

2013.24058A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田村 雄一

（慶應義塾大学）

平成26年（2014）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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田村 雄一

（慶應義塾大学）

平成26年（2014）年3月

目 次

I. 総括研究報告書	2
------------	---

研究代表者 田村 雄一

II. 分担研究報告

1. 肺高血圧症における心音所見に関する研究	7
佐藤 徹	
2. 遺伝子変異例に注目した国立循環器病研究センター例の長期予後の解析に関する研究	9
中西 宣文	
3. 肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する研究	11
巽 浩一郎	
4. 膠原病に伴う肺高血圧症における免疫抑制療法についての意識に関する研究	21
吉田 俊治	
5. 岡山医療センターにおける特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症患者の予後に関する研究	24
松原 広己	
6. 肺動脈性肺高血圧症を合併した未修復心房中隔欠損の治療に関する研究	26
八尾 厚史	
7. 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	32
阿部 弘太郎	

8. 膠原病患者における肺動脈性肺高血圧症リスク因子に関する研究	35
桑名 正隆	
9. 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	39
山岸 敬幸	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	42
IV. 研究成果の刊行物・別刷	49
V. 研究班名簿	116

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開始し、200例を超える登録が完了した。また登録にあたり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。

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した。具体的には、疾患に関する情報をホームページで提供するという従来型の方法だけではなく、患者主体の症例登録・ソーシャルネットワークサービスサイトも立ち上げて、患者同士のピアサポートの充実を図るとともに、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た。

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

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

佐藤 徹 杏林大学医学部循環器内科 教授

八尾 厚史 東京大学保健・健康推進本部 講師

国枝 武義 化学療法研究所附属病院循環器内科
教授

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

中西 宣文 国立循環器病研究センター
研究所肺高血圧先端医療学研究部
部長

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

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院
呼吸器内科学 教授

桑名 正隆 慶應義塾大学医学部リウマチ内科
准教授

吉田 俊治 藤田保健衛生大学リウマチ内科
教授

山岸 敬幸 慶應義塾大学医学部小児科
(小児循環器) 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 年のエポプロステノールの承認以降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/NCT01347216>)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を開始した。平成 24 年度に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した。また肺高血圧症は領域横断的な疾患であるため、従来の難病研究班の枠組みでは網羅的な症例研究は困難であった。しかし本研究では呼吸不全調査研究班および MCTD 調査研究班と肺高血圧症大規模診療施設のスタッフを分担研究者として All Japan 体制の肺高血圧症調査研究班を組織した。そのため領域横断的な肺高血圧症の網羅的診療実態・予後調査が可能となった。

また研究班が各地域や全国規模で患者会をサポートするなどして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施行している。本研究において平成 25 年度には

(1)患者からの情報発信が可能な患者中心の症例登録サイトの構築を行う (2) 国内での症例登録をすすめエビデンスを発信すると同時に専門施設以外の診療水準の引き上げを行う 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(<http://www.pha-japan.ne.jp>)と共同で疾患の啓発活動に継続的にあたっており、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。専門医と患者が一体化したシステムを構築することにより、製薬会社との有機的な連携およびシステム全体に関してのセルフファンディングが可能な体制を構築する。

B. 研究方法

(1) 患者を中心とした症例登録 Web サイトの開発・運用

本研究班は、すでに患者中心の症例登録システムを開発途上にある JPA 班と協力して、患者からも発信できる症例登録システム・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とともに、(2)に示すシステム

と一体化運用が可能となるコンソーシアムを設立する。

(2) 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

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病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

(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)。研究協力機関においても同様の手続き後に症例登録を開始する。症例登録時には患者本人に承認を受けた同意説明文書を用いて説明・同意取得を行うよう義務付けられており、それを遵守する。また登録されたデータにおいては直接個人情報特定されることなく匿名化されている。さらに患者に情報提供を行う際にはいかなる媒体であっても個人が特定されるものが提供されることはないよう配慮するため、特に問題となることはない。

C. 研究結果

研究班全体としての研究成果

(1) 患者を中心とした症例登録 Web サイトの開発・運用開始

次世代の難病対策を推進する情報提供手段として、米国で進行している患者自身による症例登録システムの運用とそれを用いた難病患者の QOL 解析などを行う。今年度、他の研究班と連携のうえで患者自身による症例登録システムの開発および立ち上げをおこなった。

本システムは、患者自身により症例登録を行い、ソーシャルネットワークワーキングサービス(SNS)形式の情報交換を患者同士が行う事で、どこに住んでも患者同士のピアサポートが可能な体制を整えることができた(図 1)。本システムは患者同士のコミュニケーションおよび情報交換を行い、難病治療における生活環境や治療水準および QOL の改善に結びつくだけでなく、患者立脚型アウトカムに関する研究の母体にもなる。それにより情報の地域格差の是正と、専門医への受診促進が期待でき、さらに患者が生活上で具体的に困ることを、量的/質的に分析できるため、患者の生活の質の向上につながる。すでに 100 名以上の患者が本サイトに登録・利用を開始しており、ピアサポートの体制が整っている。

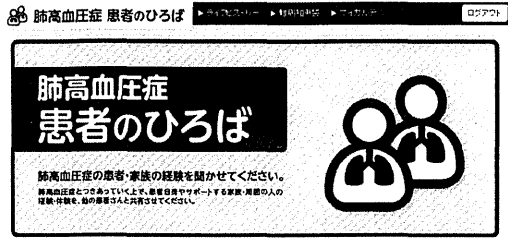


図1: 患者自身による症例登録サイト
 “患者のひろば”
<https://hiroba.japanph.com/>

また、全国の患者が本システムにアクセスできる環境整備のため、疾患に関するインターネット情報サイトの立ち上げを行った(図2)。本サイトから患者および家族向けに最新の医療・ケアの情報だけではなく専門医の情報も広く国民に提供しており、難病情報センターとも連携している。本サイトにはすでに7000件を超えるアクセスがあり、日本全国の患者への情報提供に寄与している。



図2: 患者情報サイト”肺高血圧症のひろば”
<https://japanph.com/index.html>

(2) 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

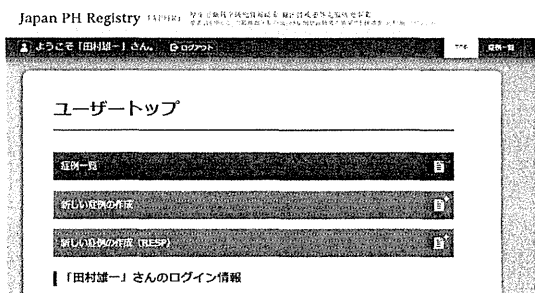


図3: Web症例登録システムの入力画面
 URL:<https://japanph.com/ph/registry/>

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(図3)を作成し、症例登録を開始した。すでに参加12施設から200例を超える症例登録が行われており、平成26年度中には本邦初の多施設共同レジストリの成果が論文発表される見込みである。

また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)。以上のような成果は、2013年2月にフランスで行われた第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、世界にむけての発信が行われた。

さらに、本システムでは他の肺高血圧症に関連する領域別の研究班とも連携を行っており、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システムとなっている。他にも呼吸不全調査研究班との連携により、研究班の巽浩一郎が分担研究者と務めることで、本邦で初めて呼吸器疾患に伴う肺高血圧症における他施設共同の前向き調査登録研究を開始することができた。Japan Respiratory PH Study(UMIN000011541)

D. 考察

本研究では全国各地の分担研究者が診療のみならず各地域における疾患啓蒙活動を促進しているため、疾患の早期診断と専門医への集約も促されることが期待される。

1) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義

本邦初の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。

2) 今後の展望について

本研究班によるレジストリ研究活動の成果は、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。また患者中心の症例登録に関しては、前述したような生活の質の改善や専門医受診を促進するだけでなく、全国における患者分布なども判明することから、治験の実施などに對しても有効に活用するとできると考えられる。

さらに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事は、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高い。

E. 結論

本研究は肺高血圧症という難病を対象とし、患者会が参画した研究であり、循環器・呼吸器・膠原病・小児科などの広い範囲の専門医が領域横断的に参画した研究である。患者中心の症例登録システムは本研究の主題であり、今後闘病生活における生活の質の改善や、専門医への集約化に貢献できることが期待できる。さらに専門医同士をレジストリシステムで結ぶことから、本研究班を主体として肺高血圧症診療を全国規模でネットワーク化することができた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sadahiro T, Tamura Y, Mitamura H, Fukuda K. Blood-injection-injury phobia: profound sinus arrest. *Int J Cardiol.*168(2):e74-5, 2003
2. Tamura Y, Ono T, Fukuda K, Satoh T, Sasayama S. Evaluation of a new formulation of epoprostenol sodium in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (EPITOME4). *Adv Ther.*30(5):459-71 2013
3. Nakano S, Sujino Y, Tanno J, Ariyama M, Muramatsu T, Senbonmatsu T, Nishimura S, Tamura Y, Fukuda K. Inducible intrapulmonary arteriovenous shunt in a patient with beriberi heart. *Am J Respir Crit Care Med.* 187(3):332-3,2013
4. Kabata H, Satoh T, Kataoka M, Tamura Y, Ono T, Yamamoto M, Huqun, Hagiwara K, Fukuda K, Betsuyaku T, Asano K. BMPR2 mutations, clinical phenotypes and outcomes of Japanese patients with sporadic or familial pulmonary hypertension. *Respirology.* 2013 May 15.

* 巻末「平成25年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載

2. 学会発表

1. 田村雄一: 神経線維腫症に合併する肺高血圧. 14 回肺高血圧症治療研究会 2013.6.8 東京
2. 田村雄一, 桑名正隆. 第 2 回日本肺循環学会学術集会. 2013.6.22-23. 膠原病性肺高血圧症に合併する左室機能障害
3. 田村雄一, 小野智彦, 福田恵一, 佐藤徹, 篠山重威. 第 61 回日本心臓病学会学術集会シンポジウム. 2013.9.20-22 熊本. 肺高血圧症治療のトピックス 肺動脈性肺高血圧症患者における常温安定性エポプロステノール製剤への切替え第 3b 相試験 (EPITOME-4)
4. 小野智彦, 田村雄一, 山本恒久, 武井眞, 宗形昌儒, 福田恵一. 第 61 回日本心臓病学会学術集会.

2013.9.20-22 熊本. 骨髄移植後に発症した重症肺動脈性肺高血圧症の一例

5. 南方友吾, 田村雄一, 木村舞, 小野智彦, 武井眞, 山本恒久, 江頭徹, 藤田淳, 前川裕一郎, 佐野元昭, 福田恵一. 第 61 回日本心臓病学会学術集会. 2013.9.20-22 熊本. 右心不全を伴う門脈肺高血圧症に肺血管拡張薬とトルバプタンの併用が奏効した一例
6. 木村舞, 田村雄一, 小野智彦, 武井眞, 山本恒久, 片岡雅晴, 川上崇史, 佐野元昭, 佐藤徹, 福田恵一. 肺動脈性肺高血圧症に対する PDE5 阻害薬 2 剤併用療法の有効性の検討. 第 61 回日本心臓病学会学術集会. 2013.9.20-22 熊本.
7. 田村雄一. ランチョンセミナー 右心不全における利尿薬の使い方. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜.
8. 田村雄一. ミートザエキスパート How to エポプロステノール導入. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜.
9. 田村雄一. プレナリーセッション. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜. 5 群に属する希な肺高血圧症疾患にともなう肺高血圧症
10. 山本恒久, 田村雄一, 河村朗夫, 木村舞, 武井眞, 村田光繁, 川上崇史, 福田恵一. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜. PDE5 阻害薬併用で Treatment-and-Repair が行えた ASD-PAH の一例
11. 木村舞, 田村雄一, 小野智彦, 武井眞, 山本恒久, 片岡雅晴, 川上崇史, 佐野元昭, 佐藤徹, 福田恵一, 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜. 肺動脈性肺高血圧症に対する PDE5 阻害薬 2 剤併用療法の有効性.
12. 高田裕美, 田村雄一. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜. 肺高血圧症患者の皮膚症状と QOL の関連性
13. 武井眞, 田村雄一, 小野智彦, 木村舞, 山本恒久, 福田恵一. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜. 肺高血圧症の各病型における肺内シャント率の検討
14. 田村雄一. 第 50 回記念日本臨床生理学会総会シンポジウム 8「肺高血圧症の診断と治療の進歩」. 2013.11.8-9. 東京. 膠原病性肺高血圧症に合併する左室機能障害
15. 田村雄一. 第 2 回日本肺循環学会学術集会シンポジウム肺高血圧診療の新しいガイドライン. 2013.11.28-30. 埼玉. 希な疾患にともなう肺高血圧症
16. Tamura Y, Ono T, Fukuda K, Satoh T, Sasayama S. EPITOME-4, an open-label phase 3b study evaluating a new formulation of epoprostenol sodium in Japanese pulmonary arterial hypertension patients following switch from Flolan European Society of Cardiology 2013 at Amsterdam.

* 各分担研究報告「学会発表」に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし
3. その他
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

一 肺高血圧症における心音所見に関する研究 一

研究分担者： 佐藤 徹 杏林大学医学部循環器内科 教授

研究要旨

肺高血圧症 132 例に対して心音図検査（右心カテーテル検査前日）、右心カテーテル検査を施行し、血行動態と心音図との関係を検討したところ、右心性IV音は平均肺動脈圧 37mmHg、肺血管抵抗 5 単位以上の 27 症例で認められ、右心性III音は平均肺動脈圧が 51、56、57mmHg の 3 症例で認められた。心音図所見で肺高血圧症の重症度が推定できると考えられた。

A. 研究目的

肺高血圧症の重症度と聴診所見の関係を検討した。

B. 研究方法

肺高血圧症患者 132 例の右心カテーテル検査の前日に心音計および聴診器を使用して心音を記録および聴診し、血行動態と聴診所見の関係を解析した。

（倫理面への配慮）

診断・治療に必要な臨床検査として施行した。

C. 研究結果

右心性IV音は 27 例で聴取し、平均肺動脈圧は 37 mmHg、肺血管抵抗は 5 Wood 単位以上であった。右心性III音は 3 例で聴取し、平均肺動脈圧は 51、56、57 mmHg といずれも最重症例であった。

D. 考察

右心性IV音は肺高血圧症がある程度重症の症例で聴取されることを経験するが、血行動態と心音所見を比較した当検討において、肺高血圧が中等症以上の症例で聴取されることが明らかとなった。また右心性III音は最重症例で聴取されることも判明した。

E. 結論

聴診所見は肺高血圧症の重症度の目安となると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 佐藤徹: 聴診が心エコー検査に役立った症例.

心エコー. 14-4: 388-395, 2013.

2) 佐藤徹: 肺高血圧症治療の現状. ドクターサロン 57-5: 17-20, 2013.

3) 佐藤徹: 肺高血圧症治療薬 ~軽症または中等症例における使用指針: 内科 9 臨床雑誌 112-3: 433-438, 2013.

4) 佐藤徹: 肺高血圧症の診察所見一 特に S3, S4 について. 心エコー 14-4: 368-395, 2013.

5) M.M.Hoeper, R.J.Barst, R.C.Bourge, J.Feldman, A.E.Frost, N.Galie, M.A.Gomez-Sanchez, F.Grimminger, E.Grunig, P.M.Hassoun, N.W. Morrel, A.J. Peacoc, T.Satoh, G.Simonneau, V.F. Tapson, F. Torres, D.Lawrence, D.A.Quinn, H-A Ghofrani: Imatinib Mesylate as Add-on Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation 127:1128-1138, 2013.

6) 佐藤徹: 特集 肺高血圧症制圧のための完全ガイド企画にあたって. Heart View 別冊, 17-7: 6-7, 2013.

7) Toru Satoh: Medical Therapy of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Circulation Journal 77: 1990-1991, 2013.

8) Takumi Inami, Masaharu Kataoka, Nobuhiko Shimura, Haruhisa Ishiguro, Ryoji Yanagisawa, Hiroki Taguchi, Keiichi Fukuda, Hideki Yoshino, Toru Satoh: Pulmonary Edema Predictive Scoring Index(PEPSI), a New Index to Predict Risk of Reperfusion Pulmonary Edema and Improvement of Hemodynamics in Percutaneous. JACC Cardiovascular Interventions 6-7, 725-736, 2013.

9) 佐藤徹: 肺動脈性肺高血圧症に対するチロシンキナーゼ抑制剤. 14 回肺高血圧症治療研究会 Therapeutic Research 1194: 69-71, 2013.

10) 佐藤徹: 静脈圧、循環血液量、循環時間、容積脈波、サーモグラフィ. 内科学書 Vol. 3 改訂

第8版, 中山書店 70-71, 2013.

- 11) 長岡身佳、田口浩樹、伊波巧、石黒晴久、高昌秀安、米良尚晃、遠藤英仁、窪田博、佐藤徹、吉野秀朗：冠動脈バイパス術後の左鎖骨下動脈狭窄による急性心不全に対して腋窩動脈バイパス術が有効であった1例. 心臓 45-9, 1139-1143, 2013
- 12) 佐藤徹：肺高血圧症の臨床症状と検査所見. 日本胸部臨床 68-12, 1122-1129, 2013.
- 13) 佐藤徹：肺高血圧症とは何か. HEART 27-1, 98-104, 2014.
- 14) 佐藤徹：慢性血栓塞栓症肺高血圧症：内科的治療の展開. 循環器内科 74-6, 591-598, 2014.
- 15) 佐藤徹：心不全の身体所見. 心臓 46-1, 8-141, 2014.
- 16) 乾俊哉、石井晴之、石田学、小田未来、小川ゆかり、横山恵美、渡部雅人、倉井大輔、坂田好、佐藤徹、滝澤始、後藤元：明らかな肺線維症を伴わず肺高血圧症を合併したサルコイドーシスの1例. 日本胸部臨床 73-1, 91-96, 2014.
- 17) 佐藤徹：日本人肺動脈性肺高血圧症の病態・遺伝学的特徴. 分子呼吸器病 18-1, 84-87, 2014.
- 18) 佐藤徹：肺高血圧. 呼吸と循環 69-4, 338-344, 2014.
- 19) 佐藤徹：静脈圧、循環血液量、循環時間. 容積脈波、サーモグラフィ. 内科学書 Vol. 3 改訂第8版, 中山書店 70-71, 2013.
- 20) 佐藤徹：右心系疾患に伴う肺高血圧症. 肺高血圧症の臨床 中西宣文編, 医薬ジャーナル社, 257-266, 2013.

2. 学会発表

- 1) 佐藤徹：肺高血圧症に対する心臓リハビリテーション. 第14回埼玉心臓リハビリテーションセミナー. 埼玉. 2013年4月13日.
- 2) 佐藤徹：疾患と運動時低酸素血症. 第53回日本呼吸器学会学術講演会. 東京. 2013年4月20日.
- 3) 佐藤徹：第228回日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京. 2013年6月15日.
- 4) 佐藤徹：『Cardiovascular Frontier』第21号座談会. 東京. 2013年6月20日.
- 5) 佐藤徹：肺高血圧症の最新の診断と治療. 日本内科学会第60回北陸支部生涯教育講演会. 金沢. 2013年9月1日.
- 6) 佐藤徹：肺高血圧症の最新治療について. 循環器・呼吸器系難病医療講演会. 東京. 2013年9月15日
- 7) 佐藤徹：肺高血圧症の最新の診断と治療. 第一回膠原病とPHを考える会. 立川. 2013年9月20日

- 8) 佐藤徹：肺高血圧症の最新の診断と治療. 第二回膠原病とPHを考える会. 立川. 2013年9月26日
- 9) 佐藤徹：肺高血圧症の最新の診断と治療. 第3回Tokyo ERA Sumposium for SSc. 東京. 2013年10月2日.
- 10) 佐藤徹：エポプロステノールの使用法. 第5回看護師のための患者と医師から学ぶ肺高血圧症セミナー. 東京. 2013年10月17日.
- 11) 若林典弘、佐藤徹、長岡実か、上田明子、坂田好美、吉野秀朗：高齢発症、亜急性の経過を辿ったValsalva洞動脈瘤破裂の1例. 第230回日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京. 2013年12月27日.
- 12) 佐藤徹：肺高血圧症の最新の診断と治療. 城南地区肺高血圧症講演会. 東京. 2014年1月23日.
- 13) 佐藤徹：肺高血圧症の診断治療経験. 第1回倉敷PH Clinical Conference. 倉敷. 2014年2月7日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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

— 遺伝子変異例に注目した国立循環器病研究センター例の長期予後の解析に関する研究 —

研究分担者：中西宣文 国立循環器病研究センター研究所肺高血圧先端医療学研究所 部長

研究要旨

本邦の特発性肺動脈性肺高血圧症/遺伝性肺動脈性肺高血圧症における BMPR2 遺伝子、ACVRL1 遺伝子、Smad8 遺伝子変異の頻度と、これらの生命予後に及ぼす影響を検討した。何らかの遺伝子変異を有する症例は対象群全体の 54.5%に達し、本症発症における遺伝子変異の関与は従来 of 想定より極めて大きい事が判明した。しかし遺伝子変異の有無は、本疾患例の生命予後に大きな影響は与えていないことも合わせて判明した。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、家族歴を持たない特発性 PAH と家族歴または遺伝子変異が確認されている遺伝性 PAH、および 膠原病・先天性心疾患・門脈高血圧/肝硬変・HIV 感染・薬剤/毒物などに続発する PAH に分類されている。我々はこれまで本院で検査の同意が得られた全 PAH 患者を対象として、遺伝性 PAH の主要な原因遺伝子である BMPR2 遺伝子と ACVRL1 遺伝子、Smad8 について変異の有無を解析し、その出現頻度と臨床症状の対比を行い、遺伝性 PAH の病態を明らかにする研究を行ってきた。今回は遺伝子検査を行った患者の長期観察結果が入手可能となったことから、本研究では特発性 PAH/遺伝性 PAH における遺伝子変異の頻度および変異の有無が特発性 PAH と遺伝性 PAH の予後に与える影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本院にて確定診断を行い加療中の特発性/遺伝性 PAH で、書面にて同意が得られた症例につき、末梢静脈より 10mL 採血を行い、本院研究所分子生物学教室で BMPR2 遺伝子、ACVRL1 遺伝子と Smad8 遺伝子変異の有無につき解析を行った。また診療録から予後調査を合わせおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究は本院の倫理委員会で承認を受けた (課題番号 M20-01-3)。

C. 研究結果

解析対象は特発性/遺伝性 PAH: 101 例、男性: 28 例、女性: 73 例、検査時平均年齢 33.6 歳であった。このうち BMPR2 遺伝子変異が確認された例は 46 例 (45.5%)、ACVRL1 遺伝子変異が確認された例は 4 例 (4.0%)、Smad8 変異例も 4 例 (4.0%) で何らかの遺伝子変異を有する例 (遺伝性 PAH) の頻度は全体の約半数 54.5%に達した。経過観察中に特発性 PAH は 21 例が死亡、遺伝性 PAH 例は 15 例が死亡した。特発性 PAH の 1 年、3 年、5 年生存率は、100%、90%、74.4%、遺伝性 PAH のそれは 100%、89%、82.6%であり、両者間で生命予後に有意差は認められなかった。

D. 考察

これまで文献的には特発性 PAH では約 20%、遺伝性 PAH では 70~80%に BMPR2 遺伝子変異が存在することが報告されている。しかし家族歴が明らかな PAH は全体の 5~6%と報告されており、遺伝子変異を有する症例の頻度は多くても 30%程度と考えられていた。今回我々の検討では、病歴上で特発性・遺伝性を区別せず両者を合わせた全症例を母集団として遺伝子変異の有無を検討した場合、BMPR2、ACVRL1、Smad8 何れかの遺伝子変異を持つ症例の頻度は全体の 54.5%に達した。臨床診断による遺伝性 PAH は 17 例で全例 (100%) に、臨床的な特発性 PAH は 84 例で 37 例 (44%) に遺伝子変異が存在した。自験例では従来 of 報告に比較して極めて高頻度に遺伝子変異例が存在すると言えた。ただ予後に関しては遺伝子変異 (+) 群と (-) 群間で有意差は認められず、遺伝子変異の有無は生命予後に大きな影響を与えない可能性も示唆された。今回対象例の生命予後は、従来 of 報告と比較して非常に良好であったが、これは最近の特異的 PAH

治療に対し両群とも差が無く反応性が良好であったことが一因と考えられる。また遺伝子解析は病状が十分安定している例が中心となり、本院受診時から急速に病状が悪化し死亡に至った重症例の協力は得られていない場合が多く、これが予後の算出結果に影響している可能性も否定はできないと考えられた。

E. 結論

自験例は従来との報告と比較して高頻度に遺伝子変異例が存在した。但し遺伝子変異の有無は生命予後に大きな影響は与えない可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

一 肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する研究 一

研究分担者：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) 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）の診断、治療に関する研究

臨床調査個人票による PAH の年齢は 53 ± 19 歳であり、急速に高齢化していた。PAH のサブグループ分類では、特発性または遺伝性 PAH が 66.6%、先天性シャント性心疾患に伴う PAH が 16.3%、膠原病に伴う PAH が 11.1%、門脈圧亢進症に伴う PAH が 4.8%、肺静脈閉塞性疾患または肺毛細血管腫症が 0.85%、HIV 感染に伴う PAH が 0.15%、薬剤／毒物に伴う PAH が 0.15% の順であった。治療薬の選択肢が増えて 2 剤以上併用されている症例が多かった。CTEPH の年齢も 66 ± 13 歳と高齢化がみられ、深部静脈血栓症合併例が少なくなった。一方、手術例やフィルター挿入例が減少し、経口肺血管拡張薬の単独、併用例の頻度が高いことが明らかとなった。

- 2) 経口プロスタサイクリン（PGI₂）誘導体制剤 ベラプロスト Na による日本人 PAH の長期生命予後に関する研究

ベラプロスト Na 投与群と従来療法群の長期生存率を比較し、NIH レジストリーで示された予測生存率とも比較したところ、高用量ベラプロスト Na 群（ $>120 \mu\text{g}$ ）は、従来療法群や NIH レジストリー予測より予後良好であった。サブグループ解析で、膠原病関連 PAH 患者でベラプロスト群に生存率改善傾向があり、有用性が示唆された。

- 3) CTEPH における肺動脈の伸展性についての考察に関する研究

CTEPH において ECG gated CT で測定した肺動脈の伸展性と右心カテーテル検査所見について検討したところ、肺動脈主幹部の伸展性が、平均肺動脈圧や肺血管抵抗と良好な相関がみられ（ $r = -0.51$, $p < 0.001$ 、 $r = -0.51$, $p < 0.001$ ）、非侵襲的評価法として有用であることが示唆された。

- 4) CTEPH の末梢血管リモデリングに関する研究

CTEPH の肺高血圧症をきたす機序解明のため肺血栓内膜摘除術術中に肺組織の生検を行い、病理学的検討を行ったところ、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、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 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血行動態と強い相関を認め、末梢肺動脈のリモデリングは術後の予後や治療方針に影響を与えることが示唆された。

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。2009年に改訂された新認定基準に基づく PAH、CTEPH の診療の現況について検討した。

2) ベラプロスト Na は世界初の経口プロスタサイクリン (PGI₂) 誘導体制剤である。同薬剤は PAH 患者の運動耐容能や臨床症状を改善するが、効果の持続性が認められないために PAH の治療アルゴリズムにおいて推奨されていない。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おり、同治療薬の PAH 患者長期生存率に及ぼす影響について検討した。

3) 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。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 による測定も可能となったため、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、肺血行動態との関連について検討した。

4) CTEPH の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が、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ため、明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

1) 厚生労働省から送付された匿名化済みの「臨床調査個人票」の患者情報を使用した。2012年度「臨床調査個人票」データのうち、重複例を除く PAH 1,377 例 (新規 389 例、更新 988 例)、CTEPH 1,022 例 (新規 251 例、更新 771 例) を解析対象とし、診断、治療の現状について検討を行った。

2) 自験 PAH 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 高用量投与群 (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) での両群での

比較解析も行った。

3) CTEPH 患者 56 例で、320 列 CT を用いて、心電図同期下肺動脈造影 CT を施行した。4D 画像上で肺動脈主幹部、右肺動脈主幹部、左肺動脈主幹部の断面を選択した。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 $PAD = [(CSA_{max} - CSA_{min}) / CSA_{max}] \times 100$ を算出し、肺血行動態との関連について検討した。

4) 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。

(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)、3)、4) 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。2) に関しては、院内掲示を行い、3)、4) に関しては、文書で患者の同意を得ている。

C. 研究結果

1) PAH は、男性 435 例、女性 942 例 (1:2.2) と女性優位であった。記入時の年齢は 53 ± 19 [SD] 歳、発症時年齢は 45 ± 24 歳と、2007 年の 38 ± 20 歳に比して高齢化していた。PAH の臨床分類では、特発性または遺伝性 PAH が 66.6%、先天性シャント性心疾患に伴う PAH が 16.3%、膠原病に伴う PAH が 11.1%、門脈圧亢進症に伴う PAH が 4.8%、肺静脈閉塞性疾患または肺毛細血管腫症が 0.85%、HIV 感染に伴う PAH が 0.15%、薬剤/毒物に伴う PAH が 0.15% の順であった。平均肺動脈圧は 43 ± 14 mmHg であった。PGI₂ 持続静注療法が 176 例で使用され、経口薬は (重複例を含む)、経口 PGI₂ 製剤 554 例、ETA 製剤 782 例、PDE5 製剤 675 例であった。経口薬のみの症例は 988 例であり、単剤使用が 42%、2 剤併用が 38%、3 剤併用が 20% であった。

CTEPHは、男性 257 例、女性 765 例 (1:3) と女性優位が PAH よりも顕著であった。記入時年齢は 66 ± 13 歳で、2007 年の 62 ± 13 歳に比して高齢化していた。平均肺動脈圧 42 ± 10 mmHg で 2007 年に比して圧の値からは軽症化していた。DVT の既往は 45% であり、2007 年に比し高率であった。98% で造影 CT または肺動脈造影、94% で右心カテーテルが行われており、2007 年に比して確定診断率が高かった。肺血栓内膜摘除術が 13%、下大静脈フィルター挿入が 23% の症例に施行され、肺血管拡張薬が 65% の症例で使用されていた。内訳は、ベラプロスト単独 32%、ボセンタン単独 13%、シルデナフィル単独 10%、経口 2 剤併用 26%、3 剤併用 9%、PGI₂ 静注単独あるいは併用 3%、その他不明 7% であった。

2) PAH 患者全体での解析では、ベラプロスト Na 群と従来療法群の生存率に統計学的有意差は認められなかった。しかし、高用量ベラプロスト Na 群 ($>120 \mu\text{g}$) と従来療法群では統計学的有意差があった (5 年、10 年生存率: 64.2%、48.7% vs 37.7%、21.2%、 $p=0.0464$)。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 年、10 年生存率: 46.6%、46.6% vs 16.7%、16.7%、 $p=0.0536$)。

3) 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 ± 5.1 [SD]、 12.6 ± 5.7 、 9.5 ± 4.7 であった。これらは、平均肺動脈圧 ($r = -0.51$, $p < 0.001$; $r = -0.42$, $p < 0.001$; $r = -0.35$, $p < 0.05$)、および肺血管抵抗 ($r = -0.51$, $p < 0.001$; $r = -0.45$, $p < 0.001$; $r = -0.37$, $p < 0.05$) と有意な相関を認め、ことに肺動脈主幹部の PAD と肺血行動態との相関が強かった。

4) 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 ± 10.5 歳であった。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、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平均肺動脈圧 ($R=0.626$, $p<0.05$) および術後肺血管抵抗 ($R=0.787$, $p<0.001$) と強い相関を認めた。

D. 考察

1) PAH、CTEPH とともに記入時ならびに発症時年齢の高齢化がみられた。原因として、日本人自体の高齢化、高齢者における診断率の上昇も考えられるが、詳細は不明である。しかしながら、治療を考える上で、高齢化を考慮しての治療方針、選択が必要となる可能性が高い。

PAH においては、治療薬の選択肢が増えて、PGI₂ 持続静注療法やベラプロスト製剤に加えて、エンドセリン拮抗薬やホスホジエステラーゼ 5 抑制薬を併用されている症例が増加していた。単剤使用より 2 剤以上併用されている症例が多かった。一方、治療効果としては、PGI₂ 持続静注療法で著効例が多く、費用効果面からの治療選択も重要と考えられた。

CTEPH においては、確定診断検査法としては、新認定基準で、造影 CT による検査法を可としたことから、肺動脈造影と合わせて 98% の例で画像上の確定診断が実施されていた。さらに右心カテーテルも 94% で施行されており、新認定基準が確定診断率の向上に貢献したと考えられた。手術例の頻度の減少がみられ、わが国において肺血管拡張薬使用例が増加し、さらに最近ではカテーテル治療も普及していることが関連する可能性が示唆された。肺血管拡張薬の使用頻度は、内科例 72%、手術例 57% と、手術例での使用頻度が低かったものの、ともに半数以上と高頻度で、海外の報告より使用例が多かった。これら肺血管拡張薬は、適用外使用であることから、適用薬の承認が望まれる。

2) 今回の解析は、単施設による後ろ向きな解析である。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。

3) CTEPH では血栓による肺動脈の閉塞とともに、血管のリモデリングも生じているとされる。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。本検討ではそれぞれの肺動脈で PAD が低値であった。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、肺血行動態との相関も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。

4) 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ており、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。本研究の結果はこれを支持するものと考えられた。

CTEPH における血管リモデリングの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。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。肺静脈硬化性変化は 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。肺静脈リモデリングの原因は未だ不明であり、今後更なる検討が必要である。

E. 結論

1) 日本の PAH、CTEPH 症例は高齢化し、経口肺血管拡張薬の併用例の頻度が高くなっていることが明らかとなった。

2) PAH 患者における高用量ベラプロスト Na 群 (> 120 μ g) 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。

3) 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。

4) 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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tada Y, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M. A potential therapeutic strategy for malignant mesothelioma with gene medicine. *Biomed Res Int*. 572609, 2013.
2. Sakao S, Tatsumi K. Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective. *Histol Histopathol* 28: 185-93, 2013.
3. Tsushima K, Yokoyama T, Koizumi T, Kubi K, Tatsumi K. The concept study of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with acute respiratory distress syndrome. *Int J Clin Med* 4: 488-495, 2013.
4. Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 165:474-477, 2013.
5. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice computer tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 143(4): 1070-1077, 2013.
6. Kitazono S, Takiguchi Y, Ashinuma H, Saito-Kitazono M, Kitamura A, Chiba T, Sakaida E, Sekine I, Tada Y, Kurosu K, Sakao S, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K. Effect of metformin on residual cells after chemotherapy in a human lung adenocarcinoma cell line. *International Journal of Oncology* 43: 1846-1854, 2013.
7. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 77(8): 2110-2117, 2013.
8. Matsuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sugiura T, Sakurai Y, Sato M, Iesato K, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Suzuki Y, Tatsumi K. Quantitative assessment of cross-sectional area of small pulmonary vessels in patients with COPD using inspiratory and expiratory MDCT. *Eur J Radiol*. E-pub Jun 12, 2013.
9. Ikari J, Inamine A, Yamamoto T, Watanabe-Takano H, Yoshida N, Fujimura L, Taniguchi T, Sakamoto A, Hatano M, Tatsumi K, Tokuhisa T, Arima M. Phf11 promotes class switch recombination to IgE in murine activated B-cells. *Allergy* 2013; DOI: 10.1111/all.12328.
10. Yamada Y, Terada J, Tatsumi K, Kono C, Tanno M, Takemura T, Yamaguchi Y. Respiratory bronchiolitis and lung carcinoma. *Resp Inves* 51: 184-190, 2013.
11. Sekine Y, Fujisawa T, Suzuki K,

- Tsutatani S, Kubota K, Ikegami H, Isobe Y, Nakamura M, Takiguchi Y, Tatsumi K. Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Community-Based Annual Lung Cancer Screening: Chiba COPD Lung Cancer Screening Study Group. *Respirology*. 2013 Aug 27. doi: 10.1111/resp.12179. [Epub ahead of print]
12. Okamoto S, Jiang Y, Kawamura K, Shingyoji M, Fukumachi T, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kobayashi H, Tagawa M. Zoledronic acid produces combinatory anti-tumor effects with cisplatin on mesothelioma by increasing p53 expression levels. *PLoS One*. 8(3) E-pub Mar 28, 2013.
 13. Kawamura K, Hiroshima K, Suzuki T, Chai K, Yamaguchi N, Shingyoji M, Yusa T, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Tagawa M. CD90 is a diagnostic marker to differentiate between malignant pleural mesothelioma and lung carcinoma with immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 140:544-549, 2013.
 14. Ozawa K, Funabashi N, Kataoka A, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Myocardial fibrosis in the right ventricle detected on ECG gated 320 slice CT showed a short term poor prognosis in subjects with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 168(1): 584-586, 2013.
 15. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Better agreement between independent assessors of three-dimensional global longitudinal strain of whole right ventricle using transthoracic echocardiography than for other three-dimensional right ventricular parameters. E-pub Sep 9, 2013.
 16. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kataoka A, Kobayashi Y. Detection of right ventricular wall motion asynergy confirmed on four-dimensional 320-slice CT by two-dimensional global longitudinal strain of right ventricle using transthoracic-echocardiography in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. E-pub Oct 5, 2013.
 17. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *Chest*. 2013 Oct 24. doi:10.1378/chest.13-0603. [Epub ahead of print]
 18. Shimomura I, Tada Y, Miura G, Suzuki T, Matsumura T, Tsushima K, Terada J, Kurimoto R, Sakaida E, Sekine I, Takiguchi Y, Yamamoto S, Tatsumi K. Choroidal Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer That Responded to Gefitinib. Case Report in *Ophthalmological Medicine*. Article ID 213124, 2013.
 19. Sakurai Y, Tanabe N, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Kawasaki T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Spontaneously remitted pulmonary arterial hypertension associated with the herbal medicine "bofutsushosan". *Intern Med*. 52(13): 1499-502. Epub Jul 1, 2013.
 20. Suzuki T, Tada Y, Tsushima K, Terada J, Sakurai T, Watanabe A, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K. Pneumocystis pneumonia in everolimus therapy: An indistinguishable case from drug induced interstitial lung disease. *Respiratory Medicine Case Reports* 10: 27-30, 2013.
 21. Suzuki T, Tsushima K, Sakurai Y, Yoshida S, Yoshino I, Tatsumi K. Severe tracheobronchial stenosis and bronchiectasis complicating colitis. *Respirology*. (in press)
 22. 家里憲, 川田奈緒子, 巽浩一郎. プデソニド/ホルモテロール配合剤の投与によりピークフロー日内変動が改善したCOPD合併喘息の1例. *呼吸と循環* 61(3): 285-288, 2013.
 23. 永川博康, 猪狩英俊, 小西建治, 加志崎史大, 青山真弓, 渡邊哲, 巽浩一郎, 亀井克彦. 人口呼吸管理中に空洞穿破により緊張性気胸を併発した肺ムコール症の1剖検例. *Med Mycol J* 54: 285-289, 2013.

2. 学会発表 国際学会

1. Sekine A, Tanabe N, Suda R, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara

- Y, Tatsumi K. Mixed venous oxygen tension affects the prognosis on pulmonary hypertension even in recent era. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27-3.1, Nice, France.
2. Ichimura Y, Tanabe N, Sugiura T, Sekine A, Suda R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Clinical characteristics and prognosis of pulmonary arterial hypertension with mottled like pattern on lung perfusion scans in recent era. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27-3.1, Nice, France.
 3. Tanabe N, Shigeta A, Sugiura T, Nishimura R, Jujo T, Ichimura Y, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. G protein $\beta 3$ subunit GNB3 C825T polymorphism affects the efficacy of sildenafil on pulmonary hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27-3.1, Nice, France.
 4. Suda R, Tanabe N, Kato F, Sekine A, Ichimura Y, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Diffusing capacity for carbon monoxide and mortality in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27-3.1, Nice, France.
 5. Sugiura T, Tanabe T, Mastuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sekine A, Suda R, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Quantitative measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessels using non-enhanced computed tomography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013. 2013.2.27-3.1, Nice, France.
 6. Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y, et.al. Diagnosis of Right Ventricular Myocardial Fibrosis Using Right Ventricular Myocardial CT Attenuation, Wall Thickness and Motion on ECG-Gated 320 Slice CT by CT in Subjects with Pulmonary Hypertension. American College of Cardiology Meeting 2013 Scientific Sessions. 2013.3.9-11, San Francisco, USA.
 7. Jujo T, Sakao S, Ueda H, Ishida K, Sugiura T, Kasahara Y, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K. Distal pulmonary vascular remodeling in the patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). American Thoracic Society International Conference 2013. 2013.5.17-22 Philadelphia USA.
 8. Inoue Y, Arai T, Nakata K, Yamaguchi E, Ichiwata T, Ebina M, Tazawa R, Ishii H, Setoguchi Y, Kitaichi M, Akira M, Tatsumi K, Nasuhara Y, Cho K, Tsuchihashi Y, Uchida K, Takada T, Nakayama H, Tomii K, Sugimoto C, Kohashi Y, Ohkouchi S, Kasahara Y, Morimoto K, Nakatani T, Tsuyuguchi K. MD1 Longitudinal Cohort Of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. American Thoracic Society International Conference 2013. 2013.5.17-22 Philadelphia USA.
 9. Tagawa M, Chai K, Jiang Y, Kawamura K, Yang S, Ogino A, Yamaguchi N, Kato K, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kubo S. Anti-tumor effects of Ad-p53 on INK4A/ARF-defective mesothelioma are influenced positively by small G protein inhibitors but negatively by heat shock protein 90 inhibitors. 16th Annual Meeting American Society Cell Therapy. 2013.5.15-18 Salt Lake City USA.
 10. Suzuki T, Iesato K, Kawata N, Terada J, Tsushima K, Tada Y, Yanagawa N, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K. Cross sectional and longitudinal analysis of the relationship between the COPD Assessment Test, multi detector-row CT and pulmonary function tests. European Respiratory Society Annual Congress 2013. 2013.9.7-11 Barcelona, Spain.
 11. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Utility of Three-Dimensional Global Longitudinal Strain of Right Ventricle Using Transthoracic Echocardiography for Right Ventricular Systolic Function in Pulmonary Hypertension Subjects. American Heart Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.
 12. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. 3D right ventricular volume and systolic function were predicted by 2D and 3D global