

## 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

### The analysis of cardiac involvement at systemic sclerosis; the approach using cardiac magnetic resonance imaging and inflammatory biomarker of cardiovascular disease

杉山海太<sup>1)</sup>、北村 登<sup>1)</sup>、小林ひとみ<sup>1)</sup>、小林泰之<sup>1)</sup>、大島正嗣<sup>1)</sup>、濱口麻里奈<sup>1)</sup>、芳  
沢昌栄<sup>1)</sup>、都築 広<sup>1)</sup>、長澤洋介<sup>1)</sup>、西脇農真<sup>1)</sup>、井汲菜摘<sup>1)</sup>、野崎高正<sup>1)</sup>、岩田光浩<sup>1)</sup>、  
武井正美<sup>1)</sup>

Kaita SUGIYAMA<sup>1)</sup>, Noboru KITAMURA<sup>1)</sup>, Hitomi KOBAYASHI<sup>1)</sup>, Yasuyuki KOBAYASHI<sup>1)</sup>,  
Masashi OSHIMA<sup>1)</sup>, Marina HAMAGUCHI<sup>1)</sup>, Shoei YOSHIZAWA<sup>1)</sup>, Hiroshi TSUZUKI<sup>1)</sup>,  
Yosuke NAGASAWA<sup>1)</sup>, Atsuma NISHIWAKI<sup>1)</sup>, Natsumi IKUMI<sup>1)</sup>, Takamasa NOZAKI<sup>1)</sup>,  
Mitsuhiro IWATA<sup>1)</sup>, Masami TAKEI<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>日本大学医学部 内科学系血液膠原病内科学分野

#### [要旨]

強皮症(SSc)の心合併症は予後に大きく左右されることが知らされている。近年心臓 MRI(cardiac magnetic resonance imaging; CMR)により低侵襲に心病変を検出出来る事が報告されている。今回我々は SSc 患者の CMR による心病変の評価と geometry 等の関連を明らかにする事を目的とした。心症状のない SSc 患者を対象に CMR を撮影し、さらにその患者の各種バイオマーカーを測定し、心病変との関連を検討した。CMR の所見と geometry とで相関がみられ、さらに BNP、NT-proBNP とも相関がみられた。

#### [背景・目的]

SSc の死因の約 3 割は心病変によるとの報告があり、SSc の心病変は予後に大きく関わる。また心病変があっても臨床的に心症状を現しにくいとされている。近年、CMR の進歩は極めて急速であり、低侵襲に心病変を検出してその程度を定量化できるようになった。CMR は様々な病態の心病変を高い検出能で診断可能で、その症状や程度の診断が低侵襲かつ的確に評価可能である。SSc 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。CMR を用いて SSc における無症候性の心病変の真の頻度を明らかとすることより、心病変の予後の推定においても重要な役割を有すると考えられる。CMR を用いて、SSc における無症候性の心病変の評価と、心病変と geometry などの関連を明らかにすることを目的に研究を行った。無症候性の心病変を評価する事で SSc の心合併症の早期診断、治療に結びつく事が示唆され

た。

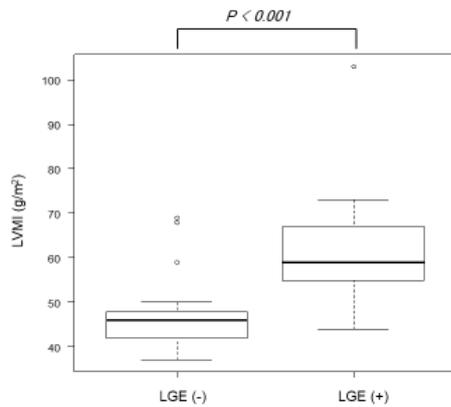
#### [方法]

心症状のない SSc の患者を対象に、CMR を行った。心筋の線維化の評価可能な遅延ガドリニウム造影(late gadolinium enhancement; LGE)、心筋の浮腫が判定できる T2 強調画像(T2-weighted image; T2WI)を用いて無症候性の心病変の検討を行い、更に無症候性の心病変が左室の geometry と関連しているかどうかを評価した。また、LGE 及び T2WI と SSc の疾患背景因子、脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide; BNP)、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)、および心血管の炎症性バイオマーカー(TNF- $\alpha$ , IL-6, PTX3, MMP-9, leptin, adiponectin)に関連性があるかどうか評価した。今回、後ろ向き研究(49 名の SSc 患者を対象; Study 1)と前向き研究(13 名の SSc 患者を対象; Study 2)の二つを行った。

#### [結果]

Study 1 では 55 %、Study 2 では 85 %の患者で LGE が陽性であった。T2WI は、Study 1 で 22 %、Study 2 で 38 %の患者に陽性であった。Study 1 では 30 %の患者に geometry の変化が見られ、LGE 陽性患者の内の 45 %で geometry の変化が見られた。LGE 陽性群と陰性群を比較したところ、BNP 及び NT-proBNP において有意差を認めた。BNP は 16.7 pg/mL 以上で線維化が生じている可能性を示した。Study 1 において LGE 及び T2WI 陽性群と陰性群を比較したところ、抗 Scl-70 抗体において有意差を認めた。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。

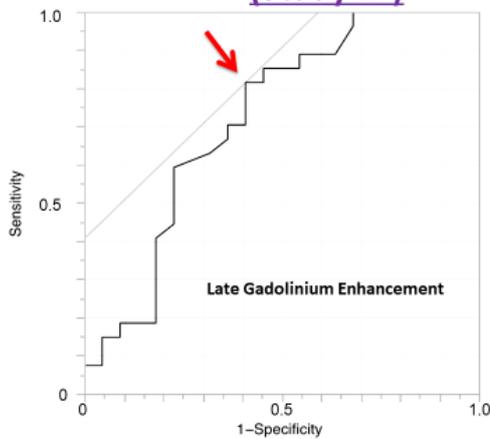
### LVMI of LGE (+) and LGE (-) groups (study 1<sup>†</sup>)



Group comparisons were made using the Wilcoxon rank-sum test.  
<sup>†</sup>: Study 1 was evaluated by MRI at 1.5 or 3.0 Tesla.  
 LGE: late gadolinium enhancement; LVMI: left ventricular mass index

### Receiver operating characteristics analysis showed BNP reliably detected LGE

#### (Study 1<sup>†</sup>)



**→ : Cut-off value  
of 16.7 pg/ml  
Sensitivity: 0.81  
Specificity: 0.60  
AUC : 0.72**

LGE: Late gadolinium enhancement; BNP: Brain natriuretic peptide  
<sup>†</sup>: Study 1 was evaluated by MRI at 1.5 or 3.0 T.

#### **[考察]**

SSc の心病変は無症候性に進行することが多く認められ、線維化や浮腫性変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。

### [結論]

今回、SScの無症候性心病変をCMRとバイオマーカーを用いて評価し、geometryとBNP、NT-proBNPと相関がみられ、無症候性の心病変を評価する事でSScの心合併症の早期診断、治療に結びつく事が示唆された。

### [参考文献]

- <sup>1</sup>Kobayashi Y, Kobayashi H, T Giles J, Yokoe I, Hirano M, Nakajima Y, et al: Detection of Left Ventricular Regional Dysfunction and Myocardial Abnormalities Using Complementary Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Systemic Sclerosis without Cardiac Symptoms: A Pilot Study. Intern Med. 2016; 55: 237-243.
- <sup>2</sup>Kobayashi H, Yokoe I, Hirano M, Nakamura T, Nakajima Y, Fontaine KR, et al: Cardiac magnetic resonance imaging with pharmacological stress perfusion and delayed enhancement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. J Rheumatol. 2009; 36: 106-112.
- <sup>3</sup>Kobayashi Y, Kobayashi H, T Giles J, Yokoe I, Hirano M, Nakajima Y, et al: Detection of Left Ventricular Regional Dysfunction and Myocardial Abnormalities Using Complementary Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Systemic Sclerosis without Cardiac Symptoms: A Pilot Study. Intern Med. 2016; 55: 237-243.