

疾患予後と医療の質の改善を目的とした
多領域横断的な難治性肺高血圧症症例登録研究
(H28-難治等(難)-一般-022)

研究代表者 田村 雄一 国際医療福祉大学医学部循環器内科 准教授

研究要旨:

本邦における初の前向き・他施設共同による肺動脈性肺高血圧症の予後調査を領域横断的にすすめている。また研究期間中に明らかになった漢方薬(青黛)に伴う薬剤性の肺高血圧症に関しての全国実態調査を行い、結果を国際会議においても報告した。さらに診療の質の評価を行う基盤を構築するため、国際標準の疾患特異的PRO(Patient Reported Outcome)指標の日本語版の開発も行った。

その結果、レジストリ研究によって本邦の肺動脈性肺高血圧症は多剤併用療法が積極的に行われており、その結果非常に良好な予後である可能性が示され、論文による報告を行うと共に、関連学会を通してAll-Japanの患者レジストリとして運用していくこととなった。また青黛接種に伴う肺動脈性肺高血圧症は薬剤関連肺高血圧症であることが示唆された。

(分担研究者)

佐藤 徹	杏林大学医学部循環器内科・教授
巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・教授
田邊 信宏	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・特任教授
辻野 一三	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座呼吸器内科学・特任教授
渡邊 裕司	浜松医科大学臨床薬理学講座・教授
桑名 正隆	日本医科大学 アレルギー膠原病内科・教授
松原 広己	独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター・臨床研究部長
八尾 厚史	東京大学保健・健康推進本部・講師
阿部弘太郎	九州大学大学院医学研究院 先端循環制御学・助教
宮田 裕章	慶応義塾大学医学部 医療政策・管理学教室・教授
隈丸 拓	東京大学大学院医学系研究科 医療品質評価学講座・特任助教

は予後が改善しており劇的に疾病予後が改善した。近年欧米では米国REVEALレジストリなど予後因子の推定や効果的治療法の探索のための症例登録研究が遂行されている(Circulation 2010;122;164-172)。本邦は薬剤使用の水準は高いものの、症例登録研究システムはなく治療水準を国際比較できる土台が整っていなかった。そこで申請者が研究代表者を務めた田村班により、欧州で進行している国際症例登録研究CompERAと提携し、本邦で初めて治療効果・予後調査を行うと共に他国のものと直接比較できる症例登録システム(Japan PH Registry:JAPHR)を平成24年度より運用開始した。

肺高血圧症は循環器・呼吸器・膠原病・小児領域と多岐にわたる領域をまたいだ領域横断的な疾患であるため、従来の難病研究班の枠組みでは網羅的な症例研究は困難であった。そこで本研究では全国の肺高血圧症大規模診療施設の専門医を初めてネットワーク化し、呼吸不全およびMCTD・強皮症研究班など領域別研究班や関連学会と密に連携することでAll-Japan体制での網羅的診療実態・予後調査を行うことを目的とした。

また平成28年末に厚生労働省より注意喚起が寄せられた染料や健康食品などで用いられる青黛(せいたい)を摂取し、肺動脈性高血圧症(PAH)を発症したケースに関して、関係学会と協力の上で全国実態調査を行い、病態を明らかにすると共に、疾患の背景の探索も行った。

また肺高血圧症治療の予後が改善するに伴い、診療の質的な評価を行うことが重要となる。そのため本研究では

A. 研究目的

肺高血圧症は希少難病疾患であり従来は効果的治療法がなかったが、1999年のエボプロステノールの承認後

その基盤構築のために、肺高血圧症の国際標準の疾患特異的PRO(Patient Reported Outcome)指標であるemPHasis-10の日本語版の開発を原作者の許諾の元に行った。

B. 研究方法

(1)症例登録システム運用と各種治療効果と予後の検討

本研究では、まず田村班により本邦で初めて構築された症例登録システム(JAPHR)を用いた肺高血圧症の前向きの症例登録研究を行う。すでに本レジストリには田村班に参加していた施設を中心に300例以上の症例が登録されている。また特色として、欧州の前向き症例登録研究と連携しており、他国と直接予後比較ができる。平成25年度の田村班と呼吸不全班・強皮症班・MCTD班との協議により各研究班における公式レジストリの承認をうけているため、領域横断的な症例登録がなされていることから、疾患横断的に網羅的な症例登録を推進しAll-Japan体制の症例登録システムに向けた体制を作る。これらの協力体制により3年間で欧米の先行研究と同等の1000例規模の肺高血圧症の症例登録を行う。本レジストリは2012年より運用開始されており、研究期間中に現行の3年間に加えて最大5年間の予後追跡調査を盛り込んだデータを解析することができる。

また本レジストリの妥当性の評価のため、研究分担者の渡邊裕司を2018年2月にフランス・ニースで行われた肺高血圧症の第6回ワールドシンポジウムに派遣を行った。

(2)青黛摂取に伴う肺動脈性肺高血圧症の調査

平成23年頃より青黛という染料をもとにした漢方薬を摂取した潰瘍性大腸炎など炎症性腸疾患患者において、青黛の摂取と因果関係の否定できない肺動脈性肺高血圧症が発現した症例が複数存在することが判明した。そこで厚生労働省に当研究班より報告し、その結果青黛により肺動脈性肺高血圧症が生じる可能性があること及び肺動脈性肺高血圧症が疑われる場合には青黛の摂取を中止させ適切な処置を行うことに関しての注意喚起が行われた(薬生監麻発1227 第9号/生食監発1227 第8号:平成28年12月27日)。

そこで本研究班は実態把握のための医療上の必要性を鑑み、青黛の摂取に伴う肺動脈性肺高血圧症に関して日本肺高血圧症・肺循環学会および厚生労働科学研究費補助金 呼吸不全に関する調査研究班合同で実態調査を行うこととし、肺高血圧症を診療している施設を対象に実態調査を行った。

また青黛の肺高血圧症の発症機序を明らかにするため、青黛の成分分析を行うとともに、肺動脈に対する細胞傷害性の基礎的検討を行った。

(3)肺高血圧症の疾患特異的PRO指標日本語版の開発

本研究の次のねらいとして患者立脚型アウトカム(PRO)の評価や費用対効果の評価を行う必要があるが、その際に国際標準化されたPRO指標の日本語化を行う必要がある。2018年2月に国際的肺高血圧症のガイドラインの改訂が予定されており、PROに関する項目も取り扱われる予定であることから、本研究の国際標準化においても、国際的に妥当性が担保されたPRO指標の日本語化を行う必要がある。本研究ではもともと日常臨床および臨床研究で用いられているemPHasis-10という肺高血圧症疾患特異的PRO指標の日本語版の開発を行った。まずは本指標を日本語化し、言語学的妥当性の検証を行った。

(倫理面への配慮)

症例登録研究に関してはすでに国際医療福祉大学の倫理委員会に申請し認可を受けている。症例登録時には患者本人に承認を受けた同意説明文書を用いて説明・同意取得を行うよう義務付けられており、それを遵守する。また登録されたデータにおいては直接個人情報特定されることはなく匿名化されている。さらに患者に情報提供を行う際にはいかなる媒体であっても個人が特定されるものが提供されることはないよう配慮するため、特に問題となることはない。

また現行の研究体制が改正個人情報保護法の基準に則した形で行われていることも検討し、確認を行った。

C. 研究結果

(1) 症例登録システム運用と各種治療効果と予後の検討

本研究では計画通り、症例登録システム(JAPHR)を用いた肺高血圧症の前向きの症例登録研究を領域横断的に開始し、本年度は昨年よりも7施設増加し全国の23施設で行っている。また呼吸不全班・強皮症班・MCTD班の各研究班および日本肺高血圧肺循環学会における公式のレジストリの承認を受けているため、領域横断的な All-

Japan 体制の症例登録システムを構築することができ、2017年8月には英文原著論文文化もおこなうことができた。

それによると本邦における肺高血圧症の予後は下図に示すとおり3年生存率で 95.7%と既存の欧米の報告よりも良好である。

また現在は症例データベースに肺動脈性肺高血圧症 537 例、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症 330 例の合計 867 例(2018年3月31日現在)登録されており、目標の1000例の登録まで順調に推移している。

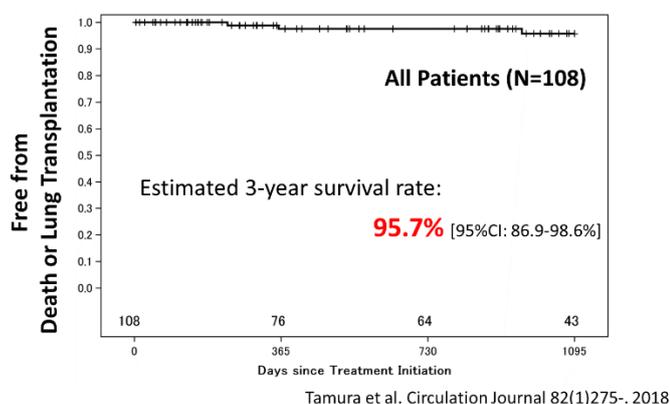


図: 本邦における肺動脈性肺高血圧症の予後

(2) 青黛接種に伴う肺動脈性肺高血圧症の調査

全国の主立った肺高血圧症診療施設に対しての診療実態調査を行った。回答が得られたのは97施設であった。患者レジストリ(JAPHR)および全国実態調査の結果、12例の青黛内服に伴う肺高血圧症の発症例が認められた。全例が肺動脈性肺高血圧症の診断基準を満たしており、肺高血圧症に対する特異的な治療薬の投与を受けていた。また調査時まで青黛の内服を継続していた例は4例存在した。内服を中断した8例と継続していた4例の臨床的特徴を比較したところ、診断時においては平均肺動脈圧が各々48.3mmHgとまったく同一であったのに対し、調査日直近の肺動脈圧は青黛内服中断例では19.3mmHgと正常範囲内になっていた一方、投与継続例では33.8mmHgと改善傾向は認められたものの依然として肺高血圧症が継続していた。また青黛中止後の期間と平均肺動脈圧及び肺血管抵抗は有意な負の相関を認めた。

さらに肺高血圧症を引き起こす機序の解明のために、青黛の成分分析をクロマトグラフィーを用いて行ったところ、Indigoおよびその活性物質であるIndirubinが主成分として検出された。そこでIndirubinを肺血管内皮細胞および平

滑筋細胞にin vitroで添加したところ、平滑筋細胞には影響が認められなかったが、血管内皮細胞においては用量依存的にアポトーシスが誘導され、また細胞増殖能の低下も認められた。

これらの知見は第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムでも発表され、今後新たな薬剤性の肺動脈性肺高血圧症の1種として国際ガイドラインにも収載される予定である。

(3) 肺高血圧症の疾患特異的PRO指標日本語版の開発

本項目では肺高血圧症の国際標準的PRO指標であるemPHasis-10の日本語版開発を行った。肺高血圧症疾患特異的PRO指標にはCAMPHORやPAH-SYMPACTなどがあるが、研究・診療目的においても高額の使用料がかかり、またアイテム数も多い点が問題であった。emPHasis-10は英国の専門家および英国肺高血圧症患者会(PHA-UK)が共同で開発したものであり、非営利目的で使用する場合には費用負担が発生しない。また第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムに参加した渡邊裕司の調べにおいても、多くの臨床研究で標準的に用いられている国際標準的なPRO指標であることが確認された。

原作者の許諾のもと、翻訳→逆翻訳を行い、言語学的一致性を独立したPH専門家および翻訳家が検討したものを、原作者に確認し、英語版の原著版との相違がないことを確認した。その後、10名の肺高血圧症患者に対してパイロット試験を行い、理解しやすさや、概念の一致などの言語学的妥当性を検討した結果、最終版を作成した。最終日本語版を再度逆翻訳の上、原作者の確認をとったものを、日本語版emPHasis-10として確定させ、文献として報告をおこなった。

図: 完成した日本語版emPHasis-10

D. 考察

まずは本邦において肺動脈性肺高血圧症の予後が良好である理由について考察したい。1点目は併用療法の割合が多い点である。後ろ向きの解析においてIncident caseのコホートにおいては初期から2剤以上の併用療法をおこなっている割合が31.5%であり、従来の単剤治療から徐々に治療を追加していくやり方とは異なる治療方針で治療が行われていることが明らかになった。また2点目はエポプロステノールの用量である。本コホートにおいてエポプロステノールの持続静注療法を行っている患者の初期ターゲット用量を評価したところ、平均で40ng/kg/min 前後の投与量であり、これも従来の欧米の報告が10-20ng/kg/minのものが多くことを鑑みると高用量で用いられていることがわかる。肺高血圧症治療においては、現在では特に重症例に対してはthe more, the betterの治療戦略が推進されるようになってきている。本邦における良好な治療成績はそれを先取りしたものであることが示唆される。

とく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すなわち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それを凌駕する成果を実現できる可能性が極めて高い。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、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積極的治療介入という治療戦術の普及にある。

また、青黛接種に伴う肺動脈性肺高血圧症に関しては、多数例が発生しており、薬物関連の肺高血圧症である疑いが強い。本研究での検討においても、肺動脈の血管内皮細胞への傷害性が明らかとなり、薬剤性であることを示す証拠がそろってきているため、今後厚生労働省や学会などと連携を取って引き続き実態を明らかにしていく必要がある。

PRO 指標に関しては、国際標準の指標を日本語化できたので、今後本指標の普及に努めるとともに、医療の質の評価をレジストリシステムに盛り込んでいくこと、および計量心理学的妥当性の評価を引き続き行っていく。

E. 結論

レジストリ研究によって本邦の肺動脈性肺高血圧症は多剤併用療法が積極的に行われており、その結果非常に良好な予後である可能性が示唆された。また青黛接種に伴う肺動脈性肺高血圧症は薬剤関連肺高血圧症である可能性が高いため、今後のさらなる解析が待たれる。肺高血圧症疾患特異的PRO指標に関しては、今後レジストリなどを交えた医療の質の評価への応用が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, Fukuda K, Matsubara H. Survival of Japanese Patients With Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol.* 2017 May 1;119(9):1479-1484.
2. Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H,

- Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K; Japan PH Registry (JAPHR) Network. Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*. 2017 Dec 25;82(1):275-282.
3. Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, Kuwana M. Predictors of Favorable Responses to Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. *Circ J*. 2018 Jan 25;82(2):546-554.
 4. Kimura M, Tamura Y, Guignabert C, Takei M, Kosaki K, Tanabe N, Tatsumi K, Saji T, Satoh T, Kataoka M, Kamitsuji S, Kamatani N, Thuillet R, Tu L, Humbert M, Fukuda K, Sano M. A genome-wide association analysis identifies PDE1A|DNAJC10 locus on chromosome 2 associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension in a Japanese population. *Oncotarget*. 2017 Aug 24;8(43):74917-74926.
 5. Shiraiishi Y, Katsumata Y, Sadahiro T, Azuma K, Akita K, Isobe S, Yashima F, Miyamoto K, Nishiyama T, Tamura Y, Kimura T, Nishiyama N, Aizawa Y, Fukuda K, Takatsuki S. Real-Time Analysis of the Heart Rate Variability During Incremental Exercise for the Detection of the Ventilatory Threshold. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jan 7;7(1).
 6. Furukawa A, Tamura Y, Iwahori H, Goto M, Ohashi N, Okabe T, Kawamura A. Successful transition from Treprostinil to Selexipag in patient with severe pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med*. 2017 Oct 26;17(1):135.
 7. 田村雄一・古川明日香・倉石博・巽浩一郎・Jenelle Yorke. 肺高血圧症疾患特異的 PRO 指標 emPHasis-10 日本語版の開発と言語的妥当性. *日呼吸誌*. 7 (2)
- 79.
2. 学会発表
 1. 第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウム(世界ガイドライン制定会議) タスクフォース 6: Risk Stratification and Medical Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension メンバー、2 月 25 日-3 月 1 日
 2. Asia Pacific Summit on PAH. 海外招待講演演者: Current Perspectives from Japan、8 月 12 日
 3. アジア太平洋呼吸器学会(APSR)2016 シンポジウム 演者 Current status of diagnosis and treatment for PAH in Japan、11 月 25 日
 4. Asian Pacific Heart Failure Forum 特別講演演者: Interventions to Prevent Right Herat Failure in PAH. 12 月 15 日
 5. 第 2 回日本肺高血圧肺循環学会 パネルディスカッション 1 我が国の臨床研究をどう推進するか、演者、6 月 3 日
 6. 第 2 回日本肺高血圧肺循環学会 PH Grand Rounds~診断・治療カステップアップセッション、座長・演者、6 月 3 日
 7. 第 2 回日本肺高血圧肺循環学会 特別報告~青黛摂取と肺高血圧~青黛摂取に伴う肺動脈性肺高血圧症発症に関する全国実態調査報告、演者、6 月 3 日
 8. 第 2 回日本肺高血圧肺循環学会 会長特別企画 Cutting edge of science in Pulmonary Hypertension from Japan. 演者、6 月 3 日
 9. 第 2 回日本肺高血圧肺循環学会 市民公開講座、演者: 肺高血圧症の治療で息切れが楽になる、6 月 17 日
 10. 第 65 回日本心臓病学会 シンポジウム 14 座長・演者: IPAH という前に、10 月 1 日
 11. 第 82 回日本循環器学会 会長特別企画(1)循環器領域における IoT 技術の進歩、演者、3 月 23 日
 - H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
 1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし

3. その他
なし