

脳・脊髄動静脈奇形に関する重症度 3	
1) 脳出血、脳梗塞、脳膿瘍などの器質的変化があり、それによる高次脳機能障害あり、2) 外科的治療・脳血管内治療・定位放射線治療の適応あり、これらの治術後 5 年以内、3) 再発例（新たな脳出血、脳梗塞、脳膿瘍、脊髄出血の出現）	

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、鼻出血の項目の中で、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。治療を必要とする肺動静脈奇形が存在する場合、奇異性塞栓症の既往がある場合には重症度 3 とする。動脈血ガス分析ができない場合にはパルスオキシメータによる酸素飽和度で代用できる。

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 成人型ランゲルハンス細胞組織球症診療ガイドライン

GL 編集ワーキンググループ

井上 義一、藤本 圭作、巽 浩一郎

概要

成人型ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis : LCH) は、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。かつて、Letterer-Siwe 病、Hand-Schüller-Christian 病、好酸球性肉芽腫、Histiocytosis-X など種々の疾病名で呼ばれていた。WHO (2007 年) は、成人に多くみられる成人型 LCH (LCH) は反応性増殖としている。成人型 LCH は、単一臓器型 (single-system disease) と多臓器型 (multi-system disease) に分類され、単一臓器型は単一臓器限局型 (single-system disease involving a single site)、単一臓器多発型 (single-system disease affecting multiple sites) に分類される。確定診断は主に肺の組織生検によりランゲルハンス細胞の増殖を証明することであるが、気管支肺胞洗浄液検査で 5%以上のランゲルハンス細胞 (CD1a) 増多を認めた場合診断に有用とされている。

原因

発症機序は不明である。成人例の多くは喫煙が契機になると推定されているが、喫煙者のごく一部が発症し、何らかの不明の遺伝的素因が関与すると想定される。樹状細胞由来と考えられるランゲルハンス細胞の反応性ポリクローナルな増殖が病態形成の主と考えられている。ランゲルハンス細胞は、細胞質に特有な Birbeck 顆粒、S100 蛋白、ランゲリン (CD207) をもち、細胞膜には CD1a 抗原を発現し、IgG α Fc レセプターを持つ。

症状

成人例では肺病変が主であるが、25%から 33%の患者で肺外病変を伴い、喫煙だけが原因 (誘因) ではない。気胸 (25%)、尿崩症 (15%)、骨病変 (10%)、肝障害、皮膚病変、腎障害を認めることがある。成人型 LCH (LCH) では、咳嗽 (51%)、息切れ (22%)、喀痰 (19%)、胸痛 (19%) を認める。検査所見では、肺機能障害で拘束性障害 (24%)、閉塞性障害 (9%)、拡散障害 (45%)、動脈血液検査で低酸素血症 (3%)、高炭酸ガス血症 (26%) を認める。肺高血圧を合併する事もある。

治療法

難治性稀少疾患であり、治療方法は確立していない。成人では、まず禁煙指導を行うが、改善しない症例も多い。気胸、肺高血圧、呼吸不全が併存する場合はその治療を行う。悪化例ではステロイドが投与されるが、効果は必ずしも一定でない。多臓器型を主体に免疫抑制剤、抗腫瘍剤、分子標的治療などが試みられることがある。

予後

2012 年の成人例を含む調査では 10 年生存率は 91%であった。自然寛解例もあるが死亡例の報告もある。多臓器型の予後は不良とされている。有効な治療法はなく、長期療養が必要になる。予後因子として、肺病変の広がり、びまん性の肺嚢胞、高度肺機能障害、高齢発症、症状の持続、繰り返す気胸、骨以外の肺外病

変、喫煙継続、肺高血圧等の報告がある。

< 診断基準 >

成人型ランゲルハンス細胞組織球症の診断基準

認定基準は病理診断確実例（Definite）、臨床診断例（Probable）で、重症度の基準を満たす場合とする。

A. 症状

1. 咳嗽
2. 労作時呼吸困難
3. 胸痛（自然気胸の合併）
4. 肺外症状（発熱、全身倦怠、尿崩症、体重減少、骨痛、皮疹、リンパ節腫大、肝脾腫、眼球突出等）
成人型では 10-20%の患者は無症状、10-40 歳を中心として、男性に多い（2-4:1）。 90%は喫煙者である。

B. 検査所見

1. 画像所見

CT、MRI にて病変臓器所見（肺、骨、肝、腎、胸腺、甲状腺、脳下垂体、リンパ節等）を認める。

胸部画像所見：

- (1) 胸部 X 線検査にて、上中肺野優位に網状粒状影・薄壁小輪状影・浸潤影が混在する。（間質性肺炎との鑑別は、上・中肺野優位で肺容積の減少がない点を参考にする）
- (2) 高分解能 CT（HRCT）検査にて、5 mm 以下の小粒状（結節状）影、索状影、小輪状影が上、中肺野優位に認められる。数 mm から数 cm の薄壁嚢胞が、上・中肺野の中間層から内層を中心に認められる。

2. 病理学的所見：

（主要所見）

組織検査にてランゲルハンス細胞の増殖。大型で深い切れ込みのある核を有し、胞体がエオジンに淡染するランゲルハンス細胞の増殖 {免疫染色で S100 蛋白陽性、細胞膜に CD1a、ランゲリン（CD207）、S-100 陽性。電子顕微鏡では細胞質に Birbeck 顆粒をもつ} と好酸球やリンパ球、形質細胞を含む病変を認める。

（肺病変に関する補足所見）

肺においては、典型的な場合は経気管支肺生検でも組織診断可能であるが、診断が確定しない場合は外科的肺生検を行う。

肺ではランゲルハンス細胞の増殖を呼吸細気管支上皮、肺胞管壁、細気管支上皮下部位、線維化部位に認める。ランゲルハンス細胞は血管壁にも浸潤し血管壁の弾性線維の断裂を生じ、しばしば肺動脈、肺静脈内の線維性閉塞がみられる。正常肺でもランゲルハンス細胞は気管支、細気管支上皮に分布する。

a. 細気管支周囲などに stellate fibrosis を認める。

b. 主として細葉中心性に嚢胞状病変を認める。嚢胞壁の線維化は強く、弾性線維の破壊・消失が認められる。

また、組織球をみることがある。

c. 慢性に経過すると、広範囲に気腫性病変が認められる。

e. 剥離性間質性肺炎（DIP）呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患（RB-ILD）を伴うことがある。

f. 初期の細胞増殖期（cellular stage）から細胞性・線維化期（intermediate stage）を経て線維化期（fibrotic stage）嚢胞形成期（cystic stage）と病期別に形態が異なる。線維化期（fibrotic stage）嚢胞形成期（cystic stage）ではランゲルハンス細胞を認めない事もある。しばしば同一症例で細胞性・線維化，嚢胞性変化が混在して認められる

（肺病変に関する重要な参考所見）

気管支肺泡洗浄液中のランゲルハンス細胞（CD1a）が総細胞数の5%以上認められた時は組織所見と同等に扱う。

C. 鑑別診断

肺病変では以下の疾患を鑑別する。

剥離性間質性肺炎（DIP）

呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患（RB-ILD）

慢性過敏性肺炎

サルコイドーシス

非結核性抗酸菌症

肺結核

ブラ、プレブ

好酸球性肺炎

空洞形成性肺腫瘍

シェーグレン症候群に伴う肺病変

リンパ球性間質性肺炎

リンパ脈管筋腫症

アミロイドーシス（嚢胞性肺疾患を伴う場合）

キャッスルマン病

Birt-Hogg-Dube 症候群

Light-chain deposition disease

COPD

< 診断のカテゴリー >

病理診断確実例（Definite）

B-1 画像所見、B-2 病理学的所見を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

臨床診断例（Probable）

B-1 画像所見を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの（病理組織学的所見が得られなかった症例）

診断疑い例 (Possible)

A の臨床所見を認め LCH を疑うも B-1 画像所見が典型的でない場合、あるいは B-1 画像所見を満たし、C の鑑別すべき疾患を完全には除外しえないもの

< 成人型ランゲルハンス細胞組織球症 重症度分類 >

スコア	0	1	2
LCH に伴う症状		あり	
%FVC (%)	%FVC \geq 80	80 > %FVC \geq 50	50 > %FVC
一秒量/予測肺活量 (%)	一秒量/予測肺活量 \geq 70	70 > 一秒量/予測肺活量 \geq 30	30 > 一秒量/予測肺活量
PaO ₂ (Torr) 室内気下	PaO ₂ \geq 80	80 > PaO ₂ \geq 60	60 < PaO ₂
6 分間歩行試験		SpO ₂ の最低値 < 90% あり	
過去一年 1 回以上の気胸発症		有り	
肺高血圧		有り	
病型		多臓器型	多臓器型のうち、以下の病変を認める場合 肝臓、脾臓、造血管器、脳下垂体(尿崩症)

重症度スコア = 上記スコアの合計

動脈血液ガス分析が施行できない場合には、酸素飽和度測定にて代用可とする。

呼吸機能障害、気胸等で肺機能検査を実施できない場合は、スコア 2 に相当するとする。

6 分間歩行試験の実施が困難な場合は、室内歩行等で SpO₂ < 90% を認める場合はありとする。

重症度スコア	重症度
0	軽症 I
1-3	軽症 II
4-5	中等症
6-8	重症
9 以上	難治重症

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 Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群診療ガイドライン

GL 編集ワーキンググループ

瀬山 邦明、栗原 正利、飛野 和則、矢尾 正祐、石河 晃、野村 文夫、巽 浩一郎

概要

Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群は 1975-1977 年に報告された常染色体優性遺伝性疾患であり、Hornstein-Birt-Hogg-Dubé 症候群とも呼ばれる。線維毛包腫 (fibrofolliculoma) を主体とする皮膚の小丘疹の多発、家族性・反復性の自然気胸、多発肺嚢胞、腎腫瘍を臨床的特徴とするが、病因遺伝子が特定されて以来、必ずしも 3 臓器全ての病変を併発するとは限らないことが分かってきた。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。診断時には、皮膚、肺、腎臓における病変の有無を評価するとともに、各臓器病変に対する適切な処置と疾患に対する適切な情報を提供が必要である。

疫学

正確な有病率を検討した報告はないが、文献に基づいた調査 (Orphanet Report Series) によれば、ヨーロッパでは人口 10 万人あたり 0.5 人と推測されている。日本では疫学調査がされておらず有病率は不明であるが、現在までに約 200 名を超える症例が同定されている。

原因

2001 年に原因遺伝子がヒト染色体 17 番短腕の 17p11.2 上に同定され、*FLCN* 遺伝子と名づけられた。この遺伝子は folliculin (FLCN) と呼ばれる 579 個のアミノ酸から成るタンパク質をコードし、皮膚と皮膚附属器、腎ネフロン of 遠位尿細管細胞、I 型および II 型肺胞上皮や肺の間質を含む全身諸臓器に発現している。*FLCN* 遺伝子は、BHD 症候群患者の腎腫瘍で germline mutation に加えて、対側のアレルにも遺伝子内の小変異や loss of heterozygosity (LOH) 等の somatic mutation が観察され、両側の遺伝子アレルが変異、不活化することで腫瘍化が起こるという Knudson らが提唱したがん抑制遺伝子 (tumor suppressor gene) の範疇に属すると考えられている。BHD 症候群患者で検出される *FLCN* 遺伝子の germline mutation の多くは、フレームシフト変異やナンセンス変異であり、その結果 FLCN タンパク質の C 末側の大きな構造異常や欠失、その結果としての正常タンパク機能の消失が起きていると考えられる。

症状

BHD 症候群では、皮膚、肺、腎臓の 3 臓器に病変が生じるのが臨床的特徴である。皮膚病変は、毛包由来の良性腫瘍である線維毛包腫 (fibrofolliculoma) を主とし、他に毛盤腫 (trichodiscoma)、軟性線維腫 (acrochordon) がある。線維毛包腫は 2~4 mm の淡黄白色から正常皮膚色の表面平滑な小丘疹で中央には面皷様の毛包の開大がみられることが多い。毛盤腫は臨床所見のみから線維毛包腫と区別することは困難であり、線維毛包腫の一断面あるいは晩期病変であるとする考えもある。好発部位は鼻背、頬部、頸部、下顎から前胸部で多発することが特徴である。多くは 25 歳以降に生じる。

肺病変は主として肺嚢胞であり、反復性の自然気胸を発症する。肺嚢胞は、大小不同、類円形~不整形で、肺底部や縦隔側に多く、胸膜下や中枢側血管周囲に多く分布する。肺病変に着目した比較的大規模な欧米の検討では、患者での肺嚢胞の存在率は 89%、気胸の発症率は 24%、気胸の発症に男女差はなく、多くは成

人以降から 50 歳までに発症する（年齢中央値 38 歳）、気胸の平均発症回数は 2 回、と報告されている。

腎腫瘍は、他の腎腫瘍症候群と同様に、同時性、異時性、あるいは両側性に多発発症がみられる。組織学的にはオンコサイトーマ(oncocytoma)や嫌色素腎がん (chromophobe renal carcinoma)あるいはこれらが混在したような chromophobic/oncocytic hybrid tumor の頻度が高いが、淡明細胞型 (clear cell subtype) や乳頭状 (papillary) の腎がんも頻度は低いと報告されており、様々な組織型のものが発症するという特徴を持つ。40 歳以降に発症することが多く、肺病変や皮膚病変より発病時期が遅い傾向がある。最若年例は 20 歳の症例が報告されている。また発症頻度は、欧米例では患者のうちの 12-34%と報告されており、肺や皮膚病変より低いと考えられている。

BHD 症候群では、必ずしも同一個体がすべての病変を発症する訳ではなく、様々な組み合わせ、もしくは単独病変での表現型がありうるため、注意が必要である。疫学研究の結果では、腎腫瘍は一般集団に比べて約 7 倍、自然気胸は約 50 倍の発症リスクがあるとされる。

合併症

皮膚病変は、美容上の観点から患者の精神的苦痛となっている可能性を理解する必要がある。気胸は時に頻回に再発し、その治療や管理に難渋し、拘束性換気障害・低肺機能などの QOL を損なう肺合併症を生じうる。

生命予後には皮膚病変や気胸 / 肺嚢胞の意義はほとんどなく、腎がんが最も重要であり、通常の腎がんと同様に、進行・遠隔転移例では治療が困難で、予後不良である。腎腫瘍を合併していない BHD 症候群患者では、特に 40 歳以降では定期的なフォローアップを行うか、定期的な健診を受け、早期発見に努めるよう指導することが重要である。

治療法

線維毛包腫をはじめとする皮膚病変は、いずれも悪性化することはなく、痛みや痒みもなく、基本的には経過観察である。しかし、好発部位が顔面であるため、美容上の問題が生じやすい。数が多い、あるいは、大きい場合には、炭酸ガスレーザーやヤグレーザー、凍結療法などの治療が検討される。

肺嚢胞は経過とともに増加する傾向にあるが、日常生活を著しく障害するほどに低肺機能になる可能性は低い。気胸に際しては、気胸治療ガイドラインに準じて治療を行うが、再発することが多いため再発予防策を講じる必要がある。従って、標準的なブラ切除術（リーク部の修復や切除）に加え、“下部肺胸膜被覆術”が考案されている。すなわち、BHD 症候群では肺嚢胞の存在部位に偏りがあるため（下葉中心で縦隔側、肺底部、葉間部に多い）、下葉表面を酸化セルロースメッシュで被覆して補強する試みがなされている。

腎がんは同時性、異時性、あるいは両側性に多発発症がみられ、また生涯に渡り腫瘍の発症リスクがあると考えられることより、治療の基本は腎温存手術（腎部分切除術または腫瘍核出術）である。しかし腫瘍の占拠部位、大きさや多発発生等の要因で温存手術が技術的に困難な場合には腎全摘除術も選択される。欧米ではスクリーニングで見いだされた無症状の小腫瘍の場合、腫瘍径 3cm 程度を手術治療時機の目安とすることが提案されているが、上記のように腫瘍の占拠部位や個数で、腎温存手術の難易度は異なるので、症例によってはより小さな腫瘍でも、手術治療を考慮する場合がある。腎腫瘍は 40 歳以降に多く合併することから、30 歳代後半から 40 歳以降では腎腫瘍の有無を定期的にスクリーニングし、早期発見を心がける必要がある。腎の画像スクリーニング（超音波、CT、MRI など）の開始時期および間隔に関しては、まだ確立されたものはないが、腎腫瘍の最若年報告例が 20 歳であることより、これを開始年齢とし、病変を認めない場合は、その後、3-5 年ごとの画像スクリーニングも提唱されている。

診断基準

Diagnostic criteria for Birt-Hogg-Dube syndrome

1. Definite diagnosis (genetic diagnosis)

Pathogenic *FLCN* germline mutation

2. Definite diagnosis (clinical diagnosis)

2-1. At least five fibrofolliculomas or trichodiscomas, at least one histologically confirmed, of adult onset*

2-2. A first-degree relative with genetic diagnosis of BHD syndrome, and manifests at least one among the following #3-1, #3-2, and #3-3.

3. Probable diagnosis (clinical diagnosis)

Patients should fulfill two for diagnosis among the following clinical findings

3-1. fibrofolliculomas or trichodiscomas of adult onset*, less than five, at least one histologically confirmed

3-2. Multiple lung cysts in the both lungs: variable shapes (oval, lentiform, or irregular-shaped), showing lower-medial zone predominance, with no other apparent cause, with or without spontaneous primary pneumothorax**

3-3. Renal cancer: early onset (<50 years) or multifocal or bilateral renal cancer, or renal cancer of mixed chromophobe and oncocytic histology

3-4. A family history of pneumothorax within the second degree relatives

**Fibrofolliculoma and trichodiscoma are two possible presentations of the same lesion—for the differential diagnosis, angiofibroma in tuberous sclerosis should be considered. Childhood-onset familial fibrofolliculoma or trichodiscoma without other syndromic features might be a distinct entity.*

** 気胸がある場合には、肺を膨張させた状態の CT 像で判断する

重症度分類

	皮膚病変の重症度	肺病変の重症度		腎病変の重症度
0	FF あるいは TD を認めない	肺のう胞を認めない		腎腫瘍を認めない
I	顔面の FF あるいは TD が 4 個以下	肺のう胞があり、80% predicted \leq FEV ₁	1 年以内の気胸発症は左記の呼吸機能障害の段階を一つ上げる	腎腫瘍を認めるが、即座の治療の必要がなく、日常・社会生活に問題なし。 (腎機能障害なし)
II	顔面の FF あるいは TD が 5 個から 9 個まで	肺のう胞があり、60% predicted \leq FEV ₁ < 80% predicted		腎腫瘍を認め、即座の治療が必要である。日常・社会生活に問題なし。 (腎機能障害なし)
III	顔面の FF あるいは TD が 10 個以上	肺のう胞があり、40% predicted \leq FEV ₁ < 60% predicted		腎腫瘍を認め、即座の治療が必要である。日常・社会生活に問題があるが軽度。 (腎機能障害軽度)
IV		肺のう胞があり、FEV ₁ < 40% predicted		① 腎腫瘍を認め、即座の治療が必要である。日常・社会生活に支障が大きい。 (腎機能障害高度) ② 遠隔転移巣を有する。

注 1:

皮膚、肺、腎臓の各重症度のうち、もっとも高いレベルを疾患の重症度とする。

注 2:

治療後で腫瘍はないが、腎機能障害がある場合も eGFR の基準に準じる。

腎機能正常とは eGFR が 60 ml/min 以上の例とする。

腎機能障害軽度とは eGFR が 30~60 ml/min の例とする。

腎機能障害高度とは eGFR が 30 ml/min 未満の例とする。

2014 年度 肺移植診療ガイドライン

GL 編集ワーキンググループ

伊達 洋至、中西 宣文、田邊 信宏、巽 浩一郎

Clinical Question : 肺動脈性肺高血圧症患者さんでは、どのような場合に肺移植の適用を考えるのですか？

Answer : あらゆる内科的治療に反応しないNYHA のIII～IV度の患者例が移植適応と考えられる(表1)。

表 1. 肺移植のガイドライン

【肺移植相談のガイドライン】

- 1) 可能なかぎりの内科的治療にもかかわらずNYHA3度以上
- 2) 急速な病状の進行

【肺移植適用のガイドライン】

- 1) 可能なかぎりの内科的治療にもかかわらずNYHA3度以上
- 2) 6分間歩行距離が350m未満
- 3) エポプロステノールの持続点滴に不応
- 4) Cardiac index (CI) < 2.0 L/min/m²
- 5) 中心静脈圧 > 15 mmHg

解説 :

欧米では、IPAH/HPAHは肺移植適応疾患の3.3%と報告されている。肺移植の術式には片肺移植、両肺移植、生体肺葉移植がある。IPAH/HPAHに対する肺移植は、90%以上が両肺移植で、本法が標準術式となりつつある。海外の報告では、5年生存率は通常50%であるが周術期の死亡率も約20%に達する。

わが国の肺移植では2011年4月までに204例が報告されている。生体肺移植が105例、脳死肺移植が99例で、IPAH/HPAHは43例(21.1%)であった。これらの5年生存率は79.4%で、他疾患に対する肺移植と同等であった。周術期の死亡率は約15%であった。2008年の報告ではIPAH/HPAHに対する生体肺移植は25例、3年生存率は85.4%で脳死肺移植より成績は良好であった。

わが国では肺移植を希望するIPAH/HPAH患者は、専門医によってエポプロステノールを含めた可能な限りの内科的治療を受け、その上で移植認定施設での適応検討、中央肺移植検討委員会で承認を受けた後、日本臓器移植ネットワークに登録される手順となっている。生体肺移植に関しては、移植認定施設の判断に委ねられる。

Clinical Question : 肺動脈性肺高血圧症患者さんでは、どのような場合に心肺移植の適用を考えるのですか？

Answer : 移植以外では救命ないし延命の期待が持てない以下の重症疾患の場合に、心肺移植を考慮します。

解説 :

国際心肺移植学会によるガイドラインは下記のとおりである。

1) 心肺移植の適応疾患

1) 不可逆的心機能低下を伴うIPAH/HPAH: 心機能低下がどの時点で不可逆的なるかという閾値はまだ知られていないため、施設ごとに基準が異なっているのが現状である。総じて、左室駆出率が35もしくは45%未満、致命的な不整脈が認められる場合には、肺移植ではなく、心肺移植の適応と考える。

2) 肺高血圧を伴う先天性心疾患(Eisenmenger症候群)で外科的修復が困難か、心機能低下を伴うもの:

心機能が保たれていて、先天性心疾患を修復可能な場合には、両側肺移植または片肺移植と先天性心疾患修復の併用手術の適応となる。一方、心内修復の際に大動脈遮断が1時間以上かかることが予想されるような複雑心奇形(兩大血管右室起始症、完全大血管転位など)や、Fontan型先天性心疾患(単心室など)は心肺移植の適応となる。ただし、subaortic VSDを伴った兩大血管右室起始症などは、術者の判断によって心内修復と両側片肺移植の適応となる。提供臓器数のことを考えなければ、Eisenmenger症候群では、VSDでも心肺移植の方が肺移植より予後がよいと報告されており、今後も適応基準には変遷があると考えられる。

2) 心肺移植の適応基準

内科的治療が発展したため、本症で肺または心肺移植の適応となる症例は減少した。本症の余命を予測することは困難であるが、25%程度に移植を考慮する症例があると報告されており、表2の1)~5)に示すような条件を満たすようになれば、2年以内に死亡する確率が増加すると考えられているので、以下のような条件が揃ってくれば、適応評価を検討する。

わが国では、年齢は55歳以下が望ましいとしている。以上の医学的基準に加えて、移植手術を本人、家族が十分理解し、これに積極的な態度を示すとともに家族からの経済的、精神的な援助が期待できるかなどの、社会的、精神的な評価も重要である。

一方、移植の成績を損なわないように多くの適応除外条件が具体的に設けられている(表3)。具体的には、肝臓、腎臓の不可逆的機能障害、活動性、全身性感染症、薬物依存症、悪性腫瘍、HIV抗体陽性などがあり、相対的除外条件として、肝臓、腎臓の可逆的機能障害、活動性消化性潰瘍、合併症を伴ったインスリン依存性糖尿病、高度胸郭変形や胸膜に広範な癒着や瘢痕、高度筋・神経疾患、極端な低栄養または肥満、リハビリテーションが行えない、その能力が期待できない症例、本人および家族の理解と協力が得られない、精神社会生活上に重要な障害などがある。また、肺移植レシピエント選択の国際ガイドラインでは、HB抗原陽性例、肝生検で肝疾患を認めるHCV陽性例も禁忌とされている。

表 2 心肺移植の適応

- 1) 心不全(右・左単独, 両心不全の場合あり)
- 2) 最大限の内科的治療によってもNYHA/WHO機能分類: III~IV度の場合
- 3) 臓器障害(肝腎機能障害)が認められるようになった場合
- 4) 難治性の致命的不整脈
- 5) 頻回の咯血(気管支動脈栓塞術無効例)

表 3 心肺移植の適応除外条件

- 1) 絶対的除外条件
 - a) 肝臓, 腎臓の不可逆的機能障害
 - b) 活動性, 全身性感染症

c) 薬物依存症（アルコールおよびニコチン依存症を含む）

d) 悪性腫瘍

e) HIV抗体陽性

2) 相対的除外条件

a) 肝臓，腎臓の可逆的機能障害

b) 活動性消化性潰瘍

c) 合併症を伴ったインスリン依存性糖尿病

d) 高度胸郭変形や胸膜に広範な癒着や瘢痕

e) 高度筋・神経疾患

f) 極端な低栄養または肥満

g) リハビリテーションが行えない，またはその能力が期待できない症例

h) 本人および家族の理解と協力が得られない

I) 精神社会生活上に重要な障害

難病指定医研修テキスト 肺動脈性肺高血圧症

1) 概要

a. 定義

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。加えて、肺血管抵抗で 3 Wood unit、 $240 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上）と定義されている。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（呼吸器疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症は認める）、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。

b. 疫学

「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。

c. 病因・病態

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、線維芽細胞が異常増殖し、細胞外基質が蓄積するため、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。

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。

d. 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なくなる病気である。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、少し体を動かしたただけでも息苦しいなどの症状が出現する。

e. 治療

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を、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、これらに関係する多くの薬剤が保険承認されているが、その使用方法に関しては、専門医と相談することが望ましい。

f. 予後

未治療の特発性 PAH/遺伝性 PAH (IPAH/HPAH) の 5 年生存率は、肺血管拡張療法導入前は 40%と不良であったが、肺血管拡張療法が保険適用になった 2005 年以降は改善しており、治療可能例の 5 年生存率は 70~80%まで改善している。死亡例は、突然死ないしは右心不全死が多い。

2) 診断

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

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)

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

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、右室拡大所見を認めること。

胸部 X 線像で肺動脈本幹部の拡大、末梢肺血管陰影の狭小化

心電図で右室肥大所見

(3) 主要症状及び臨床所見

労作時の息切れ

易疲労感

失神

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。

特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症

膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症

先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症

門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症

HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症

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。

左心系疾患による肺高血圧症

呼吸器疾患及び/又は低酸素血症による肺高血圧症

慢性血栓塞栓性肺高血圧症

肺静脈閉塞症、肺毛細血管腫症

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。

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 ~ のいずれかに該当すること。

更新時

- 1) 右心カテーテル検査所見または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 ~ 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

度：通常的身體活動では無症状

度：通常的身體活動で症状発現、身體活動がやや制限される

度：通常以下の身體活動で症状発現、身體活動が著しく制限される

度：どんな身體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)

度：身體活動に制限のない肺高血圧症患者

普通的身體活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

度：身體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。普通的身體活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神など

が起こる。

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。

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	$40 > \text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I ~ II	$\text{mPAP} \geq 40 \text{ mmHg}$		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I ~ II	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$		使用あり
	WHO-PH/NYHA III ~ IV	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	$\text{CI} \geq 2.5 \text{ L/min/m}^2$	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III ~ IV	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	$\text{CI} < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	$\text{mPAP} \geq 40 \text{ mmHg}$		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	$\text{TRPG} < 40 \text{ mmHg}$ または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	$\text{TRPG} \geq 40 \text{ mmHg}$	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	$\text{TRPG} < 40 \text{ mmHg}$ または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I ~ II	$\text{TRPG} \geq 40 \text{ mmHg}$	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	$\text{TRPG} \geq 40 \text{ mmHg}$	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA II, III	$\text{TRPG} < 40 \text{ mmHg}$	使用あり
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	$\text{TRPG} \geq 60 \text{ mmHg}$	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	$\text{TRPG} < 60 \text{ mmHg}$	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	$\text{TRPG} \geq 60 \text{ mmHg}$	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)

- ・ stage 3 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。
- ・ 正確ではないが、TRPG の 40mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

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。

3) 治療

慢性期、寛解期の治療に関して概説する。増悪の病態は多岐に亘るため、増悪期の治療は、専門医と相談すべきである。

PAH に対する支持療法としては経口抗凝固薬、利尿薬、酸素療法が挙げられる。近年、数多くの肺血管拡張療法が開発され臨床的効果をあげている。肺血管平滑筋を弛緩させ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上の受容体に結合することを防ぐエンドセリン受容体拮抗薬、血管平滑筋を弛緩させるサイクリック GMP (cGMP) を増加させるホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬、NO の非存在下でも可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 活性を刺激して細胞内 cGMP 濃度を上昇させる sGC 刺激薬である。病態 (重症度) に応じて使用されているが、重症例での薬物併用療法をどのようにすべきかは、世界的に研究が進行中である。

初期治療に関しては勧告の程度、エビデンスのレベルが設定されているので、参考に図をみて頂きたい。

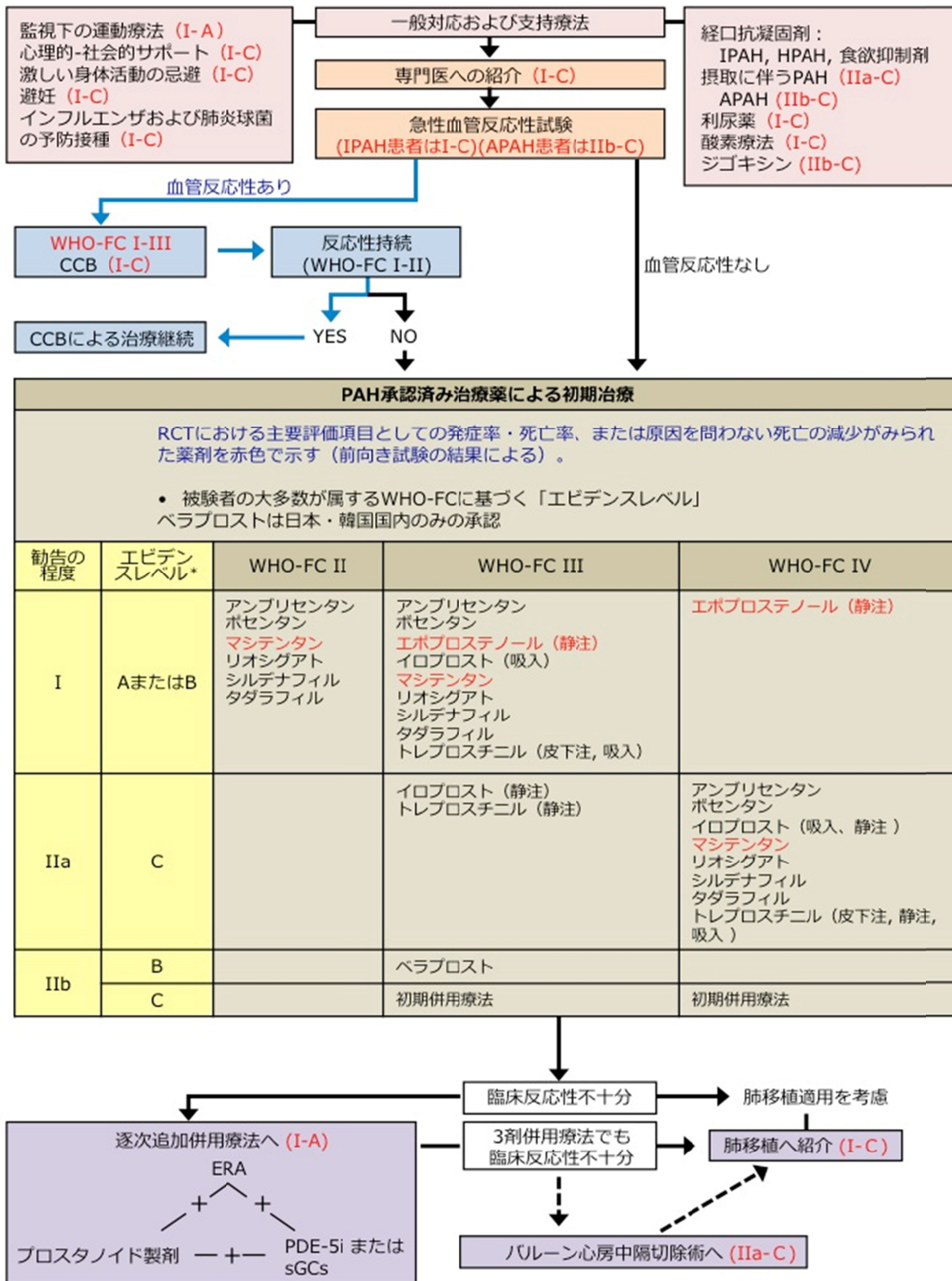


図. PAH の治療アルゴリズム

IPAH: 特発性肺動脈性肺高血圧症、HAPH: 遺伝性肺動脈性肺高血圧症、APAH: 各種疾患に伴う PAH、
CCB: カルシウムチャンネル拮抗薬、WHO-FC: WHO 機能分類によるクラス、ERA: エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5i: ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、sGCs: 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬
(Updates in pulmonary hypertension. (ed. G. Simonneau, N. Galié) J Am Coll Cardiol 62(Suppl),