







# Predicting the Risk of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: A Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group Cohort Study

Jingge Qu,<sup>1</sup> Mengtao Li,<sup>1</sup>  Yanhong Wang,<sup>2</sup> Xinwang Duan,<sup>3</sup> Hui Luo,<sup>4</sup> Cheng Zhao,<sup>5</sup> Feng Zhan,<sup>6</sup> Zhenbiao Wu,<sup>7</sup> Hongbin Li,<sup>8</sup> Min Yang,<sup>9</sup> Jian Xu,<sup>10</sup> Wei Wei,<sup>11</sup> Lijun Wu,<sup>12</sup> Yongtai Liu,<sup>13</sup>  Hanxiao You,<sup>1</sup>  Juyan Qian,<sup>1</sup>  Xiaoxi Yang,<sup>1</sup> Can Huang,<sup>1</sup> Jiuliang Zhao,<sup>1</sup> Qian Wang,<sup>1</sup> Xiaomei Leng,<sup>1</sup> Xinping Tian,<sup>1</sup>  Yan Zhao,<sup>1</sup> and Xiaofeng Zeng<sup>1</sup> 

*Arthritis Rheumatol* 2021 Jun 9. Online ahead of print

膠原病 Journal Club 2021年9月15日 志水 隼人

# はじめに

- 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、SLE患者の稀だが致死的な合併症の一つである。
- SLEにおけるPAHの頻度は4%前後とされる。  
*Rheumatology* 2009;48:1506-1511.
- CTD-PAHの基礎疾患としてはSScが有名だが、日本の報告ではSSc, SLE, MCTDの割合はほぼ同等で、この3つが90%を占める。

*Rheumatology* 2012;51:1846-1854.

# 肺高血圧症

- 定義：安静時の平均肺動脈圧  $mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$  の状態

表 4 再改訂版肺高血圧症臨床分類（ニース分類 [2013 年]）

<b>第 1 群 肺動脈性肺高血圧症（PAH）</b>	<b>第 3 群 肺疾患および / または低酸素血症に伴う肺高血圧症</b>
1.1 特発性 PAH 1.2 遺伝性 PAH 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3 不明 1.3 薬物・毒物誘発性 PAH 1.4 各種疾患に伴う PAH 1.4.1 結合組織病 1.4.2 HIV 感染症 1.4.3 門脈圧亢進症 1.4.4 先天性心疾患 1.4.5 住血吸虫症	3.1 慢性閉塞性肺疾患 3.2 間質性肺疾患 3.3 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 3.4 睡眠呼吸障害 3.5 肺胞低換気障害 3.6 高所における慢性曝露 3.7 発育障害
<b>第 1' 群 肺静脈閉塞性疾患（PVOD）および / または肺毛細血管腫症（PCH）</b>	<b>第 4 群 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）</b>
<b>第 1'' 群 新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）</b>	<b>第 5 群 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症</b>
<b>第 2 群 左心性心疾患に伴う肺高血圧症</b>	5.1 血液疾患：慢性溶血性貧血，骨髄増殖性疾患，脾摘出 5.2 全身性疾患：サルコイドーシス，肺組織球増殖症，リンパ脈管筋腫症 5.3 代謝性疾患：糖原病，ゴーシェ病，甲状腺疾患 5.4 その他：腫瘍塞栓，線維性縦隔炎，慢性腎不全，区域性肺高血圧症
2.1 左室収縮不全 2.2 左室拡張不全 2.3 弁膜疾患 2.4 先天性 / 後天性の左心流入路 / 流出路閉塞および先天性心筋症	

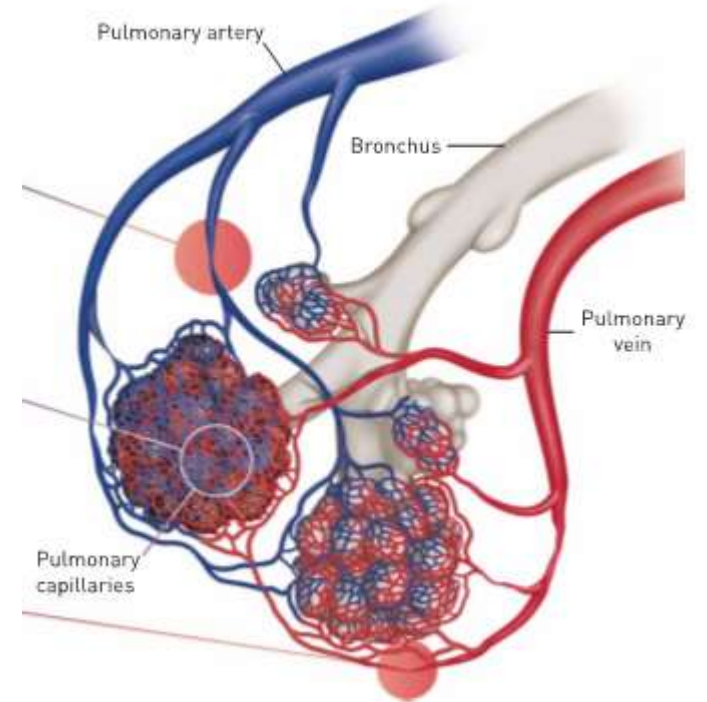
# 肺高血圧症

- 2018年にフランスのニースで開催された第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムで、肺高血圧症の定義を **mPAP > 20 mmHg** に変更することが提案された。

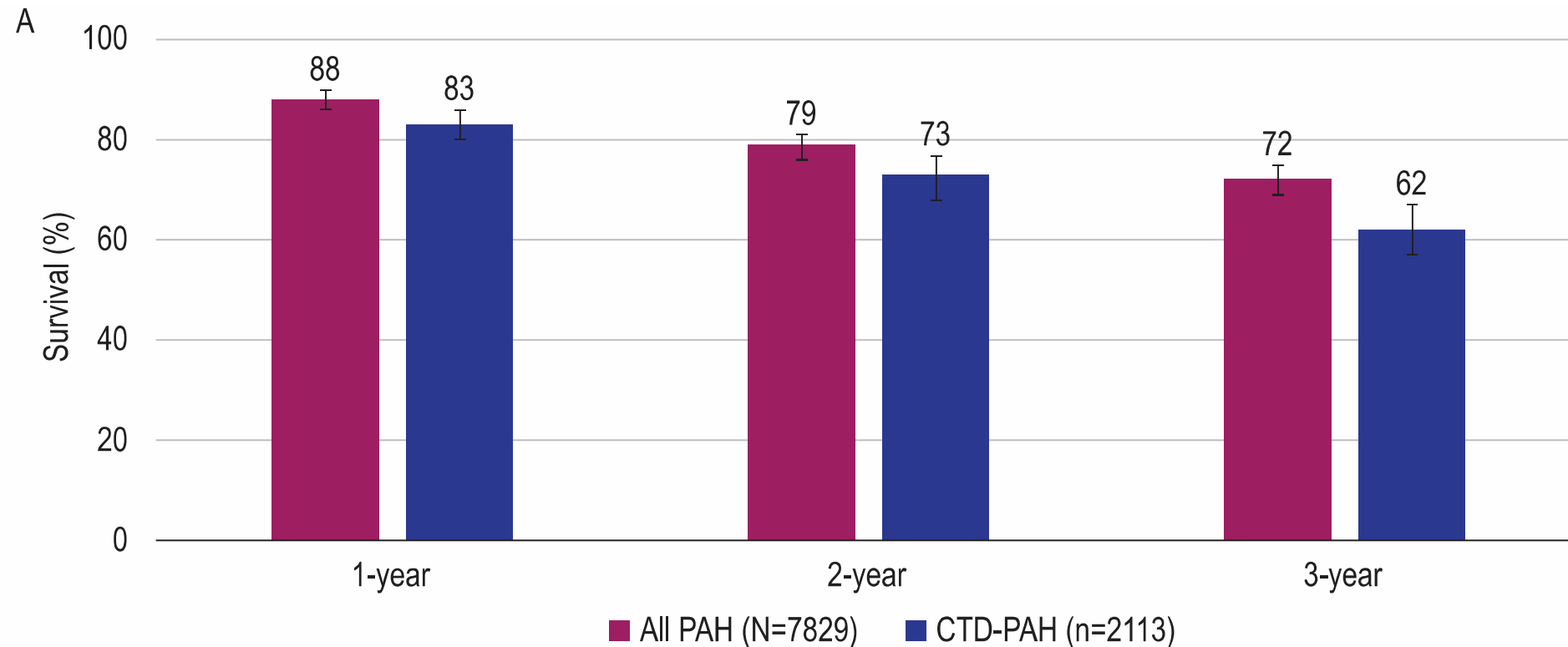
TABLE 1 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension (PH)

Definitions	Characteristics	Clinical groups <sup>#</sup>
<b>Pre-capillary PH</b>	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR ≥3 WU	1, 3, 4 and 5
<b>Isolated post-capillary PH (IpcPH)</b>	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR <3 WU	2 and 5
<b>Combined pre- and post-capillary PH (CpcPH)</b>	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≥3 WU	2 and 5

mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PAWP: pulmonary arterial wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; WU: Wood Units. <sup>#</sup>: group 1: PAH; group 2: PH due to left heart disease; group 3: PH due to lung diseases and/or hypoxia; group 4: PH due to pulmonary artery obstructions; group 5: PH with unclear and/or multifactorial mechanisms.

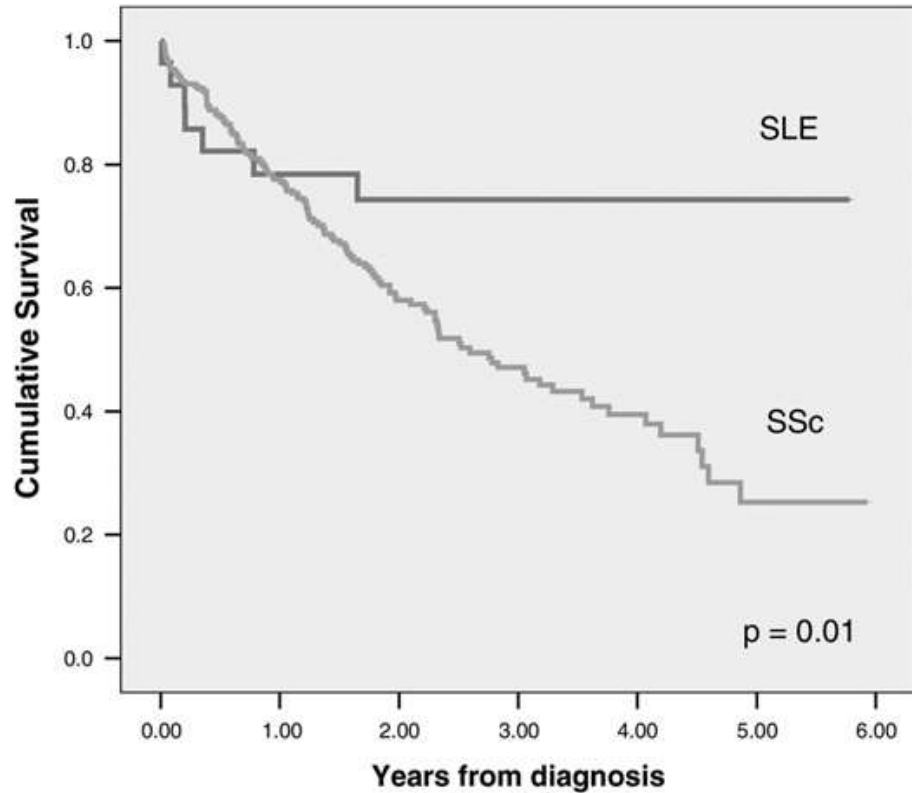


# CTD-PAHの予後はよくない

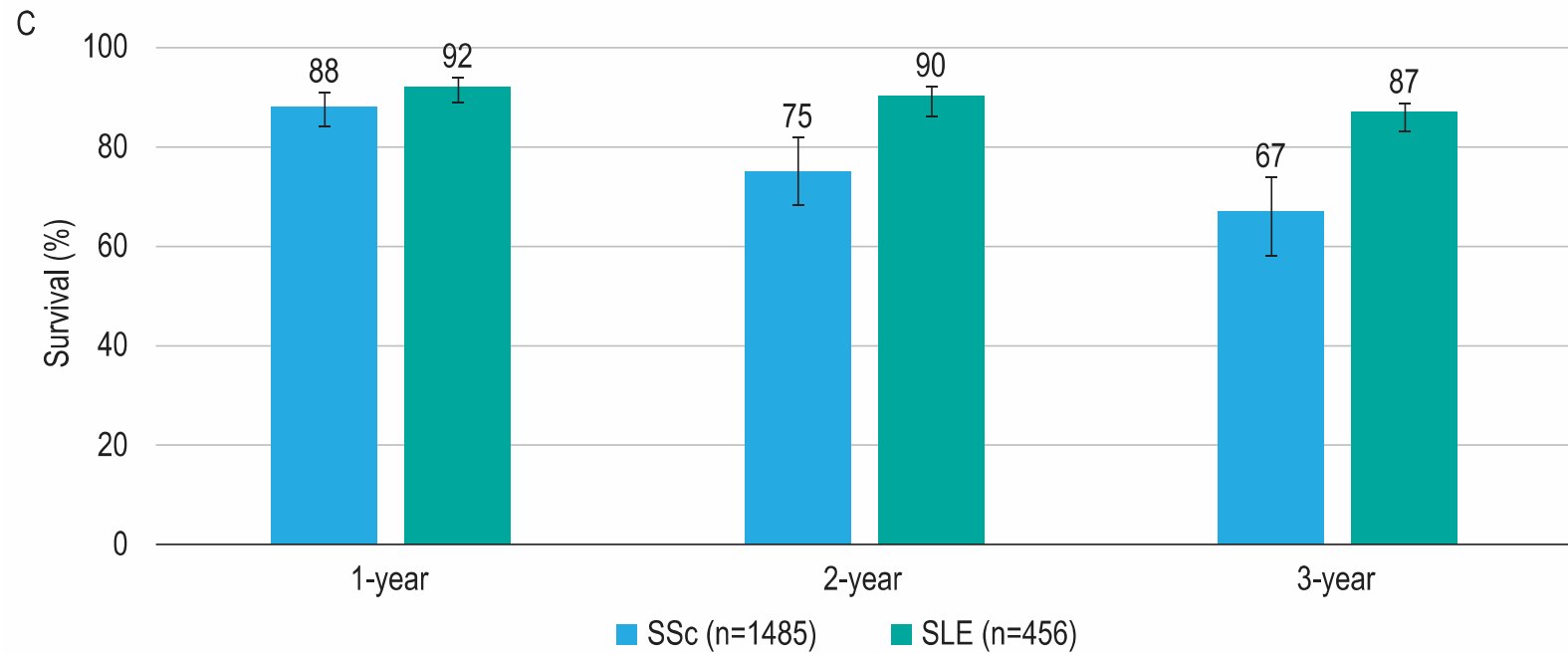


*Arthritis Rheumatol* 2021;73:837-847.

# SSc-PAHとSLE-PAHの予後の違い



*Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151-157.



*Arthritis Rheumatol* 2021;73:837-847.

# 肺高血圧症

- 有効肺血管床の2/3が障害されるまでは自覚症状が出にくい
- 定期的なスクリーニングが必要かもしれない

## 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 診療ガイドライン (2019年)

### c. スクリーニング

CTD 患者のうち PAH リスクの高い例では、自覚症状の有無にかかわらず定期的なスクリーニングを実施し、PAH の早期発見に努める。実際に、SSc 例で積極的なスクリーニングを行うことで、PAH の診断時に NYHA/WHO 機能分類 I 度・II 度の軽症例の割合が増え<sup>32)</sup>、生命予後も改善したことが示されている<sup>33)</sup>。ESC/ERS の肺高血圧症診断・治療ガイドライン2015では、SSc とその疑い例、および MCTD を含めた SSc スペクトラムの疾患に対し、無症状でも年 1 回の TTE に一酸化炭素肺拡散能 (DLCO) と BNP などのバイオマーカーを組み合わせたスクリーニングが推奨されている<sup>34)</sup>。

# 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Resting echocardiography is recommended as a screening test in asymptomatic SSc patients, followed by annual screening with echocardiography, DLCO and biomarkers.<sup>325</sup> A two-step composite score has been proposed in the DETECT study to select patients who should have RHC.<sup>327</sup> Specific recommendations for screening/early detection are provided in Web Table IX. The cost-effectiveness of these strategies has not been clarified as compared with symptom-based detection. Echocardiography is recommended in the presence of symptoms in other CTDs. As in other forms of PAH, RHC is recommended in all cases of suspected PAH associated with CTD to confirm the diagnosis, determine severity and rule out left-sided heart disease.

無症候性のSSc患者では、  
1年に1回のTTE, DLCO,  
バイオマーカースクリーニングを推奨

その他のCTDでは  
症状出現時にTTEを推奨



# 肺高血圧症のスクリーニング

表5 肺高血圧症が疑われる患者に対する心エコー検査による肺高血圧症の可能性

三尖弁逆流ピーク血流速	肺高血圧症を示唆する他の心エコー所見	肺高血圧症の可能性
≤ 2.8 m/秒または計測不能	なし	low
≤ 2.8 m/秒または計測不能	あり	intermediate
2.9~3.4 m/秒	なし	
2.9~3.4 m/秒	あり	high
> 3.4 m/秒	あり/なし	

(Galiè N, et al. 2016<sup>1)</sup> を参考に作表)

日本循環器学会“肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版)”より

表6 肺高血圧症を示唆する心エコー所見

観察部位	所見
右室と左室	右室径/左室径 > 1.0 (心基部) 心室中隔扁平化 (とくに収縮期) 左室 eccentricity index > 1.1)
右房	収縮末期右房面積 (心尖四腔断面) > 18 cm <sup>2</sup> *
下大静脈	下大静脈径 > 21 mm (呼吸性虚脱の低下: sniff で < 50% あるいは安静呼吸時 < 20%)
心膜液	貯留あり
肺動脈	右室流出路収縮期加速時間 < 105 ミリ秒または二峰性波形 拡張早期肺動脈弁逆流速度 > 2.2 m/秒 肺動脈径 > 25 mm

\* 欧米でのデータであり、体格の小さい日本人では基準値が異なる可能性がある。

- DLCO < 60% (ILDでもみられる)
- %FVC/%DLCO > 1.6 (disproportionately low DLCO)

# 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Resting echocardiography is recommended as a screening test in asymptomatic SSc patients, followed by annual screening with echocardiography, DLCO and biomarkers.<sup>325</sup> A two-step composite score has been proposed in the DETECT study to select patients who should have RHC.<sup>327</sup> Specific recommendations for screening/early detection are provided in Web Table IX. The cost-effectiveness of these strategies has not been clarified as compared with symptom-based detection. Echocardiography is recommended in the presence of symptoms in other CTDs. As in other forms of PAH, RHC is recommended in all cases of suspected PAH associated with CTD to confirm the diagnosis, determine severity and rule out left-sided heart disease.

無症候性のSSc患者では、  
1年に1回のTTE, DLCO,  
バイオマーカースクリーニングを推奨

その他のCTDでは  
症状出現時にTTEを推奨

# 目的

- SLE患者でのPAH予測モデルを開発すること

# 患者集団とデータ収集

- 患者

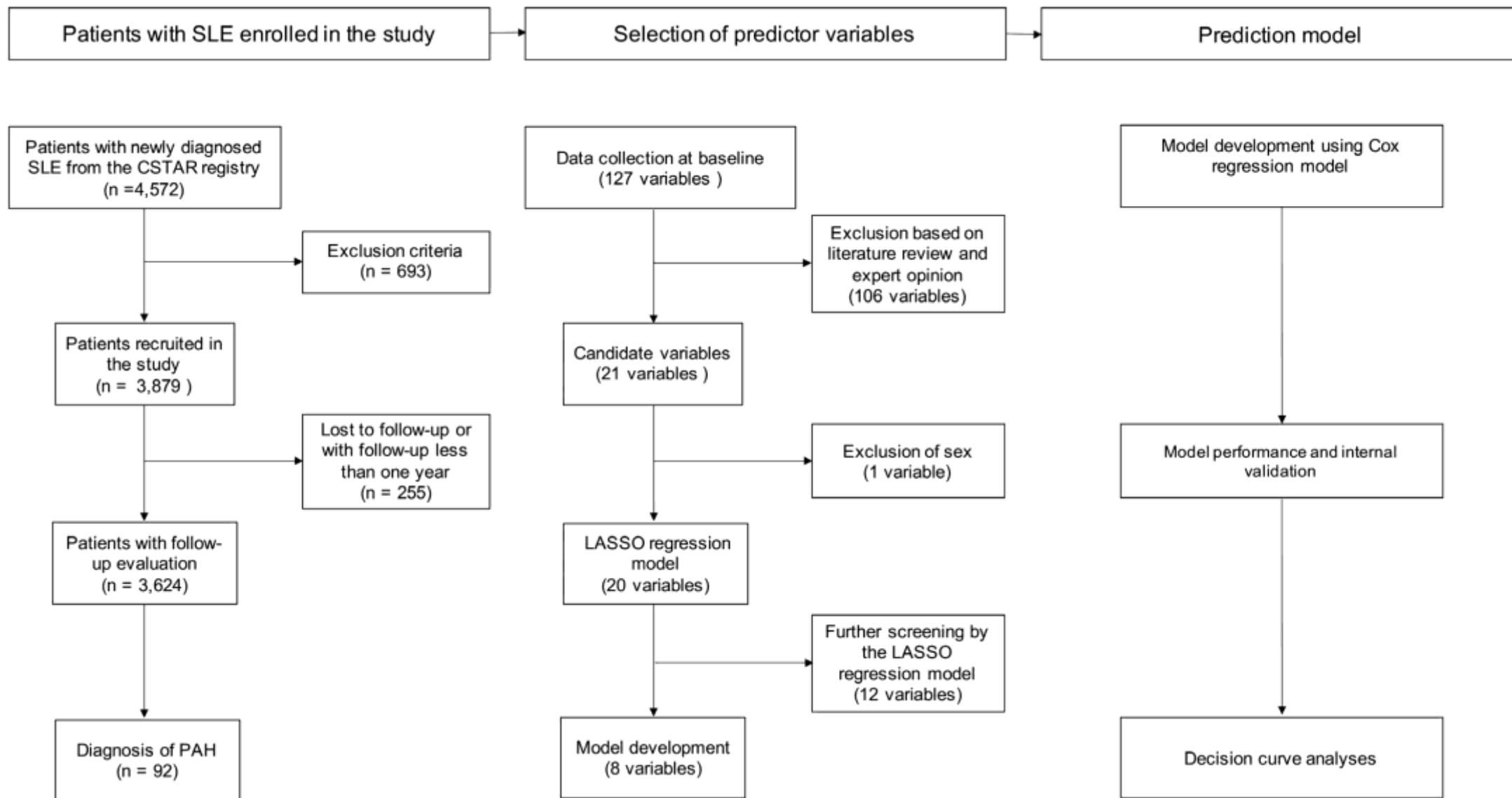
The Chinese SLE Treatment and Research Group (CSTAR) コホートに組み入れられたSLE患者

CSTARコホート：中国の30省、104のリウマトロジーセンターで2003年1月から2020年1月の間に連続的に評価されたSLE患者からなるコホート。  
全て新規発症（診断2年以内）で、SLICC 2012あるいはACR 1997分類基準に基づいて診断されている。

# 臨床アウトカム

- PAHが研究のエンドポイント
- PAH：右心カテーテルによる評価で安静時mPAP  $\geq 25$  mmHg, PAWP  $\leq 15$  mmHg, PVR  $> 3$  Wood unitsと定義
- V/QスキャンやCTAで明らかかなPEがある患者、HRCTやPFTでmoderate-severe ILDがある患者などは除外

# 研究の流れ



結果

	End point				HR (95% CI)	P
	Whole cohort (n = 3,624)	Developed PAH (n = 92)	Did not develop PAH (n = 3,532)			
Demographic characteristic						
Age, median (IQR) years	26.93 (21.07–34.69)	25.04 (20.23–29.60)	26.99 (21.08–34.85)	–	–	–
Age ≤40 years	3,076 (84.88)	86 (93.48)	2,990 (84.65)	1.66 (0.72–3.81)	0.23	–
Female	3,406 (93.98)	91 (98.91)	3,315 (93.86)	5.09 (0.71–36.50)	0.11	–
Duration of SLE from diagnosis, median (IQR) years	0.08 (0–0.50)	0.17 (0–1.08)	0.08 (0–0.42)	–	–	–
Clinical feature						
Acute/subacute cutaneous lupus	1,521 (41.97)	57 (61.96)	1,464 (41.45)	2.13 (1.40–3.25)	<0.01	–
Chronic cutaneous lupus	882 (24.34)	19 (20.65)	863 (24.43)	0.77 (0.46–1.28)	0.31	–
Nonscarring alopecia	1,744 (48.12)	40 (43.48)	1,704 (48.24)	0.83 (0.55–1.25)	0.36	–
Oral or nasal ulcers	838 (23.12)	24 (26.09)	814 (23.05)	1.04 (0.66–1.66)	0.85	–
Arthritis	2,059 (56.82)	69 (75.00)	1,990 (56.34)	2.01 (1.25–3.22)	<0.01	–
Serositis	322 (8.89)	11 (11.96)	311 (8.81)	1.44 (0.77–2.71)	0.25	–
Renal disorder	1,235 (34.08)	28 (30.43)	1,207 (34.17)	0.67 (0.43–1.05)	0.08	–
Neurologic disorder	179 (4.94)	6 (6.52)	173 (4.90)	1.17 (0.51–2.68)	0.71	–
Leukopenia or lymphopenia	921 (25.41)	23 (25.00)	898 (25.42)	1.10 (0.68–1.76)	0.70	–
Thrombocytopenia	640 (17.66)	22 (23.91)	618 (17.50)	1.66 (1.03–2.68)	0.04	–
Low complement	2,469 (68.13)	64 (69.57)	2,405 (68.09)	1.15 (0.74–1.80)	0.53	–
Mild ILD	19 (0.52)	3 (3.26)	16 (0.45)	6.12 (1.94–19.36)	<0.01	–
SLEDAI, median (IQR)	2.00 (0–8.00)	5 (3.00–8.00)	2.00 (0–7.00)	1.00 (1.00–1.10)	0.05	–
Antibody positivity						
Direct Coombs' test	428 (11.81)	11 (11.96)	417 (11.81)	1.48 (0.79–2.79)	0.22	–
ANA	3,467 (95.67)	88 (95.65)	3,379 (95.67)	0.92 (0.34–2.52)	0.88	–
Anti-Sm	1,386 (38.25)	44 (47.83)	1,342 (38.00)	1.78 (1.18–2.69)	<0.01	–
Anti-RNP	1,128 (31.13)	66 (71.74)	1,062 (30.07)	5.55 (3.52–8.74)	<0.01	–
Anti-Ro/SSA	1,641 (45.28)	61 (66.30)	1,580 (44.73)	2.54 (1.65–3.92)	<0.01	–
Anti-La/SSB	565 (15.59)	23 (25.00)	542 (15.35)	2.04 (1.27–3.28)	<0.01	–
Anti-ribosomal P	583 (16.9)	21 (22.83)	562 (15.91)	1.65 (1.01–2.68)	0.08	–
Treatment						
Glucocorticoids	3,063 (84.52)	84 (91.30)	2,979 (84.34)	–	–	–
Immunosuppressant	3,248 (89.62)	84 (91.30)	3,164 (89.58)	–	–	–
CYC	362 (9.99)	14 (15.22)	348 (9.85)	–	–	–
MMF	629 (17.36)	19 (20.65)	610 (17.27)	–	–	–

- 年齢中央値 26.93歳
- 女性が94%

- 21479人年のフォローで92名(2.54%)がPAHを発症

\* Except where indicated otherwise, values are the number (%). PAH = pulmonary arterial hypertension; HR = hazard ratio; 95% CI = 95% confidence interval; IQR = interquartile range; SLE = systemic lupus erythematosus; ILD = interstitial lung disease; SLEDAI = SLE Disease Activity Index; ANA = antinuclear antibody; CYC = cyclophosphamide; MMF = mycophenolate mofetil.



# 予測変数の選択

**Table 2.** Risk prediction model for pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus\*

Predictor variable	$\beta$ coefficient	HR (95% CI)	<i>P</i>
Acute/subacute cutaneous lupus	0.7228	2.0602 (1.3419–3.1629)	<0.01
Arthritis	0.6897	1.9932 (1.2372–3.2113)	<0.01
Renal disorder	-0.5177	0.5959 (0.3804–0.9334)	0.02
Thrombocytopenia	0.6758	1.9655 (1.2112–3.1897)	<0.01
Mild ILD	1.5573	4.7459 (1.4712–15.3097)	<0.01
RNP positivity	1.5304	4.6202 (2.8825–7.4057)	<0.01
Anti-Ro/SSA antibody positivity	0.3529	1.4232 (0.8787–2.3050)	0.15
Anti-La/SSB antibody positivity	0.2783	1.3209 (0.7929–2.2005)	0.29

モデルの過剰適合を減らし精度を改善するためLASSO回帰を用いて8つの変数(5つの臨床症状と3つの自己抗体)が選ばれた。さらに単変量Cox回帰モデルが、変数とエンドポイントの間の有意性を確定した。

# 予測モデル開発

$$P_{at\ 10\ years} = 1 - 0.9941566^{\exp(\text{prognostic index})}$$

$$\begin{aligned} \text{prognostic index} = & 0.7228 \times (\text{acute/subacute cutaneous lupus}) \\ & + 0.6897 \times (\text{arthritis}) \\ & - 0.5177 \times (\text{renal disorder}) \\ & + 0.6758 \times (\text{thrombocytopenia}) \\ & + 1.5573 \times (\text{mild ILD}) \\ & + 1.5304 \times (\text{anti-RNP}) \\ & + 0.3529 \times (\text{anti-SSA}) \\ & + 0.2783 \times (\text{anti-SSB}) \end{aligned}$$

ベースラインの結果を利用。2変数 (yes=1, no=0)

# ノモグラム

Thrombocytopenia

Mild ILD

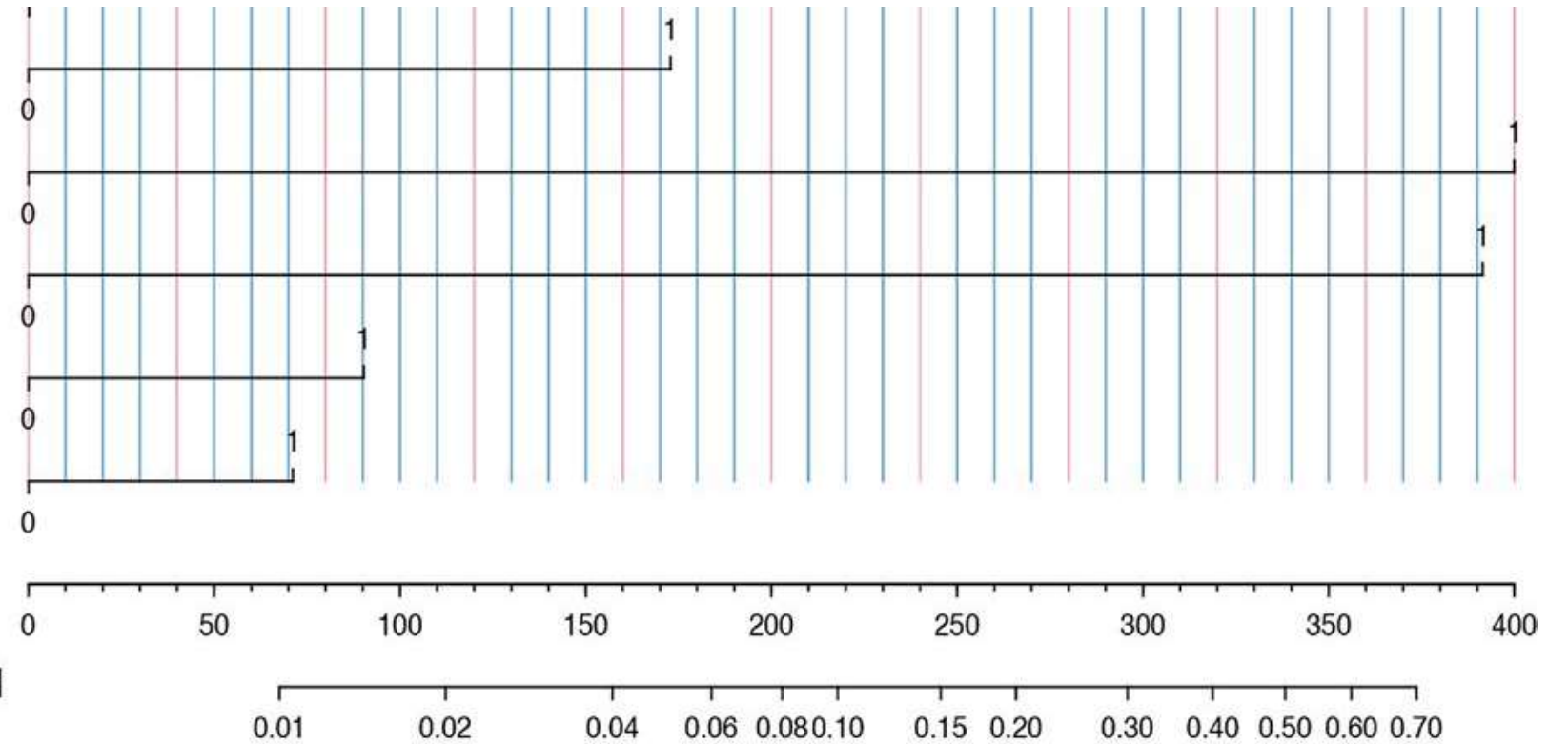
Anti-RNP

Anti-Ro/SSA

Anti-La/SSB

Total points

10-year cumulative incidences of PAH



0.15



# リスクの層別化

- 低リスク (<1.70%) : 1779/3624名
- 中リスク (1.70-4.62%) : 953/3624名
- 高リスク (>4.62%) : 892/3624名

このモデルの意義を3624名のSLEで検証

高リスク群のスクリーニングで50/68名 (73.5%) を検出。  
PAHを発症しない842名 (23.3%) がスクリーニングを受けた。

# ディスカッション

- 本研究の予測モデルの強み

1. PAHがないSLE患者で、PAH発症の将来的なリスク予測因子を前向きに解析している。
2. 容易にアクセスできる変数を用いているため、日常臨床で適用できる。外部からの検証も可能。
3. 短期間で変化しうるもの (SLEDAI, ESR, CRPなど)は予測因子から除外している。

# ディスカッション

- 本研究の予測モデルの限界

1. SLE-PAHは稀な合併症で、SLE診断から発症までに数年の遅れがあるため、SLE-PAH予測モデル作成のために全てのサンプルを使用した。従って外的妥当性検証のデータセットによる結果の確認ができていない。

結果の一般化は、特に別の地域や人種では、慎重に行うべき。

2. PAHを発症した患者の約26%は見逃してしまう。
3. レイノー現象、爪周囲紅斑、血管炎、指尖部壊死などは、大量のデータ欠損があったため予測因子に組み入れられなかった。

# まとめと私見

- 診断時の急性/亜急性皮膚ループス、関節炎、軽症ILD、血小板減少、抗RNP抗体陽性、抗SSA抗体陽性、抗SSB抗体陽性は、SLE-PAHの予測因子と考えられる。
- 一方で診断時の腎病変はSLE-PAHの負の予測因子であった。
- 上記因子を組み込んだ予測モデルで10年リスク $>4.62\%$ であれば1年ごとのPAHスクリーニングが望ましいと結論されている。
- ただし中国の研究であり、地域差/人種差を考慮する必要がある。
- SSc-PAHと異なり、SLE-PAHは肺動脈炎によるものとも言われており、定期的なスクリーニングにどこまで意味があるかはわからない。
- 今のところ、SLE-PAH出現への注意を促すパラメータと捉えはしても、定期的なスクリーニングはしなくてもよいのではないか