

氏名	三浦 裕
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 22 年 9 月 8 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) 医科学専攻
学位論文題目	Identification of New Prognostic Factors of Pulmonary Hypertension (肺高血圧症の新たな予後規定因子の検索)
論文審査委員	主査 教授 下川 宏明 教授 辻 一郎 教授 近藤 丘

## 論文内容要旨

背景：肺高血圧症 (PH) は様々な原因により進行性に肺細動脈が狭窄・閉塞を起こす予後不良な疾患であり、その発症メカニズムには未だに不明な点が多い。現在、プロスタサイクリン経路・一酸化窒素経路・エンドセリン経路の 3 種類に大別される経路に対する治療薬が開発されているが、その中で最も治療効果の高いエポプロステノール (プロスタサイクリン製剤) の持続静注療法を用いても、その 5 年生存率は約 60% であり、その原因究明ならびに新たな治療戦略の開発が望まれている。これまで、PH 診断時の脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) や血行力学的所見 (心係数 (CI)、右房圧 (RAP)、混合静脈血酸素分圧 (SVO<sub>2</sub>) 等) が PH の独立した予後規定因子であることが知られているが、いずれも治療経過とともに変動し得る因子であり、これまで PH 治療に対する反応と予後との関連性については検討されていない。日常診療において、このような予後規定因子を治療マーカーとして治療することは非常に重要な事項であることから、本研究では当科の PH データベースを作成し、治療の有効性の観点から新たな予後規定因子を検索することを目的とした。

方法：1974 年から 2008 年まで、当院に入院した 136 例の PH 患者群を対象とするデータベースを作成した。全例がフォローアップされており、生命予後データ、採血データおよび当科の特徴である 0.5~1 年毎に施行している右心カテーテル検査データを中心に解析した。

結果：平均追跡期間は  $53.5 \pm 4.5$  [SEM; 標準誤差] ヲ月で、その間に 47 例の患者が死亡した。PH 患者における合併症として临床上よく経験する一過性の甲状腺機能障害は 46% の合併率であった。甲状腺機能障害に対して薬物治療を施行した 8 例について、甲状腺機能正常時と甲状腺機能障害時の BNP 値の比較をしたところ、甲状腺機能障害時には BNP 値が有意に高値であった ( $450 \pm 120$  vs.  $177 \pm 39$  pg/mL,  $P < 0.05$ ) が、単変量解析で甲状腺機能障害そのものは有意な予後規定因子にはならなかった。しかしながら、低トリヨードサイロニン (low T3) と BNP 値は、単変量解析で PH の有意な予後規定因子であった (low T3;  $P < 0.01$ , ハザード比: 2.368, 95% 信頼区間: 1.221-4.593, BNP;

$P < 0.001$ , ハザード比: 3.609, 95%信頼区間: 1.856-7.016)。右心カテーテル検査で得られた血行力学的所見の検討では、診断時 CI と RAP、 $SVO_2$  等の既知の予後規定因子は、単変量解析で有意な予後規定因子であった。注目すべきことには、診断時に低心拍出 (low CO) ( $CI < 2.5$ ) であった群が、その後の治療により CO が正常化した場合 ( $CI \geq 2.5$ ) は、正常化しなかった群 ( $CI < 2.5$ ) と比較して、単変量解析で有意に予後が良好であった ( $P < 0.01$ )。上記の単変量解析で有意であった項目に関して多変量解析で検討したところ、BNP と診断時の CI が独立した予後規定因子であったが、診断時に低心拍出 ( $CI < 2.5$ ) であった群 (45 例) のみで検討すると、心拍出量改善群 ( $CI \geq 2.5$ ) のみが、独立した予後規定因子となった ( $P < 0.05$ )。

結語: PH 患者において診断時に低心拍出であり、BNP が高い心不全症例では生命予後が不良だが、診断時に低心拍出でもその後の治療により CI が正常化することが有意に生命予後を改善する独立した新たな予後規定因子であった。本研究により、PH 患者に対して定期的に右心カテーテル検査を施行し、CI の正常化を目指して適宜十分な薬物治療を行うことが重要であることが示唆された。

## 審査結果の要旨

博士論文題名 Identification of New Prognostic Factors of Pulmonary Hypertension

（肺高血圧症の新たな予後規定因子の検索）

所属専攻・分野名 医科学 専攻 循環器病態学 分野

学籍番号 \_\_\_\_\_ 氏名 三浦 裕

肺高血圧症（Pulmonary Hypertension, PH）は様々な原因により進行性に肺細動脈が狭窄・閉塞を起こす予後不良な疾患であり、その発症メカニズムは未だ不明な点が多い。現在、最も治療効果の高いエポプロステノール（プロスタサイクリン製剤）の持続静注療法を用いても、その5年生存率は約60%であり、その原因究明ならびに新たな治療戦略の開発が望まれている。これまで、PH診断時の脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)や血行力学的所見（心係数（CI）、右房圧（RAP）、混合静脈血酸素分圧（SVO<sub>2</sub>）等）がPHの独立した予後規定因子として知られていたが、いずれも治療経過とともに変動し得る因子であり、これまでPH治療に対する反応と予後との関連性については検討されていなかった。

このようなことから、本研究では当科のPHデータベースを作成し、治療の有効性の観点から新たな予後規定因子を検索することを目的とした。

1974年から2008年まで、当院に入院した136例のPH患者群を対象とするデータベースを作成し、生命予後データ、採血データおよび当科の特徴である0.5～1年毎に施行している右心カテーテル検査データを中心に解析した。平均追跡期間は53.5±4.5（SEM）ヵ月で、その間に47例の患者が死亡した。PH患者における合併症として臨床上よく経験する一過性の甲状腺機能障害は46%の合併率であった。甲状腺機能障害に対して薬物治療を施行した8例について、甲状腺機能正常時と甲状腺機能障害時のBNP値の比較をしたところ、甲状腺機能障害時にはBNP値が有意に高値を示したが、単変量解析で甲状腺機能障害そのものは予後と有意な相関がないことを示した。しかしながら、低トリヨードサイロニン（low T3）とBNP値は、単変量解析で予後と有意な相関を示すことを認めた。また、右心カテーテル検査で得られた血行力学的所見の検討では、診断時CIとRAP、SVO<sub>2</sub>等の既知の予後規定因子は、単変量解析で予後と有意な相関を示した。注目すべきことには、診断時に低心拍出量（low CO）（CI<2.5）であった群が、その後の治療によりCOが正常化した場合（CI≥2.5）は、正常化した群（CI<2.5）と比較して、単変量解析で予後と有意な相関があることを認めた。上記の単変量解析で有意であった項目群を多変量解析で検討したところ、BNPと診断時のCIが独立した予後規定因子であったが、診断時の低心拍出量（CI<2.5）群（45例）のみで検討すると、心拍出量改善群（CI≥2.5）のみが、独立した予後規定因子であることが認められた。PH患者において診断時低心拍出量で、高BNP症例は予後が不良だが、診断時に低心拍出量でもその後の治療によりCIが正常化することが、有意に予後を改善する独立した予後規定因子であることを証明した。

以上の結果から、本研究により、PH患者に対して定期的に右心カテーテル検査を施行し、CIの正常化を目指して適宜十分な薬物治療を行うことが重要であることが示唆された、と結論している。

本研究は、難治性・予後不良疾患である肺高血圧症において、診断時低心拍出量症例では心拍出量を正常化させることが予後規定因子となることを証明した初めての研究であり、今後の肺高血圧症治療において新たな治療マーカーとなりえる重要な研究と考える。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。