

## 患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例登録研究の開発と予後調査

—九州大学病院の肺高血圧症専門外来患者の病型調査および予後調査—

研究分担者：阿部 弘太郎 九州大学大学院医学研究院先端循環制御学 助教

### 研究要旨

肺高血圧症は、さまざまな病因・基礎疾患にもとづき発症する極めて予後不良の疾患群である。関東地方、関西地方では、肺高血圧症専門施設や患者会なども充実している。一方で、九州地方は、関東地区と違い、肺高血圧症を専門とする医師や施設が不足している。本研究では、九州大学における肺高血圧症患者の実態調査おについて検討した。平成 23 年度より、われわれ九州大学循環器内科は、肺高血圧症専門外来を開設した。平成 25 年度、当科外来へ通院した患者の肺高血圧症の Nice 分類の左心疾患に伴う肺高血圧症（2 群）を除く肺高血圧症について統計をとった。累積受診患者は 80 名で、肺動脈性肺高血圧症（1 群）55 名、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症（3 群）4 名、慢性肺血栓性肺高血圧症（4 群）23 名、その他（5 群）1 名であった。研究期間 2 年の死亡例は、3 名であった（特発性 2 名、呼吸器疾患関連の肺高血圧症患者 1 名）。

### A. 研究目的

九州地方では、肺高血圧症を専門とする医師や施設が不足している。平成 23 年度より、九州大学循環器内科では、肺高血圧症専門外来を開設した。この 2 年間にける専門外来に通院している患者の疾患別の分類を明らかにすることを目的とする。

### B. 研究方法

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

### C. 研究結果

定期受診患者は 80 名で、肺動脈性肺高血圧症（1 群）55 名、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症（3 群）4 名、慢性肺血栓性肺高血圧症（4 群）23 名、その他（Group5）1 名であった。

この 1 年の死亡例は、呼吸器疾患関連の肺高血圧症患者の 1 名であった。なかでも、Group1 の中でも特発性 30 名と一番多く、次いで慢性肺血栓性肺高血圧症 23 名であった。研究期間 2 年の死亡例は、3 名であった（特発性 2 名、呼吸器疾患関連の肺高血圧症患者 1 名）。

### D. 考察

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

来でフォローされていることから完全に把握できていない。同様に、先天性に関しては成人先天性心疾患専門外来、膠原病に関しては第一内科の循環器。膠原病グループ、呼吸器関連については呼吸器内科、門脈圧亢進症は肝臓外科、と院内でも肺高血圧症患者が分散された状態の診療となっていた。近年、1 群以外の肺高血圧症に対しても肺血管拡張薬の効果が報告されているため、さらなる薬物治療の評価が必要である。

### E. 結論

九州大学循環器内科が開設している肺高血圧症専門外来に通院中の患者は、1 群と 4 群が中心となっている。今後は、病院内部で分散している肺高血圧症の患者、および他科の肺高血圧症患者についての包括的な集計が必要であろう。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Alzoubi A, Toba M, Abe K, O'Neill KD, Rocic P, Fagan KA, McMurtry IF, Oka M. Dehydroepiandrosterone Restores Right Ventricular Structure and Function in Rats with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 15;304(12):H1708-18, 2013.
- 2) Yonezawa M, Nagao M, Abe K, Matsuo Y, Baba S, Kamitani T, Isoda T, Maruoka Y, Jinnouchi M, Yamasaki Y, Abe K, Higo T,

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

- 3) Abe K. Noninvasive and accurate evaluation of cardiac output in patients with pulmonary hypertension. *Circ J.* 23; 77(9): 2251-2, 2013.
- 4) Toba M, Alzoubi A, O'Neill K, Abe K, Urakami T, Komatsu M, Järvinen TAH, Mann D, Ruoslahti E, McMurtry IF, Oka M. A novel strategy to selectively enhance pulmonary drug efficacy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Pathol.* 184(2):369-75, 2014.
- 5) Toba M, Alzoubi A, O'Neill K, Abe K, Gairhe S, Matsumoto Y, Oshima K, Oka M, McMurtry IF. Temporal hemodynamic and histological progress in Sugen5416/hypoxia/normoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 15;306(2):H243-50, 2014.
- 6) Nagao M, Matsuo Y, Kamitani T, Yonezawa M, Yamasaki Y, Kawanami S, Abe K, Mukai Y, Higo T, Yabuuchi H, Takemura A, Yoshiura T, Sunagawa K, Honda H. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac t2\* magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 15;113(6):1024-30, 2014.

## 2. 学会発表

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

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

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

会総会（東京、2014年3月21-23日）

- 11) Nagao M, Yonezawa M, Abe K, Sakamoto I, Sunagawa K, Matsuo Y, Kamitani T, Jinnouchi M, Yamasaki Y, Higuchi K, Yamamura K, Yoshiura T, Honda H. Myocardial Iron Deficiency in Non-ischemic Heart Failure: Quantification by Cardiac T2-star Magnetic Resonance Imaging. 第78回日本循環器学会総会（東京、2014年3月21-23日）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

## 患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例登録研究の開発と予後調査

### — 膠原病患者における肺動脈性肺高血圧症リスク因子に関する研究 —

研究分担者：桑名 正隆 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 准教授

#### 研究要旨

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

#### A. 研究目的

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

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

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

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

#### B. 研究方法

##### 1. 対象

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

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

## 2. 臨床情報

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

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

## 3. 自己抗体検査

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

## 4. 統計学的解析

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

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みで、患者本人に対して研究内容を説明し、文書による同意を取った。

## C. 研究結果

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

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

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

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

## D. 考察

膠原病に伴う PAH のさらなる予後改善にスクリーニングによる早期発見が有用であることは間違いない。しかし、膠原病患者における PAH の併発頻度は決して高くなく、今回の検討でもリウマチ性疾患が疑われた症例のわずか 1.2%、膠原病の確定診断例に限っても 1.5%に過ぎなかった。そのため、PAH スクリーニングを全ての膠原病患者で繰り返し実施することは現実的でなく、費用対効果や患者への侵襲度を考慮すると、その有用性について疑問を持たざるを得ない。欧米では、膠原病に伴う PAH の基礎疾患として 70%以上を占める SSc に限定したスクリーニングを推奨しているのが現状である。

今回の検討でも、日本人における PAH の基礎疾患は既報と同様に SSc、MCTD、SLE の 3 疾患であった。この点は SSc が大半を占める欧米と大きく異なり、日本独自のスクリーニングプログラムの立ち上げが必要で、対象を SSc だけでなく MCTD や SLE にも広げることが求められる。ただし、今回の検討では膠原病以外のリウマチ性疾患や自己免疫疾患、間質性肺疾患、レイノー現象、抗核抗体陽性のみで診断確定に至らない例での PAH 発症はなく、膠原病確定診断例のみをスクリーニング対象とすることが妥当である。

今回、診断と自己抗体を組み合わせることで膠原病の中で PAH リスクの高い 6 つのサブセットを同定することができた。最もリスクが高いサブセットは抗セントロメア抗体陽性 SSc で、次いで MCTD の順であった。SSc の中でも、抗セントロメア抗体の有無で層別化することにより PAH リスクが 5.6 倍異なるサブセットに分類することができた。また、SLE では抗 U1RNP 抗体の有無により PAH リスクが 3.5 倍異なっていた。興味深いことに、SSc、MCTD、SLE 以外で PAH を発症した pSS、RA、DM11 例のうち 10 例で抗 SSA 抗体が検出され、SSc、MCTD、SLE 以外の PAH リスク因子として抽出された。

今回の結果から、PAH リスクに基づいたスクリーニングの優先度が示された。SSc、特に抗セントロメア抗体陽性例と MCTD は PAH リスクが高く、積極的に毎年のスクリーニングを行うべきである。SLE では抗 U1RNP 抗体陽性例は可能な範囲で定期的なスクリーニングの実施が好ましいが、抗 U1RNP 抗体陰性例では診断時、活動性上昇時、息切れを自覚した際のスクリーニングで十分かもしれない。このようリスク

層別化による効率よい PAH スクリーニングプログラムの作成が望まれるが、多施設前向き研究での検証が必要である。

## E. 結論 x

リウマチ性疾患が疑われた症例では、診断と自己抗体を組み合わせることで PAH リスクの層別化が可能であった。PAH リスクの高い抗セントロメア抗体陽性 SSc と MCTD では毎年のスクリーニングを実施すべきだが、それ以外では PAH リスクに基づいたスクリーニングの適応や間隔の調整が可能である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) **Kuwana M**, Watanabe H, Matsuoka N, and Sugiyama N. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open*. 2013; 3: e003113.
- 2) 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*. 2013; 23(6): 1211-1220.
- 3) **桑名正隆**: 多方面からの肺高血圧症へのアプローチ; 膠原病に伴う肺高血圧症. 呼吸と循環 61(12): 1117-1122, 2013.
- 4) Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, Satoh T, and **Kuwana M**. IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on longterm epoprostenol treatment (letter). *Eur. Respir. J*. In press.

### 2. 学会発表

- 1) **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.
- 2) **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.
- 3) 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.

- 4) **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.

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

— 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 准教授

### 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として、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症（CHD-PAH）の新たな症例登録システムを考案した。本研究班で開発された成人版登録システムをもとにして、CHDが関与するPAHの症例を幅広く登録することができ、データ解析の際には適宜条件を設定して症例を選択できるように検討した。我が国におけるCHD-PAHの現状を明らかにし、治療法を標準化するためにも全国的に統一化された症例登録システムが有用である。

#### A. 研究目的

我が国における、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症（CHD-PAH）の生存率・生命予後を明らかにする。

#### B. 研究方法

多施設共同の5年間的前方視的観察研究として、治療内容に介入しない症例登録システムを考案し、すべてのCHD-PAH患者を登録できるように検討した。

（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

対象となるCHD-PAH症例の登録基準を以下のよう設定した。

1. 年齢は問わない。
2. すでにCHD-PAH患者と診断されている症例を初期登録する。
3. 加えて、2006年1月以降の過去のデータも登録する。その際には、2013年1月の時点で死亡している症例も含める。
4. 登録開始後、新たにCHD-PAH患者と診断された症例を追加登録する。
5. PAHの診断は原則として心臓カテーテル検査データによる。ただし、個々の患者の状況により、心臓カテーテル検査を行うことができず、心エコー検査等により、総合的にPAHと診断した症例も登録する。心臓カテーテル検査の実施時期は問わない。心臓

カテーテル検査におけるPAHの定義は以下の通り：平均肺動脈圧が25mmHgを超え、かつ肺毛細血管楔入圧が15mmHg以下。心エコー等におけるPAHの診断の目安は以下の通り：推定右心室（肺動脈）収縮期圧が50mmHgを超えるか、または三尖弁逆流速度が3.4m/secを超え、かつ肺静脈圧を上昇させる左心疾患（中等度異常の僧帽弁閉鎖不全症や肺静脈狭窄など）が否定できる。

6. CHDの種類は問わない。
7. 以下のいずれの病態も対象とする：1) 修復されていない短絡部位を有する症例（短絡部位の大小も問わない）、2) 修復されている短絡部位を有する症例（手術・カテーテル治療後）
8. PAHは3か月間以上持続していることを条件とする（手術後に残存するPAHについても、3か月以上持続している場合は対象とする）。
9. 他の臨床試験（治験）に参加している症例も対象とする。
10. 特別な症例群として、以下の2つを対象に加える。ただし、これらは主要な症例群とは別個に扱い、データ解析も独立して行う：1) 肺動脈閉鎖/肺動脈狭窄に複数の主要体肺側副動脈（MAPCA）を有し、1葉以上を支配する肺動脈の平均圧が25mmHgを超える症例、2) Fontan手術後で、平均肺動脈圧（中心静脈圧）18mmHgかつ肺高血圧症治療薬が用いられた症例

以下の除外基準を設定した。

1. PAHの改善に寄与する手術あるいはカテーテル治療を近い将来に計画している症例。
2. 手術あるいはカテーテル治療後、3か月以内



の症例。

3. 肺高血圧の状態が不安定で、診断が確定できない症例。

同意の取得を以下のように定めた。

1. 書面による同意を得る (Opt-in 方式)。
2. ただし、後方視的なデータの登録については書面による個別の同意は得ない (Opt-out 方式)。

以下の方法によりデータを収集する。

1. 本研究班の成人用レジストリを CHD-PAH 用にカスタマイズした入力システムを用いる。
2. 各施設で匿名化を行い、個人情報の保護を万全にする。
3. 症例登録の際に基本的なデータを収集する。
4. 年に4回 (3 か月毎)、定期的なデータを更新する。

#### D. 考察

我が国における症例登録研究の方向性として、以下の事項が重要である：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) 適切なリ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)。小児領域、CHD-PAH の症例登録研究については、年齢、基礎疾患のばらつき等もあり、成人の PAH 症例登録研究に比して研究のデザイン、登録項目等の統一性を確保することに困難が予測される。国際的にも発信できるデータを集積するために、Association for Pediatric Pulmonary Hypertension を母体として実施されている TOPP (Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension) registry 等の症例登録システムとの整合性について検討することが重要である。

#### E. 結論

我が国における CHD-PAH の現状を明らかにして国際的に発信すること、また、治療法を標準化するためにも全国的に統一化され、国際的研究デザインと共通化された症例登録システムが必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) (原著：査読あり)

Fukushima H, Mitsuhashi T, Oto T, Sano Y,

Kusano KF, Goto K, Okazaki M, Date H, Kojima Y, Yamagishi H, Takahashi T. Successful lung transplantation in a case with diffuse pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Transplant. 2013; 13(12): 3278-81.

2) Wada R, Muraoka N, Inagawa K, Yamakawa H, Miyamoto K, Sadahiro T, Umei T, Kaneda R, Suzuki T, Kamiya K, Tohyama S, Yuasa S, Kokaji K, Aeba R, Yozu R, Yamagishi H, Kitamura T, Fukuda K, Ieda M. Induction of human cardiomyocyte-like cells from fibroblasts by defined factors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110(31): 12667-72.

(総説)

3) 石崎 怜奈, 山岸 敬幸. 【臨床医が知っておきたい先天異常】 多因子遺伝による先天異常先天性心疾患 (解説/特集). 小児科臨床 66 巻増刊 p. 1411-1418 (2013. 07)

4) 山岸 敬幸. 基礎 心臓の発生「房室中隔の発生」 (解説). 日本小児循環器学会雑誌 29 巻 2 号 p. 68-74 (2013. 03)

5) 山岸 敬幸, 柴田 映道, 石崎 怜奈. 【成人の先天性心疾患の現状を識る-診療体制から治療まで-】 識る 先天性心疾患の遺伝とカウンセリング (解説/特集). Heart View 17 巻 9 号 p. 982-987 (2013. 09)

6) 荒木 耕生, 山岸 敬幸. 【わかる心電図-病態に迫る判読のコツ】 刺激伝導系の発生 (解説/特集). 小児科診療 76 巻 11 号 p. 1647-1652 (2013. 11)

7) 山岸 敬幸. 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学 心臓流出路の発生とその異常の新たな概念 (解説). 日本周産期・新生児医学会雑誌 49 巻 4 号 p. 1179-1182 (2013. 12)

#### 2. 学会発表

1) 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). 日本病理学会会誌 102 巻 1 号 p. 452 (2013. 04)

2) 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)

3) 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 卷 Suppl. p. 167 (2013. 06)

4) 安原 潤, 荒木 耕生, 石崎 怜奈, 富田 健太郎, 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 卷 7 号 p. 1151 (2013. 07)

5) 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 卷 Suppl. p. 169 (2013. 06)

6) 前田 潤, 奥田 茂男, 荒木 耕正, 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 卷 Suppl. p. 207 (2013. 06)

7) 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 卷 Suppl. p. 220 (2013. 06)

8) 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 卷 Suppl. p. 250 (2013. 06)

9) 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 卷 Suppl. p. 295 (2013. 06)

10) 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 卷 Suppl. p. 341 (2013. 06)

## 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

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

平成24年度

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>T.Satoh</u> , Y. Okada, Y.Hara, F.Sakamaki, S. Kyotani,T.Tomita, N.Nagaya, N.Nakanishi	Time-Course of Ventilation, Arterial and Pulmonary CO2 Tension During CO2 Increase in Humans.	The Netherlands C.A.Nurse, C.Gonzalez, C Peers, N. R.Prabhakar.	Arterial Chemorecen ption	Sorubger社	Nether lands	2012	63-70
<u>佐藤 徹</u>	診察法 (身体所見のとり方)	伊藤浩 松原広己編	肺高血圧症 診療マニ ュアル	南江堂	東京	2012	100- 101
<u>佐藤 徹</u>	肺高血圧症:肺高血圧症治 療ガイドライン	門脇孝 小室一成 宮地良樹	診療ガイド ライン UP-TO-DATE	メディカル レビュー社	大阪	2012	278- 284
<u>佐藤 徹</u>	血圧異常③ 肺高血圧	池田隆徳	これで決ま り! 循環器治療 薬	メジカルレ ビュー社	東京	2012	106- 114
大郷 剛 <u>中西宣文</u>	肺高血圧症	泉 孝英	ガイドライ ン外来診療 2012	日経メデ ィカル開発	東京	2012	398- 401
<u>中西宣文</u>	肺高血圧症の自然歴と治 療介入後の予後	伊藤浩 松原広己	肺高血圧症 臨床マニ ュアル	南江堂	東京	2012	21-26
<u>中西宣文</u>	肺高血圧症の分類(ダナポ イントの肺高血圧症臨床 分類)	伊藤浩 松原広己	肺高血圧症 臨床マニ ュアル	南江堂	東京	2012	2-5
<u>中西宣文</u>	原発性肺高血圧症	山口徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療 指針	医学書院	東京	2012	297- 298
<u>桑名正隆</u>	結合組織病に伴う肺高血 圧症	中西宣文	別冊・医学 のあゆみ肺 高血圧症診 療の進歩	医歯薬出版	東京	2012	77-82

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

平成25年度

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	小川総	内科学書 Vol. 3, 改訂第8版	中山書店	東京	2013	68-70
佐藤 徹	左心系疾患に伴う肺高血圧症	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2013	257-266
佐藤 徹	右心不全・肺性心	福井次矢・ 高木誠・ 小室一成	今日の治療 指針	医学書院	東京	2014	383-384

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

平成24年度

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Tamura Y</u> , Nakajima Y, Ozeki Y, Ono T, Takei M, Yamamoto T, Fukuda K.	Temperature Variations around Medication Cassette and Carry Bag in Routine Use of Epoprostenol Administration in Healthy Volunteers.	PLOS ONE	7(12)	e52216	2012
<u>Tamura Y</u> , Ono T, Kuwana M, Inoue K, Takei M, Yamamoto T, Kawakami T, Fujita J, Kataoka M, Kimura K, Sano M, Daida H, Satoh T, Fukuda K.	Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension.	PLOS ONE	7(9)	e45834	2012
<u>Tamura Y</u> , Ono T, Sano M, Fukuda K, Kataoka M, Satoh T.	Favorable effect of sorafenib in a patient with neurofibromatosis-associated pulmonary hypertension.	Am J Respir Crit Care Med.	186(3)	291-2	2012
<u>Tamura Y</u> , Sukegawa H, Ono T, Sano M, Fukuda K.	Unfavourable effect of pulmonary arterial dilatation in pulmonary hypertension.	Cardiology	122(2)	101-2	2012
Nakano S, Sujino Y, Tanno J, Ariyama M, Muramatsu T, Senbonmatsu T, Nishimura S, <u>Tamura Y</u> , Fukuda K.	Inducible Intrapulmonary Arteriovenous Shunt in a Patient with Beriberi Heart.	Am J Respir Crit Care Med.	187(3)	332-3	2013
Kohsaka S, Nagai T, Yaegashi M, <u>Fukuda K</u> .	Pulmonary embolism and deep venous Thrombosis in hospitalized patients with liver cirrhosis.	Hepatol Res.	42(4)	433-4	2012
Yamada Y, Okuda S, Kataoka M, Tanimoto A, Tamura Y, Abe T, Okamura T, <u>Fukuda K</u> , Satoh T, Kuribayashi S.	Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy.	Circ J.	76(7)	1737-43	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yanagisawa R, Kataoka M, Taguchi N, Kawakami T, Tamura Y, <u>Fukuda K</u> , Yoshino H, Satoh T.	Impact of First-Line Sildenafil Monotreatment for Pulmonary Arterial Hypertension.	Circ J	76	1245- 1252	2012
<u>佐藤 徹</u>	呼吸器疾患・肺高血圧と心不全（右心不全）	Medical Practice	29-2	279-290	2012
<u>佐藤徹</u>	肺高血圧症の最新の薬物療法	Heart View	16-3	87-91	2012
<u>佐藤徹</u>	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
<u>佐藤徹</u>	肺高血圧症の新しい展開	呼吸と循環	60-1	9	2012
<u>佐藤徹</u> , 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	17	2012
<u>佐藤徹</u>	イマチニブ-肺動脈性肺高血圧症治療薬.	分子呼吸器病	16-1	109-110	2012
<u>佐藤徹</u>	肺高血圧症の最新の薬物療法	東灘連	6400	2-7	2012
<u>佐藤徹</u>	右心不全の診断	呼吸器	2012	126-128	2012
<u>佐藤徹</u>	肺高血圧症の治療薬	呼吸器内科	21	169-172	2012
<u>佐藤徹</u>	肺高血圧症の薬物治療の進歩	呼吸と循環	60-8	849-854	2012
<u>佐藤徹</u>	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
<u>佐藤徹</u>	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
<u>佐藤徹</u>	肺動脈性肺高血圧症	THE LUNG	19-4	28 -34	2012
Masaharu Kataoka, Ryoji Yanagisawa, Keiichi Fukuda, Hideaki Yoshino, <u>Toru Satoh</u>	Sorafenib Is Effective in the Treatment of Pulmonary Veno-Occlusive Disease, Cardiology.	Cardiology	123	172-174	2012
T.Nagatomo, T.Saraya, Y.Masuda, K.Yokyama, S.Hiraoka, M.Nakamura, A.Nakajima, S.Takata, T.Yokoyama, H.Ishii, T.Inami, <u>T.Satoh</u> , H.Kubota, H.Takizawa, H.Goto	Two cases of bilateral bronchial artery varices:One with and one without bilateral coronary-to-pulmonary artery fistulas. Reviewand characterization of the clinical features of bronchial artery varices reported in Japan.	Clinical Radiology	67	1212- 1217	2012
大郷剛 <u>中西宣文</u>	循環器疾患にたいする薬物療法の基本 肺高 血圧症	medicina	49	54-57	2012
<u>中西宣文</u>	肺高血圧症の過去・現在・未来	呼吸器内科	21	101-107	2012
<u>中西宣文</u>	結合組織病に合併する肺高血圧症	臨床リウマチ	24	106-112	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岩上直嗣 高木弥栄美 出町順 大郷剛 宮地克維 <u>中西宣文</u>	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	32	2-4	2012
高木弥栄美 <u>中西宣文</u>	多剤併用療法の新展開	炎症と免疫	20	36-40	2012
<u>中西宣文</u>	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	32	39-42	2012
<u>中西宣文</u>	肺高血圧症の新しい分類・疫学と治療	Pharma Medica	30	9-12	2012
Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, et al. (中西 宣文)	Maternal Outcome in Pregnancy Complicated With Pulmonary Arterial Hypertension.	Circ J.	76	2249	2012
Niwa K, Akagi T, Hata Y, et al. (中西 宣文)	Guideline for Indication and Management of Pregnancy and Delivery in Women With heavyDisease (JCS2010)	Circulation Journal	76	240-260	2012
Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, <u>Tatsumi K.</u>	Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Chest	141 (4)	929-934	2012
Li Q, Kawamura K, Yamanaka M, Okamoto S, Yang S, Yamauchi S, Fukamachi T, Tada Y, Kobayashi H, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K</u> , 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	19(3)	218-228	2012
Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, <u>Tatsumi K.</u>	Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors.	Intern Med	51	2721- 2726	2012
Nagakawa H, Shimozato O, Yu L, Wada A, Kawamura K, Li Q, Chada S, Tada Y, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K</u> , 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	275	90-97	2012



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, <u>Tatsumi K.</u>	Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines.	Oncol Rep	28	8-14	2012
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, <u>Tatsumi K.</u> , Tagawa M.	E1B-55 Kda-Defective Adenoviruses Activate p53 in Mesothelioma and Enhance Cytotoxicity of Anticancer Agents.	J Thorac Oncol	7 (12)	1850-1857	2012
Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, <u>Tatsumi K.</u>	Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Int J Cardiol	159	119-127	2012
Kitazono-Saitoh M, Takiguchi Y, Kitazono S, Ashinuma H, Kitamura A, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Tagawa M, <u>Tatsumi K.</u>	Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell Int J Cardiol.	Oncol Rep	28	33-40	2012
Okamoto S, Kawamura K, Li Q, Yamanaka M, Yang S, Fukamachi T, Tada Y, <u>Tatsumi K.</u> , 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 rasprenylation-independent manners.	J Thorac Oncol	7(5)	873-882	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishizaki S, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, <u>Tatsumi K.</u>	Role of CD69 in acute lung injury.	Life Sci	90	657-665	2012
Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, <u>Tatsumi K.</u>	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	41	701-711	2012
Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, Uchiyama H, Kono M, Takeuchi M, Sugiyama Y, Azuma A, Kudob S, Sakurai T, <u>Tatsumi K.</u>	Historical changes in epidemiology of diffuse anbronchiolitis.	Sarcoidosis Vasculitis and diffuse lung diseases.	29	16-25	2012
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, <u>Tatsumi K.</u>	CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema.	Am J Physiol LungCell Mol Physiol	303 (2)	L141- 151	2012
Igari H, Watanabe A, Segawa S, Suzuki A, Watanabe M, Sakurai T, Watanabe M, <u>Tatsumi K.</u> Nakayama M, Suzuki K, Sato T.	Immunogenicity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration.	Clin Vaccine Immunol	Epub Aug.1		2012
Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, <u>Tatsumi K.</u>	Role of 320-slice computerd tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Chest	Epub Oct. 22		2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, Tanabe N, <u>Tatsumi K</u> , Hemnes AR, West JD.	Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming.	Pulmonary Circulation	2(2)	201-213	2012
Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, <u>Tatsumi K</u> , Nakajima N.	Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	J Thor Cardiovasc Surg	144(2)	321-326	2012
Sakairi Y, Saegusa F, Yoshida S, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K</u> , Yoshino I.	Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration.	Respir Investig	50(2)	46-53	2012
Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Sugita Y, Ogura T, Nagai S, Sakai F, Kanauchi T, Colby TV, Desquamative Interstitial Pneumonia Study Group ( <u>Tatsumi K</u> , et al).	Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically.	Respirology	17	1214-1221	2012
Sakao S, <u>Tatsumi K</u> .	Molecular mechanisms of lung-specific Toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors.	Oncol Lett	4(5)	865-867	2012
Jujo T, Sakao S, Oide T. <u>Tatsumi K</u> .	Metastatic gastric cancer from squamous cell lung carcinoma.	Intern Med	51	1947-1948	2012
吉田俊治、深谷修作	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	第10巻 5号	1413-1419	2012
吉田俊治	わが国の膠原病性肺高血圧症—欧米例との差違	CARDIC PRACTICE	24巻 1号	65-68	2013
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I, Shinno Y, Miura A, Kusano KF, Ito H, Date H, <u>Matsubara H.</u>	Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis.	<i>Circ J.</i>	第76巻 7号	1729- 1736	2012
Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M; Mikouchi H, Ito H; <u>Matsubara H.</u>	Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	<i>Circ Cardiovasc Interv.</i>	第5巻 6号	748-755	2012
小川 愛子 <u>松原 広己</u>	最近の肺高血圧治療法	検査と技術	第40巻 11号	1306- 1308	2012
<u>Atsushi Yao.</u>	Facilities for adult congenital heart disease from the viewpoints of the cardiologists.	<i>Journal of Adult Congenital Heart Disease.</i>	1	17-23	2012
<u>阿部弘太郎</u>	Do electrocardiography scores predict the presence of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension?	Intern Med	51	2261- 2262	2012
Takashi Yamauchi, <u>Hiroaki Miyata,</u> Taichi Sakaguchi, Shigeru Miyagawa, Yasushi Yoshikawa, Koji Takeda, Noboru Motomura, Hiroyuki Tsukihara, Yoshiki Sawa.	Coronary artery bypass grafting in hemodialysis-dependent patients: analysis of Japan Adult Cardiovascular Surgery Database.	Circ J	76(5)	1115- 1120	2012
Yutaka Endo, Shun Kohsaka, Toshiyuki Nagai, Kimi Koide, Masashi Takahashi, Yuji Nagatomo, Kazuki Oshima, <u>Hiroaki Miyata,</u> Keiichi Fukuda, Tsutomu Yoshikawa.	Steady-state levels of troponin and brain natriuretic peptide for prediction of long- term outcome after acute heart failure with or without stage 3 to 4 kidney disease.	British Journal of Medicine & Medical Research	2(4)	490-500	2012