

審査の結果の要旨

氏名 皆月 隼

本研究は成因、病態および予後を含め不明な点が多い、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(以下CTEPHと表記)の根治という目標のもと、同疾患における内科治療の実際、血行動態、呼吸機能における現状の問題点を提示し、その解決を目的とした。そのためにCTEPH症例へ2種類の内科治療(カテーテル治療、薬物治療)を用い、効果、安全性、効果的な適応を検証すると同時に、血行動態改善後も残存する低酸素血症に対し肺死腔率、肺シャント率を測定することでその機序を解明すること試みた研究であり、下記の結果を得ている。

1. 再灌流性肺障害という致命的な合併症を持つが故に、限られた施設でしか施行されていないCTEPHに対するカテーテル治療であるバルーン肺動脈形成術(以下BPAと表記)について、安全かつ効果的な手技の確立を目的として、当院では2013年11月より低侵襲なBPAを導入した。低侵襲なBPAとは、従来の病変部血管径に合わせたバルーンによる血管拡張ではなく、病変部末梢径でバルーン選択を行うことで、アンダーサイズにはなるが拡張後の病変部遠位への血流量を抑え、再灌流性肺障害の発症率を低下させることを目的とした手法である。導入前後でその合併症率および血行動態改善度を比較した。結果、導入後で有意に加療枝数が多いにもかかわらず、血痰を含めた再灌流性肺水腫を示唆する合併症数は少なかった。また、血行動態改善度は導入前と同等であった。
2. 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトはCTEPHに保険適応となった唯一の薬剤である。しかし、平均肺動脈圧(以下mPAPと表記)効果作用は4mmHg程度にとどまり、すべての血栓内膜摘除術非適応症例を救済可能な手段とはなり得ていない。有効な使用場面の考案を目的とし、リオシグアト内服症例での内服前後の血行動態、呼吸機能、運動耐容能を比較した。症例が6名と少ないため有意ではなかったが、mPAP、肺血管抵抗(以下PVRと表記)、6分間歩行距離の改善を認めた。mPAPの改善度は平均5.5mmHgであったが、mPAPおよびPVRは全例で改善を認めたが、特筆すべきはその改善は内服前の値によらない点であった。したがって侵襲的治療での降圧が比較的困難であるmPAP30mmHg以下の症例で、非侵襲的にmPAP降圧作用が期待できると考えられた。
3. 血行動態を改善せしめた症例においても、低酸素血症が残存することを経験する。

CTEPH の低酸素血症についての機序については、拡散障害、死腔、肺シャントが考えられた。CTEPH 症例 16 名（うち 7 名については内科治療前後）で計測を行った。baseline では、肺死腔率が平均で 65%、肺シャント率が 21%と増大を認めた。また、肺泡気・動脈血酸素分圧較差（以下 A-aDO₂ と表記）も開大を認めた。A-aDO₂ の中央値で高 A-aDO₂ 群と低 A-aDO₂ 群に分けて各パラメーターを比較すると、mPAP が高 A-aDO₂ 群で有意に高かった。また BPA およびリオシグアト単独および併用による加療前後では、mPAP、PVR の他に A-aDO₂、肺死腔率、肺シャント率も有意に改善を認めた。しかしながら、mPAP25mmHg 以下に改善せしめた症例においても、A-aDO₂、肺死腔率および肺シャント率の正常化は得られなかった。以上より、CTEPH における低酸素血症には死腔、肺シャントの関与が疑われ、血行動態改善により A-aDO₂、肺死腔率、肺シャント率等の低酸素血症の指標は有意に改善するも、その改善は限定的であり、現行の内科治療では低酸素血症の正常化までは至らないという結論を得た。

4. 一次予防手段のない CTEPH において、associate medical condition(以下 AMC と表記)の把握は重要であり、各症例の背景疾患を調査した結果、急性肺血栓塞栓症の既往を 38.1%で認め、その他、腹部骨盤内手術の既往 (35.7%)、子宮筋腫 (33.3%)、統合失調症およびうつ病 (14.3%)、肥満 (14.3%) の割合が高値であり、従来報告されている AMC とは異なる結果となった。上記疾患群は下肢深部静脈血栓症と関連を持つことも予想されたが、下肢深部静脈血栓症の既往は 7.1%と低値であり、これ以外の因子の関与も否定できない結果であった。

以上、本論文は CTEPH における内科治療の効果に加え、安全かつ効果的な BPA 手技、リオシグアトの効果的な使用場面、現行の内科治療の限界点、および AMC においては既存の報告との差異を明らかにした。本研究は CTEPH の一次予防、効果的かつ安全な血行動態の改善に貢献し、低酸素血症を改善するための新たな治療を考案する一手になると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。