

COPD で夜間睡眠中に無呼吸、低換気を呈することも経験される。軽症～中等症 COPD($\%FEV_1 \geq 50\%$) で $PaCO_2 > 50$ Torr の場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。診断には、呼吸機能検査が必須である。

2. 睡眠時無呼吸症候群 (SAS)

睡眠検査で無呼吸低呼吸指数 (AHI) ≥ 5 は睡眠呼吸障害と診断する。AHI ≥ 5 で覚醒時の自他覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無に係らず AHI ≥ 15 の場合、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診断となる。SAS で覚醒時に $PaCO_2 > 52.5$ Torr (重症度 2 以上) を呈する場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。

3. 神経筋疾患：重症筋無力症など

薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。

D. 遺伝学的検査

1. PHOX-2 遺伝子の変異

Phenotype A に PHOX-2 の変異が報告されているが、特に成人例では検査の意義は未確定。Phenotype B は不明

< 診断のカテゴリー >

Definite : Aのうち2項目以上 + Bの1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、Bの3にて phenotype A, Bが明らかなもの

Probable : Aのうち1項目 + Bの1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、Bの3にてPhenotype AまたはBが判定困難なもの

Possible : Bの1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、Phenotype AまたはBが判定困難なもの (ポリソムノグラフィー未施行な場合)

< 重症度分類 >

息切れを評価する修正 MRC (mMRC) 分類グレード

0 : 激しい運動をした時だけ息切れがある

1 : 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある

2 : 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3 : 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる

4 : 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析		治療状況
		PaCO ₂	PaO ₂	NPPV/HOT 治療
1	mMRC ≥ 1	PaCO ₂ > 45 Torr,	問わず	問わず
2	mMRC ≥ 2	A: PaCO ₂ > 50 Torr, B: > 52.5 Torr	問わず	CPAP/NPPV 継続治療必要
3	mMRC ≥ 2	A: PaCO ₂ > 50 Torr, B: > 52.5 Torr	PaO ₂ ≤ 60 Torr	CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要
4	mMRC ≥ 2	A, B: PaCO ₂ > 55 Torr	PaO ₂ ≤ 60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要
5	mMRC ≥ 3	A, B: PaCO ₂ > 60 Torr	PaO ₂ ≤ 60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要
<p>自覚症状、動脈血液ガス分析、治療状況の項目すべてを満たす最も高い重症度を選択、HOT に関しては治療後、夜間を含めて改善すれば中止は可能。 PaCO₂の項目の A, B は Phenotype A, B を示す。</p>				
<p>なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。</p>				

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)

GL 編集ワーキンググループ

平井 豊博、瀬山 邦明、巽 浩一郎

概要

α_1 -アンチトリプシン (AAT) 欠乏症 (α_1 -antitrypsin deficiency : AATD) は、AATの欠乏により、若年性に慢性閉塞性肺疾患COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)、肺気腫を発症する疾患である。従来は、AAT欠損症と呼称されたが、COPD発症仮説から考慮すると、肺の防御因子であるAATの減少はCOPD発症素因になりうるため、AAT欠乏症とする。

AATD は、血清 AAT 濃度 $< 90 \text{ mg/dl}$ (ネフェロメトリー法)と定義され、軽症 (血清 AAT $50 - 90 \text{ mg/dl}$)、重症 (血清 AAT $< 50 \text{ mg/dl}$) の 2 つに分類される。なお、AATD 類縁肺疾患として、血清 AAT が正常範囲でも、AATD と類似した病態 (55 歳未満で発症する閉塞性換気障害、肺気腫) を示す症例があり、AAT 以外の未知の発症素因による疾患が含まれると考えられる。これらは今後の研究課題である。

平成 25 年の「呼吸不全に関する調査研究班」疫学調査では、AATD 類縁肺疾患を含む若年発症重症 COPD は、重度の呼吸機能障害があり、薬物治療にも係らず 45%の患者で在宅酸素療法を要し、増悪の頻度が多いという重症・難治性の病像が示されている。

α_1 -アンチトリプシン (AAT) 欠乏症 (AATD) は通常の 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 (受動喫煙の影響、軽度の既喫煙の影響は完全には無視できない)。

原因

閉塞性換気障害発症の原因としては、AAT を含む遺伝的素因、気道や肺の炎症反応の増強、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡、オキシダント・アンチオキシダント不均衡などが関係している。

AATD 類縁肺疾患を含めて若年発症重症 COPD は、多様な個体側要因の寄与度の大きい不均一な疾患である。その中で、唯一明らかになっている病因は、AAT 遺伝子変異により血清中の AAT が欠乏する状態である。

症状

α_1 -アンチトリプシン (AAT) 欠乏症 (AATD) に特有の症状はない。労作時呼吸困難、慢性の咳嗽・喀痰が主な症状である。

治療法

α_1 -アンチトリプシン (AAT) 欠乏症 (AATD) では、安定期では禁煙、インフルエンザワクチン、全身併存症の管理を行いつつ、重症度を総合的に判断し、呼吸リハビリテーション、薬物療法、酸素療法、補助換気療法、外科療法などを選択する。適応基準を満たせば、肺移植は重要な治療選択肢の一つである。

海外では AATD に対して AAT 補充療法が行われ、CT 画像上の気腫病変進行抑制効果が報告されている。わが国では AAT 製剤は未承認薬であるが、希少難病である AATD の特異的治療薬として承認されることが望まれている。

予後

難治性稀少疾患のため、全国的に正確な予後調査は施行されていない。一般的には進行が早く、呼吸不全が死因になる可能性が高い。

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

α_1 -アンチトリプシン欠乏症の診断基準

A. 症状（発症年齢、発症要因）

1. 労作時息切れ
2. 喫煙の影響を、その発症要因からはほぼ外すことが可能であり、55 歳未満で発症・診断

B. 検査所見

1. 呼吸機能所見：

気管支拡張薬吸入後でも FEV_1/FVC （一秒率） $< 70\%$

2. 胸部画像所見

閉塞性換気障害の発症に関与すると推定される気腫病変、気道病変

3. 血清 α_1 -アンチトリプシン濃度

α_1 -アンチトリプシン欠乏症は血清 α_1 -アンチトリプシン濃度 $< 90 \text{ mg/dl}$ （ネフェロメトリー法）と定義され、軽症（血清 AAT $50 - 90 \text{ mg/dl}$ ）重症（血清 AAT $< 50 \text{ mg/dl}$ ）の 2 つに分類される。

AATD 類縁肺疾患は、血清 α_1 -アンチトリプシンの値はこの基準を満たさないが、未知の遺伝的素因により閉塞性換気障害を起こすと考えられ、今後の研究課題である。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

通常の COPD、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、リンパ脈管筋腫症、ランゲルハンス細胞組織球症

D 遺伝学的検査

1. α_1 -アンチトリプシン(AAT)遺伝子
2. 閉塞性換気障害の発症に関与していると推定される遺伝子変異

< 診断のカテゴリー >

Definite：A-1, 2 + B-1, 2, 3 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外しえたもの

B-3 の血清 α_1 -アンチトリプシンの値が重症（血清 AAT $< 50 \text{ mg/dl}$ ）

Probable：A-1, 2 + B-1, 2, 3 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外しえたもの

B-3 の血清 α_1 -アンチトリプシンの値が軽症（血清 AAT $50 - 90 \text{ mg/dl}$ ）

Possible：A-1, 2 + B-1, 2, 3 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外しえたもの

AATD 類縁肺疾患では、血清 α_1 -アンチトリプシンの値は基準を満たさないが、D-2 の未知の遺伝的素因により閉塞性換気障害を起こすと想定される。しかし現時点では α_1 -アンチトリプシン欠乏症の診断はできない

<重症度分類>

息切れを評価する修正 MRC 分類グレード

0：激しい運動をした時だけ息切れがある

1：平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある

2：息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることもある。

3：平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる

4：息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析	呼吸機能検査	血液検査
	息切れの程度	PaO ₂	%FEV ₁	血清 α_1 -AT 濃度
1	mMRC \geq 1	PaO ₂ \geq 80 Torr	%FEV ₁ \geq 80%	
2	mMRC \geq 2	PaO ₂ \geq 70 Torr	50% \leq %FEV ₁ < 80%	50~90 mg/dL (ネフェロメトリー法)
3	mMRC \geq 2	PaO ₂ > 60 Torr	30% \leq %FEV ₁ < 50%	50~90 mg/dL (ネフェロメトリー法)
4	mMRC \geq 3	PaO ₂ \leq 60 Torr	%FEV ₁ < 30%	<50 mg/dL (ネフェロメトリー法)
自覚症状、動脈血液ガス分析、呼吸機能検査の項目の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、全体の重症度とする。血清 α_1 -AT 濃度が表の基準を満たす場合は、他の項目の値に係らず、重症度を定める。				
なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。				

2014 年度 α_1 -アンチトリプシン欠乏症診療ガイドライン (2)

GL 編集ワーキンググループ

平井 豊博、瀬山 邦明

< 総論 >

CQ1 : α_1 -AT とは何ですか？

CQ2 : α_1 -AT 欠乏症とはどのような病気ですか？

CQ3 : なぜ肺気腫をきたすのですか？

CQ4 : なぜ閉塞性換気障害をきたすのですか？

< 診断 >

CQ5 : α_1 -AT 欠乏症はどのように診断しますか？

CQ6 : どのような自覚症状がある時に α_1 -AT 欠乏症を考慮する必要がありますか？

CQ7 : α_1 -AT 欠乏症と診断したら、どのような検査が必要ですか？

CQ8 : 鑑別疾患にはどのようなものがありますか？

CQ9 : 重症度はどのように決めるのですか？

< 治療 >

CQ10 : α_1 -AT 欠乏症には、どのような治療選択が可能なのですか？

CQ1 : α_1 -AT とは何ですか？

α_1 -アンチトリプシン (AAT) は、主に肝細胞で生成される分子量 52,000、394 個のアミノ酸からなる糖蛋白である。血中の主要なプロテアーゼインヒビターであり、種々のセリンプロテアーゼを阻害する。種々の炎症時に血中に増加する急性相反応物質の一つである。

CQ2 : α_1 -AT 欠乏症 (AATD) とはどのような病気ですか？

α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (α_1 -antitrypsin deficiency : AATD) は、 α_1 -アンチトリプシン (AAT) の欠乏により、若年性に肺気腫を生じ、COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease : 慢性閉塞性肺疾患) を発症する疾患である。肝障害を発症する例もある。1963 年に Laurel と Eriksson によって最初に報告され、欧米では約 5,000 人に 1 人の頻度の常染色体劣性遺伝性疾患である。原因遺伝子変異として、欧米では Z 型遺伝子変異、日本では、S_{iiyama} 型変異が多い。正常 MM ホモ接合体に比し、MZ ヘテロ接合体は、約 60%、SZ ヘテロ接合体は、約 40% の AAT レベルとされている。従来は、AAT 欠損症と呼称されたが、プロテアーゼ/アンチプロテアーゼバランス不均衡仮説から考慮すれば、肺の防御因子である AAT の減少は COPD 発症素因になりうるため、AAT 欠乏症と呼称することとする。

喫煙は AATD の臨床像に強く関与する因子である。若年で COPD を発症する AATD 患者のほとんどは喫煙者であり、禁煙は、通常、病状を安定化させる。一方、非喫煙者の AATD 患者では肺疾患が明らかではない場合もあり、また、COPD を発症する場合でもその発症年齢は遅れる。AATD の肺疾患の臨床像には多様性がある。例えば、喫煙者の AATD 患者でも肺疾患の進行はかなり個人差がある。AATD 患者に認める肺病変は、通常、肺気腫であるが、肺気腫をほとんど認めずに気管支拡張症を呈する症例もある。日本では AATD の有病率は著しく低く、全国的な疫学調査もなされていないため、日本人の AATD 患者の臨床像や予後は不

詳である。

AATD は、受動喫煙の影響、軽度の既喫煙の影響は完全には無視できないが、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。予後については、一般的には進行が早く、呼吸不全が死因になる可能性が高いとされるが、難治性稀少疾患のため、日本における全国的に正確な予後調査は施行されておらず不詳である。

CQ3：なぜ肺気腫をきたすのですか？

肺気腫の原因としては、AAT 遺伝子異常を含む遺伝的素因、喫煙や有害粒子の吸入による気道や肺の炎症反応の増強、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡、オキシダント・アンチオキシダント不均衡などが関係している。

AAT の減少は、プロテアーゼ優位に傾き、エラスターゼを主としたプロテアーゼにより肺胞を構成する主要な結合組織であるエラスチンが破壊され、気腫性病変の形成に至りうると考えられる。

CQ4：なぜ閉塞性換気障害をきたすのですか？

肺気腫が高度になるにつれ、肺弾性収縮力の低下、気道周囲の肺胞破壊による末梢気道壁の易虚脱性を生じ、気流閉塞の原因となる。また、ガス交換障害や運動時の air trapping をおこし、労作時呼吸困難の原因ともなる。

CQ5： α_1 -AT 欠乏症 (AATD) はどのように診断しますか？

AATD は、血清 AAT 濃度 < 90 mg/dl (ネフェロメトリー法) と定義される。AAT 濃度によって、軽症 (血清 AAT $50 - 90$ mg/dl)、重症 (血清 AAT < 50 mg/dl) の 2 つに分類される。

AAT は、感染症など炎症性疾患で上昇しうるので、血清濃度は、安定期に測定されたものとする必要がある。

なお、AATD 類縁肺疾患として、血清 AAT が正常範囲でも AATD と類似した病態 (55 歳未満で発症する閉塞性換気障害、肺気腫) を示す症例があり、AAT 以外の未知の発症素因による疾患が含まれると考えられる。これらは今後の研究課題である。

< α_1 -アンチトリプシン欠乏症の診断基準>

A. 症状 (発症年齢、発症要因)

1. 労作時息切れ
2. 喫煙の影響をその発症要因からはほぼ外すことが可能であり、55 歳未満で発症・診断

B. 検査所見

1. 呼吸機能所見：気管支拡張薬吸入後でも FEV_1/FVC (一秒率) $< 70\%$
2. 胸部画像所見

閉塞性換気障害の発症に関与すると推定される気腫病変、気道病変

3. 血清 α_1 -アンチトリプシン濃度

α_1 -アンチトリプシン欠乏症は血清 α_1 -アンチトリプシン濃度 < 90 mg/dl (ネフェロメトリー法) と定義され、軽症 (血清 AAT $50 - 90$ mg/dl)、重症 (血清 AAT < 50 mg/dl) の 2 つに分類される。AATD 類縁肺疾患は、血清 α_1 -アンチトリプシンの値はこの基準を満たさないが、未知の遺伝的素因により閉塞性換

気障害を起こすと考えられ、今後の研究課題である。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

通常の COPD、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、リンパ脈管筋腫症、ランゲルハンス細胞組織球症

D 遺伝学的検査

1. α_1 -アンチトリプシン(AAT)遺伝子
2. 閉塞性換気障害の発症に関与していると推定される遺伝子変異

< 診断のカテゴリー >

Definite : A-1, 2 + B-1, 2, 3 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外しえたもの

B-3 の血清 α_1 -アンチトリプシンの値が重症 (血清 AAT < 50 mg/dl)

Probable : A-1, 2 + B-1, 2, 3 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外しえたもの

B-3 の血清 α_1 -アンチトリプシンの値が軽症 (血清 AAT 50 – 90 mg/dl)

Possible : A-1, 2 + B-1, 2, 3 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外しえたもの

AATD 類縁肺疾患では、血清 α_1 -アンチトリプシンの値は基準を満たさないが、D-2 の未知の遺伝的素因により閉塞性換気障害を起こすもので、現時点では α_1 -アンチトリプシン欠乏症の診断はできない

CQ6 : どのような自覚症状がある時に α_1 -AT 欠乏症 (AATD) を考慮する必要がありますか ?

AATD の主な症状は、労作時呼吸困難、慢性の咳嗽・喀痰であるが、本症に特異的な症状はない。以下のような場合に本症を疑う。

1. 若年者 (45 歳以前) で COPD を発症している場合
2. 職業性暴露のない非喫煙者で肺気腫 (特に下肺野優位) を認める場合
3. COPD や原因不明の肝硬変の家族歴がある場合
4. 皮下脂肪織炎の患者
5. 黄疸または肝酵素の上昇がある新生児、原因不明の肝疾患を有する場合

CQ7 : α_1 -AT 欠乏症と診断したら、どのような検査が必要ですか ?

1. 胸部 X 線・CT 検査 :
肺気腫の診断や程度の評価、気管支拡張症の有無、経時的な変化、肺炎や肺高血圧などの合併症の診断
2. 呼吸機能検査 :
スパイロメトリー、肺拡散能、動脈血液ガス分析、SpO₂ 測定
3. 心電図・心臓超音波検査 :
右心負荷、肺高血圧症の診断
4. 心臓カテーテル検査 :
肺高血圧症の診断
5. 血液検査 :

血算、蛋白質および分画、肝機能

CQ8：鑑別疾患にはどのようなものがありますか？

血清 AAT は、ネフローゼ症候群、肝硬変、蛋白漏出症など他の原因で二次的に減少しうるので、これらの病態は除外することが必要である。

CQ9：重症度はどのように決めるのですか？

血中の AAT 濃度に加えて、自覚症状（mMRC 質問票）、動脈血ガス、呼吸機能検査（スパイロメトリー）の所見を合わせて総合的に判断します。

<重症度分類>

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析	呼吸機能検査	血液検査
	息切れの程度	PaO ₂	%FEV ₁	血清 α ₁ -AT 濃度
1	mMRC ≥ 1	PaO ₂ ≥ 80 Torr	%FEV ₁ ≥ 80%	
2	mMRC ≥ 2	PaO ₂ ≥ 70 Torr	50% ≤ %FEV ₁ < 80%	50~90 mg/dL（ネフェロメトリー法）
3	mMRC ≥ 2	PaO ₂ > 60 Torr	30% ≤ %FEV ₁ < 50%	50~90 mg/dL（ネフェロメトリー法）
4	mMRC ≥ 3	PaO ₂ ≤ 60 Torr	%FEV ₁ < 30%	<50 mg/dL（ネフェロメトリー法）
自覚症状、動脈血液ガス分析、呼吸機能検査の項目の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、全体の重症度とする。血清 α ₁ -AT 濃度が表の基準を満たす場合は、他の項目の値に係らず、重症度を決める。				
なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。				

注：mMRC 質問票（息切れを評価する修正 MRC 分類グレード）

0：激しい運動をした時だけ息切れがある

1：平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある

2：息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3：平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる

4：息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

CQ10： α_1 -AT 欠乏症 (AATD) には、どのような治療選択が可能なのか？

AATD では、COPD を発症していない場合には、喫煙をしない、有害粒子の吸入暴露をしないことが重要である。COPD を発症している場合には、COPD の治療と管理のガイドラインに準じた治療を行う。すなわち、安定期では禁煙、インフルエンザワクチン、全身併存症の管理を行いつつ、重症度を総合的に判断し、呼吸リハビリテーション、気管支拡張剤を中心とした薬物療法、酸素療法、補助換気療法、外科療法などを選択する。適応基準を満たせば、肺移植は重要な治療選択肢の一つである。

海外では AATD に対して AAT 補充療法が行われ、CT 画像上の気腫病変進行抑制効果が報告されている。わが国では AAT 製剤は未承認薬であるが、希少難病である AATD の特異的治療薬として承認されることが望まれている。

主要文献

Systematic review

1: Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, Hernández JM, Lázaro L, Rodríguez E, Rodríguez-Frías F, Torres M, Lara B. Indications for Active Case Searches and Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Treatment for Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Chronic Pulmonary Obstructive Disease: An Update. *Arch Bronconeumol*. 2014 Jul 11. pii: S0300-2896(14)00221-X. doi: 10.1016/j.arbres.2014.05.008. [Epub ahead of print] English, Spanish. PubMed PMID: 25027067.

2: Gao W, Zhao J, Kim H, Xu S, Chen M, Bai X, Toba H, Cho HR, Zhang H, Keshavjeel S, Liu M. α_1 -Antitrypsin inhibits ischemia reperfusion-induced lung injury by reducing inflammatory response and cell death. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Mar;33(3):309-15. doi: 10.1016/j.healun.2013.10.031. Epub 2013 Oct 25. PubMed PMID: 24365768.

3: Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C; Alpha One International Registry (A.I.R.). Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Sep 24;8:149. doi: 10.1186/1750-1172-8-149. Review. PubMed PMID: 24063809; PubMed Central PMCID: PMC3852071.

4: Madsen PH, Hess S, Højlund-Carlson PF, Alavi A. Positron emission tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *Hell J Nucl Med*. 2013 May-Aug;16(2):121-4. Review. PubMed PMID: 23865084.

5: Wewers MD, Crystal RG. Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy. *COPD*. 2013 Mar;10 Suppl 1:64-7. doi: 10.3109/15412555.2013.764402. Review. PubMed PMID: 23527997.

- 6: Zhong L, Jayandharan GR, Aslanidi GV, Zolotukhin S, Herzog RW, Srivastava A. Development of Novel Recombinant AAV Vectors and Strategies for the Potential Gene Therapy of Hemophilia. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2012 Jan 10;S1. pii: 008. PubMed PMID: 23264889; PubMed Central PMCID: PMC3526190.
- 7: Niu LM, Liang Y, Xu M, Zhang YY, Zhang Y, He B. Effect of polymorphisms in the β 2-adrenergic receptor on the susceptibility and pulmonary function of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Jun;125(12):2213-8. PubMed PMID: 22884155.
- 8: Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, Lauzon JL, Maltais F, O'Donnell DE, Goodridge D, Strange C, Cave AJ, Curren K, Muthuri S; Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2012 Mar-Apr;19(2):109-16. Erratum in: *Can Respir J*. 2012 Jul-Aug;19(4):272. PubMed PMID: 22536580; PubMed Central PMCID: PMC3373286.
- 9: Kueppers F. The role of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Curr Med Res Opin*. 2011 Mar;27(3):579-88. doi: 10.1185/03007995.2010.548750. Epub 2011 Jan 12. Review. PubMed PMID: 21226542.
- 10: Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy: systematic review. *Dan Med Bull*. 2010 Sep;57(9):A4175. Review. PubMed PMID: 20816015.
- 11: Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD007851. doi: 10.1002/14651858.CD007851.pub2. Review. PubMed PMID: 20614465.
- 12: Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD*. 2009 Jun;6(3):177-84. PubMed PMID: 19811373.
- 13: Gianakos D, Kaczynski R. Are your COPD patients benefiting from best practices? *J Fam Pract*. 2008 Aug;57(8):532-6. Review. PubMed PMID: 18687229.
- 14: Mora JI, Hadjiliadis D. Lung volume reduction surgery and lung transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):629-35. Review. PubMed PMID: 19281079; PubMed Central PMCID: PMC2650594.

- 15: de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Estimating the risk for alpha-1 antitrypsin deficiency among COPD patients: evidence supporting targeted screening. *COPD*. 2006 Aug;3(3):133-9. Erratum in: *COPD*. 2006 Dec;3(4):245. PubMed PMID: 17240615.
- 16: Perlmutter DH. The role of autophagy in alpha-1-antitrypsin deficiency: a specific cellular response in genetic diseases associated with aggregation-prone proteins. *Autophagy*. 2006 Oct-Dec;2(4):258-63. Epub 2006 Oct 5. Review. PubMed PMID: 16874089.
- 17: Senn O, Russi EW, Imboden M, Probst-Hensch NM. alpha1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):909-17. PubMed PMID: 16264055.
- 18: Louie SG, Sclar DA, Gill MA. Aralast: a new alpha1-protease inhibitor for treatment of alpha-antitrypsin deficiency. *Ann Pharmacother*. 2005Nov;39(11):1861-9. Epub 2005 Oct 11. Review. Erratum in: *Ann Pharmacother*. 2005 Dec;39(12):2143. PubMed PMID: 16219903.
- 19: Dahl M, Hersh CP, Ly NP, Berkey CS, Silverman EK, Nordestgaard BG. The protease inhibitor PI*S allele and COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2005 Jul;26(1):67-76. Review. PubMed PMID: 15994391.
- 20: Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey CS, Nordestgaard BG, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax*. 2004 Oct;59(10):843-9. Review. PubMed PMID: 15454649; PubMed Central PMCID: PMC1746834.
- 21: American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 1;168(7):818-900. PubMed PMID: 14522813.
- 22: O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M, Ford G, Gervais A, Goldstein R, Hodder R, Maltais F, Road J; Canadian Thoracic Society. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease--2003. *Can Respir J*. 2003 May-Jun;10 Suppl A:11A-65A. Review. English, French. PubMed PMID: 12861361.
- 23: Abboud RT, Ford GT, Chapman KR; Standards Committee of the Canadian Thoracic Society. Alpha1-antitrypsin deficiency: a position statement of the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J*. 2001 Mar-Apr;8(2):81-8. PubMed PMID: 11320399.
- 24: Blanco I, Fernández E. Alpha1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Spain: an analysis of the published surveys. *Respir Med*. 2001 Feb;95(2):109-14. PubMed PMID: 11217906.

25: Alkins SA, O'Malley P. Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency? A critical review and cost-effectiveness analysis. *Chest*. 2000 Mar;117(3):875-80. PubMed PMID: 10713018.

Practice guideline

1: Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, Lauzon JL, Maltais F, O'Donnell DE, Goodridge D, Strange C, Cave AJ, Curren K, Muthuri S; Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2012 Mar-Apr;19(2):109-16. Erratum in: *Can Respir J*. 2012 Jul-Aug;19(4):272. PubMed PMID: 22536580; PubMed Central PMCID: PMC3373286.

2: American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 1;168(7):818-900. PubMed PMID: 14522813.

3: O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M, Ford G, Gervais A, Goldstein R, Hodder R, Maltais F, Road J; Canadian Thoracic Society. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease--2003. *Can Respir J*. 2003 May-Jun;10 Suppl A:11A-65A. Review. English, French. PubMed PMID: 12861361.

4: Abboud RT, Ford GT, Chapman KR; Standards Committee of the Canadian Thoracic Society. Alpha1-antitrypsin deficiency: a position statement of the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J*. 2001 Mar-Apr;8(2):81-8. PubMed PMID: 11320399.

RCT

1: Campos MA, Kueppers F, Stocks JM, Strange C, Chen J, Griffin R, Wang-Smith L, Brantly ML. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1 antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study (SPARK). *COPD*. 2013 Dec;10(6):687-95. doi: 10.3109/15412555.2013.800852. Epub 2013 Jul 17. PubMed PMID: 23862647.

2: Sandhaus RA, Stocks J, Rouhani FN, Brantly M, Strauss P. Biochemical efficacy and safety of a new, ready-to-use, liquid alpha-1-proteinase inhibitor, GLASSIA (alpha1-proteinase inhibitor (human), intravenous). *COPD*. 2014 Feb;11(1):17-25. doi: 10.3109/15412555.2013.804500. Epub 2013 Jul 3. PubMed PMID: 23822603.

- 3: Hoàng TH, Phạm TN, Nguyễn GK, Lê QH. A rare variant of α 1 antitrypsin mutations detected in Vietnamese children with liver disease. *Ann Clin Biochem*. 2013 Jul;50(Pt 4):339-44. doi: 10.1177/0004563212473443. Epub 2013 Jun 13. PubMed PMID: 23766346.
- 4: Stolk J, Stockley RA, Stoel BC, Cooper BG, Piitulainen E, Seersholm N, Chapman KR, Burdon JG, Decramer M, Abboud RT, Mannes GP, Wouters EF, Garrett JE, Barros-Tizon JC, Russi EW, Lomas DA, MacNee WA, Rames A. Randomised controlled trial for emphysema with a selective agonist of the γ -type retinoic acid receptor. *Eur Respir J*. 2012 Aug;40(2):306-12. doi: 10.1183/09031936.00161911. Epub 2012 Jan 26. PubMed PMID: 22282548.
- 5: Correa R, Pérez J, Brugal Y, Terrasa J, Pérez Gumá J, Santana A, Colón E, Puig G. Testing 300 patients for alpha-1 antitrypsin deficiency in Caguas, Puerto Rico. *Bol Asoc Med P R*. 2011 Apr-Jun;103(2):23-4. PubMed PMID: 22111466.
- 6: Carter RI, Mumford RA, Treonze KM, Finke PE, Davies P, Si Q, Humes JL, Dirksen A, Piitulainen E, Ahmad A, Stockley RA. The fibrinogen cleavage product A α -Val360, a specific marker of neutrophil elastase activity in vivo. *Thorax*. 2011 Aug;66(8):686-91. doi: 10.1136/thx.2010.154690. Epub 2011 May 26. PubMed PMID: 21617168.
- 7: Stolk J, Cooper BG, Stoel B, Rames A, Rutman O, Soliman S, Stockley R. Retinoid treatment of Emphysema in Patients on the Alpha-1 International Registry. The REPAIR study: study design, methodology and quality control of study assessments. *Ther Adv Respir Dis*. 2010 Dec;4(6):319-32. doi: 10.1177/1753465810379617. Epub 2010 Oct 6. PubMed PMID: 20926506.
- 8: Stocks JM, Brantly ML, Wang-Smith L, Campos MA, Chapman KR, Kueppers F, Sandhaus RA, Strange C, Turino G. Pharmacokinetic comparability of Prolastin®-C to Prolastin® in alpha α -antitrypsin deficiency: a randomized study. *BMC Clin Pharmacol*. 2010 Sep 30;10:13. doi: 10.1186/1472-6904-10-13. PubMed PMID: 20920295; PubMed Central PMCID: PMC2958874.
- 9: Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley RA. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomized placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Res*. 2009 Aug 13;10:75. doi: 10.1186/1465-9921-10-75. PubMed PMID: 19678952; PubMed Central PMCID: PMC2740846.
- 10: Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009 Jun;33(6):1345-53. doi: 10.1183/09031936.00159408. Epub 2009 Feb 5. PubMed PMID: 19196813.

- 11: Corda L, Bertella E, La Piana GE, Boni E, Redolfi S, Tantucci C. Inhaled corticosteroids as additional treatment in alpha-1-antitrypsin-deficiency-related COPD. *Respiration*. 2008;76(1):61-8. doi: 10.1159/000119718. Epub 2008 Mar 4. PubMed PMID: 18319586.
- 12: Eden E, Holbrook JT, Brantly ML, Turino GM, Wise RA. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in poorly controlled asthma--results from the ALA-ACRC low-dose theophylline trial. *J Asthma*. 2007 Oct;44(8):605-8. PubMed PMID: 17943569.
- 13: Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, Meli YM, Karafa MT; National Emphysema Treatment Trial Research Group. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jan;83(1):241-51. PubMed PMID: 17184672.
- 14: Stocks JM, Brantly M, Pollock D, Barker A, Kueppers F, Strange C, Donohue JF, Sandhaus R. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD*. 2006 Mar;3(1):17-23. PubMed PMID: 17175661.
- 15: Stolk J, Veldhuisen B, Annovazzi L, Zanone C, Versteeg EM, van Kuppevelt TH, Berden JH, Nieuwenhuizen W, Iadarola P, Luisetti M. Short-term variability of biomarkers of proteinase activity in patients with emphysema associated with type Z alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Res*. 2005 May 31;6:47. Erratum in: *Respir Res*. 2006;7(1):20. Berden, Jo H M [added]. PubMed PMID: 15927063; PubMed Central PMCID: PMC1159172.
- 16: Mao JT, Goldin JG, Dermand J, Ibrahim G, Brown MS, Emerick A, McNitt-Gray MF, Gjertson DW, Estrada F, Tashkin DP, Roth MD. A pilot study of all-trans-retinoic acid for the treatment of human emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 1;165(5):718-23. PubMed PMID: 11874821.
- 17: Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, Shahin S, Dweik RA, Stocks JM, Clausen J, Campbell E, Norton F. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha(1)-antitrypsin, Respitin. *Chest*. 2002 Jul;122(1):66-74. PubMed PMID: 12114340.
- 18: Brand P, Beckmann H, Maas Enriquez M, Meyer T, Müllinger B, Sommerer K, Weber N, Weuthen T, Scheuch G. Peripheral deposition of alpha1-protease inhibitor using commercial inhalation devices. *Eur Respir J*. 2003 Aug;22(2):263-7. PubMed PMID: 12952258.
- 19: Stolk J, Nieuwenhuizen W, Stoller JK, Aboussouan L. High dose intravenous AAT and plasma neutrophil derived fibrinogen fragments. *Thorax*. 2005 Jan;60(1):84; author reply 84. PubMed PMID: 15618590; PubMed Central PMCID: PMC1747165.

20: Szönyi L, Dobos M, Vásárhelyi B, Héninger E, Vas T, Nagy J, Kovács T. Prevalence of alpha1-antitrypsin phenotypes in patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 2004 Dec;62(6):418-22. PubMed PMID: 15630900.

21: Knebel AR, Bentz E, Barnes P. Dyspnea management in alpha-1 antitrypsin deficiency: effect of oxygen administration. *Nurs Res.* 2000 Nov-Dec;49(6):333-8. PubMed PMID: 11093698.

22: Nickerson HJ, Silberman T, Park RW, DeVries EO, Broste SK. Treatment of iron deficiency anemia and associated protein-losing enteropathy in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000 Jan-Feb;22(1):50-4. PubMed PMID: 10695822.

23: Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, SkovgaardLT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, Vrooman HA, Reiber JH, Hansen NC, Heckscher T, Viskum K, Stolk J. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Nov;160(5 Pt 1):1468-72. PubMed PMID: 10556107.

24: Stiskal JA, Ito S, Cox DW, Shennan AT, O'Brien KK, Kelly EN, Longley TB, Rabinovitch M, Dunn MS. Functional and antigenic concentrations of alpha-1-proteinase inhibitor after administration for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *Biol Neonate.* 1999 Sep;76(3):134-43. PubMed PMID: 10460951.

25: Dirksen A, Friis M, Olesen KP, Skovgaard LT, Sørensen K. Progress of emphysemain severe alpha 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol.*1997 Sep;38(5):826-32. PubMed PMID: 9332238.

26: Wilcke JT, Dirksen A. The effect of inhaled glucocorticosteroids in emphysema due to alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir Med.* 1997 May;91(5):275-9. PubMed PMID: 9176645.

Meta-Analysis

1: Niu LM, Liang Y, Xu M, Zhang YY, Zhang Y, He B. Effect of polymorphisms in the β 2-adrenergic receptor on the susceptibility and pulmonary function of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis. *Chin Med J (Engl).* 2012 Jun;125(12):2213-8. PubMed PMID: 22884155.

2: Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7;(7):CD007851. doi: 10.1002/14651858.CD007851.pub2. Review. PubMed PMID: 20614465.

- 3: Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD*. 2009 Jun;6(3):177-84. PubMed PMID: 19811373.
- 4: de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Estimating the risk for alpha-1 antitrypsin deficiency among COPD patients: evidence supporting targeted screening. *COPD*. 2006 Aug;3(3):133-9. Erratum in: *COPD*. 2006 Dec;3(4):245. PubMed PMID: 17240615.
- 5: Senn O, Russi EW, Imboden M, Probst-Hensch NM. alpha1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):909-17. PubMed PMID: 16264055.
- 6: Dahl M, Hersh CP, Ly NP, Berkey CS, Silverman EK, Nordestgaard BG. The protease inhibitor PI*S allele and COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2005 Jul;26(1):67-76. Review. PubMed PMID: 15994391.
- 7: Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey CS, Nordestgaard BG, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax*. 2004 Oct;59(10):843-9. Review. PubMed PMID: 15454649; PubMed Central PMCID: PMC1746834.
- 8: Blanco I, Fernández E. Alpha1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Spain: an analysis of the published surveys. *Respir Med*. 2001 Feb;95(2):109-14. PubMed PMID: 11217906.

2014 年度 HHT に合併する肺動静脈奇形診療ガイドライン

GL 編集ワーキンググループ

塩谷 隆信、杉浦 寿彦、巽 浩一郎

概要

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT) オスラー病 (Osler's disease) は、1. 鼻出血、2. 舌・口腔粘膜・指・鼻の末梢血管拡張、3. 内臓病変 (胃腸末梢血管拡張、肺、肝、脳、脊髄動静脈奇形) 4. 家族歴 (遺伝性) を特徴とする疾患である。キュラソー診断基準では、これら 4 つの特徴の中で 3 つ以上あれば「確実」、2 つ以上で「可能性あり (疑い)」、1 つ以下では「可能性は低い」と診断する。

疫学

従来、オスラー病は欧米に多い疾患であると考えられており、欧米の有病率は少なく見積もって 10,000 に 1 人程度であると報告されていた。しかし、近年、日本における大規模な遺伝疫学調査が行なわれ、日本における有病率もほぼ欧米に匹敵し、その遺伝疫学調査が行なわれた地域では有病率が 5,000~8,000 人に 1 人であった (Dakeishi M, Shioya T, et al. Hum Mutat 2002)。

原因

常染色体優性遺伝により発症する。現在まで、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。最近、この 3 つ以外の責任遺伝子の存在がいくつか推定されているが、確定はされていない。臨床病型として、ENG 異常によるものは HHT1、ACVRL1 異常によるものは HHT2 と分類される。HHT1 では肺および脳動静脈奇形が、HHT2 では肝動静脈奇形が多く併発することが知られている。

症状

鼻出血、消化管出血、腹痛、口腔内出血、発熱、全身倦怠感、痙攣、頭痛など極めて多彩である。

合併症

肺、脳、肝臓などの動静脈奇形が破裂すれば、時に致命的な転帰をとることがある。その他、重篤な合併症としては、脳膿瘍、敗血症などの感染症、その他に肝性脳症、消化管出血、粘膜出血などがある。

治療法

肝臓以外の臓器に出現した血管奇形に対しては、まず、カテーテルを用いた血管塞栓術が第一選択の治療法として行なわれる、その次に実施される治療法としては、脳血管奇形に対しては外科的摘出、定位放射線療法などがある。鼻出血に対しては、圧迫法、レーザー焼灼療法、鼻粘膜皮膚置換術などが行なわれる。消化管に生じた出血に対して内視鏡的治療が行なわれ、最近ではアルゴンプラズマ凝固が多く行なわれている。

< 診断基準 >

Definiteのみを対象とする。Probableの場合は、さらにオスラー病か否かの診断を経過観察も含めて進める。

遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）の診断基準

A 症状

1. 鼻出血：自然かつ反復性に出現
2. 末梢血管拡張症：鼻腔、眼瞼、口唇、口腔、手指などに出現する拡張性小血管病変（圧迫により退色）

B 検査所見

1. 内臓病変：胃腸末梢血管拡張、肺、脳、肝、脊髄の動静脈奇形
2. 家族歴（遺伝性）：HHTと診断されている1親等の血縁者（兄弟、姉妹は1親等の血縁者に含まれる）

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

単純性肺動静脈奇形など、遺伝性でない各臓器における単純性動静脈奇形

D. 遺伝学的検査

1. ENG（Endoglin）、ACVRL1（ALK1）、SMAD4 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite：A-1, 2 + B-1, 2 の中の3項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したものであるいはDを満たすもの

Probable：A-1, 2 + B-1, 2 の中の2項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：A-1, 2 + B-1, 2 の中の1項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 重症度分類 >

息切れを評価する修正MRC分類グレード

0：激しい運動をした時だけ息切れがある

1：平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある

2：息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3：平坦な道を約100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる

4：息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析	肺内シャント率	肝動静脈奇形、消化管出血	脳・脊髄動静脈奇形に関する重症度	鼻出血（別に定める）
	息切れの程度	PaO ₂	血流シンチ法 / 100%酸素吸入法による			
1	mMRC ≥ 1	PaO ₂ ≥ 80 Torr (SpO ₂ ≥ 95%)	肺内シャント率 < 5%	血管病変を認めるものの治療を要しない	なし	なし
2	mMRC ≥ 2	PaO ₂ ≥ 70 Torr (SpO ₂ ≥ 93%)	肺内シャント率 < 10%	血管病変を認め、治療を要するが、身体活動は制限されない	重症度3に至らない場合	軽度
3	mMRC ≥ 3	PaO ₂ > 60 Torr (SpO ₂ ≥ 90%)	肺内シャント率 < 15%	血管病変を認め、治療を要し、身体活動が中等度に制限される	欄外（下記）に示す	中等度
4	mMRC ≥ 4	PaO ₂ ≤ 60 Torr (SpO ₂ < 90%)	肺内シャント率 ≥ 15%	肝動静脈奇形の場合は肝不全を認め、消化管出血の場合は、輸血、内視鏡治療などの治療を要し、身体活動が高度に制限される。		重度

鼻出血の重症度（申請前3ヶ月間の平均）			
	頻度	持続時間	程度
軽症	週1回未満	< 5分	軽症（にじみ出る）
中等症	週1回以上	< 15分	中等症（あふれ出る）
重症	週2回以上	≥ 15分	重症（貧血あり、輸血歴あり）
頻度、持続時間、程度の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、鼻出血全体の重症度とする。			