

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461106

研究課題名(和文) 血中バイオマーカーによる肺高血圧症肺血管床閉塞消失予測方法の確立

研究課題名(英文) Prediction for estimating the degree of damaged pulmonary vascular bed using blood biomarkers

研究代表者

近藤 隆久 (Kondo, Takahisa)

名古屋大学・医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：00303644

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)：肺動脈性肺高血圧症では(n=81)、診断時の心嚢水貯留・平均右房圧が10mmHg以上、CIが2.5L/min/m²が予後不良因子であった。左心不全に伴う肺高血圧症(n=31)では、左室収縮末期容積係数が死亡と関連していた。心肺運動負荷テスト(CPX)での呼気終末二酸化炭素分圧(PETCO₂)は、治療前後の慢性血栓性肺高血圧では改善することを見出し、血管床残存量の予測マーカーになりうることを明らかにした。

ある種の肺高血圧症では、血管増殖抑制因子である血清VEGF165b濃度が上昇していた。現在、血清VEGF165b濃度と肺血管床障害程度との関連を検討中である。

研究成果の概要(英文)：Presence of pericardial effusion, an average mean right atrial pressure of >=10mmHg, or cardiac index <2.5 L/min/m² were associated with mortality among 81 consecutive patients diagnosed with group 1 or 1 PH. Left ventricular (LV) end-systolic volume index was significantly associated with mortality among 31 non-ischemic dilated cardiomyopathy (DCM) patients with PH (Group 2). The peak PETCO₂ obtained by cardiopulmonary exercise testing (CPX) could provide useful prognostic markers for 12 patients with CTEPH (Group 4), but not 17 group 1 PH patients treatment with bosentan therapy. The peak PETCO₂ may become a marker for estimating the degree of restored pulmonary vascular bed in group 4 PH (CTEPH).

In some PH patients, serum vascular endothelial growth factor (VEGF)165b, an inhibitory VEGF splice variant, was elevated. Study to investigate the relationship between VEGF165b and mean pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance, or cardiac index is underway.

研究分野：循環器内科学

キーワード：肺高血圧症

1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症 (PH) は、肺の細小血管の増殖とリモデリングが生じ、肺血管抵抗の増大と右室の後負荷増大に伴い最終的には右心不全をはじめ全身の機能障害をもたらす極めて予後不良の進行性の疾患である。PH の病態やメカニズムが少しずつ明らかになるにつれ、過去 10 年間で PH の治療は大幅に進歩した。PH 特異的内服薬の出現は、PH の自覚症状や血行動態を大幅に改善させた一方、陰の部分が存在していることが経験されるようになってきた。内服薬の出現により、ある程度 PH がコントロールされるために、効果の一番強い持続静注薬であるエポプロステノール導入がむしろ遅くなり、実際に持続静注を開始した時点では肺細小血管の閉塞消失が進行して、もはや治療に反応しなくなっている場合が散見される点である。

PH を生じる病因は様々であるが、すべての PH 患者は肺血管壁の収縮・リモデリング・局所における血栓の形成という共通の肺血管病変を有しており、肺血管構造が徐々に閉塞する。現時点では、PH を治療する薬剤は存在せず、上記の PH 特異的治療薬を使用した状態でも肺血管の閉塞・消失は徐々に進行していく。先に述べたように、PH 特異的内服薬によりエポプロステノール持続静注の時期がむしろ遅れてしまう事態が生じない方法の確立が必要であった。

2. 研究の目的

血管内皮障害マーカーが肺血管閉塞消失を示すよい指標となるか否かを、心臓カテーテル検査の肺動脈圧/右室圧/右房圧や右室負荷の程度を示す心筋微小障害マーカー、肺の細動脈の開存を示す運動時の酸素脈の増加の有無など CPX のパラメーター、肺の微小循環障害の有無を示す肺血流換気シンチの結果と比較検証する。これらパラメーターを PH 患者フォローアップ時に定期的に測定し、血管内皮障害マーカーとその他のパラメーターを組み合わせることにより、PH 患者の肺血管床閉塞消失程度を推測する方法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

PH 患者に対して、両心カテーテル検査を実施。心臓カテーテル検査の際、肺動脈血・動脈血・混合静脈血・末梢採血サンプリングを実施。凝固系マーカー、血管内皮障害マーカー、血中バイオマーカー (凝固因子、血管増殖因子) を測定。カテーテル検査日前後に、心臓超音波検査実施し、左室駆出率などの一般的な左室機能評価に加え、心嚢水貯留の程度、右室右房径、三尖弁輪収縮期移動距離などの右心機能評価を実施した。睡眠時無呼吸症候群は、PH の原因や悪化要因であり、入院時に簡易スクリーニング検査を行い、無呼吸の程度や夜間血中酸素飽和度の低下が PH の程度進行や予後に及ぼす影響を検討し

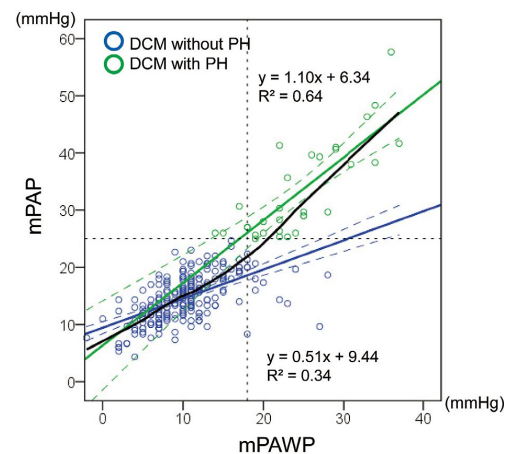
た。

心肺運動負荷検査は、PH 患者の病状把握に極めて有用であるため実施。Peak VO₂、VE/VCO₂ slope、酸素脈に加え、Exercise Oscillatory Ventilation、Heart rate recovery、運動時血圧などのパラメーターを計測する。これらのパラメーターと血管内皮障害マーカーと比較した。

4. 研究成果

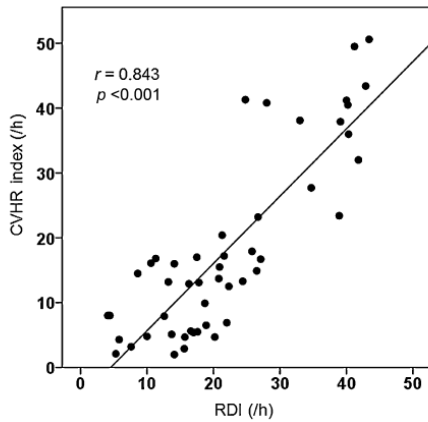
(1) 名古屋大学の関連施設にて診断・治療を行っている肺動脈性肺高血圧症 (ダナポイント分類 1 群) の予後予測因子の調査を行い、診断時の心嚢水貯留・平均右房圧が 10mmHg 以上、CI が 2.5L/min/m² が予後不良因子であることを明らかにしている。さらに、ダナポイント分類 2 群の肺高血圧症では、平均肺動脈圧が 25mmHg 以上と左室収縮末期容積係数が死亡と関連していることを明らかにした。なかでも 2 群肺高血圧症のうち、特に拡張型心筋症による肺高血圧症患者では、非肺高血圧症患者にくらべ、有意に死亡が多いことが判明した (ハザード比 11.8、 $p < 0.0001$)。

【拡張型心筋症における平均肺動脈楔入圧 (mPAWP) と平均肺動脈圧 (mPAP) との関係】

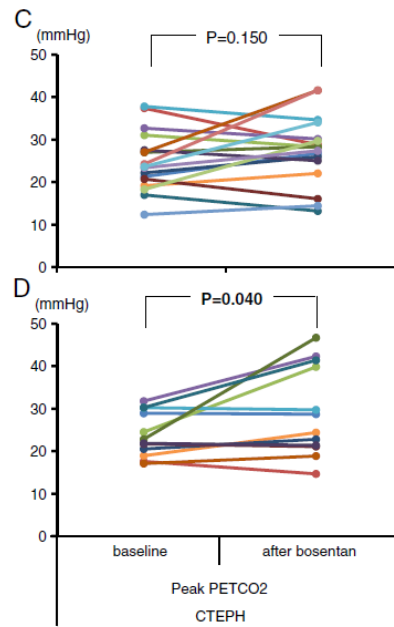
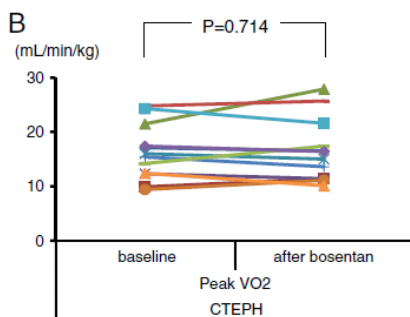
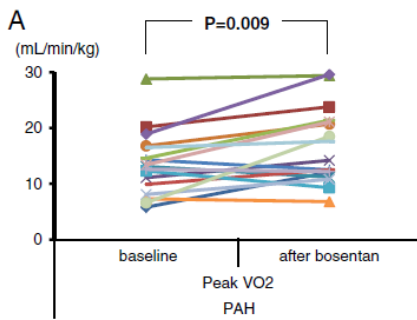


(2) 肺高血圧症の原因あるいは増悪因子である睡眠時無呼吸症候群のスクリーニング検査として、多点感圧センサーシートを用いた無拘束測定が評価が可能である SD-101 が有用であることを確認した。本検査は、敷いて寝るのみの極めて非侵襲的な検査である。また、SD-101 で得られた呼吸障害指数 (RDI) は、同時に測定したホルター ECG から得られた周期性心拍変動と有意に相関する ($r = 0.843$) こと

を明らかにした。



(3) 心肺運動負荷テスト (CPX) は、肺高血圧症患者の運動耐容能や肺血管症の破壊の程度を推測する有用な手段である。運動耐容能ならびに予後予測因子である peakVO₂ は、肺動脈性肺高血圧症 (1 群) ではエンドセリン受容体拮抗薬内服治療にて改善が認められる一方、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (4 群) では改善しないことを見出した。一方、呼気終末二酸化炭素分圧 (PETCO₂) は、肺高血圧症患者では残存肺血管床減少度の指標であり、肺動脈性肺高血圧症 (1 群) ではエンドセリン受容体拮抗薬では改善せず、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (4 群) では改善することを見出した。



(4) ある種の肺高血圧症では、血管増殖抑制因子である血清 VEGF165b 濃度が上昇することを見出した。現在、血清 VEGF165b 濃度と平均肺動脈圧・肺血管抵抗・心係数との関係や CPX で得られるパラメータとの関連を検討中である。

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 4 件)

Hirashiki A, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Shimokata S, Takeshita K, Murohara T, Kondo T. Effects of bosentan on peripheral endothelial function in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 査読有、6 巻、2016、168-173

DOI: 10.1086/685715.

Hirashiki A, Kondo T, Okumura T, Kamimura Y, Nakano Y, Fukaya K, Sawamura A, Morimoto R, Adachi S, Takeshita K, Murohara T. Cardiopulmonary Exercise Testing as a Tool for Diagnosing Pulmonary Hypertension in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 査読有、21 巻、2016、263-271

DOI: 10.1111/anec.12308.

Hirashiki A, Kondo T, Murohara T. The Roles of Classic and Current Prognostic Factors in Pulmonary Hypertension Due to Left Heart

Disease. *Circ J*. 査読有、80 巻、2016、72-73

DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1241.

Shimazu S, Hirashiki A, Kamimura Y, Nakano Y, Adachi S, Kondo T, Murohara T. Assessment of respiratory disturbance index determined with a non-restrictive monitor and of autonomic nervous system parameters in heart failure patients: A pilot study. *J Cardiol*. 査読有、6 6 巻、2015、218-223

DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.12.018.

[学会発表](計 15 件)

中野嘉久、下方茂毅、田島史崇、上村佳大、足立史郎、奥村尚樹、近藤隆久、室原豊明、肺高血圧症における予後指標改善率と心エコー指標の変化率の関係、第 1 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、京王プラザホテル(東京都新宿区)、2016.10.1

平敷安希博、近藤隆久、下方茂毅、上村佳大、中野嘉久、足立史郎、室原豊明、ボセンタンによる末梢血管内皮機能の効果 -肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓性肺高血圧症での比較-、第 23 回日本血管生物医学学会学術集会、神戸国際会議場(兵庫県、神戸市)、2015.12.11

平敷安希博、近藤隆久、室原豊明、肺高血圧領域における近年の治療の進歩と今後の展望」肺高血圧症における非侵襲的検査の有用性 -CPX を中心に-、第 52 回日本臨床生理学会総会、大宮ソニックシティ、(埼玉県さいたま市)、2015.11.1

足立史郎、下方茂毅、上村佳大、中野嘉久、平敷安希博、室原豊明、近藤隆久肺高血圧症における 6 分間歩行試験と心肺運動負荷試験の違い。第 4 回日本肺循環学会・第 3 回日本肺高血圧学会合同学術集会ステーションコンファランス東京(東京都千代田区)、2015.10.4.

中野嘉久、下方茂毅、上村佳大、足立史郎、平敷安希博、近藤隆久、室原豊明。肺高血圧患者における両心室同時圧測定での拡張末期圧較差の意義。第 4 回日本肺循環学会・第 3 回日本肺高血圧学会合同学術集会、ステーションコンファランス東京(東京都千代田区)、2015.10.3.

Hirashiki Akihiro, Shimokata Shigetake, Kamimura Yoshihiro, Nakano Yoshihisa, Adachi Shiro, Okumura Takahiro, Takeshita Kyosuke, Murohara Toyoaki, Kondo Takahisa. Circulatory power and exercise ventilatory power during exercise over time during sequential

combination therapy in pulmonary arterial hypertension. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2015, London (United Kingdom), 2015/08/30

Kamimura Yoshihiro, Hirashiki Akihiro, Shimokata Shigetake, Nakano Yoshihisa, Adachi Shiro, Takeshita Kyosuke, Murohara Toyoaki, Kondo Takahisa. Effects of bosentan on endothelial function by flow-mediated vasodilation in patients with pulmonary arterial hypertension compared to chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2015, London (United Kingdom), 2015/08/30 Nakano Yoshihisa, Kondo Takahisa, Kamimura Yoshihiro, Adachi Shiro, Shimazu Syuzo, Hirashiki Akihiro, Murohara Toyoaki. Evaluating hemodynamics at rest and exercise capacity by echocardiographic parameters in patients with pulmonary hypertension. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2015, London (United Kingdom), 2015/08/30

平敷安希博、近藤隆久、奥村貴裕、清水美帆、小林聖典、室原豊明。肺動脈性肺高血圧症における運動耐容能に基づく積極的併用療法の検討。シンポジウム 肺高血圧症治療：心臓リハビリテーションの観点から。第 21 回心臓リハビリテーション学会学術集会、福岡国際会議場・福岡パレス(福岡市、福岡県)、2015.7.9

Akihiro Hirashiki, Takahisa Kondo, Takahiro Okumura, Yoshihiro Kamimura, Yoshihira Nakano, Shiro Adachi, Kenji Fukaya, Akinori Sawamura, Kyosuke Takeshita, Toyoaki Murohara. Detection of Pulmonary Hypertension and Prognostic Value by Using Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Dilated Cardiomyopathy. 第 79 回日本循環器学会総会、大阪国際会議場(大阪府、大阪市)、2015.4.25

足立四郎、上村佳大、中野嘉久、島津修三、平敷安希博、室原豊明、近藤隆久。東海地区における右心カテーテル検査による肺高血圧診断の現状。第 2 回日本肺高血圧学会(JPHS)第 3 回日本肺循環学会(JPCS)合同学術集会、大手町サンケイプラザ(東京都千代田区)、2014.10.4

土川 洋平、平敷 安希博、小林 聖典、清水 美帆、安川 悠仁、近藤 隆久、室原 豊明。肺高血圧症における血行動

態指標と運動耐容能の比較. 第2回日本肺高血圧学会(JPHS)第3回日本肺循環学会(JPCS)合同学術集会、大手町サンケイプラザ(東京都千代田区) 2014.10.4

平敷安希博、近藤隆久、足立史郎、奥村貴裕、室原豊明. 拡張型心筋症における心肺運動負荷試験の肺高血圧症の検出と予後予測の意義. 第62回日本心臓病学会学術集会、仙台国際センター(宮城県仙台市) 2014.9.28

足立史郎、平敷安希博、室原豊明、近藤隆久. 1群肺高血圧症における予後予測因子の検討. 第62回日本心臓病学会学術集会、仙台国際センター(宮城県仙台市) 2014.9.27

Akihiro Hirashiki, Takahisa Kondo, Takahiro Okumura, Ryota Morimoto, Shiro Adachi, Syuzo Shimazu, Fukaya Kenji, Sawamura Akinori, Kyosuke Takeshita, Toyoaki Murohara. Cardiopulmonary exercise testing as a diagnostic tool for the detection of pulmonary hypertension and prognostic value in patients with dilated cardiomyopathy. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2014, Barcelona (Spain), 2014/9/1

[図書](計 2件)

近藤隆久 他、先端医学社、編集 福田恵一「肺高血圧症の診断に重要なバイオマーカーを教えてください」～早期診断・治療のために～肺高血圧症Q&A、2015、261(45-49)

近藤隆久 他、南江堂、編集 伊藤浩、松原広己「6分間歩行距離、心肺運動負荷試験」新肺高血圧症診療マニュアル、2017、283(65-67)

[その他]

ホームページ等

<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/J/laboratory/endowed-chair/cardiopulmonary-disease/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 隆久 (KONDO Takahisa)
名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座教授
研究者番号：00303644

(2) 研究分担者

平敷 安希博 (HIRASHIKI Akihiro)
名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座助教
研究者番号：10418741
(2014年4月～2016年3月)
足立 史郎 (ADACHI Shiro)

名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座助教研究者番号：60782430
(2016年4月～2017年3月)

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

島津 修三 (SHIMAZU Shuzo)
名古屋大学・大学院医学系研究科・循環器内科学・大学院生
(2014年4月～2015年3月)
中野 嘉久 (NAKANO Yoshihisa)
名古屋大学・大学院医学系研究科・循環器内科学・研究生
(2014年4月～2017年3月)
上村 佳大 (KAMIMURA Yoshihiro)
名古屋大学・大学院医学系研究科・循環器内科学・大学院生
(2014年4月～2017年3月)
下方 茂毅 (SHIMOKATA Shigetake)
名古屋大学・大学院医学系研究科・循環器内科学・大学院生
(2015年4月～2017年3月)