

表 1. 背景と評価結果 (n = 756)

	mean ± SD	range		mean ± SD	range
年齢 (歳)	66.3 ± 9.3	21 - 88	肺機能検査		
男 : 女	542 : 214		VC (L)	2.43 ± 0.85	0.56 - 5.23
右心カテーター検査			%VC (%)	79.9 ± 22.4	17.2 - 146.5
MPAP (mmHg)	18.7 ± 6.5	4.0 - 48.0	FVC (L)	2.40 ± 0.88	0.52 - 7.87
PAR (dyne · s · cm <sup>-5</sup> )	167.4 ± 110.3	0 - 1226.0	%FVC (%)	78.5 ± 22.9	18.9 - 146.8
PARI (dyne · s · cm <sup>-5</sup> · m <sup>2</sup> )	268.1 ± 168.2	0 - 1949.3	FEV <sub>1</sub> (L)	1.77 ± 0.74	0.36 - 4.41
C.O. (L/min)	5.1 ± 1.2	2.31 - 10.6	%FEV <sub>1</sub> (%)	79.2 ± 27.4	15.7 - 152.1
C.I. (L/min/m <sup>2</sup> )	3.12 ± 0.66	0.9 - 5.7	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	75.6 ± 20.0	16.4 - 103.7
PCWP (mmHg)	8.44 ± 4.60	- 5 - 39	DLco (ml/min/mmHg)	9.3 ± 4.8	0.63 - 69.5
動脈血液ガス分析			%DLco (%)	55.2 ± 21.4	2.92 - 170.4
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	77.6 ± 13.1	40.5 - 111	%DLco/VA (%)	67.8 ± 25.7	4.0 - 158.6
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	40.1 ± 5.7	25.1 - 68.5	(DLco, %DLco, %DLco/VA ; n = 689)		

表 2. RHC を用いた肺高血圧症の評価

疾患	例	MPAP > 20mmHg	MPAP ≥ 25mmHg	MPAP ≥ 35mmHg
全例	756	252 (33.3%)	114 (15.1%)	17 (2.2%)
間質性肺疾患	592	152 (25.7%)	53 (9.0%)	10 (1.7%)
IPF	198	64 (32.3%)	26 (13.1%)	6 (3.0%)
CTD-IP	89	28 (31.5%)	7 (7.9%)	1 (1.1%)
その他のILD	305	59 (19.3%)	20 (6.6%)	3 (1.0%)
COPD	111	68 (61.2%)	41 (36.9%)	4 (3.6%)
肺結核後遺症	15	11 (73.3%)	7 (46.7%)	3 (20.0%)
その他の肺疾患	38	22 (57.9%)	13 (34.2%)	0 (0%)

上の症例, 図 1 に主な疾患別の MPAP の分布を示す。各疾患別の症例数はILD 592 例 (IPF 198 例, CTD-IP 89 例, その他のILD 305 例), COPD 111 例, 肺結核後遺症 15 例, その他の肺疾患 38 例であった。MPAP が 20mmHg を越えた症例は 252 例(33.3%)で, ILD 152 例 [IPF 64 例 (32.3%), CTD-IP 28 例(31.5%),その他のILD 59 例(19.3%)], COPD 68 例(61.2%), 肺結核後遺症 11 例(73.3%), その他の肺疾患 22 例 (57.9%) であった。MPAP が 25mmHg 以上の症例は 114 例 (15.1%) で, ILD 53 例 (IPF 26 例(13.1%), CTD-IP 7 例(7.9%), その他のILD 20 例(6.6%)), COPD 41 例(36.9%), 肺結核後遺症 7 例 (46.7%), その他の肺疾患 13 例 (34.2%) であった。また, MPAP が 35mmHg 以上の症例は全体で 17 例 (2.2%) に認められた。間質性肺疾患

表 3・図 2・図 3 にILD 全体における MPAP

と肺機能パラメータ, PaO<sub>2</sub> の相関関係を示す。MPAP の独立した予測因子を検討するため, 回帰分析を行ったところ, 単変量解析では%FVC ( $r = -0.22, p < 0.0001$ ), %FEV<sub>1</sub> ( $r = -0.25, p < 0.0001$ ), FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r = -0.11, p = 0.0105$ ), %DLco ( $r = -0.44, p < 0.0001$ ), PaO<sub>2</sub> ( $r = -0.40, p < 0.0001$ ) が有意な負の相関を示した。多変量解析では PaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, %DLco が MPAP の独立した予測因子であった ( $R^2 = 0.282$ ) (表 4)。

#### 特発性肺線維症

肺機能パラメータ, PaO<sub>2</sub> を独立変数とした IPF における MPAP の予測因子としては, 単変量解析で %FVC ( $r = -0.18, p = 0.0012$ ), %FEV<sub>1</sub> ( $r = -0.22, p = 0.0021$ ), %DLco ( $r = -0.50, p < 0.0001$ ), PaO<sub>2</sub> ( $r = -0.47, p < 0.0001$ ) が有意な予測因子であった。多変量解析では PaO<sub>2</sub>, %DLco が独立した予測因子であった ( $R^2 = 0.348$ )。

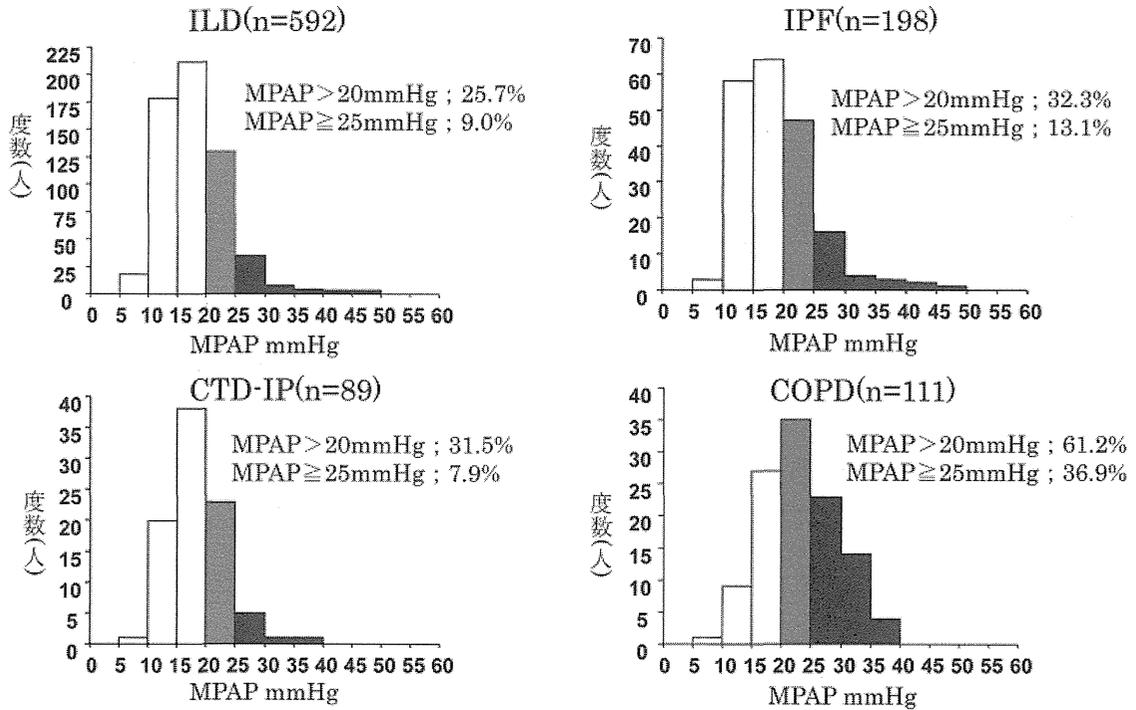


図 1. 各疾患別のヒストグラム

表 3. ILD における平均肺動脈圧の予測因子 (n = 566)

変数	相関係数	95%信頼区間		p
		下限	上限	
年齢	0.06	-0.03	0.14	0.1955
%FVC	-0.22	-0.30	-0.15	<0.0001
%FEV <sub>1</sub>	-0.25	-0.33	-0.18	<0.0001
FEV <sub>1</sub> /FVC	-0.11	-0.19	-0.03	0.0105
%DLco	-0.44	-0.51	-0.37	<0.0001
PaO <sub>2</sub>	-0.40	-0.47	-0.33	<0.0001
C. I.	-0.03	-0.11	0.06	0.5210

Pearson's product moment correlation coefficient

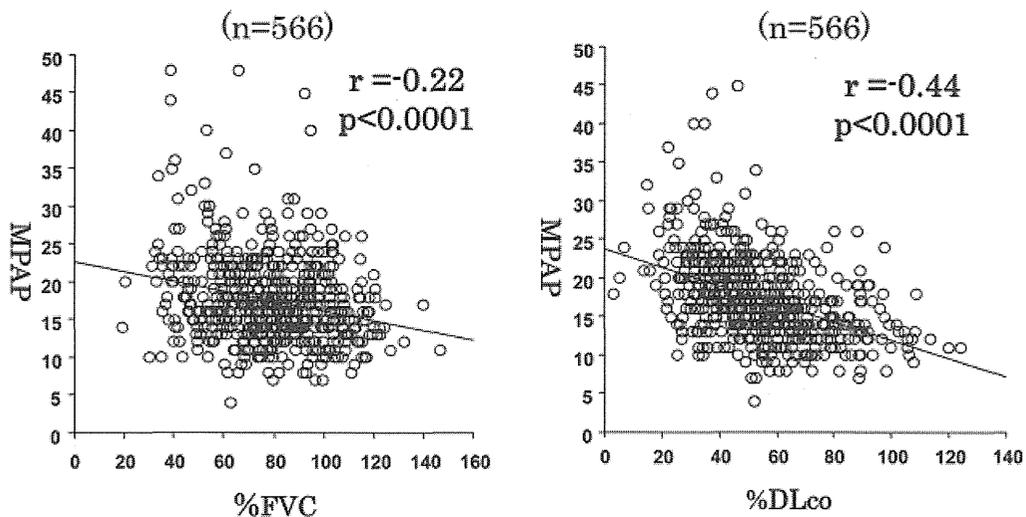


図 2. ILD における MPAP と %FVC, %DLco の相関



215 例の肺容量減少術や肺移植前の COPD 症例では、50.2%で MPAP が 20mmHg を越えていた<sup>5)</sup>。Cottin らの報告した気腫合併肺線維症 (Combined pulmonary fibrosis and emphysema: CPFE) では、肺高血圧の合併例が多いといわれているが、右心カテーテル検査を用いた症例では、肺高血圧症は 50%に認められたと報告している<sup>9)</sup>。これらの報告は、今回の検討よりも肺高血圧症の頻度が高い傾向にあるが、いずれも主に重症患者を対象とした報告で、軽症例は含まれていない。軽症例も含めた検討については IPF に関しては、初期評価における MPAP の検討が Hamada らにより報告されており、%FVC の平均が 76%の 70 例の IPF 患者のうち、6 例 (8.1%) で MPAP が 25mmHg を越えていた<sup>10)</sup>。IPF の初回評価における右心カテーテル検査を用いた自験 101 症例の検討では、15 例 (14.9%) で MPAP が 25mmHg を越えており、MPAP と %FVC が独立した予後規定因子であった<sup>11)</sup>。

心エコーにより肺高血圧症の有無を評価した検討においては、Anderson らは、%FVC の平均が 71%の 212 症例の間質性肺疾患患者のうち、肺高血圧は 29 例 (14%) に認め、肺高血圧合併は有意な死亡リスクであったと報告した<sup>12)</sup>。COPD では Fayngersh らが報告しており、安定した COPD 患者 105 例中肺高血圧症は 63 例 (60%) に認めていた<sup>13)</sup>。以上の結果より呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の評価は予後予測に重要であるが、心エコーによる推定肺動脈圧の測定は精度については限界がある<sup>14, 15)</sup>。そのため肺高血圧症の正確な評価には右心カテーテル検査が必要であると考えられる。

膠原病間質性肺炎に関しては、まとまった報告はないが、86 症例の強皮症症例の報告において、間質性肺疾患を 52 例 (60%) に認め、うち 15 例で心エコーによる診断にて肺高血圧症の合併を認め、肺高血圧症合併例では %DLco が有意に低かったとの報告がある<sup>16)</sup>。また、強皮症で肺高血圧症がある症例では、間質性肺炎合併例のほうが予後

は悪かったと報告されている<sup>17)</sup>。

ILD や IPF 症例に伴う肺高血圧の予測因子に関する検討では、DLco や PaO<sub>2</sub> が予測因子になったと報告されている<sup>18, 19)</sup>。Hamada らは初期評価時の IPF 症例において MPAP は PaO<sub>2</sub> と %DLco と有意な相関があったと報告した<sup>10)</sup>。今回の検討でも IPF では、PaO<sub>2</sub> と %DLco は MPAP の独立した予測因子であった。膠原病関連の間質性肺炎ではまとまった報告はなかった。COPD では、Fayngersh らの報告によると、年齢と %FEV<sub>1.0</sub> が肺高血圧症の有意な予測因子であったが、心エコー検査による肺高血圧症の診断であるため、今回の検討とは異なる結果だった可能性がある<sup>13)</sup>。また Scharf らの報告では、多変量解析で %DLco, PCWP, %FEV<sub>1</sub> が MPAP の予測因子で、PaO<sub>2</sub> は予測因子とはならなかったが、%FEV<sub>1.0</sub> が 27%の重症 COPD を対象としているため、今回の我々の検討とは異なる結果となった可能性が考えられる。

今回の検討では肺高血圧症の予後に関する検討は行っていない。IPF や COPD では MPAP が 20 mmHg を越えると死亡リスクがあがるという報告もあるため<sup>11, 21)</sup>、MPAP が予後に与える影響についての検討も行っていく必要がある。また、肺高血圧症の予測因子の検討には肺機能パラメータと PaO<sub>2</sub> しか用いなかったが、MPAP と 6 分間歩行距離や歩行時の最低 SpO<sub>2</sub> といった運動耐容能や運動時低酸素との関連についても報告されているため、それを含めた検討を今後行っていく必要がある。また、肺高血圧症に対する治療の検討も今後必要と考えられる。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の特異的薬物治療の効果は現在のところ明らかではない。長期酸素療法は安静時低酸素血症を有する COPD に合併した肺高血圧症の進行を抑えるといわれているが、ILD に関する長期酸素療法の有用性に関してははっきりしていない<sup>22)</sup>。ただし、out of proportion に相当する肺高血圧症に対しては肺高血圧症の特異的薬物治療が有効かもしれないため、今後さらなる検討が必要と考えられる。

## 結 論

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は初回評価時においても高頻度に認められる。今回の検討では PaO<sub>2</sub> と %DLco は ILD の各疾患および COPD に共通する MPAP の予測因子であった。今後運動耐容能や運動時低酸素も含めた MPAP の規定因子の検討, 肺高血圧が予後に与える影響, またその治療内容についても検討していく予定である。

## 参考文献

1. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al: Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am CollCardiol.* 2009; 54 : S55 - S66
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2009; 34 : 1219 - 63
3. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF: Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129 (3) : 746 - 52
4. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema : decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136 (1) : 10 - 15
5. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E: Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J.* 2008; 32 : 1371 - 85
6. Steven D. Nathan, et al: Pulmonary Hypertension and Pulmonary Function Testing in idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2007; 131 : 657 - 63
7. Cuttica M, Kalhan R, Shlobin O, et al: Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med* 2010; 104 : 1877 - 82
8. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al: Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127 (5) : 1531 - 6
9. Cottin V, LePavec J, Prevot G, et al: Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* 2010; 25 : 105 - 11
10. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al: Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticators in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131 : 650 - 56
11. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al: Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* inpress
12. Anderson CU, et al: Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Respir Med* 2012; 106 : 875 - 82
13. Fayngersh V, Drakopanagiotakis F, Dennis M, et al: Pulmonary hypertension in a stable community-based COPD population. *Lung* 2011; 189 : 377 - 82
14. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, et al: Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167 (5) : 735 - 40
15. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al: Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J.* 2007; 30: 915 - 21
16. Trad S, Amoura Z, Beigman C, et al: Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2006; 54 : 184 - 91
17. Launay D, Humbert M, et al: Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Chest* 2011; 140 (4) : 1016 - 24
18. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al: Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393 - 99
19. Behr J, Ryu JH : Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2008; 31 : 1357 - 67
20. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al: Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 : 314 - 22
21. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al: Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172 : 189 - 94
22. Hoeper MM, Andreas S, Vastian A, Claussen M, et al:

Pulmonary hypertension due to chronic lung disease:  
Updated Recommendations of the Cologne Consensus

Conference 2011. International Journal of Cardiology  
2011 ; 154S : S45 - S53

# 肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症に対するエポプロステノールの効果

草野 研吾<sup>1</sup>, 三浦 綾<sup>1</sup>, 伊藤 浩<sup>1</sup>, 伊達 洋至<sup>2</sup>

岡山大学循環器内科<sup>1</sup>, 京都大学呼吸器外科<sup>2</sup>

## はじめに

2008年に発表されたダナポイント分類<sup>1)</sup>では、特発性肺動脈高血圧症 (IPAH)、肺静脈閉塞症 (PVOD) および肺毛細血管腫症 (PCH) は Group 1 としてまとめられている。しかし PVOD/PCH は IPAH と異なり薬物治療抵抗性で<sup>2)</sup>、進行例には肺移植が選択される<sup>3)</sup>。すでに我々はこれらの疾患の微小血管の三次元的構造の違いについて報告したが<sup>4)</sup>、今回は PVOD/PCH に対するエポプロステノールの臨床的な効果を検討した。

## 対象と方法

組織学的に診断確定した PVO 6 例, PCH 2 例に対するエポプロステノール前後の臨床的・血行動態的效果を後ろ向きに検討した。

## 結 果

NYHA クラスは 4 名が III, 4 名が IV であった (男/女 = 4/4, 診断時平均 26.0 ± 3.4 才)。エポプロステノール使用により全例で画像的に悪化が認められたため、しばしば増量を中断し他の内科的治療を追加する必要があったが、最大で 21.0 - 110.5 (平均 55.3) ng/kg/min まで増量が可能であった。最も心係数が高かった平均 24.4ng/kg/min (投与後平均 164.1 ± 79.7 日) における評価では、NYHA クラスは 5 名が II, 3 名が III に改善し、6 分間歩行距離や BNP 値も有意に改善した。血行動態指標の検討では、心係数は 2.1 → 2.9L/min/m<sup>2</sup> (P < 0.05) に改善していたが、肺動脈圧や右房圧には変化は認められなかった。4 名の患者では肺移植までのブリッジ治療としてエポプロステノール治療が可能であった。また、肺移植が

できなかった症例では平均 538 日間の使用が可能であった (平均最大容量 63.9ng/kg/min)。

## 考 察

近年、IPAH に対する内科的な治療選択が増え、多くの症例で肺高血圧の寛解を得ることができるようになったが、同じ Group1 の PVOD や PCH ではこうした薬剤に抵抗性であることが知られている。また、その正確な自然予後はまれな疾患であるため以前として不明であるが極めて不良であるとされている。今回の検討でも画像的には全例で悪化が認められ、血行動態指標の改善の程度はわずかであったが、一過性でも臨床的な効果が得られたことは予後不良な PVOD/PCH に対する肺移植までのブリッジ治療としてエポプロステノール治療はなりうると思われた。

## 結 論

他の治療選択がない PVOD/PCH に対するエポプロステノールは注意深く使用すればひとつの治療オプションとなる可能性がある。

## 謝 辞

本研究の費用の一部は、厚生労働省難治性疾患「呼吸不全に関する調査研究」の援助を受けた。

## 参考文献

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54 (1 Suppl): S43-54
2. Kusano, KF: Treatment of pulmonary vascular disease including lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc*

Surg 59, 538 - 546, 2011

3. Date H, Kusano KF, Matsubara H, Ogawa A, Fujio H, Miyaji K, et al : Living-donor lobar lung transplantation for pulmonary arterial hypertension after failure of epoprostenol therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 50 : 523 - 527.
4. Miura A, Nakamura K, Kusano KF, Matsubara H, Ogawa A, Akagi S, Oto T, Murakami T, Ohtsuka A, Yutani C, Ohe T, Ito H : Three-dimensional structure of pulmonary capillary vessels in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 2010 ; 121 (19) : 2151 - 2153

# 千葉県における臨床調査個人票に基づく慢性血栓塞栓性肺高血圧症の 予後に関する研究

田邊 信宏, 笠原 靖紀, 巽 浩一郎

千葉大学大学院呼吸器内科学

## はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH) は, 平成 8 年度に厚生省呼吸不全班研究班によって診断基準が示され<sup>1)</sup>, 平成 10 年 12 月に治療給付対象疾患となった。給付対象者に関する臨床調査個人票については, 平成 12 年度厚生省特定疾患重点事業報告書<sup>2)</sup>, および平成 17 年度, 平成 19 年度, 平成 23 年度呼吸不全に関する調査研究班報告書にて, その実態について報告してきた<sup>3-5)</sup>。しかしながら, その予後が不明であるという問題点があった。今回, われわれは, 千葉県 CTEPH 症例の予後調査を行った。

## 対象と方法

対象は, 平成 18-23 年度千葉県 CTEPH 新規登録 69 例, うち平成 23 年度更新例 51 例, 千葉県健康福祉課の協力のもと, 死亡届け, 最終調査票記入病院に対するアンケートで予後調査を行った。背景因子については, 平成 23 年度全国例との比較を行った<sup>5)</sup>。なお, 倫理面の配慮としては, 特定疾患研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する取り扱い要綱 (平成 16 年 10 月 29 日付け) を厳守し, 匿名化済みの患者情報を使用し, 個々の患者は特定されず, プライバシーの保護については十分な配慮をした。また, 臨床調査個人票のデータ開示にあたっては, 既に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いる。

なお, 本研究は, 千葉大学大学院医学研究院倫理委員会の承認を得ている。

## 結果

千葉県の症例は, 平成 10 年度の治療給付開始以後 129 例が登録されており, 平成 20 年度以後増加傾向にある。全国例と同様, 女性に多く (男 20 : 女 49)<sup>5)</sup>, 新規登録時年齢は,  $62 \pm 14$  [SD] (範囲 22 ~ 87) 歳であった。

WHO class は, II ~ III 度が 89.6% と多く, 平均肺動脈圧は  $42 \pm 10$  mmHg, 肺血管抵抗は  $696 \pm 309$  dyn.s.cm<sup>-5</sup>, PaO<sub>2</sub> は  $59 \pm 11$  torr で, 全国例と差を認めなかった。治療としては, 更新例では, 95% で抗凝固療法が, 69% で在宅酸素療法が施行されていた。肺血管拡張薬が 60%, 下大静脈フィルターが 42.0% の症例で施行されており, フィルター挿入率は全国例より高頻度であった。肺血栓内膜摘除術施行例は 15.9% で, 全国例と差を認めず低率であった。

全体の 5 年生存率は 87% (手術例 90.9%, 内科治療例 85.2%) であった (図 1)。2009 年以後の登録例に死亡例はなく, 2006-2008 年登録例に比して, 有意に予後が良好であった (3 年生存率 100% vs. 79.0%,  $p = 0.02$ )。

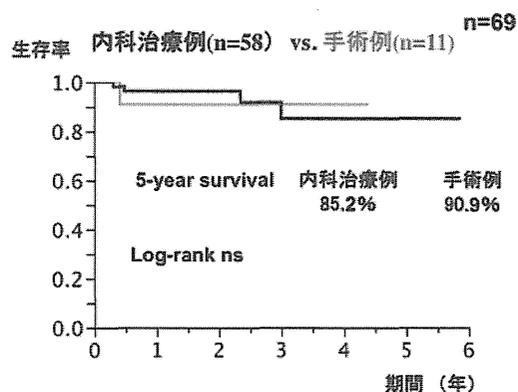


図 1. 千葉県 CTEPH 症例の予後 (2006 年以後申請例)

## 考 察

今回の検討で、千葉県における CTEPH の背景因子は、全国症例と同様で、女性に多いこと、治療においては、下大静脈フィルター使用頻度が高いこと、その予後は、5年生存率 87%（手術例 90.9%、内科治療例 85.2%）と良好で、さらに 2009 年以後改善していることが明らかとなった。今回の検討は、千葉県の検討であるが、その背景因子が全国例と大きな差がみられないことから、わが国の CTEPH の予後は、改善している可能性が考えられる。

## 結 論

臨床調査個人票による千葉県 CTEPH の予後調査を行い、その予後が改善していることが明らかとなった。他府県の協力を得て、同様の検討を行い、わが国の症例の予後を明らかにする必要がある。

## 謝 辞

本研究の予後調査について、ご指導ならびにご協力いただいた千葉県疾病対策課の田村伸也様に

深謝申し上げます。

## 参考文献

1. 栗山喬之：総括報告 慢性血栓塞栓性肺高血圧症診断基準. 栗山喬之. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成 8 年度研究報告書, 1997:1-9
2. 田邊信宏, 岡田 修, 栗山喬之：慢性血栓塞栓性肺高血圧症臨床調査個人票による解析. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成 12 年度研究報告書 2001:193-204
3. 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽 浩一郎, 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究班 平成 17 年度研究報告書 2006:171-173
4. 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽 浩一郎, 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究」平成 19 年度研究報告書 2008:136-139
5. 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽 浩一郎, 三嶋理晃：臨床調査個人票からみた日本における慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診断, 治療現況に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究」平成 23 年度研究報告書 2012:249-253

# 曲率による心室中隔圧排の評価と血行動態との相関についての検討 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における 320 列 CT の有用性の評価

杉浦 寿彦, 田邊 信宏, 松浦有紀子, 川田奈緒子, 重城 喬行, 西村倫太郎  
関根亜由美, 重田 文子, 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 (CTEPH) 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いった, 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得ることはできず, 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。2010 年に発表された心臓 CT に関するガイドラインでは, 心臓 CT での右心の形態機能評価は Appropriate (適切) であるとされ, 現在では心臓 CT による右心系の測定は一定の評価を得ている<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 16cm の幅のものを, つまり脳や心臓といった程度の大きさのものを, 1 回転 0.35s で撮影できるという特徴を持つ<sup>7)</sup>。

CTEPH におけるこの CT に有用性を評価するため, この検査で得られるパラメータと右心カテーテル検査によって得られた血行動態との比較を行い, この CT で CTEPH の血行動態が評価できるか検討した。

肺高血圧の上昇に伴って, 心室中隔の左室側への圧排が見られることは従前より知られている<sup>8)</sup>。そこで我々は心室中隔の圧排の程度を中隔の曲率を測定することで定量的に評価し, これを血行動態評価のためのパラメータとした。

## 対象と方法

対象は当院で右心カテーテル検査 (RHC) を施行された CTEPH の患者 44 名 (男:女=16:28 平均年齢  $60 \pm 11$  歳)。RHC 施行前後 2 週間以内に, カテーテル検査時と同一条件にて 320 列 CT (Aquilion One ; 東芝) を用い心電図同期下肺動脈造影 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, ダブルオブリークを用いて乳頭筋レベルでの左室短軸像を作成。収縮期での心室中隔を円の一部分と見なして線形代数的にその円の半径を算出することで心室中隔の曲率 ( $/\text{cm}$ ) を求めた。左室側へ圧排がある場合は負の曲率とした (図 1)。これと RHC で得られた肺動脈収縮期圧 (sPAP), 肺動脈平均圧 (mPAP) と比較を行った。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及び下肢深部静脈血栓の有無の評価も行っている。

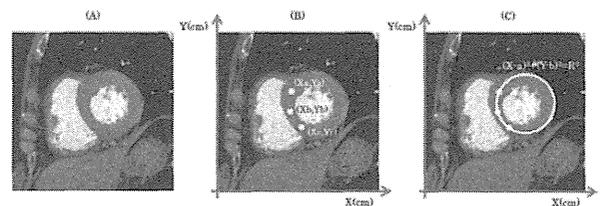


図 1.

## 結 果

320 列 CT で得られた心室中隔の曲率は最大値  $0.394 \text{ cm}^{-1}$ , 最小値  $-0.339 \text{ cm}^{-1}$  であった。RHC にて sPAP, mPAP はそれぞれ平均  $70 \pm 19 \text{ mmHg}$ ,  $42 \pm 10 \text{ mmHg}$  であった。心室中隔の曲率と sPAP

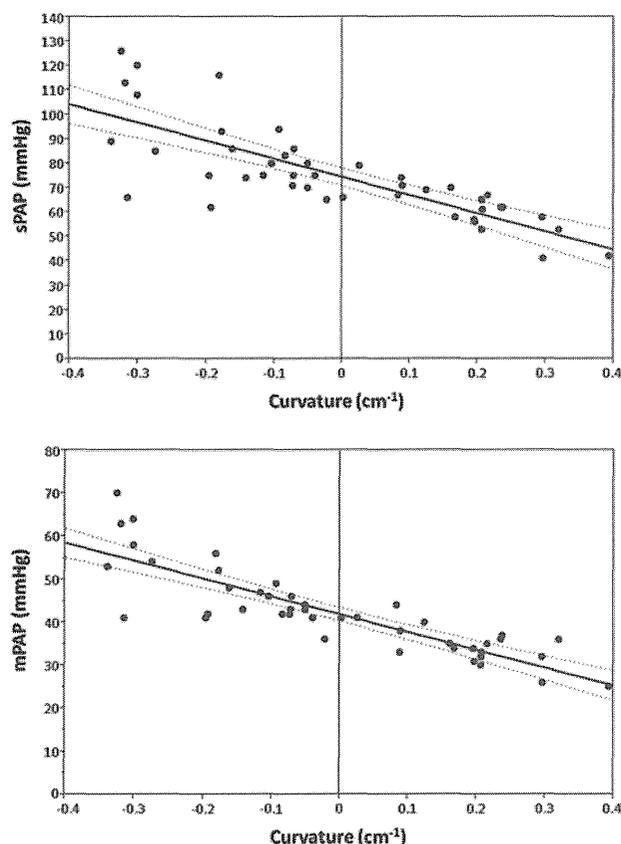


図 2.

及び mPAP との単回帰分析を行ったところ、共に強い負の相関が認められた ( $r = -0.79$  ( $P < 0.001$ ) [sPAP],  $r = -0.86$  ( $P < 0.001$ ) [mPAP]) (図 2)。

## 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及び下肢深部静脈の評価に加え、冠動脈、左右心室及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、全身状態の悪い場合が多い肺高血圧症患者に対して侵襲が少ない点がある。死角なく検査ができる点では心エコーに比して優位であり、また、短くても 1 回 15-20 秒程度の息どめが、数回から 10 回必要で、検査時間も 30 分から 1 時間程度かかる MRI に比しても CT は優位である<sup>9)</sup>。ただ、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や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に挙がる<sup>5)</sup>。

ラプラスの法則によればある円柱の壁の張力が一定であれば、円柱の半径の逆数すなわち曲率は内圧に比例するとされる。ここから心室中隔の曲率を用いて肺動脈圧を推定できることは MRI を用いた検討で以前行われている<sup>10)</sup>。今回 320 列 CT においてもほぼ同様の結果を得ることができた。

CTEPH において右心カテーテル検査による血行動態の評価及び肺動脈造影による肺動脈内血栓の有無や血流欠損有無の評価が、診断や重症度判定の「ゴールドスタンダード」ではあるが、侵襲が大きいなどの欠点がある<sup>11-13)</sup>。この心電図同期下造影 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評価が可能であり、特に CTEPH の診断に重要である、肺動脈内の血栓の評価も区域レベルまでは肺動脈造影と遜色ない事がわかっており<sup>14)</sup>、CTEPH においてこの検査は有用であると考えている。

## 結 論

心電図同期下造影 320 列 CT にて得られた心室中隔の曲率と肺動脈圧が強く相関し、この検査が CTEPH において非侵襲的に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 2006 ; 354 : 2317-2327
2. Dartevielle P et al : Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ERJ 2004 ; 23 : 673-648
3. Reichelt A et al : Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT vs digital subtraction angiography. Eur J Radiol 2009 ; 71 : 49-54T. Eur Respir J. 2005 ; 25 : 131-138
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* 2008 ; 51 : 750-57
5. Fisher MR et al : Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *AJRCCM* 2009 ; 179 : 615-21
  6. Taylor AJ et al : ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation* 2010 ; 122 : e525-555
  7. Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, et al : Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation* 2009 ; 120 : 867-875
  8. Shimada R et al : Noninvasive assessment of right ventricular systolic pressure in atrial septal defect: analysis of the end-systolic configuration of the ventricular septum by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984 ; 53 : 1117-1123
  9. Sanz J et al : Pulmonary arterial hypertension : noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology* ; 2007 243 ; 70-9
  10. Roeleveld RJ et al : A. Interventricular septal configuration at MR imaging and pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension. *Radiology* 2005 ; 234 : 710-717
  11. Hoepfer MM et al : Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006 ; 48 ; 2546-52
  12. Fedullo P et al : Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 1605-1613
  13. Hoepfer MM et al : Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006 ; 113 : 2011-2020
  14. Sugiura T et al : Role of 320-Slice computed tomography in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2012 Oct 22. [Epub ahead of print]

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者より摘出された白色血栓から 分離された肉腫様細胞の検討

重城 喬行<sup>1</sup>, 坂尾誠一郎<sup>1</sup>, 塚原 真範<sup>1</sup>, 寒竹 政司<sup>2</sup>  
丸岡 美貴<sup>3</sup>, 田邊 信宏<sup>1</sup>, 増田 政久<sup>4</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>, 国保直営総合病院君津中央病院 呼吸器内科<sup>2</sup>  
国立病院機構千葉医療センター 呼吸器内科<sup>3</sup>, 国立病院機構千葉医療センター 心臓血管外科<sup>4</sup>

## はじめに

我々は慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH) の摘出白色血栓を用い, 分離される培養細胞の検討を行ってきた。その中で 1 症例より肉腫様細胞 (Sarcoma like cell : SCL) が得られ, 検討を行った。

## 対象と方法

軟寒天培地での培養, 癌浸潤アッセイを用い SCL が悪性細胞であるかの検討を行った。また細胞の特性を検討するため免疫染色, PCR アレイ, Western blot 法, 三次元培養などを行った。更に SCID マウスに対し SCL の皮下注射および尾静脈注射を行い, 腫瘍形成の経時変化及び病理学的検討を行った。

検討の中で同病態に関し matrixmetalloproteinase (MMPs) の関与が疑われたため, MMPs 阻害薬 batimastat を用いた検討を加えた。batimastat を用いた *in vitro* で各種検討, 及び SCID マウスに形成させた SCL 皮下腫瘍に対する batimastat の効果についての検討を行った。

## 結 果

SCL は足場非依存性, 血清非依存性に増殖し, 免疫染色では vimentin 陽性, desmin 陰性であった。

三次元培養では細胞散布後 12 時間以内に管腔形成が認められた。PCR アレイでは A549 をコントロールとし, MMP-14, MMP-2 などの発現増加を認めた。SCID マウス SCL 皮下注射例では全例

day28 で皮下腫瘍を形成し, 尾静脈注射例では多くのマウスで肺動脈内に充満する血管内腫瘍を認めた。batimastat を用いた *in vitro* の検討で増殖能, 浸潤能, 三次元培養での管腔形成などが有意に抑制された。*in vivo* の検討では Control 群と比較し batimastat 投与群では SCL 皮下腫瘍のサイズ, 腫瘍重量が有意に小さかった。

## 考 察

SCLs は自律性増殖, 足場非依存性増殖, 血管形成能, *in vivo* での腫瘍形成能などを有する悪性細胞と考えられた<sup>1)</sup>。更に免疫染色の結果より間葉系の悪性細胞 (肉腫) であると考えられた。MMP-14 を中心とした MMPs は癌細胞の増殖, 浸潤, 転移に関与しているとされ<sup>2)</sup> SCL の特徴的病変形成に関与している可能性が示唆された。

## 結 論

CTEPH 白色血栓から得られた細胞は血管形成能を備えた肉腫様細胞と考えられる。その特徴的な病態形成に MMPs が関与している可能性がある。

## 参考文献

1. Hanahan D, et al : Cell 2011 ; 144 : 646 - 674
2. Ito Y, et al : J Cell Physiol. 2006 ; 206 : 1 - 8

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における 経皮的肺動脈拡張術の適応と手技確立のための研究

大郷 剛, 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

慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は静脈血栓が機序に関与し, 肺動脈の狭窄, 閉塞を来すため肺高血圧を呈し, 右心不全に至る予後不良の疾患である。治療としては肺動脈中枢にも病変を有する一部の患者においては肺動脈内膜摘除術が行われている。しかし末梢肺動脈を中心とした病変で, 手術が困難な症例においては, これまで根本的な治療法は存在しなかった。これらの末梢に病変を認める患者において対症療法や血管拡張療法は奏効せず高度な肺高血圧から右心不全を繰り返し予後が悪いことが報告されている。経皮的肺動脈拡張術 (BPA) はバルーンにより末梢肺動脈の狭窄部を拡張し血流を再開することによって血行動態を改善することを目指す治療である<sup>1)</sup>。カテーテル治療により血行動態改善効果があることは報告されているが<sup>1)</sup>, 現時点での問題は, 治療後に伴って発生する肺水腫, 肺障害等の合併症の問題があり, 国際的にも一定の地位は確立できていない。今後, 安全で確実な治療のために症例を蓄積し適応の検討, 手技の確立が必要である。

## 対象と方法

2010年12月より手術不能と診断されたCTEPH患者においてBPAを行いその効果を自覚症状, 血行動態で検討する。2012年よりCone-beam CTを用いて病変の評価を行い, 術前にBPAストラテジーを決定した上で治療を行なった。

## 結果

BPAは総計66セッションを行い, 平均2.9セッ

ション/患者であった。自覚症状は22人中17人がWHO functional classで1度以上改善した。血行動態は平均肺動脈圧が平均 $46 \pm 9$  mmHgからBPA数セッション直後で $30 \pm 7$  mmHgに改善 ( $p < 0.01$ )し, 3か月後 $26 \pm 3$  mmHgまで改善 ( $p < 0.01$ )していた。SVO<sub>2</sub>は $63.9 \pm 9\%$ よりBPA後で $71 \pm 7\%$ に改善していた ( $P < 0.01$ )。合併症では死亡例は無かった。10/66セッション (15%)において治療部位に局所的な肺浸潤陰影を認めたが, 著明な酸素化増悪も認めず数日の経過で改善した。最初の症例において3回目のセッション後著明な肺浸潤影出現により挿管による人工呼吸管理が必要であった (1.5%)が2011年以降連続63セッションで一度も必要としていない。肺浸潤影も本年より著明に減少しており2011年まで50%であったが2012年は6/56セッションで約9%と著明な低下を示した。

## 考察

BPAによる治療効果は自覚症状及び血行動態上著明に認めた。合併症に関しては, 肺浸潤陰影の出現は著明に減少し過去の報告と比較して, より安全な手技となってきた。この理由としてCone-beam CTによる詳細な術前の病変評価, 治療ターゲット血管, バルーンサイズ決定を行っていることがひとつの要因と考えられ, さらなる研究が必要であると考えられた。

## 結論

BPAは術前の詳細な検討により効果的かつ安全な手技となってきたことが判明した。さらに安全な手技を目指し, 今後も症例を積み重ね,

慢性期効果や予後、自覚症状や血行動態以外の効果についての検討も必須である。

#### 参考文献

1. Feinstein JA et al: Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension *Circulation*. 2001 Jan 2 ; 103 (1) : 10-3
2. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al: Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Dec 1 ; 5 (6): 756-62
3. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H: Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Dec 1 ; 5 (6) : 748-55

平成24年度研究成果の刊行に関する一覧表

## 平成 24 年度研究成果の刊行に関する一覧表

### 書 籍

著書氏名	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
Tatsumi K	Persistent Cough-Chronic Cough-Sputum	Health and Labour Sciences Research Grant : Research on the standardization of traditional Japanese medicine promoting integrated medicine	extbook of Traditional Japanese Medicine Part1: Kampo			121-123	2012
井上典子, 梶 正美, 小神晴美, 渡辺真理, 関根 優, 白山早起, 藤本陽子, 瀧澤 淳, 牧口智夫, 布施一郎, 中田 光	GMP に基づく CPC の構造と設備	新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター	細胞プロセッシング室 運営マニュアル	株式会 社青雲社	東京	18-31	2012
巽 浩一郎	労作時息切れを訴え来院した 45 歳女性	編集： 永井厚志	New 専門医を目指す ケース・メソッド・ アプローチ 呼吸器 疾患 [第 2 版]	日本医事新報社	東京	260-266	2012
巽 浩一郎	睡眠時無呼吸症候群	監修： 門脇 隆, 小室一成, 宮地良樹	診療ガイドライン UP-TO-DATE 2012-2013	メディカル レビュー社	大阪	337-340	2012
巽 浩一郎	各種病態に対する呼吸 管理法 2. COPD	編集：日本胸 部外科学会・ 日本呼吸器学 会・日本麻酔 科学会合同 呼吸療法認定 士認定委員会	新呼吸療法テキスト	アトムス	東京	256-259	2012
巽 浩一郎	慢性閉塞性肺疾患 (肺気腫)	監修： 齋藤 康	わかりやすい疾患と 処方薬の解説 病態・薬物治療編	アークメディア	東京	143-146	2012
巽 浩一郎	遷延性咳嗽・慢性咳嗽・ 喀痰	編集：平成 22・23 年度 厚生労働科学 研究費補助金 地域医療基盤 開発推進研究 事業「総合医 療を推進する ための日本伝 統医学の標準 化研究班」	日本伝統医学テキ スト漢方編			62-64	2012
安藤克利, 瀬山邦明	リンパ脈管筋腫症 (LAM)		希少疾患/難病の診 断・治療と製品開発	技術情報協会	東京	1082-1097	2012
小林信光, 久保恵嗣	高地性肺高血圧症	伊藤 浩, 松原広己編	肺高血圧症診療マニ ュアル 根治を目指す最新の 治療指針	南江堂	東京	175-178	2012

伊達洋至	肺移植	伊藤 浩, 松原広己	肺高血圧症診療マニュアル	南江堂	東京	92-97	2012
伊達洋至	肺移植	泉 孝英・ 坂谷光則	びまん性肺疾患の臨床第4版	金芳堂	京都	76-79	2012
中西宣文	肺高血圧症の自然歴と治療介入後の予後	伊東 浩, 松原広己	肺高血圧症臨床マニュアル		東京	21-26	2012
中西宣文	肺高血圧症の分類(グナポイントの肺高血圧症臨床分類)	伊東 浩, 松原広己	肺高血圧症臨床マニュアル	南江堂	東京	2-5	2012
中西宣文	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	297-298	2012
木村 弘	肺循環の異常 2. 肺高血圧症	門脇 孝, 永井良三編	カラー版 内科学	西村書店	東京	813-817	2012
山内基雄, 木村 弘	呼吸の制御	3学会 (日本胸部 外科学会・ 日本呼吸器 学会・日本 麻酔科学会) 合同呼吸療 法認定士認 定委員会	新呼吸療法テキスト	(株)アトムス	東京	16-20	2012
福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘	慢性呼吸不全に対する栄養管理	3学会 (日本胸部 外科学会・ 日本呼吸器 学会・日本 麻酔科学会) 合同呼吸療 法認定士認 定委員会	新呼吸療法テキスト	(株)アトムス	東京	336-341	2012
吉川雅則, 木村 弘	呼吸器疾患 慢性閉塞性肺疾患(COPD)	丸山千寿子, 中屋 豊編	ビジュアル栄養療法	南江堂	東京	95-104	2012
木村 弘	肺高血圧症	びまん性肺疾患研究会編	びまん性肺疾患の臨床診断・管理・治療と症例第4版	金芳堂	京都	389-396	2012
児山紀子, 笠井孝彦, 木村 弘	IgG4陽性の形質細胞による肺病変を認めた多中心性キャッスルマン病。びまん性肺疾患の臨床診断・管理・治療と症例	びまん性肺疾患研究会編	びまん性肺疾患の臨床診断・管理・治療と症例第4版	金芳堂	京都	490-493	2012
吉川雅則, 木村 弘	呼吸不全(慢性閉塞性肺疾患)	馬場忠雄, 山城雄一郎編	新臨床栄養学第2版	医学書院	東京	494-501	2012
横山彰仁	血液検査の読み方	滝沢 始	間質性肺炎を究める	メディカルビュー社	東京	38-42	2012
川山智隆, 三木康行, 古賀智絵, 松永和子, 星野友昭	疾患進行に対する薬物療法	永井厚志	COPD薬物療法の新展開	医学出版	東京	34-42	2012
赤柴恒人	睡眠呼吸障害	3学会合同呼吸療法認定士認定委員会	呼吸療法テキスト	アトムス	東京	282-287	2012
赤柴恒人	呼吸調節の異常 睡眠時無呼吸症候群	門脇 孝, 永井良三	内科学	西村書店	東京	751-753	2012
井上義一	CASE 25 工務店勤務歴と肺結核の既往があり、労作時呼吸困難を訴えて来院した64歳男性	永井厚志	第2版 New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 呼吸器疾患	日本医事新報社	東京	233-244	2012

井上義一	リンパ脈管筋腫症	泉 孝英	ガイドライン外来診療 2012	日経メディカル開発	東京	446-249	2012
井上義一	支持療法とその意義 (肺移植を含む)	滝澤 始	間質性肺炎を究める	株式会社 メジカルビュー社	東京	163-167	2012
佐々木由美子, 北市正則, 井上義一	好酸球性肺炎	泉 孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一	びまん性肺疾患の臨床 床 第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社 金芳堂	京都	255-260	2012
井上義一	リンパ脈管筋腫症 (lymphangioliomyomatosis; LAM)	泉 孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一	びまん性肺疾患の臨床 床 第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社 金芳堂	京都	318-324	2012
杉本親寿, 井上義一	ランゲルハンス細胞組織球症	泉 孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一	びまん性肺疾患の臨床 床 第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社 金芳堂	京都	312-317	2012
玉舎 学, 井上義一, 北市正則	若年女性の慢性過敏性肺炎の一例	泉 孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一	びまん性肺疾患の臨床 床 第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社 金芳堂	京都	457-460	2012
杉本親寿, 北市正則, 井上義一	種々の肺病変を認めた喫煙関連びまん性肺疾患の一例	泉 孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一	びまん性肺疾患の臨床 床 第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社 金芳堂	京都	516-520	2012

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
Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, Shimizu K, Betsuyaku T, Ito YM, Fuke S, Igarashi T, Akiyama Y, Ogura S	Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	185	44-52	2012
Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I, Shinno Y, Miura A, Kusano KF, Ito H, Date H, Matsubara H	Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis	<i>Circ J</i>	76	1729-1736	2012
Nakamura K, Akagi S, Ogawa A, Kusano KF, Matsubara H, Miura D, Fuke S, Nishii N, Nagase S, Kohno K, Morita H, Oto T, Yamanaka R, Otsuka F, Miura A, Yutani C, Ohe T, Ito H	Pro-apoptotic effects of imatinib on pdgf-stimulated pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension	<i>Int J Cardiol</i>	159	100-106	2012
Saito Y, Nakamura K, Miyaji K, Akagi S, Mizoguchi H, Ogawa A, Fuke S, Fujio H, Kiyooka T, Nagase S, Kohno K, Morita H, Kusano KF, Matsubara H, Ohe T, Ito H	Acute vasoreactivity testing with nifedipine in patients with pulmonary arterial hypertension	<i>J Pharmacol Sci</i>	120	206-212	2012
Asada M, Yamaya M, et al	L-carbocysteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tracheal epithelial cells. <i>Respir</i>	<i>Physiol Neurobiol</i>	180	112-118	2012
Yamaya M, et al	Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells	<i>Eur Respir J</i>	40	122-132	2012
Yamaya M, et al	Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations	<i>Eur Respir J</i>	40	485-494	2012
Yamaya M	Virus Infection-induced bronchial asthma exacerbation	<i>Pulm Med</i>		14	2012