



Title	肺動脈性肺高血圧症における右室機能に関する検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中谷, 資隆
Description	配架番号 : 2575
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14172号
Issue Date	2020-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78914
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Toshitaka_Nakaya_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 中 谷 資 隆

主査 教授 安 斉 俊 久
審査担当者 副査 教授 荒 戸 照 世
副査 教授 工 藤 興 亮
副査 教授 森 本 裕 二

学 位 論 文 題 名

肺動脈性肺高血圧症における右室機能に関する検討

(Studies on right ventricular functions in pulmonary arterial hypertension)

審査にあたり、まず副査の工藤興亮教授から収縮末期エラストランス E_{es} (P_{max}) に対する一回心拍出量の影響について質問があり、申請者は両者間には有意な相関がなく、むしろ平均肺動脈圧や等容性右室収縮末期圧 (P_{max}) と相関があることから、収縮末期エラストランスは一回拍出量よりも圧との関連が深い指標と考えられると回答した。また、右室肺動脈連関指標 E_{es}/E_a (P) は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 群とコントロール群で有意な差がなく既報と異なる結果である原因について質問があり、申請者は PAH 群が既報よりも軽症であること、コントロール群が何らかの肺動脈病変を有し右室肺動脈連関は低下していることが関与している可能性について回答した。さらに E_{es}/E_a (P) のベースライン、予後、治療強化前後の変化の総合的な結果の解釈について質問があり、申請者は右室の $E_{es}/E_a = 0.8$ をカットオフ値とした過去の報告では、 E_{es}/E_a (P) と右心不全のマーカーである右室駆出率の低下との関連が指摘されているが、本研究では全体としては E_{es}/E_a (P) はコントロール群と差がなく、治療強化前後での変化が見られない原因の一つは、本研究の対象が比較的軽症の PAH かつ右室肺動脈連関が維持されている症例が多かったためであり、一部の E_{es}/E_a (P) 低下を認めるサブセットでは、予後との関連が生じる可能性があるとは回答した。副査の荒戸照世教授からは PAH 特異的治療薬の治療強化前後において、 E_{es}/E_a (P) の変化には有意差はなかったが未治療者と既治療者の層別解析を実施したかどうかの質問があり、申請者はサンプルサイズが小さく未実施だが、確認する必要があるとは回答した。また、一般的な PAH の治療介入試験での主要評価項目として 6 分間歩行距離が含まれているが、6 分間歩行距離に関する本研究での知見はあるかとの質問があり、申請者は本研究とは別の解析で PAH の治療強化前後で 6 分間歩行距離が 40m 以上改善した群と非改善群の比較におい

て、拡張末期エラスタンス E_{ed} と関連があったと回答した。副査の森本裕二教授からは研究 1 の PAH 群の内訳について、non-SSc-CTD-とは何かという質問があり、申請者は、全身性強皮症 (SSc) が特に PAH の中でも予後が悪いため区別する必要があると、non-SSc-CTD は SSc 以外の膠原病 (全身性エリテマトーデスや混合性結合組織病、シェーグレン症候群など) を指すと回答した。さらに PAH 群の 3 つのサブグループが 19 例ずつに分かれている点、性別において圧倒的に女性の割合が多い点に触れて恣意的な選択があったか質問があり、申請者は特に恣意的な選択はなく全くの偶然であったと回答した。また、急性期の肺高血圧症の病態はとなると予想されるかという質問があり、申請者は急激な右室後負荷の増大が生じると、右室肥大などの代償が働かず右室収縮力の上昇は乏しく、肺動脈連関は著しく低下するだろうと回答した。最後に主査の安斉俊久教授から右室機能指標の推定手法についての検証が行われているかどうか質問があり、申請者は本研究ではコンダクタンスカテーターで確認したい意欲はあるが、まだ実現できておらず、 P_{max} の測定については使用デバイスの精度や測定手法による誤差が生じる可能性があり、本研究での手法の信頼性を検証することは重要な課題であると回答した。また、 E_{es}/E_a (V) は過小評価され、 E_{es}/E_a (P) を用いた指標の方が信頼性が高いと言われているが、 E_{es}/E_a (V) も含めて解析したのはなぜかと質問があり、申請者は E_{es}/E_a (V) と予後に関する報告が過去にあった点、研究開始当初は技術的な問題で E_{es}/E_a (P) の算出が困難であり、後に P_{max} を用いた手法を解析に加えた経緯があったためであると回答した。最後に心臓 MRI を用いた心筋肥大や線維化などの右室の壁さを評価する手法についての質問があり、申請者は、右室壁が左室と比べて薄く解析が困難であるが、T1 mapping などは右室壁が厚い一部の症例では解析できる可能性があり、今後の課題としたいと回答した。

この論文は、日本人の比較的軽症な肺動脈性肺高血圧症患者において圧容量曲線に基づいた右室機能指標について包括的な検討を行い、複数の右室機能指標の中でも特に右室肺動脈連関の低下が予後と関連深いことを示したこと、また肺動脈性肺高血圧症特異的治療薬による治療強化により右室の硬さが軽減することを初めて示した点において高く評価され、今後の重症例や急性期の病態での調査や他の原因からなる肺高血圧症での調査が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。