

な相関を示した。これは、罹病期間の長い患者における、非閉塞血管部位での over-perfusion の結果として small-vessel arteriopathy の存在を示唆する結果かもしれない。さらに、BPA 前の罹病期間は、BPA 前後の右室の容量や機能、血行動態に関するいずれの指標の改善度とも有意な相関を示さなかった。これは、BPA の効果はその患者の罹病期間や病期に関係なく発揮される可能性を示唆する。

本研究の study limitation としては、登録患者数が少ない、コントロールのいない、後ろ向き解析である事である。そのため、より規模の大きい、今後前向き研究で結果が確認されるべきである。また、今回の研究のフォローアップ期間は平均 4.0 ヶ月と比較的短いものであった。そのため、BPA 後の 1 年を超える長期の右室の改善については、結論づける事は出来ない。

結論：本研究は、BPA が外科的手術の適応外となる CTEPH 患者において血行動態を改善する事により右室のリモデリングや収縮能までも改善し得る、安全でかつ効果的な治療法である事を示した。この BPA による右室のリバースリモデリングは、長らく圧負荷にさらされているより進行した右室機能障害を有する患者においても証明された。心臓 MRI は、BPA により治療された CTEPH 患者における右室のリモデリングや収縮能を評価、フォローする上で有用なモダリティであると言える。

共同研究者

福井重文、大郷剛、森田佳明、辻明宏、立石恵実、尾崎公美、三田祥寛、福田哲也、安田聡、小川久雄

A. 研究目的

近年、BPA (バルーン肺動脈形成術) は、末梢型 CTEPH や重症の併存疾患を有する患者、PEA (外科的肺動脈内膜血栓摘除術) 後の残存 PH (肺高血圧症) を有する患者など PEA の適応とならない患者を対象に、安全に血行動態や functional capacity など改善する事が報告されてきている。しかしながら、BPA が重要な予後規定因子である右室機能 (RV function) を改善するかどうかは不明である。そこで本研究の目的は、右室機能評価の gold standard である心臓 MRI を持ちして、BPA による右室機能やリモデリングの改善効果を検討する事である。

B. 研究方法

我々は 2012 年 8 月から 2013 年 12 月までの間に当科で複数回の BPA を施行され、かつその前後で心臓 MRI を施行された、連続 20 症例に関して後ろ向き解析を行った。全ての患者が WHO 機能分類 II 度以上の心不全症状を有しているが、重症で 20 分間の心臓 MRI 撮影に耐えられない患者は除外した。患者に関して一例一例につき、「inoperable」かどうかを、PEA に習熟した外科医や放射線科医などを含めた CTEPH team で慎重に検討した。BPA 後の

フォローの右心カテーテル (RHC) と心臓 MRI は、平均 4 ヶ月後に施行した。それと同時に、WHO 機能分類や血中 BNP 値、6 分間歩行距離も調査した。

BPA は、右肺動脈治療時には内頸静脈から、左肺動脈の治療時には大腿静脈からアプローチを行った。BPA 後の重度の再灌流性肺障害を予防するため、とりわけ初回のセッションは、1-2 区域に治療区域数を限定して行った。同様に BPA 治療後一晩は、CCU にて非侵襲的陽圧換気を行い、再灌流性肺障害の予防に努めた。BPA は最低限平均肺動脈圧 (mPAP) が 30mmHg 未満になるまで繰り返し施行した。心臓 MRI は、1.5T のシステムを用いて行った。RVEDV、RVESV、RVSV、RVEF、RV mass の定量は、横断像を用いて 2 人の経験豊富な放射線科医により行われた。左室に関しても解析に短軸像を用いた以外は同様に解析した。拡張早期の心室中隔の左方移動は、両室合わせた径に対する右室径の比を用いて定量化した。

統計解析は、血行動態や心臓 MRI、その他の臨床指標の変化に関しては、paired t-test か Wilcoxon signed-ranks test を適宜使用し行った。変量間の相関関係は、単回帰分析を用いて行った。P 値 0.05 未満を統計学的に有意であると判断した。

C. 研究結果

連続 20 人の手術適応外の CTEPH 患者が登録された（平均年齢 67 才、女性 15 人）。発症から BPA までの罹病期間は平均 60 ヶ月であった。また、BPA 前に何らかの経口の肺血管拡張薬を服用していた患者は、15 人（75%）であった。内訳は、エンドセリン拮抗薬 6 人、プロスタサイクリン系薬剤 13 人、PDE-5 阻害薬 4 人、経口の 2 剤以上の併用療法は 6 人であった。ベースラインの mPAP は 39.4 mmHg、肺血管抵抗（PVR）は 889 dyne sec/cm⁵ と上昇していた。BPA 前の罹病期間は、ベースラインのパラメータの内 mPAP とのみ有意な相関を示した。

一人あたりの平均 BPA 回数は、3.2 セッションであった。全ての手技が成功しており、かつフォローアップ期間中に死亡や再灌流性肺障害などに起因する気管内挿管を要するような重大な合併症は認めなかった。BPA 後 mPAP、PVR、総肺抵抗（TPR）などが、心係数（CI）の有意な上昇とともに顕著に改善した。平均右房圧（RAP）は、BPA 前より良好にコントロールされ、正常範囲内の値であったが、BPA 後さらに有意に低下した。

その他の臨床的指標である、WHO 機能分類や BNP 値、6 分間歩行距離も全て有意に改善した。心臓 MRI の結果であるが、ベースラインでは RVEDVI と RVESVI の顕著な拡大と、RVEF の低下を認めた。また、左室収縮障害は認めなかったが、RVEF45% 未満を右室収縮障害と定義した場合、17 人（85%）が右室収縮障害を有していた。BPA 後、RVEDVI と RVESVI は有意に低下し、RVEF もまた有意に改善した。さらには、RV mass index（RVMI）や、ventricular mass index（VMI）、拡張早期の心室中隔左方移動なども有意に改善した。左室機能や容量に関しては BPA 前後で有意な変化を認めなかった。RVEDVI と RVESVI の変化度は、CI や PVR、TPR といった血行動態指標の変化度と強く相関していた。しかし、BPA 前の罹病期間は、右室機能や容量、血行動態指標などのどのパラメータとも相関を示さなかった。

D. 考察

以上の結果から、本研究の新たな発見は、主に（1）BPA が外科的手術の適応とならないような CTEPH 患者において、右室機能やリモデリングを有意に改善した事と、（2）右室のリモデリングの改善度が血行動態のパラメータの改善度と強く相関していた事である。

最近のいくつかの BPA に関する報告と同様に、本研究では BPA が死亡や重大合併症を起こすことなく安全に、血行動態を改善させる事を示す事が出来た。さらに、BPA は右心不全症状や心不全兆候、運動耐容能なども有意に改善する事を示す事が出来た。また、本研究では BPA 前の RAP は正常範囲内であったが、これは容量負荷や右心不全が利尿剤などの集学的治療により良好にコントロールされていた事や、患者登録の際に RAP が高度に上昇した最重症の患者が心臓 MRI に耐えられない事を理由に除外されていた事を反映していると思われる。これまでに CTEPH 患者において PEA 後に右室機能が改善したとの報告はいくつかあり、具体的には Reesink らは、血行動態上成功した PEA 後の右室のリバースリモデリングを心臓 MRI を用いて報告している。Iino らは、PEA 後 6 ヶ月間までの右室容量や RVEF 改善の時間経過として報告した。しかしながら、これまでに BPA が外科的手術適応外の CTEPH 患者で右室機能を改善するかどうかは分かっていなかった。そんな中本研究では、BPA 後に右室の拡大（RVEDVI や RVESVI）や、右室収縮障害（RVEF）、右室肥大（RVMI や VMI）、さらには心室中隔の左方移動（septal inversion ratio）といった指標が全て有意に改善した。さらに、心臓 MRI で非侵襲的に計測された右室のリモデリングの改善度と、RHC により侵襲的に得られた血行動態指標の改善度との間に強い相関関係を認めた。以上まとめると、BPA は手術適応外の CTEPH 患者において、血行動態の改善と関連して右室のリバースリモデリングをもたらし、収縮能をも改善し得る。一方で、心臓 MRI で右室機能を評価する事は、BPA の効果を非侵襲的かつ、高い再現性を持ってモニターする事につながり得ると言える。

一方で、本研究では BPA は左室機能や容量には有意な影響を与えなかった。これは、PEA 後の Iino らや Kreitner らの知見と合致するが、Reesink らの知見とは相反する結果であった。Van Wolferen らは、特発性肺動脈性肺高血圧症患者に対して 1 年間の内科的治療を行った後に LVEDVI が 41 から 46 mL/m² 増に有意に増加したと報告しており、左室容量の減少は、生命予後不良と治療不成功の強い予測因子であると述べている。ここで注目したい事として、彼らの対象患者の治療前の血行動態の重症度は本研究と比べ、mPAP (56 versus 39mmHg) や LVEDVI (41 versus 65 mL/m²) に示されているように、より重症であった事が考えられる。そのため、右室による左室への圧排もより強かったものと考えられる。このように、LVEDVI の増加度自体は、彼らの研究と本研究では同程度 (5 versus 4 mL/m²) であるにも関わらず、治療後に LVEDVI が有意に増加するかどうかは、ベースラインの血行動態の重症度による部分があると考えられる。

本研究に登録された患者の BPA 前の平均罹病期間は 60 ヶ月と、これまでに報告された PEA や BPA に関する他の研究に登録された患者 (28-43 ヶ月) より長くなっている。これは、言い換えれば本研究の患者は、長らく内服加療のみの治療の状態でも右室の圧負荷にさらされており、結果的により進行した右室のリモデリングを有していたと解釈され得る。また、BPA 前の罹病期間は、ベースラインの指標の内 mPAP とのみ有意な相関を示した。これは、罹病期間の長い患者における、非閉塞血管部位での over-perfusion の結果として small-vessel arteriopathy の存在を示唆する結果かもしれない。さらに、BPA 前の罹病期間は、BPA 前後の右室の容

量や機能、血行動態に関するいずれの指標の改善度とも有意な相関を示さなかった。これは、BPA の効果はその患者の罹病期間や病期に関係なく発揮される可能性を示唆する。

本研究の study limitation としては、登録患者数が少ない、コントロールのいない、後ろ向き解析である事である。そのため、より規模の大きい、今後前向き研究で結果が確認されるべきである。また、今回の研究のフォローアップ期間は平均 4.0 ヶ月と比較的短いものであった。そのため、BPA 後の 1 年を超える長期の右室の改善については、結論づける事は出来ない。

結論

本研究は、BPA が外科的手術の適応外となる CTEPH 患者において血行動態を改善する事により右室のリモデリングや収縮能までも改善し得る、安全でかつ効果的な治療法である事を示した。この BPA による右室のリバースリモデリングは、長らく圧負荷にさらされているより進行した右室機能障害を有する患者においても証明された。心臓 MRI は、BPA により治療された CTEPH 患者における右室のリモデリングや収縮能を評価、フォローする上で有用なモダリティであると言える。

G. 研究発表

1. 論文発表

Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Right Ventricular Reverse Remodeling after Balloon Pulmonary Angioplasty. Eur Respir J 2014;43:1394-402.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

日本呼吸器学会認定施設における呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の管理に関する最近の動向
に関する研究

研究分担者 田邊 信宏

千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 客員教授

研究要旨

肺高血圧症は呼吸器疾患の重症度と関係することがある。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の確定診断には、右心カテーテル検査が推奨されている。しかし、日本において、呼吸器内科医が呼吸器疾患に伴う肺高血圧症診断のために、右心カテーテル検査を実施する必要性を評価した報告はない。質問表は 289 施設から回収された（34%）。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は、89%の施設で呼吸器内科医により検査されていた。15%は心エコー検査を、13%は右心カテーテル検査を施行していた。99%の施設で心エコー検査は、36%の施設で右心カテーテル検査は診断に使用されていた。右心カテーテル検査は 49%の施設で肺高血圧症疑いの患者に考慮されており、57%の施設で肺動脈性肺高血圧症特異的治療開始の前に考慮されていた。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症と診断された患者では、47%で HOT が導入されていた。肺動脈性肺高血圧症特異的治療を実施していた 145 施設の中で、98 施設では呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に治療を実施していた。肺高血圧症の評価として右心カテーテル検査を実施した 1,355 名の患者の中で、29%は肺高血圧症の存在が確認され、8%は平均肺動脈圧が 35mmHg 以上の重症肺高血圧症を呈していた。日本全体としては、右心カテーテル検査を実施している呼吸器内科医は少数であった。半数の呼吸器内科医は、肺動脈性肺高血圧症特異的治療開始前に、右心カテーテル検査の必要性を考慮していた。日本において、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に関する診断と治療に関する評価を行った。

共同研究者

谷口博之、辻野一三、坂巻文雄、江本憲昭、木村弘、宮地克維、高村圭、林伸一、花岡正幸、巽浩一郎、JRS Lung Disease Pulmonary Hypertension Study Group

A. 研究目的

肺高血圧症は呼吸器疾患の重症度と関係することがある。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の確定診断には、右心カテーテル検査が推奨されている。しかし、日本において、呼吸器内科医が呼吸器疾患に伴う肺高血圧症診断のために、右心カテーテル検査を実施する必要性を評価した報告はない。日本呼吸器学会（JRS）の認定 855 施設にアンケート調査を施行した。質問表には、右心カテーテルの実施率と必要性、

右心カテーテル以外の呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に関する診断方法、現状での呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に対する治療に関しての項目が含まれている。

B. 研究方法

日本呼吸器学会（JRS）の認定 855 施設にアンケート調査を施行した。質問表には、右心カテーテルの実施率と必要性、右心カテーテル以外の呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に関する診断方法、現状での呼

吸器疾患に伴う肺高血圧症に対する治療に関する項目が含まれている。

C. 研究結果

質問表は 289 施設から回収された (34%)。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は、89%の施設で呼吸器内科医により検査されていた。15%は心エコー検査を、13%は右心カテーテル検査を施行していた。99%の施設で心エコー検査は、36%の施設で右心カテーテル検査は診断に使用されていた。右心カテーテル検査は 49%の施設で肺高血圧症疑いの患者に考慮されており、57%の施設で肺動脈性肺高血圧症特異的治療開始の前に考慮されていた。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症と診断された患者では、47%で HOT が導入されていた。肺動脈性肺高血圧症特異的治療を実施していた 145 施設の中で、98 施設では呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に治療を実施していた。肺高血圧症の評価として右心カテーテル検査を実施した 1,355 名の患者の中で、29%は肺高血圧症の存在が確認され、8%は平均肺動脈圧が 35mmHg 以上の重症肺高血圧症を呈していた。

D. 考察

日本全体としては、右心カテーテル検査を実施している呼吸器内科医は少数であった。半数の呼吸器内科医は、肺動脈性肺高血圧症特異的治療開始前に、右心カテーテル検査の必要性を考慮していた。

E. 結論

日本において、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に関する診断と治療に関する評価を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, Miyaji K, Takamura K, Hayashi S, Hanaoka M, Tatsumi K, the Japanese Respiratory Society Lung Disease Pulmonary Hypertension Study Group. Current trends in the management of pulmonary hypertension associated with respiratory disease in institutions approved by the Japanese Respiratory Society. *Respiratory Investigation* 2014;52:167-172.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

肺高血圧において、経胸壁心臓超音波を用いた右室 2 次元 Global Longitudinal Strain による
320 列 CT で確認された右室線維化の検出に関する研究

研究分担者 田邊 信宏

千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 客員教授

研究要旨

肺高血圧症において、心臓 MR を用いた右室および心室中隔における遅延造影の存在は右室機能や血行動態、予後に関与しているとされている。近年心臓 MR と同様の原理で、心筋間質（線維化、浮腫）の検出が、心臓 CT を用いた造影早期相での造影欠損、晩期相での遅延造影として評価可能である。2 次元スペックルトラッキング法を用いた longitudinal strain の右室機能の評価や予後予測は注目を集めている。しかし、CT で検出される右室線維化と strain の関連について解析した報告はない。研究目的は肺高血圧症例において 2 次元経胸壁心エコー の右室 global longitudinal strain を用いて、心電図同期 320 列 CT で検出される右室線維化の鑑別を行うことである。右心カテーテル検査、経胸壁心エコー、心電図同期 320 列 CT を行った 24 名の肺高血圧症例（男性 8 名、平均年齢 57±14 歳、慢性血栓性肺高血圧症 15 名、肺動脈性肺高血圧症 9 名）を解析した。経胸壁心エコーは iE-33（Philips）、CT は Aquilion one（Toshiba）を使用した。2D global longitudinal strain 解析は Q-LAB ver. 9.0 を使用し、心尖部 4 腔像を解析し、①右室全体の 7 セグメントと②中隔を除いた右室自由壁のみの 4 セグメントの両者の global longitudinal strain を測定した。320 列 CT による Double volume ECG-gated scan を行い、造影剤投与後、肺動脈が最適に評価できる 20～30 秒後に撮影（早期相）した。約 6 分後に晩期相を撮影し、早期で低 CT 値を示す右室心筋に遅延造影を認めれば、右室線維化と診断した。CT で右室線維化病変は 8 名（33%）で観察された。右室全体および右室自由壁のみの GLS は線維化群（ -7.7 ± 1.9 、 $-8.1\pm 2.4\%$ ）で非線維化群（ -12.9 ± 3.6 、 $-14.4\pm 4.7\%$ ）より有意に大であった（両 P=0.002）。両群の右心カテーテル所見に差は無かった。Receiver Operating Characteristic Curves で、右室線維化症例の鑑別は Best Cut Off 値が -10.8%（右室全体）、-10.4%（右室自由壁のみ）で感度、特異度、Area Under Curve は 100%、68.7%、0.898（右室全体）87.5%、81.2%、0.898（右室自由壁のみ）であった。右室心筋線維化の存在は肺高血圧症例の予後不良因子の可能性が報告されている。また、右室自由壁 longitudinal strain も肺高血圧症例の非侵襲的な予後不良規定因子の可能性が指摘されている。それゆえ、右室心筋線維化の存在と経胸壁心エコーによる 2 次元右室自由壁 global longitudinal strain は密接に関連があると考えられる。本研究では、肺高血圧症例において CT で検出される右室心筋線維化に対して、経胸壁心エコーを用いて、左室の影響を受ける心室中隔を含む右室全体と、右室自由壁のみの global longitudinal strain を検討したが、右室線維化症例の両者の検出能に有意な差異は認めなかった。CT を用いて検出される右室心筋線維化を持つ肺高血圧症例は、右室全体または右室自由壁のみの global longitudinal strain を用いることで、右室心筋線維化を持たない症例と高精度に鑑別できた。

共同研究者

小澤公哉、船橋伸禎、巽浩一郎、梁川範幸、片岡明久、小林欣夫

A. 研究目的

肺高血圧症において、心臓 MR を用いた右室および心室中隔における遅延造影の存在は右室機能や血行動態、予後に関与しているとされている。近年心臓 MR と同様の原理で、心筋間質（線維化、浮腫）の検出が、心臓 CT を用いた造影早期相での造影欠損、晩期相での遅延造影として評価可能である。2次元スペックルトラッキング法を用いた longitudinal strain の右室機能の評価や予後予測は注目を集めている。しかし、CT で検出される右室線維化と strain の関連について解析した報告はない。研究目的は肺高血圧症例において 2次元経胸壁心エコーの右室 global longitudinal strain を用いて、心電図同期 320 列 CT で検出される右室線維化の鑑別を行うことである。

B. 研究方法

右心カテーテル検査、経胸壁心エコー、心電図同期 320 列 CT を行った 24 名の肺高血圧症例（男性 8 名、平均年齢 57±14 歳、慢性血栓性肺高血圧症 15 名、肺動脈性肺高血圧症 9 名）を解析した。経胸壁心エコーは iE-33 (Philips)、CT は Aquilion one (Toshiba) を使用した。2D global longitudinal strain 解析は Q-LAB ver. 9.0 を使用し、心尖部 4 腔像を解析し、①右室全体の 7 セグメントと②中隔を除いた右室自由壁のみの 4 セグメントの両者の global longitudinal strain を測定した。320 列 CT による Double volume ECG-gated scan を行い、造影剤投与後、肺動脈が最適に評価できる 20～30 秒後に撮影（早期相）した。約 6 分後に晩期相を撮影し、早期で低 CT 値を示す右室心筋に遅延造影を認めれば、右室線維化と診断した。

C. 研究結果

CT で右室線維化病変は 8 名 (33%) で観察された。右室全体および右室自由壁のみの GLS は線維化群 (-7.7±1.9、-8.1±2.4%) で非線維化群 (-12.9±3.6、-14.4±4.7%) より有意に大であった (両 P=0.002)。両群の右心カテーテル所見に差

は無かった。Receiver Operating Characteristic Curves で、右室線維化症例の鑑別は Best Cut Off 値が -10.8% (右室全体)、-10.4% (右室自由壁のみ) で感度、特異度、Area Under Curve は 100%、68.7%、0.898 (右室全体) 87.5%、81.2%、0.898 (右室自由壁のみ) であった。

D. 考察

右室心筋線維化の存在は肺高血圧症例の予後不良因子の可能性が報告されている。また、右室自由壁 longitudinal strain も肺高血圧症例の非侵襲的な予後不良規定因子の可能性が指摘されている。それゆえ、右室心筋線維化の存在と経胸壁心エコーによる 2次元右室自由壁 global longitudinal strain は密接に関連があると考えられる。本研究では、肺高血圧症例において CT で検出される右室心筋線維化に対して、経胸壁心エコーを用いて、左室の影響を受ける心室中隔を含む右室全体と、右室自由壁のみの global longitudinal strain を検討したが、右室線維化症例の両者の検出能に有意な差異は認めなかった。

E. 結論

CT を用いて検出される右室心筋線維化を持つ肺高血圧症例は、右室全体または右室自由壁のみの global longitudinal strain を用いることで、右室心筋線維化を持たない症例と高精度に鑑別できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Tatsumi K, Yanagawa N, Kataoka A, Kobayashi Y. Two dimensional global longitudinal strain of right ventricle using transthoracic echocardiography can detect right ventricular fibrosis confirmed by 320 slice CT in pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2014; 172:e230-3

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における心電図同期 320 列 MDCT
による肺動脈の伸展性の検討に関する研究

研究分担者 田邊 信宏

千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 客員教授

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH）において、心電図同期 320 列 MDCT により測定した肺動脈の伸展性（pulmonary arterial distensibility : PAD）が肺血行動態と相関するかを検討した。対象は心電図同期 320 列 MDCT と右心カテーテル検査を行った CTEPH 患者 53 例（60.6±11.4 歳；女 37 例）。心電図同期 320 列 MDCT で作成した 4D 画像において肺動脈主幹部（右室駆出路と分岐部の 1/3 : mainPA）、右肺動脈主幹部（分岐部から上葉枝分岐の 1/2 : rtPA）、左肺動脈主管部（左 A3 分岐直前 : ltPA）の断面を選択し、一心拍中の断面積（Cross Sectional Area: CSA）の最大値・最小値を測定した。PAD については次の計算式を用いて算出した： $PAD = [(CSA \text{ 最大値} - CSA \text{ 最小値}) / CSA \text{ 最大値}] \times 100(\%)$ 。各測定部位の PAD と肺血行動態の相関を検討した。平均肺動脈圧（Mean pulmonary arterial pressure : mPAP）と肺血管抵抗（Pulmonary vascular resistance : PVR）はそれぞれ 40.8±8.7 mmHg と 48.3±3.0 wood units であった。また、PAD は mainPA で 14.0±5.0%、rtPA で 12.8±5.6%、ltPA で 9.7±4.6% であった。mainPA の PAD は mPAP ($r = -0.594, p < 0.001$) と PVR ($r = -0.659, p < 0.001$) と良い相関がみられた。rtPA と ltPA の PAD は肺血行動態と有意な相関がみられたが、その相関は mainPA の PAD との相関よりも劣っていた。PAD は肺動脈のリモデリングの程度を反映し、肺動脈圧の上昇に伴い低下し、肺血行動態を反映する指標といえる。CTEPH において心電図同期 320 列 MDCT により測定した PAD は肺血行動態と相関した。また、PAD の測定部位としては肺動脈主幹部が最も適していた。

共同研究者名 笠井大、杉浦寿彦、松浦有紀子、矢幅美鈴、櫻井由子、重田文子、川田奈緒子、坂尾誠一郎、笠原靖紀、巽浩一郎

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH）において、心電図同期 320 列 MDCT により測定した肺動脈の伸展性（pulmonary arterial distensibility : PAD）が肺血行動態と相関するかを検討した。

対象は心電図同期 320 列 MDCT と右心カテーテル検査を行った CTEPH 患者 53 例（60.6±11.4 歳；女 37 例）。心電図同期 320 列 MDCT で作成した 4D 画像において肺動脈主幹部（右室駆出路と分岐部の 1/3 : mainPA）、右肺動脈主幹部（分岐部から上葉枝分岐の 1/2 : rtPA）、左肺動脈主管部（左 A3 分岐直前 : ltPA）の断面を選択し、一心拍中の断面積（Cross Sectional Area: CSA）の最大値・最小値を測定した。PAD については次の計算式を

B. 研究方法

用いて算出した：PAD = [(CSA 最大値 - CSA 最小値) / CSA 最大値] × 100(%)]。各測定部位の PAD と肺血行動態の相関を検討した。

pulmonary hypertension. PLoS One 9(11): e111563.

C. 研究結果

平均肺動脈圧 (Mean pulmonary arterial pressure : mPAP) と肺血管抵抗 (Pulmonary vascular resistance : PVR) はそれぞれ 40.8 ± 8.7 mmHg と 48.3 ± 3.0 wood units であった。また、PAD は mainPA で $14.0 \pm 5.0\%$ 、rtPA で $12.8 \pm 5.6\%$ 、ltPA で $9.7 \pm 4.6\%$ であった。mainPA の PAD は mPAP ($r = -0.594, p < 0.001$) と PVR ($r = -0.659, p < 0.001$) と良い相関がみられた。rtPA と ltPA の PAD は肺血行動態と有意な相関がみられたが、その相関は mainPA の PAD との相関よりも劣っていた。

考察： PAD は肺動脈のリモデリングの程度を反映し、肺動脈圧の上昇に伴い低下し、肺血行動態を反映する指標といえる。

D. 考察

PAD は肺動脈のリモデリングの程度を反映し、肺動脈圧の上昇に伴い低下し、肺血行動態を反映する指標といえる。

E. 結論

CTEPH において心電図同期 320 列 MDCT により測定した PAD は肺血行動態と相関した。また、PAD の測定部位としては肺動脈主幹部が最も適していた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kasai H, Sugiura T, Tanabe N, Sakurai Y, Yahaba M, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K.

Electrocardiogram-gated 320-slice multidetector computed tomography for the measurement of pulmonary arterial distensibility in chronic thromboembolic

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

カタラーゼ-262C>T 遺伝子多型と喫煙者喘息ならびに非気腫型 COPD との関連
に関する研究

研究分担者 西村 正治
北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授

研究要旨

カタラーゼは抗酸化防御システムにおける主要な酵素であり、慢性気道炎症を有する閉塞性肺疾患である気管支喘息と COPD との関連が研究されてきた。本研究では、カタラーゼ遺伝子が気管支喘息と COPD の共通病態に関与しているとの仮説を立て、カタラーゼ遺伝子多型と気管支喘息ならびに COPD の特定のフェノタイプとの関連を検討することを目的とした。カタラーゼ遺伝子の-262C>T および-21A>T 多型を 493 名の気管支喘息患者、265 名の COPD 患者、ならびに 1076 名の健常者において同定した。気管支喘息患者は喫煙歴（喫煙者、非喫煙者）ならびに発症年齢（早期発症、成人発症）によって層別化した。COPD 患者においては、肺気腫の重症度を評価するために CT による視覚的評価（CT 肺気腫スコア）を行い、カタラーゼ遺伝子多型との関連を検討した。全体では、-262C>T および-21A>T 多型と気管支喘息との関連は認められなかったが、喫煙者においては-262CT+TT の遺伝子型は有意に成人発症喘息と関連し($p=0.005$)、喫煙歴と-262C>T 多型との有意な相互作用が認められた($p=0.01$)。一方で COPD 患者では、-262C>T 多型は CT 肺気腫スコアの低値と有意に関連し($p=0.03$)、非気腫型 COPD との関連が示唆された。本研究の結果により、カタラーゼ遺伝子が喫煙者成人発症喘息と非気腫型 COPD の共通病態に関与していることが示唆される。カタラーゼ遺伝子-262C>T 多型は喫煙者成人発症喘息と非気腫型 COPD と有意に関連する。

共同研究者

谷口菜津子、今野哲、伊佐田朗、服部健史、木村孔一、清水薫子、前田由起子、牧田比呂仁、檜澤伸之

A. 研究目的

カタラーゼは抗酸化防御システムにおける主要な酵素であり、慢性気道炎症を有する閉塞性肺疾患である気管支喘息と COPD との関連が研究されてきた。本研究では、カタラーゼ遺伝子が気管支喘息と COPD の共通病態に関与しているとの仮説を立て、カタラーゼ遺伝子多型と気管支喘息ならびに COPD の特定のフェノタイプとの関連を検討することを目的とした。

カタラーゼ遺伝子の-262C>T および-21A>T 多型を 493 名の気管支喘息患者、265 名の COPD 患者、ならびに 1076 名の健常者において同定した。気管支喘息患者は喫煙歴（喫煙者、非喫煙者）ならびに発症年齢（早期発症、成人発症）によって層別化した。COPD 患者においては、肺気腫の重症度を評価するために CT による視覚的評価（CT 肺気腫スコア）を行い、カタラーゼ遺伝子多型との関連を検討した。

B. 研究方法

C. 研究結果

全体では、-262C>T および-21A>T 多型と気管支喘息との関連は認められなかったが、喫煙者においては-262CT+TT の遺伝子型は有意に成人発症喘息と関連し($p=0.005$)、喫煙歴と-262C>T 多型との有意な相互作用が認められた($p=0.01$)。一方で COPD 患者では、-262C>T 多型は CT 肺気腫スコアの低値と有意に関連し($p=0.03$)、非気腫型 COPD との関連が示唆された。

D. 考察

本研究の結果により、カタラーゼ遺伝子が喫煙者成人発症喘息と非気腫型 COPD の共通病態に関与していることが示唆される。

E. 結論

カタラーゼ遺伝子-262C>T 多型は喫煙者成人発症喘息と非気腫型 COPD と有意に関連する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Taniguchi N, Konno S, Isada A, Hattori T, Kimura H, Shimizu K, Maeda Y, Makita H, Hizawa N, Nishimura M. Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the nonemphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:31-36.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

酢酸 PET による肺高血圧症患者の右室エネルギー代謝に関する研究

研究分担者 西村 正治
北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授

研究要旨

右室は圧・容量負荷に対して高い代償機能を有する。しかしながら肺高血圧症症例における右室の代償機転の詳細には不明点が多い。本研究では、右室の酸素代謝、収縮力、エネルギー効率の面から右室エネルギー代謝について検討した。対象は WHO 機能分類 2 または 3 の肺高血圧症症例 27 例と健常者 9 名。酢酸 PET および心臓 MRI を用いて両群の右室および左室の酸素代謝、収縮力などの指標を算出し、比較検討を行った。MRI にて解析した右室駆出率は肺高血圧症症例で健常者に比較して有意に低下していた。酢酸 PET にて評価した酸素代謝指標である k_{mono} は左室では両群に差はなかったが、右室では肺高血圧症群で健常者群よりも高値であった。また、肺高血圧症症例では右室収縮力の上昇を認め、右室のエネルギー効率を計算すると健常者より肺高血圧症症例で高値であった (0.40 ± 0.14 vs. 0.017 ± 0.12 mmHg·mL·min/g, $p=0.001$)。肺高血圧症症例における右室の酸素代謝をエネルギー効率の面から解析した。最重症例は対象ではなかったが、客観的指標で肺高血圧症症例における右室代謝を解析した初めての研究である。WHO 機能分類 2/3 の肺高血圧症患者では、右室の収縮力とエネルギー効率の上昇を認め、右室後負荷（圧負荷）の上昇に対する右室心筋の代償機転が確認された。

共同研究者

吉永恵一郎、大平洋、辻野一三、真鍋徳子、L Mielniczuk、RSB Beanlands、加藤千恵次、葛西克彦、真鍋治、佐藤隆博、藤井聡、伊藤陽一、富山勇輝、玉木長良

A. 研究目的

右室は圧・容量負荷に対して高い代償機能を有する。しかしながら肺高血圧症症例における右室の代償機転の詳細には不明点が多い。本研究では、右室の酸素代謝、収縮力、エネルギー効率の面から右室エネルギー代謝について検討した。

B. 研究方法

対象は WHO 機能分類 2 または 3 の肺高血圧症症例 27 例と健常者 9 名。酢酸 PET および心臓 MRI を用いて両群の右室および左室の酸素代謝、収縮力などの指標を算出し、比較検討を行った。

C. 研究結果

MRI にて解析した右室駆出率は肺高血圧症症例で健常者に比較して有意に低下していた。酢酸 PET にて評価した酸素代謝指標である k_{mono} は左室では両群に差はなかったが、右室では肺高血圧症群で健常者群よりも高値であった。また、肺高血圧症症例では右室収縮力の上昇を認め、右室のエネルギー効率を計算すると健常者より肺高血圧症症例で高値であった (0.40 ± 0.14 vs. 0.017 ± 0.12 mmHg·mL·min/g, $p=0.001$)。

D. 考察

肺高血圧症症例における右室の酸素代謝をエネルギー

ギー効率の面から解析した。最重症例は対象ではなかったが、客観的指標で肺高血圧症症例における右室代謝を解析した初めての研究である。

E. 結論

WHO 機能分類 2/3 の肺高血圧症患者では、右室の収縮力とエネルギー効率の上昇を認め、右室後負荷（圧負荷）の上昇に対する右室心筋の代償機転が確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yoshinaga K, Ohira H, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Mielniczuk L, Beanlands RS, Katoh C, Kasai K, Manabe O, Sato T, Fujii S, Ito YM, Tomiyama Y, Nishimura M, Tamaki N. Attenuated right ventricular energetics evaluated using ¹¹C-acetate PET in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1240-1250.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

北海道 COPD コホート研究における COPD 増悪の臨床的特徴と寄与因子に関する研究

研究分担者 西村 正治
北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授

研究要旨

COPD 増悪は COPD の臨床経過に影響を与える重要なイベントである。本研究では、低い増悪頻度を有した5年間の前向き観察コホート研究における COPD 増悪の臨床的特徴と寄与因子について検討することを目的とした。北海道 COPD コホート研究に参加した 279 名の COPD 患者のうち、複数回の visit における臨床データを有した 268 名を本研究の対象とした。COPD 増悪は患者の主観的訴え、症状定義、処方変更、抗菌薬治療、入院、と多段階で定義し解析を行った。増悪頻度(回/人/年)は患者の主観的訴えで 0.78 ± 1.16 、症状定義で 0.24 ± 0.47 、処方変更で 0.20 ± 0.43 、抗菌薬治療で 0.13 ± 0.28 、入院で 0.06 ± 0.19 であった。増悪イベントは 1 秒量の経年低下には有意に影響しなかった。St George's Respiratory Questionnaire 総スコアの高値(特に activity スコア)と BMI の低値が無増悪生存期間、増悪頻度、ならびに反復する増悪発症に強く関連していた。本コホートにおける COPD 増悪の頻度は欧米の報告と比べて低い。また、QOL の悪化あるいは体重減少を呈している COPD 患者に対しては、増悪予防のために積極的な治療的介入が必要である。本コホートでは COPD 増悪の頻度は低いが、健康関連 QOL の悪化ならびに体重減少が COPD 増悪の独立した危険因子である。

共同研究者

鈴木雅、牧田比呂仁、伊藤陽一、長井桂、今野哲、西村正治、北海道 COPD コホート研究グループ

A. 研究目的

COPD 増悪は COPD の臨床経過に影響を与える重要なイベントである。本研究では、低い増悪頻度を有した5年間の前向き観察コホート研究における COPD 増悪の臨床的特徴と寄与因子について検討することを目的とした。

B. 研究方法

北海道 COPD コホート研究に参加した 279 名の COPD 患者のうち、複数回の visit における臨床データを有した 268 名を本研究の対象とした。COPD 増悪は患者の主観的訴え、症状定義、処方変更、抗菌薬治療、入院、と多段階で定義し解析を行った。

C. 研究結果

増悪頻度(回/人/年)は患者の主観的訴えで 0.78 ± 1.16 、症状定義で 0.24 ± 0.47 、処方変更で 0.20 ± 0.43 、抗菌薬治療で 0.13 ± 0.28 、入院で 0.06 ± 0.19 であった。増悪イベントは 1 秒量の経年低下には有意に影響しなかった。St George's Respiratory Questionnaire 総スコアの高値(特に activity スコア)と BMI の低値が無増悪生存期間、増悪頻度、ならびに反復する増悪発症に強く関連していた。

D. 考察

本コホートにおける COPD 増悪の頻度は欧米の報告と比べて低い。また、QOL の悪化あるいは体重

減少を呈している COPD 患者に対しては、増悪予防のために積極的な治療的介入が必要である。

E. 結論

本コホートでは COPD 増悪の頻度は低いが、健康関連 QOL の悪化ならびに体重減少が COPD 増悪の独立した危険因子である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki M, Makita H, Ito YM, Nagai K, Konno S, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. *Eur Respir J* 2014;43:1278-1297.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

COPD 患者における CT で評価された気道内腔面積に対する肺容量の影響に関する研究

研究分担者 西村 正治
北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授

研究要旨

気道内腔面積は肺容量の影響を受けるとされるが、その詳細は明らかではない。本研究では、COPD 患者における気道内腔面積に対する肺容量の影響が気管支分岐数、肺葉、COPD の重症度によって異なることを仮説を立て、吸気・呼気の CT 画像を用いて気道内腔面積に対する肺容量の影響を解析することを目的とした。67 名（at risk 15 名、COPD I 期 18 名、II 期 20 名、III 期 14 名）に対して呼吸機能検査と吸気・呼気 CT が施行された。肺容量（LV）および選択された 8 気管支が右肺において測定された。気道内腔面積（Ai）は 3 次～6 次気管支、1 名あたり 32 ヶ所で定量された。吸気時 LV に対する呼気時 LV の比（LV E/I 比）は COPD の重症度が進むほど増加した。LV E/I 比が低下するほど、吸気時 Ai に対する呼気時 Ai の比（Ai E/I 比）はいずれの気管支分岐レベルにおいても低下した。Ai E/I 比は 5 次（61.5%）および 6 次気管支（63.4%）において 3 次気管支（73.6%）よりも低下しており（各々 $p < 0.001$ ）、上葉・中葉よりも下葉において有意に低下していた（各々 $p < 0.001$ ）。さらに、LV E/I 比で補正した Ai E/I 比は COPD の重症度が進むほど低下した（at risk vs. III 期 $p < 0.001$ 、I 期 vs. III 期 $p < 0.05$ ）。吸気から呼気にかけて、気道内腔面積は中枢側に比べて末梢側の気道において、ならびに他葉に比べて下葉においてより縮小する。さらに、COPD の重症度が進むほど気道の縮小度は増すが、吸気から呼気にかけての肺容量変化を考慮に入れた際のみ、その変化は顕著となる。COPD 患者における気道内腔面積に対する肺容量の影響を正確に定量した。

共同研究者

神原健太、清水薫子、牧田比呂仁、長谷川大、長井桂、今野哲、西村正治

A. 研究目的

気道内腔面積は肺容量の影響を受けるとされるが、その詳細は明らかではない。本研究では、COPD 患者における気道内腔面積に対する肺容量の影響が気管支分岐数、肺葉、COPD の重症度によって異なることを仮説を立て、吸気・呼気の CT 画像を用いて気道内腔面積に対する肺容量の影響を解析することを目的とした。

B. 研究方法

67 名（at risk 15 名、COPD I 期 18 名、II 期 20 名、III 期 14 名）に対して呼吸機能検査と吸気・

呼気 CT が施行された。肺容量（LV）および選択された 8 気管支が右肺において測定された。気道内腔面積（Ai）は 3 次～6 次気管支、1 名あたり 32 ヶ所で定量された。

C. 研究結果

吸気時 LV に対する呼気時 LV の比（LV E/I 比）は COPD の重症度が進むほど増加した。LV E/I 比が低下するほど、吸気時 Ai に対する呼気時 Ai の比（Ai E/I 比）はいずれの気管支分岐レベルにおいても低下した。Ai E/I 比は 5 次（61.5%）および 6 次気管支（63.4%）において 3 次気管支（73.6%）

よりも低下しており（各々 $p < 0.001$ ）上葉・中葉よりも下葉において有意に低下していた（各々 $p < 0.001$ ）。さらに、LV E/I 比で補正した Ai E/I 比は COPD の重症度が進むほど低下した（at risk vs. III 期 $p < 0.001$ 、I 期 vs. III 期 $p < 0.05$ ）。

obstructive pulmonary disease. PLoS One 2014;9:e90040.

D. 考察

吸気から呼気にかけて、気道内腔面積は中枢側に比べて末梢側の気道において、ならびに他葉に比べて下葉においてより縮小する。さらに、COPD の重症度が進むほど気道の縮小度は増すが、吸気から呼気にかけての肺容量変化を考慮に入れた際にのみ、その変化は顕著となる。

E. 結論

COPD 患者における気道内腔面積に対する肺容量の影響を正確に定量した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kambara K, Shimuzu K, Makita H, Hasegawa M, Nagai K, Konno S, Nishimura M. Effect of lung volume on airway luminal area assessed by computed tomography in chronic

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Lung-Dominant Connective Tissue Disease における肺動脈圧の予後因子としての意義
に関する研究

研究分担者 谷口 博之
公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科部長

研究要旨

Lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD) は間質性肺炎の分類の中で新しい概念であり、膠原病に関連した臨床的な特徴を持つが現在の膠原病の診断基準には当てはまらない症例を指す。特発性肺線維症において平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure : MPAP) は重要な予後因子であるが、LD-CTD においては明らかにされていないため、この研究によって究明することを目的とした LD-CTD 患者の初回評価時の MPAP が生存に及ぼす影響を評価した。研究方法として、肺機能検査・6 分間歩行試験・右心カテーテル検査を初回評価で行われた LD-CTD 症例 100 例を対象とした後方視的解析を行った。平均観察期間は 2.74 年、対象症例の MPAP は平均 16.2mmHg で、20mmHg 以上は 18 例であった。その結果、単変量 CO_x 比例ハザードモデルでは努力性肺活量の予測値に対する割合 (forced vital capacity % predicted : %FVC)、拡散能 (%DLCO)、PaO₂、Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (MMRC)、6-min walk distance (6MWD)、lowest SpO₂、MPAP、pulmonary vascular resistance (PVR) が生存に有意に関連していた。さらに、ステップワイズ法による多変量 Cox 比例ハザードモデルでは、MPAP (ハザード比 : 1.293、95%信頼区間 : 1.130-1.480 ; p<0.001) と %FVC (ハザード比 : 0.958、95%信頼区間 : 0.930-0.986 ; p=0.004) が独立した予後因子となっていた。結論として、LD-CTD 患者の初回評価において、高い MPAP と低い %FVC が独立した予後因子となることが判明した。

共同研究者 鈴木淳、渡辺尚宏、近藤康博、木村智樹、片岡健介、松田俊明、横山俊樹、阪本考司、西山理、長谷川好規

A. 研究目的

Lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD) は間質性肺炎の分類の中で新しい概念であり、膠原病に関連した臨床的な特徴を持つが現在の膠原病の診断基準には当てはまらない症例を指す。特発性肺線維症において平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure : MPAP) は重要な予後因子であるが、LD-CTD においては明らかにされていないため、この研究を行った。

B. 研究方法

LD-CTD 患者の初回評価時の MPAP が生存に及ぼす影響を評価した。肺機能検査・6 分間歩行試験・右心カテーテル検査を初回評価で行われた LD-CTD 症例 100 例を対象に、後方視的に解析した。

C. 研究結果

平均観察期間は 2.74 年、対象症例の MPAP は平均 16.2mmHg で、20mmHg 以上は 18 例であった。単変量 CO_x 比例ハザードモデルでは努力性肺活量の予測値に対する割合 (forced vital capacity %

predicted : %FVC)、拡散能 (%DLco)、PaO₂、Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (MMRC)、6-min walk distance (6MWD)、lowest SpO₂、MPAP、pulmonary vascular resistance (PVR) が生存に有意に関与していた。ステップワイズ法による多変量 Cox 比例ハザードモデルでは、MPAP (ハザード比 : 1.293、95%信頼区間 : 1.130-1.480 ; p<0.001) と %FVC (ハザード比 : 0.958、95%信頼区間 : 0.930-0.986 ; p=0.004) が独立した予後因子であった。

D, E. 考察, 結論

LD-CTD 患者の初回評価において、高い MPAP と低い %FVC が独立した予後因子であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki A, Taniguchi H, Watanabe N, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, Yokoyama T, Sakamoto K, Nishiyama O, Hasegawa Y.
Significance of pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in lung-dominant connective tissue disease. PLoS One. 2014;9:e108339.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

エボプロステノールの長期間使用に伴う IgG4 関連疾患に関する研究

研究分担者 田村 雄一
慶應義塾大学医学部 循環器内科学 特任助教

研究要旨

肺動脈性肺高血圧症の重症例に対してはエボプロステノールの持続静注療法が使用されるが、長期使用に伴い IgG4 関連疾患を発症することがある。しかしこれまで発症に関する報告はない。この研究ではエボプロステノールの長期間使用に伴う IgG4 関連疾患について症例検討を行うことを目的とした。方法は、エボプロステノールの持続静注療法を施行し、経過途中で IgG4 関連疾患を発症した 5 例の特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例についての解析を行った。その結果、IgG4 関連疾患を発症した特発性/遺伝性 PAH の臨床的特徴をまとめたところ、IgG4 関連疾患は、PAH の診断後 65 から 125 ヶ月の間で発症していた。またいずれも乾性角症候群またはシェーグレン症候群の典型的な特徴である抗 SSA または抗 SSB 抗体の陽性所見は認められなかった。IgG4 関連疾患の治療として 4 人の患者は、コルチコステロイドを行い、残りの 1 例は原病の悪化のため肺移植を行った。移植で得られた肺標本の病理分析からは、肥厚した肺動脈の周囲に集積する密なリンパ組織を認め、IgG4 を過剰産生する B 細胞及び形質細胞を認めた。本報告は特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症に伴う IgG4 関連疾患の発症に関する初めての報告であり、単独での有病率よりも高いことと、肺動脈にも浸潤病変が認められること、およびエボプロステノール使用例での発症に限られることから、プロスタグランジン刺激を介した免疫学的機構が発症に関与していることが示唆された。特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症に伴う IgG4 関連疾患の発症に関する初めての報告を行うことができた。

共同研究者 白井悠一郎、安岡秀剛、佐藤徹、桑名正隆

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症の重症例に対してはエボプロステノールの持続静注療法が使用されるが、長期使用に伴い IgG4 関連疾患を発症することがある。しかしこれまで発症に関する報告はない。

B. 研究方法

エボプロステノールの持続静注療法を施行し、経過途中で IgG4 関連疾患を発症した 5 例の特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例の解析を行った。

C. 研究結果

IgG4 関連疾患を発症した特発性/遺伝性 PAH の

臨床的特徴をまとめたところ、IgG4 関連疾患は、PAH の診断後 65 から 125 ヶ月の間で発症していた。またいずれも乾性角症候群またはシェーグレン症候群の典型的な特徴である抗 SSA または抗 SSB 抗体の陽性所見は認められなかった。

IgG4 関連疾患の治療として 4 人の患者は、コルチコステロイドを行い、残りの 1 例は原病の悪化のため肺移植を行った。移植で得られた肺標本の病理分析からは、肥厚した肺動脈の周囲に集積する密なリンパ組織を認め、IgG4 を過剰産生する B 細胞及び形質細胞を認めた。

D. 考察