

博士論文

論文題目 肺高血圧症における心機能評価の研究

—特に強皮症の初期病態の解明

氏名 稲葉 俊郎

目次

【要旨】	4
【序文】	5
<PH の Dana point 分類 (2008 年) >	6
<PH の診断>	9
<SSc と PH>	11
<SSc-PH の疫学>	12
<SSc-PH の予後>	13
<SSc-PH の臨床所見>	14
<SSc-PH と心病変>	14
<SSc-PH と間質性肺疾患>	15
<SSc-PH のスクリーニング>	15
<PH の初期段階>	19
<運動誘発性 PH>	20
<3次元心エコー (3DECHO) >	22
【目的】	24
(A) SSc の血行動態解析	25
【方法】	25

<対象>	25
<呼吸機能検査>	25
<CPX、運動負荷心エコー検査>	26
<右心カテーテル>	27
<TTE によると PH のスクリーニング>	29
<統計解析>	29
【結果】	31
<4 群間の患者背景の比較>	31
<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>	31
<4 群間の血行動態の比較>	32
<4 群間の死因、生存率の比較>	33
<WHO 分類による生存率の比較>	35
<各パラメータの死亡のカットオフ値>	36
<単変量、多変量 Cox 比例ハザード解析>	38
<カットオフ値による Cox 比例ハザード解析と箱ひげ図>	38
<TEE による RVSP 値から求めた PH 診断の感度と特異度>	39
【考察】	40
<mPAP に応じた 4 群比較の特徴>	41

＜SScの予後の特徴＞	47
＜SSc-PHのスクリーニング＞	48
＜SScの病態進行の特徴＞	49
(B) PHの3DECHO解析	52
【方法】	52
＜対象＞	52
＜3DECHO＞	52
＜MRI容量評価＞	53
＜右心カテーテル＞	54
＜統計解析＞	55
【結果】	56
【考察】	59
【結論】	65
【謝辞】	66
【引用文献】	67
【図表の説明】	76

【要旨】

本研究では、予後不良な疾患である肺高血圧症の病態を解明するため、肺高血圧の心機能評価を目的とした。前半部分では、肺高血圧の前段階を示すと思われる強皮症の初期段階での詳細な血行動態評価を行った。強皮症では早期の段階から肺動脈や心機能障害が出現していること、それらの因子が生命予後と強く関連することを世界で初めて明らかにした。後半部分では、肺高血圧症の心機能評価法として3次元心エコーでの有用性を検討し、3次元心エコーが非侵襲的に右室、左室機能や血行動態を評価できることを世界で初めて明らかにした。いずれの研究も日常診療に応用されうる非常に重要な知見であった。

【序文】

肺高血圧症（PH : pulomony hypertension）は様々な原因により肺動脈が障害された結果、肺動脈圧が上昇することで引き起こされる病態の総称であり、予後不良な疾患として知られている。PH を診断するには、経胸壁心エコー検査（TTE : transthoracic echocardiography）を含めた様々な非侵襲的なスクリーニング検査があるが、最終的には右心カテーテル検査（RHC : right heart catheterization）により血行動態を測定することで確定診断される。平均肺動脈圧（mPAP : mean pulmonary arterial pressure）が 25mmHg 以上であれば PH、mPAP が 21mmHg 以上であれば境界型肺高血圧症（borderline pulmonary hypertension : border-PH）と診断される[1]。また、以前は安静時の mPAP が 25mmHg 未満であっても、運動負荷時の mPAP が 30mmHg 以上に上昇した症例も PH との診断がなされていたが、運動負荷検査での evidence 構築が不十分であるという理由から、2008 年の正式な診断基準から除外されている[2]。ただ、臨床的には運動負荷検査により肺動脈圧が上昇する症例は運動誘発性肺高血圧症（EIPH : Exercise-induced pulmonary hypertension）として広く知られており PH に至る前段階の病態を表していると考えられているが、EIPH の病態や PH の初期段階においては不明な点が多いのが現状である。また、左房圧を反映するとされる肺動脈楔入圧（mPCWP : mean pulmonary capillary wedge pressure）が 15mmHg 以下であれば前毛細血管性肺高

血圧症（pre-capillary PH）、15mmHg より大きければ後毛細血管性肺高血圧症（post-capillary PH）と言う呼称も使用されており、post-capillary PH は左心疾患に伴う PH と言われている。post-capillary PH では左心疾患の左心系圧上昇に伴い 2 次的に肺動脈圧の上昇が起きているとされるため、肺動脈障害が主病因である PH とは分けて考えられるべきだが、実臨床では両者が混在している病態も多く存在する。

<PH の Dana point 分類（2008 年）>

現在、PH は病態生理的な観点とその後の治療方針の観点から大きく 5 つに大分類されている。2013 年現在では、米国 Dana point で開催された第 4 回世界肺高血圧シンポジウムでの分類が最新版（2008 年 Dana point 分類[2]）として使用されており、新しい PH に関する知見に応じて定期的にアップデートされている。以下に、2008 年 Dana point 分類による PH 診断の流れを概説する（図 1）。

Group 1 は肺動脈性肺高血圧症（PAH : Pulmonary Arterial Hypertension）であり、肺動脈の障害により肺動脈圧が上昇する病態を指す。以前は原発性肺高血圧症（PPH : Primary Pulmonary Hypertension）と呼ばれていた特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH : Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension）や遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HAPH : Heritable Pulmonary Arterial Hypertension）に加え、日常臨床では頻

度の高い膠原病や先天性心疾患に伴う PH も含まれる。膠原病の中でも特に強皮症 (SSc: Systemic sclerosis) は頻度も高く極めて予後不良であるため重要である。SSc に続発する PH (=SSc-PH) に関しては別途述べる。

IPAH は発症にかかわる原因が不明な疾患群だが、近年、特定の遺伝子変異を持つ PAH 症例も存在することが報告された。家族歴を有するか、BMPR2 遺伝子、ACVRL1 遺伝子または endoglin 遺伝子の変異が確認されている例は HPAH と呼ばれている[3, 4]。

以前は他グループに分類されていた肺静脈閉塞性疾患 (PVOD : Pulmonary veno-occlusive disease)、肺毛細血管腫症による肺高血圧症 (PCH : Pulmonary capillary hemangiomatosis) は、内膜増殖性病変が病因と考えられており、病変自体は肺静脈にあるものの肺動脈が障害される PAH と似た病因であるため Group 1' と分類されている。ただ、内科的治療における反応は PAH とは大きく異なり、PAH 治療薬の投与により約半数の症例で肺水腫が発症するとされる。この Group 1 PAH は肺血管増殖による肺動脈のリモデリングの結果、肺細動脈の狭窄や閉塞が進行することで PH を生じるため、後に述べる Group 3,4,5 と比較して難治性であり、予後不良であることが知られている[5]。

Group 2 は左心系心疾患に伴う PH であり、PH の原因としては最も多い可能性があるが、正確な有病率は明らかになっていない[6]。以前は原因不明の PPH

に対する概念として、原因の存在する二次性肺高血圧症（Secondary pulmonary hypertension）と呼ばれていた。その後、1998年の第2回世界肺高血圧シンポジウム（Evian 分類）により Group 2 に分類され、2003年の第3回シンポジウム（Venice 分類）からは「左心系心疾患を伴う肺高血圧症」（Pulmonary hypertension with left heart disease）と呼び名が変更された。最新版の2008年のDana point 分類では「左心系心疾患による肺高血圧症」（Pulmonary hypertension owing to left heart disease）と再度の名称変更が行われて現在に至る。また、心不全に関する包括的な知見が増えたことで、心駆出率が保たれ収縮障害を認めていない左心不全への注目度が高まっており、PHの分類においても Group 2 のサブカテゴリーとして、2.1.収縮障害、2.2.拡張障害、2.3.弁膜疾患の3つに細かく分類されることになった。 Group 2 は左心系（左心室、左心房など）の圧上昇が PH 発症の主因であるため、計算上の肺血管抵抗（PVR : pulmonary vascular resistance）はあまり増加してない場合が多いことが特徴である。

Group 3 は呼吸器疾患や低酸素症に伴う PH であり、低酸素による血管収縮・攣縮が主な機序とされている。呼吸器疾患に伴う肺実質障害による PH では、一般には高度の mPAP 上昇を来すことは少なく、Group 1 の PAH 群と比較して、肺動脈圧上昇は軽度であることが多い。mPAP は 25~35mmHg の間に留まることが多く、mPAP が 40mmHg 以上になるのは全体の 1%程度である。そのような

場合は、むしろ Group 1 PAH の合併を考える必要がある。

Group 4 は慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH : chronic thromboembolic pulmonary hypertension）であり、器質化した肺動脈内血栓が原因として引き起こされる PH である。急性肺塞栓症の症例の一部が慢性化して CTEPH を発症すると考えられているが、どのような症例が CTEPH に進行するかなど含め、詳細な発症要因はよくわかっていない。以前は主要な肺動脈閉塞部位により中枢型 CTEPH と末梢型 CTEPH に細分類されていたが、2008 年の Dana Point 分類の診断基準からはあえて中枢型、慢性型という区別は行わないことになった。CTEPH の治療において、肺動脈の中枢部位に血栓が残存している場合には肺動脈血栓内膜摘除術（PEA : pulmonary endarterectomy）による外科手術が行われるが[7, 8]、肺動脈の末梢部位に血栓が残存している症例では、世界の中でも日本が中心となり肺動脈バルーン形成術（BPA : Balloon Pulmonary. Angioplasty）による血管内カテーテル治療が行われている[9, 10]。

Group 5 は原因不明あるいは多因子が関与した PH である。代謝性疾患、血液疾患、サルコイドーシスなどが含まれる。症例数はそれほど多くない。

<PH の診断>

図 2 に Dana Point 分類（2008 年）に基づいた PH 診断の流れを示す。臨床症

状、胸部レントゲン、心電図、心エコーなど複数の所見から PH が疑われた場合、RHC にて肺動脈圧や血行動態を評価し PH の確定診断を行う。mPAP \geq 25mmHg かつ mPCWP \leq 15mmHg であれば pre-capillary PH、mPAP \geq 25mmHg かつ mPCWP $>$ 15mmHg であれば post-capillary PH と大きく分類される。post-capillary PH が Group 2 である左心疾患による PH となる。ただ、mPAP – mPCWP が 12mmHg 以上を来す場合は、左心系だけではなく肺動脈の障害も関与していると考えられるため、Group 2 の左心疾患に伴う PH と Group 1 の肺動脈障害である PAH とが混在している症例であると考えられる必要がある。

左心疾患が除外され、pre-capillary PH (mPAP \geq 25mmHg かつ PCWP \leq 15mmHg) であることが判明した場合、その次に肺疾患や低酸素症を検索する。肺疾患の所見が存在すれば Group 3 である肺疾患や低酸素症に由来する PH と診断できる。ただ、その場合でも mPAP \geq 35mmHg と高値の場合は、肺疾患だけではなく肺動脈の障害も合併していると考えられるため、Group 3 と Group 1 PAH が混在した症例と考える。肺疾患が否定された場合、胸部造影 CT、肺換気血流シンチグラム、肺動脈造影検査などで肺動脈血栓の有無を検索する。血栓が証明されれば Group 4 の CTEPH と診断される。また、その他の諸検査から代謝性疾患、血液疾患など多因子による Group 5 の PH を鑑別し、それらがすべて否定された時に Group 1 の PAH と診断することができる。上記のように

PAH の診断は除外診断によって行われる（図 2）。PAH 中のサブグループに関しては、それぞれに応じて鑑別診断をしていくことで診断する。

<SSc と PH>

PH では純粋に肺動脈が障害される PAH 以外にも様々な病因が存在している。PH の原因によって自然経過や治療方針が大きく異なることから、日常診療においては PH の正確な病型分類が最も重要である。ただ、明確に単一の原因が区別されるわけではないことが、PH の診断や治療を困難なものとしている。例えば、Group 1 PAH の中に分類される 1.4.1. に膠原病に続発する PAH があり、その中で特に頻度が高いのは SSc-PH であるが、SSc-PH の原因として Group 1 PAH の割合は約 50%、Group 3 肺疾患に伴う PH が約 30%、Group 2 左心疾患に伴う PH が約 20%と言われている[11]。実際の SSc-PH の症例では、Group 1, 2, 3 などの病態が複雑な割合で混在しており、明確に分けられるものではない。

SSc における臓器障害の機序は、(1) 各臓器や血管への線維化の沈着、(2) 血管障害、(3) 自己免疫機序という 3 つが主な病因である。影響を与える臓器の違いによって、Group 1 の PAH、Group 2 の左心疾患に伴う PH、Group 3 の肺疾患に伴う PH へと進展していく。その他にも、皮膚下沈着、多臓器障害、慢性炎

症、微小血管内皮機能障害などが起きていることが分かっているため、それらの病態が混合して SSc-PH として発症していると思われる。

欧米の分類では SSc は皮膚障害の程度によって二つの形式で特徴づけられる。限局皮膚硬化型全身性強皮症 (lcSSc : limited cutaneous SSc) は主に手、足、顔面の皮膚が障害され、びまん皮膚硬化型全身性強皮症 (dcSSc : diffuse cutaneous SSc) では皮膚の広範な領域と様々な臓器に障害が起きる[12]。

<SSc-PH の疫学>

SSc-PH は、SSc の約 10-12% に合併するといわれている [11, 13-15]。IPAH の発症率が 100 万人中 2~3 人程度であることを考えると、非常に高率であり注意する必要がある。ただ、米国で行われている REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management) study による PH の大規模コホート研究では[16]、IPAH が 1166 症例、膠原病に伴う PH が 250 症例の観察研究であることもあり、PAH は SSc-PH よりもよく遭遇すると報告している。この相反する報告の理由は、SSc-PH の診断が見逃されている点にある。PH は循環器内科医による RHC による侵襲的な検査での血行動態評価を行う事で最終的な確定診断が行われるため、皮膚科医やアレルギーリウマチ内科医と循環器内科医との積極的な協力体制が前提となる。IPAH は心不全症状を呈し初めから循環器内科を受

診することが多いが、SScは主に皮膚科やアレルギーリウマチ内科でフォローされており、循環器内科医との協力体制が少ない施設では潜在的なSSc-PH症例が多く見逃されていると考えられている。また、北米で行われているSSc-PHの多施設前向き観察研究であるPHAROS（Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma）studyでは、69%のSSc-PH患者において呼吸機能検査での一酸化炭素拡散能（%DLCO：% diffusing capacity of lung for carbon monoxide）が55%未満であったと報告されており[17]、呼吸器内科医との連携も重要であることを示している。今後、これらの大規模コホート研究によりSSc-PHの特徴や疫学が明らかになっていくことで、様々な診療科にまたがる包括的な管理の必要性が明らかになってくると思われる。

<SSc-PHの予後>

PHの中でもSSc-PHは特に予後不良な疾患として知られている。図3に示すように[18]、様々な原因によるPHの予後の中でも、膠原病に続発するPHは極めて予後不良な疾患である。膠原病の中では特にSSc-PHの頻度が高いが、SSc-PHの1年、2年、3年生存率はそれぞれ70%、42%、38%と報告されており、その他の原因によるPHと比べて予後不良である。SScの中で予後を見ても、PHを合併していないSSc（SSc-non-PH）の3年生存率は約80%であるのに対し、

SSc-PH の 3 年生存率は約 30%と予後に大きな差がある (図 3)。その他の PH と SSc-PH の予後の差、SSc の中での SSc-non-PH と SSc-PH の予後の差に関しては以前として不明な点が多い。

<SSc-PH の臨床所見>

SSc-PH の患者は自覚症状に乏しいケースが多くみられることも、SSc-PH の診断が遅れる原因の一つである。初期病態では身体所見にも乏しく、通常の間診と身体所見では SSc-PH を見落とす場合が多い。右室機能障害が出現してから臨床所見が明らかになってくる場合が多く、スクリーニング検査で PH が疑われた時には、既に PH の病態が進行している場合が多い[19]。このことから、臨床所見に惑わされることなく、PH の病態が進行する前の段階で早期発見が重要となるが、PH の初期病態に関する研究や早期発見に関する研究は皆無である。

<SSc-PH と心病変>

IPAH と異なり、SSc-PH では心筋への線維化や微小血管障害などが 10-50%に生じると報告されており、SSc-PH では心病変を合併しやすい[20]。そのほかにも、左室肥大、拡張能障害、左房拡大を来すという報告もある[21]。SSc-PAH と IPAH の 507 症例を対象にした米国の QUERI (PAH Quality Enhancement Research

Initiative) study という観察研究において[17, 22]、SSc-PHにおいて、同じような血行動態を呈している IPAH と比較しても予後不良であり、治療反応性も悪かったと報告されている[23]。SSc 特有に起こる心機能障害が原因となり、PVR の上昇に応じた心臓の適合がうまく働いていないと思われるケースが多く、SSc-PH に特有の血行動態報告などの知見の蓄積が必要である。

<SSc-PH と間質性肺疾患>

SSc は間質性肺疾患 (ILD : Interstitial Lung Disease) の合併が多いことで知られているが、ILD に伴い肺動脈が障害される機序に関しても未だ不明な点が多い。一般的には慢性的な低酸素による血管攣縮が最初の誘因となり、そのことで血管リモデリングが生じることが原因と考えられている。ただ、その他にも慢性炎症、線維化、細胞増生などが様々に影響していると考えられている[24]。ILD を合併した SSc-PH には様々な要因が影響しているため、純粋な Group 3 というよりも、Group 1 PAH の病態とが混在していることが多い[25]。

<SSc-PH のスクリーニング>

SSc-PH は自覚症状に乏しいため発見が遅れるケースが多い。早期診断が予後改善にも影響してくると考えられるため、積極的なスクリーニング検査が重要

であるが、SSc-PH を早期に診断するための検査方法は確立していないのが現状である。実際、PHAROS (Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma) study でも 22%の SSc-PH 患者が呼吸苦などの自覚症状の訴えに乏しく、SSc-PH を見落とすことが多い原因の一つと考えられている [17]。そのため、すべての SSc 患者に定期的に TTE、BNP (brain natriuretic peptide) 値測定、呼吸機能検査でのスクリーニングなどを行うことが推奨されている。

AHA/ACC (The American College of Cardiology Foundation / American Heart Association : 米国心臓病学会財団 / 米国心臓協会) のガイドラインでも、最低でも年に 1 回は、TTE によりスクリーニング検査を行い、三尖弁逆流 (TR : tricuspid regurgitation) の流速から TR の圧較差 (TR-PG : TR pressure gradient) を測定し、簡易ベルヌーイ式を用いて右室収縮期圧 (RVSP : right ventricular systolic pressure)、もしくは肺動脈収縮期圧 (PASP : pulmonary artery systolic pressure) を推定して求めることを推奨している [26]。具体的には、推定 RVSP (推定 PASP) $= 4 \times (\text{TR-PG})^2 + 10$ (mmHg) の計算式により RVSP 値や PASP 値を推定する。

10mmHg の代わりに、下大静脈径から推定右房圧を求めて使用する計算式などもある。メタアナリシスによると、TTE の TR-PG により計算された PASP と RHC で計測された PASP はよく相関すると報告されている ($p=0.70$; 95% CI 0.67-0.73) [27]。ただ、PH がない症例では不適切なドップラー血流を拾うことで RVSP 値

を過大評価する傾向にあるとの報告もあり[1]、PH 診断のための RVSP 値の基準値に関しては、専門家の間でも明確なコンセンサスがないのが現状である。

ESC/ERS (European Society of Cardiology / European Respiratory Society : ヨーロッパ心臓病学会 / 呼吸器学会) のガイドラインでは、TR の血流が 3.4 m/sec 以上 (推定 PASP 50mmHg 以上) である場合に PH の可能性が高いとしている (表 1)。

SSc 137 症例の前向き研究でも、TR 血流が 3.4 m/sec 以上でスクリーニングをして RHC による血行動態測定で PH の診断を行うと、陽性適中率 (PPV : positive predictive value) が 98%、陰性適中率 (NPV : negative predictive value) が 41% と報告されており (表 2)、日常臨床ではそのスクリーニング基準を参考にしていることが多い[28]。ただ、TR 血流が 3.4 m/sec 未満の場合は SSc-PH を否定できるわけではないことに注意が必要である。特に、右室機能障害が進行している症例や肺動脈弁逆流 (PR : pulmonary regurgitation) が強い症例では TTE による RVSP 値が低値となりやすく、右室圧が過小評価されることで SSc-PH が見逃されることになる。TR-PG による推定 RVSP 値だけを見るのではなく、右室や右房の拡大、心室中隔の変形、PR の増加、右室から肺動脈へ至る血流の加速時間の短縮、など、PH を疑わせるその他の TTE 所見にも全体的に注意を払うことが重要である。また、SSc-PH に関わる報告を見る上で注意すべき点として、RHC による血行動態を評価せずに TTE の TR-PG での推定 RVSP 値だけから PH と診

断をしている報告も多いのが実情である。正しい診断に基づいて適切な治療を行っていくためにも、SScの診療では皮膚科医、アレルギーリウマチ内科医、呼吸器内科医、循環器内科医などが連携していくことが極めて重要であると思われる。

TTE以外のスクリーニング検査としてはBNPやpro-BNP(N-terminal pro-brain natriuretic peptide)の測定が挙げられる(日本ではBNP測定が一般的だが、欧米ではPro-BNP測定が多い)。Pro-BNPがRHCの血行動態とよく相関するという報告は多数ある。Prp-BNP \geq 365 pg/mL (BNP \geq 63pg/ml)をカットオフ値とすると、SSc-PHの診断は感度56-69%、特異度95-100%と報告されている[29, 30]。また、pro-BNPが運動耐用能や血行動態と関連するという報告[31]、生命予後と関連するとの報告[32, 33]、右室収縮能障害と関連するという報告もなされている[34]。様々な報告が示唆しているように、pro-BNPは心機能障害の原因を問わず、心室へのあらゆる負荷で分泌が上昇するマーカーであるため、PHに特有のマーカーではないことに留意する必要がある。

呼吸機能検査により一酸化炭素肺拡散能(DLCO)や肺活量(VC: vital capacity)を評価することもGroup 3の肺疾患に伴うPHをスクリーニングする方法として重要である。%DLCO $<$ 55%または%VC/%DLCO $>$ 1.4の症例では、5年以内に20%以上がPHに移行するとの報告もある[35]。フォローアップ経過でDLCOが徐々

に低下していく所見は PH 発症の予測因子と言われているため、定期的に呼吸機能検査をフォローアップしていくことも重要である。ただ、DLCO は肺泡毛細血管膜の通過しやすさと肺毛細血管血液容量の要素を反映している指標のため、DLCO 低下は PH 特有の所見ではなく、びまん性の肺実質障害を表していることには注意が必要である。

<PH の初期段階>

PH の初期段階に関しては不明な点が多い。IPAH では PH を発症してから診断がつくため、PH の初期段階の病態を知るためには、膠原病などの PH を来しやすいハイリスク群において発症前の初期段階を調べる必要があり、SSc-PH のスクリーニングの意義もそこにある。PH の診断がついた症例において、初期段階からの治療介入の必要性があるかを検討した EARLY study によると[36]、症状が軽度である WHO class II の PH 患者に対しエンドセリン受容体拮抗薬（ERA : endothelin receptor antagonist）であるボセンタンを使用したところ、症状の悪化を遅らせることができたと報告されている。治療介入時期の決定や予後改善のためにも、PH の初期段階での病態解明が求められている。

正常の肺循環は、運動時など肺血流が増加したときに対応できるように広い表面積の肺微小循環の蓄えを備えているのが特徴的である。そのため、肺循環

の約 60%が障害されるまでは mPAP は約 20mmHg より小さい値に維持され、肺循環の約 60%が障害されて初めて安静時の mPAP がそれ以上へ上昇してくると考えられている (図 4) [37]。言い換えれば、安静時の mPAP が 21mmHg へ上昇し始めている時には少なくとも約 60%程度の肺循環が障害されていると考えられるため、肺循環は無症状のうちに潜在的に病態が進行している。通常の TTE スクリーニングにより推定 RVSP 値の上昇として検出できるのはこの段階であり、スクリーニングで発見できた段階で病態が進行していることも、SSc-PH が予後不良であることと関連がある。そのため、mPAP \geq 25mmHg という従来の PH の診断基準では、肺動脈障害のリモデリング抑制を図るという目的では時期が遅い可能性がある。

<運動誘発性 PH>

PH (mPAP \geq 25mmHg)、border- PH (mPAP \geq 21mmHg) の診断がついた時点では肺循環が既に広範囲に障害されていると考えられるため、図 4 での臨床所見を呈する前の段階としての PH 前段階 (mPAP<21 mmHg) で早期発見を行う試みが行われている。

潜在的な病態を明らかにするために負荷試験が行われており、運動負荷試験と低酸素負荷試験 (12-13%の酸素を 90-120 分投与) がある[38]。実臨床では PH

初期段階の早期発見を目的として運動負荷試験が行われている。

前述したとおり 2008 年の Dana Point 分類までは、PH の診断基準には安静時 $mPAP \geq 25\text{mmHg}$ の基準に加え、運動時の $mPAP \geq 30\text{mmHg}$ というものがあつたが[39]、今までの報告では、特に SSc 患者において EIPH が多いことが知られている[40, 41]。Steen らの報告では[42]、PH のハイリスク群である 54 例の SSc 患者に対して運動負荷心エコーを行い、24 人の EIPH 患者を検出し、その患者に RHC を施行したところ、EIPH の 19%が安静時の $mPAP \geq 25\text{mmHg}$ と PH の診断基準を満たしていた。ただ、EIPH 症例に対して早期の治療介入が予後改善を来したとする報告はなく、病態も不明な点が多い。

EIPH の病態生理が難しいのは、50 歳以上の健常人でも運動時に $mPAP$ が 30mmHg を越えるとする報告が存在するからである[43]。その報告によると、安静時の $mPAP$ に年齢は影響しないが、運動時の $mPAP$ は年齢、体重、安静時の心拍出量 (CO : cardiac output) に依存する。Swan-Ganz カテーテルを留置したままで中等度の運動下でリアルタイムの血行動態測定を行うと、50 歳以下では $mPAP 19 \pm 5 \text{ mmHg}$ までしか上昇しないが、50 歳以上では $mPAP 29 \pm 8 \text{ mmHg}$ (21-37 mmHg) まで上昇したと報告しており、健常人でも EIPH の診断基準を満たす症例が存在することになってしまう。健常人や PH のハイリスク患者において運動時の肺循環の病態や正常値が明らかになれば、早期の肺血管障害を検出

するために運動負荷試験は重要な検査になることが期待される。

<3次元心エコー (3DECHO) >

PHの診断や治療において、RHCによって得られる血行動態は非常に重要である。しかし、RHCは患者にとっては侵襲性の高い検査であり、非侵襲的な検査として経胸壁の2次元心エコー (2DECHO) 通常行われている。2DECHOではPH患者の推定RVSP、心臓の形態評価、収縮機能評価、壁運動評価、TRの程度などを簡便に推定する検査として有用である。ただ、2DECHOによる断面評価では左室に比べて特殊な形態をしている右室の形態評価や機能評価を行うには限界があることも知られている[44-46]。

例えば、右室機能不全によりCOが低下している症例では、PVR値に比べてRVSP値があまり上昇していない症例や、時にはRVSP値が低下する症例も存在するし、TRが増加して肺血流が減少することでRVSP値が低下する症例もある。上記のようなことから、右室機能不全がある場合には、2DECHOでのRVSP値によりPHの重症度やPVRを評価するには信頼できず、誤った評価をしてしまう可能性もある。

ここ最近の検査機器の発達により、2DECHOの欠点を補うために3次元心エコー (3DECHO) に注目が集まっている。3DECHOはリアルタイム評価もオフ

ライン解析も可能であり、3次元的な立体評価ができるため、手術前の弁膜症評価などに使用され始めている。3次元構築による容量評価もできるため、左室だけではなく右室容量も非侵襲的に評価可能であるとの評価がなされているが [47-52]、PH など右心系拡大を来す疾患に対して応用して使用された報告はない。

【目的】

本研究では、PH における臨床的な心機能評価を行うことを目的とした。PH へ至る前の段階と PH へ至った段階とで対象症例が異なるため、心機能評価の研究を以下の 2 つのパートに分けた。

(A) SSc の血行動態解析：全ての SSc 症例に右心カテーテルで血行動態解析を行い、SSc が PH へと進行していくそれぞれの段階での血行動態の特徴と予後との関連を明らかにすることを目的にした。

(B) PH の 3DECHO 解析：PH 症例に 3DECHO を行い、非侵襲的な容量評価で血行動態を予測することを目的にした。

PH の心機能評価は最終的には RHC による血行動態解析で行われているが、非侵襲的な検査方法と血行動態との比較検討を行った。

上記 2 つの研究を、以下それぞれにつき述べる。

(A) SSc の血行動態解析

【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 RHC 未施行の SSc 患者 178 症例（平均年齢 59 ± 14 歳、男性 15 例、女性 178 例）を対象にした。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、TTE、呼吸機能検査、心肺運動負荷試験（CPX : cardiopulmonary exercise testing）を施行。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 3 に示した。mPAP に応じて 4 群に分類しているが（図 4）、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臨床研究審査に準拠して施行した（application number 779 (1)）。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。ILD の診断には様々基準が提唱されているが、SSc に合併する ILD（SSc-ILD）の分類で広く臨床的に使用されている 2012 年 Lancet 誌での基準を用いた[53]。この分類は予後

とも強く関連しており臨床的にも簡便な指標である。この基準では高分解能胸部 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[54]。重篤な呼吸機能障害、コントロール不良の症候性心不全、全身の筋力低下などの患者には CPX 検査を施行しなかった。CPX は自転車エルゴメータ (心エコー用エルゴメータ 750EC ; ロード社, オランダ) を用いた。4 分間の安静の後に、20watts (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)。運動負荷中に、狭心症症状、失神、虚血性 ST 変化、重篤な不整脈が出現した症例は認め

なかった。酸素摂取量 (VO_2 (ml/kg/min))、二酸化炭素排出量 (VCO_2 (L/min))、換気当量 (VE (L/min)) を負荷運動中、連続的に計測した。最大酸素摂取量 (peak-VO_2 (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-VO_2 (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。心臓カテーテル検査室内にて 5 分以上の安静で血行動態が安定したことを確認し、7 フレンチサイズの Swan-Ganz カテーテル (日本光電、東京、日本) を鼠径静脈か内頸静脈より挿入した。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。圧データは mmHg で表示した。Fick 法での心拍出量 (CO) 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。今回の症例には左 - 右、右 - 左シャントなど先天性シャント疾患を合併した症例は認めなかった。血圧 (BP : blood pressure) は非観血式に測定した。Fick 法による CO (L/min) = 酸素消費量 (ml/min) / (動脈血酸素含量 - 混合静脈血酸素含量) (ml/L)、 $\text{CI} = \text{CO} / \text{体表面積}$ (BSA : body surface area)、一回拍出係数 (StVI : stroke

volume index) (ml/beats/m²) = CI / 心拍数 (HR : heart rate) で計算した。肺血管抵抗 (PVR : pulmonary vascular resistance) (dyne • sec⁻¹ • cm⁻⁵) = 80 × (mPAP - mPCWP) / CO で求め、全身血管抵抗 (systemic vascular resistance : SVR) (dyne • sec⁻¹ • cm⁻⁵) は 80 × (mBP - mRAP) / 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 1mmHg 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) (g • m/m²) は、StVI × (mBP - mPCWP) × 0.0136 (平均値 45-75 (g • m/m²))、右室 1 回仕事係数 (RVSWI : right ventricular stroke work index) (g • m/m²) は、StVI × (mPAP - mRAP) × 0.0136 (平均値 10-15 (g • m/m²)) 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 4)。

(1) NP 群 (正常圧群 : normal pressure) : mPAP < 15mmHg

(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 によると 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 TR-PG から推定 RVSP 値 (= $(\text{TR-PG})^2 + 10$ (mmHg)) を求め、推定 RVSP 値が systolic PAP と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 を診断するための 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>

連続変数は平均±標準偏差 (mean ± SD) で表現した。群間の比較は、カテゴリ変数はカイ二重検定又は Fisher の正確検定で行い、連続変数は t 検定と ANOVA with a Bonferroni post hoc test で行った。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。

【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 3）に示した。年齢は pre-PH 群と PH 群が高値であった。性別は全般的に女性が多いが、PH 群では男性の割合が多かった。BMI、BSA など反映される体格差は 4 群間で有意差を認めなかった。血液検査では PH 群が腎機能と貧血の悪化を認めていた。BNP、CRP は pre-PH 群と PH 群より高値だった。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 class IV を認めず、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。SSc のタイプは、border-PH 群のみ dcSSc が多く、それ以外の群は lcSSc が多い傾向にあった。ILD は、軽症の limited ILD は border-PH 群に多く、重症の extensive ILD は pre-PH 群、border-pH 群、PH 群で多かった。SSc に特徴的な自己抗体（抗核抗体、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 U1-RNP 抗体）は、各群間に有意差を認めなかった。

<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 4）に示した。心エコーにおいては、4 群を mPAP 値で分類していることもあり、TR-PG は

各群に応じて増加していた。心駆出率（EF : ejection fraction）は4群とも有意差を認めなかった。E/A比は、pre-PH群, border-PH群, PH群で低下していた。E/e'に関しては、border-PH群, PH群で増加していた。

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%）に実施できた。各群間に最大心拍数は有意差を認めなかったが、症候限界を示す最大ワット数はpre-PH群から低下していた。PH群は全例ATに達せず、AT-VO₂は測定不能だった。peak-VO₂は、pre-PH群, border-PH群、PH群で低下していた。

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群において低下傾向を認めた。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5）に示した。HR、mean RAP、RVSP、RVEDP（right ventricular end-diastolic pressure : 右室拡張末期圧）はpre-PH群の段階から上昇傾向を認めた。mean PCWPもpre-PH群より増加していたが15mmHg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 群より低下し、動脈血液ガスである SaO₂ は PH 群で低下傾向を認めた。

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低下傾向を認めた。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 群のみで増加していたが、PVR/SVR×100 では pre-PH 群の段階から低下していた。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 群と段階的に低下傾向を認めていた。大動脈コンプライアンス (AOC) はいずれの群間も有意差を認めなかった。PAC/AOC では、border-PH 群、PH 群で低下していた。左室 1 回仕事係数 (LVSWI) は border-PH 群、PH 群で増加傾向にあり、右室 1 回仕事係数 (RVSWI) と LVSWI/RVSWI は pre-PH 群、border-PH 群、PH 群にて増加していた。

<4 群間の死因、生存率の比較>

全 SSc を平均 641±430 日追跡し、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 6) に示した。NP 群は平

均 587 ± 314 日の追跡期間であり、死亡例を認めなかった。pre-PH 群は平均 617 ± 409 日の追跡期間であり、1 症例の死亡を認めた。死因は多臓器不全（71 歳女性）であった。border-PH 群は平均 947 ± 520 日の追跡期間であり、4 症例の死亡を認めた。死因は院外 CPA（心肺停止）で原因不明の突然死が 2 症例（69 歳女性、73 歳女性）、ILD に伴う呼吸不全と肺癌（64 歳男性）、慢性硬膜下血腫（64 歳女性）であった。PH 群は平均 754 ± 643 日の追跡期間であり、9 症例の死亡を認めた。死因は院外 CPA で原因不明の突然死が 1 症例（79 歳男性）、右心不全が 1 例（67 歳男性）、不安定狭心症を契機とする心原性ショックが 1 例（79 歳男性）、食道潰瘍からの咯血を契機とした院内 CPA が 1 例（73 歳女性）、ILD に伴う呼吸不全が 1 例（56 歳女性）、ILD を合併した重症の呼吸不全と肺癌が 1 例（61 歳男性）、肺癌が 1 例（54 歳男性）、誤嚥性肺炎が 1 例（73 歳女性）、四肢潰瘍に伴う敗血症性ショックが 1 例（66 歳女性）であった。

次に、Kaplan-Meier 法により全 SSc（178 症例）の予後を解析した（図 5）。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 6）。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。border-PH 群の 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 88%、88%、88%、61%、PH 群の 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 73%、73%、65%、35%であり、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7、図8、図9)。21mmHg を境界とし、mPAP \geq 21mmHg (border-PH 群+PH 群) と mPAP<21mmHg (NP 群+pre-PH 群) とで比較すると、mPAP \geq 21mmHg 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8)。mPAP 25mmHg を境界とし、PH 群 (mPAP \geq 25mmHg) とそれ以外の群 (mPAP<25mmHg) とで比較すると、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9)。PH 群 (mPAP \geq 25mmHg) よりも早期の border-PH 群 (mPAP \geq 21mmHg) がハザード比は高く、従来は PH 群のみが考慮されていたことを考えると、非常に重要な所見と思われた。

<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10)。無症状である WHO class I は NP 群と pre-PH 群が多く、軽い呼吸苦である WHO class

IIは4群すべてが含まれていた(図11)。Border-PH群やPH群のように進行した群でも自覚症状に乏しい症例が多かった。WHO class I群は1-4年生存率は99%で不変だったが、WHO class II群は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91%、91%、91%、59%、WHO class IIIの群は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86%、76%、67%、36%であり、WHO class IIは4年目から予後悪化を認めていた。WHO class II群とWHO class I群ではハザード比14.672、(95%CI 1.702-126.515, P=0.0031)、WHO class III群とWHO class II群ではハザード比1.865 (95%CI 0.568-6.129, P=0.2997)、WHO class III群とWHO class I群ではハザード比30.476 (95%CI 3.507-264.841, P=0.0001)であった(図9)。自覚症状の進行と予後不良とが関係していた。

<各パラメータの死亡のカットオフ値>

患者背景、血液検査、TTE、CPX、呼吸機能、CPX、RHCのそれぞれのパラメータにおいて、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、そのカットオフ値により2群に分けてSScでの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7)の右側に示した。

血液検査ではBNP \geq 79.3 (pg/ml)にてハザード比12.4 (95%CI 2.6916-57.132, P=0.0012)、CRP \geq 0.51 (mg/dl)にてハザード比6.5 (95%CI 2.1013-20.148,

P=0.0012)、Hb \leq 10.2 (mg/dl) にてハザード比 4.5 (95%CI 1.493-13.422, P=0.0075)
eGFR \leq 62 (ml \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.72m $^{-2}$) にてハザード比 4.4 (95%CI 1.404-13.857, P=0.0111)
と有意に高値であった。それに対して、SSc のタイプとしての dcSSc ではハザード
比 2.6 (95%CI 0.8481-7.684, P=0.0955)、症状出現からの期間もハザード比 2.0
(95%CI 0.528-7.623, P=0.3069) と低値であり、統計学的にも有意差を認めな
かった。

TTE では、TR-PG \geq 36 (mmHg)にてハザード比 5.1 (95%CI 1.208-21.211,
P=0.0265) と有意に高値であったのに対して、EF \leq 71%ではハザード比 1.9
(95%CI 0.588-6.299, P=0.279) と低値であり、統計学的にも有意差を認めな
かった。

呼吸機能に関しては、extensive ILD の有無がハザード比 8.5 (95%CI
1.804-39.648, P=0.0068)、%VC \leq 64.9 (%)にてハザード比 10.6 (95%CI
2.815-40.222, P=0.0005)、%DLCO \leq 50.1 (%)にてハザード比 10.3 (95%CI
1.852-57.29, P=0.0077)、%FEV $_{1.0}$ \leq 83.3 (%)にてハザード比 6.3 (95%CI
1.389-28.52, P=0.017) と有意に高値であった。

血行動態では HR \geq 77 (/min)にてハザード比 11.8 (95%CI 3.289-42.520,
P=0.002)、mRAP \geq 10 (mmHg)にてハザード比 6.3 (95%CI 1.324-29.478, P=0.0207)、
RVSP \geq 35 (mmHg)にてハザード比 26.5 (95%CI 3.351-209.887, P=0.0019)、mPAP

≥ 21 (/min)にてハザード比 29.2 (95%CI 3.663-232.913, P=0.0014)、PVR ≥ 295 (/min)にてハザード比 12.3 (95%CI 2.570 – 58.505, P=0.0011)、StVI ≤ 24.6 (ml/min/m²)にてハザード比 6.5 (95%CI 2.160-19.805, P=0.0009)、PAC ≤ 2.23 (ml/mmHg)にてハザード比 31.1 (95%CI 4.027-140.805, P=0.001)、LVSWI/RVSWI ≤ 13.6 にてハザード比 13.6 (95%CI 2.8526-65.220, P=0.0011) 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 8)。

<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 13 - 43)。

<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 (図 44 (A)) や TTE による RVSP 値と血行動態で求めた systolic PAP や mean PAP との関係を求めた (図 44 (B) (C))。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 44 (D)) から求め、(表 9) に示した。ROC 曲線からは PH 診断には $RVSP \geq 43\text{mmHg}$ もしくは $RVSP \geq 53\text{mmHg}$ 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 $RVSP \geq 40\text{mmHg}$ もしくは $RVSP \geq 43\text{mmHg}$ 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 45) に示した。

【考察】

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 $mPAP < 21\text{mmHg}$ 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 ($mPAP < 15\text{mmHg}$) 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 5)。BNP 値も軽度の上昇を始め、peak-VO₂ も低値だった (表 3, 表 4)。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 ($15\text{mmHg} \leq mPAP < 21\text{mmHg}$) 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 6)、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 5)。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 4)。border-PH 群 ($21\text{mmHg} \leq mPAP < 25\text{mmHg}$) 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 ($mPAP \geq 25\text{mmHg}$) 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 6)、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 10、図 11）、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 ≤ 20 (pg/ml)）は NP 群で既に 31 ± 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 ± 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 11)。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 10)。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 群に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(図 1、図 2)。実際、呼吸機能検査を見ても(表 4)、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[55, 56])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[57]、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[58]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 20)、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[59]、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[60]。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 mean PCWP に関しては、group 2 の左心疾患に伴う PH のように mPCWP \geq 15mmHg を来す症例は含まれていなかった。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アンス (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アンス (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 7) (図 38)。SSc-PH

治療効果においても、治療時の PAC の状態や、治療経過での PAC の推移が、重要な予後指標になり得る可能性がある。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[61]、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 のみを対象に予後解析をした報告しかなく、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を示唆している。今回のように全ての SSc を対象にして検討すると、pre-PH 群の段階で CI は正常値より低下しており、SSc では全体的に CI 低値であることが、今回の解析で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、SSc においては重要な予後指標や治療効果判定の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 $mPAP \geq 25\text{mmHg}$ という基準が使用されているが、今回の報告ではSSc-PHは $mPAP \geq 21\text{mmHg}$ 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 ($mPAP \geq 21\text{mmHg}$) の段階から積極的な治療介入の対象になる可能性があり、ガイドラインの見直しも必要になると思われる。

そもそも、PHの診断基準として $mPAP \geq 25\text{mmHg}$ 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[62]。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 $mPAP \leq 20\text{mmHg}$ 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 $mPAP \geq 25\text{mmHg}$ を使用している[39]。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11)。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 12-43) 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 $RVSP \geq 43\text{mmHg}$ もしくは $RVSP \geq$

53mmHg、Border-PH 診断には RVSP \geq 40mmHg もしくは RVSP \geq 43mmHg のカットオフ値を推奨した (表 9)。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 45)、PH 群では RVSP \geq 38mmHg 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 \geq 32mmHg 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 \geq 40mmHg (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 [1]で提唱している RVSP \geq 50mmHg の基準では PH 群も border-PH 群も見落としが多く (図 45)、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 46）、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 47）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。（表 3-5）で示されたように、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に 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。

(B) PH の 3DECHO 解析

【方法】

<対象>

2007 年 1 月から 2010 年 9 月まで、東京大学医学部附属病院に入院した 23 人の PH 患者を対象とし、右心カテーテル検査と 3DECHO を施行した。患者特徴は（表 10）に示した。この研究は最新版のヘルシンキ宣言や臨床研究審査に準拠して施行した（application number 779 (1)）。すべての患者には informed consent を得て検査を行った。

<3DECHO>

すべての患者は 3DECHO 施行の 7 日以内に右心カテーテル検査を施行した。左室と右室の 3DECHO 記録は Sonos iE33 超音波システム (Philips Medical Systems, Tokyo, Japan) と X3-1 matrix array transducer (1.0–3.0 MHz, 2400 elements, Philips Medical Systems) を使用して行った[63]。心電図の R 波同期を行い、4 心拍毎に連続 11 データの画像取得をした。すべての画像は CD にデータ記録し、QLAB-3DQ advanced version 7.0 software (Philips Medical Systems) にてオフライン解析を行った (図 48)。オフライン解析により収縮末期、拡張末期に 5 か所にポイントを取り (僧帽弁輪と三尖弁輪に 4 か所、心尖部に 1 か所)、全周期に渡

り半自動で心内膜をトレースした。心筋と心内膜との境界の目視による手動補正は、収縮末期、拡張末期のみに施行した。その後、解析ソフトにより全周期に渡り心室の 3 次元構築を行い、拡張末期容積を左室 (LVEDV : left ventricle end-diastolic volume) と右室 (RVEDV : right ventricle end-diastolic volume)、収縮末期容積を左室 (LVESV : left ventricle end-systolic volume) と右室 (RVESV : right ventricle end-systolic volume) で計算した。一回心拍出量 (StV : stroke volume) を左室 (LVStV) と右室 (RVStV) で計測し、駆出率 (EF : ejection fraction) を左室 (LVEF) と右室 (RVEF) で計測した。容量データは体表面積 (BSA : body surface area) で除し、指数 (index) として表示した。3DECHO 記録と測定は、心臓 MRI 計測値や血行動態値を知らない循環器内科医が独立して計測、評価した。

<MRI 容量評価>

3DECHO の正確さを評価するために心室容量評価のゴールドスタンダードとして確立している心臓 MRI を同時に施行した。10 人の患者に対して 3DECHO 検査の 1 週間以内に心臓 MRI 検査を施行し、心臓 MRI の容量計測は別の循環器内科医が独立して行った。

心臓 MRI は 1.5 テスラの Magnetom Avanto MRI system (Siemens, Erlangen,

Germany)を使用[64, 65]。左室短軸のシネループ画像は定常状態の自由歳差運動パルスシーケンス (true fast imaging with steady precession: FISP) により取得した。画像パラメータは FISP 用に 1.5 ミリ秒のエコー時間、30 度の角度反転、140×256 のマトリックスデータ、両配列 350×350mm 視野にて取得した。収縮末期は左室内血液貯留が最小面積となった瞬間として定義した。全左室のデータはスライス間ギャップがない 10 mm 厚の連続短軸シネループを得て取得した。すべての計測値は核磁気共鳴強度により各 MRI 画像の心筋、左室血液量により計算された標準化 MRI 表示パラメータを用いて算出した[66]。中央ウィンドウは、心筋や血液貯留の平均強度として定義し、ウィンドウ幅は血液貯留と左室心筋間の信号強度の差を 3 倍して計算した。LVEDV, LVESV, RVEDV, RVESV は、拡張末期、収縮末期のそれぞれの短軸 MRI 画像における全心室内腔の面積を合計して計算した。容量測定には DICOM ソフト (DxMM; Medasys, Gif-sur-Yvette, France) を使用した。

<右心カテーテル>

23 人の PH 患者に右心カテーテル検査を施行。7 フレンチサイズの Swan-Ganz カテーテル (日本光電、東京、日本) を鼠径静脈か内頸静脈より挿入し、血行動態は右房、右室、肺動脈楔入圧、肺動脈圧の順番で測定した。それから、Fick

法での CO/CI 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。今回の症例には左-右、右-左シャントなどシャント疾患を持つ症例はなかった。Fick CO は、酸素消費量 (ml/min) / (動脈血酸素含量 (SaO₂) - 混合静脈血酸素含量 (SvO₂)) (ml/L) にて計算した。圧データは mmHg で表示し、PVR (dyne • sec⁻¹ • cm⁻⁵) は $80 \times (mPAP - mPCWP) / CO$ にて計算した。血行動態データは 3DECHO、心臓 MRI とは独立した別の循環器内科医が解析した。

<統計解析>

データは平均±標準偏差 (mean ± SD) で表現した。線形回帰分析は Origin version 7.5 software (OriginLab, Northampton, MA, 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。

【結果】

<3DECHO と心臓 MRI での心室容量評価の比較>

図 49 に示したように、3DECHO での両心室容量 (RVEDVI, RVESVI, LVEDVI, LVESVI) は心臓 MRI で求めた数値と非常によく一致していた。LVStVI, RVStVI, LVEF, RVEF の値も 3DECHO と心臓 MRI において非常に強い正の相関関係にあった。MRI は右室や左室の容量解析における gold standard とされているため、3DECHO での計測は信頼性が高いと思われた。

<3次元での心室容量と血行動態：患者の特徴>

表 10 に示すように、日本人の健常人と比較して、3DECHO 所見では拡大した右室と小さい左室を認めた[52]。また、LVEF が正常値を保持しているのに比較して、RVEF は減少していた。RVEF 低下と右室拡大の所見や、LVEF は保持されているが LV は RV に圧排されている所見は、PH の原疾患分類にかかわらず同様の所見であった[67]。これらの患者における血行動態データでは PVR (mPAP) が中等度上昇し、CI は軽度の低下を認めた。

<3DECHO による心室容量指標と血行動態>

3DECHO での左室、右室の容量と血行動態 (mRAP, mPAP, PVR) データを比較した。線形回帰分析では PVR は RVESVI と有意に正の相関関係を認めた ($R=0.42, p=0.03$) (図 50B)。それに反して、PVR は LVEDVI と有意に負の相関

関係を認めた ($R=-0.48$, $p=0.02$) (図 50A)。mPAP は RVEDVI ($R=0.41$, $p=0.03$)、RVESVI ($R=0.46$, $p=0.03$) と有意に正の相関を認めた (図 50B)。一方、mRAP はいずれとも相関を認めなかった (図 50)。対照的に、RVEF は PVR ($R=-0.57$, $p=0.004$)、mRAP ($R=-0.45$, $p=0.03$) と有意に負の相関を認めたが、mPAP とは有意差を認めなかった ($R=-0.35$, $p=0.09$) (図 51)。

拡大した右室が左室を圧排しているのが PH に特徴的な所見である。今回我々は、新しい二つの指標を提唱した。拡張期、収縮期それぞれの両心室連関の関係を表現する新しい指標として、RVEDVI/LVEDVI を拡張期リモデリングインデックス、RVESVI/LVESVI を収縮期リモデリングインデックスと定義した。PVR と拡張期リモデリングインデックス ($R=0.67$, $p=0.0005$)、PVR と収縮期リモデリングインデックス ($R=0.55$, $p=0.006$) はいずれも強い正の相関関係を認めた。mPAP はいずれとも相関関係になかったが、mRAP は拡張期リモデリングインデックス ($R=0.42$, $p=0.03$) のみと有意に正の相関関係にあった (図 52)。

<PH 回復過程における心室容量と血行動態の関係>

我々は重篤な特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH : idiopathic pulmonary arterial hypertension) が、急性期には NYHAIV 度で CI 低値 (1.0 (L/min/m²))、PVR 高値 (2942 (dyne \cdot sec⁻¹ \cdot cm⁻⁵)) と極めて重症だったが、積極的な多剤併用療法にて 6

か月後にはほぼ正常値にまで劇的な回復を遂げた症例を経験し、報告した[68]。この患者に対しては、内服薬治療前、内服薬開始 2, 4, 10, 15, 27 週後に RHC と 3DECHO をセットで施行しながら治療効果を判定したが、この患者の増悪時から回復期までにおける 3DECHO と血行動態との関係を解析した(図 53)。PH 回復過程において、LVEDVI, LVESVI, RVEDVI, RVESVI の心室容量は、PVR や mPAP と強い相関関係を認めた。特に RVESVI と mPAP は極めて強い相関関係を認めた ($R=0.99$, $p=0.0001$) (図 53A,B)。

LVESVI は mRAP と強い負の相関関係を認め ($R=-0.91$, $p=0.01$)、RVEDVI と RVESVI は mRAP と強い正の相関関係を認めた ($R=0.91$, $p=0.01$, $R=0.88$, $p=0.02$) (図 53A,B)。RVEF も mPAP と強い負の相関関係を認めた ($R=-0.96$, $p=0.002$)。RVEF と PVR や mRAP は中等度の負の相関関係を認めた ($R=-0.85$, $p=0.03$, $R=-0.81$, $p=0.05$)。また、我々が提唱した拡張期リモデリングインデックスと収縮期リモデリングインデックスはすべての血行動態パラメータと極めて強い相関関係にあった。(図 53D)

【考察】

今回の研究で、我々は世界で初めて肺高血圧症の 3 次元的な心室容量と血行動態パラメータとの関係を報告した。今までの報告でも、3DECHO 容量評価は心臓 MRI データともよく一致しており[47, 49, 50]、今回も我々は 3DECHO と心臓 MRI で得られた心室容量データが非常によく一致していることを確認している。

IPAH が正常値まで回復した症例は極めて貴重であり[68]、その症例の PH 回復過程において 3DECHO と血行動態の関係性を追ったところ、我々が定義したリモデリングインデックスが最もよく血行動態の病態を反映していたことが分かった(図 53)。そのため、本研究でも血行動態を非侵襲的にリモデリングインデックスで評価できるかどうかを検討した。拡張期リモデリングインデックスは、拡張期という同時相における両心室(右室と左室)の 3 次元容量の割合であり、収縮期リモデリングインデックスは、収縮期での容量の割合である。右室が拡大すると左室が圧排され、拡張期に十分な血流を蓄える前に、左室は収縮期に全身へ血流を送り出さざるを得なくなる。左室と右室が適切なバランスで左右連関をすることが、心臓が効率的で機能的に働くために重要な要素となる。本研究では、拡張期リモデリングインデックスは PVR、mRAP と強い正の相関関係にあり、収縮期リモデリングインデックスは PVR と強い正の相関関係にあっ

た。いずれの指標も PVR は強い相関を示していることは特筆すべき所見だった (図 50-52)。PH 患者の臨床状態は、RHC による血行動態評価により最終的に評価することができるが[69-74]、今回の研究で示されたように非侵襲的な検査である 3DECHO でも臨床状態評価のために非常に有用な手法であると思われる。拡張期、収縮期リモデリングインデックスは、両心室の容量バランスの関係を示す指標であり、PH のように右心拡大を来す疾患では実際の臨床状態をよく反映する新しい指標になりうると考えられた。

<心室容量と血行動態との関係>

PH へと進行していく過程においては、肺血管の狭窄や閉塞により PVR が上昇することが大きな誘因となる。また、PH の予後規定因子に関しては PVR 以外にも mRAP や mPAP も PH の予後や重症度とも関連性があるとの報告もあり [75]、RVEDVI も PH の右心不全による入院や死亡率における独立予後規定因子であるとの報告されている [76]。

PH は右室肥大や右室拡大を起こすことで右心不全へと至るが、右室拡大のために左室を圧排する事も PH に特徴的な所見である。それゆえ、両心室の立体的な容量変化 (LVEDVI, LVESVI, RVEDVI, RVESVI) が PVR, mPAP, mRAP などの血行動態とも関連があるのではないかと考えて解析を行った。本研究での線形回帰分析では、LVEDVI と PVR は有意に負の相関関係にあり、RVESVI と PVR

($R=0.42$, $p=0.03$) や mPAP ($R=0.46$, $p=0.03$)、RVEDVI と mPAP ($R=0.41$, $p<0.05$)

は有意に正の相関関係にあった (図 50)。

PH 治療薬が著効した IPAH の劇的な回復過程では、それぞれの容量指数が血行動態指標ときれいな直線関係を保ちながら正常値へと回復していくのが確認された (図 53A,B)。23 例の PH 患者と IPAH 症例との間で 3DECHO による容量変化と血行動態が完全には一致しなかったが、年齢、性別、身長、体重、PH の原疾患、併発疾患などが 23 例の PH 群でそれぞれ異なるために、データのばらつきが生じた可能性もある。その点とは対照的に、IPAH の連続 6 データは約半年という短期間で連続的にとられたものであり、IPAH という単一疾患で合併症もない非常に純粋な病態を反映した症例であったことも関係があるかと思われる [68]。そういう意味では、様々な病態が混在した 23 症例の解析よりも、特殊な IPAH 症例の容量変化と血行動態の関係の方が実際の実態をよりよく反映している可能性も考えられた。

<PH における 3 次元リモデリングインデックス>

今回の研究において、我々は PH による左室と右室の形態学的なバランスを表現する新しい指標である拡張期リモデリングインデックス (RVEDVI/LVEDVI) と収縮期リモデリングインデックス (RVESVI/LVESVI) を提唱した。

PVR は、拡張期リモデリングインデックスにも収縮期リモデリングインデッ

クスにも非常によい相関関係を認めた (図 50-52)。このことは、IPAH 症例での PH 改善過程において、上記 2 つのリモデリングインデックスが PVR と極めて強い相関関係を認めていたことを支持している (図 53D)。我々は、これらの指標を PH の重症度判定や治療効果判定に応用していくことを提案したい。

<RVEF と PH 重症度>

形態学的な指標とは別に、RVEF は PH 患者の右室機能評価として重要である。PH 患者においては右心不全が致死的な原因になることが多く、RVEF は PH 患者の独立予後規定因子であると報告されている[77-79]。それゆえ、PH 治療においては右室機能を正確に評価することが重要だが、現時点で右室機能を評価することは極めて困難であるとされている。従来 of 心不全治療は左室機能のみに注目されていたため右室機能の知見に乏しいことや、左室に比べて右室が特殊な形態をしていること、立体的な心室容量を評価する手段に乏しかったこともその原因である。今回の研究のように 3DECHO により立体的な評価を行うことで実際の形状に近い値を測定できる。ただ、3DECHO は新しい検査技術であるため、歴史の長い心臓 MRI と比べて検査精度の正確さがまだ十分に検証されていない。今回の研究では 3DECHO での右室容量や RVEF の計測は MRI と比較してごく軽度の過小評価をしていた。このことは、3DECHO のメタアナリシスでの報告ともよく一致しており、今回の検査の正確さを支持していると考え

られた。[80] 今回の研究では、RVEFはPVRやmRAPと有意に負の相関関係にあったが、mPAPとは統計学的な有意差は認めなかった（図51）。一方、劇的な回復を見たIPAH症例では、RVEFはPVRやmPAPと直線関係を保ちながら正常値まで回復する経過を辿った（図53C）。これらの結果を踏まえると、我々の報告は血行動態の悪化に応じてRVEFが増悪し、同様に血行動態の改善に応じてRVEFが相乗的に回復していくことを初めて示していると思われる。これらの結果は、RVEFは右室機能だけではなくPH重症度の指標の一つにもなりうることを示唆していると思われる。実臨床において重症PHの治療は極めて困難であるため、今回示したような貴重な症例を世界中の様々な施設で集めていき、RVEFと血行動態や予後との関係性を解析していくことは非常に重要であると思われる。

<研究の限界>

今回の研究において、我々は3DECHOによる容量指数と右心カテーテルによる血行動態のパラメータとの関連性を報告した。しかしながら、それぞれの組み合わせでの相関性を検証するには不十分な症例数であった。また、PHのそれぞれの原疾患に応じて症例を蓄積し、原疾患別での関連性を検討することも重要である。IPAHの回復症例での解析では、ほぼすべてのパラメータにおいて極めてよい相関関係を示していた（図53）。このことは、PHの原疾患に応じて十

分な症例数で検討すれば、より正確な解析データになりうることを示唆していると思われる。PH 自体が稀な疾患であるため、23 例の少数例での解析しかできなかったが、この症例数でも 3DECHO での心室容量と血行動態との相関関係を示すことができた事実は、臨床的に有用な指標を提示したと考えている (図 50)。今後もより多くのデータを蓄積し更なる研究を続けていきたい。

3DECHO の技術的な限界点としては、右室前壁や肉柱の観察が難しく、そのために心室容量計算に必要な心内膜トレースが難しいことが指摘されている [49]。我々も、今回の研究では同様の点に注意払いながら 3DECHO 検査と解析を行ったが、幸運にも全症例において右室内腔を正確にトレースすることができた。3DECHO による記録はそれほど難しい手技ではなく、通常 2DECHO 検査に数分の追加検査で実施できる。そのため、2DECHO で右室辺縁がうまく撮像できていれば、3DECHO 記録を追加してみる価値はあると思われる。我々の経験によると、手動で右室と左室の全トレースを行い、両心室容量を計算するために 30 分近くの時間を要したが、通常検査後にオフライン解析で行えば通常の検査枠への支障はないと思われる。

【結論】

前半部分においては、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 $mPAP \geq 21\text{mmHg}$ 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。

後半部分においては、PHの非侵襲的な評価方法としての3DECHOの有用性を報告した。心室容量データは形態学的な情報を与えるだけでなく、右室や左室機能を評価できるために非常に重要であり、血行動態の状態も予測することができる。そのことは、PH治療における治療方針決定や治療効果判定においても非常に重要である。今回の拡張期・収縮期リモデリングインデックスのような新しい3DECHOの指標が、日常診療に役に立つことが期待できると思われる。

【謝辞】

本研究全般ならびに論文作成にあたってご指導頂きました、小室一成循環器内科教授、永井良三前循環器内科教授、絹川弘一郎先生、八尾厚史先生、波多野将先生に深く感謝申し上げます。

【引用文献】

1. 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. Jondeau, 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 Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30; 2493-537, 2009.
2. Simonneau, G., I.M. Robbins, M. Beghetti, R.N. Channick, M. Delcroix, C.P. Denton, C.G. Elliott, S.P. Gaine, M.T. Gladwin, Z.C. Jing, M.J. Krowka, D. Langleben, N. Nakanishi, and R. Souza. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54; S43-54, 2009.
3. Lane, K.B., R.D. Machado, M.W. Pauciulo, J.R. Thomson, J.A. Phillips, 3rd, J.E. Loyd, W.C. Nichols, and R.C. Trembath. Heterozygous germline mutations in *BMP2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 26; 81-4, 2000.
4. Trembath, R.C., J.R. Thomson, R.D. Machado, N.V. Morgan, C. Atkinson, I. Winship, G. Simonneau, N. Galie, J.E. Loyd, M. Humbert, W.C. Nichols, N.W. Morrell, J. Berg, A. Manes, J. McGaughan, M. Pauciulo, and L. Wheeler. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 345; 325-34, 2001.
5. Humbert, M., O. Sitbon, and G. Simonneau. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351; 1425-36, 2004.
6. Guazzi, M. and R. Arena. Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. *Nat Rev Cardiol* 7; 648-59, 2010.
7. Jamieson, S.W., D.P. Kapelanski, N. Sakakibara, G.R. Manecke, P.A. Thistlethwaite, K.M. Kerr, R.N. Channick, P.F. Fedullo, and W.R. Auger. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 76; 1457-62; discussion 1462-4, 2003.
8. Ogino, H., M. Ando, H. Matsuda, K. Minatoya, H. Sasaki, N. Nakanishi, S. Kyotani, H. Imanaka, and S. Kitamura. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 82; 630-6, 2006.
9. Feinstein, J.A., S.Z. Goldhaber, J.E. Lock, S.M. Ferndandes, and M.J. Landzberg. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 103; 10-3, 2001.
10. Sugimura, K., Y. Fukumoto, K. Satoh, K. Nochioka, Y. Miura, T. Aoki, S. Tatebe, S. Miyamichi-Yamamoto, and H. Shimokawa. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 76; 485-8, 2012.
 11. Avouac, J., P. Airo, C. Meune, L. Beretta, P. Dieude, P. Caramaschi, K. Tiev, S. Cappelli, E. Diot, A. Vacca, J.L. Cracowski, J. Sibilia, A. Kahan, M. Matucci-Cerinic, and Y. Allanore. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 37; 2290-8, 2010.
 12. Jimenez, S.A. and C.T. Derk. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 140; 37-50, 2004.
 13. Humbert, M., O. Sitbon, A. Chaouat, M. Bertocchi, G. Habib, V. Gressin, A. Yaici, E. Weitzenblum, J.F. Cordier, F. Chabot, C. Dromer, C. Pison, M. Reynaud-Gaubert, A. Haloun, M. Laurent, E. Hachulla, and G. Simonneau. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173; 1023-30, 2006.
 14. Mayes, M.D. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 29; 239-54, 2003.
 15. Allcock, R.J., I. Forrest, P.A. Corris, P.R. Crook, and I.D. Griffiths. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology (Oxford)* 43; 596-602, 2004.
 16. Badesch, D.B., G.E. Raskob, C.G. Elliott, A.M. Krichman, H.W. Farber, A.E. Frost, R.J. Barst, R.L. Benza, T.G. Liou, M. Turner, S. Giles, K. Feldkircher, D.P. Miller, and M.D. McGoon. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 137; 376-87, 2010.
 17. Chung, L., R.T. Domsic, B. Lingala, F. Alkassab, M. Bolster, M.E. Csuka, C. Derk, A. Fischer, T. Frech, D.E. Furst, M. Gomberg-Maitland, M. Hinchcliff, V. Hsu, L.K. Hummers, D. Khanna, T.A. Medsger, Jr., J.A. Molitor, I.R. Preston, E. Schiopu, L. Shapiro, R. Silver, R. Simms, J. Varga, J.K. Gordon, and V.D. Steen. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: Outcomes from the PHAROS registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013.
 18. McLaughlin, V.V. and M.D. McGoon. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 114; 1417-31, 2006.

19. Chaisson, N.F. and P.M. Hassoun. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 144; 1346-56, 2013.
20. Boueiz, A., S.C. Mathai, L.K. Hummers, and P.M. Hassoun. Cardiac complications of systemic sclerosis: recent progress in diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* 22; 696-703, 2010.
21. de Groote, P., V. Gressin, E. Hachulla, P. Carpentier, L. Guillevin, A. Kahan, J. Cabane, C. Frances, N. Lamblin, E. Diot, F. Patat, J. Sibilia, H. Petit, J.L. Cracowski, P. Clerson, and M. Humbert. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 67; 31-6, 2008.
22. Clements, P.J., M. Tan, V.V. McLaughlin, R.J. Oudiz, V.F. Tapson, R.N. Channick, L.J. Rubin, and A. Langer. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann Rheum Dis* 71; 249-52, 2012.
23. Girgis, R.E., S.C. Mathai, J.A. Krishnan, F.M. Wigley, and P.M. Hassoun. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant* 24; 1626-31, 2005.
24. Ryu, J.H., M.J. Krowka, P.A. Pellikka, K.L. Swanson, and M.D. McGoon. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases. *Mayo Clin Proc* 82; 342-50, 2007.
25. Le Pavec, J., R.E. Girgis, N. Lechtzin, S.C. Mathai, D. Launay, L.K. Hummers, A. Zaiman, O. Sitbon, G. Simonneau, M. Humbert, and P.M. Hassoun. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum* 63; 2456-64, 2011.
26. McLaughlin, V.V., S.L. Archer, D.B. Badesch, R.J. Barst, H.W. Farber, J.R. Lindner, M.A. Mathier, M.D. McGoon, M.H. Park, R.S. Rosenson, L.J. Rubin, V.F. Tapson, J. Varga, R.A. Harrington, J.L. Anderson, E.R. Bates, C.R. Bridges, M.J. Eisenberg, V.A. Ferrari, C.L. Grines, M.A. Hlatky, A.K. Jacobs, S. Kaul, R.C. Lichtenberg, D.J. Moliterno, D. Mukherjee, G.M. Pohost, R.S. Schofield, S.J. Shubrooks, J.H. Stein, C.M. Tracy, H.H. Weitz, and D.J. Wesley. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American

- Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 119; 2250-94, 2009.
27. Janda, S., N. Shahidi, K. Gin, and J. Swiston. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 97; 612-22, 2011.
 28. Mukerjee, D., D. St George, C. Knight, J. Davar, A.U. Wells, R.M. Du Bois, C.M. Black, and J.G. Coghlan. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 43; 461-6, 2004.
 29. Williams, M.H., C.E. Handler, R. Akram, C.J. Smith, C. Das, J. Smee, D. Nair, C.P. Denton, C.M. Black, and J.G. Coghlan. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 27; 1485-94, 2006.
 30. Mukerjee, D., L.B. Yap, A.M. Holmes, D. Nair, P. Ayrton, C.M. Black, and J.G. Coghlan. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 97; 1230-6, 2003.
 31. Leuchte, H.H., M. Holzapfel, R.A. Baumgartner, I. Ding, C. Neurohr, M. Vogeser, T. Kolbe, M. Schwaiblmair, and J. Behr. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43; 764-70, 2004.
 32. Fijalkowska, A., M. Kurzyna, A. Torbicki, G. Szewczyk, M. Florczyk, P. Pruszczyk, and M. Szturmowicz. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 129; 1313-21, 2006.
 33. Nagaya, N., T. Nishikimi, M. Uematsu, T. Satoh, S. Kyotani, F. Sakamaki, M. Kakishita, K. Fukushima, Y. Okano, N. Nakanishi, K. Miyatake, and K. Kangawa. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 102; 865-70, 2000.
 34. Blyth, K.G., B.A. Groenning, P.B. Mark, T.N. Martin, J.E. Foster, T. Steedman, J.J. Morton, H.J. Dargie, and A.J. Peacock. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 29; 737-44, 2007.
 35. Steen, V.D., G. Graham, C. Conte, G. Owens, and T.A. Medsger, Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 35; 765-70, 1992.
 36. Galie, N., L. Rubin, M. Hoeper, P. Jansa, H. Al-Hiti, G. Meyer, E. Chiossi, A.

- Kusic-Pajic, and G. Simonneau. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 371; 2093-100, 2008.
37. Lau, E.M., A. Manes, D.S. Celermajer, and N. Galie. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J* 32; 2489-98, 2011.
 38. Grunig, E., D. Mereles, W. Hildebrandt, E.R. Swenson, W. Kubler, H. Kuecherer, and P. Bartsch. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 35; 980-7, 2000.
 39. 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. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 107; 216-23, 1987.
 40. Mininni, S., G. Diricatti, M.C. Vono, C. Giglioli, M. Margheri, G. Olivo, G. Gensini, and G. Galanti. Noninvasive evaluation of right ventricle systolic pressure during dynamic exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography in progressive systemic sclerosis. *Angiology* 47; 467-74, 1996.
 41. Alkotob, M.L., P. Soltani, M.A. Sheatt, M.C. Katsetos, N. Rothfield, W.D. Hager, R.J. Foley, and D.I. Silverman. Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest* 130; 176-81, 2006.
 42. Steen, V., M. Chou, V. Shanmugam, M. Mathias, T. Kuru, and R. Morrissey. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest* 134; 146-51, 2008.
 43. Kovacs, G., A. Berghold, S. Scheidl, and H. Olschewski. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 34; 888-94, 2009.
 44. Lai, W.W., K. Gauvreau, E.S. Rivera, S. Saleeb, A.J. Powell, and T. Geva. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 24; 691-8, 2008.
 45. Danchin, N., A. Cornette, A. Henriquez, J.P. Godenir, G. Ethevenot, J.M. Polu, and P. Sadoul. Two-dimensional echocardiographic assessment of the right ventricle in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 92; 229-33, 1987.
 46. Prakash, R. and H. Matsukubo. Usefulness of echocardiographic right ventricular measurements in estimating right ventricular hypertrophy and right

- ventricular systolic pressure. *Am J Cardiol* 51; 1036-40, 1983.
47. Morikawa, T., M. Murata, S. Okuda, H. Tsuruta, S. Iwanaga, T. Satoh, S. Ogawa, and K. Fukuda. Quantitative analysis of right ventricular function in patients with pulmonary hypertension using three-dimensional echocardiography and a two-dimensional summation method compared to magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 107; 484-9, 2011.
 48. Badano, L.P., C. Ginchina, J. Easaw, D. Muraru, M.T. Grillo, P. Lancellotti, B. Pinamonti, G. Coghlan, M.P. Marra, B.A. Popescu, and S. De Vita. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr* 11; 27-37, 2010.
 49. Tamborini, G., D. Brusoni, J.E. Torres Molina, C.A. Galli, A. Maltagliati, M. Muratori, F. Susini, C. Colombo, F. Maffessanti, and M. Pepi. Feasibility of a new generation three-dimensional echocardiography for right ventricular volumetric and functional measurements. *Am J Cardiol* 102; 499-505, 2008.
 50. Nesser, H.J., W. Tkalec, A.R. Patel, N.D. Masani, J. Niel, B. Markt, and N.G. Pandian. Quantitation of right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography in patients: comparison with magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography. *Echocardiography* 23; 666-80, 2006.
 51. Apfel, H.D., Z. Shen, A.S. Gopal, V. Vangi, D. Solowiejczyk, K. Altmann, R.J. Barst, L.M. Boxt, L.D. Allan, and D.L. King. Quantitative three dimensional echocardiography in patients with pulmonary hypertension and compressed left ventricles: comparison with cross sectional echocardiography and magnetic resonance imaging. *Heart* 76; 350-4, 1996.
 52. Fukuda, S., H. Watanabe, M. Daimon, Y. Abe, A. Hirashiki, K. Hirata, H. Ito, M. Iwai-Takano, K. Iwakura, C. Izumi, T. Hidaka, T. Yuasa, K. Murata, S. Nakatani, K. Negishi, K. Nishigami, T. Nishikage, T. Ota, A. Hayashida, K. Sakata, N. Tanaka, S. Yamada, K. Yamamoto, and J. Yoshikawa. Normal values of real-time 3-dimensional echocardiographic parameters in a healthy Japanese population: the JAMP-3D Study. *Circ J* 76; 1177-81, 2012.
 53. Fischer, A. and R. du Bois. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 380; 689-98, 2012.
 54. 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.
55. 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.
 56. 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.
 57. Tzelepis, G.E., N.L. Kelekis, S.C. Plastiras, P. Mitseas, N. Economopoulos, C. Kampolis, E.J. Gialafos, I. Moysakis, 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.
 58. 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.
 59. Koike, A., M. Hiroe, H. Adachi, T. Yajima, A. Nogami, H. Ito, T. Takamoto, K. Taniguchi, and F. Marumo. Anaerobic metabolism as an indicator of aerobic function during exercise in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 20; 120-6, 1992.
 60. Mancini, D.M., H. Eisen, W. Kusmaul, 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.
 61. 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.
 62. Wood, P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 20; 557-70, 1958.
 63. Cua, C.L. and T.F. Feltes. Echocardiographic evaluation of the single right ventricle in congenital heart disease: results of new techniques. *Circ J* 76; 22-31, 2012.
 64. Yang, H.S., R.C. Bansal, F. Mookadam, B.K. Khandheria, A.J. Tajik, and K.

- Chandrasekaran. Practical guide for three-dimensional transthoracic echocardiography using a fully sampled matrix array transducer. *J Am Soc Echocardiogr* 21; 979-89; quiz 1081-2, 2008.
65. Yamazaki, T., J. Suzuki, R. Shimamoto, T. Tsuji, Y. Ohmoto-Sekine, K. Ohtomo, and R. Nagai. A new therapeutic strategy for hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy in humans. A randomized and prospective study with an Angiotensin II receptor blocker. *Int Heart J* 48; 715-24, 2007.
 66. Suzuki, J., R. Shimamoto, J. Nishikawa, T. Yamazaki, T. Tsuji, F. Nakamura, W.S. Shin, T. Nakajima, T. Toyo-Oka, and K. Ohotomo. Morphological onset and early diagnosis in apical hypertrophic cardiomyopathy: a long term analysis with nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 33; 146-51, 1999.
 67. Yamazaki, T., J. Suzuki, R. Shimamoto, T. Tsuji, Y. Ohmoto, T. Toyo-oka, M. Omata, K. Ohtomo, and R. Nagai. Focalized contractile impairment at hypertrophied myocardium proven in consideration of wall stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J* 47; 247-58, 2006.
 68. Maki, H., A. Yao, T. Inaba, T. Shiga, M. Hatano, K. Kinugawa, T. Yamashita, T. Aizawa, and R. Nagai. Initial and programmed combination therapy with oral drugs for severe idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 52; 323-6, 2011.
 69. Miura, Y., Y. Fukumoto, K. Sugimura, M. Oikawa, M. Nakano, S. Tatebe, S. Miyamichi, K. Satoh, and H. Shimokawa. Identification of new prognostic factors of pulmonary hypertension. *Circ J* 74; 1965-71, 2010.
 70. Sitbon, O., M. Humbert, H. Nunes, F. Parent, G. Garcia, P. Herve, M. Rainisio, and G. Simonneau. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 40; 780-8, 2002.
 71. Okada, O., N. Tanabe, J. Yasuda, Y. Yoshida, K. Katoh, T. Yamamoto, and T. Kuriyama. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990. *Intern Med* 38; 12-6, 1999.
 72. Sandoval, J., O. Bauerle, A. Palomar, A. Gomez, M.L. Martinez-Guerra, M. Beltran, and M.L. Guerrero. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 89; 1733-44, 1994.
 73. Glanville, A.R., C.M. Burke, J. Theodore, and E.D. Robin. Primary pulmonary hypertension. Length of survival in patients referred for heart-lung transplantation. *Chest* 91; 675-81, 1987.
 74. D'Alonzo, G.E., R.J. Barst, S.M. Ayres, E.H. Bergofsky, B.H. Brundage, K.M.

- Detre, A.P. Fishman, R.M. Goldring, B.M. Groves, J.T. Kernis, and et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115; 343-9, 1991.
75. McLaughlin, V.V., K.W. Presberg, R.L. Doyle, S.H. Abman, D.C. McCrory, T. Fortin, and G. Ahearn. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 126; 78S-92S, 2004.
 76. Yamada, Y., S. Okuda, M. Kataoka, A. Tanimoto, Y. Tamura, T. Abe, T. Okamura, K. Fukuda, T. Satoh, and S. Kuribayashi. Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy. *Circ J* 76; 1737-43, 2012.
 77. Rosenkranz, S. Pulmonary hypertension: current diagnosis and treatment. *Clin Res Cardiol* 96; 527-41, 2007.
 78. Eysmann, S.B., H.I. Palevsky, N. Reichel, K. Hackney, and P.S. Douglas. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 80; 353-60, 1989.
 79. Fuster, V., P.M. Steele, W.D. Edwards, B.J. Gersh, M.D. McGoon, and R.L. Frye. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 70; 580-7, 1984.
 80. Shimada, Y.J., M. Shiota, R.J. Siegel, and T. Shiota. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr* 23; 943-53, 2010.

【図の説明】

図 1. Dana Point 分類 2008

PHの分類に関しては、2008年のDana point分類により病態生理的な観点とその後の治療方針の観点からGroup 1からGroup 5まで大きく5つに大分類されている。Group 1は肺動脈に病因がある肺動脈性肺高血圧症（PAH）、Group 2は左心疾患の障害により引き起こされるPH。Group 3は呼吸器疾患や低酸素血症が原因となり引き起こされるPH。Group 4は肺動脈への血栓塞栓症が慢性期まで影響を及ぼすことで引き起こされるPH、Group 5は複合的な要因で引き起こされるPHである。PAH：Pulmonary Arterial Hypertension, IPAH：Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension, HPAH：Heritable Pulmonary Arterial Hypertension, APAH：Associated with PAH, PVOH：Pulmonary veno-occlusive disease, PCH：Pulmonary capillary hemangiomatosis, COPD：chronic obstructive pulmonary disease, CTEPH：chronic thromboembolic pulmonary hypertension

図 2. PH 診断の流れ

自覚症状、心エコー検査を含む各種検査からPHが疑われた場合、右心カテーテル検査を行う。mPAPが25mmHgより低ければPHなしとなり、mPAPが25mmHg以上の場合、mPCWPの値からpre-papillary PHとpost-capillary PH (group 2 左心疾患に伴うPH)を最初に区別する。Pre-capillary PHであった場合、肺疾患が認められれば肺疾患・低酸素症によるGroup 3 PHと診断される。次に肺動脈内血栓をCT、肺血流シンチグラム、肺動脈造影などで証明する。証明されれば肺動脈血栓塞栓によるGroup 4 CTEPHと診断される。血栓が無ければ除外診断としてGroup 1 PAHと診断される。また同時に行う全身検索で代謝、血液疾患などが認められた場合、不明あるいは多因子によるGroup 5 PHと診断される。PH：pulmonary hypertension, CT：computed tomography, CTEPH：chronic thromboembolic pulmonary hypertension, mPAP：mean pulmonary arterial pressure, mPCWP：mean pulmonary capillary wedge pressure, PAH = pulmonary hypertension

図 3. SSc-PH の予後

(A) 様々な原因によるPHの予後

<SSc-PHの予後>

様々な原因によるPHの予後の中でも、膠原病に続発するPHは極めて予後不良である。膠原病の中では特にSSc-PHの頻度が高く、SSc-PHの1年、2年、3年生存率はそれぞれ70%、42%、38%と報告されており、その他の原因によるPHと比べて予後不良である。

(B) SScのPH合併による予後

SScの中で予後を見ると、PHを合併していないSSc (SSc-non-PH)の3年生存

率は約 80%であるのに対し、SSc-PH の 3 年生存率は約 30%と予後に大きな差がある。予後の差に関しては不明な点が多い。PPH : primary pulmonary hypertension, SSc : systemic sclerosis, PH : pulmonary hypertension, SSc-PH : Systemic sclerosis with pulmonary hypertension, mPAP : mean pulmonary arterial pressure

図 4. 肺循環と mPAP の関係

横軸に正常な肺循環の割合、縦軸に平均肺動脈圧 (mPAP) を示した。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。そのおおよその基準点は mPAP が 20-21mmHg 前後であり、mPAP がその値よりも小さい間は、肺循環障害は無症状のうちに潜在的に進行している。PH は mPAP \geq 21mmHg、境界型 PH (border-PH) は mPAP \geq 21mmHg と定義されているが、mPAP が 21mmHg より小さい段階での病態的な意義は全く不明である。mPAP \geq 25mmHg という従来の PH の診断基準では、肺動脈障害のリモデリング抑制を図るといった目的では時期が遅い可能性がある。今回の研究では mPAP により 4 群に分類し、(1) NP 群 (正常圧群 : normal pressure) : mPAP < 15mmHg、(2) pre-PH 群 : $15 \leq$ mPAP < 21mmHg、(3) border-PH 群 : $21 \leq$ mPAP < 25 mmHg、(4) PH 群 : mPAP \geq 25mmHg と定義して研究を行った。mPAP : mean pulmonary arterial pressure, border-PH : borderline pulmonary hypertension, PH : pulmonary hypertension, pre-PH : pre-PH stage, NP : normal pressure

図 5. 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 \pm 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、全 SSc で見ると 4 年目から著明に予後不良であった。SSc : systemic sclerosis

図 6. 生存曲線 SSc4 群

Kaplan-Meier 法により NP 群、pre-PH 群、border-PH 群、PH 群、それぞれの群間で予後を解析した。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。NP 群は 1~4 年生存率 100%、pre-PH 群は 1~4 年生存率 98%であったのに比較して、border-PH 群の 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 88%、88%、88%、61%、PH 群の 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 73%、73%、65%、35%であり、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。

図 7. 生存曲線 NP 群とそれ以外の群

mPAP<15mmHg (NP 群) と mPAP \geq 15mmHg 2 群間を Cox 比例ハザードモデルにより生存曲線を比較した。mPAP<15mmHg (NP 群) では1~4年生存率100%だったが、mPAP \geq 15mmHg では1年、2年、3年、4年生存率はそれぞれ93%、92%、89%、60%であった。mPAP: mean pulmonary arterial pressure

図 8. 生存曲線 Border-PH 群とそれ以外の群

mPAP<21mmHg (NP 群+pre-PH 群) と mPAP \geq 21mmHg (border-PH 群+PH 群) の2群間を Cox 比例ハザードモデルにより生存曲線を比較した。mPAP<21mmHg では1年、2年、3年、4年生存率はそれぞれ99%、99%、99%、97%であったのに比べ、mPAP \geq 21mmHg では1年、2年、3年、4年生存率はそれぞれ84%、81%、76%、44%であった。mPAP \geq 21mmHg 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)。mPAP: mean pulmonary arterial pressure

図 9. 生存曲線 PH 群とそれ以外の群

mPAP<25mmHg (non-PH 群) と mPAP \geq 25mmHg (PH 群) の2群間を Cox 比例ハザードモデルにより生存曲線を比較した。mPAP<25mmHg では1年、2年、3年、4年生存率はそれぞれ98%、97%、96%、88%であったのに比べ、mPAP \geq 25mmHg では1年、2年、3年、4年生存率はそれぞれ82%、79%、72%、34%であった。mPAP \geq 25mmHg 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)。mPAP: mean pulmonary arterial pressure

図 10. 生存曲線 WHO 分類での3群

自覚症状の程度を示す WHO 肺高血圧症機能分類により生存曲線を比較した。WHO class I は身体活動に制限のない PH であり、普通の身体活動では過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。WHO class II は身体活動に軽度の制限のある PH 患者であり、安静時には自覚症状がないが、普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。WHO class III は身体活動に著しい制限のある PH 患者であり、安静時には自覚症状がないが、普通以下の身体活動で、過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。WHO class IV は、どんな身体活動もすべて苦痛となる PH 患者であり、安静時にも、呼吸困難および/または疲労がみられる。どんな活動でも自覚症状の増悪がある。WHO class I 群は1~4年生存率は99%で不変だったが、WHO class II 群は1年、2年、3年、4年生存率はそれぞれ91%、91%、91%、59%、WHO class III の群は1年、2年、3年、4年生存率はそれぞれ86%、76%、67%、36%であり、WHO class II は4年目から予後悪化を認めていた。WHO class II 群と WHO class I 群ではハザード比 14.672、(95%CI 1.702-126.515, P=0.0031)、WHO class III 群と WHO class II

群ではハザード比 1.865 (95%CI 0.568-6.129, P=0.2997)、WHO class III群と WHO class I群ではハザード比 30.476 (95%CI 3.507-264.841, P=0.0001) であり、自覚症状の進行と予後不良とが関係していた。HR : hazard ratio

図 11. 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。(A) からは、WHO class I には NP 群と pre-PH 群が多く、WHO class II にはすべての群がばらついて存在している。WHO class III には PH 群が多く、1 例のみ pre-PH 群が存在した (pre-PH 群の死亡症例)。WHO class IV の症例はなかった。このことから、軽度から中等度の労作時症状である WHO class II に多くの症例が存在しており、自覚症状に乏しい症例が多いことが分かる。(B) からは、NP 群と pre-PH 群には軽い症状が多く、border-PH 群から比較的強い症状が強くなる傾向にあることが分かる。SSc : systemic sclerosis

図 12. Cox 比例ハザード解析 (年齢、性別、BMI、BSA)

(図 12 から図 43) にかけては、生存率の差により各パラメータに関してカットオフ値を求めて 2 群に分類し、単変量 Cox 比例ハザード解析で生命予後曲線を比較した。(A) 年齢 64 歳以上ではハザード比 4.2 (95%CI 1.174-15.365, P=0.0275) であり有意差を認めた。(B) 性別の違いでは、男性ではハザード比 3.3 (95%CI 0.987-10.734, P=0.0526) であり有意差を認めなかった。(C) BMI 18.77 (kg/m²) 以下ではハザード比 5.0 (95%CI 0.646-38.118, P=0.1236) であり有意差を認めなかった。(D) BSA 1.72 (m²) 以上ではハザード比 2.3 (95%CI 0.627-8.385, P=0.2099) であり有意差を認めなかった。BMI : body-mass index, BSA : body surface area

図 13. Cox 比例ハザード解析 (症状発現からの年数、SSc のタイプ)

(A) 症状発現からの期間 6 年以上ではハザード比 2.0 (95%CI 0.528-7.623, P=0.3069) であり有意差を認めなかった。(B) SSc のタイプ分類である dcSSc ではハザード比 2.6 (95%CI 0.848-7.684, P=0.0955) であり有意差を認めなかった。lcSSc : limited cutaneous SSc, dcSSc : diffuse cutaneous SSc.

図 14. 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)

(A) 抗 U1-RNP 抗体が陽性の群ではハザード比 (95%CI, P=) であり有意差を認めなかった。(B) 抗 Scl-70 抗体が陽性の群ではハザード比 (95%CI, P=) であり有意差を認めなかった。(C) 抗セントロメア抗体が陽性の群ではハザード比 (95%CI, P=) であり有意差を認めなかった。ACA : anti-centromere antibody

図 15. Cox 比例ハザード解析 (eGFR, Hb, CRP)

(A) eGFR $62(\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.72\text{m}^2)$ 以下ではハザード比 4.4 (95%CI 1.404-13.857, $P=0.0111$) であり有意差を認めた。(B) CRP $0.51(\text{mg/dl})$ 以上ではハザード比 6.5 (95%CI 2.101-20.148, $P=0.0012$) であり有意差を認めた。(C) Hb $10.2(\text{mg/dl})$ 以下ではハザード比 4.5 (95%CI 1.4393-13.422, $P=0.0075$) であり有意差を認めた。
eGFR : estimated glomerular filtration rate, BNP : brain natriuretic peptide, CRP : C-reactive protein

図 16. BNP の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) BNP $79.3(\text{pg/ml})$ 以上ではハザード比 12.4 (95%CI 2.692-57.132, $P=0.0012$) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で BNP の分布を示した。BNP $\geq 79.3(\text{pg/ml})$ の基準により pre-PH 群と PH 群は分離できるが、border-PH 群は分離できない。Pre-PH 群であっても BNP 200-400 (pg/ml)に分布する症例や、PH 群には BNP $\geq 1400(\text{pg/ml})$ の異状高値を示す症例が存在することも分かる。BNP : brain natriuretic peptide

図 17. EF の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) EF 71(%)以下ではハザード比 1.9 (95%CI 0.588-6.299, $P=0.279$) であり有意差を認めなかった。(B) 各群における箱ひげ図で EF の分布を示した。PH 群では軽度低下する傾向にあるが、4 群ではほぼ不変であることが分かる。EF : ejection fraction

図 18. E/A の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) E/A 比 1.17 以上ではハザード比 2.5 (95%CI 0.693-90.67, $P=0.161$) であり有意差を認めなかった。(B) 各群における箱ひげ図で E/A 比の分布を示した。E/A 比の正常所見は 1-2 であり、E/A 比 1 以下は拡張能障害を示唆すると言われている。Pre-PH 群から正常値より低下する傾向にあることが分かる。

図 19. TR-PG の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) TR-PG $36(\text{mmhg})$ 以上ではハザード比 5.1 (95%CI 1.208-21.21, $P=0.0265$) であり有意差を認めなかった。(B) 各群における箱ひげ図で TR-PG の分布を示した。TR-PG は段階的に増加しており、死亡の有無と言う観点からは NP 群と pre-PH 群とが分離されていることが分かる。Border-PH や PH の確定診断のためのスクリーニング基準としては、もう少し低めの値に設定する必要がある。
TR-PG : tricuspid regurgitation - pressure gradient

図 20. Peak-VO2 の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) peak-VO₂ 10.5 (ml/kg/min)以下ではハザード比 1.10 (95%CI 0.060-19.875, P=0.9508) であり有意差を認めなかった。(B) 各群における箱ひげ図で peak-VO₂ の分布を示した。SSc に伴う全身の筋力低下や強い呼吸不全のため、CPX は全例に施行できなかった。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%) の実施症例による解析となる。peak-VO₂ 値の基準値としては、健常者 32.4±7.1、心不全 NYHA class I :25.1±4.8、NYHA class II : 21.1±4.7、NYHA class III : 16.9±2.7 (ml/kg/min)、心臓移植の判定基準 peak VO₂ ≤14 (ml/kg/min) などがある。その基準から、SSc は全体的に運動耐用能が著明に低下しているために生命予後の有意差がでなかったことが分かる。ただ、PH の進行に応じて段階的に低下している。NP 群や pre-PH 群の初期病態でも peak-VO₂ は:18.8±3.7、16.8±4.0 (ml/kg/min) と低値であり、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、peak-VO₂ 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。peak-VO₂: 最大酸素摂取量

図 21. Cox 比例ハザード解析 (limited ILD, extensive ILD)

(A) limited ILD を認めた群ではハザード比 1.0 (95%CI 0.340-3.137, P=0.9486) であり有意差を認めなかった。(B) extensive ILD を認めた群ではハザード比 8.5 (95%CI 1.804-39.65, P=0.0068) であり有意差を認めた。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。ILD : interstitial lung disease

図 22. %VC の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) %VC 64.9(%)以下ではハザード比 10.6 (95%CI 2.815-40.22, P=0.0005) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で%VC の分布を示した。段階的に%VC が悪化していることが分かる。VC : vital capacity

図 23. %DLCO の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) %DLCO 50.1(%)以下ではハザード比 10.3 (95%CI 1.852-57.29, P=0.0077) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で%DLCO の分布を示した。段階的に%DLCO が悪化していることが分かる。Pre-PH 群はばらつきが多い。DLCO : diffusing capacity of lung for carbon monoxide

図 24. %VC/%DLCO の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) %VC/%DLCO 1.78 以上ではハザード比 4.1 (95%CI 0.940-18.08, P=0.0605) であり有意差を認めなかった。(B) 各群における箱ひげ図で%VC/%DLCO の分布を示した。段階的に悪化していることが分かる。VC : vital capacity, DLCO : diffusing capacity of lung for carbon monoxide

図 25. HR の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) HR 77(mon)以上ではハザード比 11.8 (95%CI 3.289-42.52, P=0.002) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で HR の分布を示した。Pre-PH 群の段階から増加し、PH 群でさらに増加していることが分かる。HR : heart rate

図 26. mRAP のカットオフ値と Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) mRAP 10(mmHg)以上ではハザード比 6.3 (95%CI 13.24-29.48, P=0.0207) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で mRAP の分布を示した。PH 群から特に増悪を認めている。mRAP : mean right atrial pressure

図 27. RVSP のカットオフ値と Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) RVSP 35(mmHg)以上ではハザード比 26.5 (95%CI 3.351-209.89, P=0.0019) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で RVSP の分布を示した。RVSP は段階的に増加し、この基準で border-PH 群以上をきれいに分離できることが分かる。RVSP : right ventricle systolic pressure,

図 28. RVEDP の値と Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) RVEDP 8(mmHg)以上ではハザード比 3.3 (95%CI 1.064-10.12, P=0.0386) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で RVEDP の分布を示した。mRAP 同様に PH 群から特に増悪を認めている。PH 群に至って右室の拡張末期は耐えられなくなり上昇し、臨床的に右心不全を呈するようになることが分かる。RVEDP : right ventricle end-diastolic pressure

図 29. mPCWP の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) mPCWP 11(mmHg)以上ではハザード比 2.4 (95%CI 0.743-8.049, P=0.1413) であり有意差を認めなかった。(B) 各群における箱ひげ図で mPCWP の分布を示した。PH の進行が進むにつれて増加傾向にはあるが全体的に低値であり、各群でもばらつきが大きいことが分かる。mPCWP : mean pulmonary capillary wedge pressure

図 30. mPAP の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) mPAP 21(mmHg)以上ではハザード比 29.2 (95%CI 3.663-232.91, P=0.0014) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で mPAP の分布を示した。SSc-PH 群では mPA 45mmHg 程度が最大値だった。mPAP : mean pulmonary artery pressure

図 31. PVR の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) PVR 295(dyne \cdot sec⁻¹ \cdot cm⁻⁵)以上ではハザード比 12.3 (95%CI 2.570-58.51, P=0.0017) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で PVR の分布を示した。Border-PH 群まで単調に増加しているが、PH 群より著明な増加を認めていた。mPAP 上昇によるものと思われる。PVR : pulmonary vascular resistance

図 32. SVR の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) SVR 2110(dyne \cdot sec⁻¹ \cdot cm⁻⁵)以上ではハザード比 1.8 (95%CI 0.615-5.408, P=0.2803) であり有意差を認めなかった。(B) 各群における箱ひげ図で SVR の分布を示した。4 群間で差を認めておらず、正常値よりは全体的に高めであることが分かる。SVR : systemic vascular resistance

図 33. PVR/SVR 比の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) PVR/SVR \times 100 :15.7 以上ではハザード比 13.5 (95%CI 2.823-64.99, P=0.0011) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で PVR/SVR の分布を示した。PVR よりも軽度だがより border-PH 群や PH 群を分離している。PVR : pulmonary vascular resistance, SVR : systemic vascular resistance

図 34. SaO₂ の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) SaO₂ : 93(%)以下ではハザード比 4.2 (95%CI 1.433-12.34, P=0.0089) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で SaO₂ の分布を示した。PH 群から臨床的な低酸素血症を呈し始めることが分かる。SaO₂ : oxygen saturation (動脈血酸素飽和度)

図 35. SvO₂ の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) SvO₂ : 66.7(%)以下ではハザード比 6.2 (95%CI 1.572-24.18, P=0.0091) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図での分布を示した。SaO₂ に比べて PH 進行に応じて段階的に低下していることが分かる。SvO₂ : mixed vein saturation (混合静脈血酸素飽和度)

図 36. CI の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) CI 1.91(ml/min)以下ではハザード比 3.8 (95%CI 1.234-11.59, P=0.0199) で

あり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で CI の分布を示した。NP 群から CI は正常下限にあり、pre-PH 群からは正常値より低くなる。CI は初期段階から全体的に低値であること分かる。CI : cardiac index

図 37. StVI の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) StVI $24.6(\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2)$ 以下ではハザード比 6.5 (95%CI 2.160-19.81, $P=0.0009$) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で StVI の分布を示した。CI に比べると PH 群で明らかに正常値以下になることが分かる。HR 上昇による代償作用が働いていると思われる。StVI : stroke volume index

図 38. PAC の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) PAC $2.23(\text{mmHg}/\text{ml})$ 以下ではハザード比 31.1 (95%CI 4.027-140.81, $P=0.001$) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で PAC の分布を示した。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。PAC (肺動脈コンプライアンス) は、StV (1 回拍出量) / (sPAP (肺動脈拡張期圧)) - dPAP (肺動脈収縮期圧)) により求められるが、肺動脈の柔軟性や血流の流れやすさを総合的に評価している。PAC で表現される、右室が肺動脈脈圧差に抗して送る一心拍辺りの血流量が、PH の進行に応じて段階的に低下していくと思われる。PAC : pulmonary artery compliance

図 39. AOC の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) AOC $1.08(\text{mmHg}/\text{ml})$ 以下ではハザード比 2.3 (95%CI 0.725-0.7550, $P=0.1549$) であり有意差を認めなかった。(B) 各群における箱ひげ図で AOC の分布を示した。PAC の定義を拡張し、AOC (大動脈コンプライアンス) を一回拍出量 (StV) / (体血圧収縮期圧 (sBP : systolic BP) - 体血圧拡張期圧 (dBP : diastolic BP)) と定義して求めたが、NP 群から pre-PH 群で低下するものの、その後はあまり変化していなかった。AOC: Aortic compliance

図 40. PAC/AOC の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) PAC/AOC 2.06 以下ではハザード比 8.4 (95%CI 2.498-28.225, $P=0.0006$) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で PAC/AOC の分布を示した。4 群間で差を認めなかった。PAC : pulmonary artery compliance, AOC: Aortic compliance

図 41. RVSWI の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) RVSWI : $7(\text{ml}/\text{mmHg}/\text{m}^2)$ 以上ではハザード比 10.7 (95%CI 2.230-49.831, $P=0.0025$) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図で RVSWI の分布

を示した。1回仕事係数は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指標だが、NP群の段階でRVSWIは正常値より低い値になっている。SScにおいては仕事可能な心室の予備量そのものが低いことを示唆している可能性がある。PHの段階が進むにつれて、左室よりも右室の方に大きな負荷がかかってくるのが分かる。RVSWI: right ventricular stroke work index

図 42. LVSWI の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) LVSWI: 26.7(ml/mmHg/m²)以下ではハザード比 6.2 (95%CI 1.915-20.326, P=0.0024) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図でLVSWIの分布を示した。PHの進行に応じて左室負荷よりも右室に負荷がかかっていることが分かる。LVSWI: left ventricular stroke work index

図 43. LVSWI/RVSWI の Cox 比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

(A) LVSWI/RVSWI 比が 4.7 以下ではハザード比 13.6 (95%CI 2.853-65.22, P=0.0011) であり有意差を認めた。(B) 各群における箱ひげ図でLVSWI/RVSWIの分布を示した。SSc-PHは左心よりも右心の負荷が大きいことが分かる。LVSWI: left ventricular stroke work index, RVSWI: right ventricular stroke work index

図 44. 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。PH: pulmonary hypertension, non-PH: non pulmonary hypertension, TTE: transthoracic echocardiography, RVSP: right ventricular systolic pressure, RHC: right heart catheterization, sPAP: systolic pulmonary artery pressure, mPAP: mean pulmonary artery pressure

図 45. 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。PH: pulmonary hypertension, non-PH: non pulmonary hypertension, TTE: transthoracic echocardiography, RVSP: right ventricular systolic pressure, RHC: right heart catheterization, sPAP: systolic pulmonary artery pressure, mPAP: mean pulmonary artery pressure

図 46. 代表的パラメータ (CI、PVR、peak-VO₂)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-VO₂ 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-VO₂ 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。mPAP : mean pulmonary artery pressure, CI : cardiac index, PVR : pulmonary vascular resistance

図 47. 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。PH : pulmonary hypertension, mPAP : mean pulmonary arterial pressure, PVR : pulmonary vascular resistance, CI : cardiac index, StVI : stroke volume index, SSc: Systemic sclerosis, ILD : Interstitial Lung Disease, BNP: brain natriuretic peptide, TTE : transthoracic echocardiography, TR-PG : TR pressure gradient.

図 48. 3DECHO の画像

3DECHO で構築される実際の 3 次元画像を示す。

図 49. 3DECHO と MRI の容量評価の関係

3DECHO で計測した LVEDVI, LVESVI, LVStVI, LVEF, RVEDVI, RVESVI, RVStVI, RVEF は、心臓 MRI の計測値お非常によく一致している。LVEDVI : left ventricle end-diastolic volume index, LVESVI : left ventricle end-systolic volume index, LVStVI : left ventricle stroke volume stroke volume index, LVEF : left ventricle ejection fraction, RVEDVI : right ventricle end-diastolic volume index, RVESVI : right ventricle end-systolic volume index, RVStVI : right ventricle stroke volume stroke volume index, RVEF : right ventricle ejection fraction.

図 50. 3DECHO での LV/RV 容量と血行動態 (PVR, mPAP, mRAP) との関係

(A) LVEDVI、LVESVI と PVR, mPAP, mRAP との関係を示した。LVEDVI は PVR と有意に負の相関を認めた ($R=-0.48, P=0.02$)。

(B) RVEDVI、RVESVI と PVR, mPAP, mRAP との関係を示した。RVESVI と PVR, mPAP はそれぞれ有意に正の相関を認めた ($R=0.42, P=0.03$) ($R=0.46, P=0.03$)。RVEDVI と mPAP は有意に正の相関を認めた ($R=0.41, P<0.05$)。LVEDVI : left ventricle end-diastolic volume index, LVESVI : left ventricle end-systolic volume index, RVEDVI : right ventricle end-diastolic volume index, RVESVI : right ventricle end-systolic volume index, PVR : pulmonary vascular resistance, mPAP : mean pulmonary arterial pressure, mRAP : mean right arterial pressure

図 51. 3DECHO での RV-EF と血行動態 (PVR, mPAP, mRAP) との関係

RVEF は PVR, mRAP と有意の負の相関を認めた ($R=-0.57, P=0.004$) ($R=-0.45, P=0.03$)。RVEF : right ventricle ejection fraction., PVR : pulmonary vascular resistance, mPAP : mean pulmonary arterial pressure, mRAP : mean right arterial pressure

図 52. 3DECHO での拡張期、収縮期のリモデリングインデックスと血行動態 (PVR, mPAP, mRAP) との関係

拡張期リモデリングインデックスを RVEDVI/LVEDVI、収縮期リモデリングインデックスを RVESVI/LVESVI と定義した。それぞれもの値と PVR, mPAP, mRAP の相関関係を調べた。拡張期リモデリングインデックスは PVR と mRAP に有意に相関しており ($R=0.67, P=0.0005$) ($R=0.42, P<0.05$)、収縮期リモデリングインデックスは PVR と有意に相関していた ($R=0.55, P=0.006$)。RVEDVI : right ventricle end-diastolic volume index, LVEDVI : left ventricle end-diastolic volume index, RVESVI : right ventricle end-systolic volume index, LVESVI : left ventricle end-systolic volume index, PVR : pulmonary vascular resistance, mPAP : mean pulmonary arterial pressure, mRAP : mean right arterial pressure

図 53. 重症 IPAH の改善例における 3DECHO 容量評価と血行動態 (PVR, mPAP, mRAP) との関係

(A) LVEDVI と LVESVI は、PVR、mPAP、mRAP といずれも強い負の相関を認めていた ($R=-0.83, P=0.04$) ($R=-0.95, P=0.003$) ($R=-0.79, P=0.06$)。

(B) RVEDVI と RVESVI は、PVR、mPAP、mRAP といずれも強い正の相関を認めていた ($R=0.98, P=0.0005$) ($R=0.95, P=0.003$) ($R=0.91, P=0.01$)。

(C) RVEF は、PVR、mPAP、mRAP といずれも強い負の相関を認めていた ($R=-0.85, P=0.03$) ($R=-0.96, P=0.002$) ($R=-0.81, P=0.05$)。RVEDVI : right ventricle end-diastolic volume index, LVEDVI : left ventricle end-diastolic volume index, RVESVI : right

ventricle end-systolic volume index, LVESVI : left ventricle end-systolic volume index,
PVR : pulmonary vascular resistance, mPAP : mean pulmonary arterial pressure,
mRAP : mean right arterial pressure

**表1. ESC / ERSによる心エコーでの
PHスクリーニング基準**

可能性	基準
可能性は低い	TR速度 \leq 2.8 m/sec (PASP \leq 36mmHg)であり、 その他のTTE所見は正常
可能性あり	TR速度 \leq 2.8 m/sec (PASP \leq 36mmHg)だが、 TTEでその他にPHを疑せる所見あり
可能性あり	TR速度:2.9-3.4 m/sec (PASP: 37-50mmHg)であり、 TTE所見は正常
可能性高い	TR速度 \geq 3.4 m/sec (PASP $>$ 50mmHg)。 TTEでその他の所見は問わない。

ESC/ERS : European Society of Cardiology / European Respiratory Society, TTE: transthoracic echocardiography, PH : pulmonary hypertension, TR : tricuspid regurgitation, PASP : pulmonary artery systolic pressure

Galiè N et al, Eur Respir J. 2009 Dec;34(6):1219-63.より改変

表2. SSc137例でのTR圧較差による
PH診断の感度、特異度

TR圧較差	感度 [%]	特異度 [%]	陽性的中率 [%]	陰性的中率 [%]
<30と \geq 30mmHg	88	42	73	57
<35と \geq 35mmHg	75	66	85	50
<40と \geq 40mmHg	58	87	92	44
<45と \geq 45mmHg	47	97	98	41

TTE: transthoracic echocardiography, TR : tricuspid regurgitant

Mukerjee D et al. Rheumatology (Oxford). 2004 Apr;43(4):461-6..より改変

表3. SSc4群の基礎疾患

	NP (n=78)	Pre-PH (n=64)	Border-PH (n=17)	PH (n=19)	ALL (n=178)	P value
年齢 (歳)	53.1 ± 14.2	63.3 ± 12.8	59.9 ± 11	69 ± 9	54 ± 14	<0.05
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	<0.01
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	<0.01
Hb (mg/dl)	12.2 ± 1.4	11.5 ± 1.4	11.4 ± 1.7	11.0 ± 2.0	12.0 ± 1.6	<0.01
BNP (pg/ml)	31 ± 21	76 ± 90	118 ± 156	436 ± 456	99 ± 203	<0.01
CRP (mg/dl)	0.07 ± 0.09	0.33 ± 0.52	0.60 ± 0.59	1.1 ± 1.7	0.3 ± 0.7	<0.01
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	<0.01
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%)	<0.01
ILD (Extensive)	5 (6%)	21 (33%)	11 (65%)	14 (74%)	51 (29%)	<0.01
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%)	<0.05
Ca受容体拮抗薬	3 (4%)	12 (19%)	2 (12%)	6 (32%)	23 (13%)	<0.05
ワルファリン	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%)	<0.01
サルボグレラート塩酸塩	2 (3%)	15 (23%)	1 (6%)	1 (5%)	19 (11%)	<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

表4. SSc 4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)	P value
TTE						
TR-PG (mmHg)	21 ± 6	26 ± 8	36 ± 10	57 ± 19	28 ± 14	<0.01
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	<0.01
E'	10.3 ± 2.8	9.2 ± 2.8	8.5 ± 4.1	7.6 ± 2.8	9.6 ± 2.9	<0.05
E/e'	7.3 ± 2.4	8.5 ± 3.4	10.4 ± 4.2	10.9 ± 6.2	1.1 ± 0.4	<0.05
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	<0.01
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	<0.01
呼吸機能						
%VC	98.5 ± 19.8	89.5 ± 20.0	79.8 ± 22.4	70 ± 21	90.5 ± 22	<0.01
%FEV 1.0	95.9 ± 19.3	89.5 ± 18.9	77.4 ± 18.9	75 ± 20	90 ± 20	<0.01
%DLCO	89.1 ± 16.3	5.4 ± 20.9	54.1 ± 14.7	46.6 ± 17.7	77 ± 23	<0.01
%VC/%DLCO	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.5	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.7	1.3 ± 0.5	<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

表5. SSc 4群の血行動態

	NP (n=78)	Pre-PH (n=64)	Border-PH (n=17)	PH (n=19)	All (n=178)	P value
RHC						
HR (/min)	65±9	72±13	72±13	82±12	70±12	<0.01
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	<0.01
RVSP (mmHg)	24±4	30±4	37±4	55±13	31±11	<0.01
RVEDP (mmHg)	5±2	7±2	6±2	9±4	7±3	<0.01
PAP (mmHg)						
systolic	21±3	28±3	36±4	55±12	29±11	<0.01
diastolic	7±2	10±2	13±4	21±5	10±5	<0.01
mean	12±2	17±2	22±1	34±6	17±7	<0.01
mean PCWP (mmHg)	6±2	8±2	8±3	9±3	8±2	<0.01
SaO ₂ (%)	97±4	96±2	96±4	91±7	96±3	<0.01
SvO ₂ (%)	74±4	70±6	68±5	58±10	70±7	<0.01
CO(F) (ml/min)	3.9±1.0	3.6±0.9	3.6±0.8	3.3±1.3	3.7±1.0	<0.01
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	<0.01
1回拍出係数(ml/beats/m ²)	40±7	35±7	33±6	27±7	36±8	<0.05
肺血管抵抗(dyne・sec ⁻¹ ・cm ⁻⁵)	128±53	197±86	321±78	698±356	232±216	<0.01
全身血管抵抗(dyne・sec ⁻¹ ・cm ⁻⁵)	1703±506	2029±569	1866±647	2250±825	1900±606	<0.05
PVR/SVR×100	7.5±2.3	9.6±2.8	18.3±5.1	30.7±10.9	11.8±8.5	<0.01
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	<0.01
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	<0.05
左室1回仕事係数(g・m/m ²)	41±9	39±10	33±7	28±6	38±10	<0.01
右室1回仕事係数(g・m/m ²)	5±1	6±1	8±2	10±2	6±2	<0.01
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	<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6. SSc 4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

表7. 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	カットオフ値	単変量Cox比例ハザード解析		
		ハザード比	95% CI	p
年齢(歳)	≥ 64	4.2	1.174-15.365	0.0275 *
男性		3.3	0.987-10.734	0.0526
BMI	≤ 18.7	5.0	0.646-38.118	0.1236
BSA	≤ 1.72	2.3	0.627-8.385	0.2099
eGFR (ml・min ⁻¹ ・1.72m ²)	≤ 62	4.4	1.404-13.857	0.0111 *
Hb (mg/dl)	≤ 10.2	4.5	1.493-13.422	0.0075**
BNP (pg/ml)	≥ 79.3	12.4	2.692-57.132	0.0012**
CRP (mg/dl)	≥ 0.51	6.5	2.101-20.148	0.0012**
dcSSc		2.6	0.848-7.684	0.0955
Durations from symptom	≥ 6	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
UI-RNP+		1.6	0.448-5.966	0.4571
TTE				
TR-PG (mmHg)	≥ 36	5.1	1.208-21.21	0.0265*
EF (%)	≤ 71	1.9	0.588-6.299	0.279
E/A	≥ 1.17	2.5	0.693-9.067	0.161
CPX				
peakVO ₂ (ml/kg/min)	≤ 10.5	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	10.6	2.815-40.22	0.0005**
%FEV _{1.0}	≤ 83.3	6.3	1.389-28.52	0.017 *
%DLCO	≤ 50.1	10.3	1.852-57.29	0.0077**
%VC/%DLCO	≥ 1.78	4.1	0.940-18.08	0.0605
RHC				
HR (/min)	≥ 77	11.8	3.289-42.52	0.002**
mBP (mmHg)	≥ 85	1.3	0.435-4.144	0.6083
mRAP (mmHg)	≥ 10	6.3	1.324-29.48	0.0207*
RVEDP (mmHg)	≥ 8	3.3	1.064-10.12	0.0386*
RVSP (mmHg)	≥ 35	26.5	3.351-209.89	0.0019**
mPAP (mmHg)	≥ 21	29.2	3.663-232.91	0.0014**
mPCWP (mmHg)	≥ 11	2.4	0.743-8.049	0.1413
PVR (dyne・sec ⁻¹ ・cm ⁻⁵)	≥ 295	12.3	2.570-58.51	0.0017**
SVR(dyne・sec ⁻¹ ・cm ⁻⁵)	≥ 2110	1.8	0.613-5.408	0.2803
PVR/SVR×100	≥ 15.7	13.5	2.823-64.99	0.0011**
SaO ₂ (%)	≤ 93	4.2	1.433-12.34	0.0089**
SvO ₂ (%)	≤ 66.7	6.2	1.572-24.18	0.0091**
CI (ml/min)	≤ 1.91	3.8	1.234-11.59	0.0199 *
StVI (ml/min/m ²)	≤ 24.6	6.5	2.160-19.81	0.0009**
PAC (ml/mmHg)	≤ 2.23	31.1	4.027-140.81	0.001**
AOC (ml/mmHg)	≤ 1.08	2.3	0.725-7.550	0.1549
PAC/AOC (ml/mmHg)	≤ 2.06	8.4	2.498-28.225	0.0006**
LVSWI (ml/mmHg/m ²)	≤ 26.7	6.2	1.915-20.326	0.0024**
RVSWI (ml/mmHg/m ²)	≥ 7	10.7	2.230-49.831	0.0025**
LVSWI/RVSWI	≤ 4.7	13.6	2.8526-65.22	0.0011**

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

表8. 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9. TTEのRVSP値とPH、border-PH診断の感度・特異度

PH (mPAP \geq 25mmHg)			borderline-PH (mPAP \geq 21mmHg)		
RVSP (TTE)	感度	特異度	RVSP (TTE)	感度	特異度
25	100	10	25	100	12
30	100	31	30	100	34
35	100	58	35	91	62
40	94	77	40	83	82
43	89	84	43	77	90
45	83	86	45	71	92
50	78	92	50	60	96
53	78	95	55	46	96
55	72	97	60	37	100
60	61	99	65	17	100
65	56	100			

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

表10. 3DECHOを施行したPH患者背景

Total number	23	
Age	mean (range) 55.3 ± 17.2 (20-81)	
Sex female/male	19/4	
Etiology		
IPAH/HPAH	5	
Collagen	13 (SSC 10, SLE 1, MCTD 2)	
Congenital	2 (ASD 1, VSD 1)	
Portal Hypertension	2	
CTEPH	1	
Hemodynamics		
mRAP	mean (range) 4.3 ± 2.5 (1 – 11)	(mmHg)
mPAP	mean (range) 47.0 ± 12.8 (26 – 73)	(mmHg)
CI	mean (range) 2.2 ± 0.6 (1.0 – 3.8)	(L/min/m ²)
PVR	mean (range) 1122 ± 652 (295 – 2942)	(dyne × sec × cm ⁻⁵)
Volume data by 3DECHO		
LVEDVI	mean 40.4 ± 18.8	(ml/m ²)
LVESVI	mean 14.7 ± 9.4	(ml/m ²)
LVStVI	mean 25.7 ± 10.9	(ml/m ²)
LVEF	mean 0.65 ± 0.11	
RVEDVI	mean 72.5 ± 27.5	(ml/m ²)
RVESVI	mean 44.7 ± 22.2	(ml/m ²)
RVStVI	mean 27.8 ± 11.5	(ml/m ²)
RVEF	mean 0.40 ± 0.13	

IPAH : idiopathic pulmonary arterial hypertension, HPAH : heritable pulmonary arterial hypertension, SSC : systemic sclerosis, SLE : systemic lupus erythematosus, MCTD : mixed connective tissue disease, PS : polysclerosis, ASD : atrial septal defect, VSD : ventricular septal defect, CTEPH : chronic thromboembolic pulmonary hypertension, mRAP : mean right atrial pressure, mPAP : mean pulmonary arterial pressure, CI : cardiac index, PVR : pulmonary vascular resistance



図1. Dana Point 分類 2008

Simonneau G, et al: J Am Coll Cardiol 54: S43-S54, 2009より改変

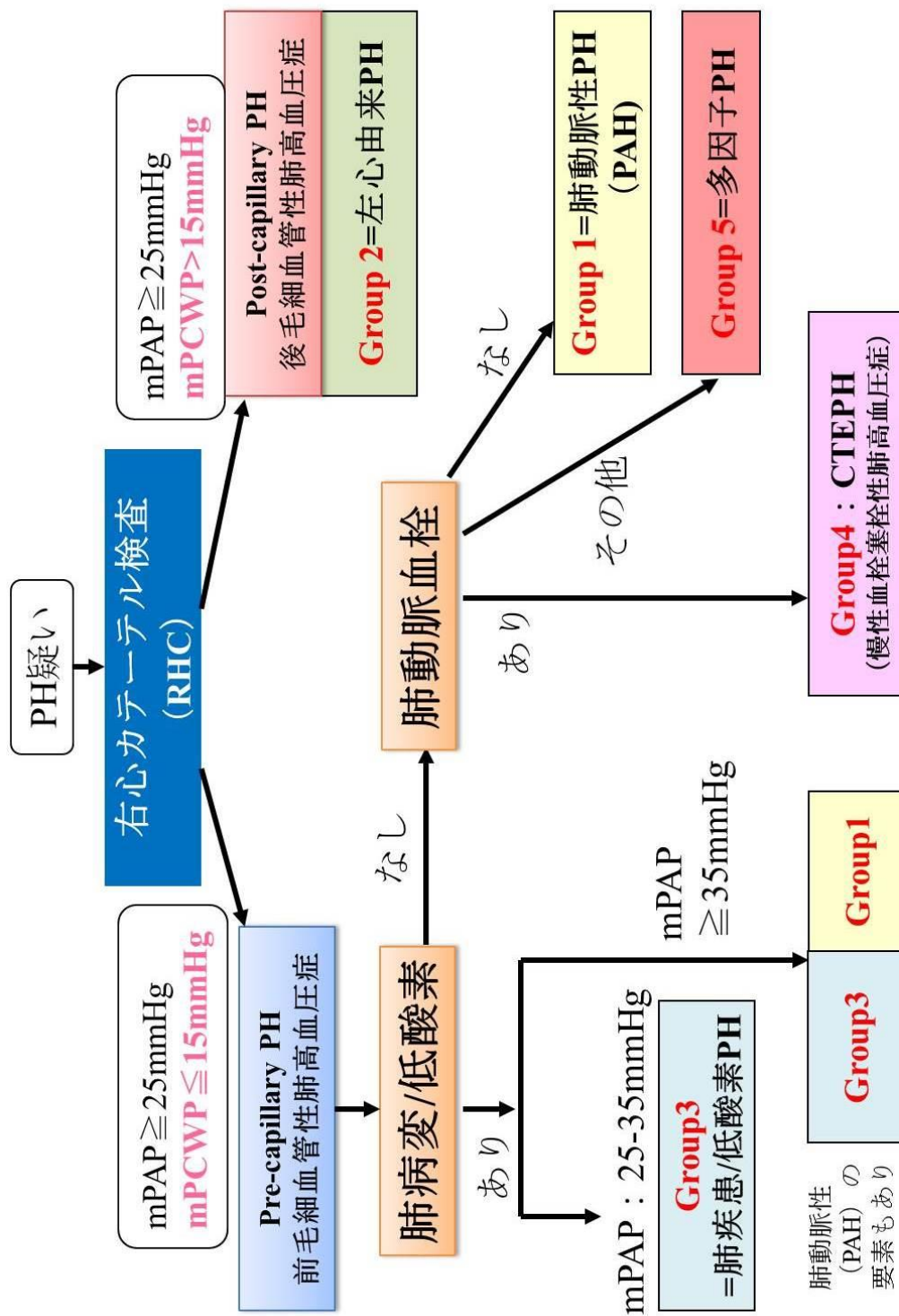
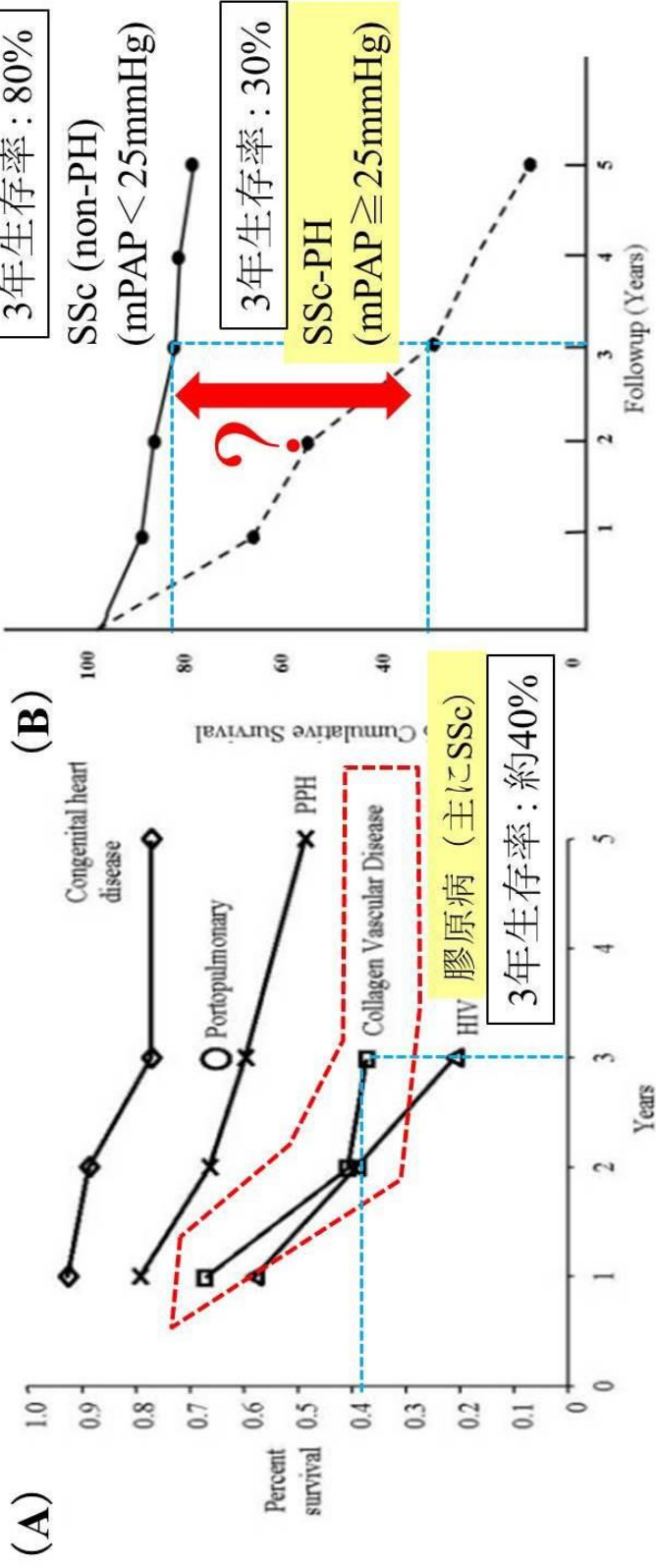


図2. PH診断の流れ

Fukumoto Y et al. Circ J. 2011;75(8):1801-10. より改変



様々な原因によるPHの予後 SScのPH合併による予後

図3. SSc-PHの予後

McLaughlin et al. Circulation 2006; 114; 1417-1431 より改変

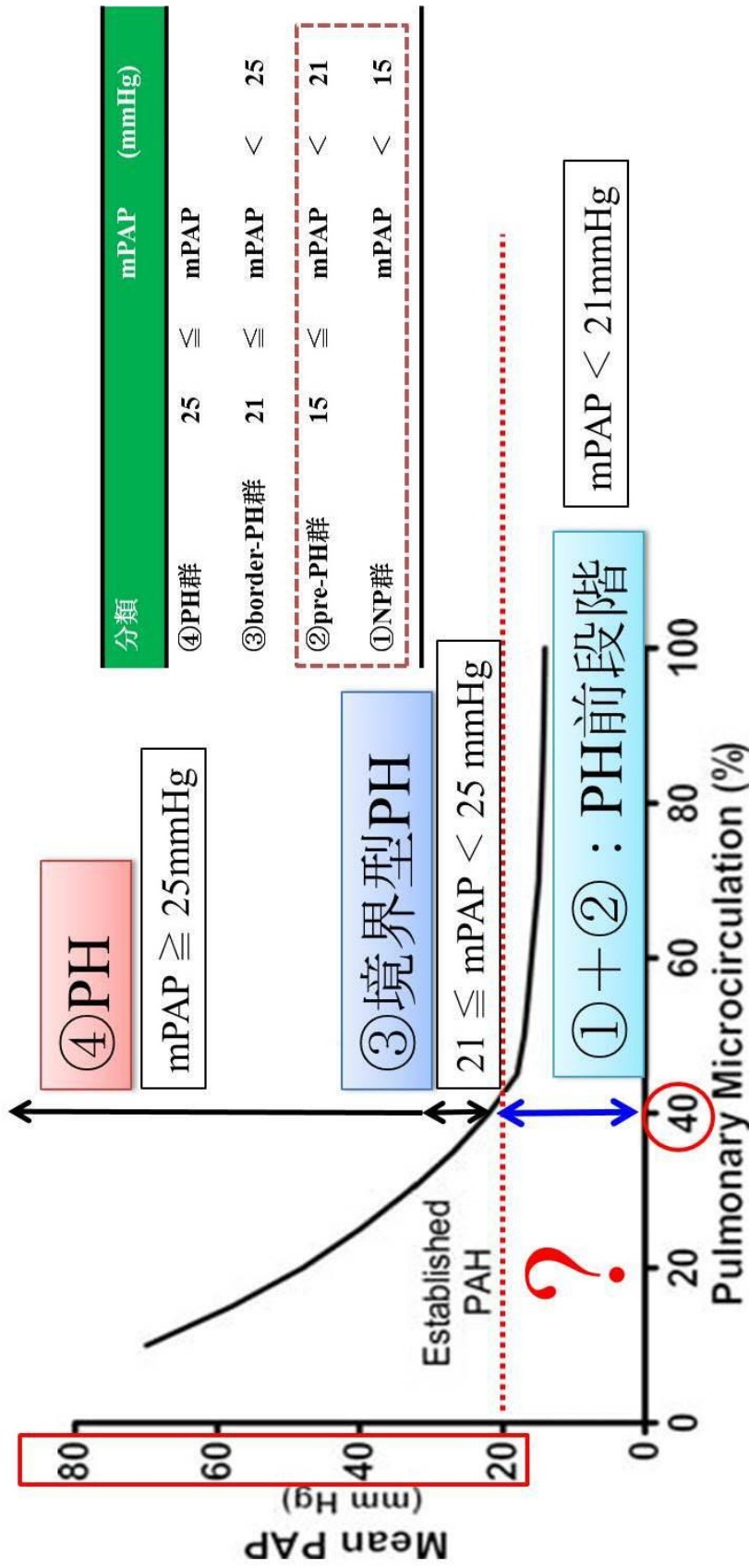


図4. 肺循環とmPAPの関係

Edmund M.T. Lau et al, Eur Heart J. 2011 Oct;32(20):2489-98. より改変

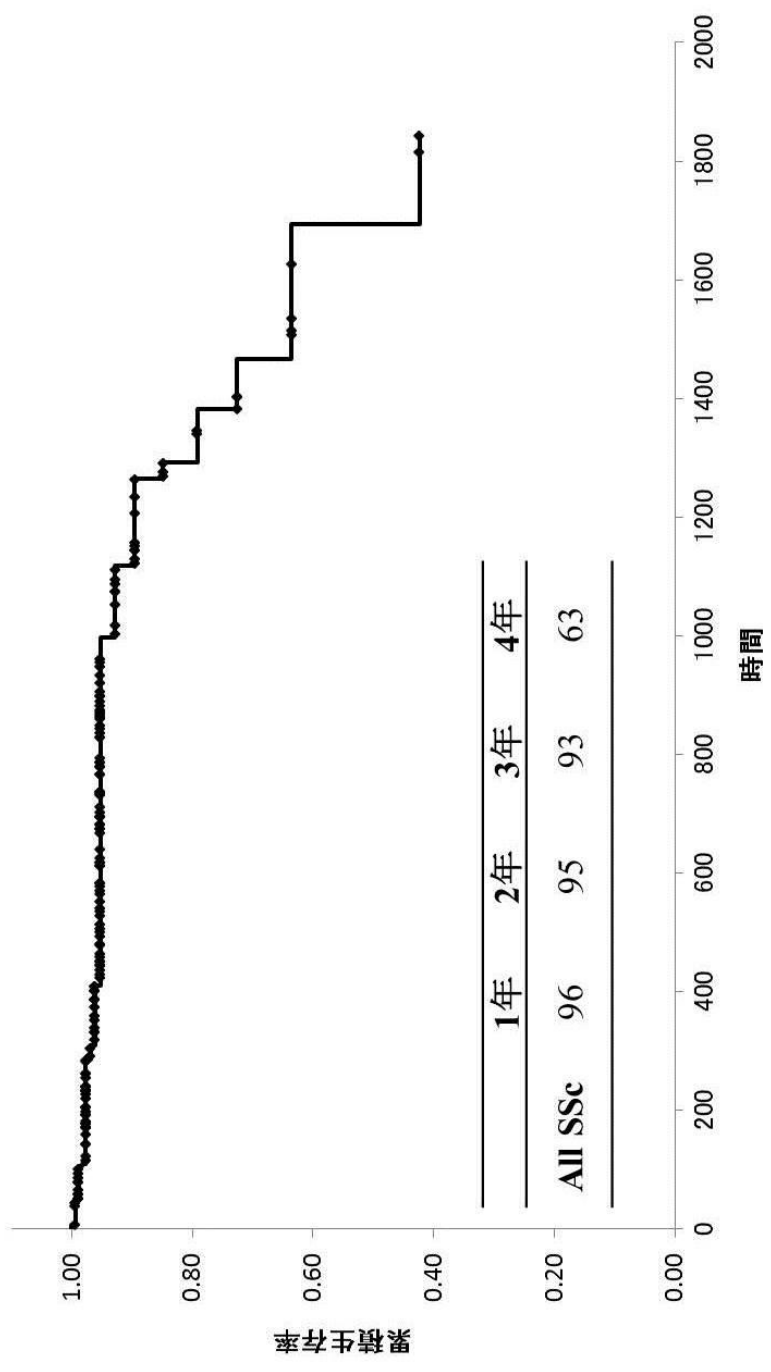


図5. 生存曲線 全SSc症例

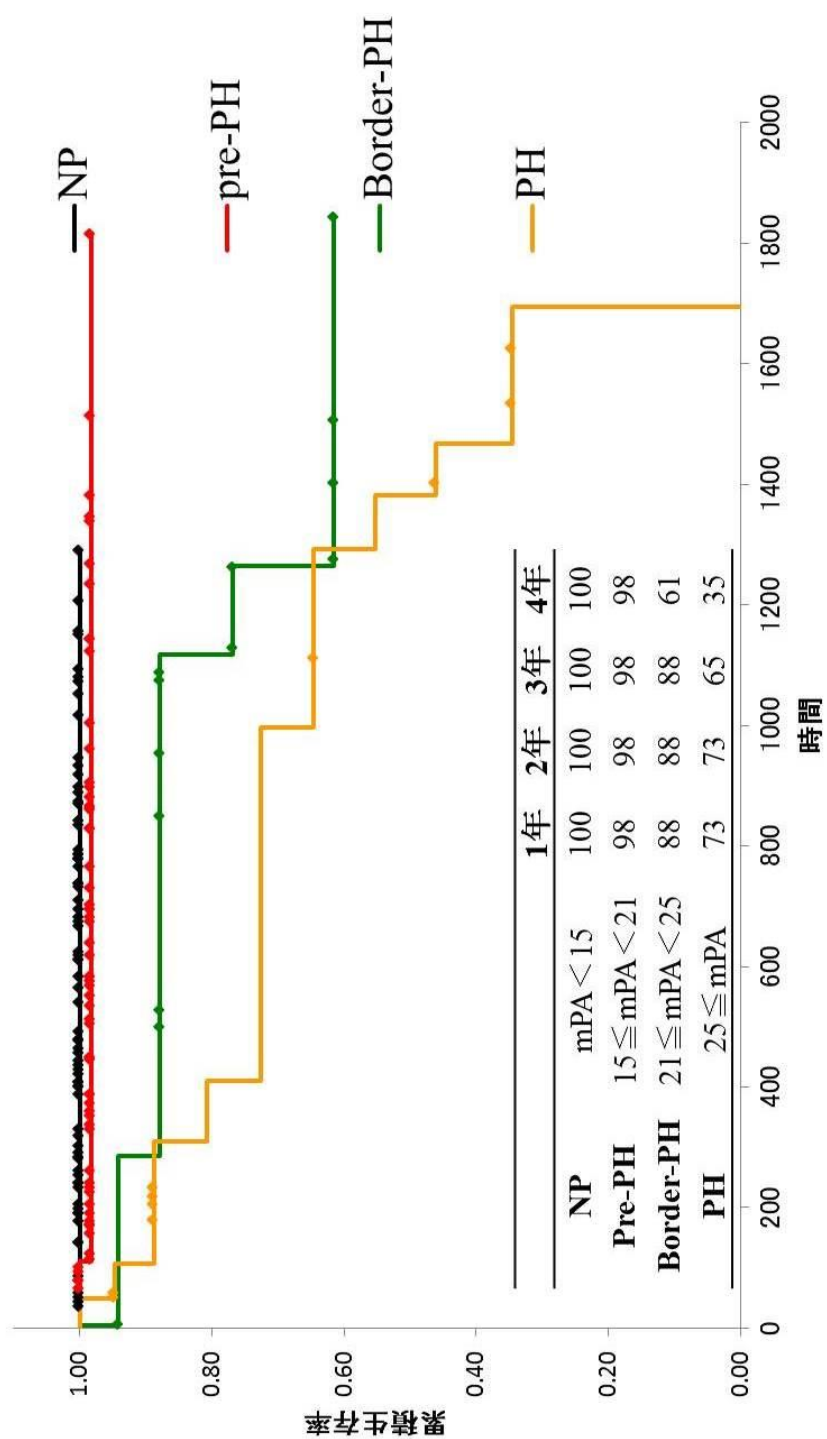


図6. 生存曲線 SSc4群

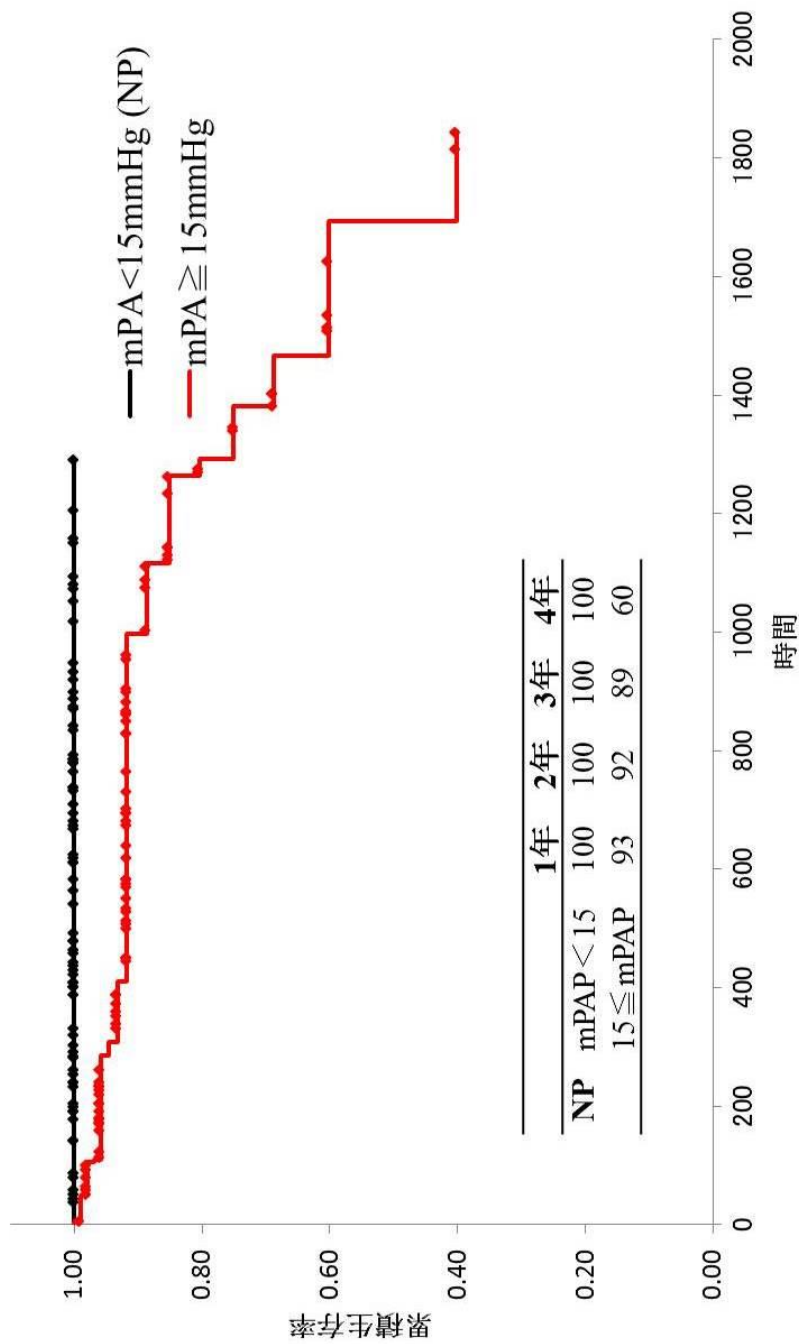


図7. 生存曲線 NP群とそれ以外の群

ハザード比:29.2

P<0.0001

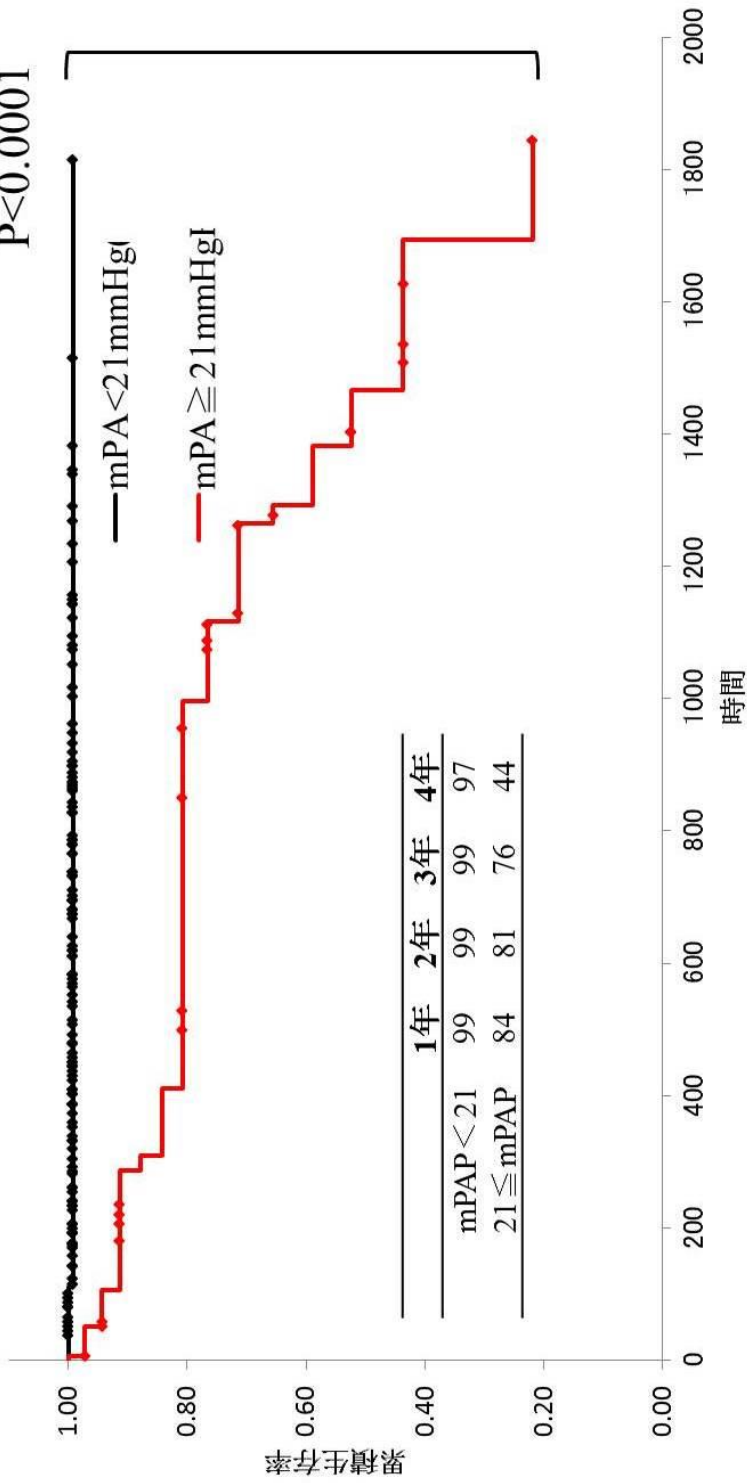


図8. 生存曲線 Border-PH群とそれ以外の群

ハザード比:8.3

P=0.004

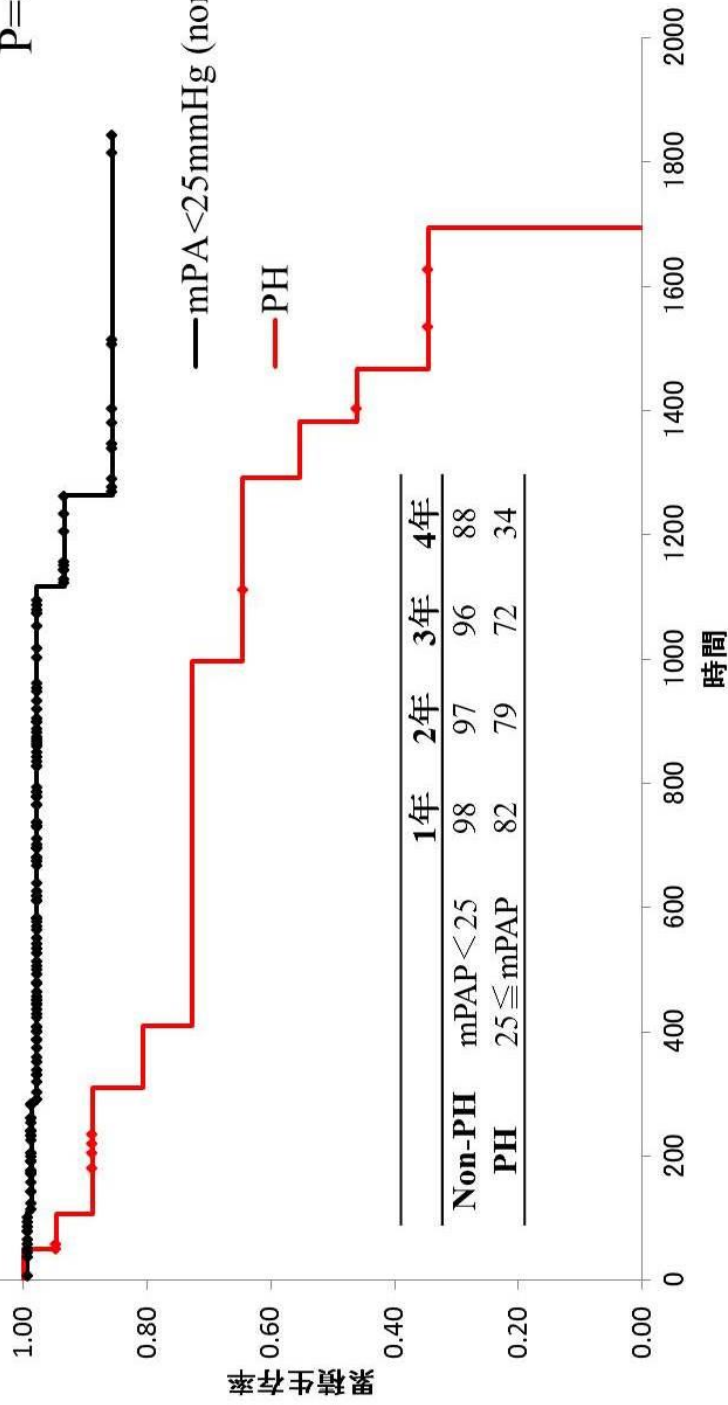


図9. 生存曲線 PH群とそれ以外の群

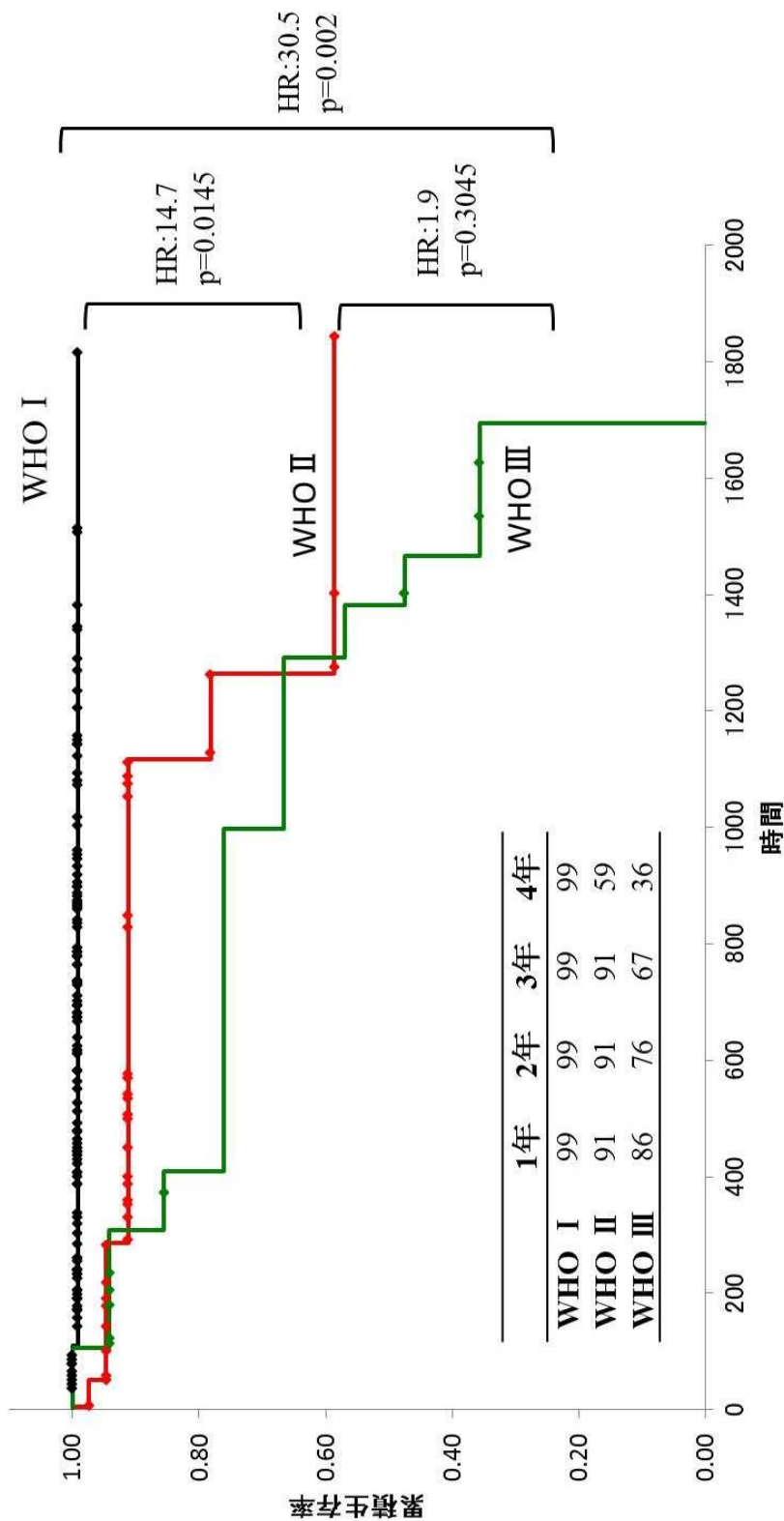
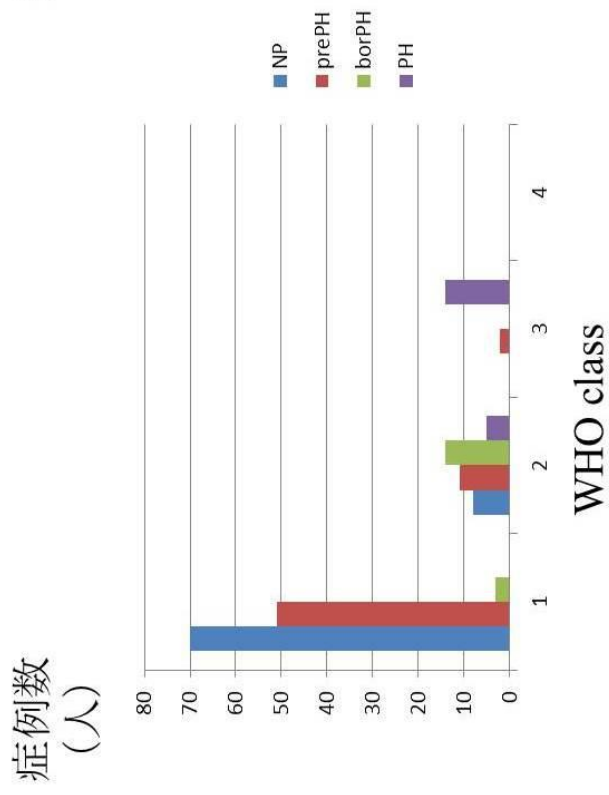


図10. 生存曲線 WHO分類での3群

(A)



(B)

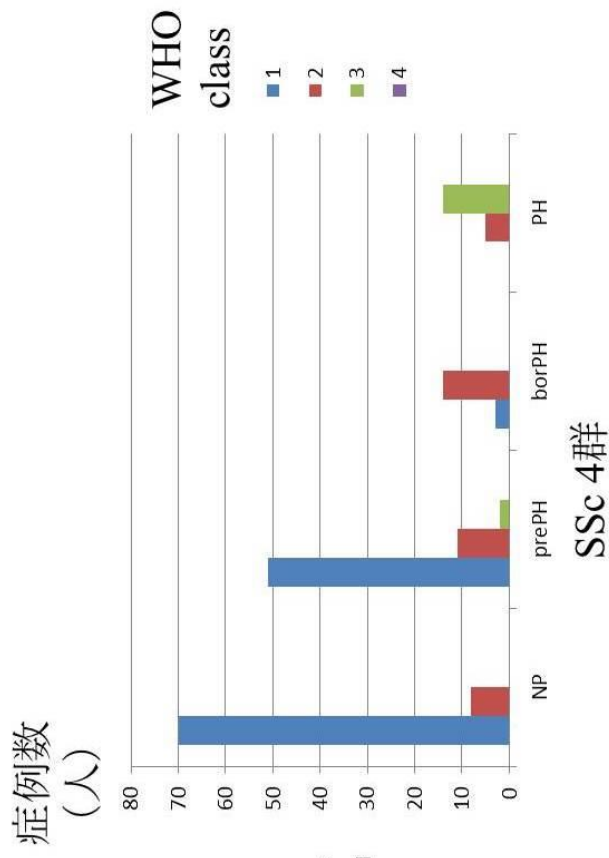


図11. WHO分類とSSc4群の分布

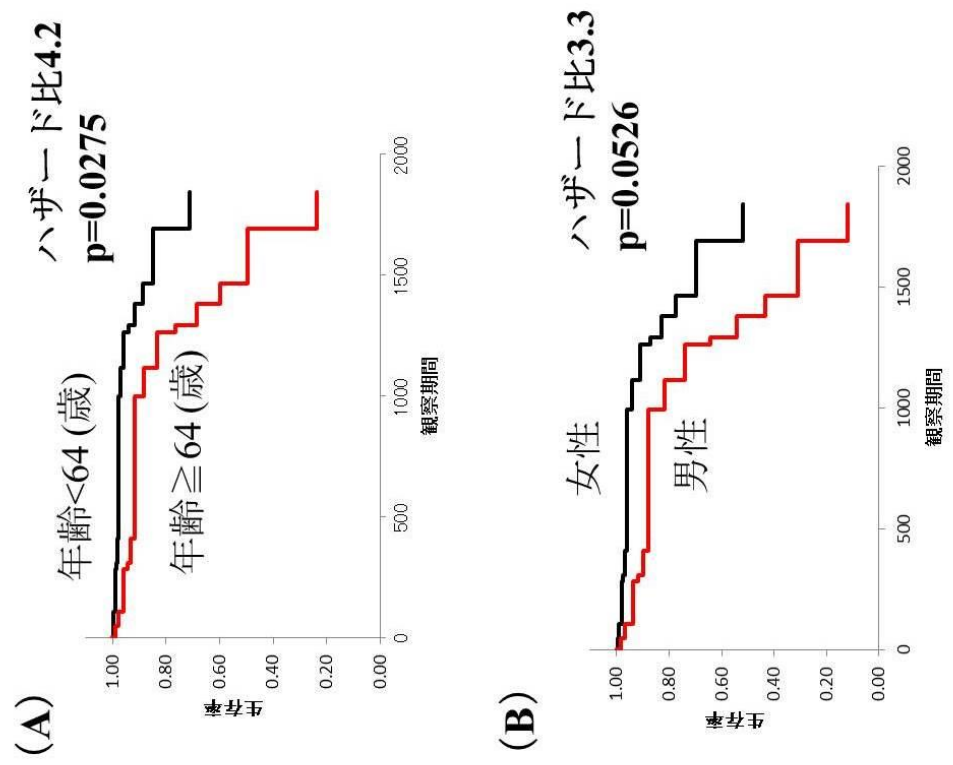
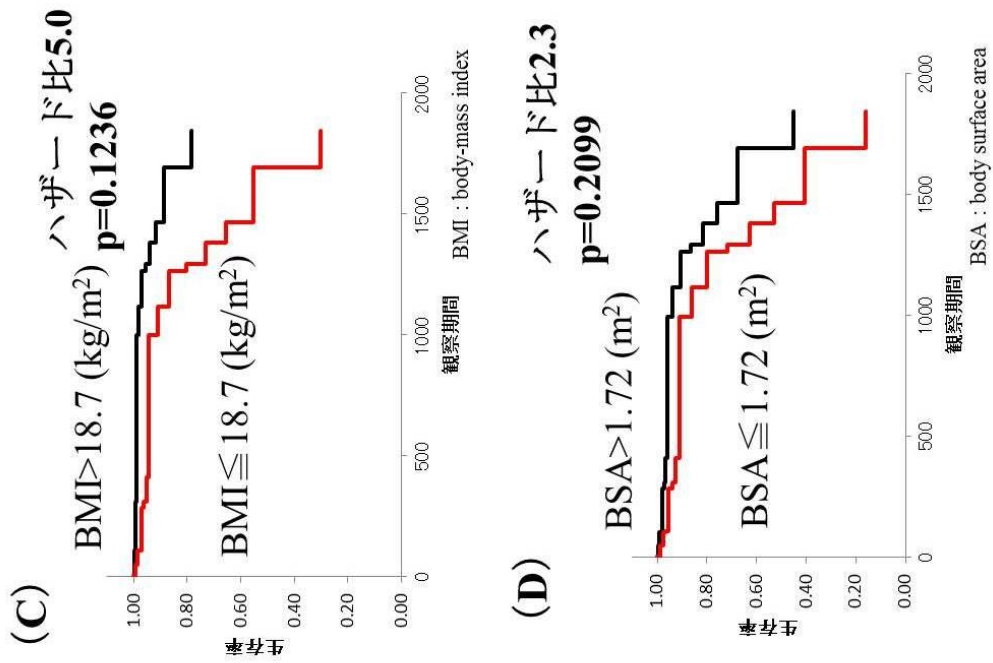
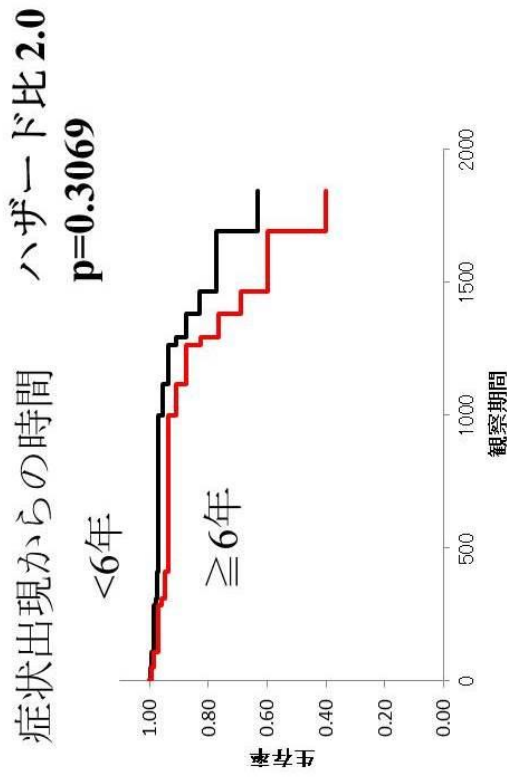


図12. Cox比例ハザード解析 (年齢、性別、BMI、BSA)

(A)



(B)

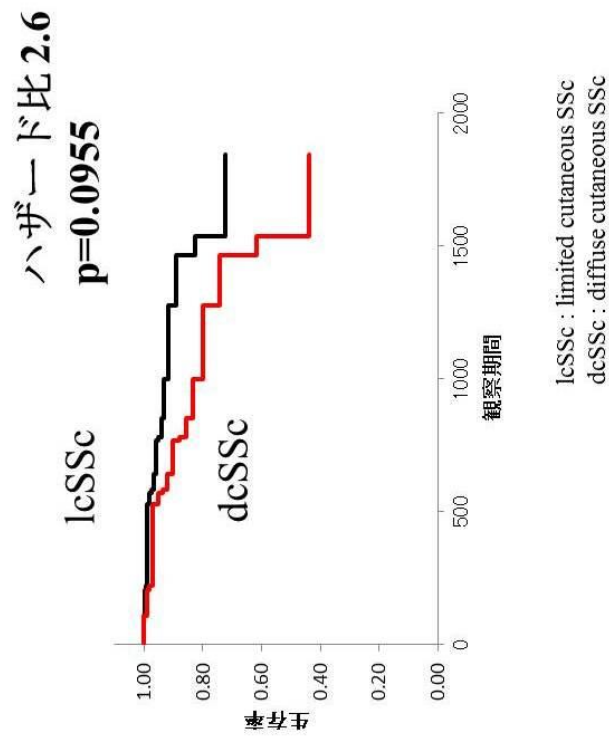


図13. Cox比例ハザード解析
(症状発現からの年数、SScのタイプ)

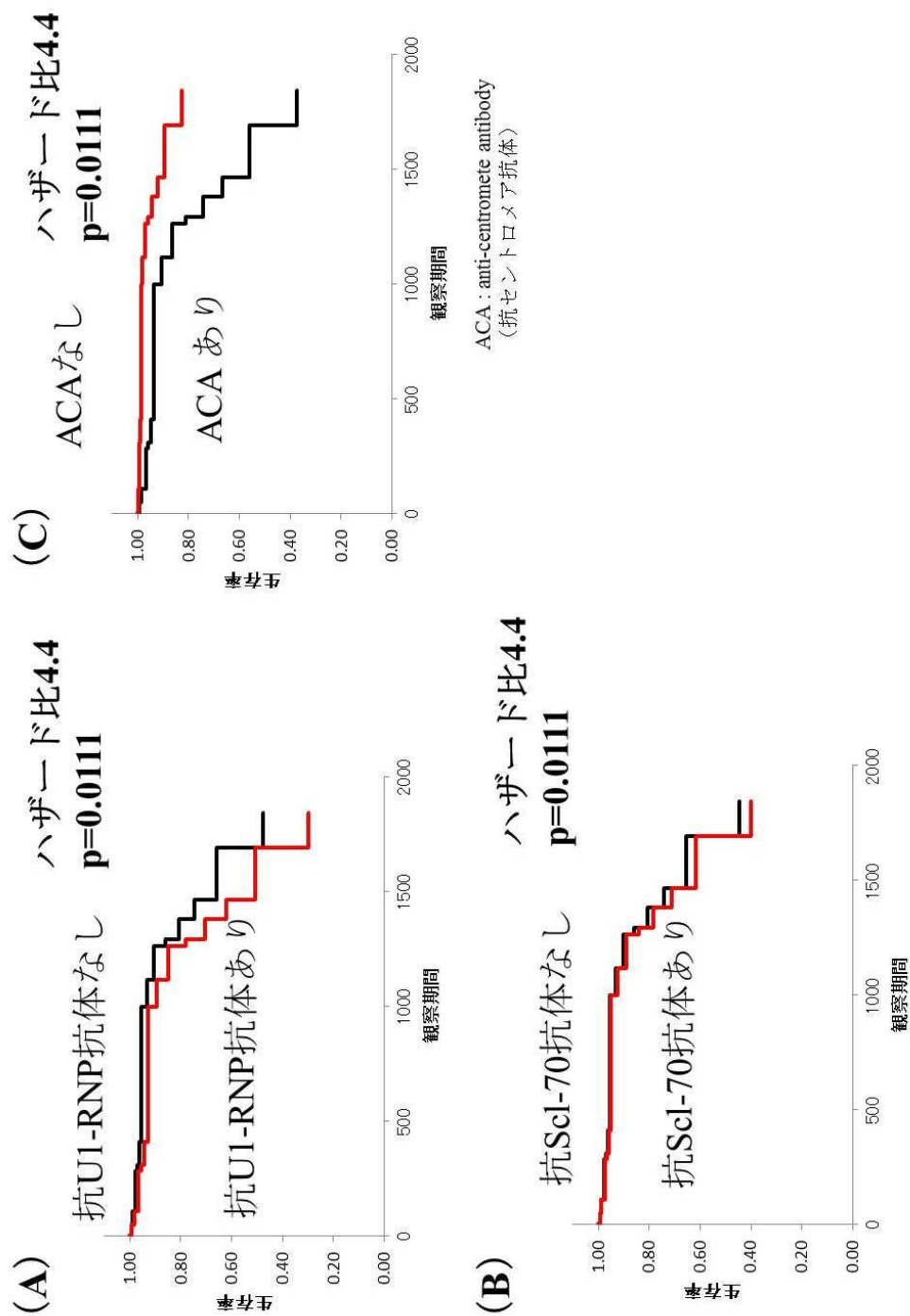


図14. Cox比例ハザード解析
 (自己抗体: 抗U1-RNP抗体、抗Scl-70抗体、抗セントロメア抗体)

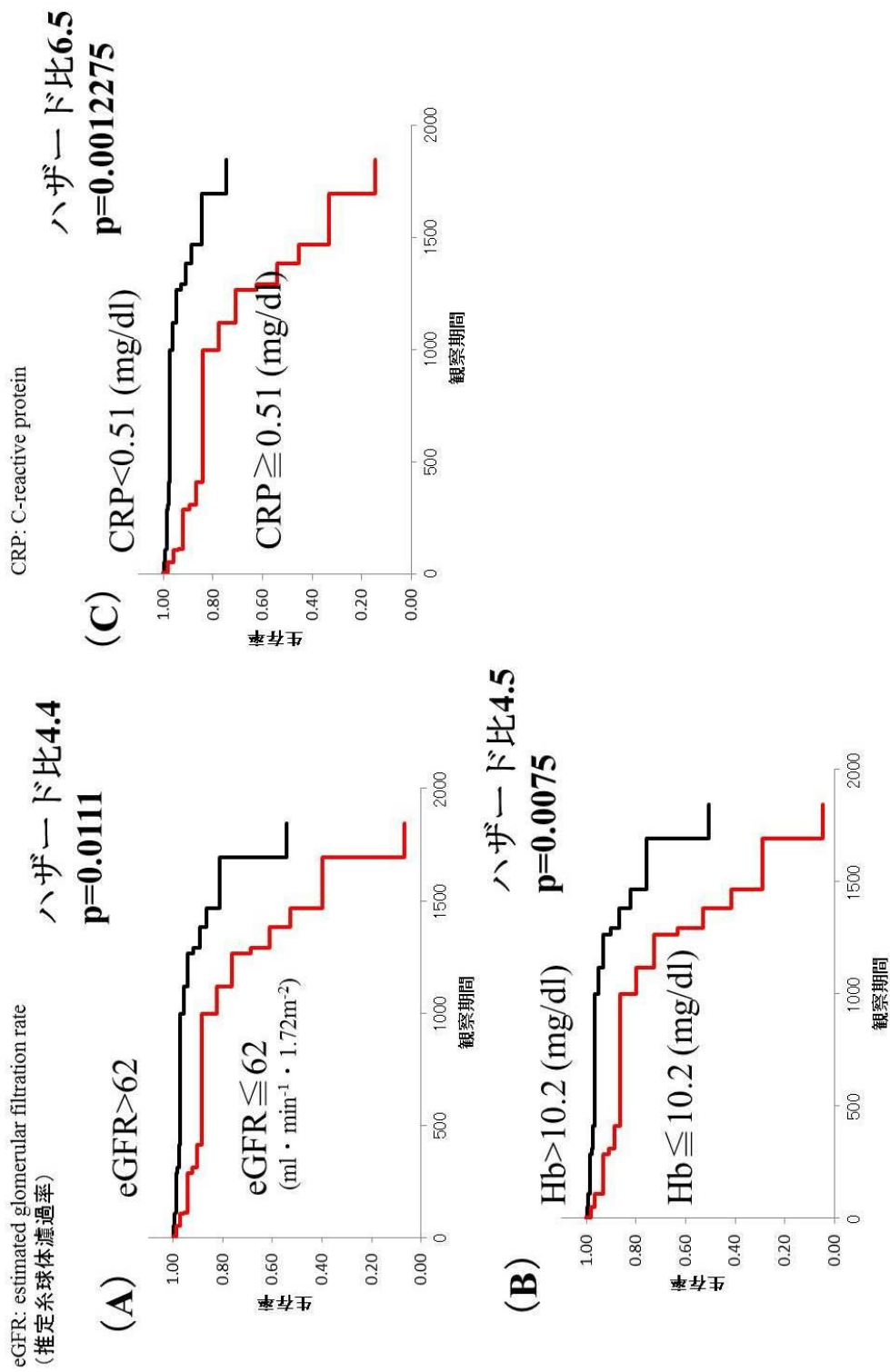
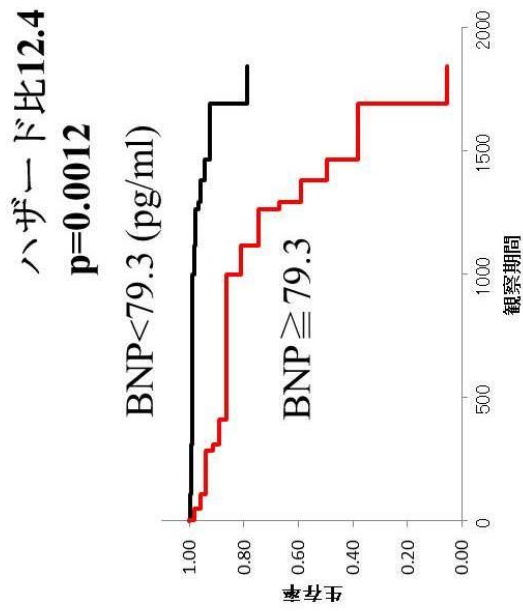


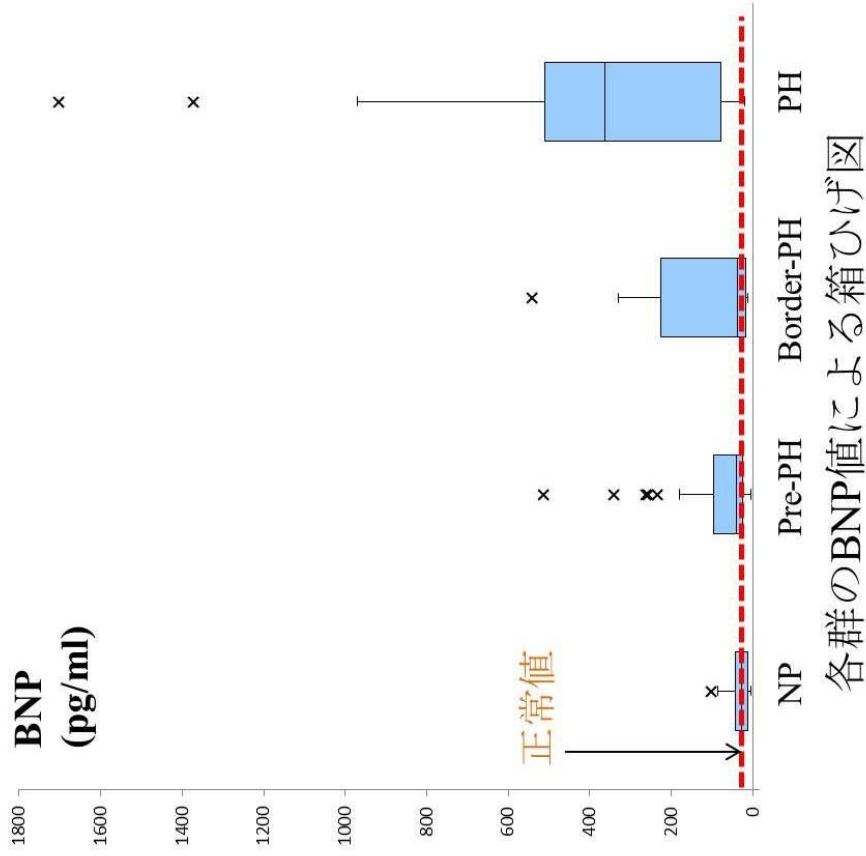
図15. Cox比例ハザード解析 (eGFR, Hb, CRP)

BNP : brain natriuretic peptide

(A)



BNPのカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析

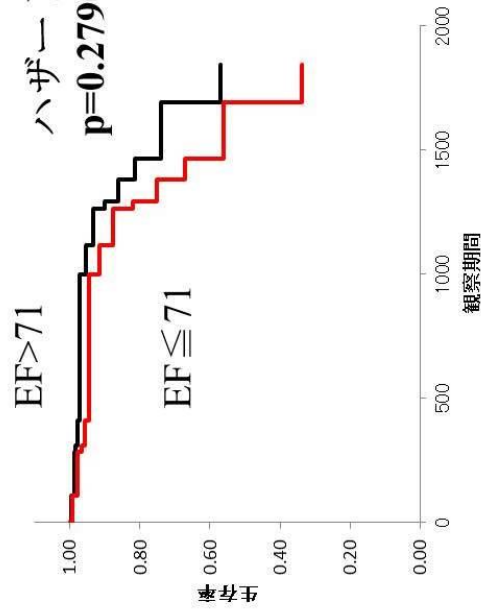


(B)

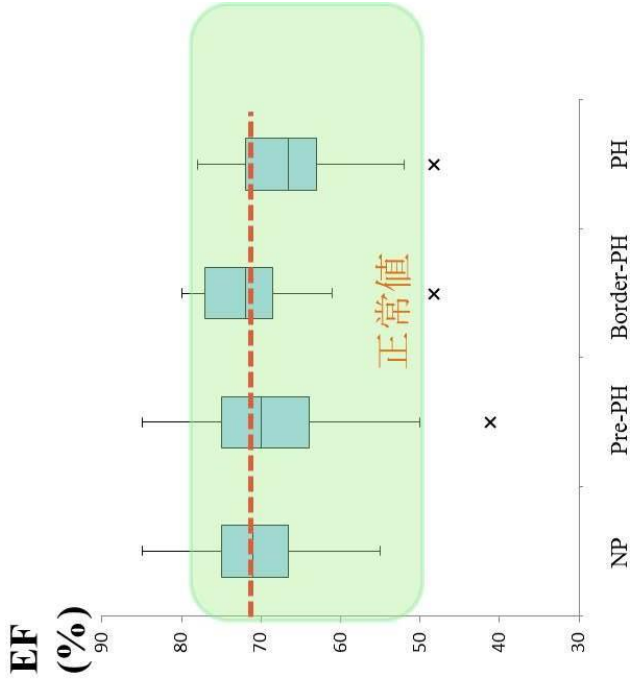
図16. BNPのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

EF : ejection fraction
(心駆出率)

(A)



(B)



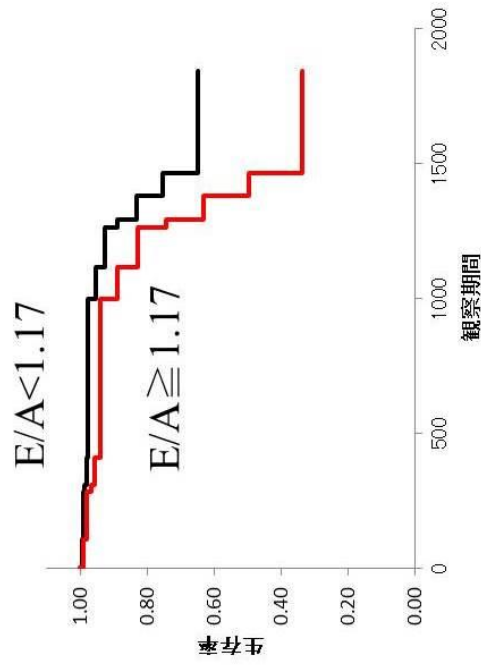
EFのカットオフ値と
Cox比例ハザード解析

各群のEF値による箱ひげ図

図17. EFのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

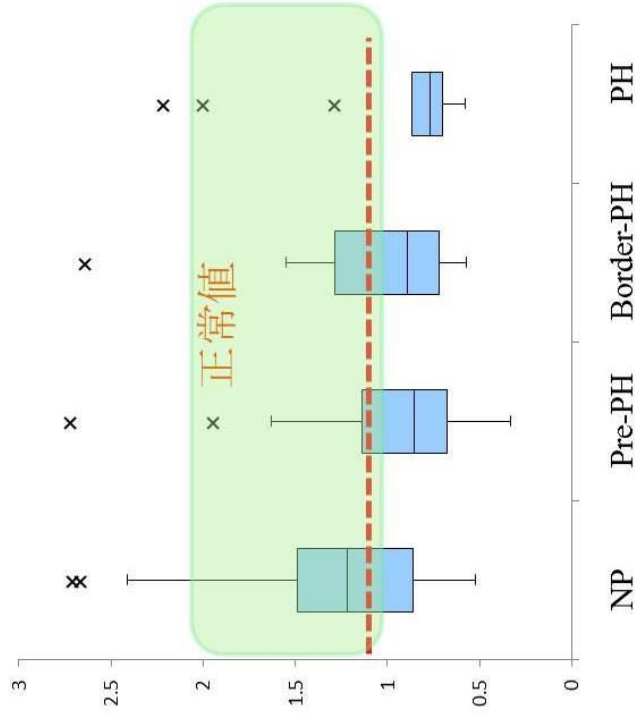
(A)

ハザード比 2.5
 $p=0.0111$



(B)

E/A



E/Aのカットオフ値と
Cox比例ハザード解析

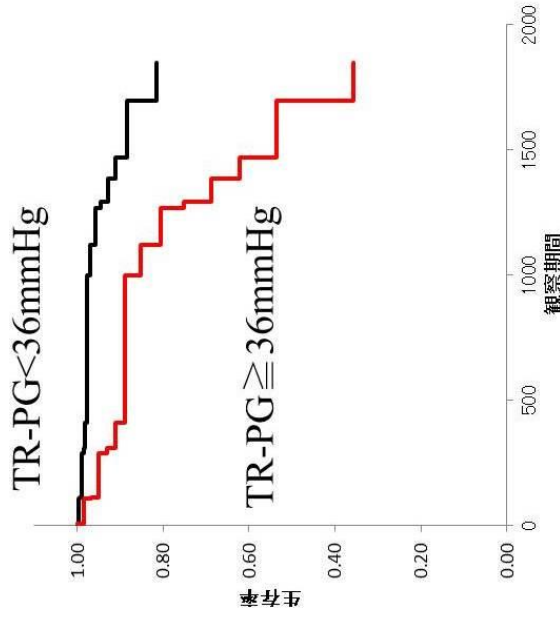
各群のE/A値による箱ひげ図

図18. E/A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)

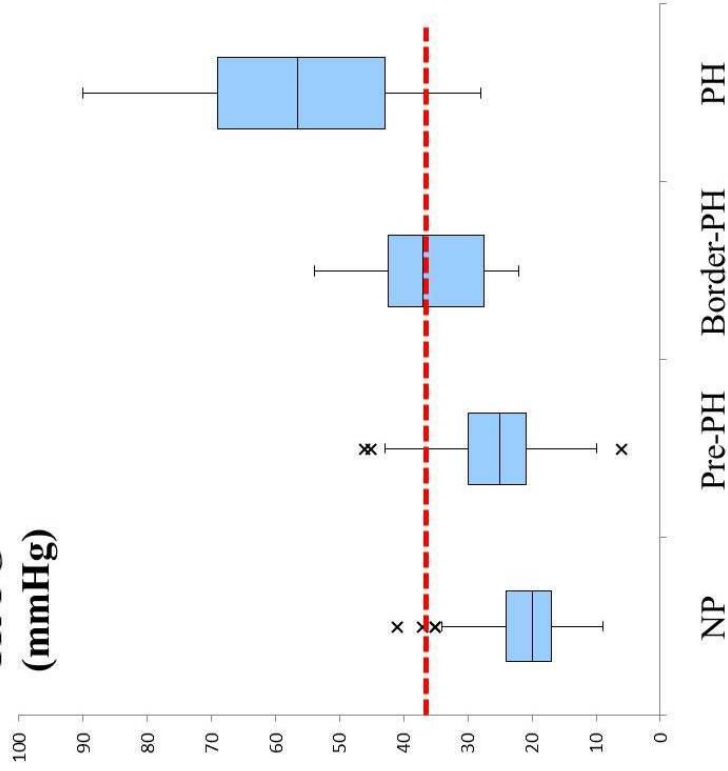
(A)

ハザード比 5.1
p=0.0265



(B)

TR-PG
(mmHg)



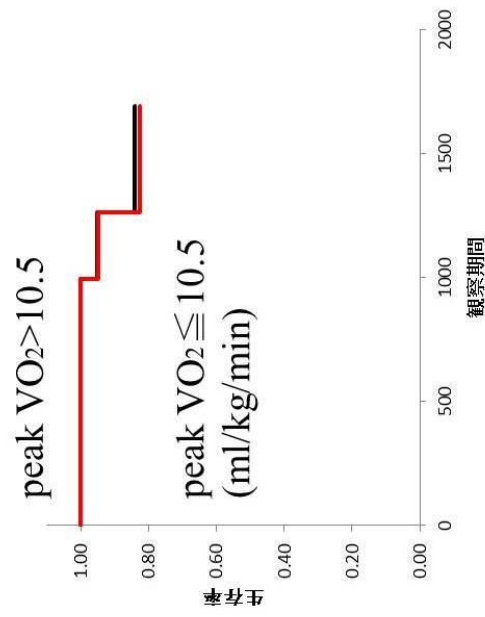
TR-PGのカットオフ値と
Cox比例ハザード解析

各群のTR-PG値による箱ひげ図

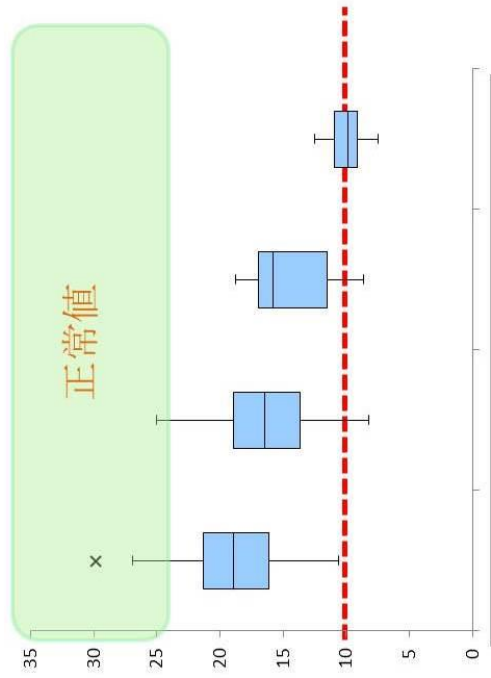
図19. TR-PGのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

peak-VO₂ (最大酸素摂取量)

(A) ハザード比 1.10 (B) Peak-VO₂ (ml/min/kg)
p=0.9508



Peak-VO₂のカットオフ値と
Cox比例ハザード解析



	NP	Pre-PH	Border-PH	PH
実施可能 だった症例	75/78 (96%)	42/64 (66%)	9/17 (53%)	5/19 (26%)

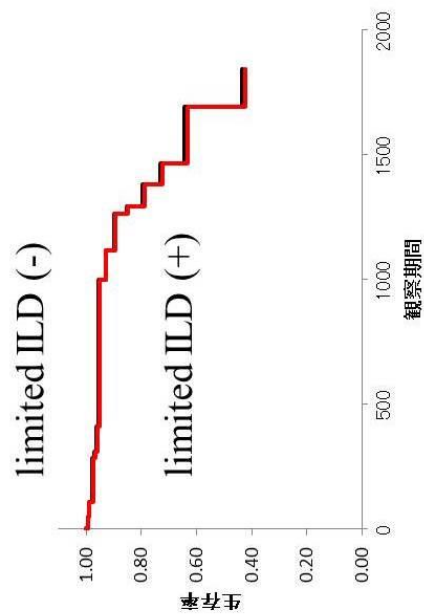
各群のPeak-VO₂による箱ひげ図

図20. Peak-VO₂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

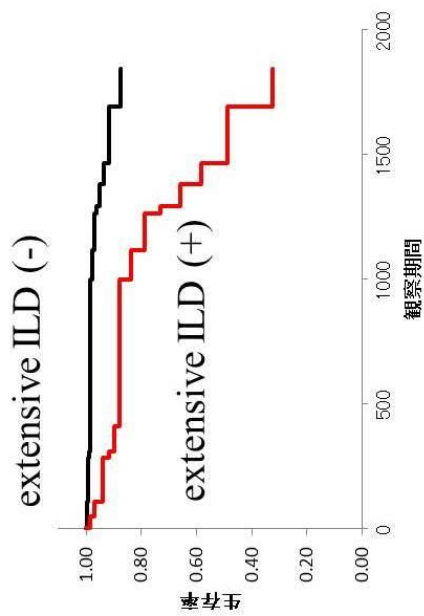


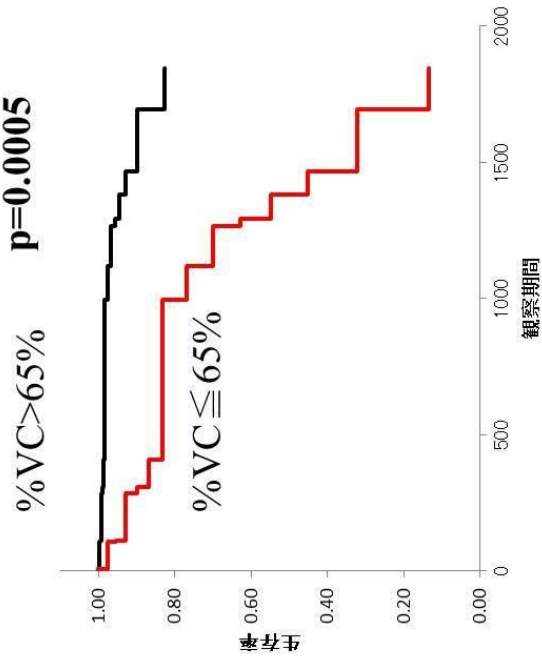
図21. Cox比例ハザード解析 (limited ILD, extensive ILD)

VC : vital capacity
(肺活量)

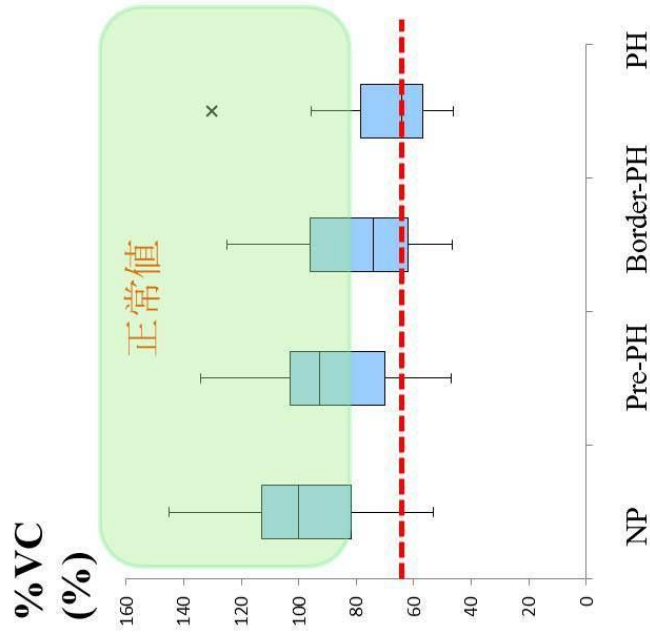
(A)

ハザード比10.6

$p=0.0005$



(B)



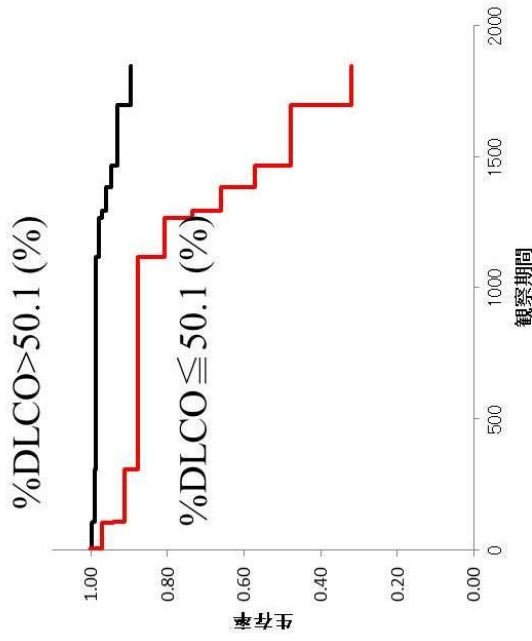
%VCのカットオフ値と
Cox比例ハザード解析

各群の%VC値による箱ひげ図

図22. %VCのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

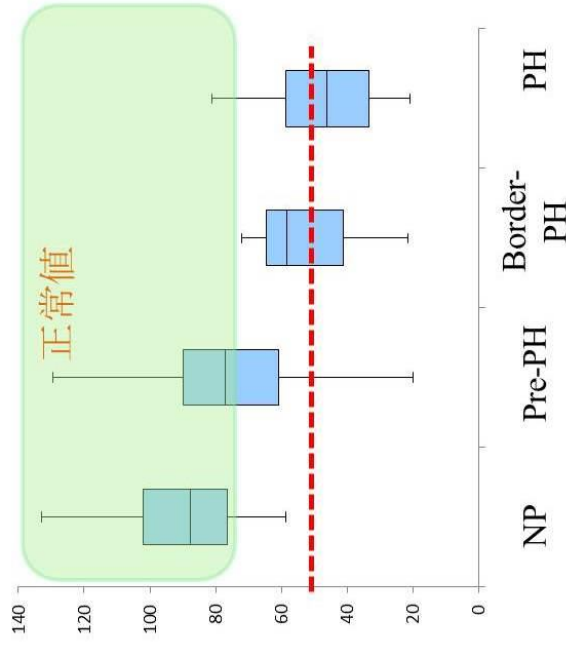
DLCO : diffusing capacity of lung for carbon monoxide
(一酸化炭素肺拡散能)

(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
(%)

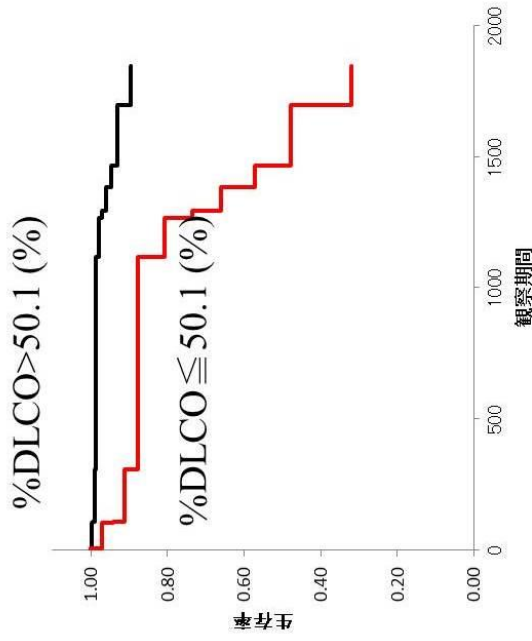


各群の%DLCO値による箱ひげ図

図23. %DLCOのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

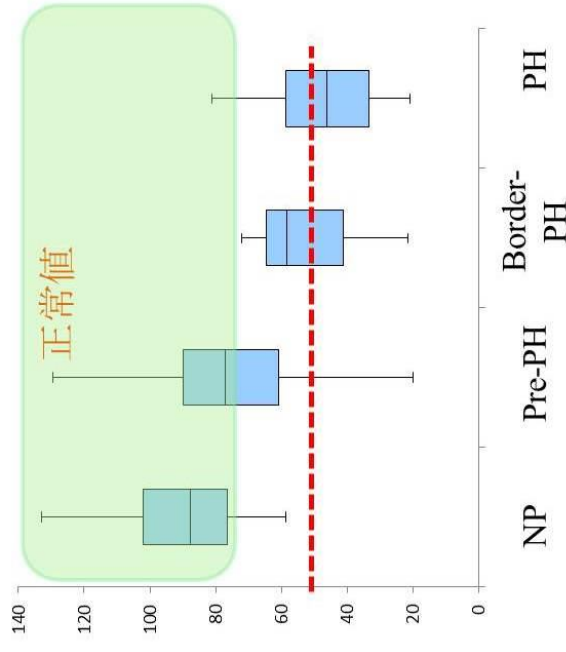
DLCO : diffusing capacity of lung for carbon monoxide
(一酸化炭素肺拡散能)

(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
(%)

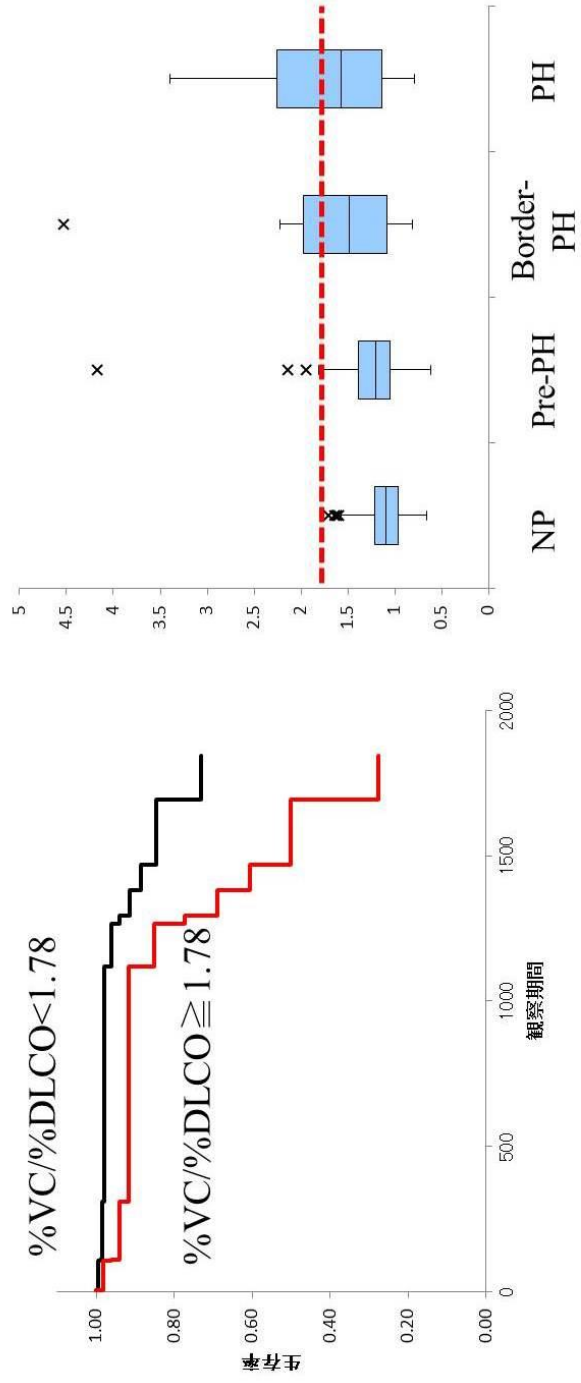


各群の%DLCO値による箱ひげ図

図23. %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)

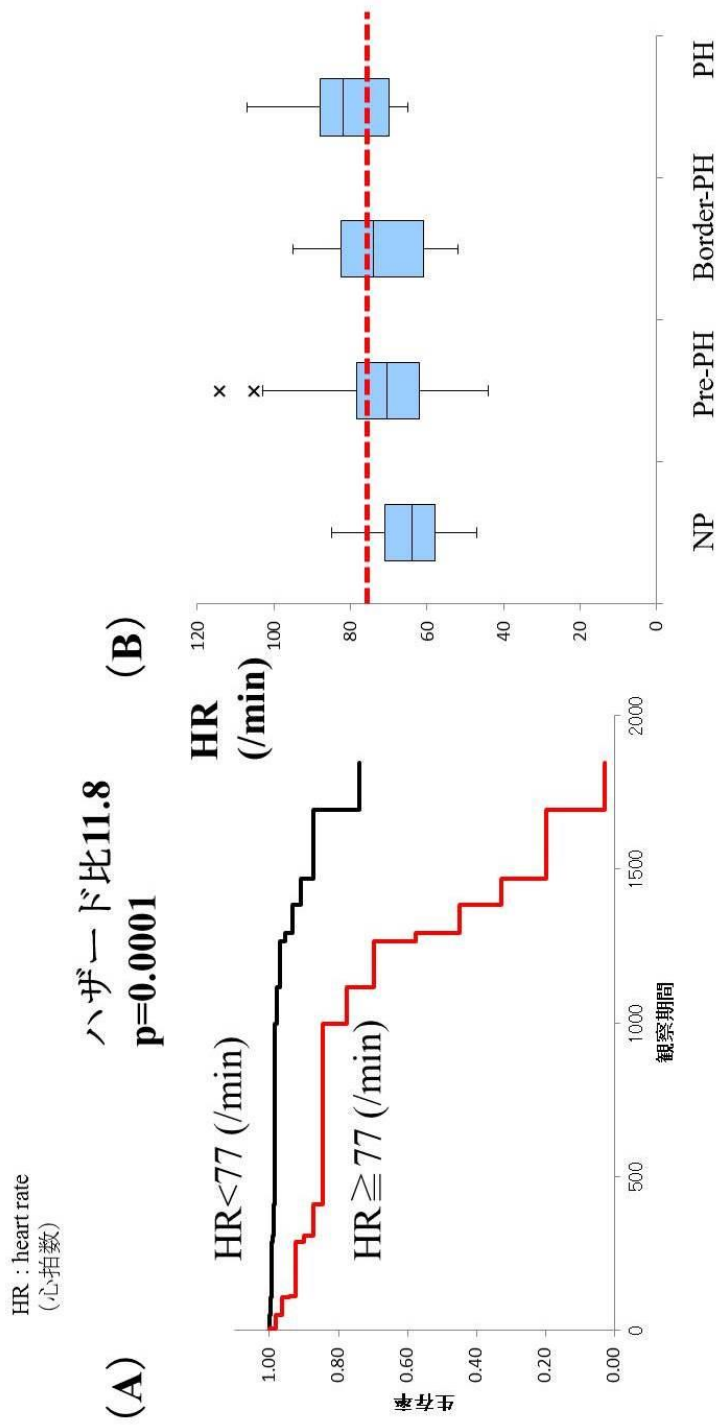
(A) ハザード比 4.1 (B) %VC/%DLCO
 p=0.0605



%VC/%DLCOのカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析

各群の%VC/%DLCO値による箱ひげ図

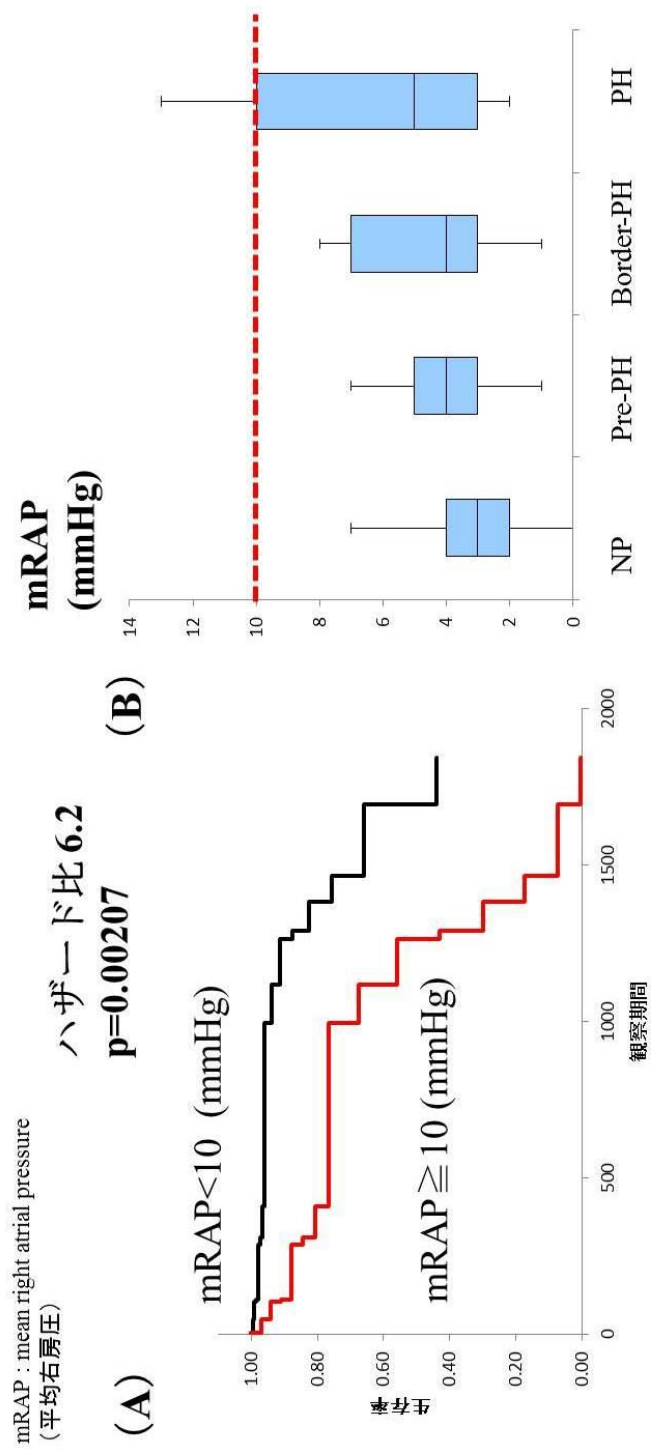
図24. %VC/%DLCOのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図



HRのカットオフ値と
Cox比例ハザード解析

各群のHRによる箱ひげ図

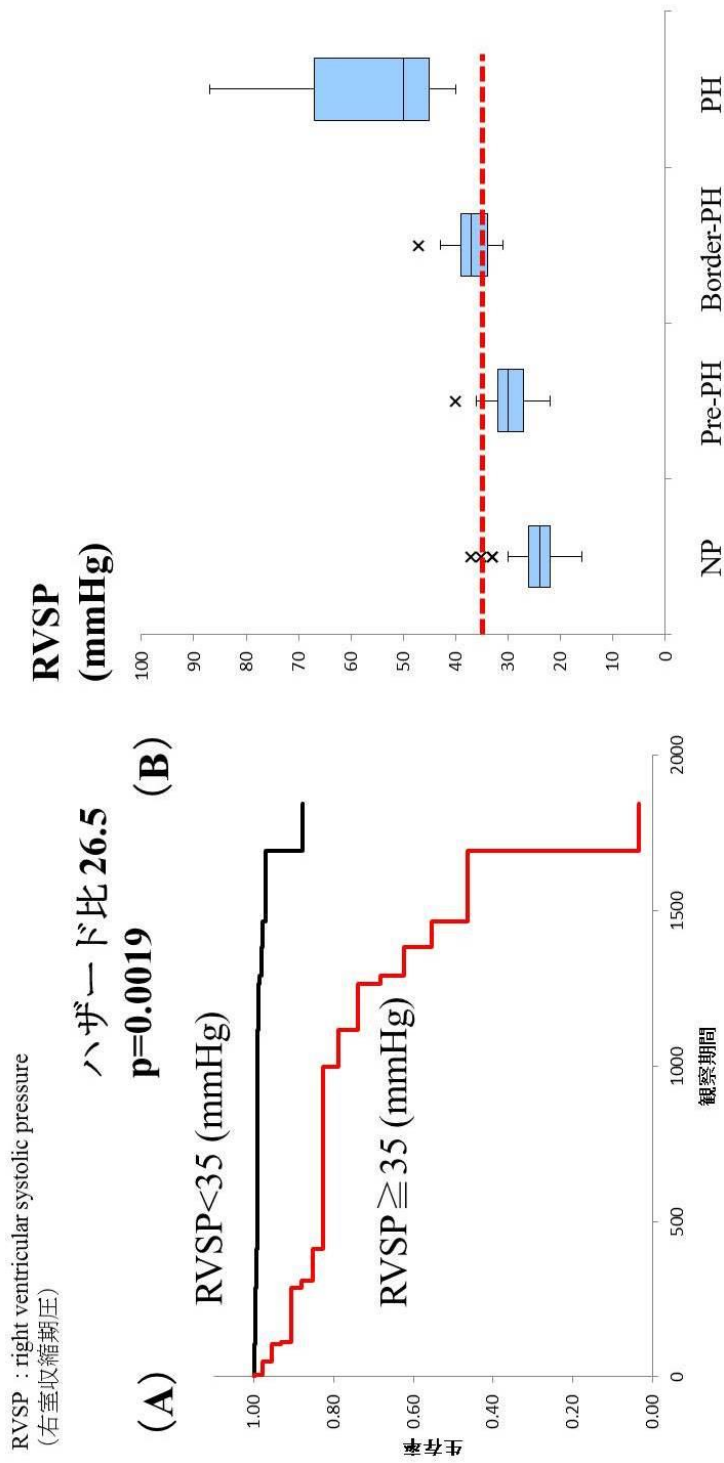
図25. HRのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図



mRAPのカットオフ値と
Cox比例ハザード解析

各群のmRAP値による箱ひげ図

図26. mRAPのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図



RVSPのカットオフ値と
Cox比例ハザード解析

各群のRVSP値による箱ひげ図

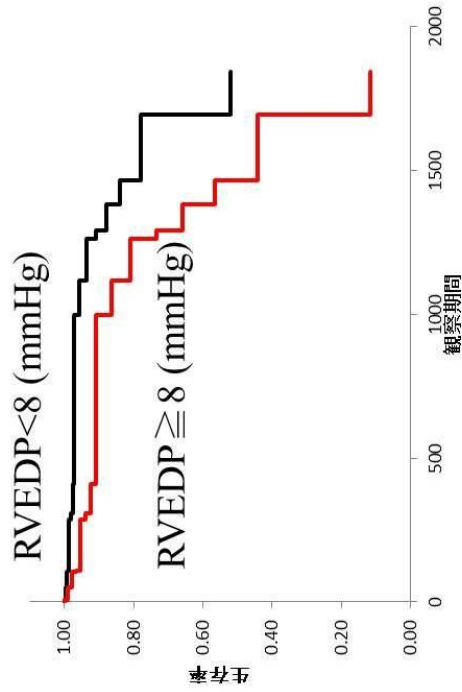
図27. RVSPのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

RVEDP : right ventricle end-diastolic pressure
(右室拡張末期圧)

(A)

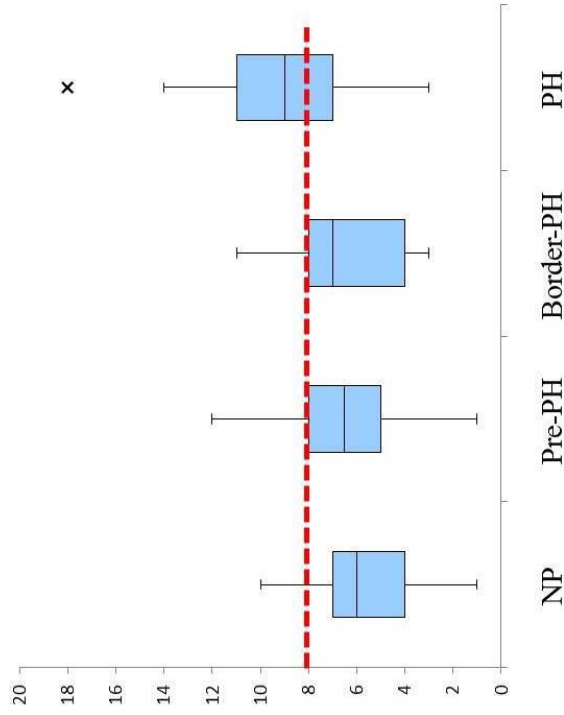
ハザード比 3.3

p=0.0386



(B)

RVEDP
(mmHg)

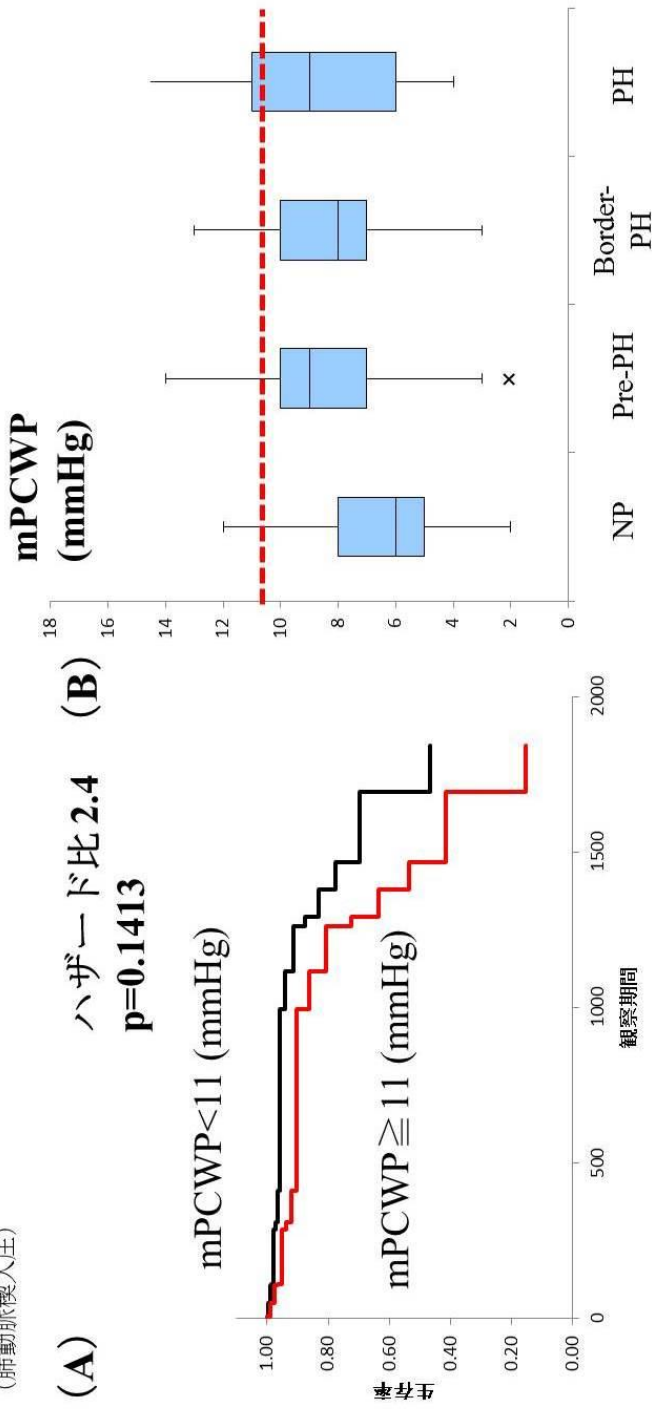


RVEDPのカットオフ値と
Cox比例ハザード解析

各群のRVEDP値による箱ひげ図

図28. RVEDPの値とCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

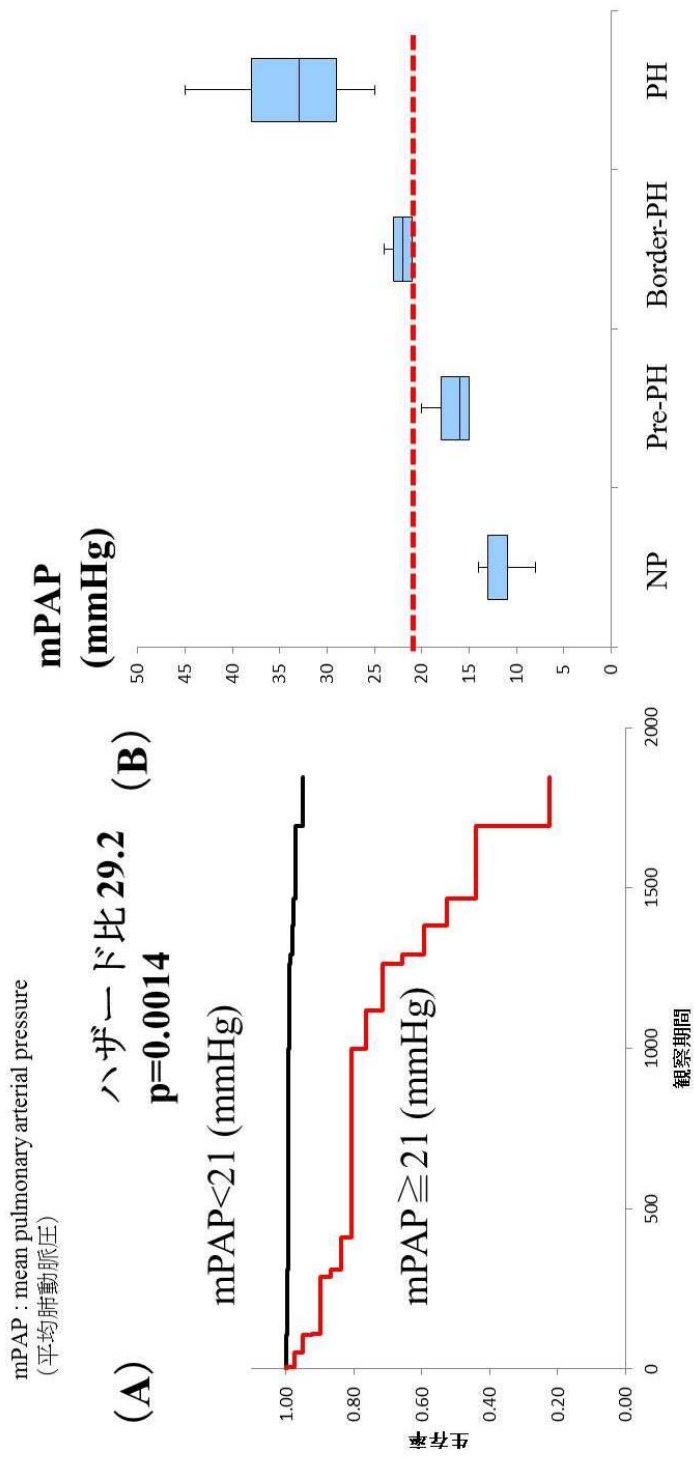
PCWP : pulmonary capillary wedge pressure
(肺動脈楔入圧)



mPCWPのカットオフ値と
Cox比例ハザード解析

各群のmPCWP値による箱ひげ図

図29. mPCWPのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

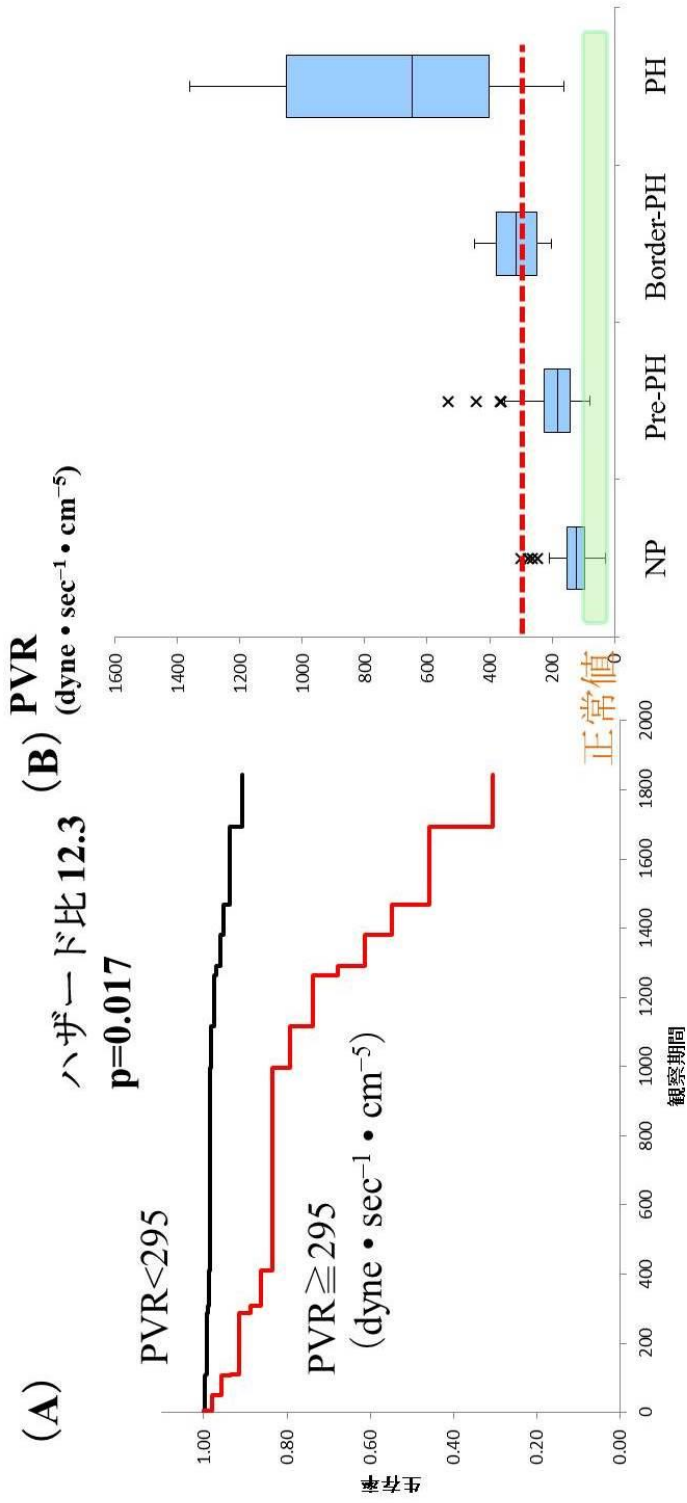


mPAPのカットオフ値と
Cox比例ハザード解析

各群のmPAP値による箱ひげ図

図30. 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)
 $= 80 \times (\text{mPAP} - \text{mPCWP}) / \text{CO}$ ($\text{dyne} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$)

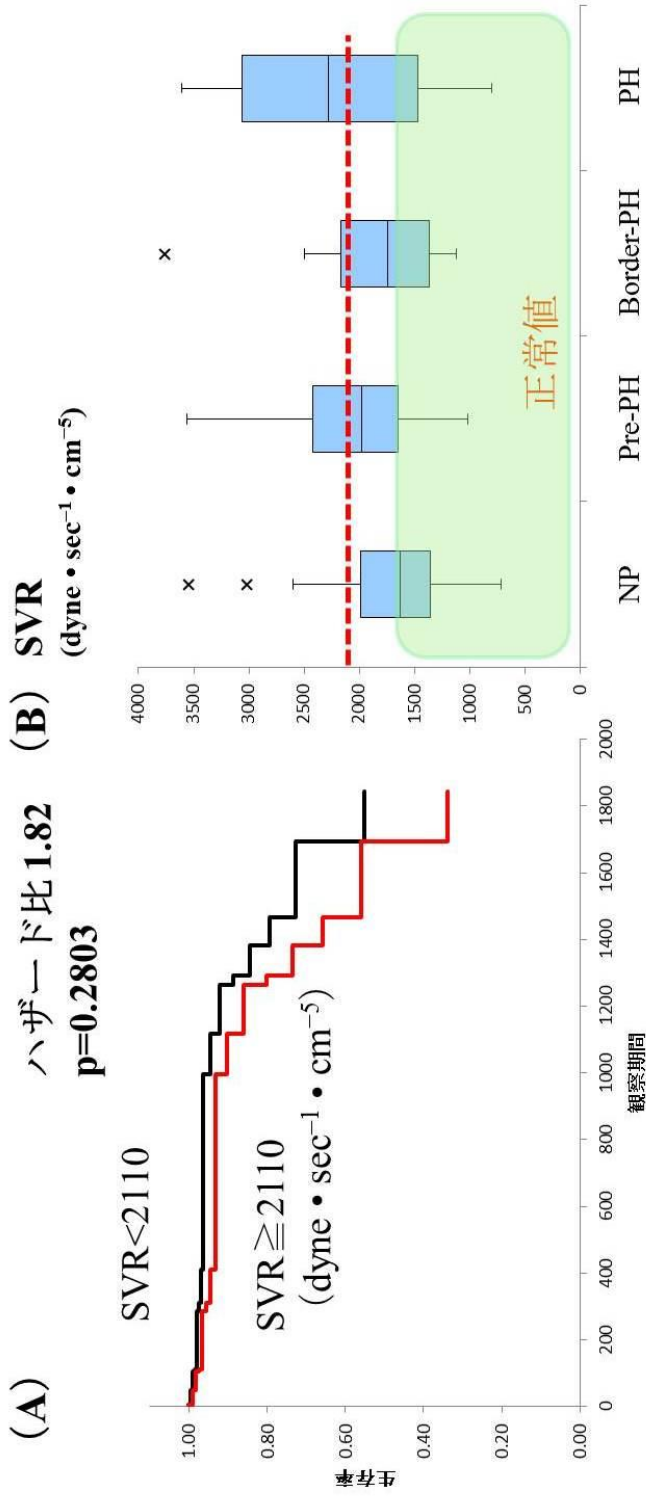


各群のPVR値による箱ひげ図

PVRのカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析

図31. PVRのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

SVR (systemic vascular resistance) (体血管抵抗)
 $= 80 \times (\text{mBP} - \text{mRAP}) / \text{CO}$ ($\text{dyne} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$)

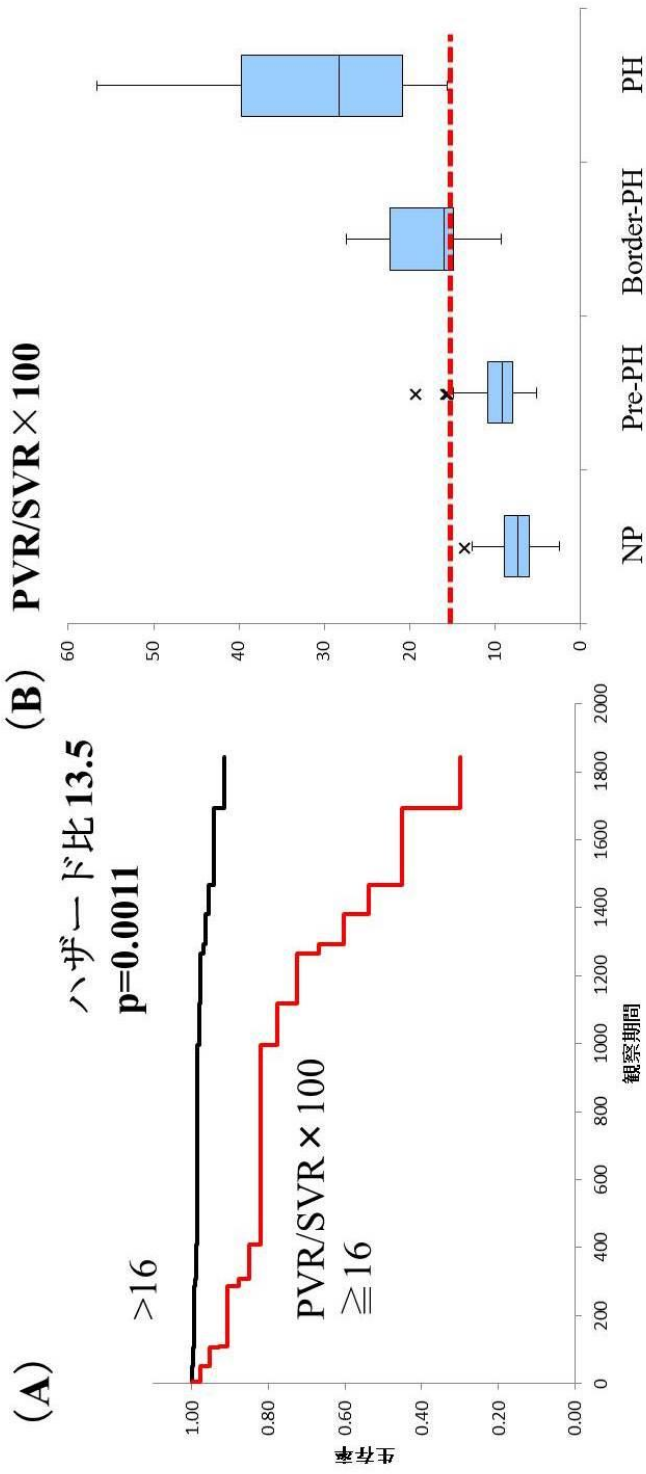


SVRのカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析

各群のSVR値による箱ひげ図

図32. SVR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)
 SVR : systemic vascular resistance (体血管抵抗)

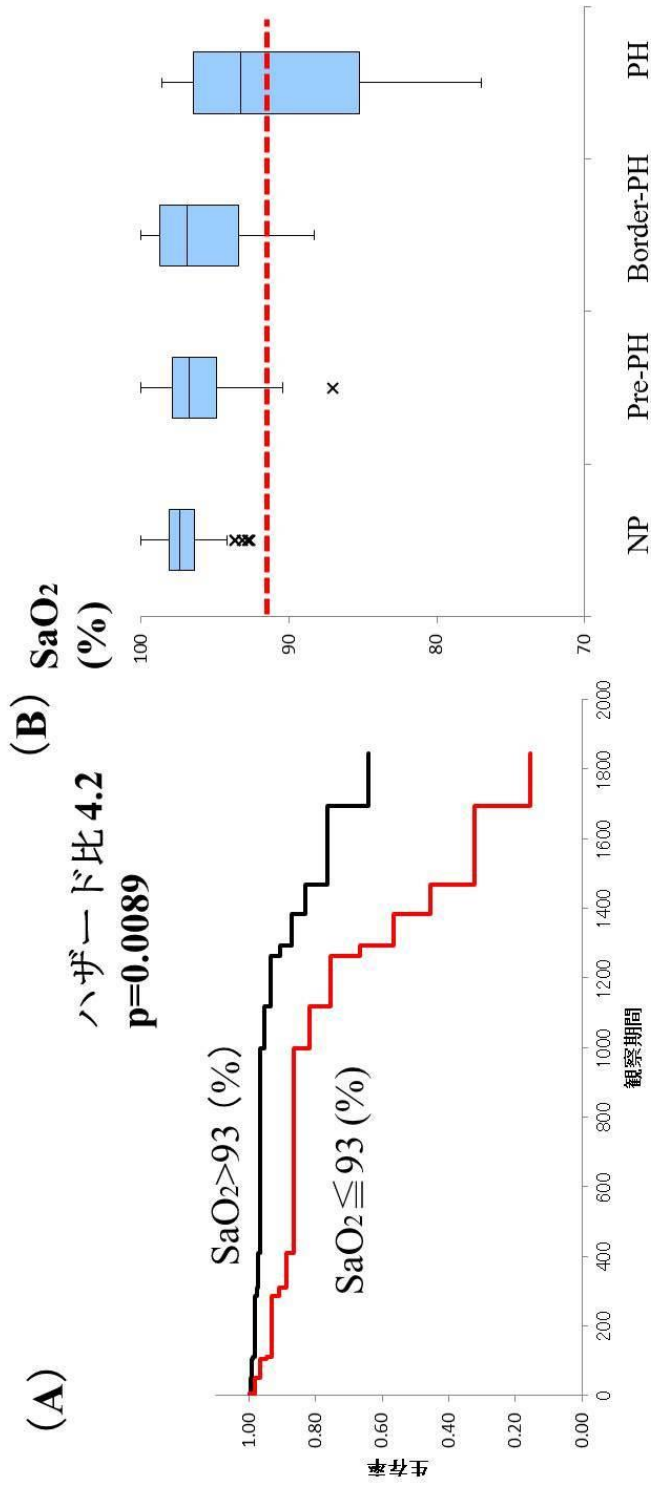


各群のPVR/SVR × 100値
 による箱ひげ図

PVR/SVR × 100のカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析

図33. PVR/SVR比のCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

SaO₂ : oxygen saturation
(動脈血酸素飽和度)

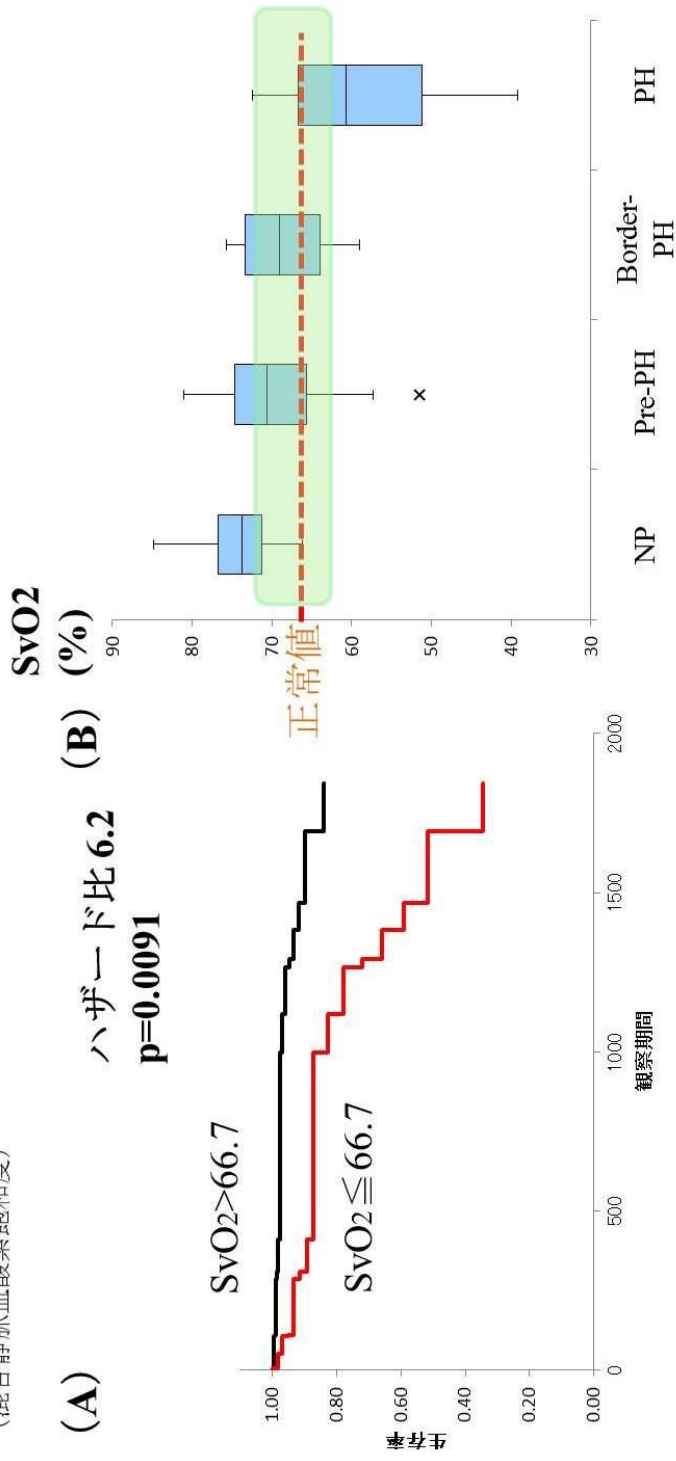


SaO₂のカットオフ値と
Cox比例ハザード解析

各群のSaO₂値による箱ひげ図

図34. SaO₂のCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

SvO₂ : mixed vein saturation
(混合静脈血酸素飽和度)

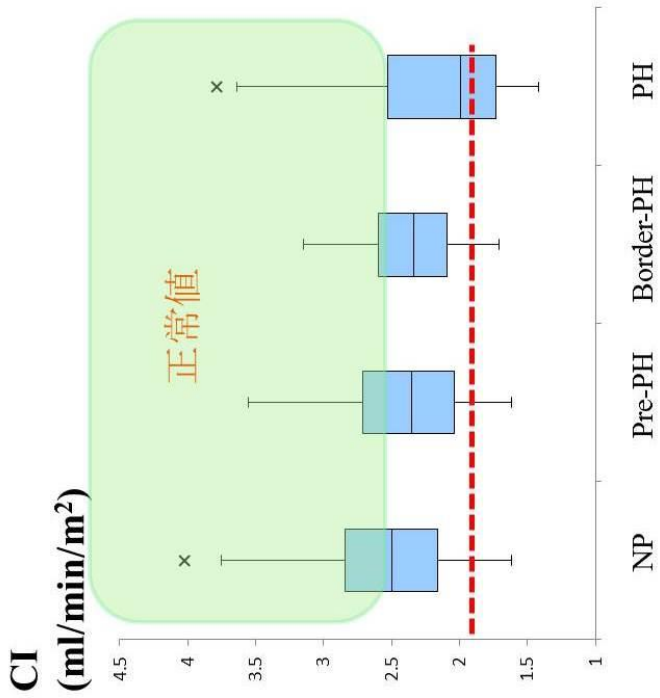
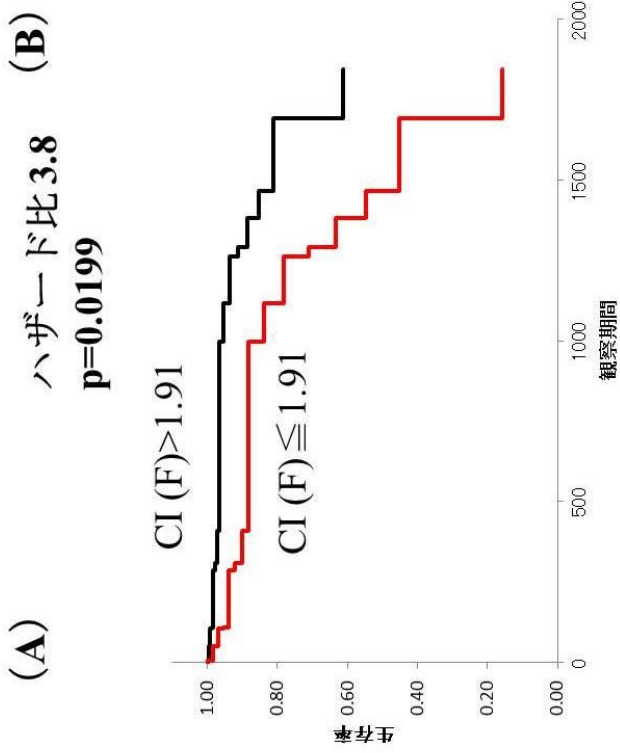


SvO₂のカットオフ値と
Cox比例ハザード解析

各群のSvO₂値による箱ひげ図

図35. SvO₂のCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

CI : cardiac index (心指数)
 =CO(心拍出量) (L/min) / BSA (体表面積)
 (正常値 : 2.5-5.0 (ml/min/m²))



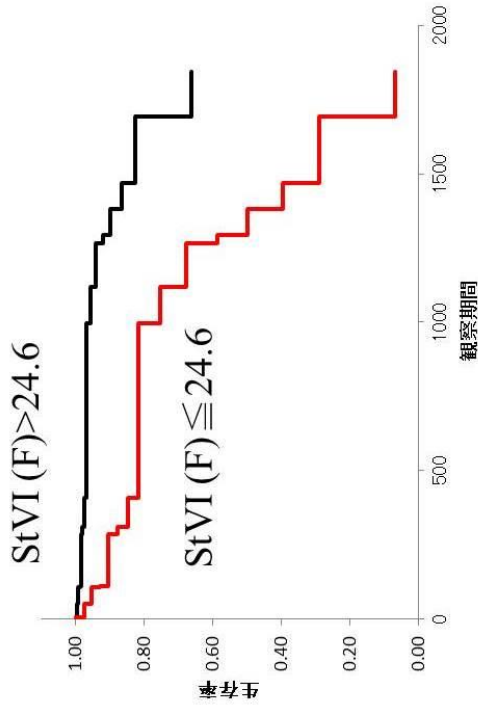
CIのカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析

各群のCI値による箱ひげ図

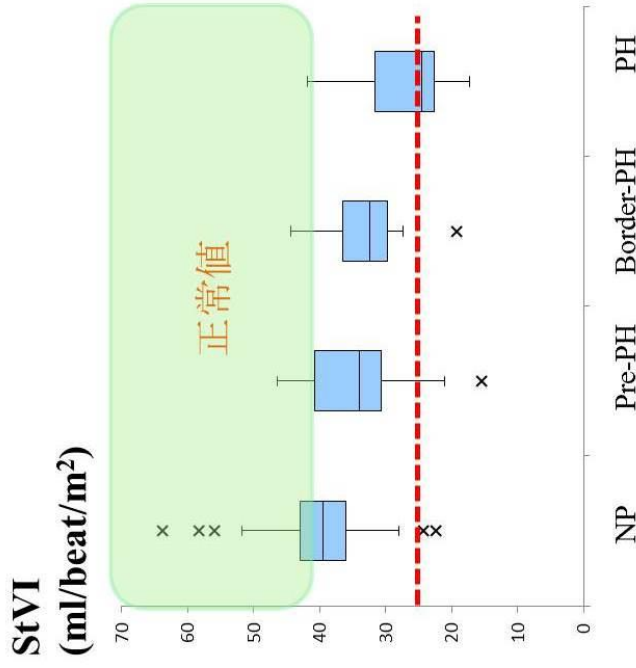
図36. CIのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

StVI : stroke volume index (一回拍出係数)
 = C(心係数)/HR(心拍数) (ml/beats/m²)
 (正常値 : 40-70 (ml/beats/m²))

(A) ハザード比 6.5 (B)
 p=0.0009



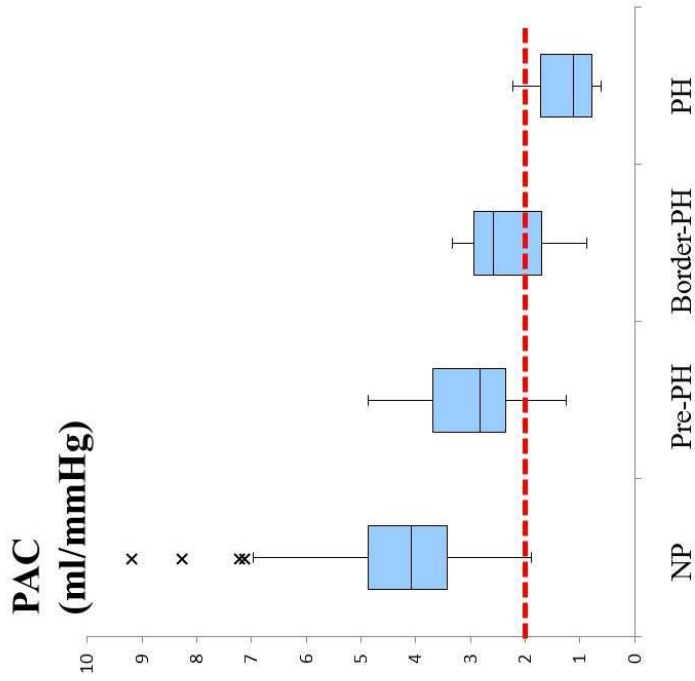
StVIのカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析



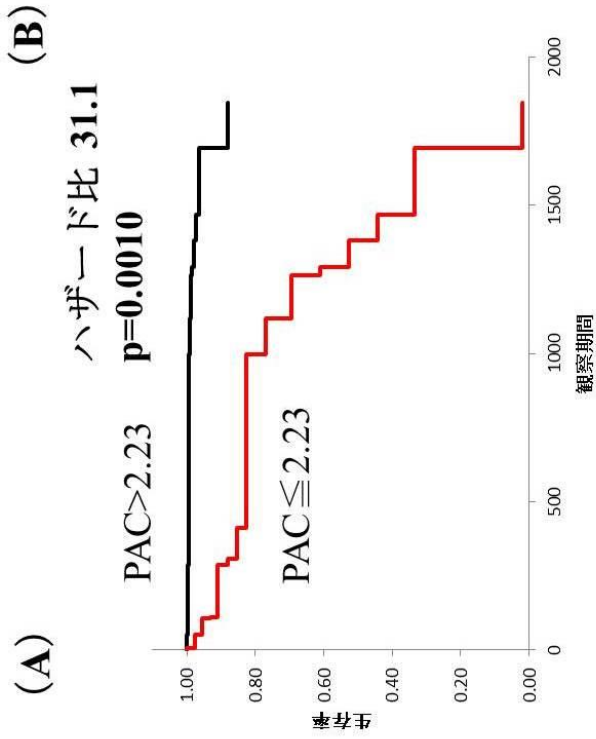
各群のStVI値による箱ひげ図

図37. 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))



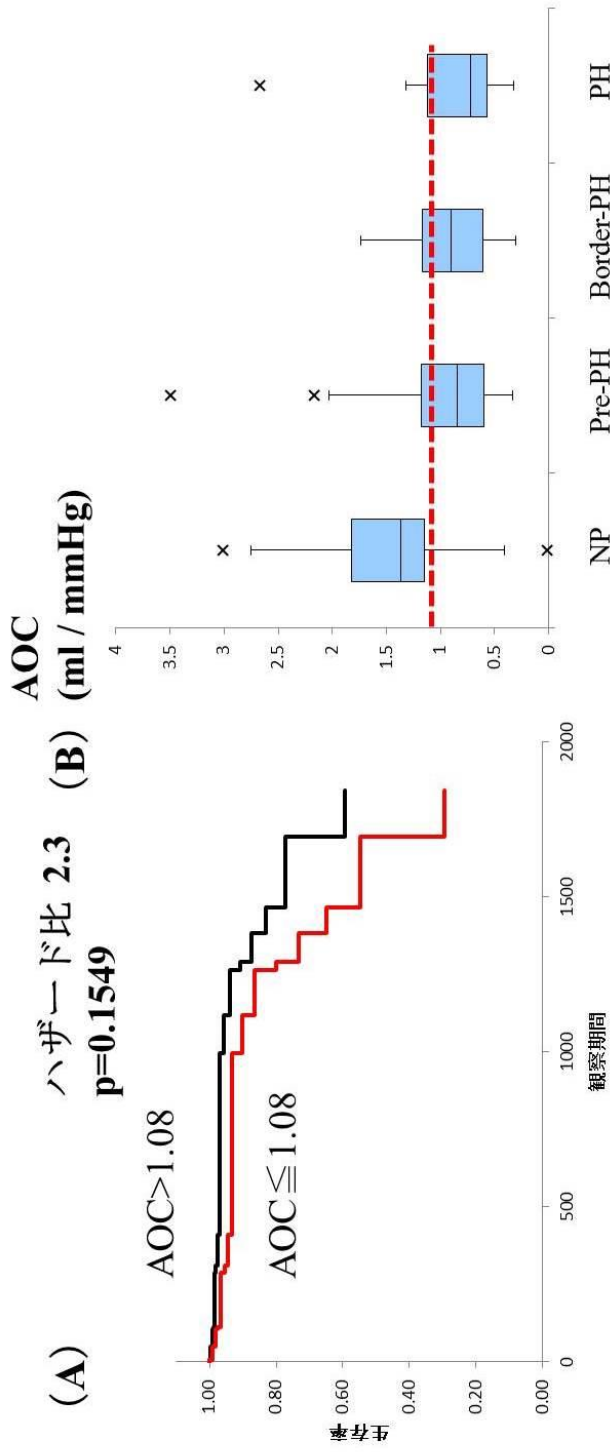
各群のPAC値による箱ひげ図



PACのカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析

図38. PACのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

AOC : Aortic compliance (大動脈コンプライアンス)
 =STV(1回拍出量) / sBP(体血圧収縮期圧) - dBP(体血圧拡張期圧)



AOCのカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析

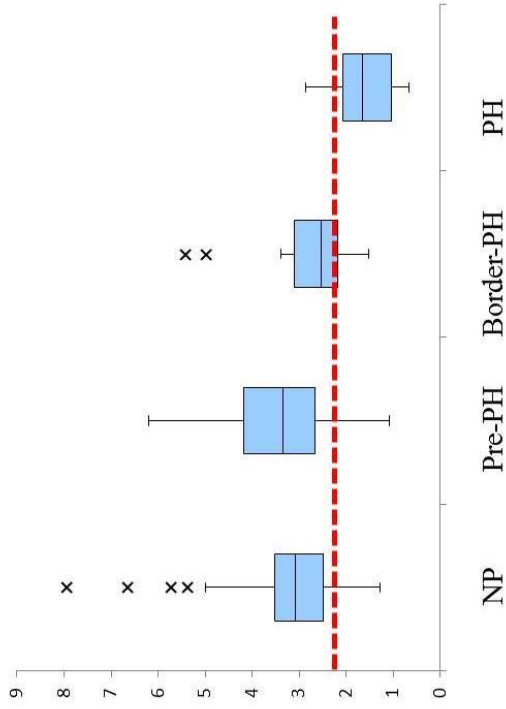
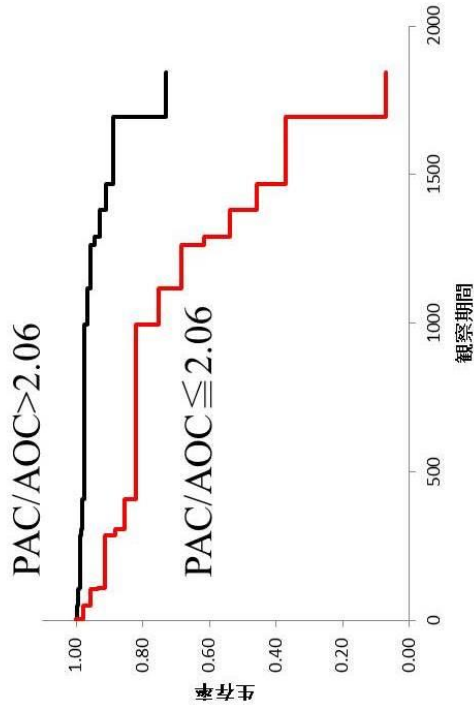
各群のAOC値による箱ひげ図

図39. AOC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)
 AOC: Aortic compliance (大動脈コンプライアンス)

(A) ハザード比8.4 (B) PAC/AOC

p=0.1549

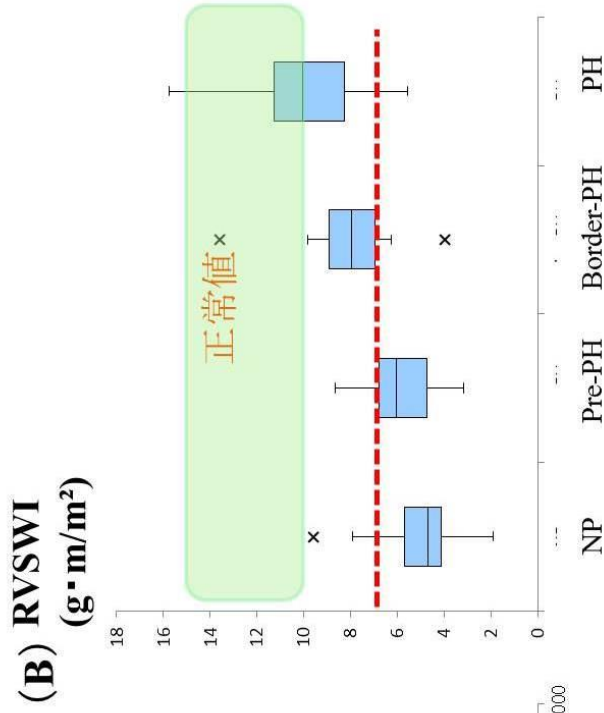
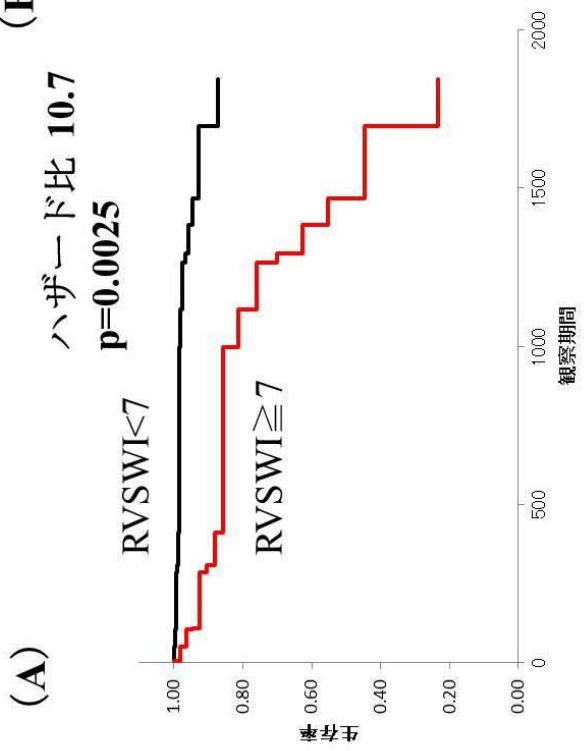


各群のPAC/AOC値による箱ひげ図

PAC/AOCのカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析

図40. PAC/AOCのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

RVSWI : right ventricular stroke work index (右室1回仕事係数)
 $=\text{StVI} \times (\text{mean PAP} - \text{mean RAP}) \times 0.0136 \text{ (g} \cdot \text{m/m}^2)$
 (正常値 : 10-15 (g \cdot m/m 2))



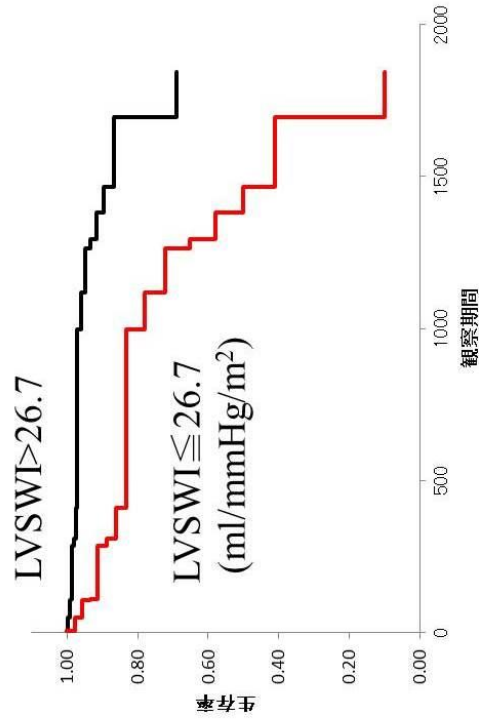
RVSWIのカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析

各群のRVSWI値による箱ひげ
 図

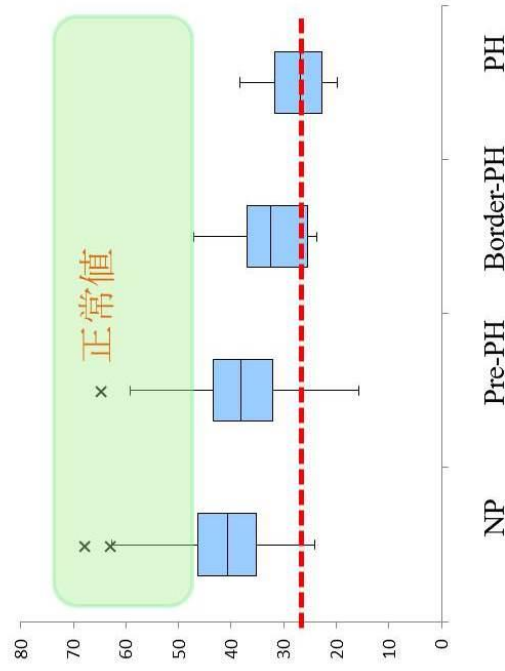
図41. RVSWIのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

LVSWI : left ventricular stroke work index (左室1回仕事係数)
 $= \text{SVI} \times (\text{mean BP} - \text{mean PCWP}) \times 0.0136 \text{ (g} \cdot \text{m/m}^2)$
 (正常値: 45-75 (g·m/m²))

(A) ハザード比 6.2
 $p=0.0024$



(B) LVSWI (g·m/m²)



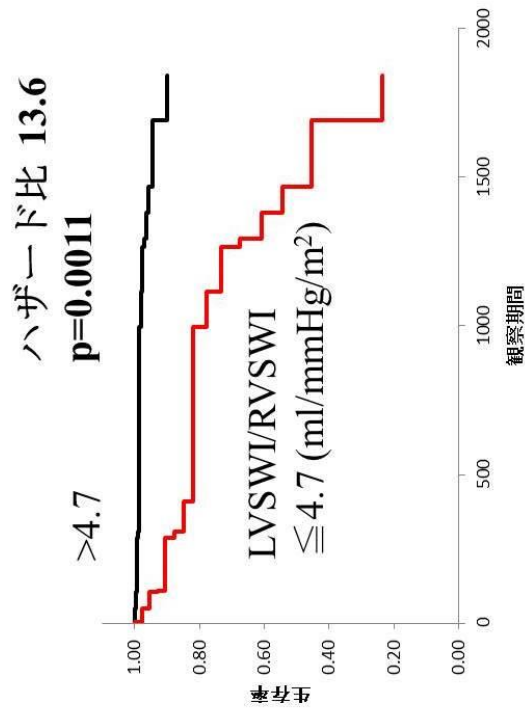
LVSWIのカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析

各群のLVSWI値による箱ひげ図

図42. LVSWIのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

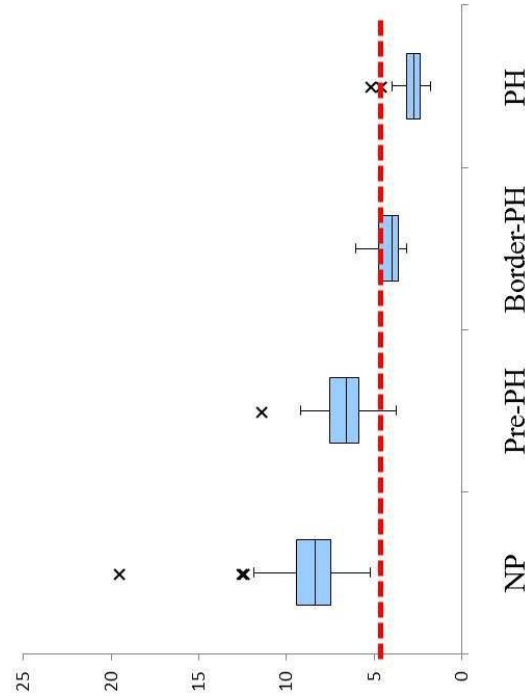
LVSWI : left ventricular stroke work index (左室1回仕事係数)
 RVSWI : right ventricular stroke work index (右室1回仕事係数)

(A)



(B)

LVSWI/RVSWI



LV/RVSWIのカットオフ値と
 Cox比例ハザード解析

各群のLV/RVSWI値による箱ひげ図

図43.LVSWI/RVSWIのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

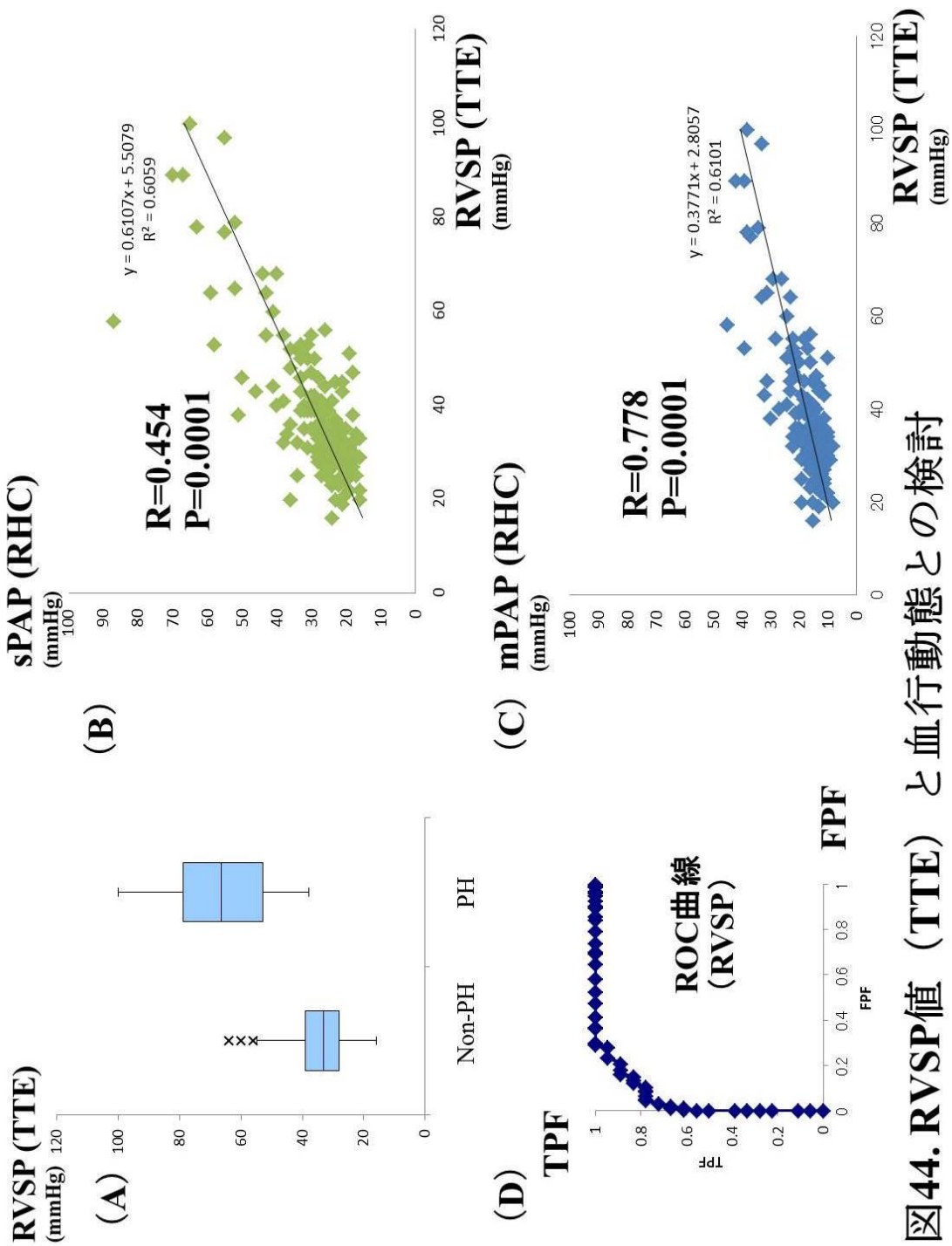


図44. RVSP値 (TTE) と血行動態との検討

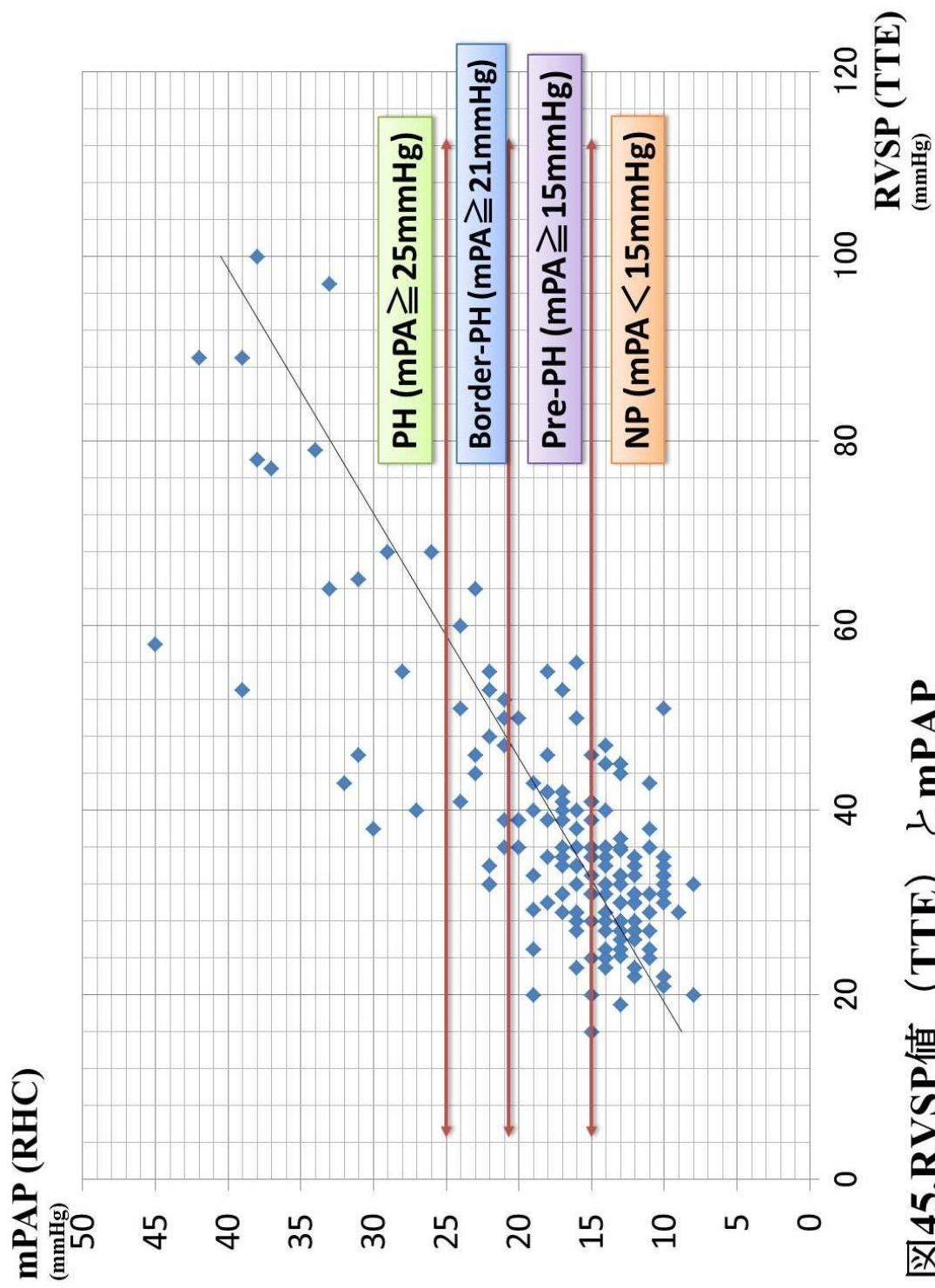


図45.RVSP値 (TTE) とmPAP

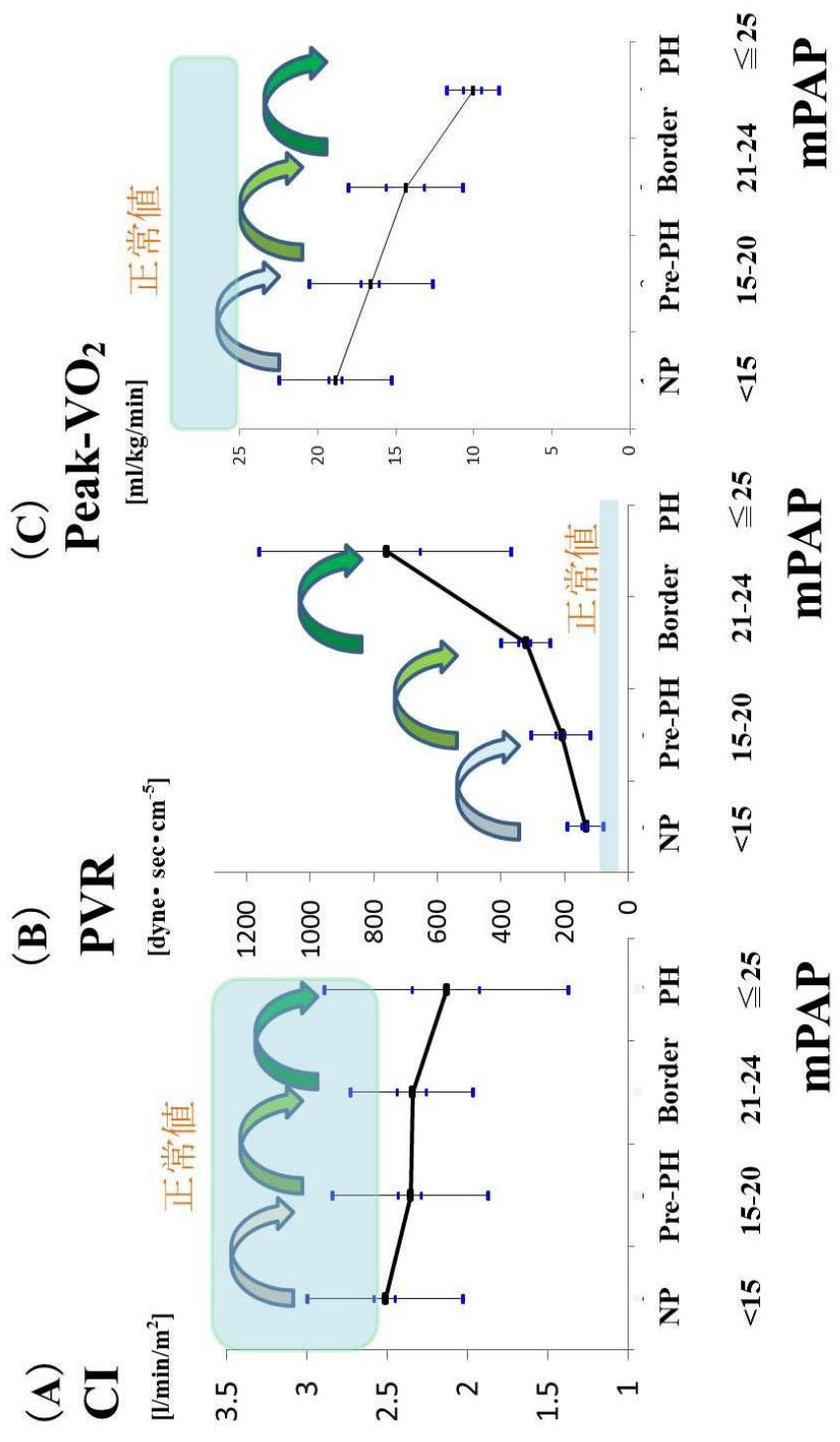
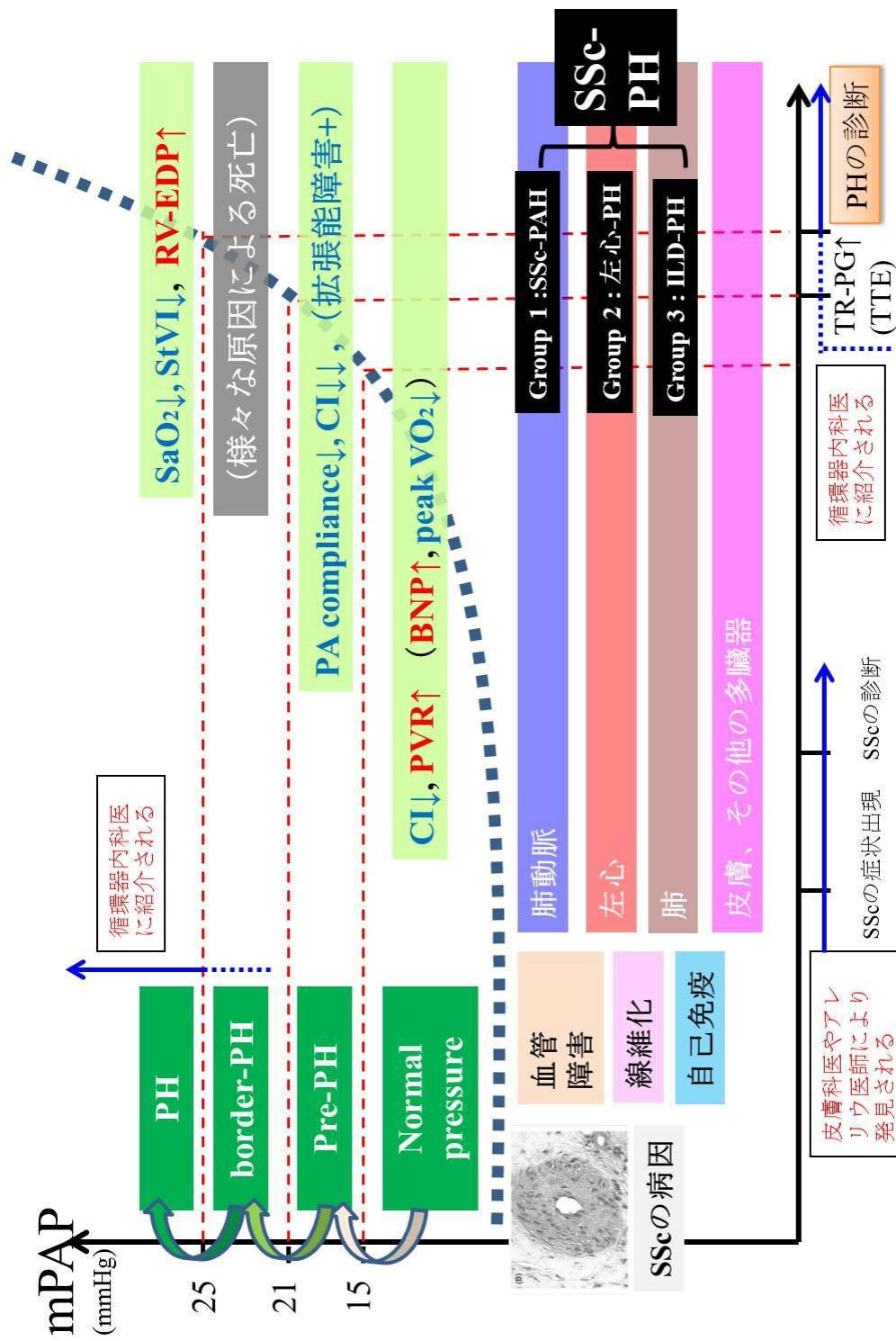


図46. 代表的パラメータ (CI, PVR, peak-VO₂) と病態の進行



病態の進行

図47. SSsc病態進行とmPAPとの関係

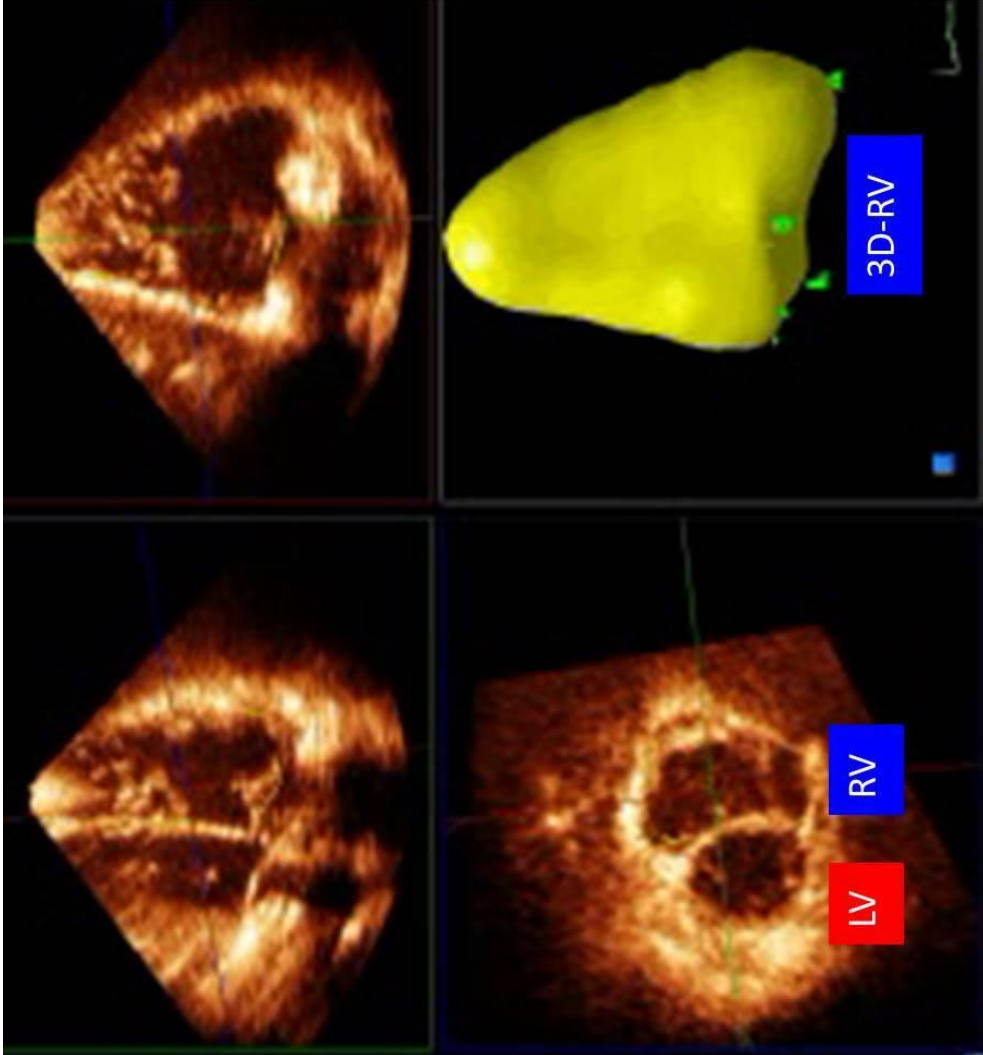


図48. 3DECHOの画像

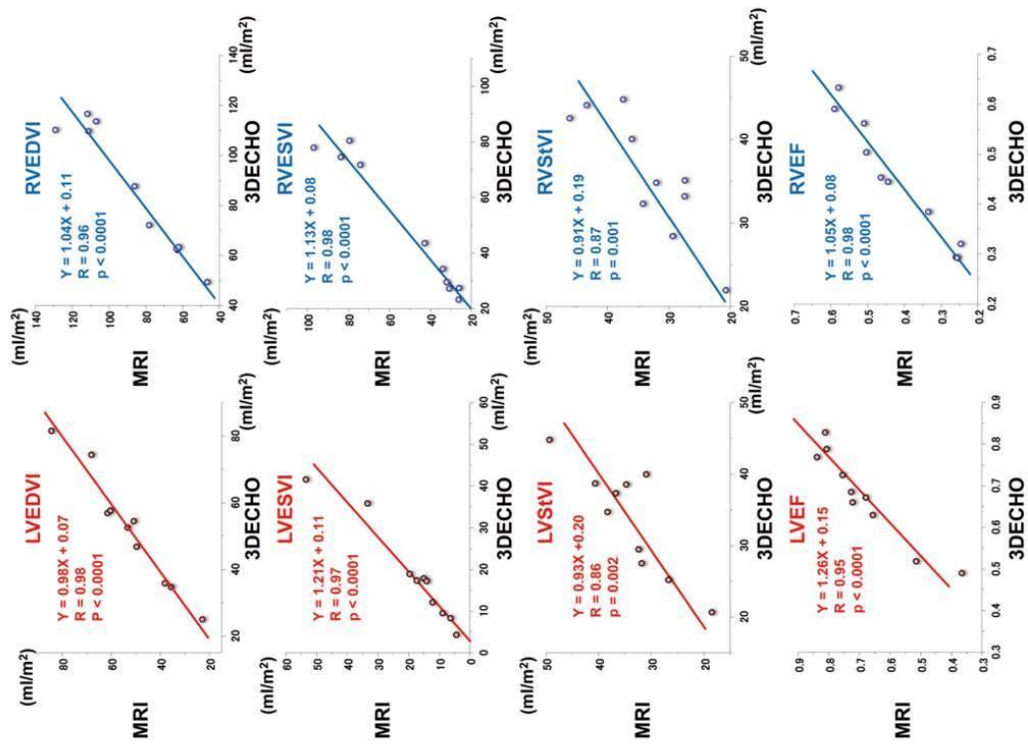


図49. 3DECHOとMRIの容量評価の関係

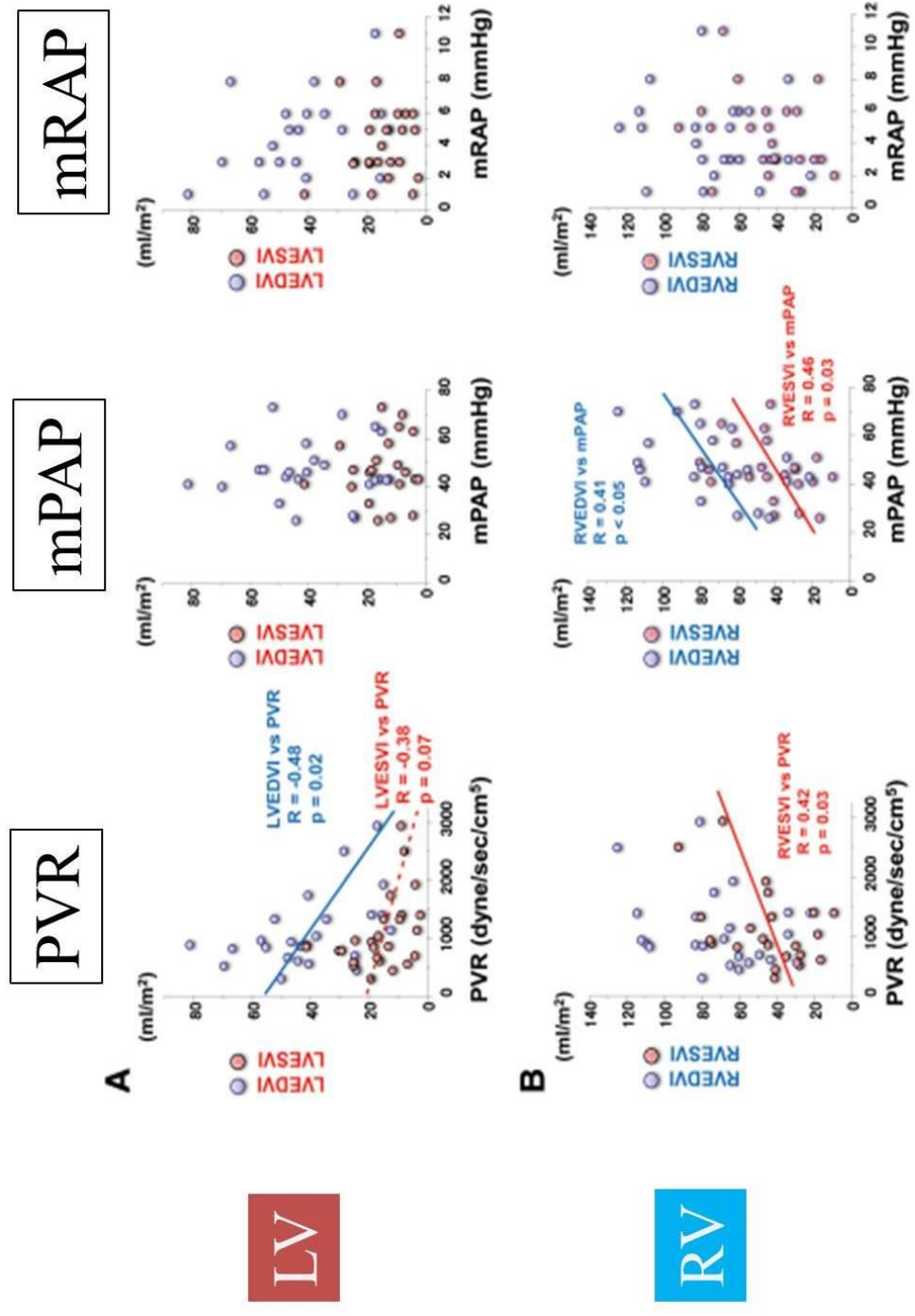


図50. 3DECHOでのLV/RV容量と血行動態（PVR, mPAP, mRAP）との関係

PVR

mPAP

mRAP

RV-EF

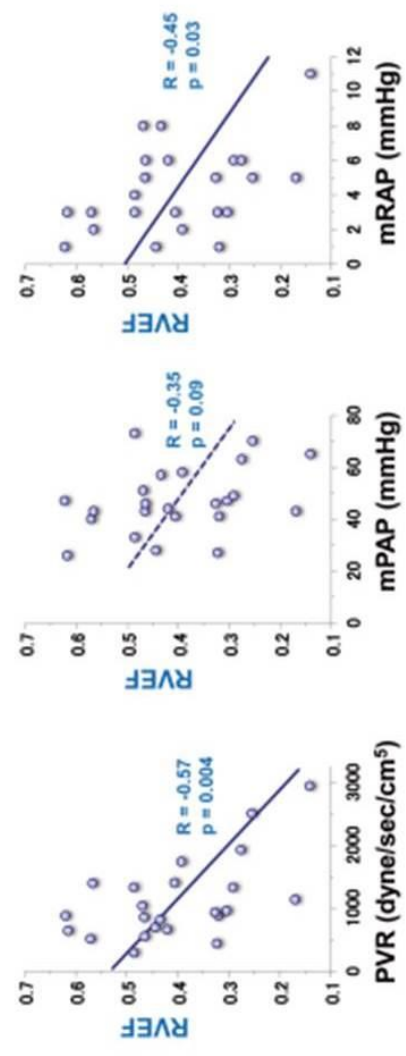
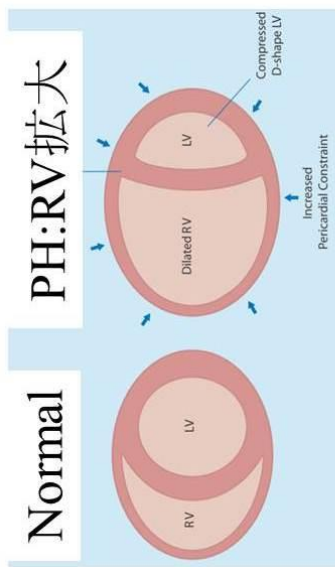


図51. 3DECHOでのRV-EFと血行動態 (PVR, mPAP, mRAP) との関係



拡張期 RV/LV

RV/LVの容量比

収縮期 RV/LV

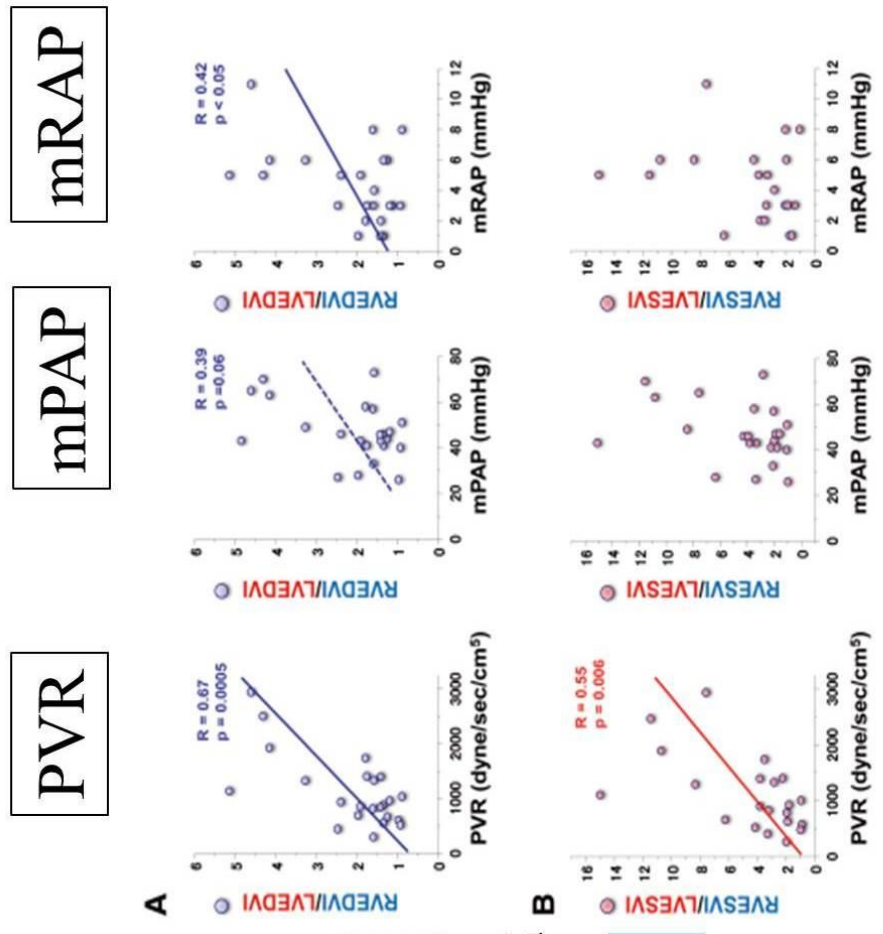


図52. 3DECHOでの拡張期、収縮期のリモデリングインデックスと血行動態 (PVR, mPAP, mRAP) との関係

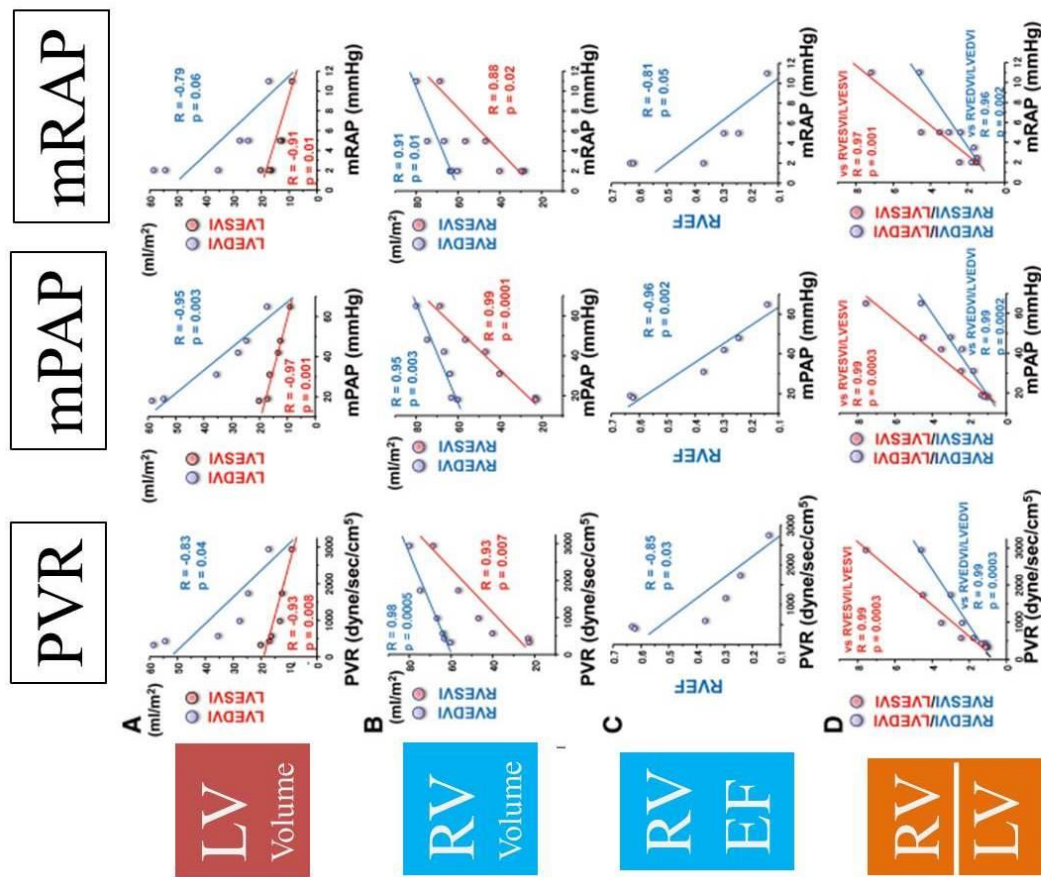


図53. 重症IPAHの改善例における3DECHO容量評価と血行動態（PVR, mPAP, mRAP）との関係