

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総合研究報告書

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究

研究代表者 巽 浩一郎

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授

研究要旨

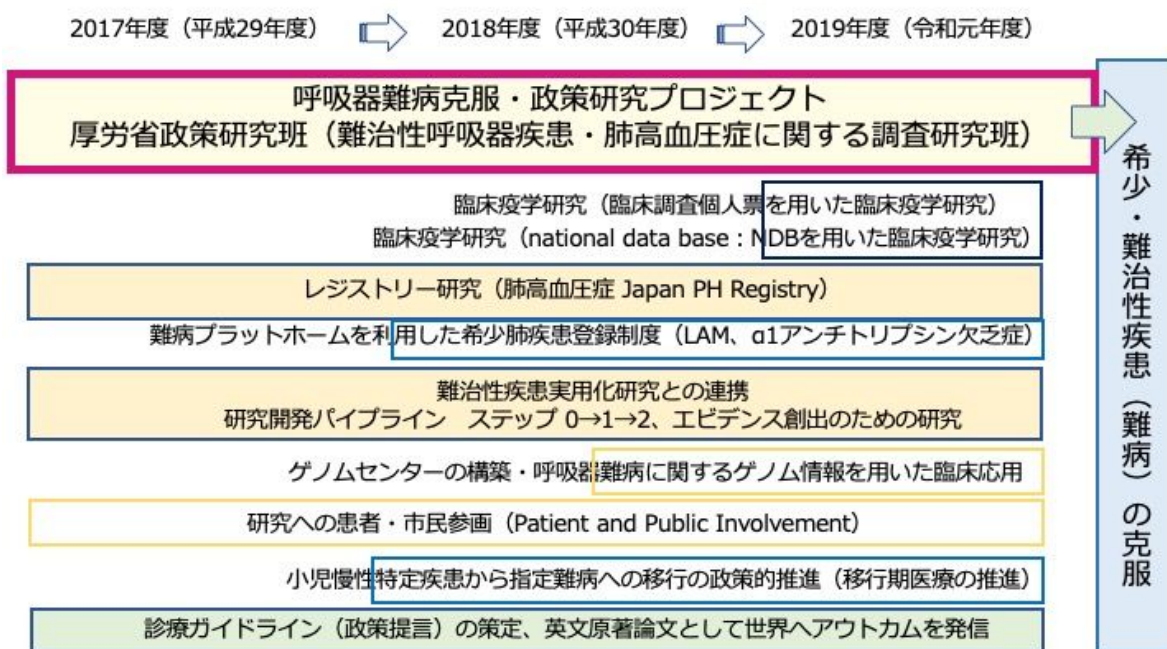
難治性呼吸器疾患および肺高血圧症に関する横断的・縦断的研究を通して、1) 患者生命予後とQOLの向上の実現、2) 厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集が大きな目的である。2017年度～2019年度の対象疾患は、(1) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）、(2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）、(3) 肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）、(4) リンパ脈管筋腫症（LAM）、(5) 肺胞低換気症候群（AHS）、(6)  $\alpha$ -アンチトリプシン欠乏症（AATD）、(7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）（HHT）である。「肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）診療ガイドライン」「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン」「肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン」「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。肺胞低換気症候群（AHS）は睡眠関連低換気障害であり、先天性中枢性低換気症候群（Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS）がAHSに含まれたため、平成29年度からCCHS研究班と合併して研究活動を実施している。厚生労働省は2015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、2018年各県に移行期医療支援に関する通達を発令した。当研究班としては、肺動脈性肺高血圧症および肺胞低換気症候群の中の小児慢性特定疾患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に関して移行期医療の推進・確立を目指してきた。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 興彦 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

2017年度（平成29年度）～2019年度（令和元年度）研究全体の流れ図を下記に示す。



2017年度（平成29年度）～2019年度（令和元年度）AMED事業との協力を含めて、他組織との連携、出版した診療ガイドラインを下図に示す。



#### AMED 事業との連携（図の説明）

- 1) AMED 難治性疾患等実用化研究事業 1「多施設レジストリを活用し、慢性血栓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 臨床・イノベーション・ネットワーク推進支援事業 2「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 3「慢性血栓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 4「慢性血栓栓性肺高血圧症（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

#### A. 研究目的

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」プロジェクトは、下記の難治性呼吸器疾患（指定難病）を中心として、日本肺高血圧・肺循環学会、日本呼吸器学会、日本循環器学会、日本呼吸器外科学会との連携を図りながら、毎年の医学／医療の進歩に合わせた「診療ガイドラインに貢献しうるエビデンスの創出」を目指す。患者会のアンメットニーズとの継続的連携、学会および市民に対する継続的な啓蒙活動のみならず専門家の継続討論が必要である。

対象疾患の中で、令和2年度に指定難病として下記に挙げる PAH、CTEPH、PVOD/PCH、LAM、HHT、AHS、AATD が認定されており、研究対象疾患とする。肺泡低換気症候群（AHS）は睡眠関連低換気障害であり、先天性中枢性低換気症候群（Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS）が AHS に含まれたため、平成29年度から CCHS 研究班と合併して研究活動を実施している。

- 1) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）
- 2) 慢性血栓栓性肺高血圧症（CTEPH）
- 3) 肺静脈閉塞症，肺毛細血管腫症（PVOD / PCH）

- 4) リンパ脈管筋腫症 (LAM)
- 5) オスラー病 (遺伝性出血性末梢血管拡張症) (HHT)
- 6) 肺胞低換気症候群 (AHS)
- 7)  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

指定難病に係る厚生労働省の研究班、AMED 研究班との連携を図りながら、臨床研究、基礎研究の遂行を行い、診療ガイドラインに反映しうるエビデンス創出体制を組む。

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。2013 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 2015 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、2018 年各県に移行期医療支援に関する通達を発令した。当研究班としては、肺動脈性肺高血圧症および肺胞低換気症候群の中の小児慢性特定疾患 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 に関して移行期医療の推進・確立を目指す。

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アウトカムの改善」を目指す。

## 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。

「肺高血圧症」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、肺毛細血管腫症 (PVOD / PCH) のすべてを包括している。これらの病態には肺高血圧症という観点では共通点があるためであり、対象患者に関して常に鑑別を要するためである。

- 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、肺毛細血管腫症 (PVOD / PCH)
- 4) リンパ脈管筋腫症 (LAM)
- 5) オスラー病 (遺伝性出血性末梢血管拡張症) (HHT)
- 6) 肺胞低換気症候群 (AHS)
- 7)  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

研究目標として下記を設定する。

- (1) 診療ガイドラインに寄与しうるエビデンスの創出 診療ガイドラインの作成・適宜改定
- (2) レジストリーの構築、レジストリー活用研究からのエビデンスの創出
- (3) 移行期医療の確立・支援 (特に PAH および CCHS に関して)
- (4) 医療関係者への指定難病の啓蒙活動・患者会との連携

### 1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) (指定難病 86)

1-1. AMED の PAH 関連研究と連携して、PAH 診療ガイドラインに貢献しうるエビデンス創出を目指す。

1-2. JAPHR (PAH などの肺高血圧症)、JRPMS (呼吸器疾患に伴う肺高血圧症) レジストリーの運用に協力して、PAH 診療ガイドラインに貢献しうるエビデンス創出を目指す。

### 2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) (指定難病 88)

2-1. AMED の CTEPH 関連研究と連携して、CTEPH 診療ガイドラインに貢献しうるエビデンス創出を目指す。

3) 肺静脈閉塞症、肺毛細血管腫症（PVOD / PCH）（指定難病 87）

3-1. PVOD と PCH の異同に関して、症例検討を通して議論し PVOD / PCH 診療ガイドラインに貢献するエビデンス創出を目指す。

4) リンパ脈管筋腫症（LAM）（指定難病 89）

4-1. LAM 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出を目指す。

LAM の合併症である気胸に対する全胸膜カバリング術が有用であるかどうかの systematic review を検討する。

4-2. LAM 研究会、J-LAM の会（LAM 患者と支援者の会）主催の LAM フォーラムに共催して、患者視点を探る。

5) オスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症）（HHT）（指定難病 227）

5-1. 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。世界の診療ガイドライン作成討議を参照にして、日本の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を目指す。

5-2. 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。遺伝子検査が可能になる仕組み策定を目指す。

6) 肺胞低換気症候群（AHS）（指定難病 230）

6-1. 肺胞低換気症候群（AHS）に関して、CCHS 研究班と合同で診療ガイドライン策定に取り組む。

AHS は睡眠時無呼吸症候群（SAS）とも病態の重なりがあるため、「SAS 診療ガイドライン」策定に取り組む。

6-2. CCHS 診療ガイドライン策定を目指す。

6-3. CCHS 移行期（トランジション）医療の手引き策定を目指す。

6-4. 成人肺胞低換気症候群（AHS）の発症関連遺伝子検査が可能になる仕組み策定を目指す。

7) 1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）（指定難病 231）

7-1. 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の確立を目指す。エビデンス創出を目指して長期安全性の検討を行うことも視野に入れる。

7-2. 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ている。患者登録可能施設での倫理審査認可後、患者レジストリーを進める。

（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

### (1) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）

1-1. JAPHR からの PAH の治療と予後に関する論文を Circ J 2017;82;275-282 にて公表、さらに PAH 症例に関する遺伝子解析論文を Oncotarget 2017; 8: 74917-74926 に公表した。

1-2. PAH に関する患者向け市民公開講座を、日本肺高血圧・肺循環学会と連携して、平成 29 年 6 月 17 日、東京の砂防会館にて市民公開講座を開催した。また、その内容は平成 29 年 8 月 5 日、毎日新聞に誌面掲載された。

1-3. 平成 30 年度（2018 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.jpccphs.org/pdf/guideline/lung\\_guideline.pdf](http://www.jpccphs.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。

1-4. 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」を目指した。

1-5. 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。

1-6. 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。

1-7. 令和元年度（2019 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](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。

1-8. 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](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。

1-9. 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。

1-10. 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（息切れを知ろう：息切れは肺の血管の病気（肺高血圧症）でも起こる）。



# 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

息切れは肺の血管の病気(肺高血圧症)でも起こる

息切れが起る

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

動けなくなる (動けなくなる)

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

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 Yamachi-Takahara; Koichiro Tatsumi; Hatsu Ishibashi-Ueda; Norikazu Yamada; Shunji Yoshida; Kohtar Abe; Aiko Ogawa; Takashi Ogo; Takatoshi Kasai; Masaharu Kataoka; Takashi Kawakami; Shigetoyo Kogaki; Mashio Nakamura; Tomotaka Nakayama; Mari Nishizaki; Koichiro Sugimura; Nobuhiro Tanabe; Ichizo Tsujino; Atsushi Yae; Takashi Akasaka; Motomi Ando; Takashi 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

<b>Preface to the Revised Version</b> .....	843	4.16 Diagnostic Algorithm.....	854
<b>I. Outline</b> .....	844	<b>II. Descriptions</b> .....	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 (PAHP).....	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 (PVO) and/or Pulmonary Capillary Hemangiomatosis (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 MDPCT.....	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 100-9011, 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\\_jukada\\_j.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_jukada_j.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: [cjag@circ.or.jp](mailto:cjag@circ.or.jp)

Circulation Journal Vol.83, April 2019



### Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension

Nazzareno Galiè<sup>1</sup>, Richard N. Channick<sup>2</sup>, Robert P. Frantz<sup>3</sup>, Ekkehard Grünig<sup>4</sup>, Zhi Cheng Jing<sup>5</sup>, Olga Moiseeva<sup>6</sup>, Ioana R. Preston<sup>7</sup>, Tomas Pulido<sup>8</sup>, Zeenat Safdar<sup>9</sup>, Yuichi Tamura<sup>10</sup> and Vallerie V. McLaughlin<sup>11</sup>

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:** <sup>1</sup>Dept of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES), Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Bologna, Italy; <sup>2</sup>Pulmonary and Critical Care Division, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>3</sup>Dept of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; <sup>4</sup>Pulmonary Hypertension Center, Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany; <sup>5</sup>State 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; <sup>6</sup>Non-Coronary Heart Disease Dept, Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russian Federation; <sup>7</sup>Tufts University School of Medicine, Pulmonary, Critical Care and Sleep Division, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA; <sup>8</sup>Cardiopulmonary Dept, National Heart Institute, La Salle University, Mexico City, Mexico; <sup>9</sup>Pulmonary, Critical Care Division, Houston Methodist Hospital, Weill Cornell College of Medicine, Houston, TX, USA; <sup>10</sup>Dept of Cardiology, International University of Health and Welfare School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>11</sup>Cardiovascular 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.galiele@unibo.it](mailto:nazzareno.galiele@unibo.it)

@ERSpublications  
State of the art and research perspectives on medical therapy of pulmonary arterial hypertension, including treatment algorithm <http://ow.ly/4UK30md5GS>  
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.

<https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018> Eur Respir J 2019; 53: 1801889

1-10. 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。

1-11. 「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)。

## (2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

2-1. CTEPH に対する BPA 治療の前向き登録研究を AMED 研究班にて構築した。

2-2. 「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.jcqh.or.jp](http://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.jpccphs.org/pdf/guideline/cteph\\_guideline.pdf](http://www.jpccphs.org/pdf/guideline/cteph_guideline.pdf) (日本肺高血圧・肺循環学会 HP)

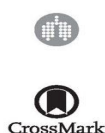
2-3. JAPHR (日本肺高血圧症) レジストリの中に CTEPH レジストリを作成し、平成 30 年度 AMED 採択課題「慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する多施設共同レジストリ研究」と協力して、抗凝固薬 DOACs に関する新規治療法の開発に取り組んでいる。

2-4. 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。

2-5. 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。

2-6. 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するエビデンスとして、「Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1). pii: 1801915. (Task Force Member 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。



WORLD SYMPOSIUM ON PULMONARY HYPERTENSION

### Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Nick H. Kim<sup>1</sup>, Marion Delcroix<sup>2</sup>, Xavier Jais<sup>3</sup>, Michael M. Madani<sup>4</sup>, Hiromi Matsubara<sup>5</sup>, Eckhard Mayer<sup>6</sup>, Takeshi Ōgo<sup>7</sup>, Victor F. Tapson<sup>8</sup>, Hossein-Ardeschir Ghofrani<sup>9,10,12</sup> and David P. Jenkins<sup>11,12</sup>

Number 11 in the series

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

**Affiliations:** <sup>1</sup>Dept of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA; <sup>2</sup>Dept of Respiratory Diseases, University Hospitals of Leuven and Respiratory Division, Dept CHROMETA, KU Leuven - University of Leuven, Leuven, Belgium; <sup>3</sup>Université 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; <sup>4</sup>Cardiovascular and Thoracic Surgery, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA; <sup>5</sup>National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan; <sup>6</sup>Kerckhoff Clinic Bad Nauheim, University of Giessen, Bad Nauheim, Germany; <sup>7</sup>Division of Advanced Medical Research in Pulmonary Hypertension, Dept of Pulmonary Circulation, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan; <sup>8</sup>Dept of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA; <sup>9</sup>University of Giessen and Marburg Lung Centre (UMLC), Justus-Liebig University Giessen and Member of the German Center for Lung Research (DZL), Giessen, Germany; <sup>10</sup>Dept of Medicine, Imperial College London, London, UK; <sup>11</sup>Royal Papworth Hospital, Cambridge, UK; <sup>12</sup>These 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: h3kim@ucsd.edu

@ERSpublications

State of the art and research perspectives in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, including treatment algorithm <https://ow.ly/C3y30mR0Uy>

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 2018. This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0.

<https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>

Eur Respir J 2019; 53: 1801915



2-7. 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。

令和元年度（2019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パン（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

### (3) 肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）

3-1. 「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](http://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）。

3-2. 「肺静脈閉塞症 PVOD / 肺毛細血管腫症 PCH 診療ガイドライン」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。「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。

RESPIRATORY INVESTIGATION 57 (2019) 183–190

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Investigation

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/resinv](http://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<sup>a,\*</sup>, Seichiro Sakao<sup>b</sup>, Nobuhiro Tanabe<sup>b,c</sup>, Hiromi Matsubara<sup>a</sup>, Koichiro Tatsumi<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Department of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, 1711-1 Tamasa, Kita-ku, Okayama 701-1192, Japan

<sup>b</sup>Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

<sup>c</sup>Department 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 vasodilators 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 Japanese 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 vasodilator to patients with PVOD/PCH were selected (1966 to August 2018).

**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; ERAa, 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-ogawa@resinv.or.jp](mailto:aiko-ogawa@resinv.or.jp) (A. Ogawa), [sakao@faculty.chiba-u.jp](mailto:sakao@faculty.chiba-u.jp) (S. Sakao), [ntanabe@faculty.chiba-u.jp](mailto:ntanabe@faculty.chiba-u.jp) (N. Tanabe), [tatsumi@resinv.chiba-u.jp](mailto:tatsumi@resinv.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.

### 3-3. 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。

#### (4) 肺胞低換気症候群 (AHS)

4-1. 平成 29 年 4 月 30 日、国立オリンピック記念青少年総合センターで開催した全国 CCHS (先天性中枢性低換気症候群) 医療カンファレンスにて討議を行った。CCHS (先天性中枢性低換気症候群) 研究班および患者会と連携し、AHS の一亜型としての CCHS に関して、指定難病検討委員会に疾患概要の変更として申請した。

4-2. 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。

4-3. 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。

4-4. 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。

#### 4-5. 肺胞低換気症候群 (AHS) 診療ガイドラインに貢献するエビデンスの創出

肺胞低換気症候群 (AHS) 診療ガイドラインに寄与しう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、ヒルシュスプルング病 (HCSR)、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 HCSR を合併していた。c.609\_616del8 の変異をもつ患者では良性的縦隔腫瘍を認めた。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。

#### 4-6. 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。

Original Article

Novel *PHOX2B* mutations in congenital central hypoventilation syndrome

Ayako Sasaki,<sup>1</sup> Yumiko Kishikawa,<sup>1</sup> Reisuke Imai,<sup>1</sup> Yu Fukushima,<sup>2,3\*</sup> Yukiko Nakamura,<sup>6</sup> Yutaka Nishimura,<sup>4</sup> Megumi Yamada,<sup>5</sup> Yoichi Mino,<sup>5</sup> Tetsuo Mitsuji<sup>1</sup> and Kiyoshi Hayasaka<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, Yamagata City, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Miyakita Hospital, Kaminoyama, Yamagata, <sup>3</sup>Department of Pediatric Surgery and <sup>4</sup>Division of Neonatology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima, <sup>5</sup>Division of Neonatology, Nagano Children's Hospital, Azumino, Nagano, <sup>6</sup>Department of Pediatrics, Keio University, Tokyo, <sup>7</sup>Division of Neonatology, Saitama City Hospital, Saitama and <sup>8</sup>Division 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\_690dup16, c.609\_616del6, c.620\_633del14, c.663\_711del49, c.448C>G and c.944C>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\_616del6 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 autonomic control of breathing.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> The incidence is estimated to be 1 per 200 000 live births in France,<sup>3</sup> and at least 1 per 148 000 live births in Japan.<sup>4</sup>

The cause of CCHS is a mutation of paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*),<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup> 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.<sup>7</sup> Some NPARM are also associated with mild clinical symptoms.<sup>8,9</sup> 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: asasaki@med1.yamagata-u.ac.jp  
Present address: Department of Neurology, Okayama Medical Center, National Hospital Organization, Okayama, Japan  
Received 15 July 2018; revised 17 December 2018; accepted 15 February 2019.

© 2019 Japan Pediatric Society

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 康雄(CCHSファミリー会/人工呼吸器で生きるCCHSの子どもの未来を語る会)

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

定めの筋肉が衰える

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：公財財団法人日本呼吸器財団/日本呼吸器学会/2017年度GSK医学教育事業助成  
後援：厚生労働省難病治療政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」/千葉大学医学部附属病院肺高血圧症センター  
公益社団法人東京医療財団/公益社団法人日本看護協会

(5) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

5-1. 米国呼吸器学会 / 日本呼吸器学会合同によるリンパ脈管筋腫症 (LAM) 診療ガイドラインを、2016 年度 Am J Respir Crit Care Med に公表した。2017 年度 JRS (日本呼吸器学会) / ATS (米国呼吸器学会) 合同にて LAM 診療ガイドライン part 2 を、Am J Respir Crit Care Med 2017;196:1337-1348 に公表した。

5-2. 平成 29 年 10 月 8 日に CIVI 研修センター新大阪にて、第 2 回 LAM 研究会 ~ 日本の LAM 診療と研究の発展に向けて ~ を開催した。また、同日、J-LAM の会主催の LAM フォーラム (LAM 患者と支援者の会) を開催した。

平成 30 年 (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。

5-3. 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。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。

5-4. 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 lymphangioleiomyomatosis. 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 Gupta<sup>1</sup>, Hye-Seung Lee<sup>2</sup>, Lisa R. Young<sup>3</sup>, Charlie Strange<sup>4</sup>, Joel Moss<sup>5</sup>, Lianne G. Singer<sup>6</sup>, Koh Nakata<sup>7</sup>, Alan F. Barker<sup>8</sup>, Jeffrey T. Chapman<sup>9</sup>, Mark L. Brantly<sup>10</sup>, James M. Stocks<sup>11</sup>, Kevin K. Brown<sup>12</sup>, Joseph P. Lynch 3rd<sup>13</sup>, Hilary J. Goldberg<sup>14</sup>, Gregory P. Downey<sup>15</sup>, Angelo M. Taveira-DaSilva<sup>3</sup>, Jeffrey P. Krischer<sup>16</sup>, Kenneth Setchell<sup>15</sup>, Bruce C. Trapnell<sup>15</sup>, Yoshikazu Inoue<sup>16</sup> and Francis X. McCormack<sup>1</sup> for the NIH Rare Lung Disease Consortium

**Abstract**  
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://doi.org/10.1371/journal.pone.0212776>

**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 stabilized 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 (FEV<sub>1</sub>;  $\geq 51$ -70% versus  $\leq 50\%$  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 $\pm$ SE FEV<sub>1</sub> slope  $-17.5$  versus  $-3.3$  mL $\cdot$ month<sup>-1</sup>;  $p=0.003$ ). Upon treatment with sirolimus, both the pre-menopausal ( $-17.3$  versus  $-1.2$  mL $\cdot$ month<sup>-1</sup>;  $p<0.0001$ ) and post-menopausal patients ( $-3.3$  versus  $6.5$  mL $\cdot$ month<sup>-1</sup>;  $p=0.04$ ) exhibited a beneficial response in mean $\pm$ SE FEV<sub>1</sub> slope compared with the placebo group. Race, LAM subtype, bronchodilator responsiveness or baseline FEV<sub>1</sub> 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<sup>2</sup> 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 FEV<sub>1</sub> or TSC association. Serum VEGF-D and menopausal status can help inform therapeutic decisions.

This article has supplementary material available from [ej.ersjournals.com](http://ej.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.

<https://doi.org/10.1183/13993003.02066-2018>

*Eur Respir J* 2019; 53: 1802066

### RESEARCH ARTICLE

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

Masaki Hirose<sup>1</sup>, Akiko Matsumuro<sup>1</sup>, Toru Arai<sup>1</sup>, Chikatoshi Sugimoto<sup>1</sup>, Masanori Akira<sup>2</sup>, Masanori Kitachi<sup>3</sup>, Lisa R. Young<sup>4</sup>, Francis X. McCormack<sup>5</sup>, Yoshikazu Inoue<sup>1,6\*</sup>

**1** Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinshi-Chuo Chest Medical Center, Sakai, Osaka, Japan, **2** Department of Radiology, National Hospital Organization Kinshi-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.ri@mail.hosp.go.jp](mailto:inoue.yoshikazu.ri@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 gonadotropin-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, Kitachi 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 28, 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 files. 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, Labour and Welfare (17833141).

PLoS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212776> February 28, 2019

1 / 15

5-5. 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 lymphangioleiomyomatosis. 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 (lymphangioleiomyomatosis :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) $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

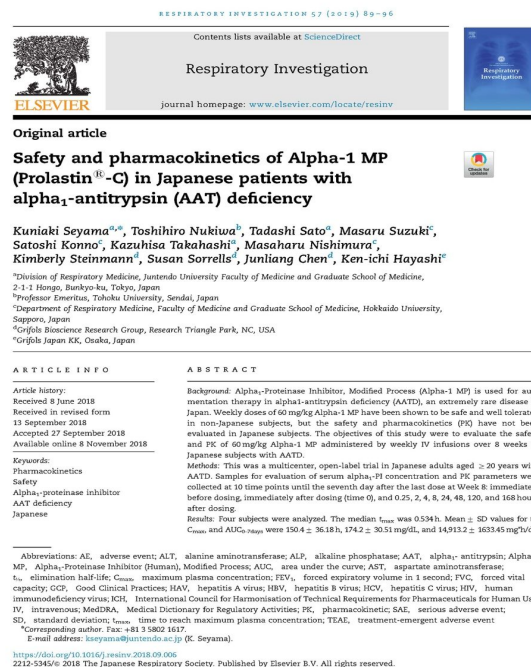
### 6-1. $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) データベースの作成

平成 30 年度、 $\alpha_1$ -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。

6-2.  $\alpha_1$ -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。

6-3. 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  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP (Prolastin<sup>®</sup>-C) の安全性と薬物動態. Safety and pharmacokinetics of Alpha-1 MP (Prolastin<sup>®</sup>-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 Alpha<sub>1</sub>-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 の安全性と PK の結果は、報告されている非日本人 AATD 患者の成績と一致し



## (7) オスラー病 (AATD)

7-1. 平成 29 年 6 月 18 日、大阪大学中之島センターで HHT JAPAN 2017 (第 4 回日本 HHT 研究会) が「日本のオスラー病診療の向上を目指して」をテーマとして開催された <http://hhtjapan2017.kenkyuukai.jp/>。

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。

2019 年度 (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。

7-2. 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。



7-3. 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。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。

7-4. 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）。

#### D. 考察

##### (1) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）

###### ・日本人PAHに対するコホート研究

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

###### ・日本人PAH遺伝子解析

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

#### 「肺疾患に伴う肺高血圧症 診療ガイドライン」

##### ・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<sub>12</sub>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<sub>12</sub>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はいるが、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<sub>12</sub>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<sub>12</sub>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<sub>12</sub>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<sub>12</sub>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」）。

### 「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」

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」

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 I<sub>2</sub> 製剤：アイロプロスト、プロスタグランジン I<sub>2</sub> 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 I<sub>2</sub> 製剤：イロプロスト、プロスタグランジン I<sub>2</sub> 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 I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) 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 I<sub>2</sub>（PGI<sub>2</sub>）製剤エボprosteno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（GRADE2D、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、PGI<sub>2</sub> 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）

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

・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」)

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)

肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症 (pulmonary veno-occlusive disease: PVOD / pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH) は肺高血圧症を呈する極めてまれな疾患であり、臨床所見のみでは肺動脈性肺高血圧症 (PAH) との鑑別が困難である。そのため PVOD/PCH に対する薬物療法として、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬 (プロスタグランジン I2 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬) の効果を示す報告が散見される。その一方で、肺水腫の誘発など重篤な合併症の報告もある。そのため、同治療を施行しない場合と比較して、または治療の前後を比較して、生存期間、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、合併症 (肺水腫など) など、その効果について明らかにする必要がある。

#### 「肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH) 診療ガイドライン」

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

推奨：PVOD/PCH 症例における選択的肺血管拡張薬 (プロスタグランジン I2 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬) の使用は、肺高血圧症の治療経験豊富な施設でのみ使用されることを提案する (GRADE: 2D、推奨の強さ「弱い推奨」/ エビデンスの確信性「非常に低」)。

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

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 [ $D_{LCO}$ ] 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) 肺泡低換気症候群 (AHS)

睡眠関連低換気障害 (sleep related hypoventilation disorders) には以下の 6 病態が含まれる。1) 肥満低換気症候群、2) 先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS)、3) 視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気、4) 特発性中枢性肺泡低換気症候群、5) 薬剤や物質による睡眠関連低換気、6) 身体障害による睡眠関連低換気。これらの中で、3)、5)、6) を除外し、1) 肥満低換気症候群の一部 (覚醒時の肺泡低換気が CPAP による治療でも改善しない場合)、2) CCHS、及び 4) 特発性中枢性肺泡低換気症候群については、肺泡低換気の主たる病態として呼吸調節系の異常が強く疑われる場合を肺泡低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS) とする。肥満低換気症候群における覚醒時の肺泡低換気は肥満の存在とは関係しない。肺泡低換気は様々な病態で起こり得るので、二次性肺泡低換気症候群の鑑別をして、AHS の診断をする。難治性稀少性疾患であり、発症機序は不明であるが、呼吸中枢機能異常に関係した睡眠関連低換気 (覚醒から睡眠になると呼吸障害が生じる)、呼吸調節異常 (無意識では生理学的に正常な呼吸状態を維持できない) が病態の主体である。AHS は、呼吸器・胸部・肺機能上に明らかな異常がない、または軽度の異常があっても AHS の主たる原因とは考えられない、すなわち呼吸調節上の異常が主たる病態で睡眠時に肺泡低換気 (高二酸化炭素血症と低酸素血症) を呈する病態である。肺泡低換気は覚醒中よりも睡眠中に悪化する。

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 (肺泡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

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）

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

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

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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 lymphangioliomyomatosis. 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 (lymphangioliomyomatosis :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。

#### (6) $\alpha_1$ -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。

$\alpha_1$ -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  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP (Prolastin<sup>®</sup>-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 (AATD)

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

<http://hhtjapan2017.kenkyuukai.jp/>

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

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. 研究発表

平成 29 年度（2017 年度）～令和元年度（2019 年度）に研究班として発刊した診療ガイドラインは下記の 5 冊である。

平成 29 年度「肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症診療ガイドライン」

<http://jpcphs.org/publiccomment/guideline2017.pdf>

平成 30 年度「肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン」

[http://jpcphs.org/pdf/guideline/lung\\_guideline.pdf](http://jpcphs.org/pdf/guideline/lung_guideline.pdf)

平成 30 年度「慢性血栓栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン」

[http://jpcphs.org/pdf/guideline/cteph\\_guideline.pdf](http://jpcphs.org/pdf/guideline/cteph_guideline.pdf)

令和元年度「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」

[http://www.jpcphs.org/pdf/guideline/ketugou\\_guideline.pdf](http://www.jpcphs.org/pdf/guideline/ketugou_guideline.pdf)

令和元年度「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン」

[http://www.jpcphs.org/pdf/guideline/tokuhatu\\_guideline.pdf](http://www.jpcphs.org/pdf/guideline/tokuhatu_guideline.pdf)

#### 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