

肺血栓塞栓症の慢性化機序・病態解析・治療戦略に関する研究

厚生労働科学研究における CTEPH

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の臨床研究・基礎研究は厚生労働科学研究を基盤としている。1975年に「原発性肺高血圧症 (PPH) 調査研究班」が立ち上がり、2020年の時点で「慢性呼吸器疾患・肺高血圧症調査研究班」として継続している。日本における研究班の経緯は、肺高血圧症 (PH) に関する WHO ワールドシンポジウムの開催と対比して考えると判りやすい。日本は世界の流れに追いつく形で研究が展開されてきている。第1回の PH に関する WHO ワールドシンポジウムは1973年に開催されたが、その後の研究展開が緩徐であり、第2回の開催は1998年であった。日本では、疫学調査研究班と協力して1998年に初めての全国疫学調査を施行、当時の疾患認識が低かったことを反映して、CTEPHの全国有病者数は450名と希少疾患であると推定された。2020年の時点では全国の患者数は3,000名を超えている。

肺高血圧症に関する WHO World Symposium	「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症調査研究班」 (呼吸不全調査研究班)	治療給付対象疾患の前提としての全国疫学調査 難治性呼吸器疾患患者数の推定
1973年 第1回 ジュネーブ 原発性肺高血圧症 (PPH)	1975年 「原発性肺高血圧症 (PPH)」 調査研究班が発足	1998年
1998年 第2回 エビアン	1998年「呼吸不全調査研究班」 PPH、特発性慢性肺血栓塞栓症-肺高血圧症： 治療給付対象疾患	Diseases
2003年 第3回 ベニス 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	2009年「呼吸不全調査研究班」 PAH、CTEPHに名称変更	Estimated no. of patients
2008年 第4回 ダナポイント	2015年 PVOD/PCHが指定難病として追加	95% confidence intervals
2013年 第5回 ニース		慢性血栓塞栓性肺高血圧症
2018年 第6回 ニース		原発性肺高血圧症
		肥満低換気症候群
		原発性肺動脈低換気症候群
		LCH (ランゲルハンス細胞組織球症)
		若年性肺気腫

Tatsumi K, et al, Jap J Resp Dis. 36:1006,1998.

2014年度~2019年度の厚生労働科学研究 研究代表者を巽浩一郎が務め、Minds 認証の CTEPH の診療ガイドラインを日本肺高血圧・肺循環学会（理事長：巽浩一郎）から発刊した。

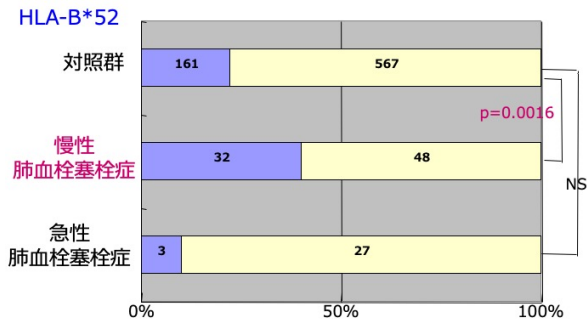


日本における CTEPH の臨床的特徴

千葉大学呼吸器内科における CTEPH の研究は2004年 天野慎也の PGI2 合成酵素遺伝子多型の研究から始まる (Respirology 2004;9:184-189)。その後、田邊信宏の臨床的特徴と HLA との関係 (Eur Respir J 2005;25:131-8)、ACE 遺伝子多型と予後の関係 (Circ J 2006;70:1174-9) と展開し、2008年 重田文子が日本人 CTEPH の特徴をまとめた (Circ J 2008;72:2069-74)。日本人 CTEPH は欧米と比較して、女性に多い (男 1 : 女 1.7~3)、欧米と比べて急性例に対して慢性例の頻度が高い、血栓反復の症状が認められない潜伏型が多い、深部静脈血栓症 (DVT) の頻度が低いという結果であり、HLA-B52 陽性例が多いことから、日本人 CTEPH は血管炎型が多いと考えている。

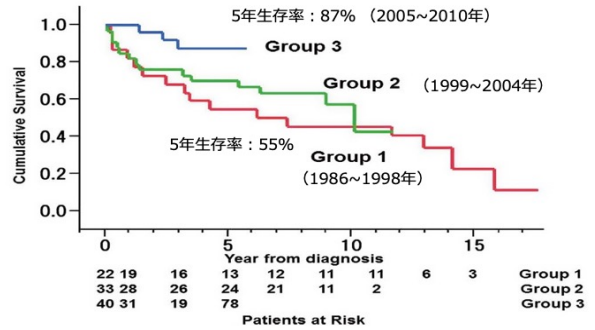
日本人CTEPHは血管炎型が多い

慢性肺血栓塞栓症とHLA-B52は関係あり



Shigeta A, et al. Circ J 72:2069,2008

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) では ERAs / PDE5-I治療をうけた群の方が予後が良好

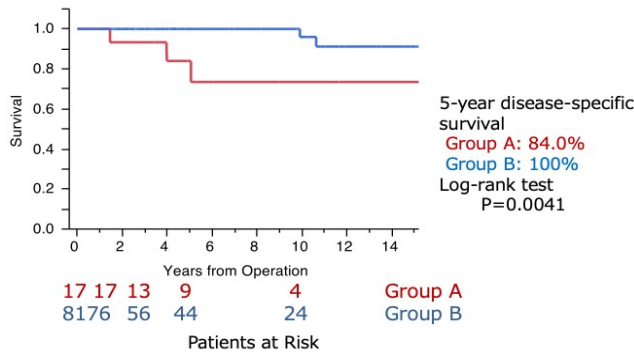


Nishimura R, et al. Circ J 77:2110,2013

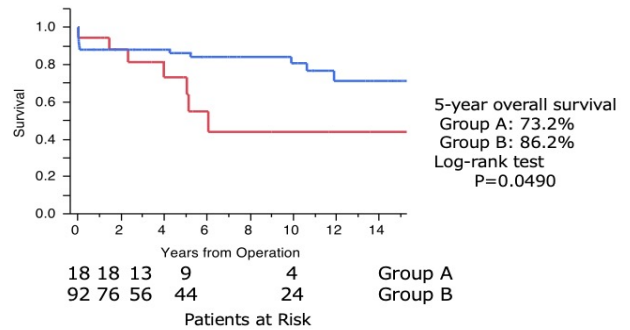
CTEPH におけるフィブリノーゲン

CTEPH では fibrinogen- α 遺伝子の 3'末端領域 (3'-UTR) の 28 塩基の deletion/insertion がその発症に関与する。fibrinogen- α 遺伝子の発現は 3'-UTR の遺伝子多型と関係、miR-759 により制御されている (Human Genetics 2010;128:443-452)。矢野利章は CTEPH において fibrinogen- α chain fragment の増加を認めている (Circ J 2011;75:675-82)。加藤史照は CTEPH では術前フィブリノーゲン高値、プラスミノーゲン活性低値群 (図の A 群) の長期予後が悪いことを示した (Circ J 2014;78:1754-61)。

周術期生存例のPEA後 疾患特異的生存率



PEA後の全生存率 (周術期死亡・他病死を含む)



CTEPH に対する PEA

CTEPH 治療で最初に確立した治療は血栓内膜摘除術 (PEA) であった。田邊信宏は、胸膜下領域血流良好例は PEA が著効するが、胸膜下領域の造影が悪い例は PEA 周術期死亡が多いことを認めた (Chest 2012;141:929-934)。

胸膜下領域血流良好例 69 歳 男性手術例 (手術著効例)

少なくとも1区域以上の胸膜下領域が造影される



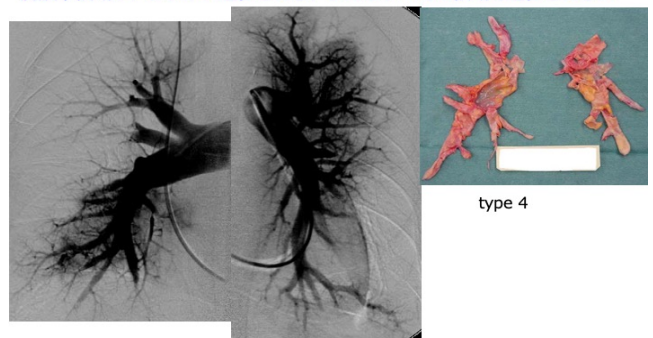
type 1

Ppa 73/23(41)mmHg CI 2.1 l/min/m² PVR 823 dyn · s · cm⁻⁵

Tanabe N, et al. Chest 2012;141:929-934

胸膜下領域血流不良例 64 歳 男性手術例 (周術期死亡例)

胸膜下領域が、わずかに造影される、またはすべての領域で造影されない



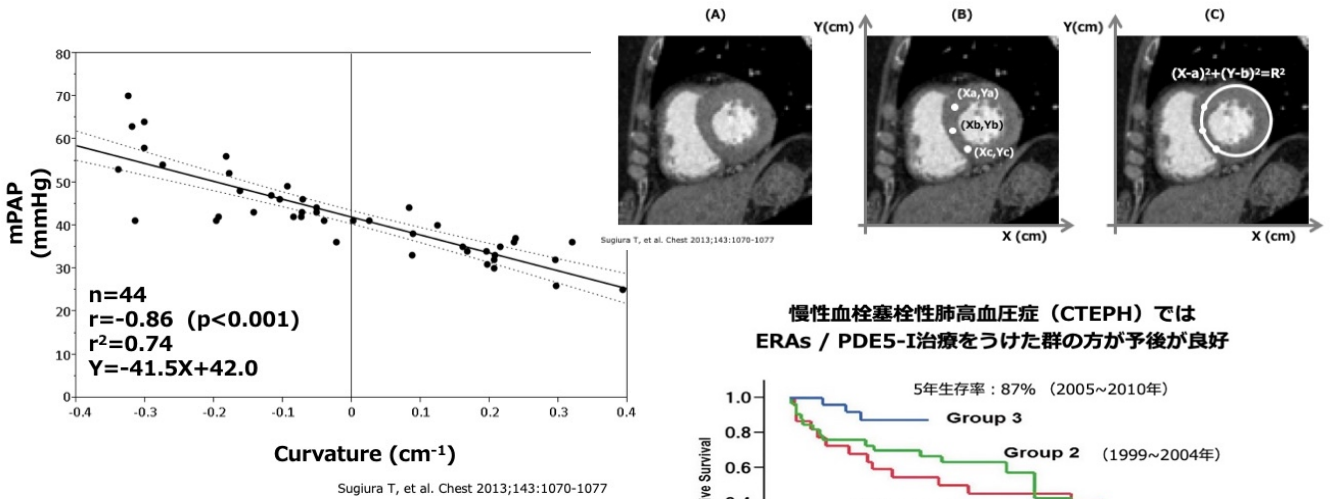
type 4

Ppa 111/36(62)mmHg CI 3.11 l/min/m² PVR 1414 dyn · s · cm⁻⁵

Tanabe N, et al. Chest 2012;141:929-934

CTEPH における右室圧排

杉浦寿彦は心電図同期造影胸部 CT 技術を進展させ、CTEPH における心室中隔の右室への圧排を曲率半径から算出、平均肺動脈圧の推定に有用であることを示した (Chest 2013;143:1070-1077)。



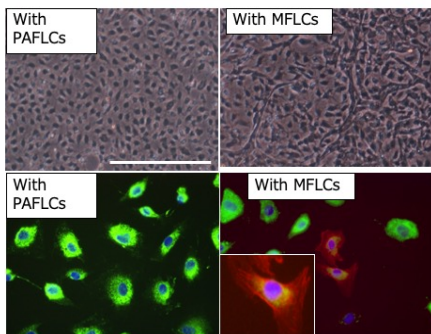
CTEPH 内科的治療

内科的治療薬が出現、CTEPH はエンドセリン受容体拮抗薬 (ERAs)、フォスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (PDE-5I) による内科的治療、血栓内膜摘除術 (PEA)、BPA の発展と合わせて、経年的に改善してきていることを西村倫太郎が総括した (Circ J 2013;77:2110-2117)。

CTEPH 血栓内膜摘除組織研究

CTEPH 患者の血栓内膜摘除組織には、筋線維芽様細胞 (MFL) と内皮様細胞 (EL) が存在している (Int J Cardiol 2012;159:119-127)。内皮様細胞 (EL) は間葉系マーカー (Vimentin) と内皮マーカー (Factor VIII) が陽性であり、筋線維芽様細胞 (MFL) は間葉系マーカー (Vimentin) と平滑筋マーカー (α -SMA) が陽性であり、異なる細胞形質を有している。坂尾誠一郎は、CTEPH 血栓の新生内膜組織では、筋線維芽様細胞の移行・分化、前駆細胞からの分化があり、過剰な増殖を起こしていると推測している (Respir Res 2011;12:109-125)。

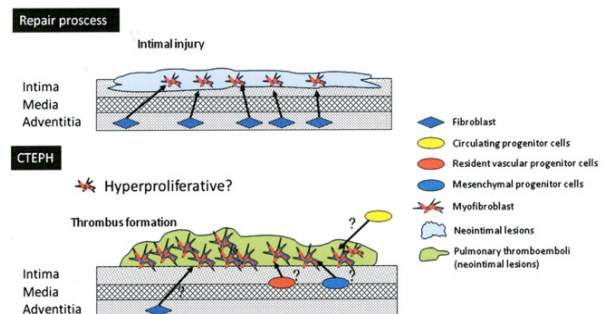
筋線維芽様細胞 (MFLCs) と同時培養した正常肺動脈末梢血管内皮細胞は、内皮間葉転換を呈した。



Factor VIIIと α SMAのco-expression

PAFLCs : pulmonary arterial fibroblast-like cells; MFLCs : myofibroblast-like cells; ELCs : endothelial-like cells

CTEPH血栓の新生内膜組織では筋線維芽様細胞の移行・分化、前駆細胞からの分化があり過剰な増殖を起こす



Sakao S, et al. Respir Res 2011;12:109-125.

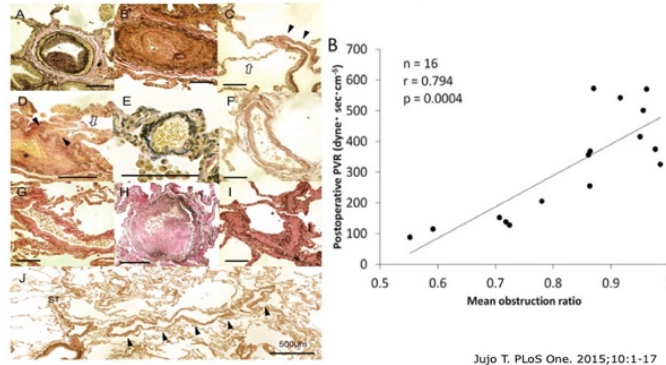
Sakao S, et al. Respir Res 2011;12:109.

CTEPH における末梢肺血管病変

重城喬行は PEA 施行時の肺組織の詳細な病理学的研究を施行し、CTEPH では中枢側の血栓以外に、末梢肺血管の構造改変が生じている、肺高血圧症の成立に関与していることを示した (PLoS ONE 2015;10:e0133167)。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) における末梢肺血管病変の検討

CTEPHでは中枢側の血栓以外に、末梢肺血管の構造改変が生じており、肺高血圧症の成立に関与していた



Jujo T. PLoS One. 2015;10:1-17

【CTEPH 原著論文】

1. Amano S, Tatsumi K, Tanabe N, Sakao S, Kasahara Y, Kurosu K, Igari H, Takiguchi Y, Kasuya Y, Kimura S, Kuriyama T. Polymorphism of the promoter region of prostacyclin synthase gene in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respirology* 2004;9:184-189.
2. Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, Takahashi M, Shibata H, Yasunami M, Kuriyama T. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2005;25:131-8.
3. Tanabe N, Amano S, Tatsumi K, Kominami S, Igarashi N, Shimura R, Matsubara H, Kasahara Y, Takiguchi Y, Kuriyama T. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2006;70:1174-9.
4. Yasui T, Tanabe N, Terada J, Yanagawa N, Shimizu H, Matsubara H, Hoshino S, Fujikawa A, Mizuno S, Yatomi M, Sakao S, Uruma T, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T. Multidetector-row computed tomography management of acute pulmonary embolism. *Circ J* 2007;71:1948-1954.
5. Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, Sakao S, Uruma T, Shimizu H, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Nakajima N, Kuriyama T. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2008;72:958-965.
6. Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, Hoshino S, Maruoka M, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Masuda M, Kuriyama T. Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan. *Circ J* 2008;72:2069-74.
7. Shimizu H, Tanabe N, Terada J, Masuda M, Sakao S, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T. Dilatation of bronchial arteries correlates with extent of central disease in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2008;72:1136-41.
8. Chen Z, Nakajima T, Tanabe N, Hinohara K, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K, Inoue Y, Kimura A. Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Human Genetics* 2010;128:443-452.
9. Uehara M, Tanabe N, Funabashi N, Takaoka H, Ikari J, Toyama S, Shimizu H, Hoshino S, Sugiura T, Saito M, Kawata N, Matsuura Y, Kuriyama T, Tatsumi K, Komuro I. Detailed distribution of acute pulmonary thromboemboli; Direct evidence for reduction of acquisition length and radiation dose for triple rule-out CT angiography. *Int J Cardiol* 2011;147:234-238.
10. Yano T, Sogawa K, Umemura H, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe N, Kodera Y, Takiguchi Y, Tatsumi K,

Nomura F. Serum level of fibrinogen- α chain fragment increases in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2011;75:675-82.

11. Sakao S, Hao H, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Tatsumi K. Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respir Res* 2011;12:109-125.
12. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012;141:929-934.
13. Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K. Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2012;159:119-127.
14. Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, Tatsumi K. Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. *Int J Oncol* 2012;41:701-711.
15. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:321-326.
16. Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;165:474-477.
17. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice computed tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:1070-1077.
18. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2013;77:2110-2117.
19. Jujo T, Sakao S, Tsukahara M, Kantake S, Maruoka M, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K. The role of matrix metalloproteinase in the intimal sarcoma-Like Cells derived from endarterectomized tissues from a chronic thromboembolic pulmonary hypertension patient. *PLOS ONE* 2014;9:e87489.
20. Kato F, Tanabe N, Urushibara T, Kasai H, Takeuchi T, Sekine A, Suda R, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Association of plasma fibrinogen and plasminogen with prognosis of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2014;78:1754-61.
21. Kasai H, Sugiura T, Tanabe N, Sakurai Y, Yahaba M, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Electrocardiogram-gated 320-slice multidetector computed tomography for the measurement of pulmonary arterial distensibility in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLOS ONE* 2014;9:e111563.
22. Kuroda F, Tanabe N, Igari H, Sakurai T, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Tatsumi K. Nontuberculous mycobacterium diseases and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Intern Med* 2014;53:2273-9.
23. Inagaki T, Terada J, Tanabe N, Kawata N, Kasai H, Sugiura T, Shigeta A, Asano Y, Murata A, Tsushima K, Tada Y, Sakao S, Tatsumi K. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A preliminary study. *Respir Investig* 2014;52:357-64.
24. Naito A, Tanabe N, Jujo T, Shigeta A, Sugiura T, Sakao S, Ishida K, Tatsumi K. Pentraxin3 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a new biomarker for screening from remitted pulmonary thromboembolism. *PLoS ONE* 2014;9:e113086.

25. Sakao S, Miyauchi H, Voelkel NF, Sugiura T, Tanabe N, Kobayashi Y, Tatsumi K. Increased right ventricular fatty acid accumulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1465-1472.
26. Jujo T, Sakao S, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K. Evaluation of the microcirculation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: The impact of pulmonary arterial remodeling on postoperative and follow-up pulmonary arterial pressure and vascular resistance. *PLoS ONE* 2015;10:e0133167.
27. Kasai H, Matsumura A, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Ema R, Sakurai Y, Yahaba M, Matsuura Y, Kawata N, Sakao S, Tatsumi K. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by echocardiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig* 2015;53:210-216.
28. Urushibara T, Tanabe N, Suda R, Kato F, Kasai H, Takeuchi T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Effects of surgical and medical treatment on quality of life for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2015;79:2696-2702.
29. Sakao S, Daimon M, Voelkel NF, Miyauchi H, Jujo T, Sugiura T, Ishida K, Tanabe N, Kobayashi Y, Tatsumi K. Right ventricular sugars and fats in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2016;219:143-149.
30. Jujo T, Tanabe N, Sakao S, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Kato F, Takeuchi T, Sekine A, Nishimura R, Sugiura T, Shigeta A, Masuda M, Tatsumi K. Severe pulmonary arteriopathy is associated with persistent hypoxemia after pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS ONE* 2016;11:e0161827.
31. Kasai H, Matsumura A, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Tamamoto K, Miwa H, Ema R, Sakao S, Tatsumi K. Mean pulmonary artery pressure using echocardiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2016;80:1259-1264.
32. Kato F, Tanabe N, Ishida K, Suda R, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Coagulation-fibrinolysis system and postoperative outcomes of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2016;80:970-979.
33. Jujo-Sanada T, Tanabe N, Sakao S, Sugiura T, Sekine A, Nishimura R, Suda R, Naito A, Miwa H, Yamamoto K, Sasaki A, Matsumura A, Ema R, Kasai H, Kato F, Tatsumi K. The anticoagulant effects of warfarin and the bleeding risk associated with its use in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension at a specialist center in Japan: a retrospective cohort study. *Pulm Circ* 2017;7:684-691.
34. Suda R, Tanabe N, Ishida K, Kato F, Urushibara T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Prognostic and pathophysiological marker for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of diffusing capacity for carbon monoxide at diagnosis. *Respirology* 2017;22:179-186.
35. Kasai H, Tanabe N, Fujimoto K, Hoshi H, Naito J, Suzuki R, Matsumura A, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Mosaic attenuation pattern in non-contrast computed tomography for the assessment of pulmonary perfusion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig* 2017;55:300-307.
36. Ema R, Sugiura T, Kawata N, Tanabe N, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. The dilatation of main pulmonary artery and right ventricle observed by enhanced chest computed tomography predict poor outcome in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Radiol* 2017;94:70-77.
37. Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Sasaki A, Matsumura A, Ema R, Kasai H, Kato F, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respir Investig* 2017;55:270-275.

38. Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, Tamura Y, Tsujino I, Ogawa A, Sakao S, Nishizaki M, Ishida K, Ichimura Y, Yoshida M, Tatsumi K. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review. *Respir Investig* 2018;56:332-341.
39. Miwa H, Tanabe N, Jujo T, Kato F, Anazawa R, Yamamoto K, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Suda R, Sugiura T, Sakao S, Ishida K, Masuda M, Tatsumi K. Long-term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension at a single Japanese pulmonary endarterectomy center. *Circ J* 2018;82:1428-1436.
40. Inagaki T, Terada J, Yahaba M, Kawata N, Jujo T, Nagashima K, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Heart rate and oxygen saturation change patterns during 6-min walk test in subjects with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Care* 2018;63:573-583.
41. Sanada TJ, Tanabe N, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Sakao S, Suda R, Kasai H, Nishimura R, Sugiura T, Shigeta A, Taniguchi Y, Masuda M, Tatsumi K. Involvement of pulmonary arteriopathy in the development and severity of reperfusion pulmonary endarterectomy. *Pulm Circ* 2019;9:2045894019846439.
42. Sanada TJ, Sakao S, Naito A, Ishibashi-Ueda H, Suga M, Shoji H, Miwa H, Suda R, Iwasawa S, Tada Y, Ishida K, Tanabe N, Tatsumi K. Characterization of pulmonary intimal sarcoma cells isolated from a surgical specimen: In vitro and in vivo study. *PLoS ONE* 2019;14:e0214654.
43. Naito A, Hiwasa T, Tanabe N, Sanada TJ, Sugiura T, Shigeta A, Terada J, Takizawa H, Kashiwado K, Sakao S, Tatsumi K. Elevated levels of autoantibodies against EXD2 and PHAX in the sera of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS ONE* 2019;14:e0211377.
44. Tajima H, Kasai H, Tanabe N, Sugiura T, Miwa H, Naito A, Suda R, Nishimura R, Sanada TJ, Sakao S, Tatsumi K. Clinical characteristics and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and a concomitant psychiatric disorder. *Pulm Circ* 2019;9:2045894019836420.
45. Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2020;299:263-270.
46. Saito T, Kasai H, Sugiura T, Takahashi Y, Tajima H, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Effects of pulmonary endarterectomy on pulmonary hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, evaluated by interventricular septum curvature. *Pulm Circ*. 2020;10:2045894019897502.

【CTEPH 総説】

1. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Resp Investig* 2013;51:134-146.
2. Sakao S, Tatsumi K. Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective. *Histol Histopathol* 2013;28:185-93.

【CTEPH 症例報告】

1. Ikari J, Tanabe N, Tatsuno I, Yamanaka M, Sakao S, Tada Y, Kurosu K, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K. ACTH deficiency and PGI2 therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2011;146:449-450.
2. Funabashi N, Takaoka H, Ozawa K, Tanabe N, Tatsumi K, Saeki N, Higashide T, Uno T, Kobayashi Y. Combined ostium secundum type ASD and pulmonary arterial thromboembolism causing pulmonary artery enlargement, pulmonary hypertension and recurrent paradoxical cerebral embolism due to deep venous thrombosis. *Int Journal Cardiol*. 2016;207:303-307.
3. Kasai H, Tanabe N, Koshikawa K, Hirasawa Y, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. The development of marked collateral circulation due to inferior vena cava filter occlusion in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicated with anti-phospholipid syndrome. *Intern Med*. 2017;56:931-936.