

20123/121A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例
登録研究の開発と予後調査に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

代表研究者 田村 雄一

（慶應義塾大学）

平成25年（2013）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例
登録研究の開発と予後調査に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

代表研究者 田村 雄一

（慶應義塾大学）

平成25年（2013）年3月

目 次

[Ⅰ].総括研究報告	1
研究代表者 田村 雄一	
[Ⅱ]分担研究報告	
患者への疾患啓蒙活動に関する研究	7
福田 恵一 国枝 武義	
膠原病性肺動脈性高血圧に関する研究	10
佐藤 徹	
肺動脈性肺高血圧症合併妊娠の経過に関する研究	12
中西 宜文	
慢性血栓寒栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症に関する研究	15
巽 浩一郎	
運動負荷心エコー検査と運動負荷右心カテーテル検査による 早期診断の試みに関する研究	19
吉田 俊治	
肺高血圧症症例の臨床研究	23
松原 広己	
肺高血圧症症例の臨床研究	25
八尾 厚史	
九州大学病院の肺高血圧症専門外来患者の病型調査および予後調査	27
医療従事者に対する地域密着型の肺高血圧症教育活動に関する調査研究	
阿部 弘太郎	

日本人膠原病関連肺動脈性肺高血圧症患者の臨床特徴と予後に関する研究・・・ 30
桑名 正隆

小児科領域における肺高血圧症の症例登録、予後調査および疾患発症機序に関する研究・・・・・・・・・ 34
山岸 敬幸

[Ⅲ]研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・ 36

[Ⅳ]研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・ 54

[Ⅴ]研究班名簿・・・・・・・・・ 688

[I] 総括研究報告及び

[II] 分担研究報告

患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例登録研究の開発と予後調査

研究代表者: 田村 雄一 慶應義塾大学医学部循環器内科 特任助教

研究要旨

肺高血圧症は極めて予後不良の難治性疾患であるが、近年治療薬の登場により予後が改善している。本邦では高い薬価の薬剤が併用される一方で、治療効果を検討する領域横断的な症例登録研究は皆無であった。国際的には米国等より既に数千例規模の症例登録研究の報告がなされ、予後因子の検討や治療の妥当性の解析が行われている。本研究ではこれまで本邦で行われて来なかった肺高血圧症に対する初の他施設共同症例登録研究を行う。また得られた知見を医療従事者だけではなく患者会というチャンネルを通して幅広く浸透させることで、診療水準および患者啓蒙・患者教育の向上を図るとともに、患者同士のコミュニケーションをインターネットを用いて促進すると同時に、患者主体の症例登録も医師主導型のものと並行して行うことで、より専門医による医療の提供を享受しやすい環境を整備していくことを目的としている。

研究に際しては既に慶應義塾大学において開始している海外施設との多施設共同症例登録研究と同じフォーマットを用いた日本オリジナルのデータベースを構築した。海外のものと同様のフォーマットを採用することで、他国の治療成績や予後因子と本邦のものを直接比較する事が可能となり、また各治療法の対費用効果に関しても検討を行う事を予定している。集積されたデータは翌年度以降もフォローアップを行うことで、詳細な予後調査が可能となる。また得られた知見は学会・論文発表だけではなく、患者教育に直接寄与できるように専用のホームページを立ち上げ専門家による解説を行う。さらに我々は患者会を通して既に世界最大の肺高血圧症患者団体と提携し、患者向けの治療ガイドの翻訳・提供を行なっていることから、その関係を強化し米国並みにインターネットを通じた患者への情報提供を行える環境を準備しており、さらに次世代の情報提供手段としてソーシャルネットワークサービスも患者啓蒙・情報発信に有効であるかの検討を行う。

また研究分担者における検討では、大規模診療施設や各領域における肺高血圧症の疫学検討が行われ、日本における疫学および診療実態が明らかになっていると同時に、スクリーニングの重要性を強調する報告も行われている。

研究分担者

福田 恵一	慶應義塾大学医学部循環器内科 教授	桑名正隆	慶應義塾大学医学部リウマチ内科 准教授
佐藤 徹	杏林大学医学部循環器内科 教授	山岸敬幸	慶應義塾大学医学部小児科
国枝 武義	化学療法研究所附属病院 循環器 内科 教授		専任講師
中西 宣文	国立循環器病研究センター心臓血管内 科心不全部肺循環科 特任部長		
巽浩 一郎	千葉大学大学院医学研究院呼吸器 内科学 教授		
吉田 俊治	藤田保健衛生大学リウマチ感染症 内科 教授		
松原 広己	独立行政法人国立病院機構 岡山 医療センター 臨床研究部長		
八尾 厚史	東京大学保健・健康推進本部 講師		
阿部 弘太郎	九州大学大学院医学研究院 先端 循環制御学 助教		
宮田 裕章	東京大学大学院医学系研究科 医 療品質評価学講座 准教授		

A.研究目的

肺高血圧症は希少難病疾患であり、特発性肺動脈性肺高血圧症の発症頻度は100万人に数名とされている。従来は効果的な治療法がなかったものの、1999年のエボプロステノールの承認以降予後は劇的に改善している。慶應義塾大学病院は1999年より肺高血圧症専門外来を開設し、累計500名以上の肺高血圧症患者の診療を行い、劇的に疾病予後を改善してきた。一方近年欧米では予後因子の推定やさらに効果的な治療法を探索するべく症例登録研究が多数遂行され、米国のREVEALレジストリの報告(Circulation 2010;122;164-172)からは予後因子や予後を推定する計算式が提唱されている。

本邦では薬剤の使用水準は高いものの、肺高血圧症に特化した症例登録研究はなく、治療水準を国際比較できる土台が整っていなかった。そこで我々は欧州で進行している症例登録研究CompERA(<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCCT01347216>)と連携し、同じ評価項目を登録・検証することで、本邦で初めて治療効果・予後調査を行うと共に他国のものと直接比較する。すでにCompERA本部(ドイツ)のデータサーバーへの登録は開始しており、本研究では日本におけるデータベースシステムを立ち上げを行い他国と同規模の登録研究を開始する。また登録研究への参加の同意が得られた患者向けの情報提供も同時に行ない、患者の疾病理解・コンプライアンス向上と啓発を目指す。本研究申請において初年度には(1)国内での日本語による症例登録サーバーを立ち上げる (2)申請者の田村雄一および研究協力者の佐藤徹は国内肺高血圧症患者の3割の診療に携わっていることから2000例規模の症例登録への参加同意取得を行う (3)症例登録および患者教育に寄与できる専属ナースの育成を行い国内の肺高血圧診療体制を強化する (4)患者に向けた情報提供および患者同士の情報交換をインターネットを通して行うことを計画している。すでに我々は日本最大の肺高血圧症患者団体であるNPO法人PAHの会(www.pha-japan.ne.jp)と共同で疾患の啓発活動にあたっており、患者教育・啓蒙活動への還元を速やかに開始する体制が整っている。このネットワークを生かし領域横断的に患者と専門医が同一のネットワーク内で症例登録と患者教育が行える環境を作成することを目的とした。

B.研究方法

研究期間内に全国規模の肺高血圧症症例登録システムを完成させ症例登録を開始する。また症例登録研究により、肺高血圧症診療レベルの国際化比較および国内における施設間格差の是正を行い本

邦独自のガイドラインの発信を行っていく。

患者会およびインターネットサイトを通じた情報発信を行うことで疾患概念の啓蒙啓発を行い、早期診断・早期治療に結びつけ、専門施設へ診療の集約化を促すとともに、他の研究班と共同で本邦ではまだ確立されていない患者自身による症例登録システムの整備を行っていく。

次年度以降の研究計画

平成25年度以降引き続き肺高血圧症の症例登録研究を推進していく。呼吸不全調査研究班(担当分担研究者巽浩一郎(千葉大))やMCTD調査研究班(担当分担研究者吉田俊治(藤田保健衛生大))と連携し、これまで背景疾患ごとに分断されてしまっており施行できなかった領域横断的な肺高血圧症の症例登録が行える環境を整備する。

後ろ向きの調査解析に関しては平成25年度中に学会発表および論文投稿を行い日本における肺高血圧症診療実態を明らかにする予定である。また前向きの調査研究に関しては3年後の時点で解析を行い欧米に比肩するエビデンスを発信していく。

患者会に対する活動に関しては、専門医が患者に向けて直接発信できる患者会を毎年全国で20回以上行っていくとともに、患者の情報提供インターネットサイトの内容をより充実させ、平成25年度中には他の研究班と共同で患者同士の双方向コミュニケーションが行える環境も整備する。

倫理面への配慮

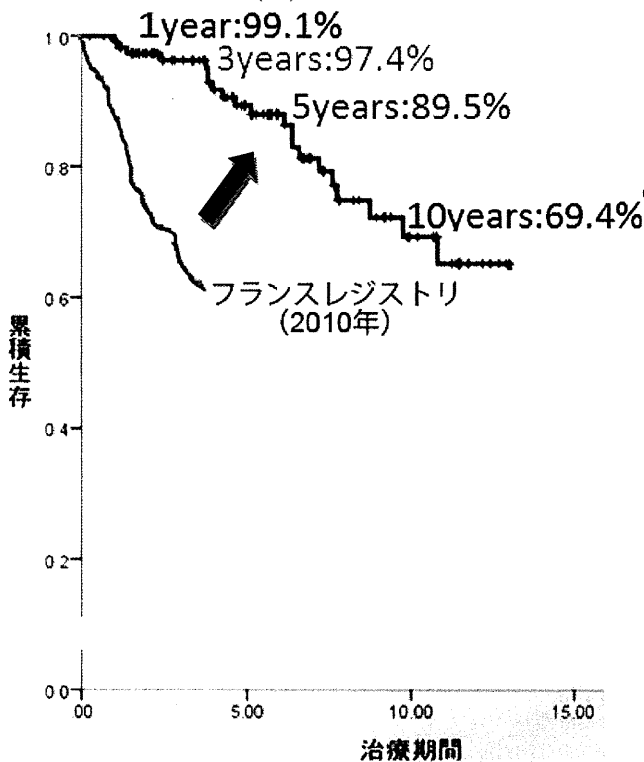
症例登録研究に関してはすでに慶應義塾大学医学部の倫理委員会に申請し、認可を得ている(承認番号2010-227)。またこれに準じる形で分担研究機関においても、すでに倫理委員会承認済みである。2012年12月より症例登録研究のインターネットサイトを開設し(URL: <https://japanph.com/ph/registry/>)、各施設からの登録研究を開始している。後ろ向きの解析研究に関してはすでに100例を超える登録が完了している。

C.研究結果

(1)国内症例登録用のデータベースサーバーの構築・症例登録開始

本研究において平成24年度にWebベースの症例登録研究専用システムを作成し、症例登録を開始した。また当研究班の班会議において既存の難治性疾患班研究との協議した結果、従来の呼吸不全に関する調査研究班による症例登録では全体の25%-30%を占める膠原病に伴う肺高血圧症の症例登録が欠落していることが喫緊の課題として明

らかとなった。そこで本研究では混合性結合組織病の病態解明、早期診断と治療法の確立に関する研究班長の吉田俊治が分担研究者と務めることで、自己抗体など膠原病の肺高血圧症の特徴も加味した、日本初の領域横断的な症例登録システムを本邦で初めて運用開始することができた。さらに既に分担研究をしている3施設(慶應大学・杏林大学・岡山医療センター)での3施設での特発性肺動脈性肺高血圧症患者における予後の解析では、本邦の治療成績が他国のそれよりも優れていることが明らかとなった(図)。



図：本邦の多施設共同による特発性・遺伝性肺高血圧症の予後調査

欧州先進国であるフランスを遙かに凌駕する治療成績であることがわかった

以上のような成果は、2013年2月にフランスで行われる第5回肺高血圧ワールドシンポジウム(今後5年間のガイドライン策定会議)に採択され、世界に発信する予定である。以上の観点から、当初計画していたよりも前倒しでエビデンスを出すことができおり、平成25年度は集積されたデータを日本初の多施設共同研究成果として論文化する予定である。

(2)患者会を介しての疾患啓蒙活動

本研究によって領域および地域横断的な患者会を通じた疾患啓蒙活動を頻回に行っている。NPO法人PAHの会(代表 研究協力者：村上紀子)などの複数の患者会を通じ、本研究の研究者が関与した

患者集会などの啓蒙活動は平成24年度で20回を超えている。また詳細を添付資料に示したとおり、平成24年10月には研究班員を主体として慶應病院において200名以上が参加する患者会全国大会を開催した。患者会・専門医・製薬企業が一堂に会し、患者および家族向けに最新の医療・ケアの情報を提供するだけでなく、患者同士の情報交換や専門医への質問コーナーを設けることで、患者会と専門家が病気を克服するべく連携していく体制をより強固なものにすることができた(写真)。



患者会全国大会スタッフ(患者・家族・専門医)集合写真

平成25年度には疾患に関する情報だけでなく患者からも発信できるSNSを立ち上げ、日本のどこに住んでいても情報交換ができるような体制を整えていく。

D.考察

本研究費による助成により症例登録の基盤となるデータベース構築および患者会へのサポートの強化を初年度行い、症例登録研究および患者会の啓蒙活動のいずれに関しても想定ベースよりも早く進捗している。

当初計画と比べ多施設・多研究班連携が進んでおり、肺高血圧症のNational Registryとして運用が可能となり、学会発表も施行している。これらのデータに関しては今後学術的な利用だけではなく、製薬企業にとっても市販後調査の参考になることから、データベースシステム自体に企業から投資を受けることが可能にある可能性が高い。そこで、平成25年度中には患者会および患者への情報提供に関しては、より発展的に行うために橋本班・伊藤班など他の研究班と連携して、患者同士がインターネット上で情報交換および交流ができ、患者自身による症例登録が可能になるようなサイトの開設を行い、専門医によるレジストリーシステムと一体化運用していくことで、将来的に持続的なファンディングソースを確保できるようになることが期待される。

また当初計画通り5年以内には海外との比較データを基に予後因子解析や治療の対費用効果の発表を完了可能である。

これらのことを総合すると、本邦初の肺高血圧症に対する領域横断的な症例登録研究を行うことにより、初めて日本における肺高血圧症の診療実態・予後が判明することは、臨床現場への還元のみならず国際的な肺高血圧症の知見の増加に寄与することから極めて意義深い。また診療施設間格差も明らかになることから、日本全国における肺高血圧症診療水準の底上げにも寄与する。さらに本研究班による研究活動の成果は、他の研究班および関連学会と合同で5年以内には本邦のNational Registryからの知見として治療ガイドラインに盛り込む。

また診療実態及び予後の解析が行えるという事は、肺高血圧症に対するオーファンドラッグ使用の対費用効果に関して検討できることを意味し、より効率的な薬物の使用に関する知見は医療費削減にも貢献できる。

さらに患者中心とした交流活動と症例登録により全国における患者分布なども判明することから、治験の実施になどに対しても有効に活用するとできると考えられる。

E. 結論

本研究班の活動によりこれまで領域別に行われてきた難病支援対策が、初めて領域横断的に行われるようになった点、また専門医と患者が一体化運用されたシステムで症例登録研究を行っていく点は、他の難治性疾患克服事業に対してもモデルケース事業となる可能性が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(主要原著論文のみを下に示す。発表の詳細は分担研究報告を参照のこと)

1. 論文発表

1. Tamura Y, Nakajima Y, Ozeki Y, Ono T, Takei M, Yamamoto T, Fukuda K Temperature Variations around Medication Cassette and Carry Bag in Routine Use of Epoprostenol Administration in Healthy Volunteers. 27 Dec 2012 PLOS ONE 10.1371/journal.pone.0052216
2. Tamura Y, Ono T, Kuwana M, Inoue K, Takei M, Yamamoto T, Kawakami T, Fujita J, Kataoka M, Kimura K, Sano M, Daida H, Satoh T, Fukuda K. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension. PLoS One. 2012;7(9):e45834.
3. Tamura Y, Ono T, Sano M, Fukuda K,

Kataoka M, Satoh T. Favorable effect of sorafenib in a patient with neurofibromatosis-associated pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2012 186(3):291-2.

4. Tamura Y, Sukegawa H, Ono T, Sano M, Fukuda K. Unfavourable effect of pulmonary arterial dilatation in pulmonary hypertension. Cardiology. 2012;122(2):101-2

5. Abe K. Do electrocardiography scores predict the presence of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension? Intern Med. 2012;51(17):2261-2. 2012.

6. Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, and Kuwana M. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-center cohort. Rheumatology. 2012; 51(10): 1846-1854.

7. Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, and Kuwana M. Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center. Mod. Rheumatol. In press.

8. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2012; 141(4): 929-934.

9. Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K. Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. Intern Med 2012; 51:2721-2726.

10. Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K. Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2012; 159: 119-127.

11. Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, Tatsumi K. Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. Int J

Oncol 2012; 41:701-711.

12. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice computerd tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2012; Epub Oct 22.

13. Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, Hemnes AR, West JD. Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. *Pulmonary Circulation* 2012; 2(2):201-213.

14. Johnson JA, Hemnes AR, Perrien DS, Schuster M, Robinson LJ, Gladson S, Loibner H, Bai S, Blackwell TR, Tada Y, Harral JW, Talati M, Lane KB, Fagan KA, West J. Cytoskeletal defects in BMPR2-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 302(5): L474-484, 2012.

15. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(2):321-326.

16. Sakao S, Tatsumi K. Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett* 2012; 4(5): 865-867.

17. Yanagisawa R, Kataoka M, Taguchi N, Kawakami T, Tamura Y, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Impact of First-Line Sildenafil Monotreatment for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J* 2012; 76: 1245–1252

18. Masaharu Kataoka, Ryoji Yanagisawa, Keiichi Fukuda, Hideaki Yoshino, Toru Satoh : Sorafenib Is Effective in the Treatment of Pulmonary Venous-Occlusive Disease, *Cardiology*, 123, 172-174, 2012.

19. Masaahru Kataoka, Takumi Inami, Kentaro Hayashida, Nobuhiko Shimura, Haruhisa Ishiguro, Takayuki Abe, Yuichi, Tamura, Motomi Ando, Keiichi Fukuda, Hideaki Yoshino, Toru Satoh : Time-Course of Ventilation, Arterial and Pulmonary CO2

Tension During CO2 Increase in Humans, *Circ Cardiovasc Interv*, 2012

20. Noritada Yoshikawa, Noriaki Shimizu, Takako Maruyama, Motoaki Sano, Tomohiro Matsuhashi, Keiichi Fukuda, Masaharu Kataoka, Toru Satoh, Hidenori Ojima, Takashi Sawai, Chikao Morimoto, Akiko Kuribara, Osamu Hosono, Hirotohi Tanaka: Cardiomyocyte-specific overexpression fo HEXIM1 prevents right ventricular hypertrophy in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice, 2012, 1-36

21. 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. *Circ J*. 2012;76(7):1729-1736.

22. 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 Nov 27. [Epub ahead of print]

23. 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 nicardipine in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Pharmacol Sci*. 2012;120(3):206-212.

24. 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. *Int J Cardiol*. 2012; 159(2):100-6.

25. Atsushi Yao. Facilities for adult congenital heart disease from the viewpoints of the cardiologists. *Journal of Adult Congenital Heart Disease*. 2012;1:17-23

26. Takashi Yamauchi, Hiroaki Miyata, Taichi Sakaguchi, Shigeru Miyagawa, Yasushi Yoshikawa, Koji Takeda, Noboru Motomura, Hiroyuki Tsukihara, Yoshiki Sawa. Coronary artery bypass grafting in hemodialysis-dependent patients: analysis of Japan Adult Cardiovascular Surgery Database.

Circ J 2012; 76(5): 1115-1120.

27. Yutaka Endo, Shun Kohsaka, Toshiyuki Nagai, Kimi Koide, Masashi Takahashi, Yuji Nagatomo, Kazuki Oshima, Hiroaki Miyata, Keiichi Fukuda, Tsutomu Yoshikawa. Steady-state levels of troponin and brain natriuretic peptide for prediction of long-term outcome after acute heart failure with or without stage 3 to 4 chronic kidney disease.

28. Hideo Yasunaga, Hideki Hashimoto, Hiromasa Horiguchi, Hiroaki Miyata, Shinya Matsuda. Variation in cancer surgical outcomes associated with physician and nurse staffing: a retrospective observational study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. BMC Health Serv Res 2012; 12: 129.

29. Akihiko Usui, Hiroaki Miyata, Yuichi Ueda, Noboru Motomura, Shinichi Takamoto. Risk-adjusted and case-matched comparative study between antegrade and retrograde cerebral perfusion during aortic arch surgery: based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2012; 60(3): 132-139.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例登録研究の開発と予後調査

—患者への疾患啓蒙活動の研究—

研究分担者：福田 恵一 慶應義塾大学医学部循環器内科 教授

研究分担者：国枝 武義 化学療法研究所附属病院 循環器内科 教授

研究協力者：村上 紀子 NPO法人PAHの会代表

研究要旨

肺動脈性肺高血圧および慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症、全国で数千人の患者数しか報告されていない希少疾患である。一方で治療法は高度に専門化しており先進医療機関においては良好な予後を確認している一方、非専門医のもとでは十分な治療がなされているとは言い難い。そこで患者会を通して標準的な治療法や肺高血圧症専門外来の情報を提供することで、難病治療専門施設に患者を集約化することを目的として活動を行った。

A. 研究目的

これまで散発的に開催されてきた肺高血圧の患者会を、関東地方においては慶應義塾大学病院において積極的に行い、専門医もそこに必ず参加するようにすることで患者の疾患に対する理解の向上を図ることを目的とする。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院において平成23年4月1日から平成25年3月末までの期間に総計12回の患者会を実施した（一部例を巻末の参考資料に示す）。

いずれの患者会においても1名以上の専門医が参加することとし、また平成24年10月7日に行った大規模な患者会では、研究協力者である村上紀子氏（NPO法人PAHの会代表）と協力して全国の患者および専門医が集う会の開催を行った。

C. 研究結果

平成24年10月7日に施行した全国大会においては肺高血圧症患者97名・患者家族55名・その他の一般参加者41名が集い、また専門医も11名参加して患者に対して最新の治療およびケアに関する講演を行った。内容は下記の通り先進治療から在宅ケアの実際まで幅広いものであり、すべての参加患者から5段階評価で4以上（数字が大きいほうが評価が高い）と高い評価を得ることができた。

<講演内容（敬称略：所属は開催当時）>

国枝武義（国際医療福祉大学教授「肺高血圧症に関する基礎知識」、安藤太三（藤田保健衛生大学心臓血管外科教授）「CTEPHの外科治療」、伊達洋至（京都大学医学部呼吸器外科教授）「肺移植」、桑名正隆（慶應義塾大学医学部リウマチ内科准教授）「膠原病と肺移植」、大倉美紀（慶應義塾大学医療連携室）/水口よう子（川越医師会訪問看護ステーション）「肺高血圧症に関わる保険制度・在宅医療の話」、佐藤徹（杏林大学医学部第二内科教授）「進

歩した肺高血圧症治療にどのように向き合うか？」、川上崇史（慶應義塾大学医学部循環器内科）「CTEPHのバルーン治療」、田村雄一（慶應義塾大学医学部循環器内科）「IPAH最新の治療法とケア」、中山智孝（東邦大学医学部小児科）/福島裕之（慶應義塾大学医学部小児科）「小児の肺高血圧症」、福島裕之（慶應義塾大学医学部小児科）「PHの最新の研究成果」、大郷剛（国立循環器病研究センター心臓血管内科肺循環科）「アイゼンメンジャー症候群」、波多野将（東京大学医学部循環器内科）「承認が期待される治療薬イマチニブ」

D. 考察

今回の試みから、いずれの患者会においても患者を中心とした参加者からは高い満足度を得ることができた。また希少疾患であるがゆえに、患者から見たときに疾患の情報は乏しく、インターネットの情報は古いものもある一方でどの情報が新しい知見なのかすら患者側からみるとわかりにくいという問題も明らかとなった。これらの点から、日本全国で専門医と一体化した患者会を開催し続けることは意義深いということが結論付けられた。

E. 結論

患者が最新の知識を得、専門医のもとで最新の治療を受けるためには、患者会を中心として講演会やインターネットなどの複数の媒体と通じて、最新の情報を患者に提供できるように手配していく必要がある。

F. 研究発表

1) Kohsaka S, Nagai T, Yaegashi M, Fukuda K. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2012;42(4):433-4.

2) Yamada Y, Okuda S, Kataoka M, Tanimoto A, Tamura Y, Abe T, Okamura T, Fukuda K, Satoh T, Kuribayashi S. Prognostic value of cardiac

Tamura Y, Abe T, Okamura T, Fukuda K, Satoh T, Kuribayashi S. Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy. *Circ J.* 2012;76 (7) :1737-43.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

参考資料：肺高血圧症患者会活動記録 1

開催日時	平成24年 5 月 26 日
開催場所	慶應義塾大学病院新棟 11F 中会議室
主催者	NPO 法人 PAH の会
開催責任者	村上紀子 (NPO 法人 PAH の会代表・研究協力者)
参加研究者	田村雄一 (代表研究者)・佐藤徹 (研究分担者)
その他参加医療スタッフ	福島裕之 (慶應義塾大学病院小児科医師)
参加人数	肺高血圧症患者 (23) 名・患者家族 (17) 名
<p>開催概要 (講演の内容や患者交流会の内容など)</p> <p>交流会・勉強会テーマ「佐藤先生と学ぼう！肺高血圧症ガイドブック」</p> <p>講師；佐藤徹先生 (杏林大学病院循環器内科教授)</p> <p>参加医師：福島裕之先生 (福島裕之 (慶應義塾大学病院小児科医師))</p> <p>今回のテーマは、昨年 11 月に当会より発行した肺高血圧症ガイドブック (日本語版) の中の、特に肺高血圧症治療薬に関して、佐藤先生より出席者に対して、分かりやすく解説して頂いた。また後半は、参加者の質問に対して、大変丁寧でかつ分かりやすく回答して頂いた。尚プログラム終了後も佐藤先生と福島先生お2人で、患者の個人的相談にも対応して頂いた。参加者は患者同士交流を深めることができた。</p> <p>(良かった点) 今回の参加者は酸素吸入者の数が多かったが、事前にテイジン在宅医療 (株) より酸素を多めに提供頂き、会場前に準備しておいたために、各自自由に酸素交換ができたので、酸素の残量を気にすることなく当会に参加できたこと。</p>	

会場の様子



佐藤先生と参加者たち

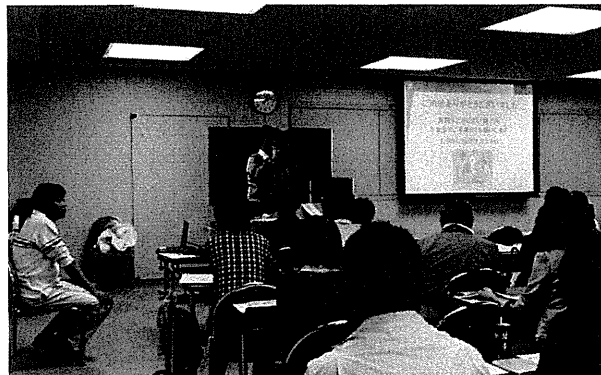


参考資料：肺高血圧症患者会活動記録 2

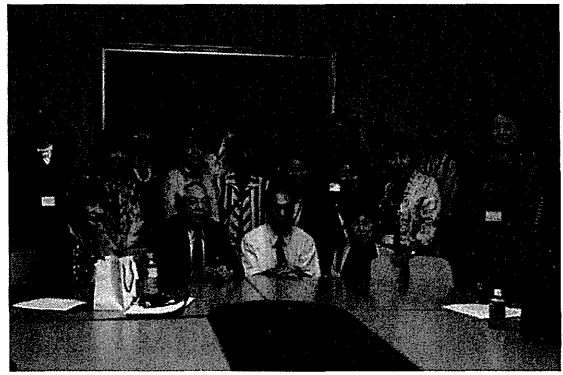
開催日時	平成24年 10 月 7 日
開催場所	慶應義塾大学病院新棟 11F 会議室 (3会場)
主催者	NPO 法人 PAH の会 後援：厚生労働省研究班 患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例登録研究の開発と予後調査
開催責任者	村上紀子 (NPO 法人 PAH の会代表・研究協力者)
参加研究者	田村雄一 (代表研究者)・佐藤徹 (研究分担者)
その他参加医療スタッフ	福島裕之 (慶應義塾大学病院小児科医師) 他 11 名
参加人数	肺高血圧症患者 (97) 名・患者家族 (55) 名 その他 (41) 名

開催概要 第6回全国PH大会
 テーマ 全国の専門医と患者が一堂に集まり、肺高血圧症の全てを学ぶための大会
 講師&演題：国枝武義先生（国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授「肺高血圧症に関する基礎知識」、安藤太三先生（藤田保健衛生大学心臓血管外科教授）「CTEPHの外科治療」、伊達洋至先生（京都大学医学部呼吸器外科教授）「肺移植」、桑名正隆先生（慶應義塾大学医学部リウマチ内科准教授）「膠原病と肺移植」、大倉美紀先生（慶應義塾大学医療連携室）水口よう子先生（川越医師会訪問看護ステーション）「肺高血圧症に関わる保険制度・在宅医療の話」、佐藤徹先生（杏林大学医学部第二内科教授）「進歩した肺高血圧症治療にどのように向き合うか?」、川上崇史先生（慶應義塾大学医学部循環器内科）「CTEPHのバルーン治療」、田村雄一先生（慶應義塾大学医学部循環器内科）「IPAH 最新の治療法とケア」中山智孝先生（東邦大学医学部小児科）福島裕之先生（慶應義塾大学医学部小児科）「小児の肺高血圧症」、福島裕之先生（慶應義塾大学医学部小児科）「PHの最新の研究成果」、大郷剛先生（国立循環器病研究センター心臓血管内科肺循環科）「アイゼンメンジャー症候群」、波多野将先生（東京大学医学部循環器内科）「承認が期待される治療薬イマチニブ」
 参加者は大勢の専門医の講演を聞き、自らの闘病に希望を感じることができた。

専門医から最新の医療を学ぶ



お世話になった医師を囲んで



患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例登録研究の開発と予後調査
—膠原病性肺動脈性高血圧に関する研究—

研究分担者： 佐藤 徹 杏林大学病院循環器内科 教授

研究要旨

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の中で頻度の多い膠原病 (CTD-PH) に伴うものと特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) とを比較すると、CTD-PHはより高齢で女性が多く、血行動態はより軽かったが予後は同様であり、CTD-PHは全身の治療も同時に必要と考えられた。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の中で膠原病 (CTD-PH) に伴うものは特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) に次いで多いがその特徴に関する詳細な報告は少ない。本報告ではIPAHと比較してその特徴を検討した。

Pulmonary Arterial Hypertension. Circ J 2012; 76: 1245- 1252

2) 佐藤徹：呼吸器疾患・肺高血圧と心不全 (右心不全)。Medical Practice 29-2, 279-290, 2012.

B. 研究方法

慶應大学病院、杏林大学病院の循環器内科を1999年4月から2012年8月の間に受診してカテーテル検査を含む精査および経過観察がなされたCTD-PH65例、IPAH89例。

3) 佐藤徹：肺高血圧症の最新の薬物療法。Heart Vie 別冊 16-3, 87-91, 2012.

(倫理面への配慮)

データ解析にあたっては、氏名を匿名化して施行した。

4) 佐藤徹：ESC/ERS 肺高血圧症ガイドラインの解説。医学のあゆみ 240-1, 5-12, 2012.

5) 佐藤徹：肺高血圧症の新しい展開「序文」。呼吸と循環 60-1, 9, 2012.

C. 研究結果

年齢はCTD-PH/IPAH = 52 ± 20 歳/ 35 ± 23 歳、男女比は3:62/22:67、平均肺動脈圧は $44 \pm 14/60 \pm 18$ mmHg、肺血管抵抗は 13 ± 8 WU/ 19 ± 11 WU、エポプロステノール使用比率は42%/71%といずれも2群間で有意差を認めた。BUPは 297 ± 426 μg^{-1} / 335 ± 89 $\text{pg}\mu\text{g}^{-1}$ 、5年生存率80%/71%と2群間に有意差を認めなかった。

6) 佐藤徹, 柳澤亮爾, 片岡雅晴：PDE 5 阻害剤の長期効果に関する報告。呼吸と循環 60-1, 11-17, 2012.

7) 佐藤徹：イマチニブー肺動脈性肺高血圧症治療薬。分子呼吸器病 16-1, 109-110, 2012.

D. 考察

膠原病性肺高血圧症では特発性肺動脈性肺高血圧症に比して有意に、より高齢で女性が多く、血行動態はより軽くエポプロステノール導入者も少なかったが、右心不全の血清マーカーに違いがなく予後も同様であった。

8) 佐藤徹：肺高血圧症の最新の薬物療法。東灘連 6400, 2-7, 2012.

9) 佐藤徹：右心不全の診断。呼吸器 2012, 126-128, 2012.

E. 結論

膠原病性肺高血圧症は特発性肺動脈性肺高血圧症とは臨床像が異なっており、予後改善のためには肺高血圧症のみならず全身の総合的治療が必要と考えられた。

10) 佐藤徹：肺高血圧症の治療薬 3) ET-1 受容体拮抗薬, 呼吸器内科, 21 (2), 169-172, 2012.

11) 佐藤徹：肺高血圧症の薬物治療の進歩, 呼吸と循環, 60-8, 849-854, 2012.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yanagisawa R, Kataoka M, Taguchi N, Kawakami T, Tamura Y, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Impact of First-Line Sildenafil Monotreatment for

12) 佐藤徹：高齢者の末梢血管疾患の病態、臨床的特徴と診断・治療上の注意, Circulation, 2-10, 96-100, 2012.

- 13) 佐藤徹：特発性肺動脈性肺高血圧に対する治療：新しい薬剤の登場, Pharma Medica, 30-11, 19-22, 2012.
- 14) 佐藤徹：肺動脈性肺高血圧症. THE LUNG19-4. 28 -34, 2011.
- 15) Masaharu Kataoka, Ryoji Yanagisawa, Keiichi Fukuda, Hideaki Yoshino, Toru Satoh: Sorafenib Is Effective in the Treatment of Pulmonary Veno-Occlusive Disease, Cardiology, 123, 172-174, 2012.
- 16) T. Nagatomo, T. Saraya, Y. Masuda, K. Yokyama, S. Hiraoka, M. Nakamura, A. Nakajima, S. Takata, T. Yokoyama, H. Ishii, T. Inami, T. Satoh, H. Kubota, H. Takizawa, H. Goto: Two cases of bilateral bronchial artery varices: One with and one without bilateral coronary-to-pulmonary artery fistulas. Review and characterization of the clinical features of bronchial artery varices reported in Japan, Clinical Radiology, 67, 1212-1217, 2012.
- 17) T. Satoh, Y. Okada, Y. Hara, F. Sakamaki, S. Kyotani, T. Tomita, N. Nagaya, N. Nakanishi: Time-Course of Ventilation, Arterial and Pulmonary CO₂ Tension During CO₂ Increase in Humans, Arterial Chemoreception, 63-70, 2012.
- 18) 佐藤徹：診察法南江堂（身体所見のとり方）. 肺高血圧症診療マニュアル. 伊藤浩, 松原広己編. 東京. 南江堂, 100-101. 2012.
- 19) 佐藤徹：肺高血圧症：, 肺高血圧症治療ガイドライン, 診療ガイドライン UP-TO-DATE, 278-284, 2012.
- 20) 佐藤徹：血圧異常③ 肺高血圧, これで決まり！循環器治療薬 ベストチョイス, 106-114, 2012.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

2. 学会発表

第13回肺高血圧症治療研究会：肺高血圧症の診察所見— 特にS3, S4について 2012年6月2日
 第13回肺高血圧症治療研究会：肺高血圧症の診察所見— 特にS3, S4について

患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例登録研究の開発と予後調査

—肺動脈性肺高血圧症合併妊娠の経過に関する研究—

研究分担者: 中西 宣文 国立循環器病研究センター研究症肺高血圧先端医療学研究部長
協力者: 大郷 剛 国立循環器病センター心臓血管内科部門-肺循環科 医 長
協力者: 桂木 信司 国立循環器病研究センター 周産期科 医 長

研究要旨

本院に於ける肺高血圧症 (PH) 合併妊娠例の治療経過を診療録から後方視的に調査を行った。PH 合併妊娠は 42 例存在し、これを肺動脈平均圧 $>40\text{mmHg}$ 、または心エコーで推定した肺動脈収縮期圧 $>50\text{mmHg}$ の例を高度 PH、これ以外を軽度 PH とした。高度 PH 28 例は存在し、内 14 例が病態確定後に妊娠の継続を希望した。重症 PH 例中 3 例が特発性肺動脈性肺高血圧症で、1 例が妊娠中に血行動態が破綻し死亡したが、他に死亡例は存在しなかった。死亡例は現在の肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬が応用可能となる以前の症例であった。重症 PH 例では軽症 PH 例に比し早期出産で (31.5 週 vs 35.4 週)、有意に低体重児であった。近年 PH 合併妊娠の死亡例は存在しなかったが、重症 PH 例では有意に早期帝王切開が必要で、出生児は低体重であり胎児の危険性はなお高いと言えた。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) は原因不明の高度肺高血圧症を主徴とする疾患であり、PAH はさらに特発性 PAH、遺伝性 PAH、結合組織病-PAH、門脈肺高血圧症、先天性心疾患-PAH などの亜型に分類されている。PAH として典型的な病像を示す疾患としては特発性 PAH を挙げる事が可能で、本症は原因と思われる基礎疾患を持たず、妊娠可能年齢の女性に好発し、発症頻度は 100 万人に数人と稀な疾患で、治療介入を行わなかった場合、診断からの平均生存期間が 2.8 年と非常に予後不良であることを特徴としている。また Eisenmenger 症候群を代表とする先天性心疾患-PAH に関しても、その多くは若年女性であることを特徴とし、特発性 PAH に準じ予後は不良な疾患である。従って肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH)、特に PAH 患者に対する現在の治療ガイドラインでは、妊娠は通常は禁忌となっている。しかしながら特発性/先天性心疾患 PAH 例では、妊娠出産を契機に発症または重篤化して初めて診断される場合も多く、妊娠・出産は若年女性の潜在性/顕在性 PH 症患者にとっては極めて重大な臨床上的問題である。旧来 PAH は治療法が皆無とされていたが、1999 年以降に次々と治療薬が開発され、現時点では作用機序の異なる 3 種類の治療薬が存在し、これらの単剤または組み合わせ治療により本症の生命予後は改善してきた。しかし PAH 特異的治療が、特発性/先天性心疾患 PAH 例の妊娠・出産にどのような影響を及ぼしているかはまったく知られていない。本研究では、本院心臓血管内科部門-肺循環科と周産

期科に合同チームにより、当院で経験した特発性/先天性心疾患 PAH 例を含み、広く PH 合併妊娠例を後方視的に調査し、PH 合併妊娠の現状を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1982 年から 2007 年までに国立循環器病研究センター周産期科に入院した PH 合併妊娠、連続 42 例 (特発性 PAH: 7 例、先天性心疾患合併 PH: 31 例、結合組織病-PAH: 2 例、他: 2 例) を対象とし、診療録より後方視的に肺血行動態重症度と出産の有無、その結果を検討した。PH の初期診断と重症度評価は当院心臓血管内科で担当した。対象が妊婦であることから全例の右心カテーテル検査は困難であり、未施行例では心エコー法で推定した肺循環諸量を採用した。対象を軽症 PH (心エコーで収縮期肺動脈圧が $30\sim 50\text{mmHg}$ 、右心カテーテルで肺動脈平均圧が $25\sim 40\text{mmHg}$) と重症 PH (心エコーで収縮期肺動脈圧が 50mmHg 以上、右心カテーテルで肺動脈平均圧が 40mmHg 以上) の 2 群に分けて、妊娠・出産の経過について検討した。

(倫理面への配慮)

今回用いた原資は本院心臓血管内科部門-肺循環科と周産期科にて加療を行った患者の後ろ向き調査で、治療介入試験ではない。結果には患者個人を同定することが可能な個人情報はいっさい含まれていない。

C. 研究結果

○ 軽症 PH は 14 例 (特発性 PAH: 2 例、先天性

心疾患 PH : 10 例、結合組織病 PAH : 2 例)、平均年齢 29.5 歳、重症 PH は 28 例 (特発性 PAH : 5 例、先天性心疾患 PH : 21 例、結合組織病 PAH : 2 例)、平均年齢 30.1 歳であった。先天性心疾患 PH : 21 例中、Eisenmenger 症候群例が 14 例であった。

○42 例中 14 例が妊娠 14 週以前に妊娠中絶を選択し、残る 28 例 (軽症 PH : 10 例、重症 PH : 14 例) が妊娠継続を希望した。妊娠継続を希望した重症 PH の疾患内訳は特発性 PAH : 3 例、先天性 PAH : 10 例 (内 Eisenmenger 症候群 : 4 例)、他が 1 例であった。

○妊娠継続した重症 PH 例では、NYHA クラスが I 度低下した例が 9 例、II 度低下した例が 3 例あり 2 例は不変であった。

○妊娠経過に伴い重症 PH 例では平均肺動脈圧が 53.5 ± 12.3 mmHg から 72.8 ± 13.3 mmHg へ増加したが、軽症 PH 例では肺動脈圧は増加傾向にあったが有意な差とはならなかった。

○重症 PH 例では 14 例中 12 例、軽症 PH 例では 10 例中 4 例が帝王切開による出産となった。

○重症 PH 例では軽症 PH 例に比し早期出産で (31.5 週 vs 35.4 週) で、有意に低体重児であった。

○特発性 PAH 3 例の経過では、それぞれ 32 週、28 週、32 週で PH のためと思われる自覚症状、身体所見の悪化により帝王切開となった。第一例目は 1985 年の例であったが病態が悪化した際の挿管時に心停止が生じ死亡された。残りの 2 例は帝王切開により出産が可能であったが epoprostenol 治療が行われた。また 1 例の胎児死亡例があった。

肺高血圧症血圧合併妊娠は、従来と同様にリスクが高く、胎児の危険も高いと言えた。

D. 考察

一般に PH 患者では妊娠は禁忌と見なされている。今回我々の検討では重症 PAH (心エコーで収縮期肺動脈圧が 50 mmHg 以上、右心カテで肺動脈平均圧が 40 mmHg 以上) で妊娠継続した 14 例中特発性 PAH の 1 例が血圧低下等の血行動態の破綻から死亡した。本例は現在の特異的 PAH 治療薬が開発される以前の 1985 年の例であった。他の特に重篤化が懸念される特発性 PAH 例では各々 28 週と 32 週の帝王切開であったが epoprostenol を併用することにより救命が可能であった。また他の重症 PAH 合併妊娠例でも母体の死亡例は見られなかった。特異的 PAH 治療薬の開発により、PH 合併妊娠の成功率は向上した可能性があると考えられた。

PAH 合併妊娠例の本院での死亡率改善の理由は、他には新生児管理技術の向上により、より早期出産の低体重児の延命が可能となった点が挙げられ

る。重症 PH 妊婦の帝王切開は平均 31.4 ± 2.8 週で行われ、軽症 PH の帝王切開 36.4 ± 4 週に比して有意に短い。しかしながら母体の危険性軽減は、新生児がより未熟児で出生することを意味することに注目すべきである。

E. 結論

PH 合併妊娠は、現在の特異的 PAH 治療薬の発展と未熟児管理法の発達により以前よりは危険性が減じた可能性がある。しかし今回の検討は単一施設・少数例の検討であり、また本院は周産科科と肺高血圧症治療に精通した心臓血管内科の協力体制が整えられていることも成績向上に寄与していると思われる。今後 PH 合併妊娠の実態を把握するためには、より広範囲な症例登録とその結果解析が必要である。また PH 合併妊娠は母体の危険性ととも胎児への種々の悪影響の存在が考えられ、現時点でも容易にこれを是認することは困難と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 大郷剛 中西宣文 循環器疾患にたいする薬物療法の基本 肺高血圧症 medicina 2012 49 54-57

2) 大郷剛 中西宣文: 肺高血圧症、ガイドライン外来診療 2012、泉 孝英、(編)、日経メディカル開発、東京、pp. 398-401、2012

3) 中西宣文: 肺高血圧症の自然歴と治療介入後の予後、肺高血圧症臨床マニュアル、伊藤浩・松原広巳、(編)、南江堂、東京、pp. 21-26、2012

4) 中西宣文: 肺高血圧症の分類 (ダナポイントの肺高血圧症臨床分類)、肺高血圧症臨床マニュアル、伊藤浩・松原広巳、(編)、南江堂、東京、pp. 2-5、2012

5) 中西宣文: 原発性肺高血圧症、今日の治療指針、山口徹・北原光夫、福井次矢 (編)、医学書院、東京、pp. 297-298、2012

6) 中西宣文 肺高血圧症の過去・現在・未来 呼吸器内科 2012 21 101-107

7) 中西宣文 結合組織病に合併する肺高血圧症臨床リウマチ 2012 24 106-112

8) 岩上直嗣 高木弥栄美 出町順 大郷剛 宮地克維 中西宣文 急性肺血管反応性試験陽性の強

皮症合併肺高血圧症においてボセンタンが肺高血圧症とレイノー現象の改善に有効であった 1 例
Modern Physician 2012 32 2-4

9) 高木弥栄美 中西宣文:多剤併用療法の新展開、炎症と免疫、2012 20 36-40

10) 中西宣文 サルコイドーシスに合併する肺高血圧症の病態と治療 日サ会誌 2012-32-39

11) 中西宣文 肺高血圧症の新しい分類・疫学と治療 Pharma Medica 2012 30 9-12

12) Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, et al
Maternal Outcome in Pregnancy Complicated With Pulmonary Arterial Hypertension. Circ J. 2012 76 2249

13) Niwa K, Akagi T, Hata Y, et al. Guideline for Indication and Management of Pregnancy and Delivery in Women With heavy Disease (JCS2010) Circulation Journal 2012 76 240-260

2. 学会発表

1) 第 109 回 日本内科学会講演会 (京都)

4 月 13 日 教育講演

肺高血圧症 最新の分類と治療の進歩 /
演者 中西宣文

2) 第 52 回 日本呼吸器病学会学術講演会 (神戸)

4 月 22 日 特別講演

肺血管・肺循環疾患の多様性と現在の主要課題 / 演者 中西宣文

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例登録研究の開発と予後調査

—慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症に関する研究—

研究分担者：巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 教授

研究要旨

1) 千葉県における臨床調査個人票を用いた肺動脈性肺高血圧症(PAH)および慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の予後調査

PAH および CTEPH は、難病の治療給付対象疾患となっているが、その予後は不明である。今回我々は、千葉県症例の予後を明らかにすることを試みた。2006年から2011年の5年間に新規登録されたPAH106例、CTEPH69例について、個人調査票ならびに千葉県の協力により、転帰を調査した。結果、PAHのサブグループ分類では、特発性または遺伝性PAHが64.0%と多く、先天性シャント性心疾患に伴うPAHが20.9%、膠原病に伴うPAHが7.0%、門脈圧亢進症に伴うPAHが7.0%であった。PAHの背景因子は全国症例とほぼ同様で、5年生存率は89.0%であった。一方、CTEPHは全国例に比して、下大静脈フィルターの使用頻度が高かったが、5年生存率87%（手術例90.9%、内科治療例85.2%）であった。結果、千葉県症例の予後が良好であることが判明した。

2) エンドセリン受容体拮抗薬(ERAs)およびフォスフォジエステラーゼ5阻害薬(PDE5-I)承認後の、日本におけるPAH患者の生命予後の検討

ERAおよびPDE5-I承認のPAHにおける予後改善効果を調査するため、1983年から2012年に診断した自験PAH103例をレトロスペクティブに解析、1983~2004年または2005~2012年に診断された2群、およびERAsおよび/またはPDE5-Iを使用した群と未使用群の2群を比較した。結果、近年の症例の生存率は高い傾向にあった(5年生存率: 70.1% vs. 44.8) ($p < 0.05$)。また、ERAsおよび/またはPDE5-Iを使用した群は、未使用群に比し生存率に改善が見られ(5年66.7% vs. 39.0%, $p < 0.05$)、予後改善効果が明らかとなった。

A. 研究目的

1) 肺動脈性肺高血圧症(PAH)および慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は厚生労働省特定疾患の治療研究対象疾患に認定され、臨床調査個人票により症例登録されている。しかし年度毎の登録のため、その予後については不明であった。今回、両疾患において転帰についても調査をおこない解析をした。

2) PAHの治療においては、経口薬であるエンドセリン受容体拮抗薬(endothelin receptor antagonists: ERAs)やフォスフォジエステラーゼ5阻害薬(phosphodiesterase type 5 inhibitor: PDE5-I)の使用が一般的となった。そこで、同薬剤が日本人PAH患者の中長期生命予後改善に寄与したかについて明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 千葉県において2006年から2011年の5年間に登録された臨床調査個人票PAH106例、CTEPH69例を解析の対象として疫学調査を行った。昨年度に施行した全国例との比較、また、今回、千葉県健康福祉課の協力のもと、死亡届け、最終調査票記入機関に対するアンケートに基づき予後につ

いても調査した。

2) 1983年から2012年までにRHCで確定診断した自験PAH103例をレトロスペクティブに解析した。1983~2004年または2005~2012年に診断された2群を比較した。さらにERAsおよび/またはPDE5-Iを使用した群と未使用群の2群を比較した。

(倫理面への配慮)

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。1)、2)それぞれ、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。

C. 研究結果

1) 千葉県PAHの年齢は 52.4 ± 19.2 歳であり、男女比は1:1.59と女性優位の発症を示した。mPAP 51.1 ± 17.5 mmHg、心拍出量 4.21 ± 1.72 L/min/m²、肺血管抵抗 807 ± 627 dyn sec/cm⁵であった。PAHのサブグループ分類では、特発性