来た。



Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
研究報告書

Preserved ratio impaired spirometry (PRISm ; 1 秒率保持型スパイロ異常) における呼吸器症状とその長期経過

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
気流閉塞は呈さず慢性閉塞性肺疾患(COPD)の基準は満たさないが、1 秒量の低下を認める 1 群である Preserved ratio impaired spirometry (PRISm; 1 秒量保持型スパイロ異常)が、COPD の前段階として近年注目を集めている。咳嗽、喀痰、呼吸困難などの呼吸器症状は COPD 発症との関連が示唆され、COPD の早期発見の観点からも重要であるが、PRISmにおける呼吸器症状と長期経過については明らかではない。本研究では長浜市の一般市民住民健診（ながはまコホート）を用いて、登録時と 5 年後の追跡調査結果から、PRISmにおける呼吸器症状とその推移、呼吸機能の経過について検討した。9,789 人を調査し、9,760 人が検討され 438 人が PRISm であった。そのうち 53%が何らかの呼吸器症状を有しており、特に呼吸困難は年齢、喫煙歴、併存症と独立して PRISm と関連していた。追跡調査では、呼吸器症状のある PRISm の 73%は変わらず呼吸器症状があり、無症候性だった PRISm の 39%は 5 年以内に新たに呼吸器症状を訴えていた。有症状者において PRISm であることは有意に閉塞性障害を発症する危険因子であった。
結論として、PRISmの 53%に呼吸器症状があり、呼吸困難は PRISm の特徴的症状であった。PRISm における呼吸器症状は持続的であり、また、PRISm 自体が呼吸器症状有症状者における COPD 発症の独立した危険因子と考えられた。

共同研究者：古郷摩利子、佐藤晋、室繁郎、松本久子、野村奈都子、小熊毅、砂留広伸、長崎忠雄、村瀬公彦、川口喬久、田原康玄、松田文彦、陳和夫

A. 研究背景と目的

近年、気流閉塞(AFL)を呈さず慢性閉塞性肺疾患(COPD)の基準は満たさないが、1 秒量の低下を認める 1 群である Preserved ratio impaired spirometry (PRISm; 1 秒量保持型スパイロ異常)が、COPD の前段階として注目を集めている。また、咳嗽、喀痰、呼吸困難などの呼吸器症状は COPD において QOL の低下、呼吸機能の悪化と関連することが知られている。PRISm においても、呼吸器症状は COPD 発症との関連が示唆され、重要と考えられるが、その経時的変化や予後との関連は明らかではない。

本研究では、一般市民住民健診を用いて PRISm患者の呼吸器症状の推移を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2008 年～2010 年(登録時)に長浜市在住の 30 歳～74 歳の一般市民 9,804 人を対象に、質問紙(併存症、呼吸器症状)、血液検査、呼吸機能検査を行い、5 年後追跡調査をおこなった。呼吸器症状(咳嗽、喀痰、呼吸困難)は質問紙で評価した。呼吸困難は mMRC=0 を「なし」とした。いずれも「なし」を無症状者、いずれかを「あり」と答えた対象者を有症状者とし、登録時および 5 年後で検討した。さらに、有症状者の 5 年後の気流閉塞の発症リスクについて検討した。

C. 研究結果

解析対象となった 9,760 人のうち、438 人が PRISm であった。PRISm の集団において、53%は何らかの呼吸器症状を有しており、特に呼吸困難は年齢、喫煙歴、併存症と独立して PRISm と関連した。また 5 年後の追跡調査では、登録時有症状であった PRISm 患者の 73%で症状が持続し、一方で、登録時無症状であった PRISm の 39%が新規に呼吸器症状を有していた。登録時気流閉塞のない有症状者を対象とした解析では PRISm は喫煙歴や併存症と独立して 5 年後の気流閉塞の出現と関連していた。

D. 考察

PRISm の 53%は呼吸器症状を呈し、4 分の 3 は 5 年後も持続していた。呼吸器症状を有する患者で PRISmは AFL 発症リスクであり、有症状の PRISmの経過観察において注意する必要がある。

E. 結論

PRISm は、呼吸器症状有症状者における COPD 発症の独立した危険因子であり、呼吸器症状を有し AFL を呈していない状態で PRISm であることは十分注意を要し、臨床経過の慎重な観察が必要である。

F. 研究発表

1. 論文

Kogo M, Sato S, Muro S, Matsumoto H, Nomura N, Oguma T, Sunadome H, Nagasaki T, Murase K, Kawaguchi T, Tabara Y, Matsuda F, Chin K, Hirai T. Longitudinal Changes and Association of Respiratory Symptoms with Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm): The Nagahama Study. Ann Am Thorac Soc. 2023;20(11):1578–86.

Check for updates

ORIGINAL RESEARCH

Longitudinal Changes and Association of Respiratory Symptoms with Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm)

The Nagahama Study

Mariko Kogo[1], Susumu Sato[1,2], Shigeo Muro[4], Hisako Matsumoto[1,5], Natsuko Nomura[1], Tsuyoshi Oguma[1], Hironobu Sunadome[2], Tadao Nagasaki[2], Kimihiko Murase[2], Takahisa Kawaguchi[3], Yasuharu Tabara[3,6], Fumihiko Matsuda[3], Kazuo Chin[3,7], and Toyohiro Hirai[1]

[1]Department of Respiratory Medicine, [2]Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, and [3]Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; [4]Department of Respiratory Medicine, Nara Medical University, Nara, Japan; [5]Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kindai University, Osaka, Japan; [6]Graduate School of Public Health, Shizuoka Graduate University of Public Health, Shizuoka, Japan; and [7]Division of Sleep Medicine, Department of Sleep Medicine and Respiratory Care, Nihon University School of Medicine, Chiyoda, Japan

ORCID IDs: 0000-0002-9626-1090 (S.S.); 0000-0002-3231-7841 (T.N.).

Abstract

Rationale: Subjects with preserved ratio impaired spirometry (PRISm) experience increased respiratory symptoms, although they present heterogeneous characteristics. However, the longitudinal changes in these symptoms and respiratory function are not well known.

Objectives: To investigate PRISm from the viewpoint of respiratory symptoms in a longitudinal, large-scale general population study.

Methods: The Nagahama study included 9,789 inhabitants, and a follow-up evaluation was conducted after 5 years. Spirometry and self-administered questionnaires regarding respiratory symptoms, including prolonged cough, sputum and dyspnea, and comorbidities were conducted.

Results: In total, 9,760 subjects were analyzed, and 438 subjects had PRISm. Among the subjects with PRISm, 53% presented with respiratory symptoms; dyspnea was independently associated with PRISm. Follow-up assessment revealed that 73% of the subjects with PRISm with respiratory symptoms were consistently symptomatic, whereas 39% of the asymptomatic subjects with PRISm developed respiratory symptoms within 5 years. In addition, among subjects with respiratory symptoms without airflow limitation at baseline, PRISm was a risk factor for the development of airflow limitation independent of smoking history and comorbidities.

Conclusions: This study demonstrated that 53% of the subjects with PRISm had respiratory symptoms; dyspnea was a distinct characteristic of PRISm. Approximately three-fourths of the symptomatic subjects with PRISm consistently complained of respiratory symptoms within 5 years. Together with our result that PRISm itself is an independent risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease among subjects with respiratory symptoms, the clinical course of subjects with PRISm with symptoms requires careful monitoring.

Keywords: pulmonary function test; airflow limitation; dyspnea

(Received in original form January 20, 2023; accepted in final form August 9, 2023)

This study was funded by a university grant; a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan (25293141, 26670313, 26293198, 17H04182, 17H04126, 17H04123, 18K18450, 20H03690, 21K16117, and 23K07638); and grants from the Center of Innovation Program and the Global University Project from the Japan Science and Technology Agency, Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), under grant numbers dk0207006, dk0207027, ek0109070, ek0109283, ek0109196, ek0109348, kk0205008, ek0210066, ek0210096, ek0210116, le0110005, and wm0425018. This research was also supported by grants from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology; the Intractable Respiratory Diseases and Pulmonary Hypertension Research Group from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H29-intractable diseases-general-027 and JPMH20FC1027); the Special Health Check-Up Research Group from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (R3-Comprehensive Research on Life-Style Related Diseases including Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus-21FA1004); the Takeda Medical Research Foundation; the Mitsubishi Foundation; the Daiwa Securities Health Foundation; the Sumitomo Foundation; the Research Foundation for Healthy Ageing; and the Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants, and Research on Regional Medical Care (H28-iryo-ippan-016, H30-iryo-ippan-009). The Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine is funded by grants from Philips Respironics, Fukuda Denshi, Fukuda Lifetec Keiji, and ResMed provided to Kyoto University. The Department of Sleep Medicine and Respiratory Care, Division of Respiratory Medicine, Nihon University, is funded by grants from Philips, Fukuda Denshi, Fukuda Lifetec Tokyo, and ResMed provided to Nihon University. This was not an industry-supported study.

Ann Am Thorac Soc Vol 20, No 11, pp 1578–1586, Nov 2023
Copyright © 2023 by the American Thoracic Society
DOI: 10.1513/AnnalsATS.202301-050OC
Internet address: www.atsjournals.org

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

日本人閉塞性睡眠時無呼吸に対するアトモキセチンとオキシブチニンの併用療法に関する検討

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

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）に対する有効な薬物療法はこれまでない。2019 年アメリカ人 OSA 患者を対象としたアトモキセチン（ATO）、オキシブチニン（OXY）の併用治療が有効であるという報告がなされた。アトモキセチン（ATO）はノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、シナプス間のノルアドレナリン、ドパミンを増加させる。オキシブチニン（OXY）はアセチルコリン（Ach）の働きを阻害する抗コリン薬である。本研究は日本人 OSA 患者を対象として同併用治療の有効性を検証することを目的とした。既報と異なり日本人 OSA に対して内服併用療法は有意な AHI の改善を示さなかったが、睡眠構築には有意な変化を示した。ATO は REM 睡眠を減少する効果があるとされている。本被験者は REM 睡眠が極端に減少しており 2 名を除いて REM 睡眠が消失していた。ATO の代謝を阻害する CYP2D6*10 遺伝子がアジア人において多く発現しているとされ、今回被験者の ATO 濃度が高くなり睡眠が浅くなったため睡眠構築に変化がみられ既報と異なる結果となった可能性があった。

共同研究者：
木内達、寺田二郎、坂尾誠一郎、越川謙、佐々木剛、杉山淳比古、佐藤峻、佐久間典子、安部光洋、鹿野幸平、葉山奈美、士子優樹、小澤義人、池田忍、鈴木拓児

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）に対する有効な薬物療法はこれまでない。2019 年アメリカ人 OSA 患者を対象としたアトモキセチン（ATO）、オキシブチニン（OXY）の併用治療が有効であるという報告がなされた。アトモキセチン（ATO）はノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、シナプス間のノルアドレナリン、ドパミンを増加させる。オキシブチニン（OXY）はアセチルコリン（Ach）の働きを阻害する抗コリン薬である。本研究は日本人 OSA 患者を対象として同併用治療の有効性を検証することを目的とした。日本人 OSA に対して ATO と OXY 併用療法は AHI を改善させなかった。ATO の減量や覚醒閾値を変化させる薬剤の追加で日本人 OSA においても奏功する可能性が示された。

B. 研究方法

OSA の診断を受け治療歴のある、ないしは治療中の患者 18 名を対象とした。各患者 2 回ポリソムノグラフィー（PSG）検査を実施した。1 回は眠前 30 分前に ATO、OXY を内服して PSG を実施し、もう 1 回は内服せずに PSG を実施した。内服なしでの PSG をコントロールとして、内服後の PSG との比較解析を行った。主要評価項目は無呼吸低呼吸指数（AHI）平均値の改善が得られるか、副次評価項目は SpO_2 最低値の改善が得られるのか、睡眠構築が改善されるか、また安全性の評価項目は有害事象の発生頻度とした。前向きランダム化クロスオーバー試験として実施した。

C. 研究結果

18 名が試験に参加し 17 名が試験を完遂した。AHI 平均値の差、SpO_2 最低値の差には有意差を認めなかっ

た。睡眠構築においては N1（$p < 0.0001$）、N2（$p = 0.03$）、REM（$p < 0.0001$）、睡眠効率（$P = 0.02$）で有意差を認めた。有害事象に関しては 1 名に軽度の嘔気が認められた。既報と異なり日本人 OSA に対して内服併用療法は有意な AHI の改善を示さなかったが、睡眠構築には有意な変化を示した。

D. 考察

ATO は REM 睡眠を減少する効果があるとされている。本被験者は REM 睡眠が極端に減少しており 2 名を除いて REM 睡眠が消失していた。ATO の代謝を阻害する CYP2D6*10 遺伝子がアジア人において多く発現しているとされ、今回被験者の ATO 濃度が高くなり睡眠が浅くなったため睡眠構築に変化がみられ既報と異なる結果となった可能性があった。

E. 結論

日本人 OSA に対して ATO と OXY 併用療法は AHI を改善させなかった。ATO の減量や覚醒閾値を変化させる薬剤の追加で日本人 OSA においても奏功する可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文

Kinouchi T, Terada J, Sakao S, Koshikawa K, Sasaki T, Sugiyama A, Sato S, Sakuma N, Abe M, Shikano K, Hayama N, Siko Y, Ozawa Y, Ikeda S, Suzuki T, Tatsumi K. Effects of the combination of atomoxetine and oxybutynin in Japanese patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled crossover trial. Respirology. 2023;28(3):273-280. doi:10.1111/resp.14383.

Check for updates

Received: 27 May 2022 | Accepted: 12 September 2022

DOI: 10.1111/resp.14383

ORIGINAL ARTICLE

Respirology | WILEY

Effects of the combination of atomoxetine and oxybutynin in Japanese patients with obstructive sleep apnoea: A randomized controlled crossover trial

Toru Kinouchi[1] | Jiro Terada[1] | Seiichiro Sakao[1] | Ken Koshikawa[1] | Tsuyoshi Sasaki[2] | Atsuhiko Sugiyama[3] | Shun Sato[1] | Noriko Sakuma[1] | Mitsuhiro Abe[1] | Kohei Shikano[1] | Nami Hayama[1] | Yuki Shiko[4] | Yoshihito Ozawa[4] | Shinobu Ikeda[5] | Takuji Suzuki[1] | Koichiro Tatsumi[1]

[1]Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

[2]Department of Child Psychiatry, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

[3]Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

[4]Biostatistics Section, Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

[5]Department of Laboratory Center, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

Correspondence
Jiro Terada
Email: jirotera@chiba-u.jp

Funding information
Clinical Research Initiation Fund of Chiba University Hospital (CREATION Fund of CUH 2019)

Associate Editor: Safwan Badr;
Senior Editor: Chris Grainge

Abstract

Background and Objective: The possibility of combination therapy with atomoxetine (ATO) and oxybutynin (OXY) has been suggested for obstructive sleep apnoea (OSA). However, the effectiveness of this treatment remains uninvestigated in Japanese OSA patients. Therefore, we performed a randomized, crossover, phase II, single-centre prospective trial to examine the effects of ATO–OXY therapy in Japanese OSA patients.

Methods: In total, 17 OSA patients participated in this study. The effects of one night of 80-mg ATO plus 5-mg OXY administration were compared with those of no medication administered before sleep. The primary and secondary outcomes comprised the apnoea–hypopnoea index (AHI) and nadir SpO_2, SpO_2 drop time and sleep architecture, respectively. The safety endpoints included drug side effects and adverse events.

Results: The values of AHI, nadir SpO_2, 3% oxygen desaturation index (ODI), 4% ODI, and SpO_2 drop time of <90% did not significantly differ between patients receiving ATO–OXY administration and no medication. Sleep architecture exhibited a significant change: ATO–OXY increased sleep stage N1 ($p < 0.0001$) and decreased stage N2 ($p = 0.03$), rapid eye movement ($p < 0.0001$) and sleep efficiency ($p = 0.02$). However, the subanalysis demonstrated an obvious decrease in AHI in five responder patients. Total sleep time and basal sleep efficiency tended to be lower in the responders compared with nonresponders ($p = 0.065$). No patients experienced severe adverse events or side effects.

Conclusion: Overall, ATO–OXY therapy does not reduce AHI in Japanese OSA patients, although AHI was decreased in a proportion of patients. Future studies for identifying treatment response group characteristics are warranted.

KEYWORDS
atomoxetine, Japanese patients, obstructive sleep apnoea, oxybutynin

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnoea (OSA) is a common disorder that involves repeated hypopnoeas and apnoeas caused by the narrowing or obstruction of the upper airway during sleep.[1,2] Recent findings have revealed multifactorial pathophysiology, including a collapsible pharyngeal airway (anatomical factors), elevated loop gain (unstable respiratory control), the dilator muscles in the upper airway with poor response during sleep and a lower respiratory arousal threshold (waking up with slight airway narrowing).[3–5] Since various OSA-associated mechanisms induce progressive atherosclerosis formation and exacerbate the risk of cerebrovascular and ischemic heart diseases,[3,6] the incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events is considerably increased in individuals with severe untreated OSA compared with those without OSA.[5,7] However, despite the multifactorial mechanisms and clinical importance of OSA, few treatment options are available.

 © 2022 Asian Pacific Society of Respirology.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に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　講師

研究要旨

- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, CTEPH）に対する抗凝固療法は CTEPH において最も基本的かつ重要な治療であるが、食事制限や頻回な採血を必要とするワルファリンのみが診療ガイドラインで推奨されており、これらのワルファリンのデメリットを克服した直接経口抗凝固薬（Direct Oral Anticoagulants, DOAC）の安全性と有効性に関するエビデンスは確立されていない。
- 本研究では、世界で初めて CTEPH 患者の肺高血圧症の進展抑制に対する直接経口抗凝固薬エドキサバンの有効性と安全性を、全国 11 施設による第 III 相医師主導治験によって示した。

A. 研究目的

本邦発の直接経口抗凝固薬であるエドキサバンを CTEPH 患者の肺高血圧症の進展抑制に対して適応拡大することを目的とする。

B. 研究方法

AMED 臨床研究・治験推進研究事業として、2021 年 1 月より「慢性血栓塞栓性肺高血圧症を対象としたエドキサバンの有効性及び安全性を検証するワルファリン対照、多施設共同ランダム化比較第Ⅲ相医師主導治験 KABUKI trial」（治験調整医師・AMED 研究代表者　九州大学病院循環器内科　阿部弘太郎講師、九州大学病院治験責任医師　細川和也助教）を開始した（図 1）。全国 11 の治験実施医療機関（九州大学病院、杏林大学医学部附属病院、東邦大学医療センター大橋病院、東北大学病院、神戸大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、国際医療福祉大学三田病院、東京医科大学病院、北海道大学病院）で実施し、2022 年 4 月に目標症例数である 74 症例の登録を完了し、2023 年 3 月末に症例観察を終了した。

本治験では、ワルファリンを内服中の CTEPH 患者を、エドキサバンまたはワルファリン群に分け、1 年後の肺血管抵抗の変化や、経過中の出血や血栓症の発症などを観察評価した。

C. 研究結果

エドキサバンを内服群の 48 週後の肺血管抵抗は、ワルファリン群の肺血管抵抗と比べて悪化はなく(図２)、大出血や血栓症の発生も、2 群間で差を認めなかった。以上より、CTEPH 患者の肺高血圧症の進展抑制において、エドキサバンのワルファリンに対する非劣性が証明され、安全性についても臨床上問題がないことが確認された。

D.考察

今後の課題としては、本研究では PEA や BPA などの有効な治療前の患者も登録可能であったが、48 週間の観察期間中は非介入ということもあり、登録された患者すべてが血行動態の改善していた。したがって、重症な CTEPH に対するエドキサバンとワルファリンの有効性と安全性については、CTEPH AC registry などの

大規模登録研究データベースなどの解析で明らかにする必要がある。

E.結論

本試験は、CTEPH に対する DOAC の有効性と安全性を検証した世界初の治験であり、ガイドラインに資する研究結果といえる。

【図 1】

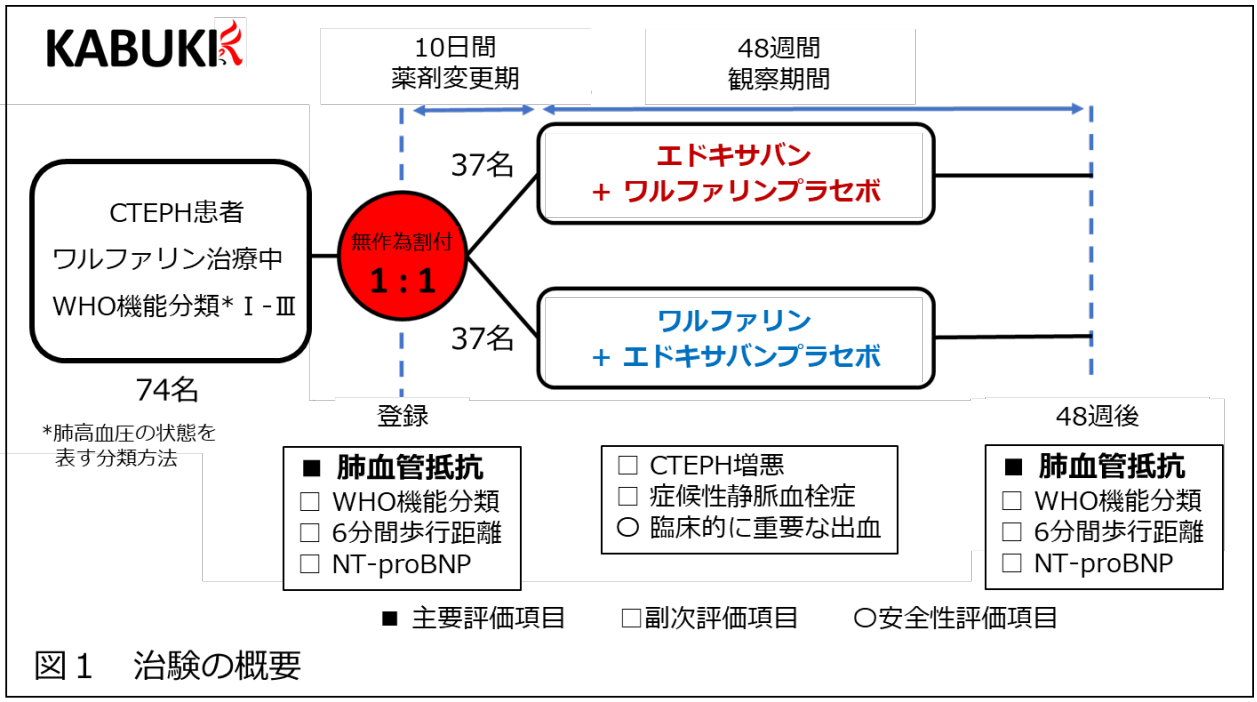


図 1　治験の概要

【図 2】

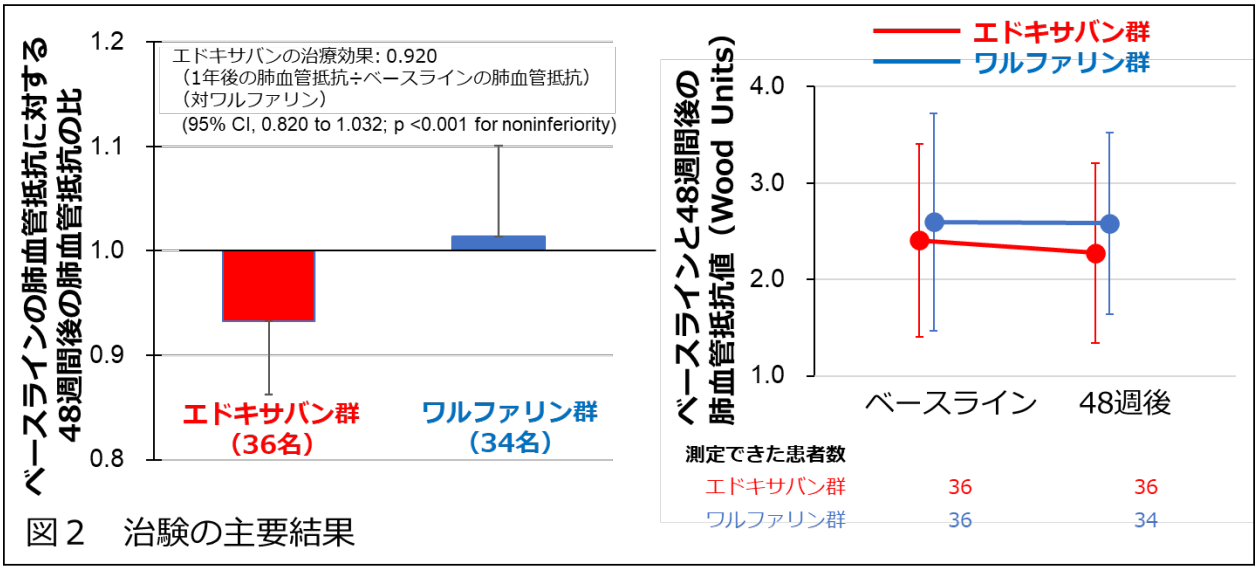


図 2　治験の主要結果

F.研究発表

1. 本研究は、2023 年 11 月 13 日の米国心臓病協会（AHA）総会での口頭発表と同日(日本時間 2023 年 11 月 14 日(火)午前 3 時)に循環器領域で最も権威のある Circulation 誌に掲載された。

2. 論文

(1) Hosokawa K, Watanabe H, Taniguchi Y, Ikeda N, Inami T, Yasuda S, Murohara T, Hatano M, Tamura Y, Yamashita J, Tatsumi K, Tsujino I, Kobayakawa Y, Adachi S, Yaoita N, Minatsuki S, Todaka K, Fukuda K, Tsutsui H, Abe K; KABUKI Investigators. A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Warfarin-Controlled Trial of Edoxaban in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: KABUKI Trial. Circulation. 2024;149:406–409.

(2) Hosokawa K, Abe K, Funakoshi K, Tamura Y, Nakashima N, Todaka K, Taniguchi Y, Inami T, Adachi S, Tsujino I, Yamashita J, Minatsuki S, Ikeda N, Shimokawahara H, Kawakami T, Ogo T, Hatano M, Ogino H, Fukumoto Y, Tanabe N, Matsubara H, Fukuda K, Tatsumi K, Tsutsui H. Long-term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension using direct oral anticoagulants and warfarin: a Japanese prospective cohort study. J Thromb Haemost. 2023;21(8):2151-2162.

(3) Hosokawa K, Abe K, Kishimoto J, Inami T, Ikeda N, Taniguchi Y, Minatsuki S, Muyohara T, Yasuda S, Tamura Y, Tatsumi K, Kobayakawa Y, Todaka K, Tsutsui H. Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Study Protocol of A Multicenter, Randomized, Warfarin-Controlled Trial; KABUKI Trial. BMJ Open. 2022;12(7):e061225.

Circulation

Check for updates

RESEARCH LETTER

A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Warfarin-Controlled Trial of Edoxaban in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: KABUKI Trial

Kazuya Hosokawa, MD; Hiroko Watanabe, MSc; Yu Taniguchi, MD; Nobutaka Ikeda, MD; Takumi Inami, MD; Satoshi Yasuda, MD; Toyoaki Murohara, MD; Masaru Hatano, MD; Yuichi Tamura, MD; Jun Yamashita, MD; Koichiro Tatsumi, MD; Ichizo Tsujino, MD; Yuko Kobayakawa, MD; Shiro Adachi, MD; Nobuhiro Yaoita, MD; Shun Minatsuki, MD; Koji Todaka, MD; Keiichi Fukuda, MD; Hiroyuki Tsutsui, MD*; Kohtaro Abe, MD*; on behalf of KABUKI Investigators

In patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), lifelong anticoagulation with vitamin K antagonists is recommended by experts to prevent recurrent pulmonary embolism and worsening of CTEPH.[1] Data from randomized controlled trials on direct oral anticoagulants for CTEPH are lacking.

The KABUKI trial (Clinical Trial to Investigate Safety and Efficacy of Edoxaban in Patients With CTEPH) was a phase 3, investigator-initiated, multicenter, single-blind, randomized, warfarin-controlled, noninferiority trial to evaluate the efficacy and safety of edoxaban, a Factor Xa inhibitor, in subjects with CTEPH. The study design and protocol have been reported.[2] Eleven Japanese institutions participated in this study. Eligible patients had CTEPH with World Health Organization functional class I to III and had been on warfarin for at least 3 months before enrollment. Patients who had undergone reperfusion therapy (including pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty) and were being treated with pulmonary vasodilators were also eligible. The target international normalized ratio for warfarin dose adjustment adopted in this trial was 1.5 to 2.5, considering Japanese guidelines.[3] The daily dose of edoxaban (60 mg for body weight ≥60 kg, 30 mg for body weight <60 kg) was the same as that used for preventing venous thromboembolism. The study was approved by the institutional review board and subjects provided informed consent. The primary outcome was the ratio of pulmonary vascular resistance (PVR, Wood Units) at week 48 to PVR at baseline. Secondary outcomes were clinical worsening of CTEPH (death, CTEPH-related hospitalization, rescue reperfusion treatment, initiation or dose escalation of pulmonary vasodilator, and ≥15% reduction in 6-minute walk distance with worsening World Health Organization functional class), World Health Organization functional class, 6-minute walk distance, and N-terminal pro–B-type natriuretic peptide level. Incidence of symptomatic venous thromboembolism and D-dimer level were prespecified exploratory outcomes. Safety outcome was clinically relevant bleeding, including major bleeding.[4] Clinical worsening of CTEPH

Key Words: anticoagulants ■ factor Xa Inhibitors ■ hypertension, pulmonary ■ randomized controlled trial ■ thromboembolism ■ warfarin

Correspondence to: Kazuya Hosokawa, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-Ku, Fukuoka, 812-8582, Japan. Email hosokawa.kazuya.712@m.kyushu-u.ac.jp
*H. Tsutsui and K. Abe contributed equally.
This work was presented as an abstract at AHA Scientific Sessions on November 11–13, 2023.
For Sources of Funding and Disclosures, see page 408.
© 2023 The Authors. *Circulation* is published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited, the use is noncommercial, and no modifications or adaptations are made.
Circulation is available at www.ahajournals.org/journal/circ

Downloaded from http://ahajournals.org by on May 30, 2024

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension

研究分担者　伊波　巧
杏林大学 医学部循環器内科学 学内講師

研究要旨

背景：肺動脈性肺高血圧症（PAH）の徴候は労作時呼吸困難であり、それに伴う運動耐容能の低下である。血行動態が改善した PAH 患者でも運動耐容能が低下していることがあるが、中枢および末梢の因子が運動耐容能に及ぼす影響は不明である。我々は、薬物治療後に血行動態が正常化した PAH 患者において、運動能力と換気効率に寄与する因子を探索した。

方法と結果：安静時の平均肺動脈圧が 30mmHg 以下の PAH 患者 82 例（年齢：中央値 46［四分位範囲、39-51］歳、男性：女性：23：59）を登録した。右心カテーテルを用いた心肺運動負荷試験により、6 分間歩行距離と最大酸素消費量で示される運動能力と、分時換気量対二酸化炭素排出量の勾配(VE/VCO_2 slope)で示される換気効率を評価した。平均肺動脈圧は 21（17～25）mmHg、6 分間歩行距離は 530（458～565）m、最大酸素消費量は 18.8（14.8～21.6）mL/min./kg であった。6 分間歩行距離を最もよく予測した多変量モデルには、最大負荷時動脈混合静脈酸素量差（β=0.46、P<0.001）が含まれ、最大酸素消費量の予測因子には、最大負荷時心拍出量（β=0.72、P<0.001）、最大負荷時動脈混合静脈酸素量差（β=0.56、P<0.001）、安静時平均肺動脈圧（β=-0.25、P=0.026）が含まれた。VE/VCO_2 slope を最もよく予測したパラメータは、安静時平均肺動脈圧（β=0.35、P=0.041）であった。大腿四頭筋の筋力は、運動能力（6 分間歩行距離：ρ=0.57、P<0.001；最大負荷時酸素消費量：ρ=0.56、P<0.001）と中等度の相関があり、換気効率（ρ=-0.32、P=0.007）とは弱い相関があった。結論：血行動態が正常化した PAH 患者における運動耐容能の低下には、中枢および末梢因子が密接に関係している。

共同研究者：飛田和基、合田あゆみ、照屋浩司、西田悠一郎、竹内かおり、菊池華子、河野隆志、田代祥一、山田深、佐藤徹、副島京子

A. 研究目的

内科的治療後に血行動態が正常化した PAH の低リスク患者において、侵襲的運動負荷試験を用いて、運動能力（6 分間歩行距離［6-MWD］、最大酸素消費量［Peak VO_2］）および換気効率（分時換気量対二酸化炭素排出量勾配[VE/VCO_2 slope]）に寄与する因子を同定することである。また、血行動態および機能的パラメータと骨格筋力との関係も明らかにした。

B. 研究方法

2013 年 5 月から 2021 年 3 月までの間に、右心カテーテル検査（RHC）による心肺運動負荷試験を受け、安静時 PAP がほぼ正常（≦30mmHg）であった PAH 患者を対象とした。これらのデータは臨床ルーチンで記録されたもので、解析はレトロスペクティブであった。除外基準は以下の通り：膠原病組織疾患に伴う PAH（運動耐容能は様々な因子の影響を受ける）、高 mPAP（＞30mmHg）、安静時肺動脈楔入圧（PAWP）上昇（≧15mmHg）。ランプ法に従い、電磁ブレーキ付きサイクルエルゴメーター（Nuclear Imaging Table with Angio Ergometer; Lode BV, Groningen, The Netherlands）を用いて、臥位で症状制限のある漸増的心肺

運動負荷試験を行った。サイクリング中、患者の脚は高くしていた。テストは、3 分間の休息時間、エルゴメーター設定 10W（60rpm）での 3 分間のウォームアップ、6 秒ごとに 1W ずつ運動負荷を増加させるテスト（合計 10W/分）で構成された。筋力測定は、膝伸展筋力を、ハンディダイナモメーター（μTas F-1；アニマ社、東京、日本）を用い、メーカーの指示に従い、標準化された方法で測定した。患者にはダイナモメータの足を取り付けたベンチに座ってもらい、膝関節と股関節を 90°の角度に曲げたままダイナモメータを患者の下腿遠位部に固定した。大腿四頭筋の等尺性最大筋力値を両下肢について 2 回測定し、大きい方の値を記録した後、左右の大腿四頭筋筋力値を平均した。トルク(N・m)は、ピーク力(N)×機械的腕長(cm)/100 で算出した。機械的腕長は足関節から膝関節までの距離で表した。最後に、値を体重で割って正規化した。

C. 研究結果

82 例（年齢：46［39-51］歳、女性：59［72%］）のデータを解析した。PAH の病態は、特発性（N=67）、遺伝性（N=2）、門脈性（N=5）、心房中隔欠損症（修復後）（N=5）、薬剤性（N=2）、HIV 関連（N=1）であった。世界保健機関（WHO）の機能クラス I と II の患者割合はそれぞれ 95%と 5%であった。外来酸素療法を必要とした患者は 16 例（20%）であった。プロスタグランジン I2 の静脈内投与、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ V 型阻害薬、経口プロスタサイクリンアナログ、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の処方率はそれぞれ 57%、90%、59%、23%、23%であった。診断から運動負荷試験までの期間の中央値は 96 ヵ月（48～144 ヵ月）であった。初診時の mPAP は 50（41-62）mmHg、6-MWD は 426（280-514）m であった。心肺運動負荷試験時の安静時では、mPAP 21(17-25)mmHg、CO 4.9(4.4-6.0)L/min、PVR 2.3(1.5-3.4)Wood units であり、ほぼ正常な血行動態を示唆した。6-MWD の中央値は 530（458-565）m であった。大腿四頭筋筋力は 1.3（1.1-1.6）N・m/kg であり、健常者と比較して筋力低下が示唆された。

6-MWD は女性（β=-0.29、P=0.013）、ヘモグロビン値（β=0.26、P=0.037）、最大負荷時動脈混合静脈酸素量較差[C（a-v）O_2]（β=0.46、P<0.001）と関連していた。Peak VO_2 は、女性（β=-0.39、P<0.001）、安静時 mPAP（β=-0.46、P<0.001）および PVR（β=-0.36、P=0.001）、mPAP/CO slope（β=-0. 23、P=0.039）、最大負荷時 SaO_2（β=0.28、P=0.012）と CO（β=0.55、P<0.001）、最大負荷時 C(a-v)O_2（β=0.50、P<0.001）であった。VE/VCO2 slope は、安静時 mPAP（β=0.39、P<0.001）および PVR（β=0.27、P=0.013）、最大負荷時 C(a-v)O_2（β=-0.22、P=0.044）と関連していた。

多変量回帰分析の結果、6-MWD を最もよく予測した多変量モデルには、最大負荷時 C(a-v)O_2（β=0.46、P<0.001）と女性（β=-0.23、P=0.033）が含まれていた。一方、Peak V O_2 を最もよく予測したモデルには、最大負荷時 CO（β=0.72、P<0.001）、最大負荷時 C(a-v) O_2（β=0.56、P<0.001）、安静時 mPAP（β=-0.25、P=0.026）が含まれていた。VE/VCO_2 slope を最もよく予測したパラメータは、安静時の mPAP であった（β=0.35、P=0.041）。モデルの分散インフレーション因子はすべて<2 であった。

D. 考察

本研究により、血行動態が正常化した低リスクの PAH 患者において、6-MWD は筋酸素抽出量と強く相関し、Peak V O_2 は末梢および血行動態パラメータと相関し、換気パラメータ（VE/VCO_2 slope）は主に血行動態機能と相関することが明らかになった。大腿四頭筋力は運動能力と中等度の相関を示し、換気効率とは弱い相関を示した。このことは、末梢機能が血行動態的に正常化した PAH 患者の運動耐容能に影響を及ぼす可能性を示唆している。さらに、大腿四頭筋力は、低リスク患者においても血行動態パラメータと相関していた。本研究により、低リスク PAH 患者における 6-MWD、Peak VO_2、および VE/VCO_2 slope の主な要因が明らかになった。中枢および末梢の因子は運動耐容能の低下に密接に関係している。

E. 結論

PAH 患者における 6-MWD は末梢因子に大きく影響される可能性があり、Peak VO_2 は血行力学的因子と

末梢因子に関連することが示された。対照的に、VE/VCO_2slope は血行動態因子に関連している。血行動態が正常化した低リスクの PAH 患者では、中枢性因子と末梢性因子の両方が運動不耐性に関与している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文

Tobita K, Goda A, Teruya K, Nishida Y, Takeuchi K, Kikuchi H, Inami T, Kohno T, Tashiro S, Yamada S, Satoh T, Soejima K. Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Heart Assoc. 2023 Jun 6;12(11):e026890.

Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

Kazuki Tobita, PT, PhD; Ayumi Goda, MD, PhD; Koji Teruya, MD, PhD; Yuichiro Nishida, PT, MSc; Kaori Takeuchi, MD; Hanako Kikuchi, MD; Takumi Inami, MD, PhD; Takashi Kohno, MD, PhD; Syoichi Tashiro, MD, PhD; Shin Yamada, MD, PhD; Toru Satoh, MD, PhD; Kyoko Soejima, MD, PhD

BACKGROUND: The symptom for identification of pulmonary arterial hypertension (PAH) is dyspnea on exertion, with a concomitant decrease in exercise capacity. Even patients with hemodynamically improved PAH may have impaired exercise tolerance; however, the effect of central and peripheral factors on exercise tolerance remains unclear. We explored the factors contributing to exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with hemodynamically normalized PAH after medical treatment.

METHODS AND RESULTS: In total, 82 patients with PAH (age: median 46 [interquartile range, 39–51] years; male:female, 23:59) and mean pulmonary arterial pressure ≤30 mm Hg at rest were enrolled. The exercise capacity, indicated by the 6-minute walk distance and peak oxygen consumption, and the ventilatory efficiency, indicated by the minute ventilation versus carbon dioxide output slope, were assessed using cardiopulmonary exercise testing with a right heart catheter. The mean pulmonary arterial pressure was 21 (17–25) mm Hg, and the 6-minute walk distance was 530 (458–565) m, whereas the peak oxygen consumption was 18.8 (14.8–21.6) $mL{\cdot}min^{-1}{\cdot}kg^{-1}$. The multivariate model that best predicted 6-minute walk distance included peak arterial mixed venous oxygen content difference (β=0.46, P<0.001), whereas the best peak oxygen consumption predictors included peak cardiac output (β=0.72, P<0.001), peak arterial mixed venous oxygen content difference (β=0.56, P<0.001), and resting mean pulmonary arterial pressure (β=−0.25, P=0.026). The parameter that best predicted minute ventilation versus carbon dioxide output slope was the resting mean pulmonary arterial pressure (β=0.35, P=0.041). Quadriceps muscle strength was moderately correlated with exercise capacity (6-minute walk distance; ρ=0.57, P<0.001; peak oxygen consumption: ρ=0.56, P<0.001) and weakly correlated with ventilatory efficiency (ρ=−0.32, P=0.007).

CONCLUSIONS: Central and peripheral factors are closely related to impaired exercise tolerance in patients with hemodynamically normalized PAH.

Key Words: 6-minute walk distance ■ exercise capacity ■ hemodynamics ■ muscle strength ■ pulmonary arterial hypertension ■ ventilatory efficiency

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by a progressive increase in pulmonary artery pressure (PAP) and pulmonary vascular resistance (PVR), eventually leading to right heart failure and death.[1] Although PAH-specific therapies have recently been established to improve patient survival,[2] there are cases wherein exercise intolerance persists despite these treatments; therefore, it is common to encounter patients with PAH and clinically normal hemodynamics who have decreased physical capacity. Moreover, exercise intolerance is associated with a decline in quality of life.[3]

Although the pathophysiology underlying exercise intolerance is usually characterized by central and peripheral factors, several peripheral abnormalities have

Correspondence to: Ayumi Goda, Department of Cardiovascular Medicine, Kyorin University Hospital, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan. Email: ayumix34@yahoo.co.jp

This article was sent to Alexandros Briasoulis, MD, PhD, Guest Editor, for review by expert referees, editorial decision, and final disposition.

For Sources of Funding and Disclosures, see page 9.

© 2023 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

JAHA is available at: www.ahajournals.org/journal/jaha

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Lymphangioleiomyomatosis 患者におけるシロリムス治療と感染症合併

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・客員研究員

研究要旨

Lymphangioleiomyomatosis(LAM)患者の標準的治療薬であるシロリムスは免疫抑制作用により細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があるとされている。45 歳、女性が、LAM に罹患しシロリムス療法を 1mg/日で開始し半年後 2mg/日に増加した段階で MABS-PD を発症した。MABS-PD は抗菌剤治療で治療されその後、遅れて肺移植登録を行った。私たちの知る限り、これは肺移植前のシロリムス投与 LAM 患者における NTM-PD の発症に関する最初の症例報告であった。

A. 研究目的

LAM 患者の標準的治療薬であるシロリムスは免疫抑制作用により細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があるとされているが、シロリムス投与中の感染合併については詳細は不明である。最近、我々はシロリムス投与中に発症した *Mycobacterium abscessus* 肺疾患(MABS-PD)を経験したので他の感染の報告と併せて報告する。

B. 研究方法

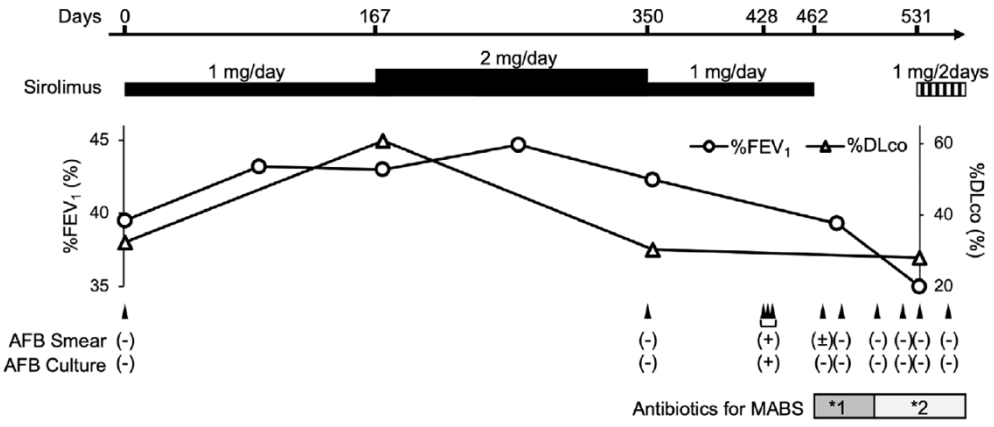
Mycobacterium abscessus を合併した LAM 患者の症例報告と、LAM 患者の非結核性抗酸菌症とシロリムス服用中の感染症合併について考察する。

C. 研究結果

(1) 症例

45 歳、女性。LAM に罹患しシロリムス療法を 1mg/日で開始し半年後 2mg/日に増加し MABS-PD を発症した。MABS-PD はアジスロマイシン、アミカシン、イミペネム/シラスタチン、シタフロキサシン、ファロペネムによりコントロールされた。その後、肺移植登録を行った。私たちの知る限り、これは肺移植前のシロリムス投与 LAM 患者における NTM-PD の発症に関する最初の症例報告であった。

図 1 臨床経過



D. 考察

NTM-PD の中で、*Mycobacterium abscessus* 肺疾患（MABS-PD）は、重篤で難治性の感染症の 1 つである。肺移植後の LAM 患者で MABS-PD 発症した報告は 1 例あるものの(Ose et.al. Surgical Case Reports (2019)5:11)、シロリムス投与で LAM 患者に発症した MABS-PD は初めての報告である。シロリムスは抗菌作用も有しているが免疫抑制作用のため感染症発症のリスクと考えられるが、重症の LAM 患者にとって NTM-PD の早期診断と最適な治療は重要である。

E. 結論

シロリムス投与中に発症した MABS-PD を報告し、シロリムス投与感染合併について考察した。

F. 研究発表

1. 論文

Yanagisawa A, Takimoto T, Kurahara Y, Tsuyuguchi K, Yoshida S, Hirose M, Inoue Y, Arai T. A Case of Lymphangioleiomyomatosis Showing the Development of Mycobacterium abscessus subsp. massiliense Infection During Sirolimus Therapy. Intern Med. 2023 Nov 27. Online ahead of print. doi: 10.2169/internalmedicine.2847-23.

2. その他

厚労科研難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班. リンパ脈管筋腫症（LAM）診療の手引き 2022

Internal Medicine
The Japanese Society of Internal Medicine

doi: 10.2169/internalmedicine.2847-23
Intern Med Advance Publication
http://internmed.jp

[CASE REPORT]

A Case of Lymphangioleiomyomatosis Showing the Development of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* Infection During Sirolimus Therapy

Atsushi Yanagisawa[1], Takayuki Takimoto[1], Yu Kurahara[2], Kazunari Tsuyuguchi[2], Shiomi Yoshida[2], Masaki Hirose[2], Yoshikazu Inoue[2,3] and Toru Arai[2]

Abstract:

Among nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases (NTM-PDs), *Mycobacterium abscessus* species pulmonary disease (MABS-PD) is one of the most severe and intractable infections. We herein report a 45-year-old woman with advanced lymphangioleiomyomatosis (LAM) who developed MABS-PD while undergoing sirolimus therapy. MABS-PD was immediately controlled using antibiotic therapy, although the patient's lung transplant registration was significantly delayed. To our knowledge, this is the first case report on the development of NTM-PD in a patient with LAM before lung transplantation. This case suggests that the early diagnosis and optimal treatment of NTM-PD are crucial in patients with advanced LAM.

Key words: Lymphangioleiomyomatosis, *Mycobacterium abscessus* species, Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, Sirolimus

(Intern Med Advance Publication)
(DOI: 10.2169/internalmedicine.2847-23)

Introduction

Mycobacterium abscessus species (MABS) represent a group of nontuberculous mycobacteria (NTM) that are ubiquitous in soil and water (1). NTM-pulmonary disease (NTM-PD) is prevalent among middle-aged and elderly women (2). MABS-pulmonary disease (MABS-PD) is exceptionally antimicrobial-resistant compared to other NTM-PDs, and the management of these infections remains challenging (3, 4). The prevalence of MABS-PD has dramatically increased in recent years in Japan, partly due to aging of the population, and countermeasures are urgently needed (5, 6).

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a slow-progressing systemic disease that mainly affects women and is characterized by irreversible cystic lung destruction, abdominal tumors, and chylous fluid accumulation. Infiltration of metastatic neoplastic smooth muscle-like cells, known as LAM cells, is involved in the pathogenesis of the disease (7). LAM cells contain mutationally inactivated tuberous sclerosis complex tumor suppressor genes, which inappropriately activate mechanistic target of rapamycin (mTOR) signaling and induce uncontrolled LAM cell growth (8). Sirolimus exerts an antitumor effect by inhibiting mTOR signaling and is a first-line treatment for symptomatic patients with LAM (9, 10). This drug also has immunosuppressive effects, and upper respiratory tract infection has been reported as a common side effect of sirolimus therapy for LAM (9, 10). Lung transplantation should be considered for patients with advanced LAM whose respiratory function has deteriorated despite medical therapy. However, strong immunosuppressive therapy is needed to prevent transplant rejection; therefore, infection represents a critical threat for lung transplant recipients (11).

We herein report a case of LAM that developed into MABS-PD during sirolimus therapy.

[1]Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Japan, [2]Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Japan and [3]Department of Internal Medicine, Osaka Anti-Tuberculosis Association Osaka Fukujuji Hospital, Japan
Received: August 30, 2023; Accepted: October 3, 2023; Advance Publication by J-STAGE: November 27, 2023
Correspondence to Dr. Toru Arai, toarai1192296@gmail.com

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈内膜摘除術と肺動脈バルーン形成術の併用による長期予後

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　心臓血管内科部門 肺循環科・部長

研究要旨

背景：慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する肺動脈内膜剥離術（PEA）後の早期および長期の成績は、いくつかの大規模施設によって確立されているが、術後残存肺高血圧症が術後の臨床パラメーターに及ぼす影響については不明な点が多い。本研究の目的は、施設における PEA の手術成績を調査し、残存肺高血圧に対するバルーン肺動脈形成術（BPA）の追加の有効性を評価することである。

患者と方法：2000 年から 2020 年の間に国立循環器病研究センターで CTEPH に対して PEA を施行した 222 例（57.7±12.9 歳，女性 141 例）をレトロスペクティブに検討した。

結果：術前の平均肺動脈圧（mPAP）は 45.6±9.7mmHg、肺血管抵抗（PVR）は 1062±451dyne*sec/cm-5 であった。術後の mPAP（23.4±11mmHg、204 例、P＜0.001）および PVR（419±291dyne*sec/cm-5、199 例、P＜0.001）は PEA 後に有意に改善していた。2011 年以降、62 人の患者（28%）が PEA 後に BPA を受け、14 人が PEA 後 1 ヵ月でカテコラミン依存性残存 PH を、32 人が PEA 後 1 年で残存 PH を伴い予定された BPA を施行し、そして 16 人が残存 PH を伴わない症候性患者であった。それらの患者の mPAP は、PEA によって有意に改善し（48.1±7.7→32.0±10.2mmHg、P＜0.001）、BPA 後にはさらに改善した（33.8±11.1→26.5±9.1mmHg、P＜0.001）。

結論：PEA は、肺血行動態に即時的かつ大幅な改善をもたらし、長期生存率も良好であった。さらに、術後 BPA は、残存 PH の有無にかかわらず、適格患者の術後臨床パラメーターを改善した。

キーワード：バルーン肺血管形成術；慢性血栓塞栓性肺高血圧症；長期；肺動脈内膜剥離術。

A. 研究背景と目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する肺動脈内膜剥離術（PEA）後の早期および長期の成績は、いくつかの大規模施設によって確立されているが、術後残存肺高血圧症が術後の臨床パラメーターに及ぼす影響については不明な点が多い。本研究の目的は、施設における PEA の手術成績を調査し、残存肺高血圧に対するバルーン肺動脈形成術（BPA）の追加の有効性を評価することである。

B. 研究方法

2000 年から 2020 年の間に国立循環器病研究センターで CTEPH に対して PEA を施行した 222 例（57.7±12.9 歳，女性 141 例）をレトロスペクティブに検討した。

C. 研究結果

術前の平均肺動脈圧（mPAP）は 45.6±9.7mmHg、肺血管抵抗（PVR）は 1062±451dyne*sec/cm-5 であった。術後の mPAP（23.4±11mmHg、204 例、P＜0.001）および PVR（419±291dyne*sec/cm-5、199 例、P＜0.001）は PEA 後に有意に改善していた。2011 年以降、62 人の患者（28%）が PEA 後に BPA を受け、14 人が PEA 後 1 ヵ月でカテコラミン依存性残存 PH を、32 人が PEA 後 1 年で残存 PH を伴い予定された BPA を施行し、そして 16 人が残存 PH を伴わない症候性患者であった。それらの患者の mPAP は、PEA によって有意に改善し（48.1±7.7→32.0±10.2mmHg、P＜0.001）、BPA 後にはさらに改善した

（33.8±11.1→26.5±9.1mmHg、P＜0.001）。

D. 考察

CTEPH は生命を脅かす予後不良の疾患である。最近、PH の治療に有効な血管拡張薬がいくつか開発され、薬物療法のみで生存率が改善した。一方、中枢型 CTEPH に対しては、血管拡張薬や BPA による代替治療戦略が確立されているものの、PEA が依然としてゴールドスタンダードである。Jenkins らは、PEA の手術成績と施設の症例数との関係を発表しており、年間 50 例以上の症例数の多い施設では、5%以下の院内死亡率を達成している 。しかし、日本では、肺塞栓症や CTEPH の年間発生率(人口 100 万人あたりそれぞれ 6.7 例、1.9 例/年)が欧米諸国と比較して著しく低いため、PEA は年間 60～70 例程度しか施行されていない。このような背景から、BPA は CTEPH において徐々に重要な役割を果たすようになり、日本では一般的な手技となった。PEA と内科的および/またはカテーテルベースの介入を組み合わせた集学的アプローチは、早期および長期的に許容できる結果をもたらすことができる。BPA は PH の重症度を改善し、重篤な合併症の発生率を有意に減少させることができる。最近、CTEPH に対する PEA を伴わない単独 BPA の有効性が報告されたが、症候性患者に対する BPA の可能性は十分に検討されていない。手術成績をさらに向上させるためには、術前 BPA を橋渡し療法として活用するトータルマネジメントが有益と考えられる。

E. 結論

PEA は、肺血行動態に即時的かつ大幅な改善をもたらし、長期生存率も良好であった。さらに、術後 BPA は、残存 PH の有無にかかわらず、適格患者の術後臨床パラメーターを改善した。

F. 研究発表

1. 論文

Nishiyama M, Inoue Y, Sasaki H, Seike Y, Aoki T, Ueda J, Tsuji A, Ogo T, Matsuda H, Sakaguchi T. Long-term outcomes of combined pulmonary endarterectomy and additional balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2023 May;71(5):291-298.

General Thoracic and Cardiovascular Surgery (2023) 71:291–298
https://doi.org/10.1007/s11748-022-01872-w

ORIGINAL ARTICLE

Long-term outcomes of combined pulmonary endarterectomy and additional balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Masayuki Nishiyama[1,3] · Yosuke Inoue[1] · Hiroaki Sasaki[1] · Yoshimasa Seike[1] · Tatsuo Aoki[2] · Jin Ueda[2] · Akihiro Tsuji[2] · Takeshi Ogo[2] · Hitoshi Matsuda[1] · Taichi Sakaguchi[3]

Received: 30 May 2022 / Accepted: 6 September 2022 / Published online: 21 September 2022
© The Author(s), under exclusive licence to The Japanese Association for Thoracic Surgery 2022

Abstract

Background The early and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy (PEA) for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) have been established by several high-volume centers, but the impact of postoperative residual pulmonary hypertension affecting postoperative clinical parameters remains unclear. This study aims to investigate the institutional surgical results of PEA and to evaluate the efficacy of additional balloon pulmonary angioplasty (BPA) for residual pulmonary hypertension.

Patients and methods We retrospectively reviewed 222 patients (57.7 ± 12.9 years old, 141 female) who underwent PEA for CTEPH at the National Cerebral and Cardiovascular Center between 2000 and 2020.

Results The preoperative mean pulmonary artery pressure (mPAP) was 45.6 ± 9.7 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) was 1062 ± 451 dyne*sec/cm^{-5}. Postoperative mPAP (23.4 ± 11 mmHg, 204 patients, $P < 0.001$) and PVR (419 ± 291 dyne*sec/cm^{-5}, 199 patients, $P < 0.001$) significantly improved after PEA. Since 2011, 62 patients (28%) underwent BPA after PEA for "catecholamine dependent" residual PH 1 month after PEA in 14, "scheduled" BPA with residual PH 1 year after PEA in 32, and 16 "symptomatic" patients without residual PH. Their mPAP had significantly improved by PEA (48.1 ± 7.7 to 32.0 ± 10.2 mmHg, $P < 0.001$), and further improved (33.8 ± 11.1 to 26.5 ± 9.1 mmHg, $P < 0.001$) after BPA.

Conclusions PEA provided immediate and substantial improvements in pulmonary hemodynamics and favorable long-term survival. In addition, postoperative BPA improved postoperative clinical parameters for eligible patients regardless of the presence of residual PH.

Keywords Chronic thromboembolic pulmonary hypertension · Pulmonary endarterectomy · Long-term · Balloon pulmonary angioplasty

Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a long-term chronic disease caused by organized thrombi obstructing the pulmonary arteries and is associated with respiratory failure. In patients with mean pulmonary artery pressure (mPAP) exceeding 50 mmHg, the 5-year survival is reported to be as low as 10% [1].

Pulmonary endarterectomy (PEA) has been one of the definitive treatment procedures, and long-term results are well-established by several authors, including the San Diego group [2]. Recently, balloon pulmonary angioplasty (BPA) is recommended as a solution for patients with residual pulmonary hypertension (PH) [3]. However, only a few reports discuss the long-term outcomes of postoperative BPA for

✉ Hitoshi Matsuda
hitmat_0706@ncvc.go.jp

1 Department of Cardiovascular Surgery, National Cerebral and Cardiovascular Center, 6-1, Kishibe-shimmachi, Suita, Osaka 564-8565, Japan

2 Department of Cardiovascular Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

3 Department of Cardiovascular Surgery, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo, Japan

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

肺移植待機患者における健康状態の変化とアウトカムの関係

研究分担者　小賀　徹
川崎医科大学・呼吸器内科学・主任教授

研究要旨

本邦において、肺移植における臓器不足は深刻であり、移植待機時間が長くなり、移植待機中の死亡は大きな問題である。我々は、先行研究において、日本臓器移植ネットワークに登録した 197 人の肺移植患者における 5 年間の待機死亡に関連する因子を検討し、肺移植登録時の健康状態が重要であることを見出した。今回の研究では、健康状態の 1 年の変化と、死亡も含めたその後のアウトカムとの関係についての検討を行った。方法は、健康状態の指標として St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)を使用し、その 1 年間の変化と関連因子、特に、死亡と入院に着目して分析した。前記患者のうち、1 年目の評価で待機中の 108 人を対象とした。中央値 468 日の追跡期間中に、28 人が死亡し、54 人が肺移植を受けた。変数選択的多変量解析において、SGRQ の 1 年のスコアの変化は、待機死亡と有意に関連し、1 年後に健康状態の悪化した 43 人は、悪化のなかった 61 人より、その後の追跡期間における入院と死亡のリスクが有意に高かった。結論として、肺移植登録時の健康状態が 1 年間で悪化した患者群は、そうでない患者群より、その後に入院や死亡の可能性があり、待機期間中に健康状態を維持改善する方策が、待機中の入院死亡リスクの減少のために必要である。

A. 研究目的

肺移植待機患者は、きわめて重症な呼吸器疾患を背景にもち、身体的、精神的、社会的に健康状態は障害されている。また、臓器不足の状態が続き、移植待機期間が長期化する中で、待機中死亡は大きな問題である。我々は、先行研究において、日本臓器移植ネットワークに肺移植登録した際の、健康状態が待機中死亡の予測因子となることを発表したが（Ikeda M, et al. Respir Res 2021;22:116）、今回の検討では、待機中の健康状態の悪化が、その後の死亡や入院のアウトカムを予測すると仮説をたて、それらの関係性について分析するのを目的とした。

B. 研究方法

2009 年から 2015 年の間に京都大学、岡山大学、東北大学で肺移植登録された 203 人の患者のうち、長期追跡に合致した 197 人を登録した。患者背景、呼吸機能、6 分間歩行試験、患者報告アウトカムを評価した。健康状態として、呼吸器疾患特異的な St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)の質問票を使用した。SGRQ は、もともとは喘息・COPD という気道疾患における健康状態評価のために開発されたが、その後、多くの呼吸器疾患で使用が検証され、肺移植待機患者においても検証されている。健康状態は、1 年後にも再評価し、患者の予後（入院、生死）は 1 年後から毎年 4 年後まで続けて評価した。

C. 研究結果

197 人の登録患者のうち、37 人が死亡し、32 人が肺移植（7 人が脳死、25 人が生体）をうけ、20 人は最初の一年の間に脱落し、108 人が 1 年目の評価に生存待機患者であった。基礎疾患は、うち 48 人が間質性肺疾患、14 人が閉塞性細気管支炎、13 人がリンパ脈管筋腫症、8 人が肺高血圧、8 人がＣＯＰＤ，8 人が気管支拡張症、それ以外が 9 人であった。108 人の背景は、年齢 47 歳、ＢＭＩ 18.8kg/m^2 (いずれも中央

値)であり、1 年間で SGRQ 総スコアは 1.82 悪化していた。

108 人のうち、1 年後以降の追跡期間中に（中央値 469 日)、28 人が死亡し、54 人が肺移植を受け、26 人がなお待機患者であった。単変量 Cox 比例ハザードモデル解析においては、待機中死亡と関連する因子として、高齢、間質性肺疾患、SGRQ スコア、ならびに、1 年間の SGRQ スコアの変化、が統計学的に有意であった(p<0.05)。1 年間の SGRQ スコアの変化の臨床的意義を評価するために、年齢、間質性肺疾患、1 年間のＳＧＲＱ総スコアの変化の 3 因子を説明変数として、変数選択的多変量 Cox 比例ハザードモデル解析を実施すると、1 年間の SGRQ 総スコアの変化と間質性肺疾患が、死亡と有意に関連していた（HR(ハザード比)=1.02, p=0.043 と HR=2.78, p=0.017)。

加えて、1 年間に SGRQ が 4 ポイント（＝MCID, SGRQ の臨床的に意義のある最小差）悪化した 43 人の群と、悪化しなかった 61 人の群（4 人はデータ欠落）とに分けてみたところ、悪化した群は 1 年間の間に有意に入院が多かった(46.5%対 26.2%、p=0.038)。2 年生存率、4 年生存率は、前群で 66.2%と 46.4%、後群で 81.3%と 72.5%であった。健康状態が悪化した群は、悪化しなかった群と比較して、有意に生命予後が悪かった(p=0.026)。

D. 考察

我々は、以前に、肺移植登録時に健康状態不良な待機患者は待機中死亡と関連することを発表したが、引き続き今回は、登録後 1 年で SGRQ の変化が MCID を超える悪化群と、そうでなかった群で、1 年間の入院率や、4 年間の生存率が、有意に悪化していることを証明し、肺移植待機患者における健康状態の変化の臨床的意義を初めて証明した。ここから、肺移植待機患者において、定期的に健康状態を評価し、維持・改善していくことが推奨され、その時々の数値だけではなく、変化にも意味がある。また総スコアのみではなく、症状、活動、影響のいずれのコンポーネントにおいても、待機中死亡と関連していたことから、患者の健康の症候的、身体的、社会的、精神的の悪化のいずれも影響しうることが示唆された。したがって、我々は、疾患の患者への影響に関して多角的に注視する必要がある。

肺移植待機患者は、様々な背景疾患を含むヘテロな集団である。この患者群は、呼吸機能も著明に低下し、背景因子も多様なため、換気障害も閉塞性や拘束性が混在し、混合性も多く、呼吸機能において重症度を相対的に評価するのが困難になりうる。このような患者群においてはむしろ、健康状態が重症度の指標となりうることが、我々の先行研究（Ikeda M, et al. Respir Res 2021;22:116）と今回の研究で示唆できるといえる。

米国では、LAS(lung allocation system)が肺移植の分配に有効に活用され、移植待機中の死亡を軽減させるのに有用に働いていることが報告されているが、現在の日本では LAS のようなシステムはない。興味深いことに、ＬＡＳは、健康状態や呼吸困難といった主観の要素が含まれてはいない。日本でそのようなシステムの構築が今後行われるであろうが、健康状態の評価は移植待機患者の死亡リスク評価にも有用に使用しうる指標であると考えられる。

我々は、かつて肺移植待機患者の健康状態の寄与因子を検討し、精神状態（不安・うつ)、呼吸困難、運動能力が重要であった（Tokuno J, et al. Can Respir J 2020;2020:4912920）。健康状態を維持するには、薬物治療だけではなく、呼吸リハビリテーション、栄養療法、カウンセリング、といった包括的な医療介入が必要であろう。

E. 結論

登録後の 1 年間に健康状態の悪化した肺移植待機患者は、悪化しなかった待機患者より、その後の入院（1 年間）や死亡（4 年間）の可能性が高かった。健康状態を評価するのは容易であり、健康状態を定期的に評価することが、予後不良の患者を検出するのに有用かもしれない。肺移植待機期間中に健康状態を維持や改善するような方策が、待機中の入院や死亡を減ずるために必要である。

F. 研究発表

1. 論文

Ikeda M, Wakatsuki Y, Oga T, Tokuno J, Sugimoto S, Ishihara M, Okada Y, Akiba M, Kayawake H, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Ohsumi A, Nakajima D, Hamaji M, Kimura J, Chen-Yoshikawa TF, Date H. One-year change in the health status predicts the subsequent hospitalization and mortality in patients waitlisted for lung transplantation in Japan. Respir Investig. 2023 Jul;61(4):478-484.

RESPIRATORY INVESTIGATION 61 (2023) 478–484

Available online at www.sciencedirect.com

Respiratory Investigation

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

Original article

One-year change in the health status predicts the subsequent hospitalization and mortality in patients waitlisted for lung transplantation in Japan☆

Masaki Ikeda [a], *Yusuke Wakatsuki* [a], *Toru Oga* [b,*], *Junko Tokuno* [a], *Seiichiro Sugimoto* [c], *Megumi Ishihara* [c], *Yoshinori Okada* [d], *Miki Akiba* [e], *Hidenao Kayawake* [a], *Satona Tanaka* [a], *Yoshito Yamada* [a], *Yojiro Yutaka* [a], *Akihiro Ohsumi* [a], *Daisuke Nakajima* [a], *Masatsugu Hamaji* [a], *Jumpei Kimura* [a], *Toyofumi F. Chen-Yoshikawa* [f], *Hiroshi Date* [a]

[a] *Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan*
[b] *Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan*
[c] *Organ Transplant Center, Okayama University Hospital, Okayama, Japan*
[d] *Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan*
[e] *Division of Organ Transplantation, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan*
[f] *Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 25 December 2022
Received in revised form
16 March 2023
Accepted 1 April 2023
Available online 15 May 2023

Keywords:
Lung transplantation
Waitlist mortality
Health-related quality of life
St. George's Respiratory Questionnaire

ABSTRACT

Background: Poor health-related quality of life (HRQL) at the registration for lung transplantation is related to waitlist mortality. We investigated the relationship between 1-year change in HRQL and subsequent outcomes in patients waitlisted for lung transplantation.
Methods: In a 5-year longitudinal study, we analyzed the factors related to waitlist mortality in 197 lung transplant patients registered on the Japan Organ Transplant Network. HRQL was assessed using St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), and factors related to changes in SGRQ scores were evaluated after 1 year. We assessed the relationship between the 1-year change in SGRQ score and subsequent mortality or hospitalization.
Results: Among 197 patients, 108 remained waitlisted during the first-year assessment. During the median follow-up period of 469 d, 28 patients died, and 54 underwent lung transplantation. Univariate Cox proportional hazards analysis revealed that the changes in all components and total score of the SGRQ after 1 year were associated with waitlist mortality ($p < 0.05$). Stepwise multivariate analysis revealed that the 1-year changes in

☆ HRQL, health-related quality of life; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; LAS, lung allocation score; LDLLT, living-donor lung lobar transplantation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; FVC, forced vital capacity; FEV_1, forced expiratory volume in 1 s; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; ILD, interstitial lung disease; MCID, minimal clinically important difference.

* Corresponding author. Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School, 577, Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-0192, Japan.
E-mail address: ogato@med.kawasaki-m.ac.jp (T. Oga).

https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.04.004
2212-5345/© 2023 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

陽圧呼吸療法にて抑制されない睡眠時無呼吸を有する慢性心不全患者の臨床転帰

研究分担者　葛西隆敏
順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学 准教授

研究要旨

心不全患者に合併する睡眠時無呼吸(SA)は予後悪化と関連するが、陽圧呼吸療法による SA の抑制が心血管イベントリスクの軽減に有効か否かはいまだ明らかではない。大規模臨床試験の事後解析などから、陽圧呼吸療法の一つである持続気道陽圧(CPAP)によって抑制されない中枢性 SA(CSA)を有する症例は予後不良とされていることから、CPAP で抑制されない SA(CSA のみならず閉塞性 SA[OSA]も含む)は心不全患者の予後悪化と関連するか否かを検証した。観察研究のデータを後ろ向きに解析し、CPAP を導入された慢性心不全患者を対象に、CPAP 使用下での無呼吸低呼吸指数(AHI)≥15(抑制されない SA: unsuppressed SA)か<15 で二群に分け、全死亡と心不全再入院に関しての予後を比較した。その結果、27 名の unsuppressed SA を含む 111 名の慢性心不全で CPAP が導入された SA を有する患者を 36.6 ヶ月追跡し、unsuppressed SA の予後が不良であり、多変量解析でも unsuppressed SA は予後悪化リスクに関連することを確認した(ハザード比 2.30; p=0.011)。これらの結果から CSA のみならず SA 全体でも CPAP で抑制されない SA を有する慢性心不全患者の予後は不良であると考えられる。

A. 研究目的

心不全はいまだ死亡率の高い疾患であり、死亡リスクに関与する患者要因や合併症を同定することが重要と考えられている。睡眠時無呼吸(SA)はそのような合併症の一つであり、実際にSAを有する心不全患者の予後は不良であることが報告されている。持続気道陽圧(CPAP)療法はSA、閉塞性SAおよび中枢性SAのいずれにおいても心機能の改善を来し、おそらく予後の改善にも寄与するものと考えられている。しかしながら、大規模臨床試験ではCPAPで有効に抑制されないCSA(unsuppressed CSA)の予後は不良であり、一つの研究において、unsuppressed CSAと予後悪化の関連性が示されている。また、CPAPで有効に抑制されない心不全のOSAについての検討はない。我々はCPAPで抑制されないOSAとCSAを含むSA(unsuppressed SA)が心不全患者の予後悪化と関連するとの仮説を立て、これを検証した。

B. 研究方法

虎の門病院でフォローされていた心不全で中等症以上の SA を有する連続症例を対象とした。組み入れ基準は LVEF<50%(HFmrEF または HFrEF)で NYHA≥II の慢性心不全で、過去一カ月以上前に適切な HF 治療薬が導入されており、無呼吸低呼吸指数(AHI)≥15、CPAP が導入されており導入 1 ヶ月後に CPAP 使用下で睡眠ポリグラフ検査(PSG)が行われている症例とした。除外基準は、年齢<20 または≥80 歳、担癌患者、神経学的後遺症のある脳卒中患者、重度の呼吸器疾患患者とした。これらを満たす患者を unsuppressed 群(CPAP 下 AHI≧15)と suppressed 群(CPAP 下 AHI<15)に分類し比較した。

睡眠検査としては終夜 PSG が行われ、AHI≧15 で≥50%が中枢性無呼吸低呼吸のものを CSA 優位と定義した。中等症以上の SA で CPAP 治療が提案され、個々の症例ごとに適切な圧設定が行われた。基本的に閉塞性呼吸イベントがしっかり抑制される圧で設定され 1 ヵ月在宅で使用し、CPAP 使用下での睡眠ポリグラフ検査が行われた。本研究ではこの 1 回目の検査データがベースラインデータとして用いられた。この CPAP 使用下での睡眠ポリグラフ検査後に CPAP を中止した症例は CPAP 脱落と判定された。

睡眠ポリグラフ検査データ以外に、BMI、血圧、心拍数、血漿 BNP レベル、血漿ノルエピネフリンレベル、NYHA クラス、基礎心疾患、心房細動(AF)合併の有無、投薬内容などのデータが収集された。死亡と心不全再入院の頻度が追跡され、この二つの複合を評価項目とした。
二群間のベースラインの背景因子が比較され、イベント回避生存曲線はKaplan-Meier法で描画され、Log-rank検定で比較された。多変量解析として比例ハザード分析が行われ、年齢、性別、BMI、基礎心疾患、NYHAクラス、血圧、心拍数、LVEF、BNP、ノルエピネフリン、CPAP下の睡眠検査指標、unsuppressedか否か、CPAPドロップアウトケースか否かを含む解析が行われた。

C. 研究結果

合計111例が組み入れられ、中央値36.6ヶ月の観察期間で50件のイベントが発生した。unsuppressed群は、suppressed群と比べ、年齢が高齢で、拡張期血圧が低く、血漿ノルエピネフリン濃度が高く、AFの合併が多かった。睡眠検査指標に関しては、診断PSGにおいてunsuppressed群のAHIが有意に高値で、中枢性イベントの割合も高く、実際にCSA優位症例が有意に多かった。また、unsuppressed群では深睡眠の割合が有意に低かった。CPAPによって、両群とも各指標の多くは改善した。CPAP下でのPSG検査の後の経過中、suppressed群の13例(15.5%)とunsuppressed群の7例(25.9%)がCPAPから脱落したが群間差は有意ではなかった(P=0.345)。イベント回避生存率はunsuppressed群で有意に不良であった(Log-rank検定 P<0.001)。多変量比例ハザード解析では、AFとCPAP脱落に加えて、unsuppressed群のイベント発生リスクが有意に高かった(ハザード比2.30、95%信頼区間1.21–4.38、P=0.011)。

D. 考察

本研究において我々は中等症以上の SA(OSA 優位、CSA 優位のいずれも含む)を有する慢性心不全患者で CPAP 下の AHI≧15 で定義される unsuppressed SA が、AF の合併と経過中の CPAP 脱落とともに不良な臨床転帰と関連することを示した。これまでの検討では心不全患者の SA は有害である可能性が示されてきた。これは無呼吸が繰り返されることによる覚醒、頻回な一過性低酸素/再酸素化エピソード、胸腔内圧の陰圧化、交感神経活性の後進が心負荷の後進につながることが影響していると考えられている。優位な OSA を有する心不全患者と、優位な CSA を有する心不全患者の約半数において、CPAP は無呼吸や低呼吸といった呼吸イベントを抑制し、心機能を改善することが示されており、潜在的に予後の改善につながると考えられている。しかしながら、優位な CSA を合併する心不全患者において、CPAP の予後への効果をみた前向き無作為化研究では、CPAP は死亡＋心移植＋心血管入院を合わせたイベントを減らすことはできなかった。興味深いことに、この研究の事後解析では、CPAP 下の AHI＜15 になった症例の予後は、AHI≧15 であった症例と比べ良好であった。本研究では、この事後解析のごとく、CPAP 下 AHI≧15 であった症例の予後は不良であったが、優位な CSA だけでなく OSA も含む心不全集団において、このことを示したことに新規性がある。

unsuppressed群で予後が不良であったことは、患者背景因子がunsuppressed群で不良であったことが影響した可能性がある。たとえば、unsuppressed群はやや高齢で、拡張期血圧が低く、血漿ノルエピネフリンが高値で、AFが多かったなど。実際に、多変量解析ではAFの合併が予後悪化に関与していたが、これと独立してunsuppressed群がリスク増加に関与していたことは注目に値する。また、unsuppressed群の診断PSGにおいて、肺うっ血がより重篤であることを示す、より重度のAHIと、より多いCSAイベントがより多かったことを考慮すると、unsuppressed SAは、より体液貯留傾向があり肺うっ血があることやより心機能が悪いなど心不全の状態がより不良であるから予後が悪いということを示している可能性もある。

Unsuppressed群では呼吸イベントの頻度を表すAHIが高値であっただけでなく、低酸素負荷もより顕著であり、近年、呼吸イベントの頻度でなく低酸素負荷の程度がより臨床転帰に負のインパクトを与える可能性が話題であることから注目されるが、本研究では低酸素負荷の指標そのものは臨床転帰の悪化と関連していなかった。これに関しては今後の研究成果で明らかにされていくものと思われる。

本研究成果の臨床応用と今後の展望として、中等症以上のSAを有する心不全患者においてCPAPを導入した後も、AHIの残存に関しての確認をしっかり行うことが重要なメッセージになると考えられる。PSGを複数回行うことは実臨床においては困難な場合も少なくないが、CPAPやその他の陽圧呼吸デバイスからAHIデータが抽出でき、比較的高い信頼性があることも報告されているので、これを利活用するのが現実的である。我々は以前の研究でunsuppressed SAに対して、CPAPをbi-level positive airway pressure (bi-level PAP)やadaptive servo-ventilation (ASV)などに切り替えることで、SAをしっかり抑制し心機能の改善が得られることを報告してきた。しかしながら、心不全患者において、このように十分にSAを抑制することが長期予後の改善につながることは示されていない。ASVに関しては、心不全のSAの抑制に関しては最も有効と考えられ、短期的な心機能改善も報告されているが、CSA優位なSAを有するHFrEFに対しての予後改善の効果を検証した無作為化試験(SERVE-HF試験)では、有効性を示すことができなかっただけでなく、副次評価項目ではあるが死亡率の増加の可能性が示された。CSA優位だけでなくOSA優位なSAも対象にしてHFrEF患者においてASVの予後への影響を検証するADVENT-HF試験でも、全体だけでなくOSA優位群、CSA優位群でも予後改善効果は示されなかった。しかしながら、CSA優位群はSERVE-HF試験の影響で予定していた症例数より少ない数しか組み入れられず検出力が低くなったことが結果に影響した可能性がある。一方で、ASVによる十分なAHIの抑制に関しては、少なくても死亡率を増やすことはなく、有意ではないかむしろ良い傾向がみられていることから、今後さらなる検証が期待される。

本研究の限界点としては、単施設の観察データの後ろ向き解析であることや、サンプルサイズが限られていることがあげられる。また、本研究は無作為化介入試験ではなくあくまで観察研究であるため、多変量解析で補正していても交絡因子の影響は否定できない。そのため、本研究結果の解釈においてはこれらの点を考慮に入れる必要がある。

E. 結論

本研究では、SA を有する慢性心不全に対しての CPAP 治療が導入されていても、CPAP 下で AHI<15 になっている症例に比べ、AHI≧15 の症例では予後が悪いことが示された。

F. 研究発表

1. 論文

Naito R, Kasai T, Tomita Y, Kasagi S, Narui K, Momomura SI. Clinical outcomes of chronic heart failure patients with unsuppressed sleep apnea by positive airway pressure therapy. Front Cardiovasc Med. 2023 Jun 16;10:1156353.

frontiers | Frontiers in Cardiovascular Medicine

TYPE Original Research
PUBLISHED 16 June 2023
DOI 10.3389/fcvm.2023.1156353

Clinical outcomes of chronic heart failure patients with unsuppressed sleep apnea by positive airway pressure therapy

Ryo Naito[1,2], Takatoshi Kasai[1,2,3]*, Yasuhiro Tomita[3], Satoshi Kasagi[3], Koji Narui[3] and Shin-Ichi Momomura[4]

[1]Department of Cardiovascular Biology and Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan, [2]Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan, [3]Sleep Center, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan, [4]Department of Medicine, Saitama Citizens Medical Center, Saitama, Japan

OPEN ACCESS

EDITED BY
Pietro Enea Lazzerini,
University of Siena, Italy

REVIEWED BY
Pengchao Tian,
Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, China
Paolo Sciarrone,
Gabriele Monasterio Tuscany Foundation (CNR), Italy

*CORRESPONDENCE
Takatoshi Kasai
kasai-t@mx6.nisiq.net

RECEIVED 01 February 2023
ACCEPTED 08 June 2023
PUBLISHED 16 June 2023

CITATION
Naito R, Kasai T, Tomita Y, Kasagi S, Narui K and Momomura S-I (2023) Clinical outcomes of chronic heart failure patients with unsuppressed sleep apnea by positive airway pressure therapy.
Front. Cardiovasc. Med. 10:1156353.
doi: 10.3389/fcvm.2023.1156353

COPYRIGHT
© 2023 Naito, Kasai, Tomita, Kasagi, Narui and Momomura. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction: Heart failure (HF) is an advanced stage of cardiac disease and is associated with a high rate of mortality. Previous studies have shown that sleep apnea (SA) is associated with a poor prognosis in HF patients. Beneficial effects of PAP therapy that is effective on reducing SA on cardiovascular events, were not yet established. However, a large-scale clinical trial reported that patients with central SA (CSA) which was not effectively suppressed by continuous positive airway pressure (CPAP) revealed poor prognosis. We hypothesize that unsuppressed SA by CPAP is associated with negative consequences in patients with HF and SA, including either obstructive SA (OSA) or CSA.
Methods: This was a retrospective observational study. Patients with stable HF, defined as left ventricular ejection fraction of ≤50%; New York Heart Association class ≥ II; and SA [apnea–hypopnea index (AHI) of ≥15/h on overnight polysomnography], treated with CPAP therapy for 1 month and performed sleep study with CPAP were enrolled. The patients were classified into two groups according to AHI on CPAP (suppressed group: residual AHI ≥ 15/h; and unsuppressed group: residual AHI < 15/h). The primary endpoint was a composite of all-cause death and hospitalization for HF.
Results: Overall, data of 111 patients including 27 patients with unsuppressed SA, were analyzed. The cumulative event-free survival rates were lower in the unsuppressed group during a period of 36.6 months. A multivariate Cox proportional hazard model showed that the unsuppressed group was associated with an increased risk for clinical outcomes (hazard ratio 2.30, 95% confidence interval 1.21–4.38, $p = 0.011$).
Conclusion: Our study suggested that in patients with HF and SA including either OSA or CSA, presence of unsuppressed SA even on CPAP was associated with worse prognosis as compared to those with suppressed SA by CPAP.

KEYWORDS

heart failure, unsuppressed sleep apnea, continuous positive airway pressure therapy, death, clinical outcome

Introduction

Heart failure (HF) is an advanced stage of cardiac disease and is associated with a high rate of mortality (1, 2). Detection of patients' backgrounds that contribute to an increased risk of mortality could aid in improving survival rates in HF patients. Several studies have reported that the presence of sleep apnea (SA) is associated with a poor prognosis in patients with HF

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

非特発性肺線維症・線維性間質性肺疾患で進行性肺線維症の患者における患者報告指標の変化

研究分担者　近藤　康博
公立陶生病院　副院長

研究要旨

線維性間質性肺疾患(FILD)の評価において、健康関連 QoL(HRQoL)は患者目線のさまざまな側面を捉えられるが、非特発性肺線維症（non-IPF）FILD 患者、特に進行性肺線維症（PPF）患者における HRQoL の変化は明らかではない。この研究は non-IPF FILD 患者で HRQoL が悪化するかどうかを明らかにし、PPF のある患者とない患者の間で HRQoL の変化の違いを評価することを目的とした。Non-IPF FILD を有する連続患者からデータを収集し、PPF を有する患者とそうでない患者の間で 2 年間にわたる HRQoL の年次変化を比較した。HRQoL 評価は SGRQ と CAT を用い、ベースラインとの比較を行った。

合計 396 人の non-IPF FILD 患者(年齢中央値 65 歳、男性 51.0%)が評価された。SGRQ および CAT スコア中央値は、それぞれ 29.6 および 11 であり、86 人(21.7%)が PPF であった。PPF ありの患者は SGRQ と CAT の両方とも有意に低下した(p<0.01)。PPF ありの患者の 40.0%および 35.7%、PPF のない患者の 11.7 および 16.7%が MCID を越えた低下を認めた。PPF は SGRQ と CAT 共に MCID 以上の悪化と有意に関連していた。

A. 研究目的

non-IPF FILD 患者で HRQoL が悪化するかどうかを明らかにし、PPF のある患者とない患者の間で HRQoL の変化の違いを評価する。

B. 研究方法

Non-IPF FILD を有する連続患者からデータを収集し、PPF を有する患者とそうでない患者の間で 2 年間にわたる HRQoL の年次変化を比較した。 HRQoL を評価するために、St George's respiratory questionnaire (SGRQ) と COPD assessment test (CAT) を使用した。 ベースラインからの 24 か月間における SGRQ および CAT スコアの変化は、mixed-effect model for repeated measures を使用して評価した。

C. 研究結果

Non-IPF FILD 患者、計 396 名を対象とした。 年齢中央値は 65 歳で、202 人（51.0%）が男性であった。 SGRQ スコアと CAT スコアの中央値は、それぞれ 29.6 と 11 であった。 86 人（21.7%）が PPF を示した。 SGRQ スコアと CAT スコアは共に、PPF のない患者と比較して、PPF のある患者では有意に悪化した (共に $p < 0.01$)。SGRQ および CAT スコアの臨床的に重要な低下が PPF 患者の 40.0%と 35.7%で観察され、PPF ではない患者では 11.7%と 16.7%だった。PPF は、SGRQ スコア（オッズ比 5.04、95%CI、2.61～9.76、p<0.01）および CAT スコア（オッズ比 2.78、95%CI、1.27～6.06、p=0.02）の臨床的に重要な悪化と有意に関連していた。

D. 考察

PPF 患者の 40%までが SGRQ と CAT スコアの有意な悪化を認めたという事実は、PPF 患者の大多数が有

意な悪化を経験していないことを示している。一方、PPF でない患者では、SGRQ と CAT スコアが有意に悪化したのは 15%程度であったことから、PPF でない患者では HRQoL が悪化する可能性は低いことが示された。我々の知る限り、本研究は PPF に焦点を当てた nonIPF FILD における SGRQ と CAT スコアの有用性を評価した最初の研究である。

SGRQ の変化量から、PPF を伴う non-IPF　FILD は、IPF と同様に HRQoL に影響を与えた可能性がある。IPF および non-IPF　FILD 患者における HRQoL を評価するための質問票はいくつかあるが、PPF に焦点を当てた non-IPF　ILD 患者における有用性についてはほとんど知られていない。HRQoL が肺機能とは無関係に予後に影響することや、PPF の基準が予後因子から定義されていることを考慮すると、HRQoL は PPF の基準の良い候補となるかもしれない。ただ HRQoL を PPF の基準に含めるべきかどうかについては、さらなる研究が必要である。

E. 結論

Non-IPF FILD および PPF 患者では、SGRQ および CAT スコアが大幅に悪化した。 PPF を評価する際には、HRQoL の評価を考慮する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文

Takei R, Matsuda T, Fukihara J, Sasano H, Yamano Y, Yokoyama T, Kataoka K, Kimura T, Suzuki A, Furukawa T, Fukuoka J, Johkoh T, Kondoh Y. Changes in patient-reported outcomes in patients with non-idiopathic pulmonary fibrosis fibrotic interstitial lung disease and progressive pulmonary fibrosis. Front Med (Lausanne). 2023 Jun 30;10:1067149.

frontiers | Frontiers in Medicine

TYPE Original Research
PUBLISHED 30 June 2023
DOI 10.3389/fmed.2023.1067149

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Marialuisa Bocchino,
University of Naples Federico II, Italy

REVIEWED BY
Elisabetta Cocconcelli,
University of Padua, Italy
Rodolfo P. Vieira,
Centro Universitário UniEvangélica, Brazil

*CORRESPONDENCE
Yasuhiro Kondoh
✉ kondoh@tosei.or.jp

RECEIVED 11 October 2022
ACCEPTED 01 June 2023
PUBLISHED 30 June 2023

CITATION
Takei R, Matsuda T, Fukihara J, Sasano H, Yamano Y, Yokoyama T, Kataoka K, Kimura T, Suzuki A, Furukawa T, Fukuoka J, Johkoh T and Kondoh Y (2023) Changes in patient-reported outcomes in patients with non-idiopathic pulmonary fibrosis fibrotic interstitial lung disease and progressive pulmonary fibrosis. *Front. Med.* 10:1067149.
doi: 10.3389/fmed.2023.1067149

COPYRIGHT
© 2023 Takei, Matsuda, Fukihara, Sasano, Yamano, Yokoyama, Kataoka, Kimura, Suzuki, Furukawa, Fukuoka, Johkoh and Kondoh. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Changes in patient-reported outcomes in patients with non-idiopathic pulmonary fibrosis fibrotic interstitial lung disease and progressive pulmonary fibrosis

Reoto Takei[1], Toshiaki Matsuda[1], Jun Fukihara[1], Hajime Sasano[1], Yasuhiko Yamano[1], Toshiki Yokoyama[1], Kensuke Kataoka[1], Tomoki Kimura[1], Atsushi Suzuki[2], Taiki Furukawa[2,3], Junya Fukuoka[4], Takeshi Johkoh[5] and Yasuhiro Kondoh[1]*

[1]Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, Seto, Japan, [2]Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, [3]Medical IT Center, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan, [4]Department of Pathology, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan, [5]Department of Radiology, Kansai Rosai Hospital, Amagasaki, Japan

Background: Health-related quality of life (HRQoL) captures different aspects of the fibrotic interstitial lung disease (FILD) evaluation from the patient's perspective. However, little is known about how HRQoL changes in patients with non-idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) FILD, especially in those with progressive pulmonary fibrosis (PPF). The aim of this study is to clarify whether HRQoL deteriorates in patients with non-IPF FILD and to evaluate the differences in the changes in HRQoL between those with and without PPF.

Methods: We collected data from consecutive patients with non-IPF FILD and compared annual changes in HRQoL over 2 years between patients with PPF and those without. The St George's respiratory questionnaire (SGRQ) and COPD assessment test (CAT) were used to assess HRQoL. Changes in the SGRQ and CAT scores for 24months from baseline were evaluated with a mixed-effect model for repeated measures.

Results: A total of 396 patients with non-IPF FILD were reviewed. The median age was 65 years and 202 were male (51.0%). The median SGRQ and CAT scores were 29.6 and 11, respectively. Eighty-six (21.7%) showed PPF. Both SGRQ and CAT scores were significantly deteriorated in patients with PPF compared to those without PPF ($p<0.01$ for both). Clinically important deterioration in the SGRQ and CAT scores were observed in 40.0 and 35.7% of patients with PPF and 11.7 and 16.7% of those without, respectively. PPF was significantly associated with clinically important deterioration in the SGRQ score (odds ratio 5.04; 95%CI, 2.61–9.76, $p<0.01$) and CAT score (odds ratio 2.78; 95%CI, 1.27–6.06, $p=0.02$).

Conclusion: The SGRQ and CAT scores were significantly deteriorated in patients with non-IPF FILD and PPF. Considering an evaluation of HRQoL would be needed when assessing PPF.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

部分加水分解グアーガムは、SU5416/低酸素ラットモデルにおける肺動脈高血圧症の進行を抑制する

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

この研究では、SU5416/低酸素ラットモデルを使用して、肺動脈性高血圧症の発症に対する部分加水分解グアーガム (PHGG) の影響を調査した。 我々の結果は、PHGG 治療が腸内細菌叢の組成の変化により肺高血圧症の発症と血管リモデリングを抑制することを示した。

共同研究者：重城喬行、細見 晃司、Jonguk Park、内藤亮、田邉信宏、國澤 純、巽浩一郎、鈴木拓児

A. 研究目的

肺動脈性高血圧症 (PAH) は、肺動脈圧と肺血管抵抗の上昇を特徴とする生命にかかわる疾患で、右心不全となり最終的には死に至る。肺動脈リモデリングは、肺動脈 (PA) の血管内膜における細胞増殖と中膜肥厚を特徴とし、PAH の病理学的所見である。リモデリングが進行すると肺動脈閉塞に至り、肺動脈圧がさらに上昇する。リモデリングは正常と異なる炎症反応によって誘発される。 しかし、炎症の起源とそのメカニズムは依然として不明である。

腸内細菌叢は、共生微生物の生態学的コミュニティであり、ビタミンの生成、腸管バリア機能と免疫系の維持に重要な役割を果たしている。 腸内細菌叢異常として知られる変化は、心血管疾患の発症に関連している。 腸内毒素症は、PAH 動物モデル、PAH および慢性血栓塞栓性肺高血圧症の患者で確認されている。腸内毒素症は腸管バリア機能を損ない、エンドトキシンやトリメチルアミン N-オキシドなどの腸内微生物由来の有毒物質の体循環への流入を促進する可能性がある。 これは全身性炎症および PAH における肺血管リモデリングの進行を誘発する可能性がある。

部分加水分解グアーガム (PHGG) は、Cyamopsis tetragonolobus の卵白から抽出された水様食物繊維である。PHGG は便秘と下痢に効果があり、数十年前から市場で入手可能である。PHGG は短鎖タンパク質の生産を増加させる。 我々は、PHGG を使用して腸内細菌叢の異常を改善すると、PAH の発症を軽減できる可能性があるとの仮説を立てた。

この研究は、PAH を有する動物モデルにおける PAH および血管リモデリングに対する PHGG の効果を評価することを目的とした。

B. 研究方法

方法の詳細はサポート情報で説明され、研究デザインは図 S1 に示されている(報告書未掲載)。まず成語集患のすべてのラットをランダムに 3 つのグループに分けた : 対照、SU5416/低酸素ラット（Su/Hx)、PHGG で処理した Su/Hx ラット（Su/Hx+G)。PHGG 粉末を 3%の濃度に希釈し、その溶液を飲料水として Su/Hx+G ラットに 4 週間供給した。 対照群と Su/Hx 群には、PHGG を含まない滅菌飲料水を全期間にわたって摂取させた。1 週間後、Su/Hx ラットおよび Su/Hx+G ラットに SU5416（20 mg/kg）を皮下注射し、低酸素状態（10%O_2）に 3 週間曝露した。4 週間後、すべての動物から糞便サンプルを収集し、30 分間凍結し、DNA を分離するまで保存した。 右心カテーテル検査を行って右心室収縮期圧（RVSP）を測定し

た。 右心肥大の指標となる、右心室と左心室および中隔の重量比（RV/LV+S）を計算した。 肺血管リモデリングの程度は、以前の報告に従って病理学的に定量化された。

採取した糞便サンプルから DNA を単離し、16S リボソーム リボ核酸の配列決定と分析を以前の報告に従って実施した 。詳細はサポート情報の方法に記載されている。

この研究は、千葉大学機器動物利用委員会によって承認された（承認番号 4-355 および 4-379）。 この研究は、千葉大学大学院医学系研究科実験動物センター動物研究委員会のガイドラインに従って実施された。

C. 研究結果

RVSP および RV/LV+S は、対照ラットよりも Su/Hx ラットの方が有意に高かった(図 1a、b)。閉塞性血管病変の割合は、対照ラットよりも Su/Hx ラットの方が有意に高く (図 1c)、これは 2 つのグループ間の血行力学的変化と一致していた。 PHGG は、Su/Hx グループと比較して、Su/Hx+G ラットの RVSP および RV / LV + S 値を減少させた（図 1a、b）。 これは、閉塞性血管病変の割合が Su/Hx グループよりも Su/Hx+G グループの方が有意に低かったという事実によって裏付けられた（図 1c）。 病理学的評価では、Su / Hx ラットの結腸の上皮層の萎縮も示されたが、これは Su / Hx + G ラットの PHGG 処理によって抑制された (図 1d–f)。 16S rRNA シーケンスにより、コントロール、Su/Hx、および Su/Hx+G グループ間で異なる腸内微生物叢の組成が示された (図 1g)。 主な座標分析では、3 つのグループ間で腸内細菌叢の組成が異なることも裏付けられた (図 1h)。ただし、α 多様性は 3 つのグループ間で異ならなかった。 Su/Hx グループと Su/Hx+G グループ間の腸内細菌叢の違いを特徴付けるために、線形判別分析の効果サイズを実行し、Su/Hx+G ラットで特徴付けられた 9 個の細菌と、Su/Hx ラットで特徴付けられた 12 個の細菌を明らかにした (図 1i)。 9 つの細菌のうち、Su / Hx + G グループのバクテロイダル S24-7 グループとアッカーマンシア属の相対存在量は、Su / Hx グループと比較して大幅に増加した (図 1j、k)。ただし、Su/Hx+G グループにおけるプレボテラ科 UCG-001、アセチノマキュラム、ルミノコッカス科 UCG-005、クリステンセンネラ科 R-7 グループ、およびルミノコッカス 2 の相対存在量は、Su/Hx グループのものと比較して大幅に減少した。

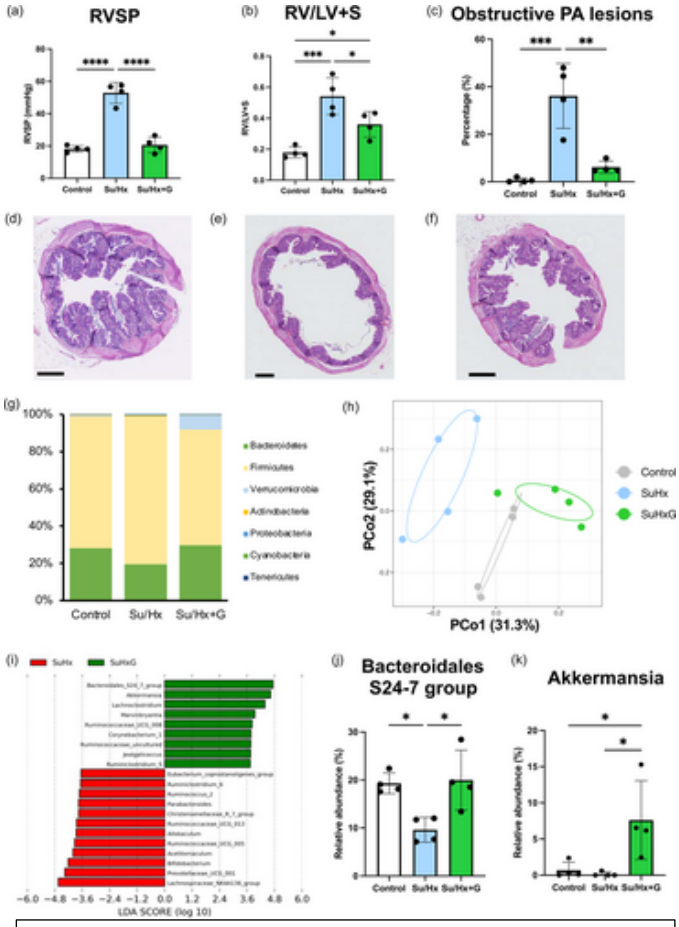


図 1 SU5416/低酸素ラットにおける肺動脈性肺高血圧症に対する部分加水分解グアーガムの効果

(a) 右心室収縮期圧 (RVSP)。(b) 右心室と左心室および中隔の重量の比 (RV/LV+S)。 (c) 肺野における閉塞性肺動脈の割合。(d) – (f) ヘマトキシリン エオシン染色で染色された結腸の代表的なスライス: (d) コントロール。 (e) Su/Hx; (f) Su/Hx+G 基。 (g) 腸内細菌叢の相対存在量の平均。 (h) 主座標分析 (多変量分散分析、$p < 0.005$)。 (i) Su/Hx および Su/Hx+G グループにおける線形判別分析の効果量。 LDA スコアの閾値は 3.5 でした。 コントロール、Su/Hx、および Su/Hx+G グループ間の細菌の相対存在量: バクテロイダル目 S24-7 グループ (j) およびアッカーマンシア属 (k)。 PHGG: 部分的に加水分解されたグアーガム。 Su/Hx: SU5416/低酸素; Su/Hx+G: PHGG で治療した Su/Hx ラット。 LDA : 線形判別分析。

D. 考察

この研究では、PHGG 投与が、腸内微生物叢組成の変化に関連する Su/Hx ラットにおける肺血管リモデリングの進行と RVSP の上昇を防止することを発見した。

PHGG は、腸内細菌叢の組成を変化させ、Su/Hx ラットの結腸の萎縮した上皮層を回復させた。 PHGG が上皮層およびムチン層への損傷を改善し、炎症反応を抑制できることが知られている。Sakakida らは、PHGG がラットのバクテロイダル目 S24-7 およびアッカーマンシア属の相対存在量を増加させ、腸のバリア機能を回復し、 そしてムチン層が厚くなり、これは我々の結果と一致している。 アッカーマンシア属とバクテロイダル目 S24-7 はムチンを代謝し、酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩などの短鎖脂肪酸を生成する。アッカーマンシア属は腸上皮細胞のトール様受容体 2 も活性化し、密着結合と腸管バリアを改善する。これらの細菌の増加は、PAH に対する PHGG の抑制効果に関連している可能性がある。

PHGG 投与は、Su/Hx ラットにおける PAH の発生を防止した。 私たちの以前の研究では、抗生物質を使用して腸内細菌叢を改変すると、Su/Hx ラットの肺高血圧症の発症が抑制されることが実証されており、腸内細菌叢の異常が PAH 発症の原因となっている可能性があることを示しており、腸内細菌叢の回復は PAH の新しい治療選択肢となる可能性がある。しかし、長期にわたる抗生物質治療は患者に害を及ぼす可能性があり、臨床状況に適用できるプレバイオティクス剤ではない。 PAH 患者における糞便微生物叢移植に関する第 I 相臨床研究が進行中であるが、この特定の集団におけるこのアプローチの安全性と実現可能性は試験が完了するまで不明のままである。 PHGG は臨床現場で広く使用されており、その安全性はすでに証明されている。 したがって、PHGG は将来 PAH の進行を予防するための選択肢となる可能性がある。

PHGG による細菌組成の変化の根底にある詳細なメカニズムは、我々の結果からは依然不明のままである。PHGG は、直鎖状に結合した 2 分子の d-マンノースと 1 分子の d-ガラクトース側鎖を持つガラクトマンナンであり、一般の腸内細菌が使用する前に β-ガラクトマンナーゼによって変性する必要がある。生体内での PHGG の変性メカニズムはまだ不明である。 しかし、in vitro 研究では、ルミノコッカス、ユーバクテリウム、ビフィズス菌など、β-ガラクトマンナーゼを持ついくつかの細菌が PHGG を発酵できることが示された。さらにアッカーマンシアおよびバクテロイデス S24-7 は PHGG を直接利用していないようである。 詳しいメカニズムは今後研究する必要がある。

この研究にはいくつかの制限があった。 第一に、ラットの腸内細菌叢の構成はヒトの腸内細菌叢と比較して全く異なるため、この結果が人間の PAH 患者に適用できるかどうかは不明である。この研究では、PAH に対する PHGG の効果は PAH 患者のみで調べられた。 動物モデルではあるが、人間の患者ではそうではない。 したがって、ヒトの PAH 患者に対する影響を調査する将来の臨床研究が必要である。 第二に、この研究で実証された PHGG の効果は予防的であったが、治療的ではなかった。 Su/Hx モデルの 0 ～ 3 週目は、正常状態から肺高血圧症への疾患進行の段階に相当する。PAH に対する PHGG の治療効果を評価するために、投与後 3 週間の Su/Hx ラットに PHGG を投与するさらなる実験が必要である。

E. 結論

結論として、PHGG 治療は Su/Hx 動物モデルにおける PAH の進行を抑制した。 PHGG による腸内細菌叢の改変は、肺動脈リモデリングおよび PAH の抑制に関連している可能性があある。 したがって、PHGG は PAH の発症を抑制するための潜在的なプレバイオティクス薬剤である可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文

Sanada TJ, Hosomi K, Park J, Naito A, Sakao S, Tanabe N, Kunisawa J, Tatsumi K, Suzuki T. Partially hydrolyzed guar gum suppresses the progression of pulmonary arterial hypertension in a SU5416/hypoxia rat model. Pulm Circ. 2023 Jul 12;13(3):e12266.

Check for updates

DOI: 10.1002/pul2.12266

RESEARCH LETTER

Pulmonary Circulation | PVRI | WILEY

Partially hydrolyzed guar gum suppresses the progression of pulmonary arterial hypertension in a SU5416/hypoxia rat model

Takayuki J. Sanada[1,2] | **Koji Hosomi**[1] | **Jonguk Park**[3] | **Akira Naito**[2] | **Seiichiro Sakao**[2] | **Nobuhiro Tanabe**[2,4] | **Jun Kunisawa**[1,3,5,6,7,8,9,10,11] | **Koichiro Tatsumi**[2] | **Takuji Suzuki**[2]

[1]Laboratory of Vaccine Materials and Laboratory of Gut Environmental System, Microbial Research Center for Health and Medicine, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN), National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition (NIBIOHN), Osaka, Japan

[2]Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

[3]Artificial Intelligence Center for Health and Biomedical Research, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN), Osaka, Japan

[4]Department of Respirology, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital, Narashino, Japan

[5]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan

[6]Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

[7]Graduate School of Dentistry, Osaka University, Osaka, Japan

[8]Graduate School of Science, Osaka University, Osaka, Japan

[9]Department of Microbiology and Immunology, Graduate School of Medicine, Kobe University, Hyogo, Japan

[10]International Vaccine Design Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan

[11]Research Organization for Nano and Life Innovation, Waseda University, Tokyo, Japan

Correspondence
Takayuki J. Sanada, Laboratory of Vaccine Materials and Laboratory of Gut Environmental System, Microbial Research Center for Health and Medicine, National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition (NIBIOHN), 7-6-8 Saito-Asagi, Ibaraki, Osaka 567-0085, Japan.
Email: jujo-sanada@nibiohn.go.jp

Funding information
Ministry of Health and Welfare of Japan, and public/private R&D investment strategic expansion program PRISM, Grant/Award Number: 20AC5004; The Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), Grant/Award Number: JP20gm1010006h0004; A Grant-in-Aid for

Abstract

This study investigated the effects of partially hydrolyzed guar gum (PHGG) on the development of pulmonary arterial hypertension using a SU5416/hypoxia rat model. Our results demonstrated that PHGG treatment suppressed the development of pulmonary hypertension and vascular remodeling with an altered gut microbiota composition.

KEYWORDS

Akkermansia, bacteroidetes S27-7, dietary fiber, gut dysbiosis, prebiotics

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2023 The Authors. *Pulmonary Circulation* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Pulmonary Vascular Research Institute.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

大規模データベースを用いた難治性呼吸器疾患研究
-NDB を用いたリンパ脈管筋腫症の記述疫学-

研究分担者　城　大祐
東京大学大学院医学系研究科　公共健康医学　臨床疫学・経済学教室　特任研究員

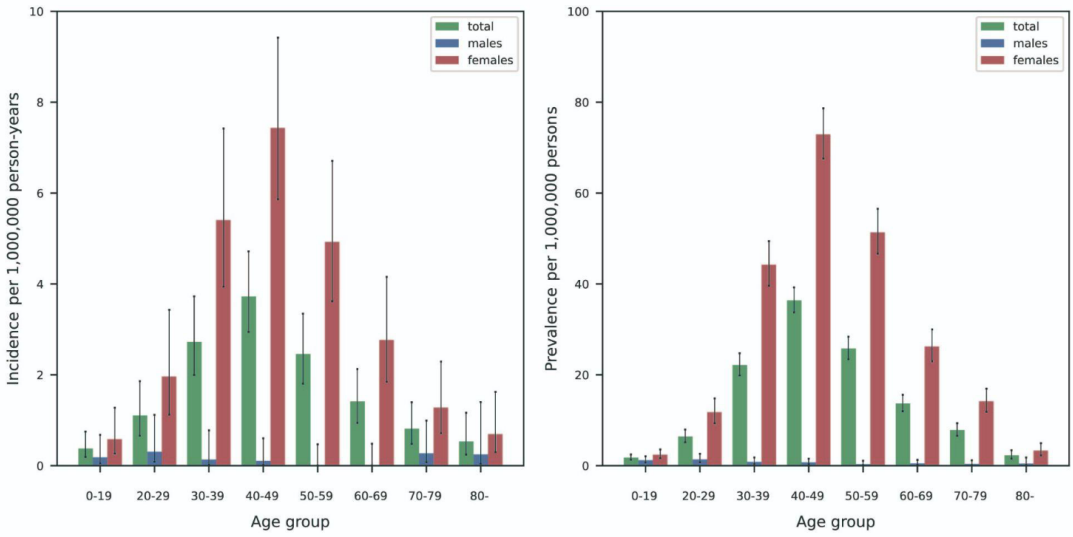
研究要旨
レジストリーや施設単位の集計では、稀少疾患の罹患率や有病率は過小評価される可能性がある。よって本研究では、悉皆性の高い NDB データベースを用いて 2014 年から 2019 年のリンパ脈管筋腫症（lymphangioleiomyomatosis: LAM）の有病率と罹患率の推計を試みた。更に、診療実態および死亡率について記述した。

共同研究者：木村悠哉、橋本洋平、松居宏樹、康永秀生、熊澤良祐、石丸美穂、横山晃、田中剛

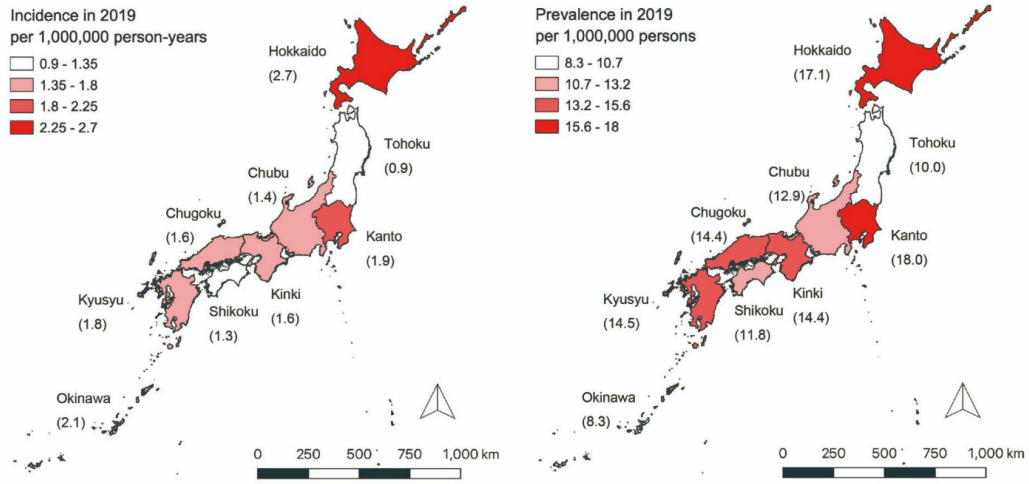
A. 研究目的
NDB データベースを用いて、稀少疾患であるリンパ脈管筋腫症の罹患率と有病率を明らかにし、診療実態および死亡率の記述を行うことを目的とした。

B. 研究方法
以下の計算式に基づき有病率 (罹患率)を算出した。
(Y 年のおける有病率（罹患率）) = (Y 年における有病者数（罹患者数）) / (Y 年のおける日本の推定人口)
なお, 地域差を確認する目的で, 2019 年の有病率を地域別に choropleth mapping で提示した. LAM 有病者における, 患者背景, 治療, 転帰を明らかにした。 患者背景には, 年齢, 性別, 合併症を含めた. ある患者がある合併症に対応する病名コードを少なくとも 2 回有する場合に, その合併症を有するとした。 治療には薬, 処置を含めた。 ある患者がある薬ないし処置に対応するコードを少なくとも 1 回有する場合に, その薬ないし処置を有するとした. 転帰は, 医療費, 死亡とした。

C. 研究結果
2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 年における LAM の有病率はそれぞれ, 8.9, 10.6, 11.8, 12.8, 13.9, 15.1 (/1,000,000 人)であった。 同期間における LAM の罹患率はそれぞれ, 1.6, 2.1, 1.8, 1.7, 1.8, 1.7 (/1,000,000 人年)であった。
性差については, 女性における有病率, 罹患率は男性のそれよりも大きかった。
(例. 2019 年における女性の有病率, 罹患率: 28.7/1,000,000 人, 3.0/1,000,000 人年;
2019 年における男性の有病率, 罹患率: 0.8/1,000,000 人, <0.2/1,000,000 人年)
女性における有病率, 罹患率は 40–49 歳において最も大きかった. 一方で, 男性における有病率, 罹患率は 20–29 歳において最も大きかった。



女性 LAM における最も多い合併症は，結節性硬化症(18.2–21.7%)，腎血管脂肪腫(17.9–24.4%)，気胸(15.9-20.2%)であった。
(男性 LAM は総数が少なく，合併症の割合を開示することができなかった)
(LAM に特異的な治療薬であり 2014 年に保険承認された)sirolimus の使用割合は，3.5% (2014 年)→18.4% (2015 年)→…→24.5% (2019 年)と増加傾向にあった。 気管支拡張薬の使用割合は 30%台とおおよそ横ばいであり，単剤から合剤への移行傾向が確認された.
在宅酸素 (14.6%→10.5%)や胸腔ドレナージ (5.7%→2.9%)はその割合が減少傾向にあった.
死亡率は約 1%で横ばいであった。



D. 考察

LAM の有病率は 15.1 (/1,000,000 人), LAM の罹患率は 1.7 (/1,000,000 人年)であり, 本研究期間においていずれも増加傾向にあった。これらの数値は先行研究よりも高いが, 先行研究は本研究の研究期間よりも以前のものであり, 本研究期間において LAM の認知度が上がったことで生じたのかもしれない。 また, 先行研究では LAM registry や限定的な地域におけるデータを data source としたために, 有病率や罹患率を過小評価してしまった可能性がある。 逆に, NDB でその数値を過大評価してしまった可能性もある。」

LAM の特異的治療薬である sirolimus が保険承認後に普及してきたことが確認された。 それと並行して在宅酸素や気胸の処置として行われる胸腔ドレナージの割合が減少していた.

：sirolimus による恩恵としてそれらの処置が減少したかもしれないが, LAM の認知度が向上したこ とで, 軽症の LAM が診断されやすくなっただけかもしれない.。

E. 結論

女性における LAM の罹患率および有病率は 3（/1,000,000 人年)と 28.7（/1,000,000 人年)であった。一方男性のそれは、 <0.2（/1,000,000 人年)と 0.8（/1,000,000 人年)であった。

罹患率は 6 年間で変化がなかったが、有病率は緩徐に増加傾向であった。6 年間の本研究の観察期間では、治療内容の変化が観察され、死亡はおよそ 1%で推移していた。

本研究は横断研究であり, 因果をより探索するにはコホート研究などが必要である。

F. 研究発表

1. 論文

Kimura Y, Jo T, Hashimoto Y, Kumazawa R, Ishimaru M, Matsui H, Yokoyama A, Tanaka G, Yasunaga H. Epidemiology of patients with lymphangioleiomyomatosis: A descriptive study using the national database of health insurance claims and specific health checkups of Japan. Respir Investig. 2024 May;62(3):494-502.

Respiratory Investigation 62 (2024) 494–502

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Investigation

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

Original article

Epidemiology of patients with lymphangioleiomyomatosis: A descriptive study using the national database of health insurance claims and specific health checkups of Japan

Yuya Kimura [a,b], Taisuke Jo [c,d,*], Yohei Hashimoto [e], Ryosuke Kumazawa [a], Miho Ishimaru [a,f], Hiroki Matsui [a], Akira Yokoyama [d], Goh Tanaka [d], Hideo Yasunaga [a]

[a] Department of Clinical Epidemiology and Health Economics, School of Public Health, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033, Japan
[b] Clinical Research Center, National Hospital Organization Tokyo Hospital, 3-1-1 Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo, 204-8585, Japan
[c] Department of Health Services Research, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033, Japan
[d] Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033, Japan
[e] Save Sight Institute, The University of Sydney, South Block, Sydney Eye Hospital 8 Macquarie Street, Sydney, NSW, 2000, Australia
[f] Institute of Education, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8510, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:
Epidemiology
Lymphangioleiomyomatosis
National database
Sirolimus

ABSTRACT

Background: Using patient registries or limited regional hospitalization data may result in underestimation of the incidence and prevalence of rare diseases. Therefore, we used the national administrative database to estimate the incidence and prevalence of lymphangioleiomyomatosis over six years (2014–2019) and describe changes in clinical practice and mortality.

Methods: We extracted data from the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan between January 2013 and December 2020. This database covers ≥99% of the population. We used the diagnostic code for lymphangioleiomyomatosis to estimate the incidence and prevalence from 2014 to 2019. Additionally, we examined the demographic characteristics, treatments, comorbidities, and mortality of the patients.

Results: In women, the incidence and prevalence of lymphangioleiomyomatosis in 2019 were approximately 3 per 1,000,000 person-years and 28.7 per 1,000,000 persons, respectively. While, in men, the incidence and prevalence of lymphangioleiomyomatosis were <0.2 per 1,000,000 person-years and 0.8 per 1,000,000 persons, respectively. From 2014 to 2019, the proportion of prescriptions of sirolimus and everolimus increased, while the use of home oxygen therapy, chest drainage, comorbid pneumothorax, and bloody phlegm decreased. The mortality rate remained stable at approximately 1%.

Conclusions: The incidence and prevalence of lymphangioleiomyomatosis were higher in women than those reported previously. Although the incidence did not change during the 6-year period, the prevalence gradually increased. Moreover, lymphangioleiomyomatosis was observed to be rare in men. The practice of treating patients with lymphangioleiomyomatosis changed across the six years while mortality remained low, at approximately 1%.

1. Ethics and dissemination

This study was approved by the Institutional Review Board of The University of Tokyo (approval number 11187-(8), approval date February 22, 2023) and was performed in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. The need for informed consent was waived

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; HOT, home oxygen therapy; ICS, inhaled corticosteroid; IQR, interquartile ranges; LABA, long-acting beta$_2$ agonist; LAM, Lymphangioleiomyomatosis; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; NDB, National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan; NIV, noninvasive ventilation; SD, standard deviations.

* Corresponding author. Department of Health Services Research, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.
E-mail address: jo-taisuke@umin.ac.jp (T. Jo).

https://doi.org/10.1016/j.resinv.2024.03.010
Received 2 August 2023; Received in revised form 10 March 2024; Accepted 18 March 2024
Available online 6 April 2024
2212-5345/© 2024 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

肺動脈内膜摘除術に合併する神経学的有害事象の予防戦略についての検討

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 講師

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する肺動脈内膜摘除術（PEA）の際に脳を保護するために低体温化での循環停止（HCA）を行うが神経学的有害事象（NAE）を合併しうることが問題であった。本研究の目的はHCAのプロトコールの違いでNAEの発症頻度に差があるかを明らかにすることである。2011年から2019年の間にPEA患者81人の長期成績を後ろ向きに検討した。患者は以下の3群に分割して検討した。S群；Jamiesonらにより確立されたプロトコールに基づき、直腸温を20℃にした上で、20分以内の循環停止と10分の再灌流を行う(HCA)。M1群；鼻咽頭と膀胱間の温度勾配を5℃未満に設定することで冷却と再加温の速度を遅くし、冷却期間だけpH-stat戦略を採用。M2群；直腸温を24℃にした上で、7－10分の循環停止と再灌流を繰り返し行う（中等度HCA）。S群49例中16例（29%）がNAEを発症し、総循環停止時間（カットオフ57分）およびJamieson I型疾患に関連した。M1群（19例）およびM2群（13例）ではNAEを発症しなかったが、M1群では心肺バイパス（CPB）が延長し、呼吸不全の頻度が高かった。短時間の中等度HCAを複数回行う方法は、特に循環停止時間の延長が予測される患者やJamieson type1患者のNAEを予防するのに有用である可能性が示唆された。

共同研究者：石田敬一、黄野皓木、松浦馨、真田（重城）喬行、内藤亮、重田文子、須田理香、関根亜由美、増田政久、坂尾誠一郎、田邉信宏、巽浩一郎、松宮護郎

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する肺動脈内膜摘除術（PEA）の際に無血視野を確保する必要がある。その際に脳を保護するために低体温化での循環停止（HCA）を行うが神経学的有害事象（NAE）を合併しうることが問題であった。本研究の目的はHCAのプロトコールの違いでNAEの発症頻度に差があるかを明らかにすることである。

B. 研究方法

2011年12月から2019年11月の間に、千葉大学医学部附属病院で87人の患者がPEAを受け、そのうち周術期に死亡しなかった81人を対象にした。患者は以下の3群に分割して検討した。S群；Jamiesonらにより確立されたプロトコールに基づき、直腸温を20℃にした上で、20分以内の循環停止と10分の再灌流を行う(HCA)。M1群；鼻咽頭と膀胱間の温度勾配を5℃未満に設定することで冷却と再加温の速度を遅くし、冷却期間だけpH-stat戦略を採用。M2群；直腸温を24℃にした上で、7－10分の循環停止と再灌流を繰り返し行う（中等度HCA）。以上の3群についてNAEの発症頻度、術前術後の血行動態、周術期死亡、重症度について比較を行った。

C. 研究結果

S群は49例、M1群は19例、M2群は13例であった。M1群のCPB時間と再加温時間は他の群より有意に長かった。しかし、S群の冷却時間はM1群より短かった。M2群の総循環停止時間はS群より有意に長

かった（図 1）。総循環停止時間は、M2 群では半数以上で 60 分以上であったが、S 群では 31%、M1 群では 15%に過ぎなかった。M1 群の患者は酸素化が不十分であったため、NIPPV を必要とする頻度が高かった。M2 群では、中等度低体温下で心室細動による心臓保護を行ったが、心臓保護が不十分で心不全になった患者はいなかった。神経学的有害事象は S 群でのみ発生し、その発生率は 29%で、15 例に一時的な神経機能障害、1 例に永続的な神経機能障害がみられたが、脳卒中を発症した患者はいなかった。これらの事象を経験した 16 人のうち、9 人が不随意運動または痙攣を経験し、12 人がせん妄を経験した。重篤な不随意運動を起こした患者は 3 人で、1 人は術後 15 日目に呼吸不全で死亡し、1 人は不随意運動に加えて永続的な高次脳機能障害（永続的神経機能障害）を発症し、1 人は PEA 後 1 年以内に完全に回復した。一時的な神経機能障害を呈した他の患者は数週間で症状が回復した。永続的な神経機能障害を呈した患者の MRI では、尾状核に高強度が認められ、これが症状と関連していると推定された。神経学的有害事象の危険因子を同定するために、S 群内の術前・術中の変数を比較したところ、神経学的有害事象を発症した患者は発症しなかった患者に比べ、有意に若く、Jamieson type1 で、循環停止時間が長く、再加温時間が短かった。多変量ロジスティック解析では、総循環停止時間（オッズ比 1.1、95%信頼区間 1.04-1.17、$p<0.0001$）および Jamieson type1（オッズ比 14.5、95%信頼区間 2.3-91.6、$p<0.001$）と神経学的イベントとの有意な関連が示された。ROC 分析では、57 分が有害事象のカットオフ値であった（曲線下面積 0.84、感度 0.81、特異度 0.79、$p<0.001$）。総循環停止時間が 57 分を超える場合の発生率は 68%であったが、カットオフ値 60 分に相当する 57 分未満では 14%であった。

D. 考察

本研究では、PEA は術式にかかわらず肺血行動態の有意な改善をもたらすことが示された。NAE は、S 群 49 例中 16 例（29%）が NAE を発症し、総循環停止時間（カットオフ 57 分）および Jamieson I 型疾患に関連した。一方 M1 群および M2 群では NAE を発症しなかった。冷却・再加温速度を緩徐にし、冷却期間に pH-stat を用いる修正戦略は有害事象の予防に寄与したと考えられるが、CPB 時間の延長や呼吸機能障害が修正戦略の使用を妨げる可能性がある。短時間の中等度 HCA を複数回行う PEA を受けた患者では、循環停止時間の合計が 60 分を超えたとしても、神経学的有害事象を発症した患者はいなかった。

NAE は、HCA の PEA の主な合併症のひとつであり、せん妄に加え、PEA 後の不随意運動が 4.7%の発生率で報告されている。HCA を伴う心臓手術を受けた小児の choreoathetosis や PEA 後の持続性 chorea には、大脳基底核の虚血性損傷が関与している可能性が示唆されている。本研究で不随意運動が持続した患者も、尾状核に損傷を受けたと推定される。これらの症例は、循環停止中の虚血傷害に対する大脳基底核の保護が不十分であったことを示唆している。

HCA の神経学的イベントの重要な危険因子のひとつは、循環停止時間が長いことである。総循環停止時間＞60 分が神経学的イベントの臨界閾値と思われ、これはイベントのカットオフ値が 57 分であったという本研究の結果と一致する。永続的な神経認知症状が日常生活の質を著しく低下させることを考慮すると、ほとんどの患者で症状が消失したとしても、60 分以上の全循環停止は標準術式では避けるべきである。

冷却・再加温速度を緩徐にし、冷却時間を pH-stat 戦略に変更することで、60 分未満の心停止患者の脳保護に有益な効果があった可能性がある。循環停止に対する脳の保護は、主に脳全体の均一な冷却による脳代謝要求の抑制に依存している。急速冷却は脳を不均一に冷却する可能性があるが、ピーク温度を下げた緩徐再加温は神経学的改善と有意に関連しており、これは脳血流と脳代謝速度のバランスが改善し、脳温熱の発生率が低下するためと考えられる

37℃で中性 pH を維持する（温度補正なし）α-stat 戦略と比較して、患者体温で中性 pH を維持するために二酸化炭素を添加する（温度補正あり）pH-stat 戦略は、オキシヘモグロビン解離曲線の右方シフトの結果として酸素供給が改善され、脳血流が増加し、均質な脳冷却をもたらすことにより、より優れた脳保護を提供する可能性がある。

中等度 HCA を複数回行う方法は、総循環停止時間が延長しても NAE の発症を抑えることができるため、特に末梢病変が多く時間のかかかる症例においては有用であると考える。

本研究には、後方視的研究デザイン、単一施設での経験、対象患者数の少なさなど、バイアスや交絡因子が生じやすいいくつかの限界がある。欧米の経験豊富な PEA 施設と比較すると、われわれの患者数はかなり少なく、PEA はラーニングカーブが急な技術的に困難な手技であるため、PEA 後の結果に何らかの影響を与えた可能性がある。

E. 結論

PEA に合併する NAE は直腸温を 20℃にした HCA で合併する。冷却・再加温速度を緩徐にし、冷却時間を pH-stat 戦略に変更することで NAE は防止できたが呼吸不全を合併しやすかった。短時間の中等度 HCA を複数回行う方法は、特に循環停止時間の延長が予測される患者や Jamieson type1 患者の NAE を予防するのに有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Ishida K, Kohno H, Matsuura K, Watanabe M, Sugiura T, Jujo Sanada T, Naito A, Shigeta A, Suda R, Sekine A, Masuda M, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K, Matsumiya G. Modification of pulmonary endarterectomy to prevent neurologic adverse events. Surg Today. 2023 Mar;53(3):369-378.

Check for updates

DOI: 10.1002/pul2.12215

RESEARCH ARTICLE

Pulmonary Circulation | PVRI | WILEY

Impact of residual pulmonary hypertension on long-term outcomes after pulmonary endarterectomy in the modern era

Keiichi Ishida[1] | Hiroki Kohno[1] | Kaoru Matsuura[1] | Toshihiko Sugiura[2] | Takayuki J. Sanada[2] | Akira Naito[2] | Ayako Shigeta[2] | Rika Suda[2] | Ayumi Sekine[2] | Masahisa Masuda[1] | Seiichiro Sakao[2] | Nobuhiro Tanabe[2] | Koichiro Tatsumi[2] | Goro Matsumiya[1]

[1]Department of Cardiovascular Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Chiba-shi, Japan

[2]Department of Respirology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Chiba-shi, Japan

Correspondence
Keiichi Ishida, 1-8-1 Inohana Chuo-ku, Chiba, Chiba prefecture, Japan.
Email: keiichi-ishida@pro.odn.ne.jp

Funding information
None

Abstract

Residual pulmonary hypertension (PH) negatively impacts long-term results following pulmonary endarterectomy (PEA) for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). We sought to reveal whether modern PH therapy with PH-targeted medicine and balloon pulmonary angioplasty (BPA) improved long-term results of residual PH after PEA. Long-term findings of 80 patients who survived PEA between 2011 and 2019 were retrospectively investigated. One month after PEA, 30 patients developed residual PH defined as mean pulmonary artery pressure (mPAP) ≥25 mmHg, of whom 23 were treated by PH-targeted medicine and 9 by BPA. Patients with residual PH acquired considerably better functional status and exercise capacity after PEA, however, exhibited significantly worse survival rates than those without. Eleven patients died during follow-up: 8 patients with residual PH and 3 controls. Among patients with residual PH, the deceased had a significantly lower %decrease in mPAP from 1 month to 1 year following PEA (7.4 [−32.6 to 8.0] % vs. 10.4 [3.7–27.8] %, $p = 0.03$) and higher mPAP at 1 year following PEA (39.5 [33.25–42.5] vs. 27 [26–34] mmHg, $p < 0.01$) despite PH-targeted medicine than the survived. No patients passed away from right heart failure, and there was no difference between the groups in CTEPH-related mortality. Modern PH therapy was used to address the majority of residual PH. Long-term survival after PEA was negatively impacted by residual PH, but it appeared that long-term mortality was also correlated with unrelieved residual PH despite PH-targeted medicine. Modern PH therapy may have enhanced functional status and excercise capacity, and averted fatal right heart failure.

KEYWORDS
chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, residual pulmonary hypertension

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2023 The Authors. *Pulmonary Circulation* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Pulmonary Vascular Research Institute.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Group2 PH 症例に対する NO 負荷試験による予後と心予備能の評価

研究分担者　杉村　宏一郎
国際医療福祉大学　医学部　教授

研究要旨
左心疾患由来の肺高血圧症は機能分類で Group 2 とされるが、治療法が未確立であり、肺血管抵抗を伴う例は予後不良である。近年、心不全、肺高血圧症治療において sGC 刺激薬が導入されているが、NO シグナルに対する反応性から予後や治療反応性を評価し、治療戦略を検討する検査は確立していない。本研究は当院で施行した Group2 PH 症例における NO 吸入負荷試験の反応性と予後との関連を単施設の後ろ向き研究として解析した。平均観察期間は 365 日であった。2011 年から 2015 年に NO 吸入負荷試験を施行した 69 例の Group2 PH 患者（年齢, 61.5 ± 13.0 (SE); 男:女, 49:20; LVEF, 50.1 ± 20.4%）における検査後 1 年以内の全死亡と心不全入院の複合エンドポイントを評価した。同時期のガイドラインに準じ、Group2 PH の診断基準は肺動脈楔入圧 PAWP 15mmHg、平均肺動脈圧 20mmHg 以上とした。34 例で NO 吸入後 PAWP の上昇がみられた（PAWP 変化率: 3.26 ± 2.22 mmHg）。PAWP 非上昇群と比較し、上昇群では複合エンドポイントの発生が高く(p=0.0019)、PAWP の上昇率に応じて 1 年後の BNP の改善率が不良であった（R^2= 0.3474, p<0.001）。多変量解析でも PAWP の上昇が予後のリスク因子であった（p=0.019）。
NO 負荷検査における PAWP の上昇は Group2 PH 症例において予後の予測因子となる。

共同研究者：佐藤大樹、矢尾板信裕、後岡広太郎、建部俊介、林秀華、山本沙織、佐藤遥、高濱博幸、鈴木秀明、照井洋輔、山田魁人、山田祐資、井上巧、青木竜男、佐藤公雄、、宮田敏、安田聡

A. 研究背景と目的

左心疾患由来の肺高血圧症は機能分類で Group 2 とされるが、治療法が未確立であり、肺血管抵抗を伴う例は予後不良である。近年、心不全、肺高血圧症治療において sGC 刺激薬が導入されているが、NO シグナルに対する反応性から予後や治療反応性を評価し、治療戦略を検討する検査は確立していない。
本研究では当院で施行した Group2 PH 症例における NO 吸入負荷試験の反応性と予後との関連を解析した。

B. 研究方法

この研究は単施設の後ろ向き研究であり、平均観察期間は 365 日であった。2011 年から 2015 年に NO 吸入負荷試験を施行した 69 例の Group2 PH 患者（年齢, 61.5 ± 13.0 (SE); 男:女, 49:20; LVEF, 50.1 ± 20.4%）における検査後 1 年以内の全死亡と心不全入院の複合エンドポイントを評価した。
同時期のガイドラインに準じ、Group2 PH の診断基準は肺動脈楔入圧 PAWP 15mmHg、平均肺動脈圧 20mmHg 以上とした。

C. 研究結果

Group2 PH 患者中、34 例で NO 吸入後 PAWP の上昇がみられた（ΔPAWP: 3.26 ± 2.22 mmHg）が、残りの 35 名は上昇が見られず、ΔPAWP: -2.11 ± 2.29 mmHg であった。PAWP 非上昇群と比較し、上昇群では複合エンドポイントの発生が高く(p=0.0019)、PAWP の上昇率に応じて 1 年後の BNP の改善率が不良

であった（R^2= 0.3474, p<0.001）。多変量解析でも PAWP の上昇が予後のリスク因子であった（ハザード比 4.35、95%CI 1.27-14.83、p=0.019）。

D. 考察

Group2 PH 患者において NO 吸入負荷試験は忍容性を示していた。また、NO に対する PAWP の急性反応は、HFpEF と HFrEF で異なっていた。

E. 結論

NO 負荷検査における PAWP の上昇は Group2 PH 症例において予後の予測因子となる。

F. 研究発表

1. 論文

Satoh T, Yaoita N, Nochioka K, Tatebe S, Hayashi H, Yamamoto S, Sato H, Takahama H, Suzuki H, Terui Y, Yamada K, Yamada Y, Inoue T, Aoki T, Satoh K, Sugimura K, Miyata S, Yasuda S. Inhaled nitric oxide testing in predicting prognosis in pulmonary hypertension due to left-sided heart diseases. ESC Heart Fail. 2023 Dec;10(6):3592-3603.

ESC HEART FAILURE
ESC Heart Failure 2023; **10**: 3592–3603
Published online 29 September 2023 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) **DOI:** 10.1002/ehf2.14515

ORIGINAL ARTICLE

Inhaled nitric oxide testing in predicting prognosis in pulmonary hypertension due to left-sided heart diseases

Taijyu Satoh[1], Nobuhiro Yaoita[1], Kotaro Nochioka[1], Shunsuke Tatebe[1], Hideka Hayashi[1], Saori Yamamoto[1], Haruka Sato[1], Hiroyuki Takahama[1], Hideaki Suzuki[1], Yosuke Terui[1], Kaito Yamada[1], Yusuke Yamada[1], Takumi Inoue[1], Tatsuo Aoki[2], Kimio Satoh[1], Koichiro Sugimura[3], Satoshi Miyata[4] and Satoshi Yasuda[1]*

[1]*Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan;* [2]*Department of Cardiovascular Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan;* [3]*Department of Cardiology, International University of Health and Welfare, Otawara, Japan; and* [4]*Teikyo University Graduate School of Public Health, Tokyo, Japan*

Abstract

Aims The pathophysiology of pulmonary hypertension (PH) due to left-sided heart disease (Group 2 PH) is distinct from that of other groups of PH, yet there are still no approved therapies that selectively target pulmonary circulation. The increase in pulmonary capillary pressure due to left-sided heart disease is a trigger event for physical and biological alterations of the pulmonary circulation, including the nitric oxide (NO)–soluble guanylate cyclase–cyclic guanosine monophosphate axis. This study investigated inhaled NO vasoreactivity tests for patients with Group 2 PH and hypothesized that these changes may have a prognostic impact.

Methods and results This was a single-centre, retrospective study with a median follow-up of 365 days. From January 2011 to December 2015, we studied 69 patients with Group 2 PH [age, 61.5 ± 13.0 (standard deviation) years; male:female, 49:20; left ventricular ejection fraction, 50.1 ± 20.4%; mean pulmonary arterial pressure, ≥25 mmHg; and pulmonary arterial wedge pressure (PAWP), >15 mmHg]. No adverse events were observed after NO inhalation. Thirty-four patients with Group 2 PH showed increased PAWP (ΔPAWP: 3.26 ± 2.22 mmHg), while the remaining 35 patients did not (ΔPAWP: −2.11 ± 2.29 mmHg). Multivariate analysis revealed that increased PAWP was the only significant predictor of all-cause death or hospitalization for heart failure (HF) after 1 year (hazard ratio 4.35; 95% confidence interval, 1.27–14.83; P = 0.019). The acute response of PAWP to NO differed between HF with preserved and reduced ejection fractions.

Conclusions Patients with Group 2 PH were tolerant of the inhaled NO test. NO-induced PAWP is a novel prognostic indicator.

Keywords Inhaled nitric oxide vasoreactivity tests; Pulmonary hypertension; Heart failure with preserved ejection fraction; Heart failure with reduced ejection fraction

Received: 28 May 2023; Revised: 13 July 2023; Accepted: 18 August 2023
**Correspondence to: Satoshi Yasuda, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8574, Japan. Email: syasuda@cardio.med.tohoku.ac.jp*

Introduction

The pathophysiology of pulmonary hypertension (PH) due to left-sided heart disease is distinct from that of other groups of PH. It is categorized as Group 2 PH by the World Health Organization and is associated with poor prognosis.[1] The increase in pulmonary arterial wedge pressure (PAWP) due to left-sided heart failure (HF) is a trigger of physical and biological alterations of the pulmonary circulation, including the nitric oxide (NO)–soluble guanylate cyclase (sGC)–cyclic guanosine monophosphate (cGMP) axis.[2] NO is an important regulator and mediator of numerous processes in the

© 2023 The Authors. ESC Heart Failure published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Society of Cardiology.
This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における CT 画像検査で測定される肺断面積の臨床的意義：肺血行動態との相関性と限界

研究分担者　鈴木拓児
千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学　教授

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH）は、血栓と血管リモデリングを特徴とした肺高血圧症であり、労作時呼吸困難や右心室不全などの重篤な臨床的後遺症を伴う。$\%CSA_{<5}$とは、コンピュータ断層撮影（CT）において、肺の総面積に対する面積が $5mm^2$ 未満の肺血管の割合のことである。本研究は、CTEPH 患者における肺動脈血栓内膜摘除術（pulmonary endarterectomy：PEA）の適応を含めた血栓の位置に応じた$\%CSA_{<5}$の臨床的意義を評価することを目的とした。CT で$\%CSA_{<5}$を測定し、右心カテーテル検査（RHC）を受けた患者 98 人（女性 64 人、平均年齢 62.5±11.9 歳）を対象とし肺血行動態を全症例で検討した。PEA を受けた 38 人の患者において、$\%CSA_{<5}$と肺血行動態との関係も PEA の前後で評価した。$\%CSA_{<5}$と肺血管抵抗、コンプライアンス、肺動脈脈圧との間に有意な相関がすべての患者で観察された。PEA を施行した患者、または PEA の適応となった患者の肺血行動態は、$\%CSA_{<5}$ と有意な相関を示した。さらに、$\%CSA_{<5}$ は術前群より術後群で有意に低かった。$\%CSA_{<5}$の変化と PEA 前後の肺血行動態との間には相関はなかった。さらに、$\%CSA_{<5}$は予後と有意な相関を示さなかった。$\%CSA_{<5}$は中心血栓を伴う CTEPH の肺血行動態を反映している可能性がある。さらに、$\%CSA_{<5}$は術後の PEA によって減少した。しかし、$\%CSA_{<5}$は予後の指標ではなく、CTEPH 患者における臨床的有用性は限られており、さらなる検証が必要である。

共同研究者：栗山彩花、笠井大、重田文子、坂尾誠一郎、石田敬一、松宮護郎、田邉信宏

A. 研究目的

CTEPH は血栓と血管リモデリングを特徴とした肺高血圧症であり、$\%CSA_{<5}$とは CT において、肺の総面積に対する面積が $5mm^2$ 未満の肺血管の割合のことである。本研究は、CTEPH 患者における PEA の適応を含めた血栓の位置に応じた$\%CSA_{<5}$の臨床的意義を評価することを目的とした。

B. 研究方法

CT で$\%CSA_{<5}$を測定し、右心カテーテル検査（RHC）を受けた患者 98 人（女性 64 人、平均年齢 62.5±11.9 歳）を対象とした。$\%CSA_{<5}$と RHC で測定した肺血行動態を全症例で検討した。その後 PEA の実施、Central disease score、Perfusion score の 3 つの項目でそれぞれ 2 群に分類し、全症例時と同様に$\%CSA_{<5}$と RHC で測定した肺血行動態を各群で比較した。PEA を受けた 38 人の患者において、$\%CSA_{<5}$と肺血行動態との関係も PEA の前後で評価した。

C. 研究結果

$\%CSA_{<5}$と肺血管抵抗、コンプライアンス、肺動脈脈圧との間に有意な相関がすべての患者で観察された。PEA を施行した患者、または PEA の適応となった患者の肺血行動態は、$\%CSA_{<5}$と有意な相関を示した。さらに、$\%CSA_{<5}$は術前群より術後群で有意に低かった。$\%CSA_{<5}$の変化と PEA 前後の肺血行動態との間には

相関はなかった。さらに、$\%CSA_{<5}$ は予後と有意な相関を示さなかった。

D. 考察

$\%CSA_{<5}$ は中心血栓を伴う CTEPH の肺血行動態を反映している可能性がある。さらに、$\%CSA_{<5}$ は術後の PEA によって減少した。しかし、$\%CSA_{<5}$ は予後の指標ではなく、CTEPH 患者における臨床的有用性は限られており、さらなる検証が必要である。

E. 結論

$\%CSA_{<5}$ は中心血栓を伴う CTEPH の肺血行動態と相関性がみられたが、予後の指標としての有用性はみられなかった。

F. 研究発表

1. 論文

Kuriyama A, Kasai H, Sugiura T, Nagata J, Naito A, Sekine A, Shigeta A, Sakao S, Ishida K, Matsumiya G, Tanabe N, Suzuki T. Clinical significance of lung cross-sectional area measured by computed tomography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The correlation with pulmonary hemodynamics and the limitations. Pulm Circ. 2023;13:e12287.

Check for updates

DOI: 10.1002/pul2.12287

RESEARCH ARTICLE

Pulmonary Circulation | PVRI | WILEY

Clinical significance of lung cross-sectional area measured by computed tomography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The correlation with pulmonary hemodynamics and the limitations

Ayaka Kuriyama[1] | Hajime Kasai[1,2,3] | Toshihiko Sugiura[1,4] | Jun Nagata[1,4] | Akira Naito[1] | Ayumi Sekine[1] | Ayako Shigeta[1] | Seiichiro Sakao[1] | Keiichi Ishida[5] | Goro Matsumiya[5] | Nobuhiro Tanabe[1,4,6] | Takuji Suzuki[1]

[1]Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

[2]Health Professional Development Center, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

[3]Department of Medical Education, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

[4]Department of Respirology, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital, Narashino, Japan

[5]Department of Cardiovascular Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

[6]Pulmonary Hypertension Center, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital, Narashino, Japan

Correspondence
Hajime Kasai, Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.
Email: daikasai6075@yahoo.co.jp

Funding information
Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Grant/Award Numbers: 20FC1027, 23FC1031

Abstract

The percentage cross-sectional area of the lung under five (%CSA$_{<5}$) is the percentage of pulmonary vessels with <5 mm^2 area relative to the total lung area on computed tomography (CT). The extent that %CSA$_{<5}$ is related to pulmonary hemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is unclear, as is the effect of pulmonary endarterectomy (PEA) on %CSA$_{<5}$. Therefore, we aimed to evaluate the clinical significance of %CSA$_{<5}$ in patients with CTEPH. We studied 98 patients (64 females, mean age 62.5 ± 11.9 years), who underwent CT with %CSA$_{<5}$ measurement and right heart catheterization (RHC). Patients were classified into groups based on eligibility for PEA. We compared the %CSA$_{<5}$ with pulmonary hemodynamics measured by RHC in various groups. In 38 patients who underwent PEA, the relationship between %CSA$_{<5}$ and pulmonary hemodynamics was also evaluated before and after PEA. Significant correlations between %CSA$_{<5}$ and pulmonary vascular resistance, and compliance, and pulmonary artery pulse pressure were observed in all patients. Pulmonary hemodynamics in the patients who underwent or were eligible for PEA showed a significant correlation with %CSA$_{<5}$. Additionally, %CSA$_{<5}$ was significantly lower in the postoperative than in the preoperative group. There was no correlation between changes in %CSA$_{<5}$ and pulmonary hemodynamics before and after PEA. Furthermore, %CSA$_{<5}$ did not correlate significantly with prognosis. %CSA$_{<5}$ may reflect pulmonary hemodynamics in CTEPH with central thrombosis. Furthermore, %CSA$_{<5}$ was reduced by PEA postoperatively. However, %CSA$_{<5}$ is not a prognostic indicator, its

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2023 The Authors. *Pulmonary Circulation* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Pulmonary Vascular Research Institute.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天性中枢性低換気症候群対する横隔膜ペーシング治療の国内普及の現状と課題

研究分担者　鈴木　康之
東京女子医科大学　麻酔科　臨床卓越教授

研究要旨

CCHS の呼吸管理に Avery 社の横隔神経ペーシングが 1980 年代から海外で導入され安全性と有用性が証明されている。しかし、本ペーシング治療に関しての国内での実績は 2005 年にロサンゼルス小児病院で植え込み手術が施行されて、18 年間国内でペーシング治療継続症例が唯一であった。そこで早期導入を希望する医療機器として日本集中治療医学会から要望書が提出され、NeuRx DPS が国内で承認され、2019 年に植え込み手術が健康保険適応となった。2020 年 12 月に第 1 例目の植え込み手術が順天堂大学病院で行われ、2023 年 12 月現在までの 3 年間に 5 例の NeuRx による横隔膜ペーシング治療が開始された。2023 年 10 月 7 日に日本小児麻酔学会第 28 回大会において「CCHS と横隔膜神経ペーシング」のシンポジウムが開催され、小児科、小児外科、麻酔科より現状と課題の発表が行われた。CCHS 疾患、横隔膜ペーシングの管理、外科手術、麻酔管理について、それぞれエキスパートが発表し、現状と課題をとりあげた。横隔膜ペーシングは海外では実績のある国内では新しい治療法であるが、NeuRx による成人を含めた 5 例の経過や問題点が報告され。CCHS 患者の呼吸管理方法としての安全性や生活の質の向上のために、適応症例の積み重ねと、長期的なフォローが必要であることが確認された。

A. 研究目的

国内における CCHS に対する横隔膜ペーシング治療の現状と問題点を調査する。

B. 研究方法

CCHS で 17 年間横隔幕ペーシング治療を継続している患者経過から問題点を抽出し、さらに日本小児麻酔学会第 28 回大会の「CCHS と横隔膜ペーシング治療の現状と将来」のシンポジウムにて現状と問題点について検討した。さらに、2023 年 11 月 26 日開催の全国 CCHS 医療カンファレンスにて最新の情報収集をおこなった。

C. 研究結果および D. 考察

自験例は 12 歳時の 2005 年に米国ロサンゼルス小児病院で Avey 社 MarkⅣの植え込み手術をおこない、国内で 18 年間横隔膜ペーシング治療の呼吸管理が継続され、長期フォローできている唯一の症例である。本症例は睡眠時の気管切開人工呼吸管理から横隔膜ペーシング手術の術後約 2 か月でペーシング治療に移行でき、ペーシング治療開始後 4 か月で気管切開を抜去することができた。しかし、25 歳を過ぎてからの日中の低換気による低酸素血症が顕著となり、現在は日中ペーシング、夜間マスクによる NPPV に変更している。問題は国内未承認の医療器械であるため、米国にて手術代金、Avery 購入費として約 1300 万円の費用がかかった。また、順天堂大学呼吸器内科での成人移行も可能であった。2023 年 2 月より MarkⅣから最新機種の Spirit（2 万ドル）を自費購入変更し、順調に経過している。2023 年 10 月 8 日開催の日本小児麻酔学会第 28 回大会でのシンポジウム「CCHS の横隔膜神経ペーシング治療の現状と未来」にて、Synapse 社の NeuRx の術前検査、術後管理をおこなった小児科医、腹腔鏡でペーシング手術施行した外科医、麻酔管理を担当した麻酔科医が発表し、現状と問題点について議論をおこなった。CCHS の麻酔薬の感受性や NeuRx

植え込み手術の麻酔管理に関してはデータが少ないないため、術中、術後には低換気の低換気に注意し、十分なモニタリングと呼吸管理の継続が必要である。術後 ICU への搬送時に低換気が顕著となった症例が 1 例報告された。また、左右のペーシングワイヤー装着部の横隔膜神経刺激の最適部位を探索するために腹腔内圧の変化および換気量で設定するため、術中は筋弛緩薬を投与せずに、最適な筋弛緩状態を保つために、全身麻酔に脊髄麻酔、硬膜外麻酔の併用麻酔が行われた。外科手術手技の問題点としては、ペーシングワイヤーを左右の横隔膜にデリバリーツールで縫着する時に呼吸を一時的に停止させる必要性などの注意点が報告された。術後の 1 年以上フォローしている 2 例で日中の desaturation がみられ、 1 例で、ペーシングワイヤーの皮下トンネル感染のため。出口部変更手術が必要となった。CCHS 全国カンファレンスでは夜間睡眠時に安定した人工呼吸管理をおこなうこと、低換気のモニタリングとして SpO2 よりも CO2 のモニタリングが重要なことが明らかとなった。

E. 結論

ＣＣＨＳに対する横隔膜ペーシング治療は Avery 社の 1 例は新機種の Spirit へ移行され、長期のフォローアップができているが、国内未承認の機種のため、保険適応外であり、高額な自己負担が問題である。一方国内保険適応となっている NeuRx による手術およびペーシング治療はは 5 例に施行され、夜間人工呼吸器が離脱できている。NeuRx は開始したばかりの呼吸管理であるが、現状フォロー可能な医療機関が 1 施設であり、患者との距離があるため、定期的な遠隔医療を併用したフォロー体制の充実が必要である。

F. 研究発表

1. 学会発表

CCHS に対する横隔膜ペーシング治療の現状と未来　日本小児麻酔学会第 28 回大会　2023 年 10 月 8 日　福井

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Comparison of living-donor lobar lung transplantation and cadaveric lung transplantation for pulmonary hypertension

（肺高血圧に対する生体肺移植と脳死肺移植の比較）

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

生体肺移植は、脳死肺移植を待機できない重症患者に対する救命手段である。しかしながら、2 肺葉しか移植されない生体肺移植では、肺水腫を伴う心不全が危惧される。そこで、肺高血圧症に対する生体肺移植 12 例と脳死肺移植 22 例を後ろ向き研究で比較した。生体肺移植群は脳死肺移植群に比べて、術前状態がより悪く、平均肺動脈圧もより高かった。しかしながら、術後在院死亡率、長期予後には差がなかった。生体肺移植は、肺高血圧症に対する有効な治療手段である。

A. 研究背景と目的

生体肺移植は、脳死肺移植を待機できない重症患者に対する救命手段である。2 肺葉しか移植されない生体肺移植では、肺水腫を伴う心不全が危惧される。本研究の目的は、肺高血圧症に対する生体肺移植と脳死肺移植の早期成績、長期成績を比較することである。

B. 研究方法

2008 年から 2021 年までに京都大学で行った肺移植 279 例のうち、34 例の肺高血圧症患者を対象とした。生体肺移植を受けた 12 例と、脳死肺移植を受けた 22 例を後ろ向きに比較検討した。検討項目は、術前因子（歩行可能の有無、WHO 分類など）、周術期因子（PGD、ECMO の使用、再手術、人工呼吸器期間、ICU 期間、在院死）、および長期生存率とした。

C. 研究結果

術前因子では、生体肺移植群は脳死肺移植群に比べて、年齢が低く、小児例が多く、BMI が低く、歩けない人が多く、WHO が悪く、より平均肺動脈圧が高かった。しかしながら、周術期因子には両群間で差がなかった。また、長期生存率では、生体肺移植群 90.9%、脳死肺移植群 76.3%であり、有意差がなかった。また、CLAD-free survival にも差がなかった。また、平均肺動脈圧の改善は、両群ともに著明であった。

D. 考察

生体肺移植は脳死肺移植に比べて、より重症患者に適応されるだけでなく、移植される肺グラフトのサイズが小さく、術後の肺水腫は心不全が起こらないように、より慎重な集中治療管理が求められる。一方で、虚血時間が短く、術前の肺障害のないグラフト肺を移植することができる。そのために、生体肺移植群と脳死肺移植群に周術期因子に差がなかったのであろう。また、長期生存は、両群ともに良好であり、生体肺移植が長期的にも有効であることが示された。

E. 結論

生体肺移植は、脳死肺移植が待機できない重症肺高血圧症患者に対する有効な治療手段である。

F. 研究発表

1. 論文

Kayawake H, Tanaka S, Yamada Y, Baba S, Kinoshita H, Yamazaki K, Ikeda T, Minatoya K, Yutaka Y, Hamaji M, Ohsumi A, Nakajima D, Date H. Comparison of living-donor lobar lung transplantation and cadaveric lung transplantation for pulmonary hypertension. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 Apr 3;63(4):ezad024.

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2023, 63(4), ezad024
https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad024 Advance Access publication 1 February 2023

ORIGINAL ARTICLE

Cite this article as: Kayawake H, Tanaka S, Yamada Y, Baba S, Kinoshita H, Yamazaki K *et al.* Comparison of living-donor lobar lung transplantation and cadaveric lung transplantation for pulmonary hypertension. Eur J Cardiothorac Surg 2023; doi:10.1093/ejcts/ezad024.

TX & MCS

Comparison of living-donor lobar lung transplantation and cadaveric lung transplantation for pulmonary hypertension

Hidenao Kayawake[a,b], Satona Tanaka [a], Yoshito Yamada [a], Shiro Baba[c], Hideyuki Kinoshita[d], Kazuhiro Yamazaki [e], Tadashi Ikeda[e], Kenji Minatoya [e], Yojiro Yutaka [a], Masatsugu Hamaji [a], Akihiro Ohsumi [a], Daisuke Nakajima[a] and Hiroshi Date [a,*]

[a] Department of Thoracic Surgery, Kyoto University, Kyoto, Japan
[b] Department of Thoracic Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
[c] Department of Pediatrics, Kyoto University, Kyoto, Japan
[d] Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
[e] Department of Cardiovascular Surgery, Kyoto University, Kyoto, Japan

* Corresponding author. Department of Thoracic Surgery, Kyoto University, 54 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. Tel: +81-75-751-4975; fax: +81-75-751-4974; e-mail: hdate@kuhp.kyoto-u.ac.jp (H. Date).

Received 8 September 2022; received in revised form 27 December 2022; accepted 30 January 2023

Key question

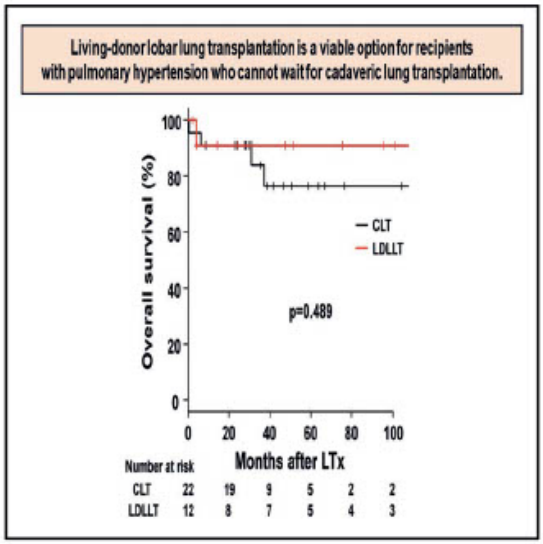
Do postoperative outcomes differ between living and cadaveric lung transplants for pulmonary hypertension?

Key finding(s)

Both the perioperative outcomes and prognoses in living transplants were comparable with cadaveric transplants.

Take-home message

Living-donor lobar lung transplantation is a viable option for recipients with pulmonary hypertension who cannot wait for cadaveric transplantation.



Abstract

OBJECTIVES: Living-donor lobar lung transplantation (LDLLT) is a life-saving procedure for critically ill patients with various lung diseases, including pulmonary hypertension (PH). However, there are concerns regarding the development of heart failure with pulmonary oedema after LDLLT in which only 1 or 2 lobes are implanted. This study aimed to compare the preoperative conditions and postoperative outcomes of LDLLT with those of cadaveric lung transplantation (CLT) in PH patients.

Presented at the 30th ESTS Meeting, Hague, Netherlands, 21 June 2022.

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. All rights reserved.

Downloaded from https://academic.oup.com/ejcts/article/63/4/ezad024/7019965 by KYOTO UNIVERSITY Medical Library user on 13 April 2023

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

現代における肺動脈内膜摘除術後の長期成績に対する残存肺高血圧症の影響

研究分担者　田邉 信宏
千葉大学大学院医学研究院・難治性呼吸器疾患・肺高血圧症研究講座・特任教授

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する肺動脈内膜摘除術（PEA）後の長期成績に、残存肺高血圧症(PH)は、悪影響を及ぼすとされる。肺血管拡張薬やバルーン肺動脈形成術(BPA)を用いた最新の PH 治療が、残存 PH の長期成績を改善したかどうかを明らかにするために、2011 年から 2019 年の間に PEA 後生存者 80 人の長期成績を後ろ向きに検討した。30 例が 1 ヵ月後に平均肺動脈圧（mPAP）≧25mmHg と定義した残存 PH 例で、23 例で肺血管拡張薬、9 例で、BPA による治療が行われた。残存 PH 例は、PEA 後、WHO 身体機能分類(WHO-FC)および運動能力がかなり改善したが、非残存 PH 例に比して、有意に予後不良であった。11 人（残存 PH 患者 8 人、対照患者 3 人）が追跡調査中に死亡し、残存 PH 例において、死亡例は、肺血管拡張薬の使用の有無にかかわらず、生存例に比して、PEA 後 1 ヵ月から 1 年までの mPAP 低下率が有意に低く、PEA 後 1 年の mPAP が有意に高値であった。残存 PH 例および対照例ともに、右心不全で死亡した患者はなく、CTEPH 関連死亡率において、残存 PH 例と対照例に差はなかった。残存 PH 例の多くで、肺血管拡張薬や BPA が使用されていた。PEA 後の長期生存率は残存 PH に影響されたが、長期死亡率は、残存 PH が改善していないことと相関しているようであった。最新の PH 治療は、WHO-FC と運動能力を向上させ、致命的な右心不全を回避することを可能にしたかもしれない。

共同研究者：石田敬一、黄野皓木、松浦馨、杉浦寿彦、真田（重城）喬行、内藤亮、重田文子、須田理香、関根亜由美、増田政久、坂尾誠一郎、巽浩一郎、松宮護郎

A. 研究目的

残存肺高血圧症（PH）は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する肺動脈内膜摘除術（PEA）後の長期成績に悪影響を及ぼすとされる。本研究の目的は、肺血管拡張薬やバルーン肺動脈形成術(BPA)といった最新の治療が、PEA 後残存 PH の長期成績を改善するかどうかを明らかにすることである。

B. 研究方法

2011 年 12 月から 2019 年 11 月の間に、千葉大学医学部附属病院で 85 人の患者が PEA を受け、そのうち 80 人が 1 ヵ月後に生存した。残存 PH の定義は、PEA 後 1 ヶ月の平均肺動脈圧(mPAP)が 25mmHg 以上、PVR が 300dynes.s.cm-5 以上であり、術後合併症のため右心カテーテル検査（RHC）を受けなかった 3 人の患者については、心エコーで収縮期 PAP>40mmHg とした。患者を残存 PH 例、対照例 2 群に分け、長期転帰を群間で比較した。本研究は、ヘルシンキ宣言に従って実施され、千葉大学の機関審査委員会により承認された（承認番号 2584）。残存 PH に対しては、以下の治療計画が用いられた。PEA 後 1 ヵ月の時点で mPAP＞30mmHg の患者は、肺血管拡張薬で治療をされた。フォローアップの RHC で mPAP が高値のままであった場合は、肺血管拡張薬が追加投与され、それでも十分に PH が改善されない場合 BPA が行われた。mPAP≦30mmHg の患者では、PEA 後 1 年間、抗凝固療法単独で追跡され、経過観察中に残存症状を訴えた患者には肺血管拡張薬が投与され、改善ない場合には BPA が推奨された。術前の抗凝固薬にかかわらず、術後ワルファリンを全例に投与した。

C. 研究結果

PEA の 1 ヵ月後、30 人の患者が残存 PH に分類され、このうち 23 人が肺血管拡張薬による治療を受け、9 人が BPA を受けた。残存 PH 例は、対照５０例に比して、術前有意に高齢で、女性が多く、WHO 機能分類（WHO FC）II が少なく、mPAP と PVR が、有意に高値であった（mPAP 49 [44-54] vs. 43[36.5-49.5] mmHg, p< 0.01; PVR 774.5 [597.5-1085.1]また、6 分間歩行距離（6MWD）が短かく、術中 Jamieson III 型が多かった。残存 PH 例でも、PEA 後に WHO-FC と 6 分間歩行距離は改善したが、生存率は対照群より、有意に不良であった。11 人（残存 PH 患者 8 人、対照患者 3 人）が追跡調査中に死亡し、残存 PH 例のうち、死亡例では、PEA 後 1 ヵ月から 1 年までの mPAP 減少率が生存例に比して、有意に小さく（7.4 [-32.6 to 8.0] % vs. 10.4 [3.7-27.8] %, p=0.03)、PEA 後 1 年の mPAP が生存例よりも高値であった（39.5 [33.25-42.5] vs. 27 [26-34] mmHg, p<0.01)。残存 PH、対照例ともに、右心不全で死亡した患者はなく、CTEPH 関連死亡率に群間差は無かった。

D. 考察

本研究では、肺血管拡張薬と BPA が広く普及した時期に PEA を受け、残存 PH を有した患者の長期予後を示した。残存 PH 患者の大部分は肺血管拡張薬で治療され、その生存率は対照例より有意に不良であった。PEA 後 1 年以内の死亡例の mPAP 値は、肺血管拡張薬使用にもかかわらず、生存例より明らかに高かった。さらに積極的な最新の PH 治療が残存 PH 例において CTEPH 関連死亡を回避した可能性があった。

残存 PH の最適な治療戦略はまだ決定されておらず、ガイドラインは、残存 PH の症候性患者を治療することを提唱しているが、われわれは、RHC の肺血行動態の結果に基づいて、主に肺血管拡張薬で残存 PH を呈した患者を治療した。われわれの意見では、mPAP＞30mmHg の残存 PH 例は、症状に関係なく治療されるべきである。ヨーロッパとカナダの多施設登録研究によると、院内死亡率と長期生存率の低さは、いずれも mPAP 25mmHg 以上の残存 PH と関連しており、本研究でも、mPAP≧25mmHg および PVR≧300dynes.s.cm-5 と定義された残存 PH は、PEA 後の晩期生存率に悪影響を及ぼすことが示された。しかし、死亡した患者は、PH 治療にもかかわらず、PEA 後 1 年で mPAP が 39mmHg に上昇していたことを強調すべきで、われわれは以前、mPAP＞34mmHg が長期の有害事象と関連していることを示している。また、英国の PEA コホート研究では、mPAP≧36mmHg および PVR≧416dynes.s.cm-5 が全死亡と有意に関連していることが明らかになっている。

一方、本研究では残存 PH と CTEPH 関連死亡率に関連は認められなかった。さらに、晩期 CTEPH 関連死亡の主な原因の 1 つである進行性右心不全による死亡も見られなかった。これらの結果は、肺血管拡張薬と BPA の追加が進行性右心不全による死亡の予防に寄与したことを示しているのかもしれない。一方、PH が残存していない患者の 72%は、追跡調査時に無症状であり、そのほとんどが追加治療を受けなかった。これらの結果は、PEA の有効性を明らかにしたが、最新の PH 治療も残存症状の改善に役立った可能性がある。

本研究には、後方視的研究デザイン、単一施設での経験、対象患者数の少なさなど、バイアスや交絡因子が生じやすいいくつかの限界がある。欧米の経験豊富な PEA 施設と比較すると、われわれの患者数はかなり少なく、PEA はラーニングカーブが急な技術的に困難な手技であるため、PEA 後の結果に何らかの影響を与えた可能性がある。本研究では、残存 PH 患者のほとんどを治療したため、残存 PH に対するわれわれの治療戦略の有効性を評価することは困難であった。

E. 結論

PEA 後の長期生存率は残存 PH に影響されたが、長期死亡率は、残存 PH が改善していないことと相関しているようであった。最新の PH 治療は、WHO-FC と運動能力を向上させ、致命的な右心不全を回避することを可能にしたかもしれない。

F. 研究発表

1. 論文

Ishida K, Kohno H, Matsuura K, Sugiura T, Sanada TJ, Naito A, Shigeta A, Suda R, Sekine A, Masuda M, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K, Matsumiya G. Impact of residual pulmonary hypertension on long-term outcomes after pulmonary endarterectomy in the modern era. Pulm Circ. 2023 Apr 1;13(2):e12215.

2. 発表

Keiichi Ishida, Nobuhiro Tanabe, et al. Impact of Residual Pulmonary Hypertension after Pulmonary Endarterectomy on Long-term Outcomes in the Modern Era. (Symposium 10)
第 87 回日本循環器学会学術集会 福岡　2023.3.11

DOI: 10.1002/pul2.12215

RESEARCH ARTICLE

Pulmonary Circulation PVRI WILEY

Impact of residual pulmonary hypertension on long-term outcomes after pulmonary endarterectomy in the modern era

Keiichi Ishida[1] | Hiroki Kohno[1] | Kaoru Matsuura[1] | Toshihiko Sugiura[2] | Takayuki J. Sanada[2] | Akira Naito[2] | Ayako Shigeta[2] | Rika Suda[2] | Ayumi Sekine[2] | Masahisa Masuda[1] | Seiichiro Sakao[2] | Nobuhiro Tanabe[2] | Koichiro Tatsumi[2] | Goro Matsumiya[1]

[1]Department of Cardiovascular Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Chiba-shi, Japan

[2]Department of Respirology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Chiba-shi, Japan

Correspondence
Keiichi Ishida, 1-8-1 Inohana Chuo-ku, Chiba, Chiba prefecture, Japan.
Email: keiichi-ishida@pro.odn.ne.jp

Funding information
None

Abstract

Residual pulmonary hypertension (PH) negatively impacts long-term results following pulmonary endarterectomy (PEA) for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). We sought to reveal whether modern PH therapy with PH-targeted medicine and balloon pulmonary angioplasty (BPA) improved long-term results of residual PH after PEA. Long-term findings of 80 patients who survived PEA between 2011 and 2019 were retrospectively investigated. One month after PEA, 30 patients developed residual PH defined as mean pulmonary artery pressure (mPAP) ≥25 mmHg, of whom 23 were treated by PH-targeted medicine and 9 by BPA. Patients with residual PH acquired considerably better functional status and exercise capacity after PEA, however, exhibited significantly worse survival rates than those without. Eleven patients died during follow-up: 8 patients with residual PH and 3 controls. Among patients with residual PH, the deceased had a significantly lower %decrease in mPAP from 1 month to 1 year following PEA (7.4 [−32.6 to 8.0] % vs. 10.4 [3.7–27.8] %, $p = 0.03$) and higher mPAP at 1 year following PEA (39.5 [33.25–42.5] vs. 27 [26–34] mmHg, $p < 0.01$) despite PH-targeted medicine than the survived. No patients passed away from right heart failure, and there was no difference between the groups in CTEPH-related mortality. Modern PH therapy was used to address the majority of residual PH. Long-term survival after PEA was negatively impacted by residual PH, but it appeared that long-term mortality was also correlated with unrelieved residual PH despite PH-targeted medicine. Modern PH therapy may have enhanced functional status and excercise capacity, and averted fatal right heart failure.

KEYWORDS
chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, residual pulmonary hypertension

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2023 The Authors. *Pulmonary Circulation* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Pulmonary Vascular Research Institute.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

成人発症型特発性末梢肺動脈狭窄症の疾患概念の確立と臨床的特徴

研究分担者　田村 雄一
国際医療福祉大学　医学部循環器内科学　教授

研究要旨

背景: 末梢肺動脈狭窄症（PPS）は肺動脈幹から末梢動脈までの狭窄を引き起こす疾患である。従来小児期の PPS は数多くの報告があるが、成人発症型特発性 PPS の臨床的特徴はまだ確立されていません。
方法: 日本の肺高血圧症診療施設で収集したデータを用いて、肺動脈造影（PAG）を受けた患者を対象に、患者背景、右心カテーテル検査（RHC）所見、画像所見、治療プロファイルを収集した。

結果: 44 人の患者（中央値年齢 39 歳、女性 29 人（65.9%））が登録され、PAG で肺動脈の区域枝および末梢動脈の狭窄が 41 人（93.2%）および 36 人（81.8%）に観察された。薬物治療を受けた患者は 79.5%、併用療法を受けた患者は 50.0%であった。また、経カテーテル肺動脈形成術を受けた患者は 56.8%であった。治療介入により RHC データは平均肺動脈圧（44 対 40 mmHg、p<0.001）および肺血管抵抗（760 対 514 dyn·s·cm-5、p<0.001）の改善を示した。PPS 患者の 3 年、5 年、10 年の生存率はそれぞれ 97.5%、89.0%、67.0%であった。

結論: 成人発症型特発性 PPS 患者は、肺動脈の区域枝以降の狭窄を呈し、診断時に重度の肺高血圧を有していたが、PAH 薬剤と経カテーテル肺動脈形成術の組み合わせにより治療反応を示した。

A. 研究目的

成人発症型特発性 PPS はまれで、10 例以上の報告がない。日本では過去 10 年間に肺動脈形成術が広く行われ、成人における PPS の検出機会が増加している。一方で PPS は肺高血圧の原因であり、しばしば肺動脈性肺高血圧症（PAH）または慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）と誤診されることから、疾患概念の確立のため調査を実施した。

B. 研究方法

本邦における肺高血圧診療を行う病院で診断された PPS 患者を含む後ろ向きコホート研究。PPS の確定診断には、PAG での評価を必須とした。高安動脈炎および CTEPH は PAG 画像に基づいて鑑別を行った。

C. 研究結果

患者背景として本研究には 44 人の患者が組み入れられた。患者の中央値年齢は 39 歳で、女性が 29 人（65.9%）であった。肺動脈造影（PAG）所見上では、41 人（93.2%）の患者で肺動脈の区域枝狭窄が、36 人（81.8%）で肺動脈の末梢狭窄が観察された。

治療に関しては患者の 79.5%が薬物治療を受けており、その中で 50.0%が併用療法を受けていた。また 56.8%の患者が経カテーテル肺動脈形成術を受けてた。右心カテーテル検査（RHC）データでは、治療前後の RHC データの比較により、平均肺動脈圧（PAP）と肺血管抵抗（PVR）の有意な改善が観察されました。平均肺動脈圧は治療前 44 mmHg から治療後 40 mmHg に低下（p<0.001）。肺血管抵抗は治療前 760 dyn·s·cm-5 から治療後 514 dyn·s·cm-5 に低下（p<0.001）であった。

生存率については、PPS 患者の 3 年、5 年、10 年の生存率はそれぞれ 97.5%、89.0%、67.0%であり、長期生存に課題があることが分かった。また合併症として、もやもや病の合併や大動脈の狭小化など血管形成異

常を示唆する所見を認めることがあり、今後背景因子などの検証が必要である。

D. 考察

成人発症型特発性 PPS の診断には PAG が必要であり、肺動脈の区域枝から末梢動脈への狭窄が一般的な所見として認められた。また、肺血管拡張薬と経カテーテル肺動脈形成術の複合的な治療に対して治療反応性が得られたが、長期予後には課題があることが示された。今回の報告により疾患概念が確立されたため、難病政策の下で今後さらに症例の蓄積と治療反応性に関する多くの報告が集積することが国際的にも期待される。

E. 結論

成人発症型特発性 PPS 患者は、肺動脈の区域枝以降の狭窄を呈した。患者は診断時に重度の肺高血圧を有していたが、PAH 薬剤と経カテーテル肺動脈形成術の組み合わせにより治療反応を示すことが明らかとなった。

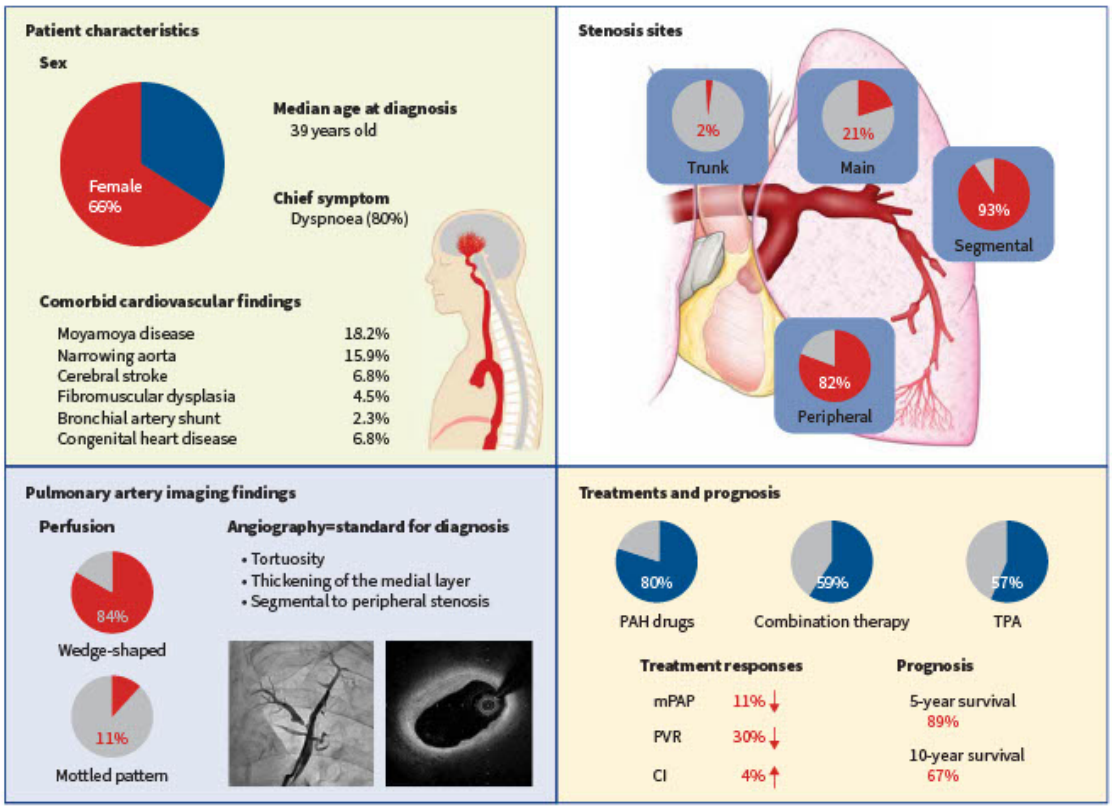
F. 研究発表

1. 論文

Tamura Y, Tamura Y, Shigeta A, Hosokawa K, Taniguchi Y, Inami T, Adachi S, Tsujino I, Nakanishi N, Sato K, Sakamoto J, Tanabe N, Takama N, Nakamura K, Kubota K, Komura N, Kato S, Yamashita J, Takei M, Joho S, Ishii S, Takemura R, Sugimura K, Tatsumi K. Adult-onset idiopathic peripheral pulmonary artery stenosis. Eur Respir J. 2023 Dec 21;62(6):2300763.

Adult-onset idiopathic peripheral pulmonary artery stenosis

Yudai Tamura, Yuichi Tamura, Ayako Shigeta, Kazuya Hosokawa, Yu Taniguchi, Takumi Inami, Shiro Adachi, Ichizo Tsujino, Naohiko Nakanishi, Kimi Sato, Jiro Sakamoto, Nobuhiro Tanabe, Noriaki Takama, Kazuto Nakamura, Kayoko Kubota, Naohiro Komura, Shigehiko Kato, Jun Yamashita, Makoto Takei, Shuji Joho, Shunsuke Ishii, Ryo Takemura, Koichiro Sugimura and Koichiro Tatsumi



GRAPHICAL ABSTRACT Clinical characteristics of adult-onset idiopathic peripheral pulmonary artery stenosis (PPS). Overview of patient backgrounds, imaging findings, site of stenosis in pulmonary angiography, treatment profiles, treatment response and prognosis in this cohort study of patients with adult-onset idiopathic PPS. PAH: pulmonary arterial hypertension; TPA: transcatheter pulmonary angioplasty; mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; CI: cardiac index.

https://doi.org/10.1183/13993003.00763-2023 Eur Respir J 2023; 62: 2300763

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

睡眠呼吸障害における高フルクトース血症：ながはまスタディ

研究分担者　陳和夫
京都大学大学院医学研究科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

睡眠呼吸障害(SDB)は様々な全身性の代謝異常を合併するが、SDB に特有の血中代謝物質についての知見は乏しいため、ながはまスタディのデータを用いてターゲットメタボローム解析を行い、重症・中等症 SDB 患者で特有の血漿中代謝物質を検索した。その結果、フルクトースを介した代謝経路と SDB の間に相関が認められた。さらに京都大学病院における閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者検体を用いた検討で、重度の低酸素血症を呈する患者は顕著な高フルクトース血症を示す一方、CPAP 治療後に血漿中のフルクトース濃度は低下を認めた。これらの結果から、フルクトースが SDB に特徴的な血中代謝物である可能性が示唆された。

A. 研究目的

睡眠時呼吸障害（SDB）や、特にその中でも多くを占める閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）は、その患者数の多さや生活習慣病との関連性から大きな健康問題となっている。SDB によって引き起こされる間欠的低酸素血症は、代謝機能の変化を誘導する。しかしながら、SDB に特有の血中代謝物質が何であるかについてはほとんど知られていない。

B. 研究方法

本研究では、ながはまスタディ（n＝6373）のデータを用いてガスクロマトグラフィー質量分析法によるターゲットメタボローム解析を行い、orthogonal partial least squares discriminant analysis における variable importance score と、重症・中等症 SDB 患者と SDB のない参加者との正規化ピーク値の比に基づいて SDB 関連血中代謝物質を定義した。また、京都大学病院でポリソムノグラフィにより OSA と診断された患者検体（n＝60）を用いて、持続的陽圧呼吸(CPAP)治療前後での SDB 関連血中代謝物質の変化について検討した。

C. 研究結果

20 種類の代謝物質が SDB 関連として同定された。興味深いことに、これらの代謝物質にはフルクトースの代謝に関連する経路に含まれる物質が高頻度に認められた。多変量解析の結果、重症・中等症 SDB は血中フルクトース濃度上昇の独立した因子であることが示された（β＝0.210、P＝0.006）。また、京都大学病院における OSA 患者検体の解析では、重度の低酸素血症を呈する患者は顕著な高フルクトース血症を示す一方、CPAP 治療後に血漿中のフルクトース濃度は低下を認めた。

D. 考察

フルクトースはこれまでの研究で動脈硬化をはじめとした生活習慣病との関連性が示されており、SDB が生活習慣病リスクの上昇に関連する機序の一端を成す可能性がある。低酸素血症と高フルクトース血症が相関するメカニズムについては今後検討していく必要がある。

E. 結論

高フルクトース血症は SDB に特徴的な代謝異常であり、CPAP 治療によって軽減できる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Nakatsuka Y, Murase K, Sonomura K, Tabara Y, Nagasaki T, Hamada S, Matsumoto T, Minami T, Kanai O, Takeyama H, Sunadome H, Takahashi N, Nakamoto I, Tanizawa K, Handa T, Sato TA, Komenami N, Wakamura T, Morita S, Takeuchi O, Nakayama T, Hirai T, Kamatani Y, Matsuda F, Chin K. Hyperfructosemia in sleep disordered breathing: metabolome analysis of Nagahama study. Sci Rep. 2023 Aug 5;13(1):12735.

scientific reports

Check for updates

OPEN

Hyperfructosemia in sleep disordered breathing: metabolome analysis of Nagahama study

Yoshinari Nakatsuka[1], Kimihiko Murase[1], Kazuhiro Sonomura[2], Yasuharu Tabara[2,3], Tadao Nagasaki[1], Satoshi Hamada[4], Takeshi Matsumoto[1,5], Takuma Minami[6], Osamu Kanai[7], Hirofumi Takeyama[1], Hironobu Sunadome[1], Naomi Takahashi[1], Isuzu Nakamoto[8], Kiminobu Tanizawa[9], Tomohiro Handa[4], Taka-Aki Sato[10], Naoko Komenami[11], Tomoko Wakamura[8], Satoshi Morita[12], Osamu Takeuchi[13], Takeo Nakayama[14], Toyohiro Hirai[9], Yoichiro Kamatani[2], Fumihiko Matsuda[2] & Kazuo Chin[15,2]✉

Sleep disordered breathing (SDB), mainly obstructive sleep apnea (OSA), constitutes a major health problem due to the large number of patients. Intermittent hypoxia caused by SDB induces alterations in metabolic function. Nevertheless, metabolites characteristic for SDB are largely unknown. In this study, we performed gas chromatography-mass spectrometry-based targeted metabolome analysis using data from The Nagahama Study (n = 6373). SDB-related metabolites were defined based on their variable importance score in orthogonal partial least squares discriminant analysis and fold changes in normalized peak-intensity levels between moderate-severe SDB patients and participants without SDB. We identified 20 metabolites as SDB-related, and interestingly, these metabolites were frequently included in pathways related to fructose. Multivariate analysis revealed that moderate-severe SDB was a significant factor for increased plasma fructose levels (β = 0.210, *P* = 0.006, generalized linear model) even after the adjustment of confounding factors. We further investigated changes in plasma fructose levels after continuous positive airway pressure (CPAP) treatment using samples from patients with OSA (n = 60) diagnosed by polysomnography at Kyoto University Hospital, and found that patients with marked hypoxemia exhibited prominent hyperfructosemia and their plasma fructose levels lowered after CPAP treatment. These data suggest that hyperfructosemia is the abnormality characteristic to SDB, which can be reduced by CPAP treatment.

Sleep disordered breathing (SDB) and its most frequent subtype obstructive sleep apnea (OSA) are prevalent, and moderate to severe SDB is found in 20 to 40% of adults worldwide[1–3]. Recent data showed that 936 and 425 million adults aged 30–69 have mild and moderate to severe OSA, respectively[4]. While OSA causes various symptoms such as daytime sleepiness, it is also frequently associated with multiple complications including cardiovascular diseases (CVD) such as stroke and myocardial infarction[5–8], which culminates in a significant increase in mortality for patients with SDB compared to healthy people[9].

[1]Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. [2]Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. [3]Graduate School of Public Health, Shizuoka Graduate University of Public Health, Shizuoka, Japan. [4]Department of Advanced Medicine for Respiratory Failure, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. [5]Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Noe Hospital, Osaka, Japan. [6]Department of Primary Care and Emergency Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. [7]Division of Respiratory Medicine, Center for Respiratory Diseases, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan. [8]Nursing Science, Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. [9]Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. [10]Life Science Research Center, Technology Research Laboratory, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan. [11]Department of Food and Nutrition, Kyoto Women's University, Kyoto, Japan. [12]Department of Biomedical Statistics and Bioinformatics, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. [13]Department of Medical Chemistry, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. [14]Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health, Kyoto, Japan. [15]Department of Sleep Medicine and Respiratory Care, Division of Respiratory Medicine, Nihon University of Medicine, 1-30, Uemachi Otaniguchi Itabashi-Ku, Tokyo 173-8610, Japan. ✉email: chin.kazuo@nihon-u.ac.jp

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

肺静脈閉塞性疾患／肺毛細血管腫症におけるイマチニブへの臨床および血行動態の反応性：5 例の後ろ向きパイロット研究および関連文献のレビュー

研究分担者　辻野一三
北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーティブリサーチ分野 特任教授

研究要旨

背景：肺静脈閉塞性疾患（PVOD）と肺毛細血管腫症（PCH）は予後不良のまれな肺動脈性肺高血圧症であり、これらの疾患に対する確立された薬物治療はない。PVOD/PCH に対してイマチニブが投与された症例が 15 例報告されているが、イマチニブがどのように、またどのような患者に有効であるかは不明である。方法：当院でイマチニブ治療を受けた PVOD/PCH の連続症例の臨床データを後ろ向きに評価した。PVOD/PCH の診断は、①前毛細血管性肺高血圧症、②肺拡散能力（%DLCO）<60%、③小葉間隔肥厚、小葉中心性濃度上昇、縦隔リンパ節腫脹のうち 2 つ以上の高分解能 CT 所見、の基準を用いて行った。イマチニブの評価期間中、肺血管拡張薬の投与量は変更しなかった。結果：PVOD/PCH 患者 5 例のカルテを検討した。患者の年齢は 67±13 歳、%DLCO は 29±8%、平均肺動脈圧は 40±7 mmHg であった。イマチニブは 50-100 mg/日で投与を開始され、以後 5 名中 2 名で WHO 機能分類と肺血行動態が改善した。この 2 名中 1 名では動脈血酸素分圧も改善した。同 2 例の特徴として、HRCT でびまん性小葉中心性濃度上昇がみられた。また 2 例中 1 例の剖検では PCH のみの病理所見が確認された。イマチニブは PVOD/PCH の一部の症例で有効であることが示され、特に HRCT でびまん性の小葉中心性濃度上昇を示す症例、PCH の要素が強い症例でより有効であることが示唆された。

A. 研究目的

当科でイマチニブ治療を受けた PVOD/PCH 連続症例の臨床経過を後ろ向きに解析し、イマチニブがどの程度の頻度でどのような患者に有効であったか、並びに観察された副作用を明らかにすること。

B. 研究方法

2008 年以降に当科で PVOD/PCH と診断した連続症例を解析対象とした。PVOD/PCH は以下の 3 の基準を満たした場合に同疾患と診断した。①右心カテーテル検査で平均肺動脈圧（MPAP）が 25 mmHg 以上、②肺拡散能力（%DLCO）<60%、③高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）で次の 3 所見中 2 つ以上を認める：1) 小葉間隔壁の肥厚、2) 縦郭リンパ節腫脹、3) 小葉中心性の陰影。なお、HRCT の読影は認定放射線科医が行った。また、HRCT で間質性病変を認める症例は除外した。患者は診療当時の肺高血圧症のガイドラインに従って治療された。また、イマチニブは北海道大学施設倫理委員会の承認を得、かつ患者から書面による同意を得た上で投与した。初回投与量は 50-100mg/日とし、適宜漸増が試みられた。本研究はヘルシンキ宣言とその後の修正内容に従って行われた。

統計解析

対象症例の PVOD/PCH 診断時の臨床データ、症状、非侵襲的・侵襲的検査結果を調査した。さらに、イマチニブ使用前と使用後の症状の変化、非侵襲的検査結果、RHC データも調査対象とした。なお、イマチニブ使用前後のデータの比較は PAH 特異的薬剤が使用されなかった場合、または PAH 特異的薬剤の用量変更が

なかった場合とした。

C. 研究結果

合計 5 人の PVOD/PCH 患者が本研究の対象となった。平均年齢は 67±13 歳、5 人中 4 人は女性、5 人全員が WHO 機能分類クラス III だった。2 人の患者は全身性硬化症を合併、1 人はシクロホスファミドの投与を受けていた。動脈血酸素分圧と%DLCO 値は、それぞれ 68±11 Torr と 29±8%だった。右心カテーテル検査では、MPAP と肺血管抵抗はそれぞれ 40±7 mmHg および 10.8±2.9 WU だった。イマチニブ投与後、5 例中 2 例で WHO 機能分類や右心カテーテル検査の改善が得られた。この 2 例（症例 3 と症例 5）では、HRCT 画像上、胸膜下を除く領域にびまん性の小葉中心性濃度上昇を認めた。同様の陰影は、他の 3 例には認められなかった。治療後の評価では、症例 3 と 5 の 2 例で HRCT 所見の軽度の改善がみられた。有害事象としては、汎血球減少が 1 例（症例 2)、間質性肺炎が 1 例（症例 3）に認められた。症例 2 の汎血球減少はイマチニブの減量によって軽減したが、症例 3 ではイマチニブの投与を中止した。肺水腫や出血性合併症はなかった。病理学的評価は 2 例（症例 2 および 3）で行われ、症例 2 では PVOD と PCH の特徴、症例 3 では PCH のみの特徴が認められた。

D. 考察

今回のレトロスペクティブ・パイロット研究では、5 例の PVOD/PCH 患者でイマチニブの効果と安全性を評価した。その結果 2 人の患者で機能クラス、肺血行動態が改善した。このことは、イマチニブが全ての症例の臨床状態を改善するのではなく、PVOD/PCH 患者の一部でのみ有効であることを示している、

全 6 編の既報で、PVOD/PCH に対してイマチニブ治療を受けた 15 人の患者が報告されている。これらの報告との相違として、本研究では、肺血管拡張薬の使用/投与量を変更することなく、PVOD/PCH 患者におけるイマチニブ単独の安全性と有効性を詳細に評価した。また、われわれの研究では、すべての患者がイマチニブ使用前と使用後に RHC を受けた。従って、本研究は、一部の PVOD/PCH 患者（5 例中 2 例）において、イマチニブ単独投与が肺血行動態を改善することを示した最初の報告である。

PVOD/PCH に対するイマチニブの使用に関する最初の症例報告は 2008 年に発表された。この報告では 200 mg/日のイマチニブが投与され、初回投与後 24 時間以内に呼吸困難の改善が認められた。HRCT 所見も 1 ヵ月後に改善した。また別の報告でも 3 人の患者においてイマチニブ投与後 48 時間以内に臨床的改善が確認された。加えて、Ogawa らも、9 人の患者においてイマチニブによる WHO 機能分類と肺血行動態に有意な改善を報告している。これらから、イマチニブは少なくとも一部の症例では、PVOD/PCH の病態を速やかに改善することが示唆される。ただし、われわれの研究では、解析した 5 人の患者のうち臨床的改善がみられたのは 2 人だけであった。この相違の理由として、重症度や病期の違いや、強皮症や遺伝子異常などの基礎疾患の相違が挙げられる。過去に報告された症例と比較して本研究の症例は、WHO 機能分類が良好で、MPAP/肺血管抵抗も低かった。さらに、出版バイアスの可能性も否定できない。イマチニブの有効性と安全性をさらに明らかにするためには、より多数例での評価が必要である。

臨床的には、どの PVOD/PCH 患者がイマチニブに良好に反応するかを事前に予測することが重要である。そこで、われわれはイマチニブに対して良好な反応を示した患者 2 例（症例 3 と 5）と、反応が不良であった 3 人の患者を比較した。結果、年齢、性別、併存疾患、肺機能検査データ、肺血流動態に明確な差はなかった。しかし、反応不良だった 3 人と異なり、イマチニブが有効と考えられた 2 例では、独特の HRCT パターンがみられた。すなわち、肺にびまん性に分布する小葉中心性の濃度上昇域の存在である。このことは、特定の HRCT パターンがイマチニブに対する臨床効果を特異的に予測する可能性を示唆している。さらに、イマチニブへの反応性が不良だった症例 2 で行われた剖検調査では、PVOD と PCH の両方を示す血管障害が認められた。対照的に、イマチニブが有効だった症例 3 では、PCH の病理学的特徴が認められたが、PVOD の病理学的特徴は認められなかった。これらより、PVOD ではなく PCH の血管障害がイマチニブによく反応

するとの推測が可能である。
イマチニブの重要な有害事象には、消化器症状（嘔吐や下痢など）、皮膚症状、肝機能障害、骨髄抑制、間質性肺炎などがある。既報の 15 症例では脱毛症、汎血球減少症、無顆粒球症、肝機能障害、間質性肺炎などがみられていた。くも膜下出血は、イマチニブに関する過去の研究で大きな問題となったが、今回の試験や以前に報告された症例では出血事象は認められなかった。一般的に、イマチニブの副作用の発生率は PVOD/PCH 患者では、悪性疾患の患者に比べて低い。これは、悪性疾患患者に比べ、PVOD/PCH 患者ではイマチニブの治療用量（50-200 mg/日）が低い（悪性腫瘍では 400 mg/日）ことが一部寄与しているかもしれない。
本研究の問題点として、第一に PVOD/PCH の患者数はわずか 5 例と少なかった。このため、イマチニブ反応例と非反応例、有害事象の有無の比較など、詳しい統計学的解析は不可能であった。第二に、イマチニブの投与は事前に規定されておらず、担当医の裁量に委ねられた。これが選択バイアスを引き起こした可能性がある。最後に、PVOD/PCH の病理学的診断は 5 例中 2 例のみで行われた。したがって、肺血管系の正確な病理学的変化は不明であった。

E. 結論

本試験では、イマチニブが PVOD/PCH 患者 5 人中 2 人の症状と肺血行動態を改善したことを示した。イマチニブに対して良好な反応を示した患者と示さなかった患者の比較からイマチニブは、特定の HRCT パターンや PCH を有する患者において、より有効である可能性が示唆された。PVOD/PCH の治療におけるイマチニブの役割を明らかにし、罹患症例の転帰を改善するためには、さらなる研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文

Nakamura J, Tsujino I, Shima H, Nakaya T, Sugimoto A, Sato T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Tsuneta S, Hisada R, Kato M, Konno S. Clinical and Hemodynamic Responses to Imatinib in Pulmonary Veno-Occlusive Disease/Pulmonary Capillary Hemangiomatosis: A Retrospective Pilot Study of Five Cases and Review of the Literature. Am J Cardiovasc Drugs. 2023 May;23(3):329-338.

American Journal of Cardiovascular Drugs
https://doi.org/10.1007/s40256-023-00577-6

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Clinical and Hemodynamic Responses to Imatinib in Pulmonary Veno-Occlusive Disease/Pulmonary Capillary Hemangiomatosis: A Retrospective Pilot Study of Five Cases and Review of the Literature

Junichi Nakamura[1] · Ichizo Tsujino[1,2] · Hideki Shima[1] · Toshitaka Nakaya[1] · Ayako Sugimoto[1] · Takahiro Sato[1,2] · Taku Watanabe[1] · Hiroshi Ohira[1] · Masaru Suzuki[1] · Satonori Tsuneta[3] · Ryo Hisada[4] · Masaru Kato[4] · Satoshi Konno[1,2]

Accepted: 27 February 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2023

Abstract

Background Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) are rare types of pulmonary arterial hypertension with dismal prognoses; there is no established medical treatment for these conditions. Possible efficacy of imatinib against these conditions has been reported in 15 cases; however, how and in whom imatinib is effective remain unknown.

Methods We retrospectively evaluated clinical data from consecutive patients with PVOD/PCH treated with imatinib at our institution. The diagnosis of PVOD/PCH was established using the following criteria: pre-capillary pulmonary hypertension; diffusion capacity of the lung for carbon monoxide < 60%; and two or more high-resolution computed tomography findings of interlobular septal thickening, centrilobular opacities, and mediastinal lymphadenopathy. The dose of pulmonary vasodilators remained unchanged during the assessment of imatinib.

Results The medical records of five patients with PVOD/PCH were reviewed. The patients were aged 67 ± 13 years, their diffusion capacity of the lung for carbon monoxide was 29 ± 8%, and their mean pulmonary artery pressure was 40 ± 7 mmHg. Imatinib was administered at 50–100 mg/day; consequently, the World Health Organization functional class improved in one patient. In addition, imatinib improved the arterial oxygen partial pressure in this and another patient (these two also experienced a decreased mean pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance after imatinib usage).

Conclusions This study indicated that imatinib improves the clinical condition, including pulmonary hemodynamics, of some patients with PVOD/PCH. In addition, patients with a certain high-resolution computed tomography pattern or PCH-dominant vasculopathy may respond favorably to imatinib.

Key Points

Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis are rare types of pulmonary arterial hypertension with dismal prognoses; no established medical treatment is available for these conditions.

The use of imatinib has been documented in a small number of cases, and it is uncertain whether and how it improves the clinical and hemodynamic outcomes of patients with pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis.

The present pilot study showed that imatinib improved the symptoms and pulmonary hemodynamics in two out of five patients, and that it might be more efficacious in some patients with a certain high-resolution computed tomography pattern or pulmonary capillary hemangiomatosis-dominant vasculopathy.

✉ Ichizo Tsujino
itsujino@med.hokudai.ac.jp

1 Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

2 Division of Respiratory and Cardiovascular Innovative Research, Faculty of Medicine, Hokkaido University, N15, W7, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8638, Japan

3 Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan

4 Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

Published online: 30 March 2023

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Outcomes of congenital diaphragmatic hernia among preterm infants: inverse probability of treatment weighting analysis

研究分担者　照井慶太
自治医科大学　外科学講座小児外科部門　教授

研究要旨

日本の多施設研究のデータを用いて、CDH の重症度をマッチさせた早産児と満期産児の退院時の生存率と無傷生存率を評価した。その結果、CDH の早産児の退院時生存率および無傷生存率は、満期産児よりも有意に低かった。この結果は、胎児診断技術の発達、人工呼吸器や薬剤の進歩、外科的治療や術後管理を含む治療戦略の改善によるものと考えられた。

A. 研究目的

先天性横隔膜ヘルニア（CDH）を有する早産児の生存率と無傷生存率を評価すること。

B. 研究方法

日本の CDH 研究グループ 15 施設で 2006 年から 2020 年に出生した 849 例の多施設レトロスペクティブコホート研究。逆確率治療重み付け（IPTW）法で調整した多変量ロジスティック回帰分析を用いた。また、CDH の正期産児と早産児の無傷生存率の傾向を比較した。

C. 研究結果

CDH 重症度、性別、5 分後の APGAR スコア、帝王切開分娩について IPTW 法で調整した結果、妊娠月齢と生存率は有意に正の相関があり［決定係数（COEF）3.40、95%信頼区間（CI）1.58-5.21、p 値 <0.001］、無傷生存率は高かった［COEF 2.39、95%CI、1.73-4.06、p 値 0.005］。早産児と正期産児の無傷生存率の傾向は有意に変化していたが、早産児の改善は正期産児よりもはるかに小さかった。

D. 考察

本研究では、CDH を有する早産児は、CDH の重症度が一致していても、退院時の医療の必要性が高いことがわかった。

E. 結論

未熟児は、CDH 重症度の調整にかかわらず、CDH 児の生存率および無傷生存率の有意な危険因子であった。

F. 研究発表

1. 論文

Imanishi Y, Usui N, Furukawa T, Nagata K, Hayakawa M, Amari S, Yokoi A, Masumoto K, Yamoto M, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Terui K, Okuyama H. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia among preterm infants: inverse probability of treatment weighting analysis. J Perinatol. 2023 Jul;43(7):884-888.

ARTICLE

Check for updates

Outcomes of congenital diaphragmatic hernia among preterm infants: inverse probability of treatment weighting analysis

Yousuke Imanishi[1✉], Noriaki Usui[2], Taizo Furukawa[3], Kouji Nagata[4], Masahiro Hayakawa[5], Shoichiro Amari[6], Akiko Yokoi[7], Kouji Masumoto[8], Masaya Yamoto[9], Tadaharu Okazaki[10], Noboru Inamura[11], Katsuaki Toyoshima[12], Keita Terui[13] and Hiroomi Okuyama[14]

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature America, Inc. 2023

OBJECTIVES: To evaluate the survival and intact-survival rates among preterm infants with congenital diaphragm hernia (CDH).
STUDY DESIGN: Multicenter retrospective cohort study of 849 infants born between 2006 and 2020 at 15 Japanese CDH study group facilities. Multivariate logistic regression analysis adjusted using inverse probability treatment weighting (IPTW) method was used. We also compare trends of intact-survival rates among term and preterm infants with CDH.
RESULTS: After adjusting using the IPTW method for CDH severity, sex, APGAR score at 5 min, and cesarean delivery, gestational age and survival rates have a significantly positive correlation [coefficient of determination (COEF) 3.40, 95% confidence interval (CI), 1.58–5.21, *p* value <0.001] and higher intact-survival rate [COEF 2.39, 95% CI, 1.73–4.06, *p* value 0.005]. Trends of intact-survival rates for both preterm and term infants had significantly changed, but improvement in preterm infants was much smaller than in term infants.
CONCLUSION: Prematurity was a significant risk factor for survival and intact-survival among infants with CDH, regardless of adjustment for CDH severity.

Journal of Perinatology (2023) 43:884–888; https://doi.org/10.1038/s41372-023-01647-y

INTRODUCTION

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a fetal abnormality that occurs in 2.7–4.9 per 10,000 live births [1]. The pathophysiology of CDH is a diaphragmatic defect accompanied by complications, such as lung hypoplasia, pulmonary hypertension, and cardiac dysfunction which may occur and significantly affect a child's life [2]. Although the survival rate has improved dramatically over the years, owing to prenatal diagnosis and advances in various treatments [3–5], there are still several problems to be solved, including severe cases and complications.

Prematurity is an essential factor among the various factors that affect the prognosis of CDH. Preterm births have gotten worse for survival rates and newborn developmental outcomes. Survival rates for preterm births are improving worldwide, and as the survival rate increases, the proportion of children who require long-term medical care increases [6–9]. Although data in the U.S. showed that the prognosis for preterm CDH naturally improves with increasing weeks of gestation [10]; however, this is not the case in Japan.

It is unknown how many preterm infants with CDH will require medical care. Many cases have reported life expectancy; however, complications have not yet been reported. Preterm birth outcomes have improved over the years, but there are no data on changes over time. Additionally, these data do not account for disease severity, and the evidence is insufficient.

In this study, we hypothesized that preterm infants with CDH would have a lower survival rate and require additional medical care than term infants with CDH. The survival rate of preterm infants with CDH and extent of medical care needed at discharge were examined using the Inverse Probability treatment of Weighting (IPTW) method according to the severity of CDH.

MATERIALS AND METHODS

Study design and population

This multicenter, retrospective cohort study was conducted among infants with CDH born between 2006 and 2020 at 15 Japanese CDH study group facilities. The study enrolled 1037 infants with CDH registered in the Japanese CDH group database. Outborn infants, those receiving palliative care, and those with an unknown gestational age (GA) were excluded. We first excluded those who were outborn because of lack of markers to assess CDH severity, such as lung area to head circumference ratio (LHR) and liver-up. We also excluded patients who underwent fetal endoscopic

[1]Department of Neonatal Medicine, Osaka Women's and Children's Hospital, Izumi, Japan. [2]Department of Pediatric Surgery, Osaka Women's and Children's Hospital, Izumi, Japan. [3]Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan. [4]Department of Pediatric Surgery, Reproductive and Developmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan. [5]Division of Neonatology, Center for Maternal-Neonatal Care, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan. [6]Division of Neonatology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan. [7]Department of Pediatric Surgery, Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan. [8]Department of Pediatric Surgery, Tsukuba University, Tsukuba, Japan. [9]Department of Pediatric Surgery, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka, Japan. [10]Department of Pediatric Surgery, Juntendo University Urayasu Hospital, Urayasu, Japan. [11]Department of Pediatrics, Kinki University, Higashiosaka, Japan. [12]Department of Neonatology, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Kanagawa, Japan. [13]Department of Pediatric Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan. [14]Department of Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan. ✉email: rasheed0421@yahoo.co.jp

Received: 30 October 2022 Revised: 19 February 2023 Accepted: 8 March 2023
Published online: 13 April 2023

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天性中枢性肺胞低換気症候群(CCHS)の現状と課題～移行期(トランジション)医療へ向けた取り組み～

研究分担者　長谷川 久弥
東京女子医科大学附属足立医療センター新生児科 教授

研究要旨
医療の進歩に伴い、それまで長期生存困難と考えられてきた難病の子供たちが生存し、成人に達する例も増えてきている。それに伴い、これまで小児科が主体として診察してきた難病患者さんが、成人科への移行（トランジッション）を考慮しなければいけないケースも増加している。呼吸器疾患の分野でこのトランジッションが最も進んでいる疾患は先天性中枢性低換気症候群（congenital central hypoventilation syndrome: CCHS）である。CCHS のトランジッションに向けた現状と課題を検討した。

A. 研究目的

CCHS のトランジッションに向けた現状と課題を検討し、スムースなトランジッションを実現する。

B. 研究方法

CCHS のトランジッションに向けた、これまで行われてきた活動を精査し、現状と課題を検討する。

C. 研究結果

１．CCHS トランジッションの課題

CCHS は希少疾患であるため、

1)小児科医でも正しい認識が不足

2)成人診療科医師への啓蒙不足（紹介先を探すのが困難）

3)長期管理に伴う患者・家族との関係

4)合併症を含めた長期管理体制の不備

などの課題がトランジッションを行うにあたって挙げられる。

何れも一つずつ解決しなければいけない課題であり、CCHS の成人例の増加に伴い、時間的猶予があまりない課題でもある。

２．関連診療科への啓蒙

小児科医でも実際に CCHS を診療した経験のある医師は少なく、まして、成人診療科では CCHS という病名すら十分には浸透していない。これら関連診療科への啓蒙活動を学会等を通じて行っている。

1)小児科への啓蒙

・第 120 回日本小児科学会学術集会(2017.4：東京)

分野別シンポジウム：先天性中枢性低換気症候群（CCHS)最近の知見

～診断と治療を考える～

・18th International Congress of Pediarric Puimonology(2019.6：千葉)

Symposium: Congenital central hypoventilation syndrome: family and physicians perspective

・第 124 回日本小児科学会学術集会(2022.4：福島)

総合シンポジウム：小児医療の各分野における移行期医療の取り組み

・第 66 回日本新生児成育医学会(2022.11：横浜)
合同特別講演：難病の子を持つ親から医療従事者に伝えたいこと」

2)成人診療科への啓蒙

・第 30 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会（2021.3：京都）
共同企画：先天性中枢性肺胞低換気症候群(CCHS)と指定難病肺胞低換気症候群
～移行期(トランジション)医療の推進・確立にむけて～

・第 47 回日本睡眠学会学術集会（2022.6：京都）
シンポジウム：移行期医療としての難病指定肺胞低換気症候群の診断と治療

これらの学術集会における企画を通して、関連診療科への啓蒙が着実に進んでいる。

3．家族会との連携

CCHS の患者家族会として、CCHS ファミリー会がある。CCHS ファミリー会にはわが国の CCHS 患者、家族の過半数が参加しており、情報交換、人的交流など、様々な活動を積極的に行っている。CCHS ファミリー会と CCHS 診療に関わる医療関係者は、定期的な情報共有、交流の場を設けており、スムースなトランジッションへの橋渡しの場ともなっている。CCHS ファミリー会メディカルカンファレンス(2017.7)では、CCHS 患者 49 家族と医療関係者 24 名を含む 200 名以上が集まった。全国 CCHS 成人カンファレンス（2018.9）では成人期に近い CCHS 患者、家族と CCHS 診療に関わる小児科医、呼吸器内科医がともに集い情報交換、交流を行った。このカンファレンスを通じ、実際にスムースなトランジッションが行えた患者もおり、移行期医療の推進に重要な役割を果たしていると思われた。

コロナ禍の影響でしばらく途絶えていたが、2023.11.26 に全国 CCHS 医療カンファレンスが開かれた。CCHS 患者 46 家族、医師、看護師などの医療関係者を含め約 180 名が参加し、小児科医、呼吸器内科医による講演、家族とのグループディスカッションなどを行い、CCHS の現状、課題、トランジッションに向けた取り組みなどが紹介された。

4．診療の手引き・移行支援ガイド

CCHS は希少疾患であり、診療の機会も少ないことから、厚生労働省 CCHS 研究班として、2017 年 12 月に「先天性中枢性低換気症候群(CCHS)診療手引き」を作成、公開し、CCHS を診療する医療関係者の一助としている。CCHS の診断に重要である PHOX2B 遺伝子検査は現在、DNA かずさ研究所で自費検査として行われている。新たな「先天性中枢性低換気症候群(CCHS)診療ガイドライン」作成のためには、PHOX2B 遺伝子検査の保険適応が必要であり、令和 6 年度保険改訂に向けて、申請中である。

また、CCHS では、思春期から成人期にかけて医療管理の主体を養育者から患者自身へ、そして疾患の管理を成人診療科へと移行していくことが求められる。この移行というステップは患者自身や家族だけでできるものではなく、医療関係者は患者、家族の要望も考慮しながら患者を支援する必要がある。小児科から成人診療科への移行をサポートするために、日本小児呼吸器学会小児慢性疾患ワーキンググループでは、「先天性中枢性低換気症候群 （CCHS）移行支援ガイド」を作成し公開している。

5．移行期医療支援プログラム

CCHS は希少疾患であるため、診療経験のある医師が少ない。このため、地域内で移行先の診療機関を探すだけでも難渋する場合がある。CCHS 移行支援をサポートするために、移行期医療支援プログラムを作成した。具体的には CCHS 診療経験のある小児科、呼吸器内科の医療機関が基幹施設となり、それぞれの地域で診療可能な医療機関を選定し、基幹施設が選定された医療機関をサポートすることにより、移行期医療をスムースに行うプログラムである。このプログラムはすでに実践され、無事移行できた例も出てきている。

D. 考察

難病患者の移行期医療は多くの課題がある。これらの課題を一つずつ解決することにより、移行が可能になるものと思われる。啓蒙活動とともに、移行期医療できた例をロールモデルに、症例を積み重ねていくことが重要と思われる。PHOX2B 遺伝子検査も自費検査であることから、若い両親から費用的問題で希望されない場合もあり、早期の保険適応が望まれる。

E. 結論

CCHS のトランジッションに向けた現状と課題を検討した。様々な取り組みが行われ、着実に実績が積まれてきている。今後も残された課題の解決を継続的に図っていくことが重要と思われる。

F. 研究発表

1. 学会発表

(1) 第 124 回日本小児科学会学術集会　2022.4.16　福島

総合シンポジウム：小児医療の各分野における移行期医療の取り組み

４．呼吸器疾患領域：移行期医療にあたっての問題点

長谷川久弥　東京女子医科大学附属足立医療センター新生児科

(2) 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会　2022.6.30　京都

シンポジウム：移行期医療としての難病指定肺胞低換気症候群の診断と治療

座長：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

長谷川久弥　東京女子医科大学附属足立医療センター 新生児科

1 移行期医療としての難病指定肺胞低換気症候群の概要及び肥満低換気症候群の位置付け 寺田二郎 千葉大学 呼吸器生体制御学共同研究部門

2 特発性中枢性肺胞低換気と診断・治療と今後の課題 星真実子　日本大学医学部附属板橋病院 内科学系呼吸器内科分野

3 先天性中枢性肺胞低換気症候群の歴史・PHOX2B と病態生理 佐々木綾子　山形大学医学部 小児科学講座

4 移行期医療としての先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の呼吸管理と移行先調整プログラムの取り組み 山田洋輔　東京女子医科大学附属足立医療センター 新生児科

5 指定難病肺胞低換気症候群に関する難治性疾患政策研究班としての取り組みと展望 平井豊博　京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学講座

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

LMS 法を用いた肺拡散能基準値予測式の作成と過去の基準値予測式との比較

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

研究要旨

1 回呼吸法による肺拡散能の測定は、慢性肺疾患の診断や重症度の評価のために必要な検査である。肺拡散能（diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide（(DLCO)）による慢性肺疾患の鑑別には DLCO, 肺胞気量（VA)、及び VA で DLCO を除した値である KCO（DLCO/VA）について、正常・異常の有無を判断することが必要であり、従ってそれぞれについて基準値予測式を要する。拡散能は年齢・身長の影響を受けて非線形に変化するため、精度の高いパーセンタイル図を作成でき、分布の中心からどの程度ずれているかを表す z 値を計算できる、LMS 法（Lambda-Mu-Sigma method）が予測式の作成に用いられる。

海外では、米国胸部学会（ATS）及び欧州呼吸器学会（ERS）合同のタスクフォースである Global Lung Initiative（GLI）が主導し、LMS 法に基づく拡散能の基準値予測式（GLI-2017）が作成され、定期的に改訂・検証がなされている。一方、日本を含むアジアにおいては、LMS 法による拡散能基準値予測式が確立していない。

本研究の目的は、多施設から呼吸機能データを収集し予測式作成を行うデータと検証に用いるデータに分け、LMS 法による肺拡散能の予測式を作成し、検証群データを用いて既存の予測式とその精度を比較することである。研究参加機関から 702 例（男性 321 例、女性 381 例）の呼吸機能データを収集し、基準値予測式を作成した。検証群における予測式の精度（検証群における実測値と予測値のずれ）を評価するために最小二乗誤差（RMSE）を計算し、既存の線形回帰式による予測式（西田ら、Burrows ら）及び欧州呼吸器学会（ERS）の白人母集団に基づく LMS 法による予測式（GLI-2017）と、RMSE を比較した。

検証群における DLCO、KCO、VA において、本研究における予測式の RMSE は既存の線形回帰式による予測式（西田ら、Burrows ら）及び GLI-2017 の RMSE より低く、誤差が少なく、LMS 法を用いて拡散能の予測式をすることの有用性が示唆された。

A. 研究目的

1 回呼吸法による拡散能の測定は、慢性肺疾患の診断とその重症度の評価に重要である。国内で市販されている測定機器では線形回帰式が実装されているが、かなり以前に作成された予測式、あるいは予測式の母集団が外国人に基づくことなどから正確な予測値が算出されず、例えば実際は拡散能が低下しているはずの高度な肺気腫や間質性肺疾患の画初見を認める症例であっても、その拡散能の%予測値が正常範囲内に収まり、画像検査による正常異常の判定と、呼吸機能の結果が矛盾することがある。海外では、GLI が各国に呼吸機能データの提供を求め、LMS 法による非線形回帰式を肺気量分画・拡散能の予測式を作成し、定期的な改訂を試みており、拡散能については最新版が 2017 年に報告された（GLI-2017)。しかしながら GLI-2017 の各予測式を作成する際に提供されたアジアからのデータ数が足らず、また提供された拡散能の実測値が乖離していたなどの理由から、白人母集団に基づく予測式として GLI-2017 が報告された。このため日本人に適した LMS 法による肺拡散能の予測式はいまだ確立されていない。LMS 法による拡散能基準値予測式を作成し、その精度を検証することが本研究の目的である。

B. 研究方法

【対象者】本研究は、多施設共同前向き研究から収集された健常者の呼吸機能データ、及び多施設共同後向き研究から収集された患者の呼吸機能データを統合して用いた。
前向き研究は健常者のデータを集めるために行われた。以下の条件を満たす症例を検討対象とした。(1) 非喫煙者 (2) 年齢は不問 (3) 慢性肺疾患がない (4) 呼吸機能検査時に上気道・下気道症状がない (5) 自立歩行可能。

前向き観察研究と後向き観察研究について、以下の条件、疾患を有する症例を除外した。(1) 非喫煙者 (2) 高血圧以外の心血管疾患 (3) 貧血 (4) 肺高血圧症 (5) 神経筋疾患 (6) 胸壁疾患 (7) 重度の腎機能障害または肝機能障害 (8) 認知症および精神障害 (9) その他、呼吸機能に影響を及ぼす疾患。

後向き観察研究は患者データを収集するために行われた。十分な呼吸機能データ数を確保するために、画像検査における対象基準を満たした場合、コホート2には早期肺がん患者、サルコイドーシス、喘息患者が含まれた。

後向き研究から得られた呼吸機能データは、2 種類の群（コホート1、 2）に分類した。コホート1は、画像検査によって肺に異常がないことを確認された患者が分類された。コホート2は、画像検査によって、拡散能に影響しない程度の、軽度の異常を確認された患者が分類された。
コホート1について、対象基準は次の通りとした。(1) 呼吸機能検査の前後 6 か月以内の画像検査で異常なし (2) 慢性肺疾患を有さない (3) 呼吸機能検査が 2001 年から 2023 年 3 月までに行われた (4) 16 歳以上 85 歳以下 (5) 胸部手術・胸部放射線療法の既往がない (6) 西田の式又は Burrows の式による DLCO の%予測値が 80%を超えている。コホート 2 について、(1) を除いて対象基準はコホート 1 と同じとした。コホート2における画像検査における対象基準について、最大径が 50mm 未満の異常陰影が 3 か所以下で、慢性閉塞性肺疾患（COPD）や間質性肺炎を示唆する所見がないこととした。
貧血の補正については GLI-2017 の作成に倣い、また本研究では貧血患者が除外されていたため、ヘモグロビン（Hb）測定による拡散能の補正は行わなかった。
【呼吸機能】全症例が肺気量分画、DLCO、KCO（DLCO/VA)、VA を含む精密呼吸機能検査を実施された。（測定機種 Chestac-8900®（Chest Co., Ltd., Tokyo,Japan）, Chestac-8800®（Chest Co., Ltd., Tokyo, Japan）, FUDAC-7®（Fukuda Denshi Co., Ltd., Tokyo, Japan)）。VA は、1 回呼吸法実施時に測定された吸気肺活量（IVC）と残気量（RV）を加算して計算された。解剖学的死腔は、150ml とした。拡散能の測定時には 4 種混合ガスを用い、死腔ガスの混入を避けるため呼気 0.75L を捨て、その後の 1L を肺胞気ガスとして採取した。1 回呼吸法の測定方法は ERS、ATS、及び日本呼吸器学会の呼吸機能検査ガイドラインに従った。

拡散能の単位と表記について、日本で用いられる表記である DLCO とその単位である ml/min/mmHg、欧州で用いられる SI 単位系の表記である TLCO とその単位である mmol/min/kPa のいずれについても基準値が参照できるように予測式を作成した。

【LMS法による予測式の作成】統計ソフトRのGAMLSSパッケージを用いて、性別毎にLMS法によるDLCO、DLCO/VA、VA の予測式を作成した。説明変数は年齢と身長とした。残差の分布は Box-CoxCole-Green（BCCG）分布に従うと仮定し、M（平均)、S（変動係数)、L（歪度）のそれぞれについて予測式を複数作成し、ベイズ情報量基準（BIC）が最も低い予測式を採用した。

【RMSE による精度検証】GAMLSS パッケージにより作成された予測式同士は BIC にて比較できるが、既存の予測式との精度比較は困難である。最小二乗誤差（RMSE）を計算して、より RMSE が低い方が、精度が高いと定義した。

C. 研究結果

Z 値が計算できる基準値予測式が、自分の扱う検証群のデータに対して適合性が高い場合、その予測式によ

り算出される検証群の z 値はゼロに近くなる（正常範囲（分布）の中心により近い方に位置する）。本研究における検証群において、白人母集団に基づく GLI-2017 による拡散能の z 値と本研究における予測式による各項目の z 値とを t-検定により比較した。DLCO の z 値は、男性において有意差はなく、女性においては GLI-2017 による z 値が有意に高く、女性においては、本研究における予測式作成群の方が、GLI-2017 作成時に用いられた外国人母集団よりも、日本人の拡散能予測に適したコホートであることが示唆された。KCO と VA の z 値は、男女ともに GLI-2017 による z 値が有意に高く、KCO と VA の基準値予測式には、本研究における予測式作成群のほうが、適していることが示唆された。
本研究における DLCO 予測式の RMSE は、GLI-2017、西田らの線形回帰式、Burrows らの線形回帰式のそれぞれから算出される予測値の RMSE と比較して最も低値だった（DLCO について男性：3.190、3.298、3.482、5.818、女性：2.301、2.745、2.595、4.045）。同様に KCO（DLCO/VA）についても本研究における予測式の RMSE は、GLI-2017、西田らの線形回帰式、Burrows らの線形回帰式のそれぞれから算出される予測値の RMSE と比較して最も低値だった（KCO（DLCO/VA）について男性：0.860、1.292、1.084、1.052、女性：1.010、1.794、1.164、1.460）。

D. 考察

呼吸機能の解釈には z 値を用いて、正常範囲（分布）のどこに対象患者のデータが位置するのか俯瞰することが望ましい。z 値を計算でき、年齢と身長による非線形な正常範囲を決定できる基準値予測式の作成と、その定期的な検証は、呼吸機能の精度向上に寄与する。

検証群において DLCO の z 値は、男性については GLI-2017 と本研究における予測式の間で有意差はなく、女性については有意差がみられた。KCO、VA の z 値には、男女ともに GLI-2017 と本研究における予測式の間で有意差がみられた。この結果は日本人母集団に基づく予測式の方が正確に z 値を算出できる可能性を示唆し、RMSE を用いた検証においても、本研究における予測式は GLI-2017 および線形回帰式と比較して、精度が高いことが示唆された。基準値予測式の民族的な多様性が生じる理由として、各国人口の年齢構成（高齢化の有無）や、下肢の長さ（又は座高）を含む体格の違いなどが挙げられている。

本研究における主な limitation として、健常者のみの呼吸機能データに基づく基準値予測式を作成することができず、患者のデータを対象に含めていることが挙げられる。GLI-2017 は健常ボランティアの呼吸機能データに基づいており、今後更なる大規模なレジストリ研究が企画され、より大規模なデータを用いた基準値予測式の作成・検証が行われることが望まれる。

E. 結論

日本人コホートを用いた LMS 法による予測式は、より正確に肺拡散能の各予測値を算出できることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Hanaoka M, Wada Y, Goto N, Kitaguchi Y, Koarai A, Kubota M, Oyamada Y, Koto H; Clinical Pulmonary Functions Committee of the Japanese Respiratory Society. Referential equations for pulmonary diffusing capacity generated from the Japanese population using the Lambda, Mu, or Sigma method and their comparisons with prior referential equations. Respir Investig. 2023 Nov;61(6):687-697.

RESPIRATORY INVESTIGATION 61 (2023) 687–697

Available online at www.sciencedirect.com

Respiratory Investigation

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

Original article

Referential equations for pulmonary diffusing capacity generated from the Japanese population using the Lambda, Mu, or Sigma method and their comparisons with prior referential equations

Masayuki Hanaoka [a], *Yosuke Wada* [a,*,1], *Norihiko Goto* [a], *Yoshiaki Kitaguchi* [a], *Akira Koarai* [b], *Masaru Kubota* [c], *Yoshitaka Oyamada* [d], *Hiroshi Koto* [e], *the Clinical Pulmonary Functions Committee of the Japanese Respiratory Society*

[a] *First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1, Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621, Japan*

[b] *Division of Respiratory Medicine, Sendai City Hospital, 1-1-1 Asutonagamachi, Taihaku-ku, Sendai 982-8502, Japan*

[c] *School of Allied Health Sciences, Kitasato University, Sagamihara, Kanagawa 252-0374, Japan*

[d] *Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo 152-8902, Japan*

[e] *Department of Respiratory Medicine, Kyushu Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers, 3-23-1 Shiobaru, Minami-ku, Fukuoka 815-8588, Japan*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 2 June 2023
Received in revised form
17 July 2023
Accepted 27 July 2023
Available online 15 September 2023

Keywords:
Pulmonary diffusing capacity
Reference values
Pulmonology
Transfer coefficient of the lungs for carbon monoxide
Pulmonary function test

ABSTRACT

Background: This study aimed to establish reference equations for single-breath lung carbon monoxide diffusing capacity (D_{LCO}), alveolar volume (V_A), and transfer coefficient of the lungs for carbon monoxide (K_{CO}, sometimes written as D_{LCO}/V_A) in the Japanese population. A generalised additive model for location size and shape (GAMLSS) was used to build each equation.

Methods: To collect pulmonary function data throughout a broad age range, we prospectively obtained pulmonary function data from healthy volunteers and retrospectively obtained data from patients with normal diffusing capacity aged 16–85 years.

Results: In total, 702 tests were conducted. The validation group z-scores, except for D_{LCO} in males, showed substantial discrepancies between the Global Lung Initiative (GLI) baseline prediction equations and the present study's prediction equations, indicating the need for a new reference value prediction approach. The root mean square errors of the D_{LCO}, V_A, and K_{CO} reference values obtained from the present study's prediction equations were lower than those derived from the GLI and previous linear regression equations.

Conclusions: Reference values obtained in this study were more appropriate for our sample than those derived from the existing baseline prediction equations. This research's

* *Corresponding author.* First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1, Matsumoto, Nagano, 390-8621, Japan.
E-mail address: yosuke@shinshu-u.ac.jp (Y. Wada).

[1] The first and second authors contributed equally to this work.

https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.07.009

2212-5345/© 2023 The Authors. Published by Elsevier B.V. on behalf of The Japanese Respiratory Society. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

わが国における「先天性心疾患を伴う肺高血圧症例」多施設登録研究の利活用

総説

研究分担者　　山岸 敬幸
慶應義塾大学　医学部　予防医療センター　特任教授

研究要旨

先天性心疾患を伴う肺高血圧症(CHD-PH)の実態把握と予防予測因子の解明、手術適応や治療効果を明らかにし、より良い予防・治療につなげるために必要なエビデンス創出を目的に、多施設共同の症例登録研究 JACPHR を立ち上げ、2 年が経過した。本研究では JACPHR で集積されたデータを活用し、わが国における CHD-PH の実態を明らかにすることを目的とした。まず、2023 年 11 月までに登録された全 309 症例を対象に症例背景を検討した。基礎心疾患は心室中隔欠損をはじめとする単純型心疾患が多かったが、複雑型心疾患が 4 割近くを占めた。染色体異常を含む背景疾患は 4 割に認められた。2023 年 5 月までに登録された 179 例において治療内容を詳細に検討したところ、肺高血圧症治療薬は全体の 7 割以上に使用され、多剤併用療法が 4 割に行われていた。肺高血圧症診断時と症例登録時で比較し得た全 63 例において平均肺動脈圧は有意に低下し、特に 5 歳未満で改善例が多かった。CHD-PH の臨床分類別の検討でも複数の肺高血圧症治療薬の使用例で肺高血圧症の改善が確認された。しかし効果が無いまたは増悪する症例も存在することがわかり、CHD-PH の臨床的な予後予測因子、手術適応や治療効果を明らかにし、CHD-PH の標準治療の確立が求められる。多彩な臨床像を呈する CHD-PH の病態把握と治療方針決定に必要なエビデンス創出のためには、今後 JACPHR 登録症例をさらに拡大し、すでに登録されている症例の前向きデータを積み重ね、全国規模のリアルワールドデータを集積した JACPHR の利活用が必須である。

A. 研究目的

多彩な臨床像を呈する先天性心疾患を伴う肺高血圧症（CHD-PH）の予後因子の解明およびより効果的な管理・治療法の確立のため、CHD-PH を対象とした多施設共同症例登録研究 JACPHR の 2 年間の解析データを活用し、CHD-PH 患者の臨床像と治療実態を把握する。

B. 研究方法

JACPHR（2021 年 7 月登録開始）に 2023 年 11 月までに登録された全 309 症例を対象とし、患者背景、肺高血圧症臨床分類、基礎疾患・併存症を、2023 年 5 月までに登録された 179 例において薬物治療の詳細を後ろ向き観察で検討した。

C. 研究結果

JACPHR に登録された CHD-PH 全 309 例の患者背景は、登録時の年齢は中央値 10.4 歳（0.7 歳から 69 歳）で 5 歳未満が 26%と比較的低年齢が多く、男女差はなかった。基礎心疾患は心室中隔欠損、ファロー四徴症、心房中隔欠損の順に単純型心疾患が多かったが、複雑型心疾患が 37.5%を占めた。染色体異常などの背景疾患は42%に認められ、12%に気道病変が合併していた。CHD-PHの臨床分類上多様な分布を示したが、中でも術後肺高血圧症と Fontan 循環症例が多かった。2023 年 5 月までに登録された 179 例において、肺高血圧症治療薬は 77%に使用され、多剤併用療法は全体の 42%に行われていた。使用薬剤別ではエンドセリン受容体拮抗薬 51%、PDE-5 阻害薬 50%と多く、それぞれマシテンタンとタダラフィルが 5 歳未満も含め年

齢を問わず使用頻度が高かった。プロスタノイドは 15%に使用されていた。肺高血圧症診断時と症例登録時の平均肺動脈圧を比較し得た Fontan 症例を除く全 63 例において、前者よりも後者で有意に低下していた。特に 5 歳未満では、5 歳以上と比較して有意に改善例が多かった。使用薬剤数別では、無投薬または単剤療法群においても併用療法群においても有意に平均肺動脈圧は低下していた。
1 年後のフォローアップの情報が登録されていた 82 例において、臨床的増悪を認めたのは 5 例（6.1%）で、このうち 2 例（2.4%）が死亡していた。死亡例は 2 例とも肺静脈狭窄を合併していた。
次に、症例数は限られるが CHD-PH の臨床分類に分けて検討した。Eisenmenger 症候群においては、SpO2 の低下に伴い BNP が上昇すること、SpO2 が 85%未満の症例では BNP 上昇と総ビリルビンの上昇がみられること、多剤併用療法によって SpO2 が上昇することがわかった。術後残存する肺高血圧症例においては、8 割が薬物療法を受けており、診断時と症例登録時とを比較して平均肺動脈圧と肺血管抵抗係数の中央値は有意に低下していた。肺高血圧が上昇した症例には女性が多く主要大動脈肺動脈側副結構路の合併の割合が高かった。小さな欠損孔を有する肺高血圧症においては、87.5%に肺血管拡張薬が使用され、そのうち 50%は平均肺動脈圧が 10%以上改善していた。Fontan 循環においては、58%に肺血管拡張薬が使用され、経肺動脈圧較差と肺血管抵抗係数は有意に改善していた。区域性肺高血圧症においては、肺血管拡張薬の使用にもかかわらず 22q11.2 欠失症候群合併例で平均肺動脈圧の上昇が認められ、治療効果が乏しい可能性が示唆された。

D. 考察

JACPHR による全国規模の CHD-PH のリアルワールドデータの蓄積が確実に進み、JACPHR のシステムを利活用することにより、多彩な病態像をもつ CHD-PH のわが国における実態の一部が明らかになってきた。多施設の症例を集約することによって、希少疾患である CHD-PH のさらに症例数が限定される各臨床分類別の薬物療法について、いずれの分類においても肺血管拡張薬の治療効果の認められる症例が比較的多く存在することを確認し得た。今後は JACPHR 登録症例をさらに増やすことと、すでに登録されている症例の前向きデータを積み重ね、このデータベースを利活用することにより、CHD-PH の臨床的な予後予測因子、手術適応や治療効果を明らかにし、CHD-PH の標準治療の確立を目指したい。

E. 結論

わが国における CHD-PH の多くの症例で肺高血圧治療薬が使用され肺高血圧症が改善されているが治療効果の限定的な症例も存在することが確認された。多彩な臨床像を呈する CHD-PH の病態把握と治療方針決定に必要なエビデンス創出のためには、全国規模のリアルワールドデータを集積した JACPHR の利活用が必須である。

F. 研究発表

1. 論文

Ishida H, Maeda J, Uchida K, Yamagishi H. Unique Pulmonary Hypertensive Vascular Diseases Associated with Heart and Lung Developmental Defects. J Cardiovasc Dev Dis. 2023 Aug 3;10(8):333.

2. 学会発表

(1) 先天性心疾患を伴う肺高血圧症レジストリ JACPHR，土井庄三郎，第 24 回日本成人先天性心疾患学会・学術集会(愛媛)，2023/01/13，国内，口頭.

(2) 教育セッション内服肺高血圧治療薬の初期併用療法の重要性や単剤から治療すべき症例、また肺血管拡張薬を使用すべきでない症例など、（非専門施設での）PH 初期治療戦略，一般病院で診る肺高血圧症，田村雄一， 第 87 回日本循環器学会学術集会(福岡)，2023/03/10，国内，口頭.

(3) 先天性心疾患を伴う肺高血圧症例の多施設症例登録研究 JACPHR，土井庄三郎，石井卓，内田敬子，細

川奨，石田秀和，高月晋一，小垣滋豊，稲井慶，福島裕之，山岸敬幸，第 8 回 日本肺高血圧・肺循環学会学術集会(神戸)，2023/06/04，国内，口頭.

(4) 区域性肺高血圧症に対する肺高血圧治療薬の効果の違い，内田敬子，住友直文，石崎怜奈，福島裕之，石井卓，石田秀和，高月晋一，小垣滋豊，稲井慶，土井庄三郎，山岸敬幸，第 8 回 日本肺高血圧・肺循環学会学術集会(神戸)，2023/06/04，国内，口頭.

(5) 先天性心疾患を伴う肺高血圧症例の多施設症例登録研究 JACPHR，石井卓，内田敬子，細川奨，石田秀和，高月晋一，小垣滋豊，稲井慶，福島裕之，山岸敬幸，土井庄三郎，第 59 回 日本小児循環器学会総会・学術集会(横浜)，2023/07/06，国内，口頭.

(6) 高肺血管抵抗の Fontan 術後患者に対する肺血管拡張薬使用の検討，石井良，石田秀和，石井卓，内田敬子，高月晋一，細川奨，稲井慶，福島裕之，小垣滋豊，山岸敬幸，土井庄三郎，第 59 回 日本小児循環器学会総会・学術集会(横浜)，2023/07/07，国内，口頭.

(7) 二心室修復術後に残存する肺高血圧症の臨床像に関する検討：from Japan CHD-PH registry，住友直文，石崎怜奈，内田敬子，高月晋一，石井卓，石田秀和，福島裕之，小垣滋豊，稲井慶，土井庄三郎，山岸敬幸，第 59 回 日本小児循環器学会総会・学術集会(横浜)，2023/07/07，国内，ポスター.

(8) 先天性心疾患に伴う区域性肺高血圧症に対する薬物治療効果の検討，内田敬子，住友直文，石崎怜奈，福島裕之，石井卓，石田秀和，高月晋一，小垣滋豊，稲井慶，土井庄三郎，山岸敬幸，第 59 回 日本小児循環器学会総会・学術集会(横浜)，2023/07/07，国内，ポスター.

(9) JACPHR registry における小さな欠損孔を伴う肺動脈性高血圧症患者の解析，高月晋一，石井卓，細川奨，石田秀和，原田元，内田敬子，住友直文，石崎怜奈，福島裕之，小垣滋豊，稲井慶，土井庄三郎，山岸敬幸，第 59 回 日本小児循環器学会総会・学術集会(横浜)，2023/07/07，国内，ポスター.

(10) Baseline characteristic of pulmonary hypertension patients with congenital heart disease in Japan: Insights from Japanese association of congenital heart disease with pulmonary hypertension registry (JACPHR)，Taku Ishii, Keiko Uchida, Susumu Hosokawa, Hidekazu Ishida, Shinichi Takatsuki, Shigetoyo Kogaki, Kei Inai, Hiroyuki Fukushima, Hiroyuki Yamagishi, Shozaburo Doi，PH Korea 2023 with EASOPH(大韓民国)，2023/07/14，国外，口頭.

Journal of
Cardiovascular
Development and Disease

MDPI

Review

Unique Pulmonary Hypertensive Vascular Diseases Associated with Heart and Lung Developmental Defects

Hidekazu Ishida [1], Jun Maeda [2], Keiko Uchida [3,4,*] and Hiroyuki Yamagishi [3]

[1] Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita 565-0871, Osaka, Japan; hideishi@ped.med.osaka-u.ac.jp
[2] Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, 2-8-29 Musashidai, Fuchu 183-8561, Tokyo, Japan; jun_maeda@tmhp.jp
[3] Department of Pediatrics, Keio University of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku 160-8582, Tokyo, Japan; hyamag@keio.jp
[4] Keio University Health Center, 4-1-1 Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama 223-8521, Kanagawa, Japan
* Correspondence: keiuchid@keio.jp; Tel.: +81-3-3353-1211

Abstract: Although pediatric pulmonary hypertension (PH) shares features and mechanisms with adult PH, there are also some significant differences between the two conditions. Segmental PH is a unique pediatric subtype of PH with unclear and/or multifactorial pathophysiological mechanisms, and is often associated with complex congenital heart disease (CHD), pulmonary atresia with ventricular septal defect, and aortopulmonary collateral arteries. Some cases of complex CHD, associated with a single ventricle after Fontan operation, show pathological changes in the small peripheral pulmonary arteries and pulmonary vascular resistance similar to those observed in pulmonary arterial hypertension (PAH). This condition is termed as the pediatric pulmonary hypertensive vascular disease (PPHVD). Recent advances in genetics have identified the genes responsible for PAH associated with developmental defects of the heart and lungs, such as *TBX4* and *SOX17*. Targeted therapies for PAH have been developed; however, their effects on PH associated with developmental heart and lung defects remain to be established. Real-world data analyses on the anatomy, pathophysiology, genetics, and molecular biology of unique PPHVD cases associated with developmental defects of the heart and lungs, using nationwide and/or international registries, should be conducted in order to improve the treatments and prognosis of patients with these types of pediatric PH.

Keywords: congenital heart disease; developmental disorders; Fontan circulation; genetic analysis; major aortopulmonary collateral arteries; pulmonary hypertension; tetralogy of Fallot

check for updates

Citation: Ishida, H.; Maeda, J.; Uchida, K.; Yamagishi, H. Unique Pulmonary Hypertensive Vascular Diseases Associated with Heart and Lung Developmental Defects. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2023**, *10*, 333. https://doi.org/10.3390/jcdd10080333

Academic Editors: Rosario Rossi and Grzegorz Kopec

Received: 28 May 2023
Revised: 10 July 2023
Accepted: 1 August 2023
Published: 3 August 2023

Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and lethal disorder. Its estimated incidence is 2.5–7.5 cases per million per year and its prevalence is 15–50 cases per million individuals, according to French [1] and Scottish registries [2]. Also, its estimated prevalence is 4.8–8.1 cases per million for pediatric-onset [3] and 5.6–25 cases per million for adult-onset disease [4]. PAH is defined as a mean pulmonary arterial pressure of >20 mmHg and pulmonary vascular resistance of $\geq$3 Wood Units (WU) [5]. Childhood PAH is frequently associated with congenital heart disease (CHD) resulting from developmental defects of the cardiovascular system, and belongs to group 1.4.4 of the sixth World Symposium of Pulmonary Hypertension (WSPH) classification (Table 1) [6]. Pulmonary hypertension (PH) has a negative impact on the natural course of CHD and worsens the clinical status and overall outcome. Patients with PAH or CHD are a heterogeneous population. Other than group 1.4.4 of PAH associated with CHD, group 5.4 in the 6th WSPH includes several anomalies involving differential pulmonary blood flow under the category of "segmental PH", indicating the distinct nature of these entities as compared with other forms of PH [7]. Some types of complex CHDs are associated with congenital abnormalities

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

肺移植患者における脊柱起立筋 CT 値の周術期の低下と生命予後

研究分担者　佐藤晋
京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定准教授

研究要旨
背景：脊柱起立筋(ESM)CT 値は、肺移植後早期に低下するが、CT 値変化量の予後への影響は未解明である。
目的：肺移植後の早期の ESM の CT 値の低下が予後不良と関連していると仮説を立て検証した。
方法：単施設後ろ向きコホート研究。京都大学病院で肺移植を受けた成人患者を対象に、CT 画像解析を行い、移植前と移植後 12 週目の定期撮影された胸部 CT 画像データを評価した。ESM の CT 値(ESMct)を縦断的に評価し、Cox 比例ハザードモデルを用いて 12 週間の ESMct 減少の予後への影響を検討した。
結果：合計 151 人のレシピエント(脳死肺移植 94 例、生体肺移植 57 例)が解析対象となった。術後観察期間の中央値は 4.4 年であり、期間中 39 人が死亡。術後 ESMct の減少は、年齢、性別、急性拒絶反応、および術前 ESMct で調整した多変量モデルにおいて、生命予後不良と有意に関連していた（HR 1.64, 95%CI 1.14-2.35, P = 0.008）。脳死肺移植患者に限定しても、結果は同様であった。
結論：既に報告済みの術前 ESMct 値に加えて、周術期 ESMct の低下は肺移植後の予後不良と強く関連していた。CT 値は筋肉の質を反映するため、肺移植後の予後改善には周術期の筋質維持が予後改善に重要であることが示唆された。骨格筋における放射線密度は筋質を反映する指標であると言われており、術後の筋質を維持することは、

共同研究者：大島洋平、芳川豊史、中島大輔、池口良輔、伊達洋至、松田秀一

A. 研究背景と目的

CT 画像解析は、局所的な筋肉量と筋肉の質を定量的に評価することが可能であり、骨格筋 CT 値の低下は筋肉脂肪化を反映し、運動能力の低下に関連する。我々はこれまで肺移植術後の脊柱起立筋(ESM)の横断面積と CT 値の経過の検討を行い、経時的な CT 値の変化が観られることを見出した。また、術前の低 CT 値は肺移植後の生存率と強く関連していることを示している。そこで周術期の ESM の CT 値の低下が生命予後に関連していると仮説を立て検証を行った。

B. 研究方法

単施設後ろ向きコホート研究。京都大学医学部附属病院で肺移植を受けた成人患者を対象に、CT 画像解析と予後調査を行った。

移植前と移植後 12 週目の定期撮影された胸部 CT 画像データを評価し、周術期の ESMct 変化量を評価した(Graphical abstract)。ESM の CT 値(ESMct)変化量、Cox 比例ハザードモデルを用いて 12 週間の ESMct 減少の予後への影響を検討した。

C. 研究結果

合計 151 人のレシピエント(脳死肺移植 94 例、生体肺移植 57 例)が解析対象となった。術後観察期間の中央値は 4.4 年であり、期間中 39 人が死亡した。

生体肺移植ドナーの ESMct を併せて評価し、平均±SD 値よりカットオフ値を設定した。男性 53.5±5.2HU、

女性 47.1±6.6HU であったことから平均−1SD 値(男性 48.3、女性 40.5HU)をカットオフとし通常/高値と低値と分け、さらに術後と術前の値の比較で減少、維持として「通常/高値&持続」グループ(32 人)、「通常/高値&減少」グループ(67 人)、「低値&持続」グループ(21 人)、および「低値&減少」グループ(31 人)と 4 群分けを行った。

「通常/高値&持続」グループを対照として生存解析を行い、「低値&減少」グループが最も予後が悪く、さらに周術期減少の寄与も示された。多変量 Cox 比例ハザードモデルによる解析で、術後 ESMct の減少は、年齢、性別、急性拒絶反応、および術前 ESMct で調整した多変量モデルにおいて、生命予後不良と有意に関連していた（HR 1.64, 95%CI 1.14-2.35, P = 0.008）。脳死肺移植患者に限定しても、結果は同様であった。

D. 考察

骨格筋の CT 値は筋脂肪化を反映し、筋質の変化の指標となりうる。我々の既報では術前 CT 値が明らかな肺移植後生命予後因子であった。今回の検討で、周術期にさらに CT 値が低下することに関与が示されたのは年齢のみであったが、全身性炎症、ステロイドの使用、急性拒絶反応、ICU での衰弱、床上安静/低身体活動、投薬(免疫抑制剤を含む)、栄養、およびリハビリテーションが関与する可能性がある。

E. 結論

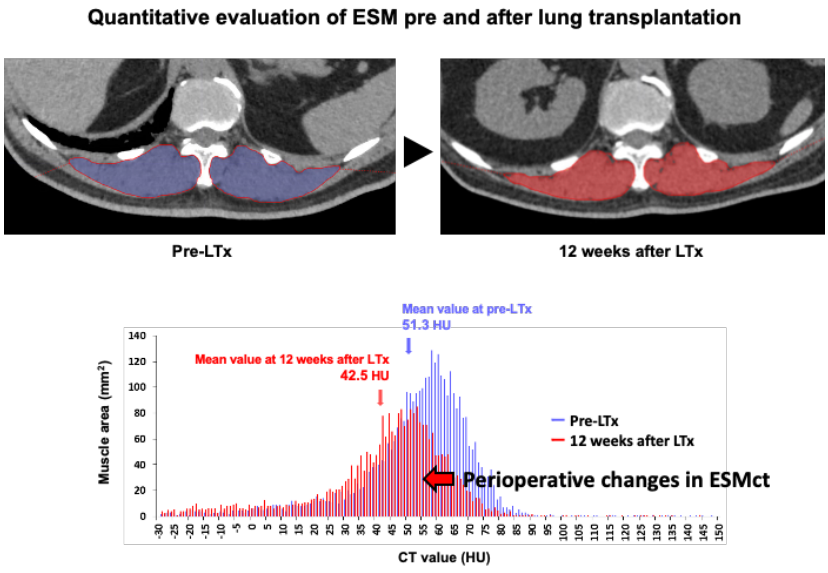
既に報告済みの術前 ESMct 値に加えて、周術期 ESMct の低下は肺移植後の予後不良と強く関連していた。CT 値は筋肉の質を反映するため、肺移植後の予後改善には周術期の筋質維持が予後改善に重要であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Oshima Y, Sato S, Chen-Yoshikawa TF, Nakajima D, Yoshioka Y, Hamada R, Kajimoto T, Otagaki A, Nankaku M, Tanabe N, Ikeguchi R, Date H, Matsuda S. Perioperative changes in radiographic density in erector spinae muscle and mortality after lung transplantation. Respir Med 2024;221:107482.

Graphical Abstract



Respiratory Medicine 221 (2024) 107482

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

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

Original Research

Perioperative changes in radiographic density in erector spinae muscle and mortality after lung transplantation

Yohei Oshima [a], Susumu Sato [a,b,*], Toyofumi F. Chen-Yoshikawa [c,d], Daisuke Nakajima [d], Yuji Yoshioka [a], Ryota Hamada [a], Taishi Kajimoto [a], Ayumi Otagaki [a], Manabu Nankaku [a], Naoya Tanabe [a], Ryosuke Ikeguchi [a], Hiroshi Date [d], Shuichi Matsuda [a]

[a] Rehabilitation Unit, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan
[b] Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan
[c] Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Aichi, Japan
[d] Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:
Lung transplantation
Skeletal muscle
Muscle radiographic density
Computed tomography
Mortality

ABSTRACT

Rationale: The radiographic density of the erector spinae muscle (ESM) is often decreased early after lung transplantation (LTx). The prognostic impact of this change has not been elucidated.
Objective: To investigate whether the decrease in the radiographic density of ESMs early after LTx is associated with a poor prognosis.
Methods: This study is a single center retrospective cohort study. Routine follow-up chest computed tomography scan data just before and 12 weeks after LTx were retrospectively retrieved for adult patients who underwent primary LTx at Kyoto University Hospital. The radiographic density of ESM was quantitatively evaluated as the mean attenuation of the ESM (ESMct), and the impact of the decreased ESMct during the 12 weeks after LTx on overall survival (OS) was examined by Cox proportional hazard regression.
Results: A total of 151 recipients (94 cadaveric LTx, 57 living-donor lobar LTx) were included in this study. The median duration of postoperative observation was 4.4 years, during which time 39 recipients (26%) died. Decreased postoperative ESMct was significantly associated with poor OS (HR, 1.64; 95% CI, 1.14–2.35, P = 0.008 per 1 Z score decrease) in the multivariate model adjusted for age, sex, episodes of acute rejection, and preoperative ESMct. Similar results were obtained when the subjects were limited to those with cadaveric LTx.
Conclusion: A decreased perioperative ESMct was strongly associated with a poor prognosis after LTx in addition to low preoperative ESMct. Maintaining postoperative muscle radiographic density, which reflects muscle quality, may be important for a better prognosis after LTx.

1. Introduction

For patients with end-stage chronic lung disease, lung transplantation (LTx) can significantly extend their lifespan. However, the 5-year survival rate for lung transplant recipients is generally only 60%, significantly lagging behind those for other solid organ transplant recipients [1]. One important common clinical manifestation in patients with chronic lung disease is sarcopenia, which is characterized by skeletal muscle mass loss and muscle weakness and is closely related to physical dysfunction. Therefore, preexisting sarcopenia and frailty are associated with mortality risk after LTx [2].

During LTx, prolonged ventilatory management due to primary graft dysfunction (PGD) [3] and acute rejection, systemic inflammation, medication use (immunosuppression, high-dose corticosteroids, and sedatives), immobility, and malnutrition in the early postoperative phase can easily lead to skeletal muscle weakness [4]. After LTx, poor skeletal muscle recovery in the perioperative phase is a major factor delaying the recovery of physical function [5,6], and poor recovery of physical function can lead to a vicious cycle that further inhibits skeletal muscle functional recovery [7]. Since LTx-related muscle wasting may result in a poor clinical course and poor prognosis, careful evaluation of skeletal muscle mass and strength is crucial.

* Corresponding author. Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University 54 Kawahara, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507, Japan.
E-mail address: ssato@kuhp.kyoto-u.ac.jp (S. Sato).

https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107482
Received 13 September 2023; Received in revised form 12 November 2023; Accepted 26 November 2023
Available online 4 December 2023
0954-6111/© 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Ⅲ．　研究成果の刊行に関する一覧表

1. 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班　リンパ脈管筋腫症診療の手引き作成委員会	リンパ脈管筋腫症（LAM）診療の手引き 2022	難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班	リンパ脈管筋腫症（LAM）診療の手引き 2022	ユニバース印刷	京都	2023	
葛西隆敏ら	2023年改訂版　循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン.	日本循環器学会	2023年改訂版　循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン	日本循環器学会	東京	2023	
塩田智美	血栓・血小板活性との関連/生活習慣の是正と運動/その他の陽圧治療	葛西隆敏	2023年改訂版　循環器領域における睡眠時無呼吸症候群の診療に関するガイドライン	一般社団法人日本循環器学会	東京	2023	
Naito R, Kasai T.	Acute Heart Failure.	Antonio M. Esquinas, Takatoshi Kasai	Obstructive Sleep Apnea in Pulmonary Critical Care: Essential Ventilatory Approach.	Nova Science Publishers	USA	2023	Chapter 10
Naito R, Kasai T.	Non Invasive Positive Airway Pressure in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema.	Antonio M. Esquinas	Noninvasitve Positive Airway Pressure in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. Noninvasive Mechanical Ventilation. Theory, Equipement, and Clinical Applications 3rd ed.	Springer Cham	Switzerland	2023	503-512
塩田智美	19　換気応答検査 日本呼吸器学会　2023		臨床呼吸機能検査第９版	一般社団法人日本呼吸器学会	東京	2023	
Date Hiroshi	Living-donor lobar lung transplantation: Indications and Limitations	Alessandro Bertani, Patrizio Vitulo, Paolo Antonio Grossi	Contemporary Lung Transplantation	Springer	e-book	2023	1-9
花岡正幸	非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作（アスピリン喘息、解熱鎮痛薬喘息、アスピリン不耐喘息、NSAIDs過敏喘息）	一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）	改訂新版重篤副作用疾患別対応マニュアル.第4集.	一般財団法人日本医薬情報センター	東京	2023	p169-200
花岡正幸	急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）・肺水腫	一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）	改訂新版重篤副作用疾患別対応マニュアル.第4集.	一般財団法人日本医薬情報センター	東京	2023	p201-239
花岡正幸	薬剤性好酸球性肺炎	一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）	改訂新版重篤副作用疾患別対応マニュアル.第4集.	一般財団法人日本医薬情報センター	東京	2023	p241-260
花岡正幸	肺胞出血（肺出血、びまん性肺胞出血）	一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）	改訂新版重篤副作用疾患別対応マニュアル.第4集.	一般財団法人日本医薬情報センター	東京	2023	p261-281
花岡正幸	胸膜炎、胸水貯留	一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）	改訂新版重篤副作用疾患別対応マニュアル.第4集.	一般財団法人日本医薬情報センター	東京	2023	p283-302

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山田洋輔	うまくいったケースNIV-NAVA、NAVA pedia Q11, Q17、各施設のポリシー、テクニック、各施設設定早見表	小田新	NAVA pedia　新生児NAVAのすべて	メジカルビュー社	東京	2023	96-101, 133-134, 143-145,163-164, 173-176,
山田洋輔	14. CCHS and PHOX2B What should we know about the diagnosis and management of patients with CCHS including PHOX2B gene?	Prof. Hiroyuki Nakamura, Prof. Kazutetsu Aoshiba	Respiratory disease diagnostic tools and disease management	Elseviar	Netherland	2024	未定　原稿作成済み

2．雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shima H, Tanabe N, Oguma A, Shimizu K, Kaji S, Terada K, Oguma T, Kubo T, Suzuki M, Makita H, Sato A, Nishimura M, Sato S, Konno S, Hirai T.	Subtyping emphysematous COPD by respiratory volume change distributions on CT	Thorax	78	344-353	2023
Nagata S, Ohsumi A, Handa T, Yamada Y, Tanaka S, Yutaka Y, Nakajima D, Tanizawa K, Hirai T, Date H.	Assessment of listing criteria for lung transplant candidates with interstitial lung disease	Gen Thorac Cardiovasc Surg	71	20-26	2023
Maetani T, Tanabe N, Terada S, Shiraishi Y, Shima H, Kaji S, Sakamoto R, Oguma T, Sato S, Masuda I, Hirai T.	Physiological impacts of computed tomography airway dysanapsis, fractal dimension, and branch count in asymptomatic never smokers	J Appl Physiol (1985)	134	20-27	2023
Oguma A, Shimizu K, Kimura H, Tanabe N, Sato S, Yokota I, Takimoto-Sato M, Matsumoto-Sasaki M, Abe Y, Takei N, Goudarzi H, Suzuki M, Makita H, Hirai T, Nishimura M, Konno S; Hi-CARAT investigators.	Differential role of mucus plugs in asthma: Effects of smoking and association with airway inflammation	Allergol Int	72	262-270	2023
Matsumoto T, Murase K, Tabara Y, Minami T, Kanai O, Takeyama H, Sunadome H, Nagasaki T, Takahashi N, Nakatsuka Y, Hamada S, Handa T, Tanizawa K, Nakamoto I, Wakamura T, Komenami N, Setoh K, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Morita S, Takahashi Y, Nakayama T, Sato S, Hirai T, Matsuda F, Chin K.	Sleep disordered breathing and haemoglobin A1c levels within or over normal range and ageing or sex differences: the Nagahama study	J Sleep Res	32	e13795	2023
Hamada S, Togawa J, Sunadome H, Nagasaki T, Hirai T, Sato S.	The Effects of Changing Continuous Positive Airway Pressure Devices in Japanese Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Case Series	Intern Med	62	2037-2041	2023
Maetani T, Tanabe N, Shiraishi Y, Shimada T, Terada S, Shima H, Mochizuki F, Sakamoto R, Kaji S, Oguma T, Sato S, Iijima H, Masuda I, Hirai T.	Centrilobular Emphysema Is Associated with Pectoralis Muscle Reduction in Current Smokers without Airflow Limitation	Respiration	102	194-202	2023
Shiraishi Y, Tanabe N, Shimizu K, Oguma A, Shima H, Sakamoto R, Yamazaki H, Oguma T, Sato A, Suzuki M, Makita H, Muro S, Nishimura M, Sato S, Konno S, Hirai T.	Stronger Associations of Centrilobular Than Paraseptal Emphysema With Longitudinal Changes in Diffusing Capacity and Mortality in COPD	Chest	164	327-338	2023
Nishimura N, Niwamoto T, Arai Y, Nakashima R, Terada K, Yoshizawa A, Sakamoto R, Tanizawa K, Handa T, Morinobu A, Hirai T.	Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders in a patient with anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis: A case report and systematic literature review	Int J Rheum Dis	26	1172-1177	2023
Yuasa I, Hamaji M, Ozasa H, Sakamori Y, Yoshida H, Yutaka Y, Menju T, Hirai T, Date H.	Outcomes of immune checkpoint inhibitors for postoperative recurrence of non-small cell lung cancer	Gen Thorac Cardiovasc Surg	71	534-541	2023
Hasegawa K, Miyata R, Menju T, Hirai T, Date H, Sato A.	Protocol for cell-type-specific tissue reconstruction in the murine lung fibrogenic microenvironment	STAR Protoc	4	102018	2023
Nomura N, Matsumoto H, Sunadome H, Oguma T, Hirai T.	Importance of mucus burden and mucociliary impairment in asthma	J Allergy Clin Immunol	151	1410-1411	2023
Sato S, Oga T, Muro S, Tanimura K, Tanabe N, Nishimura K, Hirai T.	Changes in mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease from the 1990s to the 2000s: a pooled analysis of two prospective cohort studies	BMJ Open	7	e065896	2023
Hamada S, Togawa J, Sunadome H, Nagasaki T, Hirai T, Sato S.	Good clinical response achieved by changing servo-ventilation devices in a patient with central sleep apnea: a case report	J Clin Sleep Med	19	1557-1561	2023
Terada S, Tanabe N, Maetani T, Shiraishi Y, Sakamoto R, Shima H, Oguma T, Sato A, Kanasaki M, Masuda I, Sato S, Hirai T.	Association of age with computed tomography airway tree morphology in male and female never smokers without lung disease history	Respir Med	214	107278	2023
Tashima N, Matsumoto H, Nishi K, Terada S, Kogo M, Nomura N, Morimoto C, Sunadome H, Nagasaki T, Oguma T, Nakatsuka Y, Murase K, Kawaguchi T, Tabara Y, Chin K, Sonomura K, Matsuda F, Hirai T.	Evaluation of elevated plasma fatty acids as relevant factors for adult-onset asthma: The Nagahama Study	Allergol Int	73	65-70	2024
Shirata M, Ito I, Jo T, Iwao T, Oi I, Hamao N, Nishioka K, Yamana H, Nagase T, Yasunaga H, Hirai T.	Factors Associated With the Development of Bacterial Pneumonia Related to Seasonal Influenza Virus Infection: A Study Using a Large-scale Health Insurance Claim Database	Open Forum Infect Dis.	10(5)	ofad222	2023
Ichikado K, Ichiyasu H, Iyonaga K, Kawamura K, Higashi N, Johkoh T, Fujimoto K, Morinaga J, Yoshida M, Mitsuzaki K, Suga M, Tanabe N, Handa T, Hirai T, Sakagami T.	An observational cohort study of interstitial lung abnormalities (ILAs) in a large Japanese health screening population (Kumamoto ILA study in Japan: KILA-J)	BMC Pulm Med	23	199	2023
Hamada S, Togawa J, Sunadome H, Nagasaki T, Takahashi N, Hirai T, Sato S.	Residual excessive daytime sleepiness in patients with sleep apnea syndrome receiving continuous positive airway pressure in Japan: A single-center study	Respir Investig	61	541-547	2023

Nakatsuka Y, Murase K, Sonomura K, Tabara Y, Nagasaki T, Hamada S, Matsumoto T, Minami T, Kanai O, Takeyama H, Sunadome H, Takahashi N, Nakamoto I, Tanizawa K, Handa T, Sato TA, Komenami N, Wakamura T, Morita S, Takeuchi O, Nakayama T, Hirai T, Kamatani Y, Matsuda F, Chin K.	Hyperfructosemia in sleep disordered breathing: metabolome analysis of Nagahama study	Sci Rep	13	12735	2023
Kogo M, Sato S, Muro S, Matsumoto H, Nomura N, Oguma T, Sunadome H, Nagasaki T, Murase K, Kawaguchi T, Tabara Y, Matsuda F, Chin K, Hirai T.	Longitudinal Changes and Association of Respiratory Symptoms with Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm): The Nagahama Study	Ann Am Thorac Soc	20	1578-1586	2023
Shirata M, Ito I, Tanaka M, Murata K, Murakami K, Ikeda H, Oi I, Hamao N, Nishioka K, Hayashi Y, Nagao M, Hashimoto M, Ito H, Ueno H, Morinobu A, Hirai T.	Impact of methotrexate on humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis	Clin Exp Med	23	4707-4720	2023
Misaki Y, Hayashi Y, Shirata M, Terada K, Yoshizawa A, Sakamoto R, Ikezoe K, Tanizawa K, Handa T, Hirai T.	Resolution of Eosinophilic Pneumonia after Coronavirus Disease 2019 without Systemic Corticosteroids	Intern Med	62	3223-3230	2023
Hamada S, Hirai T, Sato S.	Mode Selection for Titrating Continuous Positive Airway Pressure	Intern Med	63	1177-1178	2024
Terada S, Matsumoto H, Nishi K, Kogo M, Nomura N, Tashima N, Morimoto C, Sunadome H, Nagasaki T, Oguma T, Nakatsuka Y, Murase K, Kawaguchi T, Tabara Y, Sonomura K, Matsuda F, Chin K, Hirai T.	Association of lower plasma citric acid with prolonged cough: the Nagahama study	Sci Rep	13	13921	2023
Hosokawa M, Mikawa R, Hagiwara A, Okuno Y, Awaya T, Yamamoto Y, Takahashi S, Yamaki H, Osawa M, Setoguchi Y, Saito MK, Abe S, Hirai T, Gotoh S, Hagiwara M.	Cryptotanshinone is a candidate therapeutic agent for interstitial lung disease associated with a BRICHOS-domain mutation of SFTPC	iScience	26	107731	2023
Shirata M, Ito I, Oguma T, Nagasaki T, Oi I, Hamao N, Nishioka K, Hirai T.	Effect of biologic therapy on the humoral immune response to the BNT162b2 vaccine in patients with asthma	Respir Investig	61	733-737	2023
Tanaka H, Maetani T, Chubachi S, Tanabe N, Shiraishi Y, Asakura T, Namkoong H, Shimada T, Azekawa S, Otake S, Nakagawara K, Fukushima T, Watase M, Terai H, Sasaki M, Ueda S, Kato Y, Harada N, Suzuki S, Yoshida S, Tateno H, Yamada Y, Jinzaki M, Hirai T, Okada Y, Koike R, Ishii M, Hasegawa N, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K.	Clinical utilization of artificial intelligence-based COVID-19 pneumonia quantification using chest computed tomography - a multicenter retrospective cohort study in Japan	Respir Res	24	241	2023
Sunadome H, Murase K, Tabara Y, Matsumoto T, Minami T, Kanai O, Nagasaki T, Takahashi N, Hamada S, Tanizawa K, Togawa J, Uiji S, Wakamura T, Komenami N, Setoh K, Kawaguchi T, Morita S, Takahashi Y, Nakayama T, Hirai T, Sato S, Matsuda F, Chin K.	Associations between Sleep-Disordered Breathing and Serum Uric Acid and Their Sex Differences: The Nagahama Study	Nutrients	15(19)	4237	2023
Nishikawa A, Ito I, Yonezawa A, Itohara K, Matsubara T, Sato Y, Matsumura K, Hamada S, Tanabe N, Kai S, Imoto E, Yoshikawa K, Ohtsuru S, Yanagita M, Hirai T, Terada T.	Pharmacokinetics of GS-441524, the active metabolite of remdesivir, in patients receiving continuous renal replacement therapy: A case series	J Infect Chemother	30	348-351	2024
Maetani T, Tanabe N, Sato A, Shiraishi Y, Sakamoto R, Ogawa E, Sakai H, Matsumoto H, Sato S, Date H, Hirai T, Muro S.	Association between blood eosinophil count and small airway eosinophils in smokers with and without COPD	ERJ Open Res	9	00235-2023	2023
Fukushima T, Maetani T, Chubachi S, Tanabe N, Asakura T, Namkoong H, Tanaka H, Shimada T, Azekawa S, Otake S, Nakagawara K, Watase M, Shiraishi Y, Terai H, Sasaki M, Ueda S, Kato Y, Harada N, Suzuki S, Yoshida S, Tateno H, Yamada Y, Jinzaki M, Hirai T, Okada Y, Koike R, Ishii M, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K.	Epicardial adipose tissue measured from analysis of adipose tissue area using chest CT imaging is the best potential predictor of COVID-19 severity	Metabolism	150	155715	2024
Tanizawa K, Handa T, Nagai S, Ikezoe K, Kubo T, Yokomatsu T, Ueda S, Fushimi Y, Ogino S, Hirai T, Izumi T.	One-year lung function decline in sarcoidosis	Respir Investig	62	9-12	2024
Nakamura H, Hirai T, Kurosawa H, Hamada K, Matsunaga K, Shimizu K, Konno S, Muro S, Fukunaga K, Nakano Y, Kuwahira I, Hanaoka M.	Current advances in pulmonary functional imaging	Respir Investig	62	49-65	2023
Shirata M, Nishioka K, Hamao N, Oi I, Hidaka Y, Ibi Y, Imai S, Sato S, Hirai T, Ito I.	Impact of wearing a surgical facemask during exercise on dyspnea in patients with chronic pulmonary infections: A randomized crossover study	Respir Med	220	107453	2023
Hamada S, Hirai T, Sato S.	A Unique Side Effect Associated With Continuous Positive Airway Pressure Therapy: Right-Sided Edematous Change and Pleural Effusion	Arch Bronconeumol	60	105-106	2024
Nishi K, Nagasaki T, Matsumoto H, Oguma T, Terada S, Nomura N, Kogo M, Tashima N, Sunadome H, Murase K, Matsumoto T, Kawaguchi T, Tabara Y, Matsuda F, Sato S, Chin K, Hirai T.	Increased blood eosinophils and airflow obstruction as new-onset asthma predictors in the elderly: The Nagahama study	Allergol Int	73	236-242	2024
Mori R, Handa T, Ohsumi A, Ikezoe K, Tanizawa K, Uozumi R, Tanabe N, Oguma T, Sakamoto R, Hamaji M, Nakajima D, Yutaka Y, Tanaka S, Yamada Y, Oshima Y, Sato S, Fukui M, Date H, Hirai T.	Evaluation of Bone Mineral Density in Lung Transplant Recipients by Chest Computed Tomography	Respiration	103	1月9日	2024

Sato R, Handa T, Tanizawa K, Hirai T.	Variation in information needs of patients with interstitial lung disease and their family caregivers according to long-term oxygen therapy: a descriptive study	BMC Pulm Med	23	486	2023
Tanabe N, Sato S, Shimada T, Kaji S, Shiraishi Y, Terada S, Maetani T, Mochizuki F, Shimizu K, Suzuki M, Chubachi S, Terada K, Tanimura K, Sakamoto R, Oguma T, Sato A, Kanasaki M, Muro S, Masuda I, Iijima H, Hirai T.	A reference equation for lung volume on computed tomography in Japanese middle-aged and elderly adults	Respir Investig	62	121-127	2024
Morimoto C, Matsumoto H, Nomura N, Sunadome H, Nagasaki T, Sato S, Sato A, Oguma T, Ito I, Kogo M, Tomii K, Tajiri T, Ohashi K, Tsukahara T, Hirai T.	Sputum microbiota and inflammatory subtypes in asthma, COPD, and its overlap	J Allergy Clin Immunol Glob	3	100194	2023
Hirai T, Asano K, Ito I, Miyazaki Y, Sugiura H, Agirbasli M, Kobayashi S, Kobayashi M, Shimada D, Natsume I, Kawasaki T, Ohba T, Tajiri S, Sakamaki F, Mineshita M, Takihara T, Sekiya K, Tomii K, Tomioka H, Kita H, Nishizaka Y, Fukui M, Miyata T, Harigae H.	A randomized double-blind placebo-controlled trial of an inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1 (TM5614) in mild to moderate COVID-19	Sci Rep	14	165	2024
Kataoka Y, Tanabe N, Shirata M, Hamao N, Oi I, Maetani T, Shiraishi Y, Hashimoto K, Yamazoe M, Shima H, Ajimizu H, Oguma T, Emura M, Endo K, Hasegawa Y, Mio T, Shiota T, Yasui H, Nakaji H, Tsuchiya M, Tomii K, Hirai T, Ito I.	Artificial intelligence-based analysis of the spatial distribution of abnormal computed tomography patterns in SARS-CoV-2 pneumonia: association with disease severity	Respir Res	25	24	2024
Zhang Y, Tanabe N, Sato S, Shiraishi Y, Maetani T, Sakamoto R, Sato A, Muro S, Hirai T.	Longitudinal changes in respiratory reactance in patients with COPD: associations with longitudinal change in air-trapping, exacerbations, and mortality	Respir Physiol Neurobiol	322	104216	2024
Nagasaki T, Miyake M, Sato S, Murase K, Kawaguchi T, Matsumoto T, Nakatsuka Y, Mori Y, Ikeda HO, Sunadome H, Hamada S, Takahashi N, Togawa J, Kanai O, Uiji S, Wakamura T, Tabara Y, Tsujikawa A, Matsuda F, Hirai T, Chin K; Nagahama Study Group Executive Committee members.	Associations between Nocturnal Hypoxemia and Retinal Nerve Fiber Layer Thinning: The Nagahama Study	Ann Am Thorac Soc	21	644-650	2024
Shiratsuchi G, Konishi S, Yano T, Yanagihashi Y, Nakayama S, Katsuno T, Kashihara H, Tanaka H, Tsukita K, Suzuki K, Herawati E, Watanabe H, Hirai T, Yagi T, Kondoh G, Gotoh S, Tamura A, Tsukita S.	Dual-color live imaging unveils stepwise organization of multiple basal body arrays by cytoskeletons	EMBO Rep	25	1176-1207	2024
Nakagawara K, Shiraishi Y, Chubachi S, Tanabe N, Maetani T, Asakura T, Namkoong H, Tanaka H, Shimada T, Azekawa S, Otake S, Fukushima T, Watase M, Terai H, Sasaki M, Ueda S, Kato Y, Harada N, Suzuki S, Yoshida S, Tateno H, Yamada Y, Jinzaki M, Hirai T, Okada Y, Koike R, Ishii M, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K.	Integrated assessment of computed tomography density in pectoralis and erector spinae muscles as a prognostic biomarker for coronavirus disease 2019	Clin Nutr	43	815-824	2024
Hayashi Y, Tanabe N, Matsumoto H, Shimizu K, Sakamoto R, Oguma T, Sunadome H, Sato A, Sato S, Hirai T.	Associations of fractional exhaled nitric oxide with airway dimension and mucus plugs on ultra-high-resolution computed tomography in former smokers and nonsmokers with asthma	Allergol Int	S1323-8930(24)00		2024
Mochizuki F, Tanabe N, Shimada T, Iijima H, Sakamoto R, Shiraishi Y, Maetani T, Shimizu K, Suzuki M, Chubachi S, Ishikawa H, Naito T, Kanasaki M, Masuda I, Oguma T, Sato S, Hizawa N, Hirai T.	Centrilobular emphysema and airway dysanapsis: factors associated with low respiratory function in younger smokers	ERJ Open Res	10	00695-2023	2024
Natori D, Ozasa H, Shima Y, Mizumoto C, Suminaga K, Nomizo T, Ajimizu H, Yoshida H, Hirai T.	Successful treatment of lung cancer coexisting with B-cell lymphoma with pembrolizumab following rituximab-included chemotherapy: A case report	Mol Clin Oncol	20	33	2024
Kaji S, Tanabe N, Maetani T, Shiraishi Y, Sakamoto R, Oguma T, Suzuki K, Terada K, Fukui M, Muro S, Sato S, Hirai T.	Quantification of airway structures by persistent homology	IEEE Trans Med Imaging			2024
Hamao N, Ito I, Oi I, Shirata M, Nishioka K, Hayashi Y, Imai S, Hirai T.	Clinical phenotypes of nontuberculous mycobacterial disease by cluster analysis based on pulmonary function	Respir Med	225	107600	2024
Hamada S, Togawa J, Sunadome H, Nagasaki T, Takahashi N, Hirai T, Sato S.	Sleep Restfulness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Undergoing Continuous Positive Airway Pressure Therapy	Sleep Sci	17	e37-e44	2024
Hamada S, Togawa J, Sunadome H, Takahashi N, Hirai T, Sato S.	A Novel Cooling System for Continuous Positive Airway Pressure Therapy: Application of a Cooling Towel	Arch Bronconeumol	S0300-2896(24)00		2024
Yanagisawa A, Takimoto T, Kurahara Y, Tsuyuguchi K, Yoshida S, Hirose M, Inoue Y, Arai T	A Case of Lymphangioleiomyomatosis Showing the Development of Mycobacterium abscessus subsp. massiliense Infection During Sirolimus Therapy	Intern Med	Nov 27	p1-p5	2023
Tomioka H, Miyazaki Y, Inoue Y, Egashira R, Kawamura T, Sano H, Johkoh T, Takemura T, Hisada T, Fukuoka	Japanese clinical practice guide 2022 for hypersensitivity pneumonitis	Respir Investig.	4/62	16-43	2023

Shimaya M, Inagaki Y, Arai T, Kawakami M, Takeuchi N, Sumikawa H, Shimizu S, Takimoto T, Inoue Y.	Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Complicated by Myelodysplastic Syndrome: A Case Report	Intern Med	63(1)	1451-1457	2023
Kobayashi T, Tsuyuguchi K, Shimatani Y, Matsuda Y, Kagawa T, Takimoto T, Takeuchi N, Arai T, Inoue Y	Utility of a loop-mediated isothermal amplification detection kit to diagnose chronic pulmonary aspergillosis	J Infect Chemother	30(1)	7-11	2024
Kataoka K, Oda K, Takizawa H, Ogura T, Miyamoto A, Inoue Y, Akagawa S, Hashimoto S, Kishaba T, Sakamoto K, Hamada N, Kuwano K, Nakayama M, Ebina M, Enomoto N, Miyazaki Y, Atsumi K, Izumi S, Tanino Y, Ishii H, Ohnishi H, Suda T, Kondoh Y	Cohort study to evaluate prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis patients introduced to oxygen therapy	Sci Rep	13(1)	13664	2023
Arai T, Kurahara Y, Moda M, Kobayashi T, Matsuda Y, Kagawa T, Sugawara R, Tsuyuguchi K, Inoue Y	COVID-19 in Patients with Pre-Existing Interstitial Lung Disease: Potential Value of a Steroid-Based Treatment Strategy	J Clin Med	12(15)	4940	2023
Takimoto T, Yanagisawa A, Arai T, Inoue Y	Vocal cord paralysis associated with pleuroparenchymal fibroelastosis: A case report and literature review	Respir Investig	61(5)	548-552	2023
Khor YH, Cottin V, Holland AE, Inoue Y, McDonald VM, Oldham J, Renzoni EA, Russell AM, Strek ME, Ryerson CJ	Treatable traits: a comprehensive precision medicine in interstitial lung disease	Eur Respir J	62(1)	2300404	2023
Takimoto T, Sumikawa H, Arai T, Inoue Y.	Left Vocal Cord Paralysis in Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis: A Case Report	JMA J	6(2)	220-222	2023
Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Mannent LP, Patel N, Staudinger HW, Yancopoulos GD, Mortensen ER, Akinlade B, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM; BOREAS Investigators. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Mannent LP, Patel N, Staudinger HW, Yancopoulos GD, Mortensen ER, Akinlade B, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM; BOREAS Investigators.	Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts	N Engl J Med	389(3)	205-214	2023
Yanagisawa A, Takimoto T, Shintani R, Kobayashi T, Hirose M, Arai T, Inoue Y.	A Case of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis that Improved after a COVID-19 Episode	Intern Med	62(15)	2237-2241	2023
Maher TM, Ford P, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Danoff SK, Groenveld I, Helmer E, Jenkins RG, Milner J, Molenberghs G, Penninckx B, Randall MJ, Van Den Blink B, Fieuw A, Vandenrijn C, Rocak S, Seghers I, Shao L, Taneja A, Jentsch G, Watkins TR, Wuyts WA, Kreuter M, Verbruggen N, Prasad N, Wijsenbeek MS; ISABELA 1 and 2 Investigators.	Ziritaxestat, a Novel Autotaxin Inhibitor, and Lung Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The ISABELA 1 and 2 Randomized Clinical Trials	JAMA	329(18)	1567-1578	2023
Tachibana K, Akira M, Arai T, Sugimoto C, Hayashi S, Inoue Y	Poor Outcome and Mortality in Patients with Lower Lung-Dominant Sarcoidosis	Can Respir J	Apr 15;2023	3624344	2023
Kobayashi T, Tsuyuguchi K, Yoshida S, Arai T, Inoue Y	Cases of severe Mycobacterium avium lung disease occurred in a married couple caused by identical strain	J Infect Chemother		S1341-321X(23)00107-1	2023
Miyashita K, Hozumi H, Inoue Y, Suzuki T, Suda T	Nationwide survey of adult patients with pulmonary alveolar proteinosis using the National Database of designated intractable diseases of Japan	Respir Investig	61(3)	364-370	2023
Chua F, Low S, Chai GT, Inoue Y, Ong V, Wongkarnjana A, Kawkitinarong K, Song JW, Hamid ZA, Aziz AA, Campomanes M, Maher TM, Molyneaux PL, Syakirin S	Knowledge gaps in fibrotic interstitial lung disease in pan-Asian populations: data not missing at random?	Lancet Respir Med		S2213-2600(23)00125-X	2023
Fujisawa T, Akiyama N, Morita T, Koyauchi T, Matsuda Y, Mori M, Miyashita M, Tachikawa R, Tomii K, Tomioka H, Hagimoto S, Kondoh Y, Inoue Y, Suda T	Palliative care for interstitial lung disease: A nationwide survey of pulmonary specialists	Respirology	28(7)	659-668	2023
Arai T, Hirose M, Kagawa T, Hatsuda K, Inoue Y	Interleukin-11 in idiopathic pulmonary fibrosis: predictive value of prognosis and acute exacerbation	J Thorac Dis	15(2)	300-310	2023
Kreuter M, Bendstrup E, Jouneau S, Maher TM, Inoue Y, Miede C, Lievens D, Crestani B	Weight loss and outcomes in subjects with progressive pulmonary fibrosis: data from the INBUILD trial.	Respir Res	24(1)	71	2023
Uehara Y, Tanaka Y, Zhao S, Nikolaidis NM, Pitstick LB, Wu H, Yu JJ, Zhang E, Hasegawa Y, Noel JG, Gardner JC, Kopras EJ, Haffey WD, Greis KD, Guo J, Woods JC, Wikenheiser-Brokamp KA, Kyle JE, Ansong C, Teitelbaum SL, Inoue Y, Altinişik G, Xu Y, McCormack FX	Insights into pulmonary phosphate homeostasis and osteoclastogenesis emerge from the study of pulmonary alveolar microlithiasis	Nat Commun	14(1)	1205	2023
Ogura T, Inoue Y, Azuma A, Homma S, Kondoh Y, Tanaka K, Ochiai K, Sugiyama Y, Nukiwa T	Real-World Safety and Tolerability of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Interim Report of a Post-Marketing Surveillance in Japan	Adv Ther	40(4)	1474-1493	2023

Osaki M, Arai T, Sumikawa H, Takimoto T, Takeuchi N, Tamiya A, Okishio K, Inoue Y	Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer patients with interstitial lung disease: Significance of radiological pleuroparenchymal fibroelastosis	Oncology	101(5)	303-312	2023
Suzukawa M, Ohta K, Hashimoto H, Oyamada Y, Miki M, Ogawara M, Inoue Y, Saito AM, Fukutomi Y, Kobayashi N, Taniguchi M; NHOM-Asthma study group	Characterization and cluster analyses of elderly asthma in comparison with non-elderly asthma patients in Japan	Ann Allergy Asthma Immunol	130(5)	607-616.e3	2023
Inoue Y, Wells AU, Song JW, Xu Z, Kitamura H, Suda T, Okamoto M, Müller H, Coeck C, Rohr KB, Kolb M, Brown KK	Nintedanib in Asian patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: Results from the INBUILD trial	Respirology	28(5)	465-474	2023
Peljto AL, Blumhagen RZ, Walts AD, Cardwell J, Powers J, Corte TJ, Dickinson JL, Glaspole I, Moodley YP, Vasakova MK, Bendstrup E, Davidsen JR, Borie R, Crestani B, Dieude P, Bonella F, Costabel U, Gudmundsson G, Donnelly SC, Egan J, Henry MT, Keane MP, Kennedy MP, McCarthy C, McElroy AN, Olaniyi JA, O'Reilly KMA, Richeldi L, Leone PM, Poletti V, Puppo F, Tomassetti S, Luzzi V, Kokturk N, Mogulkoc N, Fiddler CA, Hirani N, Jenkins G, Maher TM, Molyneaux PL, Parfrey H, Braybrooke R, Blackwell TS, Jackson PD, Nathan SD, Porteous MK, Brown KK, Christie JD, Collard HR, Eickelberg O, Foster EE, Gibson KF, Glassberg M, Kass D, Kropski JA, Lederer D, Linderholm AL, Loyd J, Mathai SK, Montesi SB, Noth I, Oldham JM, Palmisciano AJ, Reichner CA, Rojas M, Roman J, Schluger N, Shea BS, Swigris JJ, Wolters PJ, Zhang Y, Prele CMA, Enghelmayer JI, Otaola M, Ryerson CJ, Salinas M, Sterclova M, Gebremariam TH, Myllärniemi M, Carbone R, Furusawa H, Hirose M, Inoue Y, Miyazaki Y, Ohta K, Ohta S, Okamoto T, Kim DS, Pardo A, Selman M, Aranda AU, Park MS, Park JS, Song JW, Molina-Molina M, Planas-Cerezales L, Westergren-Thorsson G, Smith AV, Manichaikul AW, Kim JS, Rich SS, Oelsner EC, Barr RG, Rotter JI, Dupuis J, O'Connor G, Vasan RS, Cho MH, Silverman EK, Schwarz MI, Steele MP, Lee JS, Yang IV, Fingerlin TE, Schwartz DA; NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed)	Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated with Common Genetic Variants and Limited Rare Variants	Am J Respir Crit Care Med	207(9)	1194-1202	2023
Nishiyama M, Inoue Y, Sasaki H, Seike Y, Aoki T, Ueda J, Tsuji A, Ogo T, Matsuda H, Sakaguchi T.	Long-term outcomes of combined pulmonary endarterectomy and additional balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Gen Thorac Cardiovasc Surg	71(5)	291-298	2023
Jones P, Hataji O, Suzukamo Y, Crawford B, Sakai Y, Ishii T, Sato K, Sasaki E, Hashimoto K, Oga T	Development of a Communication Tool between Patients and Physicians for Recognizing COPD Exacerbations in Japan	COPD	20	216-223	2023
Ikeda M, Wakatsuki Y, Oga T, Tokuno J, Sugimoto S, Ishihara M, Okada Y, Akiba M, Kayawake H, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Ohsumi A, Nakajima D, Hamaji M, Kimura J, Chen-Yoshikawa TF, Date H	One-year change in the health status predicts the subsequent hospitalization and mortality in patients waitlisted for lung transplantation in Japan	Respir Investig	61	478-484	2023
Oga T	Improving the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease starts with appropriate medical education.	Respir Investig	61	357-358	2023
Yoshikawa A, Inoshita A, Sata N, Nakamura M, Suzuki Y, Ishimizu E, Suda S, Naito R, Kasai T, Matsumoto F.	Impact of antiallergy agents on CPAP therapy and sleep quality with spring pollinosis in Japanese.	Sleep Breath	27	1795-1803	2023
Abulimiti A, Naito R, Kasai T*, Ishiwata S, Nishitani-Yokoyama M, Sato A, Suda S, Matsumoto H, Shitara J, Yatsu S, Murata A, Shimizu M, Kato T, Hiki M, Daida H, Minamino T.	Prognostic Value of Cheyne-Stokes Respiration and Nutritional Status in Acute Decompensated Heart Failure.	Nutrients	15	964	2023
Shimizu M, Kasai T*, Naito R, Sato A, Ishiwata S, Yatsu S, Shitara J, Matsumoto H, Murata A, Kato T, Suda S, Hiki M, Kuwabara M, Murase T, Nakamura T, Daida H.	Overnight changes in uric acid, xanthine oxidoreductase and oxidative stress levels and their relationships with sleep-disordered breathing in patients with coronary artery disease.	Hypertens Res	46	2293-2301	2023
Naito R, Kasai T*, Tomita Y, Kasagi S, Narui K, Momomura S.	Clinical outcomes of chronic heart failure patients with unsuppressed sleep apnea by positive airway pressure therapy.	Front Cardiovasc Med	10	1156353	2023
Kuwana M, Bando M, Kawahito Y, Sato S, Suda T, Kondoh Y; CTD-ILD Delphi Collaborators.	Identification and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evidence-based Japanese consensus statements	Expert Rev Respir Med	17(1)	71-80	2023
Kataoka K, Nishiyama O, Ogura T, Mori Y, Kozu R, Arizono S, Tsuda T, Tomioka H, Tomii K, Sakamoto K, Ishimoto H, Kagajo M, Ito H, Ichikado K, Sasano H, Eda S, Arita M, Goto Y, Hataji O, Fuke S, Shintani R, Hasegawa H, Ando M, Ogawa T, Shiraishi M, Watanabe F, Nishimura K, Sasaki T, Miyazaki S, Saka H, Kondoh Y; FITNESS study Collaborators.	Long-term effect of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised controlled trial	Thorax	78(8)	784-791	2023

Wijsenbeek MS, Moor CC, Johannson KA, Jackson PD, Khor YH, Kondoh Y, Rajan SK, Tabaj GC, Varela BE, van der Wal P, van Zyl-Smit RN, Kreuter M, Maher TM.	Home monitoring in interstitial lung diseases	Lancet Respir Med	11(1)	97-110	2023
Kondoh Y.	Challenges in the diagnosis of interstitial lung disease	Respir Investig	62(1)	75-76	2023
Yamano Y, Muro Y, Takei R, Kataoka K, Kimura T, Fukuoka J, Akiyama M, Kondoh Y.	Autoantibodies against tyrosyl-tRNA synthetase (anti-Ha antibodies)	Autoimmun Rev	22(9)	103403	2023
Yoshifuji H, Yomono K, Yamano Y, Kondoh Y, Yasuoka H.	Role of rituximab in the treatment of systemic sclerosis: A literature review	Mod Rheumatol	33(6)	1068-1077	2023
Fukihara J, Kondoh Y.	COVID-19 and interstitial lung diseases: A multifaceted look at the relationship between the two diseases	Respir Investig	61(5)	601-617	2023
Okuda R, Ogura T, Hisata S, Baba T, Kondoh Y, Suda T, Johkoh T, Iwasawa T, Tomioka H, Bando M, Azuma A, Inoue Y, Arai T, Nakamura Y, Miyamoto A, Miyazaki Y, Chiba H, Ishii H, Hamada N, Terasaki Y, Kuwahira I, Sato S, Kato S, Suzuki T, Sakamoto S, Nishioka Y, Hattori N, Hashimoto N, Morita S, Ichihara N, Miyata H, Hagiwara K, Nukiwa T, Kobayashi K.	Design and rationale of the Japanese Idiopathic Interstitial Pneumonias (JIPS) Registry	Respir Investig	61(1)	95-102	2023
Ozasa M, Bychkov A, Zaizen Y, Tabata K, Uegami W, Yamano Y, Kataoka K, Johkoh T, Mukae H, Kondoh Y, Fukuoka J.	Effect of the 2020 hypersensitivity pneumonitis guideline on the pathologic diagnosis of interstitial pneumonia	Sci Rep	13(1)	9318	2023
Mutoh Y, Umemura T, Nishikawa T, Kondo K, Nishina Y, Soejima K, Noguchi Y, Bando T, Ota S, Shimahara T, Hirota S, Hagimoto S, Takei R, Fukihara J, Sasano H, Yamano Y, Yokoyama T, Kataoka K, Matsuda T, Kimura T, Ichihara T, Kondoh Y.	Real-World Experience of the Comparative Effectiveness and Safety of Molnupiravir and Nirmatrelvir/Ritonavir in High-Risk Patients with COVID-19 in a Community Setting	Viruses	15(3)	811	2023
Yamano Y, Kataoka K, Takei R, Sasano H, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, Mori Y, Furukawa T, Fukuoka J, Johko T, Kondoh Y.	Interstitial pneumonia with autoimmune features and histologic usual interstitial pneumonia treated with anti-fibrotic versus immunosuppressive therapy	Respir Investig	61(3)	297-305	2023
Takei R, Yamano Y, Kataoka K, Fukihara J, Sasano H, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, Kondoh Y.	Disease progression and changes in KL-6 in patients with limited cutaneous systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	Respir Investig	62(1)	44-48	2023
Ichikado K, Kotani T, Kondoh Y, Imanaka H, Johkoh T, Fujimoto K, Nunomiya S, Kawayama T, Sawada M, Jenkins E, Tasaka S, Hashimoto S.	Clinical efficacy and safety of multipotent adult progenitor cells (invimestrocel) for acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by pneumonia: a randomized, open-label, standard therapy-controlled, phase 2 multicenter study (ONE-BRIDGE)	Stem Cell Res Ther	14(1)	217	2023
Takei R, Matsuda T, Fukihara J, Sasano H, Yamano Y, Yokoyama T, Kataoka K, Kimura T, Suzuki A, Furukawa T, Fukuoka J, Johkoh T, Kondoh Y.	Changes in patient-reported outcomes in patients with non-idiopathic pulmonary fibrosis fibrotic interstitial lung disease and progressive pulmonary fibrosis	Front Med (Lausanne)	10	1067149	2023
Nagata K, Yokoyama T, Tsugitomi R, Nakashima H, Kuraishi H, Ohshimo S, Mori Y, Sakuraya M, Kagami R, Tanigawa M, Tobino K, Kamo T, Kadowaki T, Koga Y, Ogata Y, Nishimura N, Kondoh Y, Taniuchi S, Shintani A, Tomii K; JaNP-Hi Study Investigators.	Continuous positive airway pressure versus high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: A randomized controlled trial	Respirology	29(1)	36-45	2024
Awano N, Jo T, Izumo T, Inomata M, Ito Y, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Urushiyama H, Nagase T, Yasunaga H.	Polymyxin B-immobilised fibre column treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis patients with mechanical ventilation: a nationwide observational study.	J Intensive Care	11(1)	45	2023
Yokoyama A, Jo T, Sakamoto Y, Urushiyama H, Tamiya H, Tanaka G, Kumazawa R, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T.	Effectiveness and safety of the co-administration of Yokukan-San (Japanese herbal medicine) with antipsychotics in hospitalized older patients with pneumonia.	Geriatr Gerontol Int	23(11)	849-854	2023
Matsuo Y, Jo T, Makito K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H.	Association between use of transdermal tulobuterol and short-term outcomes in patients with stroke and underlying chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective cohort study.	icine (Baltimo	2;102(38	e35032.	2023
Seto F, Kawamura G, Hosoki K, Ushio M, Jo T, Uchida K.	Secondary analysis of preoperative predictors for acute postoperative exacerbation in interstitial lung disease.	Sci Rep	25;13(1)	13955	2023
Endo M, Jo T, Konishi T, Kumazawa R, Matsui H, Yasunaga H.	Association between Legionella urinary antigen tests on admission and inhospital mortality in patients with atypical pneumonia: A nationwide database study.	Int J Mycobacteriol	12(3)	50-356	2023

Awano N, Jo T, Izumo T, Inomata M, Ito Y, Hashimoto Y, Matsui H, Fushimi K, Urushiyama H, Nagase T, Yasunaga H.	Hospital volume and outcomes following bronchoscopy in patients with interstitial lung disease: A retrospective observational study using a national inpatient database in Japan.	Respir Investig	61(6)	720-728	2023
Saito K, Michihata N, Hamada T, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Nakai Y, Yasunaga H, Fujishiro M.	Gemcitabine plus nab-paclitaxel for pancreatic cancer and interstitial lung disease: A nationwide longitudinal study.	Cancer Sci	114(10)	3996-4005	2023
Yamana H, Tsuchiya A, Horiguchi H, Fushimi K, Jo T, Yasunaga H.	Microbiological findings in patients with community-acquired pneumonia: An analysis using the National Hospital Organization Clinical Data Archives.	J Infect Chemother	28	S1341-321	2023
Endo M, Jo T, Konishi T, Kumazawa R, Matsui H, Yasunaga H.	Association between the Timing of Urinary Antigen Testing and Outcomes in Legionella Pneumonia Patients: A Nationwide Database Study.	Intern Med	63(1)	51-56	2024
Akaba T, Jo T, Iwagami M, Hashimoto Y, Matsui H, Fushimi K, Tagaya E, Yasunaga H.	Reduced Asthma Exacerbations in Adult Patients Treated With Bronchial Thermoplasty.	J Allergy Clin Immunol Pract	11(10):	3076-3083	2023
Yamana H, Ono S, Michihata N, Uemura K, Jo T, Yasunaga H.	Effect of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on the incidence of hospitalization with pneumonia in adults aged ≥ 65 years: retrospective cohort study using a population-based database in Japan.	Clin Microbiol Infect	29(7)	904-910	2023
Awano N, Urushiyama H, Yamana H, Yokoyama A, Ando T, Izumo T, Inomata M, Ito Y, Jo T.	Validity of diagnoses of respiratory diseases recorded in a Japanese administrative database.	Respir Investig	61(3)	314-320	2023
Ono S, Michihata N, Yamana H, Uemura K, Ono Y, Jo T, Yasunaga H.	Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Booster Dose After BNT162b2 Primary Vaccination Against the Omicron Variants: A Retrospective Cohort Study Using Large-Scale Population-Based Registries in Japan.	Clin Infect Dis	76(1)	18-24	2023
Taijyu Satoh, Nobuhiro Yaoita, Kotaro Nochioka, Shunsuke Tatebe, Hideka Hayashi, Saori Yamamoto, Haruka Sato, Hiroyuki Takahama, Hideaki Suzuki, Yosuke Terui, Kaito Yamada, Yusuke Yamada, Takumi Inoue, Tatsuo Aoki, Kimio Satoh, Koichiro Sugimura, Satoshi Miyata, Satoshi Yasuda.	Inhaled nitric oxide testing in predicting prognosis in pulmonary hypertension due to left-sided heart diseases	ESC Heart Fail	10	3592-3603	2023
Kishi M, Hayashi T, Mitani K, Tsuboshima K, Kurihara M, Hosoya M, Sekimoto Y, Okura MK, Mitsuishi Y, Okada Y, Kanno J, Yao T, Takahashi K, Seyama K	Clinicopathological Impacts of Expression of Neuronal Markers in Lymphangioleiomyomatosis	Am J Surg Pathol	47(11)	1252-1260	2023
Kayawake H, Tanaka S, Yamada Y, Baba S, Kinoshita H, Yamazaki K, Ikeda T, Minatoya K, Yutaka Y, Hamaji M, Ohsumi A, Nakajima D, Date H.	Comparison of living-donor lobar lung transplantation and cadaveric lung transplantation for pulmonary hypertension	Eur J Cardiothorac Surg	63(4)	online	2023
Kayawake H, Tanaka S, Yutaka Y, Yamada Y, Ohsumi A, Hamaji M, Nakajima D, Yurugi K, Hishida R, Date H.	Impact of Spousal Donation on Postoperative Outcomes of Living-donor Lobar Lung Transplantation.	Transplantation	107(8)	1786-1794	2023
Oishi H, Okada Y, Sato M, Nakajima J, Nakajima D, Shiraishi T, Sato T, Kanou T, Shintani Y, Miyoshi K, Toyooka S, Maeda S, Chida M, Matsumoto K, Nagayasu T, Suzuki H, Yoshino I, Matsuda Y, Hoshikawa Y, Date H.	Prognostic factors for lung transplant recipients focusing on age and gender: the Japanese lung transplantation report 2022.	Surg Today		online	2023
Nakayama Y, Nakashima R, Handa T, Ohsumi A, Yamada Y, Nakajima D, Yutaka Y, Tanaka S, Hamada S, Ikezoe K, Tanizawa K, Shirakashi M, Hiwa R, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Yoshifuji H, Date H, Morinobu A.	Prognosis of patients with systemic sclerosis-related interstitial lung disease on the lung transplant waiting list: a retrospective study.	Sci Rep		online	2023
Oda H, Tanaka S, Chen-Yoshikawa TF, Morimura Y, Yamada Y, Yutaka Y, Nakajima D, Hamaji M, Ohsumi A, Menju T, Nagao M, Date H.	Impact of perioperative airway pathogens on living-donor lobar lung transplantation outcomes.	Surg Today		online	2023
Yamada Y, Sato T, Oda H, Harada N, Yoshizawa A, Nishikawa S, Kayawake H, Tanaka S, Yutaka Y, Hamaji M, Nakajima D, Ohsumi A, Date H.	Favorable effect of CD26/DPP-4 inhibitors on postoperative outcomes after lung transplantation: A propensity-weighted analysis.	J Heart Lung Transplant		online	2023
Sakanoue I, Okamoto T, Ayyat KS, Yun JJ, Farver CF, Fujioka H, Date H, McCurry KR.	Intermittent Ex Vivo Lung Perfusion in a Porcine Model for Prolonged Lung Preservation.	Transplantation		online	2023
Oshima Y, Sato S, Chen-Yoshikawa TF, Nakajima D, Yoshioka Y, Hamada R, Kajimoto T, Otagaki A, Nankaku M, Tanabe N, Ikeguchi R, Date H, Matsuda S.	Perioperative changes in radiographic density in erector spinae muscle and mortality after lung transplantation.	Respir Med	221	107482	2024
Tamura Y, Tamura Y.	Usefulness of Longitudinal Strain to Assess Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Immune Checkpoint Induced Myocarditis.	Pharmaceuticals(Basel)	16(9)	1297	2023

Chimura M, Koba S, Sakata Y, Ise T, Miura H, Murai R, Suzuki H, Maekawa E, Kida K, Matsuo K, Kondo H, Takabayashi K, Fujimoto W, Tamura Y, Imai S, Miura SI, Origuchi H, Goda A, Saita R, Kikuchi A, Taniguchi T.	Evaluation of the efficacy and safety of an integrated telerehabilitation platform for home-based cardiac REHABilitation in patients with heart failure (E-REHAB): protocol for a randomised controlled trial.	BMJ Open	13(8)	e073846	2023
Atsukawa M, Tsubota A, Tamura Y, Koyano-Shioda K, Kawano T, Okubo T, Hayama K, Arai T, Itokawa N, Taniguchi Y, Tamura Y, Kondo C, Iwakiri K	How do the 2022 European Society guidelines modify the diagnosis of portopulmonary hypertension in patients with cirrhosis complicated by portal hypertension? A posthoc analysis.	JGH Open	7(8)	588-590	2023
Tamura Y, Kumamaru H, Nishimura S, Nakajima Y, Matsubara H, Taniguchi Y, Tsujino I, Shigeta A, Kinugawa K, Kimura K, Tatsumi K.	Initial Triple Combination Therapy Including Intravenous Prostaglandin I2 for the Treatment of Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension.	Int Heart J	64(4)	684-692	2023
Tamura Y, Takeyasu R, Takata T, Miyazaki N, Takemura R, Wada M, Tamura Y, Abe K, Shigeta A, Taniguchi Y, Adachi S, Inami T, Tsujino I, Tahara N, Kuwana M.	SATISFY-JP, a phase II multicenter open-label study on Satralizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, use for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients with an immune-responsive-phenotype:Study protocol.	Pulm Circ	13(2)	e12251	2023
Suzuki Y,Kaneko H,Tamura Y,Okada A,Fujiu K,Michihata N,Takeda N,Jo T,Morita K,Node K,Yasunaga H,Komuro I	Cardiovascular events after the initiation of immune checkpoint inhibitors	Heliyon	9(5)	e16373	2023
Tamura Y, Tamura Y, Taniguchi Y, Atsukawa M	Current clinical understanding and effectiveness of portopulmonary hypertension.	Front Med (Lausanne)	10	1142836	2023
Yoshino T, Yamada Y, Tamura Y.	Aspirin for Thromboprophylaxis after a Fracture	N Engl J Med	388(16)	e57	2023
Matsumoto T, Murase K, Tabara Y, Minami T, Kanai O, Takeyama H, Sunadome H, Nagasaki T, Takahashi N, Nakatsuka Y, Hamada S, Handa T, Tanizawa K, Nakamoto I, Wakamura T, Komenami N, Setoh K, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Morita S, Takahashi Y, Nakayama T, Sato S, Hirai T, Matsuda F, Chin K.	Sleep disordered breathing and haemoglobin A1c levels within or over normal range and ageing or sex differences: the Nagahama study.	J Sleep Res	32(3)	e13795	2023
Tabara Y, Matsumoto T, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nakayama T, Wakamura T, Hirai T, Chin K, Matsuda F; and the Nagahama study group.	Sleep-related factors associated with masked hypertension: the Nagahama study.	J Hypertens	41(8)	1298-1305	2023
Nakatsuka Y, Murase K, Sonomura K, Tabara Y, Nagasaki T, Hamada S, Matsumoto T, Minami T, Kanai O, Takeyama H, Sunadome H, Takahashi N, Nakamoto I, Tanizawa K, Handa T, Sato TA, Komenami N, Wakamura T, Morita S, Takeuchi O, Nakayama T, Hirai T, Kamatani Y, Matsuda F, Chin K.	Hyperfructosemia in sleep disordered breathing: metabolome analysis of Nagahama study.	Sci Rep	13(1)	12735	2023
Hosokawa K, Abe K, Funakoshi K, Tamura Y, Nakashima N, Todaka K, Taniguchi Y, Inami T, Adachi S, Tsujino I, Yamashita J, Minatsuki S, Ikeda N, Shimokawahara H, Kawakami T, Ogo T, Hatano M, Ogino H, Fukumoto Y, Tanabe N, Matsubara H, Fukuda K, Tatsumi K, Tsutsui H.	Long-term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension using direct oral anticoagulants and warfarin: a Japanese prospective cohort study.	J Thromb Haemost	21(8):	2151-2162.	2023
Nakamura J, Tsujino I, Shima H, Nakaya T, Sugimoto A, Sato T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Tsuneta S, Hisada R, Kato M, Konno S.	Clinical and Hemodynamic Responses to Imatinib in Pulmonary Veno-Occlusive Disease/Pulmonary Capillary Hemangiomatosis: A Retrospective Pilot Study of Five Cases and Review of the Literature.	Am J Cardiovasc Drugs	23(3)	329-338	2023
Suzuki T, Tsujino I, Harabayashi W, Shima H, Nakamura J, Sato T, Suzuki M, Takeda Y, Konno S.	Pulmonary arterial hypertension in an 80-year-old man with long-term use of cyclophosphamide.	Respir Med Case Rep	44	101867	2023
Ishida Y, Suzuki M, Horii H, Nakamura J, Matsumoto M, Nakakubo S, Sato T, Tsujino I, Morita R, Abo D, Konno S.	An Adult Case of Unilateral Left Pulmonary Artery Agenesis Presenting with Hemoptysis.	Intern Med	62(5)	763-767	2023
Hosokawa K, Watanabe H, Taniguchi Y, Ikeda N, Inami T, Yasuda S, Murohara T, Hatano M, Tamura Y, Yamashita J, Tatsumi K, Tsujino I, Kobayakawa Y, Adachi S, Yaoita N, Minatsuki S, Todaka K, Fukuda K, Tsutsui H, Abe K; KABUKI Investigators.	A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Warfarin-Controlled Trial of Edoxaban in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: KABUKI Trial.	Circulation	149(5)	406-409	2024
Kuwana M, Abe K, Kinoshita H, Matsubara H, Minatsuki S, Murohara T, Sakao S, Shirai Y, Tahara N, Tsujino I, Takahashi K, Kanda S, Ogo T.	Efficacy, safety, and pharmacokinetics of inhaled treprostinil in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension.	Pulm Circ	13(1)	e12198	2023
Moriya H, Kato M, Hisada R, Ninagawa K, Tada M, Sakiyama K, Yasuda M, Kono M, Fujieda Y, Amengual O, Kikuchi Y, Tsujino I, Sato T, Atsumi T.	The chest CT signs for pulmonary veno-occlusive disease correlate with pulmonary haemodynamics in systemic sclerosis.	Rheumatology (Oxford)		Online ahead of print	2023
Nakamura J, Tsujino I, Shima H, Nakaya T, Sugimoto A, Sato T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Yokota I, Konno S.	Impact of cancer on the prevalence, management, and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	J Thromb Thrombolysis	56(4)	588-593	2023

Ninagawa K, Kato M, Kikuchi Y, Sugimori H, Kono M, Fujieda Y, Tsujino I, Atsumi T.	Predicting the response to pulmonary vasodilator therapy in systemic sclerosis with pulmonary hypertension by using quantitative chest CT.	Mod Rheumatol	33(4)	758-767	2023
Tamura Y, Kumamaru H, Nishimura S, Nakajima Y, Matsubara H, Taniguchi Y, Tsujino I, Shigeta A, Kinugawa K, Kimura K, Tatsumi K.	Initial Triple Combination Therapy Including Intravenous Prostaglandin I2 for the Treatment of Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension.	Int Heart J	64(4)	684-692	2023
Okazaki T, Terui K, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Amari S, Masumoto K, Yamoto M, Inamura N, Toyoshima K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Koike Y, Nojiri S, Nishizaki Y, Yanagisawa N, Usui N.	Assessment of pulmonary artery size at birth as a prognostic factor in congenital diaphragmatic hernia: results of a multicenter study in Japan.	J Perinatol	43(10)	1295-1300	2023
Mimura K, Endo M, Kawanishi Y, Kanagawa T, Nagata K, Terui K, Fujii M, Shiraishi M, Yamoto M, Ito M, Itakura A, Okuyama H, Usui N; Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group.	Neonatal outcomes of congenital diaphragmatic hernia in full term versus early term deliveries: A systematic review and meta-analysis.	Prenat Diagn	43(8)	993-1001	2023
Imanishi Y, Usui N, Furukawa T, Nagata K, Hayakawa M, Amari S, Yokoi A, Masumoto K, Yamoto M, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Terui K, Okuyama H.	Outcomes of congenital diaphragmatic hernia among preterm infants: inverse probability of treatment weighting analysis.	J Perinatol	43(7)	884-888	2023
Maruyama H, Amari S, Kanamori Y, Hayakawa M, Nagata K, Yazaki Y, Taniyama Y, Masahata K, Yamoto M, Terui K, Kim K, Koike Y, Okazaki T, Inamura N, Usui N; Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group.	Intraoperative Transpyloric Tube Insertion for Congenital Diaphragmatic Hernia: Analysis of Japanese Study Group Data.	J Pediatr Surg	58(9)	1663-1669	2023
Sonehara K, Ozawa R, Hama M, Nozawa S, Agatsuma T, Nishie K, Kato A, Matsuo A, Araki T, Komatsu M, Tateishi K, Hanaoka M.	C-PLAN index as a prognostic factor for patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer who received combination immunotherapy: A multicenter retrospective study.	Thoracic Cancer	6	533-642	2023
Kenichi Nishie, Tomomi Nishie, Seiichi Sato, Masayuki Hanaoka.	Updateon the treatment of cancer cachexia.	Drug discovery today	28	103689	2023
Kei Sonehara, Ryota Ozawa, Mineyuki Hama, Shuhei Nozawa,Toshihiko Agatsuma, Kenichi Nishie, Akane Kato, Akemi Matsuo, Taisuke Araki, Masamichi Komatsu, Kazunari Tateishi, Masayuki Hanaoka.	Predictive Factors Associated with Long-Term Response to Combination Immunotherapy in Patients with Untreated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicenter Retrospective Study.	Oncology	101	425-434	2023
Hanaoka M, Wada Y, Goto N, Kitaguchi Y, Koarai A, Kubota M, Oyamada Y, Koto H.	Referential equations for pulmonary diffusing capacity generated from the Japanese population using the Lambda, Mu, or Sigma method and their comparisons with prior referential equations.	Respir Investig	61	687-697	2023
Kinota F, Droma Y, Kobayashi N, Horiuchi T, Kitaguchi Y, Yasuo M, Ota M, Hanaoka M.	The Contribution of Genetic Variants of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Alpha Gene to High-Altitude Hypoxia Adaptation in Sherpa Highlanders.	High Alt Med Biol	24	186-192	2023
Araki T, Kanda S, Ide T, Sonehara K, Komatsu M, Tateishi K, Minagawa T, Kiniwa Y, Kawakami S, Nomura S, Okuyama R, Hanaoka M, Koizumi T.	Antiplatelet drugs may increase the risk for checkpoint inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients.	ESMO OPEN	8(6)	102030	2023
Kei Sonehara, Shuhei Nozawa, Yusuke Suzuki, Taisuke Araki, Masamichi Komatsu, Kazunari Tateishi, Masayuki Hanaoka.	Pulmonary Spindle Cell Carcinoma Presenting Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangement.	Case Reports in Oncology	16	939-945	2023
花岡正幸	呼吸不全の病態と診断-息切れ／呼吸困難から疑う疾患. （高橋幸士・三宮弘之・高橋直美）	医学と薬学	80	951-955	2023
牛木淳人	薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版2018-診断と治療の進歩.呼吸器内科編集委員会.	呼吸器内科	44	309-314	2023
Ishida H, Maeda J, Uchida K, Yamagishi H.	Unique Pulmonary Hypertensive Vascular Diseases Associated with Heart and Lung Developmental Defects.	J Cardiovasc Dev Dis	10(8)	333	2023
Yoshida Y, Uchida K, Kodo K, Ishizaki-Asami R, Maeda J, Katsumata Y, Yuasa S, Fukuda K, Kosaki K, Watanabe Y, Nakagawa O, Yamagishi H.	A genetic and developmental biological approach for a family with complex congenital heart diseases-evidence of digenic inheritance.	Front Cardiovasc Med	10	1135141	2023

Chida-Nagai A, Masaki N, Maeda K, Sasaki K, Sato H, Muneuchi J, Ochiai Y, Murayama H, Tahara M, Shiono A, Shinozuka A, Kono F, Machida D, Toyooka S, Sugimoto S, Nakamura K, Akagi S, Kondo M, Kasahara S, Kotani Y, Koizumi J, Oda K, Harada M, Nakajima D, Murata A, Nagata H, Yatsunami K, Kobayashi T, Matsunaga Y, Inoue T, Yamagishi H, Nakagawa N, Ohtani K, Yamamoto M, Ito Y, Hokosaki T, Kuwahara Y, Masutani S, Nomura K, Wada T, Sawada H, Abiko M, Takahashi T, Ishikawa Y, Okada S, Naitoh A, Toda T, Ando T, Masuzawa A, Hoshino S, Kawada M, Nomura Y, Ueno K, Ohashi N, Tachibana T, Cao Y, Ueda H, Yanagi S, Koide M, Mitsushita N, Higashi K, Minosaki Y, Hayashi T, Okamoto T, Kuraishi K, Ehara E, Ishida H, Horigome H, Murakami T, Takei K, Ishii T, Harada G, Hirata Y, Maeda J, Tatebe S, Ota C, Hayabuchi Y, Sakazaki H, Sasaki T, Hirono K, Suzuki S, Yasuda M, Takeda A, Sawai M, Miyaji K, Kitagawa A, Nakai Y, Kakimoto N, Agematsu K, Manabe A, Saiki Y.	Use of the index of pulmonary vascular disease for predicting long-term outcome of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease.	Front Cardiovasc Med.	10	1212882	2023
Yasuhara J, Manivannan SN, Majumdar U, Gordon DM, Lawrence PJ, Aljuhani M, Myers K, Stiver C, Bigelow AM, Galantowicz M, Yamagishi H, McBride KL, White P, Garg V.	Novel pathogenic GATA6 variant associated with congenital heart disease, diabetes mellitus and necrotizing enterocolitis.	Pediatr Res.		Epub ahead of print	2023
Kawai S, Pak K, Iwamoto S, Kawakami C, Inuzuka R, Maeda J, Furutani Y, Kamisago M, Takatsuki S, Uyeda T, Yamagishi H, Ito S, Kobayashi T; Japan Environment and Children's Study Group.	Association Between Maternal Factors in Early Pregnancy and Congenital Heart Defects in Offspring: The Japan Environment and Children's Study.	J Am Heart Assoc	12(17)	e029268	2023
Iio K, Morikawa Y, Miyata K, Kaneko T, Misawa M, Yamagishi H, Miura M.	Identifying Kawasaki Disease With a Low Coronary Artery Aneurysm Risk.	Pediatr Infect Dis J	42(7)	608-613.	2023
Sumitomo NF, Yamanoi K, Akiyama S, Kimura N, Kodo K, Yamagishi H. Successful Treatment of Pulmonary Artery Aneurysm With Atrioventricular Septal Defect and Pulmonary Hypertension: Clinical and Pathologic Features.	Successful Treatment of Pulmonary Artery Aneurysm With Atrioventricular Septal Defect and Pulmonary Hypertension: Clinical and Pathologic Features.	CJC Pediatr Congenit Heart Dis	2(3)	143-145	2023
Sumitomo NF, Kodo K, Inoue T, Oyanagi T, Yamagishi H.	Clinical Characteristics of Coronary-to-Pulmonary Artery Fistula in Patients with Pulmonary Atresia and Ventricular Septal Defect.	J Cardiovasc Dev Dis	10(1)	17	2023
Kamata H, Takamatsu K, Fukunaga K, Chubachi S, Nakagawara K, Namkoong H, Terai H, Tanaka K, Sato S, Hagiwara E, Takei R, Kondoh Y, Takazono T, Hashimoto M, Tasaka S, Ohrui T, Tanino Y, Mineshita M, Komase Y, Miyazaki K, Nishikawa M, Ando A, Kita H, Ichihara E, Ohshimo S, Murata Y, Ishida M, Kobayashi S, Uchida T, Tateno H, Ikari J, Terashima T, Kozu Y, Tateishi T, Shinkai M, Sagara H, To Y, Ito Y, Yamamoto M, Yamamoto Y, Kita T, Ito Y, Tomii K, Fujita Y, Funaki Y, Yatera K, Yamasue M, Komiya K, Kozawa S, Manabe H, Hozumi H, Horiguchi T, Kitajima T, Nakano Y, Nagaoka T, Hojo M, Ebihara A, Kobayashi M, Takayama K, Jinta T, Sawai T, Fukuda Y, Kaneko T, Chin K, Ogura T, Mukae H, Ishii M, Yokoyama A.	Pulmonary function and chest CT abnormalities 3 months after discharge from COVID-19, 2020-2021: A nation-wide multicenter prospective cohort study from the Japanese respiratory society	Respir Investig	62	572-579	2024
Shimada T, Chubachi S, Otake S, Sakurai K, Sasaki M, Iijima H, Tanabe N, Tanimura K, Shimizu K, Shirahata T, Suzuki M, Sato S, Nakamura H, Asano K, Fukunaga K.	Differential impacts between fat mass index and fat-free mass index on patients with COPD	Respir Med	217	107346	2023
Tanimura K, Sato S, Fujita Y, Yamamoto Y, Hajiro T, Horita N, Kawayama T, Muro S.	The efficacy and safety of additional treatment with short-acting muscarinic antagonist combined with long-acting beta-2 agonist in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis	Chron Respir Dis	20	14799731231166008	2023
Shimizu K, Kimura H, Tanabe N, Chubachi S, Sato S, Suzuki M, Tanimura K, Iijima H, Oguma A, Ito YM, Wakazono N, Takimoto-Sato M, Matsumoto-Sasaki M, Abe Y, Takei N, Makita H, Nishimura M, Konno S; Hi-CARAT investigators.	Relationships of computed tomography-based small vessel indices of the lungs with ventilation heterogeneity and high transfer coefficients in non-smokers with asthma	Front Physiol	14	1137603	2023
Ogawa M, Uchiumi A, Sato S, Hamakawa Y, Kobashi M, Aoyama T, Tanimukai H.	Preliminary study of assessing cognitive impairment in older patients with chronic obstructive pulmonary disease by using a cognitive functional assessment tool via a touchscreen personal computer	Multidiscip Respir Med	18	892	2023
Sato S, Miyazaki S, Tamaki A, Yoshimura Y, Arai H, Fujiwara D, Katsura H, Kawagoshi A, Kozu R, Maeda K, Ogawa S, Ueki J, Wakabayashi H.	Respiratory sarcopenia: A position paper by four professional organizations	Geriatr Gerontol Int	23	5-15	2023
Hamada R, Sato S, Miyasaka J, Murao M, Matsushita M, Kajimoto T, Otagaki A, Asano T, Nankaku M, Kondo T, Arai Y, Kanda J, Takaori-Kondo A, Ikeguchi R, Matsuda S.	Belt Electrode-Skeletal Muscle Electrical Stimulation During Early Hematopoietic Post-Transplantation To Prevent Skeletal Muscle Atrophy and Weakness	Transplant Cell Ther	29	51.e1-51.e7	2023

令和　6　年　　3　月　　1　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　京都大学

所属研究機関長　職　名　　医学研究科長

氏　名　伊佐　正

次の職員の令和５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）	■　□	■	京都大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6年　3月　12日

国立保健医療科学院長　　殿

機関名　国立大学法人千葉大学

所属研究機関長　職　名　学長代理

氏　名　中谷　晴昭

次の職員の令和５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）	■　□	■	千葉大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 3 月 29 日

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5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　講師

（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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

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

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

令和　6　年　3　月　　27　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　杏林大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　渡邊　卓

次の職員の令和５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・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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

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

令和 6 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

国立病院機構
機関名 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５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・客員研究員

（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）	■ □	■	近畿中央呼吸器センター	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□ ■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	□ ■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■ 未受講 □

６．利益相反の管理

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

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

令和 6 年 3 月 29 日

国立保健医療科学院長 殿

国立研究開発法人
機関名 国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 大津 欣也

次の職員の令和５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） 医療安全管理部・部長/心臓血管内科部門、肺循環科・特任部長

（氏名・フリガナ） 大郷 剛・オオゴウ タケシ

４．倫理審査の状況

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

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■ 未受講 □

６．利益相反の管理

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

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

令和６年４月１日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　学校法人川崎学園川崎医科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　　砂田　芳秀

次の職員の令和５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）　呼吸器内科学・主任教授

（氏名・フリガナ）　小賀　徹・オガ　トオル

４．倫理審査の状況

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

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6　年　　3　月　　29　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人東北大学

所属研究機関長　職　名　事業支援機構長

氏　名　　牛尾　則文

次の職員の令和５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）　　事業支援機構・教授

（氏名・フリガナ）　　小川　浩正・オガワヒロマサ

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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和６年　４月　１日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　順天堂大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　代田　浩之

次の職員の令和５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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

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

令和　6　年　　3　月　　29　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　公立陶生病院

所属研究機関長　職　名　　院長

氏　名　味岡　正純

次の職員の令和５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・アレルギー疾患内科　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）	■　□	■	公立陶生病院　医の倫理委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6　年　3　月　　15　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　北海道大学

所属研究機関長　職　名　総長

氏　名　寶金 清博

次の職員の令和５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・教授

（氏名・フリガナ）　　今野　哲・コンノ　サトシ

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）	■　□	■	北海道大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □　　受講

６．利益相反の管理

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

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

令和 6 年 3 月 1 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　鈴木　康裕

次の職員の令和５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）　　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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6　年　3　　月　25　　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　順天堂大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　代田　浩之

次の職員の令和５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）　　塩田　智美・シオタ　サトミ

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）	■　□	■	順天堂大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6　年　3　　月　　29　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５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）　　大学院医学系研究科臨床疫学・経済学・客員研究員

（氏名・フリガナ）　　城　大祐・ジョウ　タイスケ

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）	■　□	■	東京大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6年　3月　12日

国立保健医療科学院長　　殿

機関名　国立大学法人千葉大学

所属研究機関長　職　名　学長代理

氏　名　中谷　晴昭

次の職員の令和５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・講師

（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）	■　□	■	千葉大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6　年　3　月　1　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　鈴木　康裕

次の職員の令和５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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6年　3月　12日

国立保健医療科学院長　　殿

機関名　国立大学法人千葉大学

所属研究機関長　職　名　学長代理

氏　名　中谷　晴昭

次の職員の令和５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・教授

（氏名・フリガナ）　　鈴木　拓児・スズキ　タクジ

４．倫理審査の状況

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

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 3 月 27 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 善朗

次の職員の令和５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・臨床卓越教授

（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）	□ ■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□ ■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	□ ■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■ 未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6　年　3　　月　25　　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　順天堂大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　代田　浩之

次の職員の令和５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・客員教授

（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）	■　□	■	京都大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6　年　　3　月　　1　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　京都大学

所属研究機関長　職　名　　医学研究科長

氏　名　伊佐　正

次の職員の令和５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）	■　□	■	京都大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

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

令和　6年　3月　12日

国立保健医療科学院長　　殿

機関名　国立大学法人千葉大学

所属研究機関長　職　名　学長代理

氏　名　中谷　晴昭

次の職員の令和５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）　医学研究院・特任教授

（氏名・フリガナ）　　田邉　信宏・タナベ　ノブヒロ

４．倫理審査の状況

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

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　　6年　　3月　　27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　理事長

氏　名　高木　邦格

次の職員の令和５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）	■　□	■	京都大学医の倫理員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 ■　無 □（有の場合はその内容：「利益関係のある企業等の薬品・機器等の効能を証明するための研究を行うことがある」」と自己申告に対し「妥協性・公平性を疑われる余地の内容に十分な裏付けの下に行うこと」と「助言」があった。なお、助言は個人全体に関するものであり、当研究開発に関しては関連がない。

（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　6　年　　3　月　　1　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　京都大学

所属研究機関長　職　名　　医学研究科長

氏　名　伊佐　正

次の職員の令和５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・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）	■　□	■	京都大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

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

令和 6 年 3 月 15 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 寶金 清博

次の職員の令和５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）	■ □	■	北海道大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□ ■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	□ ■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■ 未受講 □

６．利益相反の管理

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

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

令和　6年　4月　9日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　自治医科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　永井良三

次の職員の令和５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）　外科学講座小児外科学部門・教授

（氏名・フリガナ）　照井慶太・テルイケイタ

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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

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

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

令和 6 年 3 月 4 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 善朗

次の職員の令和５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） 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）	■ □	■	東京女子医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□ ■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	□ ■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■ 未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6　年　3　月　27　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人信州大学

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５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）	■　□	■	信州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6　年　3　月　27　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人信州大学

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５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）	■　□	■	信州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 3 月 4 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 善朗

次の職員の令和５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） 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）	■ □	■	東京女子医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□ ■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	□ ■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■ 未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6　年　3　月　29　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　慶應義塾大学

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　伊藤　公平

次の職員の令和５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・特任教授

（氏名・フリガナ）　　山岸　敬幸・ヤマギシ　ヒロユキ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
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）	■　□	■	慶應義塾大学医学部	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	■　□	■	慶應義塾大学医学部	□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　6　年　3　月　1　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　鈴木　康裕

次の職員の令和５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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

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

令和　6　年　　3　月　　1　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　京都大学

所属研究機関長　職　名　　医学研究科長

氏　名　伊佐　正

次の職員の令和５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・特定准教授

（氏名・フリガナ）　　佐藤　晋・サトウ　ススム

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）	■　□	■	京都大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

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

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