

# 間質性肺疾患の肺血管抵抗は 軽度の上昇でも予後に悪影響を与える

## 【ポイント】

・肺高血圧症(PH)は平均肺動脈圧(MPAP)と肺血管抵抗(PVR)の上昇が関連しており、肺血管の異常を示す疾患です。そして、PH を合併した間質性肺疾患(ILD)の患者さんの予後は悪いことが知られています。

・新たに診断された ILD の患者さんを対象に解析した結果、これまで PH で重要とされてきた MPAP の値に関わらず、PVR の軽度上昇(PVR > 2 Wood Units)が、高い死亡率と関連していることを明らかにしました。

## 【要旨】

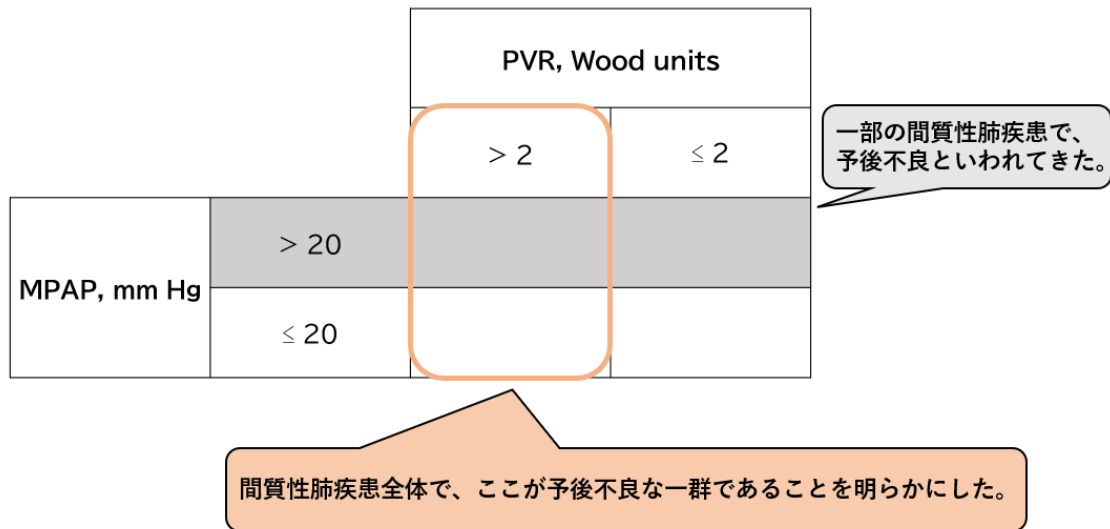
国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学講座の佐藤智則 大学院生、寺町涼 病院助教、阪本考司 病院講師、石井誠 教授、名古屋大学医学部附属病院 メディカル IT センターの古川大記 副センター長、公立陶生病院の近藤康博 副院長らの共同研究グループは、新たに診断された間質性肺疾患の患者さんにおける PVR の軽度上昇が高い死亡率と関連していることを新たに発見しました。

肺高血圧症(PH)<sup>\*1)</sup>は肺血管の異常を示す疾患であり、平均肺動脈圧(MPAP)<sup>\*2)</sup>と肺血管抵抗(PVR)<sup>\*3)</sup>の上昇が特徴です。間質性肺疾患(ILD)<sup>\*4)</sup>は、元々柔らかい肺が線維化して固くなる病気で、多くの癌より予後不良である特発性肺線維症も含まれます。また、ILD では MPAP が上昇するとさらに予後不良になりますが、PVR の影響は十分に解明されていませんでした。この研究では、2007 年から 2018 年までに ILD と診断されて右心カテーテル<sup>\*5)</sup>検査を施行した患者さんにおける、初回診断時の MPAP と PVR 値による生存率の影響を解析しました。

その結果、PVR は既存の予後因子から独立して、予後に強く関連していることがわかりました。さらに、PVR が軽度上昇(> 2 Wood Units)とした場合、これまで重要とされてきた MPAP の値に関わらず、高い死亡率と関連していることがわかりました。

本研究で得られた結果から、ILD 診断時から、PVR と MPAP を同時に解釈することが重要であることがわかりました。

本研究成果は、英国の医学雑誌『Thorax』(2024年2月 5 日付)に掲載されました。



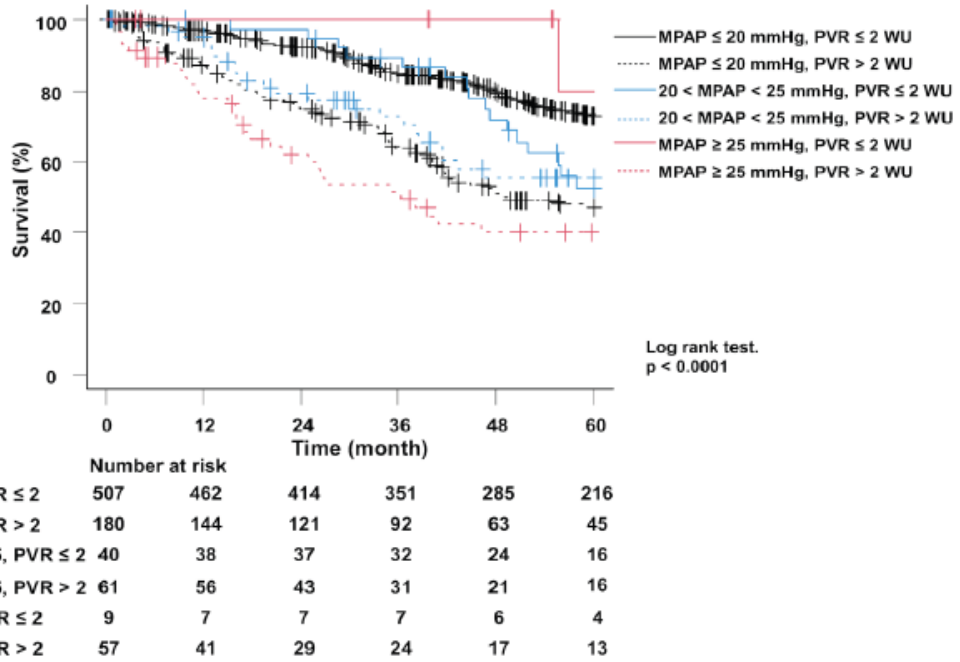
## 1. 背景

肺高血圧症(PH)は肺血管の異常を示す疾患であり、平均肺動脈圧(MPAP)と肺血管抵抗(PVR)の上昇が特徴です。これまで一部の間質性肺疾患(ILD)で MPAP の軽度上昇が予後に関連することが報告されましたが、さまざまな ILD における PVR の軽度上昇の臨床的意義は十分に解明されていませんでした。これは、国内外のほとんどの病院では、ILD 診断時に MPAP と PVR を測定するための右心カテーテル検査が実施されておらず、その実態は明らかになっていませんでした。

## 2. 研究成果

この研究では、2007年から2018年までにILDと診断された患者における、診断時のMPAPとPVRの臨床的意義を調査しました。肺高血圧症ガイドライン(2022年)に基づくMPAP(20mmHg, 25mmHg)とPVR(2 Wood Units: WU)のカットオフ値で患者さんを分類して、生存率をLog-rank解析しました。その結果、PVRが2 WUを超える場合、MPAPの値に関わらず高い死亡率と関連していました(図1)。

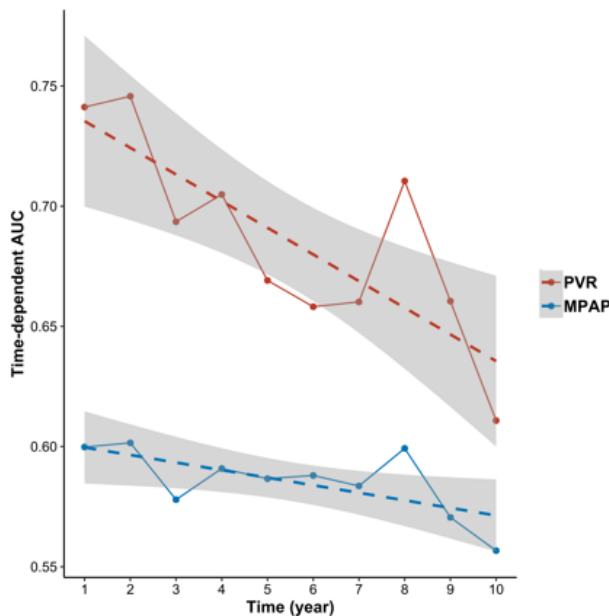
図1



ILD患者854名のMPAP 20mmHgと25mmHg、PVR 2WUのカットオフ値による全生存率Kaplan-Meier曲線。MPAP値にかかわらず、PVR > 2WUの患者は死亡率が高かった(生存期間中央値、48.0ヵ月 vs 102.7ヵ月; log-rank、 $p < 0.0001$ )。MPAP, mean pulmonary artery pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; WU, Wood units.

また1年毎の死亡率に対する予後予測能を解析した結果、PVRはMPAPよりも一貫して良好な予後予測能<sup>\*6)</sup>を示しました(図2)。

図2



MPAP、PVRの死亡率に対するtime-dependent AUCの比較。横軸は初回評価からの年数を示し、縦軸は各年度の推定AUCを示す。どの時点においても、PVRはMPAPよりも高い予後予測能を示した。MPAP, mean pulmonary artery pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; AUC, area under the curve.

Cox ハザード解析の結果、PVR > 2 WU は、既存のILDの予後因子であるILD-GAP indexと独立した予後予測因子であることがわかりました。さらに、これまで重要とされてきたMPAPではなく、PVRが有意に死亡と関係していました(表1)。

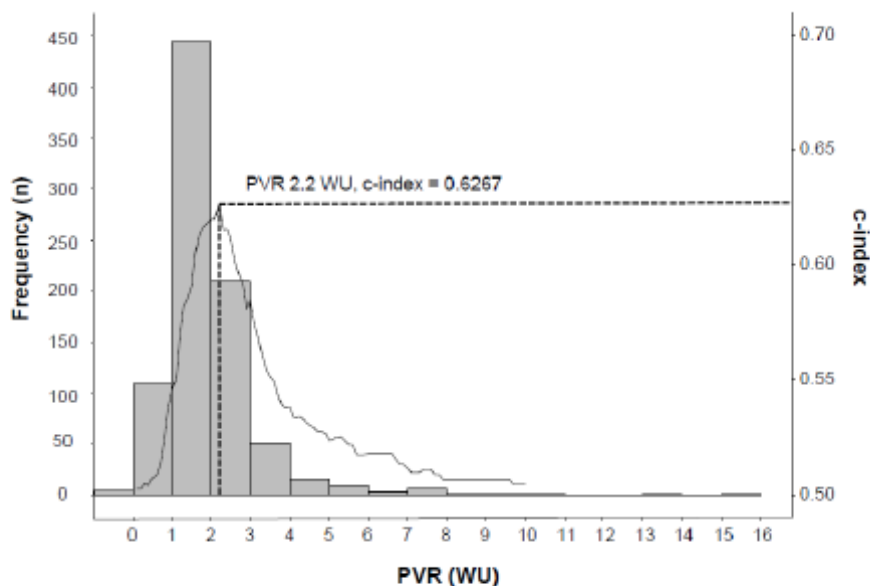
表1. ILD-GAP indexで調整した死亡率に対するCox比例ハザードモデル解析

Model	Hazard ratio (95% CI)	p value
MPAP ≤ 20 mmHg	Ref	Ref
20 < MPAP < 25 mmHg	0.96 (0.70 to 1.33)	0.8226
MPAP ≥ 25 mmHg	1.46 (0.99 to 2.15)	0.0538
PVR > 2WU	1.53 (1.20 to 1.95)	0.0005

ILD-GAP, interstitial lung disease gender, age, physiology model; PVR, pulmonary vascular resistance; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; WU, Wood units; CI, confidence interval.

さらに、ILD全体の死亡率を予測するPVRの至適カットオフ値は2.2 WUであることがわかりました(図3)。

図3



PVR値のヒストグラムと死亡率に対するConcordance index。横軸はPVR値で、左の縦軸は患者数、右の縦軸は死亡率に対するHarrell's concordance indexを示す。線グラフは0.1WUから10WUまでのPVR値のconcordance-indexを0.1ポイント刻みで示しており、死亡率に対するPVRの至適カットオフ値は2.2WUであった。

### 3. 今後の展開

この研究結果は、新たに診断されたILDの患者におけるPVRの軽度上昇は、MPAPに関わらず高い死亡率と関連していることを示唆しています。今後の研究でILD診断時のPVRの重要性をさらに詳しく調査し、ILD診断時に右心カテーテル検査を実施すべき患者さんの選択や、ILDの病態解明、さらにILDの患者さんの管理や治療に対する新たなアプローチを模索する必要があると考えられます。

### 4. 用語説明

\*1)肺高血圧症:様々な原因で肺動脈内の血管が狭くなり血圧が上昇する状態です。

\*2)平均肺動脈圧:最新の肺高血圧ガイドラインでは、平均肺動脈圧が20 mm Hgを超えた状態と定義されています。

\*3)肺血管抵抗:右心カテーテル検査で測定される平均肺動脈圧と肺動脈楔入圧、心拍出量によって計算される値です(肺血管抵抗=(平均肺動脈圧-肺動脈楔入圧)/心拍出量)。

\*4)間質性肺疾患:肺が慢性的に侵される多様な肺疾患です。原因は様々であり、その他の難病が原因で発症する事も少なくありません。間質性肺疾患の中でどの疾患なのか診断する事で治療方針が変わりますが、本邦を含めた世界中で診断自体が困難です。

\*5)右心カテーテル検査:心臓と血管の状態を評価するための検査であり、肺高血圧症の確定診断に必要です。

\*6)予後予測能:本研究の予後予測能は、Area under the curve (AUC)を用いて解析しました。AUCは、横軸に偽陽性率(実際は陰性であるが誤って陽性とされる割合)、縦軸に真陽性率(実際は陽性であるものを正しく陽性とした割合)を取るReceiver operating curveの曲線下の面積を指します。AUCの値が1に近いほど正確に結果を予測できていることを示します。

### 【論文情報】

雑誌名:Thorax

論文タイトル:Mild elevation of pulmonary vascular resistance predicts mortality regardless of mean pulmonary artery pressure in mild interstitial lung disease

著者名・所属名:

Tomonori Sato<sup>1</sup>, Taiki Furukawa<sup>1,2</sup>, Ryo Teramachi<sup>1,2</sup>, Jun Fukihara<sup>3</sup>, Yasuhiko Yamano<sup>3</sup>, Toshiki Yokoyama<sup>3</sup>, Toshiaki Matsuda<sup>3</sup>, Kensuke Kataoka<sup>3</sup>, Tomoki Kimura<sup>3</sup>, Koji Sakamoto<sup>1</sup>, Makoto Ishii<sup>1</sup>, Yasuhiro Kondoh<sup>3</sup>

1 Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

2 Medical IT Center, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

3 Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, Seto, Japan

DOI: [10.1136/thorax-2023-220179](https://doi.org/10.1136/thorax-2023-220179)

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Tho\\_240216en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Tho_240216en.pdf)