

針と実践 2. 診断のポイントと注意点. In: 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 (伊藤浩, 松原広己編) 102-106, 2012, 南江堂, 東京.
18) 田邊信宏. 呼吸障害の病態と診断 3-5.肺循環障害. In: 新呼吸療法テキスト (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) 104-107, 2012, アトムス, 東京.

2. 学会発表

- 1) 藤田哲雄, 田邊信宏, 杉浦寿彦, 江間亮吾, 加藤史照, 寺田二郎, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎.
シルデナフィルからボセンタンへの変更で改善を認めたPVOD疑いの1例.第200回日本呼吸器学会関東地方会 (2012.7.14 東京)
- 2) 須田 里香, 江間 亮吾, 田邊 信宏. 経過からPVODが疑われた2症例呼吸器・膠原病若手の会 -PH Clinical Conference- (2012.6.23 東京)
- 3) 田邊信宏. (シンポジウム) 肺血管原性肺高血圧症における治療戦略と今後の展望 第52回日本呼吸器学会学術講演会 (2012.4.22 神戸)
- ④) 田邊信宏. (イブニングシンポジウム) 肺動脈性肺高血圧症の診断の要点と治療目標. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 (2012.4.22 神戸)
- 5) 田邊信宏. (シンポジウム) 重症肺高血圧症 最近の治療の進歩. 第40回箱根呼吸カンファレンス (2012.6.8 大津)
- 6) 田邊信宏. (教育講演) 重症肺高血圧症診断と治療の進歩. 第29回日本肺および心肺移植研究会 (2013.1.26 千葉)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

培養肺動脈由来血管平滑筋細胞の特徴からみた肺高血圧症の病態

研究分担者 平野 賢一 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 助教

研究要旨

肺高血圧症は種々の原因により生じるが、いずれも現時点では、完治が困難であり、生命予後が悪く、ADLも低下させる難病である。平成22年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 植田班において確立した肺動脈由来血管平滑筋細胞（以下、PA-SMC）の培養法を用いて、慢性血栓性塞栓性肺高血圧症（以下、CTEPH）、肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH）の病態について考察した。CTEPH由来のPA-SMCは、細胞増殖能、遊走能が低下していた。一方、PAH由来PA-SMCは、細胞増殖能が高く、その遊走能、分裂能が活性化していた。以上から、上記2種の肺高血圧症由来のPA-SMCは、細胞生物学的に全く相反する特徴を有していることが明らかとなった。これらの情報は、肺高血圧症の治療法の選択や開発に重要ではないかと考える。

A. 研究目的

平成22年の本研究班の活動により、樹立した肺高血圧症由来、肺動脈血管平滑筋細胞（以下、PA-SMC）の培養法を用いて、肺高血圧症の病態を考察する。

B. 研究方法

1) 対象

以下3群において、PA-SMCを培養した。
慢性血栓性閉塞性肺高血圧症（以下、CTEPH）13例、
原発性肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH）2例、
非PH剖検例（以下、Control）3例。

2) 方法

肺動脈血栓内膜除去術或いは肺移植や剖検の際に肺動脈を得て、**explant**法にて細胞を単離、**non-coating**培養皿上で、血管平滑筋細胞増殖用メディアウム（プレートキット SmGM-2: hEGF, insulin, hFGF-B, FBS 含有。Lonza)にて培養し、実験に供した。

3) 評価項目

細胞形態（光学顕微鏡）
細胞増殖能（BrdU取り込み）、
in vitro アポトーシス（Cleaved caspase-3）
Cell kinetics

国立循環器病研究センター細胞生物学
三浦浩一先生、同 望月直樹先生の御協力を得て Cell kinetics を観察した。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会における承認を受けた文書による承諾を得た。

C. 研究結果

1) CTEPH 由来 PA-SMC

細胞増殖が低下、*in vitro*においてアポトーシスを示す細胞が多く認められた。Cell kinetics では、細胞遊走能が低下していた。

2) PAH 由来 PA-SMC

細胞増殖能、細胞遊走能が活性化していた。*In vitro*におけるアポトーシスは認められなかった。

D. 考察

肺高血圧症は、種々の原因により生じ、その病態は多様である。我々の細胞生物学的研究により、CTEPH、PAH由来のPA-SMCは、全く相反する細胞生物学的特徴を有していることが明らかとなった。考察した病態モデルを以下に示す。

E. 結論

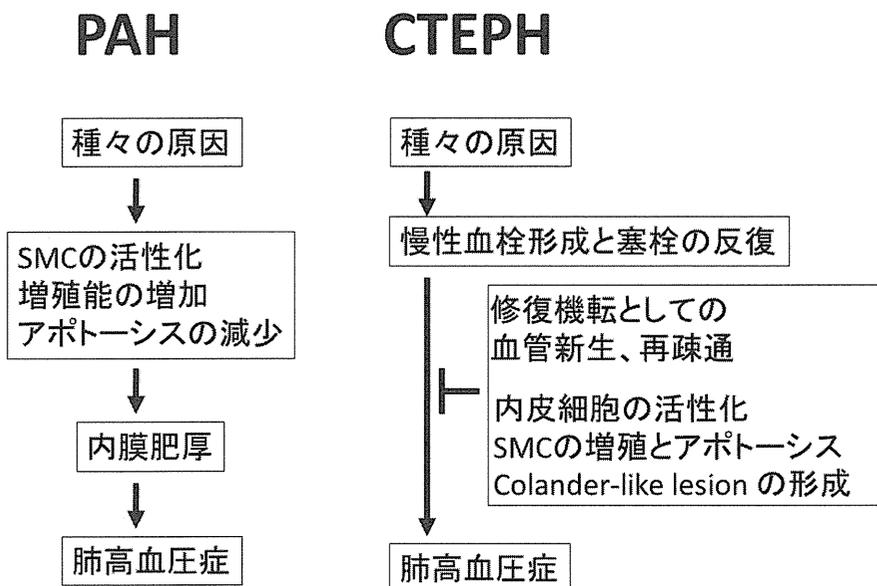
培養 PA-SMC の表現型は、原因疾患により多様であった。これからの結果は、肺高血圧症の治療法の選択、開発に重要な情報を与えるのではないかと考える。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし



肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 坂尾 誠一郎 千葉大学医学部呼吸器内科 助教

研究要旨

肺動脈血管内皮細胞障害の観点から、肺静脈閉塞症（PVOD）の病態解明を試みる。

A. 研究目的

肺静脈閉塞症(PVOD)は、IPAH と臨床症状、遺伝的背景、血行動態など類似点が多いがその予後は悪く、PAH 治療薬により重度の肺水腫がおこる可能性が高い。また確定診断が重要であるが、生前の組織診断はリスクを伴う。そのため、現状では同症例における病変部からの内皮細胞の分離および解析は困難である。

近年、慢性肺血栓性肺高血圧症（CTEPH）には、中枢病変のみではなく静脈病変も含めた末梢血管障害が存在することが示唆されている。本研究の目的は、CTEPH に存在する末梢血管障害、特に静脈病変の機序を内皮細胞障害の観点から解明し、PVOD の病態に迫ることである。

B. 研究方法

CTEPH には中枢血管病変および末梢血管病変が併存するため、両病変部位から組織を摘出し、同組織の病理学的解明とともに組織内細胞を分離培養し特徴を解析した。

(倫理面への配慮)

当研究は千葉大学の倫理審査委員会の承認を受け、今回の研究に協力して頂いた患者からは全て書面にて同意を得た。

C. 研究結果

CTEPH 患者の中枢血栓組織には、筋線維芽細胞および内皮様細胞が存在していた。また内皮様細胞には、in vitro で内皮細胞と平滑筋細胞両細胞の特徴を有する移行細胞が存在することが示され、in vivo においても摘出血栓内に同様な移行細胞が存在することが確認された。また、血栓から分離した血管内皮様細胞には、オートファジーの抑制、ミトコンドリアや SOD2 の分布異常が存在した。以上のように、CTEPH においても中枢血管におけ

る内皮細胞障害が示された。さらに、上記筋線維芽様細胞は正常肺末梢血管内皮細胞に機能障害を誘導することが確認された。

また CTEPH 患者の末梢肺組織において、病理学的に肺動静脈のリモデリングが存在することが示された。

D. 考察

今回の研究では、末梢肺組織からの血管内皮細胞の分離には成功していない。また、CTEPH において血管内皮細胞障害が実際に病態成立に関与するかどうかはまだ明らかで無い。しかし機能障害を示す内皮細胞が中枢肺動脈に存在することは示された。IPAH の病態主座は末梢肺動脈であり、PVOD の病態主座は末梢肺静脈である。そして、CTEPH は中枢および末梢肺動脈、さらには末梢肺静脈である可能性もある。CTEPH に存在する末梢肺動脈および静脈病変成立を、併存する中枢動脈病変との関連から解明する事は、IPAH や PVOD の末梢病変にも共通する新たな知見の解明につながるかもしれない。

E. 結論

今回我々は、CTEPH において機能障害を示す内皮細胞が中枢肺動脈に存在することを示した。今後も PVOD における病態機序を、CTEPH における『内皮細胞障害』の観点から解明していきたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) [Sakao S, Tatsumi K. Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective. Histology and Histopathology. 2013;28\(2\):185-93.](#)

2) [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(19):2721-6.

3) Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-Slice computed tomography in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 2013; 143(4):1070-7.

4) 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(2):701-11.

5) 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) :929-34.

2. 学会発表

1) 坂尾誠一郎. COPD 病態における新視点. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム 4 2012 年 4 月、神戸市

2) 坂尾誠一郎. Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): crosstalk with myofibroblast-like cells. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 English mini symposium (2012 年 4 月、神戸市)

3) 坂尾誠一郎. Pathogenesis of CTEPH. 17TH Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology Parallel Session 11. (2012 年 12 月、香港)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 岡 輝明 公立学校共済組合関東中央病院 病理科 部長

研究要旨：骨髄移植患者に発生した肺静脈閉塞症の剖検例の肺病変を形態学的に解析し、静脈閉塞部位に特徴があることを指摘した。

A. 研究目的

肺静脈閉塞症（PVOD）の静脈病変の形態学的解析を行うことによって、病変の本質とその病理発生の手がかりを得たい。

ており、血行動態などの面で特異な部位である可能性が示唆される。病理発生に何らかの意義がある可能性があり、特発性 PVOD との比較が重要と考えられた。

B. 研究方法

肉眼観察、実体顕微鏡観察、組織像観察、組織化学や免疫組織化学的手法による解析を行う。健常例との比較検討を行う。

(倫理面への配慮)

通常の剖検症例に行っている配慮を行い、特に個人情報に対する配慮を行って研究を遂行した。

E. 結論

骨髄移植に合併した PVOD 剖検肺病変の観察を行い、病変分布に特徴があることを見出し、その部位が病理発生に何らかの意義がある可能性を指摘した。

C. 研究結果

16歳、女性。再生不良性貧血の治療のために非血縁者間同種骨髄移植術施行。移植後約2か月で呼吸困難が生じ、PVODを疑い肺高血圧に対する薬物治療を行ったが5か月の経過で死亡。肺は高度にうっ血状で、直径50～500 μ 程度の細静脈の内腔閉塞がみられた。静脈閉塞は連続性・びまん性ではなく、分節性であり、下位の静脈枝が分岐した直後に認められることが多かった。肺動脈病変は軽度であり、また、capillary hemangiomatosisと形容されるような毛細血管の拡張病変も見られなかった。

G. 研究発表

1. 岡 輝明：「シンポジウム9 加齢と呼吸器疾患—構造と機能から」呼吸器の老化の形態学. 日本呼吸器学会誌 Vol.1 増刊号 24, 2012

D. 考察

PVODには背景疾患あるいは薬物投与などの原因のある群と原因不明の群があるが、それらの静脈病変に差があるのか否かは十分検討されていない。本研究で観察した症例は骨髄移植例で、静脈病変の分布に特徴があり、膠原病に随伴するPVO例の中に類似の病変分布を示す例があることを見

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし

肺静脈閉塞症についての病理病態解明と診断基準確立のための研究

研究分担者 高木弥栄美 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医師

研究要旨：本研究は PVOD の臨床診断確立を目的としている。PVOD は生前診断が難しくまた進行性で予後不良の疾患でありその特徴的臨床所見を確立することは重要である。また肺静脈閉塞の所見は種々の肺高血圧を呈する疾患で認められることも報告されている。今回肺静脈閉塞を呈した疾患を経験し PVOD と比較検討した。今後種々の疾患につき PVOD と対比していくことが臨床所見確立に必要である。

A. 研究目的

PVOD は稀でかつ難治性であり、臨床診断の困難な疾患である。今回臨床診断基準を確立するために、肺静脈閉塞を呈した気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE）と比較検討した。

B. 研究方法

CPFE 症例につき病理所見を中心に、病歴、診察所見、血液検査所見、胸部レントゲン写真、肺血流シンチ、胸部 CT、肺機能について検討し、PVOD と比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は国立循環器病研究センターの倫理審査委員会の承認を受けて行った。また、病理解剖およびそれに関連した臨床研究について書面による同意を得た。

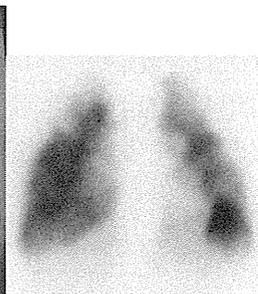
C. 研究結果

症例：50 歳台男性、労作時呼吸困難が出現し肺気腫と診断されたが高度の肺高血圧症の合併を認めた。エポプロステノールの導入を行い、発症から 4 年の経過で生体肺移植を施行した。
胸部レントゲン（図 1）：心拡大、両肺動脈の拡大、上肺野にブラ様所見。
肺血流シンチグラム（図 2）：肺血流は両肺ともに不均一で V/Q ミスマッチ認めたが区域性ではない。

図1



図2

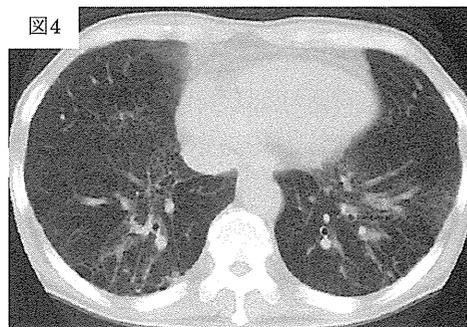


CT では上葉に気腫性変化（図 3）、下葉に線維化（図 4）が認められる

図3



図4



動脈血液ガス（酸素 3L 投与下）所見にて PaO₂ 42.8Torr と著明な低酸素血症を認めた。呼吸機能検査については%VC が 88.9%、一秒率 58.8%と軽度の閉塞性障害であったが%DLCO10%と高度

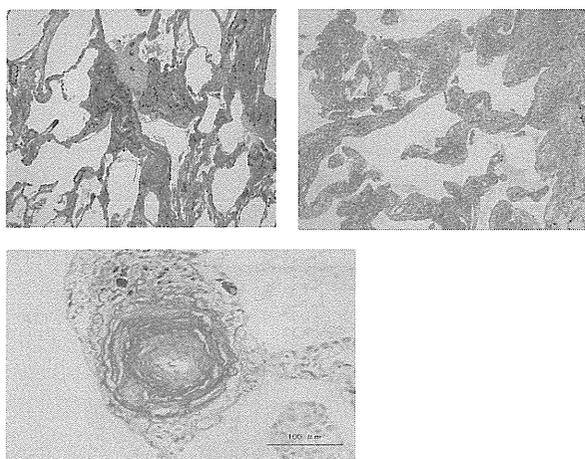
に低下していた。心電図ではP波の増高、右心負荷所見を認め、心エコー図では心のう液貯留、右房、右室の拡大ならびに収縮能の低下、肺高血圧を認めた。右心カテーテル検査では mPAP 58mmHg、PCWP 5mmHg、CI 1.85L/min/m²、PVR 1404dynes・sec・cm⁻⁵ の所見であった。

IPAH と比較した PVOD の臨床所見の特徴とされる比較的高年齢、男性、喫煙歴あり、低酸素血症、肺拡散能の低下が本症例において類似していた。

また現在のところ CPFE の定義は定まっていないが Cottin らが提唱した CT 画像上の上肺野優位の小葉中心性肺気腫、下肺野優位の線維化を認める点では合致した。

症状出現約4年後エポプロステノール導入も改善を認めず、生体肺葉移植を施行した。

図 5a,b,c



病理所見は肺泡隔壁の破壊を呈し肺気腫を主とした変化を認めた。同時に隔壁の fibrosis の所見を呈していた。一部ではあるが PVOD にみられる肺静脈の閉塞、狭窄所見も確認された。肺動脈は中膜と内膜の肥厚を呈し Heath-Edwards grade III の所見を認めた。(図 5a-c)

以上病理所見、画像所見も含め CPFE の診断に至った。

D. 考察

近年、Cottin らや Mejía らにより気腫合併肺線維症 (CPFE) の概念につき報告された。彼らの報告では、CPFE の臨床的特徴として、

①重喫煙者の男性に多い ②HRCT で上葉優位の

気腫性病変 (小葉中心性あるいは傍隔壁性) と下葉優位の線維化病変 (主に usual interstitial pneumonia : UIP pattern) がみられる ③1 秒率や%肺活量の異常は軽度であるが高度の拡散能低下がみられ、労作時の低酸素が顕著である ④肺高血圧症の合併が予後不良因子となるというものである。

肺高血圧症の合併については 47% (Eur Respir J 2005; 26: 586-593) と非常に高率に合併する、また一旦肺高血圧症を合併すると平均 7.5 か月の予後との報告もあり、PVOD と同様に予後不良である。CPFE は PVOD と同様に喫煙率が高く、比較的高齢の男性であること 低酸素が著明で拡散能が低下しているなどの類似もあり、smoking など病因の面からもアプローチが重要と考えられる。

また、膠原病関連での肺高血圧症での肺静脈、小静脈の PVOD 様パターンが報告されている。Dorfmueller ら (Hum Pathol 2007; 38: 893-902) によると、静脈や前中隔静脈優位の著明な閉塞性肺血管病変は、特発性 PAH では 17.2%と比較し膠原病関連の PAH でより多くみられる (75%) との報告もある。

E. 結論

PVOD 様の静脈病変を呈する疾患は種々報告があり、これらの病態の比較検討を行いながら今後 PVOD 診断ガイドラインの作成に向けていきたい。

G. 研究発表

該当なし。

H. 研究成果による特許権等の知的財産権の取得状況

該当なし。

参考文献:

1. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26:586-93.
2. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2009; 136:10-5.

肺静脈閉塞症（PVOD）における^{99m}Tc-MAA 肺血流シンチグラフィの定量解析：

正常例及び特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）との鑑別

研究分担者 木曾 啓祐 国立循環器病研究センター放射線部 医師

研究要旨：平成 22 年度の本研究事業において PVOD 症例における肺血流シンチグラフィの血流分布不均一性とその診断的特徴としてあげられていたため、その不均一性を定量評価するべく、肺野に関心領域を設定し、関心領域内のカウント分布の標準偏差(カウント SD)を求め、正常例・IPAH 症例・PVOD 症例の 3 疾患群で比較したが、疾患特異性としてのカウント SD の有用性は示されなかった。

A. 研究目的

平成 22 年度の本研究事業の分担研究「PVOD における肺血流シンチグラフィの画像所見の特徴」において、PVOD 症例における^{99m}Tc-MAA を用いた肺血流シンチグラフィの視覚的な定性評価では、

- ① びまん性の不均一肺血流分布（IPAH と比較するとより微細な不均一分布）
- ② 肺区域と無関係に上肺野を中心に外側域の血流低下
- ③ 慢性肺塞栓症のような外側を中心に多発する楔状血流欠損

以上の 3 系統に分類されることが判明した。

そこで、今回の研究では他の肺高血圧疾患との鑑別を目的に、上述のような視覚的・定性的評価所見に定量的な指標を加えるべく、本疾患の血流分布の定量評価を施行し、その有用性について検討した。

B. 研究方法

対象は①正常例=6 例、②IPAH 症例=4 例、③剖検で PVOD と確定された症例=5 例で、それら対象の肺血流シンチグラフィに関してレトロスペクティブに解析を行った。

なお、肺血流シンチグラフィは東芝社製1検出器型γカメラ：GMS-9000 を用いて、^{99m}Tc標識大凝集性ヒト血清アルブミン(MAA)185MBqを静脈投与し、座位にて6方向(正面・後面)をプリセットカウント(1000キロカウント)で撮影したデータを用いた。

定量解析法としては肺血流の不均一性を定量評価すべく以下のような解析を行った。

- ① 左右それぞれの肺全体を一つの関心領域で囲み、肺野全体におけるカウントの標準偏差 (SD) を求める。(図1参照)

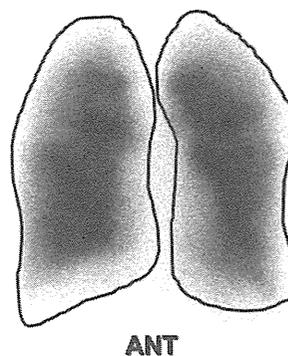


図1

- ② 関心領域を上肺野、中肺野及び下肺野の3領域に分類し、それぞれの肺野領域のカウント SD を求める。なお、肺尖部から肺底部に至るまでの距離を3等分し、上/中/下肺野に分類する。(図2参照)

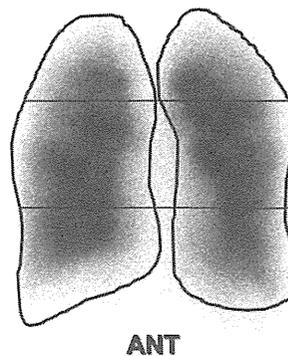


図2

- ③ 肺尖部から肺底部に向かって直線を引き、左右それぞれの肺を外側域及び内側域（縦隔側）の2領域に分け、それぞれの領域のカウント SD を求める。(図3参照)

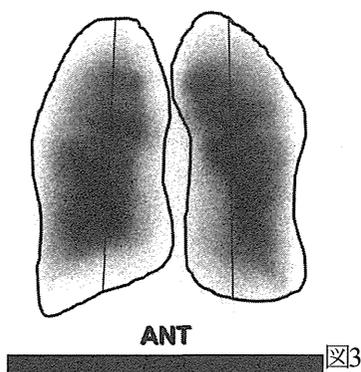


図3

- ④ 以上の計測結果を正常・IPAH・PVODの3群間で比較し、疾患による差異がないかを検証した。

なお、本研究は国立循環器病研究センター倫理委員会で承認済みである。

C. 研究結果

- ① 肺野全体におけるカウント SD は正常例：IPAH：PVOD = 10.1 ± 1.6 : 8.9 ± 0.7 : 8.2 ± 1.6 であり、3疾患の間に有意差は認められず、肺野全体における血流不均一性に関しては疾患差異を定量的に見いだすことはできなかった。
- ② 上/中/下肺野間のカウント SD 比較に関しては、正常例では上：中：下肺野 = 8.2 ± 1.9 : 10.0 ± 2.6 : 8.5 ± 1.8 、IPAH では 7.9 ± 1.3 : 9.0 ± 0.9 : 7.5 ± 0.6 、PVOD では 7.1 ± 2.0 : 8.4 ± 2.0 : 6.7 ± 0.6 いずれの疾患群においても3領域間で有意なカウント SD の差は認められなかった。
- ③ 外側域/内側域のカウント SD 比較については正常例では外側：内側 = 10.0 ± 2.7 : 10.0 ± 2.6 、IPAH では 8.9 ± 0.8 : 8.6 ± 0.9 、PVOD では 8.1 ± 1.6 : 8.0 ± 1.7 で、いずれの疾患群においても2領域間で有意なカウント SD の差は認められなかった。

以上、②③の結果から、血流不均一性の局所差を定量評価することにより疾患特異性を見いだすことはできなかった。

D. 考察

PVOD 患者における肺血流シンチグラフィの血流分布の視覚的な定性評価においては複数の放射線読影医がその「血流分布の不均一性」を特徴に挙げていたが、今回の定量評価では、その不均一性を他疾患と比較した上での有用性を示す解析結果は得られず、関心領域内のカウント分布の単純な標準偏差は血流分布の不均一性の定量指標としては不十分であることが判明した。

そこで、以前に正常例・COPD 及び肺塞栓症の鑑別に有用性が報告された肺血流シンチグラフィの「フラクタル解析」を本研究対象においても適用し、新たな定量指標の策定を目的に現在解析しているところである。

E. 結論

正常例・IPAH・PVOD の3群間に明らかなカウント SD の差は認められず、血流不均一性の定量指標として「カウント SD」は不十分であることが判明した。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 岸 拓弥 九州大学大学院医学研究院先端心血管治療学 講師

研究要旨：肺動脈性肺高血圧症の中でまれではあるが予後不良である肺静脈閉塞症（PVOD）は、肺高血圧症に対して一般的には有効とされる各種内服薬が無効であることが多い。そこで、本研究事業の分担研究として、当科で診療中の肺高血圧症患者において内服薬治療抵抗性患者に PVOD である患者がいまいかどうかを検討した。現時点では PVOD を疑わせる患者はいなかった。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症の 10%に肺静脈閉塞症（PVOD）が含まれていることが剖検などによる疫学的に示されているが、診断が困難であることからその実態は十分に把握できていない。そこで本研究では、当科で診療中の肺高血圧症患者において内服薬治療抵抗性患者に PVOD である患者がいまいかどうかを検討した。

B. 研究方法

当科で加療中の肺高血圧症患者において、内服薬（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・プロスラグランジン₂内服薬）による治療にても症状や運動耐容能（6分間歩行距離）や平均肺動脈圧の改善が得られていない患者4名に対し、造影CTによるPVODの可能性を検討した。

（倫理面への配慮）

肺高血圧患者に対する日常診療内での検査であり、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

今回の患者においては、造影CTでPVODを示唆する所見は認められなかった。

D. 考察

これまで当科の肺高血圧診療において、PVODと診断した患者はいない。疫学的には10%とされていることから、診断できていない可能性を考える。特に、内服薬による治療に抵抗性の場合に

は、PVODの可能性を考えるべきであろう。今回は胸部造影CTで肺静脈の閉塞を示唆する所見を有する患者はいなかったが、今後もPVODの可能性を常に考えた診療が必要である。特に、初診時にPVODを診断することにより、移植を考慮すべきかどうかにも関係する。今回の班研究により、診断のモダリティとして何がもっとも感度得意度が高い有用なものであるかどうかの検討も必要である。

E. 結論

平成25年2月の時点で、当科で加療中の内服薬治療抵抗性肺高血圧症患者において、肺血管造影CTでPVODの可能性を考える患者は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
植田初江	肺高血圧症の 病理像	伊藤 浩 松原 広己	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	2012	15-20
小川愛子	肺静脈閉塞性疾患/ 肺毛細血管腫症	伊藤 浩 松原 広己	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	2012	152-159
Satoh T, Okada Y, Hara Y, Sakamaki F, Kyotani S, Tomita T, Nagaya N, Nakanishi N	Time-Course of Ventilation, Arterial and Pulmonary CO2 Tension During CO2 Increase in Humans	Colin A. Nurse, Constancio Gonzalez, Chris Peers, Nanduri R. Prabhakar	Arterial Chemoreception	Springer	オランダ	2012	63-70
片岡雅青・ 佐藤徹	血圧異常③ 肺高血圧	池田隆徳	循環器治療薬 ベストチョイス	メディカル レビュー社	東京	2012	106-114
田邊信宏	慢性血栓栓性肺 高血圧症の診療指 針と実践 2.診断 のポイントと注意 点	伊藤浩 松原広己	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	2012	102-106
田邊信宏	呼吸障害の病態と 診断 3-5.肺循環 障害.	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	2012	104-107
坂尾誠一郎	肺動脈性肺高血圧 症	山口徹	今日の治療指針 2013	医学書院	東京	2013	315-316

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
Ohta-Ogo K, Hao H, Ishibashi-Ueda H, Hirota S, Nakamura K, Ohe T, Ito H.	CD44 expression in plexiform lesions of idiopathic pulmonary arterial hypertension.	Pathol Int	62(4)	219-25	2012
大郷恵子, 大郷剛, 池田善彦, 松山高明, 橋村宏美, 米本由美子, 武藤清佳, 高木弥栄美, 中西宣文, 植田初江	結合組織病性肺動脈性肺高血圧症の剖検肺における病理組織学的検討 — 特に肺静脈閉塞性病変合併の有無に関して—	Therapeutic Research	33(10)	1493-1496	2012
小川愛子 松原広己	最近の肺高血圧治療法	検査と技術	40(11)	1306-1308	2012
小川愛子 松原広己	Pulmonary Veno-Occlusive Disease と Pulmonary Capillary Hemangiomatosis の診断のポイント	Therapeutic Research	33(10)	1532-1534	2012
小川愛子 松原広己	肺静脈閉塞症 (PVOD)	検査と技術	40(13)	1435-1439	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.	Circulation Journal	76(7)	1729-1736	2012
Fujimoto M, Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Koyanagi I, Aini W, Tsuruyama T, Date H, Haga H.	Stromal plasma cells expressing immunoglobulin G4 subclass in non-small cell lung cancer.	Human Pathology	Epub ahead of print		2013
Kataoka M, Yanagisawa R, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T.	Sorafenib is effective in the treatment of pulmonary veno-occlusive disease.	Cardiology	123(3)	172-174	2012
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

佐藤徹	肺高血圧症の薬物治療薬の進歩	呼吸と循環	60(8)	849-854	2012
佐藤徹	高齢者の末梢血管疾患の病態、臨床的特徴と診断・治療上の注意点	Circulation	2(10)	96-100	2012
佐藤徹	肺高血圧症の診察所見 -特にS3-S4について-	Therapeutic Research	33(10)	1535-1537	2012
佐藤徹	特発性肺動脈性肺高血圧症に対する治療：新しい薬剤の登場	Pharma Medica	30(11)	19-22	2012
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
佐藤徹、南島俊徳	肺動脈性肺高血圧症に対する併用療法と早期介入療法-肺動脈性肺高血圧症の重症度による治療後の血行動態変化について	Cardiac Practice	24(1)	61-64	2012
Yanagisawa R, Kataoka M, Taguchi H, Kawakami T, Tamura Y, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T	Impact of First-Line Sildenafil Monotreatment for Pulmonary Arterial Hypertension	Circulation Journal	76(5)	1245-1252	2012
Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T	Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	Cir Cardiovasc Interv	5(6)	756-762	2012
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	141(4)	929-934	2012

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	51(19)	2721-2726	2012
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	159(2)	119-127	2012
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	41(2)	701-711	2012
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	303(2)	L141-151	2012
Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K	Role of 320-slice computed tomography in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Chest	143(4)	1070-1077	2013
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	2(2)	201-213	2012

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	144(2)	321-326	2012
竹内孝夫, 田邊信宏, 杉浦寿彦, 笠井大, 西村倫太郎, 関根亜由美, 松浦有紀子, 川田奈緒子, 重城喬行, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎	肺動脈内に巨大壁在血栓を認め、CTEPH との鑑別を要した Eisenmenger 化した心房中隔欠損症の 1 例	心臓	44(4)	874	2012
竹内孝夫, 坂尾誠一郎, 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎	当院における門脈圧亢進を伴う肺動脈性肺高血圧症について	Therapeutic Research	33(10)	1315	2012
田邊信宏	急性肺血栓塞栓症.	救急医学	36(2)	173-177	2012
田邊信宏	慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態・診断と内科治療	医学のあゆみ	240(1)	108-114	2012
田邊信宏	肺高血圧症診療の進歩をみる・PDE-5 阻害薬治療を考察する.	Vascular Medicine	8(1)	32-38	2012
杉浦寿彦, 田邊信宏	特集 呼吸器領域における画像診断の進歩：肺循環障害の画像診断	呼吸器内科	21(3)	263-272	2012
田邊信宏	Current Review on VTE 最新の動向：治療 薬物療法	VTE ジャーナル	2(2)	74-77	2012
須田理香, 田邊信宏	稀少呼吸器疾患：肺動脈性肺高血圧症	呼吸器内科	22(2)	123-131	2012
杉浦寿彦, 田邊信宏	特集 肺高血圧治療の最前線：肺高血圧における画像診断 MDCT の進歩	Pharma Medica	30(11)	29-33	2012

Sakao S, Tatsumi K	Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective.	Histology and Histopathology	28(2)	185-193	2013
坂尾誠一郎	肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓性肺高血圧症の狭間で：血管内皮細胞障害の観点から	Cardiac practice	24(1)	25-30	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Original Article

CD44 expression in plexiform lesions of idiopathic pulmonary arterial hypertension**Keiko Ohta-Ogo,^{1,2} Hiroyuki Hao,^{2,3} Hatsue Ishibashi-Ueda,² Seiichi Hirota,³ Kazufumi Nakamura,¹ Tohru Ohe¹ and Hiroshi Ito¹**

¹Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Kita-ku, Okayama, ²Department of Pathology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka and ³Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo, Japan

Plexiform lesions in pulmonary arteries are a characteristic histological feature for idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). The pathogenesis of the plexiform lesion is not fully understood, although it may be related to endothelial cell dysfunction and local inflammation. CD44 is a cell adhesion molecule and it is also involved in angiogenesis, endothelial cell proliferation and migration. The expression of CD44 was examined in lung plexiform lesions obtained from patients with IPAH (IPAH group, $n = 7$) and pulmonary arterial hypertension associated with atrial septal defect (ASD-PAH group, $n = 4$). Expression of CD44 was detected in 49 out of 52 plexiform lesions (93%) from all patients in the IPAH group, whereas 31 plexiform lesions obtained from the ASD-PAH group lacked CD44 positivity by immunohistochemistry. In the IPAH group, CD44 was localized in the endothelial cells of microvessels within plexiform lesions and activated T cells in and around the lesions. Furthermore, T cell infiltration and endothelial cell proliferation activity were prominent in the plexiform lesions of the IPAH group, compared to those of the ASD-PAH group. These findings suggest that CD44 and activated T cell infiltration play an important role in the development of plexiform lesions particularly in IPAH.

Key words: CD44, endothelial cell, plexiform lesion, pulmonary arterial hypertension

Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is a rare disorder, characterized by sustained elevation of pulmonary

arterial pressure without a demonstrable cause.¹ Although the discovery of the mutations in the gene encoding the bone morphogenetic protein receptor type II (BMPR2) in patients with familial pulmonary arterial hypertension (PAH)^{2,3} and sporadic IPAH⁴ emphasized the importance of BMP/TGF- β signaling, the pathogenesis of IPAH has not been fully clarified. The underlying mechanism is pulmonary vascular remodeling involving the pre- and intra-acinar pulmonary arteries: (i) constrictive lesions such as intimal thickening and medial hypertrophy and (ii) complex lesions characterized by plexiform lesions.⁵ The plexiform lesion has been highlighted in pulmonary arteriopathy of IPAH, because it is not only a marker of severity or rapid progression of pulmonary hypertension,⁶ but also has contributed to pathogenesis of the disease, particularly with regard to endothelial cell abnormalities and inflammation.

Morphologically, the plexiform lesion is a focal proliferation of endothelial channels lined by myofibroblasts, smooth muscle cells, and connective tissue matrix in an aneurysmal dilatation of muscular pulmonary artery branches associated with partial destruction of the vessel wall.^{5,7} Previously, evidence of endothelial dysfunction,^{8,9} one of the key pathogenesises of IPAH, as well as endothelial cell proliferation^{7,10,11} and disordered angiogenesis¹² have been shown in plexiform lesions. In addition to endothelial abnormalities, frequent inflammatory infiltrates such as lymphocytes and macrophages have been identified in plexiform lesions,⁷ suggesting that inflammatory mechanisms also play an important role in the pathogenesis of IPAH. This view has been supported by the frequent presence of autoantibodies such as circulating antinuclear antibodies and elevated circulating levels of proinflammatory cytokines¹³ and chemokines¹⁴ in IPAH patients. Moreover, increased fractalkine expression in PAH lungs and its receptor on circulating T cells¹⁵ as well as increased expression of chemokine RANTES (regulated

Correspondence: Hiroyuki Hao, MD, PhD, Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine, 1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan. Email: haohiro@hyo-med.ac.jp

Received 26 September 2011. Accepted for publication 25 November 2011.

© 2012 The Authors

Pathology International © 2012 Japanese Society of Pathology and Blackwell Publishing Asia Pty Ltd