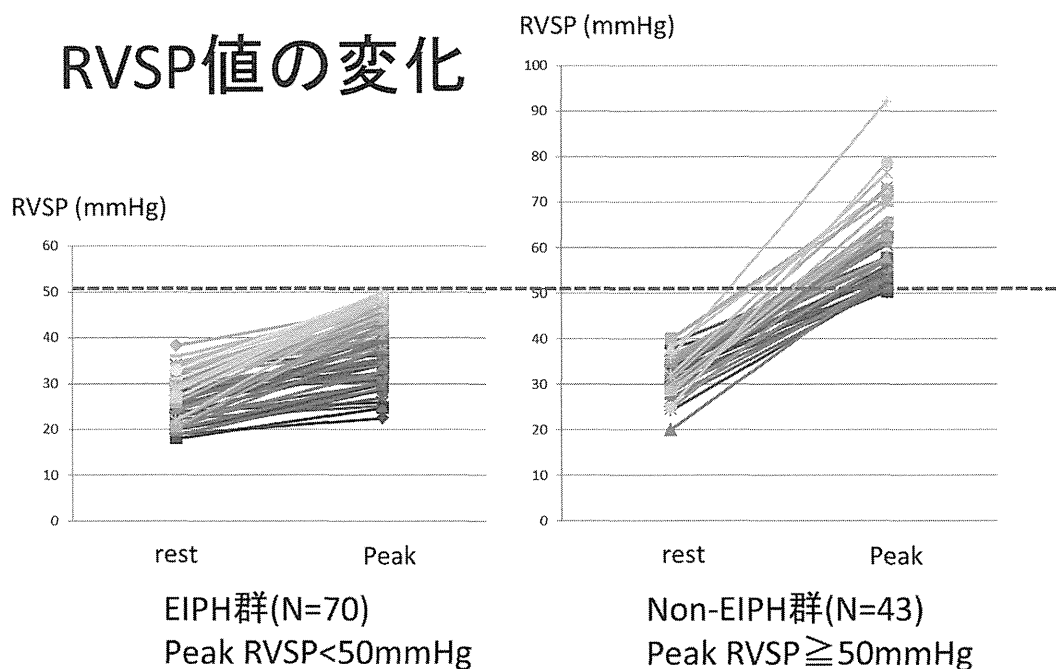


表 1. 患者背景

	(N=113)		(N=113)
年齢 (歳)	56±13 (26-80)	抗核抗体	105 (93%)
Male, n (%)	8 (7%)	抗セントロメア抗体	40 (35%)
dcSSc	44 (39%)	抗topo-1抗体	47 (42%)
症状年数 (年)	7±8 (0-36)	抗U1-RNP抗体	16 (14%)
ILD	37 (33%)		
BNP (pg/ml)	38±33	Beraprost	41 (36%)
KL-6 (mg/dl)	523±533	Bosentan	10 (9%)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	86±18	Ambrisentan	0 (0%)
Hb (mg/dl)	12.4±1.4	Sildenafil	2 (2%)
CRP (mg/dl)	0.17±0.35	Tadalafil	0 (0%)
		steroid	40 (35%)
		ACEI/ARB	19 (17%)
		CCB	8 (7%)
		statin	13 (12%)
		warfarin	4 (4%)

RVSP値の変化



EIPH=運動誘発性肺高血圧症 (exercise-induced pulmonary hypertension)

図 3 : EIPH 群と non-EIPH 群の RVSP 値の変化

表 2. 患者背景 (血液検査、自己抗体、内服薬)

	Peak RVSP \leq 50mmHg (N=70)	Peak RVSP $>$ 50mmHg (N=43)	p
年齢 (歳)	51 \pm 12	63 \pm 9	<0.0001
男性, n (%)	6 (9%)	2 (5%)	NS
dcSSc	24 (34%)	20 (47%)	NS
BSA (m ²)	1.53 \pm 0.15	1.47 \pm 0.14	0.0234
症状年数 (年)	7 \pm 8	6 \pm 9	NS
ILD	18 (26%)	19 (44%)	0.0155
BNP (pg/ml)	33 \pm 31	45 \pm 34	<0.0001
KL-6 (mg/dl)	433 \pm 463	674 \pm 611	0.0116
eGFR (mL/min/1.73m ²)	88 \pm 18	84 \pm 19	NS
Hb (mg/dl)	12.5 \pm 1.4	12.2 \pm 1.4	NS
CRP (mg/dl)	0.10 \pm 0.13	0.27 \pm 0.53	0.0029
抗核抗体	63 (90%)	42 (98%)	NS
抗セントロメア抗体	27 (39%)	13 (30%)	NS
抗topo-1抗体	29 (41%)	18 (42%)	NS
抗U1-RNP抗体	8 (11%)	8 (19%)	NS
Beraprost	25 (36%)	16 (37%)	NS
Bosentan	5 (7%)	5 (12%)	NS
Ambrisentan	0 (0%)	0 (0%)	NS
Sildenafil	2 (3%)	0 (0%)	NS
Tadalafil	0 (0%)	0 (0%)	NS
steroid	25 (36%)	15 (35%)	NS
ACEI/ARB	11 (16%)	8 (19%)	NS
CCB	6 (9%)	2 (5%)	NS
statin	7 (10%)	6 (14%)	NS
warfarin	2 (3%)	2 (5%)	NS

表3. 心エコー、呼吸機能検査

	Peak RVSP ≤ 50mmHg (N=70)	Peak RVSP > 50mmHg (N=43)	p
EF (%)	70 ± 7	69 ± 6	NS
E/A	1.3 ± 0.5	1.0 ± 0.3	0.0021
E'	11.6 ± 12.8	9.5 ± 2.2	NS
E/e'	7.8 ± 3.0	7.9 ± 3.0	NS
TAPSE (mm)	20.1 ± 3.7	19.5 ± 4.3	NS
左房径 (mm)	34 ± 6	36 ± 8	0.03
%VC	99 ± 18	92 ± 20	0.0264
%FEV 1.0	96 ± 17	93 ± 22	NS
%TLC	99 ± 15	90 ± 17	0.0097
%DLCO	89 ± 17	82 ± 19	0.0287
%VC/%DLCO	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.3	NS

表4. 心肺機能検査 (CPX)、運動負荷エコー

	Peak RVSP ≤ 50mmHg (N=70)	Peak RVSP > 50mmHg (N=43)	p
Pre RVSP (mmHg)	27.5 ± 5.1	32.0 ± 4.4	<0.0001
AT RVSP (mmHg)	35.1 ± 8.2	51.5 ± 9.6	<0.0001
peak RVSP (mmHg)	39.1 ± 7.5	61.0 ± 8.9	<0.0001
ΔRVSP (peak-pre) (mmHg)	11.7 ± 6.2	28.9 ± 9.2	<0.001
Max Watt (watt)	71 ± 22	57 ± 14	<0.001
Pre BPs (mmHg)	108 ± 19	118 ± 23	0.0018
Peak BPs (mmHg)	160 ± 29	173 ± 32	0.0109
Pre HR (/min)	72 ± 11	73 ± 9	NS
Peak HR (/min)	132 ± 18	131 ± 21	NS
Pre-SpO2 (%)	95 ± 4	95 ± 3	NS
Peak-SpO2 (%)	93 ± 5	92 ± 5	NS
rest-VO2 (ml/kg/min)	4.8 ± 0.9	5.0 ± 0.8	NS
AT-VO2 (ml/kg/min)	13.1 ± 2.1	12.8 ± 1.9	NS
Peak-VO2 (ml/kg/min)	18.6 ± 3.8	17.3 ± 3.4	0.0139
% AT-VO2	81 ± 13	81 ± 12	NS
% Peak-VO2	76 ± 16	72 ± 15	0.0425

表 5., 右心カテーテル検査

	Peak RVSP \leq 50mmHg (N=70)	Peak RVSP > 50mmHg (N=43)	p
HR (/min)	67 \pm 9	68 \pm 11	NS
BPs (mmHg)	116 \pm 20	124 \pm 23	0.0249
BPd (mmHg)	69 \pm 11	68 \pm 12	NS
BPm (mmHg)	87 \pm 22	87 \pm 14	NS
mRAP (mmHg)	3 \pm 2	4 \pm 2	NS
RVSP (mmHg)	26 \pm 4	27 \pm 5	0.0069
RV-EDP (mmHg)	6 \pm 2	7 \pm 2	0.0255
PAPs (mmHg)	23 \pm 4	25 \pm 4	0.0001
PAPd (mmHg)	8 \pm 2	9 \pm 3	0.0061
PAPm (mmHg)	13 \pm 3	15 \pm 3	0.0001
mPCWP (mmHg)	7 \pm 2	8 \pm 3	0.0153
SpO2 (%)	97 \pm 4	96 \pm 2	NS
SvO2 (%)	74 \pm 5	71 \pm 11	0.0195
Fick-CO (ml/min)	4.1 \pm 1.0	3.7 \pm 0.8	0.0103
Fick-CI (ml/min/m ²)	2.9 \pm 2.3	2.4 \pm 0.4	NS
Fick-StVI	40 \pm 7	37 \pm 7	0.0090
Thermo-CO (ml/min)	4.6 \pm 1.1	4.3 \pm 0.8	0.0366
Thermo-CI (ml/min/m ²)	3.0 \pm 0.6	2.9 \pm 0.5	NS
F-PVR (dynec \cdot sec \cdot cm ⁻⁵)	126 \pm 54	158 \pm 55	0.0023
F-SVR (dynec \cdot sec \cdot cm ⁻⁵)	1652 \pm 504	1899 \pm 532	0.0108
PAC (ml/mmHg)	4.3 \pm 1.2	3.5 \pm 1.3	0.0002
LVSWI (g \cdot m/m ²)	44 \pm 12	40 \pm 9	0.0218
RVSWI (g \cdot m/m ²)	5 \pm 1	5 \pm 2	0.0426

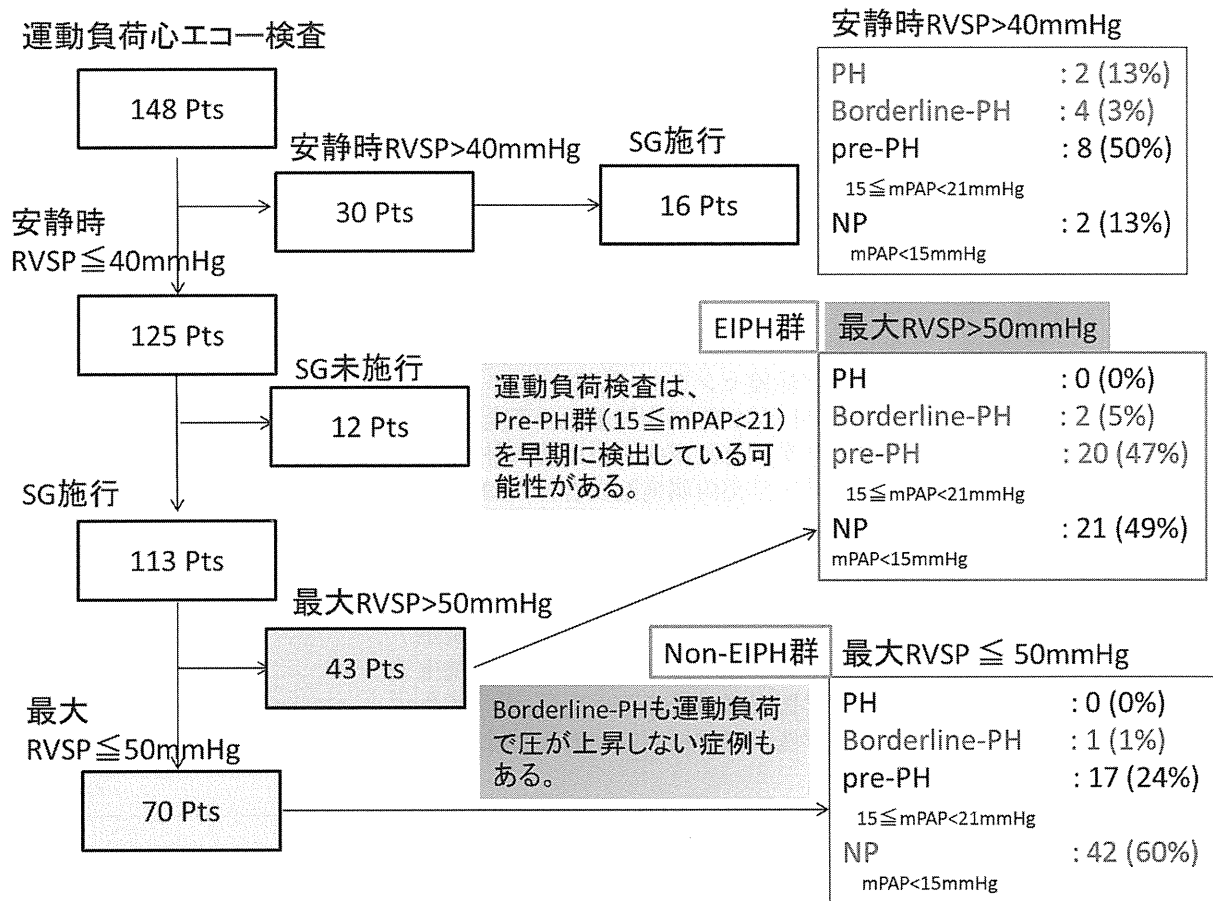


図4：安静時RVSP ≥ 50 mmHgの群、EIPH群、non-EIPH群の右心カテの結果

強皮症の血行動態と予後危険因子の解析

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 特任臨床医
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	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	青笹尚彦	東京大学医学部附属病院皮膚科 助教
協力者	玉城善史郎	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
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

強皮症における心機能を右心カテーテル検査で評価し、生命予後を解析した。178例の強皮症（SSc）患者の右心カテーテルの結果より平均肺動脈圧（mPAP）に応じて4群に分類し、4群間での血液検査、心エコー検査、呼吸機能検査、心肺機能検査、血行動態の比較と生存率との解析を行った。4群は以下の通り分類した。(1)NP群（正常圧群：normal pressure）：mPAP<15 mmHg、(2)pre-PH群：15≤mPAP<21 mmHg、(3)border-PH群：21≤mPAP<25 mmHg、(4)PH群：mPAP≥25 mmHg。

血行動態の解析からは、(1)NP群（mPAP<15 mmHg）において、既に肺血管抵抗（PVR）は増加し、心係数（CI）は正常下限まで低下していた。BNP値も軽度の上昇を始め、最大酸素摂取量（peak-VO₂）も低値だった。SScと診断された時点で既に肺動脈障害や心筋障害が出現し始めていることを示唆する所見だった。(2)Pre-PH群（15 mmHg≤mPAP<21 mmHg）ではCIは正常値以下に低下しており、肺動脈コンプライアンス（PAC（一回拍出量/（肺動脈収縮期圧-肺動脈拡張期圧））が著明に低下し始めていた。心エコーでのE/A比の低下からは拡張能障害の出現を示唆していた。生命予後は良好だった。(3)border-PH群（21 mmHg≤mPAP<25 mmHg）から生命予後は悪化し、SScはPH前段階から全身状態が悪化してくることを示唆していた。(4)PH群（mPAP≥25 mmHg）では心拍出係数（StVI）はさらに低下し、動脈血酸素飽和度（SaO₂）低下による低酸素血症や右室拡張末期圧（RV-EDP）上昇を認め、低心拍出状態による右心不全を呈していた。また、多彩な死因を認めており心肺疾患以外の要素も悪化因子であると思われた。自覚症状が軽度のWHO class IIの段階でも生命予後は不良であり、自覚症状に惑わされず早期から多くの診療科に渡る包括的なケアが重要であると思われた。Cox比例ハザード解析では肺動脈コンプライアンスが2.23 ml/mmHg以上の群ではハザード比（HR）：31.1倍と著明に高値であり、右心カテによる生命予後推定の重要な指標になると考えられた。PH診断の感度、特異度の検討も行った。ROC曲線からはRVSP≥43 mmHgによりPH診断は感度89%、特異度84%であり、borderline-PH診断には感度77%、特異度90%が推奨された。ただ、本研究によりborderline-PH群から生命予後悪化を認めていることを考えると感度を高くすることが求められる。RVSP≥30 mmHgによりborderline-PH診断は感度100%、特異度34%、RVSP≥35 mmHgによりPH診断は感度100%、特異度58%となるため、ESC/ERSの推奨基準のRVSP≥50 mmHgよりも早期の段階で、PHやborderline-PH診断を総合的に判断し右心カテーテルによる確定診断を行う必要があると思われた。

A. 研究目的

強皮症（SSc: Systemic sclerosis）に伴う肺高血圧症（PH: pulmonary hypertension）は予後不良であることが知られているが、その前段階においては不明な点が多い。また、各検査値とSScの生命予後との関係も不明である。当院入院中のSSc症例に右心カテーテルで血行動態解析を行い、SScがPHへ進行していくそれぞれの段階での血行動態の特徴と生命予後との関連を明らかにすることを目的にした。

B. 研究方法

<対象>

2007年から2013年にかけて東京大学医学部附属病院に入院した右心カテーテル検査（RHC: right heart catheterization）未施行のSSc患者178症例（平均年齢 59 ± 14 歳、男性15例、女性163例）を対象に、RHCを施行した。前医などでPH治療薬が既に導入されている症例に関しては、血行動態に影響を与えるため解析対象からは除外した。入院時には血液検査、呼吸機能検査、経胸壁心エコー検査（TTE: transthoracic echocardiography）、心肺運動負荷試験（CPX: cardiopulmonary exercise testing）を施行し、それぞれの検査データとRHCによる血行動態の比較解析を行った。対象患者の特徴は表1に示した。mPAPに応じて4群に分類しているが（図1）、それぞれの群の分類に関しては右心カテーテルの項で述べる。

この研究は最新版のヘルシンキ宣言や治験審査に準拠して施行した。すべての患者にはinformed consentを得て検査を行った。

<呼吸機能検査>

入院時には全例で血液検査、TTE、呼吸機能検査を施行した。間質性肺疾患（ILD: Interstitial Lung Disease）の診断には2012年Lancet誌での基準を用

いた[1]。高分解能胸部CTにて間質の線維化病変が20%以下の場合にはlimited ILD、間質の線維化病変が20%以上の場合にはExtensive ILDと診断し、線維化の程度が中等度で判断に困る場合には、呼吸機能検査での努力性肺活量（FVC: Forced Vital Capacity）により、%FVC: 70%以上をlimited ILD、%FVC: 70%未満をExtensive ILDと診断する。

<心肺運動負荷試験>

ACC/AHAのガイドラインを参考にしてCPXの絶対禁忌、相対禁忌を決定した[2]。CPXは自転車エルゴメータ（心エコー用エルゴメーター750EC; ロード社、オランダ）を用いた。5分間の安静の後に、20 watts (W) 4分間のwarm-upを施行。その後にramp負荷10W/分を行い、1分毎に負荷を増加させて症候限界を最大値（peak）値とした。呼気ガス分析はエアロモニタAE-300S（ミナト医科学株式会社、大阪、日本）を用いてbreath by breath法で測定した。負荷中は毎分連続的に血圧測定を行い、心拍数や四肢誘導心電図も同時に記録した（ML-5000, フクダ電子、東京、日本）。最大酸素摂取量（peak-VO₂ (ml/kg/min)）は症候限界時の最大値の30秒平均により求めた。嫌気閾値（AT: anaerobic threshold）はV-slope法を用いて決定し、嫌気閾値代謝酸素摂取量（AT-VO₂ (ml/kg/min)）を求めた。

<右心カテーテル>

178人のSSc患者に右心カテーテル検査を施行した。右房圧（RAP: right atrial pressure）、右室圧（RVP: right ventricular pressure）、肺動脈楔入圧（PCWP）、肺動脈圧（PAP）の順番で血行動態測定を行った。Fick法での心拍出量（CO: cardiac output）や心拍出係数（CI: cardiac index）を計算するために肺動脈と大腿動脈から血液ガスを採取した。Fick法による $CO (L/min) = \text{酸素消費量 (ml/min)} / (\text{動脈血酸素含量} - \text{混合静脈血酸素含量}) (ml/L)$ 、 $CI = CO / \text{体表面}$

積 (BSA: body surface area)、一回拍出係数 (StVI: stroke volume index) (ml/beat/m^2) = CI/心拍数 (HR: heart rate) で計算した。肺血管抵抗 (PVR: pulmonary vascular resistance) ($\text{dyne}\cdot\text{sec}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$) = $80 \times (\text{mPAP} - \text{mPCWP})/\text{CO}$ で求め、全身血管抵抗 (systemic vascular resistance: SVR) ($\text{dyne}\cdot\text{sec}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$) は $80 \times (\text{mBP} - \text{mRAP})/\text{CO}$ にて計算した。また、肺動脈コンプライアンス (PAC: pulmonary artery compliance) (ml/mmHg) は一回拍出量 (StV: stroke volume)/(肺動脈収縮期圧 (sPAP: systolic PAP) - 肺動脈拡張期圧 (dPAP: diastolic PAP)) にて計算した。PAC は収縮期と拡張期の間で肺動脈圧を 1 mmHg 上昇させるのに必要な一回拍出量を表現しており、肺動脈への血流の流れやすさを示す指標となる。PAC と同様に、大動脈コンプライアンス (AOC: Aortic compliance) も、一回拍出量 (StV)/(体血圧収縮期圧 (sBP: systolic BP) - 体血圧拡張期圧 (dBP: diastolic BP)) と定義して求めた。また、左室 1 回仕事係数 (LVSWI: left ventricular stroke work index) ($\text{g}\cdot\text{m/m}^2$) は、 $\text{StVI} \times (\text{mBP} - \text{mPCWP}) \times 0.0136$ (平均値 45-75 ($\text{g}\cdot\text{m/m}^2$))、右室 1 回仕事係数 (RVSWI: right ventricular stroke work index) ($\text{g}\cdot\text{m/m}^2$) は、 $\text{StVI} \times (\text{mPAP} - \text{mRAP}) \times 0.0136$ (平均値 10-15 ($\text{g}\cdot\text{m/m}^2$)) として計算した。

血行動態で求められた mPAP に応じて SSc を 4 群に分類した (図 1)。

- (1) NP 群 (正常圧群: normal pressure) : $\text{mPAP} < 15 \text{ mmHg}$
- (2) pre-PH 群 : $15 \leq \text{mPAP} < 21 \text{ mmHg}$
- (3) border-PH 群 : $21 \leq \text{mPAP} < 25 \text{ mmHg}$
- (4) PH 群 : $\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$

それぞれの群間において、TTE、呼吸機能、CPX、血行動態などを比較し、生命予後との比較解析を行った。

<TTE による PH のスクリーニング>

現在の SSc-PH スクリーニングは、TTE で求めた三尖弁逆流の圧較差 (TR pressure gradient: TR-PG) から推定 RVSP 値 ($= (\text{TR-PG})^2 + 10 \text{ (mmHg)}$) を求め、推定 RVSP 値が肺動脈収縮期圧とも近似できることを利用して行っている。今回 178 症例の SSc の RHC により全例の mPAP 値の測定をしたため、PH や borderline PH 診断のための TR-PG の感度、特異度を ROC カーブから算出して求めた。

<統計解析>

データは平均 ± 標準偏差 (mean ± SD) で表現した。4 群間の比較は、Bartlett 検定により各群の分散は不均一であったため、ノンパラメトリック法である Kruskal-Wallis 検定によって行った。単変量解析、多変量 Cox 比例ハザード多変量解析、ROC カーブの作成、Kaplan-Meier 法による生存率曲線 (ログランク検定) は Dr.SPSS II for Windows 11.0.1 J (Statistical Software Package, Chicago, USA) を使用した。P 値 < 0.05 を統計学的に有意差ありと判断した。

C. 研究結果

<4 群間の患者背景の比較>

mPAP に応じて分類した 4 群間の患者背景を (表 1) に示した。年齢は pre-PH 群と PH 群が有意差を持って高値であった。血液検査では PH 群が腎機能と貧血の有意な悪化を認めていた。BNP、CRP は pre-PH 群と PH 群において有意差を持って高値だった。BNP は NP 群においてすでに正常値 (< 20 (pg/ml)) より軽度上昇していた。WHO 分類では、PH 群は class III、border-PH 群は class II、pre-PH 群と NP 群は class I が多い傾向にあった。ILD は、軽症の Limited ILD は有意差を持って border-PH 群に多く、重症の extensive ILD は有意差を持って pre-PH 群、border-PH 群、PH 群で多かった。

<4群間の心エコー検査、心肺機能検査、呼吸機能検査の比較>

4群間の心エコー検査、心肺機能検査、呼吸機能検査の比較を(表2)に示した。E/A比は、pre-PH群、border-PH群、PH群で有意に低下していた。E/e'に関しては、border-PH群、PH群で有意に増加していた。

CPXにおいては、全身の筋力低下や強い呼吸不全により全例には施行できなかった。NP群は全78例中75例(96%)、pre-PH群は全64例中42例(66%)、border-PH群は全17例中9例(53%)、PH群は全19例中5例(26%)の実施率だった。peak-VO₂は、pre-PH群、border-PH群、PH群で有意に低下していた。

呼吸機能においては、%DLCOはpre-PH群、border-PH群、PG群において有意に低下していた。それ以外の指標(%VC,%FEV_{1.0},%VC/%DLCO)はborder-PH群、PH群において有意に低下していた。各群への進行に応じて段階的に増悪傾向にあった。

<4群間の血行動態の比較>

4群間の血行動態の比較を(表3)に示した。HR、mean RAP、RVSP、RVEDP(right ventricular end-diastolic pressure:右室拡張末期圧)はpre-PH群の段階から有意に上昇していた。mean PCWPもpre-PH群より有意に増加していたが15 mmHgを越えることはなかった。肺動脈血液ガスであるSvO₂(混合静脈血)はpre-PH群より有意に低下し、動脈血液ガスであるSaO₂はPH群で有意に低下していた。

心係数(CI)はNP群で正常値下限であり、Pre-PH群で正常値を下回り低下していた。一回拍出係数(StVI)はpre-PH群からborder-PH、PH群と病態の進行に応じて有意に低下していた。肺血管抵抗(PVR)はNP群の時点で既に正常値より高値であり、pre-PH、border-PH、PH群と病態の進行に合わ

せて増加していた。全身血管抵抗(SVR)はPH群のみで有意に増加していたが、PVR/SVR×100ではpre-PH群の段階から有意に低下していた。肺動脈コンプライアンス(PAC)は、NP群に比べてpre-PH群の段階で著明に低下し、border-PH群、PH群と段階的に有意な低下を認めていた。左室1回仕事係数(LVSWI)はborder-PH群、PH群で有意に増加しており、右室1回仕事係数(RVSWI)とLVSWI/RVSWIはpre-PH群、border-PH群、PH群にて有意に増加していた。

<4群間の死因、生存率の比較>

SSc178症例を平均641±430日間追跡した。フォローアップ中に合計14症例の死亡を認めた。NP群、pre-PH群、border-PH群、PH群、4群それぞれの死因を(表4)に示した。

Kaplan-Meier法により全SSc(178症例)の予後を解析した(図2)。1年生存率、2年生存率、3年生存率、4年生存率はそれぞれ96%、95%、93%、63%であり、全SScで見ると4年目から著明に予後不良であった。NP群、pre-PH群、border-PH群、PH群、4群それぞれの生存曲線で予後を比較した(図3)。border-PH群とPH群の予後不良により全SScの予後を悪化させていることが判明した。

次に、mPAPに応じた2群間での生存曲線の比較を、Cox比例ハザードモデルで解析した(図4、図5、図6)。21 mmHgを境界とし、mPAP≥21 mmHg(border-PH群+PH群)とmPAP<21 mmHg(NP群+pre-PH群)とで比較すると、mPAP≥21 mmHgの群で有意に予後の悪化を認めていた(ハザード比:29.208,95%CI 3.6628-232.913,P<0.00001)(図5)。PH群(mPAP≥25 mmHg)とそれ以外の群との比較ではPH群で有意に予後の悪化を認めていた(ハザード比:8.332,95%CI 2.547-27.257,P=0.0004)(図6)。PH群(mPAP≥25 mmHg)よりも早期の

border-PH 群 (mPAP \geq 21 mmHg) がハザード比は高く、従来は SSc は PH 群のみが治療対象とされていたことを考えると、今後の日常診療において重要な知見であると思われた。

<WHO 分類による生存率の比較>

自覚症状の程度を示す WHO 分類により生存曲線を比較した (図 7) (図 8)。自覚症状が軽度の WHO class II 群から予後悪化を認めていた。

<各パラメータの死亡のカットオフ値>

ROC 曲線で死亡の有無により検査値のカットオフ値を求め、感度、特異度、オッズ比と共に (表 7) の左側に示した。そのカットオフ値により全死亡に関連したリスク因子を単変量 Cox 比例ハザードモデルで解析し、(表 5) の右側に示した。

血行動態では mPAP \geq 21 (/min) にてハザード比 29.2 (95%CI 3.663-232.913, P=0.0014)、PVR \geq 295 (/min) にてハザード比 12.3 (95%CI 2.570-58.505, P=0.0011)、PAC \leq 2.23 (ml/mmHg) にてハザード比 31.1 (95%CI 4.027-140.805, P=0.001) と有意に高値であった。その他の検査所見と比べて、血行動態はハザード比が高いパラメータを多く認めた。

<単変量、多変量 Cox 比例ハザード解析>

単変量モデルで死亡と有意に関連したパラメータである年齢、eGFR、BNP、CRP、Extensive ILD の有無、mRAP、PVRなどを多変量 Cox ハザード回帰モデルにおいて解析した。BNP (ハザード比: 6.7, 95% CI 1.4455-30.90, P=0.0146)、PVR (ハザード比: 9.7, 95% CI 1.191-79.54, P=0.0337)、extensive ILD の存在 (ハザード比: 4.8, 95% CI 1.022-22.75, P=0.0469) は独立した予後規定因子であった (表 6)。

<カットオフ値による Cox 比例ハザード解析と箱ひげ図>

死亡に関連したカットオフ値による各パラメータでの単変量 Cox 比例ハザード解析での生存曲線と、

各群間での箱ひげ図とカットオフ値との関係を視覚的に分かりやすいように図示した (図 9-23)。

<TTE による RVSP 値から求めた PH 診断の感度と特異度>

PH 群と non-PH 群での TTE による RVSP 値の分布を (図 24(A)) に示した。TTE による RVSP 値と血行動態で求めた systolic PAP や mean PAP との関係を (図 24(B)(C)) に示した。TTE による RVSP 値は systolic PAP、mean PAP いずれも有意に相関していたが、収縮期圧である systolic PAP よりも ($r=0.454$, $p=0.0001$)、平均値である mean PAP の方がより強い相関関係にあった ($r=0.778$, $p=0.0001$)。

TTE の RVSP 値による PH、borderline-PH 診断の感度・特異度を ROC 曲線 (図 24(D)) から求め、(表 7) に示した。ROC 曲線からは PH 診断には RVSP \geq 43 mmHg もしくは RVSP \geq 53 mmHg のカットオフ値が推奨された。それぞれ感度 89%、特異度 84% と、感度 78%、特異度 95% であった。Border-PH 診断には RVSP \geq 40 mmHg もしくは RVSP \geq 43 mmHg のカットオフ値が推奨された。それぞれ感度 83%、特異度 82% と、感度 77%、特異度 90% の検出率だった。RVSP 値により検出できる NP 群、pre-PH 群、border-PH 群、PH 群との関係性を視覚的に (図 25) に示した。

D. 考 案

今回の研究で、我々は世界で初めて SSc-PH の初期段階である mPAP $<$ 21 mmHg の血行動態の特徴を示し、血行動態パラメータと生命予後との関係性を包括的に報告した。

血行動態の解析からは、NP 群 (mPAP $<$ 15 mmHg) において、既に PVR は増加し、CI は正常下限まで低下していた (表 3)。BNP 値も軽度の上昇を始め、peak-VO₂ も低値だった (表 1, 表 2)。SSc と診断さ

れた時点で既に肺動脈障害や心筋障害が出現し始めていることを示唆する所見だった。Pre-PH 群 (15 mmHg \leq mPAP< 21 mmHg) においては、生命予後は良好であることが明らかになったが (図 3)、CI は正常値以下に低下しており、PAC 値が著明に低下し始めていた (表 3)。心エコーでの E/A 比の低下からは拡張能障害の出現を示唆していた (表 2)。border-PH 群 (21 mmHg \leq mPAP< 25 mmHg) から著明に予後が悪化しており、SSc に関してはより早期に全身状態が悪化してくることを示唆していた。PH 群 (mPAP \geq 25 mmHg) では StVI はさらに低下し、SaO₂ 低下での低酸素血症が出現し、RV-EDP 上昇を認め低心拍出状態による右心不全を呈していた。また、SSc の死因は多様であり (表 4)、必ずしも心疾患による死亡だけが予後不良の原因ではないことも明らかとなった。SSc は mPAP 上昇と平行して多臓器に渡り全身疾患が増悪していた。自覚症状が軽度である WHO class II でも予後不良であることを考えると (図 7、図 8)、自覚症状に惑わされず様々な診療科に渡る注意深い包括的なケアが重要であると思われた。SSc は全身性疾患であり PH 治療薬や心不全治療だけでは予後改善を果たせるか不明な点も多いが、院外 CPA など原因不明の突然死も含まれており、循環器内科としては不整脈死を含めた心臓性突然死に関する注意や全身管理が重要であると思われた。また、ROC 曲線から求めたそれぞれの検査でのカットオフ値、単変量や多変量 Cox 比例ハザード解析で求められたハザード比、mPAP で分類した各群におけるパラメータの分布、TTE の RVSP 値によるスクリーニング基準などは、実臨床においても極めて重要な指標を提案することができたと考えている。

<mPAP に応じた 4 群比較の特徴>

基礎疾患に関する 4 群間の比較では、年齢は pre-

PH 群と PH 群が有意に高齢であったが、体格差は有意差を認めなかった。腎機能 (eGFR)、貧血 (Hb)、炎症反応 (CRP) は PAP の上昇に応じて悪化する傾向にあり、SSc が全身疾患であることを示唆していた。BNP (正常値 \leq 20 (pg/ml)) は NP 群で既に 31 \pm 21 (pg/ml) と正常値より増加しており、SSc の診断がついた時点で心負荷が存在していることを示唆していた。BNP は全 SSc の平均でも 99 \pm 203 (pg/ml) と高値であり、左心系の圧上昇が軽度であることを考えると、主に右室の圧負荷による BNP 増加を反映していると思われた。BNP \geq 79.3 (pg/ml) でハザード比 12.4 (p<0.001) という指標は外来診療において重要な指標になりうると思われる。

また、dcSSc など SSc のタイプ、診断からの年数、自己抗体の有無などは生命予後に寄与していなかった。

WHO 分類で見ると、全体的に自覚症状は軽度の症例が多く、臨床的にも早期発見が遅れやすいことと矛盾しない所見だった (図 8)。WHO class I と class II でもハザード比 14.7 (P=0.0145) となることは注目すべき特徴であると思われる (図 7)。SSc は全身疾患に伴い ADL が低下していることも、自覚症状がマスクされやすい原因であるため、軽度の自覚症状の出現には積極的に問診で注意を払うべきである。

軽度の肺障害である limited ILD はどの群にも存在しており生命予後に影響していなかったが、重度の肺障害である extensive ILD は border-PH 群や PH 群でより高頻度に合併しており、多変量 Cox ハザード解析でも独立予後規定因子であった。この知見も日常診療と矛盾しない所見であった。胸部 CT で見られる間質の線維化病変が少なくとも 20% 以上である症例では、ILD も Group 3 の PH として予後悪化に寄与していると思われた。実際、呼吸機能検

査を見ても（表2）、PH病態の進行に応じて段階的に呼吸機能は悪化傾向にあった。

TTEの所見からは、E/A比（正常所見：1-2、E/A比1以下は拡張能障害を示唆）はpre-PH群から有意に低下、E/e'（正常所見：6-8,8以上の上昇は拡張能障害を示唆[3,4]）はborder-PH群から有意に増加しており、収縮能を示す左室のEFは一貫して不変であることを考えると、pre-PH群の段階から左室拡張能障害が出現し始めていることを示唆していると思われた。SSc患者の心臓MRIで心筋の線維化沈着を確認している報告や[5]、剖検例で冠動脈周囲へのびまん性の線維化沈着を確認している報告[6]もあり、SScに特有の病態が早期から拡張能障害を起こす原因になっている可能性があり、注目すべき所見であると思われる。

CPXは全例に施行できなかったが（図13）、SScでは全身の皮膚硬化や皮膚潰瘍などにより運動ができずにADLが低下してしまう症例も多い。全身の筋力低下も生命予後の悪化因子であると思われる。CPXのpeak-VO₂値の基準に関しては、健常者42例の解析により健常者のpeak VO₂が32.4±7.1 (ml/kg/min)であったのに比べて、心疾患患者106例の解析によりNYHA class Iでは25.1±4.8 (ml/kg/min)、NYHA class IIでは21.1±4.7 (ml/kg/min)、NYHA class IIIでは16.9±2.7 (ml/kg/min)と報告されており[7]、心不全が重症になるほどpeak-VO₂は低下しており、重要な予後規定因子であると考えられている。peak-VO₂≤14 (ml/kg/min)の生命予後が極めて悪いことから米国では心臓移植の判定基準の一つとしてpeak-VO₂≤14 (ml/kg/min)の値が用いられているほどである[8]。その数値と比較すると、NP群やpre-PH群の初期病態でもpeak-VO₂：18.8±3.7,16.8±4.0 (ml/kg/min)と低値であり、SScの早期からの全身障害が出現していることを示唆し

ていた。border-PH群（9/17症例）ではpeak-VO₂：14.3±3.7 (ml/kg/min)と心臓移植待機患者に近い運動耐用能低下であり、少数施行できたPH群（5/19症例）に限ってもpeak-VO₂：10.0±1.6 (ml/kg/min)と極めて低値であった。このことは、SScの心ポンプ機能の障害だけではなく末梢循環障害（低酸素血症、チアノーゼ、微小循環障害など）も含めた全身状態を反映していると思われた。

RHCによる血行動態解析からは様々な注目すべき知見が得られた。CIの正常値が2.5-4.2 (l/min/m²)、StVIの正常値が30-60 (ml/beats/m²)、PVRの正常値が50-120 (dyne·sec-1·cm-5)であることを考えると、NP群においてCI：2.6±0.5 (l/min/m²)、StVI：40±7、PVR：128±53 (dyne·sec-1·cm-5)であるのは、既に正常値下限を呈していると思われた。皮膚所見が出現してSScの診断が行われた時には、肺動脈や心筋障害が出現し始めていることを示唆していた。BNPの軽度の上昇もそのことを支持している。

pre-PH群からはHR、mean RAP、RVSP、RVEDPが有意に上昇し始めていた。実際、1心拍につき心室筋が必要とするエネルギー量を反映している1回仕事係数を求めると、右室の1回仕事係数(RVSWI：正常値10-15 (g·m/m²))はNP群からpre-PH群で軽度だが有意な増加を認めている。RVSWIのみではなく左室の1回仕事係数(LVSWI：正常値45-75 (g·m/m²))も正常値より低値であるのは、何らかの心筋障害により両心室とも低いエネルギー量で全身に血液を送らざるを得ない状態であると思われる。PHの進行が進むにつれて、有意に右室の仕事量が増加していることから、SScにおいてはより右心系に大きな負荷がかかっていることを示唆していると思われた。左心負荷を表すmPCWPがpre-PH群からごく軽度に増加するもそ

の後はあまり変化がないことを考えると、pre-PH群から呈する拡張能障害により左房圧が上昇していることを示唆する。今回の圧データからはSSc単独ではGroup 3のような左室収縮能障害は呈しにくいと思われた。

肺動脈への肺血流の流れやすさ、肺動脈の柔軟性の指標として肺動脈コンプラインス（PAC）を求めたところ、NP群に比べてpre-PH群の段階で著明に低下し、border-PH群、PH群と有意に段階的に低下していた。それに比べ、大動脈への血流の流れやすさの指標としての大動脈コンプラインス（AOC）は、いずれの群も有意差を認めなかった。ROC曲線で死亡有無によるカットオフ値を求めてCox比例ハザード解析したところ、血行動態の中ではPACがハザード比31.1（ $p=0.001$ ）と最も高値であったことは新しい知見である（表5）（図23）。従来の報告ではSSc-PHの独立予後規定因子としてmRAP, PVR, CI, StVIなど様々な血行動態パラメータが指摘されているが[9]、今回の報告では $CI \leq 1.91$ （L/min）でもハザード比3.8（ $p=0.0199$ ）であり、有意差は認めるもののPACに比べてハザード比は低値だった。この原因は、従来の報告ではSSc-PHのみを対象にして予後解析をしている報告しかないため、PH群という単一グループの中ではCIが予後規定因子として働いていたということであり、今回の報告のように全てのSScを対象にして検討してみると、pre-PH群の段階でCIは正常値より低下しており、SScではCIが全体的に低値であることが、今回の解析では予後因子としては大きく差が出なかったと考えられる。PACは、CI、PA圧の脈圧差、HRなどを総合的に捉えている指標であり、少なくともSScにおいては重要な予後指標になりうると考えられる。ただ、mPAPも $mPAP \geq 21$ （mmHg）でハザード比29.2（ $p=0.0014$ ）とPACに続き高いハ

ザード比を認めており、実臨床では血行動態のmPAPやRVSP値（ $RVSP \geq 35$ （mmHg）にてハザード比26.5, $p=0.0019$ ）を参考にしながら予後予測や治療目標を考えるのは簡便な指標になると思われた。

<SScの予後の特徴>

現在のガイドラインではPHの診断基準として $mPAP \geq 25$ mmHgという基準が使用されているが、今回の報告ではSSc-PHは $mPAP \geq 21$ mmHgで著明な予後不良を認めていた。今後、少なくともSSc-PHに関してはborder-PH（ $mPAP \geq 21$ mmHg）の段階から積極的な治療介入の対象になる可能性がある。

そもそも、PHの診断基準として $mPAP \geq 25$ mmHgが使われている基準の根拠は1958年のPaul Woodによる報告（Royal Brompton病院、イギリス）に遡る[10]。60人の健常人にRHCを施行し、PAP（systolic/diastolic/mean）：8/2/(4)-28/14/(19)（mmHg）と分布しており、PAPは30/15/(20) mmHgを越えることがなかった。この報告により健常人は $mPAP \leq 20$ mmHgであると考えられ、そこに5 mmHgの安全域を設けて、PHの診断基準として $mPAP \geq 25$ mmHgを使用している[11]。もちろん、IPAHなどの純粋な肺動脈障害を主因とする病態において、この基準が予後や血行動態とよく相関するため、臨床的に広く使われているが、今回の報告のように多臓器に渡る全身疾患であるSSc-PHに関しては、mPAPの基準を見直す必要もあると思われた。

今回の研究ではSScは自覚症状に乏しい重症例が多く存在することも判明したことも注目すべき所見である（図7, 8）。WHO class IIとWHO class Iとの比較でもハザード比14.7（ $p=0.0145$ ）と高値であり、WHO class IIIとWHO class Iとの比較でもハザード比30.5（ $p=0.002$ ）と著明な予後悪化を認めている。SScの診療においては、本人の自覚症状

に惑わされないように注意して、RHCによる血行動態評価を積極的に行うことでmPAPやPACの指標(表7)を参考にし、積極的な予後評価をしていくことが重要であると思われた。今後、非侵襲的な検査と予後との組み合わせにより、より侵襲性の低い評価方法で予後や治療方針の予測を立てることができるように知見を積み重ねていく必要がある。血行動態評価を施行できない場合でも、(図9-23)で示した分布図を見ながら、今現在どのような状態にいるのかを全ての指標において丁寧に評価していくことが、予後改善につながる可能性があると思われる。

<SSc-PHのスクリーニング>

TTEによるRVSP値はsystolic PAPよりも($r=0.454, p=0.0001$)、mean PAPの方がより相関関係にあった($r=0.778, p=0.0001$)。このことは、mean PAPの基準を使っているPH診断のスクリーニング検査が、TTEのRVSP値で行われていたこととも矛盾していない。RVSP値は収縮期圧の予測値ではあるが、実際にはmPAPとより強く相関していることは実臨床で頭に入れておく必要がある。

ROC曲線での検討から、PH診断にはRVSP ≥ 43 mmHgもしくはRVSP ≥ 53 mmHg、Border-PH診断にはRVSP ≥ 40 mmHgもしくはRVSP ≥ 43 mmHgのカットオフ値を推奨した(表7)。ただ、PH群もborder-PH群も予後不良であることを考えると、見落としを防ぐために感度を100%とするためには(図25)、PH群ではRVSP ≥ 38 mmHgにてスクリーニングをすると感度100%、特異度71%となる。ただ、border-PHにおいてはRVSP ≥ 32 mmHgにてスクリーニングをすると感度100%、特異度47%となるため、偽陽性は多くなる。実際には上記で示したその他の検査を総合的に加味しながら症例に応じてRVSP値のスクリーニング基準を決めていくべきで

あると考えられる。

SScにおいてはborder-PH群から極めて予後不良であることが今回の研究でも明らかになったため、最低でもRVSP ≥ 40 mmHg(感度83%、特異度82%)を採用すべきであると考えられる。そのことを考えると、ESC/ERSのガイドライン[12]で提唱しているRVSP ≥ 50 mmHgの基準ではPH群もborder-PH群も見落としが多く(図25)、スクリーニング検査としてのRVSP値の基準の見直しが必要であると思われる。

<SScの病態進行の特徴>

考察の冒頭で記したように、mPAPの進行に応じて血行動態は悪化していた。従来の代表的パラメータ(CI、PVR、peak-VO₂)により病態の進行との関係性を示すと(図26)、NP群の段階でCI、PVR、peak-VO₂はいずれも正常下限に位置しており、世界で初めての報告となる知見である。

SScの病態進行とmPAPとの関係を(図27)に示した。SScに特徴的な症状が出現すると皮膚科医やアレルギーリウマチ内科医に紹介され、その後SScの診断が下される。循環器内科医に紹介されるのは、TTEでのRVSP値が上昇してからであり、従来のRVSP値スクリーニング基準を使うと、かなり病態が進行してしまっていることが本研究により明らかになった。本研究では従来のPH群よりも早期のBorder-PH群から予後不良であることが明らかになったため、border-PH群から積極的なスクリーニングをするべきである。従来のRVSP値の基準ではPH群の見落としだけでなくborder-PH群の見落としも多いと言わざるを得ない。SScの皮膚症状が出現し始めたときには、既にその他の臓器に障害が起き始めていると考えるべきである。正常圧群であっても、BNP、peak-VO₂、CI、StVI、PVRの増悪を認めていることを考えると、SScの診断がついた時

点で循環器内科や呼吸器内科も積極的に診療に関与していく必要がある。Border-PH 群から様々な原因により死亡率が増加しており、多変量解析で独立した予後規定因子であった、BNP、PVR、extensive ILDなどを指標としながら治療介入の時期などを考えていく必要がある。今回の研究により、SScはgroup 1 PAHの要素だけではなく、group 2左心疾患に伴うPHや、group 3肺疾患に伴うPHが混合した病態であることを示唆していると思われる。今後は運動負荷検査などの知見を増やして早期発見を計りながら、予後改善をはかる治療法やタイミングを丁寧に積み上げていく必要があると思われる。

<研究の限界>

NP群とborder-PH群とは年齢が有意に若かった。ベースラインの年齢に有意差がないほど、より正確な血行動態や予後評価ができると思われる。ただ、border-PH群が有意に若年層であったにも関わらず、著明に予後不良であったことは注目すべき点であるとも思われる。

また、今回の生存率のフォローに関しては、PH治療薬や心不全治療薬などの治療介入が統一されていないという限界点もある。実際、PH群においては全例PH治療薬を開始しており、border-PH群に関してはその後PHへと進行した症例に限ってPH治療薬を開始している。ただ、PH治療薬を開始しているにも関わらず予後不良であったことを考えると、未治療の自然歴では更に予後不良となっていた可能性もあり、その事を考慮して生命予後を見ていく必要はある。

E. 結論

PHの前段階を示すと思われるSScの初期段階での詳細な血行動態による心機能評価と予後との関係性を報告した。SScはNP群からCI低下やPVR上

昇を認めており、pre-PH群からは心拡張能障害を示唆する所見も認めていた。mPAPが低値の極めて早期から肺動脈や心機能障害が起きていることを示唆していた。生命予後解析ではmPAP \geq 21 mmHgのborder-PH群から著明に予後不良であることが明らかとなり、血行動態の指標が予後予測にも非常に有用であることも示した。今後のSSc診療において重要な知見が多数含まれていると思われる。

F. 文献

1. Fischer, A. and R. du Bois. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 380; 689–98, 2012.
2. Gibbons, R.J., G.J. Balady, J.W. Beasley, J.T. Bricker, W.F. Duvernoy, V.F. Froelicher, D.B. Mark, T.H. Marwick, B.D. McCallister, P.D. Thompson, Jr., W.L. Winters, F.G. Yanowitz, J.L. Ritchie, M.D. Cheitlin, K.A. Eagle, T.J. Gardner, A. Garson, Jr., R.P. Lewis, R.A. O'Rourke, and T.J. Ryan. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 30; 260–311, 1997.
3. Ommen, S.R., R.A. Nishimura, C.P. Appleton, F.A. Miller, J.K. Oh, M.M. Redfield, and A.J. Tajik. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 102; 1788–94, 2000.
4. Daimon, M., H. Watanabe, Y. Abe, K. Hirata, T. Hozumi, K. Ishii, H. Ito, K. Iwakura, C. Izumi, M. Matsuzaki, S. Minagoe, H. Abe, K. Murata, S. Nakatani,

- K. Negishi, K. Yoshida, K. Tanabe, N. Tanaka, K. Tokai, and J. Yoshikawa. Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population: the JAMP study. *Circ J* 72; 1859–66, 2008.
5. Tzelepis, G.E., N.L. Kelekis, S.C. Plastiras, P. Mitsias, N. Economopoulos, C. Kampolis, E.J. Gialafos, I. Moyssakis, and H.M. Moutsopoulos. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 56; 3827–36, 2007.
6. Bulkley, B.H. and W.C. Roberts. Atherosclerotic narrowing of the left main coronary artery. A necropsy analysis of 152 patients with fatal coronary heart disease and varying degrees of left main narrowing. *Circulation* 53; 823–8, 1976.
7. Koike, A., M. Hiroe, H. Adachi, T. Yajima, A. Noga-mi, H. Ito, T. Takamoto, K. Taniguchi, and F. Maru-mo. Anaerobic metabolism as an indicator of aerobic function during exercise in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 20; 120–6, 1992.
8. Mancini, D.M., H. Eisen, W. Kussmaul, R. Mull, L.H. Edmunds, Jr., and J.R. Wilson. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 83; 778–86, 1991.
9. Campo, A., S.C. Mathai, J. Le Pavec, A.L. Zaiman, L.K. Hummers, D. Boyce, T. Houston, H.C. Champion, N. Lechtzin, F.M. Wigley, R.E. Girgis, and P.M. Hassoun. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 182; 252–60, 2010.
10. Wood, P. Pulmonary hypertension with special refer-ence to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 20; 557–70, 1958.
11. Rich, S., D.R. Dantzker, S.M. Ayres, E.H. Bergofsky, B.H. Brundage, K.M. Detre, A.P. Fishman, R.M. Goldring, B.M. Groves, S.K. Koerner, and et al. Pri-mary pulmonary hypertension. A national prospec-tive study. *Ann Intern Med* 107; 216–23, 1987.
12. Galie, N., M.M. Hoeper, M. Humbert, A. Torbicki, J.L. Vachiery, J.A. Barbera, M. Beghetti, P. Corris, S. Gaine, J.S. Gibbs, M.A. Gomez-Sanchez, G. Jon-deau, W. Klepetko, C. Opitz, A. Peacock, L. Rubin, M. Zellweger, and G. Simonneau. 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 So-ciety (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30; 2493–537, 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

2012年11月6日 2012 AHA Los Angeles Hemo-dynamic Complications in Systemic Sclerosis Pa-tients with Various Stages of Pulmonary Arterial Hy-pertension (Best Abstract Award)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. SSc4 群の基礎疾患

	NP (n=78)	Pre-PH (n=64)	Border-PH (n=17)	PH (n=19)	ALL (n=178)
年齢(歳)	53.1 ± 14.2	63.3 ± 12.8 **	59.9 ± 11	69 ± 9 **	54 ± 14
女性	69 (88%)	59 (92%)	17 (100%)	13 (68%)	163 (92%)
BMI	20.9 ± 3.2	21.0 ± 3.4	21.5 ± 3.9	2.04 ± 3.2	21 ± 3.3
BSA	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2
creatinine (mg/dl)	0.61 ± 0.13	0.68 ± 0.26	0.70 ± 0.32	0.89 ± 0.47 **	0.67 ± 0.26
eGFR (ml · min ⁻¹ · 1.72m ⁻²)	85.3 ± 16.8	77.6 ± 26.2	74.6 ± 23.3	64.1 ± 30.3 **	79 ± 24
Hb (mg/dl)	12.2 ± 1.4	11.5 ± 1.4 ***	11.4 ± 1.7	11.0 ± 2.0 **	12.0 ± 1.6
BNP (pg/ml)	31 ± 21	76 ± 90 **	118 ± 156	436 ± 456 **	99 ± 203
CRP (mg/dl)	0.07 ± 0.09	0.33 ± 0.52 **	0.60 ± 0.59 **	1.1 ± 1.7 **	0.3 ± 0.7
WHO class					
I	70 (90%)	50 (78%)	3 (18%)	0 (0%)	123 (69%)
II	8 (10%)	11 (17%)	14 (82%)	5 (26%)	33 (19%)
III	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	14 (74%)	17 (10%)
IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
症状出現からの年数(年)	6 ± 7	10 ± 10	20 ± 11 **	16 ± 13 *	10 ± 10
SScのタイプ					
lcSSc	48 (62%)	39 (61%)	6 (35%)	10 (53%)	103 (58%)
ILDの有無					
ILD (limited)	24 (31%)	31 (48%)	15 (88%)**	3 (16%)	73 (41%)
ILD (Extensive)	5 (6%)	21 (33%)**	11 (65%)**	14 (74%)**	51 (29%)
自己抗体					
抗核抗体	68 (87%)	60 (94%)	17 (100%)	19 (100%)	167 (94%)
抗セントロメア抗体	24 (31%)	24 (38%)	5 (29%)	4 (21%)	59 (33%)
抗Scl-70抗体	30 (38%)	27 (42%)	10 (59%)	5 (26%)	73 (41%)
抗U1-RNP抗体	10 (13%)	5 (8%)	3 (18%)	6 (32%)	24 (13%)
内服薬					
エンドセリン受容体拮抗薬	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ベラプロスト	21 (27%)	21 (33%)	11 (65%)*	12 (63%)*	65 (37%)
Ca受容体拮抗薬	3 (4%)	12 (19%)	2 (12%)	6 (32%)*	23 (13%)
フルファリン	2 (3%)	2 (3%)	1 (6%)	1 (5%)	6 (3%)
ARB/ACE阻害剤	5 (6%)	15 (23%)	3 (18%)	6 (32%)	29 (16%)
スタチン	0 (0%)	3 (5%)	1 (6%)	1 (5%)	5 (3%)
ステロイド	8 (10%)	22 (34%)**	5 (29%)	5 (26%)	40 (22%)
サルボグレラート塩酸塩	2 (3%)	15 (23%)**	1 (6%)	1 (5%)	19 (11%)

(Kruskal-Wallis検定 *p<0.05, **p<0.01)

BMI : body-mass index, BSA : body surface area, eGFR : estimated glomerular filtration rate, BNP : brain natriuretic peptide, CRP : C-reactive protein, ILD : interstitial lung disease, ARB : angiotensin receptor blocker, ACE : angiotensin conversion enzyme

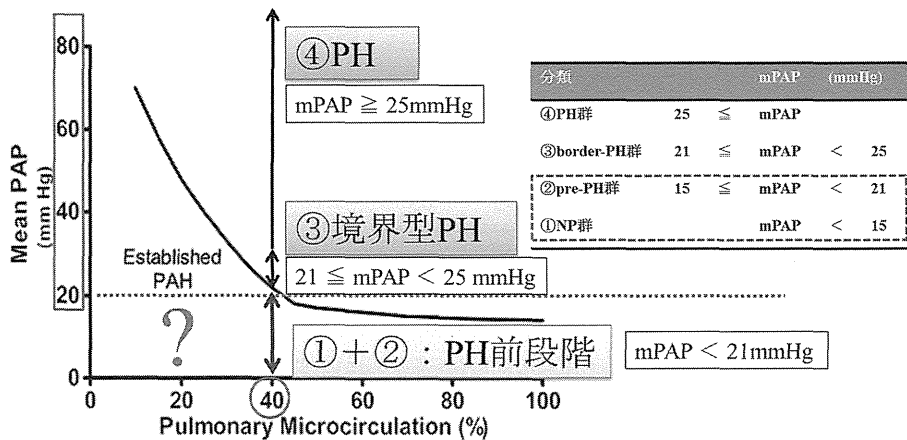


図 1 : 肺循環と mPAP の関係

肺循環の約 60% が障害 (= 正常の肺循環が 40%) されて初めて安静時の mPAP が著明に上昇する。

表 2. SSc4 群の心エコー、心肺機能検査、呼吸機能検査

	NP (n=78)	Pre-PH (n=64)	Border-PH (n=17)	PH (n=19)	ALL (n=178)
TTE					
TR-PG (mmHg)	21 ± 6	26 ± 8 **	36 ± 10 **	57 ± 19 **	28 ± 14
EF (%)	71 ± 5.8	69 ± 8.2	71 ± 7.9	66 ± 8	70 ± 7
TR					
mild	17 (22%)	15 (23%)	5 (29%)	2 (11%)	39 (22%)
moderate	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)
severe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (1%)
E/A	1.27 ± 0.5	0.96 ± 0.39 **	1.08 ± 0.51	1.0 ± 0.5 **	1.1 ± 0.4
E'	10.3 ± 2.8	9.2 ± 2.8	8.5 ± 4.1 *	7.6 ± 2.8*	9.6 ± 2.9
E/e'	7.3 ± 2.4	8.5 ± 3.4	10.4 ± 4.2 *	10.9 ± 6.2 *	1.1 ± 0.4
CPX					
最大心拍数 (/min)	137 ± 23	132 ± 17	135 ± 21	134 ± 23	135 ± 21
最大ワット数 (watt)	70 ± 23	53 ± 17 **	57 ± 18 *	22 ± 8 **	63 ± 23
AT-VO ₂ (ml/kg/min)	13.5 ± 2.5	12.8 ± 1.8	11.9 ± 1.5	(/)	13.1 ± 2.3
Peak-VO ₂ (ml/kg/min)	18.8 ± 3.7	16.8 ± 4.0 *	14.3 ± 3.7 **	10.0 ± 1.6 **	17.3 ± 4.3
呼吸機能					
%VC	98.5 ± 19.8	89.5 ± 20.0	79.8 ± 22.4*	70 ± 21 **	90.5 ± 22
%FEV 1.0	95.9 ± 19.3	89.5 ± 18.9	77.4 ± 18.9**	75 ± 20**	90 ± 20
%DLCO	89.1 ± 16.3	5.4 ± 20.9 **	54.1 ± 14.7 **	46.6 ± 17.7 **	77 ± 23
%VC/%DLCO	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.5	1.7 ± 0.9 **	1.7 ± 0.7 **	1.3 ± 0.5

(Kruskal-Wallis検定. *p<0.05, **p<0.01)

TTE : transthoracic echocardiography, TR-PG : tricuspid regurgitation - pressure gradient, EF : ejection fraction, CPX : cardiopulmonary exercise testing, VC : vital capacity, FEV : forced expiratory volume, DLCO : diffusing capacity of lung for carbon monoxide

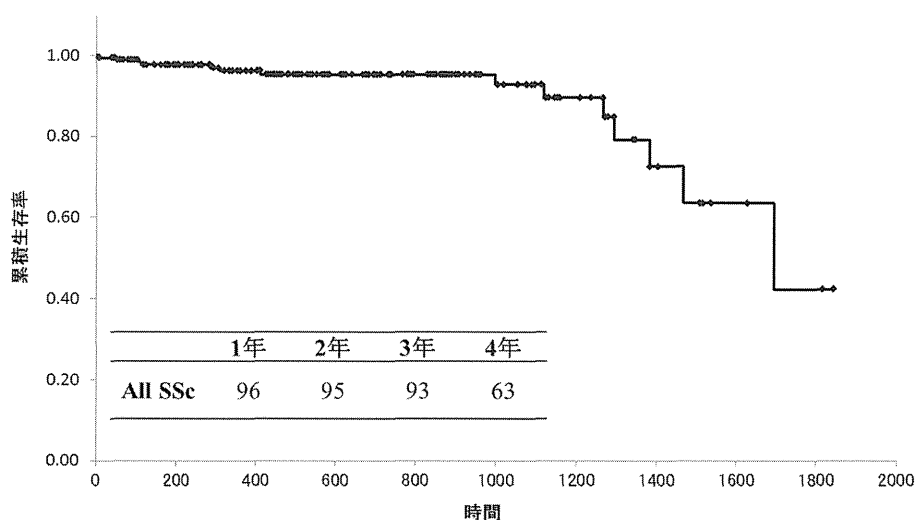


図 2 : 生存曲線 全 SSc 症例

Kaplan-Meier 法により全 SSc (178 症例) の予後を解析した。平均追跡期間は 641 ± 430 日、合計 14 症例の死亡を認めた。1 年生存率、2 年生存率、3 年生存率、4 年生存率はそれぞれ 96%、95%、93%、63% であり、4 年目から著明に予後不良であった。

表 3. SSc4 群の血行動態

	NP (n=78)	Pre-PH (n=64)	Border-PH (n=17)	PH (n=19)	All (n=178)
RHC					
HR (/min)	65 ± 9	72 ± 13 **	72 ± 13 *	82 ± 12 **	70 ± 12
BP (mmHg)					
systolic	112 ± 18)	130 ± 19	126 ± 18	123 ± 19	121 ± 20
diastolic	67 ± 9	70 ± 12	67 ± 13	71 ± 14	67 ± 11
mean	82 ± 12	82 ± 13	82 ± 13	87 ± 11	86 ± 13
mena RAP (mmHg)	3 ± 2	4 ± 2 *	4 ± 2	6 ± 3 **	4 ± 2
RVSP (mmHg)	24 ± 4	30 ± 4 **	37 ± 4 **	55 ± 13 **	31 ± 11
RVEDP (mmHg)	5 ± 2	7 ± 2 *	6 ± 2	9 ± 4 **	7 ± 3
PAP (mmHg)					
systolic	21 ± 3	28 ± 3 **	36 ± 4 **	55 ± 12 **	29 ± 11
diastolic	7 ± 2	10 ± 2 **	13 ± 4 **	21 ± 5 **	10 ± 5
mean	12 ± 2	17 ± 2 *	22 ± 1 **	34 ± 6 **	17 ± 7
mean PCWP (mmHg)	6 ± 2	8 ± 2 **	8 ± 3 *	9 ± 3 **	8 ± 2
SaO ₂ (%)	97 ± 4	96 ± 2	96 ± 4	91 ± 7 **	96 ± 3
SvO ₂ (%)	74 ± 4	70 ± 6 **	68 ± 5 *	58 ± 10 **	70 ± 7
CO(F) (ml/min)	3.9 ± 1.0	3.6 ± 0.9	3.6 ± 0.8	3.3 ± 1.3 **	3.7 ± 1.0
CI(F) (ml/min/m ²)	2.6 ± 0.5	2.4 ± 0.5	2.3 ± 0.4	2.2 ± 0.7 *	2.4 ± 0.5
1回拍出係数 (ml/beats/m ²)	40 ± 7	35 ± 7 **	33 ± 6 **	27 ± 7 **	36 ± 8
肺血管抵抗 (dyne · sec ⁻¹ · cm ⁻⁵)	128 ± 53	197 ± 86 **	321 ± 78 *	698 ± 356 **	232 ± 216
全身血管抵抗 (dyne · sec ⁻¹ · cm ⁻⁵)	1703 ± 506	2029 ± 569 *	1866 ± 647	2250 ± 825 *	1900 ± 606
PVR/SVR × 100	7.5 ± 2.3	9.6 ± 2.8 **	18.3 ± 5.1 **	30.7 ± 10.9 **	11.8 ± 8.5
肺動脈コンプライアンス (ml/mmHg)	4.4 ± 1.3	3.0 ± 0.9 **	2.3 ± 0.7 **	1.3 ± 0.5 **	3.3 ± 1.5
大動脈コンプライアンス (ml/mmHg)	1.50 ± 0.58	1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.5	1.2 ± 0.6
肺動脈/大動脈コンプライアンス比	3.2 ± 1.1	3.4 ± 1.1	2.8 ± 1.1 *	1.6 ± 0.6 *	3.0 ± 1.2
左室1回仕事係数 (g · m/m ²)	41 ± 9	39 ± 10	33 ± 7 *	28 ± 6 **	38 ± 10
右室1回仕事係数 (g · m/m ²)	5 ± 1	6 ± 1 **	8 ± 2 **	10 ± 2 **	6 ± 2
左室/右室1回仕事係数比	8.5 ± 2.0	6.7 ± 1.3 **	4.2 ± 0.79 **	2.9 ± 0.86 **	6.8 ± 2.5

(Kruskal-Wallis検定. *p<0.05, **p<0.01)

RHC : right heart catheterization, HR : heart rate, BP : blood pressure, RAP : right atrial pressure, RVSP : right ventricle systolic pressure, RVEDP : right ventricle end-diastolic pressure, PAP : pulmonary artery pressure, PCWP : pulmonary capillary wedge pressure, SaO₂ : oxygen saturation, SvO₂ : mixed vein saturation, CO : cardiac output, CI : cardiac index

表 4. SSc4 群の死因

	NP (n=78)	Pre-PH (n=64)	Border-PH (n=17)	PH (n=19)
追跡期間 (日)	587 ± 314	617 ± 409	947 ± 520	754 ± 643
死亡症例	0	1	4	9
死因 (年齢、性別)		多臓器不全 (71F)	CPA (69F) CPA (73F) ILD, 肺癌 (64M) 慢性硬膜下血腫 (64F)	CPA (68F) 右心不全 (67M) 不安定狭心症 (79M) 咯血、CPA (73F) ILD, 呼吸不全 (56F) ILD, 肺癌 (61M) 肺癌 (54M) 誤嚥性肺炎 (73F) 敗血症性ショック (66F)

CPA : cardiopulmonary arrest

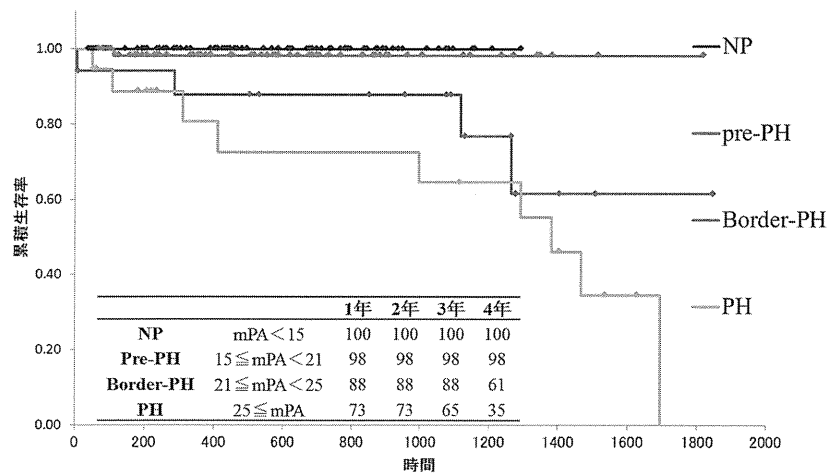


図3：生存曲線 SSc4 群

NP 群、pre-PH 群に比べて、border-PH 群と PH 群において著明に予後が悪化していた。

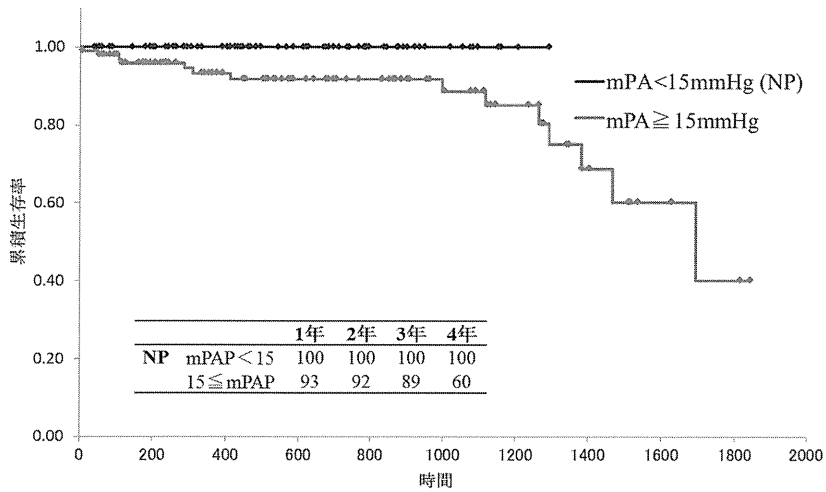


図4：生存曲線 NP 群とそれ以外の群

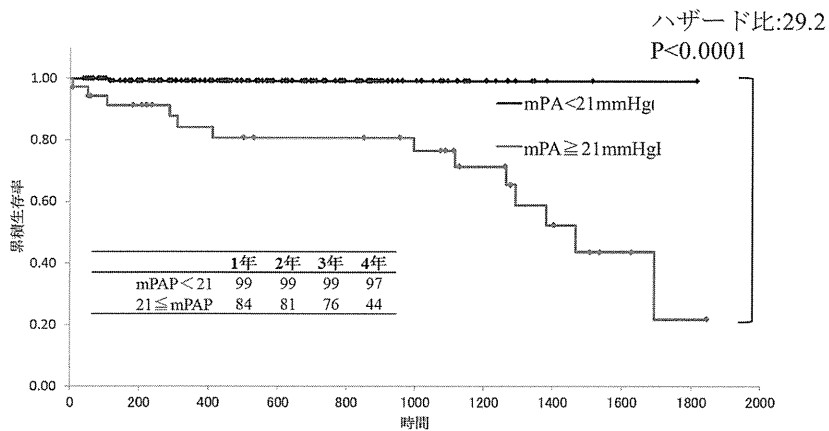


図5：生存曲線 Border-PH 群とそれ以外の群

mPAP ≥ 21 mmHg の群で有意に予後の悪化を認めていた（ハザード比：29.208, 95%CI 3.6628-232.913, P < 0.00001）。