

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 15 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860841

研究課題名(和文)肺動脈性肺高血圧におけるヒト剖検心からの右室心筋病理の解析

研究課題名(英文) Analysis of right ventricle histopathology from human heart specimen of pulmonary arterial hypertension

研究代表者

岩朝 徹 (Iwasa, Toru)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：80712843

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：肺動脈性肺高血圧患者の右心室は剖検心における解析では線維化面積率が正常右心室の約4倍の面積に拡大し、右室内の小動脈は減少しており、この変化は心外膜よりも心内膜側が顕著であった。右心室の相対的な虚血がこのような変化の主因であることが推測された。これらの変化は血行動態の良否には相関せず、発症から診断や治療までの年数に相関した。

右心室を主に還流する右冠動脈の太さは心不全症状と関連しており、肺動脈肺高血圧の治療管理においては、右室の線維化を抑えるため早期に発見・治療すること、右冠動脈の発達を評価することが重要と考えられた。

研究成果の概要(英文)： From the analysis of specimens from pulmonary arterial hypertension patients, the fibrotic area percentage in the right ventricle was significantly about 4 times larger from the normal right ventricle and small arteries in right ventricle were significantly reduced. These findings were emphasized at endocardial side of the right ventricle. The fibrotic area percentage was not correlated with the hemodynamic data of the patients, but correlated with the number of years from the beginning of the symptom to the time of diagnosis or death.

The thickness of the right coronary arteries which mainly perfuse right ventricles related to the symptom of heart failure.

To manage the pulmonary arterial hypertension better, it is important to diagnose the disease as early as possible to reduce the fibrosis of the right ventricle, and it is also important to evaluate the thickness of right coronary arteries.

研究分野：小児循環器

キーワード：肺高血圧 右心不全 右室病理 右室リモデリング

1. 研究開始当初の背景

特発性肺動脈性肺高血圧(IPAH)は、原因は不明であるが肺の抵抗血管(200 μm)が進行性に閉塞・減少し、肺動脈圧が異常に上昇する疾患である。ほとんど治療の存在しなかった2000年以前の5年生存率は30%前後で非常に予後の悪い疾患として知られていた。2000年頃から有効な薬物治療が出現しつつあるが、現在でも治療成績の良い施設であっても5年生存率が約80%程度と、依然予後は良いとは言えない疾患である。

本疾患の主な死因は、疾患の本態である肺が直接の原因ではなく、肺血管抵抗の上昇から上昇した高い肺血動脈圧に対し、必要十分な静脈血を右心室が駆出できなくなることによる右心不全である。これまでの研究・治療のターゲットは元々が肺動脈の疾患であることから肺組織・肺血管については様々になされていたが、肺循環を担う右心室の変化・問題については少ない状況にあった。またその基礎的な研究も肺動脈性肺高血圧モデル動物が作成可能なラットによる知見に限られ、モデル動物の作成が困難なマウスが殆ど使用出来ないことから細かい機序の解明も進んでいなかった。更には右心室の変化・問題については実際のヒト組織を用いた病理学的な評価は殆どなされていなかった。

しかし、生存している肺動脈性肺高血圧の患者から右心室の病理組織を心内膜心筋生検により実際に得ることは、技術的には可能であっても病状の悪化や突然死を招きうる危険な行為であることから禁忌に近い処置であり、実際には殆ど行われていない。また本疾患が10万人に一人程度の稀少疾患であることから、十分な解析が可能な検体数を収集することも極めて困難である。

そこで亡くなられた患者からの剖検検体を収集し解析することが本疾患における右心室を研究する一つの手段であり、特に当施設においては本疾患の剖検検体とその臨床データが多数保管されていることから、これを用いてヒト右心室での病理解析が可能と考えた。

2. 研究の目的

本研究ではヒト特発性肺動脈性肺高血圧の右心室における病理学的な変化を観察・検討することで、本疾患における右心室の問題を解明し、ひいてはその変化を抑制する方法や右心室の変化に関連するマーカーとなるものを見出すことで、本疾患の主たる死因である右心不全を可能な限り回避、あるいは遅延させ、右心不全の兆候や予測を早期に判別することで、最終的に本疾患の予後改善に繋げることを目的とする。

3. 研究の方法

当センターに保管されているヒト肺動脈性肺高血圧の剖検心24例の右心室壁のミクロ病理から線維化や虚血の指標(小動脈の個

数)を評価し、正常と思われる剖検右心室(感染症や脳血管障害など、右室を傷害する可能性のない疾患)の6例の所見と比較した。一人の剖検心について右心室を無作為に心内膜側・心外膜側9カ所ずつ、計18カ所、全部で444カ所を高倍率(400倍)で観察した。

評価項目は

線維化面積率

Masson-Trichrome染色された右心室の繊維部分の面積を画像解析し、心筋部分との比率を計算した

心筋細胞横径

心筋細胞の横径を核の部分で計測した。一視野につき20個の細胞について計測を行った。

一視野あたりの小動脈数

一視野あたりに見られる小動脈の数をカウントした。

またこれらが生前臨床的に得られた検査結果(カテーテル検査結果、血液検査マーカー、レントゲン所見等)や診察所見、病状や治療との関わりについて解析・検討することで、病理学的な変化と臨床所見との関わりを検討した。

これらの結果から肺動脈性肺高血圧脳心室では特に心内膜側での小血管数が減少していることが明らかとなったため、右心室の相対的な血流供給のアンバランスが原因の一つとして疑わしいと考えられたことから、実際の臨床患者で右心室を還流する右冠動脈のサイズ、形態についても検討を加えた。

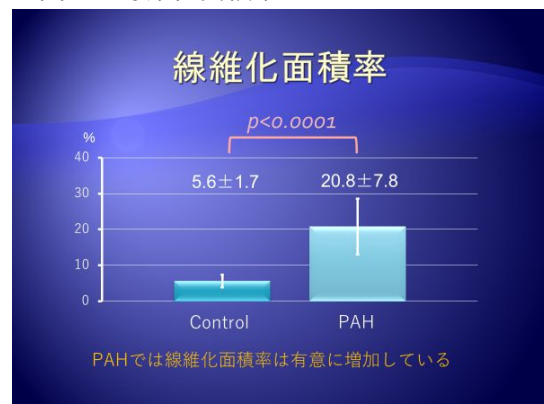
冠動脈造影での右冠動脈起死始部の断面積

上記を実際の患者でのカテーテル検査結果、血液検査所見や臨床症状との比較検討を行った。

4. 研究成果

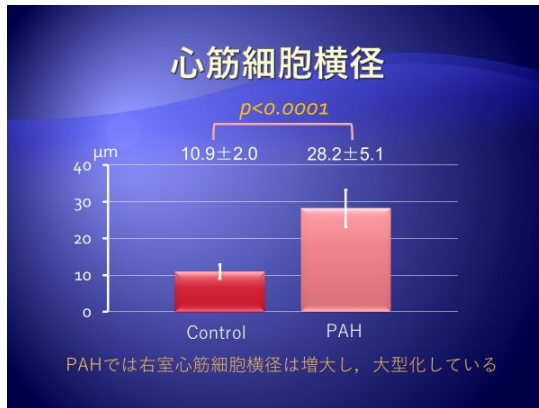
特発性肺動脈性肺高血圧の右心室では線維化面積率が正常の約4倍(正常 $5.6 \pm 1.7\%$ に対し、 $20.8 \pm 7.8\%$ 、 $p < 0.0001$)と線維化部分が拡大(下図)していた。【図】

【図】線維化面積率



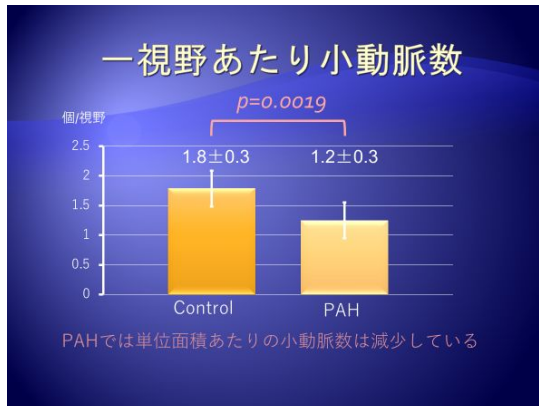
また、心筋細胞横径は圧負荷に対応するために約3倍に有意に増大(正常 $10.9 \pm 2.0 \mu\text{m}$ に対し、IPAH $28.2 \pm 5.1 \mu\text{m}$ 、 $p < 0.0001$)していた。【図】

【図】心筋細胞横径



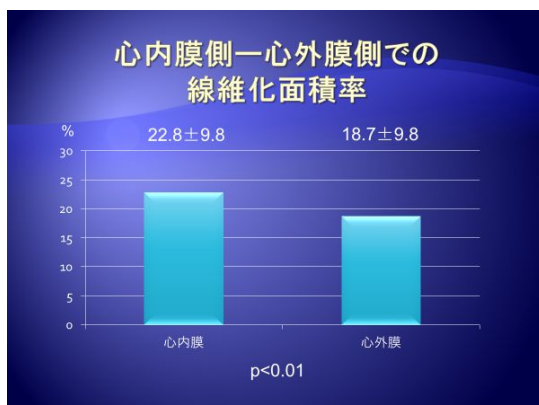
心筋の酸素・血流需要が増大していると考えられる状況ながら、一視野辺りの小動脈数は正常 1.8 ± 0.3 個/視野に対し、IPAH 1.2 ± 0.3 個/視野 ($p < 0.01$) と約2/3に有意に減少していた。【図】

【図】一視野あたり小動脈数



これらの変化について右室心内膜側・心外膜側で比較したところ、右室心内膜側での線維化が有意に面積が大きい(右室心内膜側 $22.8 \pm 9.8\%$ に対し心外膜側 $18.7 \pm 9.8\%$ 、 $p < 0.01$) 所見を得た。【図】

【図】心内膜側 心外膜側での線維化面積



この心内膜側の線維化面積率は、生前の最終カテーテル検査結果での肺血行動態評価(肺動脈圧、肺血管抵抗)とは有意な相関はなく、症状出現から診断までの年数と、診断から死亡までの年数のみと有意な正の相関を示した。

これらの所見から得られたことは

1. 肺動脈性肺高血圧の右心室は心筋が肥大し、線維化している
2. 還流する小血管は減少している
3. 冠動脈からの血流供給が最も受けにくい心内膜側での変化が顕著である
4. 2-3 を鑑みれば、線維化に至る原因の一つにエネルギー需要と血流供給にミスマッチが生じている可能性がある
5. これらの変化は症状発症時から徐々に進行しており、肺動脈の病変の進行とは相関せず進行する

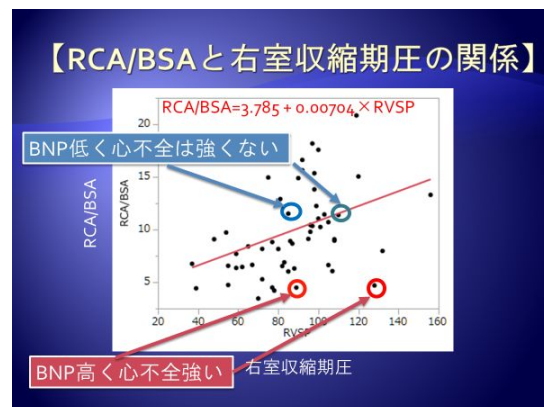
ことである。

右心室への血流供給と需要のミスマッチが右心不全に至る右心室の変化をジャックしていると仮定すれば、ミスマッチが生じていない右心不全の弱い右心室では血流供給が豊富で、右心不全の強い右心室では血流供給が乏しいとの仮説が推定できる。右心室に主に血流を供給しているのは右冠動脈であり、右冠動脈の太さで血流供給をある程度類推することが可能である。

これを実臨床で評価するため、当科で診療している肺動脈性肺高血圧患者 30 例の右冠動脈造影で得られた右冠動脈起始部径を計測し、断面積と体表面積比(RCA/BSA)を算出した。これを右心室収縮期圧(RVSP)との相関を評価したところ、強い正の相関が見られた ($p < 0.005$)。【図】

一方で相関の直線から大きく下に外れた患者では心不全の重篤度に比例するBNPが高値で、WHO機能分類(肺動脈性肺高血圧における心不全指標)も高値であった。

【図】右冠動脈断面積と右室収縮期圧



これらの知見から得られたことから考察されることは、

肺動脈性肺高血圧の右心室ではおそらく血流とエネルギー需要のミスマッチが生じており、線維化の一因となる

症状発症からの時間経過で右心室の線維化は進行する

右冠動脈径と右室収縮期圧は通常相関するが、相関から外れて右冠動脈が細い症例では心不全が強く生じる

ことである。

このことから、肺動脈性肺高血圧で脳心不全の治療・管理においては

1. 早期に発見し、治療を開始すること。特に症状を発症している場合は進行性に右心室の変化が生じていくことを考慮すること
2. 右冠動脈が細い症例では特に治療管理を急ぐべきであること
3. 逆に右冠動脈が既に十分太い症例ではある程度の時間的余裕があること

を念頭に治療を行うことでこれまでの数々の臨床指標と合わせ、本疾患の治療管理に右冠動脈の太さという新たな指標を導入することでより症例に応じた治療の深度・速度を選択し、予後を改善する可能性が示唆された。

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 2件)

岩朝 徹、白石 公、Eisenmenger 症候群、査読無、HEART nursing 2017 年春季増刊、2017、pp.238-241

岩朝 徹、山田 修、小児科、小児肺高血圧治療の最前線 診断の進歩、査読有、第 54 巻第 10 号、2013、pp.1329 1338

[学会発表](計 13 件)

岩朝 徹、肺動脈性肺高血圧患者の右冠動脈径に関する検討、第 2 回日本肺高血圧・肺循環学会、2017 年 6 月 2 日、札幌

岩朝 徹、肺高血圧患者の右冠動脈、大阪小児 PH フォーラム、2017 年 2 月 17 日、大阪

岩朝 徹、成人期にかけて自然寛解した小児期発症重症 HPAH の一例、第 23 回日本小児肺循環学会、2017 年 2 月 4 日、東京

岩朝 徹、自然寛解した HPAH の一例、第 1 回日本肺高血圧・肺循環学会、2016 年 10 月 1 日、東京

岩朝 徹、小児における二群 PH、第 1 回日本肺高血圧・肺循環学会、2016 年 10 月 1 日、東京

岩朝 徹、当科における肺動脈性肺高血圧診療、第 22 回日本小児肺循環研究会、2016 年 2 月 6 日、東京

岩朝 徹、心筋血流シンチグラムによる右室機能・容積評価はどこまで可能か?、第 52

回日本小児循環器学会、2016 年 7 月 7 日、東京

岩朝 徹、当科におけるほぼ無症状で発見された小児特発性肺動脈性肺高血圧患者の臨床像、第 119 回日本小児科学会、2016 年 5 月 14 日、札幌

岩朝 徹、高肺血流性先天性心疾患のカテーテル治療前後での NIOX MINO による呼気 NO 濃度の検討、第 51 回日本小児循環器学会、2015 年 7 月 4 日、東京

岩朝 徹、肺動脈性肺高血圧死亡例の剖検心の右室病理に関する検討、第 36 回心筋生検研究会、2014 年 11 月 28 日、名古屋

岩朝 徹、ダウン症に伴う心室中隔欠損術後の残存肺動脈性肺高血圧の長期経過についての検討、第 20 回日本小児肺循環研究会、2014 年 2 月 1 日、東京

岩朝 徹、肺動脈性肺高血圧における右室線維化の病理学的・臨床的所見、第 50 回日本小児循環器学会シンポジウム、2014 年 7 月 3 日、岡山

岩朝 徹、肺動脈性肺高血圧死亡例の右室病理の右室内部位別の検討、第 49 回日本小児循環器学会、2013 年 7 月 13 日、福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩朝 徹 (IWASA Toru)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：80712843

(4) 研究協力者

山田 修 (YAMADA Osamu)

白石 公 (SHIRAIISHI Isao)

植田 初江 (UEDA Hatsue)