

論文の内容の要旨

氏名：西 脇 農 真

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Salivary Gland Focus Score Is Associated With Myocardial Fibrosis in Primary Sjögren Syndrome Assessed by a Cardiac Magnetic Resonance Approach

(原発性シェーグレン症候群における唾液腺フォーカススコアと心臓 MRI を用いて評価した心筋線維化との関連について)

【背景】

原発性シェーグレン症候群 (primary Sjögren syndrome; pSS) は、唾液腺や涙腺などの外分泌腺にリンパ球が浸潤して炎症を起こし、外分泌機能が低下する自己免疫性リウマチ性疾患である。その過程は様々な臓器にも影響を及ぼし、腺外症状となりうる。

pSS は他の自己免疫性リウマチ性疾患と多くの臨床的および病態生理学的特徴を共有している。関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性リウマチ性疾患患者において、心血管疾患の罹患率や早期死亡率が増加することが多くの研究で報告されているが、近年の pSS 患者のメタアナリシスでも、心不全発症のオッズ比が対照群と比較して pSS 患者では 2.54 倍以上高いことが示されている。

それでもなお、pSS における臨床的に発症する主要な心血管系イベントのリスクは確立しているとは言えない。心臓 MRI 検査 (cardiac magnetic resonance imaging; cMRI) は心内膜心筋生検よりも侵襲性が低く、急速な進歩により、心不全に先行する左心室の構造的・機能的変化を評価することを可能とした。過去の研究で RA や全身性強皮症の心筋異常を cMRI で評価しており、これら自己免疫性リウマチ性疾患と共有する病態を数多く持つ pSS にもなんらかの無症候性心筋異常があるのではと考えた。

また、過去の研究で pSS 患者における唾液腺フォーカススコア (salivary gland focus score; salivary gland FS) ≥ 4 と肺病変 (気道病変、間質性肺炎) とに有意な関連があることを報告されており、そのため salivary gland FS が腺外症状の中でも特に心臓合併症と何らかの関連があるのではと考えた。

私は、心症状のない pSS 患者に心筋異常があり、salivary gland FS と独立して関連していると仮説を立てた。本研究は cMRI を用いて pSS における潜在的な心筋異常を評価し、関連する疾患背景因子を検討した。

【方法】

2014 年 1 月～2017 年 4 月に当院で登録された 52 名の女性の pSS 患者を対象に横断的研究を行った。選考時に pSS の男性患者は非常に少数であり、そのほとんどが心血管疾患 (cardiovascular disease; CVD) のリスクファクターを有していた。そのため、本研究では女性のみが登録された。今回はシェーグレン症候群 (Sjögren syndrome; SS) 自体による心臓合併症を評価することが目的であったため、CVD のリスクファクターがなく、原発性 (他の自己免疫性リウマチ性疾患を合併しない) SS の患者をエントリーした。

全ての pSS 患者は診察による臨床評価後 1 週間以内に、cine MRI、造影 MRI を施行した。MRI は 3.0T scanner (Achieva, Philips Healthcare, Best, Netherlands) を使用した。心筋の壊死や線維化を示す遅延造影 (late gadolinium enhancement; LGE) の有無を調べた。心筋の浮腫を示す T2 強調画像 (T2-weighted imaging; T2WI) の高信号域の有無を調べた。

撮影後、cine MRI の画像を元に、左室機能 (駆出率, ejection fraction, %)、収縮末期容積 (end-systolic volume, mL)、拡張末期容積 (end-diastolic volume; EDV, mL)、1 回心拍出量 (stroke volume, mL)、心拍出量 (cardiac output, 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。

疾患活動性は European League Against Rheumatism Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI) を用いて評価した。cMRI における異常所見と乾燥症状、レイノー症状 (Raynaud's phenomenon; RP)、唾液腺シンチグラフィ、眼科検査などの疾患背景因子の関連についても検討した。口唇生検の組織学的な評価はヘマトエオジン染色で導管周囲あるいは血管周囲への 50 個以上のリンパ球浸潤を示す部位を focus とし、4 mm²あたりの平均 focus 数を focus score とした。さらに正常な腺房細胞

に近接して focus が存在することを条件とした。

被検者の来院時に、動脈硬化の程度を客観的に判断するために、総コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロール、LDL コレステロール、空腹時血糖を測定し、pSS の診断に必要なリウマトイド因子、抗 SS-A/Ro 抗体（サブタイプの抗 Ro52 抗体、抗 Ro60 抗体も分別測定）、抗 SS-B/La 抗体を含めた通常の血液検査項目を測定した。

【結果】

52 名の pSS の女性患者（年齢の中央値: 55 歳、四分位範囲: 47.0–65.7 歳）が本研究に登録された。大多数の患者で口腔乾燥、眼乾燥がみられ、RP は 21% (52 例中 11 例) だった。92% (52 例中 48 例) が抗 SS-A/Ro 抗体陽性 (75% [28 例中 21 例] が抗 Ro52 抗体陽性、89% [28 例中 25 例] が抗 Ro60 抗体陽性) であり、38% (52 例中 20 例) が抗 SS-B/La 抗体陽性であった。85% (52 例中 44 例) に口唇生検を施行された。ESSDAI の合計点数の中央値は 4 であり、四分位範囲は 0–8 であった。

19.2% (52 例中 10 例) が LGE 陽性であり、うち 10 例中 2 例は T2WI も陽性だった。5.8% (52 例中 3 例) が T2WI 陽性だった。LGE 陽性例のうち 10 例中 9 例が線状の遅延造影、10 例中 1 例が斑状の遅延造影を示した。また、10 例中 5 例が心筋中層に遅延造影、残り 10 例中 5 例が心筋外層に遅延造影を示した。

LGE を目的変数とした単変量解析で RP と salivary gland FS が有意差を認めた ($p = 0.003, 0.009$)。NT-proBNP は LGE 陰性群と比較して、LGE 陽性群の方が高値の傾向だった ($p = 0.08$)。抗 SS-A/Ro 抗体、そのサブタイプである抗 Ro52 抗体と抗 Ro60 抗体を含めてその他因子は LGE 陽性群と陰性群において有意差はなかった。cine MRI における機能評価項目においても同様に LGE を目的変数とした単変量解析で LGE 陽性群と陰性群で有意差を認めた因子はなかった。ただし、LVMI と LVM/EDV は LGE 陰性群よりも陽性群の方が高値の傾向を示した ($p = 0.08, 0.09$)。

受信者動作特性曲線 (ROC 曲線) を用いて LGE 陽性患者特定のための感度、特異度が最大となるスコア 3 をカットオフ値として FS を 2 値変換し ($FS \geq 3$ or $FS < 3$)、多変量解析の因子として使用した。salivary gland $FS \geq 3$ は、多変量解析において LGE 陽性と独立して関連していた (odds ratio: 11.21, 95% confidence interval: 1.18–106.80)。

【結論】

私の検索した限りでは、これほど多くの pSS 患者に対して cMRI を用いて画像的に心筋異常を評価した研究はなく、さらに pSS 患者の疾患背景因子、CVD のリスクファクターなどの因子を多変量解析することにより、cMRI で検出した心筋線維化 (LGE) に対して、独立して関連する因子を見出すことを検討した唯一の研究である。今後も pSS の腺外症状に心臓合併症が含まれるかどうかを検討していきたい。