

# Combination Therapy with Pulmonary Vasodilatation and JAK2 Inhibition for Pulmonary Hypertension with Polycythemia Vera

百瀬 利一

杏林大学医学部6年

この度は荣誉ある杏林医学会第12回学生リサーチ賞を賜り、大変光栄に存じます。受賞論文は「Combination Therapy with Pulmonary Vasodilatation and JAK2 Inhibition for Pulmonary Hypertension with Polycythemia Vera」です。第262回日本循環器学会関東甲信越地方会 Student Award Sessionでの発表内容を論文にまとめて、Canadian Cardiovascular Society (CJC open) に採択されました。

本論文は、真性多血症(PV)に起因する肺高血圧症(PH)に対し、肺血管拡張薬である可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアト、エンドセリン受容体拮抗薬であるマシテンタンと、PVに起因するPHの治療効果が報告されているJanus kinase 1/2阻害薬であるルキソリチニ

ブ<sup>1)</sup>を併用した結果、PHの改善を認めた症例を報告したものです。

症例は70代女性、PV、心房細動で当院通院中の患者です。X年7月に両心不全症状を認め、外来での利尿薬治療による改善が乏しく、9月に入院となりました。心エコー検査にて三尖弁逆流症の重症化とPHの所見を認めました。右心カテーテル検査の結果、左房圧上昇に伴うPHであり、利尿薬治療を強化し液体貯留改善後に再検しました。左房圧は改善したもののPHの残存が認められたため、肺動脈性肺高血圧症の関与が示唆され、肺血管拡張薬を導入しました。入院中にPVの遺伝子検査を行い、JAK2遺伝子変異が確認されたため、PH治療効果の報告のあるルキソリチニブ治療<sup>1)</sup>も開始しました。翌年5月の再検にて

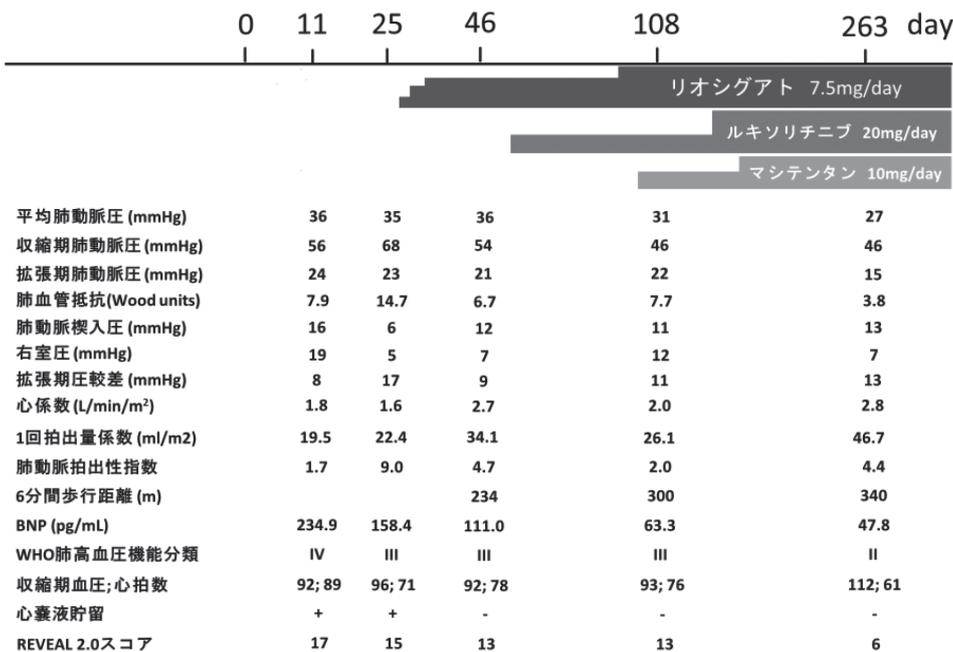


図1 本症例の治療内容及び経過について  
ルキソリチニブ及びマシテンタンによる治療開始後に平均肺動脈圧の改善を認めた。

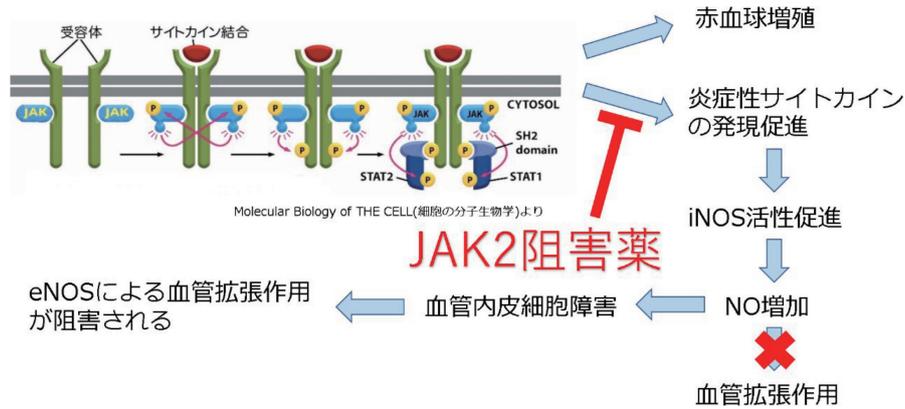


図2 ルキシソリチニブによる血管拡張作用について

JAK-STAT経路により赤血球増殖や炎症性サイトカインが発現促進。血管内皮細胞で誘導型NO合成酵素を活性化、NOを合成。このNOは血管拡張作用を有さず、大量のNOは血管内皮細胞を障害。内皮型NO合成酵素による血管拡張作用阻害。JAK2阻害薬は炎症性サイトカインの発現を抑制することで、血管内皮細胞障害を抑制し、血管拡張作用を生じ、肺高血圧症が改善すると考えられる。

PHの改善を認めました。

本症例におけるPH改善に対して、肺血管拡張薬とルキシソリチニブがそれぞれどの程度関与したかの詳細は不明な点も一部残りますが、詳細な右心カテーテル検査での評価が重要であると考えました。ルキシソリチニブのPH改善効果の詳細メカニズムとして、一酸化窒素（nitric oxide；NO）増加効果による可能性が考えられるものの、詳細なメカニズムは不明であり、新たに集積される知見を踏まえて、詳細なメカニズムについて考察を重ねて参りたいと考えております。

最後になりましたが、学会発表、論文作成におきまして

御指導いただきました、河野隆志先生、伊波巧先生をはじめ、多くの循環器内科学の先生方に改めて厚く御礼申し上げます。

#### 引用文献

- 1) A Tabarrokhi, D J Lindner, V Visconte, L Zhang, H J Rogers, Y Parker, H K Duong, A Lichtin, M E Kalaycio, M A Sekeres, S E Mountantonakis, G A Heresi, R V Tiu : Ruxolitinib leads to improvement of pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis. *Leukemia* 28 : 1486-93, 2014.