主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：道下 由紀子

専攻分野：放射線診断・IVR学

指導教授：三村 秀文

主論文の題目：

Relationship between CT Findings and Pulmonary Hypertension in Mixed Connective Tissue Disease

(混合性結合組織病におけるCT所見と肺高血圧との関連性について)

共著者：

Shin Matsuoka, Kunihiro Yagihashi, Hidefumi Mimura

緒言

混合性結合組織病 (Mixed Connective Tissue Disease:MCTD) は、間質性肺疾患や肺高血圧 (pulmonary arterial hypertension:PH) などの肺病変を高頻度にくたす自己免疫性疾患である。PHはMCTDの予後規定因子であり、予後改善には早期発見が必要である。CTは非侵襲的なPH診断ツールの側面を持ち、CTで測定された肺動脈径

(pulmonary artery diameter:PAD) は肺動脈圧 (pulmonary artery pressure:PAP) との関連性が報告されているが、間質性肺疾患が存在する場合には関連性が低下するとの報告もある。MCTDのCT所見の報告は極めて限られており、PHとの関連性についての検討はされていない。今回我々はMCTDにおけるCT所見 (PADおよび肺実質病変) とPH

との関連について検討した。

方法・対象

聖マリアンナ医科大学病院の放射線科データベースより 2004 年 12 月から 2021 年 11 月までに胸部 CT と心エコー検査が 6 ヶ月以内に施行された MCTD 症例を抽出した。MCTD は Kasukawa の診断基準を満たす連続症例 116 例を対象とした。罹病期間は MCTD と診断されてから CT 検査までとした。

PH リスクの高い患者のみでなく広い患者層を評価するため、心エコー検査の連続波ドプラで測定された三尖弁逆流最高流速 (peak tricuspid regurgitation velocity: peak TRV) を PAP 推定変数とした。胸部 CT axial 像で、PAD は主肺動脈分岐部から 3cm 以内の最大径が計測された。肺実質病変 (lung parenchymal abnormalities: LPA) は reticular, ground-glass opacities, consolidation, honeycombing が占拠する割合を 2 名の読影医が視覚的に定量評価した。Peak TRV と CT 変数との関連性について相関解析、偏相関解析を施行した。統計学的有意水準は両側 0.05 とした。評価者間一致度は級内相関係数を算出した。

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 5649 号) の承認を得たものである。

結果

全 116 例の性別は女性 113 例、平均年齢 50.0 歳、平均罹病期間 3.0 年であった。Peak TRV は中央値 2.28m/sec、PH は 18 例 (15.5%) に認められた。PAD は中央値 27.0mm、平均値 27.3mm、歪度 0.14、尖度 1.51、概ね正規分布であった。LPA は 52 例に認められ、中央値 0.0%、平均値 4.5%、歪度 2.57、尖度 5.96、LPA なし症例が多く、あっても軽度で右に裾を引く分布であった。

年齢は PAD、LPA、peak TRV すべてと正相関を示し、交絡因子と考えられた。罹病期間は LPA とのみ弱い正相関を示した ($r=0.26$, $p=0.005$)。

Peak TRV との単相関解析は、PAD ($r=0.58$, $p<0.001$; LPA なし $r=0.49$, $p<0.001$ 、LPA あり $r=0.54$, $p<0.001$)、LPA ($r=0.40$, $p<0.001$) であった。

年齢と他方の CT 変数の影響を除いた peak TRV との偏相関解析は、PAD (0.49 , $p<0.001$)、LPA (0.19 , $p=0.004$) であった。

考察

本研究は、MCTD の CT 所見と PAP との関係を定量的に評価した最初の研究である。MCTD の CT における PAD は LPA の有無によらず PAP と正相関が示されたが、LPA は PAP と相関が示されなかった。

MCTD の肺実質病変は、直径 $100\ \mu\text{m}$ 未満の末梢血管に影響を与える。実質病変により正常肺構造の 80%以上が失われるまで PH を生じない。一方、MCTD の肺血管病変は、直径 $600\ \mu\text{m}$ 未満の筋性細動脈が障害され、血管内膜の肥厚により内腔狭窄をきたす。その結果、血管抵抗、PAP の上昇が生じ、これが PAD 拡大に寄与する。MCTD の剖検報告によると、PH 死亡例の肺病変は筋性肺血管が障害され、WHO 分類の group 1 PH : 肺動脈性肺高血圧 (pulmonary arterial hypertension: PAH) が主であった。一般に、PAH (group 1) は高度 PH をきたし、LPA による PH (group 3) は軽度である。そのため、PH による死亡例には PAH が多く含まれていた可能性もあるが、本検討の生存患者においても LPA はないか、あっても軽症例が多かった。MCTD における LPA は PAP を上昇させるほど重篤ではないようで、肺血管病変が PAP 上昇に支配的な役割を果たしている可能性がある。

本対象は罹病期間は平均 3.0 年と短い、全体の 15.5%に PH が認められた。LPA 進行に伴う PAP 上昇に要する時間を考慮すると、本研究

における PH の多くは PAH である可能性が高い。MCTD 自然史の前向き研究によると、PH 例の 30%以上は MCTD の診断基準を満たす前か、診断基準を満たして 1 年以内に PAH を発症している。本研究の PH 4 例は、LPA が全くなく PAH と推察された。本検討結果では、PAD は罹病期間と関連性はなく、PAD の拡張は罹病期間とは無関係に生じる可能性が示唆される。従って、MCTD の CT においては、病期によらず PAD に留意して読影する必要がある。

CT の PAD と PAP は関連性がないとの報告もある。これらには肺病変や低酸素に伴う PH (group 3) を含め、多様な要因が混在する対象であった検討が含まれる。全身性強皮症の PH は group 3 の頻度が高く、CT で最も信頼できる PH 予測因子は LPA であるとの報告がある。更に、進行した肺線維症や高度肺気腫では PAD と PAP に関連性はないとの報告もある。group 3 PH は、肺実質の器質的障害に加えて低酸素や血管作動性メディエーターなどの機能的因子により肺血管床の動的変化が生じる可能性があり、このような条件下では中枢側の PAD の変化を用いて PAP を推定することは困難と考えられる。しかし、本検討では PAD と PAP に相関が示されており、肺実質病変よりも肺血管病変が MCTD における PH の優位な要因であるという仮説をさらに支持するものである。

結論

MCTD における PAD は LPA の有無によらず PAP と正相関が認められたが、LPA は PAP と相関がなかった。MCTD における PH は、肺実質病変に伴う二次的な変化ではなく、肺血管障害によって引き起こされるようである。