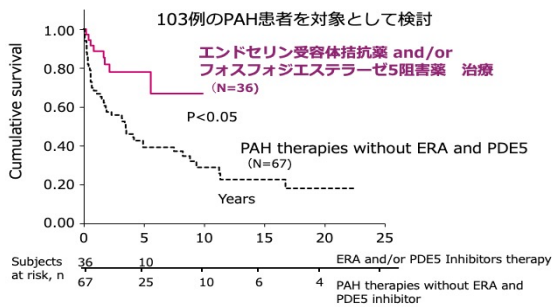


肺高血圧症の病態解析と治療戦略に関する研究

肺動脈性肺高血圧症の臨床

経静脈的持続点滴薬 PGI₂ であるエポプロステノールは 1999 年に重症 PAH に対して承認された。肺動脈性肺高血圧症に対する選択的肺血管拡張薬の経口薬は遅れて開発が進んだ。経口薬としてエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) ボセンタンは 2005 年に承認された。ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (PDE5-I) シルデナフィルは 2008 年に承認された。呼吸器内科において PAH に対する最初の患者予後データを坂尾誠一郎らが解析した。治療開始の時代は異なるが、ERA/PDE5-I 使用により PAH 患者予後の改善が得られたのは歴然である (Intern Med 2012;51:2721-2726)。

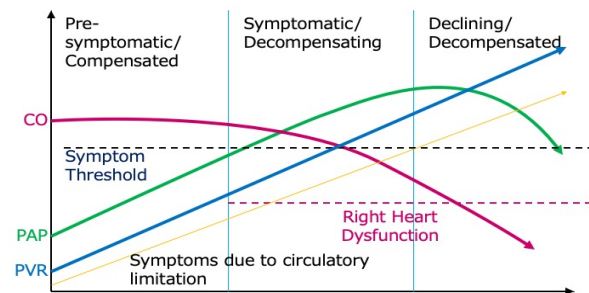
肺動脈性肺高血圧症 (PAH) では肺血管拡張薬 (ERAs / PDE5-I 治療) が予後を改善



Sakao S, et al. Intern Med 51: 2721, 2012

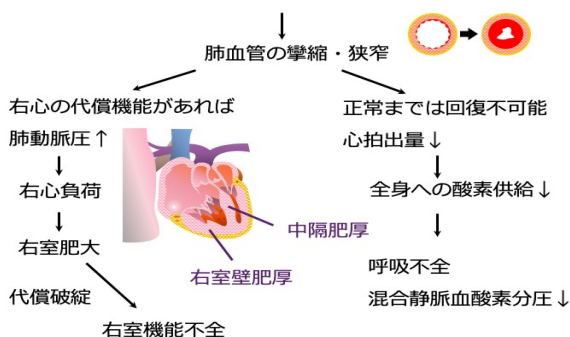
PAH : Circulatory limitation

Rich et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. 2001:1506

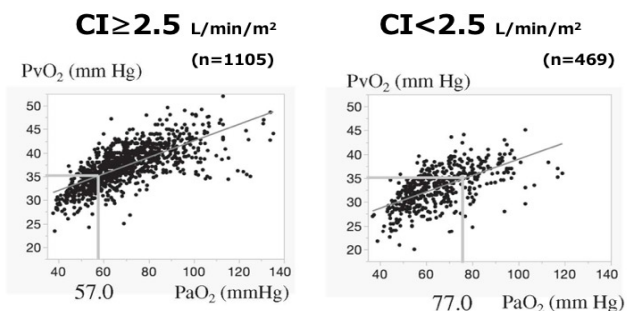


PAH の自然経過として肺血管病変の進行は非可逆的 Irreversible である。肺抵抗血管の狭窄 (肺血管抵抗 PVR の増加) を治療介入により改善することは 2020 年の段階では認められていない。右室の代償機能が十分であれば、平均肺動脈圧 (mPAP) は PVR の増加と並行する。しかし右心機能の低下に伴い心拍出量が低下すると mPAP も低下する。心臓から全身への酸素供給指標が混合静脈圧酸素分圧 (PvO₂) である。PvO₂ は心拍出量が保たれている時 (心係数 cardiac index ≥ 2.5 L/min/m²) には保たれているが、右室不全すなわち心係数低下時には PvO₂ は低下する。組織低酸素を回避するためには PaO₂ を高い値で維持する必要がある。呼吸器内科での PAH を含む全ての右心カテーテル施行症例 1,571 例 (1983~2017 年) を須田理香らが解析し、心拍出量の差異による組織低酸素の差異を示した。

肺血管障害 (未知の刺激)



心拍出量の差異による組織低酸素の差異



Suda R, et al. Respirology 2020;25:97-103

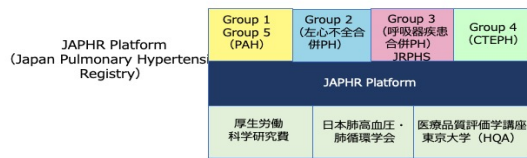
日本の肺高血圧症領域の学術研究を All Japan 体制にするために、日本肺高血圧・肺循環学会を立ち上げて、初代理事長に就任した。同時期、厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」の研究代表者となり、難病レジストリーである JAPHR (Japan Pulmonary Hypertension Registry) platform を作成した。肺高血圧症関係の AMED 研究とも連携、PAH/CTEPH/PVOD 診療ガイドライン (Minds 準拠) をまとめた。PH を専門にしている施設のみからの患者データ集約であるが、JAPHR において日本の PAH 患者さんの生命予後は昔と比較すると、劇的な改善をしていることを示した (Circ J 2018;82:275-282)。日本は国民皆保険であり、初期から肺血管拡張薬

を組み合わせることで投与可能であること、PAH患者さんの支持療法に積極的であることなどの理由があり、単純に欧米と比べて予後が良いとは言えない。2020年の時点でさらに症例集積を続けている。

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 と難病レジストリー研究

平成25年 2013年	平成26年 2014年	平成27年 2015年	平成28年 2016年	平成29年 2017年	平成30年 2018年	平成31年 2019年
呼吸不全に関する調査研究班			難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班			

難病レジストリー研究



2017年度（平成29年度） ⇄ 2018年度（平成30年度） ⇄ 2019年度（令和元年度）

PAH/CTEPH/PVOD診療ガイドライン (Minds)

AMED事業との協力体制

- AMED難治性疾患等実用化研究事業1 CTEPH DOAC 2019
- AMEDクリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業2 Japan PH Registry 2018~2019
- AMED難治性疾患等実用化研究事業3 CTEPHレジストリー 2018~2020
- AMED難治性疾患等実用化研究事業4 CTEPHに対するBPA 2017~2019

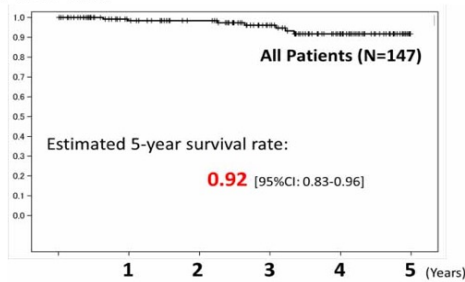
患者会との連携 (NPO法人PAHの会、など)

日本肺高血圧・肺循環学会 JAPHR (肺高血圧症患者登録レジストリー) との連携

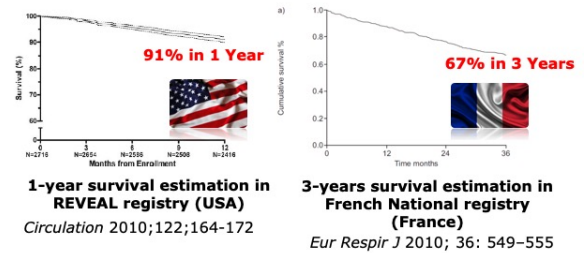
プラットフォーム: 厚生労働省難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究 (政策研究班)

PAH新規治療開始症例の5年生存率

死亡/肺移植なしの割合



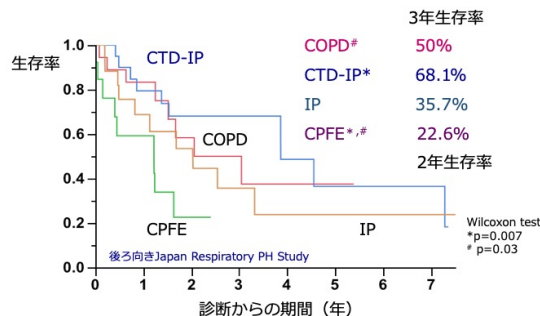
欧米のPHレジストリー研究



PAHは肺病変がなく肺血管病変による肺血管原性肺高血圧症である。治療ターゲットは肺血管病変になる。一方 III 群 PH (肺疾患に伴う肺高血圧症) ないしは肺疾患を併存している肺動脈性肺高血圧症の治療は難渋している。COPD、結合組織病に伴う間質性肺炎 (CTD-IP)、間質性肺炎 (IP)、気腫合併肺線維症 (CPFE) は、肺疾患の進行抑制も困難であるが、特に重症肺高血圧症を併発している場合には有効な治療法は確立していない。後ろ向き研究ではあるが、田邊信宏らが肺疾患に伴う重症肺高血圧症の基礎疾患による予後比較を実施した (Respirology 2015;20:805-812)。今後の課題となる。

肺疾患に伴う重症肺高血圧症例の基礎疾患による予後の比較

CPFE, IPに伴う肺高血圧症の予後は極めて悪い



Tanabe N, et al, Respirology 2015; 20: 805

右室心筋における脂肪酸代謝

肺高血圧症における肺血行動態重症度と右室肥大・右心不全の発症は必ずしも一致しない。心筋でのATPエネルギー産生には糖代謝、脂肪酸代謝の双方が働く。右室肥大においては、通常の糖代謝のみによる心筋へのATP供給が十分でなく、脂肪酸酸化が要求される。脂肪酸代謝によるATP産生過程では、糖代謝による

ATP 産生よりも 12%酸素が余分に必要であり、生体にとって不利な条件になる。BMIPP は心筋の脂肪酸代謝を反映する核医学イメージに使用される。CTEPH による肺高血圧症右室心筋での脂肪酸代謝が亢進しているのか、それが PEA のよる肺血行動態の改善に伴い改善するかどうかを坂尾誠一郎らが検討した。肺高血圧症の状態では右室での BMIPP 取り込みが亢進しており、PEA 術後に低下することを認めた。右室心筋の脂肪酸代謝をターゲットとした PH の治療が今後開発される可能性がある。

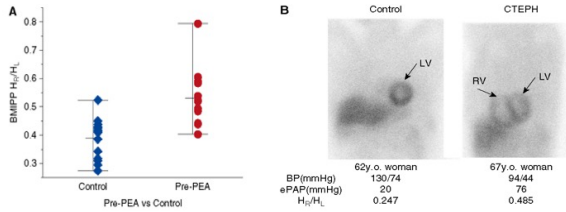
ORIGINAL RESEARCH

123I-BMIPPの右室での取り込みがCTEPH術後に低下

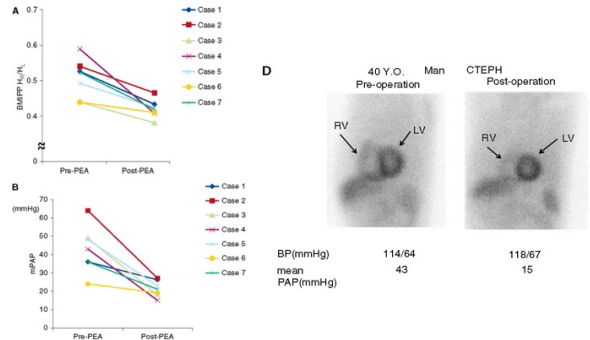
Increased Right Ventricular Fatty Acid Accumulation in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Seichiro Sakao^{1*}, Hideyuki Miyachi^{2*}, Norbert F. Voelkel³, Toshiko Sugiura⁴, Nobuhiro Tanabe⁴, Yoshio Kobayashi⁵, and Koichiro Tatsumi⁶

脂肪酸代謝を反映する¹²³I-BMIPPの右室での取り込みがCTEPHで亢進



Sakao S. Ann Am Thorac Soc 2015;12:1465-1472.



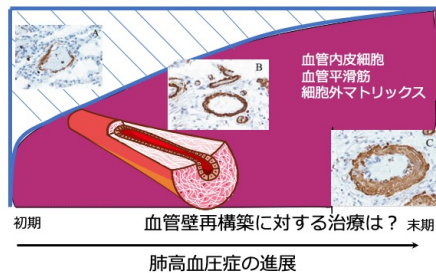
Sakao S. Ann Am Thorac Soc 2015;12:1465-1472.

VEGF が関与する重症肺高血圧モデル動物

PAH の肺血管病変にはリモデリングにより器質的に血管壁が再構築された部分と、機能的に肺血管攣縮している部分がある。現時点での臨床では機能的な部分を肺血管拡張薬で治療している。難治性疾患 PAH の病態・治療研究を推進するためには動物モデルが必要である。VEGF 受容体-2 阻害薬である SU5416 投与と低酸素暴露を合わせて PAH 様モデルが作成されている (笠原靖紀 FASEB J)。

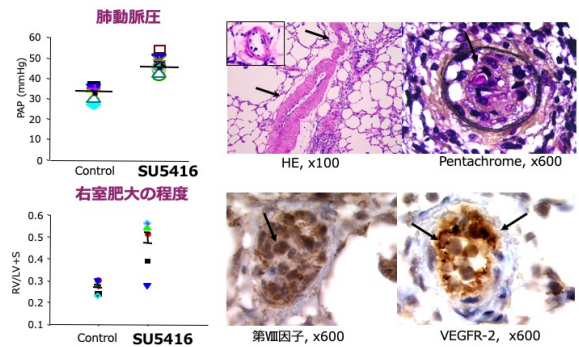
肺高血圧症の成因と治療標的

機能的肺血管収縮 → 臨床での治療目標



Gaine SP, et al. Lancet 352:719,1998

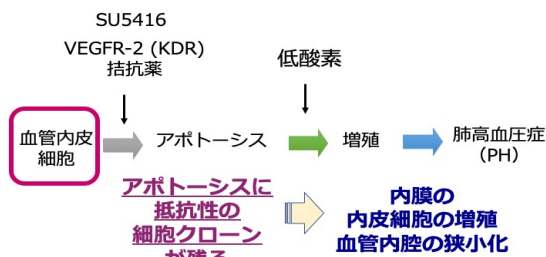
低酸素 + VEGFR-2阻害
血管内皮が増殖 → 肺高血圧症の成立



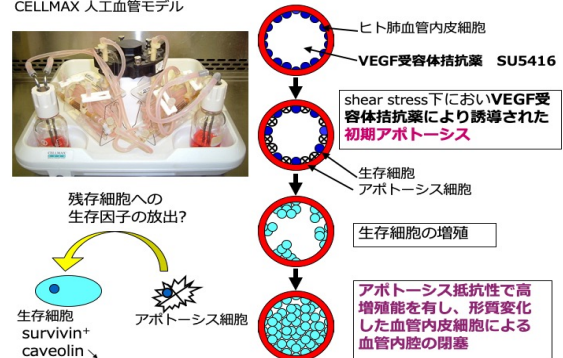
Kasahara Y, et al. FASEB J 2001;15:427

肺高血圧症における初期血管病変成立の主役は肺血管内皮細胞と考えている。血管内皮細胞の増殖を VEGF 受容体-2 阻害薬にて抑制した時、初期はアポトーシスが生じるが、生存細胞としてアポトーシス抵抗性の細胞クローンが残る。そこに細胞増殖刺激である低酸素が加わると内膜の増殖が生じて、血管内腔の狭小化が生じる、これが SU5416+Hypoxia による PAH 様モデルの成立機序と考えている。

VEGFが関与する肺高血圧症の発症機序仮説

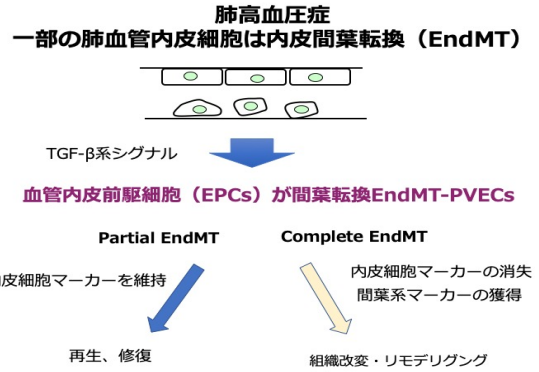
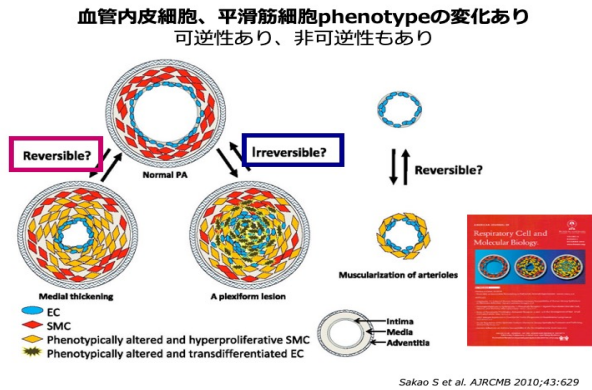


CELLMAX 人工血管モデル



Sakao S et al. FASEB J 2005;19:1178

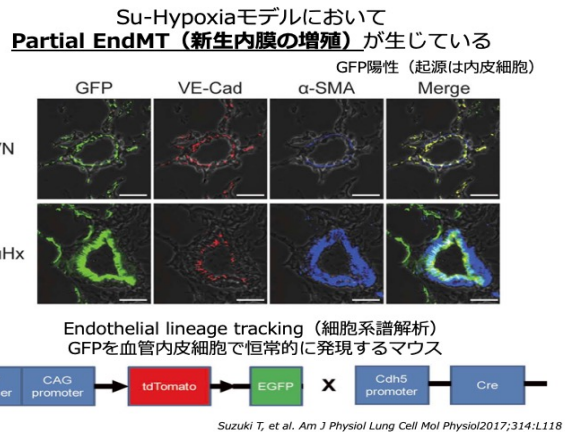
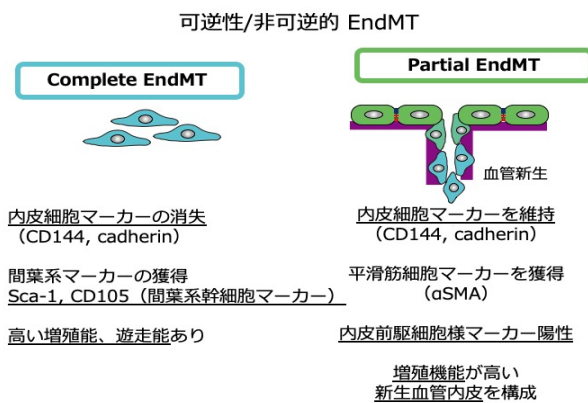
坂尾誠一郎は CELLMAX 人工血管モデルを作成、肺血管内皮細胞は shear stress 下において VEGF 受容体拮抗薬により初期アポトーシスが誘導される。しかしアポトーシス残存細胞から生存因子が分泌され生存細胞の増殖が生じる、その結果アポトーシス抵抗性で高増殖能を有し、形質変化した血管内皮細胞による血管内腔の閉塞が生じることを示した (FASEB J 2007;21:3640-52)。PAH における肺血管壁内膜は内皮細胞、中膜は平滑筋細胞が主役である。低酸素ないしはモノクローリンモデルにおける、PDGF 受容体 TKI による肺血管リモデリングの修復 (reverse remodeling) は平滑筋細胞の形質転換 (増殖型から非増殖型) を伴っていた。In vitro においてさえ VEGF 受容体拮抗薬による肺血管内皮細胞のアポトーシス抵抗性クローンを reverse することが可能かどうか不明であるが、肺血管内皮細胞の形質転換は今後の治療目標になる (Am J Respir Cell Mol Biol 2010;43:629-34)。この図は米国呼吸器学会 Red Journal の表紙を飾った。



肺高血圧症における内皮間葉転換 EndMT

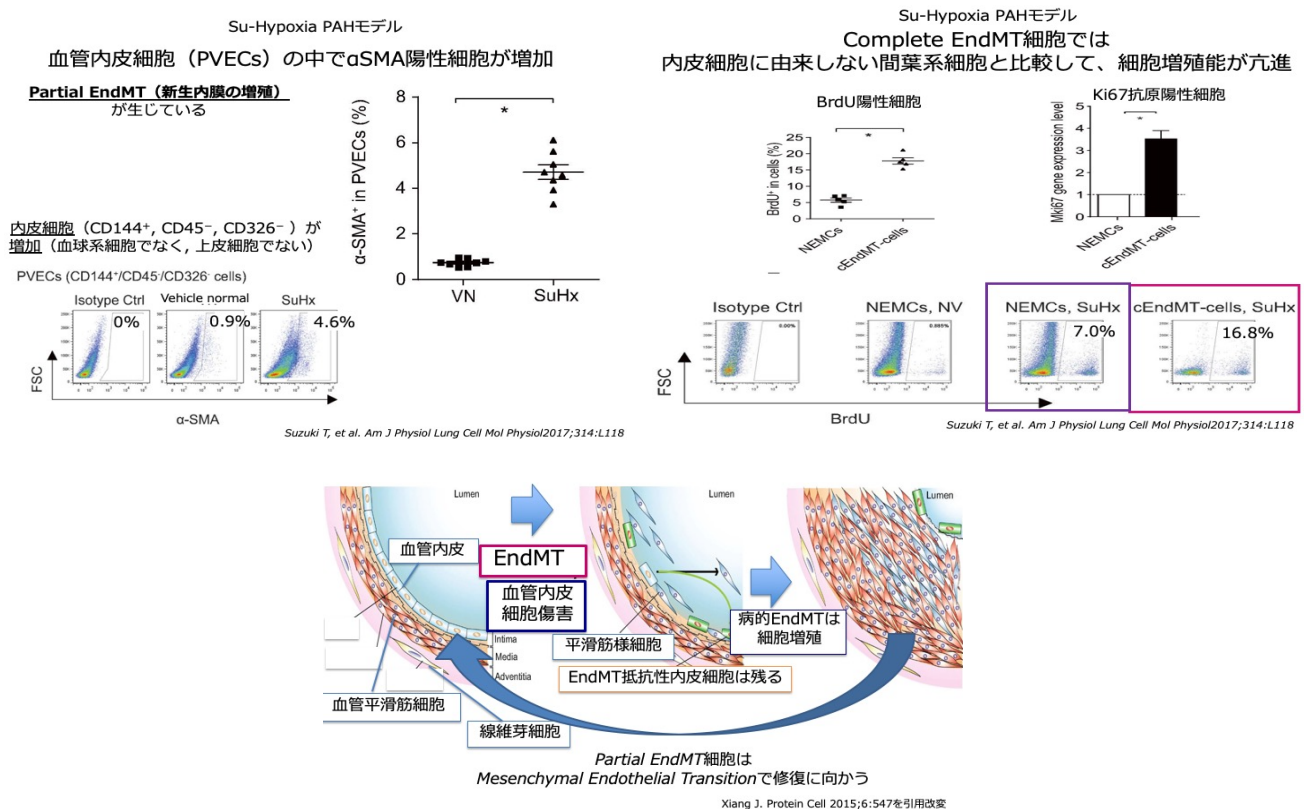
内皮間葉転換 endothelial-mesenchymal transition/transformation : EndMT は、内皮細胞が細胞間結合を失い、細胞骨格の大きなリモデリングを起こす過程である。EndMT を起こした細胞の特徴は、1) 内皮細胞表面マーカーを失う、2) 間葉系細胞表面マーカーを獲得する、3) 組織移行性、浸潤性の性格を有することである。内皮細胞が内皮細胞のままではなく、間葉系様細胞にその性質を変化させ、幹細胞様の機能を有し、内的/外的刺激を受けて線維芽細胞への変化に関係してくる。この現象は、心臓の発生、腫瘍の進展、組織線維化に関与していることが従来報告されてきた。

EndMT に関するこれまでの研究結果から推測すると、ROS などの傷害を受けた肺血管内皮細胞の中で、生存可能であった分化能/修復能の高い血管内皮前駆細胞 (Endothelial progenitor cells : EPCs) は EndMT を起こし、一部は再生/修復に向い (partial EndMT)、一部は病的 EndMT である血管壁の肥厚・狭窄、組織線維化に向かう (complete EndMT) と考えることも可能である。



肺血管内皮細胞が肺高血圧症成立過程でどのような運命を辿るのか、GFP を肺血管内皮細胞で恒常的に発現するマウスを作成、endothelial lineage tracking (細胞系譜解析) を施行した。SU5416+Hypoxia PAH モデルの解析において、Partial EndMT を起こした細胞は、αSMA 陽性となり平滑筋様細胞に形質転換していた。病的 EndMT (complete EndMT) の過程をとる場合には BrdU 陽性細胞が増加、Ki67 抗原陽性細胞が増加しており、細胞増殖能の亢進した間葉系細胞に転換していた。これを模式的に考えると、一部の EndMT

抵抗性内皮細胞はそのまま内皮細胞として維持される。Partial EndMT を起こした細胞は、mesenchymal endothelial transition という形で正常の肺血管内皮細胞として修復される、complete EndMT を起こした細胞が内膜増殖に関与すると考えられる (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2018;314:L118-L126)。このような仮説がヒト PAH で成立しているかどうかは不明であり、今後の課題である。



【肺高血圧症 原著論文】

1. Kasahara Y, Kiyatake K, Tatsumi K, Sugito K, Kakusaka I, Yamagata S, Ohmori S, Kitada M, Kuriyama T. Bioactivation of monocrotaline by P450 3A in rat liver. J Cardiovasc Pharmacol 1997;30:124-129.
2. Igari H, Tatsumi K, Sugito K, Kasahara Y, Saito M, Tani T, Kimura H, Kuriyama T. Role of EDRF in pulmonary circulation during sustained hypoxia. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31:299-305.
3. Sugito K, Tatsumi K, Igari H, Kasahara Y, Tani T, Kimura H, Hayashi F, Kuriyama T. Role of carotid body in pressure response of pulmonary circulation in rats. Resp Physiol 1998;111: 283-293.
4. Abe Y, Tatsumi K, Sugito K, Ikeda Y, Kimura H, Kuriyama T. Effects of inhaled prostacyclin analogue on chronic hypoxic pulmonary hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2001;37:239-251.
5. Sakao S, Laimute Taraseviciene-Stewart L, Cool CD, Tada Y, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Voelkel NF. VEGF-R blockade causes endothelial cell apoptosis, expansion of surviving CD34⁺ precursor cells and transdifferentiation to smooth muscle-like and neuronal-like cells. FASEB J 2007;21:3640-52.
6. Tada Y, Laudi S, Harral J, Carr M, Ivester C, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Nichols WC, West J. Murine pulmonary response to chronic hypoxia is strain specific. Exp Lung Res. 2008;34:313-23.
7. Nagayoshi M, Tada Y, West J, Ochiai E, Watanabe A, Toyotome T, Tanabe N, Takiguchi Y, Ayako Shigeta A, Yasuda T, Shibuya K, Kamei K, Tatsumi K. Inhalation of Stachybotrys chartarum evokes pulmonary arterial remodeling in mice, attenuated by Rho-kinase inhibitor. Mycopathologia 2011;172:5-15.

8. Yasuda T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, West J. Rho-kinase inhibition alleviates pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative type II bone morphogenetic protein receptor gene. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;301:L667-674.
9. Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K. Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med* 2012;51:2721-2726.
10. Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, Hemnes AR, West JD. Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. *Pulm Circ* 2012;2:201-213.
11. Ozawa K, Funabashi N, Kataoka A, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Myocardial fibrosis in the right ventricle detected on ECG gated 320 slice CT showed a short term poor prognosis in subjects with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168:584-586.
12. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Better agreement between independent assessors of three-dimensional global longitudinal strain of whole right ventricle using transthoracic echocardiography than for other three-dimensional right ventricular parameters. *Int J Cardiol* 2013;169:e56-61.
13. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kataoka A, Kobayashi Y. Detection of right ventricular wall motion a synergy confirmed on four-dimensional 320-slice CT by two-dimensional global longitudinal strain of right ventricle using transthoracic-echocardiography in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;169:e70-4.
14. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Tatsumi K, Yanagawa N, Kataoka A, Kobayashi Y. Two dimensional global longitudinal strain of right ventricle using transthoracic echocardiography can detect right ventricular fibrosis confirmed by 320 slice CT in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2014;172:e230-3.
15. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Utility of three-dimensional global longitudinal strain of the right ventricle using transthoracic echocardiography for right ventricular systolic function in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2014;174:426-30.
16. Sekine A, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Nishimura R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Polymorphism of the G protein $\beta 3$ subunit gene influences the efficacy of sildenafil in patients with pulmonary hypertension. *Intern Med* 2014;53:291-297.
17. Naito Y, Yoshioka K, Tanaka K, Tatsumi K, Kimura S, Kasuya Y. Endothelin B receptor-mediated encephalopathic events in mouse sepsis model. *Life Sci* 2014;118:340-6.
18. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, Miyaji K, Takamura K, Hayashi S, Hanaoka M, Tatsumi K; Japanese Respiratory Society Lung Disease Pulmonary Hypertension Study Group. Current trends in the management of pulmonary hypertension associated with respiratory disease in institutions approved by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig* 2014;52:167-72.
19. Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K. Long-term survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension treated with beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue. *Intern Med* 2014;53:1913-20.
20. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, Takamura K, Hanaoka M, Nishimura M, Tatsumi K; JRS Lung Disease PH Study Group. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology* 2015;20:805-812.
21. 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.

22. 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.
23. Jujo T, Tanabe N, Sugiura T, Naito A, Shigeta A, Kitazono-Saitoh M, Sakao S, Tatsumi K. Importance of carefully interpreting computed tomography images to detect partial anomalous pulmonary venous return. *Respir Investig* 2016;54:69-74.
24. Nishimura R, Tanabe N, Sekine A, Kasai H, Suda R, Kato F, Jujo T, Sugiura, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Synergistic effects of ACE insertion/deletion and GNB3 C825T polymorphisms on the efficacy of PDE-5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension. *Respiration* 2016;91:132-140.
25. Sekine A, Nishiwaki T, Nishimura R, Kawasaki T, Urushibara T, Suda R, Suzuki T, Takayanagi S, Terada J, Sakao S, Taya Y, Iwama A, Tatsumi K. Prominin-1/CD133 expression as potential tissue-resident vascular endothelial progenitor cells in the pulmonary circulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016;310:L1130-L1142.
26. Takeuchi T, Sakao S, Kato F, Naito A, Jujo T, Yasuda T, Tanabe N, Tatsumi K. Pulmonary haemodynamics are correlated with intimal lesions in a rat model of severe PAH: attenuation of pulmonary vascular remodelling with ambrisentan. *Histol Histopathol* 2016;31;1357-1365.
27. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Contribution of myocardial layers of right ventricular free wall to right ventricular function in pulmonary hypertension: Analysis using multilayer longitudinal strain by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Int J Cardiol* 2016;215:457-462.
28. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Detection of right ventricle wall motion asynergy in pulmonary hypertension subjects without left-sided heart disease. *Int J Cardiol* 2016;222:375-378.
29. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Detection of right ventricular myocardial fibrosis using quantitative CT attenuation of the right ventricular myocardium in the late phase on 320 slice CT in subjects with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2016;228:165-168.
30. Kato F, Sakao S, Takeuchi T, Suzuki T, Nishimura R, Yasuda T, Tanabe N, Tatsumi K. Endothelial cell-related autophagic pathways in Sugen/hypoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017;313:L899-L915.
31. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Detection of right ventricular myocardial fibrosis using quantitative CT attenuation of the right ventricular myocardium in the late phase on 320 slice CT in subjects with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2017;228:165-168.
32. Kimura M, Tamura Y, Guignabert C, Takei M, Kosaki K, Tanabe N, Tatsumi K, Saji T, Satoh T, Kataoka M, Kamitsuji S, Kamatani N, Thuillet R, Tu L, Humbert M, Fukuda K, Sano M. A genome-wide association analysis identifies PDE1A/DNAJC10 locus on chromosome 2 associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension in a Japanese population. *Oncotarget* 2017;8:74917-74926.
33. Suzuki T, Carrier EJ, Talati MH, Rathinasabapathy A, Chen X, Nishimura R, Tada Y, Tatsumi K, West J. Isolation and characterization endothelial-to-mesenchymal transition-cells in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;314:L118-L126.
34. Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K; Japan PH Registry (JAPHR) Network. Effectiveness and outcome of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2018;82:275-282.
35. Anazawa R, Terada J, Sakao S, Shigeta A, Tanabe N, Tatsumi K. The features of radiological and physiological findings in pulmonary capillary hemangiomatosis: an updated pooled analysis of confirmed diagnostic cases. *Pulm Circ* 2019;9:2045894019896696.

36. Naganuma M, Sugimoto S, Suzuki H, Matsuno Y, Araki T, Shimizu H, Hayashi R, Fukuda T, Nakamoto N, Iijima H, Nakamura S, Kataoka M, Tamura Y, Tatsumi K, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T; INDIGO survey Group. Adverse events in patients with ulcerative colitis treated with indigo naturalis: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2019;54:891-896.
37. Suda R, Tanabe N, Terada J, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO₂ level to avoid tissue hypoxia. *Respirology* 2020;25:97-103.
38. Takahashi Y, Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Characteristics of Japanese elderly patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2020 in press.
39. Jujo Sanada T, Hosomi K, Shoji H, Park J, Naito A, Ikubo Y, Yanagisawa A, Kobayashi T, Miwa H, Suda R, Sakao S, Mizuguchi K, Kunisawa J, Tanabe N, Tatsumi K. Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in a Su/Hx rat model. *Pulm Circ* 2020 in press.
40. Takeyasu R, Tamura Y, Abe K, Goda A, Satoh T, Suda R, Tanabe N, Tsujino I, Yamazaki T, Tatsumi K. Development of psychometrically validated Japanese version of the emPHasis-10 questionnaire, a patient-reported outcome measure for pulmonary hypertension: Multicenter study in Japan. *Circ Rep.* 2020 in press

【肺高血圧症 著書】

1. Tatsumi K. Clinical Classification. In: *Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension* (edited by Fukumoto Y) Springer, Singapore, 2017;3-11.

【肺高血圧症 総説】

1. Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF. Endothelial cells and pulmonary arterial hypertension : apoptosis, proliferation, interaction and transdifferentiation. *Respir Res* 2009;10:95-103.
2. Sakao S, Tatsumi K. Vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: multiple cancer-like pathways and possible treatment modalities. *Int J Cardiol* 2010;147:4-12.
3. Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF. Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;43:629-34.
4. Sakao S, Tatsumi K. The effects of antiangiogenic compound SU5416 in a rat model of pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2011;81:253-61.
5. Sakao S, Tatsumi K. Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett* 2012;4:865-867.
6. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014;23:350-355.
7. Sakao S, Voelkel NF, Tanabe N, Tatsumi K. Determinants of an elevated pulmonary arterial pressure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Research.* 2015;16:84-89.
8. Ogawa A, Sakao S, Tanabe N, Matsubara H, Tatsumi K. Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review. *Respir Invest* 2019;57:183-190.
9. Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and the diffusing capacity in pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013310.
10. Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H,

Momomura S, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauch-Takihara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T, Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017) . Circ J 2019;83:842-945. (肺高血圧症治療ガイドライン)

【肺高血圧症 症例報告】AVM, 肺血管異常を含む

1. Yano T, Kasahara Y, Tanabe N, Sugiura T, Kitazono M, Yamauchi K, Sakao S, Takiguchi Y, Tatsumi K. Juvenile pulmonary hypertension associated with fibromuscular dysplasia. Intern Med 2010;49:2487-92.
2. Amano H, Tanabe N, Sakao S, Umekita H, Sugiura T, Kitazono S, Kitazono M, Kuroda F, Kasahara Y, Tatsumi K. A case of the isolated peripheral pulmonary artery branch stenosis associated with multiple pulmonary artery aneurysms. Intern Med 2010;49:1895-1899.
3. Sakurai Y, Tanabe N, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Kawasaki T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Spontaneously remitted pulmonary arterial hypertension associated with the herbal medicine "bofutsushosan". Intern Med. 2013;52:1499-502.
4. Umezawa H, Terada J, Tanabe N, Sugiura T, Naito A, Nishikimi K, Sakao S, Kasahara Y, Yoshida Y, Tatsumi K. Perioperative management with upfront combination therapy in a patient exhibiting idiopathic pulmonary hypertension with central pulmonary thrombosis. Intern Med. 2014;53:777-81.
5. Ishiwata T, Terada J, Tanabe N, Abe M, Sugiura T, Tsushima K, Tada Y, Sakao S, Kasahara Y, Nakanishi N, Morisaki H, Tatsumi K. Pulmonary arterial hypertension as the first manifestation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Intern Med. 2014;53:2359-63.
6. Fujita T, Tanabe N, Kasahara Y, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Withdrawal of epoprostenol therapy in a patient with pulmonary hypertension associated with Sjögren's syndrome. Intern Med. 2014;53:2237-2240.
7. Naito A, Terada J, Tanabe N, Sugiura T, Sakao S, Kanda T, Yokosuka O, Tatsumi K. Autoimmune hepatitis in a patient with pulmonary arterial hypertension treated with endothelin receptor antagonists. Intern Med. 2014;53:771-5.
8. Kasai H, Sugiura T, Arano T, Shoji H, Jujo T, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Adult partial anomalous pulmonary venous connection with drainage to left atrium and inferior vena cava clearly visualized on a combination of multiple imaging techniques. Circ J. 2017;81:1547-1549.
9. Fujimoto K, Kasai H, Sugiura T, Tanabe N, Tatsumi K. Primary racemose haemangioma of the right bronchial artery with thrombus and slow meandering blood flow. Thorax. 2017;72:962-963.
10. Fujimoto K, Kasai H, Sugiura T, Tatsumi K. Four-dimensional CT-guided transcatheter removal of a fractured migrated catheter of a totally implantable venous access port. BMJ Case Rep. 2017; pii: bcr-2017-221445.
11. Naito J, Kasai H, Suga M, Sugiura T, Tanabe N, Tatsumi K. Pulmonary arteriovenous malformations complicated by splenic infarction and abscess. Respir Case Rep. 2017;5:e00254.
12. Tanaka N, Jujo T, Sugiura T, Matsuura K, Kobayashi T, Naito A, Shimazu K, Kasai H, Suda R, Nishimura R, Ikari J, Sakao S, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K. Partial anomalous pulmonary venous return with dual drainage to the superior vena cava and left atrium with pulmonary hypertension. Respir Med Case Rep. 2018;25:112-115.
13. Tajima H, Kasai H, Sugiura T, Tatsumi K. Pulmonary arteriovenous fistula complicated by venous thromboembolism and paradoxical cerebral infarction during early pregnancy. BMJ Case Rep. 2018;

pii:bcr-2017-222519.

14. Shimomura I, Abe M, Li Y, Tsushima K, Sakao S, Tanabe N, Ikusaka M, Tatsumi K. Pulmonary hypertension exacerbated by nintedanib administration for idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med.* 2019;58:965-968.
15. Ikubo Y, Kasai H, Sugiura T, Saito T, Shoji H, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K. Pulmonary hypertension that developed during treatment for hepatopulmonary syndrome and pulmonary arteriovenous malformation. *Intern Med.* 2019;58:1765-1769.
16. Wada H, Nakajima T, Suzuki H, Anazawa R, Narita T, Terada J, Yoshida S, Tatsumi K, Nakatani Y, Yoshino I. Pulmonary capillary hemangiomatosis diagnosed by pathology of explanted lungs: a unique etiology serves as a key of clinical diagnosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67:332-335.
17. Kasai H, Sugiura T, Kobayashi T, Okamura R, Oota M, Harada N, Wada Y, Oota S, Yoshino I, Nakatani Y, Tatsumi K. Recurrence of pulmonary arteriovenous malformation with non-tuberculous mycobacteria infection caused by perfusion from the pulmonary artery and bronchial artery after coil embolization. *Intern Med.* 2019;58:1593-1596.
18. Ohashi K, Nishimura R, Sugimoto S, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Effectiveness of pulmonary vasodilators on pulmonary hypertensions associated with POEMS syndrome. *Respirol Case Rep.* 2019;7:e00411.