博士論文

肺動脈性肺高血圧症患者における血行動態的治療目標及び至適治療に関する考察

波多野　将

肺動脈性肺高血圧症患者における血行動態的治療目標及び至適治療に関する考察

所属　　東京大学大学院医学系研究科　循環器内科学

指導教員　東京大学大学院医学系研究科　循環器内科学教授

　　小室　一成

申請者名　波多野　将

【要旨】

肺動脈性肺高血圧症(PAH)の血行動態的治療目標は、従来右房圧の低下や心係数の上昇などとされてきた。しかし、近年の薬物療法の飛躍的な進歩に伴い、心係数の正常化の後に生じる肺動脈圧の劇的な低下が臨床の場において得られるようになってきており、このことを念頭に置いた新たな治療目標の設定が求められている。本研究では、PAH 患者に対して治療介入を行った結果として得られた血行動態の変化がその後の予後にどのように影響を与えるかを解析したところ、平均肺動脈圧を 10mmHg 以上低下させることが予後の改善につながることを明らかとなった。このことから、PAH 患者に対しては十分な肺動脈圧の低下を目指した治療を行うことが重要と考えられた。

【序文】

肺高血圧症(PH)は安静時の平均肺動脈圧が 25mmHg 以上の疾患の総称であり、その原因は表 1 の通り様々である[1]。その中で、表 1 で示した第 1 群の肺動脈性肺高血圧症(PAH)は、直径 500μm 以下の肺細小動脈を病変の首座とし、肺血管壁を構成している血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、線維芽細胞が異常増殖する結果、血管内腔が狭小化し、右室の後負荷を増大させ、最終的には右心不全に至る致死的な疾患である。特発性 PAH(IPAH)及び遺伝性 PAH(HPAH)は、かつては原発性肺高血圧症(PPH)とまとめて呼ばれていたが、bone morphogenetic protein receptor type II(BMPR2)や activin receptor-like kinase-1(ALK1)、endoglin といった PAH 発症の原因遺伝子が相次いで明らかになり、現在では家族歴のある HPAH と、家族歴が確認されてい

表1. 肺高血圧症の分類(文献1より引用)

1. 肺動脈性肺高血圧症(PAH)	**3. 肺疾患, 低酸素血症に伴う肺高血圧症**
1) 特発性肺動脈性肺高血圧症(idiopathic PAH)	1) 慢性閉塞性肺疾患
2) 遺伝性肺動脈性肺高血圧症(heritable PAH)	2) 間質性肺疾患
a) BMPR2 b) ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1 c) 不明	3) 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患
3) 薬物もしくは毒物誘発性	4) 睡眠呼吸障害
4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症(APAH)	5) 肺胞低換気障害
a) 膠原病性血管疾患	6) 高所における慢性暴露
b) エイズウイルス感染症	7) 発育障害
c) 門脈高血圧	**4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)**
d) 先天性短絡性疾患	**5. その他の肺高血圧症**
e) 住血吸虫症	1) 血液疾患(慢性溶血性貧血, 骨髄増殖性疾患, 脾摘後)
1' 肺静脈閉塞性疾患(PVOD) and/or肺毛細血管腫症(PCH)	2) 全身性疾患(サルコイドーシス, 肺ランゲルハンス細胞組織球症, リンパ脈管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎)
1'' 新生児持続性肺高血圧症(PPHN)	3) 代謝性疾患(糖原病, Gaucher病, 甲状腺疾患)
2. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症	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)
1) 左室収縮不全 2) 左室拡張不全 3) 弁膜疾患	
4) 先天性/後天性の左室流入路/流出路狭窄	

ない IPAH に分けられている。I/HPAH の原因遺伝子として最も多いのは BMPR2 であり、HPAH 患者の 70%に BMPR2 遺伝子の変異が確認されている。また、家族歴のない IPAH 患者でも、約 20%に BMPR2 遺伝子の変異を認めるとされる。男女比は 1：1.7 と女性に多く、20-40 歳程度の若年者に多く発症する。発症頻度は 100 万人に 1～2 人と稀な疾患とされ、我が国における患者数は 2000 人程度と考えられている。I/HPAH はかつて有効な治療法のない極めて予後不良の疾患とされ、1990 年代前半においては 3 年生存率 50%、5 年生存率 30%程度であった。その他、PAH の原因となる代表的な疾患には膠原病、先天性シャント性心疾患、門脈圧亢進症などがある。膠原病の中では全身性強皮症(SSc)、混合性結合組織病(MCTD)、全身性エリテマトーデス(SLE)が、PAH を合併することの多い疾患として知られ、SSc や MCTD においては約 10%、SLE においては 3-5%に PAH を合併するとされる。各疾患の患者数から推定すると、我が国における膠原病性 PAH(CTD-PAH)の患者数は約 5000 名程度と考えられる。CTD-PAH は I/HPAH よりも予後不良とされ、治療法の進歩した現代においても 5 年生存率は 40%程度にとどまる。また、先天性シャント性心疾患に伴う PAH(CHD-PAH)も近年患者数が増加している疾患で、現在約 3000 人程度の患者がいると考えられている。その他、門脈圧亢進症に伴う PAH(PoPH)なども含め、現在我が国には約 1 万人の PAH 患者が存在すると推定されている。

上述したように、かつて PAH の予後は不良であったが、この 10 年あまりで、数種類の新規クラスの治療薬が臨床応用されるなど、その診療は格段の進歩を遂げている。

我が国では、2005 年以前はプロスタサイクリン製剤(PGI2)であるエポプロステノール及びベラプロストのみが使用で可能であったが、2005 年以降、エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)及びホスホジエステラーゼ(PDE)-5 阻害薬が相次いで承認された。PGI2 は細胞内サイクリック AMP を増加させることにより、ERA は強力な血管収縮作用のあるエンドセリンの受容体に拮抗することにより、PDE-5 阻害薬はサイクリック GMP の分解酵素である PDE-5 を阻害することにより、いずれも肺血管拡張作用を発揮する薬剤である。近年では可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトも使用可能となり、表 2 に記したように、合計 9 種の薬剤が PAH 治療薬として使用可能である。その中で、私はこれまでに PH の最先端の臨床研究に取り組み、PAH においては、 PDE-5 阻害薬であるシルデナフィルが薬事承認される以前に、ERA であ

表2. 日本で使用可能な肺動脈性肺高血圧症治療薬一覧

分類	作用機序	薬剤名	特徴
プロスタサイクリン誘導体	細胞内サイクリックAMPの増加により血管拡張作用とともに血小板凝集抑制作用、平滑筋増殖抑制作用を有する。	エポプロステノール	持続静注により投与
		トレプロスティニル	持続皮下注ないし静注により投与
		ベラプロスト	半減期の短い通常錠と半減期の長い徐放剤がある
エンドセリン受容体拮抗薬	エンドセリン受容体（ET_AとET_Bの2つがある）を阻害し、エンドセリンによる血管収縮や血管のリモデリングを抑制する。	ボセンタン	ET_AとET_Bの両者を阻害
		アンブリセンタン	ET_Aのみを阻害
		マシテンタン	ET_AとET_Bの両者を阻害
ホスホジエステラーゼ(PDE)-5阻害薬	サイクリックGMPの分解酵素であるPDE-5を阻害することにより、肺血管を拡張する。	シルデナフィル	半減期が短いため1日3回投与
		タダラフィル	半減期が長いため1日1回投与
可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬	sGCを刺激してサイクリックGMPの産生を促し、肺血管を拡張する。	リオシグアト	PDE-5阻害薬との併用は禁忌

るボセンタンとの併用の有用性を示唆する研究結果[2]や、当初はWHO機能分類Ⅲないし Ⅳ度の重症例にしか効果が示されていなかったボセンタンにおいて、WHO 機能分類Ⅱ度の患者においても安全かつ有効であるとの研究結果[3]を報告してきた。また、PDGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブについては、PAH のみならず腫瘍塞栓性肺微小血管障害(PTTM)に対する有効性についても検討し、本薬の有効性が期待できる患者背景や病態について報告を行った[4][5][6][7]。特に、胃癌を原発とする PTTM においては、通常診断されてからの予後が数週間程度とされている本疾患において、独歩退院を実現して約 1 年間の生存を得た症例を報告している[6]。さらには、慢性血栓塞栓性肺高血圧(CTEPH)に対して本邦が世界に先駆けて普及させた、肺動脈バルーン形成術(BPA)をいち早く当院に導入し、最近では肺移植の当院への導入を指導し、臨床成果を上げている。

その中にあって、肺高血圧症分類 1 群の PAH については、先にも述べたようにかつては有効な治療法のない難治性疾患とされ、約 10%程度しか有効例のない Ca 拮抗薬が唯一の治療薬であった時代における I/HPAH の予後は、3 年及び 5 年生存率がそれぞれ 69%及び 61%と、極めて不良であった[8]。このような時代においては、PAH の治療目標は自覚症状や WHO 機能分類の改善、あるいは短期間の運動耐容能の改善におかれ、多くの臨床試験において治療介入 3-6 か月後の 6 分間歩行距離の変化が主要評価項目とされてきた。2000 年代前半までは、肺血管拡張薬としてはエポプロステノール、ベラプロストといったプロスタサイクリン製剤しか使用できなかったために

予後が不良であった訳であるが、2000 年代半ばになり ERA や PDE-5 阻害薬が相次いで使用可能となり、PAH 治療は転換期を迎え、その予後は飛躍的に改善した。実際、Provencher らは、ボセンタン投与により IPAH の 3 年生存率は 79%に改善することを報告している[9]。さらには、これらの薬剤の併用療法の有効性も報告されるようになってきており、Hoeper らは、運動耐容能などから治療目標(6 分間歩行距離>380m、最大酸素摂取量>10.4 mL/min/kg、運動負荷中の最大血圧>120 mmHg)を定め、2－6 ヶ月の治療により目標に到達していない場合には次の薬剤を追加するという、逐次併用療法の効果を検討したところ、IPAH に限れば 3 年生存率は 83.9%まで改善し、膠原病性 PAH(CTD-PAH)などを含めた PAH 全体においても、プロスタノイド単剤しか使用できない時代の対象群と比べ、3 年生存率は順に 79.9%、63.2%と、その予後は有意に改善していることを報告した[10]。この報告においても 6 分間歩行距離などの運動耐容能が、治療薬追加の必要性の判断基準、すなわち治療目標として設定されているが、一方で近年、無作為試験のメタ解析により、治療による 6 分間歩行距離の変化は長期予後とは関連がないことが明らかにされた[11]。このため、より直接的に予後の改善につながるような治療目標の設定が求められており、疾患の重症度をより鋭敏に反映する血行動態指標を治療目標に取り入れていくことが重要になってくるものと思われる。血行動態指標に関する治療目標としては、現在の国内外のガイドラインにおいては、右房圧(RAP)(8mmHg 未満)や心係数(CI)(>2.5 L/min/m^2)などが挙げられている(表 3)[12]。さらに、これらは基本的に治療開始時の値から予後を予測するというもので

表3. 肺動脈性肺高血圧症におけるリスク分類（文献11より引用改変）

	低リスク (<5%)	中等度リスク (5-10%)	高リスク （>10%
右心不全兆候	なし	なし	あり
症状の進行	なし	緩徐	急速
失神	なし	既往あり	繰り返す失神
WHO機能分類	Ⅰ，Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
6分間歩行距離	>440m	165-440m	<165m
心肺機能検査	Peak VO_2>15mL/min/kg (予測値の65%以上) VE/VCO_2 slope <36	Peak VO_2 11-15mL/min/kg (予測値の35-65%) VE/VCO_2 slope 36-44.9	Peak VO_2<11mL/min/kg (予測値の35%未満) VE/VCO_2 slope >45
BNPまたはNT-proBNP	BNP <50pg/mL NT-proBNP <300pg/mL	BNP 50-300pg/mL NT-proBNP 300-1400pg/mL	BNP >300pg/mL NT-proBNP >1400pg/mL
心エコー及び 心臓MRI	右房面積 <18cm^2 心嚢液なし	右房面積 18-26cm^2 心嚢液なし、もしくは少量	右房面積 >26cm^2 心嚢液あり
血行動態	右房圧 <8mmHg 心係数≧2.5 L/min/m^2 SvO_2 >65%	右房圧 8-14mmHg 心係数 2.0-2.4L/min/m^2 SvO_2 60-65%	右房圧 >14mmHg 心係数 <2.0L/min/m^2 SvO_2 <60%

SvO_2：混合静脈血酸素飽和度

あり、治療介入によりどの程度血行動態を改善するべきかについての報告は極めて限られている。CI については PAH と CTEPH を併せたコホートにおいて CI を 2.5 L/min/m^2 以上に改善できた群は改善できなかった群よりも予後が良かったとする報告[13]や、強皮症による PAH(SSc-PAH)のコホートにおいて治療開始 4 ヵ月後の CI(>2.71 L/min/m^2)が予後規定因子となるなどの報告[14]があるが、肺動脈圧については、I/HPAH の患者において平均肺動脈圧(mPAP)を 42.5mmHg 未満に低下させると予後が改善するとの報告[15]があるが、広く PAH 患者全体について検討したものはない。一方、ガイドラインの根拠となった試験の多くは治療薬が限られていた時代のものであり、使用できる使用薬が増え、より著しい血行動態の改善が得られるようになった

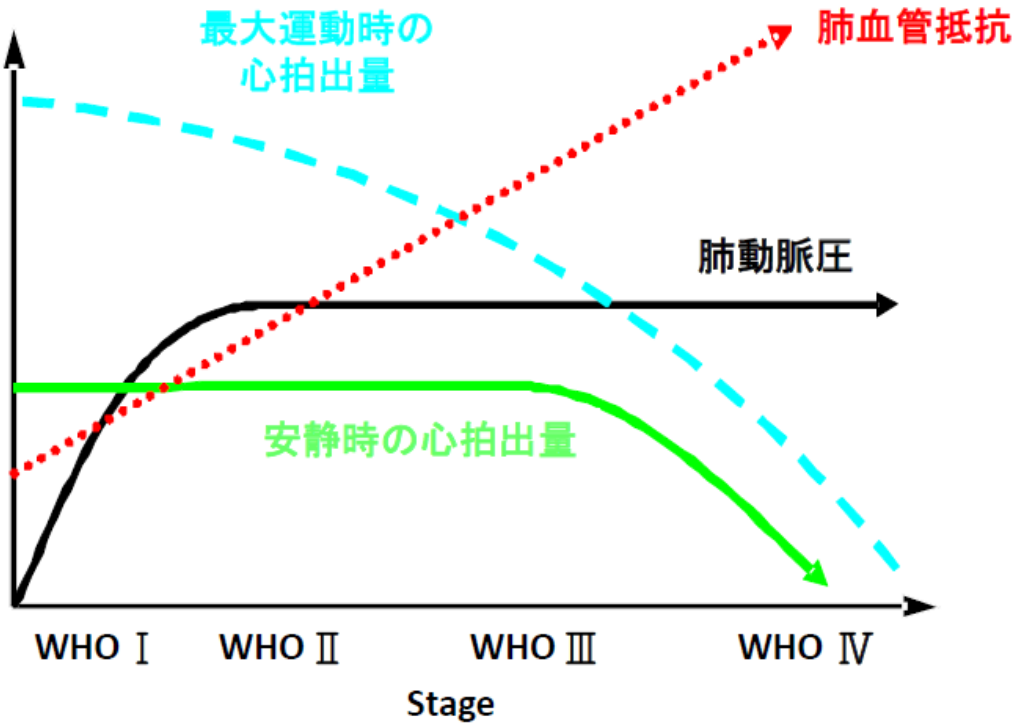

図1. 病期の進行に伴う血行動態パラメータの変化

現代においては再考が必要である。図 1 に示したように、PAH においては当初病期の進行に伴い肺動脈圧は上昇するが、高度に進行した状態においては、右心機能の低下により心拍出量が減少し、肺動脈圧はもはや上昇しないか、むしろ低下することもある。このため、治療開始当初は心拍出量は増加するが、肺動脈圧はあまり低下しない。実際、ボセンタンやシルデナフィルの大規模臨床試験においては、mPAP の低下は 3-5mmHg 程度にとどまっている[16][17]。しかしながら、エポプロステノール持続静注や多剤併用療法によって更なる血行動態の改善が得られるようになった現代においては、著しい肺動脈圧の低下を得ることができるようになってきている。実際、Sitbon らは、エポプロステノール、ボセンタン、シルデナフィルの 3 剤による初期併

用療法を 19 人の PAH 患者に対して行ったところ、4 カ月間で mPAP が 20mmHg 低下し、2 年以上の長期に渡ってその効果が持続したことを報告している[18]。また、19 人と対象患者数は少ないが、3 年生存率は 100%であった。このように治療が進歩した現代においては、心拍出量の上昇/正常化の後に得られる肺動脈圧の著明な低下が更なる予後の改善につながるものと考え、東京大学医学部附属病院で診療を行った PAH 患者に対して、治療介入前後の血行動態の変化がその後の予後にどのように影響を与えるかを検討するため、本研究を計画した。

【方法】

1. 対象患者と解析対象パラメータ

2005 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日までの間に東京大学医学部附属病院で右心カテーテルを施行した PAH 患者は 101 名であった。このうち、後述する除外基準に抵触せず、前後に 2 回以上右心カテーテルを行って血行動態の変化を観察しえた 64 名(平均年齢 48.8±16.8 歳，男性：女性＝18：46，I/HPAH 13 名，CTD-PAH 34 名，先天性心疾患による PAH(CHD-PAH) 8 名、門脈肺高血圧症(PoPH) 8 名、薬物誘発性 PAH 1 名)につき、その治療内容及び血行動態指標の変化と予後の関係を後ろ向きに解析した。PAH は右心カテーテルにて以下の基準を満たすものとして定義した。

(1) 平均肺動脈圧(mPAP)≧25mmHg

(2) 肺動脈楔入圧(PAWP)≦15mmHg

(3) 肺血管抵抗(PVR)>240 dyne･sec/cm^5

ただし、以下の除外基準に抵触する患者は解析から除外した。

(1) PAH を発症してからの右心カテーテルの施行が 1 回以下で、血行動態の変化を検討できない患者

(2) シャント未修復の先天性心疾患に伴う PAH，もしくは観察期間内にシャント修復を行った先天性心疾患に伴う PAH の患者

(3) 肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症

(4) 新生児持続性肺高血圧症

PAH 患者 101 名中、(1)のために 25 名、(2)のために 9 名、(3)のために 3 名が解析から除外され、解析対象は 64 名となった。なお、CTD-PAH のスクリーニング目的で複数回のカテーテルが行われている場合であっても、PAH の診断基準を満たして以降に右心カテーテルが施行されていない場合には、治療介入の効果を検討できないため、(1)に含めた。

ベースラインの血行動態は、当院受診前に他院で右心カテーテルが行われている場合にはその結果を採用し、右心カテーテルで最も平均肺動脈圧の低下が得られた点をフォローアップとした。予後の追跡は 2015 年 7 月 31 日までとし、ベースライン時及びフォローアップ時からの予後と治療内容及び血行動態指標の変化との関係について解析を行った。

患者背景として年齢、性別、PAH の原因疾患、間質性肺疾患の有無、WHO 機能分類、体表面積(BSA)、ヘモグロビン(Hb)、推定糸球体濾過量(eGFR)及び血漿中脳性利尿ペプチド(BNP)を、ベースラインの肺血行動態指標として心拍数(HR)、RAP、mPAP、CI 及び PVR を、フォローアップ時のパラメータとして mPAP、CI、PVR 及びフォローアップ時に投与されていた肺血管拡張薬の数を、生存例と死亡例について単変量及び多変量解析を行い、どの因子が予後規定因子となっているかを検討した。ただし、BSA、eGFR についてはそれぞれ下記の計算式を用いて求めた。

$$BSA(m^2) = 0.007358 \times 体重^{0.425} \times 身長^{0.725}$$

$$eGFR(mL/min/1.73m2) = 194 \times 血清クレアチニン値^{-1.094} \times 年齢^{-0.287}$$

また、間質性肺疾患は「CT 検査で肺野の 20%以上に間質陰影を認めるもの、または CT 上間質影の広がりが 20%前後の場合には FVC<70%を満たすもの」により定義した。肺血管拡張薬数は日本国内で承認されている、もしくは治験中である、ベラプロスト、エポプロステノール、トレプロスティニル、ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン、シルデナフィル、タダラフィル、リオシグアトのうち、フォローアップの右心カテーテル時に投与されていた薬剤の数とした。自主臨床試験ないし治験参加患者でイマチニブを内服していた患者もいたが[4][19]、最終的に PAH 治療薬として承認を得られなかったため肺血管拡張薬の数には含めなかった。右心カテーテルにおいては、心拍出量(CO)は原則 Fick 法を採用したが、ベースラインとフォローアップのいずれかで Fick 法による CO が測定されていなかった場合には、前後とも熱希釈法で測定した CO を採用した。右心カテーテルにおける各パラメータは、以下の式に従って求めた。

CO(Fick 法)(L/min) ＝ 酸素消費量/{(SaO_2-SvO_2)×1.36×Hb×10}

酸素消費量(mL/min) ＝ BSA×[(138.1－C×ln 年齢)＋0.378×HR]

C：性別係数　男 11.49、女 17.04

SaO2(%)：動脈血酸素飽和度、SvO2(%)：混合静脈血酸素飽和度

CI(L/min/m2) ＝ CO/BSA

PVR(dyne･sec/cm5) ＝ (mPAP-PAWP)/CO

次いで、治療内容の違いがどのように予後に影響を与えるかを調べるため、単剤も

しくは逐次併用療法群、初期併用療法群、免疫抑制療法群に分けて同様の解析を行った。最初の肺血管拡張薬が投与されてから 90 日以内に追加の肺血管拡張薬が投与された場合を初期併用療法と定義した。ただし、ベラプロストは海外では有効性が明らかでないとの報告があり[20][21]、海外の最新ガイドラインでも WHO 機能分類Ⅲ度の症例に対してクラスⅡb の推奨度があるのみで(他剤は全てクラスⅠの推奨度)[12]、世界的に広く肺血管拡張薬として認められているとは言えないため、ここで定義する肺血管拡張薬にはベラプロストは含まないこととした。また、免疫抑制療法とは PAH 治療を目的としたものを指し、プレドニゾロン 1mg/kg 投与を 4 週間行った後、プレドニゾロンの漸減開始とともにシクロフォスファミド 500mg/m^2 静注を 4 週間ごとに 6 回行うことを原則とした。

また、64 名の患者のうち 10 名でシルデナフィルによる急性肺血管反応試験を施行した。スワンガンツカテーテル留置下にシルデナフィル 50mg を単回投与し、投与前、30 分後、60 分後、90 分後、120 分後、180 分後、240 分後、360 分後に血行動態及びシルデナフィルの血中濃度を測定した。

2. 統計解析

カテゴリー変数についてはカイ 2 乗検定もしくは Fisher’s exact test で検定を行った。連続変数は平均±標準偏差で表記し、両側 t 検定もしくは マン・ホイットニーの U 検定を用いて検定を行った。両側 t 検定もしくは マン・ホイットニーの U 検定のいず

れも $p<0.05$ としたが、多重比較を行ったものについては Bonferroni の補正を行った。生存率はカプラインマイヤー法を用いて計算し、群間比較はログランク検定を用いて行った。単変量及び多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いて行い、オッズ比及び 95%信頼区間を計算した。$P<0.05$ を有意水準とし、単変量解析で有意であった変数を用いて多変量解析を行った。多変量解析において年齢は調整因子として強制投入した。全ての統計解析は IBM SPSS Statics version 22(IBM Japan Inc.)を使用して行った。

3. 研究申請及び患者からの同意取得

本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会より、「循環器疾患に関する臨床指標・治療成績・予後に関する後ろ向き調査」(受付番号 2650)として承認を得て行った。また、右心カテーテル施行にあたっては、検査施行ごとに患者から文書による同意を得て行った。

【結果】

1. PAH 患者における血行動態的予後予測因子の検討

患者背景は表 4 に示した通りであった。1 例追跡中に脱落(通院を中断)したため、予後の解析については 63 例を対象として行った。全患者の初回カテーテルからの予後は 3 年生存率 67%、5 年生存率 47%であった(図 2)。観察期間中に 19 名が死亡したが、その死因は心不全もしくは呼吸不全(突然死を含む)10 名、他疾患による死亡 7 名(肝不全 4 名、肺癌 1 名、慢性硬膜下血腫 1 名、敗血症 1 名)、不明 2 名であった。基礎疾患別の予後は図 3 に示した通りで、3 年生存率は I/HPAH 92%、CTD-PAH 59%、CHD-PAH 100%、PoPH 44%であった。全患者で 2 回以上右心カテーテル検査が施行

表4. 患者背景

	n=64
年齢（歳）	48.8±16.8
性別（男：女）	18：46
基礎疾患	遺伝性/特発性PAH 13, 膠原病性PAH 34 先天性心疾患に伴うPAH 8, 門脈肺高血圧症 8 薬物誘発性PAH 1
WHO機能分類	Ⅰ：Ⅱ：Ⅲ：Ⅳ＝3：18：37：6
体表面積（m^2）	1.66±0.69
Hb (g/dL)	13.6±5.5
eGFR (mL/min)	84.6±34.7
BNP (pg/mL)	227±264
心拍数 (bpm)	75.2±13.5
右房圧 (mmHg)	5.9±4.3
平均肺動脈圧 (mmHg)	44.0±12.1
心係数 (L/min/m^2)	2.41±0.77
肺血管抵抗 (dyne・sec/cm^5)	860±496

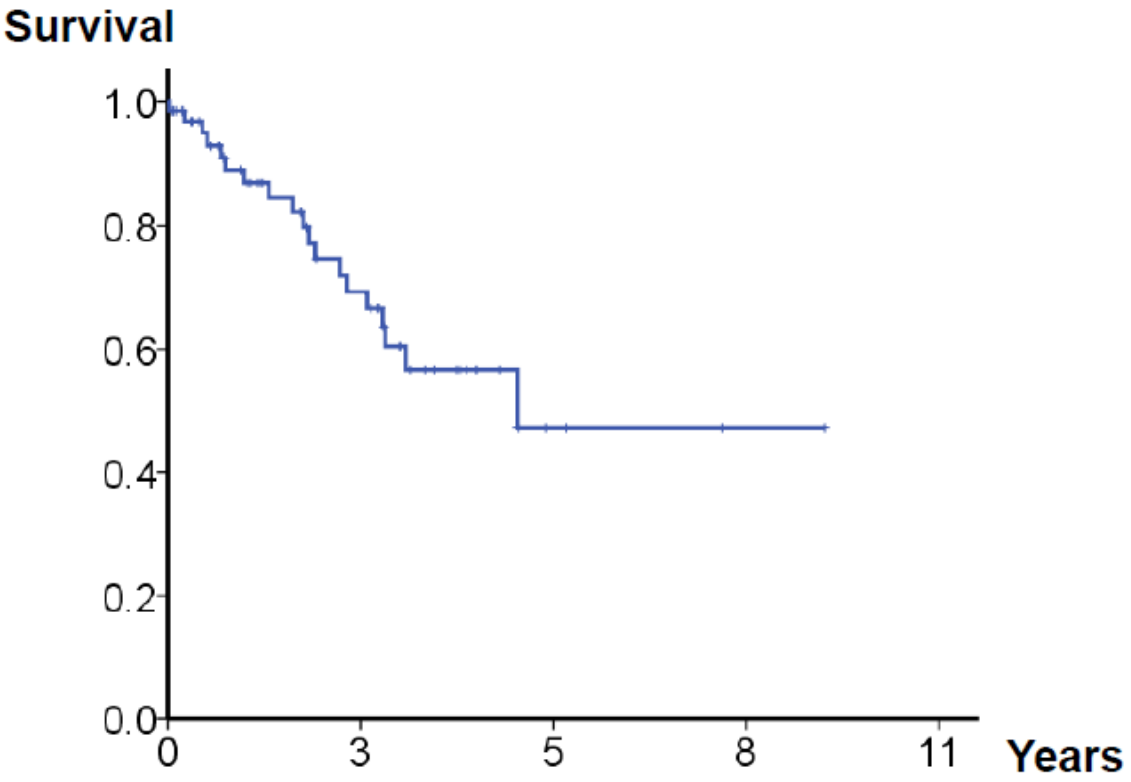

図2. 全症例の予後(n=63)

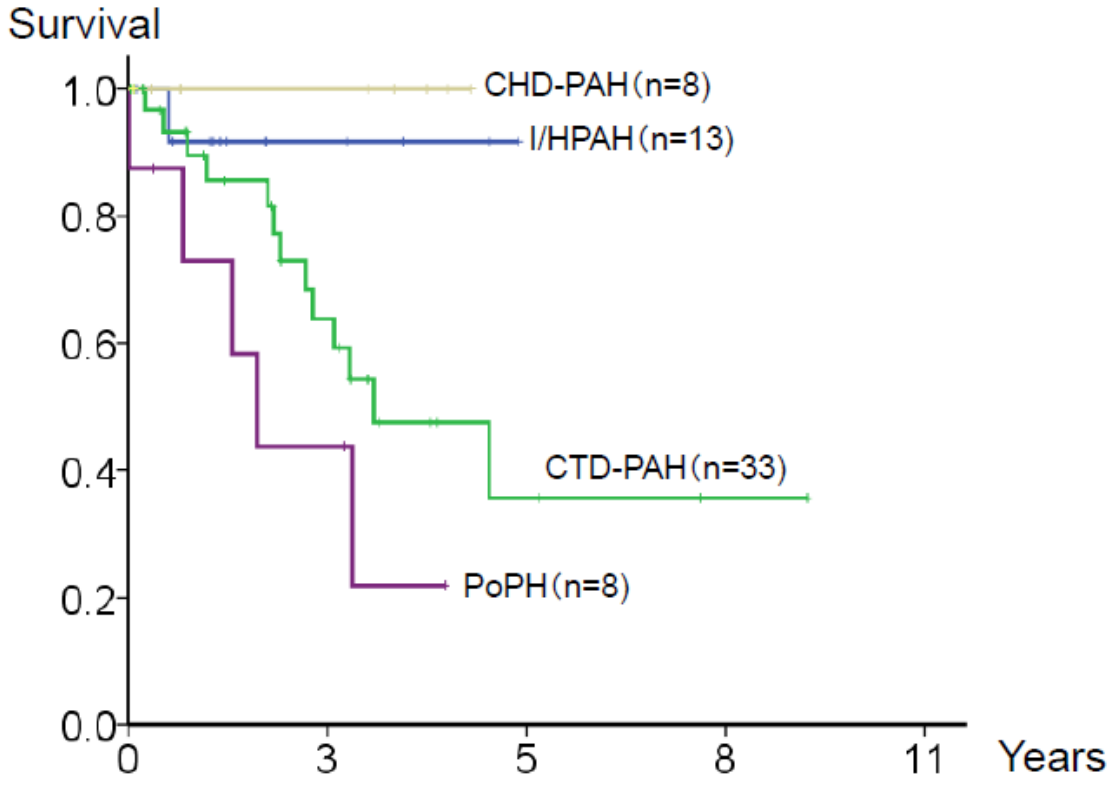

図3. 基礎疾患別の予後(n=63)
略語の説明は略語表を参照

されているが、フォローアップのカテーテル検査の中で最も mPAP が低下したのは、初回カテーテルから平均 857±1170 日後であった。初回カテーテル時の各パラメータと血行動態パラメータ及び BNP の変化のうち、予後予測因子となるものを明らかにするため、各因子と mPAP が最も低下した後の予後との関係について解析を行った。単変量解析では、年齢、WHO 機能分類、間質性肺疾患の合併、Hb、フォローアップ時の mPAP、mPAP の低下度(ΔmPAP)、フォローアップ時の PVR、PVR の低下度(ΔPVR)、フォローアップ時の BNP が有意な予後規定因子であった(表 5)。この中で、mPAP の低下度と交絡因子となるフォローアップ時の mPAP 及び PVR の低下度と交絡因子と

表5. 生存例と死亡例における各パラメータの比較

	全体(n=64)	生存(n=44)	死亡(n=19)	P value	
				単変量	多変量
年齢(歳)	48.8±16.8	43.7±15.0	61.4±14.2	0.003	NS
性別(男:女)	18:46	13:31	5:14	NS	
基礎疾患	I/HPAH 13, CTD-PAH 34 CHD-PAH 8, PoPH 8 Drug-induced 1	I/HPAH 12, CTD-PAH 18, CHD-PAH 3, PoPH 7, Drug-induced 1	I/HPAH 1, CTD-PAH 16, CHD-PAH 5, PoPH 1	NS	
ILD合併(%)	16% (10/64)	7% (3/44)	37% (7/19)	0.02	NS
WHO機能分類	Ⅰ:Ⅱ:Ⅲ:Ⅳ=3:18:37:6	Ⅰ:Ⅱ:Ⅲ:Ⅳ=3:13:25:3	Ⅰ:Ⅱ:Ⅲ:Ⅳ=0:4:12:3	0.047	NS
BSA(m^2)	1.55±0.20	1.56±0.18	1.53±0.24	NS	
Hb (g/dL)	12.8±2.2	13.2±2.4	11.9±1.6	0.035	NS
eGFR (mL/min)	78.5±31.9	80.4±32.1	74.6±32.7	NS	
BNP (pg/mL)	227±264	221±296	250±192	NS	
Post BNP (pg/mL)	153±250	61±71	364±364	<0.001	0.002
HR (bpm)	75.2±13.5	73.6±14.4	79.0±10.8	NS	
RAP (mmHg)	5.9±4.3	6.5±4.6	4.8±3.5	NS	
mPAP (mmHg)	44.0±12.1	45.6±12.1	41.2±11.4	NS	
Post mPAP (mmHg)	32.6±11.5	31.2±9.8	36.3±14.6	0.009	–
△mPAP (mmHg)	-11.4±12.3	-14.4±10.5	-4.8±13.9	0.003	0.041
CI (L/min/m^2)	2.41±0.77	2.37±0.65	2.49±1.00	0.09	
Post CI (L/min/m^2)	2.73±0.77	2.74±0.66	2.61±0.94	NS	
△CI (L/min/m^2)	0.35±0.86	0.42±0.81	0.12±0.90	0.08	
PVR (dyne・sec/cm^5)	860±496	883±493	833±516	NS	
Post PVR (dyne・sec/cm^5)	516±327	460±215	663±476	0.001	–
△PVR (dyne・sec/cm^5)	-331±521	-403±482	-170±595	0.03	NS
投与薬剤数	2.1±1.1	2.1±1.2	2.3±0.7	NS	

略語の説明は略語表を参照

なるフォローアップ時の PVR を除き、年齢で調整した多変量解析を行ったところ、ΔmPAP 及びフォローアップ時の BNP が有意な予後規定因子となった(表 5)。ROC 曲線から得られた AUC はΔmPAP で 0.724、フォローアップ時の BNP では 0.854 であった。Youden Index を用いて定めたΔmPAP 及びフォローアップ時の BNP についてのカットオフ値は順に 9.5mmHg、55.35 pg/mL となるため、ΔmPAP が 10 以上(ΔmPAP≧10mmHg)と 10 未満(ΔmPAP<10mmHg)、フォローアップ時の BNP が 55.35 pg/mL 未満と 55.35 pg/mL 以上でそれぞれ分けて解析を行った。なお、フォローアップ時の PAP についても ROC 曲線を描いたが、AUC 0.592 とΔPAP よりも低値であったため、多変量解析にはフォローアップ時の PAP ではなくΔPAP を用いた。PVR についても、PAP と対応させるためΔPVR を用いた。まず、ΔmPAP≧10mmHg 群とΔmPAP<10mmHg 群を比較すると、ベースラインではΔmPAP≧10mmHg 群の方が有意にベースラインの mPAP や PVR は高値であったが(順に 48.9 ±11.3 mmHg vs 36.8±9.4 mmHg, p<0.001, 1017±563 dyne・sec/cm^5 vs 637±253 dyne・sec/cm^5, p=0.001)、治療による mPAP や PVR の低下度が有意に大きく(順に-18.4 ±8.8 mmHg vs -1.1±8.9 mmHg, p<0.001, -539±510 dyne・sec/cm^5 vs -26±371 dyne・sec/cm^5, p<0.001)、フォローアップにおける mPAP や PVR は両群で有意差を認めなかった(表 6)。また、心係数(CI)についてはベースライン、フォローアップともに有意差を認めなかったが、治療による改善度についてはΔmPAP≧10mmHg 群で有意に大きかった(0.57±0.77 L/min/m^2 vs 0.05±0.80 L/min/m^2, p=0.02)。また、ベースラインの BNP は両群で有意差を認めなかったが、フォローアップの BNP

表6. 平均肺動脈圧の低下度（△mPAP）ごとの各パラメータの比較

	△mPAP≧10mmHg(n=38)	△mPAP<10mmHg(n=26)	P value
年齢（歳）	46.4±17.3	52.3±15.7	NS
性別（男：女）	12：26	6：20	NS
基礎疾患	I/HPAH 12, CTD-PAH 18, CHD-PAH 3, PoPH 4, Drug-induced 1	I/HPAH 1, CTD-PAH 16, CHD-PAH 5, PoPH 4,	
ILD合併(%)	8% (3/38)	27% (7/26)	NS
WHO機能分類	Ⅰ：Ⅱ：Ⅲ：Ⅳ＝1：7：27：3	Ⅰ：Ⅱ：Ⅲ：Ⅳ＝2：11：10：3	NS
BSA（m^2）	1.56±0.19	1.54±0.21	NS
Hb (g/dL)	13.2±2.3	12.1±1.9	0.05
eGFR (mL/min)	75.1±30.0	83.0±34.3	NS
BNP (pg/mL)	258±280	187±241	NS
Post BNP (pg/mL)	81±114	261±345	0.02
HR (bpm)	74.3±13.1	76.4±14.2	NS
RAP (mmHg)	6.9±4.6	4.6±3.6	0.04
mPAP (mmHg)	48.9±11.3	36.8±9.4	<0.001
Post mPAP (mmHg)	30.5±9.7	35.7±13.4	NS
△mPAP (mmHg)	-18.4±8.8	-1.1±8.9	<0.001
CI (L/min/m^2)	2.30±0.77	2.57±0.75	NS
Post CI (L/min/m^2)	2.81±0.83	2.61±0.68	NS
△CI (L/min/m^2)	0.57±0.84	0.05±0.80	0.02
PVR (dyne・sec/cm^5)	1017±563	637±253	0.001
Post PVR (dyne・sec/cm^5)	452±220	611±426	NS
△PVR (dyne・sec/cm^5)	-539±510	-26±371	<0.001
投与薬剤数	2.3±1.1	1.8±1.0	NS
免疫抑制療法施行患者を除いた投与薬剤数	2.6±0.8 (n=29)	1.8±1.0 (n=26)	0.003

略語の説明は略語表を参照

は△mPAP≧10mmHg 群で有意に低値であった(81±114 pg/mL vs 261±345 pg/mL, p=0.02)。治療内容としては、投与薬剤数は△mPAP≧10mmHg 群で多い傾向にあった(2.3±1.1 vs 1.8±1.0, p=0.09)。△mPAP<10mmHg 群では免疫抑制療法を施行された患者はいなかったが、△mPAP≧10mmHg 群では 10 名の患者が免疫抑制療法を施行されていたため、この 10 人を除いて解析すると、投与薬剤数は△mPAP≧10mmHg 群で有意に多いという結果となった(2.6±0.8 vs 1.8±1.0, p=0.003)。各群の治療薬の内訳は表 7 の

表7. 平均肺動脈圧の低下度（△mPAP）ごとの投与薬剤の内訳

		△mPAP≧10mmHg (n=38)	△mPAP<10mmHg (n=26)	p value
PGI_2製剤	ベラプロスト	16 (42%)	15 (58%)	NS
	セレキシパグ	1 (3%)	0 (0%)	NS
	エポプロステノール	7 (18%)	2 (8%)	NS
	トレプロスティニル	1 (3%)	0	NS
	PGI_2製剤全体	25 (69%)	17 (65%)	NS
ERA	ボセンタン	18 (47%)	13 (50%)	NS
	アンブリセンタン	14 (37%)	5 (19%)	NS
	マシテンタン	0 (0%)	1 (4%)	NS
	ERA全体	31 (82%)	19 (73%)	NS
PDE-5阻害薬ないしsGC刺激薬	シルデナフィル	9 (24%)	8 (31%)	NS
	タダラフィル	19 (50%)	4 (15%)	0.007
	リオシグアト	3 (8%)	0 (0%)	NS
	PDE-5阻害薬ないしsGC刺激薬全体	29 (76%)	11 (42%)	0.008

PGI_2：プロスタサイクリン，ERA：エンドセリン受容体拮抗薬，PDE-5：ホスホジエステラーゼ-5，sGC：可溶性グアニル酸シクラーゼ
ERA 2剤の併用を受けていた患者が1人、PDE-5阻害薬 2剤の併用を受けていた患者が3人いるため、これらについては各薬剤の合計が全体の人数と一致しない。

通りで、非経口プロスタノイド(エポプロステノール持続静注もしくはトレプロスティニル持続皮下注)を使用されていた患者の割合は、△mPAP≧10mmHg 群で 21%と△mPAP<10mmHg の 8%と比べて高かったが、有意差はなかった。ERA については各薬剤において使用されていた患者の割合は両群で差がなかった。PDE-5 阻害薬ないしリオシグアトについては、投与されていた患者の割合が△mPAP≧10mmHg 群で有意に多く(76% vs 42%, p=0.008)、薬剤別ではタダラフィルにおいて△mPAP≧10mmHg 群で有意に投与されていた患者の割合が多かった(50% vs 15%, p=0.007)。フォローアップカテーテル施行後の予後について△mPAP≧10mmHg 群と△mPAP<10mmHg 群を比

較すると、図 4 の通り ΔmPAP≧10mmHg 群で有意に予後は良好であった(p=0.03)。一方、BNP<55.35pg/mL と BNP≧55.35pg/mL の 2 群に分けて同様の検討を行ったところ、図 5 の通り BNP<55.35pg/mL の群の方がフォローアップ後の予後は有意に良好であった(p<0.001)。

なお、多変量解析に ΔmPAP 及び ΔPVR ではなく、フォローアップ時の PAP 及び PVR を用いた場合においても、同様にフォローアップ時の mPAP 及び BNP が独立した予後規定因子として得られた(順に p=0.003, p<0.001)。この場合、同様に Youden Index を用いて定めたフォローアップ時の mPAP のカットオフ値は 25.5mmHg となったが、

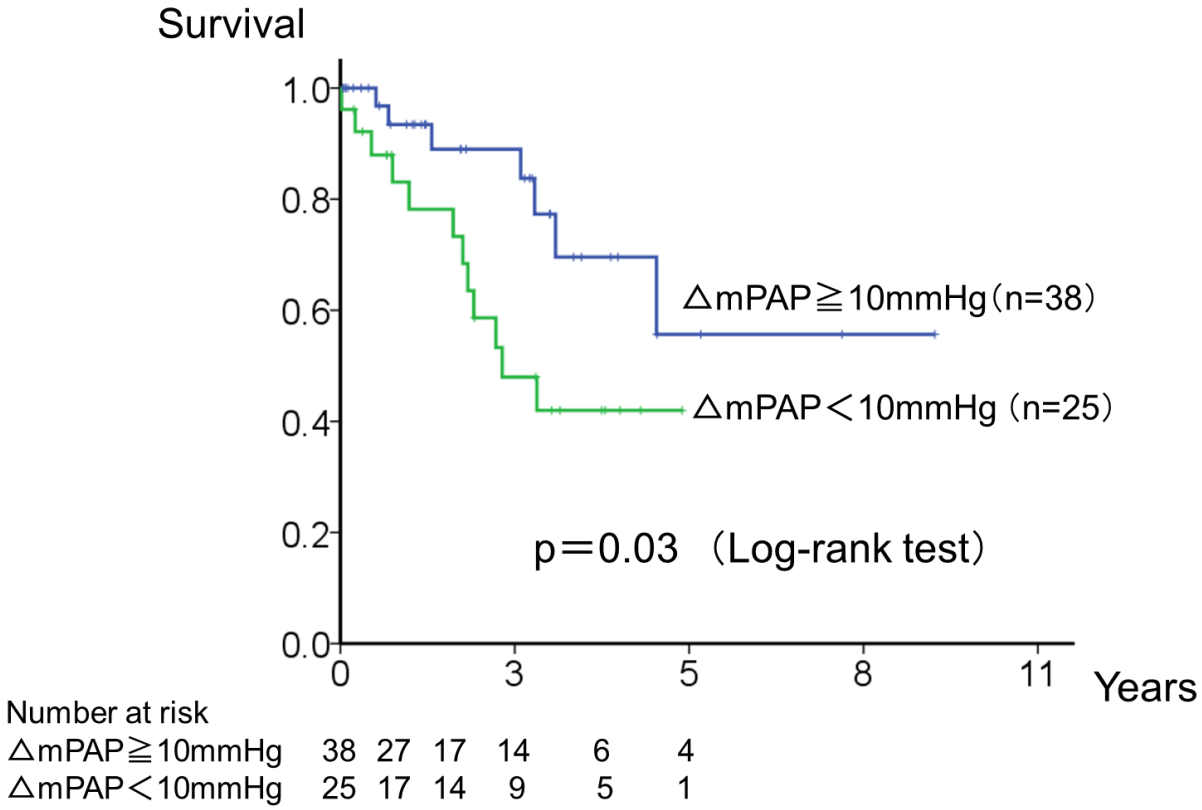

図4. 経過中に10mmHg以上の平均肺動脈圧の低下が得られた群（△mPAP≧10mmHg）と得られなかった群（△mPAP＜10mmHg ）のフォローアップカテーテル後の予後

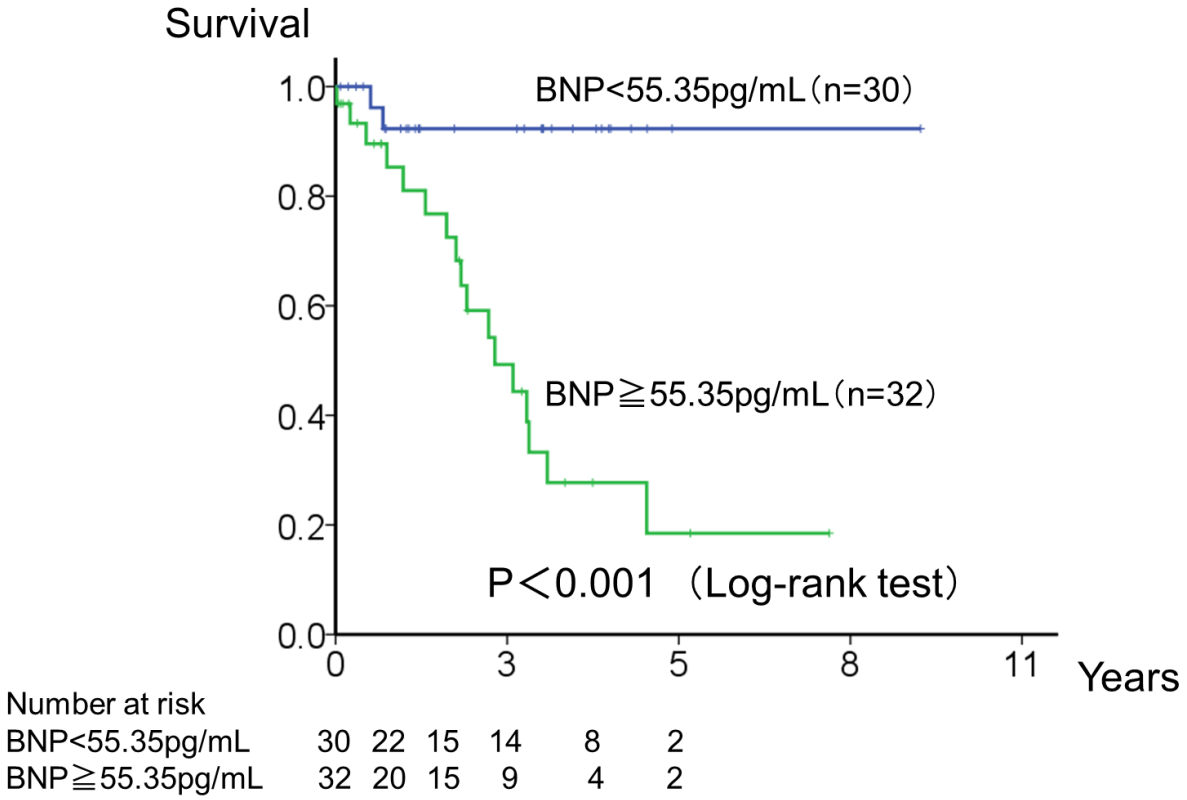

図5. フォローアップ時のBNPが55.35pg/mL以上の群と55.35pg/mL未満の群のフォローアップカテーテル後の予後（1例でデータ欠損）

フォローアップ時の mPAP が 25 以下の群(n=18)と 26 以上の群(n=46)に分けてフォローアップ後の予後を比較したところ、両群に有意差は認めなかった(p=0.11)。

2. 治療内容の違いによる予後の検討

治療内容により単剤/逐次併用療法群、初期併用療法群、免疫抑制療法群に分けた場合については、免疫抑制療法を施行された患者は全例 CTD-PAH の患者であり、その内訳は原発性シェーグレン症候群(SS) 4 人、全身性エリテマトーデス(SLE) 2 人、混合性結合組織病(MCTD) 1 人、オーバーラップ症候群 3 人(全身性強皮症(SSc)+SLE 1 人、

SSc+SS 1 人、SSc+SLE+SS 1 人)であった。また、初期併用療法を施行された患者で単剤/初期併用療法群に比して有意に年齢が若かった。初期併用療法群の治療内容としては、平均投与薬剤数は 2.4±0.5(ベラプロストを含めると 3.0±0.8)であり、ベラプロストを含めない場合、含めた場合のいずれにおいても投与薬剤数は単剤/逐次併用療法群に比して有意に多かった(単剤/逐次併用療法群における平均薬剤投与数は順に 1.6±1.0, 2.1±1.0、順に p=0.04, p=0.02)。また、投与薬剤の内訳はエポプロステノール 1、ボセンタン 5、アンブリセンタン 4、シルデナフィル 2、タダラフィル 7 (、ベラプロスト 5)であった。1 人で ERA の併用が、別の 1 人で PDE-5 阻害薬の併用が行われていた。血行動態の変化についてはベースラインの CI や PVR、及びその変化量は各群で差を認めなかったが、ΔmPAP については、初期併用療法群及び免疫抑制療法群のいずれにおいても、単剤/逐次併用療法群で有意に改善度が大きかった(順に-23.5±12.2 mmHg vs -7.7±11.1 mmHg, p=0.001, -18.4±8.6 mmHg vs -7.7±11.1 mmHg, p=0.006)(表 8)。予後については、単剤/逐次併用療法群、及び初期併用療法群の症例数が少なく観察期間が短いことから、各群で有意差は認められなかった(図 6)。

表8. 単剤/逐次併用療法群，初期併用療法群，免疫抑制療法群ごとの各パラメータの比較

	単剤/逐次併用療法(n=46)	初期併用療法群(n=8)	p value	免疫抑制療法群(n=10)	P value
年齢（歳）	51.6±17.0	38.5±14.3	0.045	44.3±14.7	NS
性別（男：女）	14 : 32	4 : 4	NS	0 : 10	NS
基礎疾患	I/HPAH 9, CTD-PAH 24, CHD-PAH 6, PoPH 6, Drug-induced 1	I/HPAH 4, CHD-PAH 2, PoPH 2,		CTD-PAH 10	
ILD合併(%)	17% (8/46)	0% (0/8)	NS	20% (2/10)	NS
WHO機能分類	Ⅰ：Ⅱ：Ⅲ：Ⅳ＝2：15：25：4	Ⅰ：Ⅱ：Ⅲ：Ⅳ＝1：1：5：1	NS	Ⅰ：Ⅱ：Ⅲ：Ⅳ＝0：2：7：1	NS
BSA（m^2）	1.55±0.20	1.62±0.20	NS	1.50±0.15	NS
Hb (g/dL)	12.6±2.0	14.9±2.1	0.006	12.0±2.5	NS
eGFR (mL/min)	75.1±31.2	85.5±24.8	NS	88.1±39.1	NS
BNP (pg/mL)	211±247	291±266	NS	240±341	NS
Post BNP (pg/mL)	189±280	50±59	0.005	67±117	NS
HR (bpm)	73.8±14.2	79.1±13.8	NS	78.3±9.4	NS
RAP (mmHg)	4.9±3.3	9.5±4.5	0.001	7.4±6.2	NS
mPAP (mmHg)	42.0±11.4	56.3±14.7	0.003	43.1±6.8	NS
Post mPAP (mmHg)	34.3±11.7	32.8±12.9	NS	24.7±5.8	0.02
△mPAP (mmHg)	-7.7±11.1	-23.5±12.2	0.001	-18.4±8.6	0.006
CI (L/min/m^2)	2.70±0.78	1.90±0.91	NS	2.61±0.63	NS
Post CI (L/min/m^2)	2.81±0.83	2.84±0.98	NS	2.78±0.63	NS
△CI (L/min/m^2)	0.24±0.85	1.18±0.58	NS	0.17±0.73	NS
PVR (dyne・sec/cm^5)	827±414	1278±941	NS	723±285	NS
Post PVR (dyne・sec/cm^5)	557±353	434±209	NS	395±238	NS
△PVR (dyne・sec/cm^5)	-270±448	-684±950	NS	-328±258	NS
投与薬剤数	2.1±1.0	3.0±0.8	0.02	1.5±1.4	NS

略語の説明は略語表を参照。p valueはいずれも単剤/逐次併用療法群に対するもの。Bonferroniの補正を行い、$p<0.025$を有意水準とした。

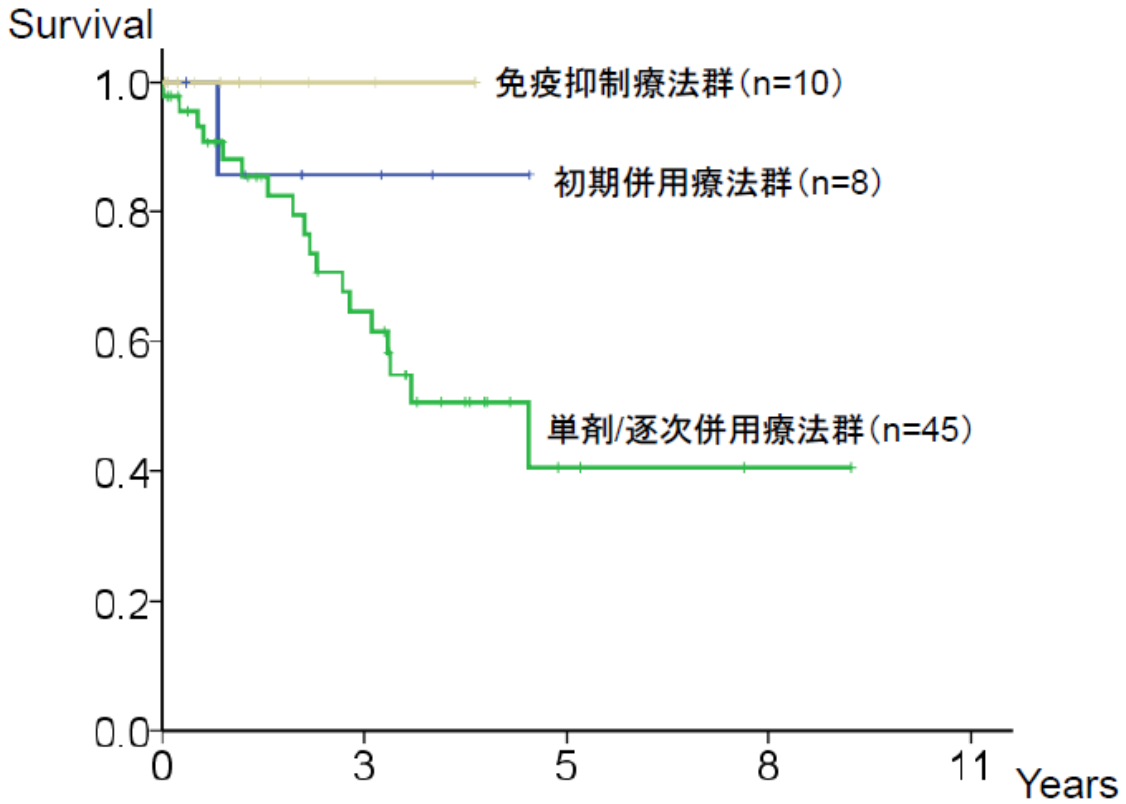

図6.単剤/逐次併用療法群，初期併用療法群，免疫抑制療法群ごとのフォローアップカテーテル後の予後

3. シルデナフィルによる急性肺血管反応試験の結果

急性肺血管反応試験を施行した 10 人中 4 人はボセンタン 125mg/日を 1 ヶ月以上投与された状態で、6 人はボセンタン非投与下で急性肺血管反応試験が行われた。この結果、Cmax 及び AUC はボセンタン前投与群でボセンタン非投与群と比してそれぞれ 59%, 70%低下していた(表 9)。また、デスメチルシルデナフィルにおいても Cmax 及び AUC はボセンタン前投与群においてそれぞれ 48%, 43%低下していた(表 9)。一方、血行動態の変化については、PVR はボセンタン非投与群で最大 28%低下したのに対し、ボセンタン前投与群においても最大 23%低下と、その有効性はボセンタン前投与下でもほぼ同等であった(表 9)。

表9. シルデナフィル50mg単回投与による急性肺血管反応試験施行時における
各群の薬物動態（文献2で報告したものを症例を追加して解析）

シルデナフィル

	ボセンタン前投与群 (n=4)	ボセンタン非投与群 (n=6)	p value
C_{max}(ng·mL^{-1})	141±109	467±365	0.07
AUC_{0-6}(ng・mL^{-1}·h)	391±251	954±567	0.06

デスメチルシルデナフィル

	ボセンタン前投与群 (n=4)	ボセンタン非投与群 (n=6)	p value
C_{max}(ng·mL^{-1})	122±60	233±140	0.10
AUC_{0-6}(ng・mL^{-1}·h)	302±109	534±102	0.02

表10. シルデナフィル50mg単回投与による急性肺血管反応試験施行時の
最大反応時における血行動態のベースラインからの変化
（文献2で報告したものを症例を追加して解析）

	ボセンタン前投与群（n=4）		ボセンタン非投与群（n=6）	
	シルデナフィル投与前	最大反応時（113±86分後）	シルデナフィル投与前	最大反応時（105±75分後）
平均肺動脈圧 (mmHg)	41.8±3.0	38.5±3.7	56.3±14.2	47.8±15.0※
心係数 (L/min/m^2)	2.62±0.98	3.02±0.80	2.51±0.70	2.94±0.93※
肺血管抵抗 (dyne·sec/cm^5)	758±359	584±245※	1160±841	838±665※

各患者において肺血管抵抗が最も低下した時点を最大反応時とした。
※; P<0.05 vs ベースライン

【考察】

今回の研究では、治療による mPAP の低下度及び治療後の BNP が、その後の予後についての独立した予後規定因子となることが明らかとなった。BNP については、今回の研究では 55.35 pg/mL がカットオフ値となったが、この値は 2015 ESC/ERS ガイドラインが定めている低リスク(予後良好)の指標である 50 pg/mL にほぼ一致するものであり[12]、過去の報告と矛盾しないものと考えられる。本指標は簡便で極めて有用であるが、心筋病変の合併も多い CTD-PAH などでは純粋に PAH や右心不全の指標とはならないことがあるため、その結果の解釈には注意を要する。一方、血行動態指標としては従来の予後予測因子とされていた CI ではなく、治療による mPAP の低下度(ΔmPAP)が独立した予後規定因子となることが明らかとなった。この理由としては、今回の対象患者全体における ΔmPAP は-11.4±12.3 mmHg、生存患者に限れば-14.4±10.5 mmHg と、過去の報告と比較してより大きな肺動脈圧の低下が得られていることが考えられる。これだけ大きな肺動脈圧の低下が得られている原因としては、我が国においては併用療法が比較的しやすいということが挙げられる。実際、今回のカットオフ値となった ΔmPAP≧10 mmHg 群と ΔmPAP<10 mmHg 群で比較をすると、投与薬剤数は全体として有意差はなかったものの、後述する理由で必然的に投与薬剤数が少なくなる免疫抑制療法施行患者 10 人を除くと、投与薬剤数は ΔmPAP≧10 mmHg 群で有意に多く(2.6±0.8 vs 1.8±1.0, p=0.003)、積極的な併用療法が著しい肺動脈圧の低下につながっているものと考えられた。併用療法を行うにあたっては、ERA と PDE-5 阻害薬

の薬物相互作用の問題が懸念され、両者の併用が可能となってからも、初期の頃は併用が良いのか、あるいは切り替えが良いのかということが議論されていた。実際、ボセンタンには薬物代謝酵素チトクローム P450(CYP3A4)誘導作用があり、PDE-5 阻害薬は CYP3A4 で代謝されるため、ボセンタンとの併用により PDE-5 阻害薬の血中濃度は低下し、PAH 患者においてはシルデナフィルでは最高血中濃度(Cmax)は 45-56%、血中濃度－時間曲線下面積(AUC)は 53-69%低下することが報告されている[22]。タダラフィルでは健常人のデータしか存在しないが、やはりそれぞれ 41%及び 27%低下することが報告されている[23]。実際、我々が行ったシルデナフィルの急性肺血管反応試験においても、Cmax 及び AUC はボセンタン前投与群でボセンタン非投与群と比してそれぞれ 59%, 70%低下していた。また、シルデナフィルは CYP3A4 で代謝されてデスメチルシルデナフィルとなるが、デスメチルシルデナフィルにもシルデナフィルの約半分の生理活性があると言われているため、この濃度も臨床効果に影響を与える可能性があるが、我々の研究においてはデスメチルシルデナフィルの Cmax 及び AUC もボセンタン前投与群においてそれぞれ 48%, 43%低下していた。一方で、血行動態の変化については、PVR はボセンタン非投与群で最大 28%低下したのに対し、ボセンタン前投与群においても最大 23%低下と、シルデナフィルの有効性はボセンタンとの併用下でも十分に保たれることが示された。このような研究結果から併用療法の有用性が広く認められるようになり、実臨床の場で併用療法が広く普及し、本研究においても多くの患者が併用療法を受けていた。

本研究では 10mmHg 以上を目標として、十分な肺動脈圧の低下を得ることが予後改善に重要であることが明らかとなったが、肺動脈圧の低下を治療のエンドポイントとすることを提唱した先行研究として、Ogawa らは、I/HPAH の患者において、mPAP を 42.5mmHg 未満まで下げれば 15 年生存率が 100%となることを報告している[15]。しかしながら、I/HPAH 以外の PAH においては mPAP をどこまで、あるいはどの程度下げるべきかを明らかにした報告は過去になく、広く PAH 全体において mPAP の 10mmHg 以上の低下が予後の改善につながることを示したのは知り得る限り本研究が初めてである。

さらに近年では、治療開始時から 2 剤ないし 3 剤の肺血管拡張薬を投与する、初期併用療法の有効性が報告されている。Galiè らは、アンブリセンタンとタダラフィルを初めから併用すると、それぞれの単剤群(併用群とアンブリセンタン単剤群，タダラフィル単剤群を 2:1:1 に割付け)と比べて臨床的失敗(死亡，PAH 悪化による入院，病状の進行，治療に対する不十分なレスポンス，による複合エンドポイントとして定義)のリスクを 50%低下させることを報告している(AMBITION 試験)[24]。保険上の制約で初期併用療法が行いにくい海外に比べ、日本では比較的併用療法を行いやすい環境にあるため、当院においても 2010 年以降重症例を中心に初期併用療法を行っている。そこで今回の研究においても単剤/逐次併用療法群と初期併用療法群に分けて比較を行ったところ、初期併用療法群はまだ症例数が少なくフォローアップ期間も短いため、予後としては有意差は認めなかったが、ベースラインの mPAP は有意に高値であ

ったにも関わらず(56.3±14.7 mmHg vs 42.0 mmHg, p=0.003)、初期併用療法群で有意に肺動脈圧の変化が大きく(-23.5±12.2 mmHg vs -7.7±11.1 mmHg, p=0.001)、フォローアップ時の mPAP は両群で差がないところまで低下させることができていた。今後症例数が増えてフォローアップ期間が延びてくれば、予後にも影響を与えてくるものと考えられる。なお、AMBITION 試験においては WHO 機能分類Ⅱ度及びⅢ度の患者が対象であったが、WHO 機能分類Ⅱ度の患者に限れば、我々はボセンタンが単剤ないし逐次併用療法で有効であることを過去に報告している[3]。WHO 機能分類Ⅱ度の軽症患者においても初期併用療法のほうが良いのかどうかについては、今後さらに検討が必要と考えられる。

PAH 治療においてもう一つ重要なオプションとして、CTD-PAH の症例に対する免疫抑制療法が挙げられる。当院では SLE、MCTD、SS による PAH を免疫抑制療法の対象としている。SSc は過去の報告から免疫抑制療法の有効性が期待できないため原則対象外としているが[25]、オーバーラップ症候群の症例においては SSc 以外の要素が PAH の病態に影響を与えていると判断された症例に対してはやはり免疫抑制療法の対象としている。また、免疫抑制療法のプロトコルはプレドニゾロン 1mg/kg 投与を 4 週間行った後、プレドニゾロンの漸減開始とともにシクロフォスファミド 500mg/m^2 静注(IVCY)を 4 週間ごとに 6 回行うことを原則としたが、10 人中 2 人では IVCY は施行されず、ステロイド単剤で治療された。また、血管拡張薬の併用については、免疫抑制療法開始と同時に行うのが良いとしている報告もあるが[26]、当院で

は JAIS らの提唱した治療アルゴリズムに従い(図 7)、WHO 機能分類Ⅲ度以下で心拍出量の保たれている症例については、免疫抑制療法単独で開始することとしている[27]。ただし、この治療アルゴリズムとは異なり、反応があった症例においても、mPAP が 25mmHg 未満となっていない症例においては、IVCY 中あるいはその後の維持療法中に適宜肺血管拡張薬を追加することとしている。このような免疫抑制療法群を単剤/逐次併用療法群と比較すると、やはり免疫抑制療法群で有意に肺動脈圧の変化が大きく(-18.±8.6 mmHg vs -7.7±11.1 mmHg, p=0.006)、ベースラインの mPAP は両群で差がなかった分、フォローアップの mPAP は免疫抑制療法群で有意に低下していた(24.7±5.8

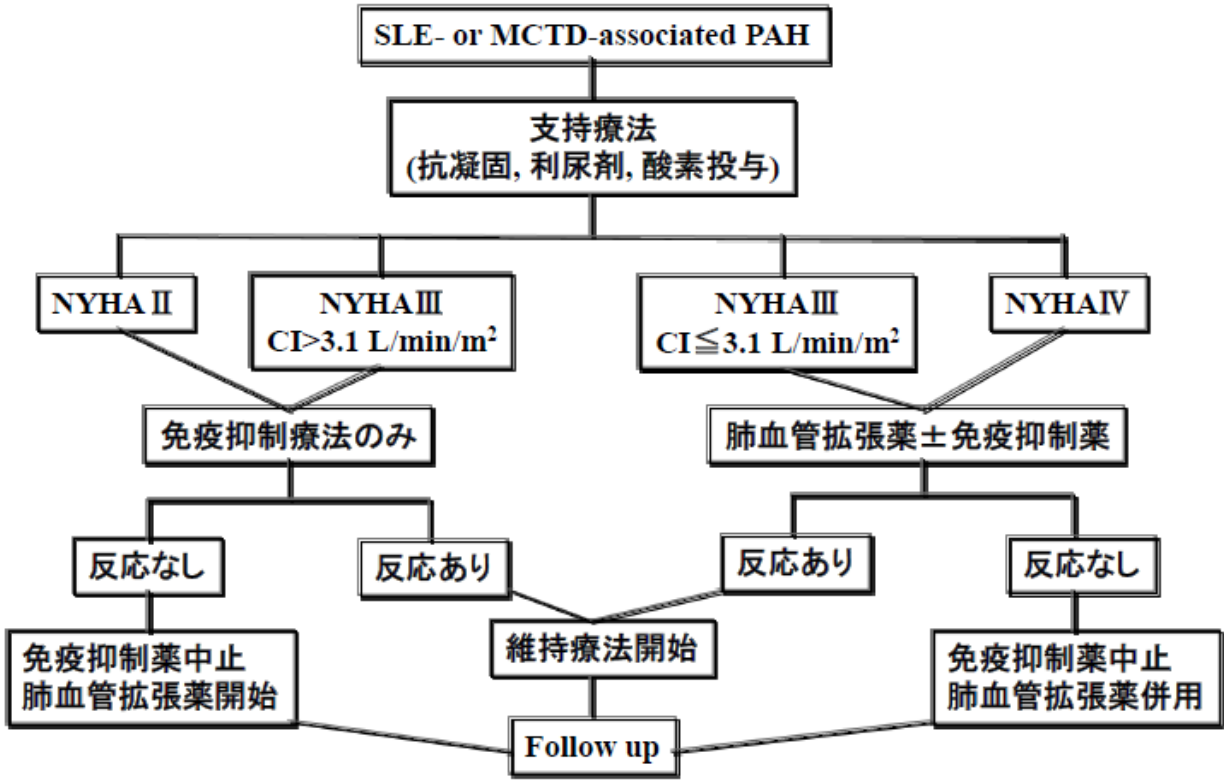

図7. SLE及びMCTD患者における治療アルゴリズム（文献27より引用改変）
略語は略語表を参照

mmHg vs 34.3±11.7 mmHg, p=0.02)。また、予後については最大のフォローアップ期間が 5 年未満ではあるが、現在のところ全例生存している(3 年生存率 100%)。免疫抑制療法には一部不応例も存在するため、特にオーバーラップ症候群ではその適応は慎重に判断する必要があると思われるが、CTD-PAH の症例においては初期併用療法と並んで重要な治療オプションになると考えられた。

なお、本研究の対象患者のうち 7 人が自主臨床試験ないし治験に参加する形でイマチニブの内服をしていたが、本薬剤は最終的に PAH 治療薬として承認されなかったため、本研究では PAH 治療薬には含めなかった。本薬剤は当院も参加した国際共同Ⅱ/Ⅲ相試験において、主要評価項目である 24 週後の 6 分間歩行の変化について、実薬群でプラセボ群に比して有意な(32m, p=0.002)延長を認めたものの、イマチニブは臨床的悪化までの時間を延長させることができなかった[19]。また、重大な有害事象の発生率や服薬の中断率はイマチニブ群で高く(順に 44% vs 30%, 33% vs 18%)、特にワーファリンとイマチニブを併用している患者において 8 人に硬膜下血腫が発生したことが問題とされ、最終的に PAH 治療薬として承認を得ることができなかった。当院で 5 人の治療抵抗性 PAH 患者を対象として行った自主臨床試験においても、6 ヶ月間のイマチニブ投与により有意な血行動態の改善を示すことができなかった[4]。しかしながら、3 ヶ月間のイマチニブ投与により、PAH の重症度と相関があるとされている肺拡散能は有意な改善を認めた。また、イマチニブ投与 3 ヵ月後には血漿中血小板由来増殖因子(PDGF)は有意に低下した。イマチニブ投与前に PDGF が著しく上昇してい

た 2 例については、イマチニブ投与により PDGF が低下するとともに、3 ヵ月後に良好な(>15%)PVR の低下を得た。このことから、PDGF が上昇して肺動脈のリモデリングに特に強く関与しているような症例においては、イマチニブの有効性が期待できるのではないかと考えられ、追加の検証が必要と考えられた。

本研究の限界

本研究は単一施設の後ろ向きの解析であり、カテーテル検査のタイミングや治療薬追加の適応やタイミングは患者ごとに異なっていた。また、逐次併用療法群では一剤ずつ加えていくため必然的に改善までの時間は長くなり、初期併用療法群では改善までの時間が短くなると考えられるため、フォローアップカテーテルまでの期間が治療内容によって異なってしまうことも本研究の限界として挙げられる。今後、検査や治療のスケジュールを統一した前向き試験による検証が必要と考えられる。また、カテーテルと同じタイミングで6分間歩行試験や心肺機能検査が行われていなかったため、運動耐容能の変化を今回の解析に加えることができなかった。既にメタ解析により 6 分間歩行距離の変化は予後規定因子とはならないことが示されているが、より大きな血行動態の改善を得られるようになった現代においては、運動耐容能の改善もより大きくなることが期待され、最新治療下における運動耐容能の変化も今後検討するべきと考えられる。また、心エコーについても同様に必ずしもカテーテルと同じタイミングで行われていなかったため、今回の解析に加えることができなかった。

【結論】

使用可能な肺血管拡張薬が増え、著しい血行動態の改善が得られるようになった現代においては、PAH 患者の予後を改善させるためには BNP を 55.35pg/mL 未満に低下させること、及び mPAP をベースラインから 10mmHg 以上低下させることが必要と考えられた。また、十分な mPAP の低下を得るためには積極的な併用療法、特に初めから複数の肺血管拡張薬を使用する、初期併用療法が有用であることが示唆された。さらに、免疫抑制療法の適応と考えられる CTD-PAH の患者に対しては、免疫抑制療法も十分な mPAP の低下を得るために有用と考えられた。

【謝辞】

本研究全般ならびに論文作成にあたりましてご指導頂きました、東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授 小室一成先生、富山大学大学院医学薬学研究部内科学第二 教授 絹川弘一郎先生、東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師 渡辺昌文先生に深く御礼申し上げます。

【引用文献】

1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011 合同研究班報告)，肺高血圧症治療ガイドライン(2012 改訂版）

2) Hatano M, Yao A, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R. Acute effect of sildenafil is maintained in pulmonary arterial hypertension patients chronically treated with bosentan. Int Heart J. 52(4): 233-9. 2011

3) Hatano M, Yamada H, Fukuda K, Yoshioka K, Funauchi M, Kuwana M, Sata M, Taniguchi M, Nakanishi N, Saito T, Saji T, Sasayama S. Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics and exercise capacity in Japanese patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension. Heart Vessels. 2014. [Epub ahead of print]

4) Hatano M, Yao A, Shiga T, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R. Imatinib mesylate has the potential to exert its efficacy by down-regulating the plasma concentration of platelet-derived growth factor in patients with pulmonary arterial hypertension. Int Heart J. 51(4): 272-6. 2010

5) Fukada I, Araki K, Minatsuki S, Fujino T, Hatano M, Numakura S, Abe H, Ushiku T, Iwase T, Ito Y. Imatinib alleviated pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a patient with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. 15(2): e167-70. 2015

6) Minatsuki S, Miura I, Yao A, Abe H, Muraoka H, Tanaka M, Imamura T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinugawa K, Yao T, Fukayama M, Nagai R, Komuro I. Platelet-derived growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, imatinib, is effective for treating pulmonary hypertension induced by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. Int Heart J. 56(2): 245-8. 2015

7) 中村　祥子, 田辺 真彦, 波多野　将, 高橋 俊二, 岩瀬 拓士, 伊藤 良則. 乳癌骨転移治療中の低酸素血症で PTTM(pulmonary tumor thrombotic microangiopathy)の診断に至った 1 例. 乳癌の臨床. 29 巻 2 号: 185-190. 2014

8) Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gómez A, Martínez-Guerra ML, Beltrán M, Guerrero ML. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. Circulation. 89(4): 1733-44. 1994

9) Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G.. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 27(5): 589-95. 2006

10) Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension; Eur Respir J. 26(5): 858-63. 2005

11) Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical

events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. J Am Coll Cardiol. 260(13): 1192-201. 2012

12) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2015 [Epub ahead of print]

13) Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Nakano M, Tatebe S, Miyamichi S, Satoh K, Shimokawa H. Identification of new prognostic factors of pulmonary hypertension. Circ J. 74(9): 1965-71. 2010

14) Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, Savale L, Tchérakian C, Yaïci A, Achouh L, Parent F, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. Rheumatology. 49(3): 490-500. 2010

15) Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H. Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. Life Sci. 118(2):414-9. 2014

16) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 346(12): 896-903. 2002

17) Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G.Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension.N Engl J Med. 353(20): 2148-57. 2005

18) Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, Bouvaist H, Dauphin C, Picard F, Bulifon S, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J. 43(6): 1691-7. 2014

19) Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC. et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. Circulation. 127: 1128-38. 2013

20) Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial

hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 39(9): 1496-502. 2002

21) Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins IM, Channick R, Badesch D, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson C, Jeffs R. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 41(12): 2119-25. 2003

22) Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. Br J Clin Pharmacol. 60(1): 107-12. 2005

23) Wrishko RE, Dingemanse J, Yu A, Darstein C, Phillips DL, Mitchell MI. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. J Clin Pharmacol. 48(5):610-8. 2008

24) Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grünig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 373: 834-44. 2015

25) Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. Chest. 130(1): 182-9. 2006

26) Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, Satoh K, Miura Y, Tatebe S, Nochioka K, Aoki T, Do E Z, Shimokawa H.Circ J. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. 75(11): 2668-74. 2011

27) Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. Arthritis Rheum. 58(2): 521-31. 2008

略語表

I/HPAH：特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症

CTD-PAH：膠原病性肺動脈性肺高血圧症

CHD-PAH：先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症

PoPH：門脈肺高血圧症

ILD：間質性肺疾患

BSA：体表面積

Hb：ヘモグロビン

eGFR：推定糸球体濾過量

BNP：血漿中脳性利尿ペプチド

HR：心拍数

RAP：右房圧

mPAP：平均肺動脈圧

CI：心係数

PVR：肺血管抵抗