

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 准教授

研究要旨

臨床調査個人票に基づく、日本における PVOD/PCH の頻度は 0.9% で、IPAH に比して、男性優位で、現在の WHO 機能評価分類が重症であった。また、肺動脈楔入圧が有意に高値であった。現在登録されている PVOD/PCH 例では、PGI₂ 持続静注療法は施行されておらず、イマチニブ使用例が多かった。

A. 研究目的

臨床調査個人票に基づく、日本における PVOD/PCH 症例と特発性肺動脈性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）の臨床的特徴の相違を明らかにすること。

B. 研究方法

PAH 臨床調査個人票回収症例（2012 年度）新規 389 例・更新 988 例 計 1377 例 重複 40 例を除く）のうち、IPAH 860 例、PVOD/PCH 11 例（PAH の 0.9%、新規例では 1.5%）について、背景因子、各種検査所見について検討した。統計学的解析としては、unpaired t test および χ^2 test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

（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。

C. 研究結果

IPAH と PVOD/PCH で、息切れ、易疲労感、失神等の症状の頻度、右心不全の既往の頻度や、年齢（53±20 歳 vs. 51±18 歳）に差はみられなかった。性別では、IPAH は男性 281 例、女性 579 例と、女性が多いのに比して、PVOD/PCH は男性 7 例、女性 4 例と、有意に男性に多かった（ $p=0.04$ ）。また WHO 機能分類が（2.4±0.7 vs. 3.1±0.7）と、PVOD/PCH でより重症であった。平均肺動脈圧

は、IPAH 42±10 mmHg、PVOD/PCH 51±13 mmHg とやや PVOD/PCH で高い傾向を示した。また肺動脈楔入圧が IPAH 10±5 mmHg、PVOD 16±17 mmHg と、有意に PVOD/PCH で高値であった（ $p=0.04$ ）。治療の比較では、PVOD/PCH では、PGI₂ 療法を使用されている例がなく、イマチニブが高頻度に使用されていた（IPAH 0.5% vs. PVOD/PCH 27%, $p < 0.0001$ ）。

D. 考察

今回の検討で、臨床調査個人票に基づく日本における PVOD/PCH の頻度は 0.9% で、IPAH に比して男性優位であること、WHO 機能評価分類が重症であること、肺動脈楔入圧が高値であること、肺動脈圧が高い傾向を示したこと、現在登録されている PVOD/PCH 例では、PGI₂ 持続静注療法は施行されておらず、イマチニブ使用例が多いこと、が明らかになった。一般に本症では、肺動脈圧楔入圧は正常であることが多いが、今回の検討では高値例が少なからずみられた。測定方法の正確性という問題点はあるものの、さらなる検討が必要である。Ogawa らは、本症に対するフロランの有効性やイマチニブの有効性を、Kataoka らは、ソラフェニブの有効性を報告しており、わが国において、難治疾患である本症に対して、分子標的治療のオフラベル使用が行われていることが明瞭になった。本症は極めて希少疾患であり、臨床試験を行うこと自体が困難ともいえるが、臨床診断に基づく本症を集積し、その有効性についてさらに検討する必要があると考えられた。

E. 結論

臨床調査個人票に基づく、日本における PVID/PCH の実態が明らかになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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. 169(4): e56-61, 2013.
- 4) 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*. 169(4):e70-4, 2013.
- 5) Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig*. 51(3):134-46, 2013.
- 6) 田邊信宏, 杉浦寿彦, 巽浩一郎. 肺循環・右心機能. *最新医学* 68(6): 64-69, 2013.

7) 田邊信宏. 第 40 回箱根呼吸討論会記録 No.3 重症肺高血圧症 最新の治療の進歩. *呼吸* 32(2): 180-191, 2013.

8) 田邊信宏. 日常診療における希少疾患 肺高血圧症. *Medicament News* 第 2118 号: 1-3, 2013.

9) 田邊信宏. 慢性血栓性肺高血圧症の病態と治療. *クレデンシャル* 59:18, 2013.

10) 田邊信宏, 重城喬行. 慢性血栓性肺高血圧症と肺動脈血栓内膜摘除術. *呼吸* 32(10): 907-913, 2013.

11) 重田文子, 田邊信宏. 呼吸器疾患の新治療 エンドセリン受容体拮抗薬の幅を広げる アンプリセンタン. *呼吸* 32(2): 159-163, 2013.

12) 市村康典, 田邊信宏. *RI. Circulation Up-to-Date* 増刊: 229-234, 2013.

13) 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性肺高血圧症の 3 例. *心臓* 45(7): 891, 2013.

14) 内藤亮, 田邊信宏, 寺田二郎, 江間亮吾, 須田理香, 笠井大, 竹内孝夫, 加藤史照, 西村倫太郎, 関根亜由美, 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. Endothelin 拮抗薬投与中に重篤な肝障害をきたした肺動脈性肺高血圧症の 1 例. *Therapeutic Research* 34(9) 1157, 2013.

15) 田邊信宏. 慢性血栓性肺高血圧症の標準的治療の現状. *Therapeutic Research* 34(9): 1210-1212, 2013.

2. 学会発表

国際学会

- 1) Sekine A, Tanabe N, Sakao S, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, 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, Toshihiko S, 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 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) 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.

8) 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 Heart Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.

9) 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 Heart Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.

10) 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 Heart Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.

11) 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 Heart Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.

国内学会

1) 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.

2) 田邊信宏. モーニングセミナー 慢性血栓性肺高血圧症のUp-to-date:診断からの治療. 第1回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜.

3) 田邊信宏. ミートザエキスパート 慢性血栓性肺高血圧症の病因と病態. 第1回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜.

4) 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.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 須田理香, 田邊信宏, 加藤史照, 漆原崇司, 竹内孝夫, 笠井大, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性肺血栓性肺高血圧症患者における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.

9) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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