



第5回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会



PULMONARY HYPERTENSION OLYMPIAD

2020年9月26日(土)27日(日)

京王プラザホテル

会 長 荻野 均 東京医科大学 心臓血管外科
副会長 大郷 剛 国立循環器病研究センター
小川 愛子 岡山医療センター
田村 雄一 国際医療福祉大学 三田病院
事務局長 山下 淳 東京医科大学



抄 録

Invited Lecture

IL1

Medical treatment of Pulmonary Hypertension

○ Marion Delcroix

University of Leuven (KUL) and Kortrijk (KULAK), Belgium

IL2

Developments in Pulmonary Hypertension

○ Harm Jan Bogaard

Experimental Pulmonary Medicine Amsterdam UMC

In the past years, there have been several updates to the definitions and treatment of pulmonary hypertension (PH). First of all, the hemodynamic thresholds of PH were altered because mean pulmonary artery pressure starts to become abnormal when higher than 20 mmHg and because pressures between 20-25 mmHg are already associated with a poor prognosis. This change in definition does create new questions, however. What is the significance of comorbidities in patients with borderline PH and when do we need to start treatment? Second, methods to screen for and diagnose PH are changing. Diagnostic algorithms are being developed to distinguish pre- from post-capillary PH and imaging and blood based biomarkers are being developed for early diagnosis. Third, treatments are developing beyond vasodilators, mainly with the goal to influence TGFb/BMP balances. In his talk, Prof. Bogaard will discuss all these developments and highlight some of the research that is being done in the Netherlands to contribute to these study areas.

IL3

The past, present and future of PTE/PEA for CTEPH

○ Stuart Jamieson

University of California, San Diego, USA

IL4

Medical Therapy in CTEPH – state of the art

○ Joanna Pepke-Zaba

Royal Papworth Hospital, Cambridge CB2 0AY, UK

Anatomically, two different vascular lesions participate in the increase of PVR in CTEPH patients: obstruction of pulmonary arteries by unresolved organised fibrotic clots and a secondary microvasculopathy. Secondary microvasculopathy lesions involve the wall of muscular pulmonary arteries these PAH-like lesions predominate in lung regions non-obstructed by proximal clots. Those microvascular changes are the background for PH medical therapy. Around 40% of the patients are considered inoperable due to concern for inaccessible vascular obstruction, PAP out of proportion to morphological lesions and significant prohibitive comorbidities.

A large number of small studies and four large RCT's have demonstrated varying improvements with targeted medical therapy in technically inoperable patients. However, data are lacking for patients with medical contraindications or those refusing surgery. Riociguat is currently approved medical therapy for inoperable CTEPH based on the CHEST trials. The MERIT-1 trial of macitentan in the treatment of inoperable CTEPH showed improvements of the primary end-point and is the first evidence on combination drug therapy in CTEPH. Patients with persistent/residual post-operative PH were also included in BENEFIT and CHEST-1. This can be put in perspective with UK national cohort, in which 3–6 months after PEA: 51% of the patients had mPAP ≥ 25 mmHg, 2) mPAP ≥ 30 mmHg predicted initiation of PH-targeted medical therapy. Using medical therapy as a “bridge to PEA” is more controversial, and is felt to delay surgical referral, however “bridge to PEA” can be considered on the individual bases in the patients with severe hemodynamics. Using medical therapy as a “bridge to BPA”, although not studied, has become common practice and in keeping with the indication for riociguat for technically inoperable CTEPH. According to current guidelines, CTEPH patients should be treated with lifelong anticoagulation. Riociguat and Treprostinil s/c, are approved for patients with inoperable CTEPH or persistent/recurrent PH after PEA; other PH medications have been tested in CTEPH and are used off-label.

IL5

Diagnostic and therapeutic challenges of PAH with comorbidities

○ Michele D'Alto

Monaldi Hospital, University "L. Vanvitelli" , Naples, Italy

A correct diagnosis and classification of the pulmonary hypertension (PH) is mandatory before starting any kind of therapy. The main challenge is the differential diagnosis between group 1 (PAH) and: group 2 PH (left-heart disease related PH) or group 3 PH (lung disease related PH).

Diagnostic cut-off value for group 2 PH is a pulmonary artery wedge pressure (PAWP) of ≥ 15 mmHg at rest at right heart catheterization. However, accurate measurement of PAWP can be challenging and heart failure may be occult. Recent studies have gathered data supporting infusion of 500 ml or 7 ml/kg saline and a PAWP of 18 mmHg as a diagnostic cut-off. Combining echocardiography with invasive measurements may increase the diagnostic accuracy of diastolic dysfunction.

Regarding the differential diagnosis between PAH and group 3 PH (lung-disease related PH), spirometry and high resolution computed tomography (HR-CT) scan play a key role. In particular, forced expiratory volume in 1 s (FEV1) $<60\%$, forced vital capacity (FVC) $<70\%$ and extensive parenchymal or interstitial changes HR-CT scan are diagnostic for group 3 PH.

IL6

Genotype Phenotype Relationships in Pulmonary Hypertension

○ Marc Humbert^{1,2,3)}

¹⁾Université Paris-Saclay, Faculty of Medicine, Le Kremlin-Bicêtre, France, ²⁾INSERM UMR_S 999 (Pulmonary Hypertension: Pathophysiology and Novel Therapies), Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France, ³⁾Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Department of Respiratory and Intensive Care Medicine, French Pulmonary Hypertension Reference Center, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, progressive disorder characterized by occlusion of the small pulmonary arteries due to endothelial dysfunction and uncontrolled proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells and myofibroblasts. Vascular occlusion can lead to increased pressure in the pulmonary arteries, resulting in right ventricular failure, shortness of breath, exercise limitation, and a risk of fatal outcome. Twenty years ago, the identification of *BMPR2*, which encodes a receptor in the transforming growth factor (TGF)- β superfamily, has substantially advanced our understanding of the molecular genetics of PAH. More recently, cases of PAH due to mutations in the *ACVRL1* and *GDF2* genes have further highlighted the importance of the TGF- β superfamily in PAH. Moreover, careful analysis of cases of familial pulmonary veno/occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis (PVOD/PCH) has led to the identification of bi-allelic mutations in the *EIF2AK4* gene, encoding GCN2, as a genetic cause of this disease. In this conference, we will outline the latest advances in the field with an emphasis on *BMPR2*, *ACVRL1*, *GDF2* and *EIF2AK4* as causes of heritable pulmonary hypertension.

抄 録

会長特別企画

肺高血圧症治療の未来を拓く Part II

本シンポジウムは昨年の学術集会で好評を得た会長特別企画：肺高血圧症治療の未来を拓く第2弾である。昨年度のメッセージとして得られた“日本だからこそ発信できるエビデンスのため、All-Japan 体制で臨もう”・“日本全体のデータを示す意義を共有しよう”・“「患者を救う使命」を共有し産学連携を促そう”などをふまえ、1年余りたった今どのように変わっているのか、もしくはいないのかの現状を共有するための企画である。

今回は、CTEPH 治療における PEA/BPA の位置づけについて、や国際的な BPA 評価のための必要なエビデンスについての議論から始まり、NICE2018 で提示された PH の診断における定義（平均肺動脈圧や PVOD の取り扱いなど）についての議論や、近年話題の合併症をもった肺高血圧症の取り扱いなどについて、本領域の今後を担っていただきたい先生方と議論を深めていく予定である。

さらに今回は臨床研究のあり方は変わったか？や、どのように新たなエビデンスを発信するのか？など、本領域の未来予想図についての議論も企画している。

抄 録

シンポジウム

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の予後改善のために その病態を知る

SY1-1

画像からみた呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の評価

○近藤 康博、佐藤 智則、木村 智樹

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科

慢性呼吸器疾患において肺高血圧症(PH)の合併は重要な予後不良因子である。PHの診断には右心カテーテル検査が必要であるがその侵襲性から適応決定には慎重であるべきとする論調が多く、非侵襲的なPHの評価が必要である。また、慢性肺疾患に伴うPHは3群に分類されるが、実臨床では1群の肺動脈性肺高血圧、2群の左心不全に伴うPHの鑑別も必要となる。

呼吸器疾患に伴うPHならびに種々PH鑑別の画像評価には、単純X線写真、心エコー、CT、心MRI、等が用いられる。心エコーはスクリーニングに有用であるが過小評価のリスクがあり注意が必要である。CTでは比較的簡便に測定できるPA/Ao比がCOPDや間質性肺疾患において有用と報告されている。CTによる正常肺容量も有効と報告されている。また、心エコーとCTの併用の有効性も報告されている。われわれは、CTでのPA/Ao比、PaO₂、DLcoの3項目によるIPFにおけるPHの予測モデルを報告している。また、肺動脈圧が同レベルでも右室機能が悪い方が予後不良であり、心臓MRIや心エコー図検査による右室機能評価が有用である。2群PHの早期発見にCTアンギオおよびMRIで左房サイズを測定することが有用と報告されている。本シンポジウムでは画像による呼吸器疾患に伴うPH評価につき自験例も踏まえ概説したい。

SY1-2

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症診療における拡散能力測定の意義

○清水 薫子

北海道大学病院 呼吸器内科

肺高血圧症(PH)をきたす多くの疾患では、毛細管血液量が減少するために肺拡散能力DL_{CO}値は低下し、その程度は予後とも関連する。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症(3群PH)においては、主な背景疾患である慢性閉塞性肺疾患・間質性肺炎・気腫合併肺線維症そのものによって肺拡散能力が低下するため、単回のDLco値によってPHの合併の有無を診断することは困難である。一方、経過中にスパイロメトリー指標や画像所見の変化にそぐわない肺拡散能力の低下を認める場合、PHの合併を疑い、さらなる精査を促す役割を担いうる。またpulmonary veno-occlusive disease: PVOD/pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH症例では特に著明な肺拡散能力の低下を認める。興味深いことに、当科において、肺拡散能力の著しい低下を呈し、PHの進行、右心不全にて死亡し、最近剖検が得られた3群PH連続3例において、広範なPCH様の所見を認めた。その経験を踏まえ、肺拡散能力の低下はPH悪化の指標であると同時に、3群PHにおいては動脈病変のみならずPCH/PVODの合併病態も示唆しうることを学んだ。本セッションでは、呼吸器疾患診療において日常的に用いられ、非侵襲的な検査である肺拡散能力検査が、3群PHの診療上、どのような意義をもつか、自験例の経過、検査結果、病理結果とともに考察する。

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の予後改善のために その病態を知る

SY1-3

慢性線維化性間質性肺炎の病理－肺血管病変を中心に

○武村 民子

神奈川県立循環器呼吸器病センター 病理診断科

肺血管病変を中心に慢性線維化性間質性肺炎の病理について述べる。

1. 慢性線維化性間質性肺炎を代表する特発性肺線維症 (IPF) の病理像は UIP である。UIP の基本型は小葉・細葉辺縁優位の線維化であり肺胞の破壊を伴う。このことは小葉辺縁部肺胞の微小血管構築の破壊消失とともに、局所での血流動態の変化が生じることを示唆する。なお IPF/UIP の構造改変部では末梢血管床の減少を反映して筋性肺動脈の著明な内膜肥厚が生じる。
2. 気腫合併間質性肺炎 (CPFE) では肺高血圧症 (PAH) の合併頻度が高いとされている。我々は CPFE (26 例)、IPF (11 例)、肺気腫 (23 例) の剖検肺において、線維化部、気腫部、正常肺の 3 部位で筋性肺動脈、小葉間静脈、後毛細血管細静脈について Heath-Edwards 分類に基づいて組織学的検討を行った。CPFE では線維化のない部分においても細動脈の中膜肥大、細静脈の内膜肥厚が認められた。
3. 膠原病の中で強皮症の多くは f-NSIP を示し、筋性肺動脈、細動脈、細静脈の内膜肥厚がみられる。非喫煙者の強皮症肺における気腫性変化には vasculopathy の関与が考えられる。

SY1-4

肺高血圧は必要悪か？－低酸素性肺血管攣縮から IPF-PH の病態にせまる－

○坂尾 誠一郎

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

間質性肺疾患には、特発性間質性肺炎 (IIPs) や膠原病肺がある。IIPs の中で多数を占める特発性肺線維症 (IPF) は、肺高血圧症 (PH) が合併 (IPF-PH) すると予後が悪化する。IPF では、肺実質に加え、肺血管床も破壊される。その結果、血管伸展性 (distensibility) と予備血管の再疎通能力 (recruitment capability) が低下し、体動時などの肺血流増加に不応となる。さらに肺胞の酸素濃度低下により低酸素性肺血管攣縮 (HPV) が生じ、肺動脈圧が上昇する。

本来 HPV は、肺胞低酸素領域の肺血管収縮を引き起こし、血流を低酸素領域から換気の良い領域に変換することで換気 ($\dot{V}_A$) / 血流 ($\dot{Q}$) のバランスを維持する機能である。この程度は 1) HPV の大きさと 2) 低酸素領域のサイズに依存するが、低酸素領域が限定されている場合、HPV は $\dot{V}_A/\dot{Q}$ マッチングを効果的に達成し、酸素化を改善する。この状態では、残留血管床のほとんどが正常であるため、肺動脈圧の上昇はない。しかし IPF-PH 症例では間質の障害が進行するに従い、残存血管床も減少し、酸素化維持のための HPV が機能することで、その代償として PH となる。PH は望ましくない結果であるが、酸素化を維持するための機能と考えれば、HPV は Necessary Evil (必要悪) なのかもしれない。

本セッションでは、IPF-PH の病態を HPV の観点から紹介し、今後の治療展開を議論したい。

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の予後改善のために その病態を知る

SY1-5

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症における肺血管拡張薬有効例の特徴

○須田 理香

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症（3 群 PH）では、肺血管拡張薬使用に関する確立したエビデンスはないものの、肺血管拡張薬の治療効果を認める Responder の存在が報告されている。これまでのランダム化比較試験では肺血管拡張薬による予後の改善が認められていないこと、ガス交換が悪化する症例があること、一方で 3 群 PH の予後が悪いことから、Responder をいかに同定していくかが重要な課題になる。

また、高齢の肺動脈性肺高血圧症患者（PAH）の増加に伴い呼吸器疾患合併例も増加しており、呼吸器疾患合併 PAH か 3 群 PH か臨床判断がますます重要になる中で、両者を厳密に鑑別できる指標はない。

2018 年の肺高血圧症ワールドシンポジウムにおける 3 群 PH の治療指針は、呼吸機能障害、画像での病変が軽微で PAH と 3 群 PH の鑑別が困難な症例、さらに重症 PH がある 3 群 PH 症例は個別患者ケアのために肺高血圧と慢性肺疾患に精通した医療機関への紹介を推奨している。これまでに報告された 3 群 PH、呼吸器疾患合併 PAH の報告、自験例から肺血管拡張薬有効例の特徴についてまとめる。

CTEPH の病態からみた治療戦略を考える

SY2-1

The Role of Imaging in Diagnosis and Treatment of CTEPH

○田村 全¹⁾、川上 崇史²⁾、山田 祥岳¹⁾、岩渕 雄¹⁾、杉浦 弘明³⁾、奥田 茂男¹⁾、
陣崎 雅弘¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部 放射線科学教室、²⁾慶應義塾大学医学部 循環器内科、³⁾防衛医科大学校病院 放射線科

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is one of the potentially curable causes of pulmonary hypertension and the prognosis is poor without early and appropriate diagnosis and evaluation. Imaging plays a central role in the diagnosis of CTEPH and the appropriate treatment selection. The current CT pulmonary angiography allows a detailed and accurate visualization of pulmonary arterial changes based on organized thrombus, systemic collateral channel development, and pulmonary parenchymal changes such as Mosaic Perfusion, which are the hallmarks of CTEPH. By evaluating these findings, it is possible to diagnose CTEPH with high probability even by CT alone. In addition, the recent emerging techniques, such as Lung Perfused Blood Volume by Dual-Energy CT, Lung Subtraction Iodine Mapping CT, or 3D SPECT/CT fusion image, can provide a “one-stop” tool for obtaining both morphological and functional information and help guide patient selection or the treatment strategy. This lecture will summarize the current status of imaging in diagnosis and treatment of CTEPH and discuss the newer techniques such as 4D-CT and 4D-flow MRI, and the potential value they may offer.

SY2-2

The thrombus organization process of CTEPH in representative European and Japanese patients

○坂尾 誠一郎、内藤 亮

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

We have already shown that the presence of active myofibroblast-like cells and dysfunctional endothelial-like cells in endarterectomized tissues of CTEPH patients. Our study suggested that the formation of MFLCs and ELCs in the pulmonary vascular wall may be the critical event in the pathobiology of this disease. However, it remains unknown whether these cells actually have a causal role in this disease.

More understanding CTEPH tissue characteristics should lead to a fundamental mechanism of the thrombus organization process. Moreover, comparison of risk factors among ethnical groups is a powerful approach to study genetics and lifestyle, or environmental interactions that impact on CTEPH development.

We started to collect and analyze clinical features, hemodynamics, and those tissues in European and Japanese patients with CTEPH. Our study demonstrated an inflammatory thrombotic phenotype in Austrian compared with Japanese patients with CTEPH that may account for differential success rates of interventional treatments.

Here I would like to review the recent molecular and pathological concepts of the thrombus organization process in CTEPH together with the current results.

CTEPH の病態からみた治療戦略を考える

SY2-3

Novel Animal Model of CTEPH with Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Overexpressing Mice

○矢尾板 信裕、佐藤 公雄、佐藤 大樹、下川 宏明
東北大学 循環器内科学

The pathogenesis chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) remained to be elucidated and the animal model of CTEPH has not been reported. We tested our hypothesis that impaired fibrinolysis caused by thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), an endogenous inhibitor of fibrinolysis, is involved in the pathogenesis of CTEPH and established the novel animal model of CTEPH. At first, plasma levels of TAFI and activated TAFI (TAFIa) were significantly higher in CTEPH patients than in controls. Interestingly, TAFI overexpressing mice (TAFI-Tg) exposed to hypoxia showed significantly augmented pulmonary hypertension (PH) and organized thrombus with multiple obstructions of PA on CT imaging like CTEPH patients. Furthermore, an inhibitor of TAFIa significantly ameliorated hypoxia-induced PH and improved prognosis in TAFI-Tg mice. In conclusion, impaired fibrinolysis is substantially involved in the pathogenesis of CTEPH, for which TAFI could be a novel therapeutic target.

SY2-4

Pathophysiology and treatment strategy from the surgical point of view: *Risk factors for residual PH*

○Shun Suzuki¹⁾、Kouki Maekawa¹⁾、Yuki Irikata¹⁾、Yu Nakano¹⁾、Ryumon Matsumoto¹⁾、Masaki Kano¹⁾、Keita Maruno¹⁾、Tochiki Fujioshi¹⁾、Akinari Iwahori¹⁾、Satoshi Takahashi¹⁾、Yusuke Shimahara¹⁾、Toru Iwahashi¹⁾、Kentaro Kamiya¹⁾、Shouji Fukuda¹⁾、Toshiya Nishibe¹⁾、Hitoshi Ogino¹⁾、Jyun Yamashita²⁾、Yuuichi Sasaki²⁾、Taishirou Chikamori²⁾

¹⁾Cardiovascular Surgery Tokyo Medical University、²⁾Cardiology Tokyo Medical University

PEA is still the first-line therapy for CTEPH, in particular, for its proximal type. PEA surgery is still at high risk, and postoperative residual pulmonary hypertension may cause postoperative complications. We examined the resected thrombus using Surgical classification The classification of thrombosis in the right pulmonary artery region was Level 1 in 47 cases, 2 in 42 cases, 3 in 9, and 4 in 1, The classification of thrombus in the left pulmonary artery region was 16 in Level 1, 2 in 45, 3 in 28, and 4 in 10. The residual PH was investigated using multivariate analysis. Preoperative mean pulmonary artery pressure and preoperative diastolic pulmonary artery pressure were significantly different. CTEPH has various lesions, so combination/Hybrid therapy combined with BPA and/or medical treatment should be considered for high-risk patients.

CTEPH の病態からみた治療戦略を考える

SY2-5

The pathology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

○植田 初江

北摂総合病院・国立循環器病研究センター 病理部

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is categorized as Group 4 pulmonary arterial hypertension. Underlying diseases often include deep vein thrombosis and several kinds of coagulopathy causing recurrent pulmonary thromboembolism resulting in obstruction of pulmonary arteries. CTEPH is clinically classified into 2 categories i.e. proximal and distal types which were the occlude location of pulmonary arteries. The cases of proximal occlusive type of CTEPH usually show massive thrombus in main pulmonary arteries to lobar and segmental arteries and the re-opening in peripheral sites because of recanalization of thrombi. Then, proximal occlusive type could be an indication for pulmonary endarterectomy. On the other hand, the distal type of CTEPH is sometimes recognized the luminal occlusion by cellular intimal hyperplasia of pulmonary arterioles. The latter cases may often become a good indication for balloon pulmonary angioplasty (BPA). Here, I will show you a lot of cases of CTEPH. And, you do not miss the morphology of the right ventricular remodeling due to pulmonary hypertension of CTEPH.

SY2-6

Combined/hybrid CTEPH therapies based on medical treatment

○Marion Delcroix

University of Leuven (KUL) and Kortrijk (KULAK), Belgium

SY3-1

Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy (PTTM) 診療の現状と課題

○新保 麻衣

東京大学医学部附属病院 循環器内科

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM; 肺動脈腫瘍塞栓性微小血管障害)は、悪性腫瘍に随伴し肺動脈塞栓症様の病態を呈し、進行性の呼吸・右心不全のため短期間で致命的な経過を辿る稀少疾患である。本邦では、がんが死因第一位かつ増加傾向にあるが、治療の進歩もありがん種によっては予後は改善傾向にある。一方、PTTMは診断基準・治療法が未確立、かつ急速に進行し死に至るため、担がん患者の予後規定因子となり得る。我々は、呼吸不全に陥ったPTTM患者にチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブを投与し劇的な血行動態改善を得て独歩退院を可能とした事例を複数経験しており、早期発見・治療が重要であると考えているが、いまだPTTMの認知度は低く、さらなるエビデンス蓄積、啓発が必要である。本セッションでは、PTTM診療の現状や本邦発のエビデンス構築に向けた多施設共同研究の取り組みについて報告し、今後の展望について議論したい。

SY3-2

造血幹細胞移植後の肺高血圧症

○石井 卓¹⁾、長島 彩子¹⁾、山口 洋平¹⁾、渡邊 友博¹⁾、土井 庄三郎²⁾

¹⁾東京医科歯科大学医学部附属病院 小児科、²⁾国立災害医療センター

造血幹細胞移植は血液悪性疾患や免疫不全に対する根治的治療として広く行われているが、移植後には原因、臨床像とも多彩な合併症がみられる。移植後に肺高血圧 (PH) を合併する頻度は過去の報告では 2.4% と低いものの、合併例では致命的な転機をたどることが多い。移植後に PH を合併する病態は、肺疾患や左心疾患に引き続いて生じる二次的なものと、肺の小血管に primary に病変が生じるものに大別される。前者の呼吸器合併症として代表的なものは Bronchiolitis obliterans (BO) であり、過去の報告では BO の診断後数ヶ月で PH を合併し、その多くは重篤な転機をたどっている。一方で、後者 (肺血管自体に病変が生じるもの) には、pulmonary arterial hypertension (PAH) と pulmonary venoocclusive disease (PVOD) があり、いずれも発症例の予後は不良である。移植後の thrombotic microangiopathy や chronic graft versus host disease の病態への関与も報告されているが、報告例自体が少なく詳細は明らかになっていない。臨床的には、カテーテル検査での PAH 所見に加えて、画像上で肺水腫を認めた場合には PVOD を考慮する必要がある。ただ、実際には臨床的な判別が困難なことも多く、剖検により診断に至る症例が少なくない。これまでの報告に自験例を交えて今後の移植後肺高血圧診療について考察する。

SY3-3

分子標的薬により誘発される肺動脈性肺高血圧症の診断と治療

○土肥 由裕

呉共済病院 循環器内科学

近年、Dasatinib や Bosutinib など慢性骨髄性白血病 (CML) に対する分子標的薬により誘発される肺動脈性肺高血圧症 (PAH) が数多く報告されている。

PAH に関しては、被疑薬の中止と肺血管特異的血管拡張薬の投与により良好な予後を期待できるが、一部には十分に改善しない症例も経験する。これらの症例には特発性 PAH に準じた combination therapy (CT) が必要であるが、こういった症例に CT が適応となるか、どの時点で CT 導入を検討するかなどは判断が難しい。

CML に関しては、Dasatinib, Bosutinib 中止後の治療戦略が必要となるが、どの時点で、こういった治療を選択するか、PAH 再発の可能性を念頭においた治療プロトコルは無い。

一方、同じチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の中には、Imatinib など PAH 治療薬として期待されていた薬剤もあり、これらの薬剤との比較検討から、Dasatinib が PAH を誘発するメカニズムが明らかにされつつある。これら発症のメカニズムを踏まえ、TKI 誘発性 PAH のスクリーニング、重症度評価、治療方針の決定と臨床経過について、自検例を中心に若干の文献的考察を交えて報告する。

SY3-4

がん関連静脈血栓症の病態と管理

○向井 幹夫

大阪国際がんセンター 成人病ドック科

がん関連静脈血栓症 (CAVT) はがん症例の 4 - 20 % に発症し重篤化する事も多い。死亡率は非併発例の約 2 倍と発症すると予後不良であり心血管合併症の中で重要な疾患の一つである。さらに、がん治療の進歩に伴い分子標的薬などの新しい抗がん剤や免疫療法などに伴う治療関連血栓症が増加しており、発症リスクが高い症例では治療開始前のスクリーニング検査と治療中のモニタリングが望ましい。診断は臨床症状、Dダイマーなどの止血検査に加え下肢静脈エコーや胸部造影 CT などを用いられるが、無症候性例ではがん治療中に偶発的に診断される症例も少なくない。発症頻度が高い原因の一つにがんの増殖・転移と血栓形成のメカニズムの両者が密接に関連していることがあげられる。最近の検討でがんと循環器疾患は共通の危険因子を有し、がんの増殖・転移が血管内皮障害・プラーク破綻などと共通のメカニズムを有することなどが明らかとなりつつある。CAVT に対する治療は発症早期より抗凝固療法が施行される。標準治療は低分子ヘパリン (本邦では未分画ヘパリン) であるが、経口薬としてビタミン K 拮抗薬に加え直接経口抗凝固薬の有効性が注目されている。

SY3-5

肺血管肉腫の診断と治療

○藤吉 俊毅、萩野 均

東京医科大学 心臓血管外科学分野

肺血管肉腫は、血管内皮細胞の異常増殖によるまれな悪性血管腫瘍で、肺動脈狭窄・閉塞に伴う息切れを一般的な臨床症状とし、その予後は極めて不良である。まれな腫瘍であるため、症例報告はわずかで、正確な臨床経過及び病理所見は不明であり、標準化された治療指針もなく、それらが予後をさらに悪化させる要因となっている。そこで、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症などの鑑別診断も含め自検例に文献的な考察も加え、肺血管肉腫の診断と治療を検討する。

肝疾患に伴う肺高血圧症へのアプローチ ―病態の理解から診断・治療戦略までを考察する―

SY4-1

肝疾患に合併する循環器的問題に対する治療法を機序から考える

○木下 秀之^{1,2)}

¹⁾京都大学大学院医学研究科 地域医療システム学講座、²⁾京都大学医学部附属病院 循環器内科

肝疾患における循環器的問題として、一般的に門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症、肝肺症候群、うっ血肝等があり、同一症例に複数の病態が関係することが多い。循環器的問題が生じる機序として、肝硬変・肝不全による生理活性物質の変化、門脈血流の変化によるエンドトキシンの体循環への流入、上記に伴う肺循環の変化、RAA系やAVP系の活性化を初めとした神経体液性因子の変化、肝腎症候群や肺高血圧症による肝うっ血、低アルブミン血症、腹水、貧血、凝固異常など、多臓器に渡るさまざまな病態が関与している。さらに薬物治療を考えた場合、肝機能低下による薬剤の体内動態の変化、薬剤による肝障害、低アルブミン血症の影響についても考慮が必要である。今回、具体的症例を提示し、病態の把握・治療をかんがえるうえにおいて知っておくべき知識を整理しながら、肝疾患をにおける循環器的問題、特に門脈圧亢進症に対する肺動脈性肺高血圧症の治療について検討を行う。

SY4-2

先天性門脈体循環短絡による肺高血圧症の診断と治療

○永田 弾

九州大学病院 小児科

先天性門脈体循環短絡(CPSVS)は稀ではあるものの、肺高血圧症(PAH)の原因疾患として鑑別しなければならない疾患の一つである。しかしながら、診断や治療法はいまだに確立されていない。当科では2015年までに24例[CPSVS診断月齢28.5(1-216)月]のCPSVS症例を経験し、その9例(25)にPAHを合併していた。PAH群では総胆汁酸、血清アンモニア、マンガン値が非PAH群よりも高く、肺血管抵抗は有意に上昇していた[PVRI 7.2(5.1-38.1) vs 1.2(0.5-3.3) unit/BSA, $p < 0.001$]。9例中7例には経口肺血管拡張剤が投与されており、5例にPGI₂の持続投与が行われていた。そのうち3例は死亡の転帰を辿った。シャント血管塞栓術を行った5例は生存しており、その後のPAHの進行もない。また、非PAH群でも8例にシャント塞栓を行っているが、その後にPAHの発症は確認されていない。CPSVSに伴うPAHの成因はいくつか考えられるが、シャント血管を処理することが最も根本的と考えられる。できるだけ早期にシャント塞栓を行うことでPAHの発症や進行を防ぐことが可能であると考えられる。ただし、門脈圧が高い症例については治療適応を十分に検討することが肝要と考えられる。

肝疾患に伴う肺高血圧症へのアプローチ ―病態の理解から診断・治療戦略までを考察する―

SY4-3

門脈体循環短絡への積極的治療 - 段階的塞栓術と PGI2 離脱例 -

○山村 健一郎

九州大学病院 小児科

先天性門脈体循環短絡は肺高血圧症の原因として重要な鑑別診断のひとつであり、早期診断と異常血管の処理が肺高血圧の発症・進行の予防に有効である。肝内門脈の低形成の程度によりその重症度には幅があり、低形成であるほど短絡血流が増え、アンモニアや総胆汁酸などのパラメータも高値となる。肝内門脈が高度低形成の場合、従来は肝移植しか治療法がないとされてきたが、最近はシャント血管のバンディングを経た二段階的治療により、低形成な門脈も成長が期待できることが報告されている。当施設では門脈体循環短絡に対する経皮的、外科的治療を積極的に行っており、今回はこのような二段階治療が奏効した症例や、短絡血管の処理により肺高血圧が改善し、PGI2 持続静注療法を離脱できた症例の経験について述べたい。

SY4-4

肝疾患に伴う肺高血圧症と外科治療の実際

○岡島 英明

金沢医科大学 小児外科

【はじめに】肺高血圧症を伴う肝疾患に対する外科治療の実際について適応、外科治療のタイミング、術式を供覧する。【対象・方法】肝移植を必要としたアラジール症候群において併存肺高血圧症の有無、とその治療について検討。また慢性肝疾患による門脈圧亢進症に伴って肺高血圧症がみられた小児において原疾患、治療手段、予後について検討、門脈大循環シャント症例で肺高血圧症がみられた症例について治療手段、予後について検討。【結果】アラジール症候群：全例で末梢性ないしは中枢性の肺高血圧症を有したが治療を必要としたのは中枢性肺高血圧症でステントチューブの留置を必要とした1例のみ。慢性肝疾患で肺高血圧症がみられた症例の原疾患は胆道閉鎖症で、多くは学童期に診断され、治療は肝移植が考慮されたが、肺高血圧の内科的治療にコントロール不良にて移植適応無しとされたのが1例。移植手術中肺高血圧症の増悪で心停止をきたしたのが1例。門脈大循環シャント症例ではシャント閉塞試験で肝内門脈の造影が良好にみられればシャント結紮術、不良であれば肝移植を選択。肝移植手術では循環動態の術前評価を行い、症例に応じてバイオポンプやECMOを使用。全例で肺高血圧症が改善。【結語】早期に診断し、病態に応じた術式選択が重要。

抄 録

パネルディスカッション

PD1-1

Short Comment

○ Stuart Jamieson

University of California, San Diego, USA

PD1-2

PEA using the Pavia technique

○石田 敬一

千葉大学大学院 医学研究院 総合医科学講座

Successful PEA is a potentially curative treatment of CTEPH. The key to the success is to remove all the disease completely. CTEPH affects the segmental and subsegmental arteries irrespective of “proximal” or “distal” disease, thus the main treatment target of PEA is the segmental and subsegmental disease. The disease in the particular subsegmental artery is so thin and fragile that meticulous manipulation is mandatory.

The technique of periods of deep hypothermic (20°C) circulatory arrest up to 20 minutes has been used as a standard technique to achieve a bloodless operative field by stopping back-bleeding from the bronchial artery. One of the critical issues associated with this technique is that prolonged circulatory arrest can cause hypoxic brain injury presenting delirium and involuntary movement. Alternative technique, the Pavia technique, consists of periods of moderate hypothermic (24°C) circulatory arrest up to 7 minutes. Multiple short circulatory arrest allows us to take our time to remove the segmental and subsegmental disease carefully without the brain injury. PEA using the Pavia technique will be focused on in this presentation.

PD1-3

Possibilities and limitations of BPA to achieve WHO-FC I

○池田 長生、飯島 雷輔、原 英彦、中村 正人

東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科

Background

To relief CTEPH patients from symptom is a remaining challenge. The aim of this study is to reveal the possibilities and limitations of BPA for an achievement of WHO-functional class I (WHO-FC I).

Methods

54 CTEPH patients were divided to 2 groups by post-BPA WHO-FC (FC I ; n=34 vs. FC $\geq$ II; n=20).

Results

Regarding pre-BPA, compare to WHO-FC $\geq$ II, WHO-FC I was younger and lower clinical frailty scale (CFS; 3 vs. 4). Regarding post-BPA, WHO-FC I showed better hemodynamics and longer 6MWD. The achievement rates of WHO-FC I were 76.9, 75, 60 and 42.9% (Post-BPA mPAP 1st quartile; 11-18, 2nd; 19-20, 3rd; 21-23 and 4th; 24-42mmHg, respectively). The ROC curves showed the best cut off mPAP 22 mmHg to achieve WHO-FC I. Logistic regression analysis showed that not pre-BPA hemodynamics and age but frailty is the independent predictor of WHO-FC I (Odds ratio 0.50, p=0.012).

Conclusions

WHO-FC after BPA is affected by both pre-BPA patients' frailty and post-BPA hemodynamics.

PD1-4

Usefulness of Peripheral pressure directed BPA for CTEPH

○竹内 真介、伊波 巧、竹内 かおり、菊池 華子、合田 あゆみ、副島 京子、佐藤 徹

杏林大学医学部 循環器内科学

Background

BPA based on objective quantitative methods has not been established. The purpose of this study was to investigate the usefulness of BPA according to peripheral pressure measured by pressure wire or catheter.

Methods

This study included consecutive 143 CTEPH who underwent cardiopulmonary exercise test with right heart catheterization after BPA. All patients were divided into 2 groups such as angio-guided (n = 47) group or pressure-guided group (n = 96). Changes of hemodynamic parameters such as PVR from baseline and pulmonary arterial pressure- cardiac output (PA-CO) slope were compared between two groups.

Results

Changes of PVR from baseline in pressure-guided group was significantly higher than in angio-guided groups (- 6.0 vs. - 6.6, P < 0.01). PA-CO slope in pressure-guided group were significantly lower than in angio-guided group (3.8 vs. 2.9, P < 0.05).

Conclusion

Peripheral-pressure-directed BPA can improve hemodynamics at rest and exercise more effectively.

PD1-5

Preceding BPA before PEA

○ Shun Suzuki¹⁾、Kouki Maekawa¹⁾、Yuki Irikata¹⁾、Yu Nakano¹⁾、Ryumon Matsumoto¹⁾、Masaki Kano¹⁾、Keita Maruno¹⁾、Tochiki Fujioshi¹⁾、Akinari Iwahori¹⁾、Satoshi Takahashi¹⁾、Yusuke Shimahara¹⁾、Toru Iwahashi¹⁾、Kentaro Kamiya¹⁾、Shouji Fukuda¹⁾、Toshiya Nishibe¹⁾、Hitoshi Ogino¹⁾、Jyun Yamashita²⁾、Yuuichi Sasaki²⁾、Taishirou Chikamori²⁾

¹⁾Cardiovascular Surgery Tokyo Medical University、²⁾Cardiology Tokyo Medical University

Objective: PEA is still the first-line therapy for CTEPH, in particular, for its proximal type. The effective results of BPA and drug has been reported, in recent year. In our hospital, Eight number of BPA was performed before PEA for risk reduction of PEA. We examined the results of preceding BPA before PEA.

Methods: We performed PEA 94 patients from 2011 to 2020. Average age 61.2 years old, WHO classification was II 49 cases, III 41 cases, IV 4 cases. Preoperative BPA was performed to reduce the risk of PEA surgery in 8 cases of severe pulmonary hypertension.

Results: The mean pulmonary artery pressure in 8 patients who underwent preoperative BPA was 39.2 ± 9.2 mmHg $\rightarrow$ 21.3 ± 5.4 mmHg before BPA, pulmonary vascular resistance: 610.7 ± 361.2 dynes $\cdot$ sec $\cdot$ cm⁻⁵ $\rightarrow$ 277.2 ± 194.9 dynes $\cdot$ sec $\cdot$ cm⁻⁵. And there were no cases requiring ECOM/IABP after PEA.

Conclusion: As a combination/hybrid therapy, preceding BPA before PEA might be an useful option to reduce risks of PEA for high-risk patients.

PD1-6

Collaboration with BPA and PEA for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

○谷口 悠¹⁾、松岡 庸一郎¹⁾、大西 裕之¹⁾、江本 憲昭¹⁾、中井 秀和²⁾、岡田 健次²⁾、平田 健一¹⁾

¹⁾神戸大学大学院医学研究科 循環器内科学、²⁾神戸大学大学院医学研究科 心臓血管外科学

Objective: The management of non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) has evolved with the availability of balloon pulmonary angioplasty (BPA). We launched BPA program since 2011. **Methods:** We retrospectively reviewed 143 consecutive CTEPH patients diagnosed from 2011 (i.e. after the availability of BPA) to 2019. Forty-one patients underwent pulmonary endarterectomy (PEA), in these 25 patients underwent additional BPA (Hybrid group) and other patients were treated with only PEA (PEA group). Ninety patients underwent BPA (BPA group).

Results: The 1- and 5 year survival of operated patients (n=41) were 97.4% and 90.0%, compared to 96.9% and 86.9% in not-operated patients (n=102), respectively (p=0.579). There was no death in Hybrid group. Absolute decrease of mean pulmonary artery pressure in PEA group, Hybrid group, and BPA group were -20.3 ± 9.5 mmHg, -24.5 ± 8.8 mmHg, -16.4 ± 9.2 mmHg, respectively (p<0.01, one-way ANOVA).

Conclusions: Hybrid approach might have the potential to lead notable improvement in the prognosis of CTEPH. BPA and PEA would be mutually complementary therapies in the modern management era.

肺高血圧症患者さんをどうアセスメントしてどうケアするか？

PD2-1

肺高血圧症患者のフィジカルアセスメント（診察所見）

○佐藤 徹

杏林大学医学部 循環器内科

肺高血圧症の代表的診察所見は心音Ⅱ音の肺動脈成分の亢進です。軽度から中等度の亢進の場合には難しいのですが、重度であれば聴診で診断することが可能となります。それ以外の診察所見は心臓の負荷をとらえる所見です。その中で修得し易く有用な所見の一つは、右心不全でみられる頸静脈の怒張です。もう一つはある程度以上の右室圧負荷でみられる右室拍動です。この3つの所見は、感度は低いが特異度は高く、これらの所見が見つければ肺高血圧症の可能性が高くなります。これらを中心として、肺高血圧症の診察所見をビデオも交えて具体的に解説します。

PD2-2

肺高血圧症の可能性がある膠原病患者さんのアセスメントとケア

○安岡 秀剛

藤田医科大学医学部 リウマチ・膠原病内科学

膠原病合併肺動脈性肺高血圧症(CTD-PAH) 患者さんは我が国の PAH 症例の約半数を占める。PAH 治療薬の登場によりその予後は改善傾向にあるが、依然として特発性 PAH (iPAH) と比較し不良である。このため早期からのアセスメントとケアが重要と考えられている。アセスメントに関しては CTD-PAH はそれぞれの CTD における PAH の罹患率が iPAH と比較し高く、CTD 自体が PAH 発症の危険因子であるとされていることから、CTD-PAH は他の PAH 群と異なり、発症前からのスクリーニングが可能である。早期診断のためのアセスメントとして、たとえば SSc における発症リスク群における毎年の経胸壁心エコーによる追跡など積極的なスクリーニングも推奨されているほか、さまざまな検査モダリティにより早期の検出が試みられている。またケアとして、Non-SSc か SSc かで治療法が異なる点が挙げられ、Non-SSc では免疫抑制療法導入により生命予後が良好とされ、血行動態の正常化を目指した治療を考えることができる一方で、SSc では1群以外に2群や3群の要素をもち、予後も不良である。したがって、基礎にある膠原病の早期診断のための自然歴の知識および活動性評価のノウハウを持ち、それらの問題点について理解しておくことが重要となる。これらの点について概説し、議論できればと考える。

肺高血圧症患者さんをどうアセスメントしてどうケアするか？

PD2-3

肺高血圧症患者の持続静脈注射治療の管理に必要な予防的スキンケア

○中屋 貴子

国立循環器病研究センター 看護部

肺高血圧症患者の治療の一環として、経静脈注射、皮下注射などの治療が必要となる症例もあり、これにより治療成績は著しく改善してきている。つまり、疾病の症状を緩和しながら患者のQOLを維持することが可能な治療である。看護としての役割の一つに、患者が内服薬や持続注射の自己管理ができるよう導くために、専門性の高い知識、経験が求められる。管理を継続していく中で問題となる一つにカテーテル周囲の皮膚障害がある。管理するカテーテルを固定する医療用テープによる皮膚障害や、貫通部の過剰肉芽形成などの管理に難渋することを経験する。患者のスキンケアや固定方法が、貫通部周囲皮膚障害、カテーテルトンネル感染予防効果を左右すると言っても過言ではない。健常な皮膚はバリア機能を有しており、有害物質の侵入を防ぎ体内の水分を保持するしくみがある。この皮膚バリア機能をいかに維持するかが重要なポイントである。患者にかかわるスタッフがケアの根拠と具体的なスキンケア技術を患者へ伝え、患者が実践できるような啓発は必要とされる。今回は、皮膚・排泄ケア認定看護師による肺高血圧症患者の持続静脈注射を行う患者の予防的スキンケアについて解説する。

PD2-4

患者中心の肺高血圧症患者指導の実践

○高田 裕美

国際医療福祉大学三田病院 看護部

肺高血圧症患者は仕事や学業及び、家事や育児などの家庭内の役割を持つ若い女性に多く発症する。患者は治療開始により、息切れなど身体的な苦痛が軽快することから、過活動や塩分過多による心不全の悪化を招くため、患者の生活スタイルに合わせた指導は必須である。

当院では、持続静注・皮下注射療法導入患者やセルフケア不足の患者に対し早期に看護介入を開始する。疾患の受け入れや治療に対する理解は、治療継続や療養生活に影響を与えるため、意思決定過程の支持的な支援から開始する。同時に患者の生活習慣や療養環境の把握のため、生活習慣・心不全予防行動・カテーテル管理方法などの項目を網羅したテンプレートを使用して情報収集を行い、患者の全体像を把握して療養生活上の問題点、改善点を抽出している。次に患者の生活習慣や療養環境を想定し、生活習慣の修正案を患者と共に考えイメージ付けを行う。

患者の生活習慣に治療計画を組み込み習慣化することが長期的な治療継続につながるため、患者自身がセルフチェックを行い体調に合わせて家事や仕事を行う習慣を付けることで、家庭内や社会生活における役割を再構築することを目標とする。

肺高血圧症患者さんをどうアセスメントしてどうケアするか？

PD2-5

トレプロスチニル持続皮下注射療法を行う患者の看護

○志村 千尋、中野 直美

慶應義塾大学病院 看護部

トレプロスチニル持続皮下注射療法は静注療法に比べて自己管理がしやすい反面、穿刺部位の疼痛や皮膚にまつわる問題が多い。開始当初は問題なく投与ができていても、長期間穿刺を続ける中で皮膚の硬結が進み、疼痛が増強したり、思わぬ皮膚トラブルに発展することがある。こうした問題に対処するため、当院では皮下注射療法を行う患者全員に看護面談を施行している。患者の年齢や職業、生活状況など踏まえ個別的に穿刺サイクルや疼痛、皮膚状態を確認している。面談を行う中で、痛みの性質と皮膚の状態から、穿刺針が皮下まで到達していない可能性を考慮し、針の長さを変更したところ、症状が改善できた事例がある。しかし皮下注射療法は反応の出方が様々であり、症状のアセスメントに苦慮するケースも多い。皮下注射療法を長期に継続できるように支援するためには、異常の早期発見と早期対応が非常に重要である。様々な問題に対し、他施設ではどのように患者支援をされているのか、是非活発な意見交換を行い、今後の肺高血圧症患者の看護に役立てたい。

右心機能と呼吸機能の生理学 基礎から検査法の意義と限界まで

PD3-1

右心機能と右心負荷を心臓力学から理解する

○松原 広己

(独) 国立病院機構 岡山医療センター 循環器内科

肺高血圧症治療に際して、予後や治療効果判定のために、右心機能評価の重要性が強調されるようになって久しい。多くの場合、“右心機能”は心エコーやMRIを用いた容積情報を用いて評価されているが、これらは右室のポンプ機能を評価しているに過ぎない。フランク・スターリングの法則に代表されるように、心室のポンプ機能は心室の収縮性以外に負荷条件に左右される。すなわち、前負荷・後負荷が一定でないかぎり、心臓のポンプ機能をもって真の心室機能である収縮性を評価することはできない。一般的に言われる“右心機能”の改善は、肺動脈圧低下には及ばない程度のごく軽度の後負荷軽減を見ているにすぎないことの方が多いと考えられる。肺動脈性肺高血圧症に対する upfront combination therapy や、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するバルーン肺動脈形成術など、後負荷を大きく変化させ得る治療が当たり前の現在、右室機能の正しい評価のためには心臓力学の観点からの正しい理解が必要となる。今回は心臓力学の初歩を紐解いたうえで、我々が日常診療で診ている各指標との関連を概説したい。

PD3-2

肺高血圧症における心エコー、右心カテーテル検査の役割（基本+ α ）

○細川 和也

九州大学病院 循環器内科

肺高血圧症診療において心エコー、右心カテーテル検査は診断から重症度判定まで幅広く行われる必須の検査である。最新のJCS/JPCPHSガイドライン2017、ESCガイドライン2015においては肺動脈性肺高血圧症の初期およびフォローアップ時の治療方針を決定する際にRisk stratificationが利用されるようになり、このリスク分類にも心エコー、右心カテーテル検査から得られる指標が含まれている。本演題では肺高血圧症診療に関連する心エコー、右心カテーテル検査の基本的所見について最新の知見と個人的な解釈を交えながら説明する。

右心機能と呼吸機能の生理学 基礎から検査法の意義と限界まで

PD3-3

低酸素性肺血管攣縮と高炭酸ガスによる影響

○守尾 嘉晃

独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器内科

肺高血圧症（PH）は多種多様の因子で病態形成される。その病態形成の中で発現する変化に血管反応がある。低酸素性肺血管攣縮（HPV）は、体循環に見られない肺循環の特徴であり、多くの研究で PH の病態形成に関与することが推察されている。近年 HPV の機序が解明されつつあるが、まだ議論が絶えない。従来は、低酸素下の血管平滑筋細胞における細胞内カルシウム濃度の上昇が HPV を惹起すると推察されていたが、最近では、HPV におけるミトコンドリアの役割も示唆されてきた。また慢性低酸素環境においても肺血管の病的変化が報告されている。肺疾患に伴う PH では、低酸素血症と高炭酸ガス血症が肺血行動態を悪化させる。高炭酸ガス血症による肺血管への影響は、一様ではなく見解が分かれているが、体血管と異なって急性期に肺血管収縮を、慢性経過で血管保護作用を有すると推察されている。本パネルディスカッションでは、HPV の機序を概説し高炭酸ガス血症による肺血管反応の知見を提示して、肺血管の特性を学びたい。

PD3-4

PH 診療における呼吸機能検査、肺拡散能の意味と予後への影響

○笠原 靖紀

千葉大学大学院 医学研究院、東千葉メディカルセンター 総合医科学講座、呼吸器内科

肺高血圧症患者では、呼吸機能検査の実施が有用である。Ⅲ群肺高血圧症の肺疾患の鑑別・除外診断には呼吸機能検査は必須である。肺血管病変が主体であるⅠ群肺高血圧症でも末梢気道閉塞により、FEV1 や VC の低下といった軽度の換気障害を示すことが報告されている。

肺拡散能力検査(DLco)をおこなうことは、肺高血圧症患者のスクリーニングになり得る。肺血管床の減少によって DLco 値は低下する。スパイロメトリーが正常あるいは軽度の異常にとどまるにもかかわらず DLco 値が明らかに低下しているときには、貧血を除外したうえで肺高血圧症を鑑別にあげるべきである。PVOD/PCH などの病態では DLco が著明に低下することが知られており、PAH との鑑別に有用である。また COPD や間質性肺炎などの慢性呼吸器疾患や膠原病において経時的にスパイロメトリーをおこない、その変化にそぐわない DLco 低下があれば、肺高血圧症の合併を強く疑う。

DLco は予後とも関係する。PAH や CTEPH、膠原病性肺高血圧症、Ⅲ群肺高血圧症において予測因子としても有用であることが報告されている。

PD4-1

肺高血圧症のゲノム解析の現状

○松田 文彦

京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター

肺高血圧症は、メンデル型の遺伝形式を伴う単一遺伝子型疾患に加え、複数の遺伝因子と環境・生活習慣の相互作用で発症するものも存在する。そのため病因の解明と新規治療法開発には、正確な診断に基づく患者検体に加えて詳細な時系列の臨床情報の集約が不可欠である。演者らは、国立病院機構岡山医療センターとの2013年に始まる長期の共同研究で、現在までに、CTEPHを中心とし、IPAH、MCTD/PAHなどに加えHPAH、PPS、PVOD/PCHなどの家族集積性の高い肺高血圧症の合計567例のDNAと臨床情報を蓄積し、全ゲノムシーケンスを中心とした網羅的解析で関連遺伝子の探索を進めてきた。またそのうち44例についてはDNAに加えて時系列の血漿検体を収集し、質量分析を用いた網羅的代謝物・脂質の解析を通じて診断や治療効果・再発に関連するバイオマーカーの探索を進めている。本発表では、家族集積例の原因遺伝子探索を中心に、日本人における肺高血圧症の遺伝的背景について論じる。

PD4-2

遺伝性疾患における遺伝子解析の実際と結果の解釈の注意点

○松本 直通

横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学

遺伝性肺高血圧症 (heritable pulmonary arterial hypertension, HPAT) の責任遺伝子として、*BMPR2*, *ACVRL1*, *KCNK3*, *CAVI*, *SMAD9*, *BMPR1B* などが知られている。HPAT患者の75%程度に、*BMPR2* 変異が見いだされ、他の遺伝子異常は症例の1~3%程度である (GeneReviews)。難病情報センターのWebsiteには、HPAHの約70%に、家族歴の確認されていないIPAHと診断された例でも約20%に、*BMPR2* 遺伝子の変異が確認されているとある。

本邦の遺伝子検査は、2019年にかずさDNA研究所において遺伝子検査の提供が開始されている (非保険適応)。本検査は*BMPR2*, *ACVRL1*, *ENG*, *SMAD9*, *CAVI*, *KCNK3*, *EIF2AK4* 遺伝子のタンパク質コード領域エクソンとその両端のスプライス部位領域を、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度1%以下の稀なバリエーションについて報告をするシステムである。

我々は、2011年より多様な希少難治性疾患を対象にした網羅的遺伝子解析拠点の一つとして、様々な症例の全遺伝子解析を行ってきた。本セッションでは、遺伝性疾患における遺伝子解析の実際と解析結果の解釈等について概説する。

肺高血圧症の臨床遺伝学と遺伝カウンセリング

PD4-3

医療倫理に基づく遺伝子検査の進め方

○難波 栄二

鳥取大学研究推進機構 研究戦略室

2018年12月には検体検査の精度管理に関する医療法が改正された。この改正により、従来の研究の延長線上として実施されていた難病の遺伝学的検査体制の見直しが必要となった。その対応のために、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究」(難波班)が2018年10月に発足し活動を開始した。初年度には、情報提供のためのホームページを立ち上げ相談窓口を設けた。さらに、2019年2月11日には、シンポジウムを開催し情報提供を行った。2019年度には難病班へのWebアンケートを行い、さらに研究室、医療機関、衛生検査所の実態についても調査した。様々な問題点を解決するための、次世代シーケンサーを用いた難病の遺伝学的検査体制の構想も検討している。令和2年度には難病領域では52疾患(72項目)が保険収載されその検査体制の充実もはかり、検査実施施設の検索サイトなども構築している。ここでは難波班の活動を紹介するとともに、今後の難病領域の遺伝学的検査を考えてみたい。

PD4-4

肺動脈性肺高血圧症の遺伝カウンセリングと意思決定支援

○三須 久美子

慶應義塾大学病院 看護部・臨床遺伝学センター

肺動脈性高血圧症(PAH)の原因遺伝子として、代表的なものには*BMPR2*遺伝子があり、常染色体優性遺伝性で、浸透率は比較的低く10~20%程度である。患者にとって遺伝子変異を有するとわかると適切な治療選択を検討するための重要な情報源となりうることから、原因遺伝子に伴う個別化医療を実践できる。同時に患者に子どもがいる場合、次世代への遺伝の不安や自責の念を抱くことも多い。まだ症状のない血縁者を検査して変異が同定された場合には、発症を早期に診断し、早期の治療開始につなげられる場合もある。しかし血縁者の多くは予後不良な発端者の経過を身近に感じる立場にあることから、確定診断を受けることで発症への不安が具体的なものとなる場合がある。結婚や妊娠など人生設計に影響する可能性も大きい。このような懸念から遺伝学的検査を受けたくないとする患者や家族もいる。遺伝カウンセリングでは、誤解が生じないような正確な情報提供を行った上で、患者や家族のこれらの心理社会的な影響についても共感し、疑問や不安に向き合い、遺伝学的検査を受けるかどうかについて自ら意思決定し、受検した場合には結果を受容することを支援している。

小児 PPHN-CLD と成人 COPD-PH は一連の疾患か？

PD5-1

1 細胞解像度で見る呼吸器細胞パターンニング

○森本 充

理化学研究所生命機能研究センター 呼吸器形成研究チーム

私たちが吸い込んだ空気は気管に集約され、そこから23回分岐する気管支で振り分けられ、6億個あると言われる肺胞に到達する。呼吸器の精密な組織形態は遺伝子にプログラムされていると考えられ、古くから学者たちを魅了し続けてきた。吸気が気管—気管支を通過するとき、気道上皮細胞の機能によって空気は浄化される。肺胞ではガス交換を高効率に行うため、面積を最大化する特殊な形態と機能を持った細胞が待ち受けている。肺の上皮細胞の異常は多様な疾患と深く関わっている。しかし、呼吸器の成り立ちが分子レベルで解明されてきたのはごく最近のことである。生理機能と組織形態を支える多様な上皮細胞は、全て胎児期の上皮幹細胞に由来することがわかっている。気管支の複雑な枝分かれのタイミングもまた、先端部の上皮細胞の増殖制御によって決まっていると考えられている。

一方で成体では、呼吸器は内蔵でありながら常に外気に触れるため外来因子による障害、感染による損傷が一定の頻繁で起こる。損傷によって失った組織は、いわゆる組織幹細胞の増殖と分化で再構築され、正常な機能が再生される。そのため、呼吸器は損傷—再生のモデルとしても長く使われてきた。

本セミナーでは、呼吸器の発生と再生にまたがる根幹的な生命現象の研究について講演を行う。

PD5-2

肺の老化

○青柴 和徹

東京医科大学茨城医療センター 呼吸器内科

加齢に伴う呼吸器系の変化（老化）としては、肺胞腔の拡大と扁平化、気管支腺の増加と線毛の減少、細気管支の狭小化が出現する。エラスチンの断裂、萎縮、変性のため、肺コンプライアンスが増加するが、逆に胸壁コンプライアンスは減少する。したがって高齢者では全肺気量は変化しないが、残気量が増加して肺活量が減少する。一方、1秒量は20～30歳代をピークとして年間25～35mlの率で減少する。PaO₂は年間0.1～0.4mmHgの速度で減少するが、PaCO₂は変化しない。また高齢者の肺では、好中球数、T細胞数、CD4⁺細胞の増加およびCD4⁺/CD8⁺比の上昇、IL-6、IL-8、好中球エラスターゼ- α_1 アンチトリプシン複合体の増加が認められ、何らかの抗原刺激により持続的な炎症が生じていると考えられる（inflammaging）。このような加齢変化は高齢者に特有なCOPDや肺線維症の発症を促進すると考えられるが、その機序については細胞の老化や慢性炎症、老化関連分子（IGF-1、mTOR、AMPK、SIRT1など）の変化が想定されている。

小児 PPHN-CLD と成人 COPD-PH は一連の疾患か？

PD5-3

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症における低酸素の影響

○杉村 宏一郎¹⁾、建部 俊介²⁾、福井 重文²⁾、山本 沙織²⁾、矢尾板 信裕²⁾、鈴木 秀明²⁾、
照井 洋輔²⁾、下川 宏明²⁾

¹⁾国際医療福祉大学成田病院 循環器内科、²⁾東北大学循環器内科学

呼吸器疾患に伴う第3群肺高血圧症（PH）の発症病態に深くかかわっているのが、低酸素、高炭酸ガス、エンドセリン、一酸化窒素、肺血管床減少と言われている。低酸素性血管収縮は換気不均衡を是正するための生理反応であるが、第3群 PH の病態において、その役割は大きいと考えられてきた。第3群 PH 患者においての病理学的検討では内膜病変よりも血管中膜肥厚が病理像の主体であることが示されている。我々が経験した肺胞低換気による50歳代女性の症例では、酸素負荷による急性肺血管反応試験により平均肺動脈圧は33 mmHgより25mmHgへ低下を認め、NPPV導入によりTRPG82mmHgから45mmHgへ改善を認めた。以上より第3群 PH の進展に血管攣縮の要素が強く関与していることが考えられる。COPDに合併するPHにおいては、いままで主病態と考えられてきた低酸素の影響より、喫煙による慢性炎症等が肺血管リモデリングに関与していることが近年述べられている。この発表では症例報告を含め、低酸素応答化における肺血管リモデリングに関して議論したい。

PD5-4

周産期・肺発達障害は成人肺高血圧の増悪因子となるか？

○澤田 博文^{1,2)}、三谷 義英²⁾、大下 裕法³⁾、淀谷 典子²⁾、大橋 啓之²⁾、大矢 和伸²⁾、
坪谷 尚季²⁾、丸山 一男¹⁾、平山 雅浩²⁾

¹⁾三重大学医学部 麻酔集中治療学、²⁾三重大学医学部 小児科学、³⁾名古屋市立大学医学部 小児科学

一般に肺高血圧(PH)は、機序により5群に分類されるが、小児PHでは、周産期障害、肺発達成長障害/低形成が重要である。これらには、気管支肺異形成(BPD)、先天性横隔膜ヘルニア(CDH)、ダウン症候群などの染色体異常が挙げられる。

方法：BPD,CDHに伴うPH例、左右シャントに伴う特異なPH例における検討

結果：BPD-PHでは、乳児期には気道感染、閉塞性睡眠時無呼吸等により、PH急性増悪をきたし、学童期以降には無症状例でも平均肺動脈圧20-25mmHgであった。CDH-PHでは、急性期PHにはNO吸入や肺血管拡張薬を用い管理され、遠隔期では、無症状で肺動脈圧上昇のない例でも、患側肺の血管低形成と健側肺血管閉塞時の肺動脈圧上昇を認めた。特異なPH合併の左右シャント例では、組織上肺胞の構造異常が認められ、術後も軽度PHが持続した。

考察：早産児では成人後も肺動脈圧が高いことなど、成人期にも肺循環障害が持続することが報告されている。CDHにおいては、肺血管の左右アンバランスは成人期まで持続する可能性がある。今後、成人PH領域においても、これらの意義が問われる可能性があると考えた。

小児 PPHN-CLD と成人 COPD-PH は一連の疾患か？

PD5-5

ダウン症候群にみられる肺血管病理

○正木 直樹^{1,2)}、前田 恵²⁾、遠藤 雅人²⁾、齋木 由利子³⁾、齋木 佳克²⁾

¹⁾宮城県立こども病院 心臓血管外科、²⁾東北大学心臓血管外科、³⁾東北大学医学教育推進センター

ダウン症候群の患者は心疾患を合併する症例が多く、特にこれらの症例では肺動脈性肺高血圧症が進行しやすいことが数多く報告されている。ダウン症候群患者は非ダウン症候群患者に比べ、血管病変が進行しやすいことがその一因と考えられてきた。しかし、これまでにこれら患者においていつ頃、病理形態学的にどのような血管病変が出現し、その後どのように経過して行くのかということに関しては十分に検証されていなかった。われわれは肺生検組織標本を用いた検証を行い、ダウン症候群患者では3ヶ月頃より不可逆性の肺動脈病変が出現し徐々に増加すること、非ダウン症候群と比較し年齢・圧を調整したモデルでは内膜病変の出現率やその重症度(HE class, IPVDscore)に差は認めず、ダウン症候群における肺血管性肺高血圧症の進行には血管病変以外の要因の影響も大きい可能性が示唆されたこと、を報告した。今回はダウン症候群における肺組織標本の所見を再度検証しダウン症候群における肺高血圧進行の原因究明、治療の一助としたい。

抄 録

教育講演

EL1

すべての PH 診療医、循環器内科医のための呼吸生理学入門

○桑平 一郎

東海大学医学部付属東京病院 呼吸器内科

肺の究極の目的は、酸素を取り込み二酸化炭素を排出するガス交換である。肺循環に携わる循環器の先生方は血流の側から肺を眺めるがために、換気のこと、さらに換気と血流のマッチングについて議論を深める機会が少ないように思う。本教育講演では Ewald Weibel 先生から頂戴した気道肺胞系の走査電顕像を提示し、まず拡散の現場をご覧頂く。続いて Hermann Rahn 先生らがオリジナルコンセプトを提唱した O_2 - CO_2 ダイアグラムの考え方、John B. West 先生による換気血流比不均等の概念、正常肺における局所肺血流分布などについて基本事項を解説する。応用編としては、例として、肺血栓塞栓症ではなぜ低酸素血症が惹起されるのか、CTEPH に対する BPA ではなぜ低酸素血症が改善し肺胞気動脈血酸素分圧較差が小さくなるかなど、病態生理学的機序についても言及する。関連事項としては、シンクロトロンの施設である SPring-8 にて放射光を応用した microangiography（白井幹康先生との共同研究）を行い、間歇的低酸素暴露したラットの肺循環動態を検討したので成績の一部ご紹介する。構造と機能の観点から、明日からの日常診療に役立つお話としたい。

PH における PRO 指標について

EL2-1

PH 疾患特異的 PRO 指標 emPHasis10 日本語版の開発

○竹安 里香^{1,2)}、田村 雄一^{1,3)}

¹⁾国際医療福祉大学三田病院 肺高血圧症センター、²⁾国際医療福祉大学大学院 医学研究科、

³⁾国際医療福祉大学医学部 循環器内科

肺高血圧症は予後が改善し、罹病期間が長くなったため、QOL の向上・評価がアウトカムとして重要となってきた。一方、国際的 PRO 指標の日本語版においてアウトカム研究に用いられるよう検証、担保されたものは少なく、本邦の肺高血圧症の QOL を評価する際には包括的 QOL 指標が主に使用されてきた。

英国で開発された肺高血圧症疾患特異的 PRO 指標である emPHasis10 は、患者や医療者にとって調査する際の負担が少なく使用しやすい指標であり、既に他言語にも翻訳されて国際的に使用されている。本邦においても日本語版を開発し、言語的妥当性及び計量心理学的妥当性について検証を行った。それにより、emPHasis10 日本語版は、肺高血圧症における疾患特異的 QOL 指標として整合性が高く、また計量心理学的妥当性と信頼性が担保されたため、今後アウトカム研究の国際比較にも応用できることが確認された。

そこで、emPHasis10 日本語版の特徴と利点について紹介する。

EL2-2

日常診療における肺高血圧症 PRO 指標の活用方法

○須田 理香

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

患者報告アウトカム (Patient reported outcome, PRO) とは、症状や QOL などの健康状態に関して患者自身で判定し、医師などによる修正や解釈を介さない尺度のことである。1990 年代から新薬の価値評価指標として注目され、肺高血圧症においても 2008 年の第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウム (WSPH) から臨床試験の副次評価項目に PRO を含めることが提唱されてきた。2018 年の第 6 回 WSPH では、症状や血行動態などの医療者の指標では捉えきれない患者の視点に立った肺高血圧症ケアの重要性が一つのテーマとして取り上げられ、患者のニーズを知るために臨床現場でも PRO 指標を活用することが推奨された。

PRO 指標には包括的尺度と疾患特異的尺度があり、肺高血圧症の疾患特異的尺度のうち、最近特に注目されているのが、日常臨床で簡便に使用でき、血行動態との相関もよく、予後因子との報告もある emPHasis-10 である。自験例でも emPHasis-10 と血行動態や運動耐用能の相関は良好であった。看護師面談や外来診療等の日常臨床での使用経験も併せて報告する。

CHD-PAH の真実は？

EL3-1

IPAH/HPAH に Potts shunt は有効か？

○土井 庄三郎¹⁾、下山 輝義³⁾、野村 知弘⁴⁾、長島 彩子²⁾、小宮 枝里子⁴⁾、山口 洋平²⁾、
前田 佳真³⁾、渡邊 友博²⁾、石井 卓²⁾、細川 奨²⁾

¹⁾ 国立病院機構災害医療センター小児科、²⁾ 東京医科歯科大学小児科、³⁾ 榊原記念病院小児循環器科、

⁴⁾ 川口市立医療センター小児科

重症 IPAH/HPAH に対する upfront combination therapy は、全世界共通の治療戦略である。IPAH/HPAH の重症度評価には、初診時の血行動態、自覚症状、WHO 機能分類や右室機能など静的 data に加え、入院時血管反応性試験、入院までの臨床経過や治療開始後の薬効など、動的 data の評価がより重要と考える。患者固有の薬剤に対する短期・長期の反応性から、治療戦略を薬物療法から肺移植治療へ転換する決断は非常に難しく、肺移植治療の成績が芳しくないことも 1 つの理由である。

上記のような治療戦略転換考慮時に、姑息手術として Potts shunt を施行する意義を再考する。Potts shunt は左肺動脈－下行大動脈吻合術で、1946 年以来チアノーゼ性先天性心疾患の姑息手術として施行されてきた。一方、2018 年第 6 回肺高血圧ワールドシンポジウムで、IPAH 患児への姑息手術として紹介され、右室後負荷の軽減により右室機能の改善と心拍出量の保持が期待でき、患児の予後改善に寄与することが報告された。

現在 40 歳の subpulmonic VSD 合併の PAH 自験例は、乳幼児期に心不全症状など自覚症状を呈すること無く、10 歳時学校心臓検診の心電図で右室負荷所見から発見され、肺動脈圧は大動脈圧と等圧だった。20 歳まで在宅酸素療法、ヘパリンと利尿剤投与のみで経過観察され、その後標的治療薬の登場で現在は 3 剤を服用中である。本症例の VSD は Potts shunt 効果とも考えられ、文献的考察も加える。

EL3-2

Eisenmenger 症候群は Reversible か？

○赤木 達

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学

Eisenmenger 症候群は、心内外の左右シャントにより肺血管リモデリングが進行し、肺血管抵抗が著明に上昇した結果、右左または両方向性シャントによりチアノーゼを呈し、赤血球増多と多臓器不全を合併する病態を指す。肺血管リモデリングは不可逆的と考えられており、シャント閉鎖は禁忌である。また特異的肺血管拡張薬の効果は限定的もしくは見込めないと考えられている。一方当院において幼少期に Eisenmenger 症候群のため修復未適応と診断されたが、成人後に特異的肺血管拡張薬を使用しシャント閉鎖が可能になる症例を数例経験した。このような症例ははたして Eisenmenger 症候群だったのか、もし Eisenmenger 症候群だったとしたら特異的肺血管拡張薬により肺血管リモデリングが Reversible となったのか明らかでない。そこで我々の経験を踏まえ、これら疑問に対する考察を行ってみる。

CHD-PAH の真実は？

EL3-3

フォンタン循環における肺血管拡張薬の Pros and Cons

○岩朝 徹、大内 秀雄、白石 公、黒崎 健一、坂口 平馬

国立循環器病研究センター 小児循環器内科

はじめに 肺血管拡張薬のフォンタン循環への影響は概ね効果的と報告されている。当科管理のフォンタン患者で使用されている肺血管拡張薬の使用状況と血行動態・効果について調査した。

対象

当科で2003年4月1日から2020年3月31日までに心臓カテーテル検査を行ったフォンタン手術後症例370例をカテーテル検査記録より抽出した。(lost follow 例を除く)

結果

肺血管拡張薬を現在も服用している例は26例(7.0%)、フォンタン術後など一時的に使用している例は27例(7.3%)であった。370例中21例(5.6%)が死亡、うち2例が肺血管拡張薬内服症例であった。最終のカテーテル評価では肺血管拡張薬の使用の有無に関わらず、中心静脈圧・肺動脈平均圧、心係数、肺血管抵抗、PVR/SVRには有意差はなく、肺血管拡張薬使用の効果ははっきりしなかった。

当科で肺血管拡張薬を使用したフォンタン手術症例は限られた症例のみであり、多くは投与せずとも概ね問題のない血行動態を達成している。肝硬変に至っている症例では肺血管抵抗は低く、体血管抵抗低下・高心拍出となっており、中止が望ましいと判断した。

肺血管拡張薬はフォンタン循環においても一定の効果を示すが、必要とする症例はおそらく限られる。特に肝硬変を伴う中心静脈圧上昇例ではむしろ harmful かもしれず、病状に応じた評価と投与が望ましいと思われる。

EL4

肺高血圧症の病理像の基本

○植田 初江

北摂総合病院・国立器病研究センター 病理部

本講では肺高血圧症の病理組織像を解説する。組織像は原因にあまり関係なく、多くは共通で肺高血圧症の程度で以下のような様々なパターンを呈する。1) 孤立性中膜肥厚肺動脈圧上昇で、径 300 μ m 程度の筋性動脈で中膜平滑筋細胞の肥大、細胞数の増加がおこる。また、本来筋層の存在しない細動脈にまで筋層が出現する。この中膜肥厚は肺高血圧が改善されれば正常化するとされている。2) 中膜肥厚と内膜肥厚の合併 上記の中膜病変に加え、肺動脈の細胞性内膜肥厚と線維成分、細胞外基質の増加がおこる。3) 複合血管病変 (①叢状病変 (plexiform lesion) ②拡張性病変 (dilatation lesion) ③血管炎 (arteritis) の単独または組み合わせ病変) これらは最も進行した病変であるとされる。叢状病変は特発性肺動脈性肺高血圧のみならず、門脈圧亢進症や SLE、HIV 感染など様々な病態で見られる。4) 静脈の病変 従来の肺静脈閉塞症 PVOD は特発性とされ、稀な型とされていたが近年膠原病など基礎疾患がある症例も知られてきた。

心不全・肺高血圧症の緩和ケア

EL5-1

肺高血圧症の緩和ケアをどう考えるか

○柴田 龍宏、福本 義弘
久留米大学医学部 心臓・血管内科

2018年3月に日本循環器学会・日本心不全学会から発表された「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」に緩和ケアの高い推奨が明記され、2018年4月より緩和ケア診療加算の対象が末期心不全に拡大され、心不全緩和ケアを取り巻く環境は新時代に突入した。一方で肺高血圧症（PH）患者は、心不全患者と同様にその疾患経過の中で健康関連 QOL（HRQoL）の低下や身体的苦痛、心理社会的苦痛等を経験し、時に複雑で困難な意思決定の場にさらされるにも関わらず、緩和ケアの提供体制は心不全以上に整備されていないのが現状である。PH の標準治療と緩和ケアを組み合わせることの有効性を実証した研究は未だ明らかでないが、エビデンスの欠落によって患者や家族の苦痛症状や HRQoL に対する緩和ケアの潜在的な利益は否定されるものではない。

本セッションでは、現時点で分かっている PH 領域における緩和ケアの情報を整理し、久留米大学病院における実践もふまえ、これからの PH 患者への緩和ケアのあり方を考えていきたい。

EL5-2

皮下注射療法の疼痛緩和

○島村 久美子
杏林大学医学部付属病院 循環器内科

肺高血圧症の治療として 2014 年よりトレプロスチニルが日本にて使用が開始となり、持続皮下注射療法が行われるようになった。トレプロスチニル持続皮下療法の主な副作用として注射部位の疼痛や発赤、腫脹、熱感等の局所反応がある。副作用の原因としては薬液によるものと考えられるが、発現のしくみは明らかになっておらず、疼痛の度合いや有無は患者ごとに、また穿刺部位によっても異なる場合が多い。そのため患者ごとに疼痛を緩和する有効な対策を見つけることは治療を継続していくにあたって重要となる。疼痛緩和のための対策として、鎮痛薬や麻薬の使用、穿刺部の選択（部位、ドライカテーテル法）、穿刺針の選択（垂直針、斜め針）、テープや皮膚保護材の選択等を行う。入院中の導入期から外来や在宅での看護介入にて一人ひとりに合った方法を見つけることが治療の継続につながる。

PAH に対する新たな治療薬 -Beyond vasodilation- 1

EL6

炎症性シグナルを標的とした PAH に対する新規治療法の開発

○中岡 良和

国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部

肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension：PAH）は肺動脈に原因不明の狭窄・閉塞を来す難病である。肺動脈平滑筋の収縮弛緩を標的とした血管拡張薬が開発されて予後は改善しているが、治療抵抗性の患者の予後は依然として不良で、新しい創薬が必要である。我々は低酸素誘発性肺高血圧症（HPH）マウスモデルで、Interleukin-6(IL-6)/Interleukin-21(IL-21)のシグナル軸がPAH病態に重要であることを報告した(PNAS.112: E2677, 2015)。HPHモデルは軽症～中等症のPAHモデルであるため、重症PAHの叢状病変を呈するSugen/Hypoxia (SuHx) ラットの系でその役割を検討した。IL-6KO 及び IL-21 受容体欠損(IL-21RKO)ラットは野生型に比してPAH病態の顕著な抑制が観察された。そこで、リボミック社と共同でマウス及びラットに対する抗IL-21アプタマーを開発して、HPHマウスおよびSuHxラットの系でIL-21アプタマーの治療効果を検討したところ、両モデルでIL-21アプタマー投与はコントロール群に比してPAH病態を有意に抑制して、ヒトでの臨床試験に向けた準備を進めている。最近、我々はIL-21の上流で働く転写因子XがPAH病態形成で重要な役割を担う事も見出しており、本講演ではXの役割にも触れる。

EL7

肺高血圧症と小胞体ストレス

○古橋 真人

札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座

小胞体はタンパク質の品質管理を行うオルガネラとして重要な役割を果たしている。様々な刺激により小胞体でのタンパク質折り畳み過程に破綻が生じると、高次構造の異常なタンパク質 (unfolded protein) が蓄積し、センサータンパク質 (IRE1, ATF6, PERK) により下流にシグナルが伝えられる。近年、様々な疾患と小胞体ストレスとの関連が示唆されている。肥満・2型糖尿病モデルにおいて、肝臓および脂肪組織で小胞体ストレスが生じ、IRE1-JNK 系の活性化を介したインスリンシグナルの抑制が報告されている。我々は、小分子ケミカルシャペロンが小胞体ストレスの軽減とともに全身のインスリン抵抗性を改善させることを見だし、新規の糖尿病治療薬となる可能性を示した (Science 2006)。さらに血管障害モデルとして、肺動脈性肺高血圧症における肺動脈中膜のリモデリングに伴った進行性の血管内腔の狭窄・閉塞 (Am J Physiol Heart Circ Physiol 2014) や血管内皮傷害に伴う新生内膜形成 (Sci Rep 2014) に小胞体ストレスが関連することを報告した。小胞体ストレス軽減が肺高血圧症を含む血管傷害に対する新規の治療戦略になる可能性が期待される。

抄 録

Pro/Con

小児 IPAH/HPAH に対する aggressive upfront combination therapy (Pro/Con)

PC1-1

小児 IPAH/HPAH 重症例に対する aggressive upfront combination therapy の推奨

○細川 奨¹⁾、長島 彩子¹⁾、山口 洋平¹⁾、前田 佳真²⁾、渡邊 友博¹⁾、石井 卓¹⁾、
土井 庄三郎³⁾

¹⁾東京医科歯科大学 小児科、²⁾榊原記念病院循環器小児科、³⁾国立病院機構災害医療センター

【背景】当院では小児 IPAH/HPAH 重症例に対する初期併用療法が効果不十分の場合、aggressive upfront combination therapy (aUCT) を基本方針としている。

【目的・方法】過去 10 年間に当院で入院治療した小児 IPAH/HPAH 症例につき後方視的に検討し、重症例に対する aUCT の有効性を示すこと。

【結果】症例は 12 例（男女比 6:6）。重症 9 例のうち 3 例（他院での診断治療開始 2 例と当院で診断後 6 か月未満の 1 例）を除く 6 例について検討した。6 例すべてに初期併用療法を開始し、効果不十分と判断した 5 例に Epoprostenol (Epo) 静注 (4 例) または Treprostinil 皮下注 (1 例) による aUCT を導入した（治療開始後 10 か月 (中央値) 時点で、平均肺動脈圧 mPAP 73 ± 25.4 mmHg、肺血管抵抗係数 PVRi 22.6 ± 14.0 WU $\cdot$ m²）。Epo 導入 4 例では初回カテ時（導入後平均 5.5 か月）、Epo 投与量 35.5 ± 8.5 ng/kg/min、mPAP 59 ± 17 、PVRi 11.2 ± 4.9 であった。導入後平均 29.3 か月で、Epo 56.8 ± 5.4 ng/kg/min、mPAP 45 ± 10 、PVRi 6.8 ± 2.5 まで改善した。

【考察・結論】重症例における PGI₂ 静注 / 皮下注導入は、発症後 6 か月以内が望ましい。導入後は短期間に積極的に増量し、mPAP、PVRi と心係数の変化をみながら、導入後 3 年までに Epo を十分増量してこそ、十分な血行動態の改善が得られると確信している。

PC1-2

小児 IPAH/HPAH に対する aggressive upfront combination therapy (Con)

○高月 晋一

東邦大学医療センター大森病院 小児科

小児期発症の肺動脈性肺高血圧においては、成人と異なる特性があるため、成人領域の治療目標や治療戦略をそのまま置き換えることは困難である。現在では upfront combination therapy が、より効果的な治療戦略であると考えられているが、そのコンセプトとしては、一定の目標に向かって治療内容を修正していく方針では介入の遅れにつながるため、治療目標よりも最終的な予後を改善させることを目的に、最初から積極的治療介入を行ったほうがよい、というものである。しかし一方で、複数の系統の薬剤を同時に使用することによって、より薬剤の副作用が問題となることは当然予想され、忍容性の低下や治療の中断のリスクも十分考えうる。小児では高い肺動脈圧の割に、比較的心拍出量が保たれている症例が多いため、upfront combination therapy や、epoprostenol の積極的な増量によって肺動脈圧は予想よりも下がらないものの心拍出量だけが增加し、動悸や静脈還流量の増加による体液貯留をきたす可能性がある。重症例であっても、右心室機能が保たれているために治療反応性が良好で、より最小限の治療内容で管理できることも経験される。このため、積極的な肺高血圧治療が、成人患者ほど有意な差として現れるかは不明である。このため、治療の反応性をモニタリングしながら、治療開始 1 年目には患者の再リスク層別化を行い、現在の治療戦略の妥当性を評価していくことが重要と考えられる。

NICE2018 の内容のその後について「PVOD を 1 群にいられたことの是非」

PC2-1

PVOD は 1 群とは異なる 1' 群である

○坂尾 誠一郎

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

2013 年の第 5 回肺高血圧症ワールド・シンポジウム (WSPH) において、肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH) は、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) とは明らかに病態が異なるとして、I' 群として分類された。しかし、2018 年の第 6 回 WSPH ではその類似性が重視され、PVOD/PCH は「明らかな静脈／毛細血管病変を有する PAH」として、I 群にまとめられた。

PVOD/PCH は肺高血圧を呈するため、血行動態だけでは PAH との鑑別が困難である。臨床的には I 群として妥当である。しかし病理組織学的に主な病変は肺静脈／肺胞壁であり、肺動脈優位に病変が生じる PAH とは異なる。実際、有効な選択的肺血管拡張薬への反応も乏しく、病態の進行も早い。毛細血管や静脈優位に病変が進展する背景には、特有の病態が示唆される。

肺動脈リモデリングを誘導する重要因子の一つは shear stress であるが、肺静脈や肺毛細血管には肺動脈と同様な shear stress は生じない。Bronchopulmonary anastomoses (気管支肺吻合) により肺静脈の shear stress が上昇し、PVOD 様の病変が進展する可能性は否定できない。しかし、少なくとも PCH への関与は否定的である。恐らく細胞増殖を誘導する液性因子が存在する可能性がある。

本セッションでは、PVOD/PCH を 1 群とは異なる 1' 群として議論したい。

PC2-2

PVOD も I 群に含めるべきである

○松原 広己

(独) 国立病院機構 岡山医療センター 循環器内科

古典的な PVOD は肺静脈病変のみを有し、動脈病変はあっても 2 次的なものと理解されてきた。確かに肺動脈病変は肺高血圧症の程度や罹病期間に応じて顕著となるような印象があるが、肺動脈病変進行が静脈病変に続発するという明確なエビデンスはない。一方、本来 I 群に分類される強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PAH) では、肺拡散能の低下や CT 画像上のすりガラス影・粒状影など、PVOD を示唆する所見が様々な程度で合併することが稀ではなく、PAH と PVOD の明確な線引きが困難であることがしばしば経験される。このような例においても肺高血圧症特異的治療はしばしば有用で、PVOD に対する特別な治療を要することは稀である。そもそも I 群の定義は、平均肺動脈圧 20mmHg 以上、肺血管抵抗 3WU 以上かつ肺動脈楔入圧 15mmHg 未満でしかなく、古典的な PVOD においてすらもほとんど全ての症例がこの基準をクリアする。以上を勘案すれば、PVOD を I 群に含めることは妥当と考える。

NICE2018 での新肺高血圧症診断基準について

PC3-1

肺高血圧症の診断基準において mPAP > 20mmHg とすることは時期尚早である

○波多野 将

東京大学大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座

NICE 2018 において、肺高血圧症の診断基準が mPAP $\geq$ 25mmHg から mPAP>20mmHg に引き下げられた。これは mPAP が 21~24mmHg であっても、有症状で予後不良の一群が存在することによるからとされる。一方で、task force はこれらの患者群に対する治療介入のエビデンスは存在しないとも述べている。しかしながら、従来は WHO 機能分類Ⅱ度以上が治療対象とされていたものが、同時にアップデートされた治療アルゴリズムにおいては肺高血圧の確定診断がされた症例は全例治療対象であるとされており、ここには矛盾が生じてしまっている。診断が肺動脈圧に規定される疾患でありながら、世界的にはリスク分類や治療目標の中に肺動脈圧が含まれていないことが、このような矛盾を生じる原因と思われる。わが国の多くの専門施設においては、既に肺動脈圧をターゲットとした治療戦略を立てているのが実情である。将来的に肺高血圧の診断基準を mPAP>20mmHg とすることを否定するものではないが、新たなリスク分類及び治療目標の設定なくして診断基準を変更することは時期尚早と考える。

PC3-2

膠原病性肺高血圧症の診断基準は mPAP は >20 mmHg に改訂すべき

○川口 鎮司

東京女子医科大学 リウマチ科

膠原病性肺動脈性肺高血圧症(CTD-PAH)の診断は、いままで、特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)と同様、平均肺動脈圧は 25mmHg 以上であった。CTD-PAH の基礎疾患は、全身性エリテマトーデス (SLE)、混合性結合組織病 (MCTD)、全身性強皮症(SSc)の 3 疾患である。これらの疾患で、SLE や MCTD では、PAH の臨床症状が初発症状であることも認められるが稀である。また、SSc では、PAH は晩期の合併症である。つまり、CTD-PAH は、現在では、CTD を治療する上で定期的な経過観察にて早期に発見することが可能となってきている。心臓超音波検査、血清 BNP、呼吸機能検査にて PAH が疑われる症例では、早期に心臓カテーテル検査が行われる。その結果、特に SSc では、 $20 < \text{mPAP} < 25\text{mmHg}$ の症例をしばしば経験する。この結果は、SSc-PAH の早期発見アルゴリズムである DETECT による心臓カテーテル検査結果でも示された。これらの mPAP > 20mmHg の SSc-PAH では、早期に進行することが報告された。現状の我々の施設での治療方針に関して討議を行う予定である。

non-SSc-CTD-PAH に対する免疫抑制療法の位置づけ

PC4-1

PAH に対する免疫抑制療法のエビデンス

○山崎 宜興

日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科分野

結合組織病（CTD）に伴う肺動脈性肺高血圧症（PAH）は生命予後に影響する重要な合併症である。CTD-PAHの病態は背景にあるCTDで大きく異なる。SScと異なり、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、シェーグレン症候群などいわゆる non-SSc に合併する PAH では免疫抑制療法が有効であると言われる。しかし、現時点での CTD-PAH における免疫抑制療法のエビデンスは十分とはいえない。これまでの報告は後ろ向き研究、症例シリーズ、症例報告に限定され、報告により治療レジメンや評価法が異なる。

症例によっては免疫抑制療法に反応が良く、肺血管拡張薬なしで寛解に至る例も散見されるため、免疫抑制療法の適応症例を見逃すことは避けるべきである。免疫抑制療法が有効な症例は non-SSc で疾患活動性の上昇とともに PAH を発症している症例とされる。

免疫抑制療法は注意すべき有害事象もあることから利益と不利益を考慮し施行する。Non-SSc-PAH に対する免疫抑制療法としてステロイドとシクロホスファミド併用療法に関する報告が最も多いが、2019 年の ACR では、SSc-PAH に対するリツキシマブのランダム化比較試験（phase II）の結果が示され、免疫抑制療法の選択肢が増える可能性もある。

本セッションでは、免疫抑制療法の位置づけ、肺血管拡張薬併用の是非、使用すべき薬剤について議論する。

PC4-2

【Pro】IVCY

○加藤 将

北海道大学病院 内科 II

非強皮症性膠原病性肺動脈性肺高血圧症（non-SSc-CTD-PAH）に対しては、本邦のガイドラインにより、免疫抑制療法が推奨されている。実際のレジメンとしては、ステロイド（プレドニゾロン換算 30-60mg/日）と比較的高用量のシクロホスファミドパルス（IVCY）が併用されることが多い（Kato M, et al. Eur J Clin Invest 2018）。病理学的に増殖性病変が多くみられ、免疫グロブリン、補体の沈着を伴うことから、ループス腎炎と類似した病態が示唆される。全身性エリテマトーデスは I 型インターフェロンの発現上昇を特徴の 1 つとする疾患であり、インターフェロン製剤に関連して PAH が発症することは non-SSc-CTD-PAH の病態を考察する上でも興味深い。免疫抑制療法により血管拡張療法が不要となる症例はどの程度存在するのか？血管拡張療法が不要となった場合、妊娠は可能なのか？といった点が現在の unmet needs と考えられ、これらの点について当院の症例を交えて考察する。

non-SSc-CTD-PAH に対する免疫抑制療法の位置づけ

PC4-3

non-SSc-CTD-PAH における免疫抑制薬の選択と投与のタイミング

○土橋 浩章、中島 崇作

香川大学医学部附属病院 膠原病・リウマチ内科

肺高血圧症（PH）は強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群などの結合組織疾患（CTD）に少なからず合併しその生命予後に大きく影響を及ぼす。近年の種々の肺血管拡張薬の開発や診断・治療戦略の進歩にともない CTD 合併肺高血圧症も含め PH の予後劇的に改善している。さらに CTD に合併する 1 群の PH つまり PAH では免疫抑制療法が極めて有効である集団が存在し、免疫抑制療法単独でも血行動態が正常化することも SLE-PAH を中心に少なからず経験する。しかしながら免疫抑制療法による治療戦略を決定する場合に、治療のタイミングやしばしば合併する 2 群から 4 群の PH 構築因子のため免疫抑制療法以外に肺血管拡張薬や他の治療戦略を取る必要があることを常に念頭に置かなければならない。また免疫抑制療法の詳細は未だ明確ではない。本セッションではどのような免疫抑制薬を、どのタイミングで使用し、また他の治療戦略との併用をどのように判断するかなどについて当施設の症例提示しながら議論したい。

抄 録

症例検討

CS-1

Eisenmenger 症候群に伴う進行性巨大右肺動脈瘤の一例

○阿部 弘太郎、鎌田 和宏、細川 和也

九州大学病院 循環器内科

症例は 50 歳女性。5 歳時に心室中隔欠損症と診断されたが、既に Eisenmenger 症候群であり閉鎖術は行われなかった。X-7 年、X-6 年に喀血を認め、経胸壁心エコーで三尖弁逆流圧較差 153mmHg と高値であったため、肺高血圧の専門的加療目的に当院紹介となった。初診時より最大短径で 5cm の右肺動脈瘤を認め、平均肺動脈圧 98mmHg、肺血管抵抗 42 Wood units と重症の肺高血圧であった。マシテンタン、タダラフィル、エポプロステノール持続静注の 3 剤併用療法を開始したが、右心不全増悪、喀血で入院を繰り返した。右肺動脈瘤は X-3 年 7cm、X-2 年 8cm と経時的に拡大した。右肺動脈瘤は 10cm と更に拡大し、難治性の肺高血圧症と進行性の肺動脈瘤に対して、心肺同時移植を検討したが、胸壁の側副血行路が著明に発達し、開心術および自己肺の摘出時に伴う出血をコントロールできないと判断された。X 年 5 月下旬から顔面浮腫、体重増加を認め、右心不全増悪の診断で当科入院となった。WHO 機能分類Ⅳ度であり、ドブタミン、フロセミドの静注を開始し、酸素化は改善、体重も減少傾向であったが、第 21 病日に死亡した。

CS-2

生体肺移植により救命し得た肺静脈閉塞症の一例

○照井 洋輔¹⁾、杉村 宏一郎^{1,2)}、建部 俊介¹⁾、福井 重文¹⁾、後岡 広太郎¹⁾、山本 沙織¹⁾、鈴木 秀明¹⁾、矢尾板 信裕¹⁾、佐藤 公雄¹⁾、岡田 克典³⁾、下川 宏明^{1,4)}¹⁾東北大学 循環器内科学、²⁾国際医療福祉大学医学部 循環器内科、³⁾東北大学 呼吸器外科学、⁴⁾国際医療福祉大学 大学院

【症例】23 歳男性。X 年 1 月頃より易疲労感、労作時の息切れを自覚。X+1 年 3 月に強い倦怠感と呼吸苦が出現し、近医へ入院。BNP 762 pg/dL と上昇し、心臓超音波検査で肺高血圧症が疑われたため当科へ紹介となった。初回カテーテル検査で前毛細血管性肺高血圧症を認めた(平均肺動脈圧 69mmHg、PVR 1457 WU)。一酸化窒素(NO)吸入と DOB 併用の上、PGI₂ 持続静注を開始し、20 ng/kg/min まで漸増し NO 吸入を離脱した。X+2 年 9 月ボセンタンを追加後に、喀血と右心不全増悪を認めた。その後も繰り返す右心不全及び著明な低酸素血症を認め、酸素・NO 吸入、DOB 併用にて入院加療を行うも血行動態の改善に乏しかった。X+3 年 1 月 16 日、本人と家族より肺移植の希望があり、同年 2 月 1 日兄と姉から生体肺移植の承諾を得た直後、ショック状態となったため VA-ECMO を導入した。同年 2 月 3 日に準緊急で生体肺移植を施行した。移植後経過は良好で、同年 6 月 8 日に退院となった。臨床経過から、肺静脈閉塞に伴う肺動脈性肺高血圧症を疑われたが、肺移植後の病理診断にて肺静脈閉塞症と確定診断が得られた。【結語】準緊急で生体肺移植を試行し病理学的に肺静脈閉塞症と診断した一例を経験したため報告する。

抄 録

YIA セッション

YIA1-1

Interleukin-21 阻害による肺動脈性肺高血圧症の新規治療法開発

○稲垣 薫克¹⁾、浅野 遼太郎²⁾、石橋 知彦¹⁾、岡澤 慎¹⁾、正木 豪¹⁾、三井 麻利江³⁾、
青木 一晃³⁾、大郷 剛²⁾、中岡 良和¹⁾

¹⁾ 国立循環器病研究センター、血管生理学部、²⁾ 国立循環器病研究センター、肺高血圧症先端医学研究部、

³⁾ 株式会社リボミック、探索研究部

肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension : PAH) には治療抵抗性の患者が存在し、新しい機序の治療薬が必要である。我々は低酸素誘発性肺高血圧症 (HPH) マウスモデルにおいて、Interleukin-21 (IL-21) が PAH 病態を促進する分子機構を明らかにしてきた (PNAS.112: E2677, 2015)。本研究では重症 PAH モデルでの IL-21 シグナルの役割について検討するとともに、薬理学的な IL-21 阻害の効果を検討した。重症 PAH 患者にみられる肺血管の内膜肥厚や叢状様病変を呈する Sugen/Hypoxia (SuHx) ラットモデルにおいて、IL-21 受容体欠損ラットでは PAH 病態の有意な抑制がみられ、末梢肺血管における血管閉塞病変も著明に減少した。次に、マウスおよびラットに対する IL-21 アプタマーを開発し、HPH マウスモデルおよび SuHx ラットモデルに対する IL-21 アプタマーの治療効果について検討した。両モデルにおいて、IL-21 アプタマーの投与により、vehicle 群と比して肺血管リモデリングや右心室収縮期圧が有意に抑制され、PAH 病態は軽減された。以上より、IL-21 シグナルが PAH 病態形成で中心的な役割を担い、IL-21 阻害が難治性 PAH に対する新しい有望な治療と成る可能性がある。

YIA1-2

JAK2V617F クローン性造血は ALK1 を介して肺高血圧症を増悪させる

○君島 勇輔¹⁾、三阪 智史^{1,2)}、横川 哲朗^{1,3)}、和田 健斗¹⁾、杉本 浩一^{1,3)}、皆川 敬治⁴⁾、
中里 和彦¹⁾、池田 和彦⁴⁾、竹石 恭知¹⁾

¹⁾ 福島県立医科大学医学部 循環器内科学講座、²⁾ 福島県立医科大学医学部 心臓病先進治療学講座、

³⁾ 福島県立医科大学医学部 肺高血圧先進医療学講座、⁴⁾ 福島県立医科大学医学部 輸血・移植免疫学講座

近年、体細胞遺伝子変異を有する血液細胞が末梢血液中出现するクローン性造血が報告された。JAK2V617F はクローン性造血で認める遺伝子変異の一つであるが、当院でのヒト検体では、JAK2V617F クローン性造血は健常人より肺高血圧症患者で有意に高頻度に確認された。次に JAK2V617F マウスをドナーとする骨髓移植によりクローン性造血マウスモデルを作成した。JAK2V617F 骨髓移植レシピエントマウスは持続的低酸素誘導性肺高血圧症モデルにおいて、野生型レシピエントと比較して右室圧、右室重量の有意な増加と、末梢肺動脈の中膜肥厚と筋性化の増悪を認めた。JAK2V617F レシピエントは肺動脈周囲の著明な好中球浸潤を認め、好中球エラスターゼ活性と好中球関連ケモカインが有意に増加していた。RNA sequencing により、JAK2V617F は骨髓性細胞、末梢血好中球、肺好中球に分化するに従って ACVRL1 発現を進行性に増加させていた。JAK2V617F は STAT3 リン酸化を介して、ACVRL1 プロモーターでその転写を促進していた。ALK1 阻害薬により、JAK2V617F マウスで認めた肺高血圧症の増悪は完全に抑制された。JAK2V617F クローン性造血は、ALK1 を介して肺高血圧症を増悪させることが示唆された。

YIA1-3

三次元イメージングで解き明かす肺高血圧症の微小血管新生の意義

○藤原 隆行^{1,2,4)}、武田 憲文^{1,2)}、石井 聡¹⁾、波多野 将^{1,3)}、西村 智⁴⁾、小室 一成¹⁾

¹⁾ 東京大学医学部附属病院 循環器内科、²⁾ 東京大学大学院医学系研究科 コンピュータ画像診断学 / 予防医学講座、

³⁾ 東京大学大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座、⁴⁾ 自治医科大学 分子病態研究部

【背景】肺高血圧症(PH)では、血管内皮増殖因子(VEGF)が過剰発現し肺血管細胞の異常増殖に作用すると考えられるが、低酸素誘導因子 HIF 欠損マウスで PH が軽減する一方で、VEGF 阻害薬(Sugen)では悪化するなど、血管新生シグナルの役割は明確でない。

【目的】マウス肺を透明化し一細胞解像度で三次元観察する技術を開発し、PH モデルの血管構造や発現を比較して病態形成機序を探索する。

【結果】組織透明化技術と多光子顕微鏡技術を独自改良し、肺葉全層の血管構造を三次元かつ明瞭に描出し得た。低酸素負荷 PH と遺伝性モデル *Alkl*^{+/+} では、病理切片では検出困難な遠位側に伸長する微小血管増生が顕著であるが、Sugen 重症 PH では欠落しており、遺伝子発現解析から血管新生因子 PGC1 α に依存した現象であることを疑った。肺内皮細胞特異的 *Pgc1 α* 欠損マウスでは、低酸素下でも VEGF 発現増加が抑制され微小血管増生を来さずに PH が増悪したが、低酸素モデルに PGC1 α 活性化剤を投与すると VEGF 発現は増加し PH が軽減した。

【結論】比較的軽症な PH で観察された微小血管リモデリングは、病態初期(代償期)の進展阻止反応である可能性があり、PGC1 α -VEGF 経路が新たな治療標的として期待される。

YIA2-1

ASD-PAH に対する Treat and Repair strategy の有効性

○中山 小百合、浅野 遼太郎、上田 仁、青木 竜男、辻 明宏、大郷 剛、市川 肇、
安田 聡
国立循環器病研究センター

背景: ASD-PAH に対する Treat and Repair strategy (T&R) の有効性について詳細な検討は少ない。方法: 当センター受診歴のある ASD 患者 961 症例のうち、PAH 合併例において T&R を施行した 7 症例について後方視的に臨床経過、血行動態を調査した。Historical control として Treat なしで閉鎖術のみ行った 12 症例(R 群)を比較検討した。結果: 両群の患者背景に有意差はなかった(T&R 群 vs R 群; 年齢 40 ± 11 vs 38 ± 14 歳; 女性 7 vs 11 例; WHO-FC 2.6 ± 2.6 vs 1.9 ± 0.7 ; 平均肺動脈圧 46 ± 6 vs 48 ± 8 mmHg; 肺血管抵抗 6.7 ± 1.9 vs 7.8 ± 2.4 WU; Qp/Qs 1.8 ± 0.5 vs 1.7 ± 0.4)。両群とも ASD 閉鎖術に伴う周術期合併症は認めなかった。治療後のフォローアップ時(約 2 年)で T&R 群は R 群と比較し血行動態、自覚症状は有意に改善していた(平均肺動脈圧 18 ± 6 vs 42 ± 15 mmHg; 肺血管抵抗 2.1 ± 1.0 vs 11.4 ± 7.0 WU; WHO-FC 1.3 ± 0.3 vs 2.2 ± 0.9 ; $p < 0.05$)。また R 群において残存 PH に対して PAH 特異的治療薬を開始されたが、平均肺動脈圧 39 ± 14 mmHg、肺血管抵抗 9.6 ± 6.4 WU と有意な改善は得られなかった。結論: ASD-PAH における T&R は有効な治療戦略の可能性がある。

YIA2-2

急性肺血管拡張反応試験陽性例における予後検討

○平川 今日子¹⁾、大郷 剛²⁾

¹⁾熊本大学病院 循環器内科、²⁾国立循環器病研究センター

【背景】特発性 / 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (I/HPAH) において、急性肺血管拡張試験陽性例の頻度、臨床的特徴、予後等は明らかではない。

【方法】I/H-PAH 患者において急性一酸化窒素(NO)吸入試験(20ppm、10 分間)を施行した 51 人を対象とした。2015 年 ESC ガイドラインで陽性定義を満たす Responder 群と満たさない Non-responder 群に分類し検討を行った。評価項目は全死亡、心不全入院、肺高血圧症増悪の複合エンドポイントとした。

【結果】Responder 群は全て女性で、6 人(11.7%, 32.6 ± 8.3 歳)であり、そのうち 2 人は肺血管拡張薬を使用していた。Responder 群において BNP は有意に低値であり (25.6 vs 134.4 pg/mL, $p=0.025$)、負荷前の PVR も低値であった (11.1 ± 3.9 vs 16.9 ± 8.2 wood unit, $p=0.014$)。Responder 群には高容量カルシウム拮抗薬(平均ニフェジピン 127 mg/day) のを導入し、導入後フォローアップ (1270 ± 1212 days) においてイベントは認められず、non-responder 群と比較して予後良好であった (log-rank : 0.046)。

【結果】日本人における急性肺血管拡張性試験の陽性率は 11.7% であり、陽性例は高容量カルシウム拮抗薬導入により良好な長期予後を示した。

YIA2-3

3 群 PH における右室機能障害および予後との関連

○島 秀起¹⁾、辻野 一三^{1,2)}、中谷 資隆¹⁾、中村 順一¹⁾、杉本 絢子¹⁾、渡部 拓¹⁾、
大平 洋^{1,2)}、佐藤 隆博³⁾、今野 哲¹⁾

¹⁾北海道大学病院 内科 1、²⁾北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーションリサーチ分野、

³⁾KKR 札幌医療センター 循環器内科

背景：肺動脈性肺高血圧症（PAH）では右室機能が障害され、予後不良因子となることが知られている。しかし 3 群肺高血圧症（G3PH）の右室機能異常については十分に研究されていない。目的：G3PH 患者の右室機能障害の有無、予後との関連を明らかにする。方法：G3PH 入院患者の右心カテーテル検査、心臓 MRI 検査結果から 3 つの右室機能指標（右室収縮能（Ees）、右室の硬さ（ β ）、右室肺動脈連関（Ees/Ea））を算出し、対照群（右心カテーテル検査で平均肺動脈圧 20mmHg 以下）との比較、予後との関連を解析する。結果：対象は G3PH 26 名（男 / 女 18/8、 68 ± 11 歳）と対照群 18 名（男 / 女 2/16、 57 ± 18 歳）。G3PH の Ees は 0.67 (0.48-0.94)、 β は 0.036 (0.027-0.045)、Ees/Ea は 0.92 (0.57-1.06) であり、対照群と比較し Ees、 β は高値、Ees/Ea は低値だった ($p < 0.05$)。観察期間中 21 名の G3PH 患者が死亡したが、Cox 比例ハザードモデルで上記 3 指標と予後との間に有意な関連はなかった。結論：G3PH では PAH と同様右室収縮能は代償的に亢進し、逆に硬さは増加、右室・肺動脈カップリングは障害される。しかしこれらの変化は G3PH の独立した予後不良因子とはならない。

抄 録

八巻賞受賞講演

YA-1

PAH 疾患モデルを用いた基礎研究および CTEPH レジストリ構築研究

○阿部 弘太郎

九州大学病院 循環器内科

従来の PAH 疾患モデルでは、末期のヒト PAH に特徴的な新生内膜や plexiform lesion といった病理組織学的所見を認めない。われわれは、ヒト PAH に特徴的な閉塞性病変と重症の肺高血圧症を経時的に再現する世界初の画期的な疾患モデル (Su/Hx/Nx モデル) を報告した (*Circulation*.2010)。この疾患モデルに対し、左肺動脈縮窄による血行動態ストレスを軽減することで、閉塞性病変の進展・維持における血行動態ストレスの役割を検証した。結果としては、血行動態ストレスを軽減した左肺では、完成していた炎症と閉塞性血管病変の退縮を認めた (*Cardiovasc Res*.2016)。

閉塞性病変進展・維持は「腫瘍性異常細胞の増殖による」とされてきた従来の病態生理の理解から、「血行動態ストレスが主である」という理解へのパラダイムシフトが起こり、肺高血圧の根源的な治療は血行動態ストレス軽減であることが示された。今後の肺動脈性肺高血圧症の進展機序の新たな仮説として、2018 年度米国胸部疾患学会総会の pro/con session に招待された (*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*.2018)。

2018 年度より国立医療研究開発機構 (AMED) からの研究費を活用し、『CTEPH に関する多施設レジストリ (CTEPH AC Registry)』の EDC を構築した。本学会員の多大な協力により、すでに 700 症例以上のベスライン登録が終了している。2020 年 11 月に全国一斉追跡入力し、本邦初の CTEPH の治療に関するエビデンスを創出する。

YA-2

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈バルーン形成術のエビデンス構築

○大郷 剛¹⁾、辻 明宏¹⁾、青木 竜男¹⁾、上田 仁¹⁾、中山 小百合¹⁾、浅野 遼太郎¹⁾、安田 聡²⁾

¹⁾国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門肺循環科、²⁾国立循環器病研究センター 心臓血管内科

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は肺動脈器質化血栓により肺高血圧症を呈し、右心不全のため QOL が低下し予後は不良である。肺動脈バルーン形成術 (BPA) は国内において施行されてきたが 2013 年国際 PH シンポジウムでも BPA の位置づけは不明とされ、国際的な評価を得るには至らなかった。そこで我々は BPA の「有効性、安全性に対するエビデンス創出」と「手技の標準化」を目指し BPA による右心機能改善、運動耐容能改善効果、新規治療病変評価法の研究を行ってきた。国内からの様々なデータの発信及びこれらのデータ蓄積により次第に国際的な BPA の認識は高まってきた。国際的な BPA 治療の確立と普及発展として第 6 回国際肺高血圧症シンポジウムにおいて CTEPH タスクフォースとして BPA の治療指針、治療アルゴリズムの作成に関与し BPA は CTEPH において国際的に標準治療の一つとして位置づけられた。現在、国内 BPA 全例登録を目指した BPA レジストリー構築を行っている。これは BPA の安全性と有効性を担保するエビデンスを作り、その実施施設基準や国内、国際ガイドラインに反映することを目的として国内全例登録を目指し世界最大規模の BPA レジストリーとなっている。今後 5 年間で 1600 例の症例登録を目指しており、国際的にもリアルワールドエビデンスを発信しより強固な BPA のエビデンスを構築していく基盤になるものと考えている。

抄 録

奨励賞受賞講演

AL-1

膠原病性肺動脈性肺高血圧症における特異的な臨床像の解析および早期診断、治療、評価法に関する研究

○加藤 将

北海道大学病院 内科 II

膠原病性肺動脈性肺高血圧症（CTD-PAH）は PAH の中でもとりわけ予後の悪い疾患である。受賞者は CTD-PAH の予後を改善すべくこれまで研究を行ってきた。まず、CTD 患者における PAH のスクリーニングに着目した。現在のところ、積極的なスクリーニングによる早期診断、早期治療介入が強皮症性肺動脈性肺高血圧症（SSc-PAH）の予後を改善させる上で最も有効な手段であることが示されている。一方で、DETECT algorithm をはじめとする現在の SSc-PAH スクリーニングアルゴリズムの問題点として偽陽性が多いことが指摘されている。そこで、PAH の新たなバイオマーカーを探索し、それをスクリーニングに応用することで、スクリーニングアルゴリズムの特異度を向上させることを図った。また、2018 年第 6 回 World Symposium on Pulmonary Hypertension で提唱された肺高血圧症の定義改定（平均肺動脈圧（mPAP） >20 mmHg）を踏まえ、mPAP >20 mmHg を予測する新しいアルゴリズムの作成を目指した。さらに、SSc-PAH の予後が悪い原因の 1 つとして、他の PAH と比較して、肺動脈圧が低いにもかかわらず心負荷（血中 NT-proBNP 値の上昇など）が大きいことが指摘されていることから、CTD-PAH に特異的な心病変をとらえるべく、比較的新しいモダリティである心臓 MRI を用い解析を行った。本講演では受賞者のこれまでの研究成果を報告する。

AL-2

組織低酸素を防ぐための肺高血圧症酸素療法に関する検討

○須田 理香

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

肺高血圧症に対する酸素療法は広く用いられているが、肺高血圧症での研究データは乏しく、欧州呼吸器学会・心臓病学会のガイドラインでは慢性閉塞性肺疾患のデータを参考に、動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）60 mmHg 未満での酸素療法を推奨している。そこで、肺高血圧症例、疑い例で行った 1571 件の右心カテーテル検査結果を用いて、組織酸素の指標である混合静脈血酸素分圧（ PvO_2 ）と PaO_2 の関係を解析し、組織低酸素を防ぐための推定動脈血酸素分圧を算出した。多変量解析では、平均肺動脈圧（mPAP）高値、心係数（CI）低値、 PaO_2 低値は PvO_2 低値に独立して影響を与える因子であり、mPAP、CI で層別化し検討した。低 CI（ < 2.5 L/min/ m^2 ）群のうち、mPAP が 25-40 mmHg の群と 40 mmHg より高い群では、回帰直線から求めた PvO_2 35 mmHg に相当する推定 PaO_2 値はそれぞれ 70.2 mmHg、85.6 mmHg と著明に高く、 PaO_2 60 mmHg と一見酸素化が保たれていても組織低酸素である可能性が示唆された。一方で、CI が保たれている群では mPAP 高値群でも PvO_2 35 mmHg に相当する推定 PaO_2 値は 61.5 mmHg と現在の海外のガイドラインで推奨されている酸素療法導入基準とほぼ同じ値であった。これらの結果から、低心係数の肺高血圧症症例においては、 PaO_2 60 mmHg の酸素療法導入基準を見直す必要があると考えられた。

AL-3

日本人特有ゲノム変異に基づく PAH 病態解明と新規疾患概念の提唱

○平出 貴裕

慶應義塾大学医学部 循環器内科

肺動脈性肺高血圧症(PAH)の発症機序の多くは不明であり、根本的な治療法に乏しい。PAH のより正確な診断や個別化医療の実現のため、潜在的な遺伝的要因の探索が重要である。

PAH の病態解明に向けて、全エクソーム解析などの遺伝子解析による病態把握を行ってきた。内胚葉分化や血管形成に重要な転写因子である *SOX17* に変異を有する PAH 患者を同定し、肺血管拡張薬への治療抵抗性を認めたことを報告した。既報と併せて PAH 患者における *SOX17* 遺伝子変異の集積部位を同定し、新規治療ターゲットとなり得る知見を報告した。また複数の難治性血管病に共通した遺伝子変異である Ring finger protein 213 遺伝子(*RNF213*)の R4810K 変異が PAH 患者群においても有意に頻度が高く、PAH の新規発症原因候補遺伝子として報告した。*RNF213* R4810K 変異陽性患者群は 2 型骨形成タンパク受容体遺伝子(*BMP2*)変異陽性患者群と比較し、肺血管拡張薬に対する血行動態の改善が乏しく、診断時からの生命予後が有意に不良であった($p<0.001$)。*RNF213* はもはや病や末梢性肺動脈狭窄症など複数の難治性血管病と関連しており、*RNF213* 変異によって発症制御される全身難治性血管病の存在が示唆され、*RNF213* 関連血管病という新規の疾患概念を提唱した。

これらの実績は難治性血管病の病態解明に大きく寄与できる知見である。また遺伝学的背景に基づく治療法選択の重要性、および日本人 PAH 患者における個別化医療の実現性が示唆された。

AL-4

スクリーニングによる新規肺高血圧症治療薬 Celsastramycin の発見

○黒澤 亮、佐藤 公雄、菊地 順裕、大村 淳一、佐藤 大樹、

Siddique Mohammad Abdul Hai、Al-Mamun Md.Elias、砂村 慎一郎、野木 正道、

下川 宏明

東北大学循環器内科学

背景：肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、肺動脈平滑筋細胞 (PASMC) の異常増殖とアポトーシス抵抗性が特徴である。血管拡張薬による多剤併用療法だけでは救えない PAH 患者も存在し、新規治療薬の開発が望まれる。

方法と結果：我々は東北大学化合物ライブラリーより PAH に対する新規治療薬を探索した。5562 化合物の High Throughput screening により、PAH 患者由来の PASMC (PAH-PASMC) の細胞増殖を抑制し、ヒト由来正常 PASMC に強い毒性を持たない、低濃度で有効な化合物 5 種類を発見した。そのうち、celsastramycin (CEL) は Hypoxia-inducible factor 1 α , nuclear factor- κ B の抑制, Nuclear Factor Erythroid 2-related factor 2 (Nrf-2) の活性化を通して抗炎症作用、抗酸化作用、ミトコンドリア機能改善作用を示した。さらに、セラストラマイシンの結合分子の一つである zinc finger protein C3H1 domain-containing protein (ZFC3H1) をノックアウト、過剰発現させる実験により、セラストラマイシンは ZFC3H1 の抑制を介して PAH-PASMC に作用していることが示唆された。CEL を低酸素誘発肺高血圧症マウス、モノクロタリン誘発性肺高血圧症ラット、Hypoxia/SU5416 誘発性肺高血圧症ラットに投与すると、肺高血圧の改善を認めた。

結論：我々は、化合物スクリーニングにより PAH-PASMC の細胞増殖を抑制する化合物を発見し、さらに肺高血圧症モデル動物でその治療効果が得られた。

AL-5

肺高血圧症モデルにおける肺血管内皮細胞の増殖能・形質変化の解析

○西村 倫太郎^{1,2)}

¹⁾千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学、²⁾東千葉メディカルセンター 呼吸器内科

【背景】肺動脈性肺高血圧症（PAH）モデルの内、Sugen5416+ 低酸素暴露（Su+Hypo）モデルでは、低酸素暴露（Hypo）モデルと異なり、ヒト PAH の特徴の 1 つとされる肺血管内膜病変を認める。PAH の内膜病変形成には内皮細胞（PVECs）の異常増殖や機能不全・形質変化が関与することが示唆されており、PAH 動物モデルでの内皮間葉転換（EndMT）が報告されているが、病態への寄与は解明されていない。

【目的】PAH マウスにおける PVECs 形質変化の病態への関与を解明する。

【方法・結果】両モデルマウスの肺を摘出し、フローサイトメトリーにより各構成細胞の割合、発現マーカーを解析したところ、曝露 7 日の PVECs で増殖能亢進を確認した。細胞マーカーや血管新生能亢進と合わせ血管内皮前駆細胞の関与が示唆された。同細胞群の起源を同定するため、骨髓細胞に GFP が発現したキメラマウスにて解析を行い、組織常在性の細胞由来であることも両モデルで共通であった。

一方、Hypo モデルの SMA⁺/CD31⁺CD45⁻ cells（EndMT cell）が一過性に微増するのみであるのに対し、Su+Hypo モデルにおいては持続的に増加した（Day21: 0.33 ± 0.20 vs. 3.08 ± 1.33, p=0.04）。

Tie2 陽性細胞に GFP が発現した STOCK Tg（TIE2GFP）287Sato/J マウスを用いて cell-lineage 解析を行ったところ、内皮マーカーが消失する EndMT は両モデルに認めることが示された。

【結論】PAH の内膜病変形成には内皮機能を維持した PVECs の EndMT が関与することが示唆された。

抄 録

共催セミナー

共催セミナー

ランチョンセミナー

LS1

共催：バイエル薬品株式会社

Latest Topics of Treatment for CTEPH Including the Importance and Clinical Meaning of Riociguat

○ Marion Delcroix

Professor of Medicine and of Respiratory Physiology, University of Leuven (KUL) and Kortrijk (KULAK), Belgium

LS2

共催：日本新薬株式会社／ヤンセンファーマ株式会社

長期予後改善を目指す PAH 治療ゴール ～ウプトラビをいかに使用するか～

○大郷 剛

国立循環器病研究センター 肺高血圧症先端医学研究部 兼 心臓血管内科部門 肺循環科

肺高血圧症：Pulmonary hypertension (PH) は肺血管の圧力が上昇し、進行すると右心不全を起し致死率の高い希少難治疾患である。その中で様々な原因から肺血管自体に異常をおこして肺細動脈を中心としたリモデリングを起し肺高血圧症となる肺動脈性肺高血圧症：Pulmonary arterial hypertension (PAH) がある。この 15 年で PAH 治療薬の進歩に伴い PAH の予後は大きく改善してきた。その中でも PAH 治療薬を初期から併用して行う初期併用療法の有効性が確認されトピックとなっているが内服薬での改善は限定的と考えられている。特にプロスタサイクリン製剤においてより侵襲度が低く効果的な治療が望まれていた。その後経口プロスタサイクリン受容体作動薬であるウプトラビの有効性が確認され 2016 年に保険承認された。以降ウプトラビの登場により PAH 治療においてさまざまな知見を得てきたが、内服治療における PAH の治療到達点は大きく変貌してきており、内服薬での 10 年以上の長期予後の改善も十分射程内に入ってきた。近年のウプトラビを含めた PAH 治療の効果の実際、有効に治療を進める上での注意点等は肺高血圧症のガイドラインでは十分にアップデートできておらず、実臨床でいかに使用するリアルワールドでの有効性や使用法についてのデータはまだ乏しい。このセミナーでは PAH の長期予後改善を目指した高い治療目標にいかに到達するかの治療戦略を実際の症例も交えて紹介したい。

共催セミナー

ランチョンセミナー

LS3

共催：グラクソ・スミスクライン株式会社

肺高血圧症の広域医療連携の強化に向けて～東北地方における取り組み～

○福井 重文、菊地 順裕、矢尾板 信裕、鈴木 秀明、山本 沙織、後岡 広太郎、建部 俊介、佐藤 公雄、杉村 宏一郎、下川 宏明、安田 聡
東北大学 循環器内科学

肺動脈性肺高血圧症(PAH)や慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は、その診断・治療法の進歩により予後や重症度が大きく改善してきているが、稀少疾患であり診断・治療自体が難しい難病である事に変わりはなく、適切なタイミングでの専門医による評価が重要な疾患であると言える。また、依然として臨床的課題も多い。東北地方は、都市間の距離が遠く、過疎化や高齢化の進んでいる地域があり、都市部に比して専門医のいる施設へのアクセスが困難な場合が時にある。また、コロナ禍の現状では、従来に増して患者自体が移動や転院を躊躇したり、また医師同士の連携・交流が制限されたりしている。

本セッションでは、そのような課題のある現状で、東北地方における PAH・CTEPH 診療の連携や紹介に関する取り組み、及び今後の課題について、県を超えての紹介、サポートにより治療に成功した、三例（顕微鏡的微小肺動脈腫瘍塞栓(PTTM)の一例、ショックを伴う造影剤アレルギー既往のある CTEPH 症例で CO2 を用いて BPA を施行した一例、及び中枢型 CTEPH で東京の PEA センターからの応援により東北大学で PEA に成功した一例）を紹介しながら、報告したい。

LS4

共催：ヤンセンファーマ株式会社／日本新薬株式会社

Initial combination therapy and long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension

○ Marc Humbert^{1,2,3}

¹) Université Paris-Saclay, Faculty of Medicine, Le Kremlin-Bicêtre, France, ²) INSERM UMR_S 999 (Pulmonary Hypertension: Pathophysiology and Novel Therapies), Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France, ³) Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Department of Respiratory and Intensive Care Medicine, French Pulmonary Hypertension Reference Center, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

A number of PAH therapies have been developed over the past several years. All available drugs to date target one of the three pathways contributing to endothelial dysfunction involved in the pathogenesis of PAH, namely the prostacyclin, endothelin and nitric oxide pathways. Progress has been made in terms of deciding on the best initial and sequential treatment strategies. Currently, therapy is decided based on the severity of disease at the time of diagnosis or assessment of response to treatment, where a number of factors are combined for risk stratification based on predicted mortality. Available PAH therapies are the phosphodiesterase type 5 inhibitors, guanylate cyclase stimulator, prostacyclin analogues, prostacyclin receptor agonist, and dual or selective endothelin receptor antagonists. Drugs targeting all three pathways have been in use for PAH for over a decade, the recent advancement has been in developing strategies to use them in combination and to escalate according to the patient's response. To date, there are more than 40 randomized controlled trials published on PAH medical therapies. The benefit from PAH monotherapy versus placebo has been established by a 44% reduction in mortality in a meta-analysis of 25 randomized controlled trials. Sequential combination therapy has shown benefit in improving hemodynamics, exercise capacity, and outcome. The most recent advancement was comparing initial oral monotherapy to initial oral dual combination therapy in treatment-naïve patients. As compared to monotherapy, initial combination therapy improves symptoms, exercise capacity, and outcomes.

共催セミナー

ランチョンセミナー

LS5

共催：バイエル薬品株式会社

Treatment Options and Strategy for PAH

○ Joanna Pepke-Zaba

Consultant Respiratory Physician National Pulmonary Hypertension Service – Cambridge Senior Honorary Fellow, University of Cambridge, UK

LS6

共催：持田製薬株式会社

災害・パンデミック時にも肺高血圧診療のサステナビリティを保つためにーネットワークと遠隔診療が作る未来ー

○田村 雄一^{1,2)}

¹⁾国際医療福祉大学医学部循環器内科、²⁾国際医療福祉大学三田病院肺高血圧症センター

稀少疾患である肺動脈性肺高血圧症の治療は適応や副作用管理のみならず、治療の安定的な提供も大きな課題となる。特に非経口プロスタノイドによる治療は、平時における感染対策やアラーム対策などを十分に整備する必要があるだけでなく、非常時における医療体制の確保も課題となる。

本講演では東日本大震災や新型コロナウイルス感染症の際に、診療・治療のサステナビリティを確保するためにどのような体制が望ましいか、また ICT を用いてどのように患者さんをサポートすることができるかについて、具体的な例を挙げながら紹介したい。

また遠隔診療や在宅診療が実現する医療と課題に関しても取り上げる予定である。

共催セミナー

ランチョンセミナー

LS7

共催：マリンクロット ファーマ株式会社

一酸化窒素吸入療法 (iNO) いつ使う？どう使う？ ～ 補助循環との併用、急性右心不全治療を含めて ～

○立石 実

聖隷浜松病院 心臓血管外科

一酸化窒素吸入療法 (iNO:inhaled Nitric Oxide) は、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) や先天性心疾患術後で主に使用されていたが、近年適応が「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」に拡大し、様々な症例で使用可能となった。先天性心疾患だけでなく、成人心疾患および重症心不全に対する補助循環を扱う心臓血管外科医としての経験の中で、病態を見極めることで著効する症例が存在することがわかってきた。

PAH の急性増悪や急性心不全に対する機械的補助循環 (V-A ECMO, IMPELLA, VAD) 使用下での右心不全治療、左心性心疾患に伴う肺高血圧の中でも、長期の MR に伴う肺動脈のリモデリングによる PH を伴う症例の術後や、また、右室梗塞など右心不全をメインとした病態 (CS5) に対する治療など、臨床的には iNO が有効と考えられる病態がある。2016 年には ECS、2018 年には AHA から急性右心不全に関するステートメントが出ているが、その中でも iNO が治療の選択肢として挙げられている。

iNO がどのような症例で有用か？どう使うのか？症例や過去の報告を踏まえながら概説したい。

共催セミナー

イブニングセミナー

ES1-1

共催：持田製薬株式会社 メディカルアフェアーズ部

明日から実践！ 肺高血圧症患者の持続注入治療におけるスキンケア

○中屋 貴子

国立循環器病研究センター 褥瘡対策室

肺動脈性肺高血圧症患者に対する持続注入治療には持続静脈内投与と持続皮下投与がある。前者では中心静脈カテーテル留置に伴う合併症として血流感染が問題となることが多く、後者では注射部位の局所反応が高頻度にあらわれることが報告されている。薬剤による皮下組織への反応として生じるもの以外に、固定する医療用テープ辺縁、貼付部に皮膚障害を起こし、掻痒感や疼痛などの悩みを抱える患者の対応も経験する。

皮下注射、カテーテル留置による投与経路により患者が抱える問題は異なるが、個々の要因として加齢によるもの、アトピー性皮膚炎、ステロイドの使用、固定に使用する医療用テープの化学的刺激や機械的刺激などによる皮膚障害などが挙げられる。

治療中の内服薬、注射薬の副作用による症状に加え、このような皮膚障害のケアに難渋することも少なくない。今回のこのセミナーを機会に肺高血圧症患者にかかわるケア外来、病棟でできるカテーテル周囲皮膚のスキンケアの指導方法について知ることでの明日からの実践に役立てて頂く機会としたい。

ES1-2

共催：持田製薬株式会社 メディカルアフェアーズ部

肺高血圧症患者に対する緩和ケア多職種チーム支援の実際

○中島 菜穂子¹⁾、田原 宣広²⁾

¹⁾久留米大学病院 看護部、²⁾久留米大学病院 循環器病センター

肺高血圧症は、女性に多く発症年齢は若年層であることが多い。自覚症状は労作時呼吸困難が多く、易疲労感、動悸、胸痛を認めることもある。肺血管拡張薬は多種多様で、経口、吸入、皮下投与、静脈内投与などの投与方法があり、その治療薬に起因した副作用が生じることが少なくない。

肺高血圧症は適切な治療が行なわれなければ、右心不全が進行して急速な経過で終末期を迎える。また、適切な治療が行われ、安定した症例でも予後予測が困難であり、終末期の推測が難しい。そのため、発症早期から病みの軌跡の理解、ACP が重要であり多職種支援が必要である。

久留米大学病院では、2016 年から多職種心不全支援チームが活動を行っている。肺高血圧症患者に対しても、意思決定支援、症状緩和などの支援を行っている。現在、当院の外来には、プロスタグランジン系の注射薬剤であるトレプロスチニル使用患者 2 名、エボプロステノール使用患者 9 名が通院している。特にこのような患者にはニーズを早期に把握し、QOL の向上を目指して支援を行うことが重要となる。

本セミナーでは、当院の肺高血圧症患者に対する緩和ケア多職種チーム支援の実際～外来看護師の役割～について共有、考察したい。

共催セミナー

イブニングセミナー

ES2-1

共催：ヤンセンファーマ株式会社メディカルアフェアーズ本部

当院における PoPH の特徴と肝臓内科医としての PoPH に対する取り組み

○厚川 正則

日本医科大学付属病院 消化器・肝臓内科

肝硬変患者における肺循環の関連の肝外病変として PoPH が知られているが本邦における詳細な疫学調査はない。そこで現在までに当院における肝硬変患者における PoPH の頻度を解析したので報告する。肝静脈カテーテル法により門脈圧亢進症と診断され、同時に右心カテーテルにより肺動脈圧が測定可能であった186例の肝硬変患者を対象とした。PAP 20mmHg 超、PVR 3WU 以上、PAWP 15mmHg 以下を門脈肺高血圧症と診断した。186例のうち診断基準を満たした PoPH 症例は1.1%(2/186)であり2例ともに Child B の症例であった。PAP20mmHg 以上の症例の特徴として基礎疾患が PBC (Primary biliary cholangitis) であることが唯一統計学的有意な因子であった ($p=0.012$)。一方で肝重症度の指標である Child-Pugh score や mALBI grade と、PoPH の頻度には相関を認めなかった。また HVP (Hepatic venous pressure gradient) と PAP には相関を認めなかった。さらに本年、非侵襲的な心エコーでの PoPH のスクリーニングを当院で100例超の肝硬変患者に施行している。その結果を合わせて本学会で報告するとともに、現在全国多施設共同研究を開始しており肝硬変患者における PoPH の特徴や頻度を解析中である。

ES2-2

共催：ヤンセンファーマ株式会社メディカルアフェアーズ本部

門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症のマネージメント

○波多野 将

東京大学大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座

肝疾患に続発する肺循環の障害には特徴が大きく異なった2つの疾患群がある。一つが著明な肺動静脈拡張から肺血管抵抗(PVR)の低下をきたし、重度の低酸素を主徴とする肝肺症候群 (hepatopulmonary syndrome; HPS) であり、もう一つが逆に PVR が上昇して肺高血圧を呈する portopulmonary hypertension (PoPH) である。まれに HPS から PoPH への移行も報告されているなど、両者の病態がオーバーラップすることもあるが、本来両者は全く異なった病態である。PoPH は門脈圧亢進症患者の2~6%に発症するとされているが、HPS に比してその疾患認知度が低いことから、未診断の PoPH 患者が少なからず存在するのではないかと考えられている。そこで重要になってくるのがスクリーニングであるが、PoPH の効果的なスクリーニングのためには消化器内科と循環器内科の連携が必要である。PoPH は肺動脈性肺高血圧症の中でも最も予後不良な疾患の一つであるが、近年では治療薬の飛躍的な進歩により早期に診断できれば予後の改善が期待できるようになってきた。そこで本セミナーでは、スクリーニングから治療まで、PoPH のマネージメントがどうあるべきかを議論したい。

共催セミナー

イブニングセミナー

ES3

共催：グラクソ・スミスクライン株式会社

多職種チームで取り組む肺高血圧診療

○橋本 暁佳

札幌医科大学医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌内科

近年の肺高血圧症の治療成績向上は目覚ましい。その一方で、治療に難渋し満足すべき治療効果が得られない例、あるいは患者本人が期待するレベルの「生活の質」を獲得できない例も決して少なくない。疾患を治療し生存率を上げることが医療者に課せられた社会的使命ではあるが、「治療の最終目標は何か」「何のために治療するのか」という、個々の患者にとり何よりも大切な問題については、従来、我々（特に医師）はあまりにも鈍感であったように思われる。つらい肺高血圧治療を続けなければならない患者にとって、今の治療の先に待っている自分の姿を想像できず、治療者ともそのイメージを共有できないことは悲しいことである。治療に対する意欲さえ失いかねず、その結果最低限の治療すら完遂出来ないため、得られたはずの生命予後も生活の質も失うことになるのである。肺高血圧診療には、医師、看護師、理学療法士、薬剤師、栄養士、臨床心理士など多職種チームの構築が不可欠であるが、チームの目的を突き詰めれば「患者と共に治療目標を立て、達成のために患者と同じ歩幅で歩く」ことだと思う。当院の取り組みを紹介しつつ、実践のための工夫や改善点などを話し合いたい。

共催セミナー

モーニングセミナー

MS1

共催：日本新薬株式会社

Evaluation of right ventricular function in PAH

○ Anton Vonk Noordegraaf

Amsterdam University Medical Centers

The right ventricular function is the main determinant of prognosis in PAH. Understanding and monitoring of the right ventricular function is thus mandatory in the treatment of pulmonary arterial hypertension. In the early phase of pulmonary hypertension, the right ventricle will hypertrophy while systolic function is maintained. If this adaptational mechanism started to fail the right ventricle will dilate leading to a drop in systolic function. For this, volumetric and stroke volume assessments are mandatory to monitor the right ventricle in PAH to monitor patients. As a consequence of the maladaptive process in the right ventricular wall not only systolic but also diastolic right ventricular function becomes impaired. This lecture will therefore focus on the mechanisms of adaptation and failure of the right ventricle at systole and diastole.

MS2

共催：グラクソ・スミスクライン株式会社

カスタムメイドを目指した肺動脈性肺高血圧症治療

○波多野 将

東京大学大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座

肺動脈性肺高血圧症（PAH）はかつて予後不良の疾患であったが、近年ではエボプロステノール持続静注療法や初期併用療法の普及により、その予後は大幅に改善してきている。一方で、atypical PAHと呼ばれる、左心疾患の要素や肺疾患の要素を併せもった一群の存在が近年注目を集めており、このような一群においては安易な初期併用療法は慎むべきとされている。また、膠原病性 PAH においても左心疾患や肺疾患の要素の併存に注意が必要であることに加え、免疫抑制療法の適応も慎重に判断することが求められる。このように、治療法が進歩した現代だからこそ、PAH に対しては画一的な治療ではなく、患者背景に応じたカスタムメイドの治療が求められるようになってきている。AMBITION 試験をはじめとして、PAH 治療薬の投与や初期併用療法によりイベント発生を抑制できることのエビデンスが複数登場しているが、どのような患者群においてより高い治療効果が得られるか、逆に治療効果を得にくい患者を事前に予測できれば、治療成績の向上につながられるものと考えられる。そこで本セミナーでは、AMBITION 試験データを使った治療反応性に関するサブ解析結果を交えて、PAH マネジメントの最適な治療戦略を考察する。

抄 録

一般演題

一般演題

基礎研究

OR1-1

潰瘍性大腸炎治療薬の青黛が肺高血圧症を惹起する分子機序の解明

○平出 貴裕¹⁾、片岡 雅晴¹⁾、寺谷 俊昭²⁾、金井 隆典²⁾、福田 恵一¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部 循環器内科、²⁾慶應義塾大学医学部 消化器内科

【目的】青黛は潰瘍性大腸炎に対して抗炎症作用を認める漢方薬である。しかし青黛を自己判断で内服した潰瘍性大腸炎患者で肺高血圧症(PAH)を発症した症例が報告された。本研究では青黛内服と PAH 発症の関連性を動物モデルで評価し、発症原因の分子機構を検証した。

【方法・成績】Fisher344 ラットに潰瘍性大腸炎患者の内服量に相当する量の青黛を 12 週間摂取させたが、PAH は発症しなかった。10 倍量の青黛を 12 週間摂取したラットでは、右室肥大と肺血管の中膜肥厚を認めた。血管内皮増殖因子受容体拮抗薬(SU 5416)を投与し青黛を 8 週間摂取したラットでは、常酸素環境でも右室収縮期圧の有意な上昇を認めた。青黛は芳香族炭化水素受容体(AhR)のリガンドであり、青黛を摂取したラット肺では AhR シグナルの下流である CYP1A1 の mRNA 量が高値であった。青黛摂取に AhR のアンタゴニストを追加摂取したラットでは、青黛摂取群と比して有意に PAH が軽度であった。

【結論】青黛摂取と SU 5416 投与により常酸素環境で PAH モデルラットを作製した。青黛摂取による PAH 発症の機序として、AhR シグナルの関与が示唆された。

OR1-2

肺高血圧症病態形成における Ngfr の役割

○五天 千明、薄井 莊一郎、井上 己音、岡田 寛史、高島 伸一郎、坂田 憲治、川尻 剛照、高村 雅之

金沢大学附属病院 循環器内科

背景：Ngfr (nerve growth factor receptor) は、障害組織における炎症反応や修復過程において非常に重要な役割を果たし、血管リモデリングに関与することが報告されている。しかし、Ngfr の肺高血圧症病態形成における肺血管リモデリングへの関与は明らかではない。本研究は Ngfr の低酸素誘発性肺高血圧症モデルにおける役割を検討した。

方法：8 週齢の C57BL/6 (WT)マウスと Ngfr ノックアウト (Ngfr-KO) マウスを室内気および 10% 低酸素下で飼育した。6 週間後に吸入麻酔下で右室収縮期圧を測定し、血液および肺組織を採取した。flow cytometry にて血中 Ngfr 細胞率を解析し、肺の組織学的評価を行った。

結果：WT マウスでは、室内気群と比較し、低酸素暴露群で右室収縮期圧は上昇し、肺動脈中膜肥厚および周囲の線維化を認めた。室内気群と比較し、低酸素暴露群で血中 Ngfr は上昇していた。さらに、低酸素暴露群において、Ngfr-KO マウスは WT マウスと比較し右室収縮期圧は有意に上昇していた。

結論：Ngfr-KO マウスは、WT マウスと比較し、低酸素誘発性肺高血圧症の悪化を認めた。この結果は Ngfr 欠損が肺高血圧症の病態進行に関連する可能性を示唆するものと考えられた。

OR1-3

肺動脈性肺高血圧症における *TNFRSF13B* "Hot-Spot" 変異

○新屋 貴章¹⁾、平出 貴裕¹⁾、桃井 瑞生¹⁾、後藤 信一¹⁾、勝俣 良紀¹⁾、遠藤 仁¹⁾、
佐野 元昭¹⁾、小崎 健次郎²⁾、片岡 雅晴¹⁾、福田 恵一¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部 循環器内科、²⁾慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター

背景：肺動脈性肺高血圧症(PAH)患者の遺伝学的検査から、*BMPR2* 遺伝子をはじめとするいくつかの遺伝子変異が報告されているが、PAH 患者の過半数は明らかでない。本研究では、PAH における新たな遺伝子変異の検索を行った。

方法・結果：272 人の遺伝性または特発性 PAH 患者の血液検体を用いて全エクソーム解析を施行した。B 細胞分化や炎症と関連する *TNFRSF13B* (NM_012452.2) の c.226G>A (p.Gly76Ser) 変異を 6 例(2.2%)に認め、この変異は Integrative Japanese Genome Variation Database においてアレル頻度 0% の非常に稀な変異であることが確認された。6 例の内 2 例は血縁関係であり、その兄弟も肺高血圧症で死亡していた。右心不全により死亡し、剖検を行った症例では、Heath-Edwards 分類第 5 度の重症病変を認めた。また、*TNFRSF13B* にコードされる蛋白の分子動力学計算による構造解析を行ったところ、p.Gly76Ser 変異により蛋白構造の不安定性を示す結果が得られた。*TNFRSF13B* の変異が脳動脈瘤の発症に影響しているという報告もあり、免疫のみならず血管病変にも関与していると考えられる。

結語：*TNFRSF13B* の p.Gly76Ser 変異が PAH 発症の hot-spot である可能性が示唆された。

OR1-4

尿酸はキサンチン酸化還元酵素非依存性に PAH 進展に寄与する

○渡邊 高德¹⁾、阿部 弘太郎¹⁾、石川 真理子²⁾、石川 智一³⁾、今給黎 智美¹⁾、眞崎 耕平¹⁾、
大坪 俊夫⁴⁾、金子 希代子⁵⁾、福内 友子⁵⁾、筒井 裕之¹⁾

¹⁾九州大学医学研究院 循環器内科、²⁾福岡市立こども病院、³⁾飯塚病院、⁴⁾福岡赤十字病院 健診センター、

⁵⁾帝京大学 薬学部 医薬化学講座 臨床分析学研究室

背景：PAH 患者では血清尿酸値と肺動脈圧は正相関する。近年、尿酸自体が肺動脈内皮細胞において NO 産生を低下させることが報告されているが、尿酸とキサンチン酸化還元酵素(XOR)の PAH への影響については十分検討されていない。本研究では、尿酸自体が尿酸取り込み型トランスポーター URATv1 を介して PAH の病態を増悪させると仮説を立てた。方法・結果：SU/Hx/Nx 5W ラットに 2% オキシソル酸含有餌(2%OA)を投与し高尿酸血症を合併させたところ、2%OA 群では vehicle 群に比べて血漿・肺組織尿酸値が有意に上昇した。2%OA 群では有意に RVSP(72 ± 6 vs. 101 ± 3 mmHg), Ea(1.0 ± 0.2 vs. 2.4 ± 0.5 mmHg/ μ L)が上昇し、内腔閉塞血管の割合が増加した。2%OA 群に URATv1 阻害薬である Benzbromarone(BBR)を混餌投与したところ、肺組織尿酸値, RVSP(53 ± 8 mmHg), Ea(0.2 ± 0.1 mmHg/ μ L)は有意に低下し内腔閉塞血管の割合が減少した。XOR(+/-)マウスにて低酸素誘発性 PAH モデルを作製したところ、XOR(+/-)群と比較して RVSP に有意差を認めなかった。結語：URATv1 を介した肺組織内の高尿酸状態が XOR 非依存性に PAH の病態を増悪させた可能性を示唆するものであり、尿酸が PAH の治療標的となりうる。

OR1-5

Drug-drug interactions between selexipag and clopidogrel

○小田切 圭一¹⁾、片山 直紀²⁾、神谷 千明²⁾、龍口 万里子²⁾、田中 紫茉莉⁴⁾、内田 信也⁴⁾、乾 直輝²⁾、渡邊 裕司³⁾

¹⁾浜松医科大学 医学部附属病院 臨床研究センター、²⁾浜松医科大学 医学部 臨床薬理学講座、³⁾浜松医科大学、

⁴⁾静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野

The CYP 2C8 inhibitor gemfibrozil has been demonstrated to increase the plasma concentration of ACT-333679, an active metabolite of selexipag, by 11-fold; however, the effects of CYP2C8 inhibitor clopidogrel on the pharmacokinetics of selexipag and ACT-333679 have not been elucidated. We examined the effect of clopidogrel on the pharmacokinetics of selexipag and ACT-333679 in Japanese population. Concomitant administration of clopidogrel with selexipag did not influence the $AUC_{0-\infty}$ of selexipag, whereas it increased $AUC_{0-\infty}$ of ACT-333679 by 2.2-fold. When selexipag was administered 1 day after clopidogrel was discontinued, the increase in $AUC_{0-\infty}$ of ACT-333679 was 1.4-fold. Our results demonstrated the impact of clopidogrel on the pharmacokinetics of selexipag and its active metabolite, and suggested that the inhibitory effect of clopidogrel on CYP2C8 was reduced at least 1 day after withdrawal.

OR1-6

SU5416/ 低酸素暴露 PH ラットモデルにおけるシルデナフィル早期投与の効果

○後藤 憲彦、和田 洋典、北口 良晃、安尾 将法、花岡 正幸

信州大学医学部 内科学第一教室

肺疾患に伴う肺高血圧症(第3群)は、運動耐容能の低下や低酸素血症と関連し予後不良因子である。本研究では血管内皮成長因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)受容体阻害薬(SU5416)の投与、及び慢性低酸素暴露による肺気腫と肺高血圧所見を呈するラットモデルを作製し、シルデナフィル投与の効果を検討した。ラットを6週間低酸素環境下で飼育し、SU5416をday 1, 8, 15に皮下注射した(SU5416/低酸素暴露群)。他方、6週間の低酸素暴露中、day 1から連日シルデナフィルを経口投与する群を作製した(SU5416/低酸素暴露/シルデナフィル投与群)。その結果、SU5416/低酸素暴露/シルデナフィル投与群ではSU5416/低酸素暴露群と比較して、平均肺動脈圧の有意な低下が認められた。両群において、Heath-Edwards分類でgrade 1~2(中膜肥大~内膜増殖)の肺動脈病変を認め、叢状病変はみられず、ヒトにおける肺気腫に伴う肺高血圧症に類似していた。シルデナフィルは肺動脈の拡張により肺動脈圧を低下させたと考えられ、第3群肺高血圧症発症早期においては肺血管拡張薬に対する反応性が保たれていると考えられた。

OR1-7

低酸素誘発性肺高血圧症の病態におけるエンドセリン-2の役割解明

○鈴木 陽子、玉田 直己、池田 宏二、江本 憲昭

神戸薬科大学臨床薬学研究室

【目的】肺高血圧の病態にエンドセリン(ET)-1が関与していることは広く認識されているが、同じファミリーメンバーでET-1とアミノ酸レベルで極めて相同性の高いET-2の関与については不明である。本研究では各種ET-2遺伝子改変マウスを用いて肺高血圧症におけるET-2の関与について検討した。【方法】ET-2のプロモーターで赤色蛍光の発現が誘導されるマウスを用いて肺におけるET-2発現細胞を同定した。ET-2を血管内皮細胞特異的または気道上皮細胞特異的に欠損するマウスをそれぞれ作出し、10%の低酸素に3週間暴露した低酸素誘発性肺高血圧モデルを作成し、右室収縮期圧と右室左室重量比で肺高血圧の程度を評価した。【結果】ET-2は肺において血管内皮細胞および一部の気管上皮細胞に発現を認めた。血管内皮細胞特異的ET-2遺伝子欠損マウスは低酸素暴露で野生型マウスと同程度の肺高血圧を呈した。一方、気管上皮細胞特異的ET-2遺伝子欠損マウスは、野生型マウスと比較して右室収縮期圧の上昇と右室肥大の増悪を認めた。【結論】肺気管上皮に発現するET-2は低酸素で誘発される肺高血圧症に対し保護的に働く。

OR1-8

CTEPHへのリオシグアトの効果と血管内皮前駆細胞の検証

○今井 遼¹⁾、吉田 雅博²⁾、下方 茂毅¹⁾、中野 嘉久³⁾、足立 史郎²⁾、近藤 隆久³⁾、室原 豊明¹⁾

¹⁾名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科学、²⁾名古屋大学医学部附属病院 循環器内科、

³⁾名古屋大学大学院 医学系研究科 肺高血圧先端治療学寄附講座

【目的】

CTEPHに対するリオシグアトの効果は症例ごとに異なる。今回我々は、CTEPH患者の血管内皮前駆細胞(EPC)とリオシグアトの効果を検証した。

【方法】

未治療のCTEPHで、リオシグアト導入前後に右心カテーテルを施行した症例を対象とした。スタチン使用、糖尿病、COPD/IP、腎機能障害(eGFR<30)は除外した。EPCはCD34+/CD133+およびCD34+/CD133+/VEGFR+細胞と定義し、初回検査時にフローサイトメトリーを用いて白血球(CD45+)に占める割合を計測し、その中央値を境に患者集団を2群に分けた。解析にはt検定を用い、 $p<0.05$ を統計学的有意とした。

【結果】

対象症例は31例であった。CD133+/34+細胞の低値群は、高値群と比較してリオシグアト導入後にmPAP、RAPが有意に低下した(-7.8 ± 5.8 vs -3.4 ± 5.4 mmHg, $p=0.038$; -5.1 ± 4.9 vs -0.9 ± 3.1 mmHg, $p=0.009$)。また、CD133+/34+/VEGFR+細胞の低値群は、高値群と比較してA-aDO₂が有意に低下し(-4.0 ± 6.7 vs 3.3 ± 6.1 mmHg, $p=0.004$)、PaO₂が改善した(2.1 ± 8.0 vs -3.5 ± 5.0 mmHg, $p=0.029$)。

【結論】

CTEPHにおいて、EPCはリオシグアトによる降圧作用および低酸素血症の改善を予期するマーカーとなりうる。

OR1-9

全身性強皮症と肺高血圧症～早期レジストリ構築と発現遺伝子の探索

○小山 芳伸¹⁾、妹尾 明美³⁾、佐藤 慶治⁵⁾、中村 一文⁴⁾、樋口 俊恵¹⁾、福家 聡一郎²⁾

¹⁾岡山赤十字病院 自己免疫疾患センター 膠原病リウマチ内科、²⁾岡山赤十字病院 循環器内科学、

³⁾岡山赤十字病院 皮膚科学、⁴⁾岡山大学 循環器内科学、⁵⁾DNA チップ研究所

【目的】全身性強皮症(SSc)併発の肺高血圧(PAH)は予後不良だが、早期での発見は困難で、機序も不明である。そこでSSc類縁症例のレジストリ／レポジトリを構築し、早期PAHに着目、この時期に有意に動く末梢血遺伝子発現を調べる。

【方法】レイノー症状、皮膚硬化、SSc特異抗体陽性のいずれかを有するNYHA-I症例を対象とした。運動誘発(ex)PAHを極早期PAHと考え、負荷心エコーで三尖弁圧較差(TRPG)最大値>40mmHg、または運動中TRPG上昇>20mmHgと定義した。また、次世代シーケンシングで末梢血の全mRNA発現を測定、正常群とexPAH群で有意に発現差のある遺伝子(DEGs)を解析した。

【結果】2020年3月までにレジストリは172例となった。88例は遺伝子解析を行い、クラスター解析でexPAH群の93%が単一クラスターに集中し、遺伝子発現に何らかの特徴があることが判明。WGCNAとパスウェイ解析では、Wnt、エンドセリン、TLR、EGFやVEGF-Aなどの経路が活性化していた。DEGsのVolcanoプロットではTMEM176A/176BがexPAH群で際立って発現していた。

【結論】TMEM176A/176Bの末梢血遺伝子発現が、早期PAHのバイオマーカーになり得ることが示された。これら遺伝子の機能を解析することで、発症機序の同定や新たな治療法の開発に繋がる可能性がある。

OR1-10

患者由来iPS細胞を用いた強皮症性肺動脈性肺高血圧症の病態解明

○工藤 友喜、加藤 将、柴田 悠平、河野 通仁、藤枝 雄一郎、坊垣 暁之、

アメンダール オルガ、奥 健志、保田 晋助、渥美 達也

北海道大学大学院医学研究院・医学院 免疫・代謝内科学教室

目的

強皮症性肺動脈性肺高血圧症(SSc-PAH)は他のPAHと比べ特に予後不良である。本研究は、疾患特異的iPS細胞から病態の首座の一つと考えられる血管内皮細胞(EC)を誘導、評価しSSc-PAHの病態を解明することを目的とした。

方法

右心カテーテル検査においてPAHと診断され、かつ肺静脈病変、心病変、間質性肺病変を認めるSSc-PAH患者ならびに健常人由来末梢血単核球にOCT3/4、SOX2、KLF4、L-MYCを導入し、iPS細胞を樹立した。このiPS細胞からECを誘導し、BrdU assayによる細胞増殖能評価、Tube formation assayによる脈管形成能評価ならびにRNA-seq解析を行った。

結果

SSc-PAH、健常人EC双方の形態に差異は認めなかった。SSc-PAH ECはより盛んな細胞増殖を認め(0.30 ± 0.01 (abs) vs 0.49 ± 0.05 (abs), $p < 0.05$, $n=3$)、形成した脈管長は短かった(47.0 ± 1.3 (mm) vs 31.2 ± 2.0 (mm), $p < 0.01$, $n=3$)。RNA-seq解析では、線維化ならびに血管リモデリングに関する複数遺伝子の発現変動を認めた。

結論

SSc-PAH ECにおいて脈管形成能低下、細胞増殖能亢進を認め、SSc患者の血管異常を反映していると考えられた。また本疾患の病態に関与する可能性のある遺伝子候補が挙げられた。

OR1-11

咯血を来した血管病変の病理所見と血管新生因子の評価

○榎本 優、伊藤 博士、武田 啓太、川島 正裕、益田 公彦、守尾 嘉晃

国立病院機構 東京病院 呼吸器内科

【背景と目的】 咯血の病態は気管支動脈-肺動脈シャントにおける異常血管の破綻により生じるが、異常血管の発生機序は未だに不明である。血管構造は、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)やアンジオポイエチン(Ang)とその受容体(Tie2)などの血管新生因子の相互作用で恒常状態が保たれる。一方で炎症病態では血管新生因子の病的なバランスにより異常血管が出現することが推察される。咯血症例の病巣部の異常血管における血管新生因子の発現を評価し、病態の解明に新たな知見を加える。【方法】 当院の慢性感染性肺疾患・気管支拡張症の症例において、気管支動脈塞栓術で止血困難のため肺切除が行われた症例の外科切除標本を用いて、血管新生因子(VEGF、Ang1、Tie2)を染色し、コントロール症例と比較した。【結果】 咯血症例では病巣部の異常血管における VEGF の発現が亢進し、Ang1 および Tie2 の発現は減弱していた。【考察】 病巣部では炎症により過剰に発現した VEGF によって血管網が形成されるが、Ang1 および Tie2 の発現が減弱した環境下で形成された異常血管は透過性亢進のため脆弱であることが示唆された。

臨床研究：データから読み解く PAH

OR2-1

セレキシパグ / リオシグアト / マシテンタン併用の有効性と安全性

○桃井 瑞生¹⁾、平出 貴裕¹⁾、百田 浩美¹⁾、新屋 貴章¹⁾、遠藤 仁¹⁾、板橋 裕史²⁾、
佐野 元昭¹⁾、片岡 雅晴¹⁾、福田 恵一¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部 循環器内科、²⁾慶應義塾大学医学部 臨床検査医学

背景：近年、肺動脈性肺高血圧症（PAH）への多剤併用療法の有効性が示されているが、内服での3剤併用療法に関する研究は殆どなされていない。また、セレキシパグ / リオシグアト / マシテンタンといった新規肺血管拡張薬の併用療法の研究も限られている。本研究では、これら3剤併用療法の有効性と安全性を検証した。

方法・結果：2009年～2020年の間に、セレキシパグ / リオシグアト / マシテンタンの併用療法を受けたPAH患者26人（女性73%、38（23, 48）歳）を対象に、血行動態・右心機能および予後と安全性の解析を行った。平均肺動脈圧は54（45, 64）mmHgから40（29, 41）mmHgへ、肺血管抵抗は13.5（5.6, 21.9）ウッド単位から4.5（2.5, 6.8）ウッド単位へ改善した（観察期間：17（8, 38）ヶ月）。リスク評価が中リスク以下の14/15人（93%）、高リスクの6/11人（55%）が内服薬のみで治療可能であった。また、生存時間分析では、2年後の生存率は93%と良好な結果であり、有害事象による薬剤の内服中止は2年間で4人（15%）であった。

結語：セレキシパグ / リオシグアト / マシテンタンによる併用療法の有効性と安全性を報告した。PAHの治療において内服での3剤併用療法が有効な選択肢だと考えられた。

OR2-2

プロトコールに基づいた非経口 PGI₂ 製剤から経口 PGI₂ 製剤への置換

○古川 明日香、田村 雄一

国際医療福祉大学三田病院 肺高血圧症センター

PAHに対する積極的多剤併用療法の普及に伴い、近年非経口 PGI₂ 製剤から経口製剤への置換が報告されている。しかし、置換後に再増悪を来す症例もあり、安全な置換基準の策定が必要である。当院では、非経口 PGI₂ 製剤から経口製剤への置換においてエボプロステノール：10ng/kg/min・トレプロスチニル：20ng/kg/min 程度まで減量後も血行動態が安定（mPAP<30mmHg）かつ NYHA-FC=I/II という基準を設定し、3症例で置換を行った。診断時の mPAP はそれぞれ 66mmHg、70mmHg、52mmHg と、いずれも重症 IPAH であったが早期介入により速やかに血行動態の改善を認めた。減量後も血行動態は安定して経過し、上記の基準を満たしたため、セレキシパグ 3.2mg/day への置換を行った。置換後の右心カテーテル検査でも血行動態は改善を維持していた。1症例では置換後3年半経過しているが、自覚症状・血行動態いずれも安定して経過している。安全な薬剤置換のためにはプロトコール化された基準の設定が重要と考えられ、当院の経験症例を報告する。

臨床研究：データから読み解く PAH

OR2-3

成人先天性心疾患に伴う肺高血圧症の臨床像

○建部 俊介¹⁾、紺野 亮^{1,2)}、杉村 宏一郎^{1,2)}、福井 重文¹⁾、山本 沙織¹⁾、矢尾板 信裕¹⁾、菊地 順裕¹⁾、照井 亮輔¹⁾、後岡 広太郎¹⁾、佐藤 公雄¹⁾、下川 宏明^{1,3)}

¹⁾東北大学 循環器内科学、²⁾国際医療福祉大学成田病院 循環器内科、³⁾国際医療福祉大学

【背景】先天性心疾患に合併する肺高血圧症（PH）は稀ではないが、成人期の臨床像の詳細は不明である。

【方法と結果】当院の PH（n=1,257）および ACHD（n=961）データベースを用い、PH 合併 ACHD 患者 104 例（43.3 才、F/M 1.7）を解析した。分類は、WHO 臨床 PH 分類に従った。1 群 PAH 患者（n=69）と 2 群 PH 患者（n=29）では、基礎心疾患構成に有意差が認められた。前者は ASD、VSD、AVSD、後者は ASD、TOF、AVSD で頻度が高かった。1 群と 2 群間、またそれぞれのサブグループ間の比較で、複数のベースライン項目に有意差が認められた。1 群 PAH の 1 年、5 年、10 年の生存予後は 94%、82%、71% であった。1 群 PAH と 2 群 PH 間の予後に有意差は認めなかった。肺移植、LVAD を含めた複合生命予後は、1 群、2 群いずれのサブグループ間でも有意差を認め、small shunt 合併 PAH 群および体心室収縮障害による PH 群の予後が最も不良で、5 年生存率はそれぞれ約 40% であった。

【結語】これらの結果は、治療の強化を要する高リスクの PH 合併 ACHD 患者の同定に有用と思われた。

OR2-4

リオシグアトとマシテンタンを含めた初期 3 剤併用療法の効果

○伊波 巧、竹内 かおり、竹内 真介、菊池 華子、合田 あゆみ、副島 京子、佐藤 徹
杏林大学医学部 循環器内科学

背景

タダラフィルとアンブリセンタンによる初期併用療法のエビデンスは確立されているが、リオシグアトとマシテンタンによる初期併用療法に関する治療効果の報告は少なく、さらに静注療法を加えた併用療法に関する報告はない。

方法

リオシグアトとマシテンタンによる初期併用療法を開始した未治療の肺動脈性肺高血圧症 18 例を対象とし、治療前後の平均肺動脈圧（PAP）を比較した。治療後に PAP>40mmHg の症例に静注療法を追加し、追加治療後の血行動態とガイドラインで提唱されているリスク分類の変化を評価した。

結果

初期併用療法によって PAP は有意に改善した（47 to 33mmHg, $P < 0.01$ ）。初回治療で PAP<40mmHg を達成した症例は 12 例（87%）だった。静注療法導入後も有意に改善し（46 to 35mmHg, $P < 0.01$ ）、非導入例においても悪化を認めなかった。治療前の高リスク例は 14 例であったが、初回治療後に 5 例、治療 1 年後に 2 例と有意に減少した（ $P < 0.01$ ）。

結語

新規薬剤の初期併用療法は有用であり、初期併用療法開始数ヶ月後に血行動態を評価することで、持続静注療法を適切に導入できる可能性がある。

臨床研究：データから読み解く PAH

OR2-5

肺動脈性肺高血圧症に対する肺移植における出血リスクの検討

○池田 政樹¹⁾、芳川 豊史²⁾、田中 里奈¹⁾、山田 義人¹⁾、豊 洋次郎¹⁾、大角 明宏¹⁾、
中島 大輔¹⁾、濱路 政嗣¹⁾、馬場 志郎³⁾、木下 秀之^{4,5)}、伊達 洋至¹⁾

¹⁾京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科、²⁾名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器外科、

³⁾京都大学医学部附属病院 小児科、⁴⁾京都大学大学院医学研究科 地域医療システム学講座、

⁵⁾京都大学医学部附属病院 循環器内科

背景：肺動脈性肺高血圧(PAH)に対する肺移植時は、出血リスクが高いとされている。方法：2008年から2019年に実施した肺移植222例のうち、肺高血圧症例の両肺移植35例を対象とした。原疾患、肺動脈圧、プロスタグランジン(PG)I₂製剤、血小板数、出血関連因子を調査した。結果：原疾患はPAH22例、非PAH(肺疾患)13例で、脳死移植はPAH群17例、非PAH群6例であった。収縮期肺動脈圧はPAH群で高く(97mmHg vs 59mmHg)、PAH群17例で静注PGI₂静注製剤が使用されていた。術前血小板数はPAH群で少なかった($139 \times 10^3/\mu\text{l}$ vs $239 \times 10^3/\mu\text{l}$)。全例で体外循環を要し、うち人工心肺はPAH群10例、非PAH群1例で使用された。術中出血量と輸血量に有意差はなかった。PAH群4例、非PAH群1例で術後ECMOを要し、PAH群8例で止血術を要した。ICU滞在はPAH群23日、非PAH群11日で、術後在院死亡はPAH群1例であった。術後1か月時、血小板数はPAH群で $276 \times 10^3/\mu\text{l}$ に増加した。5年生存率はPAH群86%、非PAH群71%であった。結語：PAH群で術前血小板減少を認めたが、出血量や輸血量に有意差はなかった。術後にしばしば止血術、長期ICU管理を要したが、その後、血小板数の回復、良好な長期生存率が得られた。

OR2-6

肺動脈性肺高血圧症治療におけるマシテンタンの効果に関する検討

○牧 尚孝¹⁾、波多野 将^{1,2)}、皆月 隼¹⁾、齊藤 暁人¹⁾、小室 一成¹⁾

¹⁾東京大学医学部附属病院 循環器内科、²⁾東京大学大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座

エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)は肺動脈性肺高血圧症治療の中心的役割を果たしており、現在3種類の薬剤が使用可能である。マシテンタンは最新の薬剤であり肝機能障害の発症頻度が少なく、当院では第一選択となっている。当院では2015年7月から2019年7月までに45名のPAH患者にマシテンタンを導入した。26例が新規導入であり、19例が他のERAからの切り替えであった。うち30症例(新規21例、切替9例)はマシテンタン導入前後で右心カテーテルを施行し、血行動態を評価した。平均肺動脈圧は新規で 42.6 ± 14.2 から $33.8\text{mmHg} \pm 7.8\text{mmHg}^\dagger$ 、切替で 52.3 ± 14.2 から $45.1 \pm 15.2\text{mmHg}^\dagger$ へと低下し、心拍出量は新規で 4.4 ± 0.7 から $5.4 \pm 1.2\text{L}/\text{min}^\dagger$ 、切替で 4.6 ± 1.8 から $4.9 \pm 1.9\text{L}/\text{min}$ へと上昇、肺血管抵抗は新規で 7.8 ± 3.2 から 4.7 ± 1.8 単位[†]、切替で 11.2 ± 8.2 から 9.1 ± 7.1 単位へとそれぞれ改善を認めた([†]統計学的有意 $P < 0.05$)。上記結果と合わせて当院におけるマシテンタンの使用状況を含めて後ろ向きに検討したため報告する。

臨床研究：データから読み解く PAH

OR2-7

I/H PAH の長期予後 - 当院での症例における予後解析 -

○増田 萌、菊池 華子、竹内 かおり、合田 あゆみ、伊波 巧、副島 京子、佐藤 徹
杏林大学病院 循環器内科

【背景】特発性 / 遺伝肺高血圧 (I/H PAH) の予後は、肺血管拡張薬を用いた治療の進歩により改善している。しかし、肺血管拡張薬を使用するようになってからの長期の予後については報告されていない。

【目的】1999 年以降に診断・治療開始された I/H PAH 症例の長期予後を解析する。

【方法】当院及び慶応大学病院で 1999 年以降に診断・治療開始された I/H PAH 患者 111 例 (年齢: 35 ± 14 , 診断時平均肺動脈圧 61 ± 15 mmHg) を対象とした。そのうち 2009 年以降に診断された症例が 40 例であった。それぞれの生存曲線を Kaplan-Meier 法で描出する。

【結果】111 症例の 5, 10 年生存率及び 20 年生存率は、79%、65%、60% であった。2009 年以降に診断され治療を開始された 40 症例の 5, 10 年生存率は、88%、78% であった。

【結論】肺血管拡張薬使用以降の I/H PAH 症例の長期予後を報告した。近年治療介入された I/H PAH 症例の長期予後はさらに改善しているといえる。

OR2-8

強皮症性肺動脈性肺高血圧症患者における左心疾患の評価

○蛭川 慶太、加藤 将、河野 通仁、藤枝 雄一郎、渥美 達也
北海道大学大学院 医学院・医学研究院 免疫・代謝内科学教室

目的：強皮症性肺動脈性肺高血圧 (SSc-PAH) は、しばしば心筋の線維化により左心疾患を合併する。左心疾患による肺高血圧症 (Group 2 PH) は肺動脈楔入圧 (PAWP) ≥ 15 mmHg で定義されるが、非侵襲的な検査と組み合わせより詳細な鑑別を行うアルゴリズムが最近提唱された。今回我々は、このアルゴリズムを用いて SSc-PAH 患者での左心疾患の合併を評価した。方法：右心カテーテル検査を受けた 76 人の SSc 患者を対象に、年齢、代謝 / 心血管疾患の有無、心電図、心臓超音波検査により Group 2 PH らしさを評価し、High, Intermediate, Low の 3 群に分類した。さらに、心臓の遅延造影 MRI を評価した。結果：平均肺動脈圧 (mPAP) と PAWP の中央値 [範囲] は $24[9-65]$ mmHg と $8[2-26]$ mmHg であった。High・Intermediate・Low の患者数は $56 \cdot 20 \cdot 0$ 人で、High, Intermediate 群間に PAWP で差はなかったが ($p=0.21$)、遅延造影の有無に有意な差を認めた ($p=0.006$)。また、 $mPAP > 20$ mmHg の 43 人の多変量解析の結果、遅延造影は多剤利尿薬治療と相関した ($p=0.02$)。結語：SSc および SSc-PAH 患者では PAWP の値によらず左心疾患を合併し、MRI での心筋遅延造影は SSc-PAH 患者における左心疾患の要素を反映していると考えられた。

臨床研究：データから読み解く PAH

OR2-9

DETECT アルゴリズムの有用性の検討

○伊藤 孝典¹⁾、陶山 恭博²⁾、福井 翔¹⁾、北田 彩子¹⁾、野村 篤史¹⁾、田巻 弘道¹⁾、山口 賢一¹⁾、岡田 正人¹⁾

¹⁾聖路加国際病院 リウマチ膠原病センター、²⁾JR 東京総合病院リウマチ膠原病科

強皮症関連肺動脈性肺高血圧症（SSc-PAH）は強皮症の晩期合併症の一つで、致命的な疾患であったが、近年、肺血管拡張薬を用いた治療により予後の改善が認められている。早期診断・早期治療が特に予後に関連するため、強皮症診療においては定期的な複数のモダリティを用いた肺高血圧症のスクリーニング検査が重要である。

DETECT アルゴリズムは 2013 年に報告された SSc-PAH のスクリーニング方法で、血液検査や心電図検査、心臓超音波検査などの非侵襲的な検査結果から、肺動脈性肺高血圧症の診断を目的とした侵襲的な右心カテーテル検査が推奨される強皮症患者をスクリーニングする手法である。

本アルゴリズムの作成にあたって、日本人の対象者は含まれておらず、今回、当科の日本人強皮症患者における DETECT アルゴリズムの有用性を検討する。

また、2018 年には、以前までボーダーラインと考えられていた安静時平均肺動脈圧が 21-24mmHg の患者を肺高血圧症に包含すると定義変更がなされた。今回、定義変更後のスクリーニング検査としても DETECT アルゴリズムが有用かどうかについても合わせて検討する。

OR2-10

結合組織病合併肺高血圧症患者の肺血管におけるサイトカイン解析

○中島 崇作¹⁾、亀田 智広¹⁾、宮井 翔平²⁾、島田 裕美¹⁾、Mai Mansour¹⁾、脇谷 理沙¹⁾、加藤 幹也¹⁾、杉原 幸一¹⁾、牛尾 友亮¹⁾、石川 かおり²⁾、土橋 浩章¹⁾

¹⁾香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科、²⁾香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学

結合組織病合併肺高血圧症（CTD-PH）は PH 構築因子が複雑となり治療に苦慮することが多い。一方、CTD や PH においてサイトカインが病態形成に関与し病状に伴い変化することが知られている。

（目的）CTD-PH の病態構築因子や免疫抑制療法に伴うサイトカインの変化を明らかにする。

（方法）CTD 含む 34 例（SSc11 例、MCTD7 例、SLE2 例、その他 14 例、うち PH28 症例）の PH 疑われ検査された患者を対象とした。右心カテーテル検査の際、pre および post-capillary の血清をサンプリング、血清中の IL-6、IL-17、IL-21、MCP-1 を測定し、肺高血圧症の病態構築因子や免疫抑制療法との関連を検討した。

（結果）CTD-PH 症例、特に SSc-PH 症例では肺血管の血清 MCP-1、IL-6、IL-21 は他の疾患群と比べ高く、pre から post-capillary にかけて血清 MCP-1 減少する傾向を認めた。一方で Non-SSc-PH 症例では他の群に比べ肺血管の血清 IL-17 は高くなる傾向が認められた。肺血管の血行動態改善に伴い治療前後での IL-17、IL21 の低下を認めた。

（結論）肺血管におけるサイトカインプロファイルと病態の関連が示唆された。肺血管の IL-17 および IL-21 は治療に伴いプロファイルが変化する可能性が示唆された。

臨床研究：データから読み解く PAH

OR2-11

SLE/MCTD に伴う肺高血圧症患者はどのように再燃するのか

○石垣 星、花岡 洋成、近藤 泰、金子 祐子、竹内 勤

慶應義塾大学医学部 リウマチ膠原病内科

【目的】 全身性エリテマトーデス / 混合性結合組織病 (SLE/MCTD) に伴う肺高血圧症 (PH) 患者の再燃の特徴を評価すること。

【方法】 2000～2018 年当院で診断した SLE/MCTD-PH 患者を対象とした。観察期間中の再燃状態 (PH 再燃, 非 PH 再燃, 無再燃) によって患者を 3 群に分け, 診断時臨床特徴, 右心カテーテルによる血行動態を比較した。再燃は moderate/severe SFI と定義した。

【結果】 18 例 (SLE:7 例, MCTD:11 例) を対象とした。平均年齢 47.8 ± 13.9 歳, 女性 16 例 (88.9%)。PH 再燃 2 例 (11.1%), 非 PH 再燃 7 例 (38.9%), 無再燃 9 例 (50.0%) であった。3 群間で初回ステロイド使用量, 免疫抑制薬使用率, 肺血管拡張薬使用率に差はなかった。PH 再燃例は非 PH 再燃・無再燃例と比して診断時 SLEDAI が高く ($p=0.01$), 治療後平均肺動脈圧 (mPAP) の改善が乏しかった ($p=0.05$)。一方, 非 PH 再燃例も無再燃例と比較して mPAP 改善が乏しく ($p=0.51$), 再燃時の SLEDAI と治療後の mPAP 変化量が正の相関を示し ($r=0.9, p<0.01$), mPAP の改善が悪い症例は高い疾患活動性をもって非 PH 再燃する傾向があった。

【結論】 SLE/MCTD-PH において mPAP 改善度と再燃が関係している可能性がある。PH の血行動態と PH・非 PH を含む再燃との関係についてさらなる検討を要する。

OR2-12

膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症における肺血管拡張薬併用の検討

○山本 丈史¹⁾、木下 秀之^{1,2)}、吉藤 元³⁾、嶋本 光平¹⁾、柳澤 洋¹⁾、森内 健史¹⁾、
稲住 英明¹⁾、中川 靖章¹⁾、桑原 宏一郎⁴⁾、木村 剛¹⁾

¹⁾ 京都大学医学部附属病院 循環器内科、²⁾ 京都大学大学院医学研究科 地域医療システム学講座、

³⁾ 京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科、⁴⁾ 信州大学医学部 循環器内科学教室

膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症に対する肺血管拡張薬の効果が示唆されているが、肺疾患、左心疾患や肺静脈病変を合併する症例が多いことから、肺血管拡張薬の併用の効果については不明な点も多い。今回我々は当院における膠原病に合併した肺動脈性肺高血圧症と診断され、肺血管拡張薬投与前後に右心カテーテル検査を施行した 40 症例において、肺血管拡張薬の併用療法について検討した。背景の膠原病の内訳は、全身性強皮症 24、SLE 6、その他 12 であった。肺血管拡張薬を、40 症例中 3 例で 3 剤併用、20 症例で 2 剤併用を行い、17 症例が単剤治療であった。治療前の平均肺動脈圧 (mPAP) は、併用群 38.9 ± 2.0 mmHg、単剤群 28.6 ± 0.9 mmHg と併用群で有意に mPAP が高値であった。治療後、mPAP は併用群 29.0 ± 1.2 mmHg、単剤群 24.3 ± 1.2 mmHg と、両群にて有意に改善した。ループ利尿薬の使用量を検討したところ、3 剤併用群で有意にループ利尿薬の使用量が多かった。膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症に対し、肺血管拡張薬の併用療法は有効であるが、3 剤併用群では利尿薬の検討が必要である可能性が示唆された。

臨床研究：CTEPH/BPA

OR2-13

急性肺塞栓症患者での院内死亡とCTEPHに至る急性期予後予測因子

○山室 恵¹⁾、澤村 匡史¹⁾、坂本 知浩²⁾、中尾 浩一²⁾

¹⁾済生会熊本病院 集中治療室、²⁾済生会熊本病院 心臓血管センター

2014年-2018年に当院に救急搬送された126名の急性肺塞栓症患者（APE）において急性期慢性期因子を解析し、院内死亡、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）を生じる予後予測因子について検討した。CTEPHの定義：抗凝固療法6か月以降に平均肺動脈圧>25mmHg、肺動脈楔入圧<15mmHgもしくは三尖弁逆流>40mmHgを満たすもの。

APE（126名：69.5±14.7歳）で10名（7.9%）が院内死亡。院内死亡への多重ロジスティック解析では急性期の血漿BNP値が独立した有意な予後予測因子となった（ $p=0.014$ ，OR:1.004，95%CI: 1.001-1.006）。院内死亡に対する急性期BNP値のROC curve 曲線下面積は0.806であった。

126名APEで7名（5.5%）が6か月後CTEPHとなった。CTEPHへの多重ロジスティック解析では急性期心エコーでの右室収縮期圧が独立した有意な予後予測因子となった（ $p=0.012$ ，OR:1.241，95%CI:1.048-1.470）。CTEPHに関してのROC curve 曲線下面積は0.961であった。慢性期のデータはいずれも独立した有意な予後予測因子とはならなかった。

急性肺塞栓症患者において、急性期血漿BNP値が院内死亡に対して、急性期右室収縮期圧がCTEPHに対して、それぞれ独立した有意な予後予測因子であった。

OR2-14

Pitfalls in the diagnosis and treatment of CTEPH

○小村 直弘、菅野 晃靖、中山 未奈

横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学

I'd like to share the important Pitfalls we experienced in about 100 CTEPH cases and 400 BPA sessions.
<Diagnosis>

IPAH and PTTM were misdiagnosed as CTEPH. The lung perfusion scintigraphy was misinterpreted as a wedge defect.

On the other hand, CTEPH was misdiagnosed as IPAH. Chest CT showed the lung mosaic pattern but unnoticed.

<Treatment>

We experienced acute renal injury with severe hypotension after riociguat administration.

We also experienced the sepsis and lung abscess after BPA. The CT before BPA had a small cavity lesion, and the improvement of pulmonary arterial blood flow by BPA might cause the infection spread.

We also experienced a recurrent of CTEPH after changing from VKA to DOAC. Thrombus was proved in the residual CV port.

Overall BPA complications were 22% (NIPPV 8%, and death 0%).

Compared around 2015, complications decreased significantly from 22% to 14%, serious complications requiring NIPPV were 0% in the latter stage. BPA has a learning curve and requires experience.

OR2-15

CTEPH 患者の腎機能に対する BPA の効果

○中山 未奈、小村 直弘、菅野 晃靖、岩田 究、小西 正紹、石川 利之
横浜市立大学附属病院 循環器内科

【背景】BPA が腎機能に与える影響を調べた報告は少ない。【方法】CTEPH の連続 41 症例で BPA 前後の Cre、eGFR、尿酸値の変化を調べた。【結果】BPA は各患者で 4 ± 1 回施行し、各セッションの造影剤使用量は $226 \pm 65\text{ml}$ であった。BPA により平均肺動脈圧(mPAP)、肺血管抵抗(PVR)、stroke volume (SV) は有意に改善し(mPAP pre vs post, 37 ± 11 vs $21 \pm 4\text{mmHg}$, $p < 0.001$, PVR 512 ± 241 vs $211 \pm 88\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, $p < 0.001$, SV 68 ± 16 vs $75 \pm 19\text{ml}$, $p = 0.003$)。Cre と eGFR は BPA 後改善傾向となり(Cre 0.8 ± 0.2 vs $0.7 \pm 0.2\text{mg/dl}$, $p = 0.10$, GFR 68 ± 22 vs $71 \pm 26\text{ml/min/1.73m}^2$, $p = 0.08$)、尿酸値は有意に改善した(5.1 ± 1.5 vs $4.6 \pm 1.3\text{mg/dl}$, $p = 0.01$)。eGFR <60 の患者で検討すると Cre は有意に改善した(Cre pre 0.9 ± 0.2 vs $0.8 \pm 0.2\text{mg/dl}$, $p = 0.047$)。Cre 改善の予測因子を検討すると Δ mPAP のみが有意であり(OR 0.93, 95%CI 0.86-0.996, $p = 0.04$)、 Δ Cre と Δ mPAP は正の相関を示した($r = 0.39$, $p = 0.01$)。Cre 改善のカットオフ値は Δ mPAP-14.5mmHg(AUC 0.72, 95% CI 0.56-0.89, 感度 76.5%, 特異度 69.6%)であった。【結論】BPA は肺動脈圧の改善を通じて CTEPH 患者の腎機能に良い影響を与える可能性がある。

OR2-16

Lung Perfusion by Dual-Energy CT in PEA and BPA

○大西 裕之¹⁾、谷口 悠¹⁾、住本 恵子¹⁾、松岡 庸一郎¹⁾、坪井 康典¹⁾、江本 憲昭²⁾、平田 健一¹⁾

¹⁾神戸大学大学院医学系研究科 循環器内科、²⁾神戸薬科大学 臨床薬学

Background: Dual-energy CT (DECT) can produce sensitive iodine distribution map, which enable to quantify perfusion in lung fields and might indicate existence of microvasculopathy according to poor subpleural perfusion. This study aimed to evaluate of lung perfusion by DECT in CTEPH patients underwent PEA or BPA. Methods: We compared hemodynamics and DECT parameters before and after treatments in 49 BPA and 16 PEA patients. Results: Baseline characteristics of PEA was lower lung perfusion (22.0 vs 25.9 Hounsfield unit, $p = 0.02$) and microvasculopathy were observed more frequently in PEA (87.5% vs 36.7% , $p < 0.01$), compare to BPA. After treatments, both groups showed improvement in hemodynamics and perfusion, however residual PH after PEA occurred in 62.5% . Conclusion: CTEPH with PEA might have not only proximal lesions but also distal lesions and microvasculopathy. Secondary BPA and medical therapy could be useful for residual PH due to distal lesion and microvasculopathy after PEA.

臨床研究：CTEPH/BPA

OR2-17

CHEPH における BPA 後に残存する低酸素血症の評価

○松岡 庸一郎、三和 圭介、住本 恵子、坪井 泰典、谷口 悠、江本 憲昭、平田 健一
神戸大学医学部附属病院 循環器内科

【目的】CTEPH における BPA 前後の低酸素、肺機能に関する評価を行う【方法】2011 年 9 月から 2020 年 1 月まで当院で診療を行った CTEPH 患者連続 88 症例を対象とした。BPA 前および治療終了後 3 年までのフォローアップで、右心カテーテル検査、肺機能検査、6 分間歩行試験、動脈血液ガス検査、6 分間歩行などの所見を比較した【結果】BPA 前後で以下の項目が優位に改善した。平均肺動脈圧、肺血管抵抗、6 分間歩行試験、安静時動脈酸素分圧。しかし、以下の項目では BPA 後も改善が得られなかった。6 分間歩行中の desaturation、%DLCO。BPA 後 3 年のフォローアップ期間中においても、上記評価項目において有意な変化はみられなかった【結論】BPA により血行動態、運動耐容能は改善し、一度改善した血行動態が、その後悪化することはほぼない。しかし、血行動態が正常化した症例においても、安静時動脈酸素分圧は正常化には至らず、運動時の desaturation や % DLCO は、改善が乏しいという結果となった。これらの結果は、血行動態が正常化した CTEPH 患者において、BPA で到達不可能な小血管レベルでの病変が残存していることを示唆すると考えられるものの、今後、さらなる研究が必要と考えられる。

OR2-18

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈血栓内膜摘除術の成績

○西山 正行、井上 陽介、陽川 孝樹、四條 崇之、清家 愛幹、上原 京勲、佐々木 啓明、松田 均
国立循環器病研究センター 心臓血管外科

【背景と方法】過去 20 年に慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する血栓内膜摘除術(PEA)を施行した 206 例(男 73 例、年齢 58 ± 13 歳)を後方視的に検討した。術前の mPAP 45.7 ± 9.3 mmHg、PVR 1064 ± 429 dyne/sec/cm⁵、BNP $170 [2-5563]$ pg/ml であった。

【結果】術後 mPAP 25 ± 13 mmHg ($P < 0.001$)、PVR 413 ± 304 dyne/sec/cm⁵ ($P < 0.001$) と改善を認めた。入院死亡は 8 例 (3.8%) で、危険因子は術前 PVR 1250 dyne/sec/cm⁵ 以上 ($p < 0.01$, OR=9.8) であった。遠隔死亡は 13 例で、累積生存率は 5 年 :96%、10 年 :94% であり、危険因子は術前 BNP 170 pg/ml 以上 ($p < 0.01$, HR=6.4) であったが、2012 年以降は術後に mPAP > 25 mmHg であれば BPA を追加し、BPA 追加例には遠隔期死亡を認めなかった。

【結語】PEA の早期、長期成績は良好であった。術後に肺高血圧が残存した症例では BPA の追加により今後の改善が見込めると考えられた。

OR2-19

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する DOAC の使用

○大平 洋^{1,2)}、辻野 一三^{1,2)}、中谷 資隆¹⁾、中村 順一¹⁾、杉本 絢子¹⁾、渡部 拓¹⁾、
佐藤 隆博³⁾、今野 哲^{1,2)}

¹⁾北海道大学病院 内科 I、²⁾北海道大学 大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーション分野、

³⁾KKR 札幌医療センター 循環器内科

背景：CTEPH 患者は生涯にわたる抗凝固療法を要し、ワルファリンが使用されてきた。近年、急性肺血栓塞栓症に対して直接経口凝固薬（DOAC）を使用することが可能になってきた。しかし、CTEPH の抗凝固療法における DOAC の有効性・安全性はほとんど知られていない。目的：CTEPH の治療における DOAC の有効性・安全性を評価する。方法：当科に通院歴のある CTEPH 患者の抗凝固療法の使用状況により 3 群に分類した（A 群：ワルファリンのみ、B 群：ワルファリン→DOAC へ切り替え、C 群：DOAC のみ）。有効性・安全性については（大出血、PH の悪化）について retrospective に調査した。結果：CTEPH 症例 77 名（男性 24 名、女性 53 名）。診断時の平均年齢 61.5 歳。抗凝固療法は A 群 31 名、B 群 24 名、C 群 22 名。各群で診断時の平均肺動脈圧に有意差はなかった（ 40 ± 12.9 、 39.9 ± 9.7 、 40.2 ± 7.9 、NS）。有効性・安全性については A 群で PH の悪化 1 名、大出血 1 名、B 群で PH の悪化 2 名、C 群で大出血 1 名。結論：DOAC は CTEPH を治療するための安全でかつ効果的な代替手段と考えられるが、切り替えにより PH が悪化した症例もいるため、日常的な使用をサポートするには、より大きな研究が必要と考えられる。

OR2-20

Effects of BPA in CTEPH Patients with Residual PH after PEA

○青木 竜男¹⁾、大郷 剛¹⁾、岩永 光史¹⁾、辻 明宏¹⁾、上田 仁¹⁾、中山 小百合¹⁾、
浅野 遼太郎¹⁾、上原 京典²⁾、佐々木 啓明²⁾、松田 均²⁾、安田 聡¹⁾

¹⁾国立循環器病研究センター 心臓血管内科、²⁾国立循環器病研究センター 血管外科

Backgrounds: In chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) patients with residual pulmonary hypertension (PH) after pulmonary endarterectomy (PEA), the effects of balloon pulmonary angioplasty (BPA) remain to be elucidated.

Methods and Results: We reviewed 29 patients with residual PH (mean pulmonary artery pressure (mPAP) ≥ 25 mmHg) after PEA who completed BPA. Median period from PEA to first BPA procedure was 42 [13.5, 94] months. At 3 months after last BPA (mean session number 5.5 ± 1.5 per patient), mPAP (38 ± 10 to 27 ± 8 mmHg), 6MWD (393 ± 125 to 452 ± 125 m), and RVEF (38.4 ± 6.8 to $44.2 \pm 7.1\%$) were significantly improved by BPA (All P values < 0.01). There were no procedure-related deaths and major lung injuries.

Conclusions: In CTEPH patients with residual PH after PEA, additional BPA significantly improved the clinical parameters without severe complications, suggesting that combination therapy of PEA and BPA could be an effective therapeutic option for these patients.

OR2-21

肺動脈バルーン拡張術における scoring balloon の有効性の検討

○中西 直彦、津端 英雄、瀧上 雅雄、若菜 紀之、矢西 賢次、全 完、中村 猛、
的場 聖明
京都府立医科大学 大学院医学研究科 循環器内科学

【背景】慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対するバルーン肺動脈形成術（BPA）におけるスコアリングバルーンの有効性に関しては明らかではない。【方法】プレッシャーカテーテルガイド下にBPAを施行したCTEPH症例において、通常バルーン（C群）とNSE PTA スコアリングバルーン（N群）による治療効果を比較検討した。【結果】2017年12月から2020年1月までにBPAを施行した14症例109病変を対象とした。C群66病変とN群43病変において、バルーン径/血管径比は両群間に有意差は認めなかった（ 0.93 ± 0.13 vs 0.92 ± 0.14 , $P=0.92$ ）。病変前後の肺動脈圧比の改善率（ Δ 肺動脈圧比）は両群間で有意差は認められなかった（ 0.23 ± 0.20 vs 0.26 ± 0.18 , $P=0.44$ ）。合併症に関しても差は認めなかった。病変形態や治療前肺動脈圧比のサブグループでも Δ 肺動脈圧比に有意差はなかったが、バルーン径/血管径比が0.9を超えるサブグループにおいてはN群でC群と比較し Δ 肺動脈圧比が有意に改善していた（ 0.20 ± 0.18 vs 0.31 ± 0.19 , $P=0.02$ ）。【結論】BPAにおいてNSE PTA スコアリングバルーンに肺動脈圧改善効果は認めなかったが、バルーン径が大きい場合には有効である可能性が示唆された。

臨床研究：画像から見た肺高血圧症

OR2-22

肺灌流画像を用いた肺高血圧患者の肺血流定量評価

○鶴川 聡子、赤木 達、中村 一文、伊藤 浩

岡山大学 循環器内科

背景：肺高血圧症(Pulmonary hypertension: PH)の肺血管床を評価することは重要である。Dual-Energy CT による肺灌流画像(Perfused blood volume: PBV)は肺血流の定量評価が可能であり、肺血管床を推測することができる。そこで肺 PBV を用いて PH 症例の肺血流量を調べた。

方法：PH 群 25 名と非 PH 患者 20 名の肺 PBV を測定した。両群間での肺 PBV 及び肺 PBV と血行動態との関連を評価した。

結果：全肺 PBV は PH 群で非 PH 群と比較し有意に低かった。上中下肺区分では、左右上肺が PH 群で非 PH 群と比較し有意に低かったが、中・下肺では差がなかった。右心拍出量の影響を除くため各肺区分を全肺 PBV で除したところ、左右上肺では PH 群が非 PH 群に比べ有意に低下していた。しかし中下肺では PH 群は非 PH 群に比べ有意に上昇していた。PH 群における右心カテーテルパラメーターとの比較では、左上肺 PBV/ 全肺 PBV が肺血管抵抗と有意な相関を認めた。

結語：Dual-Energy CT による肺 PBV は PH の肺血管病変の進行度を推測できる可能性がある。

OR2-23

Dual-energy CT での CTEPH と PAH における微小循環障害の評価

○三和 圭介、谷口 悠、住本 恵子、松岡 庸一郎、伊澤 有、坪井 康典、鳥羽 敬義、小林 成美、江本 憲昭、平田 健一

神戸大学医学部 循環器内科

【背景】CTEPH において Dual-energy CT (DECT) での poor subpleural perfusion (PSP) は微小血管障害を示唆するとの報告があるが、微小血管障害が病態の主である PAH での同様な報告はない。**【方法】**2015 年 2 月から 2019 年 12 月までに初診時に DECT を撮影した CTEPH 患者 89 名と PAH 患者 20 名を対象とした。PSP の有無、右心カテーテル検査所見、肺機能検査所見などを比較した。**【結果】**PSP は CTEPH 群では 49.4% に認められたが PAH 群では 5.0% のみと有意に少なかった ($P < 0.01$)。%DLCO/VA は CTEPH 群と比較し PAH 群において有意に低下していた ($69.5 \pm 16.8\% \text{ vs } 45.7 \pm 23.7\% \text{ } p < 0.01$)。平均肺動脈圧や肺血管抵抗は両群間で差を認めなかった。**【結論】**DECT 上での PSP 所見は CTEPH 患者の多くに認められたが、PAH 患者ではほとんど認めず、微小血管障害のメカニズムは CTEPH 患者と PAH 患者では異なったものである可能性があり、CTEPH における微小循環障害は、末梢における血栓閉塞を示唆しうる。DECT は、CTEPH 患者でのびまん性かつ末梢の血栓閉塞を伴う微小血管障害を同定する上で効果的なモダリティと考えられる。

臨床研究：画像から見た肺高血圧症

OR2-24

急性肺動脈血栓塞栓症の血栓量と心電図変化の関係の検討

○雨宮 勝嗣、池田 長生、飯島 雷輔、原 英彦、中村 正人

東邦大学医療センター 大橋病院 循環器内科

背景

急性肺動脈血栓塞栓症の血栓量を評価する上で、造影CTによる肺動脈閉塞指数（Pulmonary Artery Obstruction Index :PAOI）というものがある。PAOIは肺動脈を左右10本ずつに分けて閉塞2点、狭窄1点として合計40点での点数で、16点以上の症例は、それ未満の症例に比べて3ヶ月以内の死亡率が約11倍高いと言われている。今回、肺動脈血栓塞栓症の心電図変化とPAOIの関係に関して評価する。

方法

3病院での急性肺動脈血栓塞栓症の83例を対象に後ろ向きに評価した。各PAOIと、わかりやすい右心負荷の変化（頻脈、胸部誘導非特異的陰性T波、S1Q3T3、右脚ブロック）をそれぞれ1点として合計点0点群、1-2点群、3-4点群との関係性を評価した。

結果

全体のPAOIは 15.3 ± 9.2 であった。心電図変化が0点39例、1-2点37例、3-4点11例であった。それぞれのPAOIは、 11.9 ± 7.5 , 16.5 ± 9.9 , 23.3 ± 6.3 ($p=0.0012$)であった。

結論

急性肺動脈血栓塞栓症の心電図変化によって肺動脈内の血栓量を層別化できる可能性がある。

OR2-25

PH患者における右房圧推定のための肝硬度測定の有用性の検討

○松谷 卓周¹⁾、中山 和彦²⁾、元木 雅浩¹⁾、安藤 貴彦¹⁾、井芹 通子¹⁾、田井 香織¹⁾、大西 裕之²⁾、亀村 幸平²⁾、本庄 友行²⁾、江本 憲昭³⁾、開發 謙次²⁾

¹⁾ 神鋼記念病院 生理検査室、²⁾ 神鋼記念病院 循環器内科、³⁾ 神戸薬科大学 臨床薬学研究室

【背景】肺高血圧(PH)治療において利尿剤による体液管理は重要であるが、外来診療において右房圧(RAP)の評価法は限られている。近年超音波検査において2D-Shear Wave Elastographyによる肝硬度 liver stiffness(LS)測定が臨床応用されている。

【目的】PH患者においてLS測定が体液貯留(肝うっ血)を評価しうる検査法であるかを検討する。

【対象・方法】2019年9月から2020年4月までに右心カテーテル検査(RHC)とLS測定を行なったPH患者の内、肝疾患と左心疾患を除外した38名(平均年齢 71 ± 15 歳、特発性5名、強皮症9名、肺疾患由来10名、その他14名)にRAPとLS値、心エコー指標、採血項目との相関を統計学的に検討した。

【結果】LSとRAPは有意な相関($r=0.5301$, $p=0.0006$)を認めた。

その他RAPとの相関は、BNP($r=0.6245$, $P<0.0001$)、TRPG($r=0.3597$, $P<0.0001$)、IVC径($r=0.3996$, $P=0.0143$)、PTINR($r=0.4968$, $P=0.0135$)も相関を認めた。

また、肝胆道系酵素、T-Bil、Alb、LVEF、TAPSEに有意な相関は認めなかった。

【結論】LSと右房圧は有意な相関を示し、肝胆道系酵素や心エコー指標より強い相関を示した。

LSは体液貯留を評価する有用な指標となる可能性が示唆された。

臨床研究：画像から見た肺高血圧症

OR2-26

肺動脈性肺高血圧症における肺移植術後右室機能の評価

○吉田 雅晴^{1,2)}、米田 智也³⁾、木下 秀之^{1,4)}、柳澤 洋¹⁾、森内 健史¹⁾、中川 靖章¹⁾、
桑原 宏一郎⁵⁾、大角 明宏⁶⁾、伊達 洋至⁶⁾、木村 剛¹⁾

¹⁾京都大学医学部附属病院 循環器内科、²⁾済生会野江病院 循環器内科、

³⁾京都大学医学部府像病院 検査科、⁴⁾京都大学大学院医学研究科 地域医療システム学講座、

⁵⁾信州大学医学部 循環器内科学教室、⁶⁾京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科

肺動脈性肺高血圧症において右室リモデリングの進行は予後不良因子である事が知られているが、その病態については不明な点が多い。今回我々は、当院にて肺移植を行った特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) の9症例において、心エコー検査にて肺移植術後1ヶ月における右室機能の評価を行った。エポプロステノールは8症例 (89%) で使用し、肺移植術適応検討時の右心カテーテル検査にて、mPAP 59.9 ± 3.4 mmHg, PVR 12.1 ± 1.7 WUであった。肺移植術後1ヶ月の時点で、右室拡大は認めなかったが、RV fractional area change $35.6 \pm 4.3\%$ 、TAPSE 13.5 ± 0.6 mm と右室収縮能の低下を認めた。肺移植術後1ヶ月の時点でのTAPSEと相関する術前の因子を検討したところ、肺移植術直前のBNP、右室収縮期 wall stress との相関を認めたが、肺移植適応検討時の肺血行動態とは相関を認めなかった。

OR2-27

胸部動態画像解析システムの肺血流評価に関する有用性

○坂巻 文雄¹⁾、山本 章太²⁾、高橋 玄樹¹⁾、近藤 祐介¹⁾、田崎 巖¹⁾、富田 康介²⁾、
亀井 俊佑²⁾、村上 克己³⁾、由地 良太郎³⁾、松本 知博²⁾、長谷部 光泉²⁾

¹⁾東海大学医学部付属八王子病院 内科学系呼吸器内科学、²⁾東海大学医学部付属八王子病院 画像診断科、

³⁾東海大学医学部付属八王子病院 放射線技術科

【背景・目的】フラットパネルディテクタを用いた胸部動態画像解析システム (以下、CDDR) は胸郭の動きの解析に加え、肺換気および血流動態を画素値の変化として表すことができる。本検査法の肺血流評価の評価に関する有用性を撮影方法ならびに拡散能 (DLco) との比較を中心に検討した。

【方法・結果】肺血流はCDDR撮影時に心拍と同期する肺野内の信号変化を抽出・可視化し、MIP (Maximal intensity of pixel value) を作成した。MIPの高い群は肺血流が維持されていると解釈できた。肺血流評価にはCDDRで行う深吸気呼気時の撮影よりも吸気後息止めにて撮影した方が良好な画像が得られた。2020年3月までに当院でCDDRを行った症例の中で、DLco正常群 (正常群: n=4) と中等度以上低下群 (低下群: n=5) でMIP (Maximal intensity of pixel value) を比較した。MIPは低下群 (0.3 ± 0.02) で正常群 (0.4 ± 0.12) よりも低下する傾向が見られた。

【結語】CDDRによる肺血流評価モードは肺循環障害を視覚的かつ定量的に評価できる可能性がある。

臨床研究：画像から見た肺高血圧症

OR2-28

膠原病合併肺高血圧症患者の右房面積によるリスク評価の検討

○松枝 佑、進藤 理沙、田中 住明、山岡 邦宏

北里大学医学部 膠原病・感染内科学

目的：PAH 治療アルゴリズムにおいて、リスク因子の1つとして右房面積が用いられている。今回、膠原病合併 PAH における右房面積のリスク因子としての有用性を検討した。

方法：2001 年 1 月から 2019 年 10 月の間に右心カテーテルで PAH と診断され、当院で治療中の膠原病合併 PAH 患者 134 人に施行された、のべ 579 回の心エコー所見を解析対象とした。混合モデルを用いて、生存例と死亡例の右房面積と左房面積の予測値を比較した。

結果：膠原病合併 PAH 患者 134 人は、初回心エコー時の年齢が 50.8 ± 13.7 (平均 $\pm$ SD) 歳で、推定収縮期肺動脈圧は 60.3 ± 21.2 mm Hg であった。126 人が特異的 PAH 治療薬で治療されていた。生存例の右房面積は 18.1cm^2 (95% CI: $16.4\text{--}19.8\text{cm}^2$)、死亡例の右房面積 26.5cm^2 ($21.7\text{--}31.2\text{cm}^2$) と比較し有意に縮小していた ($p=0.001$)。SSc 患者群においても、生存例で死亡例と比較して右房面積が有意に縮小していた (18.3cm^2 vs 27.4cm^2) ($p=0.032$)。一方、左房面積は生存例と死亡例との間に差はなかった (19.4cm^2 vs 18.8cm^2)。

結語：特異的 PAH 治療薬による治療介入の修飾はあるが、心エコーによる右房面積は、膠原病合併 PAH のリスク因子としても有用と考えられた。

OR2-29

心臓 MRI で計測した肺動脈脈波伝搬速度は肺動脈圧と関連する

○福家 聡一郎、越智 正彦、大道 俊介、川北 祝史、大澤 和宏、田中 正道、湯本 晃久、齋藤 博則

岡山赤十字病院 循環器内科

【目的】心臓 MRI で肺動脈スティフネスを計測し上昇の機序を明らかにすること。【対象と方法】右心カテーテルと心臓 MRI を 7 日以内に施行された 55 人を後方視的に検討した。肺高血圧群 (平均肺動脈圧 $\geq 25\text{mmHg}$ 、13 人) と正常群 (42 人) の 2 群に分け、2 つの肺動脈スティフネス指標を比較検討した。脈波伝搬速度 (PWV) は、位相コントラスト法で肺動脈幹と左肺動脈での脈波遅延時間と、MRI 上での軌道距離とから算出した。スティフネス β は、位相コントラスト法の強度画像での肺動脈幹周囲長変化と右心カテーテル検査の肺動脈圧により算出した。【結果】平均肺動脈圧は肺高血圧群が $31 \pm 6\text{mmHg}$ 、正常群が $17 \pm 5\text{mmHg}$ であった ($p < 0.001$)。PWV は肺高血圧群において正常群より増大していた ($3.91 \pm 1.48\text{m/s}$ 、 $2.92 \pm 1.16\text{m/s}$ 、 $p = 0.015$) が、 β は同程度であった (7.29 ± 4.88 、 5.81 ± 2.30 、 $p = 0.138$)。平均肺動脈圧は PWV と有意に相関したが ($p = 0.001$ 、 $R = 0.421$)、 β とは有意な相関を認めなかった ($p = 0.415$)。【結論】肺高血圧では壁自体の硬化よりも高圧にさらされることにより、スティフネス上昇をきたしている。PWV 亢進は反射波を増大させ右室の後負荷の増大を来とし、右心不全を引き起こす。

OR2-30

肺高血圧症における心エコー法による左室充満圧推定精度の検討

○千葉 泰之¹⁾、岩野 弘幸¹⁾、大平 洋²⁾、村山 迪史³⁾、中鉢 雅大⁴⁾、横山 しのぶ⁴⁾、
西野 久雄⁴⁾、岡田 一範⁵⁾、加賀 早苗⁵⁾、安斉 俊久¹⁾

¹⁾北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学、²⁾北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学、

³⁾北海道大学病院 超音波センター、⁴⁾北海道大学病院 検査・輸血部、⁵⁾北海道大学大学院 保健科学研究院

背景：左心不全に起因しない肺高血圧症（non-cardiac pulmonary hypertension; PH_{NC}）における心エコー法による左室充満圧指標の精度は十分に検討されていない。

方法：心臓カテーテル検査と心エコー検査が10日以内に行われたPH_{NC} 87例と冠動脈疾患 117例（対照群）で、平均肺動脈楔入圧（PAWP）と心エコー法による左室流入血流速波形のE、E/A、E/e'、左房容積係数（LAVI）との対応を検討した。PH_{NC}群を肺血管抵抗（PVR）の中央値（5.3 Wood 単位）により重症群と非重症群に二分した。

結果：対照群と非重症PH_{NC}群ではE、E/A、E/e'、LAVIはPAWPと正相関したが、重症PH_{NC}群ではLAVIのみがPAWPと相関した。多変量解析の結果、対照群ではPAWPとPVRのうちPAWPのみがEを規定したのに対し（b=0.45）、PH_{NC}群ではPAWP（b=0.32）だけでなくPVRもEを規定した（b=-0.35）。PH_{NC}群において、左室eccentricity indexはEと相関せず、心係数はEと正相関した。

結論：高度の肺血管病変の存在下では、心エコー法による左室充満圧指標の精度は低下し、これには心室中隔の異常運動よりも心拍出量の低下が強く関連すると考えられた。

OR2-31

肺動脈性肺高血圧症と左心疾患の運動耐容能低下因子の比較検討

○橋本 有加¹⁾、中山 和彦²⁾、川浦 元気¹⁾、木村 健人³⁾、生島 秀樹¹⁾、大西 裕之²⁾、
本庄 友行²⁾、亀村 幸平²⁾、開発 謙次²⁾、江本 憲昭⁴⁾、岩橋 正典²⁾

¹⁾神鋼記念病院 リハビリテーション室、²⁾神鋼記念病院 循環器内科、³⁾神鋼記念病院 臨床工学室、

⁴⁾神戸薬科大学 臨床薬学研究室

【背景】肺動脈性肺高血圧症(PAH)患者と左心疾患(LHD)患者の運動耐容能に影響を与える因子は異なる。

【方法】対象はNYHA分類Ⅱ～Ⅲで心肺運動負荷試験(CPX)を実施したPAH群21例とLHD群23例とした。CPXにより最高酸素摂取量(%Peak VO₂)、酸素脈(%VO₂/HR)、呼吸予備能(BR)、換気応答(VE/VCO₂ slope)、呼気終末二酸化炭素分圧(ETCO₂)を算出し、筋力は等尺性膝伸展筋力を測定した。

【結果】%Peak VO₂は両群で低下しPAH群はLHD群に比べて低かった(49.9 ± 3.0vs59.4 ± 3.3%,p=0.04)。膝伸展筋力は両群で差がなく、循環指標の%VO₂/HR(62.9 ± 5.5vs54.3 ± 3.9%,p=0.21)、換気指標のBR(50.8 ± 3.0vs49.8 ± 5.0%,p=0.85)に差がなかった。Minimum SpO₂はPAH群で低く(90.9 ± 1.2vs94.8 ± 1.5%,p=0.05)、換気血流不均衡を示すVE/VCO₂ slopeはPAH群で高く(60.4 ± 5.4vs54.3 ± 3.9,p=0.04)、ETCO₂はPAH群で低かった(31.0 ± 1.1vs34.3 ± 1.0mmHg, p=0.03)。

【結論】PAH群の方が酸素化と換気血流不均衡を示す指標が悪化していたため、LHD患者に比べて換気血流不均衡の増大がPAH患者の運動耐容能低下の主要因子となっていると示唆された。PAH患者のリハビリは酸素化悪化に注意を払う必要がある。

OR2-32

全身性硬化症合併肺動脈性肺高血圧症の real-life の経過

○芦原 このみ¹⁾、星野 芽以子²⁾、加藤 靖周²⁾、長縄 達明¹⁾、山田 晶²⁾、深谷 修作¹⁾、
井澤 秀夫²⁾、安岡 秀剛¹⁾

¹⁾藤田医科大学医学部 リウマチ・膠原病内科、²⁾藤田医科大学医学部 循環器内科

【目的】SSc-PAHは依然として予後不良であるが、経過は多様で、全例が増悪するとは限らないことは臨床的にも経験される。これらの trajectory の多様性について検証した。【方法】対象は2001～2020年の間に当院に通院、CAGでPAH診断され追跡可能なSSc19例。原則年1回UCG、治療の開始・変更を許容して追跡、sPAPの trajectory をパターンで層別化、臨床情報を比較検討した。【結果】PAH診断時年齢は70+8歳、SScおよびPAH観察期間(月)は各々104+101、44+35であった。PH分類は1群:8例、1+2群:4例、1+3群:4例、1+2+3群:2例、3群:1例であった。12ヶ月時点でのUCG追跡可能群は12例、不能群7例であった。PAH関連死は各々1例、4例と不能群で高頻度であった(P < 0.02)。PAH経過観察期間も不能群で短かった(P < 0.02)。可能群12例は48ヶ月のUCG経過によりTRPGが40mmHgを越え1)診断時より上昇(2例)、2)診断時と不変または低下(5例)、40mmHg未満で3)上昇(3例)、4)診断時と不変または低下(2例)の4群に分けられ、死亡例は1)に該当した。【結論】SSc-PAH症例の経過は多様で、trajectory解析可能例においてPAH診断後4年は比較的予後良好である可能性が示唆された。

臨床研究：患者ケアと QOL

OR2-33

PH50 例の PRO 調査～「あなたは将来何が一番心配ですか？」

○辻野 一三¹⁾、中谷 資隆²⁾、中村 順一²⁾、杉本 絢子²⁾、渡部 拓²⁾、大平 洋¹⁾、
西川 美香⁴⁾、澤田 和恵⁴⁾、森脇 恵子⁴⁾、白井 由紀⁴⁾、今野 哲³⁾

¹⁾北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーションリサーチ分野、²⁾北海道大学病院 内科 I、

³⁾北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室、⁴⁾北海道大学病院 看護部

背景：近年、肺高血圧症（PH）診療における QOL、patient reported outcome の重要性が増している。**目的：**PH 患者が今後何を心配しているかを直接聴取し、医療者の予測や従来指標と比較する。**方法：**PH 外来患者に「今後一番心配なことは何ですか？」と質問し、回答を 4 分類した：1. 健康関連（PH 関連）、2. 健康関連（非 PH 関連）、3. 非健康関連（家庭 / 社会環境に関連する事項など）、4. 心配事項なし。**結果：**対象は PH 患者 50 名（1/2/3/4/5（群）：20/0/4/25/1（人））。回答の 4 分類の内訳は 16（32%）/7（14%）/13（26%）/14（28%）であり、分類 2、3 では合併症、仕事、自然災害時への心配が多かった。医療従事者 10 名の予測の内訳は 8/2/0/0 であり、患者の回答との間に有意差を認めた。回答から群分けした 4 群間で PH 関連指標（年齢、WHOFC、平均肺動脈圧、心係数、肺血管抵抗）に有意差はなかった。**結論：**PH 患者が心配していることは PH 関連事項は約 1/3 に留まり、医療従事者の予測との間に乖離がみられた。また得られた回答と一般的 PH 指標との間にも強い関連はなかった。患者から直接得られる情報は、PH 患者の QOL 改善を達成する上で有用かもしれない。

OR2-34

ヒックマンカテーテルトラブルから見た効果的な患者指導

○沖 陽花¹⁾、柴倉 里紗¹⁾、山本 望¹⁾、加賀宇 芳枝¹⁾、小倉 望¹⁾、甲斐 里美¹⁾、
下川原 裕人²⁾、松原 広己³⁾

¹⁾NHO 岡山医療センター 看護部、²⁾NHO 岡山医療センター 循環器内科、³⁾NHO 岡山医療センター 診療部

【はじめに】

感染はヒックマンカテーテル（以下カテーテル）に伴う最も重要なトラブルであるが、感染以外にも損傷・脱落・閉塞などのトラブルが存在する。カテーテル留置中に発生した全トラブルと、その経時的傾向を検討した。

【対象・方法】

2003 年 8 月～2020 年 3 月の間に PGI₂ 持続静注療法を行った肺動脈性肺高血圧症患者 105 名。カテーテルの入れ替えや修復が必要となった原因・発生までの経過日数を検討した。

【結果】

総トラブルは 199 件で、感染が 141 件であった。感染以外のトラブルでは損傷が最も多く 28 件であり、うち 71.4% は挿入後 1 年以降に発生していた。脱落は 16 件であり、37.5% は 2 ヶ月未満に発生した。閉塞は 10 件であり、全例 1 年以降であった。

【考察】

感染以外のトラブルでは損傷が最も多く、多くは経年劣化と考えられるが、1 年未満の発生もまれではないため、管理方法など他の原因の関与も疑われる。脱落のほとんどは挿入直後であり、2 ヶ月以内は確実な固定を行う必要がある。

【結語】

カテーテル留置中の固定方法や生活状況の確認・指導を行い、早期から経過日数に応じた対策を行っていく必要がある。

OR2-35

当院におけるヒックマンカテーテルのルートトラブルへの対応

○伊藤 志麻¹⁾、山口 優莉¹⁾、金井 結香¹⁾、松村 恵子¹⁾、此川 衣子¹⁾、高間 典明²⁾

¹⁾群馬大学医学部附属病院 循環器内科 南 4 階病棟、²⁾群馬大学 循環器内科

【はじめに】エポプロステノール持続静注療法は、トラブル発症時、緊急性や重症度は極めて高いことがある。当院ではカテーテルトラブル事例が過去 6 件発生しているため、対応時の課題を発表する。

【事例】同意取得 5 例に対して報告する。事例 1: カテーテル自然脱落例: 30 歳代女性、挿入後 4 年目ならびに再挿入後 1 年目で再び自然脱落した。事例 2: カテーテル自然脱落例: 20 歳代女性、入浴後にカテーテルが 3-4cm 抜けていることに気づき当院へ連絡したあと、翌日入れ替え術施行した。事例 3: カテーテル損傷: 70 歳代女性、挿入後 6 年目で損傷した。カテーテルコネクト部付近に 1mm 程度の亀裂があり、自力でテープによるカテーテル修復術を行った後に受診。同日リペアーキットにより修復した。事例 4: カテーテル閉塞: 20 歳代男性、夜間に在宅ポンプの閉塞アラームが鳴りやまず、翌日に入れ替えを施行した。

【考察】緊急時に適切な判断をするために、トラブル発生時の対応をメインとした勉強会を定期的に行う必要がある。また、トラブル対応を含めたトラブル対応マニュアルの周知と見直しを行っていくためワーキンググループを病棟内に立ち上げる必要がある。

臨床研究：小児・呼吸器疾患関連肺高血圧症

OR2-36

新生児慢性肺疾患に合併する肺高血圧症に対する治療の検討

○加藤 太一¹⁾、森本 美仁¹⁾、山本 英範¹⁾、深澤 佳絵¹⁾、沼口 敦²⁾、伊藤 美春³⁾、
齊藤 明子³⁾、佐藤 義朗³⁾、早川 昌弘³⁾

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科 成長発達医学、²⁾名古屋大学医学部附属病院 救急科、

³⁾名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター新生児部門

【背景・目的】新生児慢性肺疾患(CLD)に伴う肺高血圧症に対する治療の報告は少ない。当施設でCLD合併肺高血圧症に対して治療を行った5例について報告する。

【方法】2009年1月から2019年12月において当施設で治療を行ったCLDに伴う肺高血圧症の症例を対象とした。染色体異常を有する症例、肺高血圧症以外の原因で経過中に死亡した例を除く5例について治療内容と効果を検討した。

【結果】5例の中央値は、在胎25週2日、出生体重670g、Apgarスコア1分値4点、5分値7点であった。使用薬剤は途中で同系統の他の薬剤に移行したものも含め、ベラプロスト3例、ボセンタン3例、マシテンタン1例、シルデナフィル5例、タダラフィル3例であり、3剤併用3例、2剤併用1例、単剤1例であった。生後1年までに無治療になったのは5例中1例、経過観察中に投薬を終了できた4例における投薬期間は1177日(IQR 821日、1185日)であった。経過中投薬中止を要する副作用は認めなかった。

【結語】CLD合併肺高血圧症の治療においては、多剤併用を要する症例もあり、今後も適切な治療法確立のための症例蓄積が必要である。

OR2-37

Fontan candidate において肺血管拡張薬が及ぼす影響

○米原 恒介、安河内 聡、正本 雅斗、大日方 春香、小山 智史、沼田 隆佑、赤澤 陽平、
武井 黄太、瀧間 浄宏
長野県立こども病院 循環器小児科

【背景】Fontan 循環において肺血管拡張薬(PH薬)は、手術適応拡大と術後の血行動態改善の目的で使用される。

【目的】Fontan 手術症例において、肺血管拡張薬が肺動脈成長に与える影響について検討すること。

【対象】2000年1月～2016年12月に出生した段階的Fontan手術(F術)を目指して両方向性Glenn手術(BDG)を施行した126例

【方法】BDG後PH薬使用40例(A群)とPH薬未使用72例(B群)について、後方視的に、BDG前、F術前、F術後のカテーテルデータから、肺動脈圧、肺血管抵抗、PAindex (PAI)などの指標について比較検討した。

【結果】F術到達率はA群75%、B群92%であった。F術到達例では、F術後の肺血管抵抗、平均肺動脈圧、心係数に両群で差はなかった。肺血流量はBDG術後はA群がB群より有意に低値(2.0 ± 0.4 vs 2.5 ± 0.4 mL/min/m²)であったが、F術後では有意差はなくなっていた(2.7 ± 0.5 vs 2.9 ± 0.5)。PAIはF術前後ともA群が有意に低値であったが、B群より成長する傾向が見られた(BDG後→F術後 A群: $148 \pm 72 \rightarrow 181 \pm 80$, B群 $235 \pm 105 \rightarrow 233 \pm 78$ mmHg/m²)。【結語】肺血管拡張薬は、肺血流量を増やすことで肺動脈成長を促進する効果が期待できる。

臨床研究：小児・呼吸器疾患関連肺高血圧症

OR2-38

Group3 肺高血圧症の臨床的検討

○齊木 彩絵^{1,2)}、仲間 海人^{1,2)}、小野 真裕美^{1,2)}、伊藤 誠¹⁾、山内 圭太¹⁾、露崎 淳一¹⁾、
家里 憲¹⁾、杉浦 寿彦^{1,2)}、黒田 文伸¹⁾、田邊 信宏^{1,2)}

¹⁾千葉県済生会習志野病院 呼吸器内科、²⁾千葉県済生会習志野病院 肺高血圧症センター

目的 当院における Group3 肺高血圧症 (PH) の臨床的特徴を明らかにすること

方法 2019.4.1 肺高血圧症センター発足後 1 年間に右心カテで診断した Group3PH 疑い 12 例について、特徴、治療、予後の解析をおこなった。

結果 12 例中 11 例に PH を認め、疾患の内訳は、気腫合併肺線維症 (CPFE) 6 例、間質性肺炎 (IP) 2 例、COPD2 例、その他 1 例で、膠原病の合併を 3 例に認めた。mPAP は 42 ± 9 mmHg と高度 PH を認め、膠原病合併例は、全例 mPAP > 35 mmHg or CI < 2.0 L/min/m² の重症 PH に分類され、非合併例より右房圧が高かった。重症 PH は軽度換気障害例が多かったが、軽症 PH 2 例はともに高度換気障害例であった。10 例に PDE-5 阻害薬、5 例にマシテンタン、2 例にセレキシパグが使用され、5 例で併用療法が行われた。膠原病合併の 1 例がカテ後 1 ヶ月で死亡したが、10 例は外来加療中である。

結論 当院における Group3PH では、PAH フェノタイプ (重症 PH および換気軽度障害) 例が多く積極的に併用療法が試みられているが、予後改善効果については、さらなる検討が必要である。

OR2-39

肺疾患に伴う 1 群・3 群肺高血圧症の予後解析

○鈴木 宣史、長岡 鉄太郎、永田 祐一、吉田 隆司、堤 建男、栗山 祥子、高橋 和久
順天堂大学医学部附属順天堂医院 呼吸器内科

背景：肺疾患の合併は肺高血圧症の予後不良因子である。肺病変を有する PH (CLD-PH) には、膠原病を原因とする群 (CLD-1 群 PH) と慢性呼吸器疾患を原因とする群 (CLD-3 群 PH) が含まれるが、両群を含めた予後の解析は十分ではない。

目的：肺病変を有する 1 群・3 群 PH 症例の予後を、PH の原因や重症度、治療の有無に分けて検証する。

方法：2012～2019 年に当院で右心カテーテル検査を施行し、平均肺動脈圧 ≥ 21 mmHg の症例から、肺病変を有し予後の追跡が可能だった 45 症例を抽出し、後方視的に予後解析を行った。

結果：CLD-3 群 PH と比較して、CLD-1 群 PH の予後は有意に良好であった。PAH 治療を行った CLD-1 群 PH 群の生存率は改善したが、CLD-3 群 PH では治療の有効性は認められなかった。CLD-PH の PH 重症度 (重症：平均肺動脈圧 ≥ 35 mmHg) は、予後には影響を与えなかった。単変量解析では、男性・3 群・治療なしが CLD-PH の予後不良リスク因子となったが、多変量解析では有意差は認めなかった。

結論：CLD-3 群 PH の予後は、CLD-1 群 PH と比較して明らかに不良であった。CLD-3 群 PH に対する PAH 治療は、予後改善には寄与しないことが示唆された。

OR2-40

肺疾患を合併した肺動脈性肺高血圧症に対するマシテンタンの効果

○嶋本 光兵¹⁾、木下 秀之²⁾、柳澤 洋¹⁾、森内 健史¹⁾、稲住 英明¹⁾、中川 靖章¹⁾、
桑原 宏一郎³⁾、木村 剛¹⁾

¹⁾京都大学 医学部附属病院 循環器内科、²⁾京都大学大学院医学研究科 地域医療システム学講座、

³⁾信州大学医学部 循環器内科学教室

肺疾患を合併した肺高血圧症患者は予後不良であり、肺血管拡張薬の有効性を示すエビデンスも乏しい。今回我々は肺疾患を合併した肺動脈性肺高血圧症(PAH)に対する、ETA/ETB 非選択的エンドセリン受容体拮抗薬であるマシテンタンの効果を検討した。当院でマシテンタン投与前後に右心カテーテル検査を施行した33症例中、肺疾患を合併した15症例においてマシテンタン投与前後における検討を行った。肺疾患の内訳は、全身性強皮症関連間質性肺炎；9症例、COPD；5症例、CPFE；1症例であった。肺疾患合併PAH群では非合併群と比較して、高齢で、高血圧、慢性腎臓病の合併が多く、マシテンタン開始前の平均肺動脈圧(mPAP)、心係数(CI)が低値であった。肺疾患合併PAH群において、マシテンタンを含む肺血管拡張薬治療は、mPAP、肺血管抵抗(PVR)を改善し(mPAP；開始前 36.0 ± 2.3 mmHg 開始後 28.9 ± 1.9 mmHg, PVR；開始前 8.1 ± 1.1 WU, 開始後 5.3 ± 0.7 WU)、有意な酸素化の悪化を認めなかった。肺疾患を合併したPAH症例においてもマシテンタンは肺血行動態を改善する可能性が示唆された。

OR2-41

心不全による入院を要した IPF 患者における肺高血圧症の関連

○吉川 和也、西山 理、山崎 亮、佐野 博幸、岩永 賢司、東田 有智

近畿大学病院 呼吸器・アレルギー内科

入院を要した特発性肺線維症の中で、心不全によると考えられた症例について、肺高血圧症の関連を検討した。2008年1月から2018年12月の間に当科で入院を要したIPF患者のうち、HFが原因と考えられた34例について検討した。入院後の心エコーにおいて、推定収縮期右室圧(RVSP)と左室駆出率をもとに、RVSP>50mmHgをPHに伴うHF(HFPH)、EF≥50%かつRVSP≤50mmHgをHFpEF、EF<50%かつRVSP≤50mmHgをHFrEFと定義し、臨床経過・予後などを評価した。34例のうち11人(32.3%)がHFPH、17人(50.0%)がHFpEF、6人(17.6%)がHFrEFであった。各3群間で年齢・性別・BMI・肺機能・KL-6・PaO₂/FiO₂比に有意差は認めなかった。BNPについては、HFPH 733 ± 437 pg/mL、HFpEF 250 ± 146 pg/mL、HFrEF 1304 ± 1687 pg/mLであり有意な差を認めた(p=0.01)。HFPHとHFpEFではEFに有意差を認めなかった。30日死亡はHFPH、HFpEF、HFrEFでそれぞれ36.3%、0%、16.6%であり、HFPHで有意に予後不良であった(p=0.02)。IPFで入院を要する症例のなかでHFが原因と考えられる症例は、約30%がPHに関連し、中でもHFPHは最も予後不良であった。今後IPF入院患者におけるPH評価の重要性が示唆された。

OR2-42

軽症 PAH における運動時血行動態の解析

○菊池 華子、竹内 かおり、伊波 巧、合田 あゆみ、副島 京子、佐藤 徹
杏林大学病院 循環器内科

【背景】治療経過が良好で安静時血行動態の改善が得られている PAH 患者での労作時血行動態に関するデータは示されておらず、臨床的にどこまでの労作負荷の許容や治療の軽減ができるのかということははっきりしていない。治療が奏功している軽症 PAH 症例の運動負荷時の血行動態を解析する。

【方法】当院で 2009-19 年に診断・治療された PAH 患者で、安静時 mPA が 30mmHg 以下に下げられており、かつ治療方針決定のために右心カテーテル留置下運動負荷検査を行った 46 例(平均年齢 46 ± 11 歳、静注 / 皮下注 / 内服のみ = 17/3/26 例、男 / 女 = 8/38)を対象とした。安静時正常圧群 22 例と軽度 PAH 群 24 例に分け、運動負荷時の血行動態を比較した。

【結果】安静時正常圧群と軽症 PAH 群では、運動耐容能に差を認めた(最大負荷 86 ± 29 watt vs 62 ± 18 watt)。また、軽症 PAH 群では、安静時正常圧群に比べて、運動負荷時の肺動脈圧上昇が急峻で、mPA/CO slope が高かった(mPA/CO slope : 3.8 ± 1.9 vs 2.2 ± 2.0)。

【結論】血行動態が軽症まで改善している PAH においても、軽労作負荷で肺動脈圧が急峻に上昇しており、労作負荷の増加には注意が必要である。

OR2-43

急性冠症候群患者の予後に対する右室負荷の影響

○佐藤 徹¹⁾、荻原 義人¹⁾、栗田 泰郎¹⁾、水谷 花菜²⁾、高崎 亮宏¹⁾、森脇 啓至¹⁾、
谷村 宗義³⁾、澤井 俊樹⁴⁾、藤本 直紀¹⁾、伊藤 正明¹⁾、土肥 薫¹⁾

¹⁾三重大学医学部附属病院 循環器内科、²⁾鈴鹿中央総合病院 循環器内科、³⁾四日市羽津医療センター 循環器内科、

⁴⁾三重ハートセンター 循環器内科

背景：慢性心不全患者の予後と右室負荷の関係は報告されているが、急性冠症候群の予後と右室負荷の関係は明らかでない。その為、本研究では、急性冠症候群の予後と右室負荷の関係を検討した。

方法：本邦の前向き多施設レジストリである三重 ACS レジストリに登録された 2792 例の患者を対象とした。心臓超音波検査で三尖弁逆流圧較差 40mmHg 以上を右室負荷ありと定義した。主要評価項目は 2 年間の全死亡とし、フォローアップ期間の中央値は 753 日であった。

結果：右室負荷は全体の内、75 例で認められた (2.7%)。フォローアップ期間中に、全体で 261 例 (9.3%) の患者が死亡していた。右室負荷のある群と右室負荷のない群の患者背景を比較すると、右室負荷のある群では、有意に高齢で、Killip 分類は高かった。また、ヘモグロビン値が低く、血清クレアチニン値は高値であった (各々、 $P < 0.01$)。また心臓超音波検査所見では、左房拡大と中等度から高度の僧房弁逆流の頻度が有意に高かった ($P < 0.01$)。右室負荷のある群は、右室負荷のない群と比較し有意に全死亡が多かった ($P < 0.0001$)。結論：右室負荷は急性冠症候群における予後不良因子であると示された。

OR2-44

新基準に基づく左室収縮能が保たれた心不全に伴う肺高血圧の検討

○世良 英子¹⁾、大谷 朋仁¹⁾、山田 貴久²⁾、安村 良男³⁾、玉置 俊介²⁾、林 隆治⁴⁾、
中川 彰人³⁾、彦惣 俊吾¹⁾、瀧原 圭子^{1,5)}、坂田 泰史¹⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学、²⁾大阪急性期総合医療センター 心臓内科、

³⁾尼崎中央病院 循環器内科、⁴⁾大阪警察病院 循環器内科、⁵⁾大阪大学キャンパスライフ健康支援センター

背景：肺高血圧症 (PH) の新基準として平均肺動脈圧 (mPAP) > 20 mmHg への引き下げ、pre-capillary の基準に肺血管抵抗 (PVR) ≥ 3 WU を含めることが提唱されている。左室駆出率が保たれた心不全 (HFpEF) において、新基準に基づく PH の頻度および病型診断を従来基準と比較した。

方法：対象は、多施設共同前向き観察研究 (PURSUIT-HFpEF 研究) に登録された入院 HFpEF 症例のうち、右心カテーテル検査が実施された 225 症例 (平均 79 $\pm$ 10 歳)。従来基準および新基準により、PH なし、isolated post-capillary PH (Ipc-PH)、combined pre- and post-capillary PH (Cpc-PH)、pre-capillary PH、いずれの病型にもあてはまらない unclassified PH に分類した。

結果：PH は新基準で有意に増加した [29% (Ipc-PH: 20%、pre-capillary PH: 3%、Cpc-PH: 6%) vs. 51% (Ipc-PH: 27%、pre-capillary PH: 6%、Cpc-PH: 7%、unclassified PH: 11%)、 $p < 0.0001$]。mPAP > 20 mmHg、肺動脈楔入圧 ≤ 15 mmHg、PVR < 3 WU であった unclassified PH は、PH 増加の半数を占め、他病型に比し、mPAP が低く、心拍出量が有意に保たれていた。

結語：新基準では PH 頻度は著明に増加し、unclassified PH を PH 例の約 2 割に認めた。

OR2-45

慢性血栓塞栓性肺高血圧症への BPA の血行動態の影響に関する検討

○牧野 健治、橋本 剛、池田 長生、井出 志穂、葉山 裕真、大塚 健紀、飯島 雷輔、
原 英彦、諸井 雅男、中村 正人
東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科

【背景】慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 患者において平均肺動脈血圧 (mean Pulmonary Artery Pressure : mPAP) が 30 mmHg 以上は予後不良であるが、BPA における mPAP をどこまで下げるべきかについては定まっていない。**【目的】**BPA 治療による血行動態の変化を心エコー指標を用いて検討すること。**【方法】**2016 年 4 月から 2018 年 10 月に当院の CTEPH 患者 21 人において、BPA 治療 (平均 5.6 回) の前後に経胸壁心エコー図検査を行い結果を解析した。**【結果】**平均年齢 69 $\pm$ 13 歳。最終の BPA 治療後の mPAP が 20 mmHg より低値を達成した群では有意に E 波の増加、左房径の拡大、左室収縮末期径の拡大を認めたが 20 mmHg 以上残存した群では TRPG 以外は有意な改善を認めなかった。また mPAP が治療前と比較して 13 mmHg 以上低下した群では有意に E 波の増加、左房径の拡大、左室拡張末期径の拡大、TRPG の低下を認めたが mPAP の変化が 13 mmHg 以下の群では有意な変化は見られなかった。**【結論】**本研究では、CTEPH 患者に対する BPA において治療後の mPAP 値がより低値である又はより大きな低下が血行動態の改善に寄与していた。

OR2-46

圧の改善した CTEPH における肺動脈コンプライアンスの臨床的意義

○梅本 真太郎、阿部 弘太郎、細川 和也、堀本 拓伸、朔 啓太、坂本 隆史、筒井 裕之
九州大学病院 循環器内科

背景：右室の後負荷は肺高血圧患者において予後と相関し、肺動脈コンプライアンス(C_{PA})は肺動脈性肺高血圧患者において右室の後負荷の規定因子であることが報告されている。 C_{PA} は治療前のCTEPH患者で低下し、経皮的肺動脈形成術(BPA)によって上昇することが報告されているが、圧の改善したCTEPHに対する追加のBPAの治療評価指標としての臨床的意義については不明である。

方法：当院で2018年6月までにBPAを施行したCTEPH患者を解析した。

結果：平均肺動脈圧(mPAP)30mmHg未満でBPAを施行した患者46人(NYHA-FC II/III 32/14)を解析した。追加のBPAによりmPAP(BPA前: 26.1 ± 2.8 vs BPA後: 23.3 ± 5.0 mmHg, $p < 0.01$)、肺血管抵抗(PVR) (4.0 ± 1.3 vs 3.4 ± 1.2 w.u., $p < 0.01$)、 C_{PA} (2.3 ± 0.7 vs 2.9 ± 1.0 mL/mmHg, $p < 0.0001$)は有意に改善した。また特に平均肺動脈圧30mmHg未満かつ6分間歩行距離(6MWD)380m以上の患者群36人において、追加のBPAによる C_{PA} 値の変化と6MWDの変化と有意に正に相関した($r = 0.38$, $p = 0.02$)。一方PVRの変化と6MWDの変化には有意には相関しなかった($r = 0.32$, $p = 0.06$)。

結論：肺動脈圧の低下した患者群において C_{PA} はBPAの治療効果の指標として有用であると考ええる。

OR2-47

数値流体力学を用いたCTEPH患者の肺動脈血流解析

○中西 直彦¹⁾、津端 英雄¹⁾、瀧上 雅雄¹⁾、板谷 慶一²⁾、大郷 剛³⁾、夜久 均²⁾、
的場 聖明¹⁾

¹⁾京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学、²⁾京都府立医科大学 心臓血管外科、

³⁾国立循環器病研究センター 肺循環科

【背景】慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)における肺動脈血流動態に関しては明らかではない。また肺動脈血栓内膜摘除術(PEA)やバルーン肺動脈形成術(BPA)の肺動脈血流動態に与える影響もいまだ不明である。【方法】数値流体力学を用いて、正常例3例、PEA施行例5例、BPA施行例5例の肺動脈血流動態を解析し、肺動脈血流速、壁剪断応力(WSS)、血流のよどみ領域を評価した。【結果】CTEPH患者では正常例と比較して、肺動脈血流速とWSSが有意に低下し(12.2 ± 2.8 vs 8.6 ± 2.9 cm/s, $p < 0.01$; 5.9 ± 3.7 vs 3.1 ± 2.3 dyne/cm², $p < 0.01$)、血液のよどみ領域が有意に増加していた(1.02 ± 0.54 vs $3.87 \pm 2.04 \times 10^{-7}$ m³)。PEAは肺血流の再分布を誘導し、肺動脈の近位部の血流動態を改善させていた。一方、BPAは肺血流障害を改善し、肺動脈の遠位部のWSSを増加させ、肺動脈内の血栓形成性を減少させていた。WSSの増加によりBPA治療後の血管拡張が起きていた。【結論】WSSの低下と血流の停滞により、CTEPH患者の肺動脈内では血栓形成性が増加していた。PEAとBPAは肺動脈血流動態を改善し、内皮機能の回復と肺動脈リバースモデリングにつながることを示唆された。

OR2-48

強皮症スペクトラムでは肺動脈圧と加速度脈波加齢指数は相関する

○福家 聡一郎¹⁾、川北 祝史¹⁾、樋口 俊恵²⁾、大澤 和宏¹⁾、田中 正道¹⁾、湯本 晃久¹⁾、
齋藤 博則¹⁾、清水 秀二³⁾、宍戸 稔聡⁴⁾、小山 芳伸²⁾

¹⁾岡山赤十字病院 循環器内科、²⁾岡山赤十字病院 膠原病・リウマチ内科、

³⁾国立循環器病研究センター 循環動態制御部、⁴⁾国立循環器病研究センター 研究推進支援部

【背景】強皮症スペクトラム患者では爪床毛細血管の形態的動脈硬化度と平均肺動脈圧との相関は報告されているが指尖血管機能が肺血管障害を反映するかどうか検討する。

【方法】2016/10-2019/3に強皮症スペクトラム患者71人に対し、マスター2段階負荷心エコーとRH-PAT検査を行った。負荷心エコーは、安静時、負荷後1、3、5分の4点における三尖弁逆流圧較差を記録した。RH-PAT検査の指尖脈波から加速度脈波加齢指数を算出し、三尖弁逆流圧較差との相関を検討した。

【結果】年齢は 65.4 ± 14.5 歳、女性66人(93%)であった。診断は全身性強皮症(SSc)53人(75%)、前SScが18人(25%)であった。レイノーは62%で認め、TSSは 2.9 ± 5.4 であった。安静時三尖弁逆流圧較差 19.6 ± 4.9 mmHg、最大三尖弁逆流圧較差 32.7 ± 9.3 mmHgであった。加速度脈波加齢指数は56人(79%)で算出でき -0.133 ± 0.362 で、安静時三尖弁逆流圧較差($R=0.34$, $P<0.01$)および最大三尖弁逆流圧較差($R=0.32$, $P=0.02$)と有意な弱い相関を認めた。

【結論】強皮症スペクトラム患者において、安静時および運動時最大三尖弁逆流圧較差は加速度脈波加齢指数と相関する。指尖血管硬化と肺血管障害が関連している可能性が示唆された。

症例報告：この PH、どんな PH?

OR3-1

トシリズマブにより肺高血圧症を呈したキャッスルマン病の一例

○倉石 敦史、土肥 由裕

呉共済病院

症例は 50 歳代，男性．43 歳時より貧血，抗ガンマグロブリン血症，リンパ節腫大を認めていた．48 歳時にキャッスルマン病と診断された．49 歳からトシリズマブを開始し，病勢は改善を認めた．トシリズマブ投与後 3 ヶ月より右心不全症状を呈し，右心カテーテル検査では平均肺動脈圧が 40mmHg と著明な肺動脈性高血圧症を認めた．トシリズマブを中止したところ，3 ヶ月後に施行した右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 31mmHg まで改善を認めた．しかし，キャッスルマン病の再燃により貧血を来し，輸血を繰り返すようになる．トシリズマブを再開したところ，キャッスルマン病の病勢は再び落ち着いたが，平均肺動脈圧が 40mmHg と悪化した．

キャッスルマン病は難治性疾患であり，重症例にはトシリズマブが著効する事が知られている．肺動脈性肺高血圧症も難治性疾患であり，IL-6 の活性化は増悪因子の一つと考えられている．本症例では，IL-6 活性を抑えるトシリズマブが誘因で肺動脈性肺高血圧症が発症することが再現性を持って認められているが，これまでの肺動脈性肺高血圧症発症のメカニズムとは矛盾した結果となっているため，実際に治療した結果を若干の文献的考察を交えて報告する．

症例報告：この PH、どんな PH?

OR3-3

慢性活動性 EB ウイルス感染症を伴う肺高血圧症の一例

○伊部 達郎、和田 浩、坂倉 建一、津久井 卓伯、山本 慶、宇賀田 裕介、谷口 陽介、陣内 博行、百村 伸一、藤田 英雄
自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器内科

症例 40 代女性。1 年前より労作時息切れを自覚。労作時息切れの増悪、及び著明な下腿浮腫を認め、前医で施行の心エコー図で肺高血圧症が疑われ、精査加療目的に紹介、入院となった。入院時は WHO-FC 4。心エコー図では左室 D shape、TRPG 66mmHg と高値を認めた。右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 55mmHg、肺血管抵抗 16.4 WU と著明高値。肺動脈楔入圧は 7mmHg と前毛細管性肺高血圧症であり、肺高血圧症の各種原因鑑別を行い肺動脈性肺高血圧症（PAH）と診断し、肺血管拡張薬を開始した。右心不全に対してはミルリノン持続静注、及び利尿剤静注で加療を開始した。入院時より血液検査でトランスアミンナーゼ高値あり、CT では肝脾腫を認めた。両側下腿には潰瘍瘢痕の多発あり。蚊刺過敏症を疑う病歴もあり EV ウイルス核酸量を測定したところ、 1.5×10^6 コピーと異常高値であった。その後の精査で NK 細胞に 4.6×10^5 コピーの EB ウイルス DNA が検出され、NK タイプの慢性活動性 EB ウイルス感染症（CAEBV）と診断した。現在 CAEBV に対し化学療法施行中である。CAEBV と PAH の合併は少数例報告があるが、未だその因果関係は明らかでない。文献的考察及び自験例を用いて報告する。

OR3-4

僧帽弁置換術 10 年後に肺高血圧を伴う左室流出路狭窄を来した一例

○宮城 文音¹⁾、下川原 裕人¹⁾、杵山 陽一¹⁾、内藤 貴教¹⁾、重歳 正尚¹⁾、田淵 勲¹⁾、宗政 充¹⁾、渡邊 敦之¹⁾、小川 愛子²⁾、松原 広己¹⁾

¹⁾独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 循環器内科、

²⁾独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 臨床検査科

44 歳、女性。X-10 年にパラシュート型僧房弁及び重症僧帽弁狭窄症に伴う肺高血圧症（平均肺動脈圧 38mmHg）と診断され、生体弁置換術を施行された。術後の RHC では mPA : 38mmHg, PVR : 5.2 wood と PH は残存していたが、術後 1 年目には mPA : 17mmHg まで改善した。しかし、X-4 年頃から労作時息切れが再燃し経年的に増悪したため、X 年に当科再紹介となった。心臓超音波検査では僧帽弁位人工弁の支持組織が左室流出路へ偏位し加速血流を形成しており、カテーテル検査で測定した平均圧較差は 49mmHg と著明な上昇を認めた。PAWP : 23mmHg, mPA : 32mmHg と PH も合併していたことから僧房弁再置換術の適応と判断し、同年再置換術を施行した。同様の症例の報告は少ないため、この度報告する。

症例報告：この PH、どんな PH?

OR3-5

BPA 後の空洞性病変に肺アスペルギルス症を合併した CTEPH の一例

○池宮城 秀一、宮城 文音、湧川 林、呉屋 薫、潮平 朝洋、岩淵 成志、大屋 祐輔
琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学講座

症例は 22 歳男性。労作時息切れを主訴に近医を受診し、肺動脈内血栓と肺高血圧症を指摘され当院紹介となった。当院受診後よりワーファリンと利尿薬を開始し、薬物治療を継続するも病状の改善に乏しく、治療開始後 3 ヶ月目に階段を上っている際に失神して当院緊急入院となった。右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 47mmHg、心係数 1.23L/min、肺血管抵抗 14.7 Wood 単位と重症肺高血圧症の状態であり、肺動脈造影では両側肺動脈に多発性の血栓を認め、肺高血圧症による失神と診断した。早期の治療介入が必要と判断し、計 7 回の BPA を施行した。5 回目の BPA 直後に血痰が出現し、術後の CT で左肺に consolidation を認め、BPA に伴う肺出血と診断し、一時 BiPAP による管理を要したが、重篤な出血は認めず軽快した。その後、呼吸状態の悪化はないが、少量の血痰が持続し、術後 6 ヶ月目の CT で左肺上葉に結節を伴う空洞性病変が新たに出現していた。精査のために気管支肺胞洗浄を施行したところ、アスペルギルス PCR 法陽性であり、肺アスペルギルス症と診断した。抗真菌薬の投与により病状は改善した。本症例は、BPA 後の肺梗塞に伴う空洞性病変に肺アスペルギルス症を合併したと考えられた。

OR3-6

慢性血栓塞栓性肺高血圧症を合併した全身性強皮症の 1 例

○進藤 理沙¹⁾、松枝 佑¹⁾、池田 祐毅²⁾、石井 俊輔²⁾、田中 住明¹⁾、山岡 邦宏¹⁾
¹⁾北里大学医学部 膠原病・感染内科学、²⁾北里大学医学部 循環器内科

症例:70 歳女性。69 歳時に全身性強皮症(SSc)と間質性肺炎(ILD)を診断され、ステロイド投与とシクロフォスファミド大量静注療法が行われた。3 ヶ月前より労作時呼吸困難が増悪したため心臓超音波検査が行われ、推定肺動脈圧 65mmHg であったため肺高血圧症(PH)を疑われて当院へ紹介された。来院時、TSS は 3 点で抗 Scl-70 抗体は陽性であったが抗カルジオリピン抗体は陰性であった。しかし、肺血栓塞栓症(PE)の既往があり、胸部単純 CT で左上肺野にモザイクパターンを認めたために慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)を疑った。胸部造影 CT で右肺下葉の動脈枝の造影効果は不良で、肺血流シンチでは区域性欠損が認められた。右心カテーテル検査と肺動脈造影検査を行い CTEPH と確定診断した。今後当院循環器内科でバルーン肺動脈形成術が予定されている。

結語:SSc 合併 PH では、肺動脈性肺高血圧、ILD-PH、肺静脈閉塞症が広く知られているが、SSc における CTEPH の報告は少ない。本例の複雑な PH の病態には CTEPH の病態も加わっており、その診断には PE の既往やモザイクパターンなどが極めて有用であった。SSc 合併 PH の診断には、CTEPH の鑑別にも注意することが大切である。

症例報告：この PH、どんな PH?

OR3-7

多発する肺結節影を有する肺高血圧症と進行性の貧血を認めた一例

○高橋 梨紗、山下 淳、岡野 智也、伊藤 有紀、佐々木 雄一、富士田 康宏、中野 宏己、
小松 一貴、近森 大志郎
東京医科大学病院 循環器内科

症例：70 歳代男性。1 年前より労作時呼吸困難を自覚するようになったため、他院受診した。胸部 CT で両側肺野の多発する結節影、血液検査で腫瘍マーカーの上昇を認めたが、喀痰細胞診では悪性所見は認めなかった。タール便があるため上下部内視鏡検査を行われたが出血点は不明であった。肺血流シンチグラフィが行われ、両肺に多発する血流欠損部位を認め、肺動脈造影では右肺動脈に優位な亜区域枝以遠の領域中心の閉塞所見を認めた。平均肺動脈圧は 35 mm Hg と高値であり、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) が疑われ当院へ転院した。2 回の肺動脈バルーン形成術を行ったが、肺動脈の閉塞が顕著であり、血流の改善が乏しかった。その後タール便を頻回に認めるようになり、再度上下部内視鏡検査を行ったが出血点は不明であった。胸部 CT では両肺の結節性陰影が増大し、腫瘍マーカーの上昇より、悪性疾患の関与を疑った。当院転院後 40 日後に死亡した。今回、両側多発肺結節影を認める高血圧症の症例に対して当初は検査所見より CTEPH を疑い治療したが全く奏効せず、経過中結節影の増大と進行性の貧血を認め死亡の転機となった症例を経験したので、文献的考察を含めて本会に発表する。

症例報告：この PH、どんな PH?

OR3-9

急性肺塞栓症を起こした翌日に Valsalva 洞動脈瘤破裂が起きた一例

○竹内 文寿、山下 淳、富士田 康宏、佐々木 由佳、藤井 昌玄、中野 宏己、高橋 梨紗、
小菅 寿徳、近森 大志郎
東京医科大学病院 循環器内科

症例は 40 歳代の女性。夜行バスを降りた後、呼吸困難を訴え救急搬送された。病着時にはバイタルは落ち着いていた。心電図・心エコーで右心負荷所見を認め、造影 CT で両側肺動脈に血栓を認め肺血栓塞栓症と診断した。抗凝固療法開始後、胸部圧迫感や嘔吐を認めるものの状態は落ち着いていた。しかし翌朝胸痛を認めた直後に心肺停止となった。肺血栓塞栓症の増悪を考え経皮的な心肺補助装置を導入したが心拍再開せず、カテーテル的血栓吸引・破碎術を行った。肺動脈の血流は改善したが心拍再開しなかった。採血上著明な貧血を認め心エコーで心膜液貯留を認めた。心嚢ドレナージを行った所、動脈性の出血を認めた。大動脈造影では拡張した Valsalva 洞を認め、Valsalva 洞や大動脈が傷害されたと推定した。外科的な手術適応はないと判断し、同日死亡した。病理解剖では Valsalva 洞動脈瘤と同部位の高度な中膜変性を認めた。心臓には損傷は認めなかったことや胸痛の訴えがあったことから、血圧変動等で元々脆弱であった Valsalva 洞が傷害を受け心停止に至ったと判断した。肺血栓塞栓症での入院翌日に Valsalva 洞動脈瘤が破裂するという稀な転帰をたどった症例を文献的考察を交えて報告する。

OR3-10

トシリズマブが奏功した高安動脈炎による肺高血圧症の一例

○山口 智大、泉家 康宏、林 浩也、石川 裕敏、柴田 敦、山崎 貴紀、葭山 稔
大阪市立大学大学院医学研究科 循環器内科学

症例は 26 歳、女性。WHO Ⅲ度の息切れを主訴に近医を受診し、経胸壁心エコーで肺高血圧症が疑われ当科へ紹介となる。血液検査では CRP と血沈の上昇を認め、胸腹部造影 CT では主幹動脈の狭窄と拡張所見を認めた。右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 35mmHg と高値であり、肺動脈造影では右主肺動脈に高度狭窄所見を認めた。肺血流シンチでは右上葉を中心とした集積欠損を認めた。FDG-PET では大動脈系および右主肺動脈に有意な FDG の集積を認め、高安動脈炎に伴う肺高血圧症と診断した。プレドニゾロン内服を開始したところ炎症反応の改善を認め、右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 26mmHg まで改善を認めた。残存する肺高血圧症に対してマシテンタン内服を開始し退院とした。3 か月後の右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 20mmHg と退院時より改善を認めていたが、血液検査では炎症反応の再上昇を認めた。トシリズマブを追加したところ炎症反応は改善し、その後は良好な経過を辿った。高安動脈炎に伴う肺動脈病変に起因した肺高血圧症の報告は未だ数少なく、今回我々はトシリズマブを併用した免疫抑制療法により良好に経過した一例を経験したため、ここに報告する。

症例報告：この PH、どんな PH?

OR3-11

関節リウマチ治療後に急性肺血管反応試験への反応が改善した 1 例

○菊地 泰基、辻 明宏、中山 小百合、上田 仁、青木 竜男、大郷 剛、安田 聡
国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 心臓血管内科

症例は 69 歳男性。2013 年から労作時の息切れ、2016 年から多関節のこわばりを自覚するようになった。2018 年 12 月心不全精査加療目的に当院入院となった。血液検査で抗 CCP 抗体と RF 高値、CT では気腫性変化、呼吸機能検査では 1 秒率と拡散能の低下を認め、関節リウマチ、肺気腫の診断となった。右心カテーテル検査上、平均肺動脈圧 38mmHg、肺動脈楔入圧 6mmHg と pre-capillary PH の所見を認めたことから、I + III 群の肺高血圧症と判断した。急性肺血管反応試験では、平均肺動脈圧の低下は認められなかったため、関節リウマチの治療を優先する方針として B 病院に転院、トシリズマブ、イグラチモド開始となった。関節リウマチ治療後の急性肺血管反応試験では心係数の低下なく平均肺動脈圧が低下し、基準は満たさないものの血管拡張反応の改善が示唆された。PDE5 阻害薬であるシルデナフィルを 30mg より開始し 60mg まで増量した。シルデナフィル導入後 3 ヶ月の右心カテーテル検査では平均肺動脈圧のさらなる改善を認めた。関節リウマチ治療後に血管反応性が改善することは非常にまれであり若干の文献を加えて考察する。

OR3-12

多発性骨髄腫に肺高血圧症を合併した一例

○上野 裕貴、池田 聡司、古賀 聖士、河野 浩章、前村 浩二
長崎大学病院 循環器内科

症例は 70 歳台、女性。2 年前までは登山もしていたが、1 年前より軽労作での息切れと下腿浮腫を認めるようになった。×年○月に労作時息切れを主訴に近医を受診した。心エコー図検査にて三尖弁逆流圧較差 (TRPG) 72mmHg と高値を認め、精査加療目的に当科に入院した。右心カテーテル検査では、平均肺動脈圧 (MPAP) 39mmHg、平均肺動脈楔入圧 10mmHg、肺血管抵抗 11 WU と肺動脈性肺高血圧症を認めた。血液検査にて総蛋白の上昇があり、精査により多発性骨髄腫 (IgG- κ 型)、D/S IIA 期、ISS I 期の診断を得た。肺高血圧症に対してリオシグアトの内服を開始し、当初は NT-proBNP や TRPG も低下傾向であったが、徐々に増悪傾向となった。多発性骨髄腫に関しては、予後がさほど悪くないことから薬剤加療は行わない方針であったが、肺高血圧症の増悪に対して同疾患の治療を行うことになった。レナリドミドを投与したところ、NT-proBNP や TRPG は著明に低下し、MPAP も 25mmHg と改善を認めた。多発性骨髄腫に肺高血圧症が合併し、原疾患治療により改善をみた稀な症例を経験したので報告する。

症例報告：この PH、どんな PH?

OR3-13

慢性溶血性貧血に伴う肺高血圧症の一例

○古川 明日香、田村 雄一

国際医療福祉大学三田病院 肺高血圧症センター

症例は 83 歳女性。慢性心房細動で他院通院中、浮腫及び呼吸苦の増強を認め、NYHA3 度の心不全で当院紹介となった。心エコー上右心負荷所見を認めたが、頻脈性心房細動と拡張障害による心不全増悪と考え、利尿剤による加療を開始し、自覚症状は著明に改善を認めた。しかし体液貯留改善後の心エコーにおいても TRPG=69mmHg と PH の所見が残存した。右心カテーテル検査結果は mPAP=34mmHg/PAWP=10mmHg/PVR=11.9WU で、詳細な病歴聴取の結果、慢性溶血性貧血の既往が判明した。血中アルギニン低下を認め、慢性溶血性貧血が前毛細血管性 PH の原因と診断し、肺血管拡張薬による加療を開始した。PH の原因は多岐にわたり、本例のように 2 群の疾患を持ちながらも肺循環障害を合併している例もあるため鑑別診断が最も重要である。慢性溶血性貧血においても、アルギナーゼ活性が PH の重症度および死亡率と関連することが報告されており、PH 増悪予防のためには溶血性貧血のコントロールも重要であり文献的考察も含め報告する。

OR3-14

両心不全と肺高血圧症を発症した結節性硬化症の 1 症例

○武林 里沙^{1,2)}、木下 秀之^{1,3)}、布木 誠之¹⁾、米田 忠哉¹⁾、半田 友宏⁴⁾、柳澤 洋¹⁾、森内 健史¹⁾、稲住 英明¹⁾、中川 靖章¹⁾、桑原 宏一郎⁵⁾、木村 剛¹⁾

¹⁾京都大学医学部附属病院 循環器内科、²⁾京都医療センター、

³⁾京都大学大学院医学研究科 地域医療システム学講座、⁴⁾京都大学医学部附属病院 呼吸器内科、

⁵⁾信州大学医学部 循環器内科学教室

症例は、30 歳台女性。結節性硬化症、てんかん発作、腎血管筋脂肪腫、リンパ脈管筋腫症等にて加療されていた。労作時の息切れの悪化、下肢浮腫、腹部膨満感を自覚し心不全の診断にて当科入院となった。心エコーにて左室・右室のびまん性壁運動低下を認め (LVEF 31%, RVFAC 24%, TAPSE 24mm)、三尖弁は弁輪拡大による高度な弁逆流を認め、TrPG 60mmHg と高値であった。右室心尖部に 32mm×27mm 大の内部は均一、心筋輝度と同等からやや低輝度の腫瘤を認めた。利尿薬治療後の右心カテーテルにて、mPAP 30mmHg, PCWP 12mmHg, RA 12mmHg, CI 2.7L/min/m² と肺高血圧症を認めた。結節性硬化症は常染色体優性遺伝で TSC 1、2 遺伝子の異常により mTORC1 の活性化が生じ、全身に様々な症状をきたす疾患である。今回我々は、重症三尖弁閉鎖不全症と両心室収縮能低下により両心不全と肺高血圧症を発症した結節性硬化症の 1 症例を経験しここに報告する。

症例報告：この PH、どんな PH?

OR3-15

肺高血圧症を合併した衝心脚気の一例

○林 真生、宮永 直、岩谷 徳子、窪田 佳代子、大石 充

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 心臓血管・高血圧内科学

症例は 69 歳男性。10 年前から抑うつ傾向にあり家に引きこもりがちであった。1 年ほど前から労作時息切れがあり、増悪傾向となり X 年 10 月救急要請して紹介医へ搬送された。心エコーで肺高血圧所見を認めたが、造影 CT 検査での肺塞栓症は認めず、重症肺高血圧症の精査加療目的に同日当院へ搬送となった。当院入院時の心エコーでは RVsp 82.9mmHg と肺高血圧と右心不全所見を認め、動脈血液ガス分析(O₂: 3L/min)では pH 7.37, pO₂ 90.1, pCO₂ 10.8, HCO₃- 6.2, 乳酸 13.9 と乳酸異常高値を認めた。カテコラミンと利尿剤投与による心不全治療を開始したが、無尿状態にあり CHDF の導入を必要とした。入院 5 日目の右心カテーテル検査にて、PAWP (15) mmHg, PAP 58/20 (35) mmHg, RAP (9) mmHg と肺高血圧症を認めた。生活歴や乳酸異常高値などの所見から衝心脚気による肺高血圧症を疑い、Vit B1 大量投与療法にて速やかに肺高血圧症の改善が得られた。

衝心脚気は早期診断が出来ないと血行動態破綻により致死的となる疾患である。近年、脚気を経験する機会は少なくなっているが、早期診断により救命可能な病態であり、鑑別に挙げるべき疾患である。稀少な症例を経験したため、これを報告する。

OR3-16

拡張型心筋症後に膠原病性肺高血圧症を呈した一例

○三浦 正暢、加賀谷 裕太、齊藤 大樹、佐藤 謙二郎、金澤 正範、近藤 正輝、遠藤 秀晃、中村 明浩

岩手県立中央病院 循環器内科

【症例】60 歳代女性。

【主訴】呼吸苦。

【既往歴】A 病院にて拡張型心筋症と診断。

心房細動、心原性脳梗塞。食道狭窄のため腸瘻造設。

【現病歴】2020 年 3 月 X 日より労作時の呼吸苦を自覚、3 月 X+1 日になっても症状の改善がないため当院に救急搬送された。

【検査所見】血液検査：BNP 1164.6pg/dL、抗 U1-RNP 抗体陽性。

心臓超音波検査：左室駆出率 53%、D shape あり、TR III、TRPG 65.5mmHg。

【経過】

検査所見より混合性結合組織病を基礎にした肺高血圧症が疑われた。状態が安定化した後施行した心臓カテーテル検査では、コントロールにおいて肺高血圧症を認めなかったが、生理食塩水負荷試験 (500ml/5 分) では、前毛細血管性肺高血圧症が顕在化した (平均肺動脈圧 35mmHg、肺動脈楔入圧 10mmHg)。膠原病に対して免疫抑制薬を検討したが、フレイリティが高く感染等のリスクが高いと判断され見送られた。そのため、マシテンタン 10mg/ 日、セレキシパグ 0.6mg/ 日を順次開始して経過を見たところ TRPG の低下、BNP の改善を認め退院した。

【結語】

今回われわれは、拡張型心筋症の既往のある膠原病性肺高血圧症を発症した貴重な一例を経験したので報告する。

症例報告：肺動脈性肺高血圧症

OR3-17

トレプロスチニル持続皮下注からエポプロステノールへ切り替え

○遠藤 康太²⁾、杉山 陽一¹⁾、戸次 宗久¹⁾、野原 正一郎¹⁾、知花 英俊¹⁾、本多 亮博¹⁾、
平方 佐季¹⁾、大塚 昌紀¹⁾、田原 宣広¹⁾、福本 義弘¹⁾

¹⁾久留米大学循環器内科、²⁾久留米大学臨床研修センター

55歳、女性。X-20年に心房中隔欠損症に伴う肺高血圧症と診断され、同年に前医に閉鎖術を施行された。術後も肺高血圧が残存し、前医でアンブリセントン、タダラフィル、ベラプロストと肺血管拡張薬が導入されたが効果が乏しく、X-5年に当院紹介となり、トレプロスチニル持続皮下注が導入となった。トレプロスチニルを180ng/kg/minまで増量したがX年の血行動態評価では平均肺動脈圧が42mmHg、心係数が3.41L/min/m²であった。血行動態の更なる改善が望ましいと判断され、トレプロスチニル持続皮下注からエポプロステノール持続静注へ置換の方針となった。トレプロスチニルを10ng/日ずつ減量し、エポプロステノールを1日6ng/kg/minずつ増量した。副作用によりエポプロステノールは90ng/kg/minが維持量となった。置換3ヵ月後の心臓カテーテル検査では平均肺動脈圧が37mmHgと心係数6.01L/min/m²と高心拍出ではあるものの血行動態は改善した。トレプロスチニル持続皮下注からエポプロステノール持続静注へ置換された症例の報告は少なく、この度、報告する。

OR3-18

診断および治療方針に苦慮した肺動脈性肺高血圧症の一例

○土肥 由裕、友弘 康之、平位 有恒、倉石 敦史

呉共済病院 循環器内科学

症例は20代、女性。出産後持続する労作時呼吸困難にて当院紹介。精査の結果、肺動脈性肺高血圧症(PAH)の診断に至る。NYHA-FCⅣの重症心不全であり、平均肺動脈圧(mPAP)は40mmHgと高値、直ちにエポプロステノール持続静注療法(IVEPO)を開始した。その後シェーグレン症候群を合併している事が判明、エンドキサパルス療法(IVCY)も併用した。しかし、mPAP 26mmHgと依然として高値が持続、この時点で心房中隔欠損症を合併していることが判明した。

本症例は重症のPAHであり、シェーグレン症候群の診断を待たずにIVEPOを開始している。SLEやMCTD、シェーグレン症候群に起因するPAHではIVCYを含めた強力な免疫抑制療法が第一選択とされる。我々の施設では、重症例に対してはIVEPOを併用した治療を行っている。IVEPOと免疫抑制療法の併用を選択する根拠および治療成績について、若干の文献的考察を踏まえて報告する。

症例報告：肺動脈性肺高血圧症

OR3-19

門脈体循環シャント術後肺高血圧となった肝外門脈形成不全の一例

○和山 啓馬、上田 仁、中山 小百合、青木 竜男、辻 明宏、大郷 剛

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 肺循環科

32歳男性。X-7年、胃食道静脈瘤破裂にて3度の入院歴があり、精査にて先天性肝外門脈形成不全に伴う門脈圧亢進症と診断。同年、門脈下大静脈シャント術を施行され、門脈圧は26→16mmHgまで低下し、胃食道静脈瘤破裂なく経過した。術前の心電図、経胸壁心エコーでは肺高血圧を示唆する所見は認めなかった。X-2年より労作時息切れが出現。X年4月に喀血を認め、気管支動脈塞栓術が施行された。その際の心エコーにて高度肺高血圧(TRPG 91.4mmHg)を認め、当院紹介。右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 51mmHgと高値であり、門脈圧 8mmHgと門脈圧の亢進は認めなかった。精査の結果、門脈体循環シャント作成による肺高血圧症と診断した。平均肺動脈圧が高く、肝移植はハイリスクであったため、まずは肺血管拡張薬の逐次併用療法を行った。平均肺動脈圧は30mmHgまで改善を認め、生体肝移植術ならびに門脈下大静脈シャント閉鎖術を施行した。術後、肺高血圧の増悪や胃食道静脈瘤破裂はなく経過している。門脈体循環シャント術後に認めた肺高血圧症は稀であり、また治療法も確立されていない。肝移植まで施行した貴重な症例であり、文献的な考察も含めて報告する。

OR3-20

イロプロスト吸入が著効した、セレキシパグ導入困難であった一例

○奥根 真楠¹⁾、高瀬 徹¹⁾、谷口 貢²⁾、平野 豊¹⁾、中澤 学¹⁾

¹⁾近畿大学医学部 循環器内科、²⁾大阪府済生会富田林病院

症例は61歳女性。53歳の時に労作時呼吸困難感を自覚し当院を受診した。初回の右心カテーテル検査で平均肺動脈圧 51mmHg、WHO-FC IIIであり、重症の肺動脈性肺高血圧症と診断された。エポプロステノールの持続静脈療法を推奨されたが、極少量でも激しい頭痛、嘔吐があり導入困難であり、侵襲的な治療を希望されず内服治療となった。アンブリセンタン 10mg、シルデナフィル 60mg、ベラプロスト 260mgを導入しWHO-FC IIまで改善し薬物治療を継続していた。61歳の時に再び呼吸困難感が悪化し平均肺動脈圧 33mmHgであり初診時より平均肺動脈圧は低下していたが、右室は著明に拡大し収縮性も低下していた。ベラプロストからセレキシパグへの変更を試みた。しかし少量のセレキシパグで激しい頭痛と嘔気症状を認め減量しつつ導入を試みたが、頭痛は改善せず血小板の低下を認め継続は困難であった。そのためイロプロスト吸入 6回/日を導入しところ、呼吸困難感は大きく改善し頭痛などの副作用は認めず、平均肺動脈圧 22mmHgまで低下し薬剤の効果を認めた。同じプロスタサイクリン誘導体作動薬であるが、投与方法が異なる事で認容性が改善し著効したために報告する。

症例報告：肺動脈性肺高血圧症

OR3-21

バリシチニブを導入した膠原病性肺高血圧症の症例

○井川 敬¹⁾、池田 聡司²⁾、一瀬 邦弘¹⁾、原 万令¹⁾、高谷 亜由子¹⁾、遠藤 勇志郎¹⁾、古賀 智裕¹⁾、川尻 真也¹⁾、岩本 直樹¹⁾、川上 純¹⁾

¹⁾長崎大学病院 第一内科 リウマチ膠原病内科、²⁾長崎大学病院 循環器内科

X-25 年レイノー現象、間質性肺炎(IP)、X-16 年関節リウマチ(RA)、全身性強皮症と診断され PSL を導入された。X-4 年関節痛増悪あり、抗リウマチ薬を導入するも副作用多数あり、PSL 10mg/日 でフォローされていた。X-2 年前から労作時呼吸苦あり、経時的な増悪が認められ、X 年 Y 月心エコー検査にて TRPG 81mmHg と高値で、肺動脈性肺高血圧症(PAH)が疑われ、当院に紹介入院となった。右心カテーテル検査(RHC)で mPAP 44mmHg、PAWP 11mmHg、PVR 10.1WU、CI 2.52L/min/m² で、活動性のある RA、SSc のオーバーラップに合併した PAH と診断された。バリシチニブは主に JAK1 と JAK2 を阻害する JAK 阻害薬で RA 治療の適応を有する。特に JAK2 は SSc 患者の皮膚や肺に発現し、線維化、血管リモデリングへの関与が示唆されており、RA、PAH、IP を合併した本患者に奏功する可能性が考えられた。そこで同薬を 4mg/日 で導入し、タダラフィル 40mg/日 を併用した。その後、自覚症状は改善し、5 週間後の RHC では mPAP 26mmHg と低下を認め、バリシチニブが有効であったと考えられた。バリシチニブの PAH 改善に関する臨床的な報告はなく、貴重な症例と考え文献的考察を加えて報告する。

OR3-22

肺動脈性肺高血圧症に右心障害を呈した混合性結合組織病の 1 例

○白井 悠一郎¹⁾、鈴木 幹人¹⁾、渡邊 晋二¹⁾、山崎 宜興¹⁾、五野 貴久¹⁾、岳野 光洋^{1,2)}、桑名 正隆¹⁾

¹⁾日本医科大学 リウマチ膠原病内科、²⁾日本医科大学 武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科

【症例】34 歳女性。5 年前に混合性結合組織病と診断され、労作時息切れの精査で当院紹介。平均肺動脈圧(mPA) 37mmHg、肺動脈楔入圧 14mmHg、心係数(CI) 2.2L/min/m²、肺血管抵抗 5.8 WU、呼吸機能低下、血流シンチでの区域性欠損なく肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と診断。ステロイド・シクロホスファミドによる免疫抑制療法とタダラフィル、マシテンタン併用により 1 ヶ月後に mPA 30、CI 3.8 まで改善した。5 ヶ月後に単純 X 線で右心拡大を認めたが mPA は 28 と横ばいであった。ただし、右房圧 4 → 7mmHg、混合静脈血酸素飽和度 (SvO₂) 77 → 64%、CI 3.8 → 3.1 と悪化していた。心エコー図で三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE) 23 → 20mm、^{99m}Tc 心筋シンチで RVEF 52% と低下していた。免疫抑制療法強化にセレキシパドを追加し、1 ヶ月後に mPA は 27 と横ばいだったが SvO₂ 72%、CI 3.2、TAPSE 26 と改善した。

【考察】本例では PAH 治療経過中に右心障害を併発し、それに対し免疫抑制療法が奏効した。膠原病患者では PAH と関連しない右心障害の存在が示唆された。

症例報告：肺動脈性肺高血圧症

OR3-23

カルシウム拮抗薬が著効した SLE に伴う肺動脈性肺高血圧症の 1 例

○矢尾板 信裕¹⁾、建部 俊介¹⁾、杉村 宏一郎^{1,2)}、福井 重文¹⁾、山本 沙織¹⁾、鈴木 秀明¹⁾、佐藤 公雄¹⁾、下川 宏明^{1,3)}

¹⁾東北大学 循環器内科学、²⁾国際医療福祉大学成田病院循環器内科、

³⁾国際医療福祉大学医学部・大学院医学系研究科

【症例】29 歳、女性【主訴】息切れ【経過】9 歳時全身性エリテマトーデス (SLE) と診断された。以降、前医でプレドニンによる免疫抑制療法を継続していた。29 歳になり労作時息切れを自覚し、前医を受診した。心エコーにて肺高血圧症 (PH) が疑われ、当科紹介となった。当院にて心臓カテーテル検査を施行し、平均肺動脈圧 (m PAP) 55mmHg 肺血管抵抗 (PVR) 19.4WU の Precapillary PH の診断となった。一酸化窒素吸入後 m PAP 26mmHg、PVR 6.9WU と一酸化窒素吸入にて著明な改善を認めた。病歴から SLE に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の診断となったが、急性肺血管反応試験にて良好な結果を得られたことから、ニフェジピン 40mg / 日より開始し、1 週間ごと 40mg / 日を増量し、120mg / 日まで増量した後、心臓カテーテル検査を再度施行した。その結果 m PAP 29mmHg、PVR 3.9WU と著明な改善を認めた。今回、SLE に伴う PAH であるが、急性肺血管反応性試験にて良好な結果を得られた患者にカルシウム拮抗薬単剤で良好な肺高血圧コントロールを得られた患者を経験したので、考察を含めて報告する。

OR3-24

自己免疫性肝炎に肺高血圧症と肝肺症候群を合併した 1 症例

○濱崎 眞希^{1,4)}、木下 秀之^{1,2)}、鮑 炳元¹⁾、堀江 貴裕¹⁾、嶋本 光兵¹⁾、柳澤 洋¹⁾、森内 健史¹⁾、稲住 英明¹⁾、中川 靖章¹⁾、桑原 宏一郎³⁾、木村 剛¹⁾

¹⁾京都大学医学部附属病院 循環器内科、²⁾京都大学大学院医学研究科 地域医療システム学講座、

³⁾信州大学医学部 循環器内科学教室、⁴⁾天理よろず相談所病院 循環器内科

症例は 20 歳代女性。8 年ほど前に自己免疫性肝炎と診断された。その後肝不全が進行し、脳死肝移植適応が検討された際、心エコーで肺高血圧症が疑われ、右心カテーテル検査を施行したところ、mPAP 40mmHg、CI 4.4L/min/m²、PVR 3.6WU と高値を認め、HVWP 高値であり、各種検査より門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PoPH) と診断された。肺血管拡張薬治療が開始となり、mPAP 31mmHg まで低下した。その後も徐々に肝不全が進行し、低酸素血症の悪化も認め、肝肺症候群 (HPS) も合併していると診断された。肝硬変に伴う門脈圧亢進症では、肺動脈性肺高血圧症や肝肺症候群を発症する事が知られ、両者が合併した症例の報告もみられる。今回我々は自験例の経過を提示し、文献的考察を踏まえて治療における問題点を検討する。

症例報告：肺動脈性肺高血圧症

OR3-25

腎予備能が低い強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症の一例

○阿座上 諒、杵山 陽一、戸次 宗久、野原 正一郎、知花 英俊、本多 亮博、平方 佐季、大塚 昌紀、田原 宣広、福本 義弘
久留米大学 内科学講座 心臓・血管内科部門

67歳女性。X-3年に心不全を発症し、X-2年より手指のこわばりが出現した。X年1月に呼吸困難感を主訴に前医へ紹介され、心エコー検査で肺高血圧症が疑われたため、心不全の治療および肺高血圧症の精査加療目的にX年4月に当院転院となった。心臓カテーテル検査では平均肺動脈圧(mPAP)37mmHg、肺血管抵抗7.8WUと高値であった。抗核抗体10,240倍および手指皮膚硬化など全身性硬化所見も強く、びまん性全身性強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症と診断した。リオシグアト1.5mg/日から開始したが、リオシグアト導入3日後よりCr:1.4→2.8mg/dLと急激に上昇し、リオシグアトは中止した。腎機能改善後、マシテンタン5mg/日から導入を行なったが、Cr:5.1mg/dLまで上昇し、最終的には敗血症に罹患され永眠された。本症例は導入以前からCr:1.3-1.8mg/dl程度の腎機能障害を有しており、肺血管拡張薬導入後の血行動態変化で腎機能が容易に増悪した。腎予備能が低い症例に対する肺血管拡張薬の使用において教訓的な症例であり、本症例を報告する。

OR3-26

セレキシパグ導入によりエポプロステノールを離脱した IPAH の一例

○廣瀬 将樹、成田 淳、上山 敦子、江見 美杉、石井 良、石田 秀和
大阪大学医学部 小児科

【緒言】肺高血圧治療薬の選択肢は広がったが、重症患者においてPGI₂静注薬は依然重要な役割を持っている。他方、静注薬は患者負担も大きく感染症リスクも付随する。今回、PGI₂経口薬への置換により静注薬を離脱できたIPAH症例の経験を報告する。

【症例】22歳男性。9歳時にIPAH(PVRI 11.2)と診断、ボセンタン・ベラプロストを導入。しかし増悪傾向を認めエポプロステノール導入し、以降PVRI 7-8程度で推移。20歳時にPVRI 10と上昇しリオシグアト追加にて改善。一方、15歳からカテーテル感染・閉塞・事故抜去を10回繰り返し静注管理に難渋していたため21歳時にセレキシパグへの切り替えを開始。1年をかけて置換を完了したがPVRI 6.2と増悪を認めず経過。セレキシパグ導入時、頭痛・腹部症状を認めたが、増量ペースを調整し目標量まで到達、エポプロステノール離脱が可能であった。

【結語】WHO functional classes II-IVにおいても移行可能であった報告はあるものの、IPAHにおいて静注薬から経口薬への変更の明らかな基準はない。今後症例の蓄積により移行可能な基準の検討が望まれる。

症例報告：肺動脈性肺高血圧症

OR3-27

胎児期から高地で過ごし、低地移住後に肺高血圧と診断した一例

○大矢 和伸、澤田 博文、三谷 義英、坪谷 尚季、淀谷 典子、大橋 啓之、平山 雅浩
三重大学医学部附属病院 小児科

【症例】13歳女児【主訴】易疲労感、心雑音

【既往歴】胎児期から8歳：ボリビア・ラパス市（標高3640m）居住。6歳：低地に短期間滞在後、帰宅時に肺うっ血。8歳：日本移住。

【家族歴】父は日系2世。母はボリビア人。肺高血圧（PH）の家族歴なし。

【現病歴】受診の半年前から疲れ易くなった。中学1年の学校検診で心雑音を指摘されたため前医を受診し、心エコーでPH所見あり紹介となった。心カテで平均肺動脈圧 25mmHg、肺血管抵抗係数 3.13 単位・m²のためPHと診断しtadalafilで治療を開始した。

【考察】高地居住者では、低酸素に伴いPHの有病率が高いことが知られる。遺伝的に高地環境のnativeである場合は低地居住により改善するとされるが、nativeでない場合の変化は分かっていない。一方で高地環境への適応期間などの遺伝的要因が、高高度PHの程度や予後に影響することが報告されている。本例は低地移住後の小児期後期にもPHを認め、症状が進行性であり、遺伝的にnativeでない場合は、胎児期から幼児期の低酸素環境が長期のPH進展に影響する可能性を示す例と考えた。

【結語】遺伝的にnativeでない場合は、胎児期から幼児期の低酸素環境が長期のPH進展に影響する可能性がある。

OR3-28

トレプロスチニル持続静注に置換し腹部手術をしたIPAH症例

○杵山 陽一、下川原 裕人、宮城 文音、内藤 貴教、林 和菜、田淵 勲、重歳 正尚、
渡邊 敦之、宗政 充、小川 愛子、松原 広己
岡山医療センター 循環器内科

44歳、女性。X-17年に特発性肺動脈性肺高血圧症と診断され、同年にエポプロステノール持続静注療法が導入された。X-14年にエンドセリン受容体拮抗薬（X-14年 ボセンタン、X-7年 アンブリセンタン）、X-9年にPDE5阻害薬（X-9年 タダラフィル、X-7年 シルデナフィル）が導入され、エポプロステノールは72.7ng/kg/minを維持量とし経過観察されていた。X年に胸やけおよび倦怠感が出現し、当院での精査により早期胃癌および早期十二指腸癌と診断された。開腹幽門側胃切除術および十二指腸内視鏡的内膜切除術、胆嚢摘出術の適応と判断され、エポプロステノールからトレプロスチニルへ置換後に外科手術を施行する方針となった。トレプロスチニル87.56ng/kg/minへ置換後の血行動態は平均肺動脈圧が30mmHg、心係数が3.35L/min/m²と安定しており、外科手術を施行することができた。術後一過性に体液貯留を来したが、利尿剤調節により改善し退院となった。肺血管拡張薬の進歩に伴い肺高血圧症の生存率は著明に改善したため、今後、癌などの併存疾患に対する外科手術が増加することが予想される。今回、トレプロスチニル置換し外科手術を行うことができた症例を経験したことから報告する。

症例報告：肺動脈性肺高血圧症

OR3-29

トレプロスチニル持続静注から持続皮下注に変更しえた幼児の2例

○伊藤 諒一^{1,2)}、鈴木 孝典^{1,2)}、大島 康德^{1,2)}、郷 清貴^{1,2)}、鬼頭 真知子¹⁾、森鼻 英治²⁾、
河井 悟¹⁾、安田 和志¹⁾

¹⁾ あいち小児保健医療総合センター 循環器科、²⁾ あいち小児保健医療総合センター 新生児科

【背景】トレプロスチニル(TRE)の持続皮下注(CSC)は持続静注(CIV)と比較し同等の治療効果があるとされるが、乳幼児に導入した報告はまだ少ない。当院でCSCに変更した幼児のPH患者2例では、事前に気管切開、人工呼吸管理、肺血管拡張薬内服、TRE CIVが導入されていた。変更はCVカテの破損を機に検討され、TRE投与速度は変更前後でほぼ同等であった。【症例1】1歳5ヶ月男児。出生後に呼吸障害・PHが遷延し、遺伝子検査でACD/MPVと診断。CSC導入時の疼痛・発赤等の局所反応はごく軽度であった。変更前後での心カテ評価ではroom airでmeanPAP 38→31, Pp/Ps(mean) 0.76→0.61, RpI 4.40→3.99であった。【症例2】3歳男児。右横隔膜ヘルニアによる右肺低形成、気管軟化症にともなう呼吸障害・PHを認めた。CSC導入当初は刺入部として上腕を選択していたが、局所の腫脹・発赤に加えて腋窩リンパ節の腫脹も認め大腿へと変更。その後は問題を来さなかった。変更前後の心カテ評価ではFiO₂ 0.30でmeanPAP 32→32, Pp/Ps(mean) 0.48→0.57, RpI 3.37→3.08であった。【結語】幼児例でもTRE CSCはCIVと同等の効果が期待でき、局所反応は軽微である可能性がある。

症例報告：先天性疾患・呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

OR3-30

肺高血圧，肺動静脈瘻を合併したオスラー病の段階的治療

○高橋 信、滝沢 友里恵、佐藤 啓、中野 智、斎木 宏文、小山 耕太郎
岩手医科大学附属病院 小児科

肺高血圧治療を先行し肺動静脈瘻のカテーテル塞栓術を施行したオスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症：HHT）症例を提示する。【症例】4歳女児。生後3か月および2歳時に脳出血を来し保存的治療を施行。3歳頃から易疲労感および息切れが目立ちはじめ、SpO₂ 80% 後半の低酸素血症の進行を認めた。心エコーで心室中隔 D-shape の肺高血圧，CT で右下肺野に肺動静脈瘻を確認。遺伝子検査で ENG 変異があり HHT1 と診断した。心臓カテーテルで，右下葉に葡萄房状の瘻を認め，同部位の閉鎖試験で PAP 69/34/50mmHg, Pp/Ps 0.97, PVRI 18WU・m2, SpO₂ 89→95% を認めた。肺高血圧治療を先行させ，HOT 及び sildenafil, ambrisentan, selexipag の3剤投与を行った。selexipag 半量投与時の心臓カテーテルで，瘻孔閉鎖時 PAP 50/23/36mmHg, Pp/Ps 0.59, PVRI 8.4 WU・m2 の結果を得た。AVP(9-plug-008)で肺動静脈瘻を完全塞栓し SpO₂ 96% に上昇した。現在，selexipag を増量継続中である。【まとめ】肺高血圧を合併した大きな肺動静脈瘻は，低酸素や脳梗塞の合併予防と瘻孔塞栓後の肺高血圧悪化のせめぎあいとなる。瘻孔塞栓には，先行治療による肺動脈圧の程度と閉鎖後の治療継続が必要である。

OR3-31

右心不全を契機に診断された高齢者孤立性右肺動脈低形成症の一例

○本間 仁乃¹⁾、守尾 嘉晃²⁾、石橋 寛史¹⁾、岡橋 典子¹⁾、青木 和浩¹⁾

¹⁾国立病院機構 東京病院 循環器科、²⁾国立病院機構 東京病院 呼吸器科

症例は75歳女性。労作時呼吸困難のため受診し、SpO₂ は室内気で75%と低下していた。聴診では第2肋間胸骨右縁で収縮期雑音を聴取、胸部レントゲンでは心拡大および右肺容積の減少および左第2弓の拡大を認めた。胸部造影CT検査では左肺動脈の拡大に対して右肺動脈中枢部での急峻な狭窄を認めた。心エコー図検査では右心系拡大および肺高血圧症を認めたが、先天性心疾患は指摘できなかった。心不全加療後に施行した右心カテーテルでは、平均肺動脈圧は33mmHgと上昇しており肺高血圧症の診断。肺動脈楔入圧は9mmHgと正常であり、心拍出量は4.38L/min（心係数2.88L/min/m²）と保たれていた。肺動脈造影では、肺動脈幹分岐直後で右肺動脈が90%狭窄の所見。左心カテーテルでは、右内胸動脈、気管支動脈、下横隔膜動脈、左右冠動脈から気管支動脈を経由して右肺への側副血行路を認めた。造影所見上、大動脈炎症候群や慢性血栓性肺高血圧症は否定的で、孤立性右肺動脈低形成症と診断。在宅酸素療法、肺高血圧治療薬としてダラフィルおよびマシテンタンによる2剤併用療法を開始した。右心不全を契機に診断された孤立性右肺動脈低形成症の一例を経験したため報告する。

症例報告：先天性疾患・呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

OR3-32

慢性肺疾患、心房中隔欠損症に合併した IPAH の 1 例

○渡邊 友博¹⁾、長島 彩子¹⁾、山口 洋平¹⁾、石井 卓¹⁾、細川 奨¹⁾、土井 庄三郎^{1,2)}

¹⁾東京医科歯科大学医学部附属病院 小児科、²⁾国立病院機構災害医療センター

【症例】16 歳女性。在胎 25 週 1 日、610g で出生し、慢性肺疾患のため 1 歳まで在宅酸素を使用していた。8 歳頃より胸痛、労作時呼吸困難があり、インフルエンザ感染で近医を受診した際に PAH、心房中隔欠損症 (ASD) と診断され当院を紹介受診した。心臓カテーテル検査で PAp=120/78(95)mmHg, PVRi=32.1U・m2, Qp/Qs=0.9 であり、重症 IPAH + ASD と診断された。Bosentan, beraprost, tadalafil を開始したが改善に乏しく、診断後 1 年で epoprostenol を導入された。50ng/kg/min まで増量し、PAp=58/18(38)mmHg, PVRi=4.1U・m2 と改善を認めた。短絡血流が増加したため Amplatzer による ASD 閉鎖術が施行され、術後は PAp=42/10(23)mmHg とさらに改善を認めた。その後 3 回の CV 感染を反復したため、iloprost 吸入、treprostinil 皮下注射を経て selexipag を導入した。現在も mean PAp=20mmHg 前後、PVRi=4.0U・m2 前後で推移している。

【考察】肺の成長、ASD 閉鎖および標的治療薬により顕著な改善を認めたが軽度の PAH が残存しており、標的治療薬の継続が必要である。体血圧を凌駕する PAH 症例でも、治療経過により ASD 閉鎖や非経口 PGI2 製剤の中止が可能な症例が存在することが示唆された。

OR3-33

修復術後左心不全に難渋した心房中隔欠損症に伴う PAH の 1 例

○岩永 光史、辻 明宏、中山 小百合、浅野 遼太郎、上田 仁、青木 竜男、大郷 剛、安田 聡

国立循環器病研究センター 心臓血管内科

44 歳女性、呼吸困難で当院紹介。静脈洞型心房中隔欠損症および部分肺静脈還流異常症を認め、平均肺動脈楔入圧 (PAWP) 9mmHg、平均肺動脈圧 (mPAP) 53mmHg、肺血管抵抗 (PVR) 7.7 WU と pre-capillary PH であることから先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症と診断した。Treat and Repair Strategy の方針とし、マシテンタン、タダラフィル、セレキシパグを順次導入した。10 か月後、PAWP 6mmHg、mPAP 17mmHg、PVR 0.9WU、Pp/Ps 0.27 まで改善したため外科的修復術を施行した。術前、術後ともに左室収縮能は良好であったが、術後急性期に肺うっ血を生じ加療に難渋した。高容量の利尿剤静注および PVR 低値を確認のもとセレキシパグを減量することで左室前負荷軽減を図り、最終的に多剤の経口利尿剤で改善を得た。先天性心疾患の中でも心房間シャントに伴う肺動脈性肺高血圧症例では修復術後に肺うっ血が生じる症例が報告されている。本症例では術前の左室流入波形が拘束型を呈していることから左室拡張障害があったことが示唆され術後の肺うっ血に影響を及ぼした可能性がある。また、高容量の肺血管拡張薬使用が左室前負荷増大に関与した可能性も考えられたため報告する。

症例報告：先天性疾患・呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

OR3-34

発症 1 年で死亡した原発性肺静脈狭窄の 13 歳男児の経過と剖検所見

○坪谷 尚季¹⁾、澤田 博文¹⁾、間宮 範人¹⁾、大矢 和伸¹⁾、淀谷 典子¹⁾、大橋 啓之¹⁾、
三谷 義英¹⁾、小塚 祐司²⁾、平山 雅浩¹⁾

¹⁾三重大学医学部附属病院 小児科、²⁾三重大学医学部附属病院 病理診断科

< 症例 > 13 歳男児。生来健康。約 1 年前から労作時呼吸困難、血痰、2 か月前に失神あり、心エコーで肺高血圧(PH)(TR3.9m/s)を認め入院。心臓カテーテル検査で mPAP30mmHg, PCWP 右下 19/ 右上 26/ 左下 23/ 左上 32mmHg, 換気血流シンチで右上・左上下肺の血流低下、造影 CT で右上肺 / 左下肺静脈に狭窄を認め、原発性肺静脈狭窄(PPVS)による PH と診断した。利尿薬を開始したが、退院 3 週後突然に大量喀血し死亡した。剖検所見は、肉眼的に左上肺静脈内腔の膜様閉塞を認めた。組織学的には右上 / 左上下肺の肺静脈に線維性内膜肥厚による狭窄 / 閉塞を末梢まで認め、再疎通像を認めた。筋性動脈化は部分的でマクロファージのヘモジデリン貪食像なし。肺動脈は中膜の平滑筋肥厚を認めたが、内膜病変や叢状病変なし。
< 考察 > PPVS の年長児例は稀で有効な治療法が未確立である。本症例は臨床的に予後不良因子(age<18m, mPAP>33mmHg)を満たさなかったが、突然死の転帰となった。組織では動脈病変は中膜肥厚に止まる一方、静脈病変は末梢線維性内膜肥厚を認め、ステント治療など外科的介入の効果は限定的であったことが予測された。

< 結語 > 年長児発症の PPVS は、発症時に高度の肺静脈閉塞性病変を認める可能性がある。今後症例を集積し検討が必要である。

OR3-35

吸入プロスタグランジン I₂ 誘導体が奏功した 3 群肺高血圧症の検討

○星野 芽以子、加藤 靖周、西村 豪人、山田 晶、井澤 英夫

藤田医科大学 医学部 循環器内科

背景：肺疾患に伴う肺高血圧症(PH)への選択的肺血管拡張薬の有効性に関しては、確立されたエビデンスはないが、治療反応性を示す群が存在することが報告されている。また、吸入プロスタグランジン I₂ 誘導体(PGI₂)であるイロprostは、吸入薬であるという特性から、肺疾患に伴う PH での有益性が示唆されるが、報告は少ない。症例 1：47 歳女性。幼少期に肺ヘモジデロシスと診断され、11 歳ごろより肺繊維化が進行し、在宅酸素療法が導入となった。35 歳時に PH (WHO-FC III)と診断され、ボセンタン、シルデナフィルが開始となったが、44 歳時に息切れの悪化を認め、PGI₂ 吸入を開始した。その後、自覚症状は改善し、吸入開始 2 年後の右心カテーテル検査でも血行動態の改善を認め、安定して経過している。症例 2：69 歳女性。58 歳時に息切れの精査の結果間質性肺炎と診断された。68 歳時に息切れ、浮腫の増悪のため入院となり、PH(WHO-FC IV)と診断された。ドブタミン投与下でシルデナフィルに加え、PGI₂ 吸入を開始し、自覚症状と血行動態の改善を認めた。結語：PGI₂ 吸入療法が奏功した肺疾患に伴う肺高血圧症の 2 症例を経験したので報告する。

症例報告：先天性疾患・呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

OR3-36

慢性過敏性肺臓炎（cHP）に合併した肺高血圧症（PH）の1例

○依田 はるか、倉石 博、正村 寿山、小澤 亮太、廣田 周子、山本 学、増渕 雄、
小山 茂
長野赤十字病 呼吸器内科

症例は73才男性。X-10年に間質性肺炎を指摘され経過観察されていた。X-5年10月に咳や息切れが徐々に出現したため当院を受診。胸部CT上、胸膜直下の粒状陰影、牽引性気管支拡張、すりガラス状陰影を認めたが蜂巣肺は認めなかった。11月に外科的肺生検を行いcHPと診断。プレドニン40mgで治療を開始し改善を認めた。X-1年9月にCT上蜂巣肺が明らかとなり、努力性肺活量（FVC）も低下したためニンテダニブを開始した。X年11月、徐々に息切れが悪化した。％FVCは78.8%と軽度低下に留まっていたが、％DLCOは40%と低値で、三尖弁圧較差は40mmHgと上昇していたため、PHを疑い右心カテーテル検査（RHC）を行った。平均肺動脈圧（mPAP）34mmHgでありPHと診断した。6分間歩行距離（6MD）は160mであった。他に心疾患を疑う所見はなかったため、慎重にシルデナフィルと在宅酸素療法（HOT）を導入した。4ヶ月後の再検査ではmPAPは24mmHgと低下し、6MDも290mへ改善した。cHPに合併したPHに対してシルデナフィルとHOTが有用であった。

症例報告：慢性血栓塞栓性肺高血圧症

OR3-37

non-operable CTEPH に大動脈弁狭窄症を合併した一例

○深井 邦剛、中上 拓男、長井 智之、木村 英希、小暮 雅哉、安土 佳大、後藤 大輝、
西川 真理恵、鬼界 雅一、濱岡 哲郎、白山 武司
近江八幡市立総合医療センター 循環器内科

症例は78歳女性。近医で10年前から肺気腫の診断でHot導入され経過をみられていた。X-1年9月に心不全で入院され、一度失神のエピソードあり。リハビリテーション病院へ転院し療養を続けていたが、12月頃から労作時呼吸苦が増強し、X年1月に再度失神されたため、心原性失神が疑われ精査加療目的に当院紹介となった。来院時はプレショックバイタルで各種検査から慢性血栓塞栓性肺高血圧症＋大動脈弁狭窄症による低拍出症候群の状態と考えられた。血栓の分布からは肺動脈内膜切除術が考慮されたが状態は悪く、ディスカッションの結果、バルーン肺動脈形成術と薬物療法を選択し、その後の経過をみて肺動脈内膜摘除術を検討していくこととした。ベースに大動脈弁狭窄症があり病態把握から治療方針の決定に難渋した経過もあり、若干の考察も含め報告する。

OR3-38

抗凝固療法の変更に後 CTEPH が再発した CV ポートを有する BPA 後の一例

○中山 未奈、菅野 晃靖、小村 直弘、岩田 究、小西 正紹、石川 利之
横浜市立大学附属病院 循環器内科

症例は70歳女性、下行結腸癌術後で左鎖骨下静脈にCVポートが残存している。6年前に急性肺塞栓症を発症しVKA投与後も改善せず慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)と診断した。バルーン肺動脈拡張術(BPA)を6回施行し、肺動脈圧は正常化し自覚症状も消失した。VKAのコントロールが不良で2016年にエドキサバンに変更した。2019年2月のカテーテル検査では著変なかったが、11月よりBNPの上昇、労作時呼吸困難の増悪を認め、2020年3月入院となった。カテーテル検査でmPAP39mmHg、PVR12.6W.U、CI1.9L/min/m²と増悪し、肺動脈造影で前回治療部を含め新たな病変を認めCTEPH再発と考えた。原因検索のためCVポート近傍より造影すると血栓透亮像を認めた。2週間ヘパリンを投与したが、mPAP39mmHgと改善なく、右肺動脈にBPAを施行後にポートを抜去し、赤色血栓の付着を確認した。左肺動脈のBPAを追加しmPAP29mmHgに改善し、VKAに変更し退院となった。【考察】BPA施行後安定していたが、抗凝固療法の変更に後CVポート血栓による塞栓症のため肺高血圧症が再燃したと考えられる一例を経験した。CVポート留置の合併症に静脈血栓があるが、CTEPHの再発を生じた例の報告はなく貴重な症例と考えられる。

症例報告：慢性血栓塞栓性肺高血圧症

OR3-40

肺動脈血栓内膜摘除術の初期連続 10 例の手術成績

○牛島 智基¹⁾、園田 拓道¹⁾、藤田 智¹⁾、神尾 明君¹⁾、小田 晋一郎¹⁾、木村 聡¹⁾、
大石 恭久¹⁾、田ノ上 禎久¹⁾、細川 和也²⁾、阿部 弘太郎²⁾、塩瀬 明¹⁾

¹⁾九州大学病院 心臓血管外科、²⁾九州大学病院 循環器内科

【背景と目的】

九州大学病院における、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対する肺動脈血栓内膜摘除術 (PEA) の初期成績を報告する。

【対象】

2016 年 10 月から 2020 年 4 月までに施行した PEA の初期連続 10 例を対象とした。男性 5 例 / 女性 5 例、手術時年齢は 48 ± 15 才。9 例が待機手術で、1 例が CTEPH に急性肺塞栓症を合併し心原性ショックとなった V-A ECMO 下の緊急手術であった。超低体温循環停止時間は合計 61 ± 15 分で、介入病変は両側 6 例、右側のみ 4 例であった。術後経過観察期間は平均 460 日、最長 1254 日であった。

【結果】

早期死亡 / 遠隔死亡はともになかった。待機手術症例 9 例において、PEA 前後で、平均肺動脈圧は 42.2 ± 14.3 mmHg から 17.9 ± 4.6 mmHg へ、肺血管抵抗は 7.5 ± 4.2 wood units から 1.8 ± 0.7 wood units へとともに有意に低下した。WHO 機能分類は、 2.8 ± 0.3 から 1.4 ± 0.5 に有意に改善した。ICU 滞在 / 術後入院期間はそれぞれ 3 日 / 18 日 (中央値) であった。緊急手術症例の 1 例は、V-A ECMO を装着したまま手術を終了し、その後 V-A → V-AV → V-V と段階的に補助循環から離脱し、救命しえた。

【結語】

PEA の初期成績は良好であった。PEA により血行動態は正常化し、自覚症状の改善に大きく寄与した。

症例報告：慢性血栓塞栓性肺高血圧症

OR3-41

CTEPH に対するレペティショントレーニングの効果 ～症例報告～

○内海 裕也¹⁾、高瀬 広詩¹⁾、柳澤 幸夫²⁾、田村 洋人³⁾、泉 智子³⁾、小倉 理代³⁾、
細川 忍³⁾

¹⁾徳島赤十字病院 リハビリテーション科、²⁾徳島文理大学 保健福祉学部 理学療法学科、

³⁾徳島赤十字病院 循環器内科

【はじめに】慢性血栓塞栓性肺高血圧症（以下、CTEPH）により、運動中に容易に酸素化不良をきたし、持続的有酸素運動（以下、CExT）やインターバルトレーニング（以下、IT）では、十分な運動負荷がかけられない症例に対して、休息期間を挟みながら行うレペティショントレーニング（以下、RT）を実施した。【症例および方法】50代女性。CTEPHと診断後、3回の肺動脈バルーン拡張術（以下、BPA）および他院入院中のCExTにより、血行動態や6分間歩行距離（以下、6MWD）の改善を認めたものの、労作時の酸素化不良が残存した。最終BPA後15日目より、運動耐容能および酸素化の改善を目的に、外来でRTを実施した。【結果】RT開始前/3ヶ月後における6分間歩行試験実施中の最低SpO₂（%）、終了1分後のSpO₂（%）および6MWD（m）は、それぞれ84/88、85/92、421/551であった。開始後2ヶ月までは、RTの設定した休息期間内でSpO₂が十分回復せず、休息期間を延長しなければならないことがあったが、有害事象はなかった。【結論】RTは、労作時の酸素化不良が著しいCTEPH患者において、運動耐容能および酸素化の改善に有用なトレーニング方法のひとつになり得ると考えられた。

OR3-42

悪性腫瘍との鑑別に苦慮した慢性血栓塞栓性肺高血圧症症例

○杵山 陽一、下川原 裕人、宮城 文音、内藤 貴教、田淵 勲、重歳 正尚、渡邊 敦之、
宗政 充、小川 愛子、松原 広己

岡山医療センター 循環器内科

51歳、女性。X-19年に大動脈炎症候群と診断され、ステロイド内服加療が開始された。内服コンプライアンスが不良であり、X-3年に前医受診を自己中断していた。X年3月上旬より動悸および呼吸困難感が出現し前医を受診した。造影CTで肺動脈本幹に閉塞病変を指摘され、精査加療目的に当院紹介された。当院での血行動態評価では平均肺動脈圧が50mmHg、心係数3.09L/min/m²と肺高血圧症であり、肺動脈造影検査で主肺動脈に病変を認めた。ガリウムシンチでは同部位への集積像は認められなかったが、右肺動脈血吸引細胞診では良悪性の鑑別は困難であった。悪性腫瘍の可能性が否定できないため、外科手術中の迅速病理検査で治療方針を決定する方針となった。術中の病理検査で肺動脈病変は器質化血栓であり、慢性血栓塞栓性肺高血圧症と診断された。肺動脈血栓内膜除去術を施行され、合併症なく退院した。中枢型の慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診断において、悪性腫瘍を含めた鑑別は必要である。今回、鑑別に苦慮した症例を経験したことから報告する。

症例報告：慢性血栓塞栓性肺高血圧症

OR3-43

当院における経皮的肺動脈形成術第一例目の長期経過について

○宮城 文音¹⁾、下川原 裕人¹⁾、内藤 貴教¹⁾、杵山 陽一¹⁾、重歳 正尚¹⁾、田淵 勲¹⁾、宗政 充¹⁾、渡邊 敦之¹⁾、小川 愛子²⁾、松原 広己¹⁾

¹⁾独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 循環器内科、

²⁾独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 臨床検査科

症例は80歳女性。X-17年に労作時息切れを契機に肺塞栓症と診断され、その後右心不全に伴う下腿浮腫を来した事から当院紹介となった。右心カテテル検査(RHC)では平均肺動脈圧(mPA):42mmHg、肺血管抵抗(PVR):19.1 wood、心係数(CI):1.2L/min/m²であり慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)と診断した。カテコラミン併用下にプロスタグランジン製剤・利尿薬を投与し血行動態の改善を得たが、X-16年には息切れ及び肺高血圧症(PH)の増悪を認めたため、当院で初めてとなるBPAを施行する事とし、両肺動脈下葉枝を中心にBPAを施行した。X-10年にはmPA:25mmHg、PVR:4.8 woodと血行動態の改善は認めたが、労作時息切れが残存したため両肺下葉枝及び上葉枝に対するBPAを追加した。その後定期的にRHCを行いX-5年にはmPA:14mmHg、PVR:2.8 woodとPHの改善を確認した。X年に再度労作時呼吸苦を認めたため当科再紹介となり、mPA:23mmHg、PVR:3.4 woodと軽度増悪を認めた事から、今回BPAを追加施行した。CTEPHに対する長期フォローを行った報告は少ないため報告する。

OR3-44

前立腺癌術前に診断された慢性血栓塞栓性肺高血圧症の1例

○莊川 知己、吉富 勇輝、藤原 敬士、赤澤 良太、渡邊 義和、前田 幸治、辻山 修司、藤井 隆

JA 広島総合病院 循環器内科

症例：72歳、男性。2019年10月頃から労作時の息切れを自覚。2020年4月前立腺癌根治的全摘術に対する術前心エコーで右室による左室圧排所見を認めTr-PG:83mmHgと上昇していたため当科紹介。外来CTで両側肺動脈に血栓を認めたためアピキサバンの投与を開始した。

前立腺癌に対する手術は一旦延期とし、入院による精査加療を行なった。

右心カテテルではmPAP:44mmHg,PAWP:11mmHg,CI:2.03L/min./m²、PVR:9.6WUであり前毛細血管性肺高血圧症の所見を認めた。

肺血流シンチグラムで右中葉の区域欠損を認め、肺機能検査では%DLCo:56.1%、6分間歩行距離:334mといずれも低下していた。以上から慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)と診断し、リオシグアト3.0mg/日を開始した。薬物開始後労作時の息切れは軽減、NT-Pro BNPも1679pg/mLから277pg/mLと減少し、心エコーでTR-PG:67mmHgと改善した。

結語：前立腺癌根治的全摘術前に診断されたCTEPH症例で手術が延期された症例。抗凝固療法および血管拡張薬で肺動脈圧の低下並びに右心負荷軽減は図れたが手術のリスクは残存している。今後リオシグアト増量およびBPAも含めた治療を検討し早期に手術を行える状態に持ち込むことが望ましい。

症例報告：PTTM

OR3-45

病理解剖で診断し得た肺動脈微小腫瘍塞栓（PTTM）の一例

○吉田 雅博¹⁾、今井 遼²⁾、下方 茂毅²⁾、中野 嘉久³⁾、足立 史郎¹⁾、室原 豊明²⁾、
近藤 隆久³⁾

¹⁾名古屋大学医学部附属病院 循環器内科、²⁾名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学、

³⁾名古屋大学大学院医学系研究科 肺高血圧先端治療学寄附講座

症例は44歳男性。既往症なし。立ちくらみ、一過性意識消失を主訴に近医受診。心臓超音波検査で重度の右心負荷所見を認め、肺塞栓症を疑い、緊急造影CTをとるも肺動脈に粗大血栓なく、肺高血圧症の診断で入院。入院加療中にPEAとなりV-A ECMO挿入の上、当院に転院搬送となった。転院時の平均肺動脈圧は62 mm Hg。前医造影CTを再構築すると肺動脈末梢に血栓像を認めたためCTEPHを疑いECMO管理継続の上、抗凝固を強化し対応。第8病日には平均肺動脈圧が20台にまで低下。呼吸状態も安定していたため抜管を試みたが、PEAとなった際の低酸素脳症のため意識改善が絶望的であった。家族と相談の上、必要最低限の栄養補給のみでの対応とし、第27病日に死亡。末梢血栓のみでは説明がつかない急激な経過の肺高血圧症であり病理解剖を行ったところ、非結節性甲状腺乳頭癌とそれにとまなう肺動脈内に腫瘍塞栓像を認めたためPTTMの診断に至った。非結節性のびまん性硬化型の甲状腺癌であったためCTでも発見には至らず、生前診断が困難であったこと、また甲状腺癌に伴うPTTMは非常に稀であるため、文献的考察を加えて報告する。

OR3-46

乳癌に合併した急性肺塞栓症治療後に発症したPTTMの1例

○石井 俊輔、大木 卓己、前村 健治、矢崎 麻由、藤田 鉄平、池田 祐毅、鍋田 健、
阿古 潤哉

北里大学医学部 循環器内科学

72歳女性。X-2年5月、乳癌に対する術前化学療法中に肺塞栓症を発症し、抗凝固療法を施行された。自覚症状は改善し、心エコー図による推定肺動脈圧も改善した(56→41mmHg)。X-2年6月に、乳房切除術、腋窩リンパ節郭清および術後化学療法が施行された。以後、自覚症状はなく、心エコー図上の右心負荷所見は認められなかった。

X年5月、急速に進行する息切れを自覚し、右心カテテル検査でも肺高血圧症が認められた(mean PAP 31mmHg, PAWP 6mmHg, CI 2.6L/min/m²)。慢性血栓塞栓性肺高血圧も考慮されたが、肺動脈吸引細胞診でadenocarcinomaが認められ、各種所見からPTTMと臨床診断した。薬剤性肺炎の合併も疑われたことからステロイドパルス療法および肺血管拡張薬による加療が施行され、症状および血行動態の著明な改善が得られた(mean PAP 16mmHg, CI 2.6L/min/m²)。長期安定経過したため、X+1年4月から経口ステロイドを徐々に減量したが、X+1年12月、急速な病状悪化を認め永眠された。本症例は、PTTM発症前から詳細に観察することができ、かつステロイド減量後に状態悪化をきたした可能性もあり、示唆に富む症例と考えられ報告する。

症例報告：PTTM

OR3-47

補助循環下での化学療法で救命し得た進行胃癌による PTTM の一例

○福井 重文、照井 洋輔、佐藤 遥、菊地 順裕、矢尾板 信裕、鈴木 秀明、山本 沙織、
建部 俊介、佐藤 公雄、杉村 宏一郎、下川 宏明
東北大学 循環器内科学

症例は 40 歳女性。進行性の息切れの精査目的に近医入院となり、肺静脈閉塞性疾患の疑いで当科転院となった。血液検査で CEA 24ng/mL と上昇し、肺血流シンチで肺動脈末梢の胸膜直下に顕微鏡的微小肺動脈腫瘍塞栓 (PTTM) に特徴的な小多発欠損像を認めた。右心カテーテル検査では重症の前毛細血管性肺高血圧症 (mPAP 50mmHg、心係数 1.37L/min/m²) を呈し、PET-CT で左側卵巣に異常集積を認めた。第 3 病日に血行動態が破綻し VA-ECMO を装着した。卵巣癌による PTTM 疑いで抗癌剤を開始した所、以後週単位での肺血行動態の改善を認め、第 10 病日に補助循環を離脱し得た。2 回目の胃生検で印環細胞癌の所見であり、卵巣転移を伴う進行胃癌による PTTM と診断した。初回抗癌剤投与の 25 日後には mPAP 20mmHg、心係数 3.59L/min/m² まで改善し、右心不全症状は安定し (NYHA2 度)、外来にて経口二剤の肺血管拡張薬併用療法及び抗癌剤による治療を継続したが、発症から 8 ヶ月後に癌の進展により永眠された。進行胃癌・転移性卵巣腫瘍による PTTM に対し、体外補助循環使用下で、これまで有効との症例報告が散見されるイマチニブを使用せずに、化学療法単独により救命し得た 1 例を経験したため報告する。

OR3-48

病理解剖にて明らかとなった十二指腸癌からの PTTM の一例

○瀬川 貴嗣¹⁾、中本 敬¹⁾、世良 英子¹⁾、溝手 勇¹⁾、竹田 泰治¹⁾、大谷 朋仁¹⁾、
彦惣 俊吾¹⁾、瀧原 圭子^{1,2)}、坂田 泰史¹⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学、²⁾大阪大学キャンパスライフ健康支援センター

症例は既往歴のない 76 歳女性。2 週間前から増悪する労作時呼吸困難にて前医に救急搬送された。著明な低酸素血症を認め、心エコー図検査にて肺高血圧症が疑われた。造影 CT にて肺動脈に血栓や悪性腫瘍を疑う所見を認めず精査加療目的に当院転院となった。転院後、NPPV 装着下での右心カテーテル (RHC) は CI 1.3L/min/m, LVEDP 10mmHg, mPAP 56mmHg であった。静注肺血管拡張薬を開始するも肺高血圧・呼吸不全は改善せず、RHC 時の肺動脈吸引血細胞診から異型細胞 (腺癌) が検出され pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) と診断した。原発巣は不明であり FDG-PET による原発精査を予定したが循環不全の増悪にて転院後 10 日で死亡した。病理解剖にて肉眼的に腫瘍病変を認めなかったが組織学的に十二指腸粘膜を首座とする腺癌を認め原発巣と診断した。PTTM は本症例のような高齢者の急速に進行する肺高血圧症において鑑別を要すると考えられた。十二指腸癌に伴う PTTM の報告例は少なく貴重な症例と考え報告する。