

氏名(本籍)	坂根みち子(茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1,944号		
学位授与年月日	平成10年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	慢性の肺高血圧症に対する一酸化窒素(NO)吸入療法の検討		
主査	筑波大学教授	医学博士	小山哲夫
副査	筑波大学教授	薬学博士	相良悦郎
副査	筑波大学教授	医学博士	豊岡秀訓
副査	筑波大学助教授	医学博士	山根一秀
副査	筑波大学講師	医学博士	青柳一正

## 論文の内容の要旨

### (研究目的)

一酸化窒素(NO)の吸入が、肺高血圧症の治療として導入され、急性の肺高血圧症に対するNO吸入は、ほぼ治療法として確立しつつある。しかし、慢性の肺高血圧症については、いまだにその評価は定まっていない。

本研究は、1)心エコー図法による非侵襲的な推定右室圧の測定がNO吸入下でも肺動脈収縮期圧の鋭敏な指標となるかの検討、2)慢性の肺高血圧症におけるNOの吸入効果と至適濃度の検討、3)慢性の肺高血圧症におけるNO吸入効果の原疾患別検討、4)慢性の肺高血圧症における低酸素性の肺血管攣縮の影響と酸素療法の有効性の検討、5)慢性肺高血圧症における生体の酸化防御システムの検討を目的とした。

### (対象・方法)

対象は、心臓弁膜症8例、慢性肺疾患16例(肺気腫、肺血栓塞栓症、肺結核治癒後、肺疾患術後などによる拘束性肺疾患)、原発性肺高血圧症4例、膠原病2例で全例が慢性の肺高血圧を有していた。患者は臥位にて自発呼吸下、5、10、20ppmのNOを各々20分間吸入した。肺動脈圧は心エコー法、心カテーテル法を用いて測定し、また収縮期血圧、拡張期血圧、収縮期肺動脈圧、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)、動脈血二酸化炭素分圧(PaCO<sub>2</sub>)、動脈血酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)、肺胞気-動脈血酸素分圧較差(A-aDO<sub>2</sub>)、心拍数などを測定した。心カテーテル法を施行した症例では肺血管抵抗、体血管抵抗を測定した。また過酸化状態の指標として、SOD、セルロプラスミンを測定した。

### (結果および考察)

#### 1. 肺動脈圧測定法:

心臓カテーテル法による実測の肺動脈収縮期圧と、心エコー図法による推定右室圧の計測を、NO吸入下同時に施行し、5症例で比較検討した。その結果、両者は強い相関関係を認め、NO吸入による肺動脈収縮期圧の変化は、非侵襲的な心エコー図法による推定右室圧の測定で代用できることが判明した。

#### 2. 慢性の肺高血圧症全体に対するNO吸入療法:

NO吸入(0-20ppm)により、体血圧に影響を与えずに、肺動脈収縮期圧は量依存的に低下した。肺血管抵抗は体血管抵抗に影響を与えずに低下した。PaO<sub>2</sub>はNO吸入による影響を受けなかった。

### 3. 慢性肺高血圧症に対するNO吸入の効果の検討：

- 1) 慢性の弁膜症群では、NO吸入の濃度に関係なく、肺動脈収縮期圧は低下した。吸入中止後も、肺動脈圧は有意に低下したままがあった。PaO<sub>2</sub>はNO濃度が上がると(20ppm)、悪化する例が多かった。
- 2) 慢性肺疾患群では、NO吸入(0-20ppm)により、肺動脈収縮期圧は量依存的に低下した。PaO<sub>2</sub>は吸入により悪化する例が多かった。
- 3) 原発性もしくは膠原病性肺高血圧症群では、NO吸入による、肺動脈収縮期圧の有意な低下は認めなかった。PaO<sub>2</sub>はNO吸入によりわずかに改善する例が多かった。

以上より、疾患により、NO吸入に対する反応性が異なることが示された。また、いずれの群でも、肺動脈圧改善の程度は中等度の肺高血圧症で大きい傾向があった。PaO<sub>2</sub>の反応は不良なものが多く、肺疾患のみならず、弁膜症でも、NO濃度はより少量(5ppm以下)が好ましいと考えられた。更に、各群とも、NO中止による肺動脈圧の低下、PaO<sub>2</sub>の悪化といったリバウンド現象が観察され、吸入を終了するときは注意を要するものと思われた。また、PaO<sub>2</sub>が悪化していた例で、吸入を終了するとPaO<sub>2</sub>が大きく改善する、逆リバウンド現象を7例に認めた。

### 4. 慢性肺高血圧症における低酸素性の肺血管攣縮の影響と酸素・NO併用療法の検討：

21例の慢性の肺高血圧症を対象に、NO 10ppmを加えて、それぞれ100%酸素、15%酸素を20分間吸入させた。肺胞低換気の状態では、肺高血圧症の原因に低酸素性肺血管攣縮が大きく関与しており、NO単独より、NOと酸素の併用療法がPaO<sub>2</sub>も改善させ、有効な治療法である可能性が示された。低酸素性肺血管攣縮を起こしている状態でNO(10ppm)を吸入させると、肺胞に障害がないものでも、PaO<sub>2</sub>の悪化が認められ、NOを吸入させる上で注意が必要と思われた。

### 5. 酸化防御システムについての検討：

血清のスーパーオキシドジスムターゼ様活性とセルロプラスミンは、NO吸入(0-20ppm)、100%酸素、15%酸素、酸素+NO 10ppmの影響を受けなかった。原発性肺高血圧症では、baseのセルロプラスミン値が高く、生体への酸化的ストレスが大きいことが予想された。

### 6. NO<sub>2</sub>毒性：

吸入されたNO<sub>2</sub>は、最高でも0.7ppm、体内のメトモグロビン濃度は1%以下に保たれ、ともに臨床上問題となるレベルではなく、NO吸入療法は安全に施行されたと考えられた。

#### (結論)

NO吸入の効果判定のために、エコーによる非侵襲的な肺動脈圧の計測が有用であった。慢性の肺高血圧症に対するNO吸入療法は、肺動脈圧を低下させるために有効であった。吸入による肺動脈圧低下の度合いは、原疾患による差と、肺動脈圧レベルによる差の、2つの要因の影響を受けた。動脈圧酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)の変化は、原疾患による影響を大きく受けた。慢性肺疾患では、低酸素性肺血管攣縮の影響が大きく、NOと酸素の併用療法が有効である可能性が示された。

以上の結果より、慢性の肺高血圧症に対してNO吸入療法を施行した患者においては、NO吸入による肺動脈圧の改善度は、原疾患による影響と、肺動脈圧レベルによる影響の、2つの要因により左右されることが判明した。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

慢性の肺高血圧症は呼吸器疾患、循環器疾患、膠原病など様々な基礎疾患で生ずる続発性肺高血圧症と原因不明の原発性肺高血圧症に分類させる。続発性肺高血圧症は、基礎疾患に対する治療が原則であるが、現実的には非可逆的疾患が殆どで、多くの場合、支持的、姑息的な治療に終始せざるをえない。原発性肺高血圧症においても、心肺移植以外、未だ確立された治療法がないのが現状である。

筆者らは心エコー法を用いた肺動脈圧測定法を確立し、これを指標に、原発性および様々な続発性肺高血圧症に対して、NO吸入療法を試み、その効果を詳細に検討した。その結果、慢性の肺高血圧症に対してNO吸入療法を施行した患者においては、NO吸入による肺動脈圧の改善度は、原疾患によると考えられる因子と肺動脈圧レベルによる因子の2つの要因により左右されることが判明した。これは、NO吸入療法の適応を考える上で、重要な知見であり、価値の高い研究である。今後さらに、症例を増やし、長期NO吸入療法の開発に向けて更なる研究の蓄積が必要である。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。