

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

浅利 佑紗

専攻分野：内科学

コース：リウマチ・膠原病・アレルギー内科

指導教授：川畑 仁人

主論文の題目：

Hemodynamic Heterogeneity of Connective Tissue Disease Patients with Borderline Mean Pulmonary Artery Pressure and Its Distinctive Characters from Those with Normal Pulmonary Artery Pressure: a Retrospective Study

(境界肺動脈圧を有する膠原病患者の血行力学的特徴と正常群との相違について：後ろ向き研究)

共著者：

Yoshioki Yamasaki, Kosei Tsuchida, Kengo Suzuki, Yoshihiro J Akashi, Takahiro Okazaki, Shoichi Ozaki, Hidehiro Yamada, Kimito Kawahata

緒言

肺高血圧症 (pulmonary hypertension; PH) は右心カテーテル検査 (right heart catheterization; RHC) で平均肺動脈圧 (mean pulmonary artery pressure; mPAP) が 25mmHg 以上と定義される。膠原病において、PH は生命予後を脅かす重要な合併症である。膠原病性 PH は、肺動脈性 PH (1 群) のみならず、左心疾患に伴う PH (2 群)、肺疾患に伴う PH (3 群)、慢性血栓塞栓に伴う PH (4 群) と病態は多彩である。mPAP が 21 ~24mmHg は境界肺動脈圧と定義され、その自然歴や病態については十分に検討されていない。PH が疑われた場合は心臓超音波検査で積極的にスクリーニングを行い、確定診断のための RHC 適応例を選択する必要

がある。境界肺動脈圧群には早期 PH 群が潜在していると考えられ、その診断は予後改善のために重要であると考えられる。しかし、安静時の心臓超音波検査では軽度の肺動脈圧上昇を検出することは難しく RHC 検査に至らない場合もある。PH の早期診断には運動負荷心エコーの有用性に関する報告が過去に散見され、当施設でも積極的に運動負荷心エコーを早期スクリーニング目的に行ってきた。

本研究では、境界肺動脈圧患者の病態を明らかにし、その循環動態の評価法や治療介入後の変化について明らかにすることを目的とした。

#### 方法・対象

2008 年 1 月から 2016 年 3 月まで、聖マリアンナ医科大学病院を受診し PH の疑いで RHC を施行した膠原病患者 75 例を対象とし、正常群、境界肺動脈圧群、PH 群に分類し、後ろ向きに臨床情報と RHC の結果を比較した。運動負荷心臓超音波検査を施行した 50 症例についても、安静時と運動負荷後の三尖弁逆流圧較差 (tricuspid regurgitation pressure gradient; TRPG) や各心機能指標を比較した。境界肺動脈圧群 15 例のうち経時的に RHC や運動負荷心臓超音波検査を施行できた 9 例の病態の変化を評価した。この試験は後ろ向きであり治療内容は主治医が選択した。改善は RHC にて mPAP の正常化、もしくは運動負荷心臓超音波検査にて運動負荷 5 分後 TRPG <40mmHg に至った場合と定義し、悪化は観察期間内の PH への移行と定義した。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 3172 号）の承認を得たものである。

#### 結果

75 例の中で 25 例 (33%) が PH 群、15 例 (20%) が境界肺動脈圧群、35 例 (47%) が正常群に分類された。疾患の内訳では強皮症が 61% であっても多く含まれ、次いで混合性結合組織病が 16% 含まれた。肺拡散能

は境界肺動脈圧が正常群と比較して有意に低かった ( $P=0.06$ ) が、間質性肺疾患 (interstitial lung disease; ILD) の合併頻度については 3 群間で有意差はなかった。

運動負荷心臓超音波検査は TRPG を安静時、運動負荷直後、負荷 3 分後、負荷 5 分後で計測した。境界肺動脈圧群と正常群において安静時では両群に有意差はないが、負荷直後で境界肺動脈圧群で正常群と比し有意に上昇し ( $P=0.02$ )、その上昇は負荷 3 分後 ( $P=0.02$ ) と 5 分後 ( $P=0.01$ ) でも継続した。左室拡張能の指標とされる  $E/e'$  は境界肺動脈圧群で有意な上昇を認めた ( $P=0.01$ )。

RHC では前毛細血管性 (1 群) の指標となる肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance; PVR) と経肺圧較差 (transpulmonary gradient; TPG) が正常群と比較して境界肺動脈圧群で有意に上昇した (PVR: $P=0.03$ , TPG: $P=0.03$ )。一方、PH 群と比較して有意に低値であった (PVR: $P=0.0001$ , TPG: $P=0.0002$ )。後毛細血管性 (2 群) の指標となる肺動脈楔入圧は正常群と比較して有意な上昇をみせた ( $P < 0.0001$ ) が、PH 群とは有意差はなかった。

RHC もしくは運動負荷心臓超音波検査で追跡評価できた 9 例の治療前の病態は肺血管病変 3 例、左心疾患 3 例、さらに%肺活量の低下より ILD に伴う PH (3 群) と診断した 2 例、分類不能 1 例であった (平均観察期間  $40 \pm 20$  ヶ月)。重症 ILD の 1 例は PH へ移行し死亡したが、その他 8 例はそれぞれの病態に基づいた治療介入により mPAP や TRPG の改善を認めた。

## 考察

膠原病は多彩な心肺病変の併存があり、本研究における PH 患者の病態も様々であった (1 群: 52%、2 群: 20%、3 群: 28%)。追跡可能であった 9 例の経験より、慎重な診断に基づいて治療導入することで循環動態の改善が得られることが示唆された。しかし、境界肺動脈圧患者の病

態を評価することは、時に困難な場合がある。また、誤った診断に基づき肺血管拡張薬による治療介入を行うと却って既存の心不全やILDが悪化することも知られており、治療介入には慎重な複合的病態評価が必要である。

境界肺動脈圧患者と正常群において安静時推定肺動脈圧では差が見られなかったが、運動負荷後の推定肺動脈圧は境界肺動脈圧患者で、正常群と異なり明らかな上昇を伴っており、境界肺動脈圧患者群でも既にある程度進行した病態が潜在しているものと考えられた。

## 結論

PH患者と同様、境界肺動脈圧患者の病態は多彩である。この群での治療介入は長期予後を改善させる可能性が示唆されたが、慎重な評価に基づいて治療介入を検討すべきである。また運動負荷心臓超音波検査は境界肺動脈圧患者を早期に正常群から選別するのに有用である可能性が示唆された。