

## 論文の内容の要旨

論文題目 肺高血圧症患者における、血管拡張薬に対する急性肺血管反応性と  
血行動態に関する考察

氏名 牧 尚孝

【背景】肺高血圧症 (PH)における急性肺血管反応性試験は世界保健機関 (WHO)肺高血圧症分類における特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)において Ca 受容体拮抗薬単独による治療効果を予測する目的で施行することが推奨されているが、IPAH 以外での肺血管反応性試験の意義は議論の余地があり、一方で使用する血管拡張物質による効果の違いや、肺高血圧症治療による肺血管反応性の経時的変化に関しても不明な点が多い。本邦では PH に対する急性肺血管反応性試験で酸素が多く施設で用いられている。PH では進行すると肺拡散能の低下から低酸素血症を生じるが、この低酸素血症に反応し肺動脈平滑筋細胞の収縮が起こるため肺血管はさらに攣縮し肺血管抵抗上昇から右心不全が悪化することが知られている。PH の病態に対する hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV)の関与の程度は背景疾患と病勢により異なると考えられ、酸素投与に対する血管反応性の急性肺血管反応性試験により病態への HPV の寄与と酸素投与による可逆性を検証することができる。一方で、一酸化窒素 (NO)、プロスタグランジン I<sub>2</sub>アナログのエポプロステノールはいずれも肺動脈平滑筋細胞に直接作用し、血管を強力に弛緩させる作用があり、血管収縮物質による肺血管攣縮を解除することができることから、欧米のガイドラインで IPAH に対する急性肺血管反応性試験での使用が推奨されている血管拡張薬である。特に NO は吸入薬であり肺血管への選択性がエポプロステノールよりもさらに高く、全身血管抵抗への影響が最小限で済むことから血行動態が著しく障害された重症の症例においても安全に肺血管反応性試験を施行できると考えられる。NO は肺胞より血管内に浸透し、肺血管拡張を促す一方で自身はヘモグロビンと結合し速やかに代謝、分解されるため半減期は秒単位と非常に短い。現在使用される PH 専用の治療薬は肺動脈を選択的に拡張する薬剤が多く、そのため病変の主座が毛細血管以前の肺動脈にある Group I (PAH) のみに適応が限定されている。最近 WHO 分類の Group I 以外の PH の中でも、肺動脈病変が大きく関与し PAH の病態が血行動態悪化に寄与している症例が報告されており、out of proportion PH として注目され始めている。そのような症例の中には PH 治療薬の効果が期待できるものも含まれていると考えられるが、PH 治療薬の responder を治療前に抽出する方法は確立していない。NO の肺動脈平滑筋への作用経路は PH 治療薬の中でもホスホジエステラーゼ 5 (PDE5)阻害薬と共通していることから、PH 治療薬

の急性効果を実際に占うことが可能である。半減期が短く安全性が高い NO は PAH 以外の PH、中でも肺血管拡張薬により血行動態が悪化し得る、左心疾患に伴う out-of-proportion PH に対して肺血管反応性を確認するためには最適であると考えられる。

## 【方法】

### (A) 患者背景

#### (I) 酸素負荷試験の対象患者

2006年4月から2012年9月までに右心カテーテル検査を施行した患者のうち同意を得て酸素負荷試験を施行した139名に酸素負荷試験を施行した。139名中74名 [PAH 55名 (うち強皮症関連 PH は27名)、肺疾患関連 PH 6名、慢性血栓塞栓性 (CTEPH) 13名] が平均肺動脈圧 21 mmHg 以上で、臨床的 PH 群と定義した。65名 (うち SSc 患者が 58名) は PH を認めず、コントロール群と定義した。これらの患者群における酸素負荷試験の結果について、以下の項目につき retrospective に検証を行った。[I-1]臨床的 PH 群 74名とコントロール群 65名の間での酸素への反応性の比較。[I-2]臨床的 PAH 群 55名における酸素への反応性の検討、更に臨床的 PAH 55名中臨床的 SSc-PH 群 27名とそれ以外の PH 群 28名の間での酸素へ反応性の比較検討。[I-3]SSc 症例 85名における酸素への反応性に関する検証。[I-4]35名の PH 患者 [PAH 29人 (I/HPAH 6人、膠原病性 (CTD-PH) 20人、先天性心疾患関連(CHD-PH) 2人、門脈圧亢進症性 (PoPH) 1人)、CTEPH 6人]にて重複含めた 57症例での、PAH 治療前後で酸素負荷への反応性が変化するかどうかに関する検証。

#### (II) NO 負荷試験の対象患者

2010年1月より2012年9月までに右心カテーテルによる安静時の血行動態測定にて mPAP $\geq$ 21 mmHg の境界域以上の PH の存在を認めた患者のうち同意が取れた患者 43名の患者 (男性 19人、年齢 53.0 $\pm$ 16.0歳) に対して NO 負荷急性肺血管反応性試験を施行した。NO 負荷検査を施行した 43名中 PAH 24名 [I/HPAH 6名、CTD-PH 10名、CHD-PH 2名、PoPH 5名、肺静脈閉塞疾患 (PVOD) 1名]、左心疾患関連 PH (LCD-PH) 8名、CTEPH 11名であった。これらの症例に対し、以下の項目につき retrospective に検証を行った。[II-1]PAH 24名における初回 NO 負荷試験による血行動態変化に関する検証。[II-2]上記 PAH 患者のうち 8名での PAH 治療薬前後で NO に対する血管反応性が変化するかどうかの検証。

[III-1]LCD-PH 8名、CTEPH 11名の NO に対する血管反応性に関する検証。

[III-2]LCD-PH 8名中 NO の有効性が認められた 4名における sildenafil citrate 単回投与の有効性の検証

### (B) 急性肺血管反応性試験の概要

#### (1) 酸素負荷試験

患者は心臓カテーテル検査室にて 10 分間の安静臥床ののちに右心カテーテルによる血行動態評価を施行。圧データならびに熱希釈法による心拍出量 (CO) を測定し、肺血管抵抗、体血管抵抗を計算した。引き続き酸素マスク下に最大 10L または 15L の酸素を 10 分間吸入させたのち、酸素投与後の血行動態パラメータを測定した。

## (2) NO 負荷試験の概要

酸素負荷試験と同様の手順で安静時の血行動態評価を施行。続いて非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 用のフルフェイスマスクを患者に装着しマスク内の NO/NO<sub>2</sub> 濃度の測定下に NO 吸入試験を施行した。吸入 NO 濃度は 20ppm にて 10 分間吸入させ、投与前後で血行動態指標の変化を記録した。

### 【結果】(1)酸素負荷試験に関して

臨床的 PH 群 74 例とコントロール群 65 例とで酸素負荷への反応性を比較した結果、両群ともに HR、CI、mPAP、PVR の有意な低下を認め、mPAP と PVR の低下は臨床的 PH 群で有意に大きかったが、HR と CI は両群で差がなかった。

55 名の PAH 患者での初回酸素負荷試験から、酸素投与により心拍数 (HR) : 76.2±12.5→70.3±11.9 bpm、mPAP : 35.7±12.3→31.8±11.1 mmHg、肺血管抵抗 (PVR) : 7.4±4.7→6.6±4.1 WU、心係数 (CI) : 2.78±0.56→2.55±0.49 L/min/m<sup>2</sup> とそれぞれ安静時と比較して有意な低下を認めた (P<0.01)。さらにこの 55 名に関して強皮症関連 PH (SSc-PH) 27 名とそれ以外の PAH 28 名との間で比較検討を行った結果、background の parameter に関しては血行動態では mPAP が SSc-PH 群で有意に低く軽症であったが、呼吸機能では %VC、%DLCO がともに SSc-PH で低かった。酸素に対する血管反応性の比較の結果、HR、mPAP、PVR、CI の変化量/変化率は両群間で差が認められなかったが、平均血圧 (mBP) と SVR はその他の PAH 群で安静時よりも有意な上昇を認め、これらの変化率は SSc-PH 群よりも有意に大であった。SSc-PH 群では安静時の SpO<sub>2</sub> と酸素による mPAP、PVR の低下度との間に正の相関関係が認められたが、その他の PAH 群では有意な相関関係は認められなかった。

139 名中 SSc 患者は 85 症例いたが、SSc 患者全体で SaO<sub>2</sub> と mPAP、PVR との間にも有意な負の相関が見られ、さらに酸素への反応性指標 (ΔmPAP、ΔPVR) との間にも有意な正の相関関係を認めた。臨床的 SSc-PH 群 27 名では PH のない SSc 58 名と比較して肺疾患の進行した症例が多く (63% vs 19%、P<0.001)、%VC、%FEV<sub>1.0</sub>、%DLCO など呼吸機能指標も有意に低下していた。

肺高血圧症治療前後で酸素負荷の結果を比較した 57 症例全体で、治療前後で酸素への反応性に差はなかった。

## (2)NO 負荷試験

24 名の PAH 患者に対する初回 NO 負荷試験の結果から、NO 投与により HR :

77.5±14.0→75.4±14.7 bpm、mPAP : 42.8±14.9→39.3±16.4 mmHg、PVR : 11.2±7.7→9.8±7.9 WU の有意な低下を認めた。mPAP、PVR の両方が前値より 20% 以上低下を基準陽性とする、PAH 全体での陽性率は 2/24 = 8% であった。未治療群 (N=9) と既治療群 (N=15) との間で NO に対する反応性を比較すると、既治療群で mPAP ならびに PVR の低下度が大きい傾向にあり、PVR の低下率は有意に大きかった。このうち 2 回以上施行した 8 例の患者で治療前後で反応性の変化を追跡し得たが、8 例全例で PH 治療薬導入後に血行動態改善を認め、うち 2 例で NO による mPAP、PVR の低下率の改善を認めた。8 名の治療経過中施行された 23 回の NO 負荷試験の結果から mPAP と mPAP の低下率との間に有意な正の相関関係があることが分かった (R=0.485、P=0.02)。

LCD-PH 8 名に対して NO 負荷を施行した結果、NO により肺圧較差 (TPG)、総肺血管抵抗 (TPR)、肺血管抵抗 (PVR) は有意に低下を認め、CO は有意に増大した。mBP、SVR は負荷前後で有意な変化は認めず体循環への影響は少ないと考えられた。TPG の低下度は baseline の TPG との間に強い正の相関を認め、TPG が開大している症例程 NO による肺血管拡張作用の有効性が期待できると考えられた。mPAP あるいは PVR の少なくとも一方が前値より 20% 以上低下した症例は 8 名中 5 名と PAH 症例よりも多く認められた。

NO 負荷の結果有効性が認められた 4 例につきスワン・ガンツカテーテル留置下で sildenafil citrate 20mg を投与した結果、NO と同様に sildenafil citrate でも血行動態の改善が認められた。

【結論】 今回の研究では酸素、NO の吸入システムを用いて PH 患者に対して簡便かつ安全に急性肺血管反応性試験を施行し得た。酸素、NO とともに PH 患者の血行動態に相関した反応を示すことが明らかになったが、酸素の場合には健常人と同じ反応が基礎にあり、PH が重症な症例や間質性肺疾患を合併した強皮症症例のように低酸素血症が病態の主となっている症例に対して血行動態を改善する効果がより強調される結果であった。NO は過去の文献が示唆する通り、重症例では酸素よりも血管反応性に乏しく、無効症例が多いが、昨今の PAH 治療薬による治療は肺血管の NO への反応性を改善させ得ることが示された。反応性の改善が一つの reverse remodeling を判定する代替エンドポイントとして期待できると考えられる。また、PAH 以外の PH の病態、特に左室前負荷を増やすことそのものがリスクとなる重症左心不全合併 PH に対して、肺血管拡張薬の安全性と効果をより安全にシュミレーション出来る手段があることは重症左心不全に合併する PH への治療戦略を立てる上で有用であり、治療効果判定にも応用することができることから、NO 負荷試験は左心不全治療を行う上で有用な手段と考えられた。