

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：飯田 春信

専攻分野：内科学(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：

A Low Perfusion-Metabolic Mismatch in ^{99m}Tl and ^{123}I -BMIPP Scintigraphy Predicts Poor Prognosis in Systemic Sclerosis Patients with Asymptomatic Cardiac Involvement.

(心筋血流・代謝シンチグラフィで低ミスマッチは無症候性心病変を伴う全身性強皮症患者の予後予測に有用である。)

共著者：

Hironari Hanaoka, Yukinori Okada, Tomofumi Kiyokawa, Yukiko Takakuwa, Hidehiro Yamada, Takahiro Okazaki, Shoichi Ozaki, Kenichiro Yamaguchi, Yasuo Nakajima, Kimito Kawahata

緒言

全身性強皮症 (Systemic sclerosis :SSc) は皮膚及び各種臓器の線維化と微小血管障害を特徴とする自己免疫疾患である。そのうち心筋の線維化による心筋線維症は重要な臓器障害であり、主な死因でもある。初期には無症候性で発症し時間とともに進行するため、早期の心筋障害の診断が重要となる。

心筋血流・代謝シンチグラフィは主に心筋障害の診断に用いられており、SScに伴う心筋障害でもその有用性が報告されている。心筋シンチグラフィは核種としてタリウム (^{99m}Tl) を用いると心筋を還流する血流を評価でき、脂肪酸 (^{123}I -BMIPP) を用いると心筋代謝を評価することが

できる。初期病態と考えられる血流低下のない(^{99m}Tl 正常)、心筋代謝の低下(^{123}I -BMIPP 低下)は早期の SSc の心筋線維症を同定できる可能性がある。

方法・対象

2009 年から 2016 年までに当院を受診し、米国リウマチ協会による全身性 SSc 分類基準を満たす患者 121 人を評価した。この中から心筋血流・代謝シンチグラフィを施行し無症候性心病変を有する患者 33 人を抽出した。心筋血流・代謝シンチ施行後に心不全並びに心不全死に至った群($n = 11$)と非心不全群($n = 22$)に分け、心筋血流・代謝シンチグラフィ施行時の臨床特徴や ^{99m}Tl 、 ^{123}I -BMIPP の集積値、ミスマッチスコア、心臓線維化の程度を比較した。

心筋血流・代謝シンチグラフィはアメリカ心臓協会が提唱する 17 セグメントから、 ^{99m}Tl 、 ^{123}I -BMIPP の集積値、ミスマッチスコアを Heart score view® software を用いて算出し、その総和をミスマッチスコアと定義した。

心筋生検を施行した 5 例を死亡群と生存群に分け、心臓線維化の割合を比較した。心筋線維化は ImageJ を用いて無作為に選択した 20 箇所 of 線維化率を定量化した。統計は Mann-Whitney の U 検定や Fisher の正確確率検定を用いて臨床特徴の比較を行った。生存予後の評価は Kaplan-Meier 法を用いた。その他、多変量解析で心不全の予測因子を検討した。

なおこの研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認番号 第 3500 号）によって承認された。

結果

SSc 患者 33 例の臨床特徴を調査した。平均年齢(SD)は 65.3(12.8)歳、びまん皮膚硬化型全身強皮症(diffuse cutaneous SSc :dcSSc)16 例、限局皮膚硬化型全身強皮症(limited cutaneous SSc :lcSSc)17 例であ

った。33例を心不全・心不全死群11人、非心不全群22人に分けた。心不全群の平均観察期間（SD）は22.7(16.1)ヶ月であった。心不全・心不全死群ではdcSScの割合が多かった(82% vs. 32%, $P < 0.01$)。心筋シンチグラフィにおいて心不全・心不全死群と非心不全群では ^{99m}Tl と ^{123}I -BMIPPの集積に差は認めなかった。しかしミスマッチスコア(SD)は心不全・心不全死群では16.1(7.98)であり非心不全群に比べ有意に低値を示した($P < 0.03$)。

低 vs. 高ミスマッチスコア群(23例 vs. 10例)をカットオフ値33.8(感度100%、特異度45%)で比較すると、低ミスマッチスコア群は心不全・心不全死の発生率が高かった(5年生存率73% vs. 14%, $P = 0.02$)。低ミスマッチスコアは多変量解析で独立した予測因子であった(オッズ比6.48、95%CI 1.22-423.2、 $P = 0.01$)。

低ミスマッチスコア群5例で心筋生検が施行された。2例が心不全で死亡した。死亡群は生存群より線維化の割合が高かった。

考察

SSc患者において低ミスマッチスコアは心予後の予測に有用である可能性が示唆された。

SScの心筋病変は心筋血流・代謝シンチグラフィでまばらな ^{99m}Tl や ^{123}I -BMIPPの欠損像を呈する。その欠損像では血管攣縮後に血流が再灌流する可逆性の虚血性病変と不可逆性の心筋線維症が混在している。心筋線維化の病態は不明であるが、冠動脈での血管攣縮のような微小血管障害による虚血と血管内皮細胞の障害が起これ線維化をきたすと考えられている。この心筋線維化の進行により残存心筋量が減少し、血流減少と代謝低下が生じた結果、心筋血流・代謝シンチグラフィでミスマッチスコアの低下をきたした可能性がある。

SSc患者では潜在的に心筋線維化が存在しており、この線維化が進行することで心筋コンプライアンスの低下による心機能低下や不整脈を

きたし、心予後を不良にさせる。我々の検証した心筋血流・代謝シンチグラフィは、心筋線維化の進行を無症候性の段階で評価できるため、SSc患者における無症候性心筋障害の心予後の評価に優れているかもしれない。

結論

SSc患者において心筋血流・代謝シンチグラフィによる低ミスマッチスコアは心不全・心不全死と関連している可能性がある。