

氏名	藤田 央
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension (ファスジル (特異的 Rho-kinase 阻害薬) の吸入による肺高血圧患者に対する急性血管拡張効果)
論文審査委員	主査 教授 下川 宏明 教授 近藤 丘 教授 一ノ瀬正和

## 論文内容要旨

Rho-kinase を長期間阻害することにより、動物モデルでは肺高血圧を改善させることが以前より示されてきた。さらに、肺高血圧患者に対するファスジル (特異的 Rho-kinase 阻害薬) の静注投与による急性血管拡張効果は以前に示されたが、全身投与ではなく、より局所的に本剤を投与できれば望ましいと考えられた。本研究では、ファスジルの吸入による肺高血圧患者に対する急性効果を観察した。投与方法を吸入にすることにより、より簡便に、そしてより局所的に薬を肺組織まで届けることを目指した。対象は 15 人の肺高血圧患者 (女性 13 人、男性 2 人、平均年齢 45+/-4 歳)、疾患別内訳は、原発性肺高血圧症 (n=5)、膠原病に合併する肺高血圧症 (n=6)、先天性心疾患に合併する肺高血圧症 (n=3)、肝疾患に合併する肺高血圧症 (n=1) であった。これら患者に対し、検査前に採血を行い、右心カテーテル検査を施行中に、一酸化窒素 (NO) とファスジルの吸入する 2 つのプロトコールを行った。NO を 40 ppm、10 分間吸入後、30 分以上の間隔を空けて、ファスジルの吸入を 30 mg、10 分間吸入し、それぞれの血行動態の変化をスワンガンツカテーテルを用いて観察した。結果は、NO 吸入とファスジル吸入の両者で有意に平均肺動脈圧を減少させた (NO・ $P < 0.01$ 、ファスジル: $P < 0.05$ )。また、両者とも肺血管抵抗は減少させる傾向がみられたが (NO  $P < 0.07$ 、ファスジル  $P < 0.1$ )、心係数には影響しなかった。以上より、ファスジル吸入は NO 吸入に劣らない急性血管拡張効果がみられることが示された。肺血管抵抗と体血管抵抗の比は NO 吸入とファスジル吸入の両プロトコールで有意に減少させた (NO  $P < 0.01$ 、ファスジル・ $P < 0.05$ )。これは、NO 吸入とファスジル吸入の両者で肺組織に対し選択的に影響したこと

を示唆すると考えられる。NO 吸入の平均肺動脈圧減少率とファスジル吸入の平均肺動脈圧減少率との間には相関がみられなかった。また、ファスジル吸入の場合のみで、平均肺動脈圧減少率が高感度 CRP 値に有意な相関を示した。このことより、ファスジル吸入は NO 吸入とは異なるメカニズムで血管拡張効果を発現していると考えられた。

