

図4 Δdが、左室拡張末期圧15 mmHg (A) および左室拡張末期圧20 mmHg (B) を検出する能力をROCカーブにて示したものの。

た ($r = -0.15$) (図2)。E/AもEF $\leq 50\%$ 群では有意な相関を示したが ($r = 0.61, p < 0.01$)、EF $< 50\%$ の群では弱い相関しか認めなかった ($r = 0.33, p < 0.05$)。

一方 Δd と左室拡張末期圧との相関は、EF $\leq 50\%$ 群 ($r = 0.80, p < 0.01$)、EF $> 50\%$ 群 ($r = 0.69, p < 0.01$) (図3)、いずれにおいても有意な相関を示した。全症例においても $r = 0.71, p < 0.01$ と良好な相関を認めた。 Δd が左室拡張末期圧15 mmHgを検出する能力をROC curveを用いて検討したところ、ROC curve下の面積は0.866、左室拡張末期圧20mmHgの検出についてもROC curve下の面積は0.945と有意に高値であった (図4)。

考案・結論

本研究の結果、従来、左室充満圧の非侵襲的評価に有用であるとされてきたE/AやDTなど拡張早期の血流速波形の解析より得られる指標は、左室収縮障害のある症例では左室拡張末期圧と良好な相関を示すものの、左室収縮性が保持されている症例では、相関を認めない、あるいは認めても弱かった。一方、 Δd は左室収縮障害の有無に関係なく、左室拡張末期圧と良好な相関を示した。

1990年代に入り、多くの症例を対象とした臨床研究において、E/AやDTが左室充満圧と良好な相関を示すことが報告されているが、いずれも対象は陳旧性心筋梗塞ないし拡張型心筋症などEFが低下している左室収縮障害患者であった^{21, 23}。一方、左室収縮性が障害されていない症例に注目した検討はこれまで行われていなかったが、本研究により、これらの指標はかかる症例では、左室充満圧の評価には適さないことが明かとなった。

EあるいはDTは拡張早期の血流速波形より計測される。拡張早期の血流速波形は前負荷に影響を受けるものの⁹⁾、左室弛緩能、左室コンプライアンス、左房コンプライアンス等、前負荷以外の因子の影響を多く受ける¹⁹⁾。

したがって、E/AやDTのように拡張早期の血流速波形より求められる指標は左室充満圧と直接的な関連を期待できない。

左室収縮性が保持されている症例の中に、左室拡張機能障害を認めない症例から、拡張機能障害が進行している症例まで含まれている。本研究対象症例中、EF $> 50\%$ の症例において左室弛緩能の指標である左室等容性拡張期時定数 (Tau) を求めたところ、40msec以下と正常の症例から60msec以上と高度に延長している症例まで、非常に幅が広がったことが、これを裏付けている。したがって左室流入血流速波形が一見“正常パターン”と見える症例の中に、本当に正常な症例と、拡張機能障害とそれに伴う左室充満圧の上昇のために“偽正常化”を起こしている症例がともに含まれてしまう。前者では、正常な左室弛緩とelastic recoilにより、左室充満圧は上昇していないがE/Aは高く、DTも短くなる。一方後者では、左室充満圧の上昇によりE/Aは高く、DTも短くなる。これは図2において、EF $> 50\%$ の群では、DTが短いにもかかわらず左室拡張末期圧が上昇していない症例の存在が、相関係数の低下に寄与している点からも裏付けられる。一方、左室収縮機能障害を有する症例では、全例、左室拡張機能も障害されており、このために、E/AやDTの相違に影響を与えている因子が主に左室充満圧であるため、これらの指標と左室充満圧が良好な相関を示すものと考えられる。

Rossvollらは Δd が左室充満圧と相関することを報告しているが⁹⁾、本研究では、 Δd による左室充満圧評価は左室収縮機能障害の有無に影響されないため、従来の指標よりも優れている点を示すことで、さらに Δd の臨床的有用性を明かした。これはE/AやDTに影響を与えた左室弛緩やelastic recoilなどは左室拡張早期の左室流入動態に影響を与えるが、心房収縮期の左室流入動態にはほと

んど影響を与えないため、 Δd はこれらの影響を受けることがなく、そのために左室収縮機能あるいは拡張機能のばらつきにより、 Δd による左室充満圧評価の精度が大きく影響をされないためと考えられる。

本研究のlimitationとして、左室圧と心エコー・ドプラの記録が同時に行われていない点が挙げられる。しかし15名の症例において、カテーテル前およびカテーテル中に左室流入血流速度波形を記録し比較したところ、急速流入期ピーク血流速の差は $0.05 \pm 0.04 \text{ m/s}$ 、心房収縮期ピーク血流速の差は $0.07 \pm 0.06 \text{ m/s}$ 、心房収縮期左室流入血流速の幅の差は $6.7 \pm 4.5 \text{ ms}$ であった。したがって、同時記録ではないことによりもたらされる差異は小さく、今回の結論に影響を与えるものではないと考えられた。

以上より、従来の左室流入血流速度波形の解析のみでは、左室収縮機能障害を有する症例における左室充満圧の評価は行えるものの、左室収縮機能が保持されている症例における左室充満圧評価は不可能であることが明らかとなったと同時に、左室流入血流速度波形と肺静脈血流速度波形の解析を併用することで、左室収縮機能障害の有無に影響されない左室充満圧評価が可能となることが示された。

参考文献

- 1) Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-1574.
- 2) Pinamonti B, Lenarda AD, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:808-15.
- 3) Giannuzzi P, Imbarato A, Temporelli PL, et al. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1630-7.
- 4) Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR, Jr., Tajik AJ. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1226-1233.
- 5) Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-96.
- 6) Yamamoto K, Nishimura RA, Burnett JC, Jr., Redfield MM. Assessment of left ventricular end-diastolic pressure by Doppler echocardiography: contribution of duration of pulmonary venous versus mitral flow velocity curves at atrial contraction. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:52-59.
- 7) Masuyama T, Lee JM, Nagano R, et al. Doppler echocardiographic pulmonary venous flow-velocity pattern for assessment of the hemodynamic profile in acute congestive heart failure. *Am Heart J* 1995;129:107-13.
- 8) Yamamoto K, Burnett JC, Jr., Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28:988-994.
- 9) Yamamoto K, Masuyama T, Tanouchi J, et al. Importance of left ventricular minimal pressure as a determinant of transmitral flow velocity pattern in the presence of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:662-72.
- 10) Masuyama T, Popp RL. Doppler evaluation of left ventricular filling in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:1548-56.

膠原病合併肺高血圧症の治療に関する研究

鳥飼 勝隆¹⁾ 片山 雅夫¹⁾ 大島 久二¹⁾ 吉田 俊治¹⁾
笠原 正男²⁾

はじめに

肺高血圧症 (PH) は、混合性結合組織病 (MCTD) をはじめとする膠原病にしばしばみられ、重篤かつ予後不良な合併症の一つである。膠原病に合併する PH には、WHO の分類で原発性肺高血圧症 (PPH) と同じく肺動脈血管病変に基づく一群があることが知られている。この膠原病の PPH 様 PH に対する治療には PPH に対すると同様に抗凝固薬、抗血小板薬、血管拡張薬、プロスタグランジン薬などが用いられ、さらに免疫抑制薬や副腎皮質ステロイド薬 (ステロイド) などの免疫療法の有用性を示唆する報告がみられる。

当教室でも、これまでに16例のPH合併膠原病患者を臨床的に解析し、ステロイド多量投与がPHの治療に有効であることを報告してきた (図1)¹⁾。当教室での成績以外にもいくつかステロイド薬の治療効果について報告があるが、未だ十分な根拠に根ざした、確立された報告とはいえない^{2) 3) 4)}。

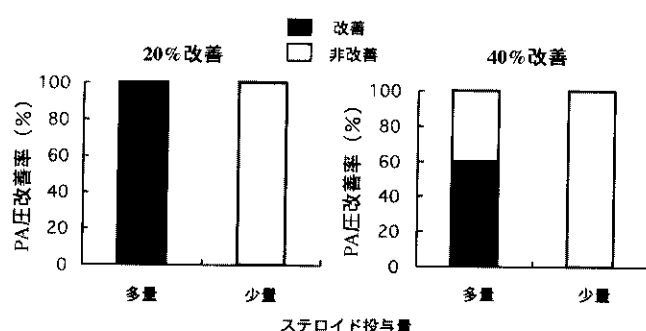


図1 PPH 様症例における肺動脈 (PA) 圧の20%および40%改善率—ステロイド多量と少量投与の比較

今回、膠原病合併PHに対するステロイド薬の治療有効性の根拠を得るために、実験動物および培養細胞を用いてステロイド療法の効果を検討した。まず第一に、モノクローリン (MCT) がラットに PPH 類似の PH を誘発することが知られており、我々は同モデルを用い、ステロイ

ド療法の治療効果について免疫組織学的に検討した。また、ヒト肺動脈血管内皮細胞、平滑筋細胞由来培養細胞を用いた *in vitro* の検討も行い、PH 発症抑制効果及びその機序について検討した。

対象と方法

1] MCT 誘発 PH ラットを用いた免疫組織化学的検討

10週齢の Wistar 系雄性ラット (280~300g) に MCT (60 mg/kg) を皮下投与し、それを2群にわけ治療群 (P 群) にはメチルプレドニゾロン (体重当たり 30mg/kg、腹腔内) を週3回投与し、非治療群 (C 群) にはビーグルを投与した。また MCT 非投与群を正常群とした。第2週に各群ラットを2匹ずつ、第5週に3匹ずつ屠殺し、心臓を摘出した。心耳を取り除き、右心室と左心室+中隔とに切り分け、PH の指標である右心肥大の程度を右室重量比 {右室/(左室+中隔)} で求めた。また、肺に関しては、左右上葉、下葉をそれぞれ二分し、各々ホルマリン固定と凍結保存とし、HE 染色およびエラスチカ・ファンギーソン染色をして病理組織学的検討を行った。ニコン社製リアルタイム画像処理解析装置ルーゼックス FS (Luzex-FS) により、外弾性板で仕切られた全血管床面積に占める、外弾性板と内弾性板で囲まれた中膜の面積の割合を中膜面積比として求めた。この中膜面積比を中膜肥厚の指標とし、これに対するステロイド薬治療の影響について比較検討を行った。

また、ラット腹腔動脈より血液を採取し、血中のエンドセリン-1 (ET-1) 濃度を、ELISA 法で測定した。さらに、ET-1、vascular endothelial cell growth factor (VEGF)、tumor necrosis factor- α (TNF- α) など血管作働性因子や増殖因子、その他各種サイトカインなどに対するステロイド薬の影響について免疫組織染色法を用いて検討した (表1)。

2] ヒト肺動脈内皮細胞および同平滑筋細胞の増殖活性に与える影響についての検討

PH 合併 (8例) または非合併 (10例) の膠原病患者並びに正常人 (5例) の末梢血単核球 (MNC) を分離し、

1) 藤田保健衛生大学医学部感染症リウマチ内科
2) 同医学部病理学

表 1 肺免疫組織染色法に用いた抗体

Antibodies	製造会社
Anti-Endothelin-1	Phoenix Pharmaceuticals 社
Anti-Endothelin Receptor A	Biogenesis 社
Anti-Endothelin Receptor B	Biogenesis 社
Anti-TNF- α	Endogen 社
Anti-VEGF	NeoMarkers 社

DMEM/0.1% BSA 中で37°C、24時間培養した。その培養上清 (MNCsup) を、正常ヒト肺動脈内皮細胞由来培養細胞 (PAEC) または同肺動脈平滑筋細胞由来培養細胞 (PASMC) に添加し24時間後の増殖活性を BrdU 法で測定した。また、培養 PAEC 並びに PASMC に VEGF (NeoMarkers社製、最終濃度60ng/ml) を添加し、PAEC 並びに PASMC の増殖活性に及ぼす影響について検討した。さらに、PAEC 並びに PASMC の増殖活性に及ぼすステロイド薬の影響についても検討を行った。

結 果

1] MCT 誘発 PH ラットにおけるステロイド薬の有用性の検討

- (1) PHの指標である右室重量比は、MCT投与後第2週でP群およびC群両群間に差はなかった。しかし、第5週ではP群 (36.7±13.6) はC群 (41.0±9.1) に比し低い傾向がみられた。C 群の1匹は第4週末に死亡した。
- (2) 腹腔動脈から採取した血漿中のET-1濃度の測定では、ET-1濃度と右室重量比 {右室/(左室+中隔)} との間には正の相関がみられた。MCT で亢進した ET-1 に対するステロイド治療の影響では、第2週では、正常群 (3.4pg/ml, n=1)、P群 (2.4±0.8 pg/ml, n=2)、C 群 (3.2±0.6pg/ml, n=2) の3群間で ET-1濃度に明らかな差はなかった。しかし、第5週では、正常群 (3.0±0.3pg/ml, n=3) に比して P 群 (5.4±3.5pg/ml, n=3) および C 群 (6.5±4.2pg/ml, n=2) で高値となった。さらにP群ではC群に比し低値の傾向がみられステロイド治療の影響が示唆された。
- (3) 肺の病理組織学的変化は、第2週の HE 染色の検討ではMCTを投与したP群、C群ともにPHに特徴的な変化である著明な中膜の肥厚と中膜細胞数の増加がみられた。しかし、中膜の肥厚および細胞数の増加の程度は、P群でC群に比し軽度の傾向であった。また、血管周囲の滲出、血管周囲の細胞浸潤もMCT投与群で顕著にみられたが、P群ではC群に比し軽度の傾向があり、ステロイド治療による効果と考えられた。

第5週では、第2週の所見に加えて、C群では全周性に内膜、内弾性板、外弾性板等の肥厚がみられた。血管周囲の浸出も強く、PPHあるいは膠原病に合併するPHでみられるplexiform lesionもみられた。P群においては、これらの所見がいずれも軽度であった。また、P 群においては、血管の肥厚、非肥厚部の混在がありステロイド治療の影響が示唆された。

- (4) 各群の1ラットにつき外径50~150 μ mの筋性肺動脈を無作為に4血管ずつ選択して中膜面積比を測定した。第5週では、正常群0.468±0.103 (n=12)、C 群0.645±0.102 (n=8)、P 群0.569±0.122 (n=12) で、ラット数が少ないため有意差はみられなかったが、P群では、C群に比し中膜面積比が低値である傾向がみられた。ステロイド治療がMCT誘発の肺動脈平滑筋細胞増殖に何らかの抑制作用がある可能性が考えられた。
- (5) MCT 誘発 PH ラットを用いて、ET-1、エンドセリン受容体サブタイプ A および B (ETR-A、B)、VEGF、TNF- α に対する抗体を用いて肺免疫組織化学的検討を行い、ステロイド治療の影響について比較検討した。抗 ET-1抗体、抗 ETR-A、B 抗体、抗 TNF- α 抗体の肺免疫組織染色ではP群、C群の間で明らかな差はみられなかった。抗 VEGF 抗体による肺免疫組織染色では、MCT投与により肺動脈周囲を中心に VEGF の染色性の亢進がみられたが、P群ではC群に比して同部の染色性が軽度であった (図2)。正常ウサギ IgG を一次抗体とした対照群では染色がみられず (図2)、抗 VEGF 抗体が特異的に肺動脈周囲に結合したものと考えられた。

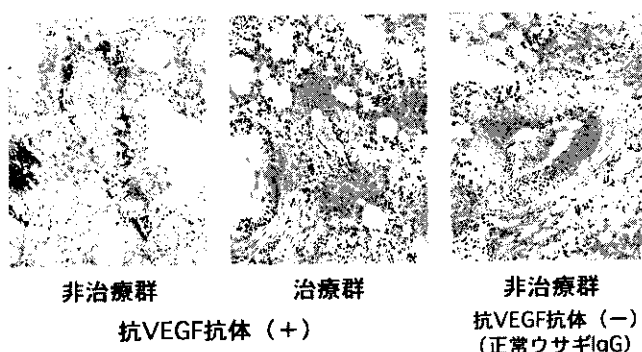


図2 抗VEGF抗体による免疫染色 (第2週) -ステロイド治療による影響

2] ヒト肺動脈内皮細胞および同平滑筋細胞由来培養細胞の増殖活性に与えるステロイドの影響

PH合併膠原病患者のMNCsupは、PH非合併膠原病患者または正常人に比し、PAEC の増殖を有意に促進した。

PASMCに対してもPH合併膠原病患者のMNCsupは非合併膠原病患者に比し増殖促進作用を示した。IL-1 β に対する中和抗体により、PH合併膠原病患者のMNCsupによるPAECおよびPASMCの増殖亢進作用が、有意に抑制された。

VEGFを添加して培養したPAECの増殖活性および上清中のET-1濃度の検討では、デキサメサゾン（最終濃度1 μ M）の添加によりPAECの増殖活性および上清中のET-1濃度は低下がみられ、ステロイドによる抑制効果が考えられた⁹⁾。

また、培養PASMCに対するVEGF添加の影響について検討を行ったところ、PASMCの増殖活性の亢進がみられた（図3）。

培養PAEC並びにPASMCの増殖活性に及ぼすステロイドの影響についての検討では、図4に示すように、PAEC並びにPASMCの増殖活性は、ステロイドにより用量反応性に抑制された。

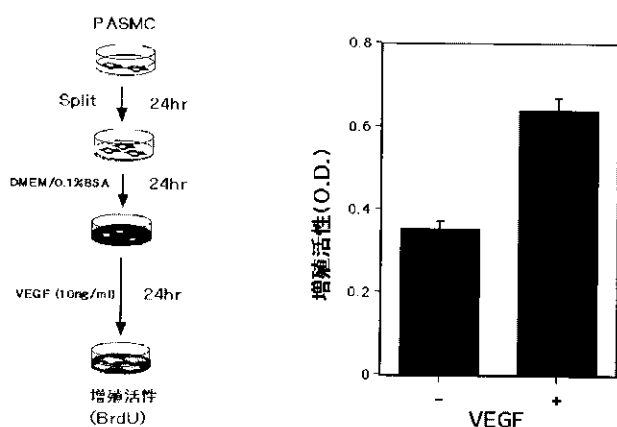


図3 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) がヒト肺動脈平滑筋細胞 (PASMC) の増殖活性に及ぼす影響

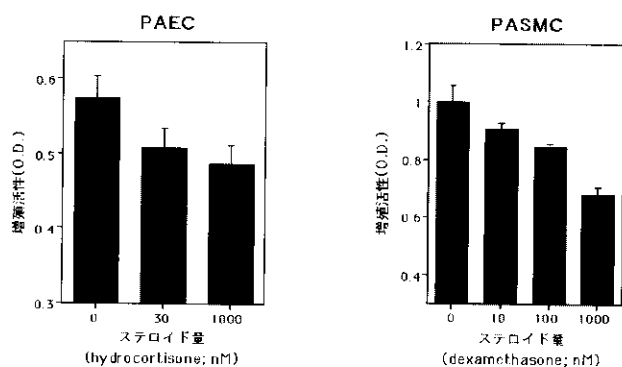


図4 ヒト肺動脈内皮細胞 (PAEC) 並びにヒト肺動脈平滑筋細胞 (PASMC) の増殖活性に及ぼすステロイド薬の影響

考察・結論

MCT誘発PHラットは、PPHの動物モデルとされているが、膠原病にみられるPHと発症機序が異なっていることが推測される。しかし、膠原病合併PH動物モデルはない。膠原病合併PHの症例にステロイド投与が有効との報告がみられるので、それを検証するためにMCT誘発PHラットを用いて、PHの発症機序、増悪機序に対する免疫抑制療法、なかでもステロイド治療に対する効果を検討した。

MCTは植物アルカロイドの一種で、皮下投与すると肺動脈炎および肺臓炎を生じ、肺高血圧症を発症してくることが知られている。これまでの報告では、ラットの肺動脈圧は2週間後から有意に上昇し始めることが知られている。本実験では肺組織学的検討でMCT投与ラットでは第2週にはすでに肺動脈中膜の肥厚が著明に出現していた。ステロイド治療の効果については、中膜の肥厚および細胞数の増加、血管周囲の滲出、血管周囲の細胞浸潤が、P群で軽度の傾向があり、治療による効果と考えられた。中膜面積比の検討では、ラット数が少なく有意ではなかったが、P群で低値の傾向がみられ、ステロイド治療がMCT誘発の肺動脈平滑筋由来培養細胞の増殖に何らかの抑制作用がある可能性が考えられた。

肺の免疫組織化学的検討で種々の血管作働性因子、血管増殖因子、サイトカインなどがPHの発症、進展に関与していることが考えられている。それらの中で、ET-1や同受容体であるETR-A、Bについては、これまでの研究でPHとの関連を示唆する結果を得ている⁹⁾。しかし、今回の条件下では、P群とC群の間でET-1やETR-A、Bの染色性に明らかな相違は認めなかった。また、代表的な炎症性サイトカインで血管新生にも関与するTNE- α についても同様に差は認められなかった。これらの中で、血管内皮細胞特異的増殖因子であるVEGFに対する抗体を用いた肺免疫組織染色による検討では、肺動脈血管周囲に染色性の亢進がみられ、VEGFがMCTによるPHの発症に関与している可能性が示唆された。VEGFの染色性はステロイド投与により抑制されていた。肺動脈中膜の肥厚の抑制傾向と合わせて、ステロイドがPHの抑制に有効であり、その一部にVEGFの抑制が関与している可能性が考えられた。培養ヒト肺動脈構成細胞に及ぼすPH合併膠原病患者のMNCの影響の検討で、PH合併膠原病患者のMNCsup中に、PAECおよびPASMCの増殖を促進する因子が分泌され、その一つがIL-1 β である可能性が示された。

また、血管内皮細胞特異的増殖因子としてVEGFが知

られている。PPHあるいは膠原病に合併するPHでは中膜および内膜の著明な増殖がみられ、特徴的所見としてplexiform lesionがみられる。これは、新生血管の過剰増殖を示す所見で、その原因として、血管内皮細胞を増殖させる因子の関与が推測され、VEGFもその候補の一つである。

VEGFがPASMC増殖を促進するかどうかについては、これまでに報告はない。そこで、培養PASMCに対するVEGF添加の影響について検討を行ったところ、PASMCの増殖活性の亢進がみられた。VEGFは血管新生促進因子の中で中心的な存在で、主に血管周囲の細胞で産生されて、バラクリンのように血管内皮細胞に特異的に作用する。血管内皮細胞の増殖以外に、血管平滑筋細胞の増殖にも関与することがわかった。

そこで、VEGFを添加して培養したPAECの増殖活性および上清中のET-1濃度に対するステロイドの影響について検討をおこなった。その結果、ステロイドによりPAECの増殖活性および上清中のET-1濃度の抑制効果がみられた。ET-1はPAECおよびPASMCの増殖を亢進させることがいわれている。このことより、ステロイドによりVEGFなどを介したPH進展を抑制する可能性が示された。

これまでに、platelet activating factor(PAF)およびplatelet-derived growth factor (PDGF)で刺激されたヒト肺線維芽細胞や肺血管平滑筋細胞におけるVEGFの遺伝子レベルでの発現亢進がステロイドにより抑制されたとの報告がある⁹⁾。また、半月体形成性腎炎患者で血清中VEGF濃度の上昇がみられ、ステロイド治療後に同濃度が低下したとの報告がある。彼らはステロイドによるVEGFの低下が臨床的効果につながったと推定している⁹⁾。前者は、ステロイドによるVEGF産生の抑制効果をin vitroでみたもので、後者はステロイドによるVEGF産生の抑制と臨床的改善を示したもので、いずれもステロイドの治療効果を示唆している。我々のこれまでの研究結果と合わせて、ステロイドによりVEGFの産生を抑えることが、PHの発症や進展の抑制につながる可能性が示され

た。さらに、詳細な機序の解明が必要である。

以上より、MCT誘発PHラットを用いた肺免疫組織染色および培養肺動脈構成細胞によるin vitroの研究で、PHの発症には諸因子の中、特にVEGFの関与が推測された。また、ステロイド投与により、PHの進行を抑制できる可能性が示された。

文 献

- 1) 鳥飼勝隆, 見山仁美, 水谷昭衛, 片山雅夫, 深谷修作, 大島久二, 吉田俊治, 高橋久英, 笠原正男: 膠原病合併PHの治療に関する研究. 厚生省特定疾患調査研究重点研究事業, 平成11年度研究報告書, pp191-195, 2000
- 2) Sanchez O, Simonneau G, et al: Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 54: 273-277, 1999
- 3) Alpert MA, Mukerji V et al: Pharmacotherapy of chronic pulmonary arterial hypertension: Value and limitations Part 2: Secondary pulmonary hypertension. *Angiology* 45 (9): 755-761, 1994
- 4) 粕川禮司: 膠原病の肺高血圧症. *リウマチ* 31 (4): 430-439, 1991
- 5) 鳥飼勝隆, 国枝武義, 吉田俊治, 大島久二, 深谷修作, 片山雅夫, 水谷昭衛: 膠原病における肺高血圧症の検討. 厚生省特定疾患調査研究重点研究事業, 平成10年度研究報告書, pp20-22, 1999
- 6) Nauck M, Roth M, Tamm M, et al: Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16 (4): 398-406, 1997
- 7) Nitta K, Uchida K, Kimata N, et al: Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in human crescentic glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.* 52 (2):76-82, 1999

原発性肺高血圧症の治療とPCTDの概念

国枝 武義¹⁾ 倉田 好人¹⁾ 岡野 嘉明²⁾ 永谷 憲歳³⁾

はじめに

PCTD (肺結合組織病) とは、厚生省特定疾患「原発性肺高血圧症 (PPH)」調査研究班で昭和53年に笹本によって提唱された概念である¹⁾。今日、PPH の治療に対するbreakthrough (突破口) としてPGI₂による画期的治療法が導入され、PCTD の概念と関連して新たな問題が浮上してきた。すなわち、PPHは診断の時点から殆どの症例が5年以内に死亡していたが、本症に対する治療法の進歩により、5年を超えて生存する症例がみられるようになった。PGI₂療法で7年間生存した症例で、診断時には明らかにPPH以外の所見が全くなかった症例に進行する間質性肺炎 (IIP) が起こってくるのが報告されたのである²⁾。PGI₂の副作用という考えから本来そういう病気を内在していたのではないのかというような様々な議論が巻き起こっている。筆者らは今日までの20数年間に渡り、種々の原因不明とされる肺高血圧症 (PH) を広く集積して、その病因、病態、治療に関する研究を行ってきたが、PPHの長期生存例が増加するにつれて、このようなPPHとIIPの合併例が増加するものと考えられる。そこで今回、診療科横断的研究としてのPH重点研究のまとめとして、このPCTDという新しい概念を検証する。なお本研究は、昭和62年度以来の長年にわたる厚生省特定疾患「混合性結合組織病 (MCTD)」調査研究班、ならびに平成4年以降の厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班でのPH研究部門の総括研究の一部でもある。

対象と方法

過去20年間に渡る原因不明のPH研究追跡症例の中から、PPHとIIPの合併例6例 (男3例, 女3例, 平均年齢64±18歳)、原因不明の膠原病性PH10例 (男1例, 女9例, 平均年齢41±16歳)、PPH47例 (男14例, 女33例, 平均年齢35±14歳)を対象とした。PCTDの概念を立証するには、原因不明の進行性肺線維症とまた同じく原因不明で

進行する肺高血圧の合併例の存在が必要である。そのため今日までに集積してきた両者の合併例6例を中心に検討を加えた。肺循環動態は右心カテーテル法、超音波心エコー法、換気血流両肺スキャン法を施行し、症例によっては他疾患の鑑別のために、肺動脈造影法、そのほか特殊検査として、肺血管内視鏡および肺血管内エコー法 (IVUS) を行なった。PHの診断は、WHOの定義に従い肺動脈平均圧が25mmHgを超える病態とした³⁾。呼吸機能検査として、スパイロメトリー、肺拡散能力検査、動脈血ガス分析、肺泡気・動脈血O₂分圧較差 (A-aDO₂)、動脈血・安静呼気終末気CO₂分圧較差 (a-ETDco₂) を測定した。その他、血液化学検査を広く行ない、血清免疫学的検査としては各種抗核抗体、とくに抗U₁-RNP抗体 (抗RNP抗体)、さらに免疫グロブリンを測定し50%以上の増加を異常高値とした⁴⁾。最近発症例ではKL-6の検査を行なった。またレイノー現象の有無についても検討した。IIPの診断については、本邦におけるIIPの診断基準によった⁵⁾。原因不明のPHの診断は、他の原因によって起こるPHを総て除外することからなされた。ただし、肺線維症合併例における原因不明のPHの診断については、肺泡とその間質系病変に起因するPHでないことを肺泡低酸素症 (PAO₂の低下) が存在しないことおよび間質病変によるPHの範囲を逸脱していることを条件に除外して、肺血管性PHであることが確認できた症例とした。原因不明のPHを伴った膠原病10例の内訳は、全身性エリテマトーデス (SLE) 3例、混合性結合組織病 (MCTD) 3例、全身性硬化症 (SSc) 2例、慢性関節リウマチ (RA) 1例、ルポイド肝炎1例であった。膠原病性PHでも慢性の血栓塞栓性原因によるPHは、肺血流シンチグラムおよび肺動脈造影を施行して除外した。

結果

1. 臨床例にみるPHと間質性肺炎の合併

1) PPHとIIPの合併例 (75歳、男性)

図1に本症例の胸部単純X線写真を示した。IIPの診断基準を満たし、同時に著明な肺血管型のPHを認める症例である。空気呼吸時の動脈血ガスは、PaO₂=43mmHg、PaCO₂=34mmHgの低酸素血症があり、肺動脈圧 (平均

1) 慶應義塾大学伊勢慶應病院内科

2) 京都大学附属病院臨床病態検査学

3) 国立循環器病センター心臓内科

圧)は54/29mmHg (40 mmHg) と高度に上昇し、心拍出量(心係数)は $3.34 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ ($2.07 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$) と低値を示した。全肺血管抵抗は 12.0 RU ($\text{mmHg} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{min}$) であった。本症の超音波断層心エコー図を図2に、肺機能検査、動脈血ガス所見と肺ガス交換の指標(A-aDO₂、a-ETDco₂)の経時的推移を表1に示した。



図1 PPHとIIPの合併例(75歳:男性)の胸部単純写真。
 著名なびまん性肺線維症がみられる。肺門部肺動脈の拡大、左第2弓の突出がある。心陰影の拡大(右室拡大)がみられる。

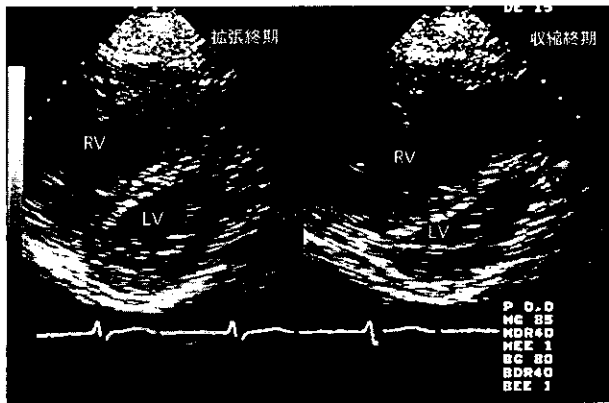


図2 超音波断層心エコー図(左室短軸)。著名な右室(RV)の拡大による左室(LV)の圧排がみられる。

表1 肺機能検査、動脈血ガス及びガス交換指標の経時的推移(75歳:男性)

	入院時	その6ヵ月後
%VC	81.5%	76.1%
%TLC	87.1%	86.2%
%DLCO	29.7%	16.8%
%DLCO/VA	38.6%	21.1%
PaO ₂	38.0mmHg	43.2mmHg
PaCO ₂	34.2mmHg	33.8mmHg
A-aDO ₂	78.6mmHg	69.0mmHg
a-ETDco ₂	9.5mmHg	9.6mmHg

A-aDO₂=肺胞気・動脈血O₂分圧較差。
 a-ETDco₂=動脈血・安静呼吸気終末気CO₂分圧較差。

2) PPHとIIPの合併例(71歳、女性)

本合併例の胸部単純X線写真を図3に示した。肺野にはびまん性線維化像を認めると同時に著明な心拡大があり左第4弓の突出は右室であった。胸部CTを図4に示すが、典型的肺線維症の所見で、IIPの診断基準を満たす症例である。空気呼吸時の動脈血ガスは、PaO₂=53mmHg、PaCO₂=36mmHgで、A-aDO₂は54mmHgであった。超音波心エコー検査で、著明な右室(RV)の拡大があり、左室(LV)の圧排所見が見られた。三尖弁閉鎖不全(TR)が2/4あり、三尖弁収縮期圧較差 $\Delta P(\text{RVs-RAs})$ は80mmHgであった。抗核抗体(-)、抗DNA抗体(-)、抗RNP抗体(-)、RAテスト(-)であり、LDH 34IU/l(正常値100-225)と上昇、KL-6 1720U/ml(正常値<500)と著明な上昇を示した。通常の治療に抵抗性で、低O₂血症、肺高血圧ともに進行し入院7ヵ月後に死亡した。



図3 PPHとIIPの合併例(71歳:女性)の胸部単純写真。
 肺野にびまん性線維化像を認めると同時に著明な心拡大があり左第4弓の突出(右室拡大所見)がある。

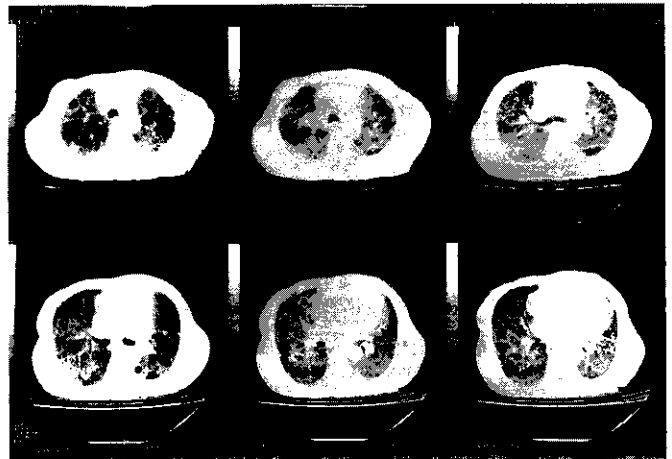


図4 PPHとIIPの合併例(71歳:女性)の胸部CT。典型的肺線維症の所見である。

2. 膠原病性PHとPPHの類似性

1) 性差と年齢別頻度

PPHとIIPの合併例、原因不明の膠原病性PH、成人PPHの3群にわけて、性差と年齢別頻度を表2、図5に示した。膠原病性PHとPPHの性別年齢分布(図5の中、下)では、成人PPHは30歳を中心に圧倒的に多く、しかもPPH全体の性差は男:女=1:2.4であるにもかかわらず、30歳では圧倒的に女性が多いことが分かった。これは膠原病性PHでも同様であった。さらに、女性ではPPHの発症は60歳代の高齢でも1つのピークがあることで、これも膠原病性PHでも同様であった⁹⁾。

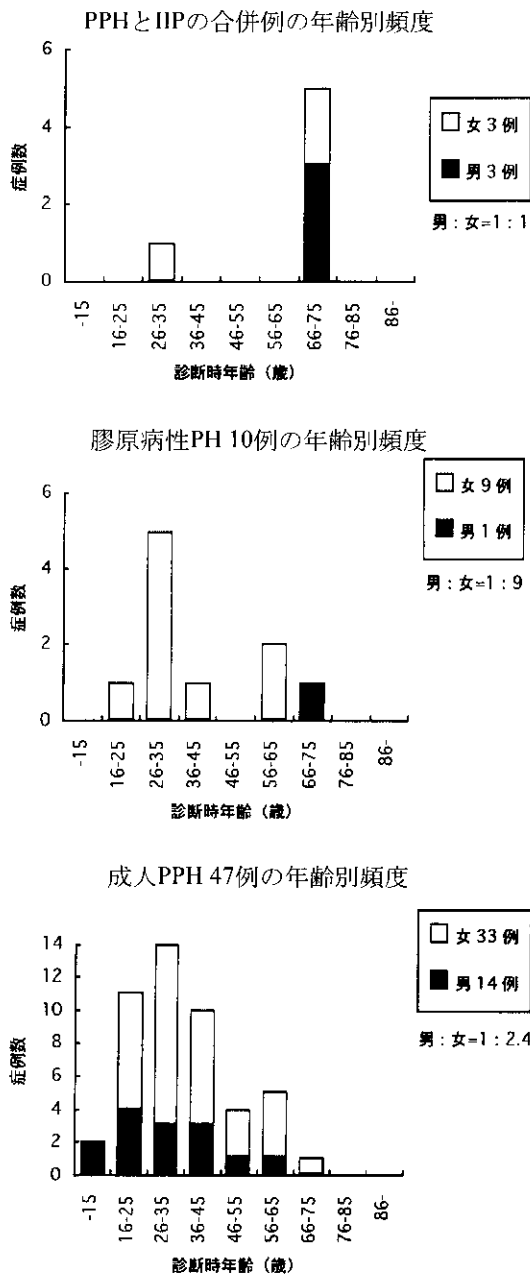


図5 3群の性別年齢分布の比較

表2 性差と年齢

	症例数(男:女)	年齢(範囲)
PPHとIIP合併例	6(3:3)	63.7 ± 18.1 (27~75歳)
原因不明の膠原病性PH	10(1:9)	40.7 ± 16.2 (24~67歳)
成人PPH	47(14:33)	34.9 ± 14.2 (15~74歳)

*p<0.02, **p<0.001, 平均年齢(歳) ± 1SD

2) 免疫学的異常の関与

免疫学的異常の種類とその出現頻度を調べた成績を表3に示した。原因不明の膠原病性PHでは抗核抗体(ANA)陽性所見は100%の症例で見られたが、成人PPHでは23%であった。免疫グロブリンの異常高値(50%以上増加)は膠原病性PHの40%に見られ、成人PPHでは13%であった。抗RNP抗体の陽性は膠原病性PHでは30%に見られたが、成人PPHでは僅か2%であった。さらに、レイノー症状と免疫学的異常の関与に関する成績を表4に示した。原因不明の膠原病性PHではレイノー症状を60%の割合で認め、免疫学的異常は100%で認めたのに対して、成人PPHではレイノー症状が15%に見られ、免疫学的異常が32%に見られることが判明した。なお免疫学的異常とは、抗核抗体陽性あるいは、免疫グロブリンの異常高値(50%以上増加)のいずれかあるいは双方がある場合に免疫学的異常ありと判定した。

表3 免疫学的異常の種類とその出現頻度

	症例	抗核抗体(+)	免疫グロブリンの異常高値	抗RNP抗体(+)
PPHとIIP合併例	6	1(17%)	0(0%)	0(0%)
原因不明の膠原病性PH	10	10(100%)	4(40%)	3(30%)
成人PPH	47	11(23%)	6(13%)	1(2%)

表4 レイノー症状と免疫学的異常の出現頻度

	症例	レイノー症状	免疫学的異常
PPHとIIP合併例	6	0(0%)	1(17%)
原因不明の膠原病性PH	10	6(60%)	10(100%)
成人PPH	47	7(15%)	15(32%)

3) 肺血行動態と生命予後

PHの初発症状の発症時点を起点とした膠原病性PHと成人PPHのKaplan & Meier法による生存曲線を図6に示した。膠原病性PHと成人PPHの生存曲線は極めて近似していた。両者はPH症状の発現以来ほとんど同じ経過をとる予後不良の疾患であることが分かった。PH診断時の肺血行動態を表5に示した。膠原病性PHは原疾患があることにより、比較的早期に診断されるため、診断時の肺動脈平均圧(PAm)はPPHに比べて有意に(p<0.005)低値

を示したが、心係数 (CI)、全肺血管抵抗 (TPR) に有意差を認めず、PHの発症時からみるとPPHと同様に急激に進行して死の転帰をとることが明らかとなった。

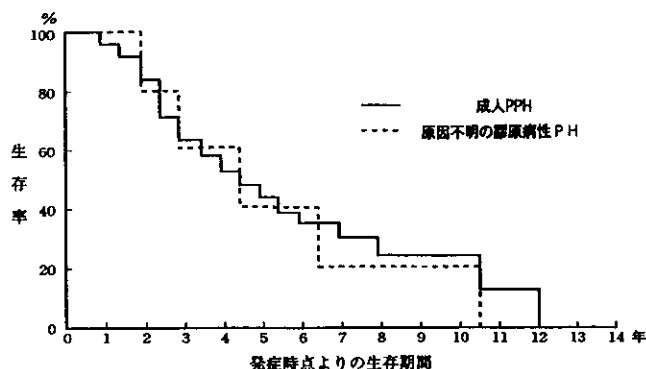


図6 成人PPHと原因不明の膠原病性PHの発症時点よりの生存曲線の比較。両者に差異は認められない。

表5 肺血行動態の比較

PHの病因	症例数 (測定症例数)	PAm (mmHg)	CI ($l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$)	TPR ($mmHg \cdot l^{-1} \cdot min$)
PPHとIIP合併例	4 (3)	49.5 ± 7.2	(2.10 ± 0.25)	(13.9 ± 2.9)
原因不明の膠原病性PH	9	40.3 ± 10.4	2.45 ± 0.58	12.9 ± 7.3
成人PPH	42	57.5 ± 15.9	2.25 ± 0.64	18.3 ± 7.4

PAm = 肺動脈平均圧、CI = 心係数、TPR = 全肺血管抵抗

*p<0.005 平均 ± 1SD

3. PPHとIIPの合併例の特徴的所見

1) 合併例の年齢分布

PPHとIIPの合併例の性差と年齢分布は表2、図5の上を示した。膠原病性PHおよび成人PPHに比べて有意に高齢であったが、年齢分布でみると、膠原病性PHおよび成人PPHの高齢ピークに一致して多発することが分かった。性別にみると男女同数で性差は消失した。

2) 合併例の免疫学的異常の関与

表3、表4に示すごとく、抗核抗体 (ANA) 陽性所見は17%であったが、免疫グロブリンの異常高値、抗RNP抗体の陽性所見はゼロであった。またレイノー現象はゼロで、免疫学的異常の出現頻度も17% (1/6) と低いことが分かった。

3) 合併例の肺血行動態と生命予後

表5に示すごとく、肺血行動態は、PAm、CI、TPR共に、成人PPHと差異はなかった。PPHとIIPの合併例の生命予後は、全例が本症の確定診断後3年以内の死亡で成人PPHよりさらに悪いことが判明した。

4) 合併例の臨床検査所見

PPHとIIPの合併例の臨床検査所見を表6に示した。肺活量 (%VC) は $72 \pm 14\%$ 、 $\pm 1SD$ と低値を示し、1秒率 (FEV₁%) は $79 \pm 11\%$ 、 $\pm 1SD$ とほぼ正常範囲内であったが、肺拡散能力 (%DLco) は $24 \pm 7.9\%$ 、 $\pm 1SD$ と極度の低下を示した。また、PaCO₂低値の著明な PaO₂の低下が見られ、A-aDO₂と a-ETDco₂の双方の開大がみられた。そのほか、LDHの上昇、KL-6の著明な上昇⁹⁾が見られた。また、超音波心エコー法では、平均2度の三尖弁閉鎖不全 (TR) が見られ、4段階法で平均で 2 ± 0.9 度、 $\pm 1SD$ のTRが見られた。カラードプラ法に連続波ドプラ法を用いて測定した三尖弁収縮期圧較差 (ΔP) は 71 ± 15 mmHg、 $\pm 1SD$ と著明な上昇を示した。肺動脈収縮期圧の著明な上昇を示唆する所見であった。PaO₂別および PaCO₂別頻度を図7に示した。

表6 PPHとIIP合併例の臨床検査所見

	症例	検査値 (範囲)
%VC	5	72 ± 14 % (54~87 %)
FEV ₁ %	5	79 ± 11 % (69~97 %)
%DLCO	4	24 ± 7.9 % (15~32 %)
PaO ₂	6	41 ± 7.3 mmHg (34~46 mmHg)
PaCO ₂	6	32 ± 4.8 mmHg (25.1~37.1 mmHg)
A-aDO ₂	6	71 ± 12 mmHg (54.4~81.6 mmHg)
a-ETDCO ₂	1	9.6 mmHg
LDH	6	314 ± 51 U/l (229~370 U/l)
KL-6	1	1720 U/ml
TR (/4)	6	2 /4 ± 0.9 /4 (1/4~3/4)
ΔP	6	71 ± 15 mmHg (54~96 mmHg)

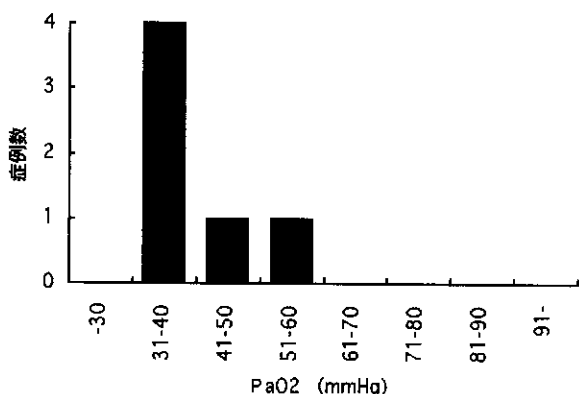
平均 ± 1SD

考案

1. 肺結合組織病 (PCTD) の概念

昭和50年度から3年間に渡って行なわれた厚生省特定疾患「原発性肺高血圧症」調査研究班が、わが国のPPH研究の始まりであり、その時作られた診断の手引きが現在も広く用いられている。原因不明のPHの成因に関わる問題として、PCTD (pulmonary connective tissue disease) は表7に示すように、この時の班長の笹本浩先生によって提唱された概念である。やや説明を要すると思われるのでまず若干の解説を加える。肺では、肺血管も間質組織の一部であり通常の間質と同じようにconnective tissueである。大きく異なったようにみえる特発性間質性肺炎 (IIP) と PPH という2つの疾患は、肺の間質のどこを侵すかによって異なり、間質組織ならIIP、肺血管を侵す場合はPPHとなる。笹本先生はすでに当時より、IIPとPPH

PPHとIIPの合併例のPaO₂別頻度



PPHとIIPの合併例のPaCO₂別頻度

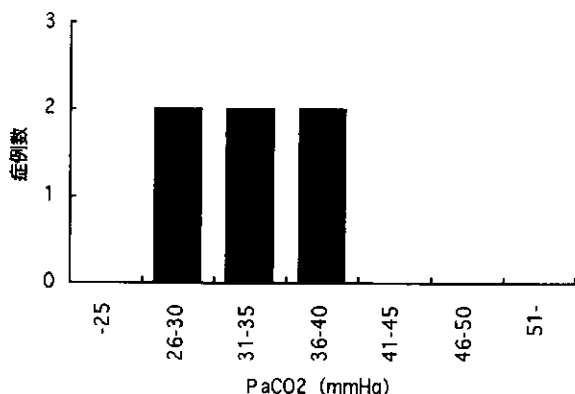


図7 PPHとIIP合併例のPaO₂別とPaCO₂別頻度

の肺病変を、広くその類似性疾患である膠原病や自己免疫疾患にみられる間質組織や肺血管の病変を相互に比較して、組織学的、生化学的、免疫学的、遺伝学的に検討する必要性を喚起されたのである。このように班長声明に始まり、その後も昭和53年に内科の巻頭言⁹⁾、昭和54年には呼吸と循環の巻頭言¹⁰⁾にPCTDの提唱という論文を寄せられている。筆者の論文¹⁰⁾も含めて、PCTDの提唱ならびに概念についての論文をまとめて表8に示した。図8は、筆者がこの考え方を図示したものである。PPHとその類似の病態として膠原病性PHがあり、IIPにもその類似の病態として膠原病性間質性肺炎がある。PPHもIIPも共に免疫異常があり膠原病性疾患との類似性から、共に原因不明といっている限りは、その診断は、膠原病性疾患のクライテリアの大きさに依存しているわけで、免疫学が将来さらに進歩すれば、原因不明といっているものの一部は、膠原病性疾患に入ってしまうかもしれない。問題はこういう包括的な概念を提唱するからには、全体からみてもPPHとIIPの合併例が存在しなければならない。膠原病性PHの病理ではすでに肺高血圧症所見と肺線維症所見の合併例があり、臨床例でも同様である。し

表7 PCTDという考え方

これはまだ班長だけの考え方であるが、将来の方針として述べさせて頂く。PPHを含め肺の血管障害や肺の線維化には共軛している因子が多くみられる。これらの変化を総括して pulmonary connective tissue disease という考え方を検討してみたい、これは PPH の成因のみならず、治療にも関連を有するものである。(原文通り)

昭和53年3月 班長 笹本 浩

(厚生省特定疾患原発性肺高血圧症調査研究班 昭和52年度業績 p2 : Ⅲ. 今後解決すべき問題点と主要研究方針、 3) より。)

表8 Pulmonary Connective Tissue Disease(PCTD)の提唱

1. 内科 41 巻 3 号 巻頭言
肺における Fibrosing - vascular Disorders について (PCTDの提唱)
笹本 浩 : 内科 41 : 361, 1978.
2. 呼吸と循環 27 巻 1 号 巻頭言
肺高血圧症 pulmonary connective tissue disease (PCTD) という考え方から
笹本 浩 : 呼吸と循環 27 : 3, 1979.
3. 呼吸 16 巻 8 号 巻頭言
肺結合組織病 (PCTD) の概念
園枝武義 : 呼吸 16 : 1117, 1997.

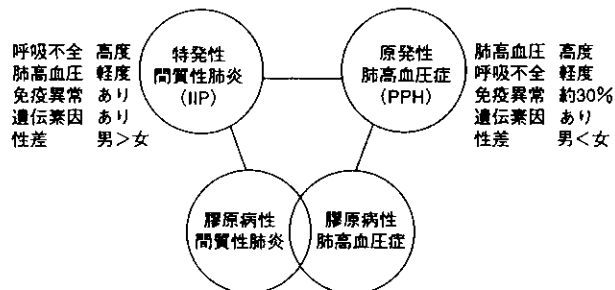


図8 肺結合組織病 (PCTD) の概念

かし、IIPは比較的多いがPPHは少ないので、両者の合併例をさがすのは極めて困難である。PCTD の概念は、大変な basket diagnosis であり、その提唱は勿論これまでの研究を否定するものではなく、それらのさらなる発展を願って、病因の追究と病因論的治療の可能性を求めて提唱されたものである。

2. PCTD提唱の根拠

1) PPHとIIPの合併例の意義

PCTDの概念を提唱するからには、是非ともPPHとIIPの合併例の存在を証明する必要があり、筆者は長い間に渡って、PPHとIIPの合併例を探してきた。そして、これまでの20年間に6例の臨床例を集積して、性差、年齢分布などの臨床病態、血清免疫学、肺血行動態、肺機能、動脈血ガス、肺ガス交換、その他血液化学など広くデータを集めて、分析した。とくにこの合併例の類縁疾患であ

る成人 PPH、原因不明の膠原病性 PH との比較研究を行った。すでに報告してきたように、膠原病性PHは多様性を有することが明かとなり、成因的にみて原因不明のPH、慢性マクロ血栓塞栓性 PH および慢性ミクロ血栓塞栓性 PH の3群に分かれることが明かとなった¹¹⁾。そのため、本稿ではこの点を明確にするため、“原因不明の”膠原病性PHを研究対象として、慢性マクロの肺血栓塞栓症によるPHを除外したことを銘記した。これまでの研究からPPHとHPPの合併例の存在はPCTDの概念が成立することを意味している。

今日、膠原病を免疫異常から追究しておられる研究者にとって、何故、膠原病にPHが合併するのかという疑問が残ると言われる¹²⁾が、PCTD という概念からすれば、至極当然のことである。まだ解説しなければならない重要な所見がいくつかあり、その問題点を以下に述べてみたい。

2) PPHとHPPの合併例が少ない理由

肺血管床は多大な予備能を備えており、PHが発症するには約2/3の肺血管床の障害が必要である¹³⁾。一方、肺線維症はどうか。この方も進行すれば肺活量の低下がみられるが、それより先に胸部X線写真上の肺底部からの線維化が検出され、同時に動脈血O₂分圧の低下がみられる。そのため、同じ病変が肺に進行するとしても、肺線維症はearly stageに検出されるが、PHはlate stageにのみ検出されることになる。これはPPHが少ないことの原因でもある。

3) 膠原病性PHと膠原病性間質性肺炎の合併例について

膠原病でPHと肺線維症の合併例があることは既に述べたが、その臨床例を呈示する。症例：全身性硬化症(SSc)、63歳、女性で、図9に本症例の胸部単純X線写真を示した。膠原病性間質性肺炎を有すると共に、膠原病性PHを合併した症例である。空気呼吸時の動脈血ガスは、PaO₂=54mmHg、PaCO₂=31mmHgであり、著明な低酸素血症がみられた。また同時にPHがみられ、右心カテーテルを施行したところ、肺動脈圧(平均圧)は65/20mmHg(35 mmHg)であった。心エコー法により右室の著明な拡大と右室による左室の圧排所見が確認された。膠原病ではこのように病理組織学的所見のみならず、臨床例でも両者の合併例があり、臨床的に診断可能である。



図9 膠原病性PHと膠原病性間質性肺炎の合併例の胸部単純写真。全身性硬化症(SSC)63歳：女性。びまん性肺線維症と心陰影の著名な拡大がみられる。左第2弓の突出もみられる。左第4弓の拡大は右室拡大による所見である。

4) PCTDをサポートする事例

近年、PPHに対してプロスタサイクリン(PGI₂)の静脈内注射製剤(フローラン)による携帯用小型ポンプ療法が最先端治療として導入され、PPHの生命予後を改善するのみならず、今日ではQOLを改善する内科的治療法として画期的なものとなった¹⁴⁾。このような目覚ましい医療の進歩から新たな問題点が浮び上がってきた。すなわち、PPHは診断の時点から殆どの症例が5年以内に死亡していたが、本治療法の発展により、5年を超えて生存する症例がみられるようになった。PGI₂療法で7年間生存した症例で、診断時には明らかにPPH以外の所見が全くなかった症例に進行する間質性肺炎が起こってくることで報告されたのである¹⁵⁾。PGI₂の副作用という考えから本来そういう病気を内在していたのではないのかというような様々な議論が巻き起こっているのである。

3. PCTD提唱にかかわる問題点

1) 低酸素性肺血管収縮(HPV)とは何か

PPHとHPPの合併例では、著明な低酸素血症が存在するが、それがPHの原因になり得るかという問題が有る¹⁶⁾。HPVは、しばしば誤解されて認識されており混乱しているのが現状である。まずこれには、肺泡低酸素症(alveolar hypoxia)の理解が極めて大切である。肺泡低酸素症あるいは肺泡性低酸素症ということは極めて曖昧な言葉であるが、最初の報告である、von Euler、Liljestrand¹⁶⁾の実験に示されるように、吸入気中の低酸素症ということである。すなわち肺泡気(A)の酸素分圧(PO₂)の低下であり、動脈血O₂分圧(PaO₂)ではないということである。即ち、PAO₂は肺泡気式(alveolar air

equation) で示されるように、 $PAO_2 = PiO_2 - PaCO_2 \{ FiO_2 + (1 - FiO_2) / R \}$ 、 FiO_2 = 吸入気 O_2 濃度、 R = ガス交換率 ($\dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$) である。この式は肺の局所でも、肺全体でも当てはまる式である。 PAO_2 は、 $PaCO_2$ が $PaCO_2$ と極めて近いことから、 $PAO_2 = PaCO_2$ として計算で求めることができる。局所的に PAO_2 が低下すれば、その局所の肺血流が減少するが、他の領域を還流する血流が保たれるためにPHは伴ってこない。しかし、 PAO_2 の低下が全肺に及べば、肺動脈圧の上昇からPHを起してくる。

2) 肺胞気 O_2 分圧 (PAO_2) の低下をきたす疾患

PAO_2 は、高地とか、低気圧環境下でなければ、正常気圧下では室内気の吸入では、健常人では低下しない。健常人で PAO_2 が低下するのは、低濃度 O_2 を吸入した時だけである。それでは疾患ではどうであろうか。種々の疾患で動脈血 O_2 分圧 (PaO_2) が低下をきたすことは日常臨床でよく経験するところであるが、 PAO_2 の低下は見られないことが多い。日常臨床でみられる PaO_2 の低下は、呼吸生理学から明らかなように、肺における \dot{V}_A/\dot{Q} 比の低下を示す肺胞の増加から、肺胞気-動脈血 O_2 分圧較差

($A-aDO_2$) の開大を通して PaO_2 の低下が見られるのである。上記の肺胞気式が示すように、 PAO_2 が低下をきたすのは、 $PaCO_2$ が上昇をきたす時で、換言すれば肺胞低換気 (alveolar hypoventilation) がみられる時に限られる。それでは如何なる疾患でHPVが作動するのか。肺胞低酸素症がみられるのは、疾患でいえば、慢性肺気腫、睡眠時無呼吸症候群である。重篤な PaO_2 の低下がみられる肺線維症、急性呼吸促迫症候群、心不全、肺水腫、肺塞栓症などでは、全肺にわたる肺胞の低酸素症はみられない。従ってHPVによる肺動脈圧の上昇はみられない。

3) 肺線維症によるPHの程度と限界

重症の肺線維症で右心カテーテルを施行しても肺高血圧がみられないのは上記の理由による。肺線維症でも極度に肺活量が低下して、肺胞低換気が見られるようになれば、PHの原因となり得るが、肺血管型のPHとは異質のものである。肺線維症では古くは間質の線維化によって肺血管床が障害を受けて減少すると言われたこともあるが、近年の研究では肺血管の新生があり肺線維症だけでは肺血管床は減少しないことが明かとなった。なお、はっきりさせておく必要のあることは、膠原病性PHは肺線維症などを介する二次性のPHではなくて、肺血管を一次性に障害するPHであるということである¹⁷⁾。

結 論

過去20年間にわたり集積してきたPPHとIIPの合併例6例 (男3例、女3例) を対象としてPCTDの概念を検証した。年齢分布、性差ではPPHとCPHの類似性は早くから指摘してきた通りであり、PPH、CPHともに高齢でも1つのピークがあることも判明していた。今回の合併例は高齢の位置に一致した。合併例の肺血行動態はPPHと同様であるが、免疫異常の関与はPPHよりさらに低いことが分かった。PCTD (笹本、昭和53年) の概念を提唱するには、まずPPHとIIPの合併例の存在が必要であり、PPHが早期に死亡するため合併例が少なかった。PGI₂がPH治療に対するbreakthroughとして登場し、PPHで進行するIIPが報告されるようになり新たな問題が浮上してきた。PPHとIIPはPCTDという一連の疾患である可能性が示唆された。本研究は、厚生省特定疾患「呼吸不全」研究班、「MCTD」研究班における長年のPH研究部門の総括研究の一部でもある。

参考文献

- 1) 笹本浩：はしがき。In. 厚生省特定疾患「原発性肺高血圧症」調査研究班昭和52年度研究業績、pp1-2、1978.
- 2) Kesten S, Dainauskas J, McLaughlin V, Rich S : Development of nonspecific interstitial pneumonitis associated with long-term treatment of primary pulmonary hypertension with prostacyclin. Chest 116: 566-569, 1999.
- 3) Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO meeting. in Geneva, Switzerland, October 15-17, 1973, World Health Organization, edited by Hatano S, Strasser T, 1975.
- 4) 国枝武義、中西宣文、佐藤 徹、岡野嘉明、京谷晋吾：原因不明の肺高血圧症における性差・年齢分布と免疫異常の発現頻度に関する研究。厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班「混合性結合組織病分科会」平成9年度研究報告書。pp.18-21、1998.
- 5) 呼吸器疾患に関する病型分類・診断基準：特発性間質性肺炎 (IIP) の臨床診断基準。In. 呼吸器疾患の診かたと考えかた、鈴木俊介、木田厚瑞、編、中外医学社、pp.241-243、1999.
- 6) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y et al : New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. Chest 96: 68-73, 1989.
- 7) 笹本浩 (班長) : 厚生省特定疾患「原発性肺高血圧

症」調査研究班、昭和50, 51, 52年度研究業績。

- 8) 笹本 浩：巻頭言、肺における Fibrosing - vascular Disorders について (PCTDの提唱)。内科 41: 361, 1978.
- 9) 笹本 浩：巻頭言、肺高血圧症、pulmonary connective tissue disease (PCTD) という考え方から、呼吸と循環 27: 3, 1979.
- 10) 国枝武義：巻頭言。肺結合組織病 (PCTD) の概念。呼吸 16 : 1117、1997.
- 11) Kunieda T : Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension associated with collagen diseases. Internal Medicine 39 : 280-282, 2000.
- 12) 国枝武義：何故、膠原病に肺高血圧症が合併するのか — 臨床像と病理像からの考察。In.近畿リウマチ病研究会、第 10 回講演集、七川歆次、志水正敏監修、近畿リウマチ病研究会編、pp51-65、2000.
- 13) 国枝武義：肺高血圧症の病態と原因。医薬ジャーナル 35 : 2841-2848、1999.
- 14) 国枝武義：原発性肺高血圧症。In.呼吸器疾患最新の治療、1998-2000、南江堂、工藤翔二他編、pp. 279 - 282、1998.
- 15) 国枝武義：正常気圧下における肺循環調節とその異常。血管と内皮 9 : 493-500、1999.
- 16) Von Euler US, Liljestrand G: Observations of the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Act Physiol Scand 12: 301-320, 1946.
- 17) 国枝武義：自己免疫機序による肺高血圧症。呼吸と循環 38 : 1193-1201, 1990.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対する エポプロステノール (PGI₂) の急性効果

杉村宏一郎 佐久間聖仁 高橋 徹 縄田 淳
北向 修 鎌田 英一 後藤 淳 三浦 祥子
角道 紀子 池田 淳 白土 邦男

はじめに

最近ではPGI₂はPPHだけでなく先天性心疾患、膠原病あるいは門脈圧亢進症に合併した二次性肺動脈性肺高血圧症においても有効であることが報告されており、PGI₂の持続点滴注入療法は慢性肺高血圧症に対する内科的長期療法として確立されつつある^{1) 9)}。一方、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は血栓内膜摘出術が有効であることは広く知られているが、手術非適応例や手術非有効例も存在し、それらはこれまでの内科的治療に抵抗性である^{10) 11)}。そのような症例に対して新しい内科的治療を考えたとき、他の肺高血圧症に対してと同様にPGI₂療法に病期の進展の抑制や改善の可能性があるという仮説の元に、その検討の第一歩としてCTEPHに対するPGI₂持続点滴投与の急性効果について検討した。

対象と方法

対象は1999年から2000年までに当院に入院したCTEPH患者 7例であった。性別は男2例、女5例、年齢は29~71歳であった。CTEPHの確定診断は胸部レントゲン検査法、心臓カテーテル検査法、心臓エコー検査法、肺シンチグラム検査法、肺血管造影検査法を用い、厚生省特定疾患の診断基準に従った。背景因子として2例に深部静脈血栓を認め、そのうち1例ではループスアンチコアグラント陽性であった。治療としては全例に Warfarin、6例に Beraprost、1例に Furosemide が経口投与されていた。酸素は6例に投与されていた。また、2例に下大静脈フィルターが挿入されていた。

全例にインフォームドコンセントを取った上で検査を行った。方法はまず右内頸静脈より挿入したスワンガンツカテーテルにてコントロールとなる肺動脈楔入圧 (PCWP)、肺動脈圧 (PAP)、右房圧 (RAP)、心係

数 (CI) を測定し、橈骨動脈より挿入した左心カテーテル用シースより体血圧 (AoP) を測定した。その後PGI₂を右心カテーテル用シース内よりシリンジポンプを使用し投与開始した。投与容量は2ng/kg/minより開始し最大10ng/kg/minまで15分ごとに2ng/kg/minずつ増量し各投与量にて血行動態測定を行った。薬物的副作用、血行動態的悪化、血液ガスの悪化などの出現時には増量を中止しすみやかに減量を開始した。PGI₂投与前をコントロールとしPGI₂最大投与時と血行動態指標を比較しPGI₂の急性効果を調べた。

データは平均±標準誤差で記載し、統計検定は両側 paired-t検定を用い、P<0.05を統計学的有意とした。

結 果

7例のCTEPH患者にPGI₂の急性効果の検討を行ったうち5例では全プロトコルを終了できたが2例は副作用のためPGI₂投与量を8ng/kg/minにて終了した。血行動態の変化は(表1)、PCWP、RAPに有意な変化を認めなかった。平均PAPはむしろ軽度上昇したが有意ではなかった。平均AoPは負荷前97.4±6.5 mmHgより負荷後85.0±6.1 mmHgと低下した(P<0.01)。CIは負荷前2.5±0.1L/min/m²より負荷後3.5±0.2L/min/m²と増加した(P<0.01)。心拍数(HR)は負荷前80.7±6.0bpmより負荷後90.2±5.9bpmと上昇した(P<0.01)。肺血管抵抗(PVR)は負荷前876.1±282.1 dyne·sec·cm⁻⁵より負荷後611.0±151.2 dyne·sec·cm⁻⁵と低下傾向を示したが有意な変化には至らなかった。PVRに関しては30%以上の低下を示した症例は1例のみであった。体血管抵抗(SVR)は負荷前1864.0±174.5 dyne·sec·cm⁻⁵より負荷後1089.3±68.7 dyne·sec·cm⁻⁵と低下した。PVR/SVRは負荷前0.45±0.11より負荷後0.55±0.11へと上昇した(P<0.01)。

表 1 PGI2投与前後の血行動態指標の比較

		control	PGI2	
肺動脈楔入圧	mmHg	9.5±2.5	9.7±2.4	N.S
平均肺動脈圧	mmHg	46.0±7.4	49.0±6.6	N.S
右房圧	mmHg	8.4±1.0	7.9±0.9	N.S
平均体血圧	mmHg	97.4±6.5	85.0±6.0	P<0.01
心拍数	bpm	80.7±6.0	90.2±5.9	P<0.01
心拍出量	L/min	4.0±0.4	5.8±0.6	P<0.001
心係数	L/min/m ²	2.5±0.1	3.5±0.2	P<0.01
肺血管抵抗	dyne·s/cm ⁵	876.1±282.1	611.0±151.2	N.S
体血管抵抗	dyne·s/cm ⁵	1864.0±174.5	1089.3±68.7	P<0.001
肺体血管抵抗比		0.45±0.11	0.55±0.11	P<0.01

平均±標準誤差

N.S:有意差なし

考 察

本研究で示されたCTEPH患者に対してのPGI2の急性効果は以下のごとくである。PAPに有意な変化をもたらさなかったのに対し、AoPは有意に低下した。また、PVRの低下傾向はCOの増加をもたらしたPAPの変動に有意性が得られなかったものと思われた。PVRの変化よりもSVRの低下が大きくPVR/SVRは有意に増加した。これらの結果は酸素、Beraprost等の内服薬の投与下に行われた負荷試験ではあるが、PGI2の急性効果は肺血管より体血管に対しての血管拡張作用が大きいことを示していると考えられる。同様の血管反応は他疾患による肺高血圧症に対するPGI2の急性負荷でも認められている¹⁾。今回の研究において大半の症例がPGI2に対する非反応群であり、PVRが30%以上低下した症例は1例のみであった。CTEPHの肺高血圧は比較的中枢側の肺動脈が器質化血栓により閉塞することが主病態であるが、肺高血圧に曝された開存肺血管床に生じた機能的肺血管攣縮が次第に器質的病変に移行することも一機序と推測される。病理学的にもCTEPHの開存血管においてplexiform lesion等のPPHや他の二次性肺高血圧症と同様の変化が認められている⁹⁾。しかし、PGI2はPPHやその他の二次性慢性肺高血圧症において急性効果で血行動態の改善がみられない症例でも長期投与で自覚症状、血行動態の改善が得られているというこれまで使用されてきた他の血管拡張剤とは異なる特徴がある。それ故PGI2の持続点滴注入療法は単なる血管拡張作用だけでなく血栓形成や血管平滑筋増殖、血管壁リモデリングの抑制作用さらにはリモデリング改善作用などが治療効果発現機序として重要ではないかと推定される¹¹⁻¹³⁾。これらの事実はCTEPH患者に対しても長期投与では急性効果と異なる改善効果も期待され、今後も検討されるべき課題であると言える。

参考文献

- 1) 国枝武義、中西宣文、京谷晋吾ほか：原発性肺高血圧症に対するPGI2持続静脈内注入の急性および慢性効果に関する研究。厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書 1998:132-135
- 2) Lewis JR, Bertron M, Allen EC, et al. Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982; 66: 334-338
- 3) Robyn JB, Lewis JR, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296 - 301
- 4) Erika BR, Diane K, Robyn JB. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-1856
- 5) Humbert M, Sanchez O, Simonneau G, et al. Treatment of severe pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases with continuous IV epoprostenol. *Chest* 1998; 114: 80s-82s
- 6) Kou PC, Johnson LB, Rubin LJ, et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997; 63: 604-606
- 7) Stuart R, Sidney L, Bruce HB. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Int Med* 1988; 108: 425-434
- 8) Stuart WJ, William RA, Kenneth MM, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 116-127
- 9) Kenneth MM, Colin MB. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685-692
- 10) 田辺信宏、岡田修、栗山喬之ほか：慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺血栓内膜摘除術の適応基準に関する検討。厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成10年度研究報告書。1999: 134-136
- 11) 田辺信宏、岡田修、栗山喬之ほか：慢性血栓塞栓性肺高血圧症における外科的および内科的治療指針 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成11年度研究報告書 2000:196-199
- 12) Mark WG, Bifeng G, Norbert FV, et al. Pulmonary

prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protects against development of hypoxic pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1999; 103: 1509-1515

13) Reza A, Myriam W, Simonneau G, et al. Lung perfusion scan and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997; 38: 980-983

プロスタサイクリン合成酵素遺伝子導入による 肺高血圧症の遺伝子治療

永谷 憲歳 京谷 晋吾 坂巻 文雄 中西 宣文

はじめに

原発性肺高血圧症 (PPH) は、原因不明の肺高血圧症から右心不全をきたし、多くは数年の経過で致死性となる疾患である¹⁾。過去数十年の間に PPH の治療として各種血管拡張剤が検討されてきたが^{2) 3)}、これらの有効性は低く、最終的に心肺移植や肺移植を必要とした⁴⁾。近年、PPH に対する治療としてプロスタサイクリン (エポプロステノール) 持続静注療法が導入され、肺血管抵抗及び長期予後の改善が報告された⁵⁾。しかし、このプロスタサイクリン療法は持続静注用携帯ポンプを必要とし、薬剤の扱いが煩雑である。また治療費が高額である等の問題点も存在する。

近年、PPH 患者では内因性プロスタサイクリンの産生が低下していることが報告され⁶⁾、肺組織でのプロスタサイクリン合成酵素 (PGIS) の低下が PPH の病態に関与していることが分かってきた⁷⁾。さらに興味深いことに、PGIS トランスジェニックマウスは、低酸素下においても肺高血圧を呈さないことが報告された⁸⁾。これらの結果から、肺組織への PGIS 遺伝子導入は肺高血圧治療に有用である可能性がある。

HVJ-リポソーム法とは、HVJ (Hemagglutinating Virus of Japan: Sendai virus) の細胞融合を利用してリポソームによる遺伝子導入を高めることが可能である。HVJ-リポソームは遺伝子発現効率はアデノウイルスらに劣るが、細胞傷害性、抗原性が低く、連続投与も可能である⁹⁾。

そこで今回、我々は HVJ-リポソーム法を用いた経気道的 PGIS 遺伝子導入が、モノクロタリン (MCT) ラットの肺高血圧進展を抑制し、生命予後を改善させるか否かを検討した。

対象と方法

1. 動物

雄性ウイスターラット 100 ~ 120 g を用いた。PGIS

DNA-HVJ-リポソーム複合体またはコントロールベクターを導入後、MCT または 0.9% 生理食塩水を一回皮下投与した。従って以下の 4 群 (32 匹) での検討を行った: MCT ラットへの PGIS 遺伝子導入群 (MCT-PGIS, n = 8)、MCT ラットへのコントロールベクター導入群 (MCT-CON, n = 8)、正常ラットへの PGIS 遺伝子導入群 (NL-PGIS, n = 8)、正常ラットへのコントロールベクター導入群 (NL-CON, n = 8)。また肺内プロスタサイクリン産生の経時的変化を検討するために別の 40 匹の MCT ラットを解析した。予後解析にはさらに 24 匹の MCT ラットを用いた。

2. PGIS DNA 含有 HVJ-リポソームの生成

CAG プロモーターを持つ発現プラスミド pUC-CAGGS の Xho I ~ PGIS cDNA の Hind III / Bam HI fragment を組み込み pUC / PGIS を作成した。HVJ-リポソームは viral envelope と同様の脂質組成を有し負電荷に帯電した HVJ-AVE-リポソームを既報のごとく作成した¹⁰⁾。すなわちプラスミド DNA をリン脂質、コレステロールと混和してリポソームを作成する。このリポソームを、紫外線で不活化した HVJ と混和して HVJ-リポソームを作成した。

3. プロトコール

ペントバルビタール (30mg/kg) で麻酔後、気管切開し、ポリエチレンカテーテル (PE-50) を左右の気管支へ進め、合計 400 μ L の PGIS-HVJ-リポソーム複合体 (100 μ g プラスミド DNA を含有) またはコントロールベクターを投与した。その直後からレスピレーターにて 30 分間の呼吸管理を行い、最後に気管を縫合した。遺伝子導入 24 時間後に、肩甲間皮下に MCT 60mg/kg または 0.9% 生理食塩水を一回皮下投与した。その後は室温 20 度、12 時間照明 12 時間消灯の飼育室で滅菌飲水ならびに固形飼料を自由に摂取させた。

遺伝子導入 22 日後に血行動態を測定した。ペントバルビタール (30mg/kg) で麻酔後、ポリエチレンカテーテル (PE-10) を大腿動脈に挿入して脈拍、平均動脈圧の測

定を行った。また3.5Fr-umbilical vesselカテーテルを右内径静脈から肺動脈へ挿入し、平均肺動脈圧、右室圧を測定した。また心拍出量はサーモ法にて測定し、全肺血管抵抗を算出した。KCl2mmol投与による心停止後、右室重量、左室重量の測定を行った。

PGIS遺伝子またはコントロールベクター投与7日後のMCTラット肺組織を対象にウサギポリクローナル抗体を用いてPGIS免疫組織染色を行った。またプロスタサイクリンの肺での産生を評価するために、その代謝産物である6-keto PGF α 濃度をEIA法にて測定した。

8. 生命予後解析

気管切開法を用いて12匹のラットに400 μ LのPGIS-HVI-リポソーム複合体を、また他の12匹のラットにはコントロールベクターを投与した。MCT皮下投与後は、2週間ごとにPE-240気管内挿入下に200 μ LのPGIS-HVJ-リポソーム複合体またはコントロールベクターを導入した。生命予後は、MCT皮下投与時から10週間または死亡時までの生存日数を算出した。

9. 統計

数値は平均 \pm SEMにより表示した。2群間の比較にはunpaired testを用いた。4群間の比較は一元配置分散分析法で行い、Newman-Keuls testにて検定した。生存曲線はKaplan-Meier法により作成し、log-rank testにて比較した。p<0.05を有意とした。

結果

図1に示すようにMCT投与3週間で肺高血圧は進展したが、MCT-PGIS群はMCT-CON群に比べて平均肺動脈圧

が有意に低かった(31 \pm 1vs 35 \pm 1mmHg, p<0.05, 図1)。MCT-PGIS群の心拍出量はMCT-CON群に比べて有意に増加していた(360 \pm 11 vs 320 \pm 16 mL/min/kg, p<0.05)。従ってMCT-PGIS群の全肺血管抵抗はMCT-CON群に比べて23%低下していた(0.087 \pm 0.01 vs 0.113 \pm 0.01mmHg \cdot mL/min/kg, p<0.05)。同様に右室収縮期圧と右室/体重比もMCT-PGIS群で有意に低下していた。また図2に示すごとく筋性肺動脈の中膜肥厚は、MCT-CON群に比べてMCT-PGIS群で軽度であった。

PGIS免疫組織染色では、多くの気管支上皮細胞、一部肺胞上皮細胞での染色が観察された(図3)。肺動脈での明かな発現は見られなかったが、血管周囲の気管支上皮細胞に強い染色を認めた。

プロスタサイクリン代謝産物である6-keto PGF α の肺組織内濃度は、PGIS遺伝子導入後2日で有意な増加を示し、7日まで有意な持続高値を示した(図4)。14日後も対照群に比べ高い傾向を示したが有意差は見られなかった。

MCTラットの生命予後は、カプランマイヤー生存曲線に示すごとく、PGIS遺伝子導入群は対照群に比較して有意に生存率が高かった(図5)。PGIS-HVJ-リポソーム複合体またはコントロールベクターの繰り返し投与による明らかな副作用は認められなかった。

考案

重症肺高血圧症、特にPPHでは内因性プロスタサイクリンの産生が低下していることが知られている⁶⁾。近年、PPH患者の肺内plexiform lesionにおいてPGISの産生低下が報告され⁷⁾、またPGISトランスジェニックマウス

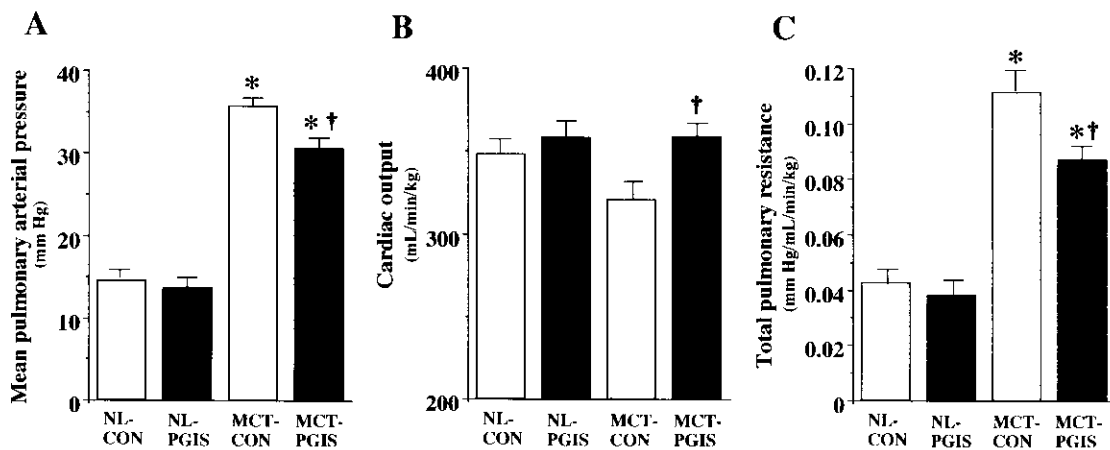


図1 Effects of PGIS gene transfer on mean pulmonary arterial pressure (A), cardiac output (B), and total pulmonary resistance (C). Abbreviations as in Table 1. Data are mean \pm SEM. *P<0.05 vs NL-CON; †P<0.05 vs MCT-CON.

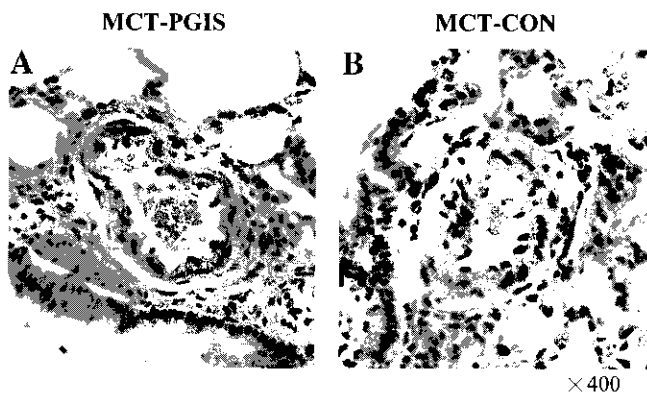


図2 Representative photomicrographs of peripheral pulmonary arteries in MCT-PGIS rats (A) and MCT-CON rats (B). PGIS gene transfer attenuated the hypertrophy of the vessel wall in MCT rats. Magnification x 400. Abbreviations as in Table 1.

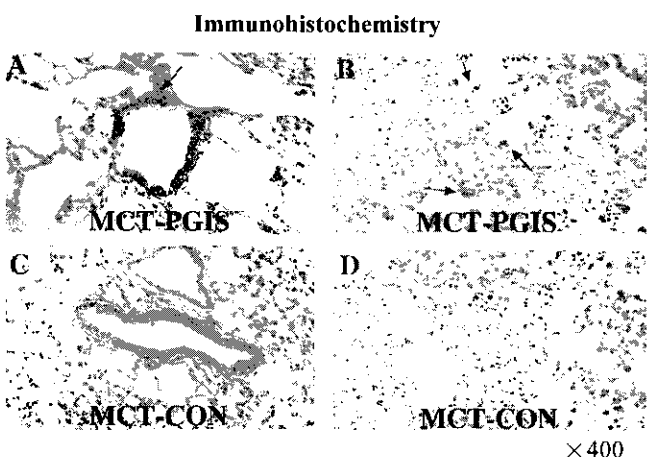


図3 Immunohistochemical demonstration of PGIS in the lungs of MCT rats after PGIS gene transfer. Immunostaining for PGIS was intensely observed in distal bronchial epithelium (A, arrows) and in alveolar cells (B, arrows) after transfer of PGIS expression plasmid, which was hardly observed in those with control vector (C,D). Magnification x 400. Abbreviations as in Table 1.

は、低酸素下においても肺高血圧を呈さないことが示された⁸⁾。臨床の場合には、プロスタサイクリン静注療法が肺高血圧を有意に改善させることが明らかとなった⁹⁾。以上のことから肺組織におけるPGISの産生低下が肺高血圧の進展に一部関与している可能性がある。そこで今回の実験では、HVJ-リボソームをベクターとしてPGIS DNAの経気道的遺伝子導入を行った。プロスタサイクリン代謝産物である6-keto PGF 1α の肺組織内濃度は約2倍まで上昇し、少なくとも1週間まで有意な増加が認められた。その結果、MCTラットの平均肺動脈圧、全肺血管抵抗は有意に低下した。

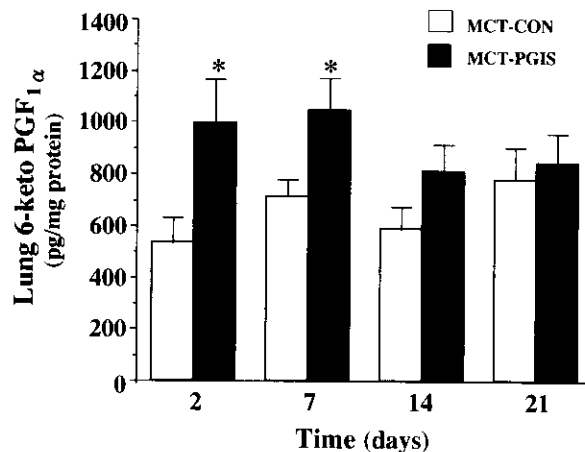


図4 Lung tissue levels of 6-keto PGF 1α in MCT rats after single injection of PGIS expression plasmid (MCT-PGIS) or control vector (MCT-CON). Data are mean \pm SEM. * P<0.05 vs MCT-CON.

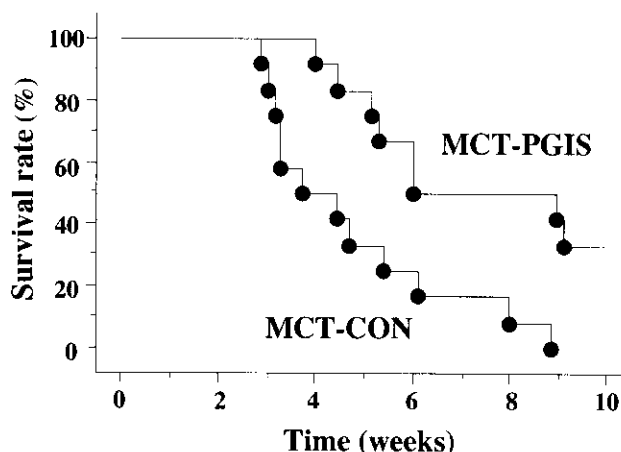


図5 Kaplan-Meier survival curves showing that MCT rats transfected with PGIS expression plasmid (MCT-PGIS) have a significantly higher survival rate than those treated with control vector (MCT-CON)(log-rank test, p<0.01).

PGIS免疫組織染色では、気管支上皮細胞、肺胞上皮細胞が強く染色されたが、肺動脈での明らかな染色は見られなかった。強力な肺血管拡張作用を有するCGRP DNAを経気道的に導入した場合にも、今回の我々の結果と同様に、肺動脈での発現は少なかったにもかかわらず、低酸素肺高血圧の改善が得られている¹¹⁾。前述したPGISトランスジェニックマウスにおいても肺血管ではなく気管支上皮細胞、肺胞上皮細胞に特異的にPGIS遺伝子を発現させて良好な結果が得られた⁸⁾。実際、臨床研究では、プロスタサイクリンの吸入療法が効果的であるとの報告もある¹²⁾。これらの結果を考慮すると、気管支上皮細