

(IPAH) または遺伝性 PAH (HPAH) 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あった。予後は、5 年生存率は 89.0% であった。最終更新時のデータ解析では予後不良因子としては、高齢、NYHA III~IV 度、心胸郭比拡大、BNP 高値などであった。

千葉県 CTEPH の年齢は 62 ± 14 歳、男女比は 1 : 2.45 と女性に多く、mPAP 42 ± 10mmHg で、肺血栓内膜摘除術例が 11 例 (15.8%) に施行され、全国例とのその頻度に差を認めなかった。一方、下大静脈フィルター挿入が 42.0% と全国例の 26.9% に比して有意に多かった。60% の症例で、肺血管拡張薬が使用されており、シルデナフィルの使用頻度が 33.3% と多かった。また、術前後、内科治療の経年変化で、WHO クラスの改善がみられた。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、2009 年以後の登録例に死亡例はみられなかった。

2) ベースラインにおける肺血管抵抗に差は認められたが、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 阻害薬を使用した群もまた、未使用群に比し生存率に改善が見られた (5 年または 8 年生存率: 77.8%、66.7% vs. 39.0%、37.0%) (p<0.05)。特に特発性または遺伝性の IPAH ではその傾向が顕著であった。

#### D. 考察

1) 今回の検討で、千葉県における PAH の背景因子は、全国例と同様であること、CTEPH の背景因子は、下大静脈フィルター使用とシルデナフィルの使用頻度が高いこと除いて、全国例と同様であることがわかった。PAH の予後は 5 年生存率 89.0%、CTEPH では 5 年生存率 87% (手術例 90.9%、内科治療例 85.2%) と良好で、近年の薬物治療の進歩が貢献していることが推察された。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 2 疾患の予後は、改善している可能性が考えられる。

2) 2004 年以前の PAH 症例は重症傾向にあったが、2005 年以降の症例の生存率はより高かった。やはり ERAs および/または PDE5-I 承認による結果であると考察された。特に、ERAs および PDE5-I 使用の予後への影響は、特発性 PAH において、膠原病合併 PAH と比較して有意に認められた。また、2004 年以前の PAH 症例の方が肺血管抵抗の値は高くより重症であったことより、症状発現から PH 診断までの期間 (約 2 年以上) は変わらないものの、より軽症例が近年診断されてきている可能性が示

唆された。

#### E. 結論

1) 臨床調査個人票による千葉県 PAH および CTEPH の予後調査を行い、2 疾患の予後が改善していることが明らかとなった。今後、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ある。

2) ERAs および PDE5 阻害薬承認後、日本における PAH の生命予後は改善傾向にあった。同薬剤の生命予後に関する効果が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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.

2) Li Q, Kawamura K, Yamanaka M, Okamoto S, Yang S, Yamauchi S, Fukamachi T, Kobayashi H, Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M. Upregulated p53 expression activates apoptotic pathways in wild-type p53-bearing mesothelioma and enhances cytotoxicity of cisplatin and pemetrexed. *Cancer Gene Ther.* 2012; 19 (3): 218-228.

3) 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.

4) Nagakawa H, Shimozato O, Yu L, Wada A, Kawamura K, Li Q, Chada S, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tadawa M. Expression of a murine homolog of apoptosis-inducing human IL-24/MDA-7 in murine tumors fails to induce apoptosis or produce anti-tumor effects. *Cell Immunol.* 2012; 275:90-97.

5) Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, Kitamura A, Chiba T, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K. Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncol Rep* 2012; 28:8-14.

- 6) Yamanaka M, Tada Y, Kawamura K, Li Q, Okamoto S, Chai K, Yokoi S, Liang M, Fukamachi T, Kobayashi H, Yamaguchi N, Kitamura A, Shimada H, Hiroshima K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tagawa M. E1B-55 Kda-Defective Adenoviruses Activate p53 in Mesothelioma and Enhance Cytotoxicity of Anticancer Agents. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(12):1850-1857.
- 7) 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.
- 8) Kitazono-Saitoh M, Takiguchi Y, Kitazono S, Ashinuma H, Kitamura A, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Tagawa M, Tatsumi K. Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell lines. *Oncol Rep* 2012; 28:33-40.
- 9) Okamoto S, Kawamura K, Li Q, Yamanaka M, Yang S, Fukamachi T, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kobayashi H, Tagawa M. Zoledronic acid produces antitumor effects on mesothelioma through apoptosis and S-Phase arrest in p53-independent and ras prenylation-independent manners. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(5):873-882.
- 10) Ishizaki S, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K. Role of CD69 in acute lung injury. *Life Sci* 2012; 90:657-665.
- 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) Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, Uchiyama H, Kono M, Takeuchi M, Sugiyama Y, Azuma A, Kudob S, Sakurai T, Tatsumi K. Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis. Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases. 2012; 29: 16-25.
- 13) Shigeta A, Tada Y, Wang JY, Ishizaki S, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Kasahara Y, Iesato K, Tanabe N, Takiguchi Y, Sakamoto A, Tokuhisa T, Shibuya K, Hiroshima K, West J, Tatsumi K. CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303(2):L141-151.
- 14) Igari H, Watanabe A, Segawa S, Suzuki A, Watanabe M, Sakurai T, Watanabe M, Tatsumi K, Nakayama M, Suzuki K, Sato T. Immunogenicity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; Epub Aug 1.
- 15) Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice computerized tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2012; Epub Oct 22.
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Sakairi Y, Saegusa F, Yoshida S, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I. Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Respir Investig* 2012; 50(2):46-53
- 19) Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Sugita Y, Ogura T, Nagai S, Sakai F, Kanauchi T, Colby TV, Desquamative Interstitial Pneumonia Study Group (Tatsumi K, et al). Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology* 2012; 17: 1214-1221
- 20) 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.

21) Jujo T, Sakao S, Oide T, Tatsumi K. Metastatic gastric cancer from squamous cell lung carcinoma. Intern Med 2012; 51:1947-1948

#### 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

—運動負荷心エコー検査と運動負荷右心カテテル検査による早期診断の試みに関する研究—

研究分担者	吉田 俊治	藤田保健衛生大学	リウマチ・感染症内科	教授 准教授 助教 講師
協力者	深谷 修作	藤田保健衛生大学	リウマチ・感染症内科	
協力者	胡桃沢 芽久美	藤田保健衛生大学	リウマチ・感染症内科	
協力者	加藤 靖周	藤田保健衛生大学	循環器内科	

研究要旨

混合性結合組織病 (MCTD) を始めとする膠原病では肺高血圧症 (PH) を高率に合併しその予後を悪化させるため、早期発見、治療が求められる。また、病態により免疫抑制療法への反応性が異なり、その鑑別が重要である。PH の早期発見には積極的な PH のスクリーニングが重要であり、中でも心エコー検査による三尖弁圧較差 (TRPG) の測定は不可欠である。しかし、早期、軽症例では安静時に TRPG 上昇を認めない症例もあり、これら症例を見落とさないようにすることも必要である。そこで、運動負荷心エコー検査で安静時の TRPG 上昇を認めない症例の中から PH 症例を見出すよう試みた。安静時と運動負荷時の TRPG の差 ( $\Delta$ TRPG) は SSc で健常人、SLE に比し有意に高値で、MCTD では SLE に比し高値の傾向を認め、 $\Delta$ TRPG は SSc と MCTD で類似性を認め、両疾患では肺血管床が徐々に減少してきている症例の存在が示唆された。また、 $\Delta$ TRPG が 35mmHg 以上で右心カテテル検査を実施した 4 例中 2 例で肺動脈性肺高血圧症 (PAH) が確認され、運動負荷心エコー検査は早期、軽症 PH 例の PH スクリーニング検査としての有用性も示唆された。

A. 研究目的

混合性結合組織病 (MCTD) を始めとする膠原病では肺高血圧症 (PH) を高率に合併し<sup>1)</sup>、その予後に大きな影響をおよぼす<sup>2)</sup>。また、早期治療がその予後の改善に重要であり、早期発見の必要があり、積極的な PH のスクリーニングが求められている。一方、膠原病性 PH の病因・病態は様々で、治療反応性も異なる<sup>3)</sup>。

膠原病性 PH のスクリーニングに心エコー検査は不可欠な検査で、中でも三尖弁圧較差 (TRPG) の測定は最も重要な評価項目である。しかし、TRPG を PH 診断の指標とした場合には偽陽性、偽陰性例が存在する。偽陽性例はその多くが右心カテテル検査で、最終的には否定されるが、偽陰性例は早期診断・治療の機会を失うことが危惧される。したがって、偽陰性例を減らす工夫が求められる。肺血管床は運動時に増加する血流にも対処できるよう多大に存在する。故に、安静時の肺動脈圧は肺血管床が 2/3 以上傷害されないと上昇しない。しかし、肺血流量が増せば肺血管床の傷害に応じて肺動脈圧が上昇する。そこで、安静時には肺動脈圧が上昇しにくい、軽度の肺血管床の傷害を有する症例を発見するために、運動負荷心エコー検査を実施した。

B. 研究方法

1. 対象

当院通院中の膠原病患者で、厚生労働省 MCTD 調査研究班で作成された MCTD の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 診断の手引き<sup>4)</sup>で、PAH の存在が否定的とされる安静時の TRPG が 31mmHg 以下の症例とした。また、健常人 30 例を対照とした。

2. 方法

運動負荷は仰臥位でエルゴメーター (アンギオエルゴメーター: ロード社、オランダ) を用い、

エンドポイントは症例ごとの最大運動量とした。最大運動負荷終了直前に経胸壁的に TRPG を測定した。安静時と最大運動負荷時の TRPG の差 ( $\Delta$ TRPG) が 35mmHg 以上の上昇を示し、同意の得られた症例において右心カテテル検査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は通常の診療範囲内であり、心エコー検査に関しては口頭で、右心カテテル検査に関しては書面にて同意を得ている。

C. 研究結果

2010 年 9 月から 2012 年 6 月までに安静時の TRPG が 31mmHg 以下で運動負荷心エコー検査も実施された症例 48 例を解析した。その内訳は、MCTD 13 例、全身性エリテマトーデス (SLE) 8 例、全身性硬化症 (SSc) 27 例であった (表 1)。

表1. 対象

	人数(男/女)	年齢
混合性結合組織病 (MCTD)	13例(0/13)	54.3±11.5
全身性エリテマトーデス (SLE)	8例(1/7)	44.0±13.0
全身性硬化症 (SSc)	27例(5/22)	59.3±11.1
対照	30(30/0)	45.0±11.4

1. 疾患毎の  $\Delta$ TRPG

図 1 に疾患毎の  $\Delta$ TRPG を示す。MCTD 23.6±

12.2mmHg、SLE 15.6 ± 11.5mmHg、SSc 24.9 ± 10.1mmHg、健常人 19.3 ± 7.1mmHg で、SSc は SLE、健常人に比し、有意に高値であった（いずれも  $p < 0.05$ ）。MCTD は SLE に比し、高値の傾向 ( $p = 0.068$ ) を認めた。

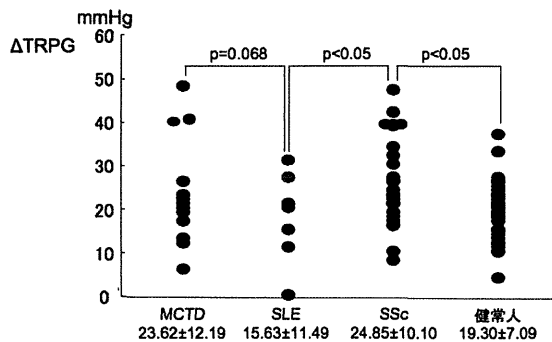


図1. 疾患毎の $\Delta$ TRPG

## 2. 右心カテーテル検査

$\Delta$ TRPG  $\geq 35$ mmHg 以上の症例は MCTD で 3 例、SSc で 5 例であった。MCTD 3 例中 1 例、SSc 5 例中 3 例で同意が得られ、右心カテーテル検査を行った。MCTD の 1 例と SSc の 1 例で肺動脈圧の上昇があり、PAH が確認された (表 2)。

表2. 右心カテーテル検査結果

	安静時TRPG (mmHg)	$\Delta$ TRPG (mmHg)	肺動脈圧(mmHg) (収縮期/拡張期/平均)
MCTD	17	40	40/12/26
SSc 1	26	43	42/20/28
SSc 2	20	39	肺動脈圧上昇なし
SSc 3	29	39	肺動脈圧上昇なし

## D. 考察

膠原病に合併する PH は膠原病性 PH と一括されるが、基礎疾患により発症時期や治療反応性が異なり、その病因・病態は異なる可能性が高い。SLE、MCTD では発病時あるいは活動期に PH が診断されることも多く、急激に肺血管床の傷害が進行する可能性が考えられる。一方、SSc では罹病期間の長い症例で PH と診断されることが多く、徐々に肺血管床の傷害が進行する可能性が考えられる。また、治療面においても SLE と MCTD は共通して免疫抑制療法の有効性が指摘されているが、SSc での免疫抑制療法の有効性は否定的である。このように SLE と MCTD に合併する PH 対 SSc に合併する PH で比較するとその特徴が浮かび上がる。

運動負荷心エコー検査は徐々に肺血管床の傷害が進行するような場合、それを早期に検出するのに有用な検査と考えられる。今回の検討では  $\Delta$ TRPG は SSc で健常人や SLE に比し有意に高値であった。これは SSc では肺血管床の傷害が徐々に進行しており、運動負荷心エコー検査はそれを早期に検出した可能性がある。しかし、左心の拡張障害が存在すると血流量の増加に伴い左房圧の上昇を来し、肺動脈圧が上昇する可能性もある。今回の結果は心エコー検査では明らかな左心の拡張障害を認めていないが、精査はされておらずその可能性は否定できない。また、MCTD でも  $\Delta$ TRPG は SLE に比し高値の傾向を認め、MCTD での  $\Delta$ TRPG は SSc との類似性を認めた。SSc や MCTD での  $\Delta$ TRPG の上昇が肺血管床の減少に由来するものか、左心の拡張障害に由来するものか確定には至らないが、SSc と MCTD に合併した PH に共通性も存在することを示唆する結果と考えられた。

発症様式・時期、治療反応性において共通性が指摘されている MCTD と SLE ではあるが、異なった点も認める。MCTD での PH の診断はその 1/3 以上が MCTD の発症時なされている。しかし、罹病期間の長い MCTD 例においても PH は診断されている<sup>5)</sup>。田中は PH 発症までの平均罹病期間は SLE では 4.3 年、MCTD では 10.5 年、SSc では 7.4 年と報告している<sup>6)</sup>。また、治療面においても Sanchez らは SLE に伴う PAH に対する免疫抑制療法の有効性は 38%、MCTD では 38%、CREST では 0% と報告している<sup>7)</sup>。このように MCTD に合併する PH は SLE に合併した PH と類似する場合と SSc に合併した PH と類似する場合の両者が存在する。したがって、MCTD に合併した PH の治療を考えた場合、SLE、SSc どちらに合併した PH と類似の病態かを判断することが重要であり、運動負荷心エコー検査の  $\Delta$ TRPG の推移はその判断に有用な情報となる可能性がある。

今回の検討では運動負荷の程度は症例毎の最大運動量であり、一定ではない。当然、運動量により  $\Delta$ TRPG は異なる可能性があり、運動負荷量を一定にして検討する必要もある。また、対象が全例男性であった点も問題である。心エコー検査という特性から、女性の対照を求める困難はあるが、対象が主に女性であり、改善の余地がある。

今回の検討は PH の早期発見が目的であり、平成 22 年度に改訂された厚労省 MCTD 調査研究班の MCTD の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 診断の手引き<sup>4)</sup>で、PAH の存在が否定的とされる安静時の TRPG が 31mmHg 以下の症例を対象とした。すなわち、安静時には検出できない肺血管床の傷害あるいは左心の拡張障害を有する症例を検出しよう試みた。 $\Delta$ TRPG が 35mmHg 以上の症例は MCTD 2 例、SLE 0 例、SSc 3 例であった。 $\Delta$ TRPG が 35mmHg 以上を示

した5例のうち、同意の得られた4例(MCTD 1例、SSc 3例)について右心カテーテル検査を行った。MCTDの1例、SSc 3例のうち1例でPAHが確認された。運動負荷心エコー検査は安静時のTRPG上昇を認めない症例の中から、PHを疑うべき症例をスクリーニングできる検査である可能性が示された。

## E. 結論

MCTDも含めた膠原病患者で、安静時のTRPG上昇を認めない症例に運動負荷心エコー検査を行った。

MCTDではSScと同様に $\Delta$ TRPG上昇を認める症例が存在した。MCTDに合併するPHはSLEとの類似性が強調されているが、SLEとの違いやSScとの共通性もあり、その病態の見極めが治療を考える上でも重要である。運動負荷心エコー検査はその鑑別に有用な可能性がある。

運動負荷心エコー検査は安静時にはTRPGの上昇を来さないPH症例のスクリーニング検査となる可能性が示された。

## 文献)

- 1) 吉田俊治、深谷修作. 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析. 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究 平成15年度 総括・分担研究報告書、40-43、2004.
- 2) 諏訪昭、野島崇樹、平形道人. 肺高血圧症を合併した混合性結合組織病患者の臨床疫学的特徴. 厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 混合性結合組織病に関する研究- 混合性結合組織病の病態、治療と関連する遺伝的因子、自己抗体の研究- 平成14年度 総括・分担研究報告書、67-72、2003.
- 3) 吉田俊治、岡田純、近藤啓文、深谷修作. 膠原病4疾患における肺高血圧症の治療状況に関する全国疫学調査. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 混合性結合組織病に関する研究班- 混合性結合組織病の病態、治療と抗U1-RNP抗体に関する研究- 平成12年度 研究報告書、28-31、2001.
- 4) 吉田俊治、深谷修作、京谷晋吾、桑名正隆、藤井隆夫、三森経世. 混合性結合組織病(MCTD)の肺動脈性肺高血圧症(PAH)診断の手引き改訂について. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究 平成2年度総括・分担研究報告書、7-13、2011.
- 5) 吉田俊治、深谷修作. 混合性結合組織病(MCTD)に合併した肺動脈性肺高血圧症(PAH)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 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究 平成19年度 総括・分担研究報告書、2008

- 6) 田中住明. 膠原病に伴う肺高血圧症の診断と治療 膠原病性肺高血圧症の診断について. Therapeutic Research 28巻10号、2018-2020、2007.
- 7) Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G., Humbert M., Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. Chest 130, 182-189, 2006.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 吉田俊治、わが国の膠原病性肺高血圧症 欧米例との差違、Cardiac Practice 24巻1号 65-68. 2013
- 2012.
- 2) 登坂信子、吉田俊治、日常診療に役立つ膠原病診療 混合性結合組織病(MCTD)、成人病と生活習慣病 42巻8号、967-971、2012
- 3) 吉田俊治、膠原病の臓器別治療戦略 膠原病性肺高血圧症の特徴と治療戦略、日本皮膚科学会雑誌、122巻7号、1781、2012
- 4) 吉田俊治、深谷修作、医学と医療の最前線 混合性結合組織病の診断と治療の進歩、日本内科学会雑誌、101巻5号、1413-1419、2012

### 2. 学会発表

- 1) 金森里美、吉田俊治他：第56回日本リウマチ学会総会・学術総会；当科におけるアバタセプトの使用経験～MTX併用例とMTX非併用例における有効性の検討、2012
- 2) 太田美幸、吉田俊治他：第56回日本リウマチ学会総会・学術総会；当科におけるエタネルセプトの有用性に関する検討、2012
- 3) 金森里美、吉田俊治他：第56回日本リウマチ学会総会・学術総会；当科におけるアバタセプトの使用経験～Bio Naive例とBio 既治療例における検討～、2012
- 4) 平野大介、吉田俊治他：第56回日本リウマチ学会総会・学術総会；生物学的製剤5剤無効例にゴリムマブが著効した関節リウマチの1例、2012
- 5) 登坂信子、吉田俊治他：第56回日本リウマチ学会総会・学術総会；難治性筋炎に対するIVIG治療4例の施行経験、2012

6) 三浦恵二, アウン桂子, 吉田俊治, 黒澤 良和、  
第35回日本分子生物学会年会、2012年12月11-14  
日、「自己免疫疾患患者における細胞表面タンパ  
クの不安定なエピトープに対する自己抗体：抗血  
管内皮細胞抗体検出のための新たなELISAの提案」

3. その他、専門医、一般等医療従事者への情報提  
供

1) 吉田俊治：特別講演「膠原病性肺高血圧症の診  
断と治療 2012」アドシルカ発売3周年記念講演会  
(石川) 2012/4/12

2) 吉田俊治：特別講演「膠原病の最新の診断と治  
療」第8回南勢メディカルカンファレンス(三重)  
2012/7/27

3) 吉田俊治：特別講演「内科から見た膠原病診療  
の最新の状況」社会保険診療報酬支払い基金愛知  
支部審査委員会(愛知) 2012/8/27

4) 吉田俊治：特別講演「感染症を含めたりウマチ  
性疾患の合併症について」第4回宮城リウマチセ  
ミナー(宮城) 2012/9/29

5) 吉田俊治：特別講演「膠原病性肺高血圧症の診  
断と治療」岐阜地区リウマチ教育研修会(岐阜)  
2012/10/21

#### 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

### —肺高血圧症症例の臨床研究—

研究分担者：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

#### 研究要旨

我が国における特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症患者の生命予後と、それを左右する因子について、3施設共同研究を行った。平均生存率は5年約90%、10年約70%と、諸外国の報告を大きく上回った。フォローアップカテーテル検査を受けた症例に限定して、予後に影響を与える因子に関して検討を行ったところ、診断確定時のパラメータは、いずれもイベントと無関係であった。follow-up時のパラメータの中では、平均肺動脈圧とBNPが予後予測因子として有意であった。

#### A. 研究目的

肺高血圧症治療は、近年、使用可能な治療薬の種類が豊富となり、格段の進歩をとげた。しかしながら、現代における日本人肺高血圧症症例の予後は明らかになっていない。そこで、多施設共同研究によりこれを明らかにすることを目的として本研究を行った。

#### B. 研究方法

岡山医療センター、杏林大学病院、慶應義塾大学病院の3施設で治療を受けた特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例120名を対象として、生命予後とそれを左右する因子についてレトロスペクティブに検討を行い、生命予後を検討した。また、フォローアップカテーテル検査を受けた症例に限定して、診断確定時と最善の血行動態を呈した時点での臨床症状、血行動態、治療内容について解析を行い、予後に影響を与える因子に関してCOX回帰分析を行った。

#### C. 研究結果

治療により平均肺動脈圧は38.7%低下、肺血管抵抗は63.3%低下という顕著な血行動態の改善が得られていた。平均生存率は5年約90%、10年約70%と、諸外国の報告を大きく上回った。約7割の症例でPGI2持続静注療法が行われていた。経口治療薬の中ではエンドセリン拮抗薬のみが生命予後を改善し、抗凝固薬の使用は予後を改善しなかった。診断確定時のパラメータは、いずれもイベントと無関係であった。フォローアップ時のパラメータの中では、平均肺動脈圧とBNPが予後予測因子として有意であった。

#### D. 考察

本研究結果からは、特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症の予後は、海外の報告に比較して良好であった。治療開始前の状態に関わらず、平均肺動脈圧

の低下が予後の改善と関連していることが示された。最も強力であるPGI2持続静注療法使用例が多いことが背景として考えられる。さらに、使用可能な多種類の薬剤の併用療法を行う場合の、薬剤選択やタイミングなどについても今後解明していく必要がある。

#### E. 結論

日本における特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例の予後は、海外の報告に比較して良好であった。血行動態の改善が予後の改善と関連していることが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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;76:1729-36.
- 2) 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;5:748-55.
- 3) 小川 愛子, 松原 広己最近の肺高血圧治療法, 検査と技術, 第40巻11号1306-1308, 2012.

##### 2. 学会発表

- 1) Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, Matsubara H. Prognostic Factor for Survival in Japanese Patients with Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. *5<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension.*



## 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  
—肺高血圧症症例の臨床研究—

研究分担者：八尾 厚史 東京大学保健・健康推進本部 講師

### 研究要旨

すでに 40 万人以上の成人先天性心疾患患者(ACHD)が本邦に存在し、移行期医療の流れから、ようやく日本でも小児科から循環器内科への ACHD 患者の引継ぎがされようとしている。そこで、東京大学医学部附属病院循環器内科において開設した成人先天性心疾患外来に 2008 年 4 月から 2012 年 12 月にかけて紹介された ACHD 患者に占める PAH 患者数とその臨床像に関する調査を行った。総紹介数 139 名中 11 名(7.9%)と高率に肺動脈性肺高血圧症(PAH)を合併し、内 4 名(2.9%)が Eisenmenger 症候群に至っていた。PAH 治療薬を投与されていた症例はなく、ACHD-PAH 患者数の把握と本疾患群の治療指針の確立が急務と考えられた。

#### A. 研究目的

先天性(シャント性)心疾患(CHD)は、肺動脈性肺高血圧症(PAH)を引き起こす重要な原疾患と考えられる。しかしながら、現在成人先天性心疾患(ACHD)患者数の正確な数字は不明である。2007 年時点での推察された情報によれば、当時 ACHD 患者約 40 万人とされ、毎年 9000 人の CHD 患者が出生している<sup>1</sup>。近年の診断並びに手術技術の進歩から小児期早期に適切な治療を受ける率は上昇していると考えられるならば、過去に見過ごされるもしくは適切な時期に適切な手術施行がなされず成人化した CHD 患者における肺動脈性肺高血圧症(PAH)の罹患率は今現在が最も高いのかもしれない。したがって、ACHD 患者における現在の PAH 罹患患者数を調査し、出来るだけ早期に適切な治療を施すことは急務と考えられる。現在、ACHD 患者を循環器内科医師主導の管理体制を構築する試みが本邦でも開始されているが、同時に ACHD レジストリーの計画も進みつつある<sup>2</sup>。この状況下で、いち早く ACHD 専門外来を開いた当院循環器内科において ACHD 患者における PAH 罹患率に関する予備調査を行うこととした。

#### B. 研究方法

2008 年 4 月から 2012 年 12 月の期間に当院 ACHD 外来に新規に紹介された ACHD 患者 139 名における PAH の罹患患者数を調査した。

#### C. 研究結果

新規に紹介された ACHD 139 名中、PAH 患者は 11 名(7.9%)で原疾患としては、VSD3 名、TGA3 名、ASD2 名、PA-VSD/TOF-PA2 名、ccTGA1 名であり、内 4 名(2.9%)が Eisenmenger 症候群であり、4 名中 1 名が判断ミスによる不適切な姑息術後でありそれ以外は未治療例の非拘束性(non-restrictive)の大きなシャント口の例であった。PAH 合併患者 11 名のうち、PDE-V 阻害薬や ERA といった PAH 治療薬を紹

介前から投与された例は皆無であった。ASD を合併した PAH 症例に対して、PAH 治療薬を用いることで、シャント閉鎖術を施行するに至った症例報告が見られている<sup>2</sup>が、当院の 2 例に関しても ERA を用いて治療を開始し、1 例はすでに Amplatzer カテーテルによる閉鎖に至り良好な PAH のコントロール状況にある。現在の ACHD 患者数は 40 万人を悠に超えていることが予想され、本予備調査に PAH/Eisenmenger 罹患率 7.9%/2.9%は非常に高いものである。確かに比較的問題となる症例が当院に紹介されたという可能性は十分考えられ、症例選択のバイアスは否めない。ACHD 患者のレジストリーを行い正確な数字の把握が必要である。

#### D. 考察

2008 年 4 月から 2012 年 12 月の 57 か月間に新規に紹介された ACHD 患者 139 名に占める PAH 患者は、11 名(7.9%)と非常に高率であった。11 名中そして、全症例が PAH 治療薬非投与であったことは、ACHD 由来の PAH が進行が緩やかであるため診断が十分されていなかったことが考えられるが、4 名が Eisenmenger 症候群ですら PAH 治療薬の投与がされていないことを考慮すると、ACHD 由来の PAH の治療指針自体がしっかりと把握されていないものとも考えられる。PAH は、そのサブグループごとに治療指針が少しずつ異なるが、基本的な投薬方針は特発性 PAH に準じる。ACHD-PAH に対してもしっかりとした降圧基準を設けて望む必要がある。

#### E. 結論

ACHD-PAH 患者の治療方針の確立は急務であるが、そのためには本邦の ACHD 患者の患者数の把握が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Atsushi Yao. Facilities for adult congenital heart disease from the viewpoints of the

cardiologists. *Journal of Adult Congenital Heart Disease*. 2012;1:17-23

## 2. 学会発表

第48回日本小児循環器学会総会・学術集会パネルディスカッション 成人先天性心疾患の診体制とその方向、国立京都国際会議場、2012年7月7日

## 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

—①九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—

—②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—

研究分担者：阿部 弘太郎 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 助教

**研究要旨**

肺高血圧症は、さまざまな病因・基礎疾患にもとづき発症する極めて予後不良の疾患群である。関東地方では、肺高血圧症専門施設や患者会なども充実している。一方、九州地方は、関東地区と違い、肺高血圧症を専門とする医師や施設が不足している。本研究では、九州大学における肺高血圧症患者の実態調査および医療従事者に対する希少疾患である肺高血圧症の啓蒙活動について検討した。

1) 平成 23 年度より、われわれ九州大学循環器内科は、肺高血圧症専門外来を開設した。平成 24 年度、当科外来へ定期通院している患者の肺高血圧症の Dana point 分類にもとづいて統計をとった。定期受診患者は 51 名で、肺動脈性肺高血圧症(Group1)31 名、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症(Group3)3 名、慢性肺血栓性肺高血圧症(Group4)16 名、その他(Group5)1 名であった。この 1 年の死亡例は、呼吸器疾患関連の肺高血圧症患者の 1 名であった。

2) 難治性疾患である肺高血圧症は、早期診断には心エコーが有用である。希少疾患であるため医療従事者の認知は未だ低く、心エコーによる評価も十分とはいえない。そこで、我々は九州地区の心エコー技師と医師を対象に、肺高血圧症の認知を高める目的で年 4 回 Dana point にもとづく疾患分類別に勉強会を開催し、心エコー技師による肺高血圧症評価にどのような効果をもたらしたか調査した。アンケート調査の結果、希少疾患である肺高血圧症の教育活動により、心エコー技師に肺高血圧症評価の必要性を認識させたことが明らかになった。

**A. 研究目的**

1) 九州地方では、肺高血圧症を専門とする医師や施設が不足している。平成 23 年度より、九州大学循環器内科では、肺高血圧症専門外来を開設した。この 1 年間における専門外来に通院している患者の疾患別の分類を明らかにすることを目的とする。

2) 肺高血圧症は希少疾患であるため、九州地方においては医療従事者の認知は未だ低く、心エコーによる評価も十分とはいえない。そこで、我々は九州地区の心エコー技師と医師を対象に、肺高血圧症の認知を高める目的で勉強会を企画し、心エコー技師による肺高血圧症評価に改善効果があったか調査することを目的とする。

**B. 研究方法**

1) 九州大学循環器内科専門外来へ平成 23 年 4 月 1 日から平成 24 年 3 月末以前より通院中の 51 名の患者について集計した。

2) 勉強会は、平成 24 年 3 月から 12 月の間、肺高血圧症の原因別に 4 回開催され(2 年間で計 8 回の予定)、各専門医による講義と心エコー技師による症例発表で構成される。第 3 回後、2 回以上参加した心エコー技師 43 名を対象にアンケート調査を行った。

**C. 研究結果**

1) 定期受診患者は 51 名で、肺動脈性肺高血圧症(Group1)31 名、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症(Group3)3 名、慢性肺血栓性肺高血圧症(Group4)16 名、その他(Group5)1 名であった。この 1 年の死亡例は、呼吸器疾患関連の肺高血圧症患者の 1 名であった。なかでも、Group1 の中でも特発性 19 名と一番多く、次いで慢性肺血栓性肺高血圧症 16 名が多かった。

2) これまで肺高血圧疑いとレポートに記載してきた 27 名(53%)に加え、7 名(17%)が新たに記載するようになったと回答した。肺高血圧の評価項目として、16 名(34%)は三尖弁逆流圧較差と下大静脈径のみであったが、本研究会参加後 28 名(60%)が肺血管抵抗や右流出路波形などの詳細な評価を追記するようになったと回答した。右心機能評価に関しても、以前から評価していた 12 名(30%)に加え、12 名(30%)が新たに評価するようになったと回答した。

**D. 考察**

1) 今回の検討で、Group1 と Group4 を中心に診療していることが明らかになった。Group2 の左心不全に伴う肺高血圧症は 0 名であった。理由としては、当科の心不全専門外来でフォローされている

からであった。同様に、先天性に関しては成人先天性心疾患専門外来、膠原病に関しては第一内科の循環器。膠原病グループ、呼吸器関連については呼吸器内科、と院内でも肺高血圧症患者が分散された状態の診療となっていた。

2) アンケート調査の結果、希少疾患である肺高血圧症の教育活動により、心エコー技師に肺高血圧症評価の必要性を認識させたことが明らかになった。

## E. 結論

1) 九州大学循環器内科が開設している肺高血圧症専門外来に通院中の患者は、Group1とGroup4を中心であることが明らかになった。今後は、循環器内部で分散している肺高血圧症の患者、および他科の肺高血圧症患者についての包括的な集計が必要であろう。

2) 肺高血圧症の認知が未だ低い地域において、心エコー技師の役割は重要と考えられる。今後は、医師会などさまざまな媒体と通じて、医療従事者全体に希少疾患である肺高血圧症が認知されるような教育活動を続けていく必要がある。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 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.

2) Alzoubi A, Toba M, Abe K, O'Neill KD, Rocic P, Fagan KA, McMurtry IF, Oka M. Dehydroepiandrosterone Restores Right Ventricular Structure and Function in Rats with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013 In press.

### 2. 学会発表

1) 2012 American Thoracic Society International Conference (May 18-23, 2012, San Francisco, USA)  
Abe K., Nagao M, Hirooka Y, Kishi T., Yonezawa M, Higo T, Ide T, and Sunagawa K. Cardiac Sympathetic Activity evaluated by <sup>123</sup>I-MIBG Myocardial Scintigraphy in Patients with Right Ventricular Dysfunction Associated with Pulmonary Arterial Hypertension

2) 9<sup>th</sup> Scientific Symposium (July 7-8, 2012, Tokyo, Japan)

Abe K. Treatment with Bosentan Improved Pulmonary Hypertension in a Patient with Idiopathic Interstitial Pneumonia

3) 第33回日本循環制御医学会総会 (栃木、2012年7月2日)

阿部 弘太郎、廣岡 良隆、岸 拓弥、砂川 賢二：Iodine-123-Metaiodobenzylguanidine (MIBG)心筋シンチグラフィを用いた肺動脈性肺高血圧症患者の右室の交感神経活動の評価

4) 第60回日本心臓病学会総会 (金沢、2012年9月15日)

阿部 弘太郎、廣岡 良隆、米澤 政人、長尾 充展、岸 拓弥、砂川 賢二

心臓 MRI による三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE) は肺高血圧症患者の右心機能評価に有用である

5) 第77回日本循環器学会総会 (横浜、2013年3月15-17日)

Abe K, Hirooka Y, Oka M, McMurtry IF, Sunagawa K. Vasoconstriction is an important therapeutic target in severe pulmonary arterial hypertension.

6) Kunita M, Abe K, Hirooka Y, Hirano K, Sunagawa K. A new endothelin receptor antagonist macitenta is a potent vasodilator in intrapulmonary arteries in rats with severe pulmonary hypertension.

7) Kuwabara Y, Abe K, Hirano M, Hirooka Y, Hirano K, Sunagawa K. chronic administration of proteinase-activated receptor 1 (PAR-1) antagonist attenuated monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats.

8) Nagao M, Yonezawa M, Abe K, Sakamoto I, Sunagawa K, Matsuo Y, Kamitani T, Jinnouchi M, Yamasaki Y, Higuchi K, Yamamura K, Yoshiura T, Honda H. Interventricular dyssynchrony using Cine-tagging MRI predicts right ventricular dysfunction in patients with adult congenital heart disease.

9) 河原 吾郎、阿部 弘太郎、坂本 一郎、松浦 陽子、岸 拓弥、廣岡 良隆、砂川 賢二：希少疾患である肺高血圧症の教育活動により心エコー技師への肺高血圧症に対する評価意

識が高まる

## 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  
—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—

研究分担者：桑名 正隆 慶應義塾大学医学部内科 准教授  
協力者：白井 悠一郎 慶應義塾大学医学部内科 特任助教

### 研究要旨

日本人の膠原病関連肺動脈性肺高血圧症 (PAH-CTD) 患者の臨床特徴、予後、予後予測因子を明確にすることを目的とした。1970 年から 1990 年および 2000 年から 2009 年に慶應義塾大学病院を受診した膠原病患者で、右心カテーテル検査にて PAH を確定診断された 70 例を対象とした。患者背景、血行動態、治療、転帰を履歴的に調査し、予後予測因子および累積生存率の解析を行った。全例女性で、臨床診断は混合性結合組織病 (MCTD)、全身性エリテマトーデス (SLE) が 43%、29%と多かったが、一方で強皮症 (SSc) は 19%と頻度は高くなく、残り 10%は原発性シェーグレン症候群 (SS) であった。自己抗体では抗 U1RNP 抗体が 61%と最も多かった。4 疾患で臨床特徴を比較したところ、PAH 発症年齢は MCTD と SLE が 30 代であり、SSc と原発性 SS は 50 代であった。自己抗体は MCTD と SLE では抗 U1RNP 抗体が多く、SSc では抗セントロメア抗体が多かった。PAH 診断時の血行動態は 4 群で差は見られなかった。累積生存率を 1990 年以前の 30 例と 2000 年以降の 40 例で比較したところ、2000 年以降の群の方で有意な改善が見られた。予後予測因子の解析を行ったところ、PAH 診断時の WHO 機能分類 III 度/IV 度が予後不良因子であり、PAH 治療薬の使用が予後良好の因子として抽出された。SSc が 70%以上を占め、抗セントロメア抗体が多いという欧米の報告と異なり、日本人 PAH-CTD では若年女性、MCTD・SLE、抗 U1RNP 抗体陽性例の頻度が高いという特徴が得られた。PAH 治療薬は生命予後を改善したが、長期の生存率は依然として十分でない。さらなる予後改善のためには、日本人の特徴に合わせたスクリーニングと早期からの PAH 治療薬による介入が重要と考えられた。

#### A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は膠原病 (CTD) における極めて予後不良の病態である。欧米のコホート研究によると、基礎疾患の大半は全身性強皮症 (SSc) であり、最も頻度の高い自己抗体は抗セントロメア抗体と報告されている。一方本邦では、1980 年代に厚生省混合性結合組織病研究班による多施設調査研究が行われ、混合性結合組織病 (MCTD) と抗 U1RNP 抗体が最も高頻度であると報告された。しかし、同研究では PAH の診断に右心カテーテル検査を必須とせず、左心疾患や間質性肺疾患 (ILD)、肺血栓塞栓症に伴う肺高血圧症を除外していなかったため、日本人 PAH-CTD 患者の正確な特徴については依然として明らかではない。

また、PAH-CTD 患者の予後については、2000 年以前は極めて不良で、SSc に伴う PAH 患者の 1 年生存率は 45%に過ぎなかった。一方、この 10 年でプロスタサイクリン誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬といった PAH 特異的な血管拡張薬 (PAH 治療薬) が臨床現場で使用可能になった。その結果、SSc を主体とする PAH-CTD 患者を対象とした研究では、1 年生存率が 80%以上まで改善したと報告されている。本邦では、1999 年以降に beraprost と eopprostamol が、2005 年以降に bosentan と

sildenafil が使用可能になった。しかし、これらの PAH 治療薬が使用可能になってから、日本人 PAH-CTD 患者の生存率が改善されたというデータはない。

本研究では、日本の肺高血圧症の専門診療施設において、PAH-CTD と確定診断された患者の臨床特徴と生命予後、および予後改善における PAH 治療薬の意義について追究した。

#### B. 研究方法

##### 1. 対象

慶應義塾大学病院の肺高血圧症専門外来で、1970 年から 1990 年の間に PAH-CTD と診断された 30 例と、2000 年から 2009 年の間に診断された 40 例を対象とした。PAH の診断は、右心カテーテル検査にて安静時平均肺動脈圧 25mmHg 以上かつ肺毛細管楔入圧 15mmHg 以下を満たし、左心疾患、高度の間質性肺疾患 (%努力性肺活量 (%FVC) <70%)、肺血栓塞栓症によるものを除外した。

CTD の診断については、全身性エリテマトーデス (SLE)、SSc は米国リウマチ学会の分類基準、MCTD は粕川らの分類基準、原発性シェーグレン症候群 (SS) は米国と欧州の改訂基準に従った。

## 2. 臨床情報

全ての患者において、PAH の診断時点で病歴、身体所見、検査所見、右心カテテル検査所見の診療情報を診療録より収集し、以後の通院中の情報は前向きにデータベースに記録した。解析には年齢、性、膠原病、レイノー症状、ILD、心嚢液貯留、腎障害、WHO 機能分類、血行動態を使用した。ILD は X 線で間質性変化ありかつ%FVC<70%とした。心嚢液貯留は心エコーで生理的な量を超えた状態とした。腎障害はネフローゼまたは腎生検で診断された糸球体腎炎とした。

PAH 治療薬 (beraprost、epoprostenol、bosentan、sildenafil) や免疫抑制療法 (プレドニゾン 0.5mg/kg 以上および azathioprine、cyclophosphamide、mycophenolate mofetil) を含む、PAH に対する全ての治療も記録した。

## 3. 自己抗体

PAH 診断時、各患者から血清を採取し、-20℃で凍結保存した。自己抗体のプロファイルは間接蛍光抗体法、二重免疫拡散法、放射免疫測定法、RNA 免疫沈降法を用いて検討した。

## 4. 統計学的解析

連続変数には Mann-Whitney *U* test を、名義変数にはカイ二乗検定を用いて比較した。2×4 分割表では、全体の比較検定で有意 ( $P < 0.05$ ) な変数をペアごとの比較に用いた。生存率の解析には Kaplan-Meier 法を用い、2 群間の比較には Log-rank test を用いた。PAH 診断から、1、3、5 年後の死亡リスクに寄与する危険因子の解析には、Cox 比例ハザードモデルを用いた。単変量解析で抽出された因子は多変量解析に用いた。統計解析には SPSS ver.17.0 のソフトウェアを使用した。

### (倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みである。患者本人に対して研究内容を説明し、文書による同意を取っている。

## C. 研究結果

### 1. 臨床特徴

臨床診断は MCTD が最多で 43%、次いで SLE 29%、SSc 19%、原発性 SS が 10%であった。自己抗体では抗 U1RNP 抗体が 61%と最多で、次いで抗 SS-A 抗体が 54%であった。一方、抗セントロメア抗体は 16%に過ぎなかった。PAH 診断時、69%が WHO 機能分類 III 度または IV 度であり、中等度以上に血行動態が悪化していた。56%の患者で PAH 治療薬が 1 剤以上投与さ

れ、41%はさらに追加併用されていた。免疫抑制療法は、PAH 診断時点で 37%に行われていた。

全患者を 1990 年以前の群 (historical group) と 2000 年以降の群 (recent group) に分けて、PAH 診断時の臨床特徴を比較したところ、紹介患者の頻度、年齢、ILD の頻度が recent group でより多く、レイノー現象の頻度はより低かった。PAH 診断時の血行動態は、recent group の方が低下していた。そして、PAH 治療薬は 1 例を除いて全ての recent group の患者に投与されていたが、historical group の患者には投与されていなかった。

### 2. 疾患ごとの臨床特徴の比較

4 疾患で臨床特徴を比較したところ、PAH 発症年齢は MCTD と SLE が 30 代であり、SSc と原発性 SS は 50 代であった。自己抗体については、抗 U1RNP 抗体は MCTD と SLE に多く、抗 SS-A 抗体は SSc を除く 3 疾患に広く見られた。抗セントロメア抗体は SSc で多かった。PAH 診断時の血行動態は 4 群で差は見られなかった。

### 3. 生存率

累積生存率を 1990 年以前の 30 例と 2000 年以降の 40 例で比較したところ、2000 年以降の群の方が有意に改善していた ( $P = 0.003$ ) (3 年生存率 26%対 76%、 $P < 0.001$ )。死因は全て PAH に起因しており、具体的には PAH クリーゼ、右心不全、不整脈による突然死であった。1 年、3 年、5 年生存率は、historical group では 73%、22%、22%であったのに対し、recent group では、87%、76%、53%であった。基礎疾患による生存率に統計学的な有意差は認められなかったが、recent group においては、SSc は SSc 以外よりも生存率が低い傾向にあった ( $P = 0.08$ )。

### 4. 予後予測因子の解析

PAH 診断後の 1、3、5 年後の予測因子を抽出するために、まず PAH 診断時の臨床特徴や治療内容から変数を設定し、単変量解析を行った。高齢、WHO 機能分類 III 度/IV 度は 1、3、5 年後の死亡と関連し、PAH 治療薬の使用は生存と正の相関を示した。次いで、心拍出量の低下や肺血管抵抗の上昇は 1 年後の死亡と関連し、ILD の合併は 3 年後の死亡と関連した。基礎疾患や自己抗体は予後予測因子にはならなかった。

単変量解析で統計学的に有意差を認めた因子については多変量解析に用い、死亡に関する独立した因子の抽出を行った。WHO 機能分類 III 度/IV 度は 3 年後、5 年後の死亡の予測因子であった ( $P = 0.007, 0.001$ )。さらに、PAH 治療薬の使用は、



1、3、5年後の予後良好の因子として抽出された (P = 0.02, 0.001, <0.001)。

PAH 診断時の WHO 機能分類の予後に与える影響を調べるため、I 度/II 度と III 度/IV 度の 2 群に分けて生存率を比較したところ、I 度/II 度の群の方が有意に高かった (P <0.001)。次に、それぞれの群ごとに治療法の予後に与える影響を調べた。III 度/IV 度の群において PAH 治療薬の有無で層別化したところ、PAH 治療薬使用群の方が、未使用群より生存率が有意に高かったが (P <0.001)、I 度/II 度の群では層別化しても有意差は得られなかった。一方、免疫抑制療法の有無で層別化したところ、I 度/II 度、III 度/IV 度に関わらず、いずれも有意差は得られなかった。

#### D. 考察

本研究は、日本人 PAH-CTD 患者に関するこれまで最大規模の研究である。本研究では、基礎疾患として MCTD・SLE が多く、自己抗体では抗 U1RNP 抗体の頻度が最も高いことが明らかとなった。これは、SSc が 70%以上を占め、抗セントロメア抗体が最も頻度が高いという特徴を持つ欧米のコホートとは明確に異なる。

本研究では、PAH 診断時の平均年齢が 40 歳であり、欧米のコホートの 49-56 歳より若い、この違いは、平均年齢の若い SLE や MCTD が日本人で多いからと考えられる。SSc は日本人では基礎疾患として頻度は低い、抗セントロメア抗体陽性であり、罹病期間が長い特徴は、欧米と同じである。

早期発見と早期治療介入が予後を改善することはこれまでの PAH に関する報告で明らかにされてきた。これを裏付けるように PAH 診断時の WHO 機能分類 III 度/IV 度が予後が悪いこと示した。機能分類が軽度のうちに早期発見するためには、CTD において PAH の高リスク群に対してスクリーニングを行うことが必要である。SSc においては、限局皮膚硬化型、長期のレイノー現象を伴う場合は生涯 5-10%の PAH のリスクがあることが報告されており、このような患者に年 1 回の心エコーを行うことが推奨される。日本人においては、SSc のみが PAH を発症するのではなく、SLE や MCTD に対してもスクリーニングを行う必要があるが、広範囲の CTD に PAH スクリーニングを行うことはあまり現実的ではない。このような点から、抗 U1RNP 抗体は日本人 CTD において PAH の高リスクの指標となりうる。

生存率に関しては、recent group は PAH 診断時の血行動態が historical group より低下していたにも関わらず、有意に良好であった。PAH 治療薬の使用が予後良好の因子として抽出されており、

PAH 治療薬時代には PAH-CTD の予後は改善したと言える。しかし、長期生存率は依然として不十分である。Recent group でさえ、5 年生存率が 53%である。この理由として、第一に 70%程度はすでに紹介された時点で WHO 機能分類 III 度/IV 度と進行している点が挙げられる。また、2005 年以前は beraprost や epoprostenol しか使用できなかったこともある。さらに、最近の各国のコホートでも、3 年生存率が米国で 64%、フランスで 56%、イギリスで 47%、スウェーデンで 39%と低く、PAH 治療薬時代でも決して長期予後は良好とはいえない。免疫抑制療法については、PAH-CTD の一部の患者で症状や血行動態を改善するのに有効だが、我々のコホートでは長期予後の改善効果は見いだせなかった。今後、PAH 治療薬時代における免疫抑制療法の位置づけを検討する必要がある。

本研究にはいくつか制約がある。当施設は PAH 診療の紹介施設であるため、紹介バイアスが生じうる。半数以上が、スクリーニング未実施で、循環器内科や呼吸器内科から紹介されるため、PAH の症状が重い例が多い。また、欧米に比べて少数例のコホートであるため、選択バイアスがかかりやすく、日本人 PAH-CTD 患者全体の特徴を完全には反映していない可能性もある。

#### E. 結論

日本人 PAH-CTD では若年女性、MCTD・SLE、抗 U1RNP 抗体陽性例の頻度が高いという、欧米とは異なる特徴が得られた。PAH 治療薬は生命予後を改善したが、長期の生存率は依然として十分でない。さらなる予後改善のためには、日本人の特徴に合わせたスクリーニングと早期からの PAH 治療薬による介入が重要と考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Tamura Y, Ono T, Kuwana M, Inoue K, Takeji M, Yamamoto T, Kawakami T, Fujita J, Kataoka M, Kimura K, Sano M, Daida H, Satoh T, and Fukuda K. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2012; 7(9): e45834.

2) 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.

3)Yasuoka H, and Kuwana M. Combined interstitial lung disease and pulmonary hypertension in systemic sclerosis: pathophysiology and management. *CML-Pulmonary Hypertension*. 2012; 3(4): 105-115.

本リウマチ学会総会 (東京)2012.

4)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.

5) 桑名正隆, 肺動脈性肺高血圧症診療の治療の新展開; 膠原病性肺動脈性肺高血圧症治療の新展開～早期介入・免疫抑制療法～, 炎症と免疫, 2012, 20(5), 504-507

6) 桑名正隆, 肺高血圧診療の最前線; 膠原病疾患に伴う肺高血圧: 強皮症に合併する肺高血圧を中心に, *Pharma Medica*, 2012, 30(11), 23-27

## 2. 学会発表

桑名正隆: 強皮症の病態と新たな治療標的. 第 49 回日本臨床分子医学会学術集会 (京都). 2012. 4. (シンポジウム 1: 炎症の慢性化と臓器線維化)

桑名正隆: 教育研修講演 1; 膠原病に合併する肺高血圧症の診断と治療. 第 56 回日本リウマチ学会総会 (東京). 2012. 4.

桑名正隆: ランチョンセミナー17; 膠原病における諸病態の一つとしての肺高血圧症. 第 56 回日本本リウマチ学会総会 (東京)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。

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  
—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—

研究分担者：山岸 敬幸 慶應義塾大学医学部小児科専任講師

### 研究要旨

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の初年度として、小児における肺高血圧症の診断、治療の現状について、自験例および文献検索により明らかにし、現在実施されている多施設共同症例登録研究の現況を調査した。小児期発症の特発性肺高血圧は成人に比して早期に進行するが、肺血管拡張薬の早期導入により予後が改善している現状が明らかになった。しかし、治療は施設ごとの判断で行われていることが多く、統一された症例登録研究は行われていない。治療法の標準化のためにも全国的に統一された症例登録研究が必要である。

#### A. 研究目的

小児における肺高血圧症の治療の現状と症例登録研究の方向性を明らかにする。

#### B. 研究方法

小児における肺高血圧症の診断、治療の現状について、自験例および文献検索により明らかにする。また、小児の症例登録研究の方向性について、現在実施されている多施設共同研究の現況を調査した上で考察する。

#### (倫理面への配慮)

本事業の基盤となる症例登録研究に関して、慶應義塾大学医学部の倫理審査委員会に申請し、認可を得ている(承認番号 2010-227)。当該分担研究項目について倫理委員会等の承認が得られた年月日を明記する。

#### C. 研究結果

自験例の検討および文献検索より、現在、小児期発症の特発性肺動脈性肺高血圧症には、特に成人期発症例との比較において、以下の特徴があることが明らかになった。1) 全発症患者(頻度:約100万人に1人/年)のうち25%が小児期(1歳~15歳)発症と推定される。2) 小児期の平均発症年齢は8歳2ヶ月で12歳台にピークがある。3) 小児期発症例の性差は1.4:1で女兒にやや多いが、成人(1.7~2.0:1)に比較して男女差が明らかでない。4) 運動時失神、学校心臓検診が診断の契機となることが多い。5) 小児期発症例では病状の進行が早い(成人平均生存期間2.8年、3年生存率48%、5年生存率34%に対して、小児平均生存期間は0.8年、3年生存率33%、5年生存率17%)。6) 肺血管拡張薬による治療で予後が改善している(成人3年生存率75%に対して、小児3年生存率84%、5年生存率81%)。

また、現在進行中の小児肺動脈性肺高血圧の多施設共同研究として、以下の調査・事業が実施されている。1) 日本における小児期発症心疾患実態調査(JRPHD)・稀少疾患サーベイランス(日本小児循環器学会):平成17年~23年に、日本国内で毎年17~36例の新規の特発性肺動脈性肺高血圧の症例が報告されている。2) 日本小児循環器学会研究委員会・小児肺循環研究会課題研究事業「小児期特発性肺動脈性肺高血圧症の早期診断における学校心臓検診の役割」:平成23年から学校心臓検診を契機に診断された特発性肺動脈性肺高血圧の症例の登録を開始。3) IPAH, FPAH, HHTの表現型と遺伝子型の検討(日本小児循環器学会・心血管疾患の遺伝子疫学委員会):平成23年から肺動脈性肺高血圧症の遺伝子検査を実施した症例を登録(平成24年度末までに78症例)。4) 先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症例レジストリ研究(東京女子医科大学を中心とした複数施設):平成25年から症例登録を開始する前向き観察研究を準備中。

#### D. 考察

小児期発症の特発性肺高血圧の進行は成人に比して早いですが、肺血管拡張薬治療により予後が改善する現状が明らかになった。しかし、肺血管拡張薬導入の時期、および併用療法の適応について、一定の見解はなく、個々の症例に対して主治医が決定しており、治療の標準化が必要であると考えられた。

また、小児の肺高血圧の症例登録研究については、いくつかの調査・事業が同時進行しているが、それぞれ互いにオーバーラップするものの、研究のデザイン、登録項目等がまちまちであり、統一性に欠けている。今後の症例登録研究の方向性として、以下の事項が重要であると考えられた。1) 厚生労働省研究班、学会主導のデータ集積、2) データ収集法の統一、データフォーマットの統一、3)

Authorship、4) 研究のデザイン、5) データの活用方法 (公開および利用)、6) 適切なりサーチクエスト・登録項目、7) Feasibility (必要かつ十分な登録項目)

## E. 結論

小児期発症の特発性肺高血圧の進行は成人に比して早い、肺血管拡張薬の早期導入により予後が改善する。治療法の標準化のためにも症例登録研究が必須である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, Arai S, Ishihara K, Oda M, Makino S, Fukuda K, Takahashi T, Matsuoka R, Nakanishi T, Yamagishi H. Genetic analysis of essential cardiac transcription factors in 256 patients with non-syndromic congenital heart defects. *Circulation Journal* 2012;76 (7) :1703-1711.

2) Takagaki Y, Yamagishi H, Matsuoka R. Factors Involved in Signal Transduction During Vertebrate Myogenesis. *International Review of Molecular Biology* 2012;296:187-272.

### 2. 学会発表

1) 小柳喬幸、安原潤、荒木耕生、石崎怜奈、柴田映道、前田潤、福島裕之、山岸敬幸. 心房中隔欠損、肺高血圧症を合併した超低出生体重児 2 例. 臨床小児肺循環研究会 2012. 6. 22 東京

2) 福島裕之、石崎玲奈、安田幹、小柳喬幸、柴田、古道一樹、河野一樹、前田潤、山岸敬幸. 小児および先天性心疾患に伴う肺高血圧症に対するタダラフィルの使用経験. 第 48 回日本小児循環器学会 2012. 7. 5-7 京都

3) 安田幹、石崎怜奈、宮原瑤子、小柳喬幸、柴田映道、古道一樹、前田潤、福島裕之、山岸敬幸. 肝移植 10 年後に肺動脈性肺高血圧症を発症した先天性胆道閉鎖症例. 第 48 回日本小児循環器学会 2012. 7. 5-7 京都

4) 小柳喬幸、柴田映道、瀧山亮平、古道一樹、河野一樹、下島直樹、前田潤、福島裕之、黒田達夫、饗庭了、山岸敬幸. 先天性胆道閉鎖・生体肝移植後に TCPS 手術を行った内臓錯位症候群の症例. 第 48 回日本小児循環器学会 2012. 7. 5-7 京都

5) 小柳喬幸、荒木耕生、安原潤、石崎怜奈、柴田映道、前田潤、福島裕之、山岸敬幸. Fallot 四徴症の肺高血圧に対する薬物治療の現状. 第 14 回

東京循環器小児科治療 Agora 2012. 10. 6 東京

6) Yamagishi H. Possible use of pulmonary vasodilators for a variety of congenital heart diseases. The 9th Scientific Symposium 2012. 7. 8 Tokyo

## 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。