

## A. 研究目的

1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) および「慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)」は厚生労働省「特定疾患治療研究対象疾患」に認定され、「臨床調査個人票」により症例登録されている。2009年に改訂された新認定基準に基づく PAH、CTEPH の診療の現況について検討した。

2) ベラプロスト Na は世界初の経口プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) 誘導体制剤である。同薬剤は PAH 患者の運動耐容能や臨床症状を改善するが、効果の持続性が認められないために PAH の治療アルゴリズムにおいて推奨されていない。しかし日本では、その使用利便性や経済的観点から今も多数の症例が同治療薬を使用しており、同治療薬の PAH 患者長期生存率に及ぼす影響について検討した。

3) 肺動脈圧や肺血管抵抗の上昇に伴い肺動脈は拡張し、肺動脈の伸展性 (pulmonary arterial distensibility: PAD) は低下するとされる。PAD は主に MRI や心臓超音波検査で測定されていたが近年、CT による測定も可能となったため、CTEPH 患者において肺動脈主幹部と両側肺動脈主幹部それぞれの PAD を測定し、肺血行動態との相関について検討した。

4) CTEPH の肺高血圧症をきたす機序については器質化血栓による近位部肺動脈の閉塞のみならず、末梢血管のリモデリングが大きく関与すると考えられているが、病理学的所見と血行動態との関連づけは十分には行われていないため、明らかにすることを試みた。

## B. 研究方法

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

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

比較解析も行った。

3) CTEPH 患者 56 例で、320 列 CT を用いて、心電図同期下肺動脈造影 CT を施行した。4D 画像上で肺動脈主幹部、右肺動脈主幹部、左肺動脈主幹部の断面を選択した。それぞれの断面において、一心拍中の断面積 (Cross Sectional Area: CSA) の最大値 (CSA max) と最小値 CSA min) を測定し、次の式から  $PAD = [(CSA_{max} - CSA_{min}) / CSA_{max}] \times 100$  を算出し、肺血行動態との相関について検討した。

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

(倫理面への配慮)

特定疾患研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する取り扱い要綱 (平成 16 年 10 月 29 日付け) を厳守し、匿名化済みの患者情報を使用し、個々の患者は特定されず、プライバシーの保護については十分な配慮をした。また、臨床調査個人票のデータ開示にあたっては、既に臨床調査個人票提出時に各患者毎に文書による同意を得ている。1)、2)、3)、4) それぞれ、千葉大学大学院医学研究院 倫理委員会の承認を得ている。2) に関しては、院内掲示を行い、3)、4) に関しては、文書で患者の同意を得ている。

## C. 研究結果

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

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

2) PAH 患者全体での解析では、ベラプロスト Na 群と従来療法群の生存率に統計学的有意差は認められなかった。しかし、高用量ベラプロスト Na 群 ( $>120 \mu\text{g}$ ) と従来療法群では統計学的有意差があった (5 年、10 年生存率: 64.2%、48.7% vs 37.7%、21.2%、 $p=0.0464$ )。さらに、PAH 患者全体では NIH レジストリー予測生存率より若干良い傾向があった。また、膠原病関連 PAH 患者ではやはりベラプロスト群に生存率改善傾向があった (5 年、10 年生存率: 46.6%、46.6% vs 16.7%、16.7%、 $p=0.0536$ )。

3) 肺動脈主幹部、右肺動脈主幹、左肺動脈主幹部の PAD はそれぞれ  $13.6 \pm 5.1\%$  [SD]、 $12.6 \pm 5.7\%$ 、 $9.5 \pm 4.7\%$  であった。これらは、平均肺動脈圧 ( $r = -0.51$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.42$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.35$ ,  $p < 0.05$ )、および肺血管抵抗 ( $r = -0.51$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.45$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.37$ ,  $p < 0.05$ ) と有意な相関を認め、ことに肺動脈主幹部の PAD と肺血行動態との相関が強かった。

4) 検討を行った 17 例の性別は男性 5 例、女性 12 例であり、平均年齢は  $62.9 \pm 10.5$  歳であった。多くの症例で内膜肥厚像や中膜肥厚像など遠位部肺動脈のリモデリング所見を認めた。一方、叢状病変は認められなかった。更に 17 例中 15 例に肺静脈の硬化性病変を認め、一部では肺静脈閉塞症 (PVOD) に類似した強い肺静脈リモデリング所見が認められた。肺動脈閉塞率は術後平均肺動脈圧 ( $R=0.626$ ,  $p<0.05$ ) および術後肺血管抵抗 ( $R=0.787$ ,  $p<0.001$ ) と強い相関を認めた。

## D. 考察

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

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

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

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

3) CTEPH では血栓による肺動脈の閉塞とともに、血管のリモデリングも生じているとされる。PAD は血管のリモデリングの程度を反映するとされ、通常は最少径の 20% から 25% である。本検討ではそれぞれの肺動脈で PAD が低値であった。さらに PAD は肺動脈主幹部、右肺動脈主幹部、左肺動脈主幹部の順に低くなり、肺血行動態との相関もこの順で不良になった。これは左右の肺動脈では血栓の付着とそれによる閉塞、さらには血流の左右差が生じていることが影響していると考えられる。それゆえ、肺動脈主幹部が PAD の測定部位として適しているといえる。

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

CTEPH における血管リモデリングの病理学的検討は病態の終末期 (剖検) や肺移植が必要な重症例が対象になる傾向が強く、選択バイアスが存在する可能性が指摘されている。今回の検討で叢状病変が認められなかった要因として、これまでの報告と比較し軽症例のみが抽出された可能性が考えられる。肺静脈硬化性変化は CTEPH における肺静脈病変について述べた報告は極めて稀である。Yamaki は肺生検を行った CTEPH 症例 36 例全例で PVOD に類似した肺静脈の硬化性病変が認められたと報告している。肺静脈リモデリングの原因は未だ不明であり、今後更なる検討が必要である。

## E. 結論

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

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

3) CTEPH において肺動脈主幹部の PAD は肺血行動態の指標となる。

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tada Y, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M. A potential therapeutic strategy for malignant mesothelioma with gene medicine. *Biomed Res Int*. 572609, 2013.
2. Sakao S, Tatsumi K. Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective. *Histol Histopathol* 28: 185-93, 2013.
3. Tsushima K, Yokoyama T, Koizumi T, Kubi K, Tatsumi K. The concept study of recombinant human soluble

thrombomodulin in patients with acute respiratory distress syndrome. *Int J Clin Med* 4: 488-495, 2013.

4. Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 165:474-477, 2013.
5. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice computed tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 143(4): 1070-1077, 2013.
6. Kitazono S, Takiguchi Y, Ashinuma H, Saito-Kitazono M, Kitamura A, Chiba T, Sakaida E, Sekine I, Tada Y, Kurosu K, Sakao S, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K. Effect of metformin on residual cells after chemotherapy in a human lung adenocarcinoma cell line. *International Journal of Oncology* 43: 1846-1854, 2013.
7. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 77(8): 2110-2117, 2013.
8. Matsuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sugiura T, Sakurai Y, Sato M, Iesato K, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Suzuki Y, Tatsumi K. Quantitative assessment of cross-sectional area of small pulmonary vessels in patients with COPD using inspiratory and expiratory MDCT. *Eur J Radiol*. E-pub Jun 12, 2013.
9. Ikari J, Inamine A, Yamamoto T, Watanabe-Takano H, Yoshida N, Fujimura L, Taniguchi T, Sakamoto A, Hatano M, Tatsumi K, Tokuhisa T, Arima M. Phf11 promotes class switch recombination to IgE in murine activated B-cells. *Allergy* 2013; DOI: 10.1111/all.12328.
10. Yamada Y, Terada J, Tatsumi K, Kono C, Tanno M, Takemura T, Yamaguchi Y. Respiratory bronchiolitis and lung carcinoma. *Resp Inves* 51: 184-190, 2013.
11. Sekine Y, Fujisawa T, Suzuki K,

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

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

- 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. 慢性肺血栓塞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. 慢性肺血栓塞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. 慢性血栓塞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. 慢性血栓塞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, 榎原博樹, 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ー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

### 一 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 一

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<sup>1)</sup>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

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。

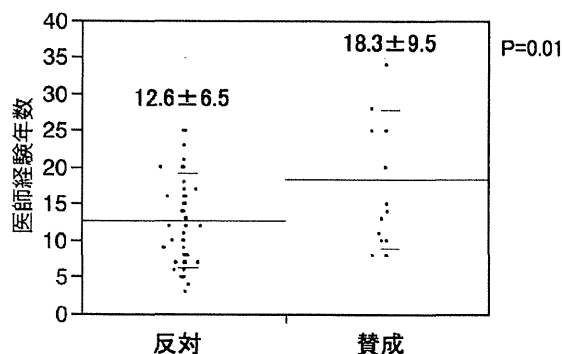


図1. 膠原病の活動性を持たない肺動脈性肺高血圧症への免疫抑制療法の賛否による医師経験年数

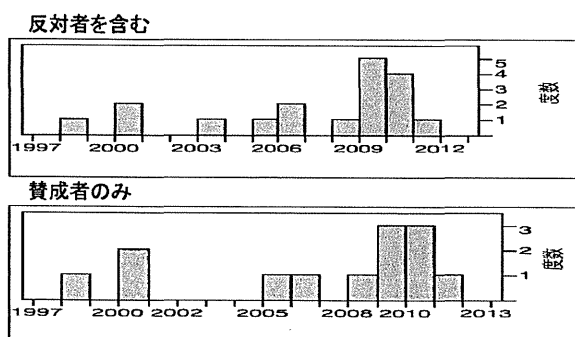
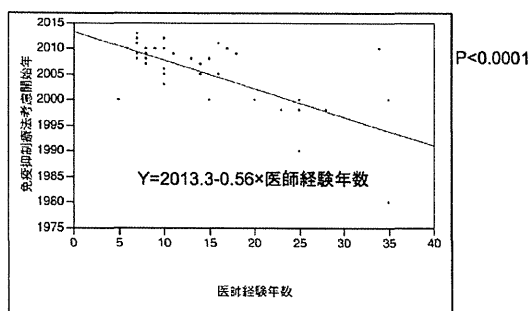


図2. 膠原病の活動性を持たない肺動脈性肺高血圧症に対する免疫抑制療法の実施時期



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<sup>2-4)</sup>。一方、SSc-PAHでのISTの効果は否定的とされている<sup>2), 4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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SpO<sub>2</sub>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/m<sup>2</sup>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、SpO<sub>2</sub>>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/m<sup>2</sup>、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

### — 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 —

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。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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。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

東京大学医学部附属病院循環器内科

##### 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  $40.4 \pm 17.3$  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  $42.2 \pm 4.6$  mmHg、 $475.8 \pm 119.6$  dyne·sec/cm<sup>5</sup>、 $1.9 \pm 0.4$  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) に関する報告はなく、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
<b>Baseline clinical data</b>					
手術時年齢	70	36	40	28	28
性別	F	M	F	F	M
体表面積(m <sup>2</sup> )	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
<b>術前血行動態</b>					
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 <sup>5</sup> )	383	391	678	474	453
<b>ASD 閉鎖手術時</b>					
date (year)	2011	2012	2007	1993	1971
Procedure	Surgical	Percutaneous	Surgical	Surgical	Surgical
周術期投薬	None	Bosentan	Beraprost	None	None
<b>ASD 閉鎖術後血行動態</b>					
術後経過時間	-	-	1 month	13 years	40 years
検査時投薬	-	-	Beraprost	None	Beraprost
<b>最も最近の血行動態</b>					
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	Tadarafil Bosentan	Beraprost Bosentan Riociguat

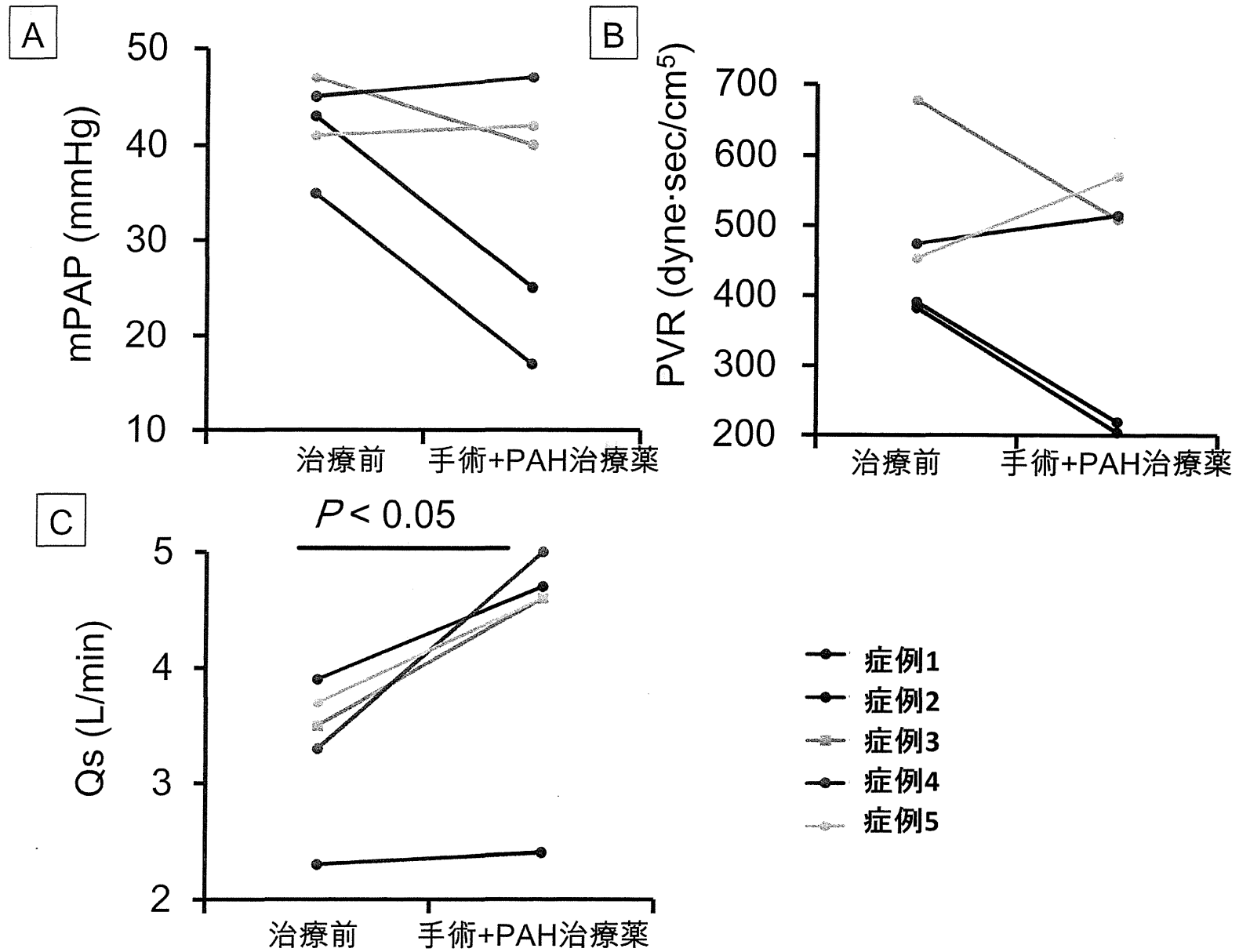


図1. 手術およびPAH治療薬投与後の最終的な血行動態の変化

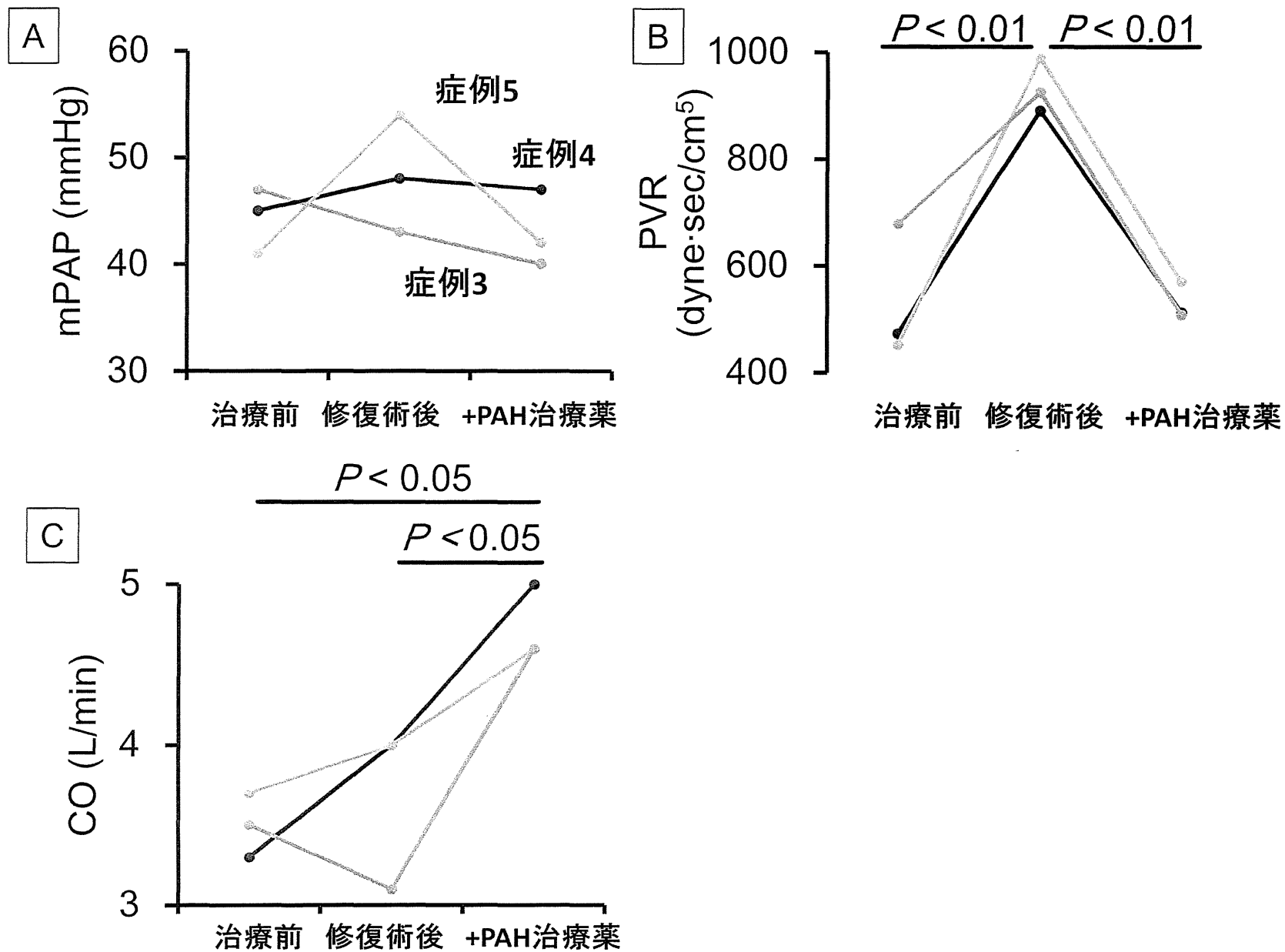


図2. ASD閉鎖手術後およびPAH治療薬追加による血行動態の変化