

全身性強皮症の発症年齢による臨床、血清学的特徴の検討

研究協力者 長谷川稔 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 講師
研究分担者 藤本 学 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 准教授
研究者 榎戸友里 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 医員
研究者 松下貴史 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 助教
研究者 濱口儒人 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 講師
研究者 竹原和彦 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授

研究要旨

金沢大学皮膚科を受診した強皮症患者 329 例を対象として、発症年齢による臨床、血清学的特徴について、また、発症年齢に関連する因子について検討した。小児期発症群では、男性例、抗 topo I 抗体陽性例が多く、抗セントロメア抗体陽性例が少なかった。Pitting scar が多く、間質性肺疾患が少なかった。若年発症群では、抗 topo I 抗体陽性例が多く、抗セントロメア抗体陽性例が少なかった。また、抗 U1 RNP 抗体陽性例が多く、他の膠原病との overlap が多い傾向がみられた。他には、pitting scar に加え、digital ulcer も高頻度であった。高齢発症群では罹病期間が短く、抗 RNAPolymerase 抗体陽性例が多かった。重回帰分析から、抗 topo I 抗体が陽性、pitting scar がある、罹病期間が長い症例では発症年齢は低く、抗セントロメア抗体が陽性、抗 RNAPolymerase 抗体が陽性、間質性肺疾患がある症例では発症年齢が高いことが明らかとなった。

A. 研究目的

全身性強皮症の好発年齢は 30～50 歳台であるが、小児期から高齢者まであらゆる世代でみられる。しかし、小児期発症例や高齢発症例はまれで報告も少ないため、発症年齢による疫学的、血清学的特徴については十分に調べられていない。

今回我々は、全身性強皮症の発症年齢による臨床、血清学的特徴について検討した。

B. 研究方法

1984 年から 2010 年に金沢大学皮膚科を受診し、初診時及び初回入院時に詳細な臨床、検査データを取得し得た全身性強皮症患者 329 例を対象とした。

各群の比較には、分散分析および Bonferroni 検定を用い、発症年齢の予測因子の検定には重回帰分析

を用いた。P 値<0.05 を有意差ありとした。

なお、臨床及び検査データを研究の目的に使用することについては、あらかじめ文章で同意を得ている。

C. 研究結果

図 1 に示すように、発症年齢が 15 歳以下の小児期発症例が 11 例 (3.3%) であった。小児期発症例 11 例を除いた 318 例のうち、上下 10% ずつで区切り、16 歳～33 歳を若年発症群 (n=34, 10.3%)、65 歳以上を高齢発症群 (n=35, 10.6%) とし、残り 34 歳～64 歳を好発年齢発症群 (n=249, 75.7%) とした。小児期発症群、若年発症群、高齢発症群の臨床、血清学的所見を好発年齢発症群と比較した。

小児期発症群では、男性例 54.5% (vs 15.7%)、抗

topo-1 抗体陽性例 90.9% (vs 26.1%) が有意に多く、抗セントロメア抗体陽性例は 0% (vs 42.6%) と少なかった。また、pitting scar が 90.9% (vs 26.5%) と多く、間質性肺疾患が 9.1% (vs 43.8%) と少なかった。

若年発症群では、抗 topo-1 抗体陽性例が 58.8% と有意に多く、抗セントロメア抗体陽性例は 17.6% と少なかった。また、抗 U1 RNP 抗体陽性が 26.5% (vs 9.6%) と多く、全身性エリテマトーデスや筋炎を合併したオーバーラップ症候群も 17.7% (vs 2.8%) と有意に高頻度であった。また、pitting scar 70.6%、digital ulcer 29.4% (vs 8.4%) も有意に多かった。

高齢発症群では、罹病期間が 1.7 年 \pm 1.5 と有意に短く、抗 RNAPolymerase 抗体陽性例は 25.7% (vs 8.2%) と多かった。

次に発症年齢に関連する因子を抽出するために、有意差の出た項目を中心に重回帰分析を行った。表 3 に示すように、抗 topo-1 抗体が陽性、pitting scar がある、罹病期間が長いと発症年齢が低く、抗セントロメア抗体及び抗 RNAPolymerase 抗体が陽性、間質性肺疾患があると発症年齢が高いことが抽出された。

D. 考 案

今回のわれわれの報告では、全身性強皮症患者を発症年齢により 4 群にわけ、それぞれ発症年齢ごとの臨床、血清学的特徴について比較した点が特徴である。

全身性強皮症では自己抗体のタイプが臨床症状に強く関連することが知られている。例えば、抗 topo I 抗体ではびまん性の皮膚硬化や間質性肺疾患に代表される重篤な内臓病変と関連があり、抗セントロメア抗体は限局した皮膚硬化や肺高血圧症と関連がある。また、抗 RNAP 抗体ではびまん性の皮膚硬

化や腎クリーゼと強く相関があると言われている。今回のわれわれの報告では、小児期発症群および若年発症群で抗 topo I 抗体陽性例が多くみられた。本邦で同様の報告があるが、海外ではみられず、抗 topo I 抗体が若年者に多くみられるのは、本邦の特徴と考える。小児期発症群および若年発症群で抗セントロメア抗体陽性例が少なかったこと、老年発症群で抗 RNAPolymerase 抗体陽性例が多かったことは既知の報告に一致していた。また、若年発症群でのみ抗 U1 RNP 抗体陽性が多く、オーバーラップ症候群が多くみられたことも、既知の報告に一致するものであった。

しかし、発症年齢による臨床症状の違いに関しては、自己抗体のタイプの違いのみで説明できるものではなかった。例えば、小児期発症群では抗 topo I 抗体陽性例が有意に多くみられたにも関わらず、間質性肺疾患は有意に少なかった。また、有意差はみられなかったものの、小児期発症群では心病変、筋病変、腎病変を認める症例はなく、内臓病変は軽度であった。間質性肺疾患については、発症年齢が高いと有病率も高く、発症年齢と関連を認めた。

老年発症群で罹病期間が短かったことは、他の疾患で病院にかかる機会が多いことに加え、この群で RNAP 抗体陽性例が多かったことと関連があると考ええる。抗 RNAP 抗体陽性例では急速な皮膚硬化がみられることが多く、このため罹病期間が短くなったと考える。海外では老年発症群で肺高血圧症が多いとの報告があるが、今回のわれわれの報告では有意差はみられなかった。肺高血圧症自体の頻度が本邦の強皮症患者に少ないためと考えた。

E. 結 論

小児期発症群では、男性例が多い、抗 topo I 抗体陽性例が多い、抗セントロメア抗体陽性例が少な

い、pitting scarが多い、間質性肺疾患が少ないという特徴がみられた。若年発症群では小児期発症群と似た特徴がみられたが、抗U1 RNP抗体陽性例が多く、オーバーラップ症候群が多くみられたのが特徴的であった。老年発症群では罹病期間が短く、抗RNA polymerase抗体陽性例が高頻度であった。

発症年齢に関連する因子として、抗topo I抗体が陽性、pitting scarがある、罹病期間が短いと発症年齢が低く、抗セントロメア抗体が陽性、抗RNA polymerase抗体が陽性、間質性肺疾患があると発症年齢が高いことが明らかとなった。

F. 文 献

1. Nishioka K, Katayama I, Kondo H, Shinkai H, Ueki H, Tamaki K, et al. Epidemiological analysis of prognosis of 496 Japanese patients with progressive systemic sclerosis (SSc). *Scleroderma Research Committee Japan. J Dermatol.* 1996 Oct; 23(10): 677-82.
2. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Komura K, Kaji K, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 2008 Mar; 158(3): 487-95.
3. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Tojo T, Medsger TA, Jr. Racial differences in the distribution of systemic sclerosis-related serum antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(6): 902-6.
4. Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttica R, Eberhard A, Ravelli A, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec; 54(12): 3971-8.
5. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, Fertig N, Helfrich DJ, Londino AV, Jr., et al. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol.* 2006 May; 33(5): 1004-13.
6. Foeldvari I. Update on pediatric systemic sclerosis: similarities and differences from adult disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Sep; 20(5): 608-12.
7. Czirjak L, Nagy Z, Szegedi G. Systemic sclerosis in the elderly. *Clin Rheumatol.* 1992 Dec; 11(4): 483-5.
8. Perez-Bocanegra C, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, Campillo M, Fonollosa-Pla V, Vilardell-Tarres M. Age-related survival and clinical features in systemic sclerosis patients older or younger than 65 at diagnosis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jun; 49(6): 1112-7.
9. Hugle T, Schuetz P, Daikeler T, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Walker UA, et al. Late-onset systemic sclerosis--a systematic survey of the EULAR scleroderma trials and research group database. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jan; 50(1): 161-5.
10. Derk CT, Artlett CM, Jimenez SA. Morbidity and mortality of patients diagnosed with systemic sclerosis after the age of 75: a nested case-control study. *Clin Rheumatol.* 2006 Nov; 25(6): 831-4.
11. Manno RL, Wigley FM, Gelber AC, Hummers LK. Late-age onset systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2011 Jul; 38(7): 1317-25.
12. Steen VD, Powell DL, Medsger TAJ. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 196-203.
13. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum

antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(1): 75-83.

14. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Aug; 35(1): 35-42.

15. Aoyama K, Nagai Y, Endo Y, Ishikawa O. Juvenile systemic sclerosis: report of three cases and review of Japanese published work. *J Dermatol.* 2007 Sep; 34(9): 658-61.

16. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jun; 66(6): 754-63.

G. 研究発表

1. 論文発表

Hasegawa M, Hatta Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K. Clinical and laboratory features dependent on age at onset in Japanese systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2012 Sep 19.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

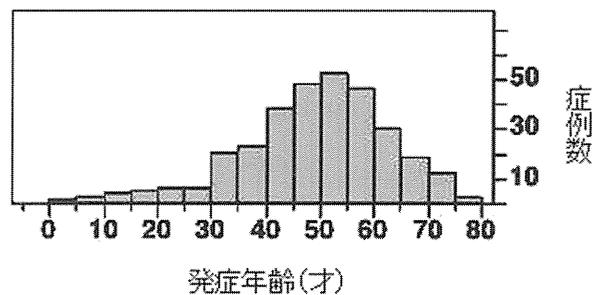
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



15歳以下	小児期発症群	(n= 11, 3.3%)
16～33歳	若年発症群	(n= 34, 10.3%)
34～64歳	好発年齢発症群	(n=249, 75.7%)
65歳以上	高齢発症群	(n= 35, 10.6%)

図1：発症年齢による症例数の分布

表 1. 発症年齢群別の臨床所見の特徴

	小児期発症群 (n=11)	若年発症群 (n=34)	好発年齢発症群 (n=249)	高齢発症群 (n=35)
発症年齢 (才)	9.4±5.0	26.9±5.8	49.7±8.0	69.3±3.6
性別 男:女	6:5**	1:33	39:210	7:28
罹病期間 (年)	3.5±3.2	8.7±10.6	5.7±6.7	1.7±1.5**
dcSSc : lcSSc	8:3	20:14	99:150	20:15
MRSS (点)	14.9±10.2	12.4±9.3	10.0±9.9	12.2±9.2
Overlap (%)	0	17.7**	2.8	0
Digital ulcer (%)	18.2	29.4*	8.4	11.4
Pitting scar (%)	90.9**	70.6**	26.5	22.9
calcification (%)	9.1	17.7	8.0	2.9
食道病変 (%)	36.7	70.6	65.5	71.4
心病変 (%)	0	5.9	14.1	17.1
間質性肺疾患 (%)	9.1*	52.9	43.8	57.1
肺高血圧症 (%)	9.1	2.9	3.6	2.9
腎病変 (%)	0	0	1.6	0
筋病変 (%)	0	14.7	10.8	5.7
関節症状 (%)	27.3	38.2	24.1	20.0

* p<0.05, **p<0.01.

表 2. 発症年齢群別の血清学的特徴

	小児期発症群 (n=11)	若年発症群 (n=34)	好発年齢発症群 (n=249)	高齢発症群 (n=35)
抗 topo I 抗体 (%)	90.9**	58.8**	26.1	25.7
抗セントロメア抗体 (%)	0*	17.6*	42.6	37.1
抗 RNA polymerases 抗体 (%)	0	2.9	8.0	25.7**
抗 U1 RNP 抗体 (%)	9.1	26.5*	9.6	0
抗 U3 RNP 抗体 (%)	9.1*	8.8*	1.2	5.7
抗 Th/To 抗体 (%)	0	0	2.8	0
RVsysP (mmHg)	29.4±3.8	30.2±7.5	31.2±8.9	30.8±8.3
% VC	92.7±20.8	96.3±21.5	100.3±24.1	99.8±20.0
%DLco	66.4±24.1	62.3±16.7	64.5±18.7	54.2±16.6

RVsysP: right ventricular systolic pressure. * p<0.05, **p<0.01.

表 3. 重回帰分析により抽出した発症年齢に関連する因子

	推定値	標準誤差	p 値
	63.48	2.83	<0.0001
抗セントロメア抗体	+4.03	0.89	<0.0001
抗 topo I 抗体	-3.26	0.90	0.0004
抗 RNAPolymerases 抗体	+2.37	1.20	0.049
間質性肺疾患	+3.70	0.87	<0.0001
Pitting scar	-2.84	0.76	0.0002
罹病期間 (年)	-0.72	0.10	<0.0001

発症年齢 = 63.5 + 抗セントロメア抗体 (“+” → +4.03, “-” → -4.03) + 抗 topo I 抗体 (“+” → -3.26, “-” → +3.26) + 抗 RNA polymerases 抗体 (“+” → +2.37, “-” → -2.37) + 間質性肺疾患 (“+” → +3.70, “-” → -3.70) + pitting scar (“+” → -2.84, “-” → +2.84) + -0.72 × 罹病期間 (年). R²=0.43, RMSE=10.70, p<0.0001.

血管内皮反応測定装置 (Endo-PAT) による、 末梢血管に対する肺血管拡張薬の効果の検証

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	村岡洋典	東京大学医学部附属病院循環器内科
協力者	皆月 隼	東京大学医学部附属病院循環器内科
協力者	牧 尚孝	東京大学医学部附属病院循環器内科
協力者	稲葉俊郎	東京大学医学部附属病院循環器内科
協力者	八尾厚史	東京大学保健・健康推進本部 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	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	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	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	青笹尚彦	東京大学医学部附属病院皮膚科 助教
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	川嶋智彦	虎の門病院皮膚科
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 (SSc) は原因不明の自己免疫疾患であり、皮膚や血管及び臓器における血管内皮細胞障害や免疫能の活性化、並びに細胞外基質の過剰な蓄積による線維化が主病態である。近年の研究では、SSc 患者において血管内皮細胞由来ペプチドであるエンドセリン (ET-1) が過剰に産生され、この ET-1 が血管内皮障害や血管平滑筋細胞の増殖、線維化、及び血管収縮等の作用を介して、SSc の血管障害の一因をなすものと考えられている。エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA、ボセンタン及びアンプリセンタン) は、その本来の適応である肺動脈性肺高血圧症 (PAH) のみならず、SSc による末梢循環障害、すなわちレイノー現象や皮膚潰瘍などの症状を有意に抑制するなどの有用性が報告されている。同様に PAH の治療薬であるホスホジエステラーゼ-5 阻害薬 (PDE-5i、シルデナフィル及びタダラフィル) についても細胞内 cGMP の増加を介した血管拡張作用を有し、SSc 患者のレイノー現象を緩和することが報告されている。

我々は、肺血管拡張薬 (ERA、PDE-5i、プロスタグランジン製剤) が末梢動脈の内皮機能に与える影響を評価するため、これらの肺血管拡張薬の投与前および3ヶ月後の血管内皮反応測定装置 (Endo-PAT) の測定結果から、肺血管拡張薬による血管内皮機能の改善効果について検証を行った (SSc 例 4 例、非 SSc 例 5 例)。その結果、9 例全体では肺血管拡張薬投与後に有意な血管内皮機能の改善が見られた ($p < 0.01$)。SSc 例 4 例に限ると有意ではなくなるものの ($p = 0.08$)、同様の改善傾向を認めた。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) は原因不明の自己免疫疾患であり、皮膚や血管及び臓器における血管内皮細胞障害や免疫能の活性化、並びに細胞外基質の過剰な蓄積によって線維化を来す。近年の研究では、SSc 患者において血管内皮細胞由来ペプチドであるエンドセリン (ET-1) が過剰に産生されていることが明らかになっており、この ET-1 が血管内皮障害や血管平滑筋細胞の増殖、線維化、及び血管収縮等の作用を介して、SSc の血管障害の一因をなすものと考えられている^{1,2}。エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA、ボセンタン及びアンブリセンタン) は、その本来の適応である肺動脈性肺高血圧症 (PAH) のみならず、SSc による末梢循環障害、すなわちレイノー現象や皮膚潰瘍などの症状を有意に抑制するなどの有用性が報告されている³。同様に PAH の治療薬であるホスホジエステラーゼ-5 阻害薬 (PDE-5i、シルデナフィル及びタダラフィル) についても細胞内 cGMP の増加を介した血管拡張作用を有し、SSc 患者のレイノー現象を緩和することが報告されている⁴。

血管内皮機能を評価する手法としては、Flow Mediated Dilatation (FMD) 及び血管内皮反応測定装置 (Endo-PAT、イスラエル Itamar Medical 社製) などが広く知られている。これらはいずれも上腕の駆血・再灌流に伴う血流依存性血管拡張反応を測定するものであるが、観察する動脈がそれぞれ上腕動脈、及び手指末梢の小動脈といった違いがある。肺血管拡張薬による末梢血管の内皮機能改善効果については、FMD 検査を用いた報告がいくつか存在する^{5,6}。一方、Endo-PAT は簡便で習熟が不要であり再現性が高いというメリットがあるものの、Endo-PAT による肺血管拡張薬の効果を検証した報告は未だ無い。

今回我々は、肺血管拡張薬 (ERA、PDE-5i、プロスタグランジン製剤) の投与前および3ヶ月後の、

血管内皮反応測定装置 (Endo-PAT) の測定結果から、肺血管拡張薬による血管内皮機能の改善効果について検証を行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

新規に肺血管拡張薬 (ERA、PDE-5i、プロスタグランジン製剤) の投与が開始された症例。

2) 方法

肺血管拡張薬が新規に開始された症例 (既存の治療薬の有無および内容は問わない) について、肺血管拡張薬の投与前および3ヶ月後に血管内皮反応測定装置 (Endo-PAT) による測定を行い、Paired-T test によって検定を行った。

C. 研究結果

1) 患者背景

対象患者は新規に肺血管拡張薬の投与が開始された患者9名であり、内訳はSSc例4名、非SSc例5名であった。SSc例4名は全例が女性であり、年齢は53-68歳 (平均64.5歳) であった。また、びまん型全身性強皮症 (dcSSc) が3例、限局型全身性強皮症 (lcSSc) が1例であった。各SSc症例におけるILD合併の有無、特異抗体、スキンスコア (mTSS) は図1に記したとおりである。

2) Endo-PAT 検査値の推移

全9例の肺血管拡張薬投与前及び投与3ヶ月後のEndo-PAT 検査値の推移は図1の通りであり、治療開始3ヶ月後にEndo-PAT 検査値は平均30.5%上昇し、有意な改善を認めた ($p < 0.01$)。一方、SSc例4名の肺血管拡張薬投与前及び投与3ヶ月後のEndo-PAT 検査値の推移を図2に示す。治療開始3ヶ月後にEndo-PAT 検査値は平均14.7%上昇しており、全例で改善を認めたものの、有意差は認められな

った。

D. 考 察

今回の研究で、肺血管拡張薬は Endo-PAT 検査によって測定される末梢血管の内皮機能を有意に改善することが明らかとなった。一方 SSc 症例に限ると、現時点では症例数が 4 例と少ないこともあって有意差を出すには至らず、今後も引き続き症例数を蓄積する必要があると考えられる。

また、SSc 例は非 SSc 例に比して、肺血管拡張薬投与前の Endo-PAT 検査値が有意に低く ($p < 0.01$)、投薬 3ヶ月後の反応性も不良であった。SSc 症例でこのような傾向を認めた原因としては、硬化した皮膚によって手指が覆われた状態になることによって、指先容積脈波が減弱してしまうことや、末梢血流障害が気候によって変動する（寒冷で増悪する）ことなどが考えられる。このような SSc 特有の要因を検討するため、今後は症例の蓄積とともに Skin Score を考慮に入れた解析を行うことなどを検討している。

E. 結 論

肺血管拡張薬による血管内皮機能の改善効果は、FMD 検査同様、Endo-PAT 検査によっても明らかであった。SSc 症例に限ると現時点で有意差は認められなかったが、今後さらなる症例の蓄積が必要であると考えられる。

F. 文 献

1. Biondi ML, Marasini B, Bassani C, Agastoni A. Increased plasma endothelin levels in patients with Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1991; 324: 1139-40.
2. Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1566-71.
3. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985-93.
4. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980-5.
5. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, et al. Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 37-44.
6. Sfikakis PP, Papamichael C, Stamatelopoulos KS, et al. Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1985-93.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

- dc-SSc : Ambrisentan 5.0 mg
ILD合併(+)
特異抗体:抗Scl-70抗体陽性
mTSS17点
- dc-SSc : Beraprost 180 ug
ILD合併(+)
特異抗体:抗RNAポリメラーゼⅢ抗体陽性
mTSS 17点
- lc-SSc : Ambrisentan 2.5 mg
ILD合併(-)
特異抗体:抗セントロメア抗体陽性、抗ds-DNA抗体陽性
mTSS 6点
- dc-SSc + SjS : Ambrisentan 5.0 mg
ILD合併(-)
特異抗体:抗Scl-70抗体陽性、抗U1-RNP抗体陽性
mTSS 18点

図1：肺高血圧症治療薬の投与前後で Endo-PAT 検査を施行した、SSc 症例 4 例の内訳

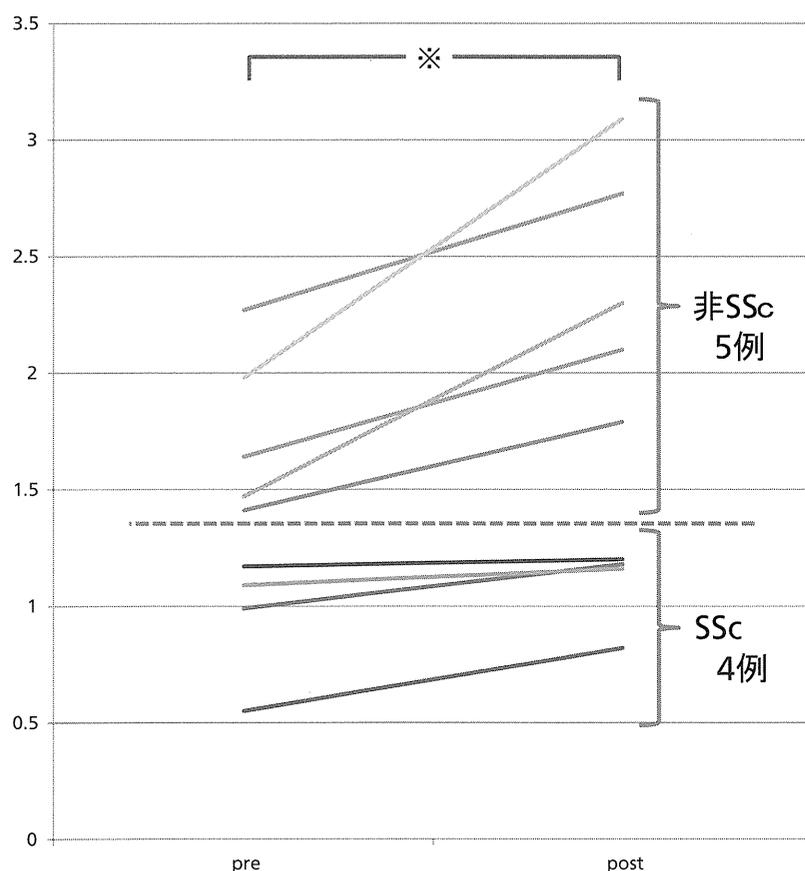


図2
肺高血圧症治療薬の投与前後で
Endo-PAT検査を施行した全症例の、
RHI値の推移(全9例)

※ p < 0.01

- 強皮症 4例
Ambrisentan 3例
Beraprost 1例
- 肺動脈性肺高血圧症 1例
Ambrisentan 1例
- 先天性心疾患(全てASD) 2例
Bosentan 2例
- 呼吸器疾患(COPD) 1例
Sildenafil 1例
- 門脈肺高血圧症 1例
Ambrisentan 1例

図2：肺高血圧症治療薬の投与前後で Endo-PAT 検査を施行した全症例の推移
個々の症例に於ける Endo-PAT 検査値の推移をグラフで示した。

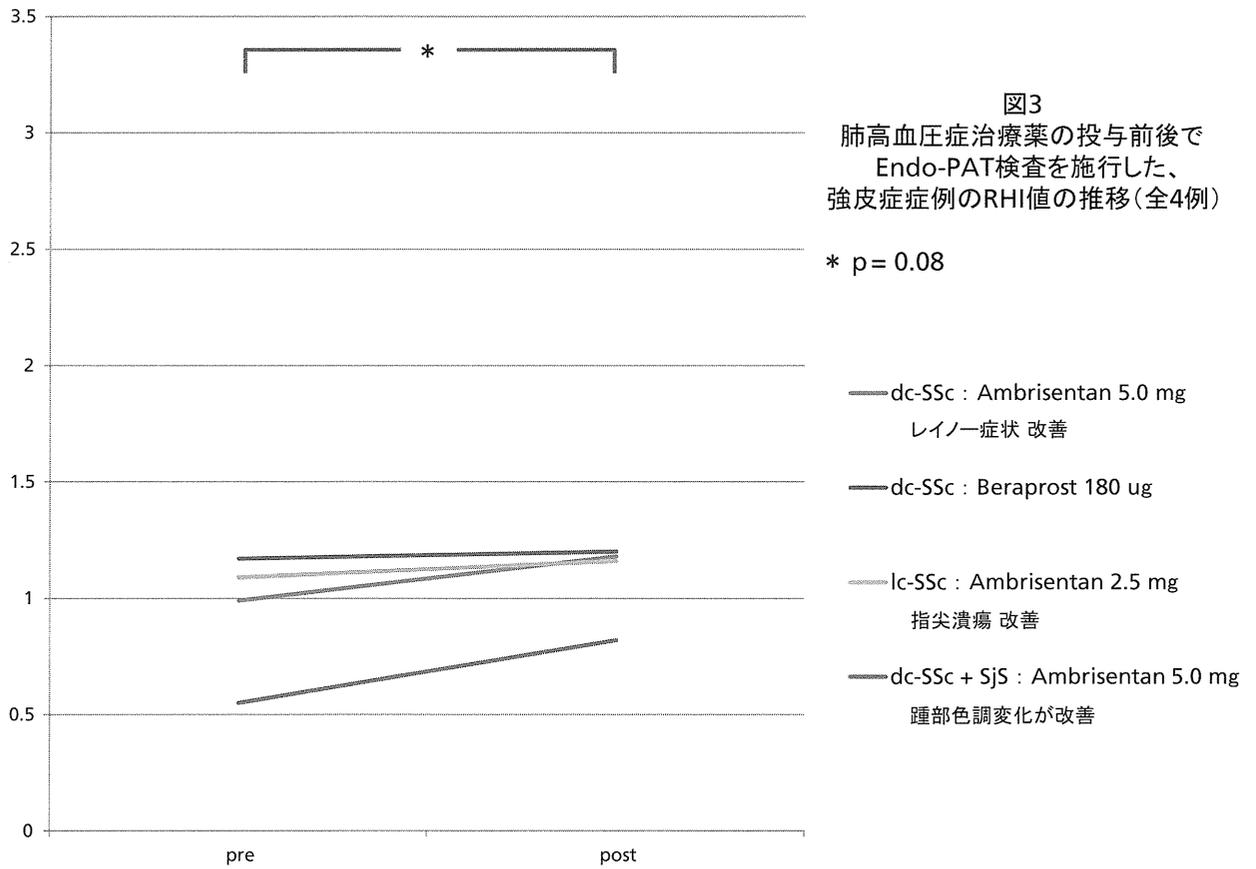


図3：肺高血圧症治療薬の投与前後で Endo-PAT 検査を施行した、SSc 症例の推移
図1 から SSc 症例のみを抽出し、Endo-PAT 検査値の推移をグラフで示した。

強皮症の肺循環血行動態と酸素への反応性に関する考察

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	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	皆月 隼	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	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	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	志賀太郎	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	東京大学保健・健康推進本部 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	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	青笹尚彦	東京大学医学部附属病院皮膚科 助教
協力者	住田隼一	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

東京大学循環器内科において肺高血圧症の評価目的に右心カテーテルならびに酸素負荷試験を施行した全身性強皮症患者（SSc）85例と強皮症以外の原因による肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者28例を対象とし、臨床検査成績、呼吸機能検査ならびに血行動態指標などの臨床的背景因子および酸素負荷による血行動態指標の反応性変化について統計的に検討した。SSc 85症例中27例が平均肺動脈圧（mPAP） ≥ 21 mmHgの臨床的PH群であり、58例がmPAP ≤ 20 mmHgの非PH群であった。SSc患者では動脈血酸素飽和度（SaO₂）が低い程、重症度が高く、酸素負荷による平均肺動脈圧ならびに肺血管抵抗（PVR）の低下度も大きい傾向にあった。臨床的SSc-PH群は中等度以上の間質性肺疾患の合併が多く、呼吸機能検査上拘束性障害と拡散障害がより重症であった。SSc以外の背景疾患によるPAHと比較してSSc-PHではPHの重症度、酸素へのmPAP、PVR反応性低下と安静時のSaO₂との間に相関関係が見られたがその他のPAH症例では一定の関係性は認められなかった。SScではPHの進展に間質性肺疾患の進行と低酸素血症の悪化が重要な要素であり、酸素による肺血管攣縮の解除がPHの進展を抑制に有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

全身性強皮症（Systemic sclerosis：SSc）は血管、臓器への線維化により臓器障害を合併する。肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary arterial hypertension：PAH）や間質性肺病変はSScにしばしば合併し、進行すると低酸素血症を生じ右心不全、呼吸不全へと導く

ことから予後不良因子として挙げられる。低酸素血症は肺動脈攣縮を促進し、肺血管抵抗上昇に拍車をかけることで、PAHを悪化させると考えられる。従来、酸素療法はPAHを含めた肺高血圧症（Pulmonary hypertension：PH）における標準的治療法として普及し、最新のガイドラインでも薬物療法以前に

行うべき支持療法として推奨されている^{1,2}。PHにおける高濃度酸素投与が血行動態に与える影響に関しては小規模ではあるが、肺動脈圧、肺血管抵抗を減少させ血行動態を改善する効果があると報告されている³⁻⁵。しかしながらPHに対する酸素投与の臨床的な有効性を証明する大規模な報告はなく、慢性閉塞性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease: COPD）において証明されている有効性6を持ってPH全体に応用しているのが現状である。酸素投与の有効性は低酸素性肺血管攣縮（hypoxia induced vasoconstriction: HPV）が病態に寄与する程度が大きいほど高いと推測されるが、肺高血圧症で酸素に対する反応性がサブグループ毎に異なるという報告は少なく、不明である。SSc関連PH（SSc-PH）の特徴は肺血管の線維化を主とする器質的血管狭窄に加えて、間質性肺疾患による肺拡散能低下によりHPVの関与がより大きいと仮定されることから、酸素が血行動態に与える影響がより大きいことが期待される。

今回我々は強皮症患者における血行動態評価時に酸素投与が血行動態に与える急性効果を調査し、酸素の有効性と安静時血行動態や呼吸機能との間の関係を明らかにし、さらにSSc-PHとSSc以外の原因によるPAHとの間で酸素への反応性を比較した。

B. 研究方法

1) 対象患者

1-1) SSc患者

2006年4月から2012年9月までに非侵襲的検査から臨床的にPHを疑われ右心カテーテル検査による血行動態評価を施行した強皮症患者のうち同意が取得できた85症例に対して、安静時の右心カテーテルに続いて酸素負荷試験を施行した。85症例中に安静時平均肺動脈圧（Mean pulmonary arterial pres-

sure: mPAP）が境界域以上（21 mmHg以上）と判明した症例27例を臨床的SSc-PH群と定義し、安静時mPAPが20 mmHg以下であった58例を非PH症群と定義した。

1-2) SSc以外のPAH患者

2006年4月から2012年9月までに右心カテーテルによりmPAP \geq 21 mmHg、平均肺動脈楔入圧（Mean pulmonary capillary wedged pressure: mPCWP） \leq 15 mmHgを満たし、強皮症以外の原因で境界域以上のPAHと診断された患者のうち同意を取得し、酸素負荷試験を施行した28例をその他の臨床的PAH群とし、酸素負荷への反応性について臨床的SSc-PH群と比較した。

2) 酸素負荷試験の概要

肺高血圧症治療薬を使用している場合には検査当日の服薬は休薬とし、トラフの状態で行った。患者は心臓カテーテル検査室にてSwan-Ganzカテーテルを上腕静脈、内頸静脈あるいは大腿静脈より挿入し検査を開始。10分間の安静臥床ののちにまずは安静時の血行動態測定を施行。平均右房圧（Mean right atrial pressure: mRAP）、右室収縮期圧（Right ventricular systolic pressure: RVSP）、mPAPそしてmPCWP、ならびに熱希釈法による心拍出量/心係数（Cardiac output/Index: CO/CI）測定を施行した。肺血管抵抗（Pulmonary vascular resistance: PVR）ならびに体血管抵抗（Systemic vascular resistance: SVR）は前述のパラメータから計算で求めた。続いてSwan-Ganzカテーテルを留置した状態で酸素マスク下に最大10 Lまたは15 Lの酸素を10分間吸入させたのち、酸素投与後の血行動態パラメータの測定を行いmPAP、CI、PVR、SVRやその他の指標につき酸素投与前後で比較を行った。

C. 研究結果

1) 患者背景

対象となった SSc 患者を臨床的 SSc-PH 群 (N=27、平均年齢 63.8 ± 10.5 歳) と非 PH 群 (N=58、平均年齢 59.5 ± 14.2 歳) の 2 群各々について、ならびにその他の臨床的 PAH 群 (N=28、平均年齢 48.9 ± 16.1 歳) について背景因子を示す。臨床的 SSc-PH 群と非 PH 群とのベースラインのパラメータの比較では SSc-PH 群で extensive ILD の合併が多く、 SaO_2 や % 肺活量 (%VC: Vital capacity as percent of predicted)、%1 秒量 (%FEV1.0: Forced expiratory volume in 1.0 second as percent of predicted)、% 肺拡散能 (%DLCO: Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide as percent of predicted) などの呼吸機能指標が低値であった ($P < 0.01$)。血行動態指標では HR、mRAP、mPCWP、mPAP、PVR が臨床的 SSc-PH 群で有意に高く、CI は両群間で差はなかったが 1 回心拍出係数 (Stroke volume index: StVI) は臨床的 SSc-PH 群で有意に低かった ($P < 0.02$ 、表 1)。

また臨床的 SSc-PH 群とその他の PAH 群との比較では、臨床的 SSc-PH 群でより高齢であり、BNP も高値であった ($P < 0.05$)。血行動態指標では mPAP は臨床的 SSc-PH 群で低値であったが ($P < 0.01$)、呼吸機能検査指標のうち %VC、%DLCO は有意に低値であった ($P < 0.05$) (表 2)。

Extensive ILD の定義は Goh らの基準に従い「コンピュータ断層検査 (Computed tomography: CT) 検査で肺野の 20% 以上に間質陰影を認めるもの、または CT 上間質影の広がりや 20% 前後の境界型で努力肺活量 (forced vital capacity: FVC) $< 70\%$ を満たすもの」とした⁷⁾。

2) 酸素負荷試験の結果

毎分 10 L ないし、15 L の酸素負荷により臨床的 SSc-PH 群、非 PH 群の両群において HR、mPAP、

CI、PVR は有意な低下を認めた ($P < 0.01$)。また、非 PH 群でのみ平均血圧 (mean blood pressure: mBP) は有意に低下し、SVR は有意に上昇した ($P < 0.05$)。両群間で酸素負荷による変化の程度を比較すると、血行動態パラメータの変化では、臨床的 SSc-PH 群で mPAP や PVR の低下は有意に大であった (表 3)。SSc 全体で酸素への反応性と動脈血酸素飽和度 (Saturation oxygen : SaO_2) との関係は mPAP、PVR とは負の相関を示し (vs mPAP: $R = -0.676$ $P < 0.001$ 、vs PVR: $R = -0.584$ $P < 0.001$)、一方で Δ mPAP、 Δ PVR との間には有意な正相関を認めた (vs Δ mPAP: $R = 0.556$ $P < 0.001$ 、vs Δ PVR: $R = 0.317$ $P = 0.004$) (図 1)。一方で臨床的 SSc-PH 群とその他の PAH 群とで酸素への反応性に関して比較をした結果、PVR の低下率が臨床的 SSc-PH 群で大きい傾向にあったが、両群間に有意な反応性の差は認められなかった (表 4)。 Δ PVR は両群ともに baseline の PVR と負の相関が見られたが ($R = -0.742$ 、 $P < 0.001$: SSc-PH、 $R = -0.585$ 、 $P = 0.001$: その他の PAH)、臨床的 SSc-PH 群で baseline の SaO_2 と PH の重症度 (mPAP、PVR) が負の相関を示し (vs mPAP: $R = -0.632$ 、 $P < 0.001$ 、vs PVR: $R = -0.461$ 、 $P = 0.016$)、 Δ mPAP との間に正の相関を認めたのに対し (vs Δ mPAP: $R = 0.547$ 、 $P = 0.003$)、その他の PAH 群では SaO_2 と mPAP、PVR あるいは酸素への反応性との間に相関関係は見られなかった (図 2-3)。

D. 考察

SSc の臓器障害は全身に及び、心筋病変や肺病変もしばしば合併する。肺病変は SSc 全体の 80% と頻度が高く、PAH と間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD) が主である。SSc に合併する PH は主として PAH に分類されるが、心筋病変による左室拡張不全や間質性肺疾患にも修飾され、その病態は

複雑である。今回境界域を含む SSc-PH とそれ以外の PAH で背景因子を比較すると、SSc-PH 群では Goh 基準で定義される中等度以上の間質性肺疾患の合併が多く、呼吸機能も肺活量、肺拡散能はともに SSc-PH で低かった。これは SSc-PH の病態に間質性肺病変のより大きく関与しているためと考えられた。また SSc-PH 群で mPAP が有意に低いにも関わらず BNP 値が高値であったことは、前者がより高齢であること以外にも左心疾患の合併が関与しているためと考えられた。SSc のうち PH 合併群では非合併群と比較して進行性 ILD を高率に合併し、呼吸機能パラメータや安静時 SaO₂ もより低値であり、PH の重症度と SaO₂ が相関関係にあった。すなわち ILD の進行により低酸素血症が進行し、PH もまた進行すると考えられ、SSc 患者では肺血管床の障害に肺間質病変の進行が大きく関与していることが示唆された。酸素負荷に対して SSc-PH の血行動態パラメータは mPAP や PVR は低下したが、HR とともに CI もまた低下を認めた。これらの変化はその他の PAH でも同様であった。mPAP や PVR の低下から酸素は血行動態を改善すると考えられた。CI の低下に関しては一見好ましい反応ではないように考えられるが、低酸素血症に対して HR を増加させることで CI を増やし、組織への酸素供給を保持する生体の代償反応が PH や肺疾患患者では生じており、酸素化の改善により代償反応が抑制されていると考えられ、酸素供給による CI の減少はむしろ心負荷を軽減させ好ましいと考えられる。この酸素による HR、CI の低下は非 PH 群においても同様に認められ、両群間で程度の差も見られなかった。健常人に対しても酸素は副交感神経を介して HR を低下させ、安静時心拍出量を低下させたと報告があり⁸、SSc-PH 症例についても CI は比較的保たれている症例が多いことから正常人と同様の効果が得られたもの

と考察された。SSc 症例では安静時 SpO₂ と PH の重症度との間に負の相関関係が見られ、酸素に対する mPAP、PVR の反応性変化も低酸素血症が進行した患者ほど大きい傾向が見られた。これらの結果は SSc における PH の進展には HPV の関与が重要な因子であり、これは酸素化の改善により可逆性に改善する余地があることを示している。肺血管攣縮による肺血管抵抗上昇による慢性的な shear stress は肺血管内皮機能を損ない細胞増殖を促進させ、さらに肺血管抵抗が上昇するという悪循環を引き起こす。酸素化を維持することで HPV の緩和が期待できる SSc では、肺疾患を合併し、安静時にも低酸素血症を呈する症例は特に酸素療法がより有効であると考えられる。SSc-PH 以外の PAH に関しては、SaO₂ と PH の重症度あるいは酸素への反応性との間に一定の関係性は見い出せず、また統計的有意差はないものの、SSc-PH で PVR の酸素負荷による低下率が大きい傾向にあった点は、肺疾患の合併の多い SSc-PH で酸素の有効性がより高い可能性を示唆していると考えられる。長期酸素投与の適応基準に関するエビデンスは主に COPD 患者での報告であるが、「安静時 PaO₂ ≤ 55 mmHg あるいは SaO₂ ≤ 88% の低酸素血症に対しては 24 時間持続酸素投与酸素療法を行うべき」とされている⁹。SSc-PH での詳細な適応基準や酸素化の目標数値については、更なる検討が必要であるが少なくとも COPD に準じてた酸素投与は行うべきであろうし、PH 合併症例は非合併症例よりも心負荷が大きいことからより幅広い症例に酸素投与を考慮すべきと考えられる。

E. 結 論

SSc-PH は間質性肺疾患の進展が重要な因子であり、低酸素血症が進展する程 PH も重症化する。酸素投与は SSc-PH の血行動態改善に一定の効果を示

し、低酸素血症が重症な症例程酸素投与が有効である可能性がある。

F. 参考文献

1. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30(20): 2493-537.
2. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(17): 1573-619.
3. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M. Systemic vasoconstrictor effects of oxygen administration in obliterative pulmonary vascular disorders. *Am J Cardiol*. 1986; 57(10): 853-8.
4. Morgan JM, Griffiths M, du Bois RM, Evans TW. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in systemic sclerosis and primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1991; 99(3): 551-6.

5. Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, Semigran MJ, Ginns LC. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 120(5): 1547-55.
6. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131(4): 493-8.
7. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(11): 1248-54.
8. Daly WJ, Bondurant S. Effects of oxygen breathing on the heart rate, blood pressure, and cardiac index of normal men--resting, with reactive hyperemia, and after atropine. *J Clin Invest*. 1962; 41: 126-32.
9. Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med*. 1995; 333(11): 710-4.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
第77回日本循環器学会総会・学術集会（2013年3月15 - 17日 横浜）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 臨床的 SSc-PH 群、非 PH 群における背景因子の比較

	SSc-PH	SSc without PH	P value
N	27	58	
Age (y.o.)	63.8±10.5	59.5±14.2	0.12
Sex (Female %)	93	91	NS*
Extensive ILD (%)	63	19	< 0.001*
Hb (g/dl)	11.4±1.8	11.7±1.5	NS
BNP (pg/ml)	288.8±404.6	56.4±59.7	0.006
SPO2 (%)	92.4±7.3	96.9±1.7	0.004
%DLCO (%)	48.7±15.9	79.2±19.6	< 0.001
%VC (%)	76.1±23.0	95.0±20.9	< 0.001
%FEV (%)	75.9±22.6	93.7±19.2	< 0.001
HR (bpm)	76.7±11.0	66.6±10.3	< 0.001
mRAP (mmHg)	4.7±2.9	3.2±1.4	0.016
mPCWP (mmHg)	7.7±3.0	7.3±2.2	< 0.001
mPAP (mmHg)	31.3±10.8	14.2±2.8	< 0.001
CI (l/min/m ²)	2.74±0.62	2.88±0.56	NS
StVI (ml/m ²)	36.1±7.7	43.8±8.8	< 0.001
PVR (WU)	6.5±4.3	1.7±0.8	< 0.001
SVR (WU)	21.5±7.0	19.5±5.5	0.17

* χ^2 test。それ以外は Student t test

表 2. 臨床的 SSc-PH 群、非 PH 群における酸素負荷に対する血行動態の反応性の比較

	SSc-PH (N=27)	SSc without PH (N=58)	P 値
	baseline → post	baseline → post	
HR	76.7±11.0 → 71.7±9.3 [¶]	66.6±10.3 → 61.7±9.7 [¶]	<0.001 ^{a)}
Δ (bpm)	-5.0±5.8 (-6.0±7.1%)	-5.0±4.6 (-7.2±6.8%)	NS (NS) ^{b)}
mPAP	31.3±10.8 → 27.7±9.3 [¶]	14.2±2.8 → 13.2±2.8 [¶]	<0.001 ^{a)}
Δ (mmHg)	-4.3±3.0 (-11.1±6.9%)	-0.9±1.4 (-6.5±9.1%)	<0.001 (0.023) ^{b)}
CI	2.73±0.62 → 2.50±0.48 [¶]	2.88±0.57 → 2.61±0.45 [¶]	<NS ^{a)}
Δ (L/min/m ²)	.22±0.35 (-7.2±12.8%)	-0.27±0.28 (-8.7±8.4%)	NS (NS) ^{b)}
PVR	6.5±4.3 → 5.6±3.6 [¶]	1.7±0.7 → 1.4±0.7 [¶]	<0.001 ^{a)}
Δ (WU)	-1.0±1.1 (-14.6±16.7%)	-0.2±0.5 (-9.3±34.3%)	0.002 (NS) ^{b)}
StVI	36.1±7.7 → 35.3±7.2	43.9±8.9 → 43.0±7.7	<0.001 ^{a)}
Δ (ml/m ²)	-0.8±5.2 (-0.7±15.0%)	-0.9±5.1 (-1.1±10.8%)	NS (NS) ^{b)}
mBP	86.1±15.5 → 84.0±15.5	86.2±13.2 → 83.4±12.0 [†]	NS ^{a)}
Δ (mmHg)	-2.1±6.1 (-2.2±7.5%)	-2.8±10.3 (-2.5±11.2%)	NS (NS) ^{b)}
SVR	21.5±7.0 → 22.4±6.2	19.6±5.4 → 20.5±5.4 [†]	NS ^{a)}
Δ (WU)	0.9±3.7 (7.1±18.1%)	0.9±2.8 (6.0±14.5%)	NS (NS) ^{b)}
SpO ₂	92.4±7.3 → 99.6±0.9 [¶]	96.8±1.7 → 99.9±0.4 [¶]	0.004 ^{a)}
Δ (%)	7.2±7.2	3.0±1.6	0.006 ^{b)}

a) SSc-PH vs SSc without PH at baseline, b) 酸素負荷による変化量 (baseline からの変化率) の比較

[†]P<0.05, [¶]P<0.01 statistically significant in paired t-test

表 3. 臨床的 SSc-PH 群ならびにその他の臨床的 PAH における背景因子の比較

	SSc-PH	Other-PAH	P 値 (t-test)
N	27	28	
年齢(y.o.)	63.8±10.5	48.9±16.1	<0.001
Hb(g/dl)	11.4±1.8	12.5±2.3	0.065
BNP(pg/ml)	294±405	115±149	0.038
SpO ₂ (%)	92.4±7.3	93.2±5.8	NS
mBP(mmHg)	86.1±15.5	84.9±12.9	NS
HR(bpm)	76.7±11.0	75.6±14.0	NS
mRAP(mmHg)	4.7±2.9	4.3±2.8	NS
mPCWP(mmHg)	7.7±3.0	6.6±2.9	0.17
mPAP(mmHg)	31.3±10.8	40.0±12.1	0.007
CI(l/min/m ²)	2.7±0.6	2.8±0.5	NS
StVI(ml/m ²)	36.1±7.7	38.2±8.6	NS
PVR(WU)	6.5±4.3	8.3±5.0	NS
SVR(WU)	21.5±7.0	19.2±5.1	NS
%VC(%)	76.1±23.0	91.3±20.2	0.025
%FEV1.0(%)	75.9±22.6	81.5±17.7	NS
%DLCO(%)	48.7±15.9	74.1±14.7	<0.001

表 4. 臨床的 SSc-PH 群、その他の PAH 群における酸素負荷に対する血行動態の反応性の比較

	Total (N=55) Baseline → Post	SSc-PH (N=27) Baseline → Post	その他の PAH (N=28) Baseline → Post	P value (SSc-PH vs other PAH) t-test
HR	76.2±12.5 → 70.3±11.9 [¶]	76.7±11.0 → 71.7±9.3 [¶]	75.6±14.0 → 68.9±13.9 [¶]	NS
Δ(bpm)	-5.9±4.8(-7.6±6.3%)	-5.0±5.8(-6.0±7.1%)	-6.7 ± 3.5(-9.1 ± 5.2%)	NS(NS)
mPAP	35.7±12.3 → 31.8±11.1 [¶]	31.3±10.8 → 27.7±9.3 [¶]	40.0±12.1 → 35.7±11.5 [¶]	0.007
Δ(mmHg)	-3.9±2.8(-11.0±6.5%)	-4.3±3.0(-11.1±6.9%)	-4.3±3.0(-10.8±6.3%)	NS(NS)
CI	2.78±0.56 → 2.55±0.49 [¶]	2.73±0.62 → 2.50±0.48 [¶]	2.81±0.51 → 2.60±0.50 [¶]	NS
Δ(l/min/m ²)	-0.23±0.31(-7.3±11%)	-0.2±0.35(-7.2±12.8%)	-0.22±0.28(-7.4±9.1%)	NS(NS)
PVR	7.4±4.7 → 6.6±4.1 [¶]	6.5±4.3 → 5.6±3.6 [¶]	8.3±5.0 → 7.7±4.4 [¶]	NS
Δ(WU)	-0.8±1.2(-11.1±16.6%)	-1.0±1.1(-14.6±16.7%)	-0.7±1.3(-7.7±16.1%)	NS(0.13)
StV I	37.2±8.2 → 37.2±8.7	36.1±7.7 → 35.3±7.2	38.2±8.6 → 39.0±9.7	NS
Δ(ml/m ²)	0±4.8(0.8±13.0%)	-0.8±5.2(-0.7±15.0%)	0.8±4.4(2.2±10.9%)	NS(NS)
mBP	85.2±14.1 → 86.0±15.6	86.1±15.5 → 84.0±15.5	84.1±12.7 → 88.1±15.7 [†]	NS
Δ(mmHg)	-0.8±8.4(1.2±10.5%)	-2.1±6.1(-2.2±7.5%)	4.0±9.5(4.8±12.1%)	0.008(0.015)
SVR	20.4±6.3 → 22.1±6.3 [¶]	21.5±7.0 → 22.4±6.2	19.2±5.2 → 21.7±6.5 [¶]	0.18
Δ(WU)	1.2±4.7(8.2±23.8%)	0.9±3.7(7.1±18.1%)	2.5±3.1(13.6±18.4%)	0.11(NS)

[†]P<0.05, [¶]P<0.01 statistically significant in paired t-test

酸素負荷により SSc-PH、その他の PAH 群ともに HR、mPAP、CI、PVR は有意に低下を認めた。酸素に対する PVR の低下率は、SSc-PH 群で大きい傾向が見られた（有意差なし）。一方 mBP、SVR はその他の PAH 群でのみ酸素負荷で有意に増加を認めた。

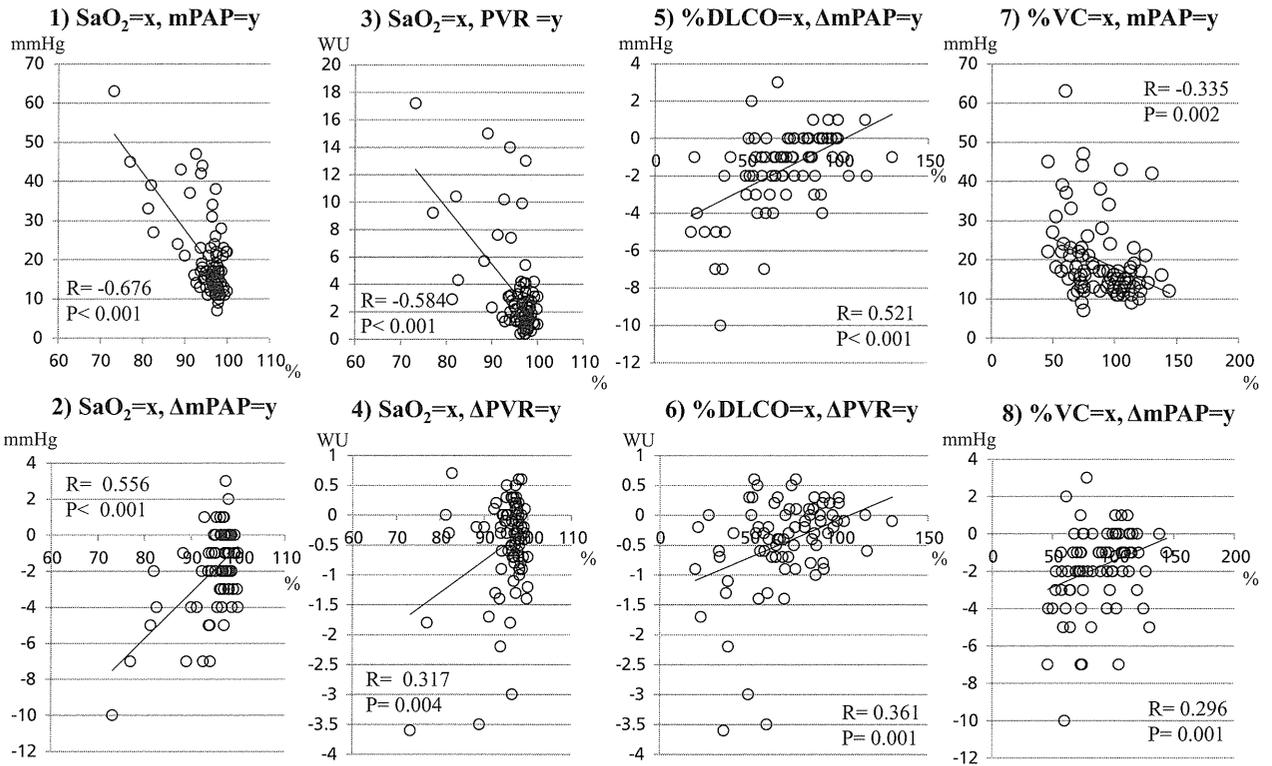


図1：SSc患者85症例における血行動態指標とSaO₂との関係

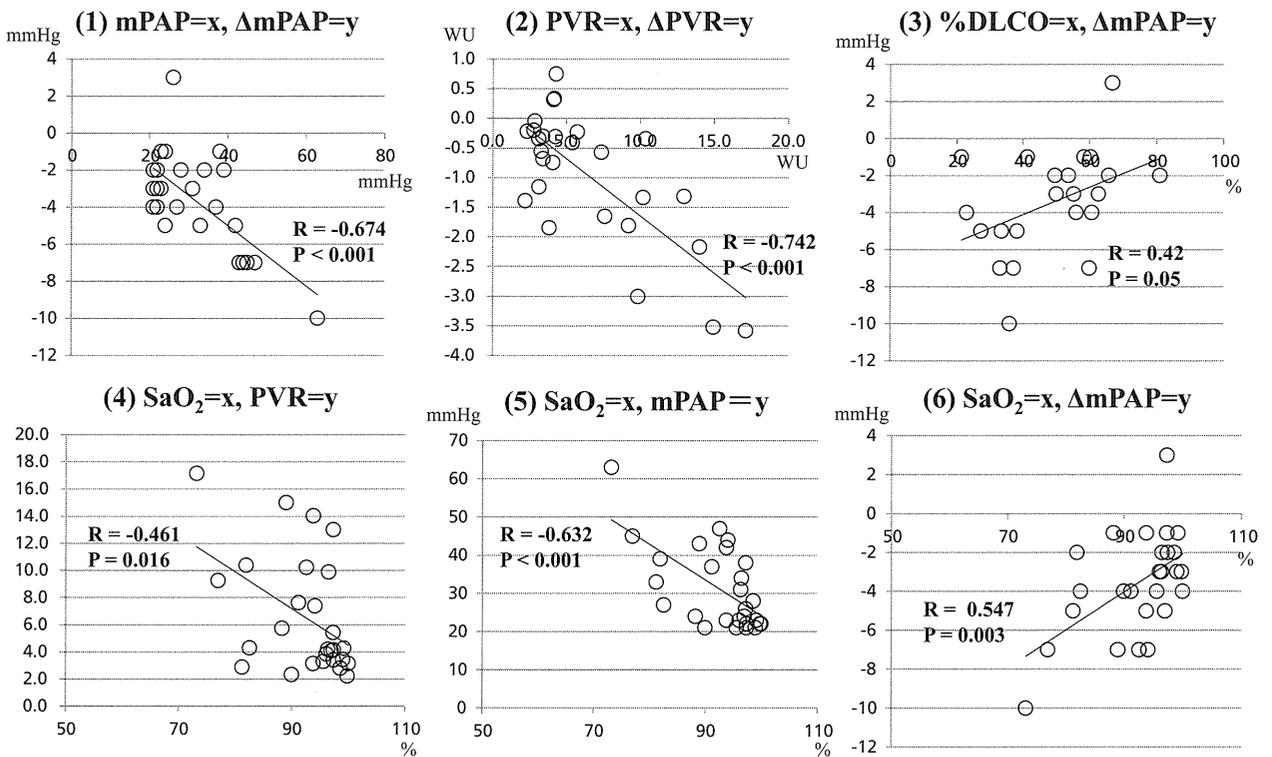


図2：臨床的SSc-PH群における血行動態と酸素への反応性とSaO₂との関係

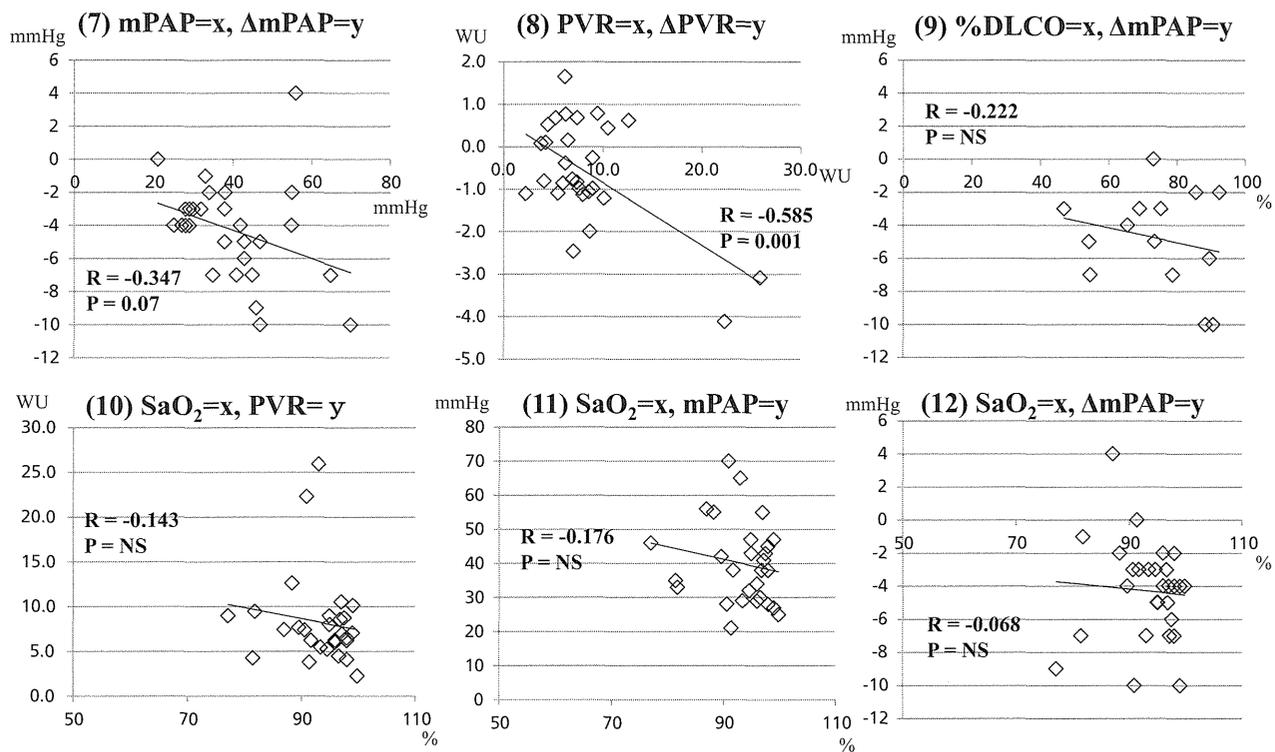


図3：SSc以外の臨床的PAH群における血行動態と酸素への反応性とSaO₂との関係

全身性強皮症に合併した肺動脈性肺高血圧症の長期予後の検討

研究協力者 田中住明 北里大学医学部膠原病・リウマチ 診療准教授

協力者 和田達彦 北里大学医学部膠原病・リウマチ 助教

協力者 廣畑俊成 北里大学医学部膠原病・リウマチ 教授

研究要旨

肺動脈性肺高血圧症 (PAH: pulmonary arterial hypertension) の強力な治療薬が利用できるようになった今日においても、全身性強皮症 (SSc: systemic sclerosis) の長期生命予後は、特発性 PAH や他の膠原病に合併した PAH と比較して不良である事が報告されている。本研究では、北里大学病院膠原病感染内科において治療した膠原病合併 PAH 症例 115 例を対象とし死亡 64 例の死因を解析し、その要因を探索する事を目的とした。その結果、SSc 合併 PAH 症例の死因は、右心不全や突然死などの PAH に関連した死亡より、肺感染症や敗血症などの感染症、悪性疾患、多臓器合併症による PAH 非関連死亡が多かった。この傾向は、SSc 以外の膠原病に合併する PAH 症例の死因と有意に異なった。PAH 診断時において、SSc 症例では間質性肺病変 (ILD: interstitial lung disease) を合併する症例が多く ILD 関連肺高血圧症が多かった。また、右心カテーテルの所見から左心疾患に伴う PH に合併する肺動脈性肺高血圧症の病態も併せ持つ症例が多と推測された。更なる PAH 治療薬による有害事象が SSc 合併 PAH 症例で比較的に多かった。これらより、SSc 合併 PAH 症例の更なる長期性予後の改善には、特発性 PAH や全身性エリテマトーデス (SLE: systemic lupus erythematosus) や混合性結合組織病 (MCTD: mixed connective tissue disease) とは異なる治療戦略の構築が必要だと考えられた。

A. 研究目的

膠原病に合併する肺高血圧症は生命予後を左右する重要な疾患である。その多くは肺動脈性肺高血圧症 (PAH: pulmonary arterial hypertension) であり、この PAH に対しては複数の有効な治療薬が利用できるようになり生命予後は改善してきた。しかし、これらの PAH 治療薬を用いても、特発性 PAH や全身性エリテマトーデス (SLE: systemic lupus erythematosus) や混合性結合組織病 (MCTD: mixed connective tissue disease) と同等な長期生命予後の改善が得られないのが現状である。

そこで本研究では、死亡症例の死因を解析する事により SSc 合併 PAH 治療における問題点を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

対象は、1980 年から 2012 年 12 月までに当院で治療をしている膠原病性 PAH 症例 115 例を対象とした。PAH の診断は主に右心カテーテル (84 症例) で行い、心エコー検査も補助的に用いた。間質性肺病変 (ILD: interstitial lung disease) による PH (ILD-PH) は % VC が 70% 未満または気腫性変化のどのによる著しい肺機能障害がある場合、および画像検査において全野いやにおよぶ著しい ILD が存在する場合とした。

2012 年 12 月の時点から後ろ向きにコホート研究を行った。死因の解析には PAH 関連死亡 (右心不全、突然死、咯血) と PAH 非関連死亡 (膠原病の増悪、感染症、悪性新生物、その他の臓器合併症など) と