

学位論文題名

肺動脈弁逆流による右心系容量負荷を呈する
先天性心疾患術後患者に対するアンギオテンシンⅡ
受容体拮抗薬 Olmesartan Medoxomil の
安全性・忍容性と治療効果

学位論文内容の要旨

背景と目的

フォロー四徴症(TOF)の術後生存率は20年で96%と良好だが、術後の肺動脈弁逆流(PR)に伴う経年的右心系容量負荷から心不全・不整脈が惹起され、運動耐容能低下や突然死を来すことが問題である。これに対し肺動脈弁置換術(PVR)が症状や心機能を改善することが明らかになった。しかしPVRは成長途上の小児期に簡単に行える治療法ではなく、多くは成人期に臨床症状が出現してから施行されるため、PVRまでに心機能が悪化することが懸念されている。そしてPVRに至る前の右室容量負荷に対する治療方針はいまだ明らかにされていない。将来重篤な合併症の原因となる右心系負荷に対し、有害刺激を軽減できるような管理が必要である。我々は成人慢性心不全治療にevidenceを有するアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)に注目し、TOF類縁疾患術後でPRによる右心系容量負荷を有する症例に対しARBの使用を想起した。特にinverse agonist作用を有するARBを用いると、AT1受容体の活性化抑制により、心筋細胞では逆流性伸展刺激の細胞内伝達を遮断し、右心系拡大に伴い伸展する静脈の血管内皮細胞においても同様の機序でリモデリングを抑え、心・血管を保護し、運動耐容能の低下や不整脈基質獲得を鈍化させ、PVRのタイミングを先延ばしすることが可能と考えた。心筋障害の指標としてhANP、BNPに、血管内皮障害の指標として凝固線溶系分子マーカーに着目し、対象症例にolmesartan medoxomil(OM)を投与した上で、これらのマーカーと一般的な画像検査所見およびvital signを投与前後で比較検討した。OMを選択したのは、市販のARBの中で用量的力価が最も高く、inverse agonist作用を有しているという理由による。凝固線溶系分子マーカーを血管内皮機能の指標としたのは、Flow mediated dilatationのように正常値の分布が広くはなく、安静の協力の得にくい年少児でも1回の採血から測定可能で再現性が高いという理由による。

対象と方法

対象は心エコーにて中等度以上のPRおよび右心系容量負荷を有するTOF類縁疾患術後患者で、2006年1月から12月に福岡市立こども病院循環器科外来を定期受診し同意の得られた43例。内訳はTOF20例、類縁疾患23例(以上T群;年齢1~28歳、平均 12.2 ± 6.8 歳)。全例NYHA I度で、運動負荷試験における最大酸素摂取量(peak $\dot{V}O_2$)は 35.8 ± 10.0 ml/kg/min (n=24)、右肋骨弓下肝腫大を4例に認め

た。全例中等度以上のPRと右心系容量負荷を有し、重度三尖弁逆流(TR)を1例に、中等度TRを8例に認めた。他34例のTRは軽度であった。また、心エコーによる肺動脈弁通過血流の流速は 1.9 ± 0.6 m/sと右室流出路狭窄は軽度で、 3.0 m/s以上(最大 3.6 m/s)の流速を呈したのは4例のみであった。心エコー上軽度大動脈弁逆流(AR)は5例に、軽度僧帽弁逆流(MR)は1例に認めた。LVDDは $90.0 \pm 12.0\%$ of Normalと正常範囲であった。また、安静時にあきらかな不整脈を呈した例はなかったが、運動負荷にて心室性期外収縮(VPC)を9例に、上室性期外収縮(SVPC)を1例に、Wenckebach型房室ブロックを1例に認めた。併用薬として利尿薬4例、 β 遮断薬 carvedilol 2例、抗血小板薬 aspirin 2例の内服を確認した。実薬内服前に、対象例をT群、ボランティアの健常人130人(1-29歳; 平均 13.0 ± 10.0 歳)を正常対照群(C群)として、両群間でHuman atrial natriuretic peptide(hANP), brain natriuretic peptide(BNP), 凝固線溶系分子マーカー thrombin-antithrombin complex(TAT), 可溶性 thrombomodulin(sTM), activated protein C (APC), plasmin- α -plasmin inhibitor complex(PIC), plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) を比較した。hANP, BNPはT群の値と既報の小児正常値を比較した。次いでT群患者にOMを投与し、安全性・忍容性および有効性を検討した。内服前と開始6ヶ月以上経過後の血中hANP, BNP, 凝固系線溶系分子マーカー, アンチトロンビンIII(AT3), フィブリン分解産物(FDP), D-ダイマー(DD), 高感度C-reactive protein(hsCRP)を比較した。また画像所見として心胸郭比(CTR; 胸部X線写真), PR時間, QRS時間(安静12誘導心電図), 左室拡張末期径(LVDD), LV TEI index, RV TEI index(心エコー)を, vital signとして安静時血圧(上腕), 心拍数を比較した。内服開始1ヶ月後に問診と一般血液検査を行い、副作用の有無を確認した。投与量は 0.1 mg/kg/day 1xで開始し, 1ヶ月後に異常なければ 0.2 ないし 0.3 mg/kg (最大 0.4 mg/kg)まで増量, 維持した(維持量 0.2 - 0.4 mg/kg/day)。本研究を行うに当たり, 福岡市立こども病院倫理委員会および共同研究機関である日本大学医学部倫理委員会の認可を得た。患者および家族に対し十分なインフォームドコンセントを行った。

結果

治療開始前 hANP は T 群で 61.4 ± 48.3 pg/ml と船崎らの正常値 37.4 ± 24.6 pg/ml より有意に高く ($P < 0.001$), BNP も T 群で 63.09 ± 56.07 pg/ml と Koch らの正常値 14.4 ± 9.7 pg/ml を大きく上回った ($P < 0.001$). PAI は T 群 $16.9 \pm 8.5 > C$ 群 12.9 ± 5.2 ng/ml ($P = 0.005$), PIC は T 群 $0.74 \pm 4.3 > C$ 群 0.49 ± 1.7 μ g/ml ($P = 0.001$), APC は T 群 $92.2 \pm 18.5 > C$ 群 80.9 ± 19.7 ($P = 0.001$) といずれも T 群で有意に高値を示した。TM は T 群 $2.66 \pm 0.61 > C$ 群 3.29 ± 2.05 FU/ml ($P = 0.049$) と有意に低値であった。T 群 43 例のうち 41 例が実薬を内服した。1 例は来院せず脱落した。開始後早期に副作用が疑われる症状を 3 例に認めた。1 例は 3 歳男児で活気不良を, 1 例は 20 歳女性で眠気とだるさを, 残る 1 例は 14 歳男性で, 頭痛を訴えた。前 2 者は中止し, 後者は継続し症状は消失した。最終的に開始 41 例中 38 例で継続可能であった。継続例のうち増量に伴い肝機能障害が出現した症例を 1 例認めたが減量に伴い消失した。内服前後の各指標は, 凝固線溶系分子マーカーでは有意な変化を認めなかったが, BNP は 58.5 ± 52.3 pg/ml から 41.2 ± 22.5 pg/ml に低下した (35 例, $p = 0.033$)。心電図・心エコー所見には変化無く、胸部 X 線 CTR が $56.9 \pm 4.0\%$ から $55.8 \pm 3.5\%$, ($p = 0.027$, $n = 29$) と有意に縮小した。収縮期血圧が 97 ± 16 mmHg より 87 ± 17 mmHg ($P = 0.023$, $n = 16$) と有意に低下した。

考察

CHD修復術後でPRによる右室拡大という遺残病変がある例は成人慢性心不全ガイドライン上stage Bに相当し、心保護薬の投与が推奨される状態である。本研究でPRによる血行動態異常が残存するCHD術後患者は凝固線溶系の相対的異常を示し、hANP, BNP上昇から相応の心負荷を有している。

近年の大規模臨床試験において心不全に対して効果の確立している薬剤にはACE阻害薬や β 遮断薬, ARBがある。ACE阻害薬はangiotensin IIの産生を抑制するが、産生を100%抑制することは困難であり、また伸展刺激というメカニカルストレスによるAT1受容体活性化を全く阻害できないため、PRによる右室拡大が主たる要因の症例では、AT1自律活性を阻害するinverse agonist作用を有するARBの方が効果的と推測される。また β 遮断薬は、心拍数減少に伴う半月弁逆流増悪のためかえって心負荷が増大する

可能性があり、事実、無効であったとの報告もありARBの方が効果的と予想される。

TOF術後のPRによる右心系負荷とBNP/NTproBNPの関連性については複数の報告があり、いずれもBNP値と心負荷レベル/運動耐容能が相関すると報告している。また、PVRにてPRおよび右心負荷の消失した症例ではBNPが低下することも報告されている。BNP上昇は、PRによる右心系容量負荷を呈するCHD術後患者において、その心不全重症度を反映する指標として一定の評価が確立している。OM内服が血中BNP値を低下させたことは、ARBが右室あるいは左室心筋保護に有効であることを示唆している。心筋の線維化予防から不整脈基質の獲得や心機能悪化を予防できる可能性があり、ARBを若年時から内服すればPVRを延期できる可能性があり、予後を改善することができるかもしれない。

また、本研究からARB Olmesartan Medoxomilは小児でも忍容性・安全性は成人に劣らないことが示唆された。右心負荷を有するCHD術後患者の若年時の管理方針において重要な方向付けがなされたと考える。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 有 賀 正
副 査 教 授 川 口 秀 明
副 査 教 授 松 居 喜 郎

学 位 論 文 題 名

肺動脈弁逆流による右心系容量負荷を呈する 先天性心疾患術後患者に対するアンギオテンシンⅡ 受容体拮抗薬 Olmesartan Medoxomil の 安全性・忍容性と治療効果

ファロー四徴症 (TOF) を始めとする右室流出路形成術施行後の先天性心疾患 (CHD) 患者では、術後の肺動脈弁逆流 (PR) が必発で予後不良因子となる。これに対し肺動脈弁置換術 (PVR) が有効だが、人工弁サイズや耐用年数の問題から小児期に簡単には行えない。PVRに至る前の右室容量負荷に対する治療方針はいまだ明らかにされていないため、我々は成人慢性心不全治療に evidence を有するアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) で心血管を保護すること考えた。

対象は中等度以上の PR・右心系拡大を有する CHD 術後患者で、2006 年に福岡市立こども病院循環器科外来を受診し同意の得られた 43 例 (以上 T 群; 年齢 1~28 歳、平均 12.2 ± 6.8 歳)。全例 NYHA I 度で、中等度以上の三尖弁逆流 (TR) を 9 例に認めた。他 34 例の TR は軽度であった。肺動脈弁通過血流速度は 1.9 ± 0.6 m/s と右室流出路狭窄は軽度で左心系に大きな問題は認めなかった。実薬内服前に、対象例を T 群、ボランティアの健常人 130 人 (1~29 歳; 平均 13.0 ± 10.0 歳) を正常対照群 (C 群) として、両群間で凝固線溶系分子マーカー thrombin-antithrombin complex (TAT), 可溶性 thrombomodulin (sTM), activated protein C (APC), plasmin- α -plasmin inhibitor complex (PIC), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) を比較し、Human atrial natriuretic peptide (hANP), brain natriuretic peptide (BNP) を既報正常値と比較した。次いで T 群患者に ARB Olmesartan (OM) を投与し、安全性・忍容性および有効性を検討した。内服前と開始 6 ヶ月以上経過後の血中 hANP, BNP, 凝固系線溶系分子マーカー、高感度 C-reactive protein (hsCRP) を比較した。心胸郭比 (CTR; 胸部 X 線写真), PR 時間, QRS 時間 (安静 12 誘導心電図), 左室拡張末期径 (LVd), LV TEI index, RV TEI index (心エコー), 安静時血圧 (上腕), 心拍数に前後で比較した。内服開始 1 ヶ月後に問診と一般血液検査を行い、副作用の有無を確認した。投与量は 0.1 mg/kg/day 1x で開始し、1 ヶ月後に異常なければ 0.2 ないし 0.3 mg/kg (最大 0.4 mg/kg) まで増量、維持した。本研究を行うに当たり、福岡市立こども病院倫理委員会および共同研究機関である日本大学医学部倫理委員会の認可を得た。患者および家族に対し十分な説明と同意を行った。

治療開始前 hANP は T 群で $61.4 \pm 48.3 \text{ pg/ml}$ と正常値 $37.4 \pm 24.6 \text{ pg/ml}$ より有意に高く ($P < 0.001$), BNP も T 群で $63.09 \pm 56.07 \text{ pg/ml}$ と正常値 $14.4 \pm 9.7 \text{ pg/ml}$ を上回り ($P < 0.001$). 心負荷が示された。PAI-1 は T 群 $16.9 \pm 8.5 > \text{C 群 } 12.9 \pm 5.2 \text{ ng/ml}$ ($P = 0.005$), PIC は T 群 $0.74 \pm 4.3 > \text{C 群 } 0.49 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ ($P = 0.001$), APC は T 群 $92.2 \pm 18.5 > \text{C 群 } 80.9 \pm 19.7\%$ ($P = 0.001$) と T 群で高値を示し, TM は T 群 $2.66 \pm 0.61 > \text{C 群 } 3.29 \pm 2.05 \text{ FU/ml}$ ($P = 0.049$) と低値で血管内皮障害が示唆された。T 群中 41 例が実薬を内服し開始後早期に副作用を 3 例に認めた。いずれも軽微であったが 2 例は中止し, 1 例は継続し症状は消失した。最終的に 38 例で継続可能で, 継続例のうち増量に伴い肝機能障害が出現した症例を 1 例認めたが減量に伴い消失した。内服前後の各指標は, 凝固線溶系分子マーカーでは有意な変化を認めなかったが, BNP は $58.5 \pm 52.3 \text{ pg/ml}$ から $41.2 \pm 22.5 \text{ pg/ml}$ に低下した (35 例, $p = 0.033$). 心電図・心エコー所見には変化無く, 胸部 X 線 CTR が $56.9 \pm 4.0\%$ から $55.8 \pm 3.5\%$, ($p = 0.027$, $n = 29$) と有意に縮小した。収縮期血圧が $97 \pm 16 \text{ mmHg}$ より $87 \pm 17 \text{ mmHg}$ ($P = 0.023$, $n = 16$) と有意に低下した。

TOF 術後の PR による右心系負荷・運動耐容能と BNP 値が相関すると報告は多数あり, PVR にて PR・右心負荷の消失した症例では BNP が低下する。BNP 上昇はこれらの患者で心不全重症度を反映する指標として一定の評価が確立されており, OM 内服が血中 BNP 値を低下させたことは, ARB が心筋保護に有効であることを示唆している。心筋の線維化予防から不整脈基質の獲得や心機能悪化を予防できる可能性があり, ARB を若年時から内服すれば PVR を延期し予後を改善できる可能性がある。また, 本研究から OM の忍容性・安全性は小児においても成人同等と考えられた。右心負荷を有する CHD 術後患者の若年時の管理方針において重要な方向付けがなされた。

公開発表に際し, 副査の川口秀明教授から, ARB 有効例の PVR のタイミング, ARB 内服期間と有効性, ARB 不応例への PVR のタイミングに関する質問があった。次いで副査の松居喜郎教授から ARB による BNP 低下の首座が右室であることの根拠の有無や, 肺動脈圧の変動が BNP におよぼした影響, 右室心筋肥大例への ARB の効果に関する質問があった。また主査の有賀正教授から, 凝固線溶系分子マーカーが治療により変動しなかったことの解釈や, ヒト心筋の線維化を定量評価できる指標の有無に関する質問があったが, いずれの質問に対しても申請者は妥当な回答をした。

本研究は ARB Olmesartan Medoxomil の PR による右心系容量負荷を有する CHD 患者への有効性を示すと同時に, 小児への ARB 使用の安全性および忍容性が成人と比較して遜色ないことを示した点で高く評価され, 今後さらなる症例・期間の蓄積から同患者群における ARB 使用の詳細な知見が得られることも期待される。

審査員一同は, これらの成果を高く評価し, 大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。