

レジストリー比較からみた 日本における肺高血圧症の治療*

田村 雄一¹

はじめに

肺高血圧症治療をグローバルな視点からみると、この2~3年の変革は大きなものとなっている。従来は2005年にHooperらが行った報告から¹⁾、運動耐容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をGoal Oriented Therapyと呼び、主として運動耐容能で評価した治療のゴール(Treatment Goal)というものが強く意識されてきた。運動耐容能ひいては6分間歩行距離の改善が肺高血圧症治療薬の開発や予後の寄与に改善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治療薬開発において、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、倫理的側面からみれば避け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²⁾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を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いく。また、後述するように併用療法に関してもエビデンスが整ってきたことから、早期併用療法が積極的に推奨されるようにガイドラインの変更も行われている^{3,4)}。

そこで本稿では、現在使用されている肺高血圧症治療薬における併用療法のエビデンスを紹介するとともに、今後の世界の潮流となる治療を先取りして行っていた本邦において、併用療法を用いた治療戦略に関してレジストリーから俯瞰した解説を行う。

Upfront combination therapy

これまで薬剤の開発として行われてきた臨床試験はいずれも単剤の効果を評価するランダム化比較試験であった。したがって現在日本では主流になっている早期からの併用療法に関しては、まだ発展途上にある点がある。肺動脈性肺高血圧症(PAH)治療の課題である。2014年はこの早期併用療法の有効性に関する国際的認知を深める意味で、大きな変革の年であった。フランスの国立肺高血圧症センターからは、NYHA IV度のPAH症例に対して、エボプロステノールを含めた早期併用療法の有効性を示唆する報告⁵⁾が行われ、3年後もhistorical controlと比較して良好な予後を示唆す

* Treatment of PAH in Japan: insight from registries

¹ 国際医療福祉大学三田病院肺高血圧症センター(〒108-8329 東京都港区三田1-4-3) Yuichi Tamura: Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare, Mita Hospital

るものであった。

またそれに加えて、早期の併用療法の有効性を評価するランダム化比較試験である AMBITION study の結果も報告された⁶⁾。AMBITION study はタダラフィルとアンプリセンタンによる upfront combination therapy とおのおの単剤治療を比較した二重盲検下ランダム化比較試験である。NYHA II～III度の未治療の PAH 症例を対象とし、早期併用群では8週間のタイトレーションスケジュールでタダラフィルとアンプリセンタンを最大用量(40 mg/10 mg each)まで増量した。一方、単剤治療群は各薬剤の最大用量を使用した。組み入れ症例数は解析に入った数で605例と PAH を対象とした試験のなかでは大きなものであった。この試験でも死亡および TTCW が評価の対象であり、入院・肺高血圧症の進行・治療効果不十分の項目を clinical failure と定義し、複合一時エンドポイントとした。clinical failure の発現に関して upfront combination therapy 群が単剤治療群に対して 50% の risk reduction ($p=0.0002$)を実現し、タダラフィル単剤およびアンプリセンタン単剤との比較においておのおの同様の結果であった。ただしこの差はやはり主に入院イベントによってもたらされた(死亡リスクは有意差を認めなかった)。

これらの結果から、最新の欧州の PAH ガイドラインにおいては NYHA II～III度の PAH に対しては、タダラフィル+アンプリセンタンによる upfront combination therapy が高いレベルで推奨されるようにガイドラインが変更され³⁾、NYHA IV度の例に対してはエボプロステノールを含めた併用療法が推奨されるようになることが期待される。

レジストリーの意義

以上のように PAH に対する薬物療法の進歩はめざましく、数多くの患者がその恩恵を受けていることは間違いない。また upfront combination therapy の例のように EBM の充実という意味での発展もめざましい。それらの観点から、特に軽症で発見された PAH 症例に対する治療法は国際間でも差異がなくなってきた。一方、実臨床

で問題になるのは多くの場合初診時より NYHA III～IV度で高い肺血管抵抗を伴う重症 PAH 例であるが、これらの例に対する EBM は依然として不足しており、ほとんどのランダム化比較試験にもこういった最重症例の患者は組み入れられていない。そこで多くの肺高血圧症治療薬が手に入るようになった現在でも、各国でどのような治療が行われて、予後がどのようになっているかをレジストリーのデータから検討することは非常に重要である。

また、ここ数年の間に各国で行われているレジストリーの特徴として、Incident case に関する検討が重要視されるようになったことが挙げられる。Incident case とは、レジストリー組み入れ開始後に新規に診断された症例を指すものであり、対する用語としてある Prevalent case とは、既に診断され存在していた症例のことを指す。PAH は希少疾患であるため、従来は少しでも多くの症例を検討に入れるために Prevalent case を用いた検討が行われていたが、特に予後に関してはバイアスがあるため(以前から診断されてその後組み入れ時まで生存している症例しか組み入れられない)、現在ではこの両者を区別して検討することが行われている。事実、多くの症例数が登録されている3つのレジストリーすなわち REVEAL レジストリー(Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management: 米国)⁷⁾・フレンチレジストリー(フランス)⁸⁾・COMPERA レジストリー(主にドイツ)⁹⁾では、両者を区別して登録しているか、もしくは Incident case のみに限っての登録を行っている。また対象疾患に関しては、従来は特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)のみであったが、上記のような近年のレジストリーにおいては Nice 分類の1群に分類される PAH 症例すべてを対象としていることが多い。

レジストリーにおいて最も重要な解析内容は予後の解析である。表1は各国におけるレジストリーからみた1～3年生存率の比較である。前述の米国・フランス・ドイツのデータに加えて、中国¹⁰⁾および英国¹¹⁾におけるデータを併せて記している。これらのデータを見ると PAH に対する薬

表1 各国のレジストリーからみたPAHの1, 2, 3年生存率

Registry	Study Cohort	1 yr. %		2 yrs. %		3 yrs. %	
		PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH
フランス	Prevalent case + Incident case	Total 87 Prev 88 Inc 88	Total 83 Prev 89 Inc 89	Total 76 Prev 79 Inc 65	Total 67 Prev 77 Inc 68	Total 67 Prev 71 Inc 51	Total 58 Prev 69 Inc 55
中国	Incident case	NA	68	NA	57	NA	39
米国(REVEAL)	Prevalent case + Incident case	85	91	NA	NA	68	74
英国	Incident case	79	93	68	84	57	73
ドイツ(COMPERA)	Incident case	NA	92	NA	83	NA	74

Prev: Prevalent case, Inc: Incident case, NA: 該当データなし

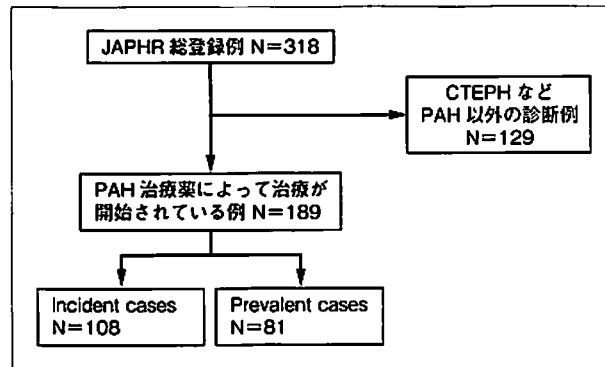


図1 JAPHRにおける症例(2015年3月現在)

剤がまだなかった1980年代のNIHからの報告¹²⁾と比較して、当時がIPAHの1年および3年生存率が68%, 48%であったのと比較すると、1年生存率には大きな改善が認められることがわかる。また比較的組み入れが新しい米国やドイツ・英国などのデータをみると3年生存率においても大きな改善が認められていることがわかる。

本邦におけるレジストリー Japan PH Registry (JAPHR)

このように諸外国では既にレジストリーが構築されて、数多くのデータの蓄積および臨床現場へのフィードバックがなされてきている。一方で本邦においてはこれまで多施設共同のレジストリーの試みは乏しく、国際的に発信できるデータは皆無であった。そこで厚生労働科学研究費の補助を受けて開始されたのがJapan PH Registry (JAPHR)である。全国における8カ所の肺高血圧症診療施設が参加し、現在までで既に300例以

上の肺高血圧症例の登録が行われている。本研究の目的は、本邦における肺高血圧症治療や予後の実態を明らかにするだけではなく、保険償還の自由度の高さから本邦において世界に先行して始まっている多剤併用療法の有用性を評価することにある。

本稿ではJAPHRに登録されたなかから、PAHの診断を受けて肺高血圧症治療薬による治療を受けている計189例に対して解説を行う。

JAPHRにおける Incident caseとPrevalent case

前述のようにレジストリーの解析を行う際は、Incident caseとPrevalent caseの区別を行うことが重要である。JAPHRにおいては、PAH症例189例のなかで組み入れ時に新たに診断されたIncident caseは合計108例、既に診断・治療が開始されていたPrevalent caseは81例であった(図1)。まずはIncidentおよびPrevalent caseを

表 2 JAPHR 全患者における患者特性(N=189)

組み入れ時年齢(歳)	45.1±16.6
診断時年齢(歳)	43.9±16.9
女性 N(%)	144(76.2)
組み入れ時6分間歩行距離(m)	306±146
組み入れ時NYHA心機能分類	
I, N(%)	4(2.1)
II, N(%)	64(33.9)
III, N(%)	96(50.8)
IV, N(%)	25(13.2)
抗凝固療法施行患者, N(%)	78(41.3)

併せた189例の特徴に関して解説を行う。

まず背景疾患に関しては図2に示す通り、半数あまりが特発性および遺伝性肺動脈性肺高血圧症(I/HPAH)であった。これは他国におけるレジストリーでの分布と大きな差異は認められなかった。またそれに引き続いて膠原病性肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患に伴う肺高血圧症、門脈圧亢進症に伴う肺高血圧症の順に多く認められた。次に患者特性に関してであるが、表2に示す通り診断時の年齢が40代前半であり、女性の割合が全体の約3/4を占める。米国やフランスのデータと比較すると、PAHの診断時年齢はおおの50±15歳、50±14歳であり、また女性の割合はおおの65%、80%であることから多少のばらつきはあるものの概ね他の先進国のコホートと同様の特性をもっていることが示唆された^{7,8)}。また6分間歩行距離や診断時のNYHA心機能分類上での重症度に関して比較すると、米国のIncident caseとPrevalent caseを合わせた群において組み入れ時の6分間歩行距離が329mでありNYHA心機能分類におけるⅢ～Ⅳ度の割合が56%であることから、JAPHRのほうがやや重症である可能性が示唆された。血行動態指標に関しては表3に示す通りであるが、組み入れ時の血行動態指標は平均肺動脈圧48.2mmHgとなっており、これも米国のデータ(51mmHg)と比較して大きな差異は認められなかった。これらの観点から、JAPHRにおけるPAHコホートは疾患の内訳や男女比だけではなく重症度においてもベースラインでほぼ共通していると考えられた。

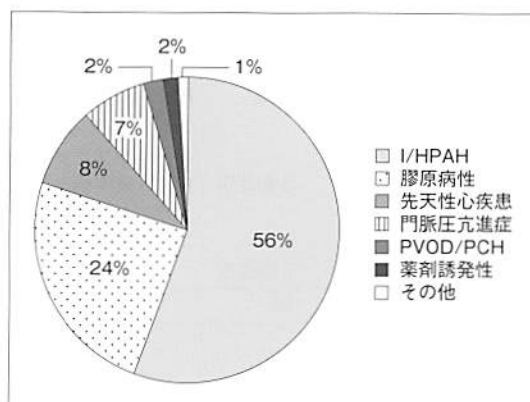


図2 JAPHRにおける疾患分類(N=189)
I/HPAH: 特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症,
PVOD/PCH: 肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症

表 3 JAPHR 全患者における組み入れ時の血行動態指標(N=189)

混合静脈血酸素飽和度(%)	66.6±9.7
平均肺動脈圧(mmHg)	48.2±13.8
肺血管抵抗(dyne·sec·cm ⁻⁵)	1.036±653
肺動脈楔入圧(mmHg)	8.3±3.4
右房圧(mmHg)	6.6±4.1
心係数(l/min/m ²)	2.4±0.8

JAPHRにおける予後評価

表4にJAPHR組み入れ時の薬剤使用の割合を示す。組み入れ時においてはおよそ3/4の症例は依然として単剤療法を受けていることがわかる。一方で少数ながらも3剤併用療法を施行されている症例も認められており、重症度に応じた治療が行われていることがわかる。しかし現在の世界的な潮流は、早期からの多剤併用療法に向かっており、そのことから今後の組み入れ時の薬剤プロファイリングは変わってくる可能性が高い。

本コホートにおける推定3年生存率(カプランマイヤー曲線)を図3に示す。驚くべきことに、ベースラインにおいては欧米のレジストリーと同様の重症度であったにもかかわらず、表1に示した各国の生存率と比較して3年生存率は88%と高い値であることがわかる。やはり肺高血圧症の専門医が従来主張していた通り、本邦における肺高血圧症の予後は良いことが理解される。

表4 JAPHR 全患者における組み入れ時薬剤使用特性(N=189)

薬剤組み合わせ		%
単剤	PDE5 阻害薬	33.3
	エンドセリン受容体拮抗薬	27.0
	エボプロステノール	15.3
2剤併用	PDE5 阻害薬+エンドセリン受容体拮抗薬	15.4
	エボプロステノール+PDE5 阻害薬	3.7
	エボプロステノール+エンドセリン受容体拮抗薬	3.2
3剤併用		2.1
計		100.0

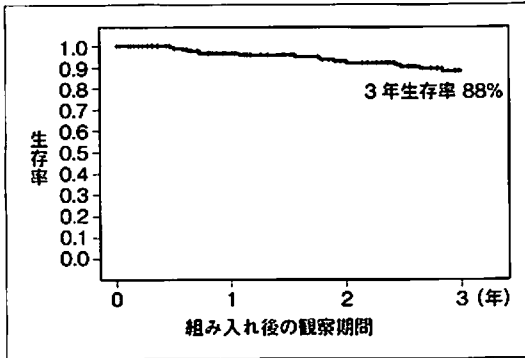


図3 JAPHR における3年生存率(N=189)

表5 JAPHR Incident case における患者特性(N=108)

組み入れ時年齢(歳)	48.8±17.3
女性 N(%)	86(79.6)
組み入れ時6分間歩行距離(m)	281±145
組み入れ時NYHA 心機能分類	
I, N(%)	1(0.9)
II, N(%)	36(33.3)
III, N(%)	55(50.9)
IV, N(%)	16(14.8)
抗凝固療法施行患者, N(%)	46(42.6)

しかし Incident case と Prevalent case を合わせた群においては前述のように組み入れ時のバイアスがかかってしまう可能性がある。そこで、Incident case である 108 例のみに関して解析を追加した。

JAPHR における Incident case の解析

表5・6に Incident case のコホートにおける重症度および血行動態指標のデータを示す。多くの項目に関して、Incident case と Prevalent case を合わせたコホートと同様のデータであることが

表6 JAPHR Incident case における組み入れ時の血行動態指標(N=108)

混合静脈血酸素飽和度(%)	65.0±8.9
平均肺動脈圧(mmHg)	46.9±14.4
肺血管抵抗($\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$)	1.106±733
肺動脈楔入圧(mmHg)	7.8±3.7
右房圧(mmHg)	6.5±4.0
心係数($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$)	2.2±0.7

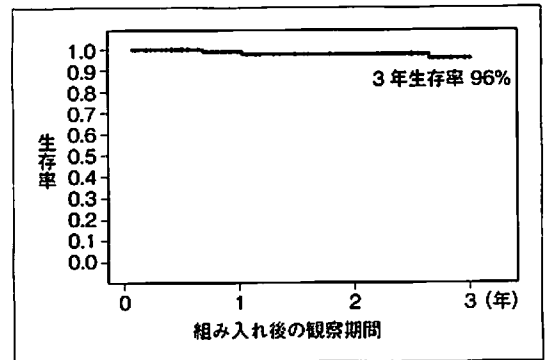


図4 JAPHR における Incident case コホートでの3年生存率(N=108)

わかる。したがって、Incident case のコホートも欧米のレジストリーにおけるコホートと同様の背景をもつことが示唆される。そこで、あらためて本コホートでの推定3年生存率を図4に示す。すると3年という短期間ではほとんどの症例が生きており、従来の報告と大きく異なる予後を示していることが示唆された。

日本のデータから今後の展望を読み解く

最後に、本邦において予後が良好である理由について考察したい。1点目は前述の通り併用療法

の割合が多い点である。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行っている割合が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点目はエボプロステノールの用量である。本コホートにおいてエボ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40 ng/kg/min前後の投与量であり、これも従来の欧米の報告が10~20 ng/kg/minのものが多い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。

これまで述べてきたように、IPAHの治療は積極的な治療介入すなわち多剤併用およびエボ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な治療介入という治療戦術の普及にある。

謝辞 本稿の執筆に当たり、貴重なデータを提供していただいたJAPHR事務局および参加施設に謝辞を申し上げます。

文 献

- 1) Hoepfer MM, Markevych I, Spickerkoetter E, et al: Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 26: 858-863, 2005
- 2) Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al: Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 40: 780-788, 2002
- 3) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 46: 903-975, 2015
- 4) Lau EM, Tamura Y, McGoon MD, et al: The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress. *Eur Respir J* 46: 879-882, 2015
- 5) Sitbon O, Jais X, Savale L, et al: Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 43: 1691-1697, 2014
- 6) Galie N, Barberà JA, Frost AE, et al: Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 373: 834-844, 2015
- 7) McGoon MD, Krichman A, Farber HW, et al: Design of the REVEAL registry for US patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 83: 923-931, 2008
- 8) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al: Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexia-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 122: 156-163, 2010
- 9) Hoepfer MM, Hüscher D, Ghofrani HA, et al: Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 168: 871-880, 2013
- 10) Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al: Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 132: 373-379, 2007
- 11) Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al: Changing demographics, epidemiology and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 186: 790-796, 2012
- 12) Rich AS, Dantzker DR, Ayres SM, et al: Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 107: 216-223, 1987