

別添3 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

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。2018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) 肺胞低換気症候群(AHS)、(6) α_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 国立病院機構近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター 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 肺高血圧先端医療学研究所 特任部長
葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授
木村 弘 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 副院長
坂尾 誠一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 准教授
佐々木 綾子 山形大学医学部 小児科学 准教授
佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学 教授
鈴木 康之 国立成育医療研究センター 手術・集中治療部 部長
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 呼吸器内科学 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
長谷川 久弥 東京女子医科大学 東医療センター 周産期新生児診療部・新生児科 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

早坂 清 山形大学 名誉教授
林田 美江 信州大学医学部付属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 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
福永 興吉 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 准教授
別役 智子 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授
山田 洋輔 東京女子医科大学 東医療センター 周産期新生児診療部・新生児科 准講師
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 国際医療福祉大学医学部 消化器外科学 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_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 30 年度診療ガイドライン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）

平成 30 年度「肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン」を上梓した（www.jpcphs.org/pdf/guideline/lung_guideline.pdf 日本肺高血圧・肺循環学会 HP）。肺高血圧症患者会メンバーを診療ガイドライン委員に加えて、患者目線からの記載も加えた。

「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」を策定中である。

「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」を策定中である。

平成 28 年度採択 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「疾患予後と医療の質の改善を目的とした多領域横断的な難治性肺高血圧症症例登録研究」、および日本肺高血圧・肺循環学会との協力体制の下、肺高血圧症レジストリーを策定、「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。JAPHR からの PAH の治療と予後に関する最初の論文を *Circ J* 2018;82;275-282. に公表した。

平成 30 年度採択 AMED クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業「産学官連携を加速する肺高血圧症患者レジストリ Japan PH Registry の活用研究」と共同で、PAH レジストリ JAPHR、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症レジストリ JRPMS の整備を行い、日本からの肺高血圧症データの質を高め、医療政策に活用しうる知見の収集・活用を通して、肺高血圧症患者 QOL 向上を目指している。

肺高血圧症疾患特異的 PRO 指標 emPHasis-10 日本語版の開発と言語的妥当性に関する論文を日本呼吸器学会雑誌 2018;7:79-84 に公表した。肺高血圧症に対する特異的 QOL の評価が可能になり、今後この QOL 評価表を利用して、治療と肺高血圧症患者 QOL の関係を検討する。

肺高血圧症に関する研究会開催可能な地域において、日本肺高血圧・肺循環学会との協力体制、地域医療機関との連携の下で、肺高血圧症の認知向上活動を行った。また、肺高血圧症の市民向け公開講座を 2018 年 11 月 17 日、千葉市民会館にて開催し、肺高血圧症に関する認知向上に務めた。

(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）診療ガイドライン」を上梓し Minds 認証を受けた。

minds.jcqh.or.jp 発行年月日 2018 年 4 月 20 日（Minds ガイドラインライブラリ）

www.jpcphs.org/pdf/guideline/cteph_guideline.pdf（日本肺高血圧・肺循環学会 HP）

JAPHR（日本肺高血圧症）レジストリの中に CTEPH レジストリを作成し、平成 30 年度 AMED 採択課題「慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する多施設共同レジストリ研究」と協力して、抗凝固薬 DOACs に関する新規治療法の開発に取り組んでいる。

また、平成 29 年度 AMED 採択課題「CTEPH に対する BPA の安全性と有効性に関する多施設レジストリ研究」と協力して、BPA に関するエビデンス構築を目指している。

AMED 採択研究とは別に、CTEPH に対する BPA の systematic review を *Respiratory Investigation* 2018;56:332 に公表し、CTEPH 診療ガイドラインの策定結果の一部を公表した。

2018 年 6 月開催の日本肺高血圧・肺循環学会特別講演、シンポジウムにおいて CTEPH 関係の発表を行っ

た。

(3) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

「肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH) 診療ガイドライン」を平成 29 年度上梓し、Minds の認証を受け公開した (minds.jcqhc.or.jp 発行年月日 2017 年 9 月 10 日 : Minds ガイドラインライブラリ)。平成 30 年度 PVOD/PCH 診療ガイドラインの英語 version を Respiratory Investigation 2018;Nov in press に公表した (日本呼吸器学会雑誌の英語版)。

2018 年 6 月開催の日本肺高血圧・肺循環学会において、PVOD/PCH の疾患概念と診断法についてのパネルディスカッションを行った。

(4) 肺胞低換気症候群 (AHS)

肺胞低換気症候群 (AHS) に関して、平成 29 年度 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た。AHS 認定基準案の改訂が指定難病検討委員会にて認可され (平成 29 年 8 月 3 日)、指定難病 AHS の概要、認定基準、重症度の改訂に沿い、CCHS 研究班と合同で診療ガイドライン策定に取り組んでおり、2018 年 12 月の班会議において議論した。

AHS は睡眠時無呼吸症候群 (SAS) と同病態の重なりがあるため、「SAS 診療ガイドライン」会議を 2019 年 2 月に開催する。2019 年秋に「SAS 診療ガイドライン」を公表する予定である。

2018 年 9 月に、CCHS ファミリー会において、小児科から成人科への患者移行の現状、CCHS 成人患者の現状と成長と共に新たに経験する症状などの討議を行った。

2018 年 11 月、CCHS の市民向け公開講座において「息切れを感じない病気 CCHS を知ろう」を患者会代表の方から発表した。

(5) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

「リンパ脈管筋腫症 (LAM) 診療ガイドライン」第 2 報を、平成 29 年度 JRS (日本呼吸器学会) / ATS (米国呼吸器学会) 合同にて ATS 誌に公表している。この成果を受けて、平成 30 年度、難病プラットフォームからの支援を受け、希少肺疾患登録制度を利用したレジストリシステムを構築した。患者登録可能施設での倫理審査認可後、登録可能となった。

2018 年 10 月 LAM 研究会において、診療経験・研究成果についての意見交換、情報の共有化を行い、LAM 診療の向上を図った。同日、J-LAM の会 (LAM 患者と支援者の会) 主催の LAM フォーラムを開催して、患者視点からの現状に関する討議を行った。

(6) α -1-アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

α -1-アンチトリプシン欠乏症 (AATD) に関して、平成 28 年度に診療の手引きを策定、公表している。平成 30 年度、難病プラットフォームからの支援を受け、希少肺疾患登録制度を利用したレジストリシステムを構築し、患者登録可能施設での倫理審査認可後、登録可能となった。

2018 年日本呼吸器学会学術講演会において、日本人 α -1-アンチトリプシン欠乏症 (AATD) 患者における 1 MP の薬物動態を発表した。

(7) オスラー病 (AATD)

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT) 診療ガイドライン策定に関する議論を継続している。最大の課題は HHT 診断には遺伝子診断が必須であるが、保険収載されておらず、日本での統一したゲノム解析システムの構築が必要である。

平成 30 年度、NPO 日本オスラー病患者会および HHT JAPAN では、HHT Q&A 50 を、オスラー病かもし

れないあなたへ向けて作成した(2018年版 ver.1.4)。

2018年6月、HHT JAPAN 2018をオスラー病診療の進化と深化～難治性遺伝性血管疾患への挑戦～をテーマとして、オスラー病患者会メンバーも参加して議論した。

D. 考察

(1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

・ COPDに伴う肺高血圧症 CQの設定

COPDに伴う肺高血圧症は、COPDの全経過中に発症しうる合併症で、予後悪化に寄与する臨床的に重要な病態である。その薬物療法として、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、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある。限られたRCTを含む臨床研究で選択的肺血管拡張薬の有益性が示唆されているが、長期治療管理の検証を含めて、エビデンスは限られている。選択的肺血管拡張薬の効果判定に利益と不利益(害)を考慮し、適切な臨床指標として、6分間歩行距離、肺血管抵抗、有害事象(ガス交換の悪化)などを評価し、さらに、生存期間への影響などの治療管理の有益性について明らかにする必要がある。患者アウトカムに影響しうる項目に関して、今までに報告された臨床研究のエビデンスを改めて検証し、COPDに伴う肺高血圧症患者における選択的肺血管拡張薬の推奨度を明記して、適切な医療提供をすることが重要である。

CQ1. COPDに伴う肺高血圧症患者において、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

COPDに伴う肺高血圧症患者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、肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用されることを提案する。COPDに伴う肺高血圧症でも、状況・条件によっては選択的肺血管拡張薬の使用を慎重に行うことを考慮することもあるが、専門施設での検討が望ましい(GRADE 2D、推奨の強さ「弱く推奨しない」/エビデンスの確信性「非常に低」)。

付帯事項

COPDに伴う肺高血圧症において、PAHで有効性が示された選択的肺血管拡張薬の効果を示す報告が散見される。その一方で、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある。限られたRCTを含む臨床研究で選択的肺血管拡張薬の有益性が示唆されているが、長期治療管理の検証を含めて、エビデンスは限られている。しかし、重症PH症例にはPAHに喫煙関連 phenotypeとしてのCOPDを併存している場合もあり、registrationによる症例蓄積を積み重ねるとともに、専門施設での治療方針の検討が望ましい。基本的には、肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用が検討される。

・ IP(間質性肺炎)に伴う肺高血圧症 CQの設定

IPに伴う肺高血圧症には、一部の強皮症関連肺高血圧にみられるように疾患特異性として合併する肺高血圧症と、IPの進行とともに合併してくる肺高血圧症とがある。前者は肺高血圧分類において1群とされ肺動脈性肺高血圧症として治療介入が勧められることが多い。一方後者が肺高血圧症分類において3群として位置づけられるものであり、治療介入の是非を検討すべき病態と考えられる。間質性肺炎の悪化時など顕著な低酸素血症を呈している際には低酸素性肺血管攣縮や右心負荷が原因として一時的な肺高血圧状態となっている可能性が高いため、原疾患の治療とともに十分な酸素療法を行い、病態が安定したときに肺高血圧症が合併しているかを評価する必要がある。

慢性のIPが進行した状態に肺高血圧症を合併すると予後不良であることがいわれているが、原疾患の進行が要因なのか、合併症の存在が要因なのかは不明である。しかしIPに肺高血圧症が合併すると呼吸困難は顕著に増強し、予後悪化に寄与する臨床的に重要な病態であることは間違いない。その薬物療法として、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）の効果を検討した報告が散見されるが、いずれも明確な答えに至っていない。またCOPDに伴う肺高血圧症に肺血管拡張薬を投与した際と同様に、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象が懸念される。しかし多くの報告は循環動態への影響に観点を置かれているため、有害事象の検討にまで踏み込まれていないのが現状である。

限られたRCTを含む臨床研究長期治療管理の検証を含めて、エビデンスは限られている。選択的肺血管拡張薬の効果判定に利益と不利益（害）を考慮し、適切な臨床指標として、6分間歩行距離、肺血管抵抗、有害事象（ガス交換の悪化）などを評価し、さらに、生存期間への影響などの治療管理の有益性について明らかにする必要がある。上記項目を今までに報告された臨床研究のエビデンスで改めて検証し、IPに伴う肺高血圧症患者における選択的肺血管拡張薬の推奨度を明記して、適切な医療提供をすることが重要である。

CQ2. IPに伴う肺高血圧症患者において、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

IPに伴う肺高血圧症患者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、肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用されることを提案する。IPに伴う肺高血圧症でも、状況・条件によっては選択的肺血管拡張薬の使用を慎重に行うことを考慮することもあるが、専門施設での検討が望ましい（GRADE 2D、推奨の強さ「弱く推奨しない」/エビデンスの確信性「非常に低」）。

付帯事項

IPに伴う肺高血圧症において、PAHで有効性が示された選択的肺血管拡張薬の効果を示す報告が散見される。その一方で、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある。限られたRCTを含む臨床研究で選択的肺血管拡張薬の有益性が示唆されているが、その多くが肺動脈血管抵抗の改善効果判定のみであり、臨床症状の評価や長期治療管理の検証を含めて、エビデンスは限られている。しかしながら、重症症例にはphenotypeとして肺動脈のリモデリングが生じている可能性があり、registrationによる症例蓄積を積み重ねるとともに、専門施設での治療方針の検討が望ましい。特に薬剤投与に伴い肺水腫が出現した場合に、IPの悪化なのか薬剤投与に伴う合併症なのかの判断に苦慮することが想定される。基本的には、肺高血圧症とIPに対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用が検討される。

・CPFEに伴う肺高血圧症 CQの設定

CPFEの予後が不良である理由の一つとして、COPDやIPと比較して肺高血圧の合併頻度が高いことが挙げられる。一方で、CPFEに伴う肺高血圧症に対する治療介入（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などのPAHで有効性が示された選択的肺血管拡張薬）の報告は、COPDやIPと比較すると極めて少ない。現状では、治療介入に対する利益・不利益（害）に関するエビデンスの評価は困難と言わざるを得ない。一方で、高い頻度で肺高血圧症を合併するため、臨床現場ではPAHに準ずる血管拡張薬の使用の是非が議論されているのも事実である。そこで、CPFEに伴う肺高血圧症に対する治療介入の情報は限られるが、選択的肺血管拡張薬投与に伴う、6分間歩行距離、肺血管抵抗、有害事象（ガス交換の悪化）などの臨床指標の変化を評価することが必要と考える。

CQ3. CPFE に伴う肺高血圧症患者において、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

CPFE に伴う肺高血圧症患者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、肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用されることを提案する。CPFE に伴う肺高血圧症でも、状況・条件によっては選択的肺血管拡張薬の使用を慎重に行うことを考慮することもあるが、専門施設での検討が望ましい（GRADE 2D、推奨の強さ「弱く推奨しない」/エビデンスの確信性「非常に低」）。

(2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）

・CQ1 外科的到達可能な病変を有するCTEPH患者において、肺動脈内膜摘除術（PEA）を行うことは推奨されるか？

外科的到達可能な病変を有するCTEPH患者に対して、PEAが行われるが、施行しない場合と比較して、予後、肺動脈圧、肺血管抵抗、QOLなどから、その効果について明らかにし、さらに手術自体の効果と有害事象を明らかにする必要がある。

推奨

外科的到達可能な病変を有するCTEPH患者において、PEAは生命予後だけでなく、肺血行動態、6分間歩行距離、NYHA/WHO機能分類を改善する。一方、8.2%[5.5,11]（中央値 四分位範囲）の手術関連死亡や遺残肺高血圧などの合併症がみられる。PEAは高度な技術を必要とし、外科医および施設の経験が手術成績に影響する。本邦の経験のある施設からは5%以下の死亡率が報告されている。PEAに熟練した外科医を含む多領域の医師チームにより、治療効果と手術関連死亡や合併症の危険性を勘案した上で手術適応を判断すること、および手術経験のある施設で手術を実施することが推奨される。（GRADE:1C、推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確信性「低い」）

・CQ2 1) 手術適応のない、または2) 術後残存肺高血圧症あり、または3) 再発CTEPH患者において、バルーン肺動脈拡張術（balloon pulmonary angioplasty: BPA）を行うことは推奨されるか？

手術適応のない、または術後残存、再発CTEPH患者に対して、バルーン肺動脈拡張術（balloon pulmonary angioplasty: BPA）が行われるが、施行しない場合やPEAと比較して、予後、肺動脈圧、肺血管抵抗、QOLなどから、その効果について明らかにし、さらにBPA自体の効果と有害事象を明らかにする必要がある。

推奨

手術適応のない、または術後肺高血圧症が残存する、または再発CTEPHにおけるBPAは、手術適応の無い内科治療例に比して、肺血行動態や、6分間歩行距離を改善し、予後を改善する。さらに、その早期死亡率は0~14%と手術例と同等以下であり、本手技に熟練した医師、および外科医を含む多領域チームのもと、専門施設において、リスク、ベネフィットを勘案した上で推奨できる。（GRADE2C、推奨の強さ 弱い推奨）/エビデンスの確信性「低い」）

・CQ3 CTEPH患者において、選択的肺血管拡張薬として可溶性グアニル酸シクラーゼ（リオシグアト）を用いることが推奨されるか？

CTEPH患者の薬物療法として、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬（リオシグアト）がある。それを用いない場合と比較して、6分間歩行距離、肺血管抵抗、臨床増悪までの期間、生存期間などから、その効果について明らかにする必要がある。

推奨

CTEPH 患者における薬物治療として開発された可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトは、1) 手術適応のない、または2) 術後残存肺高血圧症あり、または3) 再発 CTEPH 患者におけるランダム化比較試験においてプラセボ群に比較し優位性を認めるため、その使用を提案する。(GRADE 2A、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「高」)

(3) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review.

Background: There are several medications available to treat pulmonary arterial hypertension (PAH): PAH-targeted drugs. However, in patients with pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis (PVOD/PCH), rare diseases that cause pulmonary hypertension, the effectiveness and safety of vasodilators, including PAH-targeted drugs, are unclear. Methods: We searched English-language publications listed in three electronic databases (PubMed, Cochrane Library, and the Japan Medical Abstracts Society). Reports with efficacy outcomes (survival, improvement in 6-minute walk distance, and pulmonary vascular resistance) and data on development of pulmonary edema after administration of vasodilators to patients with PVOD/PCH were selected (1966 to August 2015).

Results: We identified 20 reports that met our criteria. No randomized controlled or prospective controlled studies were reported. The survival time ranged from 71 minutes to 4 years or more after initiation of vasodilators. Most of the reported cases showed an improvement in the 6-minute walk distance and pulmonary vascular resistance. Pulmonary edema was reported in 15 articles, some cases of which were lethal.

Conclusions: The present study demonstrates the potential efficacy and difficulties in the use of vasodilators in patients with PVOD/PCH; however, drawing a firm conclusion was difficult because of the lack of randomized controlled trials. Further research is needed to ascertain if vasodilator use is beneficial and safe in patients with PVOD/PCH.

(4) 肺胞低換気症候群 (AHS)

睡眠障害国際分類第3版 (ICSD-3)による睡眠関連呼吸障害(sleep related hypoventilation disorders)の分類は下記のとおりである。本研究班の対象疾患は、睡眠関連低換気障害(肺胞低換気症候群の一部)になる。

1. 閉塞性無呼吸障害

閉塞性無呼吸障害(成人)

閉塞性無呼吸障害(小児)

2. 中枢性無呼吸症候群

Cheyne-Stokes呼吸を伴う中枢性無呼吸

Cheyne-Stokes呼吸を伴わない器質的障害による中枢性無呼吸

高山における周期性呼吸による中枢性無呼吸

薬物による中枢性無呼吸

特発性中枢性無呼吸

特発性中枢性無呼吸（小児）
特発性中枢性無呼吸（未熟児）
緊急治療を要する中枢性無呼吸

3. 睡眠関連低換気障害（肺胞低換気症候群の一部）

肥満低換気症候群
先天性中枢性肺胞低換気症候群
（Congenital central alveolar hypoventilation syndrome : CCHS）
視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気
特発性中枢性低換気
薬剤や物質による睡眠関連低換気
身体障害による睡眠関連低換気

4. 睡眠関連低酸素血症障害

(5) リンパ脈管筋腫症（LAM）

(6) α -アンチトリプシン欠乏症（AATD）

難病プラットフォームのレジストリーシステムを使用して、LAM および AATD の登録制度を開始した。

(7) オスラー病（HHT）

現在 HHT において明らかにされている遺伝子変異は、HHT1: endoglin、HHT2: ACVRL1(ALK)、SMAD4 の 3 遺伝子である。欧米ではこの 3 つの遺伝子変異を有さない HHT 症例が約 20%とされている。日本の臨床研究では、HHT 患者の 90%が endoglin（HHT1）あるいは ACVRL1（HHT2）のいずれかを有していると報告されている。SMAD4 遺伝子変異は、若年性大腸ポリポシスを合併した HHT 患者に同定されているが、その頻度は極めて低いのが実情である。日本では約 10%の HHT 患者の原因遺伝子が未知である。

E. 結論

平成 30 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」を実施した。これらの結果はさらに平成 31 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

特記すべき事項なし

G. 研究発表

「平成 30 年度研究成果の刊行に関する一覧表」に研究班からの主な論文を記載した。平成 30 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. 平成 30 年度「肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン」を上梓した

（www.jpcphs.org/pdf/guideline/lung_guideline.pdf 日本肺高血圧・肺循環学会 HP）

2. 「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン」を上梓し Minds 認証を受けた。

minds.jcqhc.or.jp 発行年月日 2018 年 4 月 20 日（Minds ガイドラインライブラリ）

www.jpcphs.org/pdf/guideline/cteph_guideline.pdf（日本肺高血圧・肺循環学会 HP）

3. 平成 30 年度 PVOD/PCH 診療ガイドラインの英語 version を Respiratory Investigation 2018;Nov in press に公表した（日本呼吸器学会雑誌の英語版）

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

総括研究報告書

リンパ脈管筋腫症における膠原病合併と抗核抗体陽性率に関する後ろ向きコホート研究

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

LAM 患者の膠原病合併頻度と抗核抗体陽性率を検討するため、国立病院機構近畿中央呼吸器センターの LAM と診断され前向き包括的同意で登録された連続 152 人の患者の臨床データを後ろ向きに解析した。患者は (1) CTD グループ、(2)非 CTD 自己抗体陽性グループ、(3)非 CTD 自己抗体陰性グループの 3 つのグループに分類し比較した。LAM 患者の 31.5% (40 倍以上) と 6.9% (160 倍以上) に抗核抗体陽性を認めた。3.3% の患者が CTD を合併した。3 グループの間で、年齢、LAM のタイプ、血清 vascular endothelial growth factor D 濃度、呼吸機能、治療、予後に有意差は認められなかった。LAM 患者では CTD 合併特にシェーグレン症候群の合併に注意すべきである。

共同研究者：二見真史¹⁾²⁾、新井徹¹⁾、杉本親寿¹⁾、池上直¹⁾³⁾、審良正則¹⁾、笠井孝彦¹⁾、北市正則⁴⁾、林清二¹⁾

¹⁾国立病院機構近畿中央呼吸器センター、²⁾大阪大学呼吸器免疫内科、³⁾京都大学呼吸器内科、⁴⁾国立病院機構南和歌山医療センター

A. 研究目的

リンパ管平滑筋腫症 (LAM) は主に女性に認められる疾患である。近年、乳癌、子宮癌、硬膜腫など女性により多く認められる疾患が LAM でどの程度認められるか報告され女性ホルモンとの関連が示唆されている。しかし LAM 患者について、やはり女性に多い膠原病 (CTD) の合併頻度と血清自己抗体陽性所見の報告は無い。一方、指定難病では LAM の診断でシェーグレン症候群を鑑別する必要があるとされている。本研究では LAM 患者の膠原病合併頻度と抗核抗体陽性率を検討した。

B. 研究方法

国立病院機構近畿中央呼吸器センターの LAM と診断され前向き包括的同意で登録された連続 152 人の患者の臨床データを後ろ向きに解析した。患者は (1) CTD グループ、(2)非 CTD 自己抗体陽性グループ、(3)非 CTD 自己抗体陰性グループの 3 つのグループに分類し比較した。

C. 結果

患者は 152 名全員女性であり、5 人 (3.3%) の CTD 合併を認めた。CTD の内訳はシェーグレン症候群 (n=3)、全身性エリトマトーデス (n=1)、関節リウマチ (n=1) であった。1 例のシェーグレン症候群は抗リン脂質抗体症候群を合併していた。抗核抗体の陽性率は 40 倍と 160 倍をカットオフとするとそれぞれ、31.5% と 6.9% であり、健常女性の陽性率と比べて LAM はむしろ低い傾向が見られた。抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体は 7.9% と 1.8% で陽性であった。3 グループの間で、年齢、LAM のタイプ、血清 vascular endothelial growth factor D 濃度、呼吸機能、治療、予後に有意差は認められなかった。

D. 考察

本試験は LAM における CTD 合併例に関する初めての多数例の調査であった。本調査ではシェーグレン症

候群、抗リン脂質症候群、関節リウマチ、全身性エリトマトーデスの合併頻度はそれぞれ 1.97%、0.66%、0.66%、0.66%であった。文献的にはシェーグレン症候群、全身性エリトマトーデス、関節リウマチ、それぞれ 0.05-0.7%、100 万人に 0.03%、0.41%と報告されている。全身性エリトマトーデス、シェーグレン症候群、関節リウマチと抗リン脂質抗体症候群は一般女性の発生頻度と同等かやや多いと考えられた。稀少疾患である LAM と CTD は偶発的に合併する可能性がある事に注意を払う一用がある。また LAM 患者では CTD 合併で経過や予後に影響を及ぼすと言うエビデンスは得られなかった。患者の内 1 名は経過中にシェーグレン症候群を発症した。LAM 患者は経過を通じて CTD の発症に注意をする必要がある。LAM 細胞では mTOR の活性が亢進しているが、mTOR 系は全身性エリトマトーデス、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群にも関連すると報告されている。LAM での mTOR 活性化が CTD 発症のリスクにあるかどうか不明である。

E. 結論

LAM 患者の 31.5% (40 倍以上) と 6.9% (160 倍以上) に抗核抗体陽性を認めた。3.3%の患者が CTD を合併した。LAM 患者では CTD 合併特にシェーグレン症候群の合併に注意すべきであり、LAM の指定難病の申請において注意を払う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文

Futami S, Arai T, Hirose M, Sugimoto C, Ikegami N, Akira M, Kasai T, Kitaichi M, Hayashi S, Inoue Y. Comorbid connective tissue diseases and autoantibodies in lymphangiomyomatosis: a retrospective cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2018 Oct 20;13(1):182. doi: 10.1186/s13023-018-0933-0.

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

新規のPHOX2B遺伝子変異を認めヒルシュスプルング類縁疾患を合併したCCHSの超低出生体重児の一例

研究分担者 佐々木 綾子¹⁾ 早坂 清²⁾

1) 山形大学医学部小児科学講座 准教授、²⁾ 同 名誉教授

研究要旨

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）は PHOX2B 遺伝子の変異によって生じる呼吸中枢の障害である。PHOX2B 遺伝子の変異はヒルシュスプルング病でもすでに報告されている。ヒルシュスプルング類縁疾患はまれな疾患であり、ヒルシュスプルング病の診断基準を満たさないが、重度の腸機能障害を生じる。我々は超低出生体重児に CCHS とヒルシュスプルング類縁疾患を合併した症例を経験した。

患児は胎児発育遅延と羊水過多を指摘されていた男児で、胎児機能不全のため、在胎30週3日に緊急帝王切開で出生した。出生体重は979 gであり、出生直後から新生児集中治療室で治療を受けた。患児は繰り返す無呼吸発作を呈し、PHOX2B遺伝子の検査でCCHSと診断された。また、繰り返す難治性の腸閉鎖を呈し、腸生検によりヒルシュスプルング類縁疾患と診断された。患児は人工呼吸管理と経静脈栄養を併用しゆっくり、しかし確実に成長していたが、敗血症を繰り返し、生後197日目に真菌症で死亡した。この論文はヒルシュスプルング類縁疾患を合併したCCHS症例としては初めての報告であり、PHOX2B遺伝子変異（NM_003924.3: c.441G>C; p.(Gln147His)）は新規の変異である。この症例はPHOX2B遺伝子変異がCCHSとヒルシュスプルング病の合併だけではなく、ヒルシュスプルング類縁疾患の原因となることを示している。また、重症で長期間の腸機能不全を呈する未熟児の治療は非常に困難である。

A. 研究目的

PHOX2B 遺伝子変異（新規変異）をもつ CCHS とヒルシュスプルング類縁疾患を合併した超低出生体重児の一例を報告する

C. 結果（症例）

母体は 30 歳、0 経妊 0 経産、在胎 26 週の健診時に胎児発育不全と羊水過多、臍帯動脈の拡張期血流の途絶を指摘され、母体紹介となった。羊水検査での染色体は 46,XY であった。胎児機能不全を認め、在胎 30 週 3 日、緊急帝王切開で出生した。アプガールスコア 1 分後 1 点、5 分後 6 点であった。出生後、気管挿管し呼吸窮迫症候群の診断で、人工サーファクタントの投与を行った。体重は 979 g (-2.5SD)、身長 35.5cm (-2.0SD)、頭囲 27.5cm (-0.1SD) であった。呼吸状態が改善したため、生後 5 時間で呼吸器を離脱したが日齢 2 に高炭酸ガス血症を認め、再挿管となり人工呼吸管理を行った。その後数回抜管したが、その都度高炭酸ガス血症となり再挿管となった。日齢 95 に PHOX2B 遺伝子解析を行い、非ポリアラニン伸長変異（NM_003924.3: c.441G>C; p.(Gln147His)）を認め、CCHS と診断された。両親には遺伝子変異を認めなかった。

出生後から経静脈栄養を行っており、日齢 2 からは母乳を用いて経腸栄養も開始したが、胆汁胃残を認めていた。腹部膨満は認めなかった。日齢 22 に上部消化管ならびに下部消化管造影を施行した。機械的閉塞、細い結腸、Calliber change の所見を認めた。日齢 32 に試験開腹を行い、トライツ靭帯より 40cm 肛門側の拡張した回腸および空腸の組織生検をおこなった。検査からは腸間膜神経節細胞も密度が祖で、アウエルバッハ神経叢の大きさも減少しており、ヒルシュスプルング類縁疾患と診断された。経腸栄養がなかなか進まず、日齢 82 に腸瘻造設術を行った。日齢 155 に腹部膨満と CRP の上昇を認め、穿孔性腹膜炎疑いで開腹し

たが所見はなく、抗生剤投与で改善したが、その後敗血症を繰り返し日齢 197 に真菌症で死亡した。病理解剖は行われなかった。

D. 考察

この症例は CCHS にヒルシュスプルング類縁疾患を合併した最初の報告である。CCHS とヒルシュスプルング病の合併はこれまでも多く報告されている。ヒルシュスプルング病は神経堤細胞の遊走停止により生じる先天的な腸内神経叢欠損により機能的腸閉塞を来す疾患である。「ヒルシュスプルング類縁疾患」はいくつかの異なる病理学的な障害による重度の機能的腸閉塞である。腸内神経叢の低形成が最も特徴的であり、そのほか、神経節細胞や神経細胞の減少、筋肉叢の形成不全などがある。本症例は剖検を行っていないので生検時の組織から、アウエルバツハ神経叢の低形成を示唆する薄い細胞層を認めた。一方でヒルシュスプルング病にみられる無神経叢は認めなかった。PHOX2B 遺伝子は染色体 4p12 に位置しノルアドレナリン作動性ニューロン発現に關与する転写因子をコードする遺伝子であり、CCHS やヒルシュスプルング病で遺伝子変異が報告されている。本症例で検出された非ポリアラニン伸長変異は PHOX2B 遺伝子変異の 10% 未満であり、ポリアラニン変異と比較するとヒルシュスプルング病合併率が高い。また、マウスでの実験では腸内神経叢の低形成を引き起こす。しかし、ヒトでの CCHS に腸内神経叢の低形成を合併した症例は調べた限りでは報告されていない。両疾患の希少性を考慮すると偶然両方発症したとは考えづらく、この変異がヒトにおいても腸内神経叢の低形成を生じることを示唆する。今回の変異は新規であり、表現型の情報を提供した。

またこの症例では重症かつ遷延性機能的腸閉塞を伴った超低出生体重児であり治療が非常に困難であった。日本では神経叢低形成の死亡率は 22% と言われており、さらに最初に腸瘻造設術を受けたほうが死亡率の低下を認めるが、この患者では死亡した。直接原因は真菌症であった。体重は緩徐ではあったが増加していたが、高ビリルビン血症を認め、腸関連肝疾患を示唆していた。繰り返しの機能的腸閉塞により、感染症の悪化や肝不全が致命的であったと考えられた。体の大きさからは移植は困難であり、このような患者が将来的に遺伝子治療が必要になるかどうかの観点からも、このレポートは標的となる PHOX2B 遺伝子の情報提供として役立つと考えられた。

E. 結論

ヒルシュスプルング類縁疾患と診断した腸神経叢低形成を合併した CCHS で新規の PHOX2B 遺伝子変異を認めた症例を報告した。この報告はヒルシュスプルング類縁疾患を合併した CCHS 症例での初めての報告であり、本症例の PHOX2B 変異は新規の変異であった。この報告はヒルシュスプルング類縁疾患の病因や遺伝学的情報を提供できるかもしれないが、さらなる症例の蓄積や多くの研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文

Miura Y, Watanabe T, Uchida T, Nawa T, Endo N, Fukuzawa T, Ohkubo R, Takeyama J, Sasaki A, Hayasaka K. A novel PHOX2B gene mutation in an extremely low birth weight infant with congenital central hypoventilation syndrome and variant Hirschsprung's disease. *Eur J Med Genet* pii: S1769-7212(18)30527-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.09.008. 2018.

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

各年代かつ各治療法における慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）患者の生命予後についての検討

研究分担者 坂尾 誠一郎
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 准教授

研究要旨

慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）の治療法の中心は肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）であるが、近年、選択的肺血管拡張薬、バルーン肺動脈拡張術（BPA）が登場し、年代変化と共に治療アルゴリズムは変化している。しかしこれに伴う生命予後の変化や予後関連因子を調べた報告は少ない。今回、当院で CTEPH と診断された 280 症例を後方視的に検討し、初期治療法に基づいた subgroup（PEA, BPA, Medication-group）、かつ初期治療開始日による subgroup（Group 1；1986-1998, Group 2；1999-2008, Group 3；2009-2016）に振り分け、生命予後・予後関連因子を検証した。BPA、選択的肺血管拡張薬使用が可能となった Group3 の予後は Group 1,2 より有意に良好であった。Non-PEA（BPA + Medication）group 内では、Group 3 の予後は Group 1,2 より有意に良好であったが、PEA-group 内では有意差は認めなかった。また、non-PEA group において、Group 3、肺血管抵抗低値、WHO 機能分類（1-2）、選択的肺血管拡張薬使用、が独立した予後改善因子となった。近年の CTEPH 患者の予後は極めて良いこと、特に non-PEA group の予後改善が顕著であることが示され、選択的肺血管拡張薬かつ BPA の予後改善効果が示唆された。

共同研究者：三輪 秀樹

A. 研究目的

当院で診断した CTEPH 症例の初期治療法かつ診断された年代による、生命予後・予後関連因子を検証した。

B. 研究方法

1986 年 6 月～2016 年 6 月に当院で CTEPH と診断した 280 名を対象とし、カルテ・電話にて予後調査を行った。対象症例を初期治療法に基づいた subgroup（PEA, BPA, Medication-group）、かつ初期治療開始日に基づいた年代 subgroup（Group 1；1986-1998, Group 2；1999-2008, Group 3；2009-2016）に振り分けた。

年代 subgroup は、

Group1：在宅酸素療法（HOT）、抗凝固療法、PEA

Group2：HOT、抗凝固療法、PEA、選択的肺血管拡張薬

Group3：HOT、抗凝固療法、PEA、選択的肺血管拡張薬、BPA

が選択可能となるよう設定した。

上記 subgroup も含めた生命予後、予後関連因子の相違を検討した。

C. 研究結果

背景因子：BPA かつ PEA-group は、Medication-group に比べ、有意に平均肺動脈圧（mPAP）、肺血管抵抗（PVR）高値であり、WHO 機能分類（3-4）の割合も高値であった。Group3 は手術例における Jamieson type（1-2）の割合が少ない傾向にあり、選択的肺血管拡張薬の使用例、BPA 実施例が group1 かつ 2 に比べ

有意に高値であった。

生存率：PEA-group の生存率は Medication-group より有意に良好であった ($p=0.0121$)。また Group 3 の生存率は Group 1,2 より有意に良好であった ($p=0.0002, 0.0045$)。Non-PEA (BPA + Medication) group における, Group 3 の予後は Group 1,2 より有意に良好であったが ($p=0.0001, 0.0061$)、PEA-group 内では有意差は認めなかった。

予後関連因子：Non-PEA group では, Group 3, PVR 低値, WHO 機能分類(1-2), 選択的肺血管拡張薬使用, が独立した予後改善因子となった。一方 PEA-group では, PVR 低値, Jamieson type(1-2)のみが独立した予後改善因子であった。

D. 考察

Non-PEA group では, 年代 subgroup 間に生存率の有意差が見られ, かつ「Group3」, 「選択的肺血管拡張薬使用」が独立した予後改善因子であった。従って, BPA, 選択的肺血管拡張薬使用が non-PEA group の予後改善に有意に寄与していると考えられるが, 年代そのものが予後関連因子であったことから, 疾患の認知度, それに伴う早期診断なども予後改善に関与している可能性がある。一方 PEA-group では, Group3 における Jamieson type (3-4)の割合がやや多かったが, Group3 が最も良い予後を示し, 病院死亡率も低下傾向にあった。今回の検討では統計学的に有意では無いが, 手術技術の進歩による予後改善効果もあると考えられる。

E. 結論

近年の CTEPH 患者の生命予後は極めて良好である。特に non-PEA group の予後改善が顕著であり, その背景として BPA, 選択的肺血管拡張薬の登場が考えられる。

F. 研究発表

1. 論文

Miwa H, Tanabe N, Jujo T, Kato F, Anazawa R, Yamamoto K, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Suda R, Sugiura T, Sakao S, Ishida K, Masuda M, Tatsumi K. Long-Term Outcome of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension at a Single Japanese Pulmonary Endarterectomy Center. *Circ J.* 2018 Apr 25;82(5):1428-1436.

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

リンパ脈管筋腫症患者における健康関連 QOL 質問票としての COPD アセスメントテストの有用性について

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

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は、COPD と同様に閉塞性換気障害をきたし、患者の健康関連 QOL (HRQoL) を障害する。COPD アセスメントテスト (CAT) は簡便な QOL 質問票であり、LAM 患者の HRQoL 質問票としての有用性を評価した。

対象は LAM に対するシロリムス投与の安全性に関する医師主導治験 (MLSTS) に参加した、当院の患者 25 名。シロリムスを 2 年間投与し、定期的に肺機能と HRQoL (SGRQ、CAT、EuroVAS、FPI) を評価した。

2 年間で FEV₁ は 5.33±1.20 ml/month 改善し、FVC は 2.61±1.16 ml/month 改善した。CAT は total score と CAT を構成する 8 項目のうち 7 項目で改善を認めたが、SGRQ の total score、Euro-QOL VAS、FPI は有意な改善を認めなかった。混合効果モデルを用いた解析では、ベースラインで肺機能の多くが CAT の breathlessness score と有意に関連していた。さらに継時的な評価でも、FEV₁ が関連する肺機能指標と、CAT の total score と breathlessness score、SGRQ の activity score との有意な関連を認めた。線形混合効果モデルを使用した多変量解析では、FEV₁ は CAT の breathlessness score、confidence score との関連を認めた。一方、FVC は SGRQ の total score、activity score との関連を認めた。

これらの結果より、シロリムス投与中の LAM 患者の HRQoL 質問票として CAT は感受性が高く有用であることが示唆された。

共同研究者：加藤三春、兼広裕美子、吉見格、児玉裕三、関谷充晃、佐藤匡、高橋和久（以上、順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学） MLSTS 研究グループ

A. 研究目的

LAM 患者では慢性、進行性に肺機能が低下し、健康関連 QOL (HRQoL) も徐々に障害される。COPD などの慢性呼吸器疾患患者の HRQoL 評価には SGRQ がよく使用されるが、近年は COPD 患者に対しより簡便な COPD アセスメントテスト (CAT) が開発され、COPD 以外の呼吸器疾患にも適用されている。LAM は COPD と同様に閉塞性換気障害をきたす疾患であり、LAM 患者の HRQoL 質問票として CAT が有用であるかを評価した。

B. 研究方法

LAM に対するシロリムス投与の安全性に関する医師主導治験 (MLSTS) に参加した、当院の患者 25 名を対象とした。患者はシロリムスを初期投与量 2mg/day から開始し、血中濃度のトラフ値が 5 - 15 ng/ml に維持されるよう調整し、2 年間投与を行った。定期的に肺機能と HRQoL (SGRQ、CAT、EuroVAS、FPI) を評価した。

C. 結果

患者の FEV₁ の平均値は 1.66L±0.61 L (mean±SD) であり、中等度の気流制限を認めた。シロリムスを

投与した2年間でFEV₁は5.33±1.20 ml/month改善し、FVCは2.61±1.16ml/month改善した。また、肺機能の改善は始めの0 - 12ヶ月目に有意に認められ、その後の12 - 24ヶ月では大きな変化を認めず安定していた。HRQoLの評価では、SGRQ、CAT、EuroVAS、FPIに比べてCATが最も鋭敏に変化し、CATのtotal scoreとCATを構成する8項目のうち7項目で改善を認めた。CATの改善は、肺機能と同様に0 - 12ヶ月で有意に認められた。SGRQではtotal scoreの改善を認めず、symptom scoreが0 - 24ヶ月で改善を認めるのみであった。Euro-QOL VASとFPIでは改善を認めなかった。

混合効果モデルを使用し、肺機能とHRQoLの関連を0 - 12ヶ月で解析すると、ベースラインではFEV₁、%FEV₁、FVC、%FVC、IC/TLCが増加するにつれ、CATのbreathlessness scoreが有意に低下した。継時的な解析では肺機能とHRQoLに有意な関連を認め、FEV₁が関連する指標の増加に伴いCATのtotal score、breathlessness score、SGRQ activity scoreの有意な低下を認めた。また0 - 24ヶ月の解析ではFEV₁、%FEV₁とCAT total scoreの有意な関連性を認めた。さらに継時的なIC/TLCの減少に伴い、CATのbreathlessness score、confidence score、SGRQのactivity scoreの有意な改善を認めた。

線形混合効果モデルを使用した多変量解析では、FEV₁はCATのbreathlessness score、confidence scoreとの関連を認めた。一方、FVCはSGRQのtotal score、activity scoreとの関連を認めた。

D. 考察

本研究では、シロリムス治療を行った2年間でLAM患者のCATスコアの有意な改善を認めた。肺機能とCATは0 - 12ヶ月の期間でより改善を認めており、同期間で評価した継時的な解析では、CATのbreathlessness scoreスコアとFEV₁の関連を認めた。さらに、治療期間0 - 24ヶ月ではCATのtotal scoreスコアとFEV₁、%FEV₁、FEV₁/FVCの関連を認めた。これらの結果より、LAM患者のHRQoL質問票としてCATは感受性が高く有用であることが示唆された。線形混合効果モデルを使用した多変量解析で、CATのbreathlessness scoreとconfidence scoreはFEV₁と関連し、一方でSGRQのtotal score、activity scoreはFVCと関連していたことより、LAM患者ではCATとSGRQは異なる肺機能の指標に影響される可能性が考えられた。

また、IC/TLCはCOPDでの肺過膨張のパラメーターであり、呼吸困難と関連していると報告されている。呼吸困難の改善はICやIC/TLCの増加と関連するが、MILES試験ではTLCは治療群で増加傾向を示した。本研究ではIC、TLC、IC/TLCで有意な変化は認めなかったが、IC/TLCは1年目で減少する傾向を認めた(p = 0.0837)。これらの結果より、LAM患者での気流制限や呼吸困難の改善のメカニズムはCOPDと異なる可能性が示された。理由として、シロリムス治療によって気流制限の改善だけでなく、LAM細胞の変化やリンパ流路うっ滞の改善などの組織学的変化が期待されるためではないかと考えられた。

E. 結論

CATは、シロリムス治療中のLAM患者のHRQoLを評価する質問票として有用であることが示唆された。その簡便さより、CATはLAM患者の日常診療に適用できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文

Kato M, Kanehiro Y, Yoshimi K, Kodama Y, Sekiya M, Sato T¹, Takahashi K, Seyama K, the Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study Group. Evaluation of the COPD assessment test as a tool to measure health-related quality of life in lymphangiomyomatosis. *Respir Investig.* 2018 Nov;56(6):480-488.

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おけるバルーンカテーテル治療のシステマティックレビュー

研究分担者 田邊 信宏
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 特任教授

研究要旨

[背景] バルーン肺動脈拡張術（BPA）は、非手術適応、または術後残存肺高血圧症を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に行われてきた。今回、われわれはBPAの有効性と安全性を明らかにするため、内科治療例および肺動脈内膜摘除術（PEA）例と比較するシステマティックレビューを行なった。

[方法] 3つのデータベース（PubMed、Cochrane Library、医学中央雑誌）を用いて、2017年2月までの論文について、BPA前後の血行動態、死亡率、合併症に関して記載のあるすべての研究を調査した。26件の研究が検索され、そのうち13の研究（473例）：うち各施設における最新の研究10、術後残存PH1、内科治療との比較2）を対象とした。

[結果] BPAについて、内科治療やPEAを対照とした無作為化比較研究や、前向きと比較研究の報告はなかった。平均2.5-6.6セッションのBPA治療において、術後30日死亡率は0-14.3%、肺損傷は7.0-31.4%に起こった。平均肺動脈圧は39.4-56から20.9-36mmHgに低下し、6分間歩行距離は191-405から369-501mに増加した。BPA治療を行った80例の2年死亡率は、内科治療68例に比して有意に低値であった（1.3% vs.13.2%、リスク比0.14（95%信頼区間0.03-0.76）。一方、BPA97例とPEA63例間の2年死亡率に差は認められなかった。

[結論] システマティックレビューの結果は、非手術適応CTEPH例において、BPAは内科治療例に比較して、肺血行動態を改善し、術後早期死亡率が低いこと、長期生存も良好な可能性を示唆した。

A. 研究目的

バルーン肺動脈拡張術（Balloon pulmonary angioplasty: BPA）は、非肺動脈内膜摘除術（pulmonary endarterectomy: PEA）適応、または術後残存肺高血圧症（pulmonary hypertension: PH）を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）に行われてきた。今回、われわれはBPAの有効性と安全性を明らかにするため、内科治療例およびPEA例と比較するシステマティックレビューを行なった。

B. 研究方法

3つのデータベース（PubMed、Cochrane Library、医学中央雑誌）について、1966年1月～2017年2月15日までの論文について、“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or “chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension” and (“balloon pulmonary angioplasty” or “percutaneous transluminal pulmonary angioplasty”)のキーワードを用いて検索した。128件が検索され、BPA前後の血行動態、死亡率、合併症に関して、記載のある26の研究が選択され、そのうち13件の研究（473例）：各施設における最新の研究10、術後残存PH1、内科治療との比較2）を対象とした。

C. 結果

BPA について、内科治療や PEA を対照とした無作為化比較研究 (randomized controlled trial: RCT) や、前向きと比較研究の報告はなかった。13 件の研究のうち、10 件は BPA 群のみで、3 件は内科治療や PEA 群と比較しており、定量的解析に用いた。平均 2.5-6.6 セッションの BPA 治療において、術後 30 日死亡率は、0-14.3%、肺損傷は 7.0-31.4% に起こった。平均肺動脈圧は 39.4-56 から 20.9-36mmHg に低下し、6 分間歩行距離は 191-405 から 369-501m に増加し、WHO 機能分類を前値に比して、有意に改善した。BPA 全体の 2 年生存率は 85-100% であった。2 件のコホート研究の報告から、BPA 群 80 例の 2 年死亡率は、内科治療群 68 例に比して有意に低値であった (1.3% vs. 13.2%、リスク比 0.14 (95%信頼区間 0.03-0.76))。一方、2 件の報告から、BPA 群 97 例と PEA 群 63 例間の 2 年死亡率に差は認められなかった (2.1% vs. 4.8%、リスク比 0.74 (95%信頼区間 0.16-3.48))。研究デザインが、RCT でなく、前向きと比較試験も認めないことから、質の評価には深刻な限界があり、内科治療と比較していない非直接性を認め、内科治療と比較した論文数も少なく、不正確性も深刻で、出版バイアスも深刻であることが想定された。

D. 考察

BPA について、内科治療や PEA を対照群とした RCT や、前向きと比較研究の報告はなかった。13 件の研究のうち、10 件は、BPA 群のみで、3 件は BPA や PEA と比較しており、定量的解析に用いた。2 件のコホート研究で、BPA 群は内科治療群より予後良好であった。BPA 群は、肺血行動態、6 分間歩行距離、WHO 機能分類を改善した。合併症として、肺障害や血痰は認めるものの、術後 30 日死亡率も低値であった。

本研究の結果、BPA による死亡率は 0-14.3% であったが、50 例以上行なっている施設では 1.5% 以下と低値であり、経験と手技の確立が重要と考えられた。非手術適応例を対象としているが、その選択は施設によっては、手術適応例にも行われており、その予後を改善している可能性がある。また、術後残存 PH についても、同様に有用と考えられるが、症例も少なく今後の検討が必要である。BPA を内科治療と比較した論文は 2 件のみであったが、BPA 全体の 2 年生存率は 85-100% で、海外の内科治療例の 70% より良好であり、長期生存率を改善した可能性が高い。本研究で、リオシグアトを使用した例は少ないが、その後 Aoki らは、リオシグアトで改善し、加えて、BPA を施行した場合、さらに改善することを報告した。BPA のコストは問題となるが、BPA 後社会復帰の可能性があり、肺血管拡張薬を中止することも可能なことから、その削減に繋がる可能性もある。本研究では、RCT が含まれず、BPA 群と対照群の背景因子が異なること、失敗例が報告されにくいこと、等バイアスが大きいこと、今後 RCT での検証が必要である。

E. 結論

システマティックレビューの結果は、非手術適応 CTEPH 例において、BPA は内科治療例に比較して肺血行動態を改善し、術後早期死亡率が低いこと、長期生存も良好な可能性を示唆した。

F. 研究発表

1. 論文

Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, Tamura Y, Tsujino I, Ogawa A, Sakao S, Nishizaki M, Ishida K, Ichimura Y, Yoshida M, Tatsumi K. *Respir Investig*. 2018 Jul;56(4):332-341.

2. 著書

慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン作成委員会 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 診療ガイドライン 日本肺高血圧・肺循環学会.