

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。2016 年度の対象疾患は、(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) 肺泡低換気症候群( AHS )、(6)  $\alpha$ -1-アンチトリプシン欠乏症( AATD )、(7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症( オスラー病 )( HHT )である。一部疾患では「診療ガイドライン/診療の手引き」を公表し、「診療ガイドラインに關係するエビデンス(論文)」を構築した。「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】

平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 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  
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 特任教授  
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 国際医療福祉大学三田病院 循環器内科 准教授  
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 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 講師  
 吉田 雅博 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授  
 中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学 教授

## 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。日本肺高血圧・肺循環学会、日本循環器学会、日本リウマチ学会、日本睡眠学会、日本呼吸器学会などの関連学会との連携を図りながら、「重症度分類を含めた診断基準」に関して年度毎の評価、年度毎の「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)  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)
- (7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT)

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 / 臨床調査個人票の適宜修正を検討、一部疾患では「2016 年版診療ガイドライン / 診療の手引き」を公表し、「診療ガイドラインに係るエビデンス (論文)」を構築した。

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、日本肺高血圧・肺循環学会、日本循環器学会、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 (臨床調査個人票の有用活用を含む)、発症関連要因・予防要因の探求、重症化危険因子の探索、予後関連因子の探求、予後追跡調査、各種治療有効性の継続的検討が必要になる。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 28 年度版診療ガイドラインの作成に取り組んだ。

- (1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 田邊信宏
- (2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 田邊信宏

- (3) 肺静脈閉塞症(PVOD)/肺毛細血管腫症(PCH) 坂尾誠一郎
- (4) リンパ脈管筋腫症(LAM)林田美江、瀬山邦明、井上義一
- (5) 肺胞低換気症候群(AHS) 陳和夫
- (6)  $\alpha$ -1-アンチトリプシン欠乏症(AATD)平井豊博、瀬山邦明
- (7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)(HHT) 塩谷隆信

呼吸不全調査研究班は、1) 肺・気道系疾患(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) 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、関連する学術団体である学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との連携もとっている。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 向上を目指している。

#### (倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究においては、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 12 月 22 日)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 25 年文部科学省・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

対象疾患に関して、平成 28 年度診療ガイドライン/診療の手引きの作成を行った。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。診療ガイドライン作成のため、文献のシステマティックレビューが進行中である。

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。診療ガイドライン作成のため、文献のシステマティックレビューが進行中である。

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。診療ガイドライン作成のため、文献のシステマティックレビューがほぼ終了し、メタ解析論文を作成中である。

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。米国呼吸器学会/日本呼吸器学会による合同 LAM 診療ガイドラインを、2016 年度

Am J Respir Crit Care Med に公表した。日本独自の LAM に関する診療ガイドラインを一部、日本呼吸器学会雑誌に特別報告として掲載した。

LAM 患者の一秒量の経年的低下に関して検討した。また、アジア人 LAM における 2 年間のシロリムス投与の効果と安全性の研究を行った。さらに、2014 年までの LAM 患者肺移植に関する検討を行った。

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。肺胞低換気症候群に対する適正な診療のためには、AHS を含む睡眠時無呼吸症候群の診療ガイドラインが必要であり、作成中である。

6)  $\alpha$ -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。2016 年度「 $\alpha$ -アンチトリプシン欠乏症診療の手引き」を、呼吸不全に関する調査研究班/日本呼吸器学会が作成した。また、AATD の全国疫学調査を施行した。

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。肺動静脈奇形に関する診療ガイドライン作成に関して検討中である。

作成書類に関して、総括研究報告書に添付する。

#### D. 考察

肺動脈性肺高血圧症は一つの病態として診断・治療することは困難であるため、「呼吸器疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (APAH)」、「膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (APAH)」、「先天性心疾患に伴う肺動

脈性肺高血圧症 (PAH)」に関する WG を作成して、診療ガイドライン作成に関して継続討議した。

(4) リンパ脈管筋腫症 (LAM): 米国呼吸器学会 / 日本呼吸器学会による合同リンパ脈管筋腫症 (LAM) 診療ガイドラインを、2016 年度 Am J Respir Crit Care Med に公表した。ATS と JRS がスポンサーとなり、LAM 専門家 (22 人呼吸器科医、2 人病理医、1 放射線科医、1 泌尿器科医、1 分子生物学者) によりグレーディング法に基づき LAM 診療ガイドラインが作成された。2008 年から 2015 年の間会議を実施した。

会議の結論として、過去の 10 年ほどの間に LAM の臨床的な管理は劇的に進歩した。有用な診断バイオマーカーは一部の患者で生検をしなくても良くなった。そして有効な治療法が開発された。これらの実施は強い推奨である。

ガイドライン作製委員会は、一定の利点を認める、明確なエビデンスが無い場合、ドキシサイクリン療法と抗ホルモン療法を行わない事を推奨する。臨床医は LAM 患者の管理推奨に直面する臨床医は治療のプランを個別化しなければならない。しかし、エビデンスにもとづく方法は一般的に介入の効果を推定するには信頼性が低い。

日本独自の LAM に関する診療ガイドラインを一部、日本呼吸器学会雑誌に特別報告として掲載した (LAM を有する成人女性において mTOR 阻害薬は第一選択となりますか?)。

LAM における肺機能低下を難病対策事業による臨床調査個人票から検討した。リンパ脈管筋腫症の治療方針を決定するうえで、肺病変の進行の予測は必要不可欠である。しかしこれまで、日本人 LAM 患者における肺機能の低下速度を予測した報告はない。そこで我々は、2009 年 10 月から 2014 年 3

月までの国内の難病対策事業による臨床調査個人票データベースを用いて、3回以上のスパイロメトリック結果を含むデータが登録された症例から以下の項目に該当する症例を除外し、選択された89症例において肺機能の低下速度を求め、臨床背景との関連を検討した。症例の除外項目は、肺移植術後、期間中のmTOR阻害薬投与歴、期間中に胸腔ドレナージ、胸膜癒着術、胸腔手術、胸管結紮術のいずれかを受けたもの、とした。

89症例におけるFEV<sub>1</sub>の年間変化量の中央値(四分位数)は-46.7(-95.2; -15.0) mL/yrであった。保存的に加療された期間中の気胸歴はFEV<sub>1</sub>の急な低下と関連した。期間中の妊娠歴はFEV<sub>1</sub>の低下と関連した。FEV<sub>1</sub>の年間低下が予測値の10%を超えるrapid declinersにおいて、全員が45歳以下であり若年の傾向がみられた。初回FEV<sub>1</sub>が予測値の70%を超える群(Group A)と70%以下である群(Group B)に分けた場合、Group AとGroup BのFEV<sub>1</sub>変化量はそれぞれ-37.1(-88.5; 14.0) mL/yrと-59.2(-114.7; -27.4) mL/yrであり、Group Aに比してGroup Bの低下が有意に大きかった。

FEV<sub>1</sub>が予測値の70%以下である場合、その後のFEV<sub>1</sub>の低下はより大きいことが予想され、治療の必要性が高いと考えられる。しかし、肺機能の低下速度には大きな個人差があり、各個人におけるモニタリングが重要である。

ランダム化比較臨床試験においてシロリムスの12か月間の投与によってLAM患者の肺機能は安定化することが示された。しかしながら投与が中止された後の肺機能の低下からは、疾患の進行を抑制するためには投与の継続が必要であることが示唆された。そこで、アジア人LAM患者における長期シロリムス投与の耐久性と忍容性を明らかにすることを

目的として研究を施行した。日本の9施設において63例の女性LAM患者に対するシロリムス投与の安全性と有効性に関する単一群非盲検医師主導臨床試験を行った。被験者は2年間のシロリムス投与を受け、血中トラフ濃度が5-15ng/mlに維持されるように投与量の調節を行った。52例(82.5%)が全経過中平均80%以上の薬剤コンプライアンスで内服を継続した。有害事象の発生数は最初の6ヶ月間において最も多く、その後の試験期間を通して頻度の減少がみられた。1549件の有害事象のうち、27件は重篤有害事象に分類され、3例の薬剤性肺障害が含まれた。薬剤性肺障害は、投与中止と1例におけるステロイド投与により、いずれも改善が得られた。その他の重篤な有害事象として、急性呼吸不全を伴う気管支炎、小腸閉塞、外傷性血気胸、帯状疱疹などがみられたが、生命を脅かすものではなかった。頻度の高い有害事象は、口内炎、鼻咽頭炎、上気道炎、ざ瘡様皮疹、頭痛であった。有害事象は投与量の減量によって改善する傾向がみられた。その他、新たに発生した高コレステロール血症は30例(48%)、小赤血球症は10例(16%)、体重減少は33例(52%)、治療を要する血圧上昇は5例(8%)にみられた。全体としてのFEV<sub>1</sub>およびFVC、QOL指標は全試験期間において安定していたが、乳び胸の合併歴がある患者群においてはベースラインに比して2年後の肺機能の改善がみられた。アジア人LAM患者における長期間のシロリムス投与により3例の薬剤性肺障害を含む多くの有害事象がみられたが、ほとんどの症例は良好な薬剤コンプライアンスで2年間の内服を継続し、安定したQOLおよび肺機能が示された。

2014年までに肺移植登録をしたLAM患者98例、さらにその中で肺移植を受けたLAM患者57例を対象として検討を行った。移植10年後の生存率は

74%と良好であった。2014年にシロリムス投与が開始された以降、肺移植の状況は変化したと思われる。総じて肺移植は進行したLAM患者には満足していく治療選択であったが、今後シロリムスの使用により移植前の状態が変化していく可能性が高い。

(6)  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD): 成果として達成しえたのは、「Alpha-1 アンチトリプシン欠乏症の手引き 2016」の作成である。

さらに、Alpha-1 アンチトリプシン欠乏症の日本における全国疫学調査の結果を Respiratory Investigation 54:201-206,2016.に公表した。 $\alpha_1$ アンチトリプシン (Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin; AAT) 欠損症 (AAT deficiency; AATD) は、AAT がほとんどもしくは全く血清中に存在しない状態である。日本では極めて稀な疾患と信じられているが、全国的な疫学的調査は行われてこなかった。呼吸不全版と日本呼吸器学会 (Japan Respiratory Society; JRS) は協同して日本におけるAATDの疫学的調査を実施した。

質問紙を200床以上の病床数を持つ1598の病院に郵送し(精神科病院は除く)、JRSの会員にはEメールにより質問紙を送付した。返信のなかった病院については電話で結果を追跡した。

1467の病院(返答率=91.8%(1467/1598))と114会員から返答があり、14家族の発端者が10病院と1開業医から登録された。うち9人は重症AATDで5人は中等症AATDであった。AATDとともに診断されている呼吸器疾患の内訳は、11人が慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Lung Disease; COPD)、1人がCOPDと気管支拡張症、1人が気流閉塞のない肺気腫、残りの1人が気流閉塞のない気管支拡張症であった。SERPINA1遺伝子変異検索は7症例に行われており、そのうち6症例(85.7%)がSiiyamaホモ接合型であった。本調

査結果からの統計学的な日本でのAATD有病率は、95%信頼区間で24人となる。AATDに対する追加治療が自身の患者に対して必要か否かの質問については、10病院中の6人の内科医(60%)が健康保険で保障されるのであれば行うと肯定的に答えている。

今回の全国的な調査により、日本におけるAATDが非常に稀な疾患であると明らかになった。治療にあたっている10人の内科医のうち6人が、健康保険でカバーされるのであれば追加治療を提供すると返答した。

#### E. 結論

平成28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、対象疾患の一部に関して、「診療ガイドラインの作成」「診療の手引きの作成」を実施した。これらの結果はさらに平成29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28年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載したが、平成28年度 総括研究報告 診療ガイドライン関係刊行物一覧を下記に示す。

1.  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 診療の手引き 2016 平井豊博、瀬山邦明、巽浩一郎、三嶋理晃、西村正治. 日本呼吸器学会、呼吸不全に関する調査研究班.

2. A nationwide epidemiological survey of

alpha1-antitrypsin deficiency in Japan. Seyama K, Hirai T, Mishima M, Tatsumi K, Nishimura M, The Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. *Respiratory Investigation* 54:201-206,2016.

3. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. Seyama K, Inoue Y, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 194:748-761,2016.

4. LAMを有する成人女性において mTOR 阻害薬は第一選択となりますか？ 林田美江、安藤克利、関谷充晃、瀬山邦明、井上義一、巽浩一郎. *日本呼吸器学会雑誌* 5:166-171,2016.

5. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangioleiomyomatosis: An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database. Hayashida M, Yasuo M, Hanaoka M, Seyama K, Inoue Y, Tatsumi K, Mishima M, The Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. *Respiratory Investigation* 54:193-200, 2016.

6. Efficacy and safety of long-term sirolimus therapy for Asian patients with lymphangioleiomyomatosis. Takada T, Mikami A, Kitamura N, Seyama K, Inoue Y, Nagai K, Suzuki M, Moriyama H, Akasaka K, Tazawa R, Hirai T, Mishima M, Hayashida M, Hirose M, Sugimoto C, Arai T, Hattori N, Watanabe K, Tamada T, Yoshizawa H, Akazawa K, Tanaka T, Yagi K, Young LR, McCormack FX, Nakata K. *Ann Am Thorac Soc* 13(11): 1912-22, 2016.

7. Lung Transplantation for Lymphangioleiomyomatosis in Japan. Ando K, Okada Y, Akiba M, Kondo T, Kawamura T, Okumura M, Chen F, Date H, Shiraishi T, Iwasaki A, Yamasaki N, Nagayasu T, Chida M, Inoue Y, Hirai T, Seyama K, Mishima M, The Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. *PLoS One* 11(1): e0146749, 2016.

#### 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

## アルファ<sub>1</sub>アンチトリプシン欠乏症の日本における全国疫学調査

研究分担者 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

### 研究要旨

$\alpha_1$ アンチトリプシン（Alpha<sub>1</sub>-antitripsin; AAT）欠損症（AAT deficiency; AATD）は、AATがほとんどもしくは全く血清中に存在しない状態である。日本では極めて稀な疾患と信じられているが、全国的な疫学的調査は行われてこなかった。呼吸不全版と日本呼吸器学会（Japan Respiratory Society; JRS）は協同して日本におけるAATDの疫学的調査を実施した。

質問紙を200床以上の病床数を持つ1598の病院に郵送し（精神科病院は除く）、JRSの会員にはEメールにより質問紙を送付した。返信のなかった病院については電話で結果を追跡した。

1467の病院（返答率=91.8%（1467/1598））と114会員から返答があり、14家族の発端者が10病院と1開業医から登録された。うち9人は重症AATDで5人は中等症AATDであった。AATDとともに診断されている呼吸器疾患の内訳は、11人が慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Lung Disease; COPD）、1人がCOPDと気管支拡張症、1人が気流閉塞のない肺気腫、残りの1人が気流閉塞のない気管支拡張症であった。SERPINA1遺伝子変異検索は7症例に行われており、そのうち6症例（85.7%）がSiiyamaホモ接合型であった。本調査結果からの統計学的な日本でのAATD有病率は、95%信頼区間で24人となる。AATDに対する追加治療が自身の患者に対して必要か否かの質問については、10病院中の6人の内科医（60%）が健康保険で保障されるのであれば行うと肯定的に答えている。

今回の全国的な調査により、日本におけるAATDが非常に稀な疾患であると明らかになった。治療にあたっている10人の内科医のうち6人が、健康保険でカバーされるのであれば追加治療を提供すると返答した。

### 共同研究者

平井豊博、三嶋理晃、巽浩一郎、西村正治、呼吸不全調査研究班

#### A. 研究目的

$\alpha_1$ アンチトリプシン（Alpha<sub>1</sub>-antitripsin; AAT）欠損症（AAT deficiency; AATD）は、AATがほとんどもしくは全く血清中に存在しない状態である。日本では極めて稀な疾患と信じられているが、全国的な疫学的調査は行われてこなかった。呼吸不全版と日本呼吸器学会（Japan Respiratory Society;

JRS）は協同して日本におけるAATDの疫学的調査を実施した。

#### B. 研究方法

質問紙を200床以上の病床数を持つ1598の病院に郵送し（精神科病院は除く）、JRSの会員にはEメールにより質問紙を送付した。返信のなかった病



院については電話で結果を追跡した。

### C. 研究結果

1467 の病院 ( 返答率 = 91.8% (1467/1598) ) と 114 会員から返答があり ,14 家族の発端者が 10 病院と 1 開業医から登録された。うち 9 人は重症 AATD で 5 人は中等症 AATD であった。AATD とともに診断されている呼吸器疾患の内訳は ,11 人が慢性閉塞性肺疾患 ( Chronic Obstructive Lung Disease; COPD ), 1 人が COPD と気管支拡張症 , 1 人が気流閉塞のない肺気腫 , 残りの 1 人が気流閉塞のない気管支拡張症であった。SERPINA1 遺伝子変異検索は 7 症例に行われており , そのうち 6 症例 ( 85.7% ) が Siiyama ホモ接合型であった。本調査結果からの統計学的な日本での AATD 有病率は , 95%信頼区間で 24 人となる。AATD に対する追加治療が自身の患者に対して必要か否かの質問については , 10 病院中の 6 人の内科医 ( 60% ) が健康保険で保障されるのであれば行うと肯定的に答えてい

る。

### D. 考察と結論

今回の全国的な調査により , 日本における AATD が非常に稀な疾患であると明らかになった。治療にあたっている 10 人の内科医のうち 6 人が , 健康保険でカバーされるのであれば追加治療を提供すると返答した。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

Seyama K, Hirai T, Mishima M, Tatsumi K, Nishimura M; Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. A nationwide epidemiological survey of alpha1-antitrypsin deficiency in Japan. *Respir Investig* 54(3): 201-206, 2016.

アメリカ胸部疾患学会/日本呼吸器学会公式臨床ガイドライン：  
リンパ脈管筋腫症の診断と管理

研究分担者 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 センター長

研究要旨

ATS と JRS がスポンサーとなり、LAM 専門家（22 人呼吸器科医、2 人病理医、1 放射線科医、1 泌尿器科医、1 分子生物学者）によりグレーディング法に基づき LAM 診療ガイドラインが作成された。2008 年から 2015 年の間会議を実施した。（結論）過去の 10 年ほどの間に LAM の臨床的な管理は劇的に進歩した。有用な診断バイオマーカーは一部の患者で生検をしなくても良くなった。そして有効な治療法が開発された。これらの実施は強い推奨である。ガイドライン作製委員会は、一定の利点を認める、明確なエビデンスが無いため、ドキシサイクリン療法と抗ホルモン療法を行わない事を推奨する。臨床医は LAM 患者の管理推奨に直面する臨床医は治療のプランを個別化しなければならない。しかし、エビデンスにもとづく方法は一般的に介入の効果を推定するには信頼性が低い。

共同研究者

ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis

A. 研究目的

ATS と JRS がスポンサーとなり、LAM 専門家(22 人呼吸器科医、2 人病理医、1 放射線科医、1 泌尿器科医、1 分子生物学者)によりグレーディング法に基づき LAM 診療ガイドラインが作成された。2008 年から 2015 年の間会議を実施した。

明確なエビデンスが無いため、ドキシサイクリン療法と抗ホルモン療法を行わない事を推奨する。

臨床医は LAM 患者の管理推奨に直面する臨床医は治療のプランを個別化しなければならない。しかし、エビデンスにもとづく方法は一般的に介入の効果を推定するには信頼性が低い。

D. 結論

過去の 10 年ほどの間に LAM の臨床的な管理は劇的に進歩した。有用な診断バイオマーカーは一部の患者で生検をしなくても良くなった。そして有効な治療法が開発された。これらの実施は強い推奨である。ガイドライン作製委員会は、一定の利点を認める、

E. 研究発表

1. 論文発表

Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG,

Steagall WK, Johnson SR, Sahn SA, Ryu JH, Strange C, Seyama K, Sullivan EJ, Kotloff RM, Downey GP, Chapman JT, Han MK, D'Armiento JM, Inoue Y, Henske EP, Bissler JJ, Colby TV, Kinder BW, Wikenheiser-Brokamp KA, Brown

KK, Cordier JF, Meyer C, Cottin V, Brozek JL, Smith K, Wilson KC, Moss J; on behalf of the ATS/JRS Committee on Lymphangiomyomatosis. Am J Respir Crit Care Med 194:748-761,2016.

項目	推奨	推奨の強さ	効果推定値における確信性
mTOR 阻害剤治療	LAM患者が呼吸機能の異常/低下を認める場合、経過観察よりもシロリムスの治療を推奨。	強い	中
	問題のある乳糜胸水や腹水などのあるLAM患者では、侵襲的な治療を行う前にシロリムスを用いるべきである。	条件付	極めて低い
ドキシサイクリン治療	LAMの治療にドキシサイクリンは用いるべきでない。	条件付	低い
ホルモン療法	LAMの治療にホルモン療法を用いるべきでない(ホルモン療法はプロゲステロン、GnRHアゴニスト、タモキシフェン選択的エストロゲン受容体調整剤(タモキシフェン、卵巣摘出))。	条件付	極めて低い
診断検査としての VEGF-D	CT検査でLAMとして典型的な嚢胞を認めるものの臨床像、肺外の画像検査で診断を確定できない場合、診断のための生検を考慮する前にVEGF-D検査を推奨する(LAMの診断確定には結節性硬化症、血管筋脂肪腫、乳糜胸水、乳糜腹水、嚢胞性リンパ脈管筋腫)	強い	中

リンパ脈管筋腫症における肺機能低下：難病対策事業による臨床調査個人票からの検討

研究分担者 林田 美江

信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員

研究要旨

リンパ脈管筋腫症（LAM）の治療方針を決定するうえで、肺病変の進行の予測は必要不可欠である。しかしこれまで、日本人 LAM 患者における肺機能の低下速度を予測した報告はない。そこで我々は、2009 年 10 月から 2014 年 3 月までの国内の難病対策事業による臨床調査個人票データベースを用いて、3 回以上のスパイロメトリー結果を含むデータが登録された症例から以下の項目に該当する症例を除外し、選択された 89 症例において肺機能の低下速度を求め、臨床背景との関連を検討した。症例の除外項目は、肺移植術後、期間中の mTOR 阻害薬投与歴、期間中に胸腔ドレナージ、胸膜癒着術、胸腔手術、胸管結紮術のいずれかを受けたもの、とした。

89 症例における FEV<sub>1</sub> の年間変化量の中央値（四分位数）は -46.7 (-95.2; -15.0) mL/yr であった。保存的に加療された期間中の気胸歴は FEV<sub>1</sub> の急な低下と関連した。期間中の妊娠歴は FEV<sub>1</sub> の低下と関連した。FEV<sub>1</sub> の年間低下が予測値の 10% を超える rapid decliners において、全員が 45 歳以下であり若年の傾向がみられた。初回 FEV<sub>1</sub> が予測値の 70% を超える群（Group A）と 70% 以下である群（Group B）に分けた場合、Group A と Group B の FEV<sub>1</sub> 変化量はそれぞれ -37.1 (-88.5; 14.0) mL/yr と -59.2 (-114.7; -27.4) mL/yr であり、Group A に比して Group B の低下が有意に大きかった。

FEV<sub>1</sub> が予測値の 70% 以下である場合、その後の FEV<sub>1</sub> の低下はより大きいことが予想され、治療の必要性が高いと考えられる。しかし、肺機能の低下速度には大きな個人差があり、各個人におけるモニタリングが重要である。

共同研究者

林田美江、安男将法、花岡正幸、瀬山邦明、井上義一、巽浩一郎、三嶋理晃、呼吸不全調査研究班

A. 研究目的

リンパ脈管筋腫症（LAM）の治療方針を決定するうえで、肺病変の進行の予測は必要不可欠である。しかしこれまで、日本人 LAM 患者における肺機能の低下速度を予測した報告はない。

そこで我々は、2009 年 10 月から 2014 年 3 月までの国内の難病対策事業による臨床調査個人票データベースを用いて、3 回以上のスパイロメトリー結果を含むデータが登録された症例から以下の項目に該当する症例を除外し、選択された 89 症例において肺機能の低下速度を求め、臨床背景との関連を検討した。症例の除外項目は、肺移植術後、期

B. 研究方法

間中の mTOR 阻害薬投与歴、期間中に胸腔ドレナージ、胸膜癒着術、胸腔手術、胸管結紮術のいずれかを受けたもの、とした。

#### C. 研究結果

89 症例における FEV<sub>1</sub> の年間変化量の中央値(四分位数)は-46.7(-95.2; -15.0)mL/yr であった。保存的に加療された期間中の気胸歴は FEV<sub>1</sub> の急な低下と関連した。期間中の妊娠歴は FEV<sub>1</sub> の低下と関連した。FEV<sub>1</sub> の年間低下が予測値の 10%を超える rapid decliners において、全員が 45 歳以下であり若年の傾向がみられた。初回 FEV<sub>1</sub> が予測値の 70%を超える群 (Group A) と 70%以下である群 (Group B) に分けた場合、Group A と Group B の FEV<sub>1</sub> 変化量はそれぞれ-37.1 (-88.5; 14.0) mL/yr と-59.2 (-114.7; -27.4) mL/yr であり、Group A に比して Group B の低下が有意に大きかった。

#### D. 考察と結論

FEV<sub>1</sub> が予測値の 70%以下である場合、その後の FEV<sub>1</sub> の低下はより大きいことが予想され、治療の必要性が高いと考えられる。しかし、肺機能の低下速度には大きな個人差があり、各個人におけるモニタリングが重要である。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hayashida M, Yasuo M, Hanaoka M, Seyama K, Inoue Y, Tatsumi K, Mishima M; Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangiomyomatosis: An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database. *Respir Investig* 54(3):193-200, 2016.

## アジア人リンパ脈管筋腫症患者における長期シロリムス投与の効果と安全性

研究分担者 林田 美江

信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員

### 研究要旨

ランダム化比較臨床試験においてシロリムスの12か月間の投与によってLAM患者の肺機能は安定化することが示された。しかしながら投与が中止された後の肺機能の低下からは、疾患の進行を抑制するためには投与の継続が必要であることが示唆された。そこで、アジア人LAM患者における長期シロリムス投与の耐久性と忍容性を明らかにすることを目的として研究を施行した。日本の9施設において63例の女性LAM患者に対するシロリムス投与の安全性と有効性に関する単一群非盲検医師主導臨床試験を行った。被験者は2年間のシロリムス投与を受け、血中トラフ濃度が5-15ng/mlに維持されるように投与量の調節を行った。52例（82.5%）が全経過中平均80%以上の薬剤コンプライアンスで内服を継続した。有害事象の発生数は最初の6ヶ月間において最も多く、その後の試験期間を通して頻度の減少がみられた。1549件の有害事象のうち、27件は重篤有害事象に分類され、3例の薬剤性肺障害が含まれた。薬剤性肺障害は、投与中止と1例におけるステロイド投与により、いずれも改善が得られた。その他の重篤な有害事象として、急性呼吸不全を伴う気管支炎、小腸閉塞、外傷性血気胸、帯状疱疹などがみられたが、生命を脅かすものではなかった。頻度の高い有害事象は、口内炎、鼻咽頭炎、上気道炎、ざ瘡様皮疹、頭痛であった。有害事象は投与量の減量によって改善する傾向がみられた。その他、新たに発生した高コレステロール血症は30例（48%）、小赤血球症は10例（16%）、体重減少は33例（52%）、治療を要する血圧上昇は5例（8%）にみられた。全体としてのFEV<sub>1</sub>およびFVC、QOL指標は全試験期間において安定していたが、乳び胸の合併歴がある患者群においてはベースラインに比して2年後の肺機能の改善がみられた。アジア人LAM患者における長期間のシロリムス投与により3例の薬剤性肺障害を含む多くの有害事象がみられたが、ほとんどの症例は良好な薬剤コンプライアンスで2年間の内服を継続し、安定したQOLおよび肺機能が示された。

### 共同研究者

高田俊範、三上礼子、北村信隆、瀬山邦明、井上義一、長井桂、鈴木 雅、森山 寛史、赤坂圭一、田澤立之、平井 豊博、三嶋理晃、林田 美江、広瀬 雅樹、杉本親寿、新井徹、服部 登、渡辺憲太郎、玉田 勉、吉澤弘久、赤澤 宏平、田中崇裕、八木 圭太、Lisa R. Young、Francis X. McCormack、中田光

### A. 背景

ランダム化比較臨床試験においてシロリムスの12か月間の投与によってLAM患者の肺機能は安定

化することが示された。しかしながら投与が中止された後の肺機能の低下からは、疾患の進行を抑制するためには投与の継続が必要であることが示唆され

た。

## B. 目的

アジア人 LAM 患者における長期シロリムス投与の耐久性と忍容性を明らかにすること。

## C. 方法

日本の9施設において63例の女性LAM患者に対するシロリムス投与の安全性と有効性に関する単一群非盲検医師主導臨床試験を行った。被験者は2年間のシロリムス投与を受け、血中トラフ濃度が5-15ng/mlに維持されるように投与量の調節を行った。

## D. 結果

52例(82.5%)が全経過中平均80%以上の薬剤コンプライアンスで内服を継続した。有害事象の発生数は最初の6ヶ月間において最も多く、その後の試験期間を通して頻度の減少がみられた。1549件の有害事象のうち、27件は重篤有害事象に分類され、3例の薬剤性肺障害が含まれた。薬剤性肺障害は、投与中止と1例におけるステロイド投与により、いずれも改善が得られた。その他の重篤な有害事象として、急性呼吸不全を伴う気管支炎、小腸閉塞、外傷性血気胸、帯状疱疹などがみられたが、生命を脅かすものではなかった。頻度の高い有害事象は、口内炎、鼻咽頭炎、上気道炎、ざ瘡様皮疹、頭痛であった。有害事象は投与量の減量によって改善する傾向がみられた。その他、新たに発生した高コレステロール血症は30例(48%)、小赤血球症は10例(16%)、体重減少は33例(52%)、治療を要する血圧上昇は5例(8%)にみられた。全体としてのFEV<sub>1</sub>およびFVC、QOL指標は全試験期間において安定していたが、乳び胸の合併歴がある患者群においてはベースラインに比して2年後の肺機能の改善

がみられた。

## E. 結論

アジア人 LAM 患者における長期間のシロリムス投与により3例の薬剤性肺障害を含む多くの有害事象がみられたが、ほとんどの症例は良好な薬剤コンプライアンスで2年間の内服を継続し、安定したQOLおよび肺機能が示された。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

Takada T, Mikami A, Kitamura N, Seyama K, Inoue Y, Nagai K, Suzuki M, Moriyama H, Akasaka K, Tazawa R, Hirai T, Mishima M, Hayashida M, Hirose M, Sugimoto C, Arai T, Hattori N, Watanabe K, Tamada T, Yoshizawa H, Akazawa K, Tanaka T, Yagi K, Young LR, McCormack FX, Nakata K. Efficacy and safety of long-term sirolimus therapy for asian patients with lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc* 13(11): 1912-22, 2016.

本邦におけるリンパ脈管筋腫症への肺移植の検討

研究分担者 伊達 洋至

京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科 教授

研究要旨

肺移植は進行したリンパ脈管筋腫症（LAM）の根治的治療法として確立されている。しかしながら、これまで mTOR 阻害薬（シロリムス）を投与した患者の移植登録後の予後や肺移植の状況についての報告はない。そこで我々は、1999 年から 2013 年までの間に 6 移植施設から日本臓器移植ネットワークに登録された 98 名の LAM 患者のデータを後方視的に解析した。

98 名全員が女性で、症状発現時および診断時の平均年齢はそれぞれ 32.1 歳、34.2 歳であった。移植登録時の平均年齢は 39.5 歳で、診断から登録までの平均期間は 5.3 年であった。2014 年 3 月時点で 57 名（58%）の患者に移植が施行された。肺移植施行時の平均年齢は 41.8 歳で、登録から移植までの期間（中央値）は 969 日であった。一方、32 名（33%）が登録待機中で（active status: 20 名、inactive status: 12 名）また 9 名（9%）が待機中に死亡した。肺移植後の観察期間（中央値）は 1,085 日であった。観察期間中の生存率は 1 年後で 82.5%、3 年後で 82.5%、5 年後及び 10 年後の生存率は 73.7% であった。98 名のうち 21 名に inactive status の既往があり、21 名中 8 名が肺移植を受けた。シロリムス治療を受けている割合は inactive status の既往を持つ群がもたない群に比較して有意に高かった（14 / 21 名（67%）vs. 4 / 77 名（5%）， $p < 0.001$ ）。2014 年 3 月時点でまだ inactive にある 12 名中 9 名の患者で待機リスト登録前または登録待機中にシロリムスが開始され、その後も継続されていた。

肺移植は進行 LAM 患者における十分な治療オプションである。また、シロリムスの投与は肺移植前の LAM 患者の状態を改善する可能性がある。

共同研究者

安藤克利、岡田克典、秋葉美紀、近藤丘、河村知裕、奥村明之進、Fengshi Chen、白石武史、岩崎明憲、山崎直哉、長安武、千田雅之、井上義一、平井豊博、瀬山邦明、三嶋理晃、呼吸不全調査研究班



#### A. 研究目的

肺移植は進行したリンパ脈管筋腫症 (LAM) の根治的治療法として確立されている。しかしながら、これまで mTOR 阻害薬 (シロリムス) を投与した患者の移植登録後の予後や肺移植の状況についての報告はない。

#### B. 研究方法

そこで我々は、1999 年から 2013 年までの間に 6 移植施設から日本臓器移植ネットワークに登録された 98 名の LAM 患者のデータを後方視的に解析した。

#### C. 研究結果

98 名全員が女性であり、症状発現時および診断時の平均年齢はそれぞれ 32.1 歳、34.2 歳であった。移植登録時の平均年齢は 39.5 歳で、診断から登録までの平均期間は 5.3 年であった。2014 年 3 月時点で 57 名 (58%) の患者に肺移植が施行された。肺移植施行時の平均年齢は 41.8 歳で、登録から移植までの期間 (中央値) は 969 日であった。一方、32 名 (33%) が登録待機中 (active status: 20 名 (20%)、inactive status: 12 名 (12%)) で、また 9 名 (9%) が待機中に死亡した。

肺移植後の観察期間 (中央値) は 1,085 日であった。観察期間中の生存率は 1 年後で 82.5%、3 年後で 82.5%、5 年後及び 10 年後の生存率は 73.7% であった。

98 名のうち 21 名が inactive status の既往があ

り、21 名中 8 名が肺移植を受けた。シロリムス治療を受けている割合は inactive status の既往をもつ群はもたない群に比較して有意に高かった (14 / 21 名 (67%) vs 4 / 77 名 (5%),  $p < 0.001$ )。2014 年 3 月時点でまだ inactive にある 12 名中 9 名の患者で待機リスト登録前または登録待機中にシロリムスが開始され、その後も継続されていた。

肺移植を受けた患者 (57 名) の移植登録後の予後は移植待機の患者 (41 名) の移植登録後の予後と比べて良い傾向であった。 ( $p = 0.053$ )

#### D. 考察と結論

肺移植は進行 LAM 患者における十分な治療オプションである。また、シロリムスの投与は肺移植前の LAM 患者の状態を改善する可能性がある。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

K Ando, Y Okada, M Akiba, T Kondo, T Kawamura, M Okumura, F Chen, H Date, T Shiraishi, A Iwasaki, N Yamasaki, T Nagayasu, M Chida, Yo Inoue, T Hirai, K Seyama, M Mishima, Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis in Japan. PLoS One 2016;11(1):014674