



Title	心不全患者における診断精度の向上および新規予後指標に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	多田, 篤司
Description	配架番号 : 2725
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14961号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85831
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TADA_Atsumushi_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 多田 篤司

主査 教授 藤村 幹
審査担当者 副査 教授 若狭 哲
副査 教授 上田 佳代

学 位 論 文 題 名

心不全患者における診断精度の向上および新規予後指標に関する研究

(Study on improvement of diagnostic accuracy and novel prognostic indicator in patients with heart failure)

申請者は、左室駆出率が保たれている心不全（H₂FPEF）に着目し、心不全患者における診断精度の向上および新規予後指標に関する研究について発表した。

審査に当たり、副査の若狭教授より研究1に関して、H₂FPEF スコアを導出した米国の研究における HFpEF の診断基準は何であったかと質問があり、申請者は原因不明の呼吸困難や息切れを主訴とする患者に対して、右心カテーテル検査による侵襲的血行動態評価を行い、肺動脈楔入圧が基準値（安静時 15 mmHg 以上もしくは、運動負荷時 25mmHg）を満たした患者を HFpEF と診断してスコアリングシステムを構築したと回答した。また、今回の研究における HFpEF 群と非 HFpEF 群における診断は確実なものであったかと質問があり、申請者は HFpEF 群に関しては全例が急性心不全の診断で入院した患者であり、BNP 値からも心不全の診断の確実性は保たれている一方で、非 HFpEF 群に関しては、カルテベースで後ろ向きに情報収集を行い構築した集団であるため、潜在性の心不全が含まれている可能性は否定できないと回答した。また、H₂FPEF スコアでは心房細動に比重を置いたスコアリングシステムであり、本研究においては心房細動群と非心房細動群に分けて比較検討したのかと質問があり、申請者は非 HFpEF 群における心房細動患者は5名（3%）と非常に少なかったため、心房細動の有無による HFpEF 群と非 HFpEF 群の比較は行えなかったと回答した。申請者は、上記を研究の限界として追加記載すると回答した。続いて、研究2に関して、入院時に肺炎を合併していた患者は研究から除外したのかと質問があり、申請者は入院時に肺炎を有する患者は除外していると回答した。また、入院時の炎症所見高値が院内肺炎の発症規定因子であることが明らかになったが、実臨床においてどのような対応が可能であるか質問があり、申請者は炎症を標的とした治療薬の開発が最近は進んでおり、まだ実臨床での使用には至っていないものの、今後の治療選択肢として考えられるが、現実的には口腔ケアなどの基本的な対応が現状で行うべき現実的な対応策であると回答した。加えて、申請者は炎症が長期予後に悪影響を及ぼす可能性が考えられ、今後は心不全患者における炎症を標的とした治療介入を含めた研究の発展が望まれ、この旨を研究2の今後の課題と研究展開に記載すると回答した。

次に、副査の上田教授より研究1に関して、心不全診断の確実性について急性心不全のレジストリーから構成された HFpEF 群では確かであるが、非 HFpEF 群には潜在的な心不全が含まれている可能性が否定できず、BNP 値は低値ではあるものの BNP 採血を施行したタイミン

グのずれが影響した可能性はあるのではないかと質問があり、申請者は HFpEF 群においては心不全が代償化し、退院の時点で採取することで統一しているが、非 HFpEF 群ではスコア評価において最も重要である心エコー検査に最も近い日程の血液検査を研究利用したため、検査のタイミングのずれから潜在性の心不全を有する患者を除外できていない可能性があるとして回答した。また、非 HFpEF 群における非心原性の呼吸困難の原因疾患は何が多かったかと質問があり、申請者は呼吸器内科や膠原病内科などの呼吸器疾患を診ることが多い診療科からの心エコー検査が多く、具体的な内訳を提示できないが、COPD や間質性肺炎が多かったと回答した。また、非 HFpEF 群における心エコーでの推定肺動脈収縮期圧が 30 mmHg と比較的高値であったが、これをどのように解釈するかと質問があり、肺性疾患による右心負荷が主たる原因であると考えているが、やはり潜在性の心不全が関与した可能性も否定できないと回答した。研究 2 に関して、入院時の炎症反応が高い患者に院内肺炎発症が多いことから、入院前から肺炎を発症していた可能性は否定できないため、入院時の発熱の有無が重要になると考えられるが、発熱の有無に関する情報はあるのかと質問があり、申請者は発熱の有無に関する情報は今回の研究では利用できず、院内肺炎は入院 48 時間以降に発症した肺炎と定義したものの、入院前から肺炎を発症していた患者が含まれていた可能性は否定できないと回答した。

最後に、主査の藤村教授より研究 1 に関して、米国で導出された H₂FPEF スコアが日本人の HFpEF 診断の精度に優れていたが、米国は欧州と比較して比較的アジア人も多いことがその原因であった可能性はあるかと質問があり、申請者は既報のデータを確認してみないと明らかではないが、米国ではアジア人が比較的多いことが考えられるため、この旨を研究 1 の考察に追加記載することを検討すると回答した。また、日本人と欧米人における左房容積係数の違いについて考察していたが、脳卒中の場合は日本人と欧米人の血管病態の違いが挙げられるのだが、心臓については Basic pathology の違いはあるのかという質問があり、申請者は欧米人と比較して日本人の心臓のサイズが小さいことが挙げられるが、こちらも体格自体の違いからきているものであり、Basic な違いに関しては現時点では挙げることはできないと回答した。研究 2 に関して、脳卒中の場合には発症時の重症度がその後の予後を規定するが、本研究における心不全の重症度についてはどの程度検討したかと質問があり、申請者は NYHA 分類が入院時に簡便に評価可能な心不全重症度の指標であるが、本研究の集団では約 90% の患者が重症とされる class III/IV に該当しており、また BNP 中央値も 600 pg/mL と高値であったため、心不全の重症度は高い集団であることは間違いないと回答した。

H₂FPEF の診断ならびに急性心不全の予後に影響を与える院内肺炎について、重要な知見を得ており、審査員一同は本成果を高く評価し、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者と判定した。