

主論文の要約

**Prognostic factors in pulmonary arterial
hypertension with Dana Point group 1**

〔 ダナポイント1群の肺動脈性肺高血圧症における予後予測因子 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

足立 史郎

【背景、目的】

肺高血圧症は、肺血管抵抗の上昇により右心不全に至る非常に予後不良な疾患である。肺高血圧症特異的治療（プロスタグランジン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬）がまだ臨床応用されていない 1980 年代において、わが国における肺動脈性肺高血圧症の 3 年生存率は 50% 台であった。1990 年以降、これら 3 系統の肺高血圧特異的治療薬が使用され始めたが、それ以降の予後についてはまだ明らかではない。また、欧米と日本においては肺高血圧症の背景疾患の頻度が異なっており、かつ診療形態にも違いがある。これらを受けて本研究では、日本における 1 群肺高血圧症の予後およびその予後予測因子を明確にすることを目的とした。

【対象および方法】

本研究は、名古屋大学附属病院とその関連施設を含めた全 15 施設において行われた多施設共同研究である。右心カテーテル検査にてダナポイント分類 1 群の肺高血圧症と診断された 81 人を対象とし、後ろ向きに観察した。1 群肺高血圧症の定義として平均肺動脈圧 25mmHg 以上かつ肺動脈楔入圧 15mmHg 以下を満たし、他の原因（ダナポイント分類 2 群から 5 群）を除外できるものとした。観察期間は 2005 年 1 月から 2013 年 1 月までとし、エンドポイントを全死亡と定義した。Kaplan-Meier 法にて生命曲線を描き、log-rank 法にて生命予後を評価した。さらに、診断時の患者背景、右心カテーテル検査、採血、12 誘導心電図、心臓超音波検査などから得られた指標と生命予後との関連を、COX 回帰分析を用い解析をした。また、WHO 機能分類と心嚢液貯留との関係は Cochran-Armitage 法を使用し評価した。

【結果】

- ① 患者背景：1 群肺高血圧症の内訳は、特発性が 34 人、結合組織病関連が 28 人、先天性心疾患関連が 16 人であり、女性が全体の 61.7% を占めていた。平均年齢は 51 ± 18 歳で平均観察期間は 46 か月であった。心臓超音波検査にて心嚢液貯留が 27.0% に見られた。右心カテーテル検査では平均肺動脈圧は 48.7 ± 19.0 mmHg、平均右房圧は 10.2 ± 7.3 mmHg であった (Table 1)。
- ② 生存率：観察期間中 29 人 (35.8%) が死亡した。死因は右心不全増悪 24 人、肺炎 3 人、間質性肺炎 1 人、突然死 1 人であった。全体の 1 年、3 年、5 年生存率はそれぞれ 88.8%、75.9%、67.4% であった。先天性心疾患は最も予後が良く、1 年、3 年、5 年生存率が 93.8% であった。特発性に比べ結合組織病は予後が良好な傾向にあった (Figure 1)。
- ③ 予後予測因子：COX 回帰分析では診断時の WHO 機能分類 III 群 IV 群 (ハザード比 12.54、95% 信頼区間 1.69 – 93.07、 $p = 0.014$)、心係数 < 2.5 L/min/m² (ハザード比 2.78、95% 信頼区間 0.93 – 8.36、 $p = 0.07$)、心嚢液貯留 (ハザード比 3.33、95% 信頼区間 1.44 – 7.68、 $p = 0.01$) が全死亡と有意に相関した。COX 重回帰分析では、心嚢液貯留と WHO 機能分類の多重共線性のため、WHO 機能分類の有無に

より 2 つのモデルを作成した。その結果、WHO 機能分類を除外したモデルでは、心嚢液貯留（ハザード比 3.31、95%信頼区間 1.03 - 10.63、 $p=0.04$ ）、平均右房圧 $> 10\text{mmHg}$ （ハザード比 3.19、95%信頼区間 1.03 - 9.83、 $p=0.04$ ）、WHO 機能分類を含めたモデルでは心係数 $< 2.5 \text{ L/min/m}^2$ （ハザード比 3.89、95%信頼区間 1.05 - 14.45、 $p=0.04$ ）が独立した予後予測因子であった（Table 2, 3）。

- ④ 心嚢液貯留と予後の関係（1 群肺高血圧症の背景疾患毎）：心嚢液貯留は、1 群肺高血圧症における独立した予後予測因子であった。1 群肺高血圧症の背景疾患毎に評価をしたところ、特発性においては有意な予後因子であったが（ハザード比 3.36、95%信頼区間 1.08 - 10.43、 $p=0.04$ ）、膠原病関連肺高血圧症においては、生命予後と有意な関連を認めなかった（ハザード比 0.51、95%信頼区間 0.06 - 4.48、 $p=0.51$ ）。
- ⑤ 心嚢液貯留と WHO 機能分類との関係：WHO 機能分類 I、II、III、IV の中で心嚢液を認めたものは、それぞれ 0 人、1 人、12 人、3 人であった。心嚢液貯留は WHO 機能分類と有意に相関をしていた（ $p=0.02$ ）。

【考察】

本研究では以下 5 点が示された。

1. 1 群肺高血圧症の 5 年生存率は 67.4%であった。
2. 膠原病関連肺高血圧症の生命予後は特発性肺高血圧症より良好な傾向にあった。
3. 診断時の心嚢液貯留は独立した予後予測因子であった。
4. 診断時の平均右房圧 10mmHg 以上は独立した予後予測因子であった。
5. 心係数 2.5 L/min/m^2 未満は、独立した予後予測因子であった。

一般に、結合組織病関連肺高血圧症は予後が不良と考えられるが、本研究では先天性心疾患に続き予後が良好であり特発性に比べても良好な傾向にあった。この原因として、当地区では重症結合組織病は専門施設にて治療されるため、本研究では軽症な患者群が多く含まれていたためと考えられる。予後予測因子として、WHO 機能分類はこれまでの報告からも非常に有用な指標であると考えられる。一方で、判断する医師により、判定にばらつきがみられるとの報告もあり主観的な要素が除外しきれない指標である。本研究結果により、WHO 機能分類は心嚢液貯留と強い相関をもつため、心嚢液貯留は WHO 機能分類の代替として有用な客観的な指標だと考えられた。また、これらの多重共線性のため本研究では WHO 機能分類を組み入れたモデルと除外したモデルを作成した。より客観的な因子である心嚢液の存在を採用したモデルでは、平均右房圧 10mmHg 以上と心嚢液貯留が独立した予後予測因子であった。WHO 機能分類を含めたモデルでは、心係数 2.5 L/min/m^2 未満が独立した予後予測因子であった。心嚢液が貯留する詳細な機序は明確ではないが、右房への冠静脈の静脈還流が上昇した右房圧により阻害されるものと考えられる。従って、心嚢液貯留は右室充満圧の上昇、右心機能の低下を反映しており、予後に関連していたと考えられた。また、心係

数の低下は肺高血圧症患者の重症度を示唆していたと考えられる。さらに、心嚢液貯留は特発性肺高血圧症では予後と関連したが、結合組織病関連肺高血圧症においては予後と関連しなかった。本研究では、結合組織病による漿膜炎や心膜炎を除外していない。結合組織病においては、右房圧上昇に伴う心嚢液だけでなく、漿膜炎、心膜炎による貯留も起こり得るため、肺高血圧症としての予後を反映しない可能性が示唆された。本研究の限界は、日本においても限定的な地域での研究であること、症例数も限られていること、研究手法も後ろ向き観察研究であることが挙げられる。

【結論】

日本の東海地区における 1 群肺高血圧症の 5 年生存率は 67.4%であった。また、診断時の心嚢液貯留、平均右房圧 > 10mmHg もしくは心係数 < 2.5 L/min/m² は 1 群肺高血圧症の独立した予後予測因子であった。心嚢液の貯留は WHO 機能分類を代替として使用できる有用な指標でもある。