

## 論 文 要 旨

**Association of peak expiratory flow rate with clinical outcomes  
in pulmonary arterial hypertension**

肺動脈性肺高血圧症における  
最大呼気流速と臨床転帰との関連

光吉 ころ

**【序論及び目的】**

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、様々な原因で肺動脈に血管障害が生じ、内膜肥厚や血管リモデリングにより肺動脈圧が上昇する稀な疾患であり、未治療では徐々に進行し右心不全を来す。PAH ではしばしば運動耐容能が低下した症例を経験するが、PAH 患者において骨格筋異常や筋力低下を認めることが過去に複数報告されており、運動耐容能低下の要因の一つと考えられる。心不全や他の心血管疾患においては骨格筋異常、筋力低下が不良な予後につながるものが過去に報告されているが、PAH において骨格筋異常、筋力低下が予後に影響するかどうかを検討した報告は未だない。近年、最大呼気流速 (PEFR) が閉塞性換気障害を有する症例を除き骨格筋量と関係することが報告されており、肺高血圧症診療で日常的に行われる呼吸機能検査で簡便に測定が可能である。今回我々は PEFR に着目し、PAH 患者における PEFR と予後との関係を検討することを目的とした。

**【材料及び方法】**

対象は鹿児島大学病院心臓血管内科で 2005 年 7 月から 2024 年 7 月までに PAH と診断された 20 歳以上の連続未治療 105 症例のうち、呼吸機能検査が実施困難であった 5 症例と、FEV<sub>1.0%</sub> 70%未満の閉塞性換気障害を有する 15 症例を除外した 85 症例とした。The Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) の基準を用いて日本人 427 名におけるサルコペニアの評価を行った過去の研究結果を参考に、PEFR のカットオフ値は男性 5.5 L/s、女性 4.7 L/s とした。カットオフ値以上の症例を preserved PEFR group、カットオフ値未満の症例を reduced PEFR group として 2 群に分類し、2 群間でイベント発生や臨床経過を比較した。さらに、血液検査や右心カテーテル検査、呼吸機能検査項目、6 分間歩行距離などのデータを収集し、PEFR と関連する項目に関して検討した。PAH の診断は、本邦のガイドラインに沿って右心カテーテル検査で平均肺動脈圧 (mPAP) >20mmHg、肺動脈楔入圧 (PAWP) ≤15mmHg、肺血管抵抗 (PVR) >2WU をもって行った。イベントの定義は、肺高血圧症悪化に伴う肺血管拡張薬の追加・増量、肺高血圧症悪化に伴う再入院、全死亡とした。

**【結 果】**

対象患者の年齢中央値は 56 歳であり、83.5% が女性であった。PAH の原因の内訳は以下の通りであった (特発性または遺伝性: 8 例, 先天性心疾患: 4 例, 結合組織病 (CTD): 61 例, 門脈圧亢進症: 7 例, 薬剤性: 2 例, ヒト免疫不全ウイルス感染症: 1 例, 肺静脈閉塞性疾患: 2 例)。49 例が preserved PEFR group、36 例が reduced PEFR group に分類され、両群間で血行動態パラメータに有意差は認められなかったが、reduced PEFR group において、総リンパ球数 (TLC)、コリンエステラ

ーゼ (ChE) , 肺活量 (VC) , %肺活量 (%VC) , 1 秒量 (FEV<sub>1.0</sub>) が有意に低値であった(各  $p = 0.0125, p = 0.0395, p < 0.0001, p < 0.0001, p < 0.0001$ ) . また, reduced PEFR group において年齢が有意に高く ( $p = 0.0064$ ), 女性の割合が有意に高く ( $p = 0.0014$ ), 体表面積が有意に小さく ( $p = 0.0016$ ), 6 分間歩行距離 (6MWD) が有意に短かった ( $p = 0.0062$ ) . 追跡期間の中央値は 30.1 ヶ月であり, イベント発生は 29 例であった (肺高血圧症悪化による肺血管拡張薬の追加・増量: 12 例, 肺高血圧症悪化に伴う再入院: 7 例, 死亡: 10 例) . Kaplan-Meier 法による分析では, reduced PEFR group においてイベント発生が有意に多かった (Log-rank  $p = 0.0048$ ) . Cox 比例ハザードモデルでは, 年齢に加えて右房圧 (RAP), 心係数 (CI), PVR, CTD の有無で調整後も, PEFR 低下がイベント発生と有意に関連していた. 一方, 年齢に加えて 6MWD または BNP で調整したモデルでは, PEFR のイベント発生への関連は有意ではなく, 年齢に加えて WHO 機能分類または BMI (body mass index) で調整したモデルでは, PEFR, WHO 機能分類, BMI いずれもイベント発生との関連は有意ではなかった. PEFR 以外の呼吸機能検査項目として, %VC と FEV<sub>1.0</sub>% についても同様に 2 群に分類してイベント発生との関連性について追加解析を行ったが, どちらの指標もイベント発生率との関連性を認めなかった.

### 【結論及び考察】

PEFR は加齢とともに低下することが報告されていることから, 年齢で調整した多変量解析を行ったが, PEFR は独立してイベント発生と関連していた. reduced PEFR group では, 骨格筋量との相関が報告されている VC, %VC, FEV<sub>1.0</sub> が有意に低く, 栄養状態指標である TLC, ChE が有意に低く, 運動耐容能指標である 6MWD が有意に短かった. これらのことから PEFR の低下は骨格筋量減少, 栄養状態悪化, 運動耐容能低下を示唆する可能性がある.

PAH において血行動態指標は予後規定因子であることが知られているが, RAP, CI, PVR で調整しても, PAH 診断時の PEFR 低下は独立してイベント発生と関連していた. 本研究の結果から, 骨格筋機能障害や運動耐容能の低下など血行動態以外の因子が PAH 患者の予後に影響する可能性が示唆された. 一方, 同じく予後規定因子である 6MWD, BNP, WHO 機能分類や BMI で調整したモデルにおいて, PEFR とイベント発生率の関連性が消失した理由については, 各因子がサルコペニア患者の臨床的特徴を反映しており, 予後情報が重複したことが影響している可能性が考えられた.

近年欧州で実施された多施設共同無作為化比較試験では, 病状が安定した PAH 患者におけるリハビリテーションの有用性が示されている. リハビリテーションによる骨格筋量と運動耐容能の改善に伴い PEFR が上昇することも報告されていることから, PAH 症例のリハビリテーションにおいて PEFR を経時的にモニタリングすることで, 骨格筋量や運動耐容能の改善を簡便に把握できる可能性が示唆された.

本研究にはいくつかの限界がある. 症例数が少なく, 原因疾患別の解析や性別や体格を考慮した解析が実施できなかったこと, 閉塞性換気障害を有する症例が除外されていること, 骨格筋量や骨格筋力と PEFR の直接的な関連性は検討できていないこと, PEFR 値の経時的な変化が評価できていないことなどである. また測定していない交絡因子の影響も完全に除外はできていない. PEFR の役割と追加的価値をより明確に定義するには, 今後より大規模な前向き研究が必要である.

本研究において, 診断時の PEFR 低下は PAH 患者の予後と関連していた. PEFR は呼吸機能検査で簡便に繰り返し測定可能であり, PAH 患者の予後予測や運動リハビリテーション戦略の指針となる実用的な指標となり得る.