

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。令和元年度の対象疾患は、(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_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。2019年度「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」「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」を作成し、すべての対象疾患に対して「診療ガイドラインに寄与しうるエビデンス(論文)」の構築に務めた。肺高血圧症関係のPAH, CTEPH, PVOD/PCHに関しては、AMEDの複数研究と連携して、日本肺高血圧・肺循環学会のJAPHRレジストリーを使用しての患者登録を推進した。LAM, AATDに関しては希少肺疾患登録制度による症例収集を継続している。令和元年度対象疾患に関する指定難病患者データベースの活用を計画した。総括すると「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部 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
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
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 特任講師
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 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「診療ガイドラインの作成/更新」に寄与しうるエビデンス(論文)の構築を継続する。難治性呼吸器疾患の最終治療は「肺移植」であるため、肺移植関連研究も推進する。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、診療ガイドライン作成/更新に役立つエビデンス(科学論文)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、肺動脈瘤を有するオスラー病)、2) 嚢胞性肺疾患(リンパ脈管筋腫症)、3) 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)、4) 肺・気道系疾患(α_1 -アンチトリプシン欠乏症)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、厚生労働省の「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)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。例えば、臨床検体を扱う研究については、千葉大学の倫理審査委員会において既に認可を得ている(課題名「呼吸器疾患における各種肺細胞及び肺血管構成細胞の役割に関する解析」)、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

平成31年度/令和元年度対象疾患に関して、診療ガイドライン策定に寄与しうる病態研究・診断および治療方策に関する新たな知見を踏まえて、エビデンスの構築を継続した。また、すでに構築してあるレジストリー・希少肺疾患登録制度を利用し、データベースの構築・利活用を継続した。小児・成人を一体とした希少疾患に対する研究・診療体制の構築に努力した。希少疾患に対する医療関係者への啓蒙活動、患者会との連携、国民への普及・啓蒙活動を継続した。研究結果概要の一部を示す。

(1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

1-1. 令和元年度に「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」を上梓した

(http://www.jpccphs.org/pdf/guideline/ketugou_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。

令和元年度に「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」を上梓した

(http://www.jpccphs.org/pdf/guideline/tokuhatu_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。

1-2. AMED 研究および日本肺高血圧・肺循環学会と協力してプラットフォームとしての役割を果たした。

日本医療研究開発機構研究費・クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業「産学連携研究を加速する肺高血圧症患者レジストリ Japan PH Registry の活用(研究開発代表者:田村雄一)」(2018-2019年度)と協力して、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 JRPHS 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。将来、診療ガイドラインに寄与しうるエビデンス創出の基盤整備を行った。

1-3. 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令和元年7月23日に開催した（息切れを知らう：息切れは肺の血管の病気（肺高血圧症）でも起こる）。

日本呼吸器学会関東支部「公開講座」 息切れを知らう

2019年7月13日(土)
13:00~15:00(受付12:30~)

定員▶先着150人 受講料 無料

会場：秋葉原コンベンションホール
〒100-8551 東京都千代田区外神田1-8-13
※会場の詳細は裏表紙をご覧ください。



Circulation Journal
Circ J 2019; 83: 842-945
doi:10.1253/circj.CJ-66-0158

JCS GUIDELINES

Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017)

Keiichi Fukuda; Hiroshi Date; Shozaburo Doi; Yoshihiro Fukumoto; Norihide Fukushima; Masaru Hatano; Hiroshi Ito; Masataka Kuwana; Hiromi Matsubara; Shin-ichi Momomura; Masaharu Nishimura; Hitoshi Ogino; Toru Satoh; Hiroaki Shimokawa; Keiko Yamauchi-Takihara; Koichiro Tatsumi; Hatsue Ishibashi-Ueda; Norikazu Yamada; Shunji Yoshida; Kohtarō Abe; Aiko Ogawa; Takeshi Ogo; Takatoshi Kasai; Masaharu Kataoka; Takashi Kawakami; Shigetoyo Kogaki; Mashio Nakamura; Tomotaka Nakayama; Mari Nishizaki; Koichiro Sugimura; Nobuhiro Tanabe; Ichizo Tsujino; Atsushi Yao; Takashi Akasaka; Motomi Ando; Takeshi Kimura; Takayuki Kuriyama; Norifumi Nakanishi; Toshio Nakanishi; Hiroyuki Tsutsui
on behalf of the Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group

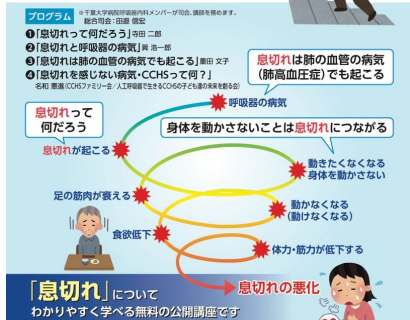


Table of Contents

Preface to the Revised Version.....	843	4.16 Diagnostic Algorithm.....	854
I. Outline	844	II. Descriptions	855
1. Definition of Pulmonary Hypertension.....	844	1. Pulmonary Arterial Hypertension.....	855
2. Clinical Classification of Pulmonary Hypertension.....	845	1.1 Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension (IPAH)/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension (HPAH).....	855
2.1 Revised Clinical Classification of Pulmonary Hypertension.....	846	1.2 Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease (CTD-PAH).....	870
3. Symptoms and Physical Findings of Pulmonary Hypertension.....	847	1.3 Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Portal Hypertension (PoPH).....	875
4. Diagnosis/Evaluation of Pulmonary Hypertension.....	847	1.4 Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Adult Congenital Heart Disease.....	878
4.1 Blood Test/Biomarkers.....	847	1.5 Drug- and Toxin-Induced Pulmonary Arterial Hypertension.....	881
4.2 Electrocardiography.....	848	1.6 PAH Associated With HIV Infection (HIV-Associated PAH).....	881
4.3 Chest X-Ray.....	848	1.7 Pulmonary Veno-Occlusive Disease (PVOD) and/or Pulmonary Capillary Hemangiomas (PCH).....	882
4.4 Echocardiography.....	848	2. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease.....	884
4.5 Respiratory Function Test.....	849	2.1 Definition.....	884
4.6 Arterial Blood Gas Analysis.....	850	2.2 Mechanism.....	884
4.7 Ventilation/Perfusion Lung Scan.....	850	2.3 Epidemiology.....	885
4.8 MDCT.....	850	2.4 Etiology/Diagnosis.....	885
4.9 MRI.....	850	2.5 Treatment.....	886
4.10 Abdominal Ultrasonography.....	850		
4.11 Cardiac Catheterization.....	851		
4.12 Pulmonary Angiography.....	852		
4.13 Lung Biopsy.....	853		
4.14 Exercise Testing.....	853		
4.15 Functional Classification of Pulmonary Hypertension.....	854		

J-STAGE Advance Publication released online March 9, 2019

Mailing address: Scientific Committee of the Japanese Circulation Society, 18F Imperial Hotel Tower, 1-1-1 Uchisaiwai-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0011, Japan. E-mail: meeting@j-circ.or.jp

This English language document is a translated version of Guidelines for the Treatment of Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017) reported at the Japanese Circulation Society Joint Working Groups performed in 2017. (Website: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_fukuda_h.pdf).

Refer to Appendix 1 for the details of members.

The Japanese Circulation Society (JCS) and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society (JPCPHS) Joint Working Group: The Japanese Circulation Society / Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society / The Japanese Respiratory Society / Japanese College of Cardiology / The Japanese Heart Failure Society / The Japanese Society for Cardiovascular Surgery / The Japanese Association for Thoracic Surgery / The Japanese Society for Vascular Surgery / Japanese College of Angiology / The Japanese Society for Transplantation / Japan College of Rheumatology / Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery / Japanese Society for Adult Congenital Heart Disease / The Japanese Society of Pathology / Japanese Society of Phlebology / Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics / Japanese Society of Sleep Research / Japanese Society of Pediatric Pulmonary Circulation / Japanese Society of Vascular Pathology / The Ministry of Health, Labour and Welfare "Intractable Respiratory Disease/Pulmonary Hypertension Study Group under the Intractable and Other Disease Policy Study Program" / The Ministry of Health, Labour and Welfare "Autoimmune Disease Study Group under the Intractable Disease Policy Study Program"

ISSN-1346-9843 All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

Circulation Journal Vol.83, April 2019

1-4 肺高血圧症治療ガイドライン(JCS 2017/JPCPHS 2017:日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会)
(研究代表者:巽浩一郎、研究分担者:田邊信宏、佐藤徹、大郷剛、葛西隆敏、辻野一三、他)の英語版を
Circ J 2019;83:842-945.にて公表した。

1-5. 「Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;
53(1): 1801889. (研究分担者:田村雄一)」論文を公表した(PAH治療アルゴリズムを含むPAH治療の現
状と研究展望に関する論説、ガイドライン内容に關係)。



SERIES
WORLD SYMPOSIUM ON PULMONARY HYPERTENSION



Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension

Nazzareno Galiè¹, Richard N. Channick², Robert P. Frantz³, Ekkehard Grünig⁴,
Zhi Cheng Jing⁵, Olga Moiseeva⁶, Ioana R. Preston⁷, Tomas Pulido⁸,
Zeenat Safdar⁹, Yuichi Tamura¹⁰ and Vallerie V. McLaughlin¹¹

Number 6 in the series
"Proceedings of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension"
Edited by N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin and G. Simonneau

Affiliations: ¹Dept of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES), Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Bologna, Italy. ²Pulmonary and Critical Care Division, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. ³Dept of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. ⁴Pulmonary Hypertension Center, Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany. ⁵State Key Lab of Cardiovascular Disease, FuWai Hospital and Key Lab of Pulmonary Vascular Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China. ⁶Non-Coronary Heart Disease Dept, Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russian Federation. ⁷Tufts University School of Medicine, Pulmonary, Critical Care and Sleep Division, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA. ⁸Cardiopulmonary Dept, National Heart Institute, La Salle University, Mexico City, Mexico. ⁹Pulmonary, Critical Care Division, Houston Methodist Hospital, Weill Cornell College of Medicine, Houston, TX, USA. ¹⁰Dept of Cardiology, International University of Health and Welfare School of Medicine, Tokyo, Japan. ¹¹Cardiovascular Medicine, The University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA.

Correspondence: Nazzareno Galiè, Dept of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES), Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy. E-mail: nazzareno.galie@unibo.it



@ERSpublications
State of the art and research perspectives on medical therapy of pulmonary arterial hypertension, including treatment algorithm <http://ow.ly/4UkJ30md5GS>

Cite this article as: Galiè N, Channick RN, Frantz RP, *et al.* Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801889 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>].

ABSTRACT Pulmonary arterial hypertension (PAH) remains a severe clinical condition despite the availability over the past 15 years of multiple drugs interfering with the endothelin, nitric oxide and prostacyclin pathways. The recent progress observed in medical therapy of PAH is not, therefore, related to the discovery of new pathways, but to the development of new strategies for combination therapy and on escalation of treatments based on systematic assessment of clinical response. The current treatment strategy is based on the severity of the newly diagnosed PAH patient as assessed by a multiparametric risk stratification approach. Clinical, exercise, right ventricular function and haemodynamic parameters are combined to define a low-, intermediate- or high-risk status according to the expected 1-year mortality. The current treatment algorithm provides the most appropriate initial strategy, including monotherapy, or double or triple combination therapy. Further treatment escalation is required in case low-risk status is not achieved in planned follow-up assessments. Lung transplantation may be required in most advanced cases on maximal medical therapy.

Received: Oct 04 2018 | Accepted: Oct 07 2018

Copyright ©ERS 2019. This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0.

(2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

2-1. CTEPH 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出

2018 年に開催された WHO 第 6 回世界肺高血圧症シンポジウムの講演要旨集が Eur Respir J に 2019 年に公表された。その中で CTEPH 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1). pii: 1801915. (Task Force メンバー 研究分担者: 大郷剛)」が公表された。慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は、肺塞栓症の合併症であり、右心不全や死亡に至る慢性 PH の主要な原因となる。肺換気 / 血流シンチグラフィが第一選択のスクリーニング検査であり、画像が正常であれば CTEPH は除外される。血流画像に異常が認められる場合は、肺血管病変の確認と明確化のために、そして治療決定の前に、質の高い肺動脈造影検査が必要である。PH は右心カテーテル検査によって確定し、この検査は治療決定にも必要である。長期抗凝固療法に加えて、CTEPH 患者には、ガイドラインで推奨されている治療である肺動脈内膜摘除術 (PEA) の評価を初めとして、治療評価を行う。技術的に PEA 手術が不可能な患者においては、PH 標的薬物治療が推奨され (現時点では CHEST 研究に基づきリオシグアト)、バルーン肺動脈形成術の経験が豊富な施設では、この困難であるが有効となる可能性のある補完的インターベンションを検討する。



SERIES
WORLD SYMPOSIUM ON PULMONARY HYPERTENSION



Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Nick H. Kim¹, Marion Delcroix², Xavier Jais³, Michael M. Madani⁴, Hiromi Matsubara⁵, Eckhard Mayer⁶, Takeshi Ogo⁷, Victor F. Tapson⁸, Hossein-Ardeschir Ghofrani^{6,9,10,12} and David P. Jenkins^{11,12}

Number 11 in the series

"Proceedings of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension"
Edited by N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin and G. Simonneau

Affiliations: ¹Dept of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA. ²Dept of Respiratory Diseases, University Hospitals of Leuven and Respiratory Division, Dept CHROMETA, KU Leuven – University of Leuven, Leuven, Belgium. ³Université Paris-Sud, AP-HP, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire, Service de Pneumologie, Département Hospitalo-Universitaire (DHU) Thorax Innovation (TORINO), Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France. ⁴Cardiovascular and Thoracic Surgery, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA. ⁵National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan. ⁶Kerckhoff Clinic Bad Nauheim, University of Giessen, Bad Nauheim, Germany. ⁷Division of Advanced Medical Research in Pulmonary Hypertension, Dept of Pulmonary Circulation, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan. ⁸Dept of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA. ⁹University of Giessen and Marburg Lung Centre (UGMLC), Justus-Liebig University Giessen and Member of the German Center for Lung Research (DZL), Giessen, Germany. ¹⁰Dept of Medicine, Imperial College London, London, UK. ¹¹Royal Papworth Hospital, Cambridge, UK. ¹²These two authors contributed equally to this work.

Correspondence: Nick H. Kim, Dept of Medicine, University of California San Diego, 9300 Campus Point Drive, MC 7381, La Jolla, CA 92037, USA. E-mail: h33kim@ucsd.edu



@ERSpublications

State of the art and research perspectives in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, including treatment algorithm <http://ow.ly/C3Iy30mUly>

Cite this article as: Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801915 [https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018].

ABSTRACT Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a complication of pulmonary embolism and a major cause of chronic PH leading to right heart failure and death. Lung ventilation/perfusion scintigraphy is the screening test of choice; a normal scan rules out CTEPH. In the case of an abnormal perfusion scan, a high-quality pulmonary angiogram is necessary to confirm and define the pulmonary vascular involvement and prior to making a treatment decision. PH is confirmed with right heart catheterisation, which is also necessary for treatment determination. In addition to chronic anticoagulation therapy, each patient with CTEPH should receive treatment assessment starting with evaluation for pulmonary endarterectomy, which is the guideline recommended treatment. For technically inoperable cases, PH-targeted medical therapy is recommended (currently riociguat based on the CHEST studies), and balloon pulmonary angioplasty should be considered at a centre experienced with this challenging but potentially effective and complementary intervention.

Received: Oct 06 2018 | Accepted: Oct 09 2018

Copyright ©ERS 2019. This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0.

2-2. CTEPH レジストリ事業の推進

日本の肺高血圧症レジストリーである JAPHR の中に、CTEPH レジストリーを構築した。日本肺高血圧・肺循環学会の承認を受けて症例登録が可能となった。

今年度、レジストリーの質の改善、レジストリー登録の推進に関して、下記 AMED 事業と協力して事業を遂行した。

(1) AMED 難治性疾患等実用化研究事業「多施設レジストリを活用し、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するエドキサバン (DU-176b) の適応拡大を目指すコンセプト策定研究 (研究開発代表者: 阿部弘太郎)」2019 年度

(2) 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「産学連携研究を加速する肺高血圧症患者レジストリ Japan PH Registry の活用 (研究開発代表者: 田村雄一)」2018 2019 年度

(3) AMED 難治性疾患等実用化研究事業「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 (研究開発代表者: 阿部弘太郎)」2018 2020 年度

(4) AMED 難治性疾患等実用化研究事業「慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対する Balloon pulmonary angioplasty (BPA) の有効性と安全性に関する多施設レジストリ研究 (研究開発代表者: 小川久雄)」2017 2019 年度

2-3. 医療関係者向けの教育講演

令和元年 6 月 21 日、アクトシティ浜松コンgresセンター (日本肺高血圧・肺循環学会) にて「CTEPH 治療のゴールを考える: 今後の新治療スタンダードへの多角的アプローチ」の教育講演が行われた (大郷剛)。

(3) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

3-1. PVOD/PCH 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出

Minds の認証を受けた「肺静脈閉塞症 PVOD / 肺毛細血管筋腫症 PCH 診療ガイドライン」 (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) をもとに、PVOD/PCH に対する肺血管拡張薬の有用性に関する systematic review を行った。

肺静脈閉塞症 PVOD / 肺毛細血管筋腫症 PCH 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review. Respir Investig. 2019;57:183-190. (研究協力者: 小川愛子、松原広己、研究分担者: 坂尾誠一郎、田邊信宏、研究代表者: 巽浩一郎)」を公表した。肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に有効な治療薬として肺血管拡張薬が複数使用されている。PVOD/PCH は臨床分類上 (PAH) の亜分類である可能性がある。PVOD/PCH は極めて稀な病態であり、肺血管拡張薬の有用性は確認されていない。そこで、1966 年から 2015 年までの英語論文をレビューして、肺血管拡張薬投与後の肺水腫の発症に関しても含めて、その有用性を検討した。文献検索により 20 症例が抽出された。報告されている症例では生存期間、6 分間歩行距離、肺血管抵抗にて有効性が見出された。20 例中 15 例において肺水腫の発症が認められた。ランダム化比較試験がないため、肺血管拡張薬の有用性は明らかでなく、今後のさらなる検討が必要と考えられた。



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Investigation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resinv

Original article

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



Aiko Ogawa^{a,*}, Seiichiro Sakao^b, Nobuhiro Tanabe^{b,c}, Hiromi Matsubara^a, Koichiro Tatsumi^b

^aDepartment of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, 1711-1 Tamasu, Kita-ku, Okayama 701-1192, Japan

^bDepartment of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

^cDepartment of Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 July 2018

Received in revised form

2 October 2018

Accepted 18 October 2018

Available online 23 November 2018

Keywords:

Hemodynamics

Pulmonary hypertension

Treatment

Vasodilator

Pulmonary edema

ABSTRACT

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.

© 2018 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Abbreviations: PVOD/PCH, pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis; PAH, pulmonary arterial hypertension; ERAs, endothelin receptor antagonists; 6MWD, 6-minute walk distance; PVR, pulmonary vascular resistance; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

*Corresponding author. Fax: +81-86-294-9255.

E-mail addresses: aiko-oky@umin.ac.jp (A. Ogawa), sakaos@faculty.chiba-u.jp (S. Sakao), ntanabe@faculty.chiba-u.jp (N. Tanabe), tatsumi@faculty.chiba-u.jp (K. Tatsumi).

<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.10.004>

2212-5345/© 2018 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

3-2. JAPHR による PVOD/PCH レジストリ

JAPHR による PAH レジストリーの質を高める整備を今年度施行し、日本肺高血圧・肺循環学会 HP から PVOD/PCH 患者登録を継続している。平成 29 年度末 指定難病受給者証所持者数は 23 人である。

3-3. 医療関係者向けの教育講演

令和元年 6 月 21 日、アクトシティ浜松コンgresセンター（日本肺高血圧・肺循環学会）にて「肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）を見極める」の教育講演が行われた（研究協力者 小川愛子：岡山

医療センター)。

(4) 肺泡低換気症候群 (AHS)

4-1. 肺泡低換気症候群 (AHS) 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出

肺泡低換気症候群 (AHS) 診療ガイドラインに寄与するエビデンスとして、「Novel PHOX2B mutations in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Int.* 2019;61:393-396. (研究分担者: 佐々木綾子、早坂清.)」を公表した。先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) は呼吸中枢と自律神経の障害を主とする疾患である。病因は PHOX2B 遺伝子のヘテロ接合変異であり、約 90% がポリアラニン伸長変異、約 10% が非ポリアラニン伸長変異である。ポリアラニン伸長変異では伸長数に比例して重症である。また非ポリアラニン伸長では多くの患者は新生児期から低換気症状を認め、ヒルシュスブルグ病 (HSCR)、自律神経系の異常、神経堤細胞由来腫瘍などを合併する。臨床型と遺伝子型の関連を調べることは疾患の治療戦略に貢献する。そこでわれわれは日本人の CCHS 患者に PHOX2B 遺伝子検査を行い、遺伝的背景を検索した。133 人の CCHS 患者のうち 12 人に 11 タイプの非ポリアラニン伸長変異を検出した。そのうち新規変異の 7 人の臨床症状を報告した。新規変異は c.941-945del5, c.678_693dup16, c.609_616del8, c.620_633del14, c.663_711del 49, c.448C>G および c.944G>C であった。c.620_633del14 および c.663_711del49 の変異を持つ患者を除く他の患者では全員、新生児期に低換気症状を呈し、また HSCR を合併していた。c.609_616del8 の変異をもつ患者では良性の縦隔腫瘍を認めた。非ポリアラニン伸長変異の患者ではこれまでの報告と同様、低換気症状は重症であり、様々な合併症を認めたため、今後も神経堤細胞腫を含めた様々な合併症に注意が必要である。



Original Article

Novel *PHOX2B* mutations in congenital central hypoventilation syndrome

Ayako Sasaki,¹ Yumiko Kishikawa,¹ Reisuke Imaji,³ Yu Fukushima,^{5,*} Yukiko Nakamura,⁶ Yutaka Nishimura,⁴ Megumi Yamada,⁷ Yoichi Mino,⁸ Tetsuo Mitsui¹ and Kiyoshi Hayasaka^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, Yamagata City, ²Department of Pediatrics, Miyukikai Hospital, Kaminooyama, Yamagata, ³Department of Pediatric Surgery and ⁴Division of Neonatology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima, ⁵Division of Neonatology, Nagano Children's Hospital, Azumino, Nagano, ⁶Department of Pediatrics, Kyorin University, Tokyo, ⁷Division of Neonatology, Saitama City Hospital, Saitama and ⁸Division of Pediatrics and Perinatology, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, Tottori, Japan

Abstract **Background:** Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is caused by mutation of paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*). Approximately 90% of patients were found to carry polyalanine repeat expansion mutation (PARM), and the remaining 10% had non-PARM (NPARM). In PARM, the length of the polyalanine expansion correlates with clinical disease severity. Most patients with NPARM have hypoventilation symptoms in the neonatal period and complications of Hirschsprung disease, dysregulation of autonomic nervous system, and tumors of neural crest origin. Data on the genotype-phenotype association may contribute to the clinical management of the disease.

Methods: We studied the genetic background of Japanese CCHS patients according to *PHOX2B* sequencing.

Results: Of 133 Japanese CCHS patients we identified 12 patients carrying 11 different NPARM (approx. 9% of the patients) and described the clinical manifestations in seven of them with the following novel mutations: c.941-945del5, c.678_693dup16, c.609_616del8, c.620_633del14, c.663_711del 49, c.448C>G and c.944G>C. All patients had hypoventilation in the neonatal period and also had Hirschsprung disease, with the exception of two patients carrying c.620_633del14 and c.663_711del49 mutations. The patient carrying the c.609_616del8 mutation also had a benign mediastinal tumor.

Conclusion: Most patients carrying NPARM had severe symptoms with frequent complications, as in previous reports, and should be carefully monitored for various complications, including neural crest-derived tumor.

Key words congenital central hypoventilation syndrome, hypoventilation, non-polyalanine repeat expansion mutation, *PHOX2B*, polyalanine repeat expansion mutation.

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS; OMIM209880) is a disorder characterized by failure of the automatic control of breathing.¹ CCHS patients present with hypoventilation during sleep, and in severe cases the patients have hypoventilation while awake and asleep. CCHS is a neurocristopathy and has complications such as Hirschsprung disease (HSCR), dysregulation of the autonomic nervous system, and neuroblastoma.² The incidence is estimated to be 1 per 200 000 live births in France,³ and at least 1 per 148 000 live births in Japan.⁴

The cause of CCHS is a mutation of paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*),⁵ a gene located on 4p12 that encodes a transcriptional factor with two polyalanine chains consisting of

nine and 20 polyalanines and one homeobox. Approximately 90% of patients have 4–13 polyalanine repeat expansion mutations (PARM) in 20 polyalanine chains, and non-polyalanine repeat expansion mutation (NPARM) was detected in the remaining 10% or less.² This disease is caused by a heterozygous mutation and shows dominant inheritance.

In PARM, the length of the polyalanine expansion correlates with clinical disease severity. Most patients with NPARM present hypoventilation symptoms in the neonatal period and also have complications such as HSCR, dysregulation of the autonomic nervous system, and tumors of neural crest origin.² Some NPARM are also associated with mild clinical symptoms.^{2,9} It is important to provide information on the genotype-phenotype relationship. Here, we report seven novel NPARM and their clinical phenotypes.

Methods

Peripheral blood was collected from the patients after written informed consent was obtained from the patients' parents. We

Correspondence: Ayako Sasaki, MD, Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-nishi, Yamagata 990-9585, Japan. Email: aysasaki@med.id.yamagata-u.ac.jp

*Present address: Department of Neonatology, Okayama Medical Center, National Hospital Organization, Okayama, Japan

Received 15 July 2018; revised 17 December 2018; accepted 15 February 2019.

© 2019 Japan Pediatric Society

4-2. 肺胞低換気症候群レジストリ

令和元年度、臨床調査個人票を用いた疫学研究の申請をした。

4-3. CCHS (先天性中枢性低換気症候群) 患者会との連携

令和元年7月13日、「息切れを感じない病気・CCHSって何？」を患者会代表の方から発表して頂いた。

日本呼吸器学会関東支部「公開講座」

息切れを知ろう

2019年7月13日(土)
13:00~15:00 (受付12:30~)

定員▶先着150人 受講料 無料

●会場：秋葉原コンベンションホール
〒101-0021 東京都千代田区外神田1-18-13
※会場の詳細は裏面をご覧ください。

プログラム ※千葉大学病院呼吸器内科メンバーが司会、講師を務めます。
総合司会：田邊 信宏
①「息切れって何だろう」寺田 二郎
②「息切れと呼吸器の病気」興 浩一郎
③「息切れは肺の血管の病気でも起こる」奥田 文子
④「息切れを感じない病気・CCHSって何？」
名和 憲進 (CCHSファミリー会 / 人工呼吸器で生きるCCHS子ども達の未来を創る会)

息切れは肺の血管の病気 (肺高血圧症) でも起こる

息切れって何だろう

息切れが起こる

呼吸器の病気

身体を動かさないことは息切れにつながる

動きたくなくなる 身体を動かさない

足の筋肉が衰える

動かなくなる (動けなくなる)

食欲低下

体力・筋力が低下する

息切れの悪化

「息切れ」について
わかりやすく学べる無料の公開講座です

主催：一般社団法人日本呼吸器学会関東支部
共催：公益財団法人日本呼吸器財団 / 日本肺高血圧・肺循環学会 / 2017年度GSK医学教育事業助成
後援：厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」 / 千葉大学医学部附属病院肺高血圧症センター
公益財団法人東京都医師会 / 公益社団法人日本看護協会

(5) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

5-1. LAM 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出

LAM 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangiomyomatosis. Eur Respir J. 2019;53(4). pii: 1802066. (研究分担者：井上義一)」を公表した。LAM に対するシロリムスの有効性を検証する国際研究 MILES 試験において、シロリムスは中等症～重症 LAM 患者において呼吸機能低下を抑制しうる事が示されている。しかし、人種差、臨床的・生理学的な phenotype の違いによるシロリムスの反応性は明らかではない。本研究では、MILES 試験対象者の層別解析を施行した。プラセボ群では閉経前患者の FEV1 低下率は閉経後と比較して5倍であった。シロリムスは閉経前後に係わらず効果を認めた。人種差、TSC の合併の有無、気管支拡張薬による反応性、治療前の FEV1 値はシロリムス治療の反応性に関係していなかった。治療前の血清 VEGF-D > 600pg/mL 群は FEV1 低下の程度が強く、シロリムスにより反応していた。



Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis

Nishant Gupta¹, Hye-Seung Lee², Lisa R. Young³, Charlie Strange⁴, Joel Moss⁵, Lianne G. Singer⁶, Koh Nakata⁷, Alan F. Barker⁸, Jeffrey T. Chapman⁹, Mark L. Brantly¹⁰, James M. Stocks¹¹, Kevin K. Brown¹², Joseph P. Lynch 3rd¹³, Hilary J. Goldberg¹⁴, Gregory P. Downey¹², Angelo M. Taveira-DaSilva⁵, Jeffrey P. Krischer², Kenneth Setchell¹⁵, Bruce C. Trapnell^{1,15}, Yoshikazu Inoue¹⁶ and Francis X. McCormack¹ for the NIH Rare Lung Disease Consortium

@ERSpublications

Menopausal status and serum vascular endothelial growth factor-D levels are clinically useful variables that should be taken into consideration when making therapeutic decisions and designing clinical trials for patients with lymphangioleiomyomatosis <http://ow.ly/ijGB30nrNCB>

Cite this article as: Gupta N, Lee H-S, Young LR, *et al.* Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802066 [<https://doi.org/10.1183/13993003.02066-2018>].

ABSTRACT

Introduction: The Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis (LAM) Efficacy of Sirolimus (MILES) trial revealed that sirolimus stabilised lung function in patients with moderately severe LAM. The purpose of this study was to further examine the MILES cohort for the effects of racial, demographic, clinical and physiological patient characteristics on disease progression and treatment response in LAM.

Methods: MILES subjects were stratified on the basis of menopausal status (pre-menopausal/post-menopausal), race (Asian/Caucasian), bronchodilator responsiveness (present/absent), initial forced expiratory volume in 1 s (FEV₁; 51–70% *versus* ≤50% predicted) and tuberous sclerosis complex (TSC) association (*yes/no*). A linear mixed effects model was used to compare slope differences, and nonparametric tests were used to compare medians and proportions between treatment groups in each stratum.

Results: In the MILES placebo group, pre-menopausal patients declined 5-fold faster than post-menopausal patients (mean±se FEV₁ slope -17 ± 3 *versus* -3 ± 3 mL·month⁻¹; $p=0.003$). Upon treatment with sirolimus, both the pre-menopausal (-17 ± 3 *versus* -1 ± 2 mL·month⁻¹; $p<0.0001$) and post-menopausal patients (-3 ± 3 *versus* 6 ± 3 mL·month⁻¹; $p=0.04$) exhibited a beneficial response in mean±se FEV₁ slope compared with the placebo group. Race, LAM subtype, bronchodilator responsiveness or baseline FEV₁ did not impact the rate of disease progression in the placebo group or treatment response in the sirolimus group. Menopausal status and race had differential effects on the adverse event profile of sirolimus. Baseline serum vascular endothelial growth factor (VEGF)-D >600 pg·mL⁻¹ identified subgroups of patients who were more likely to decline on placebo and respond to treatment with sirolimus.

Conclusions: In LAM patients, treatment with sirolimus is beneficial regardless of menopausal status, race, bronchodilator responsiveness, baseline FEV₁ or TSC association. Serum VEGF-D and menopausal status can help inform therapeutic decisions.

This article has supplementary material available from erj.ersjournals.com

Received: Oct 29 2018 | Accepted after revision: Jan 19 2019

The content of this work is not subject to copyright. Design and branding are copyright ©ERS 2019.

RESEARCH ARTICLE

Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioleiomyomatosis

Masaki Hirose¹, Akiko Matsumuro¹, Toru Arai¹, Chikatoshi Sugimoto¹, Masanori Akira², Masanori Kitaichi³, Lisa R. Young⁴, Francis X. McCormack⁵, Yoshikazu Inoue^{1*}

1 Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai, Osaka, Japan, **2** Department of Radiology, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai, Osaka, Japan, **3** Department of Pathology, National Hospital Organization Minami Wakayama Medical Center, Tanabe, Wakayama, Japan, **4** Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, United States of America, **5** University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, United States of America

* inoue.yoshikazu.nt@mail.hosp.go.jp



Abstract

Background

In lymphangioleiomyomatosis (LAM), tuberous sclerosis gene mutations activate the mechanistic target of the rapamycin pathway, resulting in vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D) overproduction. While the utility of serum VEGF-D testing for the diagnosis of LAM is outlined in ATS/JRS LAM Guidelines, the assay has not been fully validated for Asian populations. Our aims were to validate serum VEGF-D testing in Japan, by directly comparing measurements in Japan and the U.S., determining the diagnostic cut-off for serum VEGF-D levels among the Japanese women with typical thin walled cystic change on CT, and determining the performance of VEGF-D as a prognostic biomarker.

Subjects and methods

We determined serum VEGF-D levels from 108 LAM patients, 14 disease controls, and 51 healthy volunteers from the Japanese population. Measurements of 61 LAM patients were compared to those from the principal VEGF-D laboratory in the U.S at Cincinnati Children's Hospital Medical Center. We correlated baseline serum VEGF-D levels with baseline and longitudinal clinical data to determine how pregnancy, sirolimus or gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists influence serum VEGF-D levels.

Results

Serum VEGF-D measurements in Japan and the U.S. were very similar. Baseline serum VEGF-D levels effectively distinguished LAM from other diseases and healthy volunteers at a cut-off level of 645 pg/ml and were diagnostically specific at 800 pg/ml, consistent with the recommendations of the ATS/JRS LAM Guidelines. Baseline serum VEGF-D correlated negatively with the DLco baseline % predicted and with the annual decrease in DLco % predicted. There was no significant association between baseline serum VEGF-D level and the

OPEN ACCESS

Citation: Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, et al. (2019) Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioleiomyomatosis. *PLoS ONE* 14(2): e0212776. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212776>

Editor: Wei Shi, Children's Hospital of Los Angeles, UNITED STATES

Received: August 22, 2018

Accepted: February 8, 2019

Published: February 28, 2019

Copyright: © 2019 Hirose et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data is available within the paper and its Supporting Information file. Additional data is available upon request to the corresponding author.

Funding: This study was partially funded by grants from the Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (Y.I.), Intractable Respiratory Diseases and Pulmonary Hypertension Research Group of the Ministry of Health, Labor and Welfare (17933141),

LAM 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangiomyomatosis. PLoS One. 2019;14(2): e0212776.(研究分担者:井上義一)」を公表した。リンパ管平滑筋腫症 (lymphangiomyomatosis :LAM) は、TSC 1 and/or 2 遺伝子の変異により、mTOR が活性化された結果、血管内皮成長因子(vascular endothelial growth factor)-D (VEGF-D) の過剰生産が生じる。LAM 診断に対する血清 VEGF-D 測定の有用性が ATS/JRS LAM ガイドラインに報告されたが、この測定の精度は検証はなされていない。そこで、われわれは米国シンシナティ大学小児病院医療センターと血清 VEGF-D の測定値の精度検証を行い、測定精度が担保されていることを確認した。また、測定精度が担保されたわれわれの測定系を用いて日本人 LAM 患者に対する診断基準値を検討した結果、645 pg/ml と ATS/JRS ガイドライン記載の 800 pg/ml と比べ少し低い値となったが臨床診断利用には矛盾しない値であることが確認できた。LAM は悪性度の低い腫瘍であるとの報告より、VEGF-D 値が臨床経過と共に上昇することが考えられた。しかし、縦断的解析の結果、mTOR 阻害剤を服用していない期間で血清 VEGF-D 値は安定的な変動であった。また、シロリムス服用により血清 VEGF-D 値は既報と同様に減少することを確認した。しかし、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)アゴニスト治療、および妊娠出産は血清 VEGF-D 値に影響を与えなかった。血清 VEGF-D 値は、LAM 患者の臨床診断、治療反応性に対する有用なバイオマーカーであることが示された。しかし、血清 VEGF-D 値の臨床利用には測定精度管理等の標準化が必要である。

5-2. LAM レジストリ

LAM レジストリに関して、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構築した。登録施設の倫理委員会承認後、登録開始可能となった。令和元年度、臨床調査個人票を用いた疫学研究の申請をした。

5-3. LAM 患者会/勉強会/研究会

第 4 回 LAM 研究会 (CIVI 研修センター新大阪東) を J-LAM の会 (LAM 患者と支援者の会) 主催の LAM フォーラムと同時に、令和元年 10 月 13 日に開催予定であったが、台風のために中止となった。

(6) α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

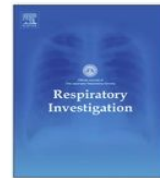
6-1. AATD 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出

AATD 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「日本人 α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) の安全性と薬物動態. Safety and pharmacokinetics of Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) in Japanese patients with alpha1-antitrypsin (AAT) deficiency. Respir Investig 2019;57:89-96. (研究分担者:瀬山邦明)」を公表した。欧米では AATD 患者に対して Alpha₁-Proteinase Inhibitor, Modified Process (Alpha-1 MP) による補充療法が行われている。週 1 回 60 mg/kg の投与量で点滴静注する補充療法は、非日本人 AATD 患者では安全で忍容性のある治療であることが報告されているが、日本人 AATD 患者では安全性や薬物動態 (PK) が評価されたことはない。日本人 AATD 患者に週 1 回 60 mg/kg の Alpha-1 MP の点滴静注を 8 週間にわたって継続した際の安全性と PK を調査することを目的とした。4 人の日本人 AATD 患者が参加した。重篤有害事象や死亡はなく、Alpha-1 MP 補充療法は安全であった。一人の患者で 2 回倦怠感が報告され、治療関連有害事象と考えられた。本研究で得られた日本人 AATD 患者に対する Alpha-1 MP の安全性や PK はすでに報告されている非日本人 AATD 患者の成績と一致していた。



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Investigation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resinv

Original article

Safety and pharmacokinetics of Alpha-1 MP (Prolastin®-C) in Japanese patients with alpha₁-antitrypsin (AAT) deficiency



Kuniaki Seyama^{a,*}, Toshihiro Nukiwa^b, Tadashi Sato^a, Masaru Suzuki^c, Satoshi Konno^c, Kazuhisa Takahashi^a, Masaharu Nishimura^c, Kimberly Steinmann^d, Susan Sorrells^d, Junliang Chen^d, Ken-ichi Hayashi^e

^aDivision of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

^bProfessor Emeritus, Tohoku University, Sendai, Japan

^cDepartment of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

^dGrifols Bioscience Research Group, Research Triangle Park, NC, USA

^eGrifols Japan KK, Osaka, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 June 2018

Received in revised form

13 September 2018

Accepted 27 September 2018

Available online 8 November 2018

Keywords:

Pharmacokinetics

Safety

Alpha₁-proteinase inhibitor

AAT deficiency

Japanese

ABSTRACT

Background: Alpha₁-Proteinase Inhibitor, Modified Process (Alpha-1 MP) is used for augmentation therapy in alpha₁-antitrypsin deficiency (AATD), an extremely rare disease in Japan. Weekly doses of 60 mg/kg Alpha-1 MP have been shown to be safe and well tolerated in non-Japanese subjects, but the safety and pharmacokinetics (PK) have not been evaluated in Japanese subjects. The objectives of this study were to evaluate the safety and PK of 60 mg/kg Alpha-1 MP administered by weekly IV infusions over 8 weeks in Japanese subjects with AATD.

Methods: This was a multicenter, open-label trial in Japanese adults aged ≥ 20 years with AATD. Samples for evaluation of serum alpha₁-PI concentration and PK parameters were collected at 10 time points until the seventh day after the last dose at Week 8: immediately before dosing, immediately after dosing (time 0), and 0.25, 2, 4, 8, 24, 48, 120, and 168 hours after dosing.

Results: Four subjects were analyzed. The median t_{max} was 0.534 h. Mean ± SD values for $t_{1/2}$, C_{max} , and $AUC_{0-7days}$ were $150.4 ± 36.18$ h, $174.2 ± 30.51$ mg/dL, and $14,913.2 ± 1633.45$ mg·h/dL,

Abbreviations: AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; AAT, alpha₁-antitrypsin; Alpha-1 MP, Alpha₁-Proteinase Inhibitor (Human), Modified Process; AUC, area under the curve; AST, aspartate aminotransferase; $t_{1/2}$, elimination half-life; C_{max} , maximum plasma concentration; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; GCP, Good Clinical Practices; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; ICH, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; IV, intravenous; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK, pharmacokinetic; SAE, serious adverse event; SD, standard deviation; t_{max} , time to reach maximum plasma concentration; TEAE, treatment-emergent adverse event

*Corresponding author. Fax: +81 3 5802 1617.

E-mail address: kseyama@juntendo.ac.jp (K. Seyama).

<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.09.006>

2212-5345/© 2018 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

6-2. α₁-アンチトリプシン欠乏症 (AATD) データベースの作成

平成 30 年度、α₁-アンチトリプシン欠乏症 (AATD) レジストリーに関して、希少肺疾患登録制度を利用し構築した。登録施設の倫理委員会承認後、登録開始可能となった。

6-3. 「喫煙感受性亢進 COPD」に関する医療関係者コメディカル向けの教育講演

今年度は施行しなかった。

(7) オスラー病 (AATD)

7-1. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT) 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出
オスラー病 (HHT) の診療マニュアルは作成済み (平成 27 年度)。

第 49 回米国オスラー病学会議 (2019/5/12 15、カナダ/モントリオール) にて、オスラー病の診療ガイドラインに関する討議が行われた。第 50 回 the Annual Meeting (American Osler Society) in Pasadena, California (April 26-29, 2020) にて、診療ガイドライン公表を目指して討議が続いている。

7-2. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT) レジストリ

有用なレジストリ構築のためには、HHT 遺伝子診断が必須である。しかし、HHT 遺伝子診断は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。HHT 症例の集積は、指定難病データベースを利用して継続中である。

7-3. HHT 医療者と患者との連携の会

令和元年 7 月 6 日、HHT JAPAN 2019 (於：慶應義塾大学病院 2 号館 11 階) を開催した。オスラー病患者会メンバーも参加して議論した。肺動脈性肺高血圧症の遺伝的素因と共通の部分があるため、オスラー病における肺高血圧症の合併に関して議論した。

D. 考察

(1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

「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」の CQ と推奨を下記とした。

CQ1. 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) 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るか？

推奨

全ての結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) 患者には、選択的肺血管拡張薬を使用することを推奨する (GRADE 1B、エビデンスの確信性「中等度」、推奨の強さ「強い推奨」)。

CQ2. 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) 患者において、免疫抑制療剤を用いることが推奨されるか？

推奨

SSc 以外の CTD-PAH 患者に対する免疫抑制療剤の使用は、CTD-PAH の治療経験豊富な施設で実施されることを提案する (GRADE 2C、エビデンスの確信性「弱い」、推奨の強さ「弱い推奨」)。

付帯事項

CTD-PAH 症例の一部で免疫抑制療法が有効であったとする報告があるが、そのエビデンスは弱い。一方、不応例の存在や免疫抑制薬により感染症をはじめとした重篤な副作用につながる可能性があることから、治療経験豊富な施設でリスク-ベネフィットの観点で症例を選んで使用することが望ましい。

「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」の CQ と推奨を下記とした。

CQ1. IPAH/HPAH 症例において選択的肺血管拡張薬 (PDE-5 阻害薬：タダラフィル、シルデナフィル、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬：リオシグアト、エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタン、プロスタグランジン I2 製剤：アイロプロスト、プロスタグランジン I2 受容体 (IP 受容体) 作動薬：セレキシパグ) を使用する場合、単剤投与または併用療法のいずれが推奨されるか？

推奨

特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) 症例において選択的肺血管拡張薬 (PDE5 阻害薬: タダラフィル、シルデナフィル、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬: リオシグアト、エンドセリン受容体拮抗薬: ボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタン、プロスタグランジン I₂ 製剤: イロプロスト、プロスタグランジン I₂ 受容体 (IP 受容体) 作動薬: セレキシパグ) を使用する場合、併用療法群はランダム化比較試験において、単剤投与群に比較し優位性を認めるためその使用を提案する。しかし、選択的肺血管拡張薬は介入コストが高く、消費される資源も多いことを考慮し投与する必要がある (GRADE 1A, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確信性「高」)。

付帯事項

推奨は「併用療法群はランダム化比較試験において単剤投与群に比較し優位性を認める」である。

2018 年世界肺高血圧シンポジウムでの検討内容では、IPAH/HPAH 症例をリスク分類して治療戦略を立てることが推奨されている。低～中等度リスク群に対しては、治療開始時期から複数の経口選択的肺血管拡張薬を導入することを基本としているが、単剤治療を考慮すべき病態を下記のように列挙している。

1) Ca 拮抗薬のみで 1 年以上血行動態の改善が得られる群、2) 単剤治療で 5 年以上低リスクを維持してきた群、3) 75 歳を超えており左室拡張不全による左心不全のリスク要因を複数保持している群、4) 肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH) の要素を有することが疑われる群、5) 門脈圧亢進症を伴う群、6) 先天性心疾患の治療が十分に施行されていない群、7) 平均肺動脈圧 < 30mmHg, PVR 3-4WU, WHO-FC I, 心エコーで右室が正常な軽症 PAH 群、などである。

すべての IPAH/HPAH 症例に併用療法が推奨されるべきではない。ランダム化比較試験の対象となった群では併用療法の優位性を認めた、である。

CQ2 IPAH/HPAH 症例において、選択的肺血管拡張薬としてプロスタグランジン I₂ (PGI₂) 製剤 (エボプロステノール) を用いることが推奨されるか?

推奨

特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) 症例における薬物治療として開発されたプロスタグランジン I₂ (PGI₂) 製剤エボプロステノールは、ランダム化比較試験においてプラセボ群に比較し死亡率に優位性を認めるため、特に重症例においてはその使用を提案する。しかし、介入コストが高く消費される資源も多いため、使用に際しては常にその点を考慮する必要がある (GRADE 1A, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確信性「高」)。

CQ3 選択的肺血管拡張薬投与中の特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例において、ワルファリンの使用は推奨されるか?

推奨

選択的肺血管拡張薬投与中の特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) 症例において、ワルファリンの使用については、併用薬の種類や血小板数等を検討し慎重に適応を決定すべきである。現状ではワルファリンを使用しないことを弱く推奨する (GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「非常に低い」)。

付帯事項

肺血管拡張薬使用前の時代において、ワルファリン使用が予後改善したとの報告があるが、選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH における抗凝固療法の有効性に関する RCT は存在せず、エビデンスの質は極めて低い。死亡率への影響も改善と悪化の両方の報告があり、確信性は低い。一方、日本から、PGI₂ 静注療

法例では重篤な出血をきたし遠隔期予後が不良との報告もあり、併用薬の種類や血小板数等を検討し慎重に適応を決定すべきである。現状では、ワルファリンを使用しないことを弱く推奨する。

(2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

CTEPH に関係して慢性血栓塞栓性疾患 (CTED) の位置付けが議論されている。

慢性血栓塞栓性疾患 (CTED) は、CTEPH と同様の症状と血流欠損を特徴とするが、安静時の PH を伴わない。現在、第 6 回 WSPH の PH の診断と分類に関する Task Force によって、新たな閾値が PH (平均 PAP [mPAP] > 20 mmHg) と前毛細血管性 PH (mPAP > 20 mmHg、肺動脈楔入圧 15 mmHg、肺血管抵抗 [PVR] 3Wood 単位を満たす) について提案されている。これらの新たな閾値を提案する十分なエビデンスが存在するが、CTEPH と CTED それぞれへの影響はまだ確認されていない。しかし将来的には、これらの新たな閾値が第 4 群 PH にも適用される可能性がある。CTED における運動制限は、肺動脈圧-流量関係の勾配の増加を伴う運動誘発性 PH、又は、二酸化炭素に対する換気当量の増加を伴う死腔換気の増加いずれかに起因するとされている。呼吸困難の新たな発現及び悪化と、持続性の血流欠損が、急性肺塞栓症後には高頻度に認められ、それぞれ患者の 30% と 30~50% に発現することから、CTED の認識は急性肺塞栓症後では困難となる。症状が肺疾患、左心性心疾患、肥満、あるいはデコンディショニングに関連している患者を除外する方法として、心肺運動負荷試験と心エコー図による評価が推奨されている。特定の CTED 患者には肺動脈内膜摘除術 (PEA) が有益となる可能性があり、これは英国の専門施設で肺動脈内膜摘除術が施行された患者 1,019 例中 42 例の CTED 患者を解析した研究において示されている。同報告では、症状・機能分類・QOL の術後の改善が報告された。しかし、院内死亡例はなかったものの、コホートの 40% に重大な合併症が発生した (小さな硬膜下血腫、気管切開)。動脈内膜摘除術はその後の疾患の再発予防を目的とするものであるが、CTED の自然歴は不明であり、CTED が CTEPH に進行するというエビデンスは存在しない。現時点で、CTED 患者は、症状緩和と疾患のさらなる解明の両方を必要とする一群である。CTEPH の治療ガイドラインを CTED に適用すべきではない。

(3) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウム議事録では、肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH) は 1.6 群：静脈 / 毛細血管 (PVOD/PCH) 病変の明らかな特徴を示す PAH に位置している。

全身性強皮症などの、PAH の原因として知られる多くの疾患において、明らかな肺静脈及び / 又は毛細血管病変が報告されている。これまでの分類では、PVOD/PCH は独立したサブグループとして位置付けられていた。

PVOD/PCH と PAH は類似する原因と関連疾患を共有し、それらの一部はより顕著な静脈 / 毛細血管病変に関連する頻度が高いものの、同様である。遺伝性の PVOD/PCH が、真核生物翻訳開始因子 2 キナーゼ 4 (EIF2AK4) 遺伝子の両方のアレル変異に起因する劣性遺伝を示す血縁家族において、認識されている。有機溶媒、特にトリクロロエチレンへの職業性曝露に、著明な静脈及び毛細血管病変を伴う前毛細血管性 PH の発症との関連が認められている。

明らかな肺静脈 / 毛細血管病変 (PVOD/PCH) の存在は、肺機能検査 (一酸化炭素肺拡散能 [DLCO] が多くの場合理論値の 50% 未満に低下)、動脈血ガス (高度低酸素血症)、胸部高分解能コンピュータ断層撮影 (小葉中隔線、小葉中心性のすりガラス陰影 / 結節、縦隔リンパ節腫大) に基づき、強く疑われる。肺静脈 / 毛細血管病変が著明であるほど、予後不良かつ、PAH 治療への反応が限定的で、これらの治療による肺水腫のリスクに関連する。

PAH と PVOD/PCH は通常、ほぼ同様の血行動態プロファイル及び臨床像を共有している。注目すべき点として、両方のアレルの EIF2AK4 変異保有者において、著明な肺動脈リモデリングが報告されており、BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor type 2) 変異保有者では、肺泡中隔静脈の筋リモデリン

グが認められることがある。実臨床で重要なのは、前毛細血管性 PH における肺静脈 / 毛細血管病変の臨床的位置づけである。したがって、PAH と PVOD/PCH は、2 つの明確に異なる疾患単位ではなく、肺血管疾患のスペクトラムに含まれると考えられる。「静脈 / 毛細血管(PVOD/PCH)病変の明らかな特徴を示す PAH」を、PH 分類改訂版の改訂 PAH (第 1 群) に加えることが提案されている。

(4) 肺胞低換気症候群 (AHS)

医療の進歩に伴い、小児期発症の慢性疾患患者が成人年齢にまで成長できるようになった。成人移行した患者を小児科医が診療することの弊害が増加してきた。平成 25 年に小児科学会より「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」が発表された。厚生労働省は平成 27 年に「小児慢性特定疾患移行期医療支援モデル事業」を開始し、平成 30 年各県に移行期医療支援に関する通達を発出した。各都道府県において対応が開始された。

そのような日本の政策の中で、小児慢性特定疾患 CCHS (先天性中枢性低換気症候群) と成人肺胞低換気症候群 (AHS) の中の CCHS の概念の整理、統一が必要である。肺胞低換気症候群 (AHS) 診療ガイドライン作成にまで至らなかった。

(5) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

平成 29 年度に LAM 診療ガイドラインを公表済み(Am J Respir Crit Care Med 2017;196:1337-1348) であり、令和元年度は LAM 診療ガイドライン更新のためのエビデンス作成に努めた。

LAM 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangiomyomatosis. Eur Respir J. 2019;53(4). pii: 1802066. (研究分担者 : 井上義一)」が論文となった。LAM に対するシロリムスの有効性を検証する国際研究 MILES 試験において、シロリムスは中等症 ~ 重症 LAM 患者において呼吸機能低下を抑制しうることを示されている。しかし、人種差、臨床的・生理学的な phenotype の違いによるシロリムスの反応性は明らかではない。本研究では、MILES 試験対象者の層別解析を施行した。プラセボ群では閉経前患者の FEV₁ 低下率は閉経後と比較して 5 倍であった。シロリムスは閉経前後に係わらず効果を認めた。人種差、TSC の合併の有無、気管支拡張薬による反応性、治療前の FEV₁ 値はシロリムス治療の反応性に関係していなかった。治療前の血清 VEGF-D > 600pg/mL 群は FEV₁ 低下の程度が強く、シロリムスにより反応していた。

LAM 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスとして、「Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangiomyomatosis. PLoS One. 2019;14(2):e0212776. (研究分担者 : 井上義一)」が論文となった。リンパ管平滑筋腫症 (lymphangiomyomatosis :LAM)は、TSC 1 and/or 2 遺伝子の変異により、mTOR が活性化された結果、血管内皮成長因子(vascular endothelial growth factor)-D (VEGF-D) の過剰生産が生じる。LAM 診断に対する血清 VEGF-D 測定の有用性が ATS/JRS LAM ガイドラインに報告されたが、この測定の精度は検証はなされてない。そこで、われわれは米国シンシナティ大学小児病院医療センターと血清 VEGF-D の測定値の精度検証を行い、測定精度が担保されていることを確認した。また、測定精度が担保されたわれわれの測定系を用いて日本人 LAM 患者に対する診断基準値を検討した結果、645 pg/ml と ATS/JRS ガイドライン記載の 800 pg/ml と比べ少し低い値となったが臨床診断利用には矛盾しない値であることが確認できた。

LAM は悪性度の低い腫瘍であるとの報告より、VEGF-D 値が臨床経過と共に上昇することが考えられた。しかし、縦断的解析の結果、mTOR 阻害剤を服用していない期間で血清 VEGF-D 値は安定的な変動であった。また、シロリムス服用により血清 VEGF-D 値は既報と同様に減少することを確認した。しかし、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アゴニスト治療、および妊娠出産は血清 VEGF-D 値に影響を与えなかった。血

清 VEGF-D 値は、LAM 患者の臨床診断、治療反応性に対する有用なバイオマーカーであることが示された。しかし、血清 VEGF-D 値の臨床利用には測定精度管理等の標準化が必要である。

(6) α_1 -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 の登録制度を継続している。「AATD 診療の手引き」は作成済み(平成 28 年度)のため、診療ガイドライン更新のためのエビデンス構築努力を継続した。平成 29 年度末 指定難病受給者証所持者数 8 人であった。

α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) に対する補充療法の薬物療法に関して、「日本人 α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) の安全性と薬物動態. Respir Investig 2019;57:89-96. (研究分担者: 瀬山邦明)」を論文公表済みである。しかし、長期安全性に関しては未確認である。エビデンス創出を目指して長期安全性の検討を行う予定である。

(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%と言われている。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、若年性大腸ポリポーシスを合併した 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。

オスラー病 (HHT) の診療マニュアルは作成済み(平成 27 年度)である。

第 49 回米国オスラー病学会議 (2019/5/12-15、カナダ/モントリオール)にて、オスラー病の診療ガイドラインに関する討議が行われた。第 50 回 the Annual Meeting (American Osler Society) in Pasadena, California (April 26-29, 2020)にて、診療ガイドライン公表を目指して討議が続いている。

E. 結論

平成 31 年度および令和元年度、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令和 2 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 31 年度/令和元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 31 年度および令和元年度 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. 「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」を上梓した

(http://www.jpccphs.org/pdf/guideline/ketugou_guideline.pdf 日本肺高血圧・肺循環学会 HP)

2. 「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」を上梓した

http://www.jpccphs.org/pdf/guideline/tokuhatu_guideline.pdf (日本肺高血圧・肺循環学会 HP)

3. 2017 年度 肺高血圧症治療ガイドラインを Circ J. 2019;83:842-945 に公表した。

Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura S, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauch-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T,

Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). Circ J. 2019;83:842-945.

4. 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH) の治療に関する systematic review を施行した。

Ogawa A, Sakao S, Tanabe N, Matsubara H, Tatsumi K. Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomas: A systematic review. Respir Investig. 2019;57:183-190.

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

リンパ脈管筋腫症の診断および治療反応性バイオマーカーとしての VEGF-D

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 臨床研究センター長

研究要旨

リンパ管平滑筋腫症 (lymphangiomyomatosis :LAM)は、TSC 1 and/or 2 遺伝子の変異により、mTOR が活性化された結果、血管内皮成長因子(vascular endothelial growth factor)-D (VEGF-D) の過剰生産が生じる。 LAM 診断に対する血清 VEGF-D 測定の有用性が ATS/JRS LAM ガイドラインに報告されたが、この測定の精度は検証はなされてない。そこで、われわれは米国シンシナティ大学小児病院医療センターと血清 VEGF-D の測定値の精度検証を行い、測定精度が担保されていることを確認した。また、測定精度が担保されたわれわれの測定系を用いて日本人 LAM 患者に対する診断基準値を検討した結果、645 pg/ml と ATS/JRS ガイドライン記載の 800 pg/ml と比べ少し低い値となったが臨床診断利用には矛盾しない値であることが確認できた。LAM は悪性度の低い腫瘍であるとの報告より、VEGF-D 値が臨床経過と共に上昇することが考えられた。しかし、縦断的解析の結果、mTOR 阻害剤を服用していない期間で血清 VEGF-D 値は安定的な変動であった。また、シロリムス服用により血清 VEGF-D 値は既報と同様に減少することを確認した。しかし、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アゴニスト治療、および妊娠出産は血清 VEGF-D 値に影響を与えなかった。

血清 VEGF-D 値は、LAM 患者の臨床診断、治療反応性に対する有用なバイオマーカーであることが示された。しかし、血清 VEGF-D 値の臨床利用には測定精度管理等の標準化が必要である。

A. 研究目的

LAM の臨床診断に対する血清 VEGF-D 測定の有用性が ATS/JRS LAM ガイドラインに報告されたが、この測定の精度は検証はなされてない。本研究では、我々と米国シンシナティ大学小児病院医療センターでの測定値を直接比較し測定精度の検証を行う。また、LAM 患者以外に女性で CT が典型的な嚢胞性変化を有する肺疾患コントロール、健常ボランティアの血清検体を用いて日本人 LAM 患者診断に対する VEGF-D の診断基準値の検証を行う。さらに、診断時 VEGF-D 値の予後バイオマーカーとしての可能性、治療反応性バイオマーカーとしての可能性を検証する。

B. 研究方法

2007 年 10 月～2016 年 11 月の間に国立病院機構 近畿中央呼吸器センターにおいて LAM と診断された LAM 患者 108 人、および 14 人の嚢胞性肺疾患コントロール、51 人の健常ボランティアの血清 VEGF-D 値を ELISA 法にて測定した (R&D systems)。また、米国シンシナティ大学小児病院医療センターと 61 名分の LAM 患者の同一血清検体の測定値を比較し、測定精度の確認を行った。さらに、初診時の血清 VEGF-D 値と初診時の臨床情報、予後 (死亡および肺移植)との関連、mTOR 阻害剤を服用しない期間における VEGF-D 値の変動を評価した。また、シロリムスまたはゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アゴニスト、妊娠出産が血清 VEGF-D 値にどのように影響するかを検討した。

C. 研究結果

我々の血清 VEGF-D 測定値と米国の測定値の差異は受諾可能なものであった ($Y=1.04X-302.9$,

$r^2=0.88$)。LAM 診断に対する血清 VEGF-D の基準値は、645 pg/ml で他の嚢胞性疾患、健常ボランティアと効果的に鑑別が可能で、ATS/JRS ガイドライン推奨の 800 pg/ml と矛盾しない結果となった。初診時の血清 VEGF-D 値は、初診時の%DLco、%DLco の経年変化率と負の相関を示した。また、mTOR 阻害剤を服用していない期間の VEGF-D 値は、一定な経時変化を示した。初診時の血清 VEGF-D 値と予後 (死亡または肺移植)との間に有意な相関は認めなかった。血清 VEGF-D 値は、シロリムス治療により有意に低下した($p<0.05$)が、GnRH アゴニストによる治療、出産により変化を認めなかった。

D. 考察

患者背景に関しては不明な報告も含まれているが、健常者の血清 VEGF-D 値に関して 6 施設から報告がなされ、最低値は 296 pg/ml (中央値)、最高値は 671 pg/ml であった。この測定値の違いはサンプル処理、測定のための側面的に起因すると考える。血清 VEGF-D 値は LAM 診断に有用であるので測定によるバイアスの排除は必要であると考えられる。初診時の%DLco および%DLco の経年変化には負の相関を認めたが、他の肺機能とは相関を認めなかった。初診時の血清 VEGF-D 値と予後との間に有意な相関を認めなかった。予後バイオマーカーとしての血清 VEGF-D 値の重要性を明らかにするには、より大規模な多施設共同試験が必要であると考えられる。血清 VEGF-D 値は典型的な腫瘍マーカーと同様に臨床経過とともに増加しなかったが、AML から出血直後には急上昇した 1 例を認めた。この結果より VEGF-D は虚血、壊死の様な透過性に関する血管イベント中に循環血へアクセスする可能性が示唆された。血清 VEGF-D 値はシロリムス治療により減少を認めたが、GnRH アゴニスト療法、妊娠、または閉経期での変化は認めなかった結果より、エストロゲンは VEGF-D 値に影響しないことが示唆された。ATS/JRS ガイドラインでは、現在、LAM の治療にホルモン療法を使用しないことを推奨していることに注意することが重要です

E. 結論

血清 VEGF-D 値は、世界的に有用な LAM 患者の臨床診断、治療反応性に対する有用なバイオマーカーであることが示された。血清 VEGF-D 値の臨床利用には十分な精度管理、国際的な研究所間の測定に対する標準化が ATS/JRS LAM ガイドラインをサポートすると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文

Hirose Masaki, Matsumuro Akiko, Arai Toru, Sugimoto Chikatoshi, Akira Masanori, Kitaichi Masanori, Young Lisa, McCormack Francis, Inoue Yoshikazu. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioliomyomatosis. PLoS One. 2019 Feb 28; 14(2): e0212776

先天性中枢性低換気症候群における新規PHOX2B遺伝子変異

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（Congenital central hypoventilation syndrome : CCHS）は呼吸中枢と自律神経の障害を主とする疾患である。病因は PHOX2B 遺伝子のヘテロ接合変異であり、約 90%がポリアラニン伸長変異、約 10%が非ポリアラニン伸長変異である。ポリアラニン伸長変異では伸長数に比例して重症である。また非ポリアラニン伸長では多くの患者は新生児期から低換気症状を認め、ヒルシュスプルング病（HSCR）、自律神経系の異常、神経堤細胞由来腫瘍などを合併する。臨床型と遺伝子型の関連を調べることは疾患の治療戦略に貢献する。そこでわれわれは日本人の CCHS 患者に PHOX2B 遺伝子検査を行い、遺伝的背景を検索した。133 人の CCHS 患者のうち 12 人に 11 タイプの非ポリアラニン伸長変異を検出した。そのうち新規変異の 7 人の臨床症状を報告した。新規変異は c.941-945del5, c.678_693dup16, c.609_616del8, c.620_633del14, c.663_711del 49, c.448C> G および c.944G> C であった。c.620_633del14 および c.663_711del49 の変異を持つ患者を除く他の患者では全員、新生児期に低換気症状を呈し、また HSCR を合併していた。c.609_616del8 の変異をもつ患者では良性の縦隔腫瘍を認めた。非ポリアラニン伸長変異の患者ではこれまでの報告と同様、低換気症状は重症であり、様々な合併症を認めたため、今後も神経堤細胞腫を含めた様々な合併症に注意が必要である。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）は呼吸の自動調節能の障害を特徴とする疾患であり、睡眠中の低換気、重症の場合は睡眠時・覚醒時ともに低換気を生じる。また、神経堤関連疾患のひとつであり、HSCR、自律神経系の障害、神経芽細胞腫などの合併症を認める。頻度はフランスでは 2 万人に 1 人、日本では約 14.8 万人に 1 人である。CCHS の原因は染色体 4p12 に位置する PHOX2B 遺伝子変異であり、この遺伝子は 9 個と 20 個のアラニンからなるポリアラニン鎖、並びに 1 つのホメオボックスを有し、転写調節因子をコードしている。約 90%が 20 個のポリアラニン鎖における 4-13 個のポリアラニン伸長変異(PARM)であり、残り 10%未満には非ポリアラニン伸長変異(NPARM)が検出される。ヘテロ接合体であり、優性遺伝を示す。PARM では、ポリアラニンの伸長の長さは、重症度と相関しており、また NPARM の患者のほとんどは、新生児期に低換気症状を呈し、HSCR、自律神経系の障害、神経堤細胞由来腫瘍などの合併症を認める。一部の NPARM では軽症例も報告されている。遺伝子型と表現型の関係に関する情報を提供することが重要であり、ここでは、7 つの新規 NPARM とその臨床表現型を報告する。

B. 研究方法

患者の両親から書面にてインフォームドコンセントを得た後、患者から末梢血を採取しゲノム DNA を抽出した。PHOX2B 遺伝子のすべてのイントロン-エクソン領域をポリメラーゼ連鎖反応増幅後に配列を決定した。また、症例ごとに低換気症状の発症時期、治療法、合併症などを蒐集し検討した。

C. 研究結果

7 症例すべてに新生児期に低換気症状を認め、5 症例には HSCR を合併し、また 1 症例に良性の縦隔腫瘍

を合併していた。7 症例にはヘテロ接合体の新規変異が検出された .c.678_693dup16(p.P232Gfs * 133), c.609_616del8 (p.P204Qfs * 153), c.620_633del14 (p.S207Rfs * 148) および c.663_711del49 (p.G222Rfs * 71) の突然変異はフレームシフトを引き起こし、伸長または切断されたタンパク質を生成すると予測された。c.941-945del5 (p.* 315Wext * 43) および c.944G> C (p.* 315Sext * 42) 変異はリードスルー変異であり、伸長タンパク質を生成すると予測された。c.448C> G(p.R150G)変異は、in silico で PHOX2B に有害な影響を及ぼし、Polyphen (スコア 1), SIFT , および MutationTaster によると疾患原因変異として作用すると予測された。

D. 考察

今回の新規変異は4つの frameshift 変異, 2つの readthrough 変異, 1つの missense 変異であった。Di Lascio らは frameshift 変異のタイプと場所により重症度が異なりと報告している。フレーム2 (トリプレット+1ヌクレオチド挿入またはトリプレット+2ヌクレオチド欠失)のほうがフレーム3 (トリプレット+2ヌクレオチド挿入またはトリプレット+1ヌクレオチド欠失)よりも合併症が多く重症であり、またポリアラニン鎖より上流の変異はポリアラニン鎖内や下流での変異と比較して症状が軽いと報告している。我々の症例ではポリアラニン上流に位置し、フレーム2の3症例は合併症を認め、フレーム3の1症例は合併症を認めなかった。frameshift 変異の症状は場所とタイプに関連している可能性が高い。readthrough 変異の2症例にはこれまで報告されていたように HSCR を合併しており、重症であることが示唆された。missense 変異の1症例は HSCR を合併していた。これまでの報告では殆どが重症であったが少数で軽症例の報告も散見される。

NPARM の表現型は変異蛋白の作用に依存する。CCHS で検出された NPARM は呼吸中枢の形成及び神経堤細胞由来細胞の分化に dominant negative または gain-of-function として働くと考えられる。変異蛋白は野性型 PHOX2B 蛋白の機能または核内への輸送を阻害、または細胞質に凝集体を形成する可能性がある。神経堤由来腫瘍の合併症については、Nagashima らにより PHOX2B 変異が SOX10 の不活性化を障害し、前駆細胞のグリア細胞への分化を促進することが報告されている。腫瘍の発生には時間を要し、今回の検討では1例を除き全員2歳未満の症例であったため、慎重な経過観察が必要と考える。

一方、変異蛋白の loss-of-function としての作用は HSCR の発症に関与していると考えられている。PHOX2B は HSCR の主要な病因遺伝子である RET の転写調節に重要な役割を果たしており、変異蛋白は RET の転写を減少させると推測される。また、RET を含む他の転写因子の遺伝的多型も HSCR の合併症に関与している可能性が考えられる。

E. 結論

7つの PHOX2B 遺伝子の新規変異と合併症を含む重症度の高い臨床症状を報告した。遺伝子型と表現型の関係に関するデータの蓄積は臨床診療に役立つ情報を提供することが可能である。さらなる追跡調査が必要である。

F. 研究発表

1. 論文

Sasaki A, Kishikawa Y, Imaji R, Fukushima Y, Nakamura Y, Nishimura Y, Yamada M, Mino Y, Mitsui T, Hayasaka K. Novel PHOX2B mutations in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Int.* 2019;61:393-396.

日本人 α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) の安全性と薬物動態

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 先任准教授

研究要旨

α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) は日本では著しく希な疾患であるが、欧米では AATD 患者に対して Alpha₁-Proteinase Inhibitor, Modified Process (Alpha-1 MP) による補充療法が行われている。週 1 回 60 mg/kg の投与量で点滴静注する補充療法は、非日本人 AATD 患者では安全で忍容性のある治療であることが報告されているが、日本人 AATD 患者では安全性や薬物動態 (PK) が評価されたことはない。本研究では、日本人 AATD 患者に週 1 回 60 mg/kg の Alpha-1 MP の点滴静注を 8 週間にわたって継続した際の安全性と PK を調査することを目的とした。本研究は、20 歳以上の日本人 AATD 患者を対象とした多施設・オープンラベル臨床研究である。8 週間にわたって、週 1 回 60 mg/kg の Alpha-1 MP を点滴静注し、第 7 週、第 8 週、にトラフ血清 α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI) 濃度を測定した。第 8 週終了時に PK 測定のため Alpha-1 MP 60 mg/kg 投与直前、投与直後 (time 0) および投与後 0.25、2、4、8、24、48、120、168 時間後に血清 α_1 -PI 濃度を測定した。4 人の日本人 AATD 患者が参加した。t_{max} 中央値は 0.534 時間 (h)、t_{1/2} 150±36.18h、C_{max} 174.2±30.51 mg/dL、AUC_{0-7days} 14,913.2±1,633.45 mg·h/dL (以上、すべて平均±SD) であった。重篤有害事象や死亡はなく、Alpha-1 MP 補充療法は安全であった。一人の患者で 2 回倦怠感が報告され、治療関連有害事象と考えられた。本研究で得られた日本人 AATD 患者に対する Alpha-1 MP の安全性や PK はすでに報告されている非日本人 AATD 患者の成績と一致していた。

共同研究者：順天堂大学、佐藤 匡

東北大学名誉教授 貫和 敏博

北海道大学 西村 正治

グリフォルス・ジャパン 林 健一

A. 研究目的

α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) は常染色体劣性遺伝性疾患で、血中の α_1 -アンチトリプシン (AAT) (すなわち α_1 -PI) 濃度が低下する。そのため、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、肝疾患、皮下脂肪織炎、血管炎等を発症するリスクが高い。このうち、COPD を発症するリスクが最も高く、しばしば気管支拡張症をともなう。病因は α_1 -PI をコードする遺伝子、SERPINA1 遺伝子の異常である。以下の 3 つの SERPINA1 遺伝子バリエーションの頻度が高い; M allele (以下、アレル、と表記) (ホモ接合健常者「PI*MM」と表記し、血中 AAT 濃度 23~53□M)、Z アレル (ホモ接合異常者「PI*ZZ」と表記し、血中 AAT 濃度は健常者の 15%未満)、S アレル (ヘテロ接合保因者「PI*SZ」と表記し、血中 AAT 濃度は健常者の 60%程度)。

AATD は希な疾患であるが、世界中では PI*ZZ アレル症例は 253,000 人、PI*ZZ アレル症例は 150 万人いると推測されている。一方、日本では AATD は著しく希で、最近の全国調査でも 24 家系が報告されたのみである。日本人では欧米人と比較して、以下の様な相違が報告されている。1) 血清 AAT 濃度は欧米人よりやや狭い (21~34□M vs. 20~53□M)、2) PI*ZZ 症例の報告はなく、代わりに PI*S_{jiyama} 欠乏型アレルの頻度が高い (85%)、3) AATD 症例の血清 AAT 濃度が欧米人に比してやや低い (2.1~7.7□M vs. 2~

10.2□M)。一方、日本人 AATD 患者でも COPD の発症リスクがもっとも高いのは同様のようである。

欧米では、週 1 回の点滴静注による補充療法 (60mg/kg の α_1 -PI) により血清 AAT 濃度を $> 11\mu\text{M}$ に保つことで、肺胞がエラスターゼにより分解されて肺気腫が生じるペースを遅らせる、あるいは肺気腫発生を防止することを目指した治療が行われてきている。当初はグリフォルス社が開発したヒト血漿由来製剤 (α_1 -PI、Prolastin[®]) が投与されていたが、現在では α_1 -PI の純度をより高め、ウイルス不活性化・除去処理を強化した製剤として Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) が開発され、投与されている。Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C) は、ヒト α_1 -PI の滅菌・凍結乾燥製品で、Prolastin[®] と同様に 60 mg/kg、週 1 回の点滴静注による安全性と忍容性が確認されている。

Prolastin[®] および Prolastin[®]-C は海外の多数の国々で承認され AATD 患者に投与されているが、日本ではまだ認可されていない。本研究では、日本人 AATD 患者に週 1 回 60 mg/kg の Alpha-1 MP の点滴静注を 8 週間にわたって継続した際の安全性と PK を調査する。

B. 研究方法

20 歳以上の日本人 AATD 患者を対象とした多施設・オープンラベル臨床研究である。2016 年 4 月に順天堂大学医学部附属順天堂医院と北海道大学医学部附属病院の 2 施設が各施設での倫理審査を経てサイトオープンし、4 名の AATD 患者が試験参加に同意した。被験者の主要な適格条件は、20 歳以上の成人で、CT で肺気腫が確認され、ネフェロメトリー法で測定した血清 AAT $< 50 \text{ mg/dL}$ ($= 11\mu\text{M}$)、短時間作用型気管支拡張剤吸入後の $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ 、とした。主要な除外基準としては、短時間作用型気管支拡張剤吸入後の $\text{FEV}_1 < 30\%$

predicted ではないこと、過去 2 年以内に肺移植や肺の手術、肝移植を受けていないこと、正常上限値の 2.5 倍以上の AST、ALT の上昇がないこと、重症の心疾患や肝硬変などの併存疾患がないこと、過去 5 年以内の悪性腫瘍に罹患していないこと、直近 6 ヶ月以内に喫煙していないこと、 α_1 -PI 製剤やその他の血漿分画製剤に過敏反応があったものは除外、とした。

本臨床研究参加に同意した被験者は、3 週間のスクリーニング期間中に上記の適格・除外基準について検討した。適格と判断された AATD 患者は第 1 週から第 8 週まで、週 1 回 Alpha-1 MP 60 mg/kg を点滴静注し、第 8 週の終了時に PK 測定のための Alpha-1 MP 投与を行った。PK 測定のため、投与直前、投与直後 (time 0) および投与後 0.25、2、4、8、24、48、120、168 時間後に血清 AAT 濃度を測定した。参加者には PK 測定終了時に、長期継続安全性試験 (保険適応となるまでの期間、週 1 回 Alpha-1 MP 60 mg/kg 点滴静注を継続し安全性を評価する試験) への参加希望を確認した。

C. 研究結果

6 人の被験者がスクリーニングを受け、4 人 (男性 3 名、女性 1 名) の日本人 AATD 患者が適格条件と除外基準を満たして参加した。年齢は 60.8 ± 5.56 歳 (平均 \pm SD) 体重 58.5 ± 15.4 kg、AATD の診断からの期間は 21.2 ± 16.0 年、血清 AAT 濃度 $16.3 \pm 9.2 \text{ mg/dL}$ 、であった。薬物動態に関するデータでは、 t_{max} 中央値は 0.534 時間 (h)、 $t_{1/2}$ 150 ± 36.18 h、 C_{max} $174.2 \pm 30.51 \text{ mg/dL}$ 、 $\text{AUC}_{0-7\text{days}}$ $14,913.2 \pm 1,633.45 \text{ mg} \cdot \text{h/dL}$ (以上、すべて平均 \pm SD) であった。血清 AAT 濃度トラフ値 (C_{min}) は 7 週までに定常状態となり、各被験者の平均 C_{min} (7 週、8 週、9 週のトラフ値) は全員で目標とする 50 mg/dL ($= 11\mu\text{M}$) を超えていた。4 例の C_{min} は $55.9 \pm 8.3 \text{ mg/dL}$ であった。

D. 考察

4 人という少人数での臨床研究であったが、忍容性は良好で、予期せぬ重篤有害事象もなく安全性も確認できた。薬物動態に関するデータでは、 $\text{AUC}_{0-7\text{days}}$ 、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ はすべて既知の非日本人 AATD 患者で得られた結果とほぼ同等であり、投与 1 週間後の血清 AAT 濃度トラフ値 (C_{min}) も、肺をエラスターゼによ

る破壊から保護する閾値 (11 μ M) を超えていた。

E. 結論

Alpha-1 MP 60 mg/kg の週 1 回の点滴静注は、安全性と忍容性が良好で、得られた PK データは非日本人 AATD 患者の既知の PK データと同様であった。

F. 研究発表

1. 論文

Seyama K, Nukiwa T, Sato T, Suzuki M, Konno S, Takahashi K, Nishimura M, Steinmann K, Sorrells S, Chen J, Hayashi KI. Safety and pharmacokinetics of Alpha-1 MP (Prolastin®-C) in Japanese patients with alpha1-antitrypsin (AAT) deficiency. *Respir Investig* 2019;57:89-96.

日本における高齢者の肺動脈性肺高血圧症についての検討

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

肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）は主に若い女性に発症しやすい疾患とされている。しかし、近年、欧米では、高齢で PAH の診断に至る例が増加しており、高齢発症 PAH は若年者と比較し、いくつかの特徴があるとする報告が散見される。日本における高齢発症 PAH の特徴は明らかではなく、今回、日本における高齢 PAH 患者の臨床的特徴を日本で初めて検討した。PAH のうち特に特発性/遺伝性肺高血圧症（idiopathic/heritable PAH: I/H-PAH）を取り上げ、指定難病医療費助成制度への申請の際の臨床個人調査票（Study 1、n=148）と、千葉大学医学部附属病院で 199-2017 年の間に診断した症例（Study 2、n=42）を対象とした後方視的コホート研究を行った。対象症例を高年齢発症（65 歳以上）の患者と、若年発症（65 歳未満）に分け、患者の特徴を比較検討した。Study 1 では、高齢発症の I/H-PAH 患者は男性優位であり、診断時の血行動態は若年発症に比較して良い一方で、運動耐用能は低かった。Study 2 では、高齢発症の I/H-PAH 患者は Study1 と同様、男性優位であり、血行動態が保たれている一方で運動耐用能が低かった。また喫煙者の割合が高く、%DLco が低いことも特徴として挙げられた。治療後の血行動態の改善は高齢者で比較的乏しかったが、生存率は有意差がなかった。日本の高齢発症の I/H-PAH 患者においては、血行動態は若年者と比較して保たれているにも関わらず、運動耐用能が低くガス交換障害があることが示された。

共同研究者：高橋由希子、山本慶子、田邊信宏

A. 研究目的

日本における高齢発症の PAH の特徴や治療効果、予後についての検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

Study1 では 2013 年の PAH の指定難病の更新登録の臨床個人調査票を使用した。新規登録（Total 234 人、I/H-PAH 148 人）、更新登録（Total 1070 人、I/H-PAH 730 人）の患者を高年齢（診断時 65 歳以上）と若年者（65 歳未満）の 2 群に分け、患者背景、血行動態、運動耐用能等について比較した。Study2 では千葉大学附属病院で 1999 年から 2017 年の間に PAH の診断を受けた患者（Total 102 人、I/H-PAH 42 人）を高年齢者と若年者に分け、患者背景、血行動態、運動耐用能、治療効果や予後等について比較した。

C. 研究結果

Study1：I/H-PAH では新規症例の診断時の患者の平均年齢は 56.3 ± 13.2 歳だった。若年者と比較し、高齢発症患者は男性優位（51%）であり、血行動態が比較的保たれているにも関わらず、運動耐用能が低かった。更新症例では I/H-PAH は高齢者で運動耐用能が低く、併用療法による治療は少なかった（75 歳以上：25%、65 歳以上 75 歳未満：46.8%、65 歳未満：62.4%）。Study2：I/H-PAH の診断時の平均年齢は 48.3 ± 14.4 であり、若年者と比較し、高齢発症患者は男性優位（63%）であり、血行動態が比較的保たれているが、運動耐用能が低かった。治療に関しては併存療法の頻度が有意に低かった。併存症が多く、喫煙者

の割合が高く、PaO₂ や%DLco が低い (59.9±13.7 v.s. 73.9±13.3 mmHg、p = 0.01、44.5±7.3 v.s. 66.6±19.8%、p = 0.01) ことも特徴として挙げられた。治療後の血行動態や運動耐用能に関しては、高齢者では比較的改善が悪かったが、予後に関しては両群間で有意差は見られなかった。多変量解析では、併存療法は独立した予後因子だった。

D. 考察

Study1.Study2 とともに、高齢発症の I/H-PAH 患者では、欧米での報告と同様に、若年発症に比べ、男性の比率が高く、比較的肺血行動態は良いが、運動耐用能は低いこと、また併用療法を選択する割合が低いことが示された。高齢者の運動耐用能が低いことについては併存疾患等の複数の要因が影響している可能性がある。Study2 では%DLco も高齢者で有意に低いことから、運動耐用能の低下にはガス交換障害も影響している可能性がある。喫煙に関しては過去の研究で肺毛細血管の損傷や肺血管リモデリングを引き起こす可能性を指摘するものが散見され、本研究の高齢者の%DLco の低下も喫煙に関連していると考えられた。また Study2 では高齢者で治療効果が低かったが、予後は有意差がなかった。ただし症例数が少ないことが予後の結果に影響している可能性がある。一方で多変量解析により併用療法は予後の独立した予測因子であることが示され、高齢患者においても併存症等に十分な注意を払いつつ併存療法を検討することにより、予後を改善する可能性があると考えられた。

E. 結論

日本における高齢診断 PAH 患者は、特に I/H-PAH では、若年者と比較して運動耐用能が低く、ガス交換障害がみられるが、肺血行動態は比較的保たれていることが示された。

F. 研究発表

1. 論文

Takahashi Y, Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Koshikawa K, Ikubo Y, Suzuki E, Shoji H, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Jujo-Sanada T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Characteristics of Japanese elderly patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 16 Aug 2019. doi: 10.1177_2045894019873546

肺動脈性肺高血圧症におけるリスク層別化と内科的治療

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

本研究は5年に1度改定される肺高血圧症の治療指針を示した第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムによる報告である。肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、エンドセリン経路、一酸化窒素経路、プロスタサイクリン経路を阻害する複数の薬剤が過去15年間に利用可能となったが、依然として临床上重篤な疾患である。そのため、PAHの内科的治療における最近の進歩は、新たな経路の発見ではなく、併用療法の新たな戦略や、系統だった治療反応の評価に基づく治療強化戦略の開発に関連している。新規に診断されたPAH患者における現在の治療戦略は、マルチパラメトリックなリスク層別化アプローチによって評価される重症度に基づく。臨床、運動、右室機能、血行動態のパラメータが統合され、予測される1年死亡率に基づき、低/中/高リスク状態が定義される。最新の治療アルゴリズムにより、単剤療法あるいは2剤又は3剤併用療法を含む、最適な初期戦略が規定される。経過観察中予め決められたポイントでの評価において、低リスク状態に至っていない場合には、治療をさらに強化する必要がある。最大限の内科的治療を受けてもなお、最重症の患者においては、肺移植が必要と考えられる。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、過去25年間に41件のランダム化臨床試験（RCT）が発表され、4種類の投与経路（静注、皮下注、経口、吸入）で活性を示す複数の薬剤が規制当局に承認されているにもかかわらず、依然として临床上重篤な疾患である。現時点で承認されている治療は、内皮機能に重要な3つの主要経路を標的とする：PAH患者において発現が低下しているプロスタサイクリン及び一酸化窒素（NO）経路と、PAH患者において過剰発現しているエンドセリン経路の3つである。こういった血管作動性メディエーターの不均衡が、遠位肺動脈の閉塞・増殖性病変の発生と進行に重要な役割を果たし、このような病変を治療をしなければ、心不全や早期の死亡につながる。プロスタサイクリンアナログ（PCA）及びプロスタサイクリン受容体作動薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬（PDE5i）及びグアニル酸シクラーゼ刺激薬、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）は、それぞれプロスタサイクリン経路、NO経路、エンドセリン経路の機能不全を修復することを目的とする。興味深いことに、これら3つの経路を標的とする薬剤は、2003年にイタリア・ベニスで開催された第3回肺高血圧症ワールドシンポジウム（World Symposium on Pulmonary Hypertension：WSPH）の時点で提唱されたPAH患者に対する治療アルゴリズムにもすでに組み込まれていた。したがって、PAH患者の内科的治療において過去15年間に認められる進歩は、新たな経路の発見ではなく、新しい薬剤や併用療法についての戦略、そして臨床的治療反応の系統的評価に基づく治療強化の発展及び検討に関連している。

そこで本研究では、リスク層別化の最新の解析を示し、PAH患者に利用可能な異なる治療戦略（一般的対応、支持療法、単剤療法、初期及び逐次併用療法、インターベンション療法など）との関連を明らかにする。

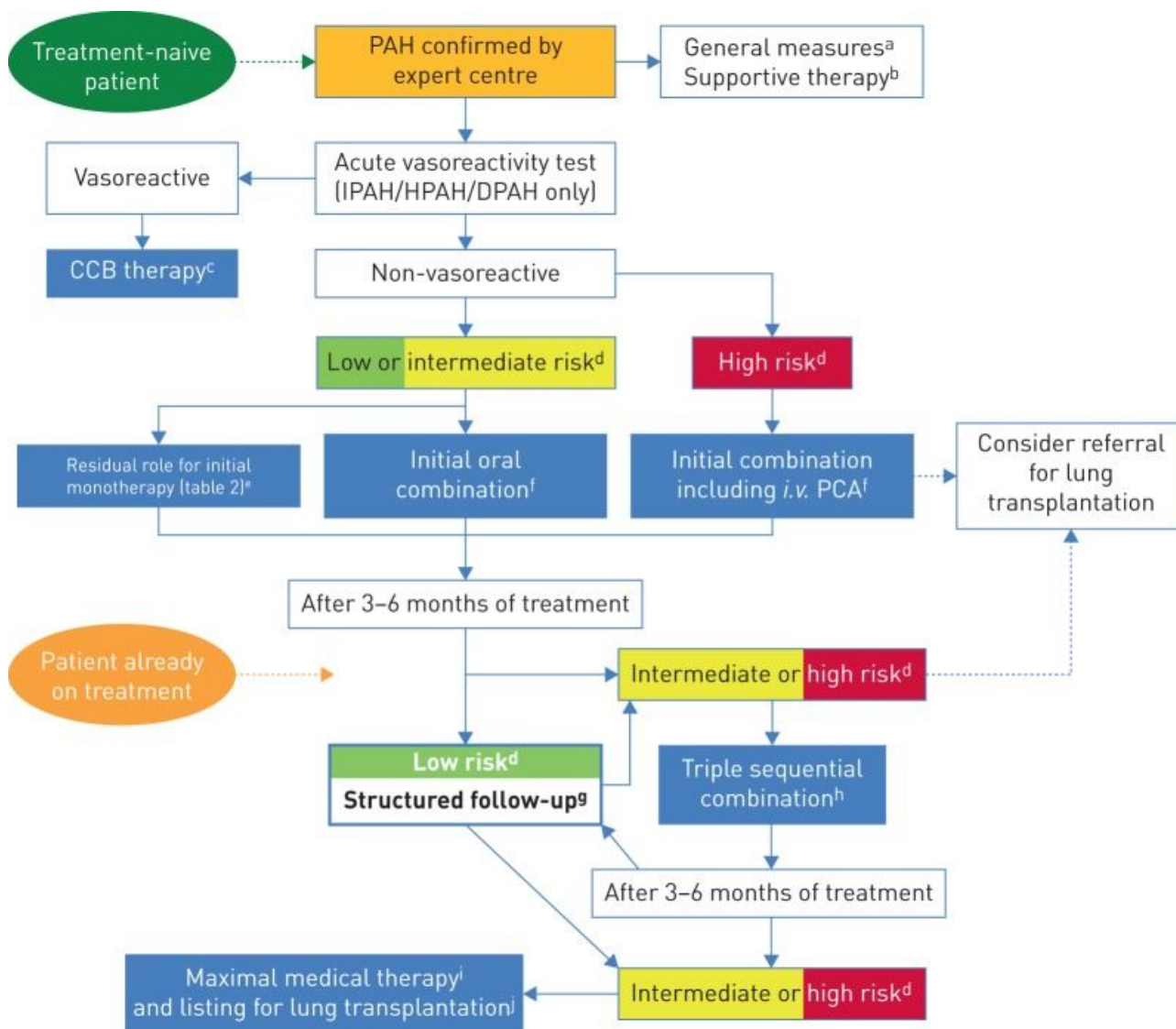
B. 研究方法

2018年2月に開催された第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムに先立って、本報告者に加えて世界各国から下記の10名の肺高血圧症の専門家が討議を行い、肺動脈性肺高血圧症に対するリスク層別化と内科

治療に関する研究成果をレビューし、それらを統合した新たな治療指針を決定した。構成メンバーは田村雄一に加え、Nazzareno Galiè, Richard N. Channick, Robert P. Frantz, Ekkehard Grünig, Zhi Cheng Jing, Olga Moiseeva, Ioana R. Preston, Tomas Pulido, Zeenat Safdar, Vallerie V. McLaughlin である。

C. 研究結果

専門家の討議で決定された層別化されたリスク分類に基づく肺動脈性肺高血圧症患者者に推奨される国際標準的治療アルゴリズムを、下図に示す。



肺動脈性肺高血圧症の治療アルゴリズムは、その他の臨床群の患者には適用されず、特に第2群（左心性心疾患に伴うPH）又は第3群（肺疾患に伴うPH）の患者には当てはまらない。さらに、様々な治療が、RCTによって、主に特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症、薬物に起因する肺動脈性肺高血圧症、結合組織病/アイゼンメンジャー症候群/治療された先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象に評価されている。RCTの大多数において、血行動態に関する選択基準は以下の通りであった：肺動脈楔入圧 15 mmHg、平均肺動脈圧 25 mmHg、肺血管抵抗 > 3 Wood 単位（一部のRCTでは > 5 Wood 単位）。上記基準を満たさない患者に肺動脈性肺高血圧症治療薬を使用した場合に、その有効性/安全性比が良好であるかどうかは不明である。第5群の患者については、推奨を行うための十分なエビデンスが存在しない。

また、原則として併用療法が推奨されたが、単剤治療を考慮すべき場合として以下のものを提案した。

1. IPAH、HPAH、薬物誘発性 PAH を有し、急性肺血管反応性試験が陽性であり、1 年以上の CCB 単剤投与後に WHO FC I/II 度で、血行動態の改善が維持されている（急性試験で達成された値と同じ又は改善）患者
2. 単剤療法による治療歴が長く（>5～10 年）、低リスクプロファイルで安定している PAH 患者
3. LVEF が保持された心不全の危険因子（高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、心房細動、肥満）を複数有する、75 歳超の IPAH 患者
4. 肺静脈閉塞症又は肺毛細血管腫症の疑いがある又は可能性が高い PAH 患者
5. HIV 感染症又は門脈圧亢進症に伴う PAH、あるいは未治療 先天性心疾患に伴う PAH の患者（初期併用療法の RCT に組み入れられなかったため）
6. 極めて軽症の PAH 患者（WHO FC I 度、PVR 3～4 WU、mPAP < 30 mmHg、心エコー図で右室正常など）
7. 併用療法が利用不可能又は禁忌である場合（重症肝疾患など）

IPAH：特発性 PAH；HPAH：遺伝性 PAH；CCB：カルシウム拮抗薬；PAP：肺動脈圧；PVR：肺血管抵抗；LVEF：左室駆出率；RCT：ランダム化比較試験；WHO：世界保健機関；FC：機能分類；WU：Wood 単位；mPAP：mean PAP

D. 考察

マルチパラメトリックなリスク層別化アプローチによる、新規に診断された PAH 患者の重症度の評価は、低ノ中ノ高リスク状態の定義に使用される。リスク状態に応じて、PAH 治療薬として承認された、エンドセリン経路、NO 経路、プロスタサイクリン経路を阻害する複数の薬剤を、単剤療法又は併用療法などの様々な戦略で用いることが可能となり、また経過観察中予め決められたポイントで低リスク状態が達成されていない場合には、治療をさらに強化する必要があるため、世界中で統一した基準で治療強化を行うことができるきっかけになることが期待される。一方で現時点ではヨーロッパのレジストリや米国のレジストリを用いる方法等、リスク分類の手法にはいくつかあり、統一されたものがなく、また本邦で適応すべきものも明らかではないので、今後レジストリを活用して検証を進めていく必要がある。

E. 結論

リスク層別化アプローチによる、新規に診断・治療介入途中における肺動脈性肺高血圧症患者の治療方針に関して世界初の提言を行った。

F. 研究発表

1. 論文

Nazzareno Galiè, Richard N. Channick, Robert P. Frantz, Ekkehard Grünig, Zhi Cheng Jing, Olga Moiseeva, Ioana R. Preston, Tomas Pulido, Zeenat Safdar, Yuichi Tamura, and Vallerie V. McLaughlin. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1): 1801889.

精神疾患を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症における臨床所見および予後の検討

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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は右心不全の原因となり得る。精神疾患の合併は急性肺塞栓の発症リスクを高めるとされる。一方で、精神疾患の合併がCTEPHの病態生理にどのように関わるかは不明である。本検討は、精神疾患を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症における臨床所見および予後を、後ろ向き観察研究で調査した。対象は右心カテーテル検査を受けたCTEPH患者229例で、精神疾患の合併がある群（PDグループ；n=22）と合併の無い群（non-PDグループ；n=207）に分け、患者背景、呼吸機能、肺血行動態および予後を比較した。

PDグループはnon-PDグループに対し、有意に運動耐容能や呼吸機能が低く、動脈血酸素分圧も低下していた。3年生存率は、PDグループでnon-PDグループよりも有意に悪化しており、特に外科治療を受けた患者で顕著であった。以上から、CTEPHの患者において、精神疾患の合併が運動耐容能や呼吸機能の低下に関連している可能性がある。特に手術例において予後の悪化が見られ、手術適応は慎重に判断されるべきである。

共同研究者：田島寛之、笠井大、巽浩一郎

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は肺動脈閉塞および肺血管床の減少を背景とした進行性の疾患であり、時として右心不全をもたらす。患者数は年々増加しているが、自覚症状は非特異的であるため、未だ過少評価されている可能性もある。また、日常診療において、精神疾患を合併したCTEPH患者を診療する機会は少ない。抗精神病薬を服用している患者では肺血栓塞栓症を発症するリスクが高いことが報告されている。さらに、経口抗うつ薬と抗精神病薬が急性血栓塞栓症自体のリスクを高め、血栓症の危険因子として言及されている。さらに、慢性心不全においては、うつ病の併発により予後が著しく悪化することが報告されている。しかし、CTEPHを含む慢性肺血栓塞栓症の患者と精神疾患の関連は十分に調査されていない。そこで本研究の目的は、精神疾患合併CTEPH患者の臨床的特徴と予後を調査することである。

B. 研究方法

対象は2000年1月から2017年3月までに、当科で右心カテーテル検査を受けたCTEPH患者229例である（平均年齢 = 58.7 ± 12.5 歳；160人が女性）。患者を精神疾患の合併がある群（PDグループ；n=22, 9.7%）と合併の無い群（non-PDグループ；n=207, 90.3%）に分け、患者背景、呼吸機能、肺血行動態および予後を比較した。

C. 研究結果

PDグループはnon-PDグループに対し、有意に運動耐容能や呼吸機能が低かった（6分間歩行試験、 309.5 ± 89.5 m vs. 369.4 ± 97.9 m, $P = 0.008$, %肺活量 $85.5\% \pm 17.3\%$ vs. $96.0\% \pm 15.5\%$, $P = 0.003$ ）。また、動脈血酸素分圧も低下していた（ 54.4 ± 8.6 mmHg vs. 59.3 ± 10.7 mmHg,

P = 0.039)。3年生存率は、PDグループで non-PD グループよりも有意に悪化しており (66.1% vs 89.7%, P = 0.0026, log-rank test)、特に外科治療を受けた患者で顕著であった(62.2% vs 89.5%, P < 0.001, log-rank test)。外科治療を受けた患者群において、単口ジスティック解析では、精神疾患の併存(OR 6.17, p=0.002)、%VC 低値、PVR 高値、6 分間歩行距離の短縮、Jamieson 分類 または 群である事が予後と相関していた。これらによる多重口ジスティック解析では、精神疾患の合併(OR 8.39, p=0.0064)が最も強い予後規定因子であった。

D. 考察

本研究で、精神疾患合併 CTEPH 患者は運動耐容能や呼吸機能が低い傾向にあり、特に手術群において予後不良である事が示された。考えられる理由として、精神疾患患者の周術期合併症増加が挙げられる。これらは診断や治療の遅れ、重度の不動、低栄養、薬剤による相互採用や副作用、そして自身の状態を正確に説明できない事に起因する。現状の CTEPH 治療においては、PEA が唯一の根治的治療ではあるが、精神疾患合併 CTEPH 患者においてはその適応判断がより慎重にされるべきであることを示唆すると考えられる。また、精神疾患患者では喫煙者が多く、内服コンプライアンスが不良であるという報告もある。CTEPH 治療においては早期発見・介入が予後改善に寄与すると報告されており、精神疾患患者の労作時息切れや呼吸困難の鑑別において、CTEPH を想起する事が重要である。

E. 結論

CTEPH の患者において、精神疾患の合併が運動耐容能や呼吸機能の低下に関連している可能性がある。特に手術例において予後の悪化が見られ、手術適応は慎重に判断されるべきである。

F. 研究発表

1. 論文

Tajima H, Kasai H, Tanabe N, Sugiura T, Miwa H, Naito A, Suda R, Nishimura R, Jujo Sanada T, Sakao S, Tatsumi K. Clinical characteristics and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and a concomitant psychiatric disorder. *Pulm Circ.* 2019;9(1):2045894019836420.

SScにおける肺拡散能力の低下は軽症肺動脈性肺高血圧症の予測指標となる

研究分担者 辻野 一三
KKR 札幌医療センター 診療部長
北海道大学大学院医学研究科 特任教授

研究要旨

強皮症（systemic sclerosis (SSc)）は肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension (PAH)）の主要な基礎疾患の一つである。SSc患者におけるPAHの合併率は一般ポピュレーションよりも高く、加えてPAH合併SSc患者の予後は非合併例よりも不良（生存期間の中央値：4年）と報告されている。従ってSSc症例ではPAHの早期かつ正確な診断が重要である。

これまでにSSc症例におけるエビデンスに基づくPAH診断アルゴリズムが発表され関連ガイドラインでも紹介されている（DETECTアルゴリズム）。このアルゴリズムでは非侵襲的な検査である血液検査、心電図、呼吸機能検査、心エコーなどの結果をスコア化し、必要な症例に右心カテーテル検査を行うために作成され、PAHのハイリスク群の検出に高い感度を有することが知られる。しかしながらその特異度は比較的強く必要のないあるいは乏しい症例に侵襲的な右心カテーテルが行われてしまう可能性が必ずしも低くないことが指摘されている。

一方、平均肺動脈圧（mean pulmonary arterial pressure (MPAP)）が21-24 mmHgのSSc症例をPAHの予備軍と捉え、肺血管拡張療法の治療対象とすべきとする考え方が提唱されている。また第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムでは肺高血圧症（pulmonary hypertension (PH)）の定義を ≥ 25 mmHg以上から > 20 mmHgに引き下げる提言がなされた。これらを背景にPAHのハイリスク群であるSSc症例においてMPAPが > 20 mmHgであるサブセットを検出できることは臨床的に重要と考えられる。

A. 研究目的

本研究ではDETECTアルゴリズムをベースに非侵襲的指標を用いてMPAP > 20 mmHgの症例を検出することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は単一施設（北海道大学病院）における後方視的横断研究である。対象は北海道大学病院にて診療中のSSc症例の中で、PHを疑われ2010年7月から2018年7月の間に右心カテーテル検査を受けた症例とした。SScの診断は2013年のAmerican College of Rheumatology criteriaを用いた。除外基準として、努力肺活量（forced vital capacity (FVC)）が60%未満の間質性肺炎症例、腎不全、肺塞栓症、左心疾患、肺動脈楔入圧が > 15 mmHgの症例とした。また本研究は当施設の倫理委員会による許可を得て行われた。

本研究ではDETECT研究をもとに以下の指標を調査した。

抗U1-RNP抗体または抗セントロメア抗体の高抗体価

血漿BNP濃度

血清尿酸値

心電図での右軸変異

%FVC/%DLco (DLco: diffusion capacity of the lung measured with carbon monoxide)

心エコーによる推定収縮期肺動脈圧 (tricuspid regurgitation velocity (TRV))

これらの指標の最適なカットオフ値は ROC 曲線で感度が 70%以上で、かつ Youden index が最大になるように求めた。各指標のスクリーニング能力は ROC 曲線における area under curve (AUC) を用いた。

C. 結果

58 人の SSc 症例 (男性 7 名、女性 51 名) を対象とした。24 名 (41%) が MPAP 25 mmHg 以上、9 名が 21-24 mmHg、25 名が 20 mmHg 以下だった。血漿 BNP 濃度は MPAP >25 mmHg 以上群で同 <=20 mmHg 群より高値だった。FVC/DLco は MPAP >=25 mmHg 群、21-24 mmHg 群いずれでも同 <= 20 mmHg 群より高値だった。

AUC を用いた MPAP >= 25 mmHg あるいは同 21-24 mmHg の予測因子の解析では、血症 BNP 濃度と尿酸濃度は MPAP のカットオフ値を >=25 mmHg から >20 mmHg に下げると何れも AUC 値は低下した。対照的に FVC/DLco は同様の差異はなかった。定性的な指標の中では、右軸偏移が MPAP のカットオフ値を >=25 mmHg、>20 mmHg いずれとした場合でも高い感度 (それぞれ 0.94, 0.96) とオッズ比 (それぞれ 26.7, 22.2) を示した。

次に SSc における MPAP >20 mmHg 症例を検出するアルゴリズムをパイロット的に作成した。最初に以下の 5 項目 (自己抗体陽性、血漿 BNP 濃度、血清尿酸値、右軸偏移、FVC/DLco) の陽性項目数を用いたモデル (モデル 1)、次に各項目に重みづけをしたモデル (: 1、: 2、: 2、: 11、: 5) (モデル 2)、最後にさらに心エコーで求めた TRV を加えたモデル (TRV の重みづけ: 4) (モデル 3) で検討した。結果、AUC はモデル 1 は 0.84、モデル 2 は 0.88、モデル 3 は 0.92 とモデル 3 で最も高い AUC が得られた。

D. 考案

本研究では FVC/ DLco の上昇と右軸偏移が SSc 症例における軽度の肺動脈圧上昇 (>20 mmHg) を予測する重要な指標となりえることを示した。なお、右軸偏移の感度が 48%と比較的低いことを考慮すると FVC/ DLcoの方が実臨床ではより優れた指標かもしれない。

SSc では、MPAP 21-24 mmHg の”ボーダーライン”PH の症例は決して少なくなく、またそれらの症例の一部が MPAP 25 mmHg 以上の”顕在的”PH に高い確率で移行することが報告されている。例えば PHAROS コホート研究では、ボーダーライン PH の 55%が 2 年後には MPAP が 25 mmHg 以上になったと報告されている。別のコホート研究でもボーダーライン PH は PAP が正常な症例に比較し将来的に PAH の定義を満たすことが多いとされている。一方、SSc の肺動脈病変は基本的に緩徐に進行するが、一旦 PAH の範疇に至るとその進行速度は早まると考えられている。これらを背景に SSc 症例では、PH を早期に診断し、早期に治療介入することが有用であると考えられている。

複数の因子を用いた SSc PH のスクリーニングとその結果を用いた右心カテーテル検査の適応の判断アルゴリズムが報告されてきた。例として欧州呼吸器・心臓病学会、オーストラリア SSc グループ、American College of Rheumatology、DETECT アルゴリズムなどがある。中でも DETECT アルゴリズムは広く用いられ、その理由として高い感度と比較的低い見逃しのリスクが挙げられる。したがって我々も本研究では DETECT アルゴリズムをプロトタイプとしてデータの解析とアルゴリズムの作成を試みた。ただし本研究では DETECT アルゴリズムと異なり抗 U1-RNP 抗体をスクリーニング項目に加えた。その理由は抗 U1-RNP 抗体はアジア人では SSc-PAH のリスク因子として確立しており含める価値があると判断したためである。また我々は DLco が 60%以上の症例も組み入れたが DETECT 研究ではこれらの症例は除外されていた。この組み入れ基準の調整は我々の研究ではより早期の症例も検出したかったからである。

本研究の重要な結果として、ボーダーライン PH の SSc 症例でも FVC/DLco の上昇がみられたことが挙げ

られる。これは同じ対象群では BNP や NTproBNP が上昇していなかったことと対照的であり、FVC/DLco が SSc における肺血管障害の早期のマーカーとなりえることを示唆した。また BNP、NTproBNP が PAH の上昇が顕在化した段階で上昇するのは、PAP の上昇が進行し、右心系への後負荷がより顕著にならなければ上昇してこないことを示唆する。

本研究のリミテーションとして以下の点が挙げられる。本研究は単一施設における少数症例での後方視的横断研究である。対象は全員日本人である、validation コホートがない。従って得られた結果・結論を検証する必要がある。

E. 結論

SSc 症例において MPAP >20 mmHg の群を感度 87.5%、特異度 92% で検出できるアルゴリズムを提示した。特に FVC/DLco は SSc 合併 PAH の早期発見に有用である可能性が高い。

F. 論文

Ninagawa K, Kato M, Nakamura H, Abe N, Kono M, Fujieda Y, Oku K, Yasuda S, Ohira H, Tsujino I, Atsumi T. Reduced diffusing capacity for carbon monoxide predicts borderline pulmonary arterial pressure in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2019 Nov;39(11):1883-1887. doi: 10.1007/s00296-019-04370-0. Epub 2019 Jul 6.