

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

寺本 佳楠子

専攻分野：内科学

コース：循環器内科

指導教授：明石 嘉浩

主論文の題目：

**Prognostic Value of Simple Exercise Induced
Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis Patients**
(簡易運動負荷心エコー図をによる強皮症患者の予後因子
の検討)

共著者：

Kengo Suzuki, Masaki Izumo, Yukio Sato, Maya
Tsukahara, Keisuke Minami, Shingo Kuwata, Ryo
Kamijima, Kei Mizukoshi, Manabu Takai, Seisyou Kou,
Akio Hayashi, Kihei Yoneyama, Yoshioki Yamasaki,
Hidehiro Yamada, Sachihiko Nobuoka, Yoshihiro J.
Akashi

緒言

肺高血圧症を合併した強皮症患者の予後は非常に悪く、病初期の段階で予後予測因子を把握することが極めて重要である。運動負荷超音波検査の指標が予後予測に有用であると報告されているが、負荷装置が大掛かりであり、簡便な検査法が望まれている。そこで我々は、マスター二階段法を用いた運動負荷心臓超音波検査を強皮症患者に応用し、予後予測に有用かを検討した。

方法・対象

2010年8月から2014年4月までに、明らかな肺高血圧を合併してい

ない、WHO 分類 I 度または II 度の軽症な強皮症患者 166 名を対象にマスター二階段運動負荷超音波検査を施行し、運動前後の経胸壁心臓超音波検査指標を比較した。また、運動直後の収縮期肺動脈圧 50 mmHg 以上を運動誘発性肺高血圧と定義し、肺高血圧の有無にもとづき 2 群に分類、患者背景やイベントの有無を比較した。イベントは、自覚症状の増悪、安静時肺高血圧の出現、エポプロステノールの導入、在宅酸素療法の導入、強皮症関連性呼吸・循環器系疾患による入院および死亡とした。統計については、二群間比較には Tukey とカイ二乗検定、ノンパラメトリックな相関関係については Spearman の相関分析、パラメトリックな相関関係については Pearson の相関分析を用い、多変量解析には Cox 比例ハザード検定を行った。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 1798 号）の承認を得て行われた。

結果

計 166 名の強皮症患者のうち、観察期間中にイベントを来した症例は全体の 17%（29 人）であった。イベント群は、非イベント群と比較して、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値が有意に高値であった（log BNP, 2.0 ± 0.3 vs 1.5 ± 0.4 , $p=0.007$ ）。運動後の収縮期肺動脈圧（SPAP）はイベント群で非イベント群より有意に高く（ 50.4 ± 10.7 mmHg and 42.0 ± 9.9 mmHg, $p < 0.0001$ ）、運動直後と安静時における SPAP の差である Δ SPAP も同様にイベント群で有意に高値であった（ 20.7 ± 9.2 mmHg and 14.6 ± 7.8 mmHg, $p < 0.0001$ ）。COX 比例ハザード分析の結果、運動誘発性肺高血圧が唯一の独立したイベント予測因子であった（ハザード比: 3.43, 95%信頼区間: 1.32 - 8.94, $p=0.012$ ）。

考察

強皮症患者における肺高血圧症の合併率は 7~12%であり、この合併は重要である。特発性肺動脈性肺高血圧症患者の 1 年死亡率が 15%な

のに対し、強皮症患者に合併する肺高血圧症においては 30%と報告されており、早期の診断と治療介入が長期予後改善のために重要と考えられている。心臓超音波検査は安静時肺高血圧の評価に有効とされている一方で、安静時肺高血圧を認めていなくても、将来的に肺高血圧症の合併を予測できれば、より早期から治療介入が可能となり、予後の改善が期待できる。本研究はマスター二階段を用いた運動負荷心臓超音波検査を強皮症患者に応用し、予後予測として有用であるか検討した研究である。

本研究の結果、イベント群は非イベント群に比較して、有意に運動負荷後に SPAP が上昇していることが判明した。さらに運動誘発性肺高血圧がイベント発生のリスク上昇に寄与しているという結果が得られた。これは、安静時に自覚症状が乏しく、安静時肺高血圧を呈していなくても、血液と内皮細胞との間のガス交換としての毛細血管内皮領域である肺血管床が減少していることを示唆しており、肺動脈性肺高血圧症への進行が予想される。また運動後の SPAP は、安静時 SPAP よりもイベントの予測因子として有用であるという結果が得られた。軽症の強皮症患者においても簡易的運動負荷心臓超音波検査における収縮期肺動脈圧の上昇が予後予測因子として有用であり、本検査の有用性を示すものである。

結論

強皮症患者におけるマスター二階段昇降を用いた簡易運動負荷心臓超音波検査は強皮症患者のイベント予測に有用である。