

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

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

平成28年度 総括研究報告書

研究代表者 田村 雄一

平成29 (2017) 年 5月

目 次

I. 総括研究報告 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 症例登録に関する研究 田村雄一	----- 3
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 6

## 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に関する研究

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学 准教授

## 研究要旨

本邦における初の前向き・多施設共同による肺動脈性肺高血圧症の 5 年分の予後調査を行い、邦文論文化するとともに現在英文論文をすすめている。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、その結果非常に両方な予後である可能性が示唆された。また青黛摂取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。

## 研究分担者

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循環器内科助教
宮田 裕章	慶應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講師

## 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 年のエポプロステノールの承認後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 と連携し、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、呼吸不全班および 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発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、肺動脈性肺高血圧症 (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った。

## B. 研究方法

(1) 症例登録システムの開始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提携しており、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受けているため、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。

## (2) 青黛摂取に伴う肺動脈性肺高血圧症の診療実態調査

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・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。

### (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得ている。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) 症例登録システムの開始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症例登録研究を領域横断的に全国の16施設で開始している。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た。また後ろ向きの解析に関してはすでに学会発表を行っており、現在論文投稿中である。概要を図1に示す。

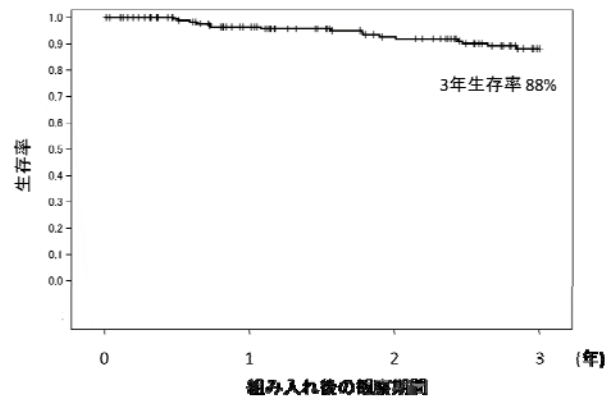


図1: JAPHR レジストリより明らかになった本邦における肺動脈性肺高血圧症の予後

### (2) 青黛摂取に伴う肺動脈性肺高血圧症の診療実態調査

次に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。

この実態調査の結果、炎症性腸疾患に合併した肺高血圧症患者21名をみると、そのうち青黛を摂取した後に発症したPAH患者は11名であった。炎症性腸疾患の診断時の平均年齢33.3歳でありPAHの診断時の平均年齢43.3歳。PAHの症状発症からの年月平均2年1ヶ月であった。また青黛摂取後、PAHと診断されるまでの期間は平均3年8ヶ月であった。この実態調査をうけて、さらに11例に対しては平成29年度に詳細な調査を行い報告する方針となった。

## D. 考察

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 of 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。

なお、青黛摂取に伴う肺動脈性肺高血圧症に関しては薬物関連の肺高血圧症ある疑いが強く、今後厚生労働省や学会などと連携を取って実態を明らかにしていく必要がある。

## 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、その結果非常に両方な予後である可能性が示唆された。また青黛摂取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。

## F. 健康危険情報

青黛摂取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、当研究班での知見を厚生労働省に速やかに報告し、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)。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 呼吸と循環、64巻6号、特集肺高血圧症の病態と治療 2016 Up to Date : 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、平成28年6月15日、医学書院、田村 雄一
2. Am J Cardiol. 119(9):1479-1484. Survival of Japanese Patients With Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. 2017, Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, Fukuda K, Matsubara H. (PMID: 28267959)

### 2. 学会発表

1. 第81回日本循環器学会学術集会:ミート・ザ・エキスパート:エキスパートに聞く肺高血圧症治療の最前線:田村 雄一

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田村雄一	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	呼吸と循環	64巻 6号	548-553	2016年
Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, Funts kuda K, Matsubar a H.	Survival of Japanese Patients With Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension.	Am J Cardiol.	119(9)	1479-1484	2017年

# 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<sup>1</sup>

## 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<sup>1)</sup>、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ざ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<sup>2)</sup>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<sup>3,4)</sup>。

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<sup>5)</sup>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

<sup>1</sup> 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<sup>6)</sup>。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<sup>3)</sup>、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)<sup>7)</sup>・フレンチレジストリー(フランス)<sup>8)</sup>・COMPERA レジストリー(主にドイツ)<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>および英国<sup>11)</sup>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

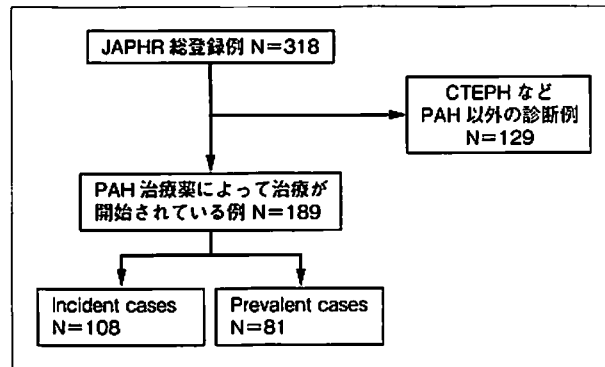


図 1 JAPHR における症例(2015年3月現在)

剤がまだなかった 1980 年代の NIH からの報告<sup>12)</sup>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<sup>7,8)</sup>。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。

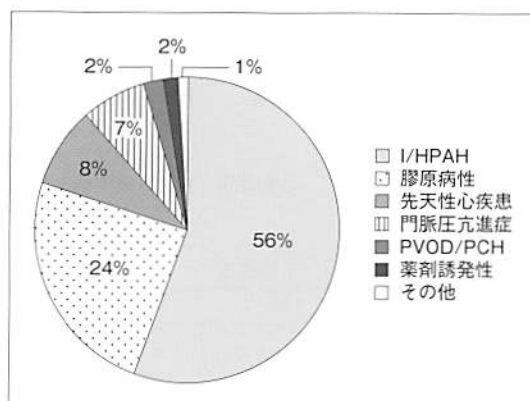


図2 JAPHRにおける疾患分類(N=189)  
I/HPAH: 特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症,  
PVOD/PCH: 肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症

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 <sup>-5</sup> )	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 <sup>2</sup> )	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

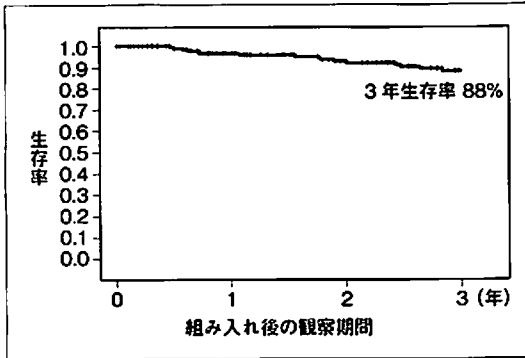


図 3 JAPHR における 3 年生存率 (N = 189)

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

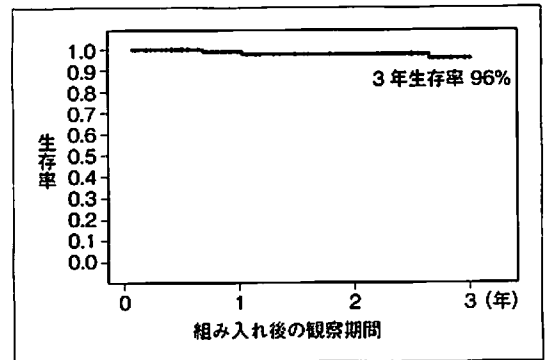


図 4 JAPHR における Incident case コホートでの 3 年生存率 (N = 108)

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

# Survival of Japanese Patients With Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension

Aiko Ogawa, MD, PhD<sup>a,\*</sup>, Toru Satoh, MD, PhD<sup>b</sup>, Yuichi Tamura, MD, PhD<sup>c</sup>, Keiichi Fukuda, MD, PhD<sup>c</sup>, and Hiromi Matsubara, MD, PhD<sup>a</sup>

Idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension has a poor prognosis despite the available therapeutic options. Survival of Japanese patients with this disease entity has not been reported in the multicenter setting. A retrospective study of 141 patients with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at 3 pulmonary hypertension centers in Japan from 1992 to 2012 investigated survival and determinants of survival. Mean survival time from treatment initiation was  $14.7 \pm 0.8$  years (95% confidence interval, 13.1 to 16.3 years) and the 1-, 3-, 5-, and 10-year survival rates were 97.9%, 92.1%, 85.8%, and 69.5%, respectively. Patients showed significant improvement in exercise capacity and hemodynamics after treatment. Patients with 6-minute walk distance  $>372$  m, mean pulmonary arterial pressure  $\leq 46$  mm Hg, and cardiac index  $>2.5$  L/min/m<sup>2</sup> at follow-up had a significantly better prognosis. Most patients (99.2%) were receiving pulmonary hypertension-targeted drugs at follow-up. Use of endothelin receptor antagonists and intravenous epoprostenol were related to survival in the univariate analysis. Among the patients who were on intravenous epoprostenol therapy, those with endothelin receptor antagonists had a significantly better prognosis, whereas patients on warfarin had a significantly worse prognosis. In conclusion, survival of Japanese patients with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension in this study was good, showing improvement in hemodynamic parameters supported by pulmonary hypertension-targeted drugs. © 2017 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2017;■:■-■)

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive disease with increased pulmonary vascular resistance (PVR) and pulmonary arterial pressure. The median survival of patients with idiopathic PAH was 2.8 years before PAH-targeted drugs became available.<sup>1</sup> Despite the progression in therapeutic options over the last 2 decades, overall survival continues to be unsatisfactory.<sup>2-5</sup> We previously conducted a retrospective study at a single center in Japan and reported improved survival of Japanese patients with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension (I/HPAH),<sup>6</sup> whereby patients showed a significant improvement in hemodynamic parameters after treatment. To elucidate the survival of Japanese patients with I/HPAH on a larger scale, we conducted the first multicenter study on survival of Japanese patients with I/HPAH treated at 3 referral centers. This study also aimed to identify determinant factors for the survival of Japanese patients with I/HPAH, including hemodynamic changes and treatment

regimen, and to confirm the improvement of hemodynamic parameters after treatment.

## Methods

We conducted a retrospective chart review of patients with I/HPAH. Patients were treated at 3 pulmonary hypertension centers in Japan (National Hospital Organization Okayama Medical Center, Kyorin University Hospital, and Keio University Hospital) between November 1992 and August 2012. Diagnosis was performed using a standard approach for the diagnosis of PAH including physical examination and right heart catheterization.<sup>7,8</sup> The study protocol was approved by the institutional review board of each hospital. The follow-up period for analyses of survival data ended in December 2014. Patients who underwent lung transplantation were censored at the time of operation.

World Health Organization (WHO) functional class, 6-minute walk distance (6MWD), plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP), heart rate (HR), oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), and hemodynamic parameters (mean pulmonary arterial pressure [mPAP], cardiac index [CI], mixed venous oxygen saturation [SvO<sub>2</sub>], and PVR) were evaluated at baseline. Follow-up data were collected when patients achieved the best values for mPAP with preserved CI. Data regarding the treatment received by patients at follow-up were also collected.

Results are expressed as the mean  $\pm$  standard deviation or median (minimum–maximum value), unless otherwise specified. The chi-square test was used to assess the

<sup>a</sup>Department of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan; <sup>b</sup>Division of Cardiology, Department of Medicine, Kyorin University Hospital, Tokyo, Japan; and <sup>c</sup>Department of Cardiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan. Manuscript received October 11, 2016; revised manuscript received and accepted January 18, 2017.

Funding source: none.

See page 5 for disclosure information.

\*Corresponding author: Tel: +81-86-294-9911; fax: +81-86-294-9255.

E-mail address: aiko-oky@umin.ac.jp (A. Ogawa).

Table 1  
Clinical characteristics of patients

Variable	Baseline (n=141)	Follow-up (n=130)	P Value
Male	37 (26.2%)		
Age at diagnosis (years)	33.3±14.4		
Heritable pulmonary arterial hypertension	12 (8.5%)		
Time between baseline and follow-up, (years) median (min–max)		3.3 (0.2–14.4)	
WHO functional class (I/II/III/IV), n	1/18/91/31	10/83/34/3	<.001
6-minute walk distance (meters)	267.1±154.4	407.9±106.6	<.001
Brain natriuretic peptide (pg/mL)	326.2±348.1	74.1±172.2	<.001
Heart rate (bpm)	78.9±15.7	79.0±15.6	.385
Oxygen saturation (%)	95.2±4.2	96.1±3.5	.037
Mean pulmonary artery pressure (mm Hg)	60.3±14.7	37.6±11.4	<.001
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	2.1±0.9	3.2±1.1	<.001
Mixed venous oxygen saturation (%)	63.2±9.9	74.0±7.0	<.001
Pulmonary vascular resistance (dyn·s/cm <sup>5</sup> )	1522.7±799.5	591.6±426.3	<.001

Values are expressed as mean ± SD unless otherwise specified. Follow-up data were evaluated in patients who underwent follow-up right heart catheterization.

significance of differences between categorical variables. Continuous variables at baseline and follow-up were compared using U tests.

Survival analyses were conducted using the Kaplan-Meier method. Survival time is expressed as mean ± standard error (95% confidence interval). Differences between survival curves were assessed using the log-rank test. A Cox proportional hazards model was used to determine the variables associated with increased mortality. Multivariate stepwise models were applied to candidate explanatory variables that remained significant ( $p < 0.1$ ) in univariate analyses. The hazard ratio and 95% confidence interval were defined. Receiver operating characteristic curves were constructed to determine an optimal cutoff value for 6MWD, mPAP, CI, and HR. All analyses were undertaken with SAS Release 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) and IBM SPSS 20 (IBM, Armonk, NY). Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

## Results

We conducted a retrospective chart review of 141 consecutive patients with I/HPAH. Patients' characteristics are listed in Table 1. Patients were predominantly women and in their 30s at diagnosis. At baseline, 86.5% of patients were in WHO functional class III or IV. Hemodynamic parameters were severely impaired, with mPAP >60 mm Hg and PVR >1,500 dyn·s/cm<sup>5</sup>.

Data of 130 patients who underwent follow-up right heart catheterization were collected. At follow-up, WHO functional class, 6MWD, and BNP were significantly improved. HR was unchanged. SpO<sub>2</sub> and hemodynamic parameters (mPAP, CI, SvO<sub>2</sub>, and PVR) were significantly improved over those at baseline ( $p < 0.001$ ).

During the study period, 40 patients died and 7 underwent lung transplantation. Thirty-one patients (22.0%) died from right heart failure, 1 from alveolar hemorrhage, 1 from sudden death, 1 from acute renal failure, and 2 from adverse effects of drugs. In 4 patients, causes of death were unrelated to PAH (malignant lymphoma, esophageal

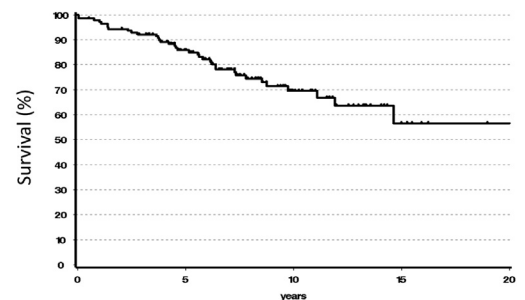


Figure 1. Overall survival. Survival representing mortality with disease-related death. Mean survival time from treatment initiation was  $14.7 \pm 0.8$  years (95% confidence interval, 13.1 to 16.3 years), with 1-, 3-, 5-, and 10-year survival rates of 97.9%, 92.1%, 85.8%, and 69.5%, respectively.

Table 2  
Cox proportional hazards analysis

Variable	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	P Value
Baseline			
Heat rate (bpm)	1.036	1.007–1.065	.014
At follow-up			
6-minute walk distance (meters)	0.994	0.988–0.9997	.040
Heart rate (bpm)	1.081	1.018–1.149	.012
Mean pulmonary artery pressure (mm Hg)	1.058	1.003–1.117	.038
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	0.102	0.028–0.382	<.001

p Values for each analysis are shown. Since cardiac index (CI) is related to mixed venous oxygen saturation and pulmonary vascular resistance, CI was chosen as a representative variable in multivariate analysis.

carcinoma, gastrointestinal bleeding, and a traffic accident). The mortality rate related to PAH was 25.5% (Figure 1). Mean survival time from treatment initiation was  $14.7 \pm 0.8$  years (95% confidence interval, 13.1 to

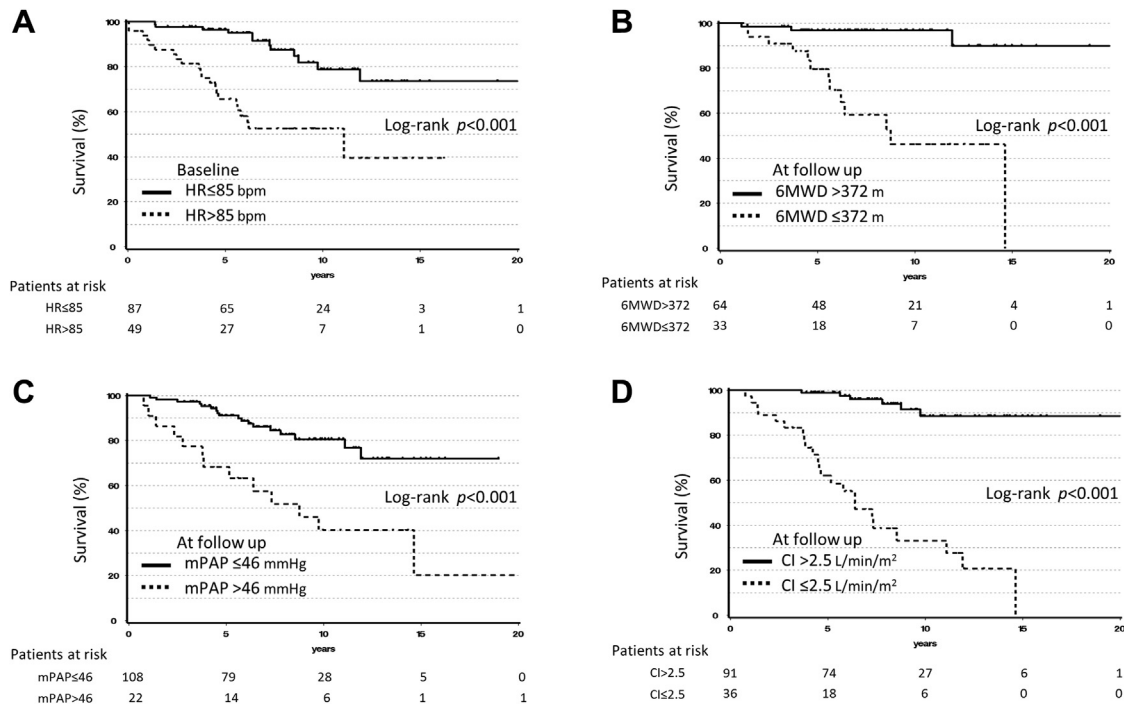


Figure 2. Survival rate of patients stratified by parameters at baseline (A) and follow-up (B to D). (A) Survival rate of patients with heart rate  $\leq 85$  beats/min at baseline was significantly better than that of patients with HR  $> 85$  beats/min ( $p < 0.001$ ). (B) Survival rate of patients with 6MWD  $> 372$  m at follow-up was significantly better than that of patients with 6MWD  $\leq 372$  m ( $p < 0.001$ ). (C) Survival rate of patients with mPAP  $\leq 46$  mm Hg at follow-up was significantly better than that of patients with mPAP  $> 46$  mm Hg ( $p < 0.001$ ). (D) Survival rate of patients with cardiac index (CI)  $> 2.5$  L/min/m<sup>2</sup> at follow-up was significantly better than that of patients with CI  $\leq 2.5$  L/min/m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ).

Table 3  
Treatment at follow-up (n = 130)

Variable	n (%)
Warfarin	49 (37.7%)
Pulmonary arterial hypertension targeted therapy	129 (99.2%)
Oral prostacyclin analog	20 (15.4%)
Intravenous prostacyclin	102 (78.5%)
Endothelin receptor antagonist	83 (63.8%)
Phosphodiesterase type 5 inhibitor	89 (68.5%)
Combination therapy	103 (79.2%)
Double therapy	41 (31.5%)
Triple therapy	62 (47.7%)

16.3 years), with 1-, 2-, 3-, 5-, and 10-year survival rates of 97.9%, 94.3%, 92.1%, 85.8%, and 69.5%, respectively.

The Cox proportional hazards model was used to estimate the risk factors for disease-related death based on the baseline data of patients. Age at diagnosis, male gender, HPAH, WHO functional classes III or IV, mPAP, CI, and PVR were not significant in univariate analysis, although 6MWD, BNP, HR, SpO<sub>2</sub>, and SvO<sub>2</sub> were significant. In multivariate analysis, HR was significantly related to survival (Table 2). With regard to follow-up data, WHO functional classes III or IV, 6MWD, BNP, HR, SpO<sub>2</sub>, mPAP, CI, SvO<sub>2</sub>, and PVR were significant in the univariate analysis. In multivariate analysis, 6MWD, HR, mPAP, and CI at follow-up were determinants of survival (Table 2).

Based on the area under the curve calculated from the receiver operating characteristic curves, cutoff values were calculated: baseline HR (area under the curve, 0.694; cutoff value, 85 beats/min), 6MWD at follow-up (0.849; 372 m), HR at follow-up (0.664; 77 beats/min), mPAP at follow-up (0.782; 46 mm Hg), and CI at follow-up (0.882; 2.5 L/min/m<sup>2</sup>). A baseline HR  $> 85$  beats/min showed a significantly worse prognosis ( $p < 0.001$ ), although the cutoff value for HR at follow-up did not stratify survival. Patients with 6MWD  $> 372$  m, mPAP  $\leq 46$  mm Hg, and CI  $> 2.5$  L/min/m<sup>2</sup> at follow-up had a significantly better prognosis ( $p < 0.001$ ) (Figure 2).

The treatment regimen was evaluated in patients who underwent follow-up catheterization (Table 3). Less than 40% of patients were administered warfarin. Most patients were receiving PAH-targeted drugs: prostacyclin analogs, endothelin receptor antagonists (ERAs), and phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. Intravenous prostacyclin was highly prescribed. All patients received epoprostenol except for 1 patient who received treprostinil. The maximum dose of epoprostenol was  $70.6 \pm 39.5$  ng/kg/min. Approximately 80% of patients were treated with combination therapy.

The Cox proportional hazards model was used to estimate the risk factors for disease-related death with regard to treatment at follow-up. Oral prostacyclin analog, PDE5 inhibitors, and warfarin did not show significance in univariate analysis ( $p = 0.168$ , 0.257, and 0.156, respectively). ERA and intravenous epoprostenol were important for survival in the univariate analysis ( $p = 0.027$  and 0.046,

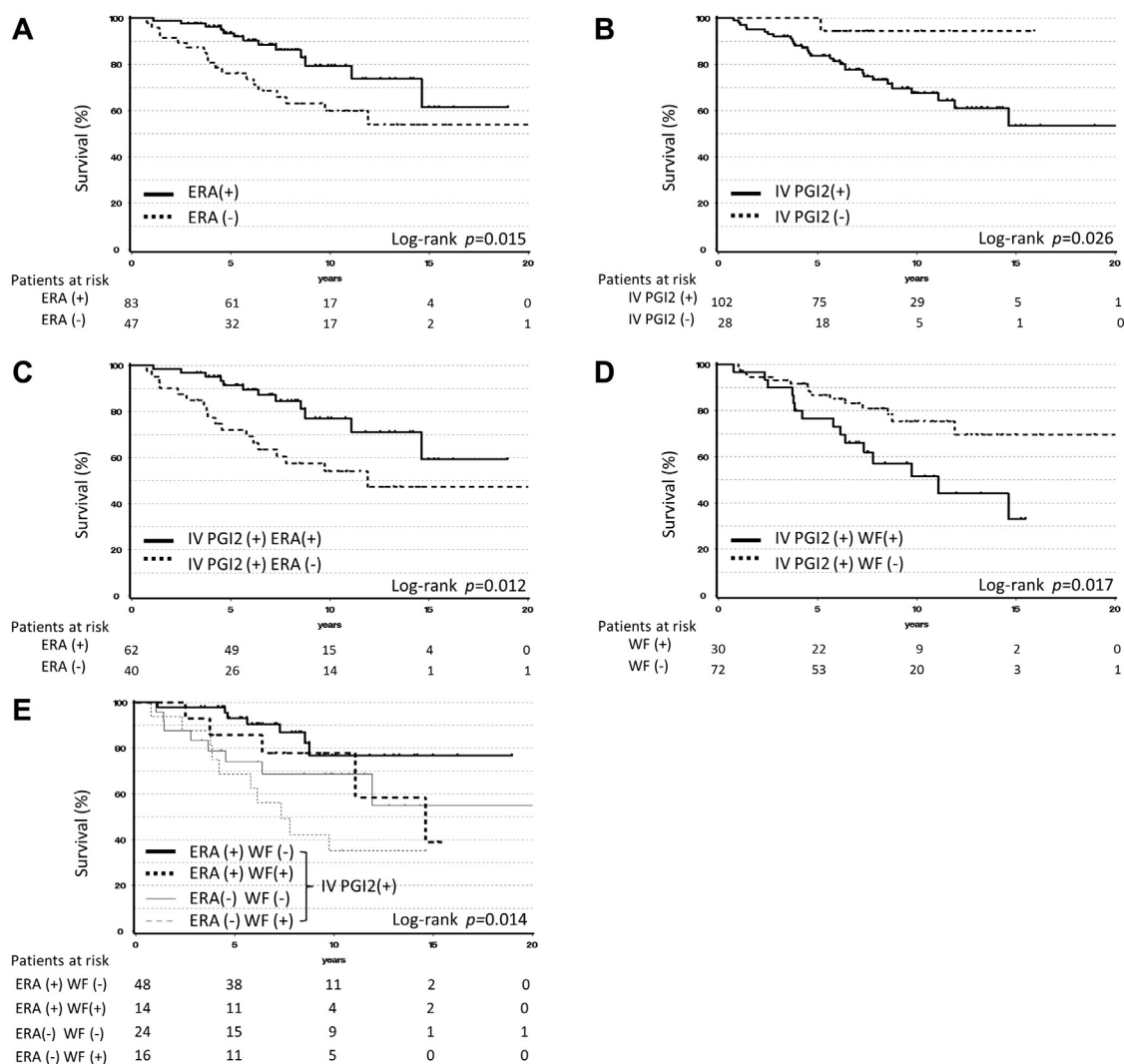


Figure 3. Kaplan-Meier estimates stratified according to treatment at follow-up. (A) Survival rate of patients with ERA was significantly better than that of patients without ERA ( $p = 0.015$ ). (B) Survival rate of patients with intravenous (IV) prostacyclin (PGI2) was significantly worse than that of patients without IV PGI2 ( $p = 0.026$ ). (C) Survival rate of patients with ERA was significantly better than that of patients without ERA among patients who were on IV PGI2 therapy ( $p = 0.012$ ). (D) Survival rate of patients with warfarin (WF) was significantly worse than that of patients without warfarin among patients who were on IV PGI2 therapy ( $p = 0.017$ ). (E) Survival rates of patients with and without warfarin were compared among patients who were on IV PGI2 therapy. Survival rate of patients with warfarin was significantly worse than that of patients with ERA ( $p = 0.014$ ).

respectively). However, no drug showed significant benefit to survival in the multivariate analysis. In the Kaplan-Meier analysis, patients administered ERA showed significantly better survival (log-rank test,  $p = 0.015$ ) (Figure 3) with significant improvement of hemodynamics at follow-up (Supplementary Table 1), although patients administered ERA did not show any difference in the baseline data except for HR. Patients who did not need epoprostenol had a better prognosis (log-rank test,  $p = 0.026$ ) (Figure 3). Among patients who were administered intravenous epoprostenol therapy, those taking ERA had a significantly better prognosis (log-rank test,  $p = 0.012$ ) (Figure 3); although there was no difference in the baseline data, they showed significant improvement of hemodynamics at follow-up (Supplementary Table 2). Among patients on epoprostenol therapy, patients given warfarin had a significantly worse prognosis (log-rank test,  $p = 0.017$ ) (Figure 3). There was no difference in the baseline data except for lower SpO<sub>2</sub>, but

patients not given warfarin showed significant improvement of hemodynamics at follow-up (Supplementary Table 3). Furthermore, patients given intravenous prostacyclin were divided into 4 groups: with or without ERA and with or without warfarin (Figure 3). There was a significant difference in survival (log-rank test with a Tukey adjustment,  $p = 0.014$ ), and a significant difference was found between ERA-only and warfarin-only groups ( $p = 0.007$ ). Male prevalence and SpO<sub>2</sub> were significantly different parameters among these 4 groups at baseline, whereas mPAP, CI, and PVR were significantly different at follow-up (Supplementary Tables 4 and 5).

## Discussion

This is the first multicenter report on survival of Japanese patients with I/HPAH treated at 3 referral centers. The results confirmed our previous report on the high survival rate



of Japanese patients with I/HPAH and significant improvement in hemodynamic parameters after treatment.<sup>6</sup> In patients receiving epoprostenol therapy, concomitant use of ERA was beneficial and warfarin was related to worse survival.

Survival of patients with PAH improved after progress in the use of PAH-targeted drugs, although the results continued to be unsatisfactory.<sup>2–5</sup> Numerous parameters have been reported to be improved by targeted therapies, including WHO functional class, 6MWD, and BNP. It is essential to understand which parameters need to be improved, and to what extent, in achieving better survival.

Among the baseline characteristics, HR is the only prognostic factor in the present study. However, HR did not change after treatment and the importance of HR in patients with I/HPAH may be limited, although HR is a known prognostic factor in left-sided cardiac failure.<sup>9</sup> The improvement in other parameters after treatment is more significant in our patients in comparison with those enrolled in previous studies, although the baseline parameters were comparable with those reported previously.<sup>2–5,10,11</sup> Patients with 6MWD >372 m, mPAP ≤46 mm Hg, and CI >2.5 L/min/m<sup>2</sup> at follow-up had a significantly better survival. Improvement in the 6MWD, which has long been considered the end point in most clinical trials, has been shown not to be related to long-term survival.<sup>12</sup> CI was also reported to be a prognostic factor in the first report on survival.<sup>1</sup> Mean PAP was found to be significant in stratifying patients' survival in our previous single-center report.<sup>6</sup> In line with the previous results, the finding that mPAP can be lowered by treatment and is a determinant factor was confirmed by the present study. mPAP improvement may deserve to be recognized as a determinant factor of prognosis, as already is the case for chronic thromboembolic pulmonary hypertension.<sup>13,14</sup>

The significant improvement in pulmonary hemodynamics might be attributed to the high prescription rate and combination therapy including epoprostenol treatment. Epoprostenol is known to be the most potent drug among all the PAH-targeted drugs, reducing mPAP by approximately 8 mm Hg after 1 year of treatment with 21 ng/kg/min monotherapy.<sup>15</sup> We have reported that a rapid uptitration regimen of epoprostenol soon after the initiation of treatment was associated with a continuous decrease in mPAP and better survival compared with the slow uptitration regimen.<sup>16,17</sup> Combination therapy has been shown to be beneficial in PAH.<sup>18–20</sup> In the present study, epoprostenol and combination therapy were chosen for 80% of patients and a reduction in mPAP of 37.6% was achieved. This result is consistent with our previous report of a 44% reduction in mPAP in 75% of patients given epoprostenol treatment<sup>6</sup> and 32.5% reduction in mPAP by upfront combination therapy.<sup>18</sup> This treatment regimen is enabled by the Japanese national health care system, which subsidizes medical care for patients with rare and intractable diseases.

Our results showed that patients who were given ERA showed better survival compared with those not given ERA. Because patients who require epoprostenol are the most severe cases, they showed worse survival than those who did not need it. However, in patients who needed epoprostenol treatment, concomitant use of ERA led to significantly

better survival, which was indicated by the BREATHE-2 study, a placebo-controlled combination study of epoprostenol and bosentan that showed a trend toward hemodynamic and clinical improvement.<sup>21</sup> We did not observe a favorable effect on survival when using a PDE5 inhibitor as an add-on therapy to epoprostenol treatment, although the PACES trial demonstrated pulmonary hemodynamic improvement by adding sildenafil to epoprostenol therapy.<sup>22</sup> Many patients included in our study were already diagnosed and treated before PDE5 inhibitors were approved in Japan. Patients able to survive until the approval of PDE5 inhibitors may not have further appreciated its benefit.

The use of anticoagulation is controversial in patients with I/HPAH.<sup>23–25</sup> In the present study, patients given warfarin showed a tendency toward worse survival compared with those not given warfarin (data not shown,  $p = 0.06$ ). Furthermore, among patients who underwent epoprostenol therapy, concomitant use of warfarin was associated with a poor prognosis, despite similar baseline parameters. The exact reason cannot be determined from this study because we did not specifically collect the data regarding warfarin-related adverse events, such as bleeding. We previously reported an increased risk of pulmonary alveolar hemorrhage with >28 ng/kg/min of epoprostenol.<sup>26</sup> Patients in the present study were on high-dose epoprostenol therapy, which can reduce platelet coagulation activity and ultimately may result in adverse effects. The use of anticoagulation in patients with I/HPAH should be considered with caution, especially with epoprostenol therapy.

Another reason for the improvement in survival may be due to racial/ethnic factors. Reports from China and Korea showed higher survival rates than in Western countries.<sup>10,11</sup> It is possible that a difference in genetic background between Asians and Caucasians leads to a different response to treatment. Furthermore, the mean age at diagnosis of patients reported from China, Korea, and in the present study is in the 30s. This also differs from recent reports from Western countries, which consist of patients in their 50s at the time of diagnosis, although the age at diagnosis of patients in the first registry was in the 30s.<sup>1</sup> Differences in ethnicity in patients with I/HPAH and the patient profile of Asian populations therefore need to be evaluated in a larger cohort.

There are several limitations to this study. The fact that this is a retrospective study with a small number of patients precludes control of the baseline characteristics and may thus lead to biased results. Furthermore, the study comprised patients who were diagnosed from 1992 to 2012, whereas the first PAH-targeted drug became available in 1999 in Japan. The possibility of selection bias and survivor bias could not be avoided. Prospective studies to ascertain the results presented herein are warranted.

## Disclosures

Dr. Ogawa has received lecture fees from Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (Tokyo, Japan), GlaxoSmithKline KK (Tokyo, Japan), Nippon Shinyaku Co., Ltd. (Kyoto, Japan), and Pfizer Japan Inc. (Tokyo, Japan) and a research grant from GlaxoSmithKline KK. Dr. Satoh has received a research grant from Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd.

Dr. Tamura has received lecture fees from Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd., Bayer Yakuhin Ltd. (Osaka, Japan), Nippon Shinyaku Co., Ltd., and Pfizer Japan Inc. and research grants from Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. and Nippon Shinyaku Co., Ltd. Dr Fukuda has no conflict of interest directly relevant to the content of this article. Dr. Matsubara has received lecture fees from Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd., AOP Orphan Pharmaceuticals AG (Vienna, Austria), Bayer Yakuhin Ltd., GlaxoSmithKline KK, Nippon Shinyaku Co., Ltd., and Pfizer Japan Inc.

### Supplementary Data

Supplementary data related with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.01.015>.

- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, Levy PS, Pietra GG, Reid LM, Reeves JT, Rich S, Vreim CE, Williams GW, Wu M. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jais X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–163.
- Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35:1079–1087.
- Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142:448–456.
- Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J* 2012;40:604–611.
- Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H. Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sci* 2014;118:414–419.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219–1263.
- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D42–D50.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–821.
- Zhang R, Dai LZ, Xie WP, Yu ZX, Wu BX, Pan L, Yuan P, Jiang X, He J, Humbert M, Jing ZC. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Chest* 2011;140:301–309.
- Kang BJ, Lee SD, Oh YM, Lee JS. Improved survival of Korean patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension after the introduction of targeted therapies. *Heart Lung* 2014;43:561–568.
- Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1192–1201.
- Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151–158.
- Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, Wrabec K. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119:818–823.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–788.
- Tokunaga N, Ogawa A, Ito H, Matsubara H. Rapid and high-dose titration of epoprostenol improves pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in patients with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol* 2016;68:542–547.
- Kimura M, Tamura Y, Takei M, Yamamoto T, Ono T, Kuwana M, Fukuda K, Satoh T. Rapid initiation of intravenous epoprostenol infusion is the favored option in patients with advanced pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 2015;10:e0121894.
- Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, Bouvaist H, Dauphin C, Picard F, Bulifon S, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014;43:1691–1697.
- Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, Savale L, Cottin V, Jais X, De Groote P, Chaouat A, Chabannes C, Bergot E, Bouvaist H, Dauphin C, Bourdin A, Bauer F, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016;47:1727–1736.
- Bergot E, Sitbon O, Cottin V, Prevot G, Canuet M, Bourdin A, de Groote P, Rottat L, Gressin V, Jais X, Humbert M, Simonneau G. 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* 2014;172:561–567.
- Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–359.
- Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB, Group PS. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521–530.
- Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–587.
- Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Clausen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoeper MM. Anti-coagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERRA). *Circulation* 2014;129:57–65.
- Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, Hill NS, Farber HW. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate Early and long-term PAH disease management (REVEAL). *Circulation* 2015;132:2403–2411.
- Ogawa A, Matsubara H, Fujio H, Miyaji K, Nakamura K, Morita H, Saito H, Kusano KF, Emori T, Date H, Ohe T. Risk of alveolar hemorrhage in patients with primary pulmonary hypertension—anticoagulation and epoprostenol therapy. *Circ J* 2005;69:216–220.