

201324128A

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）

成人発症型末梢性肺動脈狭窄症の
全国の実態把握と効果的診断治療法の研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田村 雄一

（慶應義塾大学）

平成26年（2014）年3月

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）

成人発症型末梢性肺動脈狭窄症の
全国の実態把握と効果的診断治療法の研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田村 雄一

（慶應義塾大学）

平成26年（2014）年3月

目 次

I. 総括研究報告	2
研究代表者 田村 雄一	
II. 分担研究報告	
1. 遺伝学的診断法に関する研究	8
小崎 健次郎	
2. 末梢性肺動脈狭窄症に対するカテーテルインターベンションの有効性と安全性に関する研究	10
松原 広己	
3. 成人発症型末梢性肺動脈狭窄症と肺動脈炎症候群の臨床的特徴に関する研究	12
大郷 剛	
4. 九州大学病院における末梢性肺動脈狭窄症の調査および内科的治療効果	14
阿部 弘太郎	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	18
IV. 研究成果の刊行物・別刷	25
V. 研究班名簿	87

I. 総括研究報告及び

II. 分担研究報告

成人発症型末梢性肺動脈狭窄症の全国的実態把握と効果的診断治療法の研究

研究代表者：田村 雄一 慶應義塾大学医学部循環器内科 特任助教

研究要旨

末梢性肺動脈狭窄症は従来より先天性疾患に伴う肺動脈分枝狭窄症の一種で小児発症の疾患として考えられてきた。しかし肺高血圧症の診断技術の向上と共に、成人発症でびまん性の肺動脈狭窄病変を来す疾患群の存在が明らかとなった。この成人発症の末梢性肺動脈狭窄症 (peripheral pulmonary artery stenoses; PPS) は極めて治療抵抗性であると同時に、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) や慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) と病態が異なるにも関わらず両者と誤診される例が多いことも明らかとなった。そこで本研究では主要な肺高血圧診療センター/呼吸不全調査研究班/成人先天性心疾患学会の協力のもと、多施設共同で Adult-PPS の診療実態調査を本邦で初めて行った。

研究班員を対象とした中間調査および全国実態調査により、14施設から合計31例の Adult-PPS 患者のデータが集積された。これらの症例の診断時の平均年齢は30.1歳であった。また症状発症年齢に関しては20.4歳であり、成人するころに症状を来す特徴が認められた。確定診断は全例肺動脈造影によって行われており、特に慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症様との鑑別が困難であることから、肺動脈造影検査の施行が必須であることが示唆された。またもやもや病などの肺外の他の血管病変を伴う例も複数に認めたことから、炎症以外の機序で全身性に血管障害を来す病態が寄与している可能性が示唆された。

治療に関する調査では、肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬である肺血管拡張薬を使用していた例は合計84%であったが、有効性は乏しく臨床的に有効であると判断された例は42%であった。

経皮的肺血管形成術に関しては一部の症例で施行されていたが、有効性は高く多数例で臨床的改善を認めたことから、特に内服薬抵抗性の Adult-PPS の症例に対する有効な治療法であることが示唆された。

以上の特徴をまとめると、Adult-PPS は20歳前後の成人期に発症する新しい疾患概念をもつ肺高血圧症の一種で、診断には肺動脈造影が極めて有用である。一方、罹病期間が長いことから予後は良好であることが示唆される一方、内服薬に対して治療抵抗性であることが多いため、経皮的肺動脈形成術によるアプローチが代替治療として有効である可能性が高い。

研究分担者

福田 恵一	慶應義塾大学医学部循環器内科 教授	大郷 剛	国立循環器病研究センター 心血管内科部門 肺循環科 医長
佐藤 徹	杏林大学医学部循環器内科 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 助教
巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授	大久保 豪	東京大学大学院医学系研究科 医療品質評価学講座 特任助教
丹羽 公一郎	聖路加国際病院 心血管センター 心血管センター長	福島 裕之	慶應義塾大学医学部小児科学 (循環器分野) 専任講師
小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 臨床遺伝学・小児科学・分子遺伝学 教授	相澤 義泰	慶應義塾大学医学部循環器内科 助教
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		

A. 研究目的

末梢性肺動脈狭窄症は従来より先天性風疹症候群・Williams 症候群・Alagille 症候群・Ehlers-Danlos 症候群・Noonan 症候群などの先天性疾患に伴う肺動脈分枝狭窄症の一種で小児発症の疾患として考えられてきた。しかし肺高血圧症の診断技術の向上と共に、成人発症でびまん性の肺動脈狭窄病変を来す疾患群の存在が明らかとなった(Circulation 1996;93:1417-23)。この成人発症の末梢性肺動脈狭窄症(peripheral pulmonary artery stenoses; PPS)は極めて治療抵抗性であると同時に、肺動脈性肺高血圧症(PAH)や慢性肺血栓性肺高血圧症(CTEPH)と病態が異なるにも関わらず両者と誤診される例が多いことも明らかとなった。

PAH や CTEPH は特定疾患に指定されていることから本邦でも研究が進んでおり、PAH に対する血管拡張薬の使用(Circ J. 2012;76:1245-52)やCTEPH に対する経皮的血管形成術の有効性(Circ Cardiovasc Interv. 2012)が申請者より報告されていることから、予後の改善に大きく貢献している。それに対して成人発症のPPS(以下 Adult-PPS)はこれまで散発的な症例報告はあったが、世界的にも診断基準は明らかではなく肺高血圧症のガイドライン(Circulation 2009;119: 2250-2294.)にも明記されていない。

そこで本研究では PAH や CTEPH と鑑別されずに紹介されてくる例が多いことから、本邦における主要な肺高血圧診療センターが連携し、また呼吸不全調査研究班と協調して多施設共同で Adult-PPS の診療実態調査を本邦で初めて行うと共に、新規治療法の有効性や Adult-PPS の疾患背景を解析するための遺伝子解析研究も世界で初めて行う。

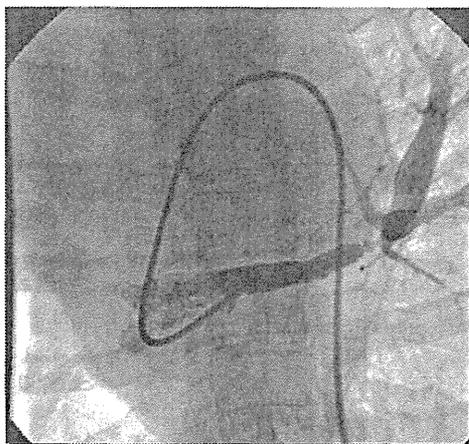


図 1：Adult-PPS の肺血管造影像
肺血管がびまん性に狭窄・途絶し血流欠損が多発している

B. 研究方法

(1)国内診療施設での診療実態調査

本研究ではまず日本における成人発症末梢性肺動脈狭窄症(Adult-PPS)の診療実態調査を行う。呼吸不全班(呼吸不全班員である分担研究者：巽浩一郎が窓口となり担当する)および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班(田村班：主要な肺高血圧症診療施設が研究

班に入っている)および分担研究者と連携し、全国の肺高血圧症診療施設および難治性呼吸器疾患診療施設に対してアンケート調査を行い、これまでの Adult-PPS の診断・治療実績および治療内容に関する検証を行う。これにより本邦における Adult-PPS の罹患率や好発年齢・性別などの疫学調査および、肺高血圧症の治療薬や肺血管形成術の施行頻度などに関しての統計を初めて示すことができる。また施設毎のデータをもとに次に示す症例登録研究への登録を推進する役割も担う。

(2)症例登録システムの開始と各種治療効果と予後の検討

本邦における Adult-PPS の臨床的特徴の解析および治療法の分析と予後の解析を行うために、症例登録システムを開発し、登録を開始する。すでに田村班は肺動脈性肺高血圧症に関する症例登録システムを作成・運用開始しており、同システムとプラットフォームを共通化することで安価にかつ短期間で Adult-PPS の症例登録システムを運用開始することができる

(3)診断基準の作成と患者・社会への情報提供

(1)(2)の成果をもとに知見を集約・検討し、本邦における Adult-PPS の臨床的特徴および診断項目の検討を行う。策定された診断基準は、呼吸不全班および田村班を通じて連携している関係学会に速やかに周知徹底をはかると共に、インターネットを用い患者や社会を対象とした疾患啓蒙活動・情報発信も行う。

(4)疾病原因に関する検討

Adult-PPS に関しては成因は明らかではなく、遺伝的要素や免疫学的異常の要素など複数の原因が考えられている。本研究では遺伝的要素に関して、分担研究者であり次世代遺伝子解析装置を用いた難病の原因究明、治療法開発プロジェクトの一般研究班代表である小崎健次郎(慶應義塾大学)と共同で次世代シーケンサーを用いた Adult-PPS に関する網羅的遺伝子解析を行う。

(倫理面への配慮)

症例登録研究に関してはすでに慶應義塾大学医学部の倫理委員会に申請し認可を得ている(承認番号 2010-227)。症例登録時には患者本人に承認を受けた同意説明文書を用いて説明・同意取得を行うよう義務付けられており、それを遵守する。また登録されたデータにおいては直接個人情報特定されることはなく匿名化されている。さらに患者に情報提供を行う際にはいかなる媒体であっても個人が特定されるものが提供されることはないよう配慮するため、特に問題となることはない。

また遺伝子解析研究に関しても、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則った形で慶應義塾大学医学部の倫理委員会に申請し承認を得ている(承認番号 2012-42)。さらに遺伝カウンセリングに関しても臨床遺伝学会の専門医であり遺伝カウンセリングの経験が豊富である分担研究者の

小崎健次郎(慶應義塾大学)が担当することで、遺伝子解析にともなう患者の不安や精神的苦痛を最小限にするように配慮できる環境が整っている。

C. 研究結果

(1)国内主要診療施設での診療実態調査

全国調査に先立って、研究分担者が責任者を務める全国の主要肺高血圧症診療施設に対して、Adult-PPS に関する臨床調査を行った。調査内容は研究班内での検討の結果、以下の項目を対象とした

1. 診断時の年齢と発症年齢
2. 先天性疾患の要素の確認
3. 先天性風疹症候群の所見の有無
4. 確定診断における肺動脈造影の実施
5. 肺血流シンチグラフィの所見
6. CT所見での特徴的な血管像の有無
7. 自己抗体の陽性所見
8. 炎症所見の有無
9. 肺動脈以外の血管病変の有無
10. 肺血管拡張薬による治療の有無とその臨床的有効性
11. 肺血管形成術(BPA/PTPA)による治療の有無とその臨床的有効性

50例以上の肺高血圧症(先天性・後天性を含む)を診療している研究責任者および研究分担者の施設(慶應義塾大学病院・千葉大学病院・岡山医療センター・国立循環器病研究センター・九州大学病院・聖路加国際病院)において調査を行ったところ、合計23例のAdult-PPS患者のデータが集積された。これらの症例の診断時の平均年齢は29.0歳であった。また症状発症年齢に関しては19.7歳であり、成人するころに症状を来す例が典型的であることが示唆された。また各施設ごとの調査では、先天性疾患の要素の確認および先天性風疹症候群の所見の有無に関してはすべての診療施設において先天性疾患(Williams 症候群など)の合併の有無は検討されていた。また全例に関して先天性風疹症候群は除外されていた。

次に確定診断における肺動脈造影の実施に関しては、すべての施設において全例が肺動脈造影を行っており、確定診断に際しては肺動脈造影が必須であることが明らかとなった。

また肺血流シンチグラフィは21例で施行されており、慢性肺血栓性肺高血圧症様の楔状血流欠損所見を示した例が19例、肺動脈性肺高血圧症様の瀰漫性の肺血流低下を示した症例が2例あり、血流シンチグラフィからだけでは、他の肺高血圧症との鑑別が困難であることが明らかとなった。次に同様の画像所見でCT所見に関しては、末梢の枯枝状の造影CT所見が確認されていたものは23例中7例のみであり、肺動脈の描出には肺動脈造影が行われていることが明らかとなった。

そのほかの所見に関してであるが自己抗体陽性や炎症所見を伴う例が各々0例・1例であったことから、高安病や血管炎などの炎症所見を伴う疾患との鑑別は行われている一方、肺外の他の血管病

変を伴う例は11例認められた。これはすなわち炎症以外の機序で全身性に血管障害を来す病態が参与している可能性を示唆する。

次に治療に関する調査についての結果を述べると、肺動脈性肺高血圧症にたいする治療薬である肺血管拡張薬を使用していた例は下の図2に示す通り78%であった。しかし肺血管拡張薬の有効性は、肺動脈性肺高血圧症と比較すると乏しく、臨床的に有効であると判断された例は全体の4割に満たない39%であった。

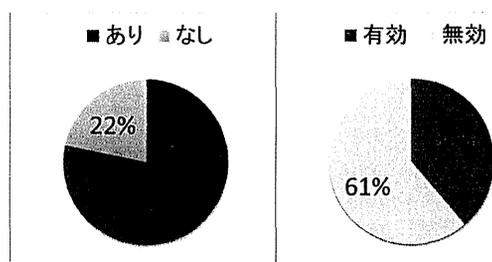


図2：肺血管拡張薬の使用率(左)と臨床的有効性の評価(右)

次に肺血管拡張術の有効性に関する検討を行う。下の図3に示す通り、とくに内服加療の有効性が乏しい症例に対して、狭窄した肺動脈に対する経皮的肺血管形成術が用いられている。

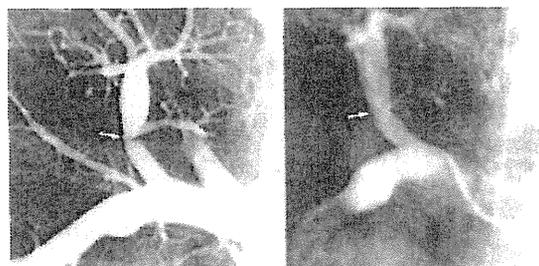


図3：Adult-PPSに対する血管形成術

23例中9例に経皮的肺血管形成術が行われており、そのうち8例が肺血管拡張薬に治療抵抗性の患者であった。

有効性は非常に高く、8例中7例が肺血管形成術による臨床的改善を認めたことから、本治療法は特に内服薬抵抗性のAdult-PPSの症例に対する有効な治療法であることが示唆された。

(2)全国診療施設での診療実態調査

次に全国の主立った肺高血圧症・成人先天性心疾患診療施設に対しての診療実態調査を行った。78施設にアンケートを送付し、回答が得られたのは37施設(回答率47%)であった。調査項目は(1)のアンケート調査と同様、以下のものとした。

1. 診断時の年齢と発症年齢
2. 先天性疾患の要素の確認
3. 先天性風疹症候群の所見の有無
4. 確定診断における肺動脈造影の実施
5. 肺血流シンチグラフィの所見
6. CT所見での特徴的な血管像の有無

7. 自己抗体の陽性所見
8. 炎症所見の有無
9. 肺動脈以外の血管病変の有無
10. 肺血管拡張薬による治療の有無とその臨床的有効性
11. 肺血管形成術(BPA/PTPA)による治療の有無とその臨床的有効性

この実態調査により、7施設から合計8例のAdult-PPS患者のデータが集積された。これらの症例の診断時の平均年齢は33.3歳であった。また症状発症年齢に関しては22.4歳であり、全国調査でも同様に成人するころに症状を来す特徴は同様であった(合計すると診断時平均30.1歳、発症時20.4歳)。また各施設ごとの調査でも、先天性疾患の要素の確認および先天性風疹症候群の所見の有無に関してはすべての診療施設において先天性疾患(Williams症候群など)の合併の有無は検討されていた。また全例に関して先天性風疹症候群は除外されていた。

さらに確定診断における肺動脈造影の実施に関してもやはりすべての施設において全例が肺動脈造影を行っていた。

これらの所見より(1)(2)の調査で行ってAdult-PPSと診断された患者群は同様の特徴を持っていることが示唆された。以下では(1)(2)の調査を併せた結果を示す。

肺血流シンチグラフィは合計29例で施行されており、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症様の楔状血流欠損所見を示した例が25例、肺動脈性肺高血圧症様の瀰漫性の肺血流低下を示した症例が4例あり、血流シンチグラフィからだけでは、特に慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症を中心とした肺高血圧症との鑑別が困難であることが明らかとなった。そのほかの所見に関して自己抗体陽性例は2例であったが、自己抗体はいずれも抗核抗体のみの陽性例であり特異的な膠原病の合併は認められなかった。また炎症所見を伴う例は1例だけであり、高安病や血管炎などの炎症所見を伴う疾患との鑑別は行われていることが示唆されたが、肺外の他の血管病変を伴う例は12例に認められた。もやもや病の合併例や、腎動脈の線維筋性異形成を伴う例を複数に認めたことから、炎症以外の機序で全身性に血管障害を来す病態が寄与している可能性が示唆された。

治療に関する調査では、肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬である肺血管拡張薬を使用していた例は合計84%であった。やはり肺血管拡張薬の有効性は乏しく、臨床的に有効であると判断された例は42%であった。

(3)症例登録システムの開始と各種治療効果と予後の検討

上記調査をふまえ、呼吸不全調査研究班(担当:巽浩一郎)および成人先天性心疾患学会(担当:丹羽公一郎)の協力のもと、田村班と共同で作成した症例登録システムを作成した。引き続き前向きの登録研究を行ない、疾患像を明らかにしていく。

(4)診断基準の作成と患者・社会への情報提供

(1)(2)の結果をふまえ、現在Delphi法により診断基準を作成している。必須の検査項目や基準を策定し、疾患概念を明示するとともに、これが定まり次第啓発活動を行っていく。

(5)疾病原因に関する検討

Adult-PPSの疾患の成因は不明である。そこで研究分担者の小崎健次郎の協力のもと、慶應義塾大学に配備されている次世代シーケンサーを用いて、血管形成や増殖など発症に関わる可能性のある候補遺伝子を網羅的に解析する遺伝子解析パネルシステムを作成した。(図4)

本システムは200個の遺伝子に関して同時に解析できるものであり、またAdult-PPSでの疾患関連遺伝子の同定を目指す。

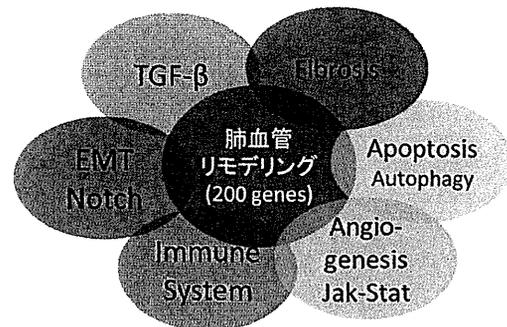


図4:次世代シーケンサーを用いた血管壁異常に基づく循環器疾患の包括的遺伝子検索システム

最後に、全国調査において回答が得られた施設を以下に示す。この場を借りて謝意を表したい。(順不同)
 札幌医科大学内科学第二講座/北海道大学病院第一内科/旭川医科大学病院循環・呼吸医療再生フロンティア講座/東京都済生会中央病院呼吸器内科/東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科循環器制御内科学/東京大学保健センター保健・健康推進本部/東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科/東京医科大学循環器内科/東京女子医科大学病院循環器内科/聖マリアンナ医科大学循環器内科/横浜市立大学附属市民総合医療センター心臓血管センター/自治医科大学病院循環器内科/長野赤十字病院呼吸器内/信州大学内科学第一講座/大阪大学循環器内科/京都大学附属病院呼吸器内科/広島大学大学院医歯薬保健学研究院循環器内科学/香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科学/徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学/高知大学医学部老年病・循環器・神経内科/産業医科大学第一内科学講座/久留米大学医学部心臓・血管内科/金沢医科大学呼吸器内科学/新潟大学循環器内科/福島県立医科大学医学部循環器・血液内科学講座/秋田大学医学部付属病院小児科/東京都立小児総合医療センター循環器科/千葉県循環器病センター成人先天性心疾患診療部/自治医

科大学付属さいたま医療センター循環器内科/長野県立こども病院循環器科/静岡県立こども病院循環器科/聖隷浜松病院循環器科/大阪大学大学院医学系研究科小児科/兵庫県立尼崎病院小児循環器内科/四国こどもとおとなの医療センター小児科/富山大学医学部小児科/東北大学循環器内科

D. 考察

本研究の調査により、Adult-PPS の診断および治療実態が明らかとなっている。他の肺高血圧症と比較して血管拡張薬の有効性が低いことは、本疾患に伴う肺動脈の変性が診断時には既に器質的・不可逆的なレベルにまで進行していることを示唆する。また特徴的な点として、症状発現は小児期である例が多く、発症から診断までの期間が長いことが挙げられる。このことは、Adult-PPS が他の肺高血圧症と比較して予後が良好であること、および疾患概念が確立していないために診断までに時間を要するという2つのことを示唆する。

経皮的肺動脈形成術の有効性に関しては期待が持てるため、標準的治療法として確立するために今後のさらなる検討が必要である。

なお、本研究成果の学術的・国際的・社会的意義に関しては、疾患概念および治療法に関しても肺血管拡張薬による内科的治療および血管形成術などの治療法の効果の評価は定型的に行われてきておらず、脈性肺高血圧症の治療薬が経験的に使用されてきた。しかし本研究のデータをもとに長期的に本疾患の生命予後改善効果・対費用効果が高い治療法を検討し本邦のみならず世界中に発信・提言することができることは、学術的意義が高い。

また今後の展望については、原因遺伝子の探求及び前向き登録研究を推進していく。研究母体は本研究班の内容を引き継ぎ、研究代表者が中心となり呼吸不全班および日本呼吸器学会においても引き続き調査研究を行っていく。

E. 結論

Adult-PPS は20歳前後の成人期に発症する新しい疾患概念をもつ肺高血圧症の一種で、診断には肺動脈造影が極めて有用である。一方、罹病期間が長いことから予後は良好であることが示唆される一方、内服薬に対して治療抵抗性であることが多いため、経皮的肺動脈形成術によるアプローチが代替治療として有効である可能性が高い。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sadahiro T, Tamura Y, Mitamura H, Fukuda K. Blood-injection-injury phobia: profound sinus arrest. *Int J Cardiol.*168(2):e74-5, 2003

2. Tamura Y, Ono T, Fukuda K, Satoh T, Sasayama S. Evaluation of a new formulation of epoprostenol sodium in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (EPITOME4). *Adv Ther.*30(5):459-71 2013

3. Nakano S, Sujino Y, Tanno J, Ariyama M, Muramatsu T, Senbonmatsu T, Nishimura S, Tamura Y, Fukuda K. Inducible intrapulmonary arteriovenous shunt in a patient with beriberi heart. *Am J Respir Crit Care Med.* 187(3):332-3,2013

4. Kabata H, Satoh T, Kataoka M, Tamura Y, Ono T, Yamamoto M, Huqun, Hagiwara K, Fukuda K, Betsuyaku T, Asano K. BMPR2 mutations, clinical phenotypes and outcomes of Japanese patients with sporadic or familial pulmonary hypertension. *Respirology.* 2013 May 15.

* 巻末「平成25年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載

2. 学会発表

1. 田村雄一:神経線維腫症に合併する肺高血圧.14回肺高血圧症治療研究会 2013.6.8 東京

2. 田村雄一, 桑名正隆. 第2回日本肺循環学会学術集会. 2013.6.22-23. 膠原病性肺高血圧症に合併する左室機能障害

3. 田村雄一, 小野智彦, 福田恵一, 佐藤徹, 篠山重威. 第61回日本心臓病学会学術集会シンポジウム. 2013.9.20-22 熊本. 肺高血圧症治療のトピックス 肺動脈性肺高血圧症患者における常温安定性エポプロステノール製剤への切替え第3b 相試験 (EPITOME-4)

4. 小野智彦, 田村雄一, 山本恒久, 武井眞, 宗形昌儒, 福田恵一. 第61回日本心臓病学会学術集会. 2013.9.20-22 熊本. 骨髄移植後に発症した重症肺動脈性肺高血圧症の一例

5. 南方友吾, 田村雄一, 木村舞, 小野智彦, 武井眞, 山本恒久, 江頭徹, 藤田淳, 前川裕一郎, 佐野元昭, 福田恵一. 第61回日本心臓病学会学術集会. 2013.9.20-22 熊本. 右心不全を伴う門脈肺高血圧症に肺血管拡張薬とトルバプタンの併用が奏効した一例

6. 木村舞, 田村雄一, 小野智彦, 武井眞, 山本恒久, 片岡雅晴, 川上崇史, 佐野元昭, 佐藤徹, 福田恵一. 肺動脈性肺高血圧症に対するPDE5阻害薬2剤併用療法の有効性の検討. 第61回日本心臓病学会学術集会. 2013.9.20-22 熊本.

7. 田村雄一. ランチョンセミナー 右心不全における利尿薬の使い方. 第1回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜.

8. 田村雄一. ミートザエキスパート How to エポプロステノール導入. 第1回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜.

9. 田村雄一. プレナリーセッション. 第1回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜. 5群に属する希な肺高血圧症疾患にともなう肺高血圧症

10. 山本恒久, 田村雄一, 河村朗夫, 木村舞, 武井眞,

村田光繁、川上崇史、福田恵一. 第1回日本肺高血
圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜.PDE5 阻害
薬併用で Treatment-and-Repair が行えた
ASD-PAH の一例

- 11.木村舞、田村 雄一、小野 智彦、武井眞、山本恒
久、片岡雅晴、川上崇史、佐野元昭、佐藤徹、福田
恵一、第 1 回日本肺高血圧学会学術集会
2013.10.13-14 横浜.肺動脈性肺高血圧症に対する
PDE5 阻害薬 2 剤併用療法の有効性.
- 12.高田裕美、田村雄一. 第 1 回日本肺高血圧学会
学術集会 2013.10.13-14 横浜.肺高血圧症患者の
皮膚症状と QOL の関連性
- 13.武井眞、田村雄一、小野智彦、木村舞、山本恒久、
福田恵一. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会
2013.10.13-14 横浜.肺高血圧症の各病型における
肺内シャント率の検討
- 14.田村雄一. 第50回記念日本臨床生理学会総会シ
ンポジウム 8「肺高血圧症の診断と治療の進歩」.
2013.11.8-9.東京.膠原病性肺高血圧症に合併する
左室機能障害
- 15.田村雄一. 第 2 回日本肺循環学会学術集会シ
ンポジウム肺高血圧診療の新しいガイドライン.
2013.11.28-30.埼玉.稀な疾患にともなう肺高血圧症
- 16.Tamura Y, Ono T, Fukuda K, Satoh T,
Sasayama S. EPITOME-4, an open-label phase
3b study evaluating a new formulation of
epoprostenol sodium in Japanese pulmonary
arterial hypertension patients following switch
from Flolan European Society of Cardiology
2013 at Amsterdam.

*各分担研究報告「学会発表」に記載

H. 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

成人発症型末梢性肺動脈狭窄症の全国的実態把握と効果的診断治療法の研究

— 遺伝学的診断法に関する研究 —

研究分担者：小崎 健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

研究要旨

本研究は次世代シーケンサーを用いることにより、臨床診断が困難である成人発症型末梢性肺動脈狭窄症を遺伝子診断により原因を特定し、合併症を回避することによって質の高い診療を提供することを目的としている。肺血管床の統合性を維持していると考えられる遺伝子群を遺伝子 223 個の遺伝子を選出し、ターゲット・エンリッチメントのためのシステムを設計し、関連する遺伝子の蛋白質コーディング全領域を網羅的に解析する系を設計し解析体制を整備した。

A. 研究目的

成人発症型末梢性肺動脈狭窄症には遺伝要因が関与していると考えられる。単一の遺伝子では説明が困難であることから、遺伝子診断は臨床的に有意義であると期待されている。本研究は次世代シーケンサーを用いることにより、肺血管床の統合性を維持していると考えられる遺伝子群を網羅的に解析し、遺伝子診断を行うシステムを開発した。

原因を特定し、合併症を回避することによって質の高い診療を提供することを目的としている。初年度は、遺伝子診断を行う臨床的意義が高いと思われる疾患を選定し、ターゲット・エンリッチメントのためのシステムを設計した。

B. 研究方法

①解析系の設計

肺血管床の統合性を維持していると考えられる遺伝子群を遺伝子223個の遺伝子を選出し、遺伝子をリストアップした。これらの遺伝子を標準的な登録番号（カリフォルニア大学サンタクルツ校ゲノムデータベース UCSD ID）に変換した。患者ゲノムDNAからこれらの遺伝子に対応する領域を効率的に回収するためのオリゴヌクレオチドアレイを設計した。具体的にはAgilent社のカスタムマイクロアレイを用いることとし、同社のマイクロアレイ設計ソフトウェアである「eArray」を使用した。eArrayで自動設計したカスタムキットにはGC含量が高い領域や反復配列の混入を避けるために、複数のエクソン領域でプローブが未設計であった。そこでプローブの配列とUCSCのエクソン位置情報を比較し、可能な限り未設計領域へ新たにプローブを追加設計し、Agilent社に合成を依頼した。

②ヒトゲノムDNAの前処理

市販ヒトDNAに対して、インターカレーション法による精密なDNA濃度測定を行い、Covaris社製超音波破碎機を用い、至適条件下で、約300bpへ断片化した。これをベックマン社

AMPure磁性ビーズを用いて精製しSureSelectターゲットエンリッチメントライブラリーとハイブリダイズさせ、解析対象となる遺伝子領域を濃縮した。コントロール（市販）のゲノムDNAはインデックスタグを付加し増幅し、イルミナ社製次世代シーケンサーMiSEQを用いて塩基配列データを創出した。品質チェックを経て参照ゲノムDNA配列上へのマッピングを行った。

③ 変異の同定のためのデータの可視化
得られたDNA配列データをヒトの標準的なゲノム配列に整列（アラインメント）し、アラインメントのあとのデータ解析にはグラフィカルユーザーインターフェースを有するプログラムを使用した。

④ アミノ酸置換の病的意義の解釈について香港大学Liらが開発した、KggSeq法 (<http://statgenpro.psychiatry.hku.hk/limx/kggseq/>) を導入した。10以上の予測プログラムを組み合わせた判定法である。Li MX, Gui HS, Kwan JS, Bao SY, Sham PC. A comprehensive framework for prioritizing variants in exome sequencing studies of Mendelian diseases. *Nucleic Acids Res.* 40:e53, 2012

⑤ DNA配列データのクオリティの確認
得られたDNA配列データがターゲットとした遺伝子領域を十分にカバーしているかを確認するため、FrommoltらによるソフトウェアNGSrich (<http://sourceforge.net/projects/ngsrich/>) を用いて系統的に評価した。Frommolt P, Abdallah AT, Altmuller J, Motameny S, Thiele H, Becker C, Stemshorn K, Fischer M, Freilinger T, Nurnberg P. Assessing the enrichment performance in targeted resequencing experiments. *Hum Mutat.* 33:635-41, 2012.

(倫理面への配慮)

個人情報の保護に関する法律を踏まえて研究を実施した。遺伝子解析に際しては文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、倫理委員会の承認下に研究を実施した。

C. 研究結果

①解析系の設計

肺血管床の統合性を維持していると考えられる遺伝子群を遺伝子223個の遺伝子の蛋白質コーディング全領域を網羅的に解析する系を設計できた。これら遺伝子の解析体制を整備し、具体的な遺伝子解析に着手した。

②次世代シーケンサーからの粗配列の出力ターゲット濃縮（アジレント社SureSelect）とデスクトップ型シーケンサー（イルミナ社MiSeq）を用いて223個の程度の対象疾患と関連する可能性のある遺伝子を網羅的に解析した。次世代シーケンサーによる変異探索では変異の検出におよそ平均深度50程度のリードが必要とされているが、患者当たり平均深度60を得る事ができた。

③粗配列のアライメント

次世代シーケンサーからはDNA配列と塩基毎の精度がfastqフォーマットで出力される。そこで、得られたfastqファイルをヒト参照配列にオープンソフトウェアであるbwa (<http://bio-bwa.sourceforge.net/>) によりアライメントした。

④変異探索と原因候補遺伝子のリストアップ
アライメントの結果をオープンソースプログラムであるvarChifterにより可視化して解析した。ところ、既知の疾患関連遺伝子を含め3つの遺伝子異常を同定することができた。

D. 考察

今年度は、次世代シーケンサーを用いて成人発症型末梢性肺動脈狭窄症の候補遺伝子群の変異解析系を完成した。臨床症状から、特定の疾患が疑われ、当該疾患の原因とされる遺伝子にナンセンス変異やフレームシフト変異など、明らかに病的意義がある変化については、解釈に困難を要することは無い。しかし、鑑別疾患に含まれる複数の疾患の原因遺伝子にミスセンス変異が複数個同定された場合には、病的意義の解釈が容易ではない。

特に血管の統合性の維持にかかわる細胞外マトリックスタンパク等はコード領域が大きく、疾患と直接に関係のないvariantも多く含まれるため、遺伝子診断のみで診断がつかない場合が少なくない。日本人におけるアミノ酸置換のレパートリーを蓄積し、研究者間で共有してゆく必要があると考えられた。また、臨床診断の重要

性が改めて認識された。

E. 結論

本年度の成果によりカスタムキットとMiSeqにより、肺血管床の統合性を維持していると考えられる遺伝子群を網羅的に解析する事が可能であると証明できた。

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

成人発症型末梢性肺動脈狭窄症の全国的実態把握と効果的診断治療法の研究

—末梢性肺動脈狭窄症に対するカテーテルインターベンションの有効性と安全性に関する研究—

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

末梢性肺動脈狭窄症に対するカテーテルインターベンションの有効性と安全性を検討した。成人例○例に対する計○回のカテーテルインターベンションにおいて、重篤な合併症は認めなかった。血行動態の改善はわずかであったが、自覚症状の改善は全例で認められた。一部の症例ではリコイルが強くステント留置を要したが、そういった症例のほうが血行動態の改善が顕著であった。今後 症例の蓄積によるさらなる検討が望まれる。

A. 研究目的

末梢性肺動脈狭窄症に対するカテーテルインターベンションは小児科領域においてその有効性が報告されているが、成人例に対する有効性・安全性は確立されていない。そこで本邦における成人例に対する効果を検証した。

B. 研究方法

当院において治療した末梢性肺動脈狭窄症 11 例のうち、成人例 10 例（平均年齢 24.4±12.0 歳、女性 7 例）を対象とした。全例で当院受診以前に内科的薬物治療が十分に行われていたにもかかわらず高度肺高血圧症が持続しており、肺高血圧症の改善を目指してカテーテルインターベンションを行った。これまでの経験に基づき、インターベンションに際しては血管内超音波ガイド下にバルーンサイズを決定し、スコアリングバルーンを積極的に使用した。対象病変がどうしてもリコイルしてしまう症例においてはステント留置も行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、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、個々の対象患者よりインフォームドコンセントを得たうえで実施した。

C. 研究結果

治療前の平均肺動脈圧は 56.3±10.6mmHg、心係数は 3.0±0.7L/min/m²であった。計 53 回（1 症例あたり平均 5.3 回）のカテーテルインターベンションにより、自覚症状は機能分類 1 度以上改善できた。平均肺動脈圧は 43.9±17.6mmHg へと低下したが、心係数は 2.9±0.6L/min/m²と有意差を認めなかった。比較的中枢型の男性例 3 例と末梢型の女性例 1 例においては治療後のリ

コイルが強く、やむを得ず計 10 個のステント留置を行った。ステント留置を行った治療前後で、肺動脈圧は 51.0±4.7 から 31.0±4.4mmHg へと著明に低下できた。ステント留置を行った 1 例で術後に血痰を認めたが、優位な酸素化の悪化は認めず、また他の症例においても合併症は認めなかった。

D. 考察

先天性心疾患を伴わない末梢性肺動脈狭窄症は希少な先天異常である。小児科領域ではバルーン肺動脈拡張術の有効性が報告されているが、成人例においてはその有効性に関する報告は未だない。今回の結果から、バルーンのみによる肺動脈拡張術でも、肺血行動態の改善がある程度は得られることが明らかとなったが、一部の例では拡張部位のリコイルによって十分な効果が得られずステントの留置を要した。少数例での検討であるため、ステント留置を要する例の予測因子は明らかではないが、比較的中枢部に狭窄を有する例ではステント留置が必要となることが示唆された。今回の対象においては重篤な合併症は認めなかったが、ステント留置後の再狭窄の有無とあわせて、有効性・安全性の確立には症例の蓄積によるさらなる検討が望まれる。

E. 結論

成人における末梢性肺動脈狭窄症に対するカテーテルインターベンションは今回の解析範囲では安全で、有効な治療となりうると考えられた。

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

成人発症型末梢性肺動脈狭窄症の全国的実態把握と効果的診断治療法の研究

— 成人発症型末梢性肺動脈狭窄症と肺動脈炎症候群の臨床的特徴に関する研究 —

研究分担者：大郷 剛 国立循環器病研究センター心血管内科部門肺循環科 医長

研究要旨

末梢性肺動脈狭窄症は先天性心疾患に伴う小児発症の肺動脈分枝狭窄症の一種と考えられているが、近年成人発症型でびまん性の肺動脈狭窄病変を来す疾患群（Peripheral pulmonary arterial stenosis in adults. 以下 Adult-PPS）の存在が明らかとなった。Adult-PPS はこれまで散発的な症例報告はあったが、診断基準は明らかではなく国内外の肺高血圧症のガイドラインにも記載はない。Adult-PPS と鑑別が重要な疾患に PAH、CTEPH 以外に肺動脈の血管炎症候群がある。これらの疾患群の臨床像を認識することは極めて重要である。そこで本研究では血管炎症候群との比較から Adult-PPS の臨床像を明らかにすることとした。当院において過去 10 年間で肺循環科における末梢肺動脈狭窄症と診断された PAH、CTEPH とは異なる CT、肺動脈造影所見を示し末梢肺動脈狭窄所見を呈した 10 名の患者に関して臨床所見、炎症所見の有無、心臓カテーテル検査による血行動態、肺動脈造影所見を後ろ向きに検討した。5 名は Takayasu 動脈炎に伴う病変、2 名が孤発性肺動脈炎、3 名が Adult-PPS と診断された。Adult-PPS は 20 - 30 歳前後に発症しており、重篤な症状と血行動態であり、かつ現行の肺動脈特異的治療への著明な効果は認めなかった。1 名は死亡しており一般的には比較的予後が良いと考えられているが、重症例も存在していたことよりその管理には注意が必要であると考えられた。また動脈炎は Adult-PPS の診断において鑑別として重要であり、これらの疾患群への認識、啓蒙が極めて重要であると考えられた。

A. 研究目的

末梢性肺動脈狭窄症は Williams 症候群などの先天性心疾患に伴う小児発症の肺動脈分枝狭窄症の一種と考えられているが、近年成人発症型でびまん性の肺動脈狭窄病変を来す疾患群（Peripheral pulmonary arterial stenosis in adults. 以下 Adult-PPS）の存在が明らかとなった。この疾患群は治療抵抗性で肺動脈性肺高血圧症 (PAH) や慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は病態、治療が異なるものの誤診されている例が多い。Adult-PPS はこれまで散発的な症例報告はあったが、診断基準は明らかではなく国内外の肺高血圧症のガイドラインにも記載はない。また PPS と鑑別が重要な疾患に PAH、CTEPH 以外に肺動脈の血管炎症候群がある。これらの血管炎症候群は病態が不明で PPS との鑑別もついていない場合もあり、これらの疾患群の臨床像を認識することは極めて重要である。そこで本研究では血管炎症候群との比較を通して Adult-PPS の臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

当院において過去 10 年間で小児科を除いた肺循環科における末梢肺動脈狭窄症と診断された患者 10 名に関して臨床所見、炎症所見の有無、心臓カテーテル検査による血行動態、肺動脈造影所見を後ろ向きに検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、国

立循環器病研究センター倫理規定を遵守して行った。

C. 研究結果

今回検討した 10 名において Takayasu 動脈炎と診断された患者を 5 名 (50%) 認めた。血液所見もしくは PET、造影 MRI にて炎症反応を認めた患者は 3 名 (60%) で残りの 2 名 (40%) は諸検査にて炎症反応を認めなかった。これらの 5 名は肺以外に鎖骨下動脈や大動脈等の Takayasu 動脈炎に代表的な動脈炎所見を認めていた。しかし 10 名中 2 名は Takayasu 動脈炎に典型的な他の血管病変を持たず、肺動脈のみに狭窄、閉塞病変を認めた。ペーチェット病は臨床所見より否定的であった。この 1 名は発症が 37 歳、もう 1 名は 39 歳で両者とも男性であった。この孤立性肺動脈炎症候群の 2 名の患者において 1 名は極軽度の血液検査上の炎症所見、1 名は肺動脈に軽度の PET 取り込みを認めた。この 2 名の肺動脈造影では右上葉の完全閉塞所見と多発性の狭窄病変を認めた。1 名は左肺動脈起枝部完全閉塞であった。残りの 3 名は成人末梢性肺動脈狭窄症と診断され、3 名とも明らかな炎症反応を認めていない。先天性風疹症候群や先天性疾患 (Williams 症候群) は否定的であった。症例 1 は女性であり 16 歳で診断され、腎動脈狭窄を合併していた。肺動脈造影上、両側の高度なび慢性狭窄と多発性狭小化を示していた。肺動脈バルーン形成術は肺動脈造影上全肺野に渡り高度な病変があり、かつ中枢部はび慢性であり効果的と考えにくく施行しなかった。WHO 分類の III、平均肺動脈圧 66mmHg、

心係数 2.26 L/min/m²と重症でありPDE5I, ERA 治療を行い肺移植待機中で生存している。症例2は38歳女性。WHO分類III、平均肺動脈圧57mmHg,心係数 1.9 L/min/m²と重症であるが肺動脈バルーン形成術、肺移植、エポプロステノール治療は拒否されておりERA, PDE5I, oral prostacyclin 内服にて経過観察している。

症例3は23歳で診断されたが、平均肺動脈圧96mmHg,心係数 1.4 L/min/m²、WHO-FC IVと極めて重症であり進行性に悪化しエポプロステノール持続静注療法を行ったが効果に乏しく1年で死亡した。

D. 考察

今回検討した10例の内、5名がTakayasu 動脈炎の肺動脈病変、2名が孤発性肺動脈炎、そして3名が成人発症末梢肺動脈狭窄症と診断された。Takayasu 動脈炎と診断されている5名は肺以外に鎖骨下動脈や大動脈等のTakayasu 動脈炎に代表的な動脈炎症所見を認めていた。Takayasu 動脈炎の診断は比較的容易と考えられた。ただし、炎症反応の見られない例も40%は存在することより炎症所見だけでなく他の動脈病変などから総合的に判断する必要があり注意が必要であると考えられた。しかし孤発性肺動脈炎と考えられた症例はごく軽度の血液検査での炎症所見もしくはPET等の画像での肺動脈への取り込み像を認めるのみであった。血液検査場の炎症所見は極めてわずかであり、発熱等の通常臨床における炎症所見には乏しく、またPET等も通常の肺高血圧症の診断には用いられることは無く、このような症例では動脈炎を積極的に疑わなければ診断されることが困難であると考えられた。そのため今回の検討における動脈炎との鑑別という視点も重要であると考えられた。また当院の3名のAdult-PPSは20-30歳前後に発症しており、重篤な症状と血行動態であり、かつ現行の肺動脈特異的治療への著明な効果は認めなかった。1名は急速に悪化し既に死亡していた。死亡していない2名においては症状出現から約10年経過しており急速な進行がないものの重症例も存在することを認識する必要があると考えられた。

E. 結論

今回、国立循環器病研究センターにおいてPAH、CTEPHとは異なるCT、肺動脈造影所見を示し末梢肺動脈狭窄所見を呈した10名の患者で臨床的検討を行った。5名はTakayasu 動脈炎に伴う病変、2名が孤発性肺動脈炎、3名がAdult-PPSと診断された。Takayasu 動脈炎は診断時には明らかな炎症所見を認めない例もあり、また孤発性肺動脈炎は炎症所見の軽微さから見逃す可能性もあり診断には注意する必要があると考えられた。我々の施設でのAdult-PPSは20-30歳前後に発症しており、重篤な症状と血行動態であり、かつ現行の肺動脈特異的治療への著明な効果は認めなかった。1名は死亡しており一般的には比較的予後が良いと考えられているが、重症例も存在していたことよりその管理には注意が必要であると考え

えられた。今回の検討でPAHやTEPHだけでなく動脈炎もAdult-PPSの診断において鑑別として重要であり、これらの疾患群への認識、啓蒙が極めて重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. S Fukui, T Ogo et al. Reverse remodeling after balloon pulmonary angioplasty. Eur Respir Journ 2014 Epub ahead of print.
2. A Tsuji, T Ogo et al. Balloon pulmonary angioplasty in a patient with sever liver failure and sepsis. Pulm Circ 2014 Epub ahead of print.

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

成人発症型末梢性肺動脈狭窄症の全国の実態把握と効果的診断治療法の研究

—九州大学病院における末梢性肺動脈狭窄症の調査および内科的治療効果—

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

末梢性肺動脈狭窄症は、これまで先天性風疹症候群や先天性疾患に続発して発症する肺動脈分枝狭窄症の一種であり、小児発症の疾患として考えられてきた。肺動脈狭窄症(pulmonary artery stenoses; PPS)には一か所の動脈に局在したものから、多数の分枝にまたがるもの、また中枢性から末梢性など様々な亜型がある。近年、成人発症の肺高血圧症(pulmonary hypertension: PH)のなかでびまん性の末梢型肺動脈狭窄病変を来す疾患群の存在が明らかとなった。この成人発症の末梢性肺動脈狭窄症に伴う肺高血圧症(adult PH associated with peripheral pulmonary artery stenosis; adult PH-PPS)は、肺換気血流シンチで末梢性の多発性血流欠損像を示すため、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)と誤診される例が多いことも明らかとなった。

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が、全国的にもその疾患を専門とする施設は限られている。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、九州地方における肺高血圧症起点病院としてこれまでに多くの患者を診療している。本研究では、九州大学病院における成人肺高血圧症患者における adult PH-PPS 患者の数・原因・治療効果について調査した。平成 25 年度、当科外来へ通院した肺高血圧症患者 80 名のうち、PH-PPS と確定診断されたのは 3 名の実態について報告する。

A. 研究目的

平成 23 年度より開設した九州大学病院肺高血圧症専門外来における 80 名の肺高血圧症患者のうち、成人発症の末梢性肺動脈狭窄症に伴う肺高血圧症(Adult PH-PPS)の患者の実態調査を行った。

B. 研究方法

班研究の各施設で行われている評価項目について検討した。

(1) Adult PH-PPSに関する診断法

1. 心カテによる肺高血圧症の確定診断
2. 肺動脈造影

(2) 調査内容は研究班内での検討の結果、以下の項目を対象とした

1. 診断時の年齢と発症年齢
2. 先天性疾患の要素・所見の確認
3. 肺血流シンチグラフィの所見
4. CT所見での特徴的な血管像の有無
5. 自己抗体の陽性所見
6. 炎症所見の有無
7. 肺動脈以外の血管病変の有無
8. 肺血管拡張薬による治療の有無とその臨

床的有効性

9. 肺血管形成術(BPA/PTPA)に対する反応性

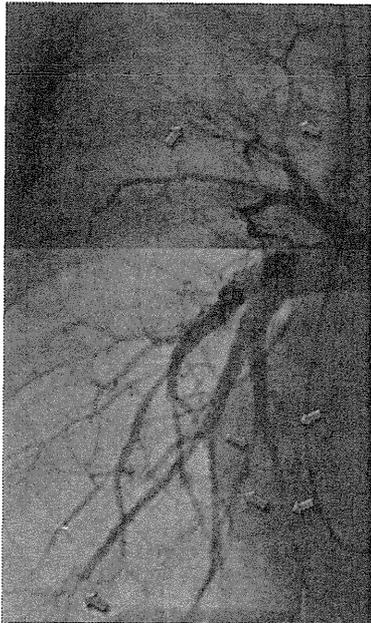
C. 研究結果

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、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症(4群)23名となっているが、1群とされた55名のうち3名の典型的な adult PH-PPS が含まれていた。他には、中枢性の肺動脈低形成による肺高血圧症などの症例などは当院成人先天性心疾患外来の主治医が肺動脈形成術を施行し、良好な治療効果を得ている。

症例 1. 22 歳、男性

(1) Adult PH-PPSに関する診断法

1. 右心カテ：PAP 72/23 (42) mmHg, PCWP:7mmHg, CI: 1.75 L/min/m², PVR:9 W.U.,
2. 肺動脈造影(右肺動脈のみ提示)
→びまん性に亜区域より末梢肺動脈が狭窄



- (2) 調査内容は研究班内での検討項目：
1. 診断時の年齢と発症年齢：20歳と10歳
 2. 先天性疾患の要素・所見の確認：特になし
 3. 肺血流シンチグラフィの所見
→多発性に血流欠損像を認める。CTEPHに極めて類似した所見である。



- 〔換気〕 〔血流〕
4. CT所見での特徴的な血管像の有無
：末梢性の血管の先細り像あり
 5. 自己抗体の陽性所見：なし
 6. 炎症所見の有無：なし
 7. 肺動脈以外の血管病変の有無：なし
 8. 肺血管拡張薬による治療の有無とその臨床的有効性：
 - a. 治療薬Ambrisentan 2.5mg, Tadalafil 20mg, Beraprost 360ug
 - b. 1年後のフォローアップカテーテル
PAP 68/14 (36) mmHg, PCWP:10mmHg,
CI: 2.64 L/min/m², PVR:6 W. U.,
 9. その他の指標：
 - a. WHO分類:II→II (ただし症状は少し楽になった)。
 - b. 6分間歩行：542→616m

症例 2. 18 歳、女性

- (1) Adult PH-PPSに関する診断法
1. 右心カテ：PAP 94/32 (53) mmHg, CI: 2.1 L/min/m², PVR:14W. U.,
 2. 肺動脈造影
→びまん性に末梢肺動脈に狭窄病変あり
- (2) 調査内容は研究班内での検討項目：
1. 診断時の年齢と発症年齢：17歳と15歳
 2. 先天性疾患の要素・所見の確認：特になし
 3. 肺血流シンチグラフィの所見
→多発性に血流欠損像を認める。CTEPHに極めて類似した所見である。
 4. CT所見での特徴的な血管像の有無
：末梢性の血管の先細り像あり
 5. 自己抗体の陽性所見：なし
 6. 炎症所見の有無：なし
 7. 肺動脈以外の血管病変の有無：左脳底動脈など多数の狭窄あり
 8. 肺血管拡張薬による治療の有無とその臨床的有効性：
 - a. 治療薬 bosentan250mg, Tadalafil 40mg, Beraprost 360ug
 - b. 1年後のフォローアップカテーテル
PAP 80/22 (46) mmHg, CI: 2.3 L/min/m²,
PVR:11W. U.

症例 3. 69 歳、女性

- (1) Adult PH-PPSに関する診断法
1. 右心カテ：PAP 70/16 (36) mmHg, PCWP: 18mmHg, CI: 2.5 L/min/m², PVR:5.3W. U.
 2. 肺動脈造影
→右肺動脈に広範かつ多発性の末梢肺動脈の狭窄病変あり。左肺動脈にはなし
- (2) 調査内容は研究班内での検討項目：
1. 診断時の年齢と発症年齢：17歳と15歳
 2. 先天性疾患の要素・所見の確認：特になし
 3. 肺血流シンチグラフィの所見
→右肺に多発性血流欠損像を認める。
 4. CT所見での特徴的な血管像の有無
：末梢肺動脈の評価困難であったが、体大血管に高度な石灰像あり
 5. 自己抗体の陽性所見：なし
 6. 炎症所見の有無：なし
 7. 肺動脈以外の血管病変の有無：両側多発性腎動脈狭窄
 8. 肺血管拡張薬による治療の有無とその臨床的有効性：
 - c. 治療薬 bosentan250mg, Tadalafil 40mg, Beraprost 360ug

- d. 1年後のフォローアップカテテル
PAP 48/14 (25) mmHg, CI: 2.7 L/min/m²,
PVR:17W.U.

D. 考察

- (1) 症例 1: 風疹などの幼少期感染症の既往ははっきりとしないが、典型的な adult PH-PPS である。肺血管拡張薬 3 剤投与することで、ある程度の肺高血圧症改善効果と運動耐容能の改善を認めた。
- (2) 症例 2: 風疹などの幼少期感染症の既往ははっきりとしないが、典型的な adult PH-PPS である。頭蓋内血管にも多発性狭窄病変を認めた。肺血管拡張薬 3 剤投与を行ったが、肺高血圧症改善効果は乏しく、労作が増えると、右心不全症状を認める。今後の方針としては、肺動脈形成術施行を検討。
- (3) 症例 3: 大動脈炎症候群の炎症が完全に収まった遠隔期に末梢性肺動脈狭窄症と肺高血圧症と両心不全も合併した症例。心不全は利尿剤投与である程度コントロール良好となり、肺血管拡張薬 3 剤投与することで著明に肺動脈圧と血管抵抗の低下を認めた。

E. 結論

九州大学病院肺高血圧症専門外来には 80 名と多くの肺高血圧症患者が通院しているが、その中でも典型的な adult PH-PPS はたったの 2 例であった。また、大動脈炎症候群に伴う PPS についても経験した。Adult PH-PPS ささまざまな基礎疾患により発症することが考えられるが、診断には右心カテと肺動脈造影が不可欠である。治療はさまざまな病型のため結論づけることは難しいが、新生内膜増殖に乏しい中膜肥厚を中心とした病理組織像を示すことが報告されている(Circulation.1996; 93: 1417-1423)。本検討では、まず肺血管拡張薬を中心としたフォローアップを行ったが、特発性肺高血圧症患者と比較して、その効果は乏しかった。今後は肺高血圧症レジストリーなどのデータベースを用いて内科的治療や肺動脈形成術の治療効果や予後についての検討がますます必要である。

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, Jarvinen 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 Sug5416/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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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。

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