

厚生省特定疾患調査研究
重点研究事業

特定疾患に伴う肺高血圧症の発症機序
の解明と内科的治療指針確立を目指す
診療科横断的研究

平成12年度研究報告書

平成13年3月

主任研究者 栗山 喬之

平成12年度（2000年）重点研究事業報告書

目 次

重点研究事業報告

班員名簿

総括報告	131	栗山 喬之
分担研究報告		
PGI ₂ 持続静注を行ったPPH症例における酸素負荷反応性の改善	141	佐地 勉 他
肺動脈性肺高血圧での血管内皮細胞障害と凝固線溶系異常の検討	144	中西 宣文 他
ラット肺動脈平滑筋細胞のプロスタサイクリン産生に対するMIFの影響	149	西村 正治 他
慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧型)における肺血管リモデリング—手術検体を用いた免疫組織学的検討—	153	田中 良弘 他
原発性肺高血圧症重症例に対するepoprostenol持続静注療法における血漿BNP値の推移	158	笠置 宏 他
静注用Ca拮抗薬による急性血管拡張試験の有用性の検討	161	大江 透 他
左室収縮性が保持されている症例における左室充満圧の評価	165	山本 一博
膠原病合併肺高血圧症の治療に関する研究	169	鳥飼 勝隆 他
原発性肺高血圧症の治療とPCTDの概念	173	国枝 武義 他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対するエボプロステノール（PGI ₂ ）の急性効果	181	白土 邦男 他

プロスタサイクリン合成酵素遺伝子導入による肺高血圧症の 遺伝子治療	184
	中西 宣文 他
京大病院での肺移植検討患者を対象とした 重症肺高血圧症に対する治療戦略の検討	188
	篠山 重威 他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症臨床調査個人票による解析	193
	栗山 喬之 他
原発性肺高血圧症臨床調査個人票による解析	196
	栗山 喬之 他
原発性肺高血圧症の内科的治療指針確立を目指した共同研究	200
	栗山 喬之 他

厚生省特定疾患対策研究事業・重点研究事業
班員名簿（平成12年度）

特定疾患対策研究事業・重点研究事業 班員名簿 (平成12年度)

区分	氏名	所属	職名	〒	住所
主任研究者					
	栗山 喬之	千葉大学医学部肺癌研究施設第二臨床部門 (呼吸器内科)	教授	260-8670	千葉市中央区亥鼻1-8-1
分担研究者					
	西村 正治	北海道大学医学部第一内科	助教授	060-8638	札幌市北区北15条西7丁目
	白土 邦男	東北大学医学部第一内科	教授	980-8574	仙台市青葉区星陵町1-1
	佐地 勉	東邦大学医学部第一小児科	教授	143-8541	大田区大森西6-11-1
	鳥飼 勝隆	藤田保健衛生大学感染症リウマチ内科	教授	470-1192	豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98
	国枝 武義	慶應義塾大学伊勢慶應病院内科	教授	516-0041	伊勢市常磐2-7-28
	中西 宣文	国立循環器病センター内科心臓部門 (肺循環)	医長	565-8565	吹田市藤白台5-7-1
	篠山 重威	京都大学大学院医学研究科循環病態学	教授	606-8507	京都市左京区聖護院川原町54
	大江 透	岡山大学医学部循環器内科	教授	700-8558	岡山市鹿田町2-5-1
	笠貫 宏	東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器内科学	教授	162-8666	新宿区河田町8-1
	田中 良弘	自衛隊中央病院胸部外科	医長	154-8532	世田谷区池尻1-2-24
研究協力者					
	山本 一博	大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科	助手	565-0871	吹田市山田丘2-2

總 括 報 告

総括報告

主任研究者 栗山 喬之

I. 研究要旨

モノクローリン肺高血圧症(MCT-PH)ラットモデルにみられた抗MIF抗体による肺高血圧の進展抑制機序としては、MIFによるPGIS抑制が関与しているものと考えられた。また、ステロイド薬の投与はMCT-PHモデルにおいて肺高血圧抑制効果を有すること、さらにステロイド薬投与により培養細胞の増殖活性および上清中の endothelin-1(ET-1)濃度増加も抑制され、膠原病に伴う肺高血圧症(CoPH)におけるステロイド薬の有効性を支持する成績と思われた。

臨床的研究としては、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の摘出血栓内膜標本を用いた研究により、血栓内膜の外膜側を中心に血管の再疎通やI型procollagenのmRNA発現がみられ、CTEPHにおいても肺血管のリモデリングが生じていることが確認された。また、再疎通した新生血管の内皮と周辺の血管平滑筋細胞、マクロファージに VEGF、MCP-1の蛋白産生が強く認められ、こうしたケモカイン、増殖因子がCTEPHでの血管リモデリングに関与している可能性が示唆された。原発性肺高血圧症(PPH)と特発性間質性肺炎(IIP)の明らかな合併が認められ、両疾患は肺結合組織病(PCTD)という一連の疾患として包括できる可能性が示唆された。肺動脈性肺高血圧症例において血漿トロンボモジュリン(TM)は低値を、可溶性P-セレクチン(PS)は高値を示し、特にPPHでこの傾向は顕著であり、肺血行動態による重症度と相関が認められた。このことから、肺動脈性肺高血圧症では肺高血圧の成因として肺血管内皮障害の関与が考えられ、PGI2療法は血管内皮機能とくに抗血栓活性の改善効果も期待できる可能性が示された。

また臨床病態に関する研究では、PPH症例での治療経過から、血漿BNP値は治療効果判定を行う上で有用なマーカーとなりうる可能性が示唆された。また、小児PPH症例においては、PGI2療法による肺血管抵抗の軽減に伴い、100%酸素吸入による血管反応性も改善することが明らかとなった。急性肺血管反応性の評価法として、カルシウム拮抗薬であるNicardipine (NCD) 静注による肺血管

反応性は、体血圧への影響も少なく簡便な方法であり、慢性投与後の血行動態の変化の予測もある程度可能であり、臨床的に有用な方法と思われた。

肺高血圧症に対する内科的治療指針確立を目指した研究では、CTEPHに対するPGI2急性負荷では、肺動脈圧には有意な変化はみられず、肺体血管抵抗比は有意な増加が認められ必ずしも有用とはいえなかったが、長期投与では有効性が認められる可能性も残され、今後の検討課題と思われた。PPHに対する内科的治療指針確立を目指した共同研究では、2年間の研究期間で55例の新規PPH症例の登録が得られ、平均観察期間13.2ヶ月での1年生存率は89.6%と満足すべき値であった。このことから、研究班の作成した内科的治療選択指針案は妥当なものと思われた。

PGI2療法はPPHに対する中心的治療として確立しつつあるが、携帯用ポンプを必要とするうえ薬剤費も高額であることなど問題点も多い。MCT-PHラットに対するPGIS遺伝子導入では、肺高血圧と右室肥大の軽減が認められ、肺組織内にてPGI2の代謝産物の有意な増加もみられた。さらに、2週間毎の反復投与によりMCT-PHラットの有意な生命予後の改善効果も認められ、PGIS遺伝子導入による治療は、重症肺高血圧症に対する新たな治療法となる可能性が示唆され、今後臨床応用に向けて、長期効果や毒性の検討なども必要と思われた。

臨床調査個人票による解析では、PPHは222例の登録がみられ、これは平成9年度に行った全国疫学調査による全国推定患者数230人を支持するものと思われた。また、地区別の有病率では東日本で低く、西日本で高い傾向がみられた。一方、CTEPHは登録総数が99例と少なく、本症の診断基準の普及と特定疾患としての認識を全国の医療機関へさらに周知徹底させることが急務と思われた。

II. 研究目的

本研究の目的は、肺高血圧症の発症機序を基礎的並びに臨床的に解明すること、並びに各種肺高血圧症に対する内科的治療指針の確立を目指すことである。

肺高血圧症の発症機序の解明を目指した研究として

は、モノクロタリン肺高血圧(MCT-PH)ラットモデルにおけるマクロファージ遊走阻止因子(MIF)の関与を明らかにするため、培養ラット肺動脈平滑筋細胞(rPASMC)を用い、MIF産生能並びにPGI₂産生へのMIFの影響を検討する。臨床例では、慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH)の手術標本を用い、本症における肺血管リモデリングの機序を明らかにすべく、ケモカイン、増殖因子、構成細胞のアポトーシスの関与について検討する。また、肺組織結合病(PCTD)の概念を提唱し、肺血管・肺組織を含めた疾患として原発性肺高血圧症(PPH)を検証する。またPPHに代表される肺高血圧症例において、肺動脈内の微小血栓の臨床的意義を明らかにするため、血管内皮細胞障害と凝固線溶系異常の有無に関して検討する。

内科的治療法の確立を目指した研究としては、PGI₂持続静注療法に焦点をあてた研究を多方面より進めている。PPHを対象に治療効果判定における血漿BNP値等の臨床的意義を検討するとともに、PGI₂療法導入前後での酸素負荷反応性の変化を明らかにする。また、肺血管拡張反応の評価法としてNicardipine (NCD) 静注法の有用性を検討する。PPHのみならずCTEPHにおいてもPGI₂療法の有用性を明らかにするため、PGI₂の急性効果を検討する。このPGI₂療法に関しては、持続静注療法に替わる治療法として遺伝子導入による治療の可能性を探るため、MCT-PHラットモデルを用いPGI₂合成酵素(PGIS)遺伝子導入による肺高血圧抑制効果を検討する。また、膠原病に伴う肺高血圧症(CoPH)におけるステロイド薬の有用性を明らかにするため、モノクロタリン肺高血圧(MCT-PH)ラットモデルを用い肺高血圧進展におけるステロイド薬の抑制効果、並びに培養細胞を用い血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の増殖活性に及ぼすステロイド薬の効果を検討する。

共同研究としては、本研究班参加施設における新規症例の治療成績をエビデンスとして、PPHに対する内科的治療選択指針の確立を目指す。また、PPH並びにCTEPHの臨床調査個人票による解析を行い、両疾患の現況並びに問題点を明らかにする。

Ⅲ. 研究方法

MIFによる肺高血圧の進展抑制機序を解明するため、ラット中膜平滑筋細胞(rPASMC)を用い、培養上清中のMIFをTNF- α 、IL-1 β 添加前後で測定した。さらに、リコンビナントMIFを添加後のPGI₂産生能を評価するため、PGI₂合成酵素(PGIS)および cyclooxygenase-2(COX-2)のmRNA レベルでの測定、並びに上清中の6-keto-PGF1 α の測定を行った。ステロイド薬の効果に関しては、増殖因

子、各種サイトカインへの影響について肺組織の免疫組織染色法による検討と、ヒト肺動脈内皮細胞(hPAEC)及び同平滑筋細胞(hPASMC)にVEGFを添加し、24時間後の増殖活性をBrdU法で測定することにより行った。

臨床研究としては、CTEPHの手術例5例を対象に、肺血栓内膜摘除術時に得られる血栓内膜及び末梢肺組織を用い、細胞外マトリックスのmRNAの発現をIn situ hybridizationにて評価し、肺血管リモデリングの程度を検討した。また、MCP-1、VEGF、bFGF等のケモカイン・増殖因子の産生を免疫組織染色により評価するとともに、構成細胞のアポトーシスの有無についてTUNEL法にて判定した。PPHと特発性間質性肺炎(IIP)の合併例6例を対象に、PPHを肺結合組織病(PCTD)の概念で説明しうるかどうか検証した。

PPH小児例11例で、100%酸素吸入による肺血管の反応性を肺血管抵抗の低下度から評価し、PGI₂療法施行前後で変化がみられるか検討した。PPH及び二次性肺高血圧症の多数例を対象に、血中トロンボモジュリン(TM)、可溶性P-セレクチン(PS)と肺循環諸量との相関を検討した。重症PPH4例を対象にPGI₂療法の導入後の、血漿BNP、ANP、endothelin-1(ET-1)と心エコー所見との比較を行った。また、PPH6例を含む肺高血圧症11例を対象に、カルシウム拮抗薬であるNicardipine (NCD) 5 μ g/kgの静注による肺血管反応性の評価を行い、長期血管拡張療法施行後の血行動態の変化を予測しうるか検討した。CTEPH7例におけるPGI₂持続静注の急性効果を、右心カテーテルによる直接測定により評価した。

遺伝子治療としては、HVJ-リボソーム法を用いて経気道的にPGIS遺伝子を導入し、MCT-PHラットの血行動態並びに右室肥大への影響、並びに2週間毎の反復投与による予後改善効果の有無を検討した。

共同研究としては、PPHに対する内科的治療選択指針案を作成し、研究班参加施設によるPPH新規症例の登録と内科的治療選択指針案に準じた治療を開始した。登録症例の治療変更の有無および累積生存曲線による評価から本指針案の妥当性を検討した。また、各都道府県より送付されたPPH並びにCTEPHの臨床調査個人票のコピーをもとに、データーの入力を行い、両疾患の有病率に地域差があるかどうか、臨床像、検査項目などに平成9年度の全国疫学調査時と相違があるかどうか検討した。

(倫理面への配慮)

肺高血圧症登録カードによる新規症例登録は、原則としてイニシャルにて行い、個人情報はずべて事務局にて厳重に管理し、個人情報外部に漏れたり、プライバシーが侵害されることのないよう十分な配慮を行った。

また、臨床調査個人票の研究班での利用にあたっては、「臨床調査個人票に関する小委員会」（委員長：溝口秀昭）にて作成された「臨床調査個人票取扱指針」および「委託する際の具体的な手順」を厳守し、特に患者のプライバシー保護には十分な注意を払った。また、臨床調査個人票のデータ開示にあたっては、臨床調査個人票提出時に各患者毎に文書による同意を得て行っている。

臨床例を用いた研究は、各施設の倫理委員会の承認を得たうえで、被験者となる患者毎に文書による同意を得て行った。

IV. 研究成果

肺高血圧の発症機序におけるMIFの関与に関する研究では、rPASCのMIF産生能は無刺激の状態でも認められ、TNF- α 、IL-1 β による刺激では上清中MIFは有意な変動を示さなかった。PGIS、COX-2とも無刺激でmRNAの発現が認められたが、PGISのmRNAはMIF投与により濃度依存的に低下し、逆にCOX-2のmRNAは濃度依存的に誘導された。MCT-PHモデルを用いた実験で、ヒトのステロイドパルス療法に準じた多量のステロイド投与により、有意差はみられなかったものの、肺動脈病変や右室肥大への抑制効果を示唆された。また培養細胞による検討では、ステロイド薬投与によりVEGF添加によるhPAECの増殖活性および上清中のET-1濃度増加は抑制され、hPASCの増殖活性も用量依存性に抑制された。

またCTEPHの摘出血栓内膜標本を用いた検討では、血栓内膜の外膜側を中心に血管の再疎通やI型procollagenのmRNA発現がみられ、再疎通した新生血管の内皮と周辺の血管平滑筋細胞、マクロファージにVEGF、MCP-1の蛋白産生が強く認められた。さらに血管内皮細胞にアポトーシスも認められたが、末梢肺組織には血管リモデリングやアポトーシスの所見は明らかではなかった。PPHとIIPの合併例6例での検討では、いずれも高度な肺線維症を合併しておりIIPの診断基準を満たしていた。

臨床病態に関する研究では、PPH小児例において総肺血管抵抗(TPR)が2400 dyn sec/cm⁵以上の重症例では、100%酸素吸入による肺血管の反応性は低下していたが、PGI2療法によりTPRの軽減が得られるにつれて、酸素の反応性も改善することが確認された。肺動脈性肺高血圧症例において血漿TM値は低値を、PS値は高値を示し、特にPPHでこの傾向は顕著であり、肺血行動態での重症度と相関が認められた。また、PPHに対するPGI2療法導入3ヶ月後に、このTM値及びPS値の改善がみられた。重症PPHに対するPGI2療法導入により、心エコーによる推定右室収縮期圧の軽減とともにBNP値の低下が観察され

た。NCDによる急性血管拡張反応により、11例中3例がresponderと判定され、responder群では慢性投与による臨床症状、肺循環動態の改善も良好であった。CTEPHに対するPGI2急性負荷では、肺動脈圧には有意な変化はみられず、むしろ体血圧に有意な低下がみられ、計算される肺体血管抵抗比は有意な増加が認められた。

MCT-PHラットに対するHPV-リポソームを用いたPGIS遺伝子導入では、肺高血圧と右室肥大の軽減が認められた。また、免疫組織染色では肺動脈での明らかな発現はみられなかったが、血管周囲の気管支上皮細胞に強い染色を認め、同時に肺組織内でもPGI2の代謝産物である6-keto-PGF1 α の有意な増加がみられた。さらに、2週間毎の反復投与によりMCT-PHラットの有意な生命予後の改善効果も認められた。

PPHに対する内科的治療指針確立を目指した共同研究では、平成12年12月31日の集計時までの2年間で79例(F:M=57:22、平均年齢30.2歳)の登録が得られた。このうち平成11年1月1日以降に心カテを行い治療選択を行った新規症例は55例であり、男女比は1:2.9と女性優位であった。平均年齢は31.2歳、肺動脈平均圧は64.8 mmHg、心係数は2.20 l/min/m²、肺血管抵抗は1596 dyn sec/cm⁵であった。NYHA心機能分類を基本とした重症度分類と選択された治療では、2例を除く53例で内科的治療選択指針案に準じた治療選択が行われていた。初回の治療選択ではPGI2誘導体ベラプロストナトリウム(BPS)治療が17例、PGI2治療が37例であったが、平成12年12月の時点ではBPS治療が8例、PGI2治療が45例となっていた。在宅ポンプ療法への移行は20例であり、肺移植レシピエントとしての登録は9例であった。平均観察期間13.2ヶ月で、Stage 3以上の中等症以上の症例における1年生存率は89.6%であった。

臨床調査個人票による解析では、PPHの登録総数は222例(新規117例、更新105例)であった。平均年齢は40.8歳であり、15歳以下の小児例は9.0%、65歳以上の高齢者は12.2%にみられた。男女比は1:2.64と女性優位であったが、20歳未満の症例には男女差が認められなかった。登録症例を各都道府県の人口比と比較してみると、全国平均1.77人(人口100万人あたり)に比し、関東、東北・北海道は低く、近畿、中国、四国の西日本で高値を示していた。一方、CTEPHの登録総数は99例(新規96例、更新3例)であったが、2例は診断根拠不明確のため解析より除外した。平均年齢は60.0歳であり、男女比は1:3.0と女性優位の発症を示していた。確定診断のための検査として、肺換気血流スキャンが88.7%、肺動脈造影が79.4%、右心カテーテル検査が90.7%と、いずれも全国調査

例より高い頻度で行われていた。

V. 考察

昨年度までの MCT-PH モデルを用いた実験により、MIF の肺高血圧症への関与が明らかとなったが、ラット中膜平滑筋自体が MIF 産生能を有するものの、MCT-PH モデルでの MIF 産生亢進は TNF- α 、IL-1 β を介するものではないことが示唆された。さらに抗 MIF 抗体により肺高血圧の進展が抑制された機序としては、MIF による PGISmRNA 抑制が関与しているものと考えられた。しかし一方で、上清中 6-keto-PGF1 α は増加する傾向を示したことより、MIF は COX-2 誘導を介して PGI₂ 産生を増加させる作用も有するものと考えられた。このことより MIF はアラキドン酸代謝全体を亢進させ、中間代謝産物の合成が増加し、炎症の増幅や血栓形成をもたらす可能性が示唆された。

膠原病患者において肺高血圧症の合併を認めるが、いずれの膠原病においても肺高血圧の存在は予後不良因子とされている。こうした CoPH では、肺高血圧の発症機序として免疫学的異常に起因した血管炎の関与が想定されており、免疫抑制剤やステロイド薬の大量投与が有効であったとの症例報告もしばしばみられる。今回、ステロイドの大量投与により MCT-PH モデルにおいて肺高血圧の抑制効果がみられたこと、培養細胞による検討でもステロイド薬投与により VEGF などを経した肺高血圧の進展が抑制されたことは、CoPH に対するステロイド薬の有効性を支持する基礎的エビデンスになりうるものであり臨床的にも価値のある成績と思われる。

CTEPH の摘出血栓内皮標本を用いた研究により、CTEPH での肺血管リモデリングは血栓内皮の外膜側に強いことが明らかとなった。また、VEGF、MCP-1 などのケモカイン、増殖因子が新生血管誘導や線維化に関与している可能性が示唆された。血管内皮細胞にはアポトーシスも認められたが、末梢肺組織には血管リモデリングやアポトーシスの所見は明らかではなかった。したがって、今回の検討からは末梢肺組織におけるケモカイン、増殖因子の関与は明らかとはいえず、今後さらに症例を重ねた検討が必要と思われる。PPH と CoPH は肺循環動態、血管病変の病理学的所見、治療に対する反応、予後など多くの類似点を有していることが知られている。一方、膠原病では間質性肺炎を合併することがしばしばみられ、逆に IIP では何らかの免疫異常を示すことが報告されている。今回、PPH と IIP の明らかな合併が認められたことから、両疾患も含めて PCTD という一連の疾患として包括できる可能性が示唆された。

PGI₂ 持続静注療法により、肺血管抵抗の軽減に伴い、100% 酸素吸入による血管反応性も改善することが確認された。PGI₂ 療法後に NO による肺血管反応性が改善することも報告されており、PGI₂ 治療により肺血管リモデリングが改善される可能性を示唆する成績といえる。PPH においてこうした急性肺血管反応性の評価は、内科的治療を選択する上でも重要なものとされる。すなわち、急性反応良好な responder 症例では、経口カルシウム拮抗薬の大量療法が有効であるため、PGI₂ 療法導入前にまず試みるべき治療法とされている。この急性反応の評価に用いる薬剤としては、PGI₂、NO、Adenosine などの血中半減期が短く、かつ血管拡張作用の強力な薬剤が用いられることが多いが、今回検討した NCD は半減期が短く、one-shot での投与が可能で、体血圧への影響も少なく簡便な方法と思われた。また、急性反応から慢性投与後の血行動態の変化の予測もある程度可能であり、臨床的に有用な方法と思われた。しかしながら、肺高血圧の著明な症例では適切に判定することが困難であり、今後 1 回投与量の増量や中止基準を満たすまで漸増するなどの改良も必要と思われた。PPH に代表される肺動脈性肺高血圧症例における血漿 TM 値の低値および血漿 PS 値の高値は、肺血管内皮細胞の障害ないしは血管内皮の抗血栓作用の低下を反映したものと考えられた。また、PPH に対する PGI₂ 療法導入 3 ヶ月後に、この TM 値及び PS 値の改善がみられたことより、PGI₂ 療法は血管内皮機能とくに抗血栓活性の改善効果も期待できることが示唆され、臨床的にも有益な作用と思われた。

本研究班では、各種肺高血圧症に対して有効性の期待される内科的治療に関して多方面より検討を加えてきた。CTEPH に対する PGI₂ の急性効果では、肺体血管抵抗比はむしろ増加したことから血行動態的には不利な反応と解釈されるが、長期投与では PGI₂ の有する血小板抑制作用、血管平滑筋増殖抑制作用などにより、急性効果と異なる改善効果がみられることも否定できず、今後の検討課題と思われた。実際に、欧米では CTEPH に対する PGI₂ 持続静注療法も試みられ、有効例の報告もみられていることから、手術適応とならないような血栓の付着部位が末梢優位の症例への臨床応用が期待される。

PPH に対する PGI₂ 持続注入療法は、肺高血圧の改善に加え運動耐容能・生命予後の改善もみられており、有用性の確立した治療法といえるが、携帯用ポンプを必要とするうえ、薬剤の扱いが煩雑であること、薬剤費が高額であることなど問題点も多い。PGIS 遺伝子導入による治療は、こうした欠点を補うものともいえる。今回、MCT-PH ラットに対する HPV-リボソームを用いた PGIS 遺伝子

導入では、肺高血圧の軽減と反復投与による予後の延長効果も認められており、PPHを含めた重症肺高血圧症の新たな治療法として遺伝子治療の可能性が示唆された。今後臨床応用に向けて、遺伝子導入高率の向上へ向けての取り組みや、長期効果、毒性などに関する検討も必要と思われた。

今回、肺高血圧症研究班においてPPHの内科的治療選択指針案を作成するにあたり、わが国においてPGI2経口薬であるBPSが臨床使用可能であるという医療事情を考慮し、PPH軽症例に対しては積極的にBPS内服治療を推奨する方針とした。また、この治療選択指針で採用されているPPHの重症度判定は、平成10年度の呼吸不全調査研究班により報告された重症度基準を用いた。平成9年度に収集された全国疫学調査例の予後成績の検討では、Stage 2までの軽症例とStage 3以上の中等症以上の症例との間で、Kaplan Meier法による累積生存曲線に明らかな有意差がみられており（2年生存率95.0% vs 65.9%、5年生存率88.7% vs 28.0%）、Stage 3以上の症例での積極的な治療が必要であることが示されている。そこで、今回の内科的治療指針案では、Stage 2までの軽症例にはBPSの内服治療を、Stage 3以上の中等症以上の症例ではPGI2持続静注療法を選択できるものとした。また、初期の治療法選択後、臨床症状や検査成績の悪化もしくは著明な改善がみられれば、BPS内服療法とPGI2静注療法を変更可能とした。登録時の重症度分類では、Stage 3以上の中等症以上の症例が47例（85.5%）と大多数を占めていたが、これは参加施設の多くがPGI2持続静注療法の専門施設ないしは肺移植の実施施設となっていたため、より重症例が他の医療機関より紹介受診していたためと思われる。

Stage 3以上の47例において、平均観察期間13.2ヶ月での1年生存率は89.6%と満足すべきものであった。平成9年度に行った全国疫学調査例での成績では、Stage 3以上であった32例の1年生存率は83.3%であり、肺循環諸量にみる重症度では今回の47例の方がより重症に属することを考慮すると、生命予後の改善効果が示唆される。平成9年度にはPGI2による持続静注療法は一般的にほとんど行われてなく、逆に今回の対象例では47例中43例（91.5%）でPGI2持続静注療法が行われていることから、PGI2療法による予後の改善効果とも考えることができる。今後、Stage 3以上の症例でPGI2療法を柱とした本治療指針が有用であるかどうか評価するには、2年、3年での累積生存率の比較に加え、持続療法に伴う合併症の有無、QOLへの影響なども含めた総合的評価が必要と思われた。

平成12年度より、全国の各都道府県より厚生省研究班の主任研究者宛に臨床調査個人票のコピーが送付され、臨床研究の対象として利用可能となった。今回の臨床調査個人票によるPPHの全国患者数は、呼吸不全調査研究班が平成9年度に実施した全国疫学調査による推定患者数230人と極めて近似した成績であった。一方、CTEPHでは特定疾患の治療研究対象疾患への認定に伴い、本症の診断基準が整備されたことから、確定診断に必要な検査項目の実施率に明らかな増加がみられている。しかしながら、全国疫学調査成績に基づく推定患者数は450人であり、今回の登録総数は99例と少なく、本症の診断基準の普及と特定疾患としての認識を全国の医療機関へさらに周知徹底させることが急務と思われた。

VI. 結論

肺高血圧症の発症機序としては、各種増殖因子、サイトカイン、ケモカインなどが複雑に絡み合い肺血管障害やリモデリングを形成させているものと思われた。PPHに代表される肺高血圧症の内科的治療としては、PGI2持続静注療法が中心的役割を成すものと考えられるが、種々の問題点もあり遺伝子治療などの新たな治療戦略へ向けての取り組みも必要と思われた。本研究班の作成したPPHの内科的治療選択指針案は、新規症例でのプロスペクティブな検討により妥当なものと判断された。

VII. 発表論文

主任研究者

（栗山喬之、千葉大学呼吸器内科）

1. Nakamura A, Okada O, Kuriyama T, et al.: Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration* 67: 502- 506, 2000.
2. 天野慎也、田辺信宏、岡田修、他：著明な肺高血圧を呈した肺動脈原発粘液肉腫の1例. *日呼吸会誌* 38: 622- 626, 2000.
3. 田辺信宏、岡田修、新行内雅斗、他：血管内視鏡が残存血栓の検出に有用であった急性肺血栓塞栓症の1例. *Ther Res* 21: 1092- 1094, 2000.
4. 栗山喬之：原発性肺高血圧症の診断基準・重症度基準. *内科* 85: 1069- 1074, 2000.
5. 岡田修、栗山喬之：原発性肺高血圧症. 難病の最新情報. 疫学から臨床・ケアまで. 南山堂 273- 276, 2000.
6. 田辺信宏、岡田修、栗山喬之：慢性肺血栓塞栓症. 難病の最新情報. 疫学から臨床・ケアまで. 南山堂

- 277, 2000.
7. Nijima M, Kimura H, Edo H, Shinozaki T, Kang J, Masuyama S, Tatsumi K, Kuriyama T: Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1766-1772, 1999.
 8. Okada O, Tanabe N, Yasuda J, et al.: Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990. *Intern Med* 38: 12- 16, 1999.
 9. Masuda M, Okada O, Tanabe N, et al.: Surgical Treatment for Chronic Pulmonary Thromboembolism: Results from the Chiba University School of Medicine. In: *Pulmonary Embolism*, ed. Nakano T, Goldhaber SZ, Tokyo; Springer-Verlag, 127- 135, 1999.
 10. Kimura H, Kasahara Y, Kurosu K, Sugito K, Takiguchi Y, Terai M, Mikata A, Natsume M, Mukaida N, Matsushima K, Kuriyama T: Alleviation of Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension by Antibodies to Monocyte Chemotactic and Activating Factor/Monocyte Chemoattractant Protein-1. *Lab. Invest.* 78: 571- 581, 1999.
 11. Kimura H, Suda A, Sakuma T, Tatsumi K, Kawakami Y, Kuriyama T: Nocturnal oxyhemoglobin desaturation and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and late sequelae of pulmonary tuberculosis. *Intern. Med.* 37: 354- 359, 1999.
 12. 安田順一、岡田修、栗山喬之、他：閉塞性換気障害を伴った肺結核後遺症における肺循環動態と胸部X線所見の検討. *結核* 74: 518, 1999.
 13. 佐藤圭一、岡田修、田辺信宏、他：肺血管が1次性に冒されて生じる肺高血圧症における酸素吸入の呼吸・循環動態への影響. *日呼吸会誌* 37: 449- 457, 1999.
 14. 天野慎也、田辺信宏、岡田修、他：術前確定診断が可能であった肺動脈原発平滑筋肉腫の1例. *日呼吸会誌* 37: 1019- 1023, 1999.
 15. 安田順一、岡田修、栗山喬之、他：高炭酸ガス血症を伴った肺結核後遺症における肺循環動態と胸部X線所見の検討. *結核* 74: 585- 598, 1999.
 16. 潤間隆宏、田辺信宏、岡田修、他：造影らせんCTを用いた肺血栓塞栓症の診断に関する検討. *臨床放射線* 44: 161- 166, 1999.
 17. 岡田修、田辺信宏、安田順一、他：下大静脈に巨大血栓の合併をみた若年発症の慢性血栓塞栓性肺高血圧症の1例. *Ther Res* 20: 1007- 1011, 1999.
 18. 岡田修：肺塞栓症の治療. 抗凝固療法と下大静脈フィルターを中心に. *呼吸と循環* 47: 715- 720, 1999.
 19. Kimura H, Nijima M, Abe Y, Edo H, Sakabe H, Kojima A, Hasako K, Masuyama S, Tatsumi K, Kuriyama T: Compensatory excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in obstructive sleep apnea syndrome. *Intern. Med.* 37: 127- 133, 1998.
 20. Yamamoto T, Kimura H, Okada O, Katoh K, Tanabe N, Yasuda J, Yoshida Y, Kuriyama T: Arterial and mixed venous oxygen desaturation during incremental exercise in patients with chronic pulmonary disease. *Intern. Med.* 37: 280- 285, 1998.
 21. Igari H, Tatsumi K, Sugito K, Kasahara Y, Saito M, Tani T, Kimura H, Kuriyama T: Role of EDRF in pulmonary circulation during sustained hypoxia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 31: 299- 305, 1998.
 22. Sugito K, Tatsumi K, Igari H, Kasahara Y, Tani T, Kimura H, Hayashi F, Kuriyama T: Role of carotid body in pressure response of pulmonary circulation in rats. *Respiration Physiology* 111: 283- 293, 1998.
 23. 橋本修二、巽浩一郎、岡田修、田辺信宏、木村弘、栗山喬之、玉腰暁子、川村孝、大野良之：呼吸不全における特定疾患の全国推計患者数. *日呼吸会誌* 36: 1006- 1010, 1998.
- 分担研究者
(西村正治、北海道大学医学部第一内科)
1. Betsuyaku T, Nishimura M, Takeyabu K, Tanino M, Miyamoto K, Kawakami Y: Decline in FEV(1) in community-based older volunteers with higher levels of neutrophil elastase in bronchoalveolar lavage fluid. *Respiration* 67(3): 261- 267, 2000.
 2. 谷野美智枝、西村正治、別役智子、竹藪公洋、谷野功典、宮本颯二、川上義和：中高年肺癌CT検診における気腫病変の発見頻度. *日呼吸会誌* 38(5): 368- 372, 2000.
 3. Saito S, Nishimura M, Shirano H, Makita H, Tsujino I, Shibuya E, Sato F, Miyamoto K, Kawakami Y: Plasma concentration of adenosine during normoxia and moderate hypoxia in humans. *Am. J. Respir Crit. Care. Med.* 159: 1014- 1018, 1999.
 4. Saito S, Miyamoto K, Nishimura M, Aida A, Saito H, Tsujino I, Kawakami Y: Effects of inhaled bronchodilators

- on pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in patients with COPD. *Chest* 115: 376- 382, 1999.
5. Betsuyaku T, Nishimura M, Takeyabu K, Tanino M, Venge P, Xu S, Kawakami Y: Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 159 (6): 1985- 1991, 1999.
 6. Tsujino I, Miyamoto K, Nishimura M, Shinano H, Kawakami Y: Measurement of exhaled nitric oxide concentration using nasal continuous negative pressure. *Respirology* 4(2): 155- 159, 1999.
 7. 谷野美智枝、本多敏朗、信濃秀希、谷野功典、辻野三、齊藤俊一、西村正治、宮本顕二、川上義和：モザイクパターン胸部CT像が診断に有用であった慢性肺血栓塞栓症の1例。日呼吸会誌 37: 594-599, 1999.
 8. 斎藤拓志、西村正治、宮本顕二、岸不盡彌、合田晶、網島優、西浦洋一、宮本宏、桐澤俊夫、吉川隆志、志田晃、川上義和：高炭酸ガス血症と肺高血圧の有無からみた肺結核後遺症と慢性閉塞性肺疾患の比較。日呼吸会誌 37(10): 790- 795, 1999.
 9. Makita H, Nishimura M, et al.: Effect of anti-macrophage migration inhibitory factor antibody on LPS-induced pulmonary neutrophil accumulation. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 573- 579, 1998.
 10. Aida A, Miyamoto K, Nishimura M, Aiba M, Kira S, Kawakami Y, and the Respiratory Failure Research Group in Japan.: Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 188- 193, 1998.
- (白土邦男、東北大学内科病態学講座)
1. Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Shirato K: Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 162(2 Pt 1): 701- 706, 2000.
 2. Nakayama M, Takahashi K, Kitamuro T, Yasumoto K, Katayose D, Shirato K, Fujii-Kuriyama Y, Shibahara S: Repression of heme oxygenase-1 by hypoxia in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 271(3): 665- 671, 2000.
 3. Otani H, Kagaya Y, Yamane Y, Chida M, Ito K, Namiuchi S, Shiba N, Koseki Y, Ninomiya M, Ikeda J, Saito H, Maruoka S, Fujiwara T, Ido T, Ishide N, Shirato K: Long-term right ventricular volume overload increases myocardial fluorodeoxyglucose uptake in the interventricular septum in patients with atrial septal defect. *Circulation* 101(14): 1686- 1692, 2000.
 4. Yamagata S, Ichinose M, Sugiura H, Koarai A, Koike K, Shirato K: Effect of a calcium sensitization modulator, Y-27632, on isolated human bronchus and pulmonary artery. *Pulm Pharmacol Ther* 13(1): 25- 29, 2000.
 5. Namiuchi S, Kagaya Y, Chida M, Yamane Y, Takahashi C, Fukuchi M, Tezuka F, Watanabe J, Ido T, Shirato K: Regional and temporal profiles of phorbol 12,13-dibutyrate binding after myocardial infarction in rats: effects of captopril treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 35 (3): 353- 60, 2000.
 6. Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K: Clinical features and predictors of in-hospital mortality in patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. *Internal Medicine*. 39:1038-1043, 2000.
 7. Wang Y, Kanatsuka H, Akai K, Sugimura A, Kumagai T, Komaru T, Sato K, Shirato K: Effects of low doses of endothelin-1 on basal vascular tone and autoregulatory vasodilation in canine coronary microcirculation in vivo. *Jpn Circ J* 63: 617- 623, 1999.
 8. Nakayama M, Takahashi K, Murakami O, Murakami H, Sasano H, Shirato K, Shibahara S: Adrenomedullin in monocytes and macrophages : possible involvement of macrophage-derived adrenomedullin in atherogenesis. *Clinical Science* 97: 247- 251, 1999.
 9. Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K : Incidence of pulmonary thromboembolism in Japan. *Jpn Circ J* 63(6): 439- 441, 1999.
 10. Nakayama M, Takahashi K, Murakami O, Shirato K, Shibahara S: Induction of adrenomedullin by hypoxia in cultured human coronary artery endothelial cells. *Peptides* 20(6): 769- 772, 1999.
 11. Nakayama M, Takahashi K, Murakami O, Yanai M, Sasaki H, Shirato K, Shibahara S: Production and secretion of adrenomedullin in cultured human alveolar macrophages. *Peptides* 20(9): 1123- 1125, 1999.
 12. Seki T, Okayama H, Kumagai T, Kumasaka N, Sakuma M, Isoyama S, Shirato K, Odaka H: Arg506Gln mutation of the coagulation factor V gene not detected in Japanese pulmonary thromboembolism. *Heart & Vessels* 13: 195- 198, 1998.
 13. Honda H, Nakaya S, Kamada H, Hasegawa H, Demachi J, Chikama H, Sugimura K, Yamamoto Y, Kumasaka N,

Takita T, Ikeda J, Kanai H, Koiwa Y, Shirato K.: Non-invasive estimation of human left ventricular end diastolic pressure. *Medical Engineering & Physics* 20: 485- 488, 1998.

14. 白土邦男、佐久間聖二、熊坂祝久：肺血栓塞栓症の診断と治療。日内会誌 87: 1892- 1896, 1998.

(鳥飼勝隆、藤田保健衛生大学感染症リウマチ内科)

1. Kikukawa K, Toyama H, Katayama M, Nishimura T, Ejiri K, Minami K, Matsumura K, Miyama H, Emoto Y, Maeda H, Senda K, Takeushi A, Oshima H, Yoshida S, Torikai K and Koga S: Early and delayed Tc-99m ECD brain SPECT in SLE patients with CNS involvement. *Annals of Nuclear Medicine* 14: 25- 32, 2000.
2. Fukaya S, Oshima H, Kato K, Komatsu Y, Matsumura H, Ishii K, Miyama H, Nagai T, Tanaka I, Mizutani A, Katayama M, Yoshida S, Torikai K: KL-6 as a novel marker for activities of interstitial pneumonia in connective tissue diseases. *Rheumatol Int* 19: 223-225, 2000.
3. 水谷昭衛、田中郁子、片山雅夫、大島久二、小松八千代、浅野真一、加藤浩二、松村仁、石井敬祐、見山仁美、永井朋人、加藤賢一、深谷修作、吉田俊治、長谷川みどり、川島司郎、鳥飼勝隆：ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体関連腎炎を伴った強皮症でステロイドパルス療法が奏功した1症例。リウマチ 40: 828- 832, 2000.
4. 吉田俊治、浅野真一、鳥飼勝隆：Current treatment of collagen diseases. 5. Self care and QOL. 日本内科学会誌 86: 1414- 1420, 1997.

(国枝武義、慶應義塾大学伊勢慶應病院内科)

1. Kunieda T: Editorials. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension associated with collagen diseases. *Intern Med* 39 (4): 280-282, 2000.
2. 国枝武義：肺血管病変の診断と治療。慢性肺血栓塞栓症。分子呼吸器病 4(2): 140- 147, 2000.
3. 国枝武義：手術と肺塞栓、肺塞栓の症状・所見・診断。呼吸と循環 48(9): 889-896, 2000.
4. 国枝武義：難治性肺高血圧症の最近の治療法、NOガス吸入の臨床効果－急性効果－。Therapeutic Research 21(9): 2038- 2040, 2000.
5. 坂巻文雄、佐藤徹、京谷晋吾、永谷憲歳、蓮田聡雄、佐藤長人、中西宣文、国枝武義：難治性肺高血圧症の最近の治療法、NOガス吸入の臨床効果－慢性効果－。Therapeutic Research 21(9): 2041- 2042, 2000.

6. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nagaya N: Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 38(7): 543- 546, 1999.

7. Okano Y, Satoh T, Tatewaki T, Kunieda T, Fukuyama S, Miyazaki N, Beppu Y: Pulmonary artery sarcoma diagnosed using intravascular ultrasound images. *Thorax* 54(8): 748- 749, 1999.

(中西宣文、国立循環器病センター心臓内科)

1. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K: Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 161(2): 487- 492, 2000.
2. Hasuda T, Satoh T, Shimouchi A, Sakamaki F, Kyotani S, Matsumoto T, Goto Y, Nakanishi N: Improvement in exercise capacity with nitric oxide inhalation in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 101(17): 2066-70, 2000.
3. Nagaya N, Yokoyama C, Kyotani S, Shimonishi M, Morishita R, Uematsu M, Nishikimi T, Nakanishi N, Ogihara T, Yamagishi M, Miyatake K, Kaneda Y, Tanabe T: Gene transfer of human prostacyclin synthase ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation* 102(16): 2005- 2010, 2000.
4. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K: Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 102 (8): 865- 870, 2000.
5. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Oya H, Kyotani S, Sakamaki F, Ueno K, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K: Haemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Heart* 84(6): 653- 658, 2000.
6. Oya H, Nagaya N, Satoh T, Sakamaki F, Kyotani S, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K: Haemodynamic correlates and prognostic significance of serum uric acid in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Heart* 84(1): 53- 58, 2000.
7. Sakamaki F, Satoh T, Nagaya N, Kyotani S, Oya H,

- Nakanishi N, Kuribayashi S, Ishida Y: Correlation between severity of pulmonary arterial hypertension and 123I-metaiodobenzylguanidine left ventricular imaging. *J Nucl Med* 41(7):1127- 1133, 2000.
8. Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N, Sato N, Oya H, Satoh T, Nakanishi N: Increased Plasma P-Selectin and Decreased Thrombomodulin in Pulmonary Arterial Hypertension Were Improved by Continuous Prostacyclin Therapy. *Circulation* 102(22): 2720- 2725, 2000.
 9. Oya H, Nagaya N, Furuichi S, Nishikimi T, Ueno K, Nakanishi N, Yamagishi M, Kangawa K, Miyatake K: Comparison of intravenous adrenomedullin with atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 86(1): 94- 98, 2000.
 10. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F, Oya H, Kyotani S, Nakanishi N, Goto Y, Masuda Y, Miyatake K, Kangawa K: Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 101(5): 498- 503, 2000.
 11. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Yamagishi M, Kunieda T, Miyatake K: Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 160(2): 487- 492, 1999.
 12. Kakishita M, Nishikimi T, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Nagaya N, Fukushima K, Nakanishi N, Takishita S, Miyata A, Kangawa K, Matsuo H, Kunieda T: Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Clin Sci (Colch)* 96(1): 33- 39, 1999.
 13. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Miyatake K, Kunieda T: Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 34(4): 1188- 1192, 1999.
- (大江透、岡山大学医学部循環器内科)
1. 松原広己. 静注用カルシウム拮抗薬の臨床効果. *Therapeutic Research* 21: 2046- 2047, 2000.
- (山本一博、大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科)
1. Masuyama T, Yamamoto K, Sakata Y, Doi R, Nishikawa H, Kondo H, Ono K, Kuzuya T, Sugawara M, Hori M: Evolving changes in Doppler mitral flow velocity pattern in rats with hypertensive hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 36: 2333- 2338, 2000.
- (田中良弘、白衛隊中央病院胸部外科)
1. 田中良弘、岡田修：原発性肺高血圧症における肺血管リモデリング. *血管と内皮*. 9: 519- 526, 1999.
- (佐地勉、東邦大学第一小児科)
1. 田村恵子、橋口玲子、佐地勉ら：肺高血圧症例におけるトロンボキサン合成酵素阻害剤（OKY-046：オザグレール）の血中プロスタノイドに及ぼす影響および臨床効果. *呼吸と循環* 48: 849- 853, 2000
 2. 佐地勉、田村恵子、中山智孝ら：慢性呼吸不全と在宅医療. *日本胸部臨床* 59: S268- S274, 2000.
 3. 佐地勉：プロスタグランジン製剤Epoprostenol（フローラン）. *臨床麻酔* 24: 1649- 1651, 2000.
 4. 佐地勉：肺移植—小児における問題点—.
The Lung perspective. 9: 37- 43, 2000.
 5. 佐地勉、中山智孝、石北隆ら：子どもの難病へのアプローチ. 7. 原発性肺高血圧症. *小児看護* 23: 1023- 1032, 2000
 6. 佐地勉：Adenosineと肺循環. *日小循環誌*. 16: 114- 115, 2000. 7. 佐地勉：原発性肺高血圧症の成因. *Annual Review 循環器*. 107- 114, 2000.

分 担 研 究 報 告

PGI₂持続静注を行ったPPH症例における 酸素負荷反応性の改善

佐地 勉 中山 智孝 石北 隆 松裏 裕行

はじめに

静注用 PGI₂ (Flolan) の長期持続静注は優れた慢性効果により原発性肺高血圧症 (PPH) の予後の改善が期待できる¹⁾。しかし適応や投与方法、評価法などには明確な基準がないのが実状である。

本研究の目的は PGI₂ 持続静注を開始した PPH 患者における酸素(O₂)負荷に対する反応性の意義を検討することである。

対象と方法

対象は PGI₂ 持続静注を3ヶ月以上長期に施行した小児 PPH 患者11例である。PGI₂ 開始時の患者背景は年齢5-17歳 (11±4歳)、女児5例、男児6例、NYHA 心機能分類は平均 3.4±0.5度、class III度が6例、IV度が5例、肺血管抵抗値 (PVR) は 32±11U・m²、6分間歩行距離 (6MWD) は 208±129m であった。

PGI₂ 持続静注開始後3ヵ月、1年後に心臓カテーテル検査を施行した。室内気(baseline)ならびに100%O₂ (10リットル/分, 10分間) 吸入下における肺循環諸量を測定した。酸素負荷反応性をbaselineのPVRに対するO₂吸入後のPVRの低下率で示した。反応の程度により以下の3群に分類した。すなわち、20%以上の低下をResponder (R群)、10-20%未満をPartial Respodner (PR群)、10%未満を Non Responder (NR群) と定義した。O₂ 負荷反応性と PVR、転帰 (NYHA) ならびに 6MWD との関連性について検討した。

結 果

(1) PGI₂ 持続静注開始後のNYHA分類 (図1)

開始3ヶ月後にはNYHA II度が7例、III度が3例、IV度が1例へと多くの症例がIIないしIII度へ改善した。1年以上経過した6例はNYHA I度が3例、II度が1例、III度が2例とさらに改善する傾向があった。重症度別にみるとIII度

で開始した6例中5例は3ヶ月時にII度となり、1年後に I ~ II 度と生活面においてほとんど制限がなく良好なQOLを維持していた。IV度で開始した5例はカテコラミンから離脱し退院には至ったもののIII度の症例と比較して回復の遅れる傾向が認められた。

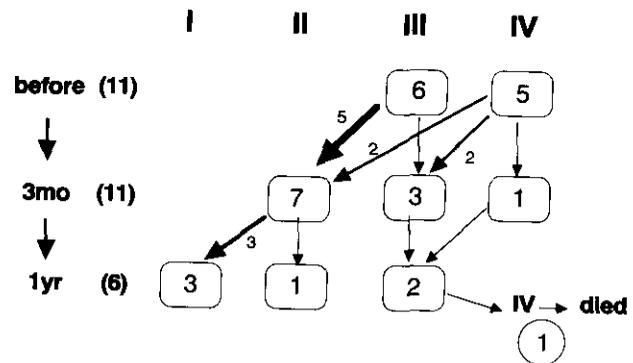


図1 PGI₂ 持続静注開始後のNYHA分類の変化
矢印でNYHA分類の変化を示した。図中の数字は症例数を示す。

(2) PGI₂ 持続静注開始後のO₂ 負荷に対する反応性 (図2、3)

3ヶ月時のPVRは 26±10U・m² で、O₂ 負荷後のPVR変化率は平均 -13±11% であった。内訳は R 群4例、PR 群2例、NR 群5例に分類され、PR 群を含めると11例中6例(55%)がO₂ に対する反応を示した。

1年を経過した時点でのPVRは 21±7U・m² とさらに低下し、O₂ 負荷後のPVR変化率は平均 -18±6% であった。内訳はR群2例、PR群3例、NR群1例に分けられ、O₂ に反応を示した症例は6例中5例(83%)と O₂ 負荷反応性も改善する傾向を認めた。

3ヵ月時にNR群であった2例が1年後にR群となり血行動態も改善したのに対し、2年2ヶ月後に死亡した症例は3ヵ月時にR群であったが、1年後にPVRが上昇しNR群へと増悪した。

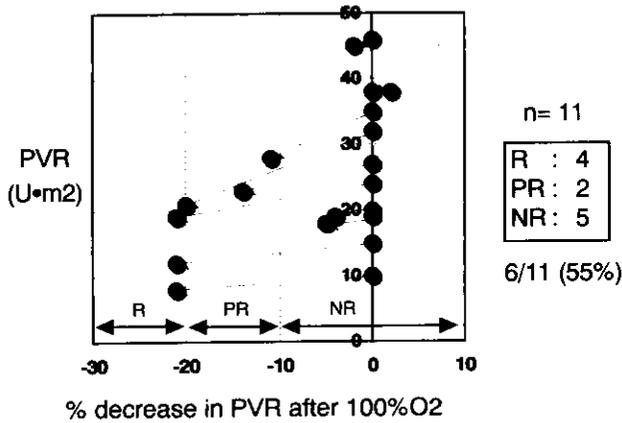


図2 PGI₂持続静注開始3ヶ月後のO₂負荷に対する反応性 (n=11)

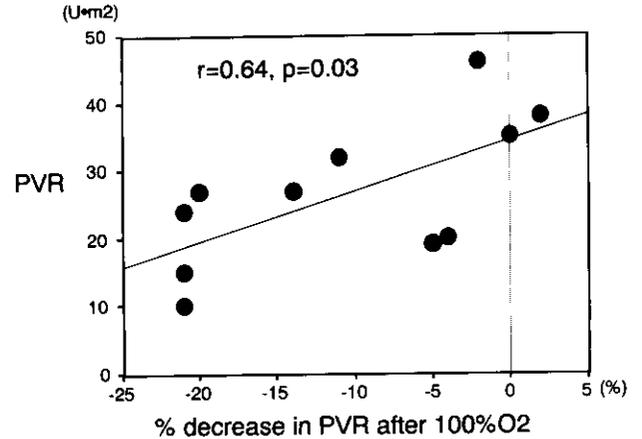


図4 O₂負荷反応性とPVRの関係
PVR: 肺血管抵抗値

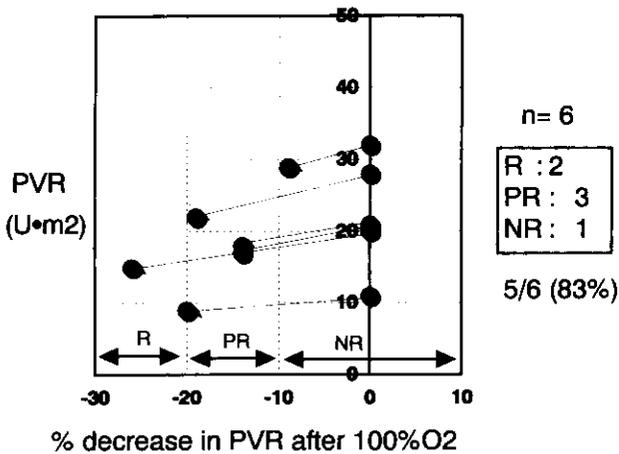


図3 PGI₂持続静注開始1年後の O₂負荷に対する反応性 (n=6)

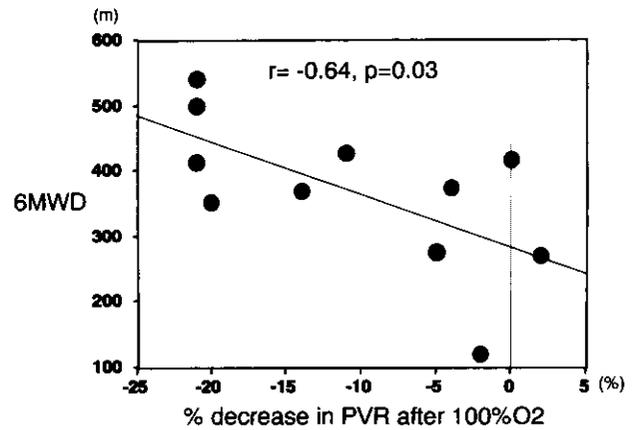


図5 O₂負荷反応性と6MWDの関係
6MWD: 6分間歩行距離(m)

(3) O₂負荷反応性とPVRの関係 (図4)

O₂に対する反応性を横軸、baselineのPVRを縦軸として関係を示した。r = 0.64と有意な正の相関が認められ、PVR が低下した症例ほど O₂に対する反応が良好であった。

(4) O₂負荷反応性と6MWDの関係 (図5)

O₂に対する反応性を横軸、6MWDを縦軸として関係を示した。r = -0.64と有意な負の相関が認められ、運動能の改善が著しい症例ほど O₂に対する反応が良好であった。

(5) 症例提示 (図6)

米国に渡航してPGI₂持続静注を開始した初期の2例を呈示する。いずれも開始時にはNYHAIV度の重症の心不全に陥った症例であった。上段の8歳女兒はPGI₂持続静注開始後は経過を追うごとにPVRが低下し、3ヵ月時には減弱していたO₂負荷反応性も1年後には良好な反応が認められ

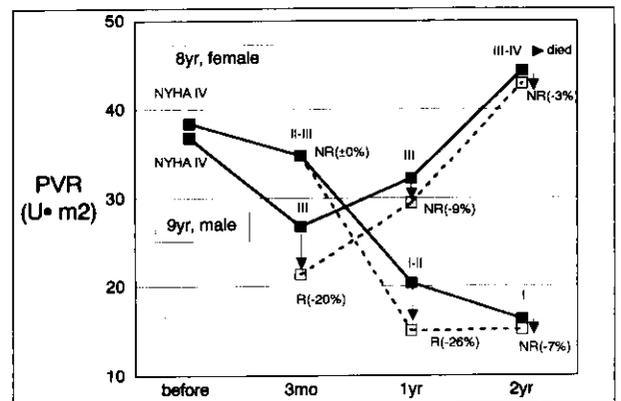


図6 症例提示 図中の■は baseline、□は O₂負荷後の PVRを示す。矢印は同一症例のbaselineに対するO₂負荷後の PVR の変化でカッコ内の数字は変化率を示す。
PVR: 肺血管抵抗値、R: responder、PR: partial responder、NR: non responder

た。2年経過後も安定した経過をたどっている。

逆に下段の9歳男児は3ヵ月時にPVRの低下とO₂負荷反応性が認められたにもかかわらず、1年後には再びPVRが上昇しO₂負荷反応性も減弱し2年2ヵ月で死亡した。

考案・結論

PGI₂持続静注を開始したPPH症例は3ヵ月以降の遠隔期にPVRが低下し、運動能の改善などの慢性効果が得られた。対象のうち1年を経過した初期の6例は重度の心不全のためフローラン承認前に緊急回避的に開始したため、心臓カテーテル検査の侵襲を懸念して血行動態の評価は一部の症例に限って行われた。しかし従来の治療法では予後が極めて不良であったことが予想され、心エコー検査からも高度の肺高血圧を呈した症例ばかりであった。これら重症例でもPGI₂持続静注の慢性効果が得られた。しかも3ヶ月時に比べ1年後にさらにNYHA分類、PVR、6MWDが改善しており、O₂負荷反応性の改善も認められた。長期PGI₂持続静注により閉塞性肺血管病変に対するリモデリングを抑制する効果が示唆された。但し、一部の症例では治療経過中にPVRが上昇しO₂負荷反応性が減弱してくることがあり、早急に治療法の再考（肺移植の準備）が必要と思われる。以上からO₂負荷反応性は治療開始後の慢性効果判定・肺血管病変を評価する有用な指標と考えられる。

一方、PPHに対するPGI₂持続静注療法の適応については世界的に明確な基準はないのが現状である。本研究の対象となった重症例においてもPGI₂持続静注の中・長期成績は概ね良好と思われるが、NYHAⅣ度で開始した症例はⅢ度の症例と比較して回復の遅れる傾向を示したことは注目すべき点と思われる。さらに究極的治療である

移植医療の実施が困難である我が国においてはPGI₂持続静注療法の有効性に対する期待が高く、我が国独自の治療ガイドラインの作成が急務であると思われる。今後は生命予後やQOL向上のためにはPVRなどの肺循環諸量の他、O₂負荷反応性も考慮してより早期（少なくともNYHAⅢ度までに）にPGI₂持続静注を導入することが望まれる。

参考文献

- 1) Barst RJ. Recent advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. *Pediatric Clinics of North America* 1999; 46: 331-345
- 2) Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-1208
- 3) Conte J, Gaine SP, Orens JB, et al. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 679-685
- 4) Robbins IM, Christman BW, Newman JH, et al. A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 1269-1275
- 5) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301
- 6) 中山智孝、佐地勉、金原博子ほか：小児原発性肺高血圧症に対するプロスタサイクリン持続静注療法の中期的成績 日本小児科学会雑誌 1999; 103: 709-714

肺動脈性肺高血圧での血管内皮細胞障害と 凝固線溶系異常の検討

坂巻 文雄 京谷 晋吾 永谷 憲歳 大谷 秀雄
佐藤 長人 中西 宣文

はじめに

原発性肺高血圧症 (PPH)、および先天性心疾患や膠原病に伴う2次性肺動脈性肺高血圧症の病態には肺血管攣縮、肺血管のリモデリングに加え、肺動脈内の微小血栓形成 (thrombosis in situ) も何らかの役割を果たすことが剖検例や抗凝固療法の有用性から推定されている^{1) 2) 3)}。

血管内皮細胞は様々な抗血栓性因子および血栓形成性因子を発現しているため、内皮細胞の障害は血管の透過性亢進や病的収縮のみならず血栓形成傾向の原因となる⁴⁾。PPHの微小血栓形成には血管攣縮やリモデリング同様、肺血管内皮細胞障害が関与することが考えられる。またPHの悪化により血管壁の抵抗が増し血液の層流を障害するいわゆる shear stressの機序も微小血栓形成にかかわる増悪因子と思われる⁵⁾。しかし一般的に行われる凝固止血検査ではPH患者の微小血栓形成を反映させるのは明かな肺動脈血栓塞栓によるPHを除き困難である⁶⁾。

トロンボモジュリン (Thrombomodulin:以下TM) は血管内皮細胞表面に存在するプロテオグリカンで血液中のトロンビンと結合し不活化させるとともにプロテインCの活性化を通じて血管内皮細胞の抗血栓性因子として重要な役割を果たす⁷⁾。血漿中の可溶性TMは腎機能および肝機能障害が存在しなければ血管内皮障害を反映すると考えられ、実際に播種性血管内血液凝固、急性呼吸促迫症候群、膠原病などで上昇することが報告されている。

P-セレクトインは血管内皮細胞のWeibel-palade体、および血小板の α 顆粒に存在する膜糖蛋白で、セレクトインファミリーに属する接着因子としての役割をもつ⁸⁾。種々の刺激による活性化により細胞表面に発現し、好中球と血管内皮細胞の接着の初期段階 (rolling)、および血小板同士の粘着に関与すると考えられる。循環血液中に存在する可溶性P-セレクトイン (soluble P-selectin:以下P-selectin) は血栓性血小板減少性紫斑病や急性呼吸促迫症

候群などの急性炎症性疾患および虚血性心疾患で上昇することが報告され⁹⁾、血管内皮細胞障害および血小板の活性化を反映し、重症度を示す血漿中マーカーとして期待されている。

本研究では肺血管内皮障害による血栓形成傾向をPPHを初めとする肺高血圧 (PH) 症例において評価することを目的とし、血漿TM濃度を血管内皮障害とそれに伴う血管内皮細胞の抗血栓作用を評価するために測定した。また血漿中P-selectinを血管内皮障害および血小板活性化による微小血栓形成を評価するために測定した。さらに慢性の重症PHにおいて有効な治療法とされるプロスタサイクリン (prostaglandin I₂:PGI₂) 治療前後でのP-selectin、TMの比較を行い同療法の血管内皮機能に関連した抗血栓作用の改善を検討した。

対象と方法

PPH患者群32例、先天性心疾患または自己免疫疾患に伴う2次性肺動脈性肺高血圧 (secondary pulmonary arterial hypertension:sPAH) 患者群25例、左心系心疾患に伴う肺静脈性2次性肺高血圧 (pulmonary venous hypertension:PVH) 患者群31例、明かな呼吸器循環器疾患を認めない対照群17例を対象とした。肺高血圧の基準は安定期の右心カテーテルにて平均肺動脈圧 20mmHg以上とした。PPHの診断基準はNational Institutes of Health registry of PPHによった¹⁰⁾。対象症例の男女比、年齢およびPVH、sPAH、PPHのPHを認める3群における、ワーファリン投与患者数および肺血行動態所見を表1に示した。感染や急性心不全の状態を認めない安定期に血液検体を採取後、速やかに遠心分離を行い血漿検体を得た。検体採取および右心カテーテル検査に際しては患者本人および家族に本研究の意義を説明し同意を得た。

血漿TM濃度を帝人(株)社製血中TM測定キットを用い酵素免疫測定法にて測定した¹¹⁾。血漿P-selectin濃度を宝酒造社製キット (GMP-140 (P-selectin) EIA Kit) を用いて測定した¹²⁾。同時に採取した血液検体を用いて、これ