

# オレキシンによるラット舌下神経運動ニューロンの活性化と 頤舌筋の興奮作用

黄 志力, 裏出 良博

(公財)大阪バイオサイエンス研究所

## はじめに

オレキシンは様々な生理機能に関与する神経ペプチドであり, 睡眠覚醒調節にも極めて重要な役割を果たす。しかし, 舌下神経運動ニューロンや頤舌筋に及ぼすオレキシンの効果は検証されていない。そこで, 本研究ではオレキシンによる舌下神経運動ニューロン刺激が頤舌筋の活動に及ぼす効果とオレキシン受容体拮抗薬の効果調べた。

## 対象と方法

成熟ラットの舌下神経核にオレキシン A 及びオレキシン受容体拮抗薬を投与した後, 頤舌筋の筋電位の変化を記録した。同様の実験を, 神経毒であるオレキシン・サポニン複合体を用いてオレキシン神経を破壊した動物を用いて行った。新生仔ラットの脳スライスを用いて, オレキシン A 及びオレキシン受容体拮抗薬の投与前後における舌下神経運動ニューロンの活動を whole-cell patch clamp 法により電気生理学的に記録した。

## 結果

オレキシン A (50, 100, 200  $\mu$ M) を成熟ラットの片側の舌下神経核に微量投与すると, 同側の頤舌筋の筋電位が有為に増加した。スライス実験においても, オレキシン A (4, 20, 100, 500 nM) は用量依存的に舌下神経運動ニューロンの静止膜電位を脱分極させて発火頻度を増加させた。

オレキシン 1 型受容体の特異的拮抗薬である SB 334867 や, オレキシン 2 型受容体の特異的拮抗薬である TCS OX2 29 は未成熟動物モデルにお

いてオレキシン A による舌下神経運動ニューロンの静止膜電位の脱分極や発火頻度の増加を阻害し, 同時に, 成熟動物モデルにおいて頤舌筋の筋電位を抑制した。

外側視床下部のオレキシン神経を傷害した動物では, 頤舌筋の筋電位は非傷害動物に比べて大幅に低下した。

## 考察

オレキシン A は舌下神経運動ニューロンに分布する 1 型および 2 型受容体を刺激して, 頤舌筋の活動を亢進させることを示している。

## 結論

オレキシン A は呼吸運動ニューロンの活性調節にも関与する。

## 参考文献

1. Berger AJ, Bayliss DA, Viana F (1996) : Development of hypoglossal motoneurons. *J Appl Physiol* 81 (3) : 1039-1048
2. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. (1998) : The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (1) : 322-327
3. Elias CF, Saper CB, Maratos-Flier E, Tritos NA, Lee C, Kelly J, et al. (1998) : Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J Comp Neurol* 402 (4) : 442-459
4. Fung SJ, Yamuy J, Sampogna S, Morales FR, Chase MH (2001) : Hypocretin (orexin) input to trigeminal and hypoglossal motoneurons in the cat: a double-labeling immunohistochemical study. *Brain Res* 903 (1-2) : 257-262

5. Gonzalez-Forero D, Montero F, Garcia-Morales V, Dominguez G, Gomez-Perez L, Garcia-Verdugo JM, et al. (2012): Endogenous Rho-kinase signaling maintains synaptic strength by stabilizing the size of the readily releasable pool of synaptic vesicles. *J Neurosci* 32 (1) : 68–84
6. Harris GC, Aston-Jones G (2006) : Arousal and reward : a dichotomy in orexin function. *Trends Neurosci* 29 (10): 571–577
7. Jordan AS, White DP (2008) : Pharyngeal motor control and the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 160 (1) : 1–7
8. Kukkonen JP, Holmqvist T, Ammoun S, Akerman KE (2002): Functions of the orexinergic/hypocretinergic system. *Am J Physiol Cell Physiol* 283 (6) : C1567–1591
9. Miles GB, Lipski J, Lorier AR, Laslo P, Funk GD (2004): Differential expression of voltage-activated calcium channels in III and XII motoneurons during development in the rat. *Eur J Neurosci* 20 (4) : 903–913
10. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K (1999) : Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 827 (1–2): 243–260
11. Nixon JP, Smale L (2007) : A comparative analysis of the distribution of immunoreactive orexin A and B in the brains of nocturnal and diurnal rodents. *Behav Brain Funct* 3 : 28
12. Nunez-Abades PA, Cameron WE (1995) : Morphology of developing rat genioglossal motoneurons studied in vitro: relative changes in diameter and surface area of somata and dendrites. *J Comp Neurol* 353 (1):129–142
13. Nunez-Abades PA, He F, Barrionuevo G, Cameron WE (1994): Morphology of developing rat genioglossal motoneurons studied in vitro: changes in length, branching pattern, and spatial distribution of dendrites. *J Comp Neurol* 339 (3) : 401–420
14. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. (1998): Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 18 (23) : 9996–10015
15. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM (1978) : Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 44 (6) : 931–938
16. Sakurai T (2007): The neural circuit of orexin (hypocretin) : maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* 8 (3) : 171–181
17. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. (1998): Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92 (4) : 573–585
18. Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005) : Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437 (7063) : 1257–1263
19. Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H (2003): Cardiovascular effects of leptin and orexins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284 (3) : R639–651
20. Smart D, Sabido-David C, Brough SJ, Jewitt F, Johns A, Porter RA, et al. (2001): SB-334867-A: the first selective orexin-1 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 132 (6) : 1179–1182
21. Volgin DV, Saghir M, Kubin L (2002) : Developmental changes in the orexin 2 receptor mRNA in hypoglossal motoneurons. *Neuroreport* 13 (4) : 433–436
22. Wang Q, Yue XF, Qu WM, Tan R, Zheng P, Urade Y, et al. (2013) : Morphine inhibits sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic area via mu receptors and induces wakefulness in rats. *Neuropsychopharmacology* 38 (5) : 791–801
23. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M (2001): To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci* 24 : 429–458
24. Yamuy J, Fung SJ, Xi M, Chase MH (2004) : Hypocretinergic control of spinal cord motoneurons. *J Neurosci* 24 (23) : 5336–5345
25. Young JK, Wu M, Manaye KF, Kc P, Allard JS, Mack SO, et al. (2005): Orexin stimulates breathing via medullary and spinal pathways. *J Appl Physiol* 98 (4) : 1387–1395
26. Zhang W, Shimoyama M, Fukuda Y, Kuwaki T (2006) : Multiple components of the defense response depend on orexin: evidence from orexin knockout mice and orexin neuron-ablated mice. *Auton Neurosci* 126–127 : 139–145

# 肺高血圧を伴う Combined pulmonary fibrosis and emphysema における 肺血管病変の肺血管病理像と臨床像の検討

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

Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) は肺気腫と間質性肺炎を同時に合併する症候群として認識されている新しい概念である。CPFE の約 50% に肺高血圧症を合併し、予後が悪いことが報告されている。しかし、日本においてその臨床像及び肺高血圧症の原因となる血管病変も含めた組織学的検討は無く検討した。

対象と方法

当院における肺高血圧症を伴った CPFE 14 例において膠原病に伴う CPFE 3 例は除外した 11 例の臨床的特徴、予後を対象として検討した。また肺組織の入手が可能であった 3 例（剖検 2 例、肺移植 1 例）において組織の肺血管病理を中心に検討した。

結 果

性別では 11 人中 10 人が男性であった。全員、喫煙歴があり平均の Brinkman 係数は  $921 \pm 444$  と高値であった。呼吸機能検査では FEV1.0% が平均  $67 \pm 8.1\%$  と軽度定値であったが、%VC と共に比較的保たれていた。%DLco は平均で  $25 \pm 9.8\%$  と著明に低値であった。右心カテーテル検査上平均肺動脈圧は  $45.3 \pm 12\text{mmHg}$  と高度の肺高血圧を認め、心係数は  $1.9 \pm 0.4\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$  であった。予後の検討を行い、5 年生存率は 33.8% であった。組織学的検討においては 3 例共に上葉優位の肺気腫及び下葉優位の間質性病変を認め、両病変により肺血管床が著明に減少していた。肺実質病変部には肺血管床減少のみならず Heath-Edwards

Grade 3 までの筋型動脈の中膜肥厚、内膜肥厚を認めた。非病変部においては細動脈及び細静脈に線維性内膜肥厚による狭窄、閉塞を認めた。

考 察

今回我々は CPFE に伴う重症肺高血圧症例において、その臨床的特徴と予後、そして肺組織像を検討した。臨床的特徴であるが、全員喫煙歴を認めていた。喫煙は肺気腫に関連が深いことは良く知られているが、肺静脈閉塞症においても喫煙との関連が報告されている。今回の病理検討において肺動脈病変のみならず肺静脈病変を認めており、喫煙関連疾患として肺実質病変と肺静脈病変を併発している可能性があると考えられた。予後に関しては PAH 特異的治療が行われているにも関わらず極めて悪く、今後詳細な治療への反応の検討を行う必要がある。

CPFE に伴う肺高血圧が重症かという問題に関しての議論は重要である。今回の症例では平均肺動脈圧で  $45\text{mmHg}$  と著明な肺高血圧を認めている。当肺循環科は重症肺高血圧の紹介症例が中心であり、一般的な CPFE に合併する PH の程度とは異なると考えられる。そのため今回の症例においては肺高血圧を伴う CPFE 症例の中でも極めて肺動脈圧の高い重症例が集まっている選択 bias がある可能性があるため、同様に著明な低心拍出量の解釈も含めて注意が必要であると考えられた。ただし当院に紹介された他の呼吸器疾患に伴う肺高血圧症でこれらの症例ほどの重症例は極めて少なく、CPFE において特に重症の肺高血圧例が存在する可能性がある。このことは CPFE を他の呼吸器疾患に伴う肺高血圧症と分けて検討する

理由になる可能性があり、別の肺高血圧の原因となるメカニズムの存在を示唆している。これに関して今回3症例全例で肺動脈病変と肺静脈閉塞病変を認めており、通常のCOPDだけの呼吸器疾患に伴う肺血管床の減少のみならず、血管病変の存在が著明な肺高血圧に関与している可能性が示唆された。

CPFEを伴う肺高血圧症例は予後が極めて不良であり、今回の研究のような重症肺高血圧症例に

おいては肺血管床の減少のみならず肺動脈、静脈病変を伴っていることが分かったものの、肺動脈特異的治療薬への反応等まだまだ不明な点が多く、今後さらなる検討が必要である。

#### 参考文献

1. Cottin V, et al : Eur Respir J 2005 26c : 586-593
2. Cottin V, et al : Eur Respir J 2010 Jan ; 35 (1): 105-111

# 肺高血圧症における右心形態および機能評価

辻野 一三<sup>1</sup>, 佐藤 隆博<sup>1</sup>, 大平 洋<sup>1</sup>, 池田 大輔<sup>1</sup>

山田安寿香<sup>1</sup>, 渡部 拓<sup>1</sup>, 西村 正治<sup>1,2</sup>

北海道大学病院 内科 I<sup>1</sup>, 北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野<sup>2</sup>

## はじめに

肺高血圧症, pulmonary hypertension (PH) は平均肺動脈圧が安静時 25 mmHg 以上と定義され, 進行性の右心負荷により右心不全に至る予後不良な疾患群である。近年, 薬物治療の進歩により予後が改善し, 早期診断, 治療効果判定の重要性が高まっている。

一方, 右心形態・機能は臨床的に重要と考えられるが, これまで確立した評価方法がなかった。近年, 空間分解能に優れた心臓 MRI の有用性が注目され右室については研究結果の報告が散見されるが, 右房についてはほとんど報告がない。本研究では右房および右室形態・機能指標の正常値の設定と, 同指標の PH における予後指標としての意義の検討を目的とした。

## 対象と方法

症例のエントリー基準は平均肺動脈圧 25 mmHg 以上, 肺動脈楔入圧が 15 mmHg 以下の症例。除外基準は, 心筋疾患, 弁膜症, 心機能や形態に影響を与える全身性の疾患を持っている症例, PH の状態が不安定な症例, 心房細動を含めた上室性・心室性不整脈を認める症例とした。コントロールとして, 北海道大学病院の職員で, 本研究の内容を理解して頂いた, 年齢, 性別の一致した心疾患や呼吸器疾患を持っていない成人を用いた。

上記対象に対し, 心臓 MRI を用いて右房指標 (最大・最小右房容積指数, 右房機能指標 (駆出率, リザーバー容積指数, 導管容積指数)) および右室指標 (拡張末期内腔容積指数, 右室壁容積 (mass index), 駆出率 (RVEF)) を計測した。

## 心臓 MRI の撮像方法

心臓 MRI の装置は 1.5-Tesla Philips Achieva MRI system (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), Master gradients (maximum gradient amplitude 33 mT/m, maximum slew rate 100 mT/m/ms)。撮像の患者体位は臥位で, 呼気止めで施行し, five-element cardiac phased-array coil を使用。位置決めのために水平断のスキャンを安静呼気位で施行。心臓全体を含む冠状断撮像後, 横隔膜から気管分岐部までの拡張期の心臓水平断像を撮影した。全体で 12 断面を SSFP 撮像 (TR = 2.8 ms, TE = 1.4 ms, flip angle = 60, acquisition matrix = 192 · 256, field of view = 380 mm, slice thickness = 10 mm, 0 mm inter-slice gap, 20 phases/cardiac cycle) した。

心臓 MRI の解析は, オフラインで市販のソフトを使用 (Extended MR Work Space : ver. 2.6.3, Philips Medical Systems, Amsterdam, The Netherlands)。内膜のトレースは, 動画モードも使用して確認した。右室内腔は, 入口部は三尖弁輪部とし, 流出部は肺動脈弁輪が見えるスライスと定義した上で収縮末期, 拡張末期ともに肺動脈弁の含まれるスライスは除外した。右房内腔は, 右心耳は内腔に含め, 上大静脈, 下大静脈は右房入口部から除外した。これらの計測により, 右室の拡張末期容積と収縮末期容積が計算され, 一回拍出量 = 拡張末期容積 - 収縮末期容積と定義し, 駆出率 = 一回拍出量 / 拡張末期容積 · 100% と定義した。右房については, 上記結果をもとに時間・容積曲線を作成し, 各指標を求めた。

## 統計解析

PH患者の計測値を健常者の測定結果から求めた正常値と比較した。PH症例では右心系指標の予後予測因子としての意義を Kaplan-Meier 曲線 (log rank test) および Cox 比例ハザードモデルで検討した。ここで予後の評価は臨床的悪化までの期間を用いた。臨床的悪化は 1. PH による死亡, 2. PH 悪化による入院, 3. エポプロステノール持続静注療法の導入, のいずれかを満たした場合とした。

## 結果

2009年12月から2013年4月までの間に組み入れ基準を満たした PH 症例 68 症例を検討対象とした (54 ± 16 歳, 1 群 31 名 (46%), 1' 群 2 名 (3%), 2 群 0 名 (0%), 3 群 11 名 (16%), 4 群 21 名 (31%), 5 群 3 名 (5%), 平均肺動脈圧 36 (30-44) mmHg)。年齢, 性別などのマッチした健常者 53 名も対象とした。

右房形態・機能の検討では, 健常者 (n = 21)

と比較し, PH 症例 (n = 50) では最大および最小容積指数が高値 (p < 0.01), 右房機能指標のうちリザーバー容積指数が低値 (p < 0.01), 導管容積指数は高値だった (p < 0.01) (表 1)。

右室形態では PH 群 (n = 53) が健常者 (n = 53) より右室拡張末期容積指数と右室壁 mass index が高値 (p < 0.01), 右室駆出率は低値だった (p < 0.01) (表 2)。

予後因子の検討では, 単変量 log rank test で WHO 機能分類 III 以上, BNP 高値, 心嚢液貯留, RVEF の低下, 最少 RA 容積の高値, RA リザーバー容積指数の低値が有意な予測因子で, 多変量解析では WHO FC, 右房最小容積の高値, リザーバー容積指数の低値が予測因子だった。

Cox 比例ハザードモデル解析では, 単変量解析で各右室指標, 右房最小容積指数, 右房リザーバー容積指数と駆出率, 左房リザーバー容積指数が有意に関連した (表 3)。多変量解析では, WHO 機能分類, 右房最小容積指数, 右房リザーバー容積指数が有意な予測因子だった (表 4)。

表 1. 右房形態・機能の健常者と PH 症例の比較

	Healthy controls (N = 21)	Patients with PH (N = 50)	P value
Maximum volume index (ml/m <sup>2</sup> )	40 (30-48)	56 (44-70)	<0.001
Minimum volume index (ml/m <sup>2</sup> )	20 (15-25)	30 (23-46)	<0.001
Cyclic volume change index (ml/m <sup>2</sup> )	23 ± 8	21 ± 6	0.170
Reservoir volume index (ml/m <sup>2</sup> )	13 ± 4	8 ± 4	<0.001
Mid-diastolic expansion index (ml/m <sup>2</sup> )	2.4 (1.7-2.8)	1.1 (0-1.8)	<0.001
Pre-atrial contraction volume index (ml/m <sup>2</sup> )	29 (23-36)	49 (37-62)	<0.001
Stroke volume index (ml/m <sup>2</sup> )	10 ± 3	16 ± 6	<0.001
Conduit volume index (ml/m <sup>2</sup> )	11 ± 7	18 ± 11	0.008
Fractional emptying (%)	51 ± 6	41 ± 10	<0.001
Ejection fraction (%)	34 ± 4	33 ± 9	0.925

表 2. 右室形態・機能の健常者と PH 症例の比較

	Healthy controls (N = 53)	Patients with PH (N = 53)	P value
End-diastolic volume index (mL/m <sup>2</sup> )	50 ± 12	108 ± 40	<0.001
End-systolic volume index (mL/m <sup>2</sup> )	26 ± 9	68 ± 36	<0.001
Ejection fraction (%)	53 ± 7	38 ± 11	<0.001
Mass index (g/m <sup>2</sup> )*	19 (17-21)	38 (30-50)	<0.001

\*controls, n = 21 ; PH patients, n = 50

表 3. 臨床指標の臨床的悪化までの予測能 (Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析)

	Hazard ratio	95% confidence intervals	P value
Age	1.01	0.98 - 1.05	0.3442
Time from PH diagnosis to study entry	1.00	0.98 - 1.01	0.6229
Administration of new PH specific vasodilator	0.80	0.28 - 2.15	0.6543
Mean pulmonary artery pressure (mmHg)	1.03	0.98 - 1.06	0.2139
Mean right atrial pressure (mmHg)	1.03	0.85 - 1.23	0.7660
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	0.44	0.15 - 1.06	0.0673
BNP	1.001	1.000 - 1.002	0.0373
WHO-FC	4.53	2.17 - 10.04	< 0.0001
Pericardial effusion	3.13	1.16 - 10.11	0.0244
RV end-diastolic volume index (ml/m <sup>2</sup> )	1.01	1.001 - 1.02	0.0188
RV mass index (g/m <sup>2</sup> )	1.04	1.001 - 1.06	0.0107
RV EF (%)	0.95	0.91 - 0.99	0.0109
LV end-diastolic volume index(ml/m <sup>2</sup> )	0.97	0.93 - 1.01	0.1274
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	1.00	0.96 - 1.05	0.9768
LV EF (%)	1.02	0.95 - 1.10	0.5088
RA maximum volume index (ml/m <sup>2</sup> )	1.01	0.996 - 1.02	0.1278
RA minimum volume index (ml/m <sup>2</sup> )	1.02	1.003 - 1.03	0.0212
RA reservoir volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0.80	0.67 - 0.93	0.0023
RA conduit volume index (ml/m <sup>2</sup> )	1.02	0.98 - 1.05	0.2904
RA EF (%)	0.94	0.88 - 0.993	0.0291
LA maximum volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0.97	0.91 - 1.03	0.3347
LA minimum volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0.98	0.89 - 1.04	0.6999
LA reservoir volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0.84	0.71 - 0.98	0.0263
LA conduit volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0.98	0.91 - 1.06	0.6197
LA EF (%)	1.04	0.97 - 1.11	0.2629

表 4. 臨床指標の臨床的悪化までの予測能 (Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析)

	Hazard ratio	95% confidence intervals	P value
BNP	0.9996	0.998 - 1.001	0.9037
WHO-FC	3.7	1.29 - 12.1	0.0140
Pericardial effusion	1.11	0.19 - 5.9	0.9037
RV end-diastolic volume index (ml/m <sup>2</sup> )	1.00	0.98 - 1.03	0.8429
RV mass index (g/m <sup>2</sup> )	0.96	0.89 - 1.02	0.2847
RV EF (%)	1.08	0.99 - 1.19	0.0891
RA minimum volume index (ml/m <sup>2</sup> )	1.06	1.001 - 1.12	0.0451
RA reservoir volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0.74	0.58 - 0.93	0.0085
RA EF (%)	0.98	0.91 - 1.06	0.6655
LA reservoir volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0.91	0.75 - 1.11	0.3349

## 考 察

我々はすでに PH 症例における右房および右室形態・機能に関する横断的研究成果を発表してきた<sup>1-3)</sup>。本研究はこれを予後との関連の観点で発展させたもので、PH 症例では右房・右室内腔の拡大、右房機能の低下、右室収縮能の低下を空間分解能に優れる MRI を用い、また対応する健常者と比較した上で示した初めての研究である。

予後（臨床的悪化）予測因子として近年右室駆出率が提唱されている。本研究でも単変量解析では同指標が有意な予後予測因子だったが、多変量解析では有意な因子とはならなかった。統計学的には右室因子よりも右房因子、中でも最小容積とリザーバー容積の方が優れた予後予測因子となることが示された。右房機能が PH 症例の予後予測因子となることはこれまでに報告がなく、今後より多数例での検証が必要であり、その上で臨床的

価値が定められていく必要があると考えられる。

## 結 論

PH 患者では右房・右室内腔容積と右室壁が増大し、右房リザーバー機能低下、導管機能の上昇および右室駆出率の低下がみられる。臨床指標の中で WHO 機能分類のほか、右房最小容積指数、右房リザーバー容積指数は、独立した予後予測因子であった。右心系の形態・機能は新しい治療指標および予後予測因子として有用である可能性がある。

## 参考文献

1. Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Ohira H, Ito

YM, Yamada A, Ikeda D, Watanabe T, Nishimura M: Right atrial volume and phasic function in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 20 ; 168 (1) : 420-6

2. Sato T, Tsujino I, Ohira H, Oyama-Manabe N, Nishimura M: Paradoxical motion of the interventricular septum as a primary mechanism of late gadolinium enhancement at ventricular insertion points. *Int J Cardiol.* 2012 Jun 28; 158 (1) : 156-7

3. Sato T, Tsujino I, Ohira H, Oyama-Manabe N, Yamada A, Ito YM, Goto C, Watanabe T, Sakaue S, Nishimura M: Validation study on the accuracy of echocardiographic measurements of right ventricular systolic function in pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012 Mar ; 25 (3) : 280-6



# 経口プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) 誘導体制剤 ベラプロスト Na による日本人肺動脈性肺高血圧患者の長期生命予後の検討

坂尾誠一郎, 田邊 信宏, 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

ベラプロスト Na は世界初の経口プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) 誘導体制剤である。同薬剤は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者の運動耐容能や臨床症状を改善する<sup>1)</sup>が, 効果の持続性が認められないために<sup>2)</sup> PAH の治療アルゴリズムにおいて推奨されていない<sup>3)</sup>。しかし日本では, その使用利便性や経済的観点から今も多数の症例が同治療薬を使用している。今研究の目的は, 同治療薬の PAH 患者長期生存率に及ぼす影響を確認することである。

## 対象と方法

ベラプロスト Na 投与群 (n = 35) と従来療法群 (n = 44) の長期生存率を比較した。さらに, National Institute of Health (NIH) レジストリーで示された予測生存率とも比較した。またサブ解析として, ベラプロスト Na 高容量投与群 (120 μg 以上) (n = 25) と従来療法群の比較, 特発性または家族性肺高血圧症患者 (37 例), 膠原病関連肺高血圧症患者 (30 例) での両群比較解析も行った。

## 結果

PAH 患者全体での解析では上記 2 群間の生存率に統計学的有意差は認められなかった (5- and 10-year survival: 54.6% and 43.2% vs 37.7% and 21.2%, respectively) (P = 0.0896)。しかし, 高用量ベラプロスト Na 群 (>120 μg) と従来療法群では統計学的有意差があった (5- and 10-year survival: 64.2% and 48.7% vs 37.7% and 21.2%, respectively) (P = 0.0464)。さらに, PAH 患者全

体では NIH レジストリー予測生存率より若干良い傾向があった。また, 膠原病関連 PAH 患者ではやはりベラプロスト群に生存率改善傾向があった (5- and 10-year survival: 46.6% and 46.6% vs 16.7% and 16.7%, respectively) (P = 0.0536)。

## 考察

今回の解析は, 単施設による後ろ向き解析である。そのため今回の解析によりベラプロスト Na の PAH 患者における長期予後改善効果が証明されたわけではなく, あくまでも今後の前向き研究に向けての予備研究にすぎない。今後多施設による前向き研究が必要と考える。

## 結論

今研究では, PAH 患者における高用量ベラプロスト Na 群 (>120 μg) の生命予後に関する効果が期待された。膠原病関連 PAH 患者では, ベラプロスト Na 使用群の生命予後が良い可能性が示唆された。

## 謝辞

千葉大学呼吸器内科肺循環グループの諸先生方のご協力に感謝いたします。

## 参考文献

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al: Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1496-1502

2. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al : Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2003 ; 41 : 2119 - 2125
3. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al : Updated

evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 54 : S78 - 84

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症末梢血管リモデリングに関する研究

重城 喬行<sup>1</sup>, 坂尾誠一郎<sup>1</sup>, 植田 初江<sup>2</sup>, 石田 敬一<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>, 国立循環器病研究センター病理部<sup>2</sup>

千葉大学大学院医学研究院心臓血管外科学<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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は器質化血栓による肺動脈の閉塞とそれに続いて起こる肺高血圧症を特徴とする疾患である。肺高血圧症をきたす機序については器質化血栓による近位部肺動脈の閉塞のみならず、末梢血管のリモデリングが大きく関与すると考えられている<sup>1,2)</sup>。CTEPHには肺動脈性肺高血圧症に類似した肺動脈リモデリング所見が認められるとされているが<sup>3,4)</sup>、こうした病理学的所見と血行動態との関連づけは十分には行われていない。

## 対象と方法

CTEPH 患者に対し血栓内膜摘除術中に肺生検を行った。摘出した肺組織を 10% 中性緩衝ホルマリンで灌流固定し、パラフィン包埋を行った上で病理学的検討を行った。Image J ver.1.45 を使用し血管断面積当たりの血管内腔面積を計測し、その比を「肺動脈閉塞率」と定義し、末梢肺動脈のリモデリングの程度と血行動態の関連を検討した。

## 結 果

検討を行った 17 例の性別は男性 5 例、女性 12 例であり、平均年齢は  $62.9 \pm 10.5$  [SD] 歳であった。血栓内膜摘除術前後で平均肺動脈圧 (mPpa) は  $44.5 \pm 11.6$  mmHg から  $24.2 \pm 10.6$  mmHg、肺血管抵抗 (PVR) は  $748 \pm 325$  dyne sec  $\text{cm}^{-5}$  から  $283 \pm 162$  dyne sec  $\text{cm}^{-5}$  へ有意に減少した (mPpa, PVR とも  $p < 0.05$ )。多くの症例で内膜肥厚像や

中膜肥厚像など遠位部肺動脈のリモデリング所見を認めた。一方で今回得られた検体には叢状病変は認められなかった。更に 17 例中 15 例に肺静脈の硬化性病変を認め、一部では肺静脈閉塞症 (PVOD) に類似した強い肺静脈リモデリング所見が認められた。肺動脈閉塞率は術後 mPpa および術後 PVR と強い相関を認めた (術後 mPpa ;  $R = 0.626$ ,  $p < 0.05$ , 術後 PVR ;  $R = 0.787$ ,  $p < 0.001$ )。

## 考 察

中枢部肺動脈内血栓の存在のみでは CTEPH における肺高血圧を説明し得ないことが知られ<sup>1,2)</sup>、その病態に末梢血管のリモデリングが強く関与していると考えられてきた<sup>2)</sup>。本研究の結果はこれを支持するものと考えられる。

CTEPH における血管リモデリングの病理学的検討は生検肺組織<sup>3)</sup> や剖検肺、肺移植に伴う摘出肺<sup>2-4)</sup> などで報告されてきた。こうした病理学的検討は病態の終末期 (剖検) や肺移植が必要な重症例が対象になる傾向が強く、選択バイアスが存在する可能性が指摘されている<sup>3)</sup>。今回の検討で叢状病変が認められなかった要因として、これまでの報告と比較し軽症例のみが抽出された可能性が考えられる。

肺静脈硬化性変化など CTEPH における肺静脈病変について述べた報告は極めて稀である。Yamaki は肺生検を行った CTEPH 症例 36 例全例で PVOD に類似した肺静脈の硬化性病変が認められたと報告している<sup>6)</sup> 肺静脈リモデリングの原因は未だ不明であり<sup>7)</sup>、今後更なる検討が必要である。

## 結 論

CTEPH には肺動脈リモデリングのみならず肺静脈リモデリングを伴う。肺動脈のリモデリングが CTEPH の血行動態に影響を与えている可能性が高く、更なる検討が必要である。

## 参考文献

1. Hooper MM, et al : Circulation 2006 ; 113 : 2011
2. Galiè N, et al : Proc Am Thorac Soc. 2006 ; 3 : 571

3. Yi ES, et al : Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 162 : 1577
4. Moser KM, et al : Chest 1993 ; 103 : 685 - 692
5. Anderson EG, et al : J Pathol 1973 ; 110 : 273
6. Yamaki S : Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013 ; 61 : 24
7. Frasier AA, et al : Radiographics. 2007 ; 27 : 867

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺動脈の伸展性についての考察

笠井 大, 田邊 信宏, 杉浦 寿彦, 松浦有紀子, 矢幅 美鈴, 櫻井 由子  
重田 文子, 川田奈緒子, 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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) とは, 肺動脈内の器質化血栓により肺高血圧を呈する病態をさす。肺動脈圧や肺血管抵抗の上昇に伴い肺動脈は拡張し, 肺動脈の伸展性 (pulmonary arterial distensibility: PAD) は低下するとされる<sup>1,2)</sup>。PAD は主に MRI や心臓超音波検査で測定されていたが, 近年 CT による測定も行われるようになってきており<sup>1,3-5)</sup>, 肺高血圧症患者において予後や運動耐容能, 肺血行動態と相関するとされる<sup>5-9)</sup>。しかし, これらの報告はさまざまな病因による肺高血圧症が含まれており, PAD の測定部位も肺動脈主幹部と右肺動脈主幹部のどちらかである。

そこで我々は CTEPH 患者において肺動脈主幹部と両側肺動脈主幹部それぞれの PAD を測定し, 肺血行動態との相関について検討した。

## 対象と方法

対象は当院で右心カテーテル検査 (right heart catheterization: RHC) を施行した CTEPH 患者 56 例 (男性 18 例, 平均年齢  $60.8 \pm 11.3$  歳) である。

RHC 施行前後 3 週間以内に, RHC 時と同一条件にて 320 列 CT (Aquilion One; 東芝製) を用いて, 心電図同期下肺動脈造影 CT を施行した。得られた画像を心電図上の R-R 間隔の 5% 毎に計 20 フェーズに再構成し, 4D 画像を作成した。

4D 画像上で肺動脈主幹部 (肺動脈弁と肺動脈分岐部の肺動脈弁側 1/3, 図 1A), 右肺動脈主幹部 (分岐部から上葉枝分岐の 1/2, 図 1B), 左肺動脈主幹部 (左 A3 分岐直前, 図 1C) の断面を

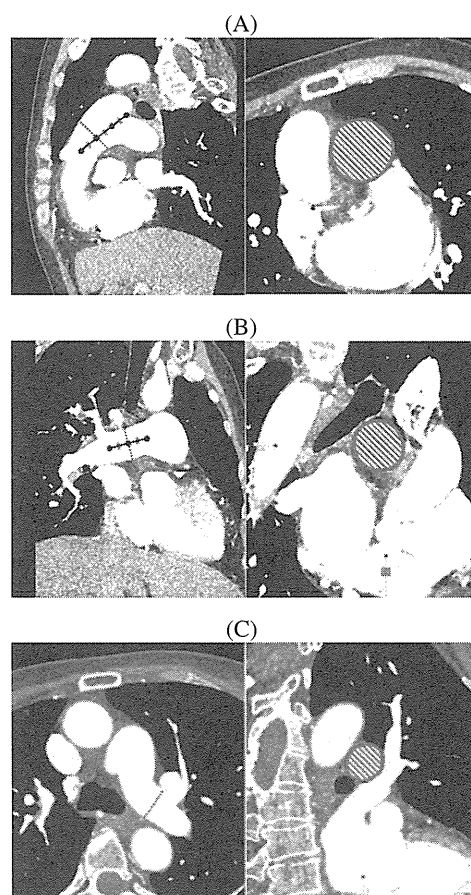


図 1. 肺動脈の各測定部位

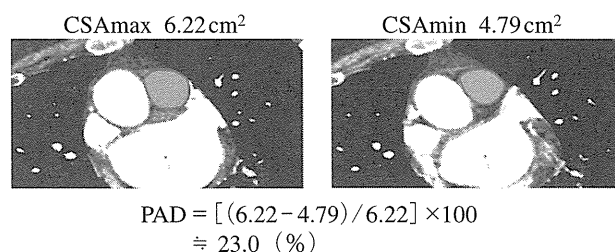


図 2. PAD の算出の例

選択した。それぞれの断面において, 一心拍中の断面積 (Cross Sectional Area: CSA) の最大値 (CSA max) と最小値 (CSA min) を測定し, 次の式か

ら PAD を算出した (図 2)。

$PAD = [(CSA_{max} - CSA_{min}) / CSA_{max}] \times 100^{10)}$   
肺動脈主幹部, 両側肺動脈主幹部の PAD と RHC で得られた肺動脈平均圧 (mean pulmonary arterial pressure: mPAP) および肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance: PVR) との相関について検討した。

## 結 果

心電図同期 320 列造影 CT により得られた肺動脈主幹部, 右肺動脈主幹, 左肺動脈主幹部の PAD はそれぞれ  $13.6 \pm 5.1\%$  [SD],  $12.6 \pm 5.7\%$ ,  $9.5 \pm 4.7\%$  であった。RHC により得られた mPAP, PVR はそれぞれ  $41.3 \pm 10.2$  mmHg,  $8.4 \pm 3.5$  wood であった。

mPAP は肺動脈主幹部, 右肺動脈主幹部, 左肺動脈主幹部の PAD と相関を認めた ( $r = -0.51$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.42$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.35$ ,  $p < 0.05$ )。

PVR についても肺動脈主幹部, 右肺動脈主幹部, 左肺動脈主幹部の PAD と相関を認めた ( $r = -0.51$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.45$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.37$ ,  $p < 0.05$ ) (表 1)。

表 1.

Variables		mPAP	PVR
Main PAD	<i>r</i>	-0.506	-0.512
	<i>p</i>	<0.001	<0.001
Rt PAD	<i>r</i>	-0.422	-0.454
	<i>p</i>	<0.001	<0.001
Lt PAD	<i>r</i>	-0.347	-0.370
	<i>p</i>	0.009	0.005

mPAP=Mean Pulmonary Arterial Pressure; PVR=Pulmonary Vascular Resistance; Main PAD=Main Pulmonary Arterial Distensibility; Rt PAD=Right Pulmonary Arterial Distensibility; Lt PAD=Left Pulmonary Arterial Distensibility

## 考 察

CTEPH では血栓による肺動脈の閉塞とともに, 特発性肺動脈性肺高血圧症患者でみられるような血管のリモデリングや血管収縮物質の放出に伴う血管収縮から前毛細血管の傷害も生じているとされる<sup>11, 12)</sup>。大血管の伸展性は動脈壁の主要な構

成成分である膠原線維と弾性線維によって決定される<sup>4, 6, 13-15)</sup>。PAD は血管のリモデリングの程度を反映するとされ, 通常は最少径の 20% から 25% である<sup>16)</sup>。Patz らは MRI で測定した健常者での PAD は肺動脈主幹部, 右肺動脈主幹部, 左肺動脈主幹部でそれぞれ平均  $25.6 \pm 10.7\%$ ,  $21.4 \pm 10.7\%$ ,  $24.5 \pm 7.8\%$ <sup>17)</sup> と報告している。本検討ではそれぞれの肺動脈で PAD は Patz らの報告よりも低値であった。さらに PAD は肺動脈主幹部, 右肺動脈主幹部, 左肺動脈主幹部の順に低くなり, mPAP, PVR との相関もまたこの順で不良になった。これは左右の肺動脈では血栓の付着とそれによる閉塞, さらには血流の左右差が生じていることが影響していると考えられる。それゆえ, 肺動脈主幹部が PAD の測定部位として適しているといえる。

## 結 論

CTEPH において肺動脈主幹部の PAD は肺血行動態の指標となる。

## 参考文献

1. Bogren HG, Klipstein RH, Mohiaddin RH, et al: Pulmonary artery distensibility and blood flow patterns: a magnetic resonance study of normal subjects and of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 1989; 118:990-999
2. Reuben SR: Compliance of the human pulmonary arterial system in disease. *Circ Res* 1971; 29:40-50
3. Bouchard A, Higgins CB, Byrd BF, 3rd, et al: Magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 56:938-942
4. Pasiarski TJ, Starling RC, Binkley PF, et al: Echocardiographic evaluation of pulmonary artery distensibility. *Chest* 1993; 103:1080-1083
5. Revel MP, Faivre JB, Remy-Jardin M, et al: Pulmonary hypertension: ECG-gated 64-section CT angiographic evaluation of new functional parameters as diagnostic criteria. *Radiology* 2009; 250:558-566
6. Harris P, Heath D, Apostolopoulos A: Extensibility of the pulmonary trunk in heart disease. *Br Heart J* 1965; 27:660-666

7. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, et al: Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2007 ; 1906 – 1912
8. Wu DK, Hsiao SH, Lin SK, et al: Main pulmonary arterial distensibility: different presentation between chronic pulmonary hypertension and acute pulmonary embolism. *Circ J* 2008 ; 72 : 1454 – 1459
9. Kang KW, Chang HJ, Kim YJ, et al: Cardiac magnetic resonance imaging-derived pulmonary artery distensibility index correlates with pulmonary artery stiffness and predicts functional capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2011 ; 75 : 2244 – 2251
10. Jardim C, Rochitte CE, Humbert M, et al: Pulmonary artery distensibility in pulmonary arterial hypertension: an MRI pilot study. *Eur Respir J* 2007 ; 29 : 476 – 481
11. Darteville P, Fadel E, Mussot S, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004 ; 23 : 637 – 648
12. Sacks RS, Remillard CV, Agange N, et al: Molecular biology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006 ; 18 : 265 – 276
13. Roach MR, Burton AC: The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J Biochem Physiol* 1957 ; 35 : 681 – 690
14. Slife DM, Latham RD, Sipkema P, et al: Pulmonary arterial compliance at rest and exercise in normal humans. *Am J Physiol* 1990 ; 258 : H1823 – 1828
15. Gorgulu S, Eren M, Yildirim A, et al: A new echocardiographic approach in assessing pulmonary vascular bed in patients with congenital heart disease: pulmonary artery stiffness. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003 ; 3 : 92 – 97
16. Botney MD: Role of hemodynamics in pulmonary vascular remodeling: implications for primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 361 – 364
17. Paz R, Mohiaddin RH, Longmore DB: Magnetic resonance assessment of the pulmonary arterial trunk anatomy, flow, pulsatility and distensibility. *Eur Heart J* 1993 ; 14 : 1524 – 1530

# 慢性血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222セッションを行い, 平均3.2セッ

ション/患者であった。その内最終セッションまで施行した25人の患者の検討を行い自覚症状は25人中19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 $44 \pm 10$  mmHgからBPA終了3か月後で $26 \pm 3$  mmHgまで改善 ( $p < 0.01$ ) していた。肺血管抵抗は $13 \pm 6$  woodよりBPA後で $6 \pm 2.5$  woodに改善していた ( $P < 0.01$ )。合併症では死亡例やショックは無めなかった。挿管による人工呼吸管理は2セッションにおいて必要であった (0.9%)。重症肺障害, 肺水腫は著明に減少しており2010-2011年は20%であったが2012年は1.6%, 2013年は0.6%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られた。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ている。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ていることが判明した。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. 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25年度研究成果の刊行に関する一覧表

## 平成 25 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
中田 光	肺胞蛋白症 (PAP)		全部見える呼吸器疾患	成美堂出版	東京	2013	149-151
中田 光, 田澤立之	抗酸菌感染症, 結核	小川 聡	内科学書 (改訂第 8 版)	中山書店	東京	2013	72-74
中田 光	肺胞蛋白症	矢崎義雄	内科学書 (第 10 版)	朝倉書店	東京	2013	814-816
巽 浩一郎	肺血栓塞栓症	井上 博, 許 俊鋭, 檜垣 實男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針第 3 版	医学書院	東京	2013	819-821
巽 浩一郎	原発性肺動脈低換気症候群	貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一	呼吸器疾患の最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	217-218
巽 浩一郎	肺高血圧症	泉 孝英	今日の診療のためにガイドライン外来診療 2013	日経メディカル開発	東京	2013	433-435
巽 浩一郎	肺血栓塞栓症	井上 博, 許 俊鋭, 檜垣 實男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針診療第 3 版	医学書院	東京	2013	819-821
巽 浩一郎	睡眠時無呼吸症候群	岡庭 豊, 荒瀬康司, 三角和雄	year note TOPICS 2013-2014 内科・外科疾患 3rd edition. year note 2014 23rd edition 付録	株式会社メディックメディア	東京	2013	284
巽 浩一郎	肺高血圧症・肺性心	矢崎義雄	内科学 第 10 版	朝倉書店	東京	2013	842-844
巽 浩一郎	肺動脈静脈瘻	矢崎義雄	内科学 第 10 版	朝倉書店	東京	2013	844-846
巽 浩一郎	COPD の疫学	橋本 修	慢性閉塞性肺疾患 COPD のマネジメント改訂 3 版	医薬ジャーナル社	東京	2013	39-44
巽 浩一郎	肺血栓塞栓症	北村 聖	臨床病態学 1 巻第 2 版	ヌーヴェルヒロカワ	東京	2013	313-326
巽 浩一郎	呼吸器病のとらえ方	監修： 齊藤陽久, 著： 鈴木範孝	新版フローボリューム・カーブの理論と使い方	真興交易(株)医書出版部	東京	2013	3-4
須田理香, 巽 浩一郎	肺血栓塞栓症	北村 諭, 巽浩一郎, 石井芳樹	別冊：医学のあゆみ呼吸器疾患 state of arts vol.6	医歯薬出版株式会社	東京	2013	311-314
津島健司	急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)	北村 諭, 巽浩一郎, 石井芳樹	別冊：医学のあゆみ呼吸器疾患 state of arts vol.6	株式会社メディックメディア	東京	2013	476-477
栗本遼太 関根郁夫	胸腔内甲状腺腫	北村 諭, 巽浩一郎, 石井芳樹	別冊：医学のあゆみ呼吸器疾患 state of arts vol.6	株式会社メディックメディア	東京	2013	476-477
巽 浩一郎	呼吸器の解剖	医療情報科学研究所	病気がみえる vol.4 呼吸器 第 2 版	株式会社メディックメディア	東京	2013	2-21
巽 浩一郎	肺循環障害総論	医療情報科学研究所	病気がみえる vol.4 呼吸器 第 2 版	株式会社メディックメディア	東京	2013	252
巽 浩一郎	肺高血圧症	医療情報科学研究所	病気がみえる vol.4 呼吸器 第 2 版	株式会社メディックメディア	東京	2013	253

巽 浩一郎	肺水腫	医療情報 科学研究所	病気がみえる vol.4 呼吸器 第2版	株式会社 メディック メディア	東京	2013	258-261
巽 浩一郎	急性肺損傷/急性呼吸窮 迫症候群 (ALI/ARDS)	医療情報科 学研究所	病気がみえる vol.4 呼吸器 第2版	株式会社 メディック メディア	東京	2013	262-265
巽 浩一郎	肺動静脈瘻	医療情報 科学研究所	病気がみえる vol.4 呼吸器 第2版	株式会社 メディック メディア	東京	2013	273-275
巽 浩一郎	換気異常総論	医療情報 科学研究所	病気がみえる vol.4 呼吸器 第2版	株式会社 メディック メディア	東京	2013	276
巽 浩一郎	睡眠時無呼吸症候群 (SAS)	医療情報 科学研究所	病気がみえる vol.4 呼吸器 第2版	株式会社 メディック メディア	東京	2013	277-281
巽 浩一郎	過換気症候群	医療情報科 学研究所	病気がみえる vol.4 呼吸器 第2版	株式会社 メディック メディア	東京	2013	282-283
巽 浩一郎	禁煙治療	医療情報 科学研究所	病気がみえる vol.4 呼吸器 第2版	株式会社 メディック メディア	東京	2013	336-339
巽 浩一郎	呼吸器疾患 最近の動向	巽浩一郎	今日の治療指針 2013	医学書院	東京	2013	272-274
坂尾誠一郎	肺動脈性肺高血圧症	巽浩一郎	今日の治療指針 2013	医学書院	東京	2013	315-316
田邊信宏	肺血栓塞栓症	巽浩一郎	今日の治療指針 2013	医学書院	東京	2013	316-318
笠原靖紀	肺動静脈瘻	巽浩一郎	今日の治療指針 2013	医学書院	東京	2013	318
巽浩一郎, 田邊信宏, 他	肺高血圧症治療ガイド ライン (2012年改訂版)	日本循環器学 会, 日本呼吸 器学会, 他	循環器病の診断と診 療に関するガイドラ イン	日本循環器学会, 日本呼吸器学会, 他		2013	1-69
市村康典, 巽浩一郎	肺高血圧と肺移植	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2013	158-173
市村康典, 巽浩一郎	呼吸器疾患に伴う肺高 血圧症	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2013	267-280
赤柴恒人	過換気症候群	玉置 淳	呼吸器疾患	成美堂出版	東京	2013	190-192
赤柴恒人	肺泡低換気症候群	玉置 淳	呼吸器疾患	成美堂出版	東京	2013	193-195
赤柴恒人	睡眠時無呼吸症候群 (SAS)	玉置 淳	呼吸器疾患	成美堂出版	東京	2013	196-199
Chin K, Harada Y	Sleep apnoea and metabolic syndrome in urban male. Metabolism, metabolic syndrome, obesity and sleep	Preedy VR et al	Handbook of Nutrition, Diet and sleep. Human health handbooks vol. 3	Wageningen Academic Publishers	Wegenin gen	2013	227-240
濱田 哲, 陳 和夫	慢性呼吸不全憎悪 症例: 京都大学医学部 附属病院	氏家良人	クリティカルケアに おける呼吸管理	克誠堂出版	東京	2013	251-260
外山善朗, 陳 和夫	閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA)	竹井謙之・ 竹原徹郎・ 持田 智	Hepatology Practice 第2巻 NASH・ アルコール性肝障害 の診療を極める	文光堂	東京	2013	100-104
陳 和夫	肥満症と睡眠時無呼吸 症候群	中尾一和	最新内分泌代謝学	診断と治療社	東京	2013	451-454
陳 和夫	C. 酸素療法	服部隆一	心不全をマスターする	文光堂	東京	2013	190-193
中西宣文	肺高血圧症の定義	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル	東京	2013	14-18
中西宣文	肺高血圧症の臨床分類	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル	東京	2013	19-28
中西宣文	肺高血圧症の診断/ 鑑別診断	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル	東京	2013	297-298
中西宣文	特異的 PAH 治療薬の 併用療法	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル	東京	2013	152-157