

6) 三浦恵二, アウン桂子, 吉田俊治, 黒澤 良和、
第35回日本分子生物学会年会、2012年12月 11-14
日、「自己免疫疾患患者における細胞表面タンパ
ク不安定なエピトープに対する自己抗体：抗血
管内皮細胞抗体検出のための新たなELISAの提案」

3. その他、専門医、一般等医療従事者への情報提
供

1) 吉田俊治：特別講演「膠原病性肺高血圧症の診
断と治療 2012」アドシルカ発売3周年記念講演会
(石川) 2012/4/12

2) 吉田俊治：特別講演「膠原病の最新の診断と治
療」第8回南勢メディカルカンファレンス(三重)
2012/7/27

3) 吉田俊治：特別講演「内科から見た膠原病診療
の最新の状況」社会保険診療報酬支払い基金愛知
支部審査委員会(愛知) 2012/8/27

4) 吉田俊治：特別講演「感染症を含めたりウマチ
性疾患の合併症について」第4回宮城リウマチセ
ミナー(宮城) 2012/9/29

5) 吉田俊治：特別講演「膠原病性肺高血圧症の診
断と治療」岐阜地区リウマチ教育研修会(岐阜)
2012/10/21

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

—肺高血圧症症例の臨床研究—

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

我が国における特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症患者の生命予後と、それを左右する因子について、3施設共同研究を行った。平均生存率は5年約90%、10年約70%と、諸外国の報告を大きく上回った。フォローアップカテーテル検査を受けた症例に限定して、予後に影響を与える因子に関して検討を行ったところ、診断確定時のパラメータは、いずれもイベントと無関係であった。follow-up時のパラメータの中では、平均肺動脈圧とBNPが予後予測因子として有意であった。

A. 研究目的

肺高血圧症治療は、近年、使用可能な治療薬の種類が豊富となり、格段の進歩をとげた。しかしながら、現代における日本人肺高血圧症症例の予後は明らかになっていない。そこで、多施設共同研究によりこれを明らかにすることを目的として本研究を行った。

B. 研究方法

岡山医療センター、杏林大学病院、慶應義塾大学病棟の3施設で治療を受けた特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例120名を対象として、生命予後とそれを左右する因子についてレトロスペクティブに検討を行い、生命予後を検討した。また、フォローアップカテーテル検査を受けた症例に限定して、診断確定時と最善の血行動態を呈した時点での臨床症状、血行動態、治療内容について解析を行い、予後に影響を与える因子に関してCOX回帰分析を行った。

C. 研究結果

治療により平均肺動脈圧は38.7%低下、肺血管抵抗は63.3%低下という顕著な血行動態の改善が得られていた。平均生存率は5年約90%、10年約70%と、諸外国の報告を大きく上回った。約7割の症例でPGI2持続静注療法が行われていた。経口治療薬の中ではエンドセリン拮抗薬のみが生命予後を改善し、抗凝固薬の使用は予後を改善しなかった。診断確定時のパラメータは、いずれもイベントと無関係であった。フォローアップ時のパラメータの中では、平均肺動脈圧とBNPが予後予測因子として有意であった。

D. 考察

本研究結果からは、特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症の予後は、海外の報告に比較して良好であった。治療開始前の状態に関わらず、平均肺動脈圧

の低下が予後の改善と関連していることが示された。最も強力であるPGI2持続静注療法使用例が多いことが背景として考えられる。さらに、使用可能な多種類の薬剤の併用療法を行う場合の、薬剤選択やタイミングなどについても今後解明していく必要がある。

E. 結論

日本における特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例の予後は、海外の報告に比較して良好であった。血行動態の改善が予後の改善と関連していることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I, Shinno Y, Miura A, Kusano KF, Ito H, Date H, Matsubara H. Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Circ J*. 2012;76:1729-36.
- 2) Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M; Mikouchi H, Ito H; Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:748-55.
- 3) 小川 愛子, 松原 広己最近の肺高血圧治療法, 検査と技術, 第40巻11号1306-1308, 2012.

2. 学会発表

- 1) Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, Matsubara H. Prognostic Factor for Survival in Japanese Patients with Idiopathic/Heritable

*Pulmonary Arterial Hypertension. 5th
World Symposium on Pulmonary
Hypertension.*

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
—肺高血圧症症例の臨床研究—

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

すでに 40 万人以上の成人先天性心疾患患者 (ACHD) が本邦に存在し、移行期医療の流れから、ようやく日本でも小児科から循環器内科への ACHD 患者の引継ぎがされようとしている。そこで、東京大学医学部附属病院循環器内科において開設した成人先天性心疾患外来に 2008 年 4 月から 2012 年 12 月にかけて紹介された ACHD 患者に占める PAH 患者数とその臨床像に関する調査を行った。総紹介数 139 名中 11 名 (7.9%) と高率に肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を合併し、内 4 名 (2.9%) が Eisenmenger 症候群に至っていた。PAH 治療薬を投与されていた症例はなく、ACHD-PAH 患者数の把握と本疾患群の治療指針の確立が急務と考えられた。

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。しかしながら、現在成人先天性心疾患(ACHD)患者数の正確な数字は不明である。2007年時点での推察された情報によれば、当時ACHD患者約40万人とされ、毎年9000人のCHD患者が出生している¹。近年の診断並びに手術技術の進歩から小児期早期に適切な治療を受ける率は上昇していると考えられるならば、過去に見過ごされるもしくは適切な時期に適切な手術施行がなされず成人化したCHD患者における肺動脈性肺高血圧症(PAH)の罹患率は今現在が最も高いのかもしれない。したがって、ACHD患者における現在のPAH罹患患者数を調査し、出来るだけ早期に適切な治療を施すことは急務と考えられる。現在、ACHD患者を循環器内科医師主導の管理体制を構築する試みが本邦でも開始されているが、同時にACHDレジストリーの計画も進みつつある²。この状況下で、いち早くACHD専門外来を開いた当院循環器内科においてACHD患者におけるPAH罹患率に関する予備調査を行うこととした。

B. 研究方法

2008年4月から2012年12月の期間に当院ACHD外来に新規に紹介されたACHD患者139名におけるPAHの罹患患者数を調査した。

C. 研究結果

新規に紹介されたACHD139名中、PAH患者は11名(7.9%)で原疾患としては、VSD3名、TGA3名、ASD2名、PA-VSD/TOF-PA2名、ccTGA1名であり、内4名(2.9%)がEisenmenger症候群であり、4名中1名が判断ミスによる不適切な姑息術後でありそれ以外は未治療例の非拘束性(non-restrictive)の大きなシャント口の例であった。PAH合併患者11名のうち、PDE-V阻害薬や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。ASDを合併した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³が、当院の2例に関してもERAを用いて治療を開始し、1例はすでにAmplatzerカテーテルによる閉鎖に至り良好なPAHのコントロール状況にある。現在のACHD患者数は40万人を悠に超えていることが予想され、本予備調査にPAH/Eisenmenger罹患率7.9%/2.9%は非常に高いものである。確かに比較的問題となる症例が当院に紹介されたという可能性は十分考えられ、症例選択のバイアスは否めない。ACHD患者のレジストリーを行い正確な数字の把握が必要である。

D. 考察

2008年4月から2012年12月の57か月間に新規に紹介されたACHD患者139名に占めるPAH患者は、11名(7.9%)と非常に高率であった。11名中そして、全症例がPAH治療薬非投与であったことは、ACHD由来のPAHが進行が緩やかであるため診断が十分されていなかったことが考えられるが、4名がEisenmenger症候群ですらPAH治療薬の投与がされていないことを考慮すると、ACHD由来のPAHの治療指針自体がしっかりと把握されていないものとも考えられる。PAHは、そのサブグループごとに治療指針が少しずつ異なるが、基本的な投薬方針は特発性PAHに準じる。ACHD-PAHに対してもしっかりとした降圧基準を設けて望む必要がある。

E. 結論

ACHD-PAH患者の治療方針の確立は急務であるが、そのためには本邦のACHD患者の患者数の把握が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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. 学会発表

八尾厚史 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会パネルディスカッション 成人先天性心疾患の診体制とその方向、国立京都国際会議場、2012年7月7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

- ①九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—
—②医療従事者に対する地域密着型の肺高血圧症教育活動に関する調査研究—

研究分担者：阿部 弘太郎 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 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、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よび医療従事者に対する希少疾患である肺高血圧症の啓蒙活動について検討した。

1) 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 24 年度、当科外来へ定期通院している患者の肺高血圧症の Dana point 分類にもとづいて統計をとった。定期受診患者は 51 名で、肺動脈性肺高血圧症 (Group1) 31 名、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症 (Group3) 3 名、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 (Group4) 16 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。

2) 難治性疾患である肺高血圧症は、早期診断には心エコーが有用である。希少疾患であるため医療従事者の認知は未だ低く、心エコーによる評価も十分とはいえない。そこで、我々は九州地区の心エコー技師と医師を対象に、肺高血圧症の認知を高める目的で年 4 回 Dana point にもとづく疾患分類別に勉強会を開催し、心エコー技師による肺高血圧症評価にどのような効果をもたらしたか調査した。アンケート調査の結果、希少疾患である肺高血圧症の教育活動により、心エコー技師に肺高血圧症評価の必要性を認識させたことが明らかになった。

A. 研究目的

1) 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 1 年間にお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。

2) 肺高血圧症は希少疾患であるため、九州地方においては医療従事者の認知は未だ低く、心エコーによる評価も十分とはいえない。そこで、我々は九州地区の心エコー技師と医師を対象に、肺高血圧症の認知を高める目的で勉強会を企画し、心エコー技師による肺高血圧症評価に改善効果があったか調査することを目的とする。

B. 研究方法

1) 九州大学循環器内科専門外来へ平成 23 年 4 月 1 日から平成 24 年 3 月末以前より通院中の 51 名の患者について集計した。

2) 勉強会は、平成 24 年 3 月から 12 月の間、肺高血圧症の原因別に 4 回開催され (2 年間で計 8 回の予定)、各専門医による講義と心エコー技師による症例発表で構成される。第 3 回後、2 回以上参加した心エコー技師 43 名を対象にアンケート調査を行った。

C. 研究結果

1) 定期受診患者は 51 名で、肺動脈性肺高血圧症 (Group1) 31 名、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症 (Group3) 3 名、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 (Group4) 16 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 19 名と一番多く、次いで慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 16 名が多かった。

2) これまで肺高血圧疑いとレポートに記載してきた 27 名 (53%) に加え、7 名 (17%) が新たに記載するようになったと回答した。肺高血圧の評価項目として、16 名 (34%) は三尖弁逆流圧較差と下大静脈径のみであったが、本研究会参加後 28 名 (60%) が肺血管抵抗や右流出路波形などの詳細な評価を追記するようになったと回答した。右心機能評価に関しても、以前から評価していた 12 名 (30%) に加え、12 名 (30%) が新たに評価するようになったと回答した。

D. 考察

1) 今回の検討で、Group1 と Group4 を中心に診療していることが明らかになった。Group2 の左心不全に伴う肺高血圧症は 0 名であった。理由としては、当科の心不全専門外来でフォローされている

からであった。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、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。

2) アンケート調査の結果、希少疾患である肺高血圧症の教育活動により、心エコー技師に肺高血圧症評価の必要性を認識させたことが明らかになった。

E. 結論

1) 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、Group1 と Group4 を中心であることが明らかになった。今後は、循環器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。

2) 肺高血圧症の認知が未だ低い地域において、心エコー技師の役割は重要と考えられる。今後は、医師会などさまざまな媒体と通じて、医療従事者全体に希少疾患である肺高血圧症が認知されるような教育活動を続けていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) **Abe K.** Do electrocardiography scores predict the presence of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension? *Intern Med.* 2012;51(17):2261-2. 2012.

2) **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.* 2013 In press.

2. 学会発表

1) 2012 American Thoracic Society International Conference (May 18-23, 2012, San Francisco, USA)
Abe K., Nagao M, Hirooka Y, Kishi T., Yonezawa M, Higo T, Ide T, and Sunagawa K. Cardiac Sympathetic Activity evaluated by ¹²³I-MIBG Myocardial Scintigraphy in Patients with Right Ventricular Dysfunction Associated with Pulmonary Arterial Hypertension
2) 9th Scientific Symposium (July 7-8, 2012, Tokyo, Japan)
Abe K. Treatment with Bosentan Improved

Pulmonary Hypertension in a Patient with Idiopathic Interstitial Pneumonia

3) 第 33 回日本循環制御医学会総会 (栃木、2012 年 7 月 2 日)

阿部 弘太郎、廣岡 良隆、岸 拓弥、砂川 賢二 : Iodine-123-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィを用いた肺動脈性肺高血圧症患者の右室の交感神経活動の評価

4) 第 60 回日本心臓病学会総会 (金沢、2012 年 9 月 15 日)

阿部 弘太郎、廣岡 良隆、米澤 政人、長尾 充展、岸 拓弥、砂川 賢二
心臓 MRI による三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE) は肺高血圧症患者の右心機能評価に有用である

5) 第 77 回日本循環器学会総会 (横浜、2013 年 3 月 15-17 日)

Abe K, Hirooka Y, Oka M, McMurtry IF, Sunagawa K. Vasoconstriction is an important therapeutic target in severe pulmonary arterial hypertension.

6) **Kunita M, Abe K, Hirooka Y, Hirano K, Sunagawa K.** A new endothelin receptor antagonist macitenta is a potent vasodilator in intrapulmonary arteries in rats with severe pulmonary hypertension.

7) **Kuwabara Y, Abe K, Hirano M, Hirooka Y, Hirano K, Sunagawa K.** chronic administration of proteinase-activated receptor 1 (PAR-1) antagonist attenuated monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats.

8) **Nagao M, Yonezawa M, Abe K, Sakamoto Sunagawa K, Matsuo Y, Kamitani T, Jinnouchi M, Yamasaki Y, Higuchi K, Yamamura K, Yoshiura T, Honda H.** Interventricular dyssynchrony using Cine-tagging MRI predicts right ventricular dysfunction in patients with adult congenital heart disease.

9) **河原 吾郎、阿部 弘太郎、坂本 一郎、松浦 陽子、岸 拓弥、廣岡 良隆、砂川 賢二** : 希少疾患である肺高血圧症の教育活動により心エコー技師への肺高血圧症に対する評価意識が高まる

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
—日本人膠原病関連肺動脈性肺高血圧症患者の臨床特徴と予後に関する研究—

研究分担者：桑名 正隆 慶應義塾大学医学部内科 准教授
協力者：白井 悠一郎 慶應義塾大学医学部内科 特任助教

研究要旨

日本人の膠原病関連肺動脈性肺高血圧症 (PAH-CTD) 患者の臨床特徴、予後、予後予測因子を明確にすることを目的とした。1970 年から 1990 年および 2000 年から 2009 年に慶應義塾大学病院を受診した膠原病患者で、右心カテーテル検査にて PAH を確定診断された 70 例を対象とした。患者背景、血行動態、治療、転帰を歴史的に調査し、予後予測因子および累積生存率の解析を行った。全例女性で、臨床診断は混合性結合組織病 (MCTD)、全身性エリテマトーデス (SLE) が 43%、29%と多かったが、一方で強皮症 (SSc) は 19%と頻度は高くなく、残り 10%は原発性シェーグレン症候群 (SS) であった。自己抗体では抗 U1RNP 抗体が 61%と最も多かった。4 疾患で臨床特徴を比較したところ、PAH 発症年齢は MCTD と SLE が 30 代であり、SSc と原発性 SS は 50 代であった。自己抗体は MCTD と SLE では抗 U1RNP 抗体が多く、SSc では抗セントロメア抗体が多かった。PAH 診断時の血行動態は 4 群で差は見られなかった。累積生存率を 1990 年以前の 30 例と 2000 年以降の 40 例と比較したところ、2000 年以降の群の方で有意な改善が見られた。予後予測因子の解析を行ったところ、PAH 診断時の WHO 機能分類 III 度/IV 度が予後不良因子であり、PAH 治療薬の使用が予後良好の因子として抽出された。SSc が 70%以上を占め、抗セントロメア抗体が多いという欧米の報告と異なり、日本人 PAH-CTD では若年女性、MCTD・SLE、抗 U1RNP 抗体陽性例の頻度が高いという特徴が得られた。PAH 治療薬は生命予後を改善したが、長期の生存率は依然として十分でない。さらなる予後改善のためには、日本人の特徴に合わせたスクリーニングと早期からの PAH 治療薬による介入が重要と考えられた。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は膠原病 (CTD) における極めて予後不良の病態である。欧米のコホート研究によると、基礎疾患の大半は全身性強皮症 (SSc) であり、最も頻度の高い自己抗体は抗セントロメア抗体と報告されている。一方本邦では、1980 年代に厚生省混合性結合組織病研究班による多施設調査研究が行われ、混合性結合組織病 (MCTD) と抗 U1RNP 抗体が最も高頻度であると報告された。しかし、同研究では PAH の診断に右心カテーテル検査を必須とせず、左心疾患や間質性肺疾患 (ILD)、肺血栓塞栓症に伴う肺高血圧症を除外していなかったため、日本人 PAH-CTD 患者の正確な特徴については依然として明らかではない。また、PAH-CTD 患者の予後については、2000 年以前は極めて不良で、SSc に伴う PAH 患者の 1 年生存率は 45%に過ぎなかった。一方、この 10 年でプロスタサイクリン誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬といった PAH 特異的な血管拡張薬 (PAH 治療薬) が臨床現場で使用可能になった。その結果、SSc を主体とする PAH-CTD 患者を対象とした研究では、1 年生存率が 80%以上まで改善したと報告されている。本邦では、1999 年以降に beraprost と eopprostenol が、2005 年以降に bosentan と

sildenafil が使用可能になった。しかし、これらの PAH 治療薬が使用可能になってから、日本人 PAH-CTD 患者の生存率が改善されたというデータはない。

本研究では、日本の肺高血圧症の専門診療施設において、PAH-CTD と確定診断された患者の臨床特徴と生命予後、および予後改善における PAH 治療薬の意義について追究した。

B. 研究方法

1. 対象

慶應義塾大学病院の肺高血圧症専門外来で、1970 年から 1990 年の間に PAH-CTD と診断された 30 例と、2000 年から 2009 年の間に診断された 40 例を対象とした。PAH の診断は、右心カテーテル検査にて安静時平均肺動脈圧 25mmHg 以上かつ肺毛細管楔入圧 15mmHg 以下を満たし、左心疾患、高度の間質性肺疾患 (%努力性肺活量 (%FVC) <70%)、肺血栓塞栓症によるものを除外した。

CTD の診断については、全身性エリテマトーデス (SLE)、SSc は米国リウマチ学会の分類基準、MCTD は粕川らの分類基準、原発性シェーグレン症候群 (SS) は米国と欧州の改訂基準に従った。

2. 臨床情報

全ての患者において、PAH の診断時点で病歴、身体所見、検査所見、右心カテーテル検査所見の診療情報を診療録より収集し、以後の通院中の情報は前向きにデータベースに記録した。解析には年齢、性、膠原病、レイノー症状、ILD、心嚢液貯留、腎障害、WHO 機能分類、血行動態を使用した。ILD は X 線で間質性変化ありかつ%FVC<70%とした。心嚢液貯留は心エコーで生理的な量を超えた状態とした。腎障害はネフローゼまたは腎生検で診断された糸球体腎炎とした。

PAH 治療薬 (beraprost、epoprostenol、bosentan、sildenafil) や免疫抑制療法 (プレドニゾン 0.5mg/kg 以上および azathioprine、cyclophosphamide、mycophenolate mofetil) を含む、PAH に対する全ての治療も記録した。

3. 自己抗体

PAH 診断時、各患者から血清を採取し、-20℃で凍結保存した。自己抗体のプロファイルは間接蛍光抗体法、二重免疫拡散法、放射免疫測定法、RNA 免疫沈降法を用いて検討した。

4. 統計学的解析

連続変数には Mann-Whitney *U* test を、名義変数にはカイ二乗検定を用いて比較した。2×4 分割表では、全体の比較検定で有意 ($P < 0.05$) な変数をペアごとの比較に用いた。生存率の解析には Kaplan-Meier 法を用い、2 群間の比較には Log-rank test を用いた。PAH 診断から、1、3、5 年後の死亡リスクに寄与する危険因子の解析には、Cox 比例ハザードモデルを用いた。単変量解析で抽出された因子は多変量解析に用いた。統計解析には SPSS ver.17.0 のソフトウェアを使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みである。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ている。

C. 研究結果

1. 臨床特徴

臨床診断は MCTD が最多で 43%、次いで SLE 29%、SSc 19%、原発性 SS が 10%であった。自己抗体では抗 U1RNP 抗体が 61%と最多で、次いで抗 SS-A 抗体が 54%であった。一方、抗セントロメア抗体は 16%に過ぎなかった。PAH 診断時、69%が WHO 機能分類 III 度または IV 度であり、中等度以上に血行動態が悪化していた。56%の患者で PAH 治療薬が 1 剤以上投与さ

れ、41%はさらに追加併用されていた。免疫抑制療法は、PAH 診断時点で 37%に行われていた。

全患者を 1990 年以前の群 (historical group) と 2000 年以降の群 (recent group) に分けて、PAH 診断時の臨床特徴を比較したところ、紹介患者の頻度、年齢、ILD の頻度が recent group でより多く、レイノー現象の頻度はより低かった。PAH 診断時の血行動態は、recent group の方が低下していた。そして、PAH 治療薬は 1 例を除いて全ての recent group の患者に投与されていたが、historical group の患者には投与されていなかった。

2. 疾患ごとの臨床特徴の比較

4 疾患で臨床特徴を比較したところ、PAH 発症年齢は MCTD と SLE が 30 代であり、SSc と原発性 SS は 50 代であった。自己抗体については、抗 U1RNP 抗体は MCTD と SLE に多く、抗 SS-A 抗体は SSc を除く 3 疾患に広く見られた。抗セントロメア抗体は SSc で多かった。PAH 診断時の血行動態は 4 群で差は見られなかった。

3. 生存率

累積生存率を 1990 年以前の 30 例と 2000 年以降の 40 例で比較したところ、2000 年以降の群の方が有意に改善していた ($P = 0.003$) (3 年生存率 26%対 76%、 $P < 0.001$)。死因は全て PAH に起因しており、具体的には PAH クリーゼ、右心不全、不整脈による突然死であった。1 年、3 年、5 年生存率は、historical group では 73%、22%、22%であったのに対し、recent group では、87%、76%、53%であった。基礎疾患による生存率に統計学的な有意差は認められなかったが、recent group においては、SSc は SSc 以外よりも生存率が低い傾向にあった ($P = 0.08$)。

4. 予後予測因子の解析

PAH 診断後の 1、3、5 年後の予測因子を抽出するために、まず PAH 診断時の臨床特徴や治療内容から変数を設定し、単変量解析を行った。高齢、WHO 機能分類 III 度/IV 度は 1、3、5 年後の死亡と関連し、PAH 治療薬の使用は生存と正の相関を示した。次いで、心拍出量の低下や肺血管抵抗の上昇は 1 年後の死亡と関連し、ILD の合併は 3 年後の死亡と関連した。基礎疾患や自己抗体は予後予測因子にはならなかった。

単変量解析で統計学的に有意差を認めた因子については多変量解析に用い、死亡に関する独立した因子の抽出を行った。WHO 機能分類 III 度/IV 度は 3 年後、5 年後の死亡の予測因子であった ($P = 0.007, 0.001$)。さらに、PAH 治療薬の使用は、

1、3、5年後の予後良好の因子として抽出された ($P = 0.02, 0.001, <0.001$)。

PAH 診断時の WHO 機能分類の予後に与える影響を調べるため、I 度/II 度と III 度/IV 度の 2 群に分けて生存率を比較したところ、I 度/II 度の群の方が有意に高かった ($P < 0.001$)。次に、それぞれの群ごとに治療法の予後に与える影響を調べた。III 度/IV 度の群において PAH 治療薬の有無で層別化したところ、PAH 治療薬使用群の方が、未使用群より生存率が有意に高かったが ($P < 0.001$)、I 度/II 度の群では層別化しても有意差は得られなかった。一方、免疫抑制療法の有無で層別化したところ、I 度/II 度、III 度/IV 度に関わらず、いずれも有意差は得られなかった。

D. 考察

本研究は、日本人 PAH-CTD 患者に関するこれまでで最大規模の研究である。本研究では、基礎疾患として MCTD・SLE が多く、自己抗体では抗 U1RNP 抗体の頻度が最も高いことが明らかとなった。これは、SSc が 70%以上を占め、抗セントロメア抗体が最も頻度が高いという特徴を持つ欧米のコホートとは明確に異なる。

本研究では、PAH 診断時の平均年齢が 40 歳であり、欧米のコホートの 49-56 歳より若い、この違いは、平均年齢の若い SLE や MCTD が日本人で多いからと考えられる。SSc は日本人では基礎疾患として頻度は低いが、抗セントロメア抗体陽性であり、罹病期間が長い特徴は、欧米と同じである。

早期発見と早期治療介入が予後を改善することはこれまでの PAH に関する報告で明らかにされてきた。これを裏付けるように PAH 診断時の WHO 機能分類 III 度/IV 度が予後が悪いこと示した。機能分類が軽度のうちに早期発見するためには、CTD において PAH の高リスク群に対してスクリーニングを行うことが必要である。SSc においては、限局皮膚硬化型、長期のレイノー現象を伴う場合は生涯 5-10%の PAH のリスクがあることが報告されており、このような患者に年 1 回の心エコーを行うことが推奨される。日本人においては、SSc のみが PAH を発症するのではなく、SLE や MCTD に対してもスクリーニングを行う必要があるが、広範囲の CTD に PAH スクリーニングを行うことはあまり現実的ではない。このような点から、抗 U1RNP 抗体は日本人 CTD において PAH の高リスクの指標となりうる。

生存率に関しては、recent group は PAH 診断時の血行動態が historical group より低下していたにも関わらず、有意に良好であった。PAH 治療薬の使用が予後良好の因子として抽出されており、

PAH 治療薬時代には PAH-CTD の予後は改善したと言える。しかし、長期生存率は依然として不十分である。Recent group でさえ、5 年生存率が 53%である。この理由として、第一に 70%程度はすでに紹介された時点で WHO 機能分類 III 度/IV 度と進行している点が挙げられる。また、2005 年以前は beraprost や epoprostenol しか使用できなかったこともある。さらに、最近の各国のコホートでも、3 年生存率が米国で 64%、フランスで 56%、イギリスで 47%、スウェーデンで 39%と低く、PAH 治療薬時代でも決して長期予後は良好とはいえない。免疫抑制療法については、PAH-CTD の一部の患者で症状や血行動態を改善するのに有効だが、我々のコホートでは長期予後の改善効果は見いだせなかった。今後、PAH 治療薬時代における免疫抑制療法の位置づけを検討する必要がある。

本研究にはいくつか制約がある。当施設は PAH 診療の紹介施設であるため、紹介バイアスが生じうる。半数以上が、スクリーニング未実施で、循環器内科や呼吸器内科から紹介されるため、PAH の症状が重い例が多い。また、欧米に比べて少数例のコホートであるため、選択バイアスがかかりやすく、日本人 PAH-CTD 患者全体の特徴を完全には反映していない可能性もある。

E. 結論

日本人 PAH-CTD では若年女性、MCTD・SLE、抗 U1RNP 抗体陽性例の頻度が高いという、欧米とは異なる特徴が得られた。PAH 治療薬は生命予後を改善したが、長期の生存率は依然として十分でない。さらなる予後改善のためには、日本人の特徴に合わせたスクリーニングと早期からの PAH 治療薬による介入が重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Tamura Y, Ono T, Kuwana M, Inoue K, Takei M, Yamamoto T, Kawakami T, Fujita J, Kataoka M, Kimura K, Sano M, Daida H, Satoh T, and Fukuda K. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2012; 7(9): e45834.

2) Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, and Kuwana M. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-center cohort. *Rheumatology*. 2012;

51(10): 1846-1854.

3)Yasuoka H, and Kuwana M. Combined interstitial lung disease and pulmonary hypertension in systemic sclerosis: pathophysiology and management. *CML-Pulmonary Hypertension*. 2012; 3(4): 105-115.

本リウマチ学会総会 (東京)2012.

4)Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, and Kuwana M. Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center. *Mod. Rheumatol*. In press.

5) 桑名正隆, 肺動脈性肺高血圧症診療の診療の新展開; 膠原病性肺動脈性肺高血圧症診療の新展開～早期介入・免疫抑制療法～, 炎症と免疫, 2012, 20(5), 504-507

6) 桑名正隆, 肺高血圧診療の最前線; 膠原病疾患に伴う肺高血圧: 強皮症に合併する肺高血圧を中心に, *Pharma Medica*, 2012, 30(11), 23-27

2. 学会発表

桑名正隆: 強皮症の病態と新たな治療標的. 第 49 回日本臨床分子医学会学術集会 (京都). 2012. 4. (シンポジウム 1: 炎症の慢性化と臓器線維化)

桑名正隆: 教育研修講演 1; 膠原病に合併する肺高血圧症の診断と治療. 第 56 回日本リウマチ学会総会 (東京). 2012. 4.

桑名正隆: ランチョンセミナー17; 膠原病における諸病態の一つとしての肺高血圧症. 第 56 回日本本リウマチ学会総会 (東京)2012.

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
—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—

研究分担者：山岸 敬幸 慶應義塾大学医学部小児科専任講師

研究要旨

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の初年度として、小児における肺高血圧症の診断、治療の現状について、自験例および文献検索により明らかにし、現在実施されている多施設共同症例登録研究の現況を調査した。小児期発症の特発性肺高血圧は成人に比して早期に進行するが、肺血管拡張薬の早期導入により予後が改善している現状が明らかになった。しかし、治療は施設ごとの判断で行われていることが多く、統一された症例登録研究は行われていない。治療法の標準化のためにも全国的に統一された症例登録研究が必要である。

A. 研究目的

小児における肺高血圧症の治療の現状と症例登録研究の方向性を明らかにする。

B. 研究方法

小児における肺高血圧症の診断、治療の現状について、自験例および文献検索により明らかにする。また、小児の症例登録研究の方向性について、現在実施されている多施設共同研究の現況を調査した上で考察する。

(倫理面への配慮)

本事業の基盤となる症例登録研究に関して、慶應義塾大学医学部の倫理審査委員会に申請し、認可を得ている(承認番号 2010-227)。当該分担研究項目について倫理委員会等の承認が得られた年月日を明記する。

C. 研究結果

自験例の検討および文献検索より、現在、小児期発症の特発性肺動脈性肺高血圧症には、特に成人期発症例との比較において、以下の特徴があることが明らかになった。1) 全発症患者(頻度:約100万人に1人/年)のうち25%が小児期(1歳~15歳)発症と推定される。2) 小児期の平均発症年齢は8歳2ヶ月で12歳台にピークがある。3) 小児期発症例の性差は1.4:1で女兒にやや多いが、成人(1.7~2.0:1)に比較して男女差が明らかでない。4) 運動時失神、学校心臓検診が診断の契機となることが多い。5) 小児期発症例では病状の進行が早い(成人平均生存期間2.8年、3年生存率48%、5年生存率34%に対して、小児平均生存期間は0.8年、3年生存率33%、5年生存率17%)。6) 肺血管拡張薬による治療で予後が改善している(成人3年生存率75%に対して、小児3年生存率84%、5年生存率81%)。

また、現在進行中の小児肺動脈性肺高血圧の多施設共同研究として、以下の調査・事業が実施されている。1) 日本における小児期発症心疾患実態調査(JRPHD)・稀少疾患サーベイランス(日本小児循環器学会):平成17年~23年に、日本国内で毎年17~36例の新規の特発性肺動脈性肺高血圧の症例が報告されている。2) 日本小児循環器学会研究委員会・小児肺循環研究会課題研究事業「小児期特発性肺動脈性肺高血圧症の早期診断における学校心臓検診の役割」:平成23年から学校心臓検診を契機に診断された特発性肺動脈性肺高血圧の症例の登録を開始。3) IPAH, FPAH, HHTの表現型と遺伝子型の検討(日本小児循環器学会・心血管疾患の遺伝子疫学委員会):平成23年から肺動脈性肺高血圧症の遺伝子検査を実施した症例を登録(平成24年度末までに78症例)。4) 先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症例レジストリ研究(東京女子医科大学を中心とした複数施設):平成25年から症例登録を開始する前向き観察研究を準備中。

D. 考察

小児期発症の特発性肺高血圧の進行は成人に比して早い、肺血管拡張薬治療により予後が改善する現状が明らかになった。しかし、肺血管拡張薬導入の時期、および併用療法の適応について、一定の見解はなく、個々の症例に対して主治医が決定しており、治療の標準化が必要であると考えられた。

また、小児の肺高血圧の症例登録研究については、いくつかの調査・事業が同時進行しているが、それぞれ互いにオーバーラップするものの、研究のデザイン、登録項目等がまちまちであり、統一性に欠けている。今後の症例登録研究の方向性として、以下の事項が重要であると考えられた。1) 厚労省研究班、学会主導のデータ集積、2) データ収集法の統一、データフォーマットの統一、3)

Authorship、4) 研究のデザイン、5) データの活用方法 (公開および利用)、6) 適切なりサーチクエスション・登録項目、7) Feasibility (必要かつ十分な登録項目)

E. 結論

小児期発症の特発性肺高血圧の進行は成人に比して早い、肺血管拡張薬の早期導入により予後が改善する。治療法の標準化のためにも症例登録研究が必須である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, Arai S, Ishihara K, Oda M, Makino S, Fukuda K, Takahashi T, Matsuoka R, Nakanishi T, Yamagishi H. Genetic analysis of essential cardiac transcription factors in 256 patients with non-syndromic congenital heart defects. *Circulation Journal* 2012;76(7):1703-1711.

2) Takagaki Y, Yamagishi H, Matsuoka R. Factors Involved in Signal Transduction During Vertebrate Myogenesis. *International Review of Molecular Biology* 2012;296:187-272.

2. 学会発表

1) 小柳喬幸、安原潤、荒木耕生、石崎玲奈、柴田映道、前田潤、福島裕之、山岸敬幸。心房中隔欠損、肺高血圧症を合併した超低出生体重児 2 例。臨床小児肺循環研究会 2012. 6. 22 東京

2) 福島裕之、石崎玲奈、安田幹、小柳喬幸、柴田、古道一樹、河野一樹、前田潤、山岸敬幸。小児および先天性心疾患に伴う肺高血圧症に対するタダラフィルの使用経験。第 48 回日本小児循環器学会 2012. 7. 5-7 京都

3) 安田幹、石崎玲奈、宮原瑤子、小柳喬幸、柴田映道、古道一樹、前田潤、福島裕之、山岸敬幸。肝移植 10 年後に肺動脈性肺高血圧症を発症した先天性胆道閉鎖症例。第 48 回日本小児循環器学会 2012. 7. 5-7 京都

4) 小柳喬幸、柴田映道、瀧山亮平、古道一樹、河野一樹、下島直樹、前田潤、福島裕之、黒田達夫、饗庭了、山岸敬幸。先天性胆道閉鎖・生体肝移植後に TCPS 手術を行った内臓錯位症候群の症例。第 48 回日本小児循環器学会 2012. 7. 5-7 京都

5) 小柳喬幸、荒木耕生、安原潤、石崎玲奈、柴田映道、前田潤、福島裕之、山岸敬幸。Fallot 四徴症の肺高血圧に対する薬物治療の現状。第 14 回東京循環器小児科治療 Agora 2012. 10. 6 東京

6) Yamagishi H. Possible use of pulmonary vasodilators for a variety of congenital heart diseases. The 9th Scientific Symposium 2012. 7. 8 Tokyo

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。

Ⅲ. 平成25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

— 肺高血圧症における心音所見に関する研究 —

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つ症例。

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— 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部 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の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。自験例では従来の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、従来の報告と比較して非常に良好で会ったが、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

— 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 —

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。