

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 波多野 将

【背景】

肺動脈性肺高血圧症(PAH)の治療目標として、かつて WHO 機能分類や運動耐容能の改善が重要とされてきた。しかし近年、短期間の運動耐容能の改善は必ずしも予後の改善にはつながらないことが明らかとなり、新たな治療目標の設定が求められるようになってきている。血行動態的治療目標としては、過去に心拍出量の正常化が予後の改善につながるということが報告されているが、これも現在使用可能な肺血管拡張薬のすべてが使用可能となる前に報告されたものである。そこで今回は、現代の最新治療が行えるもとの PAH の血行動態的治療目標を明らかにするため、本研究を計画した。

【方法】

2005 年 1 月から 2014 年 12 月までの間に当院で右心カテーテルを施行した PAH 患者のうち、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。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 月末までとし、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、ベースラインの肺血行動態指標、フォローアップ時のパラメータを、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。

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、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/m² 静注を 4 週間ごとに 6 回行うことを原則とした。

【結果】

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。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、各因子と平均肺動脈圧(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(Δ mPAP)、フォローアップ時の肺血管抵抗(PVR)、PVR の低下度(Δ PVR)、フォローアップ時の BNP が有意な予後規定因子であった。年齢で調整した多変量解析を行ったところ、 Δ mPAP 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。ROC 曲線から Youden Index を用いて定めた Δ mPAP 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、 Δ mPAP が 10 以上

(Δ mPAP \geq 10mmHg)と10未満(Δ mPAP<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。まず、 Δ mPAP \geq 10mmHg群と Δ mPAP<10mmHg群を比較すると、ベースラインでは Δ mPAP \geq 10mmHg群の方が有意にmPAPやPVRは高値であったが(順に48.9 \pm 11.3 vs 36.8 \pm 9.4 mmHg, $p<0.001$, 1017 \pm 563 vs 637 \pm 253 dyne \cdot sec/cm⁵, $p=0.001$)、治療によるmPAPやPVRの低下度が有意に大きく(順に-18.4 \pm 8.8 vs -1.1 \pm 8.9 mmHg, $p<0.001$, -539 \pm 510 vs -26 \pm 371 dyne \cdot sec/cm⁵, $p<0.001$)、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。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 Δ mPAP \geq 10mmHg群で有意に大きかった(0.57 \pm 0.77 vs 0.05 \pm 0.80 L/min/m², $p=0.02$)。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は Δ mPAP \geq 10mmHg群で有意に低値であった(81 \pm 114 vs 261 \pm 345 pg/mL, $p=0.02$)。治療内容としては、投与薬剤数は Δ mPAP \geq 10mmHg群で多い傾向にあった(2.3 \pm 1.1 vs 1.8 \pm 1.0, $p=0.09$)。免疫抑制療法を施行されていた10人を除いて解析すると、投与薬剤数は Δ mPAP \geq 10mmHg群で有意に多かった(2.6 \pm 0.8 vs 1.8 \pm 1.0, $p=0.003$)。フォローアップカテーテル施行後の予後について Δ mPAP \geq 10mmHg群と Δ mPAP<10mmHg群を比較すると、 Δ mPAP \geq 10mmHg群で有意に予後は良好であった($p=0.03$)。一方、フォローアップ時のBNP<55.35pg/mLとBNP \geq 55.35pg/mLの2群に分けて同様の検討を行ったところ、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($p<0.001$)。

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 \pm 0.5(ベラプロストを含めると3.0 \pm 0.8)であり、ベラプロストを含めない/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 \pm 1.0, 2.1 \pm 1.0、順に $p=0.04$, $p=0.02$)。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、 Δ mPAP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/逐次併用療法群より有意に改善度が大きかった(順に-23.5 \pm 12.2 vs -7.7 \pm 11.1 mmHg, $p=0.001$, -18.4 \pm 8.6 vs -7.7 \pm 11.1 mmHg, $p=0.006$)。予後については各群で有意差は認められなかった。

【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、過去の報告と矛盾しないものと考えられる。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(Δ mPAP)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 Δ mPAPは-11.4 \pm 12.3 mmHg、生存患者に限れば-14.4 \pm 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 Δ mPAP \geq 10 mmHg群と Δ mPAP<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、免疫抑制療法施行患者10人を除くと、投与薬剤数は Δ mPAP \geq 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。

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。しかしながら、I/HPAH 以外の PAH においては mPAP を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 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、治療開始時から複数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、それぞれの単剤群と比べて臨床的失敗のリスクを 50% 低下させることを報告している。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、予後としては有意差を認めなかったが、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 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 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。

PAH 治療においても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、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。なお、血管拡張薬の併用については、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。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 (-18.4 ± 8.6 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 vs 34.3 ± 11.7 mmHg, $p=0.02$)。また、予後についてはまだフォローアップ期間が短いものの、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、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。

【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、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。