



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肺高血圧症の肺血管病変に関する病理組織学的および臨床生理学的研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	杉本, 絢子
Description	配架番号 : 2857
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15923号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92442
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SUGIMOTO_Ayako_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 杉本 絢子

学 位 論 文 題 名

肺高血圧症の肺血管病変に関する病理組織学的および臨床生理学的研究

(Histopathological and clinical physiological studies on the vasculopathy of pulmonary hypertension)

肺高血圧症 (pulmonary hypertension, PH) は、肺動脈圧の異常な上昇を示す疾患群の総称である。PH は 5 群に分類され、第 1 群 (PAH) では治療の進歩に伴い予後は格段に改善したが、第 3 群の呼吸器疾患および/または低酸素血症に伴う PH の予後は不良である。また、PAH でも肺拡散能力 (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, D_{LCO}) 低下例は予後不良であり第 3 群 PH と類似しているとされる。本研究は、第 3 群 PH の肺血管病変の病理組織学的特徴、および臨床生理学的指標である D_{LCO} に焦点をあて、PH の予後不良例の肺血管病変を異なる角度から解析し明らかにすることを目的とした。

<第一章>

【背景と目的】第 3 群 PH の代表的な背景疾患である間質性肺疾患 (ILD) に伴う PH の血管病変の特性、また PAH 治療薬の標的蛋白の肺血管における局在を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】北海道大学病院呼吸器内科または帯広厚生病院呼吸器内科で診療した PAH 症例、PH 合併 ILD (ILD-PH) 症例、PH 非合併 ILD (ILD-NoPH) 症例、および肺疾患のない control 症例の剖検肺標本をバーチャルスライド化して解析した。肺筋性動脈、肺細血管、肺静脈の面積狭窄率、肺細血管の筋性化の有無、および肺泡毛細血管の最大層数を群間比較した。ILD-NoPH、ILD-PH 群では背景肺の線維化レベル毎の比較も行った。PAH、ILD-PH 群では PAH 治療薬の標的蛋白に対する免疫染色を行い染色の強さを 2 群間で比較した。

【結果】対象は 14 例 (control 群 2 例、PAH 群 3 例、ILD-PH 群 6 例、ILD-NoPH 群 3 例) だった。PAH、ILD-PH、ILD-NoPH 群の肺筋性動脈の面積狭窄率は、control 群よりも高値だが、3 群間の差はなかった。肺静脈の面積狭窄率に差はなかった。ILD-PH 群の肺細血管の面積狭窄率は control 群よりも高値だが、PAH 群および ILD-NoPH 群とは差がなかった。肺泡毛細血管では ILD-PH 群と ILD-NoPH 群のみにおいて 3 層以上の高度多層化が認められた。肺線維化レベル毎の比較では、中等度線維化領域において、ILD-PH 群の肺細血管の面積狭窄率と筋性化の割合、および肺泡毛細血管の高度多層化の割合は、ILD-NoPH 群よりも高値だった。免疫組織学的解析では、ILD-PH 群の肺細血管内膜における prostaglandin I₂ receptor (PGI₂R) の発現が PAH 群よりも強かった。

【考察】本研究では既報と異なり、肺動脈から肺静脈までの肺血管系を連続的に評価した。ILD-PH では、肺動脈や肺静脈よりも、線維化機転が活発と考えられる中等度線維化領域の肺細血管や肺毛細血管病変が、肺動脈圧に主に寄与していることが示唆され、治療の標的として重要である可能性がある。最近のランダム化比較試験において、PGI₂ 系の吸入薬が ILD-PH に有効と報告され

注目されているが、endothelin receptor 系や一酸化窒素系の PAH 治療薬を用いた試験では有効性は確認されていない。本研究でみられた群間差が、PGI₂ 系 PAH 治療薬のみで有効性が確認されたことと関連するのかもしれない。

【結論】ILD への PH 合併には、肺筋性動脈よりも末梢の肺細血管や肺毛細血管のリモデリングが重要である可能性が示唆された。また、PGI₂R の発現は PAH よりも ILD-PH の肺細血管壁で強く、これが第 3 群 PH の特徴である可能性が示唆された。

<第二章>

【背景と目的】PAH では D_{LCO} が低下することが知られるが、肺実質疾患や貧血など D_{LCO} 低下に影響し得る様々な因子を除外した上で PAH 患者の D_{LCO} を報告した研究は無い。PAH の D_{LCO} を詳細に分析し、肺血管病変の D_{LCO} への影響および臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】北海道大学病院呼吸器内科で診療した、換気障害がなく computed tomography (CT) 検査で肺実質病変を認めない PAH 症例を後ろ向きに調査した。D_{LCO} および D_{LCO} の単位体積あたりの指標である K_{CO} のヘモグロビン (Hb) 補正値を測定・算出し、対予測値 (%D_{LCO}-Hbc および %K_{CO}-Hbc) を他の臨床指標との関連を調査した。また病理解剖が施行された症例では肺血管を病理学的に評価した。

【結果】対象 50 例の%D_{LCO}-Hbc および%K_{CO}-Hbc の中央値はそれぞれ 62%、70%と低下していた。- %D_{LCO}-Hbc および%K_{CO}-Hbc は world health organization 機能分類 (WHO-FC) が不良であるほど低値であり、6 分間歩行距離 (6MWD) は%D_{LCO}-Hbc と正の相関を示した。%D_{LCO}-Hbc は、動脈血酸素分圧 (PaO₂) と正の相関、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂) と負の相関を示した。また、%D_{LCO}-Hbc および%K_{CO}-Hbc は心拍出量と正の相関を示した。%D_{LCO}-Hbc および%K_{CO}-Hbc は、lowest minute ventilation (VE)/ carbon dioxide production (VCO₂) ratio と負の相関を示した。1 例で行われた病理解剖では、PAH に矛盾しない肺筋性動脈病変がみられたが、血管病変の程度や性状は不均一であった。対象 50 例中 7 例が死亡し、%D_{LCO}-Hbc <45%の患者は%D_{LCO}-Hbc ≥45%の患者よりも生存率が低かった。

【考察】本研究では呼吸機能検査と CT で肺実質病変を除外した PAH 症例の D_{LCO} および K_{CO} の Hb 補正値を初めて示した。自覚症状、運動耐容能および生命予後と D_{LCO} との関連については過去に報告されているが、肺実質病変や貧血を除いても同様の結果であることが示された。D_{LCO} および K_{CO} は心拍出量と相関し、肺内血液量の低下が関連の一要因と考えられた。平均肺動脈圧や肺血管抵抗と D_{LCO} との間に相関がないことは既報に合致していた。一方、換気血流不均等を反映する lowest VE/VCO₂ ratio との相関、および、剖検肺における不均一な血管病変から、D_{LCO} の低下は、不均一な血管病変による換気血流不均等に関連することが示唆された。

【結論】PAH では他の要因を除いても D_{LCO} および K_{CO} が低下しており、PAH に関連する臨床指標と関連する。またその低下には血管病変の不均一性に伴う換気血流不均等が関与することが示唆された。

本研究では、病理組織学的観点および臨床生理学的観点の二つの視点から PH の肺血管病変について検討した。PH の基本的な病態は肺動脈の内腔狭窄による肺動脈圧上昇とされているが、ILD-PH ではより末梢の肺細血管および肺泡毛細血管病変の重要性が示唆された。また、PAH において D_{LCO} は、肺実質病変や Hb の影響を除外しても低下しており、肺動脈病変の全体としての狭窄の程度よりも、その不均一性による換気血流不均等を反映する指標であることが示唆された。