

全身性強皮症患者における心臓病変重症度分類の有用性の検討

研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー・膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科学 教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	ムフトール・ワズレ	東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 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 助教
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
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

2016年に刊行された全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインにおいて、心臓病変の重症度分類はNYHA分類を基本として、心電図及び心エコー所見を加味して定められているが、これが予後予測に有用であるかどうかは定かではない。そこで、心臓病変重症度分類がその後の心臓イベント発生の予測因子になるかどうかを検討するため、1994年8月から2015年5月までに東京大学医学部附属病院皮膚科を受診して全身性強皮症(SSc)と診断された391人について、初回心エコー施行日をもとに重症度分類を行い、重症度がその後の心臓イベント発生と関係するかどうかを後ろ向きに検討した。初回心エコーの時点で重症度0が222人、1が152人、2が15人、3が2人、4が0人であったが、重症度の高い方が有意にその後の心臓イベント発生が多かった(10年後のEvent-free Survivalは重症度0で93.3%, 1で89.2%, 2で72.2%, 3で50%)。また、多変量解析の結果、間質性肺疾患の合併及び左房径とともに、心臓病変重症度分類は心臓イベント発生の独立した予測因子であることが明らかとなった(順に $p=0.003$, $p=0.023$, $p=0.007$)。また、全死亡率も重症度が高くなるにつれて有意に上昇した。よって、全身性強皮症診療ガイドラインの定める心臓病変重症度分類は、予後予測の指標として有用であると考えられた。

A. 研究目的

2016年に刊行された全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインにおいて、心臓病変の重症度分類は表1の通りNYHA分類を基本として、心電図及び心エコー所見を加味したものとなっているが、これが予後予測に有用であるかどうかは定かではない。このため、心臓病変重症度分類がその後の心臓イベント発生の予測因子になるかどうかを検討するため、今回の検討を行った。

B. 研究方法

1994年8月から2015年5月までに東京大学医学部附属病院皮膚科を受診して全身性強皮(SSc)と診断された401人のうち、診療情報が入手不能であった2人、及び重症度分類が評価不能であった8人を除く391人について、初回心エコー日をもとに心臓病変重症度分類を行った。心臓イベントを「左心疾患で循環器内科専門医にコンサルトの上、治療を必要とした例」と定義し、2018年1月末までの観察期間の間に発生した心臓イベントを抽出し、重症度分類別の心臓イベント発生率、及び心臓イベント発生の予測因子について検討した。本研究においては、肺動脈性肺高血圧症もしくは間質性肺疾患に伴う肺高血圧症の発症は心臓イベントとしては扱わなかった。

なお、ガイドライン上拡張障害は「拡張早期左室流入波(E波)と僧房弁輪速度(e'波)の比 $E/e' > 15$ 」により定義されるが、初回心エコー時に E/e' を測定されている症例がほとんどなかったため、本研究における拡張障害は「左

室弛緩遅延($E/A \leq 1$ 及び左室流入血流減速時間(DcT) $> 240ms$)、もしくは拘束型左室流入波形($E/A > 2$, もしくは $E/A \leq 1$ かつ $DcT \leq 140ms$)」により定義した。

C. 研究結果

患者背景は表2の通りで、間質性肺疾患が存在する割合に重症度による差は認めなかった。自己抗体も表3に示す通り重症度による差は認めなかった。心電図所見は表4, 心エコー所見は表5の通りで、心エコー上左房径及びRVSPは重症度が高くなるにつれて有意に拡大し、拡張障害は重症度1で最も多く認められた。血液検査所見は表6に示すとおりで、BUNが重症度0もしくは1に比して2もしくは3で高かったが、その他のパラメーターについては重症度による差は認めなかった。

観察期間内に42人で心臓イベントが発生した。発生した心臓イベントの内訳は下記の通り。

- ・心不全(n=11)
- ・抗不整脈薬投与(n=14)
- ・ペースメーカーもしくはカテーテルアブレーション(n=3)
- ・冠動脈血行再建(n=5)
- ・EF 50%未満への低下(n=2)
- ・除細動器付心臓再同期療法(n=1)
- ・大動脈弁置換(n=3)
- ・閉塞性肥大型心筋症(n=1)
- ・左心性心疾患による肺高血圧症(n=2)

心臓病変重症度別のEvent-free Survivalは図1に示した通りで、重症度が高くなるに

つれて有意にイベント発生率が高かった(5年後及び10年後の Event-free Survival は重症度 0 で 98.0%及び 93.3%, 1 で 93.7%及び 89.2%, 2 で 86.7%及び 72.2%, 3 で 50%及び 50%)。

心臓イベント発生を予測する因子を検討したところ、単変量解析では年齢, NYHA 分類, 心臓病変重症度, 心拍数, 心電図異常, 間質性肺疾患, ESR, eGFR, 左房径, E/A, RVSP が有意な因子であった。これらの因子について、年齢を調整因子として多変量解析を行ったところ、間質性肺疾患($p=0.003$, HR 0.348, 95%CI 0.173-0.698), 左房径($p=0.023$, HR 1.078, 95%CI 1.010-1.149)と並んで、心臓病変重症度分類($p=0.007$, HR 2.201, 95%CI 1.247-3.885)が心臓イベント発生の独立した予測因子であることが明らかとなった。

また、Overall Survival は図 2 に示した通りで、やはり重症度が高くなるにつれて全死亡率は高かった。

D. 考察

今回の研究で、全身性強皮症診療ガイドラインの定める心臓病変重症度分類は予後予測の指標として有用であることが明らかとなった。一般に心不全の予後を予測するパラメーターとしては、NYHA 分類が簡便であり汎用されている。最新の全身性強皮症診療ガイドラインにおいては、そこに心電図及び心エコー所見を加えることで、より確度の高い予後予測ができることを期待したわけだが、今回の検討ではまさに期待通りの結果となった。

一方で、強皮症患者における心臓病変とし

て頻度が高く重要視されている拡張障害については、本研究で検討した心エコーが施行された時期が古かったという背景はあるものの、診断をするために必要なパラメーター(E/e')がほとんど計測されていないという問題点も明らかとなった。本研究では E/A 及び DcT を用いて拡張障害を定義することにより重症度分類を行ったが、重症度分類をより簡便に行うため、分類に用いるパラメーターについては再考の余地があるかもしれない。今回の検討では左房径が予後予測因子となることが明らかになったが、拡張障害を生じると通常左房拡大を伴ってくることは広く知られた事実であるので、今後は左房拡大をパラメーターとして加えた重症度分類を検討していきたい。

E. 結論

全身性強皮症診療ガイドラインの定める心臓病変重症度分類は予後予測の指標として有用と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・平成 30 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策事業「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診断ガイドラインに関する研究」研究班・平成 30 年度日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「全身性強皮症に対する新規低分子化合物の有効性に関する研究」研究班・

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

表1. 心臓病変の重症度分類

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率 (EF)
0 (normal)	なし	正常範囲	なし	EF>50%
1 (mild)	NHYA Ⅰ度	薬物治療を要しない不整脈、伝導異常	あり	
2 (moderate)	NHYA Ⅱ度	治療を要する不整脈、伝導異常		40%<EF<50%
3 (severe)	NHYA Ⅲ度	カテーテルアブレーションもしくはペースメーカーの適応		EF<40%
4 (very severe)	NHYA Ⅳ度			

各項目の重症度のうち最も重症なものを全体の重症度とする。拡張早期左室流入波(E波)と僧帽弁輪速度(e'波)の比 E/e' >15 を拡張障害と定義する。

表2. 患者背景

重症度分類 (n=391)	0 n=222	1 n=152	2 n=15	3 n=2	P value
女性	207 (93.2%)	141 (92.7%)	15 (100%)	1 (50%)	0.07
年齢(歳)	52.5±13.5	60.1±13.7	57.7±11.9	52.5±12.0	<0.0001
罹病期間、年間	3.3±5.6	4.6±7.6	4.6±6.6	4.2±5.8	0.34
NYHA分類 非該当/1/2/3	222/0/0/0	24/128/0/0	0/1/14/0	0/0/2/0	<0.0001
びまん皮膚硬化型 全身性強皮症(dcSSc)(n=155)	97 (43.6%)	51 (33.5%)	6 (40.0%)	1 (50.0%)	0.26
限局皮膚硬化型 全身性強皮症(lcSSc)(n=214)	110 (49.5%)	94 (61.8%)	9 (60%)	1 (50.0%)	0.12
オーバーラップ症候群 (n=22)	15 (6.7%)	7 (4.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0.60

表3. 患者背景 - 自己抗体

重症度分類 (n=391)	0 n=222	1 n=152	2 n=15	3 n=2	P value
ANA	204 (91.8%)	139 (91.4%)	14 (93.3%)	2 (100%)	0.93
Scl 70	72 (32.4%)	36 (23.6%)	3 (20.0%)	1 (50.0%)	0.22
Anti-centromere antibody	82 (36.9%)	77 (50.6%)	7 (46.6%)	1 (50.0%)	0.06
RNA polymerase III	15 (6.75%)	13 (8.5%)	3 (20.0%)	0 (0%)	0.30

表4. 心電図所見

重症度分類 (n=391)	0 n=222	1 n=152	2 n=15	3 n=2	P value
心電図記録あり (n=354)	n=193	n=145	n=14	n=2	
心拍数 (bpm)	70.2±14.4	71.8±13.8	69.3±25.0	68.0±0.1	0.71
不整脈もしくは 伝導異常	0 (0%)	38 (26.2%)	2 (14.2%)	2 (100%)	<0.0001
心房細動	0 (0%)	1 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0.69
心房粗動	-	-	-	-	-
房室ブロック	0 (0%)	2 (5.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0.40
上室性期外収縮	0 (0%)	10 (26.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.002
心室性期外収縮	0 (0%)	8 (21.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.008
完全右脚ブロック	0 (0%)	9 (23.6%)	2 (100%)	1 (50.0%)	<0.0001
その他	0 (0%)	8 (21.0%)	0 (0%)	1 (50.0%)	<0.0001
ST変化	3 (1.5%)	36 (24.8%)	6 (42.8%)	0 (0%)	<0.0001
右室肥大	0 (0%)	3 (2.0%)	1 (7.1%)	0 (0%)	0.04
左軸偏位	3 (1.5%)	16 (11.0%)	2 (14.2%)	0 (0%)	0.002
左室肥大	0 (0%)	11 (7.5%)	2 (14.2%)	0 (0%)	<0.0001
左房拡大	1 (0.5%)	2 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.83
QT延長	0 (0%)	4 (2.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0.12

表5. 心エコー所見

重症度分類 (n=391)	0 n=222	1 n=152	2 n=15	3 n=2	P value
左房径 (mm)	33.4±4.7	35.3±5.9	36.0±7.3	41.0±8.4	<0.0001
心室中隔厚 (mm)	8.3±1.5	8.8±1.4	8.4±1.5	8.4±0.5	0.01
左室後壁厚 (mm)	8.1±1.3	8.5±1.4	8.4±2.2	8.4±0.5	0.16
左室拡張末期径 (mm)	44.3±4.1	43.6±5.2	43.1±4.6	54.5±3.5	0.007
左室収縮末期径 (mm)	26.7±3.8	26.2±4.2	25.2±3.7	37.5±10.6	0.001
左室駆出率 (%)	73.1±40.3	70.3±6.6	71.9±5.7	58.0±21.2	0.75
E/A (n=371)	1.3±0.4	0.9±0.4	1.3±0.9	1.2±0.1	<0.0001
拡張障害 (n=388)	0 (0%)	67 (44.0%)	2 (13.3%)	0 (0%)	<0.0001
AR (n=390)					
Mild	14	12	0	0	0.65
Moderate	1	1	0	0	0.98
AR peak velocity (n=284)	1.2±0.2	1.3±0.2	1.3±0.3	1.1±0.2	0.16
MR (n=391)					
Mild	47	34	5	1	0.55
Moderate	0	0	1	0	<0.0001
TR (n=390)					
Mild	87	68	6	1	0.74
Moderate	3	5	3	1	<0.0001
RVSP	28.9±5.8	30.8±7.0	44.7±30.0	49.2±26.5	<0.0001

表6. 血液検査所見

重症度分類 (n=391)	0 n=222	1 n=152	2 n=15	3 n=2	P value
T.Bil	0.5±0.2	0.5±0.2	0.5±0.1	0.9±0.3	0.07
BUN	14.0±4.1	13.6±4.1	22.3±20.4	22.8±5.7	<0.0001
eGFR	80.3±20.4	75.3±18.8	72.7±31.4	68.0±9.1	0.07
Creatinine	0.6±0.1	0.7±1.4	1.1±1.4	0.7±0.1	0.19
Albumin	4.1±0.5	4.0±0.3	3.8±0.5	4.1±0.3	0.31
GOT	23.6±25.6	25.0±12.8	29.3±35.0	25.5±4.9	0.75
GPT	17.4±11.6	20.0±16.0	17.6±15.2	21.0±4.2	0.33
Hemoglobin	15.3±34.9	12.9±1.2	12.8±1.9	14.3±1.7	0.84
RBC	436.0±48.0	429.6±39.2	437.8±58.4	428.5±51.6	0.58
RDW	13.8±1.6	13.8±1.7	14.5±1.7	13.7±0.4	0.48
ESR	22.1±17.7	24.8±18.8	33.4±31.7	45.5±58.6	0.03

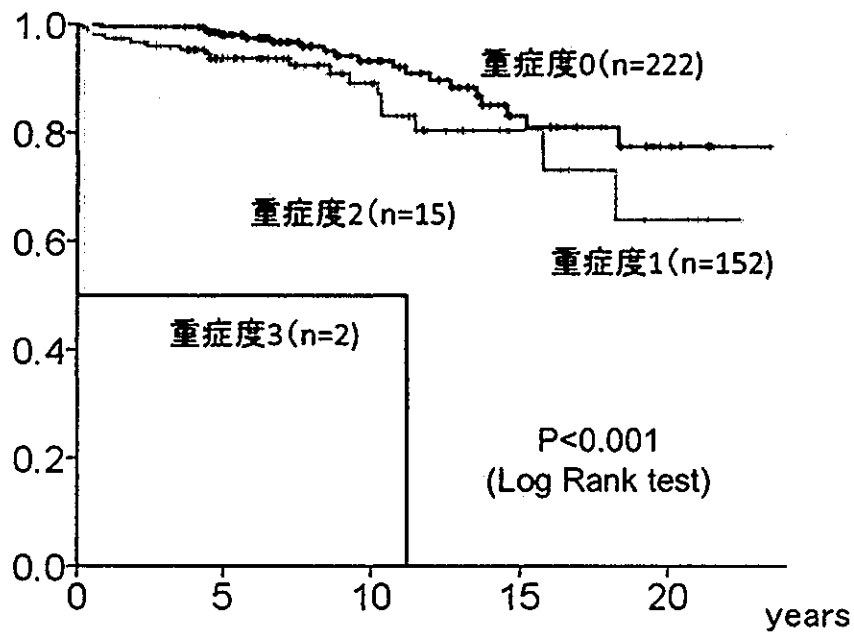


図1. 重症度分類別心臓イベントフリーSurvival

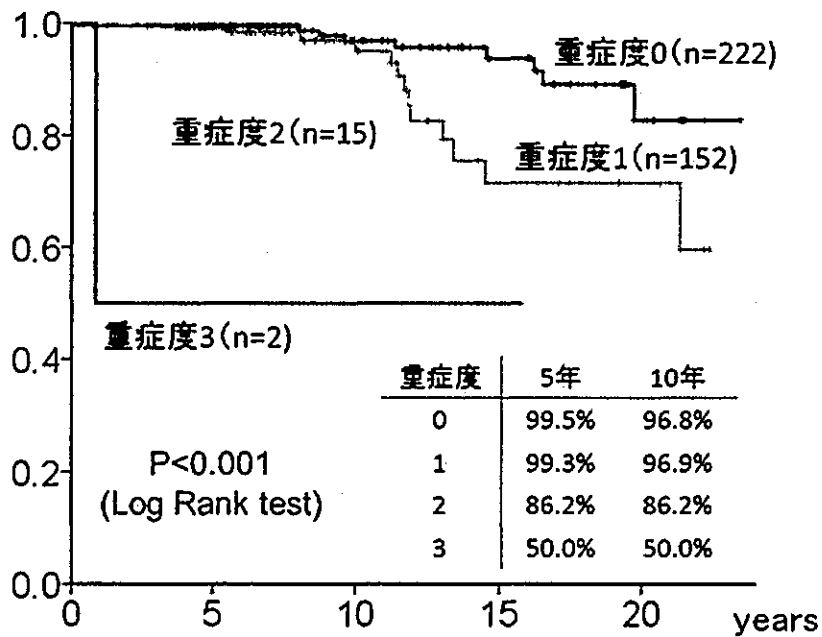


図2. 重症度分類別Overall Survival