

## 論文の内容の要旨

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

**【背景】** 肺高血圧症 (PH: pulmonary hypertension) は様々な原因で肺動脈圧が上昇することで症状が引き起こされる病態の総称を指す。PH は予後不良な疾患として知られているが、その病態には不明な点が多く、重要な予後規定因である心機能評価も確立していないのが現状である。また、膠原病である強皮症 (SSc: systemic sclerosis) には PH が合併しやすく (= SSc-PH)、肺動脈、右心や左心、肺疾患、皮膚、血管など多臓器に障害が渡るため、PH の中でも極めて予後不良であることが知られている。また、右心カテーテル検査 (RHC: right heart catheterization) により PH は平均肺動脈圧 (mPAP: mean pulmonary arterial pressure)  $\geq 25\text{mmHg}$  以上、境界型肺高血圧症 (border-PH: borderline PH) は  $mPAP \geq 21\text{mmHg}$  と定義されるが、 $mPAP < 21\text{mmHg}$  の初期病態に関する報告は皆無であり、病態進行の過程に関する報告はない。また、PH の血行動態を非侵襲的に評価する心エコー検査では 2 次元断層評価が行われるが、PH は右室拡大による左室圧排所見も伴い、2 次元評価だけでは病態を正確に把握できていないのが現状である。 **【目的】** 本研究では、PH における心機能評価を行うことを目的とした。PH へ至る前段階と PH へ至った段階とで対象症例が異なるため 2 パートに分けた。(A) SSc の血行動態解析: 強皮症が PH へ進行していく過程での PH 前段階の血行動態や予後との関係を明らかにする。(B) PH の 3 次元心エコー (3DECHO) 解析: PH 症例に 3DECHO を行い、血行動態と非侵襲的な容量評価との関係を明らかにする。 **【方法】** (A): 2007 年から 2013 年にかけて SSc 178 症例 (平均  $59 \pm 14$  歳) に RHC を施行し血行動態解析を行った。mPAP に応じて 4 群に分類し、群間での心機能や予後の比較解析を行った。(1) 正常圧群 (NP 群: normal pressure):  $mPAP < 15\text{mmHg}$ , (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;  $\text{mPAP} \geq 25\text{mmHg}$ . (B): 2007 年から 2010 年にかけて PH 23 症例 (特発性肺動脈性肺高血圧 5 例、膠原病 13 例 (SSc 10 例)、それ以外の PH 3 例) に 3DECHO と RHC を行い、心室容量と血行動態を解析した。一部の症例では心臓 MRI も同時施行して 3DECHO の正確さを評価した。 【結果】 (A) : SSc の血行動態解析を行った結果、4 群間の比較では BNP、CRP、最大酸素摂取量 (peak  $\text{VO}_2$ ) , 呼吸機能は PH 進行に応じて段階的に悪化傾向にあった。心エコーでは心駆出率 (EF : ejection fraction) は維持されていたが、pre-PH 群より E/A 比や E/e'比は悪化しており、早期段階での拡張機能障害が示唆された。血行動態解析では NP 群で肺血管抵抗 (PVR : pulmonary vascular resistance) は上昇し、心係数 (CI : cardiac index) や一回拍出量係数 (StVI : stroke volume index) は正常下限まで低下していた。pre-PH 群では心拍数 (HR : heart rate) が有意に上昇し、CI や StVI は正常値よりも低値だった。肺動脈コンプライアンス (PAC : pulmonary artery compliance : 一回拍出量 / (肺動脈収縮期圧 - 肺動脈拡張期圧)) は、pre-PH 群の段階で著明に低下し、border-PH 群、PH 群と段階的に有意な低下を認め、病態進行を最も鋭敏に反映していた。全 SSc の生存率の予後解析 (平均追跡 641 ± 430 日) では、全 14 症例の死亡を認めた。NP 群は死亡例なし、pre-PH 群では 1 例の死亡を認めるのみだったが (1~4 年生存率 98%)、border-PH 群、PH 群の 1、2、3、4 年生存率は、それぞれ 88%, 88%, 88%, 61% と 73%, 73%, 65%, 35% と、極めて予後不良であった。mPAP  $\geq 21\text{mmHg}$  (border-PH 群 + PH 群) ではハザード比: 29.2 (95%CI 3.6628-232.913,  $P < 0.00001$ )、mPAP  $\geq 25\text{mmHg}$  (PH 群) のハザード比: 8.3 (95%CI 2.547-27.257,  $P = 0.0004$ ) であることから、従来は PH 群のみハイリスク群と認識されていたが、今回の研究により border-PH 群の段階ですでに予後不良であることを示していた。全 14 例の死因は、循環器疾患では 4 例の院外心肺停止、1 例の右心不全、1 例の不安定狭心症を含んでいたが、その他にも多臓器不全や呼吸不全

や出血死など多彩な死因を認めており、右心不全以外にも全身疾患に伴う予後悪化を示唆していた。自覚症状を示す WHO 分類と予後との解析では、WHO class II : I のハザード比 14.7、(95%CI 1.702-126.515, P=0.0031)、WHO class III : II のハザード比 1.9 (95%CI 0.568-6.129, P=0.2997)、WHO class III : I のハザード比 30.5 (95%CI 3.507-264.841, P=0.0001) であり、自覚症状が軽度の WHO class II から有意に予後悪化を認め、軽度の自覚症状の悪化は予後とも関連があることを示していた。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た。BNP  $\geq 79.3$  (pg/ml) にてハザード比 12.4 (95%CI 2.6916-57.132, P=0.0012)、呼吸機能での重症の間質性障害 (ILD : interstitial lung disease) の有無がハザード比 8.5 (95%CI 1.804-39.648, P=0.0068)、%DLCO  $\leq 50.1$  (%)にてハザード比 10.3 (95%CI 1.852-57.29, P=0.0077)、血行動態では PVR  $\geq 295$  (/min)にてハザード比 12.3 (95%CI 2.570-58.505, P=0.0011)、StVI  $\leq 24.6$  (ml/min/m<sup>2</sup>)にてハザード比 6.5 (95%CI 2.160-19.805, P=0.0009)、PAC  $\leq 2.23$  (ml/mmHg)にてハザード比 31.1 (95%CI 4.027-140.805, P=0.001) と有意に高値であり、日常診療での SSc 患者のリスク評価に極めて有用であると思われた。多変量 Cox ハザード回帰モデルでは、BNP (hazard ratio : 6.7, 95% CI 1.4455-30.90, P=0.0146)、PVR (hazard ratio : 9.7, 95% CI 1.191-79.54, P=0.0337)、重症 ILD の存在 (hazard ratio : 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。(B) : PH の 3DECHO 解析を行った結果、右室の収縮末期容積係数 (ESVI : end-systolic volume index) は PVR (R=0.42, P=0.03)や mPAP (R=0.46, P=0.03)と正の相関関係にあり、右室の拡張末期容積係数 (EDVI : end-diastolic volume index) は mPAP と正の相関関係にあった(R=0.41, P<0.05)。左室の EDVI は PVR と負の相関関係にあった (R=-0.48, P=0.02)。右室の EF は PVR (R=-0.57, P=0.004)や mRAP (R=-0.45, P=0.03)と負の相関関係にあった。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 と定義すると、いずれの指標も PVR ( $R=0.67$ ,  $P=0.0005$ ) ( $R=0.55$ ,  $P=0.006$ ) と非常に強く正の相関があり右室と左室の容量バランスが血行動態を反映していると思われた。また、3DECHO での非侵襲的評価が 3 次元的な容量変化を反映していることも示唆された。また、重症 PH が正常値にまで劇的に回復した極めて稀な症例において、その回復過程を 3DECHO と血行動態評価でフォローしたところ、いずれのリモデリング指数も血行動態指数と非常に強い相関関係にあり、今回の研究を支持していた。 【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での心機能評価と予後の関係性を世界で初めて報告した。SSc では極めて早期の段階で CI 低下や PVR 上昇を認め、pre-PH 群から心臓拡張能障害が出現していることも示唆された。予後解析では border-PH 群から著明に予後不良であることが世界で初めて示された。呼吸機能、心肺機能検査も PH 進行に応じて段階的に悪化していた。SSc の死因は循環器疾患に関わらず多様であり、自覚症状が軽度の段階から予後は悪化していた。単変量、多変量解析でも日常診療に役立つ様々なリスク評価因子を発見することができた。今回の研究から、SSc の予後改善のためには各診療科が協力して診療にあたる必要があることを示していた。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 の有用性を世界で初めて報告した。心室容量データは形態学的な情報を与えるだけでなく、右室や左室機能の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。それは PH 治療方針決定や治療効果判定において非常に重要である。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。これらの知見を踏まえながら、今後は更なる予後改善に向けた包括的な研究や臨床応用が重要であると思われた。