

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 今井 遼

論 文 題 目


Single-center prognostic validation of the risk assessment of the 2015 ESC/ERS guidelines in patients with pulmonary arterial hypertension in Japan

(日本の肺動脈性肺高血圧症患者における ESC/ERS ガイドライン 2015 のリスク評価法に基づいた単施設での予後の検証)


論文審査担当者

名古屋大学教授

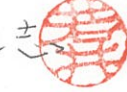
主 査 委員

碓氷章考 
名古屋大学教授

委員

芳川豊史 
名古屋大学教授

委員

若井 運 志 
名古屋大学教授

指導教授

室原豊明 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2





本研究は、European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS)ガイドライン 2015 のリスク評価法に基づき、日本の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者における予後の検証を行う事を目的とした。当施設の患者を対象にした統計解析の結果、初回評価時点での高リスク群は有意に予後不良であった。また、Follow-up 時点で低リスク分類を達成していた患者群は有意に予後良好であり、低リスク分類への改善と薬剤併用療法開始に至るまでの期間との間には有意な関連が認められた。これらの結果から、同リスク評価法は、日本の PAH 患者においても長期予後の予測に有用であり、また低リスク分類への改善のために早期の薬剤併用療法が有用である事が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本邦ないし欧州のガイドラインにおいて、初期単剤療法の推奨は明記されておらず、低（～中）リスク群における選択肢となっている。肺高血圧症ワールドシンポジウム 2018 においては、軽症の PAH に対して単剤療法が考慮されると提言された。このように、初期単剤療法か併用療法かの選択基準に関しては、まだ統一見解が得られていない。本研究では、単剤療法を考慮しうる患者群としての低リスク群を除外し、中～高リスク群で検証を行っている。すなわち、本研究は「中～高リスク群の PAH」における早期併用療法の有益性を示した一つの報告にはなるが、一概に早期併用療法が重要という結論にはならないと考えられる。
2. 早期併用療法群と単剤療法群や、早期併用療法群と逐次併用療法群を比較する二重盲検試験が必要と考えられる。既存の RCT は、アンブリセタンとタダラフィルの単剤治療群と併用群を比較した AMBITION study しかない。その背景には、PAH の新規罹患患者が少ない事があると考えられる。早期併用療法の有益性を検証するために、理想的には PAH の病態別、併用薬剤の組み合わせ、疾患の重症度別などのサブ解析ができるような大規模な前向き試験を本邦で行えるとよいが、新規患者数の少なさからそれは非常に困難である。そのため、本研究のような後向きの検証結果を集積していく事も重要であると考えられる。
3. 個々の評価項目では、Baseline において予後不良群を高リスク群として層別できたのは、WHO-FC、RAP、6MWD、peak VO₂ であった。一方、Follow-up 時点において低リスク群と中/高リスク群との間に予後の有意差が認められたのは、SvO₂ のみであった。これに対して、本研究で用いた複合評価法では、Baseline における予後不良群の層別、Follow-up における低リスク群とそれ以外の群との予後層別の両者を行う事ができた。しかし、一律に低～高リスクを 1～3 点と当てはめるのは妥当でない可能性があり、この点に関しては、日本に限らず今後の課題と考えられる。

本研究は、日本の PAH 患者のリスク評価に関して、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	今井 遼
試験担当者	主査	碓氷章孝 	副査 ₁	芳川 豊史 
	副査 ₂	若井 建志 	指導教授	室原豊明 
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本研究の結果から、肺動脈性肺高血圧症に対しては早期の薬剤併用療法が重要であると考えられるか 2. 早期の薬剤併用療法の有用性を証明するためには、今後どのような研究が必要か 3. リスク分類のため5つの評価項目を使用しているが、各項目ごとの予後の評価はどうであったか <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				