

Title	Clinical significance of plasma endothelin-1 level after bosentan administration in pulmonary arterial hypertension
Author(s)	平源, 善宗
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49922
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【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62.5mg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 ± 0.12 pg/ml vs. 1.45 ± 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 ± 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-1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。