

全身性強皮症での定期的肺動脈性肺高血圧症スクリーニングの意義に関する研究

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 大学院教授
研究協力者 白井悠一郎 日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 講師（教育担当）

研究要旨

全身性強皮症（SSc）における経胸壁心エコー検査（TTE）による定期的な肺動脈性肺高血圧症（PAH）スクリーニングの意義の追究を目的とした。2007-2019年に受診したSSc患者のうち、肺高血圧症（PH）未診断かつ肺血管拡張薬未投与で1-2年間隔にTTEを実施した452例を対象とした。右心カテーテル検査（RHC）実施基準は、TTEで推定収縮期肺動脈圧（esPAP）50mmHg以上、37-50mmHgかつPHを疑う形態学的変化あり、またはPH以外で説明のつかない呼吸苦とした。452例に対し計1481回（平均3.3回）のTTEが実施された。初回は23例でRHCを実施、11例（2.4%）がPAHと診断された。2回目は319例中12例でRHCを実施、3例（0.9%）でPAHと診断、3-20回目には計587回のTTE、13回のRHCが実施、2例（0.3%）でPAHが診断された。定期的TTE以外のタイミングで3例がPAHと診断された。また、初回スクリーニングでPH非診断319例におけるその後のPH診断の予測因子として、初回スクリーニング時のesPAP値が見出された。以上から、SScにおいて定期的スクリーニングによるPAH検出頻度は初回に比べて2回目以降は低下していた。2回目以降はesPAP上昇例などPH発症リスクに応じたスクリーニング頻度の検討が必要である。

A. 研究目的

全身性強皮症(systemic sclerosis:SSc)において、肺高血圧症(pulmonary hypertension:PH)は最も重篤な臓器病変の一つである。PHの臨床分類のうち、肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension:PAH)に対して選択的肺血管拡張薬が導入され、自覚症状、血行動態、運動耐容能、生命予後が改善した。しかし、複数の選択的肺血管拡張薬が使用された以降もSSc-PAHは他のサブグループのPAHと比較して生命予後が不良であることが欧米の大規模レジストリー研究(REVEAL registry, ASPIRE registry)から明らかにされている。そのため、早期に診断し治療介入につなげることが重要である。

SScでは、長い罹病期間の後にPHを発症することから、経過中にスクリーニングを行うことで、早期発見が可能である。現在、PHのスクリーニングはドプラ法を組み合わせた経胸壁心エコー検査(以下、心エコー)が広く用いられている。心エコーによる積極的なスクリーニングにより、PAH症例を早期に診断、治療介入することで生命予後の改善が報告されている[Humbert M, et al. Arthritis Rheum. 2011;63:3522-30]。2015年の欧州心臓・呼吸器学会によるPHガイドラインでは、「無症候性」であってもSSc患者では、年1回の心エコーによるスクリーニングが推奨されている[Galie

N, et al. Eur Heart J. 2016;37(1):67-119]。2018年の世界肺高血圧症シンポジウムのニース会議提言でもSScあるいはSScスペクトラム疾患、かつDLC0<80%の集団をスクリーニング対象とし、年1回のスクリーニングを推奨している[Frost A, Eur Respir J 2019;53:180190410]。

しかし、実際にSScコホートにて一定期間内に定期的に複数回の心エコーによるPHスクリーニングと、疑い例の右心カテーテル検査での確定診断を経て、PHの検出頻度を調べ、意義について検討したエビデンスは極めて乏しい。Morrisroeらは、オーストラリア13施設においてSSc1363例に対し、合計4326回の心エコースクリーニングを実施し、最終的に160例のPAHを診断した[Morrisroe K, Arthritis Res Ther. 2017;19(1):42]。Kidaらは日本国内4施設において3回以上のスクリーニングを実施したSSc236例に対し、合計1097回のスクリーニングを中央値14ヶ月の間隔で定期的に行い、最終的に31例の前毛細管性PHを診断している[Kida T, RMD Open 2022 8(2):e002673]。そこで、本研究はSSc患者における定期的なPHスクリーニングにおけるPH・PAHの検出頻度を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

慶應義塾大学病院に2007年1月から2014年7月、日本医科大学付属病院に2014年8月から2021年12月に受診歴のある、2013年のACR/EULAR基準を満たすSSc患者のうち[van den Hoogen F, et al. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-47]、1回以上の経胸壁心エコーによるPHスクリーニングを受けており、初診時にPHの確定診断を受けていない症例を対象とした。

2. 臨床情報

本研究の実施施設ではSScデータベースを構築し、病歴、身体所見検査所見、臓器病変、治療内容、転帰を初診時から前向きに登録している。このデータベースから、組み入れ基準を満たす症例の性別、年齢、病型、罹病期間、自己抗体、間質性肺疾患・左心疾患の有無、各検査値を調査した。そのうち間質性肺疾患はステージ分類でlimited diseaseとextensive diseaseに分けた[Goh NS, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:1248-54]。

3. PHスクリーニング

心エコーに基づいたPHスクリーニングを1~2年ごとの間隔で定期的実施した。ドプラ心エコーでの推定収縮期肺動脈圧(esPAP: estimated systolic pulmonary arterial pressure)の基準は2017年の日本循環器学会のPH治療ガイドラインに準拠した。i)esPAP50mmHg以上、ii)esPAP37~50mmHgかつ、PHを疑う形態変化(右心系の拡大、中隔の圧排・奇異性運動、右室肥大、肺動脈本幹基準を満たす場合、iii)PH以外で説明のつかない呼吸苦のいずれかを有する場合はPH疑いとして、右心カテーテル検査を実施した。右心カテーテル検査非適応と判断もしくは右心カテーテル検査によりPHを否定された場合は定期的スクリーニングを継続した。

4. PH確定診断

右心カテーテル検査にて安静時平均肺動脈圧(mPAP) ≥ 25 mmHgをPHと分類した[Galiè N, et al. *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119]。PH確定診断例のうち、i)左心疾患(肺動脈楔入圧(PAWP) > 15 mmHg)、ii)高度の間質性肺疾患(%FVC $< 70\%$)、iii)慢性肺血栓塞栓症(換気血流シンチグラフィでの楔状欠損所見)を除外した場合、PAHと分類した[Galiè N, et al. *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119]。

5. 評価項目

心エコーによるスクリーニング実施回ごとに i)心エコーのesPAP(mmHg)値、ii)心エコーの実施回数、

iii)右心カテーテル検査実施回数、iv)PH確定診断例数、v)PAH確定診断例数を記録した。

スクリーニングのタイミング以外で呼吸苦症状を発症し、心エコー、右心カテーテル検査を経てPH・PAHと確定診断された場合(偶発発症例)は、直前の心エコーの実施回数までの記録を用いた。

6. 統計学的解析

連続変数は平均±標準偏差で表示した。初回スクリーニング時の臨床項目を変数としたPH診断の予測因子の解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。抽出された因子のPH診断のための至適カットオフ値の算出はReceiver Operating Characteristic (ROC)解析を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みである。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ている。

C. 研究結果

1. 初回スクリーニング時の背景因子

対象症例452例の初回スクリーニング時の背景因子は、女性396例(88%)、年齢63±44歳、びまん皮膚硬化型が140例(31%)、非レイノー症状からの罹病期間は8±9年であった。自己抗体の分布は抗セントロメア抗体205例(45%)、抗トポイソメラーゼI抗体116例(26%)、抗RNAポリメラーゼIII抗体37例(8%)、抗U1RNP抗体27例(6%)、抗Th/To抗体9例(2%)、抗U3RNP抗体8例(2%)であった。

間質性肺疾患は200例(44%)で見られ、そのうちextensive diseaseは76例(17%)に見られた。

2. 定期的スクリーニングによって検出されたPH、PAHの頻度

452例に対し計1481回(平均3.3回)の心エコーが実施された。スクリーニングの実施間隔は16±5ヶ月であった。初回は23例で右心カテーテル検査を実施、11例(2.4%)がPHと診断され、全例PAHであった(表1)。2回目は319例中12例で右心カテーテル検査を実施、3例(0.9%)でPHと診断、全例PAHであった。3-20回目には計587回の心エコー、13回の右心カテーテル検査が実施され、4例でPH(0.7%)と診断、2例(0.3%)がPAH、2例が間質性肺疾患によるPHであった。

以上より、全経過中に診断された18例のPHのうち、11例(61%)が初回スクリーニングで、14例(78%)が2回目までに診断されていた。また、全経過中、PHは100人・年あたり0.009、PAHは100人・年あたり0.008

の発症頻度であった。

3. 定期的スクリーニングのタイミング外で偶発的に発症した PH、PAH の頻度

定期的以外のタイミングで 3 例が PH と診断された。直前までの心エコースクリーニングの回数は、それぞれ 1 回、3 回、6 回であった。なお、全例 PAH であった。

4. 初回スクリーニング陰性例における PH 発症予測因子

初回スクリーニングが PH/PAH が否定され、2 回以上心エコーを実施しえた 319 例における、PH 発症予測因子の解析を行った。その結果、初回スクリーニング時の心エコーにおける esPAP の上昇が統計学的に有意な因子として見出された ($P = 0.001$) (表 2)。次に、esPAP 値が予測になるための至適カットオフ値を調べるため、ROC 解析を行った。Area Under the Curve は 0.86 と良好であった。カットオフ値 esPAP 27mmHg で感度 100%、特異度 60.6%であった。

D. 考察

SSc は PH の高リスク集団であり、定期的なスクリーニングによる PH の早期発見・早期治療介入は生命予後改善のために重要と考えられている。スクリーニングで広く用いられている方法は心エコーであり、臨床ではいかに効率良く右心カテーテル検査の実施例を抽出できるかがポイントとなる。本研究では、2 回目までのスクリーニングに比べて 3 回目以降の PH 検出頻度は低く、スクリーニングでは捕捉できない偶発的発症もみられた。全経過中での PH 頻度は 100 人・年あたり 0.009 と低く、全例で一律長期間の毎年のスクリーニングを行うことは効率が悪いことが示唆された。

そこで、スクリーニングの対象とすべき高リスクな集団を把握することが望ましいことから、初回スクリーニングで PH なしと判断された集団において、将来的に PH 診断につながるリスク因子を検討した。その結果、初回の esPAP が抽出され、至適カットオフ値 27mmHg 以上で感度 100%であった。esPAP が低い例であれば間隔を空け、esPAP が上昇している例では半年ごとなどむしろ間隔を狭めて慎重に経過を追うといった、リスクに応じたスクリーニング頻度のアルゴリズムを開発することが今後必要と考えられた。

本研究にはいくつかの制約がある。まず、全例で右心カテーテル検査を施行していないために、潜在的な PH を見逃している可能性は完全には否定できない。また、2 施設と複数施設ではあるものの、症例数や施設数の規模は小さく、どうしても症例選択にバイアスが生じる可能性がある。最後に、スクリーニングの実施回数は 1 回～4 回が多く、それ以降は回数が落ちてしまい、平均

施行回数は 3.3 回である。まだ観察期間が短い症例も多く含まれており、そのため、PH 頻度が低くなっている可能性がある。今後、大規模な多施設共同研究で、前向きに定期的に可能な限り多い回数スクリーニングを実施し、その意義をさらに検証していく必要がある。

E. 結論

SSc において定期的スクリーニングによる PAH 検出頻度は初回に比べて経時的に低下した。2 回目以降は esPAP 上昇例など PH 発症リスクに応じたスクリーニング頻度の検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

白井悠一郎、花岡洋成、桑名正隆。全身性強皮症での定期的肺動脈性肺高血圧症スクリーニングの意義。第 8 回日本肺高血圧肺循環学会。2023 年 6 月 3 日発表予定。

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

表 1 スクリーニング回ごとの PH/PAH 診断頻度

回目	対象	RHC	PH	PAH
1	452	23	11	11
2	319	12	3	3
3	247	2	0	
4	177	3	2	1
5	108	2	1	0
6	64	3	0	
7	34	0	0	
8	27	1	1	1
9	20	0	0	
10	13	1	0	
11	7	0	0	
12	5	0	0	
13	1	1	0	
14	1	0	0	
15	1	0	0	
16	1	0	0	
17	1	0	0	
18	1	0	0	
19	1	0	0	
20	1	0	0	

RHC：右心カテーテル検査、PH：肺高血圧症、PAH：肺動脈性肺高血圧症

表 2 初回スクリーニングで PH 非診断例における PH 発症の予測因子

	Hazard ratio	95%CI	P value
女性	0.27	0.49-1.47	0.13
初回スクリーニング時年齢 (歳)	1.03	0.97-1.09	0.42
非レイノー症状発症からの罹病期間 (年)	0.99	0.90-1.08	0.73
びまん皮膚硬化型	0.34	0.041-2.85	0.32
自己抗体			
抗トポイソメラーゼ I 抗体	0.39	0.047-3.26	0.39
抗セントロメア抗体	3.08	0.60-15.88	0.18
抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体	0.045	0.000-114155	0.68
初回心エコーesPAP (mmHg)	1.10	1.04-1.17	0.001

esPAP：推定収縮期肺動脈圧、CI：信頼区間