

氏名 (年齢) 石山 将希 (38 歳)

所属・職名 三重大学医学部 医学・看護学教育センター (循環器内科)

### 受賞の感想と今後の抱負

この度は若手研究者賞という名誉ある賞をいただき、大変光栄に存じます。ご指導をいただきました土肥薫先生、循環器内科の心不全・心機能チームの先生方、また本研究の遂行に多大なるご協力をいただきました附属病院のアンギオ室、検査部スタッフの方がたに心より感謝申し上げます。今回の受賞を励みにより一層、研究および診療技術の向上に精進したいと考えておりますので、引き続きご指導ご鞭撻のほど何とぞ宜しくお願い申し上げます。

### 研究の概要と将来展望

左心系疾患 (LHD) に起因する肺高血圧(PH)、特に Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension (Cpc-PH) の予後は不良であり、その病態は未だ不明である。動物実験では Rho キナーゼの Cpc-PH の病態への関与が報告されており、Rho キナーゼ阻害薬の治療効果が期待される。そこで本研究では、Post-capillary PH 患者に fasudil を投与し Isolated post-capillary PH (Ipc-PH) と Cpc-PH に対してファスジルが与える急性血行動態変化を通して、Cpc-PH と Ipc-PH の病態の違いについて検討した。

2016 年 6 月から 2022 年 5 月にかけて、心不全で入院した連続した 98 人の患者を前向きに登録した。患者を右心カテーテル検査の結果より、平均肺動脈圧 (mPAP)  $\geq 25$ mmHg および平均肺動脈楔入圧 (mPAWP)  $> 15$ mmHg と定義された Post-capillary PH と non-PH の 2 群に分類した。さらに Post-capillary PH の患者は肺血管抵抗 (PVR) 値によって: Cpc-PH 群 (PVR $>3.0$  wood unit) と Ipc-PH 群 (PVR $\leq 3.0$  wood unit) に分けられた。Cpc-PH 群および Ipc-PH 群にはファスジル 30mg を 30 分間かけて静脈内投与し、ベースラインおよび薬剤投与中の 5 分ごとに血行動態パラメータを測定した。

右心カテーテル検査の結果、48 名が non-PH、30 名が Ipc-PH、20 名が Cpc-PH であった。ファスジル投与 30 分後の PVR および体血管抵抗 (SVR) は、Ipc-PH 群および Cpc-PH 群で有意に低下し、後者でより大きく低下した (それぞれ time effect  $p < 0.01$ 、group  $\times$  time interaction effect  $p < 0.01$ )。また、mPAWP は Ipc-PH 群でより大きく低下した (group  $\times$  time interaction effect  $P < 0.05$ )。(主な血行動態パラメータの変化は下図参照)。PVR/SVR は、Cpc-PH 群でのみ有意に減少した (group  $\times$  time interaction effect  $p = 0.01$ )。平均血圧は両群ともファスジル投与後 30 分間に徐々に低下した (Ipc-PH:  $90 \rightarrow 86$ mmHg、Cpc-PH:  $103 \rightarrow 92$ mmHg、 $P < 0.05$ )。動脈血酸素飽和度および心拍数は、ファスジルの投与による有意な変化はみられなかった。(Ipc-PH と Cpc-PH の各血行動態パラメータ比較は図参照)

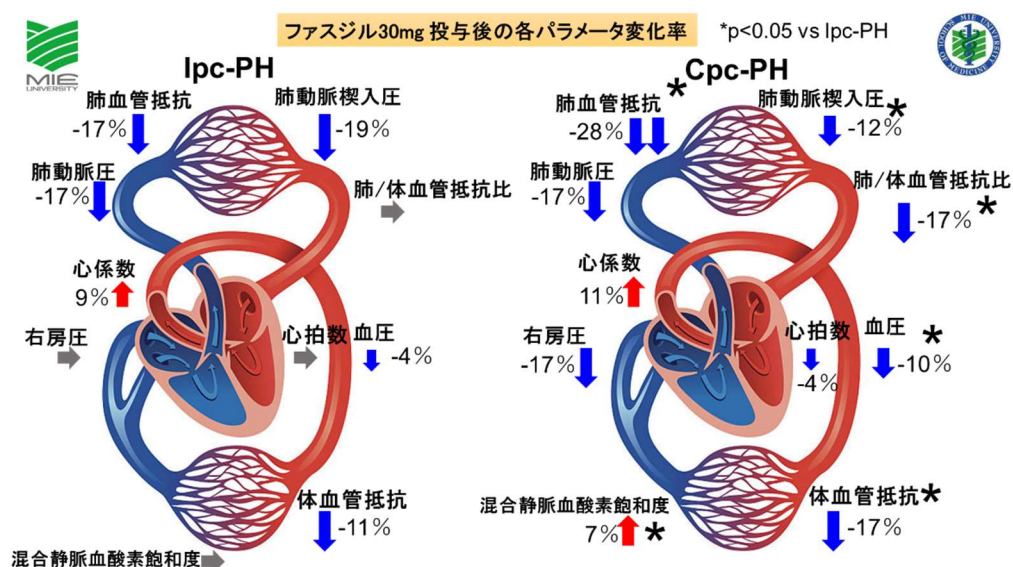
Rho キナーゼ阻害薬の短時間投与は、Ipc-PH 群と比較して Cpc-PH 群においてより顕著に PVR および SVR を低下させた。Rho キナーゼ阻害薬は有害事象なく LHD-PH 患者の血行動態を改善させ、LHD-PH に対する新たな治療薬となる可能性が示唆された。

## 関連分野における本研究の特筆すべき点

左心不全に伴う肺高血圧に対する既存の肺高血圧治療薬は臨床試験において有効な結果を示すことができていなかった。しかし本研究におけるファスジルは Rho-キナーゼを阻害することで、肺うっ血の増悪や血管浮腫という既存の治療薬によってみられた有害な変化を伴うことなく、心不全患者の血行動態を改善させた。今回の研究において Cpc-PH 患者においてより大きくファスジルの有効性が示されたことで Cpc-PH の病態に Rho-キナーゼが関与している可能性を示唆することができ本研究の意義は大きい。

## 本研究の将来期待される点

ファスジルが急性期の心不全治療薬となりうる可能性や、既存の心不全治療薬で改善がみられない重症心不全患者への追加治療薬となる可能性が期待される。



本研究に関連する代表的な原著学術論文

**Ishiyama M**, Fujimoto N, Fukuoka S, Omori T, Moriwaki K, Ogihara Y, Nakamori S, Kurita T, Okamoto R, Dohi K. Effects of a Rho-Kinase Inhibitor in Patients With Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *JACC Heart Fail.* 2024 Feb;12(2):409-411. doi: 10.1016/j.jchf.2023.08.030. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37897457.

## 略歴

- 2010年 三重大学医学部医学科卒業
- 2010年 済生会松阪総合病院 初期研修
- 2012年 済生会松阪総合病院 循環器内科
- 2013年 伊勢赤十字病院 循環器内科
- 2016年 尾鷲総合病院

2016 年 三重大学医学部附属病院 循環器内科

**専門分野**

心不全、弁膜症に対するカテーテル治療

**医学博士、専門医資格など**

三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 医学博士

日本内科学会総合内科専門医、日本循環器学会専門医、日本心血管インターベンション治療学会専門医、日本経カテーテル心臓弁治療学会指導医