

全身性強皮症における Endo-PAT を用いた血管内皮機能評価の意義

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
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
協力者	青笹尚彦	東京大学医学部附属病院皮膚科 助教
協力者	高桑康太	東京警察病院皮膚科
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	住田隼一	東京大学医学部附属病院皮膚科 助教
協力者	八尾厚史	東京大学保健・健康推進部 講師
協力者	絹川弘一郎	東京大学医学部附属病院重症心不全治療開発講座 特任准教授
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	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	村岡洋典	東京大学医学部附属病院循環器内科 大学院生
協力者	皆月 隼	東京大学医学部附属病院循環器内科 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

全身性強皮症の病因は未だ不明であるが、その病態には血管内皮機能障害が関与している可能性が示唆されている。今回我々は、全身性強皮症患者 33 名を対象として、血管内皮機能検査装置 Endo-PAT を用いて RHI (reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index) を測定し、臨床症状および検査所見との関連について検討した。全強皮症患者を対象とした検討では、RHI は %DLco と有意な正の相関を示し、mPAP および MRSS と有意な負の相関を示した。diffuse type を対象とした検討では、RHI は罹病期間と有意な負の相関を示した。プレドニゾン内服前後で RHI の変化を追跡できた 4 例では、全例において皮膚硬化の改善と並行して RHI は改善した。今回の検討では、全例において mPAP は 25 mmHg 未満であり、肺高血圧患者は含まれていなかった。したがって、強皮症患者において、RHI は肺高血圧発症前の肺血管症の減少を反映している可能性が示唆された。今後、経時的に RHI を測定し、同値が強皮症における肺高血圧症の発症を予測できるか否かについて検討予定である。

A. 研究目的

全身性強皮症は、血管障害と皮膚および内臓諸臓器の線維化を特徴とする膠原病で、その発症には免疫異常の関与が示唆されている^[1]。本症の病因はいまだ不明であるが、血管内皮機能障害がその発症に関与している可能性が示唆されている^[2]。

血管内皮機能を再現性よく、非侵襲的に、特別な

技術習熟なしに測定、評価できる医療機器 Endo-PAT が開発され、本邦において、「血管内皮機能検査装置」として、厚労省から承認を受けた。これは、上腕駆血開放後の血管拡張反応を、指尖の動脈拍動の血流量の変化として検出する (reactive hyperemia peripheral arterial tonometry: RH-PAT) 方法である^[3]。

RHI は、年齢、性別、BMI 値、収縮期血圧、拡張

期血圧、total/HDL コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖値、CRP、糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙との相関が見出されている^[4-6]。

全身性強皮症患者において、RHI は健常人と比較して低い傾向があり、肺高血圧を合併すると、有意に健常人と比較して低値となる^[7]。そして、健常人・肺高血圧症の患者（基礎疾患としては、強皮症とそれ以外の疾患を全て含む）を対象にした解析では、RHI は右室収縮期圧（RVSP）と有意に逆相関する^[8]。

今回、我々は、全身性強皮症患者を対象として Endo-PAT を用いて RHI を測定し、その臨床的意義について検討を行った。

B. 研究方法

対象患者は、2012年3月から12月まで当科に入院した全身性強皮症患者33例で、平均年齢は55.1歳であった。Diffuse type（dcSSc: diffuse cutaneous systemic sclerosis）が18例、limited type（lcSSc: limited cutaneous systemic sclerosis）が15例であった。入院時に Endo-PAT を用いて、RHI を測定し、臨床所見および検査所見等との相関を検討した。

罹病期間は、レイノー現象以外の最初の臨床症状が出現してから、Endo-PAT の測定をするまでの期間とした。臨床評価や採血データは Endo-PAT 測定時のものを採用した。スキンスコアは modified Rodnan total skin thickness score（MRSS）を用いた。

本研究に関しては、全ての患者から本研究に関する同意書を書面で取得した。

C. 研究結果

測定した RHI は、強皮症全体では 1.57 ± 1.08 、dcSSc では 1.26 ± 0.52 、lcSSc では 1.99 ± 1.48 であった（図1）。RHI の正常範囲は、健常人のデータに基づき 1.67 以上と定められている^[9]。この基準を

用いると、33例中24例が低値であった（RHI が測定不能であった5例 [dcSSc 2例、lcSSc 3例] を含む）。表1に臨床所見、検査所見と RHI の関連を示す。

lcSSc 患者の RHI が低下した群において、RVSP が上昇した患者が多い傾向があった。また、lcSSc 患者では、RHI が低下した症例では罹病期間が長い傾向があった。

過去の報告において、肺高血圧を合併した SSc 患者では、RHI が低値となることが示されている^[7]。そこで、右心カテーテルにて測定した平均肺動脈圧（mPAP）と RHI との相関を解析した。

今回の検討では、全例で mPAP は 25 mmHg 未満であり、肺高血圧症を合併した患者は含まれていなかったが、mPAP と RHI の間には有意な負の相関（ $r = -0.47$ 、 $p < 0.01$ ）を認めた（図2）。また、RHI と %DLco の間には有意な正の相関（ $r = 0.35$ 、 $p < 0.05$ ）が認められた（図3）。全患者群を対象に RHI と罹病期間を解析しても、罹病期間と RHI の間には有意な相関は見られなかったが、dcSSc の患者に限ると、罹病期間と RHI の間には、有意な負の相関（ $r = -0.45$ 、 $p < 0.05$ ）が見られた（図4）。RHI 値と MRSS の間にも有意な負の相関（ $r = -0.35$ 、 $p < 0.05$ ）が認められた（図5）。そして、皮膚硬化が進行中の4例において、プレドニゾロン（20-30 mg）内服前と内服開始1か月後の RHI の変化について検討したところ、全例においてプレドニゾロン内服後に皮膚硬化が改善し、それと並行して RHI も改善した（図6）。

D. 考案

現在、肺高血圧のスクリーニング検査としては心エコーが最もよく用いられている。全身性強皮症に伴う肺高血圧症においても RVSP と mPAP は正の相関を示すが、その相関は中等度にとどまる

($r^2=0.44$)。実際に、RVSP の cutoff 値を 35 mmHg に設定すると、肺高血圧の感度は 75% であり、強皮症においては RVSP が低値であっても肺高血圧の可能性を完全には否定できない^[10]。また、肺高血圧発症前の mPAP と RVSP の関連を示したデータはなく、肺高血圧の発症を早期に予測する指標が求められている。今回対象とした患者群は、全例 mPAP が 25 mmHg 未満であり、肺高血圧の症例は含まれていないが、mPAP と RHI は負の相関を示した。そこで、経時的に RHI を測定することで、肺高血圧発症前の肺血管床の減少を予想できる可能性があると考えられた。今後、経時的な RHI の変化と mPAP の変化が相関するか否かについて解析予定である。

diffuse type の患者群に限ると、RHI と罹病期間には、負の有意な相関が検出された。血管内皮機能障害が diffuse type では、急速に進行している可能性が考えられた。また、MRSS と RHI の間には有意な負の相関があり、プレドニゾン内服加療を行った全例で、内服後に RHI が改善した。皮膚硬化の影響が、RHI の変化に関与している可能性もあり、皮膚硬化の強い症例における RHI の信頼性についても今後検討が必要であると考えられた。

E. 結 論

2012 年 3 月から 12 月までに当科に入院した 33 人の全身性強皮症患者について、Endo-PAT を用いて、RHI を測定した。RHI は、%DLco と正の相関を示した。そして、mPAP、MRSS と負の相関を示し、diffuse type に限れば、罹病期間と負の相関を示した。プレドニゾン内服にて加療を行った全例において、皮膚硬化の改善と並行して RHI は改善した。RHI は、肺高血圧発症前の mPAP と相関していることから、肺高血圧発症前の肺血管症の減少を反映している可能性が示唆された。

F. 文 献

1. LeRoy EC: Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 675-94
2. Shlez A et al.: Endothelium-dependent regulation of cutaneous microcirculation in patients with systemic scleroderma. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 332-4
3. Celermajer DS: Reliable endothelial function testing: at our fingertips? *Circulation* 2008; 117: 2428-30
4. Hamburg NM et al.: Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham heart study. *Hypertension* 2011; 57: 390-6
5. Schnabel RB et al.: Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 371-80
6. Hamburg NM et al.: Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 2467-74
7. Peled N et al.: Peripheral arterial stiffness and endothelial dysfunction in idiopathic and scleroderma associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2009; 36: 970-5
8. Peled N et al.: Peripheral endothelial dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2008; 102: 1791-6
9. Bonetti PO et al.: Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2137-41
10. Mukerjee D et al.: Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 臨床・検査所見と RHI との関連

	dcSSc			lcSSc		
	decreased RHI values (n=15)	normal RHI values (n=3)	P 値	decreased RHI values (n=9)	normal RHI values (n=6)	P 値
年齢	46.1±15.8	52.7±21.5	0.54	69.0±11.8	57.8±9.2	0.07
罹病期間 (年)	8.4±7.6	2.6±1.9	0.22	22.6±12.7	9.3±9.1	0.069
レイノー症状	87	100	1	100	83	0.43
爪上皮出血点	77	33	0.21	57	100	0.19
毛細血管拡張	67	67	1	71	80	1
指尖虫喰状癬痕	64	67	1	43	17	0.56
指尖潰瘍	46	33	1	43	0	0.19
MRSS	15.3±7.5	15.0±9.0	0.95	4.3±2.3	2.8±2.4	0.28
間質性肺病変	80	100	1	33	0	0.23
decreased %VC	33	33	1	13	17	1
decreased %DLco	33	67	0.53	29	0	0.46
elevated RVSP	0	0	1	44	0	0.1
逆流性食道炎	80	100	1	89	67	0.53

特に記載がないものは、値は%で示す。

MRSS, modified Rodnan total skin thickness score; VC, vital capacity; DLco, diffuse capacity for carbon monoxide; RVSP, right ventricular systolic pressure.

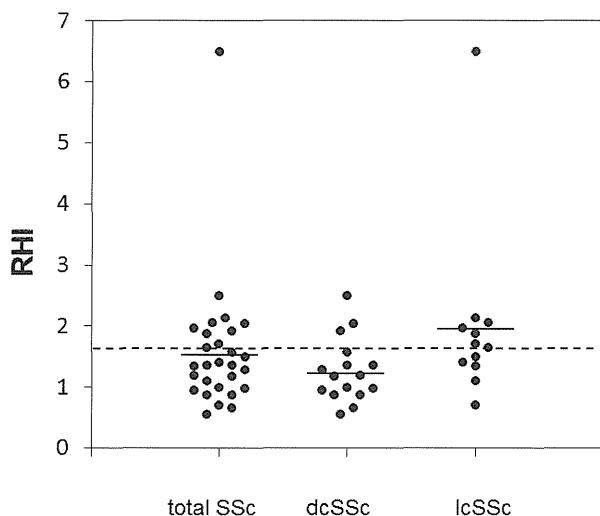


図 1: 強皮症患者全体、dcSSc、lcSSc における RHI の比較。点線は健常人の cut off 値とされている 1.67 を示す。各群の平均値を直線で示す。

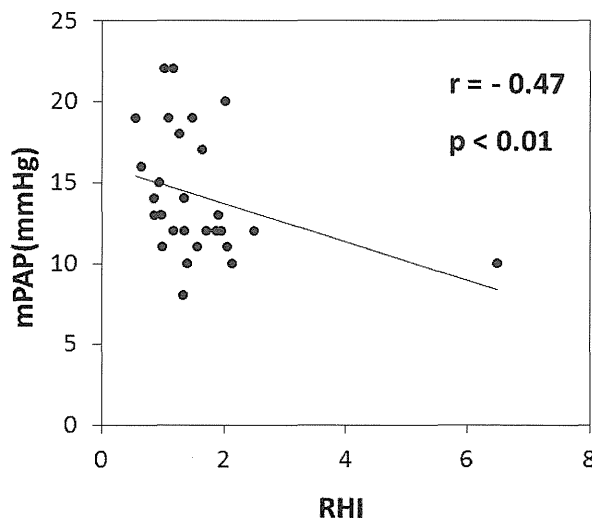


図 2: 右心カテーテルにて測定した平均肺動脈圧 mPAP と RHI との相関。

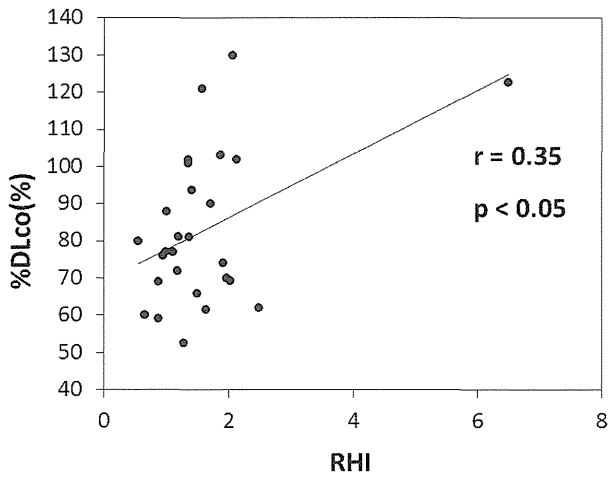


図3：%DLco と RHI との相関。

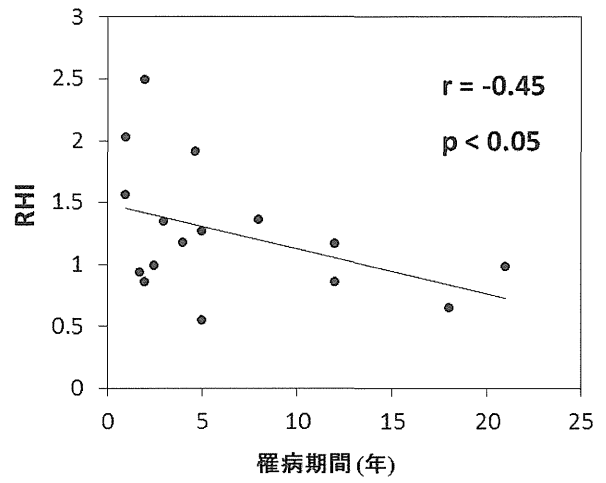


図4：dcSSc 患者の罹病期間と RHI との相関。

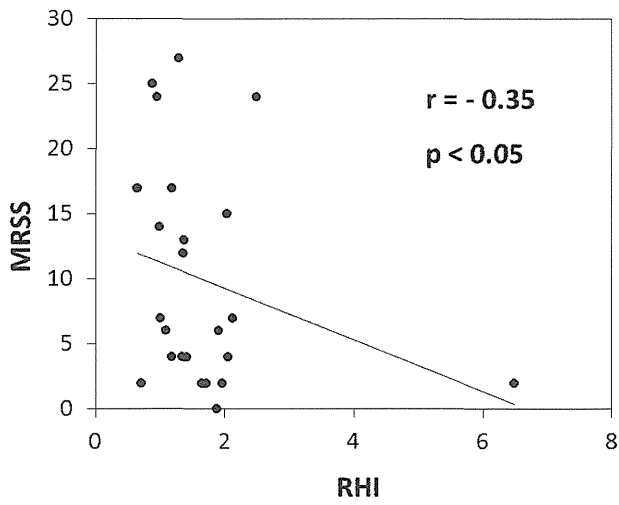


図5：RHI と MRSS との相関。

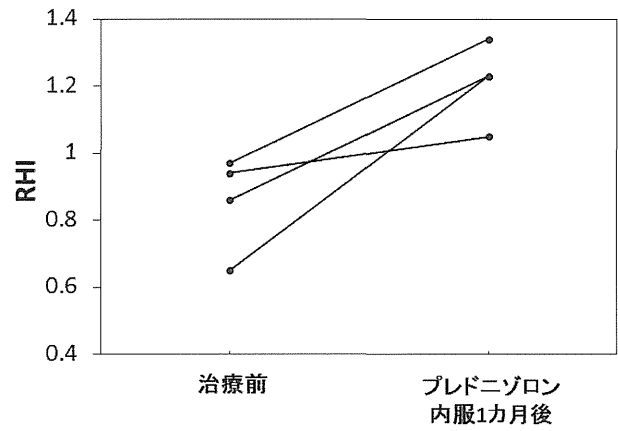


図6：プレドニゾン内服加療を行った患者の治療経過に伴う RHI の変化。皮膚硬化が進行中の4人の全身性強皮症患者において、プレドニゾン内服前後の RHI の変化を測定した。

全身性強皮症の肺高血圧症スクリーニングにおける 肺機能検査と BNP の有用性の検討

研究分担者 桑名正隆 慶應義塾大学医学部リウマチ学・膠原病学・臨床免疫学 准教授
協力者 安岡秀剛 慶應義塾大学医学部リウマチ学・膠原病学・臨床免疫学 助教
協力者 白井悠一郎 慶應義塾大学医学部リウマチ学・膠原病学・臨床免疫学 特任助教

研究要旨

全身性強皮症 (SSc) の肺高血圧症 (PH) スクリーニングには心エコーが推奨されているが、肺機能パラメータや BNP も PH の検出に有用なことが報告されている。本研究では、心エコーに加え、肺機能検査と BNP を同時に評価することの有用性を明らかにすることを目的とした。2008～2012 年に心エコーによる PH スクリーニングと同時に肺機能と BNP を測定した SSc115 例と、2001～2012 年に自覚症状を契機に前毛細管性 PH (precapillary PH) と診断されたインシデント例 14 例を対象とした。115 例のスクリーニング結果より、22 例で右心カテーテルを行い、5 例が precapillary PH と診断された。スクリーニングで診断された例とインシデント例を合わせた precapillary PH group (19 例) と、それ以外 (110 例) の 2 群に分け、%DLCO、%DLCO/VA、%FVC/%DLCO、%FVC/%DLCO/VA、BNP、ドプラ心エコーによる推定収縮期肺動脈圧 (esPAP) を比較したところ、いずれも 2 群間で有意差が見られた ($p < 0.01$)。次に precapillary PH 診断の至適カットオフ値と感度・特異度を ROC 解析で求めた。単独では esPAP がスクリーニングとして最も優れ、カットオフ 45 mmHg で感度 100%、特異度 95% であった。一方、%DLCO は 36% で感度 89%、特異度 81%、BNP は 86 pg/ml で感度 84%、特異度 90% であった。心エコーに %DLCO と BNP を組み合わせると、感度・特異度を低下させずに心エコーによる陽性的中率を改善することができた。PH スクリーニングには心エコーが最も有用だが、肺機能検査や BNP と組み合わせることで、不要な右心カテーテル検査を減らせる可能性が示された。

A. 研究目的

PH は SSc における難治性病態の一つである。血管拡張薬が使用可能になった近年、心エコーを用いた積極的なスクリーニングにより、予後の改善が得られるようになってきた^[1]。欧州心臓病学会 (ESC)/ 欧州呼吸器学会 (ERS) の PH ガイドラインによると、SSc 患者では、自覚症状の有無に関わらず年 1 回の定期的な心エコーによるスクリーニングが推奨されている^[2]。

一方、肺機能パラメータ (%DLCO^[3][4][5]、%DLCO/VA^[6]・%FVC/%DLCO^[7]) や脳性ナトリウム利尿ペ

プチド (BNP)^[8] も、SSc における肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の検出に有用なことが報告されている。

SSc における PH には、PAH だけでなく、間質性肺疾患 (ILD)、左心疾患 (LHD)、肺静脈閉塞 (PVOD) による PH など多様な病態が含まれる^[9]。また、複数の病態が併存する症例も多い。そのため、PAH をそれ以外の PH と厳密に鑑別することは困難である。しかし、上記のパラメータの PH スクリーニングにおける有用性に関する従来の報告では PAH の基準が統一されていない。具体的には、ILD、LHD、PVOD を除外する基準が報告によって異なり、研究

間の比較ができない。また、除外基準を設定することで、臨床への応用が困難になっている。

そこで本研究では、除外基準を設けずに SSc 全例を対象とし、前毛細管性 (precapillary) PH のスクリーニングにおいて、心エコーに加えて肺機能検査や BNP 測定を実施する意義を追求した。

B. 研究方法

1. 対象

慶應義塾大学病院で臨床的に SSc と診断された患者のうち、2008 年から 2012 年に受診して PH スクリーニングを実施した 115 例と、2001 年から 2012 年に自覚症状を契機に、precapillary PH と診断されたインシデント例 14 例を対象とした。

2. 検査

全例で、性、年齢、病型、罹病期間、自己抗体、間質性肺疾患・左心疾患の有無、各検査値を診療録から履歴的に調査した。

スクリーニング例には、心エコーと自覚症状に基づいたスクリーニングを実施し、i) 心エコー推定収縮期肺動脈圧(esPAP) 50 mmHg 以上(右房圧を 5 mmHg と推定)、ii) 心エコー-esPAP=37~50 mmHg かつ、PH を疑う形態変化(右心系の拡大、中隔の圧排・奇異性運動、右室肥大、肺動脈本幹拡張)あり、iii) PH 以外では説明のつかない呼吸苦、のいずれかの場合、PH 疑い例とし、右心カテーテル検査を実施した。また、全例で心エコーと同時に肺機能検査・BNP 測定を実施した。

右心カテーテル検査にて安静時平均肺動脈圧 25 mmHg 以上かつ肺毛細管楔入圧 15 mmHg 未満を precapillary PH とした。

3. 統計学的解析

全症例を、precapillary PH 群(インシデント例+スクリーニングでの診断例)と No precapillary PH

群の 2 群に分け、2 群間で %DLCO、%DLCO/VA、%FVC/%DLCO、%FVC/%DLCO/VA、BNP、esPAP の分布を Mann-Whitney U 検定を用いて検討した。

Precapillary PH 診断のための Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を行い、各パラメータの至適カットオフ値、AUC、感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は学内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、文書による同意を取っている。

C. 研究結果

スクリーニング例 115 例のうち、びまん皮膚硬化型が 22%、限局皮膚硬化型が 78% であり、インシデント例ではそれぞれ 14%、86% であった。解析時の年齢はスクリーニング例で 60±15 歳、インシデント例で 59±15 歳であった。自己抗体の分布は抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗セントロメア抗体、抗 U1RNP 抗体がスクリーニング例で 21%、43%、18%、インシデント例で 7%、57%、29% であった。

ILD のうち生命予後不良の Extensive disease^[10] はそれぞれ 17%、14% で見られ、治療を要する左心疾患は 9%、0% であった。

スクリーニングの結果、115 例のうち、22 例で PH が疑われ、右心カテーテル検査が施行され、5 例が precapillary PH と診断された(図 1)。

各パラメータについて、precapillary PH 群と No capillary PH 群の 2 群間で比較したところ、%DLCO、%DLCO/VA は precapillary PH 群で有意に低く、%FVC/%DLCO、%FVC/%DLCO/VA、BNP、esPAP では、precapillary PH 群の方が有意に高い結果が得られた(図 2)。次に、各パラメータについて ROC 解析を行ったところ、肺機能検査のパラメータは

AUC 0.73 から 0.82 の精度が得られ、BNP、esPAP は 0.9 以上の高い精度が得られた (図 3)。

各パラメータを比較すると、esPAP が感度、特異度、AUC ともに優れていた。肺機能検査の中では、AUC および感度の点で、%DLCO が最も優れていた (表 1)。心エコーが AUC で最も優れていたため、次に心エコーに BNP または %DLCO を組み合わせた場合の精度を求めた。BNP または %DLCO を心エコーに組み合わせると、心エコー単独に比べて、感度・特異度を低下させずに、陽性的中率を上昇させた (表 2)。

D. 考 案

SSc は PH の高リスク集団であり、長い罹病期間を経て顕在することから、定期的なスクリーニングにより早期発見が可能である。早期に治療介入することが生命予後改善のために極めて重要と考えられている。

スクリーニングで広く用いられている方法は経胸壁心エコーである。ドプラ法より求めた esPAP が汎用されているが、右心カテーター値の平均肺動脈圧との相関は必ずしも高くなく、依然として右心カテーター検査が“Gold standard”であり、臨床ではいかに見逃しなく、かつ正確に右心カテーター実施例を抽出できるかが重要である。

従来 of SSc を対象とした PH スクリーニングに関する研究では、「臨床的に意味のある」ILD を除外しているが、その基準は研究ごとに異なっている。ILD の程度は連続的であり、ILD による PH を明確に抽出することは困難である。そこで本研究では、precapillary PH として一括して解析対象とすることで、実際の診療で活用できるスクリーニング方法を検討した。

Precapillary PH 抽出には、従来 of 報告と同じく

%DLCO、%DLCO/VA、%FVC/%DLCO、%FVC/%DLCO/VA、BNP、esPAP も有用であった。しかし、単独のパラメータとしては、ドプラエコーによる esPAP が感度・特異度とも最も優れており、肺機能パラメータ、BNP はそれに劣っていた。そこで、両者を心エコーと組み合わせたとこ、感度・特異度を低下させずに、陽性的中率を上昇させた。心エコー単独によるスクリーニングでは precapillary PH のない偽陽性例が抽出され、不要な右心カテーター検査を実施することになる。右心カテーター検査は侵襲的手技で患者に負担がかかるだけでなく、医療経済的にも負荷となる。肺機能検査と BNP を組み合わせることで、本来は必要のない右心カテーター検査実施例を減らすことができれば、診療面での意義が大きい。

本研究にはいくつかの制約がある。まず、全例で右心カテーター検査を施行していないために、潜在的な precapillary PH を見逃している可能性は否定できない。次に、心エコーをベースにしたスクリーニングのため、esPAP の感度・特異度が高くなるバイアスが生じうる。そして、本研究では、スクリーニング例から抽出された precapillary PH の症例数が少ないため解析にインシデント例を含めているが、インシデント例には重症例も含まれている。今後得られたカットオフ値を他のコホートで検証する必要がある。

E. 結 論

SSc における precapillary PH のスクリーニングには心エコーが最も有用だが、肺機能検査と BNP を組み合わせることで、見逃しなく効率良く右心カテーター検査の必要例を抽出することができる。

F. 文 献

- 1) Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3522-30.
- 2) Galiè N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2493-537.
- 3) Haculla E, de Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1831-9.
- 4) Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43: 461-6.
- 5) Steen VD, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 516-22.
- 6) Allanore Y, Borderie D, Avoac J, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 284-91.
- 7) Trad S, Amoura Z, Beigelman C, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 184-91.
- 8) Cavagna L, Caporali R, Klersy C, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP

in screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2010; 37: 2064-70.

- 9) Avouac J, Airo P, Menuet C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 2010; 37: 2290-8.
- 10) 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.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 桑名正隆：肺動脈性肺高血圧症診療の治療の新展開；膠原病性肺動脈性肺高血圧症治療の新展開～早期介入・免疫抑制療法～. *炎症と免疫* 20(5): 504-507, 2012.
- 2) Tamura Y, Ono T, Kuwana M, Inoue K, Takei M, Yamamoto T, Kawakami T, Fujita J, Kataoka M, Kimura K, Sano M, Daida H, Satoh T, and Fukuda K. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45834.
- 3) Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, and Kuwana M. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-center cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(10): 1846-1854.
- 4) Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, and Kuwana M. Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center. *Mod. Rheu-*

matol. In press.

2. 学会発表

- 1) 桑名正隆：教育研修講演 1；膠原病に合併する肺高血圧症の診断と治療. 第 56 回日本リウマチ学会総会（東京）. 2012. 4.
- 2) Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M: Outcomes of intravenous epoprostenol in patients

with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. 2nd Systemic Sclerosis World Congress (Madrid). 2012. 2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

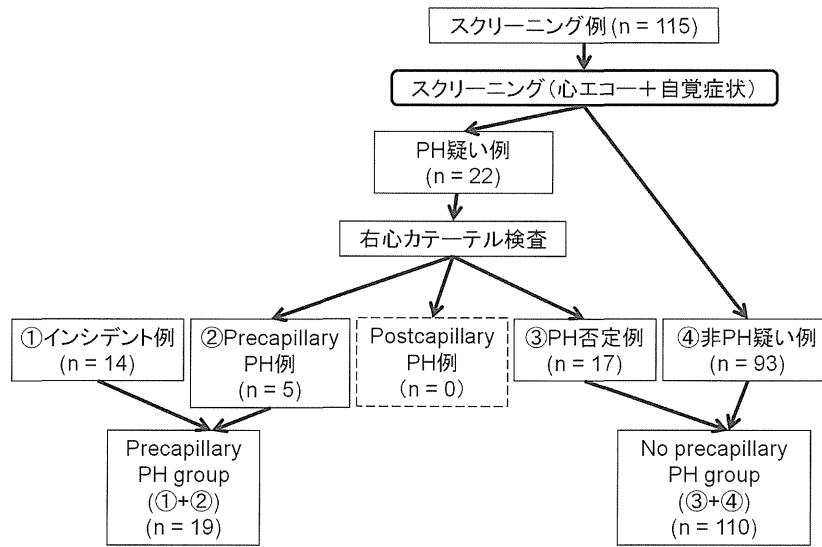


図 1：本研究の対象の抽出アルゴリズム

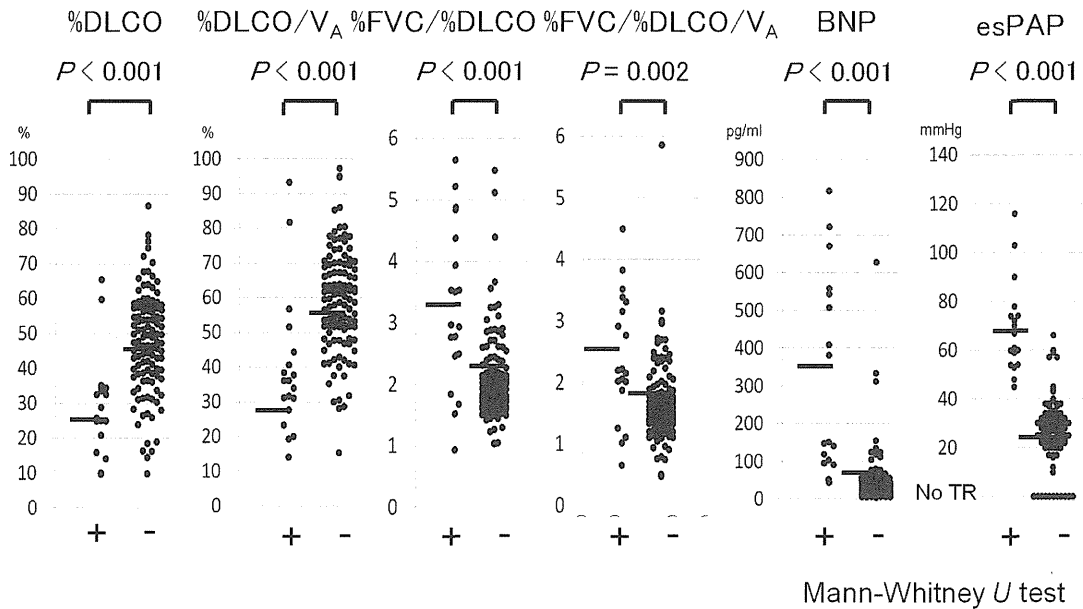


図 2：Precapillary PH の有無による各パラメータの比較
平均値を長い横線で示した。また、Precapillary PH group を+、No precapillary PH group を-で示した。

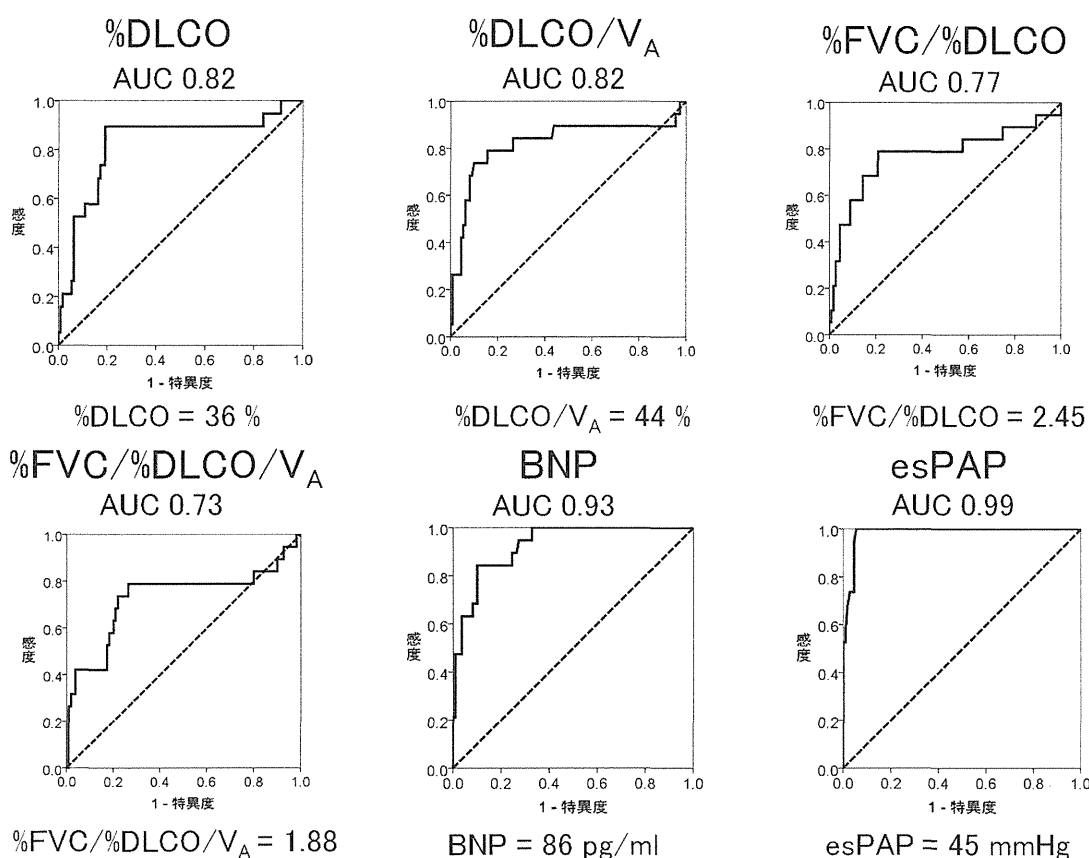


図3：ROC解析で求めたPrecapillary PH診断におけるパラメータの至適カットオフ値とAUC ROC曲線で最も左上の点を矢印で示した。また、その点における各パラメータのカットオフ値を、ROC曲線の下に記載した。

表1. ROC解析結果のまとめ

パラメータ	感度(%)	特異度(%)	AUC
%DLCO \leq 36%	89	81	0.82
%DLCO/ V_A \leq 44%	79	85	0.82
%FVC/%DLCO \geq 2.45	79	79	0.77
%FVC/%DLCO/ V_A \geq 1.88	79	73	0.73
BNP \geq 86 pg/ml	84	90	0.93
esPAP \geq 45 mmHg	100	95	0.99

表2. 心エコーにBNPや%DLCOを組み合わせた場合のprecapillary PHスクリーニングの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率

パラメータ	感度(%)	特異度(%)	陽性的中率(%)	陰性的中率(%)
esPAP \geq 45 mmHg 単独	100	95	76	100
esPAP \geq 45 mmHg and BNP \geq 86 pg/ml	84	98	89	97
esPAP \geq 45 mmHg and %DLCO \leq 36 %	89	96	81	98
esPAP \geq 45 mmHg and [BNP \geq 86 pg/ml or %DLCO \leq 36%]	100	96	83	100

強皮症に対する ASV (adaptive servo-ventilation) 療法の 急性期における血行動態変化の検討

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	村岡洋典	東京大学医学部附属病院循環器内科 大学院生
協力者	皆月 準	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	東京大学保健センター 講師
協力者	絹川弘一郎	東京大学医学部附属病院重症心不全治療開発講座 特任准教授
協力者	小室一成	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 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

強皮症は低酸素血症を来していることが末梢循環障害などにつながり、ひいては全身の病態悪化に関与している可能性があるが、強皮症における睡眠時の低酸素血症や呼吸障害を調べた報告はない。17例の強皮症患者に対して夜間睡眠時の睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 検査を行ったところ、11例 (65%) が軽症の SAS であり、2例 (12%) に中等症 SAS を認めた。夜間睡眠時の平均酸素飽和度 (SpO₂) は $95.7 \pm 1.1\%$ (94-98%) であったが、最低 SpO₂ は $84.3 \pm 5.2\%$ (70-93%) まで低下していた。夜間睡眠時の低酸素血症が、強皮症における悪化因子として働いている可能性も示唆された。また、マスク式人工呼吸器である ASV (adaptive servo ventilation) は、SAS の治療器具として開発され在宅医療でも広く使用されている。ここ最近の報告では、睡眠障害の有無に関わらず、ASV は心不全の慢性期に治療効果があると分かってきた。ただ、急性期における ASV の効果に対する報告はなく、詳細な作用機序は不明である。また、我々は、前回の第 15 回強皮症研究会議において、平均肺動脈圧が正常範囲内でも強皮症は心筋障害が潜在性に進行していることを報告した。今回、心不全症状のない強皮症 35 例に心臓カテーテル室にて ASV 負荷を行い、急性期での血行動態評価を行った。ASV 負荷後には心係数低下、肺動脈楔入圧上昇を認めたものの、心拍数低下、カテコラミン低下、右室、左室の 1 回仕事量係数の低下を認めていた。急性期には交感神経抑制や心仕事量軽減を来すことで、慢性期の心機能改善へとつながっている可能性が考えられた。低酸素状態や SAS を改善させうる ASV などの在宅酸素療法が、強皮症に対する新たな治療戦略として考えられる一助になるため、報告する。

A. 研究目的

本研究の目的は、(A) 強皮症 (SSc: systemic sclerosis) 患者と睡眠時無呼吸症候群 (SAS: sleep apnea syndrome) の合併頻度を調べること、(B) 心不全症状のない強皮症 35 例にマスク式人工呼吸器である急性期のみ ASV (adaptive servo ventilation) 負荷を行い、血行動態の変化を解析し急性期における ASV の作用メカニズムを明らかにすること。以上二つを本研究の目的とした。また、(B) の比較対象群として、参考までに心収縮能低下を来した低心機能 (EF<40%) の慢性心不全 11 症例と比較した。

B. 研究方法

1) 対象患者

2012 年 1 月から 2012 年 10 月までの期間に、検査の同意が得られた当院入院中の強皮症患者、連続 35 症例を対象とした。

2) 方法

SSc 患者 35 症例のうち、(A) 経皮的酸素飽和度 (SpO₂) モニターにて SpO₂ が測定可能な SSc17 例に対し夜間睡眠時にモルフェウス® (帝人ファーマ) による簡易 SAS 検査を行った。モルフェウス® ではパルスオキシメーターで SpO₂ の推移を評価し、鼻へのエアフローセンサー、胸腹部センサーにより鼻腔と胸式腹式呼吸の有無を検出した。

(B) SSc 患者 35 症例に対して右心カテーテルで血行動態評価を行い、その後に ASV を 15 分負荷した後に再度右心カテーテルを行い、急性期の ASV の効果を解析した。

なお臨床データの研究目的での使用については、患者から文書で同意を得ている。

C. 研究結果

(A) 簡易 SAS 検査を行った SSc 患者は 17 例。

患者背景は、lcSSc (Limited cutaneous systemic sclerosis) 8 例、dcSSc (Diffuse cutaneous systemic sclerosis) 9 例、女性 15 例、男性 2 例。平均年齢 57±12 歳 (31-79 歳) (表 1)。検査データでは BNP: 33±25[pg/ml]、心エコーでは EF: 70±6[%]、E/A: 1.2±0.3、e': 11±2 [cm/sec]、E/e': 7.7±2.6、RVSP: 31.4±4.7[mmHg]。呼吸機能では %VC: 91.2±17.9 [%]、%DLCO: 83.3±22.7[%]、%VC/%DLCO: 1.1±0.2。間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD)¹ を合併していたのは 7 例 (37%) だった (表 2)。

睡眠時の簡易 SAS 検査の結果では、平均 AHI (apnea-hypopnea index: 無呼吸低呼吸指数) は 7.9±4.8 (0.5-16.7) であった。SAS 検査における重症度分類では、軽症 (5≤AHI<15) の症例は 11 例 (65%)、中等症 (15≤AHI<30) の症例は 2 例 (12%)、重症 (30≤AHI) の症例は認めなかった。また、夜間の平均 SpO₂ は 95.7±1.1% (94-98%) であったが、最低 SpO₂ は 84.3±5.2% (70-93%) と低値であった (表 3)。どの症例も睡眠時であり自覚症状はなかった。

(B) ASV 負荷試験を行った SSc 患者 35 名の背景は、lcSSc21 例、dcSSc14 例であり、女性 31 例、男性 4 例。平均年齢は 54±15 歳 (21-82 歳)。自己抗体は抗セントロメア抗体 10 例 (29%)、Scl-70 抗体 15 例 (43%)、抗核抗体 35 例 (100%)、抗 U1-RNP 抗体 4 例 (11%)。内服薬はベラプロスト 15 例 (43%)、ボセンタン 6 例 (18%)、ワルファリン 2 例 (5%)、ACE 阻害剤/ARB3 例 (9%)、Ca 受容体拮抗薬 3 例 (9%)、ステロイド 13 例 (37%)、スタチン 2 例 (5%) (表 4)。検査データでは BNP: 35±29[pg/ml]、cre: 0.59±0.11 [mg/dl] (eGFR: 87.6±20 [ml/min/1.73m²])。心エコーでは EF: 71±6[%]、E/A:

¹ ILD の定義は、(1) 胸部 CT にて肺線維化が 20% 以上認め、又は (2) 胸部 CT の肺線維化は中等度だが FVC<70% を満たす。という基準に従った。(Lancet 2012 Aug 18; 380 (9842): 689-98.)

1.5±1.5、e': 11±2.6[cm/sec]、E/e': 8.7±4.2、RVSP: 30.5±7.2[mmHg]。呼吸機能では%VC: 92.2±16.6[%]、%DLCO: 81.7±21.3[%]、%VC/%DLCO: 1.2±0.3。ILDを合併していたのは13例(37%)。CPX(cardiopulmonary exercise test: 心肺機能検査)により運動耐性を評価したところ、AT- $\dot{V}O_2$ (嫌気閾値酸素摂取量): 12.4±2.2(8.3-16.8)[ml/kg/min](予測値との割合: 77±11(63-106)[%])、max- $\dot{V}O_2$ (最大酸素摂取量): 17.3±3.4(11.5-22.9)[ml/kg/min](予測値との割合: 70±12(53-95)[%])であった(表5)。

SSc患者35症例に対して、安静10分後の後に右心カテーテル検査を行った。その後、ASV負荷を15分間行い、再度右心カテーテル検査にて血行動態評価を行った。SScと比較のため、低心機能群11例の血行動態評価も(表6)に示した²。

ASV負荷前後にて、CI(心係数)は2.9±0.6→2.6±0.5[L/min/m²]、StVI(一回拍出係数)は45±8→43±7[ml/min/m²]へと有意に低下し、mPCWP(平均肺動脈楔入圧)は7±3→9±2[mmHg]と有意に上昇した。PVR(肺血管抵抗)は132±77→141±99[dynes·sec·cm⁻⁵]と軽度の増加を認めたが有意差はなし。SVR(全身血管抵抗)は1522±512→1632±471[dynes·sec·cm⁻⁵]と有意に上昇した。LVSWI(左室1回仕事量係数)は45.4±9.7→43.8±9.8と軽度低下したが有意差はなかった。RVSWI(右室1回仕事量係数)は6.4±2.1→5.6±1.7と有意に低下していた。カテコラミン三分画であるAd

(アドレナリン)、Nad(ノルアドレナリン)、DA(ドーパミン)は、それぞれAd: 64±51→49±32、Nad: 228±159→201±143、DA: 11±8→12±9であり、DA以外は有意差を持って著明に低下していた。

D. 考 察

肺高血圧症(Pulmonary hypertension: PH)は予後不良な疾患である。強皮症(Sydtemic sclerosis: SSc)には8-10%と高率にPHを合併すると報告されており、PH合併SScは予後不良であることが知られている。SScには様々な治療が行われているが、未だ確立した治療法がないのが現状である¹⁻³⁾。

2011年度の第15回強皮症研究会議において、我々は88症例の強皮症患者の右心カテーテルでの血行動態解析により、PHの診断に至る肺動脈圧25mmHg以上の段階でなくとも、肺動脈圧20mmHg以下の早期の段階においても既に心拍出量低下を来していることを報告した。強皮症の診断がなされるのは皮膚病偏として顕在化してきた段階であるが、その時点では既に心筋障害は潜在性に進行していることが示唆された。

日本循環器学会の慢性心不全のガイドラインでは⁴⁾、慢性心不全の治療において、無症候性(NYHA I度)の段階からACE阻害剤(ARB)、β遮断剤などの治療薬が予後改善につながる事が示されている。SScの予後改善のためには、早期からの治療介入が必要であると思われるが、その治療時期や治療方法に関しては、いまだ不明な点が多い。

一方、慢性心不全にはSASの合併が多いことが知られているが、強皮症患者におけるSAS合併頻度の報告はない。SASには上気道閉塞で起こる閉塞型(obstructive sleep apnea: OSA)と、不規則なチェーン・ストークス呼吸パターンを示す中枢型(central sleep apnea: CSA)とがあげられる。実際に

²【略語(表6)】CI: 心係数(cardiac index)、StVI: 一回拍出係数(stroke volume index)、HR: 心拍数(heart rate)、mBP: 平均血圧(mean blood pressure)、mRAP: 平均右房圧(mean right atrial pressure)、mPCWP: 平均肺動脈楔入圧(mean pulmonary capillary wedge pressure)、mPAP: 平均肺動脈圧(mean pulmonary artery pressure)、PVR: 肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance)、SVR: 体血管抵抗(systemic vascular resistance)、LVSWI: 左室1回仕事量係数(left ventricle stroke work index)、RVSWI: 右室1回仕事量係数(right ventricle stroke work index)、Ad: アドレナリン、Nad: ノルアドレナリン、DA: ドーパミン

はこの二つが混在しているケースが多い。

SAS は、一晚7時間の睡眠中に30回以上の無呼吸(10秒以上の呼吸気流の停止)があるものと定義される。AHIはSASの重症度を示す指標だが、SpO₂の4%以上の低下を伴う低呼吸と定義し、換気の50%以上の低下に加え、睡眠1時間当たりの無呼吸(Apnea)と低呼吸(Hypopnea)の合計の回数をAHI(apnea-hypopnea index)として表す。AHIが5以上であれば睡眠時呼吸障害があるとされており、重症度分類としては5≦AHI<15を軽症、15≦AHI<30を中等症、30≦AHIを重症としている。

慢性心不全には11-37%にOSAが合併すると報告されている^{4,6)}。日本でのOSA合併心不全88例における観察研究によれば、無治療OSA群の死亡率や入院率は有意に高かった(ハザード比:2.0)⁸⁾。

また、正常人では短期的には低酸素血症が心収縮能に影響は及ぼさないとする報告もあるが⁹⁾、左室の拡張障害を招くとする報告もある¹⁰⁾。低酸素血症は肺動脈収縮により肺動脈圧を上昇することは古くから知られており¹¹⁾、低酸素血症は心機能全体としては悪化因子となる可能性があると思われる。

実際、強皮症患者ではRaynaud症状や指趾のチアノーゼ、ILDを含む呼吸機能障害を認め、低酸素血症を来していることが多い。SScにおける心機能への影響を考える場合に、低酸素血症との関連から考察する必要もあると思われる。

昨今、SAS治療には鼻マスクを用いたCPAP(Continuous Positive Airway Pressure: 持続気道陽圧法)療法の有用性が報告された。その後、CPAPを改良したBiPAP(bi-level positive airway pressure)やASV(adaptive servo ventilation)などの陽圧治療が開発され、睡眠障害や慢性心不全患者に対して様々な有用性が報告されている。新しく開発されたマスク式人工呼吸器であるASV(adaptive servo ventila-

tion)は、これまでのBiPAPと同様にIPAP(inspiratory positive airway pressure: 吸気時気道陽圧)とEPAP(expiratory positive airway pressure: 呼気時気道陽圧)を供給できる。これに加え、ASVでは呼吸パターンに応じて設定した最小値から最大値までIPAPを自動で調節し、その時に見合った圧指示(pressure support: PS)を行い、無呼吸時にはバックアップ換気を行うこともできる。

当初、BiPAPやASVのような圧補助換気はSAS合併の慢性心不全に対して開発されたが、その後の報告によりSASの合併有無に関わらず、収縮・拡張障害いずれの心不全そのものにも有効であることが分かってきた。

ただ、ASVの治療効果に関する報告では、心不全患者にASVを1日4時間以上装着した群も1日1~4時間の短時間使用群でも、6か月後における心機能やBNPが改善したとする報告や¹²⁾、心機能が保持された睡眠時呼吸障害を持つ心不全患者に対して、ASVにより6か月後の自覚症状、心臓拡張能(収縮能は改善を認めず)などの改善を認めたとする報告はあるが¹³⁾、いずれも6か月後などの慢性期に対する治療効果であり、急性期の治療メカニズムに関する報告はない。

上記のような背景を踏まえ、(A)SSc患者とSASや睡眠時呼吸障害の頻度を調べた。また、(B)明らかな心不全症状のない強皮症35例に対して、ASV負荷前後の血行動態評価を行い、作用メカニズムを解析した。

(A)の簡易SAS検査からは、表3にあるように17例中で11例(65%)が軽症SAS、2例(12%)が中等症SASであることが判明した。睡眠時呼吸障害がSScの全身状態悪化因子の一つになっている可能性が示唆され、今後の研究課題と思われる。また、夜間の平均SpO₂は95.7±1.1%(94-98%)と

比較的保持されていたが、最低 SpO₂ は 84.3±5.2% (70-93%) と著大な低下を認めており、夜間の低酸素血症が、SSc 患者の心機能や全身状態への悪化因子として作用している可能性もある。自覚症状がほとんどない段階でも、夜間の呼吸障害などに応じて、早期から在宅酸素療法や ASV を導入することが予後改善につながる可能性もあり、今後の研究課題と思われる。

(A) の基礎データからは、SSc 患者は比較的高率に睡眠時呼吸障害を来していることが判明したため、(B) では ASV 療法の急性期の血行動態評価を行った。

(B) では SSc35 例を対象にしている。表 4、5 にあるように、ILD 合併例は 13 例 (37%) 認めたが、呼吸機能は比較的保持されていた。心エコーでは収縮能は保持されているが、僧帽弁輪速度 (e') で示される E/e' は軽度上昇傾向にあり、軽い拡張能障害の存在は示唆された。CPX では運動耐用能は悪く、SSc は全身性に影響を及ぼす疾患であることが示唆された。

表 6 に示すように、ASV 負荷により、有意差を持って CI (心係数)、StVI (一回拍出係数) が低下し、mPCWP (平均肺動脈楔入圧) は有意に上昇した。病態悪化を来しているようにも解釈できるが、PVR (肺血管抵抗) は有意な変化を認めておらず、肺血管床の自動調節能などにより、肺動脈そのものへの圧負荷の影響は少ないものと思われた。

また、ASV 負荷により LVSWI (左室 1 回仕事量係数) は軽度低下し、RVSWI (右室 1 回仕事量係数) は有意に低下していた。SSc に対する ASV は、左室より右室により効果があると思われた。SSc の比較対象として示した低心機能群 (HF_rEF 群) では、有意差は認めないものの LVSWI は上昇させ、RVSWI は低下させている。基礎疾患により、ASV

が心臓へ与えるメカニズムは異なることが示唆された。

また、ASV 負荷後において肺動脈からカテコラミン採血を行ったが、Ad (アドレナリン) と Nad (ノルアドレナリン) は有意差を持って著明に低下し、心拍数 (HR) も有意に低下していた。急性期には交感神経抑制作用があると考えられる。

今回の SSc に対する ASV の急性期効果では CI 低下を認めているが、他施設の報告では 6 カ月後の慢性期には心機能が改善している報告が多い。そのことを考えると、SSc に対する ASV の急性期効果は、強心剤のような心機能上昇を来す作用ではなく、β 遮断薬のように右室や左室の仕事量を軽減し、酸素需要量を減らすことで、慢性期の心機能改善へとつながっていることが示唆される。さらに、SSc では左室より右室への影響が大きい可能性も示唆された。

15 分ほどの ASV の短時間装着でも交感神経抑制効果を来していることから、夜間睡眠時に ASV を毎日使用することが、慢性期の心機能改善へとつながっている可能性もある。ASV は簡便で操作しやすく、在宅医療として非常に使いやすい器具である。SSc 患者の心不全症状や低酸素血症に対する治療器具として臨床導入しながら、今後の更なる研究が必要と思われる。

E. 結 論

SSc 患者に簡易 SAS 検査のスクリーニングをしたところ、夜間睡眠時の呼吸障害が多く、自覚症状のない低酸素血症が存在していることが示された。また、SSc 患者に対して ASV 負荷試験を行い急性期の血行動態評価を行ったところ、心係数は軽度低下し肺動脈楔入圧は上昇するも、肺血管抵抗はほとんど変化しなかった。心拍数やカテコラミンの著大な低下、右室、左室の一回仕事係数の低下を認めて

いることから、ASVは急性期に交感神経系の抑制と心室の仕事量を軽減することで、β遮断薬のように心負荷軽減や酸素需要量低下を来していることが、慢性期への効果へつながっていることが示唆された。

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) in DD et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-1106.
- 5) Javaheri S et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.
- 6) Wang H et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-1631.
- 7) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009年度合同研究班報告) 慢性心不全治療ガ

イドライン (2010年改訂版).

- 8) Kasai T et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690-696
- 9) Cargill RI et al. Left ventricular systolic performance during acute hypoxemia. *Chest* 1995; 108: 899-902.
- 10) Cargill RI et al. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans. *Clin Sci (Lond).* 1995; 89: 165-169.
- 11) Weir EK et al. Pulmonary vasoconstriction, oxygen sensing, and the role of ion channels: Thomas A. Neff lecture. *Chest* 1998; 114: 17S-22S.
- 12) Takeshi Koyama et al. Effect of Short-Duration Adaptive Servo-Ventilation Therapy on Cardiac Function in patients With Heart Failure. *Circ J* 2012; 75: 11.
- 13) Akiomi YoShihisa et al. Impact of adaptive serco-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *Eur J Heart Fail* 2012 Dec 18.

G. 研究発表

- 1) 論文発表
なし
- 2) 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 簡易 SAS 検査 17 例 患者背景

SSc 17 例	lcSSc : 8 例 /dcSSc:9 例
性別	女性 15 例 / 男性 2 例
年齢	57±12 歳 (31-79 歳)
平均発症年数	8.0±5.7 年 (1-16 年)
ILD	7 例 (42%)
自己抗体	抗セントロメア抗体 : 6 例 (35%) Scl-70(topo-1) : 4 例 (24%) 抗核抗体 : 17 例 (100%) U1-RNP 抗体 : 4 例 (24%)
内服薬	ベラプロスト : 5 例 (29%) ボセンタン : 3 例 (18%) ACE 阻害剤/ARB : 1 例 (6%) Ca 拮抗薬 : 1 例 (6%) ワーファリン : 0 例 (0%) ステロイド 5 例 (29%)

間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD) の定義は、(1) 胸部 CT にて肺線維化が 20% 以上認め、又は (2) 胸部 CT の肺線維化は中等度だが FVC<70% を満たす。という基準に従った。
(Lancet 2012 Aug 18; 380(9842): 689-98.)

表3. 簡易 SAS 検査結果

検査項目	検査値
AHI	7.9±4.8 (0.5-16.7)
軽症 SAS	5≦AHI<15 11 例 (65%)
中等症 SAS	15≦AHI<30 2 例 (12%)
重症 SAS	30≦AHI 0 例 (0%)
いびき総数	802±778 (71-3297)
SpO2 [%]	平均 SpO ₂ 95.7±1.1 (94-98) [%] 最低 SpO ₂ 84.3±5.2 (70-93) [%] 2% 以上の低下 20±9 (6-36) [%] 3% 以上の低下 11±6 (3-22) [%] 4% 以上の低下 6±4 (1-16) [%] 5% 以上の低下 4±3 (0-11) [%]

AHI: apnea-hypopnea index

表2. 簡易 SAS 検査 17 例 検査データなど

検査項目	検査値	正常値
L/D	BNP 33±25 (4-85)	<20[pg/ml]
	eGFR 81±20 (58-129)	≧ 90[ml/min/1.73m ²]
心エコー	EF 70±6 (55-81)	>55[%]
	E/A 1.2±0.3 (0.6-1.6)	0.75~1.5
	E/e' 7.7±2.6 (5.1-13)	<10
	RVSP 31.4±4.7 (23-42)	<30
呼吸機能	%VC 91.2±17.9 (63-124)	>80[%]
	%DLCO 83.3±22.7 (49-131)	>70[%]
	%VC/%DLCO 1.1±0.2 (0.8-1.5)	

表4. ASV 負荷検査 35 例 患者背景

SSc 35 例	lcSSc:21 例 /dcSSc:14 例
性別	女性 31 例/男性 4 例
年齢	54±15 歳 (21-82 歳)
平均発症年数	12±10 年
ILD	13 例 (37%)
自己抗体	抗セントロメア抗体 : 10 例 (29%) Scl-70 (topo-1) : 15 例 (43%) 抗核抗体 : 35 例 (100%) U1-RNP 抗体 : 4 例 (11%)
内服薬	ベラプロスト : 15 例 (43%) ボセンタン : 6 例 (18%) ACE 阻害剤 /ARB : 3 例 (9%) Ca 拮抗薬 : 3 例 (9%) ワーファリン : 2 例 (5%) ステロイド : 13 例 (37%)

表 5. ASV 負荷検査 35 例 検査データなど

検査項目		検査値	正常値
L/D	BNP	35±29	<20 [pg/ml]
	eGFR	88±20	≥ 90 [ml/min/1.73m ²]
心エコー	EF	71±6	>55 [%]
	E/A	1.5±1.5	0.75~1.5
	E/e'	8.7±4.2	<10
呼吸機能	%VC	92.2±16.6	>80 [%]
	%DLCO	81.7±21.3	>70 [%]
	%VC/%DLCO	1.2±0.3	
心肺機能検査 (CPX)	AT-VO ₂	12.4±2.2 (8.3-16.8)	<16 [ml/min/kg]
	%AT-VO ₂	77±11 (63-106)	>100 [%]
	max-VO ₂	17.3±3.4 (11.5-22.9)	<24 [ml/min/kg]
	%max-VO ₂	70±12 (53-95)	>100 [%]

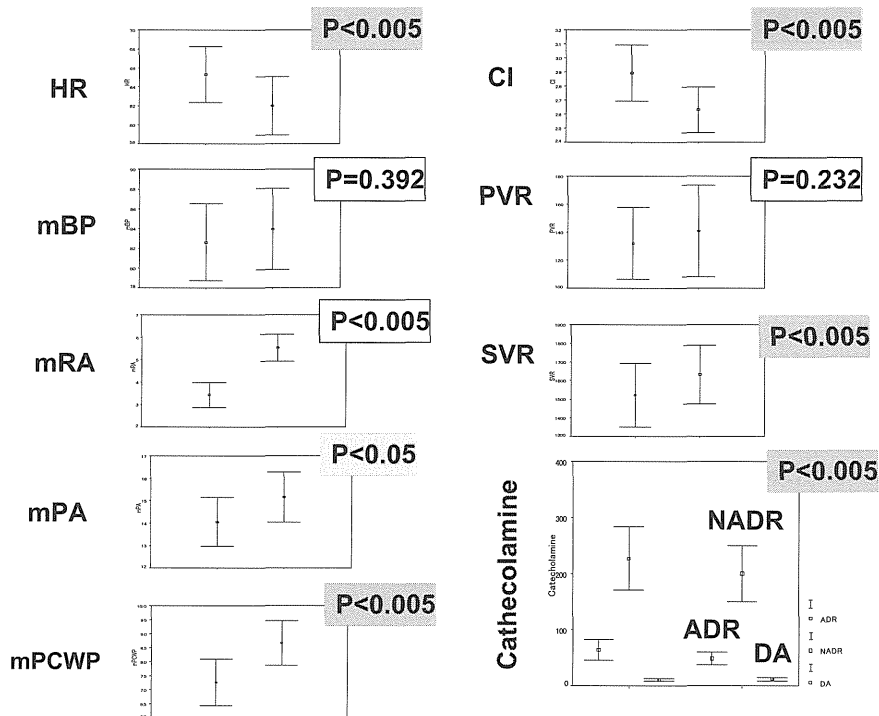
BNP: brain natriuretic peptide, GFR: glomerular filtration rate, EF: Ejection fraction, VC: vital capacity, DLCO: diffusing capacity for carbon monoxide, AT: 嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold), VO₂: 酸素摂取量

表 6. ASV 負荷前後での血行動態評価 (低心機能群と強皮症群)

	SSc (N=35)			HFrEF (N=11)			ALL (N=46)			
	Pre-ASV	Post-ASV	P	Pre-ASV	Post-ASV	P	Pre-ASV	Post-ASV	P	
EF[%]	71±6			32±13			62±18			
CI	2.9±0.6	2.6±0.5	<0.005	2.3±0.4	2.2±0.4	0.315	2.7±0.6	2.5±0.5	<0.005	
StVI	45±8	43±7	<0.05	32±8	32±10	0.670	42±9	40±9	<0.05	
HR	65±9	62±9	<0.005	73±16	73±16	0.819	67±11	65±12	<0.05	
mBP	83±12	84±12	0.392	69±10	72±11	0.225	80±13	81±13	0.29	
mRAP	3±2	6±2	<0.005	6±4	7±4	<0.05	4±3	6±3	<0.005	
mPAP	14±3	15±3	<0.005	22±12	23±10	0.693	17±9	18±9	<0.05	
mPCWP	7±3	9±2	<0.005	14±7	14±9	0.965	9±5	10±5	<0.05	
PVR	132±77	141±99	0.232	159±113	170±69	0.648	150±111	161±122	0.135	
SVR	1522±512	1632±471	<0.05	1233±247	1334±304	0.234	1462±472	1567±450	<0.005	
PAC										
LVSWI	45.4±9.7	43.8±9.8	0.195	24.5±8.8	26.1±13	0.427	45.4±9.7	43.8±9.9	0.201	
RVSWI	6.4±2.1	5.6±1.7	<0.005	7.2±4.4	6.6±3.3	0.369	6.4±2.1	5.6±1.7	<0.005	
LV+RV-SWI	51.8±11	49.4±10.6	0.065	31.7±9.4	32.7±14.5	0.655	51.8±10.9	59.4±10.6	<0.05	
Catecholamine	Ad	64±51	49±32	<0.005	100±71	53±35	<0.005	70±54	50±32	<0.005
	NA	228±159	201±143	<0.005	358±131	316±99	<0.005	256±161	219±142	<0.005
	DA	11±8	12±9	0.373	13±6	11±4	0.350	12±7	12±8	0.714

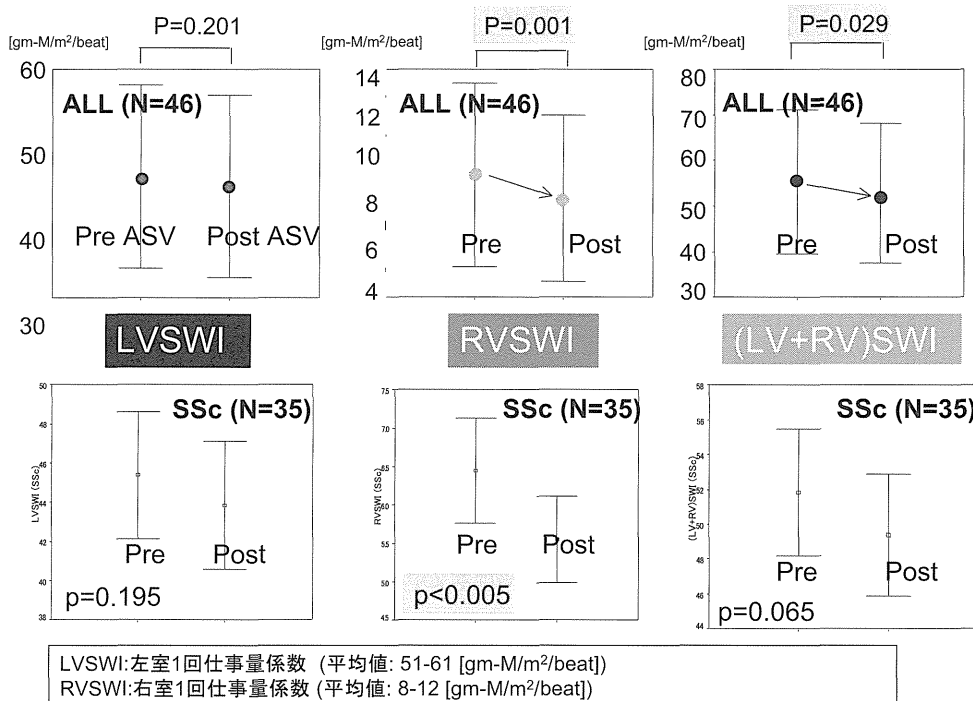
→左列が今回の研究対象である強皮症群、真中列が比較群である低心機能群 (HFrEF: heart failure reduced ejection fraction)、右列が全症例を合わせた群。左列の右心カテによる血行動態パラメータの略語は本文中に記載。

表 7. ASV 負荷前後での血行動態変化 (強皮症群のみ)



→表 6 より、強皮症群のみ、血行動態評価をグラフにして示した。

表 8. ASV 負荷前後での心筋仕事係数の変化 (上段: 全群、下段: 強皮症群)



→表 6 より、上段は全群、下段は強皮症群における心臓の1回仕事係数を示した。左から左室1回仕事係数 (LVSWI)、右室1回仕事係数 (RVSWI)、両心室1回仕事係数 ((LV+RV)SWI) を示した。それぞれのグラフ内で、左側が ASV 前の状態、右側が ASV 負荷後の状態を示す。