

# Predictors of Exercise-Induced Pulmonary Hypertension in Patients with Connective Tissue Disease

著者	宮永 直
ファイル(説明)	最終試験結果の要旨 論文審査の要旨
別言語のタイトル	膠原病患者における運動誘発性肺高血圧症の予測因子の検討
学位授与番号	17701甲総研第514号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10232/00030750">http://hdl.handle.net/10232/00030750</a>

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 <b>514</b> 号	学位申請者	宮永 直
審査委員	主査	井本 浩	学位
	副査	石塚 賢治	副査
	副査	佐藤 雅美	副査
			橋口 照人

主査および副査の5名は、令和1年6月12日、学位申請者 宮永 直 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) RV Tei index は肺動脈ではなく、右室の線維化を反映しているのか。

(回答) 膠原病性肺高血圧症 (CTD-PAH)は、肺血管障害と右室線維化が併存している可能性が考えられる。RV Tei index は肺血管病変そのものではなく、肺血管障害と同時に進行する右室の線維化を反映し、間接的に早期の肺血管障害を予測したと考える。

質問2) CT 所見やサルコペニアと関連は無かったか。

(回答) CT 検査では特徴的な所見は認めなかった。サルコペニアとの関連は検討を行っていない。

質問3) diffuse な病変を反映しているのか、focal な病変を反映しているのか。

(回答) 膠原病患者における肺高血圧症は肺血管障害以外にも多因子の影響がある結果と考える。

質問4) DLCO の低下は、cardiac output の低下によるものではなかったか。

(回答) DLCO の低下は全例には認められていない。EIPH 群の心係数は正常範囲内であった。

質問5) 膠原病以外の PAH では RV Tei index はどうなるのか。

(回答) 過去の報告にて RV Tei index は膠原病以外の PAH の症状、予後とも相関している。

質問6) 特発性肺動脈性肺高血圧症では肺移植後右室壁肥厚が改善するが、膠原病でも同じか。

(回答) CTD-PAH においても改善が期待されるが、当院では経験が無く断定できない。

質問7) 右室の線維化は肺高血圧症の結果起こる二次的変化なのか。

(回答) 早期から右室線維化が起こるのは CTD-PAH の病態に特徴的であると考えている。

質問8) 強皮症の患者の割合はどれくらいであったか。

(回答) EIPH 群、non-EIPH 群共に約半数が強皮症であった。

質問9) 負荷時心エコー検査が出来ていない事は Limitation では無いのではないか。

(回答) RV Tei index で EIPH を疑う症例に対して追加検査を行う場合、まず非侵襲的な運動負荷心エコー検査を追加する。運動負荷心エコーの検査結果がカテーテル検査結果とどこまで関連するかを検討できていないことから Limitation に記載した。

質問10) EIPH は肺血管 stiffness の影響を考えるが、何故 RV Tei index がこれを反映するのか。

(回答) RV Tei index は、肺血管障害と同時に進行する右室の線維化を反映したと考える。

質問11) EIPH 群で運動時の PAWP が上昇しているのはどう考えるか。

(回答) DPG (diastolic PAP-PAWP)に有意差は無く、左房圧上昇の影響は大きくないと考える。

## 最終試験の結果の要旨

質問 1 2) 運動時 mPAP が上昇していても total pulmonary vascular resistance (TPR) が上昇せず non-EIPH 群となった症例は何例か。

(回答) 症例 24 名の中で、運動中の mPAP 30 mmHg を超えた症例は 15 名、TPR が 3 WU を超えており EIPH と診断した症例が 7 名であった。8 名が TPR の基準を満たさず non-EIPH 群としている。

質問 1 3) %VC/%DLCO は %FVC/%DLCO を用いるのは一般的ではないか。

(回答) %VC は %FVC の値を用いている。Figure 内の Abbreviation に記載してある。

質問 1 4) IPAH の病理像と膠原病性 PAH で病理像は異なるのか。

(回答) 肺動脈の病理像は特に変わりはないと考えられる。

質問 1 5) 有意差はついていないが、呼吸機能検査の結果などを見ると EIPH 群の方が障害を受けている傾向がある。他因子も組み合わせると総合的に EIPH と診断することは出来ないのか。

(回答) 症例数が少なく、そこまでの検討はできていない。今後の課題としたい。

質問 1 6) ICT や IRT が分かるのであれば、RV Tei index を算出する必要があるのか。

(回答) 三尖弁流入速度波形間と駆出時間の計測のみで RV Tei index を測定することが出来るため、臨床的には RV Tei index 測定の方が簡便で有用であると考えられる。

質問 1 7) PAH と診断された 9 名の患者の RV Tei index はどうか。

(回答) 肺血管障害が更に進行している PAH 症例に関しては、RV Tei index は延長していることが予想される。今後確認していきたい。

質問 1 8) non-PAH であった 17 名の最終診断は何か。

(回答) 基礎疾患に膠原病があり、サルコペニアなどの影響があったのではないかと考える。

質問 1 9) RV Tei index は治療介入により改善するか。

(回答) まだ検討できていないため、今後の課題とする。

質問 2 0) 心エコーでの TR PFV が 2.8 m/s 以下で除外された 124 名の患者の中にも EIPH が潜在している可能性があるのではないか。

(回答) その可能性はあり得るため、今後追加検討したい。

質問 2 1) TPR の計算は  $mPAP-RA / \text{cardiac output}$  としているが、 $mPAP / \text{cardiac output}$  ではないか。

(回答) 研究開始当初参考とした文献の計算式を用いた。TPR を  $mPAP / CO$  で算出しても RV Tei index の有用性に関して差異は無かったが、現在 TPR は  $mPAP / CO$  が一般的であり、今後追加検討の際に留意したい。

質問 2 2) 運動時に血流増加した場合、通常肺血管抵抗は低下すると思うが、EIPH 群ではむしろ運動時 PVR が上昇している。肺血管の反応性が悪化しているのか。

(回答) 運動時の肺血管抵抗が上昇する時点で肺血管反応としては異常であると考えられる。血中エンドセリン濃度の上昇や内因性 NO に対する反応の低下などが関与している可能性があるが、本研究では言及できない。

質問 2 3) 今後スクリーニングを行う全例において RV Tei index を評価し、それがどの程度 EIPH を予測できるのか、前向きに検討することは考えているか。

(回答) 今後の検討課題とする。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。