

主論文の要旨

**Single-center prognostic validation of the risk
assessment of the 2015 ESC/ERS guidelines in patients
with pulmonary arterial hypertension in Japan**

日本の肺動脈性肺高血圧症患者における
ESC/ERS ガイドライン 2015 のリスク評価法に基づいた
単施設での予後の検証

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

今井 遼

【背景、目的】

肺動脈性肺高血圧症はかつて予後不良の疾患であったが、近年は種々の肺血管拡張薬の開発が進んだ事で、その予後は改善しつつある。単剤療法または併用療法、経口薬または静注薬など、治療の選択肢が増えている中で、2015年に公表された European Society of Cardiology (ESC)/ European Respiratory Society (ERS) のガイドラインでは、自覚症状、運動耐用能、バイオマーカー、血行動態など、複数の指標を用いたリスク評価法により低リスク、中リスク、高リスクの3つに分類する事が提唱され、そのリスク分類をもとに治療選択を決定する事が推奨されている。これは同時に治療目標の指標にも用いられ、低リスク分類への改善を目標とする事が推奨されている。同リスク評価法は、本邦の2017年の肺高血圧症治療ガイドラインにも引用された。

本リスク評価法に関して、欧州のレジストリを用いた検証がなされており、初回評価時のリスク分類ごとに予後が層別される事や、低リスク分類への改善が予後改善に関連している事が示された。一方、本邦の肺動脈性肺高血圧症患者に対して、本リスク評価法の検証はまだ報告されていない。

これらを受けて本研究では、ESC/ERSガイドライン2015のリスク評価法に基づき、日本の肺動脈性肺高血圧症患者における予後の検証を行う事を目的とした。

【対象および方法】

本研究は、2006年11月から2018年12月までの間に、名古屋大学医学部附属病院において右心カテーテル検査を施行した肺動脈性肺高血圧症患者を対象にした後向き観察研究である。対象疾患は、特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症、薬物誘発性肺動脈性肺高血圧症、各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症(先天性心疾患、結合組織病、門脈圧亢進症)である。肺高血圧症の診断基準は、右心カテーテル検査で平均肺動脈圧 $\geq 25\text{mmHg}$ かつ肺動脈楔入圧 $\leq 15\text{mmHg}$ を満たすものとした。エンドポイントは全死亡とした。累積イベント回避率はKaplan-Meier法を用いて推定し、2群の生存時間の差はLog-rank検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

各患者に対して、ESC/ERSガイドライン2015で提唱されたリスク評価項目のうち、WHO機能分類、6分間歩行距離、最高酸素摂取量、脳性ナトリウム利尿ペプチド、右房圧、混合静脈血酸素飽和度、心係数の7項目を評価し、ガイドライン記載のカットオフ値に基づいて各項目を低リスク=1点、中リスク=2点、高リスク=3点としてスコア化した。運動耐用能指標である6分間歩行距離と最高酸素摂取量、および循環動態指標の混合静脈血酸素飽和度と心係数に関しては、それぞれスコアが高い方のみを評価対象とし、最終的に最大5項目を対象にスコア化した(Table 1)。各スコアを合計し、評価した項目数で割って平均スコアを算出した(小数点第1位は四捨五入)。これらの結果をもとに、平均スコア1点=低リスク群、2点=中リスク群、3点=高リスク群と定義した。

リスク評価は2回のタイミングで行い、1回目は当院での初回カテーテル検査時(Baselineと定義)、2回目はBaselineから3ヶ月以降2年以内の間に施行された右心

カテーテル検査時(Follow-up と定義)とした。

【結果】

患者背景

対象患者は 80 人で、未治療の患者はその内の 55 人であった。全集団の観察期間中央値は 29 ヶ月であった。患者背景因子を Table 2 に示す。73 人(91%)は先に規定した評価項目 5 項目すべての評価でリスク分類を行った。6 人(8%)は 4 項目、1 人(1%)は 3 項目の評価でリスク分類を行った。低リスク群、中リスク群、高リスク群はそれぞれ 30 人(38%)、44 人(55%)、6 人(8%)であった。

Follow-up の評価が得られたのは、全集団で 61 人、未治療群で 44 人であった。Follow-up 時点での患者背景因子を Table 3 に示す。48 人(79%)は 5 項目、13 人(21%)は 4 項目の評価でリスク分類を行った。Follow-up 時評価での低リスク群、中リスク群、高リスク群はそれぞれ 36 人(59%)、23 人(38%)、2 人(3%)であった。

Baseline 時リスク分類別の生存時間解析(Figure 1)

全集団のうち 9 人、未治療群のうち 4 人が観察期間中に死亡した。全集団において、高リスク群は低リスク群と比較して有意に予後不良であったが($p<0.001$)、中リスク群と低リスク群との間に予後の有意差は認められなかった($p=0.989$)。未治療群のサブグループ解析も同様の結果であった。

Follow-up 時リスク分類別の生存時間解析(Figure 2)

Follow-up 時点で低リスク分類を達成していた群の予後は、達成できなかった群と比較して有意に予後良好であった(全集団、未治療群のサブグループ解析でそれぞれ $p=0.041$ 、 $p=0.030$)。

低リスク分類への改善群と非改善群の比較

Baseline で中または高リスク群だった未治療患者を、Follow-up 時点で低リスク分類へ改善した群($n=13$)と改善しなかった群($n=17$)に分けて比較した(Table 4)。Baseline の背景因子に有意な違いは認められなかった。薬物治療に関して、1 剤目の肺血管拡張薬導入までの期間や薬剤併用療法の割合にも有意差は認められなかったが、診断から薬剤併用療法開始に至るまでの期間は、低リスク分類への改善群で有意に短かった($p=0.028$)。

【考察】

本研究では以下 3 点が示された。

1. ESC/ERS ガイドライン 2015 のリスク評価法に基づいた解析では、当施設の肺動脈性肺高血圧患者のうち、初回評価時点での高リスク群は予後不良であったが、中リスク群の予後は低リスク群と有意差が認められなかった。
2. Follow-up 時点で低リスク分類を達成していた患者群は、達成できなかった群と比較して有意に予後良好であった。
3. 中または高リスク分類から低リスク分類への改善と、薬剤併用療法開始に至るま

での期間との間には、有意な関連が認められた。

欧州の多施設共同レジストリ (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension: COMPERA) を用いた報告では、中リスク群の 5 年イベント回避率は 48.1% であるが、本研究の中リスク群の 5 年イベント回避率は 12.3% と非常に良好であり、低リスク群と遜色の無い予後である点が欧州と異なった。この背景には、人種間の違いに加えて、薬物治療戦略の違いも要因の一つとして考え得る。すなわち、Follow-up 時点での薬剤併用療法の導入率と、診断から 3 ヶ月以内の早期併用療法導入率を比較すると、COMPERA ではそれぞれ 40% と 14% であったの対して、本研究では 69% と 31% と比較的高率であった。日本の多施設共同レジストリによる過去の報告でも、90 日以内の併用療法導入率は 28.3% と高率であり、これは当施設を含めた日本の肺高血圧診療の特色の一つである事が示唆される。さらに本研究では、こうした早期の薬剤併用療法が低リスク分類への改善に寄与し得る事、そして Follow-up 時の低リスク分類への改善が予後の改善に関連している事を示した。

本研究の限界は、後向きの観察研究であること、単施設のため症例数が少ないこと (特に高リスク群) が挙げられる。

【結論】

ESC/ERS ガイドライン 2015 のリスク評価法は、当施設の肺動脈性肺高血圧症患者においても、長期予後の予測に有用であり、また低リスク分類への改善は適切な治療目標であると考えられた。その治療目標の達成のためには、早期に併用療法を開始することが有用であると考えられた。