

令和5～6年度

病院年報



独立行政法人 国立病院機構

東名古屋病院

National Hospital Organization
Higashinagoya National Hospital

目 次

病院の理念及び基本方針	1
病院概要	3
各診療科の活動報告	18
各部門の活動報告	36
附属リハビリテーション学院	79
臨床研究部 研究業績集 令和5～6年度	91
目次	92
臨床研究部の理念と概要・各研究室の活動状況	93
I 研究業績	100
II 教育・研修活動	130
III 治験	136
IV 主要論文	139

理念

病院の理念及び基本方針

■病 院 の 理 念■

私たちは、医の倫理を守り、

患者さんの気持ちを尊重し、

より質の高い医療を提供します。

■基 本 方 針■

1. 患者さんへの医療内容の説明と患者さんの同意を医療の基本とします。
2. 地域に密着し、心の触れ合いを大切にした医療を提供します。
3. 常に自己研鑽に励み、医療人としての専門的知識・技術の習得に努め、皆様に信頼される安全で最新の医療を提供します。
4. 健全な経営を維持して療養環境の整備に努め、安心して快適に療養できる病院を目指します。

病院概要

1. 名 称

独立行政法人国立病院機構東名古屋病院

病院長 饗 場 郁 子

2. 所 在 地

名古屋市名東区梅森坂五丁目101番地

3. 交 通

- (1) JR東海道線又は東海道新幹線名古屋駅、中央線千種駅下車。
地下鉄東山線へ乗換え星ヶ丘駅下車市バスターミナル3番乗場、
幹星丘1系統梅森荘行、又は、東名古屋病院行乗車約15分。
- (2) 地下鉄東山線本郷駅下車、市バスターミナル1番乗場、幹本郷
1系統平針行乗車約15分。
- (3) 地下鉄鶴舞線平針駅下車、市バスターミナル1番乗場、幹本郷
1系統本郷行乗車約10分。
- (4) 東名高速道路名古屋ICより南へ5km、又は、名古屋第二環状
自動車道、植田ICより北東へ3km、約10分。

4. 環 境

名古屋市の東部にあり、日進市に隣接している。地勢は概ね緩やかな丘陵地帯で、約13万㎡の敷地内に多数の常緑樹と広葉樹が悠然と配置され、四季の変化を肌で感じることができる。名古屋市内の病院施設としては得難い環境であり、都会の雑踏とは無縁の贅沢な自然空間の環境を有している。

近年、付近一帯は名古屋市・日進市の都市計画進展に伴い、住宅地として目覚しく発展してきており、病院敷地に接した名古屋市営住宅梅森荘（東側）、梅森坂団地（北側）、県営梅森坂住宅（西側）、日進市梅森台（南西側）、梅森日生団地（南側）、さらに近隣の香久山団地（東側）、県営高針住宅（北西側）等があり、当院を取り巻く付近一帯、2km圏内には併せて約2万3千戸、5万6千人の方が居住している。

5. 沿 革

前身は、名古屋市立の二つの結核療養所

- ・大正11年創設、名古屋市立八事療養所
- ・昭和15年創設、名古屋市立梅森光風園

昭和22年 終戦と共に両施設は厚生省に移管し国立療養所として
発足

昭和32年	梅森光風園に附属看護学校開設
昭和43年	両施設を現在地である梅森光風園の地で統合し、国立療養所東名古屋病院として発足。この頃に、現在の病棟などを順次整備
昭和49年	従来からの結核に加え、神経難病、重度心身障害、脳卒中に関する診療を順次スタート
昭和54年	附属リハビリテーション学院開設
平成8年	愛知県エイズ治療拠点病院に指定
平成10年	愛知県結核医療最終拠点に指定
平成11年	愛知県難病医療ネットワーク協力病院に指定
平成15年	臨床研究部設置
平成16年	独立行政法人に移行 附属看護学校廃止（S32.開校）
平成18年	名古屋市第二次救急医療病院群輪番制病院に指定
平成20年	日本医療機能評価認定病院（Ver.5）
平成21年	回復期リハビリテーション病棟（東2、37床）運営開始（7月）
平成25年	ぬくもりサポート館運営開始（12月） 南1階〈神経難病病棟〉（60床） 南2階〈回復期リハビリテーション病棟〉（60床） 北1階〈重症心身障害児（者）病棟〉（50床） 北2階〈リハビリテーションセンター〉
平成27年	日本医療機能評価認定病院（Ver1.0）
平成29年	名古屋市災害医療活動拠点（災害協力病院）に指定
令和3年	新型コロナウイルス感染症重点医療機関に指定
令和5年	南1階〈神経難病病棟〉（60床）における療養介護サービスの拡充（10床）

6. 規 模

（1）病床数

医療法承認病床数 370床（一般330床（41床休床）、結核40床）

（2）標榜診療科（23診療科）〔常勤医師数21名〕

内科〔0〕、精神科〔0〕、神経内科〔9〕、呼吸器内科〔5〕、消化器内科〔2〕、循環器内科〔0〕、小児科〔1〕、内分泌内科〔0〕、外科〔0〕（消化器外科含）、乳腺外科〔0〕、乳腺・内分泌外科〔0〕、整形外科〔1〕、リウマチ科〔0〕、呼吸器外科〔0〕、脳神経外科〔0〕、泌尿器科〔0〕、皮膚科〔1〕、耳鼻いんこう科〔1〕、リハビリテーション科〔1〕、放射線科〔0〕、歯科口腔外科〔0〕、麻酔科〔0〕、アレルギー科〔0〕

(3) 指定医療等

労災保険、生活保護、感染症（旧結核予防法）、育成医療、更正医療

平成 8 年 8 月 愛知県エイズ治療拠点病院

平成 10 年 12 月 多剤耐性結核専門医療機関（広域圏拠点施設）

平成 11 年 2 月 愛知県難病医療ネットワーク協力病院

平成 18 年 12 月 名古屋市第二次救急医療病院群輪番制病院

(4) 敷地及び建物

敷地面積 129,963.09 m²

建物面積 建面積 13,524.29 m²、延面積 34,556.73 m²

7. 特 徴

(1) 政策医療の実施

(結核) 1 個病棟 40 床

・愛知県最終拠点病院

・多剤耐性結核（難治性の結核）病床 1 床

(神経難病) 3 個病棟 137 床

・パーキンソン病、ALS、脊1 髄小脳変性症など

・愛知県難病ネットワーク協力病院

・生活動作等改善のための理学・作業・言語聴覚療法を実施

・在宅療法に向けた介護支援、レスパイト入院を積極的に実施

(重症心身障害児（者）医療) 1 個病棟 50 床

・個別の支援プログラムに基づき看護、療育、リハビリを実施

・ショートステイの受け入れ

(2) 一般（地域）医療の展開 2 個病棟 102 床

(回復期リハ病棟 60 床を含む)

・総合リハビリテーション施設として急性期病院や介護施設との連携医療を構築。21 年度には回復期リハビリ病棟を設置（7 月、37 床）し、将来計画として心臓リハなど拡大予定であり、平成 25 年 12 月には回復期リハビリテーション病棟を 60 床に増床した。

・慢性呼吸不全（COPD など）に対する在宅酸素療法の実施

・リウマチ、大腿骨骨折など整形外科対応

・その他、消化器内科、脳神経外科などの一般医療を実施。

(3) 経営の状況

○損益 経常収支ベース

16年度	約2億円の黒字	27	〃	約2億円の赤字
17	〃 約3千万円の黒字	28	〃	約3.8億円の赤字
18	〃 約1億円の赤字	29	〃	約3.1億円の赤字
19	〃 約8千万円の黒字	30	〃	約1.9億円の赤字
20	〃 約1億円の黒字	元	〃	約1.7億円の赤字
21	〃 約1.6億円の黒字	2	〃	約2.4億円の赤字
22	〃 約3.8億円の黒字	3	〃	約3億円の黒字
23	〃 約3.8億円の黒字	4	〃	約8千万円の黒字
24	〃 約2億円の黒字	5	〃	約3.5億円の赤字
25	〃 約1.2億円の黒字	6	〃	約4.7億円の赤字
26	〃 約6,000千円の黒字			

8. 現在の課題

東名古屋病院は一部増築によりぬくもりサポート館として平成25年12月に開棟させたが、本館は築40年以上を経過し、老朽化また狭隘著しく病院全体の建替整備が急務である。

9. 今後の方針

(1) 当院が担うべき診療機能

当院は、呼吸器疾患（結核を含む）、パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症等の神経・筋難病、重症心身障害などの国の医療政策を引き続き行うとともに医療資源を効率的かつ最大限に活用し、従来の診療機能を維持継続しながら、近隣の超急性期病院との病連携により、急性期医療後に引き続き入院医療を必要とする患者さんを受け入れ、在宅医療や介護・福祉施設、地域医療を担う診療所との後方連携を構築し、医療介護総合確保推進法に基づく、地域包括ケアシステム支援病院として拡大すること、そのためにも可能な限り広範囲な一般医療（一部専門医療）を提供する地域の中核病院を目指す。

(2) 総合リハビリテーションの充実

当院の特徴の一つとして、理学療法士（PT）・作業療法士（OT）養成校のリハビリテーション学院を昭和54年に開設しており、更に臨床においては、平成25年度に更新されたリハビリテーションセンター（ぬくもりサポート館内：広さ1,765㎡）にて理学療法、作業療法、言語聴覚がワンフロアに集約され、医師、看護師、リハビリ

スタッフ等のリハビリ専門チームが一丸となって患者の自立を支援している。

(3) 更なる地域医療連携の推進

当院への地域療連携登録医は毎年20名程度の登録があり、令和2年3月現在の当院の地域医療連携登録医療機関は391機関、登録医は423名を数え、病診連携システム運営協議会を始め、東名古屋病院学術講演会を開催し、かかりつけ医との連携強化に努めている。

平成22年12月から名古屋第二赤十字病院、平成23年2月からNHO名古屋医療センター、平成24年6月から愛知医科大学病院との間で、Face To Faceによる病病連携システムを構築してきている。具体的には、両病院の医師同士が直接電話での照会により患者の転院を迅速に決定するシステムである。その結果、紹介患者数も増加してきており患者確保に繋がっている。

また平成20年度から地域住民の方などを対象に敷地内にある体育館にて「市民公開講座（東名セミナー）」を開始している。

第1回 平成20年6月14日（土）「健康と病気 リハビリテーションの関わり」 参加275名

第2回 平成20年10月4日（土）「脳卒中 予防から後遺症の克服まで」 参加374名

第3回 平成21年4月25日（土）「いま注目されている肺の病気」 参加271名

第4回 平成21年10月3日（土）「がん治療の最前線」 参加221名

第5回 平成22年3月13日（土）「脳難病への挑戦」 参加288名

第6回 平成22年10月9日（土）「注目される肝臓病」 参加145名

第7回 平成23年10月15日（土）「足の健康」 参加262名

第8回 平成24年10月20日（土）「泌尿器科領域の最新治療」 参加210名

第9回 平成25年10月19日（土）「乳がん診療の最前線」 参加107名

第10回 平成26年10月4日（土）「肝臓病診療の最前線」 参加262名

第11回 平成27年10月31日（土）「消化器疾患診療の現状」 参加223名

第12回 平成28年10月15日（土）「耳鼻科・皮膚科のかかり方」 参加256名

第13回 平成29年10月21日（土）「あなたの肺は大丈夫？」 参加115名

第14回 平成30年10月6日（土）「神経の病気？」 参加155名

第15回 令和元年10月5日（土）「しっかり食べて健康長寿」 参加185名

令和4年9月21日（水）「コロナ禍における転倒・骨折予防のコツ伝授」 参加167名

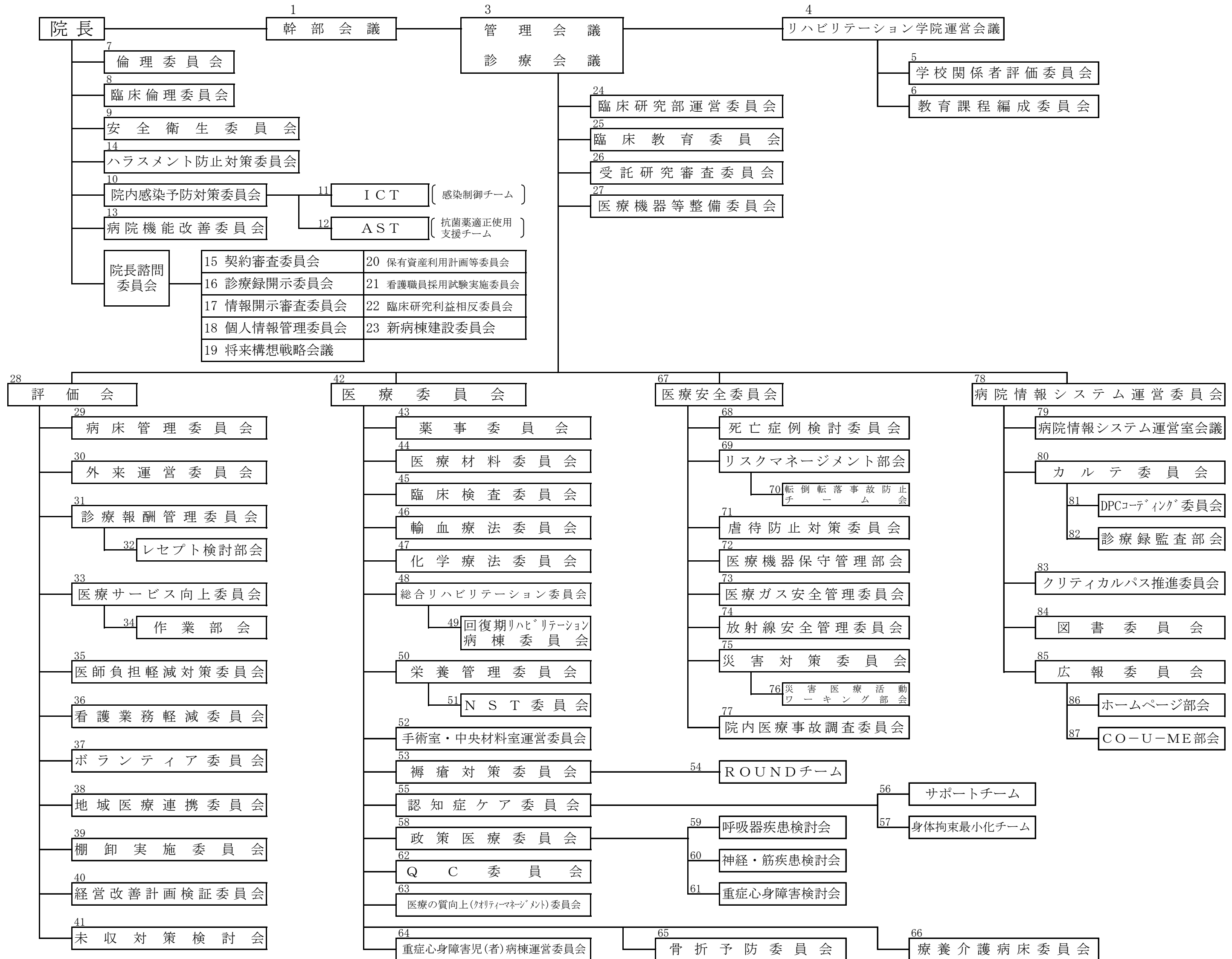
令和5年10月4日（水）「ウイズコロナ時代～健康長寿を目指して～」 参加125名

※令和4年と令和5年は名古屋市名東文化小劇場にて開催

令和6年10月29日（水）「健康寿命を延ばそう！」 参加44名

独立行政法人国立病院機構東名古屋病院会議・委員会等組織図

令和7年3月1日現在



定員現員表

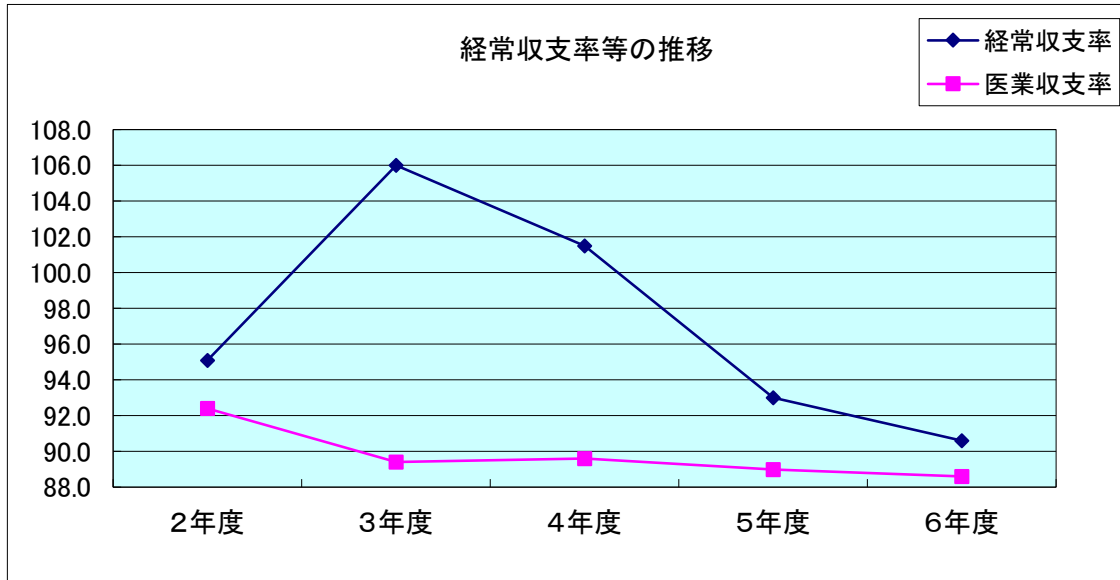
令和7年2月1日

施設名 東名古屋病院

俸給表	職名	常 勤 職 員				非 常 勤 職 員				備 考		
		定員	現員 2月1日	2月2日 から採用時 等の日までの異動		定数	現員 2月1日	2月2日 から採用時 等の日までの異動			採用等 の日現在 職員 3月1日	
				増 (転職を含む)	減			増 (転職を含む)	減			
(一)	院長	1	1			1				0		
	副院長	1	1			1				0		
	部長	3	2			2				0		
	医長	8	5			5				0		
	医師	12	10	1		11	(0.49)	(0.49)		(0.49)		2
	計	25	19	1	0	20	(0.51)	(0.49)		(0.49)		2
											育休等者合計 0名	
(二)	薬剤師	11	9			9				0	育休休業 1名	
	診療放射線技師	6	6			6		0		0		
	臨床検査技師	9	8			8	(0.83)	1		(0.83)	1	育休休業 2名
	栄養士	4	3			3	(0.83)	(1.66)		(1.66)	2	育休休業 1名 育休気休職 1名
	理学療法士	34	30		2	28					0	育休休業 6名 育休気休職 1名
	作業療法士	26	24		1	23					0	育休休業 4名
	言語聴覚士	16	12			12					0	育休休業 3名 自己啓発等休業 1名
	臨床工学技士	1	1			1					0	
	歯科衛生士					0	(0.97)	(0.90)		(0.90)	2	
計	107	93	0	3	90	(2.63)	(3.39)		(3.39)	5	育休等者合計 20名	
(三)	看護部長	1	1			1				0	育休休業 25名	
	副看護部長	1	1			1				0		
	看護師長	13	11			11				0		
	副看護師長	16	15			15				0		
	看護師・准看護師	164	180			180	(9.23)	(9.47)		(9.47)	13	
	計	195	208	0	0	208	(9.23)	(9.47)		(9.47)	13	育休・病休者合計 0名
事務	事務部長	1	1			1				0	育休休業 1名	
	課長	2	2			2				0		
	室長	1	1			1				0		
	班長	2	2			2				0		
	専門職	1	1			1				0		
	係長	7	5			5				0		
	一般職員	4	5			5	(11.02)	(11.20)		(11.20)	14	
計	18	17	0	0	17	(11.02)	(11.20)		(11.20)	14	育休・病休者合計 0名	
診療情報管理士	1	0			0					0		
労 職	電気士					0				0		
	ボイラー技士	1	1			1				0		
	自動車運転手					0				0		
	調理師	2	2			2				0		
	看護助手	1	1			1		1		1		
	診療エックス線助手					0				0		
	理学療法士助手					0	(0.77)	1		(0.77)	1	
	保清員					0				0		
業務技術員					0	(3.08)	4		(3.08)	4		
計	4	4	0	0	4	(5.48)	(3.85)		(3.85)	6		
福 社	児童指導員	1	1			1				0		
	保育士	2	2			2				0		
	医療社会事業専門職等	5	5			5				0		
計	8	8			8				0			
療養教育	療養介助員	8	6			6	(1.54)			(0.00)	0	
教育主事・教員	12	12			12					0		
合計	378	367	1	3	365	(30.41)	(28.40)	(0.00)	(0.00)	(28.40)	40	

・非常勤の上段()は常勤換算数

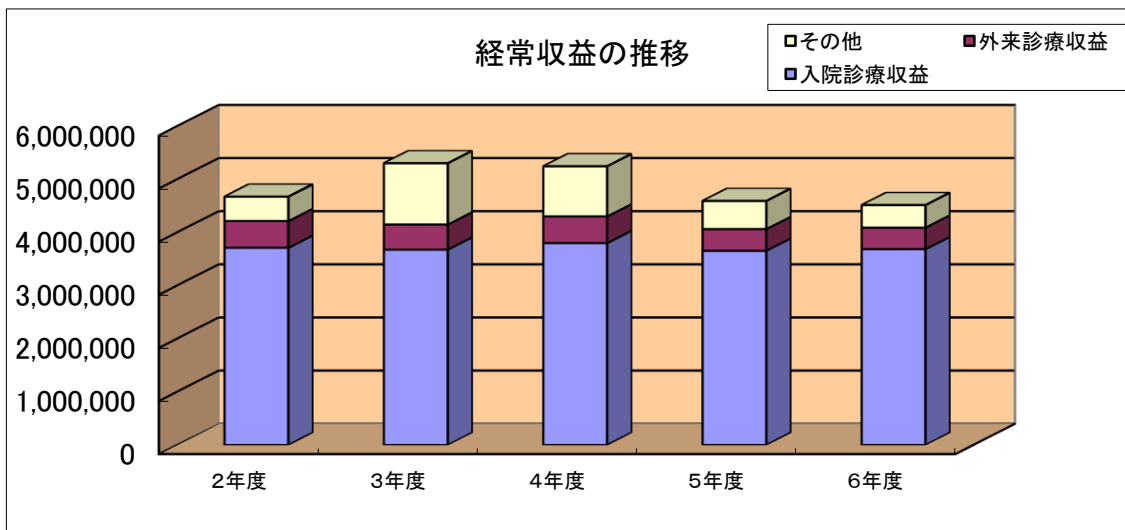
収 支 状 況



●経常収支率等の推移

(単位：%)

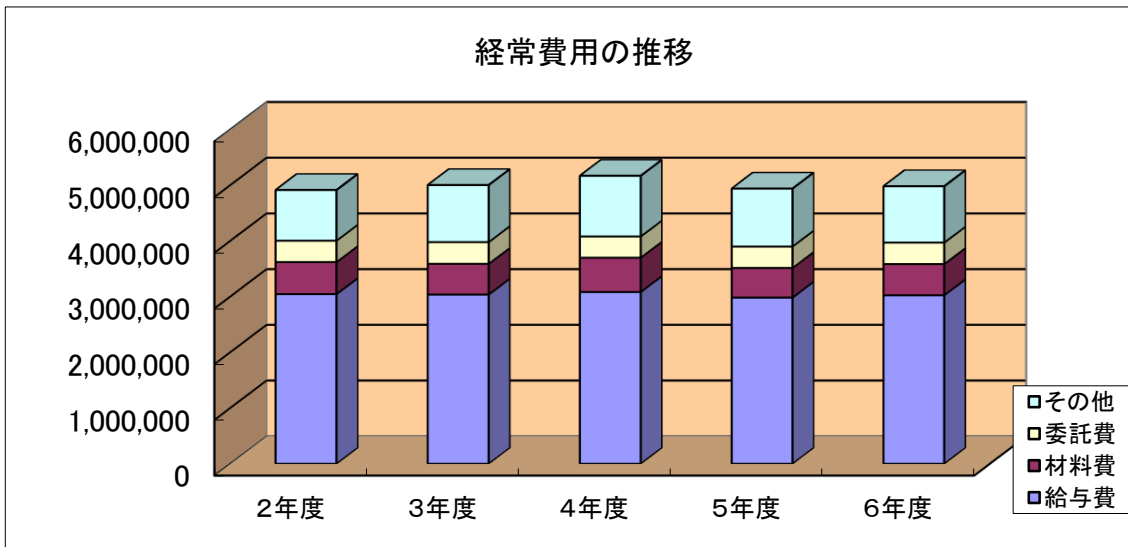
年度	2年度	3年度	4年度	5年度	6年度
経常収支率	95.1	106.0	101.5	93.0	90.6
医業収支率	92.4	89.4	89.6	89.0	88.6



●経常収益の推移

(単位：千円)

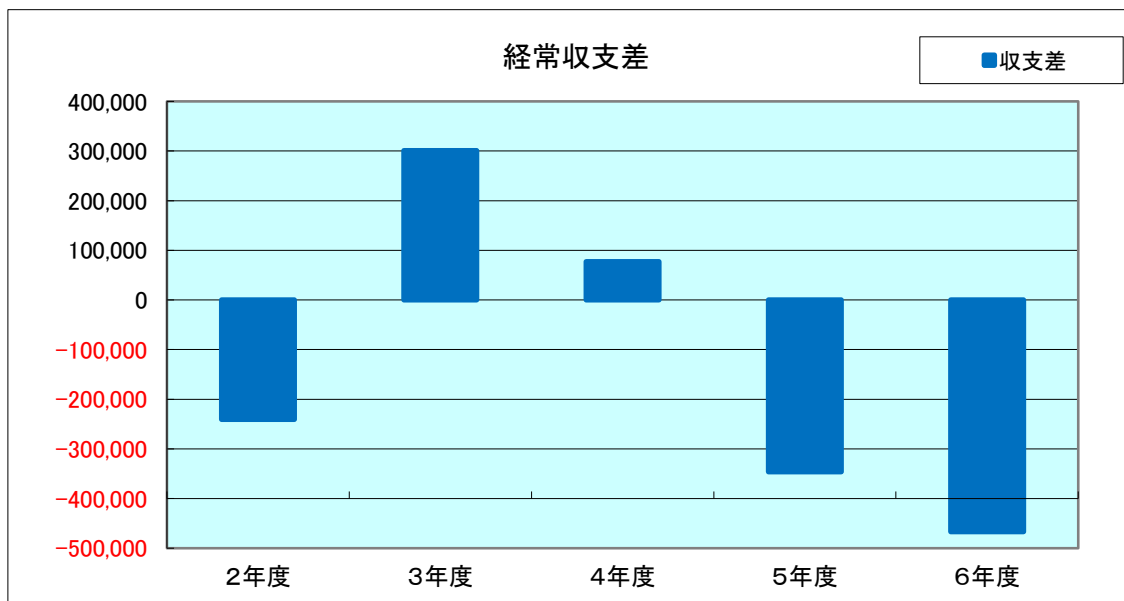
年度	2年度	3年度	4年度	5年度	6年度
入院診療収益	3,712,884	3,677,129	3,801,297	3,656,290	3,686,027
外来診療収益	503,893	473,934	501,973	408,508	405,021
その他	457,729	1,152,849	943,625	529,002	424,934
合計	4,674,506	5,303,912	5,246,895	4,593,800	4,515,982



● 経常費用の推移

(単位：千円)

年度	2年度	3年度	4年度	5年度	6年度
給与費	3,046,893	3,038,120	3,083,890	2,984,117	3,025,984
材料費	574,902	551,147	616,374	531,525	560,263
委託費	383,698	389,953	380,208	384,620	384,607
その他	909,334	1,023,933	1,088,940	1,039,547	1,011,808
合計	4,914,827	5,003,153	5,169,412	4,939,809	4,982,662



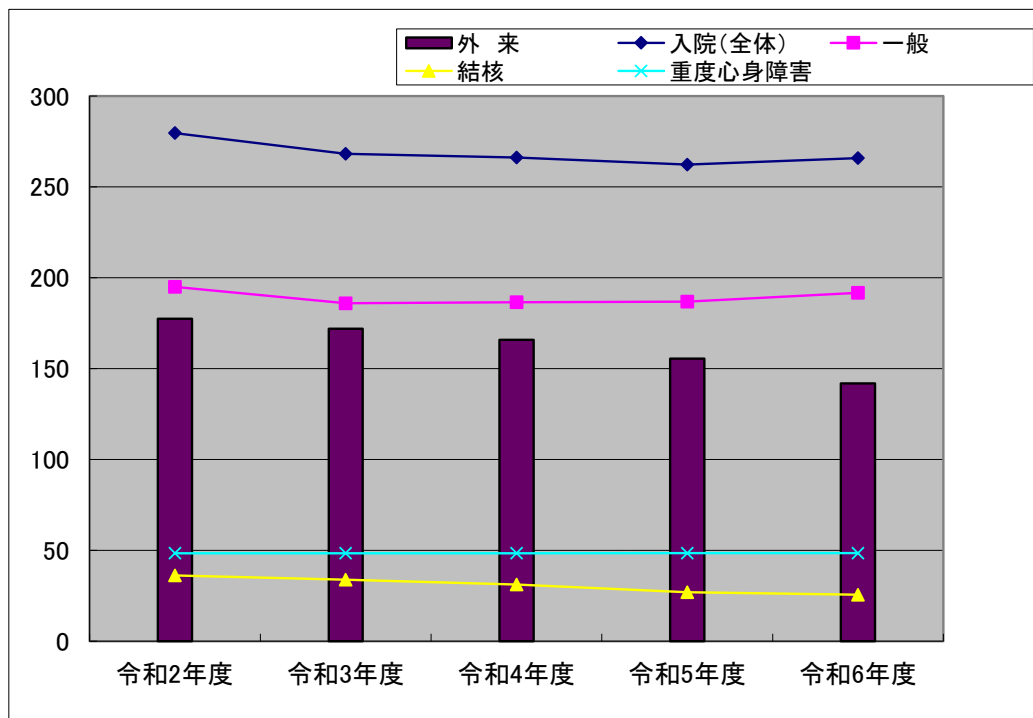
● 経常収支差の推移

(単位：千円)

年度	2年度	3年度	4年度	5年度	6年度
経常収益	4,674,506	5,303,912	5,246,895	4,593,800	4,515,982
経常費用	4,914,827	5,003,153	5,169,412	4,939,809	4,982,662
収支差	-240,321	300,759	77,483	-346,009	-466,680

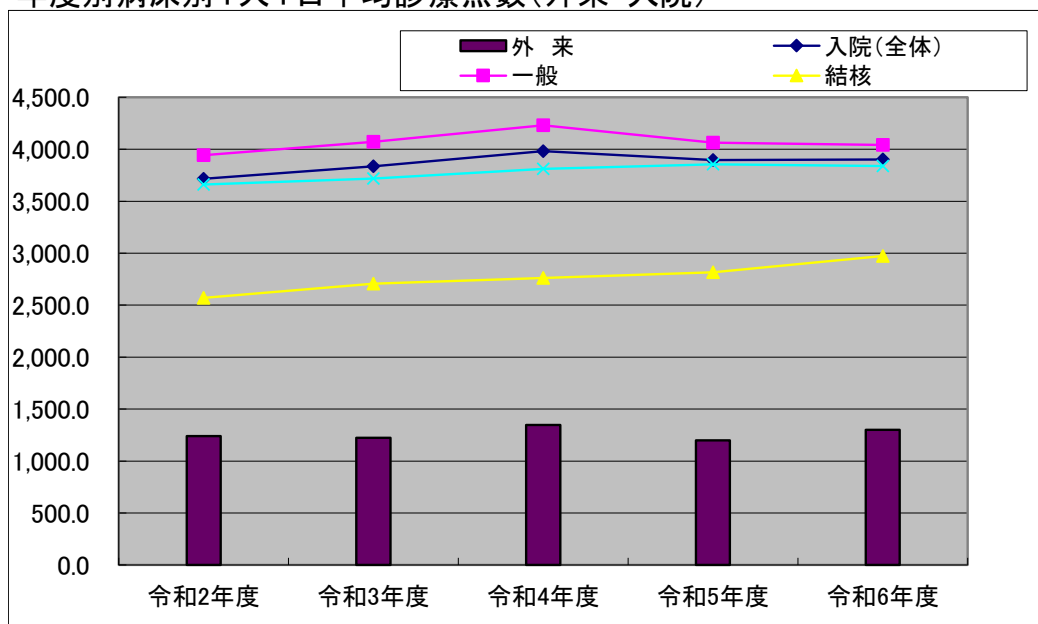
患者統計

年度別病床別1日平均患者数(外来・入院)



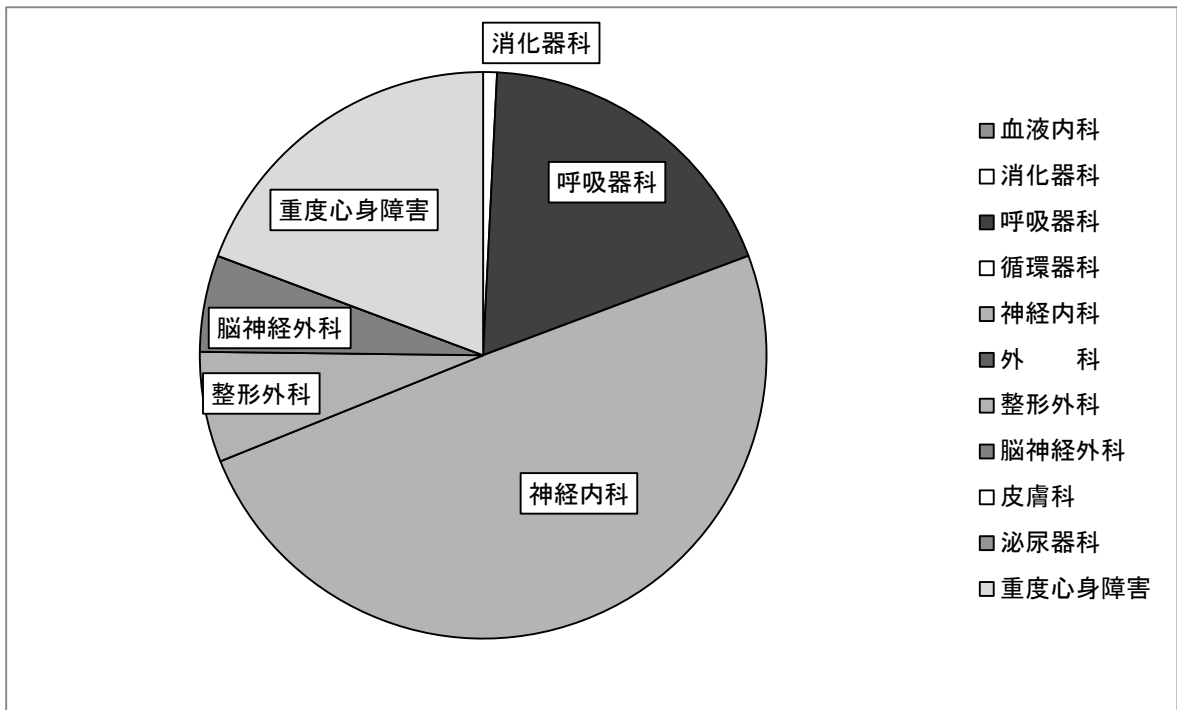
区分	令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度	令和6年度
入院(全体)	279.6	268.2	266.2	262.3	265.9
一般	195	186	186.6	186.8	191.7
結核	36.2	33.8	31.2	27.0	25.6
重度心身障害	48.4	48.4	48.4	48.5	48.5
外来	177.5	172	165.9	155.5	141.8

年度別病床別1人1日平均診療点数(外来・入院)



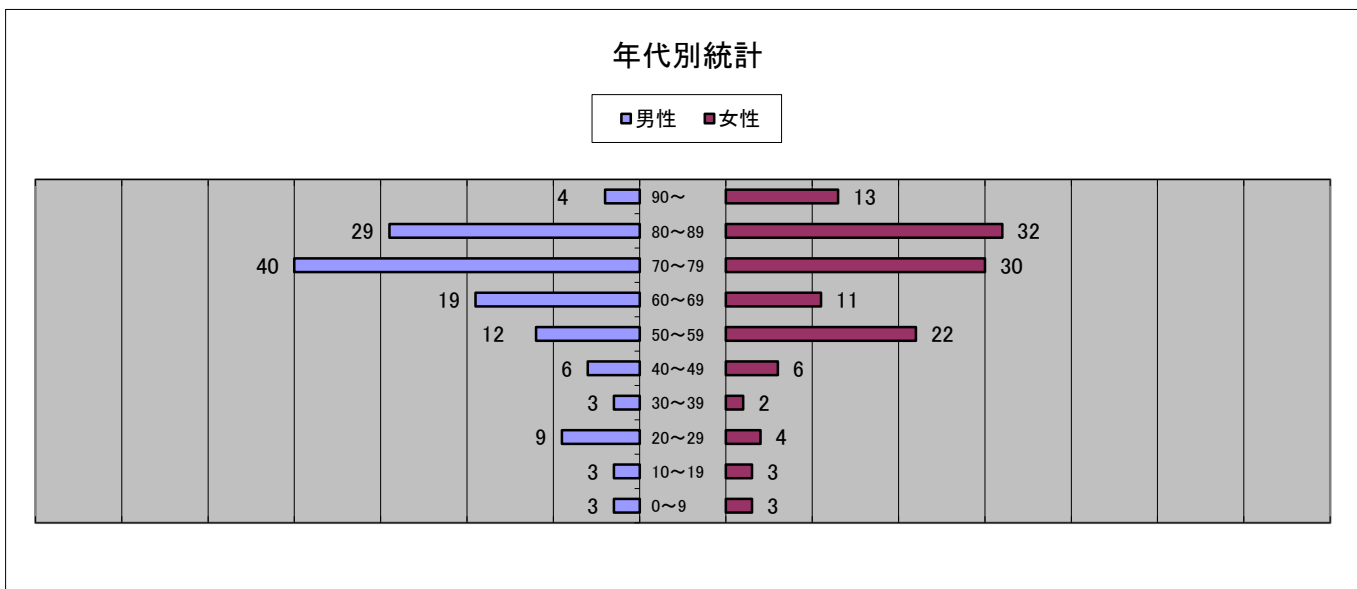
区分	令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度	令和6年度
入院(全体)	3,716.0	3,835.7	3,982.0	3,895.7	3,900.9
一般	3,942.7	4,071.5	4,230.4	4,062.6	4,040.9
結核	2,569.9	2,705.5	2,762.3	2,814.8	2,973.0
重度心身障害	3,660.6	3,719.3	3,810.2	3,855.0	3,838.3
外来	1,240.3	1,222.1	1,347.0	1,197.5	1,300.2

令和7年3月31日現在 診療科別入院患者数



血液内科	消化器科	呼吸器科	循環器科	神経内科	外科	整形外科	脳神経外科	皮膚科	泌尿器科	重度心身障害	合計
0	2	47	0	126	0	16	14	0	0	49	254

令和7年3月31日現在 年代別患者数



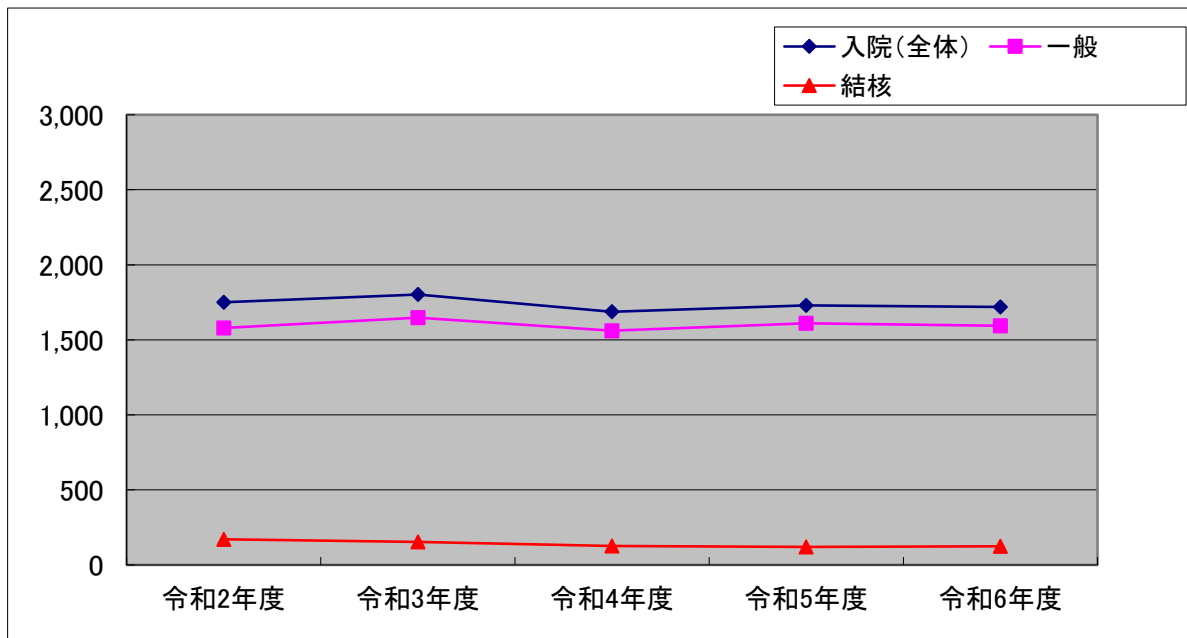
年齢	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~89	90~	合計	平均年齢
男性	3	3	9	3	6	12	19	40	29	4	128	64.9
女性	3	3	4	2	6	22	11	30	32	13	126	67.8

令和6年度 病棟別患者数

区 分	病床利用率%		令和6年4月～令和7年3月			
	医療法病床数	患者数	1日平均患者数	新入院患者数	退院患者数	平均在院日数
西3(神経内科)	75.6%	12,419	34.0	299	302	41.3
	45					
西4(神内・整形・脳外)	61.6%	7,192	19.7	188	186	38.5
	32					
西5(呼吸器・血内)	71.2%	10,907	29.9	623	618	17.6
	42					
南1(神経難病)	87.8%	19,252	52.7	338	341	56.7
	60					
南2(回復期リハ)	92.2%	20,193	55.3	382	385	52.7
	60					
一 般 計	80.2%	69,963	191.7	1,830	1,832	38.2
	239					
西6(結核)	64.0%	9,362	25.6	129	135	70.9
	40					
北1(重度心身障害)	97.0%	17,719	48.5	190	189	93.5
	50					
合 計	80.8%	97,044	265.9	2,149	2,156	45.1
	329					

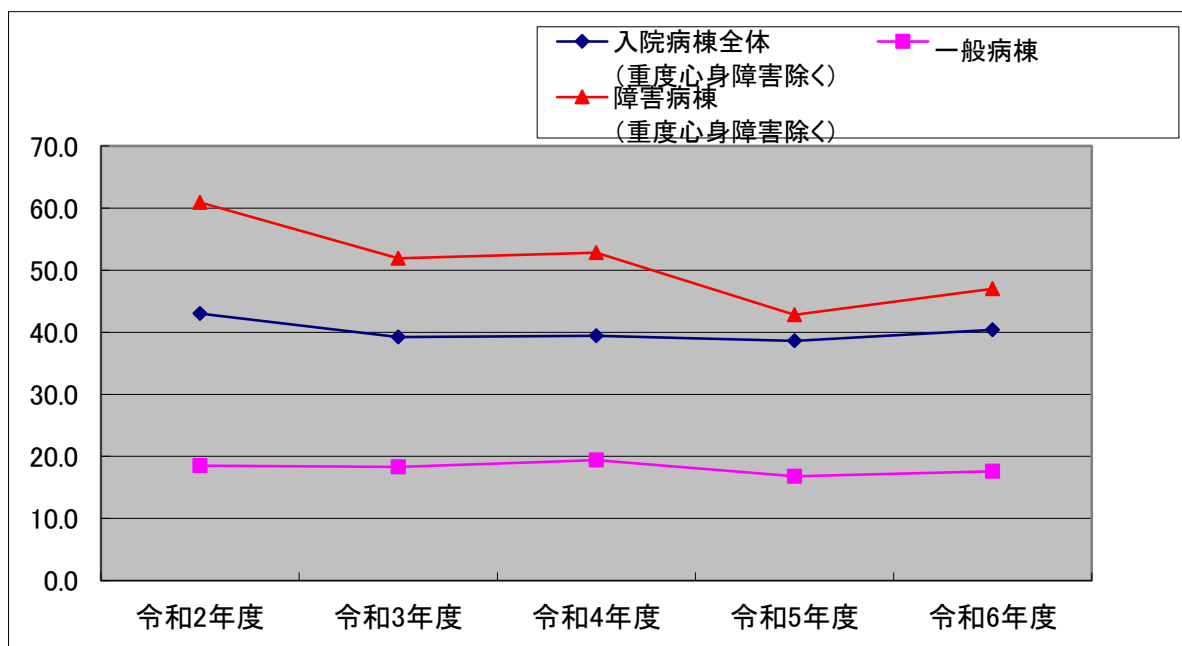
※1. 新入院・退院患者数については転棟を含む。

年度別新入院患者数の推移



区分	令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度	令和6年度
入院(全体)	1,751	1,802	1,687	1,730	1,719
一般	1,580	1,648	1,561	1,610	1,594
結核	171	154	126	120	125

年度別平均在院日数の推移



区分	令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度	令和6年度
入院病棟全体 (重度心身障害除く)	43.0	39.2	39.4	38.6	40.4
一般病棟	18.5	18.3	19.4	16.8	17.6
障害病棟 (重度心身障害除く)	60.9	51.9	52.8	42.8	47.0

各診療科の活動報告

脳神経内科

2023年度および2024年度は久しぶりに複数の医師が入れ替わった年であった。はじめに2023年夏、名古屋大学より村尾厚德医師が赴任された。同年度末で奥田聡院長が退任し、長年当科を牽引してきた犬飼晃副院長、齋藤由扶子第二脳神経内科医長も定年退職された。2024年度より饗場郁子臨床研究部長・特命副院長が院長に昇任し、名古屋大学から小森祥太医師が、中部労災病院より内科専修医ローテート研修として栗田泰斗医師が赴任した。異動に伴い病棟主治医や外来担当医の変更等があったが、大きなトラブルなくスムーズに引き継ぎができたと思われる。個々の医師の努力も当然ながら、看護部、リハビリ、MA、地域医療連携室など関係部署の手厚いサポートの賜物と思われる。この場を借りてお礼を申し上げたい。

上記異動があったものの、入院患者数はコロナ禍からの入院患者数減少から回復傾向となった。2023年度は754名、2024年度は780名と多数の入院患者を担当した(表1, 2)。以前から取り組んでいる大学病院や基幹病院との病病連携に加え、医師会、一般病院、保健センター・保健所、診療所、さらにはいきいき支援センターとの連携に力を注ぎ、地域医療連携室とともに「顔の見える関係性」の構築を進めた。今後も地域、患者さんに信頼される診療体制の継続が重要と考える。

脳血管障害では、コロナ禍を経て急性期脳卒中症例はさらに減少した。2024年度に急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作で入院した症例は合計5例であった。その一方で、脳卒中回復期のリハビリテーション入院症例は大学病院、基幹病院から多数ご紹介いただいている。これまで脳卒中パスを日赤愛知医療センター名古屋第二病院、名古屋医療センター、名古屋記念病院と締結していたが、2024年度からは愛知医科大学病院とも新たに締結させていただいた。脳卒中パスによるリハビリテーション転院症例については、毎週月曜日に開催している「脳卒中カンファレンス」にて症例毎に病態機序の検討を行い、追加検査の必要性や再発予防薬の選択などを診療科全体で議論している。回復期リハビリテーション病棟では看護師、リハビリ療法士、MSW等の多職種カンファレンスにて情報共有の上で治療計画を決定し、オーダーメイドのリハビリ訓練、病棟内訓練など24時間・365日リハビリテーションを提供している。コロナ禍で制限されていた試験外泊訓練や退院前自宅訪問指導なども徐々に再開しており、住宅改修への助言、介護サービスの利用などについてケアマネージャーや福祉用具業者とも連携し、円滑な社会復帰、自宅療養の実現に心がけている。脳卒中パスを結んでいる急性期病院とも定期的に合同カンファレンスを開催しており、経験症例を基に、急性期病院のスタッフとともに具体的事項を掘り下げて検討を行なっている。当院での脳卒中後のリハビリテーション入院期間の実績は約60日となっており、時間的余裕を生かして、慌てず、焦らず、患者さん主体のリズムでリハビリテー

ションを提供することができている。

当院の柱である神経・筋疾患の診療については、2023年および2024年は神経変性疾患における分子標的薬や核酸医薬が相次いで上市された。2024年度、アルツハイマー型認知症における抗体医薬品レカネマブは3例に、筋萎縮性側索硬化症 SOD1 変異陽性に対する核酸医薬品トフェルセンは1例に投与を開始した。いずれも発症早期であればあるほど治療効果が期待できるため、発症早期に正確な診断ができるよう、臨床能力のさらなる研鑽が我々の努めと感じている。こういった新規治療薬が発売されるなか、呼吸や栄養といった支持療法の重要性も見直されつつある。経腸栄養や排痰補助装置・非侵襲的換気療法（NIV）早期導入など、各種疾患ガイドラインに先行する形で必要症例に導入を進めている。これまでの先生方のご尽力により、リハビリテーションや看護部、MSW や栄養科といった多職種との連携が非常にスムーズであることが当院の特色であり、以下にも多職種協働の具体例を述べる。

装着型ロボット HAL[®]によるリハビリテーションは、2017年開始以来順調にその成果をあげており、リピーター率も非常に高くなっている。そのため新規症例の予約が取りづらい状況となっていたため、枠の拡充が急務となっていた。リハビリテーション部とも協力し、2023年度は月に3例、2024年度からは枠を拡充して月に4例の枠を確保して訓練を実施している。難病患者さんやその家族は、様々な悩みや困りごとを抱えている。医療従事者では対応できない問題へ解決の糸口を提供するため、ピアサポートとして“難病サロン”を看護部と協力し2023年度より開始した。2ヶ月に1回の開催ではあるが、徐々に参加者も増えており、実際に参加した患者や家族からは「参加してよかった」と好評いただいている。

難病患者の療養は長期にわたる。そのなかで、医療依存度が非常に高く、また家庭・社会的環境が整わず長期療養の体制が不安定な患者も一定数存在する。困難な状況にある患者に安定した療養環境を提供できるよう、2024年度から、障害者病棟である南1病棟の一部に障害者総合支援法に基づく「療養介護」サービスを導入した。同サービスを利用いただくことで、外出支援や院内リクリエーションへの参加など、より一層患者個人のニーズに合わせた療養環境を提供できるようになった。障害者病棟への療養介護サービス導入にあたり、医事課経営企画室、南1病棟をはじめとした看護部、MSW、児童指導主任の方々には多大なご尽力をいただいた。この場を借りて感謝を申し上げたい。

研究面では、各種研究班や国立病院機構共同研究も積極的に責任研究者や分担責任者を務めている。各関連学会での発表や論文発表も積極的に行なっている（詳細は業績を参照）。

教育面では、長年実施している院内新人向けの「神経難病勉強会」をコロ

ナ禍を契機に2021年よりハイブリッド形式で行なっている。リモート参加が可能であるため、院内スタッフだけでなく院外の医療・福祉関係者にも門戸を開いており、2023/2024年度も愛知県内全域から広く参加いただいた。院外への教育としては、患者団体開催の講演会、保健センター・保健所主催の患者相談会へも頻回に協力を行っている。2021年以降は神経難病勉強会にリモート参加いただいた名古屋市外の保健所から講演依頼をいただくようになり、Webによる発信力を実感している。当院附属リハビリテーション学院2年生への講義も以前から継続して担当している。また、2024年度から名古屋大学医学部脳神経内科の学外実習が再開された。将来の脳神経内科を担うべき医学生の実習を受け入れており、神経難病の慢性期や脳卒中回復期など、大学病院や急性期病院とは異なる貴重な経験の場を提供している。

表1. 2023年度脳神経内科入院

神経変性疾患	パーキンソン病	152
	進行性核上性麻痺	73
	ALS	68
	多系統萎縮症	34
	脊髄小脳変性症	25
	球脊髄性筋萎縮症	22
	脊髄性筋萎縮症	8
	多発性硬化症	7
	ハンチントン病	7
	大脳皮質基底核症候群	6
	クロイツ・フェルト・ヤコブ病	5
	視神経脊髄炎	2
	ミトコンドリア病	1
	そのほかの運動ニューロン疾患	1
その他の神経疾患	CIDP	11
	ギラン・バレー症候群	7
	シャルコー・マリー・トゥース病	3
	POEMS 症候群	3
	その他の末梢神経障害	4
	てんかん・痙攣重積	8
	認知症	5
	脳性麻痺	3
	脳炎・脳症	2
	水頭症	2
	サルコイドーシス	2
	神経梅毒	2
	脳腫瘍	1
	進行性多巣性白質脳症	1

筋疾患など	筋ジストロフィー	15
	重症筋無力症	7
	封入体筋炎	6
脳血管障害	脳梗塞	158
	脳出血	30
	TIA	2
その他	肺炎・尿路感染症	23
	COVID-19	8
	脱水症・高Ca血症等	5
	骨折	3
	蜂窩織炎・敗血症	2
	その他	30
合計（人）		754

表 2. 2024 年度脳神経内科入院

神経変性疾患	パーキンソン病	155
	進行性核上性麻痺	77
	多系統萎縮症	59
	ALS	53
	脊髄小脳変性症	29
	球脊髄性筋萎縮症	20
	ハンチントン病	10
	脊髄性筋萎縮症	8
	大脳皮質基底核症候群	7
	視神経脊髄炎	7
	多発性硬化症	6
	ミトコンドリア病	3
	DRPLA	2
	痙性対麻痺	2
その他の運動ニューロン疾患	2	
そのほかの 神経疾患	ギラン・バレー症候群	13
	CIDP	12
	フィッシャー症候群	2
	POEMS 症候群	2
	シャルコー・マリー・トゥース病	1
	その他の末梢神経障害	4
	脳炎・脳症	4
てんかん・痙攣重積	4	

	水頭症	4
	そのほか脊髄炎・脊髄症	4
	認知症	3
	血管炎症候群	1
筋疾患など	筋ジストロフィー	18
	封入体筋炎	9
	重症筋無力症	3
	その他の筋炎	1
脳血管障害	脳梗塞	160
	脳出血	26
	くも膜下出血	5
	硬膜下血腫	4
	脊髄梗塞	3
	硬膜動静脈瘻	1
その他	肺炎・尿路感染症	8
	COVID-19	7
	蜂窩織炎・敗血症	3
	骨折	3
	その他	35
合計（人）		780

呼吸器内科

令和5～6年度は、中川拓、山田憲隆、垂水修、林悠太、角田陽平、小川賢二の6名で診療を行った。令和2～4年度の年報で報告したCOVID-19については、国の方針に沿って状況を見ながら徐々に感染拡大以前の対応に戻していく過程にあり、呼吸器内科として診断治療に苦慮することはなくなっている。今後はいかにコロナ時代に減少した患者数を確保していくかが課題となっている。

当院呼吸器内科は国立療養所時代から愛知県の結核最終拠点病院であり、国の政策医療として結核診療を担ってきた。日本の結核の罹患率は年々減少しており、2021年に人口10万人対9.2と結核低蔓延国の水準（罹患率10未満）を達成し、その後も低蔓延国の水準を維持している。結核病棟の入院患者は年々減少しつつあるが、COVID-19流行の影響で減少していた外国出生患者が増加に転じており、若年の外国人と高齢の日本人の二極化が進んでいる。多剤耐性結核の患者も増加傾向にある。結核患者の経済的・社会的な問題を背景に退院後の確実な治療継続が懸念される症例が多く、定期的に保健師と当院の医師・看護師・薬剤師・医療ソーシャルワーカーが参加する服薬支援会議で話し合いを行っている。全国的に結核病床を減らす、あるいはなくす病院が増加している中で、当院は40床の結核病棟を維持しており、日本の結核診療の担い手として引き続き重要な役割を果たしていきたい。

現在当科が最も多く診療している肺非結核性抗酸菌症は、わが国において罹患率・有病率が急速に増加している慢性肺感染症であり、当科では専門施設として治療困難例の紹介を受けて診療している。肺 *M. abscessus* 症の強化治療導入目的の入院、アリケイス吸入療法導入目的の入院を行っている。肺非結核性抗酸菌症の患者の増加に伴い、気管支拡張症、肺真菌症の患者も増加しており、セカンドオピニオン外来には遠方の病院からも数多くの患者が受診している。県外からも肺非結核性抗酸菌症に対する手術が必要な患者は当院に紹介されてくるが、呼吸器外科山田勝雄先生と呼吸器内科の合同カンファレンスで手術の必要性和可否を話し合ってから方針を決定している。

近隣のクリニックや施設から地域医療連携を通じて肺炎、気管支喘息、慢性咳嗽や胸部異常陰影などの患者をご紹介いただき、気管支鏡検査や睡眠時無呼吸症候群の入院検査などを含め、急性期から慢性期まで幅広く診療を行っている。令和6年度には診療報酬改定によりいわゆる「下り搬送」がはじまり、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院などから入院患者を受け入れている。

さらに、COPDや間質性肺炎などによる慢性呼吸不全の呼吸管理、呼吸リハビリテーションなどにも力を注いでいる。日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院や名古屋医療センターなどの急性期病院より、ポストアキュート医療として継続的な治療・呼吸管理・リハビリテーションが必要な患者の転院を受け入れ、多職種によるケアで患者の在宅復帰につなげている。

高齢者は特に低栄養や嚥下障害、認知症や退院後の生活の不安などさまざまな問題を抱えているため、医師、看護師、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士、薬剤師、栄養士、医療ソーシャルワーカーなどの多職種が連携したチーム医療を実践している。

当科は症例検討会やリハビリカンファレンスを通じ、一人の患者に対し多角的視野からの検討を加えることにより、重要な情報や診断治療方法を呼吸器内科医全員が共有し、誰が主治医になってもチーム全員の意思が反映される診療を目指している。

当院呼吸器内科は専門性の高い診療を継続しながら、求められる地域のニーズに応えられるよう、院内各診療科および各部門と十分な連携を持って取り組む方針である。方針である。

消化器内科

令和5～6年度は人事に関しては異動はなかった。常勤医は高橋宏尚消化器内科医長、小林慶子医師（診療医長）、非常勤医として横井美咲医師に月曜日の外来を担当していただいている。

当科では主に消化管（食道、胃、十二指腸、大腸）領域を診療している。上部消化管内視鏡検査では経鼻内視鏡を導入し、患者の負担軽減に努めている。下部消化管に関しては近年の大腸癌の増加傾向を鑑み、内視鏡検査を積極的に行って大腸病変の拾い上げに尽力している。

肝臓領域では国立病院機構の肝ネットに参加し、ウイルス性肝炎、原発性胆汁性胆管炎などの研究・治療にも対応している。

手術が必要な患者については常勤外科医が不在のため名古屋医療センターなどの対応可能な施設へ適宜紹介している。

入院に関しては病病連携に対応し、急性期を脱した患者の受け入れ先としての機能を果たすよう努めており、今後も継続していく。

高橋 宏尚

小児科

小児科は武藤と濱口医師の二人体制で診察している。

小児科外来については、濱口は引き続き小児発達心理外来を行っている。コロナ禍は電話診療も併用しつつ、診察を継続した。

渡航外来は感染症対策が緩和された事もあり、中国以外の国への渡航者も増え、ますます需要が高まり必要とされることが考えられる。今後も多様な健康診断に対応できるように、検査等充実させていきたい。

重症心身障害児者病棟（北 1 階病棟）では短期入所の希望も多く、他病棟の病床を利用させていただくほどに増えている。また病院間で利用者の情報共有を行い、在宅で重症心身障害児者を介護しているご家族が預け先を確保できるように調整している。

長期入所（療養介護、指定発達支援医療機関）は、人工呼吸器を装着している等、重症度の高い患者が 5 名と増え、ますます看護のケアが難しくなっている。

近隣の病院や児童相談所からの入所の問い合わせも年々多くなっており、待機をお願いしている状況である。

今年度からは愛知医科大学の学生実習を再開した。障害児者の医療は今後ますます必要な分野となってきている。

学生や臨床研修医に障害児医療に興味を持ってもらうことも重要な責務である。

整形外科

令和4年10月に金子真理子医長の退職（東海病院へ異動）、令和6年3月に下野圭子医師が退職しリハビリ科に転科して、現在は堀江裕美子医師一人体制である。令和6年4月から9月まで、名古屋大学リハビリテーション科上見亮太医師が当院で研修に来られた際、当科の業務を分担いただいた。

令和4年度まで局所麻酔下で施行可能な手術は引き続き行っていたが、同年の秋の手術室閉鎖以後、手術は行っていない。

外来では、一般整形と名古屋大学より令和6年6月まで小杉山裕亘医師に、7月から佐藤駿文医師に週1回、来ていただいて関節リウマチの診療を行っている。上見医師の研修終了に伴い令和6年10月より、名古屋大学から週1回、名古屋医療センターから週1回、外来代務医師を派遣いただいている。

入院は、一般床、障害者病棟、回復期リハビリテーション病棟の3つの病棟を有効に活用して、外傷や脊椎疾患などの保存療法と、リハビリ継続を目的に他院から転院された症例を対象としている。

当科では、高齢者の骨粗鬆症治療と再骨折予防に力を入れており、令和4年から骨折予防センターと再骨折予防委員会を立ち上げ、以下の活動を行っている。

- ・再骨折予防手帳：治療や自主トレの情報を収載、退院までに説明してお渡しする
- ・骨粗鬆症サマリー：多職種による評価を記載し、維持期の医療機関へ情報を引き継ぐ
- ・退院後状況の調査

脳神経外科

前回は3年分をまとめて執筆せよという命令であったが、それも束の間、今度は2年分をまとめて出せという。年報の執筆は、独り診療科の筆者にとって、通常業務の上に重荷が載る恒例行事であり、号令がかかるたび心身が削られる。そこで、前回の予告どおり今回はChatGPTを活用している。しかし、この2年間の当科の動向や現場の細部をChatGPTが知る由もなく、結局は筆者が情報を掘り起こして整理し、最後に文章化だけをAIに手伝わせているに過ぎない。これでは業務のデジタルトランスフォーメーション（DX）とは程遠い状態である。

当科の令和5年度の入院患者数は102人であるが、令和6年度は90人となった。これは、令和6年度から始まった働き方改革によるところが大きい。合理化を図ればよいと言われるが、診療に費やす時間が減るわけであるから、DXが進まなければ今後も患者数減少の傾向は続くであろう。医療現場を支えてきたのは、医療従事者の善意によるところが大きい。しかし、働き方改革以降でも勤務の超過はどうしても生じてしまうのだが、「自己研鑽」で処理しなければならぬ風潮は、それをなかば合法化されてしまった感がある。

さて、近年、当院の業績低下を理由に様々なコストカットが求められているが、はたしてこれが正しいのか。切るべきは「無駄」であって「現場の体力」ではない。非効率を放置したまま削減だけを進めれば、病院機能はじわじわ低下し、最終的には“何もできない病院”が出来上がる。実際の現場の感覚としても、行える診療がますます狭まっている実感がある。まるで出血している患者に、止血より先に輸血を節約せよと言っているようなものである。これは改善ではなく、静かな撤退に近い。

とりわけ当科の主軸であるリハビリテーション医療においては、従来の方法を丁寧に積み上げるだけでは限界が近い。漸進的な改良はもちろん必要だが、それだけでは追いつかない局面が増えている。求められているのは、現場で回る小さな改善の積み重ねに加えて、変革的なブレークスルーを取り込む姿勢である。脳卒中治療を例に取れば、急性期の薬理的治療は一定の成果を上げた一方で、追加の上積みが得にくい“飽和”に近い局面が語られるようになった。これからの鍵は、機能回復を実際に押し上げる領域一すなわち、AIを用いた個別化（予後予測・訓練処方・フィードバック）、リハビリテーション機器やロボティクス等による反復量と質の担保、そして医療用画像診断（構造・機能画像を含む）を軸にした病態理解と介入の最適化である、という報告が蓄積している。つまり当院が行わなければならないのは、一律のコストカットではなく、医療の質と継続性を担保するための優先順位の付け直しであり、その延長としての戦略的な設備投資ではないか。患者とその家族の立場からしても、最新の医療を受けられるところを選択することはごく当然のことであろう。人材を揃え、設備投資を惜しまない医療機関でなければその分野で生き残ることはできない。病院機能が落ちてから「立て直し」を

議論するのは、倒れてからリハビリテーション計画を立てるようなものだ。

竹内裕喜

皮膚科

常勤医 1 名体制で診療を行っている。

皮膚科領域においても、主にアトピー性皮膚炎・乾癬を対象とする生物学的製剤が次々に上市され、診療ガイドラインでは多くのページが生物学的製剤に関する記述に割かれている。当院は高齢患者の割合が高いこともあって重症アトピー性皮膚炎・重症乾癬の患者を診る機会は少なく、高価な生物学的製剤の院内採用は自重している現状だが、院外処方可能な内服製剤は処方機会が少しずつ増えている。

また、スギ花粉症、および、通年性アレルギー性鼻炎の主な原因であるダニアレルギーに対するアレルギー免疫療法の施行医資格を取得し、現状は他院で導入された患者に対し継続処方のみを行っているが、今後は当院での導入を増やしていく予定である。スギ花粉・ダニともに鼻炎症状だけでなくアトピー性皮膚炎の増悪因子であり、アレルギー免疫療法によって皮膚症状の改善も期待できることから、鼻炎と皮膚炎、さらには気管支喘息を合併している患者には積極的に声をかけていきたい。

皮膚科主科での入院の多くは下肢蜂窩織炎と褥瘡であった。帯状疱疹は外来で診る機会は多いが、bioavailability の高い経口抗ウイルス薬の登場により外来での治療が容易となり、この 2 年間は帯状疱疹の入院は 0 例であった。他科入院の副科でみていた患者の疥癬の診断が遅れ、複数の他患に感染させてしまったことが、この 2 年間で最も痛恨で反省すべき出来事であった。

●令和 5 年～6 年度入院症例：

蜂窩織炎，褥瘡（＋二次感染），閉塞性動脈硬化症に伴う下腿潰瘍（＋二次感染），疥癬，重症多形滲出性紅斑，かかりつけ患者の摂食不良

●令和 5 年～6 年度手術症例：

陥入爪手術（主にフェノール法）

良性腫瘍切除術（粉瘤，軟性線維腫，母斑細胞母斑，脂腺腫，汗孔腫）

悪性腫瘍切除術（有棘細胞癌，基底細胞癌，肺癌皮膚転移）

切開排膿術（炎症性粉瘤，せつ）

創傷処理（切創・裂傷・割創）

加藤 愛

耳鼻咽喉科

平成 28 年 4 月より耳鼻咽喉科が開設されている。

常勤 1 名のため対応できる疾患には限りがあるが、他科・他病院との連携をとりながらよい診療ができるよう努めている。

当初、外来日は（火）（水）の週 2 日であったのが、現在は（月）（火）（水）（木）の週 4 日となった。その他に、完全予約制で補聴器外来を行っている。また、嚥下障害の検査として VF（嚥下造影検査）や VE（嚥下内視鏡検査）を行っている。

入院については、対応可能な範囲で随時相談の上受け入れている。入院症例は、他院での頭頸部癌治療後のリハビリ目的や、めまい症などがあった。また、他科入院患者の気管切開カニューレ評価や管理を行っている。

令和 4 年度に手術室が閉鎖となり、気管切開含む手術が不可能になってしまい残念である。

今後も当院通院中・入院中の患者様のみならず、地域の方々にも、東名古屋病院に耳鼻科があってよかったと思っただけのように精進する所存です。

伊藤陽子

放射線科

1. スタッフ

令和6年3月末で犬飼副院長（放射線科医長併任）が定年退職、大鐘副技師長、西野技師が異動となり、令和6年4月1日付で山田内科系診療部長が放射線科医長併任、脇田副技師長、荒木技師が新たに着任した。令和6年12月末の山田内科系診療部長退職に伴い、令和7年1月1日付で林第一呼吸器内科医長が内科系診療部長兼放射線科医長併任となった。令和7年3月末で村田医師が退職し、令和7年4月1日時点で非常勤放射線科医2名、診療放射線技師6人（男性4人、女性2人）で放射線業務に取り組んでいる。

令和6年度放射線科スタッフ

役 職	氏 名	備 考
放射線科医長	林 悠 太	内科系診療部長と併任
放射線科医師	遠 藤 登喜子	非常勤（火、金）
放射線科医師	村 田 勝 人	非常勤（月、木）
放射線科医師	櫻 井 圭 太	非常勤（隔週火）
診療放射線技師長	深 谷 直 彦	
副診療放射線技師長	脇 田 隆	R6. 4. 1 豊橋医療センターより
主任診療放射線技師	柳 川 貴 志	
主任診療放射線技師	松 原 健 一	
診療放射線技師	荒 木 悠 里	R6. 4. 1 名古屋医療センターより
診療放射線技師	峯 村 知 美	

2. 業務実績

<画像診断について>

令和5年度の総読影件数は3,830件、検査種別ではCT:2,197件、MRI:1,586件、RI:47件であった。令和6年度の総読影件数は4,006件、検査種別ではCT:2,430件、MRI:1,504件、RI:72件であった。

<検査実績について>

令和5年度の検査数は総検査数21,960件、検査種別ではCT検査3,603件、MRI検査2,140件、RI検査399件、X線透視検査354件、骨密度検査700件、一般撮影14,764件、乳腺撮影532件であった。令和6年度は総検査数20,323件、検査種別ではCT検査3,529件、MRI検査2,124件、RI検査455件、X線透視検査304件、骨密度検査583件、一般撮影13,326件、乳腺撮影459件であった。

＜高額医療機器の地域医療連携による共同利用＞

地域医療連携による放射線検査依頼は、令和5年度CT検査220件、MRI検査397件、令和6年度CT検査227件、MRI検査337件であった。

＜放射線機器等の更新について＞

令和6年3月骨密度装置をHOLOGIC社製Horizon Ciに更新した。令和7年度中にMRI装置を1.5Tから3T(Canon Vantage Galan 3T Supreme XG Edition)に更新予定。

3. 放射線管理

＜放射線診療従事者及び個人被ばく線量＞

令和6年度の放射線診療従事者数は39名。内訳は医師21名、診療放射線技師6名、看護師12名。放射線従事者の被ばく状況は、年間0.1mSv以上の被ばく(実効線量)をした職員が、令和5年度は7名、令和6年度は6名いたが、すべて線量限度以下であった。(実効線量限度：50mSv/年、100mSv/5年間)

＜線量管理・線量記録対象機器等の被ばく線量評価＞

法令によりCT等による、患者被ばく線量の管理が義務付けられている。線量評価には、国内調査参加施設の撮影線量の75パーセンタイル値を基に策定されたDRL値を用いる。

令和6年度CT検査(標準体型)の線量平均値(CTDIvol)と、カッコ内にDRL値を示す。頭部単純：54.0mGy(77mGy)、胸部単純：5.0mGy(13mGy)、胸部～骨盤単純：12.0mGy(16mGy)、腹部～骨盤単純：12.0mGy(18mGy)、全項目でDRL値を下回る線量で撮影しており、適切に管理できている。

4. 学生実習受け入れ

令和5～6年度：3名(東海医療技術専門学校)

5. 保有機器

放射線保有機器一覧

撮影室名	分類	装置名	メーカー名	設置年月日
第1撮影室	一般撮影装置	RADspeed Pro	島津	2020年1月21日
	FPDシステム	CALNEO Smart	富士フイルム	2021年3月9日
第2撮影室	一般撮影装置	RADspeed Pro	島津	2021年3月9日
	FPDシステム	CALNEO HC SQ, Smart	富士フイルム	2021年3月9日
第3撮影室	骨密度測定装置	Horizon Ci	ホロジック	2023年3月4日
	歯科撮影装置	X-28	モリタ	1990年2月13日
	歯科パノラマ撮影装置	Qrmaster-P	テレシステムズ	2013年8月6日
第4撮影室	乳腺撮影装置(トモンセシ)	AMULET Innovality	富士フイルム	2014年2月14日

X線テレビ室	X線テレビ装置	SONIALVISION G4	島津	2013年10月1日
CT室	X線CT装置	Aquilion Prime SP	キャノン	2021年8月30日
MRI室	MRI装置 (パージョンアップ)	SIGNA HDxt	GE	2012年1月4日
RI室	ガンマカメラ	Symbia Evo Excel	Siemens	2017年12月26日
第1撮影室	移動型撮影装置	CALNEO AQRO	富士フイルム	2021年5月31日
フィルム整理室	移動型撮影装置	MobileArt Evolution	島津	2015年11月25日
第3撮影室	移動型撮影装置	MobileDaRt Evolution	島津	2020年3月31日
手術室	外科用イメージ装置	SIREMOBIL CompactL	Siemens	2014年1月20日

各部門の活動報告

看護部

令和5年度

1. 患者の目線に立った看護の提供

患者の理解度や反応を確認のうえ説明し同意を得ること、必要時他職種へ介入依頼をするなど定着してきている。認知症患者の対応や身体拘束の低減に向けたカンファレンス開催は増加しており、倫理的視点からの問題提起や意見交換ができるよう引き続き取り組んでいく。患者への不適切な言動がクレームに至った事案が発生した。自身の関りや看護について振り返りの機会がもてるようOJTでの関りが必要である。

2. 質の高い看護の提供

レベルⅢ・Ⅳの認定申請者の割合が低く、実践力向上のため指導者レベルの人材を育成することが課題であった。教育担当師長と病棟師長が連携しながら認定申請への働きかけを行い、レベルⅢ以上を目指す看護師は85名と増加した。ラダーⅣ・Ⅴ認定者には、部署の後輩教育、業務改善等においてスキルを発揮できるよう病棟師長が働きかけた。集合研修の学びが実践に結びつくよう引き続き取り組んでいく。中間管理者においては、CREATEに基づく定期的な評価を今年度より開始した。日々の管理業務を通し能力向上できるようOJTの強化を図っていく。

感染管理認定看護師1名、特定行為1名が研修受講。後継看護師の育成は引き続きの課題である。学会発表11題、ネットワーク研究会発表3題、QC6題院内発表。発表演題数は部署により差がみられた。

薬剤誤投与関連のインシデントは前年比+45件、患者誤認によるものは14件（前年比+8件）と増加した。確認不足によるインシデントは増加傾向にある。各場面において確実な患者確認を実施するよう教育指導が必要である。

3. 経営参画

昨年度立ち上げたベッドコントロールミーティングを継続。病床運営状況の情報交換、検討の場として有効であり病棟間の協力を強化する一環となった。病気休暇やCOVID-19感染症による就業禁止に伴い欠員が生じ、回リハ病棟入院料、看護職員夜間看護加算において基準を満たせない月が発生したが、COVID-

19 感染症特例措置により算定は維持することができた。次年度は診療報酬改定年度のため、改定内容を注視しつつ基準維持に努めていく。

4. 人材育成・職場定着

教育師長による面談は新卒者に加え 2 年目看護師も対象とした。面談内容は必要時当該病棟師長に情報共有し、個々に合わせた支援の実施を目指した。看護師長会では職場環境の改善に取り組み、応援体制、業務改善、人材確保につき検討した。超過勤務月平均 2.5h/人（前年比-0.1h）、年次休暇取得 11.6 日（前年比+2 日）。離職率 7.5%（R4 年度 10.5%）、新卒者離職者 1 名（R4 年度 0 名）、全体の離職率は低下している。

COVID-19 感染症の 5 類移行に伴い全実習をベッドサイドで実施。学生の満足度は高かった。院外実習指導者講習会 1 名受講。

看護部各委員会の取り組み

看護教育委員会

患者を尊重した質の高い看護を実践できる看護師の育成と理念教育を意識した研修内容とした。各レベルの研修を「患者の意思決定支援」を意識した内容にしたことで、理念教育繋がったと考える。レベルⅣの退院支援研修では、レベルⅤとの連動を考慮した研修内容とし、病棟のチームリーダーとして実践することで後輩の役割モデルとなることができた。令和 6 年度よりレベルⅣ取得が幹部看護師候補者選考の要件となるため、レベルⅣを目指すスタッフの増加を目標とした働きかけと動機づけが必要である。OJT 教育では、集合教育と現場教育との連動、レベルⅢ以上を中心とした現場教育の充実が課題となっていた。研修生の主体的な学びと、病棟全体で学べる環境の醸成、OJT におけるキャリアラダーに合わせた教育ができることを目的に、令和 3 年度に「東名古屋 ACT y ナース Ver. 2」を作成し、活用開始 2 年目となった。各病棟で研修生の動機づけ、能力評価時期の確認に活用され、OJT の教育差が徐々に軽減されたと考える。人材確保において離職防止における課題解決が必須となった。中途採用者が抱える悩みを共有して不安の軽減を図り、自己の能力や技術を日々の看護実践で発揮できることを目標にトピックス研修を 2 回開催。中途採用者教育への課題を明確にすることができた。また、採用 2 年目の支援が課題となり、フォローアップ研修を実施した。看護の責任・後輩からの相談・自立を求められジレンマを抱きながら解決できずに悩む姿が見られていたが、研修を通し自己の成長を確認し職務継続ができることを目標に実施したことは離職防止に繋がったと考える。

看護記録委員会

看護記録マニュアルに沿って記録記載、看護記録の質の向上を目標に活動した。看護要約の見直しをすすめ、わかりやすい情報伝達を目指した電子カルテシステムの修正が関わるため修正までには至っていない。継続看護と地域へ連携できるような看護要約となるよう次年度も継続し活動していく。また、カルテ記録を検索しやすくするため、電子カルテの「付箋」の活用について検討し周知を行った。

看護業務検討委員会

改訂年度が古い看護手順に加え、インシデントに関連した看護手順の見直しを行った。文献を活用し、感染対策室、医療安全管理室などの関連部署と連携しつつ改訂を進めた。

「内服与薬」について看護手順に基づく実践ができていないか調査を行い、手順通りに実施されていない現状が明らかになった。また、南2病棟で内服自己管理の手順書を作成し試行したが全病棟の介入は行えてはいない。改善に向け引き続きの課題である。

令和6年度

1. 患者の目線に立った看護の提供

受け持ち看護師が中心となり IC の同席は定着、患者・家族の理解度の確認や補足説明、方向性に関する相談など実施できていた。また、カンファレンスを通し患者・家族の意向の共有を図った。引き続き十分な説明、同意が得られるような看護実践、情報共有に取り組んでいく。倫理カンファレンスの開催は増加しているが、職員からの問題提起は少ない。倫理的問題の早期発見・対応、職員教育に努めていく。

2. 質の高い看護の提供

レベル 3b 以上の事故報告 27 件（R5 年度 31 件）うちレベル 5:2 件、転倒転落による事故 14 件。センサー使用など対策をとるが骨折に至る事案が多かった。患者誤認によるインシデント 16 件、その他確認不足によるインシデントも多

く確認行動の習慣化は課題である。R6 年度患者満足度において職員の対応に関する項目の評価が低く改善を要する結果であった。副師長連絡会において接遇に取り組んだが、継続した職員教育・指導が必要である。看護師教育においては、ファミリー制、研修生個々のアドバイザー配置など病棟全体での職員育成に向け各病棟取り組んだ。ラダー認定申請 46 名（R5 年度 56 名）と減少したが、ラダーⅣ11 名、Ⅴ1 名が認定となった。看護師長、副看護師長とともに、部署の改善に向けリーダーシップを発揮できる人材や幹部看護師任用候補者の育成のためにもレベルⅣ以上の認定者の育成をすすめていく。

学会認定難病看護師 2 名合格、認定看護師教育課程ファーストレベル 1 名受講。院外研修受講、資格取得を推進に向け、個々のキャリアプランの確認、動機付けを図っていく。

学会発表 6 題、QC 活動は全部署が院内発表することができた。ラダー評価において「研究的態度」は他の項目に比べ低い結果であり、研究的視点が養えるよう関りが必要である。

3. 経営参画

地域連携係長を中心に病棟間の連携を図りながら患者を受け入れた。COVID-19 感染症のクラスター発生、年末年始の患者数低下もあり平均患者数 258.6 名（計画達成率 96.7%）目標達成には至らなかった。南 2 階病棟において病休、就業禁止のため看護時間数が減少したが、他病棟からの応援により施設基準は維持することができた。また、救急搬送、重症者の減少から西 5 階病棟の看護必要度が 8 月、10 月に 4.0%台へ低下。急性期看護補助加算、看護職員夜間配置加算が取り下げとなる期間が生じた。

4. 人材確保・職場定着

実習指導者講習会 4 名受講。教員と連携を図り実習指導体制、実習環境の改善を図った。実習をきっかけに採用試験の受験に繋がった者もいた。

指導者や先輩看護師の言葉にストレスを感じる職員もおり、心理的安全性が高く働きやすい職場づくりは引き続きの課題である。離職率 4.9%（R5 年度 7.5%）、新卒者離職率 0%、年次休暇取得平均 13.8 日、時間外勤務月平均 2.0 時間。

看護部各委員会の取り組み

看護教育委員会

既卒採用者の悩み、不安の軽減、自己の能力・技術の発揮を目的としたトピックス研修、採用 2 年目の支援を目的としたフォローアップ研修を今年度も実施。いずれも離職防止に有効だったと考える。OJT 教育では、研修生の主体的な学びと、病棟全体で学べる環境の醸成、OJT におけるキャリアラダーに合わせた教育ができることを目標に支援を行った。また、キャリアラダー認定申請への働きかけを行い、今年度のラダー認定申請者は 46 名となった。レベルⅠ 8 名、Ⅱ 10 名、Ⅲ 15 名、Ⅳ 12 名、Ⅴ 1 名。レベルⅢ取得者は計 50 名となった。新卒看護師の採用人数がラダーⅡ・Ⅲ受講生より少ないため、プリセプター研修、実地指導者研修の受講が滞る傾向にあり、研修内容、対象の検討が急務である。

看護記録委員会

診療報酬改定に伴い、身体拘束カンファレンスの見直しや記録方法の追加修正を実施し、身体拘束・抑制看護記録のマニュアルの差し替えを行った。今後は、身体拘束カンファレンス内容、多職種でのカンファレンス開催の検討が必要である。

現状の退院・転院時看護要約（日常生活援助）の項目追加を検討したが、電子カルテシステムの修正が行えないため、エクセルチャートでの要約作成とし、運用を開始した。

記録監査は質監査と形式的監査を同時に 2 回実施した。

看護業務検討委員会

紙媒体の看護手順書は廃止し、電子カルテに掲載した。また、使用頻度の高い看護手順に加え、新規薬剤に関連した看護手順の見直しを行ったが、新規薬剤の使用頻度が低く、既存の看護手順に追記する形とした。標準予防策の記載方法や、医療安全マニュアルとの照合が不十分な点もあり、必要に応じて感染対策室や医療安全等の部署に会議に参加して頂くよう調整が必要である。昨年度に引き続き「内服与薬」についてチェックを行った。各病棟の傾向が明らかになり、評価を元に各病棟で対策を講じ、その後 2 回目のチェックを行った。準備段階での 6R の順守率は高かったが、与薬直前の順守率が低かった。6R の内容の理解、内服直前での確認が行えるよう、定期的に呼びかけるなど取り組みを継続し定着化が必要である。

薬剤部

以下に、令和5年度、令和6年度の薬剤部の動きを各項目に分けて報告する。

【スタッフ】

令和5年度薬剤部スタッフ
(令和5年4月1日時点)

役職	氏名
薬剤部長	滝 久司
副薬剤部長	溝口 和代
調剤主任	南谷 浄
薬務主任	中村 あゆみ
製剤主任	有藤 直子
薬剤師	井上 佑美
薬剤師	石川 未奈子
薬剤師	鈴木 亮平
薬剤師	小田 有香
薬剤師	大島 怜子
薬剤師	加藤 雅富
薬剤師	地田 凌
薬剤助手	瀬瀬 康史

令和6年度薬剤部スタッフ
(令和6年4月1日時点)

役職	氏名
薬剤部長	滝 久司
副薬剤部長	平野 淳
調剤主任	南谷 浄
薬務主任	中村 あゆみ
製剤主任	有藤 直子
薬剤師	石川 未奈子
薬剤師	小田 有香
薬剤師	大島 怜子
薬剤師	山本 智子
薬剤師	地田 凌
薬剤師	瀬古 鮎美
薬剤助手	瀬瀬 康史
薬剤助手	高橋 博美

・令和5年度

滝久司薬剤部長が着任、薬剤師数12名（うち2名産休育休）、薬剤助手1名でスタートした。人事異動等により、令和5年10月以降は薬剤師数11名（うち1名産休育休）、薬剤助手2名の体制となった。

・令和6年度

平野淳副薬剤部長、瀬古鮎美薬剤師が着任した。薬剤師数11名（うち1名産休育休）、薬剤助手2名の体制で業務にあたった。年度内に退職者が1名いたことから、最終的には薬剤師数10名（うち1名産休育休）、薬剤助手2名の体制となった。

【調剤・薬品管理】

- ・令和5年度、令和6年度に取り扱った処方箋に関しては入院注射箋及び入院処方箋の枚数は概ね横ばいであったが、外来注射箋及び外来処方箋枚数は減少した。
- ・院外処方箋発行率は令和4年度の94.8%から増加傾向にある。
- ・医薬品購入金額については令和4年度に約3億4千万円と大幅に増加したが、令和5年度に約2億6千万円まで減少し、令和6年度も大きな変化はなかった。
- ・採用医薬品数は令和5年度に42品目減少して702品目となり、令和6年度は715品目となった。

- ・後発医薬品の品目割合、数量割合ともに令和5年度、令和6年度と増加傾向にある。バイオシミラーに関しては、品目割合は若干増加したものの、バイオシミラーの増加に伴い数量割合は減少した。
- ・後発医薬品使用体制加算については、令和5年度9月より加算1を算定していたが、後発医薬品の数量割合の低下に伴い、令和6年度2月より一時的に加算2へ変更となった。その後、後発医薬品への積極的な切り替えを勧め、令和6年度6月より再度加算1を算定している。

令和5年度処方箋枚数

		合計	月平均
注射箋枚数	入院	14,693	1,224
	外来	2,337	195
処方箋枚数	入院	25,395	2,116
	外来院内	674	56
	外来院外	21,029	1,752
院外処方箋発行率(%)		96.9	

令和6年度処方箋枚数

		合計	月平均
注射箋枚数	入院	14,428	1,202
	外来	1,811	151
処方箋枚数	入院	26,672	2,223
	外来院内	489	41
	外来院外	19,473	1,623
院外処方箋発行率(%)		97.6	

令和5年度採用医薬品

	品目数	購入金額(千円)
内用	368	111,363
外用	121	36,831
注射	195	115,577
合計	702	263,711

令和6年度採用医薬品

	品目数	購入金額(千円)
内用	397	126,482
外用	124	26,959
注射	197	130,378
合計	715	283,828

令和5年度後発医薬品割合

	品目数	品目割合	数量割合
内用	148	73.3%	91.4%
外用	28	53.8%	66.9%
注射	43	65.2%	92.2%
合計	219	68.4%	90.1%
バイオシミラー(再掲)	5	83.3%	87.8%

令和6年度後発医薬品割合

	品目数	品目割合	数量割合
内用	159	75.7%	92.3%
外用	28	53.8%	73.4%
注射	41	62.1%	88.2%
合計	228	69.5%	91.1%
バイオシミラー(再掲)	8	88.9%	83.6%

【薬剤管理指導業務】

- ・薬剤管理指導料請求件数は令和4年度の月平均650件から、令和5年度は619件、令和6年度は587件へと減少した。
- ・病棟薬剤業務実施加算1件数については令和4年度の月平均276件から令和5年度は236件と減少した。令和6年度からは、人員不足により病棟薬剤業務実施加算を算定していない。
- ・退院時薬剤情報管理指導料は、令和4年度の月平均45件から令和5年度は51件、令和6年度は57.6件と増加した。
- ・薬剤部では、スタッフのフォロー体制を整えながら、引き続き医薬品の適正使用と、患

者指導の充実化に力を注いでいきたい。

令和 5 年度薬剤管理指導等件数

	合計	月平均
薬剤管理指導料請求件数	7,433	619
病棟薬剤業務実施加算 1 件数	2,834	236
退院時薬剤情報管理指導料件数	609	51

令和 6 年度薬剤管理指導等件数

	合計	月平均
薬剤管理指導料請求件数	7,044	587
病棟薬剤業務実施加算 1 件数	0	0
退院時薬剤情報管理指導料件数	692	57.6

【無菌製剤調製】

- ・抗悪性腫瘍剤の無菌調製請求件数は令和 4 年度の月平均 9.6 件から、令和 5 年度は 1.4 件と大きく減少した。血液・腫瘍内科がなくなり、抗悪性腫瘍剤の無菌調製が令和 5 年 8 月までであったことが影響していると考えられる。令和 6 年度の抗悪性腫瘍剤の無菌調製請求件数はさらに低下した。
- ・TPN の無菌調製処理加算請求件数は令和 4 年度の月平均 10.3 件から令和 5 年度は 52.1 件、令和 6 年度は月平均 28.6 件であった。令和 5 年 5 月から 11 月までの期間、TPN を必要とする患者の増加があったことが影響していると考えられる。

令和 5 年度無菌製剤処理件数

		合計	月平均
抗悪性腫瘍製剤請求件数	閉鎖式	0	0
	その他	17	1.4
TPN 無菌製剤請求件数		626	52.1

令和 6 年度無菌製剤処理件数

		合計	月平均
抗悪性腫瘍製剤請求件数	閉鎖式	0	0
	その他	2	0.1
TPN 無菌製剤請求件数		344	28.6

【学生実習】

- ・令和 5 年度、令和 6 年度共に長期実務実習の学生（薬学部 5 年生）を 4 名、薬学部 1 年生に対する早期体験実習 13 名を受け入れるなど教育に力を注いだ。次年度以降も次世代を担う優秀な薬剤師を育成するため継続して薬学部学生の実習を受け入れていくことで、

国立病院機構への入職に繋がっていきたい。

令和5年度薬学部学生実習受入

早期体験実習人数（計）	13
長期実務実習人数（計）	4
学生実習費（千円）	1,188

令和6年度薬学部学生実習受入

早期体験実習人数（計）	13
長期実務実習人数（計）	4
学生実習費（千円）	1,188

臨床検査科

【職員構成・業務】

令和3年度より臨床検査科の職員構成は、林 悠太 医師を臨床検査科長に据え、臨床検査技師長、副臨床検査技師長、主任臨床検査技師、臨床検査技師、非常勤技師で構成される。

令和5年度-6年度 臨床検査科スタッフ

臨床検査科構成員	令和5年度		令和6年度	
役職	氏名	備考	氏名	備考
臨床検査科長	林 悠太		林 悠太	留任
臨床検査技師長	前越 大	R5. 4. 1異動配置	前越 大	留任
副臨床検査技師長	堀 貴美子	留任	堀 貴美子	留任
主任臨床検査技師	水野 孝彦	留任		
主任臨床検査技師	中野 恵理	R5. 8 産育休	中野 恵理	育児休暇
主任臨床検査技師	梅田 和則	留任		R6. 4. 1国立長寿へ
主任臨床検査技師	高松 里奈	留任	高松 里奈	R6. 10. 1名古屋医療へ
主任臨床検査技師			三浦 みちえ	R6. 4. 1異動配置
臨床検査技師	見田 桂	育児休暇	見田 桂	R6. 4. 1育児休暇復帰
臨床検査技師	加藤 あゆみ	R5. 8 産育休	加藤 あゆみ	育児休暇
臨床検査技師	山本 貴玄		山本 貴玄	
臨床検査技師	金子 愛梨		金子 愛梨	
臨床検査技師	泉 敦	R5. 4. 1 再雇用	泉 敦	R6. 4. 1 再雇用
臨床検査技師			水野 孝彦	R6. 4. 1 再雇用
臨床検査技師(非常勤)	小池 恵里佳		小池 恵里佳	

令和5年4月に前越 大臨床検査技師長が天竜病院より赴任。新たな体制での検査科運営となる。

同年度8月に2名が産・育児休暇入りとなり、定数1名減での検査科運営を行った。

令和6年4月からは人事異動に伴う再編とし、三浦みちえ主任技師を迎え、定数での新体制で検査科運営を行った。4月1日内示にて、長良医療センター技師長が異動を断り退職したため、次の技師長の調整する間、前越 大技師長が長良医療センターと技

師長職を併任し、国立長寿医療研究センターの細菌室スタッフの中途退職により細菌業務の支援が必要であったため、三浦みちえ主任が9月30日まで週1回の業務支援を行った。10月1日人事異動にて高松里奈主任技師が名古屋医療センターに異動となり、令和7年4月1日に1名の育児休暇復帰を見越し、定数1名減での運用となった。

院内の主な業務には生化学、免疫、血液、一般、輸血、微生物といった検体系の検査と心電図、超音波、呼吸機能、脳波等の生理系の検査がある。その他の業務としては、中央採血室（外来患者の採血）、病理剖検の介助、臨床研究・治験業務への協力を行い、365日24時間緊急対応が可能となる体制をとりつつ、ICT、AST、NST、医療安全活動にも積極的に加わりチーム医療の一端を担うとともに、検査科スタッフ一丸となり診療支援を行っている。

新型コロナウイルスの院内検査として、入院及び外来（発熱外来や疑似症例）の検査件数の累計で、抗原定量検査は173件/5年度、124件/6年度。等温核酸増幅検査は769件/5年度、590件/6年度と全数検査を実施した頃に比べ、さらに令和5年5月8日に2類から5類に新型コロナウイルスの位置づけが変更となり、全数検査ではなく罹患した疑いのある患者の個別の検査に推移したため抗原検査より等温核酸増幅検査が増加した。また、発熱等有症状患者のウイルス鑑別手順の緩和を鑑み、令和4年度1月よりインフルエンザの抗原定量検査も並行して実施する運びとなり、162件/5年度、106件/6年度を新型コロナ検査と並行して実施した。

【検査件数・診療点数】

検査件数・診療点数（令和5年度、令和6年度）

	項目・分類	令和6年度	前年度比%	令和5年度	前年度比%	令和4年度	前年度比%
検査件数	総数	445,279	△1.8	453,572	△2.0	462,631	△5.5
	検体検査件数	357,009	△2.0	364,383	△1.8	370,993	△5.9
	生理検査件数	88,270	9.9	89,189	△2.7	91,638	△3.6
診療点数 (×1,000)	検体検査点数	10,677	△8.1	11,622	△0.3	11,655	6.7
	生体検査点数	6,972	1.0	6,724	△3.8	6,993	6.3
	検体検査判断料	5,610	0.4	5,589	△2.0	5,701	△4.3
	生体検査判断料	129	6.6	121	9.0	111	6.7
	C類総点数	24,440	△0.6	24,585	△3.6	25,493	3.2

令和5年度総検査件数は453,572件で前年度と比較して約2.0%の減少となった。部門別では、検体検査は364,383件で約1.8%の減少、生理検査は89,189件で約2.7%の

減少となった。診療点数はC類総点数が24585千点で、前年度と比較して約3.6%の減少、検体検査点数は11622千点で約0.3%の微減、生体検査点数は6724千点で約3.8%の減少となった。

令和6年度総検査件数は445,279件で前年度と比較して約1.8%の減少となった。部門別では、検体検査は357,009件で約2.0%の減少、生理検査は令和6年は経営改善目標として超音波検査の維持に努め、さらに渡航健診のオーダーを多くいただき、88,270件で約9.9%の増加となった。診療点数はC類総点数が24,440千点で、前年度と比較して約0.6%の微減、検体検査点数は10,677千点で約8.1%の減少、生体検査点数は6,972千点で約1.0%の増加となった。

新型コロナウイルス感染症の蔓延で減少した来院患者数の減少が戻っておらず、患者数減少が相対的に検査件数減少に影響していると考えられる。C類総点数は令和5、令和6はほぼ横ばいであった。

次年度は名古屋市の腹部超音波1コイン検診、地域連携として脳波、基礎代謝、脈波、腹部超音波などを外部のクリニックなどにアナウンスを行い検査件数増加、増収に努めていく。

【検体検査精度管理】

正確なデータを提供する為に、部門内で日常行う内部精度管理と外部機関に依頼する外部精度管理（第57回、第58回日本医師会臨床検査精度管理）を実施した。外部精度管理の評価は、参加項目45項目で令和5年度実施総合評価点数99.1点、令和6年度実施総合評価点数98.3点であり、4段階のABCD評価（A・B評価が2SD以内）でC評価、D評価なく良好な結果が得られた。

【輸血管理】

赤血球液使用単位数

	令和6年度	前年度比	令和5年度	前年度比	令和4年度	前年度比
赤血球液	40	△48.1	78	177.3	44	5.8

赤血球液の年間使用数は令和5年度が78単位（輸血単位数）前年度と比較して約177.3%の増加、令和6年度が40単位（輸血単位数）前年度と比較して約48.1%の減少となった。令和5年度は血液疾患患者の定期輸血があり一時的に使用量が増加したが、外科、血液内科の撤退より血液製剤使用量は減少している。輸血検査実数が減少となっても検査科での輸血管理体制は適切に実施・維持してゆく。

【生理検査】

	令和6年度	前年度比	令和5年度	前年度比	令和4年度	前年度比
呼吸機能検査	541	6.9	506	14.7	441	△49.1
超音波検査	1793	9.6	1686	2.3	1648	1.4

前年に引き続きコロナ過での対応となり、感染対策の徹底、標準予防策に準じて対応した。

令和5年度と6年度の実績検証において、令和5年度呼吸機能検査関連項目では、件数は506件で、前年度比で14.7%の増加、超音波検査総件数は1,686件で前年度比2.3%の増加となった。

新型コロナウイルス感染症の罹患者には波があるものの、患者数は減少したが一時的に検査を抑制していたころに比べると徐々にではあるが検査の実施ができています。

令和6年度においても引き続き新型コロナウイルス感染症の影響を受けつつも、呼吸機能検査関連項目では、件数は541件で、前年度比で6.9%の増加、経営改善目標として超音波検査件数の維持を掲げ対応してきたことから、超音波検査総件数は1793件で前年度比9.6%の増加となり、年度目標件数を達成することができた。次年度においても件数増に向けて取り組んでゆく。

【中央採血室】

外来患者に対し、安全で丁寧な対応に心がけ、採血待ち時間短縮と迅速な結果報告に努めた。

【細菌検査】

細菌検査件数において、令和5年度実績は26,073件で前年度（23,758件）、令和6年度実績は27,054件で前年度（26,073件）と比較して微増した。新型コロナウイルス関連の検体処理と検査の実務も担っており、迅速かつ適切な検査を実施できたを考える。血液培養検査の2セット以上の提出率は90%を超える高い水準で継続的に実施できている。

【研究・発表】

Academy of Imaging 関節エコーワークショップ Beginnercourse

2024年11月9日 11月10日 秋葉原コンベンションホール

関節エコー実技指導者 講師 (手指、手首、肘、膝、足趾関節)
堀 貴美子

リハビリテーション部

【人員体制】

令和5・6年度の人員体制は育児休業者を除き、以下のとおりであった。(表1)

表1 人員体制

	令和5年度	令和6年度
理学療法士 (PT)	31	30
作業療法士 (OT)	24	23
言語聴覚士 (ST)	14	12
助手	1	1
合計	70	66

【診療内容】

対象は、脳卒中、神経難病、呼吸器疾患、整形外科疾患、脳性麻痺、発達障害といった幅広い分野に対するリハビリテーションを行った。PTにおいて神経難病患者を対象にHAL医療用下肢タイプを装着しての歩行プログラムを実施した。回復期リハビリテーション病棟では、365日、1日約3時間を基本とした訓練を行った。一般病棟、障害病棟では土曜日、日曜日、月曜日祝日といった3連休および大型連休（ゴールデンウィーク、年末年始）時は訓練が連続3日以上休みにならないよう休日対応を行った。

令和5年度は、コロナ禍で落ち込んだ実績の回復に取り組み、一定の成果を上げられたが、令和6年度は人員が減った影響もあり、減少した。(表2)

表2 実施単位数

	令和5年度	令和6年度
入院	248,408	235,969
外来	4,124	3,787
合計	252,532	239,756

疾患別リハビリテーション実施単位数からみる診療比率は、入院が全体の98.4%、外来が1.6%であった。内訳は、脳血管疾患等が全体の83%前後、廃用が1%未満、運動器が11%台、呼吸器4%台であった。がんは、令和4年度から引き続き0単位となっている。(表3)

年々、脳血管疾患等の占める割合が高くなっている。リハビリテーション対象疾患内訳は、表のとおりであった。(表4)

表3 疾患別リハビリテーション実施単位数

入院	令和5年度	令和6年度
脳血管等	204,937	196,385
廃用症候群	2804	1,120
運動器	29,389	27,125
呼吸器	11,278	11,339
が ん	0	0
合 計	248,408	235,969
外 来	令和5年度	令和6年度
脳血管等	3,529	3,436
運動器	2	50
呼吸器	593	301
合 計	4,124	3,787
全 体	令和5年度	令和6年度
脳血管等	208,466	199,821
廃用症候群	2,804	1,120
運動器	29,391	27,175
呼吸器	11,871	11,640
が ん	0	0
合 計	252,532	239,756

表4 リハビリテーション対象疾患（入院）

疾患別リハ	対象疾患	令和5年度	令和6年度
運動器	大腿骨骨折	77	65
	圧迫骨折	19	30
	その他骨折等	85	70
呼吸器	感染性呼吸器疾患	217	222
	間質性肺疾患	12	31
	呼吸不全	9	9
	固形がん	4	1
	気道閉塞性疾患	16	18
	その他呼吸器疾患	8	10
脳血管疾患等	脳梗塞	200	202
	脳出血	80	91
	くも膜下出血	17	14
	脳腫瘍	18	14

	神経難病その他	788	807
廃用症候群		27	28
合 計		1577	1612

表 5 HAL 実績

	令和 5 年度	令和 6 年度
実患者数	34 名	39 名
実施総回数	306 回	351 回

【地域医療連携】

医療連携によるリハビリテーション医療に取り組んだ。

地域連携脳卒中、大腿骨頸部骨折地域連携パス：

国立病院機構名古屋医療センター、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、社会医療法人名古屋記念財団名古屋記念病院、社会福祉法人聖霊会聖霊病院 愛知医科大学病院、公立陶生病院 など。

【研修・セミナー・勉強会等講師】

転ばない生活講座：講義と実技指導（患者・家族対象）

神経難病勉強会：講義と実技（新規採用の看護師・PT・OT・ST 対象）

東名セミナー・健康フェアで「転倒予防体操」（地域住民対象）

【実習生、研修生受け入れ状況】

実習生：

PT：見学実習（R5 年度 5 名、R6 年度 0 名）

評価実習（R5 年度 2 名、R6 年度 2 名）

総合実習（R5 年度 2 名、R6 年度 2 名）

受け入れ養成校：名古屋女子大学、附属リハビリテーション学院

OT：見学実習（R5 年度 0 名、R6 年度 0 名）

評価実習（R5 年度 5 名、R6 年度 2 名）

総合実習（R5 年度 2 名、R6 年度 4 名）

受け入れ養成校：中部大学、名古屋医健スポーツ、附属リハビリテーション学院

ST：見学実習（R5 年度 1 名、R6 年度 3 名）

評価実習（R5 年度 0 名、R6 年度 0 名）

総合実習（R5 年度 0 名、R6 年度 0 名）

受け入れ養成校：愛知学院大学、日本聴能言語福祉学院

研修生：

令和5年11月14日 名古屋市療養サービス事業団 訪問看護師等病院研修(2名)

【職員教育】

平成24年度よりリハビリテーション部独自の5年コースの職員教育プログラムを立案し運用している。令和5年度は2名(OT2名)、令和6年度は4名(PT2名、OT2名)の新卒・入職者が新たに参加した。コースⅠは職場への早期適応と実践者としての基本的な能力を習得する。コースⅡは卒後概ね2年を対象に基本的能力を基盤にして実践能力を養う。コースⅢは卒後概ね3年を対象に個別性を重視した技術の提供とリーダーシップが発揮できる。コースⅣ、Ⅴは卒後概ね4年、5年を対象に実践者としての役割モデルになる。チームリーダーとしての役割が果たせる。これらの到達目標を軸に学習方略を作成し実施した。教育プログラムの実施にあたり、中堅職員が指導者として様々な形で関与しており、これを6年目以上の職員の教育機会と位置づけている。

【職員研修】

令和5年度中間管理者研修Ⅰ

令和5年6月19日・23日 受講者(OT1名)

令和5年度リハビリテーション研修(サーフティネット)

令和5年8月3日・4日 受講者(PT1名、OT1名、ST1名)

令和5年度リハビリテーション研修(急性期)

令和5年8月24日・25日 受講者(PT1名、OT1名、ST1名)

令和5年度医療職(二)スキルアップ研修

令和5年11月28日・12月19日 受講者(ST1名)

令和5年度リハビリテーション領域における業務改善の考え方研修

令和6年1月31日・2月1日 受講者(PT1名、OT1名)

令和6年度中間管理者研修Ⅰ

令和6年6月12日・6月14日 受講者(OT1名)

令和6年度中間管理者研修Ⅱ

令和6年7月10日・12日 受講者(PT1名、OT1名)

令和6年度リハビリテーション研修(サーフティネット)

令和6年8月1日・2日 受講者(PT1名、OT1名、ST1名)

令和6年度リハビリテーション研修(急性期)

令和6年8月23日 受講者(PT1名、OT1名、ST1名)

令和6年度医療職(二)等スキルアップ研修

令和6年11月19日・11月27日 受講者(ST1名)

令和6年度メンタルヘルス・ハラスメント研修

令和6年12月16日 受講者(PT1名)

【学会・研究会発表】

○岡田 侑大

「パーキンソン病におけるタンDEM歩行と転倒頻度との関連」

第64回 日本神経学会学術大会 2023.6.3

○坪井 丈治

「音声にて re-emergent tremor を呈したパーキンソン病例」

第24回日本言語聴覚学会 2023.6.23

○坪井 丈治

「音声で生じた re-emergent tremor を呈したパーキンソン病例」

第68回日本音声言語医学会 2023.10.5

○中野 杏里

「Cluttering 様発話を呈した認知症の1例」

第77回国立病院総合医学会 2023.10.20

○森 海音

「低酸素脳症により重症心身障害状態となった患児の離乳食開始に対する検討」

○松田 直美

「進行性核上性麻痺患者に対する運動療法はバランス機能および歩行安定性を向上させる」

第64回 日本神経学会学術大会 メディカルスタッフ優秀演題セッション
2023.6.3

○小林 孝輔

「嗄声の評価にケプストラム解析が有効であった球脊髄性筋萎縮症の1例」

第68回日本音声言語医学会 2023.10.6

○小林 孝輔

「嗄声の検出にケプストラム分析が有効であった球脊髄性筋萎縮症の1例」

第24回日本言語聴覚学会 2023.6.24

○Naomi Matsuda Neuro2024: The PSP and CBD International Research Symposium 「A two-week rehabilitation improves balance function in inpatients with Progressive Supranuclear Palsy: Pre-Post study」 October 24-25, 2024, in Toronto.

○松田直美 第65回日本神経学会学術大会（合同開催：第19回アジア・オセアニア神経学会議）「進行性核上性麻痺患者における後進歩行保持時間は転倒頻度と関連する」2024/5/31

○木場優斗、坪井丈治、小林孝輔、中橋聖一、橋本里奈

ギラン・バレー症候群により嚥下障害を呈し、経管栄養から普通食摂取まで至った1例

第78回国立病院総合医学会 2024.10.19 大阪 ベスト口演賞受賞

【講演・講義】

○丸山 聡

「日常生活動作の工夫」

守山保健センター 難病患者医療生活相談事業（神経難病患者・家族のつどい）

2023. 9. 20

○松田 直美

「パーキンソン病および関連疾患患者に対する転倒予防のリハビリテーション」

神経筋ネットワーク研究会 2023. 6. 16

○松田 直美

「パーキンソン病および関連疾患における転倒評価とリハビリテーション」

理学療法協議会北海道東北部会学術部研修 2023. 7. 12

○松田 直美

「進行性核上性麻痺患者の転倒に対する短期集中リハビリテーション入院の効果検証～多機関共同研究ランダム化比較試験の提案～

神経変性疾患領域の基盤的研究調査研究班班会議 2023. 12. 2-3

○丸山聡

昭和保健センター 難病患者医療生活相談事業 日常生活動作の工夫

2024. 11. 25

○磯村元希

守山保健センター 難病患者医療生活相談事業 日常生活動作の注意点と工夫

2024. 10. 11

○中橋聖一 名古屋市療養サービス事業団まちかど保健室 認知症予防講座

飲み込む力の低下を防ごう！ 2025. 1. 8

○千田景子

名東区役所多職種連携研修会 慢性呼吸不全と呼吸リハビリテーション

2025. 1. 15

○石川真里

愛知県ICTサポートセンター見学・体験会 2025. 3. 12

○中橋聖一

愛知県医師会 摂食・嚥下機能支援に関する研修会

食べるを支える強いミカタ～リハビリ・口腔・栄養をチームで考える～ 2025. 1. 26

○小林孝輔

豊田加茂医師会 多系統萎縮症療養相談会 多系統萎縮症の嚥下障害とその対策

2025. 1. 25

○荒川幸子

豊田加茂医師会 多系統萎縮症療養相談会 多系統萎縮症の嚥下障害とその対策

2025. 1. 25

○松田直美

令和 6 年リハビリテーション研修（セーフティネット）I 神経難病のリハビリテーションの実際 2022. 8. 1-2

○松田直美

令和 6 年度 北海道東北グループ医療安全管理係長連絡会議 講演内容「入院から関わる転倒予防」2025. 5. 10

【著書・論文・寄稿】

○丸山 聡

『杖と転倒予防 一疾患・障害に応じた使い方と注意一』（仮）

第 4 章「脳・神経疾患における杖の選択と使い方」内）

「パーキンソン病（およびパーキンソン症候群）」「末梢神経障害」

○山本悠太、松田直美、饗場郁子

特集『リハビリテーション医療における転倒予防』環境要因と転倒

The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 62 巻 1 号 45 ～ 50

2025.1.18

○Naomi Matsuda 「Performance of a Two-Week Rehabilitation Improves Motor

Function in Inpatients with Progressive Supranuclear Palsy: A Pre-Post Study.」

Brain Sci. 2025 Jan 17;15(1):88. doi: 10.3390/brainsci15010088. PMID:

39851455; PMCID: PMC11764384.

【会長・座長】

○中橋聖一

第 19 回愛知県言語聴覚学会シンポジウム

卒前・卒後教育を考える- 愛知の ST をどう育てるか - 座長 2024. 6. 30

【院内講演・講義】

○石川真里

東名古屋病院ウメモリん勉強会第 2 回「コミュニケーションツール勉強会」導入事例紹介 2025. 1. 23

○小林孝輔

東名古屋病院南 1 階勉強会「MMSE・HDS-R 評価のコツ」 2025. 2. 7

○尾関寿美、大原悠子、鈴木俊成、辻村麻友子

転ばない生活講座 2024. 8. 28

○山本悠太、樋口万也、川島志保、森小岐子

病棟でできるリハビリテーション～移乗・姿勢・運動～

神経難病勉強会 2024. 7. 23

○中橋聖一

看護部院内教育 摂食嚥下看護分野研修 2024. 11. 28

○中橋聖一

リハビリテーション科 吸引研修 2025. 1. 22、27、28

【その他】

○宮原萌、白坂智子、藤原時

地域連携パス会議 症例報告（於 名古屋記念病院）2025. 3. 4

栄養管理室

令和5年度

令和5年度における栄養管理室のスタッフは管理栄養士5名、調理師2名。
管理栄養士5名のうち2名は非常勤職員である。

【食数】

令和5年度食数		
	食数	提供割合
延食数	259,138	
一般食	100,090	38.6%
特別加算食	37,882	14.6%
濃厚流動食	53,884	20.8%

【栄養サポートチーム(NST)介入状況】

NST新規依頼件数は377件/年であった。
対応延べ患者数は2273件/年、NST総加算件数は、648件/年(月平均54.0件)であった。

【栄養食事指導】

入院栄養食事指導は初回191件、2回目以降20件。
外来栄養食事指導は初回49件、2回目以降136件であった。
指導内容は低栄養が最も多く、次いで糖尿病、脂質異常症、摂食嚥下機能低下であった。

【病棟栄養管理業務】

入院患者に対する、食事・濃厚流動食(栄養補助食品)の提案件数
主治医から依頼を受け対応した件数：33件
看護師から依頼を受け対応した件数：44件
コメディカルから依頼を受け対応した件数：41件

管理栄養士が自ら情報収集を行い提案した件数：718 件

【回復期リハビリテーション病棟における栄養士の活動】

リハビリテーション実施計画書の作成は年間 1045 件
カンファレンス参加回数は 191 件、栄養評価・対応件数は 1045 件であった。
管理栄養士の介入依頼内容について最も多かったのは、嗜好対応、次いで体重減少、食事摂取不良であった。

【臨地実習生(管理栄養士養成校)受け入れ・リハビリテーション学院講義】

<臨地実習受け入れ>

学校名	人数	期間
名古屋学芸大学	4 名	2 週
	4 名	2 週
	4 名	2 週
至学館大学	4 名	2 週
東海学園大学	4 名	2 週
	4 名	2 週
愛知淑徳大学	4 名	2 週
	4 名	2 週
愛知学院大学	4 名	2 週
	4 名	2 週
金城学院大学	4 名	2 週
	4 名	2 週
名古屋経済大学	4 名	2 週
	4 名	2 週

<リハビリテーション学院講義>

講義者	単位
主任栄養士	3 単位

【管理栄養士認定資格】

病態栄養専門管理栄養士 1 名

がん病態栄養専門管理栄養士 1 名

栄養管理に関する 40 時間の研修終了者 1 名

【研究・発表】

学会・研究会発表欄に記載

以上、令和 5 年度栄養管理室業務について記載した。委員会活動では栄養管理、NST、褥瘡、感染対策、クリティカルパス等委員会構成員の一員として病院運営に参画している。NST、褥瘡チーム等のラウンドへの参加、病棟カンファレンス、栄養管理計画書の作成と、日々、患者様の栄養状態の改善に努めるとともにチーム医療の推進に積極的に取り組んでいる。

令和 6 年度

令和 6 年度における栄養管理室のスタッフは管理栄養士 5 名、調理師 2 名。管理栄養士 5 名のうち 2 名は非常勤職員である。

【食数】

令和 5 年度食数		
	食数	提供割合
延食数	259,138	
一般食	100,090	38.6%
特別加算食	37,882	14.6%
濃厚流動食	53,884	20.8%

【栄養サポートチーム(NST)介入状況】

NST新規依頼件数は 383 件/年であった。
対応延べ患者数は 2875 件/年、NST総加算件数は、690 件/年(月平均 57.5 件)であった。

【栄養食事指導】

入院栄養食事指導は初回 317 件、2 回目以降 55 件。
外来栄養食事指導は初回 51 件、2 回目以降 87 件であった。

指導内容は低栄養が最も多く、次いで糖尿病、脂質異常症、摂食嚥下機能低下であった。

【病棟栄養管理業務】

入院患者に対する、食事・濃厚流動食(栄養補助食品)の提案件数

主治医から依頼を受け対応した件数：164件

看護師から依頼を受け対応した件数：262件

コメディカルから依頼を受け対応した件数：44件

管理栄養士が自ら情報収集を行い提案した件数：1935件

【回復期リハビリテーション病棟における栄養士の活動】

リハビリテーション実施計画書の作成は年間 1045 件

カンファレンス参加回数は 191 件、栄養評価・対応件数は 1045 件であった。

管理栄養士の介入依頼内容について最も多かったのは、嗜好対応、次いで体重減少、食事摂取不良であった。

【臨地実習生(管理栄養士養成校)受け入れ・リハビリテーション学院講義】

<臨地実習受け入れ>

学校名	人数	期間
名古屋学芸大学	4名	2週
	4名	2週
	4名	2週
至学館大学	4名	2週
東海学園大学	4名	2週
	4名	2週
愛知淑徳大学	4名	2週
	4名	2週
愛知学院大学	4名	2週
	4名	2週
金城学院大学	4名	2週
	4名	2週
名古屋経済大学	4名	2週
	4名	2週

<リハビリテーション学院講義>

講義者	単位
主任栄養士	3単位

【管理栄養士認定資格】

病態栄養専門管理栄養士 1名

がん病態栄養専門管理栄養士 1名

栄養管理に関する40時間の研修終了者 1名

【研究・発表】

学会・研究会発表欄に記載

以上、令和6年度栄養管理室業務について記載した。委員会活動では栄養管理、NST、褥瘡、感染対策、クリティカルパス等委員会構成員の一員として病院運営に参画している。NST、褥瘡チーム等のラウンドへの参加、病棟カンファレンス、栄養管理計画書の作成と、日々、患者様の栄養状態の改善に努めるとともにチーム医療の推進に積極的に取り組んでいる。

療育指導室

【職員構成・業務】

「療育指導室」は、小児科所属の児童指導員1名・保育士2名（各職種常勤）で構成、北1階病棟に長期入所中の重症心身障害児者へ支援を行っている。南1階病棟療養介護サービス利用者への日中活動支援についても支援を開始した。

【福祉マネジメント及び相談支援】

長期入所の利用者に「個別支援計画」を作成、年度末にご家族や成年後見人と個別懇談を実施。各部門からの支援の経過を報告すると共にご家族からご意見を伺う良い機会となっている。相談支援事業所による「サービス等利用計画モニタリング」、各市町村による「障害支援区分認定調査」等の対応も行っている。

入退院に伴う児童相談所等の関係機関との連絡調整、入院先へ出向いての退院支援等を実施。在宅支援の「短期入所事業」では、周辺地域から利用者受け入れを実施。受け入れ窓口となり、主に児童指導員が利用者ご家族及び各担当者等からの問い合わせ、利用日程の調整及び相談対応、相談支援事業所からのモニタリング対応等を行っている。

また令和4年度より短期入所利用中の日中活動支援（リハビリテーション・療育活動）も開始し、ご家族より好評を得ている。

学校関係では通学・訪問を含めて2校の特別支援学校が入っている。学校教員へ病棟での行事をご案内しご参加いただく等、病院・学校相互の連携を図っている。

その他、「愛知県重症心身障害児療育ネットワーク実務者会議」へ出席し、県内の関係機関と情報共有を実施した。また職種毎の協議会に参加し職種間での情報共有を図り、機構内の各施設での動向について把握する等し、自己研鑽にも努めた。

【療育活動】

保育士2名を中心に計画作成し、小児科医師、看護師等の協力を得ながら「療育活動」を実施している。

利用者を「スヌーズレン」「リラクゼーション」「音楽」「ムーブメント」「制作」「未就学児」「アオハル」「ぬくもり」の8つに分けたグループ療育、病状に伴い移動が難しい利用者を対象とした「個別療育」等を実施している。感染症予防対応のため部屋単位の少人数での活動を行った。日々の生活がより豊かになるよう季節感を感じられる活動内容にするよう工夫している。

【行事活動】

「年間行事計画」を基に行事活動を実施した（別表参照）。

野外活動：全3回。介護タクシーを利用し小グループで公共施設等の見学を実施。お楽しみ会：全5回。演奏グループによる楽器演奏や演劇グループによる演劇鑑賞を実施。各グループ、演奏者等と交流し、普段の日常生活とは異なる体験をする事が出来た。病棟行事：「夏のコンサート」「クリスマス会」は恒例となっており、今回も趣向を凝らした内容を実施した。「コンサート」ではアンサンブルの楽器演奏、「クリスマス会」では学籍児が出し物を披露、病院長・看護部長がサンタクロースに扮し幹部職員と共に利用者と交流を図る事が出来た。

昨年度に引き続き、各種ボランティアを活用しながら利用者・ご家族及び職員が一緒になって楽しむことが出来る活動を計画していきたい。

別表：令和6年間行事計画

実施日			内容
4月	24日	水	4月誕生会
5月	15日	水	お楽しみ会(社会科見学)
	29日	水	5月誕生会
6月	12日	水	お楽しみ会(院内散歩)
	26日	水	6月誕生会
7月	3日	水	夏のコンサート(楽器演奏鑑賞)
	17日	水	7月誕生会
	24日	水	お楽しみ会(コンサート)
8月	5日~ 16日		納涼祭
	21日	水	8月誕生会
9月	4日	水	お楽しみ会(トヨタミュージアム)
	25日	水	9月誕生会
10月	9日	水	お楽しみ会(コンサート)
	15日	火	お楽しみ会(福祉コンサート)
	30日	水	10月誕生会
11月	13日	水	お楽しみ会(散歩&お買い物)
	20日	水	11月誕生会
12月	4日	水	12月誕生会
	18日 25日	水	クリスマス会
1月	15日	水	1月誕生会
	22日	水	還暦を祝う会
	29日	水	お楽しみ会(コンサート)
2月	19日	水	2月誕生会
	26日	水	保護者全体懇談会
3月	12日	水	3月誕生会

【短期入所事業】

述べ206件(710日間)の利用があった。長期での一時利用の受入も行った。利用者は年々増加し、より重症化・低年齢化している。感染対策予防として個室を使用していただき、安心・安全に利用していただけるよう努めている。

重症心身障害（小児科）

（令和7年3月末時点）

- ◇患者内訳：49名（男性25名、女性24名）
- ◇年齢内訳：平均年齢 35.7歳（最年少1歳、最年長73歳）
 - 18歳未満 10名（未就学児4名、学籍児6名）
 - 19歳以上措置延長 1名
- ◇入院期間：0年～50年 平均入院期間 16.7年
- ◇入退院数：入院6名、退院5名
- ◇利用契約：療養介護38名、医療型障害児入所施設7名、措置4名
 - （内、気管切開15名、人工呼吸器装着7名、胃瘻・経鼻栄養35名）
- ◇成年後見人：38名
 - 父4名、母6名、兄弟姉妹10名、第三者7名、未選定9名、いところ1名、母+第3者1名
- ◇職員勤務状況：小児科医師2名、看護師35名、看護助手3名、児童指導員1名
保育士2名（※令和7年3月現在）

表1：令和6年度 入院患者概況（入院形態・主な疾患・入院期間等）

入院形態	0～9歳		10～19歳		20～29歳		30～39歳		40～49歳		50～59歳		60～69歳		70～79歳		合計
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	
利用契約	2	1	3	2	7	3	2	2	4	2	2	11	2		2		45
児童福祉法措置	1	1		2													4
主な疾患																	
脳性麻痺					2	1	1	1	2	1		4	2				14
脳炎後脳症	1				1				1		1	2					6
脳出血				2													2
巨脳症		1															1
小頭症					1							3			1		5
新生児仮死										1							1
低酸素脳症			3	1	1				1			2					8
水頭症											1						1
先天奇形															1		1
ウェルニッケ症候群					1												1
ロウ症候群							1										1
先天性ミオパチー																	0
低酸素虚血性脳症	1	1															2
硬膜下血腫	1																1
早産児				1													1
サイトメガロウイルス感染症後遺症					1												1
レット症候群						1											1
ダウン症								1									1

カントレル症候群						1									1
入院期間															
0～4年	3	1	1		3	2	1	1		1		2	1		16
5～9年		1	1	3				1				2	1		9
10～19年			1	1	3	1	1		1			1			9
20～29年					1						1				2
30～39年									3					1	4
40～49年										1		6		1	8
50年～59年											1				1
超重症児（者）	2	1	2	1		1						2			9
準超重症児（者）	1		1	2	3		1	1	1			1	2		14

◇短期入所：一年を通じ定期的に受け入れ、述べ206名（710日間）の利用があった。

表2：令和6年度 短期入所受入状況（延べ利用人数・述べ利用日数・日中活動提供者数）

短期入所利用者数

		4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	合計
重症 心身 障害 児	延べ利 用者数	8名	4名	4名	9名	9名	7名	6名	11名	6名	9名	6名	8名	87名
	延べ利 用日数	25日	15日	12日	21日	29日	20日	25日	27日	20日	29日	23日	22日	268日
重症 心身 障害 者	延べ利 用者数	12名	9名	13名	11名	8名	11名	13名	10名	7名	6名	10名	9名	119名
	延べ利 用日数	42日	31日	44日	42日	33日	40日	51日	32日	27日	23日	39日	38日	442日

日中活動提供者数

		4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	合計
重症 心身 障害 児	延べ利 用者数	6名	4名	3名	6名	9名	5名	5名	11名	5名	9名	6名	7名	76名
	延べ利 用日数	9日	7日	6日	10日	15日	8日	10日	21日	12日	17日	10日	7日	132日
重症 心身 障害 者	延べ利 用者数	11名	8名	12名	10名	8名	11名	13名	10名	7名	6名	10名	10名	116名
	延べ利 用日数	33日	22日	27日	29日	24日	29日	36日	25日	21日	18日	27日	30日	321日

医療安全管理室

【医療安全管理室の目的と構成員】

医療安全管理室は、組織横断的に院内の安全管理を担うことを目的に設置されている。構成員は、医療安全管理室長（副院長）、医療安全管理係長、医薬品安全管理責任者、医療機器保守管理責任者、経営企画室長、医療機器保守管理担当者、各部署の医療安全推進担当者である。専従である医療安全管理係長が種々の活動の運営・調整を行っている。

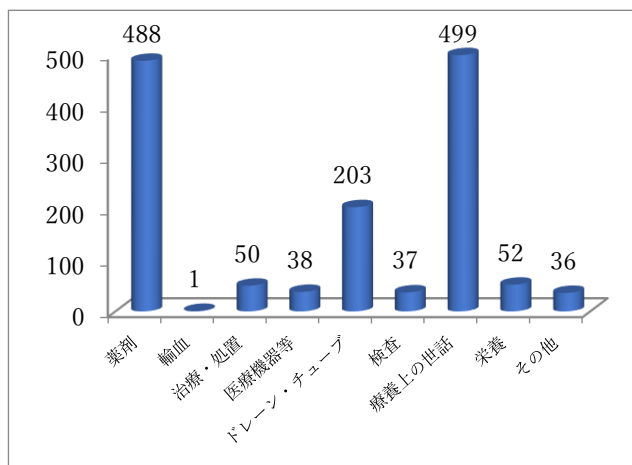
【医療安全管理室の業務内容】

大きく3つの業務の規程を定めている。第1に医療安全の日常活動に関すること（定期的な現場の巡回・点検、マニュアルの作成および見直し、インシデント体験報告の収集・保管・集計・現場へのフィードバック、医療安全に関する情報提供、研修の企画・運営等）。第2に医療事故発生時の対応等に関すること。第3に委員会で用いられる資料および議事録の作成と保存、ならびにその委員会の庶務に関することへの対応である。

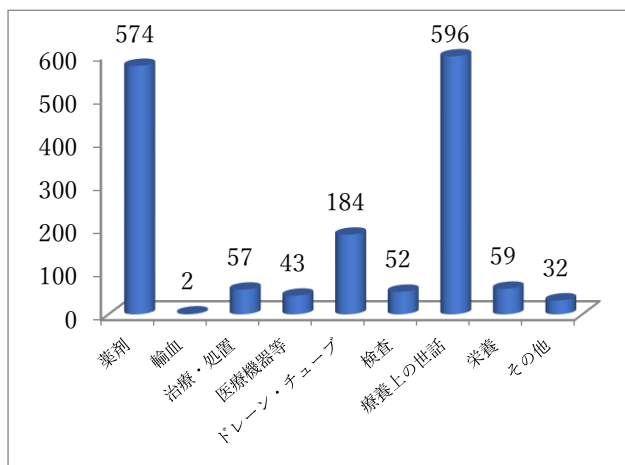
【業務報告】

<インシデント・アクシデント報告件数>

令和5年度のインシデント報告件数は1,404件（前年度より121件増）、令和6年度のインシデント報告件数は1,599件（前年度より195件増）であった。（グラフ1・2参照）



グラフ1 令和5年度報告件数



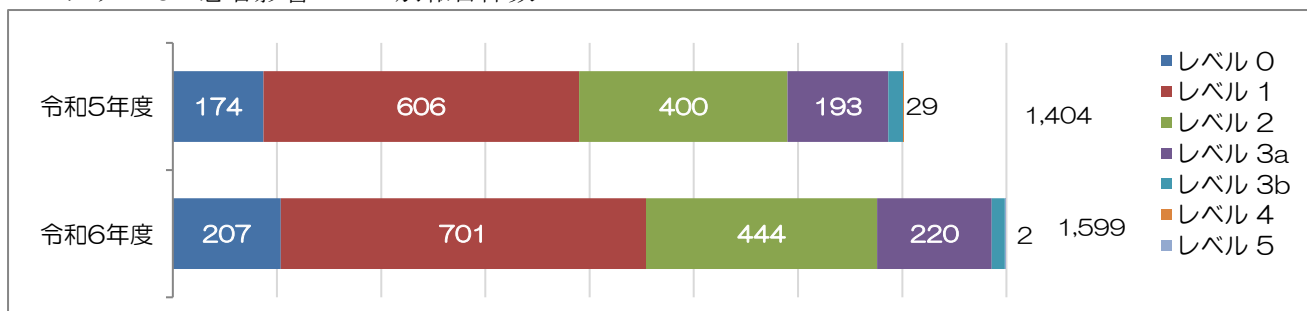
グラフ2 令和6年度月別報告件数

患者影響レベル3b以上のアクシデント発生件数は、令和5年度27件（前年度より17件増）、令和6年度27件（前年度より±0件）であった。内容としては骨折が半数以上を占めている（令和5年度17件、令和6年度14件）。また、転倒転落関連のアクシデントが多く、

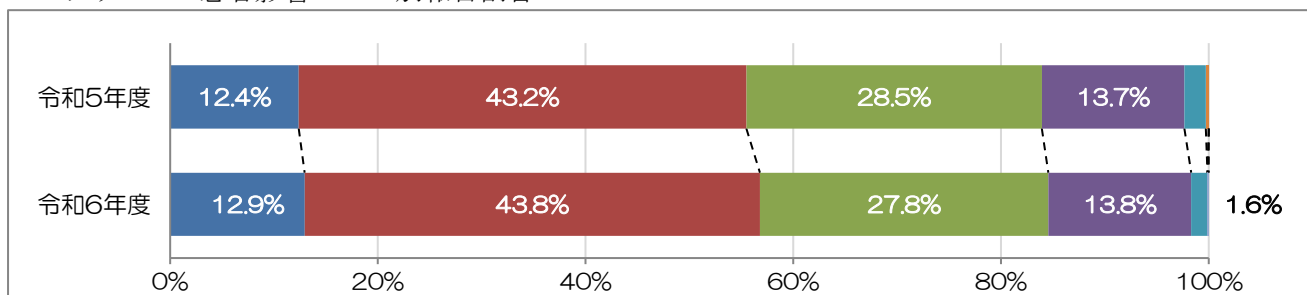
骨折の他にも縫合処置を要する頭部・顔面の外傷等が多かった。入院患者の多くが後期高齢者や神経難病患者が占めている当院においては、転倒転落が非常に多く、さらに同一患者が繰り返し転倒転落しているという特徴がみられる。入院時と1回目の転倒転落発生時のリスクアセスメントを適切に実施し、2回以上の転倒転落を発生させない介入が重要である。

患者影響レベル別では、レベル1が最も多く全体の4割強を占める。次いでレベル2が28%程度を占めている。(グラフ3・4参照)

グラフ3 患者影響レベル別報告件数

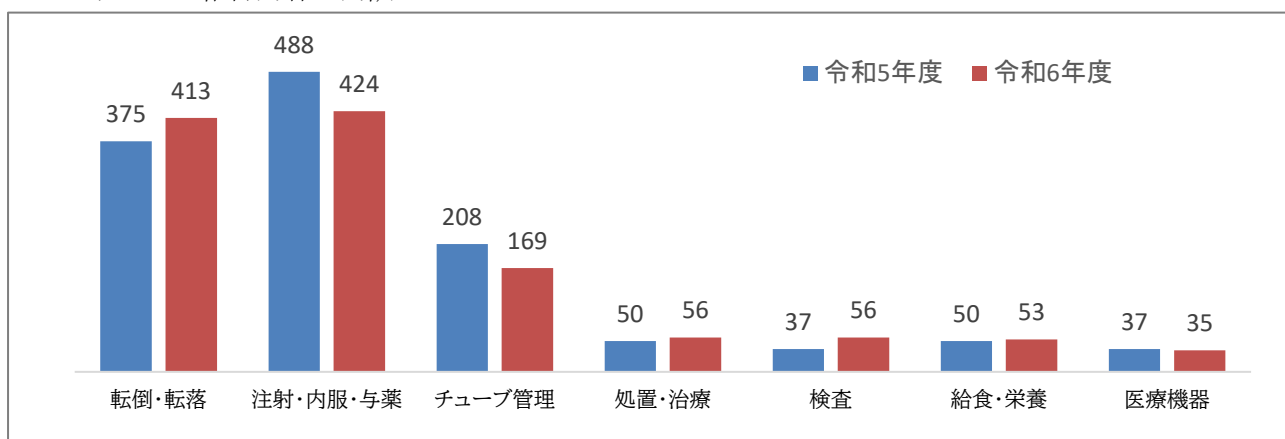


グラフ4 患者影響レベル別報告割合



インシデント報告の内訳は、「注射・内服・与薬」が最も多く、次に「転倒・転落」であった(グラフ5参照)。転倒転落件数は令和5年度375件(前年度より34件増)、令和6年度413件で(前年度より38件増)、転倒転落発生率は令和5年度3.698%、令和6年度4.060%であり、発生件数、発生率ともに増加している。

グラフ5 報告内容の内訳



<活動報告>

毎月開催のリスクマネジメント部会では、毎月のインシデントとアクシデントについて報告した。特に、アクシデントについては警鐘事例として事例から今後の対策まで共有し、各部署で活用できるようにした。また、レベル0報告の増加に向けて、誤ったことは発生したが患者には影響しなかったことだけでなく、本来の意味でインシデントを未然に防げた好事例を Good-Job 事例として紹介した。さらに、院内で発生したインシデントから特に院内全体に周知・注意喚起したい内容について医療安全ニュースを都度発行するとともに、日本医療評価機構から発出される医療安全情報を各部署に配布し周知した。

1回/週開催の医療安全カンファレンスでは、医療安全管理室長、経営企画室長、副看護部長、医療安全管理係長が、医療安全対策に係る取り組みの検討、評価を行った。

死亡症例検討部会は毎月開催し、毎月の院内での死亡症例数とその内容の報告および急変から死亡に至った症例があった場合には、医療事故報告に該当しないかどうかを検証した。医療事故に係る死亡事例は発生していない。

医療安全研修は、全職員を対象として毎年2回開催した。令和5年度は「不適切ケア（グレーゾーン）」と令和6年1月発生の能登の震災を受け「職員が知っておくべき災害時の対応とトリアージ」、令和6年度は「心理的安全性」について2回にわたり実施した。研修受講率はそれぞれ約95～98%であった。

虐待防止対策では、患者からの職員による不適切なかかわりに関する患者からの訴えに対し、当事者への聞き取りとともに当該部署でのヒアリングやカンファレンスを開催した。また、虐待防止委員会で決定した当該部署から退院される全ての患者に対し、職員の接遇や関わり方について約2か月間にわたって調査した。令和6年度にはSNSへの書き込みもあったため、当該部署にとどまらず院内全ての各部署で話し合いを実施した。虐待案件（疑いも含む）については、その都度、行政およびNH0本部への報告を行っているが、いずれも行政から虐待認定はされていない。虐待防止対策の一つとして、NH0のつながりを活用して他院から講師を招いて管理者向けの虐待防止研修を毎年1回開催した。さらに、毎年、虐待防止セルフチェックを「職員用」「職場長用」で実施しているが、職員の「虐待（疑い含む）場面の黙認」が課題の一つとなっている。

転倒転落事故防止チーム会では、医師、看護師、療養介助員、理学・作業療法士、薬剤師の多職種構成のチームにより、転倒転落防止対策について毎月2部署ずつ現場ラウンドを実施し、チーム内で共有するとともにその内容を病棟にフィードバックした。また、令和6年度は転倒転落防止策の一環として、アセスメント表と運用の見直し、療養環境の見直しを行っている。

医療相談室

2023年度～2024年度は医療社会事業専門職1名、医療社会事業専門員4名(以下の通り)にて、医療ソーシャルワーカー業務指針(厚生労働省健康局長通知平成14年11月29日健康発第1129001号)に沿って医療ソーシャルワーカー業務を行った。

2023年度	増田、船橋、長谷川、北村、堀川
2024年度	増田、船橋、長谷川、北村、堀川

業務統計は平成26年3月10日国立病院ソーシャルワーカー協議会から通知された「統計WG統計マニュアル・統計カウントマニュアルに基づいて行った。

1) 個別援助業務の内容は以下の通り。

個別援助	年度	2023年度	2024年度
	外来(実人数)		106
入院(実人数)		1336	1215
援助内容	援助		
	経済的問題	99	80
	心理・社会的問題	507	715
	受診・受療問題	517	497
	退院援助	6965	7619
	社会復帰援助	23	16

(※延べ件数。2024年度は令和7年6月末時点)

2) 個別援助業務の援助方法は以下の通り。

個別援助	年度	2023年度	2024年度
	援助方法	面接	1247
	電話相談	1509	1730
	電話での調整・情報収	3974	4440
	協議・カンファレンス	5826	5880
	記録文書	6591	7191
	訪問	4	5

(※延べ回数。2024年度は令和7年6月末時点)

3) 個別援助業務の依頼内容については以下の通り。

個別援助	年度		2023年度	2024年度		
	依頼内容	依頼総数		718	678	
		内訳	経済的問題		138	145
			退院後の療養生活問題		607	538
			家族関係・家族の生活上の問題		218	154
			職業・住居の問題		109	94
その他			114	109		

(※実件数。内訳は重複あり。2024年度は2025年6月末時点)

4) 依頼内訳の「退院後の療養生活問題」の転機は以下の通り。

個別援助	年度		2023年度	2024年度	
	退院後の療養先	自宅		248	204
		病院(療養型・介護医療院含む)		32	21
		介護老人保健施設(老健)		43	41
		介護老人福祉施設(特養)		18	20
		認知症対応型グループホーム		2	6
		特定施設(介護付有料老人ホーム)		14	5
		その他(住宅型有料老人ホーム・サービス付き高齢者向け住宅など)		124	147
		総件数(死亡・キャンセル除)		481	444

(※実件数。2024年度は2025年6月末時点)

5) 個別外援助業務の内容は以下の通り。

個別外援助	年度		2023年度	2024年度	
	地域活動	関係機関からの訪問		97	222
		院外会議		21	27
	院内カンファレンス・会議	関係機関からの問い合わせ		167	107
		院内スタッフからの問い合わせ		204	90
		院内会議		127	149
		カンファレンス		358	303
	文書・資料作成・整備		244	296	
	教育		24	7	

(※延べ回数。2024年度は令和7年6月末時点)

6) 研究・学会発表などは以下の通り。

- ・令和6(2024)年10月19日 第78回国立病院総合医学会 口演43 [ソーシャルワーク] O2-43-5 「在宅でNHFを検討した終末期患者について振り返る」医療社会事業専門員 堀川柊平
- ・令和5(2023)年7月1日 三病院合同市民公開講座『ウィズコロナ 潜むリスクとその予防』講演Ⅲ「ウィズコロナ時代 万一、脳卒中で倒れたときに備えて～『脳卒中相談窓口』を活用しましょう」医療社会事業専門職 増田美穂子
- ・令和6(2024)年2月6日 東名古屋病院支援者向けコミュニケーションツール勉強会「意思伝達装置の制度とお金の話」医療社会事業専門職 増田美穂子
- ・令和6(2024)年9月19日 第1回ウメモリん勉強会『難病患者の意思決定支援～ALS患者さんの共同意思決定支援の事例から学ぶ～』イントロダクション「神経難病患者さんのACPにおける“対話”について」医療社会事業専門職 増田美穂子／共同事例発表「ALS患者さんに対するオープンダイアログ手法を用いた意思決定支援の実践事例」医療社会事業専門員 長谷川弘明
- ・令和6(2024)年12月20日 愛知県ICTサポートオンライン情報交換・連絡会「東名古屋病院におけるコミュニケーション支援について」医療社会事業専門職 増田美穂子
- ・令和7(2025)年1月24日 令和6年度名東区難病患者地域支援ネットワーク会議 講話「東名古屋病院における退院時の連携を中心とした難病患者支援」第一脳神経内科医長 橋本里奈・医療社会事業専門職 増田美穂子
- ・令和7(2025)年2月9日 第19回愛知県医療ソーシャルワーカー協会ソーシャルワーク学会 第1分科会「医療機関におけるソーシャルワーカーの倫理的実践についての一考察～病院内での『意思決定支援サポートマニュアル』作成のプロセスから活用まで～」医療社会事業専門職 増田美穂子

地域医療連携室

令和5年度

〈はじめに〉

地域医療連携室は、地域の医療機関の先生方や介護施設等をつなぐ当院の医療連携の窓口として重要な活動を行っている。

令和5年度は、地域医療連携室長（統括診療部長併任・R3年4月～）、地域医療連携副室長（経営企画室長併任・H22年4月～）、地域医療連携室係長1名、退院調整看護師2名、医療社会事業専門職1名、医療社会事業専門員4名、地域医療連携事務職員3名のメンバーで活動。主な役割は、①紹介受診調整、紹介状・返書を管理②退院調整、入退院支援③入院患者、外来患者の医療相談④地域の情報収集や病院の広報⑤学習会、事例検討会等の開催⑥登録医、他医療機関との連絡会等、さらにCT、MRI、RI検査などの地域医療連携利用の窓口として業務を行っている。

1年間の紹介患者事前予約システムの内容を中心に報告する。

〈2023年度 業務報告〉

1. 紹介患者数、紹介率

当院地域医療連携システムに登録されている医療機関は、名古屋市医師会登録医のうち、名東区86、天白区67、その他の区190計320医院、名古屋市医師会未登録の名古屋市内の51医院、日進市49医院、その他（歯科）8医院計428医院（前年比+11）であった。

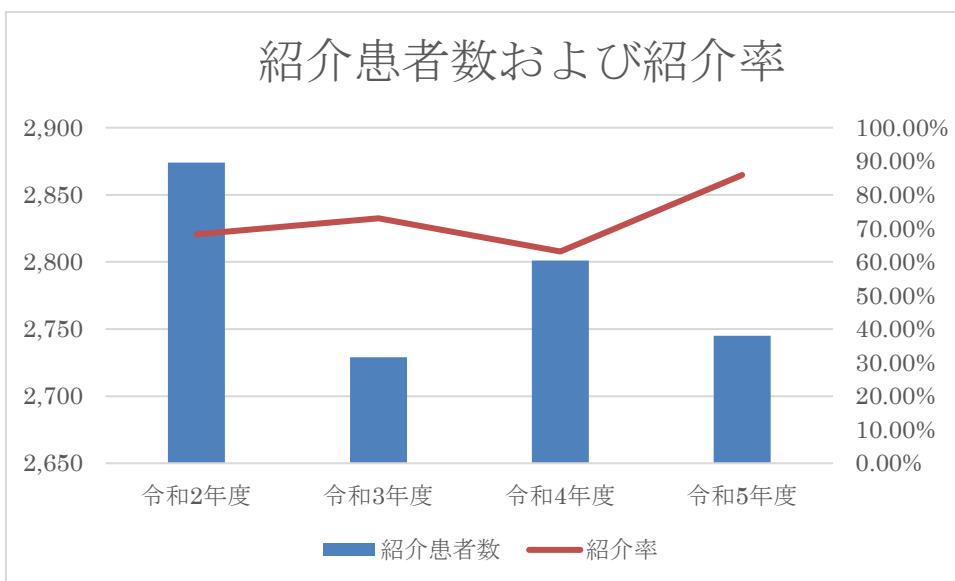
登録医による紹介患者数は年間1083件であった。診療科別では、放射線科591件、呼吸器内科113件、脳神経内科165件、消化器内科46件、泌尿器科32件、整形外科45件、外科1件、その他91件で紹介患者数の約40%が地域連携システム登録医療機関であった。地域的には、名東区が890件と82%を占めた。

登録医以外の医療機関からの紹介患者数は年間1684件（383医療機関）で、紹介率は年間73%であった。

2. 逆紹介患者数、逆紹介率

逆紹介患者数は年間2,824件（対令和4年度差+23件）、逆紹介率63.5%であった。内訳としては、紹介元への逆紹介（Uターン）720件、紹介元以外（Jターン）1,243件、当院からの紹介（Iターン）861件となっている。

	紹介患者数	紹介率	逆紹介率
令和2年度	2,874	68.2%	43.90%
令和3年度	2,729	73.20%	53.20%
令和4年度	2,801	63.10%	47.80%
令和5年度	2,745	85.90%	63.50%



3. 名古屋医師会病診連携システムの強化

名古屋市医師会及び登録医との連携及び同システムの円滑な推進を図る。

- ・名東多職種連携研修会に3回/年参加し多方面との連携強化のための情報交換を行っている。

4. 病病連携、病診連携の強化

病病連携先：日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院（*八事日赤）
名古屋医療センター、愛知医科大学病院

病診連携：上記以外の医療機関

病病連携施設の病院からの入院予約については、担当医師が直接入院依頼を受けている。入院依頼を受けた担当医師より地域医療連携室に連絡が入り、先方の地域連携室又は医療相談室と連絡を取り、診療情報提供書にて確認した上で、入院病棟を地域医療連携係長が決定している。当該病棟の看護師長又は主治医で入院の日時を決め入院受け入れ調整を行う。基本的に患

者は、当院の外来に受診をしなくても入院ができるシステムとなっている。
(脳神経内科においては脳卒中以外は脳神経内科初診外来の家族受診をお願いしている)

- ・患者紹介システム（ケアブック）導入。
- ・八事日赤との病病連携協議会開催（令和6年1月29日）
ホットラインカンファレンス（2024.2.29）開催
- ・名古屋脳卒中地域連携協議会 拡大合同会議・学術講演会参加（2023.10.15）
- ・名古屋記念病院脳卒中・大腿骨名古屋大腿骨頸部骨折連携パス検討会参加
- ・大腿骨近位部骨折地域医療連携会（聖霊病院）参加

令和6年度

〈はじめに〉

地域医療連携室は、地域の医療機関の先生方や介護施設等をつなぐ当院の医療連携の窓口として重要な活動を行っている。

令和6年度は、地域医療連携室長（第一脳神経内科医長併任・R6年4月～）、地域医療連携副室長（経営企画室長併任・H22年4月～）、地域医療連携室係長1名、退院調整看護師2名、医療社会事業専門職1名、医療社会事業専門員4名、地域医療連携事務職員3名のメンバーで活動。主な役割は、①紹介受診調整、紹介状・返書を管理②退院調整、入退院支援③入院患者、外来患者の医療相談④地域の情報収集や病院の広報⑤学習会、事例検討会等の開催⑥登録医、他医療機関との連絡会等、さらにCT、MRI、RI検査などの地域医療連携利用の窓口として業務を行っている。

1年間の紹介患者事前予約システムの内容を中心に報告する。

〈2024年度 業務報告〉

1. 紹介患者数、紹介率

当院地域医療連携システムに登録されている医療機関は、名古屋市医師会登録医のうち、名東区76、天白区62、その他の区183計321医院、名古屋市医師会未登録の名古屋市内の52医院、日進市49医院、その他（歯科）8医院計430医院（前年比+2）であった。

登録医による紹介患者数は年間1079件であった。診療科別では、放射線科536件、呼吸器内科129件、脳神経内科185件、消化器内科60件、泌尿器科32件、

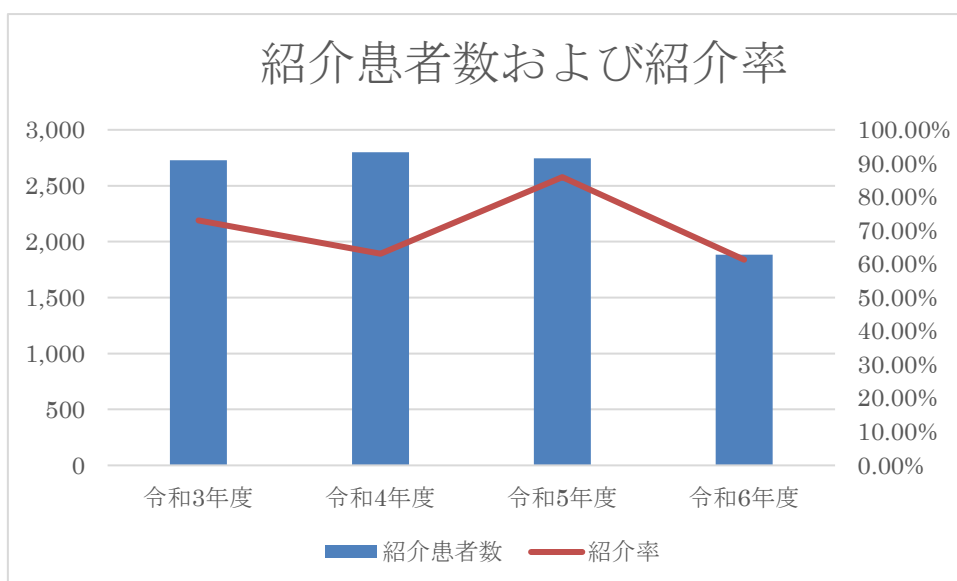
整形外科 30 件、その他 107 件で紹介患者数の約 57%が地域連携システム登録医療機関であった。地域的には、名東区が 737 件と 68%を占めた。

登録医以外の医療機関からの紹介患者数は年間 1638 件（356 医療機関）で、紹介率は年間 61%であった。

2. 逆紹介患者数、逆紹介率

逆紹介患者数は年間 2,752 件（対令和 5 年度差+72 件）、逆紹介率 62.5%であった。内訳としては、紹介元への逆紹介（U ターン）746 件、紹介元以外（J ターン）1,207 件、当院からの紹介（I ターン）799 件となっている。

	紹介患者数	紹介率	逆紹介率
令和 3 年度	2,729	73%	53.2%
令和 4 年度	2,801	63.10%	47.80%
令和 5 年度	2,745	85.9%	63.50%
令和 6 年度	1,885	61.3%	62.5%



3. 名古屋医師会病診連携システムの強化

名古屋市医師会及び登録医との連携及び同システムの円滑な推進を図る。

- ・地域医療連携室主催の外部向け勉強会を 2 回/年実施した。

「難病患者の意思決定支援」 2024. 9. 19

「コミュニケーションツール勉強会」 2025. 1. 23

- ・名東多職種連携研修会に 3 回/年参加し多方面との連携強化のための情報交換を行っている。

4. 病病連携、病診連携の強化

病病連携先：日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院（＊八事日赤）
名古屋医療センター、愛知医科大学病院

病診連携：上記以外の医療機関

病病連携施設の病院からの入院予約については、担当医師が直接入院依頼を受けている。入院依頼を受けた担当医師より地域医療連携室に連絡が入り、先方の地域連携室又は医療相談室と連絡を取り、診療情報提供書にて確認した上で、入院病棟を地域医療連携係長が決定している。当該病棟の看護師長又は主治医で入院の日時を決め入院受け入れ調整を行う。基本的に患者は、当院の外来に受診をしなくても入院ができるシステムとなっている。

（脳神経内科においては脳卒中以外は脳神経内科初診外来の家族受診をお願いしている）

- ・ 八事日赤との病病連携協議会開催（2025. 3. 18）
ホットラインカンファレンス（2025. 2. 6）開催
- ・ 名古屋脳卒中地域連携協議会拡大合同会議・学術講演会参加（2024. 10. 30）
名古屋記念病院脳卒中・大腿骨連携パス検討会参加（2024. 12. 3 2025. 3. 4）
- ・ 尾張東部連携パス検討会参加（2024. 9. 24, 2024. 12. 10）
- ・ 大腿骨近位部骨折地域医療連携会（聖霊病院）参加（2025. 2. 26）
- ・ 大腿骨頸部骨折・脳卒中地域連携パス会議参加（2025. 2. 20）
（中部労災病院主催）

附属リハビリテーション学院

令和 5 年度

I. 学院の主な概要

(1) 環 境

本学院は名古屋市の東部丘陵地に位置し、敷地内には豊かな自然林が多く、四季の変化を肌で感じられる得難い環境であり、勉学に好適な環境である。緑に囲まれた学院校舎と学生寮を所有し開学時より 3 年生が学生寮を利用してきた。平成 16 年から 1、2 年生の入寮も可能となった。1、2 年生の学生寮は、平成 29 年 3 月より一時閉鎖となったが、平成 30 年 4 月より再開となり、遠隔地からの入学生の助けとなっている。

(2) 沿 革

本学院は東海地方で最も古く、国立病院・療養所附属養成施設の 4 番目の理学療法士・作業療法士養成校として昭和 54 年 4 月に国立療養所東名古屋病院附属リハビリテーション学院として開設され、平成 16 年 4 月 1 日より独立行政法人化に伴い名称を、独立行政法人国立病院機構東名古屋病院附属リハビリテーション学院と改め、現在に至っている。昭和 57 年までに国立病院・療養所附属リハビリテーション学院は 9 校が設置されたが、平成 15 年 12 月に国立病院・療養所附属養成施設の再編成により当学院を除いて閉校が決定され、平成 20 年 4 月 1 日からは、当学院が国立病院機構内に唯一存続する養成施設となり、この年に、創立 30 周年を迎えた。また、平成 31 年 1 月 26 日には創立 40 周年事業が行われた。開学以来、PT・OT を養成して 45 年、1515 名が卒業し、全国の医療・教育・福祉分野で活躍している。

専任教員は開学時、理学療法学科 3 名、作業療法学科 2 名で始まり、昭和 61 年に各学科 3 名となり、平成 3 年には各学科 4 名、平成 15 年から各学科 6 名の教員枠となり、理学療法士・作業療法士学校養成施設指定規則（以下 指定規則）に基づき教員の定員増が適宜なされてきた。また、平成 7 年には作業療法学科に、平成 15 年には理学療法学科に教育主事が発令され、専任教員の充実と体制の強化が図られてきた。平成 20 年度には両学科に教育主事が配置され組織が強化された。

カリキュラムの変更は、開学以来 3 回行われ、指定規則改正に基づき、平成 2 年と平成 11 年、令和 2 年に改変された。

令和 6 年度入学生の受け入れを最後に学生募集を停止し、令和 9 年 3 月をもって閉校の運びとなった。

(3) 本学院の特色

本学院では 3 年間の教育課程において、母体である東名古屋病院での職員の講義や実習施設としての協力を得て東名古屋病院に附設されているリハビリテーションセンターとの連携によ

り、脳卒中、整形外科疾患、呼吸器疾患、神経難病、重症心身障害児を始めとするリハビリテーション対象疾患と身近に接する機会が多く用意されている。その中で、臨床実習においては全国の国立病院機構の各施設、地域での病院にご協力をいただいている。また教員一同が学生との対話を重視した少数精鋭の個別指導やグループ活動を駆使しながら、確実な知識、基本的な技術、優れた人間関係能力を目指した教育にあたっている。そして卒業生は国立病院機構へ多数就職するとともに国公立病院や民間病院における臨床現場でも活躍している一方で、当学院を含めた教育機関での後進指導にもあたっている。このような教育環境を通じ、本学院は医療専門職としての基本姿勢、「理学療法学」「作業療法学」の知識、技術の基礎を十分に身につけた理学療法士・作業療法士の養成と、医療現場で役に立つ「問題解決能力」をも兼ね備えた人材の育成に主眼を置いている。

(4) 学生定員及び現員(令和5年4月1日)

学科	各学年 定員	現 員			
		1学年	2学年	3学年	計
理学療法学科	20	20	19	20	59
作業療法学科	20	11	18	14	43
計	40	31	37	34	102

(5) 応募者数

令和4年度新入生募集

学科	入学者		推薦		一般	
	推薦	一般	応募者数	倍率	応募者数	倍率
理学療法学科	3	17	8	4.7	25	1.7
作業療法学科 (うち自己推薦)	14 (2)	4	15 (2)	1.2 1	6	1.5
計	17	21	23	1.4	31	1.5

令和5年度新入生募集

学科	入学者		推薦・社会人		一般	
	推薦	一般	応募者数	倍率	応募者数	倍率
理学療法学科	8	12	11	1.4	18	1.5
作業療法学科	9	2	9	1	2	1
計	17	14	20	1.2	20	1.4

令和6年度新入生募集

学科	入学者		推薦・社会人		一般	
	推薦	一般	応募者数	倍率	応募者数	倍率
理学療法学科	7	1	8	1.1	2	2
作業療法学科	7	3	7	1	3	1
計	14	4	15	1.1	5	1.3

(6) 就職状況

令和3年度			令和4年度			令和5年度		
機構	その他	就職率	機構	その他	就職率	機構	その他	就職率
8	10	100.0	7	12	100.0	8	11	95.0
9	9	100.0	6	7	92.8	7	5	85.7
17	19	100.0	13	19	100.0	15	16	100.0

(%)

(7) 国家試験合格率

学科	令和3年度(第57回)		令和4年度(第58回)		令和5年度(第59回)	
	本学院	全国平均	本学院	全国平均	本学院	全国平均
理学療法学科	100.0	79.6	100.0	87.4	100.0	89.3
作業療法学科	100.0	80.5	85.7	83.8	85.7	84.4

(%)

II. 教育活動(年間行事内容)

令和5年度は、新入生(45期生)として理学療法学科20名、作業療法学科11名の合計31名を迎えた。2年生は理学療法学科19名、作業療法学科18名、3年生は理学療法学科20名、作業療法学科14名で授業が開始した。

1年生は専門基礎分野「解剖学実習」の一環として、人間の生命の尊厳や医療人としての使命を学び、評価学や治療学をより理解できるようになるために、解剖学で学んだ知識を基にして、ご遺体を実際に観察し手にとってその構造の理解を深めることを目標に、学外にて人体解剖見学実習を行なった。3年生は7月末から12月の期間に臨床実習Ⅲを実施した。1、2年生は令和6年1月から3月の期間に臨床実習Ⅰ、Ⅱを各々実施した。臨床実習は理学療法学科52施設、作業療法学科42施設の実習施設において実習を行なった。

3年生(43期生)の臨床実習Ⅲに向けての実習指導者説明会はWebにて開催した。

平成29年度より国立病院機構東海北陸グループ主催の学生フォーラムに当学院が参加することとなった。平成28年度までは看護交流フェアとして、東海北陸グループ内の看護学校の第2学年の学生が集まり、国立病院機構の医療や看護の理解、東海北陸グループ内の学生の交流、国立病院機構への帰属意識の醸成を目的として行われているものであり、名称が学生フォーラムと変更された。令和5年度は7月に国立病院機構の紹介、各職種の紹介等、3月に学校紹介、ビデオ交流会がWebにて実施された。

令和5年9月1日に関連施設等との連携体制を確保して、専攻分野の教育課程が編成されているかを外部委員を交えて審議することを目的とした第1回教育課程編成委員会がWebにて開催された。令和6年3月1日に第2回教育課程編成委員会と学院の運営状況に関する自己評価結果を外部委員が審議することを目的とした学校関係者評価委員会がWebにて開催された。いずれの委員会も文部科学大臣が認定する「職業実践専門課程」の認定を受けるため整備されたも

のである。なお、平成 28 年 2 月 19 日付で文部科学大臣より「職業実践専門課程」に認定された。

10 月 3 日には、教育活動の質の向上を目的に、研究授業を行い教授方法について教員間で確認を行った。また、学生による授業評価を前後期各 1 回実施した。年度末には内部評価を実施し、教育内容の重複や整合性については学科ごとに専門科目を中心に検討を行っており、今後も順次科目の検討を継続していく。

学生募集活動として 4 月 22 日、5 月 13 日、5 月 27 日、6 月 10 日、6 月 24 日、7 月 15 日、7 月 29 日、8 月 5 日、8 月 26 日、9 月 16 日、10 月 7 日、11 月 11 日に感染対策を徹底したうえで学院説明会を実施し、同日、遠隔での説明動画の配信および電話での個別相談を受け付けた。参加者数は来院では延べ 56 名、遠隔では延べ 4 名であった。4 月 30 日、6 月 3 日には一般企業が主催する専門学校進学説明会にも参加した。

また、10 月に開催した学院祭は、感染予防など十分配慮し、来場者の制限を「受験生・保護者」「在校生保護者」「卒業生」に緩和し、実施した。学生が少しでも病院にて療養されている患者様や病院にお越しになられる地域の方々との交流することを目的に、創作活動として学生が作成した作品を病棟および外来展示スペースに展示した。学生間では学生交流会として学生同士の交流を目的に、各学年・学科で日頃学んでいる授業内容に関する発表やクラス紹介を行った。キッチンカーによる食事提供は、学院内（来場者・学生・教員）に加え、リハビリテーション科に限定して学生による配達提供した。

また、推薦選抜・社会人選抜入試を令和 5 年 10 月 14 日、一般選抜前期入試（作業療法学科）を令和 5 年 11 月 18 日、一般選抜入試（理学療法学科）・一般選抜後期入試（作業療法学科）を令和 5 年 12 月 18 日に実施した。

今年度の卒業生（43 期生）は 3 月 7 日に、理学療法学科 19 名、作業療法学科 14 名が卒業となった。

Ⅲ. 学生の受け入れ

(1) 学生相談会実施状況

前・後期に臨床心理士の岩本由美子先生を迎え、悩みを抱えた在学生に対し学生相談会を前後期各 2 日間の計 4 日間行った。希望対象者は 3 名であった。

(2) 奨学金貸与状況

日本学生支援機構による奨学金を主に利用している。高校在校時の予約奨学生が主である。このほか、在学してからの奨学生の採用（定期採用）がある。その他、地方自治体や私立の施設による奨学金を募集することもあるので、自由に学内閲覧できるようにしている。令和 5 年度は 1～3 年生で延べ 46 名（日本学生支援機構奨学金のみ、給付型・第一種併用者 1 名、給付型・第一種・第二種併用者 0 名、給付型・第二種併用者 2 名、第一種・第二種併用者 4 名）が奨学金制度を受けている。

(3) 専門実践教育訓練制度

平成 27 年 1 月 30 日付で当学院の理学療法学科および作業療法学科は「専門実践教育訓練制度厚生労働大臣指定講座」となった。平成 27 年度の入学生より専門実践教育訓練給付金の支給申請を行い、給付を受けている。理学療法学科は令和 4 年 4 月 1 日付で再指定され、講座指定期間が令和 7 年 3 月 31 日までとなった。作業療法学科は平成 30 年 3 月 31 日で講座指定期間が終了となった。

専門実践教育訓練給付金受給学生数

1 年生	4 名
2 年生	0 名
3 年生	0 名

IV. 国立病院機構本部主催専門研修

国立病院機構における理学療法士・作業療法士の人材育成の一端を担うこととなっており、「リハビリテーション研修（セーフティネット）」、「リハビリテーション研修（急性期）」が開催された。

「リハビリテーション研修（セーフティネット）」の目的は国立病院機構で担うべき政策医療疾患に対する理学療法・作業療法の指導者育成により医療の質の向上を図るとともに、最新の専門的知識・技術を習得させ、リハビリテーションの充実を図ること、重症心身障害、神経難病、筋ジスに対する理学療法・作業療法の均てん化及びEBM、プログラムの標準化を図り、情報を発信していくことである。令和 5 年 7 月～9 月に eラーニング、令和 5 年 8 月 3 日・4 日にテレビ会議システム（Webex）を利用して研修が行われた。受講生は国立病院機構における理学療法士・作業療法士・言語聴覚士 74 名であった。

「リハビリテーション研修（急性期）」の目的は最新の専門的知識・技術を習得させ、リハビリテーションの充実を図ることである。令和 5 年 7 月～9 月に eラーニング、令和 5 年 8 月 24 日・25 日にテレビ会議システム（Webex）を利用して研修が行われた。受講生は国立病院機構における理学療法士・作業療法士・言語聴覚士 155 名であった。

V. 附属リハビリテーション学院のスタッフ

(1) 令和5年度スタッフ

学院長(兼任)	奥田聡
副学院長(兼任)	犬飼晃
事務長(兼任)	川原昇三
事務主任(兼任)	鈴木顕司

教育主事	理学療法学科	中川誠
教育主事	作業療法学科	棚瀬智美
教員	理学療法学科	中村敦子
教員	理学療法学科	嵯峨守人
教員	理学療法学科	蕨野博明
教員	理学療法学科	堤恵志郎
教員	理学療法学科	川瀬翔太
教員	作業療法学科	水野準也
教員	作業療法学科	濱川麻美
教員	作業療法学科	梅田雄嗣
教員	作業療法学科	平松敦子
教員	作業療法学科	藤部百代
事務助手		畑中圭子

(2) 人事異動

事務長	川原昇三	R5.4.1 静岡てんかん・神経医療センター事務部長から転入に伴い事務長に就任
教員	理学療法学科	堤恵志郎 R5.4.1 鈴鹿病院理学療法士より昇任
教員	作業療法学科	藤部百代 R5.4.1 再雇用

令和 6 年度

I. 学院の主な概要

(1) 環 境

本学院は名古屋市の東部丘陵地に位置し、敷地内には豊かな自然林が多く、四季の変化を肌で感じられる得難い環境であり、勉学に好適な環境である。緑に囲まれた学院校舎と学生寮を所有し開学時より 3 年生が学生寮を利用してきた。平成 16 年から 1、2 年生の入寮も可能となった。1、2 年生の学生寮は、平成 29 年 3 月より一時閉鎖となったが、平成 30 年 4 月より再開となり、遠隔地からの入学生の助けとなっている。

(2) 沿 革

本学院は東海地方で最も古く、国立病院・療養所附属養成施設の 4 番目の理学療法士・作業療法士養成校として昭和 54 年 4 月に国立療養所東名古屋病院附属リハビリテーション学院として開設され、平成 16 年 4 月 1 日より独立行政法人化に伴い名称を、独立行政法人国立病院機構東名古屋病院附属リハビリテーション学院と改め、現在に至っている。昭和 57 年までに国立病院・療養所附属リハビリテーション学院は 9 校が設置されたが、平成 15 年 12 月に国立病院・療養所附属養成施設の再編成により当学院を除いて閉校が決定され、平成 20 年 4 月 1 日からは、当学院が国立病院機構内に唯一存続する養成施設となり、この年に、創立 30 周年を迎えた。また、平成 31 年 1 月 26 日には創立 40 周年事業が行われた。開学以来、PT・OT を養成して 46 年、1577 名が卒業し、全国の医療・教育・福祉分野で活躍している。

専任教員は開学時、理学療法学科 3 名、作業療法学科 2 名で始まり、昭和 61 年に各学科 3 名となり、平成 3 年には各学科 4 名、平成 15 年から各学科 6 名の教員枠となり、理学療法士・作業療法士学校養成施設指定規則（以下 指定規則）に基づき教員の定員増が適宜なされてきた。また、平成 7 年には作業療法学科に、平成 15 年には理学療法学科に教育主事が発令され、専任教員の充実と体制の強化が図られてきた。平成 20 年度には両学科に教育主事が配置され組織が強化された。

カリキュラムの変更は、開学以来 3 回行われ、指定規則改正に基づき、平成 2 年と平成 11 年、令和 2 年に改変された。

令和 6 年度入学生の受け入れを最後に学生募集を停止し、令和 9 年 3 月をもって閉校の運びとなった。

(3) 本学院の特色

本学院では 3 年間の教育課程において、母体である東名古屋病院での職員の講義や実習施設としての協力を得て東名古屋病院に附設されているリハビリテーションセンターとの連携によ

り、脳卒中、整形外科疾患、呼吸器疾患、神経難病、重症心身障害児を始めとするリハビリテーション対象疾患と身近に接する機会が多く用意されている。その中で、臨床実習においては全国の国立病院機構の各施設、地域での病院にご協力をいただいている。また教員一同が学生との対話を重視した少数精鋭の個別指導やグループ活動を駆使しながら、確実な知識、基本的な技術、優れた人間関係能力を目指した教育にあたっている。そして卒業生は国立病院機構へ多数就職するとともに国公立病院や民間病院における臨床現場でも活躍している一方で、当学院を含めた教育機関での後進指導にもあたっている。このような教育環境を通じ、本学院は医療専門職としての基本姿勢、「理学療法学」「作業療法学」の知識、技術の基礎を十分に身につけた理学療法士・作業療法士の養成と、医療現場で役に立つ「問題解決能力」をも兼ね備えた人材の育成に主眼を置いている。

(4) 学生定員及び現員(令和6年4月1日)

学科	各学年 定員	現 員			
		1学年	2学年	3学年	計
理学療法学科	20	8	20	19	47
作業療法学科	20	10	12	15	37
計	40	18	32	34	84

(5) 応募者数 ※令和7年度は募集なし

令和4年度新入生募集

学科	入学者		推薦		一般	
	推薦	一般	応募者数	倍率	応募者数	倍率
理学療法学科	3	17	8	4.7	25	1.7
作業療法学科 (うち自己推薦)	14 (2)	4	15 (2)	1.2 1	6	1.5
計	17	21	23	1.4	31	1.5

令和5年度新入生募集

学科	入学者		推薦・社会人		一般	
	推薦	一般	応募者数	倍率	応募者数	倍率
理学療法学科	8	12	11	1.4	18	1.5
作業療法学科	9	2	9	1	2	1
計	17	14	20	1.2	20	1.4

令和6年度新入生募集

学科	入学者		推薦・社会人		一般	
	推薦	一般	応募者数	倍率	応募者数	倍率
理学療法学科	8	1	10	1.3	0	0
作業療法学科	10	1	10	1	3	3
計	18	2	20	1	3	1.5

(6) 就職状況

学科	令和4年度			令和5年度			令和6年度		
	機構	その他	就職率	機構	その他	就職率	機構	その他	就職率
理学療法学科	7	12	100.0	8	11	95.0	11	8	100.0
作業療法学科	6	7	92.8	7	5	85.7	6	7	86.7
計	13	19	100.0	15	16	100.0	17	15	100.0

(%)

(7) 国家試験合格率

学科	令和4年度(第58回)		令和5年度(第59回)		令和6年度(第60回)	
	本学院	全国平均	本学院	全国平均	本学院	全国平均
理学療法学科	100.0	87.4	100.0	89.3	100.0	89.6
作業療法学科	85.7	83.8	85.7	84.4	88.2	85.8

(%)

II. 教育活動(年間行事内容)

令和6年度は、新入生(46期生)として理学療法学科8名、作業療法学科11名の合計19名を迎えた。2年生は理学療法学科20名、作業療法学科12名、3年生は理学療法学科19名、作業療法学科15名で授業が開始した。

1年生は専門基礎分野「解剖学実習」の一環として、人間の生命の尊厳や医療人としての使命を学び、評価学や治療学をより理解できるようになるために、解剖学で学んだ知識を基にして、ご遺体を実際に観察し手にとってその構造の理解を深めることを目標に、学外にて人体解剖見学実習を行なった。3年生は7月末から12月の期間に臨床実習Ⅲを実施した。1、2年生は令和7年1月から3月の期間に臨床実習Ⅰ、Ⅱを各々実施した。臨床実習は理学療法学科52施設、作業療法学科53施設の実習施設において実習を行なった。

3年生(44期生)の臨床実習Ⅲに向けての実習指導者説明会はWebにて開催した。

平成29年度より国立病院機構東海北陸グループ主催の学生フォーラムに当学院が参加することとなった。平成28年度までは看護交流フェアとして、東海北陸グループ内の看護学校の第2学年の学生が集まり、国立病院機構の医療や看護の理解、東海北陸グループ内の学生の交流、国立病院機構への帰属意識の醸成を目的として行われているものであり、名称が学生フォーラムと変更された。令和6年度は7月に名古屋市の東別院会館で対面にて行われ、国立病院機構の紹介、各職種の紹介等、学校紹介、学生交流会が実施された。

令和6年8月30日に関連施設等との連携体制を確保して、専攻分野の教育課程が編成されているかを外部委員を交えて審議することを目的とした第1回教育課程編成委員会がWebにて開催された。令和7年3月1日に第2回教育課程編成委員会と学院の運営状況に関する自己評価結果を外部委員が審議することを目的とした学校関係者評価委員会が対面にて開催された。いずれの委員会も文部科学大臣が認定する「職業実践専門課程」の認定を受けるため整備されたも

のである。なお、平成 28 年 2 月 19 日付で文部科学大臣より「職業実践専門課程」に認定された。

6 月 28 日、11 月 29 日には、教育活動の質の向上を目的に、研究授業を行い教授方法について教員間で確認を行った。また、学生による授業評価を前後期各 1 回実施した。年度末には内部評価を実施し、教育内容の重複や整合性については学科ごとに専門科目を中心に検討を行っており、今後も順次科目の検討を継続していく。

また、10 月に開催した学院祭は、感染予防など十分配慮し、来場者の制限を「在校生保護者」「卒業生」に緩和し、実施した。学生が少しでも病院にて療養されている患者様や病院にお越しになられる地域の方々との交流することを目的に、創作活動として学生が作成した作品を病棟および外来展示スペースに展示した。学生間では学生交流会として学生同士の交流を目的に、各学年・学科で日頃学んでいる授業内容に関する発表やクラス紹介を行った。また、学生と教員が協力して調理をし、学院内の来場者、学生、教員に食事提供を行った。

今年度の卒業生（44 期生）は 3 月 6 日に、理学療法学科 19 名、作業療法学科 15 名が卒業となった。

Ⅲ. 学生の受け入れ

(1) 学生相談会実施状況

前・後期に臨床心理士の岩本由美子先生を迎え、悩みを抱えた在学生に対し学生相談会を実施し、前期は希望者 1 名、後期は希望者 0 名であった。

(2) 奨学金貸与状況

日本学生支援機構による奨学金を主に利用している。高校在学時の予約奨学生が主である。このほか、在学してからの奨学生の採用（定期採用）がある。その他、地方自治体や私立の施設による奨学金を募集することもあるので、自由に学内閲覧できるようにしている。令和 6 年度は 1～3 年生で延べ 41 名（日本学生支援機構奨学金のみ、給付型・第一種併用者 2 名、給付型・第一種・第二種併用者 1 名、給付型・第二種併用者 2 名、第一種・第二種併用者 2 名）が奨学金制度を受けている。

(3) 専門実践教育訓練制度

平成 27 年 1 月 30 日付で当学院の理学療法学科および作業療法学科は「専門実践教育訓練制度厚生労働大臣指定講座」となった。平成 27 年度の入学生より専門実践教育訓練給付金の支給申請を行い、給付を受けている。理学療法学科は令和 4 年 4 月 1 日付で再指定され、講座指定期間が令和 7 年 3 月 31 日までとなった。作業療法学科は令和 5 年 4 月 1 日で再指定され、講座指定期間が令和 8 年 3 月 31 日までとなった。

専門実践教育訓練給付金受給学生数

1年生	3名
2年生	4名
3年生	0名

IV. 附属リハビリテーション学院のスタッフ

(1) 令和6年度スタッフ

学院長(兼任)	饗場郁子
副学院長(兼任)	中川拓
事務長(兼任)	川原昇三
事務主任(兼任)	鈴木顕司

教育主事	理学療法学科	中川誠
教育主事	作業療法学科	棚瀬智美
教員	理学療法学科	中村敦子
教員	理学療法学科	米田愛
教員	理学療法学科	蕨野博明
教員	理学療法学科	堤恵志郎
教員	理学療法学科	川瀬翔太
教員	作業療法学科	水野準也
教員	作業療法学科	濱川麻美
教員	作業療法学科	梅田雄嗣
教員	作業療法学科	平松敦子
教員	作業療法学科	藤部百代
事務助手		畑中圭子

(2) 人事異動

学院長	饗場郁子	R6.4.1 東名古屋病院臨床研究部長より昇任
副学院長	中川拓	R6.4.1 東名古屋病院統括診療部長より昇任
教員	理学療法学科	米田愛 R6.4.1 名古屋医療センター理学療法士より昇任

臨床研究部

研究業績集

**令和5年度～令和6年度
(令和5年4月～令和6年3月)**

目 次

臨床研究部の理念・組織概要・各研究室の活動状況

I. 研究業績

1. 公的研究助成、ネットワーク研究・発表
2. 著書・論文・寄稿
3. 学会・研究会発表
4. 講演・講義
5. 会長・座長
6. 表彰等

II. 教育・研修活動

1. 市民公開講座
2. 院内研究会
3. 院内講演・講義

III. 治験・製造販売後・受託研究実績

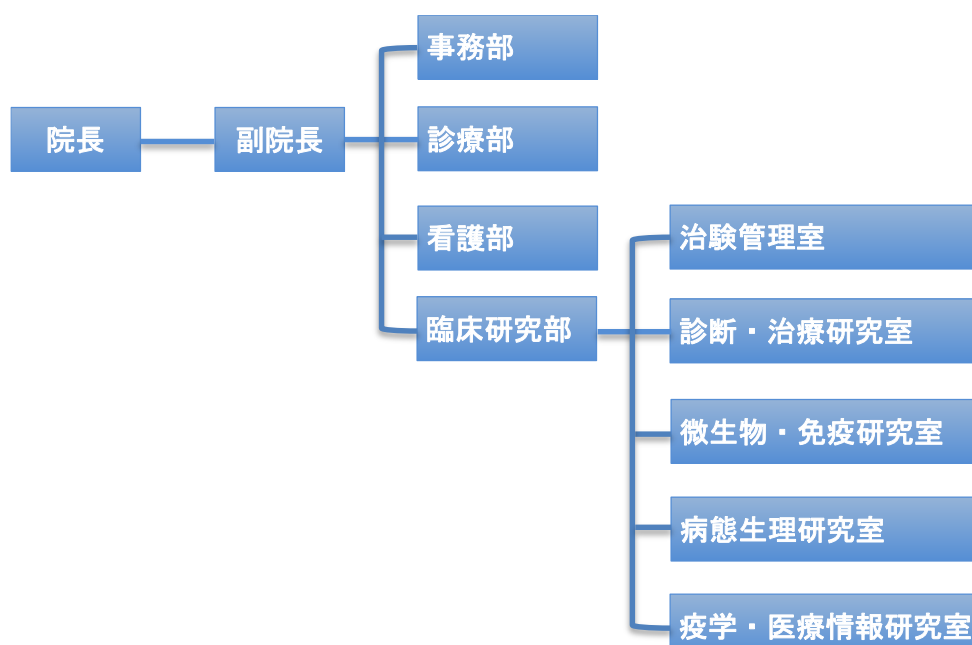
IV. 主要論文

理念と概要

臨床研究部は、平成15年10月1日に国立療養所時代に開設された。独立行政法人化に伴い、平成16年4月1日に国立行政法人国立病院機構東名古屋病院臨床研究部に移行し、現在に至っている。当院の臨床研究部は下記に示すように5室からなっており、それぞれの室長が研究を主導している。

当院の臨床研究部は、「臨床研究を通じた情報発信などわが国医療の向上への貢献」を根底に据え、内容の如何に関わらず、誰もが理解し易く、患者様や臨床の現場に確実にフィードバックさせることが出来る研究を行なうことを目指している。ともすれば医師主導の研究に傾きがちであるが、医師とは違った視点に立つコメディカル主導の臨床研究も大変重要であると考えている。したがって、当院職員すべてが臨床研究部に属するという認識にたち、当院職員が臨床研究を遂行・発表する際には必要があれば研究部がサポートするようにしている。

臨床研究部組織図



臨床研究部長（代理）	中川 拓（呼吸器科）
治験管理室長	林 悠太（呼吸器内科）
診断・治療研究室長	林 悠太（呼吸器内科）
微生物・免疫研究室長	中川 拓（呼吸器科）
病態生理研究室長	饗場郁子（脳神経内科） → 横川ゆき（脳神経内科）
疫学・医療情報研究室長	橋本里奈（脳神経内科）

各研究室の活動状況

治験管理室

室長 林 悠太

治験管理室は、CRC業務に従事する非常勤2名（うち看護師1名）と兼任で事務局業務に従事する副薬剤部長1名の体制で、治験業務に加え、治験を実施する診療科の臨床研究を一部支援する業務を行っている。

令和5年度の治験受託状況は、新規企業治験の受託はなかった。対応した被験者数は10症例だった。また、年度中に4課題の治験が終了となった。

令和6年度の治験受託状況は、新規企業治験の受託が2件だった。対応した被験者数は3症例だった。また、年度中に1課題の治験が終了となった。

令和5－6年度の新規製造販売後調査（使用成績調査および特定使用成績調査）等の受託件数は3課題であり、昨年度以前からの契約と合わせると8課題となった。

年度	新規治験契約数	対応被験者数	請求額(円)
R2年度	2件	8例	8,793,018
R3年度	3件	9例	17,375,720
R4年度	2件	11例	17,740,175
R5年度	0件	10例	7,797,820
R6年度	2件	3例	2,399,360

診断・治療研究室

室長 林 悠太

【肺結核】

本邦では結核罹患率が年々低下し、2021年に人口10万対10を下回って低蔓延国入りを果たし、2024年時点でも8.1と低水準を維持している。長年課題であった結核患者の高齢者割合は2023年以降減少に転じ、転換期を迎えている。一方、外国出生者の割合は増加しており、2025年よりフィリピンなどを対象国とした入国前結核スクリーニング(JPETS)が開始予定である。罹患率の低下に伴い、国民や医療従事者の結核に対する知識不足も指摘されている。

当研究室では、地域医療従事者を対象とした講演会等を通じて啓発活動を行っている。また、結核療法研究協議会による多施設共同研究「結核菌の薬剤耐性状況に関する研究」および「多剤

耐性肺結核症に対するリネゾリド有害事象調査」にデータを提供し、成果が論文化された(Int J Tuberc Lung Dis 2025; 29(10):462-468)。さらに、「潜在性結核感染症に対する治療法に関する研究」にも症例登録を行っている

【肺非結核性抗酸菌症】

本邦では患者数・死亡数ともに増加傾向が続いており、当研究室では微生物・免疫研究室と連携し臨床研究を進めている。「非結核性抗酸菌の院内感染制御基盤構築に向けた全国調査」に参加し、20 例の症例データを提供した。また、AMED「非結核性抗酸菌症のサーベイランス」研究班による全国アンケートにも参加し、2023 年 1 月～12 月に当院で新規診断した症例データを報告した。

【肺真菌症】

慢性肺アスペルギルス症(CPA)は呼吸器内科でしばしば見られる慢性感染症であるが、本邦で使用可能な抗真菌薬は限られている。2023 年 4 月に新たに使用可能となったイサブコナゾール(クレセンバ)は治療選択肢として期待されているが、長期使用時の有効性・安全性は未解明である。当研究室は長崎大学主導の多施設共同研究「PIIS-CPA(jRCT: s071230121)」に参加し、症例登録を進めている。

また、アスペルギルス等に対する薬剤感受性試験は保険適応外だが、治療経過不良例など必要症例に限定して実施している。希少真菌症例に対しては、国立感染症研究所(現 国立健康危機管理研究機構:JIHS)真菌部や千葉大学、長崎大学等と連携し、遺伝子解析や感受性検査を含む共同研究を行っている。

当研究室は、肺結核・肺非結核性抗酸菌症・肺真菌症を中心とした慢性呼吸器感染症に対し、臨床に直結する診断・治療法の確立を目指して研究を継続する。

微生物・免疫研究室

室長 中川 拓

＜国立病院機構共同臨床研究(NHO ネットワーク研究): 結節・気管支拡張型肺 MAC 症に対する間欠的治療と連日治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験＞

肺非結核性抗酸菌症(NTM)は世界中で増加しており、中でも肺 *Mycobacterium avium* complex(MAC)症が最も多い。肺 MAC 症の標準治療はマクロライド、エタンブトール、リファンピシンの 3 剤併用療法である。空洞のない結節・気管支拡張型に対して欧米のガイドラインでは週 3 日の間欠的治療を推奨する一方、従来の日本のガイドラインでは連日治療を推奨しており、両者の間に乖離があった。しかし、これまで無作為化比較試験は行われていなかった。そこで我々は、NHO ネットワーク研究として、空洞のない結節・気管支拡張型肺 MAC 症に対する間欠的治療と連日治療を比較する世界初の多施設共同非盲検ランダム化比較試験を実施した。本研究は特定臨床研究であり、Japan Registry of Clinical Trials(jRCTs031190008)に登録され、プロトコール論文も発表している¹⁾。

本研究の結果は 2024 年に ATS(米国胸部学会)、および日本呼吸器学会で発表され、2025 年 3 月に Annals of the American Thoracic Society 誌オンライン版に掲載された²⁾。研究内容は以下の通りである。

日本の 21 病院において、空洞のない未治療の結節・気管支拡張型肺 MAC 症患者 141 名を登録し、間欠的治療群と連日治療群に 1:1 で無作為に割り付けた。間欠的治療群にはクラリスロマイシン (CAM) 1000mg 分 2, リファンピシン (RFP) 600mg 分 1, エタンブトール (EB) 25mg/kg (最大 1000mg) 分 1 を週 3 日投与、連日治療群には CAM 800mg 分 2, RFP 450mg 分 1, EB 15mg/kg (最大 750mg) 分 1 を連日投与した。観察期間は 12 ヶ月とし、主要評価項目は初期治療レジメン修正を要した症例の割合とした。

主要評価項目であるレジメン修正率 (忍容性) は間欠的治療で 20.0% (14/70)、連日治療群で 33.8% (23/68) であり、統計学的有意差はみとめられなかった (調整オッズ比 0.48, 95% 信頼区間 0.22~1.05, $p=0.065$)。事後解析では、連日治療群の方が初期治療レジメンの変更がより早期に行われていることが示された (層別ログランク検定; $P=0.03$)。副次評価項目である喀痰菌陰性化率、菌陰性化までの日数、CT 所見の改善率、CAM 耐性菌の出現率については、両群間に有意差をみとめなかった。有害事象については、AST 上昇と ALT 上昇は連日治療群で有意に多く、一方でビリルビン上昇と味覚障害は間欠的治療群に多かった。健康関連 QOL に関しては、SGRQ スコアの変化量は両群間で差をみとめなかったが、SF-36 身体的側面のスコア改善量が連日治療群で有意に大きかった。

本研究では、間欠的治療が連日治療より有意に忍容性が優れているとは示されなかったものの、点推定値からは間欠的治療の忍容性に潜在的に重要な利点がある可能性が示唆された。空洞のない結節・気管支拡張型肺 MAC 症の間欠的治療と連日治療の選択は、疾患の重症度、潜在的な副作用、患者背景、治療目標を考慮して個別化されるべきである。治療薬剤の最適な選択組み合わせ、用量、および投与間隔を決定するためには、さらなる研究が必要である。

- 1) BMJ Open Respir Res. 2019; 6(1): e000434.
- 2) Ann Am Thorac Soc. 2025; 22 :1183.

病態・生理研究室 (令和 5 年度)

室長 饗場郁子

業績に示したように、多職種で一般市民、患者・家族、医療・介護関係者に広く転倒予防の啓発活動 (講演・執筆) を継続している。

例年のように 8 月に「転ばない生活講座～自宅で安全に過ごすために～」を開催し、医師・看護師・理学療法士・作業療法士・管理栄養士で神経難病患者向けの講座を開催した。10 月の日本転倒予防学会第 10 回学術集会では「各職種の視点から転倒予防対策を考える」セミナーにおいて「医師の視点から転倒予防対策を考える」について饗場より講演した。また加藤万里代医療安全管理係長より「多職種カンファレンスによる骨折事例に対する転倒転落防止対策の検討」につきポスター発表した。11 月の第 11 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会において「難病医療の最前線 2」で「神経難病患者の転倒予防～多職種で、楽しく、多面的な対策を～」を饗場より講演した。

他院から当院へ転倒予防の見学希望がこれまでに数施設あり、医師と医療安全管理係長で対応しているが、当院まで足を運ぶことなく当院の取り組みを視聴いただけるよう、約

5分間の動画「笑顔でつなぐ転倒予防～多職種で、楽しく、多面的なサポートを～」を作成しYouTubeにアップした。

病態・生理研究室（令和6年度）

室長 横川ゆき

当院におけるパーキンソン病（Parkinson's disease: PD）患者の診療状況についての研究

当院では、神経難病患者の診療を積極的に行っており、その中で最も多い疾患がPDである。そこで、当院におけるPD患者の診療状況を明らかにする目的で2022年11月1日から2023年10月31日までの1年間に、当院にPDで通院していた患者と入院した患者を対象に診療録を後方視的に調査した。通院中の患者であっても、調査期間中に1度でも入院歴のある患者は入院患者とし、2回以上の入院歴のある患者は1例としてカウントした。認知症を伴うPD、パーキンソン症候群、他の神経疾患の経過中にPDを発症した症例は除外した。性別、発症年齢、罹病機関、Hoehn & Yahr (H&Y) 重症度、Deep Brain Stimulation (DBS)の有無、内服薬、入院目的などを中心に調査した。

症例は、155例（男性78例、女性77例、入院70例、外来85例）であった。発症年齢：64.3±11.3歳（入院65.7±10.4歳 外来63.2±12.0歳）、罹病期間：10.6±6.5年（入院11.8±6.5年、 外来9.5±6.5年）、入院ではH&YⅣが多く、外来ではH&YⅢが多かった。入院目的は、H&YⅢではリハビリテーションが多く、H&YⅣではリハビリテーション、レスパイト、薬剤調整の順であった。DBS施行例は、20例であった。薬剤については、ドパミン含有製剤とドパミンアゴニストをベースにCOMT阻害薬、MAO-B阻害薬、ゾニサミドを追加するパターンが多くみられた。

以上の結果から、当院におけるPD患者の診療の特徴は、平均罹病期間が10年以上と長期例が多いことであった。また、リハビリテーション目的の入院が多いことも当院の特徴であった。薬物治療においては、ウェアリングオフやジスキネジアといった運動合併症に対する治療が中心となっていた。

この研究結果については、第78回国立病院総合医学会（2024. 10. 19 大阪）でポスター発表した。

疫学・医療情報研究室（令和5年度）

室長 橋本里奈

前年度から引き続き神経筋疾患における臨床研究およびスモンに関する研究を行った。

1. スモン

前年度までと同様に、齋藤由扶子前室長によって「スモンに関する調査研究班」の分担研究における愛知県スモン検診およびスモン検診患者におけるMCI（軽度認知障害）の調査を実施いただいた。新型コロナウイルス感染症が5類に変更されたことを踏まえ、対面での検診が

4年ぶりに再開された。

2. 神経筋疾患における音声障害

饗場郁子臨床研究部部長、伊藤陽子耳鼻科診療医長、坪井丈治言語聴覚士、小林孝輔言語聴覚士とともに、「神経筋疾患における音声障害の臨床的・病理学的検討」を開始した。これは、進行性核上性麻痺やパーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、筋ジストロフィーなどの神経難病および筋疾患を対象とし、臨床情報と喉頭ファイバー所見、音声データを解析することで、疾患ごとの音声障害の特徴を解明することを目的としている。名古屋大学脳神経内科、同耳鼻科、愛知学院大学と共同してプロトコル作成を行い、各施設での倫理委員会での審査承認を経て2021年6月より症例登録を開始し、2024年3月31日までに68症例の登録およびデータ収集を行った。このうち特徴的な所見を呈した症例に関して、第68回日本音声言語医学会学術講演会にて坪井丈治言語聴覚士、小林孝輔言語聴覚士により学会報告を行った。

3. JaCALS

日本国内の筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者レジストリーである JaCALS（Japanese Consortium for ALS Research、研究代表者：祖父江元 愛知医科大学学長）に2006年の発足当初より参加している。当院からも多数のALS症例を登録し、愛知医科大学脳神経内科や名古屋大学神経内科と共同研究を行っている。

疫学・医療情報研究室（令和6年度）

室長 橋本里奈

前年度からのスモンおよび神経筋疾患における臨床研究に加え、企業との共同研究や学会誌編集委員といった責務が新たに加わった。

1. スモン

2024年度から齋藤由扶子前室長より「スモンに関する調査研究班」の分担研究者を引き継いだ。愛知県スモン検診およびスモン検診患者におけるMCI（軽度認知障害）の調査を三河地区にて対面で実施した。

2. 神経筋疾患における音声障害

饗場郁子臨床研究部部長、伊藤陽子耳鼻科診療医長、坪井丈治言語聴覚士、小林孝輔言語聴覚士とともに、「神経筋疾患における音声障害の臨床的・病理学的検討」を開始した。これは、進行性核上性麻痺やパーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、筋ジストロフィーなどの神経難病および筋疾患を対象とし、臨床情報と喉頭ファイバー所見、音声データを解析することで、疾患ごとの音声障害の特徴を解明することを目的としている。名古屋大学脳神経内科、同耳鼻科、愛知学院大学と共同してプロトコル作成を行い、各施設での倫理委員会での審査承認を経て2021年6月より症例登録を開始し、2024年11月末日で登録を一旦終了とした。第65回日本精神神経学会学術大会、第125回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会学術講演会など診療科の垣根を超えて発表を行った。また、難治性疾患政策研究事業「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」（神経変性班）のワークショップおよび班会議にて発表を行った。また、昨年度日本音声言語医学会学術講演会で報告した症

例について論文化し、Movement Disorder Clinical Practice に掲載された。現在も学会発表および論文化に向けて 79 例のデータクリーニングおよび解析を行なっている。

3. 株式会社ヒューマンテクノシステムとの共同研究

株式会社ヒューマンテクノシステム（以下 HTS）と当院および国立大学法人豊橋技術科学大学、学校法人日本医療大学、特定非営利活動法人 iCare ほっかいどうの 4 機関の共同プロジェクトである「発話障害者用音声認識器製作のための、発話障害音声の収録とデータベース化」が開始となった。これは HTS がすでに製品化している「視線やキーボード等で入力した文字・文章をあらかじめ収録しておいた自らの音声で読み上げさせる」ソフトウェア（ボイスター®）の次世代製品開発事業である。キーボードや視線入力による文字入力によらず、音声入力による文章入力を目指す。構音障害などの発話障害があると通常の音声入力では認識が困難である。そこで機械学習を用いて発話障害者でも音声入力が可能となる製品の開発にチャレンジしている。当院は研究計画および機械学習に必要な発話障害者の音声データベース作成・モニター等で参加している。本事業は国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）助成事業「ディープテック・スタートアップ支援基金／SBIR 推進プログラム 発話障害者が声を使って入力する音声合成システムの開発と実証」による資金援助を受けている。

4. JaCALS

日本国内の筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者レジストリーである JaCALS（Japanese Consortium for ALS Research、研究代表者：祖父江元 愛知医科大学学長）に 2006 年の発足当初より参加している。当院からも多数の ALS 症例を登録し、愛知医科大学脳神経内科や名古屋大学神経内科と共同研究を行っている。

5. HAL

犬飼晃前副院長から「HAL の標準的長期使用法確立のための多施設共同観察研究・実態調査」（研究代表者：中島孝 NHO 新潟病院院長）を引き継いだ。2024 年 7 月に大阪刀根山医療センターで開催された研究ミーティングに参加した。席上で決定された中間期日である 2024 年 12 月までに、当院 HAL 臨床データの EDC 入力を一旦完了させた。

6. シャルコー・マリー・トゥース病と転倒・外傷

遺伝性末梢神経疾患であるシャルコー・マリー・トゥース病（以下 CMT）の患者会である「CMT 友の会」と共同で、CMT における転倒・外傷の実態調査を Web アンケート形式で行った。結果を第 35 回日本末梢神経学会学術総会にて発表した。

7. 進行性核上性麻痺における認知機能障害

坪井丈治言語聴覚士、饗場郁子院長とともに進行性核上性麻痺とパーキンソン病の認知機能の縦断的観察を行い、進行性核上性麻痺はパーキンソン病と比較して経過と共に認知機能低下を認めることを明らかにした。結果は BMJ Neurology Open に論文掲載された。

8. 「医療」編集委員

国立医療学会の学会誌である「医療」の編集委員を本年度より饗場院長より引き継いだ。投稿論文査読および編集会議参加等の責務を務めた。

I 研究業績

【公的研究助成、ネットワーク研究・発表】

- 饗場郁子（研究分担者）
厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患政策研究事業
神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究(23FC1008)
- 橋本里奈（研究分担者）
厚生労働行政推進調査事業費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患政策研究事業
スモンに関する調査研究（20FC2001）
- 饗場郁子（研究開発分担者）、橋本里奈（研究参加者）
日本医療研究開発機構（AMED）委託研究開発事業 難治性疾患実用化研究事業
進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症を対象とした多施設共同前向きコホート研究による質の高い診療エビデンスの構築(23ek0109545h0003)
- 饗場郁子（研究代表者）
日本学術振興会 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）
パーキンソニズムを呈する神経変性疾患におけるサルコペニア・骨粗鬆症と予後の関連
（22K07437）
- 橋本里奈（主任研究者）
課題設定型産業技術開発費助成金（SBIR 推進プログラム）
発話障害用音声認識器制作のための、発話障害音声の収録とデータベース化
- 竹内裕喜（研究代表者）
日本学術振興会 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）
脳卒中片麻痺患者の立位動作と筋ネットワークの因果的關係性の解明（23K10446）

EBM 推進のための大規模臨床研究

- 中川 拓（研究分担者）
免疫抑制患者に対する 13 価蛋白結合型肺炎球菌ワクチンと 23 価莢膜多糖体型肺炎球菌ワクチンの連続接種と 23 価莢膜多糖体型肺炎球菌ワクチン単独接種の有効性の比較—二重盲検無作為化比較試験—(CPI)（採択番号：H27-EBM（介入）-01）

国立病院機構ネットワーク共同研究

- 饗場郁子（研究代表者）
後期パーキンソン病の予後に関する多施設共同前向き研究（R5-NH0(神経)-01）
- 中川 拓（研究代表者）
国立病院機構ネットワーク共同研究
結節・気管支拡張型肺 MAC 症に対する間欠的治療と連日治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験（採択番号：H30-NH0（呼吸）-01）
- 中川 拓（研究分担者）
間質性肺疾患に合併した気胸症例における治療方針と治療成績の前向きリアルワールドデータ調査（採択番号：H31-NH0(呼吸)-01）
- 中川 拓（研究分担者）
実用性を高めた COPD 患者の身体活動性予測式作成（採択番号：R4-NH0（呼吸）-01）
- 高橋宏尚（研究分担者）
原発性胆汁性胆管炎の新しい病型分類と創薬のための長期観察研究(採択番号:R2-NH0(消化)-01)

- 高橋宏尚（研究分担者）
薬物性肝障害および急性発症型自己免疫性肝炎を含む急性肝炎の発生状況および重症化、劇症化に関する因子に関する研究（採択番号：R3-NH0(消化)-03）
- 高橋宏尚（研究分担者）
脂肪性肝疾患患者の自然経過とイベント発生に関する前向き観察研究（採択課題：R5-NH0(消化)-01）
- 高橋宏尚（研究分担者）
急性肝炎の発生状況および重症化、劇症化に関する因子に関する研究（採択課題：R6-EBM(消化)-01）
- 武藤亜紀子（研究分担者）
重症心身障害者におけるがん医療の実態調査（採択番号：R2-NH0(重心)-01）

班研究発表

- 松田直美、饗場郁子、津田 誠、高松泰行、玉腰暁子
進行性核上性麻痺患者の転倒に対する短期集中リハビリテーション入院の効果検証～多機関共同ランダム化比較試験の提案～
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究班 令和5年（2023年）度班会議 2023.12.2. 東京
- 橋本里奈、伊藤陽子、坪井丈治、小林孝輔、田中康博、西尾直樹、曾根三千彦、坪井 崇、勝野雅央、饗場郁子
神経変性疾患における音声障害の臨床的検討
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究班 令和6年（2024年）度ワークショップ 2024.7.19 東京
- 橋本里奈、伊藤陽子、坪井丈治、小林孝輔、田中康博、西尾直樹、曾根三千彦、坪井 崇、勝野雅央、饗場郁子
進行性核上性麻痺における音声障害の特徴～パーキンソン病との比較検討～
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究班 令和6年（2024年）度班会議 2024.12.21 東京
- 橋本里奈
愛知県スモン検診患者の MCI（軽度認知障害）
令和6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）スモンに関する調査研究班 研究報告会 2025.1.31

班研究報告書

- 饗場郁子（研究分担者）、松田直美、澤田 誠、高松泰行（研究協力者）
進行性核上性麻痺患者の転倒に対する短期集中リハビリテーション入院の効果検証～多機関共同ランダム化比較試験の提案～
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究班 令和5年度総括・分担研究報告書 30-31 2024.5
- 饗場郁子（研究分担者）、橋本里奈、伊藤陽子、坪井丈治、小林孝輔、田中康博、西尾直樹、曾根三千彦、坪井崇、勝野雅央（研究協力者）
進行性核上性麻痺における音声障害の特徴～パーキンソン病との比較検討～

【著書・論文・寄稿】

- Ryoichi Nakamura, Genki Tohnai, Masahiro Nakatochi, Naoki Atsuta, Hirohisa Watanabe, Daisuke Ito, Masahisa Katsuno, Akihiro Hirakawa, Yuishin Izumi, Mitsuya Morita, Takehisa Hirayama, Osamu Kano, Kazuaki Kanai, Nobutaka Hattori, Akira Taniguchi, Naoki Suzuki, Masashi Aoki, Ikuko Iwata, Ichiro Yabe, Kazumoto Shibuya, Satoshi Kuwabara, Masaya Oda, Rina Hashimoto, Ikuko Aiba, Tomohiko Ishihara, Osamu Onodera, Toru Yamashita, Koji Abe, Kouichi Mizoguchi, Toshio Shimizu, Yoshio Ikeda, Takanori Yokota, Kazuko Hasegawa, Fumiaki Tanaka, Kenji Nakashima, Ryuji Kaji, Jun-Ichi Niwa, Manabu Doyu, Chikashi Terao, Shiro Ikegawa, Koki Fujimori, Shiho Nakamura, Fumiko Ozawa, Satoru Morimoto, Kazunari Onodera, Takuji Ito, Yohei Okada, Hideyuki Okano, Gen Sobue; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) study group
Genetic factors affecting survival in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study and verification in iPSC-derived motor neurons from patients
Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2023 Oct;94(10):816-824 Epub 2023 May 4
- Takashi Ando, Yuichi Riku, Akio Akagi, Hiroaki Miyahara, Takashi Uematsu, Ikuko Aiba, Jun Sone, Masahisa Katsuno, Mari Yoshida, Yasushi Iwasaki
Degeneration of olivospinal tract in the upper cervical spinal cord of multiple system atrophy patients: Reappraisal of Helweg's triangular tract
Brain Pathology 2023 Nov 2;16:e13226
- Ikuko Aiba, Yuichi Hayashi, Takayoshi Shimohata, Mari Yoshida, Yuko Saito, Koichi Wakabayashi, Takashi Komori, Masato Hasegawa, Takeshi Ikeuchi, Aya M Tokumaru, Keita Sakurai, Shigeo Murayama, Kazuko Hasegawa, Toshiki Uchihara, Yasuko Toyoshima, Yufuko Saito, Ichiro Yabe, Satoshi Tanikawa, Keizo Sugaya, Kentaro Hayashi, Terunori Sano, Masaki Takao, Motoko Sakai, Harutoshi Fujimura, Hiroshi Takigawa, Tadashi Adachi, Ritsuko Hanajima, Osamu Yokota, Tomoko Miki, Yasushi Iwasaki, Michio Kobayashi, Nobutaka Arai, Takuya Ohkubo, Takanori Yokota, Keiko Mori, Masumi Ito, Chiho Ishida, Masaharu Tanaka, Jiro Idezuka, Masato Kanazawa, Kenju Aoki, Masashi Aoki, Takafumi Hasegawa, Hirohisa Watanabe, Atsushi Hashizume, Hisayoshi Niwa, Keizo Yasui, Keita Ito, Yukihiko Washimi, Eiichiro Mukai, Akatsuki Kubota, Tatsushi Toda, Kenji Nakashima; J-VAC study group
Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome
Brain Communications 2023 Nov 3;5(6):fcad296
- Nicolas Leventoux, Satoru Morimoto, Mitsuru Ishikawa, Shiho Nakamura, Fumiko Ozawa, Reona Kobayashi, Hirotaka Watanabe, Sopak Supakul, Satoshi Okamoto, Zhi Zhou, Hiroya Kobayashi, Chris Kato, Yoshifumi Hirokawa, Ikuko Aiba, Shinichi Takahashi, Shinsuke Shibata, Masaki Takao, Mari Yoshida, Fumito Endo, Koji Yamanaka, Yasumasa Kokubo, Hideyuki Okano
Aberrant CHCHD2-associated mitochondriopathy in Kii ALS/PDC astrocytes

- Acta Neuropathologica 2024 May 15;147(1):84
- Keita Sakurai, Aya M Tokumaru, Mari Yoshida, Yuko Saito, Koichi Wakabayashi, Takashi Komori, Masato Hasegawa, Takeshi Ikeuchi, Yuichi Hayashi, Takayoshi Shimohata, Shigeo Murayama, Yasushi Iwasaki, Toshiki Uchihara, Motoko Sakai, Ichiro Yabe, Satoshi Tanikawa, Hiroshi Takigawa, Tadashi Adachi, Ritsuko Hanajima, Harutoshi Fujimura, Kentaro Hayashi, Keizo Sugaya, Kazuko Hasegawa, Terunori Sano, Masaki Takao, Osamu Yokota, Tomoko Miki, Michio Kobayashi, Nobutaka Arai, Takuya Ohkubo, Takanori Yokota, Keiko Mori, Masumi Ito, Chiho Ishida, Jiro Idezuka, Yasuko Toyoshima, Masato Kanazawa, Masashi Aoki, Takafumi Hasegawa, Hirohisa Watanabe, Atsushi Hashizume, Hisayoshi Niwa, Keizo Yasui, Keita Ito, Yukihiro Washimi, Akatsuki Kubota, Tatsushi Toda, Kenji Nakashima, Ikuko Aiba; J-VAC study group
Conventional magnetic resonance imaging key features for distinguishing pathologically confirmed corticobasal degeneration from its mimics: a retrospective analysis of the J-VAC study
Neuroradiology 2024 Jul 22;66(11):1917-1929
- Aya Ikeda, Hongrui Meng, Daisuke Taniguchi, Muneyo Mio, Manabu Funayama, Kenya Nishioka, Mari Yoshida, Yuanzhe Li, Hiroyo Yoshino, Tsuyoshi Inoshita, Kahori Shiba-Fukushima, Yohei Okubo, Takashi Sakurai, Taku Amo, Ikuko Aiba, Yufuko Saito, Yuko Saito, Shigeo Murayama, Naoki Atsuta, Ryoichi Nakamura, Genki Tohnai, Yuishin Izumi, Mitsuya Morita, Asako Tamura, Osamu Kano, Masaya Oda, Satoshi Kuwabara, Toru Yamashita, Jun Sone, Ryuji Kaji, Gen Sobue, Yuzuru Imai, Nobutaka Hattori
CHCHD2 P14L, found in amyotrophic lateral sclerosis, exhibits cytoplasmic mislocalization and alters Ca²⁺ homeostasis
PNAS Nexus 2024 Jul 30;3(8):319
- Hiroshi Takigawa, Ritsuko Hanajima, Ikuko Aiba, Takayoshi Shimohata, Takahiko Tokuda, Mitsuya Morita, Osamu Onodera, Shigeo Murayama, Kazuko Hasegawa, Aya M. Tokumaru, Hisanori Kowa, Masato Kanazawa, Tameto Naoi, Kenji Nakashima, Takeshi Ikeuchi, JALPAC study group
Japanese longitudinal biomarker study in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: Clinical features of the first registered patients and short-term follow-up analysis
Clinical Parkinsonism & Related Disorders 2024 Oct 26;11:100279
- Masahiro Wakita, Hiroaki Yaguchi, Mika Otuski, Satoshi Tanikawa, Yasuo Miki, Ikuko Aiba, Mari Yoshida, Taichi Nomura, Hisashi Uwatoko, Yasunori Mito, Kazuyoshi Sinpo, Takeshi Ikeuchi, Shinya Tanaka, Koichi Wakabayashi, Ichiro Yabe
Pathological study of progressive supranuclear palsy the cases with mutations in Bassoon
Neuropathology 2025 Apr;45(2):140-152 Epub 2024 Oct 31
- Shin-Ichi Terao, Yasunobu Nosaki, Atsunori Murao, Ryota Torii, Nanayo Ogawa, Naofumi Miura, Yousuke Sasaki, Gen Sobue
Onset of age, site and respiratory symptoms are strongly associated with respiratory decline in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a long-term longitudinal study
BMJ Neurol Open 2024 Dec 18;6(2):e000829
- Roongroj Bhidayasiri, Ikuko Aiba, Masahiro Nomoto
The centenarian blueprint: lessons in defying Parkinson's disease
Journal of Neural Transmission 2025 Mar;132(3):331-339 Epub 2024 Dec 27

- Yoya Ono, Hiroshi Takigawa, Akira Takekoshi, Nobuaki Yoshikura, Ikuko Aiba, Ritsuko Hanajima, Hisanori Kowa, Masato Kanazawa, Takahiko Tokuda, Aya Midori Tokumaru, Mitsuya Morita, Kazuko Hasegawa, Kenji Nakashima, Takeshi Ikeuchi, Akio Kimura, Takayoshi Shimohata ; JALPAC Study Group
Frequency of anti-IgLN5 disease in patients with a typical clinical presentation of progressive supranuclear palsy/corticobasal syndrome
Parkinsonism & Related Disorders 2025 Jan 15:107289
- 饗場郁子
第4章病態・疾患別の対応 2. パーキンソン病
ポイントがひと目でわかってどこでもできる 転倒・転落予防実践メソッド 187-194
2023.9.24
- 饗場郁子
第II章疾患別診察 7. 進行性核上性麻痺の診察のポイント
認知症診断のための神経所見のとり方 195-206 2023.10.25
- 饗場郁子、奥田 聡
第2章レジデントに必要な症候ごとの病歴聴取・神経診察 4. 歩行障害
レジデントノート増刊 25(8):80-87(1386-1393) 2023.7.20
- 饗場郁子
パーキンソン病と類縁疾患の診療のポイント〈パーキンソン病の類縁疾患〉進行性核上性麻痺
Medical Practice 40(11):1711-1716 2023.11.1
- 横川ゆき、奥田 聡、林 悠太、金子真理子、饗場郁子、犬飼 晃
異所性骨化を合併しリハビリテーション治療と薬物治療で屋内歩行自立となった重症 COVID-19
の1例
Patient with Heterotopic Ossification Post-SARS-CoV-2 Infection Regained Ability to Walk
Independently Indoors after Rehabilitation and Drug Therapy:A Case Report
The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 61(3):216-222 2024.3.18
- 饗場郁子
22 進行性核上性麻痺
脳神経内科診療の掟 130-136 2024.6.10
- 饗場郁子、丸山 聡
第4章脳・神経疾患における杖の選択と使い方 2. パーキンソン病(およびパーキンソン症候群)
転倒予防のプロが教える正しい杖の使い方ー変形性膝関節症、リウマチ、パーキンソン病、脳卒
中、フレイルなどー 103-107 2024.9.20
- 橋本里奈、丸山 聡、饗場郁子
第4章脳・神経疾患における杖の選択と使い方 5. 末梢神経障害
転倒予防のプロが教える正しい杖の使い方ー変形性膝関節症、リウマチ、パーキンソン病、脳卒
中、フレイルなどー 114-117 2024.9.20
- 饗場郁子、吉田眞理、仙石鍊平
Controversy PSP と CBD を分けることは有用 Yes の立場から(饗場郁子、吉田眞理) No の立場
から(仙石鍊平)
MDSJ Letters 17(1):4-6 2024.6.25

○饗場郁子

神経難病患者の転倒予防～多職種で、楽しく、多面的な対策を～

月刊難病と在宅ケア 30(9):48-52 2024.12.1

○Mitsuaki Yagi, Yuichiro Shindo, Yoshikazu Mutoh, Masahiro Sano, Toshihiro Sakakibara, Hironori Kobayashi, Akinobu Matsuura, Ryo Emoto, Shigeyuki Matsui, Taku Nakagawa, Kenji Ogawa

Factors associated with adverse drug reactions or death in very elderly hospitalized patients with pulmonary tuberculosis.

Scientific Reports 2023 Apr 26;13(1):6826

○Takayuki Inagaki, Shoki Asahi, Kenji Ogawa, Taku Nakagawa, Teruko Ohkura, Yukari Osada, Toshiaki Nikai, Kiyofumi Yamada, Tetsuya Yagi, Kei-Ichi Uchiya

Development of a rapid detection method for the macrolide resistance gene in *Mycobacterium avium* using the amplification refractory mutation system-loop-mediated isothermal amplification method

Microbiology Spectrum 2024 Apr;12(4):e0233923 Epub:2024 Feb 2

○Kozo Morimoto, Mizu Nonaka, Yoshitaka Yamazaki, Taku Nakagawa, Jin Takasaki, Kazunari Tsuyuguchi, Seigo Kitada, Zhanna Jumadilova, Dayton W Yuen, Monika Ciesielska, Naoki Hasegawa

Amikacin liposome inhalation suspension for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: A subgroup analysis of Japanese patients in the randomized, phase 3, CONVERT study

Respiratory Investigation 2024 Mar;62(2):284-290

○Hiromu Tanaka, Takanori Asakura, Satoshi Okamori, Koji Furuuchi, Mitsuaki Yagi, Yuji Nakayama, Junko Kuramoto, Kazuma Yagi, Isano Hase, Hirofumi Kamata, Keiji Fujiwara, Akira Nakao, Yohei Masugi, Yasunori Sato, Yae Kanai, Ho Namkoong, Koichi Fukunaga, Taku Nakagawa, Kozo Morimoto, Masaki Fujita, Naoki Hasegawa

Distinctive clinical features of radiological pleuroparenchymal fibroelastosis with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: A multicenter retrospective cohort study

International Journal of Infectious Diseases 2024 Nov:148 Epub:2024 Sep 4

○Taku Nakagawa, Kohei Fujita, Mari Miki, Akihiro Ito, Ho Namkoong, Takanori Asakura, Kozo Morimoto, Naoki Hasegawa, Toshiyuki Kita, Akira Watanabe, Kazunari Tsuyuguchi, Masahiro Kawashima, Ayako Shiozawa, Satoru Watanabe, Atsuo Sato, Tatsuo Kato, Yoshifumi Kimizuka, Hiroaki Harada, Kaori Fujita, Akiko M Saito, Hiroya Hashimoto, Yoshikazu Inoue, Kenji Ogawa

Intermittent versus Daily Therapy for Noncavitary *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease: An Open-label Randomized Trial

Annals of the American Thoracic Society Epub:2025 Mar 28

○長谷川直樹、小川賢二、中川 拓、小林岳彦、森本耕三、木田 博、佐藤和弘、鈴木博貴、藤田昌

樹、原田敏之、葉久貴司、南宮 湖、佐々木結花、迎 寛、菊地利明

成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解－2023年改訂

結核 98(5):177-187 2023.7.15

○中川 拓

気管支拡張症と肺非結核性抗酸菌症

呼吸器内科 43(4):411-416 2023.4.28

- 林 悠太、門田 望、中川 拓
結核
みんなの呼吸器 Respica 22(1):12-18 2024.1.9
- 長谷川直樹、石塚 全、木田 博、小林岳彦、白石裕治、中川 拓、南宮 湖、葉久貴司、濱口 愛、藤田昌樹、三嶋廣繁、森本耕三、山本和子、佐々木結花、迎 寛、菊地利明
アミカシン硫酸塩吸入用製剤 (amikacin liposome inhalation suspension: ALIS 販売名アリケイイス吸入液 590mg) に関する使用指針—改訂 2024—
結核 99(6):187-188 2024.9.15
- 長谷川直樹、石塚 全、木田 博、小林岳彦、白石裕治、中川 拓、南宮 湖、葉久貴司、濱口 愛、藤田昌樹、三嶋廣繁、森本耕三、山本和子、佐々木結花、迎 寛、菊地利明
肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2024年改訂
結核 99(7):267-269 2024.11.15
- 中川 拓
成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解：肺 MAC 症
呼吸器内科 45(6):585-590 2024.6.28
- 中川 拓
非結核性抗酸菌症
感染症最新の治療 2025-2027 231-234 2025.1.24
- 中川 拓
肺非結核性抗酸菌症の治療—成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 2023年改訂を踏まえて—
呼吸器内科 47(3):230-235 2025.3.28
- 山田勝雄、林 悠太、中川 拓、小川賢二
肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療：現状と課題
結核 98(6):207-214 2023.9.15
- 山田勝雄
抗酸菌症の外科治療—肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療 Up To Date—
結核 98(6):219-221 2023.9.15
- Toshikazu Ito, Ei Ueno, Tokiko Endo, Kiyoka Omoto, Akira Kuwajima, Nobuyuki Taniguchi, Hiroko Tsunoda, Eriko Tohno, Hideyuki Hashimoto, Yasuhisa Fujimoto, Takanori Watanabe
The Japan Society of Ultrasonics in Medicine guidelines on non-mass abnormalities of the breast
Journal of Medical Ultrasonics 2023 Jul;50(3):331-339
- 桜井正児、川本敦夫、松原 馨、鶴岡雅彦、小柳紀子、宮本淑子、小穴奈緒美、高橋智里、遠藤登喜子、中島一毅
JABTS 監修体表用超音波ファントムの開発をふり返って
乳腺甲状腺超音波医学 12(3):46-51 2023.7.30
- Makoto Tahara, Hiroshi Takami, Yasuhiro Ito, Takahiro Okamoto, Iwao Sugitani, Kiminori Sugino, Shunji Takahashi, Hiroshi Takeyama, Hidemitsu Tsutsui, Hisato Hara, Ayako Mitsuma, Hiroyuki Yamashita, Yasuo Ohashi, Tsuneo Imai
A Prospective Cohort Study Exploring the Effect of Lenvatinib Planned Drug Holidays in Treatment of Differentiated Thyroid Cancer
Thyroid 2024 May;34(5):566-574 Epub:2024 Apr 17

- Yuki Asai, Takumi Tashiro, Yoshihiro Kondo, Makoto Hayashi, Hiroki Arihara, Saki Omote, Ena Tanio, Saena Yamashita, Takashi Higuchi, Ei Hashimoto, Momoko Yamada, Hinako Tsuji, Yuji Hayakawa, Ryohei Suzuki, Hiroya Muro, Yoshiaki Yamamoto
Machine Learning-Based Prediction of Digoxin Toxicity in Heart Failure: A Multicenter Retrospective Study
BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN 2023 Apr;46(4):614-620
- Natsuko Ishida, Shunsuke Ono, Ryohei Suzuki, Kei Nojiri, Shinnosuke Ootsuki, Nobuyuki Zakoji
Comparison of factors associated with drooling between intractable neuromuscular disease and cerebral palsy
JOURNAL OF CLINICAL NEUROSCIENCE 2023 Sep;115:71-76
- Ayumi Nakamura, Yuta Kimura, Yuka Tanaka, Daisuke Tsuchimoto, Atsuhiko Naruse, Tetsufumi Kanemastu, Kento Takeuchi, Nobukazu Tomita, Kenji Miyazawa, Tomohiro Fukuoka, Akiya Mori, Shinya Tamaki, Aiko Fujioka, Satoshi Yokoyama, Yoshiaki Ikeda, Hirokazu Nagai
Favorable Prognosis in Patients With Multiple Myeloma and Lenalidomide-Induced Skin Rash: A Multicenter Retrospective Study
European Journal of Haematology 2025 Feb;114(2):267-275 Epub:2024 Oct 22
- 中村あゆみ、打矢貴子、鈴木亮平、溝口和代、高橋昌明
カルフィルゾミブによる心障害を発症した多発性骨髄腫の一例
日本臨床腫瘍薬学会雑誌 30:308 2023.5
- 有藤直子、滝 久司
ネブライザーについて聞かれたら
Rp.+レシピプラス 吸入剤 これでカンペキ！継続をじっくり・しっかりサポートBOOK
23(2):167-169 2024.4.1
- Takeharu Tsuboi, Hiroshi Tatsumi, Kosuke Kobayasi, Rina Hashimoto, Ikuko Aiba
Cognitive impairment in PSP compared with PD: assessment by clinical subtype and longitudinal change
BMJ Neurology Open 2025. Jan 9;7(1):e000946
- Takeharu Tsuboi, Yasuhiro Tanaka, Kosuke Kobayasi, Rina Hashimoto, Yoko Ito, Naoki Nishio, Takashi Tsuboi, Michihiko Sone, Masahisa Katsuno, Ikuko Aiba
Re-Emergent Vocal Tremor in a Patient with Parkinson's Disease
Movement Disorders Clinical Practice 2025 Jun;12(6):860-862 Epub:2025 Mar 20
- Naomi Matsuda, Yasuyuki Takamatsu, Makoto Sawada, Ikuko Aiba
Performance of a Two-Week Rehabilitation Improves Motor Function in Inpatients with Progressive Supranuclear Palsy: A Pre-Post Study
Brain sciences 2025 Jan 17:15(1):88
- 丸山 聡
第4章脳・神経疾患における杖の選択と使い方 パーキンソン病（およびパーキンソン症候群）末梢神経障害
転倒予防のプロが教える正しい杖の使い方 103-107, 114-117 2024.9.5
- 山本悠太、松田直美、饗場郁子
7.環境要因と転倒 Environmental Factors and Falls
The Japanese journal of Rehabilitation Medicine 62(1):45-50 2025.1.18

○中川 誠、奥田 聡、棚瀬智美、嵯峨守人、水野準也、伊藤 剛

国立病院機構研修の「重症心身障害児・神経難病・筋ジストロフィー」について
医療 78(6):361-365 2024.12.30

【学会・研究会発表】

○Aiba I, Hayashi Y, Shimohata T, Yoshida, Saito Y, Wakabayashi K, Komori T, Hasegawa M, Ikeuchi T, Tokumaru AM, Sakurai K, Nakashima K, J-VAC study group.

Clinical sign and course predicting background pathology in corticobasal syndrome.
The PSP & CBD International Research Symposium (Neuro2023) 2023.10.19-20 UK

○Günter Höglinger, Lahar Mehta, Mathias Leinders, Yuehui Wu, Jamie Timmons, Amanda Hayden, Ikuko Aiba, Angelo Antonini, Adam Boxer, Yaroslau Compta, Anthony E. Lang, Huw R. Morris, Per Svenningsson, Anne-Marie Wills, Henrik Zetterberg, Lawrence Golbe

Design of a Global Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of AMX0035 in Progressive Supranuclear Palsy (A35-009 ORION)

The PSP and CBD International Research Symposium (Neuro2023) 2023.10.19-20 UK

○Günter Höglinger, Lahar Mehta, Mathias Leinders, Yuehui Wu, Jamie Timmons, Amanda Hayden, Ikuko Aiba, Angelo Antonini, Adam Boxer, Yaroslau Compta, Anthony E. Lang, Huw R. Morris, Per Svenningsson, Anne-Marie Wills, Henrik Zetterberg, Lawrence Golbe

ORION: A GLOBAL PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF AMX0035 IN PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY (A35-009)

AD/PD 2024 2024.3.6 Portugal

○Ikuko Aiba

A Patient with Clinical Presentation of Richardson's Syndrome but Pathologically Confirmed Secondary Hydrocephalus without Neurodegenerative Disease

Hydrocephalus 2024 2024.9.16 Nagoya

○Anne-Marie Wills, Günter Höglinger, Lahar Mehta, Mathias Leinders, Yuehui Wu, Jamie Timmons, Amanda Hayden, Ikuko Aiba, Angelo Antonini, Adam Boxer, Yaroslau Compta, Jean-Christophe Corvol, Anthony E. Lang, Huw R. Morris, Per Svenningsson, Henrik Zetterberg, Lawrence Golbe

ORION: A Global Phase 2b/3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of AMX0035 in Progressive Supranuclear Palsy (A35-009)

International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2024.9.27-10.1 USA

○Sakurai K, Tokumaru AM, Yoshida M, Saito Y, Wakabayashi K, Komori T, Hasegawa M, Ikeuchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Murayama S, Iwasaki Y, Sakai M, Fujimura H, Hayashi K, Sugaya K, Sano T, Takao M, Mori K, Ito M, Nakashima K, Aiba I, J-VAC study group

Utility of conventional magnetic resonance imaging features for distinguishing pathologically confirmed corticobasal degeneration from its mimics: a retrospective analysis of the J-VAC study

neuro2024 The PSP and CBD international Research Symposium 2024.10.24-25 Canada

- 池田 彩、船山 学、吉田眞理、李 元哲、吉野浩代、井下 強、柴-福嶋 佳保里、孟 紅蕊、天羽 拓、饗場郁子、齋藤由扶子、熱田直樹、中村亮一、藤内玄規、曾根 淳、齋藤祐子、村山繁雄、和泉唯信、梶 龍兒、森田光哉、谷口 彰、西岡健弥、今居 讓、祖父江 元、服部信孝
Characterization of CHCHD2 variants linked to amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease
第 64 回日本神経学会学術大会 2023. 5. 31 千葉
- 安藤孝志、陸 雄一、赤木明生、宮原弘明、植松高史、饗場郁子、曾根 淳、勝野雅央、吉田眞理、岩崎 靖
Helweg's triangular tract degeneration in multiple system atrophy
第 64 回日本神経学会学術大会 2023. 5. 31 千葉
- 犬飼 晃、佐藤美咲、榊原聡子、橋本里奈、片山泰司、見城昌邦、横川ゆき、齋藤由扶子、饗場郁子、奥田 聡
SBMA 患者の HAL®歩行訓練間隔
第 64 回日本神経学会学術大会 2023. 5. 31 千葉
- 饗場郁子
大脳皮質基底核症候群～オーバービュー～
第 64 回日本神経学会学術大会 2023. 6. 1 千葉
- 饗場郁子
Treatment strategies targeting tau in progressive supranuclear palsy
進行性核上性麻痺におけるタウをターゲットとした治療開発の現況と課題
第 64 回日本神経学会学術大会 2023. 6. 3 千葉
- 犬飼 晃、榊原聡子、見城昌邦、横川ゆき、饗場郁子、奥田 聡
SBMA 患者の HAL 歩行訓練適正間隔
第 60 回日本リハビリテーション医学会学術集会 2023. 7. 2 福岡
- 古泉龍一、齋藤由扶子、赤木明生、陸 雄一、宮原弘明、曾根 淳、吉田眞理、岩崎 靖、饗場郁子
原発性側索硬化症の臨床像を呈した進行性核上性麻痺の一例
A progressive supranuclear palsy patient presenting with primary lateral sclerosis
第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会 2023. 7. 7 兵庫
- 饗場郁子、仙石鍊平
PSP と CBD をわけることは有用だ：yes (饗場郁子)
PSP と CBD をわけることは有用だ：no (仙石鍊平)
第 17 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS 2023. 7. 22 大阪
- 田中康博、坪井丈治、小林孝輔、橋本里奈、伊藤陽子、坪井 崇、西尾直樹、曾根三千彦、勝野雅央、饗場郁子
音声で生じた re-emergent tremor を認めたパーキンソン病の 1 例
第 17 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS 2023. 7. 22 大阪
- 饗場郁子
医師の視点から転倒予防対策を考える
日本転倒予防学会第 10 回学術集会 2023. 10. 8 京都

- 山田茂樹、青柳幸彦、小林吉之、伊関千書、近藤敏行、太田康之、上田茂雄、寶子丸稔、饗場郁子、石川正恒、間瀬光人
スマートフォンアプリ TDPT-GT による歩容評価
日本転倒予防学会第 10 回学術集会 2023. 10. 8 京都
- 横川ゆき、奥田 聡、林 悠太、中川 拓、饗場郁子、犬飼 晃、橋本里奈、片山泰司、齋藤由扶子、佐藤実咲、見城昌邦
新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 後に嚙下リハビリテーションが必要であった患者の特徴と転帰について
第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
- 片山泰司、奥田 聡、犬飼 晃、饗場郁子、齋藤由扶子、横川ゆき、見城昌邦、橋本里奈、佐藤実咲、村尾厚徳
気道狭窄による呼吸不全を合併した認知症を伴うパーキンソン病 4 例の検討
第 167 回日本神経学会東海北陸地方会 2023. 11. 18 福井
- 饗場郁子
難病医療の最前線 2 神経難病患者の転倒予防～多職種で、楽しく、多面的な対策を～
第 11 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2023. 11. 25 名古屋
- 見城昌邦、佐藤実咲、饗場郁子、犬飼 晃、奥田 聡、鈴木道太
脳梗塞後のリハビリ入院中に発熱を繰り返し、偽痛風が原因と判明して治療が奏功した 1 例
日本内科学会第 252 回東海地方会 2024. 2. 18 岐阜
- 橋本里奈、村尾厚徳、佐藤実咲、見城昌邦、横川ゆき、片山泰司、齋藤由扶子、饗場郁子、犬飼 晃、奥田 聡、吉田眞理、岩崎 靖
きわめて緩徐な経過を呈した筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例
第 168 回日本神経学会東海北陸地方会 2024. 3. 9 名古屋
- 平山幹生、今井和憲、山下史匡、犬飼 晃
Filamin C actin-binding domain のミスセンス変異によるミオパチーの一家系
第 168 回日本神経学会東海北陸地方会 2024. 3. 9 名古屋
- 橋本里奈
神経難病患者の医療行為について
在宅療養を選択した筋萎縮性側索硬化症患者の一例
令和 5 年度第 3 回名東区訪問看護ステーション連絡会/在宅療養者に関する医療機関との連携
2023. 5. 13 名古屋
- 橋本里奈
入院管理にて Efgartigimod を投与した難治性 gMG の 2 症例
症例から学ぶ！gMG セミナー –ウイフガート発売 1 周年– 2023. 6. 30 名古屋 (Web 配信)
- 橋本里奈
意思伝達装置とは
東名古屋病院コミュニケーションツール勉強会第 1 回 2024. 2. 6 名古屋 (ハイブリッド開催)
- 森本 悟、Nicolas Leventoux、石川 充、中村志穂、小澤史子、小林玲央奈、渡部博貴、Sopak Supakul、岡本理志、Zhi Zhou、小林博也、加藤玖里純、広川佳史、饗場郁子、高橋慎一、芝田晋介、高尾昌樹、遠藤史人、山中宏二、小久保康昌、岡野栄之
Aberrant CHCHD2-Associated Mitochondriopathy in Kii ALS/PDC Astrocytes
第 65 回日本神経学会学術大会 第 19 回アジア・オセアニア神経学会議 AOCN2024 2024. 5. 29 東京

- 池田 彩、舩山 学、吉田眞理、李 元哲、吉野浩代、井下 強、柴-福嶋 佳保里、孟 紅蕊、天羽 拓、饗場郁子、齋藤由扶子、熱田直樹、中村亮一、藤内玄規、曾根 淳、齋藤祐子、村山繁雄、和泉唯信、梶 龍兒、森田光哉、田村麻子、西岡健弥、今居 讓、祖父江 元、服部 信孝
Characterization of CHCHD2 variants linked to amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease
第 65 回日本神経学会学術大会 第 19 回アジア・オセアニア神経学会議 AOCN2024 2024. 5. 29 東京
- Ikuko Aiba
Supporting programs to prevent falls and fractures in elderly PD patients
高齢パーキンソン病患者における転倒・骨折予防
第 65 回日本神経学会学術大会 第 19 回アジア・オセアニア神経学会議 AOCN2024 2024. 5. 30 東京
- 片山泰司、奥田 聡、犬飼 晃、饗場郁子、齋藤由扶子、橋本里奈、横川ゆき、見城昌邦、佐藤実咲、村尾厚德
気道狭窄を合併したパーキンソン病 6 例の臨床的検討
第 65 回日本神経学会学術大会
第 19 回アジア・オセアニア神経学会議 AOCN2024 2024. 5. 30 東京
- 橋本里奈、伊藤陽子、坪井丈治、小林孝輔、田中康博、西尾直樹、曾根三千彦、坪井崇、勝野雅央、饗場郁子
神経変性疾患における音声障害の臨床的検討
第 65 回日本神経学会学術大会
第 19 回アジア・オセアニア神経学会議 AOCN2024 2024. 5. 31 東京
- 饗場郁子、林 祐一、下畑享良、吉田眞理、齋藤祐子、若林孝一、小森隆司、長谷川成人、池内 健、徳丸阿耶、櫻井圭太、中島健二、J-VAC 研究グループ
Clinical sign and course predicting background pathology in corticobasal syndrome
第 65 回日本神経学会学術大会 第 19 回アジア・オセアニア神経学会議 AOCN2024 2024. 6. 1 東京
- 中村亮一、藤内玄規、熱田直樹、伊藤大輔、勝野雅央、和泉唯信、平山剛久、狩野 修、中里朋子、服部信孝、橋本里奈、饗場郁子、澁谷和幹、桑原 聡、鈴木直輝、青木正志、織田雅也、森田光哉、道勇 学、祖父江 元、JaCALS
SOD1 遺伝子変異による筋萎縮性側索硬化症の臨床的特徴
第 65 回日本神経学会学術大会 第 19 回アジア・オセアニア神経学会議 AOCN2024 2024. 6. 1 東京
- 饗場郁子
良く分かる脳神経内科疾患の診方 2 進行性核上性麻痺
第 20 回日本神経摂食嚥下・栄養学会学術集会豊明大会 2024. 8. 24 豊明
- 橋本里奈、山田隆司、饗場郁子
シャルコー・マリー・トゥース病における転倒・骨折の実態調査
第 35 回日本末梢神経学会学術集会 2024. 9. 6 鹿児島
- 横川ゆき、饗場郁子、橋本里奈、片山泰司、佐藤実咲、村尾厚德、見城昌邦、奥田 聡、犬飼 晃、齋藤由扶子
当院におけるパーキンソン病患者の診療状況について
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪

- 森本 悟、Nicolas Leventoux、石川 充、中村志穂、小澤史子、小林玲央奈、渡部博貴、Sopak Supakul、岡本理志、Zhi Zhou、加藤玖里純、広川佳史、饗場郁子、高橋慎一、芝田晋介、高尾昌樹、遠藤史人、山中宏二、小久保康昌、岡野栄之
紀伊 ALS/PDC 患者アストロサイトにおける CHCHD2 関連ミトコンドリア異常
第 42 回日本神経治療学会学術集会 2024. 11. 8 千葉
- 饗場郁子
認知症患者における転倒・骨折のエビデンスとマネージメント
第 43 回日本認知症学会学術集会 2024. 11. 22 福島
- 森本 悟、Leventoux Nicolas、石川 充、中村志穂、小澤史子、小林玲央奈、渡部博貴、Supakul Sopak、岡本理志、Zhou Zhi、加藤玖里純、広川佳史、饗場郁子、高橋慎一、芝田晋介、高尾昌樹、遠藤史人、山中宏二、小久保康昌、岡野栄之
CHCHD2-related mitochondrial abnormalities in astrocytes of Kii ALS/PDC patients
第 43 回日本認知症学会学術集会 2024. 11. 22 福島
- 堀本佳彦、古川真理子、林 絵美、井上裕康、齋藤由扶子、安井敬三、饗場郁子、松川則之、岩崎 靖、吉田眞理
進行性非流暢性失語症を呈した 2 剖検例の対比
第 50 回臨床神経病理懇話会
第 13 回日本神経病理学会中国・四国地方会 2024. 12. 1 広島
- 岩崎 靖、赤木明生、陸 雄一、曾根 淳、宮原弘明、吉田眞理、佐藤実咲、饗場郁子
緩徐進行性の臨床経過を呈し、小脳にアミロイド斑を認めた、M232R 変異遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例
第 50 回臨床神経病理懇話会
第 13 回日本神経病理学会中国・四国地方会 2024. 12. 1 広島
- 饗場郁子
iNPH と進行性核上性麻痺の関連～病理学的検討～
第 26 回日本正常圧水頭症学会学術集会 2025. 2. 8 東京
- 見城昌邦
PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome) を発症したが、降圧治療、リハビリにて比較的軽症で経過した 1 例
第 255 回日本内科学会東海地方会 2025. 2. 16 名古屋
- 栗田泰斗、橋本里奈、小森祥太、村尾厚徳、佐藤実咲、見城昌邦、片山泰司、横川ゆき、奥田 聡、岩崎 靖、饗場郁子
著明な錐体路徴候から臨床的に ALS/FTD と診断した、FTLD-TDP の一例
第 171 回日本神経学会東海北陸地方会 2025. 3. 1 名古屋
- 角田陽平、中川 拓、垂水 修、林 悠太、小川賢二、山田憲隆
原因不明の腹痛から診断された肺結核の一例
第 94 回東海呼吸器感染症研究会 2023. 9. 16 名古屋 ハイブリッド開催
- 角田陽平、垂水 修、林 悠太、中川 拓、小川賢二
当院転院後に HIV 感染症合併と診断された高齢者粟粒結核の 1 例
第 142 回 日本結核・非結核性抗酸菌症学会東海支部学会
第 124 回 日本呼吸器学会東海地方会
第 27 回 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会中部支部会 2023. 11. 11 浜松

○角田陽平

薬物療法に加えて早期の手術併用により予後を改善できた肺 M. abscessus 症の 1 例
第 143 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会東海支部学会
第 125 回日本呼吸器学会東海地方会
第 28 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会中部支部学会 2024. 6. 8 名古屋

○三浦挙輝、打矢恵一、中川 拓、小川賢二

ブロスミック SGM による肺 *Mycobacterium avium* 症の薬物治療と薬剤感受性の関係 (その 1)
第 99 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2024. 5. 31 長崎

○番場真友子、三浦挙輝、打矢恵一、小川賢二、中川 拓

ブロスミック SGM を用いた *Mycobacterium avium* と *M. intracellulare* の薬剤感受性の比較 (その 2)
第 99 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2024. 5. 31 長崎

○角田陽平

当院におけるアミカシン硫酸塩吸入用製剤の長期使用例の検討
第 99 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2024. 6. 1 長崎

○角田陽平

NTM の混合感染により誤って INH 耐性と判定された肺結核の 1 例
第 143 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会東海支部学会
第 125 回日本呼吸器学会東海地方会
第 28 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会中部支部学会 2024. 6. 8 名古屋

○角田陽平

帰宅試験陽性となった過敏性肺炎の 1 例
第 255 回日本内科学会東海地方会 2025. 2. 16

○金子真理子

脆弱性骨折患者に対する骨吸収抑制薬投与のための歯科受診
第 25 回日本骨粗鬆症学会 2023. 10. 1 名古屋

○堀江裕美子

病院職員を対象とした骨粗鬆症検診
第 25 回日本骨粗鬆症学会 2023. 10. 1 名古屋

○岡村菊夫

盲目的操作のない TVM 手術後のメッシュトラブルと再発
第 26 回日本女性骨盤底医学会 2024. 8. 4 横浜

○伊藤陽子

当院における神経変性疾患患者の喉頭所見
第 125 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2025. 5. 18 大阪

○池田友子

若年性認知症者に寄り添うケアとは
第 23 回日本認知症ケア学会大会 2023. 6. 18-10. 31 Web 開催

○鈴木京子、志波 幸子、千種智之、河村 大一

新興感染症対応訓練を対面訓練で実施して
第 38 回日本環境感染学会総会・学術集会 2023. 7. 22 横浜 (ハイブリッド開催)

- 加藤万里代
 当院におけるチームステップスの取り組み
 第 27 回日本看護管理学会学術集会 2023. 8. 26 東京
- 日比野 淳
 大腿骨近位部骨折患者に対する二次性骨折予防継続管理料算定にむけた OLS チームの活動報告
 第 25 回日本骨粗鬆症学会 2023. 9. 30 名古屋
- 日比野 淳
 FAX を用いた大腿骨近位部骨折の退院後追跡調査
 第 25 回日本骨粗鬆症学会 2023. 10. 1 名古屋
- 加藤万里代、饗場郁子
 多職種カンファレンスによる骨折事例に対する転倒転落防止策の検討
 日本転倒予防学会第 10 回学術集会 2023. 10. 8 京都
- 林美由貴、奥村直子
 重症心身障がい児・者病棟の人工呼吸器患者の災害机上訓練の取り組み
 第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
- 鈴木京子、志波幸子、林 悠太
 手指衛生のタイミング観察と直接観察を実施して見えた課題と対応策
 第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
- 志波幸子、鈴木京子、林 悠太
 クラスタ発生時の情報の発信・共有方法を振り返る
 第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
- 廣瀬美由紀
 A 病院におけるキャリアラダーレベルⅢ以上を目指す看護師を対象とした看護の質の評価
 第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
- 鈴木杏奈、水野ルミ子、山本一乃、加藤万里代
 新人看護師における神経・筋難病患者とのコミュニケーションの戸惑い
 第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
- 加藤万里代、八反美子、獄 陽子、川村陽子、丹羽ふみ
 転倒転落事故件数を低減するための医療安全管理係長の介入についての考察
 第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
- 池田友子
 認知症サポートチームの介入後の効果
 第 25 回日本認知症ケア学会大会 2024. 7. 1-12. 25 東京（ハイブリッド開催）
- 鈴木京子
 WHO 手指衛生改善のための多角的戦略の初年度の取り組み～職員研修と手指衛生遵守率～
 第 39 回日本環境感染学会 2024. 7. 27 京都
- 中橋有紀、山本一乃、廣瀬美由紀
 筋強直性ジストロフィー患者の非侵襲的陽圧換気療法導入における関わりについて～ケアの意味
 を見つめる事例研究～
 第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 18 大阪
- 山内美和、清水楓花、八嶋優衣、蟹江 芽、川瀬美幸、道家祐子
 ヘルスケア・アートが患者に及ぼす影響について
 第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 18 大阪

- 日比野 淳
回復期リハビリテーション病棟の退院支援におけるスタッフ育成の課題
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 18 大阪
- 志波幸子、鈴木京子、伊藤陽子、林 悠太
Clostridioides difficile 感染症対策への取り組みとその経過
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 18 大阪
- 鈴木京子、志波幸子、伊藤陽子、林 悠太、木田ひとみ、近藤美紀
汚物室の環境整備を病棟スタッフと取り組んで
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 18 大阪
- 村井敦子
東名古屋病院における難病サロン開設の報告
第 48 回東海北陸神経筋ネットワーク研究会 2024. 12. 13 Web 開催
- 石川未奈子、溝口和代、高橋昌明、滝 久司
期限チェックを活かした採用医薬品見直しの取り組みについて
第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
- 加藤雅富、渡瀬貴子、鈴木亮平、中村あゆみ、大久保直樹、溝口和代、堀江裕美子、滝 久司
骨折リエゾンサービスと再骨折予防の取り組みにおける理解度調査と理解度向上の取り組み
第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 21 広島
- 有藤直子、鈴木亮平、中村あゆみ、溝口和代、滝 久司、林 悠太
当院におけるニルマトレビル/リトナビルの処方動向調査
第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
- 地田 凌、鈴木亮平、溝口和代、滝 久司
アミカシン吸入用製剤導入時の薬剤師の役割
第33回日本医療薬学会年会 2023. 11. 3 仙台
- 井上佑美、中村あゆみ、林 悠太、山田憲隆
結核治療における施設間情報連絡書を用いた薬薬連携の有用性の評価
第 99 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2024. 5. 31 長崎
- 中村あゆみ、井上佑美、林 悠太、中川 拓、山田憲隆
結核治療中の薬疹に対する減感作療法の現状
第 99 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2024. 6. 1 長崎
- 地田 凌
クロファジミン使用に伴う QT 延長の副作用発現と併用抗菌薬の関係性について
令和 6 年度東海北陸国立病院薬剤師会 研究・取り組み発表会 2025. 2. 22 Web 開催
- 有藤直子
当院におけるホスレボドパ・ホスカルビドパ持続皮下注導入時の取り組み
第 78 回国立病院機構総合医学会 2024. 10. 19 大阪
- 平野 淳
PLWH (People Living With HIV) と悪性腫瘍 -薬剤師が考える健康管理と治療支援-
第 34 回日本医療薬学会年会 2024. 11. 3 千葉
- 地田 凌、鈴木亮平、平野 淳、滝 久司
クロファジミン使用に伴う QT 延長の副作用発現と併用抗菌薬の関係性について
第 34 回日本医療薬学会年会 2024. 11. 3 千葉

○Naomi Matsuda

A two-week rehabilitation improves balance function in inpatients with Progressive Supranuclear Palsy: Pre-Post study

Neuro2024: The PSP and CBD International Research Symposium 2024.10.24-25 Canada

○岡田侑大、松田直美、饗場郁子

パーキンソン病患者におけるタンデム歩行と転倒頻度との関連

第64回日本神経学会学術大会 2023.6.3 千葉

○松田直美、高松泰行、饗場郁子

行性核上性麻痺患者に対する運動療法はバランス機能および歩行安定性を向上させる

第64回日本神経学会学術大会 2023.6.3 千葉

○坪井丈治、田中康博、小林孝輔、橋本里奈、伊藤陽子、西尾直樹、坪井 崇、曾根三千彦、勝野雅央、饗場郁子

音声にて re-emergent tremor を呈したパーキンソン病例

第24回日本言語聴覚学会 2023.6.23 愛媛

○小林孝輔、田中康博、坪井丈治、橋本里奈、伊藤陽子、西尾直樹、坪井 崇、曾根三千彦、勝野雅央、饗場郁子

嗄声の検出にケプストラム分析が有効であった球脊髄性筋萎縮症の1例

第24回日本言語聴覚学会 2023.6.24 愛媛

○坪井丈治、田中康博、小林孝輔、橋本里奈、伊藤陽子、西尾直樹、坪井 崇、曾根三千彦、勝野雅央、饗場郁子

音声で生じた re-emergent tremor を呈したパーキンソン病例

第68回日本音声言語医学会 2023.10.5 岡山

○小林孝輔、田中康博、坪井丈治、橋本里奈、伊藤陽子、西尾直樹、坪井 崇、曾根三千彦、勝野雅央、饗場郁子

嗄声の評価にケプストラム解析が有効であった球脊髄性筋萎縮症の1例

第68回日本音声言語医学会 2023.10.6 岡山

○中野杏里、坪井丈治、小林孝輔、吉川由規、齋藤由扶子、饗場郁子

Cluttering 様発話を呈した認知症の1例

第77回国立病院総合医学会 2023.10.20 広島

○神納雅也、小栗柊馬、久野華子、佐藤実咲、犬飼 晃

重度の下肢麻痺を呈した脳塞栓症患者に対する L300Go の使用経験

第77回国立病院総合医学会 2023.10.20 広島

○森 海音

低酸素脳症により重症心身障害状態となった患児の離乳食開始に対する検討

重症心身障害ネットワーク研究会 2024.3.8

○松田直美

進行性核上性麻痺患者における後進歩行保持時間は転倒頻度と関連する

第65回日本神経学会学術大会

第19回アジア・オセアニア神経学会議 AOCN2024 2024.5.31 東京

○武田 一貴、坪井丈治、横井淳史、小林孝輔、中橋聖一、竹内裕喜

Foix-Chavany-Marie 症候群により準備期・航空機を中心とした重度嚥下障害を呈した一例

第30回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術集会 2024.8.31 福岡

- 坪井丈治、田中康博、小林孝輔、橋本里奈、伊藤陽子、西尾直樹、坪井 崇、曾根三千彦、勝野雅央、饗場郁子
音声にて re-emergent tremor を呈したパーキンソン病の 1 例
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪
- 藤原 時、坪井丈治、坂井友美、小林孝輔、中橋聖一、齋藤由扶子
左前頭葉梗塞により非流暢性失語から流暢性失語に移行した 1 例
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪
- 木場優斗、坪井丈治、小林孝輔、中橋聖一、橋本里奈
ギラン・バレー症候群により嚥下障害を呈し、経管栄養から普通食摂取まで至った 1 例
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪
- 松田直美、高松泰行、饗場郁子
進行性核上性麻痺患者の転倒頻度に関連する運動機能
日本転倒予防学会第 11 回学術集会 2024. 11. 24 佐賀
- 武田 一貴、坪井丈治、小林孝輔、中橋聖一、竹内裕喜
Foix-Chavany-Marie 症候群により重度嚥下障害を呈した 2 例
第 48 回日本嚥下医学会総会ならびに学術講演会 2025. 2. 22 神戸
- 高木咲穂子、永田まり子
大腿骨近位部骨折患者の栄養状態改善と関連する因子の検討
第 38 回日本臨床栄養代謝学会学術集会 2023. 5. 10 神戸 (ハイブリット開催)
- 小野田慎平、臼井よしの、倉野正志
当グループの食事療養数の変化について
第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
- 臼井よしの、高木咲穂子、石川順子、小野田慎平、倉野正志、森 勝俊、堀江裕美子
大腿骨近位部骨折患者の GLIM 基準による低栄養と退院時 ADL の関連
第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
- 小野田慎平、高木咲穂子、臼井よしの、清水風花、南部未歩、倉野正志、中川 拓
結核患者における GLIM 基準低栄養と入院期間の関連
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪
- 臼井よしの、山田茉裕、小野田慎平、石川順子、倉野正志
LST 法を用いた濃厚流動食品へのとろみ調整食品添加による粘性の比較
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪
- 番 里絵、吉田奈緒美、橋本美奈、佐野静香、山下晃平、浅岡俊彰、武藤亜紀子、濱口典子
短期入所利用者への日中活動支援を多職種で実施して
第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 21 広島
- 番 里絵、加藤万里代、犬飼 晃
当院における災害に関する研修の評価
第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 21 広島
- 堀川柊平
在宅で NHF を検討した終末期患者について振り返る
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪
- 蕨野博明、中村敦子、嵯峨守人、堤恵志郎、川瀬翔太、中川 誠
チューター制導入の経過報告
第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 21 広島

- 平松敦子、水野準也、濱川麻美、梅田雄嗣、藤部百代、棚瀬智美
他学年の合同学習会を通じた交流～学生の主体的活動を育てる取り組みについて～
第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 21 広島
- 濱川麻美、水野準也、梅田雄嗣、平松敦子、藤部百代、棚瀬智美
シートを活用した学習支援
第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 21 広島
- 中村敦子、米田愛、蕨野博明、堤恵志郎、川瀬翔太、中川誠
臨床実習における検査測定および治療実施状況の調査について
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪
- 水野準也、濱川麻美、梅田雄嗣、平松敦子、藤部百代、棚瀬智美
当学院作業療法学科の評価実習に対する実習形態の見直しとその現状、対応
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪
- 梅田雄嗣、水野準也、濱川麻美、平松敦子、藤部百代、棚瀬智美
当学院作業療法学科第 1 学年の実習における体験内容の均てん化と到達度把握にむけた取り組み
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪

【講演・講義】

- 犬飼 晃
Parkinson 病の新しい治療
令和 5 年度難病患者医療生活相談事業神経難病患者・家族のつどい 2023. 6. 9 名古屋
- 饗場郁子
転倒・骨折予防のコツ伝授ー自宅でころばないためにー
平針学区講演会 2023. 6. 10 名古屋
- 犬飼 晃
神経系 筋疾患
名古屋大学医学部 臓器別臨床講義 2023. 6. 19 名古屋
- 饗場郁子
SBMA 患者の転倒・骨折について
SBMA の会 ウェブセミナー 2023. 6. 24 Web 開催
- 橋本里奈
神経難病の病態・治療・ケア
令和 5 年度訪問看護認定看護師教育課程 2023. 7. 29 Web 開催
- 横川ゆき
パーキンソン病の理解と療養生活のポイント
令和 5 年度津島保健所神経系難病患者・家族教室（第 1 回） 2023. 8. 30 あま
- 橋本里奈
神経難病の特徴について
令和 5 年度半田保健所災害時保健活動体制整備強化事業研修会 2023. 9. 1 半田
- 饗場郁子
パーキンソン病診療における転倒予防の重要性と当院での取り組み
ウェビナー講演会～爪白癬×パーキンソン病×転倒予防～ 2023. 9. 15 Web 開催

- 橋本里奈
神経難病について～上手なつきあいかた～
令和5年度半田保健所神経系難病患者・家族教室 2023.9.29 半田
- 饗場郁子
パーキンソン病および関連疾患の転倒予防とリハビリテーション
パーキンソン病リハビリテーションセミナー 2023.10.3 Live 配信
- 横川ゆき
神経難病～基礎知識と療養生活について～
令和5年度難病患者医療生活相談事業 神経難病患者・家族のつどい 2023.10.6 瀬戸
- 饗場郁子
進行性核上性麻痺の診断・リハビリ・転倒予防
令和5年度（第43回）難病講習会 2023.10.25 名古屋
- 饗場郁子
レヴィー小体病における転倒予防～転倒事例から学ぶ具体的な対策とは？～
第17回静岡運動障害研究会 2023.11.7 Web 開催
- 饗場郁子
パーキンソン病におけるリハビリテーションと転倒予防のコツ伝授
神経難病を考える会 2023.12.8 Web 配信
- 犬飼 晃
感染症について
令和5年度難病患者医療生活相談事業 神経難病患者・家族のつどい 2023.12.8 名古屋
- 横川ゆき
当院におけるパーキンソン病患者の薬物治療の現状について（ディスカッサー）
Parkinson's Disease Conference in 名古屋 2023.12.11 Web 開催
- 饗場郁子
パーキンソン病の転倒を予防するためのリハビリテーションとは？～東名古屋病院の取り組み～
神経難病（パーキンソン病）と便秘を考える会 2023.12.13 Web 開催
- 饗場郁子
パーキンソン病における転倒予防～多職種で楽しく取り組むためのコツ伝授～
パーキンソン病多職種連携 Web 勉強会～患者さんの暮らしに根付いた医療を考える～ 2024.2.1
Web 開催
- 村尾厚徳
認知症を疑ったときに医療者が確認すべきこと
令和5年度名東区多職種連携研修会 2024.2.8 名古屋
- 饗場郁子
入院患者の転倒・転落予防～多職種で楽しく取り組むコツ伝授～
東海病院 令和4年度認知症ケア・医療安全研修会 2024.2.20 名古屋
- 饗場郁子
わが国における CBD・CBS の臨床と診断
第32回（令和5年度）日本神経学会近畿地区生涯教育講演会 2024.3.3 大阪

- 饗場郁子
パーキンソン病における転倒予防のリハビリテーション～人生 100 年時代に必要な知識と実践～
Parkinson's Disease Expert Meeting～幸福 100 年時代に求められる治療とは？～ 2024. 4. 7
東京
- 橋本里奈
神経難病について～上手なつきあいかた～
令和 6 年度難病患者医療生活相談事業 神経難病患者・家族のつどい 2024. 6. 14 名古屋
- 饗場郁子
ラウンドテーブル session(Q&A)
東海 認知症・運動障害研究会 2024. 7. 5 名古屋
- 橋本里奈
在宅医療病態論 I
令和 6 年度訪問看護認定看護師教育課程 2024. 7. 27 名古屋
- 饗場郁子
パーキンソン病における転倒・骨折予防～多職種連携アプローチ～
富士北麓転倒予防講演会 2024. 7. 30 ハイブリット開催
- 橋本里奈
脊髄小脳変性症について～上手なつきあいかた～
令和 6 年度半田保健所 神経系難病患者・家族教室 2024. 8. 30 半田
- 饗場郁子
わが国における大脳皮質基底核変性症の診療とケア～Q&A
第 3 回地域で神経難病を支える会 in 南大阪 2024. 9. 4 Web 開催
- 橋本里奈
神経系難病の理解と療養生活の工夫
令和 6 年度衣浦東部保健所 神経系難病患者・家族教室 (第 1 回) 2024. 9. 20 刈谷
- 饗場郁子
神経疾患患者に対する転倒予防～東名古屋病院における 22 年間の取り組みと進化～
令和 6 年度医療安全勉強会 (東海病院) 2024. 9. 21 名古屋
- 饗場郁子
神経疾患における転倒予防のコツ伝授～転倒予防チームで求められる医師の役割とは？～
神経疾患のトータルケアを考える会 in 福岡 2024. 11. 18 Web 配信
- 橋本里奈
東名古屋病院における入退院時の連携を中心とした難病患者支援
令和 6 年度名東区難病患者地域支援ネットワーク会議 2025. 1. 24 名古屋
- 饗場郁子
多系統萎縮症ってどんな病気
多系統萎縮症療養相談会 2025. 1. 25 豊田
- 饗場郁子
パーキンソン病における転倒予防のコツ伝授～多職種で楽しく多面的な介入を！～
第 6 回パーキンソン病の薬物療法とリハビリテーションを考える会 2025. 1. 29 Web 開催
- 横川ゆき
神経難病患者・家族のつどい
令和 6 年度難病患者医療生活相談事業 神経難病患者・家族のつどい 2025. 2. 18 名古屋

- 饗場郁子
神経難病患者さんにおける転倒予防のコツ伝授 ～各職種が取り組む具体的な対策とは？～
香川県難病相談支援ネットワーク事業 令和6年度第2回 神経筋難病研修会 2025. 2. 29 香川
- 橋本里奈
難病制度と神経疾患：神経難病の臨床について
令和6年度難病保健活動研修 2025. 3. 7 名古屋
- 橋本里奈
レケンビ投与フローと多角的な高次機能評価
AD診療を考える会 2025. 3. 11 Web開催
- 橋本里奈
早期認知症診療連携について～東名古屋病院でのレケンビ導入状況を踏まえて～
Alzheimer's Disease Network Conference in 名東区 2025. 3. 13 名古屋
- 中川 拓
肺非結核性抗酸菌症のマネジメント *M. avium* / *M. intracellulare* 症と *M. kansasii* 症
第63回日本呼吸器学会学術講演会 2023. 4. 29 東京
- 中川 拓
難治性肺 MAC 症の治療戦略
第97回日本感染症学会総会・学術講演会
第71回日本化学療法学会学術総会 合同学会 2023. 4. 30 横浜
- 中川 拓
肺 NTM 症治療の Update～学会見解 2023 年改訂を中心に～
第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2023. 6. 10 東京
- 中川 拓
非結核性抗酸菌症と感受性試験
第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2023. 6. 11 東京
- 林 悠太
呼吸器領域におけるアスペルギルス診療のおさらい
呼吸器領域 クレセンバ発売記念講演会 In 愛知 2023. 7. 6 名古屋
- 中川 拓
肺非結核性抗酸菌症の診療の基本
Respiratory Specialist Lecture in 東名古屋 2023. 7. 19 Web開催
- 中川 拓
肺非結核性抗酸菌症のマネジメント～新しい学会見解をふまえて～
第2回呼吸器疾患セミナー in 三河 2023. 7. 26 豊橋 (ハイブリッド開催)
- 中川 拓
NTM 症の診療
令和5年度良質な医師を育てる研修「肺結核・非結核性抗酸菌症・真菌症—NHO のノウハウを伝える研修」 2023. 9. 15 Web開催
- 中川 拓
高齢者の結核診療
呼吸器疾患トータルケアセミナー 2023. 10. 27 長久手 (ハイブリッド開催)

- 中川 拓
 高齢者の結核診療
 第 142 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会東海支部学会
 第 124 回日本呼吸器学会東海地方会
 第 27 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会中部支部会 2023. 11. 12 浜松
- 林 悠太
 難治性肺 MAC 症に対するディスカッション
 東海 NTM 症 ExpertDiscussion 2024. 3. 8 名古屋
- 中川 拓
 非結核性抗酸菌症診療の手引き 2023 改訂 MAC 症
 第 64 回日本呼吸器学会学術講演会 2024. 4. 7 横浜
- 中川 拓
 肺非結核性抗酸菌症の指針
 第 99 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2024. 5. 31 長崎
- 中川 拓
 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療の最前線
 第 99 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2024. 5. 31 長崎
- 林 悠太
 慢性呼吸器真菌症の治療戦略～肺 NTM 症合併例を含めて～
 クレセンバ発売 1 周年記念講演会 in 東海 2024. 6. 21 名古屋
- 中川 拓
 肺 NTM 感染症に対する治療の最前線
 第 98 回日本感染症学会学術講演会
 第 72 回日本化学療法学会総会 2024. 6. 28 神戸
- 中川 拓
 肺 NTM 症の診療のプラクティス～こんなときどうする～
 西部胸部疾患懇話会 2024. 7. 11
- 林 悠太
 近年急増している肺 NTM 症、気管支拡張症を知ろう～長引く咳にはご用心！～ 第 1 部
 第 12 回中日健康フェア 2024 2024. 9. 23 名古屋
- 林 悠太
 肺抗酸菌症と肺アスペルギルス症診療の諸課題
 第 68 回医真菌学会総会・学術集会 2024. 11. 9 京都
- 林 悠太
 難治性肺 MAC 症に対するディスカッション
 東海 NTM 症 ExpertDiscussion 2024. 11. 15 名古屋
- 中川 拓
 非結核性抗酸菌症の治療
 第 4 回基礎から学ぼう結核症・抗酸菌症・真菌症セミナー 2024. 12. 14 Web 開催
- 林 悠太
 慢性呼吸不全の基礎知識～多職種連携は患者 QOL を向上させる！？～
 名東区多職種連携研修会 2025. 1. 15 名古屋

- 中川 拓
MAC の動向
第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 2025. 1. 25 名古屋
- 中川 拓
結核・NTM 症例から考える抗酸菌感染症診療の DO と DON'T
第 2 回東海エリア感染症研究会 (AIDiTA) 2025. 2. 24
- 林 悠太
結核の基礎知識と診療の実際～結核病棟では何が起きている！？～
名古屋市保健所職員等対象結核研修会 2025. 3. 17 Web 開催
- 中川 拓
肺 MAC 症の診療の現状と課題
肺 MAC 症地域講演会 in 京都 2025. 3. 22 京都
- 山田勝雄
抗酸菌症の外科治療－肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療 Up To Date
第 98 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2023. 6. 11 東京
- 山田勝雄
肺 NTM 症 外科治療の現状と課題
東海 NTM 症 ExpertDiscussion 2024. 3. 8 名古屋
- 遠藤登喜子
超音波組織特性
乳房超音波講習会 2023. 7. 22 名古屋
- 遠藤登喜子
画像オブザーバー
FUJIFILM MEDICAL SEMINAR 2023 エクセレントカンファレンス 2023. 9. 23 東京 (ハイブリット開催)
- 遠藤登喜子
マンモグラフィ乳がん検診 20 年による乳がん診断と発見－乳がんの変化と現状－
愛知県保険医協会 社保研究会・臨床懇談会 2023. 10. 7 名古屋
- 遠藤登喜子
乳がん検診の精度管理の歴史－過去・現在から未来へ－
第 33 回日本乳癌検診学会学術総会 2023. 11. 24 福岡
- 遠藤登喜子
画像オブザーバー
第 7 回エクセレントカンファレンス 2024. 9. 21 東京 (ハイブリット開催)
- 遠藤登喜子
精中委から精中機構へ NPO 法人の 20 年の歴史とこれから
第 34 回日本乳癌検診学会学術総会 2024. 11. 29 高崎
- 遠藤登喜子
超音波組織特性
愛知乳がん検診研究会主催乳房超音波講習会 2025. 1. 22 名古屋
- 遠藤登喜子
画像の読み解き方－マンモグラフィ編
日本放射線学会教育講座 e-learning 収録 2025. 1. 27 名古屋

- 今井常夫
甲状腺疾患の外科的治療
福島県「県民健康調査」甲状腺検査 超音波講習会 2023.07 福島
- 角 沙也加
難病の人の看護
愛知県看護協会 訪問看護職員養成講習会 2023.8.31 名古屋
- 村井敦子
在宅医療病態論 I
愛知県看護協会 訪問看護認定看護師教育課程 2023.9.22 名古屋
- 澤野かおる
ACPにおける看護の動向～国立病院機構の立場から～
名東区訪問看護ステーション 2023.10.13 名古屋
- 村井敦子
神経難病看護
愛知県看護協会 訪問看護認定看護師教育課程 2024.8.3 名古屋
- 角 沙也加
訪問看護技術論 難病の人の看護
愛知県看護協会 訪問看護職員養成講習会 2024.10.2 名古屋
- 佐々木千佳子
認知症看護 認知症介護について
愛知県看護協会 介護施設の出前講座 2025.1.14 尾張旭
- 滝 久司
院外処方箋における簡素化プロトコルについて
日進東郷豊明薬剤師会研修会 2023.8.24 名古屋
- 滝 久司
院外処方箋における簡素化プロトコルについて
名東区保険薬局研修会 2023.9.28 名古屋
- 高松里奈
輸血療法について
東海北陸グループ チーム医療推進のための研修（輸血） 2023.10.31 Web開催
- 前越 大
認定輸血検査技師 資格認定講座
東海北陸グループ 臨床検査技能研修 2024.1.20
- 堀 貴美子
超音波検査士 資格認定講座
東海北陸グループ 臨床検査技能研修 2024.1.20
- 堀 貴美子
関節エコー実技指導（手指、手首、肘、膝、足趾関節）
Academy of Imaging 関節エコーワークショップ Beginnercourse 2024.11.9-10 東京
- 丸山 聡
日常生活動作の工夫
令和5年度難病患者医療生活相談事業 神経難病患者・家族のつどい 2023.09.20 名古屋

- 松田直美
パーキンソン病および関連疾患患者に対する転倒予防のリハビリテーション
東海北陸神経筋ネットワーク研究会 2023. 6. 16
- 松田直美
パーキンソン病および関連疾患における転倒評価とリハビリテーション
理学療法士協議会北海道東北部会学術部研修 2023. 7. 12
- 丸山 聡
日常生活動作の工夫
令和6年度難病患者医療生活相談事業 病気と自分・家族を考える学習会 2024. 11. 25 名古屋
- 磯村元希
日常生活動作の注意点と工夫
令和6年度難病患者医療生活相談事業 神経難病患者・家族のつどい 2024. 10. 11 名古屋
- 中橋聖一
飲み込む力の低下を防ごう！
名古屋市療養サービス事業団まちかど保健室 認知症予防講座 2025. 1. 8 名古屋
- 千田景子
慢性呼吸不全と呼吸リハビリテーション
名東区役所多職種連携研修会 2025. 1. 15 名古屋
- 小林孝輔、荒川幸子
多系統萎縮症の嚥下障害とその対策
豊田加茂医師会 多系統萎縮症療養相談会 2025. 1. 25
- 中橋聖一
食べるを支える強いミカタ～リハビリ・口腔・栄養をチームで考える～
愛知県医師会 摂食・嚥下機能支援に関する研修会 2025. 1. 26 名古屋
- 石川真里
東名古屋病院でのコミュニケーション支援事業紹介
愛知県ICTサポートセンター見学・体験会 2025. 3. 12 名古屋
- 小野田慎平
急性期の栄養管理について
リハビリテーション研修(急性期) 2024. 8. 23 Web開催
- 中川 誠
国立病院機構研修の「重症心身障害児者・神経難病・筋ジストロフィー」について歴史、位置づけ、教育の課題、今後の取り組み
第77回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
- 中川 誠
運営、協議会、組織、臨床について
東海北陸理学療法士・作業療法士連絡協議会 2024. 3. 20 金沢
- 中川 誠
教育分野の視点から
第78回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪
- 中川 誠
臨床実習指導と卒後教育について 教育カリキュラムと学生の状況・ニーズを踏まえて
国立病院機構 近畿グループ リハビリテーション部門教育に関する研修 2024. 11. 8 Web開催

- 中川 誠
協議会、組織等について
東海北陸理学療法士・作業療法士連絡協議会 2024. 12. 7 名古屋

【会長・座長】

- 犬飼 晃
第 64 回日本神経学会学術大会 2023. 5. 31 千葉
一般演題ポスターセッション 座長
- 饗場郁子
第 166 回日本神経学会東海北陸地方会 2023. 7. 29 名古屋
セッション B-2 座長
- 饗場郁子
日本転倒予防学会第 10 回学術集会 2023. 10. 8 京都
スポンサードセミナー-1 各職種の視点から転倒予防対策を考える 座長
- 奥田 聡
ストップ! NO 卒中プロジェクト 支部講演会 in 愛知 2023. 10. 10 Web 配信 座長
- 饗場郁子
令和 5 年度 (第 43 回) 難病講習会 2023. 10. 25 名古屋
講演 1 聴覚障害の病態解明と対応 座長
- 饗場郁子
東海 認知症・運動障害研究会 2024. 7. 5 名古屋
講演 座長
- 饗場郁子
第 42 回日本神経治療学会学術集会 2024. 11. 8 千葉
シンポジウム 病態修飾療法の現在と未来 座長
- 饗場郁子
第 42 回日本神経治療学会学術集会 2024. 11. 8 千葉
メディカルスタッフ・リハビリテーション 1 座長
- 饗場郁子
日本転倒予防学会第 11 回学術集会 2024. 11. 24 佐賀
一般口演 病院における転倒予防への取り組み 座長
- 饗場郁子
STROKE2025 2025. 3. 7 大阪
一般口演 画像診断ーその他 1 座長
- 饗場郁子
AD 診療を考える会 2025. 3. 11 Web 配信
特別講演 レケンビをどう使うかー当院での使用経験を踏まえてー 座長
- Ikuko Aiba
Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress 2025. 3. 22 Tokyo
Parkinson-Plus Syndromes Chair

- 中川 拓
第 6 回日本呼吸器学会学術講演会 2023. 4. 28 東京
ポスター発表 8 肺 NTM 症 臨床 座長
- 小川賢二
第 98 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2023. 6. 10 東京
特別講演 1 病原性抗酸菌はマクロファージ内だけでなく、赤血球に接着して増殖する 座長
- 小川賢二
第 98 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2023. 6. 10 東京
教育講演 4 肺抗酸菌症と慢性肺アスペルギルス症との関連 座長
- 林 悠太
第 98 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2023. 6. 10 東京
要望課題 4 真菌症の診断と治療 座長
- 小川賢二
東海 NTM 症 ExpertDiscussion 2024. 3. 8 名古屋
特別講演 座長
- 林 悠太
第 99 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2024. 5. 31 長崎
一般演題 14 結核の診断 座長
- 小川賢二
第 99 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2024. 6. 1 長崎
教育講演 13 肺アスペルギルス症 診断と治療の tips 座長
- 中川 拓
第 78 回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪
講演 40 呼吸器疾患 2 座長
- 小川賢二
東海 NTM 症 ExpertDiscussion 2024. 11. 15 名古屋
特別講演 肺 NTM 症 今日における外科治療の実際 座長
- 山田勝雄
第 99 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会 2024. 6. 1 長崎
一般演題 21 外科治療・IVR 座長
- 廣瀬美由紀
第 77 回国立病院総合医学会 2023. 10. 20 広島
ポスター32 ケアの工夫 4-6 座長
- 滝 久司
日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大 2023. 11. 12 名古屋
一般演題プログラム 感染制御・薬物動態 (PK/PD を含む) 座長
- 中橋聖一
第 18 回愛知県言語聴覚士会総会・学術集会 2024. 6. 30 名古屋
シンポジウム 卒前・卒後教育を考えるー愛知の ST をどう育てるかー 座長

【表彰等】

- 中橋有紀、山本一乃、廣瀬美由紀
第78回国立病院総合医学会 2024. 10. 18 大阪
筋強直性ジストロフィー患者の非侵襲的陽圧換気療法導入における関わりについて～ケアの意味
を見つめる事例研究～
ベストポスター賞
- 山内美和、清水楓花、八嶋優衣、蟹江 芽、川瀬美幸、道家祐子
第78回国立病院総合医学会 2024. 10. 18 大阪
ヘルスケア・アートが患者に及ぼす影響について
ベストポスター賞
- 木場優斗、坪井丈治、小林孝輔、中橋聖一、橋本里奈
第78回国立病院総合医学会 2024. 10. 18 大阪
ギラン・バレー症候群により嚥下障害を呈し、経管栄養から普通食摂取まで至った1例
ベスト口演賞
- 小野田慎平、高木咲穂子、臼井よしの、清水風花、南部未歩、倉野正志、中川 拓
第78回国立病院総合医学会 2024. 10. 19 大阪
結核患者におけるGLIM基準低栄養と入院期間の関連
ベストポスター賞

【その他】

- 饗場郁子
健康 転倒原因知り予防を生活環境や行いに「リスク 3 要因」
中日新聞 14 2024. 11. 26

Ⅱ 教育・研修活動

【市民公開講座】

東名セミナー2023 ウイズコロナ時代～健康長寿を目指して～ 2023. 10. 4 名古屋

○奥田 聡

脳卒中・認知症をふせぐには？

○小野田慎平

健康長寿のための食事とは？

○志波幸子

① 続けましょう、感染対策

○鈴木京子

② おうちの中での感染対策～家族が病気になったときのために考えておくこと～

東名セミナー2024～健康寿命を延ばそう！～ 2024. 10. 29 名古屋

○中川 拓

近年急増している肺NTM症と気管支拡張

○林 悠太

眠りの質を良くする！睡眠時無呼吸症候群を知って健康に

3病院合同市民公開講座（東名古屋病院・名古屋医療センター・東尾張病院）

○村尾厚徳

あなたと家族にも忍び寄る認知症

あなたは大丈夫？潜む健康リスクとその予防 2024. 7. 13 名古屋

【院内研究会】

CPC 臨床病理検討会

○橋本里奈、岩崎 靖

振戦で発症し常同行動が目立ったパーキンソン症候群の一例 2023. 12. 19

○齋藤由扶子、宮原弘明

病初期に、自律神経不全を伴うパーキンソン病と診断された罹病4年、72歳男性例 2024. 3. 5

○佐藤実咲、岩崎 靖

60歳で認知機能障害にて発症した遺伝性CJDの一例 2024. 4. 23

○饗場郁子、岩崎 靖

脳梗塞を合併したPSP-PGFの一例 2024. 6. 25

○栗田泰斗、岩崎 靖

歩行障害、構音障害、運動失調から当初MSA-Cを疑われたが、経過中に筋萎縮、筋力低下を認めALS疑いとなり、2年半で無動無言状態に至った一例 2024. 12. 9

【院内講演・講義】

転ばない生活講座～自宅で安全に過ごすために～ 2023. 8. 23

○佐藤実咲

「転倒」って？

- 加藤万里代、日江井亜美、長谷川美穂、明石真理、前原春菜、日比野麻衣子
転ばないためにはどうしたらいいの？～転ばない、転んでも大事に至らないグッズを使って～
2023. 8. 23
- 磯村元希、渡邊寿美、岡田侑大、平林真里、辻村麻友子
転ばないためのリハビリ
- 小野田慎平
どんな食事を食べたらいいの

転ばない生活講座～自宅で安全にすごすために～ 2024. 8. 28

- 栗田泰斗
「転倒」って？8
- 田中沙智子、鈴木佳奈、田川亜湖、原 楓香、日比野麻衣子、日比野 淳
転ばないためにはどうしたらいいの？～転ばない、転んでも大事に至らないグッズを使って～
- 尾関寿美、大原悠子、鈴木俊成、辻村麻友子
転ばないためのリハビリ
- 小野田慎平
どんな食事を食べたらいいの？

神経難病勉強会

- 橋本里奈
麻痺・呼吸障害 ニューロパチー（ギランバレー）筋萎縮性側索硬化症 2023. 6. 27
- 佐藤実咲
脊髄小脳変性症・多系統萎縮症 2023. 7. 4
- 齋藤由扶子
クロイツフェルトヤコブ病 2023. 7. 4
- 横川ゆき
総論パーキンソン病・びまん性レビー小体病 2023. 7. 11
- 饗場郁子
進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症 2023. 7. 11
- 北島朋果、樋口万也、平林真里、辻村麻友子
病棟でできるリハビリテーション～移乗・姿勢・運動～ 2023. 7. 18
- 片山泰司
神経難病の嚥下障害 2023. 7. 25
- 森 海音、北村朱里
食事介助のコツ 2023. 7. 25
- 横川ゆき
総論パーキンソン病・びまん性レビー小体病 2024. 7. 2
- 饗場郁子
進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症 2024. 7. 2
- 橋本里奈
麻痺・呼吸障害 ニューロパチー（ギランバレー）筋萎縮性側索硬化症 2024. 7. 9
- 榊原聡子
脊髄小脳変性症・多系統萎縮症 2024. 7. 16

○村尾厚徳

クロイツフェルトヤコブ病 2024. 7. 16

○山本悠太、樋口万也、川島志保、森 小岐子

病棟でできるリハビリテーション～移乗・姿勢・運動～ 2024. 7. 23

○片山泰司

神経難病の嚥下障害 2024. 7. 30

○森 海音、渡邊依里子

食事介助のコツ 2024. 7. 30

東名古屋ウメモりん勉強会

○橋本里奈

難病患者の意思決定支援 2024. 9. 19

○橋本里奈

コミュニケーションツールの概略 2025. 1. 23 ハイブリッド開催

○石川真里

コミュニケーションツール勉強会 導入事例紹介 2025. 1. 23 ハイブリッド開催

医療安全全体研修

○管理課、医療安全管理室

ハラスメント研修 2023. 10. 6-31

○医療安全管理室

不適切ケアになっていませんか？グレーゾーンを理解しよう
虐待防止研修 2023. 10. 30-11. 13

○医療安全管理室

当院職員が知っておくべき災害時の対応とトリアージ
災害時研修 2024. 2. 29-3. 19

○医療安全管理室

医療用ガスの取り扱い及び点検方法について
医療用ガス WEB 研修 2025. 2. 12-3. 15

○医療安全管理室

心理的安全性を高める組織づくり 2025. 1. 31-2. 21
心理的安全性を高めるために 2025. 2. 22-3. 17

院内感染対策研修会

○感染対策室

ICT：手指衛生について／個人防護具の着脱の実際
AST：薬剤耐性対策アクションプランについて／血液培養について 2023. 5. 29-6. 2

○有藤直子

薬剤耐性対策アクションプラン
AST 研修会 2023. 5

○感染対策室

ICT：手指衛生のタイミング／手指衛生手技の確認
AST：抗菌薬適正使用について 2023. 12. 4-8

- 地田 凌
抗菌薬適正使用～序章～
AST 研修会 2023. 12
- 感染対策室
標準予防策の知識の振り返りをする 2024. 5. 20-24
- 感染対策室
感染対策の知識を深め、医療関連感染を防止する 2024. 10. 28-11. 6

その他

- 奥田 聡
脳卒中医療の昔と今
東名古屋リハビリ学院同窓会の令和5年度研修会 2023. 9. 30 ハイブリット開催
- 鈴木亮平
静脈注射に用いる薬剤の基礎知識と危険性
静脈注射研修 2023. 8. 2
- 加藤雅富
認知症とせん妄について
認知症ケア Web 勉強会 2024. 3. 12-29
- 中村あゆみ
静脈注射に用いる薬剤の基礎知識と危険性
静脈注射研修 2024. 8. 2
- 小林孝輔
MMSE・HDS-R 評価のコツ
南1階勉強会 2025. 2. 7
- 中橋聖一
看護部院内教育
摂食嚥下看護分野研修 2024. 11. 28
- 中橋聖一
吸引研修
リハビリテーション科研修 2025. 1. 22、27、28
- 宮原 萌、白坂智子、藤原 時
症例報告
地域連携パス会議 2025. 3. 4
- 小野田慎平
褥瘡と栄養管理
褥瘡勉強会 2023. 5. 16
- 小野田慎平
栄養補助食品について
NST 勉強会 2024. 7. 10
- 小野田慎平
経管栄養の基礎知識
NST 勉強会 2024. 9. 11

○小野田慎平

骨折予防委員会勉強会

骨折予防委員会 2024.11.2

III 治験

令和5年度 受託研究（企業治験）

研究課題名	研究目的	研究依頼者	治験責任医師	研究期間（希望）	累計症例数 ／契約症例数
筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象とした48週間投与における経口エダラボンの多施設共同、二重盲検、有効性・安全性検証試験（第III b相）	製造販売承認試験（III相試験）	田辺三菱製薬株式会社	饗場郁子	2020/11/13 ～ 2023/11/30	8/6
筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象とした経口エダラボンのMT-1186-A02試験後の多施設共同、二重盲検、有効性・安全性継続投与試験（第III b相）	製造販売承認試験（III相試験）	田辺三菱製薬株式会社	饗場郁子	2022/1/20 ～ 2024/5/31	6/6
筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象とした経口エダラボンの多施設共同、非盲検、MT-1186-A03又はA04試験後の安全性継続投与試験（第III相）	製造販売承認試験（III相試験）	田辺三菱製薬株式会社	饗場郁子	2023/2/28 ～ 2023/8/31	1/4
慢性流涎症（唾液過多）患者を対象としたNT 201 の非盲検、非対照試験（第III相）	製造販売承認試験（III相試験）	帝人ファーマ株式会社	饗場郁子	2021/9/28 ～ 2024/1/31	3/3
ENCORE - Mycobacterium avium Complex（MAC）に起因する肺非結核性抗酸菌（NTM）症の新規診断を受けた成人患者を対象に、アミカシンリボソーム吸入懸濁液（ALIS）ベースレジメンの有効性及び安全性を評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照、多施設共同試験（第III b相）	製造販売承認試験（III相試験）	インスメッド合同会社	中川 拓	2022/3/23 ～ 2025/11/1	0/1
治療抵抗性肺 Mycobacterium avium Complex 症患者を対象としてEpetraborole 経口投与の有効性、安全性及び薬物動態を評価する第 2/3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同前向き試験（MACr02）	製造販売承認試験（III相試験）	AN2 Therapeutics	中川 拓	2023/2/28 ～ 2025/5/31	2/1

令和5年度 受託研究（製造販売後調査）

研究課題名	研究目的	研究依頼者	治験責任医師	研究期間（希望）	累計症例数 ／契約症例数
デルティバ錠50mg 使用成績調査	使用成績調査	大塚製薬	中川 拓	契約締結日 ～ 2024/10/31	9/10
コレアジン錠12.5mg使用成績調査	使用成績調査	アルフレッサ	犬飼 晃	契約締結日 ～ 承認条件解除時	2/2
コバキソン皮下注シリンジ特定使用成績調査（全例調査）「多発性硬化症の再発予防」	特定使用成績調査	武田薬品工業	犬飼 晃	契約締結日 ～ 承認条件解除時	0/1
リュープリンSR注射用キット11.25mg 特定使用成績調査 「全例調査：球脊髄性筋萎縮（SBMA）」	特定使用成績調査	武田薬品工業	犬飼 晃	契約締結日 ～ 全例調査の承認条件解除時	2/2
ビーリンサイト点滴静注用35μg 特定使用成績調査（長期使用）	特定使用成績調査	アステラス製薬	神谷悦功	契約締結日 ～ 2025/3/31	0/1
サチュロ錠100mg特定使用成績調査	特定使用成績調査	ヤンセンファーマ	中川 拓	契約締結日 ～ 2027/1/31	6/6
サレドカプセル使用成績比較調査（クロウ・深瀬（POEMS）症候群）	使用成績調査	藤本製薬	犬飼 晃	契約締結日 ～ 2024/8/31	1/1
サレドカプセル特定使用成績調査（クロウ・深瀬（POEMS）症候群：長期使用）	特定使用成績調査	藤本製薬	犬飼 晃	契約締結日 ～ 2027/2/28	1/1
アリケイス®吸入液 590mg特定使用成績調査（肺MAC症）	特定使用成績調査	インスメッド合同会社	中川 拓	契約締結日 ～ 2026/6/30	22/25
ウィフガート点滴静注400mg（全身型重症筋無力症） 特定使用成績調査（長期使用／全例調査）	特定使用成績調査	アルジェニクス株式会社	奥田 聡	契約締結日 ～ 2027/12/31	2/2
リンヴォック錠 特定使用成績調査（全例調査）	特定使用成績調査	アッヴィ合同会社	鈴木道太	契約締結日 ～ 2024/6/30	0/1

令和6年度 受託研究（企業治験）

研究課題名	研究目的	研究依頼者	治験責任医師	研究期間（希望）	累計症例数 ／契約症例数
ENCORE - Mycobacterium avium Complex (MAC) に起因する肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症の新規診断を受けた成人患者を対象に、アミカシンリボソーム吸入懸濁液 (ALIS) ベースレジメンの有効性及び安全性を評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照、多施設共同試験 (第III b 相)	製造販売承認試験 (III相試験)	インスメッド合同会社	中川 拓	契約締結日 ～ 2025/11/1	0/1
治療抵抗性肺 Mycobacterium avium Complex 症患者を対象としてEpetraborole 経口投与の有効性、安全性及び薬物動態を評価する第 2/3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同前向き試験 (MACr02)	製造販売承認試験 (III相試験)	AN2 Therapeutics	中川 拓	契約締結日 ～ 2026/9/30	2/1
NPC-22の慢性流涎症患者を対象とした第II/III相試験	製造販売承認試験 (II/III相試験)	ノーベルファーマ株式会社	橋本里奈	契約締結日 ～ 2026/4/30	1/2
多系統萎縮症患者を対象としたLu AF82422の介入、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、任意の非盲検継続試験	製造販売承認試験 (III相試験)	H. Lundbeck A/S	饗場郁子	契約締結日 ～ 2029/10/31	0/5

令和6年度 受託研究（製造販売後調査）

研究課題名	研究目的	研究依頼者	治験責任医師	研究期間（希望）	累計症例数 ／契約症例数
デルティバ錠50mg 使用成績調査	使用成績調査	大塚製薬	中川 拓	契約締結日 ～ 2024/10/31	9/10
コレアジン錠12.5mg使用成績調査	使用成績調査	アルフレッサ	犬飼 晃	契約締結日 ～ 承認条件解除時	2/2
コバキソン皮下注シリンジ特定使用成績調査（全例調査）「多発性硬化症の再発予防」	特定使用成績調査	武田薬品工業	犬飼 晃	契約締結日 ～ 承認条件解除時	0/1
リュープリンSR注射用キット11.25mg 特定使用成績調査 「全例調査：球脊髄性筋萎縮 (SBMA) 」	特定使用成績調査	武田薬品工業	犬飼 晃	契約締結日 ～ 全例調査の承認条件解除時	2/2
サチュロ錠100mg特定使用成績調査	特定使用成績調査	ヤンセンファーマ	中川 拓	契約締結日 ～ 2027/1/31	6/6
サレドカプセル使用成績比較調査（クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群）	使用成績調査	藤本製薬	犬飼 晃	契約締結日 ～ 2024/8/31	1/1
サレドカプセル特定使用成績調査（クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群：長期使用）	特定使用成績調査	藤本製薬	犬飼 晃	契約締結日 ～ 2027/2/28	1/1
アリケイス®吸入液 590mg特定使用成績調査（肺MAC症）	特定使用成績調査	インスメッド合同会社	中川 拓	契約締結日 ～ 2026/6/30	24/25
ウィフガート点滴静注400mg（全身型重症筋無力症） 特定使用成績調査（長期使用／全例調査）	特定使用成績調査	アルジェニクス株式会社	奥田 聡	契約締結日 ～ 2027/12/31	2/2
リンヴォック錠 特定使用成績調査（全例調査）	特定使用成績調査	アッヴィ合同会社	鈴木道太	契約締結日 ～ 2024/6/30	0/1
レケンビ®特定使用成績調査 ～早期アルツハイマー病患者に対するARIAに関する調査（全例調査）～	特定使用成績調査	エーザイ株式会社	橋本里奈	契約締結日 ～ 2028/3/31	3/10
クレセンバカプセルおよびクレセンバ点滴静注用特定使用成績調査 ムーコル症およびクリプトコックス症に対する安全性、有効性の確認	特定使用成績調査	旭化成株式会社	林 悠太	契約締結日 ～ 2030/2/28	1/1

IV 主要論文

BRAIN COMMUNICATIONS

Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome

Ikuko Aiba,^{1,*} Yuichi Hayashi,^{2,*} Takayoshi Shimohata,² Mari Yoshida,³ Yuko Saito,^{4,5} Koichi Wakabayashi,⁶ Takashi Komori,⁷ Masato Hasegawa,⁸ Takeshi Ikeuchi,⁹ Aya M. Tokumaru,¹⁰ Keita Sakurai,¹¹ Shigeo Murayama,^{12,13} Kazuko Hasegawa,¹⁴ Toshiki Uchihara,^{15,16} Yasuko Toyoshima,^{17,18} Yufuko Saito,¹ Ichiro Yabe,¹⁹ Satoshi Tanikawa,²⁰ Keizo Sugaya,²¹ Kentaro Hayashi,²¹ Terunori Sano,²² Masaki Takao,²² Motoko Sakai,²³ Harutoshi Fujimura,²⁴ Hiroshi Takigawa,²⁵ Tadashi Adachi,²⁶ Ritsuko Hanajima,²⁵ Osamu Yokota,^{27,28} Tomoko Miki,^{27,28} Yasushi Iwasaki,³ Michio Kobayashi,²⁹ Nobutaka Arai,³⁰ Takuya Ohkubo,³¹ Takanori Yokota,³¹ Keiko Mori,³² Masumi Ito,³² Chiho Ishida,³³ Masaharu Tanaka,³⁴ Jiro Idezuka,³⁵ Masato Kanazawa,³⁶ Kenju Aoki,¹⁷ Masashi Aoki,³⁷ Takafumi Hasegawa,³⁷ Hirohisa Watanabe,³⁸ Atsushi Hashizume,³⁹ Hisayoshi Niwa,⁴⁰ Keizo Yasui,⁴¹ Keita Ito,⁴² Yukihiro Washimi,⁴³ Eiichiro Mukai,⁴⁴ Akatsuki Kubota,⁴⁵ Tatsushi Toda⁴⁵ and Kenji Nakashima⁴⁶; J-VAC study group

See I. McGeachan and King (<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad321>) for a scientific commentary on this article.

* These authors contributed equally to this work.

The clinical presentation of corticobasal degeneration is diverse, while the background pathology of corticobasal syndrome is also heterogeneous. Therefore, predicting the pathological background of corticobasal syndrome is extremely difficult. Herein, we investigated the clinical findings and course in patients with pathologically, genetically and biochemically verified corticobasal degeneration and corticobasal syndrome with background pathology to determine findings suggestive of background disorder. Thirty-two patients were identified as having corticobasal degeneration. The median intervals from the initial symptoms to the onset of key milestones were as follows: gait disturbance, 0.0 year; behavioural changes, 1.0 year; falls, 2.0 years; cognitive impairment, 2.0 years; speech impairment, 2.5 years; supranuclear gaze palsy, 3.0 years; urinary incontinence, 3.0 years; and dysphagia, 5.0 years. The median survival time was 7.0 years; 50% of corticobasal degeneration was diagnosed as corticobasal degeneration/corticobasal syndrome at the final presentation. Background pathologies of corticobasal syndrome ($n = 48$) included corticobasal degeneration (33.3%), progressive supranuclear palsy (29.2%) and Alzheimer's disease (12.5%). The common course of corticobasal syndrome was initial gait disturbance and early fall. In addition, corticobasal degeneration–corticobasal syndrome manifested behavioural change (2.5 years) and cognitive impairment (3.0 years), as the patient with progressive supranuclear palsy–corticobasal syndrome developed speech impairment (1.0 years) and supranuclear gaze palsy (6.0 years). The Alzheimer's disease–corticobasal syndrome patients showed cognitive impairment (1.0 years). The frequency of frozen gait at onset was higher in the corticobasal degeneration–corticobasal syndrome group than in the progressive supranuclear palsy–corticobasal syndrome group [$P = 0.005$, odds ratio (95% confidence interval): 31.67 (1.46–685.34)]. Dysarthria at presentation was higher in progressive supranuclear palsy–corticobasal syndrome than in corticobasal degeneration–corticobasal syndrome [$P = 0.047$, 6.75 (1.16–39.20)]. Pyramidal sign at presentation and personality change during the entire course were higher in Alzheimer's disease–

Received February 20, 2023. Revised August 01, 2023. Accepted November 02, 2023. Advance access publication November 3, 2023

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

corticobasal syndrome than in progressive supranuclear palsy–corticobasal syndrome [$P = 0.011$, 27.44 (1.25–601.61), and $P = 0.013$, 40.00 (1.98–807.14), respectively]. In corticobasal syndrome, decision tree analysis revealed that ‘freezing at onset’ or ‘no dysarthria at presentation and age at onset under 66 years in the case without freezing at onset’ predicted corticobasal degeneration pathology with a sensitivity of 81.3% and specificity of 84.4%. ‘Dysarthria at presentation and age at onset over 61 years’ suggested progressive supranuclear palsy pathology, and ‘pyramidal sign at presentation and personality change during the entire course’ implied Alzheimer’s disease pathology. In conclusion, frozen gait at onset, dysarthria, personality change and pyramidal signs may be useful clinical signs for predicting background pathologies in corticobasal syndrome.

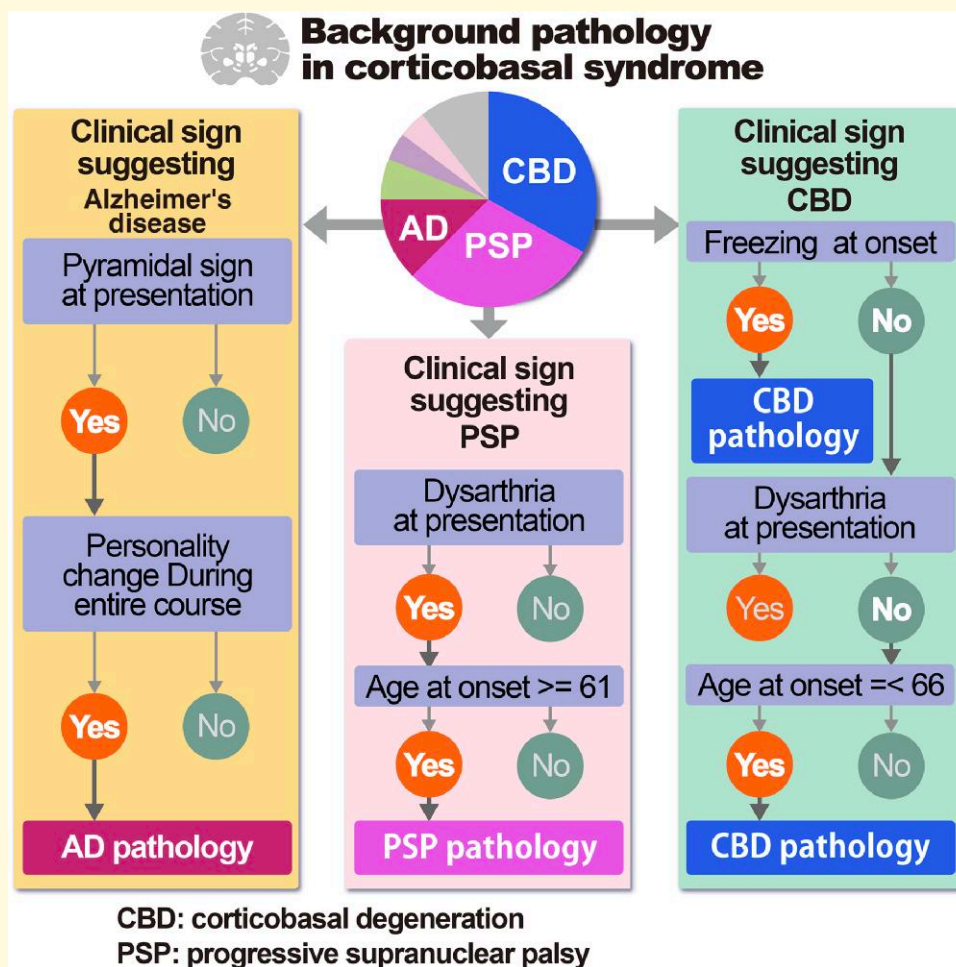
- 1 Department of Neurology, NHO Higashinagoya National Hospital, Nagoya, Aichi 465-8620, Japan
- 2 Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu 501-1194, Japan
- 3 Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan
- 4 Department of Neuropathology (the Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Itabashi, Tokyo 173-0015, Japan
- 5 Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan
- 6 Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan
- 7 Department of Laboratory Medicine and Pathology (Neuropathology), Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Fuchu, Tokyo 183-0042, Japan
- 8 Department of Brain & Neurosciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Setagaya, Tokyo 156-8506, Japan
- 9 Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, Chuo, Niigata 951-8585, Japan
- 10 Department of Diagnostic Radiology, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Itabashi, Tokyo 173-0015, Japan
- 11 Department of Radiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi 474-8511, Japan
- 12 Brain Bank for Neurodevelopmental, Neurological and Psychiatric Disorders, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan
- 13 Department of Neurology and Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Itabashi, Tokyo 173-0015, Japan
- 14 Department of Neurology, NHO Sagamihara National Hospital, Sagamihara, Kanagawa 252-0392, Japan
- 15 Neurology Clinic with Neuromorphomics Laboratory, Nitobe-Memorial Nakano General Hospital, Nakano, Tokyo 164-8607, Japan
- 16 Laboratory of Structural Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Setagaya, Tokyo 156-8506, Japan
- 17 Department of Neurology, Brain Disease Center Agano Hospital, Agano, Niigata 959-2221, Japan
- 18 Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, Chuo, Niigata 951-8585, Japan
- 19 Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Hokkaido 060-8638, Japan
- 20 Institute for Chemical Reaction Design and Discovery (WPI-ICReDD), Hokkaido University, Sapporo, Hokkaido 001-0021, Japan
- 21 Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Fuchu, Tokyo 183-0042, Japan
- 22 Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan
- 23 Department of Neurology, NHO Suzuka National Hospital, Suzuka, Mie 513-8501, Japan
- 24 Department of Neurology, NHO Osaka Toneyama Medical Center, Toyonaka, Osaka 560-8552, Japan
- 25 Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Tottori 683-8503, Japan
- 26 Division of Neuropathology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Tottori 683-8503, Japan
- 27 Department of Psychiatry, Kinoko Espoir Hospital, Kasaoka, Okayama 714-0071, Japan
- 28 Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Kita, Okayama 700-8558, Japan
- 29 Department of Neurology, NHO Akita National Hospital, Yurihonjo, Akita 018-1393, Japan
- 30 Laboratory of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Setagaya, Tokyo 156-8506, Japan
- 31 Department of Neurology and Neurological Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Bunkyo, Tokyo 113-8519, Japan
- 32 Department of Neurology, Oyamada Memorial Spa Hospital, Yokkaichi, Mie 512-1111, Japan
- 33 Department of Neurology, NHO Iou National Hospital, Kanazawa, Ishikawa 920-0192, Japan
- 34 Department of Psychiatry, Mishima Hospital, Nagaoka, Niigata 940-2302, Japan
- 35 Department of Neurology, Ojiya Sakura Hospital, Ojiya, Niigata 947-0041, Japan
- 36 Department of Neurology, Clinical Neuroscience Branch, Brain Research Institute, Niigata University, Chuo, Niigata 951-8585, Japan
- 37 Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan

- 38 Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan
 39 Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan
 40 Department of Neurology, Kariya Toyota General Hospital, Kariya, Aichi 448-8505, Japan
 41 Department of Neurology, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital, Nagoya, Aichi 466-8650, Japan
 42 Department of Neurology, Hekinan Municipal Hospital, Hekinan, Aichi 447-8502, Japan
 43 Department of Geriatrics and Gerontology, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi 474-8511, Japan
 44 Department of Neurology, Aichi-pref Saiseikai Rehabilitation Hospital, Nagoya, Aichi 451-0052, Japan
 45 Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo, Tokyo 113-8655, Japan
 46 Department of Neurology, NHO Matsue Medical Center, Matsue, Shimane 690-8556, Japan

Correspondence to: Ikuko Aiba
 Department of Neurology,
 NHO Higashinagoya National Hospital,
 5-101, Umemorizaka, Meito-ku, Nagoya
 Aichi 465-8620, Japan
 E-mail: ikukoaiba0401@gmail.com

Keywords: corticobasal degeneration; corticobasal syndrome; clinical course; pathology; diagnosis

Graphical Abstract



Introduction

Corticobasal degeneration (CBD) is a rare neurodegenerative disorder characterized by neuronal loss and the predominance of hyperphosphorylated 4-repeat (4R) tau deposition

in various brain regions.¹⁻⁴ Recently, the 3D structure of tau filaments of CBD was identified using cryo-electron microscopic analysis.⁵ The protofilament structure in CBD is distinct from other 4R tauopathies, such as progressive supranuclear palsy (PSP). Corticobasal syndrome (CBS) is the classic phenotype

of CBD, presenting with asymmetric apraxia, rigidity, dystonia, myoclonus, cortical sensory loss and alien limb.^{1,6,7} However, CBD can manifest in several clinical syndromes, including PSP syndrome (PSPS),^{8–12} frontal behavioural–spatial syndrome (FBS),^{8–13} non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia (naPPA)^{8–10} and Alzheimer’s-like dementia.^{8,9,12,13} Conversely, pathological backgrounds of CBS are broad.^{9,10,14–23} The most frequent cause of CBS is CBD,^{7,10,15,18–22,24,25} followed by Alzheimer’s disease (AD),^{7,11,14,15,18–20,26–29} PSP^{7,10,11,15,18–20,23} and many other diseases. CBD and PSP are both 4R tauopathies and have substantial overlap that will likely preclude differentiating of the two, clinically, in some cases. Therefore, the rate of correct diagnosis of CBD in daily life is extremely low.^{8,9,13,19}

Several diagnostic criteria have been proposed.^{7,30–35} In 2013, Armstrong *et al.* proposed new clinical diagnostic criteria for CBD (Armstrong’s criteria),⁹ which according to a subsequent validation study did not have very high sensitivity and had low specificity.^{14,17} However, these articles^{14,17} failed to consider the exclusion criteria (e.g. AD biomarkers) when assessing the CBD criteria.³⁶ Previous studies have revealed some clinical findings suggestive of non-CBD pathology in CBS.^{27,37,38} On the other hand, no clinical signs suggesting CBD pathology in CBS have been reported.^{14,17} It is unknown whether the course of CBS differs according to the background pathology. Hence, detecting CBD pathology in CBS is extremely challenging.

Therefore, we analysed the clinical findings and course of pathologically confirmed CBD and CBS to determine whether the clinical signs and course suggestive of CBD pathology can be detected in CBS.

Materials and methods

Identification of patients

We conducted a Japanese validation study of the consensus criteria for CBD diagnosis (J-VAC study) within the framework of the Research Committee of CNS Degenerative Diseases, Research on Policy Planning and Evaluation for Rare and Intractable Diseases, Health, Labour, and Welfare Sciences Research Grants, the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. The J-VAC study is a retrospective study of a pathology cohort. Forty-eight centres were involved in this study including 15 pathological centres and 32 clinical facilities. Most of the centres in the J-VAC study were facilities with a background in movement disorders, wherein neurology specialists made the clinical diagnosis. The pathological diagnosis data by neuropathologists at each institution between 1996 and 2018 were retrieved. The neuropathologists at each institution pathologically diagnosed patients with CBD using frozen tissues, and those with a clinical diagnosis of CBD or CBS, but without CBD pathology, as per Alexander *et al.*’s¹⁴ validation study of Armstrong’s criteria, termed ‘CBD mimics’. The pathological centres requested the clinical facility to fill out a clinical information

chart for the pathologically diagnosed patients. Patients with insufficient clinical data were excluded from this study. Informed consent was obtained from the patients as an opt-out on the website. The study was approved by the Ethics Committee of the National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital (#27-8), and each institute was in accordance with the Declaration of Helsinki.

Evaluation of patients with pathological diagnosis of CBD

Pathological analysis

To standardize the pathological diagnosis and elucidate the pathological features of Japanese patients with CBD, the pathological findings were retrospectively reviewed by an independent group of neuropathologists (T.K., Y.S., K.W. and M.Y.) supported by the Brain Bank Committee of the Japanese Society of Neuropathology.

Formalin-fixed, paraffin-embedded glass slide specimens were collected using haematoxylin–eosin, Klüver–Barrera, Gallyas–Braak (G-B) silver methods, phosphorylated tau (AT8) and amyloid β protein immunohistochemistry.

These specimens were sent to neuropathologists and reviewed independently, blinded to clinical information, while filling out a pathological diagnostic datasheet (Supplementary Table 1). The pathologic diagnostic datasheet was based on the neuropathologic criteria for CBD, as proposed by Dickson *et al.*² Finally, we discussed whether the neuropathological diagnosis is relevant to CBD along with other additional pathological aspects in all cases.

Genetic analysis

Genomic DNA was extracted from frozen brain tissues using a standard procedure. Mutational analysis was performed by sequencing both strands of all polymerase chain reaction-amplified coding exons and flanking the intronic sequences of *MAPT*, as previously reported.³⁹

Biochemical analysis

Biochemical analysis of the tau from either the frontal or temporal lobe cortex accumulated in the brains of patients was conducted by investigating the banding pattern of C-terminal fragments of tau on the immunoblot with anti-tau antibodies, as previously reported.⁴⁰ Sarkosyl insoluble tau was prepared from ~0.5 g frozen tissues essentially, as has been previously described.^{41,42}

Clinical data collection and analysis of patients with CBD pathology

Clinical evaluations were performed on patients with pathologically, genetically and biochemically verified CBD during the central review, and each patient’s clinical information was retrospectively analysed. The evaluation items included initial signs and symptoms, major CBD signs and symptoms (at the time of examination and during the entire clinical course) based on the definitions of Armstrong’s criteria⁹

and some relevant diagnostic criteria.^{30,43,44} When data were abstracted, items were considered as present or absent only if described.

We analysed the intervals between the initial symptoms and key clinical milestones. Clinical features observed in more than half of the patients were selected as key milestones. We also examined whether the course differed according to the clinical type.

Evaluation of patients with clinical diagnosis of CBD or CBS without CBD pathology (CBD mimics)

Clinical data collection and analysis

In patients with CBD mimics, clinical evaluation was further performed using the same items as those with pathologically verified CBD. Moreover, these patients had met the Mayo Clinic⁷ or the Cambridge³⁵ diagnostic criteria for CBS.

Comparison analysis between CBD and CBD mimics

We compared the frequency of clinical symptoms and signs of CBD with those of CBD mimics to identify the former at three clinical points in their clinical course: at onset, at presentation or during the entire course. In addition, we compared the interval from the initial symptoms to the key milestones between CBD and CBD mimics.

Evaluation of patients with CBS

Background pathology of CBS

We defined CBS as patients whose final clinical diagnosis was CBD or CBS. We analysed the background pathology of patients with CBS, including CBD–CBS (patients with CBD pathology with a clinical diagnosis of CBS or CBD) and CBD mimics and their clinical information.

Comparison analysis among CBD–CBS, PSP–CBS and AD–CBS

We compared the frequency of symptoms and signs of CBD–CBS with those of PSP–CBS or AD–CBS (AD pathology with a clinical diagnosis of CBS) at onset, presentation or during the entire course. Moreover, we compared the interval from the initial symptoms to the key milestones of CBD–CBS with those of PSP–CBS or AD–CBS.

A decision tree analysis was performed using the classification and regression tree method with CBD, PSP and AD as the dependent variables and sex, age at onset and significant findings as the independent variables; cross-validation was further performed.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS software version 22 (IBM, Inc., Armonk, NY, USA). Data were assessed using Fisher's exact test and odds ratio [OR; 95% confidence interval (95% CI)] to compare the frequency of symptoms and signs. Survival was calculated using Kaplan–Meier

analysis, and the log-rank test was used for comparisons. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Patients with pathological diagnosis of CBD

Confirmation of CBD

Thirty-seven patients with CBD pathology diagnosed by a neuropathologist at each institution were enrolled in our study (Fig. 1A). After central pathological, genetic and biochemical verification of the 37 patients, a consensus meeting for the J-VAC study was held online in September 2020. Finally, we identified genetic, biochemical and pathological-ly diagnosed CBD.

The results of pathological, genetic and biochemical analyses are shown in Supplementary Table 2. The essential pathological changes in the CBD were cortical and subcortical tau pathologies. The pathological hallmarks were numerous with the widespread distribution of threads and presence of astrocytic plaques, which were both positive for G–B silver staining and phosphorylated tau immunohistochemistry. Astrocytic plaques are important disease-specific structures, and we confirmed typical and sufficient astrocytic plaques in all cases. The density of astrocytic plaques was relatively decreased in severe degenerative cortical areas with long disease duration. Ballooned neurons (BN) are essential to CBD but not specific to CBD. The frequency of BN was variable (Supplementary Fig. 1).

Five patients were excluded: two with PSP pathological changes (Patient nos. 1 and 25), one with atypical 4R tau pathology and Lewy body pathology (Patient no. 30), one with extremely minimal pathological changes such as CBD (Patient no. 5) and one with *MAPT* mutation (Patient no. 27; Supplementary Table 2). Finally, we agree that the pathological diagnosis of CBD was appropriate for the present study in 32 patients.

Clinical features of patients with CBD pathology (CBD)

Demographic data

The CBD patients were 16 men and 16 women. The mean age at onset was 65.4 years; mean duration from symptom onset to presentation was 3.4 years; and mean age at death was 73.0 years (Table 1). None of the patients had any family history.

Initial symptoms and signs in CBD

The most frequent initial sign of CBD was gait disturbance (74%), followed by bradykinesia (64%). Clumsy limbs, falls and amnesia were the next most frequent symptoms, but these were less than half. In terms of the type of gait disturbance, slow gait was the most common (57%), followed by unstable gait (48%), frozen gait (39%) and short-step gait (36%; Supplementary Table 3).

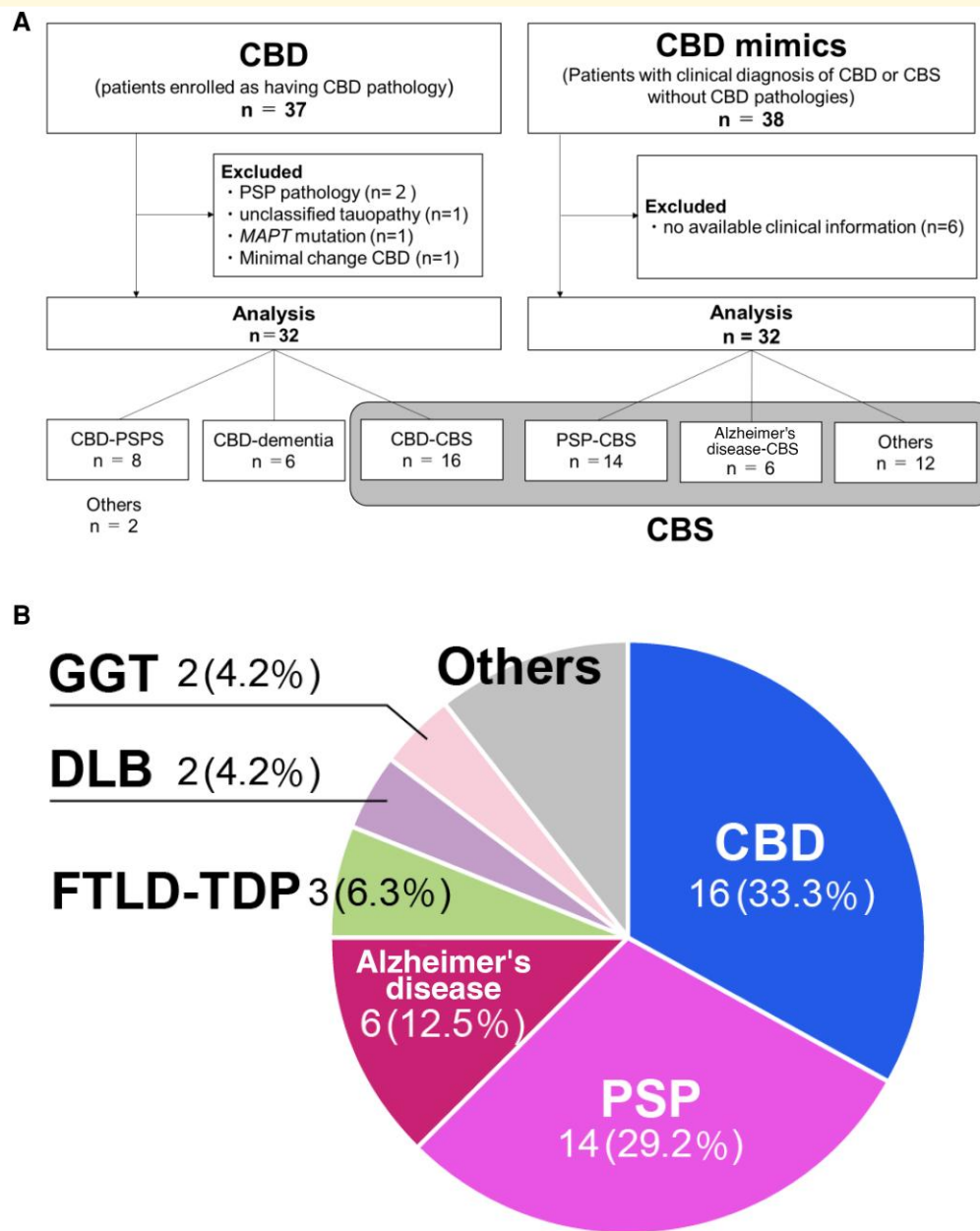


Figure 1 Analytic flow and background pathology in CBS. (A) Analytic flow for CBD and CBD mimics. CBD–PSPS, corticobasal degeneration (CBD) presented progressive supranuclear palsy (PSP) syndrome; CBD–CBS, CBD presented corticobasal syndrome (CBS); PSP–CBS, PSP presented CBS; AD–CBS, Alzheimer’s disease (AD) presented CBS. **(B)** The background pathology of CBS. CBS, corticobasal syndrome; CBD, corticobasal degeneration; PSP, progressive supranuclear palsy; FTLD–TDP, frontotemporal dementia (FTLD) with TDP-43 pathology; DLB, dementia with Lewy bodies; GGT, globular glial tauopathy. The background pathology of CBS includes various tauopathies. CBD was most common, followed by PSP, AD FTLD–TDP, DLB, and GGT. Others included FTLD fused in sarcoma (FUS) ($n = 1$), glioblastoma ($n = 1$), Pick’s disease ($n = 1$), prion disease ($n = 1$) and non-specific pathological changes ($n = 1$).

Frequency of clinical signs and symptoms in CBD

Motor features

Supplementary Table 4 shows the frequency of the clinical features in patients with CBD. The most common motor features were limb rigidity or bradykinesia (87%), followed by gait disturbance (80%) and postural instability or falls

(65%). These findings had increased by the death of >90% of patients with CBD. Regarding the gait disorders, slow and unstable gait was observed around in 60% at presentation and >90% during the entire course. A frozen gait was observed in more than half of their lives. However, only 42% had dystonia and 25% had myoclonus during the entire course, in terms of asymmetric presentation, 65% of CBD had asymmetric limb rigidity or bradykinesia, 31% had

Table 1 Demographic data in patients with confirmed CBD pathology (CBD) and clinical diagnosis of CBS or CBD with non-CBD pathology (CBD mimics)

Feature	CBD n = 32	CBD mimics n = 32	P-value (95% CI)
Age at onset, years	65.4 ± 8.1 (45–83)	66.0 ± 10.4 (33–86)	0.820 (–5.17 to 4.13)
M:F ratio	16:16	22:10	0.203, OR: 0.45 (0.45–1.26)
Time at presentation since onset of symptoms, years	3.4 ± 2.4 (0–9)	3.7 ± 3.1 (0–12)	0.667 (–1.69 to 1.09)
Age at death, years	73.0 ± 8.2 (50–87)	74.3 ± 10.0 (48–93)	0.578 (–5.84 to 3.30)
Duration of disease, years	7.8 ± 3.1 (3–17)	9.6 ± 5.5 (3–31)	0.108 (–4.02–0.41)

Data are presented as mean ± SD (range). M, male; F, female; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

asymmetric dystonia and 14% had asymmetric myoclonus ([Supplementary Table 4](#)).

Higher cortical features

The most common higher cortical feature was cognitive impairment (90%), followed by executive dysfunction (84%). Behavioural changes were also observed in more than half of the entire course. Limb apraxia was only observed in 29% of CBD at presentation and in less than half (48%) of their lives. Cortical sensory loss (21%) and alien limb signs (7%) were uncommonly observed. Asymmetric presentations were infrequent ([Supplementary Table 4](#)).

Other features

Among other features, urinary incontinence was observed in over 80% and supranuclear gaze palsy or decreased velocity of vertical saccades in over 60% of patients with CBD during the entire course. Speech and language impairments were also observed in 75%; dysarthria was the most frequent feature ([Supplementary Table 4](#)).

Clinical diagnosis in CBD

At the initial presentation, 22% of CBD were diagnosed as CBD or CBS and 50% at the final presentation. The second most common clinical diagnosis was PSP (19% at initial presentation and 25% at the final presentation, respectively); 13% of CBD were diagnosed with Alzheimer's disease at the initial presentation and 9% at the final presentation. Patients who were given a diagnosis of dementia, including AD, frontotemporal dementia (FTD), dementia with Lewy bodies (DLB) and Pick's disease were 31% at initial diagnosis and 22% at the final diagnosis ([Supplementary Table 5](#)).

The most common clinical department for treatment was neurology at the initial stage (78%) and at the end stage (91%).

Interval from the initial symptoms to a key milestone in CBD

The median intervals from the initial symptoms to the onset of key milestones were as follows: gait disturbance, 0.0 years; behavioural changes, 1.0 years; falls, 2.0 years; cognitive impairment, 2.0 years; speech impairment, 2.5 years;

supranuclear gaze palsy, 3.0 years; urinary incontinence, 3.0 years; walking with assistance, 4.0 years; dysphagia, 5.0 years; and a bedridden state, 5.0 years ([Fig. 2A](#)).

We divided the patients into three subclinical types depending on the final clinical diagnosis (CBD–CBS: the final clinical diagnosis was CBS or CBD; CBD–PSPS: the diagnosis was PSP; and CBD–dementia: the diagnosis was AD or FTD, respectively). Behavioural changes, speech impairment, urinary incontinence and dysphagia tended to appear earlier in patients with CBD–PSPS than in those with CBS. In CBD–dementia, cognitive and speech impairments appeared earlier than in CBS and PSPS ([Fig. 2B–D](#)).

Survival and cause of death in CBD

The Kaplan–Meier survival curve for CBD is shown in [Supplementary Fig. 2A](#). The median survival time was 7.0 years. Age at onset, any symptoms at onset and clinical phenotypes were not related to the survival time. In women, the survival time was significantly longer than in men (7.0 years in men and 9.0 years in women, $P = 0.046$; [Supplementary Fig. 2B](#)). The most common cause of death was pneumonia (66%).

Clinical phenotype of Armstrong's criteria in CBD

The clinical types are shown in [Table 2](#), and their combinations are shown in [Fig. 3](#). At presentation, only 11 of 32 individuals with CBD had completed assessments for all the symptoms and signs in the Armstrong's criteria, and nine further patients had completed assessments during the entire course of the study owing to the retrospective nature, as described above. Although the present study is retrospective and limited in scope as described above, the most common clinical type was PSPS (48 or 84%, at presentation or during the entire course, respectively), followed by FBS (48 or 64%) and possible CBS (32 or 46%) using Armstrong's criteria.⁹ Only one patient exhibited probable CBS (4%), both at presentation and during the entire course; patients who met the criteria for naPPA were 4 or 10%. Eleven patients at presentation and four during the entire course exhibited no clinical type ([Fig. 3](#)).

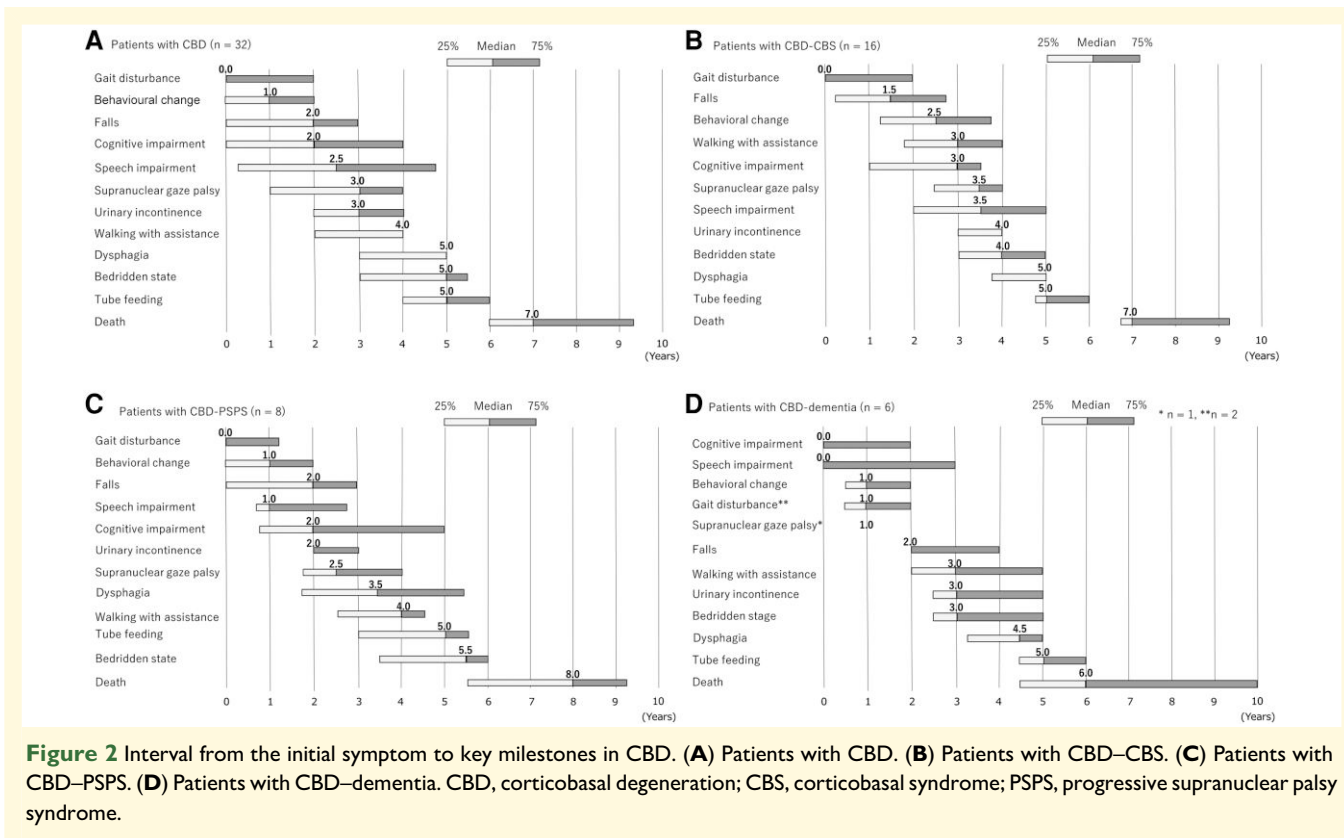


Table 2 Frequency of clinical type of Armstrong's criteria in patients with CBD

Clinical type	CBD (n = 32)	
	At presentation	During the entire course
Probable CBS	1/28 (4)	1/25 (4)
Possible CBS	7/22 (32)	11/23 (46)
FBS	12/25 (48)	14/22 (64)
naPPA	1/27 (4)	2/21 (10)
Progressive supranuclear palsy syndrome	13/27 (48)	21/25 (84)

Data are presented as n (%). CBD, corticobasal degeneration; CBS, corticobasal syndrome; FBS, frontal behavioural–spatial syndrome; naPPA, non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia.

Patients with clinical diagnosis of CBD or CBS without CBD pathologies (CBD mimics)

Background of pathology

Thirty-eight patients with CBD mimics were enrolled; however, six patients were excluded because of no available clinical information (Fig. 1A). Supplementary Table 6 shows that patients with CBD mimics involved PSP ($n = 14$), including a patient with PSP with glioblastoma, AD ($n = 6$),^{28,29} frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 pathology ($n = 3$), globular glial tauopathy ($n = 2$), DLB ($n = 2$)⁴⁵ and others.^{46,47}

Clinical evaluation

Initial symptoms and signs in CBD mimics

In patients with CBD mimics, the most frequent initial sign was gait disturbance (69%), followed by clumsy limbs (63%), speech disturbances (55%) and bradykinesia (54%). In terms of the type of gait disturbance, unstable gait was the most common (46%). However, a frozen gait was not observed as an initial symptom (Supplementary Table 3).

Frequency of clinical signs and symptoms in CBD mimics

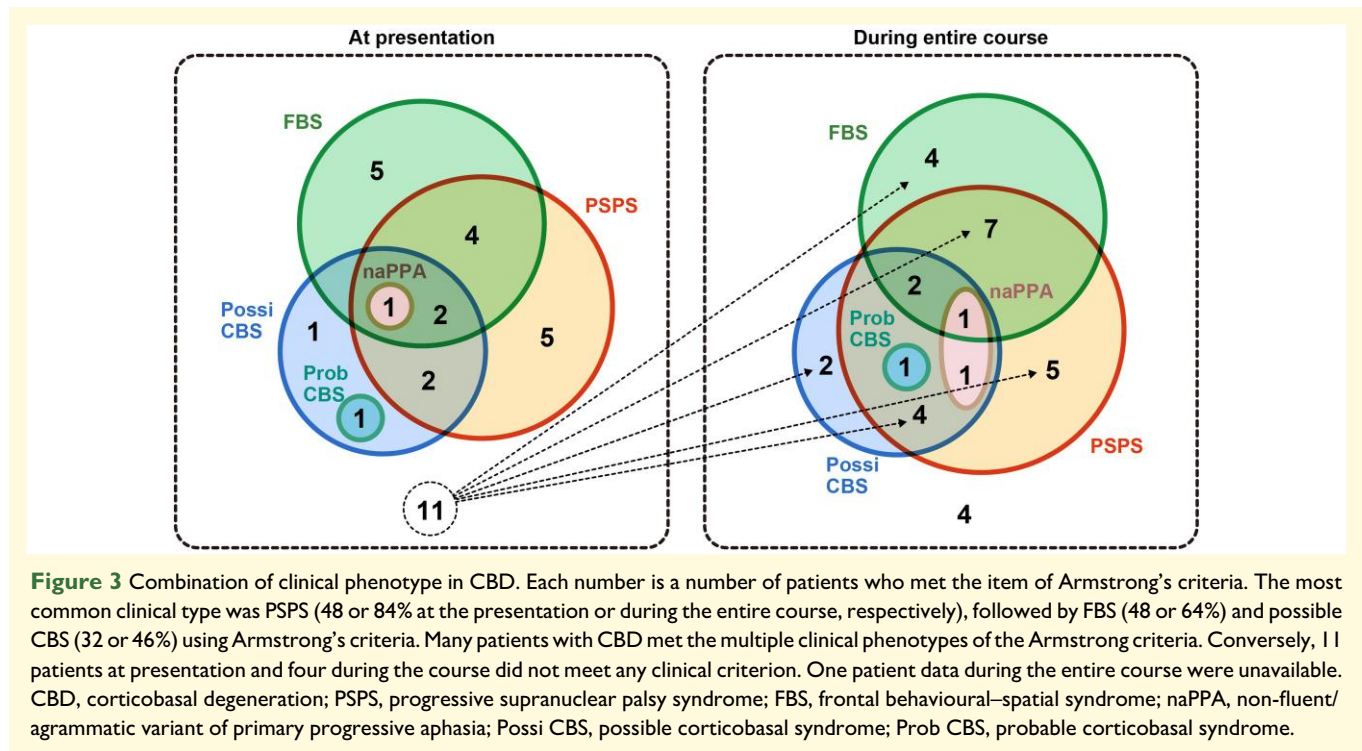
Motor features

During the entire course, limb rigidity or bradykinesia, (100%) gait disturbance (97%) and postural instability or falls (89%) were frequently observed in patients with CBD mimics. Conversely, 58% of the patients had dystonia and 37% had myoclonus (Supplementary Table 4).

At presentation, 84% of them had limb rigidity or bradykinesia, and 77% presented gait disturbance. In terms of asymmetric presentation, 75% of CBD mimics had asymmetric limb rigidity or bradykinesia, 39% had asymmetric dystonia and 13% had asymmetric myoclonus (Supplementary Table 4).

Higher cortical features

For higher cortical features, both general cognitive impairment and frontal executive dysfunction were observed in more than 95% of patients, followed by limb apraxia



(73%) during the entire course. However, 42% of CBD mimics presented behavioural changes, 39% had cortical sensory loss and 36% presented personality change during the entire course. An asymmetric alien limb sign was not observed (Supplementary Table 4).

Other features

In other features, urinary incontinence along with speech and language impairment was over 80%, supranuclear gaze palsy or decreased velocity of vertical saccades, and dysarthria was observed in over 75%, and the pyramidal sign was in 60% of those patients during the entire course (Supplementary Table 4).

Interval from the initial symptoms to a key milestone in CBD mimics

The median intervals from the initial symptoms to the onset of key clinical milestones in CBD mimics were as follows: gait disturbance, 0.0 years; speech impairment, 1.0 years; behavioural changes, 1.0 years; falls, 2.0 years; cognitive impairment, 3.0 years; dysphagia, 4.5 years; urinary incontinence, 5.0 years; walking with assistance, 5.0 years; supranuclear gaze palsy, 6.0 years; and a bedridden state, 7.0 years (Fig. 4A).

Comparison analysis between CBD and CBD mimics

Clinical symptoms and signs

We compared the initial symptoms of CBD with those of CBD mimics to identify the former. The frequencies of frozen

gait [$P = 0.002$, OR (95% CI): 29.48 (1.59–546.35)] and tremor [$P = 0.014$, OR (95% CI): 5.70 (1.40–23.30)] were higher in the CBD group (Supplementary Table 3).

The frequencies of limb apraxia [$P = 0.031$, OR (95% CI): 3.64 (1.18–11.18)], dysarthria [$P = 0.030$, OR (95% CI): 3.82 (1.25–11.68)] and pyramidal signs [$P = 0.034$, OR (95% CI): 3.50 (1.17–10.54)] were higher in CBD mimics at presentation. The frequency of asymmetric limb rigidity or bradykinesia was higher in the CBD mimics [$P = 0.031$, OR (95% CI): 5.13 (1.27–20.81)]; however, the frequency of tremors was higher in the CBD during the entire course [$P = 0.042$, OR (95% CI): 3.67 (1.07–12.55); Supplementary Table 4].

Interval from the initial symptoms to a key milestone

Speech impairment tended to appear earlier in patients with CBD mimics than in those with CBD (Figs 2A and 4A). Tube feeding ($P = 0.006$) and a bedridden state ($P = 0.002$) appeared earlier in patients with CBD than in those with CBD mimics (Supplementary Fig. 3A and B). The interval from the initial symptoms to cognitive impairment, walking with assistance and the survival period were not significantly different between the two groups.

CBS

Background pathology of CBS

Background pathologies of CBS ($n = 48$) included CBD ($n = 16$, 33.3%), followed by PSP ($n = 14$, 29.2%) and AD ($n = 6$, 12.5%; Fig. 1A and B).

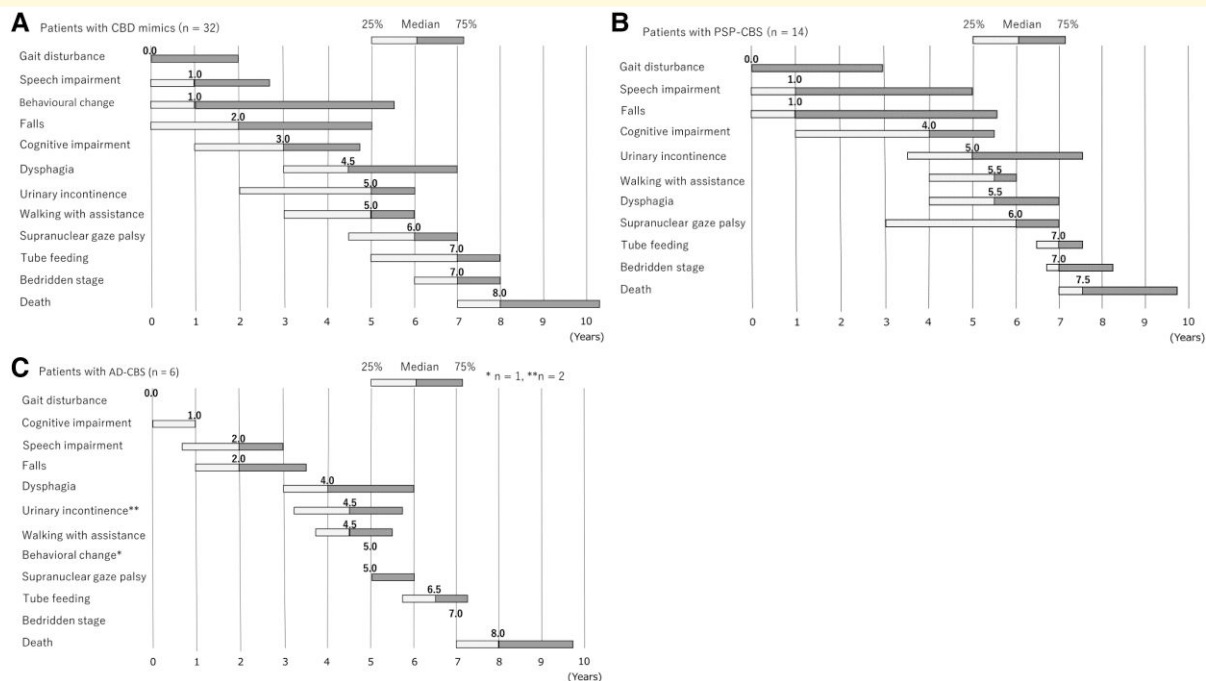


Figure 4 Interval from the initial symptom to key milestones in CBD mimics. **(A)** Patients with CBD mimics. **(B)** Patients with PSP-CBS. **(C)** Patients with AD-CBS. CBD, corticobasal degeneration; CBS, corticobasal syndrome; PSP, progressive supranuclear palsy.

Comparison analysis among CBD-CBS, PSP-CBS, and AD-CBS

Initial symptoms and signs

We compared the initial symptoms of CBD-CBS with those of PSP-CBS and AD-CBS. The frequencies of frozen gait [$P = 0.005$, OR (95% CI): 31.67 (1.46–685.34)] and short-step gait [$P = 0.024$, OR (95% CI): 15.75 (1.42–174.25)] were higher in the CBD-CBS group at onset than in the PSP-CBS group (Table 3). However, a distinct initial symptom of AD-CBS was not detected by the comparative analysis.

Clinical symptoms and signs

The prevalence of dysarthria was higher in the PSP-CBS group at presentation than in the CBD-CBS group [$P = 0.047$, OR (95% CI): 6.75 (1.16–39.20)], and the frequency of supranuclear gaze palsy was higher in the PSP-CBS group during the entire course than in the CBD-CBS group [$P = 0.030$, OR (95% CI): 14.00 (1.39–141.49)]. In contrast, the frequency of pyramidal signs was higher in AD-CBS patients at presentation than in CBD-CBS patients [$P = 0.012$, OR (95% CI): 24.82 (1.17–527.15); Tables 4 and 5].

The frequency of dysarthria was higher in patients with PSP-CBS than in those with AD-CBS [$P = 0.019$, OR (95% CI): 24.43 (1.03–580.46)] at presentation. In contrast, the frequency of pyramidal signs at presentation [$P = 0.011$, OR (95% CI): 27.44 (1.25–601.61)] was higher in patients with AD-CBS (Table 4). The frequencies of myoclonus [$P = 0.013$, OR (95% CI): 25.00 (1.80–346.71)] and personality change [$P = 0.013$, OR (95% CI): 40.00 (1.98–807.14)]

were higher in patients with AD-CBS during the entire course (Table 5).

Findings suggestive of background pathology from the decision tree analysis

Decision tree analysis in CBS showed that ‘freezing at onset’ or ‘no dysarthria at presentation and age at onset <66 years in the case without freezing at onset’ predicted CBD pathology with a sensitivity of 81.3% (13/16) and specificity of 84.4% (27/32), ‘dysarthria at presentation and age at onset older than 61 years’ suggested PSP pathology with a sensitivity of 64.3% (9/14) and specificity of 85.3% (29/34) and ‘pyramidal sign at presentation and personality change during the entire course’ implied AD pathology with a sensitivity of 66.7% (4/6) and specificity of 95.2% (40/42; Fig. 5).

Interval from the initial symptoms to a key milestone

We compared the intervals from the initial symptoms to the key milestones between CBD-CBS and PSP-CBS or AD-CBS. Within the early 2 years, patients with CBD-CBS initially presented with gait disturbance (median 0.0 years), followed by falls (1.5 years; Fig. 2B). However, those with PSP-CBS initially presented behaviour changes and gait disturbance (0.0 year), followed by speech impairment and falls (1.0 years), and later accompanied supranuclear gaze palsy (6.0 years; Fig. 4B). Patients with AD-CBS initially presented with gait

Table 3 Demographic data and initial signs in patients with CBD-CBS, PSP-CBS and AD-CBS

Feature	CBD-CBS (n = 16)	PSP-CBS (n = 14)	AD-CBS (n = 6)	P-value, OR [(95% CI); CBD-CBS versus PSP-CBS]	P-value, OR [(95% CI); CBD-CBS versus AD-CBS]	P-value, OR [(95% CI); PSP-CBS versus AD-CBS]
Age at onset, years	63.5 ± 8.5 (45-79)	67.8 ± 6.3 (59-79)	69.5 ± 11.6 (55-86)	0.132 (-9.95 to 1.38)	0.196 (-3.36 to 15.36)	0.670 (-10.02 to 6.59)
Age at death, years	71.6 ± 8.7 (50-86)	75.9 ± 5.9 (68-88)	77.8 ± 12.0 (62-93)	0.131 (-9.97 to 1.36)	0.195 (-3.45 to 15.87)	0.724 (-14.52 to 10.71)
Duration of disease, years	8.4 ± 3.4 (4-17)	8.6 ± 3.6 (4-18)	8.5 ± 1.8 (7-11)	0.873 (-2.81 to 2.40)	0.966 (-2.98 to 3.10)	0.928 (-3.12 to 3.41)
Gait disturbance	13/15 (87)	10/14 (71)	5/6 (83)	0.390, 2.60 (0.39-17.16)	1.000, 1.30 (0.10-17.73)	1.000, 0.50 (0.04-5.74)
Slow gait	8/10 (80)	4/11 (36)	2/3 (67)	0.081, 7.00 (0.97-50.57)	1.000, 2.00 (0.11-34.82)	0.539, 0.29 (0.02-4.24)
Unstable gait	7/11 (64)	7/12 (58)	2/5 (40)	1.000, 1.25 (0.23-6.71)	0.596, 2.63 (0.30-22.00)	0.620, 2.10 (0.25-17.59)
Frozen gait	7/11 (64)	0/9 (0)	0/3 (0)	0.005* , 31.67 (1.46-685.34)	0.192, 11.67 (0.48-282.06)	1.000, 0.37 (0.01-22.39)
Short steps gait	7/11 (64)	1/10 (10)	3/5 (60)	0.024* , 15.75 (1.42-174.25)	1.000, 1.17 (0.13-10.22)	0.077, 0.67 (0.00-1.14)
Bradykinesia	8/11 (73)	8/12 (67)	3/4 (75)	1.000, 1.33 (0.22-7.98)	1.000, 0.89 (0.06-12.25)	1.000, 0.67 (0.05-8.64)
Clumsy limbs	8/13 (62)	10/14 (71)	4/6 (67)	0.695, 0.64 (0.13-3.20)	1.000, 0.80 (0.10-6.10)	1.000, 1.25 (0.16-9.77)
Falls	5/11 (45)	5/13 (38)	1/5 (20)	1.000, 1.33 (0.26-6.81)	0.588, 3.33 (0.28-40.29)	0.615, 2.50 (0.21-29.26)
Amnesia	4/13 (31)	4/14 (29)	3/6 (50)	1.000, 1.11 (0.21-5.80)	0.617, 0.44 (0.06-3.24)	0.613, 0.40 (0.06-2.89)
Tremor	6/15 (40)	0/14 (0)	2/6 (33)	0.017*, 19.84 (0.00-394.8)	1.000, 1.33 (0.18-9.73)	0.079, 0.06 (0.00-1.51)
Speech disturbance	5/12 (42)	7/13 (54)	2/5 (40)	0.695, 0.61 (0.13-2.98)	1.000, 1.07 (0.13-8.98)	1.000, 1.75 (0.22-14.22)
Dysarthria	3/10 (30)	6/13 (46)	0/5 (0)	0.669, 0.50 (0.09-2.84)	0.506, 5.13 (0.22-121.11)	0.114, 9.53 (0.44-207.38)
Aphasia	1/10 (10)	3/13 (23)	0/4 (0)	0.604, 0.37 (0.034.23)	1.000, 1.42 (0.05-42.22)	0.541, 3.00 (0.13-70.88)
Personality change	3/11 (27)	1/12 (8)	1/4 (25)	0.317, 4.13 (0.36-47.31)	1.000, 1.13 (0.08-15.51)	0.450, 0.27 (0.01-5.77)
Lack of insight	3/12 (25)	1/10 (10)	1/3 (33)	0.594, 3.00 (0.26-34.58)	1.000, 0.67 (0.04-10.25)	0.423, 0.22 (0.01-5.28)
Apraxia	3/11 (27)	6/12 (50)	4/5 (80)	0.400, 0.38 (0.07-2.14)	0.106, 0.09 (0.01-1.21)	0.338, 0.25 (0.02-2.94)
Behavioural change	1/13 (8)	1/12 (8)	0/5 (0)	1.000, 0.92 (0.05-16.50)	1.000, 1.32 (0.05-37.78)	1.000, 1.43 (0.05-41.23)
Irritability	1/13 (8)	2/11 (18)	1/4 (25)	0.576, 0.38 (0.03-4.81)	0.427, 0.25 (0.01-5.26)	1.000, 0.67 (0.04-10.25)

Data are presented as mean ± SD (range) or n (%). Bold number indicates statistical significance. AD, Alzheimer's disease; CBD, corticobasal degeneration; CBS, corticobasal syndrome; PSP, progressive supranuclear palsy [*P < 0.05 (t-test or Fisher's exact test)]; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

Table 4 Frequency of clinical features at presentation in patients with CBD-CBS, PSP-CBS and AD-CBS

Features at presentation	CBD-CBS (n = 16)	PSP-CBS (n = 14)	AD-CBS (n = 6)	P-value, OR [(95% CI); CBD-CBS versus PSP-CBS]	P-value, OR [(95% CI); CBD-CBS versus AD-CBS]	P-value, OR [(95% CI); PSP-CBS versus AD-CBS]
Limb rigidity or bradykinesia	15/15 (100)	12/14 (86)	5/6 (83)	0.224, 6.20 (0.27–144.32)	0.286, 8.45 (0.30–239.83)	1.000, 1.20 (0.09–16.44)
Limb rigidity or bradykinesia with asymmetric presentation	11/15 (73)	11/14 (79)	4/6 (67)	1.000, 0.75 (0.14–4.17)	1.000, 1.38 (0.18–10.65)	0.613, 1.83 (0.22–15.33)
Gait disturbance	12/15 (80)	10/12 (83)	5/6 (83)	1.000, 0.80 (0.11–5.77)	1.000, 0.80 (0.07–9.67)	1.000, 1.00 (0.07–13.87)
Slow gait	8/12 (67)	6/12 (50)	2/3 (67)	0.680, 2.00 (0.38–10.41)	0.593, 1.00 (0.07–14.64)	1.000, 0.50 (0.04–7.10)
Unstable gait	7/13 (54)	9/12 (75)	3/6 (50)	0.411, 0.39 (0.07–2.13)	1.000, 1.17 (0.17–8.09)	0.344, 3.00 (0.38–23.68)
Frozen gait	6/12 (50)	2/12 (17)	0/4 (0)	0.193, 5.00 (0.75–33.21)	0.234, 9.00 (0.40–203.31)	1.000, 2.14 (0.08–54.23)
Short-step gait	6/11 (55)	2/12 (17)	3/5 (60)	0.089, 6.00 (0.87–41.22)	1.000, 0.80 (0.09–6.85)	0.117, 0.13 (0.01–1.39)
Postural instability or falls	9/16 (56)	7/12 (58)	1/4 (25)	1.000, 0.92 (0.20–4.17)	0.582, 3.86 (0.33–45.57)	0.569, 4.20 (0.33–53.13)
Dystonia	8/14 (57)	6/12 (50)	0/4 (0)	1.000, 1.33 (0.28–6.28)	0.092, 11.77 (0.53–259.98)	0.234, 9.00 (0.40–203.31)
Dystonia with asymmetric presentation	5/14 (36)	6/12 (50)	0/4 (0)	0.692, 0.56 (0.12–2.68)	0.278, 5.21 (0.23–116.22)	0.234, 9.00 (0.40–203.31)
Tremor	3/14 (21)	2/13 (15)	1/5 (20)	1.000, 1.50 (0.21–10.81)	1.000, 1.09 (0.09–13.78)	1.000, 0.73 (0.05–10.39)
Myoclonus	4/15 (27)	2/13 (15)	2/5 (40)	0.655, 2.00 (0.30–13.27)	0.613, 0.55 (0.07–4.56)	0.533, 0.27 (0.03–2.83)
Myoclonus with asymmetric presentation	3/15 (20)	2/13 (15)	1/5 (20)	1.000, 1.38 (0.19–9.83)	1.000, 1.00 (0.08–12.56)	1.000, 0.73 (0.05–10.39)
Cerebellar ataxia	1/14 (7)	0/13 (0)	0/6 (0)	1.000, 3.00 (0.11–80.40)	1.000, 1.44 (0.05–40.54)	1.000, 0.48 (0.01–27.09)
Cognitive impairment (general)	8/14 (57)	9/14 (64)	2/6 (33)	1.000, 0.74 (0.16–3.39)	0.629, 2.67 (0.36–19.71)	0.336, 3.60 (0.48–27.11)
Executive dysfunction	8/12 (67)	8/10 (80)	1/2 (50)	0.644, 0.50 (0.07–3.55)	1.000, 2.00 (0.10–41.01)	0.455, 4.00 (0.17–95.76)
Behavioural changes	3/14 (21)	1/11 (9)	1/4 (25)	0.604, 2.73 (0.24–30.67)	1.000, 0.872 (0.06–10.00)	0.476, 0.30 (0.01–6.38)
Personality change	2/12 (17)	1/12 (8)	3/6 (50)	1.000, 2.20 (0.17–28.14)	0.268, 0.20 (0.02–1.02)	0.083, 0.09 (0.01–1.22)
Limb apraxia	6/12 (50)	8/13 (62)	3/4 (75)	0.695, 0.63 (0.13–3.07)	0.585, 0.33 (0.03–4.19)	1.000, 0.53 (0.04–6.66)
Cortical sensory	3/10 (30)	3/7 (43)	0/2 (0)	0.644, 0.57 (0.08–4.30)	1.000, 2.33 (0.09–62.69)	0.500, 3.89 (0.14–109.00)
Cortical sensory with asymmetric presentation	3/10 (30)	3/7 (43)	0/2 (0)	0.644, 0.57 (0.08–4.30)	1.000, 2.33 (0.09–62.69)	0.500, 3.89 (0.14–109.00)
Alien limb	0/13 (0)	2/11 (18)	0/2 (0)	0.199, 0.14 (0.01–1.98)	1.000, 0.19 (0.00–11.70)	1.000, 1.32 (0.05–37.16)
Alien limb with asymmetric presentation	0/13 (0)	0/11 (0)	0/2 (0)	1.000, 0.85 (0.02–46.42)	1.000, 0.22 (0.00–11.70)	1.000, 0.22 (0.00–13.81)
Groping, distorted speech production	4/13 (31)	3/10 (30)	1/4 (25)	1.000, 1.04 (0.17–6.23)	1.000, 1.33 (0.10–17.10)	1.000, 1.29 (0.09–17.96)
Supranuclear vertical gaze palsy or decreased velocity of vertical saccades	5/13 (38)	7/13 (54)	1/6 (17)	0.695, 0.54 (0.11–2.55)	0.605, 3.13 (0.28–35–16)	0.177, 5.83 (0.52–64.83)
Urinary incontinence	7/15 (47)	4/12 (33)	1/4 (25)	0.696, 1.75 (0.36–8.42)	0.603, 2.63 (0.22–31.35)	1.000, 1.50 (0.12–19.44)
Speech and language impairment	7/13 (54)	7/11 (64)	4/5 (80)	0.697, 0.67 (0.13–3.45)	0.596, 0.29 (0.03–3.37)	1.000, 0.44 (0.04–5.40)
Dysarthria	4/13 (31)	9/12 (82)	0/4 (0)	0.047* , 6.75 (1.16–39.20) ^{**}	0.519, 4.26 (0.19–97.49)	0.019* , 24.43 (1.03–580.66)
Slurred speech	2/14 (14)	3/12 (25)	0/2 (0)	0.635, 0.50 (0.07–3.65)	1.000, 1.00 (0.04–27.83)	1.000, 1.84 (0.07–48.68)
Pyramidal sign	5/15 (33)	4/13 (31)	6/6 (100)	1.000, 1.13 (0.23–5.54)	0.012* , 24.82 (1.17–527.15) ^{***}	0.011* , 27.44 (1.25–601.61) ^{****}

Data are presented as n (%). Bold number indicates statistical significance. AD, Alzheimer's disease; CBD, corticobasal degeneration; CBS, corticobasal syndrome; PSP, progressive supranuclear palsy [P < 0.05 (Fisher's exact test)]; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; OR (95% CI)^{**}, OR [(95% CI)]^{**}; OR [(95% CI)]^{***}, OR [(95% CI)]^{***}; OR [(95% CI)]^{****}, OR [(95% CI)]^{****}.

Table 5 Frequency of clinical feature during the entire course in patients with CBD–CBS, PSP–CBS and AD–CBS

Features during the entire course	CBD–CBS (n = 16)	PSP–CBS (n = 14)	AD–CBS (n = 6)	P-value, OR [(95% CI); CBD–CBS versus PSP–CBS]	P-value, OR [(95% CI); CBD–CBS versus AD–CBS]	P-value, OR [(95% CI); PSP–CBS versus AD–CBS]
Limb rigidity or bradykinesia	15/15 (100)	14/14 (100)	5/5 (100)	1.000, 1.07 (0.02–57.49)	1.000, 2.82 (0.05–159.97)	1.000, 2.64 (0.05–149.97)
Limb rigidity or bradykinesia with asymmetric presentation	11/15 (73)	13/14 (93)	4/5 (80)	0.330, 0.21 (0.02–2.18)	1.000, 0.69 (0.06–8.15)	0.468, 3.25 (0.10–64.62)
Gait disturbance	16/16 (100)	14/14 (100)	5/6 (83)	1.000, 1.14 (0.02–61.08)	0.273, 9.00 (0.32–254.73)	0.300, 7.91 (0.28–224.93)
Slow gait	12/12 (100)	11/13 (85)	2/3 (67)	0.480, 5.43 (0.24–125.60)	0.200, 15.00 (0.46–485.35)	0.489, 2.75 (0.16–46.79)
Unstable gait	14/14 (100)	12/12 (100)	5/6 (83)	1.000, 1.16 (0.02–62.85)	0.300, 7.91 (0.28–224.93)	0.333, 6.82 (0.24–195.14)
Frozen gait	8/13 (62)	4/10 (40)	1/3 (33)	0.414, 2.40 (0.44–12.98)	0.550, 3.20 (0.23–45.19)	1.000, 1.33 (0.09–20.11)
Short-step gait	10/12 (83)	6/12 (50)	3/5 (60)	0.193, 5.00 (0.75–33.21)	0.538, 3.33 (0.32–34.83)	1.000, 0.67 (0.00–3.94)
Postural instability or falls	15/16 (94)	12/13 (92)	3/4 (75)	1.000, 1.25 (0.07–22.131)	0.368, 5.00 (0.24–104.15)	0.427, 4.00 (0.19–84.20)
Dystonia	10/13 (77)	8/12 (67)	0/2 (0)	0.673, 1.67 (0.29–9.71)	0.095, 15.00 (0.57–394.09)	0.165, 9.44 (0.37–242.19)
Dystonia with asymmetric presentation	7/13 (54)	8/12 (67)	0/2 (0)	0.688, 0.58 (0.12–2.95)	0.467, 5.77 (0.23–143.38)	0.165, 9.44 (0.37–242.19)
Tremor	5/15 (33)	2/13 (15)	1/5 (20)	0.396, 2.75 (0.43–17.49)	1.000, 2.00 (0.17–22.95)	1.000, 0.73 (0.05–10.39)
Myoclonus	6/14 (43)	2/12 (17)	5/6 (83)	0.216, 3.75 (0.59–23.87)	0.157, 0.15 (0.01–1.64)	0.013* , 25.00 (1.80–346.71)***
Myoclonus with asymmetric presentation	4/14 (29)	2/12 (17)	3/6 (50)	0.652, 2.00 (0.30–13.51)	0.613, 0.40 (0.06–2.89)	0.268, 0.20 (0.02–1.82)
Cerebellar ataxia	1/13 (8)	2/12 (17)	0/4 (0)	0.593, 0.42 (0.03–5.30)	1.000, 1.08 (0.04–31.63)	1.000, 2.14 (0.08–54.23)
Cognitive impairment (general)	12/14 (86)	11/12 (92)	5/5 (100)	1.000, 0.55 (0.04–6.89)	1.000, 0.45 (0.02–11.13)	1.000, 0.70 (0.02–20.03)
Executive dysfunction	8/10 (80)	8/8 (100)	3/3 (100)	0.477, 0.20 (0.01–4.82)	1.000, 0.49 (0.02–12.93)	1.000, 2.43 (0.04–148.44)
Behavioural changes	7/13 (54)	2/11 (18)	2/3 (67)	0.105, 5.25 (0.80–34.43)	1.000, 0.58 (0.04–8.15)	0.176, 0.11 (0.01–1.92)
Personality change	3/11 (27)	1/11 (9)	4/5 (80)	0.587, 3.75 (0.32–43.31)	0.106, 0.09 (0.01–1.21)	0.013* , 40.00 (1.98–807.14)***
Limb apraxia	8/10 (80)	10/13 (77)	4/4 (100)	1.000, 1.20 (0.16–9.01)	1.000, 0.38 (0.01–9.69)	0.541, 0.33 (0.01–7.88)
Cortical sensory	4/11 (36)	4/7 (57)	0/2 (0)	0.631, 0.43 (0.06–2.97)	1.000, 3.00 (0.12–77.65)	0.444, 6.43 (0.23–181.83)
Cortical sensory with asymmetric presentation	4/11 (36)	4/7 (57)	0/2 (0)	0.631, 0.43 (0.06–2.97)	1.000, 3.00 (0.12–77.65)	0.444, 6.43 (0.23–181.83)
Alien limb	2/13 (15)	4/11 (36)	0/1 (0)	0.357, 0.32 (0.05–2.22)	1.000, 0.65 (0.02–21.18)	1.000, 1.80 (0.06–54.33)
Alien limb with asymmetric presentation	0/13 (0)	0/11 (0)	0/1 (0)	1.000, 0.85 (0.02–46.42)	1.000, 0.11 (0.00–7.93)	1.000, 0.13 (0.00–9.36)
Groping, distorted speech production	7/8 (88)	4/9 (44)	2/3 (67)	0.131, 8.75 (0.24–103.83)	0.491, 3.50 (0.14–84.70)	1.000, 0.40 (0.03–6.18)
Supranuclear vertical gaze palsy or decreased velocity of vertical saccades	6/13 (46)	12/13 (92)	4/6 (67)	0.030* , 14.00 (1.39–141.49)**	0.629, 0.43 (0.06–3.22)	0.222, 6.00 (0.42–85.25)
Urinary incontinence	11/13 (85)	8/12 (67)	3/3 (100)	0.378, 2.75 (0.40–18.88)	1.000, 0.66 (0.03–17.18)	0.517, 0.27 (0.01–6.46)
Speech and language impairment	12/13 (92)	10/13 (77)	5/5 (100)	0.593, 3.60 (0.32–40.23)	1.000, 0.76 (0.13–21.68)	0.522, 0.27 (0.01–6.29)
Dysarthria	10/13 (77)	10/11 (83)	2/3 (67)	0.596, 0.33 (0.03–3.78)	1.000, 1.67 (0.11–25.43)	0.396, 5.00 (0.21–117.90)
Slurred speech	4/11 (36)	3/10 (30)	0/1 (0)	1.000, 1.33 (0.21–8.29)	1.000, 1.80 (0.06–54.33)	1.000, 1.40 (0.04–43.79)
Pyramidal sign	7/13 (54)	6/13 (46)	6/6 (100)	0.717, 1.36 (0.29–6.36)	0.109, 0.09 (0.00–1.90)	0.044*, 0.07 (0.00–1.43)

Data are presented as n (%). Bold number indicates statistical significance. AD, Alzheimer's disease; CBD, corticobasal degeneration; CBS, corticobasal syndrome; PSP, progressive supranuclear palsy [*P < 0.05 (Fisher's exact test)]; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; OR (95% CI)**; OR (95% CI)***; OR [(95% CI); AD–CBS versus PSP–CBS].

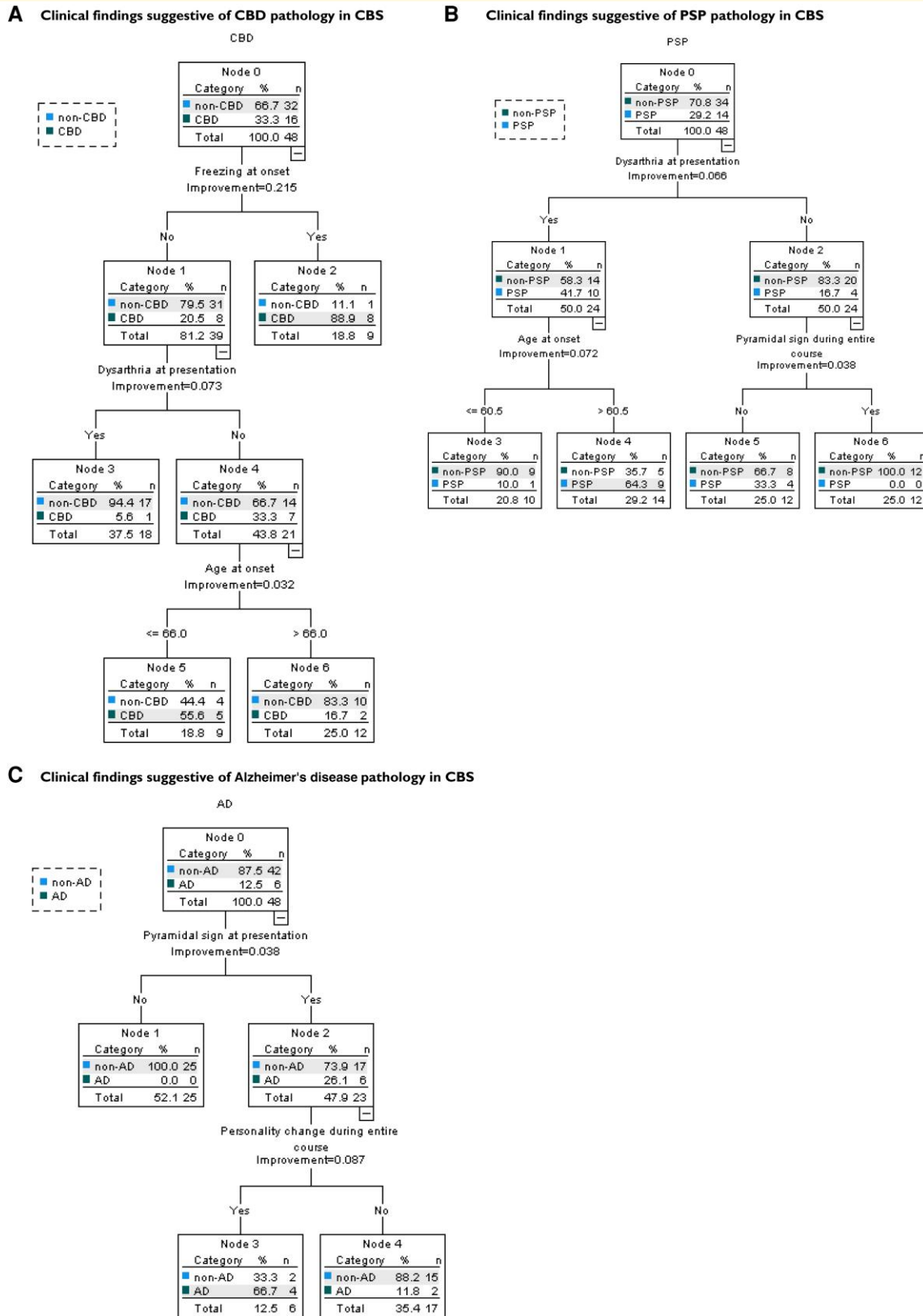


Figure 5 Decision tree analysis for background pathology of CBS. A decision tree analysis was performed using the classification and regression tree method with CBD, PSP and AD as the dependent variables and sex, age at onset and significant findings (freezing at onset, tremor at onset, dysarthria at onset, dysarthria at presentation, pyramidal signs at presentation, pyramidal signs during the entire course, myoclonus during the entire course, personality change during the entire course and supranuclear gaze palsy during the entire course) as the

(continued)

disturbance (0.0 years), followed by cognitive impairment (1.0 years), speech impairment and falls (2.0 years; Fig. 4C).

Discussion

Clinical characteristics of patients with CBD pathology

The present study is the first to show the clinical spectrum and course of the genetic, biochemical and pathological confirmation of CBD in Japan.

Age at onset and death

In the present study, the mean age at onset of CBD was in the mid-60s, similar to previous studies.^{8–13,48} Although an age at onset of ≥ 50 years is required for probable sporadic CBD of Armstrong's criteria, one patient with CBD (Patient no. 21) developed symptoms at 45 years of age, the same as the youngest age reported previously.⁴⁸ In previous studies, a patient with an onset at age 83 (Patient no. 11) had the oldest onset.^{8–14,48} Age at death was consistent with the published data.^{8–14,48} The ratio of men and women was equal, similar to those in western countries.^{8–14,48}

Initial signs and symptoms

In terms of initial signs and symptoms, many studies reported that limb clumsiness was the most common initial symptom (37–50%).^{12,48} Other signs at onset reported were gait disorder,^{12,48} falls,⁴⁸ sensory problems,^{12,48} behavioural change,^{12,48} cognitive problems (memory loss)^{12,48} and tremor.⁴⁸ Although limb clumsiness was also seen as often as in previous studies (48%), the most common finding at onset was gait disturbance (74%), which was more frequent than in previous reports.^{9,12} This may have been associated with the high proportion of participants from the department of neurology in our cohort. The most frequent gait characteristic at onset was slow gait (57%), followed by unstable gait (48%). Surprisingly, the prevalence of gait freezing was noted in $\sim 40\%$ of the patients.

Clinical signs and symptoms

Almost all patients with CBD developed limb rigidity or bradykinesia, gait disturbances and postural instability. These

motor signs were more frequent than those reported by Armstrong *et al.*⁹ Characteristics of gait (e.g. short stepped, bradykinetic, unstable and broad based) were the same as those in previous studies.^{12,48} In PSP, gait freezing is the primary sign of akinesia, especially as patients with PSP–PGF develop gait freezing in their early stages.⁴³ Gait freezing was also found for the first time in CBD, which has the same 4R tauopathies. Both dystonia and myoclonus were the major signs of CBS, but they were less frequent, which was consistent with previous studies.^{8,9,12,14} The cognitive impairment seen in 90% of patients with CBD was the most common higher cortical feature, as previously described.^{8,9,13,14} More than 80% of the patients with CBD presented executive dysfunction; it was more frequent than in previous reports.¹² Behavioural changes were noted in 56% of patients with CBD during the entire course, as frequently as Armstrong *et al.*⁹ Patients who developed apraxia were 29% at presentation and 48% during the entire course, which was less than in previous studies.^{9,14} As previous reports^{9,14} pointed out, cortical sensory loss (21%) and alien limb phenomena (7%) were infrequent despite the core features of CBS. Therefore, few patients with CBD met possible (46%) or probable (4%) CBS as per Armstrong *et al.*'s⁹ criteria (Table 2). However, the proportion of cortical sensory loss evaluated was particularly small (only 20 of 32 patients at presentation and 19 during the entire course), and it is possible that the actual number might be much higher, and the proportion of CBS may also be higher.

Clinical phenotype and course

In the present study, the frequencies of CBS and naPPA were less than those reported by Alexander *et al.*¹⁴ FBS tended to have the same frequency, and the proportion of PSPS tended to be higher than that reported by Alexander *et al.*¹⁴ This difference may be because many patients came from movement disorders and not from dementia in this cohort. Many patients also had more than one clinical type (Fig. 3). In addition, half of the patients with CBD pathology developed non-CBS phenotypes such as PSP and dementia, and their physicians did not suspect CBD pathology, thereby not formulating an evaluation of the primary symptoms of CBS. Evaluation throughout the course of the disease was particularly difficult, in part because the patients eventually becoming bedridden and mutic, therefore making the evaluation for aphasia or speech incomplete.

Figure 5 Continued

independent variables, and cross-validation was performed. **(A)** Clinical findings suggestive of CBD pathology. 'Freezing at onset' or 'no dysarthria at presentation and age at onset <66 years in the case without freezing at onset' predicted CBD pathology with a sensitivity of 81.3%, specificity of 84.4%, PPV of 72.3% and NPV of 90%. **(B)** Clinical findings suggestive of PSP pathology. 'Dysarthria at presentation and age at onset older than 61 years' suggested PSP pathology, with a sensitivity of 64.3%, specificity of 85.3%, PPV of 64.3% and NPV of 85.3%. **(C)** Clinical findings suggestive of AD pathology. 'Pyramidal sign at presentation and personality change during the entire course' implied AD pathology with a sensitivity of 66.7%, specificity of 95.2%, PPV of 66.7% and NPV of 95.2%. n, number of patients; CRT, classification and regression tree method; CBS, corticobasal syndrome; CBD, corticobasal degeneration; PSP, progressive supranuclear palsy; AD, Alzheimer's disease; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Kertesz *et al.*⁴⁹ reported in detail the time course of the clinical type of 12 pathologically confirmed CBD patients in a prospective cohort of FTD. The most common first clinical syndrome was primary progressive aphasia, followed by behavioural variant of FTD, and CBD syndrome. The clinical phenotype evolved to the other second and third syndromes over time. As mentioned above, it has been shown that clinical syndrome evolves over time in CBD. To our knowledge, this study is the first to describe the onset of each clinical sign and symptom by clinical phenotype in patients with pathologically confirmed CBD. In CBD, the earliest symptom was gait disturbance, followed by behavioural changes (median 1.0 year), falls and cognitive impairment (2.0 years, respectively; Fig. 2A). The clinical course differs depending on the clinical type (Fig. 2B–D).

Survival and cause of death

Some studies reported that the early presence of parkinsonism,⁴⁸ frontal lobe features⁴⁸ and dementia¹² predicted shorter survival⁴⁸ in pathologically confirmed CBD. Age at onset was not associated with survival, consistent with previous studies.^{12,48} No previous reports have investigated whether the basic clinical characteristic of sex affects survival; our findings showed that survival was predicted to be longer in women than it was in men.

In patients with CBD, the most common cause of death was pneumonia, similar to the findings of previous studies.⁴⁸

Background pathology of CBS

In the present study, the background pathology of CBS in Japan constituted a variety of proteinopathies: CBD was the major (33.3%), followed by PSP (29.2%) and AD (12.5%). In previous reports on the background pathology of CBS, PSP and AD were found to be the two major diseases (other than CBD). PSP was observed in 0.0–47.6% of CBS,^{7,10,11,13,18–20,26,27,50} while AD was observed in 0.0–50.0% of CBS.^{7,10,11,13,16,18–20,26,27,50} Generally, the frequency of PSP was higher in cohorts who were treated mainly for movement disorders than those treated mainly for cognitive impairment.^{7,10,11} On the contrary, the frequency of AD was higher in cohorts than those treated mainly for cognitive impairment.^{19,27} The result of our cohort from treating mainly movement disorders is similar to the previous cohorts that mainly aimed to treat movement disorders, as well.

Clinical characteristics of CBD–CBS, PSP–CBS and AD–CBS

Finally, we discuss the clinical characteristics of each disease type. Gait disturbance at onset and early falls were common signs in CBD–CBS, PSP–CBS and Alzheimer's disease–CBS.

CBD–CBS

The clinical characteristics of CBD–CBS are gait disturbances initially, followed by falls within 2 years and later

accompanied by behavioural changes and cognitive impairment. At the onset, CBD–CBS patients more frequently presented with frozen gait, and short-step gait, compared with PSP–CBS; the frequency of short-step gait in CBD–CBS was almost equal to that in AD–CBS. Frozen gait has not been previously reported in CBD. As per our study, frozen gait may suggest CBD–CBS.

PSP–CBS

Both PSP and CBD are 4R tauopathies having overlapping clinical phenotypes; with CBS having the PSP phenotype and PSPS having the clinical phenotype of CBD, distinguishing them becomes extremely difficult clinically. However, our analysis revealed some differences between the two. The clinical characteristics of PSP–CBS include gait disturbance at onset, followed by speech disturbance and falls within 2 years and later the accompaniment of supranuclear gaze palsy. Supranuclear gaze palsy was more frequently observed during the course, compared with CBD–CBS. Supranuclear gaze palsy is a late sign, as per Respondek *et al.*,⁵¹ but falling down appeared earlier (1.0 year) in PSP–CBS. Moreover, patients with PSP–CBS more frequently presented with dysarthria at presentation than with CBD–CBS or AD–CBS. Although dysarthria has not been previously reported as an early symptom, the existence of dysarthria at presentation may be suggestive of PSP–CBS.

AD–CBS

The clinical characteristics of AD–CBS are initial gait disturbance, followed by cognitive impairment. Shelly *et al.*²⁷ previously reported that asymmetric extrapyramidal signs were observed, and cognitive impairment was an earlier symptom of AD–CBS than CBD–CBS; however, the previous report did not compare it with PSP–CBS. In our cohort, a higher frequency of myoclonus was observed at diagnosis and during the entire course of AD–CBS than that in PSP–CBS. Hu *et al.*³⁷ previously reported that a higher frequency of myoclonus was observed in AD–CBS than in CBD–CBS but not in PSP–CBS. In addition, in our cohort, personality change and pyramidal signs were more frequently observed in patients with AD–CBS than in those with PSP–CBS. These findings may be related to hippocampal-sparing type AD in which the primary motor cortex has higher neurofibrillary tangle (NFT) counts than typical AD.⁵²

Findings suggestive of background pathology from the decision tree analysis

The results of the decision tree analysis revealed that 'the presence of frozen gait at onset' or 'the absence of dysarthria at presentation and younger onset' suggests CBD pathology; 'dysarthria at presentation and age at onset older than 61 years' predicted PSP pathology; furthermore, 'pyramidal sign at presentation and personality change during the entire

course' implied AD pathology. Although these findings have not been previously reported, they may contribute to a correct diagnosis during life. The sensitivity and specificity of the decision tree analysis for predicting background pathology are still not high, and if used alone, it will have limited diagnostic value.

Limitation

This study had some limitations. Firstly, this was a small, retrospective cohort study. Furthermore, we could not completely elucidate the patients' symptoms and signs throughout the clinical course and could obtain the items considered present or absent only if described. Therefore, in some analyses, the comparison between the two groups would have had an insufficient number of patients. Moreover, the patient's information on the biomarkers to exclude AD was inadequate in the study. A limitation of the study is also that the lack of information (which is already mentioned) made it hard to assess the Armstrong's CBD criteria. However, a strength of the study is that the findings could still inform future revisions of the criteria to improve sensitivity and specificity. Therefore, a large international multicentre prospective cohort study is required for further investigating CBD and CBS. This study focused on clinical features, and its results may be combined with highly predictive biomarkers to detect background pathologies.⁵³

Conclusion

To our knowledge, this study is the first to describe the clinical spectrum of the pathologically, genetically and biochemically verified patients with CBD. This is also the first report of the clinical differences between CBD–CBS, PSP–CBS and AD–CBS. In CBS, gait disturbance at onset and early falls are common signs. However, frozen gait at onset may suggest CBD pathology, dysarthria may predict PSP pathology and personality change and pyramidal signs may imply AD pathology.

Supplementary material

[Supplementary material](#) is available at Brain Communications online.

Acknowledgements

We thank the patients and their families for their contribution.

Funding

This work was supported by Grants-in-Aid from the Research Committee of Central Nervous System Degenerative Diseases, Research on Policy Planning and

Evaluation for Rare and Intractable Diseases, Health, Labour, and Welfare Sciences Research Grants, the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (20FC1049) and the Japan Agency for Medical Research and Development (JP19dm0107105, JP20dm0107105, JP22wm0425019 and JP22ek0109545).

Competing interests

The authors report no competing interests.

Data availability

Data supporting the findings of this study are available in the article and its [Supplementary material](#). All supporting data are available from the corresponding authors upon request.

Appendix

Collaborative group of the J-VAC study

Yuichi Hayashi, Takayoshi Shimohata, Mari Yoshida, Yuko Saito, Koichi Wakabayashi, Takashi Komori, Masato Hasegawa, Takeshi Ikeuchi, Aya M Tokumaru, Keita Sakurai, Shigeo Murayama, Kazuko Hasegawa, Toshiki Uchihara, Yasuko Toyoshima, Yufuko Saito, Ichiro Yabe, Satoshi Tanikawa, Keizo Sugaya, Kentaro Hayashi, Terunori Sano, Masaki Takao, Motoko Sakai, Harutoshi Fujimura, Hiroshi Takigawa, Tadashi Adachi, Ritsuko Hanajima, Osamu Yokota, Tomoko Miki, Yasushi Iwasaki, Michio Kobayashi, Nobutaka Arai, Takuya Ohkubo, Takanori Yokota, Keiko Mori, Masumi Ito, Chiho Ishida, Masaharu Tanaka, Jiro Idezuka, Masato Kanazawa, Kenju Aoki, Masashi Aoki, Takafumi Hasegawa, Hirohisa Watanabe, Atsushi Hashizume, Hisayoshi Niwa, Keizo Yasui, Keita Ito, Yukihiko Washimi, Eiichiro Mukai, Akatsuki Kubota, Tatsushi Toda, Kenji Nakashima, Shinya Tanaka, Kinya Ishikawa, Renpei Sengoku, Yasuhiro Sakashita, Tomoyasu Matubara, Kimiko Inoue, Chiaki Mori, Tomoko Saito, Takahiko Tokuda, Hisanori Kowa, Seishi Terada, Hanae Nakashima-Yasuda, Yuko Kato-Motozaki, Kiyonobu Komai, Osamu Onodera, Akiyoshi Kakita, Hiroshi Shimizu, Mari Tada, Arifumi Matsumoto, Akio Kikuchi, Mutsufusa Watanabe, Masahisa Katsuno, Tosiaki Ieda, Meiko Hashimoto Maeda and Ikuko Aiba. Details are available in the [Supplementary material](#).

References

1. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol*. 1968;18(1):20-33.
2. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, *et al*. Office of Rare Diseases of the National Institutes of Health. Office of Rare Diseases

- neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(11):935-946.
3. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: A pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(5):263-272.
 4. Kovacs GG. Invited review: Neuropathology of tauopathies: Principles and practice. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015;41(1):3-23.
 5. Zhang W, Tarutani A, Newell KL, et al. Novel tau filament fold in corticobasal degeneration. *Nature.* 2020;580(7802):283-287.
 6. Cordato NJ, Halliday GM, McCann H, et al. Corticobasal syndrome with tau pathology. *Mov Disord.* 2001;16(4):656-667.
 7. Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol.* 2003;54(Suppl 5):S15-S19.
 8. Murray R, Neumann M, Forman MS, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology.* 2007;68(16):1274-1283.
 9. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013;80(5):496-503.
 10. Josephs KA, Peterson RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal dementia and corticobasal degeneration and PSP. *Neurology.* 2006;66:41-48.
 11. Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain.* 2010;133(7):2045-2057.
 12. Litvan I, Grimes DA, Lang AE. Phenotypes and prognosis: Clinicopathological studies of corticobasal degeneration. *Adv Neurol.* 2000;82:183-196.
 13. Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology.* 1999;53:1969-1974.
 14. Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH, Bak TH, Hodges JR, Rowe JB. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(8):925-929.
 15. Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology.* 1999;53(4):795-800.
 16. Aiba I. Corticobasal syndrome: Recent advances and future directions. *Brain Nerve.* 2012;64(4):462-473. (Japanese).
 17. Ouchi H, Toyoshima Y, Tada M, et al. Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome. *Mov Disord.* 2014;29(2):238-244.
 18. McMonagle P, Blair M, Kertesz A. Corticobasal degeneration and progressive aphasia. *Neurology.* 2006;67:1444-1451.
 19. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol.* 2011;70:327-340.
 20. Koga S, Josephs KA, Aiba I, Yoshida M, Dickson DW. Neuropathology and emerging biomarkers in corticobasal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(9):919-929.
 21. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol.* 2004;56(3):399-406.
 22. Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: Diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2478-2492.
 23. Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2565-2581.
 24. Mori K, Iwasaki Y, Ito M, Mimuro M, Yoshida M. Decreased myocardial uptake of meta-iodobenzylguanidine in an autopsy-confirmed case of corticobasal degeneration with Lewy bodies restricted to the sympathetic ganglia. *Rinsyo Shinkeigaku.* 2012;52:405-410. (Japanese).
 25. Ishida C, Kato-Motozaki Y, Noto D, et al. An autopsy case of corticobasal degeneration with inferior olivary hypertrophy. *Neuropathology.* 2021;41:226-235.
 26. Alladi S, Xuereb J, Bak T, et al. Focal cortical presentation of Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130:2636-2645.
 27. Shelly BP, Hodges JR, Kipps CM, Xuereb JH, Bak TH. Is the pathology of corticobasal syndrome predictable in life? *Mov Disord.* 2009;24:1593-1599.
 28. Osako M, Mochizuki Y, Kugio Y, Mizutani T, Hayashi H. Autopsy case of atypical type of Alzheimer's disease clinically diagnosed as corticobasal degeneration. *Rinsyo Shinkeigaku.* 2007;47:581-584. (Japanese).
 29. Homma T, Takubo H, Takahashi K, et al. Lateralized cortical involvement and contralateral parkinsonism without basal ganglia involvement in two autopsy cases of corticobasal syndrome-Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014;40:51-55.
 30. Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: A comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(4):405-410.
 31. Riley DE, Lang AE, Lewis A, et al. Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology.* 1990;40(8):1203-1212.
 32. Halpern C, McMillan C, Moore P, et al. Calculation impairment in neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci.* 2003;208(1-2):31-38.
 33. Lang AE, Riley DE, Bergeron C. *Cortico-basal ganglionic degeneration, neurodegenerative diseases.* WB Saunders; 1994. p 877-894.
 34. Kumar R, Bergeron C, Pollanen MS. Cortical-basal ganglionic degeneration. In: Jankovic J and Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders.* Lippincott Williams & Wilkins; 1998:297-316.
 35. Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration: Clinical aspects. *Handb Clin Neurol.* 2008;89:509-521.
 36. Litvan I, Lang AE, Armstrong M. CBD diagnostic criteria: Exclusion as important as inclusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023;94(4):328.
 37. Hu WT, Rippon GW, Boeve BF, et al. Alzheimer's disease and corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome. *Mov Disord.* 2009;24:1375-1379.
 38. Sha SJ, Ghosh PM, Lee SE, et al. Predicting amyloid status in corticobasal syndrome using modified clinical criteria, magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7:8.
 39. Ikeuchi T, Imamura T, Kawase Y, et al. Evidence for a common founder and clinical characteristics of Japanese families with the MAPTR406W mutation. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2011;1(1):267-275.
 40. Arai T, Ikeda K, Akiyama H, et al. Identification of aminoterminal cleaved tau fragments that distinguish progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. *Ann Neurol.* 2004;55(1):72-79.
 41. Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, et al. Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol.* 2016;131:267-280.
 42. Shi Y, Zhang W, Yang Y, et al. Structure-based classification of tauopathies. *Nature.* 2021;598:359-363.
 43. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology.* 1996;47(1):1-9.
 44. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853-864.
 45. Ichinose K, Watanabe M, Mizutani S, Tanizawa T, Uchihara T, Fujigasaki H. An autopsy case of corticobasal syndrome with pure diffuse Lewy body disease. *Neurocase.* 2021;27:231-237.
 46. Matsumoto A, Suzuki H, Fukatsu R, Shimizu H, Suzuki Y, Hisanaga K. An autopsy case of frontal lobar degeneration with the appearance of fused in sarcoma inclusions (basophilic inclusion body disease) clinical presenting corticobasal syndrome. *Neuropathology.* 2016;36:77-87.
 47. Yamaguchi S, Kojima H, Ohtake T, Oda M. Dementia of the frontal lobe type with clinicopathological features of corticobasal degeneration except for lack of glial cytoskeletal abnormalities. *Neuropathology.* 1999;19:196-202.
 48. Wenning GK, Litvan I, Granata JJ, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at

- postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64(2):184-189.
49. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*. 2005;128:1996-2005.
50. Whitewell JL, Jack CR Jr, Parisi JE, *et al*. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology*. 2010;75:1879-1887.
51. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, *et al*. Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group: The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord*. 2014;29:1758-1766.
52. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2011;10:785-796.
53. Horie K, Barthélemy NR, Spina S, *et al*. CSF tau microtubule-binding region identifies pathological changes in primary tauopathies. *Nat Med*. 2022;28(12):2547-2554.

異所性骨化を合併しリハビリテーション治療と薬物治療で屋内歩行自立となった重症 COVID-19 の 1 例

Patient with Heterotopic Ossification Post-SARS-CoV-2 Infection Regained Ability to Walk Independently Indoors after Rehabilitation and Drug Therapy : A Case Report

横川ゆき^{*1} 奥田 聡^{*1} 林 悠太^{*2}

Yuki Yokokawa

Satoshi Okuda

Yuta Hayashi

金子真理子^{*3} 饗場郁子^{*1} 犬飼 晃^{*1}

Mariko Kaneko

Ikuko Aiba

Akira Inukai

Abstract

A 31-year-old woman infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) at 33-weeks pregnant was subject to cesarean delivery due to a worsening respiratory condition. On the fourth day of illness, the patient was placed on a ventilator, with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) treatment initiated on the ninth day. Passive range of motion (ROM) training started on the day 33 of illness. She was weaned off ECMO on day 55 of illness and taken off of the ventilator on day 8. The tracheostomy tube was replaced with a speech cannula on day 87 of illness, at which time the patient began to complain of pain during passive ROM training. Plain X-ray photography and computed tomography (CT) showed ossification around the bilateral shoulder and hip joints, as well as on medial thighs, accompanied by an alkaline phosphatase (ALP) value of 942 U/L. She was subsequently diagnosed with heterotopic ossification, after which passive ROM training was changed to protective ROM training, in addition to treatment with indomethacin farnesyl and etidronate disodium. The patient was transferred to our hospital on day 122 of illness for the purpose of continuing rehabilitation. On day 155 of illness, ossification decreased on the medial thighs, according to CT. She was able to walk independently indoors and was discharged home on day 181 of illness. This case demonstrates the importance of checking the ALP levels and palpating the periarticular area in patients infected with SARS-CoV-2 before initiating passive ROM training, as well as being aware of any pain experienced during training. In the case of any abnormalities, assessing the ossification around the joints of extremities by imaging examination is a priority.

2023年4月17日受付, 2023年10月12日受理, 2024年3月18日J-STAGE 早期公開

*1 国立病院機構東名古屋病院脳神経内科 (〒465-8620 愛知県名古屋市名東区梅森坂 5-101)

Department of Neurology, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital

*2 国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科 (〒465-8620 愛知県名古屋市名東区梅森坂 5-101)

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital

*3 国立病院機構東名古屋病院整形外科 (〒465-8620 愛知県名古屋市名東区梅森坂 5-101)

Department of Orthopedic Surgery, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital

【連絡先】 〒465-8620 愛知県名古屋市名東区梅森坂 5-101 国立病院機構東名古屋病院脳神経内科 横川ゆき

E-mail : yokokawa.yuki.na@mail.hosp.go.jp

DOI : 10.2490/jjrmc.23031



Key Words

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) / 異所性骨化 (heterotopic ossification) / アルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase) / 関節可動域 (range of motion) / リハビリテーション (rehabilitation)

はじめに

新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : SARS-CoV-2) は、全世界に拡散し、医療体制、経済活動、社会生活に多大な影響を与え、多くの感染者や死亡者をもたらしている。このような状況において、新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) に伴うさまざまな合併症や後遺症が報告されている。合併症としては急性呼吸窮迫症候群、心筋炎、肺塞栓症、脳梗塞などで、後遺症としては息切れ、記憶障害、味覚障害、嗅覚障害、脱毛、筋力低下、倦怠感、抑うつなどが報告されている¹⁾。また、軽症例では日常生活動作 (activities of daily living : ADL) に障害を残さず軽快する 경우가多いが、酸素投与が必要な中等症例、人工呼吸器装着や体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation : ECMO) 治療が必要な重症例では、身体活動が制限されることで、後遺症として体幹や四肢の筋力低下が生じ、ADL の低下をきたす場合がある。このように ADL が低下した症例では、感染症改善後にさらなるリハビリテーション治療の継続が必要となってくる。今回われわれは、異所性骨化を合併した重症 COVID-19 症例においてリハビリテーション治療と鎮痛剤および骨吸収抑制剤投与による薬物治療により屋内歩行が自立するまでに改善した 1 例を経験したので報告する。

なお、本症例の報告にあたっては、患者本人へ説明を行い書面で同意を得ている。

症例

症例 : 31 歳、女性、専業主婦。

家族歴 : 特記すべきことなし。

既往歴 : 妊娠糖尿病。

前院での経過 : 妊娠 33 週で、SARS-CoV-2 の polymerase chain reaction (PCR) 検査が陽性となり前院に入院した。翌日、呼吸状態が悪化したため、帝王切開で女兒を娩出後、集中治療室 (Intensive Care Unit : ICU) に入室となった。ファビピラビル (アビガン[®])、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (ソル・メドロール[®]) が投与されるも呼吸状態がさらに悪化したため、第 4 病日には挿管され人工呼吸器装着となった。レムデシビル (ベクルリー[®]) が投与されたが効果がなく、第 9 病日には ECMO 治療が開始された。第 32 病日、気管切開術が施行され、第 33 病日から床上での他動的関節可動域 (range of motion : ROM) 訓練が開始となった。第 55 病日に ECMO 治療終了、第 84 病日には人工呼吸器を離脱した。第 87 病日、スピーチ式気管カニューレへ変更された。この頃から、上下肢の他動的 ROM 訓練時に疼痛を訴えるようになった。関節の状態を評価するために X 線検査とコンピュータ断層撮影 (computed tomography : CT) を施行したところ、両側の股関節内側、さらに両側の大腿内側から膝関節にかけて骨化像を認め (図 1-b, c, 図 2-a, b, c)、異所性骨化と診断された。腎結石は認めず、血管壁にも石灰化は認めなかった。さらに胸部 X 線画像では、両側の腋窩に骨化像を認め (図 1-a)、骨シンチグラム (Tc-99 m MDP) では、両側の肩関節周囲、右肘関節、両側の股関節周囲、両側の大腿内側から膝関節内側にかけて集積を認めた (図 1-d)。この時点のアルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase : ALP) は、942 U/L (正常 : 38~113 U/L)

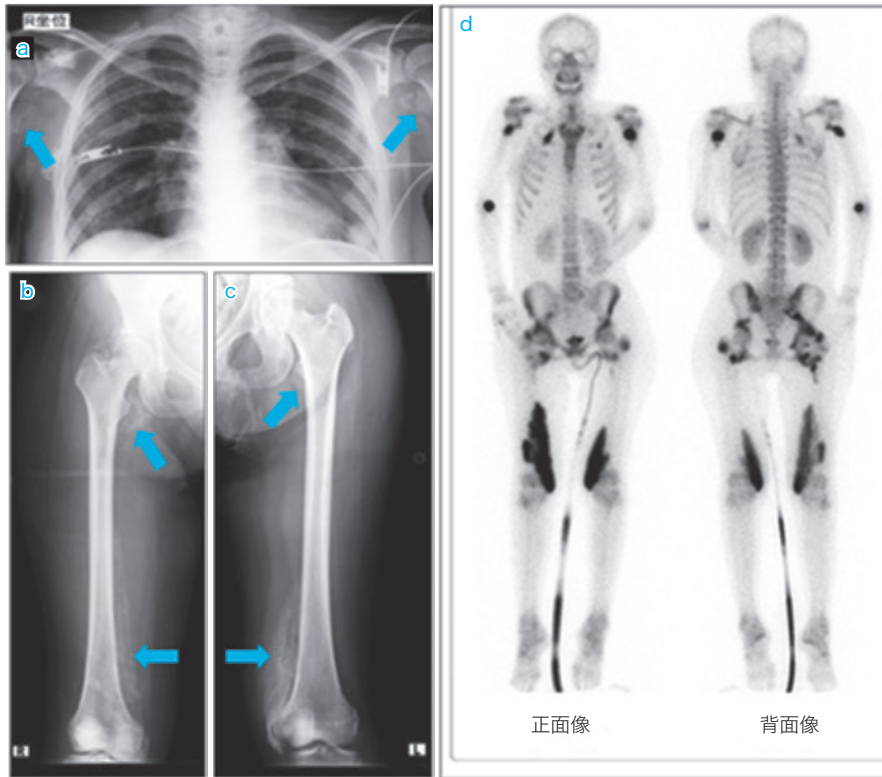


図1 異所性骨化診断時の画像

- a : 胸部 X 線画像.
- b, c : 大腿骨 X 線画像. 両側腋窩, 両側股関節の内側, 両側大腿内側に異所性骨化を認めた (矢印).
- d : 骨シンチグラム (Tc-99 m MDP). 両側肩関節周囲, 右肘関節, 両側股関節周囲, 両側大腿内側から膝関節内側にかけて集積を認めた.

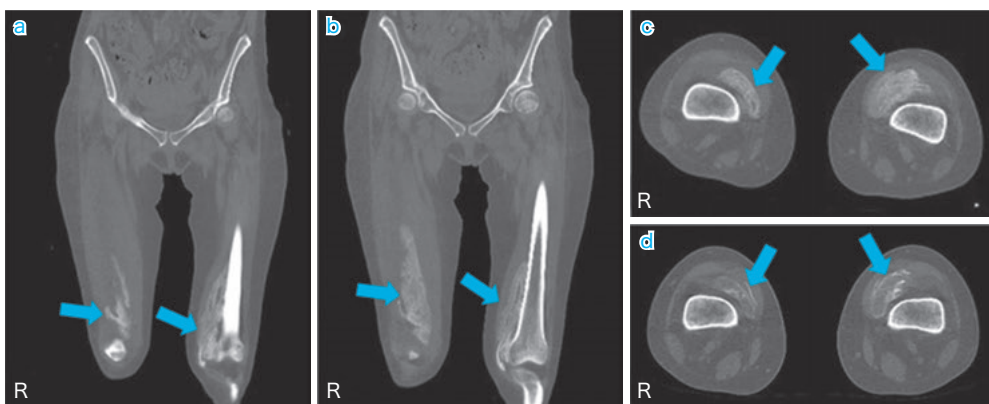


図2 CT 画像

- a, b, c : 異所性骨化診断時の大腿の冠状断像と横断像. 両側大腿内側に骨化を認めた (矢印).
- d : 第 155 病日の大腿の横断像. c と d を比較すると, d では骨化の縮小を認めた (矢印).

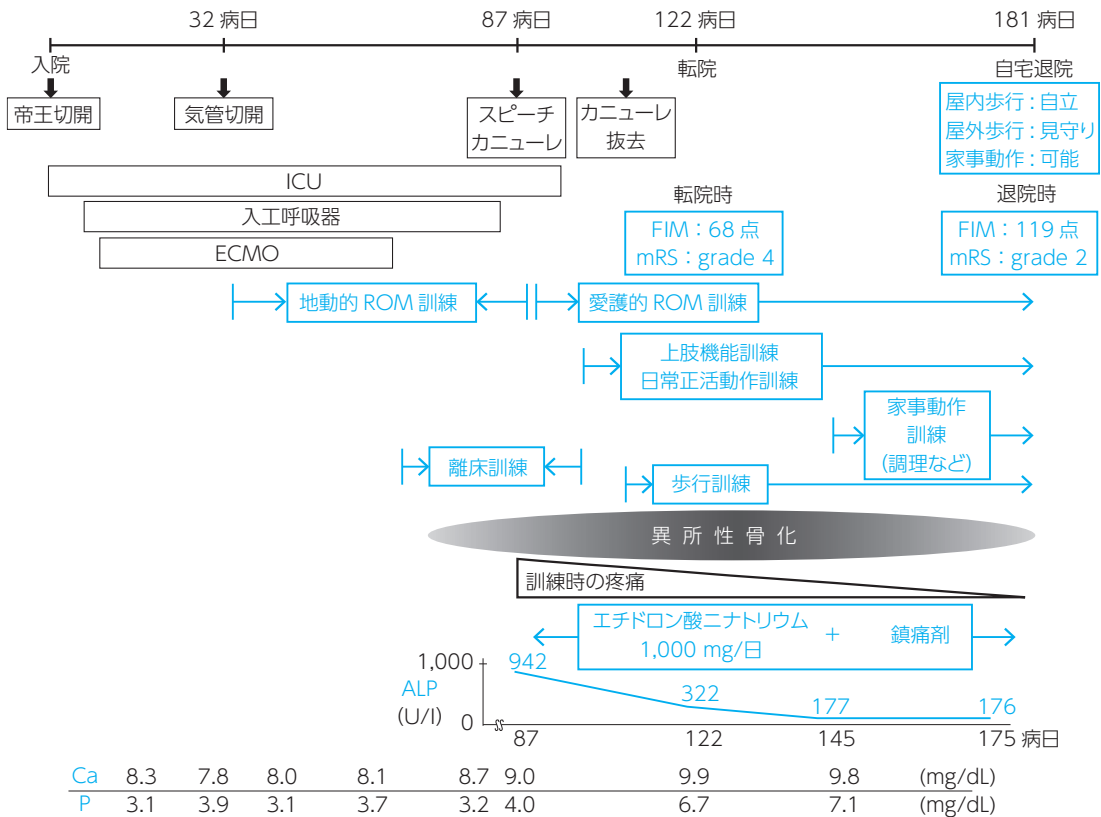


図3 臨床経過とリハビリテーション経過

気管切開術の翌日から、床上で他動的ROM訓練が開始された。第87病日にスピーチカニューレに変更、この頃から他動的ROM訓練時に疼痛を訴えるようになり、精査の結果から異所性骨化の合併が判明した。愛護的ROM訓練へ変更となり、第122病日に転院、歩行訓練や家事動作訓練などを行って第181病日に自宅退院となった。

ICU：intensive care unite, ECMO：extracorporeal membrane oxygenation, FIM：functional independence measure, mRS：modified Rankin scale, ROM：range of motion, ALP：alkaline phosphatase

と高値であった。発症から異所性骨化と診断されるまでのCa値とP値は、いずれも正常値で推移した。インドメタシンファルネシル（インフリー®）400 mg/日とエチドロン酸ナトリウム（ダイドロネル®）1,000 mg/日の投与が開始され、他動的ROM訓練は禁止となり愛護的なROM訓練に変更された。第94病日、ICUから一般床へ転出、第102病日、スピーチ式気管カニューレが抜去となった。第122病日、リハビリテーション継続目的で当院へ転院した。前院での経過のまとめを図3に示す。

転院時の身体所見：身長162 cm、体重62 kg、

Body Mass Index (BMI) 23.6 kg/m²。構音障害なし、嚥下障害なし。起居動作は軽介助で可能、移乗動作は中等度介助で可能であった。Functional Independence Measure (FIM) は68点（運動項目37点、認知項目31点）、modified Rankin Scale (mRS) はgrade 4であった。上下肢の関節周囲に発赤や腫脹は認めなかったが、両大腿内側部に硬結を触知した。肩関節の外転は左右とも100°、肘関節の屈曲は右140°、左100°、伸展は右0°、左0°、股関節の屈曲は右65°、左55°、伸展は右25°、左30°、膝関節の屈曲は右50°、左45°、伸展は左右とも0°であった。徒手筋力テスト (Manual

Muscle Test) は、ROM 制限があるものの上肢は 4 レベル、下肢は 3 レベルで、下肢優位に筋力低下を認めた。前腕支持型歩行器使用で 50 m ほど歩行可能であったが、可動域制限のため踵部接地が不十分で骨盤や体幹の動揺を認めた。

転院時の主な血液検査所見：ALP 322 U/L, AST 16 U/L, ALT 18 U/L, CK 29 U/L, BUN 11 mg/dL, Cr 0.38 mg/dL, Ca 9.9 mg/dL, P 6.7 mg/dL, intact PTH 16 pg/mL。

当院での経過：転院時、精神的に不安定で、将来に対する不安をたびたび訴えられた。転院時の P の高値はエチドロン酸二ナトリウムの副作用によるものと考え、腎機能や副甲状腺機能が正常であることと一定期間の投与であることを考慮して、エチドロン酸二ナトリウムの内服を継続した。愛護的 ROM 訓練、上肢関節の自動運動訓練、起立訓練を行った。歩行訓練は、インソールを使用して 3 cm 補高した状態で行った。訓練中、関節の痛みは自制内で、呼吸困難の訴えはなかった。また、自宅退院に向けてトイレ動作などの ADL 訓練や調理、食器洗い、清掃などの家事動作訓練も行った。転院から約 2 週間後に、起居動作と移乗動作は自立、4 点杖歩行が安定した。第 145 病日の血液検査で、ALP は 177 U/L まで低下していた。この頃、トイレ動作は自立となった。第 155 病日の CT 画像では、両大腿内側で骨化の縮小を認めた (図 2-d)。エチドロン酸二ナトリウムは、前院での服用開始から 90 日間服用して中止とした。中止後 P 値は、速やかに正常化した。膝関節の屈曲は右 90°、左 70°まで改善した。下肢筋力は屈筋群 4、伸筋群 5 レベルにまで改善、屋内歩行は自立、屋外歩行は見守りで可能、立位での簡単な調理や清掃動作も安定して行えるようになったため、第 181 病日に自宅へ退院した。退院時、FIM は 119 点 (運動項目 87 点、認知項目 32 点) で、mRS は grade 2 であった。当院での経過のまとめを図 3 に

示す。

考察

本例は、重症 COVID-19 の治療中に肩関節、肘関節、股関節、膝関節の周囲に異所性骨化を合併した症例である。異所性骨化は、本来、骨組織が存在しない部位に骨が形成される病態で、Meyers ら²⁾は、異所性骨化を合併する疾患として、股関節手術などの関節手術、骨折、中枢神経損傷 (外傷性脳損傷や脊髄損傷など)、熱傷を挙げている。その他の疾患として特に感染症では、重症肺炎³⁾と H1N1 インフルエンザ感染⁴⁾で異所性骨化を合併したとの報告がある。COVID-19 における異所性骨化の合併については、Meyer ら⁵⁾が 4 例 (骨化部位：股関節周囲 3 例、肩関節周囲 1 例)、Aziz ら⁶⁾が 2 例 (骨化部位：2 例とも肩関節周囲) をそれぞれ報告している。また、COVID-19 における異所性骨化の合併頻度については、Stoira ら⁷⁾は、52 例の重症 COVID-19 のうち 10 例 (19.2%) に異所性骨化 (骨化部位：股関節周囲 7 例、肩関節周囲 2 例、肘関節周囲 1 例) を認めたと報告している。これらの報告例および本例から、重症 COVID-19 では異所性骨化を合併する場合があります。注意すべき合併症の 1 つであると考えられる。

異所性骨化の誘因としては、長期臥床、脳損傷や脊髄損傷後の麻痺四肢の組織内の低酸素状態、関節の拘縮、リハビリテーション治療による関節周囲の出血による血腫形成などが考えられている⁸⁾。また、Jono ら⁹⁾は、高 P 血症 (約 6 mg/dL) でヒト平滑筋細胞間に Ca 沈着が認められると述べており、Cozzolino ら¹⁰⁾は、Ca と P の積値が 55 mg²/dL² 以上、特に 70 mg²/dL² 以上で血管の石灰化が促進されると述べている。本例の場合は、異所性骨化と診断される前の Ca 値や P 値は正常に推移しており、Ca 代謝異常や P 代謝異常の関与がない状況下で異所性骨化をきたしたと考える。

COVID-19における異所性骨化合併の既報告では、いずれも人工呼吸器治療を必要とした重症COVID-19であったことが共通しており、異所性骨化の誘因として、Meyerら⁵⁾とStoiraら⁷⁾は、臥床による動作制限と炎症を挙げ、Azizら⁶⁾は、臥床による動作制限と低酸素をそれぞれ挙げている。本例の場合は、これまでの報告例と同様に、人工呼吸器治療に加えECMO治療を必要とした重症COVID-19で、これらの治療によって長期安静臥床を強いられ動作が制限されたこと、さらには肺炎による炎症と低酸素状態を一定期間認めたことが、異所性骨化の誘因になったと考えられる。

異所性骨化の治療については、愛護的なリハビリテーション治療に加え、薬物療法としては鎮痛剤や骨吸収抑制剤投与が有用とされている¹¹⁾。薬物療法のうち鎮痛剤は、骨芽細胞の分化を防ぎ、プロスタグランジン関連の反応を抑制して骨のリモデリングを抑制すると考えられ、骨吸収抑制剤は、類骨の骨化を防ぐことで異所性骨化を防止すると考えられている¹¹⁾。本例では、前院からの鎮痛剤と骨吸収抑制剤の内服を継続しながら、愛護的なROM訓練に加えて歩行訓練、家事動作訓練などが施行された。その結果、ALP値の減少と大腿内側の一部に骨化の縮小を認め、膝関節の屈曲域が改善し、屋内歩行が自立して立位での簡単な家事動作も安定したことで、発症から約6カ月で自宅へ退院することができた。これらの結果から、従来から提唱されている鎮痛剤および骨吸収抑制剤の投与と愛護的なリハビリテーション治療の継続は、本例においても効果的な治療法であったと考える。

重症COVID-19では、本例のように人工呼吸器治療やECMO治療で長期間安静臥床を強いられるため、関節拘縮予防や廃用予防のために感染対策を行いながらの早期のリハビリテーション治療は重要である。特に重症COVID-19患者に他動的ROM訓練を施行する際は、本例や既報告例から、

異所性骨化合併の有無に注意を払う必要があると考える。異所性骨化の合併を診断するためのスクリーニングツールとして、Guoら¹²⁾はALP値が有用で、高値の場合は異所性骨化の合併を疑う必要があると報告している。実際本例では、診断時のALPは942 U/Lと非常に高値であった。ALPは、肝障害や癌の骨転移でも上昇することがあるため注意が必要であるが、リハビリテーション治療施行前のALP値確認は、異所性骨化の合併の有無を推測するうえで簡便にできる重要なチェック項目であると考えられる。また、訓練前に関節周囲の触診を行い硬結触知の有無を確認すること、さらに訓練施行中は、疼痛の有無に注意を払うことも必要である。特に人工呼吸器装着中やECMO治療中の患者では、麻酔薬による鎮静が行われていることが多く、そのために意思表示ができず、床上でのROM訓練時に疼痛の有無確認が困難な場合が多いと思われる。このような場合において、訓練前のALP値の確認と関節周囲の触診は、異所性骨化の合併を診断するうえで特に重要なチェック項目であると考えられる。これらに異常を認めた場合は、必ずX線検査やCTを施行し、上下肢の関節周囲に骨化がないかどうかを確認したうえでリハビリテーション治療を行うべきである。既報告例では、肩関節周囲は股関節周囲に次いで2番目に多く骨化を認める部位であり、ALP値が高値の症例では、胸部X線画像を読影する際は肺野だけではなく⁵⁻⁷⁾肩関節周囲、特に腋窩にも注目して読影することで異所性骨化の早期診断につながる場合があると考えられる。

今後、本例は前院に通院しながら、骨化部の切除希望があれば外科的治療も考慮される予定である。

本論文発表内容に関して申告すべきCOIはなし。

文献

- 1) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療手引き 8.0 版. 2022
- 2) Meyers C, Lisiecki J, Miller S, et al : Heterotopic ossification : a comprehensive review. *JBMR Plus* 2019 ; **3** : e10172
- 3) Clements NC, Camilli AE : Heterotopic ossification complicating critical illness. *Chest* 1993 ; **104** : 1526-1528
- 4) Davis C, Kolovich GP, Scharschmidt TJ : Atraumatic heterotopic ossification in the setting of prolonged intubation because of H1N1 influenza : a case report. *Orthop Surg* 2012 ; **4** : 258-262
- 5) Meyer C, Haustrate MA, Nisolle JF, Deltombe T : Heterotopic ossification in COVID-19 : a series of 4 cases. *Ann Phys Rehabil Med* 2020 ; **63** : 565-567
- 6) Aziz A, Choudhari R, Alexander AJ, Allam E : Heterotopic ossification post COVID-19 : report of two cases. *Radiol Case Rep* 2021 ; **16** : 404-409
- 7) Stoirra E, Elzi L, Puligheddu C, Garibaldi R, Voinea C, Chiesa AF : High prevalence of heterotopic ossification in critically ill patients with severe COVID-19. *Clin Microbiol Infect* 2021 ; **27** : 1049-1050
- 8) 橋本 健, 岡本 弦, 鮫田寛明, 佐久間詳浩 : 脊髄損傷後に生じた両股関節異所性骨化の 1 例. *日本職業・災害医学会会誌* 2010 ; **58** : 155-158
- 9) Jono S, McKee MD, Murry CE, et al : Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000 ; **87** : E10-17
- 10) Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E : Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; **12** : 2511-2516
- 11) Sullivan MP, Torres SJ, Mehta S, Ahn J : Heterotopic ossification after central nervous system trauma. *Bone Joint Res* 2013 ; **2** : 51-57
- 12) Guo Y, Collaco CR, Bruera E : Heterotopic ossification in critical illness and cancer : a report of 2 cases. *Arch Phys Med Rehabil* 2002 ; **83** : 855-859



神経難病患者の転倒予防

～多職種で、楽しく、多面的な対策を～

国立病院機構東名古屋病院

あいば いくこ
饗場 郁子



神経難病患者は運動障害や認知障害など多様な症候を呈し、地域在住高齢者に比べ転倒の頻度は高い。転倒の要因は大きく3つ、すなわち運動障害や認知機能障害などの「身体要因」、段差や照明などの「環境要因」に加え、転倒のきっかけとなった「行動要因」に分かれ、各々の要因も複数ある場合が多い。多くの患者や家族、医療・介護者は「転倒するのは病気のせいだから仕方がない」と深く考えない場合も少なくないが、転倒が生じたら身体・行動・環境要因を振り返ることが、次の転倒を予防する第一歩となる。さらに多くの要因に介入するためには、多職種が多面的に介入することが必要である。

1. 神経難病患者における転倒の特徴と対策

神経難病は疾患ごとに症状の特徴があり、また同じ疾患においても時期による差や個人差が大きいことを念頭におく必要がある。代表的な疾患における転倒の特徴と対策を述べる。

(1) パーキンソン病¹⁾

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、無動、筋強剛、振戦、姿勢保持障害を主徴とし、緩徐に進行する疾患である。PD患者は起立、方向転換、いすに座るなどの動作の際、バランスを崩して転倒する。歩行中、下肢の上りが悪くカーペットの端などにつまづいて転びやすいので、「段差は解消するか、逆に目立たせる」。すくみ足がある場合、狭いスペースはすくみやすいので、「移動スペースをできるだけ広く取る」。物は床に置かず、壁にかける

などの工夫をする。回転角度が大きいとすくみやすいため、「椅子やベッドにはまっすぐ近付かず、側方から弧を描く様に近づく」とよい。「患者の注意力に合わせ、Cue (手がかり) を利用する」のもよい。Cueには視覚、聴覚、触覚などの種類があるが、最もよく用いられるのは視覚 Cue である。5cm 幅の養生テープ (剥がれにくい) を患者の歩幅に合わせて貼るとよい。ベッド周囲だけでなく、トイレなど移動スペースに貼るようにする。

起立性低血圧のある場合は、立ち上がった際ふらついて転倒するリスクがあるため、起立性低血圧に対する対策をとる。臥床している時以外は、「弾性ストッキングを着用する」。「就寝時は少し頭部を高くしておく」と、血圧が下がりにくい。最終的に上記対策を講じても起立性低血圧を防ぐことができない場合には、内服薬を考慮する。

姿勢異常のため、立位だけでなく座位においても姿勢が側方へ傾いている患者は少なくない。肘掛けのない椅子に座ると椅子から転落するため、「椅子は必ず背もたれ、肘掛けのあるタイプを選ぶ」。

両手に荷物をもって歩くなど同時に二つの動作をすること (二重課題) は注意散漫になるため、できるだけ手に物をもって歩行しないようにするか、患者本人の注意機能に合わせた二重課題の訓練を行う。

パーキンソン病患者のための転ばない生活講座という約1時間の動画をYouTubeにアップした。医師のみでなく、看護師、理学療法士、作業療法士、管理栄養士が各々の立場から解説しているの、参考にさせていただければ幸いです (表)。

(2) 進行性核上性麻痺²⁾

初期から姿勢保持障害が著明で、転倒が多く、診断基準にも早期の転倒が含まれている。毎日何度も転ぶ人が約2割で、居間で何かをしようとする時に転びやすい。そばにあるものを取ろうとして車椅子やベッドから転落する。一見無動が高度であっても、突然動き出して転倒する。またバランスを崩した時に上肢で防御する反応が起きないため、顔面や頭部に重篤な外傷を負う。手が伸びそうな物品は目に入らないよう片付けるか、安全に取れる場所にまとめる。外傷が多い場合は、家具の角にクッションテープなどを貼ったり、保護帽をかぶるなど外傷予防に努める。

(3) 脊髄小脳変性症

上肢失調のために、目的とした場所へ上肢を持っていけず、移乗動作の際、柵などを掴み損ねて車椅子などから転落が生じる。歩行は不安定でふらつきやすい。体幹失調のため、立ち上がる、歩き始める、方向を変える際、バランスを崩して転びやすい。ベッドサイドはできるだけ狭くして、手すりは安全につかめる体に近い位置に設置する。また、床に物を置かないようにする。

(4) 多系統萎縮症

小脳症状、パーキンソンニズムに加え、起立性低血圧や排尿障害などの自律神経障害が生じる。過去に

表 東名古屋病院の神経難病患者のための転倒予防公開動画

題	内容	YouTube URL	時間
「神経難病患者さんの転倒予防のコツ伝授」	全編再生	https://youtu.be/ZHQlwyfPcfU	1:06:57
1 神経難病患者さんの転倒予防のコツ伝授！(イントロ)	team1010-4(チーム転倒防止)の紹介と、転倒のメカニズムを解説します	https://youtu.be/ZHQlwyfPcfU	3:57
2 神経難病の特徴と転倒について脳神経内科医からの解説	代表的な神経難病の症状と転倒の特徴をわかりやすく説明します	https://youtu.be/-HZEdiXBBz0	6:50
3 歯科医師からの転倒予防のアドバイス	しっかり噛んで食べることが、転倒予防につながります	https://youtu.be/Z3dMJz5kt_c	1:45
4 転ばないためのポイントについて看護師からのアドバイス	日常生活での具体的な転倒予防のコツを解説します	https://youtu.be/TMJAZLGFq8I	3:42
5 疾患別の転倒の特徴・住居環境の整え方について看護師からのアドバイス	疾患ごとに異なる転倒の特徴を紹介し、住居環境の整え方のコツを紹介します	https://youtu.be/Hi-nh8ZXDF0	4:15
6 誰でもできる！理学療法士が推奨するもう転ばないための転倒予防体操	だれでも、いつでも、自宅でできる転倒予防体操を現役理学療法士がご提案。具体的な運動方法やポイントも解説しています	https://youtu.be/p1HR4lBgOB4	5:34
7 理学療法士が教える日常生活のコツ～転ばないための基本動作～	安全な立ち座り、方向転換、目標物への近づき方、ベッドや車椅子に乗り移る方法を動画で解説します	https://youtu.be/oPgWrfBv8bc	5:03
8 理学療法士が教える日常生活のコツ～転ばないための応用動作～	引き戸や開き戸、冷蔵庫など扉を開けるときに安全な方法を動画でわかりやすく紹介します	https://youtu.be/OrXE5O54ft8	5:56
9 理学療法士が教える日常生活のコツ～転ばないための介助方法～	ベッドや車椅子に乗り移る時、歩行や階段昇降の際、安全な介助方法を説明します	https://youtu.be/eB3MGYM0TOE	7:21
10 理学療法士が教える日常生活のコツ～転んだ時の介助方法～	転んだ時の起き上がり方、介助者が腰を痛めないおこし方を動画で解説します	https://youtu.be/eMEJfBboUh0	4:31
11 理学療法士が教える日常生活のコツ～転倒予防のための環境作り～	転ばないための環境作りを、症状別にわかりやすく動画で解説します	https://youtu.be/fe6klWweYPE	3:55
12 転倒予防と骨粗鬆症治療薬について薬剤師からのアドバイス	転倒を引き起こしやすい薬や骨粗鬆症の治療薬について解説します	https://youtu.be/kWns1pUjVaXg	6:49
13 転倒・骨折予防のための食事～病院管理栄養士からのアドバイス～	転倒予防、転んでも骨折しないための食事を具体的にお伝えします。神経疾患の患者さまだけでなく、リハビリ中の方、骨密度の低い方、最近転びやすくなった方も是非ご覧ください	https://youtu.be/5DIODSd1AaE	8:00
14 神経難病患者さんの転倒予防のコツ伝授(まとめ)	転倒予防に役立つ資料のダウンロード先やおススメ書籍のご案内です	https://youtu.be/71lsgQjnWZs	2:03
パーキンソン病患者さんのための転ばない生活講座	パーキンソン病患者さんの転倒の特徴や具体的な予防方法を、医師、看護師、理学療法士、作業療法士、管理栄養士が実演で解説します	https://youtu.be/ZQ3bWO4klL0&t=319s	1:00:52

転倒したことがある、夜間トイレに行く、頻尿がある、起立性低血圧がある場合、転倒しやすい。起立時に血圧が下がり、ふらついたり失神し、転倒しやすいので、弾性ストッキングを着用する。また、立ち上がった後はすぐに動き出さないよう注意する。

(5) 筋萎縮性側索硬化症

運動神経が選択的に障害され、全身の筋肉が萎縮する疾患である。下肢の筋力低下が進行し、車椅子を使用する状態になると転びやすい。立ち上がる、向きを変える、歩き始めに転倒しやすく、転倒すると軽症ではあるが、ケガをしやすい。移動能力に合わせて、杖・歩行器・車椅子を使用する。足が運びにくくなってきたら、つま先が上がりやすい室内ばきやかかとをつけたスリッパなど履き物を選択する。

2. 転倒予防における各職種役割

(1) 看護師

看護師は転倒の第一発見者であることが多い。ベッドサイドでは、転倒予防のための環境整備を行う。日用品は一つにまとめ、物が落ちないような工夫をする。また滑りにくい靴の着用をすすめる、外傷が多い患者には受傷予防のため、保護帽の着用や、ヒッププロテクターの着用を促す。排泄は転倒の行動要因として最も多いため、患者の排泄パターンを把握し、「トイレは大丈夫？」と早めに声かけを行うなど、行きたくなる前にトイレ誘導すると、あわてて転倒するリスクを減らすことができる。

(2) 理学療法士・作業療法士

基礎的なトレーニングとして、ストレッチ、筋力トレーニング、バランス訓練を行う。また「立ち上がる」「座る」「移乗」など基本的な動作が安全に行えるよう指導する。応用として「歩行」「椅子に近づく」「扉を開ける」などの日常生活動作の練習に加え、ベッドの高さや手すりの設置など環境整備も重要である。実際に患者が生活する場所において、安全に移動できるようアドバイスをを行う。

(3) 薬剤師

転倒危険薬として睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬など、眠気やふらつきにより転

倒するリスクがある薬剤や、血圧が下がったり、血糖が下がるために転倒する可能性のある降圧剤・利尿剤や糖尿病治療薬、また転倒した場合に出血を助長する抗血小板薬・抗凝固薬などについて、患者に説明を行う。

骨折予防のためには骨密度を測定し、骨粗鬆症に該当する場合には骨粗鬆症の治療を考慮する。骨粗鬆症治療薬は財形（内服薬・注射薬）や投与間隔が多様であり、副作用も様々であるため、使用している骨粗鬆症治療薬について、薬剤指導を実施する。

東名古屋病院の転倒・骨折予防手帳には、転倒危険薬と骨粗鬆症治療薬が表で示され、患者が使用している薬を確認できるようになっているので、病院ホームページよりダウンロードしてお使いいただければ幸いである³⁾。

(4) 管理栄養士

管理栄養士は、筋肉量・筋力維持強化と骨量維持・強化を目指した食事指導を行う。筋肉量・筋力維持強化のポイントとなる栄養素はタンパク質とビタミンDである。これらの栄養管理は運動と併用すると効果的であるが、栄養管理をおろそかにした運動は逆効果であるので、まず栄養評価を行い、必要であれば栄養介入を行った上で、運動と併用するようにする。

骨量維持・強化をめざした食事で重要な栄養素はカルシウム、ビタミンD、ビタミンKである。筋肉と骨両者に大切なのはビタミンDである。ビタミンDは魚、特に鮭に多く含まれており、鮭一切れで1日に必要なビタミンDが摂取できるとされている。

(5) 医師

「転倒予防はコメディカルの仕事」と関心を持たない医師が多い。まず、転倒予防に関心を持つことが第一歩である。また、前述したように転倒の要因は身体要因、行動要因、環境要因と多様であり、これらを分析するのは医師の仕事である。また転倒予防チームの中で指揮者として多職種の中心的な役割を果たすことが求められる。患者の病態や見通しをシェアし、ゴール設定や転倒に関する注意すべき点をまとめる。患者に転倒予防対策を伝えるのも医師の役割である。看護師に任せず医師が直接患者に伝える方が理解を得られやすい。

3. 患者・家族参加型の転倒予防⁴⁾

転倒は、患者自身の行動によるため、医療スタッフによる対策のみでは限界がある。患者にも積極的に転倒予防に参加していただくことが必要である。これを「患者・家族参加型転倒予防対策」と呼んでいる。具体的な方法を以下に述べる。

(1) 患者に自分の転倒リスクを知っていただく

患者自身にいかに自分が転びやすいかを知ってもらうために、転倒危険度チェック表をつけてもらう。東名古屋病院で使用していたスタッフ用の転倒アセスメントシートを、患者用に改定したものである。入院時にチェックしてもらい、転倒リスクについて患者・家族に知っていただく。

(2) 患者の気持ちを汲んだ対策を立てる

転倒予防対策を立案する際、患者家族の気持ちを汲んだ内容にする。患者に「転ばないためにあなたはどうしたら良いと思う？」と聞くと、思わぬ対策が提案されることがある。患者自身の自発的な対策は実際に役立つことが多く、何より患者の気持ちを聞くことで、信頼関係につながる。

(3) 患者に転倒リスク・転ばないために どうすればよいかを伝える

患者自身も転倒に注意できるよう、患者・家族用の転倒予防マニュアルを作成した。具体的な転倒予防の方法をポスターや転倒予防川柳の形で注意を促したい場所に掲示している。たとえばトイレでは転倒だけでなく骨折などの外傷もしばしば発生する



写真1 トイレにおける転倒予防啓発ポスター

ため、写真のようなポスター（写真1）を掲示するなど、「注意してほしい人に、注意してほしい場所で、注意してほしいことを伝える」ようにすると効果的である。東名古屋病院では患者家族向けに「転ばない生活講座」を開催し、医師、看護師、理学療法士、作業療法士、管理栄養士で転ばないためにどうすればよいかを実演で伝えている。講座に参加したパーキンソン病患者は参加しなかった患者に比べ、転倒による外傷が有意に少なかった⁵⁾。現在は1年に1回講座を開き、講座のDVDも作成したが有料であったため、2021年にチームでYouTubeに転倒予防のポイントを動画で解説した。無料で視聴していただけるのでぜひ参考にさせていただきたい（表）。

(4) 転倒予防川柳による啓発活動

転倒予防対策を直球ではなく変化球で伝えるため、転倒予防川柳による啓発を行っている。転倒予防川柳を掲示した病棟では転倒が30%減少したが、掲示しなかった病棟では変化なかった。川柳をポスターにして掲示するだけでなく、電子ポスターで切り替える形や、ホームページで今日の一句として紹介し、メールマガジンで配信するなどより多くの方に活用していただけるよう工夫している³⁾（写真2）。

4. 多職種で楽しく取り組むための Tips

(1) 東名古屋病院における 多職種協働転倒・骨折予防

東名古屋病院は2002年より神経疾患患者の転倒

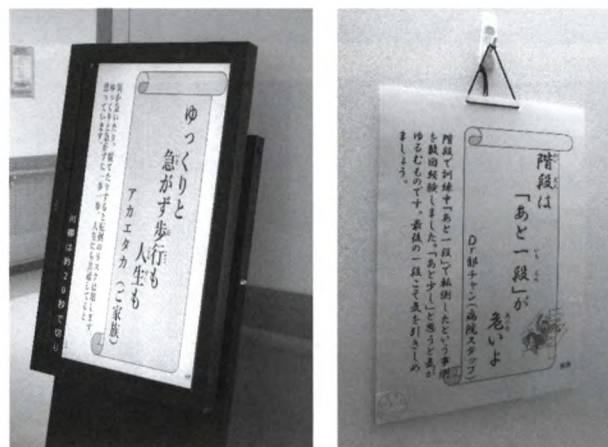


写真2 転倒予防川柳による啓発活動

予防に取り組んでいる。当初は医師と看護師のみでのスタートであったが、理学療法士、作業療法士、管理栄養士、薬剤師等徐々に参加する職種が増え現在に至っている。現場での Question を研究という形で調べ、「研究成果は患者さんに還元する」というコンセプトで、在宅患者に対する転倒防止マニュアルなど直接役立つ資料を作成してきた。

(2) 否定型でなく肯定型へ

転倒予防は「転ばないために動かないで！」など否定型「Don't」で講じられることが少なくない。そうではなく、ポジティブなメッセージで Patient safety を考えることが大切である。たとえば「安全に動ける方法をいっしょに考えましょう」、「早めにトイレに行きましょう」など「Let's」で考えるようにするとよい。

(3) 笑顔の約束プロジェクト

患者さんの気持ちを汲んだ対策を立てるためのツールとして、「笑顔の約束プロジェクト」を実施している。転倒予防のために必要なメッセージ、たとえば「動く時はナースコールを押してほしい」ことを伝える場合、看護師と患者が一緒に、患者の好

きな人や物の写真を使用し、メッセージをつけてベッドサイドに掲示している(写真3)。患者を含め、周囲の皆が笑顔で転倒予防に取り組めるよう「笑顔の約束」プロジェクトと名付けられた。大切なことは、「我々と患者がいっしょに転倒予防について考える時間をシェアする」こと、「患者の気持ちに寄り添う」ことである。

(4) 我々も楽しむ

転倒すると患者は疼痛が生じたり外傷を負い、発見したスタッフは自分を責めるなど、ネガティブなイメージで捉えられがちである。そのためできるだけ我々スタッフも楽しんで取り組むことを心がけている。「転倒予防川柳」や「笑顔の約束プロジェクト」も、患者のみならず我々も楽しめる取り組みとなっている。チームのロゴマークのネーミングや、笑顔の約束プロジェクトも、チームメンバーが提案し、最終的に投票で決定するなど楽しい作業であった。

おわりに

長年転倒予防に取り組んできた成果から、多くの転倒予防対策が得られた。神経疾患患者において転倒を「0」にすることは難しいが、減らせる転倒は多くあり、そのために具体的な転倒予防対策をいかに患者やスタッフに伝えるかが課題である。少しでも多くの方に対策を伝えるため、東名古屋病院ホームページの「チーム 1010-4 の部屋」には多くの資料がアップされている³⁾ので、ダウンロードして役立てていただきたい。また、YouTube の「東名古屋病院」チャンネルには転倒予防動画がアップされているのでぜひ参考にいただければ幸いである(表)。

参考文献

- 1) 饗場郁子. パーキンソン病 (およびパーキンソン症候群). 神経疾患患者の転倒予防マニュアル (饗場郁子, 鮫島直之, 武藤芳照編), 新興医学出版社, p36-40, 2021.
- 2) 饗場郁子. 進行性核上性麻痺. 神経疾患患者の転倒予防マニュアル (饗場郁子, 鮫島直之, 武藤芳照編), 新興医学出版社, p53-8, 2021.
- 3) 東名古屋病院 チーム 1010-4 HP <https://higashinagoya.hosp.go.jp/1010-4.html>
- 4) 饗場郁子. 図説「転倒予防」シリーズ No.1. 患者・家族参加型転倒予防対策. 医療, 69; 38-42, 2015.
- 5) 饗場郁子ほか: 「転ばない生活講座」の転倒・外傷予防効果. 難病と在宅ケア, 17:37-40, 2011.

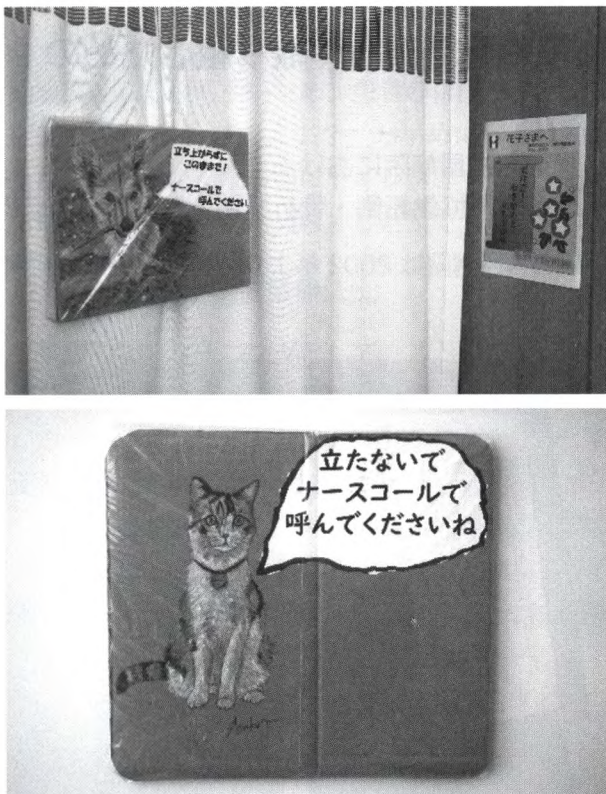


写真3 笑顔の約束プロジェクト



OPEN Factors associated with adverse drug reactions or death in very elderly hospitalized patients with pulmonary tuberculosis

Mitsuaki Yagi^{1,2}, Yuichiro Shindo^{1✉}, Yoshikazu Mutoh³, Masahiro Sano^{1,2}, Toshihiro Sakakibara¹, Hironori Kobayashi¹, Akinobu Matsuura¹, Ryo Emoto⁴, Shigeyuki Matsui⁴, Taku Nakagawa² & Kenji Ogawa²

The aging of patients with tuberculosis and better therapeutic management for them are recent concerns. This study aimed to identify risk factors for adverse drug reactions (ADRs) or death in very elderly patients with pulmonary tuberculosis and to assess the association between the dosage of antituberculosis drugs and outcomes. We conducted a multicenter retrospective study at two hospitals. Hospitalized patients (≥ 80 years old) with pulmonary tuberculosis who were treated with antituberculosis drugs were enrolled. Multivariate analysis was performed to assess factors associated with ADRs or death within 60 days after treatment initiation. In total, 632 patients were included. The primary endpoint occurred in 268 patients (190 ADRs and 78 deaths). A serum albumin level < 2.5 g/dL, respiratory failure, and dependent activities of daily living were independent risk factors for ADRs or death. However, a low dosage (< 8 mg/kg/day) of rifampicin was associated with a lower risk of the primary outcomes. Delayed time to negative sputum culture conversion was not observed in the lower dosage of rifampicin group. Very elderly hospitalized tuberculosis patients with the aforementioned risk factors should be carefully monitored to receive safer treatment. Rifampicin dosage reduction may be considered for very elderly tuberculosis patients to prevent ADRs/death.

Abbreviations

ADL	Activities of daily living
ADRs	Adverse drug reactions
BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
INH	Isoniazid
LTBI	Latent tuberculosis infection
OR	Odds ratio
PD	Pharmacodynamics
PK	Pharmacokinetics
PZA	Pyrazinamide
RIF	Rifampicin
TB	Tuberculosis

Tuberculosis (TB) is one of the three major infectious diseases worldwide¹. In Japan, although the incidence of TB is decreasing yearly, the TB incidence remains moderate in the country, while other industrialized countries have a low incidence^{2,3}. One of the reasons that Japan still has a moderate incidence of TB is population aging². Several countries are facing a similar issue of the aging of patients with TB⁴⁻⁶. The high incidence of tuberculosis after World War II resulted in a higher prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI) in the current very

¹Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan. ²Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital, Nagoya, Japan. ³Department of Infectious Diseases, Tosei General Hospital, Seto, Japan. ⁴Department of Biostatistics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan. ✉email: yshindo@med.nagoya-u.ac.jp

elderly population⁷. Immunosenescence predisposes individuals to reactivation of LTBI^{8,9}, and this may result in an increasing incidence rate of active TB among very elderly individuals. The proportion of very elderly individuals (aged 80 years or older) among those with active TB has steadily risen from 26.6% in 2008 to 41.7% in 2019⁹. Since the mortality rate among very elderly patients with TB is high², the development of effective treatment strategies for this age group is an important challenge.

Polypharmacy related to complex comorbid diseases and age-related physiological deterioration are common among very elderly individuals¹⁰. Therefore, very elderly patients with TB are more likely to experience antituberculosis drug-induced adverse reactions¹¹. Adverse drug reactions (ADRs) to treatment have been suggested as a possible factor that contributes to poor outcomes in elderly individuals¹². In fact, an association between drug-induced liver injury and death has been reported¹³. In this context, treatment guidelines for TB from the United States and Japan state that dosage adjustment should be considered in the elderly population due to concerns about ADRs^{14,15}. We speculate that dosage reduction of antituberculosis drugs is often attempted for those patients in clinical practice. However, evidence on the validity is scarce. Furthermore, which drugs should be reduced and in which patients remain unclear.

Therefore, it is important for physicians to recognize patients at a high risk of adverse events, including death, to provide effective and safer treatment for very elderly patients with TB. The aim of this study was to identify risk factors for the composite outcome (ADRs or death) in those patients and to assess the association between the dosage of antituberculosis drugs and the composite outcome.

Methods

Study design and patient population. We conducted a multicenter retrospective study of very elderly patients (aged 80 years or older) with active TB who were admitted to one of two hospitals with TB wards (Higashinagoya National Hospital and Tosei General Hospital, Japan) between January 1, 2013, and December 31, 2018. Patients with pulmonary TB who were treated with antituberculosis drugs, including isoniazid (INH) and rifampicin (RIF), at the study institutions were eligible. The exclusion criteria were as follows: infection due to strains of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to either INH or RIF, or both; admission for desensitization therapy or other purposes due to an adverse event of antituberculosis drugs; extrapulmonary TB alone; treatment of TB was already started at other hospitals or outpatient clinic before admission; and unsuitability for the study, as determined by the researchers.

The protocol for this study adhered to the Declaration of Helsinki and the Japanese Ethics Guidelines for Epidemiological Studies. This study was approved by the institutional review boards at two hospitals. Informed consent from the participants was waived since this study was based on a retrospective review of their records and images. However, the study information was provided to the eligible patients through the internet, and they were given the opportunity to withdraw from the study.

Data collection and definition of variables. The following data on admission were collected by chart review: demographic information, comorbidities, concomitant medications, functional status, smoking history, and physical, laboratory, and radiological findings. Details of the disease status of TB and antituberculosis treatment were also collected. Polypharmacy was defined as the use of 7 or more medications in addition to antituberculosis drugs¹⁶. Activities of daily living (ADL) were categorized into two groups: independent and dependent (including assisted walking, wheelchair use, and bedridden). Comorbidities included the following: chronic lung diseases, chronic heart diseases, chronic liver diseases, chronic kidney diseases, neurological disorders, active malignancy, and diabetes mellitus. Details of these definitions of comorbidities are shown in the Supplementary Information. The disease status of TB was evaluated by cavitation and the extent of shadows on radiological findings and the sputum smear grade (0, ±, 1+, 2+, and 3+). Extensive disease of TB was defined when the extent of the shadows was beyond one lung.

Endpoint. The primary endpoint of this study was the proportion of patients who reached the composite outcome, including ADRs or death, within 60 days after TB treatment initiation. As secondary endpoints, all-cause deaths and ADRs within 60 days were separately assessed. ADRs were defined as any event that resulted in discontinuation of at least one antituberculosis drug or alteration of the dosage. The likelihood of ADRs associated with antituberculosis drugs was categorized as definite, probable, possible or unlikely, according to a previous study and WHO criteria^{17,18}. We assessed ADRs using the following five criteria: (1) known adverse drug reaction; (2) temporal relationship; (3) adverse reaction disappeared with dosage reduction or discontinuation of the study medication; (4) symptoms could not be explained by any other known condition or predisposition of the patient; and (5) the symptoms reappeared upon rechallenge or laboratory tests showed higher than normal drug levels or metabolic disturbances that explained the symptoms¹⁷. The level of association was classified into four categories: (1) definite, all five criteria were satisfied; (2) probable, the first four criteria were satisfied; (3) possible, the first two criteria were satisfied; and (4) unlikely, relevant information could not be obtained, time relationship between ADRs and drug intake was improbable, or other conditions were considered to be the cause of the symptoms. In this study, events evaluated to be definite, probable, or possible were considered ADRs. Two pulmonologists independently assessed causality (MY and MS for cases at Higashinagoya National Hospital, and MY and MS for those at Tosei General Hospital). In cases in which either of the evaluators made an assessment of “unlikely” and the assessment was discordant between the evaluators, the case was discussed, and a final consensus was reached.

Statistical analysis. All baseline data are presented as categorical variables. The dosage of RIF or INH per body weight per day is presented as the median and interquartile range. A chi-square test or the Mann–Whitney U test was used to compare the two groups.

Multivariate logistic regression was performed to assess factors associated with the composite outcomes of ADRs or death within 60 days after treatment initiation. The 17 candidate variables were determined with reference to previous reports (Supplementary Table S1)^{4,17,19–25}, and we also added the dosages of RIF and INH per body weight. The cutoff values were determined based on previous reports and histograms of the variables^{16,26–28}. A low dosage of RIF or INH was defined by taking into account the lower limits of the dosages recommended by the international guidelines (RIF: 8–12 mg/kg/day; and INH: 4–6 mg/kg/day)²⁸. Regarding sample size calculation, as a rough guideline, we considered that at least 200 events (composite outcomes of ADRs or death) were needed to analyze the risk factors, taking into account approximately 20 candidate variables^{29,30}. Based on our preliminary investigation, the estimated proportion of the occurrence of the composite outcome was approximately 33%. Thus, at least 600 elderly patients with TB were needed for the main analysis. However, considering that the number of candidate variables was relatively large and there was a concern about instability in the effect estimation of multivariate logistic regression analysis, a shrinkage method by L2-penalized logistic regression (ridge regression) was adopted, and odds ratios (ORs) and approximate 95% confidence intervals (CIs) were calculated³¹. With a tenfold cross-validation, we determined the penalty parameter as a minimizer of the mean deviance (minus twice the log-likelihood on the left-out data). The 95% CIs for the ORs were calculated by repeated penalized logistic regressions, including the determination of the penalty parameter, of 1000 bootstrap samples that were randomly drawn with replacement from all patients.

Factors associated with the 60-day all-cause death were also assessed by multivariate logistic regression analysis using the same variables that were used to assess factors associated with the 60-day composite outcomes of ADRs or death. Similarly, factors associated with ADRs within 60 days after treatment initiation of TB assessed by multivariate logistic regression analysis using the above same variables in patients excluding those who died before ADR occurrence. The cumulative incidence of the composite outcomes within 60 days after treatment initiation of TB and negative sputum culture conversion in the no event group were estimated using Kaplan–Meier curves. The log-rank test was performed for comparison of negative sputum culture conversion rates between different groups. Statistical data processing was performed using SPSS Statistics (version 28; IBM, Armonk, NY, USA) and R (ver. 3.6.3; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Patient characteristics. During the study period, 1664 patients with TB were admitted to the two hospitals. Figure 1 presents the patient flow. Of the 1664 patients, 749 (45.0%) were over 80 years old. We excluded 117 patients due to no treatment (49), drug resistance (24), and other reasons that are described in Fig. 1. In total, 632 patients were eligible for this study. The baseline characteristics are shown in Table 1. Among the 632 study patients, 332 (52.5%) had low body mass index (BMI), 150 (23.7%) had polypharmacy, 468 (74.1%) had impaired ADL, and 472 (74.7%) had one or more comorbidities. Dependent ADL, extrapulmonary TB and/or extensive disease, respiratory failure, one or more comorbidities, albumin < 2.5 g/dL, and creatinine clearance < 30 mL/min were more common among patients who had ADRs or died within 60 days than among those who did not. There were no missing values.

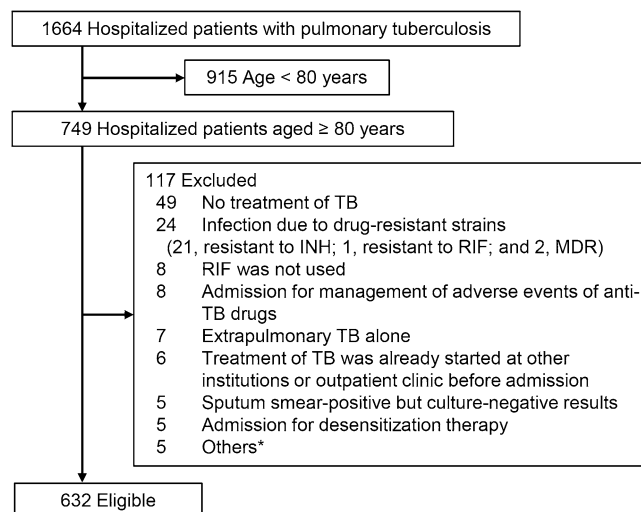


Figure 1. Patient flow. INH = isoniazid; RIF = rifampicin; MDR = multidrug resistance; TB = tuberculosis. *Others include 2, short-term admission to confirm adverse events; 2, clinically diagnosed cases with no bacteriological confirmation of TB; and 1, patient discharged for personal reasons.

Variables	All patients	No event	ADR or death within 60 days	p value
	(n = 632)	(n = 364)	(n = 268)	
Age > 85 years	336 (53.2)	182 (50.0)	154 (57.5)	0.063
Female	251 (39.7)	147 (40.4)	104 (38.8)	0.689
BMI < 18.5 m ² /kg	332 (52.5)	180 (49.5)	152 (56.7)	0.071
Polypharmacy ^a	150 (23.7)	87 (23.9)	63 (23.5)	0.908
Immunosuppressants ^b	25 (4.0)	14 (3.8)	11 (4.1)	0.869
ADL, dependent	468 (74.1)	241 (66.2)	227 (84.7)	<0.001
Smoking history	267 (42.2)	156 (42.9)	111 (41.4)	0.717
Disease status				
Cavitation on chest X-ray	182 (28.8)	100 (27.5)	82 (30.6)	0.391
Extrapulmonary TB and/or extensive disease	267 (42.2)	132 (36.3)	135 (50.4)	<0.001
Sputum smear ≥ 2+	235 (37.2)	129 (35.4)	106 (39.6)	0.290
Respiratory failure	166 (26.3)	65 (17.9)	101 (37.7)	<0.001
Comorbidities				
At least 1 comorbidity	472 (74.7)	256 (70.3)	216 (80.6)	0.003
Chronic lung diseases	132 (20.9)	68 (18.7)	64 (23.9)	0.112
Chronic heart diseases	170 (26.9)	91 (25.0)	79 (29.5)	0.210
Chronic liver diseases	21 (3.3)	12 (3.3)	9 (3.4)	0.966
Chronic renal diseases	76 (12.0)	45 (12.4)	31 (11.6)	0.761
Neurological disorders	216 (34.2)	125 (34.3)	91 (34.0)	0.920
Active malignancy	59 (9.3)	30 (8.2)	29 (10.8)	0.271
Diabetes mellitus	148 (23.4)	84 (23.1)	64 (23.9)	0.814
Autoimmune diseases	32 (5.1)	20 (5.5)	12 (4.5)	0.564
HIV positive	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Laboratory findings				
Albumin < 2.5 g/dL	195 (30.9)	77 (21.2)	118 (44.0)	<0.001
Abnormal AST and/or ALT ^c	160 (25.3)	84 (23.1)	76 (28.4)	0.131
Renal failure (CCr < 30 mL/min)	202 (32.0)	105 (28.8)	97 (36.2)	0.050

Table 1. Baseline characteristics. BMI, body mass index; ADL, activities of daily living; TB, tuberculosis; HIV, human immunodeficiency virus; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CCr, creatinine clearance. Data are presented as numbers (percentages). ^aConcomitant drugs ≥ 7.

^bImmunosuppressive drugs within the previous 30 days and/or corticosteroids in daily doses of at least 10 mg/day of a prednisone equivalent for more than two weeks. ^cAbove the upper limit of normal range before treatment initiation of TB.

Treatment of TB. As shown in Table 2, 89.7% of the study patients were treated with 3-drug therapy including INH and RIF. The percentage of patients treated with pyrazinamide (PZA)-containing regimens was low (7.4%). The dosage of INH per body weight per day between patients with no events and those with ADRs or death within 60 days was similar (median dosage: 5.0 vs. 5.1), and these dosages were recommended by the guidelines¹⁴. On the other hand, the dosage of RIF per body weight per day in both event groups was lower than the recommended dosage in the guidelines¹⁴. However, the dosage was higher among patients with ADRs or death within 60 days than among those without. The median (interquartile range) RIF dosage in patients who received < 8 mg/kg/day RIF was 6.4 (5.8–7.1).

Sixty-day outcomes. Table 3 presents the 60-day outcomes. The primary endpoint, the composite outcome of death or ADRs within 60 days after treatment initiation, occurred in 268 patients (42.4%). Most events (204/268 [76.1%]) occurred within 30 days after initiation of TB treatment (Fig. 2). Of the 268 patients who reached the primary endpoint, 78 had drug discontinuation due to death (before ADR occurrence), and 190 had ADRs (Table 3). The most common ADR was gastrointestinal dysfunction (68 [35.8%] of the 190 patients with ADRs), followed by hepatitis (55/190 [28.9%]) and skin rash (31/190 [16.3%]). Ninety-four patients (14.9%) died from all causes (including ADRs) within 60 days after treatment initiation. TB was considered the cause of death in 68 (72.3%) of them.

Factors associated with the 60-day composite outcome. The findings of multivariate logistic regression analysis for the 60-day composite outcome, including ADRs or death, are shown in Table 4. The following host factors significantly increased the risk of the composite outcome: albumin < 2.5 g/dL (adjusted OR [aOR]: 1.59; 95% CI 1.29–2.29), respiratory failure (aOR: 1.51; 95% CI 1.20–2.11), and dependent ADL (aOR: 1.46; 95% CI 1.18–2.12). Moreover, regarding the types and dosages of TB drugs, a lower dosage of RIF (< 8 mg/kg/day) significantly reduced the risk of the 60-day composite outcome (aOR: 0.80; 95% CI 0.57–0.98).

	All patients	No event	ADR or death within 60 days	p value
	(n = 632)	(n = 364)	(n = 268)	
Antituberculosis drug regimens	632	364	268	
HREZ	40 (6.3)	30 (8.2)	10 (3.7)	
HRLZ	7 (1.1)	4 (1.1)	3 (1.1)	
HRE	441 (69.8)	268 (73.6)	173 (64.6)	
HRL	126 (19.9)	55 (15.1)	71 (26.5)	
HR	18 (2.8)	7 (1.9)	11 (4.1)	
Dose of rifampicin and isoniazid				
Isoniazid dose/BW, mg/kg/day	5.1 (4.5–5.7)	5.0 (4.5–5.7)	5.1 (4.5–5.7)	0.673
Isoniazid < 4 mg/kg/day	51 (8.1) ^a	35 (9.6) ^a	16 (6.0) ^a	0.096
Rifampicin dose/BW, mg/kg/day	7.1 (6.1–8.6)	7.0 (6.0–8.4)	7.5 (6.4–9.0)	0.001
Rifampicin < 8 mg/kg/day	416 (65.8) ^b	255 (70.1) ^b	161 (60.1) ^b	0.009

Table 2. Antituberculosis drug regimens and dosages. HREZ, isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide; HRLZ, isoniazid, rifampicin, levofloxacin, pyrazinamide; HRE, isoniazid, rifampicin, ethambutol; HRL, isoniazid, rifampicin, levofloxacin; HR, isoniazid, rifampicin; ADR, adverse drug reactions; BW, body weight. Data are presented as the number (percent) or median (interquartile range). ^aMedian (interquartile range) values of INH dosage in all patients, those with no event, and those with ADR or death within 60 days were 3.7 (3.5–3.9), 3.6 (3.4–3.8), and 3.7 (3.6–3.9), respectively. ^bMedian (interquartile range) values of RIF dosage in all patients, those with no event, and those with ADR or death within 60 days were 6.4 (5.8–7.1), 6.4 (5.8–7.0), and 6.5 (5.9–7.1), respectively.

Outcomes	All patients
	(n = 632)
60-day composite outcome	268 (42.4)
Death from any cause (as events before adverse drug reaction occurrence)	78 (12.3)
TB-related death	58 (9.2)
Non-TB-related death ^a	20 (3.2)
Adverse drug reactions	190 (30.1)
Gastrointestinal dysfunction ^b	68 (10.8)
Hepatitis	55 (8.7)
Rash	31 (4.9)
Fever	11 (1.7)
Acute kidney injury	7 (1.1)
Thrombocytopenia	5 (0.8)
Pneumonia	3 (0.5)
Visual disturbance	3 (0.5)
CNS disorder	2 (0.3)
Peripheral neuropathy	2 (0.3)
Others ^c	3 (0.5)
All-cause death within 60 days ^d	94 (14.9)
TB-related	68 (10.8)
Non-TB-related	26 (4.1)

Table 3. Sixty-day outcomes. Data are presented as number (percent). TB, tuberculosis; CNS, central nervous system. ^a5, pneumonia; 4, heart failure; 2, lung cancer; 2, multiple organ failure; 2, senility; 1, interstitial pneumonia; 1, colorectal cancer; 1, acute myocardial infarction; 1, pancreatitis; and 1, multiple myeloma. ^b40, anorexia; 18, gastrointestinal upset; 8, vomiting; and 2, nausea. ^cOthers were 1, hyponatremia; 1, leukopenia; and 1, eosinophilia. ^dPatients had adverse drug reactions that occurred before death were included.

Subanalyses of factors associated with each outcome: death and ADRs within 60 days after TB treatment initiation. Factors associated with 60-day all-cause mortality were also analyzed, and the findings are shown in Supplementary Table S2. The host factors and disease statuses that significantly increased the risk of 60-day death were as follows: albumin < 2.5 g/dL (aOR: 3.01; 95% CI 2.14–5.75), respiratory failure (aOR: 2.11; 95% CI 1.40–3.62), dependent ADL (aOR: 1.98; 95% CI 1.41–4.52), active malignancy (aOR: 1.93; 95% CI 1.10–3.72), extrapulmonary TB and/or extensive disease (aOR: 1.80; 95% CI 1.34–2.96), BMI < 18.5 kg/m² (aOR:

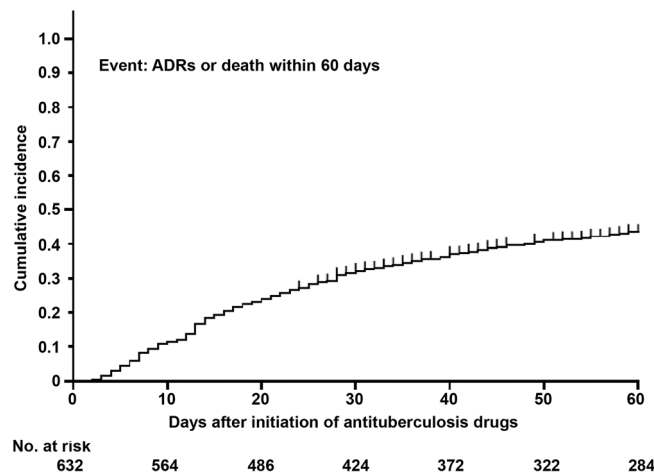


Figure 2. The estimate of the cumulative incidence of adverse drug reactions or death within 60 days. Vertical lines indicate censored cases that involved patients who survived and were discharged. ADR = adverse drug reaction.

1.52; 95% CI 1.08–2.55), and renal failure (aOR: 1.44; 95% CI 1.01–2.55). A lower dosage of RIF significantly reduced the risk of 60-day mortality (aOR 0.69; 95% CI 0.43–0.97).

Furthermore, factors associated with ADRs within 60 days after treatment initiation of TB were analyzed in 554 patients, excluding 78 of 632 eligible patients who died before ADR occurrence (Supplementary Table S3). Significant risk factors of ADRs included dependent ADL (aOR: 1.15; 95% CI 1.03–1.78) and albumin < 2.5 g/dL (aOR: 1.14; 95% CI 1.01–1.79).

Time to negative sputum culture conversion in the no event group. Supplementary Fig. S1 shows Kaplan–Meier curves that estimate the cumulative incidence of negative sputum culture conversion in patients who had no event (patients without adverse drug reactions who were alive within 60 days). The time to negative sputum culture conversion tended to be shorter in patients who received a lower dosage of RIF (< 8 mg/kg/day) than in those who received \geq 8 mg/kg/day RIF (log-rank, $p = 0.09$). No readmissions and no relapses due to drug resistance were observed in either patient group during the observation period.

Discussion

We identified factors that were significantly associated with ADRs or death within 60 days after the initiation of TB treatment in 632 hospitalized patients with pulmonary TB who were 80 years or older. One of the strengths of this study is that the factors were assessed using a large cohort of very elderly patients with TB from multiple institutions. In this study, hypoalbuminemia, respiratory failure, and dependent ADL significantly increased the risk of ADRs or death. However, a low dosage of RIF (< 8 mg/kg/day) decreased the risk of ADRs or death. In addition, a delayed time to negative sputum culture conversion was not observed for patients who received a low dosage of RIF.

In this study, the proportion of patients who died within 60 days was 14.9%, and the proportion of those with ADRs was 30.1%. Previous studies in the same age group reported that the proportions of patients with ADRs were between 21.4 and 30.0%^{11,13,32,33}. A previous study of a Japanese cohort reported that the 60-day mortality was 19.7%¹¹. Thus, the rates of ADRs and mortality in previous studies were similar to the findings of this study. These results imply that the therapeutic situation in this study might not deviate from that in other previous studies, although there seemed to be some regional differences in drug regimens^{11,13,32,33}. Regarding treatment strategy in Japan, PZA had not been recommended for patients who were 80 years or older until 2018¹⁵. Levofloxacin was substituted for ethambutol for elderly patients who were bedridden because of the difficulty of ophthalmologic assessment. These situations reflected actual prescribed regimens in Table 2.

There are many patterns of ADRs including mild to severe events. In this study, ADRs were defined as any event that resulted in discontinuation of at least one antituberculosis drug or alteration of the dosage. In other words, defined ADRs meant higher grade of ones, not mild. We used the composite outcome of ADRs or death as the primary endpoint. Many risk factors for death and ADRs in patients with TB overlap (Supplementary Table S1). We need to take into account that ADRs tend to occur in patients at risk of death. However, when assessing the two endpoints (ADRs and death) separately, patients who died early (before ADR occurrence) were assigned to the no ADRs group, which was problematic. Thus, separate assessment of the factors associated with death and ADRs may fail to identify patients at a high risk of ADRs who need effective and safer treatment, including modification of the antituberculosis drug dosage. Furthermore, in clinical practice, very elderly patients with TB who are likely to die are often in a debilitated condition at the time of TB diagnosis. They may require drug dosage adjustment and monitoring as they are at a high risk for ADRs. Moreover, an excessive dosage of a drug may increase ADRs, whereas an insufficient dosage may decrease effectiveness of the treatment and increase mortality³⁴. Therefore, to identify very elderly patients with TB who need more effective and safer treatment,

Variables	ADRs or death		Univariate analysis	Multivariate analysis
	Yes	No	OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Age > 85 years				
No (n = 296)	114	182	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 336)	154	182	1.35 (0.98–1.86)	1.19 (0.97–1.59)
Female				
No (n = 381)	164	217	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 251)	104	147	0.94 (0.68–1.29)	0.86 (0.61–1.04)
BMI < 18.5 kg/m ²				
No (n = 300)	116	184	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 332)	152	180	1.34 (0.98–1.84)	0.99 (0.74–1.20)
Polypharmacy ^a				
No (n = 482)	205	277	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 150)	63	87	0.98 (0.68–1.42)	1.05 (0.80–1.43)
ADL, dependent				
No (n = 164)	41	123	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 468)	227	241	2.83 (1.90–4.20)	1.46 (1.18–2.12)
Smoking history				
No (n = 365)	157	208	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 267)	111	156	0.94 (0.69–1.30)	1.04 (0.83–1.35)
Extrapulmonary TB and/or extensive disease				
No (n = 365)	133	232	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 267)	135	132	1.78 (1.29–2.46)	1.22 (0.98–1.59)
Sputum smear ≥ 2+				
No (n = 397)	162	235	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 235)	106	129	1.19 (0.86–1.65)	1.03 (0.80–1.30)
Respiratory failure				
No (n = 466)	167	299	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 166)	101	65	2.78 (1.93–4.01)	1.51 (1.20–2.11)
Chronic lung diseases				
No (n = 500)	204	296	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 132)	64	68	1.37 (0.93–2.01)	1.19 (0.92–1.69)
Chronic heart diseases				
No (n = 462)	189	273	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 170)	79	91	1.25 (0.88–1.79)	1.10 (0.83–1.42)
Active malignancy				
No (n = 573)	239	334	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 59)	29	30	1.35 (0.79–2.31)	1.18 (0.81–1.79)
Diabetes mellitus				
No (n = 484)	204	280	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 148)	64	84	1.05 (0.72–1.52)	1.02 (0.77–1.32)
Albumin < 2.5 g/dL				
No (n = 437)	150	287	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 195)	118	77	2.93 (2.07–4.16)	1.59 (1.29–2.29)
Abnormal baseline AST and/or ALT				
No (n = 472)	192	280	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 160)	76	84	1.32 (0.92–1.89)	1.02 (0.76–1.32)
Renal failure (CCr < 30 mL/min)				
No (n = 430)	171	259	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 202)	97	105	1.40 (1.00–1.96)	1.16 (0.91–1.55)
RIF < 8 mg/kg/day				
No (n = 216)	107	109	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 416)	161	255	0.64 (0.46–0.90)	0.80 (0.57–0.98)
INH < 4 mg/kg/day				
No (n = 581)	252	329	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 51)	16	35	0.60 (0.32–1.10)	0.72 (0.37–1.05)
PZA use				
Continued				

Variables	ADRs or death		Univariate analysis	Multivariate analysis
	Yes	No	OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
No (n = 585)	255	330	1 (ref)	1 (ref)
Yes (n = 47)	13	34	0.50 (0.26–0.96)	0.88 (0.54–1.43)

Table 4. Multivariate analysis of risk factors for adverse drug reactions or death within 60 days. OR, odds ratio; CI, confidence interval; ref, reference; BMI, body mass index; ADL, activities of daily living; ALB, albumin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CCr, creatinine clearance; RIF, rifampicin; INH, isoniazid; PZA, pyrazinamide. ^aConcomitant drugs ≥ 7 .

we considered that combining two endpoints, ADRs and death, was a better method. Thus, we assessed factors associated with the composite endpoint rather than separately assessing ADRs and death.

The possible explanations for the association between the factors identified in this study and ADRs and death are as follows. It has been reported that hypoalbuminemia increases free drug concentrations and ADRs³⁵. In fact, previous studies revealed that hypoalbuminemia was a risk factor for ADRs²⁰. Moreover, hypoalbuminemia reflects poor nutritional status, and poor nutrition is associated with mortality risk^{6,20}. Regarding the relationship between the decline in ADL and ADRs, a previous study by Lim et al. indicated that a decline in ADL caused a decline in gastrointestinal function, which resulted in anorexia as an ADR³⁶. Moreover, previous studies reported that decreased ADL was a risk factor for drug-induced liver injury²³ and that frailty was a risk factor for ADRs³⁷. In addition, previous studies have demonstrated that a decline in ADL was associated with mortality risk^{22,37}. Thus, the findings of this study were consistent with those of previous studies. Respiratory failure was thought to reflect the severity of TB and has been reported to be a risk factor for death in previous reports^{19,22}. Indeed, respiratory failure was an independent risk factor for 60-day all-cause death in our study (Supplementary Table S2).

In this study, a low dosage of RIF was associated with a decreased risk for ADRs or death. On the other hand, a low dosage of INH did not significantly decrease the risk of ADRs or death. There is a concern that dosage reduction of RIF will lead to delayed negative sputum culture conversion³⁸. However, a low dosage of RIF was not found to be associated with delayed negative sputum culture conversion. Current guidelines for TB treatment state that dosage adjustment for elderly patients may be necessary^{14,15}. The findings of this study suggest that dosage adjustment of RIF is necessary in very elderly TB patients, particularly those with the aforementioned risk factors for ADRs or death. To the best of our knowledge, there are no data on what degree of reduction in the dosage of RIF is acceptable. The median dosage of RIF in patients who received < 8 mg/kg/day RIF was 6.5 mg/kg/day in this study. This may be helpful for planning future clinical trials. Verification of this dosage is also required along with an analysis of pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD). The PK/PD of RIF is concentration-dependent^{39,40}, as well as that of INH⁴¹. A previous study reported that the early bactericidal activity of RIF increased with the increasing of the dosage of RIF⁴⁰. Thus, further investigations, including prospective interventional studies, are needed to achieve effective and safer treatment for TB, including dosage modification of TB drugs such as RIF.

This study has several limitations. First, this study was performed in a retrospective manner, and thus, potential bias could not be eliminated. Prospective studies are needed to validate the risk factors for ADRs or death within 60 days after the initiation of TB treatment that were identified in our study. Second, the usefulness of RIF dosage reduction needs to be confirmed in prospective comparative studies with a control group. In this study, RIF dosage had already been reduced in many cases at the discretion of each physician. One of the possible reasons was that physicians who had many experiences for very elderly TB patients have known by experience that reduction of RIF with taking into account their general condition led to reduce ADRs and did not affect the therapeutic efficacy. However, we recognize that a limitation of this study was that we could not assess clear reasons why RIF dosage was reduced. Therefore, when performing the future prospective comparative studies, we should adopt the clear objective criteria of the drug dosage reduction in which liver conditions as well as of interference of RIF with other drugs are considered. Finally, the patients enrolled in this study were all from Japan. Previous reports revealed that Asian race was a risk factor for ADRs to antituberculosis drugs and that racial differences in N-acetyltransferase 2 gene polymorphisms were related to INH metabolism^{42,43}. Therefore, the findings of this study should be validated in patients of different races.

Conclusions

In conclusion, we identified independent factors associated with the composite endpoint, which was ADRs and death within 60 days after treatment initiation of TB. Patients with dependent ADL, respiratory failure, and hypoalbuminemia on admission are at high risk for ADRs to antituberculosis drugs or death. Physicians should carefully monitor these patients to provide safer treatment for TB. Furthermore, dosage reduction of RIF should be considered in the treatment of very elderly hospitalized patients with pulmonary TB.

Data availability

The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References

- Bloom, B. R. *et al.* In *Major Infectious Diseases*. 3rd ed. (eds Holmes, K. K. *et al.*) (The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank., 2017).
- The Research Institute of Tuberculosis, Japanese Anti-Tuberculosis Association. *Tuberculosis in Japan: Annual Report 2020*, https://jata.or.jp/english/dl/pdf/TB_in_Japan_2020.pdf (2021).
- World Health Organization. *Global tuberculosis report 2021*, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> (2021).
- Yew, W. W., Yoshiyama, T., Leung, C. C. & Chan, D. P. Epidemiological, clinical and mechanistic perspectives of tuberculosis in older people. *Respirology* **23**, 567–575. <https://doi.org/10.1111/resp.13303> (2018).
- Byng-Maddick, R. & Noursadeghi, M. Does tuberculosis threaten our ageing populations?. *BMC Infect. Dis.* **16**, 119. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1451-0> (2016).
- Schaaf, H. S., Collins, A., Bekker, A. & Davies, P. D. Tuberculosis at extremes of age. *Respirology* **15**, 747–763. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01784.x> (2010).
- Mori, T. & Leung, C. C. Tuberculosis in the global aging population. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **24**, 751–768. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.04.011> (2010).
- Simon, A. K., Hollander, G. A. & McMichael, A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* **282**, 20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085> (2015).
- The Research Institute of Tuberculosis, Japanese Anti-Tuberculosis Association. Annual Reports. Childhood tb/ Elderly. **2021** (2021). <https://jata-ekigaku.jp/english/annual-rreports>.
- Ginsberg, G., Hattis, D., Russ, A. & Sonawane, B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. *Environ. Health Perspect.* **113**, 1243–1249. <https://doi.org/10.1289/ehp.7568> (2005).
- Hase, I. *et al.* Pulmonary tuberculosis in older adults: Increased mortality related to tuberculosis within two months of treatment initiation. *Drugs Aging* <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00880-4> (2021).
- Davies, P. D. TB in the elderly in industrialised countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **11**, 1157–1159 (2007).
- Lin, H. S. *et al.* The clinical outcomes of oldest old patients with tuberculosis treated by regimens containing rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide. *Clin. Interv. Aging* **11**, 299–306. <https://doi.org/10.2147/CIA.S95411> (2016).
- Nahid, P. *et al.* Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* **63**, e147–e195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376> (2016).
- Japanese Society for Tuberculosis. *Guide for Tuberculosis (in Japanese)*. (Nankodo, 2018).
- Kojima, T. *et al.* Risk factors for adverse drug reactions in older inpatients of geriatric wards at admission: Multicenter study. *Geriatr. Gerontol. Int.* **20**, 144–149. <https://doi.org/10.1111/ggi.13844> (2020).
- Marra, F. *et al.* Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **11**, 868–875 (2007).
- The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment*, <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment> (2013).
- Rao, V. K., Iademarco, E. P., Fraser, V. J. & Kollef, M. H. The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. *Chest* **114**, 1244–1252. <https://doi.org/10.1378/chest.114.5.1244> (1998).
- Sharma, S. K., Balamurugan, A., Saha, P. K., Pandey, R. M. & Mehra, N. K. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **166**, 916–919. <https://doi.org/10.1164/rccm.2108091> (2002).
- Onder, G. *et al.* Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: The GerontoNet ADR risk score. *Arch. Intern. Med.* **170**, 1142–1148. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.153> (2010).
- Horita, N. *et al.* Development and validation of a tuberculosis prognostic score for smear-positive in-patients in Japan. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **17**, 54–60. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0476> (2013).
- Horita, N. *et al.* Decreased activities of daily living is a strong risk factor for liver injury by anti-tuberculosis drugs. *Respirology* **18**, 474–479. <https://doi.org/10.1111/resp.12008> (2013).
- Yen, Y. F. *et al.* Determinants of mortality in elderly patients with tuberculosis: A population-based follow-up study. *Epidemiol. Infect.* **145**, 1374–1381. <https://doi.org/10.1017/S0950268817000152> (2017).
- Chiang, C. Y. *et al.* Tuberculosis outcomes in Taipei: Factors associated with treatment interruption for 2 months and death. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **13**, 105–111 (2009).
- Dobner, J. & Kaser, S. Body mass index and the risk of infection—From underweight to obesity. *Clin. Microbiol. Infect.* **24**, 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.013> (2018).
- Akirov, A., Masri-Iraqi, H., Atamna, A. & Shimon, I. Low albumin levels are associated with mortality risk in hospitalized patients. *Am. J. Med.* **130**, 1465.e1411–1465.e1419. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.07.020> (2017).
- Blomberg, B., Spinaci, S., Fourie, B. & Laing, R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull. World Health Organ.* **79**, 61–68 (2001).
- Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R. & Feinstein, A. R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J. Clin. Epidemiol.* **49**, 1373–1379. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3) (1996).
- Concato, J., Peduzzi, P., Holford, T. R. & Feinstein, A. R. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis. I. Background, goals, and general strategy. *J. Clin. Epidemiol.* **48**, 1495–1501. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00510-2](https://doi.org/10.1016/0895-4356(95)00510-2) (1995).
- Friedman, J., Hastie, T. & Tibshirani, R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J. Stat. Softw.* **33**, 1–22 (2010).
- Gardner-Toren, K. *et al.* Tuberculosis in older adults: Seattle and King County, Washington. *Clin. Infect. Dis.* **70**, 1202–1207. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz306> (2020).
- Di Gennaro, F. *et al.* Active pulmonary tuberculosis in elderly patients: A 2016–2019 retrospective analysis from an Italian Referral Hospital. *Antibiotics* **9**, 489. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080489> (2020).
- Kimerling, M. E. *et al.* Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients. *Chest* **113**, 1178–1183. <https://doi.org/10.1378/chest.113.5.1178> (1998).
- Corsonello, A., Pedone, C. & Incalzi, R. A. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr. Med. Chem.* **17**, 571–584. <https://doi.org/10.2174/092986710790416326> (2010).
- Lim, J. *et al.* Higher frailty burden in older adults with chronic constipation. *BMC Gastroenterol.* **21**, 137. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01684-x> (2021).
- von Renteln-Kruse, W., Thiesemann, N., Thiesemann, R. & Meier-Baumgartner, H. P. Does frailty predispose to adverse drug reactions in older patients?. *Age Ageing* **29**, 461–462. <https://doi.org/10.1093/ageing/29.5.461b> (2000).

38. Long, M. W., Snider, D. E. Jr. & Farer, L. S. U. S. Public Health Service Cooperative trial of three rifampin-isoniazid regimens in treatment of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* **119**, 879–894. <https://doi.org/10.1164/arrd.1979.119.6.879> (1979).
39. Jayaram, R. *et al.* Pharmacokinetics-pharmacodynamics of rifampin in an aerosol infection model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 2118–2124. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.7.2118-2124.2003> (2003).
40. Sirgel, F. A. *et al.* The early bactericidal activities of rifampin and rifapentine in pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **172**, 128–135. <https://doi.org/10.1164/rccm.200411-1557OC> (2005).
41. Jayaram, R. *et al.* Isoniazid pharmacokinetics-pharmacodynamics in an aerosol infection model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 2951–2957. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.8.2951-2957.2004> (2004).
42. Yee, D. *et al.* Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **167**, 1472–1477. <https://doi.org/10.1164/rccm.200206-626OC> (2003).
43. Sabbagh, A., Darlu, P., Crouau-Roy, B. & Poloni, E. S. Arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) genetic diversity and traditional subsistence: A worldwide population survey. *PLoS ONE* **6**, e18507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018507> (2011).

Acknowledgements

We thank Drs. Yasushi Murakami, Kenta Sato and Nancy Thabet for their comments on the manuscript.

Author contributions

Study concept and design: M.Y., Y.S., T.N., and K.O. Acquisition of data: M.Y., Y.M., and M.S. Cleaning up the data: M.Y., A.M., and Y.S. Writing the statistical analysis plan: M.Y., Y.S., R.E., and S.M. Analysis and interpretation of data: M.Y., Y.S., Y.M., M.S., T.S., H.K., A.M., R.E., S.M., T.N., and K.O. Drafting of the manuscript: M.Y. and Y.S. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: M.Y., Y.S., Y.M., M.S., T.S., H.K., A.M., R.E., S.M., T.N., and K.O. Statistical analysis: M.Y., Y.S., R.E., and S.M. Study supervision: T.N. and K.O. Final approval: all authors.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33967-6>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to Y.S.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



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

© The Author(s) 2023

Development of a rapid detection method for the macrolide resistance gene in *Mycobacterium avium* using the amplification refractory mutation system–loop-mediated isothermal amplification method

Takayuki Inagaki,^{1,2} Shoki Asahi,³ Kenji Ogawa,⁴ Taku Nakagawa,⁴ Teruko Ohkura,⁵ Yukari Osada,⁵ Toshiaki Nikai,⁶ Kiyofumi Yamada,⁷ Tetsuya Yagi,⁸ Kei-ichi Uchiya⁶

AUTHOR AFFILIATIONS See affiliation list on p. 10.

ABSTRACT Macrolide antibiotics such as clarithromycin (CLR) and azithromycin are the key drugs used in multidrug therapy for *Mycobacterium avium* complex (MAC) diseases. For these antibacterial drugs, drug susceptibility has been correlated with clinical response in MAC diseases. We have previously demonstrated the correlation between drug susceptibility and mutations in the 23S rRNA gene, which confers resistance to macrolides. Herein, we developed a rapid detection method using the amplification refractory mutation system (ARMS)–loop-mediated isothermal amplification (LAMP) technique to identify mutations in the 23S rRNA gene of *M. avium*. We examined the applicability of the ARMS–LAMP method to genomic DNA extracted from six genotypes of *M. avium* clinical isolates. The *M. avium* isolates were classified into 21 CLR-resistant and 9 CLR-susceptible strains based on the results of drug susceptibility tests; the 23S rRNA genes of these strains were sequenced and analyzed using the ARMS–LAMP method. Sequence analysis revealed that the 9 CLR-sensitive strains were wild-type strains, whereas the 21 CLR-resistant strains comprised 20 mutant-type strains and one wild-type strain. Using ARMS–LAMP, no amplification from genomic DNAs of the 10 wild-type strains was observed using the mutant-type mismatch primer sets (MTPSSs); however, amplification from the 20 mutant-type strain DNAs was observed using the MTPSSs. The rapid detection method developed by us integrates ARMS–LAMP with a real-time turbidimeter, which can help determine drug resistance in a few hours. In conclusion, ARMS–LAMP might be a new clinically beneficial technology for rapid detection of mutations.

IMPORTANCE Multidrug therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease is centered on the macrolide antibiotics clarithromycin and azithromycin, and resistance to macrolides is an important prognosticator for clinical aggravation. Therefore, it is important to develop a quick and easy method for detecting resistance to macrolides. Drug resistance is known to be correlated with mutations in macrolide resistance genes. We developed a rapid detection method using amplification refractory mutation system (ARMS)–loop-mediated isothermal amplification (LAMP) to identify a mutation in the 23S rRNA gene, which is a macrolide resistance gene. Furthermore, we examined the applicability of this method using *M. avium* clinical isolates. The rapid method developed by us for detection of the macrolide resistance gene by integrating ARMS–LAMP and a real-time turbidimeter can help in detection of drug resistance within a few hours. Since this method does not require expensive equipment or special techniques and shows high analytical speed, it would be very useful in clinical practice.

Editor Eleanor A. Powell, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA

Address correspondence to Kei-ichi Uchiya, kuchiya@meijo-u.ac.jp.

The authors declare no conflict of interest.

See the funding table on p. 11.

Received 3 July 2023

Accepted 22 January 2024

Published 16 February 2024

Copyright © 2024 Inagaki et al. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

KEYWORDS 23S rRNA, amplification refractory mutation system, loop-mediated isothermal amplification, clarithromycin, drug-resistance gene, *Mycobacterium avium*

Pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease is an intractable infection caused by nontuberculous mycobacteria (NTM) and has no reliable therapeutic agent; patients may die due to respiratory failure (1–3). Recently, the morbidity of diseases caused by NTM, including MAC, has increased rapidly and already exceeds tuberculosis morbidity in Japan (4). Pulmonary MAC disease is treated with multidrug therapy, which is centered on the macrolide antibiotics clarithromycin (CLR) and azithromycin (AZM) (5). Resistance to macrolides is an important prognosticator for clinical aggravation. Therefore, it is important to devise a quick and easy method for detecting resistance to macrolides. The drug susceptibility for ethambutol, rifampin, and rifabutin, in the commonly used antimycobacterial regimen for MAC disease, has shown a poor correlation with clinical response (6). On the contrary, macrolides are the only antimicrobial agents for which the correlation between MAC *in vitro* drug susceptibility testing and clinical response has been demonstrated in controlled clinical trials (5, 6). However, problems in drug susceptibility testing include the requirement of a long growth time before the determination of results and the need for technical expertise. Therefore, to rapidly determine the presence or absence of drug resistance in MAC, we require a method to detect a macrolide resistance gene mutation. Previous studies have shown that more than 95% of macrolide-resistant MAC isolates have a point mutation in the 23S rRNA domain V (6). In most CLR-resistant strains, a point mutation is present in the macrolide binding site at position 2058 or 2059 (encoding adenine) of the peptidyl transferase-harboring active center in the domain V region of 23S rRNA (7). With a conventional investigation, we ascertained the correlation between drug susceptibility and drug resistance gene mutations (8). Furthermore, we applied the amplification refractory mutation system (ARMS)-PCR method, which is used to detect gene mutations, to develop a method for rapid detection of macrolide resistance genes (8). The ARMS-PCR-based macrolide resistance gene detection method developed by us enables determination of the presence of drug resistance in approximately 1 day compared to the conventional drug susceptibility tests, using which the results are usually obtained in more than 2 weeks. The ARMS method is designed to the primers that overlap the mutation site at the amplification origin of the target region. For the ARMS-PCR method, primers that overlapped with the mutation site at the 3'-end of the gene were designed. In addition to the mismatch at the 3'-end of the primer, another mismatched base was introduced at a site just upstream of the mutation site, thereby preventing amplification by the PCR, which makes annealing of the primers impossible.

However, the ARMS-PCR method requires technical expertise and specialized equipment, similar to that required for the conventional PCR-based method. In the present study, we focused on the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method. Using the LAMP method, the gene can be amplified under isothermal conditions, and thus, expensive devices or instruments are not required for this method (9). The reaction employs two sets of primers, outer primers (F3 and B3) and inner primers [forward inner primer (FIP) and backward inner primer (BIP)], that recognize six distinct regions in the target DNA. Amplification is mediated by a loop structure and relies on an auto-cycling procedure performed with strand displacement of *Bst* DNA polymerase under isothermal conditions. We propose the following method of amplification: four types of primers amplify six regions, including the target gene sequence, which is specifically amplified; amplification occurs at a constant temperature and does not require expensive equipment or instruments such as thermal cyclers that are used for the PCR. This method of amplification is highly efficient and can be performed with a very small amount of DNA in a short time. Moreover, this method allows visual detection of DNA, and agarose gel electrophoresis is not required for this method. Considering these properties, the LAMP method is expected to become a routinely used clinical diagnostic technique.

In the present study, we developed a method for rapid detection of macrolide resistance in *M. avium* using the ARMS–LAMP technique. We also analyzed the applicability of this method using clinical isolates of *M. avium*.

RESULTS

Clarithromycin-susceptibility testing and analysis of the DNA sequence corresponding to domain V of 23S rRNA

In this study, we evaluated the applicability of the ARMS–LAMP method to genomic DNA extracted from six genotypes of *M. avium* clinical isolates. Table 1 shows the results of the CLR-susceptibility tests performed using the BrothMIC NTM method on 30 clinical isolates. Twenty-one CLR-resistant strains of *M. avium* isolated from patients with pulmonary MAC disease exhibited MICs ≥ 32 mg/L. The remaining nine CLR-susceptible strains of *M. avium* isolated from patients with pulmonary MAC disease exhibited MICs ≤ 8 mg/L.

We then sequenced the regions corresponding to domain V of the 23S rRNA genes of the 9 CLR-susceptible and the 21 CLR-resistant strains. The amount of DNA was measured using NanoDrop, and the average quantity of DNA extracted from the 30 strains was 7.84 ng/L. As shown in Table 1, the nine susceptible strains were wild-type and harbored the sequences 2058A and 2059A. In contrast, 20 of the 21 resistant strains were of the mutant type; 14 strains had a mutation at position 2058 and 6 had a mutation at position 2059. One strain was found to be CLR-resistant but had no mutation at either of these positions.

Amplification refractory mutation system (ARMS)–loop-mediated isothermal amplification (LAMP) analysis

Amplification of the target DNA in an ARMS–LAMP analysis is indicated by the rising slope of the curve that is obtained by plotting the real-time turbidimeter readings (Fig. S1). Furthermore, LAMP products show a ladder-like pattern on agarose gel electrophoresis (Fig. S2). The amplified samples that tested positive/negative on real-time turbidimetric analysis also showed positive/negative results, respectively, when analyzed by electrophoresis. The results of the ARMS–LAMP analysis of the *M. avium* isolates are

TABLE 1 MICs of clarithromycin, mutations of nucleotides at positions 2058 and 2059 in the domain V region of the 23S rRNA gene, and results of amplification refractory mutation system (ARMS)–loop-mediated isothermal amplification (LAMP) performed using *Mycobacterium avium* isolates^d

Strain	Total number	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Genotype	ARMS–LAMP					
				WTPS	CA-MTPS	GA-MTPS	TA-MTPS	AC-MTPS	AG-MTPS
Reference strain									
<i>M. avium</i> 104	1	0.25	AA	+	–	–	–	–	–
<i>M. avium</i> ATCC 25291	1	0.25	AA	+	–	–	–	–	–
Clinical isolates									
CLR-susceptible strains	9	<8	AA	+	–	–	–	–	–
CLR-resistant strains	1	>32	AA	+	–	–	–	–	–
	1	>32	CA	–	+	–	–	–	–
	1 ^a	>32	CA	+	+	–	–	–	–
	1 ^b	>32	CA	–	+	+	–	–	–
	5	>32	GA	–	–	+	–	–	–
	6	>32	TA	+	–	–	+	–	–
	3	>32	AC	–	–	–	–	+	–
	1 ^c	>32	AC	–	+	–	–	+	–
	2	>32	AG	–	–	–	–	–	+

^aAV-27 strain.

^bAV-47 strain.

^cAV-124 strain.

^dAC-MTPS, A2059C mutant-type mismatch primer set; AG-MTPS, A2059G mutant-type mismatch primer set; ARMS–LAMP, amplification refractory mutation system–loop-mediated isothermal amplification; CA-MTPS, A2058C mutant-type mismatch primer set; CLR, clarithromycin; GA-MTPS, A2058G mutant-type mismatch primer set; TA-MTPS, A2058T mutant-type mismatch primer set; WTPS, wild-type mismatch primer set.

shown in Table 1 and Table S1. In all the wild-type strains harboring the sequences 2058A and 2059A, the two reference strains, the nine susceptible strains, and one resistant strain, amplification was observed using the wild-type mismatch primer set (WTPS) but not with the mutant-type mismatch primer sets (MTPSs); these genotypes harbored the sequences A2058C (CA-MTPS), A2058G (GA-MTPS), A2058T (TA-MTPS), A2059C (AC-MTPS), and A2059G (AG-MTPS). In the analysis using the MTPSs, only 1 amplified product was observed in 11 of the 21 resistant strains.

Moreover, discrepancies were observed between the results of ARMS–LAMP and sequence analyses of nine mutant strains, namely, AV-27 (A2058C mutant-type strain), AV-47 (A2058C mutant-type strain), AV-124 (A2059C mutant-type strain), and all A2058T mutant-type strains. Sequence analysis showed that the strain AV-27 had an A → C mutation at position 2058, whereas ARMS–LAMP analysis of this strain showed amplification not only with CA-MTPS but also with WTPS. Similarly, sequence analysis revealed that the AV-47 strain had an A → C mutation at position 2058, whereas ARMS–LAMP analysis of this strain showed amplification not only with CA-MTPS but also with GA-MTPS. For the strain AV-124, sequence analysis showed an A → C mutation at position 2059, whereas ARMS–LAMP analysis of this strain showed amplification not only with AC-MTPS but also with CA-MTPS. Furthermore, sequence analysis revealed that the six A2058T mutant-type strains had an A → T mutation at position 2058, whereas ARMS–LAMP analysis of these strains showed amplification not only with TA-MTPS but also with WTPS.

Subpopulation analysis of strains that showed discrepancies between results of DNA sequencing and ARMS–LAMP analyses

As mentioned above, since discrepancies were observed in the results of DNA sequencing analysis and ARMS–LAMP analysis of nine mutant strains, we analyzed subpopulations of these strains. The strain AV-27 was cultured in a liquid medium and was subsequently plated onto Middlebrook 7H11C agar. Three colonies were randomly selected from the resulting colonies and were again subjected to analysis. As given in Table 2, drug susceptibility test results revealed that these subpopulations were susceptible to CLR, and sequence analysis showed that these subpopulations had no mutations at positions 2058 and 2059. Furthermore, ARMS–LAMP analysis of these subpopulations showed amplification with WTPS but not with CA-MTPS. Similarly, subpopulation analysis of the AV-47 strain revealed that three subpopulations showed amplification with CA-MTPS and no amplification with GA-MTPS in the ARMS–LAMP analysis, and sequence analysis showed that these subpopulations had an A2058C mutation. ARMS–LAMP analysis of three subpopulations of the AV-124 strain showed amplification with AC-MTPS and no amplification with CA-MTPS, and sequence analysis showed that these subpopulations had an A2059C mutation. Furthermore, discrepancies between the results of the two analyses were also seen for the six A2058T mutant-type strains. ARMS–LAMP analysis of subpopulations of two of the A2058T mutant strains, AV-207 and AV-392, revealed that all subpopulations showed amplification with both

TABLE 2 Subpopulation analysis of the strains that showed discrepancies between the estimation of mutations of nucleotides at positions 2058 and 2059 in the domain V region of the 23S rRNA gene and results of ARMS–LAMP analysis^a

Strain	Total number	MIC (μg/mL)	Genotype	ARMS–LAMP				
				WTPS	CA-MTPS	GA-MTPS	TA-MTPS	AC-MTPS
AV-27	3	<8	AA	+	–			
AV-47	3	>32	CA		+	–		
AV-124	3	>32	AC		–			+
AV-207	3	>32	TA	+			+	
AV-392	3	>32	TA	+			+	

^aAC-MTPS, A2059C mutant-type mismatch primer set; ARMS–LAMP, amplification refractory mutation system–loop-mediated isothermal amplification; CA-MTPS, A2058C mutant-type mismatch primer set; GA-MTPS, A2058G mutant-type mismatch primer set; TA-MTPS, A2058T mutant-type mismatch primer set; WTPS, wild-type mismatch primer set.

WTPS and TA-MTPS, and sequence analysis revealed that these subpopulations had an A2058T mutation.

DISCUSSION

In this study, we developed a system for rapid detection of macrolide resistance in *M. avium* clinical isolates. Our results showed that macrolide resistance could be detected more simply and rapidly using the ARMS-LAMP method than that using the conventional methods of drug susceptibility testing.

The ARMS-LAMP method is used for detection of point mutations in target genes as it helps in identifying mismatches using LAMP primers. As shown in Fig. 1, BIP primers harboring the B1c region are designed to overlap with the mutated site at the 5'-end. In addition to the mismatch at the 5'-end of the BIP primer, another mismatched base is introduced at a site just upstream of the mutated site, thereby preventing amplification by LAMP, which makes annealing of the primers impossible (10). Since mutations occur at two adjacent nucleotides, primers were designed so that these two sites were positioned at the 5'-end. Cytosine (C) was selected as the mismatched base because of the high level of mismatch strength that it shows with thymine (T) that is present in the template DNA (11–13). In this study, measurements were carried out using approximately 23 ng of DNA extracted from clinical isolates. Since the sensitivity and the specificity of the ARMS-LAMP method were high, the amount of DNA was also adequate. Tamura et al. reported that detection in the LAMP reaction is possible even with a small amount of DNA (up to 10 pg) and that approximately 10 pg of DNA can be extracted from a single sputum sample (14). In the future, we will examine whether this method is feasible for the assessment of *M. avium* that is present in sputum samples.

We detected the LAMP products by electrophoresis on an agarose gel and real-time turbidimetric analysis in the present study. It was found that all samples that tested positive/negative in the real-time turbidimetric analysis also showed positive/negative results, respectively, when they were analyzed by electrophoresis. The real-time turbidimetric inspection of LAMP products serves as an excellent detection method for clinical diagnosis. Previously, we developed a rapid assay based on the ARMS-PCR for detecting the 23S rRNA mutations at positions 2058–2059 in MAC (8). Although the ARMS-PCR method could detect the 23S rRNA mutations with high accuracy, it required the use of thermal cyclers and agarose gel electrophoresis. Besides, the whole genome sequence is useful when investigating unknown mutations or broader genetic variations, while the ARMS-LAMP method is useful when investigating specific known mutations. Additionally, the ARMS-LAMP method is cost-effective and expeditious, especially when the target sequence region is short. In contrast, the whole-genome sequencing workflow is more complex and time-consuming. In other words, it eliminates the need for gel electrophoresis and staining with ethidium bromide, making it more convenient and cost-effective compared to sequencing methods. A previous study reported the presence of turbidity in macroscopic samples (15). However, in our experiments, it was difficult to visually detect a change in turbidity. Bista et al. reported that the turbidimetric and colorimetric assessment of the LAMP reaction is subjective when determined by visual observation alone, as it relies on an individual's perception of color (16). Since we are aiming for practical use of the LAMP method in general hospitals and practicing clinics, we will further analyze if LAMP products can be visually detected without using special equipment.

Although the ARMS-LAMP method has some advantages over other assays, it also has limitations in the detection of CLR-resistant *M. avium*. First, by comparing the results of drug susceptibility tests, sequence analysis, and ARMS-LAMP analysis, we confirmed that the CLR-susceptible strains had no mutations at positions 2058 and 2059 and yielded amplified products only with WTPS in the ARMS-LAMP analysis. In contrast, 1 out of the 21 CLR-resistant strains was determined to be wild-type based on the results of sequence and ARMS-LAMP analyses. The sequence analysis of 23S rRNA revealed that this strain was completely identical to the wild type. The potential reasons for the

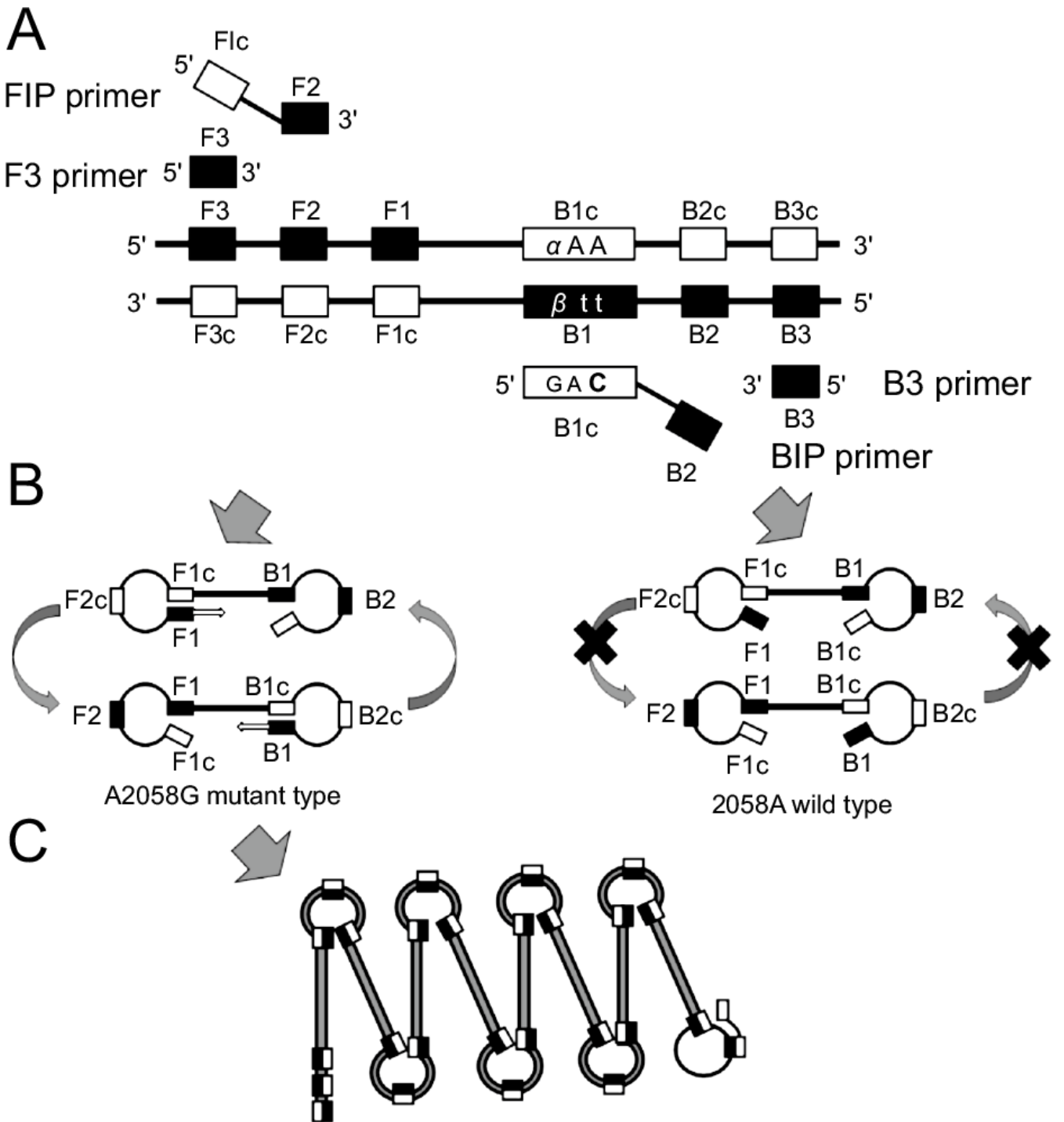


FIG 1 Design of A2058G mutant-type mismatch primers for amplification of the clarithromycin (CLR) resistance gene. These primers were used for the amplification refractory mutation system (ARMS)-loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay. (A) A strand-displacing DNA polymerase extends the DNA from the forward inner primer (FIP) while detaching the DNA chain. The outer primer F3 binds to its complementary region on the DNA strand to displace the newly synthesized DNA. An analogous reaction is performed by backward inner primer (BIP) and outer primer B3. α (α = A, wild type; G, A2058G) and β (β = T, wild type; C, A2058G) indicate the point mutations at position 2058 of the 23S rRNA gene. The bold base indicates the mismatched base C (cytosine). (B) The synthesized DNA strand self-anneals because of the complementary region at both ends and forms 'dumbbell-shaped' structures. (C) After repeated rounds, a complementary region on the same chain is amplified.

existence of this strain may be involvement of drug resistance mechanisms other than mutations in the 23S rRNA gene, such as an efflux pump, and mutations at other positions in the 23S rRNA gene or at other genomic sites (17). Among the 21 CLR-resistant strains, the strains AV-27, AV-47, and AV-124 showed discrepancies in the results of sequence and ARMS–LAMP analyses. These discrepancies in results may be because of the difficulties in isolation of the *M. avium* isolates, as mixtures of drug-susceptible and drug-resistant subpopulations in various proportions were observed in the subpopulation analysis. Indeed, our previous studies have demonstrated that three CLR-resistant *M. avium* strains had mixtures of drug-susceptible and drug-resistant subpopulations present in the samples (8). In the case of the A2058T mutant strains that showed discrepancies between results of the sequence analysis and the ARMS–LAMP analysis, the reason for the discrepancies might be nonspecific binding of the primers used in the ARMS–LAMP analysis, because for both sequence and ARMS–LAMP analyses, the results of the subpopulation analyses were similar to those obtained at the pre-isolation stage. Overall, the ARMS–LAMP analysis using MTPS showed no amplification from the wild-type strains and amplification from all mutant-type strains. Second, the 23S rRNA sequence of *M. intracellulare* is slightly different from that of *M. avium* (18). Therefore, we were unable to design a primer set corresponding to a clinical isolate of *M. intracellulare*, but we will design a primer set for MAC containing *M. intracellulare* in the future. Third, in this study, we used the ARMS–LAMP method to analyze a limited number of *M. avium* isolates. We were unable to assess the efficacy of the ARMS–LAMP method using the A2059T genotype because we were unable to isolate the A2059T mutant strains reported by Griffith et al. (19). The current ARMS–LAMP method alone cannot be used to identify all CLR-resistant strains because at least 5% of CLR-resistant strains have no mutations at positions 2058 and 2059 of the 23S rRNA gene (6, 20). Therefore, comprehensive examination for definitive judgment of resistant strains needs to be conducted by analyzing the clinical symptoms and the results of the drug susceptibility tests and the ARMS–LAMP analysis.

In conclusion, we developed a rapid method for detection of macrolide-resistant *M. avium* using ARMS–LAMP analysis with real-time turbidimetry that can help in determination of drug resistance in a few hours. Our results also showed the usefulness of this method in detection of *M. avium* clinical isolates. In the future, further studies are required to enable direct detection of macrolide-resistant *M. avium* in sputum from patients who receive long-term multi-drug combination therapy after they are diagnosed with diseases caused by *M. avium*.

MATERIALS AND METHODS

Strains

M. avium strain 104 and *M. avium* ATCC 25291 were used as the reference strains (21). The clinical isolates used in this study were provided by the Higashinagoya National Hospital of the National Hospital Organization in Aichi Prefecture, Japan. These clinical isolates consisted of 30 *M. avium* strains isolated from patients diagnosed with pulmonary MAC infection. Notably, all clinical isolates were collected from patients, regardless of their clinical backgrounds and previous use of antibacterial therapy. Furthermore, only one strain from each patient was analyzed in this study. All clinical isolates were determined to be *M. avium* using the Cobas TaqMan mycobacterium test (Roche Diagnostic Systems, Inc., Basel, Switzerland) (22). *M. avium* isolates were cultured at 37°C in 5 mL Middlebrook 7H9 liquid medium supplemented with 10% oleic acid/albumin/dextrose/catalase for 1–3 weeks, and subsequently, 5 mL of the culture medium was transferred to the Mycobroth liquid medium (Kyokuto Pharmaceuticals Industrial Co., Ltd., Tokyo, Japan).

Drug susceptibility testing

BrothMIC NTM (Kyokuto Pharmaceutical Industrial Co., Ltd.) was used to determine the CLR susceptibility of the *M. avium* strains at pH 7.4, according to the manufacturer's instructions (23). BrothMIC NTM is compliant with CLSI M24-A (using the Middlebrook 7H9 medium) (24). The test concentration ranges were 0.03 to 32 mg/L for CLR. Based on the criteria described in the BrothMIC NTM manual, strains with MICs ≤ 8 mg/L for CLR at pH 7.4 were considered susceptible to CLR, and those with MICs ≥ 32 mg/L at this pH were considered resistant to CLR. Similarly, according to compliance with CLSI M24 3rd ed and CLSI M24S 2nd ed (using Muller–Hinton medium), strains with MIC ≤ 8 mg/L were considered susceptible to CLR, and those with MICs ≥ 32 mg/L were considered resistant to CLR (6, 25). The effect of the medium on the macrolide susceptibility results of MAC is within an acceptable range (26).

Analysis of the DNA sequence corresponding to domain V of 23S rRNA

DNA of the 21 CLR-resistant strains and the nine CLR-susceptible strains (as determined by the drug susceptibility test results) was extracted using the illustra bacteria genomic-Prep Mini Spin Kit (GE Healthcare UK Ltd., Buckinghamshire, England), according to the manufacturer's instructions. The quantity of extracted DNA was estimated using a NanoDrop spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, Tokyo, Japan). PCR was performed to amplify the region corresponding to domain V of the 23S rRNA gene, according to the method described by Jamal et al. (27). The PCR mixture (50 μ L) was composed of 2 μ L DNA solution, 1 U AmpliTaq Gold DNA polymerase (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), 5 μ L of 2 mM deoxynucleoside triphosphate mixture, 5 μ L of 10 \times PCR buffer, and 1 μ L each of the primers (23SF I, 5'-TTAAGCCCCAGTAAACGG C-3'; 23 SR III, 5'-GTCCAGGTTGAGGGAACCTT-3') at 25 mM. The reactions were carried out using a GeneAmp 9700 PCR system (Applied Biosystems). The PCR conditions were as follows: 1 cycle at 95°C for 10 min; 35 cycles at 94°C for 1 min, 55°C for 1 min, and 72°C for 1 min; and 1 cycle at 72°C for 7 min. The PCR products were electrophoresed along with the TrackIt 50 bp DNA ladder (Invitrogen, San Diego, CA, USA) on 2% agarose gel (Invitrogen). The resulting PCR products were purified using a GenElute PCR Clean-Up kit (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), and sequence analysis was performed using the same primers as those used for the PCR. The resulting nucleotide sequences were compared with the genomic sequence data available for the *M. avium* strain 104 (GenBank accession number NC008595). Alignment of the nucleotide sequences was performed using CLC Genomics Workbench version 12.0.3 (QIAGEN NV, Hilden, Germany).

Amplification refractory mutation system (ARMS)–loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method

DNA of the 21 CLR-resistant strains and the 9 CLR-susceptible strains (as determined by the drug susceptibility test results) was extracted using the illustra bacteria genomic-Prep Mini Spin Kit (GE Healthcare UK Ltd.), according to the manufacturer's instructions. Primers (armslampclr-F3, armslampclr-B3, armslampclr-FIP, armslampclr-BIPaa, armslampclr-BIPca, armslampclr-BIPga, armslampclr-BIPta, armslampclr-BIPac, and armslampclr-BIPga) were designed using PrimerExplorer version 5 software (<https://primerexplorer.jp/>) based on the nucleotide sequence of 23S rRNA of the *M. avium* strain 104 (GenBank accession number NC008595) (Table 3; Fig. 2). For the detection of wild-type strains with sequences 2058A and 2059A, common primers (armslampclr-F3, armslampclr-B3, and armslampclr-FIP) and armslampclr-BIPaa (WTPS) were used for amplification. For the detection of A2058G mutant-type strains, common primers and armslampclr-BIPga (GA-MTPS) were used (Fig. 1). For the detection of other mutations at positions A2058C, A2058T, A2059C, and A2059G, common primers, in addition to armslampclr-BIPca (CA-MTPS), armslampclr-BIPta (TA-MTPS), armslampclr-BIPac (AC-MTPS), and armslampclr-BIPag (AG-MTPS), respectively, were used.

TABLE 3 Primer sequences used for ARMS–LAMP analysis^{c,d,e}

Primer	Sequence (5' → 3')	Length (bp)
armslampclr-F3	TCGGGTAAGTCCGACCTG	19
armslampclr-B3	CGACTCCACACAACTGGC	19
armslampclr-FIP ^d	ACTCGTAGTGCAATTCGCCGA-CGAATGGCGTAACGACTTCC	42
armslampclr-BIPaa ^b	<u>A</u> ACGACCCCGGACCTTCACT-GTGCTTCAAAGTCTCCACC	41
armslampclr-BIPca ^b	<u>C</u> ACGACCCCGGACCTTCACT-GTGCTTCAAAGTCTCCACC	41
armslampclr-BIPga ^b	<u>G</u> ACGACCCCGGACCTTCACT-GTGCTTCAAAGTCTCCACC	41
armslampclr-BIPta ^b	<u>T</u> ACGACCCCGGACCTTCACT-GTGCTTCAAAGTCTCCACC	41
armslampclr-BIPac ^b	<u>A</u> CGACCCCGGACCTTCACT-GTGCTTCAAAGTCTCCACC	41
armslampclr-BIPag ^b	<u>A</u> CGACCCCGGACCTTCACT-GTGCTTCAAAGTCTCCACC	41

^aThe FIP primer consists of F2 and the complementary strand of F1 (F1c).
^bThe BIP primer consists of B2 and the complementary strand of B1 (B1c).
^cUnderlined nucleotides show the location of each single-nucleotide polymorphism in 23S rRNA.
^dNucleotides represented in bold letters show the locations of deliberate mismatches for ARMS.
^ebp, base pair; F3 and B3, outer primers; FIP and BIP, inner primers.

ARMS–LAMP reactions were performed using a Loopamp DNA Amplification Kit (Eiken Chemical, Tokyo, Japan). The reaction mixtures were prepared by adding the following reaction components to 3 μL of the DNA solution: 1 μL each of the inner primers (armslampclr-FIP and armslampclr-BIP) at 1.6 μM; 1 μL each of the outer primers (armslampclr-F3 and armslampclr-B3) at 0.2 μM; 1 μL of *Bst* DNA Polymerase (Eiken

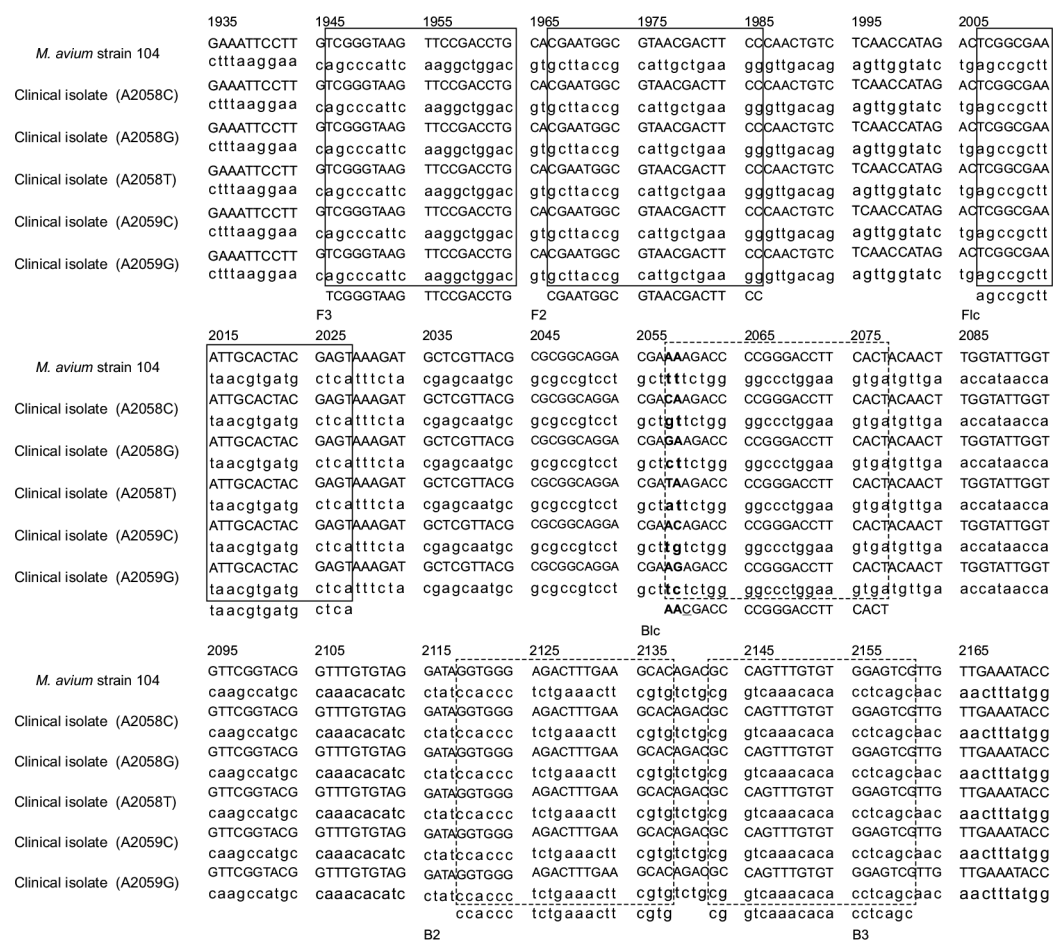


FIG 2 Alignment of the nucleotide sequences of the macrolide binding site at the domain V region of the 23S rRNA gene. The constructed LAMP primer sets are shown in solid boxes (forward primers, F1–3) and dashed boxes (backward primers, B1–3). Bold letters indicate the point mutations at positions 2058 and 2059 of the 23S rRNA gene.

Chemical); 12.5 μ L of the reaction mix; the final volume was made up to 25 μ L using sterile distilled water. The ARMS–LAMP reaction mixtures were incubated at 63°C for 60 min and then heated at 80°C for 5 min to stop the reaction. Therefore, the total time required from DNA extraction to confirmation of reaction results is approximately 3 h or less. The Loopamp Control Set DNAs (Eiken Chemical) provided in the kit were used as negative and positive controls for the reaction. The LAMP reaction was evaluated using the Loopamp Real-time Turbidimeter (LoopampEXIA; Eiken Chemical Tokyo, Japan) that measures turbidity at 650 nm every 6 seconds and automatically plots the slope (Fig. S1). LAMP reactions were evaluated using a Loopamp real-time turbidity meter A positive reaction was defined as turbidity above a threshold value of 0.1 within 60 min of the beginning of the reaction. Furthermore, the LAMP products were electrophoresed on 2.0% agarose gel and stained with ethidium bromide to confirm the results of the reaction (Fig. S2).

Subpopulation analysis of strains that showed discrepancies between results of DNA sequence and ARMS–LAMP analyses

Strains AV-27, AV-47, and AV-124, which showed a discrepancy between results of the 23S rRNA gene sequence analysis and the ARMS–LAMP analysis, and strains AV-207 and AV-392 of the A2058T mutant-type isolates, which showed amplification with WTPS and TA-MTPS, were further investigated by subpopulation analysis. The strains were cultured at 37°C for 1–3 weeks in 5 mL of Middlebrook 7H9 liquid medium supplemented with 10% oleic acid/albumin/dextrose/catalase and were plated onto Middlebrook 7H11C agar (Nippon Becton Dickinson Co., Ltd., Tokyo, Japan). Three of the colonies were randomly selected and cultured in Mycobroth liquid medium (Kyokuto Pharmaceuticals). The cultures were again subjected to drug susceptibility tests using BrothMIC NTM. The analysis of the DNA sequence corresponding to domain V of the 23S rRNA gene and ARMS–LAMP was conducted as described in the previous paragraphs.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Ms. Miyano Sakakima and Mr. Renta Kato for technical assistance.

This work was supported by grants from JSPS KAKENHI (grant numbers 19K16444 [T. I.] and 23K07930 [K. U.]).

T.I.: conceptualization, data curation, formal analysis, funding acquisition, investigation, methodology, validation, visualization, writing—original draft, writing—review and editing. S.A.: formal analysis, writing—review and editing. K.O.: funding acquisition, resources, writing—review and editing. T.N.: writing—review and editing. T.O.: writing—review and editing. Y.O.: writing—review and editing. T.N.: writing—review and editing. K.Y.: writing—review and editing. T.Y.: writing—review and editing. K.U.: funding acquisition, project administration, supervision, writing—review and editing.

AUTHOR AFFILIATIONS

¹Division of Pharmaceutical Sciences I, Faculty of Pharmacy, Meijo University, Nagoya, Aichi, Japan

²Department of Hospital Pharmacy, Nagoya University Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

³Department of Hospital Pharmacy, Japan Organization of Occupational Health and Safety, Chubu Rosai Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

⁴Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Higashinagoya National Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

⁵Department of Medical Technique, Nagoya University Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

⁶Department of Microbiology, Faculty of Pharmacy, Meijo University, Nagoya, Aichi, Japan

⁷Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

⁸Department of Infectious Diseases, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

AUTHOR ORCID*s*

Takayuki Inagaki  <http://orcid.org/0009-0000-9147-556X>

Kei-ichi Uchiya  <http://orcid.org/0000-0001-9337-6354>

FUNDING

Funder	Grant(s)	Author(s)
MEXT Japan Society for the Promotion of Science (JSPS)	19K16444	Takayuki Inagaki
MEXT Japan Society for the Promotion of Science (JSPS)	23K07930	Kei-ichi Uchiya

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Takayuki Inagaki, Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review and editing | Shoki Asahi, Formal analysis, Writing – review and editing | Kenji Ogawa, Funding acquisition, Resources, Writing – review and editing | Taku Nakagawa, Writing – review and editing | Teruko Ohkura, Writing – review and editing | Yukari Osada, Writing – review and editing | Toshiaki Nikai, Writing – review and editing | Kiyofumi Yamada, Writing – review and editing | Tetsuya Yagi, Writing – review and editing | Kei-ichi Uchiya, Funding acquisition, Project administration, Supervision, Writing – review and editing

ETHICS APPROVAL

Our study included only anonymized data. Consequently, ethical approval and informed consent from the patients were not required.

ADDITIONAL FILES

The following material is available [online](#).

Supplemental Material

Supplemental material (Spectrum02339-23-s0001.docx). Table S1; Fig. S1 and S2.

REFERENCES

- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ, Winthrop K, ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. 2007. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175:367–416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
- Committee on Management of Non-Tuberculous Acid-Fast Bacterial Infection, Japanese Society of Tuberculosis; Infection and Tuberculosis Section of Japanese Society of Respiratory Diseases. 2012. Opinions on chemotherapy of non-tuberculous acid-fast bacterial infection of the lung. *Kekkaku* 87:83–86.
- Haworth CS, Floto RA. 2017. Introducing the new BTS guideline: management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 72:969–970. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210929>
- Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, Hoshino Y, Hasegawa N, Ato M, Mitarai S. 2016. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg Infect Dis* 22:1116–1117. <https://doi.org/10.3201/eid2206.151086>
- Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, Meyohas MC, Berlie HC, Mercat A, Chevret S, Grosset J. 1991. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome. a controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 144:564–569. https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.3_Pt_1.564
- Woods GL, Wengenack NL, Lin G, Brown-Elliott BA, Cirillo DM, Conville PS, Desmond EP, Killian SB, Parrish NM, Pfeltz R, Richter E, Turnidge JD. 2018. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes, 3rd ed, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Vester B, Douthwaite S. 2001. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother* 45:1–12. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.1.1-12.2001>
- Inagaki T, Yagi T, Ichikawa K, Nakagawa T, Moriyama M, Uchiya K, Nikai T, Ogawa K. 2011. Evaluation of a rapid detection method of clarithromycin resistance genes in *Mycobacterium avium* complex isolates. *J Antimicrob Chemother* 66:722–729. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq536>
- Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, Hase T. 2000. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res* 28:E63. <https://doi.org/10.1093/nar/28.12.e63>

10. Ikeda S, Takabe K, Inagaki M, Funakoshi N, Suzuki K. 2007. Detection of gene point mutation in paraffin sections using in situ loop-mediated isothermal amplification. *Pathol Int* 57:594–599. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2007.02144.x>
11. Kwok S, Kelloff DE, McKinney N, Spasic D, Goda L, Levenson C, Sninsky JJ. 1990. Effects of primer-template mismatches on the polymerase chain reaction: human immunodeficiency virus type 1 model studies. *Nucleic Acids Res* 18:999–1005. <https://doi.org/10.1093/nar/18.4.999>
12. Ye S, Dhillon S, Ke X, Collins AR, Day IN. 2001. An efficient procedure for genotyping single nucleotide Polymorphisms. *Nucleic Acids Res* 29:E88–8. <https://doi.org/10.1093/nar/29.17.e88>
13. You FM, Huo N, Gu YQ, Luo MC, Ma Y, Hane D, Lazo GR, Dvorak J, Anderson OD. 2008. BatchPrimer3: a high throughput web application for PCR and sequencing primer design. *BMC Bioinformatics* 9:253. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-9-253>
14. Tamura S, Maeda T, Misawa K, Osa M, Hamamoto T, Yuki A, Imai K, Mikita K, Morichika K, Kawana A, Matsumoto H, Nonoyama S. 2017. Development of a highly resolved loop-mediated isothermal amplification method to detect the N526K *ftsI* mutation of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *J Microbiol Methods* 141:108–114. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2017.08.008>
15. Wong YP, Othman S, Lau YL, Radu S, Chee HY. 2018. Loop-mediated isothermal amplification (lamp): a versatile technique for detection of micro-organisms. *J Appl Microbiol* 124:626–643. <https://doi.org/10.1111/jam.13647>
16. Bista BR, Ishwad C, Wadowsky RM, Manna P, Randhawa PS, Gupta G, Adhikari M, Tyagi R, Gasper G, Vats A. 2007. Development of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of BK virus. *J Clin Microbiol* 45:1581–1587. <https://doi.org/10.1128/JCM.01024-06>
17. Moon SM, Park HY, Kim S-Y, Jhun BW, Lee H, Jeon K, Kim DH, Huh HJ, Ki C-S, Lee NY, Kim HK, Choi YS, Kim J, Lee S-H, Kim CK, Shin SJ, Daley CL, Koh W-J. 2016. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resistance mutations associated with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother* 60:6758–6765. <https://doi.org/10.1128/AAC.01240-16>
18. Ichikawa K, van Ingen J, Koh W-J, Wagner D, Salfinger M, Inagaki T, Uchiya K-I, Nakagawa T, Ogawa K, Yamada K, Yagi T. 2015. Genetic diversity of clinical *Mycobacterium avium* subsp. *Hominissuis* and *Mycobacterium intracellulare* isolates causing pulmonary diseases recovered from different geographical regions. *Infect Genet Evol* 36:250–255. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.09.029>
19. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, Nelson K, Caccitolo J, Alvarez J, Shepherd S, Wilson R, Graviss EA, Wallace RJ. 2006. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 174:928–934. <https://doi.org/10.1164/rccm.200603-450OC>
20. Jhun BW, Kim SY, Moon SM, Jeon K, Kwon OJ, Huh HJ, Ki CS, Lee NY, Shin SJ, Daley CL, Koh WJ. 2018. Development of macrolide resistance and reinfection in refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 198:1322–1330. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0321OC>
21. Horan KL, Freeman R, Weigel K, Semret M, Pfaller S, Covert TC, van Soolingen D, Leão SC, Behr MA, Cangelosi GA. 2006. Isolation of the genome sequence strain *Mycobacterium avium* 104 from multiple patients over a 17-year period. *J Clin Microbiol* 44:783–789. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.3.783-789.2006>
22. Katila ML, Katila P, Erkinjuntti-Pekkanen R. 2000. Accelerated detection and identification of mycobacteria with MGIT 960 and COBAS AMPLICOR systems. *J Clin Microbiol* 38:960–964. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.3.960-964.2000>
23. Kawata N, Kawahara S, Tada A, Takigawa N, Shibayama T, Soda R, Takahashi K. 2006. Antimycobacterial susceptibility against nontuberculous mycobacteria using brothmic NTM. *Kekkaku* 81:329–335.
24. Woods GL, Brown-Elliott BA, Desmond EP, Hall GS, Heifets L, Pfyffer GE, Ridderhof JC, Wallace RJ, Warren NG, Witebsky FG. 2003. Susceptibility testing for mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved Standard M24-A, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
25. Parrish NM, Wengenack NL, Barker A, Brown-Elliott BA, Cirillo DM, Harrington S, Khare R, Killian SB, Pfeltz R, Richter E, Rowlinson MC, Zelazny AM. 2023. Performance standards for susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. 2nd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
26. Woods GL, Williams-Bouyer N, Wallace RJ, Brown-Elliott BA, Witebsky FG, Conville PS, Plaunt M, Hall G, Aralar P, Inderlied C. 2003. Multisite reproducibility of results obtained by two broth dilution methods for susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex. *J Clin Microbiol* 41:627–631. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.2.627-631.2003>
27. Jamal MA, Maeda S, Nakata N, Kai M, Fukuchi K, Kashiwabara Y. 2000. Molecular basis of clarithromycin-resistance in *Mycobacterium avium intracellulare* complex. *Tuber Lung Dis* 80:1–4. <https://doi.org/10.1054/tuld.1999.0227>

Intermittent versus Daily Therapy for Noncavitary *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease

An Open-Label Randomized Trial

○ Taku Nakagawa¹, Kohei Fujita², Mari Miki^{3,4}, Akihiro Ito⁵, Ho Namkoong⁶, Takanori Asakura⁷, Kozo Morimoto⁸, Naoki Hasegawa⁶, Toshiyuki Kita⁹, Akira Watanabe¹⁰, Kazunari Tsuyuguchi¹¹, Masahiro Kawashima¹³, Ayako Shiozawa¹⁴, Satoru Watanabe¹⁵, Atsuo Sato¹⁶, Tatsuo Kato¹⁷, Yoshifumi Kimizuka¹⁸, Hiroaki Harada¹⁹, Kaori Fujita²⁰, Akiko M. Saito²¹, Hiroya Hashimoto²¹, Yoshikazu Inoue^{12,22}, and Kenji Ogawa¹

Abstract

Rationale: Patients with noncavitary nodular bronchiectatic (NB) *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease (MAC-PD) are treated intermittently three times per week, although no randomized controlled trials have been conducted comparing three times weekly with daily therapy.

Objectives: To assess the tolerability, safety, and efficacy of intermittent versus daily treatment in patients with previously untreated noncavitary NB MAC-PD.

Methods: In an open-label study, patients were randomly assigned to the intermittent therapy group receiving clarithromycin 1,000 mg, rifampicin 600 mg, and ethambutol 25 mg/kg (maximum 1,000 mg) three days per week or the daily therapy group receiving clarithromycin 800 mg, rifampicin 450 mg, and ethambutol 15 mg/kg (maximum 750 mg) daily for 1 year. The primary endpoint was the proportion of patients requiring modification of the initial treatment regimen.

Results: Twenty-one Japanese hospitals participated in the study, enrolling 141 patients between May 2019 and December 2021. The full analysis set included 138 participants (intermittent therapy = 70; daily therapy = 68). There were no significant differences between the intermittent and daily therapy groups in

terms of the regimen modification rate (20.0% [14 of 70] vs. 33.8% [23 of 68]; adjusted odds ratio, 0.48; 95% confidence interval, 0.22 to 1.05; $P = 0.06$) or culture conversion (70.3% vs. 80.0%; $P = 0.53$), time to culture conversion (28.0 vs. 28.5 d; $P = 0.89$), improvement in chest CT findings (60.9% vs. 71.0%; $P = 0.30$), or clarithromycin resistance development (1.4% vs. 0%; $P = 1.00$). Elevated aspartate aminotransferase (16.9% vs. 41.2%; $P = 0.003$) and alanine aminotransferase (18.3% vs. 44.1%; $P = 0.002$) were more common in the daily treatment group, whereas elevated bilirubin (11.3% vs. 1.5%; $P = 0.04$) and dysgeusia (14.1% vs. 1.5%; $P = 0.01$) were more common in the intermittent treatment group. The daily treatment group exhibited a greater absolute change in the 36-Item Short Form Health Survey physical aspect score (-2.5 points) than the intermittent treatment group (2.1 points) ($P = 0.01$).

Conclusions: Intermittent treatment was not significantly better tolerated than daily treatment for noncavitary NB MAC-PD. However, further studies with larger numbers of patients are needed.

Clinical trial registered with <https://jrct.mhlw.go.jp/en-top/jRCTs031190008>.

Keywords: nontuberculous mycobacteria; intermittent treatment; adverse drug reaction; health-related quality of life

(Received in original form June 18, 2024; accepted in final form March 28, 2025)

○ This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives License 4.0. For commercial usage and reprints, please e-mail Diane Gern.

Supported by a Grant-in-Aid for Clinical Research from the National Hospital Organization (NHO).

The datasets analyzed during the present study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Author Contributions: T.N., K.M., N.H., Y.I., and K.O. contributed to the conception and design of the study. H.N. and T.A. evaluated chest imaging studies as central reviewers. T.N., Kohei Fujita, M.M., A.I., K.M., N.H., T. Kita, A.W., K.T., M.K., A. Shiozawa, S.W., A. Sato, T. Kato, Y.K., H. Harada, and Kaori Fujita enrolled the study patients and collected the data. A.M.S. and H. Hashimoto analyzed the data. T.N., H. Hashimoto, K.M., N.H., and K.O. interpreted the data and drafted the manuscript. All the authors read and approved the final manuscript.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Taku Nakagawa, M.D., Ph.D., Department of Respiratory Medicine, NHO Higashinagoya National Hospital, 5-101, Umemorizaka, Meito-ku, Nagoya 465-8620, Japan. E-mail: nkgwtk2011@gmail.com.

Ann Am Thorac Soc Vol 22, No 8, pp 1183–1192, Aug 2025

Copyright © 2025 by the American Thoracic Society

DOI: 10.1513/AnnalsATS.202406-626OC

Internet address: www.atsjournals.org

¹Department of Respiratory Medicine, NHO Higashinagoya National Hospital, Aichi, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, NHO Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, NHO Osaka Toneyama Medical Center, Osaka, Japan; ⁴Department of Internal Medicine, Tokushima Prefecture Naruto Hospital, Tokushima, Japan; ⁵Department of Respiratory Medicine, Ohara Healthcare Foundation, Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan; ⁶Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; ⁷Department of Clinical Medicine (Laboratory of Bioregulatory Medicine), Kitasato University School of Pharmacy, Tokyo, Japan; ⁸Respiratory Disease Center, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, Tokyo, Japan; ⁹Department of Respiratory Medicine, NHO Kanazawa Medical Center, Ishikawa, Japan; ¹⁰Department of Respiratory Medicine, NHO Ehime Medical Center, Ehime, Japan; ¹¹Department of Infectious Diseases, Clinical Research Center, and ¹²Clinical Research Center, NHO Kinki Chuo Chest Medical Center, Osaka, Japan; ¹³Center for Pulmonary Diseases, NHO Tokyo National Hospital, Tokyo, Japan; ¹⁴Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan; ¹⁵Division of Respiratory Medicine, NHO Shibukawa Medical Center, Gunma, Japan; ¹⁶Department of Respiratory Medicine, NHO Minami Kyoto Hospital, Kyoto, Japan; ¹⁷Division of Respiratory Medicine, NHO Nagara Medical Center, Gifu, Japan; ¹⁸Division of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japan; ¹⁹Division of Respiratory Medicine, NHO Higashihiroshima Medical Center, Hiroshima, Japan; ²⁰Department of Respiratory Medicine, NHO Okinawa Hospital, Okinawa, Japan; ²¹Clinical Research Center, NHO Nagoya Medical Center, Aichi, Japan; and ²²Department of Internal Medicine, Osaka Anti-Tuberculosis Association Osaka Fukujuji Hospital, Osaka, Japan

ORCID IDs: 0000-0002-4157-1112 (T.N.); 0000-0002-6902-9085 (Kohei. F.); 0000-0002-6642-4987 (M.M.); 0000-0001-6181-4284 (H.N.); 0000-0003-3122-6937 (T.A.); 0000-0002-8239-9275 (K.M.); 0000-0003-0717-7450 (N.H.); 0000-0001-6158-7683 (T. Kita); 0000-0003-3258-2570 (A. Shiozawa); 0000-0002-4026-7506 (Y.K.); 0000-0003-3723-8445 (A.M.S.); 0000-0003-1865-4953 (H. Hashimoto); 0000-0003-3994-874X (Y.I.); 0000-0002-4247-6862 (K.O.).

The prevalence and incidence of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) are increasing worldwide, including in Japan (1–5). Although there is geographic diversity in the distribution of NTM-PD species, the *Mycobacterium avium* complex (MAC) is the most common species in most countries (1, 2, 6). On the basis of radiological findings, *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease (MAC-PD) can be classified as fibrocavitary, cavitary nodular bronchiectatic (NB), or noncavitary NB form (7). The current standard of care for MAC-PD is macrolide-based multidrug antimicrobial therapy with different recommended treatment regimens, depending on the clinical phenotype. For noncavitary NB MAC-PD, a macrolide, as well as rifampicin (RIF) and ethambutol (EMB), are administered orally three times per week intermittently; for cavitary or severe/advanced MAC-PD, daily oral administration of the three drugs in combination with parenteral streptomycin or amikacin is recommended (8, 9).

The potential benefits of intermittent treatment for MAC-PD include reduced drug costs, fewer drug side effects, and improved tolerability. Several noncomparative studies have reported reasonable outcomes with thrice weekly macrolide-based regimens (10–12). Two

large retrospective studies have shown that intermittent treatment is better tolerated than daily treatment, with similar efficacy in patients with noncavitary NB MAC-PD (13, 14). Furthermore, intermittent therapy has been reported to be associated with a decreased risk of EMB-induced optic neuropathy with respect to daily therapy (14, 15), leading to a lower discontinuation rate for EMB (14), which is considered an essential drug for preventing macrolide resistance (16, 17). According to these findings, the 2020 American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines suggest intermittent treatment in patients with noncavitary NB MAC-PD, except for those with severe disease, although as a conditional recommendation with very low certainty in estimates of effect (8).

By comparison, the recommended treatment for MAC-PD in Japan has long been the daily administration of three drugs—clarithromycin (CLR), RIF, and EMB—regardless of disease type, including noncavitary NB MAC-PD, with no mention of intermittent treatment (18). Thus, the standard of care for NB MAC-PD differs between Japan and other countries.

In addition, no randomized controlled trials have been conducted to compare intermittent and daily treatments. This study was designed to evaluate the usefulness of intermittent therapy by comparing the tolerability, safety, and efficacy of intermittent and daily treatment in patients with noncavitary NB MAC-PD.

Methods

Design

We conducted a multicenter, prospective, open-label, randomized, parallel-group superiority trial registered in the Japan Registry of Clinical Trials (identifier jRCTs031190008). The study methodology was described previously (19).

This study involved 21 Japanese hospitals. We enrolled previously untreated patients with noncavitary NB MAC-PD diagnosed according to the 2007 ATS/IDSA statement (20), aged ≥ 20 and < 80 years, weighing at least 30 kg, and with Eastern Cooperative Oncology Group performance status score 0–2; these patients were clinically deemed suitable for treatment by the attending physician. We excluded patients with CLR resistance, HIV positivity, disseminated MAC, cystic fibrosis, and active tuberculosis, as well as pregnant women.

This article has a data supplement, which is accessible at the Supplements tab.

Artificial Intelligence Disclaimer: We used an artificial intelligence (AI) language model (Claude) to assist with English-language editing and proofreading of the manuscript. The AI was used solely to improve grammar, clarity, and writing style. All scientific content, data analysis, and intellectual contributions were generated by the authors without AI assistance.

Intervention

Participants were randomly assigned 1:1 to intermittent or daily treatment. Randomization was adjusted by medical institution, sputum culture results, and body weight (<50 kg, ≥50 kg). There was no group assignment masking to patients or investigators.

The intermittent therapy group received 1,000 mg CLR in divided doses, 600 mg RIF, and 25 mg/kg EMB (maximum 1,000 mg) thrice weekly. The daily therapy group received 800 mg CLR in divided doses, 450 mg RIF, and 15 mg/kg EMB (maximum 750 mg) daily.

Subjects were observed for 12 months. Sputum mycobacterial culture, laboratory testing, and ophthalmological examination were performed at 1, 3, 6, 9, and 12 months during treatment. Culture conversion was defined as three consecutive negative culture results and maintenance until Month 12. Chest radiography and computed tomography (CT) findings, antiglycopeptidolipid (GPL)-core IgA antibodies, and health-related quality of life (HRQL) scores (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] [21] and 36-Item Short Form Health Survey [SF-36] [22]) were evaluated at baseline and after 12 months of treatment. Two blinded central evaluators independently classified changes in CT findings as improved, unchanged, or worsened. All participants recorded their medication status in a logbook at home. Medication adherence was calculated from these patient logbooks as the percentage of planned doses that were actually consumed.

The attending physician chose the treatment after regimen modification. Patients who changed their regimen underwent predefined sputum examinations and imaging, HRQL, and medication assessments 12 months after treatment initiation.

Endpoint

The primary endpoint was the proportion of patients requiring initial regimen modification. This outcome was defined as a reflection of regimen change because of inefficacy or safety issues. The secondary endpoints were adverse events, sputum culture conversion, time to culture conversion, improvement in chest CT findings, HRQL improvement, and CLR resistance development. The exploratory endpoint was improvement in the anti-GPL core IgA antibody titer.

To ensure patient safety, we established predetermined criteria for drug dose reduction and discontinuation. If patients could return to their original regimen within 28 days, this was not considered a regimen modification. Table E1 in the data supplement shows both the criteria for drug dose reduction/discontinuation and the criteria for regimen modification, which was our primary endpoint.

Statistical Analysis

The sample size was set at 70 patients in each group (140 total; see data supplement for calculations). Efficacy was analyzed primarily using the full analysis set (FAS). Data from the per-protocol set for the primary endpoint were also analyzed. For safety, the analysis population consisted of all enrolled patients, excluding those who did not receive study treatment. For more details, please refer to the data supplement.

For the primary endpoint analysis, logistic regression analysis adjusted for allocation factors (excluding institution) was used to compare groups. For other analyses, dichotomous variables were compared using Fisher's exact probability test, and HRQL data were analyzed using analysis of covariance with baseline values as covariates. Treatment duration was not normally distributed and was compared using the Wilcoxon rank-sum test. A two-sided P value <0.05 indicated statistical significance.

Results

Patient Characteristics

One hundred forty-one patients were enrolled and randomized to the intermittent therapy group ($n = 71$) or daily therapy group ($n = 70$) between May 2019 and December 2021. In the intermittent therapy group, all patients started the treatment, and 14 patients discontinued the regimen. In the daily therapy group, 2 patients withdrew from the study before beginning treatment, and 23 of the 68 patients who started treatment discontinued the regimen.

All patients who started treatment were included in the safety analysis population (71 in the intermittent therapy group and 68 in the daily therapy group). The FAS consisted of 70 patients in the intermittent therapy group and 68 patients in the daily therapy group; 1 patient who was found to be ineligible for inclusion in the study

population was excluded from the safety analysis (Figure 1).

The subjects were predominantly female (81% female) and had a mean age of 68.0 ± 8.1 years. Table 1 shows that the baseline characteristics of the FAS patients were well balanced between the groups with respect to factors that could affect study outcomes, including age, sex, lung function, and sputum smear results.

Tolerability

The proportion of patients requiring a change in the initial treatment regimen, the primary endpoint, was 20.0% (14 of 70) in the intermittent therapy group and 33.8% (23 of 68) in the daily therapy group, but the difference was not statistically significant (adjusted odds ratio, 0.48; 95% confidence interval [CI], 0.22 to 1.05; $P = 0.06$). Moreover, the per-protocol set analysis showed no significant difference between the two groups (Figure 2). There was no statistically significant difference between the two groups regarding the details of changes from the initial treatment regimen in the FAS (Table 2).

All antimicrobial agents were discontinued in 25% of cases in the daily therapy group compared with 12.9% in the intermittent therapy group, but this difference was not statistically significant. The reasons for discontinuation of all antimicrobial agents (with overlap) were skin disorders in six cases; liver dysfunction in four cases; anorexia in three cases; fatigue in two cases; fever in two cases; diarrhea, optic neuropathy, and calf pain in one case each; and withdrawal of patient consent in one case in the daily therapy group and reduced platelet count in three cases; fever in two cases; and diarrhea, skin disorders, optic neuropathy, and lung infection in one case each in the intermittent therapy group.

Table E2 details the adverse events leading to regimen modifications and their timing. Kaplan-Meier curves illustrate the time to regimen modification for both intermittent and daily therapy groups (Figure E1). *Post hoc* analysis revealed that patients in the daily treatment group underwent modifications to their initial treatment regimen earlier than those in the intermittent treatment group (stratified log-rank test; $P = 0.03$). All patients in both groups maintained medication adherence above 75%, except for those who discontinued treatment early. Twelve months after the start of treatment, the rates

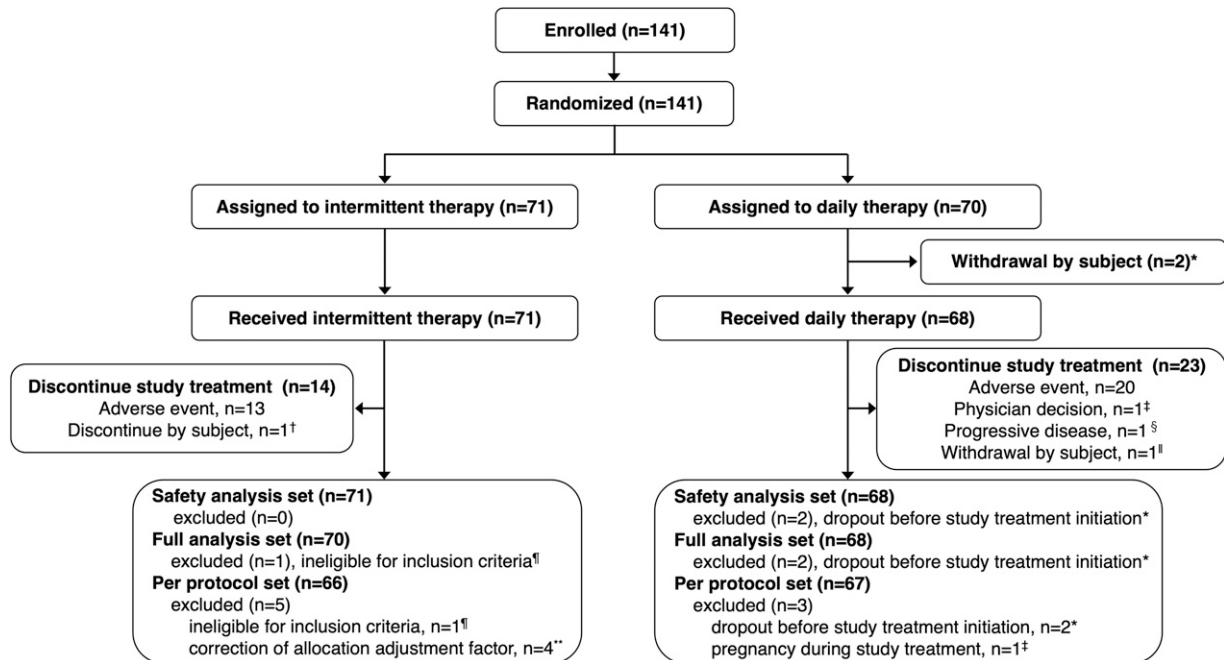


Figure 1. Patient flowchart. A flowchart demonstrating patient inclusion and exclusion over the course of the study. *Two subjects agreed to participate and were assigned to the daily therapy group but retracted their consent before starting therapy. †One subject discontinued study treatment but was observed until the end of the study period. ‡One subject became pregnant during study treatment. §One subject had pneumothorax requiring surgery, resulting in resection of a bulla and the main foci of the *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. ¶One subject discontinued study treatment and withdrew from the study. ¶¶One subject was later determined to have a cavity on pretreatment chest computed tomography by two physicians blinded to the allocation group responsible for the central judgment of the images. **The pretreatment sputum culture results, which were used as one of the allocation adjustment factors, were corrected after allocation in four subjects.

of CLR, RIF, EMB, aminoglycoside, fluoroquinolone, azithromycin, and rifabutin use did not differ significantly between the two groups (Tables 2 and E3).

Efficacy

As shown in Table 3, the secondary endpoint of sputum culture conversion rate was 70.3% (26 of 37) in the intermittent therapy group and 80.0% (24 of 30) in the daily therapy group; the difference was not significant (percentage difference, -9.7 ; 95% CI, -33.0 to 14.3 ; $P=0.53$). The proportion of patients who achieved culture conversion without regimen change was 51.4% (19 of 37) in the intermittent therapy group and 60.0% (18 of 30) in the daily therapy group, for a percentage difference of -8.6% (95% CI, -32.0 to 15.6 ; $P=0.65$). The median (interquartile range) number of days to culture conversion was 28.0 (27–36) days in the intermittent therapy group and 28.5 (27–34) days in the daily therapy group ($P=0.89$) (Table E4). Among patients who were sputum smear-positive at baseline, the culture conversion rates were 71.4%

(15 of 21) and 70.0% (7 of 10) in the intermittent and daily treatment groups, respectively (Table E5).

The percentage of subjects rated as having improved chest CT findings by the two blinded central evaluators was 60.9% (42 of 69) in the intermittent therapy group and 71.0% (44 of 62) in the daily therapy group (percentage difference, -10.1 ; 95% CI, -26.9 to 7.0 ; $P=0.30$).

Concerning HRQL, there was no difference in the change from the baseline SGRQ score at 12 months between the two groups. However, the changes in the physical component summary score on the SF-36 were significantly greater in the daily therapy group (2.1 points) than in the intermittent therapy group (-2.5 points) (difference, -4.4 ; 95% CI, -7.8 to -1.0 ; $P=0.01$) (Table 4).

The prevalence of CLR resistance was 1.4% (1 of 70) in the intermittent therapy group and 0% (0 of 68) in the daily therapy group, but the difference between the groups was not significant (percentage difference, 1.4 ; 95% CI, -15.5 to 18.3 ; $P=1.00$).

The change in the anti-GPL IgA antibody titer before and after treatment was not significantly different between the two groups (Table E6).

Safety

No unknown serious adverse events (SAEs) were attributable to the study treatment. SAEs possibly related to the study medicine included fever in one patient, oral mucosal erythema in one patient, liver dysfunction in one patient, lung infection in one patient, and a decreased platelet count in two patients; all patients recovered. There was no difference in the incidence of SAEs between the two groups (8.5% in the intermittent therapy group and 5.9% in the daily therapy group; $P=0.80$).

Regarding liver function tests, elevated aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels were more common in the daily therapy group than in the intermittent therapy group (AST, 16.9% in the intermittent therapy group and 41.2% in the daily therapy group; $P=0.003$; ALT, 18.3% in the intermittent therapy

Table 1. Baseline characteristics in the full analysis cohort

Variable	Intermittent Therapy (n = 70)	Daily Therapy (n = 68)
Age, yr, mean (SD)	68.1 (8.3)	67.9 (8.0)
Sex, female, n (%)	52 (74.3)	60 (88.2)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	20.18 (2.61)	20.54 (3.12)
Etiologic pathogen, n (%)		
<i>Mycobacterium avium</i>	41 (58.6)	40 (58.8)
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	25 (35.7)	19 (27.9)
MAC	4 (5.7)	9 (13.2)
Smoking status, n (%)		
Never smoker	53 (75.7)	56 (82.4)
Former or current smoker	17 (24.3)	12 (17.6)
History of TB treatment, n (%)	7 (10.0)	6 (8.8)
Underlying disease, n (%)		
Malignancy	3 (4.3)	1 (1.5)
Diabetes mellitus	4 (5.7)	6 (8.8)
Chronic hepatic disease	0 (0)	0 (0)
COPD	1 (1.4)	1 (1.5)
Sputum smear positivity, n (%)	25 (35.7)	17 (25.0)
Sputum culture positivity, n (%)	44 (62.9)	42 (61.8)
Basis of diagnosis, n (%)		
Sputum	37 (52.9)	40 (58.8)
Bronchoscopy	33 (47.1)	28 (41.2)
Time from diagnosis to enrollment, mo, median (IQR)	1.7 (1–7)	2.8 (1–17)
Symptoms, n (%)		
Cough	36 (51.4)	39 (57.4)
Sputum	36 (51.4)	39 (57.4)
Body weight loss	3 (4.3)	3 (4.4)
mMRC dyspnea scale		
0	56 (80.0)	63 (92.6)
1	14 (20.0)	5 (7.4)
Spirometry, mean (SD)		
FVC, % predicted	99.0 (18.0)	101.1 (17.7)
FEV ₁ , % predicted	91.8 (20.5)	98.1 (17.2)
FEV ₁ /FVC, %	74.3 (10.4)	76.5 (8.0)

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second; FVC = forced vital capacity; IQR = interquartile range; MAC = *Mycobacterium avium* complex; mMRC = modified Medical Research Council; TB = tuberculosis.

group and 44.1% in the daily therapy group; *P* = 0.002). Conversely, the percentage of patients with elevated blood bilirubin was greater in the intermittent therapy group than in the daily therapy group (11.3% in the intermittent therapy group and 1.5% in the daily therapy group; *P* = 0.04).

The incidence of dysgeusia was also greater in the intermittent therapy group

than in the daily therapy group (14.1% in the intermittent therapy group and 1.5% in the daily therapy group; *P* = 0.01). The incidences of optic neuropathy, anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, skin disorders, leukopenia, thrombocytopenia, oral mucositis, and peripheral sensory neuropathy were not significantly different between the two groups (Table 5).

Discussion

To our knowledge, this is the first randomized controlled trial comparing intermittent versus daily treatment for noncavitary NB MAC-PD. The study failed to demonstrate that intermittent treatment was better tolerated than daily treatment. Although the difference between intermittent and daily treatment was not found to be statistically significant, the findings suggest that there may be a potentially important difference.

The tolerability of the intermittent therapy group in this study was acceptable and comparable with the results of previous studies (13, 14). Although not reaching statistical significance, the adjusted odds ratio of regimen modification was approximately 0.5, a substantial effect size. Moreover, early modification of the initial regimen, early discontinuation of all drugs, discontinuation of EMB, and the proportion of patients receiving three drugs after 12 months were consistently more favorable in the intermittent therapy group. These findings suggest that intermittent treatment, which avoids unfavorable aspects of regimen modification, is a reasonable option for patients.

Analysis of regimen modifications showed that discontinuation of all antimicrobial agents was the predominant form of adjustment. Dose reduction was notably absent in the daily treatment group and occurred in only a few cases in the intermittent treatment group. When RIF discontinuation occurred, it was almost always accompanied by discontinuation of all other medications (9 out of 10 cases in the intermittent therapy group and 17 out of 18 cases in the daily therapy group). Throughout the study, no patients required switching between daily and intermittent treatment regimens. Although we established predetermined safety criteria for reducing or discontinuing medications (Table E1), we did not specify criteria for switching between

Analysis sets	Intermittent therapy	Daily therapy	Risk difference (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	p value
Full analysis set	14/70 (20.0%)	23/68 (33.8%)	-13.8 (-29.9, 3.0)	0.48 (0.22, 1.05)	0.06
Per protocol set	14/66 (21.2%)	22/67 (32.8%)	-11.6 (-28.5, 5.0)	0.53 (0.24, 1.18)	0.12

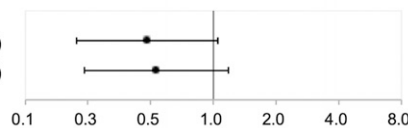


Figure 2. Initial regimen modification. CI = confidence interval; OR = odds ratio.

Table 2. Treatment in both groups in the full analysis set

	Intermittent Therapy (n = 70)	Daily Therapy (n = 68)	P Value
Duration of initial treatment regimen, d, median (IQR)	362.5 (345–370)	356.5 (72–370)	0.19
Initial treatment regimen modification			
Total	14 (20.0%)	23 (33.8%)	0.06
Early discontinuation of all antimicrobial agents	9 (12.9%)	17 (25.0%)	0.11
Dose increases of any drug	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Dose reduction or discontinuation			
Dose reduction of CLR	2 (2.9%)	0 (0.0%)	0.51
Discontinuation of CLR	10 (14.3%)	17 (25.0%)	0.17
Dose reduction of RIF	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1.00
Discontinuation of RIF	10 (14.3%)	18 (26.5%)	0.12
Dose reduction of EMB	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1.00
Discontinuation of EMB	10 (14.3%)	20 (29.4%)	0.051
Total	14 (20.0%)	21 (30.9%)	0.20
Additional therapy other than the study treatment			
Aminoglycoside	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0.99
Fluoroquinolone	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
AZM	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1.00
RBT	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0.99
Operation	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0.99
Total	1 (1.4%)	3 (4.4%)	0.60
Change from daily to intermittent or from intermittent to daily therapy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Antimicrobial agents used 12 mo after treatment initiation			
	n = 70*	n = 61*	
CLR	63 (90.0%)	52 (85.2%)	0.57
RIF	62 (88.6%)	52 (85.2%)	0.76
EMB	63 (90.0%)	50 (82.0%)	0.28
Aminoglycoside	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0.93
Fluoroquinolone	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0.93
AZM	1 (1.4%)	2 (3.3%)	0.90
RBT	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—

Definition of abbreviations: AZM = azithromycin; CLR = clarithromycin; EMB = ethambutol; IQR = interquartile range; RBT = rifabutin; RIF = rifampicin.

The data are presented as number (percent).

*In the full analysis set population, patients observed up to 12 months after the start of treatment were included.

daily and intermittent treatment. This may have led to a higher number of cases where patients could not resume treatment within 28 days after discontinuing all medications because of adverse effects.

The rate of regimen modification in the daily therapy group was lower than in previous studies (13, 14), resulting in a

smaller effect size for the primary endpoint that did not reach statistical significance. This finding was partly attributed to the lower incidence of optic neuropathy in the daily therapy group than in previous research (14), with no significant difference observed between groups in our study. Previous reports have shown that maintaining EMB

doses at 12.5 mg/kg or less reduces optic neuropathy incidence (23, 24). In our study, the relatively low incidence might be explained by the EMB dose in the daily therapy group (under 15 mg/kg), which was chosen according to Japanese package inserts, and the relatively small number of elderly patients. Although the EMB

Table 3. Sputum culture conversion among patients with positive sputum culture at baseline and who could provide ongoing sputum for analysis

	Intermittent Therapy (n = 37)	Daily Therapy (n = 30)	Percentage Difference (95% CI)	P Value
Culture conversion (regardless of regimen modification)	26 (70.3%)	24 (80.0%)	−9.7 (−33.0 to 14.3)	0.53
Culture conversion without regimen modification*	19 (51.4%)	18 (60.0%)	−8.6 (−32.0 to 15.6)	0.65

Definition of abbreviation: CI = confidence interval.

The data are presented as number (percent). In the full analysis set population, patients who had a positive sputum culture before treatment and who could provide at least three sputum samples after the start of the study were included.

*Culture conversion without regimen modification represents the proportion of patients who met both conditions: 1) achieved culture conversion and 2) did not require modification of the initial treatment regimen. The denominator includes all analyzed patients described above, including those who required regimen modification.

Table 4. Changes in the health-related quality of life score

	HRQL Score, Mean (SD)		Adjusted Mean Difference (95% CI)	P Value
	Intermittent Therapy	Daily Therapy		
SGRQ (symptoms score)	<i>n</i> = 64	<i>n</i> = 59		
Before treatment	28.6 (20.2)	28.2 (19.5)	—	—
After 12 mo of treatment	17.9 (15.3)	21.9 (17.2)	—	—
Change in score	−10.7 (16.6)	−6.5 (18.0)	−4.1 (−8.9 to 0.8)	0.10
SGRQ (activity score)	<i>n</i> = 59	<i>n</i> = 58		
Before treatment	19.8 (21.8)	21.0 (20.6)	—	—
After 12 mo of treatment	19.7 (20.0)	22.2 (21.5)	—	—
Change in score	−0.1 (20.2)	1.2 (14.0)	−1.8 (−7.5 to 4.0)	0.55
SGRQ (impacts score)	<i>n</i> = 60	<i>n</i> = 59		
Before treatment	12.0 (15.4)	12.6 (14.6)	—	—
After 12 mo of treatment	10.9 (13.6)	12.3 (15.0)	—	—
Change in score	−1.2 (16.0)	−0.3 (12.2)	−1.2 (−5.6 to 3.3)	0.60
SGRQ (total score)	<i>n</i> = 59	<i>n</i> = 57		
Before treatment	17.4 (15.9)	18.1 (14.9)	—	—
After 12 mo of treatment	14.8 (14.3)	16.9 (15.6)	—	—
Change in score	−2.6 (15.5)	−1.2 (10.6)	−1.7 (−6.0 to 2.7)	0.44
SF-36 (PCS)	<i>n</i> = 60	<i>n</i> = 53		
Before treatment	48.5 (9.2)	48.1 (8.5)	—	—
After 12 mo of treatment	46.1 (12.3)	50.2 (9.0)	—	—
Change in score	−2.5 (9.7)	2.1 (9.3)	−4.4 (−7.8 to −1.0)	0.01
SF-36 (MCS)	<i>n</i> = 60	<i>n</i> = 53		
Before treatment	47.5 (11.5)	49.3 (8.6)	—	—
After 12 mo of treatment	51.4 (10.9)	50.5 (8.8)	—	—
Change in score	3.9 (9.3)	1.1 (7.3)	2.1 (−0.7 to 5.0)	0.14
SF-36 (RCS)	<i>n</i> = 60	<i>n</i> = 53		
Before treatment	44.1 (12.9)	52.8 (7.3)	—	—
After 12 mo of treatment	47.4 (11.1)	49.7 (11.1)	—	—
Change in score	3.3 (12.4)	−3.1 (11.5)	1.2 (−2.9 to 5.4)	0.56

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HRQL = health-related quality of life; MCID = minimal clinically important difference; MCS = mental component summary; PCS = physical component summary; RCS = role/social component summary; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey; SGRQ = St. George’s Respiratory Questionnaire. SGRQ lower scores indicate better health status; SF-36 higher scores indicate better health status. The MCID for SGRQ and SF-36 has not been established in patients with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. For reference, in patients with COPD, the MCID for SGRQ is 4 points (36).

discontinuation rate tended to be higher in the daily therapy group than in the intermittent therapy group, this difference was not statistically significant ($P = 0.051$). These findings suggest that further evaluation of optimal EMB dosing for patients with MAC-PD is needed, particularly considering the balance between efficacy and side effects, as well as potential pharmacogenomic differences among races.

This study found no significant difference in sputum culture conversion rates between the two groups. However, these results should be interpreted with caution because of limited data: Only a small number of patients had positive sputum cultures before treatment and were able to provide three sputum specimens during treatment. The intermittent therapy group showed sputum culture conversion rates and chest CT improvement rates comparable with those reported in the previous study (14).

A previous study suggested that some patients unresponsive to intermittent therapy may benefit from switching to daily therapy (25), implying that daily therapy might be preferable for certain patients with noncavitary NB MAC-PD. Although 2020 guidelines recommend daily treatment for severe cases, they lack clear definitions for severe cases and optimal timing for switching from intermittent to daily therapy (8). A recent retrospective study found lower culture conversion rates with intermittent treatment in patients with positive sputum smears (26). However, our *post hoc* subgroup analysis of patients with baseline positive sputum smears showed similar conversion rates between intermittent and daily treatment groups (Table E5). In this study, we were unable to evaluate the relationship between radiological severity and the effectiveness of intermittent therapy, because we did not perform detailed assessments of

disease extent or severity of specific CT findings, such as bronchiectasis. Further research is needed to identify factors that predict poor response to intermittent therapy in patients with noncavitary NB MAC-PD.

Recently, patient-reported outcomes have been emphasized as treatment outcomes for MAC-PD (27–32). To our knowledge, this is the first study to compare the effects of intermittent versus daily treatment on HRQL, and the improvement in the SF-36 physical component summary was significantly greater in the daily therapy group than in the intermittent therapy group. Considering that there was no difference in the interval changes in the SGRQ symptoms score between the two groups, factors other than respiratory symptoms may favor daily therapy, but this possibility remains unknown. We speculate that the higher peak concentration

Table 5. Adverse events in the safety analysis cohort

Adverse events	Intermittent Therapy (n = 71)	Daily Therapy (n = 68)	P Value
Severe adverse events	6 (8.5%)	4 (5.9%)	0.80
Acute liver dysfunction	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0.98
Reduced platelet count	2 (2.8%)	0 (0.0%)	0.52
Urinary tract infection	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0.98
Hemoptysis	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1.00
Fever	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1.00
Nausea	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1.00
Erythema of oral mucosa	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0.98
Wrist joint fracture	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1.00
Pneumothorax	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0.98
Lung infection	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1.00
Optic neuropathy	2 (2.8%)	7 (10.3%)	0.15
Grade 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Liver dysfunction			
Increased AST	12 (16.9%)	28 (41.2%)	0.003
Grade 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Grade 4	1 (1.4%)	0 (0.0%)	—
Increased ALT	13 (18.3%)	30 (44.1%)	0.002
Grade 3	0 (0.0%)	2 (2.9%)	—
Grade 4	1 (1.4%)	0 (0.0%)	—
Increased blood bilirubin	8 (11.3%)	1 (1.5%)	0.04
Grade 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Anorexia	12 (16.9%)	12 (17.6%)	1.00
Grade 3	2 (2.8%)	1 (1.5%)	—
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Nausea	12 (16.9%)	6 (8.8%)	0.24
Grade 3	1 (1.4%)	0 (0.0%)	—
Grade 4	—	—	—
Vomiting	1 (1.4%)	2 (2.9%)	0.97
Grade 3	1 (1.4%)	0 (0.0%)	—
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Diarrhea	7 (9.9%)	7 (10.3%)	1.00
Grade 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Skin disorders	8 (11.3%)	14 (20.6%)	0.20
Grade 3	0 (0.0%)	2 (2.9%)	—
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Reduced white blood cells	19 (26.8%)	16 (23.5%)	0.81
Grade 3	2 (2.8%)	0 (0.0%)	—
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Reduced platelet count	12 (16.9%)	8 (11.8%)	0.54
Grade 3	1 (1.4%)	0 (0.0%)	—
Grade 4	2 (2.8%)	0 (0.0%)	—
Oral mucositis	2 (2.8%)	7 (10.3%)	0.15
Grade 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Dysgeusia	10 (14.1%)	1 (1.5%)	0.01
Grade 3	—	—	—
Grade 4	—	—	—
Peripheral sensory neuropathy	2 (2.8%)	2 (2.9%)	1.00
Grade 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—

Definition of abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase.

The data are presented as number (percent). Adverse events were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 Japanese translation Japanese Clinical Oncology Group version (<http://www.jcog.jp/>).

of each drug or of multiple drugs in the intermittent therapy group may have affected the assessments in the SF-36 physical component summary and induced the greater incidence of dysgeusia.

Safety analysis demonstrated a low frequency of SAEs in both groups, with no significant differences between them. AST and ALT elevations occurred significantly less frequently in the intermittent therapy

group, supporting the safety profile of intermittent therapy. By comparison, bilirubin elevation was more common in the intermittent therapy group, presumably because of higher peak blood concentrations

of RIF. RIF occasionally inhibits bilirubin uptake dose dependently, resulting in subclinical unconjugated hyperbilirubinemia without hepatocellular injury (33). Importantly, all bilirubin elevations in this study were grade 1, and none required a change in regimen.

Taken together, our results suggest that the choice between intermittent and daily treatment for noncavitary NB MAC-PD should be individualized, considering disease severity, potential side effects, patient characteristics, and therapeutic goals. More tolerable and effective therapies for noncavitary NB MAC-PD are desirable, and treatment regimens with two non-RIF agents (34, 35) or novel agents should be explored in the future. Although the foundation for this discussion lies in the optimal treatment for each patient, another vital aspect worth noting is reducing unnecessary antibiotic pressure with a view to avoiding the emergence of drug-resistant organisms, including mycobacteria.

Limitations

This study has several limitations. First, although objective criteria for changing the initial treatment regimen were established, the study was not blinded and carried an inherent source of bias. In the daily therapy group, some subjects withdrew from the study before treatment initiation or after regimen modification. Second, because the observation period of this study ended at 1 year, long-term outcomes could not be evaluated. Some patients may have converted

later or experienced ethambutol toxicity beyond our follow-up period. We could not examine rechallenge outcomes in detail because of the study's time constraints, nor have we been able to assess relapse or reinfection rates.

Third, this study was conducted within the scope of the Japanese medical insurance system. At the start of this study (2019), azithromycin (AZM) was not approved for MAC-PD in Japan. The revised 2020 ATS/IDSA guidelines subsequently recommend AZM over CLR on the basis of better tolerability and comparable efficacy (8). The longer half-life of AZM may also be more advantageous in an intermittent regimen compared with CLR. AZM and CLR differ in side effect profiles and frequencies, but the previous study (14) showed varying proportions of AZM-based regimens in the daily and intermittent therapy groups. These medication choices may account for differences between our findings and previous reports. A limitation of this trial was that our sample size calculation failed to address differences in macrolide selection.

In addition, the drug tablets available in Japan differ from those in other countries; for example, CLR comprises 200-mg tablets, EMB consists of 125-mg and 250-mg tablets, and RIF consists of 150-mg capsules, making the dosages in the present protocol specific to our country. Therefore, the EMB dose for the intermittent therapy group was set at a maximum dose of 1,000 mg according to the regulations on the package insert. Hence, the generalizability of these findings to other

countries may be limited. Nevertheless, in addition to encouraging well-established retrospective studies from the United States and South Korea, it is crucial to clarify the benefit of intermittent treatment in prospective investigations that also address regimen differences.

Conclusions

In summary, this study detected no statistically significant difference in treatment modification rates between intermittent and daily treatment for treatment-naïve noncavitary NB MAC-PD, but the point estimates suggested a potentially important advantage in tolerability with intermittent treatment. Further research is needed to better quantify the tolerability difference between intermittent and daily treatment as well as to determine which patients should be treated with specific combinations of drugs, doses, and dosing intervals for noncavitary NB MAC-PD. ■

Author disclosures are available with the text of this article at www.atsjournals.org.

Acknowledgment: The authors are grateful to all the participants, coinvestigators, the staff of the academic research organization at NHO Nagoya Medical Center, and their clinical research coordinator, Yuko Yano. The authors also thank the data and safety monitoring committee members: Yuichiro Shindo, M.D., Ph.D. (Nagoya University, Aichi, Japan); Takaya Maruyama, M.D., Ph.D. (Mie Prefectural Ichishi Hospital, Mie, Japan); and Kensuke Kataoka, M.D., Ph.D. (Tosei General Hospital).

References

- Dahl VN, Møhlave M, Fløe A, van Ingen J, Schön T, Lillebaek T, *et al.* Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2022;125:120–131.
- Prevots DR, Marshall JE, Wagner D, Morimoto K. Global epidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a review. *Clin Chest Med* 2023;44:675–721.
- Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, Hoshino Y, Hasegawa N, Ato M, *et al.* Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1116–1117.
- Morimoto K, Hasegawa N, Izumi K, Namkoong H, Uchimura K, Yoshiyama T, *et al.* A laboratory-based analysis of nontuberculous mycobacterial lung disease in Japan from 2012 to 2013. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:49–56.
- Winthrop KL, Marras TK, Adjemian J, Zhang H, Wang P, Zhang Q. Incidence and prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in a large US managed care health plan, 2008–2015. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:178–185.
- Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Bemer P, *et al.*; Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J* 2013;42:1604–1613.
- Koh W-J, Moon SM, Kim S-Y, Woo M-A, Kim S, Jhun BW, *et al.* Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype. *Eur Respir J* 2017;50:1602503.
- Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, *et al.* Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020;56:2000535.
- Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, *et al.* British Thoracic Society guidelines for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72:ii1–ii64.
- Griffith DE, Brown BA, Murphy DT, Girard WM, Couch L, Wallace RJ. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients. *J Infect Dis* 1998;178: 121–126.
- Griffith DE, Brown BA, Cegielski P, Murphy DT, Wallace RJ. Early results (at 6 months) with intermittent clarithromycin-including regimens for lung disease due to *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 2000;30:288–292.

- 12 Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Griffith BE, Couch LA, Wallace RJ. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 2001;32:1547–1553.
- 13 Wallace RJ, Brown-Elliott BA, McNulty S, Philley JV, Killingley J, Wilson RW, et al. Macrolide/azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest* 2014;146:276–282.
- 14 Jeong B-H, Jeon K, Park HY, Kim S-Y, Lee KS, Huh HJ, et al. Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:96–103.
- 15 Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, McLarty J, Griffith L, Wallace RJ. Ethambutol ocular toxicity in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:250–253.
- 16 Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:928–934.
- 17 Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, Nakagawa T, Morino E, Shiraishi Y, et al.; Nontuberculous Mycobacteriosis Japan Research Consortium. Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease: analysis of 102 consecutive cases. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1904–1911.
- 18 Nontuberculous Mycobacteriosis Control Committee of the Japanese Society for Tuberculosis; Scientific Assembly for Infection and Tuberculosis of the Japanese Respiratory Society. Guidelines for chemotherapy of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease—2012 revised version. *Kekkaku* 2013;88:29–32.
- 19 Nakagawa T, Hashimoto H, Yagi M, Kogure Y, Sekimizu M, Saito AM, et al. Multicentre, open label, randomised controlled trial comparing intermittent versus daily treatment for non-cavitary nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease with rifampicin, ethambutol and clarithromycin (iREC): study protocol. *BMJ Open Respir Res* 2019;6:e000434.
- 20 Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367–416.
- 21 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321–1327.
- 22 Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1037–1044.
- 23 Ando T, Kage H, Matsumoto Y, Zokumasu K, Nagase T. Lower dose of ethambutol may reduce ocular toxicity without radiological deterioration for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Respir Investig* 2021;59:777–782.
- 24 Watanabe F, Kaburaki S, Furuuchi K, Uesugi F, Fujiwara K, Tanaka Y, et al. Low-dosage ethambutol, less than 12.5 mg/kg/day, does not worsen the clinical outcomes of pulmonary *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* disease: a retrospective cohort study. *Infection* 2022;50:879–887.
- 25 Koh W-J, Jeong B-H, Jeon K, Park HY, Kim S-Y, Huh HJ, et al. Response to switch from intermittent therapy to daily therapy for refractory nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:4994–4996.
- 26 Jung J, Chong YP, Lee HJ, Shim TS, Jo K-W. Comparison of treatment outcomes between intermittent and daily regimens in non-cavitary nodular bronchiectatic-type *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in relation to sputum smear results: a retrospective cohort study. *Antimicrob Agents Chemother* 2023;67:e01003-23.
- 27 Mehta M, Marras TK. Impaired health-related quality of life in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Respir Med* 2011;105:1718–1725.
- 28 Asakura T, Funatsu Y, Ishii M, Namkoong H, Yagi K, Suzuki S, et al. Health-related quality of life is inversely correlated with C-reactive protein and age in *Mycobacterium avium* complex lung disease: a cross-sectional analysis of 235 patients. *Respir Res* 2015;16:145.
- 29 Yagi K, Asakura T, Namkoong H, Suzuki S, Asami T, Okamori S, et al. Association between six-minute walk test parameters and the health-related quality of life in patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *BMC Pulm Med* 2018;18:114.
- 30 Henkle E, Winthrop KL, Ranches GP, Plinke W, Litvin HK, Quittner AL. Preliminary validation of the NTM Module: a patient-reported outcome measure for patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Eur Respir J* 2020;55:1901300.
- 31 Ogawa T, Asakura T, Suzuki S, Okamori S, Kusumoto T, Sato Y, et al. Longitudinal validity and prognostic significance of the St George's Respiratory Questionnaire in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Respir Med* 2021;185:106515.
- 32 Henkle E, Quittner AL, Dieckmann N, Franklin H, Brunton AE, Daley CL, et al.; MAC2v3 Investigators. Patient-reported symptom and health-related quality of life validation and responsiveness during the first 6 months of treatment for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Chest* 2023;164:53–64.
- 33 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al.; ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935–952.
- 34 Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, Shirai T, Yasuda K, Yokomura K, et al. Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:23–29.
- 35 Ito Y, Miwa S, Shirai M, Kanai M, Fujita K, Ohba H, et al. Macrolide resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease following clarithromycin and ethambutol combination therapy. *Respir Med* 2020;169:106025.
- 36 Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2002;19:398–404.

成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 — 2023年改訂 —

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会
日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会

2007年のATS/IDSAの非結核性抗酸菌 (Nontuberculous Mycobacteria: NTM) による感染症に関する statement をもとに¹⁾, わが国の実情を鑑みて2012年に日本結核病学会 (非結核性抗酸菌症対策委員会) と日本呼吸器学会 (感染症・結核学術部会) より, 「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」が発出された²⁾。以後約10年が経過したが, 2017年にはBTSより³⁾, 2020年にはATS/ERS/ESCMID/IDSAより⁴⁾, 肺NTM症の診療ガイドラインが公表された (以下, 2017-BTSガイドラインおよび2020-国際ガイドラインと表記)。本邦では適応外使用として, 注射用アミカシン (AMK), アジスロマイシン (AZM), イミペネム (IPM), クロファジミン (CFZ) などが使用されてきたが, 先記の国際ガイドラインにはこれらの薬剤が治療の選択肢として記載されていることを受け, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 社会保険委員会からの申請により, 社会保険診療報酬支払基金の審査事例 (以下, 審査事例と表記) として2019年に注射用AMK⁵⁾が, 2020年にはAZM⁶⁾が, 2021年にはIPM⁷⁾とCFZ⁷⁾が保険審査上認められることになった。さらに2021年にはアミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (amikacin liposome inhalation suspension: ALIS) が難治性肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に適応承認された。これらの経過を踏まえて, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 (非結核性抗酸菌症対策委員会) と日本呼吸器学会 (感染症・結核学術部会) より「成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023年改訂」を発出する。

付記

- ATS: American Thoracic Society, IDSA: Infectious Disease Society of America, BTS: British Thoracic Society, ERS: European Respiratory Society, ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
- 抗菌薬の略称は日本化学療法学会の定義に従う。
(<https://www.chemotherapy.or.jp/modules/glossary/>)

肺NTM症治療の基本的な考え方

• 治療開始時期

診断の確定は治療開始のための必要条件であるが, それが必要しも直ちに治療を開始する十分条件ではない。特に, 本邦で多く経験する喀痰塗抹陰性や排菌量の少ない症例, 無症状例, 空洞を認めない結節・気管支拡張型の軽症例では, 治療開始時期については注意深い観察を前提として個別に検討する。2020-国際ガイドラインでは, 喀痰抗酸菌塗抹陽性あるいは有空洞例には注意深い経過観察 (watchful waiting) よりも治療を開始することを推奨している。本見解でもこの方針を支持するが, その他に, 年齢によらず忍容性, 基礎疾患, 画像所見の推移, 菌種などを加味して治療の要否を判断する。画像所見の経時的推移は病状や病態を個別に把握するために有用であり, できるだけ過去の画像との比較を行う。治療にあたっては, その理由, 使用薬剤と投与方法, 副作用, 治療効果の判断法, 治療期間, 環境からの再感染を含む再発の可能性, 外科治療の適応などについて患者に十分説明し, 患者の理解を確認したうえで開始する。

治療開始にあたり, 複数薬剤への忍容性を増すために, 副作用を評価しながら1剤ずつ1~2週ごとに追加していく投与方法も考慮される²⁾。これにより副作用と関連する薬剤を特定しやすくなる。ただし, マクロライド耐性を避けるためマクロライド単剤治療となる期間をできるだけ避けるように注意する。

• 治療効果の判断と治療期間

自覚症状の改善, 画像所見の改善は治療反応の評価に有用であるが, 原則的に喀痰培養検査により治療効果を判断する。一般的には, 4週以上間隔をあげた喀痰培養で3回連続して培養陰性が確認された時点で排菌陰性化が達成された, と判断し, 初回の培養陰性喀痰検体が採取された日を培養陰性化日とする⁸⁾。治療が開始された場合には, 6カ月以内の培養陰性化達成は死亡率の低下に関連すると報告されている⁹⁾。治療効果, 治療期間を

判断するために治療開始後は喀痰培養検査を繰り返し、継続的に排菌の有無を評価する。

1. 肺MAC症

従来*Mycobacterium avium*と*Mycobacterium intracellulare*を併せてMACとされてきたが、薬剤感受性試験では両菌種の各種薬剤に対する最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration: MIC) 分布が異なること^{10) 11)}、臨床像や予後が異なること^{12) 13)}などから個々の症例をMAC症として総称することは適切ではなく、わが国で肺非結核性抗酸菌症を惹起する代表的な2菌種として捉えるべきである。以上より、菌種同定後は診断名を肺MAC症とせず、それぞれ肺*M. avium*症、肺*M. intracellulare*症とすることを推奨する。また、今後両菌種を統合した検討ではMACという呼称は許容されるが、菌種を解析因子に含めることが望まれる。一方、化学療法の観点からは両菌種に対する治療内容には違いがないため、本見解では肺MAC症として両菌種の治療を記載する。

「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」²⁾には、わが国における肺MAC症の標準治療としてリファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB)、クラリスロマイシン (CAM) の3剤併用療法を基本とし、必要に応じてストレプトマイシン (SM) あるいはカナマイシン (KM) を加える、とされている。一方、2020-国

際ガイドライン⁴⁾では、重症を除く結節・気管支拡張型 (Nodular bronchiectatic type : NB型) には週3日の間欠治療が、空洞を伴う線維空洞型、空洞のある結節・気管支拡張型、あるいは重度の気管支拡張所見を伴う場合には連日治療とアミノグリコシド注射薬 (AMKまたはSM) の併用が推奨されている。標準治療を6カ月以上行っても排菌が陰性化しない場合には難治例と判断し、ALIS、あるいはアミノグリコシド注射薬の追加が推奨されている。肺MAC症の治療薬のうち、保険適応がある薬剤としてはRFP、EB、CAM、SM、リファブチン (RBT)、ALIS (難治例に限定) があり、審査事例として2019年2月にAMKが、2020年2月にAZMが、保険審査上認められるようになった^{5) 6)}。なお、KMにはNTM症に保険適応がない。

肺MAC症の標準治療について

本見解における肺MAC症に対する標準治療のレジメンを表1に示す。空洞がなく、重度の気管支拡張所見がない結節・気管支拡張型には連日投与だけでなく週3日の間欠治療も選択肢とする。マクロライドとしてはCAMのほかAZMも選択肢に加える。EBの投与量は、連日治療の場合には15 mg/kgを超えないようにする。添付文書の記載に従い、間欠治療の場合にはEBの投与量は最大1000 mgとなるが、現在、同投与量を用いた前向き試験

表1 肺MAC症の治療

病型	治療レジメン	
空洞のない結節・気管支拡張型 (重症を除く)	A法かB法のいずれかを用いる	
	A法：連日投与 CAM 800 mg or AZM 250 mg EB 10～15 mg/kg (750 mgまで) *RFP 10 mg/kg (600 mgまで)	B法：週3日投与 CAM 1000 mg or AZM 500 mg EB 20～25 mg/kg (1000 mgまで) * RFP (600 mg)
<ul style="list-style-type: none"> 線維空洞型 空洞のある結節・気管支拡張型 重度の結節・気管支拡張型 	A法+治療初期 (3～6カ月) に以下を併用する	
	<ul style="list-style-type: none"> SM 15 mg/kg 以下 (1000 mgまで) 週2～3回筋注 あるいは AMK 15 mg/kg 連日 or 15～25 mg/kg 週3回点滴, TDMで調節 (50歳以上の場合8～10 mg/kg 週2～3回, 最大500 mgまで, TDMで調節) 必要に応じて外科治療の併用を検討	
<ul style="list-style-type: none"> 難治例 (多剤併用療法を6カ月以上実施しても細菌学的効果が不十分な患者) 	A法に以下のいずれかを併用する	
	<ul style="list-style-type: none"> ALIS 590 mg/日吸入 あるいは SM 15 mg/kg 以下 (1000 mgまで) 週2～3回筋注 あるいは AMK 15 mg/kg 連日 or 15～25 mg/kg 週3回点滴, TDMで調節 (50歳以上の場合8～10 mg/kg 週2～3回, 最大500 mgまで, TDMで調節) 必要に応じて外科治療の併用を検討	

*RFP 忍容性の低い症例、薬剤相互作用を懸念する症例ではRFPを減量、さらに除くことも検討する (付記のRFPの項を参照)。RFPを除いた場合にはCAMの血中濃度が低下しないので、低体重の患者ではCAMの減量 (400～600 mg) を考慮する。AZMを使用する場合には用量調節は必要ない。週3回投与では、基本的に3剤併用が望ましいが、忍容性が低いと判断した場合には、RFPの減量 (300 mg～450 mg) を考慮する。

TDM: Therapeutic Drug Monitoring

が進行中である（後述）。線維空洞型、空洞のある結節・気管支拡張型、重度の結節・気管支拡張型などの重症例には治療初期にアミノグリコシドとしてSM筋注あるいはAMK点滴を追加し、併用期間を3～6カ月とする。難治例にはアミノグリコシド注射薬あるいはALISを加える。AMK点滴の投与量は2017-BTSガイドライン、2020-国際ガイドライン、2019年の審査事例通知文の留意事項⁵⁾を参考とした。マクロライド（CAMあるいはAZM）+EBの2剤治療については、表および付記の中で言及した。また、注意喚起のため重症例、難治例には「必要に応じて外科治療の併用を検討」との一文を加えた¹⁴⁾¹⁵⁾。

付記

●薬剤感受性検査：治療開始前、および6カ月治療しても排菌が陰性化しない場合には、菌種の同定およびマクロライド（CAM）とAMKの薬剤感受性を評価する。2018年のCLSI M24 3rd ed¹⁶⁾、2023年のCLSI M24S 2nd ed¹⁷⁾（Mueller-Hinton培地を使用）に準拠した場合、CAMではMIC \geq 32 μ g/mL、注射用AMKではMIC \geq 64 μ g/mL、ALISではMIC \geq 128 μ g/mLの場合に耐性と判定される。2023年にCLSIに準拠した遅発育性抗酸菌用MICプレート、プロスミックSGM[®]極東が保険適用にて使用可能になった。従来使用されてきたプロスミックNTM[®]極東は2003年のCLSI M24-A¹⁸⁾（Middlebrook7H9培地を使用）に準拠しているが、CAMのみ評価可能である¹⁹⁾。MACの薬剤感受性検査を結核菌用の試薬やプロスミックRGM[®]極東を用いて行ってはならない。

●治療期間：2020-国際ガイドラインでは培養陰性化が達成されてから最低1年間と規定されており、本見解も同様の立場をとる。しかし、本規定による治療期間を確保した後に治療を終了して経過観察すると、5年で約40%が再燃および再感染することが報告されている²⁰⁾²¹⁾。わが国からは、排菌陰性化後の治療期間として15カ月から18カ月を確保すると治療終了後の再排菌率が低下する、との報告が複数ある²²⁾²³⁾。また、韓国からは有空洞例や喀痰抗酸菌塗抹陽性の場合には18カ月以上の治療期間が予後改善に関連するとの報告もあり²⁴⁾、これらを参考とする。

●マクロライド耐性化の抑止：キードラッグであるマクロライド（CAMあるいはAZM）の耐性化を抑止することが重要であり、マクロライド単剤治療、マクロライドとキノロンやRFPの併用、などEBを含まないレジメンでの治療を避ける²⁵⁾²⁶⁾。薬剤感受性試験ではEBのMACに対するMICは高いが、臨床的にはEBを含むレジメンによる菌陰性化率達成率が²⁷⁾高く、マクロライド耐性の出現を減らすことが報告されている²⁵⁾²⁶⁾。EBによるマクロライド耐性化抑制の機序や、そのために必要なEB

投与量は不明であるが、マクロライド感受性例には、原則的にEBを併用する。しかしながら、特に高齢者や合併症を有する患者においてEBが含まれないレジメンによる治療の多いことが指摘されており²⁸⁾、標準治療中のEB中止には注意する²⁹⁾。EBを使用できない場合には指導医、専門施設にレジメンについての相談を考慮する。

●マクロライド耐性の場合：EB、RFPあるいはRBTにアミノグリコシド（AMK点滴、SM筋注、難治例であればALIS）を併用する。CFZやシタフロキサシン（STFX）の使用も考慮されるが保険適応はない^{26)30)~32)}。アミノグリコシド注射薬と外科治療の組み合わせが排菌陰性化や予後を改善することを示唆する複数の報告がある²⁵⁾²⁶⁾。外科治療の適応の有無やその可否も含めて専門施設への相談が望ましい⁴⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

なお、CAMあるいはAZMの使用については、抗菌薬としての効果を期待できないので積極的に継続を推奨するものではないが、免疫調整作用が期待されるため症例に応じて要否を判断する。エリスロマイシン（EM）への変更も考慮される（後述参照）。

●EBによる視神経障害について：日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本眼科学会、日本神経眼科学会より合同で発出されたEBによる視神経障害に関する見解に則り、使用前に眼科での診察を受け、開始後も定期的な経過観察を受ける³³⁾。週3日の間欠治療は、連日治療よりEBによる視神経障害の出現頻度が低いことが示されている³⁴⁾³⁵⁾。また、EBを連日投与する場合、投与量を12.5 mg/kg以下へ調整することにより副作用を軽減できると報告されている³⁶⁾³⁷⁾。一方、最低必要量は不明であり、推奨量（10～15 mg/kg）を参考とする。

●マクロライドについて：2020-国際ガイドラインでは、マクロライド感受性肺MAC症にはCAMよりもAZMを含むレジメンが推奨されている。その理由として、両者の排菌陰性化達成率は同等だが、AZMのほうが、①忍容性が高い、②薬物相互作用が少ない、③内服錠剤が少なく服用の負担が少ない、④1日1回投与である、⑤コストが低い、などがあげられている。審査事例通知文の留意事項には、AZM単剤で治療しない、第一選択薬とする場合には原則としてCAMを検討した後に投与する、とされている⁶⁾。これらの諸点を考慮し、利点が大きい場合にAZMの使用を検討する。なお、AZMの長期使用に関するわが国からの報告は限られている³⁸⁾。

●間欠治療について：2020-国際ガイドラインでは2つの後向き試験の結果に基づき、空洞のない結節・気管支拡張型の肺MAC症には週3日の間欠治療を標準治療としている³⁵⁾³⁹⁾。連日治療と間欠治療を前向きに直接比較した臨床試験はないが、現在国内でランダム化比較試験（iREC試験：jRCTs031190008）が進行中である⁴⁰⁾。本試

験では間欠治療のレジメンとしてCAM 1000 mg, RFP 600 mg, EB 25 mg/kg (添付文書を踏まえて1日量として1000 mgを超えない)としている。わが国ではCAMの投与量は通常800 mgであるが、2020-国際ガイドラインおよび添付文書の記載(年齢、症状に応じて適宜増減する)を踏まえて1日量を1000 mgとしている。AZMに関しては審査事例通知文の留意事項において間欠療法についても言及されており、1日量として500 mgを使用可能としている⁶⁾。本見解では国際的な現況を考慮して、空洞のない結節・気管支拡張型に対しては初回治療、再治療にかかわらず連日治療と間欠治療の両者を推奨する⁴¹⁾。

• RFPの使用について：RFPは肝臓の薬物代謝酵素を誘導し、肺MAC症治療のキードラッグであるCAMの代謝を亢進して血中濃度を著しく低下させる^{42)~44)}、また、消化器症状などの忍容性が知られている。CAM, EB, RFPの3剤治療とCAM, EBの2剤治療をランダム化した前向き比較試験が日本で行われ、intention-to-treat解析では2剤治療の菌陰性化率は3剤治療に対し非劣性であることが示された⁴⁴⁾。さらに、2剤治療例を長期観察した結果、マクロライド耐性は増えないことが報告された⁴⁵⁾。現在RFPにより誘導される薬物代謝酵素の影響を受けにくいAZMを用いて、AZM, EB, RFPによる3剤治療とAZM, EBによる2剤治療の前向き比較試験が米国で進行中である(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03672630)。2020-国際ガイドラインでは、本臨床試験でマクロライド耐性の獲得率を含めた治療成績が示されるまでは、2剤ではなく3剤治療を推奨する、としている⁴⁾。本見解では、基本的に3剤治療を原則とするが、高齢者などRFPの忍容性が低いと考えられる場合や、RFPと相互作用を有する薬剤を併用する必要がある場合などにおける選択肢として、CAMあるいはAZMとEBによる2剤治療をあげた。本見解では、忍容性改善のために、症例に応じてRFPを除くレジメン、EBの減量にも言及しており、年齢のみで治療の要否や可否を判断しないように注意する。

• アミノグリコシドの筋注、点滴：日本で実施されたCAM, EB, RFPによる標準3剤治療に初期3カ月間SM筋注を併用するプラセボ対照二重盲検比較試験では、排菌陰性化率はSM併用群で有意に高かった⁴⁶⁾。2020-国際ガイドラインでは本検討も考慮し、①空洞を有する例、②重度の気管支拡張病変を認める結節・気管支拡張型、③マクロライド耐性例、には治療初期にアミノグリコシド注射薬(AMK点滴あるいはSM筋注)を含めることを推奨している。投与期間は2~3カ月が推奨されているが、空洞を有する肺MAC症における検討により、3カ月以上アミノグリコシドを使用すると排菌陰性化率や治療成功率が高いことが示されており⁴⁷⁾、聴力障害などの副作用に留意しながら、可能なら3カ月以上、最長6

カ月までの使用を考慮する。以下に記すAMKの用量については、審査事例通知文における留意事項(2017-BTSガイドラインに基づく)に準ずる³⁾⁵⁾⁴⁸⁾。そこでは50歳以上には投与量の上限が定められているが⁵⁾、アミノグリコシドの効果は濃度依存性であり、Therapeutic Drug Monitoring (TDM)を実施して最高血中濃度およびトラフ値を評価し、患者の腎機能および聴力の状態に注意しながら、添付文書にあるように症状などに応じて投与量を調節する。なお、2020-国際ガイドラインでは連日投与の場合には最高血中濃度35~45mg/Lを推奨している。一方、高用量長期投与時の安全性情報は十分ではなく、比較的低用量を推奨する意見もある⁴⁹⁾。

①成人の場合、1回15 mg/kgを1日1回または7.5 mg/kgを1日2回連日投与、あるいは15~25 mg/kgを週3回投与する。

②50歳以上の場合、8~10 mg/kgを週2~3回投与する。なお、年齢、体重および症状によって適宜増減するが、1日の最高投与量は500 mgまでとする。

③投与を開始したら、1~2回投与後にトラフ値、最高血中濃度(約30分間で点滴し、点滴開始60分後)を評価し、用量調節を行ってから1~2回投与後に再評価する。1週間後から定期的に血中濃度測定を行い、トラフ値<5 mg/L、連日投与の場合には最高血中濃度25~35 mg/L、週3回投与の場合には65~85 mg/L(2017-BTSガイドラインに基づく。2020-国際ガイドラインでは65~80 mg/L)となるよう至適投与量に調節する。定常状態であれば数週おきにトラフ値、最高血中濃度を評価するが、患者の状態に応じて適宜調節する。特に腎機能が変化する場合に3~4日おきに評価する。

④小児や著しい肥満の場合については審査事例通知文における留意事項を参照されたい⁵⁾。

聴力障害は、総投与量の増加、短い投与間隔、耳毒性を有する他の薬剤との併用などによりリスクが上昇する⁵⁰⁾。一般的に両側性かつ対称性で耳鳴りを伴うことが多いが、耳鳴りは聴力障害の初期症状の可能性があり留意する。初期には自覚症状の乏しい4000~8000Hz(高音域)のみが障害される場合が多いため、定期的な聴力検査を行い早期発見に努める。聴力障害は非可逆的であるため、聴力検査で異常を認めた場合には中止を検討する。ミトコンドリア遺伝子変異(m.1555A>G変異およびm.1494C>T変異)を有する者は投与量や投与回数が少なくても聴力障害をきたす。アミノグリコシドによる聴力障害の家族歴が確認されたら、投与前に耳鼻咽喉科で聴力検査を行い、可能であれば遺伝学的検査を行う。上記の遺伝子変異を認めた場合には使用を控え、異常を認めない場合でも慎重に投与する⁵¹⁾。

• リポソーム化アミカシン懸濁液吸入療法：AMKをリ

ポソームで被包化しAMKのバイオフィルム透過性や細胞内への移行性を高めた吸入製剤が開発され、わが国も参加した第3相国際共同治験⁵²⁾をへて、米国（2019年）、欧州（2020年）について2021年にわが国でも実用化された。本剤の保険適応は2020-国際ガイドラインと同じく、標準的な治療を6カ月以上継続しても排菌陰性化しない難治例で、かつ原則的に検出菌のAMKに対するMICが128 $\mu\text{g/mL}$ 未満の場合（プロスミックSGM[®]極東が使用可）に、それまで使用されていた治療に追加する。使用にあたっては日本結核・非結核性抗酸菌症学会の非結核性抗酸菌症対策委員会と日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会から発出されたALISの使用指針を参照する⁵³⁾。

アミノグリコシド注射薬とALISを比較すると、注射剤の副作用は第8脳神経障害、腎機能障害が主であるが、ALISは吸入薬なので発声障害、咳嗽、呼吸困難などが多く、適切な対応を行う⁵³⁾。ALISに関連した肺障害にも留意する⁵⁴⁾。注射剤は通院にて点滴を受ける負担があるが、ALISは自宅で吸入可能である。一方、ALISは高価であり開始前に高額療養費制度や付加給付制度の利用などについて患者と相談する必要がある。また、吸入器の組み立て、洗浄、乾燥を要するため、これらの手順を十分に習得する必要がある。ALISの使用は多剤併用療法による前治療の効果が不十分な患者に限定されるが、これらの諸点や患者の状況を鑑みながらアミノグリコシド注射薬とALISを適切に使い分けることが望ましい。

●表にない薬剤

リファブチン（RBT）：NTM症に対する保険適応もあり、MACに対する抗菌力はRFPよりやや強く、RBT 300 mgがRFP 600 mgに相当すると考えられているがその優位性は証明されていない⁵⁵⁾。RFPに比べて肝臓の薬物代謝酵素の誘導作用が弱く、薬剤相互作用も少ないが、皮疹、発熱、消化器症状、肝障害などの他、特有の副作用として、ぶどう膜炎が知られている。充血、目の痛み、飛蚊症、霧視、視力低下、見にくさ（ものが歪んで見える、中心部が見づらい）などを訴えるが、アレルギー性ではなく血中濃度に依存した中毒性と言われており、使用開始後2～5カ月で出現することが多い⁵⁶⁾。CAMとの併用によりRBTの代謝が遅延し血中濃度が約1.5倍に上昇するため、CAM併用時には150 mgからRBTを開始し半年以上明らかな副作用のない場合に300 mgまで増量可能とする⁵⁷⁾。また状況に応じCAMより相互作用が少ないAZMの使用を考慮してもよい。この場合にはRBTを300 mg使用可能である。

キノロン系抗菌薬：難治例やマクロライド耐性例においてMICが低いSTFX⁵⁸⁾の有効性を示す報告もあるが^{31) 59) 60)}、エビデンスが不足しており、2020-国際ガイ

ドラインでは言及されていない。また、キノロン系抗菌薬にはMAC症への保険適応はない。

エリスロマイシン（EM）：MACに対してCAMやAZMとEMとの間に交差耐性はないことが知られており、EM単独療法が経過観察群と比較して治療を要する臨床的悪化を遅らせる可能性を示唆する報告がある⁶¹⁾。しかしEMにはMACに対する抗菌力がなく、抗菌作用を期して用いるのではなく、免疫調整作用を期して使用されるものである。決して肺MAC症の標準治療の代わりにはならないため、EMの使用により治療開始の時期が遅れないよう留意する。

2. 肺 *M. kansasii* 症

肺 *M. kansasii* 症はRFPを含むレジメンの使用にて治療可能な肺NTM症と認識されている。2020-国際ガイドラインではRFPと併用する薬剤の選択が重要なテーマとしてClinical Question（CQ）にあげられた⁴⁾。イソニアジド（INH）とマクロライド系薬剤は、いずれも広く使用され、良好な成績が示されているため^{62) 63)}「RFP・EBに加えてINHあるいはマクロライド系薬剤を含む治療を提案する」と記載されている。RFPと併用する薬剤としては、従来EBとINHが用いられており、2007年のATSガイドライン¹⁾や2012年の日本結核病学会（JSTB）の見解²⁾でもこの3剤によるレジメンが推奨されていたが、INHの効果を疑問視する指摘もあること^{62) 64)}、またマクロライド系薬剤を含むレジメンで良好な治療成績が報告されていることより、2020-国際ガイドラインではRFP、EBと併用する薬剤としてマクロライド系薬剤（CAMまたはAZM）、あるいはINHいずれを用いてもよい、と記載されている。

肺 *M. kansasii* 症の治療

2020-国際ガイドラインおよびINHには非結核性抗酸菌症への保険適用がないことに鑑み、肺 *M. kansasii* 症の標準治療法についての見解を示す。

RFP（10 mg/kg/day、最大600mg）＋EB（10～15 mg/kg/day、最大750 mg）＋CAM（800 mg/day 体重<40 kgの場合は600 mgを考慮）とする。

RFP・EBは分1投与、CAMは分2投与を原則とする。

付記

- RFPはキードラッグであり、十分量を投与するよう配慮する。
- RFPの薬剤感受性検査は必須である（日本では、結核菌に用いる比率法でRFP感受性を評価してよいとされている）。
- 日本では、CAMは *M. kansasii* 症に保険適応がある。

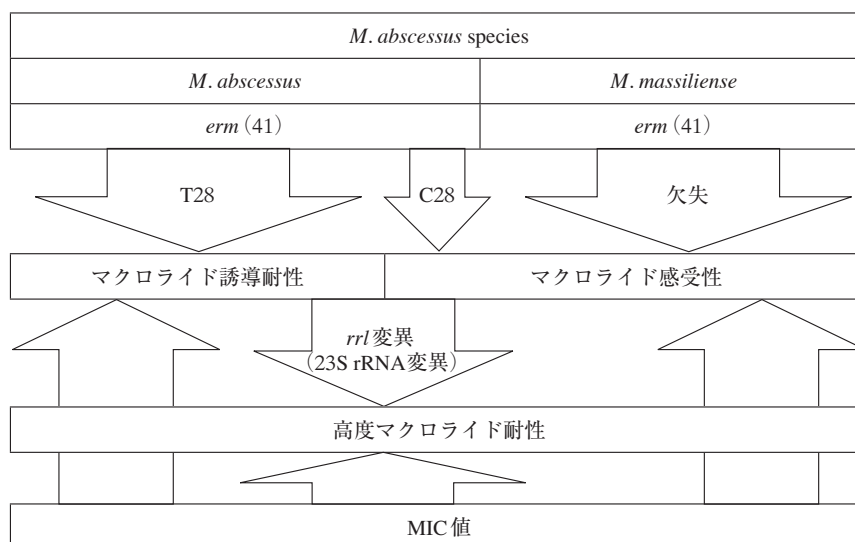


図 *M. abscessus* speciesの亜種と sequevarによる感受性の違い

erm (41) がT28 sequevarである *M. abscessus* はマクロライドに誘導耐性を示す。*erm* (41) がC28 sequevarである *M. abscessus* と *erm* (41) が欠失している *M. massiliense* はマクロライド誘導耐性を示さずマクロライド感受性となる。一方、誘導耐性がない場合でも主に23S rRNAの変異により獲得耐性となりうる。本邦では *M. bollettii* の頻度は約1%とまれであり *M. abscessus* と同様に扱う。(文献65より改変引用)

AZMには保険適応はないが審査事例として保険審査上認められている⁶⁾。INH, フルオロキノロン系薬には保険適応はない。

- CAMの代わりにAZM (250 mg/day) あるいはINH (5 mg/kg/day, 最大300 mg) を用いてもよい。
- 2020-国際ガイドラインでは、空洞のない結核・気管支拡張型の軽症肺 *M. kansasii* 症にはMAC症と同様に、EBによる視神経障害のリスク軽減を念頭に、RFP (600 mg) + CAM (800~1000 mg) あるいはAZM (500 mg) + EBによる週3回の間欠治療が提示されている。なお、EBの投与量は肺MAC症の間欠治療と同様に20~25 mg/kg (1000 mgまで) とする。
- RFPに感受性の場合には治療期間は原則12カ月間とする。
- RFPが耐性や忍容性のために使用できない場合、治療開始4カ月後までに培養陰性化が得られない場合には、適宜、指導医、専門施設へ相談する。RFPの代替としてレボフロキサシン (LVFX) などのフルオロキノロン系薬を考慮する。この場合のレジメンとしてはCAMあるいはAZM + EB + LVFXとなる。
- 肺MAC症と同様、EBの視神経障害に注意し、眼科医による評価を行う³³⁾。

3. 肺 *M. abscessus* species 症

M. abscessus speciesのマクロライド耐性について

M. abscessus species治療には、亜種および本菌に対するキードラッグであるマクロライド耐性機構の理解が必要

である(図)。*M. abscessus* subsp. *abscessus* (*M. abscessus*) はマクロライド曝露により耐性誘導遺伝子 [*erm* (41) 遺伝子, 以下 *erm* 遺伝子] が活性化され、マクロライドの作用点であるリボゾーム上のマクロライド結合部位がメチル化され、その結果マクロライドが作用点に結合できず効果が発揮されないために耐性となる⁶⁵⁾⁶⁶⁾。一方、*M. abscessus* subsp. *massiliense* (*M. massiliense*) は *erm* 遺伝子に欠失があり、機能しないためにマクロライド感受性となる。また、*M. abscessus*でも *erm* 遺伝子に点変異の起こったC28 sequevar (T28C) は *erm* 遺伝子が機能しないために、*M. massiliense*と同様にマクロライドに感受性を示す。さらに、*M. abscessus*および *M. massiliense*にはMACと同様に23S rRNA (*rrl* 遺伝子)の変異による獲得(変異)耐性がある。マクロライドに誘導耐性のない *M. massiliense*やT28Cを有する *M. abscessus*も *rrl* 遺伝子の変異により獲得耐性となればマクロライド耐性となる⁶⁷⁾。亜種および遺伝子型の確認にはシーケンスなどを要するが、一部の検査会社や専門施設以外では遺伝子検査は難しい(2023年5月現在)。このため、迅速発育菌用の試薬(プロスミックRGM®極東が保険適用にて使用可能)を用いて感受性検査を行い *erm* 遺伝子の活性、獲得耐性の有無を確認する。*erm* 遺伝子が活性化される場合には、感受性検査で3日目には感受性を示すが、培養期間を延長すると *erm* 遺伝子が発現し耐性が誘導されるため14日目には耐性へと変化する。

このように判定時期をずらしてマクロライド感受性の変化を捉えることにより *erm* 遺伝子活性化の有無を判断

する。14日目にマクロライド感受性と判断される場合には、*M. massiliense* または T28C を有する *M. abscessus* のいずれかになる。一方、*rrl* 遺伝子変異を有する場合には培養3日目で耐性となるが、*M. abscessus* と *M. massiliense* を区別できない^{65) 66) 68)}。

肺 *M. abscessus* species 症治療の考え方

2020-国際ガイドラインに鑑み、肺 *M. abscessus* species 症の治療の考え方について示す。まず、マクロライド感受性の場合と耐性の場合に分け、さらにそれぞれにおいて、治療全体を、点滴薬を併用する強化期間（強化療法）と、外来での内服薬を中心とした維持期間（維持療法）に分ける。2020-国際ガイドラインによれば、まず注射剤である AMK、イミペネム（IPM）、チゲサイクリン（TGC）、および経口剤である AZM（または CAM）、CFZ、リネゾリド（LZD）の中から選択された3剤以上からなる強化療法にて治療を導入し、その後の維持期には、AZM（または CAM）、CFZ、LZD、および注射用 AMK 吸入の4剤から選択された2剤以上からなる維持療法が推奨されている⁴⁾。マクロライドへの感受性により投与薬剤数が決まり、マクロライド感受性（*M. massiliense* または T28C）であればマクロライドを含めて治療導入～初期期間には3剤以上（強化療法）、維持期間には2剤以上（維持療法）を投与する。マクロライド耐性（誘導耐性または獲得耐性）であればマクロライドを有効な薬剤として含めず、治療導入～初期期間には4剤以上（強化療法）、維持期間には2剤以上（維持療法）を投与する。治療反応性は注射薬を含む強化療法の期間において最も期待されるため、4週間以上継続することが望ましい。

本邦における肺 *M. abscessus* species 症の治療

本邦では現在 CAM が保険承認され、保険適応はないが AMK 点滴、IPM、AZM、CFZ が審査事例として保険審査上認められるようになり、治療の選択肢は広がっている。一方、注射用 AMK 吸入、TGC、LZD、STFX は保険承認されていない。これらの状況を考慮し、日本の実情に即した見解を示す。

* マクロライド感受性の場合（誘導耐性、獲得耐性ともになし）

〔強化期間〕（強化療法）AMK 点滴、IPM 点滴、マクロライド内服を基本として初期より CFZ を追加する。AMK、IPM 点滴は4週間以上継続することが望ましい。空洞の有無、排菌量などにより適宜延長を判断する。

〔維持期間〕（維持療法）2剤以上を継続する。マクロライド内服を基本として CFZ を併用する。重症例では AMK 点滴（外来で週2～3回）を追加する。CFZ の忍容性に問題を認める場合には感受性検査を参考に STFX、LZD などを考慮する。

* マクロライド耐性の場合（誘導耐性または獲得耐性あり）

〔誘導耐性または獲得耐性例〕基本的に手術を含めた集学的治療が可能な専門施設への紹介が望ましい。なお、マクロライド耐性菌に対するマクロライド併用の意義は不明であり、2020-国際ガイドラインではマクロライドを有効な治療薬としては数えないとされている。一方、マクロライドを免疫調整作用を期待して用いることは許容されている。

〔強化期間〕（強化療法）AMK 点滴、IPM 点滴を中心に維持治療に用いる内服薬を追加する。CFZ が使用可能であるが、これら3剤では4剤以上を推奨する2020-国際ガイドラインの基準に1剤足りない。感受性検査を参考に STFX、LZD などを考慮する。AMK、IPM 点滴は4週間以上継続することが望ましい。

〔維持期間〕（維持療法）AMK 点滴（外来で週2～3回）、CFZ を基本として2剤以上を継続する。AMK 点滴の投与期間は限られるため、その終了後には CFZ 単剤となり2剤以上を推奨する2020-国際ガイドラインの基準に1剤足りない。感受性検査を参考に STFX、LZD などを考慮する。

付記

• *M. abscessus* species は *M. abscessus*、*M. bolletii*、*M. massiliense* の3亜種に分類されるが、わが国では *M. bolletii* の検出頻度は低い⁶⁴⁾。*M. bolletii* の薬剤耐性の機序は *M. abscessus* に類似しており、肺 *M. bolletii* 症の治療は肺 *M. abscessus* 症に準じる。

• 肺 *M. abscessus* species 症の治療適応は肺 MAC 症と同じく、年齢によらず、症状、排菌量、画像所見、合併症、薬剤の忍容性、患者の理解などをあわせた総合的な判断による⁴⁾。空洞のない喀痰塗抹陰性の結節・気管支拡張型を除いて進行例では治療を考慮し、喀痰塗抹陽性例、有空洞例などには積極的に治療を行う。

• 肺 *M. abscessus* species 症の治療においてマクロライドと AMK については、MIC と臨床効果に関連性があることが報告されている^{69)~71)}。

• 肺 *M. abscessus* species 症の治療においてはマクロライドへの感受性により治療レジメンについての考え方が異なるため、治療開始前の薬剤感受性検査は必須である⁴⁾。プロスミック RGM[®] 極東を用いることができる¹⁶⁾。なお、結核菌用の試薬、プロスミック NTM[®] 極東、プロスミック SGM[®] 極東を用いないこと。

• 2020-国際ガイドラインでは、マクロライドとして AZM が推奨されている。

• *M. abscessus* species 症の治療においても、MAC 症同様にマクロライド単剤治療はその耐性化につながるため、

行ってはならない。特に、マクロライド感受性例では、細心の注意を払い治療完遂を目指す。

- 病状や病態、併用薬の有効性を考慮しながら強化療法の期間を十分に確保することを推奨する。

- ファロペネム、ミノサイクリン、ドキシサイクリンは耐性を示すことが報告されている⁷²⁾。マクロライド単剤治療、マクロライドにこれらの薬剤を併用するレジメンによる治療を安易に外来で導入しない。

- 肺 *M. abscessus* species 症の治療では外科的治療^{14) 15)} も含めた長期集学的治療計画を検討することが重要であり、特にマクロライド耐性例では早期に指導医、専門施設へ相談する。

- カルバペネム系薬としては、既報や薬剤感受性試験の結果から IPM を用いる⁷³⁾。

- CFZ の導入は強化期間に行うことが望ましい。

- CFZ の使用にあたっては、皮膚の色調変化や QT 延長などの留意すべき副作用があるため、結核・非結核性抗酸菌症学会指導医の指導の下で投与する。審査事例通知文における留意事項などを参照する⁷⁴⁾。

- CFZ は *in vitro* の評価ではマクロライド、および AMK の相乗効果、および AMK の耐性化を抑制する効果が報告されている^{75) 76)}。

- 注射用 AMK 吸入は承認されていないために、維持期間にも AMK 点滴を継続している報告が多いが、長期投与は困難であることが問題として認識されている。

- ALIS は肺 *M. abscessus* species 症に保険適応を有さない。

- MIC の観点から経口剤として STFX があげられるが、保険適応はない⁷⁷⁾。

- 2020-国際ガイドラインでは薬剤選択肢に LZD および TGC があげられているが、忍容性に問題が指摘されている。ただし、どちらにも保険適応はない。

- LZD は感受性検査のプレート（プロスミック RGM[®] 極東が使用可）に含まれるが、TGC は含まれていない。

- 各薬剤の使用量については2020-国際ガイドラインを参照し、AMK、IPM、AZM、CFZ に関しては各薬剤の審査事例通知文における留意事項を参照する^{5)~7)}。LZD、TGC については使用経験のある施設に相談することが望ましい。

- 治療期間は排菌陰性化後（先記の定義による）1年間以上を目安とするが、実際には患者の病状、使用可能な薬剤数、副作用の状況などにより個別に判断する。

〔文 献〕

1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175 : 367-416.

- 2) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. *結核.* 2012; 87 : 83-86.
- 3) Haworth CS, Banks J, Capstic T, et al.: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017; 72 : iii1-ii64.
- 4) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 : e1-e36. / *Eur Respir J.* 2020; 56 : 2000535.
- 5) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0225第8号, 平成31年2月25日. http://jns.umin.ac.jp/jns_wp/wp-content/uploads/2019/03/2019313.pdf
- 6) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0226第2号, 令和2年2月26日. http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20200226_01.pdf
- 7) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0927第1号, 令和3年9月27日. <https://www.jspnm.com/topics/data/kaiin20211006B.pdf>
- 8) van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, et al.: Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J.* 2018; 51 : 1800170.
- 9) Im Y, Hwang N, Kim K, et al.: Impact of time between diagnosis and treatment for nontuberculous mycobacterial disease culture conversion and all-cause mortality. *Chest.* 2022; 161 : 1192-1200.
- 10) Cho EH, Hub HJ, Song DJ, et al.: Differences in drug susceptibility pattern between *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* isolated in respiratory specimens. *J Infect Chemother.* 2018; 24 : 315-318.
- 11) Maurer EP, Pohle P, Kermbach M, et al.: Differential drug susceptibility patterns of *Mycobacterium chimaera* and other members of the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25 : 379.
- 12) Jhun BW, Moon SM, Jeon K, et al.: Prognostic factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: a 15-year follow-up study. *Eur Respir J.* 2020; 50 : 1900798.
- 13) Pan SW, Shu CC, Feng JY, et al.: Impact of different subspecies on disease progression in initially untreated patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 : 467.
- 14) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会: 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針. *結核.* 2009; 83 : 527-528.
- 15) Kim JY, Lee HW, Yim JJ, et al.: Outcomes of adjunctive

- surgery in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease : A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2023 ; 163 : 762-777.
- 16) Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). 2018 Susceptibility Testing of *Mycobacteria*, *Nocardia* spp., and Other Aerobic *Actinomycetes*. M24, 3rd ed, CLSI, Wayne, PA, USA.
 - 17) Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). 2023 Performance Standards for Susceptibility Testing of *Mycobacteria*, *Nocardia* spp., and Other Aerobic *Actinomycetes*, M24S, 2nd ed, CLSI, Wayne, PA, USA.
 - 18) National Committee for Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). 2003 Susceptibility Testing of *Mycobacteria*, *Nocardia* spp., and Other Aerobic *Actinomycetes*, Approved Standard, M24-A, NCCLS, Wayne, PA, USA.
 - 19) Woods GL, Williams-Bouyer N, Wallace Jr RJ, et al.: Multisite reproducibility of results obtained by two broth dilution methods for susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex. *J Clin Microbiol*. 2003 ; 41 : 627-631.
 - 20) Lee BY, Kim S, Hong Y, et al.: Risk factors for recurrence after successful treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 ; 59 : 2971-2977.
 - 21) Koh WJ, Moon SM, Kim S-Y, et al.: Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease clinical phenotype. *Eur Respir J*. 2017 ; 50 : 1602503.
 - 22) Furuuchi K, Morimoto K, Kurashima A, et al.: Treatment duration and disease recurrence following the successful treatment of patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest*. 2020 ; 157 : 1442-1445.
 - 23) Kadota J, Kurashima A, Suzuki K: The clinical efficacy of a clarithromycin-based regimen for *Mycobacterium avium* complex disease : a nationwide post-marketing study. *J Infect Chemother*. 2017 ; 23 : 293-300.
 - 24) Kim J-Y, Choi Y, Park J, et al.: Impact of treatment on long-term survival of patients with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2023 ; ciad108 doi.org/10.1093/cid/ciad108
 - 25) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al.: Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 ; 174 : 928-934.
 - 26) Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al.: Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease: Analysis of 102 consecutive cases. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 ; 13 : 1904-1911.
 - 27) Kim H-J, Lee JS, Kwak N, et al.: Role of ethambutol and rifampicin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2019 ; 19 : 212.
 - 28) Izumi K, Morimoto K, Uchimura K, et al.: Population-based survey of antimycobacterial drug use among patients with non-tuberculosis mycobacterial pulmonary disease. *ERJ Open Res*. 2020 ; 6 : 00097-2019.
 - 29) Morimoto K, Izumi K, Ato M, et al.: Actual practice of standard treatment for pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in Japan. *Respir Med*. 2019 ; 158 : 67-69.
 - 30) Moon SM, Park HY, Kim S-Y, et al.: Clinical characteristics, treatment outcomes, and resistance mutations associated with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 ; 60 : 6758-6765.
 - 31) Asakura T, Suzuki S, Fukano H, et al.: Sifalofloxacin-containing regimen for the treatment of refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Open Forum Infect Dis*. 2019 ; 6 : ofz108.
 - 32) Park Y, Lee EH, Jung I, et al.: Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2019 ; 20 : 286.
 - 33) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本眼科学会, 日本神経眼科学会 : エタンブトール (EB) による視神経障害に関する見解. 2022年2月一部改訂. *結核*. 2022 ; 97 : 129-130.
 - 34) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, et al.: Ethambutol ocular toxicity in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 ; 172 : 250-252.
 - 35) Jeong B-H, Jeon K, Park HY, et al.: Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Resp Crit Care Med*. 2015 ; 191 : 96-103.
 - 36) Ando T, Kage H, Matsumoto Y, et al.: Lower dose of ethambutol may reduce ocular toxicity without radiological deterioration for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Respir Investig*. 2021 ; 59 : 777-782.
 - 37) Watanabe F, Kaburaki S, Furuuchi K, et al.: Low-dosage ethambutol, less than 12.5 mg/kg/day, does not worsen the clinical outcomes of pulmonary *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* disease: a retrospective cohort study. *Infection*. 2022 ; 50 : 879-887.
 - 38) Kobayashi T, Tsuyuguchi K, Yoshida S, et al.: Resumption/efficacy and safety of an azithromycin-containing regimen against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who experienced adverse effect with a clarithromycin-containing regimen. *Respir Investig*. 2021 ; 59 : 212-217.
 - 39) Wallace Jr RJ, Brown-Elliott B, McNulty S, et al.: Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest*. 2014 ; 146 : 276-282.
 - 40) Nakagawa T, Hashimoto H, Yagi M, et al.: Multicentre, open label, randomized controlled trial comparing intermittent versus daily treatment for non-cavitary nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease with rifampicin ethambutol and clarithromycin (iREC): study protocol. *BMJ Open Respir Res*. 2019 ; 6 : e000434.

- 41) Jhun BW, Moon SM, Kim S-Y, et al.: Intermittent antibiotic therapy for recurrent nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 ; 62 : e01812-17.
- 42) 滝 久司, 小川賢二, 中川 拓, 他: 肺 *Mycobacterium avium* complex 症の治療に用いる rifampicin と clarithromycin が示す薬物相互作用の検討. *結核.* 2007 ; 82 : 641-646.
- 43) Iketani O, Komeya A, Enoki Y, et al.: Impact of rifampin on the pharmacokinetics of clarithromycin and 14-hydroxy-clarithromycin in patients with multidrug combination therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *J Infect Chemother.* 2022 ; 28 : 61-66.
- 44) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, et al.: Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 ; 11 : 23-29.
- 45) Ito Y, Miwa S, Shirai M, et al.: Macrolide resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease following clarithromycin and ethambutol combination therapy. *Resp Med.* 2020 ; 169 : 106025.
- 46) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Resp Med.* 2007 ; 101 : 130-138.
- 47) Kim O-H, Kwon BS, Han M, et al.: Association between duration of aminoglycoside treatment and outcome of cavitary *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis.* 2018 ; 68 : 1870-1876.
- 48) Peloquin CA, Bering SE, Nitta AT, et al.: Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterium disease. *Clin Infect Dis.* 2004 ; 38 : 1538-1544.
- 49) Aznar ML, Marras TK, Elshal AS, et al.: Safety and effectiveness of low-dose amikacin in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease treated in Tronto, Canada. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019 ; 20 : 37.
- 50) Fu X, Wan P, Li P, et al.: Mechanism and prevention of ototoxicity induced by aminoglycosides. *Front Cell Neurosci.* 2021 ; 15 : 692762.
- 51) McDermott JH, Wolf J, Hoshitsuki K, et al.: Clinical Pharmacogenetics implementation consortium guideline for the use of aminoglycoside based on MT RNR1 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 ; 111 : 366-372.
- 52) Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al.: Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT). A prospective, open-label, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ; 198 : 1559-1569.
- 53) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: アミカシン硫酸塩吸入用製剤 (amikacin liposomal inhalation suspension; ALIS) に関する使用指針. *結核.* 2022 ; 97 : 29-30.
- 54) O'Brein RJ, Geiter LJ, Lyle MA: Rifabutin (ansamycin LM427) for the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis.* 1990 ; 141 : 821-826.
- 55) Kidokawa M, Yamasaki K, Nemoto K, et al.: Liposomal amikacin inhalation suspension-induced pneumonia. *Intern Med.* 2023 ; 61 : 2547-2549.
- 56) Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, et al.: Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2000 ; 30 : 779-783.
- 57) Hafner R, Bethel J, Power M, et al.: Tolerance and pharmacokinetics interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-induced volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 ; 42 : 631-639.
- 58) Sano C, Tatano Y, Shimizu T, et al.: Comparative *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activities of sitafloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin against *Mycobacterium avium*. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 ; 37 : 296-301.
- 59) Fujita K, Fujita M, Ito Y, et al.: Preliminary evaluation of a sitafloxacin-containing regimen for relapsed or refractory pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Open Forum Infect Dis.* 2016 ; 3 : ofw147.
- 60) Shuto H, Komiya K, Goto A, et al.: Efficacy and safety of fluoroquinolone containing regimens in treating pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease: A propensity score analysis. *PLoS One.* 2020 ; 15 : e0235797.
- 61) Komiya K, Kurashima A, Ihi T, et al.: Long-term, low-dose erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease: a propensity score analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 ; 44 : 131-135.
- 62) Moon SM, Choe J, Jhun BW, et al.: Treatment with a macrolide-containing regimen of *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease. *Respir Med.* 2019 ; 148 : 37-42.
- 63) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace Jr RJ: Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. *Clin Infect Dis.* 2003 ; 37 : 1178-1182.
- 64) Shitrit D, Baum GL, Priess R, et al.: Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection in Israel, 1999-2004: clinical features, drug susceptibility, and outcome. *Chest.* 2006 ; 129 : 771-776.
- 65) Morimoto K, Nakagawa T, Asami T, et al.: Clinicomicrobiological analysis of 121 patients with pulmonary *Mycobacteroides abscessus* complex disease in Japan—An NTM-JRC study with RIT. *Respir Med.* 2018 ; 145 : 14-20.
- 66) Koh WJ, Jeon K, Lee NY, et al.: Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 ; 183 : 405-410.
- 67) Choi H, Kim SY, Kim DH, et al.: Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with acquired macrolide-resistant *Mycobacterium abscessus* lung disease. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2017 ; 61 : e01146-17.
- 68) Fujiwara K, Furuuchi K, Aono A, et al.: Clinical risk factors

- related to treatment failure in *Mycobacterium abscessus* lung disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 ; 40 : 247-254.
- 69) Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, et al.: Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 ; 180 : 896-902.
- 70) Jaramd J, Levin A, Zhang L, et al.: Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2011 ; 52 : 565-671.
- 71) Huang YC, Liu MF, Shen GH, et al.: Clinical outcome of *Mycobacterium abscessus* infection and antimicrobial susceptibility testing. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010 ; 43 : 401-406.
- 72) Aono A, Morimoto K, Chikamatsu K, et al.: Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacteroides (Mycobacterium) abscessus* complex, *Mycolicibacterium (Mycobacterium) fortuitum*, and *Mycobacteroides (Mycobacterium) chelonae*. *J Infect Chemother*. 2019 ; 25 : 117-123.
- 73) Kaushik A, Ammerman NC, Parrish NM, et al.: New β -lactamase inhibitors nacuvactam and zidebeactam improve the *in vitro* activity of β -lactam antibiotics against *Mycobacterium abscessus* complex clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 ; 63 : e00733-19.
- 74) 渡辺史也, 古内浩司, 藤原啓司, 他 : 非結核性抗酸菌症におけるクロファジミンの使用について. *結核*. 2022 ; 97 : 111-119.
- 75) van Ingen J, Totten SE, Helstrom NK, et al.: *In vitro* synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 ; 56 : 6234-6327.
- 76) Ferro BE, Meier A, Brown BA, et al.: Clofazimine prevents the regrowth of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium avium* type strains exposed to amikacin and clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 ; 60 : 109.
- 77) Fujiwara K, Uesugi F, Furuuchi K, et al.: Minimum inhibitory concentrations before and after antibacterial treatment in patients with *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Microbiol Spectr*. 2021 ; 9 : e0192821.

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員

委員長	長谷川直樹				
前委員長	小川 賢二				
委員	中川 拓	小林 岳彦	森本 耕三	木田 博	
	佐藤 和弘	鈴木 博貴	藤田 昌樹	原田 敏之	
	葉久 貴司	南宮 湖			


日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会

部会長	佐々木結花		
前部会長	長谷川直樹		
部長	迎 寛	菊地 利明	



ORIGINAL ARTICLE

Favorable Prognosis in Patients With Multiple Myeloma and Lenalidomide-Induced Skin Rash: A Multicenter Retrospective Study

Ayumi Nakamura¹  | Yuta Kimura² | Yuka Tanaka³ | Daisuke Tsuchimoto⁴ | Atsuhiko Naruse⁵ | Tetsufumi Kanematsu⁶ | Kento Takeuchi⁷ | Nobukazu Tomita⁸ | Kenji Miyazawa⁹ | Tomohiro Fukuoka⁴ | Akiya Mori¹⁰ | Shinya Tamaki¹¹ | Aiko Fujioka¹² | Satoshi Yokoyama¹³ | Yoshiaki Ikeda¹⁴ | Hirokazu Nagai¹⁵

¹Department of Pharmacy, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital, Nagoya, Japan | ²Department of Pharmacy, National Hospital Organization Hokkaido Cancer Center, Sapporo City, Japan | ³Department of Pharmacy, Gifu Municipal Hospital, Gifu, Japan | ⁴Department of Pharmacy, Komaki City Hospital, Komaki, Japan | ⁵Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daiichi Hospital, Nagoya, Japan | ⁶Department of Pharmacy, Japan Community Health Care Organization Chukyo Hospital, Nagoya-shi, Japan | ⁷Department of Pharmacy, Matsusaka Chuo General Hospital, Nagoya, Japan | ⁸Department of Pharmacy, Kouseiren Konan Kosei Hospital, Japan | ⁹Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center, Kanazawa, Japan | ¹⁰Department of Pharmacy, Suzuka General Hospital, Suzuka-shi, Mie, Japan | ¹¹Department of Pharmacy, KKR Sapporo Medical Center, Sapporo, Japan | ¹²Department of Pharmacy, Takai Hospital, Gifu, Japan | ¹³School of Pharmacy, Kindai University, Osaka, Japan | ¹⁴College of Pharmacy, Kinjyo Gakuin University, Nagoya, Japan | ¹⁵Department of Hematology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

Correspondence: Ayumi Nakamura (nakamura.ayumi.ut@mail.hosp.go.jp)

Received: 9 July 2024 | **Revised:** 7 October 2024 | **Accepted:** 8 October 2024

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Keywords: delayed hypersensitivity | drug side effects | immunomodulatory drugs | prognostic factor

ABSTRACT

Although lenalidomide is an essential treatment for multiple myeloma (MM), skin rashes are a common adverse event. This retrospective study aimed to examine the association between skin rash development during lenalidomide treatment and the prognosis of relapsed/refractory MM. All patients who received lenalidomide at 10 hospitals between July 2009 and December 2015 were included in the study. The relationship of skin rash development with disease progression and survival was evaluated. Multivariate analysis was performed to identify factors affecting disease progression or survival, including skin rash. Of the 245 patients analyzed, 70 developed skin rashes. The median progression-free survival (PFS) of patients with skin rashes was 22.4 months, whereas the median PFS for patients who did not develop skin rashes was 10.5 months ($p = 0.003$). The median overall survival for patients with and without skin rash was 42.6 and 24.6 months, respectively ($p = 0.013$). Multivariate regression analysis showed that skin rash was an independent prognostic factor for PFS ($p = 0.009$). In this study, patients with skin rashes during lenalidomide treatment had significantly better PFS than those without such symptoms, indicating that lenalidomide-associated skin rashes may be a predictor of clinical outcomes in patients with MM.

1 | Introduction

Lenalidomide is an immunomodulatory drug (IMiD) used to treat multiple myeloma (MM) treatment. It is widely used for treating newly diagnosed, relapsed, and refractory patients as

well as for maintenance therapy after transplantation, and it is currently often used in combination therapy [1]. Lenalidomide acts through several mechanisms, such as direct cytotoxicity by degrading IKZF-family transcription factors and downregulating interferon regulatory factor 4 and c-MYC transcription

[2, 3], as well as by modulating cytokine production and inhibiting angiogenesis [4, 5]. Furthermore, it exhibits potent immunomodulatory properties that activate T/NK cells by suppressing regulatory T (Treg) cells through transcriptional FoxP3 repression [6, 7].

Typically, lenalidomide use is associated with common adverse effects, such as myelosuppression, renal dysfunction, and deep vein thrombosis; skin rash is a particularly prevalent symptom [8]. Skin rash is a common side effect of anticancer agents and is reportedly correlated with immune checkpoint inhibitor and the anti-CC-chemokine receptor 4 (anti-CCR4) antibody mogamulizumab-related prognosis [9, 10]. Tregs have been implicated in the development of skin rashes [11–13]. However, the underlying mechanisms behind this remains unclear. Although lenalidomide reportedly suppresses Tregs [7], the relationship between lenalidomide-induced skin rash and its effects remains unknown. In this study, we retrospectively analyzed the correlation between lenalidomide-induced skin rashes and drug efficacy.

2 | Patients and Methods

2.1 | Patients

We retrospectively analyzed patients with relapsed/refractory MM who received lenalidomide at 10 centers in Japan between July 2009 and December 2015. The follow-up period was limited to December 2016. The inclusion criterion was concomitant dexamethasone or prednisolone use. Cases using lenalidomide as post-transplantation maintenance therapy, those using concomitant medications other than steroids, and pretransplant induction regimens incorporating lenalidomide were excluded.

All data from the medical records of eligible patients were extracted, and the following baseline information was collected: age, sex, M protein type, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS), International Staging System (ISS) stage, serum lactate dehydrogenase (LDH) level, high-risk chromosomal abnormalities (HR-CA), previous therapy, concomitant medications, tumor response, development of skin rash, and clinical outcomes. HR-CA was considered to be interphase fluorescent in situ hybridization-detected Del (17p), translocation t (4;14), and translocation t (14;16). In patients who developed skin rashes, the date of skin rash onset, severity, whether treatment was interrupted, and the corresponding treatment type were investigated. All reported skin rash cases were included in the study, regardless of the causality assessment. This study was approved by the institutional review boards of all the participating hospitals.

2.2 | Rash Definition

Rashes were graded according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. As several distinct rash types were designated within the CTCAE version 4.0, we indexed those of the undefined type by the target lesion coverage using the following criteria [14]:

Grade 1: target lesions covering <10% body surface area (BSA); Grade 2: target lesions covering 10%–30% BSA; Grade 3: target lesions covering >30% BSA; Grade 4: target lesions covering >30% BSA, associated with fluid or electrolyte abnormalities and indicated ICU care or burn unit; and Grade 5: death.

2.3 | Study Design

This study aimed to evaluate whether lenalidomide-induced skin rash affects treatment efficacy. The patients were divided into rash-onset and rash-free groups. The primary endpoint was progression-free survival (PFS), defined as the time of starting lenalidomide until progression or death due to any cause, or until the last recorded progression-free date of the patient. The secondary endpoint was overall survival (OS), defined as the time from the start of lenalidomide treatment until death due to any cause, or until the last date the patient was recorded as alive. To determine whether other factors could explain skin rash effects, we performed a multivariate analysis of the baseline characteristics, including skin rash. The baseline factors analyzed included age, sex, M protein type, ISS, HR-CA, previous therapy, PS, and serum LDH.

2.4 | Statistical Analysis

The rates and proportions for categorical data and medians as well as interquartile ranges for continuous data were calculated. Survival curves were computed using Kaplan–Meier analysis, and comparisons were performed using the log-rank test. Univariate and multivariate analyses were conducted using Cox proportional hazards regression models to evaluate the predictive role of lenalidomide-induced skin rashes on PFS and OS. Univariate and multivariate analyses were performed to estimate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for risk factors; two-sided *P*-values of $p < 0.05$ were statistically significant. A subgroup analysis of patients was performed in the rash-onset and rash-free groups. Statistical analyses were performed using SPSS Statistics version 22 (IBM Co.), and subgroup analyses were performed using EZR version 1.68 [15], which is a modified version of the R version 4.3.2 commander designed to add statistical functions frequently used in biostatistics.

3 | Results

3.1 | Patients

Of the 298 patients enrolled at the 10 sites, 245 (140 males and 105 females) were evaluated, with a median age of 71 years. The myeloma types were IgG, IgA, and Bence-Jones protein in 152, 53, and 35 patients, respectively. Of the 233 patients with determinable ISS classification, 74, 90, and 69 had stages 1, 2, and 3 disease, respectively. The median number of patients who had received previous therapy was 2 (range: 1–6). One hundred eighty-five (75.5%) and 53 (21.6%) patients were treated with bortezomib and thalidomide, respectively. In addition, 52 patients (21.2%) had a history of autologous peripheral blood stem cell transplantation (Table 1). The median observation period was 18.5 months (range: 0.6–80.3).

TABLE 1 | Patient characteristics at the start of lenalidomide therapy.

Characteristic	All patients (N= 245)	Rash-onset group (N= 70)	Rash-free group (N= 175)
Age			
Median (IQR) – yr.	71 (65–76)	72 (64–76)	71 (65–76)
Age group –no. (%)			
≤ 65	66 (26.9)	19 (27.1)	47 (26.9)
> 65	179 (73.1)	51 (72.9)	128 (73.1)
Female sex –no. (%)			
	105 (42.9)	25 (35.7)	80 (45.7)
Type of M protein –no. (%)			
IgG	152 (62.0)	49 (70.0)	103 (58.9)
IgA	53 (21.6)	16 (22.9)	37 (21.1)
Bence Jones protein	35 (14.3)	5 (7.1)	30 (17.1)
Other	5 (2.0)	0 (0)	5 (2.9)
Lytic bone diagnosis –no. (%)			
ISS stage –no. (%)	178 (72.7)	42 (60.0)	136 (77.7)
1	74 (30.2)	22 (31.4)	52 (29.7)
2	90 (36.7)	24 (34.3)	66 (37.7)
3	69 (28.2)	23 (32.9)	46 (26.2)
Serum LDH level – no. (%)			
High	63 (25.7)	18 (25.7)	45 (25.7)
Nomal	164 (66.9)	47 (67.1)	117 (66.9)
HR-CA by iFISH –no. (%)			
Yes	55 (22.4)	21 (30.0)	34 (19.4)
No	33 (13.5)	9 (12.9)	24 (13.7)
Missing data	157 (64.1)	40 (57.1)	117 (66.9)
Performance status –no. (%)			
0	69 (28.2)	28 (40.0)	41 (23.4)
1	93 (38.0)	26 (37.1)	67 (38.2)
2	63 (25.7)	10 (14.3)	53 (30.3)
3	20 (8.2)	6 (8.6)	14 (8.0)
Number of previous lines of therapy –no. (%)			
1	89 (36.3)	31 (44.3)	58 (33.1)
2	71 (29.0)	25 (35.7)	46 (26.3)
> 3	85 (34.7)	14 (20.0)	71 (40.6)
Previous therapies –no. (%)			
Thalidomide	53 (21.6)	11 (15.7)	42 (24.0)
Bortezomib	185 (75.5)	50 (71.4)	135 (77.1)
Stem-cell transplantation	52 (21.2)	12 (17.1)	40 (22.9)

Note: IQR denotes interquartile range.

Abbreviations: HR-CA = high-risk chromosomal abnormalities [defined by the presence of del (17p), translocation t(4;14), or translocation t(14;16)]; iFISH = interphase fluorescent in situ hybridization; ISS = International Staging System; LDH = lactate dehydrogenase.

TABLE 2 | Patient characteristics at the onset of skin rash.

	Rash-onset group (n = 70)
Time from initiation of lenalidomide treatment to onset of skin rash –days (range)	12 (1–1073)
Patients who discontinued lenalidomide treatment caused by rash –no. (%)	12 (17.1)
Skin rash grade – no. (%)	
1	30 (42.9)
2	21 (30.0)
3	12 (17.1)
4	0 (0)
5	1 (1.4)
Missing data	6 (8.6)
Treatment of skin rash –no. (%)	
Topical corticosteroid	31 (44.2)
Antihistamine	35 (50.0)
Systemic corticosteroid	15 (21.4)

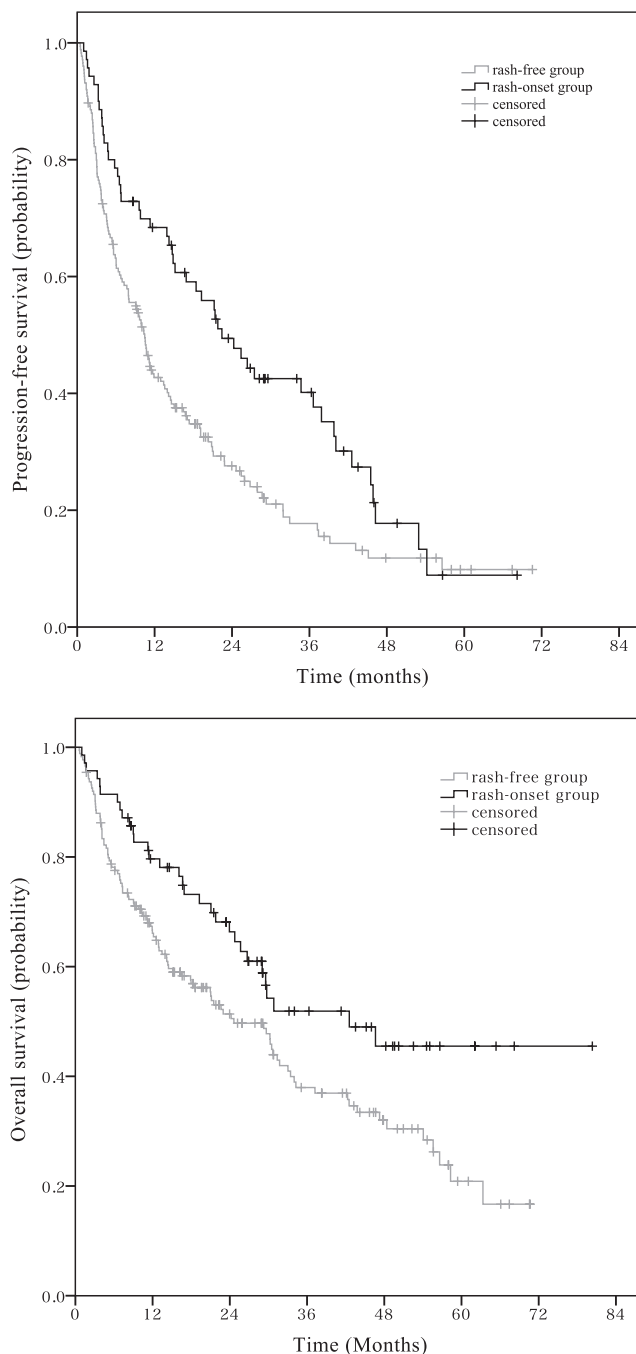
3.2 | Skin Rash Incidence

Seventy patients (28.6%) developed skin rashes during their lenalidomide treatment. The median time of the skin rash onset was 12 days (range: 1–1073). The severity of the rash was grade 1, 2, 3, and 5 in 30, 21, 12, and 1 patient, respectively. Twelve patients discontinued the treatment because of rash. Thirty-five and 15 patients were administered antihistamines and systemic corticosteroids, respectively. Thirty-one patients received topical corticosteroids (Table 2).

3.3 | Skin Rash Association With Survival

Figure 1 presents the Kaplan–Meier curves for PFS and OS. According to the log-rank test, the median PFS was 22.4 and 10.5 months in the rash-onset and rash-free groups, respectively (95% CI: 10.219–15.648 $p=0.003$). The median OS was 42.6 and 24.6 months in the rash-onset and rash-free groups, respectively (95%CI: 24.768–34.699 $p=0.013$).

Univariate and multivariate analyses were performed to identify the factors influencing PFS and OS. For PFS, our univariate analysis identified factors including ISS, PS, several treatments (≥ 3), history of thalidomide use, and occurrence of skin rash. The bias of each factor was examined and several treatments (≥ 3) were excluded from the multivariate analysis owing to data-based multicollinearity issues. Multivariate analysis was performed for age, ISS, PS, history of thalidomide treatment, history of bortezomib treatment, and occurrence of skin rash. ISS, PS, history of thalidomide use, and

**FIGURE 1** | Progression-free survival and overall survival according to rash development in lenalidomide-treated patients.

occurrence of skin rash were significantly associated with PFS (Table 3). Univariate analysis revealed that factors, including ISS, HR-CA, PS, several treatments (≥ 3), history of thalidomide use, and occurrence of skin rash, were associated with OS. Multivariate analysis was performed on the same items as for PFS and found that PS, ISS, and history of thalidomide use were significantly associated with OS (Table 4). A subgroup analysis was performed for patients in the rash-onset and rash-free groups for PFS and OS (Figure 2). Although the results were from a subgroup analysis with a small number of cases, they may not be similar to the overall results in the case

TABLE 3 | Univariate and multivariate analysis-based predictive factors for PFS.

Variable	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	Hazard Ratio	95% CI	P Value	Hazard Ratio	95% CI	P Value
Age > 65	0.939	0.681–1.294	0.699	0.863	0.612–1.216	0.400
Female sex	1.136	0.849–1.522	0.391			
ISS						
Stage 1	1.000			1.000		
Stage 2	1.014	0.703–1.463	0.941	0.991	0.679–1.445	0.962
Stage 3	1.774	1.208–2.583	0.003	1.667	1.135–2.447	0.009
Elevated serum LDH level	1.097	0.784–1.533	0.590			
HR-CA	1.002	0.600–1.673	0.993			
Performance status						
0	1.000			1.000		
1	0.948	0.657–1.369	0.777	0.869	0.586–1.289	0.485
2	1.318	0.886–1.961	0.172	1.134	0.742–1.732	0.562
3	2.973	1.742–5.074	<0.001	2.898	1.678–5.006	<0.001
Number of previous lines of therapy ≥ 3	1.372	1.019–1.84	0.037			
Previous therapies						
Thalidomide	1.594	1.142–2.22	0.006	1.522	1.071–2.162	0.019
Bortezomib	1.204	0.860–1.685	0.279	1.068	0.748–1.525	0.719
Stem-cell transplantation	1.043	0.732–1.48	0.816			
Occurrence of skin rash during lenalidomide treatment	0.607	0.437–0.845	0.003	0.634	0.451–0.892	0.009

Abbreviations: HR-CA = high-risk chromosomal abnormalities [defined by the presence of del (17p), translocation t(4;14), or translocation t(14;16)]; ISS = International Staging System; LDH = lactate dehydrogenase.

of ISS III and a history of thalidomide use, even if a skin rash occurs in OS.

4 | Discussion

In this study, we found that PFS and OS were significantly higher in patients who developed skin rashes during lenalidomide therapy than in those without. Multivariate analysis indicated that lenalidomide-induced skin rash was associated with PFS but not OS. Multivariate analysis identified that lenalidomide-induced skin rash, ISS (ISS III vs. ISS I), PS (PS 3 vs. PS 0), and a history of thalidomide use were PFS-associated factors, while ISS (ISS III vs. ISS I), PS3 (PS 3 vs. PS 0), and a history of thalidomide use affected OS. ISS is a well-known apparent prognostic factor for patients with MM [16]. Although no previous studies have reported yet that PS alone would affect MM outcomes, Palumbo et al. described the frailty scale as a prognostic factor [17]. In addition, Facon et al. divided patients into frailty categories based on age, comorbidities, and PS, finding that the frail group had a shorter prognosis than the non-frail group [18]. Our study did not consider frailty when assessing the general status of the

patients; however, we considered frailty to be a prognostic factor for PS extraction.

A history of thalidomide use shortened PFS and OS with lenalidomide treatment. In addition, the results of the subgroup analysis suggest that lenalidomide-induced skin rash was unlikely to have the same favorable prognosis if thalidomide was used. However, as this was a subgroup analysis with a small number of cases, further investigation is required. Wang et al. suggested that a history of thalidomide treatment might lead to cross-tolerance to lenalidomide, resulting in lower therapeutic efficacy [19]. Thalidomide and lenalidomide are both classified as IMiDs; however, they have different mechanisms of action [20]. A history of thalidomide use may decrease lenalidomide-induced skin rashes, though no studies have demonstrated this. However, a decrease in the incidence of lenalidomide-induced skin rashes after bortezomib treatment has been reported [21]. Regarding the factors affecting the frequency of lenalidomide skin rash, Sugi et al. reported that bortezomib administration immediately before lenalidomide administration was important [22]. One factor that may affect the frequency of lenalidomide skin rashes is a change in the immune environment due to prior therapy.

TABLE 4 | Univariate and multivariate analysis-based predictive factors for OS.

Variable	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	Hazard Ratio	95% CI	P Value	Hazard Ratio	95% CI	P Value
Age > 65	0.970	0.669–1.404	0.870	0.919	0.616–1.373	0.681
Female sex	0.965	0.685–1.359	0.839			
ISS						
Stage 1	1.000			1.000		
Stage 2	1.145	0.737–1.778	0.546	1.123	0.709–1.781	0.620
Stage 3	1.851	1.191–2.877	0.006	1.785	1.139–2.798	0.012
Elevated serum LDH level	1.253	0.851–1.845	0.254			
HR-CA	2.131	1.041–4.363	0.038			
Performance status						
0	1.000			1.000		
1	1.386	0.885–2.171	0.154	1.336	0.823–2.168	0.241
2	1.795	1.102–2.922	0.019	1.605	0.949–2.714	0.078
3	6.306	3.501–11.359	<0.001	6.254	3.403–11.494	<0.001
Number of previous lines of therapy ≥ 3	1.538	1.095–2.160	0.013			
Previous therapies						
Thalidomide	1.636	1.127–2.377	0.010	1.576	1.055–2.356	0.026
Bortezomib	1.256	0.842–1.874	0.263	1.100	0.718–1.685	0.661
Stem-cell transplantation	0.890	0.586–1.350	0.583			
Occurrence of skin rash during lenalidomide treatment	0.606	0.405–0.905	0.014	0.684	0.452–1.033	0.071

Abbreviations: HR-CA = high-risk chromosomal abnormalities [defined by the presence of del (17p), translocation t(4;14), or translocation t(14;16)]; ISS = International Staging System; LDH = lactate dehydrogenase.

Although HR-CA was a significant factor in the univariate analysis of OS, it was not included in the multivariate analysis because of numerous missing values. We also considered a subgroup analysis in cases with HR-CA data, but the number of cases was small, and the estimates obtained were unstable. Because HR-CA is an endpoint of the Revised ISS [16], which has been proposed as a predictive model, we believe that it should have been included in the analysis; this is a limitation of this retrospective study.

Several studies have focused on the relationship between lenalidomide-induced skin rashes and prognosis. In a phase II study of lenalidomide treatment in patients with relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma, 6 of 24 patients developed skin rash, and the response rate of patients who developed skin rash indicated a significantly better prognosis than those who did not [23]. In a retrospective study of lenalidomide- and dexamethasone-treated patients with MM, 14 of 46 patients developed skin rashes, with a significantly longer median time to subsequent treatment than those who did not [24]. Another retrospective study reported that 25 of 100 patients treated with lenalidomide monotherapy or dexamethasone combination therapy developed skin rash and that the

time to the next treatment was significantly longer for those who developed skin rash than those who did not. They also reported that the 5-year survival and OS rates were not statistically different between the two groups [25]. However, these studies did not discuss the influence of factors other than skin rashes. Our study was adjusted for confounding factors and revealed that lenalidomide-induced skin rash was an independent PFS prognostic factor. Additionally, this study analyzed the largest number of patients in similar previous studies.

Anticancer agents, such as erlotinib and gefitinib (both anti-EGFR antibody drugs), were the first drugs with a reported correlation between prognosis and adverse skin rash development [26]. Recently, a skin rash caused by immune checkpoint inhibitors, such as anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) as well as the anti-CCR4 antibody mogamulizumab, have been described to correlate with prognosis [9, 10]. Typical immune checkpoint inhibitor- and anti-CCR antibody-specific immune-related adverse events (irAEs) often occur in the skin and the involvement of Tregs in irAE-related pathogenesis has become increasingly clear [11]. As anti-PD-1, anti-PDL-1, and anti-CCR4 antibodies reduce Tregs through an

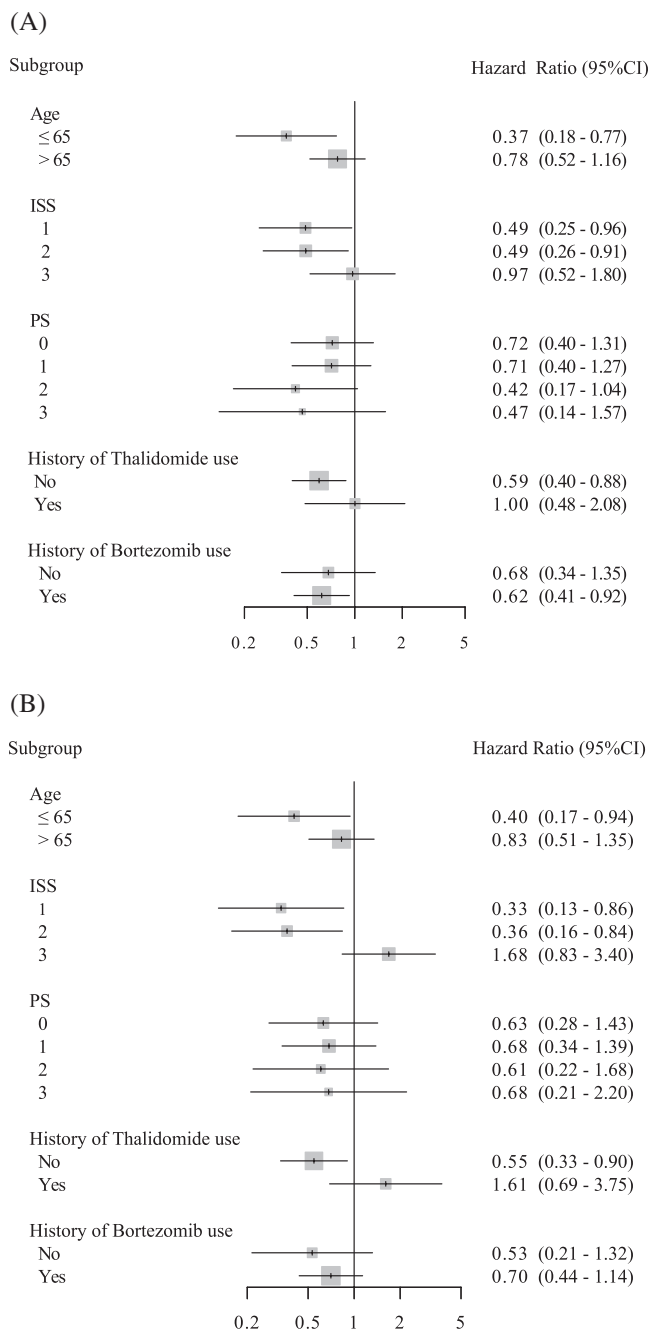


FIGURE 2 | Subgroup analysis of cases in the rash-onset and rash-free groups for progression-free survival (A) and overall survival (B).

antitumor effect, these agents could cause irAEs in addition to antitumor immunity [11, 12]. As lenalidomide suppresses Tregs [7], we hypothesized that Tregs might also contribute to lenalidomide-induced skin rash development. In the peripheral blood and bone marrow of patients with MM, a high frequency of Tregs has been reported to have a shorter prognosis than a low frequency of Tregs [27–29]. Overall, lenalidomide-induced Treg suppression may lead to the development of skin rashes and prolonged survival.

Another feature of lenalidomide-induced skin rashes is a delayed hypersensitivity reaction. In our study, the incidence of lenalidomide-induced skin rashes was 28.9%, with a median onset time of 12.5 days. A previous meta-analysis reported a

lenalidomide treatment-related skin rash incidence of approximately 30% [30]. Skin rash onset was considered to occur during the first or second treatment course [31], which is consistent with the results of the current study. Generally, delayed reactions involving T cells are classified as type IV and are activated through specific cytokines and chemokines [32]. The mechanism of action of lenalidomide-induced skin rash has yet to be determined; however, several reports have been published. Phan et al. reported that IMiDs induced the production of the T helper type 2 (Th2) chemokine CCL17 and that CCL17 levels in patients with lenalidomide-induced skin rash were significantly higher than in those without [24]. Dote et al. reported increased eosinophil counts in 43% of patients who developed skin rashes during lenalidomide treatment [21]. CCL17 is a chemokine that induces eosinophilic infiltration. Lenalidomide-induced skin rashes may result from allergic reactions induced by Th2 activation. In addition, there have been several reports of Treg reduction in the pathogenesis of delayed drug reactions [12, 13, 33]. In general, Treg suppression enhances the Th2 immune response [34]. In lenalidomide- and dexamethasone-treated patients with MM, Treg cells were reported to decrease in the first cycle and then gradually increased as the treatment progressed through cycles 4, 7, and 10 [35]. Because lenalidomide most frequently causes skin rashes in the first cycle, an association between reduced Tregs and skin rash development can be inferred.

Lenalidomide regimens for MM are often combined with corticosteroids, such as dexamethasone. No difference in the development of skin rash was reported between patients who received lenalidomide monotherapy and those who received it in combination with dexamethasone. These findings suggest that the risk of skin rash is independent of concomitant dexamethasone administration [30]. In our study, all patients were treated with a combination of dexamethasone or prednisolone. Corticosteroids are commonly used to treat drug eruptions and irAEs caused by immune checkpoint inhibitors. It has been suggested that the immunosuppressive effect of corticosteroids may reduce the efficacy of immune checkpoint inhibitors and lead to cancer progression [36], though temporary systemic corticosteroid administration at the onset of irAEs does not appear to affect overall survival [37, 38]. In a noninferiority study comparing low- and high-dose dexamethasone plus lenalidomide, the low-dose dexamethasone group had significantly longer 1-year OS and fewer adverse events [39]. In our study, systemic corticosteroids were used in 15 patients for lenalidomide-induced skin rashes; however, detailed information on the steroid dosage and duration of administration was not available. Although there are no reports examining whether temporary steroid use at the onset of lenalidomide-induced skin rash affects overall survival, caution is warranted when using steroids in combination with lenalidomide over the long term. However, the use of steroids is recommended by a systematic review and consensus statement for adequate control of skin rashes [30, 40].

Lenalidomide-associated skin rashes are often mild and can be controlled with antihistamines and steroids [8, 30, 31]. In our study, 73% of the patients who developed skin rashes were grade 1 or 2, and 12 of the 70 patients discontinued lenalidomide due to skin rashes. One of the patients who developed skin rash died; this

patient was diagnosed with drug-induced hypersensitivity syndrome, a severe drug rash. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis have been reported as drug eruptions caused by lenalidomide [41, 42]. Although several skin rash cases can be controlled with drug therapy, collaboration with dermatologists is crucial considering the potential occurrence of severe cases.

Our study had certain limitations. This was a retrospective study, and information bias was used to diagnose skin rashes. Information was collected on skin rashes from the medical records of attending physicians and medical staff; not all cases were diagnosed by dermatologists. Because of this, we could have included cases of skin rash or hypersensitivity reactions caused by factors other than lenalidomide. Additionally, although we adjusted for confounders using multivariate analysis, unknown factors other than those examined in our study may also exist. MM treatment has recently improved disease prognosis with various newer emerging therapies. Lenalidomide is often used in combination with proteasome inhibitors, antihuman SLAMF7 antibodies, and human anti-CD38 monoclonal antibodies. We conducted this study before these new agents were used, allowing us to evaluate the studied data, excluding the effects of the new agents. Our study is important as the confounding effects of concomitant medications must be considered when evaluating the effects of lenalidomide on skin rashes in the future.

5 | Conclusions

In this study, PFS was significantly prolonged in lenalidomide-treated patients who developed skin rashes compared with those who did not. These results suggest that the emergence of lenalidomide-induced skin rashes in patients with MM may be associated with prognosis.

Author Contributions

Study design: Ayumi Nakamura, Yuka Tanaka, Daisuke Tsuchimoto, Tetsufumi Kanematsu, Kento Takeuchi, Nobukazu Tomita, Kenji Miyazawa, Tomohiro Fukuoka, Akiya Mori, Aiko Fujioka, Satoshi Yokoyama, Yoshiaki Ikeda, and Hirokazu Nagai. Data acquisition: Yuta Kimura, Yuka Tanaka, Daisuke Tsuchimoto, Atsuhiko Naruse, Tetsufumi Kanematsu, Kento Takeuchi, Nobukazu Tomita, Kenji Miyazawa, Tomohiro Fukuoka, Akiya Mori, and Shinya Tamaki. Data analysis/interpretation: Ayumi Nakamura and Hirokazu Nagai. Drafting/revision of manuscript: Ayumi Nakamura, Aiko Fujioka, and Hirokazu Nagai. All authors have critically revised the manuscript and approved the manuscript for publication.

Acknowledgments

We thank Rina Etani for data acquisition and Editage (www.editage.jp/) for English language editing. The authors are fully responsible for the content and editorial decisions related to this manuscript.

Conflicts of Interest

Hirokazu Nagai: Honoraria: Abbvie, Astra Zene, Genmab, Janssen, Lilly, Takeda, Kyowa Kirin, MSD, Esai, Novartis, Ono, Dainippon Sumitomo, Chugai, Meiji, Mundi pharma, GSK, BMS; Research Funding: Abbvie, Astra Zene, Beigene, Genmab, HUYA, Janssen, Lilly, Takeda, Kyowa Kirin, MSD, Mitsubishi Tanabe, Chugai, Daiichi Sankyo, Celgene, Zenyaku Kogyo, Solasia, Ono, Chugai, Mitsubishi-Tanabe, Haihe.

Data Availability Statement


The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, Ayumi Nakamura, upon reasonable request.

References

1. S. V. Rajkumar, "Multiple Myeloma: 2022 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management," *American Journal of Hematology* 97, no. 8 (2022): 1086–1107, <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>.
2. J. Krönke, N. D. Udeshi, A. Narla, et al., "Lenalidomide Causes Selective Degradation of IKZF1 and IKZF3 in Multiple Myeloma Cells," *Science* 343, no. 6168 (2014): 301–305, <https://doi.org/10.1126/science.1244851>.
3. C. C. Bjorklund, L. Lu, J. Kang, et al., "Rate of CRL4(CRBN) Substrate Ikaros and Aiolos Degradation Underlies Differential Activity of Lenalidomide and Pomalidomide in Multiple Myeloma Cells by Regulation of c-Myc and IRF4," *Blood Cancer Journal* 5, no. 10 (2015): e354, <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.66>.
4. A. De Luisi, A. Ferrucci, A. M. L. Coluccia, et al., "Lenalidomide Restrains Motility and Overangiogenic Potential of Bone Marrow Endothelial Cells in Patients With Active Multiple Myeloma," *Clinical Cancer Research* 17, no. 7 (2011): 1935–1946, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2381>.
5. K. Yamamoto, T. Kitawaki, N. Sugimoto, et al., "Anti-Inflammatory Modulation of Human Myeloid-Derived Dendritic Cell Subsets by Lenalidomide," *Immunology Letters* 211 (2019): 41–48, <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.05.012>.
6. B. Paiva, M. V. Mateos, L. I. Sanchez-Abarca, et al., "Program Study and Treatment of Hematological Malignancies Cooperative Study Groups. Immune Status of High-Risk Smoldering Multiple Myeloma Patients and Its Therapeutic Modulation Under LenDex: A Longitudinal Analysis," *Blood* 127, no. 9 (2016): 1151–1162, <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-662320>.
7. C. Galustian, B. Meyer, M. C. Labarthe, et al., "The Anti-Cancer Agents Lenalidomide and Pomalidomide Inhibit the Proliferation and Function of T Regulatory Cells," *Cancer Immunology, Immunotherapy* 58, no. 7 (2009): 1033–1045, <https://doi.org/10.1007/s00262-008-0620-4>.
8. A. Palumbo, M. Dimopoulos, J. San Miguel, et al., "Lenalidomide in Combination With Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma," *Blood Reviews* 23, no. 2 (2009): 87–93, <https://doi.org/10.1016/j.blre.2008.07.003>.
9. S. Das and D. B. Johnson, "Immune-Related Adverse Events and Anti-Tumor Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors," *Journal for Immunotherapy of Cancer* 7, no. 1 (2019): 306, <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0805-8>.
10. T. Ishida, A. Utsunomiya, T. Jo, et al., "Mogamulizumab for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: Updated Follow-Up Analysis of Phase I and II Studies," *Cancer Science* 108, no. 10 (2017): 2022–2029, <https://doi.org/10.1111/cas.13343>.
11. P. Kumar, S. Saini, and B. S. Prabhakar, "Cancer Immunotherapy With Check Point Inhibitor Can Cause Autoimmune Adverse Events due to Loss of Treg Homeostasis," *Seminars in Cancer Biology* 64 (2020): 29–35, <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.01.006>.
12. T. Ishida, A. Ito, F. Sato, et al., "Stevens-Johnson Syndrome Associated With Mogamulizumab Treatment of Adult T-Cell Leukemia / Lymphoma," *Cancer Science* 104, no. 5 (2013): 647–650, <https://doi.org/10.1111/cas.12116>.
13. T. Honda, M. Hishizawa, T. R. Kataoka, et al., "Stevens-Johnson Syndrome Associated With Mogamulizumab-Induced Deficiency of Regulatory T Cells in an Adult T-Cell Leukemia Patient," *Acta Dermato-Venereologica* 95, no. 5 (2015): 606–607, <https://doi.org/10.2340/00015555-2027>.

14. S. M. Tinsley, S. E. Kurtin, and J. A. Ridgeway, "Practical Management of Lenalidomide-Related Rash," *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 15, no. Supplement (2015): S64–S69, <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.02.008>.
15. Y. Kanda, "Investigation of the Freely Available Easy-To-Use Software 'EZ'R' for Medical Statistics," *Bone Marrow Transplantation* 48, no. 3 (2013): 452–458, <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>.
16. A. Palumbo, H. Avet-Loiseau, S. Oliva, et al., "Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group," *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 26 (2015): 2863–2869, <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>.
17. A. Palumbo, S. Brinchen, M. V. Mateos, et al., "Geriatric Assessment Predicts Survival and Toxicities in Elderly Myeloma Patients: An International Myeloma Working Group Report," *Blood* 125, no. 13 (2015): 2068–2074, <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-615187>.
18. T. Facon, M. A. Dimopoulos, N. Meuleman, et al., "A Simplified Frailty Scale Predicts Outcomes in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated in the FIRST (MM-020) Trial," *Leukemia* 34, no. 1 (2020): 224–233, <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0539-0>.
19. M. Wang, M. A. Dimopoulos, C. Chen, et al., "Lenalidomide Plus Dexamethasone Is More Effective Than Dexamethasone Alone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Regardless of Prior Thalidomide Exposure," *Blood* 112, no. 12 (2008): 4445–4451, <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-141614>.
20. H. Quach, D. Ritchie, A. K. Stewart, et al., "Mechanism of Action of Immunomodulatory Drugs (IMiDs) in Multiple Myeloma," *Leukemia* 24, no. 1 (2010): 22–32, <https://doi.org/10.1038/leu.2009.236>.
21. S. Dote, K. Ito, S. Itakura, et al., "Impact of Prior Bortezomib Therapy on the Incidence of Lenalidomide-Induced Skin Rash in Multiple Myeloma: A Propensity Score-Matched Multi-Institutional Cohort Study," *Leukemia & Lymphoma* 60, no. 12 (2019): 2975–2981, <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1608531>.
22. T. Sugii, M. Mita, T. Yasu, et al., "Preceding Bortezomib Administration for a Certain Period Reduces the Risk of Lenalidomide-Induced Skin Rash," *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 47, no. 4 (2022): 477–482, <https://doi.org/10.1111/jcpt.13568>.
23. G. Dueck, N. Chua, A. Prasad, et al., "Interim Report of a Phase 2 Clinical Trial of Lenalidomide for T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma," *Cancer* 116, no. 19 (2010): 4541–4548, <https://doi.org/10.1002/ncr.25377>.
24. V. Phan, T. Ito, M. Inaba, et al., "Immunomodulatory Drugs Suppress Th1-Inducing Ability of Dendritic Cells but Enhance Th2-Mediated Allergic Responses," *Blood Advances* 4, no. 15 (2020): 3572–3585, <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001410>.
25. J. Behrmann, R. J. Vanaria, S. Meledathu, et al., "Outcomes Analysis of Lenalidomide-Induced Rashes in Myeloma Patients," *Blood* 142, no. Supplement 1 (2023): 6689, <https://doi.org/10.1182/blood-2023-184906>.
26. F. Petrelli, K. Borgonovo, M. Cabiddu, V. Lonati, and S. Barni, "Relationship Between Skin Rash and Outcome in Non-small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Anti-EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Literature-Based Meta-Analysis of 24 Trials," *Lung Cancer* 78, no. 1 (2012): 8–15, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.06.009>.
27. K. Giannopoulos, W. Kaminska, I. Hus, and A. Dmoszynska, "The Frequency of T Regulatory Cells Modulates the Survival of Multiple Myeloma Patients: Detailed Characterisation of Immune Status in Multiple Myeloma," *British Journal of Cancer* 106, no. 3 (2012): 546–552, <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.575>.
28. N. Alrasheed, L. Lee, E. Ghorani, et al., "Marrow-Infiltrating Regulatory T Cells Correlate With the Presence of Dysfunctional CD4⁺PD-1⁺ Cells and Inferior Survival in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma," *Clinical Cancer Research* 26, no. 13 (2020): 3443–3454, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1714>.
29. R. J. Pessoa de Magalhães, M. B. Vidriales, B. Paiva, et al., "Grupo Castellano-Leones de Gammopatias Monoclonales, Cooperative Study Groups. Analysis of the Immune System of Multiple Myeloma Patients Achieving Long-Term Disease Control by Multidimensional Flow Cytometry," *Haematologica* 98, no. 1 (2013): 79–86, <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.067272>.
30. B. Nardone, S. Wu, B. C. Garden, D. P. West, L. M. Reich, and M. E. Lacouture, "Risk of Rash Associated With Lenalidomide in Cancer Patients: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis," *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 13, no. 4 (2013): 424–429, <https://doi.org/10.1016/j.clml.2013.03.006>.
31. H. P. Sviggum, M. D. P. Davis, S. V. Rajkumar, and A. Dispenzieri, "Dermatologic Adverse Effects of Lenalidomide Therapy for Amyloidosis and Multiple Myeloma," *Archives of Dermatology* 142, no. 10 (2006): 1298–1302, <https://doi.org/10.1001/archderm.142.10.1298>.
32. S. J. Posadas and W. J. Pichler, "Delayed Drug Hypersensitivity Reactions - New Concepts," *Clinical and Experimental Allergy* 37, no. 7 (2007): 989–999, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02742.x>.
33. R. Takahashi, Y. Kano, Y. Yamazaki, M. Kimishima, Y. Mizukawa, and T. Shiohara, "Defective Regulatory T Cells in Patients With Severe Drug Eruptions: Timing of the Dysfunction Is Associated With the Pathological Phenotype and Outcome," *Journal of Immunology* 182, no. 12 (2009): 8071–8079, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804002>.
34. F. Van Gool, M. L. T. Nguyen, M. R. Mumbach, et al., "A Mutation in the Transcription Factor Foxp3 Drives T Helper 2 Effector Function in Regulatory T Cells," *Immunity* 50, no. 2 (2019): 362–377.e6, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.016>.
35. G. B. Scott, C. Carter, C. Parrish, P. M. Wood, and G. Cook, "Downregulation of Myeloma-Induced ICOS-L and Regulatory T Cell Generation by Lenalidomide and Dexamethasone Therapy," *Cellular Immunology* 297, no. 1 (2015): 1–9, <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.05.002>.
36. A. Tokunaga, D. Sugiyama, Y. Maeda, et al., "Selective Inhibition of Low-Affinity Memory CD8⁺ T Cells by Corticosteroids," *Journal of Experimental Medicine* 216, no. 12 (2019): 2701–2713, <https://doi.org/10.1084/jem.20190738>.
37. T. Z. Horvat, N. G. Adel, T. O. Dang, et al., "Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center," *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 28 (2015): 3193–3198, <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8448>.
38. M. Skribek, K. Rounis, S. Afshar, et al., "Effect of Corticosteroids on the Outcome of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated With Immune-Checkpoint Inhibitors," *European Journal of Cancer* 145 (2021): 245–254, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.012>.
39. S. V. Rajkumar, S. Jacobus, N. S. Callander, et al., "Lenalidomide Plus High-Dose Dexamethasone Versus Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone as Initial Therapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Open-Label Randomised Controlled Trial," *Lancet Oncology* 11, no. 1 (2010): 29–37, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70284-0).
40. M. A. Dimopoulos, A. Palumbo, M. Attal, et al., "Optimizing the Use of Lenalidomide in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Consensus Statement," *Leukemia* 25, no. 5 (2011): 749–760, <https://doi.org/10.1038/leu.2011.3>.
41. C. P. Castaneda, N. A. Brandenburg, R. Bwire, G. H. Burton, and J. B. Zeldis, "Erythema Multiforme/Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in Lenalidomide-Treated Patients," *Journal of Clinical Oncology* 27, no. 1 (2009): 156–157, <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.3737>.
42. C. Musolino, A. Alonci, S. Catena, et al., "Long-Term Complete Remission in a Multiple Myeloma Patient After Stevens-Johnson Syndrome due to Lenalidomide Therapy," *Acta Oncologica* 52, no. 5 (2013): 1050–1051, <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.732706>.

Cognitive impairment in PSP compared with PD: assessment by clinical subtype and longitudinal change

Takeharu Tsuboi ,¹ Hiroshi Tatsumi,² Kosuke Kobayashi,¹ Rina Hashimoto,³ Ikuko Aiba³

To cite: Tsuboi T, Tatsumi H, Kobayashi K, *et al*. Cognitive impairment in PSP compared with PD: assessment by clinical subtype and longitudinal change. *BMJ Neurology Open* 2025;7:e000946. doi:10.1136/bmjno-2024-000946

Received 16 October 2024
Accepted 21 December 2024

ABSTRACT

Background Longitudinal studies investigating cognitive function changes in patients with progressive supranuclear palsy (PSP) are limited. The variability of cognitive impairment across clinical subtypes of PSP remains unclear.

Objective This study aimed to compare the longitudinal changes in cognitive function between patients with PSP and Parkinson's disease (PD) and to assess differences in cognitive impairment among PSP subtypes.

Methods A retrospective observational study was conducted using neuropsychological testing data from patients with PSP and PD admitted to our hospital.

Results The study included 38 patients with PD and 41 patients with PSP (23 PSP-Richardson's syndrome, 14 PSP-progressive gait freezing (PSP-PGF), 3 PSP-Parkinsonism and 1 PSP-predominant corticobasal syndrome). At baseline, cognitive function was significantly lower in the PSP group than in the PD group. Over 12 months, patients with PSP exhibited significant declines in multiple cognitive domains, whereas no significant changes were observed in the PD group. Among PSP subtypes, PSP-RS showed a faster rate of cognitive decline than PD, while PSP-PGF demonstrated a lower progression than PSP-RS.

Conclusion PSP is associated with progressive cognitive impairment, with rates of decline varying by subtype. PSP-PGF exhibited a slower progression than PSP-RS. Clinical management should consider subtype-specific differences in cognitive prognosis to tailor treatment and care.

INTRODUCTION

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a rare neurodegenerative disorder typically manifesting in middle-aged or older adults. Characterised by early-onset postural instability, PSP presents with symptoms such as supranuclear oculomotor dysfunction, gait disturbances, dysarthria, dysphagia, neck and upper body rigidity and cognitive impairment.¹

Since a 2005 study using hierarchical cluster analysis of 103 pathologically confirmed PSP cases in the UK, multiple subtypes of PSP have been identified. These include PSP-Parkinsonism (PSP-P),² characterised by Parkinsonism; PSP-pure akinesia with gait

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ Progressive supranuclear palsy (PSP) is associated with a higher prevalence of cognitive impairment than Parkinson's disease (PD) with pronounced frontal lobe dysfunction.

WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ PSP demonstrated progressive cognitive decline over 12 months, while PD showed no significant changes. Among PSP subtypes, PSP-progressive gait freezing had slower cognitive decline than PSP-Richardson's syndrome.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ Long-term evaluations of PSP by clinical subtype are essential for optimising patient management and prognosis.

freezing,³ marked by gait freezing; and PSP with cerebellar ataxia,⁴ defined by significant limb ataxia. The most common clinical presentation, Richardson's syndrome (PSP-RS), primarily features oculomotor dysfunction and severe postural instability.² PSP prevalence ranges from 5 to 20 per 100 000 individuals globally.⁵

Cognitive dysfunction in PSP typically involves mild memory deficits and pronounced frontal lobe impairments, such as reduced executive function, verbal fluency and initiation.⁶

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterised by the presence of Lewy bodies and the degeneration and loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The primary motor symptoms of PD include bradykinesia, resting tremor, muscle rigidity and postural instability.⁷ PD is prevalent, affecting approximately 1 in 1000 individuals, making it the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease.⁸

In addition, to motor symptoms, PD is associated with non-motor symptoms, including



© Author(s) (or their employer(s)) 2025. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ Group.

¹Department of Rehabilitation, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital, Nagoya, Japan

²Aichi Gakuin University, Nissin, Japan

³Department of Neurology, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital, Nagoya, Japan

Correspondence to

Takeharu Tsuboi;
tsuboi.takeharu.jh@mail.hosp.
go.jp

psychiatric symptoms (eg, depression and apathy), autonomic dysfunction, olfactory impairment and cognitive deficits. Cognitive dysfunction in PD encompasses impairments in memory and executive function which may manifest during early or even preclinical stages.⁹ Among non-motor symptoms, cognitive dysfunction is the most prevalent with dementia observed in 60% of patients 12-year postdiagnosis and 80% of patients 20 years after diagnosis.¹⁰ Early cognitive dysfunction in PD typically spares memory and orientation but is marked by impairments in attention, executive dysfunction and visuospatial cognition.¹¹

PSP is a rarer, rapidly progressing neurodegenerative disorder with a poorer prognosis than PD.¹² While studies on cognitive dysfunction in atypical Parkinsonism are limited compared with PD,¹³ PSP has been less studied, particularly regarding its longitudinal impact on cognitive function. Few studies have explored differences in cognitive trajectories among PSP clinical subtypes^{14 15} and research on Japanese patients remains scarce. Addressing these gaps may enhance the differentiation of PSP from PD and improve patient care.¹⁵

This study aimed to compare longitudinal changes in cognitive function between patients with PSP and PD and to investigate these changes across PSP clinical subtypes.

METHODS

Research design

This study employed a retrospective observational design.

Research period

Data were collected between 1 April 2013 and 31 August 2023.

Participants

Participants were patients diagnosed with PD or PSP who were admitted to the National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital. Cognitive function evaluations were performed under the orders of the primary physicians.

Inclusion/exclusion criteria

Inclusion criteria included patients diagnosed with PD on the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria¹⁶ or PSP based on the Movement Disorder Society (MDS-PSP) diagnostic criteria¹⁷ and native Japanese speakers.

The exclusion criteria included patients with other neurological or psychiatric disorders, patients with unstable general health conditions and patients with a family history suggesting hereditary disease.

Classification of participants

To address the rapid progression of PSP symptoms compared with PD, participants were stratified by age and disease duration. PSP subtypes were classified based on the MDS-PSP criteria into PSP-Richardson's syndrome (PSP-RS), PSP-progressive gait freezing (PSP-PGF), PSP-P and PSP-predominant corticobasal syndrome (PSP-CBS).

Due to limited sample sizes, analyses focused on PSP-RS and PSP-PGF subtypes.

Patient characteristics

Data collected included age and gender, education level, disease type and clinical subtype (for PSP), disease duration, Hoehn and Yahr stage for PD, Unified Parkinson's Disease Rating Scale for PD¹⁸ and Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSP-RS) for PSP.¹⁹

Neuropsychological testing

General cognitive function assessment

- ▶ Mini-Mental State Examination (MMSE): A cognitive screening tool (cut-off: 24/30 points).²⁰
- ▶ Hasegawa Dementia Rating Scale-Revised (HDS-R): A widely used tool in Japan (cut-off: 20/30 points).²¹
- ▶ Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J): Assesses mild cognitive impairment (cut-off: 26/30 points).²²

Frontal lobe functional assessment

- ▶ Frontal Assessment Battery (FAB): Evaluates executive functions (cut-off: 10/18 points).²³
- ▶ Stroop Color-Word Test: Measures response inhibition and selective attention through reaction time.²⁴
- ▶ Verbal Fluency Test (phonological): Assesses executive function based on the number of words generated within 1 min.

Attention and working memory assessment

- ▶ Trail Making Test (TMT)
 - TMT-A: Assesses selective attention and visual search ability.
 - TMT-B: Evaluates working memory and distributive attention.
 - Completion times were recorded.²⁵
- ▶ Digit span test (Clinical Assessment for Attention): Assesses attention, working memory and verbal short-term memory.²⁶
 - Cut-offs for individuals in their 60s: 5.8 digits (forward) and 4.3 digits (reverse).

Intellectual function assessment

- ▶ Raven's Coloured Progressive Matrices (RCPM): Measures visuospatial intellectual function (cut-off: 24/36 points).²⁷

Visuospatial function assessment

- ▶ Judgement of Line Orientation (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status): Evaluates visuospatial abilities (total score: 20 points).²⁸

Language functional assessment

- ▶ Verbal fluency (Meaning) in the HDS-R: This language function assessment measures verbal fluency. The score reflects the number of words (eg, vegetables) generated within 1 min.

Amount of change

For each disease, we compared the results of the first and second neuropsychological tests (MMSE, HDS-R, MoCA-J, RCPM, FAB and TMT) in patients who were retested at least 12 months after the initial test. The amount of change was calculated by subtracting the first test results from the second.

Patient and public involvement

No patient or public involvement was reported.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, V.24.0 for Windows), with a significance threshold of 5% for all tests. Additionally, the χ^2 test was applied to nominal variables.

The statistical methods employed are outlined below:

1. Testing for differences in cognitive dysfunction between the PD and PSP groups.

Basic demographic attributes and neuropsychological test results were compared between the two disease groups using the Student's t-test.

2. Tests of group differences in cognitive dysfunction by clinical subtypes of PD and PSP (PSP-RS and PSP-PGF).

For the three disease subgroups (PD, PSP-RS and PSP-PGF), one-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare basic attributes and neuropsychological test scores. Tukey's post hoc test was conducted for multiple comparisons.

3. Trends in cognitive dysfunction by clinical subtype of PD and PSP (PSP-RS and PSP-PGF).

Within each disease group (PD, PSP-RS and PSP-PGF), changes between the first and second neuropsychological tests were analysed using a paired t-test. One-way ANOVA was used to assess changes in test scores across the three groups. Tukey's post hoc test was applied for multiple comparisons. The MoCA-J for PSP-RS was excluded from the analysis due to the small sample size.

RESULTS

Comparison of cognitive dysfunction between PD and PSP

The PD group (n=38) had a mean age of 73.1±6.9 year and a disease duration of 62.7±41.9 months. The PSP group (n=41) had a mean age of 72.9±7.1 year and a disease duration of 57.8±38.5 months, showing no significant differences in age or disease duration between the groups. The comparison of basic attributes and neuropsychological test results for the PD and PSP groups is presented in [table 1](#). Significant differences between the groups were observed in the following measures (the PSP group showed lower scores): MMSE (p=0.001), HDS-R (p=0.001), MoCA-J (p=0.013), RCPM (p=0.039), FAB (p<0.001), verbal fluency (meaning; p<0.001), verbal fluency (phonology; p<0.001), Stroop Color-Word Test (Part I: p=0.020; Part II: p=0.014), Digit Span (backwards: p=0.021), TMT-A (p=0.001), and Line Orientation (p=0.030).

Comparison of cognitive impairment by clinical form of PD and PSP

For the clinical subtypes of PSP, 23 patients were classified as PSP-RS, 14 as PSP-PGF, 3 as PSP-P and 1 as PSP-CBS. All PSP cases met the MDS diagnostic criteria for definite, probable or possible PSP. Four patients were diagnosed with definite PSP-RS, 19 with probable PSP-RS, 1 with definite PSP-PGF, 10 with probable PSP-PGF, 3 with possible PSP-PGF, 3 with probable PSP-P, 1 with possible PSP-CBS and no patients met the criteria for suggestive level. The number of deaths recorded was 5 in the PD group (33 survivors) and 16 in the PSP group (25 survivors). Of the 16 deceased PSP patients, 5 underwent autopsy and were pathologically confirmed as having PSP (either definite PSP-RS or PSP-PGF).

The PSP-RS (n=23) group had a mean age of 72.4±6.3 year and a mean disease duration of 52.0±37.4 months. In comparison, the PSP-PGF group (n=14) had a mean age of 70.6±6.4 year and a mean disease duration of 66.0±40.9 months. No significant differences were observed between the groups in terms of age or disease duration. Furthermore, no significant differences were found in the age and disease duration between the PD and PSP-RS groups or between the PD and PSP-PGF groups. [Table 2](#) provides a comparison of the basic attributes and cognitive function between the PD and PSP clinical subtypes.

The comparison between the PD and PSP-RS groups revealed significant differences in several cognitive measures: MMSE (p<0.001), HDS-R (p<0.001), RCPM (p=0.037), FAB (p=0.001), verbal fluency (semantic; p<0.001), verbal fluency (phonological; p=0.003) and TMT-A (p<0.001). The comparison between the PD and PSP-PGF groups showed a significant difference only in verbal fluency (semantic). Significant differences were also observed between the PSP-RS and PSP-PGF groups in MMSE (p=0.015), HDS-R (p=0.022) and TMT-A (p=0.001), with the PSP-RS group demonstrating significantly lower cognitive function than the PD group. However, there were no significant differences between the PD and PSP-PGF groups, nor between the PSP-RS and PSP-PGF groups in many of the cognitive measures.

Trends in cognitive dysfunction by clinical subtype in PD and PSP

A follow-up cognitive assessment was conducted approximately 12 months after the initial evaluation in 21 (55.2%) patients with PD and 23 (56.1%) patients with PSP, including 11 PSP-RS, 10 PSP-PGF, 1 PSP-P and 1 in PSP-CBS ([table 3](#)). The mean follow-up period was 23.6±16.5 months (range: 12–76 months), with the PD group assessed at 28.9±21.2 months and the PSP group at 18.8±8.6 months. By clinical subtypes in PSP, the time to follow-up was 17.4±7.3 months for the PSP-RS group and 21.3±10.2 months for the PSP-PGF group. No significant differences were found between the first and second cognitive function assessments in the PD group. In contrast, the PSP group exhibited significant declines across several cognitive measures, including MMSE (p=0.002),

Table 1 Comparison of basic attributes and cognitive function in PD and PSP groups

Measure	PD (n=38)	PSP (n=41)	P value
Age (years)	73.1±6.9	72.9±7.1	0.899
Gender (male/female)	19/19	26/15	0.229
Education (years)	12.1±2.3	13.6±2.5	0.142
Disease duration (months)	62.7±41.9	57.8±38.5	0.589
Hoehn-Yahr stage	3.1±0.8	—	
UPDRS-III	27.0±12.8	—	
PSP-RS	—	39.1±12.8	
MMSE (total score)	27.4±3.2	23.6±6.1	0.001**
HDS-R (score)	27.1±3.7	23.2±5.1	0.001**
MoCA-J (score)	24.0±4.3	20.2±5.9	0.013*
RCPM (score)	28.2±5.1	25.5±5.8	0.039*
FAB (score)	14.0±2.8	11.0±3.5	<0.001**
Verbal fluency (semantic)	15.6±3.8	9.3±3.8	<0.001**
Verbal fluency (phonological)	11.2±3.7	6.3±3.6	<0.001**
Stroop Color-Word Test			
Part I (s)	22.2±10.4	46.1±39.4	0.020*
Part II (s)	43.3±24.4	75.8±46.3	0.014*
Digit Span (forward)	5.8±1.1	5.1±1.2	0.086
Digit Span (backward)	4.6±1.3	3.5±1.3	0.021*
TMT-A (s)	88.1±37.4	175.3±120.9	0.001**
TMT-B (s)	170.5±135.2	192.4±111.6	0.539
Line Orientation (score)	15.8±2.7	13.0±4.6	0.030*

*p<0.05.

**p<0.01.

FAB, Frontal Assessment Battery; HDS-R, Hasegawa Dementia Rating Scale-Revised; Line Orientation, judgement of Line Orientation in the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA-J, Japanese Version of Montreal Cognitive Assessment; PSP-RS, Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale; RCPM, Raven's Coloured Progressive Matrices; TMT, Trail Making Test; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

HDS-R ($p=0.004$), RCPM ($p=0.017$), FAB ($p<0.001$) and TMT-A ($p=0.005$). When analysing cognitive function by clinical subtype in PSP, the PSP-RS group showed significant declines in MMSE ($p=0.019$), HDS-R ($p=0.005$), FAB ($p=0.018$) and TMT-A ($p=0.042$), whereas the PSP-PGF group demonstrated significant reductions in MMSE ($p=0.010$), FAB ($p=0.034$) and TMT-A ($p=0.032$).

Additionally, the PD and PSP groups were compared with evaluate changes in cognitive function (table 4). The PSP group demonstrated significantly lower scores than the PD group on the MMSE ($p=0.010$), HDS-R ($p=0.006$), FAB ($p=0.011$) and TMT-A ($p=0.011$).

Furthermore, we compared the changes in cognitive function between the PD group and the PSP-RS or PSP-PGF group (table 5). The PSP-RS group exhibited a significant decline in MMSE ($p=0.006$), HDS-R ($p=0.001$) and FAB ($p=0.023$) compared with the PD group. The PSP-PGF group showed a significant decline only in FAB ($p=0.046$) compared with the PD group. No significant differences were observed between the PSP-RS and PSP-PGF groups.

DISCUSSION

Cognitive function in PD and PSP

In this study, PSP showed a more significant decrease in cognitive functions than PD when comparing the two groups. This supports previous research, which found lower scores on the FAB in PSP than in PD.²⁹ Moreover, patients with PSP demonstrated reduced cognitive abilities, especially in the areas of FAB and verbal fluency compared with PD. The prevalence of early cognitive dysfunction in PSP was higher than in PD, with notable decreases in frontal lobe function and motor IQ³⁰ than PD and multiple system atrophy (MSA).¹⁵ This study corroborates earlier findings, suggesting that cognitive assessments can be useful in differentiating between PD and PSP.¹³

Cognitive dysfunction in PD results from Lewy body pathology spreading to the limbic system and cortex.³¹ In the early stages, it is found in the olfactory bulb and lower brainstem, before spreading to the substantia nigra striatum, with cortical pathology appearing later.³² In contrast, PSP begins in the frontal lobe, with pathological

Table 2 Comparison of basic attributes and cognitive function in the PD, PSP-RS and PSP-PGF groups

	PD (n=38)	PSP-RS (n=23)	PSP-PGF (n=14)	P value	PD versus RS	PD versus PGF	RS versus PGF
Age (years)	73.1±6.9	72.4±6.3	70.6±6.4	0.502	0.914	0.470	0.721
Gender (male/female)	19/19	15/8	8/6	0.508	0.246	0.647	0.623
Education (years)	12.7±2.3	13.9±2.7	13.8±2.1	0.192	0.224	0.393	0.990
Disease duration (months)	62.7±41.9	52.0±37.4	66.0±40.9	0.505	0.575	0.965	0.568
Hoehn-Yahr stage	3.1±0.8	—	—				
UPDRS-III	27.0±12.8	—	—				
PSP-RS	—	41.8±12.9	32.2±11.2				
MMSE (score)	27.4±3.2	22.1±6.7	26.6±3.6	0.006**	<0.001**	0.846	0.015 [†]
HDS-R (score)	27.1±3.7	22.0±5.6	26.3±3.2	0.004**	<0.001**	0.821	0.022 [†]
MoCA-J (score)	24.0±4.3	19.8±6.7	22.8±3.8	0.063	0.050	0.782	0.349
RCPM (score)	28.2±5.1	24.7±5.4	28.4±5.3	0.033 [†]	0.037 [†]	0.996	0.113
FAB (score)	14.0±2.8	10.8±3.3	12.4±3.2	0.001**	0.001**	0.198	0.311
Verbal fluency (semantic)	15.6±3.8	8.4±4.4	11.1±2.7	<0.001**	<0.001**	0.031**	0.305
Verbal fluency (phonological)	11.2±3.7	5.9±3.7	7.8±3.8	0.004**	0.003**	0.113	0.503
Stroop Color-Word Test							
Part I (s)	22.2±10.5	50.4±43.7	41.9±38.6	0.107	0.085	0.332	0.834
Part II (s)	43.3±24.4	81.7±50.6	64.7±43.8	0.064	0.054	0.426	0.629
Digit Span (forward)	5.8±1.1	5.5±0.9	5.0±1.5	0.246	0.721	0.218	0.638
Digit Span (backward)	4.6±1.3	3.5±0.9	3.7±1.8	0.125	0.135	0.341	0.921
TMT-A (s)	88.1±37.4	212.3±134.7	98.7±39.8	0.006**	<0.001**	0.916	0.001**
TMT-B (s)	170.5±135.2	193.2±98.6	170.6±105.7	0.884	0.879	0.993	0.914
Line Orientation (score)	15.8±2.7	12.7±3.8	15.4±4.1	0.080	0.077	0.957	0.236

*p<0.05.

**p<0.01.

FAB, Frontal Assessment Battery; HDS-R, Hasegawa Dementia Rating Scale-Revised; Line Orientation, judgment of Line Orientation in the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA-J, Japanese Version of Montreal Cognitive Assessment; PD, Parkinson's disease; PSP-PGF, progressive supranuclear palsy-progressive gait freezing; PSP-RS, progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome; PSP-RS, Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale; RCPM, Raven's Coloured Progressive Matrices; TMT, Trail Making Test; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

changes spreading to the parietal and temporal lobes via association fibres.³³ Both subcortical (eg, the globus pallidus, midbrain cap and striatum) and cortical (eg, prefrontal and premotor) areas are impaired, resulting in a significant cognitive decrease. Affected areas include the prefrontal cortex, premotor cortex, striatal/thalamic/cortical circuits, midbrain and ascending arousal system.¹⁴ Thus, it was hypothesised that PSP would experience greater cognitive impairment than PD.

Cognitive function by clinical subtype in PD and PSP

Among the three groups—PD, PSP-RS and PSP-PGF—the PSP-RS subtype showed the most significant cognitive decrease, while patients with PD retained the most preserved cognitive function initially. PSP-RS had significantly lower scores on the MMSE, HDS-R and verbal fluency than PD, indicating that cognitive function tests are useful in distinguishing between PD and PSP-RS. However, there were no significant differences between PD and PSP-PGF, except for verbal fluency

(meaning). When using cognitive function tests to differentiate PD and PSP, it is crucial to consider the clinical form of PSP.

In comparing PSP-RS and PSP-PGF, significant differences were observed only in MMSE, HDS-R and TMT-A, but PSP-RS consistently showed greater cognitive decrease across all items than PSP-PGF. According to prior studies, cognitive impairment prevalence by PSP clinical subtype was highest in PSP-RS (47.8%), followed by PSP-P (45.5%), PSP-CBS (42.9%) and PSP-PGF (25.0%), with PSP-PGF demonstrating the most preserved cognitive function.³⁴ No significant differences were found in this study; however, PSP-PGF appeared to maintain better cognitive function overall than PSP-RS, despite the lack of significant differences. PSP-PGF had a larger number of cases than PSP-P in this study because PSP-PGF is more common in Japanese populations.

The larger number of PSP-PGF cases in this study than in previous studies, along with the absence of

Table 3 Cognitive function in PD and PSP groups by clinical form

	PD (n=21)		P value	PSP (n=23)		P value
	Baseline	follow-up		Baseline	follow-up	
MMSE (score)	27.8±2.7	27.3±2.9	0.370	26.6±4.4	22.7±5.7	0.002**
HDS-R (score)	27.5±2.9	27.4±2.8	0.914	26.7±4.1	23.2±4.1	0.004**
MoCA-J (score)	20.8±2.9	21.3±5.7	0.762	22.0±3.7	21.4±3.8	0.468
RCPM (score)	29.4±4.6	28.4±5.4	0.128	29.2±3.5	26.1±6.0	0.017*
FAB (score)	14.2±2.9	14.3±2.8	0.804	12.5±3.2	10.1±3.1	<0.001**
TMT-A (s)	72.9±35.8	82.8±32.5	0.309	116.2±79.8	208.7±116.6	0.005**
TMT-B (s)	148.1±88.4	173.8±175.2	0.528	160.4±84.9	197.3±106.4	0.092
	RS (n=11)		P value	PGF (n=10)		P value
	Baseline	follow-up		Baseline	follow-up	
MMSE (score)	25.8±3.3	20.2±6.1	0.019*	28.8±1.2	25.7±3.8	0.010*
HDS-R (score)	27.3±2.2	21.7±4.1	0.005**	28.0±2.3	25.7±3.4	0.094
MoCA-J (score)	—	—	—	24.0±2.0	23.6±2.5	0.808
RCPM (score)	28.8±3.9	25.8±5.8	0.091	29.8±3.5	27.3±6.2	0.238
FAB (score)	11.6±2.3	9.4±2.6	0.018*	13.9±3.4	11.4±3.1	0.034*
TMT-A (s)	155.3±102.1	294.3±102.3	0.042*	70.8±17.1	114.0±44.6	0.032*
TMT-B (s)	143.3±92.2	181.0±103.1	0.162	140.6±56.4	167.3±66.5	0.427

*p<0.05.

**p<0.01.

FAB, Frontal Assessment Battery; HDS-R, Hasegawa Dementia Rating Scale-Revised; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA-J, Japanese Version of Montreal Cognitive Assessment; PD, Parkinson's disease; PGF, progressive gait freezing; PSP, progressive supranuclear palsy; RCPM, Raven's Coloured Progressive Matrices; RS, Richardson's syndrome; TMT, Trail Making Test.

extensive research on cognitive function across PSP clinical subtypes, is noteworthy.

In verbal fluency tasks, both PSP-RS and PSP-PGF showed significantly lower word counts than PD. Functional MRI studies have demonstrated that both the frontal and temporal lobes play a crucial role in verbal fluency tasks (meaning).³⁵ PSP has been reported to be more impaired in verbal fluency (phonology) than verbal

fluency (meaning).³⁶ As with prior studies, this research confirmed that verbal fluency (phonology) is more impaired in PSP than in PD. While there was no statistically significant difference in verbal fluency tasks between PSP-RS and PSP-PGF, PSP-RS tended to have lower word counts, highlighting its greater cognitive impairment. Verbal fluency tasks, encompassing phonological and semantic assessments, remain practical tools for differentiating PD from PSP.

Table 4 Comparison of cognitive function changes between the PD and PSP groups

	PD (n=21)	PSP (n=23)	P value
MMSE change	0.5±2.4	3.9±5.4	0.010*
HDS-R change	0.1±2.0	3.3±4.2	0.006**
MoCA-J change	-0.5±3.8	0.6±1.7	0.546
RCPM change	1.0±2.7	3.0±5.0	0.123
FAB change	-0.2±2.7	2.4±2.7	0.003**
TMT-A change	-9.9±36.4	-92.5±96.8	0.011*
TMT-B change	-25.7±153.6	-9.7±107.6	0.771

*p<0.05.

**p<0.01.

FAB, Frontal Assessment Battery; HDS-R, Hasegawa Dementia Rating Scale-Revised; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA-J, Japanese Version of Montreal Cognitive Assessment; PD, Parkinson's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; RCPM, Raven's Coloured Progressive Matrices; TMT, Trail Making Test.

Trends in cognitive function in the PD and PSP items

Over 12 months, the PSP group demonstrated significant cognitive declines, whereas the PD group showed not significant differences in repeated testing. Previous studies corroborate these findings, with dementia prevalence in PSP³⁰ increasing from 37.5% to 70% after 15 months,³⁷ while only 18% of patients with PD developed cognitive dysfunction over 7 years.³⁸ In this study, PSP showed cognitive declines in all tested items except TMT-B and MoCA-J over 12 months, whereas PD exhibited no significant changes in cognitive function. Among the clinical subtypes of PSP, PSP-RS demonstrated declines in MMSE, HDS-R, FAB and TMT-A, while PSP-PGF showed declines in MMSE, FAB and TMT-A. Although both PSP-RS and PSP-PGF exhibited cognitive decline over time, the progression of cognitive impairment in PSP-PGF was slower than that in PSP-RS.

Table 5 Comparison of cognitive function changes between PD, PSP-RS and PSP-PGF groups

	PD (n=21)	PSP-RS (n=11)	PSP-PGF (n=10)	P value	PD versus RS	PD versus PGF	RS versus PGF
MMSE change	0.5±2.4	5.6±6.6	3.1±3.0	0.006**	0.005**	0.219	0.355
HDS-R change	0.1±2.0	5.0±4.1	2.3±3.0	0.001**	<0.001**	0.192	0.160
MoCA-J change	—	—	—	—	—	—	—
RCPM change	1.0±2.7	3.0±4.7	2.5±5.5	0.371	0.402	0.615	0.963
FAB change	-0.2±2.7	2.2±2.6	2.5±3.2	0.023*	0.076	0.046*	0.963
TMT-A change	-9.9±36.4	-139.0±124.9	-43.2±36.0	0.053	0.112	0.190	0.248
TMT-B change	-25.7±153.6	-37.7±30.0	-26.7±75.6	0.712	0.706	1.000	0.760

*p<0.05.

**p<0.01.

FAB, Frontal Assessment Battery; HDS-R, Hasegawa Dementia Rating Scale-Revised; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA-J, Japanese Version of Montreal Cognitive Assessment; PD, Parkinson's disease; PSP-PGF, progressive supranuclear palsy-progressive gait freezing; RCPM, Raven's Coloured Progressive Matrices; RS, Richardson's syndrome; TMT, Trail Making Test.

Cognitive function was evaluated at intervals of 12 months or longer to better elucidate differences in cognitive function changes between PD and PSP. As this was a retrospective study, the time to re-evaluation varied, as it depended on the timing of patient admission. Ideally, re-evaluation should have been conducted at standardised intervals. The current findings suggest that the observed differences in cognitive function between PD and PSP are significant.

Previous research has reported a higher incidence of cognitive and motor impairment in PSP-RS and PSP-PGF, with PSP-P presenting a comparatively better course.³⁹ In the present longitudinal study, PSP demonstrated significantly lower cognitive function than PD. However, PSP-PGF exhibited significant differences only in FAB scores compared with PD ($p=0.046$). Furthermore, no significant differences in longitudinal changes were observed between PSP-RS and PSP-PGF. Given the variability in prognosis among PSP subtypes, increasing the sample size and tracking cognitive changes over time are essential for understanding the clinical course of each subtype.

This study included a larger cohort of PSP-PGF cases than previous studies. Notably, few studies have comprehensively assessed cognitive function in PSP-PGF using multiple neuropsychological tests. The current findings underscore the importance of subtype-specific evaluations of cognitive function in PSP-RS and PSP-PGF.

Limitations

This study has several limitations that must be acknowledged. First, while significant cognitive decline was observed in PSP, the variability among its clinical subtypes posed a challenge. Only PSP-RS and PSP-PGF were included in the analysis. Future research should evaluate cognitive function in other PSP subtypes to provide a more comprehensive understanding of its progression. Second, the study did not include comparisons with MSA, a related disease that shares clinical features with PD and PSP. Third, as a retrospective observational study, this

research faced limitations in follow-up consistency. Only 55.2% of PD and 56.1% of patients with PSP underwent re-evaluation, as cognitive assessments were conducted on inpatients admitted for clinical reasons rather than research purposes. This dependence on readmission limited the proportion of cases that could be evaluated a second time. Finally, the retrospective nature of the study introduced inherent constraints, including non-standardised intervals for cognitive reassessment. Ideally, longitudinal studies should employ a prospective design with larger patient cohorts and consistent follow-up periods to elucidate changes in cognitive function more robustly. Despite these limitations, this study highlights important differences in cognitive decline between PSP subtypes and PD, underscoring the need for further investigation.

CONCLUSION

Over 12 months, cognitive impairment progressed significantly in PSP, whereas patients with PD showed no cognitive decline. Among PSP subtypes, PSP-PGF exhibited a slower progression of cognitive impairment than PSP-RS. These findings highlight the need to consider subtype-specific differences in the prognosis of cognitive function when designing treatment and care strategies for patients with PSP.

Acknowledgements We would like to thank all study participants.

Contributors IA is responsible for the overall content as guarantor. TT, RH and IA conceived this article and TT and RH wrote the first draft. TT and RH performed the study. TT, RH and IA wrote the manuscript with further contributions from HT and KK. All the authors contributed to critical revisions and approved the final version of the article. IA accepts full responsibility for the finished work and the conduct of the study. TT, RH and IA designed the study. TT and RH performed the study. TT, HT, KK, RH and IA read and approved the final manuscript. IA accepts responsibility for the overall content.

Funding This work was supported by MHLW Health, Labour and Welfare Science Research Grants, Grant Number JPMH23FC1008.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval The authors obtained approval from the NHO Higashinagoya National Hospital Ethics Committee (Approval Number 5-10).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available in a public, open access repository.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iD

Takeharu Tsuboi <http://orcid.org/0009-0008-2899-1615>

REFERENCES

- 1 Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY. A HETEROGENEOUS DEGENERATION INVOLVING THE BRAIN STEM, BASAL GANGLIA AND CEREBELLUM WITH VERTICAL GAZE AND PSEUDOBULBAR PALSY, NUCHAL DYSTONIA AND DEMENTIA. *Arch Neurol* 1964;10:333–59.
- 2 Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain (Bacau)* 2005;128:1247–58.
- 3 Williams DR, Holton JL, Strand K, et al. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007;22:2235–41.
- 4 Aiba I, Shimohata T, Yoshida M. Cerebellar type of progressive supranuclear palsy (PSP-C). *Neurol (ECronicon)* 2023;98:36–43.
- 5 Takigawa H, Kitayama M, Wada-Isoe K, et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain Behav* 2016;6:e00557.
- 6 Pillon B, Gouider-Khouja N, Deweer B, et al. Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:174–9.
- 7 Mizuno Y, Hattori N. *Handbook of Neurology*, 12. Tokyo: Igaku-shoin, 2020:1030–53.
- 8 Moore DJ, West AB, Dawson VL, et al. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:57–87.
- 9 Tsuruya N. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *HBFR* 2011;31:261–8.
- 10 Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837–44.
- 11 Nagano S, Mochizuki H. *Handbook of Neurodegenerative Disease*, 2. Tokyo: Nankodo, 2018:55–6.
- 12 O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain (Bacau)* 2008;131:1362–72.
- 13 Santangelo G, Cuoco S, Pellecchia MT, et al. Comparative cognitive and neuropsychiatric profiles between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol* 2018;265:2602–13.
- 14 Soliveri P, Monza D, Paridi D. Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:313–8.
- 15 Fiorenzato E, Antonini A, Camparini V, et al. Characteristics and progression of cognitive deficits in progressive supranuclear palsy vs. multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2019;126:1437–45.
- 16 Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, et al. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology (ECronicon)* 1992;42:1142–6.
- 17 Höglinger GU, Respondek G, et al. Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group: Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The Movement Disorder Society criteria. *Mov Disord* 2017.
- 18 Fahn S, Elton RL. Members of the updrs development committee. unified parkinson's disease rating scale. In: Fahn SMC, Goldstein M, Calne DB, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease II*. New York: MacMillan, 1987: 153–63.
- 19 Golbe LI, Ohman-Strickland PA. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain (Bacau)* 2007;130:1552–65.
- 20 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
- 21 Hasegawa K, Inoue K, Moriya K. An investigation of dementia rating scale for the elderly. *Seishinigaku* 1974;16:965–9.
- 22 Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, et al. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: Validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatrics Gerontology Int* 2010;10:225–32.
- 23 Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology (ECronicon)* 2000;55:1621–6.
- 24 Perret E. The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour☆. *Neuropsychologia* 1974;12:323–30.
- 25 Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson: Neuropsychology Press, 1985.
- 26 Japan Society for Higher Brain Function & Brain Function Test Committee. Clinical Assessment for Attention. Clinical Assessment for Spontaneity (CAT· CAS). Tokyo: Shinkoh Igaku Shuppansha, 2006.
- 27 Raven JC. *Coloured Progressive Matrices*. London: Oxford Psychological Press, 1976.
- 28 Randolph C. *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status Update (RBANS Update)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2012.
- 29 Paviour DC, Winterburn D, Simmonds S, et al. Can the frontal assessment battery (FAB) differentiate bradykinetic rigid syndromes? Relation of the FAB to formal neuropsychological testing. *Neurocase* 2005;11:274–82.
- 30 Pillon B, Dubois B, Ploska A, et al. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology (ECronicon)* 1991;41:634–43.
- 31 Irwin DJ, White MT, Toledo JB, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 2012;72:587–98.
- 32 Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002;249 Suppl 3:III.
- 33 Caso F, Agosta F, Volonté MA, et al. Cognitive impairment in progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome is related to white matter damage. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;31:65–71.
- 34 Picillo M, Cuoco S, Tepedino MF, et al. Motor, cognitive and behavioral differences in MDS PSP phenotypes. *J Neurol* 2019;266:1727–35.
- 35 Whiteside DM, Kealey T, Semla M, et al. Verbal Fluency: Language or Executive Function Measure? *Appl Neuropsychol Adult* 2016;23:29–34.
- 36 Bak TH, Crawford LM, Hearn VC, et al. Subcortical dementia revisited: similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). *Neurocase* 2005;11:268–73.
- 37 Rittman T, Coyle-Gilchrist IT, Rowe JB. Managing cognition in progressive supranuclear palsy. *Neurodegener Dis Manag* 2016;6:499–508.
- 38 Palazzini E, Soliveri P, Filippini G, et al. Progression of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol* 1995;242:535–40.
- 39 Campagnolo M, Weis L, Fogliano C, et al. Clinical, cognitive, and morphometric profiles of progressive supranuclear palsy phenotypes. *J Neural Transm (Vienna)* 2023;130:97–109.



Article

Performance of a Two-Week Rehabilitation Improves Motor Function in Inpatients with Progressive Supranuclear Palsy: A Pre–Post Study

Naomi Matsuda ^{1,2} , Yasuyuki Takamatsu ³ , Makoto Sawada ⁴ and Ikuko Aiba ^{5,*}

¹ Department of Rehabilitation, NHO Higashinagoya National Hospital, Nagoya 465-8620, Japan; naomatsu1120@gmail.com

² Department of Rehabilitation Sciences, Graduate School of Life and Health Sciences, Chubu University, Kasugai 487-8501, Japan

³ Department of Physical Therapy, College of Life and Health Sciences, Chubu University, Kasugai 487-8501, Japan; y_takamatsu@isc.chubu.ac.jp

⁴ School of Physical Therapy, Faculty of Rehabilitation, Reiwa Health Sciences University, Fukuoka 811-0213, Japan; m.sawada@kyoju.ac.jp

⁵ Department of Neurology, NHO Higashinagoya National Hospital, Nagoya 465-8620, Japan

* Correspondence: ikukoaiba0401@gmail.com; Tel.: +81-52-801-1151

Abstract: Background: Progressive supranuclear palsy (PSP) is characterized by early postural instability and gait dysfunction, with frequent falls. Rehabilitation is an important therapeutic approach for motor dysfunction in patients with PSP. However, no conclusions have yet been drawn regarding the beneficial effects of rehabilitation in PSP, including the optimal duration of rehabilitation and differences in treatment effects among PSP subtypes. Herein, we investigated the effects of short-term rehabilitation and separately analyzed the effects on patients with PSP-Richardson’s syndrome (RS) and PSP-progressive gait freezing (PGF). **Methods:** The participants underwent several therapeutic exercise programs individualized for each participant, performed over 2 weeks. Analysis was performed on 25 patients with PSP-RS and eight with PSP-PGF. **Results:** Short-term rehabilitation improved the Berg Balance Scale score in both the PSP-RS and PSP-PGF groups, step length on the symptom-dominant side in PSP-RS, the coefficient of variation of step length on the symptom-dominant side, and the stance phase of the Symmetry Index in PSP-PGF. **Conclusions:** Overall, this 2-week short-term rehabilitation intervention was shown to have beneficial effects on balance in patients with PSP-RS and PSP-PGF.

Keywords: progressive supranuclear palsy; Richardson’s syndrome; progressive gait freezing; rehabilitation; short-term; balance; gait



Academic Editor: Sirwan Darweesh

Received: 11 December 2024

Revised: 10 January 2025

Accepted: 12 January 2025

Published: 17 January 2025

Citation: Matsuda, N.; Takamatsu, Y.; Sawada, M.; Aiba, I. Performance of a Two-Week Rehabilitation Improves Motor Function in Inpatients with Progressive Supranuclear Palsy: A Pre–Post Study. *Brain Sci.* **2025**, *15*, 88. <https://doi.org/10.3390/brainsci15010088>

Copyright: © 2025 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

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the deposition of tau proteins in neurons of the basal ganglia resulting in Parkinsonian-like symptoms [1,2]. PSP has the typical Richardson’s syndrome (RS) and the other clinical subtypes of progressive gait freezing (PGF), etc., and they are characterized by a wide variety of symptoms [3]. The key clinical features of PSP-RS include ocular motor dysfunction, postural instability, and cognitive dysfunction. Early onset of postural instability and gait dysfunction induces frequent falls, often resulting in fractures or other injuries [4,5]. In contrast, the clinical features of one of the subtypes of PSP-PGF include progressive onset of gait disturbance with initial hesitation and subsequent freezing of gait without rigidity, tremor, dementia, or eye movement abnormalities during

the first three years of the disease [3]. The prevalence of PSP-RS and PSP-PGF combined per 100,000 population is 17.90, whereas that of PSP-RS is only 14.32 [6]. PSP-PGF is characterized by a lower prevalence and longer duration of disease compared to PSP-RS. In both subtypes, the symptom progression reduces the activities of daily living (ADL) and quality of life (QoL). Currently, there is no pharmacological treatment for PSP, and the treatment remains symptomatic. Consequently, rehabilitation is an important therapeutic approach for motor dysfunction in PSP. Rehabilitation exercises affect the muscles and nervous system, improving motor performance, such as muscle strength, balance, and walking ability. For Parkinson's disease (PD), evidence suggests that exercise is beneficial in reducing the severity of motor symptoms and improving functional mobility, balance, health-related QoL, muscle strength, and gait speed [7,8]. However, no conclusive evidence has been found regarding the benefits of exercise for PSP [9].

We previously reported that a four-week multiple therapeutic exercise program exerted beneficial effects on balance function among patients with PSP [10]. Other intervention studies on balance training [11], body-weight-supported treadmill training [12], auditory-visual cue feedback [13,14], and multidisciplinary intensive rehabilitation treatments [14] have also investigated their effectiveness at improving gait and balance function. Most of these studies had an intervention period of 4 to 8 weeks [9]. Although the frequency of rehabilitation varied from week to week across studies, rehabilitation is considered beneficial to the patient if it can be effective within a shorter period, as long-term interventions can lead to a decline in QoL and can be both physically and financially burdensome. Only one single case study showed that backward gait training combined with gait-synchronized transcranial alternating current stimulation improved balance function in a short-term intervention (4 min \times four sessions), although this study investigated the effect of a long-term intervention (5 weeks) [15]. In PD, the benefits of multidisciplinary short-term rehabilitation on physical function and QoL have been investigated [16–19]. However, the period of rehabilitation intervention for PSP is mostly 4–8 weeks, and there are no reported studies on the effectiveness of short-term rehabilitation.

Furthermore, several studies have investigated typical PSP-RS; however, there is only one case study of atypical PSP [20]. Therefore, no conclusion regarding the beneficial effects of rehabilitation for patients with PSP has yet been established in the literature [9,21,22], including the optimal rehabilitation periods and differences in the effects by subtype.

To address this limited knowledge, this study aimed to investigate whether a 2-week short-term intensive rehabilitation program improves balance function, motor function, and gait function in patients with PSP.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

This retrospective pre–post study enrolled patients with PSP at the National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital between September 2016 and March 2024. The inclusion criteria were patients with probable PSP-RS and PSP-PGF, according to the Movement Disorder Society criteria for the clinical diagnosis of PSP [3]. The exclusion criteria were as follows: (1) a modified Rankin Scale (mRS) score ≥ 5 , (2) patients with subtypes except PSP-RS and PSP-PGF, (3) patients who had previously undergone rehabilitation treatment in the hospital, (4) inability to walk without assistance for at least 10 m, (5) patients discharged within 2 weeks, and (6) patients with missing values in the outcome data.

Patients were hospitalized for rehabilitation. The medications of all participants remained unchanged to maintain a stable condition during the rehabilitation period.

2.2. Measured Outcomes

The age, disease duration, sex, subtype, frontal assessment battery, mini-mental state examination, mRS, and PSP rating scale (PSPRS) [23] scores of all patients were evaluated. All patients were evaluated for balance, motor function, and gait function pre and post two weeks of rehabilitation. Balance and basic motor functions were evaluated using the Berg Balance Scale (BBS) [24], pull test [23,25,26], timed up and go test (TUG) [27], 10 m Walk Test (maximum speed) [28], 2 min walking test (2 MWT) [29,30], and knee extensor strength [31]. Gait function was evaluated using a gait analysis device. All patients were evaluated for balance and basic motor functions pre and post 2 weeks rehabilitation. Participants underwent the following tests:

- (1) PSPRS [23]: The PSPRS was developed to assess disease severity in patients with PSP. Furthermore, PSPRS assesses characteristic symptoms associated with PSP, including behavioral change, ocular-motor, gait, and balance disfunctions. The maximum total score is 100 points. Higher scores indicate high disease severity. The PSPRS subitem scores and total score were evaluated as baseline, and the scores of V: limb movements and VI: gait and midline were evaluated pre- and post-interventions.
- (2) Pull test [23,25,26]: The pull test is used for evaluating postural stability (0–4 points) as a component of PSPRS. The examiner stands behind the patient and applies a strong pull on the shoulders with the patient erect with eyes open and feet comfortably apart.
- (3) BBS [24]: This evaluated the individual's balance abilities during the performance of 14 items (0–4 points per item), such as sitting, standing, and one leg standing, and positional changes. The maximum total score is 56 points. Higher scores indicate good balance ability.
- (4) TUG [27]: This evaluation consisted of the participant standing up from a sitting position in the chair with a seat height of 40 cm, walking a distance of 3 m, then passing around a cone, returning, and sitting back down in the chair. To assess maximum walking speed, they were asked to walk as fast as possible without running.
- (5) The 10 m Walk Test [28]: For the 10 m Walk Test, two end lines and two buffer lines were taped on the ground. Each end line was 14 m from the other and the buffer each line was 2 m from the end line. The buffer lines controlled for acceleration and deceleration. The time to walk the middle 10 m was recorded using a stopwatch. To assess maximum walking speed, they were asked to walk as fast as possible without running.
- (6) 2 MWT [29,30]: The 2 MWT was performed indoors, along a long, flat, straight, enclosed corridor with a hard surface. The walking course was 30 m in length, and the turnaround point was marked with a cone (such as an orange traffic cone).
- (7) Knee extensor strength [31]: Isometric knee extension muscle strength was measured using handheld dynamometers (HHDs, μ Tas F-1; Anima Corp., Tokyo, Japan). During the measurements, the participants sat on a bench and adjusted the position of their gluteal region such that the bench leg was behind the lower extremity on the measurement side. The bench was adjusted to a height at which both feet of the participant were off the floor. The HHD sensor was placed over the front surface of the distal part of the lower extremity, and the lower edge of the sensor was fixed using Velcro at the height of the upper edge of the medial malleolus. The measurement leg on which the sensor was applied and the bench leg directly behind the measurement leg was tied and fixed using a belt. The participants measured isometric knee muscle extension strength at maximal effort for 5 s while the knee joint was at a flexion angle of 90°, kept their trunk straight, and crossed their arms in front of the chest. For representative values, the values (kgf) measured using the HHD were divided by the body weight (kg).

- (8) Gait parameters [32,33]: Gait parameters were measured using a thin-type sensor sheet (Sheet-Type Gait Analyzer WalkWay MW-1000; Anima Corp., Tokyo, Japan) that detected foot pressure using a displacement sensor. Participants walked 6.4 m at their most comfortable speed, which was the distance of the test, plus the additional path of 2 m anterior and posterior to the entire length of the 2.4 m device. Three measurements were obtained and the average values were calculated. The parameters measured included the gait cycle time (s), stance phase time (s), swing phase time (s), step length (cm), and step width (cm). Furthermore, the coefficient of variation (CV) of these parameters were evaluated. Further, the gait parameters from the device were used to calculate the different indices of gait symmetry. The symmetry indices (SIs) between the dominant and non-dominant sides in the gait cycle, stance phase, swing phase, step length, and step width were calculated using the following equation: $SI = [2 (\text{symptom-dominant} - \text{symptom non-dominant}) / (\text{symptom-dominant} + \text{symptom non-dominant})] \times 100 (\%)$ [34,35].

All patients were evaluated for balance, motor function, and gait function pre and post two weeks of rehabilitation.

2.3. Intervention Programs

The intervention was performed for 60–80 min per day, 5 days per week, for 2 weeks, and the intervention program was multiple therapeutic exercise programs, including muscle strength training, gait exercises, and ADL training, with a focus on balance training (Appendix A) [10]. Balance training was performed to improve postural stability and control and included exercises such as holding and standing stable or unstable, reaching, stepping, and turning. Muscle strength training focused on core training and performing leg raises, bridges, crunches, squats, heel and toe raises, front lunges, side lunges, etc. Gait training focuses on balancing the gait; as a result, the patient maintains postural stability while walking and performs tandem walking, backward walking, side walking, and treadmill gait training. In addition, training on walking safely with a cane or walking aid was provided. ADL training included changing and holding postures, dressing, using the toilet, walking indoors and outdoors, and bathing. The program was customized for each patient by physical and occupational therapists and was performed under the guidance of a therapist.

2.4. Statistical Analysis

The sample size was determined based on previous studies on PSP rehabilitation interventions [10,11,14]. The normality of the distribution of all variables was evaluated using the Shapiro–Wilk test. The Wilcoxon signed-rank or paired *t*-tests were used to compare pre- and post-rehabilitation data. In addition, the effect size (ES, *r*) was calculated using the test statistics. To interpret the resulting number, we followed this general guide developed by Cohen, in which ES values < 0.1, 0.1–0.3, 0.3–0.5, and >0.5 indicate is trivial, small, moderate, and large effects, respectively [36,37]. The ES is a statistical measure that quantifies the magnitude of an observed effect. Unlike statistical significance, which indicates only whether an effect exists, ES provides information on the practical or clinical importance of a result.

Data were reported as the mean \pm standard deviation for normally distributed data and number for discrete variables. Statistical analyses were performed using SPSS software version 24.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Analysis Subject and the Clinical Characteristics

A total of 121 patients with probable PSP were enrolled in this study. Patients were excluded for the following reasons: (1) a score of mRS ≥ 5 , $n = 53$; (2) subtypes except RS and PGF, $n = 11$; (3) inability to walk without assistance for at least 10 m, $n = 5$; (4) failed to complete the assessment items, $n = 9$; (5) discharged within 2 weeks, $n = 4$; and (6) missing values in the outcome data, $n = 6$. Consequently, the analysis was performed [11] on 25 patients with PSP-RS and eight patients with PSP-PGF (Figure 1).

Figure 1. Flow chart of study population selection.

Table 1 lists the demographic and clinical characteristics of the participants who underwent rehabilitation at the hospital. Only the duration of disease was longer in patients with PGF than RS (RS: 41.3 ± 28.5 months, PGF: 77.3 ± 35.4 months, $p = 0.006$); otherwise, their characters were comparable at demographic and clinical characteristics.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with PSP-RS and PSP-PGF.

	PSP-RS	PSP-PGF	p-Value
Numbers	25	8	-
Age (years) †	71.8 ± 5.8	71.0 ± 6.5	0.789
Sex (Male/Female) #	16/9	4/4	0.578
Disease duration (months) †	41.3 ± 28.5	77.3 ± 35.4	0.006 *
MMSE	26.7 ± 2.5	25.6 ± 5.3	0.821
FAB	12.9 ± 2.8	13.3 ± 4.0	0.522
Symptom-Dominant side (Right/Left) #	10/5	5/3	0.352
Body height (cm) †	163.6 ± 8.1	159.6 ± 8.0	0.220
Body weight (kg) †	56.6 ± 9.9	55.2 ± 7.0	0.821
BMI	21.1 ± 3.0	21.7 ± 2.3	0.522
mRS §	3 [3.0–4.0]	4 [2.3–4.0]	0.665
I History	7 [5.5–9.0]	8 [6.0–9.0]	0.624
II Mentation	2 [1.0–4.0]	2 [1.0–3.0]	1.000
III Bulbar	3 [2.0–4.0]	3 [2.0–5.0]	0.324
PSPRS § IV Ocular Motor	8 [3.0–10.0]	6 [3.0–8.0]	0.346
V Limb motor	3 [3.0–5.0]	4 [3.0–5.0]	0.242
VI Midline/Gait	8 [6.0–10.0]	10 [9.0–10.0]	0.135
Total	29 [23.5–37.0]	32 [29.0–35.0]	0.420

RS, Richardson's syndrome; PGF, progressive gait freezing; MMSE, Mini-Mental State Examination; FAB, frontal assessment battery; BMI, body mass index; mRS, modified Rankin scale; PSPRS, PSP rating scale. Data are shown by †: mean ± standard deviation, #: numbers, and §: median [interquartile range]. * indicates $p < 0.05$.

3.2. Effect on Balance and Motor Function Outcomes

Table 2 presents the comparisons and ES of balance and motor function pre- and post-rehabilitation in patients with PSP-RS and PSP-PGF. In PSP-RS, a significant difference was found in the BBS score (pre: 40.4 ± 8.7 score, post: 43.9 ± 6.7 score, $p = 0.002$), and the ES was large ($r = 0.57$). No significant difference was found in the knee extensor strength-weight ratio on symptom non-dominant side (pre: 36.0 ± 9.4 kgf/kg, post: 38.5 ± 10.0 kgf/kg, $p = 0.093$), but the ES was large ($r = 0.57$). No significant difference was found in the 10 MWT (pre: 73.1 ± 17.5 m/min, post: 68.5 ± 14.1 , $p = 0.096$), but the ES was moderate ($r = 0.33$). The 10 MWT of post-rehabilitation was slower than that of pre-test. No significant differences were shown in the other outcomes, and the ES scores were trivial, small, or no effect. In PSP-PGF, significant differences were found in the BBS score (pre: 43.0 ± 7.7 score, post: 48.1 ± 5.4 score, $p = 0.002$) and the ES was moderate ($r = 0.48$). No significant difference was found in the TUG (pre: 15.3 ± 7.0 s, post: 12.1 ± 3.2 s, $p = 0.093$), but the ES was moderate ($r = 0.34$). In the other outcomes, no significant differences were shown and the ES values were trivial, small, or had no effect.

Table 2. Comparisons and ES of balance and motor function pre (0 W) and post (2 W) rehabilitation in patients with PSP-RS and PSP-PGF.

	PSP-RS $n = 25$				PSP-PGF $n = 8$			
	0 W	2 W	p-Value	ES (Degree)	0 W	2 W	p-Value	ES (Degree)
Pull test, score	2.1 ± 0.8 (1.5–3)	1.9 ± 0.8 (0–3)	0.366	0.18 (Small)	2.5 ± 0.5 (2–3)	2.5 ± 0.5 (2–3)	1.000	0.00 (No effect)
BBS, score	40.4 ± 8.7 (19–52)	43.9 ± 6.7 (29–54)	0.002 *	0.57 (Large)	43.0 ± 7.7 (32–53)	48.1 ± 5.4 (37–54)	0.002 *	0.48 (Moderate)
TUG, sec	12.8 ± 3.6 (8.0–20.2)	12.8 ± 3.3 (7.7–19.3)	0.996	0.00 (No effect)	15.3 ± 7.0 (6.1–25.6)	12.1 ± 3.2 (6.4–15.8)	0.093	0.34 (Moderate)
10 MWT, m/min	73.1 ± 17.5 (44.9–113.0)	68.5 ± 14.1 (42.1–92.7)	0.096	0.33 (Moderate)	72.2 ± 16.0 (49.4–102.2)	74.3 ± 16.9 (50.1–53.0)	0.674	0.08 (Trivial)
2 MWT, m	113.4 ± 24.6 (75–168)	111.9 ± 20.9 (75–162.5)	0.716	0.08 (Trivial)	109.8 ± 37.5 (60–190)	123.6 ± 24.9 (104–180)	0.207	0.25 (Small)

Table 2. Cont.

		PSP-RS <i>n</i> = 25				PSP-PGF <i>n</i> = 8			
		0 W	2 W	<i>p</i> -Value	ES (Degree)	0 W	2 W	<i>p</i> -Value	ES (Degree)
Knee Extensor Strength-weight ratio, kgf/kg	SD	35.6 ± 9.1 (9.6–51.3)	35.3 ± 9.8 (9.8–51.3)	0.796	0.05 (Trivial)	33.9 ± 13.5 (17.7–58.5)	33.9 ± 11.6 (22.3–52.1)	0.889	0.03 (Trivial)
	SND	36.0 ± 9.4 (20.0–54.0)	38.5 ± 10.0 (20.2–58.0)	0.093	0.57 (Large)	34.1 ± 10.7 (22.5–52.7)	35.9 ± 11.6 (19.9–54.8)	0.208	0.25 (Small)

RS, Richardson's syndrome; PGF, progressive gait freezing; ES, effect size; BBS, Berg Balance Scale; TUG: Timed up and go test; 10 MWT: 10 m Walk Test; 2 MWT: 2 min walking test; SD, symptom-dominant side; SND, symptom-free side. Data were reported as mean ± standard deviation (minimum – maximum). * indicates $p < 0.05$.

3.3. Effect on Gait Function Outcomes

Table 3 presents the comparisons and ES of gait function pre- and post-rehabilitation in PSP-RS and PSP-PGF. In patients with PSP-RS, a significant difference was found in the step length on the symptom-dominant side (pre: 42.5 ± 7.8 cm, post: 45.3 ± 6.1 cm, $p = 0.046$), while the ES was moderate ($r = 0.39$). The following parameters were not found to have any significant difference, but the ES values were moderate: step length on the symptom non-dominant side (pre: 42.7 ± 8.6, post: 45.5 ± 9.1 cm, $p = 0.053$, $r = 0.38$), CV of the gait cycle on the symptom-dominant side (pre: 4.4 ± 2.5, post: 5.2 ± 2.3, $p = 0.097$, $r = 0.33$), and CV of the stance phase (pre: 5.5 ± 2.7, post: 6.7 ± 3.7, $p = 0.079$, $r = 0.35$). The CV of gait cycle and stance phase on the symptom-dominant side were larger post than pre. In the other outcomes, no significant differences were shown and these ES were trivial, small or no effect.

Table 3. Comparisons and ES of gait function pre (0 W) and post (2 W) rehabilitation in patients with PSP-RS and PSP-PGF.

		PSP-RS				PSP-PGF			
		0 W	2 W	<i>p</i> -Value	ES (Degree)	0 W	2 W	<i>p</i> -Value	ES (Degree)
Gait parameters									
Gait cycle, s	SD	1.11 ± 0.11	1.13 ± 0.11	0.311	0.21 (Small)	1.10 ± 0.18	1.13 ± 0.20	0.235	0.24 (Small)
	SND	1.12 ± 0.12	1.13 ± 0.14	0.450	0.15 (Small)	1.09 ± 0.16	1.14 ± 0.19	0.160	0.28 (Small)
Stance phase, s	SD	0.70 ± 0.09	0.71 ± 0.09	0.552	0.12 (Small)	0.70 ± 0.14	0.72 ± 0.15	0.161	0.28 (Small)
	SND	0.71 ± 0.09	0.72 ± 0.09	0.881	0.03 (Trivial)	0.70 ± 0.11	0.72 ± 0.15	0.483	0.14 (Small)
Swing phase, s	SD	0.42 ± 0.05	0.43 ± 0.05	0.308	0.21 (Small)	0.41 ± 0.05	0.41 ± 0.06	0.481	0.14 (Small)
	SND	0.42 ± 0.04	0.42 ± 0.05	0.227	0.25 (Small)	0.40 ± 0.08	0.42 ± 0.06	0.262	0.22 (Small)
Step length, cm	SD	42.5 ± 7.8	45.3 ± 6.1	0.046 *	0.39 (Moderate)	43.9 ± 8.7	43.6 ± 7.7	0.889	0.03 (Trivial)
	SND	42.7 ± 8.6	45.5 ± 9.1	0.053	0.38 (Moderate)	42.2 ± 11.5	44.9 ± 7.0	0.293	0.21 (Small)
Step width, cm	SD	10.5 ± 3.8	10.8 ± 3.3	0.465	0.15 (Small)	9.7 ± 3.8	9.4 ± 3.6	0.327	0.20 (Small)
	SND	10.5 ± 3.7	10.8 ± 3.4	0.468	0.15 (Small)	9.4 ± 3.7	9.7 ± 3.8	0.612	0.10 (Small)
CV of gait cycle	SD	4.4 ± 2.5	5.2 ± 2.3	0.097	0.33 (Moderate)	4.4 ± 3.5	4.2 ± 3.1	0.866	0.03 (Trivial)
	SND	4.6 ± 2.4	4.0 ± 2.3	0.265	0.23 (Small)	4.4 ± 3.1	4.5 ± 2.8	0.575	0.28 (Small)

Table 3. Cont.

		PSP-RS				PSP-PGF			
		0 W	2 W	<i>p</i> -Value	ES (Degree)	0 W	2 W	<i>p</i> -Value	ES (Degree)
CV of stance phase	SD	5.5 ± 2.7	6.7 ± 3.7	0.079	0.35 (Moderate)	5.2 ± 3.2	6.3 ± 3.2	0.327	0.20 (Small)
	SND	6.6 ± 2.3	6.3 ± 2.7	0.376	0.18 (Small)	8.4 ± 7.3	6.3 ± 3.2	0.575	0.11 (Small)
CV of swing phase	SD	6.7 ± 4.6	6.4 ± 3.5	0.700	0.08 (Trivial)	7.7 ± 4.0	5.8 ± 2.1	0.327	0.20 (Small)
	SND	6.6 ± 3.9	6.6 ± 4.7	0.784	0.06 (Trivial)	8.2 ± 5.0	4.9 ± 2.3	0.161	0.28 (Small)
CV of step length	SD	9.3 ± 7.4	8.3 ± 4.2	0.407	0.17 (Small)	8.8 ± 3.4	5.3 ± 2.2	0.036 *	0.42 (Moderate)
	SND	8.5 ± 4.1	8.6 ± 4.8	0.915	0.02 (Trivial)	8.9 ± 4.1	6.3 ± 3.2	0.068	0.37 (Moderate)
CV of step width	SD	27.4 ± 18.3	25.7 ± 12.9	0.920	0.02 (Trivial)	31.6 ± 25.6	31.6 ± 16.0	0.674	0.08 (Trivial)
	SND	26.9 ± 16.6	24.9 ± 15.8	0.424	0.16 (Small)	27.6 ± 15.7	23.0 ± 11.4	0.327	0.20 (Small)
Symmetry Index									
Gait cycle		1.8 ± 1.5	1.7 ± 1.7	0.533	0.13 (Small)	1.6 ± 1.5	1.6 ± 1.8	0.889	0.03 (Trivial)
Stance phase		4.5 ± 3.5	4.4 ± 3.1	0.903	0.02 (Trivial)	6.1 ± 4.2	2.7 ± 2.2	0.025 *	0.45 (Moderate)
Swing phase		7.4 ± 5.4	7.6 ± 5.2	0.864	0.03 (Trivial)	6.2 ± 4.3	2.7 ± 2.4	0.161	0.28 (Small)
Step length		10.9 ± 7.8	10.3 ± 8.7	0.715	0.07 (Trivial)	12.4 ± 10.4	6.6 ± 6.7	0.161	0.28 (Small)
Step width		14.8 ± 13.8	13.0 ± 8.7	0.568	0.11 (Small)	18.1 ± 15.4	17.0 ± 8.1	1.000	0.00 (No Effect)

RS, Richardson's syndrome; PGF, progressive gait freezing; ES, effect size; CV, coefficient of variation; SD, symptom-dominant side; SND, symptom non-dominant side. Data are reported as mean ± standard deviation (minimum – maximum). * Indicates $p < 0.05$.

In patients with PSP-PGF, the following parameters were found to have significant differences, with a moderate ES; CV of the step length on the symptom-dominant side (pre: 8.8 ± 3.4 , post: 5.3 ± 2.2 , $p = 0.036$, $r = 0.42$) and the stance phase of the SI (pre: 6.1 ± 4.2 , post: 2.7 ± 2.2 , $p = 0.025$, $r = 0.45$). No significant differences were found in the step length on the symptom non-dominant side (pre: 8.9 ± 4.1 , post: 6.3 ± 3.2 , $p = 0.068$), but the ES was moderate ($r = 0.37$). For the other outcomes, no significant differences were observed, and the ES were trivial, small, or had no effect.

4. Discussion

Herein, we investigated the effects of a 2-week short-term rehabilitation intervention on motor function in patients with PSP-RS and PSP-PGF, finding that intervention improved the balance function in both subtypes (Figure 2). Because the type and dosage of medication remained unchanged during the study period, the results of this study can be considered attributable to rehabilitation. Furthermore, this is the first study to show the effect of rehabilitation on PSP-PGF, whereas the majority of reports have focused on PSP-RS.

Figure 2. Outline drawing of the current study.

Prior research has reported that balance training, gait training with a body-weight-supported treadmill, or robot-assisted gait training improve balance function in PSP [12–15,38–40]. We previously reported that balance function, particularly the BBS score and pull test, was improved by a multiple therapeutic exercise program for 4 weeks in patients with typical PSP-RS [10]. In this study, the same program induced a significant improvement and moderate effect on the BBS score just for 2 weeks in not only PSP-RS and PSP-PGF. However, no improvements in the pull test were observed in this study. Therefore, a 2-week intervention with this program would be sufficiently effective for comprehensive balance function, but not for postural instability, in patients with PSP. Alternatively, as postural instability is also one of the major motor symptoms in PSP, with severe consequences for patients, the intervention period of 2 weeks might have been too short to bring about an improvement. The BBS has previously been shown to predict falls in patients with PD and neurodegenerative diseases [41,42]. Therefore, short-term interventions to improve the overall balance function may help prevent falls in patients with PSP.

In the current study, although moderate-to-high ES was observed in the gait speed of the 10 MWT (decline), knee muscle strength of the non-dominant leg (improvement) in the PSP-RS group, and TUG time (improvement) in the PSP-PGF group, we observed no significant improvements in motor function (TUG, 10 MWT, 2 MWT, and knee extensor strength), except for BBS. It has previously been reported that rehabilitation, such as body-weight-supported treadmill gait training [12] and robot-assisted walking [39], improved gait speed in PSP. The program in this study was designed to improve balance function, and strength training was performed with body weight, likely resulting in an insufficient load to improve muscle strength. Furthermore, walking exercises, such as side walking and tandem walking, emphasize maintaining posture while walking rather than targeting improvements in walking speed. Therefore, to improve other motor performances, such as muscle strength and walking speed, it is necessary to implement a program specifically tailored to these goals. Furthermore, fall risk cutoff scores for gait speed and TUG suggest that the higher the speed, the lower the risk of falling in patients with PD and in the elderly [43–46]. However, patients with PSP develop postural instability from an early onset and have difficulty controlling their balance, resulting in gait instability and repeated

falls. For these reasons, the focus should be on improving gait stability rather than gait speed because patients with PSP experience repeated falls due to postural instability from an early stage. Therefore, we focused not only on speed, but also on stability during gait and investigated gait parameters.

Analysis of gait function in patients with PSP-RS showed that step length on the symptom-dominant side was significantly increased and ES was moderate. The step length on the non-symptom-dominant side was not significantly different, but increased with moderate ES. This result supports the previously reported increase in step length with training [11]. Although there was no significant improvement in the CV and SI, the CV of the gait cycle and stance phase on the symptom-dominant side increased with moderate ES. Gait dysfunction in PSP has previously been reported to be characterized by a decreased gait speed, narrow stride length, wide base, increased CV of gait cycle duration, and asymmetry [33,47–49]. Further, studies reported that the CV of stride length/speed during circular walking is significantly higher in PSP patients than during straight-ahead walking, and worse gait parameters during circular walking are associated with an increased risk of falls [50]. Our results showed increased stride length, but not increased CV, indicating no improvement in gait stability. Therefore, to improve the gait stability of PSP-RS patients, gait training focusing on improving the control of gait speed and balance when turning around, adjustment of gait rhythm (phase reset), and asymmetry, along with balance training for postural stability, should be introduced. In contrast, the comparison of gait function pre- and post-intervention in the PSP-PGF group revealed different results compared to the PSP-RS group. Although there was no increase in stride length, the variability in stride length on the symptom-dominant side was significantly reduced, while the effect was moderate. The asymmetry in the stance phase also significantly improved, and the effect was moderate. In atypical PSP, there has been one report of improved gait speed, symmetry, and accuracy with boxing, step tasks, and treadmill training [20]. In the PSP-PGF group, improvements were obtained for some indicators of gait stability, but not for other parameters, such as stride length. PSP-PGF is characterized by freezing of gait, such as difficulty initiating gait and “freezing” during walking and akinesia of gait [51]. Therefore, to improve gait in PSP-PGF, it is necessary to focus on interventions to improve freezing of gait and stride length in addition to gait stability and gait speed. Therefore, it is necessary to develop rehabilitation interventions for each subtype to improve gait disturbances.

The present study showed that a 2-week short-term rehabilitation intervention improves balance function in both PSP-RS and -PGF. However, data on the effects of PSP on posture and gait stability in PSP are insufficient, and further studies are required. Injuries caused by repeated falls are a significant problem in patients with PSP. Future research should include a large prospective study on PSP falls as an outcome.

This study had several limitations. Firstly, this was a retrospective study conducted at a single facility with a small sample size, lack of a control group, and absence of follow-up. In addition, the sample size was small, which reduced statistical power. The size of the PSP-PGF group was minimal. Furthermore, there were significant differences in the number of patients between the PSP-PGF and PSP-RS groups, which might have influenced the significance of the group comparisons.

Further prospective multicenter studies with larger sample sizes, randomized controlled trial settings, and follow-up of long-term rehabilitation are required to validate and support our findings. This study mainly focused on the physical and gait functions of patients with PSP, but the impact of therapeutic intervention on patients' QoL remains unknown. In the future, the effect of rehabilitation on the QoL of patients with PSP based on PSP-QoL [52] or EQ-5D [53] should be investigated. Finally, we did not collect patient

feedback on the intervention practicality or benefits, but their feedback would enrich the intervention program and its clinical applicability.

5. Conclusions

In this study, we showed that a 2-week short-term rehabilitation intervention program exerted beneficial effects on balance in patients with PSP-RS and PSP-PGF. In addition, we found that the stride length on the symptom-dominant side increased in the PSP-RS group, and that the asymmetry and variability of the stride length on the symptom-dominant side improved in the PSP-PGF group. Because the effectiveness of rehabilitation interventions varies according to clinical subtype, rehabilitation strategies should be specifically developed for each subtype in the future. Although these results are preliminary and require further validation, this is nevertheless a valuable report that demonstrates the effectiveness of rehabilitation for PSP.

Author Contributions: Conceptualization, N.M., Y.T. and I.A.; methodology, N.M. and Y.T.; software, N.M.; validation, N.M., Y.T., M.S. and I.A.; formal analysis, N.M.; investigation, N.M.; resources, I.A.; data curation, N.M.; writing—original draft preparation, N.M.; writing—review and editing, Y.T., M.S. and I.A.; visualization, N.M. and Y.T.; supervision, I.A.; project administration, I.A.; funding acquisition, I.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the MHLW of Health, Labor, and Welfare Science Research Grants, Grant Number JPMH23FC1008.

Institutional Review Board Statement: Studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethics Committee of the National Hospital Organization of Higashinagoya Hospital (approval number 30-11, 11 September 2023).

Informed Consent Statement: In accordance with the national legislation and the institutional requirements, written informed consent was not required from the patients/participants or patients/participants' legal guardian/next of kin to participate in this study. Informed consent was obtained from all patients using an opt-out method on the website.

Data Availability Statement: The original contributions presented in the study are included in the article, and further inquiries can be directed to the corresponding author.

Acknowledgments: The authors would like to thank the patients and their families for their contribution. We would also like to thank the doctors (Department of Neurology) and physical therapists, occupational therapists and speech therapists (Department of Rehabilitation) at NHO Higashinagoya National Hospital for their support.

Conflicts of Interest: The authors declare that this research was conducted in the absence of commercial or financial relationships that could be construed as potential conflicts of interest.

Appendix A

Table A1. Overview of the multiple therapeutic exercise program.

Program	Detailed Description of Programs
Range of motion exercise and stretching	Stretching and joint range-of-motion exercises are performed passively on the restricted joints and muscles, assisted by the therapist, to improve postural alignment.
Muscle strength training	Loading by the patient's own weight or by the hand of the therapist on the limbs, neck, and trunk. Focuses on core training and performing leg raises, bridges, crunch, squats, heel and toe raises, front lunges, side lunges, etc.

Table A1. Cont.

Program	Detailed Description of Programs
Balance training	<p>Under the guidance of the therapist, balance training is performed to improve postural stability and control. Depending on the patient's motor function, the degree of difficulty can be adjusted using a balance cushion or performing with closed eyes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moving the center of gravity back, forth, left, or right in sitting position; • Quadruped leg lift in all-fours position; • Holding upper limb elevation or rotating the trunk in kneeling or half-kneeling positions; • Holding standing position on a stable or an unstable surface in the opened leg standing, closed leg standing, tandem standing, or one leg standing positions. <p>Adjusting the level of difficulty using a balance pad/disc or performing with closed eyes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaching back, forth, left, or right; • Stepping back, forth, left, or right; • Turning clockwise or anticlockwise.
Gait training	<p>Gait training focuses on balancing gait so that the patient maintains postural stability while walking.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Side walking; • Tandem walking; • Cross step walking; • Backward walking; • Treadmill training; • Shuttle walking; • Sudden starts and stops; • Walking and turning around. <p>In addition, training on how to walk safely with a cane or walking aids is provided.</p>
Activities of daily living training	<ul style="list-style-type: none"> • Transfers: getting up from a bed, rising up from a chair, transferring to a chair or bed, and sitting down in the chair; • Toilet use: getting to and from the toilet, turning in the toilet, and cleaning oneself; • Bathing: transferring in the bathroom; straddling the bath tub; washing one's face, hair, and body; • Dressing: Putting on and taking off upper and lower garments; • Mobility: walking indoors and outdoors; • Stairs: going up and down stairs.

References

1. Steele, J.C.; Richardson, J.C.; Olszewski, J. Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. *Arch. Neurol.* **1964**, *10*, 333–359. [[CrossRef](#)]
2. Golbe, L.I. Progressive supranuclear palsy. *Semin. Neurol.* **2014**, *34*, 151–159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Hoglinger, G.U.; Respondek, G.; Stamelou, M.; Kurz, C.; Josephs, K.A.; Lang, A.E.; Mollenhauer, B.; Müller, U.; Nilsson, C.; Whitwell, J.L.; et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov. Disord.* **2017**, *32*, 853–864. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Brown, F.S.; Rowe, J.B.; Passamonti, L.; Rittman, T. Falls in Progressive Supranuclear Palsy. *Mov. Disord. Clin. Pract.* **2020**, *7*, 16–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Williams, D.R.; Watt, H.C.; Lees, A.J. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: A retrospective study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2006**, *77*, 468–473. [[CrossRef](#)]
6. Takigawa, H.; Kitayama, M.; Wada-Isoe, K.; Kowa, H.; Nakashima, K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: Change throughout a decade. *Brain Behav.* **2016**, *6*, e00557. [[CrossRef](#)]
7. Goodwin, V.A.; Richards, S.H.; Taylor, R.S.; Taylor, A.H.; Campbell, J.L. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* **2008**, *23*, 631–640. [[CrossRef](#)]
8. Ernst, M.; Folkerts, A.K.; Gollan, R.; Lieker, E.; Caro-Valenzuela, J.; Adams, A.; Cryns, N.; Monsef, I.; Dresen, A.; Roheger, M.; et al. Physical exercise for people with Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2023**, *1*, CD013856. [[CrossRef](#)]
9. Slade, S.C.; Finkelstein, D.I.; McGinley, J.L.; Morris, M.E. Exercise and physical activity for people with Progressive Supranuclear Palsy: A systematic review. *Clin. Rehabil.* **2020**, *34*, 23–33. [[CrossRef](#)]

10. Matsuda, N.; Takamatsu, Y.; Aiba, I. Effect of therapeutic exercise on the balance of patients with progressive supranuclear palsy: A pilot study. *Front. Neurol.* **2022**, *13*, 955893. [[CrossRef](#)]
11. Zampieri, C.; Di Fabio, R.P. Balance and eye movement training to improve gait in people with progressive supranuclear palsy: Quasi-randomized clinical trial. *Phys. Ther.* **2008**, *88*, 1460–1473. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Suteerawattananon, M.; MacNeill, B.; Protas, E.J. Supported treadmill training for gait and balance in a patient with progressive supranuclear palsy. *Phys. Ther.* **2002**, *82*, 485–495. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Nicolai, S.; Mirelman, A.; Herman, T.; Zijlstra, A.; Mancini, M.; Becker, C.; Lindemann, U.; Berg, D.; Maetzler, W. Improvement of balance after audio-biofeedback. A 6-week intervention study in patients with progressive supranuclear palsy. *Z. Gerontol. Geriatr.* **2010**, *43*, 224–228. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Clerici, I.; Ferrazzoli, D.; Maestri, R.; Bossio, F.; Zivi, I.; Canesi, M.; Pezzoli, G.; Frazzitta, G. Rehabilitation in progressive supranuclear palsy: Effectiveness of two multidisciplinary treatments. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0170927. [[CrossRef](#)]
15. Shima, A.; Tanaka, K.; Ogawa, A.; Omae, E.; Miyake, T.; Nagamori, Y.; Miyata, Y.; Ohata, K.; Ono, Y.; Mima, T.; et al. Case report: Backward gait training combined with gait-synchronized cerebellar transcranial alternating current stimulation in progressive supranuclear palsy. *Front. Hum. Neurosci.* **2023**, *17*, 1082555. [[CrossRef](#)]
16. Chen, K.K.; Jin, Z.H.; Gao, L.; Qi, L.; Zhen, Q.X.; Liu, C.; Wang, P.; Liu, Y.H.; Wang, R.D.; Liu, Y.J.; et al. Efficacy of short-term multidisciplinary intensive rehabilitation in patients with different Parkinson’s disease motor subtypes: A prospective pilot study with 3-month follow-up. *Neural Regen. Res.* **2021**, *16*, 1336–1343. [[CrossRef](#)]
17. Nielsen, C.; Siersma, V.; Ghaziani, E.; Beyer, N.; Magnusson, S.P.; Couppe, C. Health-Related Quality of Life and Physical Function in Individuals with Parkinson’s Disease after a Multidisciplinary Rehabilitation Regimen—A Prospective Cohort Feasibility Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 7668. [[CrossRef](#)]
18. Hartelt, E.; Scherbaum, R.; Kinkel, M.; Gold, R.; Muhlack, S.; Tonges, L. Parkinson’s Disease Multimodal Complex Treatment (PD-MCT): Analysis of Therapeutic Effects and Predictors for Improvement. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1874. [[CrossRef](#)]
19. Scherbaum, R.; Hartelt, E.; Kinkel, M.; Gold, R.; Muhlack, S.; Tonges, L. Parkinson’s Disease Multimodal Complex Treatment improves motor symptoms, depression and quality of life. *J. Neurol.* **2020**, *267*, 954–965. [[CrossRef](#)]
20. Croarkin, E.; Robinson, K.; Stanley, C.J.; Zampieri, C. Training high level balance and stepping responses in atypical progressive supranuclear palsy: A case report. *Physiother. Theory Pract.* **2023**, *39*, 1071–1082. [[CrossRef](#)]
21. Intiso, D.; Bartolo, M.; Santamato, A.; Di Rienzo, F. The Role of Rehabilitation in Patients with Progressive Supranuclear Palsy: A Narrative Review. *PM&R* **2018**, *10*, 636–645. [[CrossRef](#)]
22. Dale, M.L.; Silva-Batista, C.; de Almeida, F.O.; Horak, F.B. Balance and gait in progressive supranuclear palsy: A narrative review of objective metrics and exercise interventions. *Front. Neurol.* **2023**, *14*, 1212185. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Golbe, L.I.; Ohman-Strickland, P.A. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain* **2007**, *130*, 1552–1565. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Berg, K.O.; Wood-Dauphinee, S.L.; Williams, J.I.; Maki, B. Measuring balance in the elderly: Validation of an instrument. *Can. J. Public Health* **1992**, *83* (Suppl. S2), S7–S11.
25. Hunt, A.L.; Sethi, K.D. The pull test: A history. *Mov. Disord.* **2006**, *21*, 894–899. [[CrossRef](#)]
26. Munhoz, R.P.; Li, J.Y.; Kurtinecz, M.; Piboolnurak, P.; Constantino, A.; Fahn, S.; Lang, A.E. Evaluation of the pull test technique in assessing postural instability in Parkinson’s disease. *Neurology* **2004**, *62*, 125–127. [[CrossRef](#)]
27. Podsiadlo, D.; Richardson, S. The timed “Up & Go”: A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* **1991**, *39*, 142–148. [[CrossRef](#)]
28. Duncan, R.P.; Combs-Miller, S.A.; McNeely, M.E.; Leddy, A.L.; Cavanaugh, J.T.; Dibble, L.E.; Ellis, T.D.; Ford, M.P.; Foreman, K.B.; Earhart, G.M. Are the average gait speeds during the 10meter and 6minute walk tests redundant in Parkinson disease? *Gait Posture* **2017**, *52*, 178–182. [[CrossRef](#)]
29. Kosak, M.; Smith, T. Comparison of the 2-, 6-, and 12-minute walk tests in patients with stroke. *J. Rehabil. Res. Dev.* **2005**, *42*, 103–107. [[CrossRef](#)]
30. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2002**, *166*, 111–117. [[CrossRef](#)]
31. Hirano, M.; Katoh, M.; Gomi, M.; Arai, S. Validity and reliability of isometric knee extension muscle strength measurements using a belt-stabilized hand-held dynamometer: A comparison with the measurement using an isokinetic dynamometer in a sitting posture. *J. Phys. Ther. Sci.* **2020**, *32*, 120–124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Nishimura, H.; Endo, K.; Suzuki, H.; Tanaka, H.; Shishido, T.; Yamamoto, K. Gait Analysis in Cervical Spondylotic Myelopathy. *Asian Spine J.* **2015**, *9*, 321–326. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Takamatsu, Y.; Matsuda, N.; Aiba, I. The combination of short-step and wide-based gait is a gait characteristic in progressive supranuclear palsy: A retrospective, cross-sectional study. *Eur. Geriatr. Med.* **2019**, *10*, 809–815. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Wu, J.; Wu, B. The novel quantitative technique for assessment of gait symmetry using advanced statistical learning algorithm. *Biomed. Res. Int.* **2015**, *2015*, 528971. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

35. Giannakou, E.; Fotiadou, S.;ourgoulis, V.; Mavrommatis, G.; Aggelousis, N. A Comparative Analysis of Symmetry Indices for Spatiotemporal Gait Features in Early Parkinson's Disease. *Neurol. Int.* **2023**, *15*, 1129–1139. [[CrossRef](#)]
36. Kline, R.B. *Beyond Significance Testing: Statistics Reform in the Behavioral Sciences*, 2nd ed.; American Psychological Association: Washington, DC, USA, 2013; 349p.
37. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed.; L. Erlbaum Associates: Mahwah, NJ, USA, 1988; 567p.
38. Di Pancrazio, L.; Bellomo, R.G.; Franciotti, R.; Iodice, P.; Galati, V.; D'Andreagiovanni, A.; Bifulchetti, S.; Thomas, A.; Onofri, M.; Bonanni, L.; et al. Combined rehabilitation program for postural instability in progressive supranuclear palsy. *NeuroRehabilitation* **2013**, *32*, 855–860. [[CrossRef](#)]
39. Sale, P.; Stocchi, F.; Galafate, D.; De Pandis, M.F.; Le Pera, D.; Sova, I.; Galli, M.; Foti, C.; Franceschini, M. Effects of robot assisted gait training in progressive supranuclear palsy (PSP): A preliminary report. *Front. Hum. Neurosci.* **2014**, *8*, 207. [[CrossRef](#)]
40. Seamon, B.; DeFranco, M.; Thigpen, M. Use of the Xbox Kinect virtual gaming system to improve gait, postural control and cognitive awareness in an individual with Progressive Supranuclear Palsy. *Disabil. Rehabil.* **2017**, *39*, 721–726. [[CrossRef](#)]
41. Steffen, T.M.; Boeve, B.F.; Mollinger-Riemann, L.A.; Petersen, C.M. Long-term locomotor training for gait and balance in a patient with mixed progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Phys. Ther.* **2007**, *87*, 1078–1087. [[CrossRef](#)]
42. Qutubuddin, A.A.; Pegg, P.O.; Cifu, D.X.; Brown, R.; McNamee, S.; Carne, W. Validating the Berg Balance Scale for patients with Parkinson's disease: A key to rehabilitation evaluation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2005**, *86*, 789–792. [[CrossRef](#)]
43. Nocera, J.R.; Stegemoller, E.L.; Malaty, I.A.; Okun, M.S.; Marsiske, M.; Hass, C.J.; National Parkinson Foundation Quality Improvement Initiative Investigators. Using the Timed Up & Go test in a clinical setting to predict falling in Parkinson's disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2013**, *94*, 1300–1305. [[CrossRef](#)]
44. Shumway-Cook, A.; Brauer, S.; Woollacott, M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys. Ther.* **2000**, *80*, 896–903. [[PubMed](#)]
45. Lindholm, B.; Nilsson, M.H.; Hansson, O.; Hagell, P. The clinical significance of 10-m walk test standardizations in Parkinson's disease. *J. Neurol.* **2018**, *265*, 1829–1835. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Imms, F.J.; Edholm, O.G. Studies of gait and mobility in the elderly. *Age Ageing* **1981**, *10*, 147–156. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Amano, S.; Skinner, J.W.; Lee, H.K.; Stegemoller, E.L.; Hack, N.; Akbar, U.; Vaillancourt, D.; McFarland, N.R.; Hass, C.J. Discriminating features of gait performance in progressive supranuclear palsy. *Park. Relat. Disord.* **2015**, *21*, 888–893. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Hatanaka, N.; Sato, K.; Hishikawa, N.; Takemoto, M.; Ohta, Y.; Yamashita, T.; Abe, K. Comparative Gait Analysis in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease. *Eur. Neurol.* **2016**, *75*, 282–289. [[CrossRef](#)]
49. Ali, F.; Loushin, S.R.; Botha, H.; Josephs, K.A.; Whitwell, J.L.; Kaufman, K. Laboratory based assessment of gait and balance impairment in patients with progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Sci.* **2021**, *429*, 118054. [[CrossRef](#)]
50. Ohara, M.; Hirata, K.; Matsubayashi, T.; Chen, Q.; Shimano, K.; Hanazawa, R.; Hirakawa, A.; Yokota, T.; Hattori, T. Circular walking is useful for assessing the risk of falls in early progressive supranuclear palsy. *J. Neurol.* **2024**, *271*, 6349–6358. [[CrossRef](#)]
51. Williams, D.R.; Holton, J.L.; Strand, K.; Revesz, T.; Lees, A.J. Pure akinesia with gait freezing: A third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* **2007**, *22*, 2235–2241. [[CrossRef](#)]
52. Schrag, A.; Selai, C.; Quinn, N.; Lees, A.; Litvan, I.; Lang, A.; Poon, Y.; Bower, J.; Burn, D.; Hobart, J. Measuring quality of life in PSP: The PSP-QoL. *Neurology* **2006**, *67*, 39–44. [[CrossRef](#)]
53. EuroQol, G. EuroQol—A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* **1990**, *16*, 199–208. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.