

【要約】

Pulmonary haemodynamics are correlated with intimal lesions in a rat model of severe PAH: attenuation of pulmonary vascular remodelling with ambrisentan

(重症高血圧症ラットモデルにおける肺循環動態は内膜病変に相関する：アンブリセンタンによる肺血管リモデリング抑制)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：巽 浩一郎 教授)

竹内 孝夫

【目的】

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は肺動脈の狭窄と攣縮が特徴であり、血管拡張薬による早期治療が有効であると考えられてきた。しかし、血管内腔狭窄の強さと肺動脈圧の上昇との関連、また早期に血管拡張薬を投与し血管攣縮を抑制することが本当に有効かどうかについては不明な点が多い。

本研究の目的は、ラットにおける PAH の進行に伴う血管病変を経時的に評価し、同時に薬物治療介入群と比較することで治療による肺動脈病変の改善効果を検討することである。

【方法】

5 週齢のオス SD ラットに VEGF 阻害薬である Su-5416 を単回経口投与し、その後 3 週間 10% の低酸素暴露を行うこと (SuHx) により PAH モデルラットを作成した。さらにエンドセリン受容体拮抗薬アンブリセンタンを 14 日間反復経口投与（低酸素暴露下からの投与群・3 週遅れて室内気に戻してからの投与群の計 2 群）し、治療介入を行った。無治療群とあわせて 3 群における血行動態・病理学的変化を経時的に評価した。

経時的変化をみるため、計 4・6・8・10・12 週の段階で右

心カテーテル検査を行い、収縮期右室圧を測定した。肺血管病理所見については、血管の狭窄の強さを数値化するために独自に「Pulmonary Artery Occlusion Index (PAOI)」を作成し、収縮期右室圧との相関を検討した。

【結果】

無治療群では末梢肺動脈の狭窄が経時的に進行し、PAOIは収縮期右室圧と強い相関を示した。一方で早期治療群・後期治療群では無治療群と比較して時間経過と共に右室圧の低下がみられた。

径 $100\ \mu\text{m}$ 以下の末梢肺動脈において、早期治療群・後期治療群ともに内膜の細胞増殖性変化・中膜肥厚の抑制効果が得られたが、早期治療群においてより強い効果を示した。

【考察】

PAHにおいて肺動脈圧と血管壁の肥厚の強さが相関することは知られているが、今回の実験では血管内腔の狭窄の強さも強い相関を示すことが判明した。

低酸素暴露によって生じる血管攣縮では中膜の肥厚と非筋性動脈の筋性化が起こるものの内膜病変は生じないことが知られている。一方、Su-5416の投与だけで低酸素暴露を行わないとPAH

が形成されないことが知られている。今回の実験では Su-5416 投与と低酸素暴露による 2hit-way によって強い血管病変が得られたが、低酸素暴露下からアンブリセンタン投与を行うことで低酸素性肺血管攣縮が抑制され、肺循環動態・病理所見のいずれにおいてもより強い治療効果を示したと考えられる。

【結論】

今回独自に作成した血管病理所見評価方法である PAOI は、収縮期右室圧とよく相関した。また、アンブリセンタンを低酸素暴露下から投与することで、内腔狭窄病変はより改善することが示された。PAH の早期診断は依然として困難であるが、早期治療によって血管病変の進行を抑制させることが重要と考えられる。