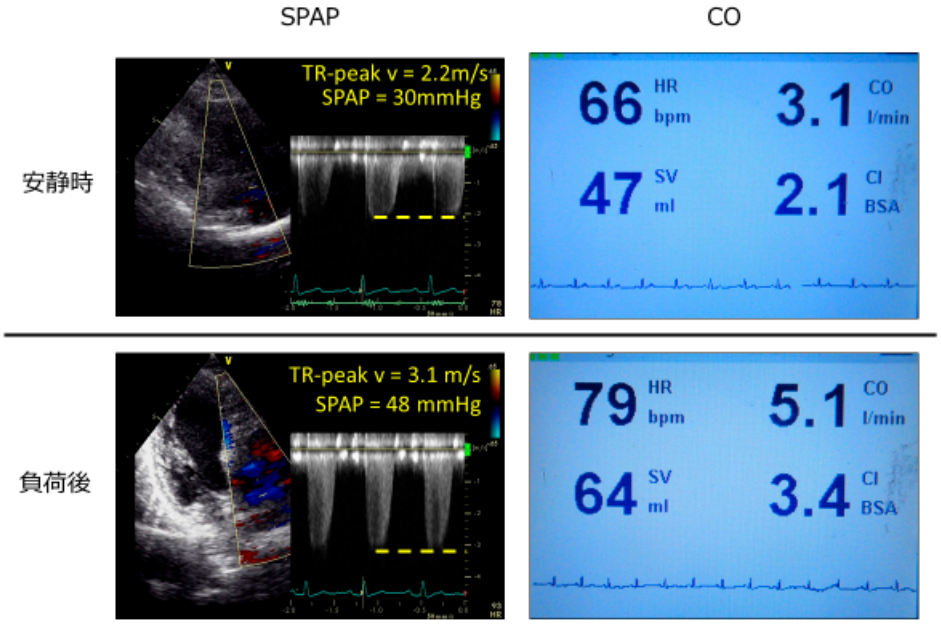
192　強皮症関連潜在性肺高血圧症に対する治療介入の有用性	楠瀬　賢也

【目的】肺高血圧症（pulmonary hypertension、PH）は様々な原因により肺動脈圧が上昇する病態であり、特に全身性強皮症（systemic sclerosis、SSc）は PH 発症の高リスク群である。SSc において PH は主な死因の 1 つであり、早期発見・早期治療による予後改善効果が期待される。SSc 患者に対する PH 検査のうち、非侵襲的な検査法として心エコー図検査が広く用いられている。一方で安静時の心エコー図検査だけでは早期の病態をとらえることに限界があるため、運動負荷心エコー図検査により、潜在性肺高血圧症を検出する試みがなされてきた。本研究の目的は潜在性肺高血圧症の頻度の調査を SSc 患者に対して行い、さらに同意の得られた患者において肺血管拡張薬による治療を行うことで、将来の顕性肺高血圧症への進展を抑制することが可能かどうか検討することである。

【方法】2013 年 1 月から 2017 年 12 月の期間に、徳島大学病院超音波センターで 6 分間歩行負荷心エコー図検査を施行した SSc 患者を対象とした。左心不全、慢性閉塞性肺疾患、先天性心疾患、肥大型心筋症、心房細動・ペースメーカ調律、三尖弁逆流（tricuspid regurgitation、TR）が消失、安静時に PH の基準を満たす症例を除外した 。

【結果】2019 年 3 月末までに 243 例を登録した。全症例の内訳は年齢 58±13 歳、性別は女性が 90%であった。潜在性肺高血圧症の基準を満たした症例は 57 例であり、全体の 23%であった。以下に潜在性肺高血圧の基準を満たした症例の代表例を提示する。現在、6 分間歩行負荷心エコー図検査を受けた患者を登録し、前方視的に予後調査を行っている。また、治療介入した症例もあるため、治療介入の有無により予後に差が出るかも検討をする予定である。今後も症例登録を進め、潜在性肺高血圧症に対する肺血管拡張薬の治療効果について、検討する予定である。

潜在性肺高血圧症　代表例



192. 強皮症関連潜在性肺高血圧症に対する治療介入の有用性

楠瀬　賢也

徳島大学病院 循環器内科

Key words：強皮症，肺高血圧症，肺血管拡張薬，心エコー図検査，予後予測因子

緒　言

肺高血圧症（pulmonary hypertension、PH）は様々な原因により肺動脈圧が上昇する病態を指し、右心カテーテル検査を用いて測定した安静時の平均肺動脈圧（mean pulmonary artery pressure、mPAP）が 25 mmHg 以上の場合と定義される。全身性強皮症（systemic sclerosis、SSc）は PH 発症の高リスク群として知られており、SSc において PH は主な死因の 1 つであり、早期発見・早期治療による予後改善効果が期待される。SSc 患者に対する PH 検査のうち、確定診断に必要な右心カテーテル検査は侵襲的な検査であることから、非侵襲的な検査法として心エコー図検査が広く用いられている。一方で安静時の心エコー図検査だけでは早期の病態をとらえることに限界がある。

肺循環系は豊富な予備血管床を持ち、安静時には、すべての肺動脈に血液が流れていない。運動時や負荷時にはこれら予備血管床の働きや肺動脈の拡張により、肺血管抵抗は減少し、肺動脈圧が容易に上昇しない機構が働いている。有効肺血管床の 2／3 が障害されて初めて肺動脈圧が上昇することから、PH の臨床経過において、安静時に先立って運動時の肺動脈圧の上昇が起こる。すなわち、PH 患者において、安静時の肺動脈圧が正常に観察されても、肺血管床の予備能が低下している場合は運動負荷時の肺動脈圧が容易に上昇する。運動負荷心エコー図検査を用いると、運動時の肺動脈圧を評価することができるため、PH の早期検出に有用である。

しかし肺循環系において、肺動脈圧＝肺血管抵抗×肺動脈血流量（心拍出量）の関係が成立し、健常人でも心拍出量が上昇すると肺動脈圧も上昇するため、肺動脈圧の上昇だけで、肺循環を評価することには限界がある。健常人における運動負荷時の肺血行動態を検討した報告では、運動負荷により心拍出量が 1 L/min 増える毎に平均肺動脈圧は平均で 1.5±0.3 mmHg 上昇し、3mm Hg/L/min を超えないことが知られている。近年、この圧流量関係を示す指標として、平均肺動脈圧変化量と心拍出量変化量の比である ΔmPAP／ΔQ が注目されている。この指標を用いることで、安静時には検出できない“潜在性肺高血圧症”を評価することが可能となってきた［1］。

我々は、外来でも簡便にできることや、特別な機器が不要であり同時に PH 患者の予後予測にも有用とされている 6 分間歩行距離も評価できることから、心エコー図検査時の運動負荷法に 6 分間歩行を用いている。我々の研究グループは、6 分間歩行負荷直後の心エコー図検査により ΔmPAP／ΔQ を求めることで、安静時には評価できない動的な圧流量関係の評価を可能とする“6 分間歩行負荷心エコー図検査”を開発した（図 1）［2］。我々の検討により強皮症患者において、6 分間歩行負荷心エコー図検査で求められた ΔmPAP／ΔQ が異常高値である場合は、潜在性肺高血圧症の状態であり、将来顕性肺高血圧症に移行しやすいことが明らかとなった。

6 分間歩行負荷心エコー図検査は容易・短時間・低コストで行うことができ、有用性が高い。しかし本手法で検出された潜在性肺高血圧症患者に対して、どのような介入を行えば、予後改善に繋がるかは明らかでない。過去の報告ではエンドセリン受容体拮抗薬を投与することで、より症状の軽い肺動脈性肺高血圧症の患者においても、その後の予後を改善することが知られており、潜在性肺高血圧症患者に対しても治療効果が期待される。

このような背景から、本研究の目的は潜在性肺高血圧症の頻度の調査を SSc 患者に対して行い、さらに同意の得られた患者において肺血管拡張薬による治療を行うことで、将来の顕性肺高血圧症への進展を抑制することが可能かどうか検討することである。



図 1. 6 分間歩行負荷心エコー図検査

方　法

1. 全身性強皮症の臨床診断

2016 年度に日本皮膚科学会が報告した、「全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の診断基準に基づき、SSc を診断した。大基準は、両側性の手指を越える皮膚硬化、小基準は、①手指に限局する皮膚硬化、②爪郭部毛細血管異常、③手指先端の陥凹性瘢痕、あるいは指尖潰瘍、④両側性下肺野の間質性陰影、⑤Scl-70（抗トポイソメラーゼ I）抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体のいずれかが陽性であり、大基準、あるいは小基準①および②～⑤の 1 項目以上を満たす場合に SSc と診断した。

2. 対象

2013 年 1 月から 2017 年 12 月の期間に、徳島大学病院超音波センターで 6 分間歩行負荷心エコー図検査を施行した SSc 患者を対象とした。左心不全、慢性閉塞性肺疾患、先天性心疾患、肥大型心筋症、心房細動・ペースメーカ調律、三尖弁逆流（tricuspid regurgitation、TR）が消失、安静時に PH の基準を満たす症例を除外した 。

3. 6 分間歩行負荷心エコー図検査

市販の超音波検査装置（Vivid E9 GE Healthcare、Wisconsin、United States）を使用し、経験豊富な超音波検査士と医師が心エコー図検査を実施した。記録および測定は、米国心エコー図学会のガイドラインに従った。

B モード法により、biplane disk summation 法を用いて左房容積（left atrial volume、LAV、ml）、左室拡張末期容積（left ventricular end diastolic volume、LVEDV、ml）、左室収縮末期容積（left ventricular end systolic volume、LVESV、ml）を測定し、体表面積（body surface area、BSA、m^2）で除して、左房容積指数（left atrial volume index、LAVI、ml/m^2）、左室拡張末期容積指数（left ventricular end diastolic volume index、LVEDVI、ml/m^2）、左室収縮末期容積指数（left ventricular end systolic volume index、LVESVI、ml/m^2）を求めた。また、左室駆出率（left ventricular ejection fraction、LVEF、%）を LVEF＝100×（LVEDV－LVESV）／（LVEDV）で算出した。さらに右室拡張末期面積（right ventricular end diastolic area、RVEDA、cm^2）、右室収縮末期面積（right ventricular end systolic area、RVESA、cm^2）を測定し、右室容積変化率（right ventricular fractional area change、RVFAC、%）を RVFAC＝100×（RVEDA－RVESA）／（RVEDA）で算出した。また E/e'は、パルス・ドプラ法で計測した左室流入血流速波形の拡張早期血流速度（early diastolic left ventricular inflow velocity、E 波、cm/s）を、組織ドプラ法で計測した僧帽弁輪運動速波形の拡張早期移動速度（peak velocity of early diastolic mitral annular motion、e'波、cm/s）で除して算出した。平均肺動脈圧（mean pulmonary artery pressure、mPAP、mmHg）は、連続波ドプラ法で簡易ベルヌーイの式を用いて右室－右房圧較差（tricuspid regurgitation pressure gradient、TR-PG、mmHg）を測定し、右房圧（10

mmHg と仮定）を加算することで SPAP を推定し、mPAP＝0.6×SPAP＋2 で算出した。M モード法により、右室収縮能を示す三尖弁輪収縮期移動距離（tricuspid annular plane systolic excursion、TAPSE、cm）を測定した。

6 分間歩行負荷は、歩行に支障のない院内の直線通路で行われた。通路は片道 50 m であり、6 分間歩行距離（6-min walk distance、6MWD、m）を記録した。負荷後の TR-PG は負荷終了後 10 秒以内に測定した。経皮的動脈血酸素飽和度（pulse oximeter oxygen saturation、SpO2）はパルスオキシメーターで測定し、心拍出量（cardiac output、CO、l/min）は、電気的心臓計測モニター（AESCULON mini ®、Osypka Medical GmbH、Berlin、Germany）を用いて測定した。以前の侵襲的データを用いた検討では、電気的心臓計測モニターによる測定値と肺動脈カテーテルによる CO の測定値間では良好な相関関係があり（r＝0.85、P＜0.001）、平均バイアスは＋0.6l/min、95%信頼区間は 0.26～0.91 であった。この電気的心臓計測モニターにより測定した CO と mPAP から、肺血管予備能を示す指標である ΔmPAP／ΔCO を次式から算出した。

ΔmPAP／ΔCO＝（負荷後 mPAP－安静時 mPAP）／（負荷後 CO－安静時 CO）

4. 2D speckle tracking 心エコー図法

2D speckle tracking 心エコー図法により求めた global longitudinal strain（GLS、%）は様々な心疾患において心筋機能を鋭敏に反映する指標として注目されている。2D speckle tracking 解析は市販の解析ソフトフェア（EchoPAC version201、GE Healthcare、Wisconsin、United States）を使用し、オフラインで解析を行った。解析に用いた記録は、心尖部四腔像、二腔像、長軸像である。解析ソフトウェアを用いて、各断面の左室の心内膜境界を手動で設定後、全心周期にわたり心内膜の運動を追跡し、心尖部四腔像、二腔像、長軸像の peak systolic longitudinal strain（LS）を平均し left ventricular global longitudinal strain（LVGLS、%）を算出した。また、right ventricular global longitudinal strain（RVGLS、%）は右室焦点心尖部四腔像、または右室修正心尖部四腔像から適切な画像を選択し、右室の心内膜境界を設定し同様に算出した。

結　果

2019 年 3 月末までに 243 例を登録した。全症例の内訳は年齢 58±13 歳、性別は女性が 90%であった。潜在性肺高血圧症の基準を満たした症例は 57 例であり、全体の 23%であった。以下に潜在性肺高血圧の基準を満たした症例（図 2）と満たさなかったコントロール症例（図 3）の代表例を提示する。

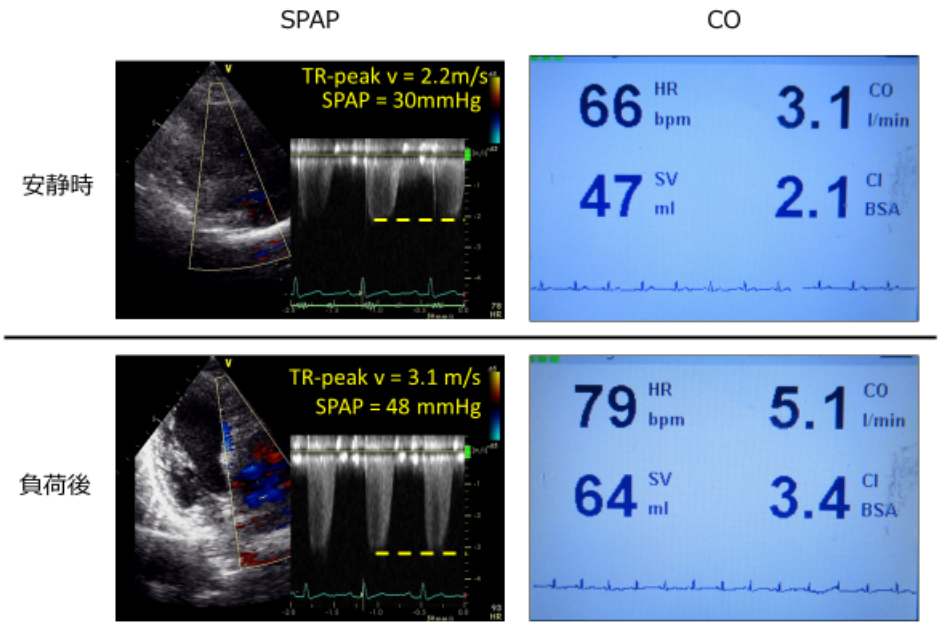


図 2. 潜在性肺高血圧症例：ΔmPAP／ΔCO＝（31－20）／（5.1－3.1）＝5.5 であった。

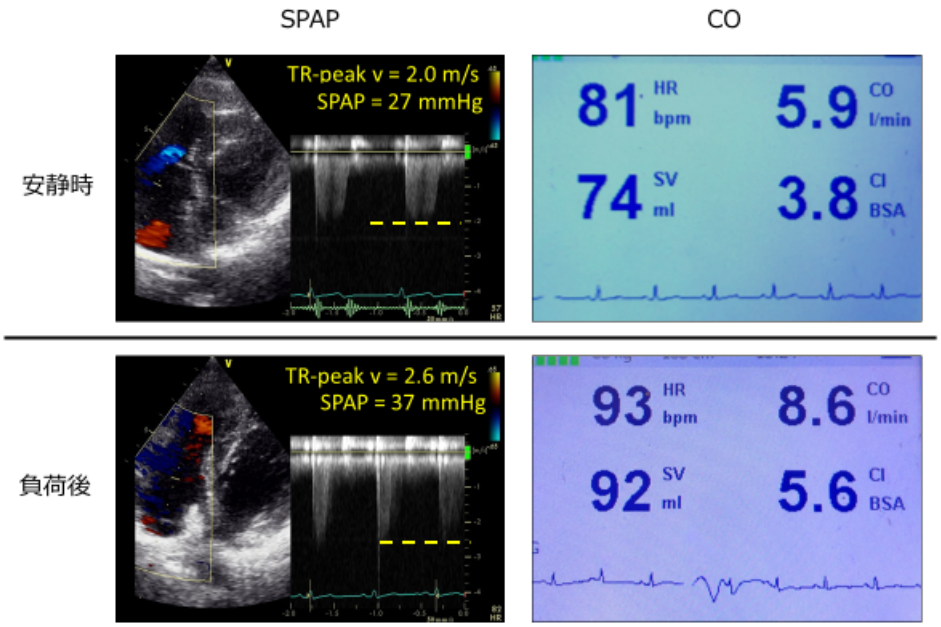


図 3. コントロール症例：ΔmPAP／ΔCO＝（24－18）／（8.6－5.9）＝2.2 であった。

考　察

強皮症患者における予後予測および治療効果検討のため、現在まで 243 例の 6 分間歩行負荷心エコー図検査を受けた患者を登録し、前方視的に予後調査を行っている。また、治療介入した症例もあるため、治療介入の有無により予後に差が出るかも検討をする予定である。今後も症例登録を進め、潜在性肺高血圧症に対する肺血管拡張薬の治療効果について、検討する予定である［3］。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、徳島大学循環器内科の佐田政隆、若槻哲三、添木武、山田博胤、福田大受、八木秀介、山口浩司、伊勢孝之、徳島大学超音波センターの西尾進、平田有紀奈、鳥居裕太である。

文　献

1) Kusunose K and Yamada H. Rest and exercise echocardiography for early detection of pulmonary hypertension. J Echocardiogr. 2016;14:2-12. PMID: 26620849 DOI: 10.1007/s12574-015-0268-y

2) Kusunose K, Yamada H, Hotchi J, Bando M, Nishio S, Hirata Y, Ise T, Yamaguchi K, Yagi S, Soeki T, Wakatsuki T, Kishi J and Sata M. Prediction of Future Overt Pulmonary Hypertension by 6-Min Walk Stress Echocardiography in Patients With Connective Tissue Disease. J Am Coll Cardiol. 2015;66:376-84. PMID: 26205595 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.032

3) Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Hirata Y, Saijo Y, Torii Y, Yamada N, Ise T, Yamaguchi K, Fukuda D, Yagi S, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Pulmonary Artery Hypertension-Specific Therapy Improves Exercise Tolerance and Outcomes in Exercise-Induced Pulmonary Hypertension. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Aug 8. pii: S1936-878X(19)30622-9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.07.002.