

会長講演

会長講演

小児期肺動脈性肺高血圧症の Natural and Unnatural Outcome – 成人との相違点・類似点を含めて –

座長:中澤 誠(総合南東北病院)

Thu. Jul 16, 2015 1:10 PM - 1:40 PM 第1会場 (1F ペガサス A)

PL

所属正式名称: 中澤誠(総合南東北病院 小児・生涯心臓疾患研究所)

[PL-01]小児期肺動脈性肺高血圧症の Natural and Unnatural Outcome – 成人との相違点・類似点を含めて –

○佐地 勉(東邦大学医療センター大森病院 小児科)

ある疾患を治療する上で、臨床医が忘れてならないのが、自然歴 Natural Historyと非自然歴 Unnatural History、そして臨床上の“成果”と言う観点からは人為的な予後 Artificial Outcomeが加わるであろう。Outcome研究とは、便益、金銭的費用、医療制度の利用状況、リスクおよび生活の質などについて、さらにこれらの要素と治療的介入との関係性について調査される研究であり、単なる有効性と安全性の検証のみを目的とするものとは区別される [Guyatt et al, 1993])。その重要な要因の一つとして、小児期 PAHの臨床像には多くの点で成人との類似点・相違点がある。これらの成人領域の報告を直接小児期に組み込むことは、患者の自然歴と非自然歴にも影響を与えかねない。小児期 PAHの特徴と薬物動態 Pharmacokineticsと薬力学 Pharmacodynamicsの理解を正しく融合させ、成人のそれと区別するのが小児循環器医としての仕事であろう。成人循環器の常識は必ずしも小児に合致する訳ではなく、その逆もしかりである。

IPAH/ hPAHの責任遺伝子

頻度は国内・欧米でも概ね同様で、特発性および遺伝性では疫学的に小児人口100万人対1-2人/年の発症である。責任遺伝子は BMPR2, ALK1, ALK6 (BMPR1A)等の TGFβ/BMPR2受容体関連が特発性の20-30%、遺伝性(家族性)の70-80%に発見される。その他 Cav1, Notch3, 細胞内 signalの Smad8の変異についても、これらの変異が Outcomeに影響を与えるかは意見が分かれている。発症・経過は概ね緩徐で、初発症状から入院・診断までは平均1年8か月程度である。稀には2-3カ月で急速に重篤化する超急性 PAHも経験される。日本小児循環器学会の希少疾患統計によると、小児期 PAHは毎年30例ほどが発症している。つまり小児50万人に一人の発症である。

合併症 PAH

二次性 PAHの原因として、膠原病合併 PAH・慢性肺血栓性 PAHや慢性呼吸器疾患に伴う PAHは成人に比し極めて稀で、新生児遷延性肺高血圧又は胎児循環遺残、先天性心疾患に伴う PAH(Eisenmenger症候群: ES)・先天性門脈欠損症は小児に特徴的である。特に、ESについては PVR, 急性血管拡張反応 AVT, Qp/Qsを慎重に解釈し、ただ ICRするかしないかではなく、PABか Fenestration Patchか、Medication後再検討かを区別し、結果的に“ICR後の PAH”という最も予後の悪い Artificial Outcomeを作らない最終決定が望まれる。

臨床的類似点と相違点

IPAHの発症様式は概ね成人と同様で、発症時重症度、進行具合、肺血管拡張薬への AVT、予後も概ね類似した Outcomeを示す。一方、男女比は小児ではより1:1に近く、成人の1:3.5~4.0と比べて女性に多いという傾向がない。しかし、65歳以上の高齢ではまた1:1に近づく。これは女性の数が減るのか、逆に男性が多くなるのか、双方向的な視野が必要である。思春期発症が多い理由として、性ホルモンの Outcomeに与える影響も研究対象である。即ち、IPAHは女性に多い疾患なのか、男性に少ない疾患なのか、を再考する必要がある。Estrogenの心血管保護作用にもかかわらず成人では女性に多く発症する (Estrogen Paradox) のは BMPR遺伝子を抑制するとい

う作用が Prognosis に影響している。BMPT2や、ALK1/ALK6等の遺伝子変異に男女差がない理由は何故か、性ホルモンや自己免疫性炎症などのエピジェネティクスや修飾遺伝子多形の影響がどのように Outcome に影響するのかを考察する必要がある。一方、成人との相違点は男女差がないという他、成人に比し AVT 反応が良いこと、PVR がより高い事、肺動脈血圧/体血圧比が高い事、心拍出係数が多いこと、運動時の失神や PH Crisis が多い事、明らかな右心不全症状や浮腫が少ない事、BNP が低い事、心臓カテーテル検査時の合併症が多い事があげられる。これらの要因が Natural History にどう影響するも課題である。

病理所見上、小児では血管壁の線維化が少なく、plexiform lesion が少ないが、中膜の肥厚が強いこと、可逆的な病理像が多い事、があげられている。しかし、長期の治療に対する反応性、有効性はほぼ同じで、PGI2, NO や Endothelin 受容体阻害薬に対する反応性は同様とされている。

治療に対する総合的 Outcome

この領域の臨床薬理学的発達・発展に我々が呼応すべきは“臨床医としての裁量”ではないであろうか。担当医の違いによる Unnatural History も恐らく存在するであろう。そのため、各薬剤の短期的な血管拡張能増強が主な作用ではなく、潜在的な細胞生物学的有用性つまりアポトーシス誘導・細胞増殖抑制作用・抗炎症作用・代謝改善作用を考慮し、且つ薬物相互作用に十分に配慮し作用の少ない組み合わせと、Cost-Utility, Cost -Efficacy を考えたベストの Outcome を追求しなくてはならない。PAH の治療関連医療費は静注製剤でも年間数千万、経口製剤でも数百万の医療費が費やされている。重篤な疾患とはいえ、安直な多剤併用、過量投与は肺血管抵抗よりも末梢血管抵抗を減少させ、副作用、治療中断率も増加させかねないので避けるよう心掛けたい。考慮すべきは肺血管の70%がすでにその血管拡張の機能をほぼ失っており、急性血管拡張反応も10%前後しか無いような肺循環を、如何に再構築し生来の肺循環に近づけられるかであって、単に拡張できるかという単純な血管拡張療法では無い事を忘れてはならない。世界中の治療ガイドラインにマッチする使用方法での Outcome の観察が重要である。

理想的な治療薬と治療法による Outcome の向上一般的に血管拡張薬は PDE5-I 以外は肺選択性が強くなく、つまり肺血管抵抗以上に体血管抵抗の低下があり、結果的に左室後負荷や左室拡張容積が減少しすぎない様な配慮が必要である。つまり、体血管の過剰な拡張により afterload mismatch を来し、より左室の圧排・縮小を増悪させ、冠血流をも減らす結果となるので注意する。重症例では背中合わせに位置する“左右両心室機能不全”を管理上考慮する。過剰な水分管理も避けたい。新しい治療薬の登場により、個々の症例の心機能、PAH の程度や、血管拡張反応性から見た最良の治療選択が要求される。結局は心不全管理の適正、つまり“右心不全と左心不全の違い”が正しく理解されていないと Unnatural history の懸念も強くなる。

当施設小児科の経験：当施設では1992年以後の140例中、特発性75例、遺伝性22例と、I群 PAH の症例数の割合が多いのが特徴である。成人領域は循環器内科が主科であり、I群（結合組織病）、II群（左心系疾患）、III群（肺疾患）、IV群（肺血栓塞栓）の症例数は概ねここには含まれていない。I群の中では、先天性心疾患に合併する PAH (Eisenmenger 症候群) と、新生児関連 PAH 症例も多い。1992年1月～2014年9月までの集計では、全 PAH 140例中生存例は101例と極めて良好な成績と考えられる。死亡例は39例であり概ね PGI2 持続注入承認前の症例で、最近では PGI2 + 併用療法にても NYHA - III ないし IV から離脱できない一部の重症例のみである。逆に静注 PGI2 からの離脱症例が出てきているのは好ましい Natural History である。

表： Natural History と Natural Outcome に影響する因子

I, 医師、医療チーム側因子

裁量、技量、習得度、経験数

理解度、最新知識の収集度不足

誤った信念、過信

論文解釈の偏り

エビデンスレベル・推奨グレードの認識不足

過誤

II, 患者・家族側因子

服薬コンプライアンス・アドヒアランス不良

誤った医療情報・検索サイト

患者団体・患者会・患者間の情報の錯綜

ラポール不足

思想的・宗教的信念

遺伝的背景、疾患関連遺伝子変異

生活環境

薬物代謝・酵素誘導の特徴

A variety of pulmonary vasodilators has been coming on the market, however, little is known for pediatric use. Only a limited clinical trial for children has been performed in these two decades in US and EU.

Pulmonary arterial hypertension(PAH) is a rare disease characterized by sustained elevation of pulmonary vascular resistance and pressure resulting in refractory right ventricular dysfunction. Clinical trials on agents acting in three major pathways, prostacyclin(PGI₂)/cAMP, cGMP/NO activation by phosphodiesterase(PDE)5-inhibitor, decreased activity of endothelin(ET)-1 by ET receptor antagonist(ERA) have been performed mainly in adults. Most pediatric cardiologist treats PAH children by conversion of normal adults dosage. However, this modification for child is not always safe or effective. In addition, management of pediatric PAH has been complex due to variety of formulation, class, and nature in these big 3 agents.

The current trend of drug therapy recommends a so-called combination therapy, however, any pulmonary vasodilative agent has not been approved by their efficacy and safety for background disease-related PAH. For PGI₂, Epoprostenol (Flolan,GSK) has been recommended in NYHA-FC III and IV. Some cases are withdraw from continuous infusion of Flolan with combined use of inhaled(iloprost, treprostinil), subcutaneous injection(Treprostinil) or oral PGI₂(Beraprost), ERA(Bosentan,Ambrisentan), and PDE5-I(Sildenafil,Tadalafil). Careful considerations and assessment of PK/PD and interactions among each class of drugs with case by case theory are essential in children with PAH. The adaptation of adult dosage to children is sometimes risky or ineffective.

Clinical trials of Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil and Tadalafil for children have started in our country since 2012, but no conclusion has been presented. Generally, the efficacy and side effect seems to be similar to those in adults. Other critical drug for PAH includes sGC agonist; Riociguat, Rho-kinase inhibitor; Fasudil, Macitentan;Opsumit, and Inhaled iloprost, are on the clinical trial in adults so far. This chapter present a current standard for medications used for pediatric PAH.