

(書式12)

氏名	きむら みな 木村 三奈
学位の種類	博士(障害科学)
学位授与年月日	2020年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程) 障害科学専攻
学位論文題目	肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症の判別のための呼気ガス分析を用いた非侵襲的スクリーニング法
論文審査委員	主査 教授 上月 正博 教授 鈴木 匡子 教授 齋木 佳克

論文内容要旨

【背景】肺高血圧症(PH)は様々な原因により肺動脈が障害された結果、肺動脈圧が上昇することで生じる病態の総称であり、予後不良の難治性疾患として知られている。慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は、器質化した肺動脈内血栓により肺動脈が狭窄あるいは閉塞し、その結果、肺動脈圧が上昇する疾患である。一方、肺動脈性肺高血圧症(PAH)は、肺血管リモデリングによる肺動脈圧の上昇を特徴とする疾患である。CTEPHとPAHの臨床的特徴は類似しており、非特異的な症状のみを呈するため、CTEPHとPAHの非侵襲的な判別は極めて困難である。そこで、本研究では姿勢変化を伴う呼気ガス分析評価が非侵襲的なPHのスクリーニングおよびCTEPHとPAHの判別に有用な評価法であるか否かを検討した。

【方法】当院にてPH疑いのために入院となった133例を前向きに登録し、右心カテーテル検査、心臓超音波検査、呼気ガス分析を施行した。呼気ガス分析は、端座位5分、次いで臥位5分間の呼気ガスを測定し、最後の1分間の平均値を解析した。測定後、各々の姿勢で得られた値から、姿勢変化に伴う呼気ガス分析指標の変化量を算出した[Δ (臥位-座位)]。

【結果】133例のうち、40例がCTEPH、25例がPAHと新規に診断され、25例において肺高血圧症を認めなかった(Non-PH)。また、43例が他群に分類されるPHあるいは常時酸素投与が必要な症例であり、除外した。血行動態および心臓超音波検査指標において、CTEPHとPAHの2群間に差は認めなかった。CTEPHおよびPAHの Δ PETCO₂は、Non-PHと比較し有意に低値を示した(ともに $P<0.001$)。受信者動作特性(ROC)分析を用いて、PHの存在を予測するカットオフ値および精度を算出した結果、 Δ PETCO₂が0 mmHg未満において、感度89%、特異度100%でPHの検出が可能であった[曲線下面積(AUC)=0.969]。CTEPHにおいて、姿勢変化に伴いVE/VCO₂は有意な増加を認めた($P<0.001$)。一方、PAHにおいてVE/VCO₂の有意な減少を認めた($P=0.001$)。注目すべきことに、CTEPHとPAHにおいて血行動態や心臓超音波検査指標に差異を認めなかったものの、CTEPHはPAHと比較し Δ VE/VCO₂が有意に高値であった($P<0.001$)。さらに、ROC分析を用いてCTEPHとPAHの判別に関するカットオフ値および精度を算出した結果、 Δ VE/VCO₂が0.8以上において、感度78%、特異度88%でCTEPHの抽出が可能であった(AUC=0.849)。

【結語】PHの有無およびCTEPHとPAHの判別に有用な非侵襲的かつ簡易的な評価法として、姿勢変化を伴う呼気ガス分析による評価法が示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題目 肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症の判別のための呼気ガス分析を用いた非侵襲的スクリーニング法

所属専攻・分野名 障害科学専攻・内部障害学分野

学籍番号 B7 MD 1001 氏名 木村 三奈

肺高血圧症 (PH) とは、肺動脈圧が持続的に上昇した難治性疾患の総称であり、病態の進行と共に肺血管障害、右心不全が進行する予後不良な疾患である。近年、早期治療により生存率が上昇するため、早期発見、早期診断が非常に重要となってきた。現在、PH の確定診断や重症度評価、治療効果判定のゴールドスタンダードは右心カテーテル検査である。しかし、侵襲的な検査であり、繰り返し施行することは困難である。さらに、PH のうち肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は症状が非常に類似しているため判別が難しく、非侵襲的な重症度評価ならびに判別法の確立は重要な課題とされている。

本研究では、PH の有無や重症度、PH の分類と呼気ガス分析指標との関連を解析し、新たな非侵襲的かつ簡易的な重症度評価法ならびに PAH と CTEPH の判別法の開発を目的とした。PH が疑われた 133 人の患者に対して、右心カテーテル検査や心臓超音波検査、血液生化学検査、呼気ガス分析を行い、PH でなかった患者と検査で新たに PAH および CTEPH と診断された患者を比較した。その結果、PH の有無により座位から臥位への姿勢変化による呼気ガス分析指標である呼気終末二酸化炭素分圧 ($P_{ET}CO_2$) の変化が異なり、PH を有さなければ臥位になることで $P_{ET}CO_2$ が増加し、PH であれば $P_{ET}CO_2$ が減少することを明らかにした。注目すべきことに、PH の抽出の精度に関しては、これまでの非侵襲的検査である心臓超音波検査よりも感度、特異度が高く、画期的な評価法であった。さらに、CTEPH では臥位になることで二酸化炭素換気当量 (VE/VCO_2) が増加することを明らかにし、PAH と CTEPH の新たな判別法を示した。そのうえ、CTEPH の場合には CTEPH が重症になるにつれて臥位時の $P_{ET}CO_2$ は低値を示し、治療に伴う重症度の改善の程度と $P_{ET}CO_2$ の増加量に有意な相関関係を認め、重症度評価法ならびに治療効果判定としての有用性が示唆した。

本研究の成果により、これまで侵襲的なカテーテル検査によって行われてきた PH の重症度評価や治療効果判定、PH の判別を非侵襲的に行える可能性を示した。これにより、PH のスクリーニングから判別、重症度評価、治療効果判定と治療に沿った非侵襲的な評価が可能となる。今後、患者への負担が少ない簡易的な PH の評価法として多くの医療施設で手軽に導入されることで、PH の早期発見、早期治療につながることを期待され、新たなスクリーニング法として大きく貢献するものと思われる。

よって、本論文は博士（障害科学）の学位論文として合格と認める。