

強皮症における心病変の解析研究：
心臓 MRI と心血管疾患の炎症性バイオマーカー
によるアプローチ
(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系膠原病リウマチ学専攻

氏 名
杉山 海太

修了年 2017 年

指導教員 武井 正美

強皮症 (systemic sclerosis ; SSc) は肺、腎臓、心臓といった主要内臓臓器や皮膚の血管病変と線維化で特徴づけられる、原因不明で進行性の結合組織病である。皮膚硬化の範囲が四肢近位 (上腕、大腿) または体幹に硬化が及び、内臓臓器病変の合併を伴うびまん型強皮症 (diffuse cutaneous SSc ; dcSSc) と、皮膚硬化が四肢遠位 (前腕と下腿まで) および顔面に限局的に存在し内臓臓器病変の合併が少ない限局型強皮症 (limited cutaneous SSc ; lcSSc) に大別される。

欧米では初診から 10 年の生存率は 65% であり、死因は間質性肺炎、肺高血圧症 (pulmonary hypertension ; PH)、心不全・不整脈などの心病変によるものが多い。SSc の剖検例の 12-80% に心病変が確認され、死因の 36% は心病変によるとの報告もあり、予後に大きく関わる。また SSc の心病変は比較的頻度の高いものであるにもかかわらず、多くは無症候性であるため、心病変の早期診断は困難であることが多い。

SSc の患者の無症候性の心病変を評価する方法として、心筋生検が診断学的には最も確定的だが、侵襲的であるため、施行は困難なことが多い。低侵襲で早期に心病変を評価する方法として様々なモダリティが提案されてきた。心臓 MRI (cardiac magnetic resonance imaging ; CMR) や心臓超音波検査や核医学検査などである。これらの検査には一長一短がある。心臓超音波検査や核医学検査

は心機能の評価には優れているが、心筋障害（心筋炎・線維化）や冠動脈の詳細な評価に関しては、CMR より劣る。病理学的に、SSc の心病変は心筋の線維化であり、線維化の評価に優れた CMR を用いることは有用である。また、放射線被曝がなく、再現性が高く客観性に優れた CMR は、若年者の患者が多く、繰り返し検査が必要とされる膠原病患者で他のモダリティより優位であると考えられる。

SSc 患者の予後を大きく規定する心病変を心症状が発現する前に早期に捉えることは、重要である。当科ではこれまでに SSc に無症候性の心病変の合併があることを、CMR を用いて報告した。SSc に合併する無症候性の心病変は、CMR では LGE で検出されることが報告されている。線維化を示す LGE が SSc の心病変では認めることより、心臓に何らかの形態学的な変化が起きていることが予想される。しかし、今まで LGE と形態学的変化の関連などについての報告はまれで geometry で分類した報告は今までない。心臓の形態学的な変化は、心不全を引き起こすとの報告があり、形態学的な変化を評価することは心病変の予後判定に有用であると考えた。本研究で SSc の心病変と形態学的変化の関連性について CMR を用いて評価を行った。また心病変と疾患背景因子（抗 Sc1-70 抗体など）の関連性も合わせて検討した。

一方で脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide ; BNP）やヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端 フラグメント（N-terminal pro-BNP ; NT-proBNP）は、主として心室にて壁応力（伸展ストレス）に応じて

速やかに生成・分泌される。従って、形態学的な変化が起こると、壁応力が増大するため、重症度に応じて血中の BNP 濃度が増加すると考えられる。BNP を測定することにより、潜在的な心病変を予測することが可能か検討した。

SSc の発生機序は未だに不明ではあるが、血管障害、炎症・自己免疫、および線維化の 3 つの病態が相互作用することにより、その複雑な病態が形成されている。炎症・自己免疫に関わるサイトカインである Interleukin-6; IL-6 や Tumor necrosis factor ; TNF- α 、細胞外マトリックスを分解する Matrix metalloproteinase-9 ; MMP-9、免疫や炎症を制御しているレプチン、アディポネクチン、急性反応性蛋白である Pentraxin 3 ; PTX3 は SSc の病態と関わっている可能性を示唆する報告がある。レプチン、アディポネクチン、IL- 6、TNF α 、PTX3、MMP-9 はそれぞれ心病変や動脈硬化に関わる因子である報告があり、心血管の炎症性バイオマーカーである。以上より、血清 BNP/NT-proBNP 以外の心血管疾患の炎症性バイオマーカーも評価し SSc の無症候性の心病変と関連性があるかどうか検討することとした。

2012 年 12 月から 2015 年 4 月までの期間に、板橋中央総合病院リウマチ科に SSc の診断で通院されていた患者 49 名を対象に CMR のデータを使い検討を行った（以下この研究を“ study 1 ”と呼ぶ）。さらに、2016 年 2 月 5 日から 2017 年 3 月 31 日までの期間で、日本大学医学部附属板橋病院血液・膠原病内科に、

SSc と診断をうけ、通院もしくは入院した患者を対象に CMR を行い、並行して心血管疾患の炎症性バイオマーカーを測定し心病変の評価とバイオマーカーの前向きに解析研究を行った（以下この研究を “ study 2 ” と呼ぶ）。SSc の診断基準に関しては 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis (ACR/EULAR) を満たすものとした。臨床所見、診察、採血、心電図、レントゲン、心臓超音波検査上、心臓疾患、動脈硬化疾患、PH がなく、心症状のない SSc の患者を対象に、CMR を行った。MRI は study 1 では 1.5 テスラと 3.0 テスラで、study 2 は 3.0 テスラで行った。撮影後、左室機能（駆出率 (ejection fraction ; EF) (%)、収縮末期容積 (end-systolic volume ; ESV) (mL)、拡張末期容積 (end-diastolic volume ; EDV) (mL)、1 回心拍出量 (stroke volume ; SV) (mL)、心拍出量 (cardiac output ; CO) (L) と、左室肥大（左室心筋重量 (left ventricular mass ; LVM) (g)、左室心筋重量比 (LVM index ; LVMI = LVM / body surface area) (g/m²) を計測した。また心筋の壊死や線維化を示す LGE の示した領域と心筋の浮腫を示す T2 強調画像 (T2-weighted image ; T2WI) の分布を調べた。撮影結果、評価に関して、患者の臨床情報を得ていない二人の別々の放射線科医が読影して、その後二人の同意を得て最終結果とした。LVMI と LVM/EDV の基準値はそれぞれ 66.6 (g/m²) 以下と 1.02 (g/ml) 以下とし、左室の geometry は、①concentric remodeling (LVMI < 66.6, LVM/EDV > 1.02)、②concentric

hypertrophy (LVMI > 66.6, LVM/EDV > 1.02)、③eccentric hypertrophy (LVMI > 66.6, LVM/EDV < 1.02)、④normal geometry (LVMI < 66.6, LVM/EDV < 1.02) の4つに分類した。

SScの診断に必要な各種抗体の検査(抗Sc1-70抗体など)、動脈硬化の程度を客観的に測定するために、生化学検査(HbA1c、中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール;間接法)、study 1ではBNPを測定した。また、study 2ではBNPと比較し分離前の時間や温度に影響を受けにくく、採血後の検体での保存安定性の良好であるNT-proBNPと、心血管の炎症性バイオマーカーであるTNF- α 、IL-6、PTX3、MMP-9、レプチン、アディポネクチンを行った。

Study 1は49名、study 2は13名の患者が集められた。Study 1で27名(55%)、study 2で11名(85%)の患者でLGE陽性となった。T2WI陽性はstudy 1で13名(27%)、study 2で5名(38%)であった。Study 1で左室のgeometryの結果は49名中、正常が34名(70%)、concentric remodelingは5名(10%)、eccentric hypertrophyは7名(14%)、concentric hypertrophyは3名(6%)であった。LGE及びT2WI陽性群とLVMI及びLVM/EDVは有意な相関を示しており、SScの無症候性の心病変は形態学的変化を起こしていることが示された。今回のように形態学的変化をgeometryで分類した報告はない。また本研究ではcine MRIや

心臓超音波検査上、EF は正常ではあった。すなわち EF が正常でも無症候性に心臓の形態学的な変化は起こっている可能性がある。

過去に BNP を用いた SSc の心病変の評価の報告はあるが、PH の合併があった報告であり、本研究は臨床所見、診察上 PH を疑う所見はなく、胸部レントゲン、心電図、心臓超音波検査でも PH を疑う所見のない症例を集めて検討しており、BNP のデータは心病変の純粋な左室の変化を反映していると考えられる。今回の結果では心筋の線維化を示す LGE 陽性群と BNP が関連しており、BNP 16.7 pg/ml 以上で線維化が生じている可能性を示した。BNP は一般に 18.4 pg/ml 以上で心不全の可能性を示す。つまり SSc ではより低い値で心病変が生じていることを示唆していた。PH 合併のない BNP 値正常の SSc では、潜在的な心病変は否定できない可能性がある。血清の BNP を測定することで SSc の無症候性の心病変を評価できる可能性があり、CMR の検査により早期に多角的に無症候性の心病変を診断、評価できる。さらには BNP の測定は簡便であり、繰り返しのフォローにも優れ SSc において、心病変の診断法として大変有用であることを示唆した。

Study 2 では BNP と比較し血中での安定性が高い NT-proBNP を用いて LGE 陽性群との比較を行った。BNP と同様、NT-proBNP と LGE 陽性群も有意な関連を示した。

Study 1 の結果で、抗 Scl-70 抗体は心臓の線維化や形態変化に関与している可能性があることを示した。抗体陽性例は皮膚硬化が全身性かつ進行性で、内

臓病変や間質性肺炎が重症化しやすく、抗体の力価は重症度と相関すると考えられているが、心病変との関係を示した報告は今までない。SSc の 3 割で陽性である抗 Scl-70 抗体が陽性の場合には CMR を行い、心病変の鑑別を行う必要性が示唆された。

Study 2 で心血管の炎症性バイオマーカーは、症例数が少ないためか一定の見解は得られなかった。

SSc の心病変は無症候性に進行することが多く認められ、線維化だけでなく心臓の形態学的な変化も起きていることを示した。放射線被曝もなく、安全な侵襲の少ない CMR を行い心病変の合併を診断することは発症予防や治療戦略に有用である。さらに前述したとおり、血清 BNP/NT-proBNP や抗 Scl-70 抗体の測定は無症候性の心病変の診断に有用であることを示唆した。