

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

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

研究代表者 植田 初江 国立循環器病研究センター 病理部 部長

バイオバンク バイオバンク長

研究要旨

肺静脈閉塞症 pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) は病態として肺高血圧症 (pulmonary hypertension, PH) を呈し、難治性で肺移植でのみ救命できる予後不良かつ稀な疾患である。PVOD の臨床症状は肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension, PAH) に類似するが、病理組織学的に PVOD は肺内の静脈閉塞が病変の首座である。診療における PVOD の臨床診断は極めて困難であり、生前に PVOD と診断されることは稀であることから、潜在する患者の実態は不明である。本研究班では、PVOD についての病理病態を解明し、臨床診断法の確立と有効な治療方針の構築を目的として、平成 22 年度から肺循環疾患を治療している全国の病院の臨床医・病理医・放射線科医と、PVOD 症例の多施設共同登録研究を進めてきた。24 年度、25 年度には病理学的に確定診断された PVOD 症例臨床データ所見の PAH との比較解析を中心に、多角的に PVOD の病態の解明を行った。また膠原病合併 PH 症例の調査から PVOD 類似例を抽出し、病理所見を検討した。さらに、肺移植以外の薬物治療の有効性の検討を行った。PVOD 臨床診断基準については班会議で検討し、臨床診断基準案を策定した。

研究分担者

佐藤 徹 ・杏林大学医学部循環器内科 教授

松原 広己 ・国立病院機構岡山医療センター臨床研究部 部長

羽賀 博典 ・京都大学大学院医学研究科病理診断科 教授

田邊 信宏 ・千葉大学大学院先端肺高血圧症医療学寄附講座 教授

平野 賢一 ・大阪大学大学院医学系研究科循環器内科 助教

坂尾誠一郎 ・千葉大学医学部呼吸器内科 講師

岡 輝明 ・公立学校共済組合関東中央病院病理科 部長

北市 正則 ・国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床検査部 部長 (25 年度)

中西 宣文 ・国立循環器病研究センター研究所 肺高血圧先端医療研究部 部長 (25 年度)

高木 弥栄美 ・国立循環器病研究センター肺循環科 医師 (24 年度)

木曾 啓祐 ・国立循環器病研究センター放射線部 医長

岸 拓弥 ・九州大学大学院医学研究院先端心血管治療学 講師

研究協力者

杉谷 雅彦・日本大学医学部病態病理学系形態機能病理学分野 教授
林 伸一 ・日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野 助教
木村 弘 ・奈良県立医科大学内科学第二講座(呼吸器・血液内科) 教授
阿部弘太郎・九州大学大学院医学研究院先端循環制御学講座 助教
畑中佳奈子・北海道大学病院病理部 助教
福田 哲也・国立循環器病研究センター放射線部 医長
小川 愛子・国立病院機構岡山医療センター臨床研究部 医師
大郷 剛 ・国立循環器病研究センター心臓血管内科 医長
出町 順 ・国立循環器病研究センター心臓血管内科 医師
池田 善彦・国立循環器病研究センター病理部臨床検査科 医長
松山 高明・国立循環器病研究センター病理部臨床検査科 医師
大郷 恵子・国立循環器病研究センター病理部臨床検査科 医師
橋村 宏美・国立循環器病研究センターバイオバンク 医師

A. 研究目的

肺静脈閉塞症 (PVOD) は、特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic arterial hypertension, IPAH) の約 10%、人口 100 万人に 0.1 - 0.2 人とされている非常に稀でかつ予後不良な疾患である。しかし、今まで日本では PVOD に特化した全国調査はなく、その実態は不明である。これまで PVOD を臨床的に診断できる基準はなく、剖検や移植摘出肺における病理組織でのみ診断可能とされてきたことから、臨床上 IPAH と診断された中に PVOD が少なからず含まれていると考えられ、実際の PVOD はこれまでの報告より多いと推定される。PVOD は IPAH に比べ内科的治療はあまり期待できず、肺移植でのみ救命できる予後不良の難病である。しかし、日本ではドナー不足から肺移植は非常に少なく、現状の治療に限界がある。本研究は、PVOD 症例登録、臨床データ収集と解析による病態の解明と診断基準の確立、膠原病合併肺高血圧症例のアンケート調査から、PVOD 類似症例の発掘、肺移植以外の有効な薬物治療の検討を目的とする。日本における PVOD の実態調査や剖検例等の検討から臨床診断基準を確立することで、PVOD 患者の診断治療を進展させる。

B. 研究方法

1. 全国からのPVOD症例登録、臨床データ収集と解析および診断基準の確立

- 1) 肺移植、剖検、生検により病理でのPVODの確定診断を得た症例について生存例では患者同意を取得後、26例をデータベースに登録、臨床データ(心カテーテルデータ、胸部CT像、%DLCO、血液ガス分析データ、肺血流シンチグラム)を収集し、IPAH症例25例のデータと比較した。肺静脈病変について、単位面積あたりの閉塞数を求めた。(植田)
- 2) びまん性肺疾患に対する胸腔鏡下生検および肺移植時の摘出肺について病理組織学的に検

討した。(羽賀)

- 3) PVOD剖検例の肺について観察し、病理形態学的特徴を解析した。(岡)
- 4) PVODと、病理組織学的に類似する変化をきたすpulmonary capillary hemangiomatosis, PCHの臨床診断のための評価法を作成した。スコア化された評価法を用いてPVOD/PCHと全身性強皮症について比較検討した。さらに、臨床データからPVOD/PCHとIPAHについて比較検討した。(松原、小川、田邊)
- 5) PVOD症例について臨床データを詳細に解析した。また、右心カテーテルデータや胸部CT像によるPVODの鑑別診断の可能性を検討した。(中西、高木、岸)
- 6) PVODの臨床的特徴を解析するため、肺組織内の肺動脈、肺静脈について肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、肺気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE) との比較検討を行った。(北市)
- 7) 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) における末梢血管病変の検討を行い、PVODとの類似点を確認するため、免疫組織学的に静脈病変を調べた。(坂尾)
- 8) 培養肺動脈由来血管平滑筋細胞の特徴の解析やCTEPHにおける病変の組織細胞の分離培養により、多方面から肺高血圧症の特徴の解析を行った。(平野)
- 9) 肺血流シンチグラフィを用いて、PVODの鑑別診断のために血流分布の不均一性のデータ評価法としての肺血流シンチ・フラクタル解析の有用性について検討した。(木曾)

2. 膠原病合併肺高血圧症例のアンケート調査から、PVOD 類似症例の発掘

膠原病の血管炎は肺動脈のみならず肺静脈にも炎症を来すが、研究代表者は膠原病合併 PH 剖検例で肺静脈が癒痕化し PVOD 様となった膠原

病合併 PH 剖検例を経験した。また、22 年-23 年度施行した全国 216 主幹施設への「膠原病合併肺高血圧症について」のアンケートの回答では、現在治療中の膠原病合併 PH 症例のうち PaO₂ 低下および%DLCO 低下を認める症例が約 10% 存在する結果を得た。この結果を発展させ膠原病合併 PH の中から PVOD 類似症例を発掘するため、アンケート結果をさらに詳細に解析した。また、班員以外の他施設からも膠原病に関連する PAH (connective tissue disease (CTD)-PAH) 剖検例を集積し検討を行った。(植田、大郷)

3. 肺移植以外の有効な薬物治療の検討

松原の臨床検討例から、抗悪性腫瘍剤イマチニブの投与により、PVOD 症例の血行動態が改善する結果を得ている。また佐藤は別の抗腫瘍剤ソラフェニブを PVOD の症例に投与し、血行動態や NYHA 心機能などの改善を認めた。PVOD 症例の臨床データを解析し、PVOD に対するこれらの薬剤投与の有効性について検討した。(佐藤)

(倫理面への配慮)

本研究は患者を対象とした観察研究と治療介入研究からなり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ならびに本邦における法的規制要件を遵守して実施する。本研究は国立循環器病研究センター(承認番号M22-26)および分担研究者所属施設の倫理委員会の承認を受け、患者への説明と同意を得て行った。本研究で得られたデータは個人情報保護の観点から厳重に取り扱い、匿名化を行った。

C. 研究結果

1. 全国からのPVOD症例登録、臨床データ収集と解析および診断基準の確立

1) 肺移植、剖検、生検から病理組織学的に PVOD と確定診断した登録 26 症例について IPAH

剖検例 25 例の臨床データと比較した。%DLCO、PaO₂ が PVOD と IPAH の間で有意差を持って異なっていることが明らかとなった。また病理組織学的には、肺静脈病変について単位面積あたりの閉塞数を求め、閉塞の定量を行い、約 60% の区域間静脈の閉塞を認めた。

2) PVOD の摘出肺を病理組織学的に解析した。肺静脈の閉塞に加え、肺動脈にも Heath-Edwards 3 度までの狭窄性病変を認めた。京都大学での肺移植例の 4.7% が PVOD 例であった。

3) 骨髄移植に合併した PVOD 剖検肺病変の観察から、静脈閉塞部位に特徴がみられることを指摘した。また、肺静脈閉塞を伴う肺動脈炎症例を解析したところ、肺静脈病変は主として小葉間間質から小葉内に入る部分に病変が存在し、それよりも細かい静脈に観察された。このような病変が骨髄移植や膠原病に伴う肺静脈病変と類似のものか、二次的静脈変化であるのか、あるいは老化などに伴う変化であるのかなど、さらなる症例の集積と検討が必要であると考えられた。

4) 2012 年 12 月までの期間に、過去に診療を行った PVOD 症例の臨床データと治療成績等の結果を解析し、論文発表を行った(Ogawa A, Matsubara H, et al. Circ J. 2012;76:1729-36)。PVOD/PCH に特徴的な肺水腫の既往および他の臨床的特徴をスコア化し、PVOD 臨床診断スコアを作成することで、PAH と PVOD/PCH との鑑別を可能とした。また、肺毛細血管腫症(PCH)、CTD-PAH、PVOD 症例の臨床的特徴の比較検討を行い、PVOD/PCH は CTD-PAH に比べて進行が速く、病理学的静脈病変の関与の程度が異なることを確認した。

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。本研究でその実態が明らかになった。

5) PVOD 症例 (疑診例を含む) および IPAH 症例 53 例を対象とし、%DLCO について比較検討することで、%DLCO が PVOD の診断の指標になるか検討した。平均の%DLCO は 67.9 ± 20.6 % (mean, SD)であったが、1SD を除外すると対象例中 7 例 (13.2%) に%DLCO の低下 (%DLCO 47.1%以下) を認めた。これらは臨床経過や胸部 CT 所見からも PVOD、または極めて PVOD が疑わしいと診断されていた症例であった。

6) CPFE 症例における肺組織内の肺動脈と肺静脈病変について詳細に検討した結果、CPFE における肺高血圧症をきたした要因に線維化病変による内膜閉塞があげられ、CPFE においても肺静脈閉塞がおこっていることが示された。

7) CTEPH 患者摘出血栓より内皮様細胞の分離培養に成功した。同細胞にはミトコンドリア機能障害、オートファジー機能異常などの細胞障害が存在し、内皮 - 間葉転換を示す細胞が存在した。17 例の CTEPH 患者肺末梢組織を血栓内膜摘除術時に摘出し、その組織について肺血管を評価した。肺動脈のリモデリングを確認し、さらに CTEPH においても肺静脈内膜肥厚が起こっていることを認めた。

8) CTEPH と PAH の肺高血圧症由来の肺動脈血管平滑筋細胞は、増殖能等から、PAH は CTEPH に比べ増殖能が非常に高く、細胞生物学的に全く相反する特徴を有していることが明らかになった。

9) PVOD 確定例の肺血流シンチグラフィでは、CTEPH 同様、不均一肺血流、不均一肺血流 + 上肺野血流低下のパターンを認め多彩であった。この不均一性を定量評価するべく、PVOD 症例 5 例、正常例 (非肺疾患) 6 例、CTEPH 症例 7 例それぞれについて肺血流シンチグラフィ画像においてフラクタル解析で評価したところ、Box counting 法と Pixel counting 法による階層的な解

析で PVOD は感度 60%、特異度 100%であり、PVOD を鑑別できる可能性が示唆された。

以上の結果をふまえて、研究班の目的である肺静脈閉塞症 (PVOD) を早期に発見し、肺移植適応へと導けるような臨床診断基準案を班員で検討した。また、PVOD の病理組織変化について詳細に検討し、臨床診断基準案に盛り込むべき肺の病理所見案を提案した。

2. 膠原病合併肺高血圧症例のアンケート調査から、PVOD 類似症例の発掘

これまで得られたアンケート調査結果から、膠原病合併肺高血圧症の約 10% で%DLCO 55% 以下の低値を認め、これらは PVOD 類似症例に相当すると考えている。死亡例は報告例の 8.6% であった。%DLCO 低下、PaO₂ 低値、胸部 CT 像などの臨床データからは、強皮症 (SSc) が最も PVOD に類似している結果を得た。一方、全身性エリテマトーデス (SLE) では肺静脈閉塞と類似する検査項目はなかった。代表者が経験した SSc 合併 PH の剖検例で肺線維症の少ない部位においても肺静脈閉塞を認めた。また、膠原病に関連する PAH 11 例の剖検別検討と、pulmonary occlusive venopathy (POV) の定量評価の結果、SSc において高頻度に肺静脈の閉塞が確認された。一方 SLE では IPAH に近い所見であった。

3. 肺移植以外の有効治療の探索と検討

松原の臨床検討例から、抗悪性腫瘍剤イマチニブの投与により、PVOD 症例の血行動態が改善する結果を得た。また、佐藤は PVOD と診断された 3 例の症例に対してチロシンキナーゼ阻害剤であるソラフェニブを投与し、全例で非侵襲的検査、心カテーテル検査による血行動態指標が改善し、有効性が認められた。

D. 考察

特発性肺動脈性肺高血圧症（IAPH）と臨床診断され3ヵ月後に死亡した剖検例について、岡は病理学的に検討しPVODであった症例を示した。この症例のようにIPAHの臨床診断された症例が、剖検または肺移植時の摘出肺から初めてPVODと確定診断されることにしばしば遭遇する。このことは、剖検、病理組織診断の重要性を示している。しかし侵襲の大きい肺生検を頻繁に行うわけにはいかず、患者に対して適切な治療を行うためには、PVODの臨床診断基準を確立することが重要である。そこで22年度、24-25年度にわたり、本研究班では臨床医、病理医、放射線科医による多角的なPVOD症例の解析を行ってきた。PVOD臨床診断基準案については現在作成中である。臨床症状、肺機能、肺血流シンチ、胸部CTなどの間接的所見からPVODを積極的に疑える症例をとらえることが、患者にとって有益であり、有効な治療にもつながると確信する。とくに%DLCOの著明な低下は診断の助けになる。抗悪性腫瘍剤の投与については今後さらに検討が必要であるが、PVODの有効治療となり得る可能性が示唆されている。PVODは希少疾患であることから剖検例や移植摘出肺の疾患登録は30例には満たないが、膠原病合併肺高血圧症についてはアンケートに協力的な施設が多く、解析が着実に進んでいる。アンケート調査の詳細な検討によりPVOD類似症例が存在することがわかってきた。また関連学会においても最近PVODに関する研究会や発表が増えており、本研究班の啓発による成果と思われる。

PVODは肺高血圧症を呈する疾患群の中でも稀とされるが、実際には肺動脈性肺高血圧症との鑑別が臨床的に困難であり、肺高血圧症に対して近年有効性が確認されている薬剤のPVODに対する有効性はエビデンスがなく、治療方針も決定されていない。肺高血圧症は難治性疾患として国際的にも注目度が高まっており、PAHについてのWHO国際会議はエビアン、ベニス、ダナポイ

ント、ニースと数年おきに開催されているが、PVODの治療法については未だコンセンサスはない。PVOD症例には欧米先進国では肺移植が優先治療であり、PVOD治療に特化した研究もほとんど進んでいないのが実情である。我が国では昨年発表された安倍政権の医療戦略に肺高血圧症が取り上げられており、日本からの情報発信も重要である。PVODは進行性、難治性で発症から死亡まで2-3年と言われ、現在肺移植治療が唯一の根治的な治療法である。しかし、日本での移植治療はドナーの慢性的な不足のため、患者のほとんどが移植に至らず死亡している。この状況は患者自身や家族の肉体的、精神的苦痛を伴うだけでなく、肺移植を待機している高度医療センターにおいて長期間病床を占拠し、最終的に死亡すれば医療経済的に多額の損失となる。どの症例が移植等の積極的な治療を選択すべきか、あるいは内科治療を期待できるかなど治療後のfollowを含め調査し、肺移植以外にもPVODの進行抑制に有効な治療法を見つけることで、全国の施設で共通の治療が受けられるよう情報を共有すべきである。今後、PVOD臨床診断基準を作成して、日本呼吸器学会、日本循環器学会、日本病理学会等で発表し、PVOD疾患についての診断と治療法の選択のためのガイドラインを確立し公表することで、日本でのPVOD治療の標準化が図られるものと考えられる。また、国立循環器病研究センターの患者向けホームページ等を活用し、一般人へのPVODに対する疾患理解を高めることで国民への情報提供および啓蒙を行っていきたい。さらに、膠原病合併肺高血圧症の中に静脈閉塞があることを周知できるよう膠原病専門医との連携を深め、PVOD臨床診断基準により膠原病専門医が膠原病合併肺高血圧症の中からPVOD類似症例を発掘できれば早期治療へとつながるであろう。これらにより検査の重複、無効な治療など医療経済的にも無駄を省くことが期待でき、ひいては患者の幸福につながるものと考えられる。

E. 結論

これまで病理組織でのみ診断できていた難治性疾患である PVOD について臨床診断基準案を作成することは、早期診断、早期治療へつながることになる。今後も臨床診断基準案作成に向けて症例を集積し検討を行っていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohta-Ogo K, Hao H, Ishibashi-Ueda H, Hirota S, Nakamura K, Ohe T, Ito H. CD44 expression in plexiform lesions of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pathol Int* 2012;62: 219-25.
2. 小川愛子, 松原広己. Pulmonary Venous-Occlusive Disease と Pulmonary Capillary Hemangiomatosis の診断のポイント. *Ther Res* 2012;33:1532-4.
3. 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.
4. 小川愛子, 松原広己. 肺静脈閉塞症 (PVOD). 検査と技術 2012;40:1435-9.
5. Kataoka M, Yanagisawa R, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Sorafenib is effective in the treatment of pulmonary veno-occlusive disease. *Cardiology* 2012;123:172-4.
6. Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, Hemmes AR, West JD. Metabolic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. *Pulmonary Circulation* 2012;2:201-13.
7. Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K. Survival of Japanese Patients with Pulmonary Arterial Hypertension after the Introduction of Endothelin Receptor Antagonists and/or Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors. *Intern Med* 2012;51:2721-6.
8. 岡輝明.「シンポジウム 9 加齢と呼吸器疾患 構造と機能から」.呼吸器の老化の形態学. 日本呼吸器学会誌 2012;1 増刊号:24.
9. 小川愛子, 松原広己. Pulmonary veno-occlusive disease / pulmonary capillary hemangiomatosis の治療. *Ther Res* 2013;34:1191-2.
10. 小川愛子, 松原広己. Pulmonary veno-occlusive disease : 診断と治療. 日本胸部臨床 2013;73:256-63.
11. Miura A, Akagi S, Nakamura K, Ohta-Ogo K, Hashimoto K, Nagase S, Kohno K, Kusano K, Ogawa A, Matsubara H, Toyooka S, Oto T, Ohtsuka A, Ohe T, Ito H. Different sizes of centrilobular ground-glass opacities in chest high-resolution computed tomography of patients with pulmonary veno-occlusive disease and patients with pulmonary capillary hemangiomatosis. *Cardiovasc Pathol* 2013;22:287-93.
12. 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. *Ther Res* 2013;1194: 69-71.
13. 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;165:474-7.

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* 2013;168:584-6.
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. *Int J Cardiol* 2013;169:e56-61.
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* 2013;169:e70-4.
17. 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.
18. 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;10:336-9.
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* 2013;52:1499-502.
20. 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* 2013;32:159-63.
21. 田邊信宏, 杉浦寿彦, 巽浩一郎. 肺循環・右心機能. *最新医学* 2013;68:64-9.
22. 中西宣文. 肺高血圧症へのアプローチ - ニース分類を踏まえて. *呼吸と循環* 2013;61:1091-6.
23. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bourus D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Creastani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Meyers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
24. Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M. Utility of expiratory thin section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol* 2013 Nov (Epub ahead of print).
25. Kondoh Y, Taniguchi H, Ogura T, Hohkoh T, Fujimoto K, Sumikawa H, Kataoka K, Baba T, Colby TV, Kitaichi M. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment. *Respirology* 2013;18:820-6.

26. Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y. Chapter 3: Pathology of hypersensitovity pneumonitis. In: Sharma Om P (editor), Clinical Focus Series: Hypersensitivity Pneumonitis, Jaypee Brothers Medical Publishers(P) LTD, New Delhi, 2013, p.22-32.
 27. 植田初江. Pulmonary veno-occlusive disease : PVOD の病理. 日本胸部臨床 2014;73: 289-99.
 28. 小川愛子, 松原広己. Pulmonary veno-occlusive disease : 診断と治療. 日本胸部臨床 2014;73:256-63.
 29. 木曾啓祐. PVOD における画像所見の特徴. 日本胸部臨床 2014;73:279-88.
 30. 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;53:291-7.
 31. 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.
2. 学会発表
国際学会
1. Sakao S. Pathogenesis of CTEPH. 17th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology Parallel Session 11, Dec. 2012, Hong-Kong.
 2. 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.
 3. 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.
 4. Sugiura T, Tanabe N, 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.
 5. 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.
 6. 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.
 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). ATS 2013 International Conference, 2013/5/17-22, Philadelphia, USA.
8. Ogawa A, Miyaji K, Matsubara H. Clinical prediction rule for identifying patients with pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis. European Society of Cardiology Congress 2013, 2013/8/31-9/4, Amsterdam, Netherlands.
 9. 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.
- 国内学会
1. 植田初江, 池田善彦, 松山高明, 大郷恵子. 肺高血圧症の病理所見. 第 52 回日本呼吸器学会, 神戸, 2012/4.
 2. 田邊信宏. (イブニングシンポジウム) 肺動脈性肺高血圧症の診断の要点と治療目標. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012/4.
 3. 植田初江 他. 臨床診断基準確立に向けたわが国の肺静脈閉塞症 (PVOD) の現状調査報告. iPUC-, 東京, 2012/6.
 4. 須田里香, 江間亮吾, 田邊信宏. 経過からPVODが疑われた2症例呼吸器・膠原病若手の会 -PH Clinical Conference-, 東京, 2012/6.
 5. Ogawa A, Miyaji K, Kusano KF, Ito H, Matsubara H. Imatinib as a Treatment Option for Pulmonary Venous Occlusive Disease and Pulmonary Capillary Hemangiomatosis. 第 76 回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2012/3.
 6. 小川愛子, 松原広己. Pulmonary Venous Occlusive Disease と Pulmonary Capillary Hemangiomatosis の診断のポイント. 第 13 回肺高血圧症治療研究会, 東京, 2012/6.
 7. 大郷恵子, 池田善彦, 松山高明, 高木弥栄美, 中西宣文, 植田初江 他. 結合組織病性肺動脈性 肺高血圧症における肺静脈閉塞性病変の合併. 第34回心筋生検研究会, 長野, 2012/11.
 8. 田邊信宏. (教育講演) 重症肺高血圧症診断と治療の進歩. 第29回日本肺および心肺移植研究会, 千葉, 2013/1.
 9. 蓑毛祥次郎, 北市正則ミニレクチャー: 肺静脈閉塞症Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)について. 第134回びまん性肺疾患研究会, 大阪, 2013/2.
 10. 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, 横浜, 2013/3.
 11. 中西宣文. 肺高血圧治療ガイドライン. 第 77 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2013/3.
 12. 植田初江, 他. 膠原病合併肺高血圧症における肺静脈病変の関与について 剖検例と臨床データアンケート調査 (厚労科研 PVOD 難治性疾患克服事業) から. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013/4.
 13. 小川愛子, 宗政 充, 宮地克維, 松原広己. PVOD/PCH 臨床診断スコア. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013/4.
 14. 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, 東京, 2013/4.

15. 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, 東京, 2013/4.
 16. 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, 東京, 2013/4.
 17. 大郷恵子, 植田初江. 肺血管病変 (肺高血圧症の病理を中心に). 日本病理学会近畿支部 第 61 回学術集会, 大阪, 2013/5.
 18. 小川愛子, 松原広己. Pulmonary veno-occlusive disease / pulmonary capillary hemangiomatosis の治療. 第 14 回肺高血圧症治療研究会, 東京, 2013/6.
 19. 大郷恵子, 植田初江. IPAH/膠原病関連 PAH の肺血管病変. PH サミット 2013, 岡山, 2013/8.
 20. 大郷恵子, 植田初江. シンポジウム 2 肺高血圧症の病理. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 横浜, 2013/10.
 21. 坂尾誠一郎. 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, 横浜, 2013/9.
 22. 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, 横浜, 2013/10.
 23. 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, 横浜, 2013/10.
 24. 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, 横浜, 2013/10.
 25. 木曾啓祐. 肺静脈閉塞症の鑑別診断における肺血流シンチグラフィ・フラクタル解析の有用性. 第 53 回日本核医学会総会, 福岡, 2013/11.
 26. 北市正則. 講演 2. 特発性間質性肺炎(IIPs)の病理診断の変遷 2002-2014: 特発性肺線維症 (IPF)と rare IIPs を含めて. 第 8 回呼吸器疾患を語る会, 東京, 2014/1.
- G. 知的所有権の取得状況**
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