

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 518 号		学位申請者	内山 奈美
審査委員	主査	垣花 泰之	学位	博士(医学) 歯学・学術)
	副査	井本 浩	副査	橋口 照人
	副査	佐藤 雅美	副査	吉満 誠

主査および副査の5名は、令和元年7月25日、学位申請者内山 奈美君に面接し、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) ラプラスの法則を用いた壁応力の計算式は右室の測定した部位によって値は変化するのか。

(回答) 測定部位によって内径の大きさが異なるため、結果的に壁応力は測定部位によって異なると考えられる。

質問 2) Figure 4 は治療前と治療後での比較であるが、BNP が増加している症例があるが、なぜか。

(回答) 様々な治療を行っても奏功せず悪化した症例も含まれているためである。

質問 3) WHO 機能評価分類とはどのようなものか。右心不全症状のみではなく呼吸器症状のようなものを区別することはできるのか。

(回答) WHO 機能分類は患者の自覚症状を分類したものであり、呼吸機能など、右心不全以外の様々な要素も反映している可能性が考えられる。現時点で右心不全のみの Stage を表すような指標や分類はなく、本研究では肺高血圧の自覚症状を評価する WHO 機能分類を用いた。

質問 4) コントロール群 8 例はどのような症例か。

(回答) 他の疾患の術前検査などで心臓精密検査が必要になったが、結果的に心臓には異常がなかった症例である。

質問 5) BNP 分泌に左室は影響しないとの結果だが、右室が拡張しても左室から BNP は分泌されないのか。

(回答) 右室の圧排が強くなり左室の拡張末期圧や PCWP が上昇してくる可能性は高いと考えられる。しかしながら、今回の症例群では PCWP15 mmHg 以上の症例は除外しており、今回は検討していない。

質問 6) 右室壁応力はカテーテルしないと測定できない指標である。臨床上、この研究はどのような有益性があるのか。

(回答) BNP は右室壁応力に応じて分泌されると認識して診療に当たることは重要であると考えられる。エコーのみで右室壁応力を最も反映する指標については、今後の検討課題である。

質問 7) 壁応力を測定する際に、エコーで複数回測定したのか。

(回答) 複数回計測し平均値を求めるのが理想的であるが、今回は1回のみ計測値である。

質問 8) 冠血流が減ると BNP は増えるのか。

(回答) 右室壁応力が上昇している症例では、冠動脈血流が低下していると考えられ、BNP が上がっている症例では冠血流も低下していることが多いとは予想されるが、今回の研究ではそこまでは検討していない。

質問 9) 右室のリモデリングについて、肺移植症例などでは右室の壁は非常に薄くなるため、右室壁の厚さは可逆的と考えられるが、どうであったか。

(回答) 今回の症例群では右室壁は治療後でもまだ少し厚い状態であったという症例が多かった。

質問 10) DLCO は肺の血管床や心拍出量も反映する指標で、呼吸器領域では非常に重要である。肺高血圧症での DLCO と BNP の関係はどうであったか。

(回答) この症例群全体では DLCO と BNP や壁応力との相関は認められなかった。

質問 11) BNP は右室から分泌されているということで良いか。

(回答) そのように考えている。

質問 12) BNP は後負荷の上昇に対してどのくらい上昇するものなのか。

(回答) 我々の症例群の平均値であるが、BNP100 pg/ml 程度の上昇は肺動脈圧で 30 mmHg、肺血管抵抗で 250 dyne.sec.cm<sup>-5</sup> 程度、BNP 400 pg/ml の上昇で肺動脈圧 90 mmHg、肺血管抵抗 1600 dyne.sec.cm<sup>-5</sup> 程度の上昇であった。

質問 13) 右室壁応力は運動負荷による肺高血圧の予測指標になるか。

(回答) 今回は運動負荷誘発性肺高血圧の症例は対象としておらず、予測が可能かは不明である。

質問 14) BNP 分泌にはタイムラグはあるのか。

(回答) 負荷後速やかに分泌されると考えられる。

## 最終試験の結果の要旨

- 質問 15) 綺麗に壁応力と BNP のデータが揃っているが、それから乖離する症例はないのか。  
 (回答) 症例間のばらつきは存在しており、平均値を境に壁応力の高低で右室のコンプライアンスの違いがあると考えられ、今後検討していきたい。
- 質問 16) 論文本文中に「右室は複雑である」と記載があるが、その根拠は何か。  
 (回答) 左室は楕円径であるのに対し、右室は正常では扁平な形であり流入部と心尖部、流出部があり、また負荷がかかると自由壁側に拡大し正常と形状が異なってくる点を踏まえて複雑と表現した。
- 質問 17) 右室心筋は何を持って肥大を停止するのか。心筋細胞の P53 が発現して細胞分裂を停止するという報告があるがどうであるか。  
 (回答) 心筋細胞は肥大しているが、おそらく圧負荷に耐えられなくなり、心室は拡大してくるのではないかと考える。
- 質問 18) BNP 分泌のメカノセンサーは何か。メカニカルな刺激をケミカルな刺激に変える経路は何か。  
 (回答) 右室心筋での報告は認められなかったが、TRP チャネルを介した細胞内 Ca 濃度の上昇によりカルシニューリン/NF-AT が活性化し、BNP が上昇すると動物実験にて報告されており、右室心筋においてもそのような経路で BNP が上昇している可能性が考えられる。
- 質問 19) Figure 4 のグラフの線が直線ではなく S 状のように見えるが BNP はそのような分泌をするのか。  
 (回答) そのような傾向も見受けられる。
- 質問 20) BNP の産生において、右室筋と左室筋に差があるのか。  
 (回答) 同じ伸展刺激をかけ、分泌量に違いがあるのかという論文を検索したが、存在しなかった。
- 質問 21) BNP は正規分布していないとのことだが、Log BNP にしたあとは正規分布しているのか。  
 (回答) Log BNP は正規分布していることを確認した。
- 質問 22) WHO I 度の症例が存在しなかったのはなぜか。  
 (回答) 今回は入院患者を対象としており、無症状である WHO I 度の症例は存在しなかった。
- 質問 23) 膠原病が多いとしても、女性が多く、症例群の性差が大きい理由は何か。  
 (回答) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症群は女性が多く、深部静脈血栓症が多いためではないかと考える。
- 質問 24) PH 群の中で BNP 正常値だった症例はどの程度存在したのか。  
 (回答) 18.4 pg/ml 以下の症例は、肺高血圧症 57 例中 6 名であった。
- 質問 25) BNP と WHO クラスとの相関は、臨床の感覚と一致しているか。  
 (回答) WHO III、IV 度ではやはり BNP 高値の例が多かったが WHO II 度の軽症例で BNP 高値の症例が散見され BNP 値にばらつきが多かった。
- 質問 26) 膠原病性肺高血圧症を疑って外来で BNP を計測することが多いが、BNP 測定値が臨床症状を反映していないと感じる症例も散見される。どう解釈するべきか。  
 (回答) BNP は年齢や肥満、腎機能など様々な要素の影響を受けやすく、特に軽症例では判断が難しいこともあると考えられる。絶対値よりは BNP の変化が重要と言われており以前よりも上昇してあれば注意が必要であると考えられる。
- 質問 27)  $\Delta$  mean PAP の変化が記載されていない。どのくらい低下したのか。  
 (回答) 平均肺動脈圧変化量 ( $\Delta$  mean PAP) は 45 例の平均で 16 mmHg 低下していた。
- 質問 28) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症と膠原病性肺高血圧症では治療の内容やフォローのタイミングも異なると思うが、経過フォローの間隔はどの程度であったか。  
 (回答) 主に 1 年後のフォローを中心としており、平均観察期間が約 400 日であった。
- 質問 29) RVEF と BNP の関係があるという報告が多いが、今回の相関はどうであったか。  
 (回答) 今回の検討では RVEF (=RVFAC) と BNP は相関しなかった。RVEF は収縮能の指標であり、BNP は右室負荷の指標とよく相関するためではないかと考えている。
- 質問 30) 右室の前負荷ということは輸液の量を減らせばこの指標は下がるということか。  
 (回答) 血管内容量も前負荷を規定する要素であり、減らせば当然前負荷、壁応力も下がると考えられる。実際に利尿剤を使用されている症例も多い。しかし肺高血圧症では右室拡大が強く内圧も高いため、血管内容量を減らしても十分に壁応力は下がらない可能性も高いと考えられる。
- 質問 31) 左室は PCWP や体血圧を使って測定していたが、同様に右室壁応力も非侵襲的に測定できないか。  
 (回答) 右室収縮期圧は三尖弁逆流の最大血流速度で算出して、右室拡張末期圧を右房系や下大静脈径で推定すれば、大まかな値は算出できると考えられる。
- 質問 32) 左室拡張障害では壁応力の関係についてはどうなのか。  
 (回答) 左室拡張障害でも収縮障害でも壁応力は上昇しているという報告が存在する。
- 質問 33) BNP と右室壁の厚さは比例するのか。  
 (回答) 今回の研究では相関しなかった。
- 質問 34) 心室壁が薄くても BNP が高い症例は存在したか。  
 (回答) そのような症例も存在した。

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