

全身性強皮症における肺高血圧症の診断と治療の進歩

Progress in the diagnosis and treatment of scleroderma associated pulmonary hypertension



波多野 将

Masaru HATANO

東京大学医学部附属病院循環器内科

◎全身性強皮症(SSc)に伴う肺高血圧症(PH)は肺動脈性肺高血圧症(SSc-PAH)のみならず、間質性肺疾患に伴うPH、左心疾患に伴うPHなど、さまざまな原因のPHをきたしうる。さらに近年、SSc-PAHの患者には肺静脈閉塞症の合併頻度も高いことが報告され、SSc患者に合併するPHの病態をさらに複雑にしている。また、PAHの動脈病変自体も特発性PAHのそれとは異なり内膜の線維化が主体であり、このことが近年飛躍的な進歩を遂げている肺血管拡張薬への反応性の違いにつながっているものと考えられている。SSc-PAHは現代においてもきわめて予後不良な疾患であるが、一方でスクリーニングが可能な疾患でもあるため、早期発見早期治療に努めることが重要である。また、SSc-PAHに対する肺移植の成績もけっして悪くはないことも明らかとなってきているため、治療抵抗性の重症例に対しては早めの肺移植登録も考慮するべきである。



SSc-PAH, 肺静脈閉塞症(PVOD), 三尖弁圧較差, Detect study, 肺移植

全身性強皮症(SSc)に伴う肺高血圧症(PH)の分類

肺高血圧症(PH)とは肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、安静時の平均肺動脈圧が25 mmHg以上のものをいう。肺動脈圧が上昇する原因にはさまざまなものがあり、表1のように分類される¹⁾。肺動脈性肺高血圧症(PAH)は主として肺の抵抗血管である数十～数百 μm レベルの細小動脈レベルにおいて“血管リモデリング”とよばれる血管内皮細胞の肥厚や中膜平滑筋細胞の過剰増殖の結果、肺動脈の内腔が狭小化することによって生じる。また、PAHの発症には血管収縮や血栓形成も関与していると考えられている。強皮症はPAHをきたす代表的な疾患であり、わが国からの報告では強皮症患者におけるPAHの合併率は5～11%とされており¹⁾、海外ではその合併率は30%近くにも上るとの報告もある²⁾。また、強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症(SSc-PAH)は

PAHのなかでもとくに予後不良であることが知られており、Fisherらによれば、特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)の1年生存率が97.4%、3年生存率が88.6%であるのに対し、SSc-PAHではそれぞれ82.5%、48.2%にすぎない³⁾。さらに、近年

サイドメモ

三尖弁圧較差(TRPG)

右心房と右心室の圧較差のことであり、三尖弁逆流速度(TRV)から簡易ベルヌーイ式 $\text{TRPG} = 4(\text{TRV})^2$ を用いて計算する。これに右房圧を足すと右心室収縮期圧(≡肺動脈収縮期圧)が推定できるため、非侵襲的な肺動脈圧の測定法として広く用いられている。推定右房圧はしばしば5 mmHgあるいは10 mmHgといった固定値が用いられるが、より詳細な右房圧を下大静脈径と呼吸性変動の程度から推定する方法も提唱されている。

表 1 肺高血圧症の分類¹⁾

第1群. 肺動脈性肺高血圧症(PAH)	第2群. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
1) 特発性肺動脈性肺高血圧症(idiopathic PAH: IPAH) 2) 遺伝性肺動脈性肺高血圧症(heritable PAH: HPAH) 1. BMPR2 2. ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1 3. 不明 3) 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症 4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (associated PAH: APAH) 1. 結合組織病 2. AIDS ウイルス感染症 3. 門脈肺高血圧 4. 先天性心疾患 5. 住血吸虫症	1) 左室収縮不全 2) 左室拡張不全 3) 弁膜疾患 4) 先天性/後天性の左心流入路/流出路閉塞
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) 第1''群. 新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)	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 1) 慢性閉塞性肺疾患 2) 間質性肺疾患 3) 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 4) 睡眠呼吸障害 5) 肺胞低換気障害 6) 高所における慢性曝露 7) 発育障害
	第4群. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)
	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 1) 血液疾患(慢性溶血性貧血, 骨髄増殖性疾患, 脾摘出) 2) 全身性疾患(サルコイドーシス, 肺 Langerhans 細胞組織球症, リンパ脈管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎) 3) 代謝性疾患(糖原病, Gaucher 病, 甲状腺疾患) 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

では第1'群としてPAHの亜型に位置づけられ、PAHよりもまれな疾患と考えられていた肺静脈閉塞症(PVOD)様の病態を合併する頻度が強皮症患者では非常に高いということが明らかとなってきた。Overbeekらは8名の限局皮膚硬化型全身性強皮症(lcSSc)に合併するPAH患者と11名のIPAH患者について肺移植などの際に得られた病理組織像を検討し、IPAHでは11名中3名にしか認めなかった肺静脈の線維化が、lcSSc-PAHでは全例で認められたことを報告している⁴⁾。さらに、lcSSc-PAHでは8名中4名にPVODで認められるような肺うっ血像を認めた。一方、Gunterらは、前毛細管性PHを呈するSSc患者26名のCT画像を解析したところ、肺門や気管支リンパ節腫大、小葉中心性のすりガラス影、小葉間隔壁の肥厚といった、PVODで認める特徴的な所見を高率に有し、16名(61.5%)の患者でこれらの所見を複数認めた⁵⁾。さらに、これらの患者においては臨床経過もPVODに類似しており、8名(50%)が肺血管拡張薬投与により肺水腫を生じており、3年後の生存率も30%以下と、PVODに特徴的なCT所見をひとつ以下しか有しなかった患者の約80%と比べ、生命予後も有意に($p=0.03$)

悪かった。ただし、これらの患者においては当然動脈病変も合併していることに注意が必要である。つまりSSc患者においては高率にPAHとPVODを合併すると理解するべきである。ここで、表2にIPAHとPVODの鑑別点を示した⁶⁾。SSc-PAHに合併するPVODの場合においては疫学的事項についてはかならずしもこの表にあてはまる必要はないが、間質性肺疾患(ILD)がないか、あってもごく軽度なにもかかわらずDLCOやPaO₂が高度に低下している症例や、PVODに特徴的なCT所見を呈する症例、肺血管拡張薬の投与により肺水腫を呈する症例などにおいてはPVODの合併を念頭におくべきである。

また、SSc-PAHにおいては動脈病変そのものもIPAHとは異なる特徴を有している。さきのOverbeekらの報告によれば、SSc-PAHにおいてはIPAHで認める中膜の血管平滑筋の増殖性病変は少なく、逆にIPAHではあまり認めない内膜の線維化がSSc-PAHにおいては病変の主体となっている⁴⁾。このようなPVOD様病変の合併や動脈病変の特徴が後に述べる治療に対する反応性や予後に大きく影響を及ぼしているため、SSc-PAHをみるうえではこれらの特徴をよく理解している

表 2 IPAHとPVODの鑑別⁶⁾

	IPAH	PVOD
遺伝子変異	10～40%に BMPR2 遺伝子の変異	BMPR2 遺伝子変異例の報告あり
疫学/危険因子		
男女比	女性：男性=2：1	女性：男性=1：1
喫煙歴	無関係	喫煙者に多い
化学療法の既往	症例報告あり	症例報告あり
身体所見		
ラ音の聴取	なし	可能性あり
ばち状指	可能性あり	可能性あり
咯血	可能性あり	可能性あり
呼吸機能検査		
FEV ₁ , FVC, TLC	正常(あるいは軽度の拘束性障害)	正常(あるいは軽度の拘束性障害)
DLCO および DLCO/VA	しばしば低下	IPAH よりも低下
安静時 PaO ₂	しばしば低下	IPAH よりも低下
気管支肺胞洗浄	正常	潜在性肺胞出血の可能性あり
管理・治療		
NO 吸入による急性肺血管反応試験	Ca 拮抗薬の長期の反応性や予後の予測に有用	Ca 拮抗薬の反応性の予測には役に立たない (Ca 拮抗薬導入により肺水腫のおそれあり)
PAH 治療薬に対する反応	血行動態, WHO 機能分類, 予後を改善	肺水腫を惹起して病態を悪化させる可能性あり. 病状の一時的な安定化には有用であることがあるが, 原則肺移植までの橋渡しの治療

IPAH：特発性肺動脈性肺高血圧症，PVOD：肺静脈閉塞症，FEV₁：努力性呼気一秒量，FVC：努力性肺活量，TLC：全肺気量，DLCO：肺拡散能，VA：肺胞換気量，PaO₂：動脈血酸素分圧，NO：一酸化窒素，PAH：肺動脈性肺高血圧症。

必要がある。

さらに、強皮症には間質性肺疾患(ILD)を合併することも多いが、表1からわかるようにこれも肺高血圧症の原因疾患となる(ILD-PH)。ILD-PHはSSc-PAHよりもさらに予後不良であることが知られている⁷⁾。また、強皮症の患者では心筋病変も合併するため、“平均肺動脈圧(mPAP)≥25 mmHgかつ肺動脈楔入圧>15 mmHg”によって定義される左心疾患に伴う肺高血圧症(PVH)を呈することもあるので、注意が必要である。実際、アメリカおよびカナダで組織されたPHAROS registryのデータによれば、肺高血圧症と診断された71名の強皮症患者のうち、69%(49名)はSSc-PAHであったが、21%(15名)はILD-PAH、10%(7名)はPVHであった⁸⁾。以下、本稿ではSSc-PAHを中心に述べるが、強皮症に合併するPHについて考える際には上記の事実をつねに念頭においておく必要がある。

強皮症に伴うPAHのスクリーニング

一般にPHの確定診断は右心カテーテルによるが、スクリーニングには心エコーおよび呼吸機能検査における肺拡散能(DLCO)が有用である。ヨーロッパのガイドラインによれば、心エコーにて三尖弁逆流速度(TRV)>3.4 m/s(≡三尖弁圧較差(TRPG)>46 mmHg)であればPHの可能性が高く、逆にTRV≤2.8 m/s(≡TRPG≤31 mmHg)かつPHを疑わせるその他のエコー所見(右心系の拡大、心室中隔の扁平化、右室壁の肥厚)がなければPHの可能性は低いとされている⁹⁾。また、SSc-PAHに限っても、TRPG≥45 mmHgであれば特異度97%、陽性適中率98%でPHを予測できるとされる¹⁰⁾。呼吸機能検査については%DLCOの低下がPHのスクリーニングにとくに有用とされ、%DLCO<55%または%FVC/%DLCO≥1.6の場合にはPHの可能性が高い^{8,10)}。

また、SSc-PAHのスクリーニングについては、北アメリカとヨーロッパを中心として18カ国62施設466名が参加して行われたDetect studyの結

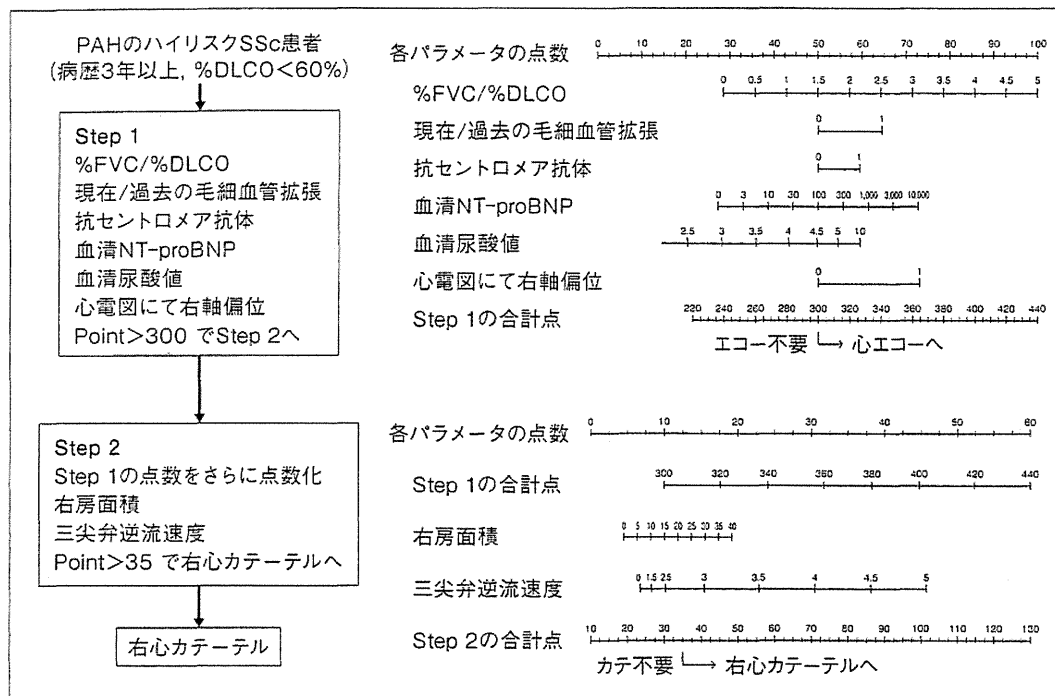


図1 SSc-PAHのスクリーニングアルゴリズム¹¹⁾

果が2013年に発表された¹¹⁾。これによれば、まずステップ1で6つの非侵襲的パラメータ(呼吸機能検査における%FVC/%DLCO, 現在/過去の毛細血管拡張, 抗セントロメア抗体, 血清NT-proBNP, 血清尿酸値, 心電図での右軸偏位の有無)を点数化し、一定以上であればステップ2として心エコーによる評価を行う。心エコーでは右房の面積と三尖弁逆流速度を点数化し、これが一定以上であれば右心カテーテルを行ってPHの確定診断を行うというものである(図1)。このアルゴリズムを用いると、右心カテーテルまで行った患者のうち実際にPHと診断されるのは35%(69/198)ほどであるが、見落としが4%ときわめて少ないため、優れたSSc-PAHのスクリーニングアルゴリズムとして現在推奨されている。

SSc-PAHの治療の進歩

SSc-PAHに限らず、現在PAH治療の中心となっている治療薬はプロスタサイクリン(PGI₂)誘導体, エンドセリン(ET)受容体拮抗薬, ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬である。現在、わが国において、PGI₂誘導体は内服薬であるベラプロストおよびその徐放剤と静注薬であるエポプロステノール(本誌発売時には皮下注または静注で

使用するトレプロステニールも販売となっている予定)、ET受容体拮抗薬はET_AおよびET_Bの両者を阻害するボセンタンとET_Aのみを阻害するアンプリセンタン、PDE5阻害薬はシルデナフィルとタダラフィルがPAHに対して保険適応を得ている。「全身性強皮症ガイドライン」では図2に示すようにWHO機能分類に応じてこれらの薬剤を使い分けることを推奨しているが、さきに述べたようにSSc-PAHは治療抵抗性で予後不良であるため、実際には単剤では効果不十分なことがほとんどで、これらの薬剤の併用療法が行われることが多い¹²⁾。実際、多くの観察研究や無作為化試験で併用療法の有用性が報告されており、今後その必要性はますます高まっていくものと思われる。また、WHO機能分類Ⅲ度またはⅣ度の重症例ではエポプロステノールの使用が考慮されるが、エポプロステノールは換気血流ミスマッチをきたして酸素化を悪化させる可能性があるため、ILDを合併していることの多い強皮症患者に対する使用は慎重に判断することが求められる。また、図2に示したように、膠原病性のPAHの場合には免疫抑制剤の使用も考慮されるが、SSc-PAHに関しては免疫抑制剤の有効性が期待できるケースは少なく、その適応も慎重に判断すべき

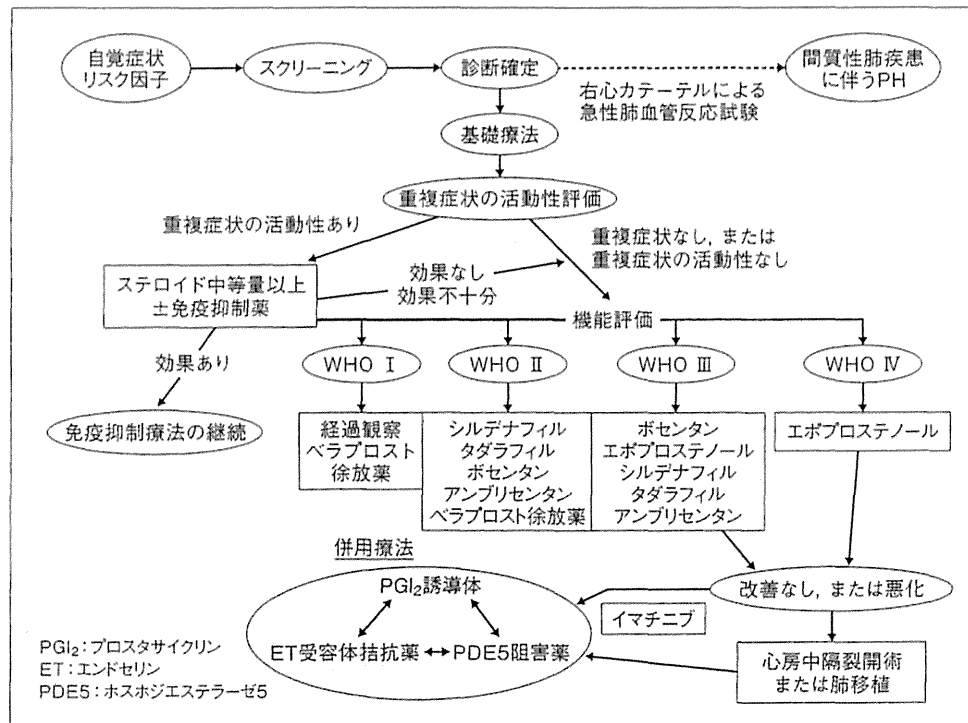


図 2 SSc-PAHの治療指針¹²⁾

である。

近年、PAH 治療薬として開発が進められていた血小板由来増殖因子(PDGF)受容体阻害薬であるイマチニブについては、14カ国で202人が参加して国際共同Ⅱ/Ⅲ相試験が行われた(IMPRESS Study)¹³⁾。これによれば、一次エンドポイントである24週後の6分間歩行の変化について、実薬群ではプラセボ群に比べて32 m(95%信頼区間: 12~52 m, $p=0.002$)の延長を、副次評価項目の肺血管抵抗についてもプラセボ群に比べて379 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ (95%信頼区間: -502~-255 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, $p<0.001$)の改善を認めた。ところが、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ず、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%), とく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なった。このため、イマチニブはわが国をはじめ各国でPAHに対する適応拡大の承認申請が行われたものの、いずれも承認には至らなかった。しかし、OverbeekらがSSc-PAH(5名), IPAH(9名), PVOD(9名)の患者の肺組織において種々のレベルの血管におけるPDGF受容体 β (PDGFR- β)の

発現を検討したところ、IPAHやPVODの患者ではPDGFR- β が発現していない症例もあったのに対しSSc-PAHでは全例でPDGFR- β が発現しており、その強度も強かったことを報告している¹⁴⁾。このことから、SSc-PAHにおける血管リモデリングにおいてはIPAHに比べてよりPDGFの関与が深いことが示唆され、イマチニブはSSc-PAH治療にはやはり有効なのではないかと著者は考えており、今後さらなる検証が行われることを期待している。イマチニブの開発が中止されて以降、あらたな作用機序をもったPAH治療薬の開発は停滞傾向にあるが、抗CD20モノクローナル抗体のリツキシマブについては皮膚の線維化やILDに対して有効であることが示され¹⁵⁾、SSc-PAHに対しても現在海外で第Ⅱ相試験が進行中である¹⁶⁾。

以上のように、SSc-PAHは治療抵抗性で予後不良であることから、肺移植レシピエント登録が可能な年齢(両肺移植ならば55歳未満、片肺移植ならば60歳未満)の患者では早めに登録を考慮すべきである。SScのような全身疾患では肺移植を行っても肺以外の全身の合併症のために予後が不良なのではないかという懸念から、これまでは肺移植に対しては消極的に考えられてきたのでは

表 3 基礎疾患別肺移植後の生存率¹⁶⁾

Reference	N	30日生存率		6カ月生存率		1年生存率		2年生存率		3年生存率	
		SSc	Non-SSc	SSc	Non-SSc	SSc	Non-SSc	SSc	Non-SSc	SSc	Non-SSc
Pakhale(2002)	9	88.9%	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA
Massad(2005)	47	85%	NR	NR	NR	67.6%	75.5%	58%	66.5%	45.9%	58.8%
Schachna(2006)	29	69%	80%ILD 79%IPAH	69%	80%ILD 79%IPAH	59%	59%ILD 74%IPAH	52%	37%ILD 58%IPAH	NR	NR
Shitnit(2009)	7	NR	NR	NR	NR	88%	84%	NR	NR	73%	NR
Saggar(2010)	15	NR	NR	NR	NR	93.4%	86.9%	80%	71.1%	NR	NR
Crespo(2011)	67	91%	95%	NR	NR	73%	86%	NR	NR	NR	NR
Sottile(2011)	22	NR	NR	85%	90%ILD 90%IPAH	79%	83%ILD 90%IPAH	NR	NR	68%	69%ILD 90%IPAH

SSc：全身性強皮症，Non-SSc：SSc以外の基礎疾患，ILD：間質性肺炎患，IPAH：特発性肺動脈性肺高血圧症，NA：該当なし，NR：報告なし。

ないかと思われる。しかし、SSc-PAHやSSc-ILDのために肺移植を受けた患者の予後は30日で69～91%，1年で59～93%，3年で46～73%と、報告によって数字に差はあるものの、それぞれの報告においてはSSc以外の基礎疾患により肺移植を受けた患者の成績とほとんど差がないことが明らかとなっており(表3)¹⁷⁾、今後は、SSc-PAHの患者においては治療抵抗性であれば積極的に肺移植レシピエント登録を行っていくべきと考えられる。

文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011年度合同研究班報告)。肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)。
- 2) Gabrielli, A. et al. : Scleroderma. *N. Engl. J. Med.* **360**(19) : 1989-2003, 2009.
- 3) Fisher, M. R. et al. : Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.*, **54**(9) : 3043-3050, 2006.
- 4) Overbeek, M. J. et al. : Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis : a distinctive vasculopathy. *Eur. Respir. J.*, **34**(2) : 371-379, 2009.
- 5) Günther, S. et al. : Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.*, **64**(9) : 2995-3005, 2012.
- 6) Huertas, A. et al. : Pulmonary veno-occlusive disease : advances in clinical management and treatments. *Expert. Rev. Respir. Med.*, **5**(2) : 217-229, 2011.
- 7) Mathai, S. C. et al. : Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases : impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.*, **60**(2) : 569-577, 2009.
- 8) Hinchcliff, M. et al. : Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma(PHAROS) : baseline characteristics and description of study population. *J. Rheumatol.*, **38**(10) : 2172-2179, 2011.
- 9) Galiè, N. et al. : Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation(ISHLT). *Eur. Heart J.*, **30**(20) : 2493-2537, 2009.
- 10) Mukerjee, D. et al. : Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*, **43**(4) : 461-466, 2004.
- 11) Coghlan, J. G. et al. : Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis : the DETECT study. *Ann. Rheum. Dis.*, **73**(7) : 1340-1349, 2014.
- 12) 全身性強皮症診療ガイドライン。全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会。
- 13) Hooper, M. M. et al. : Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension : results of the randomized IMPRES study. *Circulation.*, **127**(10) : 1128-1138, 2013.
- 14) Overbeek, M. J. et al. : Platelet-derived growth factor receptor- β and epidermal growth factor receptor in pulmonary vasculature of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension versus idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary veno-occlusive disease : a case-control study. *Arthritis Res. Ther.*, **13**(2) : R61, 2011.
- 15) Jordan, S. et al. : Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis : an analysis from the European Scleroderma Trial and Research(EUSTAR)group. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014(in press).
- 16) National Institutes of Health Clinical Center. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II multicenter trial of a monoclonal antibody to CD20(rituximab)for the treatment of systemic

sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH). NCT01086540. Bethesda, M. D. : National Institutes of Health : 2012. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01086540>.

Accessed December. 12 : 2012.
17) Khan, I. Y. et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir. Med.*, **107**(12) : 2081-2087, 2013.

* * *

座談会

肺高血圧症の 最近の話題

— Report from PH Forum —



司会

百村 伸一 先生

自治医科大学附属さいたま医療センター
センター長 / 循環器科 教授

ご出席

川口 鎮司 先生

東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授

田村 雄一 先生

慶應義塾大学医学部
先進肺高血圧治療学講座 特任助教

波多野 将 先生

東京大学医学部附属病院循環器内科 助教

(五十音順)

近年、肺動脈性肺高血圧症(PAH)に対する内科的治療法が飛躍的に発展し、本領域に対する関心が高まっている。2013年2月に開催された第5回肺高血圧症ワールドシンポジウム(ニース会議)、および2014年4月にリスボンで開催された13th International Pulmonary Hypertension Forum (PH Forum)でも新たな臨床分類や治療に関する最新知見が報告・討論された。本座談会では、PH Forumに参加したエキスパートの先生方をお招きし、最新トピックスについて日本独自の立場から討論いただいた。

Pharma Medica Vol.32 No.7 2014 51

Presented by Medical*Online

はじめに

百村 2014年4月, 'International Pulmonary Hypertension Forum' (以下PH Forum) がリスボンにて開催されました。本日はPH Forumにご出席された先生方にお集まりいただき, 「肺高血圧症の最近の話題」とのテーマで討議していきたいと思ます。PH Forumでは2013年に開催された肺高血圧症ワールド・シンポジウム(ニース会議)での変更ポイントに関連するテーマを中心に, 多彩な話題が各セッションで取り上げられました。まずは印象に残ったセッションについて感想をお伺いします。

川口 プレナリーセッションはニース会議での変更ポイントが中心でしたが, 機能分類や治療に大きな変化はなく, ダナポイント会議以降の5年間で蓄積されたエビデンスに関する報告が多かったように思います。私の専門領域からすると, 膠原病性PH(CTD-PH)は特発性肺動脈性PH(IPAH)に比べて予後不良であるとのフランスの報告が印象に残りました。膠原病性PHは膠原病内科の診療内でPHを発見されることが多く, 自覚症状により受診するIPAHより早期に診断できるはずですが, 報告ではNYHA/WHO機能分類Ⅲ~Ⅳ度と重症化してからの介入が多いことが明らかになりました。これは治療開始基準が依然として肺動脈平均圧(mean PAP) $\geq 25\text{mmHg}$ であるため, ボーダーラインPHでは経過観察となってしまうことに起因します。治療介入効果をmean PAP $\geq 25\text{mmHg}$ とmean PAP $< 25\text{mmHg}$ で比較検討したエビデンスはなく, 国際的な多施設共同臨床試験の必要性を感じました。

田村 PH Forumの 'Advancing the field - A closer look at PAH management' では, フランスのグループからup-front combination therapyの知見報告がありました。日本では積極的にup-front combination therapyが行われていますが, 国外からの報告は初となります。今後, 国外でup-front combination therapyの妥当性が検証されることを大いに期待しています。

波多野 私はニース会議で改訂された臨床分類・治療指針が各国でどのように実践されているかに関心があり, 症例レベルで各国のアップグレードの程度が示され

た 'Patient cases - Case-based learning in PAH' が印象に残りました。世界に比べて日本の治療レベルは決して低くなく, むしろ牽引できる立場にあると実感できたセッションです。Up-front combination therapyのように先進的な治療を先取りしながらエビデンスを発信できていないのは日本の課題ですが, 国際的なチームを組織してエビデンスを確立できれば, 臨床において一歩進んだ治療ができると期待しています。

ニース会議の変更ポイント

百村 続いて, ニース会議での変更点について田村先生に解説いただきます。

田村 2013年のニース会議においてはダナポイント分類からいくつかの変更点が討議されました。ニース分類はダナポイント分類からそれほど大きな変更点はなく, 第1群の新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)が第1群の亜型に移動し, 第1群の遺伝性PAHに疾患関連遺伝子SMAD9, CAV1, KCNK3が追加され, 慢性溶血性貧血(chronic haemolytic anaemia)が第5群に移動となりました。また, 区域性肺高血圧(segmental PH)が第5群に追加されたほか, 第2群の左心性疾患に伴うPH(PH-LHD)に先天的・後天的な左心の流入路・流出路障害が追加されています(表1)¹⁾。

一方, 治療アルゴリズムについても大きな変更はなされず, 予後を改善する薬剤というエビデンスをもとに推奨されたエポプロステノールおよび新しいエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)の追加が主な改訂ポイントです。この新しいエンドセリン受容体拮抗薬はエビデンスレベルが高いのですが, 推奨度I・エビデンスA or B (Ia or Ib)と従来の形で群分けがなされました(表2)²⁾。

百村 その他, ニース会議ではout of proportion PHがisolated post-capillary PHとcombined post-capillary and pre-capillary PHと呼び名が変更になったことも変更点の1つですね。

ボーダーラインPHの診断・治療

百村 続いて, ボーダーラインPHの診断・治療の話題に移りたいと思います。PHをどのように早期に発見

し、いかに治療介入していくべきか、各先生にお考えを伺います。

波多野 ニース会議およびPH Forumにより、ボーダーラインPHに関しては日本が独自の路線を歩んでいると感じました。ボーダーラインPHを1年間経過観察するとPAPが上昇するだけでなく、ボーダーラインPHへの治療介入でPAPが低下するとのエビデンスも報告されていますが、ガイドラインで取り上げられるには至っていません。

川口 進行性の病態を含む膠原病領域では、ボーダーラインPHでの治療介入に前向きです。しかしエビデンスがないため、mean PAP < 25mmHgでは治療介入ができません。強皮症に伴うPHのmean PAPとIPAHのmean PAPとでは、同じ25mmHgでも病態、機能分類、予後が大きく異なります。

田村 ボーダーラインのIPAHであれば肺循環障害のみであるため治療介入しやすいのですが、強皮症に伴うPHでは肺循環だけでなく肺実質にも障害があることが多く、間質性肺炎や拡張障害、場合によっては肺静脈閉塞症(PVOD)なども併存します。つまり、強皮症に伴うPHは複合的な要素で成立しているため、



百村 伸一 先生

自治医科大学附属さいたま医療センター
センター長/循環器科 教授

mean PAP \geq 25mmHgでも介入すべきでない患者が含まれるはずで。一方、20mmHgで肺循環障害が成立しているケースもありますので、mean PAPの基準値を引き下げるのであれば他の負荷試験を追加して複合的に診断し、介入不要な患者群をスクリーニングすべきです。

表1 肺高血圧症臨床分類(ニース会議改訂)

- | | |
|---|--|
| <p>1. Pulmonary arterial hypertension</p> <p>1.1 Idiopathic PAH</p> <p>1.2 Heritable PAH</p> <p>1.2.1 BMPR2</p> <p>1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KONK3</p> <p>1.2.3 Unknown</p> <p>1.3 Drug and toxin induced</p> <p>1.4 Associated with</p> <p>1.4.1 Connective tissue diseases</p> <p>1.4.2 HIV infection</p> <p>1.4.3 Portal hypertension</p> <p>1.4.4 Congenital heart disease</p> <p>1.4.5 Schistosomiasis</p> <p>1* Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis</p> <p>1** Persistent PH of the newborn (PPHN)</p> <p>2. PH due to LHD</p> <p>2.1 LV systolic dysfunction</p> <p>2.2 LV diastolic dysfunction</p> <p>2.3 Valvular disease</p> <p>2.4 Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies</p> | <p>3. PH due to lung diseases and/or hypoxia</p> <p>3.1 COPD</p> <p>3.2 Interstitial lung disease</p> <p>3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern</p> <p>3.4 Sleep-disordered breathing</p> <p>3.5 Alveolar hypoventilation disorders</p> <p>3.6 Chronic exposure to high altitude</p> <p>3.7 Developmental lung diseases</p> <p>4. CTEPH</p> <p>5. PH with unclear multifactorial mechanisms</p> <p>5.1 Hematologic disorders: chronic hemolytic anemia, myeloproliferative disorders, splenectomy</p> <p>5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis</p> <p>5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders</p> <p>5.4 Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure, segmental PH</p> |
|---|--|

LHD : left heart disease ; LV : left ventricular ;
COPD : chronic obstructive pulmonary disease ; CTEPH : chronic thromboembolic pulmonary hypertension

(文献1より改変引用)

Pharma Medica Vol.32 No.7 2014 53



川口 鎮司 先生
東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授

川口 治療介入によって病態が悪化する場合、その根拠はPVODに求められます。PAHを呈する疾患のなかでもPVODはまれであり、その予後は約1年ときわめて予後不良な疾患です。現状では肺移植しか治療法がなく、PVOD症例は肺移植希望登録となりますが、ボセンタンやPDE5阻害薬などの経口PAH治

療薬だけでどの程度維持が可能でしょうか。

波多野 強皮症に合併するPVODは静脈病変のみのピュアなPVODではないため、PHに対する治療はもちろん必要です。しかし治療後もPVODの要素は残りますし、治療によってPVODが前景化してしまうケースも少なくありません。

田村 PHの複数のコンポーネントを考えながらPAH治療薬を漸増し、PVODを悪化させない治療バランスを見極めていくしかないですね。

百村 特に強皮症でmean PAPが20mmHgを超えているケースでは複数の要素が考えられます。早期にボーダーラインPHを診断し、早期介入のエビデンスを作っていく必要がありますね。

新たなPAH治療薬の登場

① 臨床試験の新しいエンドポイント

百村 新しいエンドセリン受容体拮抗薬の第Ⅲ相試験SERAPHIN 試験においては、ハードエンドポイントに近いMorbidity/Mortalityが1次エンドポイントとして取り入れられました。これはニース会議

表2 PAH治療薬による重症度別初期治療 (ニース会議改訂)

Recommendation (Evidence ^a)	FC II	FC III	FC IV
I (A or B)	Ambrisentan, Bosentan, Macitentan ^{††} , Riociguat ^{††} , Sildenafil, Tadalafil	Ambrisentan, Bosentan, Epoprostenol i.v., Iloprost inhaled, Macitentan ^{††} , Riociguat ^{††} , Sildenafil, Tadalafil, Treprostinil s.c., inhaled ^{††}	Epoprostenol i.v.
IIa (C)		Iloprost i.v. ^{††} , Treprostinil i.v. [†]	Ambrisentan, Bosentan, Iloprost inhaled and i.v. ^{††} , Macitentan ^{††} , Riociguat ^{††} , Sildenafil, Tadalafil, Treprostinil s.c., i.v., inhaled ^{††}
IIb (B)		Beraprost [†]	
IIb (C)		Initial combination therapy	Initial combination therapy

Yellow: Morbidity and mortality as primary endpoint in randomised controlled study or reduction in all-cause mortality (prospectively defined). Level of evidence is based on the functional class (FC) of the majority of the patients of the studies.
[†] Approved only by the FDA (macitentan, riociguat, treprostinil inhaled); in New Zealand (iloprost i.v.); in Japan and S. Korea (beraprost).
^{††} Positive opinion for approval of the CHMP of EMA.
^{†††} Approved by the EMA on 20 December, 2013.

§ 本邦未承認薬

(文獻2より改変引用)

の改訂に追加採用された根拠の1つと考えられます。SERAPHIN 試験の評価について、まずは田村先生にお伺いします。

田村 SERAPHIN 試験の意義を考えるうえで6分間歩行距離テスト(6MWD)は重要です。従来の大規模臨床試験は、短期間での6MWDの改善をエンドポイントとして評価してきました。これは疾患の性質上短期間での承認が望ましかったためであり、これまでの臨床試験結果と薬剤の価値が棄損されるわけではありません。しかし、長期的にみると6MWDの改善群と非改善群で予後に差がないなどの問題があり、近年は1次エンドポイントを6MWDではなくMorbidity/Mortalityに置く試験デザインが求められています。

PAH患者の予後を長期間フォローアップし、ハードエンドポイントに近いMorbidity/Mortalityを1次エンドポイントに設定した点では、SERAPHIN試験は従来のPAHのトライアルと大きく異なります。新しいエンドセリン受容体拮抗薬投与による実際の予後については今後長期にわたる検証が必要ですが、短期間での6MWDの改善よりは妥当性が高いことが示され、PAH治療薬の評価は新たな時代に突入したと感じます。

百村 ありがとうございます。今後はMorbidity/Mortalityをエンドポイントとする臨床試験が増えていくのでしょうか。

田村 たとえばボセンタンとの2剤の直接比較ができないのであれば、より強いエビデンスが出てこない限りはガイドライン上の推奨薬は変わらないでしょう。新しい作用機序をもつ薬剤は従来通り短期間での承認が望ましく、一方で従来の3系統の治療薬と同じ作用機序で新薬が登場した場合、Morbidity/Mortalityを取り入れた第Ⅲ相試験が必要になると考えられます。

百村 川口先生、SERAPHIN試験と新しいエンドセリン受容体拮抗薬についてどうお考えですか。

川口 従来のボセンタンで併用できなかったカルシニューリン阻害薬が併用できるという点で、われわれ膠原病内科医にとっては非常に画期的です。また、強皮症に合併しやすい薬剤性肝障害や自己免疫性肝炎を考へても肝障害発現頻度の低い新しいエンドセリン受容体拮抗薬は使いやすく、膠原病の治療を行うう



田村 雄一 先生

慶應義塾大学医学部先進肺高血圧治療学講座
特任助教

えて期待できる薬剤です。

波多野 そうですね。従来のエンドセリン受容体拮抗薬では肝障害や浮腫などの問題で高用量が使えないケースが少なくありません。新しいエンドセリン受容体拮抗薬では低用量群と高用量群で副作用の発現頻度に差がないとのことですので、高用量を必要とする患者さんにとっても大きな意味をもつと期待しています。欧米では既に承認されていますので、ドラッグラグを解消する意味でも本邦での迅速な承認に期待したいと思います。

② 室温安定エポプロステノールの現状

百村 新しい治療薬として、室温安定エポプロステノールが登場して1年が経過しました。波多野先生はその位置づけをどうお考えですか。

波多野 当院では原則的に従来のエポプロステノールから室温安定エポプロステノールに切り替えています。ただ、調製や薬液交換、管理などを患者さんご自身が行うため、入院での切り替えとしています。従来のエポプロステノールで安定していると入院を避けて切り替えないケースもありますが、入院が必要なイベントが起こればその機会を捉えて切り替えます。従来の調製法との違いが問題との声もありますが、当院のスタッフで試したところ従来のエポプロステノールよりも調製時間は短く、慣れの問題と思われる。コンプラ



波多野 将 先生
 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教

イアンスや病棟での薬液交換などの利便性を考慮すると、国内では室温安定エポプロステノールへの切り替えが進んでいくのではないのでしょうか。

田村 エポプロステノールから室温安定エポプロステノールへの切り替えを検討した臨床試験EPITOME-2試験においても、患者さんの薬剤に対する治療満足度

スコアの治療利便性ドメインはベースラインから切り替え3ヵ月後に改善を示しました(図1)⁴⁾。これまで静注療法を躊躇していた患者さんで導入可能になる可能性があり、QOL向上の観点からも期待できます。

当院では外来で極力切り替えるようにしていますが、慣れていないと高用量の調製は時間がかかりますので、高用量を必要とする患者さんは入院で指導のうえで切り替えています。中用量までの外来での切り替えについても、現時点で問題は起きていません。

百村 室温安定エポプロステノールを使用するためにはコメディカルチームの協力が重要ですね。

田村 患者さんから得たフィードバックを臨床現場に還元する意味でも、また新薬に対する患者さんの不安を払拭する意味でも、具体的なイメージをもって対処できるコメディカルチームの貢献は非常に大きいと思います。

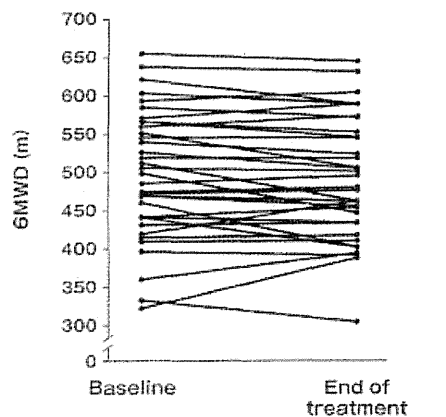
Up-front combination therapyと長期予後

百村 PH Forumでは、up-front combination therapyに関する話題が取り上げられました。先ほど

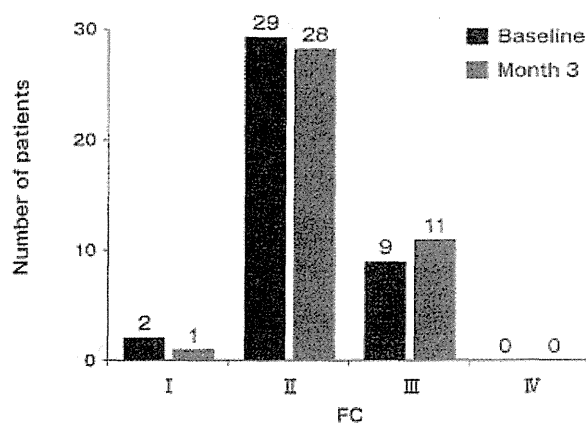
図1 従来のエポプロステノールと室温安定エポプロステノールにおける6MWDおよびNYHA心機能分類の改善度比較

EPITOME-2: Patients switched from epoprostenol to room temperature stable epoprostenol

Individual changes in 6MWD from baseline to month 3 (n = 40)



FC at baseline and month 3 (n = 40)



6MWD: 6-minute walk distance; FC: functional class

(文献4より改変引用)

日本はup-front combination therapyに関しては世界に一步先んじているというお話がありました。田村先生はどのようにお考えですか。

田村 ‘Patient cases - Case-based learning in PAH’は、エボプロステノールの意義が再確認されたセッションでした。ガイドラインでもⅣ度の重症例にはエボプロステノールのみクラスⅠaの推奨であり(表2)、重症例に関してはエボプロステノールを軸に治療戦略を立てるべきという考えが強調されたことから、今後はエボプロステノールを含むup-front combination therapyの重要性が増してくると考えられます。‘Combination therapy in PAH - A status update’のセッションでも短期間ながら血行動態の改善を認めたことが報告され、重症例におけるup-front combination therapyの有用性が示されています。日本の治療レベルに時代が追いついてきたと感じる一方、波多野先生が指摘されたようにエビデンスの発信が遅れをとっていることも否めません。わが国全体で取り組むべき課題であると強く感じます。

波多野 重症例に対するエボプロステノールと経口PAH治療薬のup-front combination therapyに関しては、フランスPHレジストリの解析結果が報告されています⁵⁾。エボプロステノール単独群とup-front combination therapy群の1年推定生存率および3年推定生存率を比較すると、up-front combination therapy群でより良好な生存率が得られたという最新知見です。そこで問題となるのは、エボプロステノールを含むcombination therapyと経口薬のみのtriple combination therapyの区別です。重症例ではエボプロステノール併用で予後は改善しますが、軽症例に導入する際のリスクを考慮する必要があります。まずはエボプロステノールの導入基準を明確化するエビデンスを確立すべきかと思えます。

私個人の方針としては、経口薬のみのtriple combination therapy開始後1~2ヵ月で経過がみえてくるため、Ⅲ度以上の症例に対しては経口3剤導入後1ヵ月で十分な改善が得られない場合にエボプロステノールを導入します。

川口 膠原病性のPHに関していえば、エボプロステノールを導入しても予後が改善することはほぼありま

せん。また強皮症では感染症リスクが高くなるため、Ⅳ度の重症例のみ導入しています。強皮症ではすでにベラプロストが投与されているため、Ⅱ~Ⅲ度ではボセンタン、PDE5阻害薬の2剤を足してup-front triple combination therapyを行います。Ⅰ度やボーダーラインPHに関しては保険適応の問題がありますので、レジストリの解析などにより知見を蓄積していく必要があると考えています。

百村 長期予後のためにも早期にup-front combination therapyを行うほうがよいとお考えですか。

川口 強皮症は予後がきわめて悪く、ほかに治療選択肢がない状況ですので、できるだけ早期に介入して悪化を防ぐことが重要と考えています。

波多野 今後はup-front combination therapyで複数の治療薬の組み合わせを考えつつ、イベントで予後を反映する治療戦略が必要になるでしょう。エビデンスレベルとしてはMorbidity/Mortalityを取り入れた臨床試験には劣りますが、PH Forumでも諸外国の大規模なレジストリが報告に挙がっていたように、レジストリからエビデンスを引き出し、治療選択に反映させる時代になると思います。

わが国のガイドラインと今後の展望

百村 近年、「肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)」が改訂され、第5回肺高血圧症ワールドシンポジウム(ニース会議)の結果も一部加味されました。ニース会議や欧州心臓病学会(BSC)/欧州呼吸器病学会(ERS)のガイドライン改訂を受けて、今後わが国のガイドラインはどう変わっていくのでしょうか。

田村 日本では近年Clinical Question(CQ)形式が推奨されていますので、網羅的なガイドラインが整備される一方で、実臨床で出会う疑問を解決するための実践的なガイドラインも登場するでしょう。現状では日本発のエビデンスがきわめて少ないため、欧州や米国、ワールドシンポジウムの結果を反映したものにとどまっていますが、今後は日本からエビデンスを発信し、英語に翻訳されるような日本独自のガイドラインの作成が望まれます。

波多野 日本独自のエビデンスに基づくガイドライン

を作成する際に課題となるのは、採用した治療法の有用性が何らかの理由で否定されてしまうリスクです。このリスクを回避するために海外のガイドラインを敷衍するわけですが、日本ではup-front combination therapyはもちろん、慢性血栓塞栓性PH (CTEPH) に対する経皮的バルーンカテーテル肺動脈形成術 (BPA) など独自の知見が蓄積されていますので、海外のものから一步踏み込んだガイドラインの作成が可能ではないかと思えます。

川口 CQ形式の普及については実感するところですが、膠原病領域でエビデンスレベルを記載するとAやBはほとんどなく、大半は専門家の合意が勧告の主要な根拠となるエビデンスレベルCとなってしまう。一方で、PH領域に向けて膠原病領域が出せるエビデンスがあるのではないかと感じています。全身性エリテマトーデス (SLE) は免疫抑制療法が奏功するため、PHが合併しても原疾患を治療することで改善しますが、予後が悪い強皮症では原疾患が改善されずにPHが表面化します。しかし正確かつ迅速に診断が行えるわが国であれば、海外では見逃されてしまうSLEに合併するPHの存在をスクリーニングできるはずで

百村 各領域の専門家が一丸となり、エビデンス確立に向けて協力していく体制が望まれますね。

それでは最後に、今後のPH診療への期待と展望についてひと言ずつお願いします。

波多野 PH治療はこの5～10年で著しい進歩を遂げ、5年生存率が8割以上という時代を迎えました。PH治療の目標は長期生存にシフトし、治療において専門医が果たすべき役割はますます大きくなっています。もはや個別の医師による専門治療ではなく、ガイドラインやレジストリなどを整備して患者さんが日本全国どこでも同レベルの治療を受けられるように均てん化していくことが課題であり、われわれ専門医の責任でもあると考えます。

川口 10年以上前、強皮症に合併するPH症例の5年生存率はきわめて不良でした。それが今や4割に近くなり、日本だけのデータでいえば9割以上になります。特に初期症例で治療介入すると死亡率は非常に低くなる手応えがありますので、ボーダーラインPHに対するup-front combination therapyの有用性については活発な議論が必要です。

田村 本領域の5年後、10年後を考えると、数年先までに臨床応用される新薬から先、つまり次世代の治療薬については見通しが立たない状況です。そういったなか、われわれ専門医は最適なcombination therapyに向けて各治療薬の使い方を見極めながら、次のブレイクスルーを期待したいと思えます。

百村 本日はPH Forumに参加された先生方をお招きし、最新のトピックスであるニース会議の変更点、ボーダーラインPHの診断・治療、Moribidity/Mortalityをエンドポイントに取り入れたSERAPHIN試験と治療薬の評価のありかた、そして日本が牽引すべきup-front combination therapyについてお話を伺ってまいりました。次世代のPH診療のために、世界をリードする日本独自のエビデンスの確立に期待しております。

本日はありがとうございました。

REFERENCES

- 1) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62: D34-41, 2013
- 2) Galie N, Corris PA, Frost A, et al: Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62: D60-72, 2013
- 3) Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al: Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369: 809-818, 2013
- 4) Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, et al: EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 167: 210-217, 2014
- 5) Bergot E, Sitbon O, Cottin V, et al: Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: data from the French pulmonary hypertension registry. *Int J Cardiol* 172: 561-567, 2014

提供：アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社

新たな肺高血圧症治療薬としての riociguat

東京大学医学部附属病院循環器内科 はたの まさ 波多野 将

はじめに

現在、エンドセリンを介した経路、プロスタサイクリンを介した経路と並び、一酸化窒素 (NO) を介した肺血管拡張の経路は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の病態生理に関わる重要な経路として広く認識されている。これらの経路の中であって、NO 経路の薬剤は換気血流ミスマッチを悪化させないという優れた特性を有しているが、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬である riociguat は、この経路に作用する新たな薬剤として期待を集めている。

riociguat は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) のみならず、慢性血栓塞栓症性肺高血圧症 (CTEPH) にも有効性が示されている。大規模臨床試験において CTEPH に対して有効性が示された肺血管拡張薬は riociguat が世界ではじめてであり、わが国においてもアデムパスという商品名で「外科的治療不適応または外科的治療後に残存・再発した CTEPH」を適応症として2014年4月に薬価収載され、PAH については現在承認申請中である。

さらに riociguat は左心不全に合併する肺高血圧症 (PH-LHD) にも有用である可能性があり、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

そこで今回、本稿では riociguat の薬理作用および PAH, CTEPH, PH-LHD に対するエビデンスについて解説する。

riociguat

NO を介した血管拡張反応解明の歴史は、1980年に Robert Francis Furchgott らが、血管を弛緩させる物質である内皮細胞由来弛緩因子 (EDRF) が血管内皮細胞から分泌されることを報告したことにさかのぼる。その後、1986年 Louis J. Ignarro, Furchgott らにより EDRF は NO であることが明らかにされた。NO は図1のように、血管平滑筋内でセカンドメッセンジャーであるサイクリック GMP (cGMP) を介して血管拡張作用を有する。このため、PAH の分野でもこの経路に作用して肺動脈平滑筋を弛緩させる薬剤の開発が進められてきた。現在すでに NO 吸入が新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) に、また、ホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬が PAH 治療薬として広く臨床応用されているが、近年 NO 経路に作用する次世代の薬剤としてグアニル酸シクラーゼ刺激薬が注目を集めている。

可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬である riociguat は sGC 活性を刺激して細胞内の cGMP の濃度を上昇させ、血管平滑筋を弛緩させる。図1に示すように、これは NO 経路に含まれるものではあるが、riociguat には sGC の内因性 NO に対する反応性を増強する作用のみならず、NO による刺激がない状況でも sGC を直接刺激するという2つの作用があるという点が、NO の

[Key words] 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGc), riociguat, 換気血流ミスマッチ

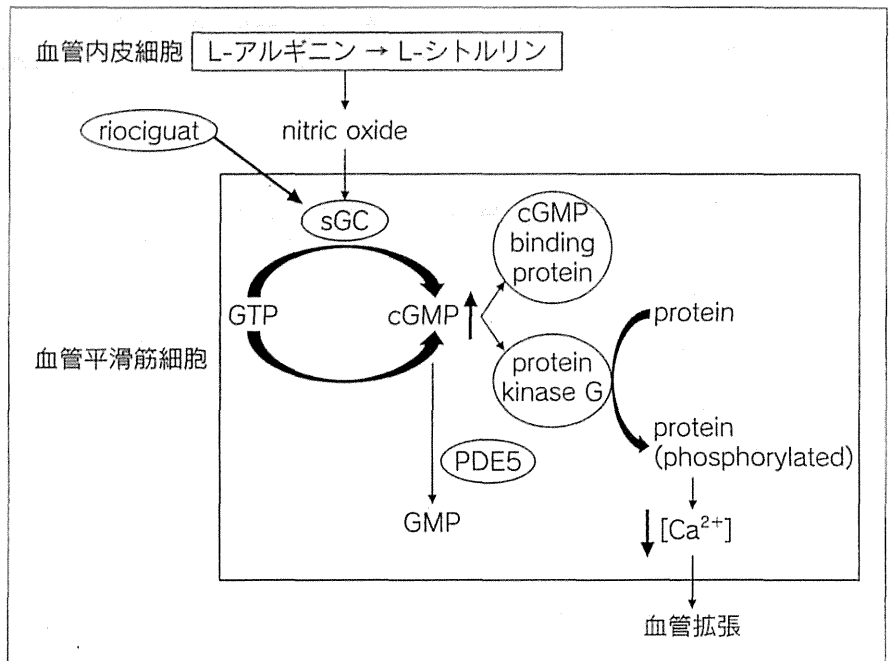


図1 riociguatの作用機序

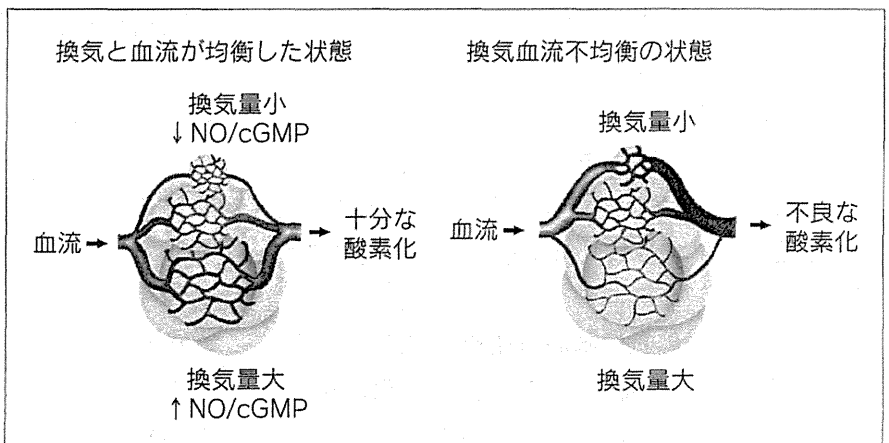


図2 肺内でNOが換気血流の均衡に果たす役割
(文献1より引用, 改変)

存在下で効果が期待できるPDE5阻害薬との大きな違いである。PAH患者の肺においてはNOの産生が低下していることが知られているため、NO依存性に効果を発揮するPDE5阻害薬では効果に限界があると思われるが、NO非依存性にも作用できるriociguatにはより強力な作用が期待される。

また、健常肺においてNOは換気と血流の均衡を保つのに重要な役割を果たしているといわれている。すなわち、NOの少ない部分の血管は収縮して換気量も少なく、NOの豊富な部分の血管は換気量も多い(図2)¹⁾。プロスタサイクリン製剤

のような選択性のない血管拡張薬は換気血流ミスマッチを惹起して酸素化を悪化させてしまうことがあるが、riociguatのようなNO経路に作用する薬剤は有効な換気を行っている部分を選択的に拡張して換気血流の均衡を崩さないことが期待される。実際、Beckerらは、片肺換気中のミニブタに対してエンドセリン受容体拮抗薬であるbosentan、PDE5阻害薬であるsildenafil、riociguatを投与したところ、riociguatを投与したときよりも動脈血酸素飽和度の低下が少なかったことを報告している²⁾。

riociguatについてはPAH、CTEPH、PH-LHD

に対する効果を検討した国際共同試験が行われ、各試験についてすでに結果が示されているので、これらについて順に解説する。

1. riociguat の PAH に対する効果

riociguat に関しては PAH および CTEPH に対して良好な成績を示した第Ⅱ相試験³⁾の結果を受け、引き続き30ヵ国124施設が参加して第Ⅲ相の国際共同治験 (PATENT study) が行われた⁴⁾。これは、PAH 患者443人をプラセボ群、1日最大2.5 mg×3回内服する群 (2.5 mg 群)、1日最大1.5 mg×3回内服する群 (1.5 mg 群) を2:4:1に分けて行った二重盲検試験であり、主要評価項目は12週後における6分間歩行距離の変化であった。この結果、プラセボ群では12週後の6分間歩行距離は平均6 m 減少したのに対し、2.5 mg 群では平均30 m 増加とプラセボ群に比し有意な改善を認めた (95%信頼区間20~52 m, $p < 0.001$) (図3)。また、副次評価項目である肺血管抵抗や NT-proBNP の変化に関しても、いずれもプラセボ群に比し2.5 mg 群で有意な改善を認め (順に -9 ± 317 vs. -223 ± 260 dyne·sec/cm⁵, $p < 0.001$, 232 ± 1011 vs. -198 ± 1721 pg/mL, $p < 0.001$)、臨床的悪化を認めた患者 (PH による入院, PAH 治療薬の追加, PH 悪化による6分間歩行距離の持続的減少, WHO 機能分類の持続的な悪化, 死亡のいずれかで定義) の割合も2.5 mg 群で有意に低かった (6% vs. 1%, $p = 0.005$)。また、サブ解析においては、エンドセリン受容体拮抗薬もしくはプロスタサイクリン製剤 (経口, 吸入, 皮下注のいずれか) による前治療を受けていた群 (131名) における6分間歩行距離の変化は+34 m と、前治療なしの群 (123名) における変化 (+38 m) と差がなく、riociguat は前治療の有無によらず有効であることが示唆された。

さらに、PATENT study については先行試験のいずれの群の患者も1回最大2.5 mg まで内服できるように再度用量調節を行って長期経過観察する試験 (PATENT 2) が引き続き行われたが、1年後の6分間歩行距離は先行試験のいずれの群

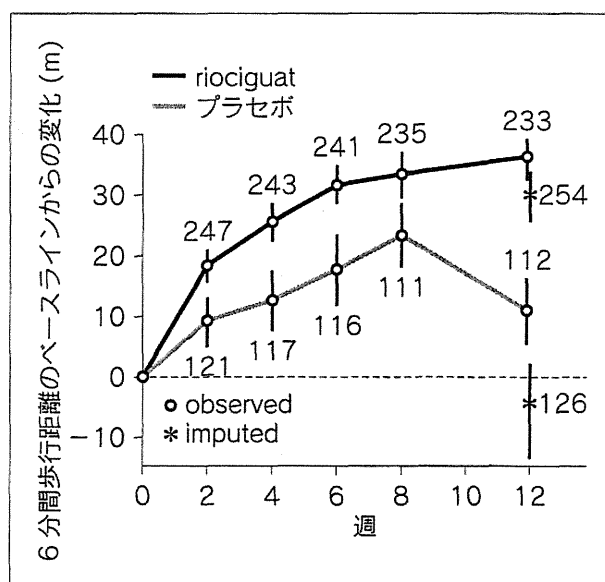


図3 PATENT study における6分間歩行距離のベースラインからの変化

observed: 実際に検査を行えた人の結果 (数字は患者数), imputed: 死亡や臨床的悪化などにより検査を行うことができなかった患者の結果を0 m としたときの結果 (数字は患者数)。 (文献4より引用)

でも先行試験終了時より延長しており (2.5 mg 群: 400 m→417 m, 1.5 mg 群: 406 m→417 m, プラセボ群: 390 m→426 m), riociguat の効果は長期にわたって持続することが示唆された⁵⁾。

一方、PATENT study においてはriociguat と同じNO経路の薬剤であるPDE5阻害薬との併用は禁止されたが、PDE5阻害薬との併用の効果を検討する試験として、PATENT PLUS という試験が行われた⁶⁾。これはsildenafilを90日以上内服しているPAHの患者に対して、12週間のriociguat もしくはプラセボの追加投与を行った二重盲検試験であるが、この結果ではriociguat は肺血行動態、6分間歩行距離、WHO 機能分類などにおいてプラセボ群に比して有効性を示すことができなかった。さらに、両群において同様に体血圧が低下し (仰臥位収縮期血圧においてプラセボ群 -20.2 ± 12.9 mmHg vs. riociguat 群 -20.7 ± 18.0 mmHg)、12週間の試験期間中には両群間で投与中止イベントの差はなかったものの、全例に対して実薬投与を行った長期継続試験に移行後、6件 (35%) で投与中止に至る有害事象が発

生したため、現状では安全性の面で sildenafil と riociguat の併用は原則禁忌と考えられる。

2. riociguat の CTEPH に対する効果

riociguat については PATENT study と同時に riociguat に対しても国際共同第Ⅲ相試験 (CHEST study) が行われた⁷⁾。こちらは外科的治療不適応または外科的治療後に残存・再発した CTEPH の患者を対象として26ヵ国89施設で261人が参加し、プラセボ群と実薬群 (1日最大2.5 mg×3回内服) が1:2の割合で割り付けられた。この結果、プラセボ群では16週後の6分間歩行距離は平均6 m減少したのに対し、実薬群では平均39 m増加とプラセボ群に比し有意な改善を認めた (95%信頼区間25~67 m, $p < 0.001$) (図4)。また、副次評価項目の肺血管抵抗や NT-proBNP の変化に関しても、いずれもプラセボ群に比し実薬群で有意な改善を認めたが (順に 23 ± 274 vs. -226 ± 248 dyne·sec/cm⁵, $p < 0.001$, 76 ± 1447 vs. -291 ± 1717 pg/mL, $p < 0.001$)、臨床的悪化を認めた患者 (PHによる入院, PAH治療薬の追加, PH悪化による6分間歩行距離の持続的減少, WHO機能分類の持続的な悪化, 死亡のいずれかで定義) の割合は両群で有意差は認めなかった (6% vs. 2%, $p = 0.17$)。また、先に述べたように riociguat は換気血流ミスマッチを悪化させないことが期待されるが、この試験においても PaO₂ がプラセボ群でベースラインの 69 ± 11 mmHg から16週後に -5 ± 12 mmHg 悪化したのに対し、実薬群では 70 ± 12 mmHg から -3 ± 15 mmHg の悪化と、両群間で差を認めなかった。

また、サブ解析においては、外科的治療不適応の CTEPH 患者 (121名) における6分間歩行距離の変化は +54 m、外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者 (52名) では +27 m と、いずれもプラセボ群に比べて延長しており、いずれの群においても riociguat が有効であることが示された。

CHEST study においても PATENT study と同様、先行試験の実薬群、プラセボ群ともに1回

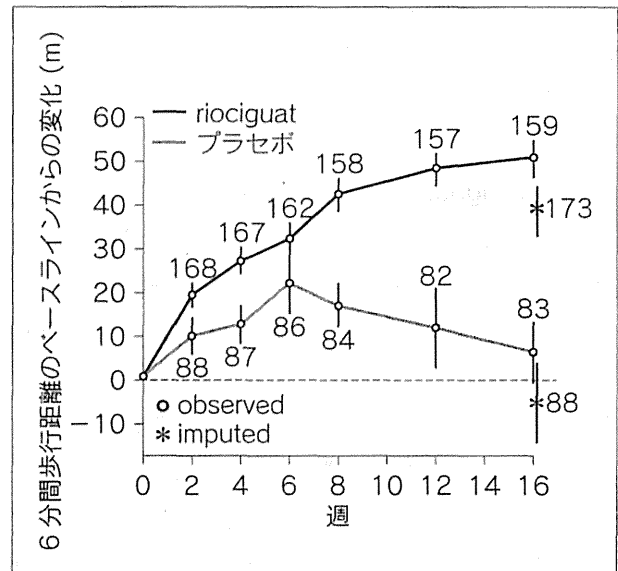


図4 CHEST study における6分間歩行距離のベースラインからの変化

observed: 実際に検査を行えた人の結果 (数字は患者数), imputed: 死亡や臨床的悪化などにより検査を行うことができなかった患者の結果を0mとしたときの結果 (数字は患者数)。(文献5より引用)

最大2.5 mgまで内服できるように再度用量調節を行って長期経過観察する試験 (CHEST 2) が引き続き行われたが、1年後の6分間歩行距離は先行試験のいずれの群でも先行試験終了時より延長しており (実薬群: 396 m→411 m, プラセボ群: 368 m→405 m)、CTEPH 患者においても riociguat の効果は長期にわたって持続することが示唆された⁸⁾。

CTEPH に保険適用されている肺血管拡張薬がこれまで一つもなかった状況において、CHEST study は riociguat の CTEPH に対する有効性を示した世界ではじめての大規模臨床試験としてきわめて重要である。PATENT study および CHEST study の結果を受けて、riociguat は PAH および CTEPH 治療薬として各国で相次いで承認申請が行われ、2013年9月に世界ではじめてカナダで CTEPH 治療薬として承認された。次いで米国でも10月に PAH および CTEPH 治療薬として承認された。わが国ではまず CTEPH について承認申請がなされ、2014年4月に薬価収載され、PAH については現在承認申請中である。

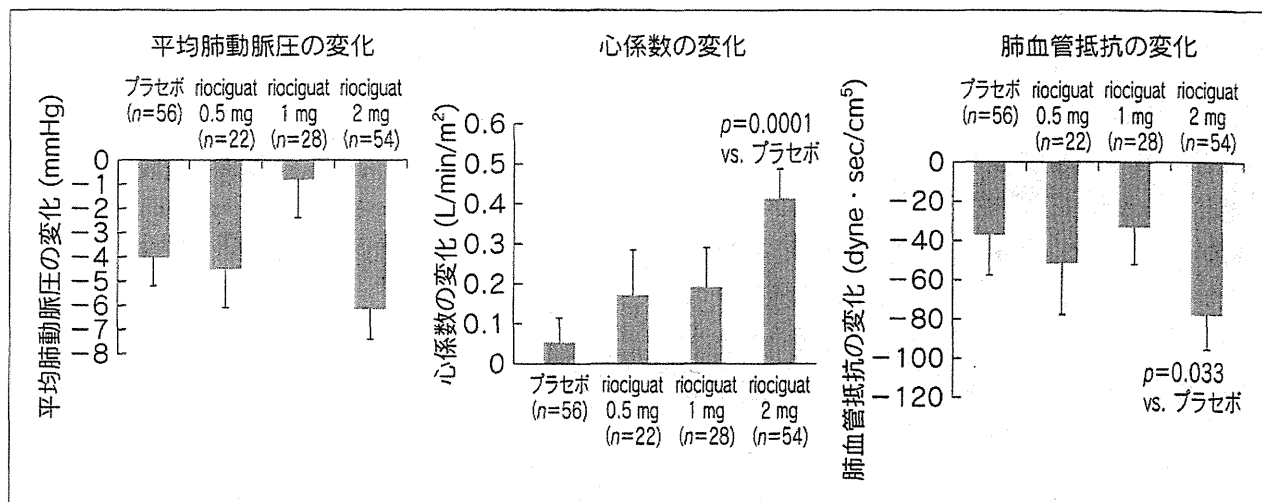


図5 LEPHT studyにおける16週後の血行動態のベースラインからの変化

(文献6より引用, 改変)

3. riociguatの左心不全に合併する肺高血圧症に対する効果

riociguatは左心不全に合併する肺高血圧症(PH)に対しても第IIb相の国際共同治験が行われた(LEPHT study)⁹⁾。この試験においては左室収縮不全(EF≤40%)に合併するPH患者201人がプラセボ:0.5 mg×3回:1 mg×3回:2 mg×3回=2:1:1:2に割り付けられ、16週間後の平均肺動脈圧(mPAP)の変化が主要評価項目とされた。この結果、主要評価項目のmPAPの変化においては2 mg群でベースラインから有意な低下を認めた(-6.1±1.3 mmHg, $p < 0.0001$)ものの、プラセボ群との間に有意差は認めなかった($p = 0.10$)。しかしながら、心係数や肺血管抵抗は2 mg群においてプラセボ群に比して有意な改善を認めた(順に2.2±0.1→2.6±0.1 L/min/m², $p = 0.0001$, 291.3±24.1→213.1±26.1 dyne·sec/cm⁵, $p = 0.03$) (図5)。また、体血管抵抗も2 mg群においてプラセボ群に比して有意な低下を認めたが(1593.4±57.1→1262.2±47.1 dyne·sec/cm⁵, $p = 0.0002$)、体血圧や心拍数に有意差はなかった。riociguat投与により肺動脈楔入圧の上昇は認めず(2 mgにおいて23.9±1.1→19.9±1.1 mmHg)、有害事象による試験中止も実薬群とプラセボ群で差がなかったことから、安全性

においても問題はないものと思われた。さらに、ミネソタ心不全QOL質問表スコアは2 mg群でプラセボ群に比し有意な低下を認め、riociguatはQOL改善に有用であることが示唆された。今後さらなる検討が必要ではあるが、riociguatは左心不全に合併するPHに対しても有効性が期待できるものと考えられる。

riociguat使用の際の注意点

riociguat(アデムパス)の承認用量は最高1回2.5 mgまでで1日3回内服するが、効果および副作用には個人差があるため、1回1.0 mgから開始し、2週間ごとに0.5 mgずつ量を増減する。原則として収縮期血圧が95 mmHg以上であれば増量可能であり、95 mmHg未満で低血圧症状を伴う場合には減量を考慮する。CHEST studyにおいては最大用量の1回2.5 mgまで増量できた人の割合が76.9%と認容性はおおむね良好と考えられるが、副作用として他の肺血管拡張薬同様に頭痛(25%)、めまい(23%)、末梢性浮腫(16%)、低血圧(9%)、失神(2%)などがあるので注意を要する(括弧内の数字はいずれもCHEST studyにおける実薬群での発現率)。

また、現時点での適応はCTEPHのみであり、