

令和元年6月21日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09074

研究課題名（和文）右心不全における運動時心肺機能から導く新規心肺連関指標の開発

研究課題名（英文）Goal-Oriented Therapy Evaluated By Cardiopulmonary Exercise Testing For Pulmonary Arterial Hypertension

研究代表者

平敷 安希博（HIRASHIKI, Akihiro）

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・病院・医長

研究者番号：10418741

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：難病である肺動脈性肺高血圧症に対して、非侵襲的検査法を中心に治療効果判定を実施し、それを定期的に繰り返すことで、重症度、副作用の有無を確認し、個人個人について適切な治療を提供する逐次追加併用療法の治療成績を、従来の経験則に基づく治療法と比較して提示することができた。本治療戦略で、患者の生活の質、運動耐容能も改善し、その結果として、予後も改善することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果の学術的意義は、心肺運動負荷試験を定期的に行うことにより、心肺予備能、治療効果判定が可能となり、心臓カテーテル検査を施行せずとも、治療効果が十分かを評価しながら治療を進めていけることを示したことである。

肺高血圧症は希少疾病の難病かつ様々な病態があり、無治療であれば進行性の致死的な疾患である。また肺高血圧特異的治療薬は非常に高額でもある。社会的意義として、本治療戦略を用いることにより、不要に高額な治療を重ねずに、一方で治療不十分な患者を選別して適切な肺高血圧特異的治療薬の併用治療を行うことができる。患者のQOL、予後の改善のみならず、医療費の削減にも貢献できる。

研究成果の概要（英文）：For pulmonary arterial hypertension which is intractable disease, therapeutic effect is carried out mainly by repeating non-invasive testing method, the severity and presence of side effects are confirmed, and it is appropriate combination treatment for individual. The treatment results of sequential additional combination therapy, which provides excellent treatment, could be presented in comparison with conventional empiric treatments. It has been shown that such treatment strategies can improve the quality of life, exercise capacity, and prognosis.

研究分野：心不全

キーワード：肺高血圧 運動耐容能 心肺運動負荷試験 Quality of Life 併用療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺動脈を拡張させる機序として3つの経路が知られており、各々の経路をターゲットにした治療法が開発されている (Humbert M, N Engl J Med, 2004)。本邦でも肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に対し、2005年に初めて保険収載されたボセンタン(商品名トラクリア)を皮切りに、複数の作用機序の異なる PAH 特異的内服薬が登場した。しかし、時機を逸した右心不全疾患は、不可逆的な右心機能不全に陥り、エポプロステノール持続静注療法を導入しても、治療効果は乏しい。従って、治療効果を上げるためには、早期に右心機能不全を検出し、適切な介入時期を明確に提示する必要がある。図1に示すように、安静時の心拍出量や肺動脈圧より、最大運動時の心拍出量低下の方が、病状の悪化を早期に検出できる可能性がある。

私達は、PAH患者に対し、関連施設と共同して、心肺運動負荷試験(CPX)を利用したGoal-oriented treatment(目標指向的治療)を推進している。心拍出量が低下し始める時期を早期に見出すには、運動負荷時の心拍出量測定が有用であるが (Schwaiblmair M, et al. Clin Cardiol. 2012)、まだ評価方法として画一されたものはなかった。

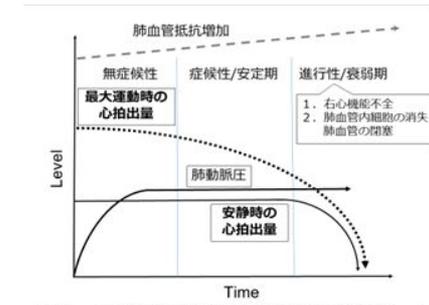


図1. 肺高血圧症患者における時間経過と病態

2. 研究の目的

右心不全疾患の代表である肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、機序が異なる複数の新規薬剤が登場し、新たな治療の時代に入った。本疾患群の生命予後が改善している中、運動時の心肺予備能評価が、改めて重要課題となってきた。運動負荷時に心機能と呼吸機能を同時に評価することによって、日常生活に即した病態生理の解明につながる。本研究の目的は、右心不全に対し、非侵襲的な運動耐容能の評価から新規心肺連関指標を見出し、適切な治療介入時期を判断すること、ならびに新規予後指標を開発することである。

3. 研究の方法

PAHの右心不全患者において、診断時、3、6、12ヶ月後に、繰り返し非侵襲的検査である心肺運動負荷試験(CPX)を行った。本研究に登録した全ての患者に対し、最終的な心血管イベントの発症をまとめた。

SF-8による日常生活内での生活の質(QOL)を評価し、PeakVO₂などの運動耐容能の指標を経時的に追跡し、予後規定因子の有無を確認する。Cox 回帰比例ハザード解析により、独立した予後規定因子に関して運動耐容能を中心に調べた。

4. 研究成果

前所属の名古屋大学医学部附属病院で右心不全の代表的疾患である肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に関して、運動耐容能に基づく治療戦略を多施設共同試験として、前向きに臨床観察研究を行った。また、同時に左心系疾患による肺高血圧の病的意義についても報告した。

2017年度の研究業績として、無治療で新規に診断されたニース分類1群のPAH42例に、CPXを用いて治療効果判定を行い、効果が足りなければ、治療を追加していく目標設定型の肺動脈拡張薬の逐次追加併用療法(sequential combination therapy)を行い、その運動耐容能の推移を追跡していく研究を報告した。その結果、6ヵ月後に79%、12ヵ月後に82%に sequential combination therapyが行われた。CPXを用いた運動耐容能の指標は、PeakVO₂、VE/VC0₂slopeとも治療開始6ヶ月~12ヶ月において有意に改善した。単剤治療で十分な治療効果があると判断された症例も12ヵ月後の運動耐容能は有意に改善していた。さらに新たな指標として、peakVO₂とpeak時の収縮期血圧の積であるcirculatory power、peak時の収縮期血圧をVE/VC0₂slopeで除したventilatory powerを評価した。他の運動耐容能の指標より、Ventilatory powerは治療効果判定を鋭敏に捉えている可能性が示唆された。

研究結果から、CPXを指標とする積極的なsequential combination therapyは、運動耐容能を有意に改善させ、治療戦略として有用であることが示唆された。(Hirashiki, et al. Pulm Circ. 2017)

2019年度に、運動耐容能を指標にsequential combination therapyを決定する治療戦略が、生活のQOLを身体的に改善させた後に精神的な改善が得られるといった報告(Hirashiki, et al. Health Qual Life Outcomes. 2019)、ならびに、従来の経験則に基づく治療戦略と比較し、CPXを指標にpeakVO₂ 15mL/min/kgを目標に、それに達するまで治療を追加していく治療戦略が心臓死を減らす傾向(p=0.082)を示した。(Hirashiki, et al. Circulation Reports. 2019)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計10件)

1. Hirashiki A, Kondo T, Adachi S, Nakano Y, Kaimura Y, Shimokata S, Okumura N, Shimizu A, Washimi Y, Arai H, Murohara T. Goal-oriented sequential combination therapy evaluated by using cardiopulmonary exercise parameters for the treatment of newly

- diagnosed pulmonary arterial hypertension—Goal-Oriented therapy Evaluated by cardiopulmonary Exercise Testing for Pulmonary Arterial Hypertension (GOOD EYE)—*Circ Rep.* 2019 in press. 査読あり
2. **Hirashiki A**, Adachi S, Okumura N, Nakano Y, Shimokata S, Shimizu A, Arai H, Toba K, Murohara T, **Kondo T**. Medium-term health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension treated with goal-oriented sequential combination therapy based on exercise capacity. *Health Qual Life Outcomes.* 2019 Jun 14;17(1):103. doi: 10.1186/s12955-019-1178-x. 査読あり
 3. Kamimura Y, Okumura N, Adachi S, Shimokata S, Tajima F, Nakano Y, **Hirashiki A**, Murohara T, **Kondo T**. Usefulness of scoring right ventricular function for assessment of prognostic factors in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart Vessels.* 2018 Oct;33(10):1220-1228. doi: 10.1007/s00380-018-1168-7. 査読あり
 4. **Hirashiki A**, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Ogo T, Nakanishi N, Morisaki T, Morisaki H, Shimizu A, Toba K, Murohara T, **Kondo T**. Left main coronary artery compression by a dilated main pulmonary artery and left coronary sinus of Valsalva aneurysm in a patient with heritable pulmonary arterial hypertension and FLNA mutation. *Pulm Circ.* 2017 Jul-Sep;7(3):734-740. doi: 10.1177/2045893217716107. 査読あり
 5. **Hirashiki A**, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Shimokata S, **Takeshita K**, Shimizu A, Toba K, Murohara T, **Kondo T**. Circulatory power and ventilatory power over time under goal-oriented sequential combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2017;7(2):448-454. doi: 10.1177/2045893217703954. 査読あり
 6. **Hirashiki A**, Shimizu A, Toba K, Murohara T and **Kondo T**. Repeated Assessment of Exercise Capacity under Goal-Oriented Sequential Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. Mini Review: *J Card Pulm Rehabil* 2017 1(1): 103 査読あり
 7. Ogawa-Momohara M, Muro Y, **Hirashiki A**, Fujimoto Y, **Kondo T**, Akiyama M. Ortner's syndrome caused by pulmonary arterial hypertension associated with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Nov-Dec;34(6):1125. 査読あり
 8. **Hirashiki A**, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Shimokata S, **Takeshita K**, Murohara T, and **Kondo T**. Effects of bosentan on peripheral endothelial function in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2016 Jun;6(2):168-73. doi: 10.1086/685715. 査読あり
 9. **Hirashiki A**, **Kondo T**, Okumura T, Kamimura Y, Nakano Y, Fukaya K, Sawamura A, Morimoto R, Adachi S, **Takeshita K**, Murohara T. Cardiopulmonary Exercise Testing as a Tool for Diagnosing Pulmonary Hypertension in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2016 May; 21(3): 263-71. doi: 10.1111/anec.12308. 査読あり
 10. **Hirashiki A**, **Kondo T**, Murohara T. The Roles of Classic and Current Prognostic Factors in Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circ J.* 2015 Dec 25;80(1):72-3. doi:10.1253/circj.CJ-15-1241. 査読あり

〔学会発表〕(計 7 件)

1. Kamimura Y, Nakano Y, Shimokata S, Adachi S, Okumura T, **Takeshita K**, **Hirashiki A**, Murohara T, **Kondo T**. Six-minute walk distance and cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary artery hypertension: Similarities and Differences. 第 80 回日本循環器学会学術集会(平成 28 年 3 月 20 日 仙台)
2. Nakano Y, Kamimura Y, **Hirashiki A**, Shimokata S, Nakano Y, Adachi S, Okumura T, **Takeshita K**, Murohara T, **Kondo T**. Clinical significance of simultaneous interventricular pressure gradient at end diastolic in patients with pulmonary hypertension. 第 80 回日本循環器学会学術集会(平成 28 年 3 月 20 日 仙台)
3. **Hirashiki A**, Shimokata S, Kamimura Y, Nakano Y, Adachi S, Okumura T, **Takeshita K**, Murohara T, **Kondo T**. Health-care quality of life over time during sequential combination therapy in pulmonary arterial hypertension. 第 80 回日本循環器学会学術集会(平成 28 年 3 月 20 日 仙台)
4. **Hirashiki A**, Shimokata S, Kamimura Y, Nakano Y, Adachi S, Okumura T, **Takeshita K**, Murohara T, **Kondo T**. Circulatory power and exercise ventilatory power during exercise over time during sequential combination therapy in pulmonary arterial hypertension. 第 80 回日本循環器学会学術集会(平成 28 年 3 月 20 日 仙台)
5. **平敷安希博**, **近藤隆久**, 下方茂毅, 上村佳大, 中野嘉久, 足立史郎, 室原豊明. ボセンタンによる末梢血管内皮機能の効果 -肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓性肺高血圧症での比較 -. 第 23 回日本血管生物医学会学術集会 神戸 2015 年 12 月 10 日
6. **平敷安希博**, **近藤隆久**, 室原豊明. シンポジウム 1 : 肺高血圧領域における近年の治療の進歩と今後の展望」肺高血圧症における非侵襲的検査の有用性 -CPX を中心に- 第 52 回日本臨床生理学会総会 大宮 2015 年 10 月 31 日

7. 平敷安希博, 近藤隆久, 下方茂毅, 上村佳大, 中野嘉久, 足立史郎, 室原豊明. 門脈圧亢進症性肺高血圧症におけるボセンタンの安全性と効果 第3回日本肺高血圧学会 (JPHS) 第4回日本肺循環学会 (JPCS) 合同学術集会 2015年10月3日

〔図書〕(計 2 件)

1. 平敷安希博 現場のお悩みズバリ解決! 循環器の高齢診療“術” 監修 代田浩之 p2-7 2019.4.5 南江堂
2. 平敷安希博, 室原豊明 心不全患者に寄り添う包括的心臓リハビリテーションを極める心不全に対する心臓リハビリテーションのエビデンス 編集 絹川真太郎 p21-27 2016.3.5 文行堂

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

無し

取得状況(計 0 件)

無し

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 竹下 享典

ローマ字氏名: (TAKESHITA, Kyosuke)

所属研究機関名: 埼玉医科大学

部局名: 医学部

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 70444403

研究分担者氏名: 近藤 隆久

ローマ字氏名: (KONDO, Takahisa)

所属研究機関名: 名古屋大学

部局名: 医学(系)研究科(研究院)

職名: 寄附講座教授

研究者番号(8桁): 00303644

(2)研究協力者

無し

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。