

強皮症に伴う間質性肺疾患の自然経過の検討

研究分担者 桑名正隆 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 准教授

研究要旨

間質性肺疾患 (ILD) は本邦強皮症 (SSc) 患者の死因第一位を占める主要な予後規定因子である。現状で SSc-ILD の生命予後を改善するエビデンスを持つ治療法がなく、細胞毒性の強いシクロホスファミド (CYC) の使用は極力避けたいのが実状である。我々の施設では 1995 年以前は SSc-ILD に対して積極的な治療介入を行わなかったことから、当時のデータベースを用いて発症 3 年以内に診断された SSc-ILD 症例のうち、自然経過に影響を与える可能性のある薬剤の投与を受けなかった症例の長期にわたる肺機能、生命予後のデータを解析し、診断時の予後予測因子の同定を目的とした。SSc-ILD 症例 50 例のうち 16 例 (32%) が 28-204ヶ月の観察期間中に末期肺病変 (ESLD) に進展した。ESLD に進行する診断時の予後不良因子として dcSSc、労作時息切れ、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性、抗セントロメア抗体陰性、%FVC 低下、%DLco 低下、血清 KL-6 高値が同定された。多変量解析では KL-6 高値のみが ESLD 進展を予測する独立した予後不良因子として抽出された。ESLD 進行例における %FVC 低下は診断後 3 年以内、3-6 年、6 年以上で差はなかった。経時的な %FVC/%DLco 比の推移を調べたところ、2.0 をカットオフとすると PH に対する感度 100% は、特異度は 84% と PH 症例を的確に抽出できることが示された。

A. 研究目的

間質性肺疾患 (ILD) は本邦強皮症 (SSc) 患者の死因第一位を占め、生命予後に影響を及ぼす主要な臓器障害である。ILD は SSc 患者の 50% 程度でみられ、高解像度 CT (HRCT) を用いると 70% 近くに検出される。これまでの欧米で実施された履歴的調査から、SSc-ILD は特発性肺線維症に比べて予後良好であるが、約 40% 程度で拘束性換気障害が進行して死因に直結することが示されている^[1]。ILD の治療薬としてシクロホスファミド (CYC) の有用性が示されている。偽薬対照二重盲検ランダム化比較試験 (Scleroderma Lung Study; SLS) では、CYC 群では偽薬群に比べて有意に %FVC 低下を抑制し、dyspnea index、HAQ-DI、スキンスコアの有意な改善も示されている^[2]。しかし、血球減少、悪心・嘔吐、血尿などの副作用は CYC 群で有意に高頻度であり、SLS

登録症例の試験終了後の経過を調べた調査では CYC により得られた %FVC 低下阻止効果は CYC 中止 1 年後に消失していた^[3]。これら結果から、CYC は SSc-ILD の拘束性換気障害の進行を抑制する効果はあるものの、その効果は顕著でなく、不可逆性の生殖機能障害や発癌 (膀胱癌、造血器腫瘍) など重篤な副作用のリスクを上昇させるとめ、その使用については risk-benefit バランスを考慮することが世界的なコンセンサスとなっている。benefit 面で考えると、将来拘束性換気障害が進行して、生命予後悪化につながる SSc-ILD 症例のみが治療対象となる。これまで SSc-ILD の予後予測因子が検討され、黒人、男性、心筋病変^[4]、CT での肺病変の広がり > 20%、中等度の拘束性換気障害 (%FVC < 70%)^[5]、HRCT 上の牽引性気管支拡張などの線維化所見^[6]などが報告されてきた。しかし、これら予後予測因子

はILDがある程度進行してから出現する項目が多く、早期治療介入に有用な指標はほとんどなかった。

我々の施設では、1995年以前に診断されたSSc-ILD症例に対して積極的な治療介入を実施しなかった。そのため、無治療で経過観察された症例が大半で、SSc-ILDの自然経過を評価する格好のコホートである。そこで、発症3年以内に診断されたSSc-ILD症例のうち、自然経過に影響を与える可能性のある薬剤の投与を受けなかった例の長期にわたる肺機能、生命予後のデータを解析し、診断時の予後予測因子を同定することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

1980年から1995年に慶應義塾大学病院でSScと診断された221例のうち、診断時の罹病期間が3年未満（レイノー現象以外の症状出現を発症とする）、かつ単純胸部X線上ILDのある94例を抽出した。さらに、ILD関連死を除いて10年以上の経過を観察し、経過中に4回以上の肺機能検査を施行した53例に絞り込んだ。さらに、ILDの自然経過に影響を与える可能性のある治療（プレドニゾロン換算で10mg/日以上ステロイド、D-ペニシラミン、シクロホスファミド、アザチオプリン）を受けた3例を除外し、残った50例を対象とした。男性4例、女性46例で、全例がアメリカリウマチ学会の分類基準を満たした^[7]。

2. 臨床データ

診断時の性、年齢、病型、臨床期間、喫煙歴、労作時息切れを診療録から履歴的に調べた。末期肺病変（ESLD）は%FVC<50%、ILDに対して酸素療法の導入、ILD関連死のいずれかと定義した。自己抗体は間接蛍光抗体法、二重免疫拡散法、免疫沈降法により同定した。肺機能検査は全例で診断時に実施

され、その後は1-5年毎に測定されており、%FVCと%DLcoを記録した。KL-6は初診時の保存血清を用いて、酵素免疫測定法による測定キット（三光純薬）により測定した。

3. 統計学的解析

2群間の比較はカイ2乗検定またはMann-Whitney検定で行った。相関係数は単純回帰モデルで求めた。生命表分析はKaplan-Meyer法により行い、2群間の累積生存率の比較にはlog-rank検定を用いた。多変量解析にはCox比例ハザードモデルを用い、有意な因子として抽出された場合はオッズ比と95%信頼区間を求めた。全ての解析は統計解析ソフトJMP（Version 9, SAS Institute）を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は学内の倫理委員会で承認済みである。患者本人に対して研究内容を説明し、文書による同意を原則とした。患者が死亡もしくは現時点で通院していない場合は、病院内、ホームページ上で研究内容を公開した。

C. 研究結果

SSc-ILDとして抽出された50例のうち26例がびまん皮膚硬化型（dcSSc）、24例が限局皮膚硬化型（lcSSc）であった。診断時年齢が 43.4 ± 11.4 歳、発症から診断までの期間は 14.2 ± 7.2 ヶ月であった。自己抗体の分布は抗トポイソメラーゼI抗体が33例（67%）、抗セントロメア抗体が10例（20%）、抗U1RNP抗体が4例（8%）、抗Th/To抗体が1例（2%）であった。経過中に16例（32%）がESLDに進展し、診断からESLDに陥るまでの期間は28-204ヶ月であった。ESLD進行例は非進行例に比べて有意に生命予後が悪く（ $P < 0.0001$ ）、10年生存率は37%、15年生存率は16%であった。死因は全例でILD関連の感染症、肺高血圧症（PH）、気胸であった。一方、

ESLD 非進行例の死因はリンパ腫、固形癌など悪性腫瘍、脳血管障害で、ILD での死亡はなかった。

ESLD 進展を予測する診断時の臨床所見を調べるため、ESLD 進行例と非進行例の診断時の臨床所見を比較した (表 1)。その結果、ESLD 進行例では dcSSc、労作時息切れ、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性、抗セントロメア抗体陰性の頻度が有意に高く、%FVC と %DLco は低かった。また、血清 KL-6 は ESLD 進行例で非進行例に比べて有意に高かった。そこで、Cox 比例ハザードモデルを用いて ESLD 進展を予測する独立した予後不良因子を調べたところ、血清 KL-6 のみが抽出された ($P < 0.0002$ 、オッズ比 87.6、95% 信頼区間 7.7-1451)。実際に、診断時血清 KL-6 が 500 U/mL をカットオフとすると、500 U/mL を越えた 28 例は、500 U/mL 以下の 22 例に比べて有意に ESLD に進展する率が高かった (図 1)。

SSc-ILD では発症から 3 年以内に拘束性換気障害が急速に進行し、その後の進行は緩徐なことが報告されている^[4]。そこで、ESLD 進行例と非進行例で %FVC の年間あたりの平均変化率 (%/年) を比較した (図 2)。まず全経過での変化率を比べると、進行例は非進行例に比べて %FVC 低下率が有意に大きかった (-4.6 ± 2.4 vs -0.5 ± 0.8 , $P < 0.0001$)。ESLD 進行例で %FVC 変化率を診断後 0-3 年、3-6 年、6 年以降に分けたところ、3 群間で差を認めず、%FVC 低下は罹病期間にかかわらず進行していた。%FVC 変化率と診断時の %FVC、%DLco、KL-6 の相関を調べると、%DLco と正の相関 ($r = 0.35$, $P = 0.01$)、KL-6 と負の相関 ($r = 0.71$, $P < 0.0001$) を認めた。したがって、診断時の KL-6 が高い症例ほど、その後の %FVC 低下率が大きいことが示された。

SSc-ILD 症例においては PH の併発が予後を悪化させる。経過中に 6 例 (12%) が右心カテーテル検査で PH と診断され、全例が死亡していた。PH 併発

と %FVC/%DLco 比の関連を検討するため、%FVC/%DLco 比の推移を図 3 に示した。PH を併発した 6 例はいずれも PH 診断時に %FVC/%DLco 比が 2.5 を越えていた。そのうち 4 例では、PH 診断の数年前から %FVC/%DLco 比が 2.0 を越えていた。%FVC/%DLco 比 2.0 をカットオフとすると、PH に対する感度 100% は、特異度は 84% であった。

D. 考案

ILD は SSc の予後を規定する臓器障害であるにもかかわらず、生命予後を改善するエビデンスを有する治療法はない。経口 CYC 療法が 1 年間の %FVC 低下を 2.5% 抑制する効果が示されているが、長期の予後改善効果については否定的な報告がほとんどである^[8]。その上、CYC は細胞毒性の強いアルキル化剤であり、長期に渡って人体に影響が残り、膀胱癌や造血器腫瘍などの発癌のリスク上昇は生涯続く。また、妊娠可能年齢の女性にとって不可逆的な生殖機能障害は重大な問題である。そのため、CYC の使用は可能な範囲で回避すべきで、予測される効果がリスクを上回る場合にのみ適応とするのが一般的な考え方である。CYC 以外に SSc-ILD に対して有効性が期待される治療薬としてミコフェノレート酸モフェチル (MMF) やイマチニブがあるが、現状で高いエビデンスはなく、わが国では保険診療での使用はできない。このような状況下では、診断時に拘束性換気障害が将来進行する例の抽出がきわめて重要で、呼吸機能低下が進行しない例に対してむやみに毒性の強い治療を行うことの自重が求められる。今回の検討で、診断時に罹病期間 3 年以内で胸部 X 線上 ILD がある症例でも、68% は無治療でも ESLD に進展せず、ILD が死因につながった例がないことが明らかにされた。risk-benefit バランスを考慮すると、これら症例は CYC 療法の適応とはならない。

SSc-ILDの予後不良因子として同定されてきたCTでの肺病変の広がり>20%、中等度の拘束性換気障害(%FVC<70%)、HRCT上の線維化所見が出現するためにはある程度の罹病期間が必要であるため、早期治療介入の観点からは必ずしも実用的な指標ではない。今回の検討から、発症から3年以内のILD予後不良因子としてdcSSc、労作時息切れ、抗トポイソメラーゼI抗体陽性、抗セントロメア抗体陰性、%FVC低下、%DLco低下、血清KL-6高値が同定され、多変量解析の結果からKL-6高値のみが独立した因子として抽出された。したがって、HRCT所見や%FVC低下がない早期例でも血清KL-6が基準値を越えた場合は積極的治療の対象となる可能性があり、前向き試験により確認する必要がある。

SSc-ILDは発症5年以内に拘束性換気障害が進行するが、その後は呼吸機能障害の進行が緩徐になるとされてきた^[4]。しかし、ESLD進行例における%FVC低下は診断後3年以内、3-6年、6年以上で差はなく、罹病期間が長くても病態の進行が止まらないことが明らかにされた。この結果はSLSのサブ解析にも一致する^[9]。そのため、%FVCが低下する例では、ESLDに至ってなければ罹病期間に関係なく治療を考慮すべきである。

SSc-ILDの直接的な死因としてPH併発による低酸素血症、血行動態の悪化はきわめて重要である。これまでILDにおけるPH早期検出が大切で、%FVC/%DLco比がよい指標となることが報告されてきた。ただし、そのカットオフについては1.4-2.0と報告によって幅が大きかった。今回の検討では2.0が感度、特異度の両面で最も優れていた。PHと診断されていない多くの症例で%FVC/%DLco比は1.4-2.0の範囲であり、従来の基準では過大評価していた可能性がある。

本研究の制約として、データベース登録症例に基

づいた履歴的研究であることから症例選択バイアスが挙げられる。診断時の罹病期間が3年未満かつ単胸部X線上ILDのある94例のうち、44例が解析から除外された。主な理由は観察期間が10年に満たないためであった。解析に用いた50例と除外された44例の診断時の臨床所見に有意差はなかったが、10年以内に死亡した例は除外例で有意に多かった。死因として腎クリーゼ3例、心筋病変3例、肺動脈性肺高血圧症3例、悪性腫瘍2例、その他4例であった。このことから、今回の解析ではILD以外の重篤臓器病変を有する症例が除外されており、結果解釈にはその点を勘案する必要がある。

E. 結 論

本邦SSc-ILDではESLDに進行する例は32%に過ぎない。進行例では罹病期間に関わらず拘束性換気障害が進行し、%FVC/%DLco比が2.0を越えるとPHを高率に併発する。発症3年以内のILD症例ではKL-6高値が独立した予後不良因子であることから、血清KL-6が基準値を越えた例では治療介入を含めて慎重に観察する必要がある。

F. 文 献

- 1) Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1583-90.
- 2) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-66.
- 3) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 21026-34.

- 4) Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283-9.
- 5) Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248-54.
- 6) Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009; 136: 1333-40.
- 7) Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
- 8) Mittoo S, Wigley FM, Wise RA, et al. Long term effects of cyclophosphamide treatment on lung function and survival in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Open Rheumatol J* 2010; 13: 1-6.
- 9) Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study placebo group. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3078-85.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hoshino K, Satoh T, Kawaguchi Y, Kuwana M. Association of Hepatocyte Growth Factor promoter polymorphism with severity of interstitial lung disease in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2465-72.
- 2) Furuya Y, Kuwana M. Effect of bosentan on systemic sclerosis-associated interstitial lung disease ineligible for cyclophosphamide therapy: a prospective open-label study. *J Rheumatol* 2011; 38: 2186-92.
- 3) Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Muro Y, Ogawa F, Tanaka S, Takehara K, Sato S. Investigation of prognostic factors for skin sclerosis and lung function in Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicenter prospective observational study. *Rheumatology* 2012; 51: 129-33.
- 4) Kuwana M, Okazaki Y. Quantification of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: a direct comparison of protocols. *Ann Rheum Dis* In press.

2. 学会発表

桑名正隆：カレントシンポジウム；膠原病の診療最前線；強皮症．第55回日本リウマチ学会総会（神戸）．2011.7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. ESLD 進行例と行例の診断時の臨床所見

診断時の臨床所見	ESLD 進行例 (n = 16)	ESLD 非進行例 (n = 34)	P
性 (男 : 女)	3:13	1:33	0.06
診断時年齢 (歳)	45.1 ± 11.0	42.9 ± 11.7	0.26
罹病期間 (月)	13.7 ± 7.5	14.4 ± 7.2	0.37
dcSSc (%)	81%	38%	0.006
喫煙歴 (%)	25%	21%	0.72
労作時息切れ (%)	69%	32%	0.03
抗トイソメラゼ I 抗体 (%)	94%	53%	0.004
抗セントロメア抗体 (%)	0%	29%	0.02
%FVC	76.6 ± 12.8	87.1 ± 13.8	0.007
%DLco	48.6 ± 13.4	59.0 ± 9.6	0.001
KL-6 (U/mL)	1368 ± 565	434 ± 201	<0.0001

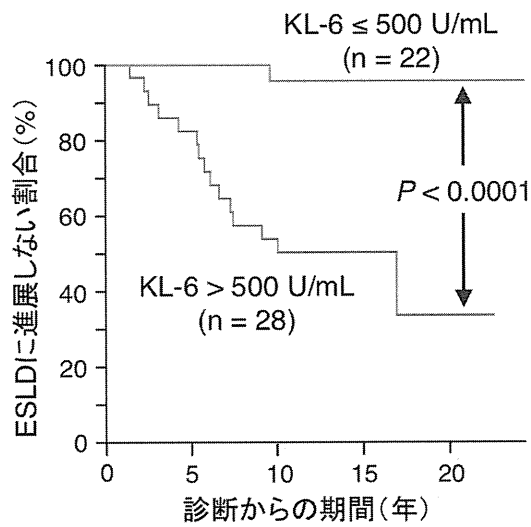


図 1 : 診断時の KL-6 値による ESLD 進展割合
ESLD に進展しない累積割合を診断時の血清 KL-6 が 500 U/mL をカットオフとして層別化した 2 群間で比較した。生命表は Kaplan-Meyer 法で作成し、2 群間の比較は log-rank 検定で行った。

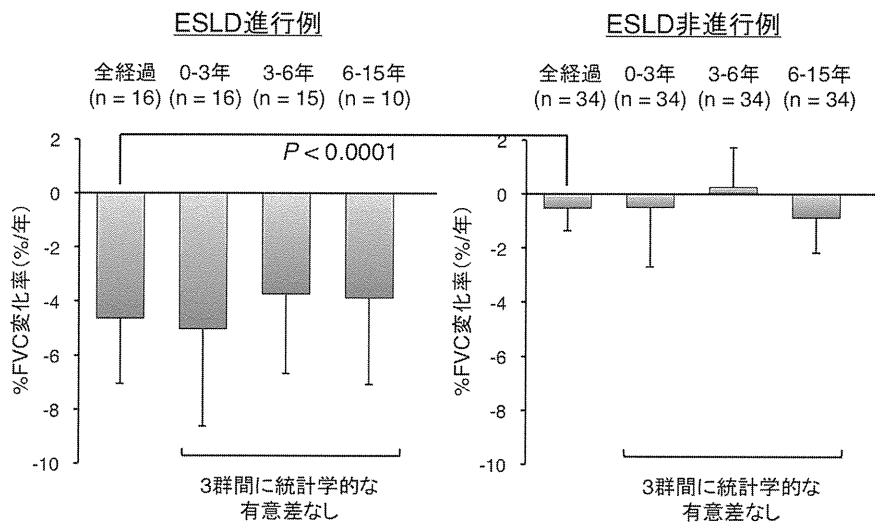


図2：罹病期間による%FVC低下率の比較

ESLD進行例と非進行例における全経過、診断後0-3年、3-6年、6-15年の%FVC変化率(%/年)を示す。

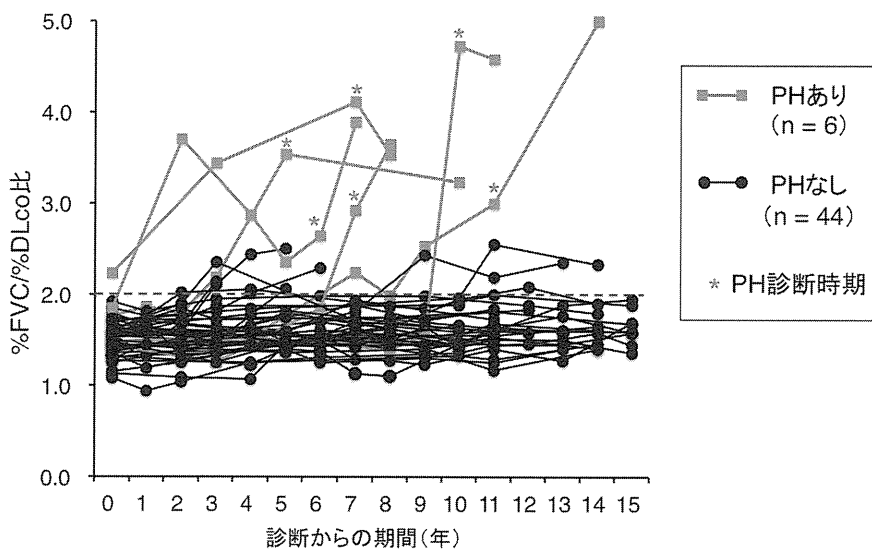


図3：PH併発の有無と%FVC/%DLco比の推移

SSc-ILD患者50例の経時的な%FVC/%DLco比の推移を示す。経過中にPHと診断された6例は■、それ以外の44例は●で示した。*は右心カテーテル検査でPHと診断された時期を示す。

全身性強皮症に伴う早期 PAH の診断方法

研究分担者 川口鎮司 東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ通風センター膠原病 臨床教授
協力者 高木香恵 東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ痛風センター膠原病 准講師
協力者 大田ゆう子 東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ痛風センター膠原病 医員
協力者 柄本明子 東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ痛風センター膠原病 助教

研究要旨

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と診断されていない 108 例の全身性強皮症患者に対し、心臓超音波検査、呼吸機能検査、血清学的指標である NT-proBNP の 3 項目を指標とし、PAH のスクリーニングを行った。労作時息切れなどの自覚症状が無い症例においてもスクリーニングの結果、PAH 疑いとなる症例は存在し、さらに、確定診断のための心臓カテーテル検査にて、7 例が自覚症状無しで PAH (境界型を含む) と診断された。自覚症状がある症例も含めて、非侵襲的検査方法で PAH 疑いとなった症例は 22 例存在し、そのうち、平均肺動脈圧が 20 mmHg より高い境界型以上の PAH と診断されたのは、13 例であった。

早期の PAH に関して、ベラプロスト、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬の 3 系統の内服薬の 1-3 剤の組み合わせで治療を行うことにより、PAH 合併例の予後は改善することが示唆された。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) は、線維化病変ばかりでなく、血管病変の重症度が生命予後に関連している^[1,2]。特に、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の合併とその重症度は最も予後不良の合併症と考えられている。近年、PAH に対する治療方法が新たに開発され、SSc に伴う PAH に関しても治療効果が認められるようになってきた^[3-8]。しかしながら、WHO 機能分類での評価で III 以上に進行している症例では、治療反応性が乏しいとことが推定されている。そのため、自覚症状が少ない、あるいは、無い状態での PAH の診断が重要となってきている。臨床症状が乏しい時からのスクリーニングにより、早期 PAH を診断できれば、生命予後の改善につながる可能性がある。

PAH の診断には、心臓カテーテル検査が必要とされている。しかしながら、この検査は侵襲的であり、循環器専門医の手技が必要となる。そのため、膠原

病内科あるいは皮膚科の医師では確定診断は困難であり、SSc 全例において、循環器専門医への紹介は非効率的と考える。そのため、侵襲的な方法以外の検査において、心臓カテーテル検査を実施するかどうかを決める必要がある。そのための非侵襲的な検査でのアルゴリズムを作成し、PAH 疑いとなった症例にカテーテル検査を実施した。非侵襲的な検査方法としては、心臓超音波検査での右室収縮期圧測定、呼吸機能検査での %DLco^[9]、血清 NT-proBNP^[10] の 3 項目を行っている。その結果、早期 PAH と診断し得た症例に治療介入を行い、治療効果の有効性を検討した。

B. 研究方法

2005 年以降に東京女子医科大学に通院加療中の SSc 症例、108 例を対象とした。我々の作成した早期診断のアルゴリズムにより、PAH 疑いとなった症

例に対して、右心臓カテーテル検査を施行した。アルゴリズムは、図1に示す。その結果、肺動脈楔入圧が15 mmHg以下で、平均肺動脈圧が21 mmHg以上の症例をPAHと診断し、WHO機能分類に従って、薬物介入を行った。WHO機能分類 I/IIの症例では、ベラプロストとシルデナフィルを併用した。WHO機能分類 II/IIIの症例では、ベラプロスト (Ber)、シルデナフィル (PDE) とボセンタン (ERA) を併用した。全例、免疫抑制療法は施行しなかった。

C. 研究結果

1) PAH疑いの診断

図1に示したアルゴリズムにより、PAH疑いとなった症例は、検討した108症例のうち、22例であった。22例のうち、自覚症状が無かった症例は、11例であった。労作時息切れなどの自覚症状があった症例は11例であった。

2) 右心臓カテーテル検査でのPAH診断

PAH疑いとなった例の症例のカテーテル検査の結果を表1に示す。22例の症例にて右心臓カテーテル検査を行い、平均肺動脈圧 (mPAP) が20 mmHg以下の症例が9例、mPAPが20より高く25より低い境界型PAHの症例が7例、mPAPが25 mmHg以上のPAH症例が6例であった。

また、自覚症状がなかった11例のうち、7例が境界型以上のPAHであり、自覚症状があった症例11例のうち、6例がPAHであった。この結果からは、自覚症状の有無では、判断できない症例があることが示唆された。

13症例の背景を表2にしめす。限局性皮膚硬化型の症例が62%と多かった。また、抗U1-RNP抗体が54%で陽性であった。

3) 治療効果

平均治療観察期間は、40ヶ月である。13症例とも

最終的には、1剤以上の肺血管拡張薬が投与された。Berのみでの治療を継続できたのは3例であり、WHO機能分類Iの症例においても、PDEの併用を行っている。WHO機能分類IIおよびIIIの症例では、ERAの併用も行い治療を行った。詳細な治療経過と最終のNT-proBNP、RVSP、WHO機能分類を表3に示す。この治療経過中には、明らかなPAHの悪化は無く、経過観察中である。

D. 考察

PAHを伴うSScは、新規経口薬の開発に伴い、生命予後の改善が認められるようになってきた。しかしながら、いまだに、5年生存率は50%程度になるという報告があり、治療薬の開発前と比較し改善が認められるが、いまだに予後不良である^[11,12]。早期での診断が予後を改善する可能性があり、自覚症状がみられれば、できるだけ心臓超音波検査を施行するように推奨されている^[13]。今回の我々の検討は、患者の同意がえられれば、自覚症状が無い状態から、心臓超音波検査、呼吸機能検査、血清NT-proBNP測定をPAHと診断されていないSSc全例で行っている。その結果、右心臓カテーテル検査を施行する基準を満たす症例が、約2割にのぼった。この症例に対して行われたカテーテル検査で、平均肺動脈圧 (mPAP) が、20 mmHgを超える症例が約半数で認められた。非侵襲的な検査を行いPAH疑いの基準を満たした症例群に対して、Dapa PointのPAH診断基準を満たす症例は、27%であった。ただし、境界型PAHに含まれる症例が7例あり、境界型以上のPAHは、半数を超えた。我々の提案する非侵襲的検査の組み合わせでの検査方法では、感度は50%以上と考えられた。一方、今回のPAH疑いの基準を満たさなかった86例の症例で、追跡し得た症例においては、1例で最初の検査から18ヶ月後にPAHと診断され

た症例がみられた。正確な特異性は評価できないが、特異性はかなり高いと考える。つまり、この検査方法では、PAHの診断としては、かなり過大評価となっており、やはり、心臓カテーテル検査での評価が必要である。SScでは、最終的に10%前後の症例がPAHを合併することから、過大評価となるスクリーニング方法にて心臓カテーテル検査を行う症例をしぼって、できるだけ早期の境界型PAHを診断することは重要と考える。

次に、治療効果の評価である。境界型PAHが、未治療では進行していきmPAPや肺血管抵抗が上昇して、心不全症状を呈するかどうかの研究はまだ少ない。しかしながら、SSc症例で、WHO機能分類でIII以上の症例では、新規治療薬を用いても生命予後はきわめて悪い。そのため、WHO機能分類IあるいはIIの段階での治療介入が必要と考えられている。今回の13例では、1例を除き、II以下の症例であり、Ber、PDE、ERAの1-3剤の治療が奏功した。平均観察期間40ヶ月で、生存率は100%であり、PAH合併SScの治療経過としては、良好と考える。

副作用としては、顔面の紅潮感、動悸、頭痛が多く、特に、PDE併用にて高頻度に発現した。そのため、PDE併用後にBerを中止した症例もみられた。PDEで報告されている網膜障害の症例の経験はいまのところ無い。

E. 結 論

早期診断のための非侵襲的PAHの診断方法は、50%程度にてPAH(境界型を含む)を診断できた。疑陽性となる症例が加わることは確かであるが、偽陰性となる可能性は低いと推定され、PAHのスクリーニングには優れていると考える。

自覚症状の無い、早期のPAH症例に対して、Ber、PDE、ERAをもちいた治療は、PAH合併SScの生命

予後を改善する可能性がある。

F. 文 献

1. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-50.
2. Distler O, Pignone A. Pulmonary arterial hypertension and rheumatic disease from diagnosis to treatment. *Rheumatology* 2006; 45: iv 22-iv 25.
3. Barst RJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54: 78-84, 2009
4. Kunieda T, et al. Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 50: 513-529, 2009.
5. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
6. Galie N, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 371: 2093-2100, 2008
7. Galie N, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 46: 529-535, 2005
8. Badesch DB, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 34: 2417-2422, 2007
9. Allanore Y, Borderie D, Meune C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients

with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3503-8.

10. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-22.
11. Le PJ, Girgis RE, Lechtzin N, et al. Systemic sclerosis related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum* 63: 2456-64, 2011
12. Williams MH, Das C, Handler CE, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: im-

proved survival in the current era. *Heart* 92: 926-32, 2006

13. Hachulla E, Launay D, Yaici A, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology* 49: 940-4, 2010

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出題・登録状況

なし

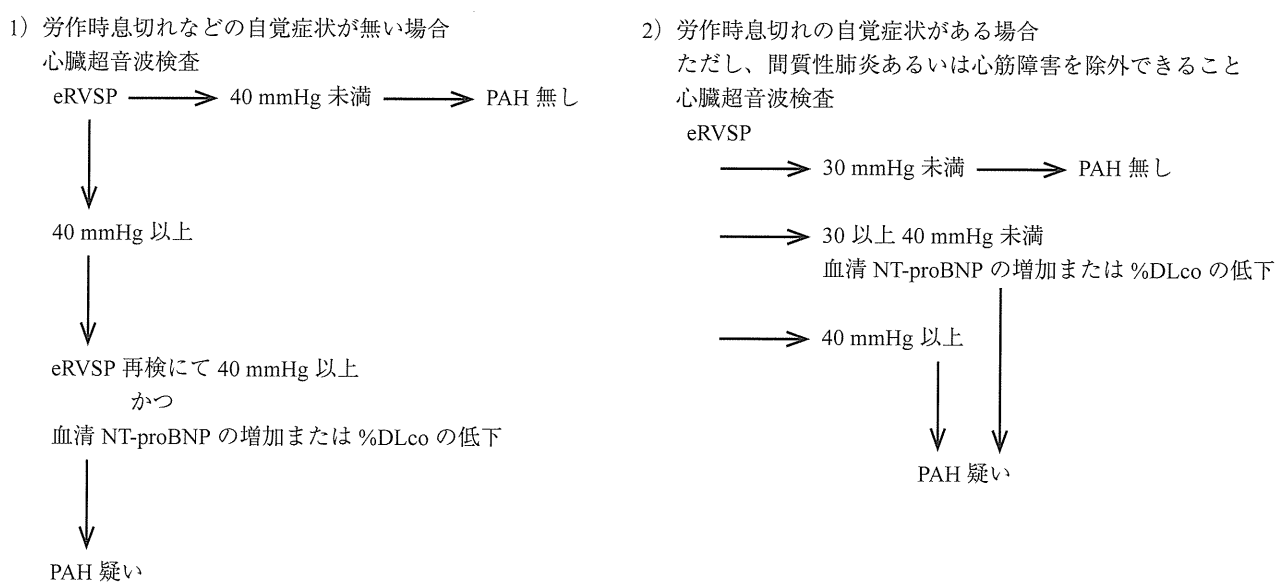


図 1：早期肺動脈性肺高血圧症診断のための非侵襲的検査方法のアルゴリズム
PAH: 肺動脈性肺高血圧症

表 1. 肺動脈圧性はい高血圧症 13 症例の治療前検査結果

	mPAP	PVR	WHO FC	NT-proBNP	eRVSP
1	21	273	I	267	44
2	25	338	I	312	47
3	23	342	I	360	47
4	21	267	I	328	41
5	22	455	I	254	41
6	23	302	I	283	44
7	28	380	I	315	46
8	21	366	II	380	37
9	38	725	II	619	56
10	41	597	II	458	75
11	30	550	II	892	37
12	32	667	II	721	53
13	28	630	III	965	46

mPAP: 平均肺動脈圧 (mmHg)、PVR: 肺血管抵抗 ($\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$)、
 WHO FC: WHO 機能分類、NT-pro BNP (pg/ml)、
 eRVSP: 心臓超音波による推定右室収縮期圧 (mmHg)

表 2. 肺動脈圧性肺高血圧症 13 例の臨床背景

平均年齢:	46 歳
全例女性	
限局皮膚硬化型:	8 症例 (62%)
間質性肺病変合併:	2 症例 (15%)
抗 U1-RNP 抗体陽性:	7 症例 (54%)
抗セントロメア抗体陽性:	2 症例 (15%)
抗 Scl-70 抗体陽性:	2 症例 (15%)
平均観察期間:	40ヶ月

表 3. 治療経過

	治療	経過 (月)	最終の WHO FC	最終の eRVSP (mmHg)	最終の NT-proBNP (pg/ml)
1	Ber	65	I	35	89
2	Ber	60	I	35	128
3	Ber + PDE	40	I	41	105
4	Ber	12	I	35	165
5	Ber + PDE	40	I	35	92
6	Ber + PDE	36	I	41	105
7	Ber + PDE	38	I	37	216
8	Ber + PDE	40	I	37	146
9	Ber + PDE + ERA	50	II	44	184
10	Ber + PDE	24	I	41	161
11	Ber + PDE + ERA	46	II	44	184
12	Ber + PDE + ERA	35	II	48	128
13	Ber + PDE + ERA	30	II	37	117

WHO FC: WHO 機能分類、eRVSP: 心臓超音波での推定右室収縮期圧 (mmHg)、
 Ber: ベラプロスト、PDE: ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、ERA: エンドセリン受容体拮抗薬

強皮症に対する運動負荷心エコーの血行動態評価を含めた有用性の検討

研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院	循環器内科	助教
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院	皮膚科	講師
協力者	稲葉俊郎	東京大学医学部附属病院	循環器内科	大学院生
協力者	牧 尚孝	東京大学医学部附属病院	循環器内科	大学院生
協力者	今村輝彦	東京大学医学部附属病院	循環器内科	大学院生
協力者	志賀太郎	東京大学医学部附属病院	循環器内科	助教
協力者	八尾厚史	東京大学医学部附属病院	循環器内科	特任講師
協力者	絹川弘一郎	東京大学医学部附属病院	循環器内科	講師
協力者	永井良三	東京大学医学部附属病院	循環器内科	教授
協力者	住田隼一	東京大学医学部附属病院	皮膚科	助教
協力者	高橋岳浩	東京大学医学部附属病院	皮膚科	大学院生
協力者	遠山哲夫	東京大学医学部附属病院	皮膚科	大学院生
協力者	市村洋平	東京大学医学部附属病院	皮膚科	大学院生
協力者	谷口隆志	東京大学医学部附属病院	皮膚科	大学院生
協力者	玉城善史郎	東京大学医学部附属病院	皮膚科	助教
研究代表者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院	皮膚科	教授

研究要旨

強皮症 (SSc) は肺高血圧症 (PH) に合併しやすいと言われており、PH が独立予後規定因子と言われている。そのため、SSc においては PH を早期に診断、除外する必要があるが、現在の心エコーのみのスクリーニングでは PH 重症例や PH 早期の症例を見落とすことが多いことも知られている。今回の研究では、SSc の症例の PH スクリーニングにおいて安静時心エコーに運動負荷エコーを追加することで、PH の診断精度が高まるかを検討した。心エコーで安静時の右室収縮期圧 (RVSP) <45 mmHg の 62 症例に運動負荷エコーを追加した。運動時 RVSP <45 mmHg に留まった 24 症例の中で右心カテーテル検査を施行できた 22 症例を検討すると、全例が mPA <21 mmHg であり境界型 PH の基準も満たさず、PH 除外のスクリーニングとしては有用と思われた。運動時 RVSP \geq 45 mmHg となったのは残り 38 症例あり、右心カテーテル検査を施行できた 32 症例を検討したところ、境界型 PH は 3 例/32 例のみであり、mPA 15 mmHg 未満が 15 例/32 例、mPA が 15 以上 21 mmHg 未満の症例が 14 例/32 例であった。健康人と異なり、SSc では mPA 15 mmHg 未満の正常圧の症例でも運動負荷により右室圧が上昇しており、何らかの肺動脈障害や肺血管床障害を示唆していると考えられた。

また、運動負荷により RVSP 値が上昇した群と変化がなかった群を比較したところ、運動負荷で圧上昇を認めた群では有意に心臓拡張障害と肺血管抵抗の上昇を認めており、早期の心筋障害や肺血管床障害を検出していると考えられた。

PH の high risk である SSc において、安静時心エコーに加えて運動負荷心エコーを追加することで、PH の除外や SSc の初期障害を検出する点において有用であると思われた。

A. 研究目的

肺高血圧症 (Pulmonary hypertension:PH) は予後不良な疾患であることが知られている。強皮症 (Systemic sclerosis:SSc) には 8-10% と高い割合で PH が合併すると報告されており、SSc では PH 合併の有無が独立した生命予後規定因子と言われているため¹⁻³⁾、PH の早期診断の必要性が求められている。ただ、日常診療における心電図や呼吸機能検査だけでは PH の発見が難しいのが現状である。PH の診断基準は右心カテーテル検査平均肺動脈圧 (mPAP) が 25 mmHg 以上で PH の確定診断とされ、mPAP が 21 mmHg 以上の症例は境界型 PH (borderline-PH) とされている。

日常診療では心臓超音波検査による三尖弁逆流速度から推定右室圧 (right ventricle systolic pressure : RVSP) を求めることで、RVSP を肺動脈収縮期圧と近似して PH のスクリーニングに使用しているが、肺血管床の 3分の2以上が障害されないと mPAP は 20 mmHg 以上に上昇しないことが知られている⁴⁾。RVSP 高値を来している症例では既に PH が進行しており、早期発見には限界がある。また、PH が進行し心拍出量が低下した症例では RVSP が低値となっていることもあり、心エコーの RVSP 値だけでは早期診断が難しい。ただ、負荷試験を行うことで、肺血管床の障害を早期に検出できると報告されている。健常人では、運動負荷によって RVSP は 45 mmHg までしか上昇しないとの報告があり⁵⁾、運動負荷により RVSP が 45 mmHg 以上へ上昇する症例では、何らかの早期の肺動脈や肺血管床の障害が起きていると考えられる。

そこで今回は、安静時心エコーで RVSP 値が 45 mmHg 以下であった症例に、運動負荷心エコーを行い、PH の除外診断が可能かどうかの検討と、運動負荷によって RVSP 値が 45 mmHg 以上に増加した群

と RVSP 値が 45 mmHg 以下のままでとどまった二群とでの比較検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

2010年7月から2011年12月までの間に、右心カテーテル未施行であり、PH治療薬も未導入である SSc 患者 69 症例を対象にした。

2) 方法

SSc 患者 69 症例に対してスクリーニングの心エコーを施行し、安静時 RVSP < 45 mmHg だった症例に運動負荷エコーを施行して、運動時 RVSP が 45 mmHg 以上の群と 45 mmHg より低かった群の二群間に分け、その中で、右心カテーテル検査の同意取得ができた 54 症例に対して 1 カ月以内に右心カテーテル検査を行い、二群間で解析を行った。

運動負荷の方法は、心肺運動負荷試験 (CPX : cardiopulmonary exercise test) に準じて行った。仰臥位での自転車エルゴメーターであるメータマックスを使用し、ベッドサイドで連続的に心エコー検査を施行した。運動負荷中は、1分毎に心拍数、血圧、酸素飽和度測定を測定し、モニター心電図で虚血性 ST 変化や不整脈の有無を観察した。

1~5分までは 0 Watt で 5 分間安静とし、6~9分は warming-up 時間として 15 Watt 負荷を 4 分間施行。その後 10 分以降は ramp 負荷を行い、5 Watt/分で負荷を漸増し、症候限界まで負荷を行った。最大負荷終了後、最低 6 分間はバイタルサインなどを経過観察した。

C. 研究結果

1) 患者背景

対象患者 69 名の背景は、lcSSc 60 例、dcSSc 9 例であり、女性 64 例、男性 5 例。平均 58 ± 14 歳、平

均発症年数は 8.2 ± 8.7 年だった。間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD) を合併していたのは 13 例 (19%) あり、自己抗体は抗セントロメア抗体 22 例 (32%)、Scl-70 抗体 9 例 (13%)、抗核抗体 38 例 (55%)、抗 U1-RNP 抗体 10 例 (14%) の合併あり (表 1)。検査データでは BNP 52 ± 49 [pg/ml]、KL-6 : 554 ± 546 [U/ml] であり、心エコーでは EF 70 ± 8 [%]、E/A 1.1 ± 0.5 、E/e' 8.5 ± 3.5 。呼吸機能では %VC 94.2 ± 20.8 [%]、%DLCO 80.2 ± 20.3 [%]、%VC/%DLCO 1.2 ± 0.3 だった (表 2)。

対象患者 69 名の中に安静時に心エコーを行い、安静時 RVSP ≥ 45 mmHg だった症例は 7 例、安静時 RVSP < 45 mmHg だった症例は 62 例だった。安静時 RVSP < 45 mmHg だった 62 例に運動負荷心エコーを行ったところ、運動負荷 RVSP ≥ 45 mmHg に上昇した症例は 38 例、運動負荷 RVSP < 45 mmHg にとどまった症例は 24 例だった。

運動負荷 RVSP ≥ 45 mmHg の 38 例のうち、右心カテーテルは 32 例に施行し、mPAP < 15 mmHg は 15 例、 $15 \leq$ mPAP < 21 mmHg は 14 例、 $21 \leq$ mPAP < 25 mmHg は 3 例だった (mPAP ≥ 25 mmHg の症例は 0 例)。

運動負荷 RVSP < 45 mmHg の 24 例のうち、右心カテーテルは 22 例に施行し、mPAP < 15 mmHg は 18 例、 $15 \leq$ mPAP < 21 mmHg は 4 例、mPAP ≥ 21 mmHg の症例は 0 例だった (表 3)。

運動負荷 RVSP < 45 mmHg の 24 例の中で、全員が mPAP < 21 mmHg であり境界型 PH も満たさなかった。PH を除外する手段としては運動負荷エコーは有用であると思われた。

運動負荷 RVSP ≥ 45 mmHg の 38 例の中で、境界型 PH を示した症例は 3 例/38 例であり、mPAP < 15 mmHg の正常圧群 (15 例) と $15 \leq$ mPAP < 21 mmHg の pre-PH 群 (14 例) に圧上昇を認めていた。この

ことにより、SSc では健常人と異なり、mPA15 mmHg 未満の正常圧の群であっても運動負荷により右室圧が上昇しており、何らかの肺動脈障害や肺血管床障害を示唆していると考えられた。そのため、必ずしも PH 合併例のみを検出できるわけではないが、SSc の早期における肺動脈障害や肺血管床の障害を示唆している結果であると考えられた。

2) 基礎疾患や血行動態の比較

運動負荷 RVSP < 45 mmHg の群 (A 群) と運動負荷 RVSP ≥ 45 mmHg の群 (B 群) の二群間で比較検討を行った。B 群が有意差を持って年齢が高い傾向にあったが (年齢 47 ± 12 歳 : 63 ± 11 歳)、呼吸機能や ILD 合併には有意差はなく、B 群の方が心エコーにて有意に拡張障害をきたしていた (E/A 1.4 ± 0.6 : 1.0 ± 0.3 、E' 10.4 ± 3.3 : 8.2 ± 2.2)。また、血行動態では心拍出量は B 群が低値の傾向にはあったが有意差はなく (CI 3.1 ± 0.5 : 2.8 ± 0.5)、肺血管抵抗は有意差を持って高かった (PVR 96 ± 40 : 152 ± 61) (表 4)。

D. 考 察

今回の研究において、安静時 RVSP < 45 mmHg の症例に運動負荷心エコーを行い、その上でも運動時 RVSP < 45 mmHg のままである症例は、右心カテーテル検査を施行しても PH の診断基準を満たさなかった。確定診断のために安静時心エコーに運動負荷心エコーを加えることで、右心カテを追加施行するかどうかの判断基準になることが示唆された。

また、安静時 RVSP < 45 mmHg の症例に運動負荷心エコーを行った結果からは、運動時 RVSP ≥ 45 mmHg へと上昇する症例は mPAP 圧の程度にかかわらずなかったことから、SSc の症例は健常人と異なり、正常圧の段階から何らかの肺障害や心筋障害を来していることが示唆された。

運動負荷 RVSP \geq 45 mmHg となる圧上昇した群を、運動負荷で圧上昇しなかった群との違いを検討したところ、心エコーにて収縮能障害は変わらないが、圧上昇群が有意に拡張機能障害を認めており、肺血管抵抗も上昇している傾向にあった。初期の心筋障害と初期の肺血管床障害を検出している可能性があり、PH high risk 群である SSc のスクリーニング検査としては意義ある検査であると思われた。ただ、年齢差に有意差があったため、今後症例の蓄積が必要である。

また、当研究グループにて 88 症例の SSc の血行動態を比較検討し、mPAP の圧に応じて生存曲線を比較したところ、mPAP $<$ 15 mmHg の正常圧群（15 例）では死亡症例がなかったが、 $15\leq$ mPAP $<$ 21 mmHg の pre-PH 群（14 例）では死亡率が増悪する傾向にあり（図 1）、 $21\leq$ mPAP $<$ 25 mmHg の境界型 PH 群ではさらに死亡率が増悪する傾向にあったことを同研究会で報告した（図 2）。このことにより、運動負荷エコーで圧の上昇が認められた $15\leq$ mPAP $<$ 21 mmHg の pre-PH の状態から既に何らかの心筋障害や肺血管床の障害が起きていることが示唆される。今後、他の検査と運動負荷エコーを組み合わせることで初期 PH の病態解明につながる可能性があると思われた。

一方、今回の研究では実際に mPAP \geq 25 mmHg となり PH を満たした症例の該当がなく、mPAP \geq 21 mmHg である境界型 PH を満たした症例が運動時 RVSP \geq 45 mmHg の 3 例/38 例が存在するのみと少数例だったため、明らかな有意差がでにくかったことが予想される。今後さらに症例数を重ねて検討を続けていきたい。

E. 結 論

SSc において安静時心エコーでも運動負荷を追加

しても右室圧上昇がない症例は PH をきたしている可能性は低いと思われた。SSc の症例において、運動負荷での右室圧上昇は mPAP の程度に依存せず、早期から肺・心筋障害が起きていることが示唆された。運動負荷にて右室圧上昇を認めた群は、心筋の拡張機能障害と肺血管抵抗の上昇を認めていた。SSc の PH スクリーニングや初期障害の検出において、運動負荷エコーは有用であると思われた。

F. 文 献

- 1) Pope JE et al. Prevalence of elevated pulmonary artery pressure measured by echocardiography in a multicenter study of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2005; 32: 1273.
- 2) Hachulla E et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec; 52(12): 3792-800.
- 3) Phung S et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis. *Intern Med J.* 2009 Oct; 39(10): 682-91.
- 4) Lau EM et al. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J.* 2011 Oct; 32(20): 2489-98.
- 5) Bossone E et al. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1999 May; 33(6): 1662-6.

G. 研究発表

- 1) 論文発表
なし

2) 学会発表

厚生労働省「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」研究班 2011 年度班会議・第 15 回強皮症研究会議合同会議

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 患者背景

SSc 69 例	lcSSc : 60 例/dcSSc : 9 例
性別	女性 64 例/男性 5 例
年齢	58 ± 14 歳
平均発症年数	8.2 ± 8.7 年
間質性肺炎	13 例 (19%)
自己抗体	抗セントロメア抗体 : 22 例 (32%) Scl-70(topo-1) : 9 例 (13%) 抗核抗体 : 38 例 (55%) U1-RNP 抗体 : 10 例 (14%)
内服薬	ベラプロスト : 26 例 (38%) ボセンタン : 7 例 (10%) シルデナフィル : 2 例 (3%) ACE 阻害剤/ARB : 15 例 (22%) ワーファリン : 3 例 (4%) ステロイド 11 例 (16%)

表 2. 検査データなど

	検査項目	検査値	正常値
L/D	BNP	52 ± 49	<100[pg/ml]
	KL-6	554 ± 546	<500[U/ml]
心エコー	EF	70 ± 8	>55[%]
	E/A	1.1 ± 0.5	0.75~1.5
	E/e'	8.5 ± 3.5	<10
呼吸機能	%VC	94.2 ± 20.8	>80[%]
	%DLCO	80.2 ± 20.3	>70[%]
	%VC/%DLCO	1.2 ± 0.3	

表 3. 運動負荷エコーでのスクリーニング

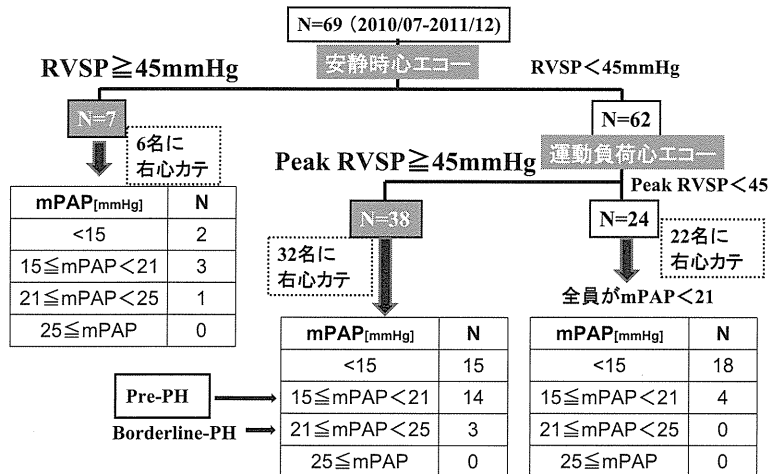
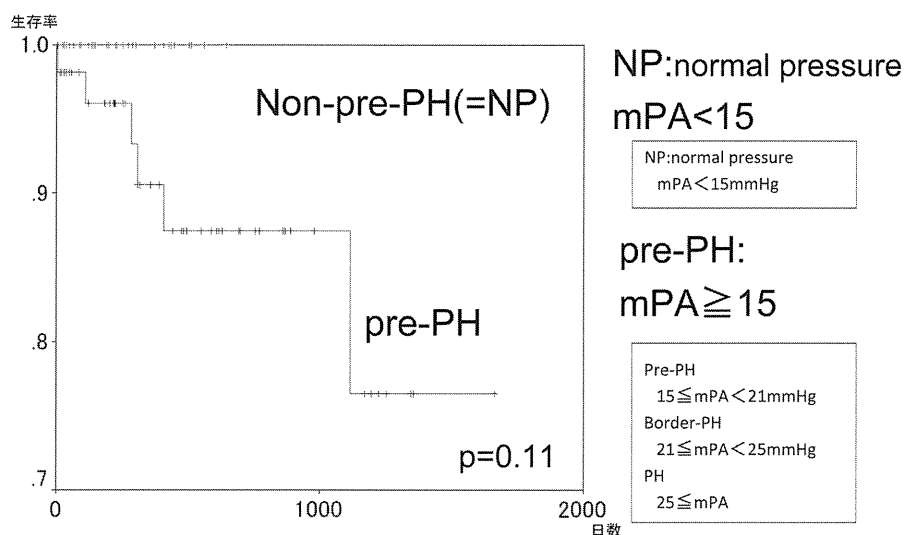


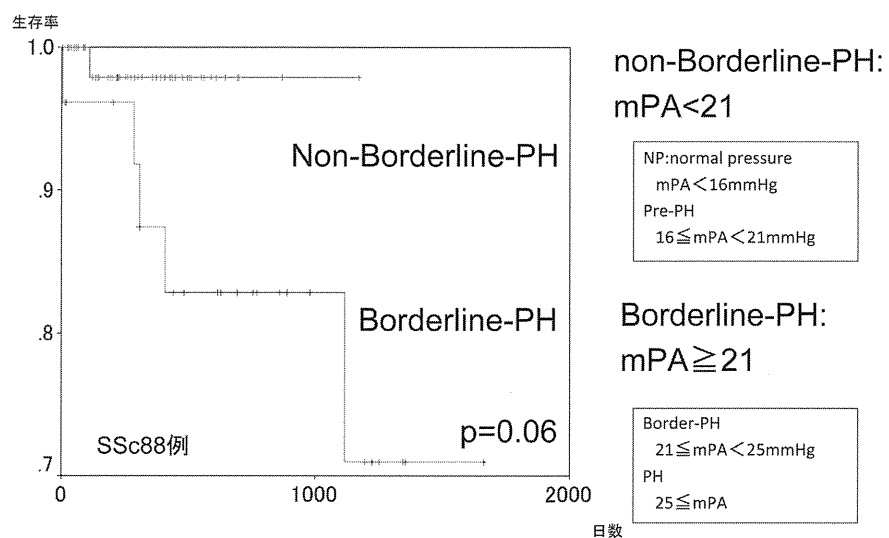
表 4. 運動負荷心エコー 右室圧変化なしと上昇群との比較

SSc (n=61)	SSc (n=61)	Peak RVSP<45 (n=24)	Peak RVSP≥45 (n=37)	p
Age		47 ± 12	63 ± 11	<0.05
BNP	[pg/ml]	37 ± 40	52 ± 42	0.2
EF	[%]	69 ± 9	71 ± 7.6	0.4
E/A		1.4 ± 0.6	1.0 ± 0.3	<0.05
E'	[cm/sec]	10.4 ± 3.3	8.2 ± 2.2	<0.05
%DLCO	[%]	83 ± 15	81 ± 24	0.66
Pre RVSP	[mmHg]	29.2 ± 7.6	36.2 ± 4.9	<0.05
peak RVSP	[mmHg]	36.6 ± 6.1	60.4 ± 12.0	<0.05
Δ RVSP	[mmHg]	7.4 ± 4.2	24.2 ± 12.5	<0.05
peak Watt	[Watt]	78 ± 28	56 ± 18	<0.05
右心カテ		20 例	32 例	
mPAP	[mmHg]	13.2 ± 2.3	15.0 ± 2.4	0.48
21 ≤ mPA		0	3(9%)	
15 ≤ mPA < 20		4(20%)	14(44%)	
mPA < 15		16(80%)	15(47%)	
CI	[l/min/m ²]	3.1 ± 0.5	2.8 ± 0.5	0.11
PVR	[dyne · sec · cm ⁻⁵]	96 ± 40	152 ± 61	<0.05



2012年1月14日
厚生労働省「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」研究班
2011年度班会議・第15回強皮症研究会議合同会議

図1：当院のKaplan-Meier曲線（SSc88例）mPA 15 mmHgでの比較



2012年1月14日
厚生労働省「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」研究班
2011年度班会議・第15回強皮症研究会議合同会議

図2：当院のKaplan-Meier曲線（SSc88例）mPA 21 mmHgでの比較

全身性強皮症に伴う肺高血圧症 (SSc-PH) の血行動態的特徴

研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院 循環器内科 助教
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院 皮膚科 講師
協力者	稲葉俊郎	東京大学医学部附属病院 循環器内科 大学院生
協力者	牧 尚孝	東京大学医学部附属病院 循環器内科 大学院生
協力者	八尾厚史	東京大学医学部附属病院 循環器内科 特任講師
協力者	絹川弘一郎	東京大学医学部附属病院 循環器内科 講師
協力者	平田恭信	東京大学医学部附属病院 先端臨床医学開発講座 特任准教授
協力者	永井良三	東京大学医学部附属病院 循環器内科 教授
協力者	市村洋平	東京大学医学部附属病院 皮膚科 大学院生
協力者	高橋岳浩	東京大学医学部附属病院 皮膚科 大学院生
協力者	遠山哲夫	東京大学医学部附属病院 皮膚科 大学院生
研究代表者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院 皮膚科 教授

研究要旨

強皮症に合併する肺高血圧症 (Scleroderma -related PH : SSc-PH) には、肺動脈性肺高血圧症 (Scleroderma-associated PAH : SSc-PAH) 及び間質性肺疾患に伴う肺高血圧症 (ILD-PH) がある。SSc-PAH は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の中でも特に治療抵抗性かつ予後不良であることが知られており、さらに ILD-PH は SSc-PAH よりも予後不良であるとされている。その原因としては、強皮症の罹患患者がその他の原因の PAH の患者よりも比較的高齢であったり、強皮症の患者では PAH や間質性肺疾患のみならず、他にも多臓器に渡って障害を生じている症例が多いことなどが考えられるが、血行動態的にもその他の原因の PAH とは異なった特徴を持っている可能性があり、そのことが予後の違いに結びついている可能性も考えられる。そこで我々は、SSc-PH の患者 26 名と、強皮症以外の原因によって生じた肺動脈性肺高血圧症 (nonSSc-PAH) の患者 26 名の初回の右心カテーテルの結果から、両者の血行動態的差異を検討した。この結果、SSc-PH では nonSSc-PAH に比べて有意に肺動脈圧及び 1 回拍出係数が低かった。よって、SSc-PH では肺動脈圧が比較的低い段階から心拍出量の低下が起こることが示唆された。心拍出量は肺高血圧症の重要な予後規定因子であるため、SSc-PH の患者では心拍出量を増加させるための治療が特に重要と思われた。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary arterial hypertension : PAH) は予後不良の疾患であるが、近年治療薬の進歩によりその予後は飛躍的に改善した。しかしながら、強皮症に合併する肺動脈性肺高血圧症 (Scleroderma-associated PAH : SSc-PAH) は PAH の中でも特に治療抵抗性であり、現代においても十分な

予後の改善を得られていない¹⁾²⁾。また、強皮症患者はしばしば間質性肺疾患も合併し、これも強皮症患者における肺高血圧症の原因となり得る (ILD-PH)。さらに、しばしば両者が合併することが強皮症患者の肺高血圧症治療をさらに困難なものにしている。強皮症の罹患患者はその他の原因の PAH の患者よりも比較的高齢であり、また、強皮症患者において