

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)

**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**

平成25年度
総括・分担研究報告書

研究代表者 植田 初江
(国立循環器病研究センター)

平成26(2014)年3月

目次

I．総括研究報告

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	1
植田 初江	

資料 1) 班名簿	6
2) 肺静脈閉塞症(PVOD)臨床診断基準案(2013)	7
3) PVOD症例、膠原病合併肺高血圧症についてのアンケート用紙	8
4) 班会議プログラム	10

II．分担研究報告

1. 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	11
松原 広己	
2. 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	13
佐藤 徹	
3. 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	14
羽賀 博典	
4. 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	16
田邊 信宏	
5. 肺動脈由来血管平滑筋細胞の肺高血圧症における意義	20
平野 賢一	
6. 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	22
坂尾 誠一郎	
7. 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	24
岡 輝明	
8. 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 気腫合併肺線維症(CPFE)症例の肺組織内の肺動脈と肺静脈病変について： 1剖検例の検討から	26
北市 正則	
9. 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	29
中西 宣文	
10. 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	31
木曾 啓祐	
11. 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	34
岸 拓弥	

III．研究成果に関する一覧表	35
-----------------	----

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。そこで本研究班では、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 PH 診療科を有す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。

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 の診断基準および治療選択の指針の作成に向けて研究を継続し、学会での発表等により PVOD の認知度を高め、さらに症例を集積、解析していく予定である。

研究分担者

松原 広己・国立病院機構岡山医療センター臨床研究部

佐藤 徹 ・杏林大学医学部循環器内科

羽賀 博典・京都大学大学院医学研究科病理診断科

田邊 信宏・千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

平野 賢一・大阪大学大学院医学系研究科循環器内科

坂尾誠一郎・千葉大学医学部呼吸器内科

岡 輝明 ・公立学校共済組合関東中央病院病理科

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科

中西 宣文・国立循環器病研究センター肺循環科

木曾 啓祐・国立循環器病研究センター放射線部

岸 拓弥 ・九州大学大学院医学研究院先端心血管治療学

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人と言わ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。本研究の目的は日本におけるPVODの実態調査や剖検例等の検討から把握することで臨床診断基準を確立し、PVOD患者の診断治療を進展させることである。

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

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、20例をデータベースに登録、臨床データ（心カテータルデータ、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症例のデータと比較した。PVODの臨床的特徴を解析するため、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）との比較や、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH）における静脈病変の解析を行った。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。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。これらの研究をもとに、PVODの臨床診断基準案の確立を目的として、班員がそれぞれ詳細な検討を行った。

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

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。この結果を進展させ膠原病合併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（CTD-PAH）剖検例を集積し検討も行った。

3) 肺移植以外の有効治療の検討

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に対するこれらの薬剤投与の有効性について今年度も引き続き検討した。

（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

・肺移植、剖検から病理組織学的に PVOD と確定診断したデータベース登録 20 症例について IPAH 剖検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。(植田、中西)

・PVOD 肺移植例からの摘出肺を病理学的に解析した。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。(羽賀)

・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)。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。PVOD の臨床データからスコア化し、PVOD 診断基準案を作成し PAH と PVOD の鑑別を可能とした。(松原)

・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(田邊)

・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、CPFE においても肺静脈閉塞が起きていることを示した。(北市)

・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きていることを認めた。(田邊、坂尾)

・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。(平野)

・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。(木曾)

・過去に PVOD の診断基準を満たしていた 2 症例の右心カテーテル検査における肺動脈圧および右室圧波形を、特発性肺動脈性肺高血圧症でのものと比較し PVOD に特異的な特徴があるかどうか検討したが、有意な特徴を提唱するには至らなかった。(岸)

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PAH11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Sorafenibを投与し、全例で非侵襲的検査、心カテ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症例の解析により、PVOD臨床診断基準案を作成中である。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。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は非常に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20例程度であるが、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、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の研究もほとんど進んでいない。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。従って本研究によってPVODの診断基準および治療選択のガイドラインを確立し、公表することは日本での治療の標準化および本疾患PVODの国民への情報提供および啓蒙となる。また、検査の重複、無効な治療など医療経済的にも無駄を省き、患者の幸福につながるものである。

今後の展望については以下のとおりである。

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作成する。

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。

膠原病合併肺高血圧症の中に静脈閉塞があることを、膠原病専門医に周知させる。膠原病専門医との連携を深め、診断基準を作成することで膠原病合併肺高血圧症の中からPVOD類似症例を発掘でき、早期治療へとつながる。

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が早期診断、早期治療へとつながるものであり、今後も臨床診断基準案作成に向けて症例を集め検討を行っていく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

植田初江. 「Pulmonary veno-occlusive disease : PVODの病理」日本胸部臨床 2014;73 巻3月号

2. 学会発表

1) 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(2013.4.19-21 東京).

2) 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(2013.5.18 大阪)

3) 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(2013.10.13-14 横浜).

4) 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(2013.8.3 岡山)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当なし

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班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	植田 初江	独立行政法人国立循環器病研究センター 病理部・バイオバンク	部 長 バイオバンク長兼任
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 循環器科	臨床研究部長兼 循環器科医長
	佐藤 徹	杏林大学医学部 循環器内科	教 授
	羽賀 博典	京都大学医学部附属病院 病理診断科	教 授
	田邊 信宏	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学	准教授
	平野 賢一	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学	助 教
	坂尾誠一郎	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科	助 教
	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	独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 臨床検査科	部 長
	中西 宣文	独立行政法人国立循環器病研究センター 肺高血圧先端医療学研究部	部 長
	木曾 啓祐	独立行政法人国立循環器病研究センター 放射線部	医 師
岸 拓弥	九州大学大学院医学研究院 先端心血管治療学講座	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	独立行政法人国立循環器病研究センター	医 長
	小川 愛子	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	医 師
	大郷 剛	独立行政法人国立循環器病研究センター 心臓血管内科	医 長
	出町 順	独立行政法人国立循環器病研究センター 心臓血管内科	医 師
	池田 善彦	独立行政法人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	独立行政法人国立循環器病研究センター 病理部	医 師
	大郷 恵子	独立行政法人国立循環器病研究センター 病理部	医 師
	橋村 宏美	独立行政法人国立循環器病研究センター バイオバンク	医 師

肺静脈閉塞症（PVOD）臨床診断基準案（2013）

基本概念

PVOD は特発性の肺高血圧症を呈する病態であるが、病変の場が肺動脈(前毛細血管)側ではなく肺静脈にある疾患であり、難治性である。

確定診断 病理組織像が絶対的診断となる

1. 肺内の肺静脈（特に小葉間静脈）の内腔狭窄または閉塞
2. 肺静脈壁の肥厚

臨床的診断（案）

1. 臨床所見が特発性肺高血圧症と類似している
 - (1-1) 呼吸困難などの臨床症状があること
 - (1-2) 胸部 X 線所見で多くの場合、明白な異常陰影がないこと
(肺線維症など、間質性肺疾患と総称される肺疾患を除外)
 - (1-3) 右心カテで肺高血圧の所見がある
2. 検査所見（以下の項目の組み合わせ）
 - a. 酸素飽和度の低下（とくに運動負荷後）
 - b. 肺機能検査：拡散能の著明な低下
 - c. 胸部高解像度 CT (HRCT)：小葉間隔壁の肥厚、粒状影、索状影、小葉中心性スリガラス様影（centrilobular ground glass opacity）、縦隔リンパ節腫大
 - d. 肺血流シンチ：亜区域性の血流欠損（とくに上葉）
3. 肺動脈性肺高血圧治療による肺うっ血/肺水腫
4. 男性に多く、喫煙歴を認めることが多い

鑑別診断

特発性肺動脈性肺高血圧症，原因の明らかな PVOD,慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症(末梢型)

剖検(あるいは肺移植、肺生検)で病理学的にもPVODが確定した症例			
症例 No	剖検	移植摘出肺	肺生検
発症時年齢			
性別(男=0、女=1)			
喫煙(non-smoker=0、ex-smoker=1、smoker=2)			
診断時期(西暦、年齢)			
動脈血ガス分析			
採血条件(出来ればRoom Air; Room Air=0)			
PaO2			
PaCO2			
pH			
肺機能検査			
%VC			
FEV1.0%			
%DLCO			
カテーテル所見			
PAWP			
mPAP			
RAP			
AoP(収縮期/拡張期)			
CO			
CI			
SvO2			
SaO2			
シンチ所見			
換気シンチ(異常所見なし=0)			
血流シンチ(異常所見なし=0)			
HRCT			
撮影時期(西暦、年)			
撮影時の治療内容			
Interlobular septal thickening(なし=0、あり=1)			
Centrilobular ground-glass opacities(なし=0、あり=1)			
その他の所見			
使用した肺高血圧治療薬(グリベックも含む)			
治療による肺うっ血の出現(なし=0、あり=1)			
肺うっ血出現時の治療内容			
その他のコメント			
登録施設名			

ご協力ありがとうございました。国立循環器病研究センター 植田初江
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

膠原病合併肺高血圧症についてのアンケート (で囲んでいただくか、実数をご記入ください)

貴施設症例番号 ()

現在の年齢 (歳)

死亡例では死亡時年齢 (歳) 剖検あり

性別 女性 男性

喫煙歴 あり(年) なし

肺炎の既往 あり なし

膠原病の種類 SLE MCTD Sjögren SSC polymyositis dermatomyositis その他()

膠原病の罹病期間 1年以内 5年以内 5年以上

肺高血圧診断時の年齢 (歳)

肺高血圧の診断 心エコー 心カテ その他()

PaO₂ 測定条件 (室内気、酸素使用) できれば実測値 ()

%DLCO (diffusion capacity for Carbon monoxide) できれば実測値 (%DLCO)

6分間歩行距離 (m) できれば実測値 ()

肺野CT像 線状影(あり、なし) グラントグラス モザイク

治療薬 プロスタサイクリン系 エンドセリン受容体遮断薬 PDE-V阻害薬 ステロイド 免疫抑制薬

できれば薬剤名

その他特記すべきことがあ
ればご記入ください

貴施設名 (可能な限り)

ご協力ありがとうございました。国立循環器病研究センター 植田初江
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金【H24 - 難治(難) - 一般 - 057】
「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」
班会議 プログラム

平成 25 年 11 月 28 日(木) 13 時

時間	発表演題	
13:20 ~ 13:35	1	植田 初江 (国立循環器病研究センター病理) 「PVOD 症例の集計結果と PVOD 臨床診断基準案の提案」
13:35 ~ 13:40	2	大郷 恵子 (国立循環器病研究センター病理) 「多彩な肺血管病理像を呈した強皮症合併肺高血圧症の 1 剖検例」
13:40 ~ 13:55	3	小川 愛子 (岡山医療センター 臨床研究部) 「PVOD の臨床的特徴」
13:55 ~ 14:10	4	坂尾 誠一郎 (千葉大学医学部 呼吸器内科) 「慢性肺血栓性肺高血圧症の末梢血管リモデリングの検討」
14:10 ~ 14:25	5	岡 輝明 (関東中央病院 病理科) 「肺静脈病変をともなった肺高血圧症の剖検例」
	休憩 (15 分)	
14:40 ~ 14:55	6	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) 「PAH 疾患モデルの解析」
14:55 ~ 15:10	7	木曾 啓祐 (国立循環器病研究センター 放射線部) 「PVOD 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」
15:10 ~ 15:25	8	北市正則、辻泰佑 (国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター臨床検査科, 内科) 「気腫合併肺線維症(CPFE)症例の肺組織内の肺動脈と肺静脈病変について: 1 剖検例の検討から」
15:25 ~	9	総合討論

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 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

PVOD/PCH と類似性が報告される全身性強皮症関連肺動脈性肺高血圧症は、臨床像が完全には一致しておらず、昨年度報告を行った PVOD/PCH の臨床診断のための評価法を用いた結果においても両疾患の間には有意差が認められた。

A. 研究目的

われわれは、平成 24 年度の本研究課題において、pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) と pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) の臨床診断のための評価法を作成し、報告した。近年、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) の中でも、とくに全身性強皮症 (systemic sclerosis: SSc) に関連するもの (SSc-PAH) は、PVOD と関連があると報告がある。そこで、PVOD/PCH と SSc-PAH 症例の臨床的な特徴の相違を検討することを目的として検討を行った。

B. 研究方法

当院で経験した SSc-PAH 症例について、臨床像や病理組織検査結果を、PVOD/PCH と比較した。また、SSc-PAH、PVOD/PCH の症例について、平成 24 年度に報告した PVOD/PCH の臨床診断のための評価法を用いて、その結果を比較検討した。

C. 研究結果

昨年度剖検が得られた SSc-PAH の 1 例は、平均的な PVOD/PCH の罹病期間が 2 年程度であるのに対し、約 10 年と長い経過であった。臨床的には、著明な低酸素血症を呈し、肺拡散能が低下している点は PVOD/PCH と類似していた。解剖時の肺組織では、肺動脈性肺高血圧症に典型的な著明な肺動脈病変に加えて、PVOD/PCH に特徴的な肺静脈病変もあり、多彩な病理像を認めた。PVOD/PCH の臨床診断のための評価法を用いると、SSc-PAH では 10 点中 2.3 ± 1.6 点であったが PVOD/PCH 例では 6.3 ± 2.0 点で、2 群間に統計学的有意差が認められた。

D. 考察

SSc-PAH の病理像では肺静脈病変が多く認められることや、酸素飽和度の著明な低下を認めることなどの共通点から、SSc-PAH と PVOD との関連性を示唆する報告が複数なされ、注目されている。しかしながら、当院で経験した PVOD/PCH と SSc-PAH の症例を比較すると、PVOD/PCH の方が急速に進行する上、病理学的にも動脈病変の関与の程度が異なっていた。また、昨年度報告を行った PVOD/PCH の臨床診断のための評価法を用いても、PVOD/PCH と SSc-PAH では得点が異なっていた。

E. 結論

SSc-PAH では PVOD との関連が報告されているが、臨床所見や検査結果、病理組織所見に相違点が認められた。PVOD/PCH の臨床診断のための評価法による評価でも、PVOD/PCH と SSc-PAH では結果が異なっており、両疾患にはある程度の類似点はあるものの異なる疾患であることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 小川愛子 松原広己 . Pulmonary veno-occlusive disease / pulmonary capillary hemangiomatosis の治療 . *Ther. Res.* 2013;34:1191-92.
2. 小川愛子 松原広己 Pulmonary veno-occlusive disease : 診断と治療 . 日本胸部臨床 2013;73:256-263.
3. 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 hemangiomas. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22:287-93.

2.学会発表

1. Ogawa A, Miyaji K, Matsubara H. Clinical prediction rule for identifying patients with pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomas. European Society of Cardiology Congress 2013.
2. 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 (2013 年 4 月東京)

3. 小川愛子 松原広己 . Pulmonary veno-occlusive disease / pulmonary capillary hemangiomas の治療 . 第 14 回肺高血圧症治療研究会 (2013 年 6 月東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 佐藤 徹 杏林大学病院循環器内科 教授

研究要旨 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 Sorafenib を投与し、全例で非侵襲的検査、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。特に 2 例では著効し、そのうち 1 例は改善を維持して診断後 5 年間生存している。副作用は手足の軽度から中等度の発疹のみで進行はない。

A. 研究目的

PVOD と診断された 3 例に対してチロシンキナーゼ阻害剤である Sorafenib を投与しその効果をみた。

B. 研究方法

Sorafenib の効果をみるため非侵襲的検査として血清 BNP、血清尿酸、胸部 X 線の心胸郭比（CTR）、NYHA 心機能分類、侵襲的検査として右心カテーテルによる平均肺動脈圧（mPA）、肺血管抵抗（PVR）、平均右房圧（mRA）の変化を観察した。

（倫理面への配慮）

院内の倫理委員会の承認を受け、全員に十分な説明の後、承諾書を得た。

C. 研究結果

症例 1 は 45 歳女性、症例 2 は 55 歳女性、症例 3 は 67 歳女性であった。全例において、DLCO の著明な低下、労作時の著明な低酸素血症、CT での小葉間隔壁の肥厚、スリガラス影、胸部リンパ節腫大を示し、mPA は 80、50、51mmHg と著明な肺動脈肺高血圧症を呈したことから PVOD と診断した。Sorafenib の投与量は 400、300、300mg であった。症例 1 と 3 は非侵襲的検査のすべてにおいて 10%以上の改善が 1 ヶ月以上継続した。症例 2 では BNP 以外においては 10%以上の改善が 1 ヶ月以上継続した。mPA は症例 1 では 80 → 51、症例 2 では 50 → 41、症例 3 では 51 → 36mmHg へと改善した（3 例の変化は統計学的に有意）。症例 1 は肺移植検査のため東京から京都まで往復したあとに右心不全が悪化し、症例 2 は進行性の低酸素血症で死亡したが、症例 3 は発症から 5 年を経過し安定している。Sorafenib 開始後の生存期間は症例 1 : 176 日、症例 2 : 405 日、症例 3 : 1020 日。副作用は全症例で軽度から中等度の、手足の発疹で進行性ではなかった。

D. 考察

症例 1、3 においては Sorafenib が著効した。症例 1 は移動等が負荷となり病状が悪化したが、本来はもう少し長期の生存が期待できた。症例 2 は Sorafenib の有効性が認められたが、一時的でその後は進行を食い止めることは出来ず肺水腫、肺高血圧症共に悪化していった。この反応の違いが何に起因するかは今後の検討が必要と考えられた。またチロシンキナーゼ阻害剤の中では Imatinib に比し副作用が少なく、効果も高い可能性もあった。難知性と考えられていた PVOD にも有効な治療があり得ることが示唆された。

E. 結論

PVOD に対してチロシンキナーゼ阻害剤である Sorafenib が有効な可能性があった。

G. 研究発表

1. 論文発表

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. Therapeutic Research 1194: 69-71, 2013.

2. 学会発表

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. 第 14 回肺高血圧症治療研究会（2013 年 6 月 東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 羽賀 博典 京都大学医学部附属病院 教授

研究要旨 PVOD の症例を蓄積するために当院で行われた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を病理組織学的に検討した。2013 年では 32 例の症例中、PVOD ないし PVOD 様の組織学的所見を含むことがあると予想される疾患(GVHD および肺高血圧症)はそれぞれ 4 例、2 例認められたが、今回の検討では PVOD の像は確認されなかった。さらなる症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

PVOD の症例を蓄積し、その臨床病理相関を明らかにする。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院にてびまん性肺疾患の疑いで胸腔鏡下生検ないし肺移植のために摘出された肺の病理組織像を検討した。

(倫理面への配慮)

データは氏名を消去しパスワードつきファイルで連結可能匿名化とした。

C. 研究結果

2013 年の VATS/pneumonectomy 症例は全体で 32 例あり、疾患の内訳は慢性過敏性肺炎(疑い例含む)7 例、肺 GVHD (造血幹細胞移植後)4 例、通常型間質性肺炎 3 例、原発性肺高血圧症 2 例、NSIP2 例、気管支拡張症 2 例、膠原病肺 2 例、肺気腫 2 例 (1-アンチトリプシン欠損 1 例含む)、濾胞性細気管支炎 1 例、IgG4 関連疾患 1 例、その他の間質性肺炎 4 例、非特異的線維化 1 例、部分肺静脈還流異常 1 例であった。PVOD の所見はこれらの症例について確認されなかった。

D. 考察

PVOD は稀な疾患であり、我々の施設では 2009 年に 2 例、2011 年に 1 例、それぞれ肺移植症例の部分像あるいは代表的組織変化として認められている。今回の検討では PVOD を認められず、当科での生検/肺移植適応疾患としては稀な疾患であることが確認された。

E. 結論

PVOD は骨髄移植後の慢性肺障害の部分像、あるいは肺高血圧症の肺生検において認められる比較的稀な病態である。高血圧を伴わない PVOD 様変化は造血幹細胞移植後の GVHD の部分像として認められる。今後も引き続き臨床的な肺高血圧症、GVHD を中心として症例を蓄積する予定である。

G. 研究発表 (当科が主体となって行った肺疾患研究の論文)

1. 論文発表

1) Fujimoto M, et al. SALL4 immunohistochemistry in non-small-cell lung carcinomas. *Histopathology*. 2014;64(2):309-11.

2) Fujimoto M, et al. Stromal plasma cells expressing immunoglobulin G4 subclass in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol*. 2013;44(8):1569-76.

3) Sumiyoshi S, et al. Pulmonary adenocarcinomas with micropapillary component significantly correlate with recurrence, but can be well controlled with EGFR tyrosine kinase inhibitors in the early stages. *Lung Cancer*. 2013;81(1):53-9.

4) Yoshizawa A, et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS Lung Adenocarcinoma Classification for Prognosis and Association with EGFR and KRAS Gene Mutations: Analysis of 440 Japanese Patients. *J Thorac Oncol*. 2013;8(1):52-61.

2. 学会発表

竹内 康英、羽賀 博典 他, 造血幹細胞移植後の肺慢性移植片対宿主病 17 例に対する病理組織学的検討.
日本病理学会会誌 (0300-9181) 102 巻 1 号
Page310 (2013.04).

H. 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

特記すべきことなし

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 准教授

研究要旨

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。

A. 研究目的

臨床調査個人票に基づく、日本における PVOD/PCH 症例と特発性肺動脈性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）の臨床的特徴の相違を明らかにすること。

B. 研究方法

PAH 臨床調査個人票回収症例（2012 年度）新規 389 例・更新 988 例 計 1377 例 重複 40 例を除く）のうち、IPAH 860 例、PVOD/PCH 11 例（PAH の 0.9%、新規例では 1.5%）について、背景因子、各種検査所見について検討した。統計学的解析としては、unpaired t test および χ^2 test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

（倫理面への配慮）

特定疾患研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する取り扱い要綱（平成 16 年 10 月 29 日付け）を厳守し、匿名化済みの患者情報を使用し、個々の患者は特定されず、プライバシーの保護については十分な配慮をした。また、臨床調査個人票のデータ開示にあたっては、既に臨床調査個人票提出時に各患者毎に文書による同意を得ている。

C. 研究結果

IPAH と PVOD/PCH で、息切れ、易疲労感、失神等の症状の頻度、右心不全の既往の頻度や、年齢（53±20 歳 vs. 51±18 歳）に差はみられなかった。性別では、IPAH は男性 281 例、女性 579 例と、女性が多いのに比して、PVOD/PCH は男性 7 例、女性 4 例と、有意に男性に多かった（ $p=0.04$ ）。また WHO 機能分類が（2.4±0.7 vs. 3.1±0.7）と、PVOD/PCH でより重症であった。平均肺動脈圧

は、IPAH 42±10 mmHg、PVOD/PCH 51±13 mmHg とやや PVOD/PCH で高い傾向を示した。また肺動脈楔入圧が IPAH 10±5 mmHg、PVOD 16±17 mmHg と、有意に PVOD/PCH で高値であった（ $p=0.04$ ）。治療の比較では、PVOD/PCH では、PGI₂ 療法を使用されている例がなく、イマチニブが高頻度に使用されていた（IPAH 0.5% vs. PVOD/PCH 27%, $p < 0.0001$ ）。

D. 考察

今回の検討で、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あること、WHO 機能評価分類が重症であること、肺動脈楔入圧が高値であること、肺動脈圧が高い傾向を示したこと、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いこと、が明らかになった。一般に本症では、肺動脈圧楔入圧は正常であることが多いが、今回の検討では高値例が少なからずみられた。測定方法の正確性という問題点はあるものの、さらなる検討が必要である。Ogawa らは、本症に対するフロランの有効性やイマチニブの有効性を、Kataoka らは、ソラフェニブの有効性を報告しており、わが国において、難治疾患である本症に対して、分子標的治療のオフラベル使用が行われていることが明瞭になった。本症は極めて希少疾患であり、臨床試験を行うこと自体が困難ともいえるが、臨床診断に基づく本症を集積し、その有効性についてさらに検討する必要があると考えられた。

E. 結論

臨床調査個人票に基づく、日本における PVID/PCH の実態が明らかになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 165:474-477, 2013.
- 2) 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*. 168(1): 584-586, 2013.
- 3) 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. 169(4): e56-61, 2013.
- 4) 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*. 169(4):e70-4, 2013.
- 5) Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig*. 51(3):134-46, 2013.
- 6) 田邊信宏, 杉浦寿彦, 巽浩一郎. 肺循環・右心機能. *最新医学* 68(6): 64-69, 2013.

7) 田邊信宏. 第 40 回箱根呼吸討論会記録 No.3 重症肺高血圧症 最新の治療の進歩. *呼吸* 32(2): 180-191, 2013.

8) 田邊信宏. 日常診療における希少疾患 肺高血圧症. *Medicament News* 第 2118 号: 1-3, 2013.

9) 田邊信宏. 慢性血栓性肺高血圧症の病態と治療. *クレデンシャル* 59:18, 2013.

10) 田邊信宏, 重城喬行. 慢性血栓性肺高血圧症と肺動脈血栓内膜摘除術. *呼吸* 32(10): 907-913, 2013.

11) 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* 32(2): 159-163, 2013.

12) 市村康典, 田邊信宏. *RI. Circulation Up-to-Date* 増刊: 229-234, 2013.

13) 江間亮吾, 杉浦寿彦, 田邊信宏, 内藤亮, 笠井大, 加藤史照, 須田理香, 竹内孝夫, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 急性から慢性への過程で、片側肺動脈影の消失を観察しえた慢性肺血栓性肺高血圧症の 3 例. *心臓* 45(7): 891, 2013.

14) 内藤亮, 田邊信宏, 寺田二郎, 江間亮吾, 須田理香, 笠井大, 竹内孝夫, 加藤史照, 西村倫太郎, 関根亜由美, 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. Endothelin 拮抗薬投与中に重篤な肝障害をきたした肺動脈性肺高血圧症の 1 例. *Therapeutic Research* 34(9) 1157, 2013.

15) 田邊信宏. 慢性血栓性肺高血圧症の標準的治療の現状. *Therapeutic Research* 34(9): 1210-1212, 2013.

2. 学会発表

国際学会

- 1) 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.

2) 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.

3) Tanabe N, Shigeta A, Sugiura T, Nishimura R, Jujo T, Ichimura Y, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. G protein 3 subunit GNB3 C825T polymorphism affects the efficacy of sildenafil on pulmonary hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013. 2013.2.27-3.1, Nice, France.

4) Suda R, Tanabe N, Kato F, Sekine A, Ichimura Y, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Diffusing capacity for carbon monoxide and mortality in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013. 2013.2.27-3.1, Nice, France.

5) Sugiura T, Tanabe T, 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.

6) 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.

7) 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.

8) Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. 3D right ventricular volume and systolic function were predicted by 2D and 3D global longitudinal strain of right ventricular myocardium using transthoracic echocardiography in population including pulmonary hypertensive patients. American Heart Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.

9) Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Right Ventricular End Diastolic and Systolic Volume Measurements on ECG-Gated 320 Slice CT Could Predict Occurrence of Adverse Events in Subjects with Pulmonary Hypertension. A Study with a Median of 18 Months Follow-Up. American Heart Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.

10) Ozawa K, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. et.al. Agreement between independent assessors of three-dimensional global longitudinal strain of right ventricle free wall using transthoracic echocardiography and other three-dimensional right ventricular parameters in a population >50% pulmonary hypertension. American Heart Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.

11) Ozawa K, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. et.al. Prediction of adverse events using myocardial fibrosis in right ventricle on ECG gated 320 slice CT in subjects with pulmonary hypertension. A study with a Median of 18 Months Follow-Up. American Heart Association Scientific Session 2013. 2013.11.16-20, Dallas USA.

国内学会

1) 巽浩一郎, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 笠原靖

紀 シンポジウム「Out of proportion を含めた呼吸器疾患関連肺高血圧症」呼吸器疾患に伴う肺高血圧症 第 2 回日本肺循環学会学術集会 2013.6.22-23 東京.

2) 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 2013.10.13-14 横浜.

3) 田邊信宏. ミートザエキスパート 慢性血栓性肺高血圧症の病因と病態. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 2013.10.13-14 横浜.

4) Tanabe N. The routine use of IVC filter in non-massive pulmonary embolism. 第 77 回日本循環器学会学術集会 2013.3.15-17 横浜.

5) 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 2013.4.19-21 東京.

6) 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 2013.4.19-21 東京.

7) 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 千葉県

における臨床調査個人票に基づく慢性血栓性肺高血圧症の予後に関する研究. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 2013.4.19-21 東京.

8) 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 2013.4.19-21 東京.

9) 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 2013.10.13-14 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

肺動脈由来血管平滑筋細胞の肺高血圧症における意義

研究分担者 平野 賢一 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 助教

研究要旨

肺高血圧症は種々の原因により生じるが、いずれも現時点では、完治が困難であり、生命予後が悪く、ADLも低下させる難病である。昨年度は、肺動脈由来血管平滑筋細胞（以下、PA-SMC）の培養法を用いて、慢性血栓性塞栓性肺高血圧症（以下、CTEPH）、肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH）の病態について考察した。CTEPHでは、血栓形成或いは線溶系の異常が病態の首座であると考えられるにも関わらず、単離したPA-SMC細胞は、*in vitro*において明確な異常表現型を呈していた。最近、Eyriesらによって、肺静脈閉塞症（PVOD）の原因遺伝子の一つとして、翻訳開始因子のキナーゼである eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 4 (EIF2AK4)が同定された。今回は、本分子とPVODの病態との関わりについて、考察したい。

A．研究目的

PVODの病態を、種々の肺高血圧症から単離したPA-SMCを用いた *in vitro* の実験系により、明らかにする。

B．研究方法

1) 対象

以下、3群において、PA-SMCを培養した。
慢性血栓性閉塞性肺高血圧症(以下、CTEPH) 13例、
原発性肺動脈性肺高血圧症（以下、IPAH） 2例、
非PH剖検例（以下、Control） 3例。

2) 方法

肺動脈血栓内膜除去術或いは肺移植や剖検の際に肺動脈を得て、*explant* 法にて細胞を単離、non-coating 培養皿上で、血管平滑筋細胞増殖用メデイウム（プレートキット SmGM-2: hEGF, insulin, hFGF-B, FBS 含有。Lonza)にて培養し、実験に供した。

3) 評価項目

細胞形態（光学顕微鏡）
細胞増殖能（BrdU取り込み）、
in vitro アポトーシス(Cleaved caspase-3)

4) PVODと肺動脈SMCとの関係について文献的考察を加えた。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会における承認を受けた文書による承諾を得た。

C．研究結果

1)CTEPH由来PA-SMCとPAH由来PA-SMCの比較。

前者は、細胞増殖が低下、後者は、増加していた。*In vitro*において、前者ではアポトーシスを示す細胞が多いにも関わらず後者では、減少していた。

2)PVODの原因遺伝子としての eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 4 (EIF2AK4)についての文献的考察。

最近、Eyriesらは、フランスのPVOD 13家系を用いたリンケージ解析及び whole-exon シークエンスの結果、責任遺伝子として、EIF2AK4を同定した (Eyries et al. Nat Genet 46; 65-70, 2014)。EIF2AK4 遺伝子変異のPVODにおける病態学的意義は、未だ不明ではあるが、EIF2AK4は、翻訳開始因

子である EIF2 をリン酸化するキナーゼであり、アミノ酸欠乏に反応することが知られている。その Knockout マウスは、ロイシン欠乏食下において著明な脂肪肝を示すことが報告される (Guo *et al.* Cell Metabolism 5; 103-114,2007)など、EIF2AK4 は、肺以外の多くの細胞や組織で発現している。Eyries らの論文での免疫染色結果、及び NCBI データベースの検索から、EIF2AK4 が SMC においても発現していることが明らかになっている。

D . 考察

最近、PVOD の原因遺伝子として、EIF2AK4 が、同定、報告された。本邦 PVOD 症例においても、EIF2AK4 変異が認められるか否か、興味深い。EIF2AK4 は、PA-SMC にも発現が確認されていることから PVOD 症例由来 PA-SMC の解析は、本症の病態に重要な情報を与える可能性があると考えられる。今後 EIF2AK4 変異について検討したい。

E . 結論

PVOD では、病理学的に肺動脈の内膜肥厚などを認めるが、本症の PA-SMC の *in vitro* における解析についての報告は皆無である。今後、本 PVOD 研究班の成果により、PVOD の診断例が増加して、症例由来 PA-SMC の解析、その結果が、治療法選択、新規治療法開発につながることを期待する。

G . 研究発表

- 1 . 論文発表
なし
- 2 . 学会発表
なし

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

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 坂尾誠一郎 千葉大学医学部呼吸器内科 助教

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の末梢血管病変の検討

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

D. 考察

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

E. 結論

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

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

4. Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2013; 165:474-477.

5. Kitazono S, Takiguchi Y, Ashinuma H, Sito-Kitazono M, Kitamura A, Chiba T, Sakaida E, Sekine I, Tada Y, Kurosu K, Sakao S, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K. Effect of metformin on residual cells after chemotherapy in a human lung adenocarcinoma cell line. International Journal of Oncology. 2013; 43:1846-1854.

6. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J. 2013;77:2110-2117.

7. Matsuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sugiura T, Sakurai Y, Sato M, Iesato K, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Suzuki Y, Tatsumi K. Quantitative assessment of cross-sectional area of small pulmonary vessels in patients with COPD using inspiratory and expiratory MDCT. Eur J Radiol. 2013;82:1804-10.

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

9. Sakurai Y, Tanabe N, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Kawasaki T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Spontaneously remitted pulmonary arterial hypertension associated with the herbal medicine "bofutsushosan". Intern Med. 2013;52:1499-502.

2. 学会発表

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

2. 坂尾誠一郎 (2013) シンポジウム17 急性肺損傷・肺循環障害の分子病態 肺血管原性肺高血圧症の分子病態. 第53回日本呼吸器学会学術講演会(日本呼

吸器学会雑誌 2, 37, 2013)

3. 巽浩一郎, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀 (2013) 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. シンポジウム「Out of proportion を含めた呼吸器疾患関連肺高血圧症」第2回日本肺循環学会学術集会(2013.6.22-23 東京)

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

5. 坂尾誠一郎 (2013) パネルディスカッション「肺高血圧症の病態と分子メカニズムの追及」肺動脈性肺高血圧症における可逆性・不可逆性リモデリング. 第1回日本肺高血圧学会学術集会(2013.10.13-14 横浜)

6. 重城喬行, 坂尾誠一郎, 植田初江, 石田敬一, 田邊信宏, 増田政久, 巽浩一郎 Young Investigation Award Session. 慢性肺血栓性肺高血圧症の末梢血管病変の検討. 第1回日本肺高血圧学会学術集会(2013.10.13-14 横浜)

7. Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K.. Characterization of cells from endarterectomized tissues in the patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. (第77回日本循環器学会学術集会 2013.3.15-17 横浜)

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

9. Jujo T, Sakao S, Ueda H, Ishida K, Sugiura T, Kasahara Y, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K.. Distal pulmonary vascular remodeling in the patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). (ATS 2013 International Conference (2013.5.17-22 Philadelphia, USA))

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 岡 輝明 公立学校共済組合 関東中央病院 病理科 部長

研究要旨

肺静脈閉塞を伴う肺動脈炎症例を解析した。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なのか、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、更に症例を集積して検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

肺静脈閉塞症（PVOD）の病態および病理形態学的所見を究明するために、PVOD あるいはその近縁病態の剖検肺観察を通じ、病理形態学的特徴を抽出し、PVOD の診断基準確立に寄与する。

B. 研究方法

PVOD 剖検例肺について、肉眼観察、組織標本観察を行い、その病理形態学的特徴を見出す。

(倫理面への配慮)

症例の匿名化を図り、個人情報保全を期す。

C. 研究結果

60歳代、男性。糖尿病の病歴あり。喫煙者。下腿浮腫、陰嚢水腫を認め、近医受診。心エコーで心嚢水貯留、肺高血圧が認められ、精査のため紹介受診。心カテーテル検査では、肺動脈圧 90/60mmHg、中心静脈圧 13 mmHg、心係数 1.8、心拍出量 3.8 で、肺動脈高血圧症と診断された。造影CTで血栓塞栓症は否定的(図1)。同日、発熱、炎症反応上昇、DIC の併発が認められた。敗血症及びDICと判断され加療が行われた。入院6日に呼吸状態が悪化し、逝去された。



図1：入院時胸部CT画像

剖検肺の血管病変はかなり複雑で、肺動脈に関して、中枢側では泡沫細胞集簇を伴う高度の内膜線維性肥厚および分節状の中膜破壊と肉芽種形成、一方で末梢肺動脈では内膜肥厚は軽度であった。肺静脈に関しては、巣状のうっ血病変が散在し、同部では肺泡毛細血管の限局性のうっ血像があり、その流域の小静脈で内膜肥厚が観察された。毛細血管病変は capillary hemangiomas 類似の所見であった(図2)。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。この肺静脈へ変化は加齢によっても生じ、個体差がみられると認識されているが、本例では巣状の肺泡毛細血管うっ血領域に一致して観察され、本例に特有の病変と考えられた。また、肺動脈病変は高安動脈炎の可能性が示唆されたがさらなる検討が必要と思われた。心臓は高度の右室肥大を示していた。

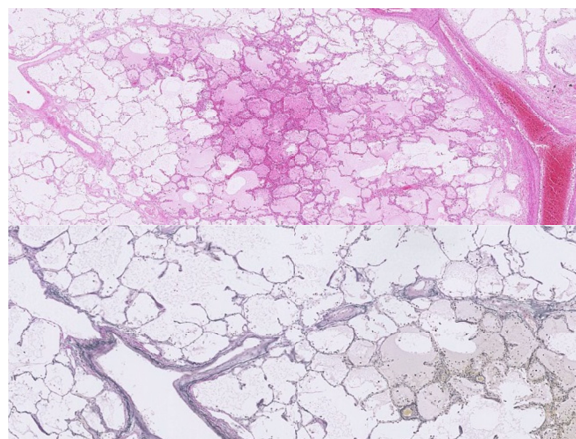


図2：剖検肺組織。上段はHE染色、下段はEvG染色。

D. 考察

本例における肺高血圧の成因には2つの要素が考えられ、主な要因は太い肺動脈における動脈炎とそれに伴うと考えられる高度の内膜肥厚であると推測されるが、もう一方で小肺静脈の病変は肺静脈閉塞（あるいは狭窄）と考えられ、肺高血圧の重要な要因と判断される。現時点でこのような静脈病変の肺静脈閉塞症における位置づけは明確になっていない。また、このような病変が老化や個体差として過小評価されている可能性もあろう。

E. 結論

肺静脈閉塞を伴う肺動脈炎症例を解析した。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なのか、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、更に症例を集積して検討する必要があると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 岡 輝明：肺の老化の形態学．Annual Review 呼吸器 2013. 34-42, 2013 中外医学社、東京
2. 岡 輝明：病理像から見た気管支喘息．福地義之助監修 気管支喘息 プライマリケア医のための診療のポイント 79-89, 2013 レスピレーション リサーチ ファンデーション、東京
3. K. Nakamura, T. Nakamachi, K. Endo, K. Ito, T. Machida, T. Oka, M. Hori, K. Ishizaka, S. Shioda: Distribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the human testis and in testicular germ cell tumors. Andrologia 2013, xx, 1-6
4. K Unuma, K Harada, T Oka, K Uemura: Starch accumulation in the lungs of two infants following positive ventilation. Forensic Sci Med Pathol. 2013 May 23.
5. 岡 輝明：喘息とCOPD：末梢気道病変の形態学的異同．呼吸 32: 746-749, 2013
6. 岡 輝明：COPDにおける閉塞性換気障害の形態学．Modern Physician 33:1353-1358, 2013

7. 阿部道子、渡辺一宏、渡邊俊介、西畠瑞希、武田剛志、高原楠昊、後藤絵理子、瀬戸元子、小池幸宏、川瀬建夫、岡 輝明：原発性大腸びまん浸潤型神経内分泌癌に対する集学的治療の一例．Prog Dig Endosc 83:148-149, 2013

2. 学会発表

1. 小豆畑康晃、岸 宏久、長谷川渚、青墳信之、脇田 久、岡 輝明、張ヶ谷健一、三方一澤：骨髄移植後2ヶ月で発症し急激な経過で死の転帰をとった肺静脈閉塞症．日本病理学会会誌 102:427, 2013
2. 岡 輝明：心臓 papillary fibro-elastoma (sea anemone) 2例の示説．日本病理学会会誌 102:403, 2013
3. 日下卓万、青木智章、花見恭太、扇田智彦、阿部佳子、新井栄一、田丸淳一、岡 輝明：腺癌との鑑別が困難であった高分化乳頭状中皮腫が疑われた一例．日本臨床細胞学会雑誌 第52巻補冊2号 546, 2013
4. 岡 輝明、佐藤千香子、橋本堅守、小糸庄円、深谷信義、鈴木 遥：大網腫瘍として発症したlipid rich mesotheliomaの細胞形態．日本臨床細胞学会雑誌 第52巻補冊2号 548, 2013
5. 亀井敏明、洪田秀美、山本千奈美、安永佳麻里、畠 榮、鍋島一樹、廣島健三、岡 輝明、辻村 亨、丸川活司、三浦弘守、河原邦光：悪性中皮腫診断における体腔液細胞診の意義と検証～中皮腫細胞診WG活動報告を中心に～日本臨床細胞学会雑誌 第52巻補冊2号 489, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

1. 特許取得
記載すべきことなし。
2. 実用新案登録
記載すべきことなし。
3. その他
記載すべきことなし。

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

気腫合併肺線維症（CPFE）症例の肺組織内の肺動脈と肺静脈病変について：1 剖検例の検討から

研究分担者 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長
（研究分担者の共同研究者：近畿中央胸部疾患センター内科 辻泰佑）

研究要旨：肺静脈閉塞症（PVOD）では広範かつびまん性に肺静脈が線維性組織で閉塞される。このような血管病変がびまん性肺疾患全体の中でどのような特異性をもつかについて著者らは研究を進めてきた。昨年度は本班会議に外科的肺生検と剖検を受けたPVODの1例を報告した。今年度は気腫合併肺線維症（CPFE）の1剖検例の系統的な検討から肺高血圧症を来たした要因は線維化病変の軽度の部位での小葉間結合組織の線維化病変と肺静脈の内膜層の線維化病変による内腔狭窄であることを見出したので報告した。

A. 研究目的

肺静脈閉塞症（PVOD）は一般人口で0.1-0.2 cases/million 程度と推計される稀な疾患である。idiopathic pulmonary hypertension（IPAH）と最初に考えられた症例の5-10%にPVODが認められるが、PVODはPAHの原因としては頻度の低い病態である。PVODは肺組織において毛細血管後の肺血管を侵す。病理学的には広範かつびまん性に肺静脈が線維性組織で閉塞される。病理所見では肺組織で毛細血管後の肺静脈に内膜層の線維化病変による狭窄・閉塞と肺胞壁毛細血管の拡張と増生が見られる。PVODを診断する重要性は（1）PAHに使用される治療に反応性が乏しいこと、（2）特異的なPAH治療（持続的なepoprostenol 静注）によって肺水腫を来たす危険があること、（3）PVODはIPAHよりも予後が悪いため、診断時点から

肺移植を考慮する必要があることである。（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（2013/02/02）プログラム、p.10-18）

B. 研究方法

症例は男性で死亡時68歳。喫煙歴あり。臨床的には慢性間質性肺炎と肺気腫と肺高血圧の関係が問題となった肺癌の1例であった。死亡の2年前、間質性肺炎と右肺S6の結節性陰影のため当院に紹介された。エコー検査で推定肺動脈圧は70 mmHgであった。一時的にボセンタンの投与で胸部圧迫感の消失とNT-proBNPの低下が認められたが、シルデナ

フィルは有効ではなく、呼吸困難の進行で死亡した。本症例は肺高血圧症の臨床分類（Dana Point, 2008）では

3. Pulmonary hypertension owing to lung disease and/or hypoxia のうち、

3.3. Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern

に相当する症例と考えた。

（倫理面への配慮）

研究対象は剖検症例であった。本症例に対して新たな傷害はないと考えた。匿名化して研究を行った。

C. 研究結果

本症例には（1）右肺下葉S6に原発性肺癌を認めた。28x22x16 mmの大きさの扁平上皮癌を認めた。転移は左傍気管リンパ節（15 mm 径）の1箇所にも認めた。原発性肺癌として病期はp-T1bN3, p-stage Bであったが直接死因とは考えなかった。

（2）左右肺の重量は1,100gであった。左右肺の下葉の50%に2-20 mm 径の蜂巢肺形成を認めた。慢性線維化間質性肺炎は通常型間質性肺炎（UIP）を示す特発性肺線維症（IPF/UIP）と考えた。UIP patternは線維芽細胞巣（FF）形成を含めて右肺上葉検体で確認した。（3）細葉中心性肺気腫（CAE）は左右肺の10%に認めた。ブラ形成は右肺上葉（40x30x20 mm）と左肺尖部（22x12 mm）に認めた。（4）急性気管支肺炎は左肺下葉S6-S10に認められたが軽度と考えた。（5）肺出血は右肺（S3）、左肺（ltS1+2, S4, S5）に認められたが軽度と考えた。（6）左右肺の全面に胸膜肥厚と癒着を認めた。右血性胸水は100 mlであった。（1-6）の所見

までではエコー検査で推定肺動脈圧は 70 mmHg であった所見の説明は困難と考えた。

(7)肺血管病変では右肺上葉と左肺下葉 S8 検体で肺内動脈に粥状動脈硬化症を認めた。さらに、右肺上葉と左肺上葉 S3 と S1+2 検体で小葉間結合織の線維化病変による肥厚と小葉間結合織内と小葉間結合織に隣接部位の肺静脈枝に内膜層の線維化病変による肥厚による内腔の高度な狭窄を認めた。

本症例はいい瘦(身長 165 cm,体重約 50 Kg)と、心肥大(380 g)を認めた。右心室壁は 5 mm, 左心室壁 15 mm の肥厚を認めた。軽度の肝硬変(730 g)も認めた。

D. 考察

本症例は気腫合併肺線維症(CPFE)の 1 例として理解できると考えた。臨床所見では CPFE に肺高血圧症を合併した 1 例と考えた。肺高血圧の来たした要因として

- 1) ブラ形成と肺気腫病変による肺泡領域の血管床の減少、
- 2) UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎による肺泡領域の血管床の減少
- 3) 肺動脈系のうち移行型動脈と筋性動脈の内膜層の肥厚による内腔狭窄(肺組織内の粥状動脈硬化症による動脈病変を含む)
- 4) 小葉間結合織の線維化病変による肥厚と肺静脈枝の内膜肥厚による内腔狭窄を小葉間結合織内と小葉間結合織に隣接した部位の肺静脈に認めたこと

によると考えた。

1)-3)の肺病変所見に加えて、4)の所見が本症例の特徴と考えた。

3)の所見には Bosentan は有効であったが、4)の病理所見のためにシルデナフィルが有効ではなかった可能性を考えた。

E. 結論

気腫合併肺線維症(CPFE)は胸部 CT 所見に基礎をおいた臨床所見による肺疾患の考え方である。著者の知る限りでは気腫合併肺線維症(CPFE)の系統的な病理組織学的研究の報告はない。

著者らは臨床所見から気腫合併肺線維症(CPFE)

と考え、エコー検査で肺高血圧を認めた症例の剖検所見を系統的に検討した。その結果、肺気腫病変、ブラ形成、特発性肺線維症(IPF/UIP)と肺内肺動脈の病変に加えて、肺の線維化病変自体は軽度な部位(左右肺の上葉)で小葉間結合織内外の肺静脈に内膜層の線維化病変による高度の内腔狭窄を認めた。このような肺静脈病変は PVOD の肺病変と類似性を認めしたが、小葉間結合織の線維化病変は PVOD 症例には認めなかった。このような見解は気腫合併肺線維症(CPFE)の肺高血圧の機序として本研究によって初めて指摘できた所見と考えた。今後、慢性線維化間質性肺炎症例と肺気腫症例と気腫合併肺線維症(CPFE)の外科的肺生検と剖検症例の全体で、PVOD の肺静脈所見とも類似性のある、4)の病理組織学的所見の頻度と意義の検討が新たな研究課題になったと考えた。

PVOD 症例には小葉間結合織の線維化病変は存在しないかの検討も新たな研究課題になったと考えた。この作業は肺静脈閉塞症(PVOD)の診断基準確立のために重要な研究課題になると考えた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bours 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(6): 733-748.
- 2) 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 19 (Epub ahead of print).

3) Takeuchi N, Arai T, Kitaichi M, Inoue Y. A comorbid case of multicentric Castleman's disease and pulmonary hyalinizing granuloma successfully treated with tocilizumab and corticosteroid. *BMJ Case Rep* 2013 Sep 26: 2013.

4) 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(5): 820-826.

5) Santo H, Nishiyama O, Sano H, Kitaichi M, Kume H, Tohda Y. Mediastinal fibrosis and positive antineutrophil cytoplasmic antibodies: Coincidence or common etiology. *Intern Med* 53: 275-277, 2014

6) 辻泰佑、新井 徹、庄田武司、審良正則、北市正則、井上義一。トリスズマブ使用中にニューモシスチス肺炎とクリプトコッカス症を併発した関節リウマチの1例。日本呼吸器学会誌 2(2): 114-118, 2013.

7) 北市正則、柳生恭子、阿部聖裕、前倉俊也、井上義一、清水重喜、高木理博。特発性間質性肺炎 この10年の進歩と今後の展望。特発性間質性肺炎の病理診断：新改訂も含めて。

1. IIPs (2002 ~ 2013)の病理診断の変遷:rare IIPsを含めて。日本胸部臨牀 2013;72 増刊: S140-S156.

8) Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y. Chapter 3: Pathology of hypersensitivity pneumonitis. In: Sharma Om P (editor), *Clinical Focus Series: Hypersensitivity Pneumonitis*, Jaypee Brothers Medical Publishers(P) LTD, New Delhi, 2013, p.22-32.

1) 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、大阪市、2013年2月2日、(第134回びまん性肺疾患研究会プログラム、page 10-18)。

2) 北市正則。教育講演「原発性肺癌の病理所見：喫煙習慣と肺気腫病変との関係から」。第4回大阪COPDフォーラム、大阪市、2013年2月28日

3) 北市正則。特別講演 特発性間質性肺炎(IIPs)のATS/ERS国際分類：2002年から2013年の変遷と病理診断：病態を考えた使用方法を含めて。第27回胸部放射線研究会 名古屋市(名古屋国際会議場)2013年10月12日、(抄録集、p.11)

4) 北市正則。セッション。特発性間質性肺炎(IIPs)の病理診断の変遷(2002-2013)：rare IIPsを含めて。第10回北大阪間質性肺疾患研究会。大阪市、2013年11月8日

5) 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年1月11日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

2. 学会発表

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 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

研究要旨

特発性/家族性 PAH 例および PVOD 疑診例を対象とし、呼吸機能データベースより肺拡散能（%DLCO）を抽出し、本指標が PVOD 診断の指標として応用可能か否かを検討した。検討対象例 53 例の%DLCO は $67.9 \pm 20.6\%$ （m, SD）であり、1SD を外れる 47.1%以下の低値例は 7 例、欧米で PVOD を疑うとされる 55%以下の例は 9 例存在した。これらの例の臨床所見は何れも強く PVOD を示唆するものであった。%DLCO は PAH のなかで PVOD を抽出する良い指標となり得ると思われた。

A. 研究目的

肺静脈閉塞症（pulmonary veno-occlusive disease：PVOD）の診断は、近年では本症に特徴的とされる以下の項目、性差は男>女、喫煙の既往、HRCT の所見として小葉間隔壁の肥厚・すりガラス状陰影・肺門部リンパ節腫脹、呼吸機能（DLCO の低下・高度低酸素血症）BAL での潜在性肺胞出血の証明、肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬投与による肺水腫の誘発、などを総合して行われている。中でも HRCT 画像は PVOD 診断の中心的な検査であるが、PVOD 全例で上記の HRCT 所見がすべて出現するとは限らないことも指摘され、また非典型的な所見も多く存在し、確定診断が困難な例も多い。一方、%DLCO はデジタル量で表現され、定性的な診断法である他の画像診断所見より客観性が高く、検査も容易である。したがって%DLCO は肺高血圧症例中で PVOD を選別する指標として臨床的な有用性が高い可能性があり、欧米の報告では%DLCO は 55%以下が PVOD 疑診の指標として報告されている。しかしわが国で、肺高血圧症例の多数例における%DLCO の分布実態、および PVOD との関連について検討した報告は少ない。そこで今回我々は後方向視的に、自験肺高血圧症例の%DLCO の分布実態と PVOD との関連を検討した。

B. 研究方法

ニース分類 2～4 群の肺高血圧症、および膠原病性 PAH などの続発性 PAH を除外した、特発性

/家族性 PAH 例および PVOD 疑診例を対象とした。PAH の診断はニース分類に従い、右心カテで肺動脈平均圧 25mmHg 以上、肺動脈楔入圧 15mmHg 以下であることを確認した例とした。確定した対象例において、2011 年以降に行った呼吸機能データベースより、%VC、FEV1%、DLCO、%DLCO、DLCO/VA、%DLCO/VA を抽出し、その分布を検討した。また高度%DLCO 低下例では、診療録を用いて病歴との対比をおこなった。

（倫理面への配慮）

診療録を用いた後方視的研究であり、介入研究は行っていない。

C. 研究結果

対象 PAH 症例は 53 例、平均年齢 41.3 ± 1.67 歳、男女比は 17：36 であった。対象症例全体では VC： 3.2 ± 0.8 L/min、%VC： $104 \pm 12\%$ 、FEV1.0： $2.54 \pm 0.65\%$ 、FEV1.0%： $98 \pm 11\%$ 、DLCO 実測値： 13.8 ± 5.0 L、%DLCO： $67.9 \pm 20.6\%$ 、DLCO/VA 実測値： 3.8 ± 1.4 L、%DLCO/VA： $71.6 \pm 24.1\%$ であった。対象 PAH では換気機能に異常は認められなかった。PAH 症例の%DLCO に関する 95%信頼区間は 73.5～62.2%、%DLCO/VA に関する 95%信頼区間は 72.8～64.9%であった。

%DLCO が 1SD を外れる 47.1%以下の例は 7 例（対象例の 13.2%）、欧米の報告にある 55%以下の症例は 9 例（対象例の 17.0%）存在した。%DLCO が 55%以下の 9 例については、%DLCO

が 56%以上の例と比較して、有意に男性が多いが、%VC、FEV1.0%の換気機能については差が認められなかった。%DLCO が 47.1%以下の例でも結果は同様であった。

病歴の対比では、%DLCO が 55%以下の症例は、一例を除き全員が臨床経過・HRCT 所見から 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。

D. 考察

現在、PVOD の診断には組織所見が必要で、生前の本症確定診断は極めて困難とされている。通常、臨床の場で PVOD の疑診を行う場合、最も有用な検査法は HRCT であるが、すべての PVOD で本症に特徴的な所見が揃うとは限らないことも報告され、また正確な評価は熟練した専門医でも困難な場合が多い。今回の検討で PAH 診断例中、%DLCO が 55%以下の例は大半が臨床経過や他の診断手段で PVOD の確定、または本症を強く疑うことが可能な症例であり、これは欧米の報告と一致した。%DLCO の測定は比較的容易で、検査値の解釈も困難でないことから、PAH における PVOD を判別において簡便で有用な検査と考

えられた。

E. 結論

PAH 診断例において%DLCO が 55%以下の症例は強く PVOD を疑うことが必要である症例である

G. 研究発表

1. 論文発表

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(12); 1091-6.

2. 学会発表

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.(2013 年 3 月横浜)

H. 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。

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

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

研究分担者 木曾 啓祐 国立循環器病研究センター放射線部 医長

研究要旨：以前の本研究事業において PVOD 症例における肺血流シンチグラフィ（LPS）の血流分布不均一性を指摘したが、その不均一性を定量評価するべく LPS のフラクタル解析を行った。正常例・慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）症例・PVOD 症例の 3 群間に有意なフラクタル次元の差を認め、さらに階層的解析を加えることで本診断アルゴリズムが比較的高い鑑別能を有することが示唆された。

A. 研究目的

平成 22 年度の本研究事業の分担研究「PVOD における肺血流シンチグラフィの画像所見の特徴」において、PVOD 症例における ^{99m}Tc -MAA を用いた肺血流シンチグラフィ（LPS）の視覚的な定性評価では、

びまん性の不均一肺血流分布（特発性肺動脈性肺高血圧症：IPAH と比較するとより微細な不均一分布）

肺区域と無関係に上肺野を中心に外側域の血流低下

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）のような外側を中心に多発する楔状血流欠損

以上の 3 系統に分類されることが判明した。

そこで、平成 24 年度には他の肺高血圧疾患との鑑別を目的に、正常例・IPAH・PVOD の 3 群間で LPS における肺血流分布の標準偏差を複数の肺野分割パターンを用いて解析したが、疾患鑑別の有用性は見いだせなかった。

そこで、今回は新たに不均一性の定量解析法の一つであるフラクタル解析を適用し、PVOD の疾患鑑別に対する有用性を検討した。

B. 研究方法

対象は Normal 症例 = 6 例、CTEPH 症例 = 7 例、剖検で PVOD と確定された症例 = 5 例で、それら対象の肺血流シンチグラフィに関してレトロスペクティブに解析を行った。

なお、肺血流シンチグラフィは東芝社製 1 検出器型 γ カメラ：GMS-9000 を用いて、 ^{99m}Tc 標識大凝

集性ヒト血清アルブミン(MAA)185MBqを静脈投与し、座位にて6方向(正面・後面)をプリセットカウンタ(1000キロカウント)で撮影したデータを用いた。フラクタル解析に関しては、正面像のみの肺血流分布を左右の肺をそれぞれ独立した解析対象とした。また、解析ソフトとして PopImaging Custom Fractal (デジタル・ビーイング・キッズ社製) を用いて Box Counting 法 (BC 法)・Pixel Counting 法 (PC 法) の 2 法を適用した。解析手順は LPS 正面像を解析用パーソナルコンピュータにインポートし、解析用関心領域を左右個別に設定し、それぞれにおいて BC 法・PC 法を用いてフラクタル次元を算出した。これにより求められたフラクタル次元を疾患群間において比較検討した。

(倫理面への配慮)

なお、本研究は国立循環器病研究センター倫理委員会で承認済みである。

C. 研究結果

BC 法では 3 群間でのフラクタル次元が CTEPH: Normal: PVOD = 1.34 +/- 0.090 : 1.35 +/- 0.063 : 1.42 +/- 0.067, $P < 0.01$ と有意な結果が得られ、多重比較では特に CTEPH と PVOD、Normal と PVOD 間に有意差を認めた。(図 1 参照)

さらに PC 法では CTEPH: Normal: PVOD = 0.18 +/- 0.041 : 0.21 +/- 0.037 : 0.24 +/- 0.055, $P < 0.01$ と BC 法と同様に有意で、多重比較では特に CTEPH と PVOD 間に有意差を認めた。(図 2 参照)

ただし、実際のフラクタル次元の分布においては多数のオーバーラップ症例が存在する(図3参照)ことから、単にフラクタル次元のみでは疾患鑑別は困難と思われた。

図1: Box Counting法による比較

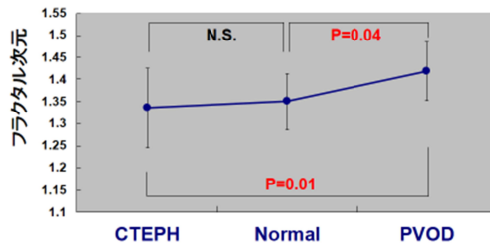


図2: Pixel Counting法による比較

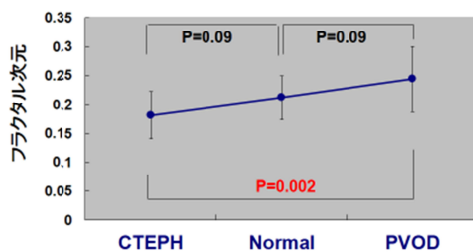
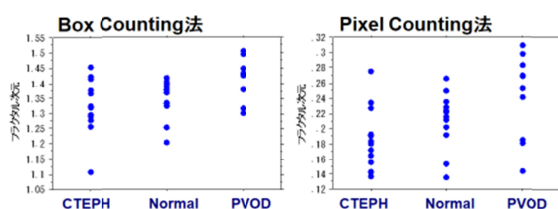


図3: フラクタル次元の散布図



そこで、いくつかの条件を階層的に組み合わせ、各群をふるい分けを試みた。

まず、Normal 症例では BC 法のフラクタル次元がある一定の数値に収束する傾向にあったため、まず以下の条件を設定した。

BC 法によるフラクタル次元が両肺共に 1.325 - 1.42 の区間に存在する症例を「Normal」として抽出。

これにより疾患例 (CTEPH 群・PVOD 群) は全例疾患群として抽出されるが、Normal 群の内 1 例が疾患群としてミスジャッジされる。

続いて、CTEPH においては PC 法のフラクタル次元が他の 2 群と比較して低値に収束しているため、次の条件を設定した。

両肺野のフラクタル次元がともに 0.2 未満にある症例を CTEPH として抽出。

これにより、CTEPH7 例中 4 例を抽出可能。一方で、条件の設定で Normal 群から漏れた Normal 症例 1 例もこの CTEPH 群としてミスジャッジされた。

次に CTEPH では PC 法のフラクタル次元の左右差が大きいため、以下の条件を設定した。

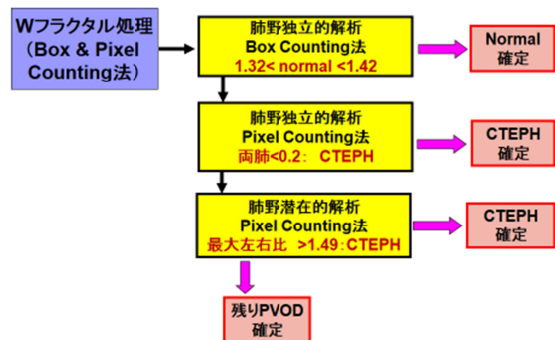
Pixel Counting 法のフラクタル次元の左右比が 1.49 より大きい症例を CTEPH として抽出。

これにより CTEPH 残りの 3 例全例が CTEPH として抽出された。しかし、本条件により PVOD の 1 例が CTEPH としてミスジャッジされた。

以上の条件 ~ から外れた症例を全て PVOD として抽出することとしたところ、最終的な疾患鑑別能として、Normal、CTEPH 及び PVOD の診断精度はそれぞれ感度 = 100%・100%・60%、特異度 = 92%・73%・100%であった。

図4に階層的解析のまとめを示す。

図4: 階層的解析



D. 考察

PVOD5 症例・正常 6 例・CTEPH7 症例を対象に肺血流シンチグラフィのフラクタル解析を施行した。

BC 法では PVOD 例は正常例や CTEPH 例と比較して有意にフラクタル次元が高値であった。

BC 法・PC 法を組み合わせた階層的解析により、

BC法で正常例を、PC法でPVODとCTEPHを鑑別できる可能性が示唆された。

今回の検討では対象症例が少数であり、今後多数の症例での検証が必要である。また、より高い疾患鑑別能を獲得するには、カウント閾値やフラクタル次元の閾値など、疾患鑑別に関わる各種パラメーターの最適値の検討が必要と思われる。

さらに、今回の対象群ではIPAHを含めていないが、IPAHとPVODの鑑別が臨床的には非常に有用性が高いと考えられるため、この両者を鑑別できるような診断アルゴリズムの構築も早急に検討する必要があると思われる。

E. 結論

PVODの鑑別診断に肺血流シンチグラフィーの血流分布に対するフラクタル解析のBox Counting法とPixel Counting法を用いた階層的解析が有用である可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

木曾啓祐 .PVODにおける画像所見の特徴
日本胸部臨床 2014. 73(3):279-88.

2. 学会発表

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ー・フラクタル解析の有用性
第53回 日本核医学会総会(2013.11.9 福岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

「肺疾患判別プログラム、記録媒体及び肺疾患判別法」の名称で特許出願予定

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 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

研究要旨

過去にPVODの診断基準を満たしていた2症例の右心カテーテル検査における肺動脈圧および右室圧波形を、特発性肺動脈性肺高血圧症でのものと比較しPVODに特異的な特徴があるかどうか検討したが、有意な特徴を提唱するには至らなかった。

A. 研究目的

PVODは特発性肺動脈性肺高血圧症（iPAH）とは肺循環の状態が当然異なるが、両者で圧波形が異なるか否かについては不明である。研究分担者は、心臓だけでなく血管も組み入れた全身循環シミュレーションの研究を行っており、肺高血圧症の結構動態をシミュレートすることも可能になってきている。そこで、PVODの病態をシミュレートした圧波形が実体を反映するかどうかを検証するために、実際のPVOD患者の可能性のあった患者の圧波形に特発性肺動脈性肺高血圧症（iPAH）とは異なる特徴があるかどうかを検討した。

B. 研究方法

平成15-25年まで当院循環器内科で加療した肺高血圧症患者のうち、PVODの現在の診断基準に適合する（剖検はしていないため、最終確定診断には至らず）2名（50代男性・20代男性）において、右心カテーテル検査での肺動脈・右心室・右房圧波形を、iPAHと確定診断されている5名の患者（50代男性3名・20代男性2名）と高速フーリエ変換および自己回帰モデルによる周波数解析で比較した。

（倫理面への配慮）

介入のない観察研究であり、倫理面での問題は無い（九州大学臨床研究倫理委員会に確認済み）。

C. 研究結果

PVOD患者とiPAH患者では、圧所見および心拍出量に有意な差は認められなかった。

PVOD患者とiPAH患者の肺動脈圧・右室圧・

右房圧の波形を高速フーリエ変換（サンプリング1kHz、8192点のフーリエ変換によるパワースペクトル）および自己回帰モデル（2048点の自己回帰モデルによるパワースペクトル、回帰次数は128）で比較するも、心拍基本周波数から2-4次高調波まですべて有意な差は認められなかった。

D. 考察

PVODとiPAHは、閉塞部位が異なることから、肺動脈圧や右室圧波形が異なる可能性を考えたが、今回その特徴を検出することは出来なかった。しかし、機序的には差があるはずである。右房圧や右心機能・左心機能によって圧波形が変化するため、それらの要因をそろえた状態での検討が必要であり、さらに横断的な検討を要する。また、全身循環シミュレーションを用いてPVODの病態での予測圧波形と実測圧波形との差の原因を検討する必要もある。

E. 結論

右心カテーテル検査における肺動脈圧および右室圧波形を、特発性肺動脈性肺高血圧症でのものと比較しPVODに特異的かつ明確な特徴がある可能性は低く、圧波形を用いた診断基準作成は困難である。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし 2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
植田初江	肺高血圧症の病理	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル	大阪	2014	29-37
中西宣文	肺高血圧症の定義・肺高血圧症の臨床分類	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル	大阪	2014	14-28
中西宣文	肺高血圧症の診断/鑑別診断	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル	大阪	2014	63-79
中西宣文	特異的PAH治療薬の併用療法	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル	大阪	2014	152-57
中西宣文	特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症(IPAH/HPAH)	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル	大阪	2014	176-94
田邊信宏 中西宣文	慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル	大阪	2014	229-47
佐藤徹	左心系疾患に伴う肺高血圧症	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル	大阪	2014	257-66
小川愛子	第1章 肺高血圧症とは	松原広己 宮地克維	もう肺高血圧なんかで悩まない!	メディカルレビュー社	東京	2013	8-13
佐藤徹	肺高血圧症	門脇孝, 小室一成, 宮地良樹 監修	肺高血圧症治療ガイドライン診療ガイドライン UP-TO-DATE	メディカルレビュー	大阪	2013	278-84
田邊信宏	肺血栓塞栓症	巽浩一郎	今日の治療指針2013	医学書院	東京	2013	316-8
巽浩一郎 田邊信宏 他	肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)	日本循環器学会, 日本呼吸器学会, 他	循環器病の診断と診療に関するガイドライン	日本循環器学会, 日本呼吸器学会, 他	東京	2013	1-69
田邊信宏	肺循環系疾患	小川聡	内科学書改訂第8版Vol.2	中山書店	東京	2013	426-30
田邊信宏	肺性心	小川聡	内科学書改訂第8版Vol.3	中山書店	東京	2013	296-9

田邊信宏	慢性血栓塞栓性肺高 血圧症の病態・診断と 内科治療.	北村諭, 巽浩一郎, 石井芳樹	別冊:医学の あゆみ 呼吸 器疾患 state of arts vol.6	医歯薬出 版株式会 社	東京	2013	1082-119
田邊信宏	肺高血圧症—新たな 診断基準と治療戦略	貫和敏博, 杉山幸比古 門田淳一	吸器疾患最 新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	61-5
坂尾誠一郎	肺血栓塞栓症	山口徹	今日の治療 指針2014	医学書院	東京	2014	324-5
Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y	Chapter 3: Pathology of hypersensitivity pneumonitis	Sharma Om P	Clinical Focus Series: Hypersensitivity Pneumonitis	Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD	New Delhi	2013	22-32

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
植田 初江	PVODの病理	日本胸部臨床	73(3)	289-99	2014
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	61(12)	1091-6	2013
小川 愛子 松原 広己	Pulmonary veno-occlusive disease / pulmonary capillary hemangiomatosisの治療	Therapeutic Research	34(9)	1191-92	2013
小川 愛子 松原 広己	Pulmonary veno-occlusive disease : 診断と治療	日本胸部臨床	73(3)	256-63	2014
Miura A, Akagi S, Nakamura K, Ohta-Ogo K, Hashimoto K, Nagase S, Kohno K, Kusano K, <u>Ogawa A</u> , <u>Matsubara H</u> , 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	22(4)	287-93	2013
Hooper MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galié N, Gómez-Sánchez MA, Grimminger F, Grünig E, Hassoun PM, Morrell NW, Peacock AJ, <u>Satoh T</u> , Simonneau G, Tapson VF, Torres F, Lawrence D, Quinn DA, Ghofrani HA	Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study.	Circulation	127(10)	1128-38	2013
Satoh T	Medical therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Circ J	77(8)	1990-1.	2013
Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, <u>Satoh T</u>	Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty.	JACC Cardiovasc Interv	6(7)	725-36	2013

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. 第14回肺高血圧治療研究会	Therapeutic Research	34(9)	1221-3	2013
長岡身佳、田口浩樹、伊波巧、石黒晴久、高昌秀安、米良尚晃、遠藤英仁、窪田博、佐藤徹、吉野秀朗	冠動脈バイパス術後の左鎖骨下動脈狭窄による急性心不全に対して腋窩動脈バイパス術が有効であった1例	心臓	45(9)	1139-43	2013
佐藤徹、南島俊徳	肺動脈性肺高血圧症に対する併用療法と早期介入療法-肺動脈性肺高血圧症の重症度による治療後の血行動態変化について	Cardiac Practice	24(1)	61-4	2013
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	165(3)	474-7	2013
Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K	Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Circ J	77(8)	2110-7	2013
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.	168(1)	584-6	2013
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	169(4)	e56-61	2013

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.	169(4)	E70-4	2013
Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K.	Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Respir Investig	51(3)	134-46	2013
田邊信宏, 杉浦寿彦, 巽浩一郎	肺循環・右心機能	最新医学	68(6)	64-9	2013
田邊信宏	第40回箱根呼吸討論会記録No.3 重症肺高血圧症 最新の治療の進歩	呼吸	32(2)	180-91	2013
田邊信宏	日常診療における希少疾患 肺高血圧症	Medicament News	2118	1-3	2013
田邊信宏	慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態と治療	クレデンシャル	59	18	2013
田邊信宏, 重城喬行	慢性血栓塞栓性肺高血圧症と肺動脈血栓内膜摘除術	呼吸	32(10)	907-13	2013
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	32(2)	159-63	2013
市村康典, 田邊信宏	RI.	CIRCULATION Up-to-Date	増刊	229-34	2013
江間亮吾, 杉浦寿彦, 田邊信宏, 内藤亮, 笠井大, 加藤史照, 須田理香, 竹内孝夫, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎	急性から慢性への過程で、片側肺動脈影の消失を観察しえた慢性肺血栓塞栓症の3例.	心臓	45(7)	891	2013

内藤亮, 田邊信宏, 寺田二郎, 江間亮吾, 須田理香, 笠井大, 竹内孝夫, 加藤史照, 西村倫太郎, 関根亜由美, 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	Endothelin 拮抗薬投与中に重篤な肝障害をきたした肺動脈性肺高血圧症の1例.	Therapeutic Research	34(9)	1157	2013
田邊信宏	慢性血栓塞栓性肺高血圧症の標準的治療の現状	Therapeutic Research	34(9)	1210-2	2013
Jujo T, <u>Sakao S</u>	The role of matrix metalloproteinase in the intimal sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from a chronic thromboembolic pulmonary hypertension patient.	PLoS One.	9(1)	e87489.	2014
木曾啓祐	PVODにおける画像所見の特徴	日本胸膈臨床	73(3)	279-88	2014
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, <u>Kitaichi M</u> , 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	188(6)	733-748.	2013
Kondoh Y, Taniguchi H, Ogura T, Hohkoh T, Fujimoto K, Sumikawa H, Kataoka K, Baba T, Colby TV, <u>Kitaichi M</u>	Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment	Respirology	18(5)	820-826.	2013
Santo H, Nishiyama O, Sano H, <u>Kitaichi M</u> , Kume H, Tohda Y	Mediastinal fibrosis and positive antineutrophil cytoplasmic antibodies: Coincidence or common etiology?	Intern Med	53	275-277	2014