

# 日本人肺動脈性肺高血圧症患者の BMPR2 遺伝子解析研究

浅野浩一郎<sup>1</sup>, 加畑 宏樹<sup>1</sup>, 片岡 雅晴<sup>2</sup>, 佐藤 徹<sup>2</sup>

慶應義塾大学呼吸器内科<sup>1</sup>, 杏林大学医学部循環器内科<sup>2</sup>

## はじめに

TGF- $\beta$  スーパーファミリーの BMPR2 が特発性・家族性肺動脈性肺高血圧症の原因遺伝子として同定され, 2008年のダナポイント分類においても遺伝子変異の有無を重視している。しかし, BMPR2 遺伝子変異には point mutation 以外に direct sequence 法で検出できない gene re-arrangement も存在するため, 変異陽性率は検査方法により報告毎に大きな差がある。日本人を含むアジア人患者でも BMPR2 遺伝子変異が報告されているが, いずれも direct sequence 法でのみ検討したものである<sup>1,2)</sup>。

## 対象と方法

慶應義塾大学病院通院中の日本人肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者を対象とした。膠原病, Eisenmenger 症候群など, 原因が明らかな症例は除外した。慶應義塾大学医学部倫理委員会で承認された研究計画に基づき, 全ての被験者に文書で説明を行った上で書面にて研究協力の意思を確認した。

BMPR2 遺伝子変異陽性率を調べるため, PCR-direct sequence 法により point mutation を検討した。BMPR2 遺伝子の第 1~11, 13 エクソンについて, アミノ酸標識領域をはさむ PCR プライマーを作成し, 130~360 bp の増幅産物が生成されるよう設計した。第12エクソンについては重複する 500 bp 前後の 3 つの増幅産物が生成されるよう, PCR プライマーを設計した。増幅産物は direct sequence 法により塩基配列を決定した。

Gene re-arrangement を検出するためには, 定量 PCR 法と Multiplex ligation-dependent probe ampli-

cation (MLPA) 法の 2 つの方法により解析を行った。定量 PCR 法では BMPR2 遺伝子の第 1~13 エクソンを CYBR-Green 存在下で増幅し, リアルタイム PCR 装置 (Applied Biosystems) で検出した。既知のコピー数を持つと思われる健常者の DNA を 1~4 倍に希釈して検量線を作成し, さらにコントロール遺伝子 SUMO-1 についても同様の検討を行い DNA サンプル量の補正を行い, BMPR2 遺伝子各エクソンの各サンプルのコピー数を求めた。

MLPA 法は BMPR2 遺伝子の第 1~13 エクソンに対してそれぞれ末端に共通配列を含む長さの異なる 2 つのプライマー (MRC-Holland 社) を結合させたのちにライゲーション反応により 1 本鎖 DNA とし, 共通配列部分を PCR プライマーとして増幅反応を行った。増幅産物はキャピラリーシークエンサーで泳動し, それぞれのエクソン由来のピーク高を比較した。

## 結 果

家族性 PAH は 7 家系, 特発性 PAH は 41 名について検討を行った。家族性 PAH は姉妹発症例, 母親・子供発症例が各 2 家系, 叔母・甥発症例が 1 家系, 詳細不明が 2 家系であった。一方, 特発性 PAH 41 例の内, 男性が 13 例, 診断時の平均年齢が 30 歳であった。

Point mutation は 15 例 (家族性 3 例 (43%), 孤発例 12 例 (29%)) で認められた。うち 5 例がアミノ酸置換をきたす misense mutation, 4 例が停止コドンが生じる nonsense mutation, 6 例が 1~4 塩基の欠失・挿入による frameshift mutation であり, エクソン 12 が最も多く 6 例で, 次いでエクソン 3 とエクソン 9 が 3 例ずつ, エクソン 8 が 2

例, エクソン 4 が 1 例であった。

Gene re-arrangement は定量 PCR 法では 5 例, 8.6% (家族性 1 例, 特発性 4 例) で同定されたが, MLPA 法ではそのうち 2 例のみが確認できた。

## 考 案

PAH 患者における BMPR2 遺伝子変異の頻度は 30 例以上のまとまった検討では家族性 PAH で 36~82%, 特発性 PAH で 16~40% とされている<sup>1-6)</sup>。今回のわれわれの検討でも, 家族性 PAH で 43%, 特発性 PAH で 29% と, 過去の報告とだいたい一致する結果であった。

実際に認められた変異のうち, 2 例でエクソン 12 の C2617T という nonsense mutation が認められた。この 2 例間には血縁関係はなく, また過去の Deng らの報告でも C2617T 変異を呈した症例が報告されている。このエクソン 12 の C2617T 変異以外にエクソン 3, 9 で認められた nonsense mutation もいずれも過去に報告例があった<sup>6,7)</sup>。一方, missense mutation, frameshift mutation には報告例と一致するものはなかった。

一方, 最初に述べたように BMPR2 遺伝子の gene re-arrangement についての報告は少なく, 欧州からの家族性 PAH で 12%, 特発性 PAH で 5% との報告と, 米国からの家族性 PAH で 33%, 特発性 PAH で 0% との報告があるのみである<sup>1,4)</sup>。今回の日本人 PAH 患者で定量 PCR 法での検討では家族性 PAH で 1 例 (14%), 特発性 PAH で 4 例 (10%) に gene re-arrangement の存在が疑われ, 欧米での結果とほぼ一致する。ただし, MLPA 法との整合性が悪いため, 今後追加検討が必要である。

## 結 論

日本人特発性・家族性 PAH 患者においても, BMPR2 遺伝子の gene re-arrangement をきたしている症例が存在する。

## 謝 辞

研究にご協力いただいた PAH 患者の皆さまに深謝いたします。

## 参考文献

1. Aldred MA, Vijayakrishnan J, James V, Soubrier F, Gomez-Sanchez MA, Martensson G, Galie N, Manes A, Corris P, Simonneau G, Humbert M, Morrell NW and Trembath RC: BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat*, 27(2): 212-213, 2006
2. Wang H, Cui QQ, Sun K, Song L, Zou YB, Wang XJ, Jia L, Liu X, Gao S, Zhang CN, and Hui RT: Identities and frequencies of BMPR2 mutations in Chinese patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Genet*, 77(2): 189-192, 2010
3. Austin ED, Phillips JA, Cogan JD, Hamid R, Yu C, Stanton KC, Phillips CA, Wheeler LA, Robbins IM, Newman JH and Loyd JE: Truncating and missense BMPR2 mutations differentially affect the severity of heritable pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*, 10: 87, 2009
4. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, Prince MA, Robbins IM, Hedges LK, Stanton KC, Wheeler LA, Phillips JA 3rd, Loyd JE and Nichols WC: High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 174(5): 590-598, 2006
5. Girerd B, Montani D, Eyries M, Yaici A, Sztrymf B, Coulet F, Sitbon O, Simonneau G, Soubrier F and Humbert M: Absence of influence of gender and BMPR2 mutation type on clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*, 11: 73, 2010
6. Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Takashima A, Tomoike H and Morisaki T: BMPR2 mutations found in Japanese patients with familial and sporadic primary pulmonary hypertension. *Hum Mutat*, 23(6): 632, 2004
7. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE and Knowles JA: Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*, 67(3): 737-744, 2000

# Rho キナーゼ阻害薬による優性阻害型骨形成因子Ⅱ型受容体 (BMPRII) 発現マウスに生じる肺高血圧の治療

安田 直史<sup>1</sup>, 多田 裕司<sup>1</sup>, 田邊 信宏<sup>1</sup>, James West<sup>2</sup>, 巽 浩一郎<sup>1</sup>

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学<sup>1</sup>, Vanderbilt 大学アレルギー呼吸器救急医学研究部門<sup>2</sup>

## はじめに

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は肺動脈圧の上昇と肺血管抵抗の増大から致命的な右心不全を引き起こす予後不良の疾患である。約 6% の症例において家族内発症が認められるが、2000年に骨形成因子Ⅱ型受容体 (BMPRII) 遺伝子が原因遺伝子と同定された<sup>1,2)</sup>。また遺伝子変異を認めない PAH 症例、慢性低酸素曝露やモノクロタリン誘発性の肺高血圧モデルにおいても BMP シグナルの異常が報告されている。我々はマウスに優性阻害型 BMPRII を発現させることにより、肺動脈圧上昇、肺血管リモデリングが引き起こされることを報告した<sup>3,4)</sup>。

Rho キナーゼは平滑筋収縮に深く関わるほか、細胞分化、増殖、遊走など様々な生理機能において重要な細胞内分子である。これまでにいくつかの肺高血圧モデルにおいて Rho キナーゼ阻害薬の効果が示されている<sup>5)</sup>。今回我々は Rho キナーゼ阻害薬が優性阻害型 BMPRII 発現による肺高血圧モデルマウスにおいても有効であるかを検討した。

## 対象と方法

テトラサイクリン遺伝子発現調節システムを用いて出生後に平滑筋特異的に変異型 BMPRII を発現するトランスジェニックマウスを作製した。変異は細胞質側末端領域のナンセンス変異 (R899X) に設定した。対照群は野生型マウスとし、トランスジェニック群 (TG 群) および Rho キナーゼ阻害薬ファスジル投与群 (ファスジル群) の 3 群で比較検討した。

肺高血圧評価のためトランスデューサー付カテーテルを用いて右心室圧測定を行った。右心室壁の重量を左心室壁と中隔を合わせた重量と比較 (RV/LV+S) し右心肥大の評価を行った。また病理組織では免疫組織染色にて肺動脈筋性化の評価を行い、蛍光ビーズを用いて肺血液灌流の状態を調べた。肺での Rho キナーゼ活性を調べるため、その標的分子である MYPT1 のリン酸化をウエスタンブロット法にて確認した。また同法にて TGF- $\beta$ /BMP シグナルの下流にある転写因子 Smad のリン酸化を調べた。

## 結 果

### (1) 右心室圧と右心肥大

右心室圧は、対照群では  $26.5 \pm 0.8$  mmHg, TG 群では  $43.3 \pm 1.0$  mmHg, ファスジル群では  $37.3 \pm 0.9$  mmHg であった。また右心肥大の指標である RV/LV+S は、対照群では  $0.22 \pm 0.01$ , TG 群では  $0.34 \pm 0.01$ , ファスジル群では  $0.28 \pm 0.01$  であった。ファスジル投与により有意な右心室圧の低下と、右心肥大の改善を認めた。

### (2) 細小肺動脈筋性化

20~100  $\mu$ m の肺動脈を同定し、血管全周のうち血管平滑筋細胞の占める割合から 25% 以下を「nonmuscular (NM)」, 25~75% を「partially muscular (PM)」, 75% 以上を「fully muscular (FM)」の 3 段階に分類し、細小肺動脈の筋性化の程度を評価した。PM と FM の比率を調べると、対照群では 7.8 および 0.5%, TG 群では 26.5 および 4.3%, ファスジル群では 19.5 および 1.8% であった。ファスジル投与により有意に肺動脈筋性化が抑制された。

### (3) 肺血液灌流の評価

直径 0.2  $\mu\text{m}$  の蛍光ビーズを右心室より注入し、肺血管に灌流させた。対照群では蛍光ビーズはほぼ全肺に分布していたが、TG 群の分布範囲は顕著に縮小していた。ファスジル群では蛍光ビーズの分布に改善が見られた。

### (4) Rho キナーゼ活性

Rho キナーゼによりリン酸化される MYPT1 をウエスタンブロット法により検出し、Rho キナーゼ活性を調べた。対照群と比較し、TG 群では MYPT1 のリン酸化レベルの増加を認めた。ファスジル投与によりその活性は抑制された。

### (5) Smad シグナル

TGF- $\beta$  の下流シグナルである Smad2 のリン酸化レベルと BMP の下流シグナルである Smad1 のリン酸化レベルをウエスタンブロット法にて調べた。Smad1, Smad2 とも 3 群間で有意な変化を認めなかった。

## 考案

本研究にて、細胞質側末端領域に変異を有する変異 BMPRII の発現により右心室圧の上昇、右心肥大、肺動脈筋性化、肺血液灌流障害が引き起こされることを示した。また Rho キナーゼ阻害薬ファスジルがこれらを有意に改善させることを示した。IPAH の原因遺伝子として同定されて以来、肺高血圧症の進展における、BMP シグナルの異常を示すデータが蓄積されつつあり、慢性低酸素曝露やモノクローリン誘発性の肺高血圧ラットにおいてもその異常が報告されている<sup>6)</sup>。またこれらの実験動物モデルに対する Rho キナーゼ阻害薬の有効性も示されている。しかし、BMPRII 遺伝子変異により引き起こされた肺高血圧に対する Rho キナーゼ阻害薬の検討は本研究が初めてであり、今回の結果は遺伝子変異モデルにおいても Rho キナーゼ阻害薬が有効である事を確認したものである。同時に BMPRII 遺伝子変異により引き起こされる肺高血圧においても Rho/Rho キナーゼシグナルが重要な役割を担っている可能

示唆された。

BMP シグナルの異常により Rho キナーゼが活性化される機序は明らかとされていないが、TGF- $\beta$  シグナルは Smad 依存性経路、Smad 非依存性経路の双方を介して Rho/Rho キナーゼシグナルを活性化させると考えられている<sup>7)</sup>。Smad 依存性経路では、TGF- $\beta$  と BMP のシグナルは拮抗すると想定されているので、BMP シグナル異常は、Smad 依存性 TGF- $\beta$  シグナルの異常を導くと考えられる事ができる。しかしながら本研究で用いた BMPRII 細胞質側末端領域の遺伝子変異は *in vitro* で Smad を介したシグナルに変化をきたさないと報告されており<sup>8,9)</sup>、本研究でも肺での Smad1, Smad2 のリン酸化に変化を認めなかった。これらの結果から BMPRII 変異による BMP シグナルの異常は、Smad 非依存性経路においても TGF- $\beta$  シグナルに影響を与え、Rho/Rho キナーゼ活性の増加を導いた可能性が考えられた。

## 結論

BMPRII 細胞質側末端領域の変異による肺高血圧実験モデルにおいて、Smad 非依存経路による Rho/Rho キナーゼシグナルの活性化が認められた。また Rho キナーゼ阻害薬は BMPRII 変異による肺高血圧に対しても有効であると考えられた。

## 参考文献

1. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al: Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*, 67: 737-744, 2000
2. International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, et al: Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- $\beta$  receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet*, 26: 81-84, 2000
3. West J, Fagan K, Steudel W, et al: Pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative BMPRII gene in smooth muscle. *Circ Res*, 94: 1109-1114, 2004
4. West J, Harral J, Lane K, et al: Mice expressing BMPR2R899X transgene in smooth muscle develop

- pulmonary vascular lesions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 295 : L744-755, 2008
5. Oka M, Fagan KA, Jones PL, et al : Therapeutic potential of RhoA/Rho kinase inhibitors in pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol*, 155 : 444-454, 2008
  6. Long L, Crosby A, Yang X, et al : Altered bone morphogenetic protein and transforming growth factor-beta signaling in rat models of pulmonary hypertension : potential for activin receptor-like kinase-5 inhibition in prevention and progression of disease. *Circulation*, 119 : 566-576, 2009
  7. Kardassis D, Murphy C, Fotsis T, et al : Control of transforming growth factor beta signal transduction by small GTPases. *FEBS J*, 276 : 2947-2965, 2009
  8. Nishihara A, Watabe T, Imamura T, et al : Functional heterogeneity of bone morphogenetic protein receptor-II mutants found in patients with primary pulmonary hypertension. *Mol Biol Cell*, 13 : 3055-3063, 2002
  9. Rudarakanchana N, Flanagan JA, Chen H, et al : Functional analysis of bone morphogenetic protein type II receptor mutations underlying primary pulmonary hypertension. *Hum Mol Genet*, 11 : 1517-1525, 2002

# 肺高血圧症における、320列 CT の有用性の評価 —右室左室容積比と血行動態との相関についての検討—

杉浦 寿彦, 田邊 信宏, 川田奈緒子, 松浦由紀子, 重城 喬行  
西村倫太郎, 関根亜由美, 坂尾誠一郎, 笠原 靖紀, 巽 浩一郎

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

## はじめに

従前、肺高血圧症診療における胸部 CT の役割は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺動脈内の血栓の指摘や肺気腫、肺線維症の指摘などと言った、肺高血圧症の原因疾患を探ることを主目的として用いられてきた<sup>1-3)</sup>。CT は MRI<sup>4)</sup> や心エコー<sup>5)</sup> のように血流情報をえることはできず、また動的な評価も困難であったために、CT での循環血行動態の評価は難しいと思われていたからである。しかし、近年の CT の多列化=高速化によって、CT でも心臓などの臓器の動的評価が可能になってきた<sup>6)</sup>。

当院では2009年1月より320列 CT が導入された。この CT は 16 cm の幅のもの、つまり脳や心臓といった程度の大きさのものを、1回転 0.35 s で撮影できるという特徴を持つ<sup>7)</sup>。肺高血圧症におけるこの CT の有用性を評価するため、CT 検査で得られるパラメータと右心カテーテル検査 (RHC) によって得られた血行動態との比較を行い、CT によって肺高血圧症の血行動態が評価できるか検討した。

## 対象と方法

対象は当院で RHC を施行された肺高血圧症患者 42 名 (CTEPH : 26 例, PAH : 16 例, 男 : 女 = 12 : 30, 平均年齢  $57 \pm 21$  [SD] 歳)。RHC 施行前後 2 週間以内に、同一条件にて心電図同期下造影 320 列 CT を施行した。画像を心電図上 R-R 間隔の 5 % 毎に計 20 フェーズに再構成し、各フェーズ毎に右心室および左心室内腔を手動的にトレース

することで容積を測定した (Virtual Place; Aze Co)。最大容積を示したフェーズを拡張期容積、最小容積を示した場所を収縮期とし、拡張期および収縮期での右室左室容積比 (RVEDV/LVEDV および RVESV/LVESV) と RHC 結果と比較をした。なおこの検査にて、肺動脈内の血栓の評価、冠動脈の形態の評価および下肢深部静脈血栓の有無の評価も行っている。

## 結果

RVESV, RVEDV, LVESV および LVEDV はそれぞれ平均  $96 \pm 49$ ,  $164 \pm 51$ ,  $30 \pm 10$ ,  $97 \pm 26$  ml であった。また RHC にて平均肺動脈圧 (mPAP), 肺血管抵抗 (PVR) はそれぞれ  $42 \pm 11$  mmHg,  $673 \pm 334$  dyne  $\cdot$  sec  $\cdot$  cm<sup>-5</sup> であった。RVEDV/LVEDV と mPAP および PVR の単回帰分析を行ったところ相関係数はそれぞれ 0.50 ( $P < 0.001$ ), 0.69 ( $P < 0.001$ ) であった。また同様に RVESV/LVESV との単回帰分析を行ったところ相関係数はそれぞれ 0.61 ( $P < 0.001$ ), 0.68 ( $P < 0.001$ ) であった。

## 考案

肺高血圧症における心電図同期下 320 列 CT の利点としては、一つには 1 心拍あたり 20 フェーズの画像再構成により、従前の肺動脈内血栓などの評価および下肢深部静脈の評価に加え、冠動脈、左右心室および肺動脈の動的な形態評価が可能であることが挙げられる。また 10 秒以内の息どめが 1 回から数回程度ですみ、検査時間も入室から退室まで 10~15 分程度と、全身状態が悪い場合の多

い肺高血圧症患者に対して侵襲が少ない点があげられる。他の検査と比較すると、心エコー検査との比較では、死角なく検査ができる点が優位であり、MRI では、短くても1回15～20秒程度の息どめが、数回から10回程度必要で、検査時間も30分～1時間程度かかることから、検査時間の短い点で、MRI と比較してCT は優位といえる<sup>8)</sup>。しかしながら、MRI や心エコーのように、血流情報を得ることができない点<sup>5)</sup>、放射線被ばくの問題、造影剤アレルギーの患者には施行できないといった点が欠点として挙げられる。

右室は左室と形態的に大きく異なり、左室の前面に覆い被さるよう存在し、心室中隔を左室と共有する一方で自由壁は非常に薄い。さらに比較的長い円柱状の流出路を持つなど形態が左室に比べて複雑である<sup>9)</sup>。また左室に比べコンプライアンスが高いため、肺血管抵抗の上昇による圧負荷の増大により容易に内腔の拡大を呈し、さらに圧負荷が進展すると、心室中隔が左室側に圧排され、そのため左室容積が減少する<sup>10)</sup>。このように、肺高血圧症において右室が左室に比して拡大することはよく知られていた<sup>11)</sup>。また最近、MRI においては、収縮期および拡張期の右室左室面積比がPVR と良い相関を示すという報告が見られた<sup>12)</sup>。我々は今回、血行動態との相関をみるため、CT 検査から得られるパラメータとして右室左室容積比を選択したが、このパラメータはPVR と良い相関を示した。

肺高血圧症において右心カテーテル検査による血行動態の評価が、診断や重症度判定の「ゴールドスタンダード」ではあるが、観血的で、侵襲が大きいなどの欠点がある<sup>13)</sup>。一方、心電図同期下造影320列CT で、血行動態が推定できれば、より侵襲が少なく患者の診断や重症度の評価が可能であり、さらに従前のCT の特長であった、肺動脈や下肢深部静脈の形態の評価も同時にできるため、肺高血圧症において本法は極めて有用である。今後、血行動態をよりよく推定するパラメータを検討していきたいと考えている。

## 結 論

心電図同期下造影320列CT によって求められた収縮期右左容積比とRHC でのPVR が強く相関し、本法が肺高血圧症において血行動態を評価するのに有用である可能性が示唆された。

## 参考文献

1. Stein PD, et al: Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *NEJM*, 354: 2317-2327, 2006
2. Dartevelle P, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ*, 23: 673-648, 2004
3. Reichelt A, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT vs digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*, 71: 49-54T, 2009. *Eur Respir J*, 25: 131-138, 2005
4. Marcus JT, et al: Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*, 51: 750-757, 2008
5. Fisher MR, et al: Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *AJRCCM*, 179: 615-621, 2009
6. Funabashi, et al: New acquisition method to exclusively enhance the left side of the heart by a small amount of contrast material achieved by multislice computed tomography. *Int J Cardiol*, 114: 265-269, 2007
7. 杉浦寿彦, 他: 320列CT を用いた右心系の評価. *医学の歩み*, 229: 139-143, 2009
8. Sanz J, et al: Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology*, 243: 70-79, 2007
9. Rich S, et al: Pulmonary hypertension. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine 7th ed. Elsevier Saunders, Pennsylvania, pp 1807-1842, 2005
10. Abel FL, et al: Effects of alterations in pulmonary vascular resistance on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 54: 886-894, 1967. King ME, et al: Interventricular septal configuration as a predictor of right ventricular systolic hypertension in children: a cross-sectional echocardiographic study. *Circulation*, 68: 68-75, 1983

11. He H, et al: Computed tomography evaluation of right heart dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr*, 30: 262-266, 2006
12. Alunni JP, et al: Cardiac MRI in pulmonary artery hypertension: correlations between morphological and functional parameters and invasive measurements. *Eur Radiol*, 50: 1149-1159, 2010
13. Hoeper MM, et al: Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*, 48: 2546-2552, 2006

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の肺動脈造影における 胸膜下領域血流の意義に関する研究

田邊 信宏<sup>1</sup>, 杉浦 寿彦<sup>1</sup>, 重田 文子<sup>1</sup>, 重城 喬行<sup>1</sup>, 関根亜由美<sup>1</sup>  
西村倫太郎<sup>1</sup>, 坂尾誠一郎<sup>1</sup>, 笠原 靖紀<sup>1</sup>, 加藤 英幸<sup>2</sup>, 矢野 利章<sup>1</sup>  
北園 聡<sup>1</sup>, 北園美弥子<sup>1</sup>, 滝口 裕一<sup>1</sup>, 増田 政久<sup>3</sup>, 巽 浩一郎<sup>1</sup>

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学<sup>1</sup>, 同医学部附属病院放射線部<sup>2</sup>  
千葉医療センター心臓血管外科<sup>3</sup>

## はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の手術成績および内科治療例の予後は、肺動脈末梢血管病変の程度と関連することが推察されているが、その評価は難しい<sup>1,2)</sup>。今回われわれは、肺動脈造影における胸膜下領域の血流に着目し、その程度と重症度、手術成績、予後との関連について検討した。

## 対象と方法

対象は、2000年7月～2009年12月に当院で右心カテーテルおよび肺動脈造影でCTEPHと診断した連続104例（男34例，女70例，年齢 $55 \pm 13$ 歳）で、うち45例は手術である。方法としては、左右肺動脈造影の胸膜下領域毛細血管相の血流について、良好群（少なくとも1区域以上の胸膜下領域が造影される）、不良またはなし群（わずかに造影される、またはすべての領域で造影されない）に分けて、肺血行動態、手術関連死、予後との関連について検討した。

## 結果

胸膜下領域血流不良または無し群は、良好群に比して、平均肺動脈圧や肺血管抵抗、右房圧が高く、WHO機能分類が不良であった。また、中樞血栓が少なく手術例も少なかった。手術例においては、手術関連死亡率が高く（62.5% vs 2.7%）、

生存例においても術後の肺血管抵抗が高値であった。手術関連死の要因について検討したところ、単変量解析の結果では、6分間歩行距離が低値であること、胸膜下領域血流不良が有意な危険因子で、多変量解析では、胸膜下領域血流不良が唯一有意な危険因子であった。さらに、術後の肺血管抵抗は、術前肺血管抵抗高値、6分間歩行距離低値、胸膜下血流領域血流不良と関連し、多変量解析では、胸膜下領域血流不良のみが有意な関連因子であった。さらに、内科治療例においても、胸膜下領域血流不良または無し群は、良好群に比して、その予後が有意に不良であった（5年生存率74.6% vs 92.2%,  $p=0.02$ ）。内科治療例の予後因子に関しては、多変量解析の結果、 $PaO_2$  低値、6分間歩行距離低値とともに、胸膜下領域血流不良が独立した予後不良因子であった。

## 考案

今回の検討で、CTEPHにおいて、胸膜下領域血流不良は、手術関連死の危険因子で、術後の肺血管抵抗高値に関連すること、内科治療例においても、予後不良因子であること、さらに多変量解析においても、手術例および内科治療例における独立した予後不良因子であることが明らかになった。

Galieらは、CTEPHにおけるsmall vessel diseaseのメカニズムとして、(1) 亜区域以下の細い弾性動脈の血栓、(2) 非閉塞血管における筋性

動脈における肺動脈病変，(3) 血栓によって，完全あるいは不完全に閉塞した部位より末梢の血管炎の変化をあげているが<sup>1)</sup>，中枢血栓の閉塞に比して，これらの要因が大きい例では，手術成績が不良であることが考えられる。しかしながら，small vessel disease の評価は，難しく，一般には，中枢血栓の閉塞に比して，肺血管抵抗が高いことが関連するとされる<sup>1,2)</sup>。今回，われわれが着目した胸膜下領域血流不良は，末梢血栓であることや，肺血管抵抗高値と相関がみられたが，より手術成績に関連する新しい術前評価法に成り得ることが考えられた。

加えて，胸膜下領域血流不良は内科治療例においても，予後不良因子となった。この理由として，CTEPH では NO に対する肺血管反応性が肺動脈性肺高血圧症と同様保たれていることや<sup>3)</sup>，シルデナフィルの急性反応が，慢性効果と関連すること<sup>4)</sup>，手術例において，術前 NO 負荷で，平均肺動脈圧が10.4%以上低下する群では，長期予後が良好であることが報告されている<sup>5)</sup>。すなわち，胸膜下血流良好群では，small vessel disease の要因である末梢血栓が少なく，肺血管のリモデリングも軽度であること，一方，胸膜下領域血流不良群では，末梢血栓の占める割合が大きく，肺血管リモデリングも高度であること，が考えられ予後不良となったことが推察される。

今回のわれわれの検討は，単一施設の後向き研究ではあるが，胸膜下領域血流不良が CTEPH の重要な予後因子であることが明らかとなり，今

後多施設における前向きの検証が必要と考えられる。

## 結 論

CTEPH において，肺動脈造影上胸膜下領域毛細血管相の血流が不良な例は末梢病変の関与が大きく，予後不良と考えられた。

## 謝 辞

なお，本研究の一部は，文部科学省，科学研究費補助金（基盤研究 C，22590849）によって行われた。

## 参考文献

1. Gallie N, Kim NHS: Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pro Am Thorac Soc*, 3: 571-576, 2006
2. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 113: 2011-2020, 2006
3. Ulrich S, Fischler M, Speich R, et al: Chronic thromboembolic and pulmonary arterial hypertension share acute vasoreactivity properties. *Chest*, 130: 841-846, 2006
4. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al: Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 134: 229-236, 2008
5. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Koliqi R, et al: Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation*, 119: 298-305, 2009

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するカテーテル治療の試み

宮地 克維, 高木弥栄美, 佐久間聖仁, 中西 宣文

国立循環器病研究センター心臓血管内科部門-肺循環科

## はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は肺高血圧症臨床分類 (ダナポイント分類) では第 4 群に分類される臨床的に重要な肺高血圧性疾患である。本症は, わが国では1998年より特発性慢性血栓塞栓症 (肺高血圧型) という名称で厚労省特定疾患の治療研究対象疾患に認定され, 臨床調査個人票を用いた疫学調査が続けられており, 2009年現在わが国では1,105名が登録されている。

特定疾患は, 症例数が少なく, 原因不明で, 治療方法は確立しておらず, 生活面に長期にわたって支障が生じる疾患と定義されている。その中でも特に難治度・重症度が高く, 患者数が比較的に少ない疾患は治療費の公費負担が行われる特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されている。すなわち CTEPH は1998年時点では治療法がない疾患との認識であったが, 同時期に海外では本症に対する肺動脈血栓内膜摘除術が積極的に施行され, その有効性が報告されるようになってきた。またわが国でも限られた施設ではあるが本手術が実施されるようになり, その適応や手術成績, 長期予後も明らかになってきた。近年の肺動脈血栓内膜摘除術の結果報告を総括すると, CTEPH に対する血栓内膜摘除術の良い適応は中枢型 CTEPH であり, 術後には十分降圧効果が得られ, 長期予後も良好である。しかし末梢型 CTEPH では, 手術死亡率が高く長期予後も不良である。そこで2009年に発表された ESC (欧州心臓病学会)/ERS (欧州呼吸器病学会) の肺高血圧症診断・治療ガイドラインでは, CTEPH は専門施設での正確な診断が必要であり, 適応があれば肺動脈血栓内膜摘除術を考慮すること, 手術適応が無いと判断された例

については, 現時点では有効性が確認された内科治療薬は存在しないため, 可能な限り本症を対象とした治験薬の臨床試験に参加を勧めること, と記載されたのみである。従って末梢型CTEPHに対しては, 現在は有効な治療手段は無いと言わざるをえない。

末梢型 CTEPH に対するカテーテル治療の試みは1988年に初めて1例報告が行われ<sup>1)</sup>, 2001年には18例の CTEPH に対する治療成績が報告されている<sup>2)</sup>。今回我々は本報告に準じて, 肺動脈血栓内膜摘除術の適応のない末梢型 CTEPH に対し経皮的肺動脈形成術 (Pulmonary balloon angioplasty: BPA) を施行したのでその結果を報告する。

## 対象と方法

対象は28歳, 男性で約半年前から労作時呼吸困難あり。徐々に増強してきたため近隣の大学病院で精査を行い, CTEPH と疑診され肺動脈血栓内膜摘除術などの治療法決定目的で当科へ紹介入院となった。先天性・後天性の血栓性素因などCTEPHの危険因子は特に存在しなかった。入院後の心エコー検査, 肺換気-血流シンチで強くCTEPHが疑われた。右心カテーテル検査では, 肺動脈圧 76/31/50 mmHg, 心拍出量 3.2 l/min, 肺血管抵抗 1,053 dyne/sec/cm<sup>-5</sup> と有意の肺高血圧症が存在し, 造影 CT・肺動脈造影で末梢型のCTEPHであることが確定された。血管外科との検討では肺動脈血栓内膜摘除術の適応は無いことで合意が得られた。患者には, 手術適応はないこと, 現在本症に保険適応が得られている内科的治療薬は存在せず, 肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬を流用することは可能であるが, その治療効果について十分なエビデンスは得られていないこ

とを説明した。また、近年 CTEPH に対しカテーテルを用いた BPA が認可されたが、その治療成績については十分なエビデンスはなく、リスクも大きい可能性があることを説明した。治療法について本人・ご家族と協議し、そのリスクを理解した上で BPA 治療を試みることになった。

BPA は右内頸静脈を穿刺して血管確保を行ったのち、PCI 用のフレックスシースを主肺動脈内へ留置した。診断時に行った肺動脈造影所見を参考に、治療対象部位はまず右肺動脈下葉枝とした。マルチパーパス・ガイディングカテーテルとラジフォカス・ガイディングワイヤーを用いて、PTA 用ガイディングカテーテルを病変部を通過させ、IVUS にて血管径を確認した後、バルーンカテーテルを用いて血管拡張術を行った。治療の中止基準は、目的血管の拡張に成功、咳嗽・血痰出現と増悪、経皮的酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) を継続的に観察し前値に比して 3 % 以上の低下が生じたとき、とした。治療に先立って、感染予防目的で抗生剤の投与、ソルメドロール 500 mg を 3 日間投与し、治療直前にはエラスポールとヘパリンは 5,000 単位による前処置を行った。また術後の再灌流による肺水腫に対応する目的で NPPV を準備した。

## 結 果

治療目標とした右下葉枝は計 3 回のバルーンカテーテル拡大により血流の再開が得られた。治療途中より軽度の咳嗽が出現し、SpO<sub>2</sub> の低下傾向が出現したため、それ以上の治療は中止とした。ドブタミン 2  $\mu$ g/kg/min、エポプロステノール 4 ng/kg/min を投与しつつ CCU にて全身管理を行った。術直後の胸部 X 線写真にて治療部位に一致して浸潤影が出現し、胸部 CT でも該当部位に広範囲な浸潤像が確認され再灌流性肺水腫と診断した。軽度の血痰が出現したため NPPV 管理を行った。この結果、SpO<sub>2</sub> は 95% が確保可能であった。術後 3 日より胸部 X 線写真所見は改善傾向となり 7 日目ではほぼ所見が消失した。血痰も消

失した。スワングアンツカテーテルを用いて治療後の肺血行動態の評価を行い、肺動脈圧は 66/25/40 mmHg、心拍出量 4.4 l/min、肺血管抵抗 690 dyne/sec/cm<sup>-5</sup> と改善していることを確認した。また自覚症状も軽減した。BPA より肺血行動態の改善が得られたが、未だ肺高血圧が残存し、右肺動脈上葉枝、左肺動脈にも BPA 治療可能と判断される狭窄部位が存在した。そこでより一般状態の安定化が得られた後に、2 回目・3 回目の同手技を繰り返し、病状の改善を図る方針となった。

## 考 案

わが国における CTEPH の自然歴は、5 年生存率が 58.4% と報告され、予後不良の疾患である。また本症に対し確立した治療手段としては、現在は肺動脈血栓内膜摘除術しか存在しない。しかし本手術は主肺動脈から葉動脈に器質化血栓が存在する、いわゆる中枢型 CTEPH がその適応とされ、主病変が区域肺動脈から末梢に存在する末梢型 CTEPH に対しては、現在は数種類の肺高血圧治療薬の臨床試験が進行中であるが、これ以外に治療効果が実証されている方法は存在しない。わが国の CTEPH では末梢型 CTEPH の頻度は約 50% と報告されており、多くの CTEPH 例が未治療で放置されている。

BPA はすでに 1980 年代初頭から肺動脈弁狭窄症や末梢性肺動脈狭窄などの先天性肺血管異常例に対する治療法として実施され、その安全性や有効性が報告されてきている<sup>3,4)</sup>。しかし CTEPH に対する BPA の報告は 1988 年の Voorburg 等の症例報告が初めてで、以後は 2001 年に Feinstein 等が CTEPH : 18 例に対する治療成績を発表して以降には報告はない。Feinstein 等の論文によると、BPA 後に 11 例に肺水腫が生じ、3 例で人工呼吸器管理が必要となり、1 例が右心不全で死亡した。しかし生存例では肺動脈平均圧が 42 ± 12 mmHg から 33 ± 10 mmHg へ、肺血管抵抗は 1,760 ± 720 dyne/sec/cm<sup>-5</sup> から 1,360 ± 640 dyne/

sec/cm<sup>-5</sup>へ減少し、NYHA 機能分類や6分間歩行距離も有意に改善し、BPAは手術適応のない末梢型CTEPHに対し有効な治療法となる可能性が示唆されている。

今回我々の症例でも1回のBPA手技により肺血行動態の改善が得られ、本法のCTEPHに対する有効性が示された。しかしFeinstein等の報告に記載されているとおり、術後に高度の肺水腫が発症し、また術中は軽度の血痰が生じ、挿管しての人工呼吸器管理までは必要としなかったが7日間のNIPPV治療を行った。

末梢CTEPHに対するBPA治療は2001年の報告以降は行われていない。これは肺血行動態に対する治療効果は確認されているが、本法に伴う再灌流性肺水腫や肺動脈穿孔、肺出血、右心不全死など、BPAに必然的に伴う重篤な合併症の管理が困難であったことに起因するものとする。しかし近年経皮的冠動脈形成術(PCI)に用いられるカテーテルや器具の性能向上、挿管を要さないNPPVなど呼吸管理法の発達、またエポプロステノールなど肺高血圧治療薬の出現など、種々の周術期管理法が改善され、上記の合併症に対する対応が容易となってきた。この時点で改めて予後不

良の末梢型CTEPHに対し唯一の治療法であるBPAに関し、その有用性と問題点を再検討する必要があると考えられた。

## 結 論

末梢型CTEPH、1例に対しBPAを施行し、一定の改善効果を得た。今後は適応を十分吟味しつつ症例数を増加させ、本法の有用性と問題点を確認する必要があると考えられた。

## 参考文献

1. Voorburg JA, Cats VM, Buis B, et al: Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest*, 94: 1249-1253, 1988
2. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al: Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 103: 10-13, 2001
3. Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, et al: Balloon dilation angioplasty of hypoplastic and stenotic pulmonary arteries. *Circulation*, 67: 962-967, 1983
4. Rocchini AP, Kveselis D, Dick M, et al: Use of balloon angioplasty to treat peripheral pulmonary stenosis. *Am J Cardiol*, 54: 1069-1073, 1984

平成22年度研究成果の刊行に関する一覧表

## 平成22年度研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
垣下 榮三, (34人略), 中田 光, (72人略)	T 肺胞タンパク症	松田 暉, 萩原 俊男, 難波 光義, 鈴木 久美, 林 直子	疾病と治療 I	株式会社南江堂	東京	96	2010
Trapnell BC, Nakata K, Kavuru M	Pulmonary Alveolar Proteinosis	Robert J Mason, V. Countney Broaddus, Thomas R Martin	<i>Textbook of Respiratory Medicine</i>	ELSEVIER	米国	1516-1536	2010
安保 徹, (18人略), 中田 光, (5人略), 渡辺 雅人	8. 肺疾患	関 修司, 安保 徹	病態のしくみがわかる 免疫学	医学書院	東京7	176-178	2010
藤田 次郎, 久保 恵嗣, (69人略), 中田 光, (3人略)	IV. 間質性肺疾患の病 態と治療マニュアル, E. 肉芽腫形成性疾 患・その他の間質性肺 疾. 6. 肺胞蛋白症	藤田 次郎, 久保 恵嗣	間質性肺疾患 診療 マニュアル	南江堂	東京	309-311	2010
巽 浩一郎	COPD の疫学	橋本 修	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメ ント 改訂版	医薬ジャーナル 社	東京	16-20	2010
巽 浩一郎	序文—COPD ガイドラ インを読み解く—	巽 浩一郎	ガイドライン/ガイ ダンス COPD	日本医事新報	東京		2010
巽 浩一郎	治療と管理 ①管理目標について	巽 浩一郎	ガイドライン/ガイ ダンス COPD	日本医事新報	東京		2010
田邊 信宏	肺循環 (肺血栓栓 症, 肺高血圧症)	上原 譽志夫, 大林 完二, 隅谷 謙人, 益子 邦洋, 松岡 博昭	総合診療マニュアル	金芳堂	京都	500-504	2010
重田 文子, 坂尾誠一郎, 巽 浩一郎	肺高血圧症		ガイドライン外来診 療	日経メディカル 開発	東京	410-414	2010
赤柴 恒人	治療の進歩 睡眠時無 呼吸症候群 ASV	工藤 翔二, 土屋 了介, 金沢 実, 太田 健	Annual Review 呼吸 器	中外医学社	東京	193-198	2010
峰松 直人, 浅野浩一郎	喫煙と環境因子	橋本 修	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメ ント改訂版	医薬ジャーナル 社	東京	30-32	2010
仲村 秀俊, 浅野浩一郎	発生機序	橋本 修	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメ ント改訂版	医薬ジャーナル 社	東京	33-39	2010
浅野浩一郎	COPDと鑑別を要する 疾患	橋本 修	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメ ント改訂版	医薬ジャーナル 社	東京	63-66	2010
仲村 秀俊, 浅野浩一郎	治療と管理 安定期の 管理	巽 浩一郎	ガイドライン/ガイ ダンス COPD こ う診る・こう考える	日本医事新報社	東京	59-76	2010
Date H	Living donor lobar lung transplantation	Hakim N, Canelo R, Papalois V, eds.	<i>Living Related Transplantation</i>	Imperial College Press	London	143-161	2010

伊達 洋至	肺高血圧症と肺移植	山口 徹, 高本 眞一, 小室 一成, 佐地 勉	Annual Review 循環器	中外医学社	日本	245-248	2010
伊達 洋至	縦隔および横隔膜	北島 政樹 (監), 加藤 文治, 山勝 義北, 野正剛 (編)	標準外科学第12版	医学書院	日本	34-42	2010
陳 和夫	生活習慣病, 各種疾患と睡眠障害	古池 保雄, 野田 明子, 中田 誠一, 尾崎 紀夫	基礎からの睡眠医学	名古屋大学出版会	名古屋	365-372	2010
陳 和夫	SDB によって出現する病態生理	佐藤 誠	1. 疾患概念—SDBとは, 睡眠呼吸障害(SDB)を見逃さないために	診断と治療社	東京	21-26	2010
中西 宣文	肺高血圧症	金澤 一郎, 永井 良三	今日の診断指針	医学書院	東京	904-906	2010
中西 宣文	慢性肺塞栓症の治療戦略	小室 一成	新・心臓病診療プラクティス	文光堂	東京	318-332	2010
井上 義一	リンパ脈管筋腫症		看護学テキスト 疾病と治療 I	南江堂		3	2010年12月1日
井上 義一	IPF と肺癌合併 (VII, IPF の臨床と診断-5)	杉山幸比古	特発性肺線維症 (IPF)	医学ジャーナル社		118-123	
佐々木由美子, 井上義一	慢性好酸球性肺炎 (CEP) IV-E, 肉芽腫形成性疾患・その他の間質性肺疾患	久保 恵嗣, 藤田 次郎	間質性肺疾患診療マニュアル	南江堂		302-304	2010年10月10日
井上 義一	特発性間質性肺炎の診断と治療		大阪府薬剤師雑誌 Vol. 61, No. 10	大阪府薬剤師会		61-66	2010年10月1日
井上 義一	びまん性肺疾患の研究, 診療などの過去, 現在そして未来への展望		日本呼吸器学会50周年記念誌	日本呼吸器学会「50周年記念誌」作成ワーキンググループ		107-114	2010年9月30日
井上 義一	特発性肺線維症の新たな治療薬の開発		日本呼吸器学会50周年記念誌	日本呼吸器学会「50周年記念誌」作成ワーキンググループ		115	9月30日
木村 弘	原発性肺高血圧症	山口 徹, 北原 光夫, 福井 次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	263-265	2010
木村 弘, 吉川 雅則	COPD の管理と治療—栄養管理—	橋本 修	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメント 改訂版	医薬ジャーナル社	東京	115-120	2010
山内 基雄, 木村 弘	睡眠時無呼吸症候群	泉 孝英	今日の診療のためにガイドライン外来診療2010	日経メディカル開発	東京	415-417	2010
木村 弘	肺血栓塞栓症	貫和 敏博, 杉山幸比古, 門田 淳一	呼吸器疾患最新の治療	南江堂	東京	375-379	2010
吉川 雅則, 木村 弘	慢性呼吸不全患者に対する栄養指導	貫和 敏博, 杉山幸比古, 門田 淳一	呼吸器疾患最新の治療		東京	456-460	2010
中野 恭幸	1. 呼吸器系の症状・徴候—吃逆—	松田 暉	疾病と治療 I	南江堂	東京	45-47	2010

## 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
Tomii K, Tachikawa R, Chin K, Murase K, Handa T, Mishima M, Ishihara K	To authors reply: invasive mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis or idiopathic non-specific interstitial pneumonia	Intern Med	50(2)	175	2011
Togashi Y, Kim YH, Masago K, Sakamori Y, Okuda C, Mio T, Mishima M	Long-term Survival in a Patient with Small-cell Lung Cancer Undergoing Hemodialysis Who Received Multiple Courses of Chemotherapy	<i>Jpn J Clin Oncol</i> [Epub ahead of print]			2011 Jan 17
Togashi Y, Masago K, Fujita S, Kim YH, Sakamori Y, Hatachi Y, Fukuhara A, Nagai H, Mio T, Mishima M	Association of the transforming growth factor $\alpha$ promoter polymorphism, C-509T, with smoking status and survival in advanced non-small cell lung cancer.	<i>Oncol Rep</i>	25(2) doi: 10.3892/or.2010.1098	377-382	2011 Feb
Imai S, Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Yoshimura K, Maekawa K, Takakura S, Niimi A, Iinuma Y, Ichiyama S, Mishima M, The Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group	Distribution and clonal relationship of cell surface virulence genes among <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolates in Japan	<i>Clin Microbiol Infect</i> [Epub ahead of print]		doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03446.x	2010 Dec 11
Irisa K, Masago K, Togashi Y, Fujita S, Hatachi Y, Fukuhara A, Sakamori Y, Kim YH, Mio T, Mishima M	Significance of pretreatment comorbidities in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy or epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor	<i>Med Oncol</i> [Epub ahead of print]			2010 Dec7
Togashi Y, Kim YH, Masago K, Tamai K, Sakamori Y, Mio T, Mishima M	Pulmonary embolism due to internal jugular vein thrombosis in a patient with non-small cell lung cancer receiving bevacizumab	<i>Int J Clin Oncol</i> [Epub ahead of print]			2010 Nov 30
Fujita S, Masago K, Hatachi Y, Fukuhara A, Hata A, Kaji R, Kim YH, Mio T, Mishima M, Katakami N	Genetic polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene correlate with overall survival in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum-based doublet chemotherapy	<i>BMC Med Genet</i>	11	167	2010 Nov 30
Tanizawda K, Handa T, Naga S, Ito EY, Watanabe K, Aihara K, Izumi T, Mishima M	CD24 gene exon 2 dimorphism does not affect disease susceptibility in Japanese sarcoidosis patients	<i>Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis</i>	27(1)	64-69	2010 Jul
Handa T, Nagai S, Ueda S, Chin K, Ito Y, Watanabe K, Tanizawa K, Tamaya M, Mishima M, Izumi T	Significance of plasma NT-proBNP levels as a biomarker in the assessment of cardiac involvement and pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis	<i>Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis</i>	27(1)	27-35	2010 Jul
Matsumoto H, Niimi A, Jinnai M, Nakaji H, Takeda T, Oguma T, Otsuka K, Inoue H, Yamaguchi M, Matsuoka H, Ito I, Hirai T, Chin K, Mishima M	Association of Alveolar Nitric Oxide Levels with Pulmonary Function and Its Reversibility in Stable Asthma	<i>Respiration</i> [Epub ahead of print]			2010 Oct 13
Togashi Y, Masago K, Kubo T, Sakamori Y, Kim YH, Hatachi Y, Fukuhara A, Mio T, Togashi K, Mishima M	Association of diffuse, random pulmonary metastases, including miliary metastases, with epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma	<i>Cancer</i> [Epub ahead of print]			2010 Sep 30
Hamada S, Masago K, Mio T, Hirota S, Mishima M	Good clinical response to imatinib mesylate in atypical thymic carcinoid With KIT overexpression	<i>J Clin Oncol</i>	29(1)	9-10	2011 Jan 1
Fukuhara A, Masago K, Neo M, Fujibayashi S, Fujita S, Hatachi Y, Irisa K, Sakamori Y, Togashi Y, Kim YH, Mio T, Mishima M	Outcome of Surgical Treatment for Metastatic Vertebra Bone Tumor in Advanced Lung Cancer	<i>Case Rep Oncol</i>	3(1)	63-71	2010 Mar 24
Togashi Y, Kim YH, Miyahara R, Irisa K, Sakamori Y, Masago K, Mio T, Date H, Mishima M	Octreotide, a somatostatin analogue, in the treatment of chylothorax associated with idiopathic fibrosing mediastinitis	<i>Tohoku J Exp Med</i>	222(1)	51-53	2010

Tatsumi K, Nakanishi N, Tanabe N, Kasahara Y, Kubo K, Hirai T, Mishima M	Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension	<i>Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi</i>	48(8)	551-564	2010 Aug
Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, Kurashima A, Okimoto N, Amitani R, Kakeya H, Niki Y, Miyazaki Y; Japan Chronic Pulmonary Aspergillosis Study Group (JCPASG)	Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan	<i>J Infect</i>	61(5)	410-418	2010 Nov
Masago K, Togashi Y, Fukudo M, Terada T, Irisa K, Sakamori Y, Fujita S, Kim YH, Mio T, Inui KI, Mishima M	Good Clinical Response to Erlotinib in a Non-Small Cell Lung Cancer Patient Harboring Multiple Brain Metastases and a Double Active Somatic Epidermal Growth Factor Gene Mutation	<i>Case Rep Oncol</i>	3(2)	98-105	2010 Apr 22
Narita M, Tanizawa K, Chin K, Ikai I, Handa T, Oga T, Niimi A, Tsuboi T, Mishima M, Uemoto S, Hatano E	Noninvasive ventilation improves the outcome of pulmonary complications after liver resection	<i>Intern Med</i>	49(15)	1501-1507	2010
Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Jinnai M, Inoue H, Ito I, Chin K, Mishima M	Inflammatory subtypes in cough-variant asthma: association with maintenance doses of inhaled corticosteroids	<i>Chest</i>	138(6)	1418-1425	2010 Dec
Kim YH, Mishima M, Yoshizawa A	Gemcitabine-induced acute eosinophilic pneumonia	<i>J Thorac Oncol</i>	5(8)	1308-1309	2010 Aug
Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Koyama H, Mishima M, Chin K, Nishimura K	Multidimensional analyses of long-term clinical courses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease	<i>Allergol Int</i>	59(3)	257-265	2010 Sep
Kim YH, Masago K, Mishima M	Erlotinib and gastrointestinal ulcer	<i>J Thorac Oncol</i>	5(7)	1108-1109	2010 Jul
Kim YH, Mishima M, Miyagawa-Hayashino A	Treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with bevacizumab	<i>J Thorac Oncol</i>	5(7)	1107-1108	2010 Jul
Kim YH, Mishima M	Second-line chemotherapy for small-Cell Lung Cancer (SCLC)	<i>Cancer Treat Rev</i> [Epub ahead of print]			2010 Jun 24
Ito I, Kadowaki S, Tanabe N, Haruna A, Kase M, Yasutomo Y, Tsukino M, Nakai A, Matsumoto H, Niimi A, Chin K, Ichiyama S, Mishima M	Tazobactam/piperacillin for moderate-to-severe pneumonia in patients with risk for aspiration: comparison with imipenem/cilastatin	<i>Pulm Pharmacol Ther</i>	23(5)	403-410	2010 Oct
Masago K, Fujita S, Irisa K, Kim YH, Ichikawa M, Mio T, Mishima M	Good clinical response to gefitinib in a non-small cell lung cancer patient harboring a rare somatic epidermal growth factor gene point mutation; codon 768 AGC>ATC in exon 20 (S768I)	<i>Jpn J Clin Oncol</i>	40(11)	1105-1109	2010 Nov
Togashi Y, Masago K, Mishima M, Fukudo M, Inui K	A case of radiation recall pneumonitis induced by erlotinib, which can be related to high plasma concentration	<i>J Thorac Oncol</i>	5(6)	924-925	2010 Jun
Togashi Y, Masago K, Fukudo M, Terada T, Fujita S, Irisa K, Sakamori Y, Kim YH, Mio T, Inui K, Mishima M	Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer	<i>J Thorac Oncol</i>	5(7)	950-955	2010 Jul
Nishioka M, Ogawa E, Kinose D, Haruna A, Ohara T, Ito I, Hoshino Y, Ito Y, Matsumoto H, Niimi A, Mio T, Chin K, Hirai T, Muro S, Mishima M	Lipopolysaccharide induced connective tissue growth factor gene expression in human bronchial epithelial cells	<i>Respirology</i>	15(4)	669-676	2010 May
Masago K, Fujita S, Kim YH, Hatachi Y, Fukuhara A, Irisa K, Nagai H, Sakamori Y, Togashi Y, Mio T, Mishima M	Phase I study of the combination of nedaplatin and gemcitabine in previously untreated advanced squamous cell lung cancer	<i>Cancer Chemother Pharmacol</i> [Epub ahead of print]			2010 Apr 17

Masago K, Fujita S, Mio T, Togashi Y, Kim YH, Hatachi Y, Fukuhara A, Irisa K, Sakamori Y, Mishima M	Clinical significance of the ratio between the alpha 2 plasmin inhibitor-plasmin complex and the thrombin-antithrombin complex in advanced non-small cell lung cancer	<i>Med Oncol</i> [Epub ahead of print]			2010 Mar 19
Jinnai M, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Takemura M, Yamaguchi M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito I, Matsumoto H, Mishima M	Induced sputum concentrations of mucin in patients with asthma and chronic cough	<i>Chest</i>	137(5)	1122-1129	2010 May
Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Nakaji H, Chin K, Mishima M	Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma.	<i>Respiration</i>	80(2)	120-126	2010
Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, Hosono Y, Taguchi Y, Noma S, Kobashi Y, Kubo T, Aihara K, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M	Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias	<i>Respiratory Medicine</i>	in revision		
Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Watanabe K, Aihara K, Oga T, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M	Features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody	<i>Respiratory Medicine</i>	in revision		
Nakaji H, Matsumoto H, Niimi A, Handa T, Ito I, Kanai M, Tabata H, Sakai H, Kobashi Y, Mochizuki Y, Chin K, Mishima M	Eosinophils and macrophages are involved in nitrosative stress in chronic eosinophilic pneumonia	<i>Nitric Oxide: Biology and Chemistry</i>	in press		
Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Takeda T, Otsuka K, Oguma T, Handa T, Hirai T, Chin K, Mishima M	Long-term changes in airway-wall thickness on computed tomography in asthmatic patients	<i>J Invest Allergol Clin Immunol</i>	in press		
Niimi A	Structural changes in the airways : Cause or effect of chronic cough ?	<i>Pulm Pharmacol Ther</i>	Epub ahead of print		2011 Feb 1
Niimi A	Cough in asthma	<i>Current Respiratory Medicine Reviews</i>	7	47-54	2011
Kiyokawa H, Matsumoto H, Niimi A, Ito I, et al.	entrilobular opacities in the asthmatic lung successfully treated with inhaled ciclesonide and tiotropium : With assessment of alveolar nitric oxide levels	<i>Allergol International</i>			2011
Kanatani K, Ito I, Al-Delaimy WK, Adachi Y, Mathews WC, Ramsdell JW, Toyama Asian Desert Dust and Asthma Study Team	Desert-dust exposure is associated with increased risk of asthma hospitalization in children	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	182	1475-1481	2010
Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Niimi A, Nishimura K, Chin K, Mishima M	CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD	<i>Chest</i>	138(3)	635-640	2010
Ichinose M, Seyama K, Nishimura M, Fukuchi Y, Nagai A, Mishima M, Kubo K	Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD	<i>Respir Med</i>	104(2)	267-274	2010
Tomii K, Tachikawa R, Chin K, Murase K, Handa T, Mishima M, Ishihara K	Role of non-invasive ventilation in managing life-threatening acute exacerbation of interstitial pneumonia	<i>Intern Med</i>	49(14)	1341-1347	2010
Moriyama C, Betsuyaku T, Ito Y, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Nasuhara Y, Nishimura M	Aging Enhances Susceptibility to Cigarette Smoke-Induced Inflammation through Bronchiolar Chemokines	<i>Am J Respir Cell Mol Biol</i>	42(3)	304-311	2010
Odajima N, Betsuyaku T, Yoshida T, Hosokawa T, Nishimura M	High levels of extracellular matrix metalloproteinase inducer are expressed in lymphangioliomyomatosis	<i>Human Pathology</i>	41(7)	935-943	2010

Shimizu K, Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, Konno S, Nishimura M	Airflow limitation and airway dimensions assessed per bronchial generation in older asthmatics	<i>Respir Med</i>	104	1809-1816	2010
Tanaka K, Ishihara T, Azuma A, Kudoh S, Ebina M, Nukiwa T, Sugiyama Y, Tasaka Y, Namba T, Ishihara T, Sato K, Mizushima Y, Mizushima T	Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase (PC-SOD) on bleomycin-induced pulmonary fibrosis	<i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol</i>	298	L348-360	2010
Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K	Inhaled Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor as Therapy of Pulmonary Alveolar Proteinosis	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	181	1345-1354	2010
Satoh H, Moriguchi T, Taguchi K, Takai J, Maher JM, Suzuki T, Winnard PT Jr, Raman V, Ebina M, Nukiwa T, Yamamoto M	Nrf2-deficiency creates a responsive microenvironment for metastasis to the lung. <i>Carcinogenesis</i>	<i>Carcinogenesis</i>	31	1833-1843	2010
Koyama S, Murakami K, Sakakibara T, Muramatsu S, Watanabe M, Miki M, Ebina M, Nukiwa T	Massive pleural effusion and bronchopleural fistula in Wegener's granulomatosis	<i>Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis</i>	27	76-79	2010
Tamada T, Nara M, Murakami K, Muramatsu S, Ebina M, Nukiwa T	Acute Eosinophilic pneumonia associated with the inhalation of phosgene gas under the presence of cigarette smoking	<i>Respir Med</i>	in press		2010
Ebina M, Shibata N, Ohta H, Hisata S, Tamada T, Ono M, Okaya K, Kondo T, Nukiwa T	The disappearance of subpleural and interlobular lymphatics in idiopathic pulmonary fibrosis	<i>Lymphatic Research and Biology</i>	in press		2010
Hisata S, Kimura Y, Shibata N, Ono S, Kobayashi T, Chiba S, Ohta H, Nukiwa T, Ebina M	A normal range of KL-6/MUC1 independent elevated SP-D indicates a better prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis	<i>Pulmonary Med</i>	in press		2010
Ebina M, Taniguchi H, Miyasho T, Yamada S, Shibata N, Ohta H, Hisata S, Hirota N, Nishimura H, Ishizaka A, Maruyama I, Takashi K, Nukiwa T	Gradual increase of high mobility group protein B1 (HMGB1) in the lungs after the onset of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis	<i>Pulmonary Med</i>	in press		2010
Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan (Miyazawa Y and Tatsumi K in Chiba Univ.)	Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis	<i>Eur Respir J</i>	35(4)	821-829	2010
Ishii H, Tazawa R, (10人略), Nakata K	Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan	<i>European Respir J</i>	in press		
Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, (8人略), Nakata K, Morimoto K	Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a deletion in CSF2RB	<i>J Med Genetics</i>	10	1136-1141	2010
中田 光	大規模臨床試験の現状と展望	呼吸と循環	Vol. 58 No. 12	1233-1240	2010
Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Trapnell BC, Nakata K (corresponding author)	High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: Pathogenesis and Mechanisms	<i>Cytokine &amp; Growth Factor Reviews</i>	Volume 21, Issue 4	263-273	2010
Sakagami T, (6人略), Nakata K, (5人略), Trapnell BC	Patient-derived GM-CSF autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in non-human primates	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	182(1)	49-61	2010
中田 光, 田澤 立之	稀少疾患をどう克服するか? —国際コンソーシアムの試み—	THE LUNG perspectives 別冊	Vol. 18 No. 2	129-132	2010