

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08094

研究課題名(和文) 治療抵抗性肺動脈性肺高血圧症に対する自律神経叢除神経治療に関する探索的臨床研究

研究課題名(英文) Pulmonary artery ablation for medication refractory pulmonary hypertension (PARPH) study

研究代表者

大郷 剛 (Ogo, Takeshi)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：80617077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：研究開始後本研究の患者リクルートおよび、治療を開始。予定通り計20症例に肺動脈所神経術治療を実施した。肺動脈除神経術による手技中の重篤な有害事象は発生しなかった。本研究にて右心カテーテル検査による血行動態の解析において全体の20症例において肺血管抵抗における血行動態の改善を認めた。その後のイベントにおいても特に有意なイベントは認めなかった。平均肺動脈圧56mmHgと著明な肺高血圧症の1例では肺動脈除神経術治療後3か月で平均肺動脈圧は40mmHgに低下し、1年後にても維持されていた。このようなResponder群とpoor responder群においてはさらなる研究が必要と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺高血圧症は希少難治性疾患で予後不良な疾患である。肺高血圧症治療薬により予後は改善しつつあるが「治療抵抗性患者」が存在し、予後は5年生存率22%と非常に悪く新規治療法が強く望まれる。本研究によりこのような治療抵抗性患者における予後が改善することにより、高額な持続静脈注射療法や肺移植などの侵襲度の高い治療、またその機会も得られず死亡する患者を救命することが可能となり医療経済的にもまた救命としても社会的意義は極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：Patient recruitment for the study and treatment commenced after the start of the study. A total of 20 patients underwent this treatment, pulmonary artery denervation (PADN), as planned, and no serious adverse events occurred during the procedure in 20 patients. The haemodynamic analysis of right heart catheterisation in this study showed haemodynamic improvement in pulmonary vascular resistance in all 20 patients. One patient had marked pulmonary hypertension with a mean pulmonary artery pressure of 56 mmHg even after continuous intravenous epoprostenol and three oral medications, but three months after PADN, the mean pulmonary artery pressure fell to 40 mmHg. One year later, the mean pulmonary artery pressure remained at 41 mmHg. It was found that there were super responder cases with such a marked reduction in pulmonary artery pressure, but at the same time there were a small number of poor responder cases. Further studies are needed in these responder and poor responder groups.

研究分野：循環器内科

キーワード：肺高血圧症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

以前から肺高血圧症には自律神経の関与が報告されており、2013年には肺動脈周囲の自律神経叢を経皮的に除神経することで肺動脈圧が低下することが報告 ( J Am Coll Cardiol. 2013) された。さらに2015年には phase trial の結果が報告された ( Circ Cardiovasc Interv. 2015 )。2012年～2014年の間、肺高血圧症患者66人に対して肺動脈除神経治療を行い、94%の患者で平均肺動脈圧10%以上低下という血行動態改善が得られ、平均肺動脈圧7mmHg低下し1年後まで維持され、さらに手技に伴う合併症もなかったと報告された。当院では2016年10月に肺高血圧症による末期右心不全患者1例に対して、病院倫理委員会の承認を得た上で肺動脈除神経治療を施行し、有効性が確認された。前述の phase II trial で使用されている機器は本邦では使用できず、入手可能な不整脈アブレーションカテーテルを用いて同等の治療手技が行えることが経験された。さらに慶応大学は同様の不整脈アブレーションカテーテルを用いて肺動脈除神経治療をした1症例を報告している ( Circ Cardiovasc Interv. 2017 )。

### 2. 研究の目的

内科的治療に抵抗性を示す患者は少なからず存在しており、予後は非常に悪い。本邦では肺動脈除神経治療の多数例での報告はなく、治療抵抗性の患者に対する新たな治療法として不整脈アブレーションカテーテルを用いた本治療の安全性、有効性を明らかにするべく、単群、非ランダム化、オープンラベル、無対照、介入試験を実施することとした。尚、対象患者は有効な標準治療がないため、適切な対照群の設定は困難である。そのため、当院のこれまでの蓄積データを参照値として、無対照試験として行う。

### 3. 研究の方法

本試験では、治療抵抗性の肺高血圧症患者において肺動脈自律神経叢除神経治療による複合イベント(死亡、肺移植の施行、病状の増悪)回避の有効性を、単群、非ランダム化、オープンラベル、無対照、介入試験にて探索的に評価する。

#### 1. 評価項目

##### 1.1. 主要評価項目

全死亡、肺移植、病状悪化(心不全入院もしくは6分間歩行距離の15%以上の低下もしくはWHO-FC悪化もしくはPAH治療薬強化)の複合イベント発生までの期間

##### 1.2. 副次評価項目

1)全死亡までの期間、2)肺移植までの期間、3)病状悪化(心不全入院もしくは6分間歩行距離の15%以上の低下もしくはWHO-FC悪化もしくはPAH治療薬強化)までの期間

##### 1.3. 安全性評価項目

1)カテーテル手技に伴う有害事象と不具合、2)治療を必要とする徐脈性不整脈の有無

##### 1.4. その他の評価項目

探索的項目

1)肺動脈圧の変化、2) 血中BNP濃度の変化、3)心臓MRI検査による右心容積、左心容積の変化、4)生活の質(SF-36による評価)

#### 【本研究の特色・独創的な点】

本研究は不整脈治療で使用しているカテーテルアブレーション治療を応用し、希少・難治疾患である肺高血圧症に対して肺動脈除神経術を新規治療として行い効果安全性をみる研究であり、国内では保険承認されておらず肺動脈除神経術の国内初の臨床試験となる。過去の報告では新規患者でのみの報告であるが、肺高血圧症患者は既存の内科的標準治療はほぼ全員受けており、標準的治療への治療抵抗性の患者が現在の最重要課題であり、その対象群への介入治療が現在の重要なアンメットニーズである。本研究はこのような現実の最重要課題である治療抵抗性患者に対する除神経術治療の有効性及び安全性を検討する研究であり、この治療抵抗性肺動脈性肺高血圧症へのカテーテル除神経治療介入研究は世界初であり、その有効性と安全性の検討及び治療法の確立は極めて重要と考えられる。

試験デザイン 単群、非ランダム化、オープンラベル、無対照、介入

対象患者 肺高血圧症患者

適格基準 選択基準 16歳以上、肺高血圧症の診断ガイドラインに従って肺高血圧症と診断された患者のうち、内科的治療でもNYHA以上の症状を有する治療抵抗性の患者

主な除外基準 自らの意思で研究への同意表明が困難な患者

介入 肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療

試験の実施手順の概要 内科的治療でもNYHA以上の心不全症状を有する治療抵抗性の肺高血圧症患者を対象とした肺動脈時自律神経叢除神経治療の単群介入臨床試験である。イベント抑制を主要評価項目とし、手技の安全性も評価する。

評価項目 主要

評価項目 全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは6分間歩行距離の15%以上の低下もしくはWHO-FC悪化もしくはPAH治療薬強化）の複合イベント発生までの期間

主な副次

評価項目 全死亡までの期間、肺移植までの期間、病状悪化（心不全入院もしくは6分間歩行距離の15%以上の低下もしくはWHO-FC悪化もしくはPAH治療薬強化）までの期間

予定登録症例数 20例

#### 4. 研究成果

研究開始後本研究の患者リクルートおよび、治療を開始。予定通り計20症例に本治療である肺動脈所神経術治療を実施した。20例において肺動脈除神経術による手技中の重篤な有害事象は発生しなかった。本研究にて右心カテーテル検査による血行動態の解析において全体の20症例において肺血管抵抗における血行動態の改善を認めた。その後のイベントにおいても特に有意なイベントは認めず経過は良好であった。1例においてエポプロステノール持続静脈注射薬および内服薬3剤の投与にても平均肺動脈圧56mmHgと著明な肺高血圧症であったが、肺動脈除神経術治療後3か月で平均肺動脈圧は40mmHgに低下し、1年後にても41mmHgで維持されていた。このような肺動脈圧の著明な低下を認めるSuper responder症例も存在すると同時に小数例ながらpoor responder症例が存在することが明らかとなった。このようなResponder群とpoor responder群においてはさらなる研究が必要と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大郷 剛
2. 発表標題 Pulmonary artery denervation for refractory pulmonary hypertension (PARPH study)
3. 学会等名 第31回日本心血管インターベンション治療学会; CVIT 2023 学術集会
4. 発表年 2023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	青木 竜男 (Aoki Tatsuo) (00749765)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師  (84404)	
研究分担者	上田 仁 (Ueda Jin) (00794249)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師  (84404)	
研究分担者	永瀬 聡 (Nagase Satoshi) (50397907)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長  (84404)	
研究分担者	草野 研吾 (Kusano Kengo) (60314689)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・副院長  (84404)	

6. 研究組織（つづき）

	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	浅野 遼太郎  (Asano Ryotaro)  (60827004)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・非常勤 医師   (84404)	
研究分担者	辻 明宏  (Tsuji Akihiro)  (70598367)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師   (84404)	

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