

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09516

研究課題名(和文) バイオマーカーと形態診断モダリティによる肺高血圧症の診断と治療効果判定法の確立

研究課題名(英文) Study on diagnosis and treatment effect evaluation of pulmonary hypertension by biomarker and imaging modality

研究代表者

中里 和彦 (Nakazato, Kazuhiko)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90363762

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：肺高血圧症の診断や治療効果の判定に有用なバイオマーカーや検査所見の探索を行ってきた。慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症に対するバルーン肺動脈形成術(BPA)の肺出血の合併症は、CTにより測定できる肺動脈径と相関することを報告した。また、BPAにより段階的に肺動脈圧が低下すると、それに伴い12誘導心電図波形の異常(右心負荷所見)が段階的に改善することも報告した。慢性閉塞性肺疾患をはじめとする慢性呼吸器疾患の患者では糖尿病の存在が肺高血圧症合併の独立した予後予測因子であることを見出した。さらに、血管作動ペプチドを分解するネプリライシンの血中濃度は肺高血圧症患者の予後とは関係しないことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難病である肺高血圧症の診断と治療は近年大きく進歩しつつあるが、その診断や治療効果の判定、さらには予後予測に関する有効な指標の確立が望まれている。4群肺高血圧症に対する有効な治療法として普及しつつあるバルーン肺動脈形成術(BPA)について、合併症の予測や治療効果判定に関するCTや心電図所見についての新たな知見を得て発表した。近年、糖尿病と肺高血圧症の関係が基礎研究を中心に注目されているが、慢性肺疾患患者群において、糖尿病の合併が3群肺高血圧症の独立した危険因子であることを証明した。また、可溶性ネプリライシンの血中濃度は予後に反して、肺高血圧症患者の生命予後と関係しないことを見出した。

研究成果の概要(英文)：We searched for biomarkers and laboratory findings useful for diagnosing pulmonary hypertension and for determining the therapeutic effect.

We reported that the complication of pulmonary hemorrhage of balloon pulmonary angioplasty (BPA) for chronic pulmonary thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) correlates with pulmonary artery diameter measurable by CT. We also reported that when the pulmonary arterial pressure was gradually decreased by BPA, the abnormal 12-lead ECG waveform (right heart load) was also gradually improved. We found that the presence of diabetes mellitus was an independent prognostic factor for pulmonary hypertension in patients with chronic respiratory disease including chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Furthermore, it was revealed that the blood level of neprilysin, which breaks down vasoactive peptide such as BNP, is not related to the prognosis of patients with pulmonary hypertension.

研究分野：肺高血圧症

キーワード：肺高血圧症 治療効果判定 予後予測 バイオマーカー 生理検査

1. 研究開始当初の背景

(1) 肺高血圧症はかつて極めて予後の悪い疾患であり、有効な治療法がなかったため、血行動態の改善もほとんど見込めなかった。また、治療法がないということは、どのように診療しても患者の予後に差が出ないということであり、早期に診断する意義も少ないということでもあった。しかし、近年、プロスタサイクリン系作動薬やエンドセリン受容体拮抗薬をはじめとする有効な治療薬が複数使用可能になり、適切な治療介入により予後を改善させることが可能になってきた(The 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Eur Heart J, 2015-doi: 10.1093/eurheartj/ehv317)。これはできるだけ早く正確な診断をつけることが重要であることを意味する。複数の治療法が選択可能になったということは、それぞれの治療の効果判定もまた極めて重要であることを意味している。十分な治療効果が得られない場合には、期を逃さず次の治療に移行しなければならないからである。

(2) 従来は重症の肺高血圧症が徐々に改善していく経過を観察することは不可能であったが、近年では肺動脈性肺高血圧症に対する有効な肺血管拡張薬や、末梢型慢性血栓性肺高血圧症に対するバルーン肺動脈形成術などにより、病態が改善していく症例を経験するようになってきた。肺高血圧症が循環動態に直接的影響を与えるのは右心系であるが、循環器領域では、体循環-左心系が冒される疾患が多数を占めるため、肺高血圧症の病態を詳細に評価する方法は、左心系疾患に比べると立ち後れている。僧帽弁膜症や拡張型心筋症による心不全といった左心系の疾患では、非観血的検査である心エコーにて様々な評価方法が開発・適用されており、早期診断や治療方針の決定、さらには治療の効果判定にも活用されている。また、血液検査におけるBNP値は診断時のみならず、外来診療を含めた慢性期の治療方針の決定にも大きな役割を担っている。一方、肺高血圧症の診断や病態把握には、Swan-Ganzカテーテルによる右心カテーテル法は極めて重要かつ必須であるが、侵襲的検査であるため、ベッドサイドや外来で簡便かつ頻回に行えるものではない。

2. 研究の目的

近年、肺高血圧症に対する種々の治療が進歩し、早期に発見して適切な治療を行うことにより、その予後を大幅に改善することが可能となってきた。しかし、その早期の診断方法や治療効果を経時的に判定する方法は、患者数の多い左心系の疾患に比べるとまだまだ遅れている。そこで我々は肺高血圧症やそれに伴う右心負荷を鋭敏に判定できる血液中のバイオマーカー、ならびに心エコーや心電図など生理学的検査での右室病態評価法を比較検討し、肺高血圧症の早期診断ならびに重症度や治療効果判定に役立つ検査法の確立を目指すことを研究の目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 肺高血圧症患者の診断と分類および対象患者の登録と臨床データの収集
- (2) 血液サンプルの収集と血漿分離・凍結保存
- (3) ELISAキットを用いた上記検体中のnepriylsin濃度の測定
- (4) WHO分類4群肺高血圧症患者へのバルーン肺動脈形成術の段階的实施と効果判定
- (5) 心エコーや心電図を用いた肺高血圧および右心負荷の各種パラメータの収集

4. 研究成果

(1) WHO分類4群である慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH)に対するバルーン肺動脈形成術(BPA)は外科的血栓内膜摘除術適応外の患者に対して有効な治療法として認知されるようになってきたが、施行時に注意すべき合併症として、肺動脈損傷からの肺出血が挙げられる。時に致命的な合併症となるため、その管理は非常に重要である。どのような患者がこの合併症を起こしやすいのかを多角的に検討したところ、CT画像から計測される肺動脈径との相関が認められた。当初予測していた肺動脈圧の高低には関係がみられず、BPA治療を進めていく上で認識を改める必要があるという点で重要と考え、論文化して公表した。

(文献①)

(2) 近年、慢性呼吸器患者では糖尿病を合併すると生命予後が悪いという報告がなされている。一方、基礎的研究を中心に糖尿病と肺高血圧

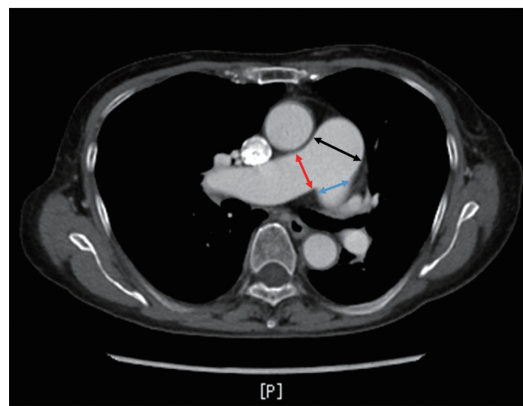


Figure 2. Measurement of pulmonary artery diameter. Pulmonary artery diameter was measured on CT at the right (indicated by red arrow), left (indicated by blue arrow), and main pulmonary artery (indicated by black arrow) and corrected by body surface area (pulmonary diameter index).

症との関連も指摘されるようになってきた。そこで、当院で診療した合計 386 人の慢性呼吸器病患者において、糖尿病と肺高血圧症合併の間に関連があるかどうかを検討したところ、オッズ比 2.935, 95% CI 1.505 - 5.725, P = 0.002 で糖尿病の存在が、息切れ症状の指標となる mMRC scale と共に肺高血圧症発症の独立した予測因子となることが示された。(文献②)

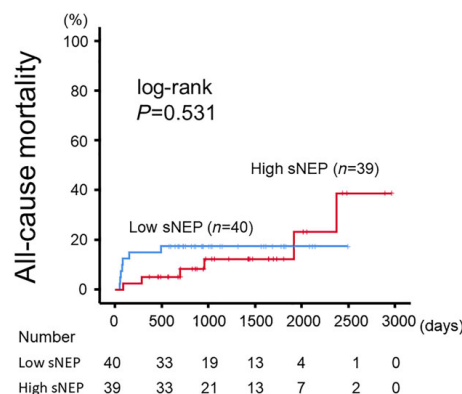
Table 2. Logistic analysis for potential predictors of PH.

Variables	Univariate			Multivariate		
	Odds ratio	95% CI	P value	Odds ratio	95% CI	P value
Age	1.023	0.990-1.056	0.177			
Male sex	0.898	0.443-1.822	0.766			
Body mass index	0.956	0.885-1.034	0.264			
mMRC scale	1.680	1.286-2.195	<0.001	1.702	1.297-2.232	<0.001
Hypertension	1.404	0.732-2.693	0.308			
Diabetes mellitus	2.794	1.459-5.350	0.002	2.935	1.505-5.725	0.002
Dyslipidemia	1.263	0.664-2.400	0.477			
Smoking	1.307	0.633-2.697	0.469			

mMRC, modified Medical Research Council

(3) Neprilysin は BNP を始めとする血管拡張ペプチドを分解する作用を持ち、その阻害薬は慢性心不全の治療に有効であるという仮説の元に様々な研究が行われている。それらは主に左心系疾患に対する検討であるが、肺血管抵抗の上昇により右心室への負荷が高まり、最終的に右心室の代償機構が破綻すると心不全死を来す肺高血圧症にとっても注目すべきポイントである。今回我々は血液検体で測定可能な可溶性 neprilysin (sNEP) と肺高血圧症患者の長期予後に関連があるかどうかを検討した。その結果、sNEP の血中レベルと生命予後には相関関係が認められなかった。さらに sNEP 値と BNP の血中濃度や右心系血行動態指標の間にも有意な相関が認められなかった。これらはネガティブな結果であるが、肺高血圧症の臨床研究分野においては意義ある知見と考え、論文化して公表した。(文献③)

Figure 1 Kaplan-Meier analysis for all-cause mortality stratified by soluble neprilysin (sNEP) levels.



(4) CTEPH 患者に対する BPA 治療を段階的に実施すると、患者の自覚症状(息切れや倦怠感)が徐々に改善するとともに、肺動脈圧も徐々に低下する。患者の主観的な症状や肺動脈圧測定などの観血的な手法が不要な検査指標によって BPA の効果を類推する方法がないかどうかを検討した。今回は 12 誘導心電図の波形に着目して、当院で BPA を受けた 22 名の CTEPH 患者について 12 誘導心電図波形の変化を検討した。その結果、BPA 治療の前後で QRS 軸、V6 誘導の deep S、Max R V1, 2 + max S in I, aVL - S in V1 が有意に変化しており、治療後の血行動態の改善を示唆していることを見出した。(文献④)

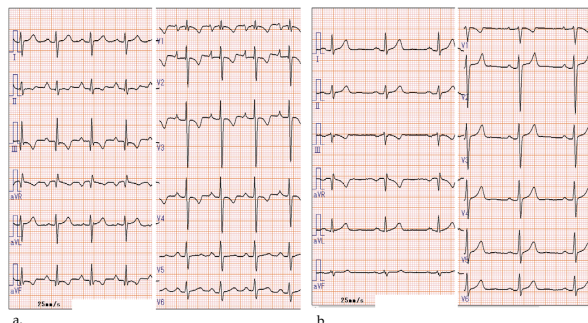


Figure. Representative electrocardiograms in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. (a) The electrocardiogram before balloon pulmonary angioplasty shows deep S in V6, tall R in aVR, small S in V1, (R1+SIII)-(SI+RIII), max R in V1,2+max SI in aVL-S in V1, and R in V1+S in V6 among the criteria of right ventricular hypertrophy. (b) The electrocardiogram after balloon pulmonary angioplasty shows only (R1+SIII)-(SI+RIII) among the criteria of right ventricular hypertrophy.

<引用文献>

- ① Sugimoto K, Nakazato K, Takeishi Y. et al. Pulmonary Artery Diameter Predicts Lung Injury After Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Int Heart J.* 2017;58:584-588.
- ② Takahashi T, Nakazato K, Takeishi Y. et al. Associations between diabetes mellitus and pulmonary hypertension in chronic respiratory disease patients. *PLoS One.* 2018;13: e0205008.
- ③ Yoshihisa A, Nakazato K, Takeishi Y. et al. Soluble neprilysin does not correlate with prognosis in pulmonary hypertension. *ESC Heart Fail.* 2019;6:291-296.
- ④ Yokokawa T, Nakazato K, Takeishi Y. et al. Electrocardiographic Criteria of Right Ventricular Hypertrophy in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Balloon Pulmonary Angioplasty. *Intern Med.* 2019;58: 2139-2144.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Sato Y, Watanabe S, Kanno Y, Abe S, Miyata-Tatsumi M, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Ishida T, Takeishi Y	4. 巻 258
2. 論文標題 Liver fibrosis marker, 7S domain of collagen type IV, in patients with pre-capillary pulmonary hypertension	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Cardiol	6. 最初と最後の頁 269-274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2018.01.138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sugimoto K, Nakazato K, Sakamoto N, Yamaki T, Kunii H, Yoshihisa A, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y.	4. 巻 58
2. 論文標題 Pulmonary Artery Diameter Predicts Lung Injury After Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 584-588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.16-365	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi T, Yoshihisa A, Sugimoto K, Yokokawa T, Misaka T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Associations between diabetes mellitus and pulmonary hypertension in chronic respiratory disease patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0205008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yoshihisa A, Yokokawa T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y.	4. 巻 6
2. 論文標題 Soluble neprilysin does not correlate with prognosis in pulmonary hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail	6. 最初と最後の頁 291-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12404	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yokokawa T, Sugimoto K, Nakazato K, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y.	4. 巻 58
2. 論文標題 Electrocardiographic Criteria of Right Ventricular Hypertrophy in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Balloon Pulmonary Angioplasty	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 2139-2144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2320-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Sugimoto K, Kimishima Y, Misaka T, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Effect of endothelin-1 stimulation in the expression of activin receptor-like kinase-1 (ALK-1) in human pulmonary arterial endothelial cells
3. 学会等名 International Society for Heart Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yokokawa T, Sugimoto K, Nakazato K, Oikawa M, Kobayashi A, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Balloon pulmonary angioplasty improves electrocardiographic remodeling of the right ventricle in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension
3. 学会等名 Scientific Sessions of American Heart Association 2018, Chicago, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sugimoto K, Yoshihisa A, Goto T, Yokokawa T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 The fibrosis-4 index predicts the mortality of patients with pulmonary hypertension due to left sided-heart disease
3. 学会等名 Scientific Sessions of American Heart Association 2018, Chicago, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sugimoto K, Yoshihisa A, Yokokawa T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Impact of combined post capillary pulmonary hypertension based on upcoming diagnostic criteria on the prognosis of pulmonary hypertension due to left-sided heart disease
3. 学会等名 Scientific Sessions of American Heart Association 2018, Chicago, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sugimoto K, Sato A, Suzuki S, Yokokawa T, Misaka T, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Senescence marker protein 30 affects phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice
3. 学会等名 Scientific Sessions of American Heart Association 2018, Chicago, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	杉本 浩一 (Sugimoto Koichi) (30404867)	福島県立医科大学・医学部・准教授 (21601)	
研究分担者	小林 淳 (Kobayashi Atsushi) (20448640)	福島県立医科大学・医学部・助教 (21601)	
研究分担者	鈴木 聡 (Suzuki Satoshi) (60536944)	福島県立医科大学・医学部・助教 (21601)	