

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

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

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

難治性呼吸器疾患および肺高血圧症に関する横断的・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。2017 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) α -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関係するエビデンス (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】(五十音順)

井上 義一 国立井上 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
植田 初江 国立循環器病研究センター病理部 部長
大郷 剛 国立循環器病研究センター病院心臓血管内科部門肺循環科
葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授
木村 弘 日本医科大学大学院医学研究科 肺循環・呼吸不全先端医療学 寄附講座教授
近藤 康博 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 部長
坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学 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
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
多田 裕司 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師
伊達 洋至 京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学 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
田村 雄一 国際医療福祉大学医学部 循環器内科 准教授
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
辻野 一三 北海道大学病院 内科 I 特任教授
津島 健司 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 特任教授
寺田 二郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
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
西村 正治 北海道大学大学院医学研究院・医学院 呼吸器内科学 教授
花岡 正幸 信州大学学術研究院医学系医学部 内科学第一教室 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
平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 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

吉川 雅則 奈良県立医科大学 内科学第二講座 病院教授

吉田 雅博 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授

A. 研究目的

難治性呼吸器疾患および肺高血圧症に関する横断的・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」に関して学術的進歩に合わせて年度毎の評価、また年度毎の「診療ガイドラインの作成 / 更新」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。研究を遂行することにより、「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

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症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) α -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)

これら対象疾患に関して、診療ガイドライン WG を作成して、診療ガイドラインに役立つエビデンスの創出、そして世界 / 日本からのエビデンスに関する討議を継続的に施行している。

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」は、1) 肺・気道系疾患 (α -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)、4) 呼吸調節異常を基盤として発症する疾患 (肺胞低換気症候群) 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、患者会との連携をとっている。また、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 29 年度診療ガイドライン / 診療の手引き策定に関する討議を行った。研究結果概要の一部を示す。

(1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

PAH を含む「肺高血圧症治療ガイドライン」を 2018 年に上梓するべく討議を行った。

JAPHR (PAH などの肺高血圧症)、JRPMS (呼吸器疾患に伴う肺高血圧症) を日本肺高血圧・肺循環学会認定のレジストリーとして、症例収集を継続している。JAPHR からの PAH の治療と予後に関する論文を *Circ J* 2018;82:275-282 にて公表、さらに PAH 症例に関する遺伝子解析論文を *Oncotarget* 2017; 8: 74917-74926 に公表した。

PAH に関する患者向け市民公開講座を、日本肺高血圧・肺循環学会と連携して、平成 29 年 6 月 17 日、東京の砂防会館にて市民公開講座を開催した。また、その内容は平成 29 年 8 月 5 日、毎日新聞に誌面掲載された。

(2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

CTEPH 診療ガイドラインの策定に取り組んだ。

CTEPH を含む「肺高血圧症治療ガイドライン」を 2018 年に上梓するべく討議を行った。

CTEPH に対する BPA 治療の前向き登録研究を AMED 研究班にて構築した。

(3) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

2017 年度は、「肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH) 診療ガイドライン」を Minds の基準に沿って作成、上梓した。

PVOD/PCH を含む「肺高血圧症治療ガイドライン」を 2018 年に上梓するべく討議を行った。

(4) 肺胞低換気症候群 (AHS)

AHS は睡眠時無呼吸症候群 (SAS) を除外診断する必要がある。しかし、SAS 診療ガイドラインが日本においては策定されていないため、その作成に取り組んでいる。

平成 29 年 4 月 30 日、国立オリンピック記念青少年総合センターで開催した全国 CCHS (先天性中枢性低換気症候群) 医療カンファレンスにて討議を行った。CCHS (先天性中枢性低換気症候群) 研究班および患者会と連携し、AHS の一亜型としての CCHS に関して、指定難病検討委員会に疾患概要の変更として申請した。疾患概要および重症度分類の表現を一部修正したため、総括報告書に添付する。

(5) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

米国呼吸器学会 / 日本呼吸器学会合同によるリンパ脈管筋腫症 (LAM) 診療ガイドラインを、2016 年度 *Am J Respir Crit Care Med* に公表している。2017 年度 LAM 診療ガイドライン part 2 が、*Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1337-1348 に公表された。

平成 29 年 10 月 8 日に CIVI 研修センター新大阪にて、第 2 回 LAM 研究会 ~ 日本の LAM 診療と研究の発展に向けて ~ が開催された。また、同日、J-LAM の会主催の LAM フォーラム (LAM 患者と支援者の会) が開催された。

(6) α -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

稀少肺疾患登録制度を利用して、AATD レジストリーシステムの構築を行った。

(7) オスラー病 (AATD)

平成 29 年 6 月 18 日、大阪大学中之島センターで HHT JAPAN 2017 (第 4 回日本 HHT 研究会) が「日本のオスラー病診療の向上を目指して」をテーマとして開催された <http://hhtjapan2017.kenkyuukai.jp/>。

D. 考察

(1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

・日本人 PAH に対するコホート研究

Japan PH Registry (JAPHR) のデータベースをもちいて、本邦の肺動脈性肺高血圧症患者における予後の解析を行った。JAPHR に登録された Incident case : 108 例のコホートにおいては、3 年生存率が 95% 以上となっており諸外国と比較してきわめて良好な予後であることがわかった。その要因として、初期から 2 剤以上の併用療法を行っている割合が 31.5% であり、従来の単剤治療から徐々に治療を追加していくやり方とは異なる治療方針で治療が行われていることが明らかになった。また 2 点目としてエボプロステノールの持続静注療法を行っている患者の初期ターゲット用量を評価したところ、平均で 40 ng/kg/min 前後の投与量であり、これも従来の欧米の報告が 10~20 ng/kg/min のものが多いことを鑑みると高用量で用いられていることが判明した。日本の診療ガイドラインに付与しうる日本からのエビデンス創出である。(Circ J 2017;82;275-282)

・日本人 PAH 遺伝子解析

特発性肺動脈性肺高血圧 (IPAH) には 2000 年より *BMPR2* および *ACVRL1* と呼ばれる遺伝子に変異を持つ遺伝性肺動脈性肺高血圧 (HPAH) の存在が報告されてきた。しかし HPAH の頻度は、海外の報告では IPAH の 10~30% に過ぎず、また *BMPR2/ACVRL1* 遺伝子変異の保有者であっても発症者はその 20% 程度と言われている。一方、わが国 IPAH 患者における遺伝子変異例の頻度や保因者の発症率に関しては、少数の研究施設で個々に実施されているが、これらの集計結果報告はない。2016 年末の時点において、IPAH 患者に対し遺伝子変異の検索を開始し、100 例程度の検査は終了した。そこで *BMPR2/ACVRL1* 遺伝子変異の頻度と臨床症状 (予後を含む) との対比を行うことにより、日本人の IPAH 発症に関わる遺伝子変異の役割を検証した。(Oncotarget 2017; 8: 74917-74926.)

(2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対する経皮的バルーン肺動脈形成術 (BPA) の安全性と有用性の検討を多施設レジストリー研究にて行った。BPA に関する日本から海外へのエビデンス配信は、日本の診療ガイドラインに付与しうる日本からのエビデンス創出になる。CTEPH の治療は、中枢型 CTEPH に対する肺動脈血栓内膜摘除術 (PEA) しか存在せず、末梢型 CTEPH の治療は病状悪化予防のための抗凝固療法と、右心不全に対する利尿薬/強心薬しか存在しなかった。日本が主導する形で BPA が PEA の適用が無い末梢型 CTEPH に対し行われる様になり、治療効果も PEA と比較可能なレベルまで改善し、BPA に伴う重篤な合併症は PEA より少ない可能性も高い。BPA は当初 PEA の適用がない比較的重症で末梢型 CTEPH に局限して実施されてきたが、最近では中枢型であっても高齢や他臓器合併症のある高リスク CTEPH や、肺血行動態が軽症な CTEPH も対象となるなど、BPA の適用範囲が拡大しつつある。7 施設における 308 症例に対して BPA 1408 施術を施行した。データは後ろ向きに臨床効果と合併症を検討した。BPA を達成しえた 249 症例では 1154 施術後に血行動態の改善が得られた。右心カテーテルにて経過観察しえた 196 症例では、BPA 治療後、平均肺動脈圧が 43.2 ± 11.0 から 24.3 ± 6.4 mmHg に改善した。さらに肺血管拡張薬 / 酸素療法の経過観察にて 22.5 ± 5.4 mmHg に改善した。合併症は 511 症例 (36.3%) (肺障害 17.8%、喀血 14.0%、肺動脈損傷 2.9% など) に認められた。12 例 (3.9%) が経過観察中に死亡しており、8 例は BPA 後 30 日以内に死亡していた。全症例を対象とした時、BPA 術後 1~2 年の生存率は 94.5% (95%CI: 93.7 98.4%) であり、3 年後の生存率は 94.5% であった。(Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2017; 10:e004029)

(3) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症 (pulmonary veno-occlusive disease: PVOD / pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH) は肺高血圧症を呈する極めてまれな疾患であり、臨床所見のみでは肺動脈性肺高血圧症 (PAH) との鑑別が困難である。そのため PVOD/PCH に対する薬物療法として、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬 (プロスタグランジン 12 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬) の効果を示す報告が散見される。その一方で、肺水腫の誘発など重篤な合併症の報告もある。そのため、同治療を施行しない場合と比較して、または治療の前後を比較して、生存期間、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、合併症 (肺水腫など) など、その効果について明らかにする必要がある。

CQ PVOD/PCH 患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？

推奨：PVOD/PCH 症例における選択的肺血管拡張薬 (プロスタグランジン 12 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬) の使用は、肺高血圧症の治療経験豊富な施設でのみ使用されることを提案する (GRADE: 2D、推奨の強さ「弱い推奨」/ エビデンスの確信性「非常に低」)。

付帯事項：PVOD/PCH 症例において、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬が有効であったとの報告がある一方、肺動脈の拡張により毛細血管静水圧が上昇し、肺水腫が誘起されるリスクがある。基本的には移植までの橋渡しとして、肺高血圧症の治療経験豊富な施設でのみ使用が検討される。

(4) 肺胞低換気症候群 (AHS)

睡眠関連低換気障害 (sleep related hypoventilation disorders) には以下の 6 病態が含まれる。1) 肥満低換気症候群、2) 先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS)、3) 視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気、4) 特発性中枢性肺胞低換気症候群、5) 薬剤や物質による睡眠関連低換気、6) 身体障害による睡眠関連低換気。これらの中で、3) 5) 6) を除外し、1) 肥満低換気症候群の一部 (覚醒時の肺胞低換気が CPAP による治療でも改善しない場合)、2) CCHS、及び 4) 特発性中枢性肺胞低換気症候群については、肺胞低換気の主たる病態として呼吸調節系の異常が強く疑われる場合を肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS) とする。肥満低換気症候群における覚醒時の肺胞低換気は肥満の存在とは関係しない。肺胞低換気は様々な病態で起こり得るので、二次性肺胞低換気症候群の鑑別をして、AHS の診断をする。難治性稀少性疾患であり、発症機序は不明であるが、呼吸中枢機能異常に関与した睡眠関連低換気 (覚醒から睡眠になると呼吸障害が生じる) 呼吸調節異常 (無意識では生理学的に正常な呼吸状態を維持できない) が病態の主体である。AHS は、呼吸器・胸郭・肺機能上に明らかな異常がない、または軽度の異常があっても AHS の主たる原因とは考えられない、すなわち呼吸調節上の異常が主たる病態で睡眠時に肺胞低換気 (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。

(5) 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 に公表している。2017 年度 LAM 診療ガイドライン part 2 が、Am J Respir Crit Care Med 2017;196:1337-1348 に公表された。

平成 29 年 10 月 8 日に CIVI 研修センター新大阪にて、第 2 回 LAM 研究会 ~ 日本の LAM 診療と研究の発展に向けて ~ が開催された。また、同日、J-LAM の会主催の LAM フォーラム (LAM 患者と支援者の会) が開催された。

(6) α -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

稀少肺疾患登録制度を利用して、AATD レジストリーシステムの構築を行った。

(7) オスラー病 (AATD)

平成 29 年 6 月 18 日、大阪大学中之島センターで HHT JAPAN 2017 (第 4 回日本 HHT 研究会) が「日本のオスラー病診療の向上を目指して」をテーマとして開催された。<http://hhtjapan2017.kenkyuukai.jp/>

E. 結論

平成 29 年度、難治性呼吸器疾患、肺高血圧症に関する横断的・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 30 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

平成 28 年 12 月末に厚生労働省より、青黛により惹起された可能性のある薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に関する注意勧告があった。平成 29 年度、その位置付けに関して検討した。青黛により惹起された薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の発症機序も含めて詳細はまだ未解決のままである。今後の継続的研究が必要と考えられた。

G. 研究発表

「平成 29 年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載したが、平成 29 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. JAPHR からの PAH の治療と予後に関する論文 Circ J 2017;82;275-282
2. JAPHR からの PAH 症例に関する遺伝子解析論文 Oncotarget 2017; 8: 74917-74926.
3. 「肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症診療ガイドライン」
4. ATS/JRS LAM 診療ガイドライン (Am J Respir Crit Care Med 2017;196:1337-1348)

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

1. 概要

睡眠関連低換気障害 (sleep related hypoventilation disorders) には以下の 6 病態が含まれる。1) 肥満低換気症候群、2) 先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS)、3) 視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気、4) 特発性中枢性肺胞低換気症候群、5) 薬剤や物質による睡眠関連低換気、6) 身体障害による睡眠関連低換気。これらの中で、3) 5) 6) を除外し、1) 肥満低換気症候群の一部 (覚醒時の肺胞低換気が CPAP による治療でも改善しない場合)、2) CCHS、及び 4) 特発性中枢性肺胞低換気症候群については、肺胞低換気の主たる病態として呼吸調節系の異常が強く疑われる場合を肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS) とする。肥満低換気症候群における覚醒時の肺胞低換気は肥満の存在とは関係しない。肺胞低換気は様々な病態で起こり得るので、二次性肺胞低換気症候群の鑑別をして、AHS の診断をする。難治性稀少性疾患であり、発症機序は不明であるが、呼吸中枢機能異常に関係した睡眠関連低換気 (覚醒から睡眠になると呼吸障害が生じる) 呼吸調節異常 (無意識では生理学的に正常な呼吸状態を維持できない) が病態の主体である。AHS は、呼吸器・胸郭・肺機能上に明らかな異常がない、または軽度の異常があっても AHS の主たる原因とは考えられない、すなわち呼吸調節上の異常が主たる病態で睡眠時に肺胞低換気 (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。

2. 原因

原因として、呼吸の自動調節 (化学、代謝、行動性呼吸調節) 系の異常、睡眠/覚醒機構の障害が主たるものと考えられている。先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) では PHOX2B 遺伝子変異が病態に関与する。PHOX2B は染色体 4p12 に位置する PHOX2B 遺伝子異常が病因である。PHOX2B 変異の約 90% は exon3 にある 20 ポリアラニン鎖における 4-13 アラニンの伸長変異 (polyalanine repeat expansion mutation: PARM) であり、伸長変異数によって 24PARM (正常の 20 ポリアラニン鎖に 4 アラニンの伸長変異が加わったもの) から 33PARM に分類されている。残り約 10% はミスセンス、ナンセンス、フレームシフト変異などの非アラニン伸長変異 (Non PARM) を認める。CCHS のほとんどは de novo 変異であるが、一部はモザイクの親または軽症例の親からの遺伝例があり常染色体優性遺伝の形式をとる。

3. 症状

睡眠時の低換気が病態の主体であるが、覚醒時にも睡眠低換気の影響が及ぶ。日中の覚醒障害/眠気(過眠)、睡眠時低換気に伴う不眠傾向や中途覚醒などの睡眠障害などが現れることがある。CCHS では自律神経機能異常による諸症状 (巨大結腸症、神経堤細胞由来の神経芽細胞種、不整脈、食道蠕動異常、体温調節障害、発汗異常などの多くの自律神経異常による合併症) が出現することがある。呼吸管理が不十分であるため、もしくは神経系の合併症として、CCHS の小児では発達遅滞を呈する症例も少なくない。成長・罹病期間により日中活動性低下に伴う諸症状が進行し、右心不全の徴候 (呼吸困難、全身の浮腫など) が出現することもある。

4. 治療法

難治性稀少性疾患であり、根治的治療法は確立されていない。CCHS の低換気は有効な治療法がなく、成長によっても改善しない持続性のものである。そのため、適切な呼吸管理により低換気の悪化をできる限り避け、全身臓器への影響を最小限にすることが、患児の quality of life や予後改善において最も重要である。新生児期、乳児期発見の CCHS では、早期から気管切開下での呼吸管理を行うことが推奨される。一部の患者では、24 時間人工呼吸から夜間睡眠時のみ、あるいは成長に伴いマスク換気に移行できる場合もある。

低酸素血症に対しては酸素投与されることがあるが、炭酸ガスナルコースに注意が必要である。呼吸器感染症、麻酔時、鎮静剤投与により、肺胞低換気が急激に進行して、呼吸不全の増悪を誘導することがあり、注意が必要である。CCHS に対する治療としては、気管切開ないしはマスクによる人工呼吸管理、酸素投与、横隔膜ペーシングなどが行われる。

成人の肺胞低換気症候群では、非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) 療法がほとんどの例で有効であるが、根治的治療法でなく対症療法である。特発性中枢性肺胞低換気症候群、CCHS 以外の病態で、睡眠呼吸障害の主体が睡眠時無呼吸であり、且つ持続陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP) 療法で病態が改善される (PaCO₂ が 50 mmHg 未満になる) 場合は AHS には含めない。重症例では、気管切開による呼吸管理/人工呼吸療法が必要になる。外国では横隔神経ペーシングが行われることがあるが、日本ではまれである。

5. 予後

難治性稀少疾患のため、正確な疫学調査は行われていないが、人工呼吸療法 / 非侵襲的換気療法の継続治療が施行されていない場合、夜間の突然死が多いことが報告されている。長期予後は不良と推定される。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 3000 人

2. 発病の機構

CCHS は PHOX2B 遺伝子変異が発病に関係する。それ以外の AHS では特定の遺伝子異常はまだ未解明である。

3. 効果的な治療方法

根治的治療方法はなく、人工呼吸療法 / 非侵襲的換気療法による対象療法が施行されている。

4. 長期の療養

CCHS は遺伝素因に基づく疾患であり、それ以外の AHS も含めて長期管理が必要である。

5. 診断基準

あり (難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

低換気に関する徴候、低換気の程度、治療の必要性を基に重症度分類を行う。

情報提供元

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽浩一郎

「先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) の診断基準・ガイドライン・重症度分類の確立」

研究代表者 東京女子医科大学東医療センター新生児科 教授 長谷川 久弥

<診断基準> Definite、Probable を対象とする。

1) 肥満低換気症候群

A. 症状 / 徴候

睡眠低換気に関する症状/徴候が一つでもある(日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時無呼吸)、重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

B. 検査所見

肺胞低換気の定義は PaCO₂ 値 > 45 mmHg であるが、測定誤差、日内変動などを考慮し、肥満低換気症候群の認定基準は以下とする。以下の 1 および 2 を共に満たすことが必要である。フェノタイプ A: 低換気型、フェノタイプ B: 無呼吸型とする。

1. 覚醒時の動脈血液ガス; PaCO₂ 値 > 50 mmHg、BMI 30kg/m²
2. 終夜睡眠検査(ポリソムノグラフィー: PSG) が診断上必須であり、フェノタイプ A では睡眠中に肺胞低換気を認める。フェノタイプ B では PSG 検査上睡眠時無呼吸が主であり、治療前および CPAP 治療施行後も覚醒時動脈血液ガス PaCO₂ 値 50 mmHg であることが診断に必要である。肥満低換気症候群の原因は呼吸中枢機能異常であり、肥満と関係なく肺胞低換気を呈する。CPAP / NPPV 治療後も肺胞低換気を呈する。肥満症の程度が改善しても、明らかな肺胞低換気(覚醒時動脈血液ガス PaCO₂ 値 50 mmHg) を呈することが肺胞低換気症候群の診断に必要である。

C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別する。

1. COPD、胸郭拘束性疾患など肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気
但し、軽症～中等症 COPD (%FEV₁ ≥ 50%) で PaCO₂ > 55Tor の場合は、肥満低換気症候群の合併を考慮する。%VC が予測値の 60%未満の拘束性換気障害を呈する場合、肥満低換気症候群は除外される。
2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)
SAS で体重減少後および CPAP 治療後も覚醒時 PaCO₂ ≥ 50 mmHg の場合は、肥満低換気症候群の合併を考慮する。通常の SAS は体重減少により一時的な肺胞低換気は改善する。
3. 神経筋疾患: 重症筋無力症
呼吸中枢の異常に関係しうる中枢神経系の器質的病変を有する場合は除外する。
4. 薬剤(呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺) 代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

<診断のカテゴリー>

Definite: A を満たし + B の全てを満たし、C を除外したもの

2) 先天性中枢性低換気症候群(CCHS)

A. 症状 / 徴候

睡眠低換気に関する症状/徴候が一つでもある(日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸)、重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

B. 検査所見

睡眠時に 1) 動脈ライン確保による動脈血液ガス PCO₂、2) 経皮二酸化炭素分圧(TcPCO₂) 3) 呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO₂) の値を測定する。診断のための検査は、1)～3)の中のどれか一つで良い。睡眠時に動脈血液ガス PCO₂ 値ないしは呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO₂) 経皮二酸化炭素分圧(TcPCO₂) の値が 10 分以上 50mmHg を超える(睡眠中に、動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定する、EtCO₂・

TcPCO₂は10分以上連続モニタリングを行い、50mmHgを下回らない)。

C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別する。

1. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患（新生児肺低形成、先天性肺疾患）
2. 肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気
3. 睡眠時無呼吸症候群（SAS）
4. 薬剤（呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺）代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

D. 遺伝学的検査

1. PHOX2B 遺伝子の変異

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）では PHOX2B 変異（アラニン、非アラニン伸長変異）が報告されている。海外では CCHS の診断に PHOX2B 変異が必須である。

< 診断のカテゴリー >

Definite：Aを満たし + Bを満たし + Dを満たし、Cを除外したもの

Probable：Aを満たし + Bを満たし、Cを除外したもの

< 参考所見 >

合併症

・巨大結腸症、神経堤細胞由来の神経芽細胞種、不整脈、食道蠕動異常、体温調節障害、発汗異常などの自律神経異常による合併症の存在は、CCHS の存在を疑う根拠となる。

検査所見

・終夜睡眠検査（ポリソムノグラフィー：PSG）は診断上必須でないが、施行した場合には低呼吸が主である。

・炭酸ガス換気応答試験は、呼吸中枢における炭酸ガスに対する換気応答をみる検査であり、検査が可能な施設において、炭酸ガス換気応答の著明低下を認める場合には、肺胞低換気症候群を疑う強い根拠となる。

治療

・肺胞低換気の程度が軽度な場合は、睡眠時のみの治療でも対処可能である。しかし、重度の場合には、睡眠時・覚醒時共に治療が必要である。

3) 特発性中枢性肺胞低換気症候群

A. 症状 / 徴候

睡眠低換気に関係する症状/徴候が一つでもある(日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸)。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

B. 検査所見

睡眠時に 1) 動脈ライン確保による動脈血液ガス PCO₂、2) 経皮二酸化炭素分圧 (TcPCO₂)、3) 呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO₂) の値を測定する。診断のための検査は、1)～3)の中のどれか一つで良い。睡眠時に測定した 1)～3)の中のどれか一つの値が以下の または を満たす。

10分以上55mmHgを超える(睡眠中に、動脈血液ガスは10分以上の間隔をあけて2回測定する、EtCO₂・TcPCO₂は10分以上連続モニタリングを行い、55mmHgを下回らない)。

10分以上覚醒仰臥位における値と比較して10mmHg以上の上昇を認め、その値が50mmHgを超える

(睡眠中に、動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定、TcPCO₂、EtCO₂ は最低 10 分以上モニタリングを行い 2 回測定する)

診断のための検査は、動脈ライン確保による採血、呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO₂)、経皮二酸化炭素分圧 (TcPCO₂) の中のどれか一つが良い。

C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別し、特発性中枢性肺胞低換気症候群の診断とする。

1. COPD、胸郭拘束性疾患など肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気
2. 睡眠時無呼吸症候群 (SAS)

SAS で CPAP 治療後も覚醒時 PaCO₂ ≥ 50 mmHg の場合は、特発性中枢性肺胞低換気の合併を考慮する。

3. 神経筋疾患：重症筋無力症など

呼吸中枢の異常に関係しうる中枢神経系の器質的病変を有する場合は除外する。

4. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患 (新生児肺低形成、先天性肺疾患)
5. 薬剤 (呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺) 代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

< 診断のカテゴリー >

Probable : A を満たし + B を満たし、C を除外したもの

< 参考所見 >

治療

・肺胞低換気の程度が軽度な場合は、睡眠時のみの治療でも対処可能である。しかし、重度の場合には、睡眠時・覚醒時共に治療が必要である。

< 重症度分類 >

以下の重症度分類を用いて重症度 3 以上を対象とする。

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
	息切れの程度	PaCO ₂	PaO ₂	NPPV/HOT 治療
1	mMRC ≥ 1	PaCO ₂ > 45Torr	問わず	問わず
2	mMRC ≥ 2	A: PaCO ₂ > 50Torr, B: > 52.5 Torr		CPAP/NPPV 継続治療必要

3			PaO ₂ ≤ 70 Torr	CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要
4		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		
<p>自覚症状、動脈血液ガス分析 (PaCO₂、かつ PaO₂)、治療状況の項目全てを満たす最も高い重症度を選択、複数の重症度にまたがる項目については他の項目で判定する。</p> <p>動脈血液ガス分析には、診断基準により覚醒時、睡眠時のいずれかが含まれる。診断基準により、経皮二酸化炭素分圧 (TcPCO₂)、呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO₂) に置き換えが可能である。</p> <p>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。</p> <p>PaCO₂ の項目の A、B は、肥満低換気症候群のフェノタイプ A : 低換気型、フェノタイプ B : 無呼吸型を示す。</p>				

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 1 . 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない (ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
- 2 . 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 3 . 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ものについては、医療費助成の対象とする。

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

リンパ脈管筋腫症の診断と管理：高分解能 CT、経気管支肺生検、胸膜疾患の管理：
アメリカ胸部疾患学会/日本呼吸器学会臨床診療公式ガイドライン 2017

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

共同研究者：

Nishant Gupta, Geraldine A. Finlay, Robert M. Kotloff, Charlie Strange, Kevin C. Wilson, Lisa R. Young, Angelo M. Taveira-DaSilva, Simon R. Johnson, Vincent Cottin, Steven A. Sahn, Jay H. Ryu, Kuniaki Seyama, Yoshikazu Inoue, Gregory P. Downey, MeiLan K. Han, Thomas V. Colby, Kathryn A. Wikenheiser-Brokamp, Cristopher A. Meyer, Karen Smith, Joel Moss, and Francis X. McCormack.

研究要旨

2016年のリンパ脈管筋腫症（LAM）のアメリカ胸部疾患学会/日本呼吸器学会臨床診療公式ガイドライン（Part 1）に引き続くガイドライン（Part 2）である。（1）HRCT 所見のみでの LAM の診断、（2）LAM の病理組織診断としての経気管支肺生検、（3）初回気胸に対する再発予防のための胸膜癒着術、（4）将来の肺移植の禁忌としての胸膜癒着に関する推奨がまとめられた。

A. 研究目的

2016年に紙上発表したリンパ脈管筋腫症（LAM）のアメリカ胸部疾患学会/日本呼吸器学会臨床診療公式ガイドライン（Part 1）に引き続くガイドライン（Part 2）である。本研究班から著者と瀬山邦明博士が参加し、日本呼吸器学会のサポートと承認を経て作成された。高分解能 CT、経気管支肺生検、胸膜疾患の管理に焦点を当てたものである。

B. 研究方法

システマティックレビューを行い、多領域の委員により議論を行った。エビデンスベースに推奨を作成、記述し、GRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation）で評価を行った。

C. 研究結果

ATS/JRS LAM 診療ガイドライン 2017 の推奨のサマリーを下記に示す（翻訳著者）。

項目	推奨	推奨の強さ	効果推定値における確信性
HRCT 所見のみでの LAM の診断	胸部 HRCT で LAM として典型的な嚢胞性変化を認めるが、それ以外に LAM として確定的な所見（臨床、画像、血清学的）が無い場合、HRCT 所見だけで LAM の臨床診断に用いることは推奨しない。	条件付	低い
LAM の病理組織診断としての経気管支肺生検	胸部 HRCT で LAM として典型的な嚢胞性変化を認めるが、それ以外に LAM として確定的な所見（臨床、画像、血清学的）が無い患者で、確定診断が必要な場合、外科的肺生検の前に経気管支肺生検を含む診断的アプローチを推奨する。	条件付	極めて低い
初回気胸に対する再発予防のための胸膜癒着術	我々は初回気胸の LAM 患者に対して、気胸の再発に対して胸膜癒着で介入するまで待つよりも、片肺の胸膜癒着を行う事を推奨する。	条件付	極めて低い
将来の肺移植の禁忌としての胸膜癒着	過去の片肺あるいは両肺の胸膜への処置（胸膜癒着、距膜切除術等）は LAM 患者における肺移植の禁忌とは考えない事を推奨する。	条件付	極めて低い

研究発表論文 2. の著者等らの論文は「LAM の病理組織診断としての経気管支肺生検」に関するクリニカルレビューでエビデンスとして引用された。

D. 考察

2016 年のガイドライン（Part 1）では、(1) 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、(2) 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、(3) LAM の治療にドキシサイクリンは用いるべきでない、(4) 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））、(5) 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）が示された。LAM の診断、治療は進歩しており、今後も更に改訂が必要である。

E. 結論

エビデンスに基づく LAM の診断と治療の推奨を示す事が出来た。

F. 研究発表

[論文]

1. Nishant Gupta, Geraldine A. Finlay, Robert M. Kotloff, Charlie Strange, Kevin C. Wilson, Lisa R. Young, Angelo M. Taveira-DaSilva, Simon R. Johnson, Vincent Cottin, Steven A. Sahn, Jay H. Ryu, Kuniaki Seyama, Yoshikazu Inoue, Gregory P. Downey, MeiLan K. Han, Thomas V. Colby, Kathryn A. Wikenheiser-Brokamp, Cristopher A. Meyer, Karen Smith, Joel Moss, and Francis X. McCormack; on behalf of the ATS Assembly on Clinical Problems. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 196: 1337–1348, 2017

2. Koba T, Arai T, Kitaichi M, Kasai T, Hirose M, Tachibana K, Sugimoto C, Akira M, Hayashi S, Inoue Y. Efficacy and safety of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis: a report of 24 consecutive patients. *Respirology* [online ahead of print] 28 Sept 2017; DOI:10.1111/resp.13190.

[学会発表]

1. 井上義一. リンパ脈管筋腫症: シロリムス治療法の開発と標準化. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会会長特別企画シンポジウム 2017 年 4 月、東京.

2. Yoshikazu Inoue. Lymphangioleiomyomatosis: From mTOR to standardized diagnosis and treatment. Soul National University Hospital (Special Lecture). 2017 年 12 月、ソウル、韓国

日本人の肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者におけるPAH特異的治療薬の有効性と予後解析

研究分担者 木村 弘

日本医科大学大学院医学研究科 肺循環・呼吸不全先端医療学寄附講座 教授

研究要旨

肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に対する近年の薬物治療はupfront併用療法が主流となっている。本研究は日本人のPAH患者におけるPAH特異的治療薬の有効性と予後について、わが国での多施設PAH患者登録（JAPHR）のデータを解析した。2008年から2013年の間に全国8専門施設にて登録された189症例を解析した。1, 2, 3年生存率は各々、97.0%, 92.6%, 88.2%であった。新規治療症例に限ると、33%の症例はupfront併用療法を受けていたが、このコホート群では1, 2, 3年生存率は各々、97.6%, 97.6%, 95.7%であった。upfront併用療法患者では単独療法患者と比較して初回経過観察時の血行動態改善は5.27倍であった。

共同研究者

田村 雄一 国際医療福祉大学医学部 循環器内科
隈丸 拓 東京大学大学院医学系研究科 医療品質評価学講座
佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学
宮田 裕章 東京大学大学院医学系研究科 医療品質評価学講座
小川 愛子 国立病院機構岡山医療センター 臨床検査科
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寄附講座
波多野 将 東京大学大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座
八尾 厚史 東京大学保健・健康推進本部
阿部 弘太郎 九州大学病院 循環器内科
辻野 一三 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
福田 恵一 慶應義塾大学医学部 循環器内科
桑名 正隆 日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学
松原 広己 国立病院機構岡山医療センター 臨床研究部
巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学
Japan PH Registry (JAPHR) Network

A. 研究目的

現状における日本人のPAH患者におけるPAH特異的治療薬の有効性と予後について解析する。

B. 研究方法

わが国における多施設PAH患者登録（JAPHR）のデータとして、2008年から2013年の間に全国8専門施設にて登録された189症例を解析した。

C. 結果

1, 2, 3年生存率は各々、97.0%, 92.6%, 88.2%であった。新規治療症例に限ると、33%の症例は upfront併用療法を受けていたが、このコホート群では1, 2, 3年生存率は各々、97.6%, 97.6%, 95.7%であった。

D. 考察

upfront併用療法患者では、初回フォローアップ時の右心カテーテル検査における血行動態の改善は単独療法患者と比較して5.27倍であった。

E. 結論

わが国の専門施設における最新のデータ解析において、初回アップフロント併用療法の顕著な予後改善効果が示された。本治療法は初回フォローアップの右心カテーテル評価では血行動態の改善を伴っており、古典的なPAH治療レジメンと比較してその有効性が確認された。

F. 研究発表

1. 論文

Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K; Japan PH Registry (JAPHR) Network. Effectiveness and outcome of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2018;82;275-282.

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

日本人の肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者におけるゲノムワイド関連解析

研究分担者 田村 雄一
国際医療福祉大学医学部 循環器内科 准教授

研究要旨

肺動脈性高血圧症(PAH)においては、骨形成タンパク質受容体タイプ 2 遺伝子 (BMP2) の変異が特発性および遺伝性 PAH と関連しているが、その浸透率が低いことから BMP2 以外の他の遺伝的および/または環境要因の存在が示唆されている。本研究では、BMP2 変異とは無関係に PAH に関連する新規疾患関連遺伝因子を同定することを目的とした。

われわれは特発性および遺伝性の PAH を有する 44 人の個体および 2,993 個の対照を含む日本人集団において、ゲノムワイド関連研究(GWAS)を行った。その結果、新しい感受性遺伝子座 PDE1A (DNAJC10) が同定された。同遺伝子座は 2q32.1 に存在し、 $P = 7.9 \times 10^{-9}$ 、オッズ比 = 5.18; 95%CI 1.86-14.42) と有意な疾患関連遺伝子であることが見いだされた。また、組織学的に特発性 PAH 患者の肺動脈末梢の血管平滑筋細胞における PDE1A タンパク質の増加も認められた。

ホスホジエステラーゼ 5(PDE5)阻害剤が特発性および遺伝性の PAH の治療に有効であることを考えると、PDE1A が PAH の新規治療標的である可能性が示唆された。

共同研究者

木村 舞:	慶應義塾大学医学部 循環器内科
佐藤 徹:	杏林大学医学部 循環器内科学
佐野元昭:	慶應義塾大学医学部 循環器内科
福田恵一:	慶應義塾大学医学部 循環器内科
巽浩一郎:	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学
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寄附講座
Christophe Guignabert:	パリ第 11 大学 INSERM UMR999 (フランス)
Marc Humbert:	パリ第 11 大学 INSERM UMR999 (フランス)

A. 研究目的

日本人の PAH 患者におけるゲノムワイド関連解析を行い、日本人における肺高血圧症の発症リスク遺伝子を同定する。

B. 研究方法

特発性および遺伝性 PAH の診断を受けた 44 人の遺伝子および 2,993 個の対照群となる日本人の遺伝子において、ゲノムワイド関連研究 (GWAS) を行った。

C. 結果

最初のスクリーニングにおいて、7つの遺伝子座が疾患関連遺伝子候補として見いだされ、それらに対してバリデーション解析を行ったところ、そのうちの1つである新しい感受性遺伝子座 PDE1A | DNAJC10 が同定された。同遺伝子座は 2q32.1 に存在し、 $P = 7.9 \times 10^{-9}$ 、オッズ比 = 5.18; 95%CI 1.86-14.42) と有意な疾患関連遺伝子であることが見いだされた。また、BMPR2 の変異とは独立して疾患関連遺伝子であることも確認された。

組織学的にヒト特異性 PAH 患者の肺動脈末梢の血管平滑筋細胞における PDE1A タンパク質を免疫染色と QT-PCR で確認したところ、健常コントロール肺と比べて増加が認められた。

D. 考察

ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) が特異性および遺伝性の PAH の肺血管平滑筋において増加しており、PDE5 阻害剤が PAH の治療に有効であることを考えると、今回認められた PDE1A の発現亢進も PAH の発症機序に関与している可能性があり、今後 PDE1A が PAH の新規治療標的となりうる可能性が示唆された。

E. 結論

本邦の PAH 患者における最初の GWAS 研究において、日本人の患者集団においては PDE1A 遺伝子が発症のリスク因子となりうることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Kimura M, Tamura Y, et al. A genome-wide association analysis identifies PDE1A | DNAJC10 locus on chromosome 2 associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension in a Japanese population. *Oncotarget*, 8(43):74917-74926, 2017. PMID 29088834

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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するバルーン肺動脈形成術（BPA）
多施設レジストリー研究

研究分担者 佐藤 徹
杏林大学医学部 循環器内科学 教授

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する経皮的バルーン肺動脈形成術（BPA）の安全性と有用性の検討を多施設レジストリー研究にて行った。右心カテーテルにて経過観察しえた症例では、BPA 治療後、平均肺動脈圧が 43.2 から 24.3mmHg に改善した。合併症は 511 症例 36.3%（肺損傷 17.8%、喀血 14.0%、肺動脈損傷 2.9%など）に認められた。全症例を対象とした時、BPA 術後 1～2 年の生存率は 94.5%（95%CI：93.7 98.4%）であり、3 年後の生存率は 94.5%であった。

共同研究者：小川愛子 国立病院機構岡山医療センター臨床研究部
松原 広己 国立病院機構岡山医療センター臨床研究部、他

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する経皮的バルーン肺動脈形成術（BPA）の安全性と有用性の検討を多施設レジストリー研究にて行った。BPA に関する日本から海外へのエビデンス配信は、日本の診療ガイドラインに付与しうる日本からのエビデンス創出になる。

B. 研究方法

7 施設における 308 症例に対して BPA 1408 施術を施行した。データは後ろ向きに臨床効果と合併症を検討した。

C. 研究結果

BPA を達成しえた 249 症例では 1154 施術後に血行動態の改善が得られた。右心カテーテルにて経過観察しえた 196 症例では、BPA 治療後、平均肺動脈圧が 43.2 ± 11.0 から 24.3 ± 6.4 mmHg に改善した。さらに肺血管拡張薬 / 酸素療法を経過観察にて 22.5 ± 5.4 mmHg に改善した。合併症は 511 症例（36.3%）（肺障害 17.8%、喀血 14.0%、肺動脈損傷 2.9%など）に認められた。12 例（3.9%）が経過観察中に死亡しており、8 例は BPA 後 30 日以内に死亡していた。全症例を対象とした時、BPA 術後 1～2 年の生存率は 94.5%（95%CI：93.7 98.4%）であり、3 年後の生存率は 94.5%であった。

D. 考察

CTEPH の治療は、中枢型 CTEPH に対する肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）しか存在せず、末梢型 CTEPH の治療は病状悪化予防のための抗凝固療法と、右心不全に対する利尿薬 / 強心薬しか存在しなかった。日本が主導する形で BPA が PEA の適用が無い末梢型 CTEPH に対し行われる様になり、治療効果も PEA と比較可能

なレベルまで改善し、BPAに伴う重篤な合併症はPEAより少ない可能性も高い。BPAは当初PEAの適用がない比較的重症で末梢型CTEPHに限局して実施されてきたが、最近では中枢型であっても高齢や他臓器合併症のある高リスクCTEPHや、肺血行動態が軽症なCTEPHも対象となるなど、BPAの適用範囲が拡大しつつある。

E. 結論

CTEPHに対するBPAの多施設共同研究の結果、血行動態の改善が得られた。合併症は高率に認められたが、生存率はPEAと同等であった。BPAはCTEPHに対する有用な治療法の一つになりうる。

F. 研究発表

1. 論文

Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e004029