

Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges

Lajoie AC, Bonnet S, Provencher S.

Pulm Circ. 2017 Apr-Jun;7(2):312-325.

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は進行性の肺血管抵抗上昇、右心不全を来して死に至る致命的な疾患である。1990 年代までは特異的治療法がなく、平均生存期間は 2.8 年と極めて予後不良だった。1995 年に経静脈的プロスタグランジン製剤であるエポプロステノールが PAH の治療薬として初めて認可され、その後最近の 20 年で PDE-5 阻害薬、ERA、PG 製剤、さらに近年はグアニル酸シクラーゼ阻害薬や IP プロスタサイクリン受容体拮抗薬などが、PAH の特異的治療薬として登場してきている。

PAH 特異的治療薬を用いた monotherapy では～40%程度の死亡率の低下が見込めるとされていた。しかし近年は試験デザインにパラダイムシフトが起きており、最近の研究では combination therapy は monotherapy と比較して～35%の臨床的悪化を防げるといった結果が出ている。また sequential combination therapy と比較して upfront combination therapy の有用性が示唆されてきているが、長期予後を改善するかどうかは未だ不明である。Combination therapy に用いる薬剤の組み合わせについても研究結果が出てきているが、実際には PAH の原因や重症度、副作用など様々な要素を考慮して選択すべきである。

また最近では dual combination therapy に比べて、triple combination therapy が死亡率や運動耐容能、肺血管抵抗を改善させるといった研究結果も出ており、現在行われている TRITON 試験では、macitentan+tadalafil+selexipag の triple combination therapy 群と macitentan+tadalafil +プラセボ群とを、肺血管抵抗をプライマリエンドポイントとして比較するデザインになっている。

Combination therapy の有用性が様々な面から示されているが、現時点では PAH は根治不能な疾患であり、患者の QOL および長期予後は未だ改善しきれていない。これからの研究では、dual もしくは triple combination therapy など最良の治療戦略を同定すること、また現在使用可能な PAH 特異的治療薬を超えるような新規治療法(血管炎症、自己免疫、代謝異常、および異常な BMPRII シグナル伝達等を標的とした薬剤など)を見つけることが求められている。

Comment : PAH は希少疾患であること、致死率が高い疾患であることなどから RCT を組みにくく、治療についてのエビデンスが比較的弱い。しかし新薬が次々に登場している HOT な分野でもあり、丁寧に一例一例の症例を積み重ね、それらをデータベース化することで将来的には最適な治療法を患者に提供できることを目指したい。