

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

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 29 年度 総括研究報告書

研究代表者 田村 雄一

平成 30 (2018) 年 5 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

田村 雄一 .....	1
-------------	---

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	7
--------------------------	---

### III 文献

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。

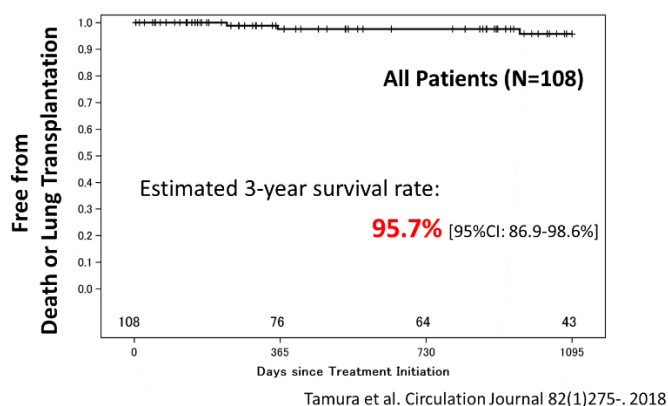


図: 本邦における肺動脈性肺高血圧症の予後

### (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



研究成果の刊行に関する一覧表(平成29年4月～平成30年3月)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Tamura Y</u> , 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.	82	275-282	2018
<u>田村雄一</u> ・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)	79-84	2018
Kimura G, Kataoka M, Inami T, Fukuda K1, Yoshino H, <u>Satoh T</u>	Sorafenib as a potential strategy for refractory pulmonary arterial hypertension.	Pulm Pharmacol Ther	44	46-49	2017
Satoh T	Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Editor Yoshihiro Fukumoto. Medical Therapy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.	Springer		185-192	2017
Ogawa A, <u>Satoh T</u> , Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H	Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolism.	Circ Cardiovasc Qual Outcomes	10	e004029	2017
Gamou S, Kataoka M, Aimi Y, Chiba T, Momose Y, Isobe S, Hirayama T, Yoshino H, Fukuda K, <u>Satoh T</u>	Genetics in pulmonary arterial hypertension in a large homogeneous Japanese population.	Clin Genet.	10	/cge.13154.	2017
Jujo-Sanada T, <u>Tanabe N</u> , Sakao S, Sugiura T, Sekine A, Nishimura R, Suda R, Naito A, Miwa H, Yamamoto K, Sasaki A, Matsumura A, Ema R, Kasai H, Kato F, <u>Tatsumi K</u> .	The anticoagulant effects of warfarin and the bleeding risk associated with its use in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension at a specialist center in Japan: a retrospective cohort study.	Pulm Circ.	7	684-691	2017
Suda R, <u>Tanabe N</u> , Ishida K, Kato F, Urushibara T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, <u>Tatsumi K</u> .	Prognostic and pathophysiological marker for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension : Usefulness of diffusing capacity for carbon monoxide at diagnosis.	Respirology.	22	179-186	2017
Kato F, Sakao S, Takeuchi T, Suzuki T, Nishimura R, Yasuda T, <u>Tanabe N</u> , <u>Tatsumi K</u> .	Endothelial cell-related autophagic pathways in Sugen/hypoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	313	L899-L915	2017
Kasai H, <u>Tanabe N</u> , Fujimoto K, Hoshi H, Naito J, Suzuki R, Matsumura A, Sugiura T, Sakao S, <u>Tatsumi K</u> .	Mosaic attenuation pattern in non-contrast computed tomography for the assessment of pulmonary perfusion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Respir Investig.	55	300-307	2017

研究成果の刊行に関する一覧表(平成29年4月～平成30年3月)

<p>Ema R, Sugiura T, Kawata N, <u>Tanabe N</u>, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, <u>Tatsumi K</u>.</p>	<p>The dilatation of main pulmonary artery and right ventricle observed by enhanced chest computed tomography predict poor outcome in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.</p>	<p>Eur J Radiol.</p>	<p>94</p>	<p>70-77</p>	<p>2017</p>
<p>Abe M, Tsushima K, Ikari J, Kawata N, Terada J, <u>Tanabe N</u>, <u>Tatsumi K</u>.</p>	<p>Evaluation of the clinical characteristics of everolimus-induced lung injury and determination of associated risk factors.</p>	<p>Resp Med.</p>	<p>134</p>	<p>6-11</p>	<p>2017</p>
<p>Yamamoto K, <u>Tanabe N</u>, Suda R, Sasaki A, Matsumura A, Ema R, Kasai H, Kato F, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, <u>Tatsumi K</u>.</p>	<p>Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor.</p>	<p>Respir Investig.</p>	<p>55</p>	<p>270-275</p>	<p>2017</p>
<p>Inagaki T, Terada J, Yahaba M, Kawata N, Jujo T, Nagashima K, Sakao S, <u>Tanabe N</u>, <u>Tatsumi K</u>.</p>	<p>Heart rate and oxygen saturation change patterns during a 6-min walk test in subjects with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.</p>	<p>Respir Care</p>	<p>Epub ahead of print</p>		<p>2017</p>
<p>Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, <u>Tanabe N</u>, <u>Tatsumi K</u>, Kobayashi Y.</p>	<p>Detection of right ventricular myocardial fibrosis using quantitative CT attenuation of the right ventricular myocardium in the late phase on 320 slice CT in subjects with pulmonary hypertension.</p>	<p>Int J Cardiol.</p>	<p>228</p>	<p>165-168</p>	<p>2017</p>
<p>Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, <u>Tanabe N</u>, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, <u>Tatsumi K</u> on behalf of the Japan PH Registry (JAPHR) Network.</p>	<p>Effectiveness and outcome of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension.</p>	<p>Circ J.</p>	<p>82</p>	<p>275-282</p>	<p>2017</p>
<p>Kimura M, Tamura Y, Guignabert C, Takei M, Kosaki K, <u>Tanabe N</u>, <u>Tatsumi K</u>, Saji T, Satoh T, Kataoka M, Kamitsuji S, Kamatani N, Thuillet R, Tu L, Humbert M, Fukuda K, Sano M.</p>	<p>A genome-wide association analysis identifies PDE1A DNAJC10 locus on chromosome 2 associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension in a Japanese population.</p>	<p>Oncotarget</p>	<p>8</p>	<p>74917-74926</p>	<p>2017</p>
<p>Nakamura H, Kato M, Nogochi A, Ohira H, <u>Tsujino I</u>, Atsumi T.</p>	<p>Efficient detection of pulmonary arterial hypertension using serum haptoglobin level and cardiac MRI in patients with connective tissue diseases: a pilot study.</p>	<p>Clin Exp Rheumatol</p>	<p>Epub ahead of print</p>		<p>2018</p>
<p>Shoji T, Mizugaki H, Ikezawa Y, Furuta M, Takashima Y, Kikuchi H, Goudarzi H, Asahina H, Kikuchi J, Kikuchi E, Sakakibara-Konishi J, Shinagawa N, <u>Tsujino I</u>, Nishimura M.</p>	<p>Successful Application of Edoxaban in the Treatment of Venous Thromboembolism Recurrence in a Patient with Non-small Cell Lung Cancer after Tumor Shrinkage</p>	<p>Intern Med.</p>	<p>Epub ahead of print</p>		<p>2018</p>

研究成果の刊行に関する一覧表(平成29年4月～平成30年3月)

Sato T, <u>Tsujino I</u> , Ohira H, Oyama-Manabe N, Ito YM, Takashina C, Watanabe T, Nishimura M	Accuracy of echocardiographic indices for serial monitoring of right ventricular systolic function in patients with precapillary pulmonary hypertension	PLoS One	12(11)	e0187806	2017
Shimizu K, <u>Tsujino I</u> , Sato T, Sugimoto A, Nakaya T, Watanabe T, Ohira H, Ito YM, Nishimura M	Performance of computed tomography-derived pulmonary vasculature metrics in the diagnosis and haemodynamic assessment of pulmonary arterial hypertension	Eur J Radiol	96	31-38	2017
Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, <u>Tsujino I</u> , Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H	Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry	Circ Cardiovasc Qual Outcomes	10(11)	e004029	2017
Nakamura H, Kato M, Nakaya T, Kono M, Tanimura S, Sato T, Fujieda Y, Oku K, Ohira H, Bohgaki T, Yasuda S, <u>Tsujino I</u> , Nishimura M, Atsumi T	Decreased haptoglobin levels inversely correlated with pulmonary artery pressure in patients with pulmonary arterial hypertension: A cross-sectional study	Medicine (Baltimore)	96(43)	e8349	2017
Sato T, Ohira H, <u>Tsujino I</u>	Representative Chest Auscultation Findings in Pulmonary Hypertension: Phonocardiograms and Sound Clips	Am Thorac	14(5)	e1-3	2017
Tanabe N, Ikeda S, Tahara N, Fukuda K, Hatano M, Ito H, Nakayama T, Anzai T, Hashimoto A, Inoue T, Kajinami K, Kihara Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Murohara T, Okazaki O, Sakai S, Satoh T, Takeda Y, Takeishi Y, Taniguchi M, <u>Watanabe H</u> , Yamamoto T, Yamauchi-Takahara K, Yoshioka K, Sasayama S	Efficacy and Safety of an Orally Administered Selective Prostacyclin Receptor Agonist, Selexipag, in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension.	Circulation Journal	Article ID:CJ-16-1348		2017
Shirai Y, and <u>Kuwana M</u>	Complex pathophysiology of pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: potential unfavorable effects of pulmonary vasodilators	J. Scleroderma Relat. Disord	2(2)	92-99	2017
Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, <u>Kuwana M</u> , 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.	82(1)	275-282	2017

研究成果の刊行に関する一覧表(平成29年4月～平成30年3月)

Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, <u>Kuwana M</u> , McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiéry JL, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JHN, Langley J, and Rubin LJ	Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial	Ann. Rheum	76(7)	1219-1227	2017
Yasuoka Y, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, and <u>Kuwana M</u>	Predictors for favorable responses to immunosuppressive treatment in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease	Circ. J	82(1)	546-554	2018
Mihara K, Ogawa A, <u>Matsubara H</u> , Terao T, Ichikawa Y.	Investigation of safety and efficacy of the new more thermostable formulation of Flolan (epoprostenol) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)-An open-label, single-arm study.	PLoS One.	13	e0195195	2018
Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, Fukuda K, <u>Matsubara H</u> .	Survival of Japanese Patients With Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension.	Am J Cardiol.	119	1479-1484	2017
Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, <u>Matsubara H</u> .	Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry.	Circ Cardiovasc Qual Outcomes.	10	e004029	2017
Ogawa A, Miyaji K, <u>Matsubara H</u> .	Efficacy and safety of long-term imatinib therapy for patients with pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis.	Respir Med.	131	215-219	2017
Ogawa A, Takahashi Y, <u>Matsubara H</u> .	Clinical prediction score for identifying patients with pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis.	J Cardiol.	Epub ahead of print		2018
Hosokawa K, <u>Abe K</u> , Horimoto K, Yamasaki Y, Nagao M, Tsutsui H.	Balloon Pulmonary Angioplasty Relieves Hemodynamic Stress towards Untreated-Side Pulmonary Vasculature and Ameliorates Its Resistance in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.	EuroIntervention	20	2069-2076	2018
Hosokawa K, Yamamoto T, <u>Abe K</u> , Tsutsui H.	Delayed-onset Lung Injury After Balloon Pulmonary Angioplasty.	Eur Heart J Cardiovasc Imaging.	18	275-282	2017

研究成果の刊行に関する一覧表(平成29年4月～平成30年3月)

<p>Tanaka M, <u>Abe K</u>, Oka M, Saku K, Yoshida K, Ishikawa T, McMurtry IF, Sunagawa K, Hoka S, Tsutsui H.</p>	<p>Inhibition of Nitric Oxide Synthase Unmasks Vigorous Vasoconstriction in Established Pulmonary Arterial Hypertension.</p>	<p>Physiol Rep.</p>	<p>82</p>	<p>1426</p>	<p>2017</p>
<p>Hosokawa K, <u>Abe K</u>, Kashihara S, Tsutsui H.</p>	<p>Three Dimensional SPECT/CT Fusion Imaging Guided Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.</p>	<p>JACC Cardiovasc Interv.</p>	<p>10</p>	<p>e193-194</p>	<p>2017</p>
<p>Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, <u>Miyata H</u>, 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.</p>	<p>Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension.</p>	<p>Circ J.</p>	<p>10.1253/circj.CJ-17-0139</p>		<p>2017</p>



## Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

Yuichi Tamura, MD; Hiraku Kumamaru, MD; Toru Satoh, MD; Hiroaki Miyata, PhD; Aiko Ogawa, MD; Nobuhiro Tanabe, MD; Masaru Hatano, MD; Atsushi Yao, MD; Kohtaro Abe, MD; Ichizo Tsujino, MD; Keiichi Fukuda, MD; Hiroshi Kimura, MD; Masataka Kuwana, MD; Hiromi Matsubara, MD; Koichiro Tatsumi, MD  
on behalf of the Japan PH Registry (JAPHR) Network

**Background:** The trend of the initial treatment strategy for pulmonary arterial hypertension (PAH) has changed from monotherapies to upfront combination therapies. This study analyzed treatments and outcomes in Japanese patients with PAH, using data from the Japan PH Registry (JAPHR), which is the first organized multicenter registry for PAH in Japan.

**Methods and Results:** We studied 189 consecutive patients (108 treatment-naïve and 81 background therapy patients) with PAH in 8 pulmonary hypertension (PH) centers enrolled from April 2008 to March 2013. We performed retrospective survival analyses and analyzed the association between upfront combination and hemodynamic improvement, adjusting for baseline NYHA classification status. Among the 189 patients, 1-, 2-, and 3-year survival rates were 97.0% (95% CI: 92.1–98.4), 92.6% (95% CI: 87.0–95.9), and 88.2% (95% CI: 81.3–92.7), respectively. In the treatment-naïve cohort, 33% of the patients received upfront combination therapy. In this cohort, 1-, 2-, and 3-year survival rates were 97.6% (95% CI: 90.6–99.4), 97.6% (95% CI: 90.6–99.4), and 95.7% (95% CI: 86.9–98.6), respectively. Patients on upfront combination therapy were 5.27-fold more likely to show hemodynamic improvement at the first follow-up compared with monotherapy (95% CI: 2.68–10.36).

**Conclusions:** According to JAPHR data, initial upfront combination therapy is associated with improvement in hemodynamic status.

**Key Words:** Multicenter registry; Prognosis; Pulmonary arterial hypertension; Upfront combination therapy

**P**ulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive disorder. PAH is defined as an elevation in mean pulmonary artery pressure (mPAP) >25 mmHg, as well as pulmonary vascular resistance (PVR) >3 Wood units associated with normal pulmonary artery wedge pressure (PAWP).<sup>1</sup> PAH is a complex and multifactorial disorder with a poor prognosis, and leads to right

ventricular overload associated with severe right-sided heart failure.<sup>2</sup> According to recent reports from several countries, the prevalence of PAH is approximately 12–50 per million people.<sup>3–5</sup> The prognosis of PAH has improved since the approval of potent drugs, such as prostacyclin, endothelin receptor antagonists, and phosphodiesterase type 5 inhibitors. The average survival time after diagnosis is now estimated

Received February 9, 2017; revised manuscript received June 18, 2017; accepted June 21, 2017; released online July 26, 2017 Time for primary review: 24 days

Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare Mita Hospital, Tokyo (Y.T.); Department of Healthcare Quality Assessment, Graduate School of Medicine (H. Kumamaru, H. Miyata), Division for Health Service Promotion (A.Y.), The University of Tokyo, Tokyo; Department of Cardiology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo (T.S.); Department of Health Policy and Management (H. Miyata), Department of Cardiology (K.F.), Keio University School of Medicine, Tokyo; Department of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama (A.O., H. Matsubara); Department of Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension (N.T.), Department of Respiriology (K.T.), Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba; Department of Cardiology, The University of Tokyo Hospital, Tokyo (M.H.); Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka (K.A.); First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo (I.T.); Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Nara (H. Kimura); and Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo (M.K.), Japan

Current address: Department of Advanced Medicine for Pulmonary Circulation and Respiratory Failure, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo (H. Kimura), Japan.

A list of investigators in the Japan PH Registry Network is provided in the **Appendix**.

Mailing address: Yuichi Tamura, MD, Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare Mita Hospital, 1-4-3 Mita, Minato-ku, Tokyo 108-8329, Japan. E-mail: u1@ta-mu.net

ISSN-1346-9843 All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

to be 5–7 years.<sup>6–8</sup> Data from the US Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management show that the 1-year survival rate for PAH is approximately 91%.<sup>9</sup> Currently, combination therapies in PAH, especially upfront combination therapies, are becoming more important, especially for patients with severe PAH. Evidence for this increase in importance includes a report from a French group, who showed positive efficacy of triple combination therapy in patients with New York Heart Association (NYHA) classes 3–4.<sup>10</sup> Additionally, the AMBITION study showed a survival benefit of upfront combination therapies compared with single-sequential therapy.<sup>11</sup>

People in Japan have had universal health coverage since 1961, with coverage by employee-based and community-based insurance plans.<sup>12</sup> The medical services and fees set for physicians and hospitals are uniform across the nation. Moreover, especially for patients with rare diseases, such as PAH, almost 100% of medical fees are covered by insurance. Surprisingly, not only are almost all potent drugs for PAH approved, but also reimbursements to perform combination therapies are permitted. Accordingly, after 2008 when sildenafil was approved in Japan and 3 types of PAH drugs, including epoprostenol, sildenafil, and bosentan, started to be used, physicians treating patients with pulmonary hypertension (PH) in Japan actively performed combination therapies.

Given the progression of knowledge on upfront combination therapy and the absence of data on combination therapies from nationwide multicenter registries, we investigated PAH survival in the combination therapy era using registry data for PAH in Japan.

## Methods

The Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) network was established by government grant support in Japan. This network started to collect data from 8 PH centers in Japan. For the purpose of this study, we evaluated all patients with pre-capillary PH who were recruited between April 2008 and March 2013 at each center. The registry was approved by the Ethics Committees both at Keio University (approved No. 2010-227) and at International University of Health and Welfare (approved No. 5-16-23), followed by the Institutional Review Boards of all participating centers, and all participants provided written informed consent to participate in the study (UMIN000026680). All of the centers were monitored to verify the data and to avoid missing data. All of the institutions are members of a research group to establish a national registry for PH, which is supported by the Japanese government and funded by Health and Labor Sciences Research Grants in Japan (No. H24-nanchito-general-020).

Pre-capillary PH was defined as mPAP  $\geq 25$  mmHg at rest and PAWP  $\leq 15$  mmHg, as measured on right-heart catheterization. Among the patients diagnosed with pre-capillary PH, the participants were also categorized as follows: PAH (Dana Point classification group 1); chronic thromboembolic PH (Dana Point classification group 4); or PH due to lung disease and/or hypoxemia associated with significant reduction in forced expiratory volume in 1 s (FEV1) and total lung capacity (TLC) (Dana Point classification group 3). To avoid misclassification of patients into group 1, we excluded those with FEV1  $< 60\%$  predicted or with significant parenchymal lung disease on HRCT

regardless of spirometry from the PAH cohort. PAH was classified as idiopathic, heritable, or associated with anorexigen exposure, connective tissue disease, portal hypertension, congenital heart disease, and pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis.

For each case, we collected data on patient age, sex, Dana Point classification, date of diagnosis and of initial cardiac catheterization, NYHA functional class, 6-min walk distance, hemodynamics, laboratory data, and detailed information on medications for PH via a Web-based data registration system. Data for all patients visiting the participating centers were entered consecutively into the registry.

Data are collected at the time of the first right heart catheterization as a baseline measurement, and at least in 12-month intervals or whenever the patient had a serious clinical event, such as death or transplantation. Every change in PH drugs regarding whether they were scheduled was noted. For data quality management, out-of-range data or missing values were automatically queried in the system during data entry.

Inclusion criteria for the present analysis were diagnosis of PAH, age  $\geq 18$  years with availability of data from right heart catheterization at diagnosis, and mPAP  $\geq 25$  mmHg and mean PAWP  $\leq 15$  mmHg. The treatment-naïve group was defined as those with a diagnosis of PAH on right heart catheterization between April 2008 and March 2013. Treatment-naïve patients included those who were diagnosed and who started medication during the study period. The background therapy group was defined as those with a diagnosis made prior to starting the study. We divided the patients into 2 groups according to the performance of upfront combination therapy. Upfront combination therapy was defined as receiving multiple types of approved PH-specific drugs including bosentan, ambrisentan, sildenafil, tadalafil and epoprostenol within  $< 90$  days without any additional evaluation, such as an echocardiogram or right heart catheterization, or with no tolerability issues.

## Symptomatic and Hemodynamic Status Improvement

We examined the proportion of NYHA classifications at baseline and at the first follow-up visit according to treatment group (monotherapy vs. upfront combination therapy). We also measured mPAP, cardiac index, and PVR from baseline and at right heart catheterization on first follow-up in the treatment groups. For patients with information on right heart catheterization at follow-up, we assessed the proportion of those with improved hemodynamic status since baseline. We defined improvement using the following 3 criteria: (1)  $\geq 20\%$  reduction in mPAP; (2)  $\geq 20\%$  upregulation of cardiac index; and (3)  $\geq 20\%$  reduction in PVR. To exclude the possibility of confounding effects, we initially excluded the patients treated with only calcium channel blockers because such patients have extremely good response to each drug.

## Statistical Analysis

We tabulated the characteristics of the 2 cohorts based on etiology of PAH, demographics, baseline cardiac conditions, and baseline hemodynamic status and laboratory data. We report the type(s) of starting drugs. We plotted the 3-year Kaplan-Meier survival curves for survival from all-cause death or lung transplant according to the 2 cohorts, as well as the subgroups defined by etiology type

	Treatment-naïve cohort (n=108)		Total cohort (n=189)	
	n	%	n	%
<b>Etiology</b>				
Idiopathic/heritable PAH	50	46.3	105	55.6
PAH associated with connective tissue disease	36	33.3	48	25.4
PAH associated with portal hypertension	10	9.3	13	6.9
PAH associated with CHD	6	5.6	16	8.5
Pulmonary veno-occlusive disease	3	2.8	4	2.1
Drug- and toxin-induced PAH	3	2.8	3	1.6
	n	%	n	%
<b>Sex</b>				
Female	86	79.6	144	76.2
	Mean	SD	Mean	SD
<b>Age (years)</b>				
At diagnosis	—	—	43.9	16.9
At treatment initiation	48.8	17.3	45.1	16.6
	n	%	n	%
<b>NYHA class</b>				
I	1	0.9	4	2.1
II	36	33.3	64	33.9
III	55	50.9	96	50.8
IV	16	14.8	25	13.2
<b>Cardiac rhythm</b>				
Sinus	105	97.2	183	96.8
Atrial fibrillation	2	1.9	4	2.1
Other	1	0.9	2	1.1
<b>Use of anticoagulants</b>				
Yes	46	42.6	78	41.3
No	62	57.4	111	58.7
	Mean	SD	Mean	SD
<b>6-MWD (m)</b>				
	281	145	306	146
<b>Blood sample data</b>				
Bilirubin (mg/dL)	1.1	0.9	1.0	0.7
Creatinine (mg/dL)	0.8	0.3	0.8	0.3
Uric acid (mg/dL)	6.5	2.3	6.5	2.4
BNP (pg/mL)	245	292	213	273

6-MWD, 6-min walk distance; BNP, B-type natriuretic peptide; CHD, congenital heart disease; NYHA, New York Heart Association; PAH, pulmonary arterial hypertension.

and baseline NYHA classification. We compared the proportion of patients with improvement in 3 indices (mPAP, cardiac index, and PVR) at the earliest follow-up of right heart catheterization between the groups (upfront combination and monotherapy) using Fisher's exact test. We created modified Poisson regression models<sup>13</sup> for the 3 outcomes to assess the association between the treatment group and the improvement in each of these criteria. We also created a fourth model for the outcome of improvement in all 3 indices to estimate the relative likelihood of the outcome for the upfront therapy group compared with those on regular treatment. In these models, we adjusted for baseline NYHA classification class, dividing them into binary groups of classes I–II vs. III–IV.  $P < 0.05$  was considered statistically significant. All analyses were conducted using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## Results

### Subjects

A total of 189 consecutive adult patients with PAH were enrolled in this study. In this total cohort, the number of patients with idiopathic, heritable, and drug-induced PAH was 108 (Table 1). With regard to the treatment-naïve group, this consisted of 108 patients who received initial treatment at the time of enrollment (Table 1). Hemodynamic parameters at baseline in both of the cohorts are given in Table 2.

### Treatment-Naïve Cohort Analysis

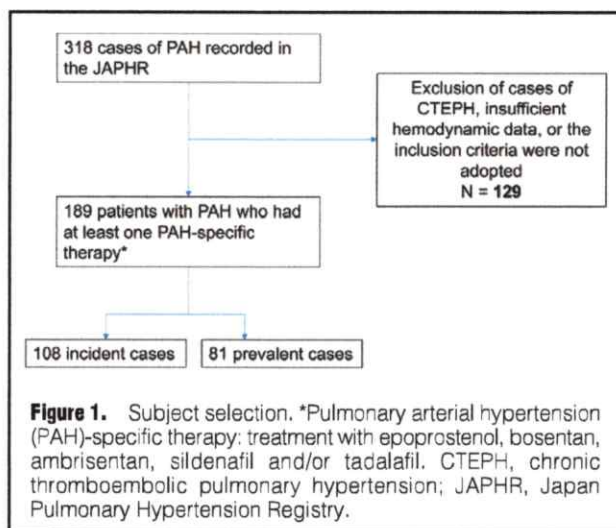
Among the 108 patients in the treatment-naïve cohort, all patients received PAH-specific therapy of epoprostenol, bosentan, ambrisentan, sildenafil, and/or tadalafil (Figure 1). Patients receiving only calcium channel blockers or bera-



**Table 2. Hemodynamics Parameters at Study Entry**

	Treatment-naïve cohort (n=108)		Total cohort (n=189)	
	Mean	SD	Mean	SD
Mean PAP (mmHg)	46.9	14.4	48.2	13.8
PAWP (mmHg)	7.8	3.7	8.2	3.4
Mean right atrial pressure (mmHg)	6.5	4.0	6.6	4.1
PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	1,106	733.0	1,036	653.0
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	2.2	0.7	2.4	0.8
Mixed venous oxygen saturation (%)	65.0	8.9	66.6	9.7

PAP, pulmonary artery pressure; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance.



prost were excluded from this cohort. The characteristics of drug use just after diagnosis are given in **Table 3**. Surprisingly, 34 patients (31.5%) had already received upfront combination therapy at diagnosis, including 3 (2.8%) with triple combination therapy, including epoprostenol. A total of 65.7% of the patients had severe PAH symptoms and were categorized in NYHA classes 3–4. We analyzed the dosage of epoprostenol as an initial target. Sixteen patients received epoprostenol as the first-line therapy, including single and upfront combination therapies, and the mean ( $\pm$ SD) dosage was  $40.4 \pm 19.4$  ng/kg/min.

We performed 3-year survival analysis in the treatment-naïve cohort. Among the 108 patients in this cohort, 3 patients died or had lung transplantation performed during the follow-up period (**Figure 2A**). There was no loss to follow-up in each of the centers during the 3-year follow-up. Kaplan-Meier survival estimates for the 108 treatment-naïve PAH patients at 1, 2, and 3 years were 97.6% (95% CI: 90.6–99.4), 97.6% (95% CI: 90.6–99.4), and 95.7% (95% CI: 86.9–98.6), respectively. **Figure 2B** shows the Kaplan-Meier survival estimates for patients with idiopathic, heritable, and drug-induced PAH (n=50), and for patients with other types of PAH (n=58). The estimated 3-year survival rates were 100% and 91.7% (95% CI: 75.4–97.4), respectively, with no significant difference between the 2 subgroups. In the subgroups of PAH associated with other diseases, the estimated 3-year survival rate for patients with autoimmune disease, congenital heart disease, and portal hypertension was 93.0%, 80.0%, and 100%, respec-

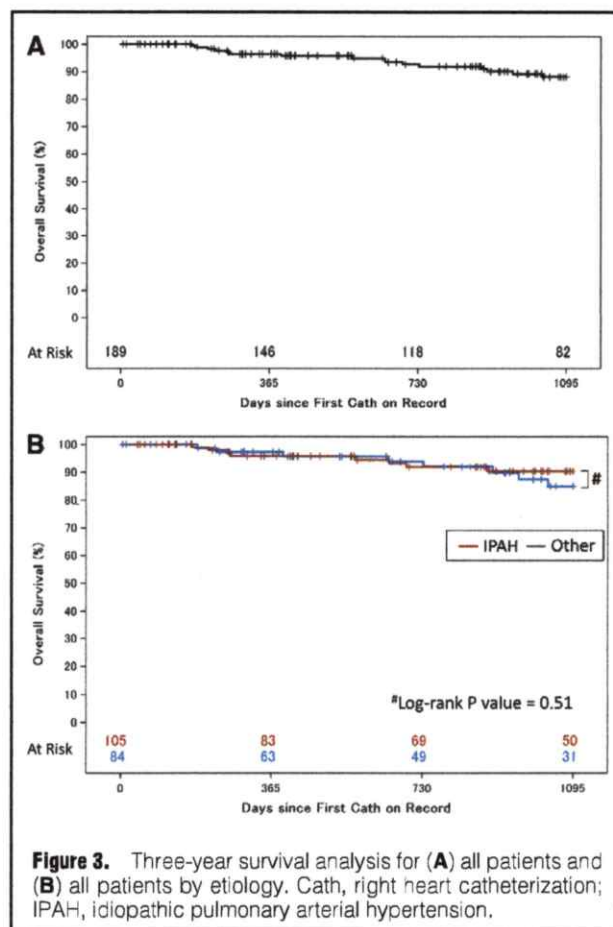
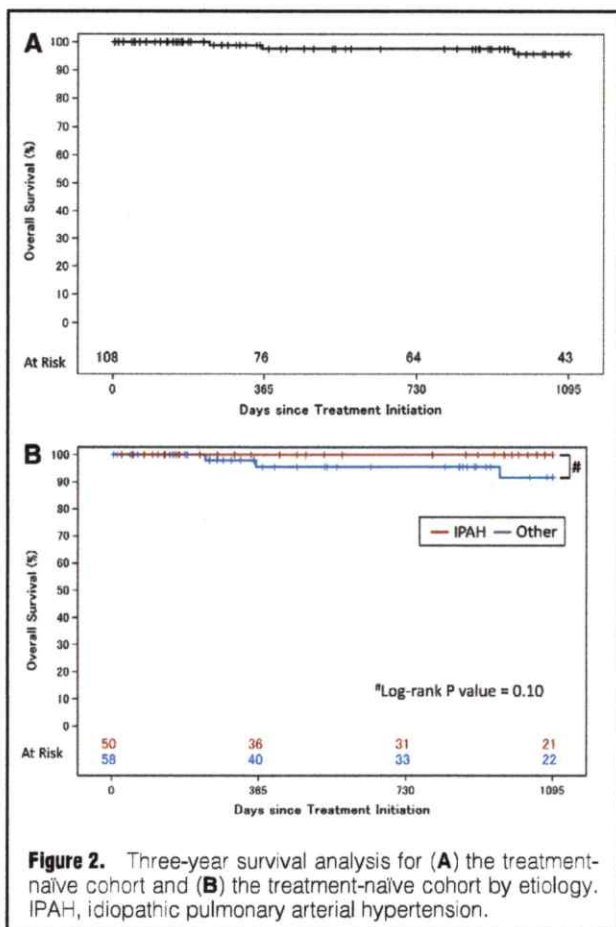
**Table 3. Characteristics of Initial Drug Use**

Drug combination	n	%
<b>Treatment-naïve cohort (n=108): drug use just after diagnosis</b>		
<b>Single</b>		
Sildenafil	38	36.2
Tadalafil	16	14.8
Bosentan	14	13
Ambrisentan	4	3.7
Epoprostenol	2	1.9
<b>Upfront double combination</b>		
Bosentan and sildenafil	7	6.5
Ambrisentan and sildenafil	7	6.5
Bosentan and epoprostenol	5	4.6
Sildenafil and epoprostenol	5	4.6
Bosentan and tadalafil	4	3.7
Ambrisentan and tadalafil	2	1.9
Tadalafil and epoprostenol	1	0.9
<b>Upfront triple combination</b>		
Bosentan, sildenafil, and epoprostenol	2	1.9
Ambrisentan, tadalafil, and epoprostenol	1	0.9
<b>Total cohort (n=189): drug use at study entry</b>		
<b>Single</b>		
Sildenafil	46	24.3
Bosentan	46	24.3
Tadalafil	17	9
Ambrisentan	5	2.7
Epoprostenol	29	15.3
<b>Double combination</b>		
Bosentan and sildenafil	13	6.9
Ambrisentan and sildenafil	8	4.2
Bosentan and epoprostenol	6	3.2
Sildenafil and epoprostenol	6	3.2
Bosentan and tadalafil	5	2.7
Ambrisentan and tadalafil	3	1.6
Tadalafil and epoprostenol	1	0.5
<b>Triple combination</b>		
Bosentan, sildenafil, and epoprostenol	2	1.1
Ambrisentan, tadalafil, and epoprostenol	1	0.5
Bosentan, tadalafil, and epoprostenol	1	0.5

tively (**Figure S1**).

### Combined Cohort Analysis

Among the 189 patients in the combined cohort, all patients



also received PAH-specific therapy. Patients receiving only calcium channel blockers or beraprost were excluded from this cohort. The mean ( $\pm$ SD) age at diagnosis was  $43.9 \pm 16.9$  years. Therefore, the mean time from diagnosis to study enrollment was 1.2 years. The characteristics of drug use at study entry are listed in **Table 3**. A total of 143 patients (75.6%) received monotherapy, including 29 (15.3%) with epoprostenol monotherapy. The number of patients who had double and triple combination therapies, including sequential and upfront combination therapy, was 42 (22.3%) and 4 (2.1%), respectively. On 3-year survival analysis of the 189 patients in this cohort, 16 patients died or had lung transplantation during the follow-up period (**Figure 3A**). There was no loss to follow-up in each center during the 3-year follow-up. Kaplan-Meier survival estimates for the 189 patients with treatment-naïve PAH at 1, 2, and 3 years were 97.0% (95% CI: 92.1–98.4), 92.6% (95% CI: 87.0–95.9), and 88.2% (95% CI: 81.3–92.7), respectively. **Figure 3B** shows the Kaplan-Meier survival estimates for idiopathic, heritable, and drug-induced PAH ( $n=105$ ) and for patients with other types of PAH ( $n=84$ ). The estimated 3-year survival rate was 90.4% (95% CI: 81.6–95.1) and 84.9% (95% CI: 71.5–92.3), respectively, with no significant difference between the 2 subgroups.

#### Hemodynamic Status Improvement and Upfront Combination Therapy

Among the 108 patients in the treatment-naïve cohort, we obtained follow-up information on NYHA classification

and right heart catheterization measures for 92 patients. Baseline and first follow-up NYHA classification, hemodynamic status and other clinical characteristics are listed in **Tables 4,S1**. The median time to first follow-up from baseline was 292.5 days. Among the 66 patients on monotherapy, 36 (54.6%) had NYHA class III or IV, while 23 of 29 (88.4%) had NYHA class III or IV in the upfront combination therapy group. At first follow-up, 34.8% and 53.8% of patients were in NYHA classes III and IV, respectively. And hemodynamic improvements for each treatment strategy were associated with the improvements in exercise function (**Tables 4,S2**). Among 26 patients on upfront combination therapy, 84.6% had a  $\geq 20\%$  reduction in mPAP at the first right heart catheterization. Improvement in the cardiac index and pulmonary ventricular resistance was observed in 84.0% and 88.5% of the patients, respectively. In contrast, 42.4%, 43.1%, and 64.1% of patients had improvement in mPAP, cardiac index, and PVR in the monotherapy group, respectively. After adjustment for baseline NYHA classification status, those on upfront combination therapy were 1.98-fold more likely to have an improvement in PAP at their first follow-up right heart catheterization (95% CI: 1.37–2.84) compared with those on regular treatment (**Table 5**). The relative risks for improvement of the cardiac index and PVR were 1.90 (95% CI: 1.32–2.73) and 1.39 (1.06–1.81), respectively. Taken together, patients on upfront combination therapy were 5.27-fold more likely to show improvement in all 3 of these indices (95% CI: 2.68–10.36) compared with those on

**Table 4. Improvement vs. Therapy Type in the Treatment-Naïve Cohort**

	Monotherapy (n=66)				Upfront combination therapy (n=26)				P-value
	Baseline		First follow-up		Baseline		First follow-up		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>NYHA class</b>									
I	1	1.5	1	1.5	0	0	1	3.8	
II	29	43.9	42	63.6	3	11.5	11	42.3	
III	31	47.0	23	34.8	14	53.8	11	42.3	
IV	5	7.6	0	0.0	9	34.6	3	11.5	
	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	
<b>Hemodynamic changes</b>									
Mean PAP (mmHg)	44.4	13.8	38.6	13.4	55.9	14.5	37.6	16.7	
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	2.21	0.68	2.76	1.01	1.94	0.68	2.96	1.02	
PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	1,023.2	697.4	664.8	424.6	1,405.7	852.1	564.1	430.6	
			<b>n</b>	<b>%</b>			<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Improved hemodynamic status</b>									
Mean PAP (≥20% reduction)			28/66	42.4			22/26	84.6	<0.001
Cardiac index (≥20% upregulation)			28/65	43.1			21/25	84.0	<0.001
PVR (≥20% reduction)			41/64	64.1			23/26	88.5	0.02
All 3 indices			10/64	15.6			19/25	76.0	<0.001

Abbreviations as in Tables 1,2.

**Table 5. Estimated Relative Risk of Improvement at First Follow-up RHC†**

Improvement index	Relative risk	P-value
Mean PAP	1.98 (1.37–2.84)	<0.001
Cardiac index	1.90 (1.32–2.73)	<0.001
PVR	1.39 (1.06–1.81)	<0.02
All 3 indices	5.27 (2.68–10.36)	<0.001

†In the upfront combination therapy group vs. the regular treatment group. RHC, right heart catheterization. Other abbreviations as in Table 2.

regular treatment, and the results were not different after adjustment for age and gender (Table S3). Finally, the Kaplan-Meier survival estimates for monotherapy and for upfront combination therapy are given in Figure S2. Interestingly, there was no significant difference between the 2 subgroups, nevertheless the monotherapy group had less severe PAH at baseline. This result was in line with the hemodynamics results.

## Discussion

This is the first report of a multicenter registry on PAH from Japan, and it strongly supports the benefit of upfront combination therapy. Even in patients with NYHA functional class III or IV, upfront combination therapy resulted in improvement in hemodynamics, as well as exercise capacity. Such improvement might result in a better prognosis of PAH. Despite most patients having NYHA functional class III or IV, 26 patients who received initial upfront combination therapy had remarkable improvement in PVR, cardiac index, and PAP.

The combination therapy paradigm has advanced over

the span of several years. Initially, a French network of PAH investigators reported their initial experience with upfront triple combination therapy, including epoprostenol.<sup>10</sup> Despite the fact that the investigators retrospectively reviewed only 19 patients with severe PAH who were treated with bosentan, sildenafil, and i.v. epoprostenol simultaneously as initial treatment, there was significant improvement in the hemodynamics of 18 of 19 patients (cardiac index, 3.5±0.7 vs. 1.7±0.4 L/min/m<sup>2</sup>; PVR, 7.1±3.3 vs. 21.5±7.8 Wood units). They also showed improvement in the 6-min walk distance (463±94 vs. 227±171 m) at the initial follow-up evaluation compared with baseline. These beneficial effects were sustained to the final follow-up evaluation at 32±10 months. Additionally, the AMBITION study compared dual upfront combination therapy with ambrisentan and tadalafil with monotherapy, with the 2 agents as a pooled group in treatment-naïve PAH patients.<sup>11</sup> This previous study demonstrated that upfront combination therapy was superior to monotherapy with either single agent and it had long-term benefits.<sup>11</sup> The advantage of combination therapy is suggested to be ubiquitous because the French network of PAH investigators also reported their retrospective data of initial dual oral combination therapy.<sup>14</sup> All regimens of a combination of sildenafil or tadalafil plus bosentan or ambrisentan showed significant improvement with a better prognosis than the expected survival rates from the French equation. The 2015 European Society of Cardiology/European Respiratory Society PH guidelines recommend performing initial combination therapy, especially in critically ill patients with PAH.<sup>1</sup> Data from only a few studies, however, were used to support these guidelines. The present data strongly support the advanced recommendation because improvement in hemodynamics and prognosis were hopeful in severe patients.

Another unique point of the treatment method in Japan

is that the use of high-dose epoprostenol is eligible for insurance reimbursement. In the present study, the initial mean target dosage of epoprostenol was 40.4 ng/kg/min, which is similar to previous reports.<sup>15,16</sup> We cannot conclude yet that “more is better” for use of epoprostenol because side-effects of long-term epoprostenol use have been reported, such as IgG4-related disease,<sup>17</sup> and we also should consider the cost-effectiveness of high-dose epoprostenol. We should reconsider, however, the optimal dosage of epoprostenol, because in the French double combination study, patients who received tadalafil appeared to have greater hemodynamic improvement than those who received sildenafil.<sup>14</sup> This could be explained by the fact that the approved dose of sildenafil was 20 mg 3 times daily. Additionally, the change in PVR from baseline was dose dependent from 20 mg 3 times daily to 80 mg 3 times daily in an initial randomized, controlled trial of sildenafil vs. placebo (SUPER-1).<sup>18</sup> Such findings suggest that the method “more is better” could have considerable advantages if compliance and side-effects are acceptable.

The present study has a few limitations with regard to the interpretation of findings. This study was retrospectively designed and the initial follow-up period was not uniform between each center. The data, however, were well monitored and validated to exclude inclusion bias. Additionally, because of the limited number of patients, extracting and adjusting all of the conceivable factors to decide whether each patient should be enrolled in upfront combination therapy was difficult. Therefore, residual confounding may exist in the assessment of the association between hemodynamic improvement and treatment choice. Given that patients with severe PAH were treated with combination therapy, the baseline difference was by nature associated with better improvement. Second, the data were not useful with regard to health economics. The higher the number of drugs, the higher the cost of treatment, therefore we should analyze this aspect at the next step. Additionally, we defined “upfront combination therapy” as receiving multiple types of approved PH-specific drugs within <90 days without any additional evaluation. The consensus of the term has not been established as yet, and although we adopted a definition similar to previous reports,<sup>10,14</sup> the present findings may not be generalizable to upfront combination therapies based on other definitions. Finally, the centers that were enrolled in this registry were experienced in the treatment of PAH. Therefore, the present data may not reflect the practices and observations at other locations across Japan. This is because there is an imbalance in treatment strategies owing to the difference in relative experience with patient care and drug use.

### Conclusions

Initial upfront combination therapy, which is a standard treatment strategy in Japan, appears to have an advantage in the treatment of PAH. This therapy was associated with improvement in hemodynamic status at first follow-up, similar to the AMBITON trial. Because the prognosis of PAH is poor on classical treatment regimens, the present results suggest the use of combination therapies for these patients.

### Disclosures

Y.T. is affiliated with Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare Mita Hospital, endowed by Nippon

Shinyaku, and received lecture fees from Actelion Pharmaceuticals Japan, and Nippon Shinyaku, and research grants from Actelion Pharmaceuticals Japan and Mochida Seiyaku.

H. Kumamaru, and H. Miyata are affiliated with the Department of Healthcare Quality Assessment at The University of Tokyo, and the department is endowed by Johnson & Johnson, Nipro Corporation, Teijin Pharma, Kaketsuken, St. Jude Medical Japan, Novartis Pharma, Taiho Pharmaceutical, W. L. Gore & Associates, Olympus Corporation, and Chugai Pharmaceutical.

T.S. received lecture fees from Actelion Pharmaceuticals Japan, and a research grant from Actelion Pharmaceuticals Japan.

A.O. has received lecture fees from Actelion Pharmaceuticals Japan, GlaxoSmithKline, Nippon Shinyaku, and Pfizer Japan, and a research grant from GlaxoSmithKline.

N.T. works in a department endowed by Actelion Pharmaceuticals Japan, and received lecture fees from Actelion Pharmaceuticals Japan, Bayer Yakuhin, GlaxoSmithKline, Nippon Shinyaku, and a research grant from Nippon Shinyaku.

M.H. works in a department endowed by Bayer Yakuhin, GlaxoSmithKline, and Nippon Shinyaku, and received lecture fees from Actelion Pharmaceuticals Japan and Bayer Yakuhin.

A.Y. received lecture fee from Actelion Pharmaceuticals Japan.

I.T. received a research grant from Actelion Pharmaceuticals Japan.

H. Kimura works in a department endowed by Actelion Pharmaceuticals Japan, and received lecture fees from Actelion Pharmaceuticals Japan.

M.K. received lecture fees from Actelion Pharmaceuticals Japan, Bayer Yakuhin, GlaxoSmithKline, Nippon Shinyaku, and a research grant from Actelion Pharmaceuticals Japan, and Bayer Yakuhin.

H. Matsubara has received lecture fees from Actelion Pharmaceuticals Japan, AOP Orphan Pharmaceuticals, Bayer Yakuhin, GlaxoSmithKline, Nippon Shinyaku, and Pfizer Japan, and a research grant from Nippon Shinyaku.

### Author Contributions

Figures: Y.T., H. Kumamaru. Study design: Y.T., T.S., H. Miyata, H. Matsubara, K.T. Data collection: Y.T., A.O., N.T., M.H., A.Y., K.A., I.T., K.F., H. Kimura, M.K. Data analysis: H. Kumamaru, H. Miyata. Data interpretation: Y.T., H. Kumamaru, H. Miyata. Writing: Y.T., H. Kumamaru, N.T., K.A., H. Kimura.

### Sources of Funding

This work was supported by Health and Labor Sciences Research Grants in Japan (No. H24-nanchito-general-020 and H28-nanchito-general-022).

### References

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; **46**: 903–975.
- Wilkins MR. Pulmonary hypertension: The science behind the disease spectrum. *Eur Respir Rev* 2012; **21**: 19–26.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173**: 1023–1030.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; **30**: 104–109.
- Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott CG, Farber HW, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: How REVEAL differs from historic and non-US contemporary registries. *Chest* 2011; **139**: 128–137.
- Gomberg-Maitland M, Dufton C, Oudiz RJ, Benza RL. Compelling evidence of long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension?: A clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 1053–1061.
- Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic

- parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; **139**: 1285–1293.
8. 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.
  9. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Cotley CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; **122**: 164–172.
  10. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: A pilot study. *Eur Respir J* 2014; **43**: 1691–1697.
  11. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; **373**: 834–844.
  12. Ikegami N, Yoo BK, Hashimoto H, Matsumoto M, Ogata H, Babazono A, et al. Japanese universal health coverage: Evolution, achievements, and challenges. *Lancet* 2011; **378**: 1106–1115.
  13. Zou G. A modified Poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004; **159**: 702–706.
  14. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, Savale L, Cottin V, Jaïs X, et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016; **47**: 1727–1736.
  15. Kimura M, Tamura Y, Takei M, Yamamoto T, Ono T, Kuwana M, et al. Rapid initiation of intravenous epoprostenol infusion is the favored option in patients with advanced pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 2015; **10**: e0121894.
  16. 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.
  17. Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, Satoh T, Kuwana M. IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on long-term epoprostenol treatment. *Eur Respir J* 2014; **43**: 1516–1519.
  18. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2148–2157.

## Appendix

### List of JAPITR Investigators

The JAPHR study included the following principal investigators: Takahiro Sato, Hiroshi Ohira, Taku Watanabe and Masaharu Nishimura (Hokkaido University, Tokyo, Japan), Yuchihiro Shirai (Nippon Medical School, Tokyo, Japan), Hisataka Maki, Toshiro Inaba, Minatsuki Shun and Hironori Muraoka (The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan), Mai Kimura, Makoto Takei, and Tomohiko Ono (Keio University, Tokyo, Japan), Seiichiro Sakao and Yasunori Kasahara (Chiba University, Chiba, Japan), Hiroki Uyama, Atsuhiko Nakamura and Takefumi Itoh (Nara Medical University, Nara, Japan), and Akiko Ohina (National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan).

## Supplementary Files

### Supplementary File 1

**Figure S1.** Three-year survival analysis for patients with (A) autoimmune diseases; (B) congenital heart disease; and (C) portal hypertension.

**Figure S2.** Three-year survival analysis for the treatment-naïve cohort by treatment strategy.

**Table S1.** Baseline clinical characteristics vs. therapy type in the treatment-naïve cohort

**Table S2.** Hemodynamic improvement vs. therapy type in the treatment-naïve cohort

**Table S3.** Relative risk for improvement at first follow-up RHC

Please find supplementary file(s):  
<http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0139>

## ●原 著

## 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

田村 雄一<sup>a,b</sup> 古川明日香<sup>a</sup> 倉石 博<sup>c</sup>  
 巽 浩一郎<sup>d</sup> Janelle Yorke<sup>e</sup>

要旨：emPHasis-10は、肺高血圧症患者のQOL評価のための疾患特異的PRO指標である。今回、本指標をわが国に導入するため、言語的妥当性を担保した日本語翻訳版を作成した。まず順翻訳では、2人の翻訳者が原作版の概念を踏まえてそれぞれ英語から日本語に翻訳し、第3の翻訳者がそれを1つの翻訳案にまとめた。次に、英語を母語とする翻訳者がそれを英語に逆翻訳した。その後、肺高血圧症患者10人に調査を行い、文章表現の適切さなどを確認した。上記の過程を経て、言語的に妥当な日本語版emPHasis-10を確定した。  
 キーワード：肺高血圧症、emPHasis-10、PRO指標、言語的妥当性

Pulmonary hypertension, emPHasis-10, Patient-reported outcome measure,  
 Linguistic validity

## 緒 言

肺高血圧症とは、さまざまな原因により肺動脈圧が正常より高くなった病態であり、進行すると右心不全をきたし、その結果死に至ることもある重篤な疾患である<sup>1)</sup>。主な症状としては息切れや呼吸困難が挙げられるが、肺高血圧症の症状は身体面のみならず患者の精神面にも影響を与えるため、生活の質 (quality of life: QOL) が著しく障害されることが報告されている<sup>2)~4)</sup>。近年、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) に対する有効な治療法の開発などにより、肺高血圧症の長期予後は著明に改善してきており<sup>1),5)</sup>、現在の肺高血圧症の治療においては、適切なマネジメントによるQOLの向上が重要な治療目標になっている。

emPHasis-10は、肺高血圧症患者のQOLを評価するための疾患特異的 patient-reported outcome (PRO) 指標で、Manchester大学と肺高血圧症患者を中心に組織された英国肺高血圧症協会 (Pulmonary Hypertension Asso-

ciation UK: PHA UK) との共同研究により2014年に開発された<sup>6)</sup>。質問数は10問で、息切れ、疲労等の症状や、自信、周囲への負担感などの精神面の項目について、それぞれ0から5の6段階で評価する。得点化も容易で、10問の各スコアの合計 (0~50点) が総スコアとなる。肺高血圧症が患者の生活に与える影響を総合的に、かつ短時間に評価できるという点で、臨床現場での使用に適したツールであると言える。その妥当性については、慢性血栓性肺高血圧症患者における使用についても検討した開発者らによる後続試験でも確認されている<sup>7)</sup>。

emPHasis-10は比較的新しい指標であるが、すでに他言語への翻訳版も開発されており、我々の知る範囲では、現在までにオランダ語、スペイン語、フランス語、ドイツ語、イタリア語に翻訳されている<sup>8)</sup>。その簡便さおよび、現時点では非営利目的の研究・診療目的であれば申請のみで使用料がかからない点からも、今後ますますその使用は広がるものと思われる。そこでわが国でもemPHasis-10の利用を可能にするため、英語の原作版を日本語に翻訳し、言語的妥当性を担保した日本語版emPHasis-10を作成したので報告する。

## 対象および方法

日本語版の開発に先立ち、まず原作者のDr. Janelle Yorkeから許可を得た。その後、原作者より受領した翻訳版開発のプロセスを規定したプロトコルに従い、順翻訳→逆翻訳→パイロットテストの流れで開発を進めた。これは、言語的に妥当な翻訳版を作成するのに標準的に用いられる手順<sup>9)~11)</sup>である。

連絡先：田村 雄一

〒108-8329 東京都港区三田1-4-3

<sup>a</sup> 国際医療福祉大学三田病院肺高血圧症センター

<sup>b</sup> 同 医学部循環器内科

<sup>c</sup> 長野赤十字病院呼吸器内科

<sup>d</sup> 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

<sup>e</sup> Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester

(E-mail: tamura.ul@gmail.com)

(Received 10 Nov 2017/Accepted 8 Dec 2017)

本研究は、国際医療福祉大学三田病院の倫理審査委員会から承認を得て実施した（承認番号：5-17-24）。

### 1. 順翻訳および逆翻訳

まず、日本語を母語とする2人（翻訳者1人、研究者1人）が、あらかじめ原作者から受領していた用語の概念の説明内容を踏まえて、原作版をそれぞれ日本語に翻訳した。その後、翻訳した2人とは別の第3者が2つの翻訳案を検討し、1つの日本語翻訳案にまとめた（順翻訳）。次に、その日本語翻訳案を、英語を母語とし、医学英語教育および他のPRO指標翻訳の実績がある翻訳者1人が英語に翻訳した（逆翻訳）。研究者および原作者が逆翻訳の結果を確認し、必要な検討を加えた後、日本語暫定版とした。

### 2. パイロットテスト

日本語暫定版の言語表現が妥当であるかどうかを検討するため、国際医療福祉大学三田病院に通院中の肺高血圧症患者を対象に、個別面談方式によるパイロットテスト（調査）を実施した。実施に際しては、個人情報は一切収集せず、患者のプライバシーには十分に配慮した。

まず、調査参加者が自己記入でemPHasis-10に回答した。その後、面談のトレーニングを受けた担当者（臨床研究コーディネーター）が、質問票全体の印象（質問票の長さや回答に要する時間は適当か、重複するような項目はないか、読みづらい箇所はないか）や、各項目の内容（理解しやすいか、回答したくない項目はないか）などについて、参加者に意見を求めた。

パイロットテストの結果を踏まえて日本語暫定版に必要な修正を加え、日本語確定版とした。

## 成 績

英語の原作版と日本語暫定版および日本語確定版の比較を表1に示した。

### 1. 順翻訳および逆翻訳（日本語暫定版の作成）

設問6の“walk up one flight of stairs”は、慣用的な英語表現で「一続きの階段を上まで登る」という意味であり、一般的には1階分登る場合の半階分の階段を示すことが多いが、「一続きの階段」という表現は直訳的でわかりにくいいため、概念を踏まえたうえでより自然な表現とするため、「階段の踊り場まで登る」と訳した。

設問9の“dependent”については、原作者より受領していた概念の説明文書で、“reliant on other people, not able to do things on one's own”と言い換えがなされていた。日本語に訳す際には、この概念をより正確に表現するため、言葉を補って「誰かに頼って生活している」と表現した。

設問10の“feel like a burden”の訳に関しては、「他者に対して自分がどれだけ負担となっているか」を測るもの

であるというこの項目の概念を踏まえ、誰にとつての負担を問うているのかがわかるように、「周囲への」という言葉を補って訳した。

次に、順翻訳により得た日本語翻訳案を逆翻訳し、原作版との概念の同等性を原作者に確認した。その結果、原作者より特筆すべき問題はないとの回答を得た。上述した日本語訳についても、原作者が逆翻訳結果を確認し、問題はないとの回答を得たため、そのまま日本語暫定版の訳として採用した。

1点、設問3では、“rest”の訳語である「安静にする」という内容が、逆翻訳では“lie quietly in bed”と訳されていたため、原作者より“in bed”である必要はないとの指摘を受けた。しかし、これは逆翻訳時に補足表現として追加されたものであり、日本語訳のなかには“in bed”にあたる表現はなく、日本語の文章を適切に表現すれば“lie quietly”で間違いのないとの確認がとれたため、日本語訳自体は修正不要と判断した。

上記の検討を経て、日本語暫定版を得た（表1）。

### 2. パイロットテスト

肺高血圧症の患者10人を対象に調査を実施した。対象患者の平均年齢は48.6歳（26～67歳）で、男性3人、女性7人であった。いずれも肺動脈性肺高血圧症の患者（9人が特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症、1人が先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）であり、その他合併症はなかった。

設問6の「踊り場まで」という表現については、何かわからない、わかりづらいという意見があったほか、「10段くらい」、「14～15段で2階までくらい」、「20段程度」、「3階くらい」等、参加者間でイメージするものに差があった。また、この“one flight of stairs”の概念については、原作者より受領した概念の説明文書のなかで、“walking up 8 stairs”と言い換え可能であると説明されており、被験者が「踊り場まで」という言葉に対して抱くイメージは概してそれよりも多い負荷量のものであったため、表現の変更が必要であると判断した。これらの認識の相違を生み出した文化的背景として、日本の家屋では1階から2階まで直線的に一気に続く階段の方が多く、欧米の建物で一般的な、途中に踊り場があり折り返す形の階段にはあまり馴染みがないため、10段以上という比較的長い距離をイメージした参加者が多かったと推察される。以上の経過から、概念の説明文書にある“walking up 8 stairs”を参照し、具体的に「階段を8段登っても息切れしない」という表現に変更した。

設問10については、「周囲への負担」を、「周囲の自分に対する気遣いが、自分自身の負担であると感じること」と捉えた参加者が1人いた。しかし、他の参加者は設問の内容を正しく理解していたため、この日本語表現自

表1 原作版emPHasis-10 (英語版) と日本語暫定版および日本語確定版の比較

	原作版 (英語)	日本語暫定版	日本語確定版
	NHS/Hospital number, Name, Date of birth	病院名, 氏名, 生年月日	病院名, 氏名, 生年月日
説明文	This questionnaire is designed to determine how pulmonary hypertension (PH) affects your life. Please answer every question by placing a tick over the ONE NUMBER that best describes your recent experience of living with PH. For each item below, place a tick (✓) in the box that best describes your experience.	このアンケートは肺高血圧症 (PH) があなたの生活にどれくらいの影響を与えているか確認するために作成されています。下記のすべての質問に対して、あなたの最近の肺高血圧症における生活状態を最もよく表す番号の <u>一つ</u> にチェックをしてください。 下の各項目のうち、あなたの生活状態を最もよく表現している□にチェック(✓)を入れてください。	このアンケートは肺高血圧症 (PH) があなたの生活にどれくらいの影響を与えているか確認するために作成されています。下記のすべての質問に対して、あなたの最近の肺高血圧症における生活状態を最もよく表す番号の <u>一つ</u> にチェックをしてください。 下の各項目のうち、あなたの生活状態を最もよく表現している□にチェック(✓)を入れてください。
1	I am not frustrated by my breathlessness I am very frustrated by my breathlessness	自分の息切れによって落胆することはない 自分の息切れによって非常に落胆させられる	自分の息切れによって落胆することはない 自分の息切れによって非常に落胆させられる
2	Being breathless never interrupts my conversations Being breathless always interrupts my conversations	息切れで自分の発言が中断することは全くない 息切れでいつも自分の発言が中断する	息切れで自分の発言が中断することは全くない 息切れでいつも自分の発言が中断する
3	I do not need to rest during the day I always need to rest during the day	日中、安静にする必要はない 日中、常に安静にしている必要がある	日中、安静にする必要はない 日中、常に安静にしている必要がある
4	I do not feel exhausted I always feel exhausted	疲れ切っていると感じることはない 常に疲れ切っていると感じている	疲れ切っていると感じることはない 常に疲れ切っていると感じている
5	I have lots of energy I have no energy at all	活力に満ち溢れている 活力がまったくない	活力に満ち溢れている 活力がまったくない
6	When I walk up one flight of stairs I am not breathless When I walk up one flight of stairs I am very breathless	階段の踊り場まで登っても息切れしない 階段の踊り場まで登っただけでひどく息切れする	階段を8段登っても息切れしない 階段を8段登っただけでひどく息切れする
7	I am confident out in public places/crowds despite my PH I am not confident at all in public places/crowds because of my PH	肺高血圧症であっても公共の場所や人ごみの中に行く自信がある 肺高血圧症のため、公共の場所や人ごみの中に行く自信はまったくない	肺高血圧症であっても公共の場所や人ごみの中に行く自信がある 肺高血圧症のため、公共の場所や人ごみの中に行く自信はまったくない
8	PH does not control my life PH completely controls my life	肺高血圧症は自分の生活にまったく制限を与えていない 肺高血圧症によって自分の生活が完全に制限されてしまっている	肺高血圧症は自分の生活にまったく制限を与えていない 肺高血圧症によって自分の生活が完全に制限されてしまっている
9	I am independent I am completely dependent	自立して生活している 完全に誰かに頼って生活している	自立して生活している 完全に誰かに頼って生活している
10	I never feel like a burden I always feel like a burden	周囲への負担は感じない 常に周囲への負担を感じる	周囲への負担は感じない 常に周囲への負担を感じる
	Total, Date	合計, 実施日	合計, 実施日


体に問題はないと判断した。

その他、設問3の「安静」の度合い、設問4の「疲れ切っている」の意味、設問5の「活力」の意味、設問9の「自立」の意味（経済的自立なのか、日常生活動作の自立なのか）、設問10の「負担」の意味（精神的負担なのか、肉体的負担なのか）について、それぞれ1人からわかりにくいという意見があったが、どの参加者も問題なく回答できていたため、日本語の変更は不要と判断した。

また、質問票全体の印象について、複数の参加者から、老眼のため字が小さくて見づらい、文字は青色より黒色の方が見やすい、番号が薄くて見えない等、見づらさを訴える意見があった。説明文は、原作版の文字色に合わせて青色にしていたが、これらの意見を受け、読みやすくするため黒色に変更した。また、各項目のフォントサイズも大きくした。

パイロットテストの結果およびそれを踏まえた上記検





病院名

氏名

生年月日


このアンケートは肺高血圧症(PH)があなたの生活にどれくらいの影響を与えているか確認するために作成されています。下記のすべての質問に対して、あなたの最近の肺高血圧症における生活状態を最もよく表す番号の一つにチェックをしてください。

下の各項目のうち、あなたの生活状態を最もよく表現している□にチェック(✓)を入れてください。


自分の息切れによって 落胆することはない	0 1 2 3 4 5	自分の息切れによって 非常に落胆させられる
息切れで自分の発言が 中断することは全くない	0 1 2 3 4 5	息切れでいつも自分の発言が 中断する
日中、安静にする必要はない	0 1 2 3 4 5	日中、常に安静にしている 必要がある
疲れ切っていると 感じることはない	0 1 2 3 4 5	常に疲れ切っていると 感じている
活気に満ち溢れている	0 1 2 3 4 5	活力がまったくない
階段を8段登っても 息切れしない	0 1 2 3 4 5	階段を8段登っただけで ひどく息切れする
肺高血圧症であっても公共の場所や 人ごみの中に行く自信がある	0 1 2 3 4 5	肺高血圧症のため、公共の場所や 人ごみの中に行く自信はまったくない
肺高血圧症は自分の生活に まったく制限を与えていない	0 1 2 3 4 5	肺高血圧症によって自分の生活が 完全に制限されてしまっている
自立して生活している	0 1 2 3 4 5	完全に誰かに頼って生活している
周囲への負担は感じない	0 1 2 3 4 5	常に周囲への負担を感じる

合計:


実施日:



Copyright © 2013 PHA UK. Date of publication October 2013 V2.0



JAPHR  
Japan PH Registry



MANCHESTER  
1824  
The University of Manchester

U.K. PH 2008e-2017 V1.8

図1 日本語版emPHasis-10. 本指標は、原作者かつ共著者であるDr. Janelle Yorkeを介して著作権者より許可を得て掲載。

討内容については原作者に報告し、変更内容についても了承を得た。こうして、言語的妥当性を担保した「日本語版emPHasis-10」を確定した(図1)。なお、日本語版emPHasis-10の著作権は原作者のPHA UKに帰属する。研究目的であれば無償で使用できるが、非営利目的で使用する場合でも、原作者より使用許諾を得る必要がある。

## 考 察

今回我々は、肺高血圧症患者のQOLを評価するためのemPHasis-10をわが国でも利用可能にするため、言語的妥当性を担保した日本語翻訳版を作成した。他言語で作成された質問票の翻訳版を作成する際には、原作版の内容との整合性を保ちながら、文化的背景や言語の違いを考慮し、日本語としても違和感のない表現を目指す必要がある。そのため、日本語暫定版を作成する過程では、原作版で用いられている用語の概念を都度確認し、その概念を適切に表現できるような日本語訳を検討した。そのうえで、パイロットテストを実施し、実際にこのツールを使用することになるであろう日本人患者にとっても、理解しやすい、あるいは受け入れやすいものであるかを確認し、最終的な日本語版を確定した。

肺高血圧症患者のQOL評価指標・PRO指標には、emPHasis-10のほかにもCambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPPIOR)<sup>12)</sup>やPAII-SYMPACT<sup>®13)</sup>などがあるが、emPHasis-10は臨床現場での使用も意図して開発された経緯があるように、短く、回答や評価も容易であるため、治療の経時的評価のためにも利用しやすく、その使用は今後ますます広がっていくものと思われる。また、日本語以外の他言語にもすでに翻訳されていることから、国際的な指標とも言えるemPHasis-10を用いて今後評価を行っていけば、英語圏のみならずその他の地域との国際比較も可能となる。また疾患特異的なPRO指標は臨床研究や患者レジストリーにおいても今後ますます重要なアウトカムや測定項目になることが期待されるため、その意味でも本研究により国際的に使用されている疾患特異的なPRO指標が日本語圏において使用できることになったことは意義深い。

今回、一連の検討を経て、言語的に妥当な翻訳がなされた日本語版emPHasis-10が完成し、わが国での使用も可能にはなったが、このツールを実際に臨床現場で使用していくには、質問票としての性能評価(計量心理学的妥当性の検討)も実施することが望ましいため、引き続き日本語版emPHasis-10の信頼性および妥当性の検討を予定している。

謝辞：本研究は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業：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班および難治性呼

吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班の助成を受けたものである。翻訳版作成にあたりPRO指標の一般的な表現方法や、言語性妥当性の高い翻訳版作成に関して助言をいただいたMelinda Hull氏にお礼を申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：田村 雄一；報酬(アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン)、講演料(アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン、日本新薬)、研究費・助成金(アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン)、古川 明日香；寄付講座(日本新薬)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Tamura Y, et al. Effectiveness and outcome of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2017; 82: 275-82.
- 2) Taichman DB, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2005; 6: 92.
- 3) Zlupko M, et al. Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2008; 102: 1431-8.
- 4) Delcroix M, et al. Pulmonary arterial hypertension: The burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 621-9.
- 5) Humbert M, et al. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014; 130: 2189-208.
- 6) Yorke J, et al. emPHasis-10: Development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2014; 43: 1106-13.
- 7) Smith I, et al. Extended evaluation of emPHasis-10 quality of life questionnaire in PH. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: A6465.
- 8) Foster E, et al. Linguistic validation of the Emphasis-10 questionnaire: A patient-reported outcome instrument for assessing QoL in pulmonary hypertension (Ph). *Value Health* 2015; 18: A744.
- 9) Guillemin F, et al. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: Literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1417-32.
- 10) 鈴嶋よしみ, 他. 計量心理学. 池上直己, 他編. 臨床のためのQOL評価ハンドブック. 東京: 医学書院. 2001; 8-13.
- 11) Wild D, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for pa-

- tient-reported outcomes (PRO) measures: Report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. *Value Health* 2005; 8: 94-104.
- 12) McKenna SP, et al. The Cambridge pulmonary hypertension outcome review (CAMPHOR): A measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res* 2006; 15: 103-15.
- 13) McCollister D, et al. Development of the pulmonary arterial hypertension-symptoms and impact (PAH-SYMPACT®) questionnaire: A new patient-reported outcome instrument for PAH. *Respir Res* 2016; 17: 72.

### Abstract

#### Development of a linguistically validated Japanese version of emPHasis-10, a patient-reported outcome measure for pulmonary hypertension

Yuichi Tamura<sup>a,b</sup>, Asuka Furukawa<sup>a</sup>, Hiroshi Kuraishi<sup>c</sup>,  
Koichiro Tatsumi<sup>d</sup> and Janelle Yorke<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare Mita Hospital

<sup>b</sup>Department of Cardiology, International University of Health and Welfare

<sup>c</sup>Department of Pulmonology, Nagano Red Cross Hospital

<sup>d</sup>Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

<sup>e</sup>Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester

The emPHasis-10 is a patient-reported outcome measure used to assess health-related quality of life in patients with pulmonary hypertension. The emPHasis-10 was originally developed in English and has been translated into various languages. This project aimed to develop a linguistically validated Japanese version of the emPHasis-10 to make the tool available in Japan. The process used to develop the Japanese version included forward translation, back translation, and cognitive debriefing. Initially, two translators independently translated the original tool into Japanese, taking into consideration the concepts described in the concept elaboration report provided by the original developer. A third translator then reconciled the two translations. Next, the reconciled version was translated back into English by a native English translator. The results were reviewed by the original developer to check concept equivalence. Finally, cognitive debriefing was conducted among 10 patients with pulmonary hypertension. The wording of one item was amended to clarify the meaning, and minor changes were made to improve readability. This translation and adaptation process resulted in a linguistically validated Japanese version of the emPHasis-10.