

## 論文の内容の要旨

氏名：横 江 勇

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Impact of biological treatment on left ventricular dysfunction determined by global circumferential, longitudinal and radial strain values using cardiac magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis  
(心臓 MRI を用いた円周、長軸及び短軸方向のストレイン値によって決定される関節リウマチ患者の左室機能低下に対する生物学的製剤の影響)

### 【背景】

関節リウマチ(rheumatoid arthritis; RA)は、健常人と比較して心血管病変の risk が 1.5~2 倍高く、無症候性に進行し発症後の予後は極めて不良である為、早期診断・治療が重要となる。近年、心臓 MRI(cardiac magnetic resonance imaging; CMR)では局所心機能、心筋虚血や冠動脈病変などを非侵襲的に検出する事が可能となった。心筋線維化の検出には造影 MRI の遅延造影が有用であるが、現在駆出率(ejection fraction; EF)の保たれた心不全は、一旦代償不全に陥ると生命予後を改善する有効な治療法が見出されておらず、線維化を生じる前の可逆性の段階での診断が望まれる。そこで今回新たな解析方法として、局所心筋の壁運動を評価する strain 解析に注目した。心筋 strain 解析は、局所心筋の伸び縮みを円周方向(global circumferential strain; GCS)、長軸方向(global longitudinal strain; GLS)並びに短軸方向(global radial strain; GRS)の 3 方向に分けて数値化した指標であり、左室駆出率では評価できない壁運動異常をより詳細に定量的に評価できる指標として注目されている。本研究では feature tracking(FT)-CMR を用いて RA の左室機能評価を行い、さらに RA の疾患活動性や生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬治療(biological disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs)が与える影響について検討した。

### 【方法】

いずれも心血管病変のない RA 患者 80 名と対照となる健常者 20 名に非造影 CMR を実施した。加齢に伴う動脈硬化と心筋変化、性別による交絡効果を避ける為、20 歳以上 70 歳未満の女性のみを対象とした。RA 患者は合成疾患修飾性抗リウマチ薬(conventional synthetic DMARDs; csDMARDs)、または bDMARDs で治療を行った。RA の臨床評価は simple disease activity index(SDAI)を用い、血清学的評価項目は、C-reactive protein、matrix metalloproteinase-3(MMP-3)や anti-cyclic citrullinated peptide antibody(ACPA)等の RA の炎症・活動性を示す項目と、脂質や耐糖能異常等の心血管病変の risk 因子となる項目を測定した。左室機能評価として、EF、end-systolic/diastolic volume(ESV/EDV)、cardiac output(CO)を、左室肥大評価として、left ventricular(LV) mass、LV mass index(LVMI)を測定した。各 strain、並びに拡張機能障害の指標となる diastolic strain rate は、MR-Wall Motion Tracking ソフトウェアを用いて、米国心臓協会の分類による 16 セグメントの平均値から算出し、RA の臨床的特徴や疾患活動性、治療との関連性について評価した。

### 【結果】

RA 群と対照群の背景因子に統計学的有意差は認めなかった。また、EF や LVMI など左室機能・左室肥大の指標項目においても有意差は認めなかった。GCS は対照群と比較して RA 群で 21%低く ( $p < 0.001$ )、さらに csDMARDs 群では bDMARDs 群と比較し 14%低値であった ( $p = 0.002$ )。GLS と GRS は RA 群と対照群間、及び治療群間で有意差を認めなかった。一方、strain rate においては GCS rate と GRS rate が RA 群で有意な低下を示した ( $p < 0.001, 0.011$ )。GCS は、単変量解析で SDAI、腫脹関節数、bDMARDs、ACPA、MMP-3 ( $>100$ )と有意に関連しており、多変量解析の結果、bDMARDs が独立した関連因子として抽出された ( $p = 0.021$ )。一方で GLS と GRS は RA の疾患活動性の指標との関連を認めなかった。

### 【結論】

本研究の重要な所見は、日本人 RA 患者における無症候性の心機能低下を、FT-CMR を用いて strain の方向別に初めて明らかにした事、bDMARDs が左室機能の改善と関連している可能性を示した事である。現在 RA の心血管病変は生命予後に大きく寄与しているが、現状この心血管病変に対する治療は確立していない。bDMARDs が左室機能の改善をもたらすならば、早期からの積極的な治療が予後改善に繋がる可能性があり、今後の検証が必要である。