

Topics 4

肺動脈性肺高血圧症
—治療戦略の新展開—田村 雄一^{a,b}/ 福田 恵一^a

要旨：エポプロステノール持続静注療法をはじめとする治療法の開発により，肺動脈性肺高血圧症の予後は劇的に改善している。我が国の肺高血圧センターにおける疾患の予後は，欧米のそれと比較してさらに良好であるが，その背景にあるのは，積極的な治療介入が行われていることと，治療のゴールを運動耐用量ではなく肺動脈圧にしていることである。他施設共同研究の結果，平均肺動脈が 44.5 mmHg 未満を達成できた症例が良好な予後を示したように，多剤併用療法およびエポプロステノール持続静注療法を躊躇しない治療戦略をとっていくことが，良好な予後を実現するために大切である。

キーワード：エポプロステノール，肺動脈圧，運動耐用量，治療のゴール
Epoprostenol, Pulmonary artery pressure,
Exercise tolerance, Treatment goal

連絡先：田村 雄一
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
^a慶應義塾大学医学部循環器内科
^bパリ大学国立肺高血圧症センター
(E-mail: ul@ta-mu.net)

Treatment goal の概念

エポプロステノール (epoprostenol) をはじめとする肺高血圧症の治療薬が承認されて以降、薬剤のない時代に比べて肺動脈性肺高血圧症の予後は飛躍的に改善した。慶應義塾大学病院においても図1に示すとおり、この10年間での特発性肺動脈性肺高血圧症患者の生命予後は10年生存率で85%に迫っており、薬剤のなかった時代と比較すると隔世の感がある¹⁾。

では、どのようにしてこのような良好な予後を実現化するに至ったのか、それを示す前に長期予後改善を約束するためのエンドポイントの設定がどのように行われてきたのかを解説する必要がある。

10年以上前に行われた国立循環器病研究センターからの報告では²⁾、診断時における6分間歩行距離が、予後を最もよく反映する指標であった(図2)。そのことから、短期的な運動耐用能の改善が良好な予後をもたらすと考えられ、その後の多くの肺高血圧症の臨床試験では、主要エンドポイントを6分間歩行距離の改善においたもの

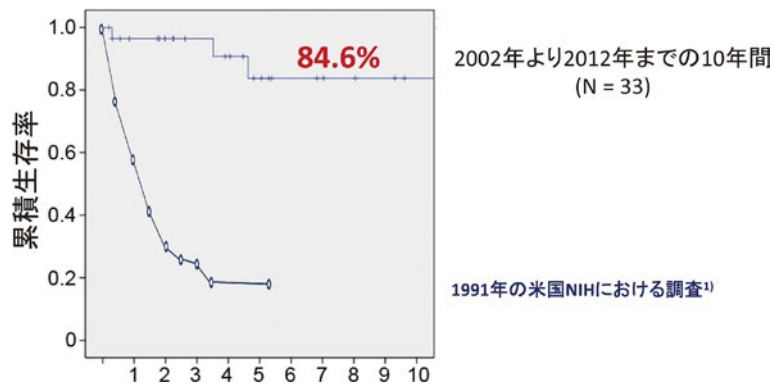


図1 慶應義塾大学病院における特発性肺動脈性肺高血圧症の生存曲線。

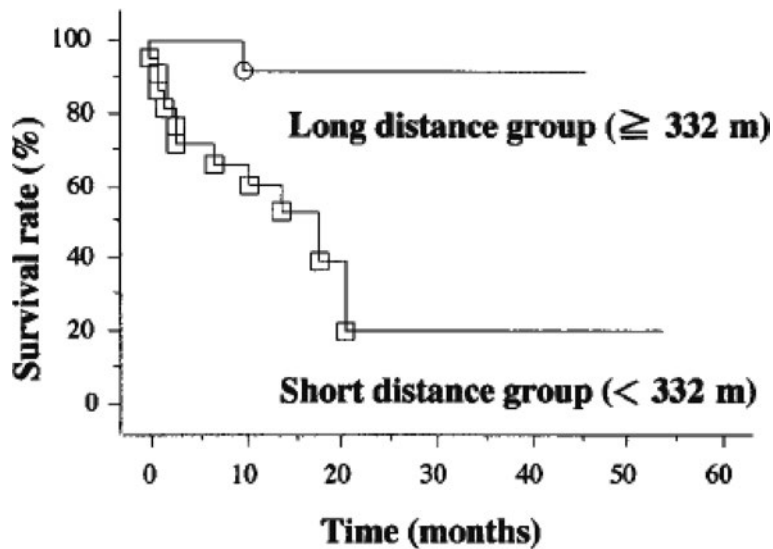


図2 6分間歩行距離が予後を反映する。
(Miyamotoら²⁾より引用)

が広く受け入れられてきた。

その後 2005 年に Hoeper らが行った報告³⁾で、運動耐用能の改善を治療の目標におき、その目標を達成できない場合には併用療法を進めていくという治療戦略が初めて明文化された。このとき、historical control 群と比較して良好な予後を実現した (図 3) ことから、肺高血圧症とくに肺動脈性肺高血圧症の治療においては、治療のゴール (treatment goal) というものが強く意識されるようになった。

運動耐用能の見直し

運動耐用能ひいては 6 分間歩行距離の改善が、肺高血圧症薬剤の開発や予後の改善に寄与したことは紛れもない事実である。これは希少疾患である肺高血圧症の薬剤開発において、ほとんど薬剤がない時代に死亡や入院などのいわゆる hard endpoint を設定することは、薬剤開発まで多大な時間を要することを意味するため、倫理的側面からもしかるべき措置であったといえる。しかし薬剤が充実してきた現在では、臨床試験の短期効果の指標としての 6 分間歩行距離の改善は必ずしも長期予後を反映するものではないこと (図 4)⁴⁾から、昨今では死亡や肺移植の施行および心不全による入院や症状の悪化に伴う薬剤の増量などエンドポイントと定義する time to clinical worsening (TTCW) という概念が臨床試験のエンドポイントとしても使用されるようになってきている。

ただし根本的な問題に戻ると、死亡にせよ TTCW にせよ状態の悪化を防ぐために、何をサロゲートマーカーすなわち goal に設定すればよいかに関しては、共通の見解は得られていない。それゆえ肺高血圧症の治療薬は向上しているものの、国際的にはこの 10 年で肺高血圧の予後が大きく改善しているわけではないのが現状である。

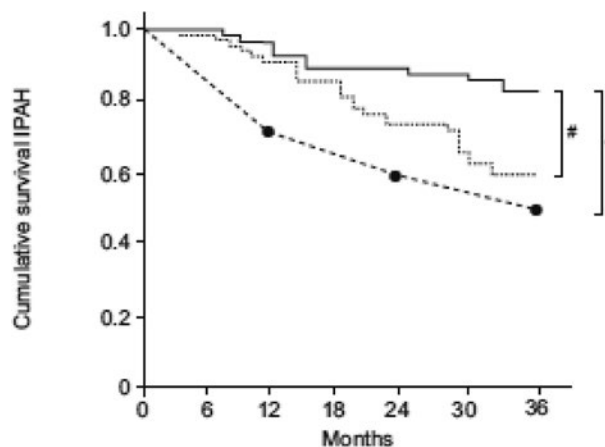


図 3 goal oriented treatmentが予後を改善する。Treatment goalを設定した場合 (—) には historical control (.....) および NIH 調査より計算した推定予後 (-●-) と比較して有意に予後を改善する。(Hoeper ら³⁾より引用)

Survival in idiopathic PAH patients after 3 months on epoprostenol

An improvement of 112 m in 6MWD:

- Significant improvement in exercise capacity
- No effect on survival

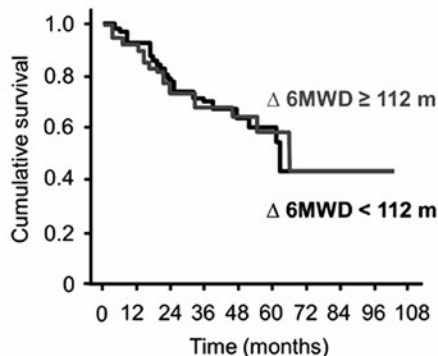


図 4 短期間での 6 分間歩行距離 (6MWD) の改善は予後の改善を意味しない。(Sitbon ら⁴⁾より引用)

表1 慶應義塾大学病院・杏林大学病院・岡山医療センターの3施設における調査：特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症初診時のデータ (n=120)

| | |
|--------------------------|--|
| 診断時平均年齢 | 32.8 ± 13.9 (歳) |
| 女性の割合 | 74.2 (%) |
| NYHA 心機能分類 (I/II/III/IV) | 2/14/81/23 |
| 6分間歩行距離 | 355.8 ± 123.1 (m) |
| BNP | 311.8 ± 330.4 (pg/ml) |
| 平均肺動脈圧 | 62.1 ± 14.7 (mmHg) |
| 肺血管抵抗 | 1,644.7 ± 884.4 (dyn/s/cm ⁵) |

肺動脈圧を治療ターゲットとした治療法

一方、先に示したとおり我が国では、欧米の成績と比較して良好な予後を担保することが示されている。そこで良好な予後を得るための因子に関して解析するために、慶應義塾大学病院・杏林大学病院・岡山医療センターの肺高血圧症センター3施設において、特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした後ろ向きの解析を行った。初診時のデータは表1に示すとおりである。

これらの肺高血圧症センターに紹介された例では、初診時の平均肺動脈圧が62.1 ± 14.7 mmHgと重症であるにもかかわらず、その5年生存率は89.5%とかなり高値であり、10年生存率も69.4%と高い値となっている。国外の同様の成績と比較するため、2002~2003年に登録されたフレンチレジストリの結果をひも解くと⁵⁾、日本における治療成績が際立って高いことが示唆されるであろう(図5)。

そこで、この良好な予後を確保するにあたっての因子を解析したところ、図6に示すとおり肺動脈圧の改善が最も寄与していることが示唆された。すなわち、治療期間内に平均肺動脈圧を44.5 mmHg未満まで改善することができた症例は10年生存率が90%前後であったのに対して、治療が遅れてしまったり、きわめて治療抵抗性であったりした症例は予後不良であった。もちろん治療介入を行った結果、治療反応性が良好であった群が良好な予後を示すことは自明であるが、その「治療に対する良好な反応」とは平均肺動脈圧の低下であるということが、この結果から示唆された。

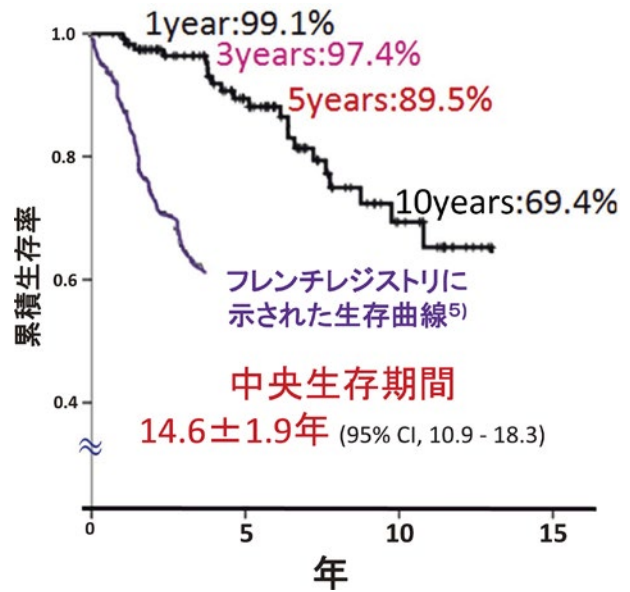


図5 日本の主要施設における特発性/遺伝性肺高血圧症の予後。

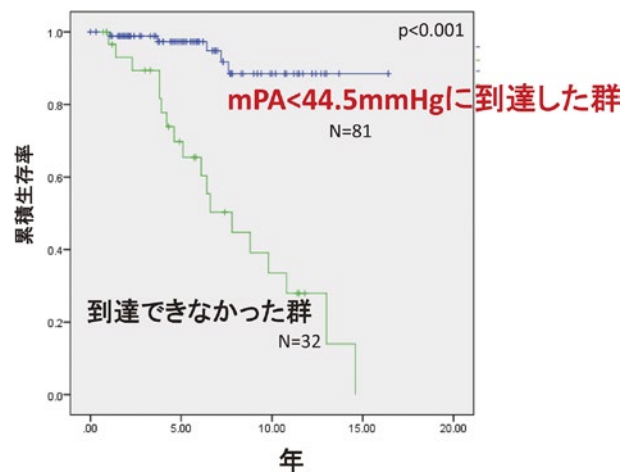


図6 平均肺動脈の改善が肺高血圧症における良好な予後を約束する。

肺動脈圧の低下を実現するために

治療ターゲットとして、肺動脈圧の低下を目指せばよいことが明らかとなってきた一方で、それをどのように達成していくかが次のポイントになる。我が国において肺動脈性肺高血圧は特定疾患に指定されていることから、積極的な併用療法を行っても患者の金銭負担が増加する

ことはきわめて少なく、最良の予後を得るための治療に集中することができる。その結果、慶應義塾大学病院においても多くの患者が併用療法を受けているのが現状である。図7に示すとおり、全体の3/4分近い患者が併用療法を受けており、2剤併用の患者のうちの約半数はPDE5阻害薬とエンドセリン受容体拮抗薬の併用療法である。このように多くの症例では、積極的な併用療法を実施することで良好な予後を達成しているわけであるが、一方で内服薬だけでは治療抵抗性で、エポプロステノール持続静注療法を要する症例が存在することも確かである。慶應義塾大学病院では、以下の基準を満たす場合にエポプロステノール持続静注療法の導入を検討している

(1) 右心不全所見がある (NYHA IV)。

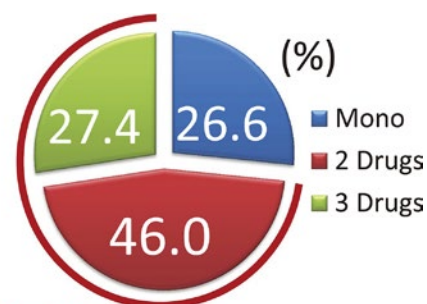
(2) 右心不全はないが著明な肺高血圧所見を認める (平均肺動脈圧 >55 mmHg)。

(3) 右心不全もなく肺高血圧症は40~55 mmHgだが、内服薬を2~3剤投与したにもかかわらず治療抵抗性で進行が速い。

しかしエポプロステノール持続静注療法は、点滴を自分で調整したり、24時間アイスパックを備えたポンプからの投与を要したりすることなどから、患者の治療quality of life (QOL) に及ぼす影響は無視できない。そこで治療コンプライアンスを少しでも高め、エポプロステノール持続静注療法の導入が遅くならないようにするために、常温安定性エポプロステノールの自主臨床試験を行った⁶⁾。すなわち、すでに従来のエポプロステノールの投与を受けている8例 (平均投与量: 40.1 ng/kg/min)

を対象に、切り替え直後および12週間後の、血行動態への影響およびQOLの変化に関して調査を行った。すると図8に示すとおり平均肺動脈圧をはじめとする血行動態への影響は認められず、治療法に関するQOLの評価では治療における利便性の項目で有意に改善を認めることができた。

特発性肺動脈性肺高血圧症の治療はさまざまな製剤が使用されるようになってきているが、最も危惧されるのは、肺動脈圧の改善が十分に得られていないにもかかわらず単剤で治療されていたり、エポプロステノール持続静注療法の使用を躊躇されたりすることである。そういったことを克服するためにも、少しでも多くの患者の



73.4%が併用療法を受けている

図7 慶應義塾大学病院における単剤・併用療法の内訳 (N = 94)。

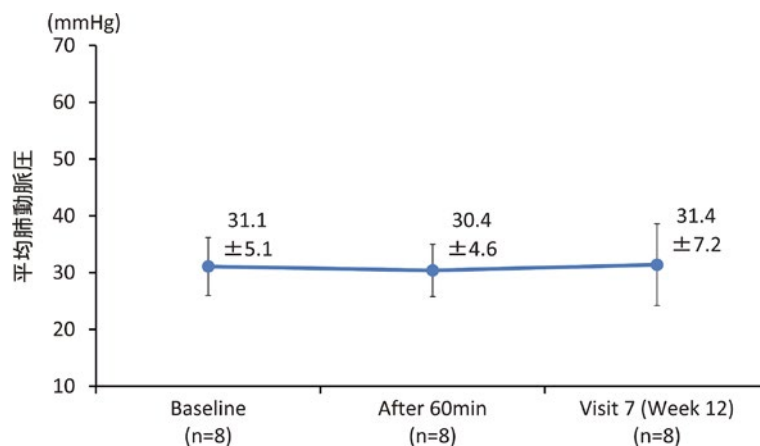


図8 常温安定性エポプロステノール製剤切り替え後の平均肺動脈圧。
(Tamuraら⁶⁾より改変)

治療受け入れを改善できる手段を介して、最適な治療を積極的に行っていくことが求められる。また、それによって患者自身も、今後より良好な予後を享受できる。

おわりに

これまで述べてきたように、特発性肺動脈性肺高血圧症の治療は積極的な治療介入による平均肺動脈の低下を治療のゴールとし、多剤併用およびエポプロステノール持続静注療法の積極的な使用を躊躇しないことで、欧米の治療成績と比較してもそれを凌駕する成果を実現できる可能性がきわめて高い。一方で、希少疾患であることから現在でも診断や積極的な治療介入まで時間を要してしまう症例も数多く存在し、慶應義塾大学病院に紹介された例のうち治療抵抗性の例はそういった要素が強い。今後の課題は、早期診断のための疾患啓蒙活動と、肺動脈圧の低下をゴールとしたときの積極的な治療介入という、治療戦術の普及にある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：田村雄一：講演料 (グラクソ・スミスクライン, アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン), 研究費・助成金 (大塚製薬), 寄付講座 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン), 福田恵一：特許使用料 (DNABEC), 講演料 (アステラス製薬, ファイザー, 興和創薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, バイエル薬品, 田辺三菱製薬), 研究費・助成金 (バイエル薬品), 奨学寄付 (アステラス製薬, 第一三共, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 田辺三菱製薬, 大塚製薬, ファイザー),

寄付講座 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン, 第一三共).

引用文献

- 1) D'Alonzo GE, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
- 2) Miyamoto S, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
- 3) Hoeper MM, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.
- 4) Sitbon O, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
- 5) Humbert M, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156-63.
- 6) Tamura Y, et al. Evaluation of a new formulation of epoprostenol sodium in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (EPITOME4). *Adv Ther* 2013; 30: 459-71.

Abstract

The new treatment strategy for pulmonary arterial hypertension

Yuichi Tamura^{ab} and Keiichi Fukuda^a

^aDepartment of Cardiology, Keio University School of Medicine

^bCentre National de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère, Université de Paris

Because of specific treatment options, such as epoprostenol infusion therapy, the prognosis of pulmonary arterial hypertension (PAH) has dramatically improved. Compared with prognoses reported from Western countries, those in Japanese centers for PAH are better because Japanese specialists perform advanced therapies and make treatment goals that are not exercise tolerance, but pulmonary artery pressure. The research from multi-Japanese PAH centers revealed that patients achieving mean pulmonary artery pressure of less than 44.5 mmHg had good prognosis. This result suggests that advanced multiple drug treatment containing epoprostenol without hesitation improves prognosis.