

Echocardiographic features of acute-phase
microscopic polyangiitis in Japanese patients:

A single-centre retrospective study

(日本人の急性期顕微鏡的多発血管炎患者における
心臓超音波検査での指標の特徴：単一施設後ろ向き研究)

氏名 木下 奈津

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 器官病態内科学講座

令和3年 12月

目 次

第1章 要旨.....	2
第2章 研究の背景.....	2
第3章 目的.....	3
第4章 研究方法.....	3
4-1 対象患者.....	3
4-2 データの収集.....	4
4-3 心エコー図検査.....	5
4-4 統計処理.....	5
第5章 結果.....	7
5-1 本研究における患者背景.....	7
5-2 MPA 群における心エコー図検査所見の特徴.....	7
5-3 MPA 群の臨床所見及び症状と心エコー図検査指標との関係.....	9
第6章 考察.....	13
6-1 MPA 患者では左室のスティフネスの上昇による左室拡張機能の低下を起し左房拡大がみられる.....	13
6-2 MPA 患者では炎症反応の程度と左室拡張機能の低下の程度が相関する.....	14
6-3 本研究の限界.....	14
第7章 結語.....	15
第8章 謝辞.....	15
第9章 参考文献.....	16

第1章 要旨

背景：顕微鏡的多発血管炎(MPA)は全身臓器が障害される疾患である。しかしながら、MPA患者における心臓超音波検査(心エコー図検査)における指標の特徴については不明な点が多い。

目的：本研究は、単施設後ろ向き研究で、ステロイド療法の新規導入または再導入後2週間以内に心エコーを行ったMPA患者15名を対象とし、その心エコー所見の特徴について検討することを研究の目的とした。30人の年齢・性別をマッチさせた心疾患のないコントロール群と比較検討した。

方法と結果：左室径、左室駆出率、拡張早期僧帽弁輪最大移動速度(e')に2群間で有意差は認めなかった。一方、MPA群では左房径、左房容積係数が有意に高く、左室流入血流速波形(TMf)の早期拡張期充満速度(E波)と肺静脈流入拡張期血流速度(D波)の高さ、三尖弁における収縮期右室-右房最大圧較差も有意に高く、TMfのE波の減速時間(DCT)は短縮していた。血清CRPはTMfのE波高、E/A比およびDCTと相関が見られた。今回の研究では、MPA患者における e' の有意な低下がみられなかったことから、左室弛緩能の低下よりはむしろ左室スティフネスの上昇によって左室拡張機能低下が生じ、結果として左房拡大が生じている可能性が示唆された。

結語：急性期MPA患者では左室拡張機能低下によると考えられる左房拡大を生じていた。MPA患者、特に強い炎症反応を伴う患者では、心機能評価を行うことが重要であることが示唆された。

第2章 研究の背景

ANCA関連血管炎(AAV)は全身の小型・中型血管に炎症が生じる疾患で、血清ANCAが上昇することが特徴的な疾患である[1,2]。AAVには、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)、薬剤性AAVの4つが含まれる(図1)。MPAは組織の線維性壊死と小型血管の炎症反応浸潤により肺や腎臓、消化管、皮膚の機能障害を引き起こす疾患であることが知られている[3]。

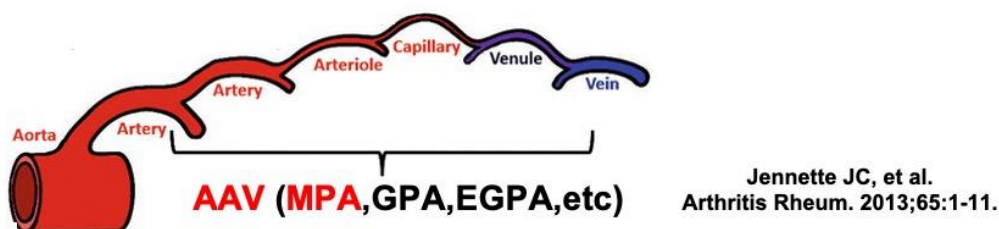


図1: Chapel Hill Consensus Conference2012(CHCC2012)の血管の太さを基にした血管炎の分類: ANCA関連血管炎(AAV)は全身の小型・中型血管に炎症が生じる。

近年、MPA 患者の心筋障害の存在が注目されてきているが、詳細については不明な点が多い [4, 5]。これまでの報告には以下のようなものがある。1) AAV の発症には人種差があり、欧米では GPA 患者が多い一方でアジア諸国では MPA 患者が多い [6, 7]。2) GPA 患者では心臓 MRI で異常を認めることが多い [8]。3) GPA 患者と EGPA 患者では心臓超音波検査(心エコー図検査)で左室拡張機能の障害がみられる [9]。4) 韓国の MPA 患者の後ろ向き研究では左室収縮機能、拡張機能の両方が障害されていたとされた [10]。しかし、その報告では急性期と亜急性期の MPA 患者が含まれていた。また、これまで日本人の MPA における心エコー図検査の指標についての報告はない。

一方、心エコー図検査における心機能評価は、すでに広く用いられている検査法である。その評価方法としては左室の収縮機能と拡張機能とに大別される [11]。左室の収縮機能の代表的な指標は左室駆出率 (LVEF) である。左室の拡張機能は年齢とともに低下することが知られており、左室の弛緩能 (relaxation) 低下と左室のスティフネス (stiffness) 上昇の主に 2 つが大きく寄与している。左室拡張機能の低下が長期に及ぶと左房拡大と左房機能の低下をきたす。左室の拡張機能は心エコーにおけるパルストプラ法を用いた左室流入血流速波形 (TMF: transmitral flow)、肺静脈血流速波形 (PVF: pulmonary venous flow) や組織ドプラ法を用いた拡張早期僧帽弁輪最大移動速度 (e') を用いて非侵襲的に評価できる (図 2)。

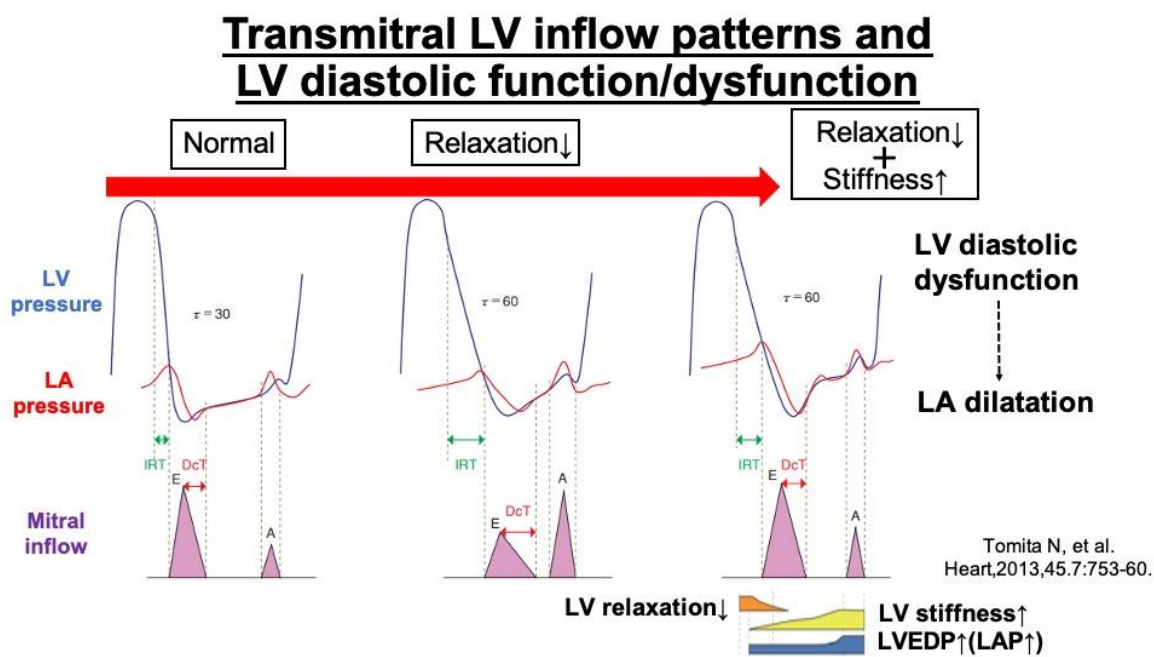


図 2: 左室圧 (LV pressure) ・左房圧 (LA pressure) と左室流入血流速波形 (Mitral inflow: TMF) 及び左室拡張能との関連の概念図: 若年健常者では、TMF は早期拡張期充滿速度 (E 波) が心房充滿速度 (A 波) より高く、E/A 比は 1 以上である。55~60 歳になると左室拡張能が低下し、TMF は E 波より A 波が高くなって E/A 比は 1 未満となり、E 波の減速時間 (DcT) は延長する。さらに拡張能が低下すると、E 波は A 波が高くなり (偽正常化)、その際には E 波の減速時間 (DcT) の短縮を伴うことが多い。左室拡張機能の低下には左室の弛緩能の低下と左室スティフネスの上昇が寄与していることが知られており、その結果として左室拡張末期圧 (左房圧) が上昇する。

左室の収縮機能と拡張機能のどちらか一方または両方の機能低下は心不全発症の原因となりうる。左室収縮機能の低下、つまり左室駆出率の低下した慢性心不全 (HFREF: heart failure with reduced LVEF) と、主に左室拡張機能の低下により生じる左室駆出率の保たれた慢性心不全 (HFPEF: heart failure with

preserved LVEF)では、生命予後は同様に不良であることが知られている。また、HFPEF は高齢の女性に発症頻度が高いとされ、近年の高齢化社会において大きな社会問題となっている。

第3章 目的

日本人の急性期 MPA 患者を対象として心エコー検査指標の特徴について、年齢及び性別をマッチさせた心臓疾患のないコントロール群と比較して検証する。

第4章 研究方法

4-1 対象患者

本研究ではMPA患者15例を対象とした。2005年4月から2020年6月に山口大学医学部附属病院を受診したMPA患者のデータベースから15例を選出した(図3)。組み入れ基準としては、国際的な血管炎の分類基準であるワッツの分類基準でMPAと分類した患者で[12]、新規発症もしくは再発に対するステロイド治療開始2週間以内に心エコー図検査を施行した患者である。心房細動の既往のある患者、急性期に検査をしていない患者、虚血性心疾患の既往のある患者は除外した。加えて、年齢と性別をマッチさせた心臓合併症のない健常者で心臓以外の術前心エコー図検査を施行された30例をコントロール群とした。

この研究は山口大学医学部附属病院の倫理審査委員会によって承認され(管理番号2020-092)、研究プロトコルはヘルシンキ宣言(世界医師会(WMA)フォルタレザ総会(ブラジル)2013での改訂版)に従った。インフォームドコンセントはオプトアウト形式で行った。

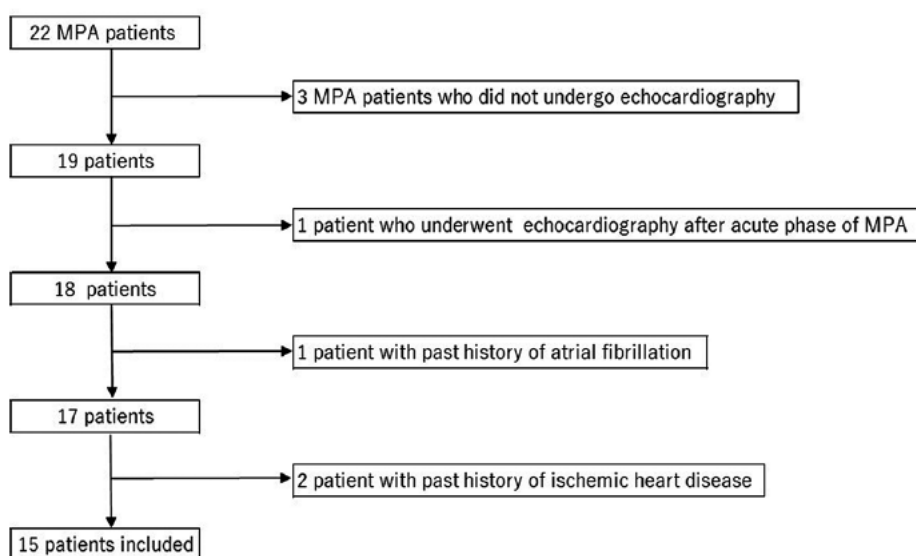


図3: 本研究におけるMPA患者のフローチャート。22例のMPA患者のうち、心エコーを施行していない3例、急性期に心エコーをしていない1例、心房細動の既往のある1例、虚血性心疾患の既往のある2例を除外し、計15例で解析を行った。

4-2 データの収集

理学所見、血液検査、心エコーなどのデータは、患者の診療録から収集した。フォローアップデータがある場合にはそれも収集した。血清ANCAの力価は、酵素免疫測定法を用いて測定した。

4-3 心エコー図検査

経胸壁心エコー図は、傍胸骨像、心尖部及び心窩部アプローチを主とした標準的な検査法で行った。超音波診断装置はCanon Medical Systems社製のAplio i900 または Artida、General Electric社製のVivid7 または Vivid E9、日立製作所社製の PROSOUND F75 Premier CV、またはPhilips Medical Systems社製のEPIQ を用いた。Bモードを用いて左室拡張末期径(LVDd)/収縮末期径(LVDs)、左室駆出率(LVEF)、心室中隔壁厚(IVS)、左室後壁壁厚(LVPW)、左房径(LAD)、上行大動脈径(AoD)を、パルスドプラ法を用いて左室流入血流速度波形(TMf)を用いて早期拡張期充満速度(E波)、最大心房充満速度(A波)、E/A比、E波の減速時間(DCT)を、肺静脈血流速度波形(PVF)を用いて収縮期の肺静脈流速(S波)、拡張期肺静脈流速(D波)、S/D比を測定した。組織ドプラ法を用いて拡張早期僧帽弁輪最大移動速度(e')および心房収縮期僧帽弁輪最大移動速度(a')を測定した。 e' は中隔側と側壁側の平均値を用いて算出し、E波と e' の比(E/e')を計算した [13]。左心房の容積(LAV)は、biplane disk summation法を用いて計測し、体表面積で補正したものを左房容積係数(LAVI)とした。連続波ドプラ法を用いて得られた三尖弁逆流最大速度から簡易ベルヌイ式を用いて収縮期右室-右房最大圧較差(TRPG)を推定した。

4-4 統計処理

連続変数は、平均±標準偏差(SD)として示した。連続変数の比較はMann-Whitney U検定を用いて行った。カテゴリ変数の比較は、Fisher's exact 検定で比較した。相関係数は、Spearman の順位和検定を用いて算出した。すべての統計解析は、EZR ソフトウェア(自治医科大学附属さいたま医療センター、埼玉、日本)、グラフィカル・ユーザー・インターフェースであるR(The R Foundation for Statistical Computing、ウィーン、オーストリア) [14]を用いて行った。 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。

第5章 結果

5-1 本研究における患者背景

表 1 に MPA 群とコントロール群の統計学的な臨床的特徴を示した。MPA 群では女性が 11 例 (73.3%) 含まれており、平均年齢は 72.2 ± 7.1 歳であった。MPA 群の全ての患者は MPO-ANCA 陽性で PR-3ANCA は陰性であった。血管炎の活動性指標である BVAS (Birmingham vasculitis activity score) は 14.3 ± 3.8 であった。MPA 群で多く障害されている臓器は腎臓 (93.3%) と肺 (46.7%) で、5 例 (33.3%) が高血圧の既往があり、透析中の末期腎不全患者はいなかった。5 例 (33.3%) が呼吸困難を認め、8 例 (53.3%) で下腿浮腫を認めた。血中の CRP とクレアチニンは 10.5 ± 6.5 mg/dL、 1.6 ± 0.9 mg/dL であった。コントロール群では女性が 22 例 (73.3%) で、平均年齢は 72.2 ± 7.0 歳であった。コントロール群で高血圧の既往があったのは 13 例 (43.3%) であった。心房細動 (AF) の既往がある症例は両群ともに含まれていない。

	MPA (n=15)	Control (n=30)	p-value
Age (years) (mean \pm SD)	72.2 ± 7.1	72.2 ± 7.0	1
Females (n [%])	11 (73.3)	22 (73.3)	1
BVAS (mean \pm SD)	14.3 ± 3.8	-	-
Dyspnea (n [%])	5 (33.3)	-	-
Leg edema (n [%])	8 (53.3)	-	-
Hypertension (n [%])	5 (33.3)	13 (43.3)	0.748
Atrial fibrillation (n [%])	0 (0)	0 (0)	-
End-stage renal disease (on dialysis)	0 (0)	0 (0)	-
ANCA positivity			
MPO-ANCA (n [%])	15 (100)	-	-
PR3-ANCA (n [%])	0 (0)	-	-
MPA involvement			
Renal involvement (n [%])	14 (93.3)	-	-
Proteinuria $\geq 2+$ (n [%])	6 (40.0)	-	-
Haematuria $\geq 2+$ (n [%])	12 (80.0)	-	-
Pulmonary involvement (n [%])	7 (46.7)	-	-
Interstitial lung disease (n [%])	6 (40.0)	-	-
Alveolar bleeding (n [%])	1 (6.7)	-	-
Neuropathy (n [%])	1 (6.7)	-	-
MPA relapse (n [%])	2 (13.3)	-	-
Hematological findings			
C-reactive protein (mg/dl) (mean \pm SD)	10.5 ± 6.5	0.3 ± 0.5^a	< 0.001
Hemoglobin (g/dl) (mean \pm SD)	9.2 ± 2.1	13.4 ± 1.7	< 0.001
Albumin (g/dl) (mean \pm SD)	2.5 ± 0.7	4.1 ± 0.4	< 0.001
Creatinine (mg/dl) (mean \pm SD)	1.6 ± 0.9	0.7 ± 0.1	0.001

^an = 19.

MPO, myeloperoxidase; PR3, proteinase 3.

表 1: 本研究における患者背景と血液および生化学検査所見。性別・年齢をマッチさせた心疾患のない 30 例をコントロール群とした。

5-2 MPA 群における心エコー図検査所見の特徴

表 2 で MPA 群とコントロール群の心エコー図検査の結果を示した。MPA 群では、コントロール群と比較して左房径 (LAD) ($p = 0.033$)、左房容量係数 (LAVI) ($p = 0.00134$) が大きく、心室中隔厚 (IVS) ($p = 0.000675$)、左室後壁厚 (LVPW) ($p = 0.000321$) は増加していた (図 4)。また、 e' は 2 群間に差がなかったものの、TMF の E 波 ($p = 0.015$)、E/A ($p = 0.043$)、E/ e' ($p = 0.041$)、PVF の D 波 ($p = 0.013$) と収縮期右室-右房最大圧較差 (TRPG) ($p = 0.019$) は MPA 群で高値であり、E 波の減速時間 (DCT) は MPA 群で短縮していた ($p = 0.038$) (図 5)。これらの結果から、左室拡張機能の低下が示唆された。一方で、左室拡張末期径 (LVDd)、左室収縮末期径 (LVDs)、左室駆出率 (LVEF) は 2 群ともに正常範囲内で、左室収縮機能の明らかな低下はないと考え

られ、2 群間での有意差は認めなかった。また、下大静脈径(IVC)にも差はなかった。

	MPA (n = 15)	Control (n = 30)	p-value
Systolic blood pressure (mmHg)	134.7 ± 19.7	136.2 ± 12.7	0.838
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.8 ± 11.1	76.2 ± 10.1	0.405
Pulse (/min)	74.6 ± 11.2	70.4 ± 9.8	0.294
LVDd (mm)	45.5 ± 3.5	44.4 ± 3.4	0.327
LVDs (mm)	27.1 ± 2.2	27.4 ± 3.1	0.734
LVEF (%)	71.2 ± 6.2	68.9 ± 4.8	0.119
IVS (mm)	9.5 ± 1.1	8.2 ± 1.0	< 0.001
LVPW (mm)	9.5 ± 1.2	8.0 ± 1.1	< 0.001
LAD (mm)	38.3 ± 4.1	34.8 ± 4.9	0.033
AoD (mm)	32.0 ± 2.4	30.8 ± 4.0	0.146
LAV (mL)	66.0 ± 14.0 ^a	47.0 ± 15.9	0.001
LAVI (mL/m ²)	43.4 ± 8.5 ^a	30.9 ± 9.9	0.001
E-wave (cm/s)	72.5 ± 16.9	59.6 ± 11.6	0.015
A-wave (cm/s)	83.1 ± 16.4	78.6 ± 16.6	0.329
E/A	0.88 ± 0.17	0.77 ± 0.13	0.043
DCT (ms)	210.0 ± 40.8	242.2 ± 48.2	0.038
e' (cm/s)	7.3 ± 1.4	7.5 ± 1.8	0.790
a' (cm/s)	10.5 ± 1.3	10.8 ± 1.8	0.818
E/e'	10.2 ± 3.1	8.6 ± 3.6	0.041
S-wave (cm/s)	70.7 ± 18.1 ^b	60.4 ± 11.5 ^d	0.081
D-wave (cm/s)	47.4 ± 12.6 ^b	38.0 ± 9.2 ^d	0.013
S/D	1.55 ± 0.38 ^b	1.65 ± 0.36 ^d	0.357
IVC (mm)	10.8 ± 2.4	11.3 ± 2.6	0.482
TRPG (mmHg)	27.2 ± 11.5 ^c	20.2 ± 3.6 ^e	0.019

Data are presented as mean ± SD unless otherwise specified.

^an = 11.

^bn = 14.

^cn = 12.

^dn = 27.

^en = 29.

LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVDs, left ventricular end-systolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; IVS, interventricular septum; LVPW, left ventricular posterior wall; LAD, left atrial diameter; AoD, aortic diameter; LAV, left atrial volume; LAVI, left atrial volume index; A-wave, peak atrial filling velocity; E/A, ratio of E-wave to A-wave; S/D, ratio of S-wave to D-wave; IVC, inferior vena cava; TRPG, trans-tricuspid pressure gradient.

表 2: MPA 群およびコントロール群における心エコー指標。

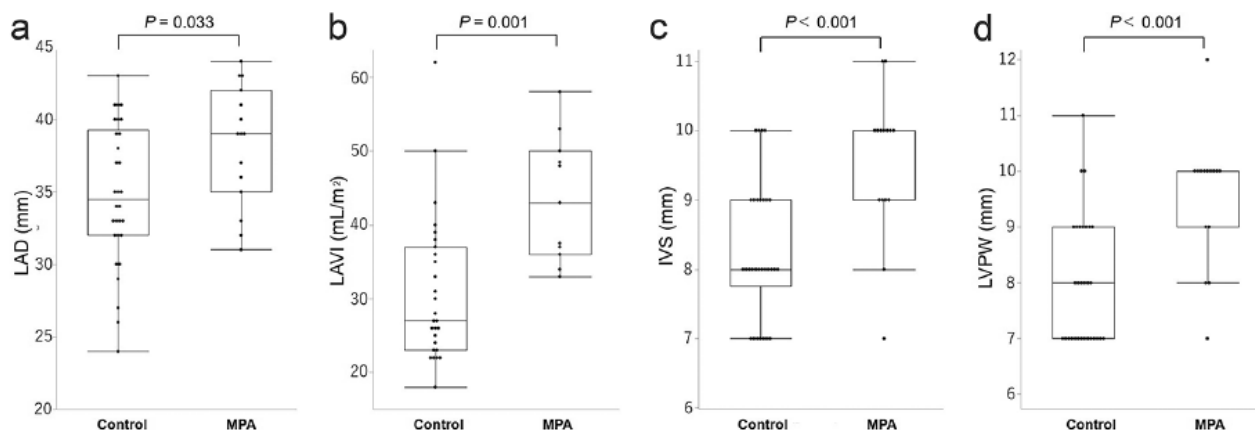


図 4: MPA 群およびコントロール群における左房径(LAD)、左房容積係数(LAVI)、心室中隔壁厚(IVS)、左室後壁壁厚(LVPW)の分布と比較。

Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。

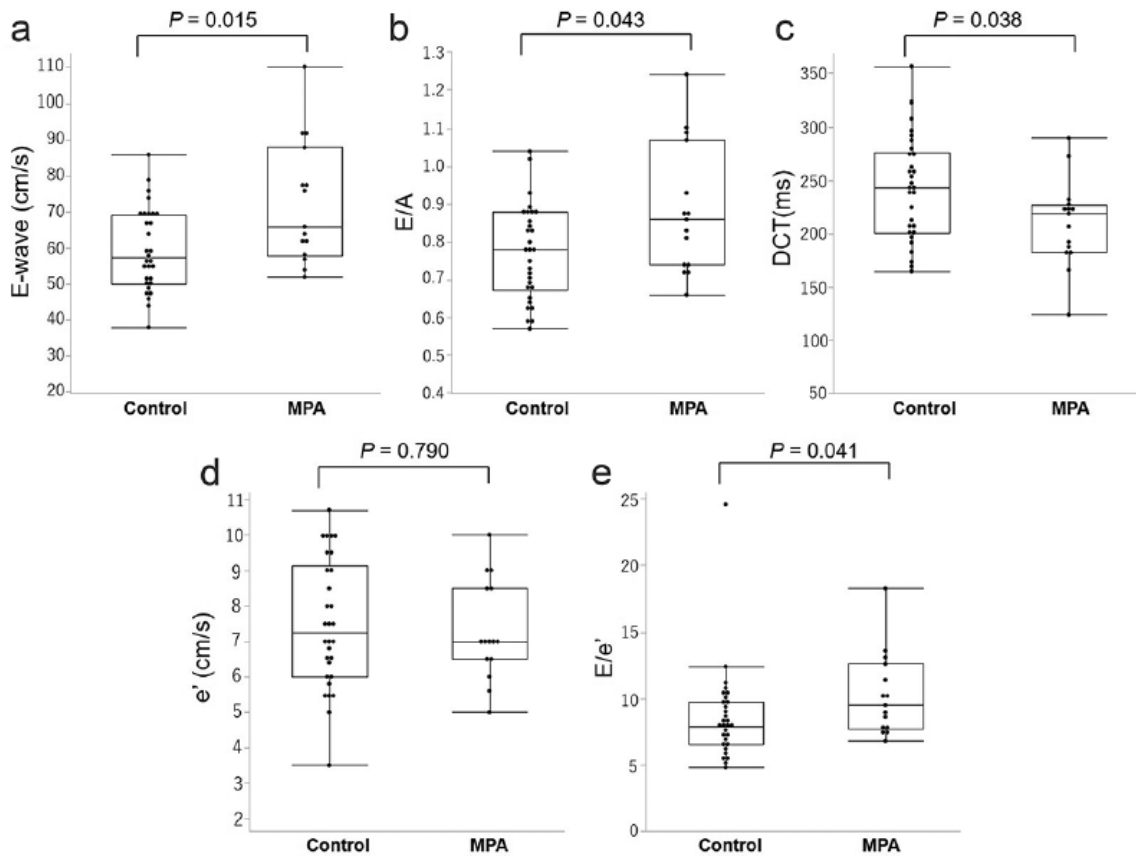


図5: MPA群およびコントロール群における左室血流速度波形(TMf)のE波(E wave)、E/A比(E/A)、減速時間(DCT)、拡張早期僧帽弁輪移動速度(e')、 E/e' の分布と比較。Mann-Whitney U検定を用いて比較した。

5-3 MPA 群の臨床所見および症状と心エコー図検査指標との関係

MPA 群では血清 CRP 値は心エコー図検査での TMF の E 波高 ($r=0.58$, $p=0.023$)、E/A ($r=0.67$, $p=0.006$)、DCT ($r=-0.69$, $p=0.005$) と TRPG に強い相関が見られた ($r=0.54$, $p=0.073$) (図 6)。加えて、MPA 群では、下腿浮腫を呈する患者で TRPG も有意に増加していた ($p=0.049$) (図 7)。これらの患者では E 波高、E/A は増加傾向で (それぞれ $p=0.064$, $p=0.056$ 、DCT は減少傾向であった ($p=0.073$)。MPA 群において、心エコー図検査指標とその他の臨床的特徴 (BVAS、呼吸困難の症状、血中ヘモグロビン値、血中アルブミン値、血中クレアチニン値) とは統計学的に関連は認められなかった。

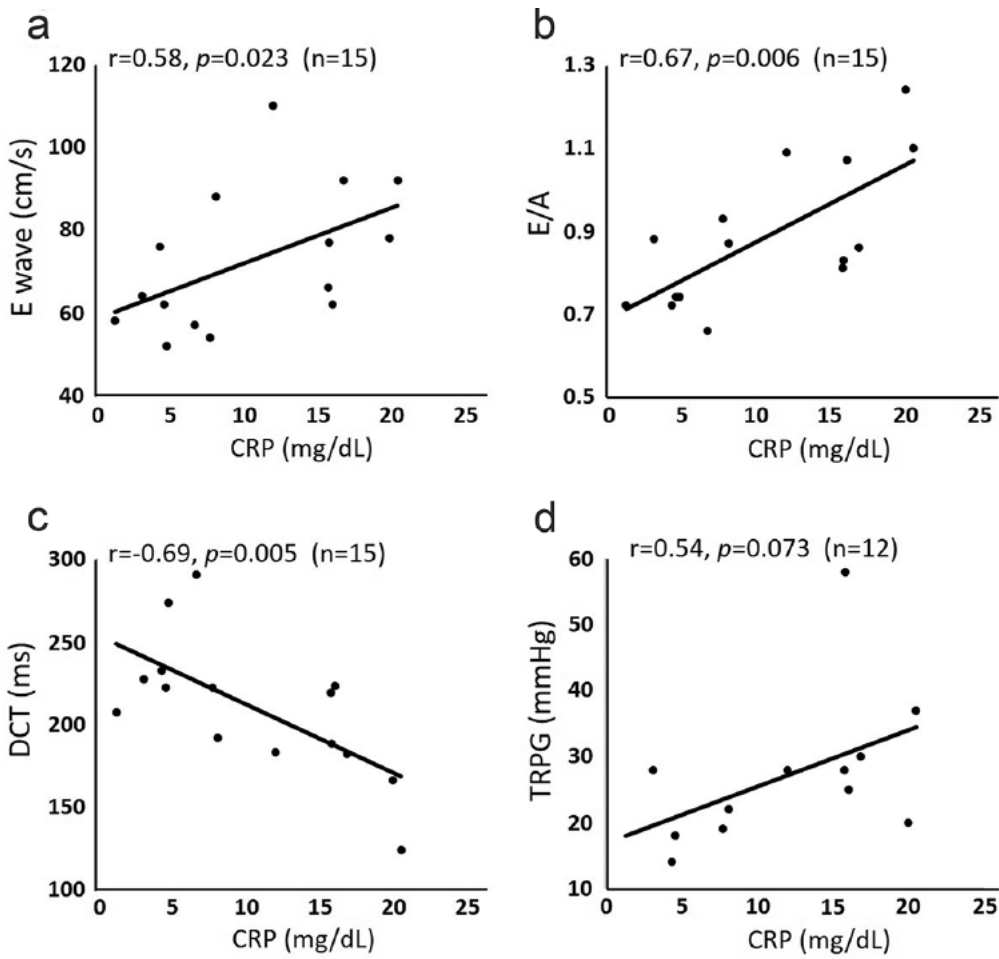


図 6: MPA 群における血清 CRP 値と左室血流速度波形(TMf)の E 波(E wave)、E/A 比(E/A)、減速時間(DCT)、収縮期右室-右房最大圧較差(TRPG)との相関図。相関係数は、Spearman の順位和検定を用いて算出した。

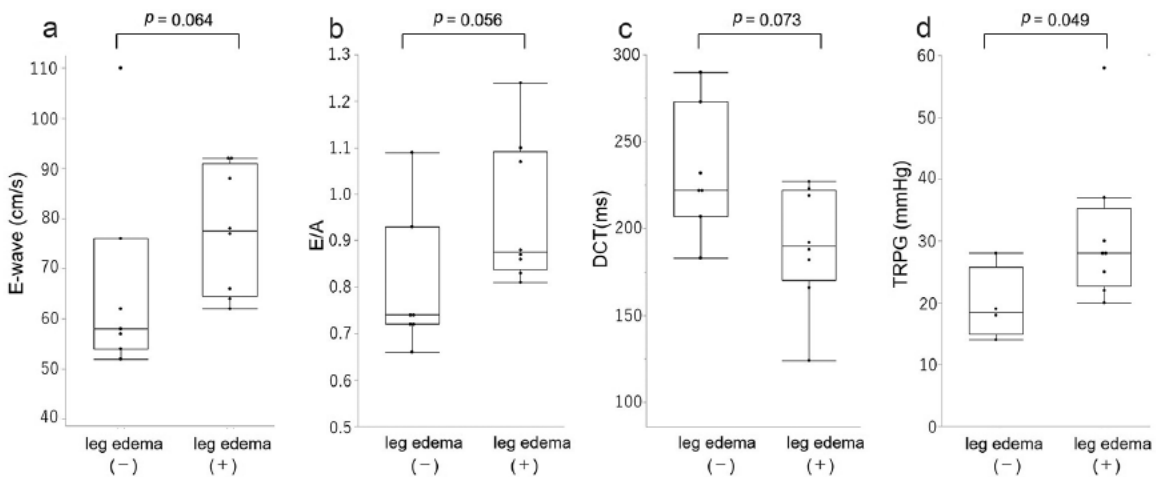


図 7: MPA 群およびコントロール群における左室血流速度波形(TMf)の E 波(E wave)、E/A 比(E/A)、減速時間(DCT)、収縮期右室-右房最大圧較差(TRPG)の分布と比較。Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。

第6章 考察

本研究では以下の2つのことが判明した。つまり、日本人の急性期 MPA 患者では、1)左房拡大を認めたこと、2)コントロール群と比して左室拡張機能の低下が見られたことである。高齢者では特に左室拡張機能の低下を生じた結果、左房拡大につながる事が知られている [15, 16]。我々の研究の重要な強みは心エコー検査の2Dエコーとドプラ法及び組織ドプラ法を用いて左室拡張機能の指標である様々なエコーパラメーターを調べたことである [17]。

6-1 MPA 患者では左室のスティフネスの上昇による左室拡張機能の低下を起し左房拡大がみられる

既報では ANCA 関連血管炎では心エコー図検査において左室拡張機能の低下を示すことが報告されている [9, 10]。また、Ahn らによる韓国人の MPA 患者では、左室拡張機能の低下と左室の収縮機能も障害されるとする報告もある [10]。このように、我々の研究結果は ANCA 関連血管炎患者におけるこれらの以前の報告との一貫性がある程度認められる [9, 10]。しかしながら、左室拡張機能の低下を呈する詳細なメカニズムについてはこれまで不明であった。本研究では、両群で e' に差は認めなかったものの、MPA 群において E 波高、E/A、E/e'、D 波高、TRPG が増加し、DcT は短縮していた。左室拡張能の低下についてのメカニズムについては複雑であるが、主に①左室弛緩能 (relaxation) の低下と②左室のスティフネス (Stiffness) の上昇が左室充満圧上昇と左房圧上昇に関係している因子であると言われている [17]。本研究の結果から、急性期 MPA 患者では、左室拡張末期圧 (または左房圧) が著明に上昇するような血行動態の非代償期に至ってはいないものの、同年齢の心疾患を有さない患者と比してより高度に左室拡張機能の低下が生じていることが示唆された (図 8)。

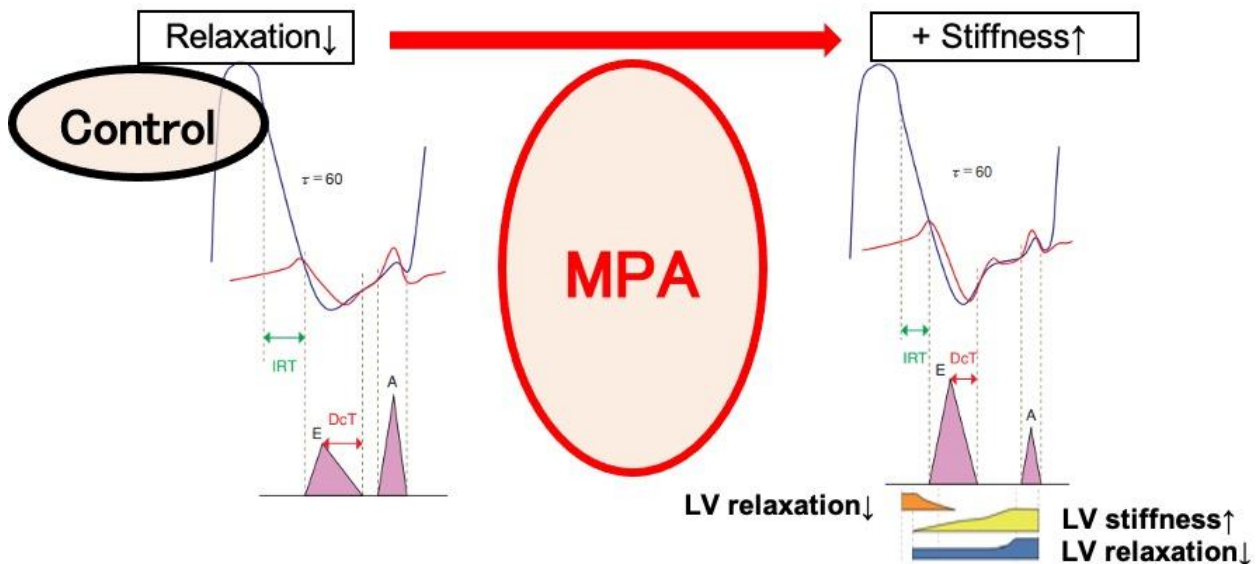


図 8: 本研究から考えられる MPA 急性期患者における左室拡張機能の低下の程度を示す概念図。

6-2 MPA 患者では炎症反応の程度と左室拡張機能の低下の程度が相関する

MPA 患者で冠動脈末梢の微小血管に炎症細胞の浸潤と心筋炎を生じるとの報告がある [18, 19]。さらに、心臓の炎症によって心筋の線維化とリモデリングを引き起こし [20]、左室機能に影響を及ぼすともいわ

れている。本研究で血清 CRP 値は心エコー図検査での E 波高、E/A、DCT と強い相関が見られたことから、血管の炎症反応が強ければ強いほど左室のスティフネス上昇を引き起こす可能性が示唆された [17, 21]。これらの病理学的考察と本研究の結果から、MPA 患者では左室拡張機能の低下が心臓の微小血管障害や血管炎に関連する心筋炎に起因する可能性があり、このことが左室弛緩能の低下ではなく左室のスティフネス上昇につながっている可能性が考えられた。さらに、CRP 高値の症例や炎症反応高値である症例では左室拡張機能の低下を引き起こすハイリスク群になる可能性がある。年齢、腎機能が MPA 患者の予後不良の独立した因子と報告されているが、現在のところ、心機能の低下は MPA 患者の予後不良因子とは規定されていない。しかし、このコホート研究での MPA 患者の平均年齢は 61 歳であり [22]、日本人の MPA 患者は高齢者が多く [23, 24]、本研究の平均年齢も 72.2 ± 7.1 歳と高かった。高齢者では、若年者とは違い左室拡張機能の低下が MPA の予後不良因子となる可能性があるという報告がある [25]。以上のことから、左室拡張機能の低下があること、特に炎症反応高値を伴っていることが日本人の MPA 患者の主要な予後因子になるかもしれない。

6-3 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界が挙げられる。

まず、本研究では対象患者が少数であり、単施設後ろ向き研究のため、多変量解析を行うことができなかった。もし、もう少し対象患者が組み入れられていれば、血中 CRP 値が TRPG とより強い相関が見られた可能性がある。同様のことが下腿浮腫と E 波高、E/A、DCT との相関にも言える。しかしながら、下腿浮腫は心不全、腎不全、低アルブミン血症など様々な要因で生じうる。したがって、MPA 患者の下腿浮腫と左室拡張機能の低下との関係を明らかにするためには多変量解析が必要である。また、当施設では、選択的バイアスについては、血清 ANCA 偽陽性を示す可能性がある感染性心内膜炎を除外するため、ほとんどの MPA 患者に心エコー図検査を行っている [26]。また、選択的バイアスを減らすため、本研究では虚血性心疾患を除外した。また、今回の調査では、本研究に参加した MPA 患者と本研究から除外された MPA 患者の間で、臨床的特徴に有意な差は見られなかった。(補足図 1)。したがって、本研究における選択バイアスは小さかったと考えられる。なお、本研究の選択バイアスを完全に排除するためには、多数の患者を対象とした前向き研究が必要であると考えられる。

	Included MPA	Excluded MPA	p-value
	(n=15)	(n=7)	
Age (years)	72.2 ± 7.1	71.1 ± 14.5	0.596
Females (n [%])	11 (73.3)	6 (85.7)	1
BVAS (mean ± SD)	14.3 ± 3.8	13.7 ± 7.6	0.671
Dyspnea (n [%])	5 (33.3)	4 (57.1)	0.376
Leg edema (n [%])	8 (53.3)	2 (28.6)	0.381
Hypertension (n [%])	5 (33.3)	4 (57.1)	0.376
Atrial fibrillation (n [%])	0 (0)	1 (14.3)	0.318
End-stage renal disease (on dialysis)	0 (0)	0 (0)	-
ANCA positivity			
MPO-ANCA (n [%])	15 (100)	7 (100)	-
PR3-ANCA (n [%])	0 (0)	0 (0)	-
MPA involvement			
Renal involvement (n [%])	14 (93.3)	7 (100)	1
Proteinuria ≥ 2+ (n [%])	6 (40.0)	4 (57.1)	0.652
Haematuria ≥ 2+ (n [%])	12 (80.0)	6 (85.7)	0.523
Pulmonary involvement (n [%])	7 (46.7)	4 (57.1)	1
Interstitial lung disease (n [%])	6 (40.0)	3 (42.9)	1
Alveolar bleeding (n [%])	1 (6.7)	1 (14.3)	1
Neuropathy (n [%])	1 (6.7)	3 (42.9)	0.0766
MPA relapse (n [%])	2 (13.3)	0 (0)	1
Hematological findings			
C-reactive protein (mg/dL) (mean ± SD)	10.5 ± 6.5	8.7 ± 7.0	0.490
Hemoglobin (g/dL) (mean ± SD)	9.2 ± 2.1	10.0 ± 1.5	0.378
Albumin (g/dL) (mean ± SD)	2.5 ± 0.7	2.4 ± 0.7	0.805
Creatinine (mg/dL) (mean ± SD)	1.6 ± 0.9	2.1 ± 0.8	0.267

Data are presented as mean ± SD unless otherwise specified

BVAS, Birmingham vasculitis activity score; MPA, microscopic polyangiitis; ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; MPO, myeloperoxidase; PR3, proteinase 3

補足図 1: 本研究組み入れられた MPA 患者 (Included MPA) と組み入れられなかった MPA 患者 (Excluded MPA) の患者背景の比較。両群に有意な差を示した項目はなかった。

第二に、心エコー図検査での連続的な変化を評価していない。今回のデータを用いて、治療前後の心機能低下の回復における免疫抑制療法の役割を観察し、比較したかったが、サンプル数が少なく比較できなかった。また、心臓の毛細血管と心筋への炎症細胞の浸潤が、MPA 患者の拡張機能の低下を引き起こすという仮説を立てた。既に全身性炎症性疾患における心臓の関与に関する研究はいくつか報告されている [27]。例えば、関節リウマチ (RA) および皮膚筋炎の患者は、左室拡張機能の障害がある可能性が高かった [28, 29]。興味深いことに、RA 患者では、炎症性サイトカインである血清 IL-6 値と罹病期間が左室拡張機能障害と関連していた [30]。この RA 患者の研究は、非特異的な炎症状態が左室拡張機能障害を

引き起こす可能性を示唆している。したがって、MPA の治療前と治療後の状態を評価し、左室拡張機能障害の原因を明らかにする前向きな研究が必要である。

3 つ目に、本研究では様々な機器メーカーのエコー機を使用している。組織ドプラ法で得られる数値は、機器メーカーによって異なることが知られている [13, 31]。そのため、ストレイン解析など異なる左室拡張能の指標の解析を行う必要がある。

第7章 結語

急性期 MPA 患者、特に炎症反応高値である患者での臓器病変の1つとして、心臓の左室拡張機能の低下、また左房拡大を生じる可能性が示唆された。この知見は、MPA 患者、特に強い炎症反応を伴う患者における心機能評価を行うことの重要性を示唆している。

第8章 謝辞

本研究を行うために多大なご指導・ご支援をいただいた山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学 矢野雅文教授、小林茂樹准教授、奥田真一先生、名和田隆司先生、久保誠先生、山口大学医学部附属病院 検査部 和田靖明講師、山口大学大学院医学系研究科保健学専攻病態検査学講座 田中伸明教授、および、器官病態内科学講座のスタッフ、山口大学医学部附属病院心エコー室のスタッフの皆様へ心から感謝申し上げます。

第9章 参考文献

1. Yates M, Watts RA, Bajema IM et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583-94.
2. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U et al. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:91-101.
3. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-30.
4. Millet A, Pederzoli-Ribeil M, Guillevin L et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split up the group? *Ann Rheum Dis* 2013;72:1273-9.
5. Misra DP, Shenoy SN. Cardiac involvement in primary systemic vasculitis and potential drug therapies to reduce cardiovascular risk. *Rheumatol Int* 2017;37:151-67.
6. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R et al. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005;53: 93-9.
7. Naidu GSRSNK, Misra DP, Rathi M et al. Is granulomatosis with polyangiitis in Asia different from the West? *Int J Rheum Dis* 2019;22 Suppl 1:90-4.
8. Pugnet G, Gouya H, Puéchal X et al. Cardiac involvement in granulomatosis with polyangiitis: a magnetic resonance imaging study of 31 consecutive patients. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56: 947-56.
9. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol* 2015;199:170-9.
10. Ahn SS, Park ES, Jung SM et al. Echocardiographic features in patients with ANCA-associated vasculitis within 3 months before and after diagnosis. *Clin Rheumatol* 2017;36:2751-9.
11. 日本循環器学会. 循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン (2021年改訂版)

12. Watts R, Lane S, Hanslik T et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222-7.
13. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1-64.
14. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:452-8.
15. Pritchett AM, Mohooney DW, Jacobson SJ et al. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:87-92.
16. Daimon M, Watanabe H, Abe Y et al. Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population: the JAMP study. *Circ J* 2008;72:1859-66.
17. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
18. Yoshida M, Nakaya I, Sakuma T et al. Cardiac small vessel vasculitis in a case of microscopic polyangiitis. *Intern Med* 2014;53:2655-6.
19. Wang CR, Tsai YS, Tsai HW. Acute myocarditis in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-positive microscopic polyangiitis and receiving rituximab therapy. *J Rheumatol* 2019;46:1645-6.
20. Anzai T. Inflammatory mechanisms of cardiovascular remodeling. *Circ J* 2018;82:629-35.
21. Garcia MJ, Firstenberg MS, Greenberg NL et al. Estimation of left ventricular operating stiffness from Doppler early filling deceleration time in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H554-H61.

22. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:19-27.
23. Sada KE, Yamamura M, Harigai M et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R101.
24. Abe Y, Tamura N, Yang KS et al. Predictive factors for mortality in elderly Japanese patients with severe microscopic polyangiitis: a retrospective single-center study. *Mod Rheumatol* 2017;27:315-9.
25. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAG-GIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750-7.
26. Langlois V, Lesourd A, Girszyn N et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2564.
27. Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J* 2007;28:1797-804.
28. Aslam F, Bandeali SJ, Khan NA et al. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:534-43.
29. Wang H, Liu HX, Wang YL et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with dermatomyositis without clinically evident cardiovascular disease. *J Rheumatol* 2014;41:495-500.
30. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1665-70.
31. Dénes M, Farkas K, Erdei T et al. Comparison of tissue Doppler velocities obtained by different types of echocardiography systems: are they compatible? *Echocardiography* 2010;27:230-5.

この学位論文は、Nawata T*, Kinoshita N*, Okuda S, Kubo M, Wada Y, Kobayashi S, Tanaka N, Yano M. Echocardiographic features of acute-phase microscopic polyangiitis in Japanese patients: A single centre retrospective study. (*: These authors contributed equally to this work.) Modern Rheumatology. 2021, in press. doi: 10.1093/mr/roab028 に原著論文として発表したものからデータを引用して作成しました。