

主 論 文

Rapid and high-dose titration of epoprostenol improves pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in patients with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension

(エポプロステノールの急速・高用量の増量法は特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例の肺血行動態と臨床予後を改善する)

[緒言]

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は、時間経過とともに病状が悪化する致死性疾患である。近年、さまざまな PAH 治療薬が保険適応となり、それぞれ治療効果をあげている。その中でもエポプロステノールの持続静脈投与は、PAH に対する最も強力な治療効果があると考えられ、数々の研究から運動耐容能、肺血行動態および生存率の改善が期待できることが証明されている。近年のガイドラインでは、WHO 機能分類で III または IV と診断された重症 PAH 症例の治療でエポプロステノールを使用することが推奨されている。しかしながら、これまでにエポプロステノールの最適な増量法を示したガイドラインは存在していない。我々は、エポプロステノールの増量速度が肺血行動態と臨床的予後にどのような影響を及ぼすかを明確にするため、この後向き臨床研究を行うことにした。

[対象と方法]

研究対象の母集団

1999 年 5 月から 2011 年 12 月までに、国立病院機構岡山医療センターと岡山大学病院で入院加療した特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症(I/HPAH)61 例を当初の研究対象とした。そのうち肺移植を受けた 15 例を除外し、残りの 46 例で主な解析を行った。

I/HPAH の治療戦略

PAH 治療における我々のゴールは、経口の PAH 治療薬と静脈注射用エポプロステノールの併用により、できる限り平均肺動脈圧を低下させることにあった。投与量の増量速度は症例ごとにさまざまで、担当医の判断とエポプロステノールへの症例の忍容性次第であった。また我々は、可能な限り治療開始後の 1 週間以内、6 ヶ月以内、2 年目および 3 年目で肺の血行動態を右心カテーテル法で測定し、対象症例の追跡調査を行った。

データ収集

症例の生存を確認するための調査期間は 2013 年 12 月末までとした。なお、生存率解析のための主要なエンドポイントは肺高血圧症に関連した死亡とした。交通事故死となった 1 症例(生存例に含まれる)に関しては、そのデータを死亡の時点で研究から削除した。症例の臨床データは、運動耐容能、血行動態、エポプロステノールの最大投与量、診断からエポ

プロステノール導入までの期間、増量速度、PAH 治療薬の併用および臨床的特徴を主に収集した。さらに、治療開始後 7 日、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年、1 年半および 2 年後のエポプロステノール投与量を我々は調査した。

[結果]

生存/非生存群間の臨床的特徴と治療

約 2,100 日の追跡調査期間中に 32 例(70%)が生存し、14 例が死亡した。エポプロステノールの最大投与量、PAH 治療薬の併用および平均肺動脈圧が、2 つのサブセット間で比較可能であった。非生存群より生存群で WHO 機能分類 III は IV より多数で、6 分間歩行距離では長距離であった。一方でエポプロステノールの治療期間は生存群に比べ非生存群で有意に短かった。しかし、エポプロステノールの最大投与量は 2 群間で明らかな違いはなかった。

生存と平均肺動脈圧における増量速度の効果

エポプロステノール治療開始後の 3 ヶ月から 1 年半の期間で、生存群では有意に急速増量を行っている症例が多かった。治療開始後 3 ヶ月目で、生存群では 32 例中 18 例(56%)が 20ng/kg/min 以上のエポプロステノールの投与量に到達していた。一方で非生存群では 14 例中わずかに 1 例(7%)のみの到達であった。1 年目では、45ng/kg/min 以上の投与量に到達した症例は生存群で 18 例(56%)であったが、非生存群では 1 例も到達できていなかった。このため我々はエポプロステノール開始後 3 ヶ月目に 20ng/kg/min 以上かつ、1 年目に 45ng/kg/min 以上投与した症例を急速増量群、それ以外を緩徐増量群と定義した。

2 群を比較するために、我々は観察期間中少なくとも 2 時点で平均肺動脈圧の測定値が得られた 39 例を対象を絞ることにした。なお、7 例は測定値が不十分であったために除外している。急速増量群 16 例(41%)と緩徐増量群 23 例(59%)の 2 群間では、ベースラインの各臨床データに有意差は認められなかった。また、緩徐増量群のより長い治療期間にも関わらず、到達したエポプロステノールの最大投与量にも 2 群間に違いは認められなかった。急速増量群は投与開始後 6 ヶ月以降で持続して肺動脈圧が有意に低下したが、緩徐増量群では低下を認めなかった。さらに、急速増量群では生存率が緩徐増量群と比較して有意に良好であった(100%vs.51%($p=0.022$))。なお、23 例の緩徐増量群症例の中で、9 例(39%)が死亡していた。

[考察]

我々の研究では、生存・非生存群間でエポプロステノールの最大投与量と PAH 治療薬の併用において有意差は認められなかった。しかしながら、治療開始後 1 年以内のエポプロステノール投与量において、生存群はその急速増量と概ね関係があった。このエポプロステノールの急速増量は、緩徐増量と比べて I/HPAH 症例において平均肺動脈圧の持続的な低下と予後の改善に関係していた。我々の知る限りでは、今回の報告はベースラインにお

ける症例の機能状態をとらえた上で、治療早期におけるエポプロステノールの急速・高用量の増量が重症 PAH 症例の予後予測因子であることを初めて明確にした報告と考えている。

本研究において、大部分の生存例は、3 ヶ月の治療後 20ng/kg/min と 1 年後 45ng/kg/min を超える投与量を達成していた。そしてベースラインの運動耐容能、PAH 治療薬の併用および臨床的特徴に関係なく、急速増量群の症例では追跡調査期間中に死亡を認めなかった。また、追跡調査終了時に達成されたエポプロステノールの投与量において、急速・緩徐増量群間では有意差が認められなかった。つまり、I/HPAH 症例の予後改善においては、達成されたエポプロステノールの投与量よりも、むしろ治療開始直後に高い投与量に晒されることの方が重要と考えられる。エポプロステノールや他の PAH 治療薬への早期暴露の重要性は、Badagliacca らの報告や、SUPER-2 study の結果からも明らかである。エポプロステノールの導入遅延が、PAH 症例のより不良な予後をもたらすことがこの研究でも明らかとなった。

我々は以前の研究において、PAH 治療薬によって成し遂げられる平均肺動脈圧の低下が I/HPAH 症例での最も重要な予後予測因子であることを証明した。PAH 治療薬によって平均肺動脈圧が 42.5mmHg 未満を達成した I/HPAH 症例は、達成できなかった症例より生存率が有意に高かった。平均肺動脈圧が 42.5mmHg 未満であった症例の 10 年生存率は実に 100%であった。生存率を改善するためにはできる限り平均肺動脈圧を低下させなければならないことをこの結果は意味している。

エポプロステノールの投与量も、平均肺動脈圧を低下させるために重要と考えられる。エポプロステノール治療症例が 75%含まれる我々の以前の研究コホートにおいて、血行動態改善時の平均投与量は約 80ng/kg/min だった。エポプロステノールの高い投与量により、平均肺動脈圧で 44%の大幅な低下が観察された。単独療法で 100ng/kg/min を投与した症例では、平均肺動脈圧が 29% 低下していた。

その上で、エポプロステノール治療における早期の急速増量が平均肺動脈圧を低下させる大きな要因であることを、今回の我々の研究は証明した。急速・緩徐増量群間で同程度の最大投与量が追跡調査期間中に達成されていたにも関わらず、2 群間において平均肺動脈圧の低下には有意差が認められた。急速増量後に引き続いて起こった平均肺動脈圧の持続的低下の理由は不明ではあるが、それが 2 群間の生存率の違いに影響を及ぼしていると考えられる。

この研究のリミテーションとしては、まず I/HPAH の疾患希少性とエポプロステノールが重症症例にのみ投与されていることからくる小規模な研究サイズが挙げられる。また、この研究の対象症例が 2 施設のみに限られたことも挙げられそう。この事実は選択バイアスと解釈バイアスが存在する可能性を示唆している。さらに本研究は、1999 年から 2011 年までにエポプロステノールで治療された症例から成り立っている。プロスタサイクリン以外の経口 PAH 治療薬は 2005 年以降に日本の市場に広まった。そしてその結果として我々の治療戦略は、その後おのずと変化してきている。現在では、大多数の I/HPAH 症例は、

エポプロステノール導入前にエンドセリン受容体拮抗薬とホスホジエステラーゼ-5 阻害薬が投与されるのが一般的となっている。したがって、エポプロステノールの投与量の幾分かは、近年では併用薬に肩代わりされていることが考えられる。

【結論】

特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例において、エポプロステノール導入の必要性が生じた場合、直ちに導入を行い3 ヶ月で 20ng/kg/min 以上かつ1 年で 45ng/kg/min 以上の投与量を超える速度で増量されるべきである。早期の急速増量により、平均肺動脈圧の持続的低下と、生存率の改善を期待できる。