

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461107

研究課題名(和文)境界型肺高血圧症における予後規定因子の同定と早期治療効果に関する検討

研究課題名(英文)Evaluation of prognostic factors and efficacy of early treatment for borderline pulmonary arterial hypertension

研究代表者

山田 典一 (Yamada, Norikazu)

三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト

研究者番号：60303731

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：膠原病患者で肺高血圧境界領域からの早期治療介入が病勢の進行に与える効果や安全性を明らかにすることを目的に行った。境界型患者37例を対象に、右心カテーテル留置下運動負荷で平均肺動脈圧が30mmHg以上に上昇した31例を早期薬物治療介入群(E群)と非介入群(N群)に割り振り、1年ごとに同様の検査で両群間での血行動態各指標の違いを検討した。最大運動負荷時の平均肺動脈圧はE群で低下傾向に対しN群では上昇傾向を認め、運動時平均肺動脈圧の増加量やそれを心拍出量の増加量で除した割合はN群で有意に上昇していた。運動誘発性肺高血圧症に対する早期薬物治療介入は病勢進行抑制に安全かつ効果的であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the efficacy and safety the early pharmacological intervention for the borderline pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease, we examined the hemodynamic parameters in pre- and follow-up period under exercise with right heart catheterization between treatment group and non-treatment group. Progression of abnormal response in exercise was observed in non-treatment group but not in treatment group. In conclusion, early pharmacological intervention might be safe and effective for patients with borderline pulmonary arterial hypertension to prevent pulmonary vascular remodeling.

研究分野：循環器内科

キーワード：肺高血圧症 早期治療介入 運動負荷 薬物治療

1. 研究開始当初の背景

肺動脈性肺高血圧症はこれまで有効な治療薬のない、予後の著しく不良な難治性疾患とされていたが、最近の新薬の開発と承認が生存率を改善しつつある。しかし、診断後に開始した内科的治療にもかかわらず、病勢進行が止められず、死亡に至る症例がまだまだ多く存在するのも事実である。強皮症に伴う肺高血圧症例の3年生存率は、エポプロステノール導入後でも48.9%と依然として低い。これはひとつには患者が症状を自覚し来院したときには、既に肺血管病変が進行していることが原因と考えられる。安静時の軽度肺動脈圧上昇であっても、既にびまん性かつ広汎な血管障害によって有効肺血管床が減少しており、肺高血圧症発症リスクの高い症例群においては発症する前の無症候性軽症肺高血圧の段階で診断し、早期からの治療開始が予後改善に繋がる可能性がある。強皮症をはじめとする肺高血圧高リスク群に対しては、例えば症状がなくとも少なくとも年1回のドプラ心エコーでのスクリーニングが推奨されている。実際に心エコーによる定期的なスクリーニングにより診断され治療を開始した群と症状発現後に診断され治療を開始した群を8年間観察した場合に有意差を持って生存率が両群間で異なることも示されている。強皮症患者では、肺線維症の合併がなくとも、境界領域の肺動脈圧(平均肺動脈圧21-24mmHg)を有する場合には、既に運動耐容能が低下していることが示されており、安静時肺高血圧がみられない早期の段階から肺血管病変は既に進行している可能性が示唆されている。

また、これまではWHO機能分類III度、IV度といった比較的重症肺動脈性肺高血圧症例を対象にした研究ばかりであり、対象を軽症例に限定して治療介入の効果を検討した研究はなかった。しかし、EARLY研究では、WHO機能分類II度の軽症の肺動脈性肺高血圧症例だけを対象として、エンドセリン受容体拮

抗薬ボセンタン投与群とプラセボ群にランダム化して、6ヵ月後の治療介入効果が検討され、たとえ軽症例であっても無治療では6ヶ月という短期間で進行が認められ、早期の治療開始の進行抑制効果が示唆された。早期診断と早期治療開始が肺動脈性肺高血圧症患者の予後改善につながる可能性は大きく、無症候性ではあるものの将来進行する危険性の高い症例に対する早期治療介入の有効性や安全性を検討することは、今後の予後不良で進行性疾患である肺動脈性肺高血圧症に対する有効な治療戦略を構築する上で極めて重要と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では右心カテーテル留置下運動負荷試験の各種血行動態指標を用いて、肺動脈性肺高血圧症の前段階、いわゆる運動誘発性肺動脈性肺高血圧症の患者を同定し、そうした患者を対象として、早期治療介入群と非介入群間での比較により早期薬物治療開始の効果と安全性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

右側内頸静脈からのアプローチにて、スワングアンツカテーテルを用いた一般的な右心カテーテル検査と右心カテーテル留置下のアンギオ台上での臥位エルゴメーター(ポータブルエルゴメーター 881EM型 モナーク社製)による運動負荷試験(25Wから3分毎に25Wずつ負荷をあげ、息切れや下肢の症状が出現し継続困難となるか、目標心拍数に達するまで継続する)を行ない、各種血行動態指標(肺動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧、末梢動脈圧、心拍出量、体動脈圧、肺血管抵抗、全肺血管抵抗、体血管抵抗、運動負荷時の増加量、心拍出量の増加量との比、など)、血液ガス(動脈血、混合静脈血)測定を施行する。運動負荷試験で平均肺動脈圧が30mmHg

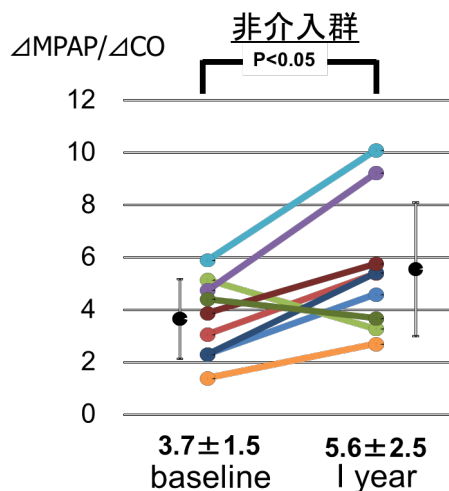
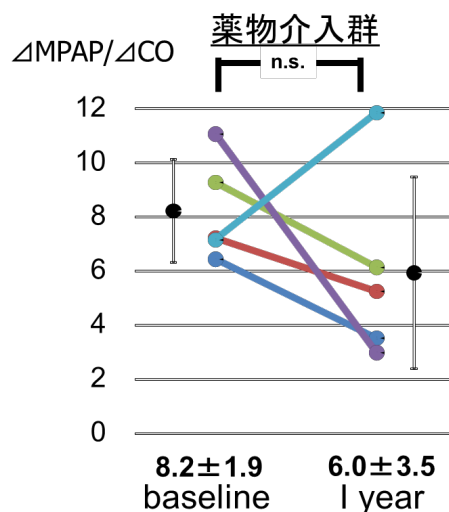
以上へ上昇した運動負荷試験陽性例を、無治療群 (N群)、早期治療介入群 (E群: ポセentan 62.5mg/日から開始し、2週間ごとに増量、最高250mg/日まで増量、あるいはシルデナフィル60mg/日) に割り振って、安静時と運動負荷時の各種血行動態指標 (肺動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧、末梢動脈圧、心拍出量、体動脈圧、肺血管抵抗、全肺血管抵抗、体血管抵抗、運動負荷時の増加量、心拍出量の増加量との比、など)、血液ガス (動脈血、混合静脈血) 所見を (3ヵ月後)、1年後に測定して比較する。

4. 研究成果

安静時に平均肺動脈圧が 25mmHg を超えていない患者 37 例を対象として、右心カテーテルを留置したまま、アンギオ台上でエルゴメーターによる負荷を漸次増加させ、平均肺動脈圧が 30mmHg 以上に上昇した症例 31 例を早期薬物治療介入群 (E 群) と非介入群 (N 群) に割り振り、1 年ごとに同様の検査によって病勢の進行の有無や両群間での血行動態各指標の違いを検討した。両群間での患者の年齢や性別など背景や BNP 値、安静時の肺動脈圧や肺血管抵抗値に有意差はなかった。安静時の平均肺動脈圧 (MPAP: mmHg) は E 群と N 群間でベースラインと 1 年後では $16.8 \pm 6.7 \rightarrow 14.6 \pm 1.9$ 、 $18.0 \pm 3.1 \rightarrow 16.0 \pm 4.7$ 、肺血管抵抗 (PVR: Wood 単位) は $1.50 \pm 0.49 \rightarrow 1.52 \pm 0.38$ 、 $2.27 \pm 0.87 \rightarrow 1.82 \pm 0.55$ と差は認めなかったが、最大運動負荷時には MPAP は $43.2 \pm 10.7 \rightarrow 41.2 \pm 6.1$ 、 $38.0 \pm 5.8 \rightarrow 40.7 \pm 6.8$ 、PVR は $2.32 \pm 0.6 \rightarrow 1.48 \pm 0.55$ 、 $1.68 \pm 0.5 \rightarrow 2.15 \pm 1.0$ と統計学的有意差はないものの、E 群で低下傾向に対し N 群では上昇傾向を認めた。 Δ MPAP (最大運動負荷時 MPAP-安静時 MPAP) (mmHg) は $26.4 \pm 6.1 \rightarrow 26.6 \pm 6.2$ 、 $20.0 \pm 4.7 \rightarrow 24.7 \pm 4.9$ と N 群で有意 ($p < 0.01$) に上昇していた。さらに Δ MPAP/ Δ CO は $8.2 \pm 1.9 \rightarrow 6.0 \pm 3.5$ 、

$3.7 \pm 1.5 \rightarrow 5.6 \pm 2.5$ と N 群で有意に上昇していた ($p < 0.05$)。約 1 年間の追跡調査では E 群、N 群ともに MPAP や PVR といった肺循環動態指標に有意な変化はみられなかったが、最大運動負荷時の PVR は E 群では低下傾向がみられたのに対し N 群では増加傾向が認められた。また、最大運動負荷時の MPAP 増加量や MPAP 増加量を心拍出量の増加量で除した指標は、E 群で変化なしから改善傾向がみられたのに対し、N 群では有意に増悪していた。

こうした結果からは、運動誘発性肺高血圧症に対する早期薬物治療介入は病勢進行抑制に安全かつ効果的であることが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計3件)

荻原義人、山田典一、中谷 仁、松田明正、伊藤正明：膠原病関連運動誘発性肺高血圧症に対する治療介入の可能性
第2回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 2017年

松田明正、山田典一、荻原義人、伊藤正明：運動誘発性肺動脈性肺高血圧症に対する早期治療介入の有効性 第93回日本生理学会大会 2016年3月

山田典一：Right Heart Catheterization during Exercise for the Early Detection of Pulmonary Arterial Hypertension
第79回日本循環器学会学術集会 2015年4月

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

山田 典一(YAMADA, Norikazu)
三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト

研究者番号：60303731

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者 なし