

原 著

本邦における肺動脈性肺高血圧症の治療と疾病負担： 実態調査からの検討

沈 秀 珍¹・Rogier Klok²
Jessica Robinson³・Daniel Graham³
Gary Milligan³・Mark Small³
久 保 武 一¹・鴫 田 滋¹
新 井 洋 子¹・Dominik Lautsch²

要 旨

背景：肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療実態や患者の疾病負担を明らかにするため、医師および患者を対象とした実態調査の結果を解析した。

方法：7カ国参加の国際調査で循環器内科，呼吸器内科，およびリウマチ内科の医師と，その診察を定期的に受けているPAH患者を対象に行ったアンケート調査結果から日本在住者のデータを抽出し解析した。

結果：医師44名とPAH患者181名のデータを解析した。調査時の患者背景は，平均年齢58.2歳，女性57.5%，特発性PAH 71.8%，治療は単剤療法56.4%が最多で，ニューヨーク心臓協会機能分類（NYHA-FC）はⅠ～Ⅱ度95.0%，予後リスク分類で低リスクは61.3%であった。emPHasis-10スコアは2剤併用療法群で平均20.0（標準偏差11.8）であり，数値的には生活の質（QoL）が最も低かった。医師と患者間で症状の認識に著しい違いが見られた。

結論：本邦におけるPAH治療では単剤療法が多く，医師と患者間で症状の認識に違いが観察され，NYHA-FCとQoLスコアの比較から疾病負担が既報より高いことが示唆された。依然として症状軽減や治療目標達成に向けた医療ニーズが存在すると考えられる。

1：MSD株式会社 メディカルアフェアーズ

2：Center for Observational and Real-world Evidence, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA

3：Adelphi Real World, Bollington, UK

責任著者連絡先：MSD株式会社 メディカルアフェアーズ 新井洋子

〒102-8667 東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア

Tel：03-6272-2338 E-mail：yoko.arai@merck.com

略語一覧

6MWD	6-minute walking distance
APAH	associated pulmonary arterial hypertension
CHD	congenital heart disease
CHD-PAH	congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension
CT	computed tomography
CTD	connective tissue disease
CTD-PAH	connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension
D or T-PAH	drug- or toxin-associated pulmonary arterial hypertension
DSP	disease-specific programme
ERA	endothelin receptor antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
HIV	human immunodeficiency virus
HIV-PAH	human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension
HPAH	heritable pulmonary arterial hypertension
HR	hazard ratio
IPAH	idiopathic pulmonary arterial hypertension
JAPHR	Japan pulmonary hypertension registry
mPAP	mean pulmonary arterial pressure
NO	nitrogen monoxide
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA-FC	New York Heart Association functional classification
PAH	pulmonary arterial hypertension
PAP	pulmonary arterial pressure
PDE5i	phosphodiesterase-5 inhibitor
PH	pulmonary hypertension
PoPH	porto-pulmonary hypertension
PPA	prostacyclin pathway agent
PRF	patient record form(s)
PSC	patient-self complete form
PVR	pulmonary vascular resistance
QoL	quality of life
RHC	right heart catheterization
sGCs	soluble guanylate cyclase stimulator
WHO-FC	World Health Organization functional class
WU	Wood units

はじめに

肺高血圧症 (pulmonary hypertension : PH) は、呼吸と循環の接点となる肺血管の器質的変化 (肺血管リモデリング) を本態とする疾患であり、肺動脈圧 (pulmonary arterial pressure : PAP) の上昇を認める病態の総称である¹⁾。「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン (2025年改訂版)」(以下、国内PH等診療ガイドライン) および2022年の欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology : ESC)/欧州呼吸器学会 (European Respiratory Society : ERS) の肺高血圧症診断・治療ガイドライン (以下、ESC/ERSガイドライン) では、右心カテーテル検査 (right heart catheterization : RHC) により測定した安静仰臥位の肺動脈圧平均値 (mean pulmonary arterial pressure : mPAP) が20mmHgを超える状態をPHと定義している²⁾³⁾。肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) は肺動脈のリモデリングをきたし典型的なPHの臨床像を示す疾患群であり、PAPの上昇と右室後負荷の増大を伴って病気が進行し、結果として進行性の右室機能不全につながる進行性かつ予後不良の希少疾患である⁴⁾。主な症状として、労作時息切れや呼吸困難が挙げられ、身体面のみならず精神面にも影響を与えるため、生活の質 (quality of life : QoL) に顕著な影響を及ぼす。

国内PH等診療ガイドラインでは、PAHの臨床分類として、特発性PAH (idiopathic pulmonary arterial hypertension : IPAH)、遺伝性PAH (heritable pulmonary arterial hypertension : HPAH)、薬物・毒物誘発性PAH (drug- or toxin-associated pulmonary arterial hypertension : D or T-PAH)、各種の疾患に伴うPAH (associated pulmonary arterial hypertension : APAH)、肺静脈閉塞疾患および/または肺毛細血管腫症の病態を

もつPAH、および新生児遷延性PHが規定されている²⁾。APAHは原因疾患別に、結合組織病 (connective tissue disease : CTD)、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 感染症、門脈圧亢進症、先天性心疾患 (congenital heart disease : CHD)、および住血吸虫症に分類されている²⁾。PHの診断では、身体所見、血液検査、心エコー、胸部X線、血液ガス分析、肺機能検査、高解像度コンピュータ断層撮影 (computed tomography : CT)、換気・血流シンチグラム、造影胸部CTなどを組み合わせて、PAHと他のPH疾患を鑑別する²⁾。

1980年以降の公表文献に基づくシステマティック・レビューによれば、100万人あたりのPAHの世界平均有病率は30例、発症率は4例と推定されている⁵⁾。2023年度の国内総人口と特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数 (4682人) から推算した本邦の有病率は100万人あたり約38例であり、世界平均と同程度である⁶⁾⁷⁾。しかし、Stage 2以下の重症度は原則として給付対象にならないこと、他の公的支援も利用可能であることなどから、特定医療費の助成なしで治療を受けている患者も含めた総PAH患者数は依然不明である。

最近20年間に、PAH治療薬 (以下、PAH薬) の開発には大きな進展があり、本邦でPAHの効能・効果を有する薬剤は経口薬、吸入薬、持続静注・皮下注薬を含めて11成分にのぼる (試験を実施した時点)。これらの薬剤は作用機序によって、エンドセリン受容体拮抗薬 (endothelin receptor antagonist : ERA)、ホスホジエステラーゼ5阻害薬 (phosphodiesterase-5 inhibitor : PDE5i) および可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤 (soluble guanylate cyclase stimulator : sGCs) を含む一酸化窒素 (nitrogen monoxide : NO) 系製剤、プロスタサイクリン誘導体や選択的プロスタサイクリン受容体作動薬 (prostacyclin pathway agent : PPA) を含むプロスタグラ

ンジン系製剤の3系統に大別される。PAHの管理において、重症度・予後リスク評価（特に死亡リスクの評価）は、治療方針や治療強化を判断するうえで重要である。ESC/ERSガイドラインでは、重症度に基づいたIPAH/HPAHの予後のリスク分類を治療方針の判断に使用しており、治療のゴールとして、低リスクへの到達または維持が推奨されている³⁾。国内PH等診療ガイドラインでは、我が国でmPAPが予後において重要な指標とされていることが記載されている²⁾。Ogawaらによる単施設での15年以上にわたるIPAH/HPAH患者56例の縦断的観察により、mPAPの高さは死亡を予測する因子の1つであることが単変量解析で示された⁸⁾。受信者動作特性曲線で検定したカットオフ値は42.5mmHgと算出されており⁸⁾、本邦の医療界でmPAPが有力な予後因子であるという認識の根拠の1つとなっている。また、日本肺高血圧レジストリ（Japan pulmonary hypertension registry : JAPHR）⁹⁾や日本肺循環研究グループ¹⁰⁾に参加しているPHの治療経験が豊富なPH専門施設の臨床データでは、PAHの中で大きな割合を占める臨床分類はIPAH/HPAHとCTDを伴うPAH（connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension : CTD-PAH）であり、国内専門施設のPAH治療の特徴として、PAH薬（吸入または経口薬）による単剤療法よりも併用療法を選択する割合が高いことが示されている。特に、3剤併用療法の頻度は2剤併用療法と同程度以上であった⁹⁾¹⁰⁾。最近の本邦の多施設後向き研究では、IPAH/HPAHの生存率は他国のレジストリに比べて高いことが示されている¹¹⁾。

本邦においては、PH専門施設のみならず、PAH患者を診療する機会の少ない非専門施設でも治療が行われている。診療の状況は、医師の専門分野や患者の背景によっても異なる可能性があるが、実臨床における診断手順や治療パターンに関する包括的な報告は依然

として限られている。また、PAHの臨床管理や、それに伴う疾病負担を医師と患者の両側面から分析したデータは極めて限られている。そこで、本研究では、本邦におけるPAH患者の既存治療や疾病負担の実態を把握するため、成人のPAH診断と薬物治療を行っている医師とその治療を受けている患者に対して行った国際アンケート調査結果¹²⁾から日本在住の医師および患者のデータのみを抽出した。そして、患者特性、診断時検査、および治療パターンの傾向、ならびに医師と患者との症状に対する認識のギャップなどを解析した。

I 対象および方法

既報の国際アンケート調査（以下、本調査）の結果¹²⁾から、本邦のPAH診療実態の詳細を明らかにするため、日本在住の医師と患者のデータを抽出して解析を実施した。本調査の概要は以下のとおりである。

1. 調査概要

本調査は世界7カ国（日本、米国、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、英国）において、2022年3月から8月にかけて Adelphi Real World PAH Ⅲ疾患特異的プログラム（disease-specific programme : DSP）TMを用いて European Pharmaceutical Market Research Association のガイドラインに準拠して実施された。本調査は2023年2月8日に中央倫理審査委員会から、倫理審査不要な研究であるとの判断を受け、実施内容を承認された（Pearl IRB work order # 22-ADRW-131）。本調査はPAH患者を診療する医師、および定期的に受診しているPAH患者を対象とし、すべての研究参加者から、医師はオンライン、患者は書面にて研究への同意を取得した。患者の診療記録から入手可能な情報としてPAH患者の背景、PAH治療歴、および患者のQoLと疾病負担のデータを横断的に収集し、個人を特定できる情報は収集しなかった。

2. 調査対象

調査対象の医師は、循環器内科、呼吸器内科、またはリウマチ内科のいずれかに属し、月に2名以上の成人PAH患者を診ている医師とすることで、医師間のPAHに関する知識の信頼性の向上を図った。調査対象のPAH患者は18歳以上であり、対象医師の診察を定期的に受けているPAH患者で、すでにPAHの診断を受けていることを条件とした。調査時に何らかの臨床試験に参加していた患者は調査の対象外とした。

3. 調査手順と収集されたデータ

DSPの手法は既報で公開され、妥当性を検証されており、収集データに代表性があること、一貫した方法を継続していることが示されている^{13)~16)}。

対象医師には、定期的に診察を受けているPAH患者に関するデータを最大4名まで報告するよう依頼した。選択バイアスを最小限に抑えるため、受診しに来た順に患者を最大4名まで選択し、既存の診療記録を遡りながら患者背景と治療歴に関するデータについて、オンライン患者記録フォーム（patient record forms：PRF）に入力してもらうことで収集した。医師は、所属施設がPH専門施設または非専門施設のいずれかであることを回答した。なお、PH専門施設の条件は特に定めておらず、回答者がPH専門施設にて勤務していると認識しているかどうか委ねられた。

収集された患者背景には、年齢、性別、雇用状況、および併存疾患が含まれた。診断時および調査時のニューヨーク心臓協会機能分類（New York Heart Association functional classification：NYHA-FC）（Ⅰ～Ⅳ度で評価）と重症度に基づいた予後のリスク評価（低・中・高リスクの3段階評価）を収集し、この情報をもとに疾患の重症度を評価した。治療歴に関するデータは、調査時の治療が何回目の治療選択であるのか（line of therapy）、現在の治療の実施期間、および調査時の処方薬な

どで構成された。

医師の報告した患者がアンケート調査への参加に同意した場合、医師を介して患者自己入力フォーム（patient-self complete form：PSC）を患者に提供した。患者は医師からの助言を受けずに自主的にPSCに記入した。

4. 質問票

DSPの独自の調査に基づき定量的調査用質問票が作成された。医師向けのオンライン・アンケートの質問票は、医師の参加適格性を判断するスクリーナー、および診察するPAH患者について記入するためのPRFで構成され、スクリーナーの質問内容は回答する医師の背景（診療科、施設形態、1カ月に診察しているPAH患者数など）であった。スクリーナーで登録基準を満たした医師が本調査に回答した。患者向けの質問票（PSC）は3項目で構成されていた。本調査では以下の項目について解析した。

医師回答項目（PRF）：1）PAH患者背景（性別・年齢）、2）医師属性情報、3）患者の管理状況、4）診断および調査時検査、5）診断および調査時に処方されていたPAH薬、6）診断および調査時の予後リスク評価、7）併存疾患

患者回答項目（PSC）：1）患者さんの基本情報（性別・年齢・就労状況）、2）PAHの症状、3）疾患特異的のQoL（EmPHasis-10）

PAHの臨床分類のうち、D or T-PAH、CTD、HIV感染症、門脈圧亢進症、CHD、および住血吸虫症に関しては、APAHとしてまとめた。

診断時の検査として、RHC、心エコー検査、6分間歩行距離（6-minute walking distance：6MWD）、血液ガス分析、肺機能検査、換気・血流シンチグラム、血液検査の実施割合を確認した。

また、併存疾患としては、以下の疾患に関して医師から情報を収集した：アレルギー性鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎、慢性肺疾患、慢性副鼻腔炎、鼻ポリープ、狭心症、不整脈、

脳血管疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患、高コレステロール血症/高脂血症、高血圧、心筋梗塞、末梢血管疾患、血栓症、その他の心血管疾患、軽度肝疾患、中等度または重度肝疾患、前立腺疾患、腎疾患、全悪性腫瘍（白血病およびリンパ腫を含む）、肺癌（任意のタイプ）、転移性固形腫瘍、慢性合併症のない糖尿病、慢性合併症のある糖尿病、胃食道逆流症、胃潰瘍疾患、AIDS/HIV、炎症性腸疾患、乾癬、アルツハイマー病、不安症、認知症、うつ病、多発性硬化症、偏頭痛、パーキンソン病、関節炎、結合組織疾患、片麻痺または脊髄麻痺、骨粗鬆症、リウマチ性疾患、貧血、緑内障、肥満

5. 統計解析

関心のある変数について記述統計量を計算し、患者全体および治療パターン別（単剤療法群、2剤併用療法群、3剤併用療法群、または支持療法群）に示した。連続変数については、患者数、平均値、標準偏差、範囲、中央値を算出し、カテゴリ変数については、患者数、数値、パーセンテージをカテゴリごとに算出した。

診断から早期併用療法に関連する因子を調べるために回帰分析を用いた。併用療法は、2系統以上のPAH薬（別表1）を用いる治療と定義した。フォレストプロットは、選択された共変量に関するCox回帰分析の結果とそれに関連するハザード比（hazard ratio：HR）（診断から併用療法開始までの期間に関連）に基づいて算出し、解析対象は回帰分析に必要なすべての共変量データが揃っている患者144名とした。調査日を含めて過去4週間以内に患者が経験した症状について、医師と患者の双方からその認識を情報収集し、回答が医師と患者の間で紐付くように識別子を使用した。患者は、医師が使用しているものと同様の症状リストを患者向けの表現に改変したものを使用して、調査時のPAHの症状とその重症度を報告した。患者と医師が報告したPAH

の症状に対する認識の一致度についてはCohenの加重カッパ（ κ ）解析を使用して計算した。解析には、症状に対する評価を完了した患者のデータのみを含めた。

すべての解析にStata v17.0（StataCorp. 2021. Stata Statistical Software：Release 17. College Station）を使用した。

Ⅱ 結 果

1. 回答した医師および報告された患者の背景

本研究で解析対象となったのは本邦に居住する44名の医師（循環器内科：26名、呼吸器内科：14名、リウマチ内科：4名）である。医師らが報告した患者数および患者の特性を表1に示す。医師が報告したPAH患者181名の内訳は、IPAHが130名（71.8%）、HPAHが4名（2.2%）、APAHが47名（26.0%）であった。女性の割合は57.5%と男性より若干高かった。PAH患者の雇用形態は、48.6%がその他〔長期病気休暇中、専業主婦（夫）、失業中/無職、学生、一時解雇/公的就労支援利用中〕に該当すると答えており、34.8%はPAHの治療を受けながらフルタイム勤務やパートタイム勤務で就労していた。年齢が明らかな患者は181名中178名であり、平均年齢は58.2歳で、65歳以上が45.0%を占めていた。診療科を開示した医師から報告された患者は171名であり、通院先は呼吸器内科が80名（46.8%）、循環器内科が79名（46.2%）、リウマチ内科が12名（7.0%）であった。診断されてから調査日までの期間が明らかな患者は157名であり、罹病期間の中央値は2.0年であった。

2. PAHの治療パターン

医師が報告した患者のPAH治療パターンを図1および別表2に示す。PAH治療には、PAH薬、または支持療法として利尿薬、酸素療法、抗凝固薬および抗血小板薬が処方されていた（支持療法とPAH薬を併用していた患者はいなかった）。調査時の治療パターンが明らかと

表1 医師から報告された患者の背景

PAHの分類	n	181
	IPAH, n (%)	130 (71.8)
	HPAH, n (%)	4 (2.2)
	APAH, n (%)	47 (26.0)
性別	n	181
	女性, n (%)	104 (57.5)
雇用形態	n	181
	フルタイム勤務, n (%)	37 (20.4)
	パートタイム勤務, n (%)	26 (14.4)
	引退, n (%)	30 (16.6)
	その他：長期病気休暇中, 専業主婦 (夫), 失業中/無職, 学生, 一時解雇/公的就労支援利用中, n (%)	88 (48.6)
年齢	n	178
	平均値 (歳)	58.2
	18～64歳, n (%)	98 (55.1)
	65～74歳, n (%)	53 (29.8)
	75～90歳, n (%)	27 (15.2)
診療科	n	171
	呼吸器内科, n (%)	80 (46.8)
	循環器内科, n (%)	79 (46.2)
	リウマチ内科, n (%)	12 (7.0)
診断から 調査までの期間	n	157
	中央値 (年)	2.0
	標準偏差 (年)	4.65

APAH：各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症, HPAH：遺伝性肺動脈性肺高血圧症, IPAH：特発性肺動脈性肺高血圧症, PAH：肺動脈性肺高血圧症

収集されたPAH患者の背景として、71.8%がIPAH, 57.5%が女性, 平均年齢58.2歳であり, 呼吸器内科および循環器内科で治療を受ける患者が多く, 診断から調査までの中央値は2.0年であった。

なった患者は172名であり, 56.4% (97名) が単剤療法, 23.3% (40名) が2剤併用療法, 7.0% (12名) が3剤併用療法, そして13.4% (23名) が支持療法を受けていた〔図1-(A), 別表2〕。

PAH臨床分類別の治療パターンも, 患者数が限られていたHPAHを除いて患者全体と同様であり, 単剤療法がIPAHで59.1%, APAH

で51.2%と最多であった〔図1-(A), 別表2〕。治療パターン別のPAH臨床分類と併存疾患の有無の分布に関しては, PAH患者全体の44.2%が併存疾患を全く有しておらず, 55.7%は少なくとも1つの併存疾患を有していた (別表3)。IPAH患者では, 併存疾患のない患者よりも併存疾患を有する患者で単剤療法が選択され

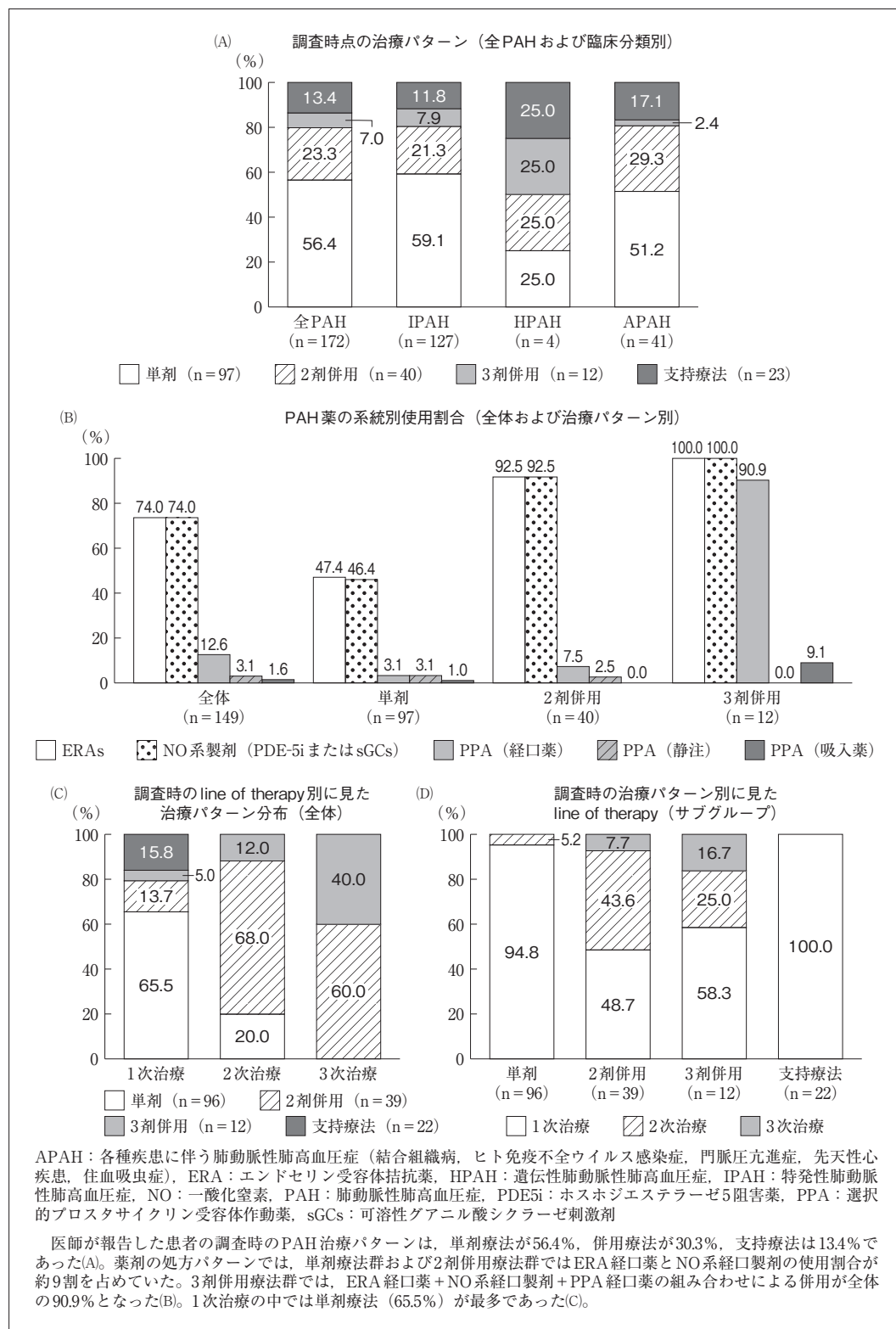


図1 治療パターン (医師報告)

表2 診断から何次目の治療に相当するか

	グループ	全体	1次治療	2次治療	3次治療	4次以上
診断から何次目の治療に相当するか (line of therapy)	患者全体	169	139	25	5	0
	単剤療法群	96 (56.8)	91 (65.5)	5 (20.0)	0 (0)	0 (0)
	2剤併用療法群	39 (23.1)	19 (13.7)	17 (68.0)	3 (60.0)	0 (0)
	3剤併用療法群	12 (7.1)	7 (5.0)	3 (12.0)	2 (40.0)	0 (0)
	支持療法群	22 (13.0)	22 (15.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

n (%)

1次治療として単剤療法が多く用いられており (65.5%), PAH薬による初期併用療法 (1次治療) は全体の18.7% (2剤併用13.7%と3剤併用5.0%) であった。

ていた (42.7% vs. 57.4%) (別表3)。APAHでの単剤療法についても、併存疾患のない患者より併存疾患を有する患者での処方割合が高く、約3倍の違いがあった (別表3)。2剤併用療法の処方動向については、IPAH患者では併存疾患の有無に関係なく同程度の割合で処方されていたが、APAH患者では併存疾患を有する患者に多く処方されていた (別表3, 別図1)。

支持療法群23名を除いた集団 (n=149) で処方されていたPAH薬の特徴を見ると、単剤療法群ではERA経口薬とNO系経口製剤がそれぞれ約半数を占め、93.8%をこの2系統の薬剤が占めていた。これは2剤併用療法群も同様で、ERA経口薬+NO系経口製剤の併用が85.0%を占めた (別表2)。3剤併用療法群では、ERA経口薬+NO系経口製剤+PPA経口薬の組み合わせによる併用が90.9%となり、PPAの投与経路についてはほとんどの患者で経口薬が選ばれていた [図1-(B)]。吸入薬や持続静注を含む非経口薬は単剤療法群で4.1%、2剤併用療法群で2.5%、3剤併用療法群で9.1%の使用が確認されたのみで、ほぼ使用されていないかった [図1-(B)]。

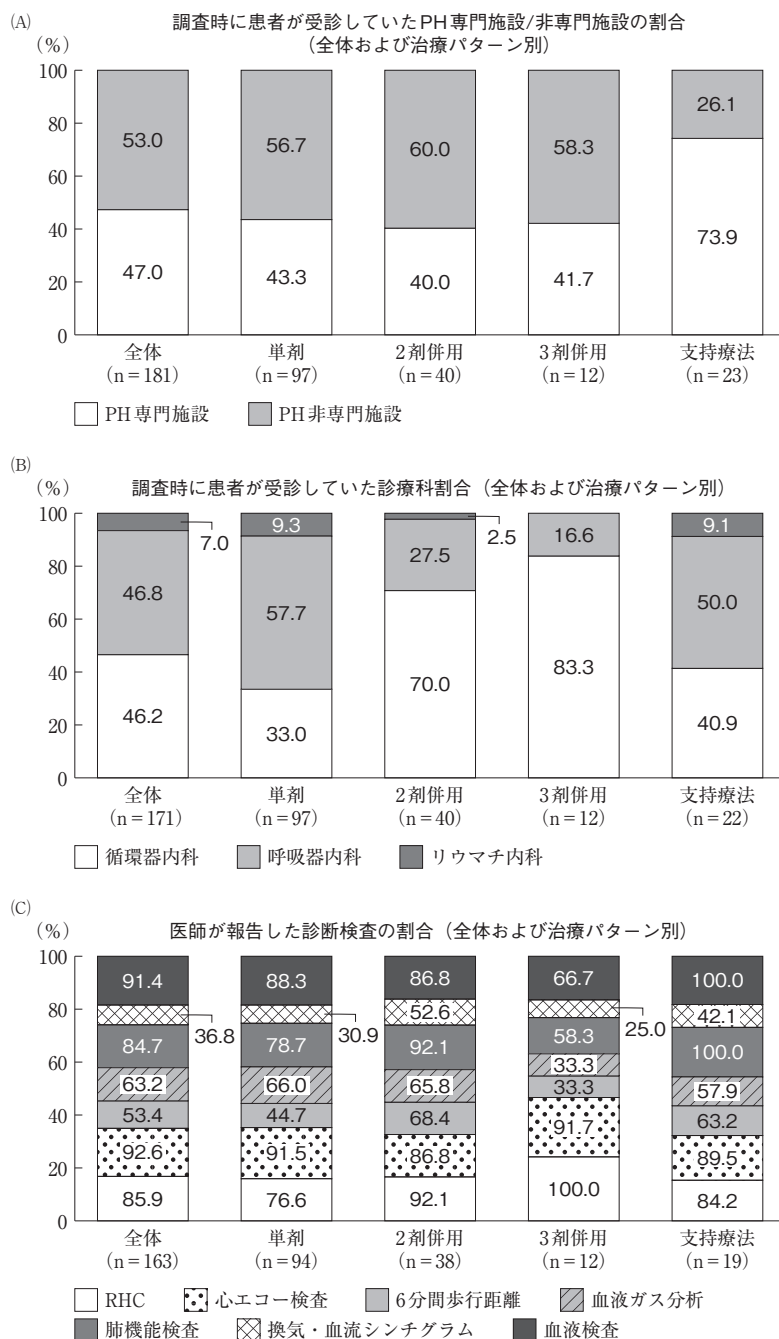
次に、患者が調査時に受けていた治療が診断から何次目の治療に相当するか (line of therapy) をまとめた結果を図1-(C) (D)および

表2に示す。処方経過を追跡できた169名の患者のうち、139名 (82.2%) が1次治療を継続しており、25名 (14.8%) は2次治療、5名 (3.0%) は3次治療であることが分かった。4次以上は報告されなかった。1次治療の中では単剤療法 (91名, 65.5%) が最多であり、次いで支持療法 (22名, 15.8%), 2剤併用療法 (19名, 13.7%), 3剤併用療法 (7名, 5.0%) の順であった [図1-(C), 表2]。Line of therapy別に治療パターンの分布を調べたところ、PAH薬による初期併用療法 (1次治療) は全体の18.7% (2剤併用13.7%と3剤併用5.0%) であった (表2)。図1-(D)では治療パターン別のline of therapyを示しており、単剤療法群では94.8% (91名) が1次治療、残り5.2% (5名) は2次治療であった。2剤併用療法群では48.7% (19名) が1次治療、43.6% (17名) が2次治療、残り7.7% (3名) が3次治療であった。3剤併用療法群では58.3% (7名) が1次治療、25.0% (3名) が2次治療、16.7% (2名) が3次治療であった [図1-(D)]。

3. PAHの診療施設および診断時検査

医師がPAH患者を診療した施設の背景および診断時に行った検査項目を図2および表3に示す。

診療施設の専門度については、患者全体の47.0%がPH専門施設を受診しており、PH専門



PH：肺高血圧症，RHC：右心カテーテル検査
図内の数値は実施率を示す。

診療施設の専門度については、PH専門施設および非専門施設ともに割合はほぼ同程度であった(A)。治療において、単剤療法は呼吸器内科からの処方割合が最も高かった(B)。診断時検査項目のうち、RHCの場合は薬剤併用数が増えるにつれて検査実施割合が高くなり、3剤併用療法群では100%であった(C)。

図2 診療施設、診療科の割合および診断時の検査（医師報告）

表3 施設情報と診断時の検査項目および検査値比較（診断時と調査時）

			患者全体	単剤療法群	2剤併用療法群	3剤併用療法群	支持療法群	
PH 専門施設/ 非専門施設の割合	n		181	97	40	12	23	
	PH 専門施設, n (%)		85 (47.0)	42 (43.3)	16 (40.0)	5 (41.7)	17 (73.9)	
	PH 非専門施設, n (%)		96 (53.0)	55 (56.7)	24 (60.0)	7 (58.3)	6 (26.1)	
診療科	n		171	97	40	12	22	
	循環器内科, n (%)		79 (46.2)	32 (33.0)	28 (70.0)	10 (83.3)	9 (40.9)	
	呼吸器内科, n (%)		80 (46.8)	56 (57.7)	11 (27.5)	2 (16.7)	11 (50.0)	
	リウマチ内科, n (%)		12 (7.0)	9 (9.3)	1 (2.5)	0 (0)	2 (9.1)	
診断時検査	n		163	94	38	12	19	
	右心カテーテル検査, n (%)		140 (85.9)	72 (76.6)	35 (92.1)	12 (100)	16 (84.2)	
	心エコー検査, n (%)		151 (92.6)	86 (91.5)	33 (86.8)	11 (91.7)	17 (89.5)	
	6分間歩行距離, n (%)		87 (53.4)	42 (44.7)	26 (68.4)	4 (33.3)	12 (63.2)	
	血液ガス分析, n (%)		103 (63.2)	62 (66.0)	25 (65.8)	4 (33.3)	11 (57.9)	
	肺機能検査, n (%)		138 (84.7)	74 (78.7)	35 (92.1)	7 (58.3)	19 (100)	
	換気・血流シンチグラム, n (%)		60 (36.8)	29 (30.9)	20 (52.6)	3 (25.0)	8 (42.1)	
	血液検査, n (%)		149 (91.4)	83 (88.3)	33 (86.8)	8 (66.7)	19 (100)	
検査値	血中 NT-proBNP (pg/mL)	診断時	n	29	14	11	2	2
			平均値	1500.9	1284.1	1482.8	3957.5	661.0
			標準偏差	1287.8	1034.1	1086.6	2409.1	883.9
		調査時	n	31	15	12	2	2
			平均値	527.6	418.7	605.3	1277.5	129.0
			標準偏差	387.9	272.8	356.5	601.8	134.4
	右房面積 (cm ²)	診断時	n	25	18	5	1	1
			平均値	22.3	21.8	24.0	26.0	20.0
			標準偏差	2.0	1.7	1.2	0.0	0.0
		調査時	n	25	18	5	1	1
			平均値	19.2	18.5	21.0	23.0	18.0
			標準偏差	3.1	3.2	1.7	0.0	0.0
	肺血管抵抗 (Wood units)	診断時	n	22	16	2	3	1
			平均値	9.9	9.8	6.0	12.3	12.0
			標準偏差	6.7	7.3	5.7	5.1	0.0
		調査時	n	22	16	2	3	1
			平均値	4.5	4.3	4.0	4.3	10.0
			標準偏差	1.7	1.1	2.8	1.5	0.0

(表つづく)

〔表3 施設情報と診断時の検査項目および検査値比較（診断時と調査時）のつづき〕

				患者全体	単剤療法群	2剤併用療法群	3剤併用療法群	支持療法群
検査値	平均右房圧 (mmHg)	診断時	n	24	16	3	4	1
			平均値	12.7	12.6	16.7	10.8	10.0
			標準偏差	7.8	6.1	14.7	10.7	0.0
		調査時	n	25	16	4	4	1
			平均値	7.9	14.3	7.0	8.0	7.9
			標準偏差	6.2	9.0	7.9	0.0	6.2
	心係数 (L/min/m ²)	診断時	n	14	11	1	2	0
			平均値	2.6	2.5	2.0	3.5	N/A
			標準偏差	0.7	0.5	0.0	0.7	N/A
		調査時	n	14	11	1	2	0
			平均値	3.1	2.8	3.0	4.5	N/A
			標準偏差	0.7	0.4	0.0	0.7	N/A
	6分間歩行距離 (m)	診断時	n	35	17	14	2	2
			平均値	267.1	267.7	290.5	202.5	162.5
			標準偏差	110.0	112.7	110.8	67.2	81.3
		調査時	n	36	17	14	3	2
			平均値	355.5	322.2	396.5	436.0	231.0
			標準偏差	113.3	116.5	98.7	60.6	69.3

BNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド，N/A：該当なし，NT-proBNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント，PAH：肺動脈性肺高血圧症，PH：肺高血圧症

PAH治療は，全体の患者において，PH専門施設で47.0%，非専門施設で53.0%の割合で実施されていた。診断時の検査項目の実施割合は，心エコー検査92.6%，血液検査91.4%，右心カテーテル検査85.9%の順で高かった。診断時および調査時の検査結果の一部が解析された。

施設および非専門施設ともに割合はほぼ同程度であった（表3）。単剤療法の処方は，専門施設（43.3%）と非専門施設（56.7%）の双方に見られた〔図2-(A)，表3〕。併用療法に関しても同様の傾向が見られた。〔図2-(A)，表3〕。一方，支持療法に関しては，専門施設での処方割合が73.9%と高かった〔図2-(A)，表3〕。全体ではERA経口薬とNO系経口製剤の2系統の薬剤が多く選択され〔図1-(B)〕，PAH薬処方パターン別のPH専門施設と非専門施設の割合がほぼ同程度であったことから（表3），施設専門度によるPAH薬処方パターンの違いはなかった。一方，治療パターン別に見た診

療科の分布には傾向が見られ，2剤または3剤併用療法は循環器内科から処方されている割合が高く（2剤：70.0%，3剤：83.3%），単剤療法は呼吸器内科からの処方割合が57.7%で最も高かった〔図2-(B)，表3〕。

診断時の検査実施状況を表3に示す。診断時検査項目を確認できた患者163名の検査項目別の実施割合は，RHC 85.9%，心エコー検査92.6%，6MWD 53.4%，血液ガス分析63.2%，肺機能検査84.7%，換気・血流シンチグラム36.8%，血液検査91.4%であった（表3）。RHCの場合，単剤療法群（94名）では76.6%の患者が検査を受けており，薬剤併用数が増える

につれて検査実施割合も高くなり、3剤併用療法群（12名）では100%の患者がこの検査を受けていた。心エコー検査については、2剤併用療法群（38名）での実施割合は86.8%、単剤療法群は91.5%、3剤併用療法群は91.7%であった〔図2-(C)、表3〕。一方、血液検査に関しては、単剤療法群での実施割合が88.3%で最も高く、薬剤併用数が増えるにつれて検査実施割合は低くなり、3剤併用療法群では66.7%となった〔図2-(C)、表3〕。

診断時および調査時の検査結果に関しては、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント濃度（N-terminal pro-brain natriuretic peptide：NT-proBNP）、心エコーで計測した右房面積、そしてRHCから得た肺血管抵抗（pulmonary vascular resistance：PVR）と平均右房圧および心係数、6MWDについてデータを解析した（表3）。検査値の平均値と情報が得られた患者数（以下、同順）は、診断時の血中NT-proBNPが1500.9pg/mL（29名）、調査時の血中NT-proBNPが527.6pg/mL（31名）であった。右房面積の平均値は診断時が22.3cm²（25名）、調査時が19.2cm²（25名）であった。診断時のRHC所見はPVRが平均値9.9Wood units（WU）（22名）、平均右房圧が12.7mmHg（24名）、心係数が2.6L/min/m²（14名）であり、調査時はPVRが4.5WU（22名）、平均右房圧が7.9mmHg（25名）、心係数が3.1L/min/m²（14名）であった。6MWDの平均値は診断時が267.1m（35名）、調査時が355.5m（36名）であった。

4. NYHA-FCおよび予後のリスク分類の診断時からの変化

PAH患者181名の診断時および調査時のNYHA-FCおよび重症度に基づいた予後のリスク分類を図3および表4に示した。患者全体で見ると、診断時のNYHA-FCはⅡ度またはⅢ度の患者が77.9%〔表4、図3-(A)〕を占めており、リスク分類では中リスクと高リスクの患者が全体の69.1%であった〔表4、図3-(C)〕。

他方で、調査時のNYHA-FCは、Ⅰ度（48.1%）とⅡ度（47.0%）が大部分となり〔表4、図3-(B)〕、リスク分類では低リスク（61.3%）と中リスク（33.7%）が大部分を占めた〔表4、図3-(D)〕。したがって患者全体では、調査時に治療目標（低リスクの達成・維持）に到達していた患者の割合は61.3%であり、治療を受けながらも中リスク以上と評価されていた患者の割合は37.6%であった〔表4、図3-(D)、不明は除く〕。治療パターン別のNYHA-FCとリスク分類の分布を調べた結果、調査時は治療パターンに関係なくほとんどの患者がNYHA-FCⅠ度またはⅡ度に相当していたが〔表4、図3-(B)〕、リスク分類で治療目標の低リスクを達成・維持していた割合は、単剤治療群が64.9%、2剤併用療法群が40.0%、3剤併用療法群が50.0%であった〔表4、図3-(D)〕。

5. PAH薬を用いた併用療法の早期開始に関連する因子

解析に必要なデータを有するPAH患者144名のデータをもとに、より早期のPAH薬併用療法の開始と関連のある因子について、HRと信頼区間を図4に示した。低リスク患者を対照とした、より早期の併用療法開始のHRは中リスクまたは高リスクと評価された患者でそれぞれ3.75（ $p=0.031$ ）と11.20（ $p=0.001$ ）であり、併用療法を早く開始することと関連する因子となっていた。一方、調査時から遡り直近12カ月以内のPAHによる入院歴（HR：0.56, $p=0.049$ ）や、心疾患、糖尿病、肥満、虚血性疾患、喘息、または慢性閉塞性肺疾患などの併存疾患（HR：0.52, $p=0.034$ ）は、より早期の併用療法開始と負の関連をもつ因子であった。NYHA-FCⅢ度以上であることは、FCⅡ度以下という因子と比較して早期併用療法開始の有意な関連因子とはみなせなかった。

6. 患者向けQoL調査

PHの疾患特異的な患者報告アウトカムの指標であるemPHasis-10スコア¹⁷⁾を用いて患者のQoLを評価した（表4）。合計スコアは0～

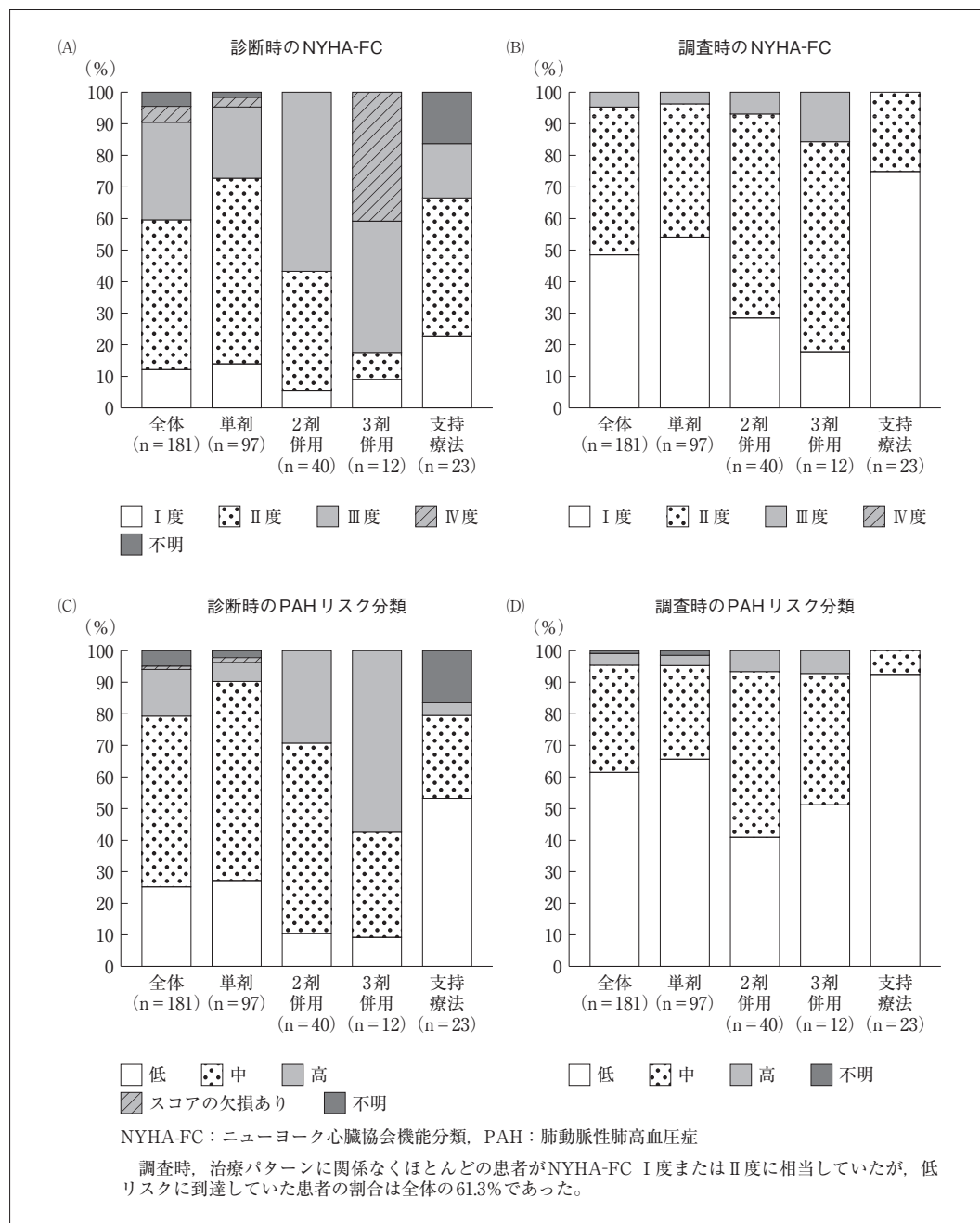


図3 診断時と調査時のNYHA-FCおよび予後のリスク分類（医師報告）

50の範囲で評価され、高スコアほど疾病負担が重く（QoLが低い）、低スコアほど疾病負担が軽い（QoLが高い）ことを意味する¹⁷⁾。解析対象医師のもとに通院中の日本在住PAH患

者のうち、本調査の研究参加に同意し、PSCに含まれるQoL調査に自らの意思で回答した者は109名であった。この109名のemPHasis-10のスコア平均値は19.2であった。治療パター

表4 診療情報に基づく重症度および予後のリスク分類, ならびに患者の報告した疾病負担

		患者全体	単剤療法群	2剤併用療法群	3剤併用療法群	支持療法群
診断時 NYHA-FC, n (%)	n	181	97	40	12	23
	I 度	22 (12.2)	13 (13.4)	2 (5.0)	1 (8.3)	5 (21.7)
	II 度	85 (47.0)	57 (58.8)	15 (37.5)	1 (8.3)	10 (43.5)
	III 度	56 (30.9)	22 (22.7)	23 (57.5)	5 (41.7)	4 (17.4)
	IV 度	9 (5.0)	3 (3.1)	0 (0)	5 (41.7)	0 (0)
	不明	9 (5.0)	2 (2.1)	0 (0)	0 (0)	4 (17.4)
調査時 NYHA-FC, n (%)	n	181	97	40	12	23
	I 度	87 (48.1)	52 (53.6)	11 (27.5)	2 (16.7)	17 (73.9)
	II 度	85 (47.0)	41 (42.3)	26 (65.0)	8 (66.7)	6 (26.1)
	III 度	9 (5.0)	4 (4.1)	3 (7.5)	2 (16.7)	0 (0)
	IV 度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
診断時 リスク分類, n (%)	n	181	97	40	12	23
	低	45 (24.9)	26 (26.8)	4 (10.0)	1 (8.3)	12 (52.2)
	中	98 (54.1)	61 (62.9)	24 (60.0)	4 (33.3)	6 (26.1)
	高	27 (14.9)	6 (6.2)	12 (30.0)	7 (58.3)	1 (4.3)
	スコア欠損	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	不明	10 (5.5)	3 (3.1)	0 (0)	0 (0)	4 (17.4)
調査時 リスク分類, n (%)	n	181	97	40	12	23
	低	111 (61.3)	63 (64.9)	16 (40.0)	6 (50.0)	21 (91.3)
	中	61 (33.7)	29 (29.9)	21 (52.5)	5 (41.7)	2 (8.7)
	高	7 (3.9)	3 (3.1)	3 (7.5)	1 (8.3)	0 (0)
	不明	2 (1.1)	2 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
emPHasis-10 (スコア)	n	109	66	25	7	11
	平均値	19.2	19.9	20.0	17.4	14.6
	Min	0.0	0.0	2.0	5.0	0.0
	Max	46.0	43.0	46.0	30.0	33.0
	標準偏差	10.8	10.3	11.8	9.9	11.5

NYHA-FC：ニューヨーク心臓協会機能分類

調査時, 治療パターンに関係なくほとんどの患者がNYHA-FC I度またはII度に相当しており, 低リスクに到達していた患者の割合は全体の61.3%であった。治療パターン別のサブグループで最もQoLが高かったのは支持療法群であり, 次いで3剤併用療法群, 単剤療法群, そして2剤併用療法群の順であった。

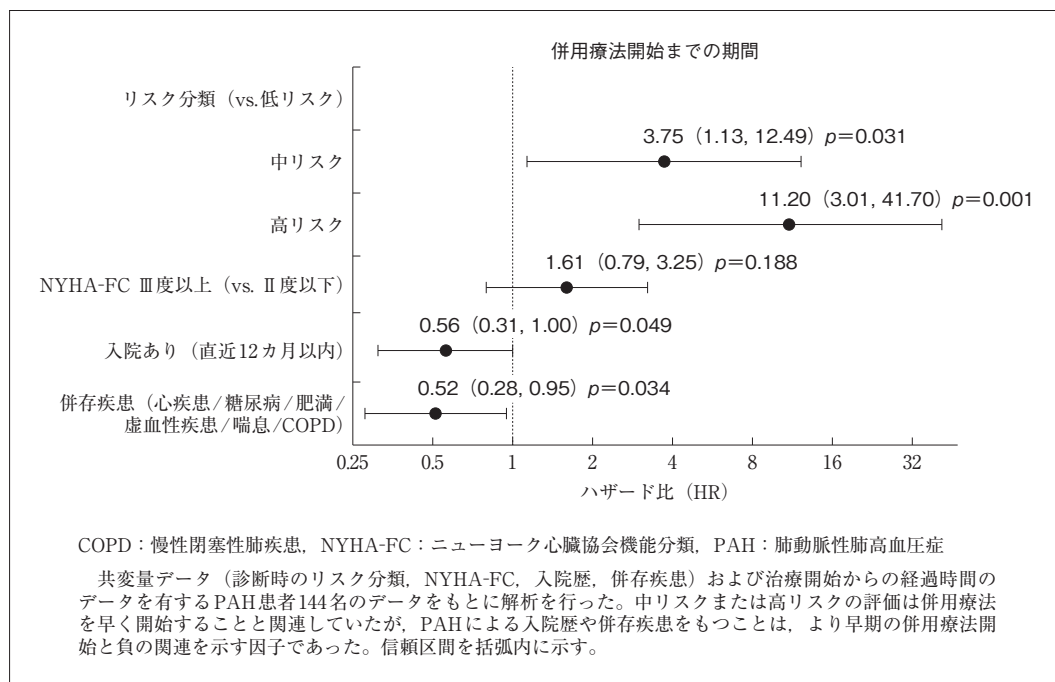


図4 診断から併用療法開始までの期間と関連のある因子

ン別のサブグループで数値的に最もQoLが高かったのは支持療法群であり (11名, スコア平均値: 14.6), 次いで3剤併用療法群 (7名, スコア平均値: 17.4), 単剤療法群 (66名, スコア平均値: 19.9), そして2剤併用療法群 (25名, スコア平均値: 20.0) の順であった。

7. 患者と医師の症状認識のギャップ

症状の頻度および重症度に対する医師と患者の認識の一致性を κ 統計により評価し, 図5に示した。 κ 係数は1が完全な一致, -1が完全な不一致を示し¹⁸⁾, 係数が高いほど一致度が高く, 低いほど不一致であることを意味する。解析の結果, 低血圧についての認識のみで良好な一致が見られたものの, 全体的に認識の不一致が多く見られ, 口唇のチアノーゼ, 下肢の浮腫などの症状については医師と患者の間で中程度の一致が見られた (図5実線内)。PAHの一般的な症状である安静時の呼吸困難 ($\kappa=0.34$) または労作時の呼吸困難 ($\kappa=0.31$), 疲労感・倦怠感 ($\kappa=0.33$) など

は, やや一致にとどまり, 喘鳴, 無力症, 不整脈などの症状についての認識は不一致であった (図5点線内)。

III 考 察

本研究では, PAHを診察している医師およびその患者を対象にした国際調査のデータから, 本邦のPAH治療における治療薬の処方状況や疾病負担の実態の解明を試みた。その結果, 多様な属性 (診療科, 施設の専門度など) の医師から治療を受けているPAH患者181名の医療実態を理解することができた。本調査では入力内容の正確性に関する確認作業を行っていないため, 方法論的に限界があるものの, 過去のリアルワールドエビデンス研究¹⁹⁾²⁰⁾と比べて多数の国内PAH患者の情報を得ることができた。さらに, 患者の治療実態やQoL, 医師と患者の症状に対する認識の一致度を調べ, 医師-患者間の認識のギャップが存在すること

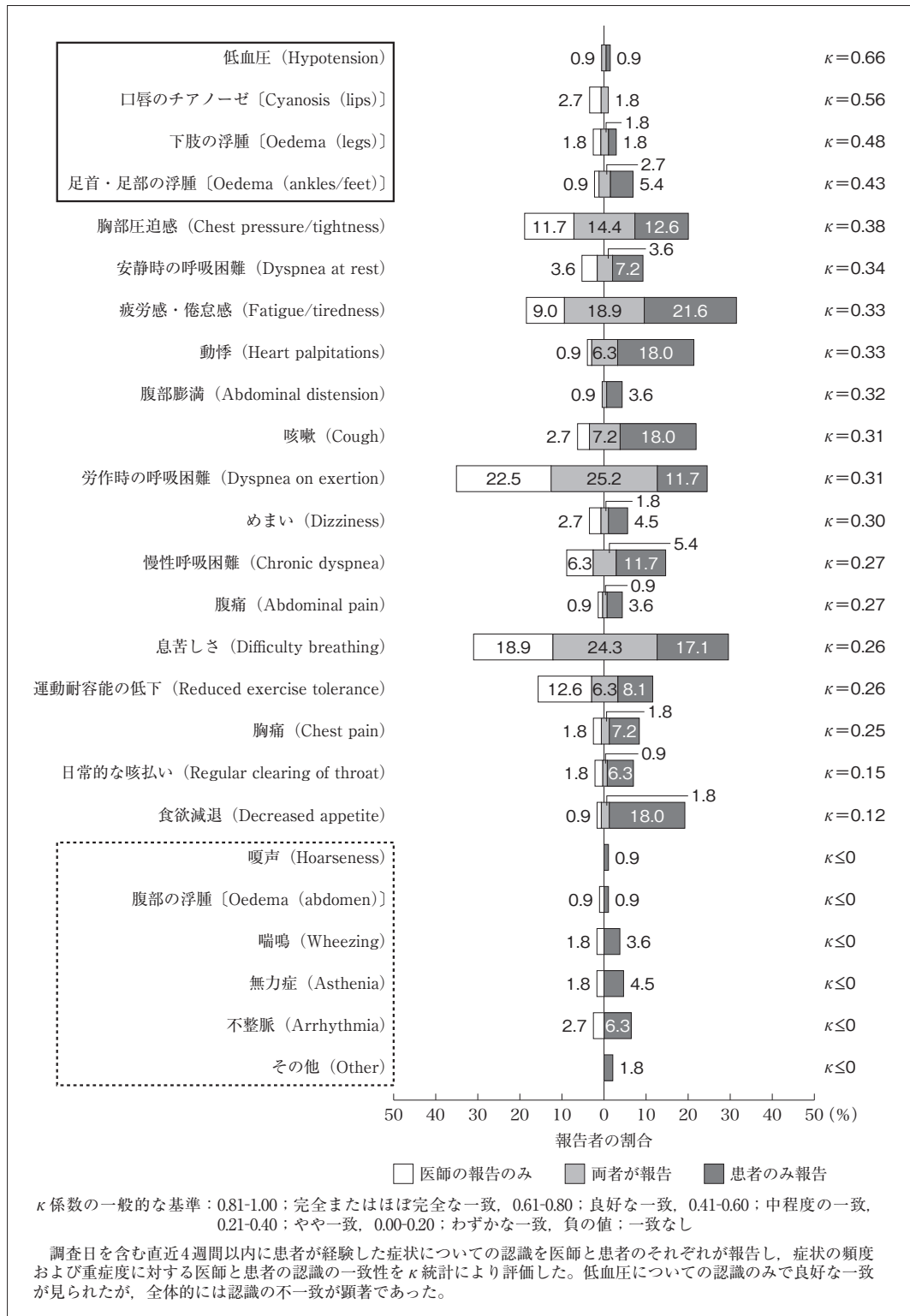


図5 調査前4週間以内に経験した症状の頻度および重症度に対する医師と患者の認識の一致性

を明らかにした報告としては本邦初である。

2019年の肺高血圧・肺循環学会による国内IPAH/HPAH診療ガイドライン²¹⁾では、低リスクであっても、世界保健機関機能分類(World Health Organization functional class: WHO-FC)Ⅱ度以上でmPAPが高い75歳以下の成人症例の場合は、PAH薬(肺血管拡張薬)の初期併用療法が推奨されているが、本研究では1次治療として単剤療法が実臨床で多く用いられているという結果が得られた〔図1-(C), 表2〕。IPAH/HPAH診療ガイドラインでは、mPAPが30mmHg未満、PVRが3~4WU、WHO-FCⅠ度、心エコーで右室が正常な軽症の患者の場合は、単剤での治療を考慮すべきとなっている²¹⁾。欠測値はあるものの、本研究の単剤療法群の診断時検査結果(PVRが平均で9.8WU、血中NT-proBNP値が平均で1284.1pg/mL)を考慮すると、単剤で治療するには重症度が高い患者が含まれている可能性が示唆される(表3)。JAPHR(本邦のレジストリ)のデータによると、2016~2020年に登録されたPAH患者315名の79.7%が初期併用療法を受けていた⁹⁾。この知見は、併用療法が本邦のPH専門施設において標準化されていることを示している。一方で、2008年から2020年までの医療行政データベースを用いたOmuraらの研究によると、PAH薬の使用を開始した患者518名のうち、初期単剤療法を受けた割合は65.83%であった²²⁾。初期併用療法を推奨する根拠となった最初のエビデンスは2015年に発表されており²³⁾、Omuraらの研究では、これ以前の診療パターンを含んでいたために単剤療法が多く選ばれていた可能性も考えられる。本調査は上記のエビデンス⁹⁾²³⁾が公表されて以降のリアルワールドデータであり、専門施設と非専門施設の両方の医師が参加していることから、この結果は一般の医療機関だけでなく専門施設でもエビデンスを踏まえたうえでなお単剤療法が広く行われていることを意味している。

単剤療法選択の主な理由を調査したWissmüllerらによるドイツのPH専門施設の報告では、PAH患者182名での選択理由として、1) 忍容性の問題(エスカレーションの失敗)、2) 単剤療法で良好な効果が得られた、3) 軽症のPAHであった、4) 高齢で併存疾患があった、5) 一部のAPAH〔HIVに伴うPAH(human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension: HIV-PAH)、門脈肺高血圧(porto-pulmonary hypertension: PoPH)、CHDに伴うPAH(congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension: CHD-PAH)など〕における併用療法のエビデンスの不足が挙げられている²⁴⁾。これらの理由に照らして本研究の結果を考察すると、本研究で利用した調査データは1)の忍容性の問題を明らかにする情報を含んでおらず、併用療法による治療強化をためらう理由を明らかにする新たな研究の必要性が示唆される。2) 3)に関しては、本研究の単剤療法群の中にRHC所見なしで治療を受けていた患者がいたことや、検査の平均値から単剤で治療するには重症度が高い患者が含まれている可能性があること、低リスクに達していない患者がいることから、治療強化が必要な患者がまだ一定数いると考えられる。4) 5)については、本研究の患者構成も相当数の高齢者(65歳以上が45.0%)および併存疾患保有者(55.7%は併存疾患あり)を含んでいた。APAH患者または併存疾患がある患者でも併用療法は一定数行われていたが、併存疾患の存在が併用療法の早期開始と負の関連をもつ因子であることが明らかになったため(図4)、本研究でも併存疾患の存在は治療強化へのハードルとなっている可能性が示唆された。

第7回肺高血圧症ワールドシンポジウム2024では、PAHに対する治療としてPAH薬の初期併用療法が提唱された²⁵⁾。初期単剤療法を受けている患者については、低リスクの状態に達していない患者を含めてほとんどの患者で

2剤目のPAH薬の追加を考慮すべきと提案されている。併存疾患を有するPAH患者には個々の状態を十分に考慮し、併用療法を検討して差し支えないとしている。初期併用療法を検討したAMBITION試験および併存疾患の有無がセレキシパグの治療効果に及ぼす影響を調べたGRIPHON試験の解析内容では、併存疾患が多い患者群の臨床症状悪化のリスク低減は、併存疾患をもたない群や併存疾患が少ない群と同程度であった²⁶⁾²⁷⁾。さらに、併存疾患をもつ患者や一部のAPAH (HIV-PAH, PoPH, CHD-PAHなど) におけるエビデンスの不足が併用療法を選択しない理由として挙げられていたが²⁵⁾、アイゼンメンジャー症候群および持続的な体肺動脈シャントを有するCHD-PAH患者、PoPH患者においても病態を精査して治療を開始することが前提とあるものの、近年ではより積極的な治療戦略として併用療法を検討する傾向が見られている²⁸⁾²⁹⁾。本研究で単剤療法が選択されていた背景として、併存疾患の存在と治療強化が困難である何らかの因子が絡んでいたことが考察される。また、本研究では非専門施設に通う患者が約半数であったという点を踏まえると、その他にも交絡因子が存在する可能性は否定できない。よって、提唱されたアルゴリズムをもとにガイドラインが改訂され、実臨床のPAH患者が抱える治療ニーズをより適切に特定することが今後の課題であると考えられる。

PAHの診断²⁾および医療費助成制度の申請にRHCは必須であることに加え、本邦のIPAH/HPAH治療の特徴として、mPAPは治療選択にあたって常に考慮すべき指標として用いられているため、RHCはPAH治療の際も重要な検査である。本研究では、一部の診断時検査の実施割合が調査時の薬剤の併用状況によって異なることが示され、PAH薬の併用数とRHCの実施割合には正の傾向が観察された〔図2-(C)〕。この結果は、後に併用が必要となる患者ほど診断時にRHCによる血行動態評

価が行われたことを意味している。また同時に、診断時RHC所見が残っていない患者もいることから、RHCを受けずに治療を受けた患者が一定数存在し、その患者らは他の検査によってPAHと診断された可能性があることが示唆された。その場合、実臨床でガイドラインに沿った診断が下されておらず、また鑑別の不正確さによりその後の適切な治療が行われていない可能性も考えられる。本調査のデータは参加した医師の診療記録に基づいているため、診断施設と診療施設が異なる場合には正確でない可能性もあるが、ガイドラインに沿った診断および治療が実臨床で困難な場合があるならば、その原因を特定する必要がある。

治療のアウトカムの一環としてNYHA-FCおよび重症度に基づいた予後のリスク分類を評価した結果、診断時と比べ調査時には全体的に改善が見られたことが示された(図3, 表4)。本研究において患者全体の調査時の重症度に基づく予後のリスク分類は低リスクが61.3%であった。これまでの報告によると、低リスク状態を達成・維持した患者は、そうでない患者よりも良好な生命予後を示しているが²⁵⁾³⁰⁾、本研究においては、依然として4割近くの患者が低リスクを達成・維持できていない状況が把握できた(表4)。既報によると、長期的なアウトカム(死亡や臨床状態の悪化までの期間)を予測する指標としては短期間(16週間以内)での低リスク状態の達成だけでは不十分であることも明らかになっている³¹⁾。第7回肺高血圧症ワールドシンポジウムのPAH治療に関する記載では、単に低リスク状態の達成を目指すのではなく、その後の長期的な管理や治療の最適化が求められるという内容が専門家より提唱されている²⁵⁾。診療ガイドラインで治療のエスカレーションが推奨されている中リスク以上の患者だけでなく、本研究で低リスクを維持・達成できた約6割の患者に対しても短期だけでなく長期的な

視点から戦略的アプローチを行うことで、より良い治療アウトカムを目指すことができると考えられる。そのため、低リスクはno riskを意味するものではないことを踏まえ、長期的なアウトカムの改善や、後述するような患者視点も考慮しつつ、治療ゴールをどのように設定するのか更なる議論が必要になるものと思われる。

治療の前後でQoLを比較した研究によると、患者評価による症状の改善は患者のQoLの改善と相関しており、症状の緩和は患者のQoLの向上に重要であると考えられる³²⁾³³⁾。本邦のPH専門施設によってemPHasis-10スコアの妥当性を心理測定学的観点から検証した報告では、3カ月以上安定している成人PH患者75名のemPHasis-10スコア平均値は19であり、この報告にはPAH以外の患者も約3割含まれていたものの、WHO-FCⅡ度が約7割、Ⅲ度以上が約3割弱を占めていた³³⁾。これに対し、平均スコアが19.2（標準偏差：10.8）であった本研究では、QoL調査に回答した者は109名にとどまったものの、患者全体のNYHA-FCⅢ度以上は5%のみであり、機能分類上の重症者は既報の割合より少ない。疾病負担を強く意識している患者ほど積極的に回答に応じた可能性は否めないが、全体集団の機能的な重症度に比してemPHasis-10スコアが示す患者の主観的な疾病負担が比較的高いことがうかがえる。また、本研究は3剤併用療法群の患者数が少ないものの、そのemPHasis-10スコア平均値は17.4であり、PAH薬が不要な軽症者を含むであろう支持療法群を除くと、数値的にはQoLが一番高い結果となった（表4）。積極的な治療とNYHA-FCの大幅な改善が比較的高いQoLと関連している可能性がある。しかしながら、emPHasis-10は症状および疾患の重症度を示すパラメータだけでなく、年齢、教育レベル、雇用状況、収入、喫煙状況、body mass indexなど、一般集団でもQoLに影響することが予想される要因からも影響を

受けることが明らかになっている³⁴⁾。どのような要因が結果に影響したのか本研究では特定できていないが、本邦のPAH患者のQoLにかかわっている因子を明らかにしていく必要がある。

本研究の医師と患者の症状に対する認識の一致度は、一部を除き、ほとんどの症状で中程度以下の一致しか認められなかった（図5）。これにより、患者自身の症状の認識と医療従事者による患者の症状の認識に違いがある可能性が示唆された。近年では、疾患の医学的側面だけでなく、患者の身体的および精神的健康にアプローチして支援・維持するため、共同意思決定（shared decision making）の重要性が強調されてきている³⁵⁾。PH患者を対象とした国内の研究では、患者からの視点で治療の意思決定において最も重要な要因は「症状の負荷軽減」であり、治療意思決定において49.6%の患者が「患者の価値観に添っているか」を重要と考えていた一方で、85.0%の患者が「医師の推奨」を重要と考えていた³⁶⁾。また、患者が希望する意思決定スタイルと実際の意思決定との一致度を比較した結果、31.5%の患者は希望していたほど関与できなかったと報告された³⁶⁾。患者自身が意思決定に十分関与できず、自覚症状などの治療選択に重要な情報が主治医に伝わらないことで治療介入が十分に行われない場合、患者にとって最も重要な要因と挙げられていた「症状の負荷軽減」に影響を及ぼす可能性がある。医師が専門知識を有し選択肢を提示するだけでなく、患者が治療選択肢を理解し最適な治療を進めるために、PAH患者と医師のコミュニケーションをより活発にしていける必要があると考えられる。

本調査では、PAH患者を月に2名以上診ている医師とその診察を受けている成人PAH患者に限定しており、調査結果を一般化するのには限界がある。医師には診療記録に基づいて回答するよう依頼したが、その転記を確認

したものではないため、データベースなど実際の記録をそのまま使用した調査に比べると正確性に限界がある。本調査に参加した循環器内科医、呼吸器内科医、そしてリウマチ内科医の比率は、実際の各診療科医師の構成比率と異なる可能性がある。また、医師はPAH患者に関する情報を受診にきた順に最大4名まで提供したが、これにより、本調査の患者集団は一般的なPAH患者集団を代表していない可能性がある。例えば、より重篤な状態のため、頻繁に通院していた患者が本調査に参加しやすかった可能性がある。そして、質問票に対し一部回答が得られなかった場合にはデータから除外しており、データ項目によって患者数に違いがあることにも留意が必要である。最後に、質問の意図が正しく伝わっていない回答者の存在も否定できない。そのため、本邦におけるPAHの診療状況をさらに正確に把握するには、本研究の結果をもとに大規模で偏りが少ないデータベースを用いた更なる研究に発展させ、堅牢なデータを取得・解析することが求められる。

結 論

本研究では、日本国内のPH専門施設および非専門施設に属してPAH患者を診療する循環器内科医、呼吸器内科医、リウマチ内科医と、調査対象の医師から定期的な診療を受けているPAH患者を対象に解析を行い、本邦におけるPAHの診療実態として薬剤の治療パターンや診断時の検査、患者のQoL、医師と患者の症状認識の一致度などを分析した。本研究にて、ガイドラインで一部の患者に推奨されているPAH薬の単剤療法が既報⁹⁾よりも多く選択されていたことが明らかになった。薬剤系統としてはERAとNO系製剤の処方が多かった。診断時の中・高リスク評価は低リスクに比べPAH薬の併用療法の早期開始に関連があり、併存疾患の存在および直近12カ

月以内の入院歴は、それらの記録がない群に比べ、併用療法の早期開始とは負の関連をもつことが明らかになった。診断時のRHC所見なしで治療を受けている患者も一定数おり、その割合は単剤療法群で一番大きかった。本調査でアンケートに回答した本邦のPAH患者は、NYHA-FCの重症度とemPHasis-10スコアの比較から、既報³³⁾よりも疾病負荷が高いことが示唆された。さらに、患者と医師の間で症状に対する認識が異なることが示された。これらの結果から、現状の診療実態では医師が汲み取りきれていない医療ニーズが残存する可能性が示唆された。今後、患者に最適な治療を提供するために、既存の治療薬では満たされない医療ニーズの構成要素を同定し、患者報告アウトカムを活用した、医師と患者のshared decision makingの促進などを含む、より包括的な新しい取り組みが望まれる。

<謝辞>

アンケートにご協力いただき、貴重なデータをご提供いただきました先生方および患者様に御礼を申し上げます。Good Publication Practiceに従い、本研究のサポートをしてくださったAdelphi Real WorldのJulia HarleyおよびJenny Austinに御礼を申し上げます。また、本論文の作成にあたり、執筆のご支援をいただきましたEMC株式会社の夏目和明氏に御礼申し上げます。

利益相反

本研究では、Adelphi Real World PAH III DSP™の一環として収集されたデータを分析した。DSPは、Adelphi Real Worldのライセンス製品である。MSDは、複数のDSPをサブスクリプションしており、データサブスクリプションライセンスを通じて本研究を支援した。本論文の作成と投稿に関する費用はMSD株式会社（東京、日本）が負担した。沈 秀珍、久保武一、鵜田 滋および新井洋子はMSD株式会社（東京、日本）の社員であり、Rogier KlokおよびDominik LautschはMerck & Co., Inc.（ニュージャージー

州ラウエイ、米国)の子会社であるMerck Sharp & Dohme LLCの社員である。Jessica Robinson, Daniel Graham, Gary MilliganおよびMark SmallはAdelphi Real Worldの社員であり、データサブスクリプションの利用料を受領している。

引用文献

- 1) Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, et al. Pulmonary hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 ; **10**(1) : 1.
- 2) 日本循環器学会ほか, 合同研究班. 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン (2025年改訂版). 2025年3月29日発行.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Tamura.pdf (2025年4月閲覧)
- 3) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 ; **43**(38) : 3618-3731.
- 4) Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021 ; **385**(25) : 2361-2376.
- 5) Emmons-Bell S, Johnson C, Boon-Dooley A, et al. Prevalence, incidence, and survival of pulmonary arterial hypertension : A systematic review for the global burden of disease 2020 study. *Pulm Circ*. 2022 ; **12**(1) : e12020.
- 6) 総務省統計局. 人口推計 (2023年 (令和5年) 10月1日現在) 結果の要約.
<https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2023np/index.html> (2025年4月閲覧)
- 7) 厚生労働省 行政報告統計室. 令和5年度衛生行政報告例, 特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別. 2024-10-29公開.
https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&query=%E9%9B%A3%E7%97%85&layout=dataset&toukei=00450027&bunya_l=15&year=20231&stat_infid=000040217272&meta_data=1&data=1 (2025年4月閲覧)
- 8) Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H. Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sci*. 2014 ; **118**(2) : 414-419.
- 9) Tamura Y, Kumamaru H, Inami T, et al. Changes in the Characteristics and Initial Treatments of Pulmonary Hypertension Between 2008 and 2020 in Japan. *JACC Asia*. 2022 ; **2**(3) : 273-284.
- 10) Kozu K, Sugimura K, Ito M, et al. Current status of long-term prognosis among all subtypes of pulmonary hypertension in Japan. *Int J Cardiol*. 2020 ; **300** : 228-235.
- 11) Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, et al. Survival of Japanese Patients With Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol*. 2017 ; **119**(9) : 1479-1484.
- 12) Vizza CD, Klok R, Harley J, et al. Clinical Characteristics and Treatment of Patients Diagnosed with Pulmonary Arterial Hypertension : A Real-World Study in the USA, Europe and Japan. *Adv Ther*. 2025 ; **42**(1) : 193-215.
- 13) Anderson P, Benford M, Harris N, et al. Real-world physician and patient behaviour across countries : Disease-Specific Programmes—a means to understand. *Curr Med Res Opin*. 2008 ; **24**(11) : 3063-3072.
- 14) Anderson P, Higgins V, de Courcy J, et al. Real-world evidence generation from patients, their caregivers and physicians supporting clinical, regulatory and guideline decisions : an update on Disease Specific Programmes. *Curr Med Res Opin*. 2023 ; **39**(12) : 1707-1715.
- 15) Babineaux SM, Curtis B, Holbrook T, et al. Evidence for validity of a national physician and patient-reported, cross-sectional survey in China and UK : the Disease Specific

- Programme. *BMJ Open*. 2016 ; **6**(8) : e010352.
- 16) Higgins V, Piercy J, Roughley A, et al. Trends in medication use in patients with type 2 diabetes mellitus : a long-term view of real-world treatment between 2000 and 2015. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016 ; **9** : 371-380.
- 17) 田村雄一, 古川明日香, 倉石 博ほか. 肺高血圧症疾患特異的PRO指標emPHasis-10日本語版の開発と言語的妥当性. 日呼吸誌 2018 ; **7** (2) : 79-84.
- 18) Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*. 1960 ; **20** : 37-46.
- 19) Small M, Perchenet L, Bennett A, Linder J. The diagnostic journey of pulmonary arterial hypertension patients : results from a multinational real-world survey. *Ther Adv Respir Dis*. 2024 ; **18** : 17534666231218886.
- 20) Preston IR, Hinzmann B, Heinz S, et al. An international physician survey of pulmonary arterial hypertension management. *Pulm Circ*. 2016 ; **6**(3) : 338-346.
- 21) 日本肺高血圧・肺循環学会. 特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) 診療ガイドライン.
http://jpcphs.org/pdf/guideline/tokuhatu_guideline.pdf (2025年4月閲覧)
- 22) Omura J, Kitahara K, Takano M, et al. Real-world clinical practice of pulmonary arterial hypertension in Japan : Insights from a large administrative database. *Pulm Circ*. 2023 ; **13**(3) : e12275.
- 23) Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 ; **373**(9) : 834-844.
- 24) Wissmüller M, Xanthouli P, Benjamin N, et al. Profiles and treatment patterns of patients with pulmonary arterial hypertension on monotherapy at experienced centres. *ESC Heart Fail*. 2022 ; **9**(5) : 2873-2885.
- 25) Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2024 ; **64**(4) : 2401325.
- 26) McLaughlin VV, Vachieri JL, Oudiz RJ, et al. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors : Results from the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant*. 2019 ; **38**(12) : 1286-1295.
- 27) Rosenkranz S, Channick R, Chin KM, et al. The impact of comorbidities on selexipag treatment effect in patients with pulmonary arterial hypertension : insights from the GRIPHON study. *Eur J Heart Fail*. 2022 ; **24**(1) : 205-214.
- 28) Kaemmerer AS, Gorenflo M, Huscher D, et al. Medical treatment of pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease : updated and extended results from the International COMPERA-CHD Registry. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 ; **11**(6) : 1255-1268.
- 29) Savale L, Manes A. Pulmonary arterial hypertension populations of special interest : portopulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Heart J Suppl*. 2019 ; **21** (Suppl. K) : K37-45.
- 30) Sitbon O, Nekkho S, Benza R, et al. Novel composite clinical endpoints and risk scores used in clinical trials in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2020 ; **10**(4) : 2045894020962960.
- 31) Blette BS, Moutchia J, Al-Naamani N, et al. Is low-risk status a surrogate outcome in pulmonary arterial hypertension? An analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2023 ; **11**(10) : 873-882.
- 32) Hendriks PM, van Thor MCJ, Wapenaar M, et al. The longitudinal use of EmPHasis-10 and CAMPHOR questionnaire health-related quality of life scores in patients with

- pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med.* 2021 ; **186** : 106525.
- 33) Takeyasu R, Tamura Y, Abe K, et al. Psychometric Validation of a Japanese Version of the emPHasis-10 Questionnaire, a Patient-Reported Outcome Measure for Pulmonary Hypertension—Multicenter Study in Japan. *Circ Rep.* 2020 ; **2**(4) : 255-259.
- 34) Borgese M, Badesch D, Bull T, et al. EmPHasis-10 as a measure of health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension : data from PHAR. *Eur Respir J.* 2021 ; **57**(2) : 2000414.
- 35) Ford HJ, Brunetti C, Ferrari P, et al. Exploring the patient perspective in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2024 ; **64**(4) : 2401129.
- 36) Tobita K, Sakamoto H, Inami T, et al. Understanding Patient Perspectives Toward Shared Decision-Making in Patients With Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol.* 2024 ; **212** : 23-29.

Treatment and Disease Burden of Pulmonary Arterial Hypertension in Japan : A Survey of Current Clinical Practice

Soojin Shim¹, Rogier Klok², Jessica Robinson³, Daniel Graham³, Gary Milligan³,
Mark Small³, Takekazu Kubo¹, Shigeru Tokita¹, Yoko Arai¹ and Dominik Lautsch²

1 : *Medical Affairs, MSD K.K.*

2 : *Center for Observational and Real-world Evidence, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA*

3 : *Adelphi Real World, Bollington, UK*

Corresponding author : Yoko Arai

Medical Affairs, MSD K.K., Japan

KITANOMARU SQUARE, 1-13-12, Kudan-kita, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8667, Japan

Tel : +81-3-6272-2338 E-mail : yoko.arai@merck.com

Abstract

Background : To understand the current clinical practices and the disease burden of pulmonary arterial hypertension (PAH), physicians and patients surveys were conducted.

Methods : We conducted multinational surveys for physicians in cardiology, pulmonology and rheumatology, and their PAH patients who visiting them for routine care in seven countries. We targeted physicians and patients living in Japan.

Results : We analyzed the collected data from 44 physicians including their 181 PAH patients' information. The mean age of the patients was 58.2 years, 57.5% were women, 71.8% had idiopathic PAH, and monotherapy was the most common treatment for PAH (56.4%) at the time of the survey. The New York Heart Association functional classification (NYHA-FC) was grade I - II in 95.0% of the patients, and 61.3% were

in the low risk group of prognosis. The patients' quality of life (QoL) was numerically lowest in the dual combination therapy group, with a mean emPHasis-10 score of 20.0 (standard deviation 11.8). There was a remarkable difference in the perception of symptoms between physicians and their patients.

Conclusion : Monotherapy was major, and there was a recognition gap between physicians and their patients regarding the symptoms. Comparisons of NYHA-FC and QoL scores suggest that the disease burden was higher than previously reported. We believe that there are still unmet medical needs to improve symptoms and achieve the treatment goals.

別表1 本調査で回答されたPAH薬の系統および一般名

系統	一般名	ATC4分類名
ERA	ボセンタン（経口）	endothelin receptor antagonist PAH products
ERA	アンブリセンタン（経口）	endothelin receptor antagonist PAH products
ERA	マシテンタン（経口）	endothelin receptor antagonist PAH products
PDE5i	シルデナフィルクエン酸塩（経口）	PDE5 inhibitor PAH products
PDE5i	タダラフィル（経口）	PDE5 inhibitor PAH products
PPAs	イロプロスト（吸入）	prostacyclin agonist PAH products
PPAs	エポプロステノールナトリウム（持続静注）	prostacyclin agonist PAH products
PPAs	セレキシパグ（経口）	prostacyclin agonist PAH products
PPAs	トレプロスチニル（吸入，持続静注）	prostacyclin agonist PAH products
sGCs	リオシゲアト（経口）	PAH products, other

ERA：エンドセリン受容体拮抗薬，PAH：肺動脈性肺高血圧症，PDE5i：ホスホジエステラーゼ5阻害薬，PPAs：選択的プロスタサイクリン受容体作動薬，sGCs：可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤

本調査で回答されたPAH薬の系統および一般名を示す。

別表2 調査時のPAH薬の処方状況（医師報告）

治療内訳	グループ	PAH薬の系統	PAH全体	IPAH	HPAH	APAH
支持療法を含む 全治療内訳	患者全体	n	172	127	4	41
	単剤療法群	全処方	97 (56.4)	75 (59.1)	1 (25.0)	21 (51.2)
		ERAs	46 (47.4)	38 (50.7)	0 (0)	8 (38.1)
		NO系製剤	45 (46.4)	31 (41.3)	1 (100)	13 (61.9)
		PPAs（全剤型）	6 (6.2)	6 (8.0)	0 (0)	0 (0)
	2剤併用 療法群	全処方	40 (23.3)	27 (21.3)	1 (25.0)	12 (29.3)
		ERAs+NO系製剤	34 (85.0)	22 (81.5)	1 (100)	11 (91.7)
		ERAs+PPAs	3 (7.5)	2 (7.4)	0 (0)	1 (8.3)
		NO系製剤+PPAs	1 (2.5)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)
		不明	2 (5.0)	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)
	3剤併用 療法群	全処方	12 (7.0)	10 (7.9)	1 (25.0)	1 (2.4)
		ERAs+NO系製剤+PPAs	12 (100)	10 (100)	1 (100)	1 (100)
	支持療法群	全処方	23 (13.4)	15 (11.8)	1 (25.0)	7 (17.1)
		PAH薬	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

n (%)

APAH：各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症，ERAs：エンドセリン受容体拮抗薬，HPAH：遺伝性肺動脈性肺高血圧症，IPAH：特発性肺動脈性肺高血圧症，NO：一酸化窒素，PAH：肺動脈性肺高血圧症，PPAs：選択的プロスタサイクリン受容体作動薬

調査時のPAH臨床分類別の治療パターンおよび薬剤の処方パターンは，患者数が限られていたHPAHを除いて患者全体と同様であった。

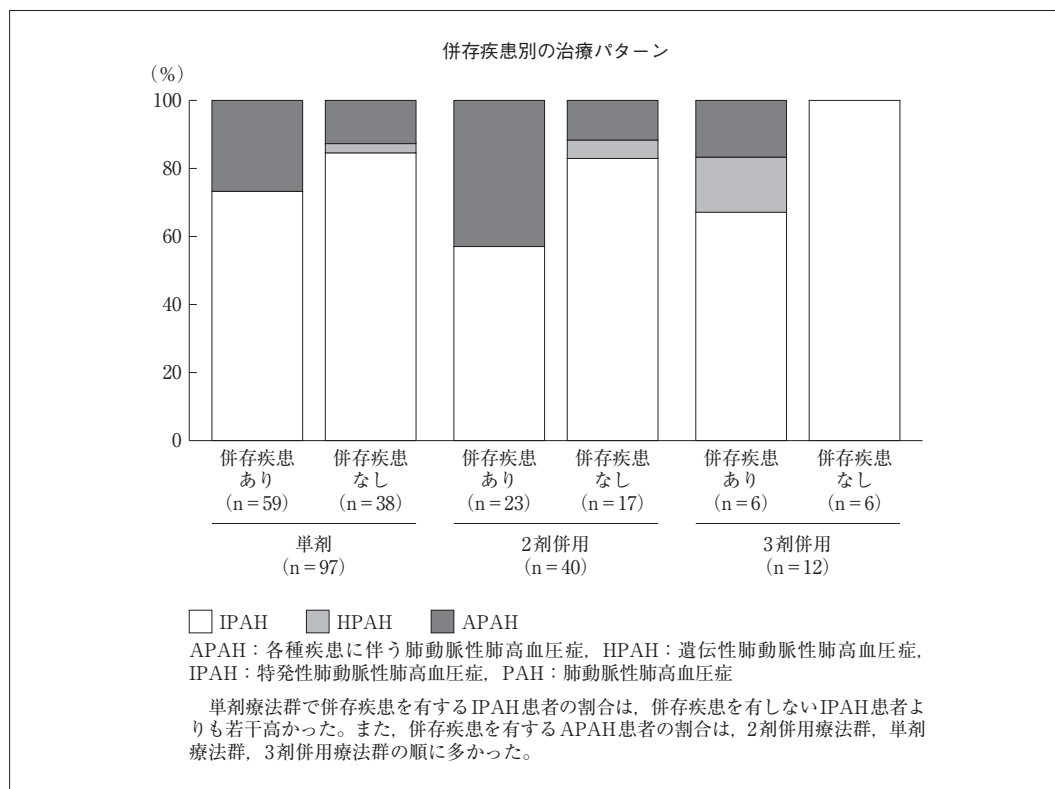
別表3 PAH臨床分類と併存疾患数（医師報告）

		患者全体	単剤療法群	2剤併用療法群	3剤併用療法群	支持療法群
PAH患者の併存疾患数	n	172	97	40	12	23
	なし	76 (44.2)	38 (39.2)	17 (42.5)	6 (50.0)	15 (65.2)
	1つ	52 (30.2)	38 (39.2)	8 (20.0)	4 (33.3)	2 (8.7)
	2つ	19 (11.0)	10 (10.3)	7 (17.5)	1 (8.3)	1 (4.3)
	3つ以上	25 (14.5)	11 (11.3)	8 (20.0)	1 (8.3)	5 (21.7)
IPAH患者の併存疾患数	n	127	75	27	10	15
	なし	63 (49.6)	32 (42.7)	14 (51.9)	6 (60.0)	11 (73.3)
	1つ	35 (27.6)	26 (34.7)	5 (18.5)	3 (30.0)	1 (6.7)
	2つ	16 (12.6)	8 (10.7)	6 (22.2)	1 (10.0)	1 (6.7)
	3つ以上	13 (10.2)	9 (12.0)	2 (7.4)	0 (0)	2 (13.3)
HPAH患者の併存疾患数	n	4	1	1	1	1
	なし	3 (75.0)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
	1つ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	2つ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	3つ以上	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
APAH患者の併存疾患数	n	41	21	12	1	7
	なし	10 (24.4)	5 (23.8)	2 (16.7)	0 (0)	3 (42.9)
	1つ	17 (41.5)	12 (57.1)	3 (25.0)	1 (100)	1 (14.3)
	2つ	3 (7.3)	2 (9.5)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)
	3つ以上	11 (26.8)	2 (9.5)	6 (50.0)	0 (0)	3 (42.9)

n (%)

APAH：各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症，HPAH：遺伝性肺動脈性肺高血圧症，IPAH：特発性肺動脈性肺高血圧症，PAH：肺動脈性肺高血圧症

治療パターン別のPAH臨床分類と併存疾患の有無の分布に関しては，PAH患者全体の44.2%が併存疾患を全く有しておらず，55.7%は少なくとも1つの併存疾患を有していた。



別図1 併存疾患とPAH薬の併用状況（医師報告）

（受理日：2025年7月15日）