

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	東 昭史
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Evaluation of end-tidal CO ₂ pressure at the anaerobic threshold for detecting and assessing pulmonary hypertension (肺高血圧の診断及び評価における嫌気代謝閾値での呼気終末二酸化炭素分圧測定 の有用性の検討)			
論文審査担当者			
主査	教授	河本 昌志	印
審査委員	教授	橋本 浩一	
審査委員	講師	石田 万里	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肺高血圧症(PH)は平均肺動脈圧(mPAP)が 25mmHg以上と定義された疾患群である。侵襲的検査である右心カテーテル(RHC)にて確定診断がなされるが、非侵襲的スクリーニングとしてドプラ心エコー図で得られる三尖弁逆流血流速度(TR velocity)からの推定法が推奨されているものの、正確に肺動脈圧を反映していない症例や、TR velocity自体を測定できない症例も存在する。呼気ガス分析を併用した心肺運動負荷試験(CPET)は、心疾患の心機能評価目的で幅広く用いられるようになっており、最高酸素摂取量や嫌気代謝閾値(AT)は心疾患患者の重症度判定や運動耐容能の測定に使用されている。さらに、二酸化炭素換気当量 ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) slopeやATレベルでの呼気終末二酸化炭素分圧(PETCO₂)は肺動脈圧の上昇を反映する指標として用いられている。申請者らは、CPETで得られるこれらの指標がカテーテル検査上の血行動態パラメーターを反映しているかどうか、さらには、PHの診断や評価法として有用性を明らかにすることを本研究の目的とした。調査対象は 2012 年から 2016 年の間にRHCとCPETを同時期に施行した症例のうち、①血行動態が不安定な症例、②重度な呼吸器疾患を有する症例、③肺動脈楔入圧が 15mmHgを超える症例、④RHCとCPETの施行期間が 1 ヶ月以上である症例、⑤運動負荷が不十分な症例を除外した 155 例である。内訳は、肺動脈性肺高血圧症 41 例(特発性肺動脈性肺高血圧 22 例, 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧 13 例, 先天性心疾患 6 例), 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 34 例, 左心疾患が 67 例であり, 残りの 13 例は分類不能であった。CPETで得られる指標のうち、特にATレベルでのPETCO₂とmPAP, 肺血管抵抗の間には強い関連がみられた。New York Heart Association (NYHA)心機能分類 III ないし IV, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), ヘモグロビン, 左室駆出率, TR velocity, AT, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slopeで調整した重回帰分析ではATレベルでのPETCO₂はmPAPの独立した予測因子であった。mPAP上昇 (≥ 25mmHg) に対するCPET各指標の検出能を受信者動作特性曲線により検討したところ、AT, ATレベルでのPETCO₂, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slopeの曲線下面積は順に、0.753, 0.873, 0.818 であり、ATレベルでのPETCO₂ の検出能が最も高かった。ATレベルでのPETCO₂の至適カットオフ値は 34.7mmHgであり mPAP≥ 25mmHgを予測する検出率は感度 80%, 特異度 86%であった。一方、TR velocityでの検出率は、ガイ</p>			

ドラインで推奨されている 3.4m/secを用いて感度 72%，特異度 95%であった。TR velocityにATレベルでのPETCO₂を組み合わせた場合，感度 87%，特異度 85%と，特異度を大きく低下させることなく感度の上昇が得られ，スクリーニング検査としての妥当性が示された。

PETCO₂は二酸化炭素の産生，肺胞換気，肺血流量，換気血流不均衡の程度などの因子で決定されている。PHでは肺血管床減少により肺動脈圧が上昇する一方で，肺血流低下や換気血流不均衡の増大がPETCO₂の低下の大きな要因となっていると考えられる。肺動脈圧推定には心エコー検査でのTR velocityが広く用いられているが，三尖弁逆流自体の検出不能例や測定誤差が問題となっている。そのため，現状ではPHの診断には他の心エコー指標や肺機能検査での一酸化炭素肺拡散能の測定，運動負荷心エコー図の所見などを組み合わせてRHCの適応を決定しているが，この研究によりCPETによるPETCO₂測定の臨床的有用性が示された。

以上の結果から，本論文は心肺運動負荷試験時における嫌気代謝閾値レベルでの呼気終末二酸化炭素分圧が肺動脈圧上昇の独立した予測因子であることを示し，肺高血圧診断での右心カテーテル検査の適応決定に活用できる可能性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。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士(医学)	氏名	東 昭史
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Evaluation of end-tidal CO ₂ pressure at the anaerobic threshold for detecting and assessing pulmonary hypertension (肺高血圧の診断及び評価における嫌気代謝閾値での呼気終末二酸化炭素分圧測定の有用性の検討)			
最終試験担当者			
主 査	教授	河 本 昌 志	印
審査委員	教授	橋 本 浩 一	
審査委員	講師	石 田 万 里	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年8月3日の第70回広島大学研究科発表会(医学)及び平成29年7月31日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 心肺運動負荷試験の施行方法と各パラメータの定義、測定方法 2 肺高血圧症における肺循環と呼吸機能の病態生理 3 肺高血圧症の病態の違いによる運動負荷時肺血流増加の差異 4 解析対象患者のサンプリング方法など研究デザインと疾患の定義 5 呼気終末二酸化炭素濃度 (PETCO₂) 測定の臨床的意義 6 心肺運動負荷試験に対する治療効果の影響と肺高血圧症の一般的治療法 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			