

氏名	ながの たつや 永野達也
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第584号
学位授与年月日	平成31年3月20日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第2項該当
学位論文名	小児先天性心疾患に伴う肺高血圧症に対するニトログリセリン静注薬の薬物動態/薬力学解析
論文審査委員	(委員長) 教授 新保昌久 (委員) 教授 川人宏次 准教授 齊藤力

論文内容の要旨

1 研究目的

小児先天性心疾患の周術期管理において肺高血圧(pulmonary hypertension: PH)は重要な合併症の一つである。小児の周術期 PH 管理において、血管拡張薬の静脈投与に関しては未だデータが少なく、治療法は確立されていない。そこで、現在自治医科大学附属病院とちぎ子ども医療センター(以下、当施設)で周術期 PH に対して治療の第一選択薬として使用しているニトログリセリン(NTG)の薬物動態/薬力学解析を行うために本臨床研究を計画した。また、NTGの代謝酵素である2型アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)の遺伝子多型がNTGの効果に及ぼす影響を調べるため、本臨床研究に参加した小児を対象にALDH2遺伝子多型を調べた。

2 研究方法

当施設にて、手術を受けた小児先天性心疾患患者のうち、肺高血圧症を合併している患児を対象として臨床介入研究を行なった。術後、NTG持続投与を2 µg/kg/minの速度で開始し、最大10 µg/kg/minまで段階的に増量した。各NTG投与速度において血中NTG濃度と循環動態の変化との関連を調べた。

NTG投与開始前および投与量増減直前に採血を行ない、血中NTG濃度を測定した。NTGは液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて血中濃度を測定する系を作成した。また、各投与速度における体血圧(ABP)、中心静脈圧、肺動脈圧(PAP)、肺/体血圧比(P_p/P_s)および左房圧(LAP)を記録し、循環動態の変化の解析に使用した。循環動態に関する評価項目はABP、PAP、 P_p/P_s 、経肺圧較差(transpulmonary pressure gradient: $TPG=PAP-LAP$)、肺血管抵抗(PVR)および体血管抵抗(SVR)とした。

ALDH2遺伝子多型解析には制限酵素断片長多型法(PCR-RFLP)法を用いた。採取した血液から抽出したDNAにPCR反応を行い、制限酵素処理後に電気泳動にかけバンドパターンを確認した。

3 研究成果

2017年3月から2018年8月の期間に19症例が本臨床研究に参加した(遺伝子解析研究は18

症例)。対象者の平均月齢は 2.3 ヶ月、平均体重は 4.5 kg、疾患は心室中隔欠損症(VSD)が 11 例、心房中隔欠損症(ASD)+心室中隔欠損症(VSD)が 2 例、大血管転位症(TGA)が 2 例、大動脈離断症(IAA)が 1 例、三心房心が 2 例、両大血管右室起始庄が 1 例であった。

NTG の血中濃度は投与速度の増加に伴い直線的に上昇した。しかし、血中濃度上昇の程度には個人差が認められ、症例間の血中濃度の差は投与量の増加に伴い大きくなった。血中 NTG 濃度の上昇に伴い、sABP および sPAP は明らかな濃度依存性変化は認めず、Pp/Psにおいても血中 NTG 濃度の上昇に伴う変化を認めなかった。一方、TPG、PVR は血中 NTG 濃度依存性に低下した。SVR の推移には血中 NTG 濃度との関連性は認めなかった。血中 NTG 濃度依存性に低下傾向にあった TPG および PVR においても、血中 NTG 濃度 80~100 ng/ml を境に効果はほぼ横ばいになっており、100 ng/ml 以上に血中濃度が上昇しても、NTG のそれ以上の効果は認められなかった。血中 NTG 濃度が症例毎で大きく異なり血中濃度による比較、統計解析は困難であったため、前述の各パラメータについて、NTG 投与前と、全症例が組み入れられる最大投与速度として 4 µg/kg/min 投与時で比較した。sABP、sPAP、TPG および PVR は、NTG 4 µg/kg/min 投与時において NTG 投与前よりも統計学的に有意に低下した。sABP および sPAP は、4 µg/kg/min 投与時において投与前よりも統計学的に有意に低下していたが、その低下率は僅かであった。Pp/Ps および SVR については、NTG 投与前と 4 µg/kg/min 投与時で有意な差は認めなかった。

ALDH2 遺伝子解析では、18 例中 9 例が *ALDH2**1/*1、7 例が *ALDH2**1/*2、2 例が *ALDH2**2/*2 であった。血中 NTG 濃度と、各パラメータ (sABP、sPAP、TPG および PVR) の変化について、Group A (野生型ホモ接合体 *ALDH2**1/*1 群) と Group B (ヘテロ接合体および変異型ホモ接合体 *ALDH2**1/*2 + *ALDH2**2/*2 群) に分けて比較した。Group B では、血中 NTG 濃度は、Group A に比較して有意に高値であった。一方、NTG 4 µg/kg/min 投与時の PVR 変化量は、Group B で有意に小さくなっていた ($p = 0.003$)。TPG 変化量は Group B で小さくなる傾向にあったが、有意差はなかった ($p = 0.28$)。

4 考察

本研究では、PH を合併した先天性心疾患の小児の術後管理に NTG を経静脈的に持続投与し、継時的に血行動態、薬物動態を調査した。血中 NTG 濃度は投与速度の増加に伴い直線的に上昇し、NTG 投与によって PVR と TPG は有意に低下した。小児先天性心疾患において、NTG による血行動態の変化を血中 NTG 濃度と関連づけて評価した研究は過去に報告がなく、本研究によって初めて明らかにした。また、NTG の代謝酵素の一つである ALDH2 の遺伝子多型によって NTG の生体内利用が低下することで、血中 NTG 濃度は上昇し NTG の効果は減弱することが示された。小児における、*ALDH2* 遺伝子多型の NTG の効果に及ぼす影響についても過去には報告がなく、本研究で初めて明らかになった。

sABP、sPAP および Pp/Ps は血中 NTG 濃度依存性に明らかな変化を認めなかった。NTG 投与前と 4 µg/kg/min 投与時で比較した場合、sABP および sPAP においては統計学的に有意な低下を認めたが、その変化率は sABP で $-5.4 \pm 6.8\%$ 、sPAP で $-8.6 \pm 7.9\%$ と僅かであった。一方、TPG および PVR は血中 NTG 濃度の上昇に伴い低下傾向が認められ、NTG 投与前と 4 µg/kg/min 投与時で比較すると有意に低下していた。これは、NTG 投与により肺動脈が拡張し、肺循環に血液が流れやすくなっていることを示唆している。PH の周術期管理では PAP を低下さ

せ PH crisis を予防することが重要であり、これらの結果から PH の周術期管理において NTG 投与は有効であると考えられる。また、PVR が血中 NTG 濃度依存性に低下した一方、SVR は有意な変化がなく体血圧の低下もわずかであった。これらの結果から、NTG は肺動脈を拡張させ肺循環を改善させる一方で、体動脈への影響は少なく体血圧の低下は軽度と考えられる。血管拡張作用が肺血管においてより効果的であることから、PH の管理において望ましい薬剤と考えられる。NTG はおおよそ血中濃度 100 ng/ml を境界に、これ以上血中濃度が上昇しても各パラメータに明らかな変化はなく、NTG のそれ以上の効果は認められなかった。血中 NTG 濃度の上昇は個人差が大きいため、100 ng/ml に達するための投与量を一概に定義することは困難だが、通常 6~8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ までは有害事象なく使用できると考えられる。

ALDH2 の遺伝子多型については、*ALDH2* 遺伝子に変異を有する Group B では Group A に比べ、血中 NTG 濃度は高くなる一方で、NTG の効果 (TPG および PVR の変化量) は小さくなる傾向にあった。NTG は体内で分解される過程で NO を供給し、血管平滑筋細胞内の cGMP を増加させることで血管拡張作用を発揮するが、この NTG からの NO 遊離には、*ALDH2* が関与している。*ALDH2* 遺伝子に変異を有する Group B では *ALDH2* の酵素活性が低下することにより NTG の生体内利用が低下し、その結果血中 NTG 濃度は上昇し、薬効は減弱すると考えられる。臨床においては、このような症例に対しては NO 吸入や肺血管拡張薬の内服など、NTG の代謝を必要としない治療法を積極的に併用する必要があると考える。

5 結論

小児への NTG 静脈内投与は、6~8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の範囲内では有害事象なく、TPG および PVR を低下させ PH の周術期管理において有益であった。NTG は投与速度に比例して血中濃度が上昇し、肺血管を拡張させ肺循環を改善させる一方で体血管への影響は僅かであった。血管拡張作用が肺血管においてより効果的であり、体血圧の低下は軽度であることから、NTG は PH の管理において望ましい薬剤と考えられる。NTG の代謝酵素の 1 つである *ALDH2* には遺伝子多型が存在し、遺伝子変異のある (*ALDH2**1*2 および *ALDH2**2*2) 小児では、変異のない (*ALDH2**1*1) 小児に比べて、NTG の生体内利用が低下するため、血中 NTG 濃度は高くなり、血管拡張作用は低下することが示された。*ALDH2* 遺伝子多型は NTG の薬物動態/薬力学に影響すると考えられ、遺伝子変異のある症例に対しては、NO 吸入や肺血管拡張薬の内服など、NTG の代謝を必要としない治療法の積極的な導入が望ましいと考える。

論文審査の結果の要旨

本学位論文は、先天性心疾患に肺高血圧を合併した小児を対象に、術後にニトログリセリン (NTG) を静脈内投与して NTG の薬物動態/薬力学を解析し、肺高血圧 (PH) に対する治療効果と安全性を検討した研究である。

小児への NTG 静脈内投与は、6~8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の範囲内では有害事象なく、経肺圧較差 (TPG) および肺血管抵抗 (PVR) を低下させ、また NTG は投与速度に比例して血中濃度が上昇し、肺血管を拡張させ肺循環を改善させる一方で体血管への影響は僅かであることを明らかにした。この結果から血管拡張作用が肺血管においてより効果的であり、体血圧の低下は軽度であることか

ら、NTG は PH の周術期管理において望ましい薬剤と考えられた。さらに、NTG の代謝酵素の 1 つである 2 型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) には遺伝子多型が存在し、遺伝子変異のある (ALDH2 *1/*2 および ALDH2 *2/*2) 小児では、変異のない (ALDH2 *1/*1) 小児に比べて、NTG の生体内利用が低下するため、血中 NTG 濃度は高くなり、血管拡張作用は低下することが明らかとなった。

本研究は、申請者が従事する小児先天性心疾患の周術期管理において、肺高血圧症のより効果的で安全性の高い薬物治療を確立するために、汎用されていながらいまだ十分な検討がなされていない NTG 静注薬の適性投与法に関する臨床的疑問を解決しようとする価値のある研究と思われる。症例数が全体で 19 例と少数であることや対象者が全て乳児であるなどの限界はあるものの、NTG の安全な有効域を示し、かつ効果における症例ごとの差異には、ALDH2 遺伝子多型が関与した可能性を示したことは、今後の小児麻酔における具体的な提言 (NTG の効果が不十分な症例に対する他治療法の積極的な導入など) につながり、臨床的かつ学術的に意義のある研究結果と考えられる。

上記臨床的意義についての加筆、および一部の軽微な記載内容の修正を指示し、いずれも速やかにかつ適切に対応された。

最終試験の結果の要旨

最終審査会に際しては、論文の内容について明快にプレゼンテーションがなされ、審査委員からの質問にも適切に答えていた。関連する過去の知見にも精通し、研究者として十分な資質・能力を有していると思われた。

以上の観点から、本論文は学位論文として相応しく、申請者は学位に値する学識が備わっていると審査委員全員が判断し、最終試験に合格とした。