

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08465

研究課題名（和文）非典型的肺動脈性肺高血圧症における脂肪酸代謝関連因子を用いた治療反応性の検討

研究課題名（英文）Estimation of response to medical therapy in patients with atypical pulmonary arterial hypertension

研究代表者

高間 典明（Takama, Noriaki）

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80638982

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）：肺動脈性肺高血圧症における治療反応性の検討を行った。本邦では重症肺動脈性肺高血圧ではエポプロステノールを用いた高容量持続点滴治療を行うことが世界的にも特徴であるため、このことを踏まえて治療反応性とそれによる液性因子の治療前後での変化を検討した。またその治療によっていかなる合併症を発生しているかも併せて検討した。その結果液性因子に関しては治療導入を行った軽症ならびに中等症症例だけでなく重症例であろうとも治療介入によって順調に改善した。一方で重症例においては、初期に出血イベントを発生した症例は予後不良であった。治療介入により改善した症例においても多くの症例で内分泌疾患を発生することも報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究では、肺動脈性肺高血圧症症例において初期に適切な診断を行い、その症例の持つ重症度を評価することで治療介入後適切に状態ならびに液性因子の値も改善することが判明した。一方、本邦で重症例に対して実施されることがあるエポプロステノール高容量持続点滴治療に関しては、初期に出血事象で予後不良となることも確認できた。また治療介入後の経過を追ったことによりその後、重症例の約1/3の症例にて内分泌疾患（甲状腺、下垂体疾患、膵疾患など）を発生し治療介入が必要なことも判明した。

研究成果の概要（英文）：It was reported that high-dose epoprostenol treatment could improve not only hemodynamic improvements but also long-term prognosis for patients with severe pulmonary arterial hypertension. We estimated the relationships between response to medical therapy and their prognoses in patients with pulmonary arterial hypertension initiating epoprostenol treatment. We concluded that bleeding event in acute period is major poor prognosis factor for patients with severe pulmonary arterial hypertension initiating epoprostenol treatment. After acute period, one-year prognosis in patients with severe pulmonary arterial hypertension initiating epoprostenol treatment can show equal good prognosis compared with patients with oral combination therapy. On the other hand, high-dose epoprostenol therapy shows higher rate of endocrine diseases requiring treatment including thyroid, pituitary and pancreas disease.

研究分野：循環器内科学

キーワード：肺動脈性肺高血圧症 薬物治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺動脈性肺高血圧症は、発症背景が特発性ならびに家族性、結合組織病由来など多岐にわたっており治療介入を行った場合にも、背景疾患の影響で治療反応性が個々に異なることを多く経験する。さらに、近年肺動脈性肺高血圧症において近年非典型的と考えられる症例が多く認められるようになってきた。それらの症例では肥満や高血圧、糖尿病、冠動脈疾患などの併存疾患をもつことも多くなってきている。現在肺動脈性肺高血圧症の治療介入として一般的に3系統の治療薬：エンドセリン受容体拮抗薬、フォスフォジエステラーゼ(PDE-5)阻害薬、プロスタグランディン製剤を用いるが、重症度や前述した背景で治療反応性が個々に大きく異なることをしばしば経験する。導入前後においていかなる状況を適切に把握すれば、その後の肺動脈性肺高血圧症症例の状況を安全に評価することができるのかを解明することは非常に重要な命題である。

2. 研究の目的

本研究では、非典型的肺動脈性肺高血圧症を含む肺動脈性肺高血圧症の診断と治療、その後の臨床的経過を追う。研究開始から本邦の現在の基準では平均肺動脈圧が25 mmHg以上、肺動脈楔入圧が15mmHg以下、肺血管抵抗値が3.0 Wood単位以上であれば、その患者背景がいかなる場合でも肺動脈性肺高血圧症に分類される。現在までに薬物治療の効果を事前に予測するマーカーは存在せず、治療による肺うっ血の出現や血行動態の悪化などのリスクを回避するのは困難である。本研究の目的の1つはこの予測しうるマーカーが存在するかを検討することである。さらに非典型的肺動脈性肺高血圧症を含む肺動脈性肺高血圧症症例において、本邦で一般的に実施される薬物治療の開始前後でのBNPなどの液性因子の血中濃度測定を経時的に行い、血行動態や治療反応性、予後との関係を解析することを本研究の目的とする。この研究の成果は、非典型的肺動脈性肺高血圧症を含めた様々な背景因子を持つ肺動脈性肺高血圧症の病態生理の解明や新たな治療法の開発に役立つと期待できる。

3. 研究の方法

本研究では肺動脈性肺高血圧症の薬物治療前の診断ならびに薬物治療を行う上でルーチンの項目に加えて液性因子の測定を行い、治療反応性の評価を行うことを目的とする。入院後経胸壁心エコー図検査にて右心系の評価だけでなく、拡張障害などの左心系の評価を事前に行ったうえで、右心カテーテル検査を施行し、肺動脈性肺高血圧症の診断、重症度判定を行う。肺動脈性肺高血圧症と診断することができた症例に対しては標準的薬物治療を開始する

3-1. 肺動脈性肺高血圧症症例におけるデータの蓄積

新たに診断された症例のデータ蓄積を行う。肺動脈性肺高血圧症の診断に関しては日本循環器学会ガイドラインを遵守し、肺換気血流シンチなどを用いて評価を行い、最終的には右心カテーテル検査を施行して診断を行う。平均肺動脈圧が25mmHg以上を呈し、肺血管抵抗も3.0Wood単位以上、肺動脈が15mmHg以下の症例であることを確認する。また、結合組織病がPAHの原因と考える場合は、基礎疾患の治療を優先することとして、本研究からは除外する。既存の薬物治療(エンドセリン受容体拮抗薬、フォスフォジエステラーゼ(PDE-5)阻害薬、プロスタグランディン製剤)を開始する。

3-2. 臨床データの評価(急性期～亜急性期)

右カテーテル検査：

入院当初に右心カテーテル検査を施行し、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量(心系数)、肺血管抵抗を測定する。

液性因子の評価：

薬物治療を行う前後での各種液性因子の評価を行う。

経胸壁心エコー図検査：

薬物治療前後での各種指標[左室収縮能、左房径、左室径(収縮期/拡張期)、拡張能(E/A, E/e')など]を得る。

3-3. 臨床データの評価(亜急性期～慢性期)

薬物治療を継続した上で臨床症状や各種検査結果の改善度を評価し、非典型的肺動脈性肺高血圧症の特徴を評価する。

薬物治療効果の評価：

薬物治療を行うことで、どのように臨床症状ならびに各種検査結果が変化したかを評価する。経胸壁心エコー図での各種パラメーター改善、BNPの改善、WHO-PH/NYHA classの改善など評価を行う。さらに液性因子を測定し、どのように関与しているかを検討する。治療効果があると判

断される場合は、同治療の継続を行う。

臨床データの評価と生命予後改善の検討：

薬物治療の治療効果を評価し、肺動脈性肺高血圧症例への影響も解析することで非典型的肺動脈性肺高血圧症の特徴を検討する。

3 - 4. 薬物治療だけでは不十分な症例の対応
治療効果が不十分な場合、以下のとおり対応する。

薬物治療の変更：

経胸壁心エコー図での各種パラメーター改善、BNP の改善、WHO-PH/NYHA class の改善など治療効果が不十分な場合には、薬物治療の強化を行う。

他の心不全治療の選択：

非典型的肺動脈性肺高血圧症例の場合、症状の悪化をきたすことが予想される。このような場合には再度右心カテテル検査を含めた精査を行ったうえで必要に応じた心不全治療を追加する。その際液性因子の推移も同時に評価していく

酸素治療の導入：

治療経過中、酸素化悪化を認める場合在宅酸素療法を選択する。

4 . 研究成果

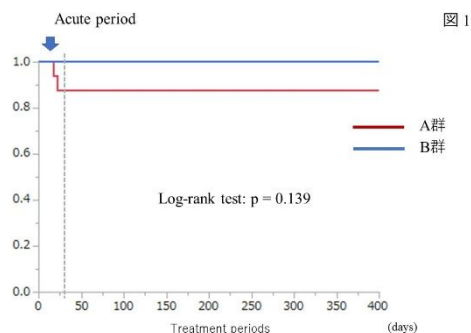
本研究の結果については American College of Cardiology (ACC) 2023 Annual Meeting にて発表された。この結果については大きく分けて以下の 2 つになる。

4 - 1. 肺動脈性肺高血圧症と非典型的肺動脈性肺高血圧症における薬物治療の効果を事前に予測するマーカーについて

【概要】非典型的症例を含む当院での肺動脈性肺高血圧症例を対象として、初期診断時に非典型的特徴を持つ場合(肺動脈楔入圧が少なくとも 10mmHg 以上あるような症例)やその症例の持つ重症度(平均肺動脈圧が少なくとも 40mmHg 以上の症例)を用いて初期導入時薬物治療の効果を事前に予測するマーカーが存在するか、さらに何が治療経過にとって予後不良因子となるかを検討した。

【方法】平均肺動脈圧を基準として重症度に併せて Epoprostenol (A 群)もしくは内服加療(B 群)を導入した。Epoprostenol 導入後初期(30 日以内)にイベント発症した症例はどのような因子であったか、初期治療を乗り切った場合、内服加療群と比較してどのように状態が改善するのかを評価した。

【結果】平均年齢は 51 歳、男性 6 名、女性 37 名であった。A 群は 16 名、B 群 27 名であった。肺血抵抗は有意に A 群で高値(A 群: $953 \pm 443 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ vs. B 群: $437 \pm 430 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, $p=0.002$)、平均肺動脈圧も A 群で高値であった(A 群: $58.2 \pm 16.5 \text{ mmHg}$ vs. B 群: $34.9 \pm 13.8 \text{ mmHg}$, $p<0.001$)。両群における 30 日以降の生存曲線(図 1)を示すが、A 群では導入初期に 2 名が肺胞出血による致命的イベントが発症した。



【結語】最重症肺動脈性肺高血圧症例においても初期の出血イベント発症を回避することができさえすれば、その後の予後に関してはたとえ、非典型的肺動脈性肺高血圧症例であってもその後の予後は良好であった。また当初期待した予測マーカーを断定することはできなかった。

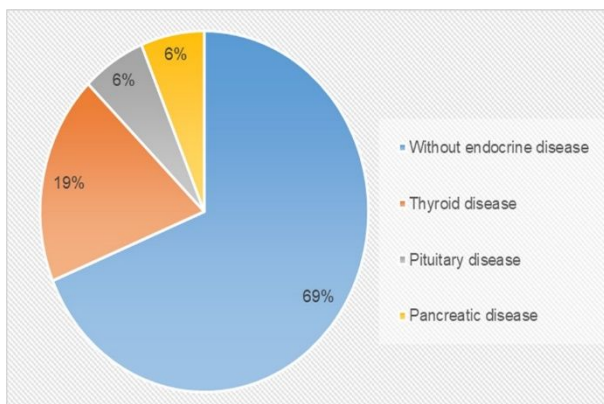
4 - 2. 最重症肺動脈性肺高血圧症例における治療導入後の内分泌疾患の発生について

【概要】前述した通り肺動脈性肺高血圧症例において、適切な診断の後に積極的な治療を行うことで予後は改善している。本邦での高容量 Epoprostenol 持続点滴加療は肺血管抵抗や平均肺動脈圧の改善だけでなく予後も改善することが報告されている一方で、甲状腺機能異常や下垂体疾患などの異常を呈することがあることも報告されている。

【方法】上記症例に対して Epoprostenol 導入を行った症例と一般的な内服治療を行った症例を比較し内分泌異常に関してどのような相違があるか、発症時期や治療容量についての詳細を検討した。

【結果】Epoprostenol 群は 16 名、内服群 27 名であった。両群における治療介入が必要であった内分泌疾患異常はそれぞれ (Epoprostenol 群 31%, 内服治療群 0%であった ($p < 0.0001$)(右図参照)。

【結語】最重症肺動脈性肺高血圧症例における Epoprostenol による持続点滴加療は平均肺動脈圧の低下、さらには予後改善効果にとっては重要な治療であるものの、甲状腺機能亢進症や下垂体疾患などの内分泌疾患が発生する頻度は一般的な内服加療を行った群と比較して、有意に高頻度であった。場合によっては治療変更も余儀なくされる症例もあるため、定期的な観察によって早期発見することが重要であることを報告した。



上記 2 つの研究成果について現在論文作成中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Noriaki Takama	4. 巻 in print
2. 論文標題 Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 2101694 ~ 2101694
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1183/13993003.01694-2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔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 高間典明
2. 発表標題 群PAHにおける呼吸器疾患合併症例-呼吸器内科より紹介となった肺高血圧症例の検討-
3. 学会等名 碓氷峠 PH Seminar<Case study meeting for patients>
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高間典明
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症治療の最前線
3. 学会等名 肺高血圧セミナー
4. 発表年 2021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
研究分担者	倉林 正彦 (Kurabayashi Masahiko) (00215047)	群馬大学・大学院医学系研究科・教授 (12301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------