

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08517

研究課題名（和文）重症呼吸器感染症の免疫動態解明とIL-7を含めた新規免疫療法ストラテジーの構築

研究課題名（英文）Investigation of host immunity and development of novel immunomodulatory therapies for severe and refractory respiratory tract infections

研究代表者

進藤 有一郎（Shindo, Yuichiro）

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：60608884

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は重症・難治性呼吸器感染症である重症市中肺炎、術後肺炎、肺Mycobacterium avium complex (MAC)症患者検体を用いて実施した。市中肺炎と術後肺炎間ではリンパ球と好中球数の動態が生存例と死亡例では異なり、市中肺炎予後不良例では予後良好例に比べて、活性化マーカーの発現がT細胞上でより多くみられたが、共刺激分子の発現が予後不良例では低下した状態で推移していた。肺MAC症ではT細胞上の共抑制分子の発現が健常人よりも高頻度に見られ、細胞分化やサイトカイン分泌に関わる転写因子の発現にも差があった。肺MAC症では罹病期間が長期になると免疫細胞機能が低下する傾向がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、最初の侵襲が大きい（感染が重症あるいは外科手術の侵襲度が高い）とその後に免疫細胞疲弊が起りやすく、またMACのように病原体自体が比較的弱毒の場合は罹病期間が長いほど免疫細胞疲弊を来しやすい傾向がみられた。これらは重症・難治性呼吸器感染症患者の新たな免疫療法ストラテジーを構築するうえで学術的に重要な知見であり、予後不良となる患者を救命するための治療に繋がる社会的意義もある知見である。

研究成果の概要（英文）：This study was performed using blood samples from patients with severe or refractory respiratory infections including pneumonia and non-tuberculous mycobacterial infection (NTM). In community-acquired pneumonia patients with poor outcome, activation markers on T cells were increased, compared to those with good outcome. However, co-stimulatory molecule expression was decreased in patients with poor outcome. In NTM patients, co-inhibitory molecule expressions were increased compared to healthy controls (HCs). Expression patterns of transcription factors regarding cell proliferation and cytokine production differed between NTM patients and HCs. Furthermore, immune cell functions in NTM patients tended to be declined as disease duration became longer.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：重症肺炎 術後肺炎 肺非結核性抗酸菌症 肺MAC症 免疫機能障害 免疫細胞疲弊 免疫療法

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

感染症治療では患者予後向上のために適切な抗微生物治療をすることが必要である。しかし我々の先行研究では抗菌薬が適切であっても 11%の肺炎患者は死亡することが明らかになっている (Figure 1, *Lancet Infect Dis* 2015)。では、抗微生物治療だけでは予後が改善しない患者にはどのような治療が必要なのか？

重症肺炎、敗血症領域では、高度な炎症を抑制する治療による臨床試験が行われてきたが、多くが患者予後を改善できずに失敗してきた。この理由の一つが、発症初期の高度な炎症状態の後に起こる免疫細胞の過剰なアポトーシス、細胞疲弊に伴うサイトカイン産生能低下などの免疫機能障害である (Figure 2)。この状態で 2 次感染などが起こると患者予後が悪化する。つまり、初期の高度な炎症状態に続発する免疫機能障害を阻止または修復させる治療が待望されている。さらに、2020 年から世界的なパンデミックで高い罹患率と死亡率で問題になった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) や、治療成功率が 60% と低く難治性呼吸器感染症として知られる肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症の中でも主要菌種である *Mycobacterium avium* complex (MAC) が原因菌となる肺 MAC 症でも T 細胞上の共抑制分子発現が増強し、免疫応答の疲弊・抑制が生じると報告されている (*Nat Commun* 2020 他)。従って、重症・難治性呼吸器感染症患者において、免疫機能障害を阻止あるいはこの状態から免疫機能を修復させる治療が望まれる。

我々はこれまで recombinant human Interleukin-7 (IL-7) および PD-1/PD-L1 阻害剤による免疫賦活療法を動物実験で開発してきた (*Shock* 2016, *JLB* 2017, *JSR* 2017)。我々はこれを治療に応用し、臨床的に問題となる敗血症に続発する 2 次感染モデルとして敗血症 + 2 次性緑膿菌肺炎モデルを作成し IL-7 による生存改善効果を明らかにした (Figure 3)。ヒトでもこれらの薬剤が予後を改善させうる期待があるが、key となる免疫機能障害はいつ？どのように起こるのか？

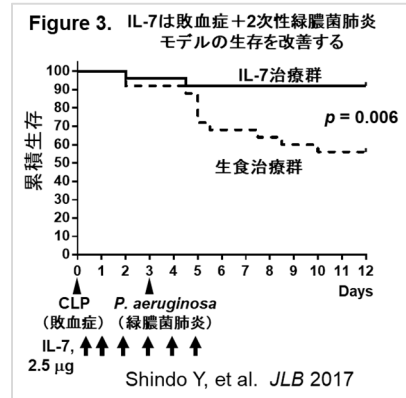
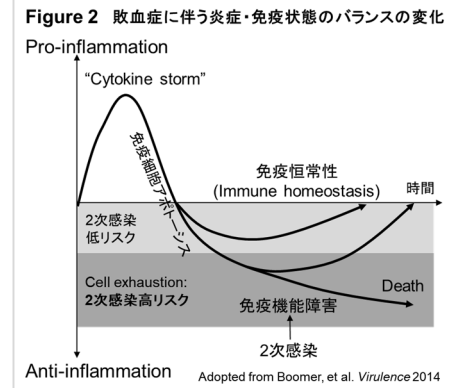
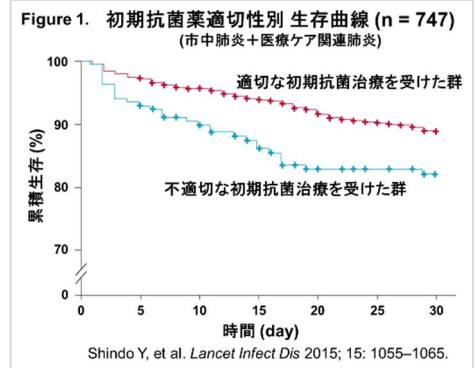
IL-7 などの薬剤の適切な投与タイミングはどの時期か？ など多くの未解明点がある。

2. 研究の目的

重症・難治性呼吸器感染症患者検体を用いて予後良好 / 不良群の免疫状態とその経時的变化の違いを明らかにすることで、IL-7 を含めた免疫賦活療法の投与対象候補者と投与タイミングを探索し、将来の新規免疫療法ストラテジーの構築に向けた臨床試験への基盤をつくること。

3. 研究の方法

患者血液検体を用いた研究では、末梢血単核球細胞 (PBMC)、血漿を用いた免疫解析を



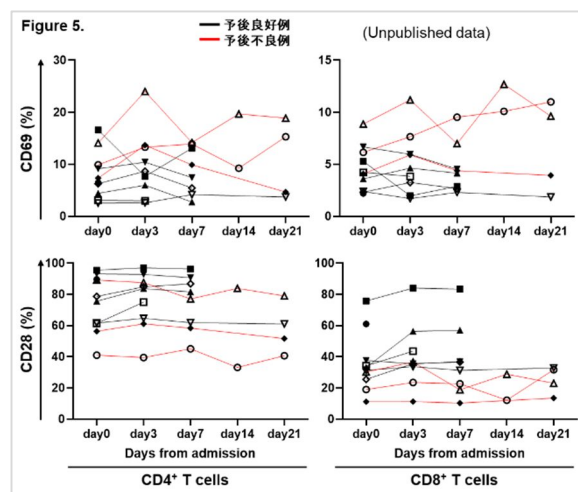
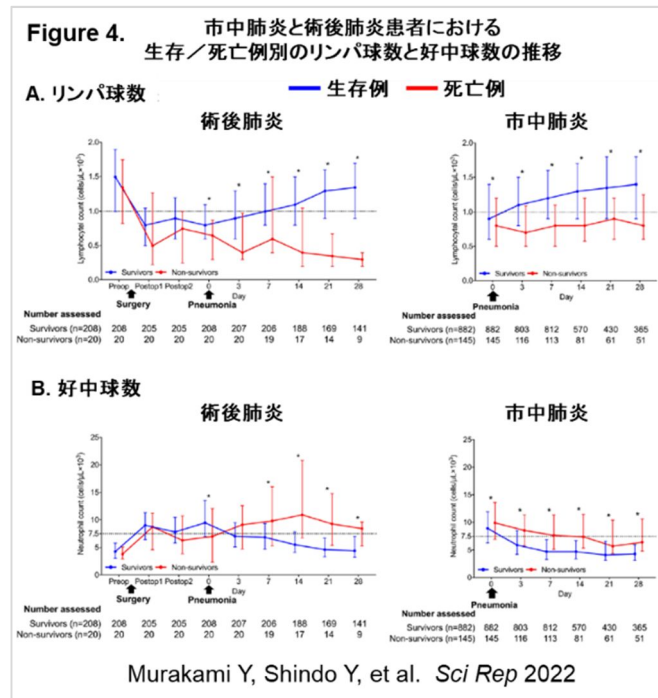
行い、免疫細胞の表現型や機能、ex vivo での IL-7 などの免疫療法候補薬の免疫細胞への効果などにどのような違いがあるかを経時的に評価する。

血液検体は主にフローサイトメトリーにて、経時的推移も含め予後不良患者での免疫学的な特徴を明らかにする。免疫細胞フェノタイプを評価し、予後に影響を及ぼす免疫細胞のフェノタイプにおける増加、減少に関わるメカニズムを解明する。各免疫細胞、とくにリンパ球の細胞疲弊(cell exhaustion)に関わる機序を評価し、患者予後との関連性を探索する。Ex vivo にて免疫細胞を刺激した際に、IL-7 などの免疫賦活療法の候補薬剤の添加の有無により細胞機能の改善効果が認められるかを評価する。さらに、トランスクリプトーム解析などの網羅的な解析も加え、患者予後に関連する機序の解明をする。

4. 研究成果

重症呼吸器感染症の代表格である肺炎は市中発症と院内発症に分類される。外科手術後の肺炎(術後肺炎)をはじめとした院内肺炎は重症市中肺炎と同様に予後が不良であることが知られている。そこで我々はまず市中肺炎と術後肺炎患者の免疫細胞(リンパ球と好中球)の動態を確認するために、それらの細胞数の経時的推移を評価した(Sci Rep 2022)。その結果、生存例と死亡例間では Day 0 から Day 3 の間の変化に違いがみられた。リンパ球は市中肺炎でも術後肺炎でも肺炎発症後に生存例では増加、死亡例では減少し、また術後肺炎では外科手術後にリンパ球は減少することが明らかになった(Figure 4)。従って、この現象のメカニズムや予測マーカーを解明することが、患者予後を改善させる免疫学的な治療戦略の提案に必要と考え実験を行った。

市中肺炎患者から得られたサンプルの経時的解析では、予後不良例では予後良好例に比べて、CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞で活性化マーカーである CD69 発現がより多くみられる傾向にあった。さらに、共刺激分子である CD28 の発現が、予後不良例では予後良好例に比べて低下した状態で推移することが明らかになった(Figure 5)。このように T 細胞の機能障害を示唆する所見を得られたため、さらに症例数を増やしてうえでサイトカイン分泌能を含めた細胞機能の詳細な解析に移行することとなった。また、Figure 4 で示したように外科手術(1st hit)後の肺炎(2nd hit)でも市中肺炎(1st hitのみ)でも予後不良例のリンパ球はより低値で推移し、好中球に関しては術後肺炎(2nd hit)発症時に死亡例では生存例のように増加しないことが明らかになり、外科手術後の共抑制分子の増加、アポトーシスの亢進がみられ、肺炎を含めた術後感染症を引き起こしやすい病態(免疫機能障害)を形成していることを示唆する結果を



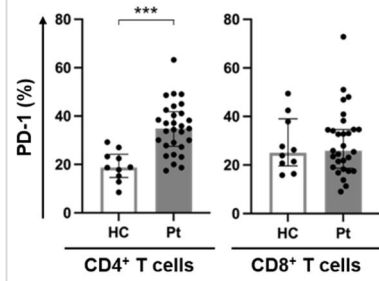
得ている。これらの結果をもとに、外科手術後の免疫機能障害を改善させる治療の開発に繋げるための実験に着手している。

さらに難治性慢性呼吸器感染症である肺 MAC 症でも、健常人と比較して PD-1 などの共抑制分子の発現が有意に高頻度にみられ(Figure 6)、細胞分化やサイトカイン分泌に関わる転写因子の発現にも差があることが明らかになった。

さらに肺 MAC 症では罹病期間が長期になるとサイトカイン分泌などの免疫細胞機能が低下する傾向がみられた。現在、トランスクリプトーム解析などの網羅的な解析も実施し詳細な検討を進めている。

以上、これまでの研究結果から、最初の侵襲が大きい(1st hit としての感染が重症あるいは外科手術の侵襲度が高い)とその後に免疫細胞疲弊が起こりやすく、また MAC のように病原体自体が比較的弱毒の場合は罹病期間が長いほど免疫細胞疲弊を来しやすい傾向がみられた。これらは重症・難治性呼吸器感染症患者の新たな免疫療法ストラテジーを構築するうえでは重要な知見であると考えられた。

Figure 6. 肺MAC症における共抑制分子の発現



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Sano Masahiro, Shindo Yuichiro, Takahashi Kunihiko, Okumura Junya, Sakakibara Toshihiro, Murakami Yasushi, Iguchi Mitsutaka, Yagi Tetsuya, Matsui Shigeyuki, Hasegawa Yoshinori	4. 巻 28
2. 論文標題 Risk factors for antibiotic resistance in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 745 ~ 752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2022.02.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Goto Yosuke, Sakamoto Koji, Fukihara Jun, Suzuki Atsushi, Omote Norihito, Ando Akira, Shindo Yuichiro, Hashimoto Naozumi	4. 巻 9
2. 論文標題 COVID-19-Triggered Acute Exacerbation of IPF, an Underdiagnosed Clinical Entity With Two-Peaked Respiratory Failure: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 815924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.815924	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Omote Norihito, Kanemitsu Yoshihiro, Inoue Takahiro, Yonezawa Toshiyuki, Ichihashi Takuji, Shindo Yuichiro, Sakamoto Koji, Ando Akira, Suzuki Atsushi, Niimi Akio, Ito Satoru, Imaizumi Kazuyoshi, Hashimoto Naozumi	4. 巻 61
2. 論文標題 Successful Treatment with High-dose Steroids for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Triggered by COVID-19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 233 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8163-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sakakibara Toshihiro, Shindo Yuichiro, Kobayashi Daisuke, Sano Masahiro, Okumura Junya, Murakami Yasushi, Takahashi Kunihiko, Matsui Shigeyuki, Yagi Tetsuya, Saka Hideo, Hasegawa Yoshinori	4. 巻 22
2. 論文標題 A prediction rule for severe adverse events in all inpatients with community-acquired pneumonia: a multicenter observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-022-01819-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nasrin Shamima, Hegerle Nicolas, Sen Shaichi, Shindo Yuichiro, Kwa Andrea L., Shakoora Sadia, Singh-Moodley Ashika, Perovic Olga, Jacobs Jan, Lunguya Octavie, Simon Raphael, Cross Alan S., Tennant Sharon M, et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 Distribution of serotypes and antibiotic resistance of invasive <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a multi-country collection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Microbiology	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12866-021-02427-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kasugai Daisuke, Jingushi Naruhiro, Omote Norihiro, Shindo Yuichiro, Goto Yukari	4. 巻 204
2. 論文標題 The Mystery of Futility of Appropriate Antibiotics for Coinfection in COVID-19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 1489 ~ 1489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.202107-1656LE	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shindo Yuichiro, Kondoh Yasuhiro, Kada Akiko, Doi Yohei, Tomii Keisuke, Mukae Hiroshi, Murata Naohiko, Imai Ryosuke, Okamoto Masaki, Yamano Yasuhiko, Miyazaki Yasunari, Shinoda Masahiro, Aso Hiromichi, Izumi Shinyu, Ishii Haruyuki, Ito Ryota, Saito Akiko M., Saito Toshiki I., Hasegawa Yoshinori	4. 巻 10
2. 論文標題 Phase II Clinical Trial of Combination Therapy with Favipiravir and Methylprednisolone for COVID-19 with Non-Critical Respiratory Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Infectious Diseases and Therapy	6. 最初と最後の頁 2353 ~ 2369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40121-021-00512-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Dela Cruz Charles S., Evans Scott E., Restrepo Marcos I., Shindo Yuichiro, Waterer Grant, Wunderink Richard G, et al.	4. 巻 18
2. 論文標題 Understanding the Host in the Management of Pneumonia. An Official American Thoracic Society Workshop Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of the American Thoracic Society	6. 最初と最後の頁 1087 ~ 1097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1513/AnnalsATS.202102-209ST	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kasugai Daisuke, Ozaki Masayuki, Nishida Kazuki, Hiraiwa Hiroaki, Jingushi Naruhiro, Numaguchi Atsushi, Omote Norihito, Shindo Yuichiro, Goto Yukari	4. 巻 10
2. 論文標題 Usefulness of Respiratory Mechanics and Laboratory Parameter Trends as Markers of Early Treatment Success in Mechanically Ventilated Severe Coronavirus Disease: A Single-Center Pilot Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2513 ~ 2513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10112513	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Satoshi, Misumi Toshihiro, Izumi Shinyu, Sakamoto Keita, Nishimura Naoki, Ro Shosei, Fukunaga Koichi, Okamori Satoshi, Tachikawa Natsuo, Miyata Nobuyuki, Shindo Yuichiro, Ogura Takashi, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Corticosteroids for hospitalized patients with mild to critically-ill COVID-19: a multicenter, retrospective, propensity score-matched study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-90246-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishikimi Mitsuaki, Nishida Kazuki, Shindo Yuichiro, Shoaib Muhammad, Kasugai Daisuke, Yasuda Yuma, Higashi Michiko, Numaguchi Atsushi, Yamamoto Takanori, Matsui Shigeyuki, Matsuda Naoyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Failure of non-invasive respiratory support after 6 hours from initiation is associated with ICU mortality	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0251030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0251030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Metersky Mark L., Aliberti Stefano, Feldman Charles, Luna Carlos M., Shindo Yuichiro, Sotgiu Giovanni, Waterer Grant	4. 巻 159
2. 論文標題 Never Let a Good Crisis Go to Waste	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 917 ~ 919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2020.10.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 進藤有一郎	4. 巻 19
2. 論文標題 COVID-19の薬物療法のイロイロ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 みんなの呼吸器Respica	6. 最初と最後の頁 20～27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 進藤有一郎	4. 巻 39
2. 論文標題 市中肺炎のマネージメント	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 465～470
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 進藤有一郎	4. 巻 別冊
2. 論文標題 教えて！ 科のお医者さん 呼吸器内科	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Newton	6. 最初と最後の頁 74～77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 進藤有一郎	4. 巻 69
2. 論文標題 呼吸器薬物療法 現場ではこう使いこなす 抗菌薬：ラクタム薬、カルバペネム、モノバクタム、キノロン、アミノ配糖体、マクロライド、抗MRSA薬	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 呼吸器ジャーナル	6. 最初と最後の頁 44～51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki Taiga, Yanagihara Katsunori, Kakeya Hiroshi, Izumikawa Koichi, Mukae Hiroshi, Shindo Yuichiro, Yamamoto Yoshihiro, Tateda Kazuhiro, Tomono Kazunori, Ishida Tadashi, Hasegawa Yoshinori, Niki Yoshihito, Watanabe Akira, Soma Kazui, Kohno Shigeru	4. 巻 26
2. 論文標題 Daily practice and prognostic factors for pneumonia caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Japan: A multicenter prospective observational cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 242 ~ 251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.08.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiramatsu Mariko, Nishio Naoki, Ozaki Masayuki, Shindo Yuichiro, Suzuki Katsunao, Yamamoto Takanori, Fujimoto Yasushi, Sone Michihiko	4. 巻 47
2. 論文標題 Anesthetic and surgical management of tracheostomy in a patient with COVID-19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 472 ~ 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Choi Myeongjin, Shindo Yuichiro, Tennant Sharon M, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 The Diversity of Lipopolysaccharide (O) and Capsular Polysaccharide (K) Antigens of Invasive Klebsiella pneumoniae in a Multi-Country Collection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 1249-1249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.01249	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ramirez Julio A., Shindo Yuichiro, Wunderink Richard, et al.	4. 巻 158
2. 論文標題 Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 1896 ~ 1911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2020.05.598	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Pletz Mathias W., Blasi Francesco, Chalmers James D., Dela Cruz Charles S., Feldman Charles, Luna Carlos M., Ramirez Julio A., Shindo Yuichiro, Stolz Daiana, Torres Antoni, Webb Brandon, Welte Tobias, Wunderink Richard, Aliberti Stefano	4. 巻 158
2. 論文標題 International Perspective on the New 2019 American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America Community-Acquired Pneumonia Guideline	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 1912 ~ 1918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2020.07.089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishio Naoki, Hiramatsu Mariko, Goto Yukari, Shindo Yuichiro, Yamamoto Takanori, Jingushi Naruhiro, Wakahara Keiko, Sone Michihiko	4. 巻 48
2. 論文標題 Surgical strategy and optimal timing of tracheostomy in patients with COVID-19: Early experiences in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 518 ~ 524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.11.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 進藤有一郎	4. 巻 57
2. 論文標題 呼吸器内科に必要な抗微生物薬の知識：アミノグリコシド系	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 66-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 進藤有一郎	4. 巻 32
2. 論文標題 ER・ICUでの薬の使い方・考え方 エキスパートが実践する秘訣(コツ)：市中肺炎/誤嚥性肺炎	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 救急・集中治療	6. 最初と最後の頁 672-677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Yasushi, Shindo Yuichiro, Sano Masahiro, Okumura Junya, Kobayashi Hironori, Sakakibara Toshihiro, Iguchi Mitsutaka, Takahashi Kunihiko, Yagi Tetsuya, Matsui Shigeyuki, Hasegawa Yoshinori	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of lymphocyte and neutrophil counts and their time courses on mortality in patients with postoperative pneumonia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14564 ~ 14564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-18794-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Hironori, Shindo Yuichiro, Kobayashi Daisuke, Sakakibara Toshihiro, Murakami Yasushi, Yagi Mitsuki, Matsuura Akinobu, Sato Kenta, Matsui Kota, Emoto Ryo, Yagi Tetsuya, Saka Hideo, Matsui Shigeyuki, Hasegawa Yoshinori	4. 巻 124
2. 論文標題 Extended-spectrum antibiotics for community-acquired pneumonia with a low risk for drug-resistant pathogens	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 124 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2022.09.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shindo Yuichiro, Dela Cruz Charles S., Witzernath Martin	4. 巻 61
2. 論文標題 Identification of two specific transcriptomic clusters of COVID-19 acute respiratory distress syndrome patients with different immune profiles and different outcomes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 2202008 ~ 2202008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.02008-2022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Muto Reiko, Fukuta Shigeki, Watanabe Tetsuo, Shindo Yuichiro, Kanemitsu Yoshihiro, Kajikawa Shigehisa, Yonezawa Toshiyuki, Inoue Takahiro, Ichihashi Takuji, Shiratori Yoshimune, Maruyama Shoichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Predicting oxygen requirements in patients with coronavirus disease 2019 using an artificial intelligence-clinician model based on local non-image data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 1042067 ~ 1042067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.1042067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yagi Mitsuaki, Shindo Yuichiro, Mutoh Yoshikazu, Sano Masahiro, Sakakibara Toshihiro, Kobayashi Hironori, Matsuura Akinobu, Emoto Ryo, Matsui Shigeyuki, Nakagawa Taku, Ogawa Kenji	4. 巻 13
2. 論文標題 Factors associated with adverse drug reactions or death in very elderly hospitalized patients with pulmonary tuberculosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6826 ~ 6826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-33967-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Yuichiro Shindo
2. 発表標題 Epidemiological characteristics and therapeutic challenges in COVID-19 in Japan
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shindo Y, Kondoh Y, Kada A, Doi Y, Tomii K, Mukae H, Murata N, Imai R, Okamoto M, Yamano Y, Miyazaki Y, Shinoda M, Aso H, Izumi S, Ishii H, Ito R, Saito AM, Saito TI, Hasegawa Y.
2. 発表標題 Japanese, multicenter, phase II trial of combination therapy with favipiravir and methylprednisolone for COVID-19 patients with non-critical respiratory failure: The J-CRITICAL trial
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 進藤有一郎
2. 発表標題 COVID-19診療における現場の疑問点を考察する 呼吸器学会FAQ広場に寄せられた質問を中心に . 抗ウイルス剤
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------