



## Impact of angiotensin-1 and -2 on clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 上原, 正裕 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/3341">http://hdl.handle.net/10271/3341</a>

博士(医学) 上原 正裕

論文題目

Impact of angiotensin-1 and -2 on clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis  
(特発性肺線維症の臨床経過に及ぼすアンジオポエチン-1 およびアンジオポエチン-2  
の影響)

論文の内容の要旨

[はじめに]

アンジオポエチン-1 (Ang-1) およびアンジオポエチン-2 (Ang-2) は脈管形成や血管新生において重要な役割を有する糖タンパク質であり、肺での血管透過性に関与している。敗血症における Ang-1, Ang-2 の検討は多く報告されているが、特発性間質性肺炎の中で最も予後不良とされる特発性肺線維症 (IPF) における両者の検討はわずかであり、IPF における病的意義についても解明されていない。

本研究では、IPF 症例における Ang-1 および Ang-2 の臨床的意義を検討する。

[患者ならびに方法]

浜松医科大学医学部附属病院において診断した IPF 75 症例を後方視的に研究した。また 52 名の健常人のコントロールとも比較を行った。IPF 診断時の血清 Ang-1 および Ang-2 濃度を、酵素結合免疫吸着検査法 (ELISA) によって測定した。Ang-1, Ang-2 濃度と肺機能検査結果、高解像度 CT 所見、肺病理所見、IPF 急性増悪および予後との関連を評価した。この研究は浜松医科大学の倫理委員会の承認を得ている (承認番号: E14-362, E14-109)。

[結果]

IPF 患者の年齢中央値は 68 歳、観察期間中央値は 44 ヶ月であった。IPF 患者はコントロール群と比べて、血清 Ang-1 濃度(18.5 ng/mL vs. 29.0 ng/mL,  $p = 0.001$ )は有意に低値であったが、血清 Ang-2 濃度(1.9 ng/mL vs. 2.2 ng/mL,  $p = 0.066$ ) に有意差を認めなかった。中央値により高値群、低値群の 2 群に分けて比較すると、血清 Ang-2 高値群の症例は、低値群と比較し有意に低い努力肺活量(FVC) (2.28 L vs. 2.69 L,  $p = 0.047$ ), 対標準一酸化炭素肺拡散能(%DLCO) (61.4% vs. 81.4%,  $p = 0.015$ ) を示した。血清 Ang-1 濃度では 2 群間に有意差は認めなかった。また、血清 Ang-2 濃度は%DLCOと負の相関があり ( $r = -0.375$ ,  $p = 0.021$ )、12 ヶ月後の%FVC の変化とも負の相関を認めた ( $r = -0.348$ ,  $p = 0.043$ )。一方、血清 Ang-1 濃度は%DLCO、%FVC の変化とも相関関係を認めなかった。外科的肺生検組織における免疫染色では、Ang-1 は血管平滑筋に発現しており、Ang-2 は肺線維化病変部における血管内皮細胞にその発現を認めた。また、急性増悪を合併した IPF 症例では、安定期と比較し増悪時の血清 Ang-1, Ang-2 濃度は共に有意に高値であった ( $p = 0.037$ ,  $p = 0.011$ )。生存分析において、Ang-2 高値群の症例は低値群と比較し予後が有意に不良であった (log-rank  $p = 0.039$ )。さらに多変量解析において、血清 Ang-1 濃度ではなく、Ang-2 濃

度が IPF 症例における有意な予後因子であった (hazard ratio 1.439,  $p = 0.028$ )。

#### [考察]

この研究は IPF の病態におけるアンジオポエチンの役割、臨床的重要性を明らかにするために実施した。IPF 患者における血清 Ang-2 濃度は、健常コントロールと比べて有意な上昇はみられなかったが、血清 Ang-2 濃度の高い IPF 患者は、低い患者と比べて 12 ヶ月後の %FVC の低下率が大きく、かつ予後は有意に不良であった。この事から血清 Ang-2 は診断バイオマーカーではなく、予後予測バイオマーカーとして有望である可能性がある。

IPF の病態においては、低酸素血症などにより比較的早期の肺病変部における血管内皮細胞のダメージと不均一な血管新生が関与していると報告されている。Ang-2 は活性化した血管内皮細胞から産生されるため、肺病変部における疾患活動性の指標となる可能性がある。さらに、IPF 急性増悪はその予後を著しく悪化させるが、急性増悪 (急性肺障害) において増加する活性化好中球と血管内皮細胞との相互作用が、内皮細胞からの Ang-2 産生を誘導し肺の血管透過性を亢進する事が報告されている。この研究でも急性増悪時の血清 Ang-2 濃度は安定時と比べて著しく高値であった。従って、慢性期のみならず、急性増悪においても Ang-2 が疾患活動性を反映することが示唆された。一方で Ang-1 は Ang-2 と競合し、血管内皮細胞の増殖を抑制して脈管を安定化させる作用が報告されているが、本研究においては IPF の予後との関連はみられなかった。

以上の結果から、アンジオポエチン、特に血清 Ang-2 濃度を疾患活動性マーカー、予後予測マーカーとしてモニタリングする事は IPF の治療と管理において有用である可能性がある。また、血管新生や血管透過性に関わる Ang-2 が IPF における新たな治療ターゲットとなる可能性も示唆された。

#### [結論]

IPF 症例において血清 Ang-2 濃度の上昇は病態の進行と予後悪化に関連する。