

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790827

研究課題名(和文)肺高血圧における肺動脈病変の血管内腔および血管壁観察ツールの開発

研究課題名(英文)Development of observational tool of the vascular lumen vessel wall of pulmonary artery lesion in patients with pulmonary hypertension.

研究代表者

三浦 裕 (MIURA, YUTAKA)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：80598409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 肺高血圧症患者におけるOCTイメージングワイヤーを用いた肺動脈病変の検討では、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)患者に網目状のweb像を認めた。経皮的肺動脈形成術(PTPA)施行の結果、BNPの有意な低下、自覚症状や血行動態の有意な改善を認めた。また、PTPA施行群は非施行群と比較して有意に予後良好であった($P < 0.05$)。

(2) 肺高血圧症動物モデルにおける小肺動脈病変・肺動脈主幹部病変・右心機能の検討では、右室リモデリングは肺高血圧症早期から線維形成、血管周囲リモデリング、毛細血管の粗鬆化とアポトーシスを通して生じ、eNOS経路やコラーゲン代謝が関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：(1) OCT images of the pulmonary artery lesion in patients with pulmonary hypertension showed network-shaped web image in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty (PTPA) significantly improved symptom, BNP levels, pulmonary hemodynamics. Also, PTPA group had significantly better prognosis compared with historical group ($P < 0.05$).

(2) In pulmonary hypertension animal models, we examined the small pulmonary artery and pulmonary artery main trunk lesions, and the right ventricular (RV) function. RV remodeling occurs early in PH development through fibrosis, perivascular remodeling, capillary rarefaction and autophagy, for which eNOS pathway and collagen metabolism may be involved.

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 7203

キーワード：肺高血圧症 血管内皮イメージ 右心機能

1. 研究開始当初の背景

(1) 肺高血圧症における肺動脈病変の進展機序

肺動脈性肺高血圧症は、その成因に肺動脈硬化および肺動脈攣縮が深く関与しており、進行性の肺血管抵抗上昇および肺動脈圧上昇を特徴とする極めて予後不良な疾患である。我々を含めたこれまでの研究により、Rho キナーゼ経路を介した肺動脈病変の進展が、肺高血圧症の発症進展に関与していることが明らかとなっている。

しかし、その病態は主に小肺動脈のスパズムと器質的病変の組み合わせと考えられているが、その組織像に関しては剖検例もしくは肺移植時の検体から明らかにされているのみで、日常診療において肺高血圧症初期～後期における肺動脈組織像に関しては殆ど情報がない。

その一方で、最近冠動脈病変を非常に高い解像度で観察することができる血管内光断層撮影 (OCT) イメージングシステムが開発され、冠動脈プラークの性状を検討できるようになってきた。OCT は冠動脈病変の検査として確立されており、このシステムを用いて肺動脈を経時的に観察することが可能である。

最終的に肺高血圧症は、肺動脈病変を原因とする右心負荷の終末像である右心不全を来す。しかしながら、肺動脈血管病変の重症度と右心不全を比較検討したものはなく、肺動脈主幹部が拡張する症例も存在し、右心不全の進行という観点からはそれらが複雑に関与しており、右心不全への進展機序はいまだ明らかにされていない。

(2) 血管内光断層撮影 (OCT) システムを用いた検討方法

すでに我々は OCT イメージングシステムを用いた検討を開始し、興味ある結果を得ている。

本研究では、臨床研究においては安定肺高血圧症患者における肺動脈病変を、心臓カテーテル検査時に OCT イメージングシステムを用いて中小肺動脈を経時的に観察し、次頁の検討を行うことを目的とする。

基礎研究では、動物モデルを用いて右心不全の進展における肺動脈病変の関与を検討する。

2. 研究の目的

肺動脈性肺高血圧症は、その成因に肺動脈硬化および肺動脈攣縮が深く関与しており、進行性の肺血管抵抗上昇および肺動脈圧上昇を特徴とする極めて予後不良な疾患である。本研究では、3年間の研究期間内に、具体的に下記の点を明らかにする。

【臨床研究】

(1) 急性血管反応検査 (一酸化窒素吸

入負荷) 時に肺血管抵抗低下の程度と OCT イメージングから得られる血管拡張の程度に相関があるか否か検討する。

(2) 肺高血圧症の治療経過で、肺動脈病変の程度 (特に内膜肥厚の程度) が重症なほど、治療効果・生命予後が悪いか否か検討する。

(3) 肺血行動態が改善する症例では肺動脈病変退縮が認められるか否か検討する。

【基礎研究】肺高血圧症動物モデル (低酸素誘発性肺高血圧症マウス、モノクロタリン誘発性肺高血圧症ラット) を用いて、胸腔内に OCT イメージングワイヤーを挿入し、生体内で肺動脈圧がかかった状態での小肺動脈の形態を観察し、組織学的検討との比較を行う。

さらに右心室にミラーカテーテルを挿入し右心室機能と、肺血管病変の進行の程度および肺動脈主幹部の拡張の程度を比較検討する。

3. 研究の方法

臨床研究においては安定肺高血圧症患者における肺動脈病変を、心臓カテーテル検査時に OCT イメージングシステムを用いて中小肺動脈を経時的に観察し、以下の検討を行う。

(1) 急性血管反応検査 (一酸化窒素吸入負荷) 時に肺血管抵抗低下の程度と OCT イメージングから得られる血管拡張の程度に相関があるか否か検討する。

(2) 肺高血圧症の治療経過で、肺動脈病変の程度 (特に内膜肥厚の程度) が重症なほど、治療効果・生命予後が悪いか否か検討する。

(3) 肺血行動態が改善する症例では肺動脈病変退縮が認められるか否か検討する。

基礎研究においては、肺高血圧症動物モデル (低酸素誘発性肺高血圧症マウス、モノクロタリン誘発性肺高血圧症ラット) を用いて、胸腔内に OCT イメージングワイヤーを挿入し生体内で肺動脈圧がかかった状態での小肺動脈を観察し、組織学的検討との比較を行う。

さらに右心室にミラーカテーテルを挿入し右心室機能と、肺血管病変の進行の程度および肺動脈主幹部の拡張の程度を比較検討する。

4. 研究成果

(1) 肺高血圧症患者における OCT イメージングワイヤーを用いた肺動脈病変の検討

心臓カテーテル検査を施行した肺高血圧症患者 (n=79) を対象とした。肺動脈性肺高血圧症患者では肺動脈内に異常構造物を認めなかったものの (図 1)、慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH) 患者 (n=30) において、OCT イメージングワイヤーにより血流を阻害していると思

われる、特異的な網目状の web 像が得られた(図 2 A . B)。この部分に対して経皮的肺動脈形成術(PTPA)を施行したところ、自覚症状は改善(WHO 機能分類 1/2/3 0/13/17 3/27/0 人, 6 分間歩行距離 342 ± 223 465 ± 91m P<0.001)し、

BNP は有意に低下(88.6 ± 110.4 32.5 ± 34.7pg/dl P=0.01)し、心臓カテテル検査での血行動態も有意に改善(平均肺動脈圧 39.5 ± 10.3 28.8 ± 7.8mmHg P<0.001, 肺血管抵抗 599 ± 227 366 ± 150dyne · sec · cm⁻⁵ P<0.001)(表 1)した。また、CTEPH 患者 22 例と PTPA を施行していない CTEPH 患者 38 例について予後を比較検討した結果、PTPA を施行した患者群で有意に予後良好であった(P<0.05)(図 3)。

図 1 . 肺動脈性肺高血圧症

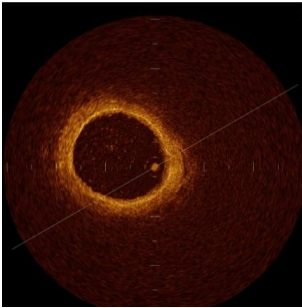


図 2 A . 慢性血栓栓性肺高血圧症

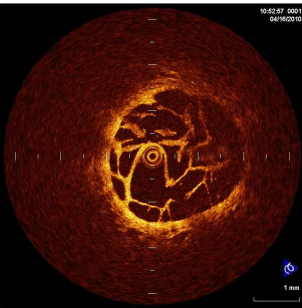


図 2 B . 3 D 画像

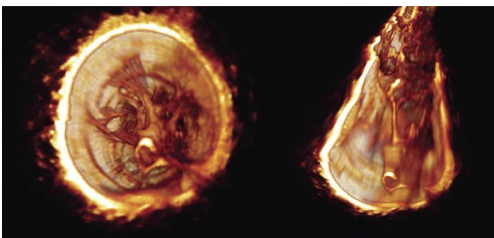
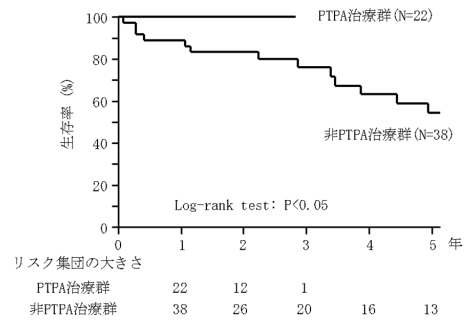


表 1 . PTPA の効果

	Pre PTPA	Post PTPA	P value
N (女性)	30 (26)		
年齢	60.4 ± 15.5		
WHO-Fc 1/2/3 (人)	0/13/17	3/27/0	
平均肺動脈圧 (mmHg)	39.5 ± 10.3	28.8 ± 7.8	P<0.001
心係数 (L/min/m ²)	2.69 ± 0.73	2.67 ± 0.50	NS
肺血管抵抗 (dyne · sec · cm ⁻⁵)	599 ± 227	366 ± 150	P<0.001
BNP (pg/dl)	88.6 ± 110.4	32.5 ± 34.7	P=0.01
6分間歩行距離 (m)	342 ± 223	465 ± 91	P<0.001

図 3 . Kaplan-Meier 曲線



(2) 肺高血圧症動物モデルにおける小肺動脈病変・肺動脈主幹部病変・右心機能の検討

低酸素誘発性肺高血圧で検討した。血管内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)欠損マウスおよびコラーゲン分解酵素抵抗性マウス(Col^{R/R} Mice)では、野生型マウスと比較して右室収縮期圧と右室肥大(右室壁厚/左室中隔壁厚比)は有意に高値であった(平均 ± SEM. eNOS^{-/-} Mice; *P<0.05, **P<0.01 vs. hypoxic WT mice, ‡P<0.01 vs. normoxic control. Col^{R/R} Mice; **P<0.01 vs. hypoxic WT mice, ‡P<0.01 vs. normoxic control.) (図 4 A . B . C . D)。さらに微小血管周囲の線維化や細胞数についても同様に高値を示した(平均 ± SEM. eNOS^{-/-} Mice; *P<0.05, **P<0.01 vs. hypoxic WT mice, ‡P<0.01 vs. normoxic control. Col^{R/R} Mice; †P<0.05, ‡P<0.01 vs. normoxic control.) (図 5 A . B . C . D . E . F)。以上より、右室リモデリングは肺高血圧症早期から線維形成、血管周囲リモデリング、毛細血管の粗鬆化とアポトーシスを通して生じ、eNOS 経路やコラーゲン代謝が関与している可能性が示唆された。

図 4 A . 右室収縮期圧(mmHg)

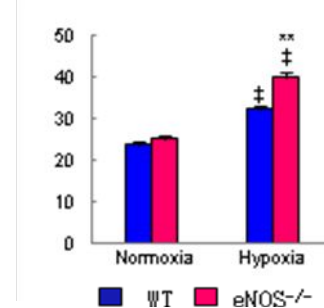


図 4 B . 右室壁厚/左室中隔壁厚比

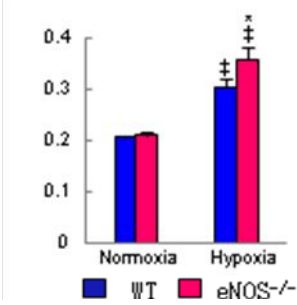


図 4 C . 右室収縮期圧(mmHg)

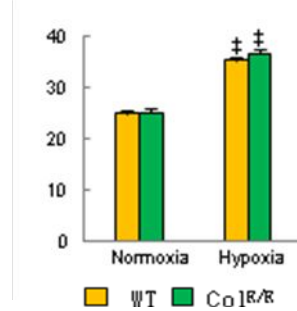


図 4 D . 右室壁厚/左室中隔壁厚比

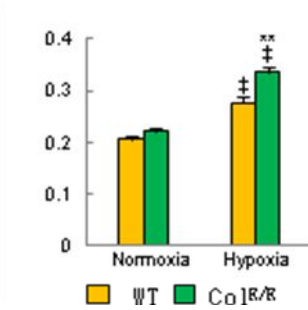


図 5 A . 血管周囲細胞数(# /100 μm² area)

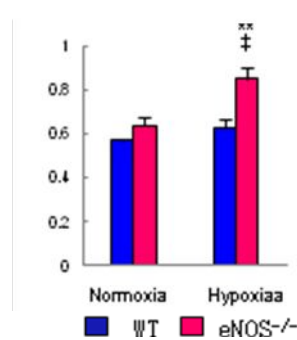


図 5 B . 微小血管周囲線維化(%)

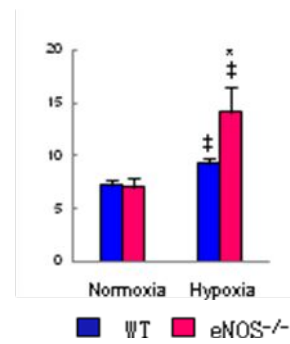
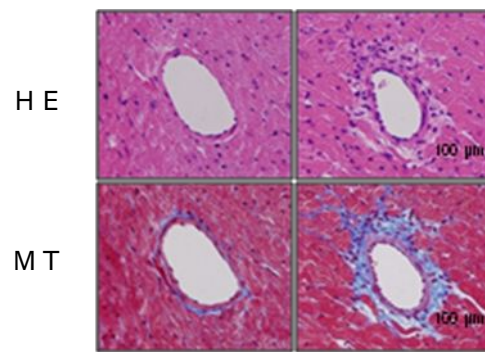


図 5 C . 組織学的顕微鏡像(右室心筋)
WT Hypoxia eNOS^{-/-} Hypoxia



ヘマトキシリン・エオジン(HE)
マッソン・トリクローム(MT)

図 5 D . 血管周囲細胞数(#/100 μm² area)

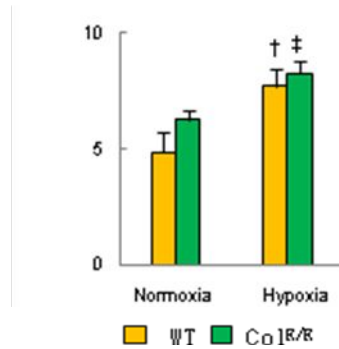


図 5 E . 微小血管周囲線維化(%)

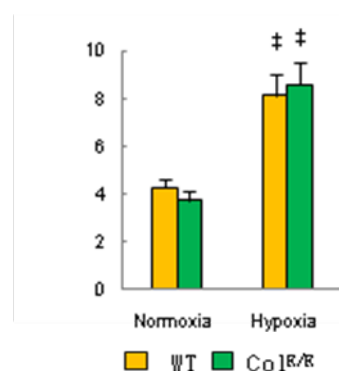
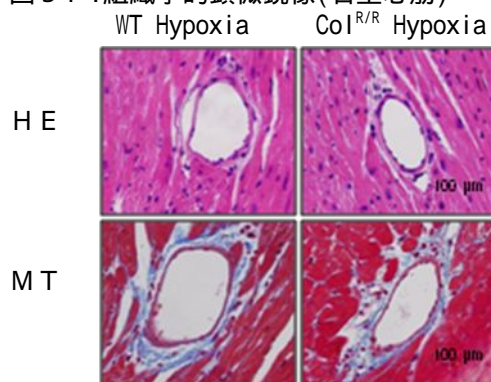


図 5 F .組織学的顕微鏡像(右室心筋)



ヘマトキシリン・エオジン(HE)
マッソン・トリクローム(MT)

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 5 件)

Tatebe Shunsuke, Fukumoto Yoshihiro, Oikawa-Wakayama Minako, Sugimura Koichiro, Satoh Kimio, Miura Yutaka, Aoki Tatsuo, Nochioka Kotaro, Miura Masanobu, Yamamoto Saori, Tashiro Manabu, Kagaya Yutaka, Shimokawa Hiroaki.

Enhanced [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension: a preliminary observational study. European Heart Journal Cardiovascular Imaging, Jan 9. 2014 年、 ahead of print

Miura Yutaka, Fukumoto Yoshihiro, Miura Toshiro, Shimada Kazunori, Asakura Masanori, Kadokami Toshiaki, Ando Sin-ichi, Miyata Satoshi, Sakata Yasuhiko, Daida Hiroyuki, Matsuzaki Masunori, Yasuda Satoshi, Kitakaze Masafumi, Shimokawa Hiroaki.

Impact of physical activity on cardiovascular events in patients with chronic heart failure. A multicenter prospective cohort study. Circulation Journal 、 2013 年;77(12):2963-72.

Sugimura Koichiro, Fukumoto Yoshihiro, Miura Yutaka, Nochioka Kotaro, Miura Masanobu, Tatebe Shunsuke, Aoki Tatsuo, Yamamoto Saori, Yaoita Nobuhiro, Shimokawa Hiroaki.

Three-dimensional-optical coherence tomography imaging of chronic

thromboembolic pulmonary hypertension. European Heart Journal、 Jul;34(28).2013 年、 2121、 DOI 10.1093/eurheartj/eh203

Tatebe Shunsuke, Fukumoto Yoshihiro, Sugimura Koichiro, Miura Yutaka, Nochioka Kotaro, Aoki Tatsuo, Miura Masanobu, Yamamoto Saori, Yaoita Nobuhiro, Satoh Kimio, Shimokawa Hiroaki.

Optical coherence tomography is superior to intravascular ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Circulation Journal 、 2013 年;77(4):1081-1083

Sugimura Koichiro, Fukumoto Yoshihiro, Satoh Kimio, Nochioka Kotaro, Miura Yutaka, Aoki Tatsuo, Tatebe Shunsuke, Miyamichi-Yamamoto Saori, Shimokawa Hiroaki.

Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Markedly Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.

Circulation Journal 2012; 76: 485 - 488
doi: 10.1253/circj.CJ-11-1217

〔学会発表〕(計 4 件)

Sugimura Koichiro, Fukumoto Yoshihiro, Miura Yutaka, Nochioka Kotaro, Tatebe Shunsuke, Yamamoto Saori, Miura Masanobu, Satoh Kimio, Shimokawa Hiroaki、

Usefulness of optical coherence tomography for diagnosis and treatment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

European Respiratory Society (ERS) ANNUAL CONGRESS 2013、 2013 年 9 月 7 日 ~ 9 月 11 日
スペイン・バルセロナ

Tatebe Shunsuke, Fukumoto Yoshihiro, Sugimura Koichiro, Satoh Kimio, Miura Yutaka, Nochioka Kotaro, Miura Masanobu, Oikawa-Wakayama Minako, Kagaya Yutaka, Shimokawa Hiroaki、

Enhanced [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension.

European Society of Cardiology 2013、 2013 年 8 月 31 日 ~ 9 月 4 日、 オランダ・アムステルダム

Sugimura Koichiro, Fukumoto Yoshihiro, Satoh Kimio, Miura Yutaka, Nochioka Kotaro, Aoki Tatsuo, Tatebe Shunsuke, Yamamoto Saori, Shimokawa Hiroaki、
Remarkable Effectiveness of Percutaneous

Transluminal Pulmonary Angioplasty for Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients with Distal-type Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.
ESC Congress 2012、2012年8月25日~29日、ドイツ・ミュンヘン

Sugimura Koichiro, Fukumoto Yoshihiro, Satoh Kimio, Miura Yutaka, Nochioka Kotaro, Aoki Tatsuo, Tatebe Shunsuke, Yamamoto Saori, Shimokawa Hiroaki、
Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Markedly Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-term Prognosis in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.
第76回日本循環器学会学術集会、2012年3月16日~18日、福岡国際センター

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦 裕 (MIURA YUTAKA)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：80598409