

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 坂尾誠一郎 千葉大学医学部呼吸器内科 助教

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の末梢血管病変の検討

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）には、中枢病変のみではなく静脈病変も含めた末梢血管障害が存在することが示唆されている。特にCTEPHに存在する静脈病変は肺静脈閉塞症(PVOD)に類似するとの報告がある。本研究の目的は、CTEPH患者の血栓内膜摘除術中に末梢肺組織を摘出し、同疾患における末梢血管障害の有無を確認することである。さらに静脈病変を免疫組織学的に調べPVODとの類似点を確認することである。

B. 研究方法

CTEPH 血栓内膜摘除術中に肺組織(中葉または舌区、2cm 四方)を採取する。10%中性緩衝ホルマリンで48-72時間固定する。そして灌流固定システムにより15-20cmH₂Oで灌流固定を併用する。包埋、薄切の後HE染色およびエラスチカ・ワンギーソン染色(EVG染色)を行い鏡検する。

(倫理面への配慮)

本研究は千葉大学の倫理審査委員会の承認を受け、今回の研究に協力して頂いた患者からは全て書面にて同意を得た。

C. 研究結果

CTEPH患者の末梢肺組織において、病理学的に肺動静脈のリモデリングが存在することが示された。肺動脈の内膜肥厚や中膜肥厚が存在し、肺静脈では硬化性病変の他PVOD様の所見も見られた。さらに肺動脈閉塞率は術前術直後(術後1か月)の肺血管抵抗と相関し、さらに遠隔期(術後1年)でも相関した。

D. 考察

本研究の結果より、CTEPHにおける肺高血圧症発症には末梢肺動静脈リモデリング (small vessel disease) が強く関与すると考えられた。多くの症例で肺静脈硬化性病変を認め、さらにPVODに類似した所見をとる症例が認められた。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り、今後は肺静脈リモデリングの発症機序に関して血管炎を含めた免疫的機序、感染、遺伝的素因などその解明を試みる。

E. 結論

CTEPHの血管床には、肺動脈のみならず肺静脈に至るまで多彩な末梢血管リモデリング所見が認められた。末梢血管リモデリング所見は、血栓内膜摘除術後の血行動態と関連する可能性が示唆された。CTEPHが肺高血圧をきたす機序については未だ不明な点も多く、末梢血管病変の更なる検討が必要であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakao S, Tatsumi K. Vascular Bed in COPD: Pulmonary Hypertension and Pulmonary Vascular Alterations. Eur Respir Rev 2014 in press
2. Sekine A, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Nishimura R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Polymorphism of the G Protein 3 Subunit Gene Influences the Efficacy of Sildenafil in Patients with Pulmonary Hypertension. Intern Med. 2014; 53: 291-297.
3. Jujo T, Sakao S, Tsukahara M, Kantake S, Maruoka M, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K. The role of matrix metalloproteinase in the intimal sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from a chronic

thromboembolic pulmonary hypertension patient. PLoS One. 2014; 9: e87489.

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. 2013; 165:474-477.

5. Kitazono S, Takiguchi Y, Ashinuma H, Sito-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. 2013; 43:1846-1854.

6. 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. 2013;77:2110-2117.

7. 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. 2013;82:1804-10.

8. Shinohara M, Sakurai T, Sakao S, Yano T, Becker C, Matsumoto C, Ogawa K, Fukutake M, Yamamoto M, Tatsumi K. Plasma proteomic analysis in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep and Biological Rhythms.2013;10:336-339.

9. 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. 2013;52:1499-502.

2. 学会発表

1. 坂尾誠一郎 慢性血栓性肺高血圧症における実臨床. 第32回日本画像医学会 教育講演(2013.2.23 東京)

2. 坂尾誠一郎 (2013) 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(日本呼

吸器学会雑誌 2, 37, 2013)

3. 巽浩一郎, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀 (2013) 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. 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」第2回日本肺循環学会学術集会(2013.6.22-23 東京)

4. 坂尾誠一郎 (2013) 第52回 ACCP 日本部会賞受賞記念講演 Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension : crosstalk with myofibroblast-like cells. 第105回 ACCP 日本部会定期教育講演会(2013.9.28 横浜)

5. 坂尾誠一郎 (2013) パネルディスカッション「肺高血圧症の病態と分子メカニズムの追及」肺動脈性肺高血圧症における可逆性・不可逆性リモデリング. 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. 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)

8. Jujo T, Sakao S, Masanori T, Masashih K, Maruoka M, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K.. Sarcoma like cell derived from endarterectomized tissue from chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. (ATS 2013 International Conference (2013.5.17-22 Philadelphia, USA))

9. 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). (ATS 2013 International Conference (2013.5.17-22 Philadelphia, USA))

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし