

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Thrapeutic Research (2006.01) 27カン10号:1930～1931.

肺高血圧症患者におけるエンドセリン受容体拮抗薬の効果に関する検討

中田寛章, 黒田光, 山内敦司, 高橋早織, 豊嶋恵理, 坂本
央, 高橋政明, 高橋啓, 長内忍, 大崎能伸, 菊池健次郎

【はじめに】 エンドセリンは強力な肺血管収縮作用と平滑筋増殖作用を有する。肺高血圧症では血漿エンドセリン濃度および肺血管でのエンドセリン受容体の発現が増加し、その発症および進展に関与することが示されている¹⁾²⁾。エンドセリン受容体拮抗薬である bosentan は、肺高血圧症において平均肺動脈圧を低下させ、運動耐容能を向上させることが示されている³⁾⁴⁾。本研究では肺高血圧症における bosentan の運動耐容能および心行動態に対する効果について検討した。

【対象・方法】 対象は表 1 に示す通りである。bosentan を 125mg より開始し、4 週後に 250mg へ増量した。bosentan 投与前、4 週後、12～16 週後に評価をおこなった。また、bosentan 投与前に、シルデナフィルによる急性効果判定（投与 1 時間後に TrΔP が 10 mmHg 以上低下した場合効果ありとする）を行った。

以下の項目について検討した。WHO 肺高血圧症機能分類（WHO class）、6 分間歩行検査、

BNP および心エコーによる右房－右室圧較差 (TrΔP)、拡張期末期の左室短軸像における扁平率 (左室拡張末期における左室短軸像の短径/長径)、心臓MRIによる左室駆出率、右室駆出率、左室重量、右室重量である。心室重量は、MRIで求めた心室容積に心筋比重 (1.05 g/cm^3) を乗じて求めた。

【結果】シルデナフィル投与では1例を除いて肺動脈圧の低下が認められた (表1)。WHO class は1例を除いて改善した。全例で6分間歩行試験における歩行時の呼吸困難が改善し、歩行距離も4週、12～16週で有意に延長した (グラフ1)。

BNP は投与前後において低下傾向が認められたが ()、有意差は認めなかった。

TrΔP および左室の扁平率に変化は認められなかった。右室心筋重量は4週目で有意に減少した (グラフ2)。左室心筋重量に変化は認めなかった。右室駆出率は4週後から有意に増加した (グラフ3)。左室駆出率に変化は認

められなかった。

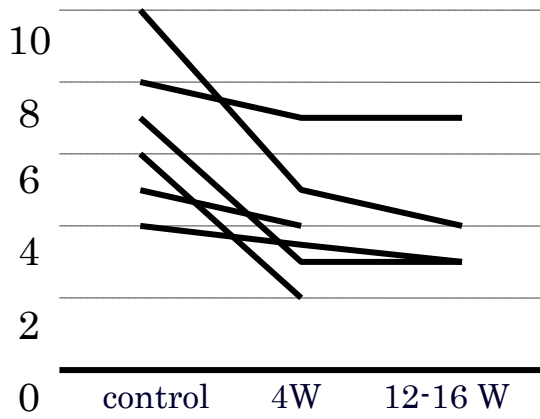
【考察】 bosentan は短期間で運動耐容能を改善した。一方、肺動脈圧の変化は軽微であり、上記の効果は末梢循環の改善による骨格筋への血流増加など、肺循環血行動態の改善以外の機序の関与が示唆された。

bosentan は肺高血圧動物モデルで右心室心筋重量の増大を抑制することが報告されている。本研究でも bosentan 投与により右心室心筋重量の減少が認められた。bosentan が心筋のリモデリングを改善させた可能性がある。心臓 MRI は非侵襲的に心血行動態を評価することが可能であり、肺高血圧症における右心系の形態および機能評価に有用であると考えられた。

【文献】

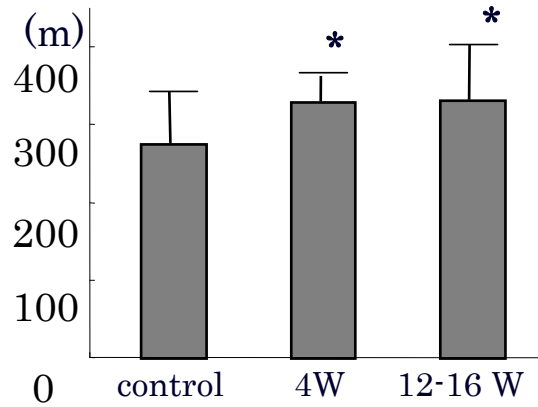
- 1) Giaid A, et al. Expression of endothelin-1 in the lung of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-39

- 2) MacLean MR, et al. Endothelin-1: a mediator of pulmonary hypertension?. *Pulm Pharmacol Ther* 1998; 11: 125-32
- 3) Channick RN, et al. Effect of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension. *Lancet* 2001; 358: 1119-23
- 4) Rubin LJ, et al. bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903
- 5) Kalyan C, et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003
- 6) 名取俊介ほか. 心臓 MRI による心機能評価. *Rad Fan* 2005; 3: 48-50
- 7) Chen SJ, et al. Endothelin-receptor antagonist bosentan prevents and reverses hypoxic pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* 1995; 79: 2122-31

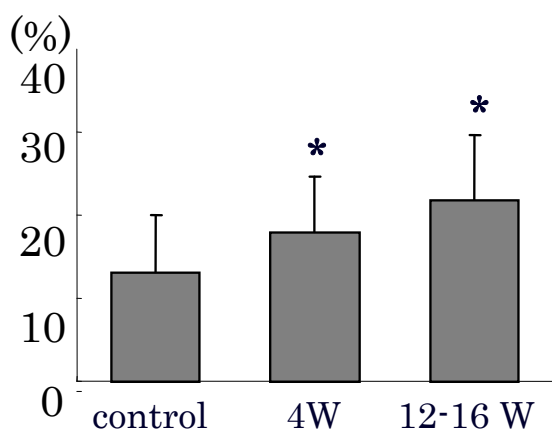


歩行時の自覚症状

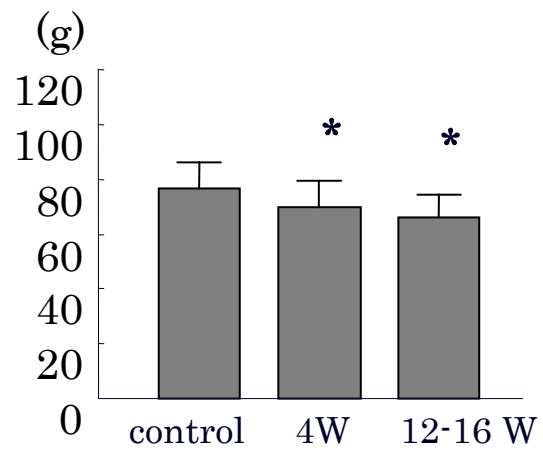
(修正Borg scale)



6MWD



RVEF



RV mass

Mean±S.D. * p<0.05 vs. control