

図6：生存曲線 PH群とそれ以外の群  
mPAP ≥ 25 mmHgの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）。

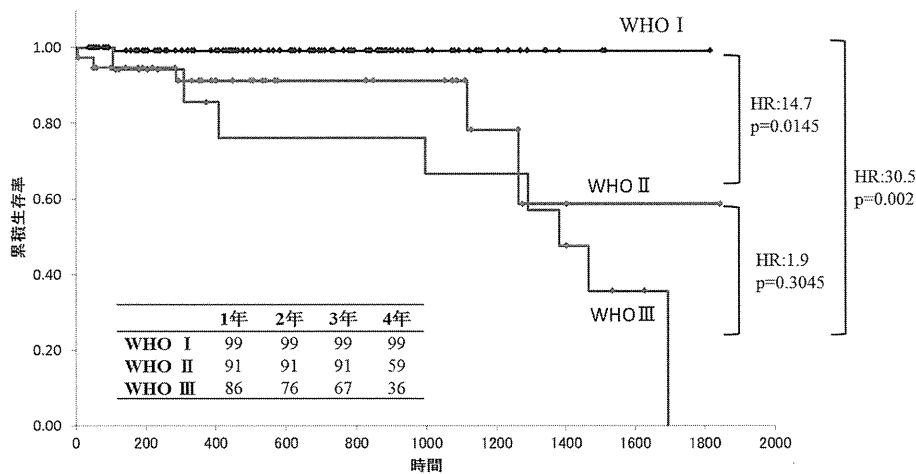


図7：生存曲線 WHO分類での3群  
自覚症状の進行と予後不良とが関係していた。

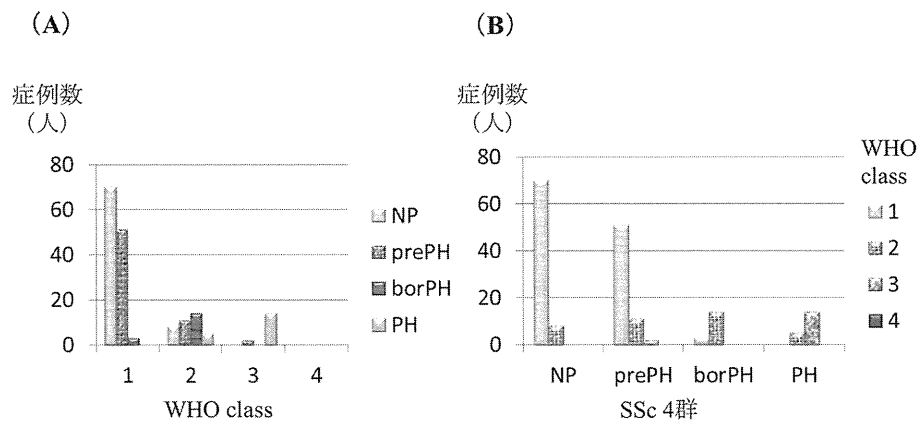


図8：WHO分類とSSc4群の分布  
(A)はWHO分類による各群の症例数、(B)はSScの4群それぞれにおけるWHO分類の分布を示した。

表5. 各パラメータの死亡のカットオフ値、単変量Cox比例ハザード解析

変数	ROC曲線				単変量Cox比例ハザード解析		
	カットオフ値	感度	特異度	オッズ比	ハザード比	95% CI	p
年齢(歳)	64	0.79	0.60	5.5	4.2	1.174-15.365	0.0275 *
男性					3.3	0.987-10.734	0.0526
BMI	18.7	0.93	0.25	4.2	5.0	0.646-38.118	0.1236
BSA	1.72	0.21	0.89	2.2	2.3	0.627-8.385	0.2099
eGFR (ml・min <sup>-1</sup> ・1.72m <sup>-2</sup> )	62	0.64	0.81	7.7	4.4	1.404-13.857	0.0111 *
Hb (mg/dl)	10.2	0.50	0.86	6.1	4.5	1.493-13.422	0.0075**
BNP (pg/ml)	79.3	0.85	0.83	26.3	12.4	2.692-57.132	0.0012**
CRP (mg/dl)	0.51	0.64	0.88	13.6	6.5	2.101-20.148	0.0012**
dcSSc					2.6	0.848-7.684	0.0955
Durations from symptom	6	0.79	0.55	4.5	2.0	0.528-7.623	0.3069
WHO 1 vs 2					14.7	1.702-126.52	0.0145*
WHO 1 vs 3					30.5	3.561-264.84	0.002**
WHO 2 vs 3					1.9	0.568-6.129	0.3045
抗セントロメア抗体+					0.2	0.026-1.516	0.1186
Scl-70+					1.1	0.391-3.277	0.819
U1-RNP+					1.6	0.448-5.966	0.4571
TTE							
TR-PG (mmHg)	36	0.77	0.85	18.6	5.1	1.208-21.21	0.0265*
EF (%)	71	0.77	0.44	2.7	1.9	0.588-6.299	0.279
E/A	1.17	0.46	0.62	1.3	2.5	0.693-9.067	0.161
CPX							
peakVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	10.5	0.67	0.94	31.8	1.1	0.060-19.875	0.9508
Respiratory function test							
limited ILD					1.0	0.340-3.137	0.9486
Extensive ILD					8.5	1.804-39.65	0.0068**
%VC	64.9	0.77	0.88	25.4	10.6	2.815-40.22	0.0005**
%FEV <sub>1.0</sub>	83.3	0.92	0.63	20.3	6.3	1.389-28.52	0.017 *
%DLCO	50.1	0.80	0.92	44.6	10.3	1.852-57.29	0.0077**
%VC/%DLCO	1.78	0.60	0.94	22.1	4.1	0.940-18.08	0.0605
RHC							
HR (/min)	77	0.79	0.81	15.6	11.8	3.289-42.52	0.002**
mBP (mmHg)	85	0.64	0.50	1.8	1.3	0.435-4.144	0.6083
mRAP (mmHg)	10	0.14	0.98	8.9	6.3	1.324-29.48	0.0207*
RVEDP (mmHg)	8	0.57	0.71	3.2	3.3	1.064-10.12	0.0386*
RVSP (mmHg)	35	0.93	0.83	65.5	26.5	3.351-209.89	0.0019**
mPAP (mmHg)	21	0.93	0.86	79.1	29.2	3.663-232.91	0.0014**
mPCWP (mmHg)	11	0.29	0.89	3.2	2.4	0.743-8.049	0.1413
PVR (dyne・sec <sup>-1</sup> ・cm <sup>-5</sup> )	295	0.86	0.85	34.8	12.3	2.570-58.51	0.0017**
SVR(dyne・sec <sup>-1</sup> ・cm <sup>-5</sup> )	2110	0.57	0.71	3.3	1.8	0.613-5.408	0.2803
PVR/SVR×100	15.7	0.86	0.90	51.9	13.5	2.823-64.99	0.0011**
SaO <sub>2</sub> (%)	93	0.50	0.90	8.6	4.2	1.433-12.34	0.0089**
SvO <sub>2</sub> (%)	66.7	0.79	0.81	15.7	6.2	1.572-24.18	0.0091**
CI (ml/min)	1.91	0.57	0.89	10.8	3.8	1.234-11.59	0.0199 *
StVI (ml/min/m <sup>2</sup> )	24.6	0.57	0.94	20.4	6.5	2.160-19.81	0.0009**
PAC (ml/mmHg)	2.23	0.93	0.83	63.1	31.1	4.027-140.81	0.001**
AOC (ml/mmHg)	1.08	0.71	0.54	3.0	2.3	0.725-7.550	0.1549
PAC/AOC (ml/mmHg)	2.06	0.71	0.87	16.9	8.4	2.498-28.225	0.0006**
LVSWI (ml/mmHg/m <sup>2</sup> )	26.7	0.64	0.92	20.8	6.2	1.915-20.326	0.0024**
RVSWI (ml/mmHg/m <sup>2</sup> )	7	0.86	0.80	24.6	10.7	2.230-49.831	0.0025**
LVSWI/RVSWI	4.7	0.86	0.87	38.5	13.6	2.8526-65.22	0.0011**

(\*p<0.05, \*\*p<0.01)

表 6. 多変量 Cox 比例ハザード解析

	ハザード比	95% CI	p
Age	1.7810	0.398-7.974	0.3553
eGFR	0.6064	0.158-2.331	0.4665
BNP	6.7058	1.455-30.90	0.0146 *
CRP	0.8896	0.182-4.356	0.8852
Extensive ILD	4.8213	1.022-22.75	0.0469 *
mRAP	1.0532	0.185-5.984	0.9533
PVR	9.734	1.191-79.54	0.0337 *

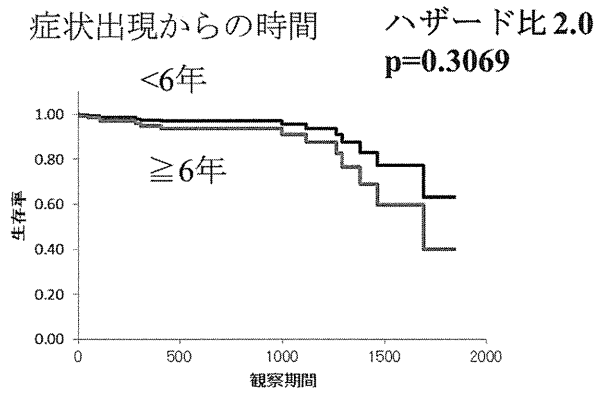
(\*p<0.05)  
 eGFR : estimated glomerular filtration rate, BNP : brain natriuretic peptide, CRP : C-reactive protein, ILD : interstitial lung disease, mRAP : mean right atrial pressure, PVR : pulmonary vascular resistance

表 7. TTE の RVSP 値と PH、border-PH 解析の感度・特異度

RVSP (TTE)	PH (mPAP ≥ 25mmHg)		borderline-PH (mPAP ≥ 21mmHg)	
	感度	特異度	感度	特異度
25	100	10	25	100
30	100	31	30	100
35	100	58	35	91
40	94	77	40	83
43	89	84	43	77
45	83	86	45	71
50	78	92	50	60
53	78	95	55	46
55	72	97	60	37
60	61	99	65	17
65	56	100		

↓  
 ESC/ERSガイドラインでの推奨基準 (RVSP ≥ 50mmHg)

(A)



(B)

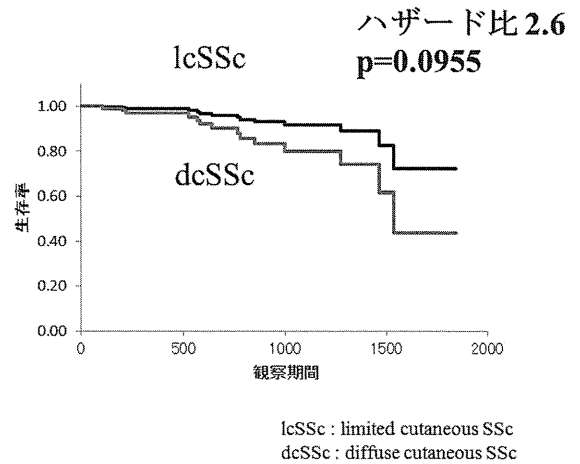


図 9 : Cox 比例ハザード解析 (症状発現からの年数、SSc のタイプ)

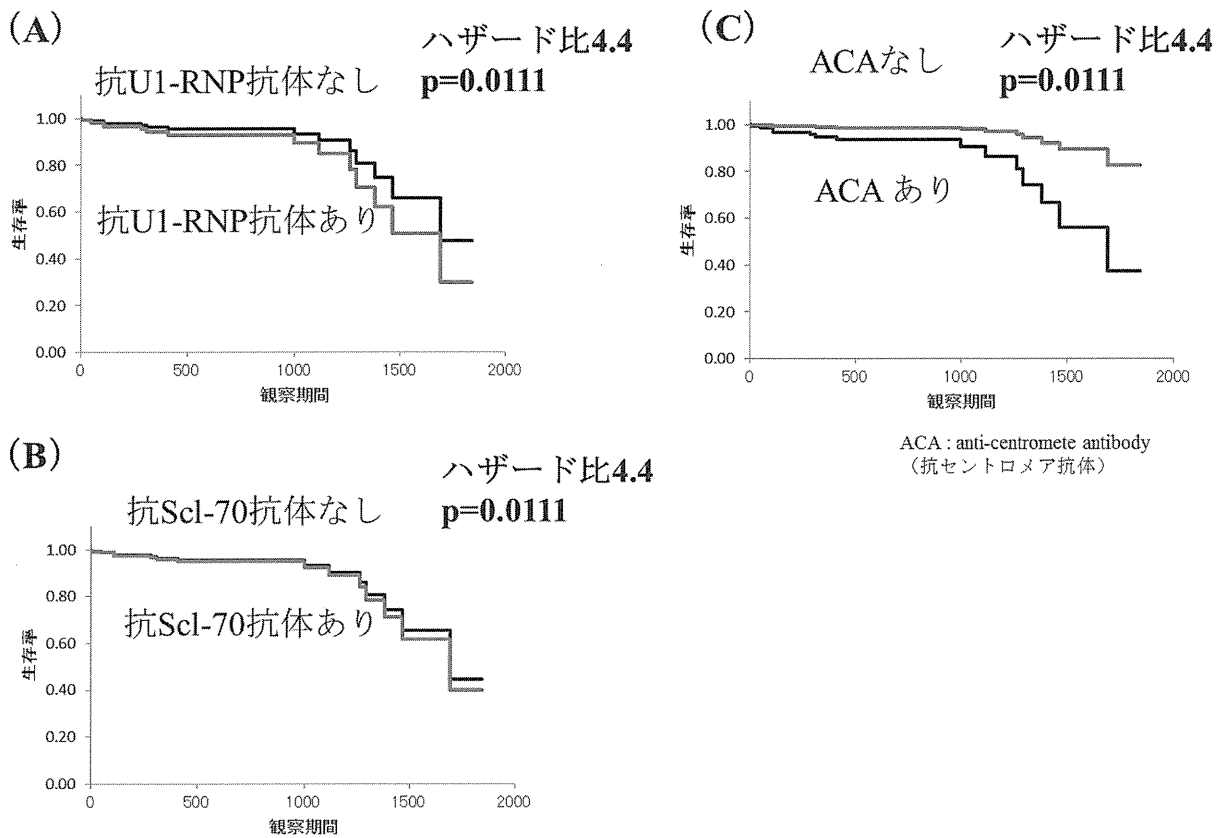


図 10 : Cox 比例ハザード解析 (自己抗体 : 抗 U1-RNP 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗セントロメア抗体)

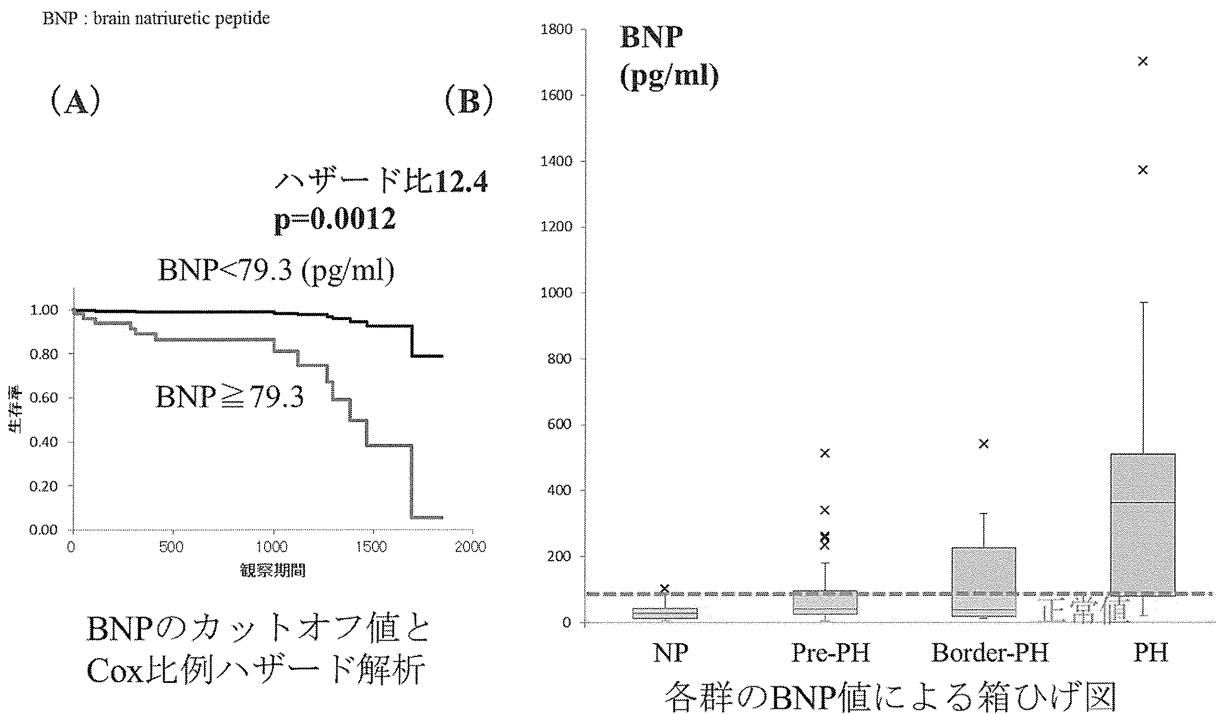
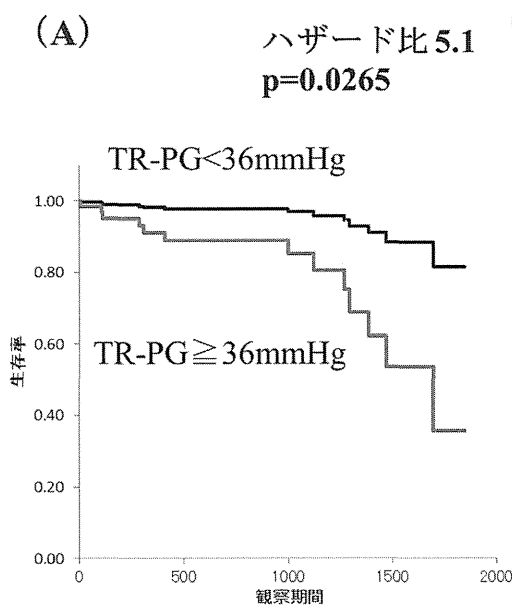
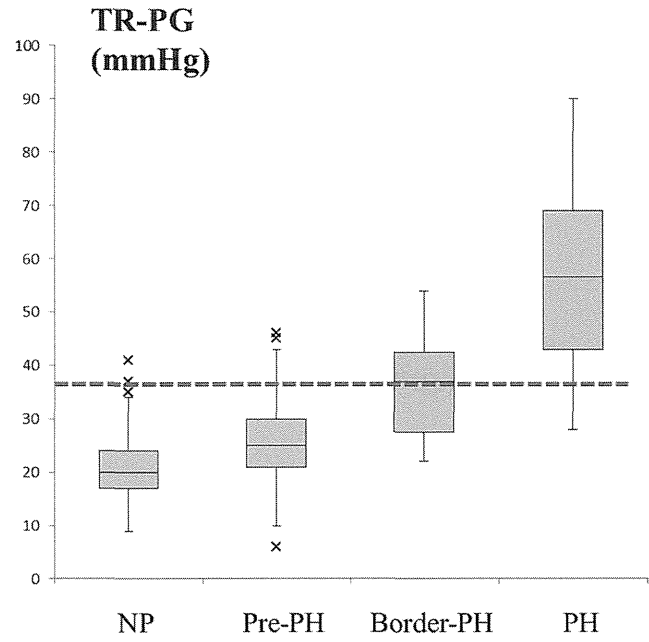


図 11 : BNP の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

TR-PG : tricuspid regurgitation - pressure gradient  
(三尖弁圧較差)



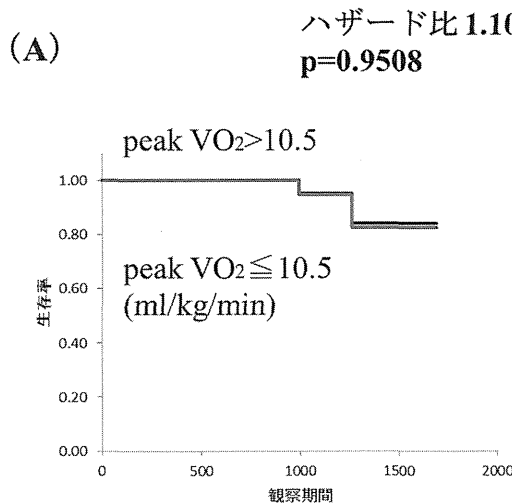
TR-PGのカットオフ値と  
Cox比例ハザード解析



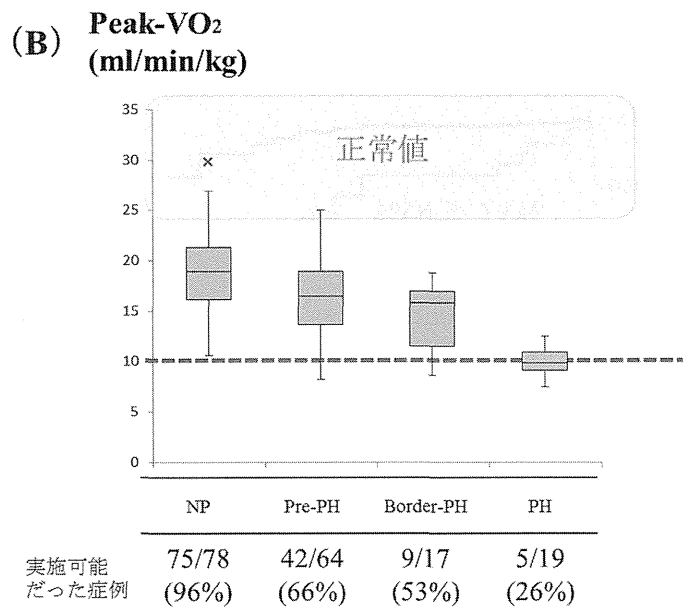
各群のTR-PG値による箱ひげ図

図 12 : TR-PG の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

peak-VO<sub>2</sub> (最大酸素摂取量)



Peak-VO<sub>2</sub>のカットオフ値と  
Cox比例ハザード解析



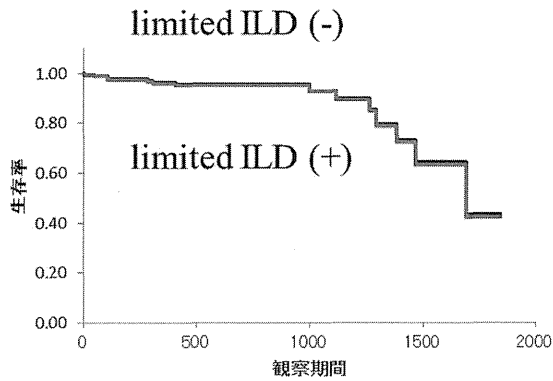
各群のPeak-VO<sub>2</sub>による箱ひげ図

図 13 : Peak-VO<sub>2</sub> の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

ILD : interstitial lung disease  
(間質性肺疾患)

(A)

ハザード比 1.03  
p=0.9486



(B)

ハザード比 8.5  
p=0.0068

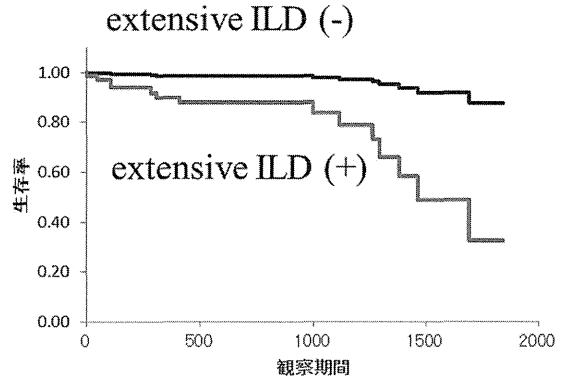


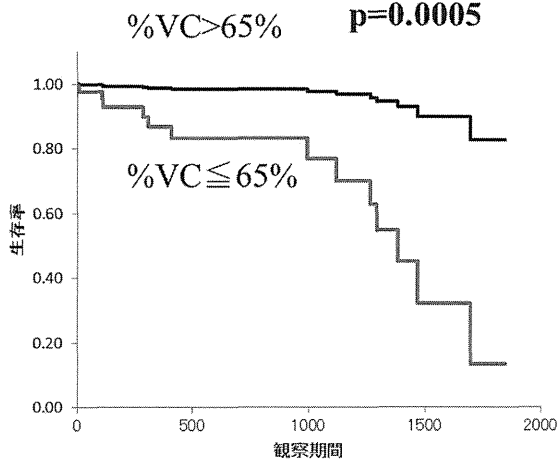
図 14 : Cox 比例ハザード解析 (limited ILD, extensive ILD)

ILD 軽症 (CT での間質線維化が 20% 以下) では生命予後に影響を与えないが、ILD 中等度以上では生命予後に影響しており、Group 3 PH の関与も考えられる。

VC : vital capacity  
(肺活量)

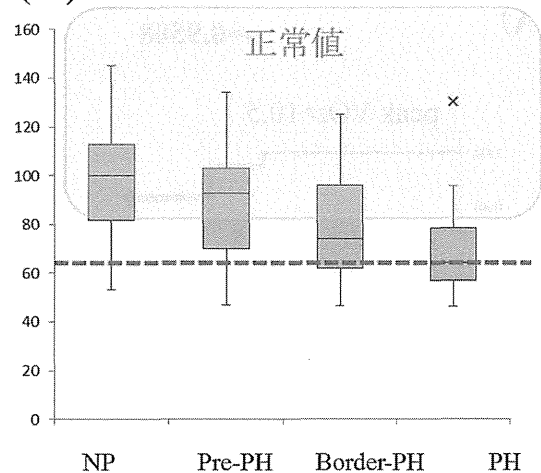
(A)

ハザード比 10.6  
p=0.0005



(B)

%VC  
(%)



%VC のカットオフ値と  
Cox 比例ハザード解析

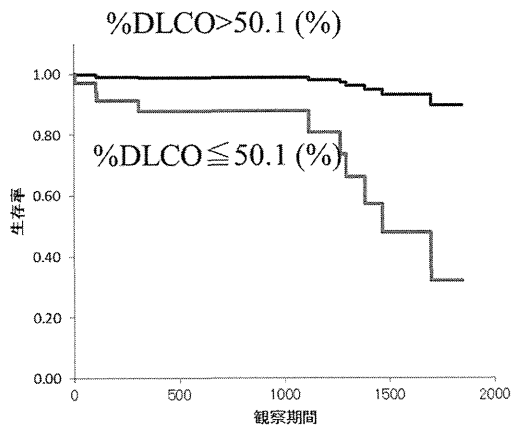
各群の %VC 値による箱ひげ図

図 15 : %VC の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

DLCO : diffusing capacity of lung for carbon monoxide  
 (一酸化炭素肺拡散能)

(A)

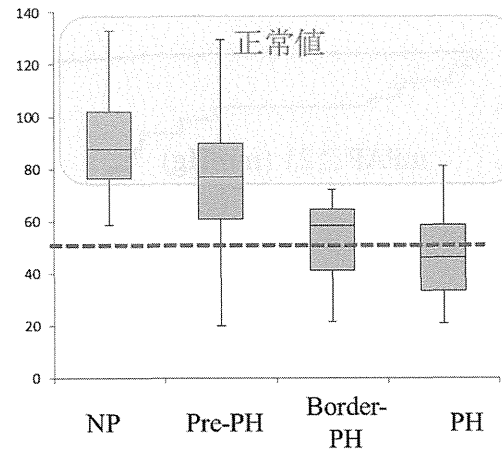
ハザード比 10.3  
 p=0.0077



%DLCOのカットオフ値と  
 Cox比例ハザード解析

(B)

%DLCO  
 (%)



各群の%DLCO値による箱ひげ図

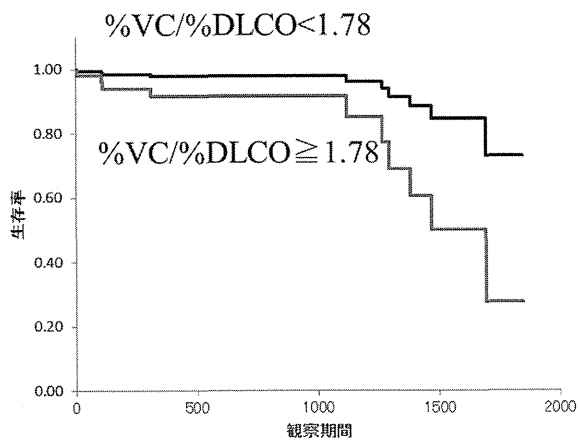
図 16 : %DLCO の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

%VC : % vital capacity (% 肺活量)

%DLCO : % diffusing capacity of lung for carbon monoxide (% 一酸化炭素肺拡散能)

(A)

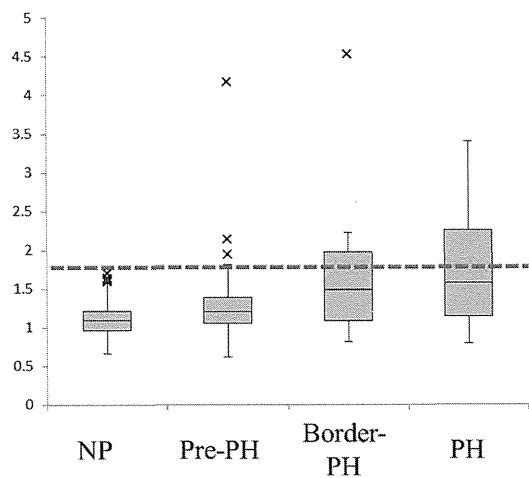
ハザード比 4.1  
 p=0.0605



%VC/%DLCOのカットオフ値と  
 Cox比例ハザード解析

(B)

%VC/%DLCO



各群の%VC/%DLCO値による箱ひげ図

図 17 : %VC/%DLCO の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

mPAP : mean pulmonary arterial pressure  
(平均肺動脈圧)

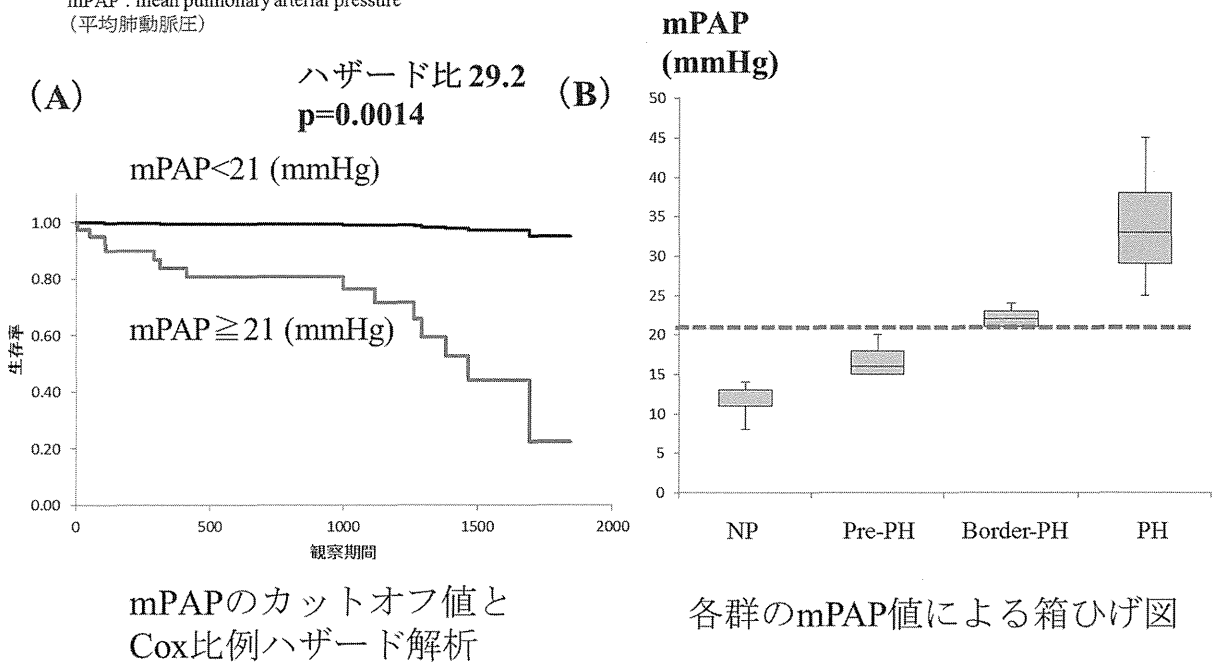


図 18 : mPAP の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

PVR (pulmonary vascular resistance : 肺血管抵抗)  
=  $80 \times (\text{mPAP} - \text{mPCWP}) / \text{CO}$  ( $\text{dyne} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$ )

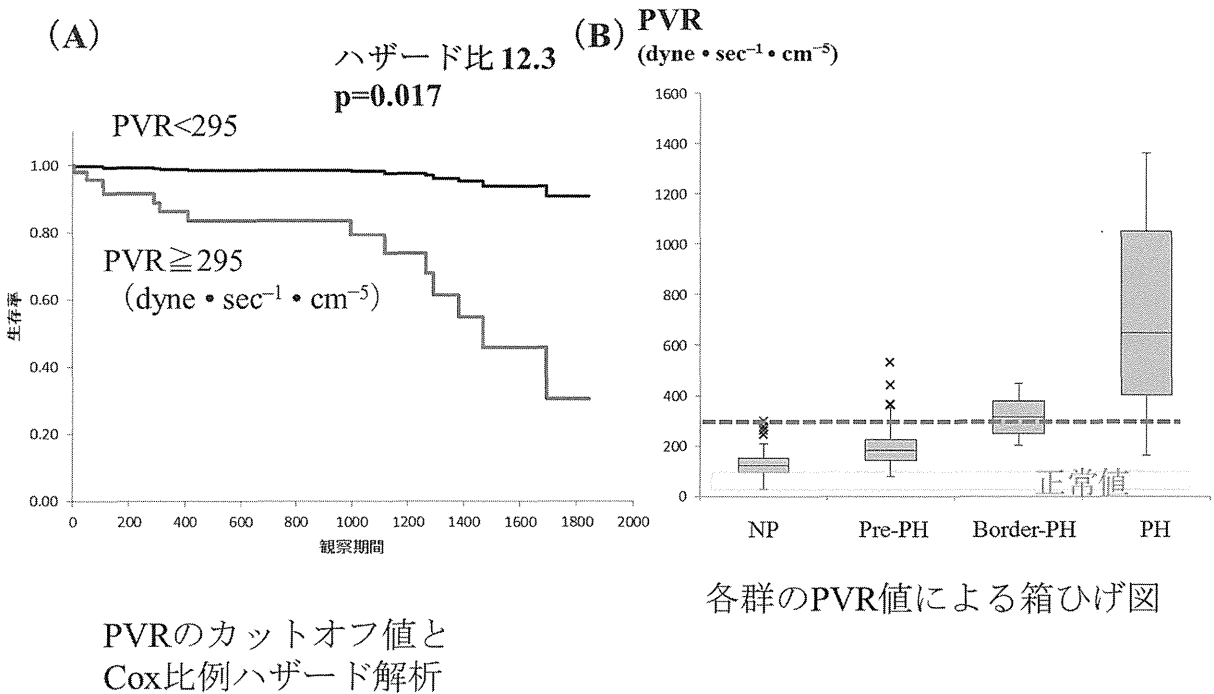


図 19 : PVR の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図



SaO<sub>2</sub> : oxygen saturation  
(動脈血酸素飽和度)

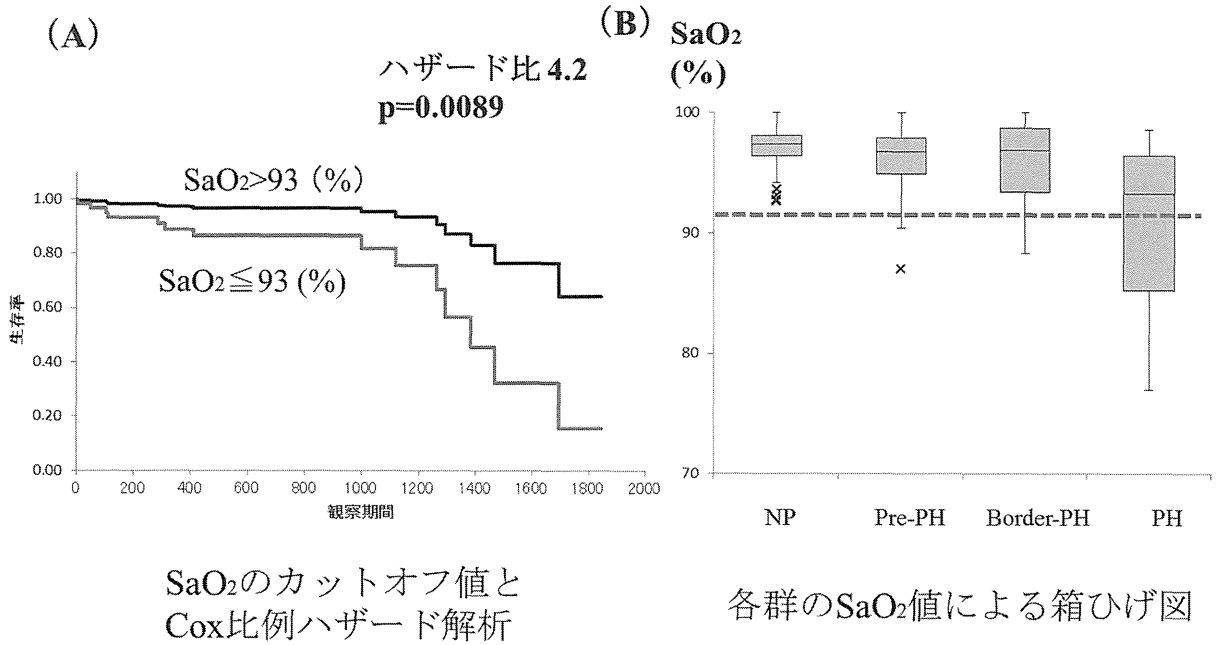


図 20 : SaO<sub>2</sub> の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

CI : cardiac index (心係数)  
=CO(心拍出量) (L/min) / BSA(体表面積)  
(正常値 : 2.5-5.0 (ml/min/m<sup>2</sup>))

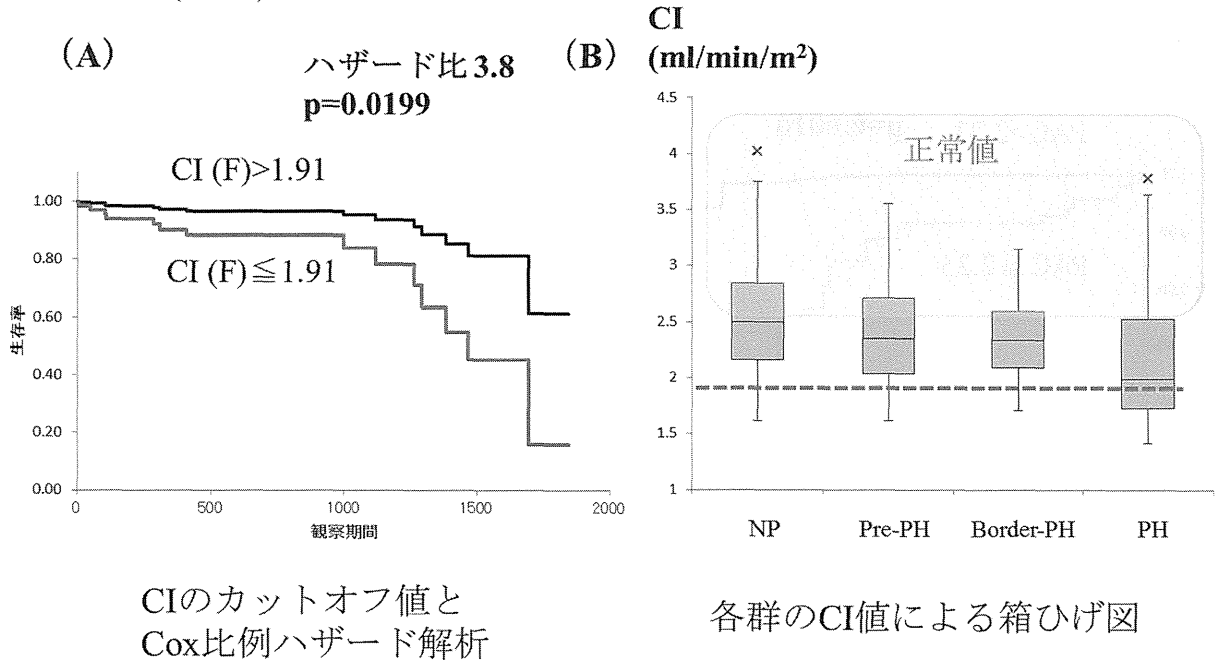


図 21 : CI の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

StVI : stroke volume index(一回拍出係数)  
 = C(心係数)/HR(心拍数) (ml/beats/m<sup>2</sup>)  
 (正常値 : 40-70 (ml/beats/m<sup>2</sup>))

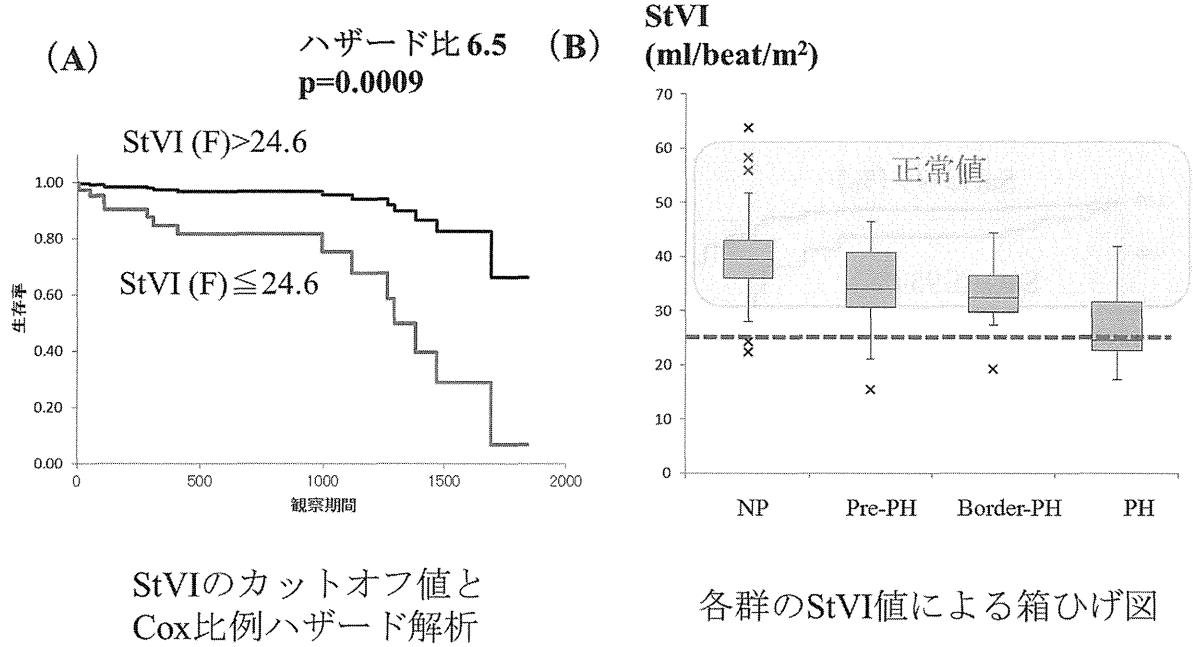


図 22 : StVI の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

PAC : pulmonary artery compliance (肺動脈コンプライアンス)  
 = StV(1回拍出量) / (sPAP(肺動脈拡張期圧) - dPAP(肺動脈収縮期圧))

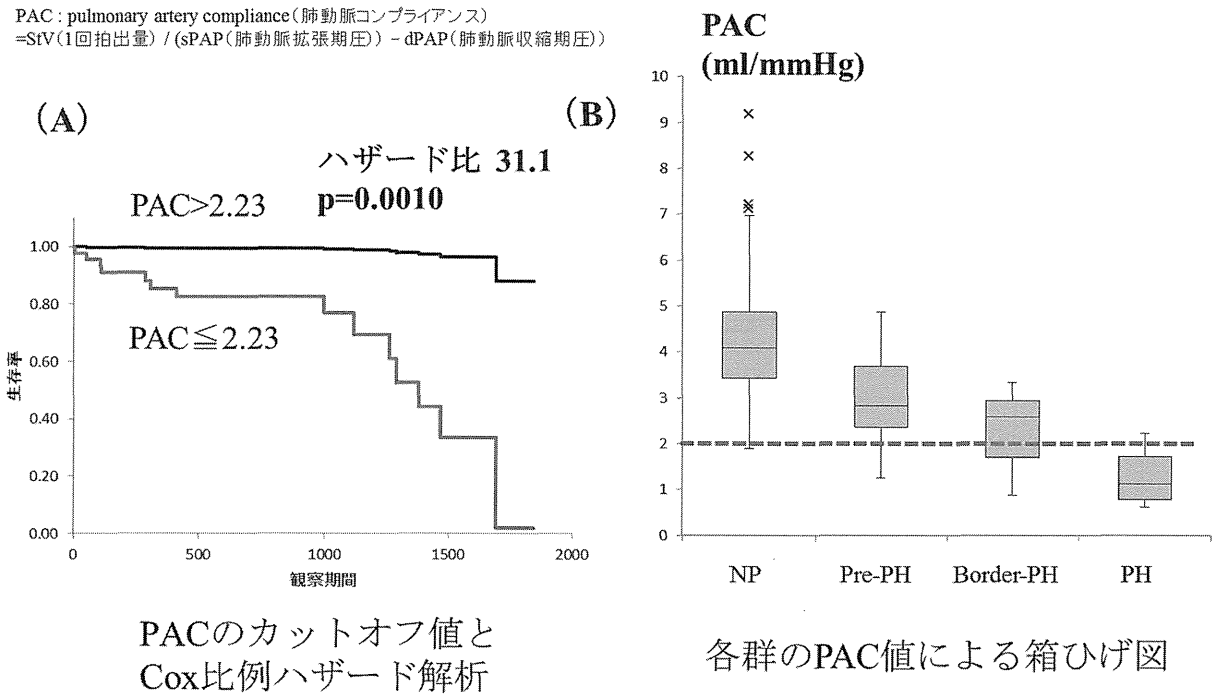


図 23 : PAC の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

様々な血行動態パラメータの中で、この指標が最も生命予後から見たハザード比が大きいことが分かった。

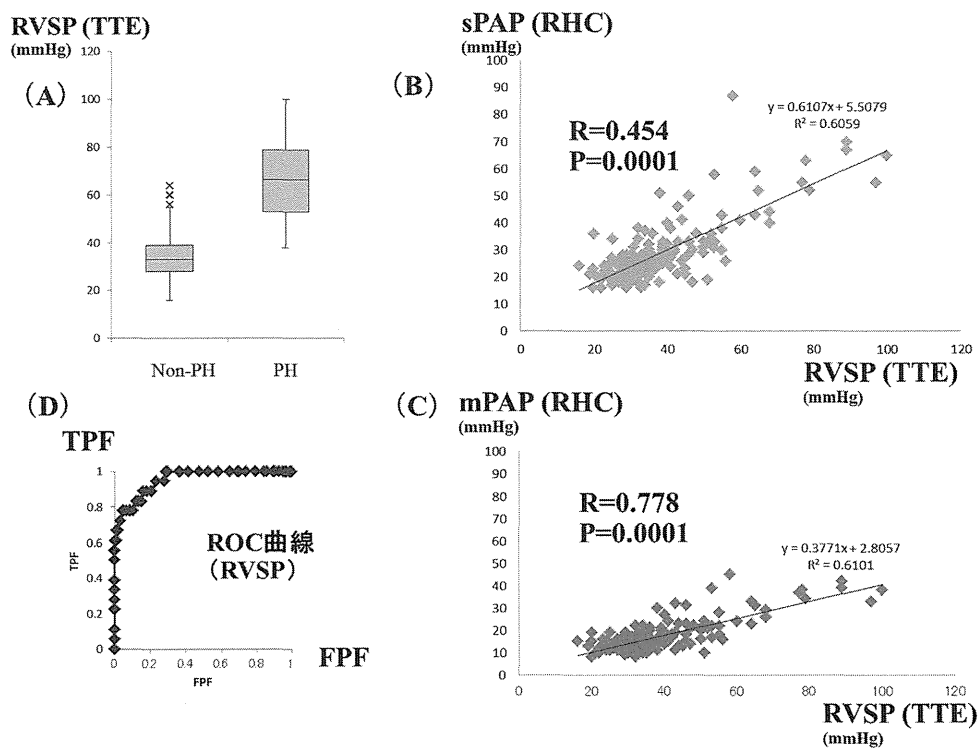


図 24：RVSP 値（TTE）と血行動態との検討

(A) には non-PH 群と PH 群とで心エコーによる RVSP の分布の違いを示した。(B) では心エコーによる RVSP と右心カテでの systolic PAP の関係 ( $r=0.454$ ,  $p=0.0001$ ) を、(C) では心エコーによる RVSP と右心カテでの mean PAP の関係 ( $r=0.778$ ,  $p=0.0001$ ) を示した。両者とも有意に相関しているが、mean PAP の方がより強い相関関係にあった。(D) には ROC 曲線による心エコーでの RVSP 値と PH 診断の精度を示した。

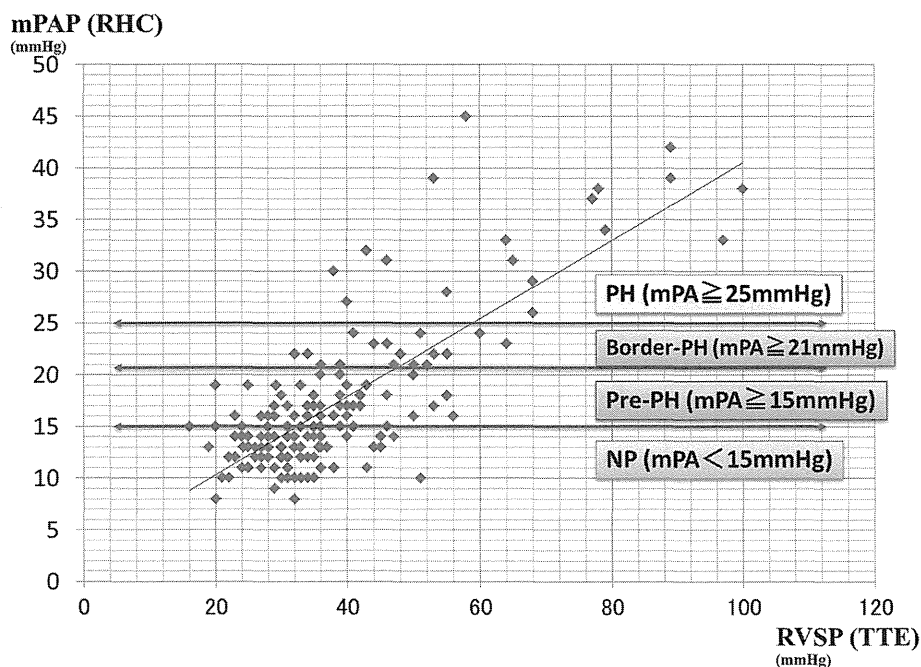


図 25：RVSP 値（TTE）と mPAP

横軸に心エコーでの RVSP 値を、縦軸に右心カテでの mPAP 値を示した。RVSP 値が低値でも border-PH を呈している症例も多く、このような分布を見ながら RVSP のスクリーニング基準を決定する必要がある。

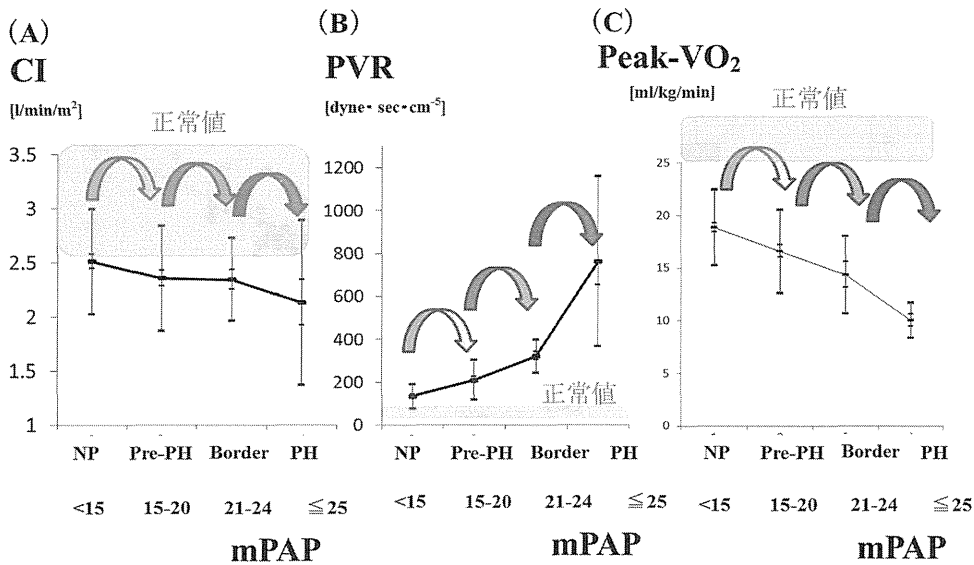


図 26：代表的パラメータ (CI、PVR、peak-VO<sub>2</sub>) と病態の進行

横軸に mPAP による PH の進行を表し、縦軸をそれぞれ (A) CI、(B) PVR、(C) peak-VO<sub>2</sub> として、代表的パラメータと PH 進行の関係性を示した。NP 群より CI は正常値下限 PVR は正常値上限であり、peak-VO<sub>2</sub> は著明に低値。いずれの指標も PH 病態の進行に応じて段階的に悪化していた。

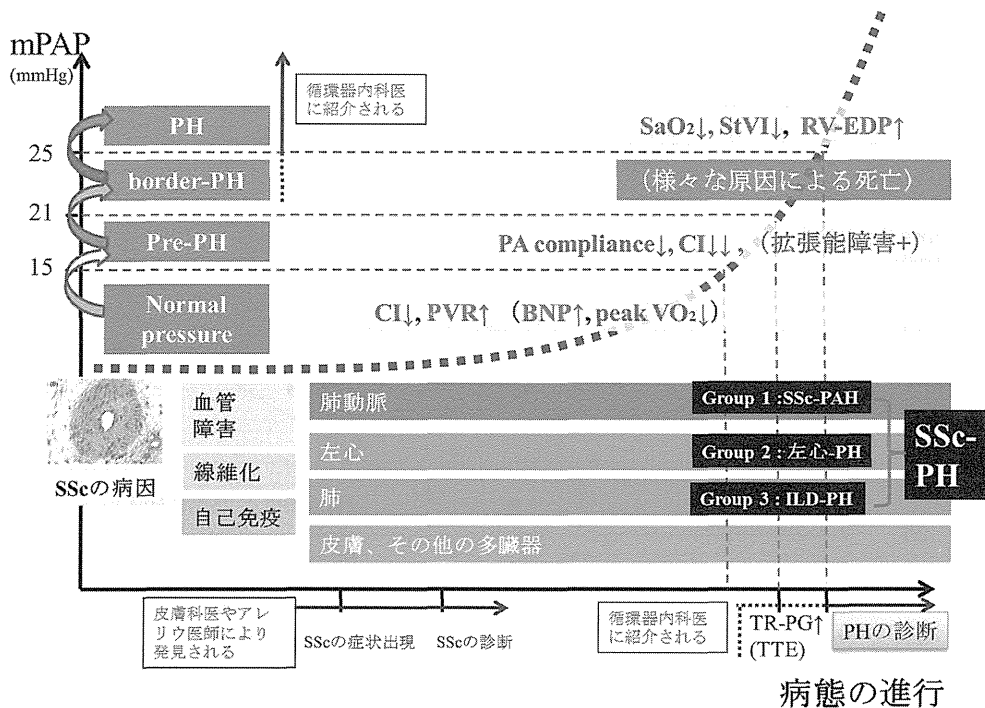


図 27：SSc 病態進行と mPAP との関係

横軸に病態の進行を、縦軸に mPAP を示して、今回の研究の結果を模式的に示した。SSc の症状が出現し、SSc の診断がついた時点で皮膚科医やアレルギー・リウマチ内科医によりフォローされるが、循環器内科に紹介となるのは心エコーでの RVSP 値が高値になってからである。その段階では、NP 群や pre-PH 群、時には border-PH 群よりも進行が進んだ PH 群になって初めて発見されることが多い。その前の段階で、肺動脈や心機能が様々な程度に障害を受けていることが明らかになった。様々な原因による死亡が起きていること、呼吸機能なども PH の進行に応じて段階的に進んでいることを考え合わせると、SSc 患者では group 1 PAH、group 2 左心疾患による PH、group 3 肺疾患 (特に ILD) による PH などが、様々な割合で混合していると思われる。より早期から多診療科にまたがる包括的なケアが必要であることを示唆している。

# 全身性強皮症に合併する肺動脈性肺高血圧症の診断時血行動態と 長期生命予後の関係に関する研究

研究協力者 田中住明 北里大学医学部膠原病・感染内科学 診療准教授  
協力者 松枝 佑 北里大学医学部膠原病・感染内科学 助教  
協力者 荘 信博 北里大学医学部膠原病・感染内科学 助教  
協力者 和田達彦 北里大学医学部膠原病・感染内科学 助教  
協力者 廣畑俊成 北里大学医学部膠原病・感染内科学 教授

## 研究要旨

当院で診断治療をした全身性強皮症 (SSc) 患者で診断時に右心カテーテルを施行し、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の基準を満たした 54 例の右心カテーテルデータを分析した。diastolic PAP-PCWP (mmHg)、PCWP (mmHg)、換気機能障害が生命予後に及ぼす影響をコックス比例ハザード解析で検討し、diastolic PAP-PCWP の死亡ハザード比は 1.11 ( $p=0.06$ ) であった。心拍出量と肺血管抵抗および換気機能障害に加え、diastolic PAP-PCWP は強皮症合併 PAH の予後に関連すると推測された。

## A. 研究目的

この班研究において、全身性強皮症 (SSc: Systemic Sclerosis) に合併する PAH の右心カテーテルデータをほかの膠原病合併 PAH と比較する事により、肺動脈楔入圧 (PCWP) の高値も長期生存予後の予後不良因子の一つであることを示した。この事は、SSc に合併する肺高血圧症では、前毛細血管肺高血圧のみならず後毛細血管性肺高血圧症、すなわち左心室心筋疾患もその病態形成に関与している事を示唆しているのではないかと結論した。その後、第 5 回 WHO World Symposium において、右心カテーテルデータの新たなパラメータの扱いが提唱された。

本研究では、これまで膠原病合併 PAH と診断し治療した症例の右心カテーテルデータを、これらのパラメータで解析し、その特徴を解析した。

## B. 研究方法

1980 年から 2013 年 12 月までに北里大学病院膠原病・感染内科にて診断治療をした SSc 合併 PAH 患者 69 名のうち、右心カテーテル検査を診断評価された 54 名を対象とした。PAH の診断は、右心カテーテルデータに基づき、第 4 回 WHO World Symposium の診断基準にしたがった。診断時における血栓塞栓症の鑑別診断は、肺血流シンチグラム肺動脈の造影 CT 検査により行われた。右心カテーテルデータおよび換気機能障害の有無の長期生命予後に及ぼす影響を、コックスハザード法を用いて解析した。

本研究は後ろ向き観察研究であり、介入は行わない。本学の倫理委員会で承認を受けている。

## C. 研究結果

### 1. 患者背景

PAH 診断時年齢は、 $52 \pm 12$  歳で、女性が 50 例を

占めた。びまん皮膚硬化型が40例で、WHO機能分類はI、II、III、IV度で、それぞれ9例、19例、18例、8例だった。換気機能障害は25例に認められ、そのうち13例は重度の換気機能障害であった。診断時の右心カテーテルデータは、表1に示した。

## 2. 観察経過およびその間の治療

観察期間は0.3から34.6年であった。その間の死亡数は20例であった。PAHの治療戦略は、PAH治療薬を用いた肺血管拡張療法が一様に取りられており、カルシウムチャンネル拮抗薬16例、ベラプロスト38例、ボセンタン14例、アンプリセンタン1例、シルデナフィル10例、タダラフィル1例、エポプロステノール持続静注2例で使用された（併用療法あり）。支持療法として、利尿薬は全例も使用され、ワルファリン24例、在宅酸素療法は13例で施行された。大量ステロイドおよびシクロフォスファミドは13例で投与された。

## 3. 長期生命予後と右心カテーテルデータ

生存時間分析により、75%生存期間、中央値および25%生存期間は、それぞれ3.1年、7.6年、11.4年であった。

コックスハザード解析により死亡ハザードを求めた。各々をPAH診断時年齢で調節し、単変量解析にて得た結果を表2に示す。心拍出量(CO)の低下および肺血管抵抗(PVR)の増加は予後不良因子である事が確認された。dPAP(拡張期は肺動脈圧)-PCWPの死亡ハザード比(HR)は1.100( $p=0.062$ )と、予後に関わる傾向が認められた。また、換気機能障害の存在は1.92( $p=0.04$ )と予後を規定した。

## D. 考案

PAHの長期予後を予測する右心カテーテルで得られるパラメータとしては、これまでPVRやCOに

ついて報告されている。強皮症に合併するPAHでは、それらのパラメータのうちCOが特発性および混合性結合組織病などのほかの膠原病に合併するPAHと比較して低値を取る傾向が報告されている。最近のWHO World Symposiumにおいて、dPAP-PCWP(正常上限は7mmHg)を全毛細血管性肺高血圧症の指標として用いる事提唱した。SScに合併するPAHを対象とした本件等においても、dPAP-PCWPは15.9mmHgと高値を示した。SScに合併する肺高血圧症にはPAHの病態、左心疾患に伴う後毛細血管性肺高血圧症の病態、そして間質性肺病変に伴う低酸素血症に伴う病態などが複合的に関与する事が推定されており、本班研究においてもそれを示した。本検討においても換気機能障害の存在が予後増悪因子である事が確認できた。PCWPについては、今回の検討では前回報告した結果と比較してPCWPの予後に対する関与は弱く統計的な有意差は顕著ではなかった。この要因には、今回は症例数が少なくモデルのパワーが低かった事、そしてPCWPが高値を取りやすいSScに限った検討であった事などが推測される。

## E. 結論

SScに合併するPAHの治療において、これらのパラメータは役立つものと考えられた。さらに、SScに合併する肺高血圧症に拡張して応用できるかを検討する必要もある。

## F. 文献

1. 田中住明、和田達彦、小川英佑、廣畑俊成。全身性強皮症に合併した肺動脈性肺高血圧症の血行動態に関する研究。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成23年度分担研究報告書2011。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 田中住明。我が国における肺高血圧症の最新治療の現状。膠原病性肺高血圧症の標準的治療の現状。Therapeutic Research 2013. 34(9)1213-1215
2. 田中住明、莊信博。【肺高血圧症の最新治療戦略】膠原病に伴う肺高血圧症 治療の開始時期とゴール。Circulation 3(10)2013, 44-52
3. 田中住明。【リウマチ・膠原病における重要臓器障害と難治性病態—病態と治療の進歩】トピックス 難治性の病態 肺高血圧症。日本内科学会雑誌 2013. 102(8)2613-2620
4. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Muro Y, Ogawa F, Sasaki T, Takahashi H, Tanaka S, Takehara K, Sato S. Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. Mod Rheumatol. 2013. 23(6): 1076-1084

### 2. 学会発表

1. 田中住明。長期治療成績から考察する膠原病性肺動脈性肺高血圧症の治療戦略。第57回日本リウマチ学会総会・学術集会・第22回国際リウマチシンポジウム 2013. 4 (京都) (同抄録集 711)
2. 田中住明。膠原病性肺高血圧症治療における免疫抑制薬・肺動脈性肺高血圧症治療薬の使用の

ポイント。第57回日本リウマチ学会総会・学術集会・第22回国際リウマチシンポジウム 2013. 4 (京都) (同抄録集 724)

3. 田中住明、小川英佑、和田達彦、永井立夫、廣畑俊成。シンポジウム1 膠原病関連 PAH の治療戦略「膠原病関連 PAH の治療戦略」についての現状。第2回日本肺循環学会学術総会 2013. 6 (東京)
4. 田中住明、松枝祐、莊信博、原亮祐、和田達彦、廣畑俊成。シンポジウム3 膠原病に伴う肺高血圧症の特殊性と最新知見「肺高血圧症臨床分類における膠原病合併肺高血圧症の特殊性」第1回日本肺高血圧症学会学術総会 2013. 10 (横浜)
5. Tanaka S, Arinuma Y, Wada T, Nagai T, Okada J and Hirohata S. Left Ventricular Dysfunction Reflected By Higher Serum Brain Natriuretic Peptide Accounts For Poorer Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Systemic Sclerosis. 77th ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2013.10(San Diego)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他 特記事項  
なし

表1. PAH 診断時の右心カテーテル検査結果 (n = 54)

項目	値
CO (L/min)	4.71 ± 1.54
mPAP (mmHg)	33.66 ± 9.14
sPAP	55.67 ± 14.81
dPAP	21.51 ± 7.30
PCWP	7.82 ± 4.19
mPAP-PCWP	28.13 ± 10.03
dPAP-PCWP	15.92 ± 8.18
PVR (mmHg·L <sup>-1</sup> ·min)	7.17 ± 3.89

表2. 死亡ハザード比の単変量解析

要因	死亡HR	95%CI	p
CO (L/min)	0.384	0.450 - 0.960	0.026
mPAP (mmHg)	1.025	0.972 - 1.080	0.357
PCWP	1.091	0.899 - 1.308	0.365
dPAP-PCWP	1.100	0.986 - 1.234	0.062
PVR (mmHg·L <sup>-1</sup> ·min)	1.157	1.022 - 1.302	0.023
換気機能障害	1.926	1.031 - 3.706	0.040



# リウマチ膠原病外来受診例における肺動脈性肺高血圧症（PAH） リスク因子の評価

研究分担者 桑名正隆 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 准教授  
協力者 白井悠一郎 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 特任助教  
協力者 安岡秀剛 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 助教  
協力者 増井健一 防衛医科大学麻酔科 講師

## 研究要旨

全身性強皮症（SSc）をはじめとした膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症（PAH）は予後不良の難治性病態で、定期的スクリーニングによる早期発見・治療の重要性が強調されている。しかし、全ての膠原病患者でスクリーニングを実施することは現実的に困難なため、PAHリスクに応じた対応が望まれる。そこで、リウマチ性疾患が疑われる例を対象とした自己抗体データベースを用いてPAHリスクの層別化を試みた。6,162例を対象として臨床診断、レイノー現象、PAH、自己抗体を履歴的に調べ、多重ロジスティック回帰分析によりPAHリスクを説明する独立因子を求めた。71例（1.2%）が経過中にPAHと診断され、基礎疾患はSSc27例、混合性結合組織病（MCTD）17例、全身性エリテマトーデス（SLE）16例、原発性シェーグレン症候群（pSS）7例、関節リウマチ3例、皮膚筋炎1例であった。自己抗体では抗SSA抗体が51%と最も高率で、抗U1RNP抗体が44%、抗セントロメア抗体34%に検出された。多変量解析では、PAHリスクの説明変数として抗セントロメア抗体陽性SSc、MCTD、抗U1RNP抗体陽性SLE、抗セントロメア抗体陰性SSc、抗SSA抗体陽性のSSc、MCTD、SLE以外のリウマチ性疾患、抗U1RNP抗体陰性SLEの6項目が抽出され、これら項目でPAHの99%を説明可能であった。以上より、PAHリスクの高いSSc、特に抗セントロメア抗体陽性例とMCTDは毎年のスクリーニングを実施すべきであることが確認された。今後、PAHリスクに基づいた効率よいPAHスクリーニングプログラムの作成が望まれる。

## A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は全身性強皮症（SSc）をはじめとした膠原病における難治性病態の一つである。近年、複数の肺血管拡張薬が使用可能になり、運動耐容能や血行動態の改善、生命予後の延長効果が得られている。しかし、膠原病に伴うPAHは特発性PAHと比べると予後改善効果が限定的なことが報告され、さらなる予後改善のためには早期発見、治療介入の重要性が指摘されている。膠原病患者の多くはすでに医療機関に通院中である利点を生かし、

心エコーを用いた積極的なPAHスクリーニングが推奨されている。欧州心臓病学会（ESC）/欧州呼吸器学会（ERS）のガイドラインによると、SScでは自覚症状の有無に関わらず年1回の定期的なスクリーニングが推奨されている。また、多施設前向きコホート（DETECT）の結果から、罹病期間3年以上かつDLCO60%未満のSScを対象とした臨床所見、心電図、肺機能検査、血中NT-proBNPを組み合わせたスクリーニングアルゴリズムが提唱されている [1]。

わが国では膠原病に伴う PAH の基礎疾患として SSc だけでなく、混合性結合組織病 (MCTD)、全身性エリテマトーデス (SLE) の頻度が高いことが示されている[2]。また、原発性シェーグレン症候群 (pSS) や関節リウマチ (RA) も頻度は少ないながらも PAH を発症する。これら全ての膠原病患者で心エコーや肺機能検査などのスクリーニングを毎年実施することは現実的に困難で、医療経済的にも大きな負担になる。そこで、膠原病患者における PAH リスクを層別化することで、リスクに応じたスクリーニングプログラムの作成が急務である。

膠原病診療では自己抗体の検出が診断、病型分類、予後の予測に有用である。これまで PAH との関連が報告されている自己抗体として抗セントロメア抗体[3]、抗 U1RNP 抗体[4]、抗 Th/To 抗体[5]、抗 U3RNP 抗体[6]が知られている。そこで、診断や自己抗体など一般診療で簡単に入手できる情報を用いて PAH リスク評価ができれば、効率よいスクリーニングプログラムの作成に寄与するはずである。我々の施設では、これまで長年に渡って膠原病を含めたリウマチ性疾患が疑われる症例の詳細な自己抗体解析を行ってきた。本年度は、そのデータベースを用いて PAH リスクの層別化を試みた。

## B. 研究方法

### 1. 対象

1996 年から 2008 年に慶應義塾大学リウマチ内科研究室にリウマチ性疾患が疑われて自己抗体検査の依頼のあった 11,987 血清の当該患者のうち、(1)観察期間が3年以上、(2)臨床診断を含めた詳細な臨床情報が入手可能、(3)特発性/遺伝性 PAH の除外、の3項目を全て満たした 6,162 例を対象とした。

### 2. 臨床情報

全例で診療録をもとに最終的な臨床診断、レイノ

ー現象と PAH の有無を履歴的に調べた。臨床診断の分類/診断基準への合致率は RA[7]で 96%、SLE [8]で 99%、SSc[9]で 90%、PM/DM[10]で 85%、MCTD[11]で 100%、pSS[12]で 76%であった。2012 年 12 月の時点の臨床情報を収集した。

PAH は、(1)右心カテーテル検査で安静時平均肺動脈圧 25 mmHg 以上かつ肺動脈楔入圧 15 mmHg 以下、(2)努力肺活量 70% 以上、(3)換気血流シンチグラムで区域に一致した欠損像がない、の3項目を全て満たした例とした[13]。

### 3. 自己抗体検査

全例で RNA 免疫沈降法、間接蛍光抗体法、二重免疫拡散法を行い、特異自己抗体を同定した。自己抗体として U1RNP、Sm、SSA、SSB、U3RNP、Th/To、SRP、アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS)、高分子量スメア、リボソーム、セントロメア、トポイソメラーゼ I /ScI-70 を記録した。

### 3. 統計学的解析

各臨床所見の有無で2群にわけ、PAH の頻度をカイ二乗検定で比較した。さらに、単変量解析で統計学的に有意差のあった項目を組み合わせた多重ロジスティック回帰分析を行い、PAH リスクを説明する独立因子を求めた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みで、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た。

## C. 研究結果

対象とした 6,162 例の基礎疾患を表 1 に示す。RA の 1,974 例が最も多く、次いで pSS、SLE、SSc の順であった。リウマチ性疾患疑い例を対象としているため、最終診断がベーチェット病、自己免疫性肝炎/原発性胆汁性肝硬変、炎症性腸疾患、臓器特

異的自己免疫疾患、その他膠原病以外の各種リウマチ性疾患も含まれていた。また、間質性肺疾患、レイノー現象、抗核抗体陽性のみで、最終観察時点で診断を確定できない例もそれぞれ 107 例、177 例、332 例含まれていた。全例における平均観察期間は 7.6 年（標準偏差 5.6 年）であった。

6,162 例中 71 例（1.2%）が経過中に PAH と診断された。基礎疾患は SSc が 27 例、MCTD が 17 例、SLE が 16 例、pSS が 7 例、RA が 3 例、DM が 1 例であった。各疾患別の PAH 発症率を図 1 に示す。MCTD が 9.0% で最も高く、次いで SSc が 6.1%、SLE が 2.0% であった。PAH71 例における自己抗体の頻度を調べると、抗 SSA 抗体が 51% と最も高率で、抗 U1RNP 抗体が 44%、抗セントロメア抗体 34% であった。単変量解析で PAH と関連する臨床所見を調べると、女性 ( $P < 0.0001$ 、オッズ比 8.0)、レイノー現象 ( $P < 0.0001$ 、オッズ比 10.5)、MCTD ( $P < 0.0001$ 、オッズ比 10.8)、SSc ( $P < 0.0001$ 、オッズ比 8.4)、SLE ( $P = 0.01$ 、オッズ比 2.0)、抗セントロメア抗体 ( $P < 0.0001$ 、オッズ比 10.7)、抗 U1RNP 抗体 ( $P < 0.0001$ 、オッズ比 6.6)、抗 Sm 抗体 ( $P < 0.0001$ 、オッズ比 5.2)、抗 SSA 抗体 ( $P < 0.0001$ 、オッズ比 4.5)、抗 SSB 抗体 ( $P < 0.0001$ 、オッズ比 4.8)、抗 Th/To 抗体 ( $P = 0.005$ 、オッズ比 4.9) が抽出された。一方、RA は PAH と負の相関を示した ( $P < 0.0001$ 、オッズ比 0.09)。

単変量解析で得られた臨床所見を説明変数として PAH リスクを説明する独立因子を多重ロジスティック回帰分析により検索した。MCTD と抗 U1RNP 抗体、抗 SSA 抗体と抗 SSB 抗体などお互いに関連する臨床所見を含むことから、臨床診断と自己抗体を組み合わせることで診療に活用しやすい独立因子の組み合わせを検討した。その結果、PAH リスクの説明変数として抗セントロメア抗体陽性 SSc、

MCTD、抗 U1RNP 抗体陽性 SLE、抗セントロメア抗体陰性 SSc、抗 SSA 抗体陽性の SSc、MCTD、SLE 以外のリウマチ性疾患、抗 U1RNP 抗体陰性 SLE の 6 項目が抽出された（図 2）。これら 6 項目で PAH を発症した 71 例のうち 70 例の説明が可能であった。

今回の検討では、PAH を発症した例は膠原病の確定診断例に限られたので、RA、pSS、SLE、SSc、PM/DM、MCTD、オーバーラップ症候群 4,678 例に限定した解析も行った。その結果は全例を対象とした解析と同じで、抗セントロメア抗体陽性 SSc（オッズ比 379）、MCTD（オッズ比 261）、抗 U1RNP 抗体陽性 SLE（オッズ比 98）、抗セントロメア抗体陰性 SSc（オッズ比 67）、抗 SSA 抗体陽性の SSc、MCTD、SLE 以外（オッズ比 42）、抗 U1RNP 抗体陰性 SLE（オッズ比 28）の 6 項目で PAH リスクの説明が可能であった。

## D. 考案

膠原病に伴う PAH のさらなる予後改善にスクリーニングが有用とされる。しかし、膠原病患者における PAH の併発頻度は決して高くなく、今回の検討でもリウマチ性疾患が疑われた症例のわずか 1.2%、膠原病の確定診断例に限っても 1.5% に過ぎなかった。そのため、PAH スクリーニングを全ての膠原病患者で繰り返し実施することは現実的でなく、費用対効果や患者への侵襲度を考慮すると、その有用性について懸念を示さざるを得ない。欧米では膠原病に伴う PAH の基礎疾患として 70% 以上を占める SSc に限定したスクリーニングを推奨しているのが現状である[1]。

今回の検討でも、日本人における PAH の基礎疾患は既報と同様に SSc、MCTD、SLE の 3 疾患であった[2]。この点は SSc が大半を占める欧米と大き

く異なり、日本独自のスクリーニングプログラムの立ち上げが必要で、対象を SSc だけでなく MCTD や SLE にも広げることが求められる。ただし、今回の検討では膠原病以外のリウマチ性疾患や自己免疫疾患、間質性肺疾患、レイノー現象、抗核抗体陽性のみで診断確定に至らない例での PAH 発症はなく、膠原病確定診断例のみをスクリーニング対象とすることが妥当である。

今回、診断と自己抗体を組み合わせることで膠原病の中で PAH リスクの高い 6 つのサブセットを同定することができた。最もリスクが高いサブセットは抗セントロメア抗体陽性 SSc で、次いで MCTD の順であった。SSc の中でも、抗セントロメア抗体の有無で層別化することにより PAH リスクが 5.6 倍異なるサブセットに分類することができた。また、SLE では抗 U1RNP 抗体の有無により PAH リスクが 3.5 倍異なっていた。興味深いことに、SSc、MCTD、SLE 以外で PAH を発症した pSS、RA、DM11 例のうち 10 例で抗 SSA 抗体が検出され、SSc、MCTD、SLE 以外の PAH リスク因子として抽出された。

今回の結果から、PAH リスクに基づいたスクリーニングの優先度が示された。SSc、特に抗セントロメア抗体陽性例と MCTD は PAH リスクが高く、積極的に毎年スクリーニングを行うべきである。SLE では抗 U1RNP 抗体陽性例は可能な範囲で定期的なスクリーニングの実施が好ましいが、抗 U1RNP 抗体陰性例では診断時、活動性上昇時、息切れを自覚した際のスクリーニングで十分かもしれない。このようなりスク層別化による効率よい PAH スクリーニングプログラムの作成が望まれるが、多施設前向き研究での検証が必要である。

## E. 結 論

リウマチ性疾患が疑われた症例では、診断と自己抗体を組み合わせることで PAH リスクの層別化が可能であった。PAH リスクの高い抗セントロメア抗体陽性 SSc と MCTD では毎年スクリーニングを実施すべきだが、それ以外では PAH リスクに基づいたスクリーニングの適応や間隔の調整が可能である。

## F. 文 献

1. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al.: Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. In press.
2. Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, 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: 1846-54.
3. Fischer A, Bull TM, Steen VD: Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 303-10.
4. 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: 75-83.
5. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, Steen VD, Medsger TA Jr: A comparison between anti-Th/To- and anti-centromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 203-9.