

proliferation by simvastatin in mice.
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol
2008, 294(5):L882-90.

2) Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D,
Vokonas PS, Schwartz J. Statin use
reduces decline in lung function: VA
normative aging study. Am J Respir Crit
Care Med 2007, 176: 742-747.

3) Keddissi JI, Younis WG, Chbeir EA,
Daher NN, Dernaika TA, Kinasevitz GT.
The use of statins and lung function in
current and former smokers. Chest 2007,
132: 1764-1771.

4) Ishizaka A, Watanabe M, Yamashita
T, Ogawa Y, Koh H, Hasegawa N,
Nakamura H, Asano K, Yamaguchi K,
Kotani M, Kotani T, Morisaki H, Takeda
J, Kobayashi K, Ogawa S. New
bronchoscopic microsampling probe to
measure the biochemical constituents in
epithelial lining fluid of patients with
acute respiratory distress syndrome.
Crit Care Med 2001, 29: 896-898.

5) 石坂彰敏、田坂定智：経気管支鏡
的マイクロサンプリング法による気
道・肺胞の病態の評価 呼吸 2004、23:
623-630。

シンバスタチンは肺動脈高血圧症患者の肺動脈平滑筋細胞の増殖と遊走を抑制する

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科

草野 研吾

はじめに

特発性肺動脈高血圧症 (IPAH) は肺動脈平滑筋細胞 (PTSM) の異常増殖が病因のひとつと考えられており、既に PDGF 刺激による増殖が正常者のものより亢進していることを我々は報告した (Circulation 2005)。今回 PDGF 刺激による遊走能の変化を検討し、シンバスタチンの抑制効果について検討。

対象と方法

6 人の IPAH 患者において、肺移植時の摘出肺から分離した肺動脈平滑筋細胞を用い、増殖能とマイクロ樹脂デバイスを用いた Time-lapse microscopy システムによる細胞の遊走能を検討した。

結果

PDGF 刺激により亢進した IPAH 患者由来の PSMC への thymidine 取り込みが、低濃度シンバスタチンによって抑制された。遊走能の検討で、PDGF 刺激により IPAH 患者由来の PSMC は正常に比ベ有意に遊走が促進され、シンバスタチンはこの遊走を有意に抑制した。免疫蛍光染色にて、シンバスタチンは Rho A の細胞質から膜への translocation を抑制し、actin fibers の disorganization を引き起こした。

考察

IPAH 由来の肺動脈平滑筋細胞は PDGF 刺激による増殖能と遊走能が亢進していた。PDGF シグナルの抑制が今後 IPAH の治療に有効である可能性が示唆された。

結論

PDGF 刺激による、IPAH 患者由来肺動脈平滑筋細胞の増殖能・遊走能の亢進がシンバスタチンによって抑制された。こうした結果により、PDGF シグナルの抑制が IPAH 治療につながる可能性が示唆された。

参考文献

- ①特集：肺動脈性肺高血圧症 抗凝固療法
赤木 達、草野研吾
日本臨床 66(11), 2174-2178, 2008
- ②Long-term follow-up of living-donor single lobe transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension in a child
Toyooka S, Sano Y, Yamane M, Oto T, Okazaki M, Kusano KF, Date H.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2008
135(2):451-2.

原発性肺高血圧症・慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）に対する内科的治療の現状と問題点、今後の課題について （第一報：慢性肺血栓塞栓症治療の現状分析）

国立循環器病センター

中西宣文

はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は本邦では特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）と言う病名で特定疾患治療研究事業対象疾患に指定された治療困難・予後不良の希少疾患である。本症は1998年から臨床調査個人票を用いた登録作業が始まり、2007年度的全登録症例数は890例と報告され、毎年新規登録例は70人～100人であることから、年間発症例は0.5～0.8人/100万人推定される。CTEPHの予後は、Riedelらの古い報告では肺動脈平均圧（PAm）が30mmHg以下の例で5年生存率、約90%と比較的良好であったのに比し、30mmHg台では約50%、50mmHg以上では約10%と極めて不良である。日本人CTEPHの予後に関する報告は極めて少なく、臨床調査個人票からの予後調査も行われていないが、治療方法が存在しなかった1990年以前の国立循環器病センター診断例78例の1年、3年、5年の生存率はそれぞれ、91.2%、73.7%、65.1%であった。特に全肺血管抵抗（TPR）で重症度評価を行い、 $TPR < 500 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 、 $500 \leq TPR < 1000 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 、 $1000 \leq TPR < 1500 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 、 $1500 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \leq TPR$ の4群に分類すると、5

年生存率は各々100%、88.9%、52.5%、40.0%で、特にTPRが $1000 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上の例は、肺動脈生肺高血圧症例（PAH：従来の原発性肺高血圧）に準じる予後不良例であることが判明している 1）。

CTEPHは肺動脈病変の存在部位から中枢型CTEPHと末梢型CTEPHに大別される。中枢型CTEPHは肺動脈血栓内膜摘除術の適応となることが示されている。一方、末梢型CTEPHや術後に肺高血圧症（PH）が残存する例についてはこれまで有効な内科的治療法が無く、右心不全や低酸素血症に対し対症的治療が行われていた。近年、末梢型CTEPHにはPAHと類似の組織変化が存在し、CTEPHにおけるsmall vessel disease という概念が提唱されて来ている 2）。PAHについては、最近prostacyclinを合成したepoprostenol（欧米承認：1995年、本邦承認：1999年）、prostacyclin誘導体のberaprost（本邦：1999年）、endothelin受容体拮抗薬のbosentan（欧米：2001年、本邦：2005年）、PDE5阻害薬のsildenafil（欧米：2005年、本邦：2008年）など、様々の作用機序を有する治療薬が開発され、臨床応用が始まった。そして2007年には

ACCPによりPAH治療ガイドライン改訂版が定められ現在に至っている3)。以上の経過から、近年手術困難例または術後PH残存CTEPH例に対して種々のPAH治療薬を流用した内科的治療が始まっている。しかし現時点では各薬剤の使用は全く経験的且つ無作為に行われており、系統だった内科的治療手順は確立されていない。このためCTEPHに対する内科的治療の有効性を確認し、また適切な薬剤使用ガイドラインの早期確立が望まれている。本研究では、自験例CTEPHを対象に、外科的治療・内科的治療の現状の実態を調査することにより、本邦CTEPHの治療体系を確立するための基礎資料を作成することにある。

対象と方法

2006年1月以降から2008年11月までに国立循環器病センターに入院し治療法を決定したCTEPH、59例を対象とした。対象例の性別は、男性19例、女性40例、年齢は 57 ± 12 歳であった。CTEPHの診断は、現病歴に加え、胸部X線写真、心電図、心エコー・ドップラ法でPHの存在を推定した後、肺換気-血流シンチグラムにて本症の疑診を行い、次いで造影CTと肺動脈造影・右心カテーテル検査で確定診断を行った。血栓の大半が肺動脈主幹部から葉動脈に存在することが確認された例を中枢型CTEPH、区域動脈より末梢に血栓が存在する例を末梢型CTEPH、両者のいずれとも判定できない例を中間型CTEPHと診断した。中枢型CTEPHの

全例と中間型CTEPHの一部の例について米国カルフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) による肺動脈血栓内膜摘除術の適応基準を満たすか否かを判定し、適応例と判定した例については十分な説明を行った後、最終的な手術適応を決定した。手術例については術後約一ヶ月後に再度右心カテーテル検査を施行し、術後残存PHの有無を確認した。術後PH残存例、および非手術例については退院時にPH治療薬 (beraprost、bosentan、sildenafil、epoprostenol) の使用の有無を検討し、処方例については投薬内容を診療録で確認した。

(倫理面での配慮)

今回検討事項は診療録を用いた後ろ向き調査で、治療介入試験ではない。集計結果には患者個人を同定することが可能な個人情報は含まれていない。

結果

対象CTEPH例中、肺動脈造影で中枢型と診断された症例数は31例、末梢型と診断された例は22例、その何れとも確定することが困難で中間型と診断した例は6例であった。本邦CTEPH例については中枢型の頻度は52.5%と算出され、約半数の症例が血栓内膜摘除術の適応とすることが可能な例であることが判明した。また今回対象例では中間型の2例も手術可能と判断した。肺動脈血栓内膜摘除術は、中枢型の23例、中間型の2例に対し施行された。中枢型で手術適応とならなかった

8例で、高度PHの存在により手術高リスクと判定された例は3例、手術拒否または肺血行動態上は軽症であった例は5例存在した。手術例中で1例を失い、手術死亡率は4%であった。術後にPHがほぼ消失した症例数は18例(72%)で、術後PHが残存した例は6例(24%)であった。

内科治療が必要と判断されたCTEPH例は、対象59例中35例(59.3%)で、術後例は5例、非手術例32例であった。血栓の存在部位が中枢型では術後PH残存例5例に加え、重症PH型3例、手術拒否例4例の計12例に内科的治療が必要であった。中間型では術後PH残存の1例を含む計4例に、末梢型では22例中軽症3例を除く19例に導入されていた。

内科治療薬の内訳は、beraprost開始例が23例、beraprost徐放錠が3例であった。またbosentan例は7例存在し、sildenafil開始例は存在せず、epoprostenol例が2例存在した。beraprostまたはberaprost徐放錠から開始され、後にbosentanが追加された例は12例、さらにsildenafilが加わった例が2例存在した。bosentan開始例には2例のepoprostenol追加例が存在した。逆にepoprostenol開始例でbosentan追加例は1例存在した。epoprostenol使用例4例はいずれもPAHに準じた高度重症例で、これらの内3例は治療にもかかわらず短期間に死亡したことが判明した。

考察

CTEPHの病態は器質化血栓による広

範囲な肺動脈の閉塞に起因する高度右心不全と呼吸不全と理解される。従ってCTEPHに対する治療法選択の骨子はまず手術適応の有無を決定し、ついで手術適応のない症例に対しては、種々の臨床症状の各に対して可能な対応策を検討することとされている⁴⁾。本院のCTEPHに対する手術適応は、血栓内膜摘除術の術式を確立したUCSDの基準に準じ、1) 中枢型CTEPH、2) 肺血管抵抗 >300 dyne sec cm^{-5} 、3) NYHA \geq III度、重篤な合併症がないことに加え、4) 手術の難易度と本院の手術成績を十分説明したうえで、なお患者・家族の手術への強い希望があった場合としている。この基準によって手術適応とした症例数は59例中23例で全体の40%に相当した。これまでの欧米の報告では、CTEPHの中で手術適応とされる例の比率について記載された論文はなく比較が困難であるが、本邦CTEPH例でも手術適応と判定される症例は少なくないことが判明した。従ってCTEPHと診断された症例は、まず手術が可能な施設で外科治療の可能性を検討することが必要であると考えられた。

手術適応のないCTEPH例の内科的治療については、現在はその原因である血栓症に対しては抗凝固療法、低酸素血症に対しては酸素吸入、右心不全には強心薬や利尿薬の投与などが行われている。しかし本症の主要な病態である肺高血圧症については従来もまた現在も確立した有効な治療法はない。ただ近年、PAHに対しては3種類の

相互に異なった治療薬が市販され一定の治療効果が得られる様になり、CTEPHに対しこれらの肺血管拡張薬が経験的に流用されている。今回の検討では、当院で最も使用頻度の高い治療薬はberaprostまたはberaprost徐放錠で全体の72.3%に達したが、その46%の例は比較的短期間にbosentanまたはsildenafilの追加投与が行われていた。CTEPHに対するberaprostの治療効果は比較的限定されたものである可能性は否定できないと思われた。一方 bosentan 開始例には beraprost 追加例はなく、epoprostenol追加例が16.7%存在した。beraprostは比較的軽症例で選択される傾向があり、bosentanは重症例の第一次選択薬とされる傾向があったが、bosentanに追加薬が少ないことは、本薬の有効性を示唆する可能性が考えられた。sildenafilは2008年に承認されたことから投与例が少なく、現時点でその有用性を推定することは困難であった。epoprostenolの死亡例が多かった理由は、使用群が高度重症例であったことが大きく関与しているものと判断した。

結論

本邦CTEPHの約半数は血栓内膜摘除術の適応であり手術成績は悪くはない。しかし術後24%に内科治療が必要なPHが残存した。術後残存PH例と非手術例で全体の59%に内科治療が行われた。最も高頻度に処方された治療薬

はberaprostであったが、その約半数で追加治療が必要となった。重症例に対してはbosentanかepoprostenolが投与される傾向があった。epoprostenol使用例は特に重症で本薬剤の使用にも関わらず短期間に死亡するケースが多かった。今後より詳細な臨床情報の解析を行い、CTEPHに対する内科治療ガイドラインを確率する必要がある。

参考文献

- 1) 中西宣文、京谷晋吾、佐藤徹、ほか：慢性肺血栓塞栓症の肺血行動態と長期予後に関する検討。日胸疾 1997 ; 35 : 589-95
- 2) Galie N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc. 2006 ; 3 : 571-6
- 3) Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2007;131 :1917-28.
- 4) Rubin LJ, Hoepfer MM, Klepetko W, et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. Proc Am Thorac Soc. 2006 ; 3 :601-7

慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の性差と その臨床的特徴について

重田文子 1) 田邊信宏 1) 清水秀文 1) 外山真一 1) 丸岡美貴 1) 寺田二郎
1) 星野晋 1) 川田奈緒子 1) 安井山広 1) 坂尾誠一郎 1) 多田裕司 1) 笠原
靖紀 1) 瀧口裕一 1) 栗山喬之 1) 増田政久 2) 松原宙 2) 巽浩一郎 1)
1) 千葉大学医学部付属病院呼吸器内科 2) 国立病院機構千葉医療センター

はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症
(Chronic Thromboembolic
Pulmonary Hypertension: CTEPH)
患者の男女比率は欧米では 1:0.7 だが
日本では 1:2.1 であり、日本の CTEPH
は明らかに女性に多いといえる¹⁾²⁾。
また日本における HLA-B*5201 陽性
CTEPH 患者は女性に多く深部静脈血
栓症 (deep vein thrombosis: DVT)
が少ないことが報告されている³⁾。
我々は CTEPH の性差とその臨床的
特徴に着目し、日本と欧米での違いに
ついて考察した。日本型は
HLA-B*5201 陽性群、欧米型は
HLA-B*5201 陰性群という仮説にて
検討を行った。

対象と方法

CTEPH の性差とその臨床的特徴を
検討することを目的として、CTEPH
患者 150 人(男 47 人:女 103 人、うち
78 人が肺血栓内膜除去術施行)を対象
に(表 1)、臨床的背景、肺血行動態、
血栓部位、手術成績の結果を男女間で
比較した。また対象患者を
HLA-B*5201 陽性群・陰性群に分け、

結果を男女間で比較した。

結果

1) 臨床的特徴の性差

CTEPH の臨床的特徴には性差を認
めた(表 2)。男性に比べて女性は診断
時年齢がより高齢であり、DVT 併発
が少なく、急性肺血栓塞栓症の既往が
少ないという臨床的背景であった。ま
た女性はより心係数が高く右房圧が
低い、つまり右心機能が保たれている
という結果であったが、診断時 PaO₂
はより低値であった。

血栓部位に関しては、女性は
Central Disease Score がより低く手
術症例での Intra-operative
classification では Non-Type1 がより
多い結果となり、女性 CTEPH はより
末梢型であることがわかった(表 2)。

2) 手術予後と性差

手術による肺血行動態に対する改善
効果を比較すると、女性 CTEPH 手術
例はより術後の肺血管抵抗が高く、術
後肺血管抵抗改善率が悪いという結
果となり、女性は男性に比べて手術に
よる血行動態の改善効果が乏しかっ

表 1: Clinical characteristics of all patients with CTEPH

(n=150)

Age	years	52.8±12.4
Female versus Male	n	103 vs 47
Acute embolic episodes	%	45.3
Underlying disease		
Deep vein thrombosis	%	38.7
Pelvic surgery	%	13.3
Coagulopathy	%	31.3
(anti-cardiolipin antibody)	%	24.7
Malignancy	%	4.0
Heart disease	%	7.3
HLA-B*5201	%	31.3
Cardiorespiratory variables		
Mean Pra	mmHg	5.2±4.4
Mean Ppa	mmHg	44.2±11.1
Cardiac index	Lmin ⁻¹ m ⁻²	2.54±0.63
PVR	dynes.s.cm ⁻⁵	827±382
PaO ₂	Torr	58.6±9.8
WHO functional classification		
I : II : III : IV		2 : 37 : 97 : 14

Values are presented as mean±SD or n (%)

CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Pra: right atrium pressure; Ppa: pulmonary arterial pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; PaO₂: arterial oxygen tension

表 2: Gender difference of clinical characteristics in CTEPH patients

		Female n=103	Male n=47	p-value
Age	years	54.3±11.3	49.6±14.1	0.03
Acute embolic episodes	%	34.0	70.2	<0.001
Underlying disease				
Deep vein thrombosis	%	31.1	55.3	0.005
Pelvic surgery	%	19.4	0.0	0.012
Coagulopathy	%	27.1	40.4	0.105
(anti-cardiolipin antibody)	%	23.2	30.4	0.35
Malignancy	%	1.9	8.5	0.057
Heart disease	%	3.9	14.9	0.016
HLA-B*5201	%	41.6	27.0	0.124
Haemodynamics				
Pra	mmHg	4.3±3.5	7.1±5.5	0.0002
Mean Ppa	mmHg	44.8±11.1	43.0±11.3	0.36
Cardiac index	Lmin ⁻¹ m ⁻²	2.65±0.62	2.36±0.66	0.01
PVR	dynes.s.cm ⁻⁵	850±393	777±357	0.28
PaO ₂	Torr	56.4±9.8	61.7±9.8	0.005
Location of thrombi				
Central disease score		1.09±1.01	1.83±1.27	0.0002
Intra-operative classification				
Type 1:2:3:4		29:10:8:0	28:0:2:1	
Non-type 1	%	38.3	9.7	0.005
WHO functional classification				
I : II : III : IV		1:23:69:10	1:14:28:4	0.71

Values are presented as mean±SD or n (%); CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Pra: right atrium pressure; Ppa: pulmonary arterial pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; PaO₂: arterial oxygen tension

た。手術関連死においては男女間に有意な差は認められなかった(表3)。

3) 臨床的特徴と HLA-B*5201 に関連した性差

対象患者を HLA-B*5201 陽性群と陰性群に分類して、CTEPH の性差を検討した。陽性群・陰性群共に、女性 CTEPH はより急性肺血栓塞栓症の既往が少ないとの結果であった。また、HLA-B*5201 陽性群の女性 CTEPH は、より心係数が高く右房圧が低く、手術関連死が少なかった。一方、HLA-B*5201 陰性群の女性 CTEPH は、血栓部位がより末梢型であり、手術による改善が不良という結果であった。

Two-way factorial ANOVA と multiple regression analysis を使用した解析結果では、HLA-B*5201 陽性は DVT 陰性に有意な関係を示した ($P = 0.005$) が、それ以外のいかなる臨床的特徴とも有意な相関は示さなかった ($P > 0.10$)。女性であることは DVT 陰性と有意な関係を示さなかったが ($P=0.06$)、急性肺血栓塞栓症の既往がないこと ($P=0.0007$)、心機能が保たれていること (higher cardiac index $P=0.01$, lower mean Pra $P<0.0001$)、末梢型タイプであること (lower central disease score $P=0.03$, non-type 1 disease $P=0.01$) に有意な相関を示していた(表4、表5)。

4) HLA-B*5201 に関する女性 CTEPH 患者の臨床的特徴

女性 CTEPH における HLA-B*5201 陽性の意義をさら解釈するために、対象女性を HLA-B*5201 陽性群と陰性群に分けて再度検討した。女性 CTEPH においては、HLA-B*5201 陽性であると有意に DVT が少なく Non-Type1 が少なくなる臨床的特徴を示した(表6)。

考察

本研究は CTEPH の臨床的特徴に性差があること、またその性差は HLA-B*5201 陽性陰性間で違いがあることを示した初めての検討である。

日本の肺血栓塞栓症発症率(4106人/年)は米国(630,000人/年)に比べて著明に低い⁴⁾、日本の急性肺血栓塞栓症に対する CTEPH の割合は欧米に比べて高い¹⁾⁵⁾⁶⁾。CTEPH 患者の男女比率は欧米では 1:0.7 だが日本では 1:2.1 であり日本の CTEPH は明らかに女性に多いといえる¹⁾²⁾。以上のことから、日本の CTEPH は欧米と異なる特徴を有しているのではないかと予想される。

われわれは以前、日本における HLA-B*5201 陽性 CTEPH は女性に多く、また DVT 合併が少ないと報告した³⁾。また日本人の約 20% が保有している HLA-B*5201 は、欧米人では約 2% しか保有していない⁷⁾⁹⁾。以上より HLA-B*5201 陽性 CTEPH は日本に特徴的であると考え、対象患者を HLA-B*5201 陽性群と陰性群に分けて改めて男女における臨床的特徴を比較した。

表 3: Gender differences for surgical outcome by pulmonary endarterectomy

		Female n=47	Male n=31	p-value
Operative mortality	%	11	23	0.15
	dynes.s.cm ⁻⁵	406±282	257±119	0.02
Postoperative PVR	%	51.9±25.4	65.2±21.4	0.04
% decrease in PVR				

Values are presented as mean±SD or n (%); % decrease PVR: [preoperative PVR-postoperative PVR]×100 (%) / preoperative PVR

表 4: Characteristics of gender difference in HLA-B*5201-positive type

		Female n=37	Male n=10	p-value
Age	years	53.9±10.5	50.4±18.9	0.45
DVT	%	13.5	40.0	0.06
Embolic episode	%	27.0	80.0	0.002
Pra	mmHg	3.9±3.7	8.2±5.9	0.0006
Mean Ppa	mmHg	43.7±11.3	44.6±12.2	0.79
Cardiac index	L/min/m ²	2.77±0.61	2.23±0.38	0.001
PVR	dynes.s.cm ⁻⁵	837±460	857±396	0.86
PaO ₂	Torr	57.1±10.5	63.2±9.8	0.04
Central disease score		1.24±0.98	1.50±1.08	0.48
Intraoperative classification		13:1:1:0	4:0:0:1	
Type 1:2:3:4		13.3	20.0	0.72
Non-type 1	%	0.0	40.0	0.0098
Operative mortality	dynes.s.cm ⁻⁵	365±223	232±112	0.34
Postoperative PVR	%	53.7±25.5	65.6±23.2	0.46
% decrease in PVR				

Values are presented as mean±SD or n (%); CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Pra: right atrium pressure; Ppa: pulmonary arterial pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; PaO₂: arterial oxygen tension; % decrease PVR: [preoperative PVR-postoperative PVR]×100 (%) / preoperative PVR

CTEPH 患者における男女の臨床的特徴を調べると、女性はより高齢で DVT を併発しておらず、急性肺血栓塞栓症の既往が少なく、心機能が保たれており、術後改善に乏しいという結果となった。CTEPH 患者を HLA-B*5201 陽性群と陰性群に分け男女の臨床的特徴を検討すると、HLA-B*5201 陰性群では女性はより急性肺血栓塞栓症の既往が少なく、

血栓部位が末梢型であり術後の改善が乏しかった。HLA-B*5201 陽性群では、女性はより急性肺血栓塞栓症の既往が少なく、心機能が保たれ術後死亡が少なかった。

Jamieson らは、CTEPH 手術症例の血栓部位を検討しており、女性は Type3 (distal segmental arteries only type) が多いと報告している¹⁰⁾。

今回 HLA-B*5201 陽性群と陰性

表 5: Characteristics of gender difference in HLA-B*5201-negative type

		Female n=52	Male n=27	p-value
Age	years	54.2±11.6	53.1±11.4	0.71
DVT	%	42.3	55.6	0.26
Embolic episode	%	40.4	66.7	0.03
Pra	mmHg	4.6±3.3	6.3±5.1	0.07
Mean Ppa	mmHg	45.8±10.9	41.9±10.6	0.12
Cardiac index	L/min/m ²	2.59±0.56	2.46±0.73	0.38
PVR	dynes.s.cm ⁻⁵	862±316	717±319	0.06
PaO ₂	Torr	57.1±9.8	61.7±9.8	0.06
Central disease score		0.93±0.98	2.04±1.32	<0.0001
Intraoperative classification		13:8:4:0	18:0:0:0	
Type 1:2:3:4		48.0	0.0	0.0005
Non-type 1	%	4.0	5.6	0.81
Operative mortality	dynes.s.cm ⁻⁵	405±303	234±115	0.05
Postoperative PVR	%	55.6±21.3	69.9±18.3	0.04
% decrease in PVR				

Values are presented as mean±SD or n (%); CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Pra: right atrium pressure; Ppa: pulmonary arterial pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; PaO₂: arterial oxygen tension; % decrease PVR: [preoperative PVR-postoperative PVR]×100 (%) / preoperative PVR

表 6: Characteristics of female in HLA-B*5201-positive or negative type

		HLA-B*5201 Positive n=37	HLA-B*5201 Negative n=52	p-value
Age	years	53.9±10.5	54.2±11.6	0.90
DVT	%	13.5	42.3	0.0036
Embolic episode	%	27.0	40.4	0.19
Pra	mmHg	3.9±3.7	4.6±3.3	0.25
Mean Ppa	mmHg	43.7±11.3	45.8±10.9	0.08
Cardiac index	L/min/m ²	2.77±0.61	2.59±0.56	0.15
PVR	dynes.s.cm ⁻⁵	837±460	862±316	0.14
PaO ₂	Torr	57.1±10.5	57.1±9.8	0.35
Central disease score		1.24±0.98	0.93±0.98	0.11
Intraoperative classification		13:1:1:0	13:8:4:0	
Type 1:2:3:4	%	13.3	48.0	0.02
Non-type 1	%	0.0	4.0	0.43
Operative mortality	dynes.s.cm ⁻⁵	365±223	405±303	0.68
Postoperative PVR	%	53.7±25.5	55.6±21.3	0.81
% decrease in PVR				

Values are presented as mean±SD or n (%); CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Pra: right atrium pressure; Ppa: pulmonary arterial pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; PaO₂: arterial oxygen tension; % decrease PVR: [preoperative PVR-postoperative PVR]×100 (%) / preoperative PVR

群にわけると、陰性群でのみ女性がより末梢型タイプという結果を得られ、HLA-B*5201 陰性群を欧米型としたわれわれの予想と合致した。なぜ HLA-B*5201 陰性群のみ女性がより末梢型タイプであるのかは不明であるが、女性の方がより末梢の DVT を有している可能性や、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) に似たような in situ thrombosis による肺動脈病変 (arteriopathy) の存在などが考えられる。

女性ではより DVT 合併が少なかった。しかし HLA-B*5201 陽性群と陰性群で分けると、DVT の有無において男女間に有意な差は認められなかった。加えて multiple regression analysis の結果では、HLA-B*5201 陽性が DVT 陰性に強く相関しており、女性であることは DVT の有無に強い相関は示さなかった。女性に HLA-B*5201 陽性患者が多かったことが、全体における女性の DVT 陰性傾向を導いたのかもしれない。

日本人の約 20%が HLA-B*5201 陽性である。今回の対象 CTEPH における HLA-B*5201 陽性の割合は、男性 27.0%に対し女性 41.6%と対象女性患者の陽性割合は日本人の標準割合を大幅に超えていた。また対象女性患者の陽性割合は高安動脈炎の陽性割合 41~43%に匹敵していた¹¹⁾¹²⁾。今回の検討では CT angiography で高安動脈炎等の肺動脈炎を否定しているが、対象患者の中に二次性血栓を伴った孤

立性肺動脈炎を含んでいた可能性も考えられる。以前われわれは、DVT 陰性の HLA-B*5201 陽性女性 CTEPH は日本特有であると報告し、肺動脈炎の二次性血栓による CTEPH が含まれている可能性を考察した。

Univariable analysis では、女性は HLA-B*5201 の有無に関わらず、急性肺血栓塞栓症の既往が少ない結果となった。Multiple regression analysis の結果では、急性肺血栓塞栓症の既往は、HLA-B*5201 の存在よりも女性であることに強く関連していた。女性がより末梢型タイプであることや DVT 陰性が多いことが、急性肺血栓塞栓症の既往の少なさに関係しているのかもしれない。

女性ではより心機能が保たれていた。HLA-B*5201 陽性群と陰性群で分けると、陽性群の女性でのみより心機能が保たれていた。2-way factorial ANOVA では、心機能保持は HLA-B*5201 と有意な関係はなく、女性であることが強く関係していた。左心機能に関する論文では、女性の方が容量負荷に耐用していると報告されている¹³⁾¹⁵⁾。われわれの女性症例における心機能保持の結果は、これらの報告と合致していた。薬剤や既往歴の影響の可能性を考え、改めて臨床背景を比較したが、対象患者における利尿剤使用に男女差は認められず、心疾患を有する男性を除いての再検討でも、女性の方がより心係数が高く右房圧が低いという結果となった。しかし肺動脈楔入圧においては、男女間に差は

認められず、心機能の男女差においては更なる検討が必要と思われる。

手術成績に関して、HLA-B*5201 陰性群において女性ではより術後改善が乏しい結果となった。これはこの母集団における女性で、末梢型タイプが多いことが影響していたのかもしれない。逆に HLA-B*5201 陽性群において、女性でより手術関連死が少なかった。これはこの群における女性ではより心機能が保たれていることに起因するかもしれない。われわれは以前に、HLA-B*5201 陽性の女性は中枢型タイプであると報告した³⁾。今回の検討でも、HLA-B*5201 陽性の女性は陰性の女性に比べてより type1 が多く、この結果も HLA-B*5201 陽性群での低手術関連死に繋がっているのかもしれない。

今回の検討は千葉大学という一施設からの結果であり、男女間・HLA-B*5201 陽性陰性間の各グループの母集団数が少ない。CTPEH の臨床的特徴と性差を確かめるにはより大きな検討が必要であろう。

結語

CTPEH における臨床的特徴は女性と男性間に違いが認められた。また臨床的特徴の性差は HLA-B*5201 陽性例と陰性例において違いが見られた。

参考文献

1) Nakamura M, Okada O, Sakuma M, et al. Incidence and clinical characteristics of chronic

pulmonary thromboembolism in Japan compared to acute pulmonary embolism results of multicenter registry of the Japanese society of pulmonary embolism research. *Circ J* 2002; 66: 257-260.

- 2) Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-528.
- 3) Tanabe N, Kimura A, Amano S, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2005; 25: 131-138.
- 4) Sugimura K, Sakuma M, Shirato K. Potential risk factor and incidence of pulmonary thromboembolism in Japan-Results from an overview of mailed questionnaires and a matched case-control study. *Circ J* 2006; 70: 542-547
- 5) Moser KM, Auger WR, Fedullo PE. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-1743.
- 6) Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-1472.
- 7) Saito S, Ota S, Yamada E, et al.

- Allelic frequencies and haplotypic associations defined by allelic DNA typing at HLA class I and II loci in the Japanese population. *Tissue Antigens* 2000; 56: 522-529.
- 8) Nakajima F, Nakamura J, Yokota T. Analysis of HLA haplotypes in Japanese, using high resolution allele typing. *MHC* 2001; 8: 1-3.
- 9) Imanishi T, Akazawa T, Kimura A, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, eds. *HLA 1991*, vol 1. Oxford University Press, New York 1992: 1065-1220.
- 10) Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary Endarterectomy. *Current Problems in Surgery* 2000; 36: 165-252
- 11) DNA typing of HLA-B gene in Takayasu's Arteritis. *Tissue Antigens* 1993; 42:87-90
- 12) Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *International Journal of cardiology* 1996; 54 (suppl) :S61-69
- 13) Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE, et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 264-473.
- 14) Olsson MC, Palmer BM, Leinwand LA, et al. Gender and aging in a transgenic mouse model of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 2001; 280: 136-144.
- 15) Tamura T, Said S, Gerdes AM. Gender-related differences in myocyte remodeling in progression to heart failure. *Hypertension* 1999; 33: 676-680.

平成20年度研究成果の刊行に関する一覧表

平成20年度研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Handa T, Nagai S, Hirai T, Chin K, Kubo T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito Y, Takahashi K, Watanabe K, Izumi T, Mishima M.	Computed Tomography Analysis of Airway Dimensions and Lung Density in Patients with Sarcoidosis.	<i>Respiration.</i>	in press.		2008
Ohara T, Hirai T, Muro S, Haruna A, Terada K, Kinose D, Marumo S, Ogawa E, Hoshino Y, Niimi A, Chin K, Mishima M.	Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD.	<i>Chest.</i>	134(6)	1244-9	2008
Jinnai M, Niimi A, Takemura M, Matsumoto H, Konda Y, Mishima M.	Gastroesophageal reflux-associated chronic cough in an adolescent and the diagnostic implications: a case report.	<i>Cough.</i>	15	4-5	2008
Isozumi R, Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Maniwa K, Hayashi M, Kagioka H, Hirabayashi M, Onaru K, Tomioka H, Tomii K, Gohma I, Osawa M, Imai S, Takakura S, Inuma Y, Chin K, Ichiyama S, Mishima M Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group.	Molecular characteristics of serotype 3 Streptococcus pneumoniae isolates among community-acquired pneumonia patients in Japan.	<i>J Infect Chemother.</i>	4(3)	258-61.	2008
Yamaguchi M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito I, Chin K, Mishima M.	Sputum levels of transforming growth factor-beta1 in asthma: relation to clinical and computed tomography findings.	<i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i>	18(3)	202-6	2008
Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, Kinose D, Ogawa E, Hoshino Y, Niimi A, Terada T, Mishima M.	Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.	<i>Thorax.</i>	63(11)	951-5.	2008
Ohara T, Hirai T, Sato S, Terada K, Kinose D, Haruna A, Marumo S, Nishioka M, Ogawa E, Nakano Y, Hoshino Y, Ito Y, Matsumoto H, Niimi A, Mio T, Chin K, Muro S, Mishima M.	Longitudinal study of airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease using computed tomography.	<i>Respirology.</i>	13(3)	372-8.	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishida T, Maniwa K, Kagioka H, Hirabayashi M, Onaru K, Tomioka H, Hayashi M, Tomii K, Gohma I, Ito Y, Hirai T, Ito I, Mishima M.	Antimicrobial susceptibilities of <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolated from adult patients with community-acquired pneumonia in Japan.	<i>Respirology</i> .	13(2)	240-6.	2008
Sato A, Hoshino Y, Hara T, Muro S, Nakamura H, Mishima M, Yodoi J.	Thioredoxin-1 ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation and emphysema in mice.	<i>J Pharmacol Exp Ther</i> .	325(2)	380-8.	2008
Takahashi K, Chin K, Nakamura H, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Fukuhara S, Yodoi J, Mishima M.	Plasma thioredoxin, a novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after nasal continuous positive airway pressure.	<i>Antioxid Redox Signal</i> .	10(4)	715-26.	2008
Hoshino Y, Mishima M.	Redox-based therapeutics for lung diseases.	<i>Antioxid Redox Signal</i> .	10(4)	701-4.	2008
Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Chin K, Minakuchi M, Cheng L, Shirakawa T, Mishima M.	TGFB1 promoter polymorphism C-509T and pathophysiology of asthma.	<i>J Allergy Clin Immunol</i> .	121(3)	659-64.	2008
Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, Ito Y, Odajima N, Betsuyaku T, Nishimura M.	Relationship between improved airflow limitation and changes in airway caliber induced by inhaled anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease.	Thorax.	in press.		2008
Nishimura M.	Application of three-dimensional airway algorithms in a clinical study.	<i>Proc Am Thorac Soc</i> .	5(9)	910-4.	2008
Nagai K, Betsuyaku T, Konno S, Ito Y, Nasuhara Y, Hizawa N, Kondo T, Nishimura M.	Diversity of protein carbonylation in allergic airway inflammation.	<i>Free Radic Res</i> .	42(11)	921-9.	2008
Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Inoue H, Seyama K, Nishimura M.	Matrix metalloproteinases in blood from patients with LAM.	<i>Respir Med</i> .	103(1)	124-9.	2009
Ito Y, Betsuyaku T, Moriyama C, Nasuhara Y, Nishimura M.	Aging affects lipopolysaccharide-induced upregulation of heme oxygenase-1 in the lungs and alveolar macrophages.	<i>Biogerontology</i> .	in press.		2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki M, Betsuyaku T, Ito Y, Nagai K, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Nishimura M.	Down-regulated NF-E2-related factor 2 in pulmonary macrophages of aged smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Am J Respir Cell Mol Biol.	39(6)	673-82.	2008
Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Hasegawa M, Nagai K, Ito Y, Betsuyaku T, Konno S, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Group.	Functional single nucleotide polymorphisms of the CCL5 gene and nonemphysematous phenotype in COPD patients.	Eur Respir J.	32(2)	372-8.	2008
Suzuki M, Betsuyaku T, Nagai K, Fuke S, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Nishimura M.	Decreased airway expression of vascular endothelial growth factor in cigarette smoke-induced emphysema in mice and COPD patients.	Inhal Toxicol.	20(3)	349-59.	2008
Hosokawa T, Betsuyaku T, Odajima N, Suzuki M, Mochitate K, Nasuhara Y, Nishimura M.	Role of basement membrane in EMMPRIN/CD147 induction in rat tracheal epithelial Cells.	Biochem Biophys Res Commun.	368(2)	426-32.	2008
Betsuyaku T, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Mitsuhashi H, Adair-Kirk TL, Senior RM, Nishimura M.	Bronchiolar chemokine expression is different after single versus repeated cigarette smoke exposure.	Respir Res.	9	7	2008
Nagai K, Betsuyaku T, Suzuki M, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Nishimura M.	Dual oxidase 1 and 2 expression in airway epithelium of smokers and patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease.	Antioxid Redox Signal.	10(4)	705-14.	2008
Kono M, Tatsumi K, Imai AM, Saito K, Kuriyama T, Shirasawa H.	Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine involvement of p38 MAPK and ERK.	Antiviral Research	77	150-152	2008
Miyazawa H, Takiguchi Y, Hiroshima K, Kurosu K, Tada Y, Kasahara Y, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K, Kuriyama T.	Pulmonary and systemic toxicity of bleomycin on severe combined immune deficiency mice.	Exp Lung Res	34	1-17	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, Sakao S, Uruma T, Shimizu H, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Nakajima N, Kuriyama T.	Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Circ J	72	958-965	2008
Tsuiki S, Isono S, Ishikawa T, Yamashiro Y, Tatsumi K, Nishino T.	Anatomical balance of the upper airway and obstructive sleep apnea.	Anesthesiology	108	1009-1015	2008
Tada Y, Laudi S, Harral J, Carr M, Ivester C, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Nichols WC, West J.	Murine pulmonary response to chronic hypoxia is strain specific.	Exp Lung Res	34	313-323	2008
Kurosu K, Takiguchi Y, Okada O, Yumoto N, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K, Weiden M, Rom WN, Kuriyama T.	Identification of annexin 1 as a novel autoantigen in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.	J Immunology	181	756-767	2008
Iesato K, Tatsumi K, Saito K, Ogasawara T, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T, Shirasawa H.	Tiotropium bromide attenuates respiratory syncytial virus replication in epithelial cells.	Respiration	76	434-441	2008
Shimizu H, Tanabe N, Terada J, Masuda M, Sakao S, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T.	Dilatation of bronchial arteries correlates with extent of central disease in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Circ J	72	1136-1141	2008
Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, Hoshino S, Maruoka M, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Masuda M, Kuriyama T.	Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan.	Circ J.	72	2069-74	2008
巽浩一郎.	COPD の増悪に対する管理。増悪頻度を減少させるために。	日本胸部臨牀	67	50-62	2008
巽浩一郎.	Editorial 急増する COPD その病態理解。	内科	101	198-201	2008
巽浩一郎.	漢方薬による COPD の治療。	内科	101	285-289	2008
巽浩一郎.	喀痰調節薬による COPD の治療。	内科	101	290-295	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
巽浩一郎.	COPD の“息切れ”と動的肺過膨張.	カレントセラピー	26	240-243	2008
巽浩一郎.	肺動静脈瘻.	呼吸	27	169-172	2008
巽浩一郎.	COPD 薬物療法のポイント. テオフィリンの使い方.	診断と治療	96	1111-1116	2008.
Sugimoto R, Nakao A, Yamane M, Toyooka S, Okazaki M, Aoe M, Seyama K, Date H, Oota T, Sano Y.	Sirolimus amelioration of clinical symptoms of recurrent lymphangioliomyomatosis after living-donor lobar lung transplantation.	J Heart Lung Transplant.	27(8)	921-4.	2008
Makino Y, Shimanuki Y, Fujiwara N, Morio Y, Sato K, Yoshimoto J, Gunji Y, Suzuki T, Sasaki S, Iwase A, Kawasaki S, Takahashi K, Seyama K.	Peritoneovenous shunting for intractable chylous ascites complicated with lymphangioliomyomatosis.	Intern Med.	47(4)	281-5.	2008
Mori H, Nose T, Ishitani K, Kasagi S, Souma S, Akiyoshi T, Kodama Y, Mori T, Kondo M, Sasaki S, Iwase A, Takahashi K, Fukuchi Y, Seyama K.	Phosphodiesterase 4 inhibitor GPD-1116 markedly attenuates the development of cigarette smoke-induced emphysema in senescence-accelerated mice P1 strain.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	294(2)	L196-204.	2008
飛野和則	嚢胞性肺疾患	呼吸器症候群 (第2版)	I	783-791	2008
赤柴恒人	CPAP 治療における治療圧の決定方法	Clinical Engineering	19(11)	1153-1157	2008
赤柴恒人	ポリソムノグラフィー — 簡易検査と精密検査 呼吸器疾患診療マニュアル	日本医師会雑誌	137	S135-S137	2008
赤柴恒人	睡眠と呼吸のかかわり	呼吸	27(8)	753-754	2008
赤柴恒人	睡眠時無呼吸症候群(SAS)の検査と診断のポイント—外来における診断の実際	Medical Practice	25(7)	1151-1154	2008
Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, Nakajima T, Takahashi S, Tsujimura S, Tateno H, Ishizaka A.	Common functional polymorphisms in cathepsin S promoter in Japanese subjects; possible contribution to pulmonary emphysema	Respirology	13	498-504	2008
Takahashi S, Nakamura H, Seki M, Shiraishi Y, Yamamoto M, Furuuchi M, Nakajima T, Tsujimura S, Shirahata T, Nakamura M, Minematsu N, Yamasaki M, Tateno H, Ishizaka A.	Reversal of elastase-induced pulmonary emphysema and promotion of alveolar epithelial cell proliferation by simvastatin in mice	American Journal of Physiology Lung Cell and Molecular Physiology	294	L882-890	2008