

氏名	伊部 達郎
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 823 号
学位授与年月日	令和 4 年 2 月 25 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	肺高血圧症と予後予測因子についての検討
論文審査委員	(委員長) 教授 宮 下 洋 (委員) 教授 木 村 直 行 講師 澤 城 大 悟

論文内容の要旨

1 研究目的

肺高血圧は、種々の原因により肺動脈圧の上昇を来とし、心血管系・呼吸器系の症状を来す病態である。肺高血圧に起因する症候群を肺高血圧症と呼び、その病因・病態により大きく 5 つの群に分類される。肺高血圧症の予後予測因子を評価する際には、それぞれの群に特徴的な病態が予後規定因子となる事が想定されるが、病態を考慮した予後規定因子が十分に評価されているとは言えない。

我々は、右心カテーテル検査で血行動態評価を行った有症候性心不全患者群において、右心カテーテルデータから左心性心疾患に伴う肺高血圧症のリスク層別化を行った (研究 1、2)。肺動脈性肺高血圧症及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症において、右心カテーテルデータから導き出される右心系パラメーターによる予後の層別化を行った (研究 3)。急性肺血栓塞栓症の患者群において、退院前に施行した心エコー所見から導き出される残存肺高血圧と予後との評価を行った (研究 4)。この研究の目的は、異なる病態の肺高血圧症の予後予測因子を、それぞれの病態の観点から導き出す事、及び肺高血圧自体が予後予測因子となりうる事を示す事である。

2 研究方法

研究 1: 2007 年 1 月から 2012 年 12 月までの期間に有症候性心不全のため入院し、心不全代償期に右心カテーテル検査を行った患者を対象とした。右心カテーテルの平均肺動脈圧と肺動脈楔入圧から左心性心疾患に伴う肺高血圧症を定義し、更に拡張期肺血管圧格差 (diastolic pulmonary vascular gradient; DPG) (拡張期肺動脈圧 - 肺動脈楔入圧)、経肺圧格差 (transpulmonary pressure gradient; TPPG) (平均肺動脈圧 - 肺動脈楔入圧) を用いて下記の 3 群に分類した: (1) 肺血管病変 (pulmonary vascular disease; PVD) を合併しないグループ (Non-PVD group) (2) TPPG 高値で PVD 合併と診断されるグループ (TPPG-PVD group) (3) DPG 高値で PVD 合併と診断されるグループ (DPG-PVD group)。主要エンドポイントを総死亡、心不全再入院の複合とし、3 群間の比較を行った。

研究 2: 2007 年 1 月から 2016 年 12 月までの期間に有症候性心不全のため入院し、右心カテーテ

ル検査を行った患者を対象とした。対象患者を右心カテーテルで計測したパラメーターを使用し、下記分類した: (1) 単独の後毛細管性肺高血圧 [isolated post-capillary pulmonary hypertension (Ipc-PH)] (2) 前・後毛細管混合性肺高血圧 [combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension (Cpc-PH)] (3) 境界型肺高血圧 (Borderline-PH) (4) 肺高血圧なし (Non-PH)。主要エンドポイントを心臓死、心不全再入院、左室補助人工心臓装着の複合とし、4 群間の比較を行った。

研究 3: 2007 年 1 月から 2015 年 12 月までの期間に肺高血圧症の診断及び評価目的に右心カテーテル検査を施行した患者のうち、前毛細管性肺高血圧の患者を対象とした。右室一回仕事量係数 (right ventricular stroke work index; RVSWI) の中央値により下記の 2 群に分類した: (1) 低右室一回仕事量係数のグループ (Low RVSWI group) (2) 高右室一回仕事量係数のグループ (High RVSWI group)。主要エンドポイントを心不全死亡、心不全再入院の複合とし、2 群間の比較を行った。

研究 4: 2009 年 1 月から 2016 年 12 月までの期間に急性肺血栓塞栓症の診断で入院し、入院時の他に、退院 7 日前もしくは入院から 7 日目以降の急性期後に心エコー検査を行った患者を対象とした。心エコーで推定右室収縮期圧を測定し、対象患者を、残存肺高血圧群と、非残存肺高血圧群に分類した。主要エンドポイントを肺血栓塞栓症関連死亡、急性肺血栓塞栓症再発の複合とし、2 群間の比較を行った。

3 研究成果

研究 1: 研究期間中に左心性心疾患に伴う肺高血圧症は 164 人に観察され、そのうち 127 人が Non-PVD group、24 人が TPPG-PVD group、13 人が DPG-PVD group に分類された。Kaplan-Meier curve では DPG-PVD group は Non-PVD group と比較しイベント率が高い傾向であったが有意差は認められず ($P = 0.06$)、DPG-PVD group と TPPG-PVD group 間の比較でも有意差は認められなかった ($P = 0.45$)。Cox 回帰分析では、DPG-PVD group は Non-PVD group と比較し有意に有害な臨床転帰をたどった (HR 3.57 [95% CI 1.33 - 9.55], $P = 0.01$)。一方で、TPPG-PVD group は Non-PVD group と比較し、臨床上的転帰に統計学的な有意差を認めなかった (HR 1.89 [95% CI 0.77 - 4.64], $P = 0.17$)。

研究 2: 研究期間中の 701 人が本研究に含まれ、268 人が Ipc-PH、54 人が Cpc-PH、112 人が Borderline-PH、267 人が Non-PH に分類された。主要エンドポイントは 166 件発生し、Cox 回帰分析の結果、Ipc-PH と Cpc-PH は Non-PH と比較し心不全の交絡因子で補正した後も有意にイベントが多かった (Ipc-PH vs. Non-PH, HR 1.56 [95% CI 1.06 - 2.29], $P = 0.02$; Cpc-PH vs. Non-PH, HR 2.98 [95% CI 1.81 - 4.90], $P < 0.001$)。特に、Cpc-PH は Ipc-PH と比較し、有意に主要エンドポイントの発生と関連していた (Cpc-PH vs. Ipc-PH, HR 1.92 [95% CI 1.19 - 3.08], $P = 0.007$)。

研究 3: 研究期間中の 36 人の前毛細管性肺高血圧患者を対象とし、Low RVSWI group 18 人、

High RVSWI group 18 人に分類し、解析を行った。主要エンドポイントは 8 人 (22.2%) に認められ、Kaplan-Meier curve において、無イベント生存率は High RVSWI group と比較し、Low RVSWI group において有意に低値であった ($P = 0.02$)。

研究 4 : 研究期間中の急性肺血栓塞栓症患者のうち、49 人での評価を行った。このうち、10 人が残存肺高血圧群に、39 人が非残存肺高血圧群に分類された。研究期間中に主要エンドポイントは 6 人 (12.2%) に認められ、Kaplan-Meier curve でのイベントフリー生存率は、非残存肺高血圧群と比較し、残存肺高血圧群で有意に低値であった ($P = 0.003$)。

4 考察

研究 1 と 2 は、左心性心疾患に伴う肺高血圧症において、前毛細管性肺高血圧合併の要素を明確に区別する方法を研究したものである。この群は左心性心疾患に伴う肺高血圧症の中でも特に予後不良と報告され、区別法として当初の TPPG から DPG に変遷してきた。しかし、研究 1 の結果は、DPG は一定の予後層別化に有用であるも、TPPG と比較した DPG 単独での層別化は不十分である事を示した。その後欧州のガイドラインにより、Cpc-PH と Ipc-PH が定義されたが、実臨床における妥当性については十分に評価されていなかった。研究 2 では、最新の分類法を用いて心不全患者の予後評価を行ったところ、Cpc-PH は最も予後不良群であり、Ipc-PH と比較しても有意に心血管イベントが多い結果であった。従来から議論されてきた前毛細管性肺高血圧の要素を伴う左心性心疾患に伴う肺高血圧症の分類方法、及びその予後について、明確な結果を示す事ができたと考える。

研究 3 は、純粋な前毛細管性肺高血圧のみを対象にした。前毛細管性肺高血圧症の予後は、肺高血圧の結果生じる右室不全に規定されるため、右室機能の低下を示すパラメーターは強力な予後予測因子となりうる事が予測された。右室一回仕事量係数は、右室が血液を一回拍出する際に行っている仕事量を示しており、右室にとっての後負荷である肺動脈圧が高値である一定の状況においては、右室一回仕事量係数の低値は右室機能の低下を示しているものと考えられる。本研究の結果は低右室一回仕事量係数のグループが高右室一回仕事量係数のグループよりも有意に予後不良であり、右室一回仕事量係数が予後予測因子となりうる事を示した。

研究 4 は急性肺血栓塞栓症における慢性期の予後を評価した研究である。急性肺血栓塞栓症の慢性期予後は、退院後の持続的な右室機能不全が長期予後と関連するとの報告がある中で、肺血栓塞栓症における持続的な右室機能不全は持続的な肺高血圧下の状態において引き起こされるため、退院時の肺高血圧残存が肺血栓塞栓症の予後に影響する事が推測された。研究 4 はこの仮説を証明する結果であった。

5 結果

これら 4 つの研究は、それぞれ異なる病態の肺高血圧症における、新たな予後予測因子を示したものである。肺動脈性肺高血圧症や慢性血栓塞栓性肺高血圧症は希少疾患であるが、肺高血圧自体は稀な病態ではなく、特に左心性心疾患に伴う肺高血圧症や急性肺血栓塞栓症は日常診療で遭遇する頻度の高い疾患の一つである。今回の研究で対象とした疾患は肺高血圧という観点では共通しているが、肺高血圧が予後に及ぼす影響についてはそれぞれの疾患固有の病態で異なるた

め、それぞれの予後予測因子が存在しうる事がわかる。肺高血圧とその予後予測因子を考慮した診療は、これら疾患に対する特異的な治療・介入の一助になると考える。

論文審査の結果の要旨

伊部達郎氏は、肺高血圧症の病態を分類した上で、それぞれの病態の予後予測因子に関しての臨床研究を行った。本学位論文は、これら一連の研究結果により筆頭著者として既に国内外の英文査読学術誌に発表された4つの論文を系統的にまとめ、検討・考察を加えたものである。これらの4つの論文は、2007～2016年にさいたま医療センターで治療を受けた有症候性心不全症例で心不全代償期の右心カテーテル検査による血行動態評価のデータ対象に、肺高血圧症の国際分類に基づく各病型の予後予測因子を検討している。

肺動脈圧の高値で定義される肺高血圧症は様々な基礎疾患の病態を含み、背景となる併存疾患は多岐にわたる。本学位論文の中で、まず研究1では心不全代償期の左心性心疾患に伴う肺高血圧症における拡張期肺血管圧格差が予後に与える影響について解析し、拡張期肺血管圧格差高値で肺血管病変合併と診断される群(DPG-PVD group)が他群との比較で予後不良であることを明らかにした。研究2では、心不全代償期の心不全入院症例を、新規国際分類(第6回肺高血圧症ワールドシンポジウム分類)に従い分類し、単独の後毛細血管性肺高血圧群(Ipc-PH)と前・後毛細管混合性肺高血圧群(Cpc-PH)が、他群と比較し遠隔期に心イベントを発生しやすいこと、さらにCpc-PHがより予後が悪いことを明らかにした。研究3では、前毛細血管性肺高血圧症の右室仕事量パラメーターにより、低右心一回仕事量係数グループと高右心一回仕事量係数グループに分類し、右心一回仕事量係数が予後予測に有用であることを示した。研究4では、急性肺血栓塞栓症を残存肺高血圧群と非残存肺高血圧群に分類し、残存肺高血圧症例が心イベントを発生しやすいことを示した。

本学位論文は、病型により基礎疾患や病態が異なるために未だ予後規定因子の検討が不十分な肺高血圧の病態に一貫して焦点を当てた精力的な研究の成果として、研究1・2で左心不全による肺高血圧、研究3では前毛細血管性肺高血圧症、研究4では肺血栓塞栓症による肺高血圧を対象に、各病型の予後規定因子に関する新しい知見を見出しており、今後の肺高血圧診療の改善・進歩に貢献しうるものと評価した。

本学位論文に対して各委員から出された修正意見・指導事項に基づき審査委員会として以下の内容を指摘した：

はじめに(背景)について

1.肺高血圧症の分類の変遷を中心に述べられていますが、分類に対応する病態と各病型の本邦における患者数・治療(薬物治療/非薬物治療)・予後等についての現状と現在までに分かっている知見(known)についての記述を追加してください。その上で本学位研究を想起する根拠として臨床上の問題点・疑問点(clinical/research question)、文献上も判明してない点(unknown)を明記してください。これにより学位論文の背景としてよりふさわしいものになると考えられます。

研究 1・2 について

2.心不全の代償化後の右心カテーテル評価を行ったとのことですが、代償化の臨床的判断基準について記載してください。

3.研究 1 で PVD の診断に用いられた TPPG と DPG に反映される病態生理学のおよび肺血管床の病理学的変化の差異に関して考察に記述してください。

4.各研究での多変量解析 (Cox regression model) に関して :

①検討した交絡因子を具体的にリストして記載してください。

②モデルの精度に関する統計モデル適合性指標の記載・評価を加えてください。

③Cox 回帰分析モデルの解析因子数に対して症例数が少ない群が存在しており、解析結果の正確性についての limitation となり得る点を「本研究の限界」に、またその点を加味し、「おわりに」に今後症例数を重ね、有用な臨床指標の確立にむけて研究を継続する旨の追記が望まれると考えます。

5.考察に左心不全に伴う肺高血圧症で病理学的に報告されている肺静脈や微小血管のリモデリングに触れられておりますが、precapillary lesion も含め、その病理学的変化の形成 mechanism に関しても文献的考察を追加してください。

6.左心不全の原因疾患として虚血性心疾患に有意差が認められておりますが、その考察として、Ipc から Cpc-PH は進行・移行していく病期の違いなのか、または全く基本病態が異なるのかを示唆される点はあるのでしょうか。例えば発症からの病期期間、虚血解除の状態、PCI/CABG 等による違いは如何でしょうか。また DCM 等においても CMR 上の LGE の程度、心エコーや左心カテーテルでの拡張能指標等、Ipc と CpC-PH を判別可能なものがあるのかについて、文献的考察を含め記述してください。

研究 3 について

7.右心カテーテルは反復施行が難しいが、RVSWI 類似の心エコーや MRI 等の所見・Index 提唱されているのかについても考察に加えてください。

8.臨床的な指標としての RVSWI の定義・計算は ventricular mechanics での定義 (RV PV-loop 面積 ; したがって圧に関しては mPAP→mean RV ejection pressure) と異なっておりますが (引用された reference でも同様)、これに関する認識を含め、考察あるいは limitations に記述してください。

9.PH/R-CHF に高頻度に伴う有意な TR・PR の影響は、使用されている RVSWI の定義式で無視されるばかりでなく、thermodilution による CI の測定にも影響するので、その研究結果への影響に関して考察あるいは limitations に記述してください。

研究 4 について

10.ECMO 実施症例数が分かれば、表に追加してください。

11.ΔDdimer 値の相違は PH 残存群が acute PE から CTEPH を晩期に発症し得る病態を指示している (過凝固状態、もしくは低線溶状態) と考えますが、この状態において DOAC とビタミン K 拮抗薬ワルファリンは特にプロテイン S/C 等、線溶系への影響においてどちらが適切かについて考察して下さい。

これらの指導に対し、臨床データの限界を踏まえた適切な改訂がなされたことが確認され、審査委員全員一致で合格と判定した。

試問の結果の要旨

学位審査会は 2021 年 12 月 13 日にオンライン会議形式で行われた。

伊部達郎氏は、本学位論文のテーマである肺高血圧症について、現在の臨床上的問題点（各病型別の肺高血圧症の予後予測因子の欠如）を明らかにしたうえで、本研究の目的を述べた。その後、学位論文を構成する 4 つの研究の内容を概説した。本発表内容は、**clinical gap** を明瞭に示しており、本研究の新規性に関しても分かりやすく解説した。それぞれの 4 つの研究は独立した研究内容であり、研究実施時期や統計方法の相違にも触れ、最終的に左心不全による肺高血圧（研究 1・2）の血行動態的予後指標、前毛細血管性肺高血圧症における右室機能指標（研究 3）、また肺塞栓と肺高血圧（研究 4）に関する考察と限界を示した。全体に円滑で纏まった発表内容であった。

試問においては、各審査委員から「論文審査の結果」に記した 4-③を除く全指導事項が質問・コメントされた他、研究 3 に関して以下の質問がなされた：

- ・右心一回仕事量係数の治療による変化・予後関与の検討、急性 NO 吸入試験への反応性を検討しているか。
- ・今後癌治療後や HIV・COVID の様な特異な感染症で PVOD 様の疾患が増加することが予想されるが、HRCT 等で PAH 症例での PVOD/PCH の可能性を追求しているか。

質問事項の中には一部、即答できないものもあったが、研究資料を再確認した上で学位論文を修正するよう指導した。他の質問事項に関しては適切な回答がなされ、後日、学位論文への追記修正としても反映された。

研究発表・試問を通して申請者の本研究への熱意、疾患に対する学識とともに、高い発表能力、質問・コメントへの応答能力を確認することができた。

以上を総合し、学位審査委員会は全員一致で合格と判定した。