

氏名 あおき まさや
青木 正哉

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博甲第 220 号

学位授与年月日 平成 28 年 3 月 31 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程
生命・臨床医学専攻

学位論文題目 Endothelin-1 plays an important role in the Fontan
circulation
(エンドセリン-1 はフォンタン循環において重要な役割を担う)

論文審査委員

(主査) 教授 足立 雄一
(副査) 教授 笹原 正清
(副査) 教授 服部 裕一
(副査) 教授 絹川 弘一郎
(指導教員) 教授 芳村 直樹

論文内容の要旨

〔目的〕

1971年にFontanらが三尖弁閉鎖症に対するFontan手術を報告して以来、手術成績の向上とともに、単心室形態を有する多くの重症先天性心疾患にその適応が拡大されてきた。現在、新生児期は肺血流のコントロール（肺動脈絞扼手術あるいはBlalock-Taussigシャント手術）を行い、Glenn手術を経てFontan手術を完成させる段階的アプローチが一般的であるが、肺循環を担当する心室を有さないFontan循環においては肺血管抵抗(PVR)の上昇がしばしば致命的な結果をもたらすことになる。エンドセリン-1(ET-1)は1988年にYanagisawaらにより報告された21個のアミノ酸で構成される強い血管収縮作用および細胞分裂を促す作用のある物質であり、肺動脈性肺高血圧症例において重要な役割を果たすことが知られている。ET-1はFontan循環においてPVRの上昇を促すと報告され、良好なFontan循環の維持のためにはET-1が低いことが重要である。近年、Fontan手術後の患者の剖検肺組織で肺動脈中膜の肥厚およびET-1の過剰発現が分かってきた。しかし、Fontan術後数年以内の肺生検におけるETシステムについては報告がなく、いまだ不明である。本研究の目的は、ET-1がFontan循環において重要な役割を担っているかどうかを患児の血液および肺組織を用いて評価することである。

〔方法〕

研究 1. 単心室形態を有する先天性心疾患 32 症例の肺動脈で採取した血清の ET-1 を ELISA 法にて測定した。比較対照群として二心室形態を有する 28 症例 (Bi-ventricular; BV) 群) の ET-1 を測定した。32 症例中 16 症例は Fontan 手術に到達した症例 (Fontan 群) で、16 症例は Glenn 手術後でかつ Fontan 手術に到達していない症例 (Glenn 群) であった。ET-1 濃度と他のカテーテルデータの関係を評価した。

研究 2. 単心室形態を有する先天性心疾患 12 症例 (Fontan 循環 5 症例、Glenn 循環 7 症例) の肺組織に対し、組織学的および蛍光免疫組織化学的研究を行った。12 例すべて生検組織で、コントロール群として心疾患のない剖検 13 症例における肺組織の評価を行った。単心室群のうち 4 例が経過不良の症例で、2 例が Fontan 手術直後に死亡もしくは Glenn 循環への take down を余儀なくされた症例で、他 2 例は心不全あるいは肺高血圧のために Fontan 手術へ進めない症例であった。ヘマトキシリン・エオジン、エラスチカ・ワンギーソンあるいはマッソントリクローム染色を行い、Yamaki の報告した計算式に基づき半径 100 μm の肺動脈中膜の厚さ ($D_{r=100\mu\text{m}}$) を求め、13 μm よりも大きい症例を肥厚ありとした。また、蛍光免疫組織化学の手法を用いて ET-1 の分布を調べた。さらに単心室形態を有する 12 症例中 10 症例において、real-time PCR 法で ET-1、ET 受容体 A および B、ET 変換酵素-1、血管内皮型 nitric oxide synthase、IL-6 発現の定量評価を行った。

〔結果〕

結果 1. Fontan 群における ET-1 と平均肺動脈圧において、最も強い正の相関を認めた ($p < 0.01, r = 0.796$) (図 1A, B, C)。BV、Glenn、Fontan の各群における肺動脈の ET-1 濃度

はそれぞれ、 0.9 ± 0.5 、 1.1 ± 0.6 、 1.7 ± 1.2 pg/mL であった。Fontan 群は BV 群よりも有意に高値であった ($p = 0.0065$) (図 1D)。

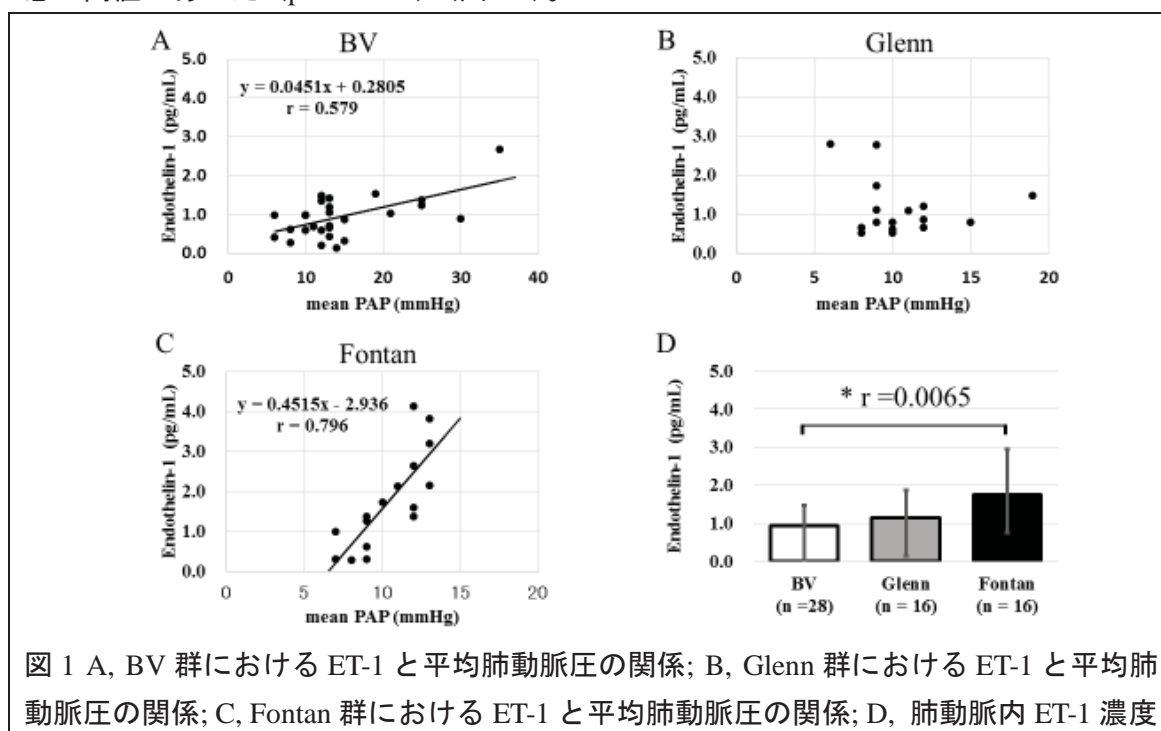


図 1 A, BV 群における ET-1 と平均肺動脈圧の関係; B, Glenn 群における ET-1 と平均肺動脈圧の関係; C, Fontan 群における ET-1 と平均肺動脈圧の関係; D, 肺動脈内 ET-1 濃度

結果 2. 単心室群とコントロール群の $D_{r=100\mu m}$ の平均はそれぞれ $12.7 \pm 6.8 \mu m$ 、 $8.4 \pm 1.0 \mu m$ であり、有意に単心室群で肥厚していた ($p = 0.0295$)。臨床経過が不良な 4 例中 3 症例では、約 $20 \mu m$ の著明な肥厚が観察された。臨床経過の良好な症例では、1 例を除き 7 例で肺動脈中膜の著明な肥厚はなく、コントロール群でも同様であった。臨床経過が不良な 4 例中 3 症例では、real-time PCR で ET-1 の mRNA も高発現しており、その局在は肺動脈中膜および内膜であった。また Fontan 循環は成立しているものの再度の房室弁置換 (人工弁サイズアップ) を要した 2 症例においても、ET-1 および IL-6 が過剰発現していた。一方、Fontan 循環が良好であるにも関わらず ET-A および B 受容体の過剰発現が 2 症例に認められた。

〔総括〕

Fontan 循環の維持に対して不利に作用する肺高血圧の増悪のメカニズムの一つとして、肺動脈の shear stress の上昇による機械的な刺激がさらなる ET-1 の産生を引き起こし、その結果として、肺動脈中膜を肥厚させる可能性が示唆された。また、これらの変化は Fontan 術後数年以内に認められることから、上昇する ET-1 へどのように対応するかが、Fontan 循環の維持に重要と考えられた。今後は、shear stress 以外のどのような因子が ET-1 上昇に関与しているか、また ET-1 以外の肺高血圧増悪に関与する因子との関連も明らかにする必要がある。