

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号： 14101  
 研究種目： 基盤研究 (C)  
 研究期間： 2010 ～ 2012  
 課題番号： 22590781  
 研究課題名 (和文) 無症候性肺動脈性肺高血圧症の進展予測と早期治療効果に関する検討  
 研究課題名 (英文) Prediction of progression and efficacy of early treatment for asymptomatic pulmonary arterial hypertension

## 研究代表者

山田 典一 (YAMADA NORIKAZU)  
 三重大学・医学部附属病院・講師  
 研究者番号： 60303731

研究成果の概要 (和文) : 肺高血圧症のリスクを有し、運動負荷により肺動脈圧が上昇する症例を対象とした本研究において、観察期間内に安静時平均肺動脈圧がボーダーライン域から肺高血圧域に進行する例がみられなかったものの、運動負荷時の血行動態の異常反応が薬物介入群では非介入群に比較し明らかに改善しており、早期治療介入が肺高血圧症進展抑制に有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文) : In the patients who have the risks of pulmonary arterial hypertension and positive response in right heart catheterization under exercise, mean pulmonary arterial pressure had not increased to the level of pulmonary hypertension during observational period. But the abnormal responses during exercise had improved in the pharmacological intervention group compared with no intervention group. Early pharmacological intervention might be effective for patients with borderline pulmonary arterial hypertension to prevent pulmonary vascular remodeling.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：臨床心血管病態学、肺高血圧症、運動負荷、薬物治療、早期介入

## 1. 研究開始当初の背景

肺動脈性肺高血圧症は進行性疾患であり、これまで有効な治療薬のない、予後の著しく不良な難治性疾患とされていたが、最近の新薬の開発と承認が生存率を改善しつつある。しかしながら、診断後に開始した内科的治療にもかかわらず、病勢進行が止められず、死亡に至る症例がいまだ多く存在するのも事実である。強皮症に伴う肺高血圧症例の 3

年生存率は、エボプロステノール導入後でも 48.9% と依然として低い (Fisher MR, Mathai SC, Champion HC et al: Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2006; 54: 3043-3050.)。これはひとつには患者が症状を自覚し来院したときには、既に肺血管病変が進行していることが原因と考えられ

る。安静時の軽度肺動脈圧上昇であっても、既にびまん性かつ広範な血管障害によって有効肺血管床が減少していることを反映している。従って、肺高血圧症発症リスクの高い症例群においては発症する前の無症候性軽症肺高血圧の段階で診断し、早期からの治療開始が予後改善に繋がる可能性がある。American College of Chest Physicians(ACCP)のガイドラインでは、例え無症候であっても肺高血圧症のスクリーニングを推奨する高リスク患者として、肺高血圧高リスク群（肺高血圧症を来たす遺伝子異常が認められているもの、家族性肺動脈性肺高血圧症患者の1親等の家族、強皮症スペクトラムの患者、肝移植前の門脈圧亢進症患者、シャント性先天性心疾患患者）を挙げ、ドプラ心エコーでのスクリーニングを推奨している（McGoon M, Guterman D, Steen V, et al: Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004; 126(1 Suppl): 14S-34S.）。強皮症患者では、肺線維症の合併がなくとも、ボーダーラインの肺動脈圧を有する場合には、既に運動耐容能が低下していることが示されており、安静時肺高血圧がみられない早期の段階から肺血管病変は既に進行している可能性が示唆されている（Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al: Borderline Pulmonary Arterial Pressure is Associated with Decreased Exercise Capacity in Scleroderma. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 881-886.）。また、これまではWHO機能分類III度、IV度といった比較的重症肺動脈性肺高血圧症例を対象にした研究ばかりであり、対象を軽症例に限定して治療介入の効果を検討した研究はなかった。しかし、最近のEARLY研究では、WHO機能分類II度の軽症肺動脈性肺高血圧症例だけを対象として、エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタン投与群ではプラセボ群と比較し、6ヵ月後の肺血管抵抗は有意に低下し、6分間歩行距離の改善が示されている。

## 2. 研究の目的

無症候性の肺高血圧発症高リスク例に対して、右心カテーテル留置下に運動負荷試験を施行し、負荷試験時の肺動脈圧/肺血管抵抗上昇例（運動負荷陽性例）、肺高血圧症発症予備軍を抽出し、早期薬物治療開始の効果と安全性を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

無症候性の肺高血圧高リスク患者のうち、スクリーニング検査により肺高血圧症が疑われた患者に対し、右心カテーテル検査を施

行する。安静時軽度肺高血圧を認める患者と安静時には正常肺動脈圧であるが右心カテーテル留置下の運動負荷試験によって肺動脈圧が上昇する患者計40例を対象として、無治療群と肺動脈性肺高血圧症治療薬を用いた治療群の2群に無作為に割振り、WHO機能分類、Borg index、BNP、尿酸値、6分間歩行距離、血液ガス所見、血行動態各指標の変化を1年間、経時的に比較検討する前向きオープン観察試験である。

対象：無症候性の膠原病など肺高血圧高リスク患者のうち、心臓超音波検査を用いたスクリーニング検査にて、連続ドプラ法にて求めた三尖弁逆流速度が2.8m/秒以上で肺高血圧症が疑われる患者に、文書にて同意取得の上、右心カテーテル検査と右心カテーテル留置下のエルゴメーター（ポータブルエルゴメーター881EM型モナーク社製）による運動負荷試験を施行した。右心カテーテル検査にて安静時平均肺動脈圧が正常（安静時平均肺動脈圧<25mmHg）ではあるが運動負荷試験で平均肺動脈圧が30mmHg以上へ上昇する患者（20歳以上の男女）を対象とした。

除外基準：

1. 既に肺高血圧治療薬（プロスタサイクリンおよびその誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬）を投与されている患者
2. エルゴメーター運動負荷試験や6分間歩行試験の実施が不可能な患者
3. 中等度以上の肝障害（Child-PughクラスBまたはC）を有する患者
4. 妊娠中または授乳中の患者
5. 収縮期血圧が80mmHg未満の患者
6. 重度閉塞性あるいは拘束性肺疾患：FEV1/FVC<0.6あるいは全肺気量が予測値の60%未満
7. 精神障害、依存症、その他の理由にて同意が取得できない患者

方法：臨床症状によるWHO機能分類、Borg index、血中BNP値、尿酸値、（強皮症スペクトラム患者ではレイノー現象、抗セントロメア抗体、抗RNP抗体の有無、DLCO/VCの測定）、6分間歩行距離を評価測定した後、右側内頸静脈からのアプローチにて、スワンガンツカテーテルを用いた一般的な右心カテーテル検査と右心カテーテル留置下のアンギオ台上での臥位エルゴメーター（ポータブルエルゴメーター881EM型モナーク社製）による運動負荷試験を行ない、各種血行動態指標（肺動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧、末梢動脈圧、心拍出量、体動脈圧）、血液ガス（動脈血、混合静脈血）測定を施行した。運動負荷試験で平均肺動脈圧が30mmHg以上へ上昇した運動負荷試験陽性例を、無治療群、治療群に割り振って、臨床症状によるWHO機能分類、Borg index、血中BNP値、

尿酸値、6 分間歩行距離、安静時と運動負荷時の各種血行動態指標（肺動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧、末梢動脈圧、心拍出量、体動脈圧）、血液ガス（動脈血、混合静脈血）所見を 1 年後に測定して比較した。

右心カテーテル検査ならびに運動負荷試験の具体的方法：アンギオ室にて、心電図モニター下、右内頸静脈からのアプローチでスワンガンツカテーテルを留置、橈骨動脈あるいは上腕動脈に動脈圧ラインを留置した。穿刺から 10 分以上安静にした後に、安静時の各種血行動態指標（肺動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧、末梢動脈圧、心拍出量、体動脈圧）の測定ならびに血液ガス（動脈血、混合静脈血）の採取を行なった。その後、そのままアンギオ台上で、ポータブルエルゴメーター（881EM 型 モナーク社製）を用いて運動負荷を行なった。25W から 3 分毎に 25W ずつ負荷をあげ、息切れや下肢の症状が出現し継続困難となるか、目標心拍数に達するまで継続した。負荷中と負荷後 5 分までは、1 分毎に血行動態各指標（肺動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧、末梢動脈圧、心拍出量、体動脈圧）を測定すると共に、最大負荷時、負荷後 5 分での血液ガス（動脈血、混合静脈血）の採取を行った。

#### 4. 研究成果

肺高血圧症の高リスク例に対する心臓超音波検査を用いたスクリーニング検査にて、連続ドプラ法にて求めた三尖弁逆流速度が 2.8m/秒以上で肺高血圧症が疑われた患者 26 例のうち、安静時平均肺動脈圧が 25mmHg 未満の 19 例（平均年齢 64±11 歳、女性 18 例、WHO 機能分類 I 度 10 例、II 度 9 例、強皮症 15 例、MCTD 2 例、Sjogren 症候群 1 例、皮膚筋炎 1 例）に対して、右心カテーテル留置下にてエルゴメーターを用いた運動負荷試験を行い、血行動態各指標、動脈血酸素分圧、混合静脈血酸素分圧を評価した。

運動負荷による最大平均肺動脈圧が 30mmHg を超過した 17 例を、治療介入群 5 例と非介入群 12 例に振り分けて、運動負荷時の血行動態の反応性の変化を追跡した。右心カテーテル留置下の運動負荷試験では、運動中の圧測定や心拍出量測定も正確に測定可能であった。特に運動負荷心臓超音波検査では推定不可能な運動負荷中の肺動脈楔入圧の測定も可能であり、肺動脈圧上昇の原因としての左室拡張末期圧の影響も評価可能であった。1 年後の追跡が可能であった 10 例（治療介入群 4 例（シルデナフィル 2 例、ボセンタン 2 例）、非介入群 6 例）では、治療介入群、非介入群ともに安静時の平均肺動脈圧、全肺血管抵抗ともに、ベースラインから 1 年間での増加はみられなかったが、運動負荷時の平均肺動脈圧増加量（ $\Delta$

MPAP=maximum MPAP-baseline MPAP, mmHg)は治療介入群で変化なかったのに対して(27.8±6.1 vs 27.5±6.8, n.s.)、非介入群では有意に増加していた(23.7±9.5 vs 29.5±8.6, p<0.005) (図 1)。運動負荷量の違いを考慮する目的で運動時平均肺動脈圧の増加量に心拍出量の増加量を評価に加えた指標  $\Delta$ MPAP/  $\Delta$ CO ( $\Delta$ CO=maximum CO - baseline CO, L/min)では、統計学的有意差は示せなかったものの、治療介入群で 8.5±2.1 から 4.5±1.5 に低下したのに対し、非介入群では 4.2±1.5 から 6.5±2.9 に増加していた(図 2)。さらに DLCO 値も治療介入群では有意に増加していたのに対し非介入群では改善が得られなかった。現在のところ、最長追跡期間は 2 年間であり、安静平均肺動脈圧がボーダーライン域から肺高血圧域に進行する例がみられなかったが、運動負荷時の血行動態の異常反応が薬物介入群では非介入群に比較し明らかに改善していた。従って肺高血圧症の高リスク例に属し、ボーダーライン群といわれる症例に対する早期治療介入が肺高血圧症進展抑制に有効である可能性が示唆された。現時点での症例数ならびに追跡期間が限られており、今後、新規登録を追加して症例数を増やし、現在、追跡中の患者の追跡期間を延長して観察することで、安静時肺高血圧進展リスク症例の明確化、そのための右心カテーテル留置下運動負荷試験の有効性さらには早期治療効果の確立を目指した研究が必要と考えられる。

図 1 無治療群 (左) と治療群 (右) でのベースラインと 1 年後の運動負荷時の平均肺動脈圧増加量 ( $\Delta$ MPAP) の変化

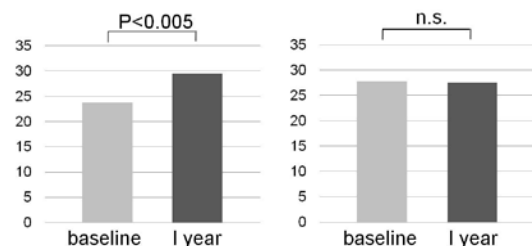
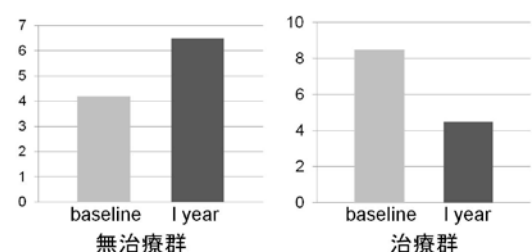


図 2 無治療群 (左) と治療群 (右) でのベースラインと 1 年後の運動負荷時の平均肺動脈圧増加量/心拍出量増加量 ( $\Delta$ MPAP/  $\Delta$ CO) の変化



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 4 件)

①山田典一: 肺動脈性肺高血圧症の早期診断における運動負荷下右心カテーテル検査の有用性と課題. 第1回日本肺循環学会学術集会 2012年9月22日東京ステーションコンファレンス

②Akimasa Matsuda, Norikazu Yamada, et al: Abnormal response of total pulmonary resistance during exercise in patients with borderline pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. International Conference of American Thoracic Society 2012 2012年5月20日 San Francisco, California, USA.

③ Akimasa Matsuda, Norikazu Yamada, et al: Abnormal response of total pulmonary resistance during exercise in patients with borderline pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. 第76回日本循環器学会学術総会 2012年3月18日福岡国際会議場

④辻明宏、山田典一、他: Early Detection and Pharmacological Intervention of Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. 第75回日本循環器学会学術総会 2011年8月3日 パシフィコ横浜会議センター

[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

6. 研究組織

(1)研究代表者

山田 典一 (YAMADA NORIKAZU)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 60303731

(2)研究分担者

伊藤 正明 (ITO MASA AKI)

三重大学・医学部附属病院・教授

研究者番号: 00223181

中村 真潮 (NAKAMURA MASHIO)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 40293774

(3)連携研究者

( )

研究者番号: