

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：高井 学

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：

Influence of Left Ventricular Diastolic Function on Exercise-induced Pulmonary Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis

(強皮症患者において左室拡張機能が運動誘発性肺高血圧に及ぼす影響について)

共著者：Kengo Suzuki, Masaki Izumo, Kanako Teramoto, Yukio Sato, Maya Tsukahara, Keisuke Minami, Shingo Kuwata, Ryo Kamijima, Kei Mizukoshi, Seisyou Kou, Akio Hayashi, Yoshioki Yamasaki, Hidehiro Yamada, Shoichi Ozaki, Sachihiko Nobuoka, Yoshihiro J. Akashi

緒言

肺高血圧症は、強皮症をはじめとする膠原病疾患の重要な予後規定因子である。運動負荷による肺高血圧の誘発は、潜在性肺高血圧症の早期発見に有用と考えられるが、肺血管疾患のみならず、左室拡張末期圧の上昇によってもきたし得る。左室拡張末期圧上昇の原因として、左室収縮障害のほかに、左室拡張障害があげられる。そのため左室収縮能の保たれている強皮症患者において、運動誘発性肺高血圧症と診断された場合、左室拡張障害の影響を考慮する必要がある。本研究では強皮症患者において左室拡張能が運動誘発性肺高血圧の診断に及ぼす影響を検討

した。

方法・対象

聖マリアンナ医科大学病院リウマチ・アレルギー・膠原病内科を受診した強皮症患者のうち、無症候から軽度有症候(WHO 機能分類 I-II 以下に相当)の 220 例を対象に運動負荷心臓超音波検査を行った。また対照群として年齢・性別をマッチしたコントロール群 30 名にも同様の運動負荷心臓超音波検査を施行した。心臓超音波検査は安静時検査の後、3 分間の階段昇降運動を行い、運動直後、終了後 3 分、終了後 5 分に評価を行った。階段昇降のプロトコールはマスター二階段法のプロトコールに従って年齢と性別から負荷量が決定される。

心臓超音波検査では肺高血圧症の指標として右室収縮末期圧を用いた。右室収縮末期圧は、三尖弁逆流から求める右室-右房間の圧較差と、下大静脈の径から推定する右房圧を加えて求めた。右室収縮末期圧が安静時 40mmHg 以上であれば安静時肺高血圧症として本研究から除外した。運動誘発性肺高血圧症は安静時右室収縮末期圧が 40mmHg 未満で、かつ運動後の右室収縮末期圧 50mmHg 以上と定義し、これにより運動誘発性肺高血圧群 (Exercise Induced Pulmonary Hypertension; EIPH) と非運動誘発性肺高血圧群 (Non-EIPH) に分類した。

左室拡張能は一般的な拡張能指標である、 E/E' (左室流入血流波形の早期波;E 波と、僧房弁輪移動速度の早期波;E' 波の比)を用いて安静時 E/E' 8 未満は正常、15 以上は顕在性の拡張障害とした。

本研究では統計学的手法として、2 群間の比較に対応のない t 検定、カイ 2 乗検定を用いた。また、運動誘発性肺高血圧の規定因子の検討には Stepwise 法を用いて多変量解析を行った。

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 1798 号)の承認を得たものである。

結果

コントロール群では運動誘発性肺高血圧は認めず、運動負荷前後の左室拡張能にも有意な変化を認めなかった。強皮症患者では 97 例に運動誘発性肺高血圧を認め (EIPH n=97)、123 例は運動誘発性肺高血圧を認めなかった。(non-EIPH n=123)

EIPH群では安静時E/E' がnon-EIPHに比して有意に高いものの(10.3 ± 3.4 vs 8.7 ± 2.3, p<0.05)、いずれも顕在性の拡張障害(E/E' >15)には至らなかった。運動後のE/E' はEIPH、Non-EIPHの両群ともに有意に上昇し、かつEIPH群のほうが有意に上昇した。(12.6 ± 3.1 vs 9.5 ± 2.2, p<0.05)

運動誘発性肺高血圧の規定因子として二群間で有意差のあった年齢、性別、安静時収縮血圧、安静時E/E' を投入し、Stepwise法を用いて多変量解析を行い、年齢がオッズ比 1.036(CI 1.015-1.058)、E/E' はオッズ比 1.154(CI 1.066-1.246)と運動誘発性肺高血圧の予測因子であった。

考察

強皮症患者における肺高血圧の合併は予後と深く関わっており、運動誘発性肺高血圧は潜在的な肺高血圧症患者の早期発見に寄与すると期待されている。本研究ではWHO分類I-IIに相当する軽症強皮症症例において、約4割以上に運動誘発性肺高血圧症(EIPH)を認めた。

肺高血圧は、肺動脈病変や肺の線維化に起因する肺動脈性・原発性肺高血圧のほか、左室拡張末期圧の上昇に起因する二次性肺高血圧があり、本研究におけるEIPH群はnon-EIPH群と比較し有意に拡張能が低下(安静時E/E' が上昇)しているものの、顕在性拡張障害の診断基準には至らなかった。

運動負荷によりEIPH群ではnon-EIPH群より有意にE/E' が上昇し、多変量解析でも安静時E/E' がEIPHを規定する独立した因子であった。その機序として、強皮症患者の左室拡張障害は、強皮症自体による血管

周囲や心筋の線維化によるものと報告されており、左室拡張障害自体が強皮症の病態進行を反映していると報告されており、運動によりこの拡張障害が顕在化したものと考えられる。以上より、強皮症患者では安静時 E/E' が運動誘発性肺高血圧症症例の予測を経て、潜在的な肺高血圧症症例の早期診断に寄与すると期待される。

一方で、本研究において EIPH 群の中でも運動により E/E' が低下する症例があり、これらの症例では左室拡張障害ではなく、肺動脈病変が主体であったと推定される。また non-EIPH 群においてもコントロール群に比して有意に E/E' が運動中に上昇しており、潜在的な左室拡張障害を有することが示唆される。

結論

本研究は WHO 分類 I-II に相当する軽症強皮症症例で、かつ安静時に肺動脈収縮期圧が正常な症例において、およそ 4 割に運動誘発性肺高血圧をきたすことを示した。また強皮症症例において、左室拡張機能が運動誘発性肺高血圧に関連している可能性を示唆した。