

杏林医学会研究奨励賞受賞に寄せて

柳澤 亮爾

杏林大学医学部循環器内科

はじめに、このような栄えある賞をいただき大変光栄に存じます。循環器内科へ入局し一貫してご指導いただいている吉野教授、本研究のテーマでありいまだ難病疾患である肺高血圧症に挑む佐藤教授をはじめ諸先生方のご指導に深く御礼申し上げます。

受賞論文 Impact of first-line sildenafil monotherapy for pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2012;76(5):1245-52. は、新規肺高血圧症治療薬であるホスホジエステラーゼ 5 型 (PDE5) 阻害薬シルデナフィルを血行動態指標や臨床的イベントとの関連を調査することにより、いまだ明確でない PDE5 阻害剤の長期効果を検討したものです。

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は進行性に肺血管抵抗が上昇して右心不全へ移行し重篤となる難治性の疾患群であります。無治療では平均生存期間は 2.8 年とされ、極めて予後不良の疾患でありました。1994 年にプロスタサイクリン製剤であるエポプロステノール静注療法の有用性が報告され、PAH 患者の予後は劇的に改善されました。一方で血中半減期が数分と極めて短く、植込み型カテーテルを要する静注療法であること、カテーテル感染や閉塞、溶解後の失活化に対する温度管理など煩雑な管理が課題となり、新たな作用機序を持つ経口薬の開発も待たれていました。新規経口薬であるシルデナフィルは NO 経路で働くことが特徴であり、PDE5 による cGMP の分解過程を阻害することにより血管拡張作用を生じ肺高血圧症の病態改善に寄与します。過去にもシルデナフィル単剤での治療効果を述べた報告はありましたが実臨床とは異なる点も多く、また、本邦においてもシルデナフィルの単剤投与の長期効果を示した研究はなく、エポプロステノール併用療法を含めた PAH 治療効果の評価が必要であると考えられました。

本研究ではシルデナフィルの単剤投与より治療開始された PAH 患者 46 例を対象として、右心カテーテル検査の他に 6 分間歩行距離、世界保健機構 (WHO) クラス分類などの指標により治療の効果判定を行いました。PAH 治療方針は、ダナポイント治療アルゴリズムに基づき治療を行いました。臨床応答が不十分であると判断する基準 (右心不全状態の持続、肺血管抵抗 ≥ 15 units、平均肺動脈圧 ≥ 50 mm Hg、または病状進行速度が速いこと) は独自に作成し、積極的に併用療法も行っております。臨床応答が不十分であり併用療法が必要と判断する際には追加直前に右心カテーテル検査を行いました。

結果、(1) シルデナフィル投与により全患者での血行動態指標は改善を認めた；(2) エポプロステノール併用療法を要した患者は有意に若く、ベースラインの血行動態もより重症であった；(3) 全患者の 75% 以上が右心不全による入院を 5 年間回避した；(4) シルデナフィル単剤より開始した治療は、過去文献と比較しても生存率を大きく改善させたことが明らかとなりました。

血行動態パラメーターや WHO 機能クラスの改善や維持を認め、シルデナフィルは肺高血圧治療薬のファーストラインとしての使用にも十分効果的でありました。

一方では併用療法を必要とする患者もおり、単剤の経口薬治療薬のみの限界も明らかとなりました。特に若年かつベースラインの血行動態指標がより重症である症例は繰り返し病勢評価を行い、治療のエスカレーションの要否を検討すべきと考えられました。本研究では臨床的悪化を認めた症例にも治療方針に沿って併用療法を行い、最終的な生命予後は過去の報告と比較しても良好な結果であり、当科でのシルデナフィル単剤投与及びエポプロステノール併用開始時期の治療方針の有効性を示すものと考えられました。

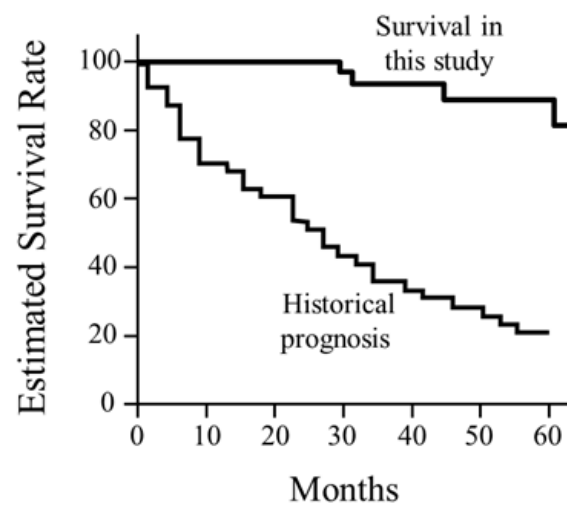


図. シルデナフィル単剤投与より開始された PAH 患者の生存曲線

生存率は 1, 3, 5 年でそれぞれ 100%, 93%, 81% であった。

この十数年間の肺高血圧症に対する治療は飛躍的な進歩を遂げたといえ、PAH 患者の予後も大きく改善を認めました。しかし根治に至る治療にはいまだ至らず、更な

る治療法の確立が待たれ、今後も日々の診療と研究に努力していく所存であります。