

## 審査の結果の要旨

氏名 牧 尚孝

本研究は肺高血圧症の病態における急性肺血管反応性試験の意義を明らかにし、肺高血圧症治療に応用することを目的とし、様々な原因による肺高血圧症患者に対して酸素、一酸化窒素の2つの血管反応物質を用いて急性肺血管反応性試験を施行し、病態と肺血管反応性の関係、肺高血圧治療による肺血管反応性の変化を明らかにすることを試みた研究であり、下記の結果を得ている。

1. 肺高血圧症患者群ならびに、肺高血圧症のない対照群に対して高濃度酸素の投与による急性肺血管反応性試験を施行し、血管反応性の程度を両群で比較した。臨床的背景因子の比較において肺高血圧症群では血行動態の障害が進行していることに加えて、%肺活量（以下%VCと表記）、%1秒率（以下%FEV1.0と表記）、%肺拡散能（以下%DLCOと表記）などの呼吸機能検査指標が有意に低下していることが明らかになった。酸素投与により肺高血圧症患者群、ならびに対照群ともに心拍数（以下HRと表記）、心係数（以下CIと表記）、平均肺動脈圧（以下mPAPと表記）、肺血管抵抗（以下PVRと表記）は有意に低下を認めたが、mPAPとPVRの低下の程度は肺高血圧症患者群において有意に大であった。
2. 肺動脈性肺高血圧症患者のうち、強皮症関連肺高血圧症とその他の肺動脈性肺高血圧症との間で酸素への反応性を比較検討した結果、両群間で酸素への反応性に有意差は認められなかったが、強皮症関連肺高血圧症では%VC、%DLCOが低値であり、ベースラインのSaO<sub>2</sub>と酸素によるmPAP、PVRの低下度との間正の相関関係が見られた。この関係はその他のPH群では認められなかった。
3. 全身性強皮症では肺高血圧症の進行に間質性肺疾患の進行とそれに伴う呼吸機能の低下が関与していることが明らかとなった。全身性強皮症では肺高血圧症の重症度とSaO<sub>2</sub>との間に負の相関関係が認められ、酸素投与によるmPAPやPVRの低下についてもSaO<sub>2</sub>との間に正の相関関係が認められた。
4. 肺動脈性肺高血圧症患者での一酸化窒素への反応性を検証した結果、急性肺血管反応性試験の陽性基準を満たした患者は全体の8%と文献で報告されている数値とほぼ同様の割合であった。さらに血管反応性が肺高血圧治療薬の導入により変化するかどうかを検証する目的で8名の患者について、治療前後で一酸化窒素への反応性を比較した結果8名中5名で治療後に一酸化窒素に対する血管反応性が改善を認めた。肺動脈性肺高血圧症治療薬により血管の増殖病変が退縮し、肺動脈の血管拡張薬での拡張予備能が改善していることを示唆する結果であり、一酸化窒素負荷試験により肺動脈のreverse remodelingを診

断できる可能性が示唆された。

5. 左心疾患に合併する肺高血圧症に対する肺動脈性肺高血圧症治療薬の有効性を判断する目的で左心疾患合併肺高血圧症例 8 例に対して一酸化窒素負荷試験を施行した結果、肺圧較差や PVR の有意な低下を認め、CI は有意に増大を認めた。また、一酸化窒素による PVR ならびに肺圧較差の反応性低下は baseline の PVR、肺圧較差との間でそれぞれ強い負の相関関係を認めた。8 例中 4 例については一酸化窒素に反応して PVR が低下し、CI も大きく増大したことから肺動脈性肺高血圧症治療薬の有効性が期待できる結果であった。そのため、PDE5 阻害薬である sildenafil citrate を右心カテーテルによる血行動態監視下に投与し有効性を確認したところ、sildenafil citrate により PVR は低下し、CI の増大を認めた。この結果は一酸化窒素負荷の結果と同様であり、左心疾患合併肺高血圧症における肺動脈性肺高血圧症治療薬の有効性を一酸化窒素負荷試験により安全に予測できると考えられた。

以上、本論文は肺高血圧症の血行動態における酸素、一酸化窒素の急性効果について示唆を加え、酸素、一酸化窒素を用いた急性肺血管反応性試験が肺高血圧症の治療経過における肺血管の状態を判断する上で有用であることを示した。特に一酸化窒素負荷試験は肺動脈性肺高血圧症治療薬の適応外である左心疾患関連肺高血圧症において、薬剤の有用性を安全に評価できることを明らかにし、今後この左心疾患関連肺高血圧症への治療戦略において重要な役割を担うものと考えられる。肺高血圧症や重症心不全の診療に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。