

令和 2 年 5 月 8 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09552

研究課題名(和文) 膠原病関連境界型肺高血圧症の進行予測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 the effect of early treatment for collagen associated 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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、右心カテーテル検査で安静時平均肺動脈圧(MPAP)が肺高血圧域に達していない膠原病患者39例を対象に運動負荷を行いMPAPが30mmHg以上に上昇した31例を薬物投与E群と非投与N群間に割り振った。2年間にわたり運動負荷時の血行動態各指標の変化を観察したところ、肺動脈のリモデリングの程度を反映すると考えられる最大運動負荷時のMPAP増加量を心拍出量の増加量で除した指標において、E群で有意に改善したのに対しN群では増悪傾向を認め、早期薬物治療介入が肺血管における病勢進行抑制に効果的である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

右心カテーテルを留置したうえでの運動負荷時の各種血行動態指標の変化を2年間にわたり経年的に観察することで、肺動脈性肺高血圧症の中でも特に予後が悪く、息切れなど症状が発現した後では肺血管拡張薬の有効性も乏しいとされる膠原病関連肺動脈性肺高血圧症に対して、早期から薬物治療介入を行うことが病態進展を抑制できる可能性が示唆されたことは非常に意義深い。単一施設で行ったため、対象例数が限られており、さらに多施設共同研究が望まれる。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease (CTD-PAH) is a rapidly progressive disorder and has a poor prognosis. The purpose of this study is to investigate the effectiveness of early pharmacological intervention in borderline PAH. We performed right heart catheterization (RHC) during exercise in 31 patients with borderline CTD-PAH. Comparison of hemodynamic data between medication group and non-medication group was evaluated by follow-up RHC during exercise performed after 2 years. MPAP (mmHg) (MPAP at maximal exercise - MPAP at rest) / CO (CO at maximal exercise - CO at rest) significantly improved in medication group, but tended to worsen in non-medication group. Early pharmacological intervention might have the potential to prevent the pulmonary vascular remodeling for EIPAH with CTD.

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

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、近年の様々な肺血管拡張薬の開発と多剤併用療法の導入により、以前と比較して予後は飛躍的に改善されてきている。しかしながら、肺動脈性肺高血圧症の背景疾患別にみると、特発性肺動脈性肺高血圧症と比較し、膠原病関連肺高血圧症、特に強皮症に伴う肺高血圧症の死亡率は依然として高く難治性であり、新規治療薬の恩恵を享受していないことが示されている。強皮症に関連した肺高血圧症例の3年生存率はエポプロステノールや併用療法の導入後でも78%と依然として低く(Hinchcliff M, et al: Survival in systemic sclerosis- pulmonary arterial hypertension by serum autoantibody status in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) Registry. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 45: 309-314.)、他の肺動脈性肺高血圧症と比較し予後の改善が乏しいことが示されている。これにはいくつかの原因が想定されるが、ひとつにはももとの膠原病という基礎疾患を有することから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要因として挙げられる。肺動脈性肺高血圧症においては、安静時では軽度の肺動脈圧上昇であっても、既にびまん性かつ広範な血管障害によって有効肺血管床が減少していることが知られている。従って、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の軽症あるいは境界型の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。European Society of Cardiology/European Respiratory Societyのガイドラインでは、強皮症などの肺高血圧症の高リスク群に対しては、無症状であっても少なくとも年1回のドプラ心エコーでのスクリーニングを推奨している(Galiè N, et al: *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.)。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(Humbert M, et al: Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis & Rheumatism*, 2011; 63: 3522-3530.)。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(Kovacs G, et al: Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 881-886.)。

また、以前の肺動脈性肺高血圧症の治療薬についての大規模前向きランダム化研究ではWHO機能分類III度、IV度といった重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ほとんど行われていなかった。しかし、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たEARLY研究では、プラセボ群(88例)に比較してエンドセリン受容体拮抗薬ボセンタン投与群(80例)では、一次エンドポイントである6ヵ月後の肺血管抵抗が有意に低下した(-22.6%,  $p < 0.0001$ )。また、6分間歩行距離の変化では有意差は示されなかったものの、ボセンタン投与群ではベースラインと比較して歩行距離が延長していたのに対して、プラセボ群では低下していた(+11.2m vs -7.9m)。また、臨床増悪までの期間はプラセボ群と比較してボセンタン投与群で延長していた。この結果から、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も進行が認められており、早期の治療開始の進行抑制効果が示唆された(Galiè N, et al: Treatment of patients with mildly symptomatic

pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008; 371: 2093-2100.)。早期診断と早期治療開始が膠原病関連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群の同定と、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膠原病関連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、病勢進行の規定因子を明らかにするとともに、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(PCWP)、右房圧、末梢動脈圧、心拍出量(CO)、体動脈圧、肺血管抵抗(PVR)、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(MPAP)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：ボセンタン 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 ヶ月後）、1 年後、2 年後に測定して比較する。説明文書を用いて十分な説明を行ったうえで同意取得を行った。

## 4 . 研究成果

安静時右心カテーテル検査にて平均肺動脈圧が 25mmHg 未満であった患者 39 例に対して、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（平均年齢 61.3 ± 13.4 歳、女性 28 例、強皮症 21 例、シェーグレン症候群 4 例、MCTD3 例、SLE2 例、皮膚筋炎 1 例）を対象とした。対象例のベースラインの安静時の MPAP(mmHg) 16.8 ± 4.3、最大運動負荷時の MPAP(mmHg) 38.1 ± 6.8、 $\Delta$ MPAP（最大運動負荷時 MPAP - 安静時 MPAP）(mmHg) 21.4 ± 4.8、 $\Delta$ MPAP/ $\Delta$ CO(最大運動負荷時 CO - 安静時 CO) 4.8 ± 2.6、安静時 PCWP(mmHg) 7.6 ± 3.6、最大運動負荷時 PCWP(mmHg) 20.0 ± 6.1 であり、5 例では 25mmHg を超過していた。

31例を早期薬物治療介入群(E群)7例と非介入群(N群)24例に割り振り、1年ごとに右心カテーテル留置下運動負荷試験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。2年後までのフォローアップ検査が行えたのは、E群で5例、N群で8例であった。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MPAPはE群とN群間でベースラインと1年後では $16.8 \pm 6.7 \rightarrow 14.6 \pm 1.9$ 、 $15.6 \pm 3.7$ 、 $16.0 \pm 5.0 \rightarrow 15.2 \pm 2.7$ 、 $15.3 \pm 3.5$ 、PVR(Wood単位)は $1.50 \pm 0.49 \rightarrow 1.52 \pm 0.38 \rightarrow 1.50 \pm 0.31$ 、 $1.80 \pm 1.09 \rightarrow 1.63 \pm 0.62 \rightarrow 1.34 \pm 0.67$ と差は認めなかったが、最大運動負荷時にはMPAPは $43.2 \pm 10.7 \rightarrow 41.2 \pm 6.1 \rightarrow 39.8 \pm 7.6$ 、 $36.5 \pm 5.7 \rightarrow 38.5 \pm 6.2 \rightarrow 39.7 \pm 6.9$ 、PVRは $1.75 \pm 0.49 \rightarrow 1.43 \pm 0.59 \rightarrow 1.28 \pm 0.23$ 、 $1.63 \pm 0.53 \rightarrow 1.70 \pm 1.85 \rightarrow 1.73 \pm 0.86$ 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。 $\Delta$ MPAPは $26.4 \pm 6.1 \rightarrow 26.6 \pm 6.2 \rightarrow 24.2 \pm 9.0$ 、 $22.1 \pm 8.2 \rightarrow 26.6 \pm 9.6 \rightarrow 23.1 \pm 5.0$ と統計学的有意差はみられなかったが、 $\Delta$ MPAP/ $\Delta$ COは $8.2 \pm 1.9 \rightarrow 6.0 \pm 3.5 \rightarrow 3.7 \pm 1.6$ 、 $3.8 \pm 1.4 \rightarrow 5.2 \pm 2.9 \rightarrow 4.7 \pm 1.9$ とE群で有意に低下( $p=0.03$ )したのに対してN群では上昇していた。

2年間の追跡調査ではE群、N群ともに安静時の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MPAPや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増加量は、E群で改善傾向がみられたのに対しN群では増悪傾向にあり、MPAP増加量を心拍出量の増加量で除した指標ではE群で有意に改善したのに対しN群では増悪傾向を認めた。

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可能性は示唆されるものの、今後はさらに症例数を増やし、観察期間を延長しての検討が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中谷仁、荻原義人、山田典一、藤本直紀、藤井英太郎、伊藤正明
2. 発表標題 当院における運動誘発性肺高血圧症に関する検討
3. 学会等名 第3回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荻原義人、山田典一、中谷 仁、松田明正、伊藤正明
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第2回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考