

Title	Clinical significance of plasma endothelin-1 level after bosentan administration in pulmonary arterial hypertension
Author(s)	平源, 善宗
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/49922">http://hdl.handle.net/11094/49922</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

【47】

氏 名	ひらもと よしむね 平 源 善 宗
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 7 5 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 21 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Clinical significance of plasma endothelin-1 level after bosentan administration in pulmonary arterial hypertension (肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタン投与後の血中エンドセリン-1濃度の臨床的重要性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 川 瀬 一 郎 (副査) 教 授 楽 木 宏 実 教 授 奥 村 明 之 進

## 論文内容の要旨

### 〔 目 的 〕

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) は肺血管抵抗の上昇により右心不全に至る予後不良の疾患である。PAH の主要な病態は肺動脈の血管内皮細胞傷害により生じる、内因性の血管拡張因子の減少と血管収縮因子の増加である。強力な血管収縮因子であるエンドセリン (ET-1) は、PAH の病態で主要な役割を担っている物質である。肺動脈における ET-1 の受容体には A 型 (ETA) と B 型 (ETB) の 2 種類がある。血管内皮細胞には ETB 受容体のみが発現しており、その刺激は血管拡張を引き起こす。一方、血管平滑筋細胞には ETA、ETB の両受容体が発現しており、その刺激は血管収縮を引き起こす。特に PAH では ETB 受容体の発現が増強していることが報告されている。近年、我が国において ETA/ETB 受容体に対する拮抗薬であるボセンタンが PAH の治療に用いられるようになった。動物実験においてボセンタン投与後に血中 ET-1 濃度が増加し、その増加は ETB 受容体からの ET-1 の遊離によると示唆する報告がある。最近、我々は PAH 症例においてもボセンタン投与後に血中 ET-1 濃度が増加することを報告した。本研究では PAH に対するボセンタン投与後の血中 ET-1 濃度の変化を調べ、その変化からボセンタンによる治療効果の予測ができるかどうかについて検討した。

### 〔 方 法 〕

2006 年 8 月から 2008 年 8 月の間に大阪大学医学部附属病院 循環器内科に入院し、本研究に同意が得られた PAH16 症例 (特発性: 3 例、先天性心疾患性: 3 例、膠原病性: 10 例) を対象とした。PAH の重症度は、NYHA 心機能分類、心エコーによる推定肺動脈圧、6 分間歩行距離、血中 BNP 濃度により評価した。本研究は、以下に示す 2 通りのプロトコールで行った。

1) Acute study : ボセンタン 62.5 mg を経口投与した後、0, 1, 3, 6, 24 時間後に血中 ET-1 濃度を測定し、ベースラインの血中 ET-1 濃度に対するボセンタン投与後の血中 ET-1 濃度の最大変化率と投与後 24 時間での変化率を算出した。

2) Chronic study : ボセンタンによる治療を 12 週間継続し、治療開始 4 週後と 12 週後に重症度を再評価した。

### 〔 成 績 〕

PAH 患者のベースラインの ET-1 濃度は健常人と比べて有意に高値であった ( $1.93 \pm 0.12$  pg/ml vs.  $1.45 \pm 0.10$  pg/ml,  $p < 0.05$ )。

Acute study では、全症例においてボセンタン投与後に ET-1 濃度は有意に増加した ( $p < 0.01$ )。最大値に達するまでの時間は平均  $7.4 \pm 2.1$  時間であった。ベースラインからの平均最大変化率は  $81 \pm 11\%$  で、24 時間後の平均変化率は  $25 \pm 10\%$  であった。まず、ET-1 濃度と PAH の重症度との相関について調べた。ベースラインの ET-1 濃度は原発性肺高血圧症の重症度と相関があると報告されているが、本研究では ET-1 濃度と今回指標とした重症度との間に有意な相関は認めな

かった。しかしながら、ボセンタン投与後の ET-1 濃度の最大変化率はベースラインの ET-1 濃度と有意な負の相関を示した。

Chronic study では、ET-1 濃度の変化率とボセンタンによる治療効果との関係を調べた。4 週間のボセンタン投与により 7 名では NYHA 心機能分類の改善がみられたが、9 名では変化を認めなかった。この二群はボセンタン投与後 24 時間の ET-1 濃度の変化率 30% をカットオフ値として分けることができた。次に、このカットオフ値を用いて対象を Higher group ( $n=7$ ) および Lower group ( $n=9$ ) に分けて検討した。4 週間の治療後、NYHA 心機能分類は Higher group において有意な改善を認めた ( $p < 0.01$ )。さらに 12 週間の治療後、BNP 濃度は Higher group において Lower group に比べ有意に改善した ( $-44 \pm 11\%$  vs.  $7 \pm 20\%$ ,  $p < 0.05$ )。

### 〔 総 括 〕

PAH 患者ではベースラインの ET-1 濃度が健常人に比して高値であり、ボセンタン投与後にさらに ET-1 濃度が増加することが明らかとなった。また、ボセンタン投与後の ET-1 濃度を測定することにより、ボセンタンによる治療効果を予測できる可能性が示唆された。これらの結果は、近年注目されている PAH の多剤併用療法における薬剤選択において有益であると思われる。

## 論文審査の結果の要旨

肺動脈性肺高血圧症の病態の理解が進むとともに、新たな治療薬としてエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンが使用されるようになった。エンドセリン受容体拮抗薬にはその拮抗する受容体の選択性が異なる二種類の薬剤が国内外で用いられており、その優劣は注目を集めているものの現在のところ結論は出ていない。また、ボセンタンによる治療への反応性は個々の患者において大きく異なることがあるが、その反応性を予測する方法についての報告はなされていない。本研究では、ボセンタン投与後の血中エンドセリン濃度の変化率から、ボセンタンによる肺動脈性肺高血圧症の治療反応性を予測できることを初めて示した。肺動脈性肺高血圧症の標準的な治療薬となったエンドセリン受容体拮抗薬の治療効果を予測しうる可能性を示唆することで、今後の肺高血圧症の治療において有効な薬剤選択を可能とする展望を開いた功績は重要であり学位に値すると考える。