

201415111A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究(難治性疾患等克服研究)事業

呼吸不全に関する調査研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 巽 浩一郎

平成27年(2015年)3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

呼吸不全に関する調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 巽 浩一郎

平成 27 年 (2015 年) 3 月

平成 27 年 (2015 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

呼吸不全に関する調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

目次

班員名簿

I. 総括研究報告

呼吸不全に関する調査研究	1	巽 浩一郎
2014 年度肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン(1)	5	中西 宣文、他
2014 年度肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン(2)	11	中西 宣文、他
2014 年度 慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン(1)	17	田邊 信宏、他
2014 年度 慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン(2)	24	田邊 信宏、他
2014 年度 肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症診療ガイドライン	38	坂尾 誠一郎、他
2014 年度 リンパ脈管筋腫症診療ガイドライン	43	林田 美江、他
2014 年度 肺胞低換気症候群診療ガイドライン	48	陳 和夫、他
2014 年度 α_1 -アンチトリプシン欠乏症(AATD)診療ガイドライン(1)	52	平井 豊博、他
2014 年度 α_1 -アンチトリプシン欠乏症(AATD)診療ガイドライン(2)	55	平井 豊博、他

2014 年度 HHT に合併する肺動静脈奇形診療ガイドライン	67	塩谷 隆信、他
2014 年度 成人型ランゲルハンス細胞組織球症診療ガイドライン	71	井上 義一、他
2014 年度 Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群診療ガイドライン	75	瀬山 邦明、他
2014 年度 肺移植診療ガイドライン	79	伊達 洋至、他
難病指定医研究テキスト		
肺動脈性肺高血圧症	82	
慢性血栓塞栓性肺高血圧症	96	
肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症	112	
リンパ脈管筋腫症	125	
II. 分担研究報告		
ヒト多能幹細胞より分離された前駆細胞による肺胞上皮スフェロイドの樹立に関する研究	138	三嶋 理晃、他
肺動静脈奇形および肺高血圧症における BMPR2 遺伝子変異に関する研究	140	三嶋 理晃、他
マウスモデルにおける P38 MAPK 経路の喫煙曝露感受性に関する研究	141	三嶋 理晃、他
COPD 急性増悪回数と誘発喀痰炎症細胞中のパターン認識受容体遺伝子発現との関連に関する研究	143	三嶋 理晃、他
呼吸抵抗測定における機器間の相違に関する基礎的研究	145	平井 豊博、他
Birt-Hogg-Dube 症候群の肺嚢胞の特徴に関する研究	147	瀬山 邦明、他
リンパ脈管筋腫症の治療におけるシロリムスの役割に関する研究	149	瀬山 邦明、他

NO やエリスロポイエチンによるシグナル伝達系を介して 低酸素による肺高血圧を減弱させる Genisteinn に関する研究	151	瀬山 邦明、他
リンパ脈管筋腫症のリンパ系障害に関する研究	153	井上 義一、他
長期 NPPV 導入後 PaCO ₂ をコントロールすることの重要性に関する研究	154	陳 和夫、他
逆流性食道炎の症状および食事関連行動が睡眠時間に及ぼす影響： ながはまコホート研究	156	陳 和夫、他
日本における肥満低換気症候群の疫学と PaCO ₂ 規定因子に関する研究	158	陳 和夫、他
日本の都市部男性労働者における慢性閉塞性肺疾患と睡眠呼吸障害の関係 に関する研究	160	陳 和夫、他
閉塞性睡眠時無呼吸が腹部大動脈径に及ぼす影響の検討に関する研究	162	陳 和夫、他
閉塞性睡眠時無呼吸患者における睡眠中の周期性四肢運動の合併は 全身炎症の亢進を示唆するに関する研究	164	陳 和夫、他
内臓脂肪量と閉塞型睡眠時無呼吸との関連にみられる男女差に関する研究	166	陳 和夫、他
BPA 後の右室のリバースリモデリングに関する研究	168	中西 宣文、他
日本呼吸器学会認定施設における呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の管理に関する 最近の動向に関する研究	173	田邊 信宏、他

肺高血圧において、経胸壁心臓超音波を用いた右室 2 次元 Global Longitudinal Strain による 320 列 CT で確認された右室線維化の検出に関する研究	175
	田邊 信宏、他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症における心電図同期 320 列 MDCT による肺動脈の伸展性の検討に関する研究	177
	田邊 信宏、他
カタラーゼ-262C>T 遺伝子多型と喫煙者喘息ならびに非気腫型 COPD との関連 に関する研究	179
	西村 正治、他
酢酸 PET による肺高血圧症患者の右室エネルギー代謝に関する研究	181
	西村 正治、他
北海道 COPD コホート研究における COPD 増悪の臨床的特徴と寄与因子 に関する研究	183
	西村 正治、他
COPD 患者における CT で評価された気道内腔面積に対する 肺容量の影響に関する研究	185
	西村 正治、他
Lung-Dominant Connective Tissue Disease における肺動脈圧の予後因子としての 意義に関する研究	187
	谷口 博之、他
エポプロステノールの長期間使用に伴う IgG4 関連疾患に関する研究	189
	田村 雄一、他
ナノ粒子化したベラプロストの肺高血圧症動物モデルにおける徐放性・組織特異性 および薬理学特性の検討に関する研究	191
	田村 雄一、他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における経皮的肺動脈形成術後の 心エコー右室機能評価の意義に関する研究	193
	田村 雄一、他
ベーチェット病における再発性右房血栓症に関する研究	195

	田村 雄一、他
日本人患者における遺伝性出血性末梢血管拡張症に関する研究	196
	塩谷 隆信、他
閉塞性障害を伴った肺気腫合併肺線維症、閉塞性肺障害を伴っていない 肺気腫合併肺線維症および COPD 患者における呼吸機能の比較に関する研究	198
	花岡 正幸、他
肺移植患者における経費的 PCO ₂ モニターに関する研究	200
	伊達 洋至、他
わが国における Lymphangioliomyomatosis 280 名の入院患者の 臨床的特徴に関する研究	202
	長瀬 隆英、他
慢性閉塞性肺疾患における緊急入院後の死亡率に影響する因子の 検討に関する研究	204
	長瀬 隆英、他
わが国における高齢者 COPD の BMI と在院死亡率との 逆説的關係に関する研究	206
	長瀬 隆英、他
COPD assessment test score の上昇に寄与する併存症に関する 解析に関する研究	208
	別役 智子、他
慢性閉塞性肺疾患の喫煙感受性と病型に関連する血漿サイトカインのプロフィールに 関する研究	210
	別役 智子、他
低比重リポタンパク (LDL) 受容体関連タンパク 5 の遺伝子多型と 肺気腫の重症度は日本人 COPD 患者とその予備群に併存する骨粗鬆症 に関連するに関する研究	212
	別役 智子、他
COPD 患者におけるチオトロピウム長期継続使用の決定因子に関する研究	214
	別役 智子、他

HMGB1 はラットにおける肺高血圧症の進行を促進するに関する研究	216
	井上 博雅、他
呼気一酸化窒素 (FeNO) 測定は成人喘息におけるフォルモテロール/ ブデソニド配合剤治療でのステップダウン後の喘息増悪を 予測しうるに関する研究	217
	井上 博雅、他
久山町住民健診による日本人一般住民の気流制限を伴う喘息、COPD、 可変性のある気流制限を伴う COPD の罹患率に関する研究	219
	井上 博雅、他
喘息および COPD におけるウイルス感染に関する研究	221
	井上 博雅、他
BLT1 および BLT2 の肺における役割に関する研究	222
	井上 博雅、他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する 2 つの侵襲的治療：	
肺動脈血栓摘除術と血管形成術による新時代に関する研究	223
	佐藤 徹、他
IgG4 関連肺動脈性肺高血圧症に対する長期エポプロステノール治療 に関する研究	225
	佐藤 徹、他
肺高血圧症の最新診療に関する研究	226
	佐藤 徹
高齢者における PTPA の安全性と有効性に関する研究	227
	佐藤 徹、他
PTPA 後の再灌流性肺水腫に対する高濃度酸素投与の効果に関する研究	228
	佐藤 徹、他
PTPA ガイドのための三次元 360° 回転肺動脈造影の有用性に関する研究	229
	佐藤 徹、他
コントロール不良高血圧患者における閉塞性睡眠時無呼吸と終夜体液シフトに対する 利尿剤強化療法の効果に関する研究	
	230
	葛西 隆敏、他

心不全への気道陽圧治療に関する研究	232	葛西 隆敏、他
仰臥位依存性閉塞性睡眠時無呼吸の治療における Anti-supine shirt の 効果に関する研究	234	葛西 隆敏、他
体液シフトの上気道サイズへの影響に関する研究	236	葛西 隆敏、他
男性における生理的食塩水静注の睡眠時無呼吸の重症度への影響を検証する 無作為化二重クロスオーバー試験に関する研究	238	葛西 隆敏、他
心不全・非心不全の閉塞性睡眠時無呼吸患者における心拍変動と眠気の 関係に関する研究	240	葛西 隆敏、他
睡眠呼吸障害 (SDB) における上気道 (UA) に関する研究	242	葛西 隆敏、他
閉塞性睡眠時無呼吸を有する男性心不全患者における頭蓋骨顔面形態における 危険因子に関するパイロット研究	243	葛西 隆敏、他
左室収縮不全を有する急性非代償性心不全患者における退院前の夜間酸素飽和度 (睡眠呼吸障害) の退院後の臨床転帰へのインパクトに関する研究	245	葛西 隆敏、他
閉塞性睡眠時無呼吸を有するもしくは有さない男性被験者における 体液シフトの上気道抵抗への影響に関する研究	247	葛西 隆敏、他
閉塞性睡眠時無呼吸症候群および経鼻的持続陽圧呼吸療法が 血中アディポネクチン濃度に及ぼす影響に関する研究	249	木村 弘、他
Mini Nutritional Assessment Short-Form は 慢性閉塞性肺疾患の増悪を予測するに関する研究	251	木村 弘、他

慢性閉塞性肺疾患における骨塩量の分布と体重および運動耐容能との 関連に関する研究	253	木村 弘、他
分岐鎖アミノ酸強化食は喫煙による骨格筋量減少を改善するに関する研究	255	木村 弘、他
照明下睡眠が自律神経機能および睡眠呼吸障害に及ぼす影響に関する研究	257	木村 弘、他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症における非結核性抗酸菌症合併に関する研	259	多田 裕司、他
経口プロスタサイクリン (PGI ₂) 誘導体制剤 ベラプロスト Na による 日本人肺動脈性肺高血圧患者の長期生命予後に関する研究	261	坂尾 誠一郎、他
非手術適応慢性血栓塞栓性肺高血圧症における血中フィブリノーゲン・ プラスミノーゲンと重症度・予後の関係に関する研究	263	坂尾 誠一郎、他
慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者からの肺動脈血栓内膜摘除術検体由来の内膜肉腫様細 胞におけるマトリックスメタロプロテアーゼの役割に関する研究	265	坂尾 誠一郎、他
多点感圧センサーシート (SD-101) を用いた睡眠時無呼吸症候群診断の 有用性についての検討に関する研究	267	坂尾 誠一郎、他
非侵襲的人工呼吸器管理のもと急性呼吸促迫症候群に対する 好中球エラスターゼ阻害薬の有効性に関する研究	269	津島 健司、他
COPD における胸部 CT で評価した気腫性病変が吸気呼気の気道形態に 与える影響に関する研究	271	寺田 二郎、他

p38MAPK 活性上昇はマウス COPD モデルにおいて肺気腫を増悪させる に関する研究	273
	巽 浩一郎、他
LMS 法に基づいた成人日本人のスパイロメトリー基準値に関する研究	275
	巽 浩一郎、他
マウスにおける肺組織共培養系由来上皮細胞の肺線維症に対する治療効果 に関する研究	277
	巽 浩一郎、他

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

呼吸不全に関する調査研究

研究代表者 巽 浩一郎

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授

研究要旨

呼吸器系難治性疾患の横断的・縦断的研究を通して、1) 患者生命予後と QOL の向上の実現、2) 厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集が大きな目的である。2014 年度の対象疾患は、(1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、(2) 慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH)、(3) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)、(4) リンパ脈管筋腫症 (LAM)、(5) 肺胞低換気症候群 (AHS)、(6) α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)、遺伝的素因が発症に関与する COPD、(7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT)、(8) 成人型ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)、(9) Birt-Hogg-Dubé (バード・ホッグ・デュベ) 症候群 (BHD) である。対象疾患に対して「疾患概要」の作成、「重症度分類を含めた診断基準の作成」を行い、一部疾患では「2014 年版診療ガイドライン(案)」の作成を実施した。さらに難治性呼吸器疾患の治療には「肺移植」も含まれるため、(10) 2014 年版肺移植の診療ガイドライン(案)を作成した。「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」に役立つ研究を実施した。

【研究分担者】

三嶋 理晃 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授
平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授
林田 美江 信州大学医学部付属病院 呼吸器・感染症内科 特任研究員
瀬山 邦明 順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 前任准教授
井上 義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター長
陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授
中西 宣文 国立循環器病センター心臓血管内科・肺循環科・心臓血管内科 部長
田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 客員教授
西村 正治 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授
谷口 博之 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科 部長
田村 雄一 慶應義塾大学医学部 循環器内科学 特任助教
塩谷 隆信 秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授
花岡 正幸 信州大学医学部 内科学第一教室 教授
伊達 洋至 京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学 教授
長瀬 隆英 東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 教授
別役 智子 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授
井上 博雅 鹿児島大学医学部 呼吸器内科学 教授
佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学 教授

植田 初江 国立循環器病研究センター病理部・循環器病理学 部長
葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授
木村 弘 奈良県立医科大学内科学第二講座 教授
多田 裕司 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師
坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
津島 健司 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
寺田 二郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 助教

A. 研究目的

呼吸器系難治性疾患の横断的・縦断的研究を通して、1) 患者生命予後と QOL の向上の実現、2) 厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集が大きな目的である。日本呼吸器学会学術部会との連携を図りながら、「重症度分類を含めた診断基準の作成」、「診療ガイドラインの作成」を実施する。難治性呼吸器疾患の治療には「肺移植」も含まれる。その結果、「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」が期待される。

B. 研究方法

呼吸不全に関する調査研究班の対象疾患、対象治療は下記のとおりである。

- (1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
- (2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
- (3) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)
- (4) リンパ脈管筋腫症 (LAM)
- (5) 肺胞低換気症候群 (AHS)
- (6) α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)、遺伝的素因が発症に関与する COPD
- (7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT)
- (8) 成人型ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)
- (9) Birt-Hogg-Dubé (バード・ホッグ・デュベ) 症候群 (BHD)
- (10) 肺移植

これら対象疾患および肺移植に関して、診療ガイドライン WG を作成して、疾患概要 / 重症度分類 / 新臨床調査個人票 (PAH、CTEPH、PVOD、LAM) / 難病情報センター情報の更新 (PAH、CTEPH、

PVOD、LAM) / 難病指定医テキストの作成 (PAH、CTEPH、PVOD、LAM) を行った。

(倫理面への配慮)

疫学調査においては、文部科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解 (インフォームド・コンセント) を得る。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べる。患者名は、匿名番号化し、検体および情報は全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実験計画書の変更が行われる時には、速やかに被験者に情報を提供し、調査に参加するか否かについて、被験者の意志を再度確認すると共に、事前に倫理委員会の承認を得て、同意文書などの改訂を行い、被験者の再同意を得る。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) を遵守する。

C. 研究結果

平成 26 年度、対象呼吸器疾患に関する疾患概要 / 診断基準 / 重症度基準を策定して、平成 27 年度以降の継続研究の基盤をつくった。研究結果概要の一部を示す。

1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH): 診断には右心カテーター検査による肺動脈性の肺高血圧の診断とともに、臨床分類における鑑別診断、および他の肺高血

圧を来す疾患の除外診断が必要である。

2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH): 器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が6か月以上にわたって固定している病態である。

3) 肺静脈閉塞症 (PVOD)/肺毛細血管腫症 (PCH): 病理組織学的には肺内の静脈が主な病変部位であり、肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認める。

4) リンパ脈管筋腫症 (LAM): LAM は TSC-LAM と孤発性 LAM に分類されるが、両者とも TSC の原因遺伝子として同定された TSC 遺伝子の異常が発症に関与している。

5) 肺胞低換気症候群 (AHS): 呼吸器・胸郭・神経・筋肉系に異常がなく、肺機能検査上明らかな異常が認められないにもかかわらず、日中に肺胞低換気(高度の高二酸化炭素血症と低酸素血症)を呈する病態である。肺胞低換気は覚醒中よりも睡眠中に悪化する。

6) α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD): 通常の COPD とは異なる疾病であり、喫煙の影響をその発症要因としては、ほぼ考慮から外せる疾病である。

7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT) に合併する肺動静脈奇形: 責任遺伝子としては、ENG (Endoglin)、ACVRL1 (ALK1)、SMAD4 の3つが確認されている。

8) 成人型ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH): ランゲルハンス細胞のポリクローナルな増殖と臓器浸潤により特徴付けられる全身性の難治性稀少疾患である。

9) Birt-Hogg-Dubé (バード・ホッグ・デュベ) 症候群 (BHD): 気胸・肺嚢胞は、皮膚疾患や腎疾患より早く発症し20歳代から医療機関を受診するため、BHD 症候群は呼吸器領域で診断される頻度が高い。

10) 肺移植: 肺動脈性肺高血圧症患者の肺移植適用に関して Clinical Question and Answer 案を策定した。

また、一部疾患では、2014 年度診療ガイドラインを作成した。作成書類に関して、総括研究報告書に添付する。

D. 考察

診療ガイドライン (GL) 策定のためには、それぞれの疾病群に対する専門家集団が、診療ガイドライン WG を作成する必要がある。GL 統括委員会、GL 作成グループ、システマティックレビュー (SR) グループ、さらに GL 編集 WG の作成が必要である。単に文献のレビューだけでは、実地臨床に役立つ診療ガイドラインの作成は困難である。診療ガイドライン WG の担当者が、日本呼吸器学会等で各施設からの基礎的・臨床的研究を継続発表し討議することが必要になる。日本における継続的な(毎年更新可能な)適切な診療ガイドライン策定のためには、難治性呼吸器疾患患者データベースの構築・活用、発症関連要因・予防要因の探求、重症化危険因子の探求、予後関連因子の探求、予後追跡調査、各種治療有効性の検討が必要になる。平成 27 年度は、下記に示す代表者を中心とした各診療ガイドライン WG が平成 26 年度に作成した診療ガイドラインを基に、平成 27 年版診療ガイドラインを作成する。

呼吸不全調査研究班は、1) 肺・気道系疾患(遺伝的素因が発症に関与する COPD、alpha-1 アンチトリプシン欠乏症)、2) 嚢胞性肺疾患(リンパ脈管筋腫症、成人型ランゲルハンス細胞組織球症、Birt-Hogg-Dubé 症候群)、3) 肺血管系疾患(肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺静脈閉塞症、肺動静脈瘻を有するオスラー病)を対象疾患としている。研究代表者が統括し、日本呼吸器学会学術部会が支える体制を組んでいる。診療ガイドラインの継続的作成のため、患者会との連携、肺移植の適用基準の作成を含めるため日本呼吸器外科学会、日本循環器学会との連携も常にとっている。最終目標としては、医療政策に活用しうる知見の収集・活用を通して、難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上を目指す。

呼吸不全対象難治性呼吸器疾患患者に対する最後の治療選択は、「肺移植」である。肺血管系疾患継続研究の中で、「呼吸器疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (APAH)」、「末梢性肺動脈狭窄症 (PPS)」に関して、平成 27 年度に診療ガイドラインの策定を含め

て研究課題とする。さらに、「Alpha-1 アンチトリプシン欠乏症」のみでなく、「遺伝的素因が発症に関与する COPD（喫煙が主原因でない COPD）の探索研究を採り上げる。「成人型ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）」は、引き続き小児 LCH との相違も含め継続研究が必要である。「Birt-Hogg-Dubé 症候群（BHDS）」、「オスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症）（HHT）」は稀少性疾患であり、その正確な認識に関しては、呼吸器専門医においても継続教育が必要である。

研究代表者：巽 浩一朗（千葉大学）の統括の下で、分担研究者が診療ガイドライン作成を担当する。1) 肺移植：伊達洋至（京都大学）2) 呼吸調節異常：肺泡低換気症候群 陳和夫（京都大学）3) 肺血管系疾患：肺動脈性肺高血圧症（PAH）中西宣文（国立循環器病センター）慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）田邊信宏（千葉大学）肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）坂尾誠一郎（千葉大学）肺動静脈瘻を伴うオスラー病（HHT）塩谷隆信（秋田大学）4) 嚢胞性肺疾患：リンパ脈管筋腫症（LAM）林田美江（信州大学）成人型ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）井上義一（近畿中央胸部疾患センター）Birt-Hogg-Dubé 症候群（BHD）瀬山邦明（順天堂大学）5) 肺・気道系疾患：遺伝的素因が発症に関与する COPD 三嶋理晃（京都

大学）西村正治（北海道大学）Alpha-1 アンチトリプシン欠乏症 平井豊博（京都大学）

E. 結論

平成 26 年度、呼吸器系難治性疾患の横断的・縦断的研究を通して、1) 患者生命予後と QOL の向上の実現、2) 厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集を目的として、「重症度分類を含めた診断基準の作成」、一部「診療ガイドラインの作成」を実施した。これらの結果はさらに平成 27 年度に引き継ぎ、「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」を目指す。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

「平成 26 年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

2014 年度 肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン（1）

GL 編集ワーキンググループ

中西 宣文、田邊 信宏、松原 広己、佐藤 徹、田村 雄一、
阿部 弘太郎、谷口 博之、花岡 正幸、坂尾 誠一郎、巽 浩一郎

概要

肺動脈性肺高血圧症の最初の認定には、右心カテーテル検査で肺動脈平均圧 ≥ 25 mmHg、肺動脈楔入圧は正常（左心系の異常はない）であることが必須である。さらに、肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし（ほぼ正常）の所見が必要である。認定の際に参考とする所見は、心エコー検査で推定肺動脈圧の著明な上昇および右室拡大所見を認めること、胸部 X 線検査で肺動脈本幹部の拡大を認めること、心電図で右房 / 右室負荷所見を認めることである。左心系疾患による肺高血圧症、呼吸器疾患による肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症を除外する必要がある。認定の更新時には、肺高血圧の程度は新規申請時より軽減していても、肺血管拡張療法などの治療が必要な場合は認める。

疫学、予後

「呼吸不全に関する調査研究班」による調査では、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の認定患者数は 2,299 名（2014 年度）である。IPAH/HPAH の自然歴は極めて不良で、旧来の報告では、発症後の平均生存期間は成人例未治療の場合 2.8 年で、死因は突然死、右心不全、喀血が多いとされていた。小児の未治療 IPAH/HPAH の予後は成人に比較してさらに不良で、平均生存期間が 10 か月であると報告されている。我が国では IPAH/HPAH の自然予後に関する全国規模でのデータは存在しない。単施設の結果ではあるが、治療薬が存在しなかった時期の自験例の調査の結果では、1 年生存率、3 年生存率、5 年生存率が各々 67.9%、40.2%、38.1% であり、海外例との間に予後に大きな差異は認められなかった。近年の欧米における大規模症例登録の解析結果では、本症の予後は改善してきている。これは最近の特異的 PAH 治療薬の開発に負うところが大きく考えられる。

原因

肺動脈性肺高血圧症といっても、特発性、膠原病・門脈圧亢進症を伴う場合、薬剤性など病態は同一ではない。しかし、いずれの場合もその原因は解明されておらず、難病に指定されている。特発性の一部は骨形成蛋白（BMP）システム異常が関与しているが、それだけでは病気は起こらない。何らかの他の病因も関与すると考えられている（遺伝的素因に後天性要因が加わり発症する）。肺血管壁を構成している血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、細胞外基質などが異常に増殖した結果、血管が硬くなり内腔が狭くなり、結果として血流の流れが悪くなり、心臓に負担がかかることになる。原因の解明に向けて呼吸不全に関する調査研究班では研究を継続している。

症状

自覚症状として肺動脈性肺高血圧症だけに特別なものはない。この病気は肺の血管に異常が生じるため、心臓に多大な負担がかかり、結果として全身への酸素供給がうまくいかなる病気である。初期は、安静時の自覚症状はないのが通常である。しかし、体を動かす時に、ヒトはより多くの酸素が必要になる。この酸素の供給が十分にできなくなるのが、肺動脈性肺高血圧症であり、それによる症状が出現する。すなわ

ち、体を動かす時に息苦しく感じる、すぐに疲れる、体がだるい、意識がなくなる（失神）などである。病気が進むと、心臓の機能がより低下するために、足がむくむ、少し体を動かしただけでも息苦しいなどの症状が出現する。

合併症

肺動脈性肺高血圧症は、肺の動脈が障害される病気であるので、必ず心臓（右心室；肺へ向かう血液を送り出す心臓の部屋）に負担がかかる。右心室の壁が厚くなり、右心室の大きさが拡大し、右心室の機能が低下するため十分な血液が送り出せなくなる。右心室が拡大するため、左心室の大きさが相対的に小さくなる。肺高血圧症に合併する病気として、膠原病、先天性心疾患、肝臓疾患（門脈圧亢進症）などが挙げられる。肺動脈性肺高血圧症と類似している病態が、左心不全、慢性呼吸不全を呈する病気（慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症など）、慢性肺血栓塞栓症などで起こることがあり、それらの病気が合併することもある。

治療法

治療薬として従来使用されてきたのは、抗凝固薬（血管内で血栓が生じるのを予防する）と利尿薬（循環血漿量を減少させて、心臓の負担を減らす）であり、さらに酸素療法（心臓の機能が低下して全身への酸素供給能力が低下しているので、吸入酸素濃度を上昇させてそれを補う）が施行されている。但し、抗凝固薬は、特発性肺動脈性肺高血圧症（遺伝性を含む）の時にのみ有効な可能性があり、他の原因の肺動脈性肺高血圧症での使用は必ずしも推奨されない。肺血管を拡げて血流の流れを改善させる肺血管拡張薬の使用が明らかな効果をあげている。肺血管を拡げるプロスタサイクリンおよびその誘導体、肺血管を収縮させるエンドセリンが平滑筋に結合することを防ぐエンドセリン受容体拮抗薬、血管平滑筋の収縮を緩めるサイクリック GMP という物質の分解を抑制しその濃度を高めるホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬、さらにサイクリック GMP という物質の産生を増加させる可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬である。近年、これらに関する多くの薬剤が保険承認されているが、その用法に関しては、専門医に委ねるのが安全である。

< 診断基準 >

肺動脈性肺高血圧症の診断には、右心カテーテル検査による肺動脈性の肺高血圧の診断とともに、臨床分類における鑑別診断、および他の肺高血圧を来す疾患の除外診断が必要である。

(1) 検査所見

① 右心カテーテル検査で

(a) 肺動脈圧の上昇（安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood unit、240 dyne・sec・cm⁻⁵ 以上）

(b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15mmHg 以下）

② 肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし（特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症では正常又は斑状の血流欠損像を呈する）

(2) 参考とすべき検査所見

① 心エコー検査にて、三尖弁収縮期圧較差 40mmHg 以上で、推定肺動脈圧の著明な上昇を認め、右室肥大所見を認めること。

- ② 胸部 X 線像で肺動脈本幹部の拡大，末梢肺血管陰影の細小化
- ③ 心電図で右室肥大所見

(3) 主要症状及び臨床所見

- ① 労作時の息切れ
- ② 易疲労感
- ③ 失神
- ④ 肺高血圧症の存在を示唆する聴診所見(□音の肺動脈成分の亢進など)

(4) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類

以下のいずれかについて鑑別すること。

- ① 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症
- ② 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ③ 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ④ 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ⑤ HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ⑥ 薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症

但し、先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の場合は、手術不能症例、及び手術施行後も肺動脈性肺高血圧症が残存する場合を対象とする。その際は、心臓カテーテル検査所見、心エコー検査所見、胸部 X 線・胸部 CT などの画像所見、などの検査所見を添付すること。

(5) 下記の肺高血圧をきたす疾患を除外できること

以下の疾患は肺動脈性肺高血圧症とは病態が異なるが、肺高血圧ひいては右室肥大，慢性肺性心を招来しうるので，これらを除外する。

- ① 左心系疾患による肺高血圧症
- ② 呼吸器疾患及び / 又は低酸素血症による肺高血圧症
- ③ 慢性血栓性肺高血圧症
- ④ その他の肺高血圧症

サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症

但し、呼吸器疾患及び / 又は低酸素血症による肺高血圧症では、呼吸器疾患及び / 又は低酸素血症のみでは説明のできない高度の肺高血圧が存在する症例がある。この場合には肺動脈性肺高血圧症の合併と診断して良い。その際には、心臓カテーテル検査所見、胸部 X 線、胸部 CT などの画像所見、呼吸機能検査所見などの検査所見を添付すること。

(6) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

① 新規申請時

- 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見および肺血流シンチグラム所見を満たすこと。

- 2) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
- 3) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類①□⑥のいずれかに該当すること。

② 更新時

- 1) 参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。
- 2) 参考とすべき検査所見の中の胸部 X 線所見か心電図所見のいずれかを有すること。
- 3) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
- 4) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類①□⑥のいずれかに該当すること。

なお、更新時には、肺高血圧の程度は新規申請時よりは軽減もしくは正常値になっていても、肺血管拡張療法などの治療が必要な場合は認める。

重症度分類

Stage 3 以上を対象とする。

肺高血圧機能分類を以下に記載する。

NYHA 心機能分類

I度：通常の身体活動では無症状

II度：通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

III度：通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

IV度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)

I度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

II度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

III度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

IV度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心係数(CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I ~ II	40 > mPAP ≥ 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I ~ II	mPAP ≥ 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I ~ II	mPAP ≥ 25 mmHg		使用あり
	WHO-PH/NYHA III ~ IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI ≥ 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III ~ IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	mPAP ≥ 40 mmHg		使用の有無に係らず
				PGI2 持続静注・皮下注 継続使用が必要な場合は 自覚症状の程度、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

(更新時)

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I ~ III	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I ~ II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG < 60mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず PGI2 持続静注・皮下注継続使用 が必要な場合は WHO-PH 分類、 mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

(参考)

stage3 以上では少なくとも 2 年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。