

遺伝性肺動脈肺高血圧症における BMPR2 遺伝子の初代変異

研究分担者 佐藤 徹

杏林大学医学部 循環器内科学 教授

研究要旨

肺動脈性肺高血圧症の中には Bone Morphogenetic Protein Receptor type-2 (BMPR2) 遺伝子の異常を認める症例があるが、常染色体優性の遺伝形式で、変異が多岐に渡り、臨床的異常を示す症例が決して多くない、女性が多い、臨床的表現型も多様であるなどの特徴がある。このような特徴を示す理由の解明のため、BMPR2 異常を有する PAH15 家系における遺伝様式を検討した。PCR で BMPR2 の EXON 蛋白情報を増幅し、変異を見出すため Direct sequence 法により解析を行った。遺伝的な親子関係の同定のため、multiplex 15 loci analysis を施行した。15 家系中 3 家系で BMPR2 の初代変異が見出された。同一家族内では子孫の方が早期に発症する傾向 (genetic anticipation) を認めた。また、BMPR2 遺伝子陽性男性の PAH 発現率は女性より有意に低かった。このような初代変異が一定の比率で存在することは、変異が多岐に渡る理由と考えられた。genetic anticipation のため、いずれは子孫を作れなくなりその家系は途絶えるが、一方初代変異が存在するため新たな BMPR2 遺伝子異常の家系が発生し、この両者の数がある程度一致しているため、BMPR2 遺伝子異常による新たな PAH の発現率は定率のまま保たれている。男性の PAH 発現率が低いことが、父親から BMPR2 遺伝子を伝えられた子供の PAH 発症率が低いことと関係していた。また、初代変異が明らかとなれば、その兄弟姉妹には子孫に渡って BMPR2 異常は発現しないと結論付けることができる。BMPR2 遺伝子異常には初代変異が存在し、これにより BMPR2 遺伝子の特徴の一部を説明することが可能となる。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症の中には Bone Morphogenetic Protein Receptor type-2 (BMPR2) 遺伝子の異常を認める症例があるが、常染色体優性の遺伝形式で、変異が多岐に渡り、臨床的異常を示す症例が決して多くない、女性が多い、臨床的表現型も多様であるなどの特徴がある。このような特徴を示す理由の解明のため、BMPR2 異常を有する PAH15 家系における遺伝様式を検討した。

B. 研究方法

PCR で BMPR2 の EXON 蛋白情報を増幅し、変異を見出すため Direct sequence 法により解析を行った。遺伝的な親子関係の同定のため、multiplex 15 loci analysis を施行した。

C. 研究結果

15 家系中 3 家系で BMPR2 の初代変異が見出された。同一家族内では子孫の方が早期に発症する傾向 (genetic anticipation) を認めた。また、BMPR2

遺伝子陽性男性の PAH 発現率は女性より有意に低かった。

D. 考察

このような初代変異が一定の比率で存在することは、変異が多岐に渡る理由と考えられた。genetic anticipation のため、いずれは子孫を作れなくなりその家系は途絶えるが、一方初代変異が存在するため新たな BMPR2 遺伝子異常の家系が発生し、この両者の数がある程度一致しているため、BMPR2 遺伝子異常による新たな PAH の発生率は定率のまま保たれている。男性の PAH 発現率が低いことが、父親から BMPR2 遺伝子を伝えられた子供の PAH 発症率が低いことと関係していた。また、初代変異が明らかとなれば、その兄弟姉妹には子孫に渡って BMPR2 異常は発現しないと結論付けることができる。

E. 結論

BMPR2 遺伝子異常には初代変異が存在し、これにより BMPR2 遺伝子の特徴の一部を説明することが可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Momose Y, Aimi Y, Hirayama T, Kataoka M, Ono M, Yoshino H, Satoh T, Gamou S. De novo mutations in the BMPR2 gene in patients with heritable pulmonary arterial hypertension. *Ann Hum Genet.* 2015;79(2):85-91.

慢性肺血栓塞栓症の低酸素血症検出における、パルスオキシメータの正確性

研究分担者 佐藤 徹

杏林大学医学部 循環器内科学 教授

研究要旨

パルスオキシメータは簡易に動脈血酸素飽和度（SpO₂）を測定し低酸素血症を検出できるが、その正確度は意外に検証されておらず、慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）患者を対象にこの点を検討した。右心カテーテル検査時に32例のCTEPH患者に対して、3つのパルスオキシメータを使用して、採血による動脈血酸素飽和度（SaO₂）とSpO₂を比較した。特に低酸素血症（SpO₂ ≤ 90%）に対する各パルスオキシメータのROC曲線による解析を施行した。SpO₂ 90～95%を検出する上での誤差はマシモラディカルの機器が最も大きかった。また、低酸素血症（SpO₂ ≤ 90%）を検出する各機器の表示値は、OLV-3100 89%、N-BS 90%、マシモラディカル 92%であった。各パルスオキシメータ機器によって、誤差の程度や正確さに大きな違いがあった。各パルスオキシメータにおいて、低酸素血症を示すSpO₂値を決定して表示する必要がある。

A. 研究目的

パルスオキシメータは簡易に動脈血酸素飽和度（SpO₂）を測定し低酸素血症を検出できるが、その正確度は意外に検証されておらず、慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）患者を対象にこの点を検討した。

血症（SpO₂ ≤ 90%）を検出する各機器の表示値は、OLV-3100 89%、N-BS 90%、マシモラディカル 92%であった。

B. 研究方法

右心カテーテル検査時に32例のCTEPH患者に対して、3つのパルスオキシメータを使用して、採血による動脈血酸素飽和度（SaO₂）とSpO₂を比較した。特に低酸素血症（SpO₂ ≤ 90%）に対する各パルスオキシメータのROC曲線による解析を施行した。

D. 考察

各パルスオキシメータ機器によって、誤差の程度や正確さに大きな違いがあった。

C. 研究結果

SpO₂ 90～95%を検出する上での誤差はマシモラディカルの機器が最も大きかった。また、低酸素

E. 結論

各パルスオキシメータにおいて、低酸素血症を示すSpO₂値を決定して表示する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kohyama T, Moriyama K, Kanai R, Kotani M, Uzawa K, Satoh T, Yoroazu T. Accuracy of pulse oximeters in detecting hypoxemia in patients

with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. PLoS One. 2015;10(5): e0126979.

肺動脈血栓内膜摘除術後の残存、再発による肺高血圧に対する PTPA

研究分担者 佐藤 徹

杏林大学医学部 循環器内科学 教授

研究要旨

肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）は慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に対する最も有効な治療だが、術後の肺高血圧（PH）の残存、再発が大きな問題である。これに対して最近有効性が示されつつあるカテーテルによる肺動脈形成術（PTPA）が改善効果があるかを検討した。2009年1月より2014年3月までに110例に対し423回のPTPAが施行されたが9例で以前にPEAが施行されていた。これを解析した。9例の肺動脈血管抵抗（PVR）の平均は15.6単位で、PEA後は5.6単位へ改善したが、その後8.1単位まで悪化した。PTPAは平均で4.1年後に施行された。PTPAを施行して平均1.9年後にはPVRは平均で4.2単位へ更に改善した。CTEPHでは中枢病変、末梢病変が混合しているが、PEA、PTPAにより適した病変が異なっており、両治療法の併用が有用な症例もみられる。PEA後の残存、或いは再発による肺高血圧にはPTPAは有用である。

A. 研究目的

肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）は慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に対する最も有効な治療だが、術後の肺高血圧（PH）の残存、再発が大きな問題である。これに対して最近有効性が示されつつあるカテーテルによる肺動脈形成術（PTPA）が改善効果があるかを検討した。

B. 研究方法

2009年1月より2014年3月までに110例に対し423回のPTPAが施行されたが9例で以前にPEAが施行されていた。これを解析した。

C. 研究結果

9例の肺動脈血管抵抗（PVR）の平均は15.6単位で、PEA後は5.6単位へ改善したが、その後8.1

単位まで悪化した。PTPAは平均で4.1年後に施行された。PTPAを施行して平均1.9年後にはPVRは平均で4.2単位へ更に改善した。

D. 考察

CTEPHでは中枢病変、末梢病変が混合しているが、PEA、PTPAにより適した病変が異なっており、両治療法の併用が有用な症例もみられる。

E. 結論

PEA後の残存、或いは再発による肺高血圧にはPTPAは有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shimura N, Kataoka M, Inami T, Yanagisawa R,

Ishiguro H, Kawakami T, Higuchi Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol.* 2015 Mar 15;183:138-42.

慢性閉塞性肺疾患肺線維芽細胞における *In vitro* でのマイクロ RNA 発現変化の検討

研究分担者 田村 雄一

国際医療福祉大学三田病院 心臓血管センター循環器内科 講師

研究要旨

肺高血圧症に伴う右心不全は予後規定因子の一つである。しかし、右心不全の治療戦略は、ループ利尿薬、強心薬に限られており、さらに大量のループ利尿薬投与は右心不全に悪影響を与えうる。近年、経口の選択的 vasopressin (V2) 受容体拮抗薬 (Tolvaptan) が低 Na 血症、心不全の治療薬として市場に導入された。しかし、Tolvaptan の右心不全に対する有効性の検討はされていない。そこで、右心不全を伴う肺高血圧症患者に対して、Tolvaptan の投与により、ループ利尿薬の投与量の減少が図れるか、右心不全の改善が得られるかを検討した。IPAH 5 名、CTEPH 5 名の合計 10 名の患者を対象として、Tolvaptan 12 週間投与の効果を検討した。その結果、フロセミドの減量が可能、体重の減少、BNP の減少、QOL の改善が得られた。Tolvaptan は、右心不全合併肺高血圧症患者の予後改善をもたらす可能性が示唆された。

共同研究者 木村舞、桑名正隆、佐藤徹、福田恵一 Marc Humbert、他

A. 研究目的

肺高血圧症に伴う右心不全は予後規定因子の一つである。しかし、右心不全の治療戦略は、ループ利尿薬、強心薬に限られており、さらに大量のループ利尿薬投与は右心不全に悪影響を与えうる。近年、経口の選択的 vasopressin (V2) 受容体拮抗薬 (Tolvaptan) が低 Na 血症、心不全の治療薬として市場に導入された。しかし、Tolvaptan の右心不全に対する有効性の検討はされていない。そこで、右心不全を伴う肺高血圧症患者に対して、Tolvaptan の投与により、ループ利尿薬の投与量の減少が図れるか、右心不全の改善が得られるかを検討した。

B. 研究方法

IPAH 5 名、CTEPH 5 名の合計 10 名の患者を対

象として、Tolvaptan 12 週間投与の効果を検討した。

C. 研究結果

フロセミドの減量が可能、体重の減少、BNP の減少、QOL の改善が得られた。

D, E. 考察, 結論

Tolvaptan は、右心不全合併肺高血圧症患者の予後改善をもたらす可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tamura Y, Kimura M, Takei M, Ono T, Kuwana M, Satoh T, Fukuda K, Humbert M. Oral

vasopressin receptor antagonist tolvaptan in
right heart failure due to pulmonary
hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46:283-286.

呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症患者の多施設共同後ろ向きコホート研究

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 特任教授

研究要旨

肺高血圧症はしばしば、呼吸器疾患に合併するが、一部の症例のみが平均肺動脈圧 35mmHg 以上の重症肺高血圧症を呈する。われわれは、呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の動静、治療、予後、予後因子を明らかにするため、多施設共同後ろ向き研究を行った。郵送アンケートによる第一段階の調査で 101 例の重症肺高血圧症を集積し、うち肺動脈圧が正常の主要 4 疾患（慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気腫合併肺線維症(CPFE)、膠原病に伴う間質性肺炎(CTD-IP)、間質性肺炎) 70 例について、臨床像、治療、予後について検討した。その結果、COPD(n=18)、IP(n=19)、CTD-IP(n=20)の 3 年生存率は、50%、35.7%、68.1%で、CPFE(n=13)の 2 年生存率は、22.6%であった。81%の症例が肺動脈性肺高血圧症治療薬で治療されていた。うちホスホジエステラーゼ-5 阻害薬(PDE-5I)を使用していた例の予後は非使用例に比して有意に良好で（3 年生存率 61.8% vs. 20.0%, $p < 0.0001$ ）、ことに IP、CTD-IP、CPFE において顕著であった。多変量解析の結果、PDE-5I 使用が有意な予後良好因子であった。呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の予後は不良であったが、PDE-5I 使用例の予後が有意に良好であったことは、この群における今後の前向き比較試験を是認し、促進するものである。

共同研究者

谷口博之、辻野一三、坂巻文雄、江本憲昭、木村弘、高村圭、花岡正幸、西村正治、巽浩一郎、JRS Lung Disease Pulmonary Hypertension Study Group

A. 研究目的

肺高血圧症はしばしば呼吸器疾患に合併するが、過去の報告では、ごく一部の例が平均肺動脈圧 35mmHg 以上の呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症（重症 R-PH）を呈するとされる。重症 R-PH 例に対しては、適用外の肺動脈性肺高血圧症治療薬(PAH specific therapy)が使用されていることも考えられるが、わが国におけるその実態や予後は明らかでなかった。今回、日本呼吸器学会（JRS）の認定 855

施設にアンケート調査の結果、101 例の重症 R-PH を集積し、24 施設の協力のもと、動静、治療、予後、予後因子を明らかにするため、多施設共同後ろ向き研究を行った。

B. 研究方法

JRS 認定 855 施設にアンケート調査から、101 例の重症 R-PH を集積し、協力の得られた 24 施設について、2 次、3 次調査を行い、93 例（肺動脈楔

入圧(PAWP)>15mmHg の 13 例を含む) を集積した。うち PAWP 正常で、頻度の多い 4 疾患 70 例について臨床像、治療、予後に関して解析を行った。なお、本研究は、千葉大学倫理委員会 (NO 110) の承認を得ている。

C. 研究結果

70 例の背景因子としては、76% が心係数 <2L/min/m² または肺血管抵抗 >480 dyn.s.cm⁻⁵ の severe-Mod-NicePH 例で、39% が %FEV160% 以上かつ %FVC70% 以上の mild PFT impairment 症例であった。81% の症例に、PAH-specific therapy が使用され、PDE-5I が 64%、エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)が 59% に使用されていた。

全例の生存率は、1 年 74.2%、3 年 47.2%、5 年 27.3% であった。3 年生存率は COPD 50%、IP 35.7%、CTD-IP 68.1% で、CPFE の 2 年生存率 22.6% で、COPD、CTD-IP に比して有意に不良であった。

治療薬による診断時からの予後の比較では、ERA 使用例の予後は、非使用例に比して有意に良好で (3 年生存率 52.6% vs. 38.6%, p=0.03)、同様に PDE-5I 使用例の予後は、非使用例に比して有意に良好であった (3 年生存率 61.8% vs. 20.0%, p<0.0001) (図 2)。多変量解析では、疾患や年齢で補正しても、PDE-5I 使用が有意な予後良好因子であった。疾患ごとでは、IP、CTD-IP、CPFE では、PDE-5I 使用例が有意に予後良好であった。

D. 考察

呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の臨床像が明らかになった。COPD、CTD-IP、IP、CPFE が主要 4 疾患であり、その予後は従来の報告と同様不良であった。ERA、PDE-5I 使用例の予後が良好であった

が、多変量解析の結果 PDE-5I 使用が予後良好因子であった。間質性肺疾患に、シルденаフィルを使用した報告では、プラセボ群と比較して、6 分間歩行試験の改善が全体では有意ではなかったが、右心負荷のある例では有意と改善したと報告された。症例数も、各疾患別では極めて少なく、今回の成績は、重症 R-PH における PDE-5I の使用を積極的に推奨するものではないが、本疾患群に対する今後の前向き RCT の必要性を強く示唆した。

E. 結論

呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の予後は不良であったが、PD5-5I 使用例の予後が有意に良好であったことは、この群における今後の前向き比較試験を是認し、促進するものである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, Takamura K, Hanaoka M, Nishimura M, Tatsumi K; JRS Lung Disease PH Study Group. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology*. 2015 20:805-12.

肺高血圧症におけるシルデナフィルの効果と G protein β 3subunit 遺伝子多型との関連について

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 特任教授

研究要旨

肺高血圧症はしばしば、呼吸器疾患に合併するが、一部の症例のみが平均肺動脈圧 35mmHg 以上の重症肺高血圧症を呈する。われわれは、呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の動静、治療、予後、予後因子を明らかにするため、多施設共同後ろ向き研究を行った。郵送アンケートによる第一段階の調査で 101 例の重症肺高血圧症を集積し、うち肺動脈圧が正常の主要 4 疾患（慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気腫合併肺線維症 (CPFE)、膠原病に伴う間質性肺炎 (CTD-IP)、間質性肺炎) 70 例について、臨床像、治療、予後について検討した。その結果、COPD (n=18)、IP (n=19)、CTD-IP (n=20) の 3 年生存率は、50%、35.7%、68.1% で、CPFE (n=13) の 2 年生存率は、22.6% であった。81% の症例が肺動脈性肺高血圧症治療薬で治療されていた。うちホスホジエステラーゼ-5 阻害薬 (PDE-5I) を使用していた例の予後は非使用例に比して有意に良好で (3 年生存率 61.8% vs. 20.0%, $p < 0.0001$)、ことに IP、CTD-IP、CPFE において顕著であった。多変量解析の結果、PDE-5I 使用が有意な予後良好因子であった。呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の予後は不良であったが、PDE-5I 使用例の予後が有意に良好であったことは、この群における今後の前向き比較試験を是認し、促進するものである。

共同研究者

関根亜由美、西村倫太郎、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

A. 研究目的

近年、勃起不全に関しては G protein β 3subunit 遺伝子の C825T 多型の T アレルを有する群において、シルデナフィルの効果が良好 (Eisenhardt Urology 62: 152, 2003) とされる報告を認めているが肺高血圧症に関する報告は未だない。そこで、我々は肺高血圧症治療薬の反応性とこれまでの研究で明らかとなった G protein β 3subunit 遺伝子の C825T 多型について一酸化窒素 (NO) の急性効果との関連、さらにエンドセリン AB 受容体拮抗薬で

あるボセンタンの効果との関連についても検討することとした。

B. 研究方法

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) や慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対するシルデナフィルの効果と治療反応性について、G protein β 3subunit 遺伝子の C825T 多型との関連を調べるため 59 例の検討を行った。G protein β 3subunit 遺伝子の C825T 各多型 (TT 群、CT および CC 群) の有無と心エコーに

よる推定肺動脈圧、BNP 値、6 分間歩行距離、臨床状態悪化までの期間等のパラメータとの関連を統計学的手法を用いて解析した。遺伝子多型を同定する方法としては、Taqman アッセイ法を用いてゲノム上で SNP や deletion/insertion を含む領域を増幅できる標識プライマー（センス、アンチセンス）、と変異に相当する Taqman 標識プローブ（を用いてそれぞれの蛍光を検出し、タイピングを行った。

C. 研究結果

検討した 59 例の患者背景は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 19 例および慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 40 例の計 59 例(平均年齢 53.0±13 歳)で、男性 13 例女性 46 例であった。GNB G protein β 3subset 遺伝子の C825T 多型(rs5443)の内訳は CC16 例、CT28 例、TT15 例であった。シルデナフィル既使用 PAH および CTEPH 59 例について GNB3 C825T の多型と、臨床状態悪化までの期間、心エコーによる推定肺動脈圧、BNP 値、6 分間歩行距離の変化との関連について検討した結果、GNB3 C825T 多型の TT 群で、臨床状態悪化までの期間が有意に長く(3 年無増悪、83.1% vs. 46.0% $p=0.02$)、6 分間歩行距離の増加が大きい傾向($54 \pm 50\text{m}$ vs. $21 \pm 46\text{m}$, $p=0.05$)であることが判明した。また、シルデナフィル単独使用患者 34 例において、TT 群では、増悪する例がみられなかったのに対して、CC/CT 群では、26 例中 7 例が増悪あるいは死亡した。また、IPAH と CTEPH とを疾患別に分けた場合も同様に TT 群で有意に臨床状態悪化までの期間が良好であった。一方、ボセンタンの効果と本多型については、関連を認めなかった。

D. 考察

本研究により、肺高血圧症治療薬がより有効である例と効果が少ない例が治療開始前に予め判別可能な

多型を見出しうる可能性があることが示唆された。未だ予後不良な肺高血圧症の治療において最も重要な第一選択薬を検討する上でも、治療前に遺伝子多型を明らかにする意義は大きいと考えられる。

E. 結論

肺高血圧症におけるシルデナフィルの効果に G protein β 3subset 遺伝子の C825T 多型との関連性があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sekine A, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Nishimura R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Polymorphism of the G protein β 3 subunit gene influences the efficacy of sildenafil in patients with pulmonary hypertension. Intern Med. 2014;53(4):291-7.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における外科的および内科的治療の QOL に与える効果についての検討

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 特任教授

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）における Quality of Life（QOL）規定因子、外科的および内科的治療前後の QOL 変化、および内科的治療群における QOL と予後との関係を明らかにすることを目的に検討を行った。128 例の CTEPH 患者（女 86 例、年齢 56 ± 12 [SD] 歳、外科/内科 65/63 例）について SF-36（Short-Form 36）を用いて QOL を評価した。その結果、多変量解析では身体機能（PF）および physical component summary（PCS）はいずれも肺血管抵抗（PVR）および 6 分間歩行距離（6MWD）と有意に相関した（ $p < 0.01$, $p < 0.01$ ）。外科的治療群では 7 つの下位尺度と PCS および metal component summary（MCS）が、内科的治療群では 6 つの下位尺度と MCS に有意な改善がみられたが、QOL の変化は外科的治療群の方が大きかった。内科的治療群では、治療前の PF 不良群（ $PF < 55$ ）は良好群（ $PF \geq 55$ ）に比して新規肺血管拡張薬なし群において有意に予後不良であった（ $p = 0.002$ ）。一方、拡張薬あり群では PF に関わらず予後良好であった（ $p = 0.746$ ）。新規肺血管拡張薬なし群で治療前 PF 低値は予後不良因子であったが、拡張薬普及後は予後因子とはならなくなった。

共同研究者

漆原崇司、須田理香、加藤史照、笠井大、竹内孝夫、関根亜由美、西村倫太郎、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

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は、肺動脈内に発生する器質化血栓による肺動脈閉塞とそれによる肺高血圧症を特徴とする疾患である。治療の gold standard は肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）であるが、血栓が末梢に存在する場合や合併症により手術困難である場合は内科的治療の適応となる。かつては内科的治療例の予後は不良であったが、肺動脈性肺高血圧症治療薬（PAH-specific therapy）の使用により予後が改善した。

予後が改善した一方で、CTEPH における Quality of Life（QOL）については検討が少ない。今回、QOL 規定因子、外科的および内科的治療前後の QOL 変化、および内科的治療群における QOL と予後との関係を明らかにすることを目的に検討を行った。

B. 研究方法

対象は 1999 年から 2011 年までの CTEPH 自験 128 例。SF-36（Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey）を用いて QOL

を評価した。SF-36 は 8 つの下位尺度と 2 つのサマリースコアからなる包括的 QOL 尺度である。QOL 規定因子、治療前後の QOL 変化、内科的治療群の QOL と予後との関係について検討を行った。なお本研究は、千葉大学倫理委員会 (No. 826) の承認を得ている。

C. 研究結果

128 例の患者背景としては、男/女 42/86 例、年齢 56 ± 12 [SD] 歳、外科/内科 65/63 例であった。全症例について QOL と各種検査データとの関係を検討したところ、多変量解析では身体機能 (PF) および physical component summary (PCS) はいずれも肺血管抵抗 (PVR) および 6 分間歩行距離 (6MWD) と有意に相関した ($p < 0.01$, $p < 0.01$)。

治療前後の QOL 変化に関して、外科的治療群では 7 つの下位尺度と PCS および metal component summary (MCS) が、内科的治療群では 6 つの下位尺度と MCS に有意な改善がみられたが、治療前後の PF、RP、GH、PCS の変化は外科的治療群の方が大きかった。内科的治療群では 23 例が酸素吸入、ワーファリン内服およびベラプロスト経口投与による conventional therapy 群、11 例がホスホジエステラーゼ-5 阻害薬 (PDE-5I) およびエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) を含む PAH-specific therapy 群であった。両群とも有意に改善したのは 5 項目ずつであり、今回の検討では PAH-specific therapy が conventional therapy と比較して QOL 改善効果が優れているとは言えなかった。

内科的治療群における生存分析では、治療前の PF 不良群 ($PF < 55$) は良好群 ($PF \geq 55$) に比して conventional therapy 群において有意に予後不良であった ($p = 0.002$)。一方、PAH-specific therapy 群では PF に関わらず予後良好であった ($p = 0.746$)。

D. 考察

今回の検討により、CTEPH 患者の PF と PCS は PVR と 6MWD により規定されていることが明らかとなった。外科的および内科的治療群どちらにおいても治療前後の QOL は改善したが、全体的な QOL 改善効果は外科的治療群の方が大きかった。また conventional therapy 群において PF は予後因子であったが、PAH-specific therapy 群においては PF に関わらず予後良好であった。

CTEPH 患者の QOL 規定因子について、過去の CTEPH を含む肺高血圧症患者の検討では、身体的 QOL が血行動態により規定されることについて否定的な報告が散見される。本検討は CTEPH 患者のみの検討であり、症例数も最多であることから、CTEPH 患者の身体的 QOL 規定因子として PVR が重要である可能性が示唆される。

本検討では内科的治療群に関して、conventional therapy に比較して PAH-specific therapy の QOL 改善効果の優位性を示すことはできなかった。症例数が少ないが、CTEPH 患者の QOL を改善するには PDE-5I や ERA だけでは十分でない可能性がある。また、本研究で用いた SF-36 は包括的尺度であり、治療介入による変化を評価するには感度が不十分であったかもしれない。

E. 結論

CTEPH 患者において、PF および PCS は PVR と 6MWD により規定されていた。外科および内科両治療群において QOL は改善したが、外科治療群の方が改善の幅は大きかった。conventional therapy 群では治療前 PF 低値は予後不良因子であったが、PAH-specific therapy 群では予後因子とはならなくなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Urushibara T, Tanabe N, Suda R, Kato F, Kasai H, Takeuchi T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Effects of Surgical and Medical

Treatment on Quality of Life for Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J.* 2015 Nov 25;79(12):2696-702. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0538. Epub 2015 Oct 15.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における心臓超音波検査を用いた肺血管抵抗予測についての検討

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 特任教授

研究要旨

肺高血圧症の管理および予後予測において肺血管抵抗(PVR)は重要な指標であるがその測定には侵襲的な右心カテーテル検査(RHC)が必要である。一方、経胸壁心臓超音波検査(TTE)を用いて非侵襲的に様々な PVR の予測する方法が検討されている。しかし、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)症例を対象とした検討は少ない。今回、我々はCTEPH 症例において TTE を用いて、非侵襲的に PVR を予測する方法を見つけることを目的として検討を行った。2012 年 9 月から 2014 年 8 月までに TTE と右心カテーテル検査(RHC)を施行した CTEPH 患者 40 例(62.4±11.4 歳, 男:女 10:30)を対象とした。TTE で三尖弁逆流血流速度(TRV), 三尖弁圧較差(TRPG), 右室流出路(RVOT)と左室流出路(LVOT)における血流速波形の時間速度積分値(TVIRVOT, TVILVOT)と心拍出量(CORVOT, COLVOT)を測定した。これらの指標を用いて PVR の予測式を作成し、RHC における PVR(PVRRHC)との関係を検討した。その結果、平均肺動脈圧および PVRRHC はそれぞれ 32.1 ± 11.4 mmHg, 5.4 ± 2.9 WU であり、TRV/TVIRVOT, TRV/TVILVOT, TRV/COLVOT, TRPG/TVIRVOT, TRPG/TVILVOT, TRPG/CORVOT, TRPG/COLVOT が PVRRHC と有意な相関を示した。それらの中で TRPG/COLVOT が PVRRHC と最も良い相関を示した ($r=0.807$, $p<0.001$)。TRPG/COLVOT は PVRRHC の計算式の構成に近いことから、PVRRHC と良い相関がみられたと考えられた。CTEPH 症例において、TTE を用いた TRPG/COLVOT は簡便で短時間に測定でき、PVR を予測する良い指標といえる。

共同研究者

笠井大、松村茜弥、杉浦寿彦、重田文子、江間亮吾、矢幅美鈴、松浦有紀子、川田奈緒子、坂尾誠一郎、巽浩一郎

A. 研究目的

肺高血圧症の管理および予後予測において肺血管抵抗(PVR)は重要な指標であるがその測定には侵襲的な右心カテーテル検査(RHC)が必要である。PVR を知るために RHC を頻回に行うことは現実的ではなく、経胸壁心臓超音波検査(TTE)を用いて非侵襲的に様々な PVR の予測する方法が検討されている。

しかし、今までの報告は様々な病因の肺高血圧症症例を対象としており、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)症例を対象とした検討は少ない。今回、我々はCTEPH 症例において TTE を用いて、非侵襲的に PVR を予測する方法を見つけることを目的として検討を行った。

B. 研究方法

対象は2012年9月から2014年8月までにTTEと右心カテーテル検査(RHC)を施行したCTEPH患者40例(62.4±11.4歳, 男:女 10:30)である。

RHCとTTEは48時間以内に行い, 血管拡張薬や酸素吸入量は同条件で行った。

RHCでは平均肺動脈圧(mPAP), 収縮期肺動脈圧(sPAP), 拡張期肺動脈圧(dPAP), 肺動脈楔入圧(PAWP), 心拍出量(CO)を測定した。RHCにおけるPVR(PVRRHC)は次の式: $PVRRHC = (mPAP - PAWP) / CO$ から算出した。TTEで三尖弁逆流血流速速度(TRV), 三尖弁圧較差(TRPG), 右室流出路(RVOT)と左室流出路(LVOT)における血流速波形の時間速度積分値(TVIRVOT, TVILVOT)と心拍出量(CORVOT, COLVOT)を測定した。これらの指標を用いてPVRの予測式を作成し, PVRRHCとの関係を検討した。

なお, 本研究は, 千葉大学倫理委員会 (NO 826) の承認を得ている。

C. 研究結果

mPAPおよびPVRRHCはそれぞれ32.1 ± 11.4 mmHg, 5.4 ± 2.9 WUであった。TRV/TVIRVOT, TRV/TVILVOT, TRV/COLVOT, TRPG/TVIRVOT, TRPG/TVILVOT, TRPG/CORVOT, TRPG/COLVOTがいずれもPVRRHCと有意な相関を示した。それらの中でTRPG/COLVOTがPVRRHCと最も良い相関を示した ($r=0.807, p<0.001$)。

D. 考察

TTEで測定できるTRV, TRPG, TVIRVOT, TVILVOT, CORVOT, COLVOTといった指標を組み合わせてPVRRHCを予測する場合, TRPG/COLVOTが最も有用であることがわかった。また, 各種予測式とPVRRHCとの相関は, TRV <

TRPG, TVILVOT < COLVOT, CORVOT < COLVOTで良くなる傾向があった。TRVに比べTRPGは圧を示す指標であり, また, TVILVOTに比べCOLVOTは心拍数の情報も含まれるため, これらの指標を用いた方がPVRRHCの計算式の構成に近づき, 相関が良くなると考えられた。さらに肺高血圧症の進行による右室の拡大に伴い, RVOTも拡大し, TVIRVOTやCORVOTの計測が困難となる。以上からTRPG/COLVOTはPVRRHCの計算式の構成に近く, 右心の拡大の影響も受けにくいいため, PVRRHCと良い相関がみられたと考えられる。

E. 結論

CTEPH症例において, TTEを用いたTRPG/COLVOTは簡便で短時間に測定でき, PVRを予測する良い指標といえる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kasai H, Matsumura A, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Ema R, Sakurai Y, Yahaba M, Matsuura Y, Kawata N, Sakao S, Tatsumi K. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by echocardiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory Investigation* 2015;53(5):210-216.

部分肺静脈還流異常症検出における CT スキャン画像の慎重な読影の重要性

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 特任教授

研究要旨

部分肺静脈還流異常症は通常 4 本存在する肺静脈のうち 1-3 本が右心系へ異常接続する先天性疾患である。右心カテーテル検査で診断した 8 名の PAPVR 患者の臨床経過の後ろ向き検討の中で、初期評価で CT スキャンを用いた 7 名の PAPVR 患者のうち 57.1% の患者で異常肺静脈の存在を見過ごされていることが判明した。異常肺静脈の見過ごしを最小限にすることを目的とし、(1) 4 本の肺静脈が左房へ接続している、(2) 上大静脈や下大静脈への異常血管の接続がないことを確認する、と言う二点から成る読影法を考案し、有効性について検討した。上記読影法による PAPVR 検出に対する感度、特異度はそれぞれ 0.800 および 0.978 であり、有用な読影法であることが示唆された。さらに 8 例中 3 例が診断時若しくは経過観察中に肺高血圧症を発症した。異常肺静脈を通過する血液は右心系へ還流し左右シャントを呈し、肺血流量の増加を肺高血圧症や右心不全を呈する機序が考えられる。部分肺静脈還流異常は造影 CT で検出可能であるが、読影時に見過ごされるリスクが潜在している。解剖学に基づいた慎重な読影が有用であると考えられる。

共同研究者

重城喬行、杉浦寿彦、内藤亮、重田文子、北園美弥子、坂尾誠一郎、巽浩一郎

A. 研究目的

部分肺静脈還流異常症(PAPVR)は通常 4 本存在する肺静脈のうち 1-3 本が右房・大静脈などの右心系へ異常接続し左右シャントを呈する先天性疾患である。このシャント血流は肺血流量の増加を招き肺高血圧症や右心不全の原因となる場合がある。我々が右心カテーテル検査で診断した 8 名の PAPVR 患者の臨床経過の検討の中で、CT スキャン画像による肺静脈評価が必ずしも正しく行われていないことが判明した。CT 検査が行われていながら肺静脈の先天異常が見過ごされているリスクについて検証するとともに、我々が提案する肺静脈の読影法の有効性

についても検討した。

B. 研究方法

1991 年から 2013 年にかけて千葉大学医学部附属病院で施行された右心カテーテル検査で 8 名の患者が PAPVR と診断された。これらの患者のカルテ、画像検査などから得られた臨床情報について後ろ向きの検討を行った。我々が提唱する CT による肺静脈の読影法は (1) 4 本の肺静脈が左房へ接続していること、(2) 上大静脈や下大静脈への異常血管の接続がないこと、の二点を確認する方法である。診断能の検討のため部分肺静脈還流異常症 5 名、コン

トロール症例 45 名からなる 50 名の患者の CT 画像を準備し、検者と interobserver で独立して上記の方法で読影し PAPVR の有無を判定した。感度特異度を算出するとともに、検者間の診断一致率は κ 係数を算出し検討した。なお、本研究は千葉大学医学部附属病院倫理委員会の承認を受けた上で行われている（承認番号 1248）。

C. 研究結果

8 例のうち男性 1 例、女性 7 例、診断時平均年齢は 43.8 ± 19.0 歳、全て右側 PAPVR 症例であった。関与する異常肺静脈は右上肺静脈単独が 5 例、右上肺静脈および右中肺静脈の異常が 1 例、右上肺静脈と右下肺静脈の異常が 1 例、右側上中下肺静脈全ての異常が 1 例で認められた。異常血管の接続部位は上大静脈が 3 例、右房が 2 例、上大静脈と右房の間の部位が 1 例、下大静脈が 2 例であった。CT 機器が導入されていなかった 1 例を除いた 7 例中 4 例（57.1%）で、初期評価として行った造影 CT に描出された異常肺静脈が正しく検出されていないことが明らかとなった。本研究で提唱した肺静脈読影法の PAPVR 検出に対する感度、特異度はそれぞれ 0.800 および 0.978 であり、 κ 係数は 0.778（信頼区間:0.476–1.080）であった。

8 例の平均肺動脈圧は 21.8 ± 10.4 mmHg, 肺体血流量比 (Q_p/Q_s) は 1.99 ± 0.97 であり、8 例中 3 例が診断時もしくは診断以後に肺高血圧症を発症した。肺高血圧症を発症した PAPVR 症例 (PH-PAPVR) の診断時平均年齢は 55.3 ± 17.6 歳であり、診断時の平均年齢が 33.0 ± 12.2 歳であった肺高血圧症を伴わない PAPVR 症例群 (non-PH-PAPVR) と比較し高齢で診断されている傾向があるが、non-PH-PAPVR 群では加齢とともに心臓超音波検査における推定収縮期肺動脈圧 (eRVSP) の上昇

は明らかでなかった。

D. 考察

造影 CT では肺静脈還流異常は良好に描出されるにもかかわらず、見過ごされている症例が存在している可能性が明らかとなった。一般内科、呼吸器内科医向けの広く施行可能な肺静脈の読影方法が必要であると考えられ、2 点の着目点から成る読影法を提案した。この読影法は感度・特異度ともに優れ、有用であると考えられた。また、肺高血圧症の合併症例が認められ、右左シャントを伴う本症では肺高血圧症発症に対する潜在的リスクが存在する可能性がある。少数例での検討であるため、本症と関連した肺高血圧症の明確な発症リスクは明確にすることが出来なかった。一部症例では加齢とともに肺動脈圧の上昇をきたす傾向が認められ、本症の正しい診断とともに慎重な経過観察が必要であると考えられる。

E. 結論

部分肺静脈還流異常は造影 CT で検出可能であるが、読影時に見過ごされるリスクが潜在している。解剖学に基づいた慎重な読影が有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Jujo T, Tanabe N, Sugiura T, Naito N, Shigeta A, Kitazono-Saitoh M, Sakao S, Tatsumi K. Importance of carefully interpreting computed tomography images to detect partial anomalous pulmonary venous return. *Respir Invest* 2016;54(1):69-74.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における微小循環評価：肺動脈リモデリングの血栓内膜摘除術
術直後・遠隔期における肺血行動態への影響

研究分担者 坂尾 誠一郎

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は血栓内膜摘除術(PEA)が施行された後においても 10%程度の症例で肺高血圧症が遺残することが知られている。我々はこの遺残肺高血圧症と肺血管リモデリングの関連を明らかにすることを目的とし、PEA 術中に患者から採取した生検肺組織に対する病理学的検討を行った。肺動脈リモデリング所見を定量化した肺動脈リモデリングの強さを示す指標“mean obstruction ratio”は各症例の術後 1 ヶ月および術後 1 年の肺血管抵抗値(PVR)と有意な正の相関を示した(術後 1 ヶ月: $r = 0.794$, $p = 0.00004$; 術後 1 年: $r = 0.835$, $p = 0.00005$)。さらに mean obstruction ratio の中央値を上回る肺動脈高閉塞群では肺動脈低-中等度閉塞群と比較し、術前・術後 1 ヶ月・術後 1 年にわたり PVR が高値を示した。CTEPH における PEA 術後遺残肺高血圧は肺動脈リモデリングに由来する可能性が高く、こうした末梢肺動脈のリバースリモデリングが遺残肺高血圧症例に対する新しい治療ターゲットとなる可能性がある。

共同研究者

植田初江、石田敬一、内藤亮、杉浦寿彦、重田文子、田邊信宏、増田政久、巽浩一郎

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は肺動脈の器質化血栓による狭窄を特徴とする肺高血圧症の一亜型である。肺動脈に残存した新生内膜を剥離・除去する血栓内膜摘除術(PEA)は本症に対する根治術であるが、10%程度の症例で術後に肺高血圧状態が遺残する事が知られている。こうした遺残肺高血圧が遠位部肺動脈のリモデリングに由来すると仮説的に提唱されてきたが、明確な根拠は示されてこなかった。本研究では CTEPH 患者における生検肺組織に対する病理学的検討を通し肺血管リモデリングの特徴を明らかにするとともに、肺血管リモデリング

と PEA 前後における血行動態への影響を検討した。

B. 研究方法

千葉大学医学部附属病院で確定診断された手術適応 CTEPH 患者 17 名より PEA 術中に肺組織を採取した。採取された肺組織はホルマリン固定およびパラフィン包埋の後、20 μ m 以上の間隔を置いた連続切片を作成し、エラスチカ・ワンギーソン染色(EVG 染色)を行った。肺動脈リモデリングの定量化法は以下の通りである。血管断面積に対する内膜および中膜の実質部分の割合を“obstruction ratio (肺動脈閉塞率)”と定義し、標本中に含まれる血管径 300 μ m