

肺高血圧症で心拍出量が低い場合には組織低酸素を避けるためにはより高い動脈血酸素分圧が必要になる

研究分担者 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

研究要旨

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症(R-PH)患者における肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 治療薬のエビデンスは乏しい。今回、R-PH 患者を対象とした多施設前向きレジストリーを実施し、リアルワールドデータに基づき、PAH 治療薬反応例の特徴を明らかにすることを試みた。方法と結果：登録された R-PH 患者は 281 人で、患者の 43%は軽度換気障害例で、52%は重度 PH 例であった。68%で PAH 治療薬（主にホスホジエステラーゼ-5 阻害薬）が使用されていた。肺動脈楔入圧正常の主要 4 疾患（慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、膠原病に伴う間質性肺炎、または気腫合併肺線維症）で治療歴のない 183 人のコホートにおいて、軽度換気障害群では、初期治療例（初回右心カテーテル検査から 2 か月以内）は、非初期治療例（晩期また無治療例）よりも予後が良かった（3 年生存率 70.6% vs. 34.2%; $p=0.01$ ）。重度換気障害群では、2 群間の予後に差が認められなかった（49.6% vs. 32.1%; $p=0.38$ ）。PAH 治療薬反応例は、軽度換気障害群で多かった。結論：日本における初めての R-PH レジストリーでは、換気障害軽度群（PAH フェノタイプ）の割合が多く、PAH 治療薬初期開始例は予後良好で、換気障害軽度群で治療反応例が多かった。

共同研究者：

隈丸拓、田村雄一、谷口博之、江本憲昭、山田嘉仁、西山理、辻野一三、倉石博、西村善博、木村弘、井上義一、守尾嘉晃、中積泰人、佐藤徹、花岡正幸、日下圭、住谷充弘、半田知宏、坂尾誠一郎、木村智樹、近藤康博、中山和彦、田中健介、大平洋、西村正治、宮田裕章、巽浩一郎、JRPHS グループ

A. 研究目的

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症(R-PH)患者における肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 治療薬のエビデンスは乏しい。今回、R-PH 患者を対象とした多施設前向きレジストリーを実施し、リアルワールドデータに基づき、PAH 治療薬反応例の特徴を明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

Japan Respiratory PH study (JRPHS) は、前向き登録観察研究で、2013 年 9 月から 2017 年 12 月の間に 21 の呼吸器および PH 専門センターで実施された (UMIN ID : UMIN000011541)。右心カテーテル検査で確認された平均肺動脈圧(mPAP)25 mmHg 以上の R-PH で 18 歳以上の未治療および以前に治療を受けた患者について、EDC システムを使用し登録された。本研究は、最初に千葉大学医学部倫理委員会によって承認され (承認番号 1569)、その後、すべての参加施設の倫理審査委員会によって承認された。サブカテゴリーとして、(1) PAWP \leq 15 または $>$ 15mmHg の患者。(2) 重度 PH (mPAP \geq 35mmHg または心係数(Card I $<$ 2.5L \cdot min $^{-1}\cdot$ m $^{-2}$) または軽度 PH (mPAP $<$ 35mmHg および Card I \geq 2.5L \cdot min $^{-1}\cdot$ m $^{-2}$)、および (3) 軽度換気障害 (%FVC \geq 70%および%FEV $_1\geq$ 60) または重度換気障害 (%FVC $<$ 70 または%FEV $_1<$ 60) に分けて背景因子や予後の解析を行った。PAH 治療薬反応例は、初回フォローアップ時に WHO 機能分類 (WHO-FC) の改善、肺血管抵抗(PVR)減少率 $>$ 15%、または 6 分間歩行距離(6MWD)改善率 $>$ 15%のいずれかを有すると定義された。

C. 研究結果

281 例が登録され、内訳は COPD21%、気腫合併肺線維症(CPFE)13%、膠原病に伴う IP(CTD-IP)19%、IP29%等であった。mPAP は 33 ± 15 mmHg で、重症 PH が 52%、PAH フェノタイプと考えられる換気障害軽度群が 43%と多かった。68%の症例が PAH 治療薬で治療され、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬の使用が 58%と多かった。1、2、3 年生存率は、79%、61.9%、54.3%と予後不良であった。重症 PH と軽症 PH で予後に差は認められなかったが (図 1 B)、換気障害軽度群は、換気障害高度群に比して、予後が良好な傾向を示した (図 1 C)。未治療群で、診断後 2 ヶ月以内に PAH 治療薬を開始した初期治療例は、非初期治療例 (晩期または無治療例) に比して、換気障害軽度群では予後良好であったが (図 2 B)、換気障害高度群では、予後に差がみられなかった (図 2 C)。PAH 治療薬反応良好例は、反応不良例より予後良好であった (図 2 D)。反応良好例は、換気障害軽度群で 60%、高度群で 28%と換気障害軽度群に多いこと、COPD(65%)、CTD-IP(84%) に多く、CPFE(28%)、IP(24%) では少なかった。

図 1

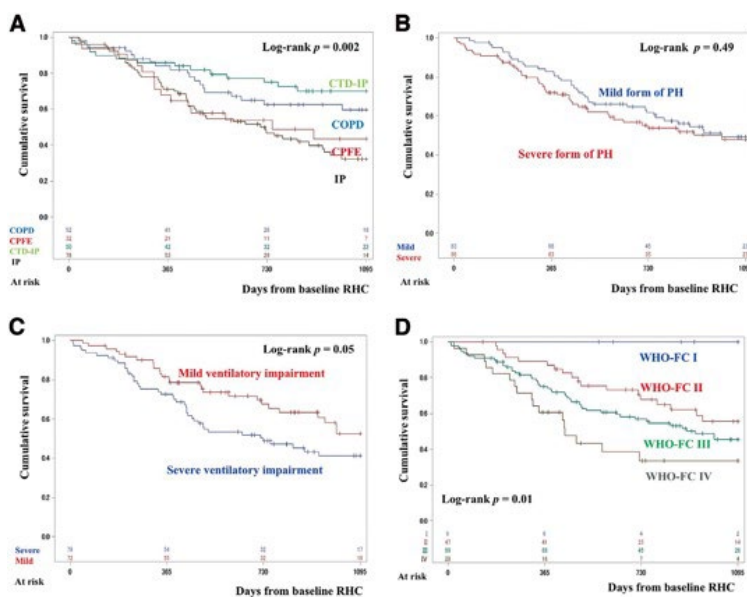
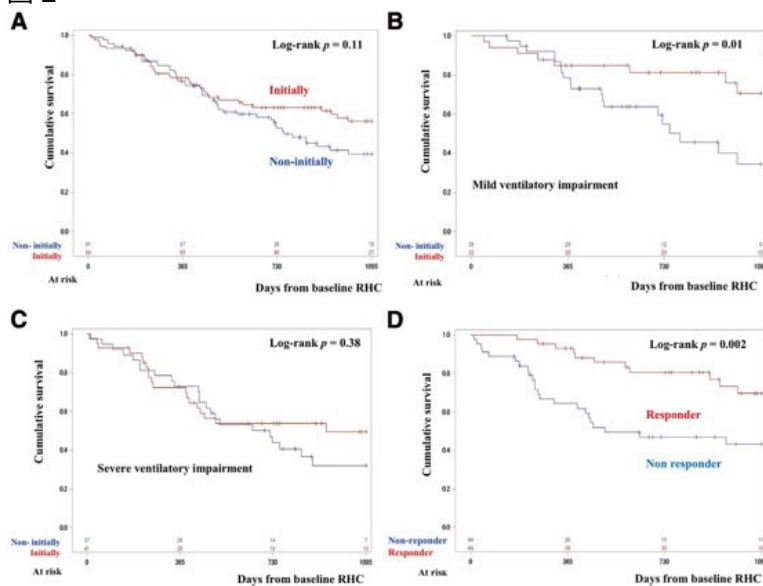


図 2



D. 考察

本研究は、日本で最初の呼吸器疾患に伴う PH を対象とした前向きレジストリーであり、リアルワールドデータを明らかにした。3 群 PH レジストリーとして登録されているが、高頻度（43%）は軽度換気障害群で、1 群 PAH に分類される可能性がある症例であることが明らかとなった。軽度換気障害群では、PAH 治療薬初期開始例 33 人（46%）が、その他の例 39 人（晩期治療開始、あるいは非治療例）よりも予後が良かった。初期治療開始は、疾患カテゴリー、WHO-FC、PH の重症度などの他の要因で調整した場合にも、良好な予後因子であった。逆に、重度換気障害群（純粋な 3 群 PH）では、初期治療開始例とその他の例の間で予後に有意差は認められなかった。さらに、PAH 治療薬反応例の予後は、反応不良例の予後よりも良好であった。日本における 3 群 PH は、海外では肺疾患を伴う PAH とされるものが含まれ、疾患によって、治療反応性が異なるが、PAH フェノタイプは、反応良好例が多く、PAH 治療薬初期開始によって予後が改善する可能性が示唆された。一方、換気障害高度の純粋な 3 群 PH ではその効果は明らかでなく、重度換気障害例における肺血管拡張薬使用は、換気血流不均等の増大からガス交換障害を悪化させ、予後も悪化させる可能性を十分認識する必要がある。今後、軽度換気障害と重度換気障害を考慮した PAH 治療薬の無作為化比較試験が望まれる。

E. 結論

日本における初めての R-PH レジストリーは、換気障害軽度群（PAH フェノタイプ）の割合が多く、PAH 治療薬初期開始例では予後良好で、換気障害軽度群では治療反応良好例が多かった。

F. 研究発表

1. 論文

Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, Taniguchi H, Emoto N, Yamada Y, Nishiyama O, Tsujino I, Kuraishi H, Nishimura Y, Kimura H, Inoue Y, Morio Y, Nakatsumi Y, Satoh T, Hanaoka M, Kusaka K, Sumitani M, Handa T, Sakao S, Kimura T, Kondoh Y, Nakayama K, Tanaka K, Ohira H, Nishimura M, Miyata H, Tatsumi K; JRPHS Group. Multi-institutional prospective cohort study of patients with pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Circ J*. 2021 Mar 25;85(4):333-342.



Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases

Nobuhiro Tanabe, MD; Hiraku Kumamaru, MD; Yuichi Tamura, MD; Hiroyuki Taniguchi, MD; Noriaki Emoto, MD; Yoshihito Yamada, MD; Osamu Nishiyama, MD; Ichizo Tsujino, MD; Hiroshi Kuraishi, MD; Yoshihiro Nishimura, MD; Hiroshi Kimura, MD; Yoshikazu Inoue, MD; Yoshihiro Morio, MD; Yasuto Nakatsumi, MD; Toru Satoh, MD; Masayuki Hanaoka, MD; Kei Kusaka, MD; Mitsuhiro Sumitani, MD; Tomohiro Handa, MD; Seicaihiro Sakao, MD; Tomoki Kimura, MD; Yasuhiro Kondoh, MD; Kazuhiko Nakayama, MD; Kensuke Tanaka, MD; Hiroshi Ohira, MD; Masaharu Nishimura, MD; Hiroaki Miyata, PhD; Koichiro Tatsumi, MD for the JRPMS Group

Background: There is limited evidence for pulmonary arterial hypertension (PAH)-targeted therapy in patients with pulmonary hypertension associated with respiratory disease (R-PH). Therefore, we conducted a multicenter prospective study of patients with R-PH to examine real-world characteristics of responders by evaluating demographics, treatment backgrounds, and prognosis.

Methods and Results: Among the 281 patients with R-PH included in this study, there was a treatment-naïve cohort of 183 patients with normal pulmonary arterial wedge pressure and 1 of 4 major diseases (chronic obstructive pulmonary diseases, interstitial pneumonia [IP], IP with connective tissue disease, or combined pulmonary fibrosis with emphysema); 43% of patients had mild ventilatory impairment (MVI), whereas 52% had a severe form of PH. 68% received PAH-targeted therapies (mainly phosphodiesterase-5 inhibitors). Among patients with MVI, those treated initially (i.e., within 2 months of the first right heart catheterization) had better survival than patients not treated initially (3-year survival 70.6% vs. 34.2%; $P=0.01$); there was no significant difference in survival in the group with severe ventilatory impairment (49.6% vs. 32.1%; $P=0.38$). Responders to PAH-targeted therapy were more prevalent in the group with MVI.

Conclusions: This first Japanese registry of R-PH showed that a high proportion of patients with MVI (PAH phenotype) had better survival if they received initial treatment with PAH-targeted therapies. Responders were predominant in the group with MVI.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Interstitial pneumonia; Pulmonary hypertension; Registry

In patients with respiratory disease, the frequency of pulmonary hypertension (PH) could increase with the degree of hypoxemia and ventilatory impairment, although there are some patients who have severe PH regardless of ventilatory impairment or hypoxemia.¹ The use of pulmonary arterial hypertension (PAH)-targeted

Editorial p343

therapy has not been approved for PH associated with respiratory disease (R-PH), despite the existence of PAH phenotypes and the fact that it is permissible to treat these

Received September 8, 2020; revised manuscript received November 24, 2020; accepted November 26, 2020; J-STAGE Advance Publication released online February 2, 2021 Time for primary review: 38 days

Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba (N.T., S.S., K. Tatsumi); Pulmonary Hypertension Center, Saiseikai Narashino Hospital, Narashino (N.T.); Department of Healthcare Quality Assessment, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo (H. Kumamaru); Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare Mita Hospital, Tokyo (Y.T.); Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, Seto (H.T., T.K., Y.K.); Department of Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University, Kobe (N.E.); Department of Chest Medicine, Japan Railway Tokyo General Hospital, Tokyo (Y.Y., K. Tanaka); Department of Respiratory Medicine and Allergology, Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka (O.N.); First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, Sapporo (I.T., H.O., M.N.); Department of Respiratory Medicine, Nagano Red Cross Hospital, Nagano (H. Kuraishi); Division of Respiratory Medicine (Y. Nishimura), Division of Cardiovascular Medicine (K.N.), Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe; Department of Advanced Medicine for Pulmonary Circulation and Respiratory Failure and Department of Respiratory Medicine, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo (H. Kimura); Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), Tokyo (H. Kimura);

(Footnote continued the next page.)