

平成 30 年 5 月 29 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09079

研究課題名(和文) 左心系疾患による肺高血圧症進展のメカニズム解明および治療ターゲットの創出

研究課題名(英文) Assessment of RhoA/Rho-kinase-mediated regulation of pulmonary arterial vascular tone as a potential therapeutic target in patients with pulmonary hypertension with left heart disease

研究代表者

土肥 薫 (DOHI, Kaoru)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50422837

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：心不全で入院し心臓カテーテル検査を受けた32名のうち、受動性後毛細血管性肺高血圧症(Passive pc-PH)群 9名、反応性後毛細血管性肺高血圧症(Reactive pc-PH)群 6名にRho キナーゼ阻害薬であるFasudilを1 mg/min で30分間投与した。Passive pc-PH群では、全身血管抵抗は低下したが、肺血管抵抗に変化は認められなかった。Reactive pc-PH群では、肺血管抵抗・全身血管抵抗ともに低下傾向を認めたが、統計学的有意差には至らなかった。両群で心係数は有意に増加した。以上より病態の違いによるRho キナーゼ阻害薬に対する反応性の差異が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Thirty-two heart failure patients who underwent cardiac catheter evaluation were recruited in the present study, and 9 patients were categorized as passive post-capillary pulmonary hypertension (pc-PH) and 6 patients were categorized as reactive pc-PH. They receive continuous infusion of Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, with 1ml/min for 30 minutes. In patients with passive pc-PH, Fasudil significantly reduced systemic vascular resistance (SVR) but not pulmonary vascular resistance (PVR). On the other hand, Fasudil tended to reduce both SVR and PVR. Fasudil significantly increased cardiac output in the both patient groups. These results indicate that RhoA/Rho-kinase plays an important role in the regulation of pulmonary and systemic vascular tone in patients with pc-PH, whereas passive and reactive pc-PH has different response to Rho-kinase inhibitor.

研究分野：心不全

キーワード：左心系心疾患 肺高血圧症

1. 研究開始当初の背景

左心系疾患では、心不全増悪時に肺静脈圧上昇に伴う後毛細血管性肺高血圧症 (post-capillary pulmonary hypertension: pc-PH) を高頻度に合併する。Pc-PH は、受動性 (passive) pc-PH と、肺血管抵抗の上昇が加わった反応性 (reactive) pc-PH に細分類され、後者は予後不良である。緩徐かつ進行性の肺血管病である肺動脈性肺高血圧症とは異なり、pc-PH では心不全の増悪・軽減に伴い肺循環動態はダイナミックに変化する。心不全増悪時に reactive pc-PH の状態であっても、標準的治療による病態改善に伴い肺血管抵抗も低下する症例がしばしば認められる。実際、研究代表者らの先行検討では、reactive pc-PH の状態で入院した患者の多くで、利尿薬治療後にうっ血の改善や肺動脈楔入圧の低下と共に肺血管抵抗は低下し、肺動脈コンプライアンスも改善した (図 1)。

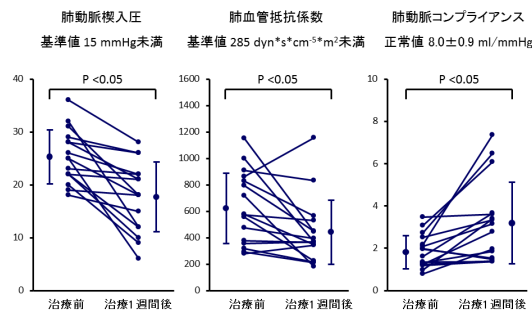


図 1. Reactive pc-PH 患者における、利尿薬治療前後の血行動態の変化
多くの症例でうっ血の改善や肺動脈楔入圧の低下と共に肺血管抵抗も低下し、肺動脈コンプライアンスも改善した。一方、これらの肺血管特性指標は依然として正常値までは改善していない。

このように、左心疾患に伴う心不全患者では、肺うっ血および低酸素血症自体が可逆的な肺血管トーンスの変化を引き起こすトリガーであることが容易に予測される。一方で、図 1 のように心不全状態の改善にも関わらず肺血管抵抗の低下や肺動脈コンプライアンスの改善は多くの場合不十分であり、肺血管平滑筋の構造変化を伴う慢性的血管リモデリングの併存も示唆される。しかしながら、Reactive pc-PH では肺動脈性肺高血圧症治療で確立されている NO-cGMP 経路、エンドセリン経路、プロスタサイクリン-cAMP 経路に働く薬剤の予後改善効果が確認されており、発症・進展メカニズムの解明と治療ターゲットの創出が急務である。

Reactive pc-PH の進展機序として、我々は『肺動脈性肺高血圧症』や『肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症』の進展に重要な役割を果たす低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV)、およびその調節因子として RhoA/Rho キナーゼ系の重要性に着目した。HPV は、肺胞内の低酸素を信号に肺細小動脈が収縮する反応で、本来は換気血流比の悪い肺胞単位への血流を抑えて肺内シャントを減少させ、低酸素血症の増悪を最小限に抑制する合目的な生体反応であるが、過大な HPV は血管リモデリングを進展させ肺高血

圧症の予後悪化に繋がるため、重要な治療ターゲットである。心不全患者でも増悪期には肺静脈圧上昇に伴う肺うっ血・肺胞低酸素が急激に進行するため、生体防御反応としての HPV により肺内シャントを減少させ、肺静脈への血液流入を抑制して肺うっ血進行を阻止すると考えられる。

2. 研究の目的

Reactive pc-PH では肺うっ血・低酸素血症が引き金となり RhoA/Rho キナーゼ系を介した内皮機能障害/平滑筋異常収縮が可逆性に肺血管トーンスを強く変化させ、更に慢性的血管リモデリングにも関与すると仮説を立て、臨床研究を通じて血行動態学的・分子生物学的な解明を行う。本研究では、心不全増悪で入院した患者で Swan-Ganz カテーテル検査結果から passive pc-PH、reactive pc-PH に分類された患者に対し Rho キナーゼ阻害薬である Fasudil 投与を行い、反応性の差異を検討する。具体的には、Fasudil 投与前後で肺循環動態の変化と肺循環内の肺血管作動分子、特に NO のセカンドメッセンジャーである cGMP の変化を評価することで、Rho キナーゼ活性を介した平滑筋異常収縮の内皮依存/非依存性機序を明らかにする。更に、病態が改善した退院時の肺循環動態と肺血管作動分子、および一年予後との関連についても検討する。

3. 研究の方法

本研究では、心不全で入院した患者 100 名に対し、Swan-Ganz カテーテル検査による右心・肺循環動態の評価、肺循環内の血管作動分子、特に Rho キナーゼ活性と cGMP の測定により、肺血管トーンス増大の機序、特に HPV の関与および関連する分子機序を解明する。また、passive pc-PH、reactive pc-PH を呈する患者に対し、Rho キナーゼ阻害薬 Fasudil の 30 分間持続投与前後で血行動態変化と肺循環内の血管作動分子濃度の変化を比較することにより、RhoA/Rho キナーゼ系活性を介した肺血管トーンス調節機序を検証する。次に、通常心不全治療による病態改善後に血行動態および肺循環内血管作動分子を再測定することで、短期的病態変化に関連しない肺血管リモデリングの分子機序を解明し、更に 1 年間の経過観察により退院時肺血管特性や血管作動分子活性と予後との関連を検討する。

4. 研究成果

2018 年 3 月までに 33 名 (年齢 66±13 歳、男性 26 例) を対象に心臓カテーテル検査を施行した。

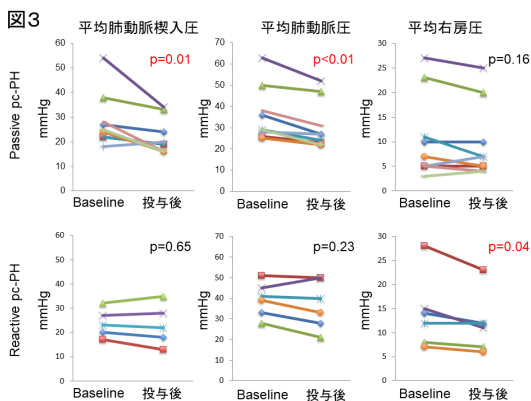
データ欠損があった 1 名を除外した計 32 名を非肺高血圧症 (Non-PH) 群 17 名、Passive pc-PH 群 9 名、Reactive pc-PH 群 6 名に分類し、Passive pc-PH と Reactive pc-PH の計 15 例に対し、Fasudil を投与した。Fasudil は 30mg を経静脈的に 1 mg/min

で 30 分間かけて投与した。患者背景は、図 2 に示す。

図2. 患者背景	Non-PH群 (n=17)	Passive pc-PH群 (n=9)	Reactive pc-PH群 (n=6)	P value
年齢, years	65 ± 14	63 ± 15	74 ± 10	0.30
男性, n (%)	11 (69%)	7 (88%)	5 (83%)	0.54
NYHA 3/4, n (%)	6 (38%)	6 (75%)	4 (66.7%)	0.17
BNP, pg/ml	261 (167-350)	772 (559-856)	328 (258-394)	0.01
eGFR, ml/min/1.73m ²	57 ± 21	51 ± 16	40 ± 17	0.19
左室駆出率, %	45(28-60)	27(25-40)	35(27-65)	0.45
心係数, l/min/m ²	2.6 ± 0.7	2.5 ± 0.4	2.5 ± 0.8	0.98
肺血管抵抗, Wood's unit	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.8	3.4 ± 0.6	<0.001
体血管抵抗, Wood's unit	20.2 ± 6.6	19.1 ± 5.4	20.6 ± 8.2	0.90

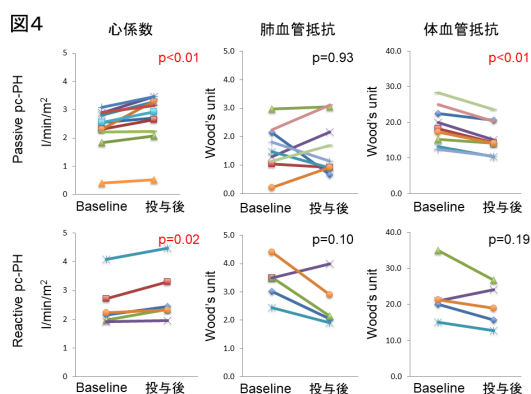
NYHA: New York Heart Association 心機能分類, BNP: B-type natriuretic peptide, eGFR: estimated glomerular filtration rate

Fasudil 投与により Passive pc-PH 群では、平均肺動脈楔入圧の低下 (baseline: 29±11 mmHg, Fasudil 投与後: 22±7 mmHg, p =0.01)、平均肺動脈圧の低下 (baseline: 36±13 mmHg, Fasudil 投与後: 31±11 mmHg, p <0.01) が認められ (図 3) 心係数の増加も認められた (baseline: 2.5±0.4 l/min/m², Fasudil 投与後: 2.9±0.5 l/min/m², p <0.01) (図 4)。肺血管抵抗には有意な変化は認められなかったが (baseline: 1.6±0.8 Wood's unit, Fasudil 投与後: 1.6±1.0 Wood's unit, p =0.93) 体血管抵抗には有意な低下が認められた (baseline: 19±5 Wood's unit, Fasudil 投与後: 16±5 Wood's unit, p <0.01) (図 4)。平均血圧、心拍数、および動脈血酸素分圧は低下傾向にあるものの有意差は認められなかった (図 5)。これらの結果から、Passive pc-PH 群では、Fasudil 投与が肺血管抵抗よりもむしろ体血管抵抗を低下させることにより、心係数の増加、心内圧の低下をもたらすと推測された。

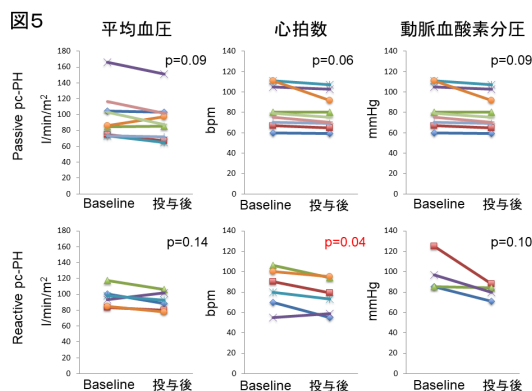


Reactive pc-PH 群では、Fasudil 投与により平均肺動脈楔入圧に変化は見られず (baseline: 25±7 mmHg, Fasudil 投与後: 23±9 mmHg, p =0.65) 平均肺動脈圧は、1 例以外で低下がみられたが、統計的有意差には至らなかった (baseline: 40±8 mmHg, Fasudil 投与後: 37±12 mmHg, p =0.23)。平均右房圧には有意な低下が認められた (baseline: 14±8 mmHg, Fasudil 投与後: 12±6 mmHg, p =0.04) (図 3)。また、心係

数は Fasudil 投与による増加が認められた (baseline: 2.5±0.8 l/min/m², Fasudil 投与後: 2.8±0.9 l/min/m², p =0.02)。肺血管抵抗は、1 例を除いてすべての症例で低下がみられたものの、統計的有意差には至らなかった (baseline: 3.4±0.6 Wood's unit, Fasudil 投与後: 2.6±0.9 Wood's unit, p =0.10) (図 4)。Fasudil 投与による体管抵抗には変化は認められなかった (baseline: 21±8 Wood's unit, Fasudil 投与後: 20±6 Wood's unit, p =0.19) (図 4)。平均血圧には明らかな変化は認められなかったが、心拍数には有意な低下がみられた (図 5)。動脈血酸素分圧は、Fasudil 投与後に低下する傾向がみられたが、統計学的有意差は認められなかった (baseline: 101±20 mmHg, Fasudil 投与後: 90±21 mmHg, p =0.10)。



以上の結果から、Reactive pc-PH 群に関しては未だ少数例であり、今後の更なる症例の集積が必要であると考えられるが、Fasudil 投与は、低酸素性肺血管収縮を是正することで肺血管抵抗を低下させるが、肺内シャントを増加させることで酸素分圧を低下させると推察される。また、体血管抵抗には影響を与えないことが、平均肺動脈楔入圧を低下させない機序の一つと考えられる。



Fasudil 投与前後での Rho キナーゼ活性や cGMP など血管作動分子の変化、および血行動態変化との関連については、現在解析中である。通常心不全治療による病態改善後の血行動態および肺循環内血管作動分子の変化についても、検討中である。1 年間の経過観察も継続中である。現在も症例登録を継続して

おり、患者登録は2018年12月末に終了予定
である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に
は下線)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土肥 薫 (DOHI, Kaoru)
三重大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：50422837

(2) 研究分担者

伊藤 正明 (ITO, Masaaki)
三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：00223181

山田 典一 (YAMADA, Norikazu)
三重大学・医学系研究科・リサーチアソシ
エイト
研究者番号：60303731

藤本 直紀 (FUJIMOTO, Naoki)
三重大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：80718289

中森 史朗 (NAKAMORI, Shiro)
三重大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：10632359

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

佐藤 雄一 (SATO, Yuichi)