

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：重症肺高血圧症に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究
2. 研究開発代表者： 巽 浩一郎（千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学）
3. 研究開発の成果

① 肺動脈性肺高血圧症の病態解明、新規治療戦略策定の統括

慢性低酸素暴露による肺組織の障害/再生メカニズムの研究において、活性化された肺の構成細胞を解析することは重要であり、増殖する PVECs の起源や機能の解析は病態解明や治療標的の検索のためにも必要となる (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015;308:L746-58)。

肺高血圧症の治療薬として、肺血管拡張薬以外の作用機序を有する薬剤の臨床応用が期待されている。可能性の一つとして、バゾプレッシン (V2) 受容体拮抗薬であるトルバスタンが候補として考えられる。右心不全を呈する肺高血圧症に対する保険適用はないが、作用機序的にはその効果が期待され、トルバスタンによる臨床効果を認めた (Eur Respir J 2015;46:283-286)。

イマチニブ封入ナノ粒子が実験的肺高血圧症を抑制しうることを研究成果として公表し、今後の臨床応用の可能性が示唆された (Int Heart J. 2015;56:354-9)。

マシテンタンは閉塞性肺血管病変を早期治療のみで reverse し、内膜の α SMA 陽性細胞の増殖と survivin を介する細胞死抵抗性を抑制した。この結果は、有効な治療薬による早期治療の意義と治療標的細胞と分子を明らかにした (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015: 308:L523-L538)。

肺高血圧患者では、右室収縮機能と心エコー図で評価した肺血管拡張薬による右室の反応性との組み合わせは、通常の血行動態指標よりも正確な長期予後の指標となる (Can J Cardiol. 2015;31:529-536)。

右房容積・機能(リザーバー機能)は肺高血圧症患者の予後に関連する新しい指標である (J Heart Lung Transplant. 2015 ;34:414-23)。

新規エンドセリン受容体拮抗薬マシテンタンは、エンドセリン受容体を完全に阻害することで、重症 PAH モデルラットの血行動態と病理組織が改善した。また、低血圧や肝機能障害といった副作用は認めなかった。PAH 病初期に現行の選択的血管拡張薬が有効かもしれない。しかし同薬剤による早期治療介入が必ずしも血管内腔狭窄または閉塞する進行病態への移行を抑制するとは限らない (J Cardiovasc Pharmacol. 2014;64:473-80)。

SSc において、PTX3 への高濃度暴露が脈管形成抑制を介して血管病変発症に寄与していると考えられた (Arthritis Rheumatol 2015;67:498-507)。

呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の予後は不良であったが、PD5-5I 使用例の予後が有意に良好であったことは、この群における今後の前向き比較試験を是認し促進するものである (Respirology. 2015 20:805-12)。

② 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態解明、新規治療戦略策定の統括

cone-beam CT を用いた CTEPH の詳細な末梢肺血管評価法は CTEPH の BPA 治療成績の向上に寄与した (Jpn J Radiol. 2014;32:375-82)。

BPA 時の肺動脈破裂に対してはカバードステントによる止血が有効である (JACC Cardiovasc Interv. 2015;8:752-3)。

抗カルジオリピン抗体症候群合併の慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 周術期に、手術時のヘパリン使用を制限することにより、凝固線溶系の管理をしえた報告を行った (Respir Res. 2015;16:84-89)。

CTEPH における PEA 術後遺残肺高血圧は肺動脈リモデリングに由来する可能性が高く、こうした末梢肺動脈のリバースリモデリングが遺残肺高血圧症例に対する新しい治療ターゲットとなる可能性があることを示した (PLoS One. 2015;10(8):e0133167)。