

- longitudinal strain of right ventricular myocardium using transthoracic echocardiography in population including pulmonary hypertensive patients. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.
13. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Right Ventricular End Diastolic and Systolic Volume Measurements on ECG-Gated 320 Slice CT Could Predict Occurrence of Adverse Events in Subjects with Pulmonary Hypertension. A Study with a Median of 18 Months Follow-Up. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.
 14. Ozawa K, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. et.al. Agreement between independent assessors of three-dimensional global longitudinal strain of right ventricle free wall using transthoracic echocardiography and other three-dimensional right ventricular parameters in a population >50% pulmonary hypertension. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.
 15. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Right Ventricular End Diastolic and Systolic Volume Measurements on ECG-Gated 320 Slice CT Could Predict Occurrence of Adverse Events in Subjects with Pulmonary Hypertension. A Study with a Median of 18 Months Follow-Up. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.
 16. Ozawa K, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. et.al. Prediction of adverse events using myocardial fibrosis in right ventricle on ECG gated 320 slice CT in subjects with pulmonary hypertension. A study with a Median of 18 Months Follow-Up. American Herat Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.
 17. Tatsumi K, Sakurai Y, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Kawasaki T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe N. A case of spontaneously remitted pulmonary arterial hypertension associated with herbal medicine. 18th Asian Pacific Society of Respiriology. 2013.11.11-14 Yokohama.
- 国内学会
1. 巽浩一郎. イブニングセミナー: COPD と喘息のオーバーラップ症候群. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 2. 坂尾誠一郎. シンポジウム 17 急性肺損傷・肺循環障害の分子病態 肺血管原性肺高血圧症の分子病態. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京
 3. 巽浩一郎, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀. シンポジウム「Out of proportion を含めた呼吸器疾患関連肺高血圧症」呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. 第 2 回日本肺循環学会学術集会 2013. 6. 22-23 東京.
 4. 巽浩一郎. 教育講演: 呼吸器疾患と肺高血圧. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 2013. 10. 10-11 東京.
 5. 巽浩一郎. プレナリーセッション「From Nice to Japan: 新しいガイドラインの展望」呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
 6. 重城喬行, 坂尾誠一郎, 植田初江, 石田敬一, 田邊信宏, 増田政久, 巽浩一郎. Young Investigation Award Session. 慢性肺血栓性肺高血圧症の末梢血管病変の検討. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
 7. 須田理香, 田邊信宏, 加藤史照, 漆原崇司, 竹内孝夫, 笠井大, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性肺血栓性肺高血圧症患者における予後、画像等臨床指標と DLCO との関係. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 2012. 2. 10 大津.
 8. 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, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓性肺高血圧症における心電図同期 320 列 CT により測定した肺動脈進展性と右心カテーテル検査所見の比較. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 2012. 2. 10 大津.
 9. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 松浦有紀子, 梁川範幸, 川田奈緒子, 笠井大, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓性肺高血圧症患者における高分機能 CT を用いた肺末梢血管の評価. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 2012. 2. 10 大津.
 10. 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 東出高至, 梁川範幸,

- 坂尾誠一郎, 田邊信宏, 巽浩一郎. 肺動静脈瘻に対する経カテーテル的コイル塞栓術の長期的治療効果について~320列CTを用いたDynamic 4DCTによるコイル再疎通の評価. 第5回呼吸機能イメージング研究会学術集会 2012. 2. 10 大津.
11. 矢幅美鈴, 川田奈緒子, 梁川範幸, 杉浦寿彦, 笠井大, 松浦有紀子, 櫻井由子, 家里憲, 多田裕司, 田邊信宏, 巽浩一郎. COPD患者の吸気呼気の気道内腔面積と呼吸機能・気腫病変に関する検討. 第5回呼吸機能イメージング研究会学術集会 2012. 2. 10 大津.
 12. 梁川範幸, 川田奈緒子, 松浦有紀子, 矢幅美鈴, 櫻井由子, 家里憲, 多田裕司, 田邊信宏, 巽浩一郎. 気管支ファントムによる測定誤差の検討. 第5回呼吸機能イメージング研究会学術集会 2012. 2. 10 大津.
 13. 鈴木敏夫, 寺田二郎, 櫻井隆之, 津島健司, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. 潰瘍性大腸炎に合併した左気管支狭窄の一例. 第163回日本結核病学会関東支部会 第203回日本呼吸器学会関東地方会 2013. 2. 23 東京.
 14. 栗本遼太, 堺田恵美子, 関根郁夫, 黒須克志, 多田裕司, 巽浩一郎, 高橋葉子, 中谷行雄, 滝口裕一. ペメトレキセドが原因と考えられた肺胞出血の1例. 第166回日本肺癌学会関東支部会 2013. 3. 16 東京.
 15. Tanabe N. The routine use of IVC filter in non-massive pulmonary embolism. 第77回日本循環器学会学術集会 2013. 3. 15-17 横浜.
 16. Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Characterization of cells from endarterectomized tissues in the patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 第77回日本循環器学会学術集会 2013. 3. 15-17 横浜.
 17. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 松浦有紀子, 川田奈緒子, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診断・病勢評価における320列CTの有用性についての検討. 第110回日本内科学会講演会 2013. 4. 12-13 東京.
 18. 鈴木敏夫, 家里憲, 川田奈緒子, 寺田二郎, 坂尾誠一郎, 黒須克志, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. COPDアセスメントテスト(CAT)による患者病態評価の有用性. 第110回日本内科学会講演会 2013. 4. 12-13 東京.
 19. 重田文子, 多田裕司, 家里憲, 笠原靖紀, 滝口裕一, 田邊信宏, 巽浩一郎. 可溶性CD40リガンド濃度とCOPD重症度の相関. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 20. 田邊信宏, 谷口博之, 辻野一三, 坂巻文雄, 江本憲昭, 中村篤宏, 宮地克維, 高村圭, 木村弘, 西村正治, 巽浩一郎. 呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の病態、予後について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 21. 村瀬公彦, 赤柴恒人, 巽浩一郎, 井上雄一, 佐藤誠, 櫻井滋, 榊原博樹, 木村弘, 宮崎総一郎, 津田徹, 別所和久, 吉田和也, 陳和夫. 肥満残存肺高血圧合併閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較. 梅澤弘毅, 小笠原隆, 加藤慎平, 矢野利章, 笠松紀雄, 橋爪一光. 誤嚥性肺炎におけるプロカルシトニンガイド下抗菌薬使用の有効性、安全性評価. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 22. 関根亜由美, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 西村倫太郎, 笠井大, 竹内孝夫, 須田理香, 加藤史照, 重城喬行, 杉浦寿彦, 重田文子, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 肺血管原性高血圧症における混合静脈酸素分圧の予後に及ぼす影響について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 23. 矢幅美鈴, 川田奈緒子, 梁川範幸, 杉浦寿彦, 笠井大, 松浦有紀子, 櫻井由子, 家里憲, 多田裕司, 田邊信宏, 巽浩一郎. COPD患者の吸気呼気の気道内腔面積と呼吸機能・気腫病変に関する検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 24. 梁川範幸, 川田奈緒子, 松浦有紀子, 矢幅美鈴, 櫻井由子, 杉浦寿彦, 家里憲, 多田裕司, 田邊信宏, 巽浩一郎. 気管支ファントムの検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 25. 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. 肺動静脈瘻に対する経カテーテル的コイル塞栓術の長期的治療効果について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 26. 田邊信宏, 巽浩一郎. 日本呼吸器学会認定および関連施設における呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の実態調査. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 27. 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 千葉県における臨床調査個人票に基づく慢性血栓塞栓性肺高血圧症の予後に関する研究. 第53

- 回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
28. 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. 千葉県における臨床調査個人票に基づく肺動脈性肺高血圧症の予後調査. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 29. 江間亮吾, 杉浦寿彦, 田邊信宏, 内藤亮, 笠井大, 加藤史照, 須田理香, 竹内孝夫, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 急性から慢性への過程で, 片側肺動脈影の消失を観察しえた慢性肺血栓塞栓症の3例. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 30. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 松浦有紀子, 川田奈緒子, 梁川範幸, 笠井大, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における高分解CTを用いた肺末梢血管の評価. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 31. 笠井大, 田邊信宏, 杉浦寿彦, 櫻井由子, 矢幅美鈴, 松浦有紀子, 重田文子, 川田奈緒子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における電図同期320列CTにより測定した肺動脈伸展性と右心カテテル検査所見の比較. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 32. 漆原崇司, 田邊信宏, 須田理香, 加藤史照, 笠井大, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症のQOLに影響する因子の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 33. 黒須克志, 寺田二郎, 市村康典, 重田文子, 家里憲, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 梁川範幸, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽浩一郎. 肺サルコイドーシスにおける胸部CTによる肺葉分割の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 34. 鈴木敏夫, 寺田二郎, 黒須克志, 市村康典, 重田文子, 家里憲, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽浩一郎. 悪性腫瘍にサルコイドーシス/サルコイド反応を合併した8症例の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 35. 内藤雄介, 吉岡健人, 田中健介, 松永博文, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊. 新たな敗血症モデルマウスについての検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 36. 稲垣武, 寺田二郎, 川田奈緒子, 笠井大, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. 肺高血圧症患者に対する呼吸リハビリテーションの効果. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 37. 重城喬行, 坂尾誠一郎, 塚原真範, 寒竹政司, 丸岡美貴, 田邊信宏, 増田政久, 巽浩一郎. CTEPH 白色血栓から分離された肺動脈血管内肉腫に対するMMP阻害薬の有効性. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 38. 田中健介, 藤田哲雄, 吉岡健人, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊. 細胞II型上皮細胞の新規調整法と応用. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 39. 天野寛之, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊. II型細胞上皮細胞とIL17. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 40. 小林健, 田中健介, 天野寛之, 木村定雄, 巽浩一郎, 粕谷善俊. 肺線維症の病態進展と蛋白質リン酸化シグナル. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 41. 西村倫太郎, 田邊信宏, 関根亜由美, 須田理香, 加藤史照, 重城喬行, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 肺高血圧におけるシルデナフィルの効果とACE遺伝子多型との関連について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 42. 重城喬行, 坂尾誠一郎, 植田初江, 石田敬一, 田邊信宏, 増田政久, 巽浩一郎. 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の末梢肺組織および摘出白色血栓の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 43. 加藤史照, 田邊信宏, 笠井大, 関根亜由美, 竹内孝夫, 漆原崇司, 西村倫太郎, 須田理香, 重城喬行, 杉浦寿彦, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における血中フィブリノーゲン・プラスミノーゲンと重症度・予後の関係. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 44. 須田理香, 田邊信宏, 加藤史照, 漆原崇司, 竹内孝夫, 笠井大, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症患者におけるDLCOと予後の関係. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
 45. Ichimura Y, Tanabe N, Sugiura T, Suda R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi T. Clinical

- characteristics and prognosis of pulmonary arterial hypertension with mottled like pattern on lung perfusion scans in recent Era. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 2013. 4. 19-21 東京.
46. 矢幅美鈴, 川田奈緒子, 杉浦寿彦, 笠井大, 松浦有紀子, 櫻井由子, 多田裕司, 田邊信宏, 巽浩一郎. COPD 患者の吸気呼気時の気道病変の指標に気腫が与える影響に関する検討. 第 36 回日本気管支内視鏡学会学術集会 2013. 6. 20-21 大宮.
47. 櫻井由子, 重田文子, 寺田二郎, 黒須克志, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. 当院におけるびまん性肺胞出血の臨床的検討. 第 36 回日本気管支内視鏡学会学術集会 2013. 6. 20-21 大宮.
48. Tagawa M, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K. Updated gene therapy for malignant mesothelioma : Challenges for the intractable cancer. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会 2013. 7. 3-5 岡山.
49. Tagawa M, Kawamura K, Jiang Y, Chai K, Yang S, Yamaguchi N, Shingyoji M, Tada Y, Sekine I, Takiguchi Y, Kubo S, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K. Bisphosphonates and nutlin-3A Augments cytotoxicity induced by adenovirally expressed p53 in p53 wild-type mesothelioma. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会 2013. 7. 3-5 岡山.
50. 小澤公哉, 船橋伸禎, 片岡明久, 梁川範幸, 田邊信宏, 巽浩一郎, 小林欣夫. 320 列 CT における右室線維化は肺高血圧症の予後不良因子である. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
51. 小澤公哉, 船橋伸禎, 鎌田知子, 梁川範幸, 田邊信宏, 野村文夫, 巽浩一郎, 小林欣夫. 肺高血圧における右室 3 次元 Global Longitudinal Strain の有効性. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
52. 須田理香, 田邊信宏, 加藤史照, 西村倫太郎, 重田文子, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症患者における DLCO と予後の関係. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
53. 杉浦寿彦, 田邊信宏, 笠井大, 松浦有紀子, 重田文子, 川田奈緒子, 梁川範幸, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. CTEPH における HRCT を用いた肺末梢血管の評価. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
54. 笠井大, 田邊信宏, 杉浦寿彦, 櫻井由子, 松浦有紀子, 矢幅美鈴, 重田文子, 川田奈緒子, 巽浩一郎. 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. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
55. 漆原崇司, 田邊信宏, 須田理香, 加藤史照, 笠井大, 重城喬行, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の QOL に影響する因子の検討. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
56. 加藤史照, 田邊信宏, 漆原崇司, 須田理香, 西村倫太郎, 杉浦寿彦, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における凝固線溶と重症度・予後の関係. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
57. 関根亜由美, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 西村倫太郎, 加藤史照, 須田理香, 重城喬行, 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 混合静脈酸素分圧と肺血管原性高血圧症の予後の関連について. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
58. 西村倫太郎, 田邊信宏, 関根亜由美, 須田理香, 加藤史照, 重城喬行, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 肺高血圧における sildenafil の効果と ACE 遺伝子多型との関連性. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013. 10. 13-14 横浜.
- G. 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

患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例登録研究の開発と予後調査

— 膠原病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 —

研究分担者：吉田 俊治 藤田保健衛生大学医学部リウマチ内科 教授

研究要旨

【目的および方法】混合性結合組織病（MCTD）の診療ガイドラインにおいて、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療の1つとして記載されている免疫抑制療法（IST）に関して、その診療に携わるMCTD研究班の臨床系班員が所属する施設の医師がどのように考えているかを調査した。【結果】全身性エリテマトーデス（SLE）に伴うPAH（SLE-PAH）やMCTDに伴うPAH（MCTD-PAH）に対するISTに期待する医師は66名（94.3%）、全身性硬化症（SSc）に伴うPAH（SSc-PAH）では18名（26.1%）であった。膠原病自体の活動性を伴わない膠原病性PAH（CTD-PAH）に対するISTに期待する医師は14名（20%）であった。ISTと肺血管拡張療法との関連では、肺血管拡張療法にISTを先行させる医師は17名、両者同時に開始する医師は30名、肺血管拡張療法をISTに先行して実施する医師は17名であった。【考察およびまとめ】SLE-PAH、MCTD-PAHに対するISTに期待する医師は94.3%以上を占めていた。一方、SSc-PAHに対するISTに期待する医師も26.1%存在し、さらなる啓蒙活動の必要性が示唆された。また、CTD-PAH治療の当初よりISTを実施する医師が73%を占めており、多くの医師がCTD-PAH治療におけるISTを評価していると考えられた。

A. 研究目的

膠原病性肺動脈性肺高血圧症（CTD-PAH）では、基礎疾患である膠原病（CTD）の種類によっては免疫抑制療法（IST）が有効であることが報告されている。また、平成22年度の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（MCTD）の病態解明と治療法に関する研究」班にて作成されたMCTDの診療ガイドライン¹⁾においても、肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する治療法として免疫抑制療法（IST）が含まれている。そこで、この診療ガイドライン検証の一部として、ISTに対する医師の考え方を調査し、診療ガイドラインの浸透度を評価することとした。

B. 研究方法

CTD-PAHの診療経験を有する医師が多数所属していることが予想される、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「MCTDの病態解明、早期診断と治療法の確立に関する研究」班の臨床系班員が所属する施設でPAH診療に従事している医師を対象とした。調査には質問紙法を用い、調査内容は①診療科、医師経験年数、PAH診療年数、②全身性エリテマトーデス（SLE）、MCTD、全身性硬化症（SSc）に伴うPAHに対するISTの有効性に期待するか否か、③CTD自体の活動性を伴わないCTD-PAH例に対するISTの有効性に期待するか否か、④CTD自体の活動性を伴わないCTD-PAH例へのIST実施可否および実施していたればその時期、⑤CTD-PAHへのISTを考慮し始めた時期、⑥ISTと肺血管拡張療法開始のタイミングである。

（倫理面への配慮）

本研究では倫理的配慮が求められる患者情報は扱っていない。

C. 研究結果

8施設70名の医師から回答を得た。リウマチ内科医が64名、循環器内科医が5名、診療科未記入が1名であった。

表1. 基礎疾患ごとの肺動脈性肺高血圧症に対する免疫抑制療法への期待

	期待する	期待しない	計
全身性エリテマトーデス（SLE）	66名 (94.3%)	4名	70名
混合性結合組織病（MCTD）	66名 (94.3%)	4名	70名
全身性硬化症（SSc）	18名 (26.1%)	51名	69名

SLEに伴うPAH（SLE-PAH）に対するISTに期待するとの回答は66名（94.3%）、期待しないとの回答は4名であった。MCTDに伴うPAH（MCTD-PAH）に対してはそれぞれ66名（94.3%）、4名、SScに伴うPAH（SSc-PAH）ではそれぞれ18名（26.1%）、51名であった（表1）。

SLE-PAHに対するISTに期待しないと回答した医師4名で全員リウマチ内科医であった。その中2名はMCTD-PAH、SSc-PAHへのISTにも期待せずCTD-PAHに対するISTに否定的な意見を持っている

た。残りの2名はMCTD-PAHへのISTには期待するとの回答で、SSc-PAHに対するISTについては期待する、期待しないがそれぞれ1名であった。

MCTD-PAHに対するISTに期待しないと回答した医師は4名で全員リウマチ内科医であった、前述の如くその中2名はCTD-PAHに対するISTに否定的な意見であり、残りの2名はSLE-PAHに対するISTには期待し、SSc-PAHに対するISTには期待しないとの回答であった。

表2. 膠原病の活動性を持たない肺動脈性肺高血圧症への免疫抑制療法に期待する医師の背景

医師経験年数	PAH診療経験年数	診療科	SLE-PAH	MCTD-PAH	SSc-PAH
34	10	リウマチ内科	○	○	×
28	15	リウマチ内科	○	○	×
25	25	リウマチ内科	○	○	×
20	20	リウマチ内科	○	○	×
14	9	未記入	○	○	×
8	5	リウマチ内科	○	○	×
8	3	リウマチ内科	○	○	×
10	4	リウマチ内科	○	○	○
10	6	循環器内科	○	○	×
15	5	リウマチ内科	○	○	×
25	23	リウマチ内科	○	○	×
13	5	循環器内科	○	○	×
35	未記入	循環器内科	○	○	×
11	8	リウマチ内科	○	○	×

CTD自体の活動性を伴わないCTD-PAH例に対するISTに期待するとの回答は14名で、リウマチ内科医が10名、循環器内科医が3名、診療科未記入が1名であった。全員がSLE-PAH、MCTD-PAHに対するISTに期待をし、SSc-PAHに対するISTに期待するのは1名のみであった(表2)。また、CTD自体の活動性を伴わないPAH例に対するISTに期待すると答えた医師は期待しないと答えた医師に比し、医師経験年数が有意に長かった(図1)。PAH診療経験年数では有意差は認めなかったが同様の傾向を認めた。

CTDの活動性を伴わない例へのISTは2000年以前より行われてはいるが、2005年以降増加していることが判明した(図2)。

CTDの活動性を伴わないCTD-PAH例へのISTを考え始めた時期としては、2000年以降が多くを占めていた。また、医師経験年数やPAH診療経験が短い程、これらの例にISTを考慮するまでの年数が短くなってきていることが判明した(図3)。

循環器内科医5名は全員、SLE-PAH、MCTD-PAHに対するISTに期待し、SSc-PAHに対するISTには期待しないとの回答であった。CTD自体の活動性を伴わないPAH例に対するISTに期待すると3名が回答した。

ISTと肺血管拡張療法との関連では、肺血管拡張療法にISTを先行させる医師は17名、両者同時に開始する医師は30名、肺血管拡張療法をISTに先行して実施する医師は17名、その他および未記入が6名であった。

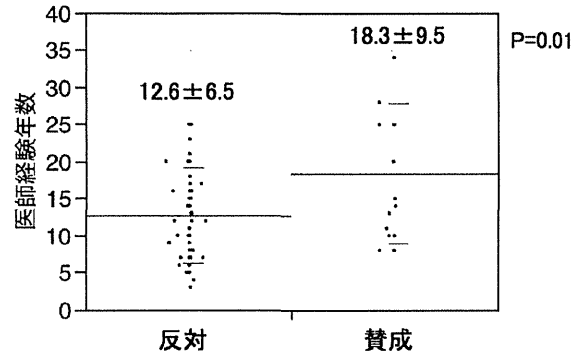


図1. 膠原病の活動性を持たない肺動脈性肺高血圧症への免疫抑制療法の賛否による医師経験年数

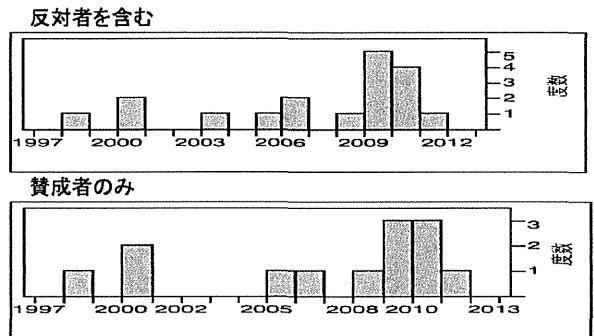
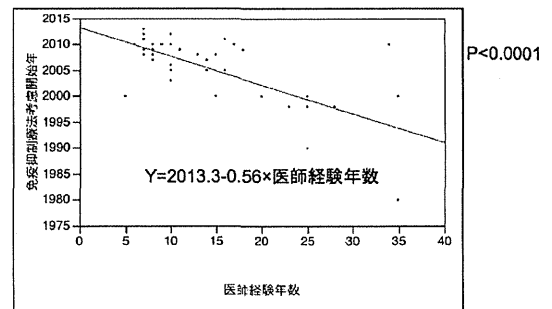


図2. 膠原病の活動性を持たない肺動脈性肺高血圧症に対する免疫抑制療法の実施時期



経験年数が長い医師ほど免疫抑制療法を考え始めた時期が早いのはもちろんであるが、傾きは-0.56と経験年数が短い医師ほど免疫抑制療法を考え始めるまでの期間が短くなっていることがわかる。

図3. 医師経験年数と免疫抑制療法を考え始めた時期との関連

D. 考察

CTD-PAHの中でもSLE-PAHやMCTD-PAHではISTの有用性が報告されてきた²⁻⁴⁾。一方、SSc-PAHでのISTの効果は否定的とされている^{2), 4)}。CTD-PAHに対する診療経験が豊富であることが予想される施設における調査であるにもかかわらず、SSc-PAHに対するISTに25%以上の医師が期待すると答えており、さらなる啓発活動が必要と考えられた。CTD自体の活動性を伴わないCTD-PAHに対し、2005年以降ISTの実施症例が増加していた。また、CTD-PAHへのISTを考え始めた時期としては2000年以降が多数を占めていた。本邦において、1999年頃よりCTD-PAHに対する

ISTの有用性についての論議が活発になってきた⁵⁾。本研究班ではCTD-PAHに対するISTを積極的に取り上げてきた。これらはその活動の効果とも考えられる。CTD自体の活動性を伴わないCTD-PAHに対するISTを肯定的に考える医師は否定的に考える医師よりも経験年数が長かった。しかし、CTD-PAHに対するISTを肯定的に考える医師の中で見てみると、経験年数が短くなるほどCTD自体の活動性を伴わないCTD-PAHに対するISTを肯定的に考えるようになるまでの期間が短くなっていった。最近では、CTD自体の活動性を伴わないCTD-PAHに対するISTに関する議論がかなり身近になったで、若い医師は医師になった時点でこれらの議論に接する機会を得るようになってきたためと考えられた。

ISTと肺血管拡張療法との関連では、両者を同時に開始する医師が30名、ISTを先行される医師と肺血管拡張療法を先行させる医師が17名で同数であった。CTD-PAH治療の当初よりISTを実施する医師が73%を占めており、多くの医師がCTD-PAH治療におけるISTを評価していると考えられた。

E. 結論

MCTD-PAHを始めとするCTD-PAHへのISTの理解は深まってきていることが確認できた。しかし、SSc-PAHへのISTに期待するとの回答が25%以上を占め、さらにCTD-PAHへのISTの理解を高める活動の必要性が示された。また、CTD-PAHの治療にはISTだけあるいは肺血管拡張薬だけでなく、これら2つの治療法を上手に取り入れて治療を考えていることが判明した。

文献

- 1) 吉田俊治. 肺高血圧症. 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班 研究代表者:三森経世・編. 混合性結合組織病の診療ガイドライン(改訂第3版) 27-32, 2011年.
- 2) Sanchez O., Sitbon O., Jais X., et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 130(1): 182-189, 2006.
- 3) Jais X., Launay D., Yaici A., et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 58(2): 521-531, 2008.
- 4) Miyamichi-Yamamoto S., Fukumoto Y.,

Sugimura K., et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J* 75(11): 2668-2674, 2011

5) 鳥飼勝隆、見山仁美、水谷昭衛ほか. 膠原病合併PHの治療に関する研究. 厚生省特定疾患呼吸不全研究班 平成11年度研究報告書: 191-195, 2000.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 吉田俊治. 肺高血圧症-日本から何が発信できるか わが国の膠原病性肺高血圧症 欧米例との差違. *Cardiac Practice*. 24(1):65-68. 2013

2. 学会発表

- 1) 深谷修作、田中住明、藤井隆夫、桑名正隆、松下雅和、川口鎮司、吉田俊治. 混合性結合組織病の肺動脈性肺高血圧症診断の改訂手引きの検証. 第1回日本肺高血圧学会. 2013
- 2) 深谷修作、胡桃沢芽久美、高桑蓉子、伊藤義浩、加藤靖周、吉田俊治. 膠原病にともなう肺動脈性肺高血圧症の診断・病態. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013.
- 3) 胡桃沢芽久美、深谷修作、芦原このみ、吉田晃子、金森里美、水野正巳、平野大介、登坂信子、小野田覚、西野譲、加藤賢一、吉田俊治. 強皮症患者のPH早期診断における運動負荷心エコー検査の有用性に関する検討. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013.

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

—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—

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

特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症の予後を検討した。1998年から2012年の間に治療した56例における1、3、5、10年の生存確率は各々98、96、96、78%であった。初診時のデータの中ではBNP値SpO₂値が、治療後のデータの中ではNYHA、6分間歩行距離、BN、心係数、平均肺動脈圧が予後の予測因子であった。中でも治療後の肺動脈圧の十分な降下が長期生存をめざす治療ゴールとして重要と考えられた。今後 多施設での検討が望まれる。

A. 研究目的

特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症に対して多数の治療薬が開発され、欧米からは予後の改善が報告されているが、本邦における実態は明らかでない。そこで当院における実態と合わせて予後に影響する因子について検討した。

B. 研究方法

当院において1998年から2012年の間に治療した特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症56例（平均年齢32±17歳、女性41例）を対象とした。治療前の運動耐用量、血行動態および治療後肺動脈圧が最も改善した時点での運動耐用量、血行動態と予後の関係を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は、後方視研究であるため、当院における臨床研究倫理審査委員会の承認を得たのち、個々の対象患者には研究内容を周知し、研究参加を拒否するものがないことを確認したうえで実施した。

C. 研究結果

診断から治療開始までの平均期間は0.4±2.5年で当院初診時点のNYHA機能分類は1例でⅡ度、38例でⅢ度、17例でⅣ度であった。治療前の平均肺動脈圧は61±15mmHg、心係数は2.4±0.9L/min/m²であった。血管反応性試験に陽性であった1例のみがカルシウム拮抗剤単独で治療されたが、他の症例は全例肺高血圧症治療薬の投与を受けていた。プロスタサイクリン誘導体が93%（静注製剤が77%）、エンドセリン拮抗薬が68%、ホスホジエステラーゼⅤ阻害薬が52%の症例に投与され、75%の症例で併用がおこなわれていた。7例の死亡が認められ、診断確定からの

平均生存期間は14.9±0.8年であった。1、3、5、10年の生存確率は各々98、96、96、78%であった。初診時のデータの中ではBNP値<350pg/ml、SpO₂>96%が良好な予後の予測因子であり、治療後のデータの中ではNYHAⅠ・Ⅱ、6分間歩行距離>347m、BNP<52pg/ml、心係数>2.5L/min/m²、平均肺動脈圧<42.5mmHgが良好な予後の予測因子であった。中でも治療後の平均肺動脈圧が生存予測に最も有用で、平均肺動脈圧<42.5mmHgを達成した症例においては10年生存確率が100%であった。

D. 考察

本邦における特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症の生命予後は欧米諸国と比して格段に良好であった。この理由として、人種的な差異も考えられるが、75%もの症例で併用療法がおこなわれていたこと、静注のプロスタサイクリンが高率に使用されていたことが挙げられる。初診時右心不全が高度な症例で予後が不良であったが、治療開始後の目標としては心不全の改善のみならず肺動脈圧の十分な降下が重要であることが示唆された。今後多施設での検討が望まれる。

E. 結論

本邦における特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症の予後は諸外国と比して良好であり、治療後の肺動脈圧の十分な降下が長期生存をめざす治療ゴールとして重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松原広己 肺高血圧に対するエポプロステノールの最適治療 セラピューティックリサーチ 34/9 1218-1220 2013
- 2) Fukumoto Y, Yamada N, Matsubara H, Mizoguchi M, Uchino K, Yao A, Kihara Y, Kawano M, Watanabe H, Takeda Y, Adachi T, Osanai S, Tanabe N, Inoue T, Kubo A, Ota Y, Fukuda K, Nakano T, Shimokawa H. Double-blind, placebo-controlled clinical trial with a rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension. Circ J 77/10 2619-2625 2013
- 3) Ogawa A, Yamadori I, Matsubara O, Matsubara H. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with circulatory failure treated with imatinib. Intern Med 52/17 1927-1930 2013
- 4) Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H. Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. Life Sciences S0024-3205(14) [Epub ahead of print] 2014

2. 学会発表

- 1) Matsubara H. Innovative approaches : balloon pulmonary angioplasty. 6th Annual Central European PH Meeting, Wien, Austria.
- 2) 松原広己 「肺高血圧症治療の進歩」日本呼吸器学会第34回生涯教育講演会
- 3) 松原広己 「慢性血栓塞栓性肺高血圧症と肺動脈バルーン拡張術」第17回日本心不全学会学術集会教育講演 2013. 11. 28-30 埼玉

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を合併した未修復心房中隔欠損の治療に関する研究 一

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

【目的】肺動脈性肺高血圧 (PAH) を合併した未修復心房中隔欠損 (ASD) に対する修復術後の臨床経過ははっきりしていない。今回、当院で経験した未修復 ASD-PAH 症例に対しシャント修復術施行した症例の臨床経過を詳細に検討した。

【方法】当院の成人先天性心疾患 (ACHD) 外来に加え、2006 年から開設した肺高血圧外来に紹介された ASD-PAH 症例全例 5 例に関する修復術施行による治療効果の検討を後ろ向きに行った。

【結果】5 例中の 2 例は ASD 閉鎖術前もしくは術直後からの PAH 治療薬ボセンタンの投与を受け、残り 3 例は術後一定期間経過観察の後 PAH 治療薬の投与が行われていた。術前もしくは術直後から PAH 治療薬投与を行った例に関しては、PAH 血行動態の悪化を経ることなく PAH の軽快を認めた。一方、術後 PAH 投与を行っていない 3 例ではすべての例で術後肺血管抵抗値 (PVR) の悪化を認めたが、PAH 治療薬の投与により PAH/PVR の改善が得られた。

【結論】ASD-PAH 症例においてシャント閉鎖術を行う場合、術前もしくは術後早い時期の PAH 治療薬による追加継続治療が必要であると思われる。

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。2008 年 4 月から 2012 年 3 月の期間に当院 ACHD 外来に新規に紹介された ACHD 患者 105 名における PAH の罹患患者数を調査し昨年報告した¹。2012 年 12 月には 139 名にまでのぼり、PAH 患者は 11 名 (7.9%) で原疾患としては、心室中隔欠損症 (VSD) 3 名、大血管転位症 (TGA) 3 名、心房中隔欠損症 (ASD) 2 名、心室中隔欠損・肺動脈閉鎖症/ファロー4 徴症・肺動脈閉鎖症 (PA-VSD/TOF-PA) 2 名、修正大血管転位症 (ccTGA) 1 名であり、内 4 名 (2.9%) が Eisenmenger 症候群であった。PAH 合併患者 11 名のうち、フォスフォジエステラーゼ (PDE)-V 阻害薬やエンドセリン受容体拮抗薬 (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。このように、CHD において PAH は合併症として重要な位置付けにあるが、その治療指針に関しては、いまだ確固たるエビデンスはなく、治療指針に関して施設により意見が分かれることも多い。未修復 ASD に伴う PAH の治療指針でさえも未だ基準がはっきりしない。実際、いくつかの

施設から ASD に合併した 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が²、いまだ欧米のガイドラインでも修復術の適応は IIb である³。そこで今回、当院 ACHD 外来に加え、2006 年から開設した肺高血圧外来に紹介された ASD-PAH 症例で修復術を施行した全 5 例に関して修復術施行ならびに PAH 治療薬投与による治療効果の検討を後ろ向きに行った。

B. 研究方法

1. 対象施設

東京大学医学部付属病院循環器内科

2. 調査項目

修復術を施行した ASD-PAH 患者 5 名の術前術後の血行動態の各指標。

3. 分析

各血行動態の継時的変化を ANOVA 解析および t 検定で評価した。

4. 倫理的配慮

本調査は、後ろ向き観察研究であり、そし

て個人情報を含むデータ提示はされていない。

C. 研究結果

表1に患者背景を示す。ASD閉鎖時年齢は 40.4 ± 17.3 歳であった。術前の血行動態では平均肺動脈圧(mPAP)、肺血管抵抗値(PVR)、体肺血流比(Qp/Qs)はそれぞれ 42.2 ± 4.6 mmHg、 475.8 ± 119.6 dyne·sec/cm⁵、 1.9 ± 0.4 であった。

図1に術後PAH治療薬(beraprostは含まれない)治療後の血行動態の変化を示す。心拍出量(CO=Qs:体血流量)は、有意に増加したが、mPAPおよびPVRの低下は認めるものの有意差に達しなかった。

5例中3例は術後一定期間PAHを投与されずに経過を追われその間に右心カテーテルを施行されている(表)。その3例に関して、手術後、手術+PAH治療薬投与後にどのように血行動態指標が経過したかを検討した。図2に示されるように、PAH治療薬が投与されない状況下で修復術のみを行った場合、有意にPVRの上昇を認めた。しかしながら、PAH治療薬による追加治療によりその上昇はほぼ元のレベルまで有意に低下し、心拍出量(CO)も有意に増加した。

D. 考察

今回、我々はASD-PAH症例に対するASD閉鎖手術治療効果およびPAH治療薬の薬物効果に関して、少ない症例数ながら詳細な検討を行うことができた。PAHを合併するに至ったASD症例に対しては手術のみの治療では、その後のPVR上昇からも示されるように、PAHの肺動脈病変自体は短期的もしくは長期的にむしろ悪化することが懸念されることが示された。しかしながら、こういった悪化したPAHに関しては、PAH治療薬は改善効果が期待できることが示された。一方、PAH治療薬をASD閉鎖術前もしくは術直後から投与しておいた2例に関しては、このような術後PAH(PVR)悪化を認めていないことを考慮するならば、ASD-PAH症例のASD閉鎖を計画した場合、少なくとも周術期からPAH治療薬の投与を行うべきと考えられる。また、長期的にASD閉鎖術後のPAH完全緩改(complete reverse remodeling)に関しての報告はなく、PAH治療薬の継続的な投与と定期的なPAH評価は必要と考えられる。現在、ASD-PAH症例

に対するASD閉鎖術施行に関しては議論があるところではあるが、我々の報告からPAH治療薬無しでの単なるASD閉鎖術施行は危険であると言わざるを得ない。しかしながら、PAH治療薬を投与すればASD閉鎖が常に安全というわけではなく、今後こういった基準でASD閉鎖の適応とするかが課題である。

E. 結論

未修復ASD-PAH症例において、PAH治療薬投与無しでの修復術施行はPAH・PVRの悪化を即す可能性があることが示された。また、術前もしくは術直後のPAH治療薬(本研究ではボセンタンのみであった)投与はその悪化を予防する可能性が示された。そして、術後PVR悪化を認めたとしてもその後のPAH治療薬投与は、有益なPVR低下につながることも示された。

問題点

後ろ向き観察研究である点と、症例数が少ない点があるが、修復術後のPAH症例は大規模臨床試験症例に含まれており、修復術後の残存PAHには基本的にPAH治療薬は効果が有ると考えられる。

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

引用文献

- 1) 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)Bradley EA, Chakinala M, Billadello JJ. Usefulness of medical therapy for pulmonary hypertension and delayed atrial septal defect closure. *Am J Cardiol.* 2013;112:1471-1476

3)Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP, Jr., Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. Acc/aha 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). Developed in collaboration with the american society of echocardiography, heart rhythm society, international society for adult congenital heart disease, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:e143-263

表. 患者の背景・投薬内容・血行動態データ

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Baseline clinical data					
手術時年齢	70	36	40	28	28
性別	F	M	F	F	M
体表面積(m ²)	1.57	1.85	1.49	1.31	1.38
ASD type	2次口欠損	2次口欠損	静脈洞欠損	2次口欠損	2次口欠損
治療薬	なし	なし	Beraprost	なし	なし
術前血行動態					
血圧 (平均)	147/75(104)	117/66(85)	88/56 (68)	90/57 (72)	104/70 (81)
平均右房圧	5	3	2	8	5
肺動脈圧(平均)	64/19 (35)	68/27 (43)	87/28 (47)	71/33 (45)	84/20 (41)
平均肺動脈楔入圧	6	4	5	10	5
Qp/Qs	6.0/2.3 (2.6)	7.8/3.9 (2.0)	5.0/3.5 (1.4)	5.9/3.3 (1.8)	6.4/3.7 (1.7)
PVR (dyne · sec/cm ⁵)	383	391	678	474	453
ASD 閉鎖手術時					
date (year)	2011	2012	2007	1993	1971
Procedure	Surgical	Percutaneous	Surgical	Surgical	Surgical
周術期投薬	None	Bosentan	Beraprost	None	None
ASD 閉鎖術後血行動態					
術後経過時間	-	-	1 month	13 years	40 years
検査時投薬	-	-	Beraprost	None	Beraprost
最も最近の血行動態					
術後経過時間	3 years	6 months	6 years	20 years	42 years
検査時投薬	Bosentan	Bosentan	Beraprost Sildenafil Ambrisentan	Tadalafil Bosentan	Beraprost Bosentan Riociguat

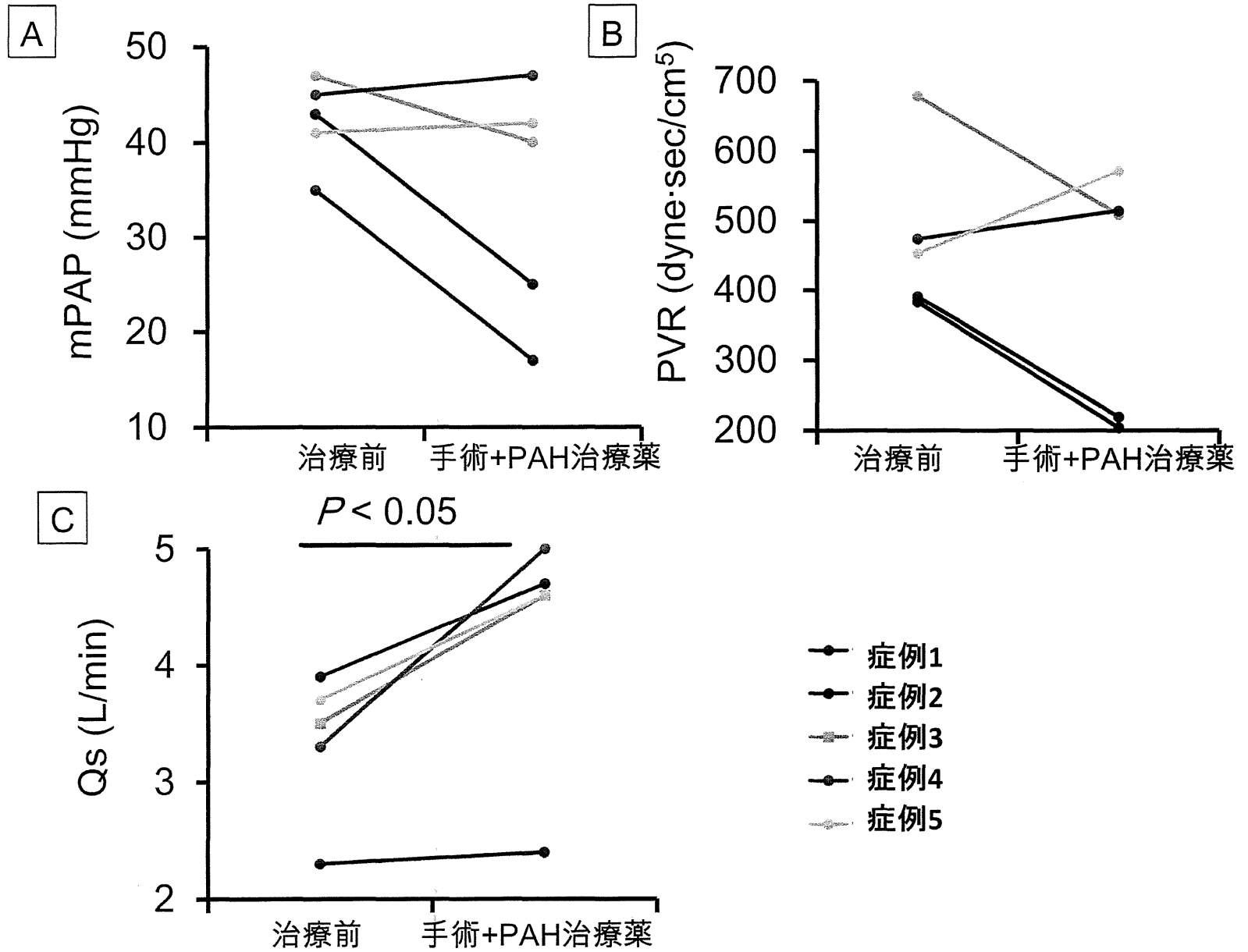


図1. 手術およびPAH治療薬投与後の最終的な血行動態の変化

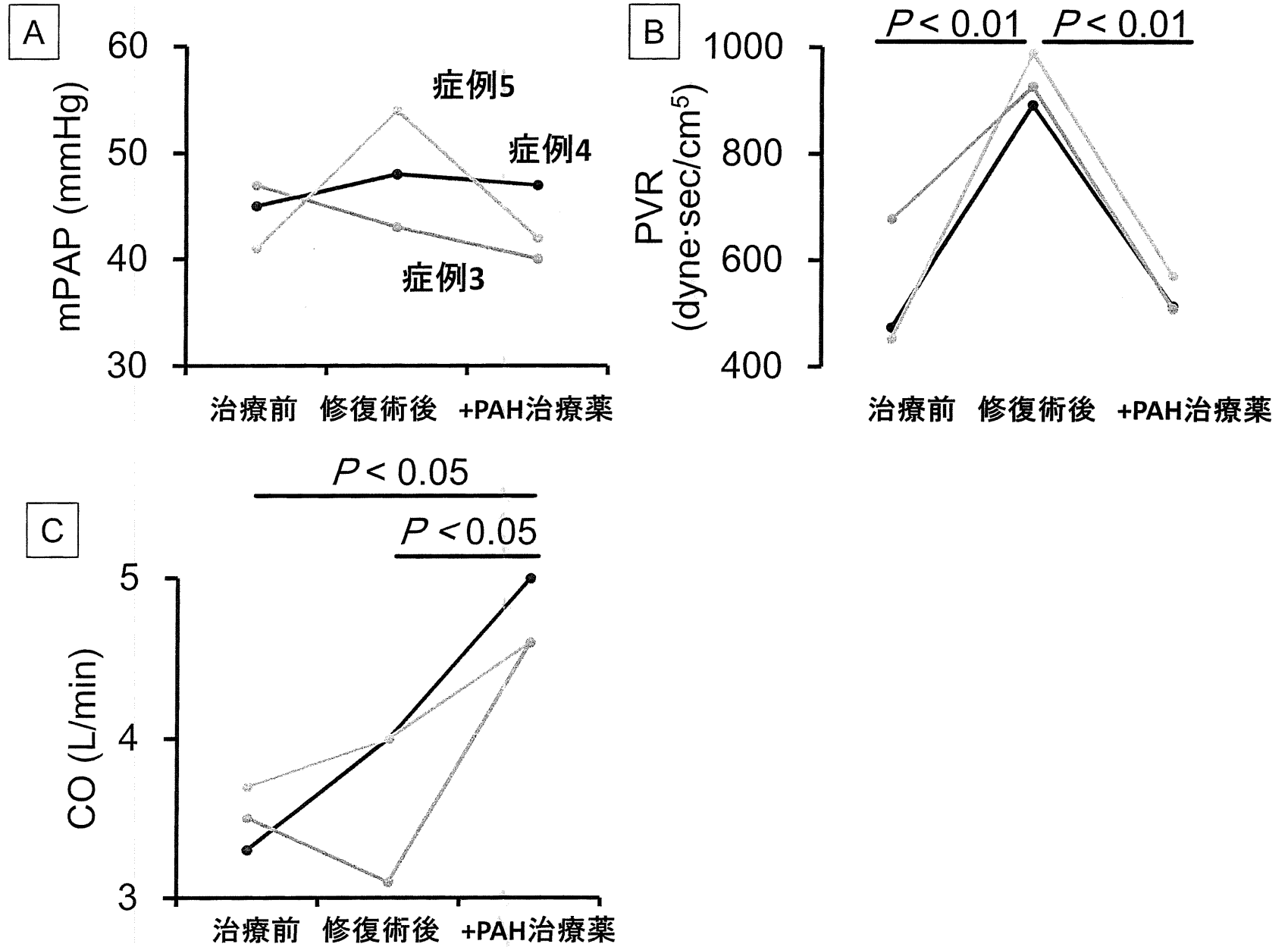


図2. ASD閉鎖手術後およびPAH治療薬追加による血行動態の変化

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

—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—

研究分担者：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

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、関西地方では、肺高血圧症専門施設や患者会なども充実している。一方で、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について検討した。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 25 年度、当科外来へ通院した患者の肺高血圧症の Nice 分類の左心疾患に伴う肺高血圧症（2 群）を除く肺高血圧症について統計をとった。累積受診患者は 80 名で、肺動脈性肺高血圧症（1 群）55 名、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症（3 群）4 名、慢性肺血栓性肺高血圧症（4 群）23 名、その他（5 群）1 名であった。研究期間 2 年の死亡例は、3 名であった（特発性 2 名、呼吸器疾患関連の肺高血圧症患者 1 名）。

A. 研究目的

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 2 年間に於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。

B. 研究方法

九州大学循環器内科専門外来へ平成 25 年 3 月までに通院した累積受診患者 80 名について集計した。

C. 研究結果

定期受診患者は 80 名で、肺動脈性肺高血圧症（1 群）55 名、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症（3 群）4 名、慢性肺血栓性肺高血圧症（4 群）23 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 30 名と一番多く、次いで慢性肺血栓性肺高血圧症 23 名であった。研究期間 2 年の死亡例は、3 名であった（特発性 2 名、呼吸器疾患関連の肺高血圧症患者 1 名）。

D. 考察

今回の検討で、1 群と 4 群を中心に診療していることが明らかになった。当院は心移植認定施設であることから、2 群の左心不全に伴う肺高血圧症も数多く存在するが、当科の心不全専門外

来でフォローされていることから完全に把握できていない。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、門脈圧亢進症は肝臓外科、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。近年、1 群以外の肺高血圧症に対しても肺血管拡張薬の効果が報告されているため、さらなる薬物治療の評価が必要である。

E. 結論

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、1 群と 4 群が中心となっている。今後は、病院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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 15;304(12):H1708-18, 2013.

2) Yonezawa M, Nagao M, Abe K, Matsuo Y, Baba S, Kamitani T, Isoda T, Maruoka Y, Jinnouchi M, Yamasaki Y, Abe K, Higo T,

Yoshiura T, Honda H. Relationship between impaired cardiac sympathetic activity and spatial dyssynchrony in patients with non-ischemic heart failure: Assessment by MIBG scintigraphy and tagged MRI. *J Nucl Cardiol.* 20(4): 600-8, 2013.

- 3) Abe K. Noninvasive and accurate evaluation of cardiac output in patients with pulmonary hypertension. *Circ J.* 23; 77(9): 2251-2, 2013.
- 4) Toba M, Alzoubi A, O'Neill K, Abe K, Urakami T, Komatsu M, Järvinen TAH, Mann D, Ruoslahti E, McMurtry IF, Oka M. A novel strategy to selectively enhance pulmonary drug efficacy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Pathol.* 184(2):369-75, 2014.
- 5) Toba M, Alzoubi A, O'Neill K, Abe K, Gairhe S, Matsumoto Y, Oshima K, Oka M, McMurtry IF. Temporal hemodynamic and histological progress in Sugeng5416/hypoxia/normoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 15;306(2):H243-50, 2014.
- 6) Nagao M, Matsuo Y, Kamitani T, Yonezawa M, Yamasaki Y, Kawanami S, Abe K, Mukai Y, Higo T, Yabuuchi H, Takemura A, Yoshiura T, Sunagawa K, Honda H. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac t2* magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 15;113(6):1024-30, 2014.

2. 学会発表

- 1) 吉田 賢明、阿部 弘太郎、大井 啓司、向井 靖、岸 拓弥、廣岡 良隆、砂川 賢二：薬剤抵抗性の慢性血栓性肺塞栓症（CTEPH）に対して肺動脈バルーン形成術（BPA）が有効であった1例
第20回日本心血管インターベンション治療学会 九州・沖縄地方会（福岡、2013年7月31日）
- 2) 國田 睦、阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二：新しいエンドセリン受容体拮抗薬、マシテンタンの慢性投与は肺高血圧モデルラットの病態進行を抑制する第61回日本心臓病学会学術集会（福岡、2013年9月21日）
- 3) 阿部 弘太郎：（パネルディスカッション）ヒト肺高血圧症に類似した病理組織を示す

疾患モデルからの知見 第1回日本肺高血圧症学術集会（東京、2013年10月13-14日）

- 4) 阿部 弘太郎：（プレナリーセッション）成人発症型末梢性肺動脈狭窄症の診断と治療 第1回日本肺高血圧症学術集会（東京、2013年10月13-14日）
- 5) 國田 睦、阿部 弘太郎、廣岡 良隆、桑原 志実、平野 勝也、砂川 賢二：新薬マシテンタンは肺高血圧モデルラットの病態進行を抑制する 第1回日本肺高血圧症学術集会（東京、2013年10月13-14日）
- 6) 桑原 志実、阿部 弘太郎、平野 真弓、廣岡 良隆、平野 勝也、砂川 賢二：トロンビン受容体拮抗薬はモノクロタリン誘発肺高血圧を抑制する 第1回日本肺高血圧症学術集会（東京、2013年10月13-14日）
- 7) Abe K, Sakamoto I, Yamamura K, Ishikawa S, Kishi T, Koike G, Hirooka Y, Sunagawa K. Triple Combination Therapy of Pulmonary Vasodilators Failed to Improve Hemodynamic Parameters of Severe Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease. 第78回日本循環器学会総会（東京、2014年3月21-23日）
- 8) Abe K, Nagao M, Hirooka Y, Sunagawa K. RV sympathetic dysfunction parallels RV performance in patients with pulmonary arterial hypertension. 第78回日本循環器学会総会（東京、2014年3月21-23日）
- 9) Abe K, Oka M, Shinoda M, Kuwabara Y, McMurtry IF, Hirooka Y, Sunagawa K. Left Unilateral Pulmonary Artery Banding Prevents the Development of Plexogenic Arteriopathy in Rats with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. 第78回日本循環器学会総会（東京、2014年3月21-23日）
- 10) Kuwabara Y, Abe K, Hirano M, Hirooka Y, Hirano K, Sunagawa K. Preventive Effects of Thrombin Receptor Antagonist on Hemodynamic Parameters and Histological Findings in Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension Rats. 第78回日本循環器学

会総会（東京、2014年3月21-23日）

- 11) 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. Myocardial Iron Deficiency in Non-ischemic Heart Failure: Quantification by Cardiac T2-star Magnetic Resonance Imaging. 第78回日本循環器学会総会（東京、2014年3月21-23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

一 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 一

研究分担者：桑名 正隆 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 准教授

研究要旨

膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症（PAH）は予後不良の難治性病態で、定期的スクリーニングによる早期発見・治療の重要性が強調されている。しかし、全ての膠原病患者でスクリーニングを実施することは現実的に困難なため、PAH リスクに応じた対応が望まれる。そこで、リウマチ性疾患が疑われる例を対象とした自己抗体データベースを用いて PAH リスクの層別化を試みた。6,162 例を対象として臨床診断、レイノー現象、PAH、自己抗体を履歴的に調べ、多重ロジスティック回帰分析により PAH リスクを説明する独立因子を求めた。71 例（1.2%）が経過中に PAH と診断され、基礎疾患は強皮症（SSc）27 例、混合性結合組織病（MCTD）17 例、全身性エリテマトーデス（SLE）16 例、原発性シェーグレン症候群（pSS）7 例、関節リウマチ 3 例、皮膚筋炎 1 例であった。自己抗体では抗 SSA 抗体が 51%と最も高率で、抗 U1RNP 抗体が 44%、抗セントロメア抗体 34%に検出された。多変量解析では、PAH リスクの説明変数として抗セントロメア抗体陽性 SSc、MCTD、抗 U1RNP 抗体陽性 SLE、抗セントロメア抗体陰性 SSc、抗 SSA 抗体陽性の SSc、MCTD、SLE 以外のリウマチ性疾患、抗 U1RNP 抗体陰性 SLE の 6 項目が抽出され、これら項目で PAH の 99%を説明可能であった。以上より、PAH リスクの高い SSc、特に抗セントロメア抗体陽性例と MCTD は毎年のスクリーニングを実施すべきであることが確認された。今後、PAH リスクに基づいた効率よい PAH スクリーニングプログラムの作成が望まれる。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は膠原病における難治性病態の一つである。近年、複数の肺血管拡張薬が使用可能になり、運動耐容能や血行動態の改善、生命予後の延長効果が得られている。しかし、膠原病に伴う PAH は特発性 PAH と比べると予後改善効果が限定的なことが報告され、さらなる予後改善のためには早期発見、治療介入の重要性が指摘されている。膠原病患者の多くはすでに医療機関に通院中である利点を生かし、心エコーを用いた積極的な PAH スクリーニングが推奨されている。欧州心臓病学会（ESC）/欧州呼吸器学会（ERS）のガイドラインによると、強皮症（SSc）では自覚症状の有無に関わらず年 1 回の定期的なスクリーニングが推奨されている。また、多施設前向きコホート（DETECT）の結果から、罹病期間 3 年以上かつ DLCO60%未満の SSc を対象とした臨床所見、心電図、肺機能検査、血中 NT-proBNP を組み合わせたスクリーニングアルゴリズムが提唱されている。

わが国では膠原病に伴う PAH の基礎疾患として SSc だけでなく、混合性結合組織病（MCTD）、全身性エリテマトーデス（SLE）の頻度が高いことを以前報告した。また、原発性シェーグレ

ン症候群（pSS）や関節リウマチ（RA）も頻度は少ないながらも PAH を発症する。これら全ての膠原病患者で心エコーや肺機能検査などのスクリーニングを毎年実施することは現実的に困難で、医療経済的にも大きな負担になる。そこで、膠原病患者における PAH リスクを層別化することで、リスクに応じたスクリーニングプログラムの作成が急務である。

膠原病診療では自己抗体の検出が診断、病型分類、予後の予測に有用である。これまで PAH との関連が報告されている自己抗体として抗セントロメア抗体、抗 U1RNP 抗体、抗 Th/To 抗体、抗 U3RNP 抗体が知られている。そこで、診断や自己抗体など一般診療で簡単に入手できる情報を用いて PAH リスク評価ができれば、効率よいスクリーニングプログラムの作成に寄与するはずである。我々の施設では、これまで長年に渡って膠原病を含めたりウマチ性疾患が疑われる症例の詳細な自己抗体解析を行ってきた。本年度は、そのデータベースを用いて PAH リスクの層別化を試みた。

B. 研究方法

1. 対象

1996 年から 2008 年に慶應義塾大学リウマチ内科研究室にリウマチ性疾患が疑われて自己抗

体検査の依頼のあった 11,987 血清の当該患者のうち、(1)観察期間が 3 年以上、(2)臨床診断を含めた詳細な臨床情報が入手可能、(3)特発性/遺伝性 PAH の除外、の 3 項目を全て満たした 6,162 例を対象とした。

2. 臨床情報

全例で診療録をもとに最終的な臨床診断、レイノー現象と PAH の有無を履歴的に調べた。臨床診断の分類/診断基準への合致率は RA で 96%、SLE で 99%、SSc で 90%、PM/DM で 85%、MCTD で 100%、pSS で 76%であった。2012 年 12 月の時点の臨床情報を収集した。

PAH は、(1)右心カテーテル検査で安静時平均肺動脈圧 25mmHg 以上かつ肺動脈楔入圧 15mmHg 以下、(2)努力肺活量 70%以上、(3)換気血流シンチグラムで区域に一致した欠損像がない、の 3 項目を全て満たした例とした。

3. 自己抗体検査

全例で RNA 免疫沈降法、間接蛍光抗体法、二重免疫拡散法を行い、特異自己抗体を同定した。自己抗体として U1RNP、Sm、SSA、SSB、U3RNP、Th/To、SRP、アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS)、高分子量スミア、リボソーム、セントロメア、トポイソメラーゼ I/Scl-70 を記録した。

4. 統計学的解析

各臨床所見の有無で 2 群にわけ、PAH の頻度をカイ二乗検定で比較した。さらに、単変量解析で統計学的に有意差のあった項目を組み合わせた多重ロジスティック回帰分析を行い、PAH リスクを説明する独立因子を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みで、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た。

C. 研究結果

対象とした 6,162 例の基礎疾患として RA の 1,974 例が最も多く、次いで pSS (841 例)、SLE (785 例)、SSc (440 例) の順であった。リウマチ性疾患疑い例を対象としているため、最終診断がベーチェット病 (142 例)、自己免疫性肝炎/原発性胆汁性肝硬変 (110 例)、炎症性腸疾患 (36 例)、臓器特異的自己免疫疾患 (71 例)、リウマチ性多発筋痛症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎などの膠原病以外の各種リウマチ性疾患 (274 例) も含まれていた。また、間質性肺疾患、レイノー現象、抗核抗体陽性のみで、最終観察時点で診断を確定できない例もそれぞれ 107 例、177 例、332 例含まれていた。全例における平均観察期間は 7.6 年 (標準偏差 5.6 年) であった。

6,162 例中 71 例 (1.2%) が経過中に PAH と診断された。基礎疾患は SSc が 27 例、MCTD が 17 例、SLE が 16 例、pSS が 7 例、RA が 3 例、DM が 1 例であった。各疾患別の PAH 発症率では、MCTD が 9.0%で最も高く、次いで SSc が 6.1%、SLE が 2.0%であった。PAH 71 例における自己抗体の頻度を調べると、抗 SSA 抗体が 51%と最も高率で、抗 U1RNP 抗体が 44%、抗 セントロメア抗体 34%であった。単変量解析で PAH と関連する臨床所見を調べると、女性 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 8.0)、レイノー現象 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 10.5)、MCTD ($P < 0.0001$ 、オッズ比 10.8)、SSc ($P < 0.0001$ 、オッズ比 8.4)、SLE ($P = 0.01$ 、オッズ比 2.0)、抗セントロメア抗体 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 10.7)、抗 U1RNP 抗体 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 6.6)、抗 Sm 抗体 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 5.2)、抗 SSA 抗体 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 4.5)、抗 SSB 抗体 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 4.8)、抗 Th/To 抗体 ($P = 0.005$ 、オッズ比 4.9) が抽出された。一方、RA は PAH と負の相関を示した ($P < 0.0001$ 、オッズ比 0.09)。

単変量解析で得られた臨床所見を説明変数として PAH リスクを説明する独立因子を多重ロジスティック回帰分析により検索した。MCTD と抗 U1RNP 抗体、抗 SSA 抗体と抗 SSB 抗体などお互いに関連する臨床所見を含むことから、臨床診断と自己抗体を組み合わせることで診療に活用しやすい独立因子の組み合わせを検討した。その結果、PAH リスクの説明変数として抗セントロメア抗体陽性 SSc (オッズ比 578)、MCTD (オッズ比 397)、抗 U1RNP 抗体陽性 SLE (オッズ比 150)、抗セントロメア抗体陰性 SSc (オッズ比 103)、抗 SSA 抗体陽性の SSc、MCTD、SLE 以外のリウマチ性疾患 (オッズ比 56)、抗 U1RNP 抗体陰性 SLE (オッズ比 42) の 6 項目が抽出された。これら 6 項目で PAH を発症した 71 例のうち 70 例の説明が可能であった。

今回の検討では、PAH を発症した例は膠原病の確定診断例に限られたので、RA、pSS、SLE、SSc、PM/DM、MCTD、オーバーラップ症候群 4,678 例に限定した解析も行った。その結果は全例を対象とした解析と同じで、抗セントロメア抗体陽性 SSc (オッズ比 379)、MCTD (オッズ比 261)、抗 U1RNP 抗体陽性 SLE (オッズ比 98)、抗セントロメア抗体陰性 SSc (オッズ比 67)、抗 SSA 抗体陽性の SSc、MCTD、SLE 以外 (オッズ比 42)、抗 U1RNP 抗体陰性 SLE (オッズ比 28) の 6 項目で PAH リスクの説明が可能であった。