

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	山邊 小百合
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
Prognostic Factors for Survival in Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease (左心性心疾患に伴う肺高血圧症における予後規定因子の検討)			
論文審査担当者			
主査	教授	吉 栖 正 生	印
審査委員	教授	梅 本 誠 治	
審査委員	講師	今 井 克 彦	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肺高血圧症(PH)は，肺動脈リモデリングから右室肥大・拡大を経て，最終的には不可逆的な右心不全に至る予後不良な疾患であり，その診断評価には右心カテーテル検査が推奨されている。PHの臨床分類(ニース，2013年)における，第2群PH，すなわち左心性心疾患(左室収縮不全，左室拡張不全，弁膜疾患など)に伴うPHは5群の中で最も患者数が多いが，この患者群において血行動態指標による予後予測は確立されていない。本研究は第2群PH患者において，肺動脈リモデリングや右心機能不全が予後を悪化させうる重要な病態であることに着眼し，予後規定因子を明らかにすることを目的とした。特に，右心カテーテル検査で得られる血行動態指標のうち，右心機能不全を反映する右房圧や肺動脈リモデリングを反映する，経肺圧較差 [TPG: transpulmonary pressure gradient (平均肺動脈圧－肺動脈楔入圧)]，肺血管抵抗 [PVR: pulmonary vascular resistance (経肺圧較差/心拍出量)] および拡張期肺血管圧較差 [DPG: diastolic pulmonary vascular pressure gradient (拡張期肺動脈圧－肺動脈楔入圧)]に注目した。対象は，2000年2月から2013年5月までに広島大学病院において右心カテーテル検査を施行した連続1,098例のうち，安静時平均肺動脈圧≥ 25 mmHgかつ肺動脈楔入圧> 15 mmHgを満たす243例である。Kaplan-Meier法およびCox比例ハザード回帰分析を用いて，総死亡に対する解析を行った。その結果，対象患者の年齢は66 ± 13歳，女性が36%，New York Heart Association (NYHA)重症度分類ⅢまたはⅣ度の心不全が66%であった。平均52ヶ月(20-73ヶ月)の観察期間で，総死亡を対象患者の31%に認めた。Kaplan-Meier生存曲線では，右房圧上昇群(平均右房圧> 10 mmHg)では非上昇群(平均右房圧≤ 10 mmHg)に対して予後悪化の傾向を示し($p=0.058$)，DPG高値群(DPG≥ 7 mmHg)では低値群(DPG< 7 mmHg)に対して有意に予後不良であった($p=0.011$)。Cox比例ハザードモデルにおいて，DPG高値(≥ 7 mmHg)はNYHA心機能クラスⅢまたはⅣ度，血漿N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド高値(> 1600 pg/ml)，貧血(ヘモグロビン値< 12 g/dl)，腎機能低下(推定糸球体濾過量< 50 ml/min/1.73m²)などの臨床因子とともに，総死亡に対する独立した予測因子であった。しかし，TPGやPVRは左心性心疾患に伴うPHの予後と関連がなかった。一方，本研究では，肺動脈リモデリングの3指標のうち，DPGのみが独立した予後規定因子であった。DPGは他の病態(肺疾患，敗血症，低酸素血症，アシドーシスな</p>			

ど)に影響を受けるといふ短所を有しているものの、TPG や PVR に比べ心拍出量の影響を受けにくく、組織学的な肺動脈リモデリング像と相関するとの報告があり、予後予測における有用性が期待される。一方、右房圧は右心機能不全の一部を反映し、左心性心疾患に伴う PH の予後予測の参考になるものの、容量負荷、三尖弁疾患、左右シャント、右室梗塞や心タンポナーデなどの病態によっても左右されるため、右心機能に関しては他の複数の項目と合わせて評価されるべきである。

以上の結果から、本論文は左心性心疾患に伴う PH において、血行動態指標のうち、肺動脈リモデリングを反映する DPG のみが、既知の臨床因子とともに独立した予後規定因子であることを明らかにした。PH は予後不良の疾患であり、本研究は右心カテーテル検査によって詳細に血行動態の評価を行うことで、左心性心疾患に伴う PH の予後につながる肺動脈リモデリングに関する有用な情報が得られることを示した臨床的意義の大きい研究である。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。