

# 肺血栓塞栓症の慢性化機序・病態解析・治療戦略に関する研究

## 厚生労働科学研究における CTEPH

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の臨床研究・基礎研究は厚生労働科学研究を基盤としている。1975 年に「原発性肺高血圧症 (PPH) 調査研究班」が立ち上がり、2020 年の時点で「慢性呼吸器疾患・肺高血圧症調査研究班」として継続している。日本における研究班の経緯は、肺高血圧症 (PH) に関する WHO ワールドシンポジウムの開催と対比して考えると判りやすい。日本は世界の流れに追いつく形で研究が展開されてきている。第 1 回の PH に関する WHO ワールドシンポジウムは 1973 年に開催されたが、その後の研究展開が緩徐であり、第 2 回の開催は 1998 年であった。日本では、疫学調査研究班と協力して 1998 年に初めての全国疫学調査を施行、当時の疾患認識が低かったことを反映して、CTEPH の全国有病者数は 450 名と希少疾患であると推定された。その後、全国の CTEPH 関係者の継続的尽力があり、2022 年 (令和 4 年度) の時点では全国の患者数は 5,230 名となっている。

肺高血圧症に関する WHO World Symposium	「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症調査研究班」 (呼吸不全調査研究班)
1973年 第1回 ジュネーブ 原発性肺高血圧症 (PPH)	1975年 「原発性肺高血圧症 (PPH) 」 調査研究班が発足
1998年 第2回 エビアン	1998年「呼吸不全調査研究班」 PPH、特発性慢性肺血栓塞栓症-肺高血圧型： 治療給付対象疾患
2003年 第3回 ベニス 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	
2008年 第4回 ダナポイント	2009年「呼吸不全調査研究班」 PAH、CTEPHに名称変更
2013年 第5回 ニース	
2018年 第6回 ニース	2015年 PVOD/PCHが指定難病として追加

## 治療給付対象疾患の前提としての全国疫学調査

1998年

難治性呼吸器疾患患者数の推定

Diseases	Estimated no. of patients	95% confidence intervals
慢性血栓塞栓性肺高血圧症	450	360-530
原発性肺高血圧症	230	200-260
肥満低換気症候群	180	150-210
原発性肺胞低換気症候群	40	30-50
LCH (ランゲルハンス細胞組織球症)	160	140-180
若年性肺気腫	190	150-230

Tatsumi K, et al, Jap J Resp Dis. 36:1006,1998.

2014 年度～2019 年度の厚生労働科学研究 研究代表者を巽浩一郎が務め、Minds 認証の CTEPH の診療ガイドラインを日本肺高血圧・肺循環学会 (理事長：巽浩一郎) から発刊した。

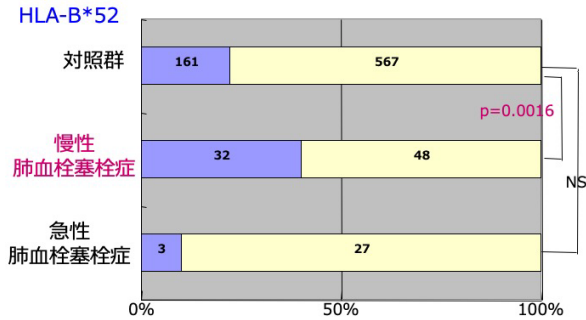


## 日本における CTEPH の臨床的特徴

千葉大学呼吸器内科における CTEPH の研究は 2004 年 天野慎也の PGI2 合成酵素遺伝子多型の研究から始まる (Respirology 2004;9:184-189)。その後、田邊信宏の臨床的特徴と HLA との関係 (Eur Respir J 2005;25:131-8)、ACE 遺伝子多型と予後の関係 (Circ J 2006;70:1174-9) と展開し、2008 年 重田文子が日本人 CTEPH の特徴をまとめた (Circ J 2008;72:2069-74)。日本人 CTEPH は欧米と比較して、女性に多い (男 1 : 女 1.7~3)、欧米と比べて急性例に対して慢性例の頻度が高い、血栓反復の症状が認められない潜伏型が多い、深部静脈血栓症 (DVT) の頻度が低いという結果であり、HLA-B52 陽性例が多いことから、日本人 CTEPH は血管炎型が多いと考えている。

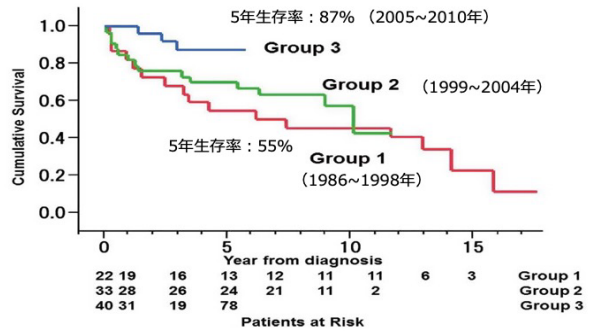
## 日本人CTEPHは血管炎型が多い

慢性肺血栓塞栓症とHLA-B52は関係あり



Shigeta A, et al. Circ J 72:2069,2008

## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) では ERAs / PDE5-I治療をうけた群の方が予後が良好

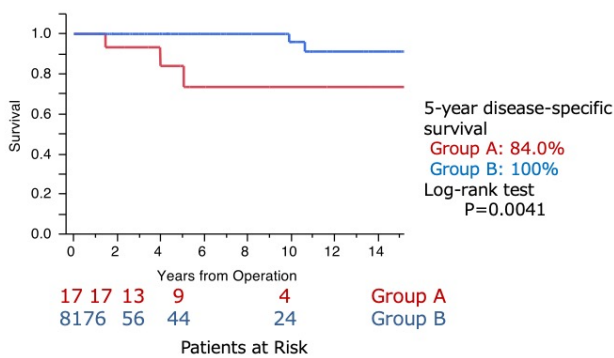


Nishimura R, et al. Circ J 77:2110,2013

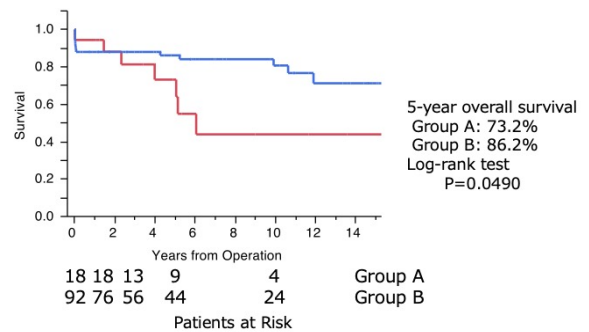
## CTEPH におけるフィブリノーゲン

CTEPH では fibrinogen- $\alpha$  遺伝子の 3'末端領域 (3'-UTR) の 28 塩基の deletion/insertion がその発症に関与する。fibrinogen- $\alpha$  遺伝子の発現は 3'-UTR の遺伝子多型と関係、miR-759 により制御されている (Human Genetics 2010;128:443-452)。矢野利章は CTEPH において fibrinogen- $\alpha$  chain fragment の増加を認めている (Circ J 2011;75:675-82)。加藤史照は CTEPH では術前フィブリノーゲン高値、プラスミノーゲン活性低値群 (図の A 群) の長期予後が悪いことを示した (Circ J 2014;78:1754-61)。

周術期生存例のPEA後 疾患特異的生存率



PEA後の全生存率 (周術期死亡・他病死を含む)



## CTEPH に対する PEA

CTEPH 治療で最初に確立した治療は血栓内膜摘除術 (PEA) であった。田邊信宏は、胸膜下領域血流良好例は PEA が著効するが、胸膜下領域の造影が悪い例は PEA 周術期死亡が多いことを認めた (Chest 2012;141:929-934)。

胸膜下領域血流良好例 69 歳男手術例 (手術著効例)

少なくとも1区域以上の胸膜下領域が造影される



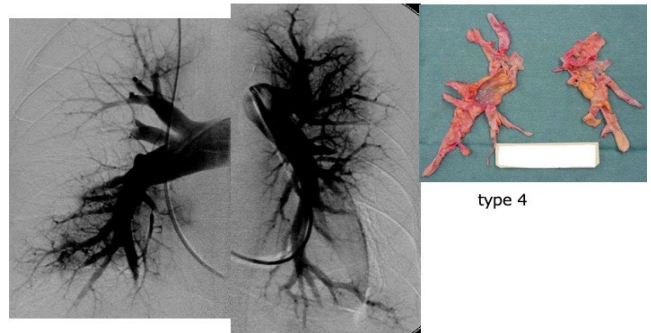
type 1

Ppa 73/23(41)mmHg CI 2.1 l/min/m<sup>2</sup> PVR 823 dyn · s · cm<sup>-5</sup>

Tanabe N, et al. Chest 2012;141:929-934

胸膜下領域血流不良例 64 歳 男性手術例 (周術期死亡例)

胸膜下領域が、わずかに造影される、またはすべての領域で造影されない



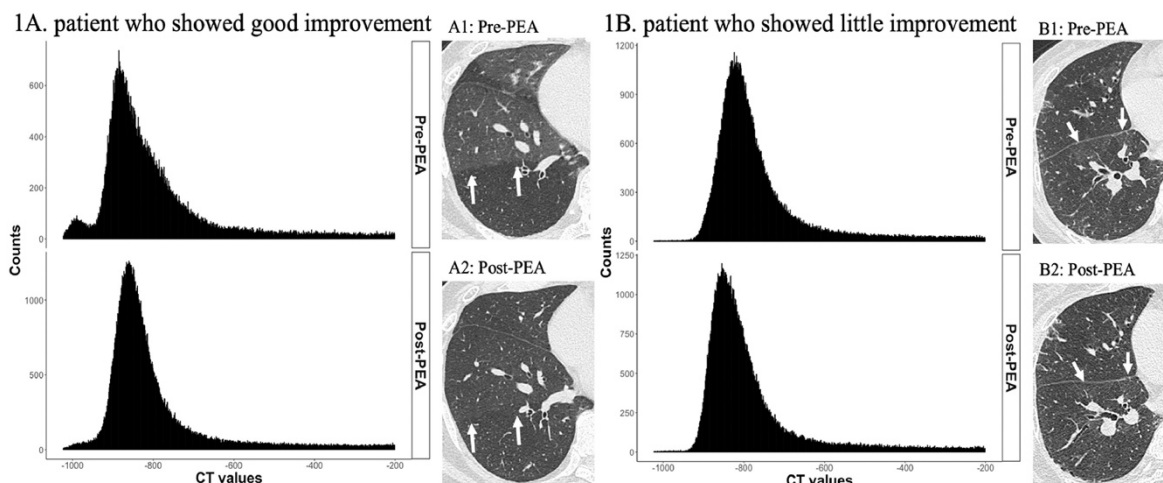
type 4

Ppa 111/36(62)mmHg CI 3.11 l/min/m<sup>2</sup> PVR 1414 dyn · s · cm<sup>-5</sup>

Tanabe N, et al. Chest 2012;141:929-934

真田喬行らは、CTEPH 患者における気管支動脈径と PEA 後の再灌流性肺水腫 (RPE) の関連について検討した。2014 年に中国の Gan らが PEA 術前の気管支動脈塞栓が RPE の発症を抑制しうると報告している。一方、CTEPH に認められる気管支動脈拡張は、肺の虚血を回避する役割があること、血流再開時の虚血再灌流障害を和らげる効果があることが動物実験からは示唆される。気管支動脈拡張と RPE の発症の関連があると考えられているが、実際には両者の関連について直接検討した基礎データはない。そこで、気管支動脈断面積 (TABAs) の計測とともに、気管支動脈径 (mean BA diameter) の 2 つの指標を用い、RPE の発症・重症度との関連を検討した。結果としては気管支動脈の拡張度と RPE の発症・重症化とは関連を認めなかった。術前に気管支動脈を塞栓を行う意義については未だ議論の余地があり、さらなる検討が必要である (Pulm Circ 2020;10:1-5)。

PEA は CTEPH においては有用な外科的治療である。CT 検査は右心カテほど侵襲的でなく、肺血栓塞栓症における形態学的変化を評価しうる。また CT は肺血流の局所不均等を評価するには良い道具である。そこで PEA 前後における CT imaging が疾患重症度および肺血流変化を反映しうるかどうかを放射線科の西山晃らと共同研究を施行した。CTEPH で PEA を受けた 58 名の患者を対象として、CT texture analysis (CTTA) を用いて肺血流の不均等を検討した。肺血流の不均等を反映する CTTA による CT imaging は肺動脈圧と関係していた。PEA 後の遺残肺高血圧症において、Kurtosis, skewness, uniformity は有意に低く、entropy は有意に高かった。PEA を受けた CTEPH 患者に於いて CTTA 法を用いた CT 評価により肺血流の不均等性を検出しえた。



CTEPH における PEA 後の残存肺高血圧症 (PH) は長期予後には悪い影響を与える。PH に対する内科治療、BPA が PEA 後の残存 PH を改善しうるかどうかを検討した。2011 年から 2019 年までに施行した PEA 生存者 80 名を対象として後方視的な検討を心臓血管外科 石田敬一先生らと共同研究を行った。PEA 1 ヶ月後、30 名は mPAP  $\geq$  25mmHg の PH を呈しており、その中の 23 名は PH 内科治療を、9 名は BPA を行っていた。経過観察中に 11 名の患者は死亡、8 名は残存 PH が継続していた。死亡者は、PEA 1 ヶ月後から 1 年後での mPAP の低下幅が小さく、1 年後の mPAP 値が高値を呈していた。PEA 後の長期死亡に関して、内科的治療を施しても残存 PH の程度が強い症例が予後が悪いことが示された (Pulm Circ 2023;13(2):e12215)。

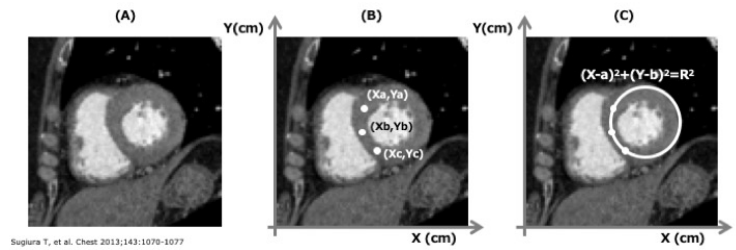
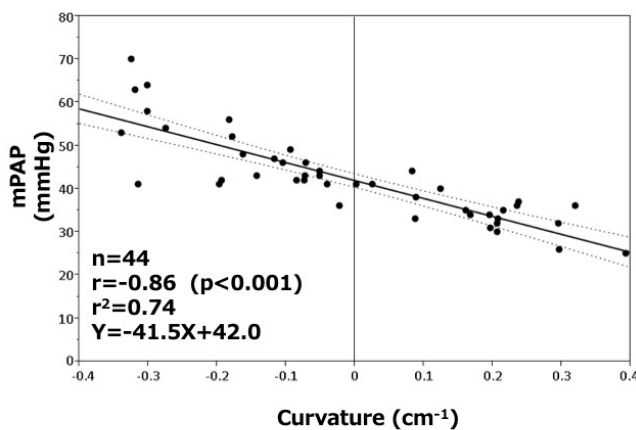
### CTEPH における %CSA < 5

CTEPH におけるコンピュータ断層撮影 (CT) による %CSA < 5 (肺の総面積に対する面積が 5mm<sup>2</sup> 未満の肺血管の割合) の臨床的意義に関して、杉浦寿彦、笠井大らが検討した。%CSA < 5 が CTEPH 患者の肺血行動態にどの程度関係しているかは不明であり、肺動脈内膜摘除術 (PEA) が %CSA < 5 に及ぼす影響も不明である。そこで、CTEPH 患者における %CSA < 5 の臨床的意義を評価した。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  $\pm$  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。%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 は中枢部血栓を伴う 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 (Pulm Circ 2023;13:e12287)。

### CTEPH における右室圧排

杉浦寿彦は心電図同期造影胸部 CT 技術を発展させ、CTEPH における心室中隔の右室への圧排を曲率半径から算出、平均肺動脈圧の推定に有用であることを示した (Chest 2013;143:1070-1077)。さらに杉浦、笠井らは CTEPH に対する PEA 施行前後で ECG-gated 320 slice multidetector CT にて心室中隔カーブの変化を検討した。PEA 前後での右心カテーテルにて肺血行動態を評価した。また収縮期・拡張期において心室中隔の曲率半径を計算した。収縮期の心室中隔の曲率半径は肺血行動態の変化と関係していたが、拡張期の心室中隔の曲率半径は肺血行動態の変化と関係していなかった (Pulm Circ 2020;10:2045894019897502)。



Sugiura T, et al. Chest 2013;143:1070-1077

### CTEPH 内科的治療 ～セレキシバグ CTEPH への適応拡大～

内科的治療薬が出現、CTEPH はエンドセリン受容体拮抗薬 (ERAs)、フォスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (PDE-5I) による内科的治療、血栓内膜摘除術 (PEA)、BPA の発展と合わせて、経年的に改善してきていることを西村倫太郎が総括した (Circ J 2013;77:2110-2117)。

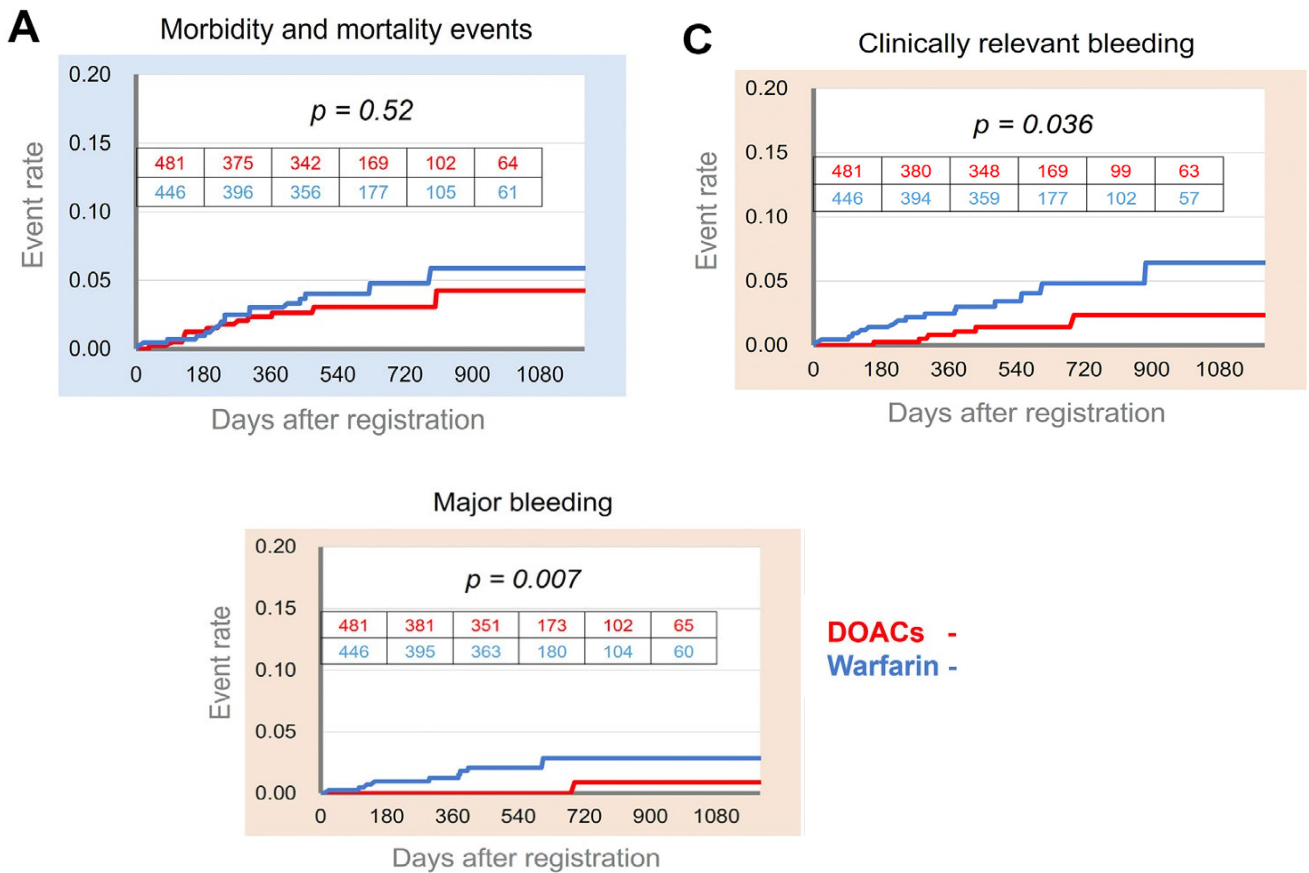
CTEPH に対する薬物療法の選択肢は限定されている。肺動脈性肺高血圧症に対して既に適用となっている経口プロスタサイクリン受容体作動薬であるセレキシバグが CTEPH 治療に有用であるか否かを検討した phase III 試験。78 名の日本人 CTEPH 患者 (手術適応なし、PEA/BPA 後も PH が持続/再発) を対象として多施設共同ランダム化比較試験を実施した。Primary endpoint は 20 週での PVR 変化、Secondary endpoint は他の肺循環指標、6MWD、Borg scale、WHO-FC での息切れの変化、EuroQol five-dimension five-level tool による QOL、NT-proBNP とした。PVR はセレキシバグ投与群で 98.2 dyn · s · cm<sup>-5</sup> の低下、プラセボ群で 4.6 dyn · s · cm<sup>-5</sup> の低下であり、P=0.006 でセレキシバグ投与群にて有意な低下を認められた。心係数と Borg scale は有意に改善した。セレキシバグ投与群の有害事象は PGI2 投与に伴う一般的な事象であった。CTEPH 患者 (手術適応なし、PEA/BPA 後も PH が持続/再発) に対してセレキシバグは運動耐容能の改善は認めなかったが、PVR の改善を認めた (Eur Respir J 2022;60:2101694)。

### CTEPH KABUKI trial ～ワルファリンに対する DOAC の非劣性～

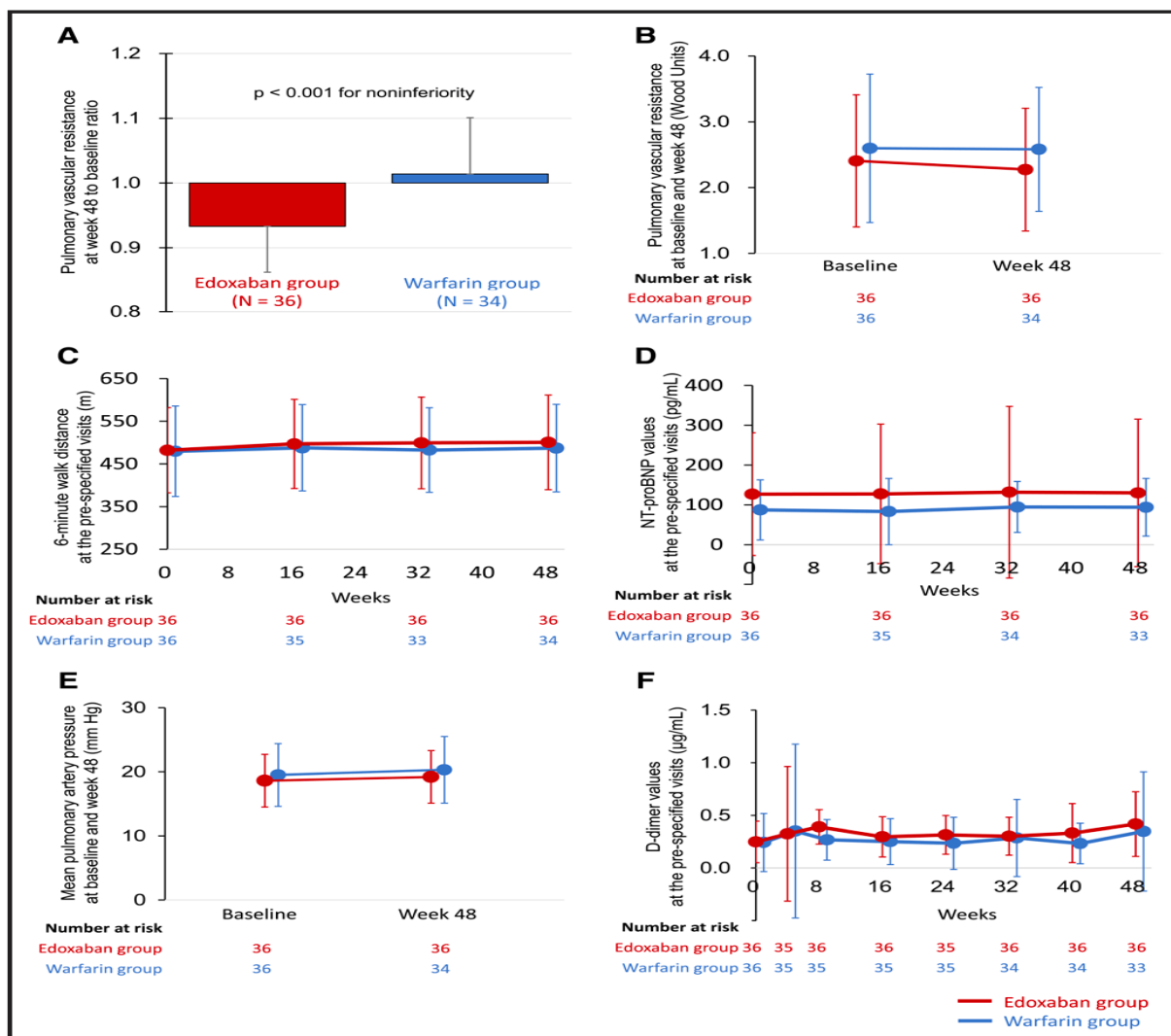
CTEPH に対しては生涯ワルファリン治療を継続する必要がある。しかしワルファリン治療には有害事象がつきものである。近年 DOACs が開発され、心房細動、静脈血栓症に対する有用性が認められている。そこで CTEPH 症例を対象として DOACs の一つであるエドキサバンがワルファリン投与と比較して非劣勢であることを証明するための KABUKI trial を企画した (BMJ Open 2022;12:e061225)。



CTEPH AC Registry は CTEPH に対する経口抗凝固薬 DOACs とワルファリンの安全性、有用性を検討した前向きな日本におけるコホート研究である。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。Primary outcome は、全死亡を含む死亡率、有害事象発症率、肺血管拡張薬の追加投与、救命のための再灌流治療とした。安全性は出血事象に注目した。927 名の患者がリクルートされた。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 (J Thromb Haemost 2023;21(8):2151-2162)。



CTEPH では生涯ビタミン K 拮抗薬であるワルファリンによる抗凝固療法が、肺血栓塞栓症の再発、CTEPH の増悪予防として推奨されている。しかし CTEPH に対する経口抗凝固薬に関するランダム化比較試験は実施されていない。KABUKI 試験は Xa 阻害薬であるエドキサバンのワルファリンに対する非劣性を証明するための、医師主導、多施設、単盲検ランダム化第 3 相試験である。研究デザインとプロトコールは上記したように BMJ Open 2022;12(7):e061225 に公表済みである。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を組み入れた。BPA/PEA 施行済、PAH 治療薬を使用中の患者も組み入れた。ワルファリンによる治療は日本の基準に従い INR 1.5~2.5 になるようにした。エドキサバンの投与量は静脈血栓症に対する投与量と同じとして、体重により異なる設定とした (60kg 以上では 60mg、60kg 未満では 30mg)。Primary Outcome は 48 週後の PVR 変化として、Secondary Outcome は CTEPH の臨床的悪化 (死亡、CTEPH 関連入院、肺血流再開のための緊急治療、肺血管拡張薬の開始ないしは投与量増加、WHO-FC の変化なしの 6MWD の 15%以上の低下)、WHO-FC、6MWD、NT-proBNP とした。静脈血栓症徴候、D-dimer 値は探索的アウトカム指標とした。安全性は臨床的に明らかな出血とした。49 週後の結果として、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 (Circulation. 2024;149(5):406-409)。



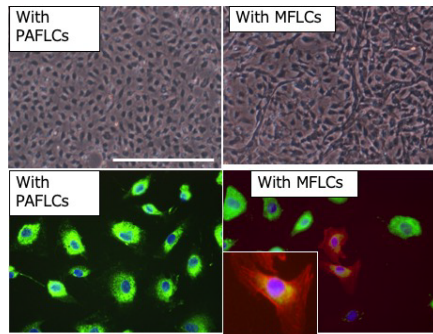
### CTEPH AC Registry

2018~2023年の日本におけるCTEPH ACレジストリーにおいて、BPAおよびPEAの結果を検証した。未治療の患者群（BPA 313例、PEA 56例）とすでに治療終了した患者群（BPA 561例、PEA 129例）に分けて検討した。死亡率、併存症発症率は同等であり、WHO-FC、6MWD、mPAP低下も同等であった。eGFRで評価した腎機能はBPA群で改善を認めた（JACC Asia 2024;4(8):577-589）。

## CTEPH 血栓内膜摘除組織研究

CTEPH 患者の血栓内膜摘除組織には、筋線維芽様細胞 (MFL) と内皮様細胞 (EL) が存在している (Int J Cardiol 2012;159:119-127)。内皮様細胞 (EL) は間葉系マーカー (Vimentin) と内皮マーカー (Factor VIII) が陽性であり、筋線維芽様細胞 (MFL) は間葉系マーカー (Vimentin) と平滑筋マーカー ( $\alpha$ -SMA) が陽性であり、異なる細胞形質を有している。坂尾誠一郎は、CTEPH 血栓の新生内膜組織では、筋線維芽様細胞の移行・分化、前駆細胞からの分化があり、過剰な増殖を起こしていると推測している (Respir Res 2011;12:109-125)。

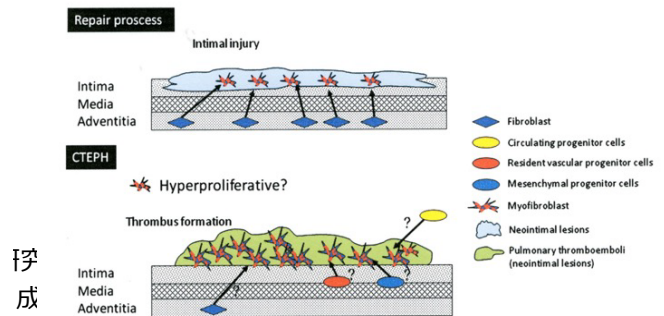
筋線維芽様細胞 (MFLCs) と同時培養した正常肺動脈末梢血管内皮細胞は、内皮間葉転換を呈した。



Factor VIIIと $\alpha$ SMAのco-expression

PAFLCs : pulmonary arterial fibroblast-like cells; MFLCs : myofibroblast-like cells;  
ELCs : endothelial-like cells

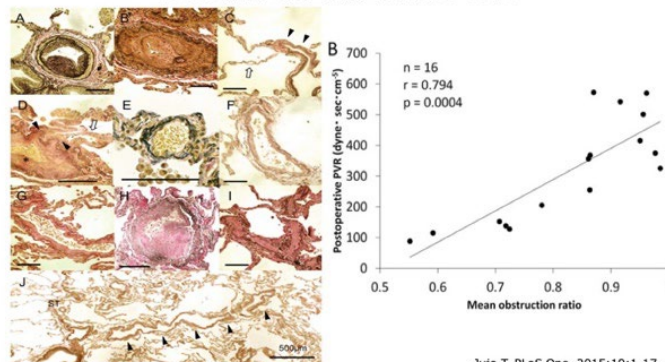
CTEPH血栓の新生内膜組織では筋線維芽様細胞の移行・分化、前駆細胞からの分化があり過剰な増殖を起こす



Sakao S, et al. Respir Res 2011;12:109-125.

## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) における末梢肺血管病変の検討

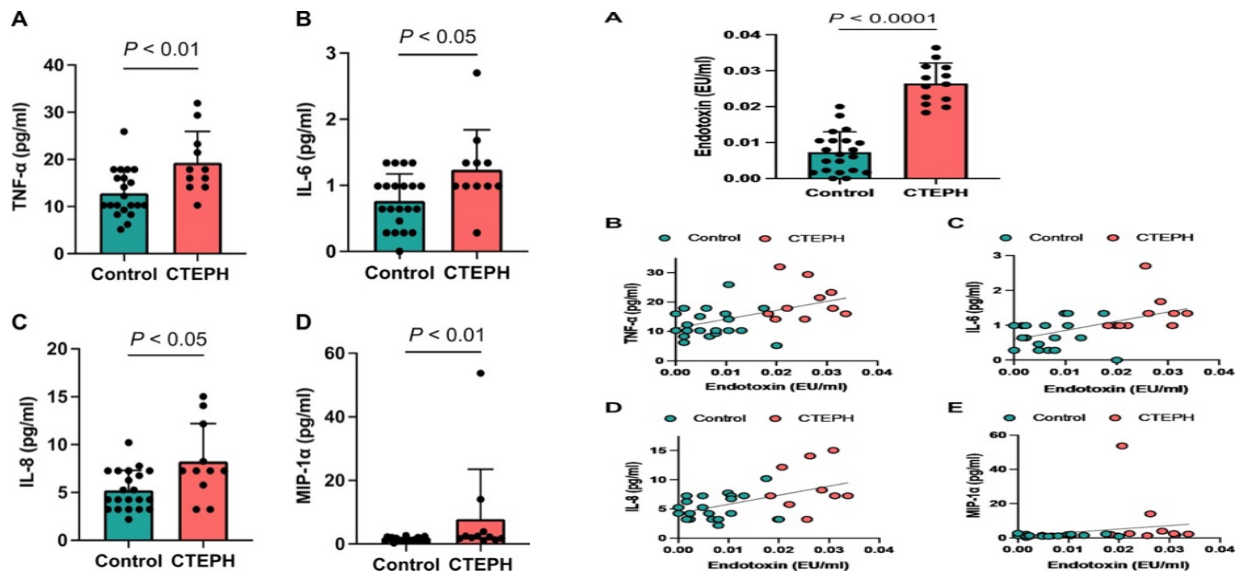
CTEPHでは中枢側の血栓以外に、末梢肺血管の構造改変が生じており、肺高血圧症の成立に関与していた



Juho T. PLoS One. 2015;10:1-17

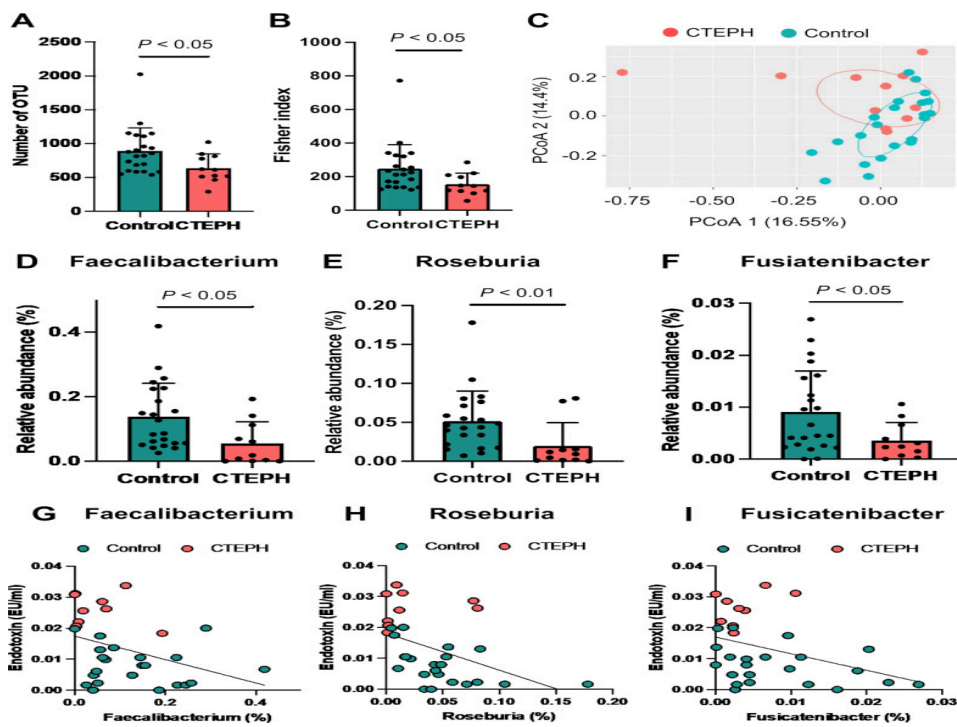
## CTEPH 病態形成における腸管細菌叢の関与

CTEPH の病因に慢性炎症が関与していると想定されているが、その機序は不明である。近年、PAH 患者および PAH モデル動物において腸管細菌叢が変化していることが報告されている。そこで真田喬行らは、CTEPH 患者において腸管細菌叢の変化の特徴を明らかにして、それが CTEPH の炎症病態と関係しているかどうかを検討した。11名のCTEPH患者および22名の健常者便サンプルを収集した。リボソーム16S rRNA 遺伝子、炎症性サイトカインおよびエンドトキシンレベルを評価した。血清 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、interleukin (IL)-6、IL-8、macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\alpha$  は CTEPH 患者で上昇していた。血漿エンドトキシンレベルは CTEPH 患者で上昇しており、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、and MIP-1 $\alpha$  levels と正の相関関係を認めた。腸管細菌叢のリボソーム16S rRNA 遺伝子は PCA 解析で CTEPH 患者は健常者と明らかな差異を認め、CTEPH 患者腸内細菌叢 alpha-diversity の減少を認めた。腸内細菌叢を予測する random forest analysis では 80.3%の accuracy を示した。CTEPH 患者腸内細菌叢の組成は健常者と異なり、炎症性サイトカインおよびエンドトキシンレベルとの関係を認めた (BMC Pulm Med 2022;22:138)。



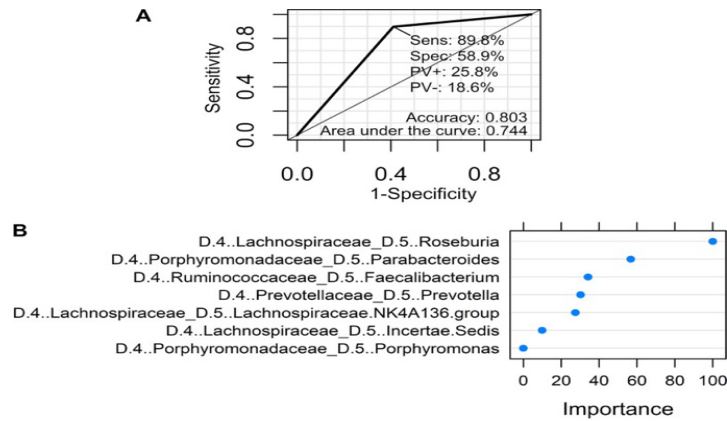
CTEPH 血清炎症性サイトカイン

CTEPH 血漿エンドトキシンとサイトカインの関係



腸管細菌叢のリボソーム 16S rRNA 遺伝子は PCA 解析で CTEPH 患者は健常者と差異を認め、CTEPH 患者腸内細菌叢 alpha-diversity の減少を認めた





腸内細菌叢を予測する random forest analysis

### CTEPH 末梢血中の血管内皮前駆細胞 (EPCs)

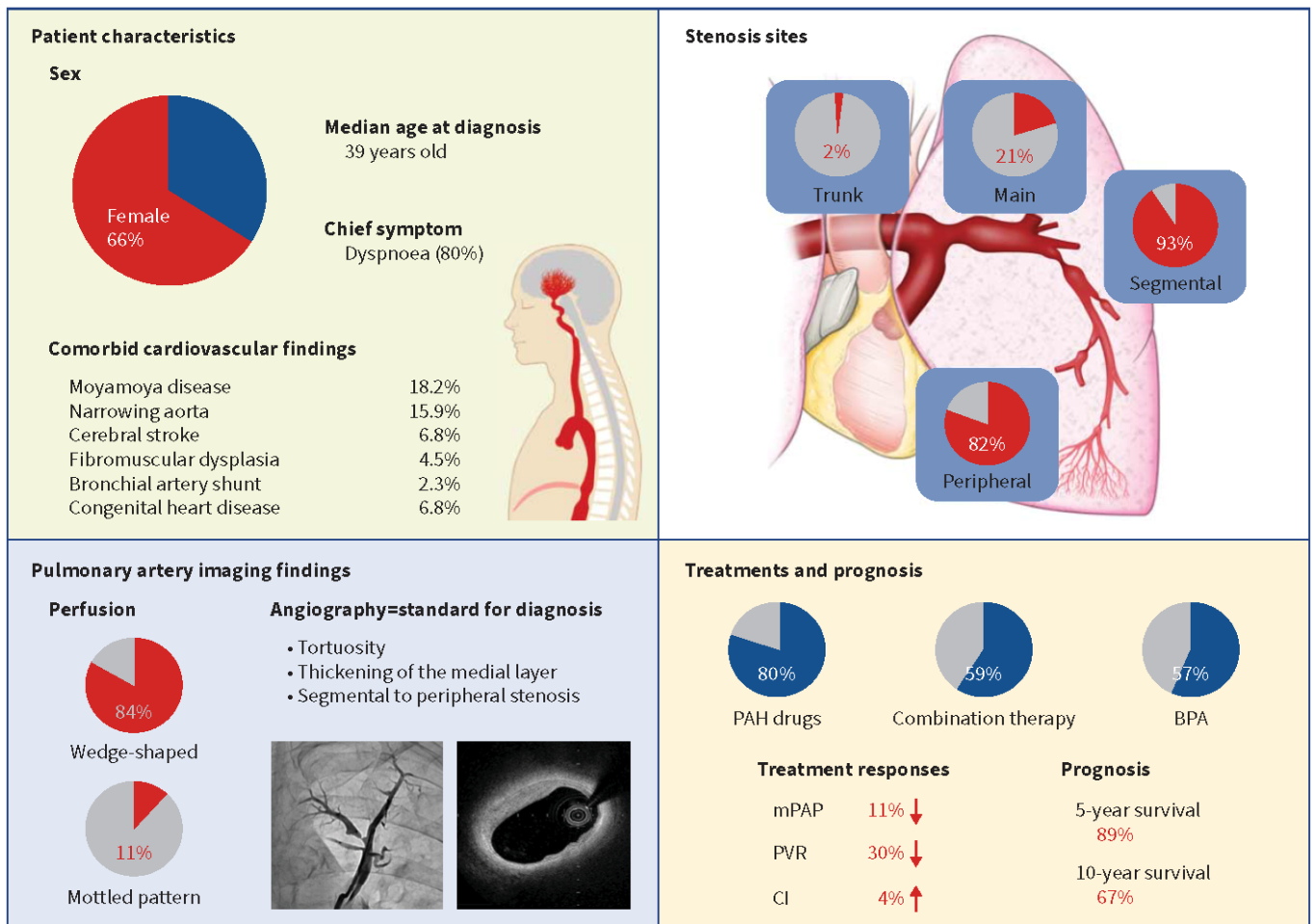
CTEPH は器質化血栓と末梢肺動脈のリモデリングにより肺高血圧症をきたす難治性疾患で、肺動脈リモデリングには内皮機能不全に伴う不完全な血管新生が関与するとされる。末梢血中の血管内皮前駆細胞 (EPCs) は骨髄から誘導され、内皮細胞に分化し血管新生に関与するとされるが、CTEPH における役割は不明である。よって CTEPH における EPCs の病態関与を解明することを目的とした。EPCs (末梢血単核球中の CD34<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>/CD399<sup>+</sup>細胞として定義) 数をフローサイトメトリーにて定量化した。末梢血単核球を fibronectin coated dish で培養し定着した細胞を EPCs とし、EPCs ないし EPCs の conditioned medium をヒト肺微小血管内皮細胞 (hPMVEC) と培養し内皮機能を評価した。さらに hPMVECs を sGC で直接刺激し、EPCs を介した内皮機能と比較検討した。Riociguat を投与されていた群は末梢血中の EPCs 数が有意に多かった。tube formation および wound healing assay で Riociguat 群は hPMVEC の機能亢進を認め、EPCs の機能亢進は sGC による直接刺激より顕著であった。Riociguat は末梢血中の EPCs を増加させ、EPCs を経由し内皮細胞機能を亢進させることで CTEPH における血管内皮機能不全を修復させうることを示唆された (Int J Cardiol 2020;299:263-270)。

### 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」の日本における実態をまとめた。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。そこで、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た。患者背景、右心カテーテル検査所見、肺動脈画像所見、施行された治療を中心に総括した。20 施設から 44 症例が集計され、平均年齢 39 歳 (29~57 歳)、女性割合 66%であった。区域性狭窄が 93%に、末梢肺動脈狭窄が 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。57%の症例にカテーテル治療が施行されていた。右心カテーテル検査所見では、治療により平均肺動脈圧および肺血管抵抗の改善を認めていた。3 年、5 年、10 年生存率は 98%、89%、67%であった。

「成人発症特発性末梢性肺動脈狭窄症 PPS」では局所性、末梢性肺動脈狭窄を認めた。重症肺高血圧症を呈していたが、PAH 治療薬およびカテーテル治療により病態改善を認めた症例もあった (Eur Respir J 2023;62:2300763)。



### CTEPH における睡眠呼吸障害

CTEPH 患者において睡眠呼吸障害が PH の成立に関与しているかどうかは不明である。そこで内藤亮らは、CTEPH における全身性炎症の程度と共に、肺血行動態、睡眠呼吸障害に関して検討した。WatchPAT 200 を用いて睡眠検査を施行した。IPAH と比較して、CTEPH では睡眠呼吸障害を認めた。CTEPH では TNF- $\alpha$  レベルが高く、睡眠時の低酸素血症は血清 TNF- $\alpha$  レベルの予測因子となっていた (Intern Med 2020;59:1819-1826)。

### CTEPH における閉塞性換気障害の併存

CTEPH における閉塞性換気障害が血管障害の程度と関係しているかどうか不明である。CT 血管造影で評価した血管閉塞病変の程度が %FEV1 と関係していた。PEA を受けた CTEPH 患者の一部に閉塞性換気障害の改善が認められた。CTEPH の血管障害はスパイロメトリーにおける閉塞性換気障害と関係していた。因果関係の機序は不明であるが、肺血管障害と気道病変の関係は今後検討すべき課題と考えられた (BMC Pulm Med 2021;21:407)。

### 【CTEPH】

1. Amano S, Tatsumi K, Tanabe N, Sakao S, Kasahara Y, Kurosu K, Igari H, Takiguchi Y, Kasuya Y, Kimura S, Kuriyama T. Polymorphism of the promoter region of prostacyclin synthase gene in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respirology 2004;9:184-189.
2. Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, Takahashi M, Shibata H, Yasunami M, Kuriyama T. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. Eur Respir J 2005;25:131-8.

3. Tanabe N, Amano S, Tatsumi K, Kominami S, Igarashi N, Shimura R, Matsubara H, Kasahara Y, Takiguchi Y, Kuriyama T. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2006;70:1174-9.
4. Yasui T, Tanabe N, Terada J, Yanagawa N, Shimizu H, Matsubara H, Hoshino S, Fujikawa A, Mizuno S, Yatomi M, Sakao S, Uruma T, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T. Multidetector-row computed tomography management of acute pulmonary embolism. *Circ J* 2007;71:1948-1954.
5. Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, Sakao S, Uruma T, Shimizu H, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Nakajima N, Kuriyama T. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2008;72:958-965.
6. Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, Hoshino S, Maruoka M, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Masuda M, Kuriyama T. Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan. *Circ J* 2008;72:2069-74.
7. Shimizu H, Tanabe N, Terada J, Masuda M, Sakao S, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T. Dilatation of bronchial arteries correlates with extent of central disease in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2008;72:1136-41.
8. Chen Z, Nakajima T, Tanabe N, Hinohara K, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K, Inoue Y, Kimura A. Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Human Genetics* 2010;128:443-452.
9. Uehara M, Tanabe N, Funabashi N, Takaoka H, Ikari J, Toyama S, Shimizu H, Hoshino S, Sugiura T, Saito M, Kawata N, Matsuura Y, Kuriyama T, Tatsumi K, Komuro I. Detailed distribution of acute pulmonary thromboemboli; Direct evidence for reduction of acquisition length and radiation dose for triple rule-out CT angiography. *Int J Cardiol* 2011;147:234-238.
10. Yano T, Sogawa K, Umemura H, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe N, Koderu Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Nomura F. Serum level of fibrinogen- $\alpha$  chain fragment increases in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2011;75:675-82.
11. Sakao S, Hao H, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Tatsumi K. Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respir Res* 2011;12:109-125.
12. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012;141:929-934.
13. Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K. Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2012;159:119-127.
14. Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, Tatsumi K. Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. *Int J Oncol* 2012;41:701-711.
15. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:321-326.
16. Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;165:474-477.

17. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice computed tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:1070-1077.
18. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2013;77:2110-2117.
19. Jujo T, Sakao S, Tsukahara M, Kantake S, Maruoka M, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K. The role of matrix metalloproteinase in the intimal sarcoma-Like Cells derived from endarterectomized tissues from a chronic thromboembolic pulmonary hypertension patient. *PLOS ONE* 2014;9:e87489.
20. Kato F, Tanabe N, Urushibara T, Kasai H, Takeuchi T, Sekine A, Suda R, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Association of plasma fibrinogen and plasminogen with prognosis of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2014;78:1754-61.
21. Kasai H, Sugiura T, Tanabe N, Sakurai Y, Yahaba M, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Electrocardiogram-gated 320-slice multidetector computed tomography for the measurement of pulmonary arterial distensibility in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLOS ONE* 2014;9:e111563.
22. Kuroda F, Tanabe N, Igari H, Sakurai T, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Tatsumi K. Nontuberculous mycobacterium diseases and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Intern Med* 2014;53:2273-9.
23. Inagaki T, Terada J, Tanabe N, Kawata N, Kasai H, Sugiura T, Shigeta A, Asano Y, Murata A, Tsushima K, Tada Y, Sakao S, Tatsumi K. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A preliminary study. *Respir Investig* 2014;52:357-64.
24. Naito A, Tanabe N, Jujo T, Shigeta A, Sugiura T, Sakao S, Ishida K, Tatsumi K. Pentraxin3 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a new biomarker for screening from remitted pulmonary thromboembolism. *PLoS ONE* 2014;9:e113086.
25. Sakao S, Miyauchi H, Voelkel NF, Sugiura T, Tanabe N, Kobayashi Y, Tatsumi K. Increased right ventricular fatty acid accumulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1465-1472.
26. Jujo T, Sakao S, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K. Evaluation of the microcirculation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: The impact of pulmonary arterial remodeling on postoperative and follow-up pulmonary arterial pressure and vascular resistance. *PLoS ONE* 2015;10:e0133167.
27. Kasai H, Matsumura A, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Ema R, Sakurai Y, Yahaba M, Matsuura Y, Kawata N, Sakao S, Tatsumi K. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by echocardiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig* 2015;53:210-216.
28. Urushibara T, Tanabe N, Suda R, Kato F, Kasai H, Takeuchi T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Effects of surgical and medical treatment on quality of life for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2015;79:2696-2702.
29. Sakao S, Daimon M, Voelkel NF, Miyauchi H, Jujo T, Sugiura T, Ishida K, Tanabe N, Kobayashi Y, Tatsumi K. Right ventricular sugars and fats in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2016;219:143-149.
30. Jujo T, Tanabe N, Sakao S, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Kato F, Takeuchi T, Sekine A, Nishimura R, Sugiura T, Shigeta A, Masuda M, Tatsumi K. Severe pulmonary arteriopathy is associated with persistent hypoxemia after pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS ONE* 2016;11:e0161827.



31. Kasai H, Matsumura A, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Tamamoto K, Miwa H, Ema R, Sakao S, Tatsumi K. Mean pulmonary artery pressure using echocardiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2016;80:1259-1264.
32. Kato F, Tanabe N, Ishida K, Suda R, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Coagulation-fibrinolysis system and postoperative outcomes of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2016;80:970-979.
33. Jujo-Sanada T, Tanabe N, Sakao S, Sugiura T, Sekine A, Nishimura R, Suda R, Naito A, Miwa H, Yamamoto K, Sasaki A, Matsumura A, Ema R, Kasai H, Kato F, Tatsumi K. The anticoagulant effects of warfarin and the bleeding risk associated with its use in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension at a specialist center in Japan: a retrospective cohort study. *Pulm Circ* 2017;7:684-691.
34. Suda R, Tanabe N, Ishida K, Kato F, Urushibara T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Prognostic and pathophysiological marker for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of diffusing capacity for carbon monoxide at diagnosis. *Respirology* 2017;22:179-186.
35. Kasai H, Tanabe N, Fujimoto K, Hoshi H, Naito J, Suzuki R, Matsumura A, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Mosaic attenuation pattern in non-contrast computed tomography for the assessment of pulmonary perfusion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig* 2017;55:300-307.
36. Ema R, Sugiura T, Kawata N, Tanabe N, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. The dilatation of main pulmonary artery and right ventricle observed by enhanced chest computed tomography predict poor outcome in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Radiol* 2017;94:70-77.
37. Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Sasaki A, Matsumura A, Ema R, Kasai H, Kato F, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respir Investig* 2017;55:270-275.
38. Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, Tamura Y, Tsujino I, Ogawa A, Sakao S, Nishizaki M, Ishida K, Ichimura Y, Yoshida M, Tatsumi K. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review. *Respir Investig* 2018;56:332-341.
39. Miwa H, Tanabe N, Jujo T, Kato F, Anazawa R, Yamamoto K, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Suda R, Sugiura T, Sakao S, Ishida K, Masuda M, Tatsumi K. Long-term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension at a single Japanese pulmonary endarterectomy center. *Circ J* 2018;82:1428-1436.
40. Inagaki T, Terada J, Yahaba M, Kawata N, Jujo T, Nagashima K, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Heart rate and oxygen saturation change patterns during 6-min walk test in subjects with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Care* 2018;63:573-583.
41. Sanada TJ, Tanabe N, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Sakao S, Suda R, Kasai H, Nishimura R, Sugiura T, Shigeta A, Taniguchi Y, Masuda M, Tatsumi K. Involvement of pulmonary arteriopathy in the development and severity of reperfusion pulmonary endarterectomy. *Pulm Circ* 2019;9:2045894019846439.
42. Sanada TJ, Sakao S, Naito A, Ishibashi-Ueda H, Suga M, Shoji H, Miwa H, Suda R, Iwasawa S, Tada Y, Ishida K, Tanabe N, Tatsumi K. Characterization of pulmonary intimal sarcoma cells isolated from a surgical specimen: In vitro and in vivo study. *PLoS ONE* 2019;14:e0214654.
43. Naito A, Hiwasa T, Tanabe N, Sanada TJ, Sugiura T, Shigeta A, Terada J, Takizawa H, Kashiwado K, Sakao S, Tatsumi K. Elevated levels of autoantibodies against EXD2 and PHAX in the sera of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS ONE* 2019;14:e0211377.

44. Tajima H, Kasai H, Tanabe N, Sugiura T, Miwa H, Naito A, Suda R, Nishimura R, Sanada TJ, Sakao S, Tatsumi K. Clinical characteristics and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and a concomitant psychiatric disorder. *Pulm Circ* 2019;9:2045894019836420.
45. Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2020;299:263-270.
46. Saito T, Kasai H, Sugiura T, Takahashi Y, Tajima H, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Effects of pulmonary endarterectomy on pulmonary hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, evaluated by interventricular septum curvature. *Pulm Circ* 2020;10:2045894019897502.
47. Ikubo Y, Sanada TJ, Tanabe N, Naito A, Shoji H, Nagata J, Kuriyama A, Yanagisawa A, Kobayashi T, Yamamoto K, Kasai H, Suda R, Sekine A, Sugiura T, Shigeta A, Ishida K, Sakao S, Masuda M, Tatsumi K. The extent of enlarged bronchial arteries is not correlated with the development of reperfusion pulmonary edema after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2020;10:1-5.
48. Naito A, Sakao S, Terada J, Iwasawa S, Jujo Sanada T, Suda R, Kasai H, Sekine A, Nishimura R, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Tatsumi K. Nocturnal hypoxemia and high circulating TNF-alpha levels in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Intern Med* 2020;59:1819-1826.
49. Shigeta A, Tanabe N, Naito A, Yokota H, Kato F, Sanada TJ, Sakao S, Ishida K, Masuda M, Tatsumi K. Preoperative soluble cluster of differentiation 40 ligand level is associated with outcome of pulmonary endarterectomy. *JTCVS Open*. 2021;8:618-629.
50. Matsumura A, Shigeta A, Kasai H, Yokota H, Terada J, Yamamoto K, Sugiura T, Matsumura T, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Interventricular septal curvature as an additional echocardiographic parameter for evaluating chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A single-center retrospective study. *BMC Pulm Med*. 2021;21:328.
51. Yanagisawa A, Naito A, Sanada TJ, Tanabe N, Ishida K, Matsumiya G, Suda R, Kasai H, Sekine A, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K, Suzuki T. Vascular involvement in chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with spirometry obstructive impairment. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):407.
52. Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, Sakao S, Abe K, Matoba S, Motoki H, Takama N, Ako J, Ikeda Y, Joho S, Maki H, Saeki T, Sugano T, Tsujino I, Yoshioka K, Shiota N, Tanaka S, Yamamoto C, Tanabe N, Tatsumi K. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2022;60:2101694.
53. Ikubo Y, Sanada TJ, Hosomi K, Park J, Naito A, Shoji H, Suda R, Sekine A, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Mizuguchi K, Kunisawa J, Suzuki T, Tatsumi K. Altered gut microbiota and its association with inflammation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A single-center observational study in Japan. *BMC Pulm Med* 2022;22:138.
54. Nishiyama A, Kawata N, Yokota H, Hayano K, Matsuoka S, Shigeta A, Sugiura T, Tanabe N, Tatsumi K, Suzuki T, Uno T. Heterogeneity of lung density in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Acad Radiol* 2022;S1076-6332(22)00141-6.
55. Hosokawa K, Abe K, Kishimoto J, Kobayakawa Y, Todaka K, Tamura Y, Tatsumi K, Inami T, Ikeda N, Taniguchi Y, Minatsuki S, Murohara T, Yasuda S, Fukuda K, Tsutsui H. Efficacy and safety of edoxaban in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: protocol for a multicentre, randomised, warfarin-controlled, parallel group trial - KABUKI trial. *BMJ Open*. 2022;12:e061225.
56. 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;53(3):369-378.

57. 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;13(2):e12215.
58. 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.
59. Tamura Yudai, Tamura Yuichi, 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;62:2300763.
60. 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(5):406-409.
61. Masaki K, Hosokawa K, Funakoshi K, Taniguchi Y, Adachi S, Inami T, Yamashita J, Ogino H, Tsujino I, Hatano M, Yaoita N, Ikeda N, Shimokawahara H, Tanabe N, Kubota K, Shigeta A, Ogihara Y, Horimoto K, Dohi Y, Kawakami T, Tamura Y, Tatsumi K, Abe K; CTEPH AC Registry Study Group. Outcomes of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty and pulmonary endarterectomy. *JACC Asia* 2024;4(8):577-589.
62. Nakamura J, Tsujino I, Masaki K, Hosokawa K, Funakoshi K, Taniguchi Y, Adachi S, Inami T, Yamashita J, Ogino H, Hatano M, Yaoita N, Ikeda N, Shimokawahara H, Tanabe N, Kubota K, Shigeta A, Ogihara Y, Horimoto K, Dohi Y, Kawakami T, Tamura Y, Tatsumi K, Abe K. Cancer as an independent mortality risk in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2024:S1053-2498(24)01910-7.

#### 【CTEPH 総説】

1. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Resp Investig* 2013;51:134-146.
2. Sakao S, Tatsumi K. Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective. *Histol Histopathol* 2013;28:185-93.

#### 【CTEPH 症例報告】

1. Ikari J, Tanabe N, Tatsuno I, Yamanaka M, Sakao S, Tada Y, Kurosu K, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K. ACTH deficiency and PGI2 therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2011;146:449-450.
2. Funabashi N, Takaoka H, Ozawa K, Tanabe N, Tatsumi K, Saeki N, Higashide T, Uno T, Kobayashi Y. Combined ostium secundum type ASD and pulmonary arterial thromboembolism causing pulmonary artery enlargement, pulmonary hypertension and recurrent paradoxical cerebral embolism due to deep venous thrombosis. *Int Journal Cardiol* 2016;207:303-307.
3. Kasai H, Tanabe N, Koshikawa K, Hirasawa Y, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. The development of marked collateral circulation due to inferior vena cava filter occlusion in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicated with anti-phospholipid syndrome. *Intern Med* 2017;56:931-936.

(2024.12.20 巽浩一郎)

