



第6回 日本肺高血圧・
肺循環学会学術集会
第27回 日本小児肺循環研究会

Web学会配信サイト ▶▶▶

2021年5月6日(木) OPEN!
※オンデマンド配信:
2021年5月31日(月)正午まで

The 27th EASOPH Joint Meeting

Virtual Meeting Website ▶▶▶

Click here to Join!
May 6th OPEN!

※Available on-demand
until May 31.

会期中(5月6日~8日)の
問合せ先

▶ トップページ

▶ 会長挨拶

▶ 開催概要

▶ 演題募集

▶ 一般演題採否通知

▶ プログラム/日程表

▶ 参加登録

▶ 参加者へのお知らせ

▶ 座長・演者へのお知らせ

▶ 協賛募集のご案内

▶ 関連学会の広報

▶ リンク

事務局

国立大学法人 東京医科歯科大学大学院
茨城県小児・周産期地域医療学教室
〒113-8519
東京都文京区湯島1-5-45

運営事務局

日本コンベンションサービス株式会社
〒100-0013
東京都千代田区霞が関1-4-2
大同生命霞が関ビル14階
TEL : 03-3508-1214
FAX : 03-3508-1302
E-mail : 6jphcs@convention.co.jp

第6回 日本肺高血圧・ 肺循環学会学術集会

会長

土井 庄三郎

(独立行政法人国立病院機構 災害医療センター 院長)

副会長

片岡 雅晴

(産業医科大学医学部第2内科学(循環器・腎臓内科学講座)) (東京医科歯科大学医学部 小児科)

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)

安岡 秀剛

(藤田医科大学医学部 リウマチ・膠原病内科)

事務局代表

細川 奨

(東京医科歯科大学医学部 小児科)

シームレスな多診療科の融合

— 小児~成人、基礎~臨床、日本~海外 —

第27回

合同開催

第2回

日本小児
肺循環研究会

EASOPH
Joint Meeting

会長

山岸 敬幸

(慶應義塾大学医学部 小児科)

CHINA

KOREA

TAIWAN

会期

2021年 5.6(木) - 7(金) - 8(土)

会場

京王プラザホテル(新宿)

第6回日本肺高血圧肺循環学会学術集会に参加予定の皆様へ

いよいよ第6回学術集会開催まで10日となりました。4月25日に東京都内には、3回目となる緊急事態宣言が発令されました。COVID-19 pandemicの更なる拡大を抑制するための措置であり、私たち医療従事者にとっては身の引き締まる思いです。

学術集会当日の会場におきましては感染対策を十分に行いますので、現地参加予定の先生方におかれましては、健康観察に留意された上で安心して御参加いただきたく存じます。リモート参加いただく先生方にも学術集会を満喫していただけるよう、運営事務局の皆さんと一緒に、円滑な配信ができるよう最終の準備を行っております。

お一人でも多くの皆様に御参加いただきますよう、どうぞ宜しくお願いいたします。

2021年4月26日

第6回日本肺高血圧肺循環学会学術集会
会長 土井 庄三郎

重要：開催形態についてのご案内

新着情報

DAY 2 : 2021年5月7日 (金)

| 施設名 | 部屋名 | 8:00 | 9:00 | 10:00 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 14:00 | 15:00 | 16:00 | 17:00 | 18:00 | 19:00 |
|-------|----------------|--|--|---|--|---|---|--|--|---|--|--|-------|
| 講演会場 | 錦 | 開会式 | | YIA1 基礎 座長：伊藤 室原 浩 演者：柳澤 豊明 浅野 裕介 上木 千遥 太郎 | YIA2 臨床 座長：田中 住明 演者：中野 均 井窪 順一 中村 佑美子 今西 洋介 | LS1 ヤンセンファーマ株式会社/日本新薬株式会社 座長：松原 広己 演者：土肥 由裕 | PL 座長：中西 敏雄 演者：土井 庄三郎 | AL 座長：徹一 福田 演者：佐藤 貴裕 福田 英則 平出 雅史 守山 電男 福浦 博 | PPC 座長：小垣 滋豊 演者：石川 友一 朝貝 省史 | SUS ギンアトリア製薬株式会社 講演1 座長：瀧原 圭子 演者：窪田 佳代子 講演2 座長：桑名 正隆 演者：加藤 将 庄三郎 講演3 座長：土井 博文 演者：澤田 浩一郎、松原 佳代子、加藤 博文 パネルディスカッション 座長：窪田 佳代子、松原 博文 パネリスト：窪田 博文、廣己 将、 | CS 座長：守尾 秀晃 演者：安岡 雅晴 細川 友彦 片岡 友彦 高野 泰亮 渡邊 博 山崎 友彦 | ES1 テコム医療システム株式会社 座長：土井 庄三郎 演者：青木 香奈 原田 香奈 | |
| | | 中継会場 | 扇 | 講演会場中継 | | | | | | | | | |
| ライブ配信 | ライブ配信 (共催セミナー) | 患者目線の医療の課題と取り組み | | | | | | | | | | | |
| | | PDD1 座長：土井 庄三郎 演者：瀧田 結香 玉城 七海 志村 千尋 千木良 寛子 石井 卓 中屋 貴子 | PDD5 POPHのすべて (薬理学、病理学、生理学) に根ざした患者治療 座長：伊藤 浩 敬幸 演者：山岸 将 波多野 正則 厚川 博 小野 並木 | EL 座長：山岸 敬幸 演者：Maurice Beghetti | SL 座長：土井 庄三郎 演者：高田 正雄 | ESS2 バイエル薬品株式会社 座長：大郷 剛 裕人 演者：下川原 裕人 | ESS3 日本新薬株式会社メテイカルファーマー文納話部 座長：渡邊 裕司 演者：小川 愛子 | ESS4 おゆみ製薬株式会社 座長：安岡 秀剛 演者：桑名 正隆 | | | | | |

- PL = 会長講演
- PSP = 会長特別企画
- SL = 特別講演
- PD = パネルディスカッション
- PPC = 会長要望 Pro/Con
- CS = 症例検討
- SS = スポンサーセッション
- SUS = 共催セミナー
- YIA = YIA セッション
- YA = 八巻賞受賞講演
- AL = 学会奨励賞受賞講演
- JCA = Jamieson CTEPH award
- SL = 特別講演
- EL = 教育講演
- MS = モーニングセミナー (第27回日本小児肺循環研究会)
- LS = ランチセッション
- ES = イブニングセミナー

DAY 3 : 2021年5月8日 (土)

| 施設名 | 部屋名 | 8:00 | 9:00 | 10:00 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 14:00 | 15:00 | 16:00 |
|---------------------|-----|---|--|---|---|--|--|--|-------|-------|
| 講演会場 | 錦 | MS1 ヤンセン フナーズ 株式会社 座長： 三谷 義英 演者： 中岡 良和 | SL (第27回日本小児 肺循環研究会) 座長：山岸 敬幸 演者：久保田 義顕 | SS2 パリエル薬品株式会社 座長：松原 広己 演者：新家 巧 榎田 哲也 コメントーター： 川上 悠 下川原 裕人 山下 淳 | LS2 日本新薬株式会社/ ヤンセンフナーズ 株式会社 座長：川口 鎮司 演者：加藤 将 | YA 座長： 下川 裕司 渡邊 伊波 巧 | PSP 座長：松原 広己 座長 庄三郎 演者：永井 礼子 片岡 雅晴 細川 奨 大郷 剛 山岸 敬幸 八尾 厚史 | 閉会式 | | |
| | | 中継会場 扇 | | | | | | | | |
| LIVE配信1 | | | PD3 座長：坂尾 誠一郎 片岡 雅晴 演者：平出 貴裕 永井 礼子 白井 悠一郎 内藤 亮 | | | PD2 座長：中山 智孝 星川 康 演者：細川 奨 波多野 将 安樂 真樹 | | PD4 座長：江本 憲昭 守尾 嘉晃 演者：加藤 秀和 石田 弘太郎 阿部 鉄太郎 長岡 鉄太郎 | | |
| | | JCA 座長： 狩野 均 演者： 矢尾坂 信裕 山本 慶子 | | | | | | | | |
| LIVE配信2 | | | | | | | | | | |
| | | MS2 持田製薬 株式会社 座長： 土井 庄三郎 演者： 赤木 蓮 | | | | LS3 持田製薬株式会社 座長：福本 義弘 演者：松原 広己 | LS4 フリスト・シヤバシ株式会社 座長：片岡 雅晴 演者：伊波 巧 | LS5 GEヘルスケア・シヤバシ 株式会社 座長：戸出 浩之 | | |
| (共催セミナー) LIVE配信1 | | | | | | | | | | |

PL = 会長講演
 PSP = 会長特別企画
 SL = 特別講演
 PD = パネルディスカッション
 PPC = 会長要望 Pro/Con
 CS = 症例検討
 SS = スポンサー・ドセッション
 SUS = 共催セミナー
 YIA = YIA セッション
 YA = 八巻賞受賞講演
 AL = 学会奨励賞受賞講演
 JCA = Jamieson CTEPH award
 SL = 特別講演
 EL = 教育講演
 MS = モーニングセミナー
 (第27回日本小児肺循環研究会)
 LS = ランチオンセミナー
 ES = イブニングセミナー

抄 録

会長講演

肺高血圧とともに 27 年間

PL

肺高血圧とともに 27 年間

○土井 庄三郎

独立行政法人国立病院機構災害医療センター院長

先天性心疾患に合併する病態の一つとして重要な肺高血圧 (PH) は、小児循環器医師にとっては比較的馴染みのある病態である。私は卒後 7 年頃に乳児 ASD, PAPVR, PH の主治医となり、以来 PH に関心が深くなったが、患児は一歳未満で PH attack にて亡くなった。1990 年前後に、米国で吸入一酸化窒素 (NO) の PH に対する急性効果が、欧州で静注 PGI₂ の原発性肺高血圧患者に対する慢性効果が示され始めていた。

卒後 13 年目の 1994 年に、国立小児病院 (現在の成育医療研究センター) 高田正雄先生からの勧誘で基礎研究を始めた。ミニプタを使用した単離灌流肺実験は臨床家には取り組みやすかったが、実験系の安定には苦勞した。吸入 NO、静注 SNP と NTG の薬効を、double occlusion method と pulmonary vascular pressure-flow (P-F) relationship により比較し、その結果を American Thoracic Society (ATS) で発表し、以後 20 年間 ATS には毎年参加するようになった。Pulmonary vascular P-F relationship における critical closing pressure と incremental resistance の変化により、alveolar vessel と extra-alveolar vessel の拡張効果を比較検討した。

1995 年から 3 年間海外留学し、denervation-induced PH モデルの慢性犬を使用し、低酸素性肺血管収縮 (HPV) の in-vivo 実験を行った。PH model で HPV は亢進し、その程度は ERA で抑制され、non-selective ETA/B ERA で抑制効果がより強かった。肺動脈平滑筋培養細胞を使用した in-vitro 実験では、血管作動物質による [Ca²⁺]_i は、SR 内貯蔵 Ca²⁺ 枯渇により開く Ca channel に影響されることを明らかにした。

帰国後の基礎研究では、monocrotaline PH rat で肺動脈内皮細胞中の内因性 NO 合成酵素 (NOS) 阻害物質濃度が減少し、L-arginine を器質とする arginase 活性が上昇し、NOS 活性が低下していることを示した。臨床研究では、乳児左右短絡疾患児で Pulmonary Vascular P-F relationship を描出し、それにより Down 症候群児の肺血管特性として critical closing pressure が高く、より末梢の肺細小動脈リモデリングが術後残存肺高血圧に関与していることを示した。

1998 年に WSPH が再開され PH の基礎研究が進展、2005 年から次々に PH 標的治療薬が登場、そして PH 診療は大いに進歩し患者予後も大きく改善し、多くの重症 PH 患児を救う事ができた。しかし現在でも完治に至る症例は数少なく、今後更なる発展に寄与したいものである。

抄 録

会長特別企画

肺高血圧症治療の未来を拓く Part Ⅲ～小児と成人の違いから～

PSP-1

Genetic background の視点から

○永井 礼子
北海道大学病院小児科

次世代シーケンサーの普及をはじめとした分子遺伝学分野の飛躍的な発展に伴い、肺高血圧（pulmonary hypertension; PH）における遺伝学的背景の解明についても目覚ましい進歩が遂げられている。2018年の6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (6th WSPH)においては17遺伝子が、肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension; PAH）の原因遺伝子として挙げられたが、その後も新規疾患遺伝子候補についての報告が相次いでいる。

今回はPAHにおける疾患原因遺伝子と臨床像との関係について、小児例と成人例の相違に注目しながら、演者らの検討も含めて解説する。また、6th WSPHにおいて新たに設けられた1.6群「PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement」、すなわち「PVOD/PCHの明確な特徴を有するPAH」に関して、この設定の経緯について遺伝学的方面から解説し、さらにこの1.6群における小児期特有のバックグラウンドについて検討する。

PSP-2

遺伝学的視点から考える肺高血圧症の病態と治療戦略

○片岡 雅晴
産業医科大学医学部第2内科学講座

肺高血圧症は、外的要因・内的要因が様々に作用して発症を規定する複雑性疾患といえる。このような複雑性疾患の病態を理解し、病態に基づく適切な治療戦略を組み立てるためには、外的要因・内的要因を丁寧に検証することが必要である。外的要因の検証には患者の生活史や環境因子等の情報を丁寧に収集することが必要である。その一方、内的要因の検証には、包括的オミクス検証が有用と考えられる。遺伝子診断は内的要因を検証する上での基盤であり、倫理的配慮を要するものの、今後の実臨床においては”当たり前”に実施されるべき検査の一つ”、といった位置付けとなってくるものと予想する。

我々は、複数施設と連携し、肺高血圧症患者の臨床検体を収集し、病態解明に向けた取り組みを長年に渡って行ってきた。その中で、最も頻度の高い発症原因遺伝子であるBMPR2を正確に解析する環境を整備し、遺伝子変異の有無に基づく予後の差異について、日本人患者特有の重要な知見を得た。また、次世代シーケンサーを用いた多数検体での解析を通じて、SOX17・RNF213・TNFRSF13B等の新規原因遺伝子変異について報告し、それらの特徴的な臨床像を整理してきた。

また、遺伝子診断の意義は、目の前の患者の診断・治療のため、だけではない、重要な意義が存在する。肺動脈性肺高血圧症(PAH)のうち、遺伝診断により発症関連遺伝子変異を有する症例や家族歴発症を有する症例はheritable PAHと診断されるが、これらの患者の兄弟姉妹や子供を含む血縁家族における未発症変異保因者(患者と共通した遺伝子変異を有する血縁家族)をどのように臨床的にフォローするかを検討することも重要である。特に、患者が未発症変異保因者としての子供をもつ場合には、その子供に対する早期診断・早期治療開始のために、小児科と成人を扱う各科が充分に連携し、小児期から成人期への一連の生涯医療疾患として捉えて対応にあたるのが重要と考えられる。

本講演では、我々のこれまでの取り組みを中心に、肺高血圧症における遺伝学的視点から考える発症病態と個別化医療戦略、さらには、未発症変異保因者への対応指針について、これまでの成果に基づく我々の見解と今後の展望をまとめる。

肺高血圧症治療の未来を拓く Part Ⅲ～小児と成人の違いから～

PSP-3

治療反応性～小児と成人の違い；患者さんに適切な治療を求めて～

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

¹⁾東京医科歯科大学小児科、²⁾国立病院機構災害医療センター

【背景】成人・小児での IPAH/HPAH 患者について、その臨床像の違いは、過去に多数報告がなされているが、治療に対する反応性の違いについての報告はない。当院では、成人で報告されている見解を元に、小児 IPAH/HPAH 重症例に対して初期併用療法を含む積極的な治療を推し進めてきた。

【目的・方法】過去 10 年間に当院で経験した小児 IPAH/HPAH 症例につき後方視的に検討し、成人との相違および現状の課題を検討する。

【結果】当院で経過観察する IPAH/HPAH 症例 12 例（男女比 6:6）のうち、診断時に重症と判断したのは 9 例で、このうち他院で診断治療を開始した 2 例を除く 7 例について検討した。すべてに初期併用療法を開始した。効果不十分と判断した 5 例に対し Epoprostenol (Epo) 静注 (4 例)、Treprostinil 皮下注 (1 例) を導入した（診断後の導入時期平均 13.4 ヶ月、平均肺動脈圧 mPAp ($73 \pm 25.4\text{mmHg}$)、肺血管抵抗係数 PVRi ($22.6 \pm 14.0\text{WU} \cdot \text{m}^2$)）。Epo 導入 4 例では、導入後初回カテまでの期間は平均 5.5 ヶ月、Epo 投与量 $35.5 \pm 8.5\text{ng/kg/min}$ 、mPAp ($58.8 \pm 16.5\text{mmHg}$)、PVRi ($11.2 \pm 4.9\text{WU} \cdot \text{m}^2$) であった。これは田村らの、成人重症 26 例に対する初期併用療法導入後約 10 ヶ月での mPAp 37.6mmHg (Epo 投与量 40.4ng/kg/min) を大きく上回る結果であった。一方で、Epo 導入後 29.3 ヶ月の時点で Epo 投与量を $56.8 \pm 5.4\text{ng/kg/min}$ まで増量すると、mPAp $44.5 \pm 9.5\text{mmHg}$ 、PVRi $6.8 \pm 2.5\text{WU} \cdot \text{m}^2$ まで改善した。しかしながらこれは、徳永らの、Epo を早期に高用量まで増量した成人 16 例の mPAp 40.7mmHg よりもまだ高い傾向にあった。

【考察・結論】当院では、小児 IPAH/HPAH 重症例に対して、診断後 6 か月～1 年を目標に静注 PGI₂ を導入してきた。しかしながら自験例では、過去の成人報告例と比べて静注 PGI₂ に対する反応は同等ではなく、特に導入後初回の評価での mPAp は成人に比べ高値で、導入 3 年後でもまだ高い傾向が見られた。この結果は PGI₂ の導入時期、投与量、あるいは小児 IPAH/HPAH の症例ごとの特性など様々な因子が影響していると考えられる。このことから、今後国内でのレジストリ研究をもとに小児 IPAH/HPAH 症例の現状を明らかにし、各症例に応じた治療方針の決定が望まれる。

PSP-4

成人例特発性・遺伝性 PAH における PAH 治療への反応性

○大郷 剛

国立循環器病研究センター心臓血管内科部門肺循環科

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は肺細動静脈の器質的、機能的障害により肺高血圧症を引き起こし、右心不全、死亡にいたる予後不良の疾患である。PAH 全体ではその病態は基礎疾患も含めて多彩であり、本セッションのテーマである小児と成人の違いは基礎疾患に対する治療の影響もあり、一律に PAH 治療薬の反応性を比較することは難しい。特発性・遺伝性 PAH の Phenotype は比較的均一であり、基礎疾患の治療もないため PAH 治療薬の反応性が直接治療結果に反映されやすい。当院肺循環科ではこれまで主に成人 PAH を対象にして多くの患者の診療を行ってきており、特発性・遺伝性 PAH は成人例においては比較的年齢の高い 50-60 歳の発症も存在するが、20～40 歳前後と若年で女性が中心のいわゆる古典的な症例も当院ではいまだに多い。PAH への治療は単剤、逐次併用療法と比較し、初期併用療法の有効性が報告されている。この発表においては当院における成人例特発性・遺伝性 PAH での PAH 治療反応性を紹介し検討することで、小児例 PAH 治療との差をディスカッションし、今後の小児及び成人の PAH 診療及び研究における有益な情報を提供することを目的とする。

肺高血圧症治療の未来を拓く Part Ⅲ～小児と成人の違いから～

PSP-5

多彩な病態を示す先天性心疾患に伴う肺高血圧に対する治療戦略

○山岸 敬幸

慶應義塾大学医学部小児科

先天性心疾患 (CHD) の術前・術後に合併する肺高血圧症 (PH) は、CHD-PH として Eisenmenger 症候群、左右短絡に伴う PH、小さな欠損に伴う PH、心臓手術後の PH に大別されている。しかし、CHD-PH は多種多様な解剖および血行動態の特徴により多彩な病態を示すため、すべての病態に対して肺血管拡張薬適応のエビデンスを確立することは難しい。乳児期に単純な左右短絡性 CHD を修復すると、通常、肺血管閉塞性病変の発症を防ぐことができるが、術後早期の PH crisis や遠隔期に残存 PH が生じることもある。このような術後 PH の予防や改善のために、肺血管拡張薬が有効である経験は増えている。一方、複雑型 CHD に合併する CHD-PH の管理は、いまだ困難である。完全大血管転位症 (TGA) の組織学的検討では、高肺血流に対する肺動脈中膜の肥大反応が遅れ、重度の内膜変化が早期に発生することが CHD-PH 発症に関与すると考えられている。Down 症候群や内臓錯位症候群に伴う CHD にも、同様の特徴が疑われる。内臓錯位症候群では、門脈一体静脈短絡に伴う PH を鑑別する必要もある。さらに術後に PH を発症した症例、特に幼少期に修正手術を受けていない場合は、通常、肺血管拡張薬による治療に抵抗性である。Fallot 四徴症 (TOF) の心内修復術後に重度の PH が発症することは稀だが、おもに主要体肺側副動脈 (MAPCA) を有する症例に CHD-PH がみられる。このような症例の PH の原因は、肺動脈形成不全、肺低形成、肺血栓あるいは心内修復術前の左右短絡が多すぎたことなどと考えられる。PH により手術不可能と診断された TOF・MAPCA 症例は、Eisenmenger 症候群様の血行動態と臨床症状を示す。このような症例の MAPCA は低形成で異常な枝分かれを示すことが多く、segmental PH に分類される。また、Glenn あるいは Fontan 手術後の血行動態では、肺動脈圧値は PH の診断基準より低くても、肺血管抵抗値の上昇に対して肺血管拡張薬の適応を検討すべきと考えられる。国内の CHD-PH リアルワールドデータを集積し、診療実態を明らかにすると共に、予後予測因子の解明、治療戦略の確立を目指すレジストリー研究「JACPHR」が、今まさに始動する。

PSP-6

ACHD 未修復シャント PAH の治療戦略 -Eisenmenger 症候群を含め-

○八尾 厚史

東京大学保健・健康推進本部内科

特発性肺動脈性肺高血圧 (IPAH) は、病理組織像はもとより薬剤反応性もシャント性肺動脈性肺高血圧 (sPAH) に非常に類似する。肺動脈病変に限れば、シャント閉鎖後 sPAH はより容易にコントロールでき、薬剤効果は長期的に維持される。2012 年までには、我々の施設を含め一部の専門施設では、平均肺動脈圧 (mPAP)・肺血管抵抗値 (PVR) を指標に積極的に PAH 治療薬を多剤かつ十分量使用すれば、IPAH3-10 年生存率 100% を期待できるまで進歩していた (Ogawa-A et al, Life Sci 2014, Tamura-Y et al Circ J 2016)。従って、この積極的多剤併用療法を sPAH に行い mPAP・PVR が充分コントロールできるレベルまで低下した例にシャント閉鎖を施行すれば、その後のコントロールは容易と考えられる。従来は肺組織生検を用い術後 PAH 予測からシャント閉鎖を行っていたが、その予測はあくまで現代の PAH 治療薬が無くともコントロールできるという前提でもあった。PAH 治療薬が充分使用できる現代では、薬剤コントロール予測が重要である。そこで開発した方法が、“Treat and Repair Strategy (T&R)” である。すなわち、薬剤投与により PAH controllability を評価した上で、シャント閉鎖を行うという方法である。しかしながら、1 点解決せねばならない問題が残っていた。シャント性成人先天性心疾患 (sACHD) の心機能障害は多岐に渡り、シャント閉鎖後に肺心室機能や長年影響を受けてきた体心室機能が維持できるかどうかという心機能の問題である。通常的心臓においては、PVR < 7.5 Wood (mPAP < 35 mmHg) の条件では右室駆出率が 40% 以上に保たれることを我々は早々に見出し、後に報告した (Yao-A Circ J 2016, 日本成人先天性心疾患雑誌 2019)。つまり、PVR < 7.5 Wood でのシャント閉鎖では、長期的な心機能維持が期待されるわけである。しかし、様々な形態異常や機能障害を呈する様々な sACHD 患者に PVR < 7.5 Wood という単純な基準で一律にシャント閉鎖は安全性に問題がある。ここで我々は、心臓 MRI を用いてシャント閉鎖前的心血管機能を詳細に評価し術後心機能を予測し、この問題に答えてきた。今回の講演では、心臓カテーテルと心臓 MRI を用いた総合的心機能評価による T&R により、今まで治療困難であった様々な未治療 s ACHD-PAH 症例の治療がどこまで安全にできるようになったかに関して報告する。そして、術後長期的に生じてくる新たな問題点に関して論じてみたい。

抄 録

特別講演

SL

"Role of Pulmonary Vascular Endothelium in Acute Lung Injury and Multi-Organ Failure" 「急性肺損傷・多臓器不全における肺血管内皮細胞の役割」

○高田 正雄

Professor Masao Takata, MD PhD FRCA Magill Chair in Anaesthetics Head, Division of Anaesthetics, Pain Medicine and Intensive Care Department of Surgery and Cancer Faculty of Medicine Imperial College London

急性肺損傷およびその臨床的な表現型である急性呼吸窮迫症候群（ARDS）は、現在の集中治療における最も重要な課題の一つである。昨年に始まった新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックは未だ収束の兆しを見せず、今世紀における人間社会への最大の脅威を形成している。COVID-19の予後は、患者の数%に発症するARDSとそれに続発する多臓器不全（MOF）の予後で決定されるが、近年の集中治療の進歩にも関わらずARDS・MOFの死亡率は未だ30%以上と高く、特異的な治療法も確立されていない。急性肺損傷の研究は今大きな転機を迎えており、根本的に異なる発想からの新しい治療ターゲットを見いだす試みが切望される。

ARDSにおける肺血管内皮の役割は以前より指摘されていたが、COVID-19 ARDSがしばしば内皮障害を主体とする病型を呈することより、その重要性が現在脚光を浴びている。肺毛細血管内皮細胞は、外界（肺胞内）からわずか10数ミクロン程度に位置する特異な血管内皮であり、肺のalveolar capillary barrier、host defence、血管内凝固をコントロールしている。これらの内皮細胞は肺と全身循環のいわば「交差点」に位置し、肺胞内細胞（肺胞上皮細胞、マクロファージ）と血管内細胞（白血球、血小板）と緊密にクロストークしているため、ARDSの病態生理、特に肺と全身臓器の間の「炎症の伝播」に中心的な役割を果たしている。例えば敗血症・SIRSなどの全身炎症が肺に伝播しARDSが発症する際、肺血管内皮は血管内メディエーター・白血球との相互作用により、肺水腫と肺炎症反応の進展の要となる。また逆にARDSが進行し肺からメディエーターが循環に漏れ出てくる際は、肺血管内皮の炎症が、COVIDに見られる肺血管凝固異常や、炎症の末梢臓器への波及とMOFの発生の鍵を握っている。

本講演では、急性肺損傷・多臓器不全における肺毛細血管内皮細胞の役割を概観する。特に、新しい細胞間シグナル伝達媒体として注目を浴びているExtracellular Vesiclesと肺血管内皮細胞との相互作用、肺血管内皮炎症と多臓器不全、内皮細胞死のメカニズムなどに焦点を当て、我々の最近の研究結果を紹介したい。合わせてCOVID-19 ARDSにおける治療ターゲットとしての肺血管内皮細胞の意義について考える。

抄 録

シンポジウム 1

右室・肺循環における Echo/CT/MRI/SPECT の最前線

SY1-1

右心系・肺循環・静脈の評価における CT の最前線

○山田 祥岳¹⁾、山田 稔¹⁾、福岡 良磨^{2,4)}、横山 陽一¹⁾、塚田 実郎¹⁾、田村 全¹⁾、
奥田 茂男¹⁾、片岡 雅晴^{2,3)}、福田 恵一²⁾、陣崎 雅弘¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部放射線科学教室（診断）、²⁾慶應義塾大学医学部循環器内科、³⁾産業医科大学医学部第2内科、
⁴⁾国際医療福祉大学循環器内科

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（Chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH）の診断は従来、肺血管造影や肺換気血流シンチグラフィによって行われてきたが、多列化・高速化による CT angiography の画質向上や、Dual-energy CT・Subtraction 技術による CT perfusion の日常臨床導入により、CT の役割は大きくなってきている。また近年、CTEPH に対してバルーン肺動脈形成術が広く施行されるようになったが、その治療方針決定や、治療効果予測にも CT は有用である。

2017 年に、立位 CT の世界第 1 号機が当院に導入された。健常人での検討では、静脈の体位による変化の仕方が各部位により異なることが分かった。また、心不全患者において、立位 CT 画像での各種パラメータは、臥位 CT 画像よりも、右心カテーテル結果との相関が高い傾向があった。立位 CT 画像から、血行動態をある程度予測可能であることが示唆された。

SY1-2

右室・肺循環における核医学の貢献

○福島 賢慈

埼玉医科大学国際医療センター核医学科・心臓病センター

肺血管を含む肺疾患における核医学の役割は、黎明期から呼吸器核医学として用いられている。特に近年では CTEPH の診断や治療における肺血流シンチグラフィ・SPECTCT の役割は大きい。肺血管、肺実質の評価は CT や MRI に譲るが、肺動脈末梢までの灌流や換気も含めた機能評価に有用性が高い。また核医学では CT や MRI との image fusion を用いた総合的な判断も盛んである。

右室評価については心筋 SPECT では分解能の問題で右室描出には長らく限界があったが、最近の技術進歩により右心機能評価にも focus が当たり始めている。

本シンポジウムでは右室・肺循環において、エビデンスを踏まえながら当院での実臨床における核医学画像診断の使い方、CT や MRI との融合的な画像診断と臨床への feed back を紹介する。

右室・肺循環における Echo/CT/MRI/SPECT の最前線

SY1-3

肺高血圧症における MRI を用いた右室・肺循環の評価

○奥田 茂男、田村 全、山田 祥岳、陣崎 雅弘

慶應義塾大学医学部放射線科（診断）

右室・肺循環機能の評価として、右室容積を知ることが重要である。通常の経胸壁エコーでは視野範囲が限られ、また、右室形態が複雑であることから、正確な容積計測が困難となる。MRI シネ画像では、より高い再現性で計測できるが、撮像断面、肺動脈弁や三尖弁の同定、太い肉柱の取り扱いが精度に影響を及ぼすことがあり、留意する必要がある。右室壁運動もストレインを用いて客観的に評価する方法が報告されており、今後の利用が期待される。

MRI で肺動脈血流量や流速計測を行うことができる。従来は 2D-Phase contrast (2D-PC)法を用い、肺動脈の断面を設定したうえで流速・流量を知ることができた。しかし、2D-PC 法では計測時に決めた断面の情報しか得られなかった。近年、2D-PC 法を 3次元に拡張して血流情報をボリュームとして集める 4D Flow 法が用いられている。当初は撮像に 20 分前後を要していたが、近年の撮像高速化により 5-6 分で撮像することができるようになり、臨床利用が容易となった。4D Flow では撮像範囲内であれば、後処理・計測時に任意に断面を設定して計測することができる。また、血流そのものを表示し、血管壁の剪断応力を算出することもできる。肺高血圧症の肺動脈を 4D Flow で観察すると、肺動脈弁逆流や、肺動脈本幹における渦流・螺旋流を表示することができる。

この渦流の継続時間が平均肺動脈圧に相関すると報告され、非観血的な肺動脈血圧測定方法として期待が持たれたが、再現性に問題が指摘されており、臨床に導入するためにはさらに検討を要する。また、肺動脈弁における逆流率の算出も重要であるが、渦流や螺旋流は血流・流速計測の正確性に影響を与えるので、逆流率の取扱には慎重を要すると考えられる。課題として、流速計測範囲を規定する VENC (Velocity Encoding) を、対象血管の流速に合わせて設定する必要があるが、血流が遅い肺動脈遠位への利用には、現時点では制限がある。肺動脈は造影ダイナミック CT で得ることが多く、肺動脈の血栓塞栓の検出にも頻用されている。肺動脈 MR アンギオグラフィーは、空間分解能は CT には及ばないものの、近年、時間分解能が向上したため、無被ばくのため繰り返し撮像ができることを利用して、DSA のような連続画像を得ることができる。全体的な肺動脈の形態・形状を知るには有効な方法といえる。

本講演では文献の内容を加味し、右室・肺循環における MRI 利用法を供覧する。

SY1-4

右室機能と右室 - 肺動脈カップリングを心エコーから考える

○土肥 薫

三重大学大学院循環器・腎臓内科学

右室心筋の収縮機能低下は、主に後負荷の増大と心筋自体の障害によりもたらされる。前者の代表は肺動脈性肺高血圧症や急性・慢性肺血栓塞栓症であり、後者の代表は右室心筋梗塞や不整脈原性右室心筋症である。一方、左心系疾患でも肺静脈圧の上昇に起因する右室後負荷の増大と心筋自体の障害が相互に関連して右室収縮機能を低下させる。右室は低圧系循環システムにおいて静脈還流量の増減に素早く対応できるよう心筋壁は薄くコンプライアンスは高い。このような構造的・機能的特徴により、後負荷増大時には求心性肥大による壁応力の軽減機序がうまく働かず、右室内腔は拡大し容易にポンプ不全に陥る。このように、いずれの病態においても右室機能の低下は病態の進展を反映し予後不良に繋がる。一方、上述のように右室のポンプ機能は後負荷の程度に強く規定されるため、収縮能低下の程度を後負荷と切り離して非侵襲的に評価することは非常に困難である。このような問題点があるなかで、右室長軸方向のストレイン計測が右室収縮能の優れた指標として注目され、実臨床での有用性も認められている。右室収縮は長軸方向の収縮がポンプ機能の主翼を担うため、右室自由壁の長軸方向の収縮動態を、スペックルトラッキング法を用いたストレイン計測により評価する。また、後負荷との右室収縮能との関連性（カップリング）を、ストレインよりも簡便な右室長軸方向の収縮指標である TAPSE と推定肺動脈収縮気圧 PASP との比である TAPSE/PASP で評価可能であり、重症度指標や予後指標として有用と考えられる。他の収縮能評価法との比較も交え、右室収縮機能評価の重要性と限界、今後の展望について議論したい。

抄 録

シンポジウム 2

肺高血圧基礎研究の最新見

SY2-1

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における分子遺伝学的最新見

○矢尾板 信裕、佐藤 公雄、建部 俊介、福井 重文、山本 沙織、鈴木 秀明、下川 宏明、安田 聡
東北大学循環器内科学

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は肺動脈内に器質化血栓を生じることで、肺高血圧症を来す致死的な疾患である。近年、経カテーテル的肺動脈内形成術の進歩により、その予後は改善している。しかし、CTEPHにおける器質化血栓形成の機序は依然として不明なままである。一般的にCTEPHは急性肺塞栓症(APE)に続いて発症すると考えられるが、CTEPH患者の62.8%に急性肺塞栓症の既往がないことが報告されている。さらに、我々は線溶系を抑制するthrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI)がCTEPH患者では多く発現し、その活性が著しく上昇していることを報告した。しかし、TAFIの増加や活性化の機序は依然として不明である。また、CTEPHの末梢肺動脈では肺動脈性肺高血圧症(PAH)と類似した血管リモデリングを認める。これらのことからTAFIの機能異常に関与する一塩基変異多型(SNPs)及び、PAHやAPEで認められるSNPsをCTEPH患者が有する可能性を考え検討した。我々は51名のCTEPH患者(65±15歳、男性11名女性40名)のエクソーム解析を施行し、同じ東北エリアの全ゲノムコホートである3.5kJPNと比較して、CTEPH患者のSNPsを検討した。CTEPH患者ではPAHで報告されているSNPsは全く見つからなかった。一方で、APEで報告されている第V因子のSNPs(c.3980A>G)の頻度がコントロールに比較しCTEPH患者で有意に多かった(13.7% vs. 6.7%, P<0.05)。さらに、APEの既往のあるCTEPH患者ではAPEで報告されている第V因子のSNPs(c.3980A>G, c.6665A>G)とフォンウィルブラント因子(vWF)のSNPs(c.4585G>C)が高頻度で認められる一方で、APEの既往のないCTEPH患者ではAPEで報告されているトロンボモジュリン(TM)のSNPs(c.1418C>T)が高頻度に認められた(50.0% vs. 27.6%, P<0.05)。TMはTAFIを活性化させることからc.1418C>Tの有無におけるTAFIの活性化を検討した。その結果、Homozygous及びHeterozygousのSNPsを有するCTEPH患者ではこのSNPsを有さないCTEPH患者に比べ、有意にTAFIが活性化していた。さらにTAFIの抗原量を増加させるSNPs(c.-1120G>T)がCTEPH患者で高頻度に認められた(24.0% vs. 0%, P<0.05)。これらのことから、CTEPH患者ではAPEの既往がある患者では第V因子やvWFのSNPsが認められ、APEの既往がないCTEPH患者ではTMのSNPsが認められた。これらの遺伝的背景からCTEPH患者で認められるTAFIの増加及び活性化が生じることが示唆された。

SY2-2

肺高血圧症モデルにおける肺血管内皮細胞の増殖能・形質変化解析

○西村 倫太郎^{1,2)}

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

慢性低酸素曝露(Hypo)モデルでは肺血管の内膜変化に乏しく、中・外膜の変化も可逆的であるが、Sugen5416(VEGF受容体拮抗薬)+低酸素曝露(Su/Hypo)モデルでは内膜病変を認め肺高血圧も顕著であり、現時点ではPAH病態に最も近いモデルである。このPAHの病態、特に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。

Hypoマウス、Su/HypoマウスにおけるPVECsの細胞動態を解析し、増殖能・形質変化の観点から肺血管リモデリング形成機序を検討した。

Hypoマウスの肺を細胞分散後に多重染色(CD31, CD45, CD326, SMA, Vimentin, CD34, CD133, BrdU, TNF- α , IL-10, etc)を行い、フローサイトメトリー(FCM)によりPVECsを含めた各種肺構成細胞の割合、発現マーカーを解析したところ、曝露7日目でのPVECsの著明な増殖能亢進を確認し、Su/Hypoモデルでも増殖亢進の程度・タイミングは同様であった。

この増殖能の亢進したPVECsではCD34やCD133等の幹細胞マーカーの発現が高率であり、単離したPVECsの血管新生能亢進と合わせ血管内皮前駆細胞(EPCs)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、増殖傾向にあるPVECsはGFP陰性であったことから、組織常在性の細胞由来であることも共通していた。

一方、SMAが陽性となるPVECsをpartial EndMT細胞と定義しFCMにて定量化すると、Su/Hypoマウスではpartial EndMT細胞を持続的に検出し、Hypoマウスでは僅かに認めるのみであったことから、EndMTが内膜病変形成に関与することが示唆された。このpartial EndMT細胞のBrdU陽性率は著しく上昇しており、CD133, c-kitの陽性率も高値であった。さらに*in vitro*において、Su/Hypo刺激はEndMTを誘導し、内皮細胞マーカーと間葉系細胞マーカーが共に維持される傾向にあったが、Su/Hypo刺激を加えたPVECsのtube formationは抑制された。

両モデルで、PVECsの増殖能亢進や組織常在性EPCsの関連を示唆する所見は共通していたが、発現する細胞マーカー・partial EndMTに差を認めた。Su/HypoマウスにおけるEndMTは増殖能や前駆細胞性を亢進させる一方で、内皮細胞の機能障害を伴っている可能性が示された。PAHの内膜病変形成には形質変化に伴うangiogenesisが関与することが示唆された。

SY2-3

肺高血圧症における骨髄 NO 合成酵素系の保護的役割

○生越 貴明^{1,2)}、筒井 正人³⁾、加藤 香織¹⁾、矢寺 和博¹⁾

¹⁾産業医科大学呼吸器内科学、²⁾小倉記念病院呼吸器内科、³⁾琉球大学薬理学

肺高血圧症における一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (NOSs) 系の役割は未だ不明な点が多い。そこで我々は triple n/i/e NOSs 欠損マウスを用いた病態解析を試みた。ブレオマイシン肺臓炎モデルと低酸素性肺高血圧症モデルを作成し、その肺循環動態を比較したところ、両モデルとも triple NOSs 欠損マウスは野生型マウスに比して高度な肺高血圧症を呈していた。また低酸素曝露後の triple NOSs 欠損マウスでは、血中骨髄由来血管平滑筋前駆細胞数の増加を認め、同時に緑色蛍光タンパク質 (GFP) 発現マウスの骨髄を移植した triple NOSs 欠損マウスにおいては肺血管部位に GFP 陽性細胞を多数認めていた。さらには野生型マウス骨髄の移植に比して triple NOSs 欠損マウス骨髄の移植は野生型マウスの肺高血圧症を悪化させ、逆に triple NOSs 欠損マウス骨髄の移植に比して野生型マウス骨髄の移植は triple NOSs 欠損マウスの肺高血圧症を改善させた。また triple NOSs 欠損マウス骨髄の移植により、野生型マウス肺は免疫と炎症関連遺伝子が多数亢進されていた。以上の結果から、NOS 系、特に骨髄 NOSs 系は肺高血圧症において重要な保護的役割を果たし、その経路には免疫や炎症を介した機序が関与していることが示唆された。

SY2-4

カベオラからみる肺高血圧症

○小形 岳寛

京都府立医科大学細胞分子機能病理学

PAH は、内皮細胞や平滑筋細胞の障害や異常な増殖による肺血管のリモデリングの結果として発症し、発症には遺伝的素因が大きく関与している。なかでも BMPR2 の遺伝子異常は PAH 発症に大きく関連しているといわれているが、この BMPR2 の遺伝子異常のみでは PAH 発症に十分ではなく、PAH 発症にはさらに他の発症因子によるセカンドヒット、マルチヒットが必要と考えられている。しかしながら、PAH 発症における発症因子間の関連についてはほとんど分かっていない。

我々は、過去にカベオラ関連タンパクの 1 つである Cavin-4/MURC が、BMPR2 同様に PAH の原因遺伝子の 1 つとして有名である Caveolin-1 と協調して肺血管平滑筋細胞内の Rho/ROCK シグナルを抑制し PAH を軽減させることを明らかにした。カベオラは、ほぼすべての細胞の細胞膜上に存在する直径 50-100nm のフラスコ状構造物であり、Cavin (Cavin-1,2,3,4) や Caveolin (Caveolin-1,2,3) というカベオラ関連タンパクがカベオラの構造形成や機能を担っている。カベオラはその構造的特徴から様々な受容体およびそれに関連するタンパクを局在させ得る場所として機能していることが分かってきており、細胞内外のシグナルの起点になっている可能性がある。これまでの知見から、カベオラ関連タンパクはそれらシグナルの効率化に寄与している可能性が高く、この部分の異常が PAH 発症にも関係していると、我々は考えている。

今回のシンポジウムでは、新たに分かってきたカベオラ関連タンパクと BMPR2 の関係などを通して、PAH におけるカベオラ関連タンパク研究の重要性について論じたい。

SY2-5

肺動脈性肺高血圧症における芳香族炭化水素受容体の役割

○岡澤 慎¹⁾、正木 豪¹⁾、浅野 遼太郎^{1,2)}、稲垣 薫克¹⁾、石橋 知彦¹⁾、大郷 剛²⁾、
中岡 良和¹⁾

¹⁾国立循環器病研究センター研究所血管生理学部、

²⁾国立循環器病研究センター病院肺高血圧先端医学研究部（/肺循環科）

肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary arterial hypertension: PAH）は遺伝的素因以外に環境因子の関与が重要とされるが、その分子メカニズムは不明な点が多い。我々は重症肺高血圧症（PH）モデル（SuHx モデル）ラット作製に使用される SU5416 が VEGFR2 阻害作用以外に、環境ホルモン受容体（芳香族炭化水素受容体、Aryl hydrocarbon receptor: AHR）のアゴニスト活性を有するとの報告があることから、PAH 病態への AHR の関与を検討した。内因性 AHR アゴニストである 6-Formylindolo[3,2-b]carbazole をラットに皮下投与し低酸素負荷を行うと叢状病変様の血管病変を伴う重症 PH が誘導された。そこで、*Ahr* ノックアウト (*Ahr*-KO) ラットを作製し SuHx モデルで検討すると、野生型ラットで誘導される PH 病態は *Ahr*-KO ラットではほぼ完全に抑制された。即ち、PH 発症・重篤化には、そのメカニズムとして提唱されている VEGFR2 阻害作用よりもむしろ AHR 活性化が重要であることが示された。さらに、薬剤性 PAH の原因であり、AHR アゴニストを含む青黛を低酸素下でラットに負荷すると野生型では PH を発症したが、*Ahr*-KO では病態が抑制されたことから、AHR の活性化が青黛誘発性 PAH の原因であると示唆された。AHR 依存的な PH 病態形成メカニズムとしては、肺血管内皮細胞と骨髄由来細胞の炎症性シグナルの活性化、CD4⁺IL-21⁺ T 細胞や MRC1⁺ マクロファージの病変部位への集簇等の関与が示唆された。さらに AHR luciferase reporter 解析から、PAH 患者では血清の AHR 活性化能が健常者より高く、AHR 活性化能が高い PAH 患者ほど重症で予後が悪いとわかった。以上より、AHR シグナル経路は PAH 発症・重篤化に重要であり、PAH の新規治療ターゲットとして期待される。また、AHR は体内外に存在する種々の芳香族炭化水素化合物をアゴニストとすることから、環境因子と PAH 病態を結びつける重要な介在分子と考えられ、炎症シグナルを惹起することで PAH 病態形成に寄与すると考えられる。

抄 録

シンポジウム 3

SY3-1

強皮症合併肺動脈性肺高血圧症のマネージメント

○田中 住明^{1,2)}、松枝 佑²⁾、山岡 邦宏²⁾¹⁾北里メディカルセンターリウマチ・膠原病内科、²⁾北里大学医学部膠原病・感染内科学

強皮症では肺動脈性肺高血圧症(PAH: pulmonary arterial hypertension)に加え、左心疾患に伴う肺高血圧症や間質性肺病変に伴う肺高血圧症などの肺高血圧症がみられる。これら複数の病態が共存し、複雑病態の肺高血圧症であることも少なくない。強皮症に合併する肺高血圧症の主な病態はPAHであり、強皮症合併PAHの臨床像の特徴は、この「複雑性」である。強力な肺動脈性肺高血圧症(PAH: pulmonary arterial hypertension)の治療薬が利用できるようになり、多くの特発性PAH患者や膠原病合併PAH患者に投与されるようになった。多くのPAH患者の予後を改善したが、強皮症合併PAH患者ではその改善が特発性PAH患者と比べて限定的であった。その一因が病態の「複雑性」であったことが認識されてからは、複雑性が慎重に評価されるようになったのは良かったが、強皮症合併PAH患者へのPAH治療薬投与は消極的になってしまった。最近ではPAH(臨床分類I群)の患者にPAH治療薬を早期から併用投与するup-front combination therapyが成果を上げたことが報告された。そして、強皮症合併PAHに対してもup-front combination therapyが有効であることが示された報告もされるようになった。強皮症合併PAH治療におけるPAH治療薬の投与は、慎重さ重要性は忘れてはならないが、消極的から積極的へ分岐点にさしかかっている。この積極的なPAH治療薬併用療法で重要なのは早期介入、すなわち「早期」、であり、PAHの診断基準もそれに合わせて変更されようとしている。一方、強皮症においても血管病変や免疫異常に重点をおいた早期診断基準も準備され、疾患修飾薬を用いた積極的治療が行われようとしている。取り組みが奏功すれば強皮症合併PAH病態の単純化や根本的治療へと期待は膨らむ。その際には早期軽症例の選別と重症度を適切に評価する方法の重要性はさらに増すであろう。

強皮症合併PAHのマネージメントには、「複雑性」と「早期」の重要性は今後さらに増す。そして、介入はより積極的であるべきと考える。そのためには、リウマチ専門医、循環器専門医、呼吸器専門医などが協力して診療に取り組むことがこれからも重要である。

SY3-2

非強皮症合併肺動脈性肺高血圧症の臨床

○石井 智徳、藤井 博司、白井 剛志、佐藤 紘子、星 陽介、秋田 佳奈恵

東北大学病院リウマチ膠原病内科

膠原病に合併する難治性病変の重要な病変の一つとして、膠原病性肺高血圧症(PAH)はリウマチ膠原病専門医が見逃してはいけない病態として認識されるようになった。また膠原病に伴うPAHに対する対応は、全身性強皮症(SSC)に伴うものと、全身性エリテマトーデス(SLE)、混合性結合組織病(MCTD)など非SSCに伴う病変で変える必要があるという事もコンセンサスを得られるようになった。SSCに起こる血管病変は膠原病の中でも特徴的で、PAHに限らず、虚血をベースとした皮膚潰瘍などにおいても免疫抑制療法の効果が期待できない、逆に言えばリウマチ膠原病医にとっての最大の武器で有効性が得られない疾患である。SSC以外の膠原病においては、血管病変は多くの場合、血管炎の要素を持っており、免疫抑制療法の効果が期待できる。SLEはその代表的疾患であるが、合併するPAHに対しても免疫抑制療法の有効性が確立した疾患である。SLEに合併するPAHは、免疫抑制療法の効果があるというだけでなく、その発症形式が、多くの症例で比較的急速に発症してくる特徴がある。免疫抑制療法の治療で改善するタイプの血管病変は早期では可逆性であり、治療として血管拡張薬を使用して肺動脈圧を下げるのとは根本的に違う意味あいがある。こうした疾患においては炎症持続に伴う血管構造そのものの変化を抑制することで、通常のPAHよりその予後を改善させる可能性がある。その意味でも、非SSCに伴うPAHよりも、更に、早期に診断が重要な意味を持つ病態である。一方で、膠原病性PAHの診断においての特異性として、膠原病自体がPAHのハイリスク要因である事から、効率的なスクリーニングが可能な疾患でもあり、実際、膠原病患者に対する早期診断法の研究が進み、いくつかのスクリーニング法が報告されている。現在話題になっている平均肺動脈圧21mmHgから25mmHgの以前境界型といわれた病態は、スクリーニングにより早期診断が可能な膠原病、中でも非SSCにともなうPAHでこそ実臨床で重要性があると考えられる。一方、現在、治療においては免疫抑制療法としてステロイド大量療法にシクロフォスファミドを加えた治療が選択されている。有効性は明らかで、治療の基本は今後も本治療を中心としたものとなると考えられるが、IVCY療法の限界もあり、新たな治療選択肢も検討されてきている。

SY3-3

膠原病関連肺動脈性肺高血圧症の最新の診療戦略

○川口 鎮司

東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科

膠原病(CTD)に伴う肺動脈性肺高血圧症(PAH)は、CTDの病態により、PAH形成の機序が異なっている。全身性エリテマトーデス(SLE)、混合性結合組織病(MCTD)、シェーグレン症候群に伴うPAHでは、肺細小動脈の血管炎を呈し、その結果、血管の収縮、血管内皮障害、血管内膜/中膜の増殖が生じている。その結果、肺動脈圧が上昇しPAHの病態が形成されると考える。一方、全身性強皮症(SSc)では、肺動脈炎の関与は無く、血管内皮障害、コラーゲンの産生亢進を伴う血管内膜/中膜の増殖が認められる。これは、SScの血管障害および線維化と密接に関連している。CTD-PAHでは、少なくともこれら2種類の病態が想定されている。

異なった病態において、診断基準も異なってくる可能性がある。2018年の国際PHシンポジウムにて提案された、平均肺動脈圧を21mmHg以上でPH診断とする案は、SSc-PAHに対しては、有意義な基準であると考えられる。しかし、肺動脈炎のように急性に血管障害が生じる場合には、あまり当てはまる症例がないのが実際である。つまり、長い時間がかかって徐々に線維化を伴う血管障害や細胞増殖が血管内膜中膜で起きているSScでは、肺動脈圧の上昇は、それほど急速ではない。そのため、PAHが疑われる症状や非侵襲的検査結果があっても、平均肺動脈圧が25 mmHg未満の結果が出ることがしばしばある。それらの症例では、その後、PAHが悪化することが多く、治療の適応とするべきと以前から考えていた。

SLE、MCTDなどの肺動脈炎に関わるPAHでは、免疫抑制薬での治療が有効で、さらにエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)やPDE5阻害薬を併用することで生命予後は劇的に改善している。しかし、SSc-PAHでは、免疫抑制薬は無効であり、現状では、早期にPAH治療薬の2剤併用療法が行われる。最初に選択される2剤は、ERAと可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬を私は選択している。ERAとPDE5阻害薬の併用治療も広く用いられている。これらの使用経験と論文からの事実を踏まえて解説する。

SY3-4

新たな治療アプローチの試み

○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)は本邦のPAH症例の約半数を占める。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、発症前からの注意深いフォローが重要である。また基礎にあるCTDの病態や自然歴についての理解が重要となる。病態に関してはNon-SScかSScかでアプローチが異なる。Non-SScでは炎症性病態が前景に立つことから、免疫抑制療法により生命予後の改善が期待され、血行動態の正常化を目指した治療を考えることが可能である。一方SScは皮膚および内臓諸臓器の過剰な線維化、微小血管障害、自己抗体産生を中心とした自己免疫の3つの特徴を持つ全身性疾患で、肺高血圧症にしても1群の肺動脈性の病態以外に2群の左心系の病変、3群の間質性肺疾患といった複雑な病態により規定され、難治性である。その病態を考えるうえで、炎症から線維化に至る疾患進行の過程が重要かもしれない。CTDにおけるSScの位置づけを考えると、炎症相で捉えることが難しくリモデリング・線維化に至ってから初めて病変を捉えることが可能な疾患と位置付けられる。したがって炎症相で捉えることが可能なNon-SSc-CTDとは転帰や治療アプローチが異なるのは想像可能である。しかし現時点では線維化病態をreverseすることが可能な治療法は存在せず、SScの臓器病変に対する治療のほとんどは対症療法が主となる。最近間質性肺疾患(ILD)の領域において治療アプローチの進歩が見られている。ILDは線維化の基礎にある炎症相を捉えることができる数少ない臓器病変で、炎症の抑制により線維化の制御がある程度可能であると期待される。現在でも抗炎症療法を疾患の早期(炎症期)に用いるアプローチが試みられている。一方で、最近特発性肺線維化に対する治療薬として開発が進められてきた抗線維化薬がSSc-ILDにおいても一定の効果を示すことが報告され、新たな治療アプローチの出現として期待されている。本講演ではかかる話題について概説し、問題点および今後の展望について議論できればと考える。

抄 録

パネルディスカッション 1

患者目線の医療の課題と取り組み

PD1-1

患者目線の医療の課題と取り組み RTC の立場から

○玉城 七海

東京大学医学部附属病院看護部臓器移植医療センター

2010年の改正臓器移植法の翌年以降、脳死肺移植登録者数は増加しており、改正法施行後の脳死下臓器提供数の増加に伴って脳死肺移植実施数も増加している。脳死両肺移植が行われた適応疾患症例の中で、肺高血圧症は高い割合を占める。当院では2014年に肺移植実施施設に認定され、2020年12月末までに70例の肺移植を実施し、肺移植登録患者も100名を超えた。肺移植希望患者は、肺移植に対して希望や漠然とした不安、費用についての疑問などさまざまな思いで肺移植実施施設を受診するため、初診時から情報提供などの介入や移植後を見据えたアセスメントが必要である。肺移植実施施設は全国で計9施設であり、自宅が遠方である患者に関しての地域との連携も必要となる。当院での肺高血圧症の患者に対する、肺移植レシピエントコーディネーターの移植登録時～移植後の継続的な関わりについて報告する。

PD1-2

肺高血圧症患者の意思決定支援

○志村 千尋

慶應義塾大学病院看護部

肺高血圧症の好発年齢は青年期～壮年期であり、社会的役割が大きい世代である。症状の出現から検査、治療と進む中で、患者は就職をどうするか、仕事は続けるか、家事や育児はどのようにするかといった、幾つもの意思決定を繰り返しながら生活の再構築を行わねばならない。特に重度の肺高血圧症患者は、皮下注射や静注療法といった複雑な治療を生活に組み込まねばならず、その治療選択は患者にとって重要な局面と言える。また、特発性肺動脈性肺高血圧症のうち、約6%に遺伝的要因の関与が示唆されている。遺伝子解析研究が診断や治療にもたらす意義は大きいですが、安易に検査を行うことで、後に思わぬ葛藤が生じる場合がある。医療者は、診断直後の不安定な精神状況の中で、こうした治療や検査に関する難しい意思決定を行わなければならない患者の状況を理解し、後悔のない選択ができるよう支えていく必要がある。

当院では外来・病棟看護師が、医師と協働しながら患者の治療選択における意思決定支援を行っている。皮下注射あるいは静注療法の導入が必要となった場合は、まずはどのような治療なのかを患者が正しく理解できるよう、薬剤の特性や管理の方法、副作用や注意点についての説明を行う。専用ポンプを触ってもらい、実際の大きさや重さを体感してもらったり、同療法を施行している患者との面談機会を設け、代理体験を通じて自分の生活に取り込むイメージがしやすいようにしたりして関わっている。それでも静注療法は、ヘルスビリーフモデルという「行動の障害」が「行動の利益」の認識を上回り、治療に踏み切れない患者は多い。「行動の障害」として患者が捉えるのは、中心静脈カテーテル挿入によるボディイメージの変化、誤抜去や閉塞、感染への不安等である。看護師は、これらの障害に対する具体的な対応策を示すと同時に、協働的パートナーとして支え続けていくことを伝え、患者の自己効力感を高められるように働きかけている。

また、遺伝子検査に関しては、臨床遺伝学センターに所属する看護師が中心となりカウンセリングを行っている。検査の意義や目的、結果が患者や血縁者にもたらす影響についての理解度の確認や、遺伝子変異が確認された場合に子供にどのように伝えるか等の問題は、非常に繊細な問題である。そうした際に相談できる専門窓口が身近にあることは当院の強みであり、今後もより連携を強化しサポート体制を確立させていきたい。

患者目線の医療の課題と取り組み

PD1-3

肺高血圧症における患者目線の支援～多数の症例から得た学び～

○千木良 寛子

杏林大学医学部付属病院看護部

2009年から肺高血圧症患者の治療・看護に携わり、述べ60名ほどのPGI2持続静注療法に関わってきた。PGI2持続静注療法の導入前支援、導入後の管理状況確認、カテーテル感染対策や生活支援をより効果的に行うため、2017年に看護相談外来を開設し病棟看護師が外向している。ヒックマンカテーテル感染を予防するには確実な薬剤調製の手技に加えて、刺入部の皮膚ケアが不可欠である。ドレッシング材・テープ固定を工夫し定期的に保湿剤塗布することで、かぶれと痂皮形成は減らせることが分かってきた。

2015年より新たに治療選択肢となったトレプロスチニル皮下持続投与は疼痛や留置針のトラブルが頻発し、継続困難であった症例を多く経験した。しかし導入前からの意思決定支援を強化し、多職種協働により疼痛コントロールを図ることで、5年以上に渡り継続できている患者や病状改善し経口薬のみに切り替えた症例が出てきている。

こうした薬剤管理に関する支援のほか、看護相談で何う患者の悩みや気掛かりは様々である。主な内容としては、親を介護する負担感、家族関係の不調和、周囲から理解されない苦痛、予後に対する不安、子どもへ思うように関われないもどかしさ、右心不全に伴う身体機能低下、本当は妊娠したいという希望などが挙げられる。リエゾンチームへ依頼したり、訪問看護を利用し環境調整したりと連携する体制を徐々に構築してきた。肺高血圧症の治療が進歩し生存できるようになったからこそ、薬剤副作用だけでなく、腫瘍をはじめ併存疾患の発症もみられる。各患者の困っている点を情報共有し、必要に応じて連絡を取り合うことで、自宅で安定した療養生活を送れると考える。

また肺高血圧症は活動負荷で悪化し、運動制限が必要となる。一方で、家事や育児により安静は難しいと言われる患者がいる。目安を把握できるよう定期的に活動量計を使用し、患者へのフィードバックや家族サポートに繋げた。リハビリテーションを通して理学療法士が説明しているMets、大幅な心拍数上昇がないような範囲での動作、ゆっくりとした歩行ペースを意識し、具体的な指導に活かしている。これらの取り組みで得た患者目線のフォローについて、知見をまとめ今後の展望を述べたい。

PD1-4

小児肺高血圧症における患者目線の医療の課題

○石井 卓

東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

患者の価値観や満足度の重視、患者が意思決定に参加する医療が謳われるようになり、単にインフォームドコンセントだけでなく、Shared decision makingといった方法論も広がっている。特に肺高血圧症のような難治性かつ治療の不確実性が残る分野でその意義は大きい。一方、小児肺高血圧症診療の現場において患者目線に立つことは容易ではない。多くの場合、患者家族、患者本人、患者の周囲（学校関係者）に疾患ならびに治療の必要性を十分理解してもらった上で、患者・患者家族双方にとって最善の医療を探っていくというプロセスを踏む。その際、患者本人にどのように疾患について理解してもらうか、学校生活の質をいかに保つかという点が重要となる。当院で実際に行っていることとして、患者への説明や検査・治療を行う際のChild Life Specialistの関わり、家族・学校関係者・医師による検討会、治療中の患者および患者家族同士の交流会といった取り組みを行っている。また、小児から成人へ成長していく中で、診療の主体や社会生活の場は大きく変化していく。その際に、変化する患者自身の価値観やその後の生活の方向性をどのようにくみ取るかも、患者目線の医療を考える際に重要な課題となる。

PD1-5

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¹⁾、青木 竜男²⁾、大郷 剛²⁾

¹⁾国立循環器病研究センター看護部、²⁾国立循環器病研究センター肺循環科

循環器疾患のなかでも肺高血圧症患者の治療・ケアはより専門性の高い医療の提供が求められる。特に持続静脈注射治療では、在宅での治療が継続でき生活の質の向上にも繋がる。その一方で、治療中のカテーテル周囲のスキントラブルの弊害を相談されるケースも少なく無い。カテーテル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、持続静脈注射治療の意思決定後、自己管理にむけた薬剤管理やセルフケア指導の中でスキンケアの必要性について、患者の立場に立った予防的スキンケアについて解説する。

抄 録

パネルディスカッション 2

標的治療の限界と対策

PD2-1

Potts シャントは重症肺高血圧症の治療の選択肢になり得るか？

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

¹⁾東京医科歯科大学小児科、²⁾国立病院機構災害医療センター

【はじめに】重症 I/HPAH 患児に対する標的治療薬の選択肢拡大により、予後は大きく改善してきた。しかしながら薬剤抵抗性を示す重症肺高血圧症例も存在し、肺移植を含めた次の治療を考える必要がある。

【目的】薬剤抵抗性の末期 I/HPAH 患児に対する Reversed Potts shunt (RPS) について過去の文献を検索し、その位置付け検討し、今後の可能性について考察する。

【結果】RPS の効果は右室後負荷軽減による右室機能の改善と、心拍出量維持による心不全の改善で説明できる。RPS は、心房中隔裂開術と異なり、短絡部位が下行大動脈であることから、脳と冠動脈血流の酸素飽和度が保持される利点がある。2004 年の Blanc 以来これまでに症例報告数は着実に増加し、適応は valve や covered stent を用いることで oversystemic から subsystemic PH、小児から成人へと拡大、また手技的には surgery から intervention へと拡大し予後も改善している。

【考察】RPS の報告例が増加し、また長期生存成績も報告され、PAH 治療における RPS の位置付けが重要性を増してきていると考える。一方で、RPS 治療の手法をより安全に、簡便に行う方法の確立も課題である。

【結論】本治療は肺移植への移行を延長することができるだけでなく、今後肺移植の代替療法としての役割も担う可能性がある。本治療の国内での実施件数増加の検討が望まれる。

PD2-2

Reversed Potts shunt と Novalung

○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

肺高血圧症 (PH) の薬物療法は近年飛躍的に進歩し、その予後は劇的に改善した。しかし、一部の重症例では現在でも肺移植を必要とするし、高齢者ではそもそも肺移植の適応外となる。わが国においては肺移植の待機期間が非常に長いと、移植適応外の患者も含めて治療抵抗性 PH の患者を長期に管理できる治療法が求められる。そのような患者に対しては、従来心房中隔裂開術が選択肢として挙げられていたが、現実的には我が国ではほとんど施行されていない。一方、近年では経カテーテル的に心房中隔にシャントを作成する手法や、一方向弁つき左肺動脈-下行大動脈シャント (Reversed Potts shunt) の有用性が報告されている。また、膜型人工肺 (ECMO) においても、ポンプで肺動脈脱血左房送血を行う Novalung の有用性が報告されており、人工肺の耐久性が上がればより長期の ECMO による管理も可能にできるものと思われる。そこで本パネルディスカッションでは、このような新しい手法やデバイスを取り上げて、薬物療法抵抗性の重症 PH への対応策について議論したい。

PD2-3

ECMO による肺移植への橋渡し治療の現状と研究開発

○安樂 真樹^{1,2)}

¹⁾東京都健康長寿医療センター呼吸器外科、²⁾東京大学医学部附属病院呼吸器外科

移植適応の肺高血圧症例において、待機中死亡率と移植後生存率の改善は喫緊の課題である。主に欧米の先進施設では、extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) による移植までの橋渡しと、スコアリングに基づく臓器配分システムが連動することで、ECMO 装着患者への妥当かつ速やかな肺移植が現実的手段となりつつある。一方で既存の ECMO システムは患者搬送には適しているがベッド上での患者管理が前提であることから、送脱血の回路長やコンソールの重量、またカニューレ留置部位など、患者の離床リハビリを制限する要素に課題が残る。そもそも現行市販の膜型人工肺は基本的に短期間の使用を前提に販売承認を受けており、移植待機あるいは destination therapy として長期肺補助を可能とする耐久性は想定されていない。ECMO 装着方法をとっても、待機中の効果的な右心保護、身体リハビリ、そして患者の QOL 維持など今後さらなる改良が望まれる。本演題では移植までの橋渡し ECMO の現状と成績を概説し、橋渡しに適した bridge device 開発における我々の取り組みについて述べる。

抄 録

パネルディスカッション 3

肺高血圧の個別化医療へ向けた現状と問題点

PD3-1

新規疾患概念：RNF213 関連血管病の提唱と個別化医療実現への課題

○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)の遺伝学的背景として、2000年に2型骨形成タンパク受容体遺伝子(*BMPR2*)変異が同定されて以降、様々な疾患関連遺伝子が報告されてきた。しかし特発性PAHの約7割は発症原因遺伝子を特定できておらず、また日本人などの東アジア人における遺伝学的研究に乏しいのが現状である。特発性または家族性PAH患者139人の血液検体で全エクソーム解析を施行し、もやもや病や末梢性肺動脈狭窄症等の難治性血管病と関連する、Ring finger protein 213 (*RNF213*)遺伝子の変異(R4810K)が特発性PAH患者でも認められることを見出し、*RNF213* 関連血管病という新規の疾患概念を提唱するに至った。*RNF213* R4810K変異を有する患者の一部では、肺動脈造影での肺末梢の無血管領域、また肺血流スキャンで亜区域枝レベルの斑状陰影欠損像を認めた。また従来の肺血管拡張薬への反応性が乏しく、生命予後が不良であることを報告した。早期の肺移植も治療戦略の一つとして念頭におくことも含め、遺伝学的背景に基づく治療法選択の重要性が示唆された。既知のPAH発症関連遺伝子である*BMPR2*変異も含め、日本人PAH患者の遺伝学的背景と、個別化医療の実現に向けた課題や現在行っている研究を発表する。

PD3-2

小児期発症肺高血圧症における個別化医療

○永井 礼子

北海道大学病院小児科

小児期発症肺高血圧症への適切な対応には、第一に発症機序の理解が必須となる。小児期発症特発性および遺伝性肺動脈性肺高血圧症において、演者らは遺伝子変異の有無と臨床像の関係をはじめて検討した。その結果、*BMPR2* 変異群および *ACVRL1* 変異群は非変異群よりも予後不良な傾向があることが判明した。これらの遺伝子変異を有する群については早期のエポプロステノール持続静注の導入や肺移植を含めた、より積極的な治療を検討する必要があると演者らは考えている。ただしこの検討後、肺動脈性肺高血圧症の疾患原因遺伝子およびその候補の報告が急激に増加していることから、原因遺伝子と予後との相関についてはあらためて検証する必要がある。

また、成人期発症例と異なり、小児期発症肺高血圧症では先天性心疾患、トリソミー 21 などの先天異常症候群、早産に伴う慢性肺疾患など、多岐にわたるバックグラウンドがその病態に関与しうる。このため、重症PAHと判断して肺血管拡張剤を追加、増量しても病状が改善せず、むしろ悪化するケースが散見されている。今回は演者らが実際に経験したこのような症例を紹介しながら、病態の見極め方と対応方法についても検討したい。

肺高血圧の個別化医療へ向けた現状と問題点

PD3-3

膠原病性肺高血圧症における個別化医療

○白井 悠一郎、桑名 正隆

日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野

膠原病では、肺高血圧症を含め多彩な臓器病変を生じうる。そのため、肺動脈病変のみならず、肺循環に影響を与える肺動脈「外」病変も診療の上で重要である。すなわち、肺高血圧症の臨床分類には1群から5群までであるが、1群のうち門脈圧亢進症、肺静脈閉塞症、2群の左室拡張能が低下した心不全、3群の拘束性肺疾患など、多彩な病変が複数併存することも珍しくない。また、肺動脈病変自体も、全身性エリテマトーデス (SLE) のように炎症性の病態もあれば、強皮症 (SSc) のように線維性の内膜肥厚の病態もあり、特発性 PAH とも異なる。

本講演では、主に以下の病態と治療方針について議論する。① SLE、混合性結合組織病、原発性シェーグレン症候群に伴う PAH で、疾患活動性がある、もしくは早期で進行性の場合。②肺疾患を有する SSc-PAH。③左心疾患を有する SSc-PAH。④肺静脈閉塞症の併存が疑われる SSc-PAH。⑤門脈肺高血圧症を有する膠原病に伴う PAH。⑥経口肺血管拡張薬の併用療法に抵抗性の膠原病に伴う PAH。これらは定型化した診療アルゴリズムを当てはめることが難しい場合もあり、1例1例丁寧に病態を整理して治療方針を立て、治療と管理を最適化していくことが肝要である。

PD3-4

CTEPH におけるバイオマーカーと疾患フェノタイプ

○内藤 亮¹⁾、坂尾 誠一郎¹⁾、須田 理香¹⁾、笠井 大¹⁾、関根 亜由美¹⁾、杉浦 寿彦¹⁾、重田 文子¹⁾、田邊 信宏^{1,2)}、巽 浩一郎¹⁾

¹⁾千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学、²⁾千葉県済生会習志野病院肺高血圧症センター

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は、肺動脈内の器質化した血栓により肺高血圧症をきたす疾患である。近年では従来からの標準的治療法である肺動脈内膜摘除術に加えて、グアニル酸シクラーゼ刺激薬による薬物治療やバルーン肺動脈拡張術等、臨床医が選択できる治療選択肢が増えているが、未だ詳細な発症メカニズムは明らかではない。CTEPH の病態発生には凝固線溶系の異常や炎症性機序の関与が指摘され、CTEPH のバイオマーカーとなる可能性も示唆される。我々は CTEPH 患者の血液中のバイオマーカー探索を行うなかで、炎症蛋白であるペントラキシン 3 や TNF- α が CTEPH 患者血液で高いことを報告した。さらに CTEPH 患者における血中 TNF- α が夜間低酸素・睡眠呼吸障害の重症度と相関すること等を示してきた。近年、我々とウーロン医科大学との間で行われた国際共同研究では、欧州と日本の CTEPH 患者でミエロペルオキシダーゼ活性が異なることが明らかとなり、人種による炎症レベル / フェノタイプ差の存在が示唆された。CTEPH におけるバイオマーカーに関する議論は深まってきているが、日々の臨床における個別化医療に直接結びつくバイオマーカーの実用化には至っていない。本セッションでは CTEPH におけるバイオマーカーについて現時点での知見を整理し、バイオマーカーの将来的な可能性について検討したい。

抄 録

パネルディスカッション 4

PD4-1

強皮症特異的肺血管リモデリング

○加藤 将
北海道大学病院内科 II

強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症 (SSc-PAH) は他の PAH に比べて予後が悪い。この主な理由として肺動脈のリモデリングのみならず肺静脈病変、左心性疾患、間質性肺疾患を合併することが挙げられるが、肺動脈のリモデリングそのものも他の PAH と異なり線維化病変が主体であり、予後や肺血管拡張療法への反応性と関連していると考えられる。よって、この強皮症特異的肺血管リモデリングのメカニズムを解明することはひいては SSc-PAH の予後改善につながると考えられる。本講演ではこれまでに解明されてきた SSc-PAH の分子生物学的な知見を紹介するとともに、我々が現在行っている SSc-PAH 特異的 iPS 細胞を用いた研究から得られた知見も併せて紹介したい。

PD4-2

肺血管の分化・発生と肺高血圧症

○石田 秀和
大阪大学大学院医学系研究科小児科学

新生児乳児期における肺高血圧症の要因は多岐にわたり、肺血管の分化・発生異常や先天的な肺血管機能異常に起因するものが少なくない。その中で代表的なものとして、気管支肺異形成(BPD)に伴う肺高血圧と、ダウン症候群に伴う肺高血圧に着目して我々は基礎研究を行ってきた。BPD は古典的には高濃度酸素障害や人工換気の圧損傷に伴うものであったが、近年の早産児呼吸管理の進歩に伴い、肺血管新生の未熟性に伴う BPD (new BPD)が重要となってきた。我々はラット新生仔 (ヒト肺では 26-28 週の発生段階に相当) の血管新生を阻害することにより new BPD モデルを確立し、それに対する cGMP 系賦活化の有効性を検証、生後 10 日からの riociguat 投与により、肺血管新生の改善と肺胞形成の改善を確認した。一方、我々はダウン症候群 (T21) に伴う肺高血圧の病態解明として、患者由来 iPSC を血管内皮細胞(EC)に分化誘導し解析を行った。興味深いことに T21-EC では 21 番染色体上以外の全遺伝子発現パターンの変化が見られ、チューブ形成能等の内皮機能障害が見られた。これには 21 番染色体上ではない遺伝子が関与し、ミトコンドリア機能を低下させ内皮細胞機能障害に繋がることが明らかとなった。

肺高血圧の translational research

PD4-3

肺高血圧症の病理進展機序および新たな治療法開発

○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。

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の病態形成において血管周囲炎症は重要であるが、その炎症を惹起する機序は解明されていない。近年、圧負荷により損傷されたミトコンドリア DNA が Toll-like receptor (TLR)9 を活性化して心不全や高血圧症の病態形成に関与することが報告された。我々は損傷されたミトコンドリア DNA が TLR9 を活性化し、血管周囲炎症を介して肺高血圧症の進展に寄与すると仮説を立てた。本研究では著明な炎症を惹起するモノクローリン誘発性肺高血圧ラットを使用して実験を行った。モデル動物の血漿中ミトコンドリア DNA を測定したところ、肺動脈血管周囲の進展と一致した経時的な増加を認めた。TLR9 阻害薬の予防投与実験では、非投与群と比較して投与群では右室収縮期圧、総肺血管抵抗の上昇が低下し、血管周囲炎症 (マクロファージ集簇、肺 IL-6)・肺血管リモデリングの進展も抑制された。治療投与実験では投与群は非投与群と比較して生存率を改善した。以上より TLR9 は肺動脈において血管周囲炎症を惹起することで肺高血圧と右心不全の進展に寄与していることが考えられた。

本講演では、血行動態ストレスを起点とした肺高血圧症増悪機序および TLR9 を標的とした肺高血圧の translational research について報告する。

PD4-4

肺高血圧症の血管反応

○長岡 鉄太郎

順天堂大学医学部呼吸器内科学講座

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の肺動脈では、血管が収縮しやすくリモデリングが生じやすい。この事象のメカニズムを解明すべく、多くの基礎研究結果が報告されてきた。PAH 発症の始まりは血管内皮細胞障害である。血管内皮細胞からは血管弛緩因子である NO・PGI₂ や、血管収縮因子である ET-1 が産生されており、血管トーンの調節に重要な役割を果たす。一方で、実際に血管収縮を起こすのは血管中膜を構成する平滑筋である。隣接した肺動脈の内皮細胞と平滑筋細胞の間では相互に情報が伝達されるが、その細胞間情報伝達にはいくつかの経路がある。前述の血管弛緩・収縮因子のアンバランスは、paracrine signal として異常血管反応に寄与する。例えば、血管内皮細胞で産生された ET-1 は、血管平滑筋細胞上の ET-A/B 受容体を介して収縮反応を起こすが、PAH では ET-1 の産生と平滑筋細胞上の受容体発現が増加している。NO には ET-1 を抑制する作用があるが、PAH 由来の血管平滑筋細胞においては、NO に対する拡張反応の低下や NO 代謝に関わる PDE-5 の発現亢進も知られている。内皮細胞と平滑筋細胞間の gap junction も情報伝達の重要な経路であり、gap junction の構成蛋白である connexin の阻害によって、動物モデルの肺高血圧症進展が抑制された。さらに近年は exosome などの細胞外小胞に含まれる microRNA や蛋白を介した細胞間情報伝達の経路も注目されている。PAH の肺動脈では、正常血管と比べて様々な刺激に対する収縮反応が亢進している。PAH 由来の血管平滑筋細胞では、細胞膜イオンチャネルの機能変化によって細胞内 Ca 濃度上昇が生じやすい。また、Ca 感受性の亢進によって細胞内 Ca 濃度に依存せずに血管収縮を維持する機構の関与も知られている。IL-6 をはじめとする様々な炎症性サイトカインが PAH の血管病変進展に関与することも報告されている。TGF スーパーファミリーに属する BMP シグナルは血管収縮や増殖を制御しており、BMPR2 遺伝子変異は PAH 発症の原因となる。さらに、BMPR2 遺伝子変異が肺動脈への炎症細胞浸潤を増加させて、肺動脈局所の IL-6 が上昇することも報告されている。最近我々の研究グループは、細胞外マトリックスを構成する一部の蛋白が、血管周囲組織へのマクロファージ集積を誘導し、引き続き生じる局所の炎症反応亢進によって PAH の病態進展に関与する可能性を示した。本講演では、PAH の異常血管反応を生じる様々な機構について説明する。

抄 録

パネルディスカッション 5

POPH のすべて～基礎（薬理学、病理学、生理学）に根ざした患者治療～

PD5-1

循環器内科からみた門脈圧亢進症に伴う肺高血圧症の診断と治療

○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

肝疾患に続発する肺循環の障害には、著明な肺動静脈拡張から肺血管抵抗(PVR)の低下をきたして重度の低酸素を呈する hepatopulmonary syndrome(HPS)と、逆に PVR が上昇して肺高血圧を呈する portopulmonary hypertension(PoPH)とがある。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と考えられている。このためスクリーニングが重要であり、そ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。そこで参考にするべきは膠原病であろう。膠原病患者の中で肺動脈性肺高血圧症(PAH)を発症するのは全体の 10%程度であり、合併頻度が非常に高いという程ではない。しかし、本学会などが中心となって膠原病専門医と循環器専門医の連携が進んだことにより、膠原病性 PAH の診断と治療は飛躍的に進歩した。PoPH は PAH 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。そこで本パネルディスカッションでは、PoPH の予後を改善させるために消化器専門医と循環器専門医がどのように連携するべきかを議論したい。

PD5-2

門脈圧亢進症に伴う肺高血圧症の病態生理 - 肝臓内科の視点から

○厚川 正則、塩田 香織、岩切 勝彦

日本医科大学付属病院消化器肝臓内科

肝臓専門医において PoPH に対する認識は十分とはいえない。そこで本研究は肝硬変患者における PoPH の合併の頻度や特徴を明らかにすることを目的とした。①肝静脈圧カテーテル法で門脈圧亢進症と診断され、かつ右心カテーテル法で PoPH と確定診断された症例の特徴を②肝硬変患者に対し心エコーを施行し、PoPH 疑いの患者の特徴を解析した。①肝静脈圧カテーテルと右心カテーテル検査が施行された 186 例の門脈圧亢進症患者を対象とした。HVPG は 18.4mmHg(5.5-39mmHg)。HVPG と mPAP、PVR には相関を認めなかった。mPAP が 20mmHg 超の 6 症例の特徴として、肝予備能や門脈圧には関係がなく、AIH/PBC 症例が有意に多かった。PoPH の確定診断が得られた 2 症例の特徴として、Child-Pugh B、食道胃静脈瘤を合併していた。② 178 例の肝硬変患者において TRPG 値を測定した。TRPG 値は 22.0mmHg(4.0-80.0mmHg)。TRPG 40mmHg 以上の症例を 12 例(6.7%)に認め、コホート①と同様に肝予備能の程度と無関係であり、AIH/PBC において高値である傾向であった。肝硬変患者において PoPH あるいは PoPH の疑いの症例は一定頻度で存在する可能性があり、肝臓専門医においてその病態と頻度ならびに特徴をさらに周知する必要性が考えられた。

POPHのすべて～基礎（薬理学、病理学、生理学）に根ざした患者治療～

PD5-3

門脈圧亢進症に伴う肺高血圧症の病態生理 - 循環器科の視点から

○小野 博

国立成育医療研究センター循環器科

門脈圧亢進症に伴う肺高血圧症 (POPH)はニース分類では、1群：肺動脈性肺高血圧症 (PAH)に属する肝硬変などの慢性肝疾患に合併するPAHである。本邦のデータではPAHの約7%、北米のREVEAL studyでは約5%を占める。逆に報告により差はあるが、門脈圧亢進症の2-6%にPAHを合併するといわれている。その機序は、門脈と体静脈系の短絡により肺循環血液量が増加し、その結果として肺血管がリモデリングを起こすこと、腸管からの細菌や毒素が肺循環に流入しマクロファージ等が肺間質を傷害すること、エンドセリン-1、トロンボキサンA2、セロトニン等の血管収縮物質が作用することなどが推測されている。病理所見は特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)と類似していると報告されている。予後は特発性/家族性PAH (I/FPAH)と比べ不良で、REVEAL studyでは2年生存率はI/FPAHが80%以上であるが、POPHは60%台である。小児期ではPOPHは少なく、REVEAL studyでは18歳未満のPAHの約1%である。国立成育医療研究センターは年間約50例の世界最多の小児肝移植を扱っているが、肝移植前後に肺高血圧を呈した症例は4例、約2%であり、そのうち2例は先天性心疾患合併例で、1例は肝移植後に発症している。小児期でPOPHが少ない理由は、肝硬変の基礎疾患の多くが胆道閉鎖であること、罹病期間が短いことなどが影響していると考えられている。肝疾患による肺血管病変としては、肺動静脈瘻が形成される肝肺症候群 (HPS)も存在し、PAHとHPSが同一症例で混在することもあり注意を要する。肺動静脈瘻は先天性心疾患のうち、多脾症やグレン手術後の症例に多く発症し、肝静脈血を肺循環に流すようにすれば、改善することが知られている。POPHと同様の機序で肺高血圧症 (PH)を呈することが推測される先天性門脈大循環短絡 (CPSS)によるPHは国立成育医療研究センターで7例の経験がある。短絡血管閉鎖術後にPHが改善した症例は1例のみであり、5例で短絡閉鎖術後も肺高血圧症治療薬の使用が必要であった。文献的にはPHがCPSSに合併する頻度は16%と比較的高く、HPSもほぼ同率であった。PHは多くの肝疾患の最終的な治療である肝移植の危険因子である。よってPOPHに対しては早期診断と適切な治療介入が必要である。

PD5-4

門脈圧亢進症に伴う肺高血圧の診断と治療—消化器内科の視点から

○泉 並木、黒崎 雅之

武蔵野赤十字病院消化器科

PoPH(portopulmonaru hypertension)の発生機序の詳細は不明であるが、門脈圧亢進に伴う門脈・体循環短絡の出現や全身の血管拡張によって静脈還流が増加し、高心拍出状態となり、肺血管床を通過する血流量の増加による肺血管壁のずり応力の上昇が成因に関与すると考えられている。また、門脈・体循環短絡の形成や肝代謝の低下によって、正常であれば腸肝循環で代謝される炎症性サイトカインやエンドトキシン、エンドセリンなどの物質が代謝されずに肺循環に直接流入することによって、肺血管の炎症を惹起し血管内皮細胞の障害や肺血管の収縮が進行するとも考えられる。

わが国の肺高血圧の臨床分類の中ではPoPHは約5%の頻度とされている。右心カテーテルを行い、肺動脈圧が安静時25mmHgあるいは30mmHgを超える場合にPoPHと診断される。

PoPHの成因となる肝疾患は肝硬変42.9%と最も多く、その他原発性胆汁性胆管炎が3.4%、アルコール性肝硬変6.1%、自己免疫性肝炎6.1%と報告されている(Sakuma M et al. Circ.J. 2005;69:1386)。

PoPHをどのように拾い上げるかについては確立されていない。心電図で右心負荷の所見がみられる、心エコーで三尖弁の逆流やTRPG (Trans-tricupid pressure gradient)など肺高血圧の所見がみられるなどが診断のきっかけになるといわれている。日本消化器病学会・日本肝臓学会の肝硬変診療ガイドライン2020にPoPHが取り上げられ循環器内科との連携が必要であると記載された。疑われる所見がみられた場合には、消化器内科医と循環器内科で連携して精査を行う。血中のBNPが高い場合や失神、息切れがある場合には疑ってみることが必要である。心エコーをスクリーニングに用いるためには、施設間での格差がみられた。右心カテーテルで診断された場合には、PoPHに対して肺血管拡張薬やエンドセリン受容体拮抗薬で治療を行う。

抄 録

教育講演 1

EL1-1

臨床から学ぶ肺高血圧症における肺循環生理学

○武井 眞

東京都済生会中央病院循環器内科

肺高血圧症はその定義に平均肺動脈圧、平均肺動脈楔入圧、肺血管抵抗といった生理学的な指標が含まれており、実臨床においてもこれらの指標を基に診断、治療介入が勧められていることが多いと考えられる。しかしながら、肺高血圧症、なかでも肺動脈性肺高血圧症の本態は Pulmonary Vascular Disease (PVD) と表現される肺血管における組織学的、分子細胞生物学的なモデリングであり、それによる右心負荷が患者の予後を決定する。したがって、肺高血圧症を診療する際には本来 PVD をターゲットに治療介入を勧めることが理想的である。一方で、実臨床において有用な PVD のバイオマーカーは確立されていない。こうした状況下では、右心カテーテル、呼吸機能検査、運動負荷検査といった生理学的検査、超音波検査や胸部 CT といった画像検査、動静脈の血液ガス分析を含めた血液検査から総合的に PVD の進展を見積もり、診断、治療介入を進めていくことが次善の策となると考える。本発表では、肺循環の生理学、病理学を整理することで、実臨床で汎用される上記のような検査からどのように PVD の進展が読み取れるか考えてみたい。

抄 録

教育講演 2

EL2-1

肺高血圧診療に役立つ呼吸生理

○坂尾 誠一郎

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

現代、最先端の分子生物学的アプローチにより肺循環障害の病態解明が進んでいる。しかし、正常肺組織における生理機能を正しく理解できなければ、真の病態解明には至らない。分子病態学が中心となる現代において、改めて病態生理学の重要性を実感する。

本教育講演では肺の呼吸生理について

- ① 肺の構造と機能
- ② 拡散
- ③ 換気と血流
- ④ ガス輸送

の観点からその基本を解説する。

さらに肺高血圧症における病態生理について、特に肺疾患に伴う肺高血圧症（III群）で呼吸生理学的にその病態を考える。III群で生じる血管伸展性（distensibility）と予備血管の再疎通能力（recruitment capability）の低下、肺胞酸素濃度低下による低酸素性肺血管攣縮（HPV）、換気（ \dot{V}_A ）/血流（ \dot{Q} ）の不均衡などから病態を解説し、今後の治療展開を議論したい。

抄 録

教育講演 3

EL3-1

病理でみる肺高血圧症 —病理所見を臨床に活かすために—

○大郷 恵子

国立循環器病研究センター病理部

ニース分類で示されるように色々な疾患・病態が含まれる肺高血圧症の診療は専門性が高く、診断・治療のプロセスにおいて各症例の病態を的確に判断することが求められる。肺高血圧症の病理像は原因となる疾患・病態により典型像が異なるためそれらを知っておくと診断や病態の理解に役立てることができると思われる。有名な肺動脈の叢状病変(plexiform lesion)のような第1群に特徴的な所見もあれば、中膜肥厚のようにどの肺高血圧症でも共通の所見もある。また内膜肥厚による閉塞所見は、肺動脈のみならず見落としやすい肺静脈にも注目しておかなければならない。背景肺の変化や、血行動態に影響のある左心機能も重要である。このように、肺高血圧症は解釈の単純な症例はむしろ少なく、背景にある疾患・病態が複数の要素として肺高血圧の成因に関わっている場合が多いため、臨床と病理の両方を理解し補い合うことで症例の理解が深まる度合いが他疾患より際立っているのが特徴と言える。本講演では、基本となる肺動脈性肺高血圧症の病理所見に加え、典型例、複雑例も含め様々な病理像を紹介する。

抄 録

教育講演 4

EL4-1

肺高血圧への心臓 MRI の活用

○石川 友一^{1,2)}

¹⁾福岡市立こども病院循環器科、²⁾AIC 八重洲クリニック

心臓 MRI (CMR) は多くの人々が興味と熱意を持って取り組む有能なツールだが、実地臨床における用いられ方は千差万別と言ってよいくらい多岐にわたる。撮影や解析が高コストで複雑なため、適用症例や撮影内容が限定され、多数例における治療効果や予後の判定といった視点での研究も不十分になりやすい。

このような制限を有している CMR でも近年は共通した知見が蓄積され、ガイドラインでの言及も増加している。近年の European Society of Cardiology のガイドライン 26 本中 14 本では CMR 使用における具体的な推奨事項が含まれており、他の 9 本でも CMR への言及が掲載されていた。言及のないものは 3 本のみであった。推奨事項には、クラス I が 39 件、クラス IIa が 12 件含まれ、一方クラス IIb 勧告は 10 件、クラス III 勧告が 2 件あり、ほとんどの勧告はエビエンスを有し、レベル C (41/63; 65%)、次いでレベル B (16/63; 25%)、レベル A (6/63; 10%) の順であった。CMR の推奨事項が最も多く含まれていた 4 つのガイドラインは、安定した冠動脈疾患 (n = 14)、大動脈疾患 (n = 9)、HCM (n = 7)、心筋再灌流 (n = 7) だが、2015 刊行の肺高血圧ガイドラインでも具体的な使用と限界に言及されている。

それによれば、心臓 MRI は正確かつ再現性のある右室サイズ・形態・機能の評価が可能で、Stroke volume、心拍出量や肺血管 distensibility などの血流関連指標や右室心筋重量の定量も可能と述べられている。遅延造影による心筋性状評価、MR angiography (MRA) による血管形態・分布についても触れられている。ただ、前述の理由でこれらはまだ決定的とは考えられていない。

ここでは以下のごとく心臓病に用いる基本的な CMR プロトコールへの PH への応用と、近年応用が進んでいる 4D flow や T1 mapping についても可能な範囲で概説したい。

- 1) Cine cardiac imaging・・・RV and LV dimensions, mass, and function
- 2) Late gadolinium enhancement (LGE)・・・Ventricular myocardial fibrosis
- 3) Phase-contrast (PC) imaging・・・Cardiac output and PA flow profile, PA stiffness and pulsatility
- 4) Pulmonary MRA・・・Lobar and segmental PA, Parenchymal lung perfusion
- 5) 4D flow・・・Vortex formation, MPA wall shear stress
- 6) T1 mapping・・・Diffuse myocardial fibrosis, Extracellular volume

抄 録

教育講演 5

EL5-1

肺高血圧症病態形成における炎症性シグナルの重要性

○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(PAH)の病態形成には、遺伝的素因に加えて、外的要因、例えば炎症や薬物（化学物質）曝露などが重要とされる。我々は炎症性サイトカインの interleukin-6(IL-6)シグナルの阻害療法が高安動脈炎に有用であることを臨床試験と治験から明らかにして薬事承認に至った(*IHJ* 2013; *ARD* 2018, *Rheumatology* 2020)。また、PAH 病態形成での IL-6 シグナルの役割に着目して、低酸素誘発性肺高血圧症(HPH)モデルマウスで IL-6 と下流で働く IL-21 が重要であることを報告した(*PNAS*2015)。また、鉱物油の 1 成分の Pristane をマウスに前処置して低酸素負荷すると、HPH マウスよりも PH 表現型と間質線維化が増悪することを見出して、新しい膠原病性 PH モデル動物 (Pri/Hx) として報告した (*Circ J.* 2020)。Pri/Hx マウスでも IL-6 シグナル阻害は PH 病態を改善し、IL-6 の重要性が明らかとなった。最近、我々はダイオキシン受容体として知られる転写因子の芳香族環状炭化水素受容体(Aryl hydrocarbon receptor: AHR)に着目して、PAH 病態での役割を検討した。AHR の内因性アゴニストの FICZ をラットに皮下投与して、低酸素負荷を行うと、叢状病変様の病変を伴う重症 PAH が誘導された。IPAH 患者肺の免疫組織化学的解析から、病変部の細胞や血管内皮細胞で AHR の核内移行、下流分子の発現がみられ、AHR の活性化が示唆された。*Ahr* KO ラットを作製して SuHx モデルで検討すると、PAH の病態はほぼ完全に抑制された。薬剤性 PAH の原因であり、AHR アゴニストを含む青黛を低酸素下で負荷すると野生型では PAH を発症したが、*Ahr* KO では発症しなかった。ヒトとラットの RNA-seq 解析から、AHR 活性化が内皮細胞の炎症反応誘導と骨髄由来細胞の肺病変部位への動員に関与することが示唆された。健常者と PAH 患者で AHR アゴニスト活性を測定すると、興味深い事に PAH 患者では健常者に比して AHR アゴニスト活性は有意に上昇しており、AHR アゴニスト活性は PAH 重症度及び予後とも相関していた (*PNAS in revision*)。上記の結果から、AHR は PAH 発症・重症化に極めて重要な役割を担うことが明らかとなった。

抄 録

教育講演 6

EL6-1

フォンタン関連肺疾患とフォンタン病態

○大内 秀雄

国立循環器病研究センター小児循環器

フォンタン循環は肺循環を支える肺心室欠如からその循環の特色は体静脈圧上昇、体心室前負荷障害による心拍出量低下と肺循環異常に伴う軽度の低酸素血症である。肺循環異常は体心室前負荷障害と密接に関わることからフォンタン循環を最も特色付ける病態の根源と考え“フォンタン関連肺疾患：Fontan-associated pulmonary disease：FAPD”として捉えることもできる。FAPDは構造と機能異常に大きく分類すると理解しやすい。構造異常としては呼吸器系では横隔膜神経麻痺も含め肺活量低下、肺血管では狭窄に加えて副側血行路や肺動静脈瘻発達などがある。機能異常では呼吸筋力低下、肺血管抵抗上昇、などにより喚起血流不均等の助長からガス交換異常を齎す。今回は、これ異常により前 FAPD 病態として体静脈圧上昇、FAPD 自体から低酸素血症、後 FAPD 病態として心拍出量低下と密接に関連し、更にこれらの病態が複雑に関連しフォンタン病態を形成する、という観点に立ちフォンタン循環を考えてみたい。

抄 録

教育講演 7

EL7-1

肺高血圧を合併した心房中隔欠損症に対する治療戦略と長期予後

○赤木 禎治、高谷 陽一、赤木 達、三木 崇史、中川 晃志、伊藤 浩
岡山大学医学部循環器内科

肺高血圧（PH）を合併した心房中隔欠損症の治療戦略には論議が残っており、欠損孔を閉鎖することで長期予後を悪化させる懸念もある。一方、最近の肺血管作動薬の登場により、PHに対する薬物療法を行った後カテーテル治療を行い、これまで治療の困難であった高度PHを合併した心房中隔欠損症（ASD）患者を治療する試み（Treat & Repair）が行われている。我々は2015年に肺高血圧を伴った心房中隔欠損症8例に対し、肺血管作動薬を投与し肺血管抵抗値を低下させたのち、カテーテルで心房中隔欠損症を閉鎖する自験例を報告した。単施設の経験ではあるが、それまでの治療適応基準からは閉鎖術の適応とならない症例であっても、欠損孔を安全に閉鎖することが可能であり、閉鎖後はさらに肺高血圧の改善が得られることを報告した。しかしながら、その適応判断や長期予後は明らかでなく、ガイドライン上も推奨されていない。その後、同様に治療コンセプトによる肺高血圧を合併した心房中隔欠損症のカテーテル閉鎖術の経験が散見されるようになり、本治療法の有効性、長期予後を多施設検討することとなった。

心房中隔欠損症のカテーテル閉鎖術を実施している日本心血管インターベンション治療学会施設にアンケート調査を行い、肺高血圧を合併した心房中隔欠損症のTreat & Repairの経験を調査した。最終的に13施設から42症例の報告が得られ、これら症例の血行動態的背景、肺高血圧に対する薬物療法、カテーテル閉鎖術、治療後の経過について後方視的検討を行った。これらのデータをもとに、成人期心房中隔欠損症に対するTreat & Repairの長期有効性と安全性を報告したい。

抄 録

教育講演 8

EL8-1

第3群肺高血圧症の動物モデル

○安尾 将法、和田 洋典、後藤 憲彦、金城 匠、北口 良晃、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。我々は、血管内皮成長因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)受容体阻害薬(SU5416)の投与および慢性低酸素曝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。本モデルでは、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。またSU5416非投与群と比較して、肺組織中のVEGF蛋白の低下とCaspase 3の活性化が認められた。

次に、このラットモデルにおけるシルデナフィルの効果を検討した。SU5416と低酸素曝露を行う群(SU5416/低酸素曝露群)と、6週間の低酸素曝露中、day 1から連日シルデナフィルを経口投与する群(SU5416/低酸素曝露/シルデナフィル投与群)を作製し、比較検討した。SU5416/低酸素曝露/シルデナフィル投与群ではSU5416/低酸素曝露群と比較して、平均肺動脈圧の有意な低下が認められた。また肺動脈病変と気腔の拡大に対してシルデナフィルによる有意な抑制効果がみられた。肺組織においてシルデナフィル投与群は有意なp Akt蛋白の発現とNF- κ Bの低下、およびMMP-2, 9の低下がみられた。シルデナフィルにより、SU5416による肺の構成細胞の生存低下が抑制されていると考えられた。

SU5416の投与と慢性低酸素曝露によるラット肺高血圧症モデルは、ヒトの第3群肺高血圧症に類似しており、シルデナフィルの効果が確認された。今後、本モデルを用いた第3群肺高血圧症の病態解明と、治療戦略の構築が期待される。

抄 録

教育講演 10

EL10-1

肺高血圧症に対する肺移植

○星川 康^{1,2)}、大石 久²⁾、野田 理史²⁾、秋場 美紀²⁾、松田 安史¹⁾、岡田 克典²⁾

¹⁾藤田医科大学医学部呼吸器外科学、²⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野

近年の肺高血圧症 (PH) に対する内科治療の進歩は目覚ましいが、依然として肺移植は治療抵抗性を示す症例における重要な治療選択肢である。2019 年末現在の本邦肺移植 763 例中、PH に対するものは 129 例 17% を占める (国際登録では 4.5%)。2020 年 11 月末現在の肺移植待機登録者 433 例中 PH は 98 例 23% であり、原疾患別では特発性間質性肺炎 (101 例) に次いで多い。少し古いデータであるが、2013 年末現在の累積肺移植待機登録者 788 例中 PH は 174 例 22% あり、登録後 5 生率は 63% (移植 55 例 82%, 非移植 119 例 52%) であった。移植例の移植術後 5 生率は 67% (他疾患 193 例 72%) (国際登録では 50% 強)、他疾患に比べ移植術後早期死亡率が高い (PH vs. 他疾患; 30 日以内, 12% vs. 1%; 90 日以内, 19% vs. 4%)。一方、90 日以内死亡を除いた生存曲線は他の疾患よりもむしろ良好である。東北大学呼吸器外科では 2020 年末現在 PH 28 例 (idiopathic pulmonary arterial hypertension [PAH] 18、Eisenmenger 症候群 5、部分肺静脈還流異常症術後 PAH 1、肺静脈閉塞症 1、肺毛細血管腫症 1、結合組織病に伴う PAH 1、多発性末梢性肺動脈狭窄症 1) に肺移植 (脳死両肺 23、生体 5) を行った。全例で術中人工心肺を使用し、手術時間、術中出血量の平均はそれぞれ 16 時間 48 分、7954mL であった。約半数の 13 例で移植術後左心不全に伴う肺循環障害をきたし、うち 5 例が移植肺機能不全で在院死した。肺循環障害をきたした症例の多くは心内シャントのない症例で、心内シャントのあった Eisenmenger 症候群 5 例では発症しなかった。2014 年以降は、条件のよいドナー肺の選択、グラフト虚血時間をできるだけ短くするための手術計画、術中・術後の徹底的な水分バランス管理などの対策により移植術後早期の移植肺機能不全による死亡例はない。28 例の 5 生率は 79% であり、2020 年 12 月末現在 22 例が最長 19 年 2 ヶ月生存中である。本講演では、PH に対する肺移植の適応、待機登録状況、肺移植術の実際、周術期併発症、短期および長期成績、今後の課題について概説したい。

抄 録

会長要望 Pro/Con

Fontan 循環における肺血管拡張薬の有効性

PPC-1

Fontan 循環における肺血管拡張薬の有効性

○石川 友一^{1,2)}、原田 雅子³⁾、倉岡 彩子¹⁾、鈴木 彩代¹⁾、兒玉 祥彦¹⁾、中村 真¹⁾、
佐川 浩一¹⁾

¹⁾福岡市立こども病院循環器科、²⁾AIC 八重洲クリニック、³⁾宮崎大学小児科

Fontan 循環における肺血管拡張薬(PVD)はその有効性が期待されているが、少数例の検討が多く有効性を高い確度で証明したデータはほとんどない。つい最近、これらを検討した2つの meta-analysis が発表されたが結果は相反している。Wuwan らは9論文 381 例を解析し、PVD が PAP を 2.25mmHg 低下せしめ、NYHA class を 0.39 軽減、最大酸素摂取量を 1.42ml/kg/min、6 分間歩行距離を 134m 増大し有効と結論した(2019 Pulm circ)。一方、Dongxu らは13論文 449 例を対象に、肺動脈圧、NYHA class、最大酸素摂取量、SF36 いずれも有意な変化を示さなかったとし、PVD は有効ではないと結論している(2019 Heart Fail Rev)。いずれの検討でも Mortality には有意差を認めなかった。

しかしながら後者でも最大酸素摂取量の検定は $p=0.05$ であり、有意差を検出するパワーが不足していたとの解釈も成り立つ。つまり PVD が最大酸素摂取量を増大させる可能性は高く、Fontan 循環への有効性を主張する大きな根拠となっている。日常臨床においても PVD 使用 Fontan 術後症例では心拍量および運動耐用量が高いという印象を受ける。ただ生命予後を改善するかは未知数である。

運動耐用量改善の機序を血行動態の視点から考察すると、PVD は(どの病理段階にある血管に効いているかは不明だが)全体として肺血管抵抗を低下させ Fontan 循環の大静脈經由肺血流量を増加させていると推測される。その結果、全身への酸素供給が増え最大酸素摂取量上昇として表出する。この効果は QOL 改善に寄与しうが、翻って Fontan 術後症例の決定的予後因子である中心静脈圧について考えてみると、不変かむしろ流量増大に伴い上昇している可能性も否定できない。漏斗の先端を太くしても上部に貯まる水が増えれば水位は変わらないという理屈である。つまり生命予後には悪影響を与える可能性をはらんでいる。我々の心臓 MRI を用いた解析では、PVD により体肺短絡血流が増加し並列循環成分が増大する症例もある。心室機能に余裕があれば並列循環成分が増すことでも運動耐用量は増加する。ただやはり CVP は上昇する可能性がある。したがって PVD を用いる場合は、動けるからと言って動けるだけ動くことは避け、やや抑制的な活動度を保ち、利尿剤を併用し循環血漿量を少なめとすることで CVP 低減が期待できるかもしれない。ここでは自験例を織り交ぜつつ PVD の功罪を検証し、どのような対象にどのように用いるべきかを議論したい。

PPC-2

Fontan 循環における肺血管拡張薬～有効性と問題点について～

○朝貝 省史、小木曾 正隆、佐藤 正規、原田 元、島田 衣里子、石戸 美妃子、篠原 徳子、
稲井 慶

東京女子医科大学病院循環器小児・成人先天性心疾患科

【背景】Fontan 循環における肺血管拡張薬の有効性についてはエビデンスレベルが低く、使用の可否については議論の余地がある。

【目的】当院でのカテーテル検査結果を用いて肺血管拡張薬の有効性と問題点について検討する。

【対象・方法】当院でフォローしている Fontan 患者で 2017 年 8 月から 2020 年 12 月までに中遠隔期評価カテーテル検査を行った連続 163 人が対象。診療録を用いて後方視的に検討。小児例(18 歳未満)と成人例(18 歳以上)で、①肺血管拡張薬内服群、非内服群に分けて患者背景、血行動態(mean PAP, EDP, Qs, Qp, PVR, EF, SatO₂)の違いについて、②肺血管拡張薬内服群において、内服前後の血行動態(mean PAP, EDP, Qp, PVR)、NYHA や 6 分間歩行距離の変化について検討した。小児例は 43 人、年齢 11 ± 4 歳、男性 24 人(56%)、成人例は 120 人、年齢 29 ± 8 歳、男性 60 人(50%)。

【結果】肺血管拡張薬は小児例で 26 人(60%) (PDE5-I: 22 人、ERA: 15 人、PGI2: 8 人、複数内服あり)、成人例で 18 人(15%) (PDE5-I: 13 人、ERA: 5 人、PGI2: 2 人、複数内服あり)で使用されていた。小児例では内服群と非内服群で患者背景、血行動態に有意差なし。内服前後で優位に mean PAP と PVR が低下していた($16 \pm 6 \rightarrow 11 \pm 3$ mmHg, $p < 0.005$, $3.2 \pm 1.2 \rightarrow 1.1 \pm 0.5$ Wood 単位, $p < 0.0001$, respectively)。成人例では内服群で優位に mean PAP と EDP が高値であった(14 ± 4 vs 12 ± 2 mmHg, $p < 0.0001$, 11 ± 4 vs 9 ± 3 mmHg, $p < 0.005$, respectively)。内服前後で Qp は増加傾向、PVR は低下傾向($2.1 \pm 0.6 \rightarrow 2.3 \pm 0.6$ L/min/m², $p=0.12$, $5.9 \pm 7.9 \rightarrow 1.5 \pm 0.7$ Wood 単位, $p=0.12$, respectively)にも関わらず、mean PAP は変わらず、優位に EDP が上昇していた($7 \pm 3 \rightarrow 12 \pm 3$ mmHg, $p < 0.005$)。また 6 分間歩行距離や NYHA に変化はなかった。

【結語】肺血管拡張薬の進歩に伴い、多くの小児 Fontan 患者で肺血管拡張薬が使用されている。小児期では肺血管拡張薬の導入により Fontan 到達や有効な Fontan 循環を可能にしているかもしれないが、成人期では肺血流の増加により心室拡張障害を助長する可能性がある。肺血管拡張薬を成人期も内服継続するか、また新規に内服開始するかは慎重に検討する必要がある。

抄 録

Pro/Con1

肺高血圧症合併妊娠

PC1-1

肺高血圧症合併女性の妊娠・出産

○神谷 千津子

国立循環器病研究センター産婦人科部

肺高血圧症を持つ女性の妊娠では、母体死亡率が10～50%と高く、早産などによる児の合併症リスクも高い。そのため、国内外を問わず、肺高血圧症は一律、妊娠禁忌疾患の一つとガイドラインに明記されている。肺高血圧症母体の死亡原因は、右心不全、肺高血圧クライシス、血栓塞栓症、致死的不整脈などであり、分娩から分娩後2週間以内が、もっとも母体死亡が起きやすいタイミングである。母体死亡の危険因子として、診断や入院時期が遅いこと、肺高血圧の重症度、NYHA class分類などが報告されている。実際に、わが国における妊産婦死亡症例検討評価委員会（日本産婦人科医会）の検討事例中、肺高血圧症が原因の妊産婦死亡は、妊娠中に肺高血圧症が初めて診断された症例で、妊娠中絶や分娩時から分娩後1週間以内のタイミングで発生している。

一方、新たな肺高血圧治療薬の使用により、肺高血圧合併妊娠の妊娠予後が改善している、との報告も出ている。肺高血圧治療薬を使用していない1978～1996年の肺高血圧合併妊娠の報告と、肺高血圧治療薬を使用した77妊娠の報告を比較したsystematic reviewでは、母体死亡率が、特発性肺高血圧症合併妊娠では30%から9%、Eisenmenger症候群を含む先天性心疾患に伴う肺高血圧症合併妊娠では36%から23%、膠原病などその他の肺高血圧症合併妊娠では56%から13%へと低下していた。妊娠ハイリスクについて十分に説明、理解し、妊娠継続を強く希望された症例における、単施設経験では、適切に肺動脈治療薬を使用しながら（エンドセリン受容体拮抗薬と可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬は妊娠中禁忌）、前向きに妊娠管理を行えば、早産率は非常に高いが、母体死亡は発生していない。上記systematic reviewでも、妊娠32～34週での人工的な早産が、肺高血圧合併妊娠のリスクを軽減する可能性があると言及している。

病態機序を鑑みた肺高血圧症の臨床分類と治療方針の個別化が進み、慢性血栓塞栓性肺高血圧に対する肺動脈バルーン形成術などの薬物療法以外の治療法も、予後改善に貢献している。これら医療の進歩により、肺高血圧が正常範囲や軽症域で安定している女性において、妊娠出産が「ハイリスクではあるが禁忌ではない」という日は近いだろう。

PC1-2

ECMOを導入するも救命できなかった肺高血圧合併妊婦の一例

○藤田 鉄平、大木 卓巳、池田 祐毅、石末 成哉、石井 俊輔、小板橋 俊美、阿古 潤哉
北里大学循環器内科

初経妊の27歳女性。生来健康であり、健診で異常を指摘されたことはなかった。妊娠32週頃から動悸や息切れを自覚し、進行性に症状は増悪していた。妊娠34週に近隣大学病院に入院となり、心臓超音波検査で肺高血圧症（推定収縮期肺動脈圧80mmHg、左室形態D-shape）を認め、造影CT検査では肺動脈血栓塞栓像は認めなかった。重症肺高血圧合併妊娠の診断で妊娠35週2日に当院に紹介され外来受診となった。来院時は洞性頻脈を認めるのみで、血圧および呼吸状態も安定しており、自覚症状もNYHA II mと比較的軽度であった。同日、心臓カテーテル検査を行い、平均肺動脈圧は46mmHgと高値であるが、心拍出量は8.3 l/minと保たれていた。胎児は35週を迎えており、発育も良好であるため、胎児の摘出は可能と判断した。今後の母子リスクの増悪を考え、緊急帝王切開の方針とした。手術中の循環破綻を懸念し、鼠径動静脈sheathを留置し、体外式膜型人工肺（ECMO）スタンバイで分娩を開始した。硬膜外麻酔下で行い、帝王切開および胎児娩出までは循環動態変動なく経過していたが、胎盤娩出後に血圧低下し、心停止に至ったため、気管挿管およびV-A ECMO導入となった。その後、一酸化窒素および静注プロスタグランジン製剤を含む3剤の肺血管拡張剤により術後5日目でV-A ECMOを離脱したが、肺高血圧の増悪により離脱3日後に再度V-A ECMOが導入された。来院時の血液検査で抗SS-A/Ro抗体の強陽性を認め、結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症の診断となり、エンドキサンパルス、血漿交換、ステロイドパルス療法を行ったところ、平均肺動脈圧の低下を認めたが、肺出血を発症し、酸素化が保てなくなった。V-V-A ECMOに移行するも、低酸素血症に伴う脳浮腫および多臓器不全から第43病日に永眠となった。

【考察】肺高血圧症合併妊娠は妊娠・分娩時の母体死亡率が高く、妊娠中絶が基本となる。妊娠22週以降の場合、胎児の状態が許せば、34週前後での早期の出産が推奨されている。本症例は、母体が比較的安定している状態で、35週という早期のタイミングでの帝王切開を行った。それに関わらず、肺循環不全が生じ、ECMOが導入され、その後積極的加療を行うもECMOの離脱および救命をすることが出来なかった。肺高血圧合併妊婦の周産期管理および体外循環管理の困難点をあげ、肺高血圧合併妊婦の出産の是非を検討する。

抄 録

Pro/Con2

強皮症と非強皮症の膠原病が併存するケースはどう治療するか？

PC2-1

肺血管拡張薬のみ Pro

○加藤 将
北海道大学病院内科 II

膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症（CTD-PAH）は病態、治療の違いから、強皮症性肺動脈性肺高血圧症（SSc-PAH）と非強皮症性膠原病性肺動脈性肺高血圧症（non-SSc-CTD-PAH）に亜分類されるようになってきている。とりわけ治療において、non-SSc-CTD-PAH に対しては肺血管拡張療法に加えステロイドとシクロホスファミドを中心とした免疫抑制療法が行われるのに対し、SSc-PAH に対しては免疫抑制療法への反応の低さから肺血管拡張療法のみが一般的に行われる。しかし、全身性エリテマトーデスと SSc を合併したオーバーラップ症候群や混合性結合組織病の一部では、PAH が病理学的に SSc-PAH、non-SSc-CTD-PAH どちらなのか判断が難しい。また、PAH は原発性シェーグレン症候群にも合併するため、SSc にシェーグレン症候群が合併しているケースでは、病理学的に non-SSc-CTD-PAH が発症する可能性もある。本講演では血管拡張療法のみが適切な症例を見分けるポイントとして、1. 緩徐な進行、2. 肺静脈病変、左心性疾患、間質性肺疾患の合併、3. 肺拡散能の低下（FVC/DLCO 比の上昇）を挙げ、詳細について解説する。

PC2-2

免疫抑制療法併用 Con

○白井 悠一郎、桑名 正隆
日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野

膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症（PAH）の中では肺動脈に炎症性の病態を来し、免疫抑制療法が有効な例がある。フランスからの報告では、中等量以上のステロイドとシクロホスファミドで加療したところ、全身性エリテマトーデス（SLE）または混合性結合組織病（MCTD）の約半数で有効だった。一方で、SSc は全例が無効であったため、SSc に他の膠原病が重複し、疾患活動性がある場合に限り、免疫抑制療法は選択肢になりうると考えられる。

ただし、免疫抑制療法は、たとえ SLE、MCTD、原発性シェーグレン症候群のいずれかが SSc と重複したからといっても全例有効なわけではない。先ほどのフランスからの報告で、免疫抑制療法と選択的肺血管拡張薬投与を行った 7 例のうち、奏効したのは 4 例（57%）であった。日本からの我々の報告でも、免疫抑制療法と選択的肺血管拡張薬投与を行った 16 例のうち、奏効したのは 9 例（56%）であった。これは、免疫抑制療法の効果が乏しかった症例が存在することになる。さらに、免疫抑制療法は感染や体液貯留のリスクもある。従って、免疫抑制療法の反応性不良が予測される例では、リスクベネフィットバランスをよく勘案することが必要である。

抄 録

症例検討

症例検討

症例検討

CS-1

遺伝子検査と BPA が診断・治療に有効であった特殊な難病疾患に合併した肺高血圧症の一例

○高 聖淵

慶應義塾大学医学部循環器内科

末梢性肺動脈狭窄 (PPS) は、肺動脈区域枝や亜区域枝の狭窄または閉塞病変により、肺高血圧症と右心不全をきたす疾患である。発症原因は多くが未解明であるが、一部の PPS 症例では特定の遺伝子変異の存在や、他の難病疾患との合併が知られている。今回、基礎疾患としての特殊な難病疾患に合併した PPS の症例を経験したため報告する。本症例では、全エクソーム解析によって原因遺伝子変異の同定に成功しており、診断が難しい疾患に対する丁寧な遺伝子診断の意義を考察する。また、経皮的バルーン肺動脈形成術 (BPA) は近年我が国で発展してきたカテーテル手術法であるが、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症以外の第 4 群肺高血圧症に対する BPA の有効性や安全性は確立していない。本症例では、PPS に対して BPA を実施したため、その経過を報告し、BPA の今後の発展性を考察する。

CS-2

縦隔腫瘍を合併した遺伝性肺動脈性肺高血圧症の 1 例

○渡邊 友博

東京医科歯科大学小児科

【症例】

13 歳女子。8 歳より労作時呼吸困難を自覚し 11 歳時に 2 度の失神を認めた。精査の結果、GDF2 のナンセンス変異を伴う HPAH と診断した。診断時の心臓カテーテル検査では、平均肺動脈圧 72mmHg、肺血管抵抗係数 $34.2\text{WU} \cdot \text{m}^2$ の重症肺高血圧症であった。内服 3 剤 (selexipag、riociguat、macitentan) による upfront combination therapy を開始したが治療効果が不十分であり、診断 5 か月時より epoprostenol (Epo) 持続静注を開始した。治療開始後 2 年の時点で Epo は 55ng/kg/min まで増量したが、平均肺動脈圧 52mmHg、肺血管抵抗係数 $11.5\text{WU} \cdot \text{m}^2$ と依然として高値のため、Epo をさらに増量中である。加えて、診断約 1 年で施行した胸部 CT で後縦隔腫瘍を認めた。診断時の CT を見直すと、小さな腫瘍を認め、経過中に増大したと考えられた。現時点で悪性腫瘍は否定的で、無治療で経過観察中である。

本症例の以下の点について議論をお願いしたい。

- (1) 本症例の肺高血圧症と腫瘍との関連性の有無
- (2) 腫瘍の状況を考えた上での、肺高血圧症の今後の治療方針

症例検討

症例検討

CS-3

間質性肺炎を合併した膠原病関連肺高血圧症の一例

○山野 泰彦

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科

膠原病はリウマチ性疾患、結合組織疾患、自己免疫疾患としての特徴をもつが、同時に全身性の炎症性疾患である。その病態としては何らかのトリガーによる損傷により、自己免疫を含んだ炎症性機転を介して組織が障害され、修復においては組織再生が進まず、損傷組織の補填のためのリモデリング・線維化が進行し、障害が蓄積する、と捉えることができる。関節リウマチや全身性エリテマトーデスなど炎症性機転が明らかな疾患であれば、炎症を抑制することによりリモデリング・線維化機転を最小限化する治療アプローチが可能であるが、全身性硬化症（強皮症）のようにリモデリング・線維化が主体である疾患においては、いまだ十分に制御可能な治療アプローチはない。しかし最近一部の臓器病変に対して抗線維化療法が適応となり、新たな時代に移行しつつある。膠原病に合併する肺高血圧症は全身疾患としての特徴が反映され、肺動脈のみならず、心、肺、肺静脈の病変、あるいは体循環の影響を受けうることからその病態は複雑であり予後にも影響する。本症例検討では、膠原病合併肺高血圧症例における複雑な病態および治療についてディスカッションできればと考える。

CS-4

IPF を伴う PH に対して吸入イロprostを使用した1例

○山崎 亮

近畿大学奈良病院呼吸器・アレルギー内科

肺疾患に伴う肺高血圧症（PH）は、全経過中に発症しえる合併症で、右心不全を惹起し運動耐容性の障害と生存期間の短縮をもたらす病態である。予後はPHを主徴とした他の類縁疾患と比較して不良であり、現時点での治療指針は確立されていない。海外のガイドラインでは、肺疾患に伴う重症PHに個別化療法が示唆されている。選択的肺血管拡張薬による臨床指標の改善を示す報告が散見されるが、ガス交換の悪化などの有害事象もある。日本肺高血圧・肺循環学会では、肺疾患に伴うPH診療ガイドラインを作成し、GRADE systemの手順で肺疾患に伴うPHに対する選択的肺血管拡張薬の推奨を決定した（GRADE 2D、推奨の強さ「弱く推奨しない」/エビデンスの確信性「非常に低」）。肺疾患に伴うPHのRCTでは予後の改善が示唆されていないが、選択的肺血管拡張薬の治療反応群では予後の改善が示唆されている。その治療反応群と不応群の鑑別は困難であり、今後の重要な課題となる。従って治療指針の策定には、臨床研究の議論の継続が必要と思われる。今回の症例検討セッションでは、上述の臨床問題について見解を深めていきたい。

抄 録

スポンサーセッション 1

BPA 手技の工夫と実践

SS1-1

共催：株式会社カネカメディックス

BPA の合併症対策 - デバイス選択を含めた手技の工夫 -

○伊波 巧

杏林大学医学部循環器内科学

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は抗凝固療法と在宅酸素療法のみでは 5 年生存率 50% 未満の予後不良の疾患である。治癒の望める治療法としては外科的な肺動脈内膜摘除術 (PEA) のみであるが、器質化血栓病変が末梢側に主に存在する場合や重度の併存合併症によって PEA 困難症例が 20-40% 存在する。近年本邦を中心に PEA 困難症例に対するカテーテル治療 (BPA) は目覚まし進歩を遂げている。治療法の選択肢が増えたことで、世界的にも CTEPH 診療のガイドラインは変化してきている。BPA は各施設で独自の方式で施行されており、治療目標や手技方法に関しては標準化はされていない。BPA 普及のために、最も重要な課題であった術後の再灌流性肺障害 / 肺水腫はほぼ克服されつつあり、手技上の原則的は注意点に関して統一されつつある。ここでは、BPA を安全かつ最適化するためのいくつかの注意点を、アプローチ部位の選択や手技で使用するシース・ガイディングカテーテルなどのデバイス選択についても触れながら概説する。

SS1-2

共催：株式会社カネカメディックス

新規 CTEPH 治療戦略をみすえた BPA 治療戦術とその達成方法

○皆月 隼

東京大学医学部附属病院循環器内科

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の治療法は劇的に進歩し、予後の改善を達成するに至った。その主要な原因の一つに、本邦から世界に発信されているバルーン肺動脈形成術 (BPA) の成熟があげられる。BPA の epoch-making とされる文献は 2012 年に岡山医療センターより報告されている。その後、約十年の歳月を経る中で、肺高血圧症の基準自体が変更されるように、CTEPH の治療戦略、またこれらを到達するための手技戦術も時々刻々と進歩し変遷を遂げている。従来は血行動態改善および生命予後の延長を目標に治療が行われたが、これらは近年達成可能であり、現在は酸素化の正常化および QOL の正常化が新規治療ゴールと考えられている。これらを達成するべく、BPA 以外では肺動脈拡張薬であるリオシグアトが新規に保険適応承認を得る、CTEPH 治療の第一選択である肺動脈血栓内膜摘除術では BPA との hybrid therapy が考案されるなど、種々の新規治療戦術が生まれている。BPA も例外ではなく、換気血流ミスマッチを消滅させる目的で“安全にすべての血管を再開通させる”という新規治療ゴールが設定された。その到達のための新規戦術が考案されたが、この達成にはいくつかの課題が残されている。例えば、術者は複雑な構造をしている肺動脈のすべての区域枝にガイディングカテーテルをエンゲージさせる必要がある。また、エンゲージ後のワイヤリングにおいても工夫が必要となる。ロングシースによりガイディングカテーテルの屈曲をコントロールし標的血管に挿入するという考え方は BPA 特有なものとする。本発表では、現状の CTEPH 治療戦略および BPA 治療戦術を踏まえた上での、考案している達成方法について発表したい。

スポンサーセッション 1

BPA 手技の工夫と実践

SS1-3

共催：株式会社カネカメディックス

ワイヤー・バルーンカテーテルの選択 最適な拡張を得る工夫

○藤井 真也、永吉 信哉、佐々木 和哉、野々上 明、池田 和也、藤原 堅祐、村上 彰通、鈴木 輝彦、中島 崇智、宮本 敬史、武藤 誠
埼玉県立循環器・呼吸器病センター循環器内科

ここでは肺障害の視点を踏まえつつ、ガイドワイヤー・バルーンカテーテルの選択（病変通過と最適な拡張を得る工夫）について説明する。

ガイドワイヤーの第一選択は、不透過部分が短く設計されている B-pahm; JAPAN LIFELINE かナイチノール製で多少の knuckle wiring となったとしても wire 先端形状が保たれる Jupiter FC; Boston Scientific としている。wire を病変通過させるときは、バルーンカテーテルでバックアップフォースを得て wiring すると、各段に通過させやすく、手技時間短縮もできる。しかも、動脈硬化性プラーク病変に対する wiring と異なり、先端荷重の低いワイヤーの drilling により内膜下に wire が迷入することはほとんどない。

ここでは通常 wiring に難渋するときの TIPS について触れたい。分岐部病変の起始部に慢性血栓病変がある場合、0.014 inch wire での病変 cross が困難であるケースがある。その場合には 0.035 inch wire (Radifocus; TERUMO Co, Tokyo, Japan) で貫通させ、ガイディングカテーテルで同軸をとると、0.014 inch wire を通過させやすいことがある。ガイドエクステンションを併用するとなお通過が容易となることがある。

バルーンカテーテルの選択は CTEPH 患者の状態により「サイズの選択」を検討しなければならない。バルーンサイズの最適な選択は患者背景大きく異なる。血行動態が悪く、WHO 機能分類が高い状態のときには肺障害を起こさないために、バルーンサイズは制限すべきである。初回は 2.0mm のバルーンが対象血管径の半分程度のサイズでよいが、自施設では血行動態と WHO 機能分類に応じてサイズを 2.0mm 以上に修正している。血行動態が改善し、さらなる改善を目指す際のバルーンサイズは、まだコンセンサスが得られていない。自施設の経験上では安静時の右心カテーテル検査で平均肺動脈圧 30mmHg 程度を下回ったあたりからは対象血管径を超えてバルーン拡張させても合併症は起きない。これにより病変前後の圧較差も消失させることができるが、圧較差が残存するケースもあり、BPA の限界も示唆される。

BPA により、完全血行再建したと判断した CTEPH 患者であっても、肺血流シンチで完全正常化ということはまれである。上記のバルーンサイズ拡大ということも肺血流を不均等にする可能性もあり、運動機能や酸素化改善に寄与できるかは不明である。最適解はいまだ示されていないが、最適な拡張について私見も踏まえて述べる。

SS1-4

共催：株式会社カネカメディックス

BPA で完全血行再建をめざす！

○池田 長生
東邦大学医療センター大橋病院循環器内科

PEA・薬物療法・BPA が普及し、少なくとも日本では「CTEPH は死なない病気」になりつつある。治療ターゲットは mPAP の正常化 (the lower the better)、自覚症状・QOL の更なる改善へと移ってきており、BPA に要求されるレベルは確実に上がってきている。日常的に冠動脈や末梢血管への治療を行っているインターベンシオナリストの経験や技術を BPA 用にアレンジして応用することで、より良好な結果が期待できる。

本セッションでは、BPA で完全血行再建をめざすための手技の工夫、デバイス選択などを皆様と共有させていただきたい。

BPA 手技の工夫と実践

SS1-5

共催：株式会社カネカメディックス

難治性病変に対する BPA

○川上 崇史

慶應義塾大学医学部循環器内科

近年、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の治療選択枝は飛躍的に増加した。外科的肺動脈内膜摘除術(PEA)に加えて、2010年、カテーテル治療であるバルーン肺動脈形成術(BPA)が保険適応を取得、2013年には経口選択的肺血管拡張薬(グアニル酸シクラーゼ阻害薬)が保険償還され、本疾患の予後は大きく改善した。当院では、PEAは心臓血管外科、BPAと薬物療法は循環器内科が担当し、BPAにおいては計200以上の症例に対して1200件以上の経験を有している。本邦の多くの施設がBPAを実施し、初期よりも安全性が向上していることは周知の事実である。しかし、治療ストラテジー、各論的な技法およびその治療効果に関しては依然として同様のものとは言い難い。これらの領域は多くのBPA実施施設による議論が必要であると考え。そこで、本セッションでは当院で実施した難治性病変に対するBPAにおいて、過去の苦勞した症例や不成功例などを提示しながら、現状の考えについて述べる。

SS1-6

共催：株式会社カネカメディックス

末梢に多数の閉塞病変を有する重症CTEPH患者に対するBPA治療

○下川原 裕人

国立病院機構岡山医療センター循環器内科

BPA(Balloon pulmonary angioplasty)の有効性と安全性の向上により、CTEPH(Chronic thromboemboli pulmonary hypertension)の治療アルゴリズムは大きく変貌を遂げた。しかし、個々の症例の中には血栓内膜摘除術適応外と判断され、BPA治療の適応と考えられたが、これまでの治療経過や血行動態の悪化が原因で、BPA治療に難渋する症例を経験することがある。症例は50歳台女性。10年前から労作時呼吸困難を自覚しており、その後失神を主訴に前医を受診した。前医での各種検査から長期の経過を有するCTEPH、さらに造影剤アレルギーの診断となり、BPA治療目的に当科へ紹介となった。当院入院時の右心カテーテル検査では肺動脈圧89/29(56)mmHg、心係数1.18ml/min/m²、肺血管抵抗値20Wood unitと重度の肺高血圧症を認めた。肺動脈造影検査では肺動脈亜区域枝以遠の完全閉塞病変が多数認められた。これまで2年間の経過の中で計14回のBPA治療を行い、自覚症状の著名な改善は得られたが、直近の右心カテーテル検査では平均肺動脈圧が40mmHgと高値が持続している。今回は通常の症例とは異なり、円滑な経過をたどらなかったBPA治療に関して、その詳細を報告しその知見を共有したい。

抄 録

YIA セッション (基礎)

YIA1-1

C 型ナトリウム利尿ペプチド /GC-B 系の肺高血圧症における役割

○柳澤 洋¹⁾、森内 健史²⁾、稲住 英明¹⁾、木下 秀之¹⁾、中川 靖章¹⁾、錦見 俊雄¹⁾、
大矢 未来³⁾、趙 晃濟⁵⁾、中尾 一和⁴⁾、桑原 宏一郎³⁾、木村 剛¹⁾

¹⁾京都大学大学院医学研究科循環器内科学、²⁾国立循環器病研究センター病院心不全科、

³⁾信州大学医学部循環器内科学、⁴⁾京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター、

⁵⁾京都大学大学院医学研究科初期診療・救急医学分野

[背景]

C 型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)は受容体 GC-B を介して血管拡張作用や血管リモデリング抑制に寄与するが、肺高血圧症(PH)の病態形成における意義について未だ十分解明されていない。

[目的]

PH の病態形成における CNP-GC-B 系の意義を明らかにすること。

[方法と結果]

血管内皮特異的 CNP ノックアウトマウス(CNP ecKO)及び、血管内皮と血管平滑筋において各々特異的に GC-B を欠損したマウス(GCB ecKO、GCB smcKO)を用い、薬剤(モノクロタリンピロル)誘発性と低酸素誘発性の、2つの PH モデルで検討を行なった。

CNP ecKO は両モデルで PH の増悪を認めた。GC-B ecKO では同様に PH が増悪したが、GCB smcKO では増悪を認めなかった。CNP ecKO 及び GC-B ecKO の肺では Edn1, IL6, Ccl2 の mRNA 発現が有意に亢進していた。PDGF 刺激や低酸素刺激によりヒト肺血管内皮培養細胞の Edn1, IL6, Ccl2 の mRNA 発現が亢進したが、CNP 添加でそれらは抑制された。さらに、PH モデルマウスへの CNP 投与で PH の改善を認めた。

[結論]

CNP は血管内皮の GC-B を介しエンドセリン 1 や炎症系シグナルを抑制し PH に保護的に働くことが示され、CNP が新規治療薬となる可能性が示唆された。

YIA1-2

肺高血圧症病態形成における Ngfr 陽性細胞の関与について

○五天 千明、薄井 莊一郎、高島 伸一郎、岡田 寛史、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

Ngfr(nerve growth factor receptor)は、障害組織における血管リモデリングに関与し、組織の修復過程において重要な役割を担っている。しかし、Ngfr の肺血管リモデリングへの影響は明らかでなく、本研究では、肺高血圧症の病態形成に Ngfr が関与しているか評価した。

肺動脈性肺高血圧症患者 (PAH 群) とコントロール群を対象とし、末梢血中の Ngfr 陽性細胞率を比較した。結果、PAH 群で有意に Ngfr 陽性細胞率が高値であった。さらに、末梢血中の Ngfr 陽性細胞率は血行動態指標(平均肺動脈圧、肺血管抵抗、心係数)と相関を認め、肺高血圧症の重症度と Ngfr 陽性細胞率に関連があることが示された。

また、WT マウスを 10% 低酸素下で 6 週間飼育し、低酸素誘発性肺高血圧症(PH)モデルを作成した。PH モデルにおいて血中 Ngfr 陽性細胞率はヒトと同様に上昇していた。さらに、WT マウスに 9.5Gy の X 線照射後、NgfrKO および WT マウスの骨髄を移植し、同様の PH モデルを作成し、右室収縮期圧 (RVSP) を測定した。結果、NgfrKO 骨髄移植 PH モデルにおいて RVSP は有意に高値であった。

これらの結果から、Ngfr 陽性細胞が肺高血圧症の病態形成において Protective に働いている可能性が考えられた。

YIA1-3

腸内細菌叢変容は肺高血圧症病態の重要な予後関連因子である

○浅野 遼太郎^{1,2)}、石橋 知彦²⁾、岡澤 慎²⁾、稲垣 薫克²⁾、正木 豪²⁾、青木 竜男¹⁾、
上田 仁¹⁾、辻 明宏¹⁾、大郷 剛¹⁾、中岡 良和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血管生理学部

背景：肺高血圧症 (PH) 病態では、遺伝子変異に加えて環境因子が重要な病態促進因子である。腸内細菌叢変容は宿主免疫や腸内細菌由来代謝物の変化により様々な疾患の病態に関与している。

方法と結果：16S メタゲノム解析を用いて PH モデルラット (モノクロタリン、低酸素、Sugen/hypoxia モデルラット) 及び PH 患者の腸内細菌叢解析を行い、PH 病態に関与する腸内細菌を探索した。3 系統の PH ラットでは共通して *B. Muribaculaceae* が増加し、*F. Lachnospiraceae* が減少していた。PH 患者 (n=57) では、PH 治療薬の有無に関わらず健常者 (n=57) と比較して *F. Veillonella*、*F. Streptococcus*、*A. Rothia* 等が増加し、*B. Alistipes*、*F. Subdolignulum*、*F. Blautia* 等が減少していた。さらに *Streptococcus* や *Rothia* は WHO 機能分類での重症度と相関し、予後不良と強く関連していた (*Rothia*, Hazard ratio [HR] = 9.21, p=0.008; *Streptococcus*, HR=4.56, p=0.048)。また抗生剤カクテルで腸内細菌叢を減少させたラットでは、肺高血圧症が著明に改善した。

結論：PH 病態において腸内細菌叢変容は重要な予後因子であり、腸内細菌を標的とした新規バイオマーカーや治療薬開発につながる可能性がある。

YIA1-4

肺高血圧症と副甲状腺ホルモンの関連性についての検討

○上木 裕介、南野 徹、小西 博応、高須 清

順天堂大学医学部循環器内科

【背景】慢性腎不全による肺高血圧症(PH)は第5群 PH に分類されるが、発症機序や増悪原因は解明されていない点も多い。副甲状腺ホルモンのパラトルモン (PTH) は骨代謝を制御するホルモンだが、血中 PTH 濃度は心血管疾患と関連し、心筋や平滑筋細胞にも直接作用を有することが分かっている。本研究では PH と PTH との関連を検討する。

【方法】低酸素 PH マウスに PTH を投与し、右室負荷の変化を検討した。また Sugen/Hypoxia (SuHx) ラットに副甲状腺摘出術(PTx)を施行し、右室負荷への影響を検討した。細胞実験では肺動脈平滑筋細胞(PASMC)に PTH 投与を行った。

【結果・考察】 PTH 投与により低酸素 PH マウスの右室収縮期圧(33mmHg vs 48mmHg)、右室/左室+中隔心筋重量比 (Fulton index) が増大していた。また PTx により PTH が減少すると SuHx ラットの右室収縮期圧上昇は抑制され (54mmHg vs 29mmHg)、Fulton index の増悪も抑制されていた。また PASMC に PTH を投与すると細胞内の ERK をリン酸化させ、細胞増殖能や遊走能の亢進が認められた。このことから PTH が PASMC に直接作用し、PH へ関与している可能性が示唆された。今後 PTH の制御が新規 PH 治療戦略への応用につながる事が期待される。

抄 録

YIA セッション (臨床)

YIA2-1

肺動脈性肺高血圧症と診断された患者における EIF2AK4 変異

○桃井 瑞生¹⁾、平出 貴裕¹⁾、新屋 貴章¹⁾、佐藤 希美²⁾、片岡 雅晴^{1,3)}、福田 恵一¹⁾

¹⁾慶応大学医学部循環器内科、²⁾筑波大学医学医療系循環器内科、³⁾産業医科大学医学部第二内科

背景：近年、EIF2AK4 は肺静脈塞栓症(以下 PVOD)の発症原因遺伝子であることが報告されているが、肺動脈性肺高血圧症 (以下 PAH) での EIF2AK4 変異の意義は不明である。本研究では PAH と診断された患者における EIF2AK4 変異を持つ患者の頻度、臨床像を検証した。

方法・結果：特発性または遺伝性 PAH 患者 163 人の血液及び肺検体で全エクソーム解析を施行した。EIF2AK4 ヘテロ接合体変異を 7 人の患者に認めた。その内 3 人は BMPR2 変異陽性の遺伝性 PAH 患者、4 人は特発性 PAH 患者であった。また、EIF2AK4 ホモ接合体変異を 1 家系、2 症例の PAH 患者に認め、いずれも BMPR2 や ACVRL1 等の PAH 発症原因遺伝子に変異は認めなかった。これら 2 症例は同胞であり、その両親は血族婚であった。いずれの症例も高分解能 CT で小葉間隔壁の肥厚や縦隔リンパ節腫大などの PVOD を示唆する所見を認めなかった。また、2 症例とも肺血管拡張薬開始に伴う肺うっ血は認めず、1 症例においては、肺血管拡張薬の反応性は良好であった。

結語：PAH と診断された患者における EIF2AK4 変異の頻度と臨床像を報告した。EIF2AK4 が肺動脈病変に関わる機序の解明が必要である。

YIA2-2

CTEPH 患者における腸内細菌叢の変容 (Dysbiosis) と病態との関連

○井窪 祐美子¹⁾、重城 喬行²⁾、細見 晃司³⁾、朴 鐘旭⁴⁾、東海林 寛樹¹⁾、内藤 亮¹⁾、
國澤 純³⁾、水口 賢司⁴⁾、坂尾 誠一郎¹⁾、田邊 信宏^{1,5)}、巽 浩一郎^{1,6)}

¹⁾千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学、²⁾Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VUmc, Department of Respiriology、³⁾国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所ワクチン・アジュバント研究センターワクチンマテリアルプロジェクト&腸内環境システムプロジェクト、⁴⁾国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 AI 健康・医薬研究センターバイオインフォマティクスプロジェクト、⁵⁾千葉県済生会習志野病院呼吸器内科・肺高血圧症センター、⁶⁾千葉大学真菌医学研究センター呼吸器生体制御解析プロジェクト

【目的】 近年、肺高血圧症患者や動物モデルにおける腸内細菌叢の変容 (Dysbiosis) が報告されている。我々は最近 Su/Hx モデルへの抗菌薬による細菌叢の修飾を行い、Dysbiosis が肺高血圧症を悪化させる要因であることを示した。慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の病態発生には炎症が関与するとされる。本研究では CTEPH 患者における腸内細菌叢解析を行い、Dysbiosis の有無および病態との関連について検討した。

【方法】 11 名の CTEPH 患者から採取した便で次世代シーケンサーによる 16SrRNA 解析を行い、腸内細菌叢組成を解析した。対照群は年齢、性別、BMI をマッチさせた 22 名の健康人データを用いた。

【結果】 主座標分析で CTEPH 患者の細菌叢は対照群と異なるクラスターであることが明らかとなり、 α 多様性の低下も認められた。菌 X の存在比は肺血管抵抗値との有意な相関が認められた ($r=0.6$, $p<0.05$)。さらに CTEPH 群では健康群と比較し複数の酪酸産生菌の割合が有意に減少し、血中エンドトキシンが有意に高値であった ($p<0.001$)。

【結論】 CTEPH 患者には Dysbiosis が存在する。酪酸は腸管のバリア機能維持に重要であり酪酸産生菌の減少と腸管バリア機能の低下、血中へのエンドトキシン移行が CTEPH の病態に関与する可能性がある。

YIA2-3

肺高血圧症の死因解析 - 各群の特徴を実臨床でどう活かすか

○中村 順一¹⁾、辻野 一三¹⁾、中谷 資隆¹⁾、杉本 絢子¹⁾、佐藤 隆博²⁾、鈴木 雅¹⁾、渡部 拓¹⁾、大平 洋¹⁾、今野 哲¹⁾

¹⁾北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室、²⁾KKR 札幌医療センター循環器内科

背景：近年、1 群および 4 群肺高血圧症 (PH) の治療成績や生命予後は改善したが 3 群では不良である。PH 各群の死因は異なる可能性があり、その解析は予後の改善を目指す上で重要である。

方法：1994 年以降当科で PH と診断した連続 312 症例のうち 1 群、3 群、4 群の死亡症例を後方視的に解析した。PH 診療に関わる 3 名の医師が別々に診療録から死因を判定し、死亡状況が確認困難であった症例を除いた上で① PH が直接死因、② PH は死因に関わるが他の因子も関与、③ PH 以外による死亡、に 3 分類した。3 名の判定が一致した場合はその死因を採用し、異なった場合は 3 名の議論にて決定した。

結果：解析対象は 81 例だった {1 群 (PVOD/PCH を含む) 28 例 (35%)、3 群 40 例 (49%)、4 群 13 例 (16%)}。1 群では死因① (61%)、3 群では死因② (59%)、4 群では死因②と死因③ (いずれも 38%) が最も多かった。1 群と比較して 3 群では呼吸不全、4 群では悪性腫瘍など、PH 以外の要因による死亡が多かった ($p < 0.05$)。

結論：PH 各群の死因は異なっており、予後改善を目指す上で各々の特徴から、1 群では PH そのものに対する治療、3 群では背景呼吸器疾患に対する対応、4 群では悪性疾患の合併に注意することの重要性が示唆された。

YIA2-4

当院過去 30 年間に於ける慢性肺疾患に伴う肺高血圧症の長期予後

○今西 洋介、祝原 賢幸、平田 克弥、野崎 昌俊、望月 成隆、平野 慎也、和田 和子
大阪母子医療センター新生児科

【背景】

慢性肺疾患に伴う肺高血圧症 (BPD/CLD-PH) は多くが重症化する。しかし本邦の長期予後は明らかではない。

【方法】

対象は 1990 年から 2018 年に当院 NICU に入院し、BPD/CLD-PH と診断し薬物療法あるいは一酸化窒素吸入療法を要した極低出生体重児を対象とした。診療録を元に修正 3 歳時の死亡率、脳性麻痺 (CP)、視力障害、聴力障害、新版 K 式発達指数 (DQ70 未満) の発症率について後方視的に検討した。先天異常、発達フォロー未受診例は除外。

【結果】

対象期間で当院 NICU に入院した極出生体重児は 2835 例、そのうち修正 36 週に BPD/CLD 診断例は 26.7% であり、BPD/CLD-PH と診断された例 (PH 例) は 27 例 (3.5%) であった。PH 例は 63% の胎盤に絨毛膜羊膜炎を認めた。修正 3 歳時死亡は 44% であったが修正 1 歳半以降で死亡した症例は 1 例のみであった。生存例で PH が残存している例は 54% で、DQ70 未満は 66%、CP は 18% であった。

【結論】

BPD/CLD-PH の生命予後は著しく不良だが、修正 1.6 歳を超えた症例は 3 歳でも死亡せず、長期的な生存が期待できる。しかし長期予後に関しては発達予後不良な上、PH は半数が解決していない。B 現在本邦で全数把握が困難であり、データベース構築に伴う疫学の把握が期待される。

抄 録

八卷賞受賞講演

YA-1

CTEPH に対する BPA の刷新と発展

○伊波 巧

杏林大学医学部循環器内科学

2000年代に手術困難な慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する新たな治療法としてバルーン肺動脈形成術(BPA)が報告されたが、約6割に再灌流性肺水腫(RPE)の合併症を認めた。BPAの安全性を向上させる必要があると考え、BPA後にRPEを来すリスク因子を報告した(*JACC: Cardiovasc Interv.* 2013)。Feinsteinらから平均肺動脈圧35mmHg以上はRPEのリスクと報告され、本論文でも非RPE群の平均肺動脈中央値は33mmHgと近似していたことを追認し、重症肺高血圧症例に一度の手技で高度に再灌流させることが、最も強いRPEのリスク因子であることを報告した。この報告によって、重症肺高血圧症例では対照血管径に応じたバルーンサイズを選択せず、より小径サイズのバルーンカテーテルを選択するという、現在のBPA治療の基本的な手技上の原則を確立する礎になったと考える。またこの報告は、2015年ESC/ERSの肺高血圧症ガイドラインの参考文献としても掲載された。

この治療法の革新が、合併症のリスク低減に繋がったことも報告し、さらにはpressure wireを用いて病変拡張前後の病変血管末梢圧を定量的に評価することの有用性を報告し、より安全に行うためのBPAの標準化に貢献したと考える(*JACC: Cardiovasc Interv.* 2014)。

改良されたBPAが、薬物治療よりも有意に予後を改善し、肺動脈内膜摘除術に匹敵する効果がある可能性を報告し(*PlosOne.* 2014)、170例と多数例でのBPA治療後の長期成績(5年生存率95.5%)に関して初めて報告した(*Circulation.* 2016)。

近年注目されている肺高血圧症を伴わないChronic Thromboembolic Disease(CTED)に対するBPAの効果と安全性についても報告した(*Int J Cardiol.* 2019)。CTEDに対しての治療法に関して明確な見解はないが、今後の治療法のエビデンス構築の一助となったと考える。

安静時の右心カテーテル検査のみでは、残存する肺血管障害の程度を把握することは困難であるが、右心カテーテル留置下運動心肺負荷試験によって運動時の肺循環障害を定量評価できることと、BPAによって安静時血行動態が正常域まで改善した症例でも約半数は運動誘発性肺高血圧症を有していることを報告した(*Eur Respir J.* 2020)。

上記の研究によってBPA治療の安全な手技の確立、長期的な予後改善効果だけでなく、CTEDの評価及び治療法、外科治療及びBPA後の症状残存症例に対する臨床的アプローチに関する知見の確立に貢献できた。

抄 録

学会奨励賞受賞講演

AL-1

生薬の青黛が PAH を惹起する機序の解明と新規 PAH モデル動物の作製

○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)は生命予後不良の難治性稀少疾患である。発症機序の解明および新規創薬において動物モデルの果たす役割は大きい。SU5416 皮下注射と低酸素刺激を組み合わせる作製する肺高血圧症モデルラットは低酸素負荷が必要であり、作製に 3-4 ヶ月ほどの時間を要する。常酸素下でのより生理的かつ短期間での肺高血圧症モデル動物作製が実現できれば、PAH 領域の基礎研究の発展に大きく寄与できる研究成果である。

青黛(せいいたい)は植物から抽出したインジゴを含む生薬で、藍染めの染料として用いられてきた。青黛は潰瘍性大腸炎の患者において腸の炎症を抑制する作用があり、前向き臨床試験においても抗炎症作用が示された。しかし青黛は生薬であるため自己購入が可能であり、医師の指導外で青黛を過剰に摂取した患者において、PAH を副作用として発症したとの症例報告がなされた。本研究では青黛の過剰摂取が PAH を惹起するメカニズムを解明することを目的とした。また青黛含有食をモデル動物に摂取することで、従来よりも簡便に PAH 動物モデルが作製可能か検証を行った。

潰瘍性大腸炎患者の治療量の 10 倍に相当する青黛含有食を常酸素下で Fisher344 ラットに経口投与した。青黛含有食を 12 週間投与したラットにて右室と肺動脈のリモデリングを認めた。ラットの肺組織では芳香族炭化水素受容体(Aryl hydrocarbon receptor: AhR)の下流であるチトクローム P450 (CYP1A1)の発現量が上昇していた。青黛には AhR のリガンドが多く含まれており、AhR シグナルが PAH を惹起する可能性が示唆された。また青黛摂取ラットに AhR アンタゴニスト(CH223191)を経口で追加投与したところ、有意に右室と肺動脈のリモデリングが改善した。AhR シグナルが PAH 発症の原因であることを同定し、新規の PAH 治療薬開発のターゲットとなりうることを報告した。より生理的で短期間なモデルを作製するため、day 0 に SU5416 の皮下注射を行い 8 週間青黛含有食を摂取したところ有意な PAH の所見を認め、CH223191 を追加投与することで PAH が軽快した。より簡便な PAH モデル動物の作製により、今後更なる PAH の基礎研究に貢献できる成果である。本研究は青黛を摂取した患者に副作用として PAH が発症した臨床知見から、PAH の発症原因として AhR シグナルを同定した reverse translational research である。AhR シグナルは免疫や細胞増殖に関連する因子であり、新規治療法の開発が今後期待される。

AL-2

肺高血圧症における右室局所機能解析の有用性と臨床的意義の解明

○守山 英則

慶應義塾大学医学部循環器内科

肺高血圧症における右室機能は重要な予後規定因子とされる一方で、右室機能の役割や病態生理の解明は未だ不十分とされる。「McConnell 徴候」で知られる通り、圧負荷を受けた右室の機能や反応性は、その局所で大きく異なることが予想されるが、右室局所に焦点を当てた機能解析は技術的な限界からこれまでほとんど行われてこなかった。特に右室流出路は、その一部が発生的に異なる起源を有し遺伝子発現パターンも大きく異なる異質な存在であるにも関わらず、従来の心エコー図指標では評価困難な「無視された」存在であった。そこで我々は、右室流出路を含めた右室全体の機能評価が可能な「右室 3 次元スペクトルトラッキング法」という心エコー図の新技術に注目し、肺高血圧症患者における右室の局所機能評価、およびその臨床的意義の解明を試みた。実際に本法を使って肺高血圧症患者の右室機能を解析していくと、圧負荷を受けた右室は必ずしも一様な反応を示す訳ではなく、その局所で特徴的な経過を辿ることが分かってきた。本講演では、肺高血圧症における右室機能の置かれた現状と課題、右室 3 次元スペクトルトラッキング法の特徴と利点について概説し、局所機能を解析することで見えてきた右室局所の特徴や臨床的意義について解説する。

AL-3

数理循環モデルを用いた肺高血圧症における右室力学的負荷の解明

○福満 雅史^{1,2)}

¹⁾国立循環器病研究センター循環動態制御部、

²⁾Amsterdam University Medical Center, Department of Pulmonary Medicine, The Netherlands

肺高血圧症診療において、右室への力学的負荷の評価は極めて重要である。肺血管抵抗 (PVR) や動脈コンプライアンスは代表的な肺血管指標であるが、必ずしも全ての右室負荷を説明できるわけではない。

生体の拍動性もふまえた正確な肺血管特性の変化は、血管インピーダンスによって表される。血管インピーダンスは周波数ごとにみた血管抵抗値であり、0Hz (非拍動) のインピーダンスは PVR に相当する。解釈が難しいとされる血管インピーダンスであるが、ウィンドケッセルなどの循環モデルを用いることで、近位血管・末梢血管の抵抗値、動脈コンプライアンス、そして反射波などにパラメータ化でき、その理解は容易なものとなる。これまで我々は、モデル動物を用いた検討により、血管インピーダンスのパラメータの変化が、肺血管の障害部位 (Ame J Physiol 2016, Circ J 2016) や肺細動脈の狭窄率 (Int J Cardiol 2017) と関連する可能性があることを報告してきた。

これらの知見を応用し、アムステルダム大学の CTEPH 患者を対象にインピーダンス解析を行った。これまで同大学での研究により、近位部 CTEPH では末梢部 CTEPH よりも右室機能が低下することが報告されていたが、この違いは PVR やコンプライアンスでは説明がつかなかった。そこで「PVR では説明がつかない右室負荷」として、反射波のタイミングに着目した。右室から駆出された血液は血管末梢にむけて伝達するが、インピーダンスが増大する狭窄部位で、その一部が反射する。そして右室に戻ってきた反射波は、反射波の大きさの分だけ右室圧を増大させる。ここで右室負荷の理解の鍵となるのが心臓の壁応力である。壁張力は右室の圧とサイズによって規定されるため、収縮早期 (右室サイズがより大きい) に右室圧が増大するほど、壁応力は上昇しやすい。

解析の結果、近位部 CTEPH では、末梢部 CTEPH と比較して反射波の大きさは同程度であったが、より早い時相に反射波が右室に戻ってくることが明らかとなった。この反射時間は、右室拡張末期容量や駆出率、右室重量と有意な相関を有しており、さらに壁応力のピーク値とも有意な相関を認めていた。本研究により、より早く反射波が戻ってくるほど、右室に大きな力学的負荷がかかり、右室の拡大や肥大、駆出率の低下につながることを示唆された。今後、早期反射波に着目した手法が新しい診療・研究アプローチをもたらしてくれることが期待される。

AL-4

CTEPH に対するバルーン肺動脈形成術後の薬物療法の意義

○青木 竜男¹⁾、大郷 剛¹⁾、杉村 宏一郎²⁾、下川 宏明^{3,4)}

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、⁴⁾東北大学

非手術適応の慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH) 治療は、バルーン肺動脈形成術 (BPA) の他に肺血管拡張薬 (リオシグアト) が挙げられる。リオシグアトは、CHEST-1 study において運動耐容能と血行動態を改善する事が明らかになったが、BPA により血行動態が改善した症例におけるリオシグアト継続の意義は明らかではなかった。

本研究では、運動負荷右心カテーテル検査により運動中の平均肺動脈圧 (mPAP) と直接 Fick 法で心拍出量 (CO) を測定し、心拍出量の上昇に対する肺動脈圧の上昇率を算出し (mPAP-CO slope)、その傾斜の大小で肺血管床の状態を評価する手法を用い、BPA 後のリオシグアトの効果を検討した。

本研究の対象は、BPA 後に肺血管拡張薬未使用でも肺動脈圧が 30mmHg 未満、WHO 機能分類 1 - 2 度の 21 症例とした。ベースラインの年齢、性別、安静時の肺動脈圧を用いて、コントロール群 11 例、リオシグアト群 10 例にランダムに割り付けを行った。ベースライン時および割り付けの 3 か月後にカテーテル検査、心臓 MRI、CPX および 6 分間歩行検査を施行し、リオシグアトの効果を評価した。ベースラインの安静時の血行動態は、平均肺動脈圧 (コントロール群 25 ± 4 vs. リオシグアト群 25 ± 5 mmHg)、心拍出量 (4.0 ± 1.0 vs. 3.9 ± 1.1 L/min) とともに 2 群間で有意差を認めなかった。ベースライン時の運動負荷右心カテーテルにより得られた mPAP-CO slope はコントロール群とリオシグアト群でそれぞれ 7.2 [6.4, 16.9] と 14.5 [7.8, 14.7] とリオシグアト群で大きかったが統計学的には有意差を認めなかった ($P = 0.46$)。6 か月後の follow-up では、安静時の血行動態、運動耐容能、右心機能は両群で有意な変化を認めなかったが、リオシグアト群では、mPAP-CO slope は 14.5 [7.8, 14.7] から 6.41 [5.1, 11.4] に有意に改善した ($P < 0.01$)。一方で、コントロール群の mPAP-CO slope は 7.2 [6.4, 16.9] から 8.4 [6.8, 12.0] と有意な変化は認められなかった。

本研究では、BPA 後に安静時の血行動態が改善した症例でも、mPAP-CO slope の値は高値 (正常 < 3.0) であり、肺血管床の異常が残存していることが示唆された。また、BPA 後のリオシグアト投与は、運動に対する血行動態の反応を改善した。今回の研究は小規模かつ短期間の検討であったため、長期的にリオシグアトを投与した場合の右心機能に対する効果や、リオシグアトに対する responder の予測などが今後の検討課題である。

抄 録

Jamieson CTEPH award

JCA-1

Identification of Novel Variant in Thrombomodulin in CTEPH

○ Nobuhiro Yaoita, Kimio Satoh, Hiroaki Shimokawa, Satoshi Yasuda

Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is one of progressive and fatal disease that is characterized by the obstruction with organized clots. Although acute pulmonary embolism (APE) shares some clinical manifestations, a limited proportion of CTEPH patients have a history of APE. On the other hand, in histopathologic studies it has been revealed that pulmonary vasculature lesions similar to pulmonary arterial hypertension (PAH) existed in CTEPH patients. Thus, it remains unknown whether these three disorders also share genetic backgrounds. Furthermore, although we have revealed the activation of thrombin-activated inhibitor (TAFI) lead to progression of CTEPH, the mechanism of the activation has been unknown. At first, whole exome screening (WES) was performed on DNA isolated from 51 CTEPH patients in Tohoku area. The frequency of genetic variants associated with PAH or APE in CTEPH patients was compared with those in the integrative Japanese Genome Variation Database 3.5KJPN, which is an exome-database of the population in Tohoku area. WES analysis showed 32,941 variants and 16,793 non-synonymous variants in CTEPH patients. While we found some non-synonymous variants (*THBD*, *F5*, and *MTHFR*) that are associated with APE in CTEPH patients, there was one non-synonymous variants associated with PAH. CTEPH patients with a history of APE had non-synonymous variants of *F5* (c.A3980G and c.A6665G), which codes Factor V. In contrast, CTEPH patients without a history of APE had non-synonymous variants of *THBD* (c.C1418T), which codes thrombomodulin (TM). As TAFI is activated with TM, TAFI was significantly more activated in those who had this variant of *THBD* compared to those without it. These results provide the first evidence that CTEPH patients have some variants associated with APE, regardless of the presence or absence of a history of APE. Furthermore, the genetic background might be different between CTEPH patients with and without a history of APE.

JCA-2

Progenitor cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension

○ Keiko Yamamoto

Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

Background

Pulmonary endothelial damage has a negative impact on the maintenance of normal pulmonary vascular function. Such damage results in delayed thrombus dissolution and vascular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Although endothelial progenitor cells (EPCs) may be incorporated into neovasculature during vascular repair, their function in CTEPH remains unclarified, especially under the augmentation of soluble guanylate cyclase (sGC) activity.

Methods and results

We evaluated the effect of EPCs on endothelial function and compared the effect of riociguat, a sGC stimulator, on the number and function of circulating EPCs in two groups of CTEPH patients. The two groups consisted 16 CTEPH patients who were treatment naïve (Naïve group), and 14 CTEPH patients who were being treated with riociguat, a sGC stimulator (Riociguat group). The number of circulating EPCs in the Riociguat group was significantly higher than that in the Naïve group. Gene expression levels associated with angiogenesis were significantly higher in EPCs of the Riociguat group. EPC-stimulated tube formation and migration of human pulmonary microvascular endothelial cell (hPMVEC) in the Riociguat group exceeded that in the Naïve group. The angiogenic ability of hPMVECs stimulated by EPCs in the Riociguat group was enhanced compared to that of the sGC stimulator, BAY 41-2272.

Conclusion

These findings indicate that riociguat may induce EPCs to play a protective role via modulation of endothelial functions associated with CTEPH.

抄 録

特別講演

(第 27 回日本小児肺循環研究会)

臓器特異的血管形成と細胞間相互作用

SL (第 27 回日本小児肺循環研究会)

臓器特異的血管形成と細胞間相互作用

○久保田 義顕
慶應義塾大学医学部

血管は、酸素および栄養の全身への供給のパイプラインという、生命維持のために必須の役割を果たす。個体発生においてこの血管ネットワークが張り巡らされる過程は、極めて秩序だったプロセスを以て進行する。教科書的にこの過程は、①脈管形成、②血管新生、③リモデリングという3つの素過程に分け、説明される。この3つの過程の全てにおいて中心的な役割を果たすのが血管内皮成長因子 (VEGF) のシグナルであることはよく知られている。しかしながら、臓器によって異なる血管パターンニングの多様性がいかにして獲得されるかは、この3つのステップ、および VEGF シグナルの強弱だけでは説明できない。このプロセスは各臓器の機能の発揮のために重要な生物学的システムであり、生命維持の観点からもそのメカニズムの解明は欠かせない。本講演では、主に中枢神経系や硬組織などを例とし、組織特異的な血管内皮細胞の特性、周囲の細胞との細胞間相互作用の観点から血管多様性獲得の普遍原理について、最新の知見を踏まえ議論したい。

抄 録

一般演題

肺動脈性肺高血圧症 1

OR1-1

ダサチニブによる薬剤性肺動脈性肺高血圧症と薬剤容量の関連性

○久保田 香葉¹⁾、今井 靖^{1,2)}、翁 家³⁾、上野 修市^{1,4)}、神田 善伸³⁾、荻尾 七臣¹⁾

¹⁾自治医科大学内科学講座循環器内科部門、²⁾自治医科大学薬理学講座臨床薬理学部門、

³⁾自治医科大学内科学講座血液内科学部門、⁴⁾うへのクリニック

ダサチニブは第二世代チロシンキナーゼ阻害薬であり、慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia; CML)とフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia; ALL)の治療に用いられる。近年、ダサチニブによる薬剤性の肺動脈性肺高血圧症が報告され、そのメカニズムとしてダサチニブが薬剤容量依存性に肺動脈内皮細胞のアポトーシスを誘導することが動物実験で示された。しかし実臨床でダサチニブの容量と肺高血圧症の関連を解明した報告はこれまでにない。我々は自治医科大学附属病院で2009年1月～2020年3月の間にダサチニブを投与された127例(CML; 93例, ALL; 34例)について、後向きコホート研究を行った。CMLでは31例(33%)、ALLでは6例(18%)が肺高血圧もしくは胸水を発症したが、ダサチニブの投与期間、1日投与量、総投与量それぞれにおいて、特に関連性は見られなかった。心エコーで肺高血圧症と診断されたのはうち7例(6%)だったが、肺高血圧症による死亡は無かった。ダサチニブを導入する場合には、容量依存性に肺高血圧症を発症するわけではないため、導入早期から注意深い循環器学的な観察が必要である。

OR1-2

I/H-PAH に対する Prostacyclin 静注療法の甲状腺機能への影響

○和山 啓馬、上田 仁、中山 小百合、浅野 遼太郎、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

背景：肺動脈性肺高血圧症(PAH)と甲状腺機能異常との関連は報告されているが、そのリスク因子や臨床像は明らかではない。

目的：PAH患者において、PAH治療開始後に発症した甲状腺機能異常症の臨床的特徴について検討する。

方法と結果：1998年から2018年にPAH治療を開始した甲状腺機能異常のない特発性・遺伝性(I/H)PAH患者連続174例(男性53例、平均初診時年齢34.2歳、観察期間中央値77か月)を後向きに検討した。PAH治療開始5年時点での、治療を要する甲状腺機能異常(甲状腺機能亢進症:84.6%)の発症率は全体の12.1%(13/107例)であり、Prostacyclin静注療法群において非投与群と比較し有意に多かった(12/61 vs 1/46, $p<0.01$)。Prostacyclin静注療法群においては、Prostacyclin静注薬の投与期間や一日あたりの最大投与量で有意差を認めなかったが、累積投与量は甲状腺機能異常発症群で有意に多かった(中央値46026.6 vs 28603.5 ng/kg/min × 日, $p=0.03$)。

結論：I/H-PAHにおいて、Prostacyclin静注薬累積投与量と甲状腺機能異常症の関連を認めた。Prostacyclin静注薬投与が甲状腺機能異常症の発症を引き起こす可能性が示唆され、発症機序等さらなる検討が必要である。

肺動脈性肺高血圧症 1

OR1-3

初期併用療法時代におけるセレキシパグ追加投与の効果

○竹内かおり、伊波 巧、泉 圭一、菊池華子、合田あゆみ、河野隆志、坂田好美、副島京子、佐藤 徹
杏林大学医学部循環器内科学

【目的】

PDE-V 阻害薬もしくは可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬とエンドセリン受容体拮抗薬による多剤併用療法治療例へのセレキシパグの追加治療の血行動態に対する実臨床での治療効果を解析した。

【方法】

既に肺血管拡張剤を使用し、追加としてセレキシパグを投与した肺動脈性肺高血圧症 40 例のうち、副作用による離脱 7 例、注射剤への切替 1 例、追加治療後の右心カテーテル検査未施行 4 例を除いた 28 例において、治療前後の血行動態の変化を解析した。

【結果】

投与期間 32 ± 14 ヶ月中 83% で投与継続可能であった。セレキシパグ投与量は 2.6 ± 0.9 mg で、平均肺動脈圧は有意な低下を認めなかったが ($33[29-40]$ to $32[26-43]$ mmHg, $p > 0.05$)、肺血管抵抗(PVR)及び心係数(CI)は有意な改善を認めた (PVR: $6.0[4.6-7.4]$ to $4.9[3.5-6.3]$, $p < 0.05$; CI: $2.9[2.5-3.2]$ to $3.2 [2.8-3.9]$, $p < 0.05$)。

【結語】

中等症リスク程度まで改善した症例においても、セレキシパグの追加投与によって有意に血行動態を改善することができる。

OR1-4

PAH におけるエポプロステノールからセレキシパグへの切替の影響

○谷仲 謙^{1,2)}、Hélène Bouvaist²⁾、Bruno Degano³⁾

¹⁾神戸大学大学院医学研究科循環器内科分野、²⁾Department of Cardiology, Grenoble Alpes University Hospital,

³⁾Department of Respiratory Medicine, University Hospital of Grenoble Alpes

背景：エポプロステノール(Epo)持続静注は重症肺動脈性肺高血圧症(PAH)に対して推奨されるが、カテーテル関連感染を繰り返す場合や副作用により中止せざるえない症例も少なくない。その場合、内服へ切り替えることになるが、Epo からの切替による血行動態の変化や影響は明らかになっていない。

方法：フランス肺高血圧レジストリに登録された PAH 患者のうち、2016 年 9 月から 2019 年 1 月までの間に Epo 静注からセレキシパグへ切り替えた患者 8 人を対象とした。診断時、Epo 投与中、切替後、フォローアップ(f/u)の 4 点で血行動態、臨床項目を評価した。

結果：切替によって平均肺動脈圧は変化せず ($37 [33-40]$ to $39 [35-46]$ mmHg, n.s.)、f/u 時にも維持されたが (to $39 [35-52]$ mmHg, n.s.)、心係数は減少し ($3.6 [3.3-4.4]$ to $2.9 [2.5-3.3]$ L/min/m², $p=0.016$)、f/u 時点でさらに減少した (to $2.4 [2.2-2.7]$ L/min/m², $p=0.049$)。また French registry invasive method 及び non-invasive method によるリスク評価では悪化がみられた ($6/2/0/0/0$ to $1/3/4/0/0$, $p=0.024$, $6/2/0/0$ to $3/4/1/0$ (criteria $4/3/2/1/0$), $p=0.023$)。

結論：切り替えにより悪化する可能性が高く注意が必要である。

OR1-5

Long-term Outcomes of Upfront Combination Therapy for PAH

○大郷 剛、辻 明弘、青木 竜男、上田 仁、浅野 遼太郎、中山 小百合
国立循環器病研究センター心臓血管内科部門肺循環科

Background: Long-term outcomes of upfront combination therapy for pulmonary arterial hypertension (PAH) is not clear.

Methods: 112 incident idiopathic/heritable PAH patients from 1999 to 2018 were retrospectively reviewed: 72% female, median age 33 (interquartile range 28-47) years. 42 patients received upfront combination therapy (Upfront group), and 70 patients received initial monotherapy (Monotherapy group).

Results: Baseline clinical characteristics were not significantly different between upfront and monotherapy group. After a median 5.5-year follow-up, lung transplant-free survival of upfront group was significantly better than that of monotherapy group (90%, vs. 67% at 5 years). After adjustment of gender, WHO-FC, 6MWD, and mean PAP, upfront combination therapy reduced the risk of death and lung transplantation (HR 0.19, 95%CI 0.03-0.68, $p=0.007$).

Conclusions: Upfront combination treatment improves long-term outcomes for incident idiopathic/heritable PAH patients.

肺動脈性肺高血圧症 2

OR2-1

肺胞出血による両側無気肺を長期 VAV ECMO で救命し得た重症 PAH 例

○岩永 光史¹⁾、上田 仁¹⁾、石井 奈津子¹⁾、舟木 壮一郎²⁾、澤田 賢一郎¹⁾、中山 小百合¹⁾、浅野 遼太郎¹⁾、青木 竜男¹⁾、辻 明宏¹⁾、南 正人²⁾、大郷 剛¹⁾

¹⁾国立循環器病研究センター心臓血管内科、²⁾大阪大学医学部附属病院呼吸器外科

患者は1年前に肺移植登録され、高容量トレプロスチニル静注で加療されている特発性肺動脈性肺高血圧症の37歳女性。重症肺高血圧であり右心不全が増悪し当院へ紹介となった。強心薬にて加療開始したが、第8病日に咯血により心肺停止となった。14分で自己心拍再開したが人工呼吸器管理を要し、翌第9病日には血圧維持困難からVA ECMOを導入した。咯血のため抗凝固薬は使用しなかったが、第10病日に再咯血し、気管チューブ内まで出血が充満し両側完全無気肺となった。自己心由来の脳環流は酸素化維持困難となり、第12病日にVAV ECMOへ変更した。血小板は3万/μLまで減少し、第19病日に硬性気管支鏡を用いて気管内血種除去をおこなうも再出血し無気肺に変化はなかった。トレプロスチニル静注を207 ng/kg/minから60 ng/kg/minまで減量すると血小板は17万/μLまで改善し、再出血予防に気管支動脈塞栓術を施行したうえで第33病日に再度血種除去を行い成功した。換気量は増加し第36病日にVV ECMOへ変更、第38病日にECMOから離脱した。PAHの大量咯血は致命的となるが、抗凝固療法を用いない長期VAV ECMO使用下での治療により救命できた貴重な1例であり文献的考察を交えて報告する。

OR2-2

肝移植後に増悪した肺高血圧症に対してBRTOを施行した一例

○上野 裕貴、池田 聡司、熊本 拓、谷 真太郎、古賀 聖士、河野 浩章、前村 浩二
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学

60歳台、男性。X-5年、C型肝硬変の加療中に下腿浮腫が出現し、心エコー図検査でTRPG 52mmHgと高値を認めた。右心カテーテル検査(RHC)ではmPAP 31mmHg、CO 8.88L/min、PVR 2.36woodであり、利尿剤で加療された。X-4年のRHCではmPAP 20mmHg、CO 8.57L/minと改善し、X-3年に生体肝移植を施行した。X-1年より労作時の息切れが出現し、RHCにてmPAP 67mmHg、mPAWP 11mmHg、CO 4.60L/minと肺動脈性肺高血圧症を認めた。タダラフィル 40mg、マシテンタン 10mgを開始後、mPAP 38mmHg、CO 6.08L/minへ改善した。造影CTにて脾腎シャントを認め、門脈圧も高値で門脈肺高血圧症と診断した。脾腎シャントは閉塞試験にて血行動態の悪化なく塞栓術が可能と判断し、X年、バルーン閉塞下逆行性径静脈的塞栓術(BRTO)を施行した。4ヶ月後のRHCではmPAP 25mmHg、CO 6.36L/minと改善を認めた。肝移植後に悪化した肺高血圧症に対しBRTOが効果的だった症例を経験したので報告する。

肺動脈性肺高血圧症 2

OR2-3

潰瘍性大腸炎で漢方を内服し肺高血圧症を発症した若年女性の一例

○井上 優汰¹⁾、吉真 孝¹⁾、石原 敦司²⁾、森 輝樹²⁾、増田 直也³⁾、堀尾 俊太郎¹⁾、
小澤 範高³⁾、山崎 健路³⁾、清水 省吾³⁾、荒井 正純¹⁾、野田 俊之¹⁾

¹⁾岐阜県総合医療センター循環器内科、²⁾岐阜県総合医療センター呼吸サポートセンター、

³⁾岐阜県総合医療センター消化器内科

【背景】肺動脈性肺高血圧症(PAH)は予後不良とされ、その予測因子に労作時呼吸困難や失神が含まれる。また若年に好発する潰瘍性大腸炎(UC)に対して漢方を内服した患者が多々存在するが、その一部がPAHを発症したという報告がある。今回UCに対して漢方を内服し肺高血圧症を発症した若年女性の一例を経験したため報告する。【症例】20歳女性。X-10年にUCを発症。X-7年他院より漢方内服を開始した。以後UCの経過は良好であったが、X年労作時の呼吸困難、失神を呈し当院救急搬送となった。心臓超音波検査では右心系の拡張を認めTRPGは79mmHgであり、右心不全の精査加療目的に当院入院となった。【結果】右心カテーテル検査と肺血流シンチグラムを施行し、PAHと診断した。各種検査からPAHの誘因として漢方以外は積極的に疑われなかったため休薬して経過観察とした。詳細な結果としてPAP:87/42(59)→32/18(25)mmHg、PAWP:9→8mmHg、PAHの予後予測に有用なReveal 2.0 scoreは11→3点と改善を認めた。【結語】PAHの予後因子に含まれる労作時呼吸困難や失神を認める場合には早急な対応が必要であり、予後評価のため適切なスコアリングなど多角的な精査が重要と考えられる。

OR2-4

Portopulmonary Hypertension に対する肺高血圧薬治療薬の効果

○濱崎 眞希^{1,4)}、木下 秀之^{1,2)}、嶋本 光兵¹⁾、柳澤 洋¹⁾、森内 健史¹⁾、稲住 英明¹⁾、
堀江 貴裕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

門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症(Porto-pulmonary Hypertension ; PoPH)について治療法など不明な点が多い。今回我々は当院にてPoPHと診断し肺高血圧治療薬を使用した15症例について、治療効果の検討を行った。診断時、mPAP 45.3 ± 2.2 mmHg, CI 2.9 ± 0.2 L/min/m², PVR 8.3 ± 1.0 WUであり、肝不全の重症度はMELD score 10.9 ± 1.3 であった。肺高血圧治療薬として、エンドセリン受容体拮抗薬を12例(80%)、PDE5阻害薬を9例(60%)、静注PGI₂製剤を3例(20%)、その他を3例(20%)にて使用し、6例(40%)が単剤治療、9例(60%)が併用療法であった。治療後、mPAP 31.6 ± 1.7 mmHg, CI 5.0 ± 0.7 L/min/m², PVR 3.3 ± 0.4 WUに改善した。また、MELD scoreは15例中13症例にて改善を認めたが、2症例で悪化した。PoPHに対する肺高血圧治療薬は肺血行動態の改善に有効であるが、一部の症例では肝機能に注意し使用する必要があると考えられた。

膠原病性肺高血圧症

OR3-1

膠原病合併肺高血圧症患者の予後規定因子の検討

○松枝 佑¹⁾、進藤 理沙¹⁾、田中 住明^{1,2)}、山岡 邦宏¹⁾

¹⁾北里大学医学部膠原病・感染内科学、²⁾北里メディカルセンターリウマチ・膠原病科

目的：CTD-PAH に対する肺血管拡張薬治療の適応を、ILD の程度と膠原病のいずれを優先して決定すれば良いかを検討することにした。

方法：当院で 2001 年 1 月から 2019 年 10 月の期間に RHC で PAH と診断し、肺血管拡張薬を用いて治療中の膠原病性 PAH 患者 63 人を対象とした。ILD は HRCT で評価し、ILD が認められない患者群(ILD_0)その占有率が 25%まで(ILD_1)、50%まで(ILD_2)、75%まで(ILD_3)、全肺野まで(ILD_4)とした。イベントを PAH 関連死亡、診断からの観察期間を生存期間とし、これら 2 つの要因を組み込んだ生存関数をそれぞれ作成し再帰分割法により推測樹木を作成してその優位性を比較検討した。

結果：膠原病合併 PAH 患者 63 人は、強皮症患者は 26 人であった。ILD_0 群 24 人で、ILD_1 群 15 人、ILD_2 群 10 人、ILD_3 群 6 人、ILD_4 群は 6 人だった。PAH 関連死亡予後はILD 群間で有意に異なった(LogRank Test;p=0.04)。再帰分割法で作成した推測樹木の第一位分岐点はILD_3 か否かで(P = 0.011)、ILD の占有面積が 50%未満までの群は極めて予後良好であった。強皮症の有無は第二位分岐点であった。

結語：CTD-PAH に対して肺血管拡張薬治療を導入する場合には、ILD の評価が最も重要であると考えられる。

OR3-2

CTD-PH の肺血管におけるバイオマーカーの解析

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

CTD-PH は、iPAH と異なり免疫抑制療法が有効である。その原因は二つの PH は肺動脈の炎症を含めた病態形成メカニズムが異なる可能性を示唆している。しかし、PH の炎症を反映するバイオマーカーの検討は十分ではない。

(目的) CTD-PH における病態構築因子や免疫抑制療法に伴うバイオマーカーの変化を解析し、免疫抑制療法の有効性の有無との関連を明らかにする。

(方法) CTD-PH 15 例、CTD6 例(SSc11 例、MCTD7 例、SLE2 例、SS1 例)、nonCTD-PH13 例、合計 34 例の PH 疑われ検査された患者を対象とした。RHC の際、pre および post-capillary の血清をサンプリング、血清中のサイトカイン、TIMP-1 を ELLA simplex Plex にて測定し、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) 全ての PH 症例において血清 IL-6 と mPAP は正の相関関係を認めた。SSc-PH では肺血管の血清 MCP-1、IL-6、IL-21、TIMP-1 は non-SSc-PH と比べ高く、一方で Non-SSc-PH では他の群に比べ肺血管の血清 IL-12p70、IL-17 は高くなる傾向が認められた。

(結論) 肺血管におけるサイトカインおよび TIMP-1 は病態ごとの関連が示唆された。治療による血行動態改善に伴いバイオマーカーが変化する可能性が示唆された。

一般演題 3

膠原病性肺高血圧症

OR3-3

肺高血圧を契機に診断した結合組織病の2小児例

○橋本 和久、高橋 邦彦、藤崎 拓也、森 雅啓、松尾 久実代、浅田 大、石井 陽一郎、
青木 寿明、萱谷 太
大阪母子医療センター小児循環器科

はじめに：肺高血圧(PH)症状を契機に見つかる結合組織病(CTD)の症例は稀であるが、治療戦略に関わるため迅速な診断が重要である。

症例1：15歳女児。VSDの既往。倦怠感が進行し前医受診。心エコーにてTRPG 50mmHgのPH認めため紹介。NYHA IV度。検血にて貧血あり直接クームス陽性であったためCTD-PHと判断し、当日にmPSLパルス施行、翌日には臨床症状改善。各種検査からMCTDと診断。PSLで原病治療。心臓カテーテル検査で、mPAP 25mmHg, PVRI 7.3 WU・m²にてアドシルカ導入。1年後mPAP 10mmHg, PVRI 1.4 WU・m²に改善し、アドシルカ中止。

症例2：9歳女児。倦怠感が持続し咳嗽も出現し前医受診。3系統血球減少と抗核抗体陽性、心拡大認め紹介。NYHA III度。心エコーにてTRPG 50mmHgのPH認めため。ステロイド治療開始し、臨床症状改善。各種検査からMCTDと診断。PSLとMMFで原病治療。心臓カテーテル検査では、mPAP 33mmHg, PVRI 6.7 WU・m²にてアドシルカ導入し外来観察中。

考察：他の検査・臨床所見からCTDを疑うことで、免疫抑制療法を迅速に行うことがPH治療としても重要と考える。

OR3-4

藤田医科大学における強皮症合併肺高血圧症症例の特徴

○長縄 達明¹⁾、赤松 このみ¹⁾、杉本 邦彦³⁾、星野 芽衣子²⁾、加藤 靖周²⁾、山田 晶²⁾、
深谷 修作¹⁾、井澤 英夫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、³⁾藤田医科大学病院臨床検査部

【目的】藤田医科大学病院における全身性硬化症合併肺高血圧症(SSc-PH)の特徴を明らかにする。【方法】対象は2001-20年に当院に通院し右心カテーテル検査でPHと診断されたSSc-PH 20例。%FVC 75%以上、心エコー上収縮・拡張障害を伴わないPHをGroup 1、%FVC 75%以上、収縮・拡張障害を伴うものをGroup 2、%FVC 75%以下のものをGroup 3と分類し、臨床特徴を比較した。【結果】Group 1は7例、Group 2は3例、Group 3は10例であった。PAH診断時年齢(歳)は69±10、63±17、66±7、男女比は4:3、2:1、6:4、限局皮膚硬化型が86%、90%、100%であった。SScまたはPH診断からの経過観察期間(月)はそれぞれ158±106、79±80、69±29および55±38、46±34、44±31であった。診断時WHO機能分類はそれぞれGroup 1: I:2、II:4、III:1、IV:0、Group 2: I:0、II:4、III:1、IV:5、Group 3: I:0、II:2、III:1、IV:0、抗セントロメア抗体陽性例は43%、43%、67%であった。PH関連死でみた生存曲線ではSSc発症、PH発症のいずれを起点としてもGroup 1に比し、Group 3でより早期の死亡例が多く、予後不良の傾向であった。【結論】当院においてもILD合併SSc-PH症例は予後不良の傾向が見られた。

膠原病性肺高血圧症

OR3-5

膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 61 例における治療経過の検討

○吉藤 元¹⁾、船越 莊平¹⁾、権 淳英¹⁾、北郡 宏次¹⁾、秋月 修治¹⁾、中嶋 蘭¹⁾、村上 孝作¹⁾、森信 暁雄¹⁾、木下 秀之²⁾

¹⁾京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学、²⁾京都大学大学院医学研究科地域医療システム学

【目的】 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) の免疫抑制治療および肺血管拡張薬の選択と、それらへの治療反応性や予後の検討はまだまだ不十分である。今回、右心カテーテルで診断・フォローした症例を集積して解析した。

【方法】 2006 年～2020 年に京大病院を受診し、平均肺動脈圧 (mPAP) ≥ 25 mmHg、肺動脈楔入圧 ≤ 15 mmHg を満たし、CTD-PAH と診断した症例の診療録を後方視的に解析した。

【結果】 強皮症 (SSc) 30 例、SLE 10 例、その他 21 例であり、mPAP 35.6 ± 9.7 mmHg、肺血管抵抗 (PVR) 8.3 ± 5.2 Wood unit であった。免疫抑制治療は SSc で 6.7%、SLE で 70% に行われ、肺血管拡張薬は SSc で 80%、SLE で 100% に使用されていた。治療による PVR の下がり幅は SSc で -2.7 ± 4.6 、SLE で -6.4 ± 5.3 Wood unit で SLE の方が有意に差が大きかった ($p = 0.045$)。観察期間中に、24 例 (SSc 14 例、SLE 2 例、その他 8 例) が死亡した。

【結論】 SLE では SSc に比べて高頻度に免疫抑制治療が行われ、免疫抑制治療および肺血管拡張薬による肺血行動態の改善は SLE で大きい。死亡例は SSc 例で多い傾向にあったが、PAH 以外による死亡が 79% を占めていた。

OR3-6

肺高血圧治療薬開始後に消化器症状を認めた SSc 合併 PAH の 2 症例

○嶋本 光兵¹⁾、木下 秀之^{1,2)}、吉藤 元⁴⁾、柳澤 洋¹⁾、森内 健史¹⁾、稲住 英明¹⁾、堀江 貴裕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⁾京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に対する肺高血圧治療薬の有効性は明らかとなっているが、有害事象のため十分に使用できないこともある。今回我々は肺高血圧治療薬開始後に消化器症状を認めた全身性強皮症 (SSc) を合併した PAH の 2 症例を経験した。症例 1；70 代女性。6 ヶ月前より息切れを自覚した。各種検査より PAH、SSc、シェーグレン症候群と診断され、sGC 刺激薬、エンドセリン受容体拮抗薬、ステロイドによる治療が施行された。肺高血圧治療薬開始 3 ヶ月後、食欲低下、体重減少を認めた。sGC 刺激薬を中止し食欲低下・体重減少の改善を認めた。症例 2；80 代女性、SSc、サルコイドーシスと診断され、12 年前より PAH と考えられエンドセリン受容体拮抗薬にて治療されていた。5 ヶ月前より労作時息切れの悪化を認めた。各種検査より PAH の悪化と考え、sGC 刺激薬を追加した。2 週間後、繰り返す嘔吐、腹部膨満、腹痛を認め、CT にて胃の著明な拡張と胃壁の造影不良を認め、胃管挿入し、sGC 刺激薬を PDE5 阻害薬に変更し改善した。肺高血圧治療薬による消化器合併症発現の機序は不明であるが、背景疾患や使用する肺高血圧治療薬の種類の関与も考えられ、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

一般演題 4

肺動脈性肺高血圧症

OR4-1

肺動脈性肺高血圧における小児期および成人期発例の臨床的比較

○高月 晋一¹⁾、下川原 裕人²⁾、判治 由律香¹⁾、川合 玲子¹⁾、松裏 裕行¹⁾、松原 広己²⁾

¹⁾東邦大学医療センター大森病院小児科、²⁾国立病院機構岡山医療センター循環器内科

<背景>

小児期発症の特発性、遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (I/HPAH)では、成人期発症例との間に相違点や類似点があることが知られているが、小児と成人施設の間で I/HPAH 症例の臨床像を直接比較した報告は少ない。

<目的>

小児期および成人期発症の I/HPAH における肺血行動態や予後について比較検討した。

<方法>

2施設で治療を受けた I/HPAH 60例 (小児 40例、成人 20例、診断年齢 9歳 (2-17歳) vs 41歳 (24-82歳) の臨床データを後方視的に解析した。

<結果>

小児群は成人群に比して性差がなく (女性 43% vs 85%)、HPAH の割合が多い傾向があった (22% vs 10%)。初回カテーテルにおける肺血行動態では、小児群では成人に比して肺動脈圧 (65 vs 50mmHg)、肺血管抵抗値 (22 vs 11 単位) および心係数 (2.9 vs 2.5l/min/m²) がいずれも高い傾向を示した。両施設で最終経過観察時の epoprostenol を含めた 3剤併用療法は小児群で多い傾向があったが (72% vs 55%)、5年生存率に有意差はなかった (小児 vs 成人 97% vs 95%)。

<結論>

小児期発症の I/HPAH では成人期発症に比して、診断時に肺血行動態が悪い症例が多かったが、3剤併用療法により予後には有意差を認めなかった。

OR4-2

小児重症肺高血圧症における Bridging to Recovery Strategy

○福岡 将治^{1,2)}、長友 雄作¹⁾、江口 祥美¹⁾、豊村 大亮¹⁾、鶴池 清¹⁾、平田 悠一郎¹⁾、永田 弾¹⁾、山村 健一郎¹⁾、大賀 正一¹⁾、賀来 典之^{1,2)}、帯刀 英樹³⁾

¹⁾九州大学病院小児科、²⁾九州大学病院救命救急科、³⁾九州大学病院心臓血管外科

【はじめに】小児肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に対する体外式膜型人工肺 (ECMO) の導入について、未だ確立された適応基準はない。

【症例】4歳男児、2週間前にインフルエンザ A 型に罹患後、活気低下、呼吸不全のため心不全の疑いで当院へ紹介となった。初診時、多呼吸、陥没呼吸を認め、経胸壁心臓超音波では高度右心不全、及び D - shape を伴う高度肺高血圧を認めた。NO 吸入療法、エポプロステノール持続静注、マシテンタン、タダラフィルの併用を行ったが改善なく、循環破綻のため入院 3 日目に VA-ECMO を導入した。マイクロカテーテルを肺動脈内に留置し、肺動脈圧モニタリング下で ECMO weaning を行った。経皮的心房中隔開窓術を施行し、右房圧の低下、利尿の改善を認めた。心房間の左右短絡を指標とし、13 日目に ECMO 離脱した。その後、セレキシバグ、イロprost吸入を併用し NO、エポプロステノールを離脱した。遺伝子解析で既報の BMPR2 変異 (1472G>A) を同定した。神経学的後遺症なく、144 日目に退院した。

【まとめ】ECMO を用いた Bridging to Recovery (BTR) を行った小児 PAH の症例を経験した。PAH の急性増悪に対して、BTR としての ECMO 治療が有効であることが示唆された。

肺動脈性肺高血圧症

OR4-3

リオシグアトへの変更により増悪した小児 IPAH の 1 例

○江見 美杉、石田 秀和、上山 敦子、吉原 千華、廣瀬 将樹、石井 良、成田 淳、
大藪 恵一
大阪大学医学部附属病院小児科

症例は 15 歳の女兒。10 歳時にめまい症状があり医療機関を受診したところ特発性肺動脈性肺高血圧症の診断に至った。初診時カテーテル検査にて肺動脈圧 91/61(68)mmHg、肺血管抵抗係数 $22.3\text{WU}\cdot\text{m}^2$ であり、タダラフィル、アンブリセンタン、エポプロステノールの導入を行った。導入から 1 年後のカテーテル検査では改善が認められたが、以降徐々に肺血圧上昇傾向あり。治療開始から 3 年が経過したカテーテル検査では肺動脈圧 65/32(48)mmHg、肺血管抵抗係数 $7.2\text{WU}\cdot\text{m}^2$ であり、タダラフィルからリオシグアトに変更した。変更後 6 か月のカテーテル検査では著変なかったが、1 年後に行ったカテーテル検査では肺動脈圧 92/48(71)mmHg、肺血管抵抗係数 $10.6\text{WU}\cdot\text{m}^2$ と増悪あり。心電図にて V1-4 の T 波陰性化や BNP 上昇も認めため、リオシグアトから再度タダラフィルに変更し、その 3 か月後に再検を行ったところ、肺動脈圧 52/28(40)mmHg、肺血管抵抗 $6.8\text{WU}\cdot\text{m}^2$ まで改善した。心電図も変更前と同様の状態に回復し BNP も正常化したため、リオシグアトへの変更が増悪要因と判断した。

OR4-4

小児肺高血圧症に対する当院における selexipag 使用例について

○長原 慧¹⁾、大槻 彩子¹⁾、山口 洋平¹⁾、渡邊 友博¹⁾、石井 卓¹⁾、細川 奨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⁾独立行政法人国立病院機構災害医療センター小児科

【背景】 Selexipag は経口投与可能な PGI2 製剤で、成人での有効性は報告されている。しかし本剤の小児適応は無く、使用経験も少ない。

【目的】小児および成人への移行期の PH 症例における Selexipag の導入・増量の可否に影響する因子を検討する。

【対象・方法】当院において 20 歳以下で Selexipag を開始した PH 患者 10 例を対象とし、1 年以内に目標量に到達しかつ継続可能だった群 (A 群) とそれ以外の群 (B 群) に分け、その背景因子を検討する。

【結果】対象となった 10 例のうち他剤への切り替えのため中止した 1 例を除いた 9 例で検討した。A 群 : 5 例、B 群 4 例で、両群間で性別・年齢に明らかな差は認めなかった。Selexipag 開始時のカテーテル検査結果では、A 群の心係数が高い傾向を認めた (A 群 4.03 ± 0.62 、B 群 3.03 ± 0.74 、P 値 0.077)。平均肺動脈圧ならびに肺血管抵抗係数は両群間で差を認めなかった。副症状により目標量に到達できなかった 3 例の平均係数は 2.73 とさらに低値だった。

【結論】 Selexipag は若年者においても半数で速やかに目標量まで到達かつ継続可能だった。一方、開始時の心係数が低い症例では速やかな増量が難しい可能性が示唆された。

肺動脈性肺高血圧症

OR4-5

Selexipag を含む初期併用療法が有効であった肺高血圧症 1 女児例

○池川 健、澁谷 悠馬、水野 雄太、河合 駿、市川 泰広、小野 晋、金 基成、柳 貞光、
上田 秀明
神奈川県立こども医療センター循環器内科

【背景】Selexipagは経口プロスタサイクリン受容体選択的作動薬で、小児における使用報告はほとんどない。我々は Selexipag を含む初期併用療法を行い有効であった肺高血圧症(PH)の女児例を経験したので報告する。

【症例】8歳女児。生後間もなく心室中隔欠損症(ASD)を指摘され、5歳5か月時に経皮的 Device 閉鎖術を施行された。閉鎖前のカテーテル検査では平均肺動脈圧(mPAP) 23-25mmHg、Rp 2.45unit·m²であった。8歳4か月頃から下腿浮腫を認め、臨床症状はNYHA/WHO 機能分類Ⅳ度であった。カテーテル検査で mPAP42-43mmHg、Rp 13.36 unit·m²と強い PH であり、酸素吸入と初期併用療法として、Sildenafil、Ambrisentan、Selexipag を順次導入された。導入4か月後に再度カテーテル検査を行い、mPAP32-33mmHg、Rp 7.30unit·m²と改善していた。在宅酸素療法、併用療法を継続し、フォローを続けている。

【結語】小児期発症の PH に対する Selexipag を含めた初期併用療法は新しい試みであり、どのような症例に必要なかは現時点では不明である。本症例のように重症 PH 患者などの症例においては、この治療戦略の恩恵を受けることができる可能性がある。

OR4-6

当院で肺移植を施行した小児の肺高血圧症例の検討

○平田 拓也¹⁾、福村 史哲¹⁾、久米 英太郎¹⁾、松田 浩一¹⁾、赤木 健太郎¹⁾、馬場 志郎¹⁾、
伊達 洋至²⁾、滝田 順子¹⁾

¹⁾京都大学医学部附属病院小児科、²⁾京都大学医学部附属病院呼吸器外科

日本の移植施設集計では、肺高血圧は小児の肺移植の3大疾病の1つで、近年実施症例が増えてはいるものの十分ではない。脳死肺移植症例が少なく生体肺移植症例が多いが、肺グラフトが大きすぎると合併症が増えるため、小児の生体肺移植は困難を伴うことがある。そのため肺移植は適切なタイミングを見極めることが重要となる。そこで当院で肺高血圧に対して肺移植を行った小児例について、術前後の状態について検討した。2010年より15歳以下で肺移植を施行した症例で、肺高血圧が原因であった8例を抽出した。疾患はIPAH 4例、PVOD 2例、ACD 1例、TGA 1例。移植年齢7歳(3~15歳)で、男3例女5例であった。術前 Pp/Ps 1.39、平均肺動脈圧 82.6mmHg、平均肺血管抵抗 23.4 単位・m²。移植後2-5ヶ月での評価では、Pp/Ps 0.31、平均肺動脈圧 24mmHg、平均肺血管抵抗 2.76 単位・m²、三尖弁逆流は評価できた全例軽度以下に改善した。死亡例は TGA 術後に合併した肺高血圧の1症例で、グラフトのミスマッチとそれに伴う肺水腫が原因であったと考えられた。7例は生存しており、経過良好である。

一般演題 4

肺動脈性肺高血圧症

OR4-7

ヒックマン / ブロビアックカテーテルの閉塞

○岩朝 徹、白石 公、黒崎 健一

国立循環器病研究センター小児循環器内科

Epoprostenol 持続静注療法を施行中の患者で Broviac/Hickman カテーテルの閉塞トラブルは時折経験する。当科で経験したカテーテルの閉塞事例について検討した。

対象は当科で Broviac/Hickman カテーテルを使用している / 使用歴のある小児期発症 IPAH/HPAH 患者 8 名及び CHD-PAH 患者 5 名の 12 名、延べ 24 本のカテーテル。これらについて挿入から閉塞(使用終了)までの期間、閉塞時の epoprostenol 濃度、投与量、カテーテルの種類、製剤(冷却が必要な先発薬・常温使用可能な後発薬・先発品の常温使用改良薬)について検討した。

これらのうち、有意差が生じたのは製剤の種類(常温投与可能製剤)及び PAH の種類(IPAH/HPAH)のみであった。

閉塞カテーテルでは体外から皮下トンネルに移行する部分で狭小化しており、カテーテル先端には閉塞機転は確認できなかった。閉塞物質や閉塞部位の病理では、細胞成分は乏しく epoprostenol 自体と何らかの関係があると考えられた。

この結果を受け、一例で後発の冷却製剤に切り替えて様子を見ている。

一般演題 5

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

OR5-1

生前に肺生検、遺伝子検査を行った新生児 ACD-MPV の 1 例

○矢内 俊¹⁾、永峯 宏樹¹⁾、居石 嵩志²⁾、小栗 沙織³⁾、二川 弘司⁴⁾、下高原 昭廣⁵⁾、
下島 直樹⁵⁾、前田 潤¹⁾

¹⁾東京都立小児総合医療センター循環器科、²⁾東京都立小児総合医療センター集中治療科、

³⁾東京都立小児総合医療センター呼吸器科、⁴⁾東京都立小児総合医療センター臨床遺伝科、

⁵⁾東京都立小児総合医療センター外科

症例は日齢 2、女児。在胎 36 週 0 日に 2683g、Ap8/ 8、経膈分娩で出生。出生後多呼吸、チアノーゼが出現、生後 3 時間に気管挿管。心エコーより新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) が疑われ、生後 15 時間に NO 吸入開始。チアノーゼ、低血圧が持続し当院転院。日齢 3 に V-V ECMO を導入したが肺高血圧が遷延。日齢 7 にボセンタンを開始。日齢 10、肺うっ血が出現し淡黄色の気管内分泌物を多量に認めた。日齢 11 にボセンタンを、日齢 14 に NO 吸入を中止し肺うっ血は軽快したが、低酸素血症が持続した。経過より肺泡毛細血管異形成症 (ACD-MPV) が疑われ、日齢 14 に遺伝子検査、日齢 18 に肺生検を施行、日齢 24 に ACD-MPV と組織診断された。治療抵抗性が予想され個室で両親の付き添いを開始、日齢 25 に多臓器不全で死亡。後日 *FOXF1* 遺伝子変異が確認された。

ACD-MPV は PPHN と類似した経過を示すが、肺毛細静脈の低形成により早期死亡する予後不良の肺疾患で、肺血管拡張療法は肺うっ血を招来し予後をさらに悪化させる。治療抵抗性の経過の場合は、ACD-MPV の鑑別のため、早期に遺伝子検査や病理検査を行うべきである。

OR5-2

複合要因で乳児期早期に高度肺高血圧を呈したダウン症の 1 例

○本田 隆文¹⁾、安川 久美¹⁾、濱田 洋通²⁾

¹⁾東京女子医科大学八千代医療センター、小児集中治療科、²⁾東京女子医科大学八千代医療センター、小児科

【背景】ダウン症では高率に肺動脈性肺高血圧を合併し、高流量性肺高血圧において閉塞性肺血管病変の進行が早いことが知られている。一方で肺高血圧増悪因子である閉塞性呼吸障害を合併するリスクが高いこともよく知られている。【臨床経過】強い呼吸窮迫のため 1 か月時に入院したダウン症児。三尖弁逆流速度 4.8m/s と高度肺高血圧を呈していた。閉塞性呼吸障害が強く、非侵襲的陽圧換気を導入し速やかに BNP 値の改善をみた。ガラクトース高値が診断の一助になった太い門脈肝静脈シャントは、生後半年で自然閉鎖し三尖弁逆流速度が 3.3m/s に低下したが、心房中隔欠損の左右シャントが顕在化し平均肺動脈圧 51、Rp=5.6、Qp/Qs=1.9 (酸素負荷で平均肺動脈圧 44、Rp=0.5) を呈した。1 歳時に心房中隔欠損閉鎖術を実施し肺高血圧の軽快が得られた。閉塞性呼吸障害も軽快し、2 歳時に投薬や非侵襲的陽圧換気を完全に離脱できた。【結語】ダウン症で合併する肺高血圧の原因は先天性心疾患によるものが多いが、心外シャントや呼吸要因にも十分に留意し対応する必要があると考えられた。

一般演題 5

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

OR5-3

PPHN に対し、ECMO 治療と Jatene 手術を行った TGA I 型の新生児 2 例

○橋本 佳亮¹⁾、満下 紀恵¹⁾、新居 正基¹⁾、児玉 洋平²⁾、中野 玲二²⁾、石道 基典³⁾、
猪飼 秋夫³⁾、坂本 喜三郎³⁾、田中 靖彦¹⁾

¹⁾静岡県立こども病院循環器科、²⁾静岡県立こども病院新生児科、³⁾静岡県立こども病院心臓血管外科

【症例 1】 出生後よりチアノーゼを認め、Ap 6/6(呼吸 -1, 筋緊張 -1, チアノーゼ -2)、CPAP 開始するも SpO₂ 60% 台と改善なく搬送入室となった。TGA I 型、ASD、PDA の診断、縦隔気腫による PPHN・著明な低酸素血症が遷延し、日齢 1 に ECMO 導入となった。その後、ECMO による右室後負荷増大と PDA 狭小化による肺血流減少により、維持困難となった。血行動態を正常に戻し、ECMO 管理を含めた周術期管理を安定させる目的で、日齢 2 に Jatene 手術施行となった。術後は ECMO 離脱し ICU 帰室、経過は良好であった。【症例 2】 出生後よりチアノーゼを認め、Ap8/8(チアノーゼ -2)、搬送入室となった。TGA I 型、PFO、PDA の診断、日齢 0 に BAS 施行した。PH 強く、BAS は無効で酸素化改善せず、PSVT も相まって循環不全も増悪した。根治術 high risk と考え、日齢 2 に ECMO 導入した。日齢 3 に肺出血を来し、維持困難となったため日齢 4 に Jatene 手術施行、経過は良好であった。【まとめ】 TGA I 型に PPHN を合併し重篤な低酸素血症で ECMO 管理を必要としたが血行動態から管理が困難であり早期 Jatene 手術を要した。このような症例は早期 Jatene 手術を念頭においた治療計画が必要となる。

OR5-4

巨大気腫性嚢胞切除が有効であった慢性肺疾患、肺高血圧の 1 例

○郷 清貴¹⁾、森本 美仁¹⁾、山本 英範¹⁾、深澤 佳絵¹⁾、加藤 太一¹⁾、兵頭 玲奈²⁾、
鈴木 俊彦²⁾、佐藤 義朗²⁾、早川 昌弘²⁾、横田 一樹³⁾

¹⁾名古屋大学医学部小児科、²⁾名古屋大学医学部総合周産期母子医療センター、³⁾名古屋大学医学部小児外科

【はじめに】 慢性肺疾患に伴う気腫性嚢胞により呼吸不全・肺高血圧を呈した超低出生体重児に対し肺切除術が奏功した例を経験した。【症例】 在胎 25 週 2 日、体重 679g で出生した男児。呼吸窮迫症候群、慢性肺疾患に対し日齢 66 まで人工呼吸器管理が行われた。抜管後 CPAP で管理されたが、酸素需要量が徐々に増加し再挿管となり、啼泣時に徐脈を伴う酸素飽和度の低下が頻回にみられた。胸部 CT 上びまん性肺気腫像に加え右肺に巨大気腫性嚢胞を認め、外科治療も考慮され日齢 155 に前医より転院となった。転院時より高度の肺高血圧所見があり、Epoprostenol 持続静注、Sildenafil、Macitentan 内服を開始、慢性肺疾患に対し左片肺換気を含む換気条件の変更や Dexamethasone 投与を行い、手術リスクが低下したと思われた日齢 248 に呼吸状態の改善を目的に右上下肺葉切除を施行した。術後は残存肺の拡張に伴い呼吸状態、肺高血圧共に改善し、術後 4 日目に抜管、21 日目に前医へ再転院が可能となった。【考察・結語】 新生児肺疾患に関連する肺高血圧では呼吸状態への介入により改善する可能性が示唆された。気腫性嚢胞の拡大のため致命的な慢性肺疾患、肺高血圧に対して、嚢胞切除も選択肢となる。

OR5-5

先天性気管支閉鎖に合併した肺高血圧症の 1 例

○藤村 友美、小野 博
成育医療研究センター循環器科

【背景】先天性気管支閉鎖は一部の気管支の完全閉塞により、肺感染症や気胸を繰り返し引き起こす稀な疾患である。小児期に肺高血圧を合併した報告はない。【症例】6歳女児。在胎41週2815gで出生し、2歳時に体重増加不良の精査を施行され、胸部X線検査で左肺気腫、心臓超音波検査で肺高血圧の所見を認めたため当院に紹介となった。造影CTおよび気管支ファイバー検査で左B₃の気管支閉鎖と診断された。心臓カテーテル検査は状態が安定しなかったため100%酸素投与下に施行した。平均肺動脈圧46mmHg、肺血管抵抗値8.83U・m²、心係数4.19L/min/m²であった。マシテンタン、タダラフィルを導入後、肺高血圧の改善を期待して左上葉切除術を施行した。切除1年後、平均肺動脈圧35mmHg、肺血管抵抗値5.66U・m²、心係数4.42L/min/m²と改善を認めたが、現在も肺高血圧は残存し2剤併用療法を継続している。【考察】先天性気管支閉鎖が肺高血圧を引き起こす機序は不明である。本症例は肺高血圧の改善を期待して肺切除を施行したが著効はしていない。

先天性心疾患に伴う肺高血圧症

OR6-1

高度 ASD-PAH における PAH 治療後の Repair 対象群の臨床的特徴

○中山 小百合、浅野 遼太郎、青木 竜男、上田 仁、辻 明宏、大郷 剛
国立循環器病研究センター肺循環科

背景: 肺動脈性肺高血圧症を伴う心房中隔欠損症(ASD-PAH)に対して PAH 治療(Treat)後に欠損孔閉鎖(Repair)を行う Treat&Repair が試みられているが、Treat 後に Repair 基準である PVR<5 単位を満たす症例の臨床的特徴は不明である。

方法: 2011~2020 年に当院を受診した PVR \geq 5 単位の ASD-PAH 15 症例 (49 \pm 13 歳、女性 14 例) を後方視的に検討した。Treat 後(治療期間中央値: 5 か月)PVR<5 単位を満たした症例を” Candidate 群”、満たさなかった症例を” Noncandidate 群” と定義し、Treat 前の臨床的特徴を比較検討した。

結果: Candidate 群(7 例、Treat 後 PVR: 3.2 \pm 1.2 単位)は Noncandidate 群(8 例、Treat 後 PVR 10 \pm 4.9 単位)と比較して %DLCO/VA が高く(98 \pm 12 vs 75 \pm 11 %, p=0.02)、診断時 PVR が低値で(7.0 \pm 1.3 vs 14 \pm 5.8 WU; p=0.01)、Nitric oxide(20ppm)による急性血管反応性試験(AVT)への反応性が良好であった(PVR 低下率; 45 \pm 9 vs 15 \pm 2%; p<0.01)。Candidate 群 6 例において Repair を施行し、PAH 増悪を認めていない(追跡期間中央値; 11 か月: PVR: 2.0 \pm 0.8 WU)。

結論: 高度 ASD-PAH への Treat&Repair における Candidate 群の予測に Treat 前の %DLCO/VA や PVR、診断時の AVT が参考となる可能性が示唆された。

OR6-2

Treat and Repair を行った重症肺高血圧症合併の心室中隔欠損症

○石北 綾子¹⁾、坂本 一郎¹⁾、細川 和也¹⁾、阿部 弘太郎¹⁾、梅本 真太郎¹⁾、永田 弾²⁾、山村 健一郎²⁾、帯刀 英樹³⁾、塩瀬 明³⁾、筒井 裕之¹⁾

¹⁾九州大学病院循環器内科、²⁾九州大学病院小児科、³⁾九州大学病院心臓血管外科

【背景】2020年ESCガイドラインでは肺血管抵抗 $5w.u.$ 以上の心室中隔欠損症(VSD)であっても肺体血流比(Q_p/Q_s) >1.5 であれば Class II b の閉鎖適応がある。しかし重症肺高血圧(PH)を伴う VSD の treat and repair については、確立された基準はない。

【症例】48歳女性。幼少時より VSD に重症 PH を合併し「Eisenmenger 症候群」と診断され、手術適応はないとされていた。44歳時に当科紹介され、心臓カテーテル検査で、肺動脈圧 144/69/97mmHg、大動脈圧 125/68/89mmHg、 $Q_p/Q_s=1.4$ であった。肺血管抵抗は $14.6w.u.$ だったが、酸素及び NO 負荷で $5.3w.u.$ まで低下し、肺動脈可逆性は残存していた。在宅酸素療法並びに肺血管拡張薬三剤併用療法を導入し、肺血管抵抗が $6.8w.u.$ に低下し、 $Q_p/Q_s=2.2$ と肺血流は増加していた。VSD 閉鎖術と、PH クライシス予防目的に 8mm の心房中隔欠損作成術を行った。術後経過に問題はなく、心臓カテーテル検査での肺動脈圧は、術後 3 週で 53/25/39mmHg に、術後 1 年で 41/22/31mmHg に改善した。心胸郭比は 57% \rightarrow 42% となり、自覚症状も改善した。過去に「Eisenmenger 症候群」と診断された VSD においても、肺動脈可逆性が残存し Treat and Repair 可能な症例があり、報告する。

先天性心疾患に伴う肺高血圧症

OR6-3

18 トリソミーにおける肺動脈絞扼術後の肺循環の特徴

○岸 勘太¹⁾、蘆田 温子¹⁾、小田中 豊¹⁾、尾崎 智康¹⁾、内山 敬達³⁾、峰 研治⁴⁾、
小西 隼人²⁾、根本 慎太郎²⁾、芦田 明¹⁾

¹⁾大阪医科大学附属病院小児科、²⁾大阪医科大学附属病院小児心臓血管外科、³⁾社会医療法人愛仁会高槻病院小児科、
⁴⁾関西医科大学附属病院小児科

【背景】18トリソミー（T18）では肺高血圧（PH）が問題となる。肺動脈絞扼術（PAB）で予後が改善するが根治術と比較すると悪いとの報告がある。【目的】T18でPAB後の血行動態を調査し、その特徴と問題点を明らかにする。【方法】2009年1月から2020年12月の間当院で心内修復術を施行したT18のうち、PABを行い術前に心臓カテーテル検査を施行した症例を対象とし、PABを先行し心内修復術を施行した染色体異常のないVSD症例（N）と比較した。【結果】T18：15例、N：16例。全例large VSDで、Nでは8例で大動脈縮窄を合併していた。PAB時の日齢はT18：58.7日 \pm 8.1日、N：44.4 \pm 7.9日、PABの周径は2群で有意な差はなかった。PAB時の体重はT18で有意に少なかった。PAB後の心臓カテーテル検査の結果では、T18で平均肺動脈圧、肺血管抵抗値が有意に高く、右室圧、右室駆出率は2群間で有意な差はなかった。右室拡張末期圧がT18で有意に高かった。T18で平均肺動脈圧と右室拡張末期圧は有意な正の相関を示した。【結論】T18では、適切な時期にPABを施行しても、PHが残存し、Rpが高い症例がある。PHに伴い、RVEDPが高く拡張障害を呈していた。

OR6-4

肺静脈狭窄症を伴い重度の肺高血圧症を呈した Down 症児の 1 例

○澁谷 悠馬、小野 晋、水野 雄太、池川 健、河合 駿、市川 泰弘、金 基成、柳 貞光、
上田 秀明

神奈川県立こども医療センター循環器内科

【背景】Down 症候群では一次性の肺静脈狭窄(PVS)による肺高血圧(PH)を呈する症例が稀ながら存在する。我々は3本のPVSによるPHを呈したDown 症の症例を経験したので報告する。

【症例】当院紹介時月齢4のDown 症候群の男児。前医にて完全型房室中隔欠損症(cAVSD)と診断された。月齢4に施行したカテーテル検査で動脈血酸素飽和度55%、平均肺動脈圧65mmHg、肺血管抵抗40.7単位/m²、肺体血流比0.36と重度のPHを認め、当院に紹介された。紹介後に肺動脈絞扼術を施行したが、その後の造影CTで両側上肺静脈及び左下肺静脈(LLPV)の狭窄を認めた。肺うっ血の増強を認めたため、月齢6で肺動脈再絞扼術を施行したが、明らかなPVSの改善は認めなかった。肺うっ血による呼吸障害は遷延し、月齢9に気管切開術を施行し、在宅人工呼吸器を導入した。その後、再度呼吸障害の進行あり、1歳3か月時と1歳7か月時にLLPVSに対してバルーン拡張術を施行した。施行後は2回ともLLPV圧較差の低下及びLLPV径の拡大を認めた。現在2歳4か月であり、PVSの進行は認めていない。

【結語】Down 症児にPHを認める場合はPVSの可能性を考慮する必要がある。本症例においてはPVSに対するバルーン治療は有効であった。

先天性心疾患に伴う肺高血圧症

OR6-5

成人期に診断された動脈管開存症に伴う肺動脈性肺高血圧症の1例

○嶋本 光兵¹⁾、木下 秀之^{1,2)}、塩見 紘樹¹⁾、柳澤 洋¹⁾、森内 健史¹⁾、稲住 英明¹⁾、堀江 貴裕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

動脈管開存症(PDA)に肺動脈性肺高血圧症(PAH)が合併する事は知られているが、成人期にPDA-PAHと診断された症例についての報告は少ない。症例は60代女性。今まで心疾患を指摘されたことは無かったが、3ヶ月前より労作時息切れを自覚し徐々に悪化した。心エコー検査で肺高血圧症が疑われ、当院に紹介となった。心エコー検査、CT検査等により、著明な右心系の拡大と動脈管開存を認めた。また他にPAHの原因となる所見を認めなかった。右心カテーテル検査にてmPAP 48mmHg, Qp 1.37 L/min, Qp/Qs 1.02, PVR 27.0 WUと高度の肺高血圧を認め、PDAにおけるシャントは両方向性であった。エンドセリン受容体気候薬、PDE5阻害薬を開始し、mPAP 38, Qp 1.67 L/min, PVR 19.8WUに改善したがQp/Qsは0.96と明らかな改善を認めなかった。現在さらに経口IP受容体作動薬の追加も行っている。今回我々は、成人期にPDA-PAHと診断された症例を経験し、文献的考察も含めて提示する。

OR6-6

肺動静脈瘻に対して肺動脈バンディングを施行した2例

○満下 紀恵²⁾、鈴木 康太¹⁾、橋本 佳祐¹⁾、石垣 瑞彦¹⁾、佐藤 慶介¹⁾、金 成海¹⁾、新居 正基¹⁾、田中 靖彦¹⁾、猪飼 秋夫²⁾、坂本 喜三郎²⁾

¹⁾静岡県立こども病院循環器科、²⁾静岡県立こども病院心臓血管外科

びまん性の肺動静脈瘻では、肺内右左短絡による低酸素症と肺血管抵抗が低下することにより高心拍出状態になる心不全をきたすが一定の治療法がない。左右肺血流不均衡を生じている肺動静脈瘻症例に対して、患側肺動脈バンディング術を施行した2例を経験したので報告する。【症例1】10歳女児。左側相同、房室中隔欠損で前医でフォンタン術まで施行されたが、9歳時から肺動静脈瘻によるチアノーゼ、心不全が悪化し当院紹介。中心静脈圧は21mmHgと高値でフォンタン不全であり、10歳二心室conversionと左肺動脈バンディングを行い肺動静脈瘻への血流を制限した。術後早期はチアノーゼも改善したが、再び増悪、ECMO下で左肺動脈を塞栓したが脳出血を起こし死亡。【症例2】12歳女児。4歳時に大動脈縮窄と左肺動静脈瘻を診断された。大動脈縮窄に対しては前医でカテーテル治療を施行。肺動静脈瘻で当院紹介。カテーテルで左肺動脈閉塞試験を施行。門脈体静脈シャント(PDV)も指摘された。PDVを塞栓し手術でCOA解除と左肺動脈バンディングを施行した。SPO2は77%から95%に上昇。【まとめ】片側性の肺動静脈瘻に対しての患側肺動脈バンディング術は患者のQOLを改善する可能性がある。

先天性心疾患、その他の肺高血圧症

OR7-1

Fontan 症例の肺動脈 vasa vasorum — 3次元構築と経時的変化—

○早瀬 康信、本間 友佳子
徳島大学病院小児科・地域小児科診療部

【背景と目的】肺動脈 (PA) の vasa vasorum (VV) は大動脈・気管支動脈から起始して肺血管へ血流を送っている。チアノーゼ性心疾患では PA-VV は体肺側副血管と血管網を形成して互いに発達して、血管リモデリングに関与することを我々は示してきた。

今回、Fontan candidate の BDG 術後および Fontan 術後における PA-VV を OCT で撮像・3次元画像解析して臨床的意義について考察した。【方法】対象は Fontan Candidate 10 例 (BDG 術後および Fontan 術後に各症例 2 回観察: 各々 BDG 群・Fontan 群) と正常肺動脈圧の心疾患群 (Control 群) 20 例である。OCT 画像を 2D 断面像・MPR 像・VR 像などの 3D 画像を構築した。PA-VV の発達は VV の面積・体積を血管外膜の面積・体積で除した値 (VV area ratio, VV volume ratio) として評価した。【結果】Control 群に比して BDG 群、Fontan 群では PA-VV は本数が多く、径は太く、弯曲・蛇行していることが示された。BDG 群は Control 群に比して、VV area ratio, VV volume ratio は有意に高値であった。Fontan 群では BDG 群よりも有意に低下していた。【結語】低酸素血症や肺血流量低下は体肺側副血管・PA-VV を発達させ、肺血管機能に影響を与えている可能性がある。

OR7-2

術後遠隔期の精査加療の必要性を再認識した総肺静脈還流異常 3 例

○本間 友佳子、早瀬 康信
徳島大学病院小児科

経過良好と考えられていたが術後遠隔期に再介入を要した総肺静脈還流異常 (TAPVC) 術後例を報告した。【症例 1】14 歳男児。新生児期に TAPVC (Ia) 修復術を施行され、経過良好であった。運動時に軽度の息切れを自覚するようになった。安静時肺静脈血流は S 1.0m/s, D 1.9m/s であったが、運動時には S 1.5 m/s, D 2.7m/s で連続性となった。心カテでの圧測定では mPAP 15mmHg, PAWP 9mmHg であった。運動時肺血流増加時には肺静脈狭窄が顕在化すると考えて再手術を施行した。【症例 2】13 歳男児。新生児期に TAPVC (IIa) 修復術を施行し、経過良好であった。遠隔期の CT および心カテで、術前には認めなかった Marshall vein の開存による肺静脈-無名静脈短絡を認めたため、Vascular plug で閉鎖した。【症例 3】11 歳女児。無脾症、右胸心、僧帽弁閉鎖、両側上大静脈、TAPVC (左上大静脈還流)、TCPC 術後である。徐々に SpO₂ 低下が進行し、80-85% まで低下した。CT、造影検査で奇静脈血流が肺静脈に還流する像が認められ、これは総肺静脈還流異常修復術後に細い還流路が顕在化したものと考えた。【まとめ】術後遠隔期にも精査加療を念頭において診療する必要がある。

一般演題 7

先天性心疾患、その他の肺高血圧症

OR7-3

重症肺高血圧を合併した乳児心房中隔欠損の予後予測因子

○宗内 淳、杉谷 雄一郎、土井 大人、古田 貴士、江崎 大起、小林 優、渡辺 まみ江
地域医療機能推進機構九州病院小児科

【目的】乳児心房中隔欠損（ASD）の約10%で重度肺高血圧を合併し、予後不良例が散見される。そのような患者の予後予測因子を明らかとする。

【方法】肺高血圧を合併した乳児孤発性 ASD22例を対象とし、心臓カテーテル検査から肺動脈圧、肺血管抵抗（Rp）、肺血管コンプライアンス（Cp）を含む肺循環指標に関して検討した。

【結果】年齢5（1-11）か月、体重4.9（3.1-9.2）kgでダウン症候群17例であった。肺循環指標は、肺体血流比：2.0（0.6-3.8）、平均肺動脈圧：41（20-60）mmHg、肺体動脈圧比（Pp/Ps）：0.67（0.46-1.13）、Rp：4.11（0.68-15.80）Wood units・m²、Cp：1.80（0.63-6.16）mL/mmHg・m²であった。観察期間40（7-241）か月において死亡4例があった。単変量解析ではPp/Ps（オッズ比：18,500, 95%信頼区間：1.48-230,659,690, P = 0.041）とCp（オッズ比：0.03, 95%信頼区間：0.001-0.73, P = 0.031）が有意な予後不良因子であったが、年齢やRpは予後予測因子ではなかった。カットオフ値はPp/Ps0.94（感度98%、特異度94%）、Cp0.97（感度75%、特異度75%）であった。

【まとめ】Cp低下は肺高血圧を合併した乳児ASDにおけるこれまで知られていない予後不良因子であった。

OR7-4

術後肺静脈狭窄が肺血管床に与える影響

○佐藤 啓¹⁾、齋木 宏文¹⁾、高橋 卓也¹⁾、齋藤 寛治¹⁾、後藤 拓弥²⁾、滝沢 友里恵¹⁾、
栗田 聖子¹⁾、中野 智¹⁾、高橋 信¹⁾、小泉 淳一²⁾、小山 耕太郎¹⁾

¹⁾岩手医科大学附属病院小児科、²⁾岩手医科大学附属病院心臓血管外科

総肺静脈還流異常症（TAPVR）修復後に肺静脈狭窄が生じることがあるが、肺静脈狭窄が限局的な場合、臨床症状は軽微であり、介入対象となりにくい。

今回、TAPVRに対する修復術後の遠隔期に片側の肺静脈狭窄を来した2症例を経験し、心臓カテーテル検査を行うことで肺血管床に生じている変化を推定した。いずれの症例も臨床的には有意な症状はなく、心臓超音波検査でも肺高血圧を示唆する所見は認めなかった。心臓カテーテル検査は平均肺動脈圧は正常から軽度高値であったが、インプロテレノール負荷を行うと肺高血圧が顕在化した。また1例で、健常肺静脈側の肺動脈閉鎖試験により肺動脈圧の著明な上昇を認め、予備血管床減少が示唆された。これらの所見から、臨床症状を伴わない一側肺静脈狭窄が肺動脈時定数を延長させ、心拍数や1回拍出量増加の際に動的に肺うっ血を増強させている可能性を考慮し、血管床維持および発育を目的として肺静脈狭窄解除術を施行した。TAPVR術後遠隔期には左室拡張末期圧が高く、血行動態的肺静脈狭窄が検出されにくいのが、肺循環は心不全予後規定因子の一つでもあり、肺静脈狭窄解除は長期予後改善に寄与する可能性がある。

先天性心疾患、その他の肺高血圧症

OR7-5

非典型的経過の、ビタミン B1 欠乏による肺高血圧の一例

○山田 佑也、石川 友一、倉岡 彩子、兒玉 祥彦、中村 真、佐川 浩一
福岡市立こども病院循環器科

ビタミン B1 欠乏による肺高血圧は症例報告が散見される。自閉症等の精神疾患による高度偏食に起因した発症が多く、積極的補充を行わない限り病態は改善しないとされている。今回、上記に合致しない非典型的経過をたどった症例を経験した。症例は生来健康で偏食のない1歳10か月男児。1週間前から徐々に増悪する経口摂取不良と多呼吸があり、心臓超音波で高度の肺高血圧所見を示した。鎮静下に酸素投与を行い、経腸栄養を再開したところ徐々に肺高血圧は改善し、入院4日目には心臓超音波所見は正常化、活気も回復し経口摂取可能となった。肺高血圧の原因となる心肺疾患、膠原病等是否定的であった。入院時のビタミン B1 低値がのちに判明し、積極的補充を行わず改善した点は非典型的であるが、ビタミン B1 欠乏による肺高血圧と診断した。入院7日目にビタミン B1 値上昇を確認した。児の食事は3食とも白米に市販の離乳食をかけたものであり、平素のビタミン B1 摂取不足が確認された。潜在的なビタミン B1 欠乏に経口摂取不良が加わった事で欠乏状態が加速し、今回の経過をたどったと考察した。非典型的経過であり、現在まで肺高血圧再燃はないものの慎重に経過観察を継続している。

OR7-6

ジアゾキシド投与中に肺高血圧を来たした超低出生体重児の1例

○大森 あゆ美¹⁾、澤田 博文²⁾、武岡 真美¹⁾、北村 創矢¹⁾、神谷 雄作¹⁾、内藪 広匡¹⁾、
杉野 典子¹⁾、山本 和歌子¹⁾、佐々木 直哉¹⁾、三谷 義英²⁾
¹⁾三重中央医療センター新生児科、²⁾三重大学医学部付属病院小児循環器科

【背景】ジアゾキシドは主に高インスリン性低血糖症に対し使用され、機序は不明だが、副作用として肺高血圧 (PH) が報告される。肺低形成・慢性肺疾患・早産児はリスク因子であり、発症頻度は数%とされる。

【症例】在胎25週6日、588gで出生した男児。在胎18週からの慢性剥離症候群で、子宮内感染のため緊急帝王切開術で出生した。Drylungのため蘇生に難渋し、NO等併用した。修正31週で抜管、高流量経鼻酸素で管理した。修正37週時胸部CTで肺低形成及び慢性肺疾患を認めたがPHスコアは0点であった。修正38週よりジアゾキシドを開始、血糖安定せず1週間毎に15mg/kgまで増量した。PHスコア(特にLV S/L及びAT/ET)が0点から3点まで増悪したためシルデナフィルの内服を開始。改善乏しくジアゾキシドを減量しPHスコアは0点となった。その後も発熱などを契機にPHが増悪するため、ジアゾキシドを中止し以後PHは軽快した。

【考察】ジアゾキシド開始・増量に伴いPHが悪化したこと、漸減・中止によりPHが改善したこと、その他明らかな増悪・改善因子を認めなかったことから薬物誘発性PHと考えた。ジアゾキシドを服用する場合、PHリスク因子の評価・投与後PHのモニターが必要である。

一般演題 8

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

OR8-1

呼吸不全を伴う肺疾患合併肺高血圧症に対する肺血管拡張薬の効果

○永田 祐一、長岡 鉄太郎、鈴木 宜史、吉田 隆司、堤 建男、栗山 祥子、高橋 和久
順天堂大学医学部呼吸器内科

【背景】慢性肺疾患の合併は肺高血圧症(PH)の予後不良因子である。肺疾患合併 PH には、膠原病に伴う間質性肺病変を合併した群(CTD-PH)と慢性肺疾患を原因とする群(3 群 PH)が含まれるが、肺疾患合併 PH に対する肺血管拡張薬の有効性の検討は十分ではない。**【目的】**肺疾患合併 PH に対する肺血管拡張薬の有効性を PH の原因や呼吸不全の有無に分けて検証する。**【方法】**2012~2020 年に当院で右心カテーテル検査を行い PH(平均肺動脈圧 21mmHg 以上)を認めた症例から、肺病変を有し予後追跡し得た 45 症例を後方視的に予後解析した。**【結果】**45 例中 30 例で在宅酸素療法(HOT)が施行された。HOT 使用群の予後は非使用群と比べて不良だった。肺血管拡張薬投与により肺疾患合併 CTD-PH の予後は改善し、HOT 使用群に限っても治療介入により予後が延長した。多変量解析では肺血管拡張薬の使用が独立した予後規定因子だった。一方で HOT 使用の 3 群 PH では肺血管拡張薬による介入は予後に影響しなかった。**【結論】**呼吸不全を有する慢性肺疾患合併 CTD-PH 症例に対する肺血管拡張薬の投与は、予後を改善する可能性が示唆された。

OR8-2

北海道大学病院における肺高血圧症の臨床分類と生存率の報告

○大平 洋¹⁾、中村 順一¹⁾、杉本 絢子¹⁾、中谷 資隆¹⁾、鈴木 雅¹⁾、加藤 将²⁾、
辻野 一三¹⁾、今野 哲¹⁾

¹⁾北海道大学大学院医学研究院内科学分野呼吸器内科学教室、

²⁾北海道大学大学院医学研究院内科学分野免疫・代謝内科学教室

背景：肺高血圧症 (PH) は様々な原因によって発症する病態である。本邦の単一施設における、PH の臨床分類の割合と生存率の報告はほとんどない。

方法：1994 年 7 月から 2020 年 10 月にかけて当科で PH と診断した連続 312 名のデータを使用した。PH の臨床分類は 2013 のニース分類に基づき、各臨床分類の割合と生存率を算出した。

既報で予後が悪いと報告されている強皮症 PH と 3 群 PH はさらに細かく分類し検討。

結果：312 名を PH と診断し、平均観察年数は 5.3 年であった。1 群 PH 109 名 (35%)、1' 群 PH (PVOD/PCH) 8 名 (3%)、2 群 PH 21 名 (7%)、3 群 PH 81 名 (26%)、4 群 PH 85 名 (27%)、5 群 PH 6 名 (2%)。各群の 5 年生存率は、順に 81%、45%、55%、27%、86%、100%。強皮症 PH を SSc-PAH (1 群) と SSc-lung (3 群) に分けて比較すると、5 年生存率は 58% と 14% であった。3 群 PH を混合障害 (CPFE)、間質性肺疾患、閉塞性肺疾患、低酸素血症に分類すると、5 年生存率は、順に 8%、30%、40%、100% であった。

結論：臨床分類のうち、1 群 PH が最も多く、4 群と 3 群がそれについだ。予後は 3 群 PH で悪く、その中でも CPFE が特に悪かった。強皮症 PH では SSc-lung で悪かった。

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

OR8-3

臨床調査個人票からみる呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

○須田 理香、重田 文子、田邊 信宏、巽 浩一郎

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

【背景】呼吸器疾患または低酸素血症による肺高血圧症（以下 3 群 PH）には確立した治療法がなく、肺動脈性肺高血圧症（以下 PAH）治療薬のレスポンスの存在が報告されているが、その特徴はまだわかっていない。PAH と 3 群 PH を鑑別する明確な定義もなく、実臨床では 3 群 PH よりも PAH の関与が大きいと考えられた場合に PAH 治療を行っている。【目的】本邦の指定難病申請のための臨床調査個人票の亜分類、呼吸器疾患に合併した肺動脈性肺高血圧（以下 R-PAH）に登録された症例を解析し、呼吸器疾患合併 PAH 治療薬使用例の実態を明らかにする。【方法】2015 年から 2018 年に新規登録された PAH の臨床調査個人票結果から、PAH の診断基準を満たさない症例を除外し、解析した。【結果】761 例中 R-PAH 例は 91 例、年齢 68 ± 19 歳、女性が 23 人（25%）であった。平均肺動脈圧 40 ± 13 mmHg、肺血管抵抗 747 ± 403 dyne/sec/cm⁵ で平均肺動脈圧 35mmHg 以上または心係数 2.5L/min/m² で定義する重症肺高血圧例が 77 例（85%）であった。

OR8-4

間質性肺疾患に合併する肺高血圧症におけるリスク分類の有用性

○吉川 和也¹⁾、西山 理¹⁾、御勢 久也¹⁾、山崎 亮²⁾、東田 有智¹⁾

¹⁾近畿大学病院呼吸器・アレルギー内科、²⁾近畿大学奈良病院呼吸器・アレルギー内科

【目的】間質性肺疾患 (ILD) に合併する肺高血圧症 (PH) におけるリスク分類の有用性について検討すること。【対象と方法】右心カテーテルによって診断した ILD に伴う PH 患者を対象に（平均肺動脈圧 >20mmHg）、ESC/ERS リスク分類を参考にして Low risk、Intermediate risk、High risk に分類し、各リスク群の予後を比較した。【成績】患者は 39 名（年齢 70.0 ± 11.8 歳）。疾患の内訳は IIP 20 例、膠原病関連 ILD 17 例、その他 2 例。平均観察期間は 727 ± 725 日、観察期間中に 15 例（38.5%）が死亡していた。Low risk 群 29 例（74.4%）、Intermediate risk 群 10 例（25.6%）で、High risk 群の患者は 0 例であった。Low risk 群と Intermediate risk 群の比較では、有意に Low risk 群で予後良好であった (Log-rank $p=0.001$)。【結論】ILD に伴う PH においても、ESC/ERS リスク分類は予後の判別において有用である。

一般演題 8

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

OR8-5

COPD および間質性肺炎に伴う肺高血圧症についての比較検討

○日下 圭、守尾 嘉晃、武田 啓太、榎本 優、伊藝 博士、川島 正裕、益田 公彦
国立病院機構東京病院肺循環・喀血センター呼吸器内科

【背景】慢性呼吸器疾患において、肺高血圧症（PH）の合併は予後不良因子である。COPD と間質性肺炎（IP）の PH においては肺血管床のリモデリングの相違が推察されている。

【目的】COPD および IP に伴う PH 症例において、両者の相違を比較検討する。

【方法】当院で右心カテーテル検査を施行し PH と診断された症例のうち、COPD 合併例と IP 合併例について、両者の血行動態の指標を比較する。

【結果】症例の内訳は COPD 群 6 例、IP 群 19 例。両群での各指標（いずれも中央値）は、平均肺動脈圧 28/30mmHg、肺血管抵抗（PVR）310/485dyn/S/cm⁵、心拍出量 4.2/3.8L/min、1 回拍出量 64.8/54.7mL であり、PVR が IP 群で高い傾向にあったが、両群間で有意差は認めなかった。一方で 1 回拍出量 / 脈圧で算出される肺動脈コンプライアンス (PAC) については 2.16/1.50 で、COPD 群において有意に高い傾向にあった。

【まとめ】慢性呼吸器疾患に伴う PH 症例において、COPD 群と IP 群では同様の血行動態であっても PAC に差が認められ、両者の肺血管の性状は異なる可能性が考えられた。

OR8-6

外科的肺生検で診断された IPF における肺動脈壁肥厚と予後の関連

○西山 理¹⁾、吉川 和也¹⁾、御勢 久也¹⁾、山崎 亮²⁾、東田 有智¹⁾、須田 隆文³⁾
¹⁾近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科、²⁾近畿大学医学部奈良病院呼吸器・アレルギー内科、
³⁾浜松医科大学第二内科

【目的】IPF における肺動脈壁厚と予後との関連を明らかにすること。

【対象と方法】多施設から収集した外科的肺生検（SLB）を施行した IIPs 症例の臨床・画像・病理データを統合したクラウド型データベース（AMED 研究、代表者：須田隆文）から、IPF と MDD 診断された症例を選出。データベース上の SLB 標本から肺動脈を選別し、動脈径に対する中膜 + 内膜の割合（%WT）を算出した。線維化部分および非線維化部分の各部位において、血管径 150 μ m 未満と以上の血管に分類し（計 4 分類）、1 標本につき各分類最大 5 血管まで計測し平均した。下葉標本がない例、肺動脈が見つけれない例は除外した。

【成績】IPF 症例は 167 人（男性 69%）、年齢 64.9 \pm 7.5 歳、%FVC 83.8 \pm 19.1%、%DLco 72.0 \pm 24.5% であった。SLB から 5 年時点の生存または死亡が確認できた 91 例（54.5%）での解析で、線維化部分 150 μ m 未満の肺動脈の %WT が 5 年生存と有意に関連した（OR 1.04, 95%CI 1.01-1.07, p=0.006）。年齢、性別、%FVC で補正しても結果は同様であった。

【結論】IPF における線維化部分の細肺動脈壁厚は 5 年生存と有意に関連した。IPF における肺高血圧発症の病態を考えるうえで重要な所見と考えられた。

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

OR8-7

肺野異常陰影を伴う肺動脈性肺高血圧症患者の予後に関する検討

○岡谷 匡¹⁾、重田 文子¹⁾、東海林 寛樹¹⁾、内藤 亮¹⁾、笠井 大¹⁾、須田 理香¹⁾、
関根 亜由美¹⁾、杉浦 寿彦¹⁾、坂尾 誠一郎¹⁾、田邊 信宏²⁾、巽 浩一郎¹⁾

¹⁾千葉大学医学部附属病院呼吸器内科、²⁾千葉県済生会習志野病院呼吸器内科

【背景】呼吸器疾患による3群肺高血圧症(3群PH)は一般的に予後不良とされているが、肺野異常陰影(lung abnormalities, LA)を伴う肺動脈性肺高血圧症(PAH)の予後に関する報告は少ない。

【目的】LAがPAHの予後に与える影響を検討する。

【方法】2010年-2020年に当院でPHと診断し、2/4/5群のPHを除いた症例の中で、後方視的に予後を追えた117名の患者を対象とした。LAを『呼吸器疾患由来と思われる胸部CT上の間質性変化もしくは気腫性変化』と定義した上、LAを伴わない症例をPAH without LA (n=53)、LAを有し呼吸機能検査で%FVC \geq 70%かつ%FEV1.0 \geq 60%を満たす症例をPAH with LA(n=19)、LAを有し%FVC < 70%もしくは%FEV1.0 < 60%の症例、及び呼吸機能に関わらず気腫合併肺線維症の症例を3群PH(n=45)に分類した。それぞれの予後をKaplan-Meier法を用いて解析し、Log-Rank検定で比較した。

【結果】それぞれの5年生存率は、PAH without LA:91.9%、PAH with LA:56.7%、3群PH:20.7%であった。PAH with LAはPAH without LAと比べて有意に予後不良であり(p=0.0027)、3群PHと予後において有意差を認めなかった(p=0.254)。

【結語】LAの存在はPAHにおいて予後不良因子である。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症

OR9-1

CTEPH に対する PEA と BPA の治療効果の違い：RC time の重要性と意義

○谷仲 謙一¹⁾、中山 和彦^{1,2)}、谷口 悠¹⁾、大西 裕之¹⁾、松岡 庸一郎¹⁾、岡田 健次⁴⁾、
江本 憲昭^{1,3)}、平田 健一¹⁾

¹⁾神戸大学大学院医学研究科循環器内科分野、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、

⁴⁾神戸大学大学院医学研究科心臓血管外科学分野

背景：右室後負荷は通常 PVR と表されるが、実際には血流は定常流ではなく拍動流のため過小評価される。拍動流は肺動脈コンプライアンス(PAC)を用いて評価され、PAC と PVR の積である RC time は通常一定であるが、PEA 及び BPA によって RC time がどのように変化するのかわかっていない。

方法：PEA 群 55 例、BPA 群 76 例を治療前後に RC time を含む肺循環血行動態を測定し比較した。さらに治療後にそれぞれの群を症状改善群と残存群に分け、症状残存を予測する因子を調べた。

結果：PEA によって RC time は減少し(0.54 ± 0.16 to 0.45 ± 0.12 s, $p < 0.001$)、心係数は増加した(2.0 ± 0.6 to 2.6 ± 0.8 L/min/m², $p < 0.001$)。一方で BPA ではそれぞれ変化しなかった(0.54 ± 0.12 to 0.51 ± 0.13 s, $p = 0.21$, 2.5 ± 0.6 to 2.5 ± 0.6 L/min/m², $p = 0.99$)。PEA 群では多変量解析において RC time が唯一症状残存に関連した独立因子であった(OR 1.026, 95% CI 1.005-1.048; $p = 0.017$)。

結論：内膜血栓を取り除くことにより肺動脈の構造的変化をもたらす PEA は RC time を減少させるが、狭窄を解除し血流を改善させる BPA は RC time を変化させない。さらには RC time は PEA の成功を予測する最適な指標になりえるかもしれない。

OR9-2

臨床調査個人票に基づく慢性血栓塞栓性肺高血圧症の疫学的研究

○重田 文子¹⁾、田邊 信宏^{2,3)}、須田 理香³⁾、高橋 由希子³⁾、坂尾 誠一郎¹⁾、巽 浩一郎³⁾

¹⁾千葉大学医学部附属病院呼吸器内科、²⁾千葉県済生会習志野病院呼吸器内科、

³⁾千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

2016 年慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の臨床調査個人票新規及び更新記入データを用いて、CTEPH の疫学・肺血行動態・治療方法の実際を明らかにした。今回の解析は肺動脈バルーン形成術(BPA)を含んだ初の調査である。更に可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の適用承認や直接経口抗凝固薬(DOAC)使用といった近年の治療選択肢の広がりによる病状や治療選択の変化について 2011 年の結果と比較することで検討した。

2016 年登録患者は年齢 68.2 ± 12.6 歳、平均肺動脈圧 32.2 ± 12.2 mmHg、肺血管抵抗 516 ± 358 dye.sec.cm⁻⁵、6 分間歩行距離 380 ± 127 m、DOAC 使用 20.7%、肺血管拡張薬のみで治療 68.4%、BPA 施行 36.1%(うち肺血管拡張薬使用 68.6%)、PEA 施行 14.0%(うち肺血管拡張薬使用 58.2%)だった。2011 年の結果と比較をすると、患者層は高齢化しているものの平均肺動脈圧と肺血管抵抗は低下、6 分間歩行距離は延びていた。また、PEA 施行割合は変わらないが肺血管拡張薬使用割合は減っており、BPA 含めた治療選択肢の広がりによる治療効果が示唆された。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症

OR9-3

高齢 CTEPH 患者に対する BPA の有用性と安全性

○新屋 貴章¹⁾、木村 舞¹⁾、川上 崇史¹⁾、平出 貴裕¹⁾、守山 英則¹⁾、片岡 雅晴^{1,2)}、
遠藤 仁¹⁾、板橋 裕史¹⁾、村田 光繁³⁾、河野 隆志⁴⁾、福田 恵一¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部循環器内科、²⁾産業医科大学第2内科学、³⁾東海大学医学部付属八王子病院臨床検査学、

⁴⁾杏林大学医学部循環器内科

背景：慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)に対して、バルーン肺動脈形成術(BPA)は有効な治療法であるが、高齢者における有効性や安全性に関しては報告が限られている。

方法：2012年11月から2018年5月に慶應義塾大学病院でBPAを行った141人のCTEPH患者(平均年齢64歳、女性66%)を対象に、75歳以上の高齢者群(32人)と74歳以下の非高齢者群(109人)を比較し、高齢者におけるBPAの有効性と安全性を評価した。

結果：高齢者群で、治療前の平均肺動脈圧は低かったが(36.0 [29.0-47.5] vs 33.0 [28.0-36.0] mmHg, $p < 0.01$)、呼吸機能は低下しており(一秒率・拡散能; $p < 0.05$)、6分間歩行距離は短かった($p < 0.01$)。BPAにより両群共に血行動態、呼吸機能、運動耐容能は有意に改善した($p < 0.05$)。肺障害は高齢者群で多かったが(4.4% vs 10.1%, $p < 0.01$)、人工呼吸器管理や手技関連死亡は両群共に認めなかった。BPA後3.6 ± 1.4年の観察期間で、全死亡は高齢者群で有意に多かったが(1.8% vs 21.9%, $p < 0.01$)、肺高血圧症(PH)関連死は両群共に認めなかった。

結語：BPAは高齢者でも重篤な合併症を伴わず、血行動態や運動耐容能を改善した。一方で、PHに関連しない死亡は高齢者で多かった。

OR9-4

当院でのBPA結果とガイドカテーテル別選択血管の違いに関して

○岡 崇、岡 洋祐、土橋 慎太郎、藤井 崇博、橋本 英伸、冠木 敬之、池田 隆徳
東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野

当院では25症例のCTEPH患者に対して130回のBPAを行った。1人あたり平均5.6 ± 2.5回のBPAを施行し、造影剤使用量は181.3 ± 56.8ml/回、透視時間は63.7 ± 12.8分/回であった。1回のBPAでワイヤー1.6 ± 0.5本、バルーン2.8 ± 0.8本を使用し6.0 ± 2.4区域、10.1 ± 4.3病変の治療を行った。結果、平均肺動脈圧は41.1 ± 7.8mmHgから23.7 ± 5.5mmHgまで改善($p < 0.001$)し、肺血管抵抗も538.5 ± 204.5dynes/sec/cm⁵から250.8 ± 92.0 dynes/sec/cm⁵まで改善($p < 0.001$)した。ほかSpO₂は88.8 ± 5.7%から94.6 ± 2.3%まで改善($p = 0.001$)し、6分間歩行距離も259.6 ± 201.7mから426.8 ± 137.1mまで延長($p < 0.001$)。合併症に関しては血痰を6.6%/回で認め重篤な合併症(挿管・人工呼吸器管理やECMO使用、死亡)は認めない。当院ではBPA施行時に9Frショートシース挿入後、6Frロングシースと6Frガイドカテーテルのシステムを採用している。基本的にIVUSやマイクロカテーテルなどの高価なシステムは使用しない。肺血流シンチグラフィの結果からアプローチ血管を決定し、AL1・JR・MPの3種類のガイドカテーテルから選択を行っている。当院でのBPA結果からガイドカテーテル別選択血管の違いを考察する。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症

OR9-5

CTEPH 患者へのバルーン肺動脈形成術での一酸化窒素投与の検討

○池田 長生¹⁾、久保田 修司²⁾、岡崎 徹²⁾、飯島 雷輔¹⁾、原 英彦¹⁾、廣井 透雄²⁾、
中村 正人¹⁾

¹⁾東邦大学医療センター大橋病院循環器内科、²⁾国立国際医療研究センター病院循環器内科

【背景】

バルーン肺動脈形成術（BPA）はCTEPHや慢性肺血栓塞栓症（CTED）への有効な治療選択肢である。生命予後改善はすでに最低限の目標であり、QOL改善を目指す積極的BPAを行う施設も増えている。BPAの安全性向上には手技中の肺動脈圧を低く抑えることが望ましい。一酸化窒素（NO）吸入がBPA中の肺動脈圧に及ぼす効果を検討した。

【方法】

2019年12月から2020年11月にBPAを施行したCTEPH/CTED連続16例でNO吸入（20ppm、10分間）前後で右心カテーテルを施行した。また、NOの有無（有：72、無：266 session）とBPA関連合併症の発症率を検討した。

【結果】

NO吸入で肺動脈圧は低下した（収縮期： $50.1 \pm 16.6 \rightarrow 43.3 \pm 13.2$ mmHg, $p=0.001$ 、平均： $31.3 \pm 8.5 \rightarrow 27.2 \pm 6.8$ mmHg, $p=0.001$ ）が肺血管抵抗の低下は有意ではなかった（ $327.5 \pm 189.5 \rightarrow 278.0 \pm 204.5$ dyne \cdot sec \cdot cm⁻⁵, $p=0.11$ ）。体血圧も有意な低下はなく（収縮期： $139.9 \pm 19.9 \rightarrow 135.3 \pm 21.8$ mmHg, $p=0.21$ 、拡張期： $82.8 \pm 13.0 \rightarrow 79.0 \pm 9.3$ mmHg, $p=0.10$ ）、NOによる有害事象も認めなかった。また、NOの有無でBPA関連合併症の発症率に有意差はなかった。

【結論】

CTEPH/CTEDへのBPA時のNO吸入は肺動脈圧を有意に低下させた。

その他の肺高血圧症

OR10-1

肺動静脈瘻患者の肺循環動態についての検討

○仲間 海人¹⁾、杉浦 寿彦^{1,2)}、永田 淳^{1,2)}、齊木 彩絵¹⁾、小野 真裕美¹⁾、今井 俊²⁾、黒田 文伸¹⁾、笠原 靖紀³⁾、坂尾 誠一郎²⁾、田邊 信宏¹⁾、巽 浩一郎²⁾

¹⁾千葉県済生会習志野病院呼吸器・肺高血圧症センター、²⁾千葉大学医学研究院呼吸器内科学、

³⁾東千葉メディカルセンター

【背景】肺動静脈瘻(PAVM)の原因疾患の一つであるオスラー病がPHを合併することがある。【目的】PAVMにPHが合併する頻度について検討した。【方法】PAVM治療目的で2016年4月から2020年12月までに経カテーテルコイル塞栓を行った際に右心カテーテル検査を行った77例(男性:16名,年齢:48.9(15-89)歳)。オスラー病の診断はCuraçaoの臨床診断基準によって行った。【結果】オスラー病は38例(49%)で合併していた。平均肺動脈圧(mPAP)は平均18.4(9-48)mmHg,熱希釈法による心係数(CI)は平均3.72(2.07-6.04)L/min.m²,肺血管抵抗(PVR)は平均1.8(0.7-6.3)W.U.であった。mPAPが20mmHgを超える症例は27例(35%)認めしたが、前毛細血管性肺高血圧症(pc-PH)の基準(mPAP>20mmHgかつPAWP≤15mmHgかつPVR≥3W.U.)を満たした症例は9例(12%)のみであった。【結語】PAVMに肺高血圧症を合併する可能性は常に念頭に置いておく必要があると考える。

OR10-2

糖原病合併の肺高血圧症により著明な肺動脈拡張を呈した一例

○田邊 和也、中本 敬、赤澤 康裕、世良 英子、溝手 勇、竹田 泰治、大谷 朋仁、彦惣 俊吾、瀧原 圭子、坂田 泰史

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

症例は30歳代、男性。生後6ヶ月頃に低血糖発作を契機に糖原病I型と診断。201X年頃より労作時呼吸困難を自覚しており、当院受診。CTでは主肺動脈は91mmと著明に拡張しており、心エコー図検査では、左室圧排を伴う著明な右心負荷所見を認めた。右心カテーテル検査で肺動脈平均圧61mmHg、肺血管抵抗20 Wood Unitと高値であり、第5群の肺高血圧症と診断した。以後、3系統の肺血管拡張薬を導入し、呼吸困難と右心負荷所見の改善を認めた。導入後5年目で、呼吸困難増悪に伴い、右心カテーテル所見も肺動脈平均圧36→56mmHg、肺血管抵抗6.6→11Wood Unitと3年前と比較して悪化していた。CTでは、主肺動脈が108mmと経時的に拡張し、左冠動脈主幹部の圧排所見も認めた。最大限の内科的加療を行っても増悪した糖原病合併肺高血圧症を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

その他の肺高血圧症

OR10-3

早期診断・治療が功を奏した肺腫瘍血栓性微小血管症 (PTTM) の一例

○所 卓見¹⁾、小村 直弘¹⁾、山田 顕光²⁾、中山 未奈¹⁾、木村 安希²⁾、三宅 暁夫³⁾、
菅野 晃靖¹⁾、石川 利之¹⁾、遠藤 格²⁾、田村 功一¹⁾

¹⁾横浜市立大学附属病院循環器・腎臓・高血圧内科学、²⁾横浜市立大学附属病院消化器・腫瘍外科学、

³⁾横浜市立大学附属病院病理診断科・病理部

【症例】47歳、女性【主訴】呼吸困難【現病歴】左乳癌 stage IVと診断され加療予定であったが、WHO-FC IV度の呼吸困難が出現し前医に緊急入院、肺高血圧が疑われ3日後に当院へ転院搬送された。転院当日の平均肺動脈圧(mPAP)は51mmHg、心係数(CI)は1.54L/min/m²であり、PTTMを疑い肺動脈楔入血を採取し、ドブタミンに加えエポプロステノール、マシテンタン、タダラフィルの初期3剤併用療法を行い、wPTX + BV療法を早期に開始した。第11病日にはmPAPは29mmHg、CIは3.82 L/min/m²と改善し、ドブタミン・エポプロステノールを漸減してセレキシパグを追加した。肺動脈楔入血から異型細胞を認めPTTMと診断した。第23病日にmPAPは20mmHg、CIは3.85L/min/m²、WHO-FC II度となり自宅へ退院した。約3か月後のmPAPは15mmHgであり肺動脈楔入血から異型細胞は検出されなかった。CA15-3は来院時に1211.0U/mLと高値であったが、約4か月後には30.5U/mLまで低下した。【考察】PTTMは悪性腫瘍に随伴し、生前に診断されることは稀で、急激に進行し致死的な経過をたどるとされている。PTTMに対し早期診断および早期の強力な肺高血圧治療と抗がん剤治療が効果を示した一例を経験したため報告する。

OR10-4

内分泌治療が著効した前立腺癌合併肺腫瘍血栓性微小血管症性 PH 例

○市原 慎也¹⁾、辻 明宏¹⁾、中山 小百合¹⁾、青木 竜男¹⁾、上田 仁¹⁾、松本 学²⁾、
大郷 恵子²⁾、池田 善彦²⁾、畠山 金太²⁾、野口 輝夫¹⁾、大郷 剛¹⁾

¹⁾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、²⁾国立研究開発法人国立循環器病研究センター病理部

症例は71歳男性、3カ月前からの労作時呼吸困難を主訴に近医を受診された。心臓超音波検査で右室拡大と肺高血圧症を疑う所見があり、右心カテーテル検査で肺動脈楔入圧8 mmHg, 平均肺動脈圧(mean PAP) 37 mmHg, 心係数(CI) 2.44 L/min/m², 肺血管抵抗(PVR) 8.1 WUと前毛細血管性肺高血圧症を認めた。肺血流シンチ検査で両肺野末梢に散在する淡い欠損像があるも造影CTで慢性血栓性肺高血圧症は否定的であった。全身検索で骨転移を伴う前立腺癌を認めたため、肺高血圧症の原因として肺腫瘍血栓性微小血管症(PTTM)が疑われた。前立腺癌に対して2カ月間抗アンドロゲン薬による治療が行われ、肺高血圧症の原因検索目的に当院紹介となった。PAHの基礎疾患は認めず、当院での肺血流シンチ検査で血流欠損像の縮小を認め、右心カテーテル検査でmean PAP 22 mmHg, CI 2.51 L/min/m², PVR 3.7 WUと肺高血圧は改善していた。カテーテルによる肺動脈楔入で吸引細胞診を施行したところ、腺癌細胞と考えられる小型異型細胞の集塊が散見され、前立腺癌によるPTTMと確定診断した。前立腺癌に対する内分泌療法で肺高血圧症が改善したPTTMの1例を経験したため報告する。

OR10-5

常染色体優性多発性嚢胞腎による末期腎不全に合併した PH の一例

○松田 剛¹⁾、池田 長生¹⁾、山田 有佳²⁾、雨宮 勝嗣¹⁾、遠井 悟¹⁾、粟屋 徹¹⁾、
榎本 善成¹⁾、飯島 雷輔¹⁾、原 英彦¹⁾、中村 正人¹⁾

¹⁾東邦大学医療センター大橋病院循環器内科、²⁾東邦大学医療センター大橋病院初期研修医

【症例】53歳，女性．【主訴】労作時息切れ【既往歴】高血圧症(11年前)，常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)により2年前より維持透析．【経過】20xx年8月から労作時息切れ，乾性咳嗽が出現．歩行後の意識消失も認め，10月に前医へ入院され，右心カテーテル検査でmPAP 46mmHgと著明な肺高血圧症(PH)を認め，精査加療目的に当院へ転院された．第16病日に当院で右心カテーテル検査を再検したところ，mPAP 37mmHg，PAWP 5mmHg，7.2 WUであった．心臓超音波では左心系および構造的異常は認めず，肺血流シンチは欠損像を認めず正常であり，スパイロは軽度拘束性換気障害(%VC 77%)を認めたが，胸部CTは正常で第2, 3, 4群は否定的であった．膠原病を示唆する身体所見，自己抗体も認めなかった．以上より慢性腎不全に伴うPH(第5群)と診断をした．マシテンタン10mg/日，シルデナフィル60mg/日，イロプロスト30 μ g/日を順次少量から開始し漸増した．第56病日に右心カテーテル検査を施行．mPAP 32mmHgに改善し，6分間歩行距離は260mになり退院された．現在は外来通院で経過観察中である．【結語】ADPKDによる末期腎不全に合併したPHの一例を経験したため報告する．

OR11-1

CCR2 遺伝子欠損ラットを用いた肺動脈性肺高血圧症の病態の検討

○坪谷 尚季¹⁾、澤田 博文¹⁾、三谷 義英¹⁾、大矢 和伸¹⁾、大下 裕則³⁾、淀谷 典子¹⁾、大橋 啓之¹⁾、平山 雅浩¹⁾、丸山 一男²⁾

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

【背景】肺動脈性肺高血圧症 (PAH) では、MCP1 等炎症性サイトカインの増加が示されている。一方、病態・血管病変形成における炎症の機序については十分に解っていない。

【仮説】MCP1 の受容体である CCR2 の抑制により、PAH の血行動態、組織病変が軽減すると考え、その機序について検討した。

【方法】CRISPAR/*Cas9* で CCR2 遺伝子欠損ラット (*CCR2*(-/-)) を作成した。SU5416 低酸素 (SuHx)、またモノクロータリン (MCT) により PAH を誘導した。心臓カテーテルを用いて血行動態を評価し、肺組織標本で血管病変と、免疫染色による CD68 陽性細胞の血管浸潤を評価した。

【結果】*CCR2*(-/-) では野生型 (WT) と比較し、心臓カテーテルの右室収縮期圧は減少 (SuHx:63.4mmHg, vs. WT66.7, MCT:32.9mmHg, vs. WT42.9) した。SuHx による末梢肺動脈の閉塞病変数が減少し (11.6%, vs. WT16.5)、MCT による中膜肥厚が軽減した (7.7%, vs. WT16.5)。末梢肺動脈周囲への血管あたりの CD68 陽性細胞数は減少した (SuHx:0.31, vs. WT0.82, MCT:3.1, vs. WT4.5)。

【結語】*CCR2* 欠損により、PAH の血行動態と血管病変が軽減した。*CCR2* は炎症性細胞遊走の機序を介して、PAH の血管病変形成に関与している可能性がある。

OR11-2

肺高血圧症マウスモデルにおける血管内皮 ERK 2 の役割

○弓田 悠介¹⁾、鏡 和樹¹⁾、東谷 卓美¹⁾、難波 貴之¹⁾、眞崎 暢之¹⁾、井戸 康夫¹⁾、長友 祐司¹⁾、矢田 浩崇²⁾、足立 健¹⁾

¹⁾防衛医科大学校循環器内科講座、²⁾国際医療福祉大学三田病院循環器内科

【背景】肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は異常な肺血管内膜肥厚 (PHT) や血管内皮障害を特徴とする。血管内皮の Extracellular signal-regulated kinase (ERK) は血管収縮・拡張因子の合成・放出に関与すると考えられており、これらは PAH 病態に関与する。しかし PAH 進展における *in vivo* での血管内皮 ERK の役割はいまだ不明である。本研究は PAH マウスモデルにおける血管内皮 ERK の役割解明を目的とした。

【方法】*Tie2-Cre* マウスと *ERK2 flox* マウスを交配した血管内皮特異的 ERK 2 ノックアウトマウス (EE2KO マウス) を作成した。4 週間の低酸素 (10%) 暴露により PAH モデルを作成し、PHT と右室収縮期圧 (RVSP) を評価し、リッターメイトの対照マウス (Ctr) と比較した。

【結果】EE2KO マウスの血管内皮 ERK2 欠損を免疫組織化学染色で確認した。Normoxia で飼育された Ctr と EE2KO マウス間で PHT と RVSP は同等であった。低酸素暴露では Ctr において PHT と RVSP 上昇を認めただのに対し、EE2KO マウスで PHT が軽減し、RVSP の上昇も軽微であった。低酸素暴露群において EE2KO の肺で eNOS リン酸化の亢進を認めた。

【結論】血管内皮 ERK2 は低酸素で eNOS 抑制により血管内皮障害を介して、PAH 進展に関与することが示唆された。

OR11-3

マクロファージ遊走を介したペリオスチンの PAH 病態進展への関与

○吉田 隆司¹⁾、長岡 鉄太郎¹⁾、永田 祐一¹⁾、鈴木 宣史¹⁾、堤 建男¹⁾、栗山 祥子¹⁾、
松下 雅和²⁾、小西 博成³⁾、出原 賢治⁴⁾、Conway Simon J⁵⁾、高橋 和久¹⁾

¹⁾順天堂大学医学部呼吸器内科、²⁾順天堂大学医学部膠原病内科学、³⁾順天堂大学医学部循環器内科学、

⁴⁾佐賀大学医学部分子生命科学講座分子医科学分野、⁵⁾Herman B. Wells Center for Pediatric Research, Indiana University School of Medicine

【背景】細胞外マトリックス蛋白であるペリオスチンは、病的組織の線維化への関与と共にインテグリン受容体を介した細胞機能調整作用も有する。気管支喘息や間質性肺炎の病態への関与が知られるが、肺動脈性肺高血圧症(PAH)の進展における役割は明らかでない。

【目的】ペリオスチンの PAH 血管病変形成への関与を検証する。

【方法】ヒト由来のマクロファージ(U937)・肺動脈平滑筋細胞(HPASMC)および内皮細胞(HPMVEC)を用いてペリオスチンの細胞機能への影響を検証した。野生型およびペリオスチン KO マウスに PAH を誘導して右室圧と肺動脈病変を評価し、血管病変へのマクロファージ集積を比較した。PAH の有無によるヒトの血清ペリオスチン値を比較した。

【結果】ペリオスチンは U937 と HPMVEC の遊走能を亢進したが、HPASMC の増殖能には影響しなかった。PAH 誘導ペリオスチン KO マウスでは、PAH 誘導野生型と比較して肺動脈周囲のマクロファージ集積は減少し、右室圧上昇・肺動脈筋性化が抑制された。ヒト PAH の血清ペリオスチンは健常人より有意に高値であった。

【結論】ペリオスチンは、主にマクロファージと血管内皮細胞の遊走能亢進を介して PAH の血管病変進展に関与する可能性がある。

OR11-4

肺高血圧症における右室 SERCA2 cys674 の関与

○鏡 和樹¹⁾、弓田 悠介¹⁾、伊藤 桂¹⁾、石野田 悠暉¹⁾、雪野 碧¹⁾、井戸 康夫¹⁾、
東谷 卓美¹⁾、長友 祐司¹⁾、矢田 浩崇²⁾、足立 健¹⁾

¹⁾防衛医科大学校循環器内科、²⁾国際医療福祉大学三田病院循環器内科

背景:SERCA2 cys674(SERC674)の酸化的喪失は心不全患者で認められ、不可逆的 SERCA2 活性低下を示す。SERC674Ser 変異マウス(SKI)を作成し、低酸素暴露肺高血圧モデル(HXPH)における右室心筋 Ca²⁺ transient (Ca²⁺T) への影響を検討した。

方法・結果:野生型(WT)およびSKIに、4週間10%低酸素曝露を行なった。WT、SKIともHXPHで同等の右室収縮期圧上昇と肺動脈リモデリングを認めたが、SKIでは右室重量ANP、BNP、ryanodine receptor 2(RYR 2)、CaMK-IIaのmRNA発現が上昇した。単離右室心筋のCa²⁺TではHXPHでTime to 50% relaxation(T50)が延長した。SKIのHXPHではT50延長に加えて、Ca²⁺放出が低下し、RYR障害が示唆された。左室心筋ではHXPHで変化を認めなかった。

結論:マウス右室心筋SERC674喪失はHXPHにおいてRYR 2、CaMK-IIaの発現亢進を伴い、右室心筋細胞内Ca²⁺Tを顕著に障害した。HXPHにおける小胞体機能不全の右心不全への関与が示唆された。

OR11-5

肺高血圧症進展過程におけるデクスメデトミジンの効果

○山口 洋平¹⁾、細川 奨¹⁾、梶川 優介²⁾、前嶋 康浩³⁾、磯部 光章⁴⁾、古川 哲史⁵⁾、
土井 庄三郎⁶⁾

¹⁾東京医科歯科大学小児科、²⁾埼玉県立小児医療センター救急診療科、³⁾東京医科歯科大学循環器内科、

⁴⁾榊原記念病院循環器内科、⁵⁾東京医科歯科大学生体情報薬理学、⁶⁾国立病院機構災害医療センター小児科

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の病理学的特徴の1つである肺動脈平滑筋細胞 (PASMC) 増殖に対して、炎症が重要な役割を果たしていることが知られている。 $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬であるデクスメデトミジン (DEX) が及ぼす効果を検討した。

6週齢の雄性ラットにモノクロタリン (MCT) を皮下投与して肺高血圧を誘発し、14日後からDEX 持続皮下投与を行った。MCT 群に比べ、DEX 投与群では有意に生存率が改善 (0% vs 42%) し、右室圧も有意に低下した ($70 \pm 25\text{mmHg}$ vs $34 \pm 11\text{mmHg}$)。組織学的検討では、DEX 投与群で肺小動脈の中膜肥厚が改善し、血管平滑筋細胞の増殖が抑制されていた。免疫組織化学染色では、MCT 群で上昇した NF- κ B p65 のリン酸化が DEX 群で抑制された。また DEX は線維芽細胞成長因子 (FGF2) 刺激によるヒト PASMC 増殖を濃度依存的に抑制した。さらに、DEX は FGF2 刺激を加えたヒト PASMC での IL-6 発現を有意に抑制した。このことから、DEX が IL-6 による NF- κ B 活性化を阻害することで PASMC 増殖を抑制し PAH を改善することが推察された。

OR12-1

間質性肺疾患合併肺高血圧症の肺血管形態に関する病理学的検討

○杉本 絢子¹⁾、辻野 一三¹⁾、大塚 紀幸²⁾、中村 順一¹⁾、中谷 資隆¹⁾、佐藤 隆博¹⁾、
渡部 拓¹⁾、大平 洋¹⁾、今野 哲¹⁾

¹⁾北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室、²⁾北海道大学大学院医学研究院分子病理学教室

背景:間質性肺疾患合併肺高血圧症 (ILD w/ PH) の肺血管病変の病理学的特性を肺動脈性肺高血圧症 (PAH) や PH 非合併 ILD (ILD w/o PH) と定量的に比較した報告は無い。

方法:2001 年以降、北海道大学病院にて病理解剖を施行した ILD w/ PH 群 3 例の筋性肺動脈 (PA) および肺静脈 (PV) を肺葉毎に観察し、面積狭窄率を、非肺疾患で死亡した対照群 2 例、PAH 群 3 例、ILD w/o PH 群 2 例と比較した。ILD w/ PH 群と ILD w/o PH 群の 2 群間においては線維化部、非線維化部毎の比較も行った。

結果:ILD w/ PH 群の PA の面積狭窄率 ($81 \pm 12\%$) は他の 3 群と比べ高値だった ($p < 0.05$)。一方、ILD w/ PH 群の PV の面積狭窄率 ($59 \pm 14\%$) は対照群や PAH 群よりも高値だが ($p < 0.001$)、ILD w/o PH 群とは差が無かった ($p = 0.13$)。ILD w/ PH 群と ILD w/o PH 群の 2 群間における線維化部、非線維化部毎の比較では、非線維化部の PA の面積狭窄率のみ有意差を認め、ILD w/ PH 群 ($79 \pm 11\%$) の方が ILD w/o PH 群 ($52 \pm 10\%$) よりも高値だった ($p < 0.001$)。

結論:ILD w/ PH では PAH よりも高度の肺動脈病変を認めた。ILD において PH の合併は非線維化部の筋性動脈病変によって規定されている可能性が示唆された。

OR12-2

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、Amengual Olga、奥 健志、
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

本研究では、他の PAH と比べ予後不良な強皮症性肺動脈性肺高血圧症 (SSc-PAH) の患者由来 iPS 細胞から血管内皮細胞 (EC) を誘導、評価し SSc-PAH の病態解明を目指した。

方法

肺静脈病変、心病変、間質性肺病変を認める SSc-PAH 患者、健常人末梢血単核球から iPS 細胞を樹立し EC を誘導した。細胞増殖能を BrdU assay、脈管形成能を Tube formation assay で評価し、RNA-seq を実施した。

結果

患者由来 EC で細胞増殖能亢進 (0.30 ± 0.01 (abs) vs 0.49 ± 0.05 (abs), $p < 0.05$)、脈管形成能低下 (47.0 ± 1.3 (mm) vs 31.2 ± 2.0 (mm), $p < 0.01$) を認めた。RNA-seq では線維化、血管リモデリング関連パスウェイの濃縮を認め、発現変動遺伝子 GeneX をノックダウンしたヒト臍帯静脈内皮細胞において患者由来 EC 同様、細胞増殖能が亢進した (0.70 ± 0.05 (abs) vs 0.46 ± 0.01 (abs), $p < 0.001$)。

結論

患者由来 EC は 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複数挙げられた。

OR12-3

新しい治療標的としてのグルコース -6- リン酸脱水素酵素の可能性

○北川 篤史¹⁾、Gupte Sachin²⁾、高梨 学¹⁾、本田 崇¹⁾、平田 陽一郎¹⁾、石倉 健司¹⁾

¹⁾北里大学医学部小児科、²⁾Department of Pharmacology, New York Medical College

背景：肺高血圧症(PH)は、肺血管平滑筋細胞の異常増殖と形質転換による閉塞性血管病変が病態の本質である。グルコース -6- リン酸脱水素酵素(G6PD)はペントースリン酸経路の律速酵素で、脂肪酸や核酸の合成および活性酸素の生成と除去に深く関わる。本研究は、PAH モデル動物の G6PD 活性を薬物的に抑制し、血行動態および遺伝子発現を測定することを主要目的とした。

方法：PH モデル動物は低酸素暴露(10% 酸素)+Sugen5416 投与で作成した。コントロール群(Nx)、PH モデル群(Hx+SU)および PH モデル動物に G6PD 阻害剤(PDD4091)を投与した群(Hx+PDD4091)について、心臓カテーテル検査と遺伝子発現測定を行った。

結果：右室収縮期血圧は Nx と比較して Hx+SU で有意に高く(23 ± 4vs.74 ± 12mmHg, P<0.05)、Hx+SU と比較して Hx+PDD4091 は有意に低下していた(74 ± 12vs.33 ± 4mmHg, P<0.05)。また、Cyp11a1 と Sufu 遺伝子は Nx と比較して Hx+SU で発現が亢進するが、Hx+PDD4091 で抑制されていた。

結論：G6PD 活性を薬物的に抑制することは、肺血管のリモデリングに関与する Cyp11a1、Sufu 遺伝子発現を抑制し、PH モデル動物の血行動態を改善させた。PH 治療の新たな標的として、G6PD 活性の有用性が示唆された。

OR12-4

TBX4 機能低下は肺低形成と肺血管内皮機能異常をきたす

○吉田 祐^{1,2)}、内田 敬子^{2,3)}、山岸 敬幸²⁾

¹⁾川崎市立川崎病院小児科、²⁾慶應義塾大学医学部小児科、³⁾慶應義塾大学保健管理センター

私たちは TBX4 の機能喪失型変異とハプロ不全が肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 発症に関与することを 2018 年に本学会で報告した。TBX4 が肺の発生に機能することから、TBX4 変異による PAH 発症機序として肺発生の異常が推測されている。今回、私たちは胎生期マウス肺培養系を確立し、Tbx4 の機能低下が肺発生に及ぼす影響を検討した。マウス胎生 11.5 日胚から摘出した肺に Tbx4 アンチセンスオリゴ (AS) を投与して培養したところ、肺胞・気管分岐の形成が抑制され、肺低形成が誘導された。一方、肺血管の発生に関しては平滑筋細胞マーカー α -SMA、IP₃R2 および内皮細胞マーカー CD31 の発現領域に明らかな変化なく、内皮細胞による血管構築が観察された。しかし、肺間葉系細胞で Tbx4 発現を抑制した結果、血管内皮機能維持に関与する Tie2・Klf4 の発現が有意に低下した。また、正常な肺間葉系細胞では、Tbx4 と Tie2 が経時的に同一の発現パターンを示すことを確認した。以上から、TBX4 機能低下変異によって肺低形成による肺血管床減少と同時に、肺血管内皮機能維持が障害され、PAH を発症する機序が示唆された。

OR13-1

運動誘発性肺高血圧症患者における右心カテーテル所見の検討

○星野 芽以子¹⁾、加藤 靖周¹⁾、西村 豪人¹⁾、長縄 達明²⁾、赤松 このみ²⁾、山田 晶¹⁾、
深谷 修作²⁾、杉本 邦彦³⁾、安岡 秀剛²⁾、井澤 英夫¹⁾

¹⁾藤田医科大学医学部循環器内科、²⁾藤田医科大学医学部リウマチ・膠原病内科、³⁾藤田医科大学病院臨床検査部

背景：肺血管は予備血管床に富むため、安静時肺高血圧症を発症した際にはかなりの肺血管床が障害されていると考えられている。運動誘発性肺高血圧症を評価することで肺高血圧症を早期に発見できる可能性が期待されるが、運動誘発性肺高血圧症での実際の肺動脈圧に関する報告は少ない。

目的と方法：2018年7月から2020年10月までの間に運動負荷心エコーを施行し運動誘発性肺高血圧症を認められた患者のうち、有症候性の患者(16症例、年齢 62.3 ± 13.4 歳、男性25%)に対し右心カテーテル検査を用い実際の平均肺動脈圧(mPAP)や肺血管抵抗(PVR)を評価し、同時期に両検査を施行した安静時肺高血圧症患者(22例、年齢 51.7 ± 12.1 歳、男性10%)と比較した。

結果：mPAPは運動誘発性肺高血圧症患者と安静時肺高血圧症患者で各々 20.1 ± 6.1 mmHg、 27.8 ± 9.5 mmHg ($p=0.018$)であった。またPVRは各々 1.6 ± 1.3 Wood Unit、 3.7 ± 1.6 Wood Unit ($p=0.004$)であった。

結語：運動誘発性肺高血圧症患者のmPAPは20mmHg前後であった。同患者群は、すぐに肺高血圧に対する治療を要することは少ないものの、心エコーによる慎重な経過観察が必要であると示唆された。

OR13-2

膠原病性肺高血圧患者における治療前後の酸素負荷血行動態評価

○石川 かおり^{1,2)}、宮井 翔平²⁾、中嶋 崇作³⁾、野間 貴久²⁾、土橋 浩章³⁾、舩形 尚¹⁾、
南野 哲男²⁾

¹⁾香川大学医学部総合内科学、²⁾香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科学、

³⁾香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科学

膠原病性肺高血圧、特に強皮症スペクトラムの病態は、肺動脈病変に限らず心筋におよび、2群の要素を考慮しながら治療を行うこととなる。しかしながらその判断は難しく、治療後に苦慮することも多い。また、容量負荷により2群の鑑別をする方法があるが、容量負荷が好ましくない状況もあり、検査を躊躇することもある。そこで、我々は、CTD-PH患者において、肺血管拡張薬開始前後の酸素負荷による血行動態評価を行い、治療開始前の酸素負荷で、肺血管拡張薬投与後の血行動態を評価した。当院で治療前後の右心カテーテル検査を施行し、酸素負荷検査を行った15症例について検討を行った。酸素負荷前PAWP又はLVEDP > 10 mmHgを基準に酸素投与後の反応性を評価した。酸素投与後にいずれかが低下する症例は肺血管拡張薬の反応性も良く、上昇を来す症例は、肺血管拡張薬の投与を慎重に行う必要があった。この方法は容量負荷を必要とせず post capillary の因子を予測でき有用と考える。

OR13-3

急性肺動脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法別の造影 CT での定量評価

○雨宮 勝嗣、池田 長生、松田 剛、中村 正人

東邦大学医療センター大橋病院循環器内科

目的

肺動脈血栓塞栓症に対して造影CTでの狭窄閉塞している肺動脈を点数化したPulmonary Artery Obstruction Index (PAOI)を用いて血栓の定量評価をし、1,ワーファリンカリウムと Direct Oral AntiCoagulation (DOAC)、2, 高容量 DOAC と標準量 DOAC での造影 CT 上での血栓改善率を比較評価した。

方法

血栓量は、造影CTでの評価でPAOIにて評価した。後ろ向きで3施設での連続症例を検討した。

ワーファリン群66例、DOAC群108例(SD エドキサバン、HD リバロキサバン、アピキサバン)で評価した。診断時CTと治療後3ヶ月以内での造影CTで評価した。

またDOAC間に関してはAny bleeding とISTH 基準に当てはまる出血に関して評価した。

結果

ワーファリンとDOACに関して、造影CTでの改善率は、Wf $62.8 \pm 47.8\%$ 、DOAC $75.2 \pm 30.6\%$ ($p=0.038$)とDOACが優位に改善率がよかった。またDOAC間ではSD $71.3 \pm 37.5\%$ 、HD $69.8 \pm 33.5\%$ ($P=0.635$)と有意差はなかった。出血に関してもAny bleeding event は全体で17例で $p=0.613$ と有意差はなかった。ISTHの基準出血も3例しかなく有意差はなかった。

OR13-4

肺血管容積に基づく肺血管コンプライアンス：新たな肺循環指標

○宗内 淳、杉谷 雄一郎、土井 大人、古田 貴士、江崎 大起、小林 優、渡辺 まみ江

地域医療機能推進機構九州病院小児科

【目的】単心室血行動態患者への右心バイパス適応の考慮上肺循環が重要である。新たな肺血行動態指標として肺血管容積に基づく肺血管コンプライアンス (Cp) を探求する。

【方法】単心室血行動態患者42例の両方向性 Glenn 術前後において造影CTより解析ワークステーション (Raizin, Aze 社)により肺血管容積 (PAV index) を算出した。術前の肺血流量 (Qp)、肺動脈圧、肺血管抵抗 (Rp) (経肺動脈圧/Qp) および肺血管コンプライアンス (Cp) (PAV index/平均肺動脈圧) に関して術後の血行動態指標と関連する因子を検討した。

【結果】月齢13 (9—12) か月、体重8.2 (6.1—8.4) kg。Glenn 術前の酸素飽和度:78 (75—82) %、肺動脈圧:11 (10—13) mmHg、PA index: 246 (172—327) mm^2/m^2 、PVA index: 38.7 (30.4—45.5) ml/m^2 、Qp: 0.88 (0.72—1.19) $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 、Rp: 1.64 (1.18—2.33) Wood 単位 $\cdot\text{m}^2$ 、Cp: 3.41 (2.73—4.17) $\text{ml}/\text{mmHg}/\text{m}^2$ であった。Glenn 術後の平均肺動脈圧 [9 (7—11) mmHg] は術前の酸素飽和度 ($r=-0.445$)、Rp ($r=0.459$) および Cp ($r=-0.473$) と有意に相関していた。

【結論】肺血管容積にもとづく Cp は右心バイパスの適応を考慮する上で最も有効な指標である。

OR13-5

当院におけるエコーでの肺高血圧スクリーニングの現状について

○鍵山 弘太郎、木戸 秀聡、新谷 嘉章、中野 将孝、増田 尚己、緒方 信彦、一色 高明
上尾中央総合病院循環器内科

当院にて心エコー検査は約 600 - 700 件/月行われているが、新規の肺高血圧症症例はほとんど認めず、2019 年度において当院の循環器外来で診療されている肺高血圧の症例は 1 例のみであった。当院の規模と比して肺高血圧症例が極端に少ない。その原因のひとつとして、肺高血圧症が認知されておらず心エコーで肺高血圧の評価が十分になされていないことが考えられた。当院の心エコー検査において肺高血圧のスクリーニングの定義を満たす症例がどの程度含まれるか検証した。対象、当院にて循環器内科以外で経胸壁心エコーを行われた 18 歳以上、90 歳未満の患者。期間 2020 年 1 月 1 日 - 2020 年 6 月 30 日

評価項目 TR V peak ≥ 2.8 m/s 除外基準 慢性心不全、LVEF $<50\%$ 、中等度以上の弁膜症(AS、AR、MS、MR)、透析直前や透析中など、明らかな体液量過多を来す疾患を有する症例、感染症、周術期など急性期加療中や全身状態悪化している症例 結果、心エコー総数 1449 例であり該当する症例は 29 症例であった。当院でのエコー上のスクリーニングでは肺高血圧症が極端に見逃されてはいなかった。当院での肺高血圧症診療が認知されていない可能性が高く今後の周知や体制の確立が必要と考えられた。

OR13-6

肺高血圧症患者の運動耐容能における骨格筋・栄養状態の重要性

○中山 未奈、小村 直弘、小西 正紹、郷原 正臣、岩田 究、川浦 範之、菅野 晃靖、石上 友章、石川 利之、木村 一雄
横浜市立大学附属病院循環器内科

背景：肺高血圧症患者の運動耐容能は心肺機能以外の全身状態にも影響を受ける。しかし、肺高血圧症患者の骨格筋量・機能や栄養状態と運動耐容能の関係を詳細に検討した報告は少ない。

方法：治療介入後の肺高血圧症患者 76 名(60 \pm 15 歳, 男性 33%, 臨床分類 1/3/4/5 群 =20/4/47/5) にて、四肢骨格筋量、4m 歩行速度と握力測定、6 分間歩行試験、簡易栄養状態評価表(MNA)で栄養状態を評価した。

結果：四肢骨格筋量インデックス(ASMI) は男性 8.8 ± 1.2 kg/m²、女性 6.7 ± 1.1 kg/m² だった。22 人で歩行速度低下(<1.0 m/s)、43 人で握力低下(男性 <28 kg, 女性 <18 kg)が見られた。58 人は栄養状態良好(MNA ≥ 12)だった。6 分間歩行距離の中央値は 460[388-539]m で、歩行距離は ASMI($r=0.51$, $p<0.001$)、握力($r=0.54$, <0.001)、歩行速度($r=0.78$, <0.001)、MNA score($r=0.37$, $p=0.001$)と相関があった。多変量解析では ASMI (オッズ比(OR) 1.92, 95% 信頼区間(CI):1.13-3.26, $p=0.02$)、MNA ≥ 12 (OR 9.74, 95%CI:1.52-62.43, $p=0.02$)、平均肺動脈圧 (OR 0.92, 95%CI:0.86-0.98, $p=0.01$)が 6MWD >440 m の有意な関連因子だった。

結論：骨格筋量・機能や栄養状態は肺高血圧症患者の運動耐容能に関連がある。

OR13-7

胸部 CT での定量的手法による 1 群又は 3 群強皮症性肺高血圧症の評価

○蜷川 慶太³⁾、加藤 将¹⁾、河野 通仁¹⁾、藤枝 雄一郎¹⁾、大平 洋²⁾、奥 健志¹⁾、
杉森 博行³⁾、辻野 一三²⁾、渥美 達也¹⁾

¹⁾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、

²⁾北海道大学大学院医学研究院内科学分野呼吸器内科学教室、

³⁾北海道大学大学院保健科学研究院医用生体理工学分野

目的：1 群と 3 群の肺高血圧症（PH）は病態が異なるが血行力学的特徴は共通する。全身性強皮症（SSc）では肺血管疾患（PVD）と間質性肺疾患（ILD）の両方が関連し鑑別は困難である。本研究では胸部 CT の定量的評価で SSc 患者の PVD 又は ILD の優位性を評価した。

方法：76 人の SSc 患者を人工知能（AI）とソフトウェア（Synapse Vincent Ver.3.0、富士フィルム）で CT を評価した。努力肺活量（FVC）で 4 群に分け CT を読影した AI でその群を予測した。PVD と ILD の優位性は平均肺動脈圧（mPAP）及びソフトウェアで計測した肺の異常領域の経過中の変化の相同性で定義し、検定はマンホイットニー U 検定で行った。

結果：mPAP と FVC の中央値 [範囲] は 23 [9-65] mmHg と 85.7 [24.6-136.5]% であった。AI 予測の精度は 52.4% であった。ソフトウェアでの正常肺領域は FVC と中程度の相関に留まった ($r = -0.48$)。37 人の SSc-PH 患者で 18 人が PVD、19 人が ILD 優位と判断された。CT での肺の異常領域は 2 群間で差を認めた ($p = 0.002$) が FVC ($p = 0.38$) では差がなかった。

結論：胸部 CT 所見と肺機能検査 (PFT) は独立した因子と考えられ胸部 CT の定量的評価は PFT より SSc-PH 患者の PVD または ILD 優勢の鑑別で有用である。

OR14-1

PAHにおける非経口 prostanoid → Selexipag への Switching therapy

○新保 麻衣¹⁾、波多野 将²⁾、石井 聡¹⁾、齋藤 暁人¹⁾、皆月 隼¹⁾、中村 旭³⁾、
ムンフトール プレブスレン¹⁾、牧 尚孝¹⁾、武田 憲文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、

³⁾東京大学医学部附属病院薬剤部

【背景】 PAHでは経口肺血管拡張薬の Switching therapy のエビデンスが示されているが、非経口 prostanoid →経口 Selexipag への Switching の報告は少ない。

【目的】 経口 Selexipag への Switching therapy の有用性を検討する。

【方法】 当科にて Switching therapy を試みた PAH 5 症例を対象とし後方視的に解析した。

【結果】 症例は I/HPAH 3 例、薬剤性 PAH 1 例、CHD-PAH 1 例（平均年齢 48 歳、女性 3 例）。全例 treprostinil 皮下注からの Switching で、理由は QOL 改善目的が 4 例、浸出液多量が 1 例であった。プロトコルは treprostinil を漸減中止し、同時に Selexipag 漸増という方法が多かった。Switching 成功例（4 例）では前後で mPAP $36 \pm 16 \rightarrow 38 \pm 14$ mmHg、PVR $3.4 \pm 1.1 \rightarrow 3.5 \pm 0.9$ WU、CI $3.4 \pm 0.8 \rightarrow 3.4 \pm 1.3$ L/min/m² であった。1 例では Selexipag 併用下に treprostinil 減量が可能となった。Switching 後は Selexipag 増量に伴い頭痛等の副作用が散見されるのみであった。観察期間中（中央値 2.3 年）、Switching 成功例では treprostinil 再導入となることなく経過している。

【結語】 PAH における Selexipag への Switching therapy の有用性、安全性が示唆された。

OR14-2

セレキシパグを含めた経口 3 剤初期併用療法の効果

○菊池華子、伊波 巧、泉 圭一、竹内かおり、合田あゆみ、河野隆志、坂田好美、副島京子、
佐藤 徹

杏林大学医学部循環器内科学

【目的】

PDE-V 阻害薬及びエンドセリン受容体拮抗薬による初期併用療法のエビデンスは確立されているが、セレキシパグを含めた経口 3 剤による初期併用療法の治療効果に関して解析する。

【方法】

セレキシパグを含むエンドセリン受容体拮抗剤及び NO 系薬剤の経口 3 剤による初期併用療法を行った肺動脈性肺高血圧症 14 例を対象とし、治療前後の血行動態及び BNP の変化を評価した。

【結果】

セレキシパグ以外の薬剤の組み合わせとして、リオシグアト+マシテンタン 10 例、リオシグアト+アンプリセンタン 2 例、シルденаフィル+マシテンタン 2 例であった。診断から治療後の右心カテーテル検査までの期間は 64 [35-123] 日で、平均肺動脈圧 (PAP: 45 [40-56] to 31 [27-42] mmHg, $p = 0.0001$)、肺血管抵抗値 (PVR: 11.6 [8.7-26.8] to 4.3 [3.1-7.1] wood unit, $p=0.0001$)、心係数 (CI: 2.1 [1.3-2.6] to 3.7 [3.0-4.5] L/min/m², $p=0.0002$)、BNP (476 [134-1257] to 58 [29-95] pg/ml, $p=0.0001$) はいずれも有意に改善した。PAP < 40 mmHg の症例は治療前 3 例 (21%) で、治療後 9 例 (64%) まで増加した ($p=0.05$)。

【結語】

セレキシパグを含む経口 3 剤による初期併用療法は血行動態を有意に改善させる。

OR14-3

シルデナフィル母集団薬物動態モデルを用いた小児投与量の検討

○若宮 卓也¹⁾、上田 秀明¹⁾、小野 晋¹⁾、金 基成¹⁾、柳 貞光¹⁾、岡田 賢二²⁾、
秋永 恭佳²⁾、小林 洋介²⁾、吉門 崇²⁾、岡 美佳子²⁾、千葉 康司²⁾
¹⁾神奈川県立こども医療センター循環器内科、²⁾横浜薬科大学臨床薬理学研究室

【目的】シルデナフィルの血中濃度を、母集団解析 (PPK) モデルによる予測の有用性について検討することを目的とした。【方法】PHA 患児 19 名から得られたシルデナフィルの血漿中濃度 (29 時点) を液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS/MS) により測定した。既報の PPK モデルを用いて、対応する患児の投与量および体重から、各患児の採血時点におけるシルデナフィル血漿中濃度のシミュレーション値を得て、比較した。【結果・考察】シルデナフィルの血中濃度観測値は、概ね既報モデルによるシミュレーション値の 95% タイル予測区間内にあったが、ピーク時点では、シミュレーション値の中央値よりも低く、トラフ値はシミュレーション値の中央値の範囲とほぼ重なった。ボセンタンと併用している際の血漿中濃度は、低値を示した。比較的個体間変動の大きな集団において、既報モデルにより少なくともトラフ濃度は概ね推定できたことから、代謝酵素の変動の大きい新生児や他剤併用時において既報 PPK モデルは有用であることが示唆された。

OR14-4

蛋白漏出性胃腸症に伴うタダラフィルの血清蛋白結合率変動

○田口 雅登¹⁾、廣野 恵一²⁾、小澤 綾佳²⁾、芳村 直樹²⁾、市田 露子³⁾
¹⁾富山大学学術研究部薬学・和漢系、²⁾富山大学学術研究部医学系、³⁾国際医療福祉大学臨床医学研究センター

【目的】蛋白漏出性胃腸症 (PLE) 患者では血清アルブミン (ALB) の著しい低下をきたすことから、非結合型分率 (fu) の上昇による薬理効果・薬物動態の変化が予想されるものの、その実態は殆ど明らかにされていない。そこで本研究では、PLE 患者における肺血管拡張薬タダラフィル (TAD) の血清蛋白結合率の変動性を明らかにするとともに、*in vitro* での TAD の蛋白結合特性を評価した。

【方法】富山大学附属病院の小児患者 2 名から研究参加への同意を取得し、臨床検査後の残血清を分析した。TAD の fu は限外濾過法によって算出した。

【結果・考察】症例 1 および症例 2 の fu はそれぞれ 3.9~13.0% および 5.0~7.0% の範囲で変動した。症例 1 と 2 における fu と血清 ALB の間に軽度の相関 ($r=0.365$) が観察された。*in vitro* での fu は ALB 濃度依存的であり、5 g/dL および 2 g/dL の ALB の共存下で 200 mg/dL の α_1 酸性糖タンパク質 (AGP) を添加した場合、fu はそれぞれ 75%、87% 減少した。これらの結果から、低 ALB 状態では通常よりも TAD の fu が変動しやすいものと推察された。PLE 患者における薬物蛋白結合特性について更なる検討が必要と考えられた。

(原著論文) Shigetomi N *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.* 42, 110-5 (2019)

OR15-1

炭酸ガス造影 BPA が有効であったヨードアレルギー合併 CTEPH 症例

○中山 小百合¹⁾、上田 仁¹⁾、辻 明宏¹⁾、青木 竜男¹⁾、堀之内 宏樹¹⁾、福田 哲也¹⁾、
足立 史郎²⁾、三田 祥寛³⁾、大郷 剛¹⁾

¹⁾国立循環器病研究センター、²⁾名古屋大学医学部附属病院、³⁾社会医療法人宏潤会大同病院

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)に対するバルーン肺動脈拡張術(BPA)は有効である。しかしヨードアレルギーを有するCTEPHではヨード造影剤使用のBPAは重篤なリスクを伴い、一般的に禁忌で治療に難渋する。今回我々は炭酸ガス造影でBPAを施行したCTEPH症例を報告する。症例は60歳女性。既往に急性肺塞栓症とヨード造影剤によるアナフィラキシーショックがある。2014年に前医でCTEPHと診断された。肺動脈造影検査では前処置下でも少量のヨード造影剤でアレルギー症状を呈し断念された。肺動脈MR造影で末梢型と診断され、リオシグアト7.5mg/日導入後も平均肺動脈圧(mPAP)45mmHg、肺血管抵抗(PVR)10.5 wood単位と重症であった。治療検討のため2019年当院に紹介となった。多職種での検討の結果、肺血栓内膜摘除術は適応外と判断し、ヨード造影剤使用はリスクが高く、炭酸ガス造影によるBPAを施行した。合併症なく8回のBPAを施行し、mPAP25mmHg、PVR4.9 wood単位と血行動態は著明に改善した。我々は以前、世界で初めてガドリニウム造影剤によるBPAを報告したが、炭酸ガス造影BPAにおいても重症ヨードアレルギー合併CTEPH症例に対して有効な治療戦略となる可能性がある。

OR15-2

炭酸ガス造影によるBPA後に異所性肺水腫を発症した一例

○加藤 太治¹⁾、上田 仁¹⁾、堀之内 宏樹²⁾、辻 明宏¹⁾、青木 竜男¹⁾、中山 小百合¹⁾、
井上 陽介³⁾、佐々木 啓明³⁾、福田 哲也²⁾、大郷 剛¹⁾

¹⁾国立循環器病研究センター肺循環科、²⁾国立循環器病研究センター放射線科、

³⁾国立循環器病研究センター血管外科

症例は67歳女性。中枢型の慢性血栓塞栓性肺高血圧症にて5ヶ月前に当院紹介となった。初診時の右心カテーテル検査(RHC)では平均肺動脈圧(mPAP)68 mmHg、心係数(CI)1.38 mL/min/m²と重度の肺高血圧と低心拍出の所見を認めた。強心薬投与下でリオシグアト(6mg)を開始し、肺動脈内膜摘除術(PEA)を施行した。術後20日目に急性硬膜下血腫を合併し、頭部造影CT検査中にアナフィラキシーショックを発症した。PEA3ヶ月後のRHCではmPAP47 mmHg、CI2.62 mL/min/m²と肺高血圧症が残存しており、自覚症状もWHO-FCⅢであった。早期治療介入の方針として、造影剤を使用できないことから炭酸ガス造影での経皮的肺動脈バルーン形成術(BPA)を左舌区に対して行なった。帰宅後より白色痰を伴う湿性咳嗽が出現し、胸部CT検査にて治療領域と異なる両側上葉・左下葉に浸潤影を認め、肺水腫と診断した。非侵襲的陽圧換気療法を2日間行い、肺水腫は改善した。BPAの合併症としてワイヤー穿孔等の手技関連肺障害はよく知られているが、治療血管の支配領域外に発症する異所性肺水腫は比較的稀である。今回、炭酸ガス造影によるBPA後に異所性肺水腫を経験したので文献的な考察を交えて報告する。

OR15-3

肺動脈楔入圧高値を呈した肺疾患合併肺高血圧症の一例

○山口 智大、泉家 康宏、林 浩也、小川 真奈、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69歳、女性。シェーグレン症候群による間質性肺疾患ならびに自己免疫性肝炎による肝硬変、肺高血圧症にて通院加療中であったが、息切れの増悪があり精査加療となった。入院時の肺血管拡張薬はマシテンタン10mg、リオシグアト3.0mg、セレキシパグ0.4mgであった。右心カテーテル検査では肺動脈楔入圧(PAWP)15mmHg、平均肺動脈圧(mPAP)33mmHgと高値を認めた。血液ガス分析ではpO₂48Torr、pCO₂62Torrと2型呼吸不全を呈していた。時系列での右心カテーテル検査所見と血液ガス分析を観察すると、肺血管拡張薬導入後からPAWP高値とCO₂貯留が持続しており左心疾患と呼吸器疾患の関与が疑われ肺血管拡張薬の減量を考慮した。リオシグアトとセレキシパグを中止とし、タダラフィル20mgへ変更した。3か月後の右心カテーテル検査ではPAWP7mmHg、mPAP23mmHgと血行動態の改善を認め、血液ガス検査でもpCO₂46Torrと改善を認めた。結合組織病に伴う肺高血圧症では様々な併存症により治療に難渋する症例も多い。今回、我々はPAWP高値ならびに2型呼吸不全を呈したシェーグレン症候群による肺高血圧症に対して肺血管拡張薬の減量が奏功した一例を経験したため、ここに報告する。

OR15-4

MMFによる維持療法を行ったシェーグレン症候群関連肺高血圧症

○杵山 陽一¹⁾、田原 宣広¹⁾、岡元 昌樹²⁾、戸次 宗久¹⁾、本多 亮博¹⁾、緒方 詔子¹⁾、福本 義弘¹⁾

¹⁾久留米大学医学部心臓血管内科、²⁾九州医療センター呼吸器内科

45歳、女性。X年にシェーグレン症候群関連間質性肺炎と診断されたが免疫抑制療法の希望がなく、経過観察されていた。X+8年に呼吸困難感が増悪し、右心カテーテル検査で前毛細血管性肺高血圧症と診断された。呼吸機能検査で肺活量(%VC)54.1と低下しており、間質性肺炎による肺高血圧症も考えられたが、肺動脈圧が100/42(平均66)mmHgと高値であり、シェーグレン症候群に関連する肺動脈性肺高血圧症と診断した。シクロホスファミド(IVCY)とステロイドによる免疫抑制療法後にミコフェノール酸モフェチル(MMF)と肺血管拡張薬(マシテンタン、タダラフィル)を導入し、肺動脈圧は40/23(平均29)mmHgまで低下した。シェーグレン症候群に伴う肺動脈性肺高血圧症の治療戦略は確立されておらず、IVCY使用後の維持療法としてMMFを使用した報告はこれまでにないことから、この度、報告する。

OR15-5

PGI2 経口薬スイッチが有効であった肺動脈性肺高血圧症の一例

○山崎 宜興、白井 悠一郎、桑名 正隆

日本医科大学アレルギー膠原病内科

【症例】53歳女性。X-6年、労作時息切れを自覚しX-4年に当院受診。WHO-FCⅢ、右心カテーテル検査(RHC)で平均肺動脈圧(mPAP)60mmHg、肺血管抵抗(PVR)9.9WU、他の臨床分類を示唆する所見なく肺動脈性高血圧症(PAH)と診断された。シルデナフィル(40mg)、ボセンタン(250mg)、ベラプロスト(240 μ g)が開始されたが改善に乏しかった。X-2年に当科にて Sjogren 症候群と診断された。X-2年3月のRHCではmPAP 54mmHg、PVR 8.7WUと不変、ステロイドとシクロホスファミド間欠静注療法を行い、タダラフィル(20mg)、マシテンタン(10mg)に変更した。X-1年12月にはWHO-FCⅡ、RHCでmPAP 37mmHg、PVR 4.6WUに改善した。X年5月にベラプロストをセレキシパグ(維持量 0.8mg)に変更した。7ヶ月後にはmPAP 38mmHg、PVR 4.6 WUと改善なかったが、43ヶ月後、6分間歩行距離、心エコー図所見、血行動態(mPAP 25mmHg、PVR 3.55WU)は改善した。【考察】本例は肺血管拡張薬併用、免疫抑制療法後に残存したPAHに対しベラプロストからセレキシパグへの変更が有効であった。血行動態改善が長期継続により得られたことからセレキシパグによる肺血管リモデリングに対する効果が示唆された。

OR15-6

労作時呼吸困難を契機に判明した HIV 関連肺動脈性肺高血圧症の1例

○進藤 理沙¹⁾、松枝 佑¹⁾、石井 俊輔²⁾、和田 達彦¹⁾、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

症例は48歳の女性。1年前にSeronegative RAと診断され、PSLとMTXによる治療が開始された。2か月前に入眠時の呼吸困難が出現し、2日前から起坐呼吸が出現したために近医を受診した。心臓超音波検査で推定収縮期肺動脈圧が76mmHgであり、当院循環器内科に緊急入院となった。酸素投与と利尿薬による支持療法後、右心カテーテル検査でPAWP 7mmHg、mPAP 55mmHgにて肺動脈性肺高血圧症(PAH)の診断となった。膠原病と感染症のスクリーニング検査でHIV抗原抗体反応が陽性であり、WB法によるHIV抗体検査でもHIV I型が陽性でありHIV関連PAHと診断した。PAHに対してPD5阻害薬とエンドセリン受容体拮抗薬による治療を先行して行った。CD4陽性リンパ球数が33/ μ Lのため抗HIV薬多剤併用療法(ART)の適応であり、今後薬剤相互作用に留意したART療法を開始予定である。HIV関連PAHは非常に稀な疾患であり、確立した治療方針は存在しない。本症例から、HIV関連PAHを鑑別診断の一つとして考慮することが必要であると考えられた。

OR16-1

直接作用型抗 C 型肝炎ウイルス薬治療後発症した肺高血圧症の 1 例

○岡谷 匡、須田 理香、今井 俊、永田 淳、東海林 寛樹、笠井 大、関根 亜由美、重田 文子、杉浦 寿彦、坂尾 誠一郎、巽 浩一郎
千葉大学医学部附属病院呼吸器内科

【症例】72 歳女性。【病歴】201X 年 3 月に慢性 C 型肝炎と診断され、直接作用型抗ウイルス薬（以後、DAA）による治療が行われた。201X 年 10 月に労作時呼吸困難感が出現し、前医では肺塞栓症と診断され、抗凝固療法が開始された。その後、肺動脈内血栓は消失し肺血流シンチグラフィーが正常にも関わらず、推定肺動脈収縮期圧 60~70mmHg と右心負荷所見が持続したため、肺高血圧症（以後、PH）の精査目的に当院紹介となった。右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 43mmHg、肺動脈楔入圧 5mmHg、肺血管抵抗 14.7 wood unit と重症 PH であり、鑑別のために行った各種検査では軽度の門脈圧亢進症以外に PH の要因は認めなかった。以上より、その発症時期も鑑み、DAA が発症に寄与した可能性の高い薬剤性肺動脈性 PH と考えられた。【考察】DAA は 2018 年のニース会議で新たに PH への関与が指摘された薬剤である。C 型肝炎治療薬である DAA 投与歴のある PH 症例は門脈圧亢進症の合併が多く、門脈圧亢進症に伴う PH との厳密な鑑別は困難であり、既報告例も薬剤投与の時期から診断に至っている。PH を鑑別する際、過去の C 型肝炎治療歴にも注意する必要があり、その点で本例は示唆に富む症例と考え報告する。

OR16-2

Epoprostenol から selexipag への切替時の用量等価性に関する検討

○牧 尚孝^{1,2)}、赤池 永成¹⁾、成田 昌隆¹⁾、伊部 達郎¹⁾、和田 浩¹⁾、藤田 英雄¹⁾
¹⁾自治医科大学附属さいたま医療センター循環器内科、²⁾東京大学医学部附属病院循環器内科

Selexipag は強力な経口プロスタサイクリン（PGI₂）製剤であり、従来の非経口 PGI₂ 薬から切り替えを考慮する例が増加している。非経口 PGI₂ から離脱できることは、患者の QOL 改善や感染リスク軽減などのメリットがある一方で、selexipag と非経口 PGI₂ との用量等価性についての報告は少なく、切替時の用量設定については確立した方法がない。今回我々は epoprostenol 持続静注療法施行中の 2 症例を selexipag へ変更し、切替前後での血行動態を評価した。症例 1 は 60 歳台女性、先天性心疾患関連 PAH に対して加療中。中心静脈留置カテーテルへの感染を契機に epoprostenol 10.8 ng/kg/min から selexipag 2000 μ g/day への切替を施行した。血行動態評価では、血行動態の悪化なく良好な経過であった。症例 2 は 40 歳台男性、好酸球増多症に合併した PAH に対して加療中。中心静脈留置カテーテル脱落を契機に、epoprostenol 21.0 ng/kg/min から selexipag 3200 μ g/day に切替を行った。切替前後での血行動態増悪なく、経過良好であった。両症例の結果から selexipag 3200 μ g/day と epoprostenol 15-20ng/kg/min がほぼ等価であると予想された。症例の臨床経過の詳細を文献的考察を加えて報告する。

OR16-3

肺動脈性肺高血圧症が前景に出た重症間質性肺疾患合併強皮症症例

○長縄 達明¹⁾、星野 芽衣子²⁾、赤松 このみ¹⁾、杉本 邦彦³⁾、山田 晶²⁾、加藤 靖周²⁾、
深谷 修作¹⁾、井澤 英夫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、³⁾藤田医科大学病院臨床検査部

【症例】55歳女性。【主訴】安静時呼吸困難。【現病歴】50歳時、健診の胸部X線で異常を指摘。53歳時、労作時呼吸苦出現。胸部CT検査で間質性陰影、抗セントロメア抗体陽性を指摘され当科紹介。間質性肺疾患(ILD)を伴う強皮症(SSc)と診断、シクロフォスファミド間欠静注療法(IVCY)、在宅酸素療法導入。IVCY後はミコフェノール酸モフェチルへ切替えた。しかし労作時呼吸困難が遷延、再度精査した。右心カテーテル検査(RHC)も施行、平均肺動脈圧(mPAP)17mmHgであった。%FVC低下よりILDによると判断、抗線維化薬を開始。55歳時、肺移植登録のため精査、この時点でmPAP29mmHgであった。肺移植待ちの状態となっていたが、その後安静時呼吸困難が出現、当院入院。【入院後経過】RHCでmPAP42mmHg、PCWP3mmHg、CO3.47、CI3.01、PVR10.7WU。SSc-ILDに伴う肺高血圧症(PH)に加え肺動脈病変が併存と考え、シルデナフィル開始。さらにタダラフィルへ変更、加えてマシテンタンも併用。その結果WHO機能分類はIVからIII、心エコー所見も改善し、第115病日退院。【結語】肺移植前のSSc-ILDにPAHが前景となり、肺血管拡張薬が奏功した1例を経験した。

OR16-4

多彩なPH構築因子を証明した全身性強皮症剖検例

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

¹⁾香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科、²⁾香川大学医学部附属病院循環器内科

症例：71歳女性。経過：2012年夏頃より手のこわばり、労作時の息切れを自覚しSSc、SSを診断。合併する間質性肺炎にプレドニゾロン、シクロスポリンによる治療を開始。FVCは改善するも、DLCOは低値で推移した。2014年よりPAFが出現しβ遮断薬とジゴキシン、抗凝固療法を開始するも徐々に心不全が進行。2018年心エコーにて前壁中隔の著明な壁運動低下を認めた。右心カテーテルし、肺高血圧症を診断。左心不全を伴う壁運動低下の原因精査のため心筋生検を施行した。心筋生検では軽度の線維化を認めたことより肺高血圧は2群が優位な構築因子と考えられ、少量のカテコラミンおよび利尿薬による治療後に、1群の合併も考慮し肺血管拡張薬(sGC刺激薬+エンドセリン受容体拮抗薬)を併用した。その後も心房細動を中心とした不整脈が持続し、VTイベントも伴ったためICDを挿入した。短期的にはコントロール可能となったものの、長期的には十分なコントロールができず、2020年に永眠された。剖検にて1群、2群、3群の肺高血圧構築因子を明らかにできた。さらなる病理組織学的検索にて静脈病変の強い関与も明らかとなった。本症例診療における反省点について考察する。

OR16-5

搬送直後心肺停止し 8 分で VA-ECMO を確立後救命した肺塞栓症の 1 例

○岡 崇^{1,4)}、保坂 達明^{2,4)}、中道 嘉⁴⁾、渡辺 雅之^{3,4)}、本多 満⁴⁾、原 真範²⁾、藤井 毅郎²⁾、
細野 啓介¹⁾、矢部 敬之¹⁾、池田 隆徳¹⁾

¹⁾東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野、²⁾東邦大学医療センター大森病院心臓血管外科、

³⁾東邦大学医療センター大森病院麻酔科、⁴⁾東邦大学医療センター大森病院救命救急センター

症例は 55 歳男性。2020 年 7 月に他院で呼吸困難に対し肺炎・胸膜炎の診断。胸痛出現する為、CAG 施行も狭窄病変なく経過観察。2020 年 12 月に胸痛と呼吸困難を主訴に救急要請され当院 3 次救急へ搬送。初療室搬送直後に JCS300 まで意識状態悪化し心肺停止状態となった。経胸壁心エコー検査にて左室中隔偏平化が残存しており 8 分で VA-ECMO を確立。胸部造影 CT にて肺塞栓症の確定診断となり、開胸による血栓除去術を選択した。術後 ECMO 離脱を試みるも、体血圧の低下と肺動脈圧上昇から ECMO 離脱困難にて開胸・ECMO 装着のまま ICU へ入室。第 4 病日に縦隔血腫除去と ECMO 離脱も閉胸時に再度平均肺動脈圧 50mmHg まで上昇し、CTEPH の鑑別の為肺動脈造影行うも Acute PE の範疇内の所見であった。適応外使用ではあったがアイノフロー 20ppm 吸入にて平均肺動脈圧は 25-30mmHg まで低下し、体血圧上昇も認められた。アイノフローからリオシグアドに肺血管拡張薬は移行し、第 8 病日に問題なく閉胸術を行った。抗凝固療法継続し第 15 病日に抜管、第 27 病日に自立歩行で自宅退院となった。BPA 実施施設である事から急性期にカテーテル治療も考慮したが、治療選択に矛盾が無かったと判断している症例故報告とした。

OR16-6

COVID19 流行時対応に難渋した Torsade de Pointes 合併 CTEPH の 1 例

○岡 崇、杉本 英純、平野 正二郎、岡 洋祐、土橋 慎太郎、藤井 崇博、橋本 英伸、
冠木 敬之、池田 隆徳

東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野

症例は 46 歳女性。3 年前から他院で行った大腸癌術後の化学療法を当院で行っている。1 年前から呼吸困難精査行うも転移性肺癌による症状を強く疑われ化学療法継続にて経過観察となっていた。2020 年 4 月に自宅で意識消失し救急要請。モニター上 VT 認められ当院救命センター搬送となった。低 K 血症に伴う QT 延長症候群と R on T による Torsade de Pointes の診断にてカリウム・マグネシウム投与で VT は消失。経胸壁心エコー検査で顕著な左室中隔偏平化を認め、右心不全治療目的に当科で入院となった。ただし同室入院患者が COVID19 陽性となり COVID19 病棟の個室で 2 週間の隔離を行った。幸い右心不全はドブタミンと利尿剤、抗凝固療法で改善を認めたがウイルス性肺炎の発症の可能性を考慮して完全感染防御下で右心カテーテル検査と肺動脈造影を行い早期に CTEPH の診断・難病申請を行い有事の BPA に備えた。結果、COVID19 感染は認めず抗凝固療法 3 ヶ月の後に待機的に 5 回 BPA を行い平均肺動脈圧は 41mmHg から 19mmHg まで改善を認め HOT からも離脱している。現在もお流行の収まりを見せない COVID19 に対する対応を肺高血圧症視点からカンファレンスする。

OR17-1

multifactorial mechanism と考える肺動脈性肺高血圧の 1 例

○宮井 翔平¹⁾、石川 かおり^{1,2)}、綾井 健太¹⁾、三宅 祐一¹⁾、野間 貴久¹⁾、南野 哲男¹⁾

¹⁾香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科、²⁾香川大学医学部総合内科

症例は 56 歳の男性、喫煙歴も長く、HCV およびアルコール性の非代償性肝硬変のため治療中。結核の既往あり右上葉結節影増大のため呼吸器外科入院し切除を施行されている。術前より息切れの自覚はあり、術後は低酸素血症や下腿浮腫を認めていたため循環器内科に紹介となった

心エコーにてうっ血所見と高度の右心負荷所見を認めたため、強心薬投与下に利尿を行いカテーテル検査を施行。m PAP40mmHg, PAWP2mmHg,RAP0mmHg, CI 3.65, PVR 5.94W.U. であり、切除肺組織で、肺動脈内膜肥厚と狭窄性変化が確認されたため肺動脈性肺高血圧と診断した。患者は重度の SAS (AHI85) があり、総胆汁酸も高値 (82.4 μ mol/L) で食道静脈瘤もあり門脈圧亢進および SS-A,SS-B 抗体陽性で口唇生検組織から SjS の診断にもなった。multifactorial mechanism と考える肺高血圧症例であり、示唆に富む症例を経験したので報告する。

OR17-2

肺動脈内膜摘除術後に肺高血圧症を再発した高度肥満例

○佐藤 徹、荻原 義人、岡本 隆二、土肥 薫

三重大学医学部附属病院循環器内科

44 歳男性。35 歳時に慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) と診断、40 歳時に肺動脈内膜摘除術 (PEA) を受け、術後肺血行動態は正常化していた (平均肺動脈圧 (MPAP) 9mmHg、肺血管抵抗 (PVR) 0.7WU)。しかし、その後、体重 115kg から 175kg に増加。肺血行動態再評価のため、右心カテーテル検査を施行した。PVR1.7WU と正常範囲であったが、MPAP 34mmHg、肺動脈楔入圧 (PAWP) 18mmHg、右房圧 (RAP) 17mmHg、心拍出量 (CO) 9.2L/min と上昇を認め、高心拍出性心不全による肺高血圧症と診断した。高心拍出の原因として、高度肥満、鉄欠乏性貧血が考えられた。栄養指導、鉄剤投与、リオシグアトの休薬、利尿剤の内服を遵守するよう指導を行った。その後、肥満の改善は乏しかったが、肺血行動態の再評価を実施した。PVR 2.9WU と悪化を認めるものの、MPAP31mmHg、PAWP10mmHg、RA16mmHg、CO7.3L/min と改善を認め、一定の治療効果を確認した。今回、PEA 後に複合的な要因による肺高血圧症の一例を経験したため、報告する。

OR17-3

多因子による PH を合併した JAK2 遺伝子異常を伴う真性多血症

○泉 圭一、伊波 巧、竹内かおり、菊池華子、合田あゆみ、河野隆志、坂田好美、副島京子、佐藤 徹
杏林大学医学部循環器内科学

症例は 70 歳女性。10 年以上前より多血症で当院血液内科、持続性心房細動で当院循環器内科へ通院していた。X 年 8 月より労作時息切れと下腿浮腫の悪化を徐々に認め、X 年 9 月にうっ血性心不全の診断で入院となった。心房細動及び中等度大動脈弁狭窄症と心房細動による弁輪拡大による三尖弁逆流が心不全の原因と考えた。右心カテーテル検査の結果では RAP:19mmHg, PAPm:56/24(36)mmHg, PAWP:16mmHg, CI:1.8L/min./m²であったことから Post-capillary PH と判断し、利尿剤の治療強化と低心拍出状態のためドブタミンを開始した。うっ血症状の改善を認めたことから 14 日後に再度右心カテーテル検査を行い、RAP:5mmHg, PAP:68/23(35)mmHg, PAWP:6mmHg, CI:1.6L/min./m², PVR:14.7wood unit と Pre-capillary PH を認めた。多血症に関して再度精査を行い、JAK2 遺伝子異常を認めたことから真性多血症(PV)と確定診断し、最終的に PV による 5 群 PH と判断した。治療としては、riociguat 及び JAK2 阻害薬を開始し、AP:46/22(31)mmHg, PAWP:11mmHg, CI:2.0L/min./m², PVR:7.7wood unit と血行動態の改善を認めた。PV による PH に対して肺血管拡張剤と JAK2 阻害薬で改善を認めた症例を経験したため報告する。

OR17-4

初期併用療法が奏功した末期腎疾患による肺高血圧症の 2 例

○伊波 巧、渡邊 貴之、中田 千穂、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

症例 1: 68 歳女性。ANCA 関連血管炎及び維持透析で近医通院中の症例。X 年 2 月頃より労作時呼吸困難症状を自覚し、近医で肺高血圧症(PH)が疑われ、同年 4 月に当院紹介受診。右心カテーテル検査(RHC)では、平均肺動脈圧(PAP):29mmHg, PAWP:4mmHg, PVR:7.1wood unit と Pre-capillary PH を認めた。シルデナフィル、マシテンタン、セレキシパグを漸次増量しながら初期併用療法を開始した。5 ヶ月後に行った RHC では PAP:23mmHg, PAWP:6mmHg, PVR:4.4wood unit と改善を認めた。

症例 2: 76 歳男性。維持透析で近医通院中の症例。X 年 4 月頃より労作時呼吸困難症状を自覚し、近医で PH が疑われたため、同年 8 月に当院紹介受診。RHC では、PAP:42mmHg, PAWP:6mmHg, PVR:10.3wood unit と Pre-capillary PH を認めた。シルデナフィル、マシテンタン、セレキシパグを漸次増量しながら初期併用療法を開始した。4 ヶ月後に行った RHC では PAP:21mmHg, PAWP:2mmHg, PVR:3.2wood unit と改善を認めた。透析例を含めた末期腎疾患症例は第 5 群として分類されているが、選択的肺血管拡張剤の効果に関するエビデンスは未だ乏しい。初期併用療法が著効した透析症例を 2 例経験したため報告する。

OR17-5

臨床症状と画像診断から早期生前診断に至った PTTM の一例

○下園 夏帆、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

症例は 67 歳女性。X 年 8 月から咳嗽が出現し、呼吸苦も自覚する様になった。10 月に胸部 CT を実施され、小葉中心性のすりガラス影を認め当院救急来院された。造影 CT で進行性子宮癌と胸腔内リンパ節転移を疑う所見を認め、肺灌流像では肺末梢側の血流低下を認めたが CTEPH 所見ではなく、担瘤状態である事から PTTM を鑑別に挙げた。第 4 病日婦人科で実施した子宮腔部・体部細胞診は共に Adenocarcinoma であり、第 8 病日に実施した右心カテーテル検査で平均肺動脈圧 31 mmHg、肺動脈楔入吸引細胞診で子宮腔部検体に類似した異形細胞を認めた事から PTTM と臨床診断した。入院後も低酸素血症が加速的に悪化、早急な化学療法と PTTM に対する imatinib 導入を提案したが、imatinib に関しては同意が得られず、第 15 病日化学療法を開始。第 18 病日に永眠された。PTTM は症状出現時からの平均生存期間が 9.5 週との報告がある急速進行性の難治病態であり、病理解剖で診断されることが多い。本症例は生前 PTTM の診断に至ったが、既に症状出現から約 2 ヶ月経過しており、病気に対する受容も十分に得られなかった。認知度の低い PTTM に対する啓発の必要性を感じた症例であり、若干の文献的考察を加えて報告する。

OR17-6

CV ポートにて在宅エポプロステノール持続静注療法を導入した症例

○村澤 七海、濱崎 和也、鶴田 いづみ

国立研究開発法人国立循環器病研究センター看護部

在宅エポプロステノール持続静注療法(以下 EPO 療法)を行う多くの症例で皮下トンネル型の永久留置カテーテルであるヒックマンカテーテルが選択される。今回、CV ポートを使用し EPO 療法を導入した症例を経験したため emPHasis10 の経過とともに報告する。

患者紹介

20 代女性、13 歳で IPAH と診断。プロスタグランジン製剤の皮下注射を導入するも、疼痛や治療効果の問題から EPO 療法へ切り替えとなる。ヒックマンカテーテルはアレルギーにより継続留置できず、グローシオンカテーテルを留置したが、カテーテル感染による入院を 2 週間程度で繰り返しており CV ポート導入となった。

結果

グローシオンカテーテルから CV ポートの移行により emPHasis10 の点数が 41 点から 33 点へと低下しており QOL の改善に寄与したと考えられる。CV ポートが安定したことで「仕事はできるか、どこまでなら動けるか。」など、今後の生活に対し前向きな発言がみられるようになった。感染による再入院なく自宅で生活できているが、留置針の刺し替えは医療者が行う必要があり週 1 回通院中。患者の QOL をさらに改善していくため、CV ポートの管理を在宅に完全移行できるような体制を整える必要がある。

私たちの新しい取り組み

OR18-1

新しい学校心臓検診ガイドラインは肺高血圧症発見における有用か

○岡川 浩人

独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院小児科

肺高血圧症(PH)は早期診断が重要とされるが、初期には無症状の症例も多く、学校心臓検診の有用性が示唆されている。学校心臓検診心電図検診のガイドラインは2019年に改訂され、心肥大の抽出基準が拡大したが、それらがPH発見に有用かを検討した。2016年から2020年までの大津市学校心臓検診1次心電図検診における右室肥大(RVH)疑いは小学生20人(対象総数30955人)、中学生9人(14700人)、RVHは小学生3人のみであった。ガイドライン変更に伴う要精査頻度に差は認めなかった。いずれの症例も精密検査で肥大所見なしと診断され、管理不要とされていた。PHは予後不良の疾患であり早期発見が重要である。肥大所見は経年的に進行する可能性があり、小学1年生の検診で管理不要とされると最大6年間心電図を受けることなく経過する可能性がある。実際、我々は小学校1年時の心電図で要精査とされながら、精密検査で異常なしとされ、小学4年時の症状発現まで見逃された症例を経験している。右室肥大で陽性となった症例は、心エコー等で異状がなくても、E管理等で経過観察するなどの体制づくりが望ましいと考えられた。

OR18-2

PH患者のための身体・精神面を支えるプログラムの開発

○瀧田 結香^{1,2)}、藤澤 大介³⁾、朴 順禮⁴⁾、武田 祐子^{4,5)}

¹⁾東京家政大学健康科学部看護学科、²⁾慶應義塾大学健康マネジメント研究科博士後期課程、³⁾慶應義塾大学医学部、

⁴⁾慶應義塾大学看護医療学部、⁵⁾慶應義塾大学健康マネジメント研究科

先行研究において、PH患者の44.2%に軽度以上のうつ症状が17.6%に中等度以上のうつ症状が認められた。うつ状態にある患者の精神的苦痛要素として、【これまでの自分の喪失】【進行・悪化への脅威】が抽出され、PH患者の苦痛には過去への反芻や将来への不安が内包されていた。

このことから、自動的に湧き起る思考の反芻に対して、注意をコントロールして「脱中心化」をもたらし、「今、ここに生じている事象に注意を向け、判断せずに観る」マインドフルネスの活用が、PH患者の精神的苦痛軽減の一助になり得ると考えた。マインドフルネス認知療法(MBCT)は、うつ病の再発予防や慢性疼痛に対して、不安や抑うつ、疼痛や倦怠感などの改善効果がメタ解析で実証されている。また、PH患者の苦痛には【在宅酸素療法(HOT)による煩わしさ】【副作用による苦しみ】【息苦しさという症状そのもの】が示され、症状等のセルフマネジメントを行っていきけるプログラムの必要性が示唆された。そこで、セルフモニタリングができるスマートフォンアプリを含む、MBCTを基盤としたPH患者のためのセルフマネジメントプログラム(MBSeMa_PH)を開発した。

私たちの新しい取り組み

OR18-3

PAH 患児と両親の adherence 向上への取り組み

○小林 弘美¹⁾、村瀬 有紀子¹⁾、唐橋 由紀子¹⁾、篠原 美代¹⁾、石井 卓¹⁾、細川 奨¹⁾、
土井 庄三郎^{1,2)}

¹⁾東京医科歯科大学小児科、²⁾国立病院機構災害医療センター

【背景】肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH）は予後不良の指定難病で、小児では成人に比し疾患の理解や治療への意欲を促すことは難しい。また両親は、長期に渡る治療と先の見えない将来に大きな不安を抱えつつ、患児に検査と治療を継続させることが求められる。より高い治療効果を得るために、患児と両親の治療への積極性、すなわち adherence の向上が必要不可欠である。

【目的】当院小児科病棟では、チャイルドライフ・スペシャリスト(CLS)が看護師と連携し、長期にわたり入院を反復する患児や家族の心理社会的支援を行っている。PAH 患児や両親が適切な医療や看護を積極的に受けようとする adherence 向上への取り組みを紹介する。

【結果】PAH 患児の心臓カテーテル検査や parenteral PGI₂ 治療導入前に看護師は患者を取り巻く環境や病気への受け止めを確認する。治療に必要な持続点滴の手技を指導し、退院にむけて自立できるよう支援する。CLS は病気や治療の理解を助け、処置や検査のプレパレーションを行い、患児・家族の気持ちを受け止め、不安の軽減に努めている。また患者会の開催など退院後もサポートすることで患児や家族の adherence 向上に大いに役立っている。

OR18-4

総合病院での肺高血圧診断・治療の連携について

○伊藤 義久、田岡 伸朗、山内 淳一、平田 陽祐、池上 之浩
豊川市民病院総合診療科

豊川市民病院では年間 2 - 5 例ほどの新規の肺動脈性肺高血圧症、膠原病性肺高血圧、慢性血栓塞栓性肺高血圧、先天性心疾患に伴う肺高血圧を診断・治療している。左心不全、呼吸器疾患に伴う肺高血圧はさらに多数診ている。肺高血圧症は診断までに時間がかかることが多いといわれ、早期診断・治療が必要と考えられ、医療機関の連携が重要と考えられる。病院内の小児科、リウマチ科、呼吸器内科、循環器内科の連携、院内スタッフの連携、開業医との連携、さらに各大学病院との連携がうまくすすむように努めており、当院での取り組みをご報告します。

私たちの新しい取り組み

OR18-5

IPAH/HPAHの予後改善を可能にする地域連携パスの活用

○大槻 彩子¹⁾、長原 慧¹⁾、下山 輝義^{1,2)}、山口 洋平¹⁾、前田 佳真^{1,2)}、渡邊 友博¹⁾、石井 卓¹⁾、細川 奨¹⁾、清原 鋼二³⁾、泉田 直己⁴⁾、土井 庄三郎^{1,5)}

¹⁾東京医科歯科大学医学部小児科、²⁾榊原記念病院小児循環器科、³⁾東京北医療センター小児科、⁴⁾曙町クリニック、⁵⁾災害医療センター小児科

【はじめに】 I/HPAH 患児の予後は改善してきたが、専門施設への受診遅延が散見される。

【活動内容】 I/HPAH 患児の早期発見と専門施設での早期治療を目的に、"PH 診断・治療地域連携パスの会" を 2018 年 3 月に設立した。当院所在地を含む東京北東部 12 区に分布する 15 クリニック、6 大学附属病院と 3 中核施設（以下、連携施設）と、学校心臓検診施設で連携するパスを作成した。「連携施設から当院」と「当院から連携施設」双方向のフローチャートを作成した。当院への診療情報提供書は簡便な書式とし、受診後の流れがわかる患者様用パスも作成した。年 2 回の講演・症例検討会では I/HPAH の啓蒙と紹介患者情報を共有し、相互の理解を深めてきた。この 3 年間に計 5 例が連携施設と学校心臓検診施設から紹介され、3 例が I/HPAH の診断で初期併用療法を施行し確かな治療効果を実感している。

【考察】 I/HPAH 治療における専門施設と連携施設間の協力が、患児の早期発見と専門施設での早期治療に結びついている。

【結論】 稀少難治疾患に対する地域医療連携にクリニカルパスを活用することで、難病児の予後改善が期待できる可能性が示唆された。

OR19-1

Bmpr2 変異はラット PH の進行期の病態と血管病変を悪化させる

○澤田 博文^{1,2)}、Kabwe Jane¹⁾、三谷 義英²⁾、大下 裕法^{2,3)}、坪谷 尚季²⁾、大矢 和伸²⁾、大槻 祥一郎²⁾、西村 有平⁴⁾、真下 知士⁵⁾、平山 雅浩²⁾、丸山 一男¹⁾

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、

⁴⁾三重大学医学部統合薬理学、⁵⁾東京大学医科学研究所

背景 臨床的に、BMPR 2 変異のある PAH 患者は、発症が早く予後が不良であることが示されているが、機序は不明である。マウスの肺高血圧(PH)モデルでは、進行性かつ高度の肺血管病変(PVD)作成は困難であったが、近年ゲノム編集の導入により、比較的容易にラットに遺伝子変異を導入できるようになり、進行性のラット PH モデルを用い遺伝子変異の意義の検討が可能となった。

仮説 BMPR 2 変異は、モノクロタリン(MCT)誘発ラットの PH を悪化させる。

方法 CRISPR/Cas9 により BMPR2 遺伝子変異を導入したラット MCT 投与後の肺動脈圧、右室肥大、肺血管病変、生存率の解析を行った。

結果 変異ラットでは、BMPR 2 遺伝子に 1 塩基挿入によるミスセンス変異が確認され、肺組織 BMPR2 蛋白、並びに下流の Smad リン酸化が低下していた。MCT 投与 21 日以降死亡が観察され、変異ラットでは、高度の肺血管病変が確認された。

結語 BMPR 2 変異は、MCT PH ラットの早期の肺血管病変形成には影響せず、進行期の PH と後期の血管病変、生命予後を悪化させた。

OR19-2

内在性レトロウイルスは内皮炎症・間葉転換、肺高血圧を誘導する

○大槻 祥一郎^{1,2)}、Taylor Shalina²⁾、Li Dan²⁾、Moonen JR²⁾、Marciano David²⁾、Cao Aiqin²⁾、Wang Lingli²⁾、澤田 博文¹⁾、三谷 義英¹⁾、Rabinovitch Marlene²⁾

¹⁾三重大学大学院医学系研究科小児科学、²⁾Department of Pediatrics, Division of Cardiology, Stanford University

(目的)ヒト内在性レトロウイルス HERV による肺動脈性肺高血圧関連内皮機能障害とその機序を解明する。(仮説)HERV は、内皮の炎症・間葉転換 EndMT、肺高血圧を誘導する。(方法)肺動脈内皮細胞 PAEC に recombinant HERV-K dUTPase を投与または HERV-K dUTPase 過剰発現単球と共培養し、PAEC の表現型、遺伝子及びタンパク質発現の変化を評価した。作用機序に関して、候補受容体 TLR4 及び下流分子 NF κ B を siRNA で抑制し、炎症指標(IL6, VCAM1)及び EndMT 指標 SNAIL に対する作用を評価した。transgenic マウスに HERV 含有細胞外小胞 EV を投与し、内皮の炎症・EndMT、肺高血圧の誘導の有無を、免疫染色、心臓カテーテルで評価した。(結果)HERV を投与された PAEC は、平滑筋様形態変化を示し、遺伝子及びタンパク質レベルで、SNAIL 増加、内皮マーカー減少、平滑筋マーカー増加を認めた。共培養に於いても recombinant HERV-K dUTPase と同様の結果が得られた。TLR4 の阻害は NF κ B 活性を抑制し、NF κ B の阻害は IL6, VCAM1 及び SNAIL の発現を抑制した。マウスへの HERV 含有 EV 投与は、内皮の炎症・EndMT 及び肺高血圧を誘導した。(結語)単球由来の HERV は、TLR4/NF κ B を介して内皮炎症・EndMT、肺高血圧を誘導する。

OR19-3

周産期におけるラット肺静脈の転写プロファイルの検討

○瀬谷 大貴、赤池 徹、南沢 享

慈恵医大・医・細胞生理

【背景】肺静脈 (PV) は体内で最も高い酸素を含んだ血液に曝される特殊な低圧血管であり、出生前後ではその血行動態は劇的に変化する。しかし、周産期における PV の機能的変化に関与する分子機構については、これまでほとんど検討がなされていない。【方法】我々は、第一段階としてマイクロアレイ解析 (SurePrint G3 Rat) を行い、胎生末期および新生仔期の Wistar ラットの PV および下大静脈 (IVC) の転写プロファイルを調べた。【結果】出生後 PV では出生前 PV に対して、123 遺伝子の発現増加および 233 遺伝子の発現減少を認め、また同時期の IVC と比較して、胎仔 PV では 1497 遺伝子の発現増加および 1032 遺伝子の発現減少を認め、新生仔 PV では 863 遺伝子の発現増加および 536 遺伝子の発現減少を認めた。パスウェイ解析の結果から、出生前後の PV では PPAR シグナル伝達に関連する遺伝子の発現が変化すること、PV と IVC では、セロトニンおよびコリン作動性シナプスに関連する遺伝子の発現が変化することが示された。【結語】これらの知見に基づいて、今後さらに分子機構について詳細に検討する。

OR19-4

遺伝子解析を実施した特発性 / 遺伝性肺動脈性肺高血圧症の臨床像

○内田 敬子^{1,2)}、吉田 祐¹⁾、石崎 怜奈¹⁾、福島 裕之³⁾、山岸 敬幸¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部小児科、²⁾慶應義塾大学保健管理センター、³⁾東京歯科大学市川総合病院

特発性 / 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) の疾患原因遺伝子のうち、*BMPR2*, *TBX4*, *ACVRL1*, *ENG*, *BMP9* の変異は比較的頻度が高いが、その臨床像の詳細は不明である。当科に通院する IPAH/HPAH 患者に対し *BMPR2*, *TBX4*, *ACVRL1*, *ENG*, *BMP9* の coding 領域の遺伝子解析を実施した 10 例について臨床像を比較した。

10 例のうち 1 例に既報の変異 (*BMPR2*) が、2 例にレアバリエント (*ENG*, *BMP9*) が検出された。検出群 3 例と非検出群 7 例の 2 群において、発症年齢 (9 歳 : 6 歳)、診断時年齢 (10 歳 : 7 歳)、診断時平均肺動脈圧 (50 : 69)、診断時肺血管抵抗 (Wood 単位・m²) (17 : 20) に差はなかった。両群とも全員が 3 剤併用療法を実施していたが、検出群に対して非検出群では治療開始後の平均肺動脈圧 (29 : 42) と肺血管抵抗 (5.4 : 11) が高かった。本研究では症例数は少ないが、過去の報告と異なり、変異非検出群が検出群に比して治療抵抗性であった。個々の遺伝子変異による機能異常と臨床像との関連について検討を加えて報告する。

OR19-5

先天性心疾患を伴う肺高血圧症例 (CHD-PH) の多施設症例登録研究

○石井 卓¹⁾、内田 敬子⁵⁾、細川 奨¹⁾、高月 晋一³⁾、石田 秀和⁹⁾、小垣 滋豊⁸⁾、
稲井 慶⁷⁾、福島 裕之¹⁰⁾、山岸 敬幸⁴⁾、田村 雄一⁶⁾、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⁾国立病院機構災害医療センター、

³⁾東邦大学医療センター大森病院小児科、⁴⁾慶應義塾大学医学部小児科学、⁵⁾慶應義塾大学保健管理センター、

⁶⁾国際医療福祉大学三田病院循環器内科、⁷⁾東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患診療科、

⁸⁾大阪急性期総合医療センター小児科、⁹⁾大阪大学大学院医学系研究科小児科学、¹⁰⁾東京歯科大学市川総合病院小児科

【背景】先天性心疾患を伴う肺高血圧症 (CHD-PH) の臨床像は極めて多彩である。臨床分類 1～3 群に加え、複雑心奇形の肺高血圧性血管病変 (5 群) も含まれ、さらに手術・カテーテル治療などの介入も加わる。そのため現行の肺高血圧症レジストリでは情報が不十分である。

【目的】基礎疾患の詳細や侵襲的治療介入を含めた CHD-PH 独自のレジストリを構築し、予後因子の解明、適切な治療並びに管理方法の確立を目指す。

【方法】CHD-PH の症例登録研究を多施設共同で行う。対象は、初期登録前後 6 ヶ月以内に侵襲的治療の予定のない CHD-PH 症例である。Prevalent case、Incident case いずれも対象とし、肺高血圧性血管病変も肺血管抵抗係数 >3 を基準として登録する。登録後はイベント発生時または年 1 回のフォローアップの入力を行う。登録内容には基礎心疾患の詳細、合併疾患、経過中の心臓手術・カテーテル治療などを含める。

【現在の進捗】研究プロトコルは完成しており、現在は各施設において倫理審査をすすめている。登録システムは、既に症例登録が進んでいる国内の肺高血圧症レジストリ (JAPHR) と共通のプラットフォームを使用する形で準備が終了している。

OR19-6

本邦の小児 IPAH/HPAH レジストリ研究の構築

○細川 奨¹⁾、石井 卓¹⁾、石田 秀和⁹⁾、高月 晋一⁸⁾、内田 敬子³⁾、稲井 慶⁷⁾、
中山 智孝⁶⁾、小垣 滋豊⁵⁾、田村 雄一⁴⁾、山岸 敬幸³⁾、土井 庄三郎^{1,2)}

¹⁾東京医科歯科大学小児科、²⁾国立病院機構災害医療センター、

³⁾慶應義塾大学小児科、⁴⁾国際医療福祉大学循環器内科、⁵⁾大阪急性期・総合医療センター小児科、⁶⁾高知大学小児科、

⁷⁾東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科、⁸⁾東邦大学医療センター大森病院小児科、⁹⁾大阪大学小児科

【背景】肺動脈性肺高血圧症は極めて予後不良の難治性疾患であるが、特異的治療薬の進歩により成人・小児ともにその予後は改善している。しかしながら、全国規模での小児 IPAH/HPAH 患者のリアルワールドデータの集積には至っていない。

【目的・方法】小児 IPAH/HPAH 患者の国内データの収集と共有を行う体制を整備し、①生存率の検討、②現状の薬物治療の検討、③予後予測因子の検討、④成人患者との臨床像・治療効果の相違の検討などを行う。

2020 年 4 月より、Japan PH Registry (JAPHR) に 18 歳未満の小児例が登録可能となった。本研究は JAPHR を用いた多施設・前向き症例登録研究で、治療内容に介入を行わない観察研究である。

【結果・今後の展望】本邦で初めて小児 IPAH/HPAH 症例のレジストリ研究を開始した。すでに小児肺高血圧症の先進治療施設 11 施設に登録を依頼、開始している。本研究により、我が国の小児 IPAH/HPAH 患者の現状 (予後や治療方針など) が明らかとなり、海外へその結果を発信できることを期待する。また現行の肺高血圧症診療ガイドラインの改訂にも寄与するものと考えられる。