

## 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	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 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	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 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	熊本大学病院皮膚科・形成再建科 講師
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
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	ムフトラブツス	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講座 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354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209人、1が133人、2が10人、3が2人、4が0人であり、観察期間中に42の心臓イベントが発生した。多変量解析の結果、間質性肺疾患の合併がないこと、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  $p=0.005$ ,  $p=0.019$ ,  $p=0.007$ )。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45人を除く354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、病型分類(びまん性皮膚硬化型/限局性皮膚硬化型/オーバーラップ症候群)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で高く、アルブミンは重症度2で最も低かった。また、ESRは重症度が上がるにつれて高値であった。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)

ここで、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、心臓病変重症度、心拍数、心電図異常、間質性肺疾患が存在しないこと、ESR, eGFR, 左房径, E/A, RVSP が有意な因子であった(表 7)。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、間質性肺疾患が存在しないこと(p=0.005, HR 0.369, 95%CI 0.185-0.734), 左房径(p=0.019, HR 1.081, 95%CI 1.013-1.154)と並んで、心臓病変重症度分類(p=0.007, HR 2.219, 95%CI 1.238-3.979)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(表 8)。

#### 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

- ・第 83 回日本循環器学会学術集会

ムンフトール プレブスレン、波多野 将、牧尚孝、吉崎 歩、浅野 善英、佐藤 伸一、小室 一成、「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」

#### 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 なし

表1. 心臓病変の重症度分類

表1.

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率 (EF)
0 (normal)	(心疾患)なし	正常範囲	なし	EF>50%
1 (mild)	NYHA I度	薬物治療を要しない不整脈、伝導異常	あり	
2 (moderate)	NYHA II度	治療を要する不整脈、伝導異常		40%<EF<50%
3 (severe)	NYHA 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)	NYHA 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)と僧房弁輪速度(e'波)の比E/e' >15を拡張障害と定義する。

表2. 患者背景

表2.

重症度分類 (n=354)	0 n=209	1 n=133	2 n=10	3 n=2	4 n=0	P value
女性	196 (93.8%)	122 (91.7%)	9 (90.0%)	1 (50.0%)	-	0.11
年齢(歳)	51.7±12.7	60.6±13.9	62.2±12.9	56.5±6.3	-	<0.0001
罹病期間、年間	3.0±5.1	4.8±8.0	6.8±7.3	4.2±5.9	-	0.03
NYHA分類 非該当/1/2/3	209/0/0/0	0/133/0/0	0/0/10/0	0/0/1/1	-	<0.0001
間質性肺疾患あり	64 (32.2%)	39 (31.0%)	6 (60.0%)	1 (50.0%)	-	0.27
<b>病型分類</b>						
びまん皮膚硬化型 全身性強皮症(dcSSc) (n=150)	90 (43.1%)	54 (40.6%)	5 (50.0%)	1 (50.0%)	-	0.94
限局皮膚硬化型 全身性強皮症(lcSSc) (n=184)	110 (52.6%)	68 (51.1%)	5 (50%)	1 (50.0%)	-	0.76
オーバーラップ症候群 (n=20)	9 (4.3%)	11 (48.3%)	0	0	-	0.42

表3. 患者背景—自己抗体

表3.

重症度分類 (n=354)	0 n=209	1 n=133	2 n=10	3 n=2	4 n=0	P value
ANA positive	193 (92.3%)	120 (90.2%)	9 (90.0%)	2 (100%)	-	0.61
Scl 70 positive	67 (32.1%)	36 (27.1%)	3 (30.0%)	1 (50.0%)	-	0.54
Anti-centromere antibody positive	83 (39.7%)	58 (43.6%)	3 (30.0%)	1 (50.0%)	-	0.72
RNA polymerase III positive	13 (6.75%)	12 (8.5%)	2 (20.0%)	0	-	0.18

表4. 心電図所見

表4.

重症度分類 (n=354)	0 n=209	1 n=133	2 n=10	3 n=2	4 n=0	P value
心拍数(bpm)	71.4±11.0	72.8±13.4	76.6±19.5	68.0±0.1	-	0.46
不整脈もしくは 伝導異常あり	0 (0%)	35 (26.3%)	4 (40.0%)	1 (50.0%)	-	<0.0001
心房細動	0 (0%)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0.34
上室性期外収縮	0 (0%)	9 (6.8%)	1 (10.0%)	0 (0%)	-	0.001
発作性上室性頻拍	0 (0%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0.64
心室性期外収縮	0 (0%)	7 (5.3%)	1 (10.0%)	0 (0%)	-	0.005
I度房室ブロック	0 (0%)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0.40
洞不全	0 (0%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0.64
左脚前枝ブロック	0 (0%)	4 (3.0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0.08
完全右脚ブロック	0 (0%)	5 (3.8%)	2 (20.0%)	0 (0%)	-	<0.0001
不完全右脚ブロック	0 (0%)	4 (3.0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0.08
その他	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	-	0.40

表5. 心エコー所見

表5.

重症度分類 (n=354)	0 n=209	1 n=133	2 n=10	3 n=2	4 n=0	P value
左房径	33.4±4.6	35.7±5.9	38.6±6.2	41.0±8.5	-	<0.0001
心室中隔	8.2±1.3	9.1±1.4	9.3±1.3	8.4±0.5	-	<0.0001
心室後壁厚	8.0±1.2	8.8±1.5	9.2±2.3	8.4±0.5	-	<0.0001
左室拡張末期径	44.7±4.0	43.0±5.4	43.4±5.6	54.5±3.5	-	0.07
左室収縮末期径	27.2±3.8	25.5±4.1	24.9±4.3	37.5±10.6	-	0.02
左室駆出率	69.7±6.7	71.6±6.8	73.0±6.0	58.0±21.2	-	0.07
E/A	1.3±0.4	0.9±0.4	1.3±1.0	1.2±0.1	-	<0.0001
拡張障害	0 (0%)	59 (44.0%)	2 (20.0%)	0 (0%)	-	<0.0001
RVSP	29.4±5.7	31.1±7.5	54.8±35.9	68.0	-	<0.0001
三尖弁閉鎖不全 (≥II°)	0 (0%)	7 (5.3%)	3 (30.0%)	1 (50.0%)	-	0.001

表6. 血液検査所見

表6.

重症度分類 (n=354)	0 n=209	1 n=133	2 n=10	3 n=2	4 n=0	P value
Total bilirubin	0.5±0.2	0.5±0.2	0.5±0.1	0.9±0.3	-	0.07
BUN	13.5±4.1	14.1±4.0	26.3±24.3	22.8±5.7	-	<0.0001
eGFR	81.1±19.3	74.3±21.1	66.3±34.4	68.0±9.1	-	0.006
Creatinine	0.7±1.1	0.6±0.2	1.3±1.7	0.7±0.1	-	0.17
Albumin	4.1±0.6	4.0±0.3	3.7±0.6	4.1±0.3	-	0.02
GOT	24.5±27.4	24.2±8.8	32.6±42.9	25.5±4.9	-	0.74
GPT	18.8±15.4	18.4±11.2	17.3±17.7	21.0±4.2	-	0.97
Hemoglobin	15.5±36.0	12.8±1.2	12.6±2.4	14.3±1.7	-	0.85
RBC	435.7±48.9	429.7±41.9	418.3±58.8	428.5±51.6	-	0.49
RDW	13.9±1.8	13.8±1.2	14.8±1.7	13.7±0.4	-	0.28
ESR	21.5±16.8	27.1±20.2	41.0±36.0	45.5±58.6	-	0.001

表 7. 単変量解析

表7.

Predictors of cardiovascular events	HR	95%CI	P value
年齢	1.047	1.018-1.076	0.001
性別	1.373	0.488-3.863	0.548
心臓病変重症度	2.652	1.754-4.009	<0.001
心拍数	1.023	1.002-1.044	0.033
心電図異常	1.360	0.741-2.493	0.321
間質性肺炎	0.458	0.245-0.859	0.015
抗Topo-1抗体	0.595	0.323-1.098	0.097
抗セントロメア抗体	1.210	0.636-2.302	0.561
抗RNAポリメラーゼ抗体	0.683	0.210-2.221	0.526
Hb	0.901	0.708-1.145	0.393
RDW	1.110	0.965-1.276	0.144
ESR	1.015	1.003-1.027	0.013
eGFR	0.976	0.963-0.990	0.001
ALB	0.531	0.238-1.186	0.122
左房径	1.126	1.064-1.192	<0.001
LVDd	1.015	0.953-1.081	0.651
LVEF	0.985	0.945-1.028	0.492
E/A	0.231	0.094-0.570	0.001
RVSP	1.030	1.007-1.053	0.011

表 8. 多変量解析

表8.

Predictors of cardiovascular events	P value	Adjusted HR by age	95% CI
年齢	0.146	1.024	0.992-1.057
重症度	0.007	2.219	1.238-3.979
間質性肺炎	0.005	0.369	0.185-0.734
左房径	0.019	1.081	1.013-1.154