

氏名(本籍)	山本 孝(滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第504号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位論文題目	Long-Term Treatment with a Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Improves Pulmonary Hypertension Secondary to Heart Failure through Enhancing the Natriuretic Peptides-cGMP Pathway  (フォスフォジエステラーゼ5型阻害剤の慢性投与は、ナトリウム利尿ペプチド-cGMP系を增強し、心不全による2次性肺高血圧を改善する)
審査委員	主査 教授 三ツ浪 健一 副査 教授 山路 昭 副査 教授 上島 弘嗣

## 論文内容要旨

*整理番号	308	(ふりがな) 氏 名	やまもと たかし 山本 孝
学位論文題目	<p>Long-Term Treatment with a Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Improves Pulmonary Hypertension Secondary to Heart Failure through Enhancing the Natriuretic Peptides-cGMP Pathway</p> <p>(フォスフォジエステラーゼ 5 型阻害剤の慢性投与は、ナトリウム利尿ペプチド-cGMP 系を増強し、心不全による 2 次性肺高血圧を改善する)</p>		
<p>(背景と目的)</p> <p>心不全とは、心機能障害に基づく血行動態の悪化や血管作働性ホルモンの不均衡によって呼吸困難や致死性不整脈をきたす症候群である。肺高血圧は心不全の主要な合併症の一つであり、その程度は心不全患者の予後決定因子となるため、心不全治療の重要なターゲットの一つである。ナトリウム利尿ペプチド (NPs) は心臓より分泌される内因性の血管拡張ホルモンで、cGMP をセカンドメッセンジャーとしてその生理作用を発揮する。心不全ではその重症度に比例して分泌が増加し、血管トーンの亢進に拮抗的に働く。しかし、心不全重症期では、血中 NPs 濃度のさらなる上昇にもかかわらず cGMP の増加は不良となり、NPs-cGMP 系による代償的血管拡張機転は破綻し、肺高血圧をきたすことが知られている。</p> <p>cGMP は NPs のみならず一酸化窒素 (NO) のセカンドメッセンジャーとしても知られ、血管平滑筋内においてフォスフォジエステラーゼ 5 型 (PDE5) によって分解されている。一般的に、PDE5 阻害剤は NO-cGMP 系を賦活化して血管拡張作用を発揮すると認識されており、また、PDE5 は肺循環に豊富に存在していることから、原発性肺高血圧症などにおける PDE5 阻害剤の治療効果が現在報告されつつある。しかし、PDE5 阻害剤の NPs-cGMP 系への作用を検討した報告は少なく、また、NPs-cGMP 系が減弱する心不全に対する治療効果は知られていない。そこで本研究では、(1) PDE5 阻害剤が心不全による肺高血圧を改善するか否か (2) 特異的 NPs 受容体拮抗薬を使用して NPs-cGMP 系が PDE5 阻害剤の治療効果に関与するか否かを検討した。</p> <p>(方法)</p> <p>(1) 開胸下でペーシングリードを右室心尖部に植え込み、高頻度ペーシング (270bpm, 3 週間) にて心不全イヌを作製した。また、血行動態測定・薬物投与および血液サンプル採取のため、Swan-Ganz カテーテルを大腿静脈より肺動脈へ、Tygon チューブを内頸動静脈へそれぞれ留置した。</p> <p>(2) 1.特異的 PDE5 阻害剤 (T-1032;1mg/kg:2 回/日,2 週間,n=7) 投与群 (T 群)、2.プラセボ投与群 (n=7) (P 群)、3.正常群 (n=5) (N 群) に分けた。薬物投与は心不全導入開始後 8 日目より開始した。</p> <p>(3) 高頻度ペーシング 1 および 3 週間後に覚醒下で血行動態を測定した。血液サンプルを肺動脈より採取し、血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、cGMP、ノルエピネフリン (NE) 濃度を測定した。また、心エコーにて左室収縮力や左室拡張末期径を検討した。</p> <p>(4) 3 週間後の測定の後、T 群および P 群に対して特異的 NPs 拮抗薬 (HS-142-1;3mg/kg) を経静脈的</p>			

に投与し、血行動態の変化を 30 分間観察した。その後に、ANP、cGMP、NE の測定および心エコーを施行した。

(結果)

(1) P 群では、3 週間の高頻度ペーシングにより N 群に比し心拍出量低下・肺動脈楔入圧の上昇をきたし、重症心不全が導入された。また、平均肺動脈圧・肺血管抵抗は上昇し、2 次性肺高血圧症を合併していた。平均動脈圧は T 群と P 群間に差はなかったが、その他すべての血行動態パラメーターは、T 群で有意に改善していた。

(2) T 群および P 群ともに、ANP は高頻度ペーシング期間に比例して増加した。しかし、P 群に比較して T 群では有意に ANP は低値であった。

(3) P 群において、cGMP は 1 週目まで増加したが、3 週目では ANP の増加にもかかわらず、cGMP は有意な増加をきたさなかった。一方、T 群では、ANP の増加に伴って cGMP は 3 週目まで増加し、P 群と比較して、ANP 値は低いにもかかわらず、cGMP は有意に高値であった。

(4) NE は、P 群に比較して T 群で有意に低値であった。

(5) 心エコーによる検討では、左室収縮力・拡張末期径は T 群と P 群間に有意差は認めなかった。

(6) HS-142-1 の投与により、T 群と P 群ともに cGMP は有意に低下したが、P 群では血行動態は変化しなかった。一方、T 群では平均肺動脈圧、肺血管抵抗、肺動脈楔入圧が有意に増加した。また両群ともに HS-142-1 投与前後で心収縮力に差はなかった。

(考察)

P 群では高頻度ペーシング期間に比例して ANP は増加したが、cGMP の上昇は 1 週目以降頭打ちとなり、血行動態は増悪した。これらの結果より、ANP に対する cGMP の相対的な不足が、心不全の血行動態悪化を招く一因であることが示唆された。一方、T 群では、ANP の増加に伴って cGMP も 3 週目まで上昇し、血行動態は有意に改善した。これらの結果より、PDE5 阻害剤の慢性投与は、cGMP の分解阻害によって ANP-cGMP 系を増強し、心不全における肺高血圧を改善した可能性が示唆された。しかし、cGMP は NO のセカンドメッセンジャーでもあるため、PDE5 阻害剤による治療効果が NPs-cGMP 系を介したか否かは直接的には不明である。そこで、特異的 NPs 受容体拮抗薬である HS-142-1 を投与して、PDE5 阻害剤の心不全治療効果における NPs-cGMP 系の関与について検討した。P 群では、HS-142-1 投与により cGMP は有意に低下したが、血行動態は変化しなかった。これらの結果より、心不全重症期では NPs-cGMP 系による血行動態代償作用はもはや破綻していることが示唆された。一方、T 群では、HS-142-1 投与による cGMP の低下に伴い、平均肺動脈圧・肺血管抵抗・肺動脈楔入圧の上昇を認めた。これらの結果から、慢性 PDE5 阻害により、NPs-cGMP 系は主に肺循環において増強され、心不全における肺高血圧の改善に寄与したことが示唆された。PDE5 阻害は、肺血管抵抗の低下に伴う肺動脈楔入圧の上昇をきたさず、また、反射性の交感神経活性亢進や心陰性変力作用も認めないことより、左室収縮力低下に起因する肺高血圧に有効である可能性がある。

(結論)

PDE5 阻害剤の慢性投与は、肺循環で NPs-cGMP 系を増強し、心不全による 2 次性肺高血圧を改善した。また、交感神経活性の亢進や心陰性変力作用は認めなかった。したがって、PDE5 阻害は心不全の有用な治療戦略となりうることが示唆された。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	508	氏名	山本 孝
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>心不全における二次性肺高血圧の進展には、cGMP の相対的不足による natriuretic peptides (NPs)-cGMP 系の血管拡張作用減弱が関与している。本研究では cGMP の分解酵素である phosphodiesterase type 5 (PDE5) に注目し、心不全進展過程における慢性 PDE5 阻害の治療効果および NPs-cGMP 系の関与について、心不全イヌモデルを用いて検討した。</p> <p>PDE5 阻害剤投与群では、血漿 NPs の上昇に伴う血漿 cGMP はコントロール群に比べて有意に増加し、血行動態は改善した。また、NPs 受容体拮抗薬投与にて血漿 cGMP は低下し、肺血行動態は増悪した。以上より、NPs-cGMP 系は PDE5 阻害剤にて特に肺循環で増強され、心不全による二次性肺高血圧の改善に寄与することが示された。</p> <p>本研究は、慢性 PDE5 阻害による NPs-cGMP 系の増強という心不全に対する新しい治療戦略を提示したものであり、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(平成17年2月14日)			