

- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) 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.
- 79) 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.
- 80) 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.
- 81) 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泡出血の臨床的検討. 第36回日本気管支内視鏡学会学術集会 2013. 6. 20-21 大宮.
- 82) 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.
- 83) 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.
- 84) 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.
- 85) 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.
- 86) 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.
- 87) 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.

88) 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.

89) 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.

90) 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.

91) 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.

92) 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.

93) 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

94) 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.

95) 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.

96) Matsubara H. Innovative approaches : balloon pulmonary angioplasty. 6th Annual Central European PH Meeting, Wien, Austria.

97) 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

98) 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

99) 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塞栓性肺塞栓症 (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

100) 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)

101) 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)

102) 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)

103) 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)

104) 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)

105) 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: トロンピ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)

106) 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)

107) 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)

108) 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)

109) 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)

110) 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)

111) 桑名正隆: 膠原病におけるPH診療の現状と問題点. 第1回日本肺高血圧学会学術集会(東京). 2013. 10.

112) 桑名正隆: 膠原病性肺高血圧症治療の実践. 第1回日本肺高血圧学会学術集会(東京). 2013. 10.

113) Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Satoh T, Takeuchi T, Kuwana M: Baseline characteristics that predict a short-term response to immunosuppressive treatment in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. The 77th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology (San Diego). 2013. 10.

114) Kuwana M, Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Masui K: Utility of autoantibody testing for predicting risk of pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis in routine autoantibody laboratory. The 77th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology (San Diego). 2013. 10.

115) 川井田 みほ, 宮原 瑤子, 小柳 喬幸, 山岸 敬幸, 坂元 亨宇, 山田 健人. 心筋症とともに副腎病変を伴ったTimothy症候群の剖検症例(会議録/症例報告). 日本病理学会誌 102 巻 1号 p. 452 (2013. 04)

116) 山岸 敬幸. 先天性心疾患を理解するための心臓発生学(会議録). 日本周産期・新生児医学会雑誌 49 巻 2号 p. 556 (2013. 06)

117) 宮田 功一, 福島 直哉, 玉目 琢也, 田口 暢彦, 込山 修, 石原 淳, 山岸 敬幸, 原 光彦, 大塚 正弘, 三浦 大. 川崎病の層別化による免疫グロブリン・プレドニゾロン併用療法の有効性と安全性に関する研究(Post RAISE)第1報(会議録). 日本小児循環器学会雑誌 29 巻 Suppl. p. 167 (2013. 06)

118) 安原 潤, 荒木 耕生, 石崎 怜奈, 富田 健太朗, 小柳 喬幸, 柴田 映道, 河野 一樹, 前田 潤, 福島 裕之, 山岸 敬幸, 高橋 孝雄. 運動時の失神を初発症状とした肺高血圧症(PH)の2例(会議録/症例報告) 日本小児科学会雑誌 117 巻 7号 p. 1151 (2013. 07)

119) 石崎 怜奈, 仲澤 麻紀, 荒木 耕生, 小柳 喬幸, 柴田 映道, 土橋 隆俊, 前田 潤, 福島 裕之, 山岸 敬幸. Noonan症候群の遺伝子型と心臓表現型の検討(会議録). 日本小児循環器学会雑誌 29 巻 Suppl. p. 169 (2013. 06)

120) 前田 潤, 奥田 茂男, 荒木 耕生, 安原 潤, 石崎 怜奈, 小柳 喬幸, 柴田 映道, 福島 裕之, 山岸 敬幸. 無症状のファロー四徴症術後遠隔期肺動脈弁閉鎖不全の経過(会議録). 日本小児循環器学会雑誌 29 巻 Suppl. p. 207 (2013. 06)

121) 柴田 映道, 荒木 耕生, 安原 潤, 石崎 怜奈, 小柳 喬幸, 土橋 隆俊, 前田 潤, 福島 裕之, 山岸 敬幸. 先天性二尖大動脈弁50症例における大動脈拡張の検討(会議録). 日本小児循環器学会雑誌 29 巻 Suppl. p. 220 (2013. 06)

122) 安原 潤, 荒木 耕生, 石崎 怜奈, 小柳 喬幸, 柴田 映道, 前田 潤, 福島 裕之, 山岸 敬幸. PAVSD、MAPCAに合併した肺高血圧症に対する肺血管拡張薬の有用性(会議録). 日本小児循環器学会雑誌 29 巻 Suppl. p. 250 (2013. 06)

123) 泉田 直己(東京都医師会), 小川 俊一, 浅井 利夫, 赤木 美智男, 住友 直方, 土井 庄三郎, 山岸 敬幸, 渡辺 象. 東京都医師会都立学校心臓検診判定委員会2012版マニュアル作成小委員会. 都立学校心臓検診での検診システム(会議録). 日本小児循環器学会雑誌 29 巻 Suppl. p. 295 (2013. 06)

124) 土橋 隆俊, 石崎 怜奈, 柴田 映道, 内田 敬子, 山岸 敬幸. Tbx1発現低下マウスを用いた総動脈幹症の形態形成機構の解明(会議録). 日本小児循環器学会雑誌 29 巻 Suppl. p. 341 (2013. 06)

## G. 知的財産権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

## Ⅱ. 平成24年度分担研究報告

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  
—患者への疾患啓蒙活動の研究—

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  
研究分担者：国枝 武義 化学療法研究所附属病院 循環器内科 教授  
研究協力者：村上 紀子 NPO法人PAHの会代表

### 研究要旨

肺動脈性肺高血圧および慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症、全国で数千人の患者数しか報告されていない希少疾患である。一方で治療法は高度に専門化しており先進医療機関においては良好な予後を確認している一方、非専門医のもとでは十分な治療がなされているとは言い難い。そこで患者会を通して標準的な治療法や肺高血圧症専門外来の情報を提供することで、難病治療専門施設に患者を集約化することを目的として活動を行った。

#### A. 研究目的

これまで散発的に開催されてきた肺高血圧の患者会を、関東地方においては慶應義塾大学病院において積極的に行い、専門医もそこに必ず参加するようにすることで患者の疾患に対する理解の向上を図ることを目的とする。

#### B. 研究方法

慶應義塾大学病院において平成23年4月1日から平成25年3月末までの期間に総計12回の患者会を実施した（一部例を巻末の参考資料に示す）。いずれの患者会においても1名以上の専門医が参加することとし、また平成24年10月7日に行った大規模な患者会では、研究協力者である村上紀子氏（NPO法人PAHの会代表）と協力して全国の患者および専門医が集う会の開催を行った。

#### C. 研究結果

平成24年10月7日に施行した全国大会においては肺高血圧症患者97名・患者家族55名・その他の一般参加者41名が集い、また専門医も11名参加して患者に対して最新の治療およびケアに関する講演を行った。内容は下記の通り先進治療から在宅ケアの実際まで幅広いものであり、すべての参加患者から5段階評価で4以上（数字が大きいほうが評価が高い）と高い評価を得ることができた。

〈講演内容（敬称略：所属は開催当時）〉

国枝武義（国際医療福祉大学教授「肺高血圧症に関する基礎知識」、安藤太三（藤田保健衛生大学心臓血管外科教授）「CTEPHの外科治療」、伊達洋至（京都大学医学部呼吸器外科教授）「肺移植」、桑名正隆（慶應義塾大学医学部リウマチ内科准教授）「膠原病と肺移植」、大倉美紀（慶應義塾大学医療連携室）/水口よう子（川越医師会訪問看護ステーション）「肺高血圧症に関わる保険制度・在宅医療の話」、佐藤徹（杏林大学医学部第二内科教授）「進

歩した肺高血圧症治療にどのように向き合うか?」、川上崇史（慶應義塾大学医学部循環器内科）「CTEPHのバルーン治療」、田村雄一（慶應義塾大学医学部循環器内科）「IPAH最新の治療法とケア」、中山智孝（東邦大学医学部小児科）/福島裕之（慶應義塾大学医学部小児科）「小児の肺高血圧症」、福島裕之（慶應義塾大学医学部小児科）「PHの最新の研究成果」、大郷剛（国立循環器病研究センター心臓血管内科肺循環科）「アイゼンメンジャー症候群」、波多野将（東京大学医学部循環器内科）「承認が期待される治療薬イマチニブ」

#### D. 考察

今回の試みから、いずれの患者会においても患者を中心とした参加者からは高い満足度を得ることができた。また希少疾患であるがゆえに、患者からみたときに疾患の情報は乏しく、インターネットの情報は古いものもある一方でどの情報が新しい知見なのかすら患者側からみるとわかりにくいという問題も明らかとなった。これらの点から、日本全国で専門医と一体化した患者会を開催し続けることは意義深いということが結論付けられた。

#### E. 結論

患者が最新の知識を得、専門医のもとで最新の治療を受けるためには、患者会を中心として講演会やインターネットなどの複数の媒体と通じて、最新の情報を患者に提供できるように手配していく必要がある。

#### F. 研究発表

1) Kohsaka S, Nagai T, Yaegashi M, Fukuda K. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2012;42(4):433-4.

2) Yamada Y, Okuda S, Kataoka M, Tanimoto A,

Tamura Y, Abe T, Okamura T, Fukuda K, Satoh T, Kuribayashi S. Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy. *Circ J.* 2012;76(7):1737-43.

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。

参考資料：肺高血圧症患者会活動記録 1

開催日時	平成24年 5 月 26 日
開催場所	慶應義塾大学病院新棟 11F 中会議室
主催者	NPO 法人 PAH の会
開催責任者	村上紀子 (NPO 法人 PAH の会代表・研究協力者)
参加研究者	田村雄一 (代表研究者)・佐藤徹 (研究分担者)
その他参加医療スタッフ	福島裕之 (慶應義塾大学病院小児科医師)
参加人数	肺高血圧症患者 (23) 名・患者家族 (17) 名

開催概要 (講演の内容や患者交流会の内容など)  
 交流会・勉強会テーマ「佐藤先生と学ぼう！肺高血圧症ガイドブック」  
 講師；佐藤徹先生 (杏林大学病院循環器内科教授)  
 参加医師：福島裕之先生 (福島裕之 (慶應義塾大学病院小児科医師))  
 今回のテーマは、昨年 11 月に当会より発行した肺高血圧症ガイドブック (日本語版) の中の、特に肺高血圧症治療薬に関して、佐藤先生より出席者に対して、分かりやすく解説して頂いた。また後半は、参加者の質問に対して、大変丁寧でかつ分かりやすく回答して頂いた。尚プログラム終了後も佐藤先生と福島先生お2人で、患者の個人的相談にも対応して頂いた。参加者は患者同士交流を深めることができた。  
 (良かった点) 今回の参加者は酸素吸入者の数が多かったが、事前にテイジン在宅医療 (株) より酸素を多めに提供頂き、会場前に準備しておいたために、各自自由に酸素交換ができたので、酸素の残量を気にすることなく当会に参加できたこと。

会場の様子



佐藤先生と参加者たち



参考資料：肺高血圧症患者会活動記録2

開催日時	平成24年 10 月 7 日
開催場所	慶應義塾大学病院新棟11F会議室（3会場）
主催者	NPO 法人 PAH の会 後援：厚生労働省研究班 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
開催責任者	村上紀子(NPO 法人 PAH の会代表・研究協力者)
参加研究者	田村雄一(代表研究者)・佐藤徹(研究分担者)
その他参加医療スタッフ	福島裕之(慶應義塾大学病院小児科医師)他 11 名
参加人数	肺高血圧症患者(97)名・患者家族(55)名 その他(41)名
開催概要	第6回全国PH大会 テーマ 全国の専門医と患者が一堂に集まり、肺高血圧症の全てを学ぶための大会 講師&演題：国枝武義先生（国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授「肺高血圧症に関する基礎知識」、安藤太三先生（藤田保健衛生大学心臓血管外科教授）「CTEPHの外科治療」、伊達洋至先生（京都大学医学部呼吸器外科教授）「肺移植」、桑名正隆先生（慶應義塾大学医学部リウマチ内科准教授）「膠原病と肺移植」、大倉美紀先生（慶應義塾大学医療連携室）水口よう子先生（川越医師会訪問看護ステーション）「肺高血圧症に関わる保険制度・在宅医療の話」、佐藤徹先生（杏林大学医学部第二内科教授）「進歩した肺高血圧症治療にどのように向き合うか?」、川上崇史先生（慶應義塾大学医学部循環器内科）「CTEPHのバルーン治療」、田村雄一先生（慶應義塾大学医学部循環器内科）「IPAH 最新の治療法とケア」中山智孝先生（東邦大学医学部小児科）福島裕之先生（慶應義塾大学医学部小児科）「小児の肺高血圧症」、福島裕之先生（慶應義塾大学医学部小児科）「PHの最新の研究成果」、大郷剛先生（国立循環器病研究センター心臓血管内科肺循環科）「アイゼンメンジャー症候群」、波多野将先生（東京大学医学部循環器内科）「承認が期待される治療薬イマチニブ」 参加者は大勢の専門医の講演を聞き、自らの闘病に希望を感じることができた。

専門医から最新の医療を学ぶ



お世話になった医師を囲んで





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  
—膠原病性肺動脈性高血圧に関する研究—

研究分担者： 佐藤 徹 杏林大学病院循環器内科 教授

研究要旨

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の中で頻度の多い膠原病 (CTD-PH) に伴うものと特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) とを比較すると、CTD-PHはより高齢で女性が多く、血行動態はより軽かったが予後は同様であり、CTD-PHは全身の治療も同時に必要と考えられた。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の中で膠原病 (CTD-PH) に伴うものは特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) に次いで多いがその特徴に関する詳細な報告は少ない。本報告ではIPAHと比較してその特徴を検討した。

Pulmonary Arterial Hypertension. Circ J 2012; 76: 1245- 1252

2) 佐藤徹: 呼吸器疾患・肺高血圧と心不全 (右心不全). Medical Practice 29-2, 279-290, 2012.

B. 研究方法

慶應大学病院、杏林大学病院の循環器内科を1999年4月から2012年8月の間に受診してカテーテル検査を含む精査および経過観察がなされたCTD-PH65例、IPAH89例。

3) 佐藤徹: 肺高血圧症の最新の薬物療法. Heart Vie 別冊 16-3, 87-91, 2012.

(倫理面への配慮)

データ解析にあたっては、氏名を匿名化して施行した。

4) 佐藤徹: ESC/ERS 肺高血圧症ガイドラインの解説. 医学のあゆみ 240-1, 5-12, 2012.

5) 佐藤徹: 肺高血圧症の新しい展開「序文」. 呼吸と循環 60-1, 9, 2012.

C. 研究結果

年齢はCTD-PH/IPAH =  $52 \pm 20$  歳/ $35 \pm 23$  歳、男女比は3:62/22:67、平均肺動脈圧は $44 \pm 14/60 \pm 18$  mmHg、肺血管抵抗は $13 \pm 8$  WU/ $19 \pm 11$  WU、エポプロステノール使用比率は42%/71%といずれも2群間で有意差を認めた。BUPは $297 \pm 426$  pg  $\mu$ g<sup>-1</sup>/ $335 \pm 89$  pg  $\mu$ g<sup>-1</sup>、5年生存率80%/71%と2群間に有意差を認めなかった。

6) 佐藤徹, 柳澤亮爾, 片岡雅晴: PDE 5 阻害剤の長期効果に関する報告. 呼吸と循環 60-1, 11-17, 2012.

7) 佐藤徹: イマチニブー肺動脈性肺高血圧症治療薬. 分子呼吸器病 16-1, 109-110, 2012.

D. 考察

膠原病性肺高血圧症では特発性肺動脈性肺高血圧症に比して有意に、より高齢で女性が多く、血行動態はより軽くエポプロステノール導入者も少なかったが、右心不全の血清マーカーに違いがなく予後も同様であった。

8) 佐藤徹: 肺高血圧症の最新の薬物療法. 東灘連 6400, 2-7, 2012.

9) 佐藤徹: 右心不全の診断. 呼吸器 2012, 126-128, 2012.

E. 結論

膠原病性肺高血圧症は特発性肺動脈性肺高血圧症とは臨床像が異なっており、予後改善のためには肺高血圧症のみならず全身の総合的治療が必要と考えられた。

10) 佐藤徹: 肺高血圧症の治療薬 3) ET-1 受容体拮抗薬, 呼吸器内科, 21 (2), 169-172, 2012.

11) 佐藤徹: 肺高血圧症の薬物治療の進歩, 呼吸と循環, 60-8, 849-854, 2012.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yanagisawa R, Kataoka M, Taguchi N, Kawakami T, Tamura Y, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Impact of First-Line Sildenafil Monotreatment for

12) 佐藤徹: 高齢者の末梢血管疾患の病態、臨床的特徴と診断・治療上の注意, Circulation, 2-10, 96-100, 2012.

- 13) 佐藤徹：特発性肺動脈性肺高血圧に対する治療：新しい薬剤の登場，Pharma Medica, 30-11, 19-22, 2012.
- 14) 佐藤徹：肺動脈性肺高血圧症. THE LUNG19-4. 28 -34, 2011.
- 15) Masaharu Kataoka, Ryoji Yanagisawa, Keiichi Fukuda, Hideaki Yoshino, Toru Satoh : Sorafenib Is Effective in the Treatment of Pulmonary Veno-Occlusive Disease, Cardiology, 123, 172-174, 2012.
- 16) T. Nagatomo, T. Saraya, Y. Masuda, K. Yokyama, S. Hiraoka, M. Nakamura, A. Nakajima, S. Takata, T. Yokoyama, H. Ishii, T. Inami, T. Satoh, H. Kubota, H. Takizawa, H. Goto: Two cases of bilateral bronchial artery varices: One with and one without bilateral coronary-to-pulmonary artery fistulas. Review and characterization of the clinical features of bronchial artery varices reported in Japan, Clinical Radiology, 67, 1212-1217, 2012.
- 17) T. Satoh, Y. Okada, Y. Hara, F. Sakamaki, S. Kyotani, T. Tomita, N. Nagaya, N. Nakanishi: Time-Course of Ventilation, Arterial and Pulmonary CO<sub>2</sub> Tension During CO<sub>2</sub> Increase in Humans, Arterial Chemoreception, 63-70, 2012.
- 18) 佐藤徹：診察法南江堂（身体所見のとり方）. 肺高血圧症診療マニュアル. 伊藤浩, 松原広己編. 東京. 南江堂, 100-101. 2012.
- 19) 佐藤徹：肺高血圧症：, 肺高血圧症治療ガイドライン, 診療ガイドライン UP-TO-DATE, 278-284, 2012.
- 20) 佐藤徹：血圧異常③ 肺高血圧, これで決まり！循環器治療薬 ベストチョイス, 106-114, 2012.

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。

## 2. 学会発表

佐藤徹 第13回肺高血圧症治療研究会：肺高血圧症の診察所見— 特にS3, S4について 2012年6月2日

## G. 知的財産権の出願・登録状況

## 患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例登録研究の開発と予後調査

### —肺動脈性肺高血圧症合併妊娠の経過に関する研究—

研究分担者：中西 宣文 国立循環器病研究センター研究症肺高血圧先端医療学研究部長  
協力者：大郷 剛 国立循環器病センター心臓血管内科部門-肺循環科 医 長  
協力者：桂木 信司 国立循環器病研究センター 周産期科 医 長

#### 研究要旨

本院に於ける肺高血圧症 (PH) 合併妊娠例の治療経過を診療録から後方視的に調査を行った。PH 合併妊娠は 42 例存在し、これを肺動脈平均圧 $>40\text{mmHg}$ 、または心エコーで推定した肺動脈収縮期圧 $>50\text{mmHg}$  の例を高度 PH、これ以外を軽度 PH とした。高度 PH 28 例は存在し、内 14 例が病態確定後に妊娠の継続を希望した。重症 PH 例中 3 例が特発性肺動脈性肺高血圧症で、1 例が妊娠中に血行動態が破綻し死亡したが、他に死亡例は存在しなかった。死亡例は現在の肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬が応用可能となる以前の症例であった。重症 PH 例では軽度 PH 例に比し早期出産で (31.5 週 vs 35.4 週)、有意に低体重児であった。近年 PH 合併妊娠の死亡例は存在しなかったが、重症 PH 例では有意に早期帝王切開が必要で、出生児は低体重であり胎児の危険性はなお高いと言えた。

#### A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) は原因不明の高度肺高血圧症を主徴とする疾患であり、PAH はさらに特発性 PAH、遺伝性 PAH、結合組織病-PAH、門脈肺高血圧症、先天性心疾患-PAH などの亜型に分類されている。PAH として典型的な病像を示す疾患としては特発性 PAH を挙げる事が可能で、本症は原因と思われる基礎疾患を持たず、妊娠可能年齢の女性に好発し、発症頻度は 100 万人に数人と稀な疾患で、治療介入を行わなかった場合、診断からの平均生存期間が 2.8 年と非常に予後不良であることを特徴としている。また Eisenmenger 症候群を代表とする先天性心疾患-PAH に関しても、その多くは若年女性であることを特徴とし、特発性 PAH に準じ予後は不良な疾患である。従って肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH)、特に PAH 患者に対する現在の治療ガイドラインでは、妊娠は通常は禁忌となっている。しかしながら特発性/先天性心疾患 PAH 例では、妊娠出産を契機に発症または重篤化して初めて診断される場合も多く、妊娠・出産は若年女性の潜在性/顕在性 PH 症患者にとっては極めて重大な臨床上的の問題である。旧来 PAH は治療法が皆無とされていたが、1999 年以降に次々と治療薬が開発され、現時点では作用機序の異なる 3 種類の治療薬が存在し、これらの単剤または組み合わせ治療により本症の生命予後は改善してきた。しかし PAH 特異的治療が、特発性/先天性心疾患 PAH 例の妊娠・出産にどのような影響を及ぼしているかはまったく知られていない。本研究では、本院心臓血管内科部門-肺循環科と周産

期科に合同チームにより、当院で経験した特発性/先天性心疾患 PAH 例を含み、広く PH 合併妊娠例を後方視的に調査し、PH 合併妊娠の現状を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究方法

1982 年から 2007 年までに国立循環器病研究センター周産期科に入院した PH 合併妊娠、連続 42 例 (特発性 PAH: 7 例、先天性心疾患合併 PH: 31 例、結合組織病-PAH: 2 例、他: 2 例) を対象とし、診療録より後方視的に肺血行動態重症度と出産の有無、その結果を検討した。PH の初期診断と重症度評価は当院心臓血管内科で担当した。対象が妊婦であることから全例の右心カテーテル検査は困難であり、未施行例では心エコー法で推定した肺循環諸量を採用した。対象を軽度 PH (心エコーで収縮期肺動脈圧が  $30\sim 50\text{mmHg}$ 、右心カテーテルで肺動脈平均圧が  $25\sim 40\text{mmHg}$ ) と重症 PH (心エコーで収縮期肺動脈圧が  $50\text{mmHg}$  以上、右心カテーテルで肺動脈平均圧が  $40\text{mmHg}$  以上) の 2 群に分けて、妊娠・出産の経過について検討した。

#### (倫理面への配慮)

今回用いた原資は本院心臓血管内科部門-肺循環科と周産期科にて加療を行った患者の後ろ向き調査で、治療介入試験ではない。結果には患者個人を同定することが可能な個人情報はいっさい含まれていない。

#### C. 研究結果

○ 軽度 PH は 14 例 (特発性 PAH: 2 例、先天性

心疾患 PH: 10 例、結合組織病 PAH: 2 例)、平均年齢 29.5 歳、重症 PH は 28 例 (特発性 PAH: 5 例、先天性心疾患 PH: 21 例、結合組織病 PAH: 2 例)、平均年齢 30.1 歳であった。先天性心疾患 PH: 21 例中、Eisenmenger 症候群例が 14 例であった。

○42 例中 14 例が妊娠 14 週以前に妊娠中絶を選択し、残る 28 例 (軽症 PH: 10 例、重症 PH: 14 例) が妊娠継続を希望した。妊娠継続を希望した重症 PH の疾患内訳は特発性 PAH: 3 例、先天性 PAH: 10 例 (内 Eisenmenger 症候群: 4 例)、他が 1 例であった。

○妊娠継続した重症 PH 例では、NYHA クラスが I 度低下した例が 9 例、II 度低下した例が 3 例あり 2 例は不変であった。

○妊娠経過に伴い重症 PH 例では平均肺動脈圧が  $53.5 \pm 12.3$  mmHg から  $72.8 \pm 13.3$  mmHg へ増加したが、軽症 PH 例では肺動脈圧は増加傾向にあったが有意な差とはならなかった。

○重症 PH 例では 14 例中 12 例、軽症 PH 例では 10 例中 4 例が帝王切開による出産となった。

○重症 PH 例では軽症 PH 例に比し早期出産で (31.5 週 vs 35.4 週) で、有意に低体重児であった。

○特発性 PAH 3 例の経過では、それぞれ 32 週、28 週、32 週で PH のためと思われる自覚症状、身体所見の悪化により帝王切開となった。第一例目は 1985 年の例であったが病態が悪化した際の挿管時に心停止が生じ死亡された。残りの 2 例は帝王切開により出産が可能であったが epoprostenol 治療が行われた。また 1 例の胎児死亡例があった。

肺高血圧症血圧合併妊娠は、従来と同様にリスクが高く、胎児の危険も高いと言えた。

#### D. 考察

一般に PH 患者では妊娠は禁忌と見なされている。今回我々の検討では重症 PAH (心エコーで収縮期肺動脈圧が 50mmHg 以上、右心カテで肺動脈平均圧が 40mmHg 以上) で妊娠継続した 14 例中特発性 PAH の 1 例が血圧低下等の血行動態の破綻から死亡した。本例は現在の特異的 PAH 治療薬が開発される以前の 1985 年の例であった。他の特に重篤化が懸念される特発性 PAH 例では各々 28 週と 32 週の帝王切開であったが epoprostenol を併用することにより救命が可能であった。また他の重症 PAH 合併妊娠例でも母体の死亡例は見られなかった。特異的 PAH 治療薬の開発により、PH 合併妊娠の成功率は向上した可能性があると考えられた。

PAH 合併妊娠例の本院での死亡率改善の理由は、他には新生児管理技術の向上により、より早期出産の低体重児の延命が可能となった点が挙げられ

る。重症 PH 妊婦の帝王切開は平均  $31.4 \pm 2.8$  週で行われ、軽症 PH の帝王切開  $36.4 \pm 4$  週に比して有意に短い。しかしながら母体の危険性軽減は、新生児がより未熟児で出生することを意味することに注目すべきである。

#### E. 結論

PH 合併妊娠は、現在の特異的 PAH 治療薬の発展と未熟児管理法の発達により以前よりは危険性が減じた可能性がある。しかし今回の検討は単一施設・少数例の検討であり、また本院は周産期科と肺高血圧症治療に精通した心臓血管内科の協力体制が整えられていることも成績向上に寄与していると思われる。今後 PH 合併妊娠の実態を把握するためには、より広範囲な症例登録とその結果解析が必要である。また PH 合併妊娠は母体の危険性ととも胎児への種々の悪影響の存在が考えられ、現時点でも容易にこれを是認することは困難と考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 大郷剛 中西宣文 循環器疾患にたいする薬物療法の基本 肺高血圧症 medicina 2012 49 54-57

2) 大郷剛 中西宣文: 肺高血圧症、ガイドライン外来診療 2012、泉 孝英、(編)、日経メディカル開発、東京、pp. 398-401、2012

3) 中西宣文: 肺高血圧症の自然歴と治療介入後の予後、肺高血圧症臨床マニュアル、伊藤浩・松原広巳、(編)、南江堂、東京、pp. 21-26、2012

4) 中西宣文: 肺高血圧症の分類 (ダナポイントの肺高血圧症臨床分類)、肺高血圧症臨床マニュアル、伊藤浩・松原広巳、(編)、南江堂、東京、pp. 2-5、2012

5) 中西宣文: 原発性肺高血圧症、今日の治療指針、山口徹・北原光夫、福井次矢 (編)、医学書院、東京、pp. 297-298、2012

6) 中西宣文 肺高血圧症の過去・現在・未来 呼吸器内科 2012 21 101-107

7) 中西宣文 結合組織病に合併する肺高血圧症臨床リウマチ 2012 24 106-112

8) 岩上直嗣 高木弥栄美 出町順 大郷剛 宮地克維 中西宣文 急性肺血管反応性試験陽性の強

皮症合併肺高血圧症においてボセンタンが肺高血圧症とレイノー現象の改善に有効であった 1 例  
Modern Physician 2012 32 2-4

9) 高木弥栄美 中西宣文:多剤併用療法の新展開、炎症と免疫、2012 20 36-40

10) 中西宣文 サルコイドーシスに合併する肺高血圧症の病態と治療 日サ会誌 2012-32-39

11) 中西宣文 肺高血圧症の新しい分類・疫学と治療 Pharma Medica 2012 30 9-12

12) Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, et al  
Maternal Outcome in Pregnancy Complicated With Pulmonary Arterial Hypertension. Circ J. 2012 76 2249

13) Niwa K, Akagi T, Hata Y, et al. Guideline for Indication and Management of Pregnancy and Delivery in Women With heavy Disease (JCS2010) Circulation Journal 2012 76 240-260

## 2. 学会発表

- 1) 第 109 回 日本内科学会講演会 (京都)  
4 月 13 日 教育講演  
肺高血圧症 最新の分類と治療の進歩 / 演者 中西宣文
- 2) 第 52 回 日本呼吸器病学会学術講演会 (神戸)  
4 月 22 日 特別講演  
肺血管・肺循環疾患の多様性と現在の主要課題 / 演者 中西宣文

## 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

—慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症に関する研究—

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) 千葉県における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)の予後調査

PAH および CTEPH は、難病の治療給付対象疾患となっているが、その予後は不明である。今回我々は、千葉県症例の予後を明らかにすることを試みた。2006年から2011年の5年間に新規登録されたPAH106例、CTEPH69例について、個人調査票ならびに千葉県の協力により、転帰を調査した。結果、PAHのサブグループ分類では、特発性または遺伝性PAHが64.0%と多く、先天性シャント性心疾患に伴うPAHが20.9%、膠原病に伴うPAHが7.0%、門脈圧亢進症に伴うPAHが7.0%であった。PAHの背景因子は全国症例とほぼ同様で、5年生存率は89.0%であった。一方、CTEPHは全国例に比して、下大静脈フィルターの使用頻度が高かったが、5年生存率87%（手術例90.9%、内科治療例85.2%）であった。結果、千葉県症例の予後が良好であることが判明した。

2) エンドセリン受容体拮抗薬(ERAs)およびフォスフォジエステラーゼ5阻害薬(PDE5-I)承認後の、日本におけるPAH患者の生命予後の検討

ERAおよびPDE-5I承認のPAHにおける予後改善効果を調査するため、1983年から2012年に診断した自験PAH103例をレトロスペクティブに解析、1983~2004年または2005~2012年に診断された2群、およびERAsおよび/またはPDE-5Iを使用した群と未使用群の2群を比較した。結果、近年の症例の生存率は高い傾向にあった(5年生存率: 70.1% vs. 44.8) ( $p < 0.05$ )。また、ERAsおよび/またはPDE-5Iを使用した群は、未使用群に比し生存率に改善が見られ(5年66.7% vs. 39.0%,  $p < 0.05$ )、予後改善効果が明らかとなった。

### 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の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。しかし年度毎の登録のため、その予後については不明であった。今回、両疾患において転帰についても調査をおこない解析をした。

2) PAHの治療においては、経口薬であるエンドセリン受容体拮抗薬(endothelin receptor antagonists: ERAs)やフォスフォジエステラーゼ5阻害薬(phosphodiesterase type 5 inhibitor: PDE5-I)の使用が一般的となった。そこで、同薬剤が日本人PAH患者の中長期生命予後改善に寄与したかについて明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

1) 千葉県において2006年から2011年の5年間に登録された臨床調査個人票PAH106例、CTEPH69例を解析の対象として疫学調査を行った。昨年度に施行した全国例との比較、また、今回、千葉県健康福祉課の協力のもと、死亡届け、最終調査票記入機関に対するアンケートに基づき予後につ

いても調査した。

2) 1983年から2012年までにRHCで確定診断した自験PAH103例をレトロスペクティブに解析した。1983~2004年または2005~2012年に診断された2群を比較した。さらにERAsおよび/またはPDE5-Iを使用した群と未使用群の2群を比較した。

### (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)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。

### C. 研究結果

1) 千葉県PAHの年齢は $52.4 \pm 19.2$ 歳であり、男女比は1:1.59と女性優位の発症を示した。mPAP  $51.1 \pm 17.5$  mmHg、心拍出量  $4.21 \pm 1.72$  L/min/m<sup>2</sup>、肺血管抵抗  $807 \pm 627$  dyn sec/cm<sup>5</sup>であった。PAHのサブグループ分類では、特発性

(IPAH)または遺伝性 PAH (HPAH) が 64.0%と多く、先天性シャント性心疾患に伴う PAH が 20.9%、膠原病に伴う PAH が 7.0%、門脈圧亢進症に伴う PAH が 7.0%であった。PAH の背景因子は全国症例とほぼ同様であった。予後は、5 年生存率は 89.0%であった。最終更新時のデータ解析では予後不良因子としては、高齢、NYHA III~IV 度、心胸郭比拡大、BNP 高値などであった。

千葉県 CTEPH の年齢は 62 ± 14 歳、男女比は 1 : 2.45 と女性に多く、mPAP 42 ± 10mmHg で、肺血栓内摘除術例が 11 例 (15.8%) に施行され、全国例とのその頻度に差を認めなかった。一方、下大静脈フィルター挿入が 42.0%と全国例の 26.9%に比して有意に多かった。60%の症例で、肺血管拡張薬が使用されており、シルデナフィルの使用頻度が 33.3%と多かった。また、術前後、内科治療の経年変化で、WHO クラスの改善がみられた。予後は、5 年生存率 87% (手術例 90.9%、内科治療例 85.2%) と良好で、2009 年以後の登録例に死亡例はみられなかった。

2) ベースラインにおける肺血管抵抗に差は認められたが、近年の症例の生存率は高い傾向にあった (5 年生存率: 70.1% vs. 44.8%) (p<0.05)。また、ERAs および/または PDE5 阻害薬を使用した群もまた、未使用群に比し生存率に改善が見られた (5 年または 8 年生存率: 77.8%, 66.7% vs. 39.0%, 37.0%) (p<0.05)。特に特発性または遺伝性の IPAH ではその傾向が顕著であった。

#### D. 考察

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

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

唆された。

#### E. 結論

1) 臨床調査個人票による千葉県 PAH および CTEPH の予後調査を行い、2 疾患の予後が改善していることが明らかとなった。今後、他府県の協力を得て、同様の検討を行い、わが国の症例の予後を明らかにする必要がある。

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

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 141(4): 929-934.

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

3) Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K. Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med* 2012; 51:2721-2726.

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

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

6) Yamanaka M, Tada Y, Kawamura K, Li Q,

- Okamoto S, Chai K, Yokoi S, Liang M, Fukamachi T, Kobayashi H, Yamaguchi N, Kitamura A, Shimada H, Hiroshima K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tagawa M. E1B-55 Kda-Defective Adenoviruses Activate p53 in Mesothelioma and Enhance Cytotoxicity of Anticancer Agents. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(12):1850-1857.
- 7) Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K. Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2012; 159: 119-127.
- 8) Kitazono-Saitoh M, Takiguchi Y, Kitazono S, Ashinuma H, Kitamura A, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Tagawa M, Tatsumi K. Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell lines. *Oncol Rep* 2012; 28:33-40.
- 9) Okamoto S, Kawamura K, Li Q, Yamanaka M, Yang S, Fukamachi T, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kobayashi H, Tagawa M. Zoledronic acid produces antitumor effects on mesothelioma through apoptosis and S-Phase arrest in p53-independent and ras prenylation-independent manners. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(5):873-882.
- 10) Ishizaki S, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K. Role of CD69 in acute lung injury. *Life Sci* 2012; 90:657-665.
- 11) Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, Tatsumi K. Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. *Int J Oncol* 2012; 41:701-711.
- 12) Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, Uchiyama H, Kono M, Takeuchi M, Sugiyama Y, Azuma A, Kudob S, Sakurai T, Tatsumi K. Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases.* 2012; 29: 16-25.
- 13) Shigeta A, Tada Y, Wang JY, Ishizaki S, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Kasahara Y, Iesato K, Tanabe N, Takiguchi Y, Sakamoto A, Tokuhisa T, Shibuya K, Hiroshima K, West J, Tatsumi K. CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303(2):L141-151.
- 14) Igari H, Watanabe A, Segawa S, Suzuki A, Watanabe M, Sakurai T, Watanabe M, Tatsumi K, Nakayama M, Suzuki K, Sato T. Immunogenicity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; Epub Aug 1.
- 15) Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice computerized tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2012; Epub Oct 22.
- 16) Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, Hemnes AR, West JD. Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. *Pulmonary Circulation* 2012; 2(2):201-213
- 17) Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(2):321-326
- 18) Sakairi Y, Saegusa F, Yoshida S, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I. Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Respir Invest* 2012; 50(2):46-53
- 19) Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Sugita Y, Ogura T, Nagai S, Sakai F, Kanauchi T, Colby TV, Desquamative Interstitial Pneumonia Study Group (Tatsumi K, et al). Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology* 2012; 17: 1214-1221
- 20) Sakao S, Tatsumi K. Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett* 2012; 4(5):



865-867.

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし。

2. 実用新案登録  
該当なし。

3. その他  
該当なし。

患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例登録研究の開発と予後調査

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

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

1. 対象

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

2. 方法

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

表 1. 対象

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

1. 疾患毎の  $\Delta$ TRPG

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

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

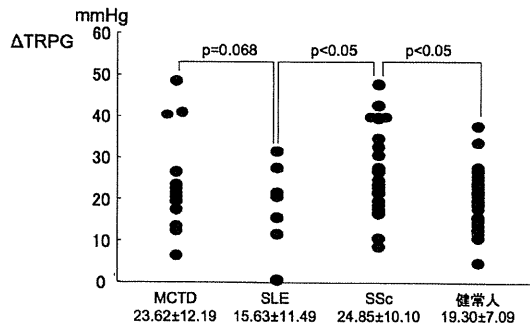


図1. 疾患毎の $\Delta$ TRPG

## 2. 右心カテーテル検査

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

表2. 右心カテーテル検査結果

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

## D. 考察

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

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

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

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

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

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

## E. 結論

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

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

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

## 文献)

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

究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究 平成19年度 総括・分担研究報告書、2008

6) 田中住明. 膠原病に伴う肺高血圧症の診断と治療 膠原病性肺高血圧症の診断について. Therapeutic Research 28巻10号、2018-2020、2007.

7) Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G., Humbert M., Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. Chest 130, 182-189, 2006.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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

### 2. 学会発表

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