

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591032

研究課題名(和文)末梢型慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する新たな治療法の確立

研究課題名(英文)ovel strategy for catheter interventional treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by optical coherence tomography imaging

研究代表者

杉村 宏一郎 (Sugimura, Koichiro)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：60375079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：予後不良の疾患である慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)に対して、経皮的肺動脈形成術(PTPA)を確立することを目標に研究してきた。我々は光干渉断層法(OCT)(Circ J. 2013;77:1081 Eur Heart J. 2013; 34:2121)を用い重大な合併症の克服を試みた治療効果と安全性を2013年欧州呼吸器学会議で報告した。また、カテーテル中に採取した血液検体より、CTEPHの原因として、血栓における線溶抵抗性にTAFIが関与することを2013年11月のアメリカ循環器学会で報告した。現在までに61名に加療を行い、その安全性、有効性を論文、学会へ報告する予定である。

研究成果の概要(英文)：Inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) still remains a fatal disease due to the lack of effective treatments. Optical coherence tomography (OCT) is an interferometer-based imaging modality. In our aim, in order to develop an effective and safe interventional treatment for CTEPH, we examined the effectiveness of our modified methods of OCT-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty (PTPA). OCT examinations clearly showed the images of typical organic thrombus. We reported the effectiveness of PTPA in ERS international congress 2013 in Barcelona. We examined thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI) in blood sample from patients with CTEPH, and our results indicate that TAFI may be involved in the pathogenesis of CTEPH. We reported our results in AHA scientific sessions 2013. Conclusion: OCT-guided PTPA markedly ameliorates pulmonary hemodynamics and RV functions in patients with inoperable CTEPH

研究分野：循環器内科

キーワード：経皮的肺動脈形成術 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 光干渉断層法

1. 研究開始当初の背景

**慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)**は、**器質化した慢性血栓により肺動脈が閉塞・狭窄を起こし、血流を妨げることから、肺高血圧症に至る予後不良の疾患**である。中枢型 CTEPH に対しては、血栓内膜摘除術が治療法の第一選択として確立されているが、末梢肺動脈に狭窄・閉塞をきたす**末梢型 CTEPH には、手術適応がなく**、現在までは抗凝固療法と血管拡張療法が治療の主体である。しかし、他の肺動脈性肺高血圧症に比べ血管拡張薬の効果は低く、また、手術適応例に比較し、薬物治療例では**予後が不良**であることも報告されている(図1)。重症例では肺移植が検討されてきた。以上から、**末梢型 CTEPH に対して新たな治療法の確立が必要とされている**。

CTEPH の原因はいまだ不明である。我々は、血栓の成因に、**凝固と線溶のアンバランス**であることに仮説を立てた。**Thrombin Activated Fibrinolysis Inhibitor (TAFI)**はフィブリン塊上のリジン残基を切除し、tPA やプラスミンがフィブリン上に結合できなくすることにより血栓が線溶抵抗性を持つ蛋白である。

また、また CTEPH の抹消病変にも肺動脈性肺高血圧症に認める肺動脈病変が存在することが報告されている。**Cyclophilin A (CyPA)**はウイルスの感染に必要な分子として発見された蛋白であるが、細胞外への分泌により**肺高血圧症の血管病変の進展に関与する細胞増殖に関係**することを我々は示してきた。

そこで、TAFI、CyPA について PTPA 後にガイディングカテーテルにより吸引することで得た、**血液や破碎器質化血栓の標本の免疫染色など分子生物学的に検討**を行うことで、その原因に迫れると考えられ、**新たなバイオマーカーを確立**できると考えられる。

2. 研究の目的

**効果ある効率的な治療を目指し、少ない回数で良好な血流再開を得るための評価方法を確立する。**

**免疫染色など分子生物学的に、凝固系と線溶系に関連のあるタンパクのバランスの検討**を行うことで、その原因に迫る。

3. 研究の方法

(1) PTPA の効果の検討

PTPA の最適病変の検討。

光干渉断層法 (OCT) を使用し、病変の詳細な検討を行う。

PTPA の血行動態改善を検討。

術前後での血行動態を検討する。

PTPA の長期予後への効果の検討。

当科の PTPA 開始以前の患者群と比較する。

(2) 合併症としての肺水腫の検討

(3) 生化学的な検討

採取された血液、血栓の TAFI の検討  
採取された血栓の免疫染色を含めた病理学的検討

4. 研究成果

これまで行ってきた PTPA について成績を評価し、予後が改善することを明らかにしてきた。

CTEPH 患者の肺動脈の光干渉断層法 (OCT) を用いた観察では、末梢肺動脈において、**網目状の器質化血栓、壁血栓による閉塞像**を得た(図1)。

肺高血圧症の原因となる構造に対し、末梢肺動脈形成術用のバルーンカテーテルを使用し、**2009 年より 60 人の患者に経皮的カテーテル肺動脈形成術 (PTPA) を行ってきた**。OCT の 3D 像(図2)では拡張のメカニズムが詳細に評価でき、そして PTPA により**著しい肺動脈圧の低下を得ることができた(図2:当科実績)**。

PTPA 前後の 3D OCT 画像(2014 ESC conference)

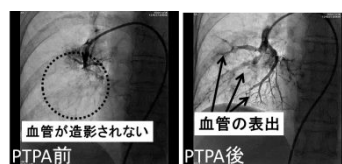
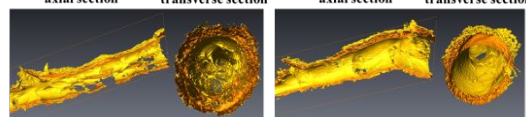


図1. PTPA により肺動脈血流の改善を得た。OCT 画像では網目構造の破壊を認め、血管腔の開存を認めた。

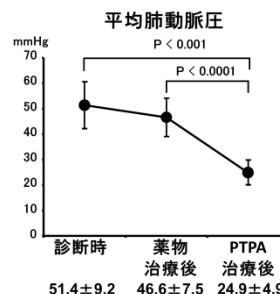


図2. PTPA により平均肺動脈圧が改善。我々は、血栓の成因に、**凝固と線溶の**

ンバランスであることに仮説を立てた。

**Thrombin Activated Fibrinolysis Inhibitor (TAFI)**はフィブリン塊上のリジン残基を切除し、tPA やプラスミンがフィブリン上に結合できなくすることにより血栓が線溶抵抗性を持つ蛋白である。そして、CTEPHにおいてTAFI 高原量が高く、線溶抵抗性の原因となっていることを我々は示してきた。

また、またCTEPHの抹消病変にも肺動脈性肺高血圧症に認める肺動脈病変が存在することが報告されている。**Cyclophilin A (CyPA)**はウイルスの感染に必要な分子として発見された蛋白であるが、細胞外への分泌により**肺高血圧症の血管病変の進展に關与する細胞増殖に關係**することを我々は示してきた。**CTEPH患者においてCyPAは増加**しており、**PTPAによる血行動態の改善に伴いCyPAの低下**を認めることを示している(図4)。CyPAはCTEPHの成因に關与している可能性があり、新たなバイオマーカーとしての可能性が強く示唆される。

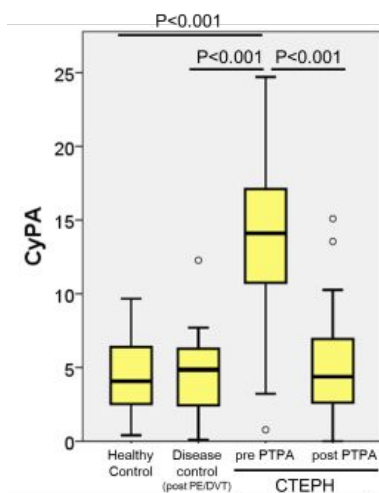


図4. Cyclophilin A  
のPTPA後の改善

#### 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10件)

1. Dai Z, Sugimura K, Fukumoto Y, Shimokawa H. (11名中2番目) Visualization of Complete Regression of Pulmonary Arterial Remodeling on Optical Coherence Tomography in a Patient With Pulmonary

Arterial Hypertension. *Circ J*.

2014;78:2771-3. 査読有

2. Yaoita N, Shirakawa R, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyata S, Satoh K, Kimura T, Shimokawa H, Horiuchi H. (15名中4番目) Platelets are highly activated in patients of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2486-94. 査読あり
3. Satoh K, Satoh T, ---, Sugimura K, Fukumoto Y, Miyata S, Nakamura K, Ito H, Kadomatsu K, Shimokawa H. (22名中5番目) Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circ Res*. 115:738-750, 2014. 査読あり
4. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, ---, Satoh K, Shimokawa H. (15名中3番目) Enhanced [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension: a preliminary observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 15:666-672, 2014. 査読あり
5. Dai Z, Fukumoto Y, Sugimura K, ---, Satoh K, Shimokawa H. (11名中3番目) OCT imaging for the management of pulmonary hypertension. *JACC-Cardiovasc Imaging*. 7:843-845, 2014. 査読あり
6. Sugimura K, Fukumoto Y, ---, Satoh K, Shimokawa H. (11名中1番目) Three-dimensional-optical coherence tomography imaging of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 34:2121, 2013. 査読あり
7. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, ---, Satoh K, Shimokawa H. (11名中3番目) Optical coherence tomography is superior to intravascular ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 77:1081-1083, 2013. 査読あり
8. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, ---, Shimokawa H. (9名中1番目) Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 76:485-488, 2012. 査読あり

[学会発表](計5件)

1. Novel Role of Platelets in the Pathogenesis of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Nobuhiro Yaoita Yoshihiro Fukumoto, Koichiro Sugimura, Hisanori Horiuchi Hiroaki Shimokawa, et al. AHA scientific sessions Chicago(USA) 2013.11.19

2. Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty Ameliorates Metabolic and Renal Dysfunctions Associated with Hemodynamic Improvement in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Shunsuke Tatebe, Koichiro Sugimura, Hiroaki Shimokawa, et al. AHA scientific sessions Chicago(USA) 2014.11.19
3. Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Improves Hemodynamics and Right Ventricular Function in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension One Year Follow-up Study. Masanobu Miura, Koichiro Sugimura, Kotaro, Hiroaki Shimokawa, et al. AHA scientific sessions Chicago(USA) 2014.11.18
4. Usefulness of Optical Coherence Tomography Imaging in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. **Koichiro Sugimura, Hiroaki Shimokawa, et al.** ESC congress Barcelona(Spain) 2014.9.1
5. Optical Coherence Tomography Is Useful for Diagnosis and Treatment in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Koichiro Sugimura, Hiroaki Shimokawa, et al. ATS international conference San Diego(USA) 2014.5.20

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/>

6 . 研究組織  
(1)研究代表者  
杉村 宏一郎(Sugimura, Koichiro)  
東北大学・大学病院・助教  
研究者番号：60375079

(2)研究分担者  
福本 義弘(Fukumoto, Yoshihiro)  
久留米大学・医学部・教授  
研究者番号：70363372