

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の疾病進展における血管内皮機能・遺伝子発現の検討

福本義弘

久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門

【研究の背景】

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され、肺高血圧症、さらに右心不全を来たす予後不良の疾患である。最近我々は、光干渉断層法(OCT)を用いて、肺動脈内の器質化血栓の存在を確認する CTEPH の新たな診断法を確立した。さらにカテーテルを用いた肺動脈形成術(バルーン肺動脈拡張術)による治療法も確立し、著明に肺血行動態および生命予後が改善することを明らかにした。

【目的】

本研究では、CTEPHにおいて、血管内視鏡による新たな診断法の確立と、肺動脈内皮機能障害の有無の検索を行い、さらに診断法・治療法を発展させることを目的とした。

【方 法】

本研究では、久留米大学倫理委員会の承認を得たのちに、上記目的を臨床研究により検討した。

① バルーン肺動脈拡張術の際に血管内視鏡により肺動脈病変を評価し、新たな診断方法を確立した。

対象: CTEPH 患者(n=4)

方法: 通常のカテーテル診断時に、光干渉断層法(OFDI)による診断とともに、血管内視鏡を肺動脈に挿入し、画像を検討した。

② バルーン肺動脈拡張術により肺動脈の閉塞・狭窄を解除した後に肺動脈拡張能を検討した。

対象: CTEPH 患者(PTPA 後、n=6)

方法: 通常の右心カテーテル検査後に、肺血管機能検査(OCT による血管径評価)を施行した。

内皮依存性拡張反応: 低容量アセチルコリン(ACh, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ mol/L 1分肺動脈内投与)

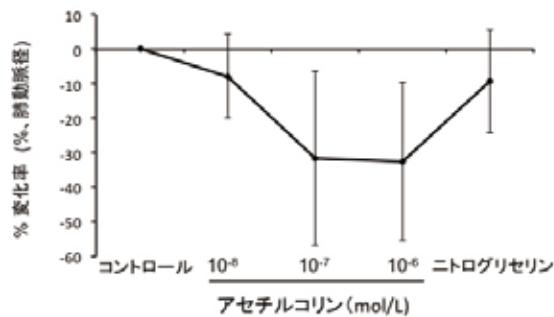
【結 果】

本研究では合併症なく研究を遂行した。

① 画像を右に示す。明らかな白色の病変を認め、診断の一助となり得ることを確認した。



- ② CTEPH の肺動脈病変では、アセチルコリンによる用量依存性の過収縮を認め(右図)、血管内皮障害を有することを示した。



【考 察】

本研究の新しい知見としては、CTEPH 患者の肺動脈病変を、血管内視鏡で直接評価し、新しい診断法を確立できた点と、アセチルコリンによる血管内皮反応が低下しており、肺血管拡張能の低下を証明したことである。

肺動脈中枢部に病変を認める中枢型 CTEPH に対しては、比較的診断も容易であるが、末梢型 CTEPH の診断は時に難しく、新しい診断方法の確立が望まれているところである。本研究により、血管内視鏡を用いた診断方法が確立されたことから、診断オプションが増えたと言える。

治療法に関しては、中枢型 CTEPH では、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。それに対して、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、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。バルーン肺動脈拡張術は、末梢型 CTEPH の有効な治療が欠如する中で新たな治療戦略であるが、薬物療法の併用に関しては、議論が分かれているところである。今回、CTEPH 患者の肺動脈内皮機能障害の存在を証明したことから、肺血管拡張薬の併用が長期予後の改善につながると期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、CTEPH 患者の病態を明らかにする目的で、血管内視鏡での評価およびアセチルコリンによる血管内皮反応を検討するものであり、世界に先駆けた研究となり得る。バルーン肺動脈拡張術は、有効な治療が欠如する中で新たな治療戦略であるが、その一方で CTEPH の病因が不明なため、本疾患の原因をコントロールする手段に乏しいのが現状である。本研究によりその病因が解明されれば、予後不良である末梢型 CTEPH の病因が解明されることが期待され、新たな治療戦略を構築でき、長期予後の改善につながると考えられる。

【参考・引用文献】

Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Satoh K, Shimokawa H. Optical coherence tomography is superior to intravascular ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J. 2013; 77: 1081-1083.

Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J. 2012; 76: 485-488.