

Platelet Level as a New Prognostic Factor for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension In the Era of Combination Therapy

田 口 浩 樹

杏林大学医学部第二内科学教室

特発性肺動脈性肺高血圧症とは従来、原発性肺高血圧症と呼ばれていた疾患であり、肺動脈性肺高血圧症の約2/3を占める。肺細動脈の平滑筋細胞や内皮細胞の異常増殖により肺細動脈が閉塞・狭窄することで肺血管抵抗が上昇し右心不全を引き起こす、原因不明の疾患であり、従来1年、3年生存率は68%、48%と報告されている¹。近年、エボプロステノール、ボセンタンやシルデナフィルなどの血管拡張薬の進歩により特発性肺動脈性肺高血圧症の予後は改善した。今回の研究はそれらの新しい肺高血圧症治療薬が併用されるようになった時代における特発性肺動脈性肺高血圧症の生存率の改善と予後指標の解析を目的とした。

2004年から2009年までの連続65例の特発性肺動脈性肺高血圧症を研究対象とした。治療アルゴリズム^{2,3}に従い適切な治療薬を順次導入し、カプランマイヤー生存率曲線の解析と、22の変数(9つの血行動態指標と6つの血清指標を含む)の予後指標解析を行った。

対象は観察期間中に平均 1.94 ± 0.86 剤の肺高血圧症治療薬が導入され、有意に平均肺動脈圧 (from 55 ± 14 to 46 ± 14 mmHg, $P < 0.01$)、肺血管抵抗 (from 15 ± 7.5 to 12 ± 8.5 wood unit, $P < 0.01$)、心拍出量 (from 3.6 ± 1.3 to 4.2 ± 1.7 L/min $P < 0.01$) が改善した。観察期間は 35 ± 18 カ月であり、1年、3年生存率は98%、86%であった。古典的治療の時代においては特発性肺動脈性肺高血圧症の1年、3年生存率は上述の通りそれぞれ68%、48%であり¹、また最も強力な肺高血圧症治療薬であるエボプロステノール単独治療では1年、3年生存率は、それぞれ88%、63%と報告されている⁴。今回の研究対象である新しい治療薬が併用された特発性肺動脈性肺高血圧症患者の生存率は従来の報告と比較して良好であった。予後指標解析では唯一、血小板値が死亡と有意に相関し、平均肺動脈圧と有意に負の相関を示した。

さらに血小板値が $20 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満であると、それ以上である症例と比べて有意に低い生存率を示した (78% vs. 95% for 3-year survival, $P < 0.01$)。

本研究によって新しい肺高血圧症治療薬が併用される時代において特発性肺動脈性肺高血圧症の予後が改善し、血小板値が予後指標として有用であることが証明された。血小板値は併用療法の時代において、患者のリスク層別化や、さらなる治療方針の改善に貢献できる可能性があると考えられる。

尚、今回の研究は難病指定である稀少な特発性肺動脈性肺高血圧症に対して、その拠点病院である杏林大学病院において行われた医学的・社会的に意義が大きい臨床研究である。また、本邦において最近の肺高血圧症治療薬が併用された時代において、特発性肺動脈性肺高血圧症の生存率と予後指標を初めて報告したものである。

引用文献

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Derte KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
2. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl): S1S – S8S.
3. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): S78 – S84.
4. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477 -1482.