

氏 名 なかむら まきこ  
中村 牧子

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博乙第75号

学位授与年月日 令和2年7月22日

学位授与の要件 富山大学学位規則第3条第4項該当

学位論文題目

**Regulation of Angiotensin-2 before and after**

**Mechanical Circulatory Support Therapy**

(機械的補助循環治療前後におけるアンジオテンシン2の  
制御について)

論文審査委員

(主査)	教授	芳村 直樹
(副査)	教授	森 寿
(副査)	教授	田村 了以
(副査)	教授	佐藤 勉
(紹介教員)	教授	絹川 弘一郎

論 文 要 旨

論 文 題 目

Regulation of Angiotensin-2 before and after Mechanical Circulatory Support Therapy

(機械的補助循環治療前後におけるアンジオテンシン2の制御について)

富山大学大学院  
医学薬学教育部 (博士課程)

内科学第二講座

氏 名 \_\_\_\_\_ 中村 牧子

備考 ① 論文要旨は、2,000字程度とする。

② A4判とする。

## 【背景と目的】

植込型補助人工心臓、すなわち機械的補助循環治療によって重症心不全患者の生命予後は改善したが、主要な合併症の1つとして消化管出血があり、米国ではその発生頻度は約3割とも報告されている。補助人工心臓治療中に施行される強力な抗血栓療法の影響や、連続流ポンプの剪断力により併発する後天性フォンビルブランド病の影響に加えて、アンジオポエチン2(Ang-2)を含めた炎症・血管新生促進因子の不適切な賦活化が血管異形成を惹起することなどが、消化管出血の主要な原因と考えられている。補助人工心臓装着患者の血管異形成は消化管粘膜のみならず鼻粘膜においても観察され、さらには補助人工心臓を植込まれていない重症心不全患者においても血管異形成を認めることが報告されている。しかしながら、Ang-2の活性が補助循環治療患者と重症心不全患者でどの程度違いがあるか、また補助循環治療中にAng-2の活性がどのように制御されているのかは、未だ明らかではない。本研究の目的は、補助循環装着患者と装着前の静注強心薬の持続点滴を施行中の重症心不全患者において血清Ang-2を測定し、補助循環治療施行前後および補助循環治療中のAng-2が制御される機序を明らかにすることとした。

## 【対象と方法】

富山大学第二内科へ入院した連続流ポンプによる循環補助治療患者(MCS群) 20人と静注強心薬投与中の心不全患者(HF群) 12人の計32人(平均年齢 $68.6 \pm 15.2$ 歳、男性21人(66%))において、MCS群では補助循環挿入後3日目、7日目、以後1か月毎に、HF群では入院3日目、14日目、以後14日毎にそれぞれ採血検体を採取した。両群で出血イベントを合併時にも採血し検体を採取した。補助循環装置は、Impella、ECMO、Jarvik2000、HeartMate IIを対象とした。2018年8月から2019年6月までに、計178検体(非出血時155検体、出血時23検体)を採取し、血清Ang-2と血漿BNPを含めた臨床背景データと出血イベントとの関係を調べた。Ang-2はHuman Angiopoietin-2 Quantikine ELISA Kitを用いてELISA法で測定した。

## 【結果】

1. Ang-2は全体の群においてBNPと正の相関があり、Ang-2/ $\log_{10}$ BNPは、HF群よりMCS群で高値であった( $2.8 \pm 0.2$  vs  $1.9 \pm 0.2$ ,  $p=0.0006$ )。
2. 非出血時のMCS群の検体においてAng-2/ $\log_{10}$ BNPは $\log_{10}$ BNP、CRP、CVPと正の相関があった( $r=0.442$ ,  $0.448$ ,  $0.514$ 、いずれも $p<0.001$ )。

3. 非出血時のMCS群5人において、MCS開始1か月以内にBNPは有意に低下し( $p=0.012$ )、Ang-2、Ang-2/ $\log_{10}$ BNPは有意ではないが低下する傾向であった。
4. Ang-2/ $\log_{10}$ BNPは非出血時に比べ出血時で有意に高く、Ang-2/ $\log_{10}$ BNP $>4.3$ は、他の因子(年齢、平均血圧、PT INR、抗血小板薬の有無、CRP)で補正後も出血に関連する有意な因子であった(ハザード比297.7、 $p=0.0224$ )。

### 【考察】

補助循環装置未装着の重症心不全患者と補助循環装置装着中の患者におけるAng-2と他の臨床データとの関係および出血イベントとの関係を調べた研究である。Ang-2など炎症および血管新生システムの活性化は、連続流ポンプによる補助循環療法中において消化管粘膜の動静脈奇形(血管異形成)をおこし消化管出血の主要な要因として注目されている。今回の研究により、Ang-2は心不全の重症度を示すBNPと正の相関があり、 $\log_{10}$ BNPで除したAng-2の値は、補助循環未装着の重症心不全患者でも上昇していたが、補助循環装着患者においてさらに上昇していたことが示された。心不全自体が炎症および血管新生システムを活性化し、補助循環装着患者においては循環補助によりBNPは低下するが、BNPに比してAng-2 (Ang-2/ $\log_{10}$ BNP) は、連続流ポンプの影響によって上昇していたことが確認された。補助循環療法施行中の患者におけるBNPに対するAng-2の上昇は、炎症やうっ血の存在下でより顕著となり、ある一定の閾値を超えると(Ang-2/ $\log_{10}$ BNP $>4.3$ )、抗血栓療法の影響や後天性フォンビルブランド病の合併によって消化管出血を惹起しやすくなる可能性が示唆された。

### 【結論】

炎症および血管新生のマーカーであるAng-2は重症心不全において既に上昇しており補助循環装置の装着によりさらに上昇する。補助循環療法施行中の患者において、Ang-2は全身のうっ血および炎症でより上昇し、出血イベントの発生と強い相関があることが示唆された。

様式 8

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

報 告 番 号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏 名	中村 牧子
論文審査委員	職 名 (主査) 教授 (副査) 教授 (副査) 教授 (副査) 教授	氏 名 芳 村 直 樹 森 寿 田 村 了 以 佐 藤 勉	
紹 介 教 員	教 授 絹 川 弘 一 郎		
(論文題目 英文の場合は和訳, 日本語の場合は英訳を付記すること) Regulation of Angiotensin-2 before and after Mechanical Circulatory Support Therapy (機械的補助循環治療前後におけるアンジオポエチン2の制御について)		(判定) 合 格	
(論文審査の要旨) [目 的] 植込型補助人工心臓等の機械的補助循環治療によって重症心不全患者の生命予後は改善したが、主要な合併症の1つとして消化管出血があり、その発生頻度は約3割とも報告されている。補助人工心臓治療中に施行される強力な抗血栓療法の影響や、連続流ポンプの剪断力により併発する後天性フォンビルブランド病の影響に加えて、アンジオポエチン2(Ang-2)を含めた炎症・血管新生促進因子の不適切な賦活化が血管異形成を惹起することなどが、消化管出血の主要な原因と考えられている。補助人工心臓装着患者の血管異形成は消化管粘膜や鼻粘膜において観察されるが、補助人工心臓を植込まれていない重症心不全患者においても血管異形成が認められることが報告されている。しかしながら、Ang-2の活性が補助循環治療患者と重症心不全患者でどの程度違いがあるか、また補助循環治療中にAng-2の活性がどのように制御されているのかは、未だ明らかではない。そこで中村牧子氏は、補助循環装着患者と、静注強心薬の持続点滴施行中の重症心不全患者において血清Ang-2を測定し、補助循環治療中のAng-2が制御される機序を明らかにすることとした。 [方 法] 2018年8月から2019年6月までに富山大学第二内科で連続流ポンプによる循環補助治療(Impella、ECMO、Jarvik2000、HeartMate II)が行われた患者(MCS群) 20人と、静注強心薬治療が行われた心不全患者(HF群) 12人の計32人を対象とした。平均年齢			

68.6 ± 15.2歳で、男性21人、女性11人。MCS群では補助循環挿入後3日目、7日目、以後1か月毎に、HF群では入院3日目、14日目、以後14日毎にそれぞれ採血検体を採取したほか、両群で出血イベント合併時にも検体を採取し、計178検体(非出血時155検体、出血時23検体)を用いて、血清Ang-2と血漿BNPを含めた臨床背景データと出血イベントとの関係を調べた。Ang-2はHuman Angiopoietin-2 Quantikine ELISA Kitを用いてELISA法で測定した。

#### [結 果]

1. Ang-2は全体の群においてBNPと正の相関があり、Ang-2/log<sub>10</sub>BNPは、HF群よりMCS群で高値であった(2.8±0.2 vs 1.9±0.2, p=0.0006)。
2. 非出血時のMCS群の検体においてAng-2/log<sub>10</sub>BNPはCRP、CVPと正の相関があった(r=0.448、0.514、いずれもp<0.001)。
3. 非出血時のMCS群5人において、MCS開始1か月以内でBNPは有意に低下し(p=0.012)、Ang-2、Ang-2/log<sub>10</sub>BNPは有意ではないが低下する傾向であった。
4. Ang-2/log<sub>10</sub>BNPは非出血時に比べ出血時で有意に高く、Ang-2/log<sub>10</sub>BNP>4.3は、他の因子(年齢、平均血圧、PT INR、抗血小板薬の有無、CRP)で補正後も出血に関連する有意な因子であった(ハザード比297.7、p=0.0224)。

#### [総 括]

今回、中村牧子氏は、補助循環装置未装着の重症心不全患者と補助循環装置装着中の患者におけるAng-2と他の臨床データとの関係および出血イベントとの関係について検討し、1) 炎症および血管新生のマーカーであるAng-2は重症心不全において既に上昇しており補助循環装置の装着によりさらに上昇する、2) 補助循環療法施行中の患者において、Ang-2は全身のうっ血および炎症でより上昇し、出血イベントの発生と強い関連がある、という2つの新知見を見出した。これらの知見から補助循環装置が装着され、心不全が制御された状況下でもAng-2を含めた炎症・血管新生促進因子の不適切な賦活化によって惹起される血管異形成が重要な意味を持つことが客観的に示された。補助循環治療中の炎症および血管新生のマーカーであるAng-2と心不全の指標である血漿BNPとの関係を初めて明らかにした点は新規性があり、補助循環治療中の全身のうっ血および炎症が出血イベントの発生と関連していることを明らかにしたことから臨床的発展性が期待できる。

以上より本審査会は本論文を博士(医学)の学位に十分値すると判断した。