

I. 総括研究報告

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 平井 豊博
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

呼吸器疾患のエキスパート集団として、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。

以下に取り上げる 7 つの難治性呼吸器疾患（指定難病）を対象に「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。

(1) リンパ脈管筋腫症（LAM）、(2) 肺胞低換気症候群（AHS）、(3) α_1 -アンチトリプシン欠乏症（AATD）、(3) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）、(5) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）、(6) 肺静脈閉塞症（PVOD）/ 肺毛細血管腫症（PCH）、(7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）（HHT）

関連学会である、日本呼吸器学会、日本肺高血圧・肺循環学会、日本循環器学会、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会、日本呼吸器外科学会、日本小児科学会との連携を図りながら、医学・医療の進歩に合わせ、難病医療の向上を図る。同時に、国民調査や患者会との連携によるアンメットニーズの確認、学会および国民に対する継続的な普及・啓発活動など専門家の継続討論を進めていく。その結果として、「難治性呼吸器疾患患者の QOL 向上」が期待される。

令和 2 年度の活動として、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。希少肺疾患登録制度を利用した LAM と AATD 患者レジストリの開始、指定難病患者データベースを用いた LAM に関する疫学研究などを開始した。AHS と関連する睡眠時無呼吸症候群に関する診療ガイドライン 2020 の発表を行い、先天性中枢性低換気症候群（CCHS）に関して CCHS 研究班と協力して移行期医療に関する取り組みや横隔膜ペーシングに関する検討を行った。肺高血圧症に関して、令和 2 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」が Minds 承認された。世界における肺高血圧症の臨床・研究の進歩を集約している PH ワールドシンポジウム Nice 2018 の日本語訳「肺高血圧症：最新の診断と治療」を European Respiratory Society の著作権で上梓し、日本肺高血圧・肺循環学会および当該研究班が監訳した。PAH, CTEPH 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 レジストリを使用しての患者登録を推進した。さらに小児 PH レジストリを立ち上げ移行期医療の推進に繋げる準備を行った。

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）

阿部 弘太郎 九州大学病院 循環器内科 助教
伊波 巧 杏林大学医学部 循環器内科 学内講師
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
大郷 剛 国立循環器病研究センター 肺循環科 部長
小川 愛子 国立病院機構岡山医療センター 臨床研究部 分子病態研究室長
葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

近藤 康博 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 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
 杉浦 寿彦 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 特任教授
 杉村 宏一郎 国際医療福祉大学成田病院 循環器内科 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
 巽 浩一郎 千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門 特任教授
 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 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 千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学共同研究部門 特任教授
 長瀬 隆英 東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 教授
 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
 林田 美江 信州大学医学部付属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員
 山岸 敬幸 慶應義塾大学医学部 小児科 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、2 点が大きな目的である。「重症度分類を含めた診断基準」に関して、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。これらは日本肺高血圧・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、日本小児科学会などの関連学会との連携を図りながら実行する。難治性呼吸器疾患の最終治療は「肺移植」であり、肺移植関連研究も推進する。これらの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」と、その結果「難治性呼吸器疾患患者の 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」は 1) 嚢胞性肺疾患（リンパ脈管筋腫症）、2) 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）、4) 肺血管系疾患（肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺静脈閉塞症、肺動静脈瘻を有するオスラー病）、を対象疾患としている。本研究班の対象疾患は下記のとおりである。

- (1) リンパ脈管筋腫症（LAM）
- (2) 肺胞低換気症候群（AHS）
- (3) α_1 -アンチトリプシン欠乏症（AATD）
- (4) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）
- (5) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）
- (6) 肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）
- (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。

本研究班では、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。

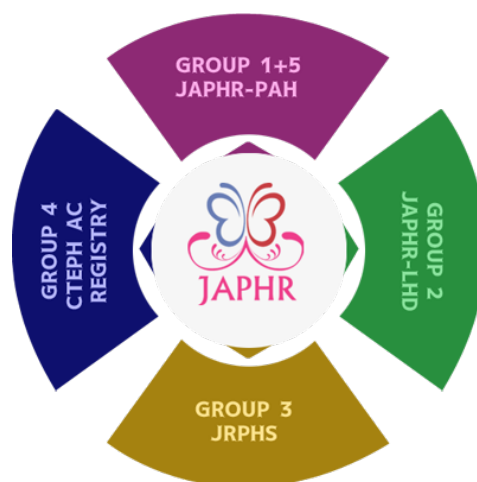
C. 研究結果

令和 2 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・希少肺疾患登録制度を利用したの、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、移行期医療の推進に努力した。希少疾患に対する医療関係者への教育、患者会との連携、国民への普及・啓発活動を継続した。研究結果概要の一部を示す。



難病プラットフォーム
Rare Disease Data Registry of Japan

<https://www.raddarj.org/>



<http://www.japanph.com/japhr/>

(1) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

1-1. LAM 診療ガイドライン

合併症である気胸に対する全胸膜カバリング術が有用かどうかの systematic review を行い、日本呼吸器学会誌にて公開した。

日呼吸誌 9 (3), 2020 151

●総説

リンパ脈管筋腫症に伴う気胸の再発予防策として
胸腔鏡下全胸膜カバリング術は推奨されますか？

林田 美江^{a,b} 和田 洋典^c 北口 良晃^c 安尾 将法^c
花岡 正幸^{a,c} 瀬山 邦明^{a,d} 井上 義一^{a,e} 巽 浩一郎^{a,f}

要旨：リンパ脈管筋腫症において気胸を合併する頻度は高く、しばしば再発や難治化がみられる。米国胸部疾患学会および日本呼吸器学会公式の診療ガイドラインでは閉鎖気胸時に胸膜癒着療法を行うことを推奨している。リンパ脈管筋腫症に伴う気胸に対する新規の治療法として胸腔鏡下全胸膜カバリング術の有用性がなされており、その位置づけを重要臨床課題として提起した。Minds診療ガイドライン作成マニュアルに従って、定性的システマティックレビューと推奨作成を行った。

キーワード：リンパ脈管筋腫症、気胸、全胸膜カバリング術、システマティックレビュー、マインズ
Lymphangioleiomyomatosis (LAM), Pneumothorax, Total pleural covering (TPC),
Systematic review, Minds

概要

クリニカルクエスチョン (clinical question: CQ): リンパ脈管筋腫症 (lymphangioleiomyomatosis: LAM) に伴う気胸の再発予防策として胸腔鏡下全胸膜カバリング術 (total pleural covering: TPC) は推奨されますか？

推奨：TPCは胸膜癒着によらず気胸を予防する効果が期待されるため、LAMに伴う気胸の再発予防策として考慮してよい、長期的効果と安全性、技術的に広く行われるかという点は今後の検討課題である。

推奨の強さ：2
エビデンスの強さ：C (弱)

緒言

LAMは、平滑筋様細胞の形態を示すLAM細胞の増殖

により特徴づけられる肺慢性疾患である^{1,2}。主として妊娠可能な年齢の女性に発症し、肺の萎縮性破壊と体幹リンパ管系の異常を特徴とする緩徐進行性の多臓器疾患である。LAMには結核性硬化症 (tuberculous sclerosis complex: TSC) を背景として発症するTSC-LAMとTSCを伴わない孤発性LAMとがある。TSCは多臓器の過誤顕性病変を特徴とする遺伝性疾患であり、原因遺伝子として腫瘍抑制遺伝子であるTSC1 (第9染色体) とTSC2 (第16染色体) が同定されている。これに対して、孤発性LAMはTSC2の体細胞変異により発症すると考えられている。TSC1またはTSC2の変異によりラパマイシンの標的蛋白質 (mechanistic target of rapamycin: mTOR) の恒常的な活性化が引き起こされ、LAMの病態につながるということが明らかとなった³⁻⁵。mTOR阻害薬はLAMの呼吸機能低下を抑制^{6,7}、mTOR阻害薬であるシロリムス (sirolimus) はLAMの保険適用薬として承認されている。

LAMの肺では、両側びまん性に多数の囊胞形成がみられ、進行すると呼吸機能が低下するほか、着床の破壊によって自然気胸を生じる。LAM患者の半数以上が気胸を経験し、うち7割以上に再発を認め、1人あたりの平均気胸回数は3.5-4.4回と報告されている^{8,9}。このような再発率の高さを受けて、米国胸部疾患学会 (American Thoracic Society: ATS) および日本呼吸器学会 (Japanese Respiratory Society: JRS) 公式の診療ガイドラインでは初回気胸の際に胸膜癒着療法を行うことを推奨している¹⁰。しかし胸膜癒着療法によっても再発を防止で

希少肺疾患登録制度
特にリンパ脈管筋腫症とα1-アンチトリプシン欠乏症について
ご協力をお願いします

希少肺疾患は情報が少なく、治療法の開発が難しい。
有病率が人口100万人当たり数人を発症する希少疾患では、医師にとって診療する機会が極めて少なく、再発に関する情報も乏しく、有効な治療法も確立していないとされています。そのため、希少肺疾患の診療や研究の発展には、国内での疾患の全体的把握と理解が不可欠であり、計画的に疫学調査が実施されてきました。しかし、ある一時のみの集計にとどまり、質的・量的研究で継続的に収集し、そのため、希少疾患の病態や自然史を明らかにし、新規治療法の開発につなげるという成果は限られていました。

希少肺疾患のデータ蓄積で、早期診断、新治療法を。
そこで、日本呼吸器学会は、国家診療で診療する可能性のある希少肺疾患を継続的に登録する制度を創設し、希少疾患の診療や研究の基盤となる全国的データベースを構築することが必要と考えました。海外では、希少疾患のさらなる診断精度の向上や治療法の開発に貢献する制度が設立され、早期診断や治療の発展、治療の進歩につなげる取り組みが、以前から行われていました。

2種の希少肺疾患の登録開始！
本研究では、登録制度の手始めとして「新療法の開発が期待された、あるいは現時点での標準治療が不十分で、新しい疾患と考え、治療を目的とする」肺萎縮性疾患(LAM)、α1-アンチトリプシン欠乏症(AATD)の疾患より開始する予定です。特許申請状況により経済的な支援を受け、関係性肺疾患協会、結核・分子生物学会の賛同を得て開始し、事務局は疾患(LAMやAATD)の診療実績豊富な順天堂大学附属順天堂呼吸器内科が担当することになりました。また、難病プラットフォーム(日本医療研究開発機構の難治性疾患活用化研究事業)のレジスティアシステムを使用させていただき、厚労省研究開発「難治性肺疾患-肺高血圧に関する調査研究」のご協力もいただき実施しております。

登録に向けての手順は、登録制度ホームページhttp://jamsat.com/をご覧ください。
あるいは下記の手続き局にお問い合わせください。

事務局担当 瀬山 邦明
e-mail: kuroyama@jamsat.or.jp
〒113-8421 東京都文京区本郷3-1-1 順天堂大学
順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学
TEL: 03-5862-0862 FAX: 03-5862-0817

希少肺疾患登録制度
http://jamsat.com/

一般社団法人 日本呼吸器学会
The Japanese Respiratory Society
公益財団法人 日本呼吸器財団
Japanese Respiratory Foundation
RADDAR-J
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患診療研究事業
難治性肺疾患-肺高血圧に関する調査研究

1-2. LAM レジストリ

LAM レジストリに関して、AMED 難治性疾患実用化研究事業「希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」からの支援を受け、希少肺疾患登録制度を利用し Web 登録システムを構築した。現在 11 施設が登録され、それぞれの施設の倫理委員会承認後、登録開始可能となった。(資料)

令和 2 年現在、2 施設より、計 15 人の患者登録がなされている。

1-3. 指定難病患者データベースを用いた疫学研究

2019 年 9 月に厚労省に手続きを申請し、2020 年 4 月に承諾を得て 10 月にデータ提供を受けている。2015 年、2016 年、2017 年の 3 年分のデータを提供受けた。医療受給者数に対して 50%弱の件数の症例数に留まり、欠損データや重複データの存在などが認められた。

(2) 肺胞低換気症候群 (AHS)

2-1. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)診療ガイドライン(GL)

AHS は睡眠時無呼吸症候群 (SAS) と病態が大きく重なり、AHS の診療において SAS の診療指針作成は重要となる。(下図)

日本呼吸器学会と厚生労働省「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班(以下、本研究班) 監修の下、本研究班の研究分担者：陳和夫が作成委員会委員長となり、令和 2 年 7 月、「睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診療ガイドライン 2020」を出版した。

新 GL は 36 項目のクリニカルクエスチョン (CQ) や診療に関するアルゴリズムなどで構成される。第 60 回日本呼吸器学会総会 (9 月 20~22 日、ウェブ開催) でその新 GL の要点を解説し呼吸器専門医のみならず広く啓発に努めた。

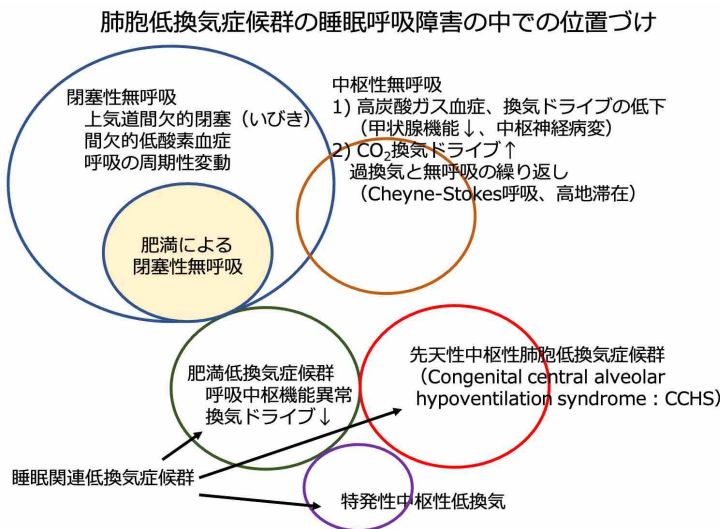


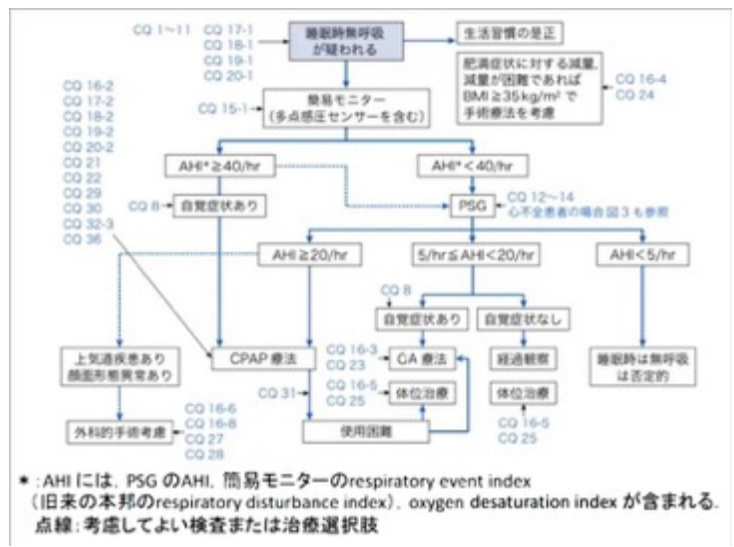
図. 肺胞低換気症候群の睡眠呼吸障害の中での位置づけ



～過去の関連 GL も参考に、保険適用を基準として作成～

SAS に関するガイドライン (GL) としては、これまで 2005 年に睡眠呼吸障害研究会が『成人の睡眠時無呼吸症候群診断と治療のためのガイドライン』、2010 年には日本循環器学会が『循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン』を刊行。海外でも 2013 年に米国内科学会、2019 年に米国睡眠学会が GL を刊行している。新 GL の作成に当たっては、さらに 1966~2017 年の関連文献を検索し、現状の保険適用を基準として診療アルゴリズムなどに対応する形で CQ を設け (図)、適宜推奨の強さやエビデンスレベルを記載した。

エビデンスレベル A で強く推奨される項目としては、①持続陽圧呼吸 (CPAP) 治療は閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) に有効であり、OSA による日中の眠気などの臨床症状が強い症例、および中等症~重症例では CPAP 治療が第一選択となる②portable monitor (簡易モニター) は、ポリソムノグラフィーに比べ測定項目数は少なく、中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) の判定精



* : AHIには、PSGのAHI、簡易モニターのrespiratory event index (旧来の本邦のrespiratory disturbance index)、oxygen desaturation indexが含まれる。点線：考慮してよい検査または治療選択肢

度が低い場合 CSA の診断に使用しない—などが挙げられた。

その他、SAS の疫学や臨床症状と診断、OSA の合併症と各種治療、CSA の各種治療などに加え、SAS 患者の運転や遠隔医療に関する CQ についても、推奨の強さやエビデンスレベルを可能な限り記載した。～学際的内容で多職種の利用を想定～

SAS は学際的な病態を有しており、医師単独ではなく医療チームにより管理が行われるため、新 GL の作成委員には SAS に関連する各領域の医師だけでなく、看護師や疫学専門職にも加わり、多方面からの意見を参考にして策定されている。

2-2. 病因・病態に関する重要な発見

2-2-1. Adult cases of late-onset CCHS and PHOX2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis. Clin Sleep Med. 2020 Nov 15;16(11):1891-1900. doi: 10.5664/jcsm.8732.

CCHS の診断には PHOX 2B 変異の同定が重要であることが知られている。成人 late-onset CCHS においても PHOX 2B 変異を認めることを pooled analysis において認めた。

The image shows the front cover of a journal article. At the top left, it says '1891-1900 | doi:10.5664/jcsm.8732'. The journal logo 'JCSM | Journal of Clinical Sleep Medicine' is prominently displayed. Below the logo, the title 'Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis' is written in bold. The authors' names are listed below the title. The cover also features a 'SCIENTIFIC INVESTIGATIONS' badge and a 'check for updates' icon. The bottom of the cover includes the journal name 'Journal of Clinical Sleep Medicine', volume and issue information 'Vol. 16, No. 11', and the date 'November 15, 2020'.

The image shows the front cover of a journal article. At the top left, it says '1020071 | doi:10.3390/diagnostics10020071'. The journal logo 'diagnostics' is prominently displayed. Below the logo, the title 'Circulating Anti-Sorting Nexins 16 Antibodies as an Emerging Biomarker of Coronary Artery Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea' is written in bold. The authors' names are listed below the title. The cover also features a 'check for updates' icon. The bottom of the cover includes the journal name 'Diagnostics', volume and issue information '2020, 10, 71', and the date 'November 15, 2020'.

2-2-2. Circulating anti-sorting nexins 16 antibodies as an emerging biomarker of coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea. Diagnostics (Basel) 2020;10:71. doi:10.3390/diagnostics10020071.

睡眠時に低換気・低酸素血症を呈する病態において、心血管系の合併症の発症リスクが高い患者では、血中の anti-sorting nexins 16 antibodies が高値であることを認め、今後有用なバイオマーカーになりうると考えられた。

2-3. CCHS に対する横隔膜ペーシング

AHS への根治的治療法は確立されていない。特に CCHS の低換気は有効な治療法が確立しておらず、成長によっても改善しない永続性のものである。低換気の悪化の予防、全身臓器への影響の軽減が最も重要であり、成人の肺胞低換気症候群では、NPPV 療法がほとんどの例で有効である。近年、導入が広がっている横隔神経ペーシングについては、本邦で 2019 年に CCHS に対する横隔膜ペーシングが保険収載され、実施例が散見される。

(3) α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

3-1. α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) レジストリ

α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) レジストリに関して、LAM と同様に、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。現在 11 施設が登録され、2 施設で登録が始まっているが、令和 2 年現在、登録症例数は 0 例である。尚、Web 登録システムの改良中である。

3-2. Alpha-1 MP (Prolastin[®]-C)保険適用に向けて

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。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 の調査結果は Seyama K, et al. *Respir Investig* 2019;57:89-96 にて報告済みである。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 は既報と一致していた。PMDA 審査を終了して、保険収載に向けて動いている。

3-3. 病因・病態に関する重要な発見

3-3-1. UK Biobank データ解析による遺伝子型診断の意義

The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J* 2020;56:2001441.(Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, et al.)

AATD は原因遺伝子として SERPINA1 の PI * ZZ 遺伝子型に主に起因するが、未発症症例における遺伝子型決定による PI * ZZ 遺伝子型の特定は、禁煙などの予防介入などにより発症予防に繋がるなど、患者の予後改善に寄与する可能性がある。英国 UK のバイオバンクデータを用いた共同研究により、未診断遺伝子異常症例が多数存在することが明らかとなった。

UK バイオバンクに登録されている遺伝子データ約 45 万人の遺伝子データ解析によると、同定された PI * ZZ キャリア 140 例の 90%以上が AATD と診断されていないことが示された。積極的な遺伝診断の意義が示唆された。



The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes

Tomoko Nakanishi^{1,2,3,4,5}, Vincenzo Forgetta⁶, Tomohiro Handa⁶, Toyohiro Hirai⁴, Vincent Mooser^{1,7}, G. Mark Lathrop⁸, William O.C.M. Cookson^{9,10} and J. Brent Richards^{11,12}

Affiliations ¹Dept of Human Genetics, McGill University, Montreal, QC, Canada, ²Centre for Clinical Epidemiology, Dept of Medicine, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, QC, Canada, ³Kyoto-McGill International Collaborative School in Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, ⁴Dept of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, ⁵Research Fellow of Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo, Japan, ⁶Dept of Advanced Medicine for Respiratory Failure, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, ⁷Canada Excellence Research Chair in Genomic Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada, ⁸McGill University and Genome Quebec Innovation Centre, Montreal, QC, Canada, ⁹National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK, ¹⁰Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK, ¹¹Division of Endocrinology, Dept of Medicine, Human Genetics, Epidemiology and Biostatistics, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, QC, Canada,

Correspondence J. Brent Richards, Pavilion H-413, Jewish General Hospital, 3755 Cote Ste Catherine, Montreal, QC, Canada, H3T 1E2. E-mail: brent.richards@mcgill.ca

④ERSpublications

Only 6.4% of those with genotype-defined alpha-1 antitrypsin deficiency had been diagnosed with this serious disease in UK Biobank. Genotype-guided diagnosis could help to identify the thousands of people in the UK with this partially preventable disease. <https://bit.ly/3Mdu5Ng>

Cite this article as: Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, et al. The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001441. <https://doi.org/10.1183/13993003.01441-2020>

ABSTRACT Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD), mainly due to the P1*ZZ genotype in SERPINA1 is one of the most common inherited diseases. Since it is associated with a high disease burden and partially prevented by smoking cessation, identification of P1*ZZ individuals through genotyping could improve health outcomes.

We examined the frequency of the P1*ZZ genotype in individuals with and without diagnosed AATD from UK Biobank, and assessed the associations of the genotypes with clinical outcomes and mortality. A phenotype-wide association study (PheWAS) was conducted to reveal disease associations with genotypes. A polygenic risk score (PRS) for forced expiratory volume in 1 s (FEV₁)/forced vital capacity (FVC) ratio was used to evaluate variable penetrance of P1*ZZ.

Among 458 164 European-ancestry participants in UK Biobank, 140 had the P1*ZZ genotype and only nine (6.4%, 95% CI 1.4–11.7%) of them were diagnosed with AATD. Those with P1*ZZ had a substantially higher odds of COPD (OR 8.8, 95% CI 5.8–13.3), asthma (OR 2.0, 95% CI 1.4–3.0), bronchiectasis (OR 7.3, 95% CI 3.2–16.8), pneumonia (OR 2.7, 95% CI 1.5–4.9) and cirrhosis (OR 7.8, 95% CI 2.5–24.6) diagnoses and a higher hazard of mortality (2.4, 95% CI 1.2–4.6), compared to P1*MM (wildtype) ($n=398\ 424$). These associations were stronger among smokers. PheWAS demonstrated associations with increased odds of emphysema, pneumothorax, cachexia, polycythemia, aneurysm and pancreatitis. Polygenic risk score and P1*ZZ were independently associated with FEV₁/FVC, -0.7 (OR: 1.4 per 1-s change, 95% CI 1.4–1.5) and OR 4.5, 95% CI 3.8–5.9, respectively).

The important underdiagnosis of AATD, whose outcomes are partially preventable through smoking cessation, could be improved through genotype-guided diagnosis.

Copyright ©ERS 2020. This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License 4.0.

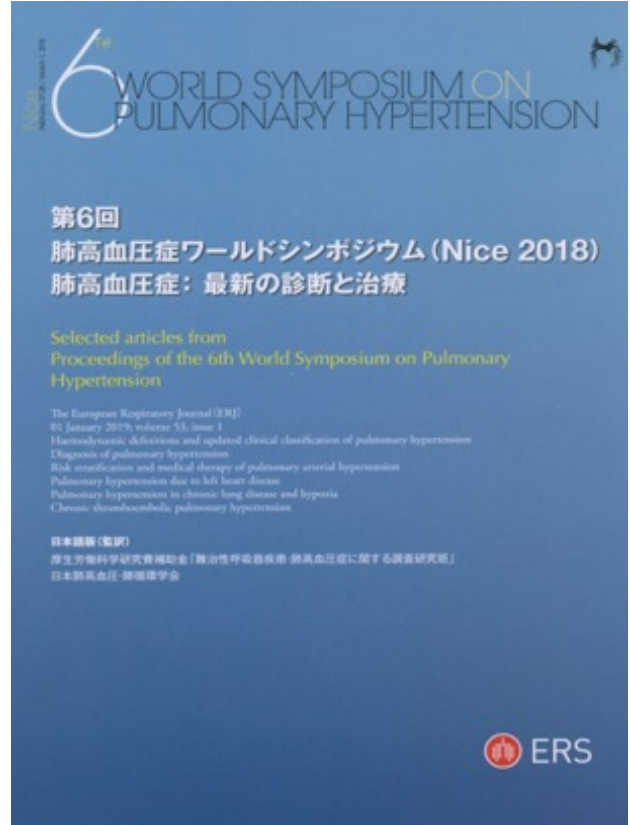
(4) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

2-1. 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。

令和2年度11月に Minds 認証をうけた。



2-2. 世界における肺高血圧症の臨床・研究の進歩を集約している PH ワールドシンポジウム Nice 2018 の日本語訳「肺高血圧症：最新の診断と治療」を European Respiratory Society の著作権で上梓し、日本肺高血圧・肺循環学会および当該研究班が監訳した。

2-3. AMED 研究と連携して難病政策研究の遂行をした。

(臨床研究・治験推進研究事業) 全国患者レジストリ Japan PH Registry のデータを活用し肺動脈性肺高血圧症に対する Precision Medicine を実施するためのコンセプト策定研究 (研究代表者：田村雄一)

日本肺高血圧・肺循環学会の Japan PH Registry のデータを活用し、肺動脈性肺高血圧症に対する Precision Medicine を実施するためのコンセプト策定研究を実施している。当研究班の肺高血圧症診療に関係している分担研究者が参加している。

2-4. 病因・病態に関する重要な発見

2-4-1. Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO₂ level to avoid tissue hypoxia. *Respirology* 2020;25:97-103. doi:10.1111/resp.13574. (須田理香、他)

心拍出量が低い肺高血圧症患者さんでは、組織低酸素を避けるために、PaO₂ レベルをより高く維持する必要があることを認めた。在宅酸素療法の流量設定において、病態（疾患）を考慮する必要性を新たに確認した科学的知見である。



ORIGINAL ARTICLE

Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO₂ level to avoid tissue hypoxia

Risa SUDA,¹ Noriaki TANABE,^{1,2} Jun TERADA,¹ Akeno NAITO,¹ Hajime KASAI,¹ Reinosuke NISHIMURA,¹ Takahiro JUJO SANADA,^{1,2} Tomoyasu SUGIURA,^{1,2} Susumu SAKAKO¹ AND KOICHI TATSUMI¹

¹Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; ²Department of Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

ABSTRACT
Background and objective: The optimal oxygen supplementation needed to avoid tissue hypoxia in patients with pulmonary hypertension (PH) remains unclear. This study aimed to identify the arterial oxygen tension (PaO₂) level needed to avoid tissue hypoxia which results in a poor prognosis in patients with PH.
Methods: We retrospectively analysed the data for 1371 right heart catheterizations in patients suspected of having PH between 1982 and 2017 at our institution. Examinations were classified according to mean pulmonary arterial pressure (mPAP), cardiac index (CI) and the presence of lung disease, pulmonary arterial hypertension (PAH) or chronic thromboembolic PH (CTEPH). The PaO₂ levels needed to avoid tissue hypoxia were compared in each subgroup.
Results: The estimated PaO₂ equivalent to a mixed venous oxygen tension (PvO₂) of 32 mm Hg (tissue hypoxia) was 63.2 mm Hg in all patients, 77.0 mm Hg in those with decreased CI (<2.5 L·min⁻¹·m²) and 57.0 mm Hg in those with preserved CI. Multivariate regression analysis identified mPAP, CI and PaO₂ as the independent predictors of extremely low PvO₂. Similar results were observed regardless of the severity of PH or the presence of lung disease, PAH or CTEPH. The PaO₂ level needed to avoid tissue hypoxia was higher in patients with mild PH and decreased CI than in those with severe PH and preserved CI (78.2 vs 61.5 mm Hg).
Conclusion: These findings indicate that a decreased CI rather than increased mPAP induces tissue hypoxia in PH. Patients with PH and decreased CI may need adjustment of oxygen therapy at higher PaO₂ levels compared with patients with preserved CI.

KEYWORDS: cardiac index, long-term oxygen therapy, pulmonary hypertension, tissue hypoxia

Correspondence: Risa Suda, Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chiba City 260-8602, Japan. Email: suda.risa@chiba-u.jp
Received 21 October 2019; revised 1 February 2020; accepted 16 March 2020. Associate Editor: Tetsuo Goto, Senior Editor: Toshi Nishimura.

© 2019 Asian Pacific Society of Respirology
Respirology 2020; 25: 97–103
doi:10.1111/resp.13574

2-4-2. Psychometric validation of a Japanese version of the emPHasis-10 questionnaire, a patient-reported outcome measure for pulmonary hypertension – Multicenter study in Japan -. *Circ Rep* 2020;2:255-259. doi:org/10.1253/circrep.CR-20-0014. (竹安里香、他) 日本における肺高血圧症レジストリを利用して、肺高血圧症患者さんの精神身体的活動制限に関して emPHasis-10 を使用して評価した。日常臨床で使用するのに簡便な HRQoL 評価である emPHasis-10 は、今後さらなる利活用が臨まれる。



Psychometric Validation of a Japanese Version of the emPHasis-10 Questionnaire, a Patient-Reported Outcome Measure for Pulmonary Hypertension – Multicenter Study in Japan –

Rika Takayama, BS; Yuzuki Tamura, MD, PhD; Kohjiro Abe, MD, PhD; Ayumi Goto, MD, PhD; Tomo Saitoh, MD, PhD; Rika Suda, MD, PhD; Nobuhito Tanabe, MD, PhD; Ichiro Tsujino, MD, PhD; Tsutomu Yamazaki, MD, PhD; Koichiro Tatsumi, MD, PhD

Background: The emPHasis-10 questionnaire is a disease-specific patient-reported outcome assessment of quality of life (QoL) in pulmonary hypertension (PH). The aim of this study was to psychometrically validate a linguistically validated Japanese version of the emPHasis-10.

Methods and Results: Japanese patients with PH (age ≥18 years) and no change in functional status, or initiation or change in PH-specific treatment during the past 3 months were recruited from 5 institutions from August 2018 to July 2019. A set of questionnaires was administered twice. The validity and reliability of the emPHasis-10 were assessed using the data of 79 patients. On concurrent validity analysis, a moderate-to-strong correlation was seen with the total score of a 45-item version of the Minnesota Living with Heart Failure modified PH (MLHFQ-PH), Hospital Anxiety and Depression Scale, Dyspnea-12 questionnaire, European Quality of Life-5 Dimensions questionnaire (EQ-5D), and 8-item walk test, with a notably strong correlation with the MLHFQ-PH (0.77) and EQ-5D (-0.64). On test-retest validity, a lower increasing trend of the emPHasis-10 score was observed across 4 World Health Organization functional status groups (Linnik score: Test-retest, 1-sided, P<0.01). Intraclass correlation coefficient for test-retest reliability was 0.86, and the Cronbach's α for internal consistency was 0.89.

Conclusions: The Japanese emPHasis-10 questionnaire is psychometrically valid to evaluate QoL in Japanese PH patients in a clinical setting.

Key Words: emPHasis-10; Japanese population; Patient-reported outcome; Psychometric validation; Pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension (PH) is a condition in which the pulmonary artery pressure is increased due to various causes. It often progresses to right heart failure (RHF), eventually leading to death. Although breathlessness and fatigue are the main symptoms, quality of life (QoL) is significantly impaired because of the impact on the patient, not only on the physical aspect but also on the mental aspect.^{1,2} Advancement in medical therapy for pulmonary arterial hypertension (PAH), which represents the long-term prognosis of PH,^{3,4} has been observed over the past decades in the assessment of QoL, emphasizing QoL through proper management is essential.

The emPHasis-10 questionnaire is a multidimensional, disease-specific patient-reported outcome (PRO) assessment of QoL in patients with PH, developed through joint research by the University of Manchester and the Pulmonary Hypertension Association UK, organized by patients with PH. It consists of 10 questions on the important compo-

Received February 11, 2020; accepted February 11, 2020; STAGE Advance Publication online March 26, 2020. Time for primary review: 1 day.
Graduate School of Public Health (R.T.), Innovation and Research Support Center (I.R.), International University of Health and Welfare, Tokyo; Pulmonary Hypertension Clinic, International University of Health and Welfare (M.Suda), Tokyo; R.T., Y.T. Department of Cardiology, International University of Health and Welfare School of Medicine, Narita; O.T., Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka; R.A. Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University School of Medicine, Kyoto; A.G., T.S. Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba; R.S., N.T., K.T., Department of Respirology, Pulmonary Hypertension Clinic, Saitama Narishiro Hospital, Narishiro; O.T. and I.T. Intractable Pulmonary Hypertension Clinic, Sapporo; T.J., Hajime Mailing address: Rika Takayama, MD, PhD, Pulmonary Hypertension Clinic, International University of Health and Welfare, Narita Hospital, 1-6-3 Minami, Maizumi-ku, Tokyo 166-8502, Japan. E-mail: rika@iuhw.ac.jp
All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permission, please e-mail: cr@jcs.or.jp
ISSN 2434-6799

Circulation Reports | V02, April 2020

2-4-3. Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model. *Pulm Circ* 2020;10:1-10. doi:10.1177/2045894020929147. (重城喬行、他)

肺動脈性肺高血圧症のモデル動物である SU5416/hypoxia rat を用いた研究で、世界で初めて、腸内マイクロバイオーームを変えることで、遠隔臓器である肺における肺高血圧症の改善を認めた。今後、新規治療戦略となりうる。



Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model

Takayuki J. Sanada^{1,2}, Koji Hosomi³, Hiroki Shoji¹, Jonguk Park⁴, Akira Naito¹, Yumiko Ikubo⁵, Asako Yanagisawa⁶, Takayuki Kobayashi¹, Hideki Miwa⁷, Rika Suda¹, Seichiro Sakano⁸, Kenji Mizuguchi^{1,4,5}, Jun Kunisawa¹, Nobuhiro Tanabe^{1,4} and Koichiro Tatsuji¹

¹Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; ²Department of Pulmonology, Institute for Cardiovascular Research (ICAR), Chiba University Medical Center, Anam-district, the Netherlands; ³Center for Vaccine and Adjuvant Research and Laboratory of Gut Immunological System, National Institute of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition, Chiba, Japan; ⁴Artificial Intelligence Center for Health and Biomedical Research, National Institute of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition, Chiba, Japan; ⁵Institute for Protein Research, Chiba University, Chiba, Japan; ⁶Department of Respirology, Chiba University Hospital, Inamatsubo, Japan

Abstract

The pathogenesis of pulmonary arterial hypertension is closely associated with dysregulated inflammation. Recently, abnormal alterations in gut microbiome composition and function were reported in a pulmonary arterial hypertension experimental animal model. However, it remains unclear whether these alterations are a result of the cause of pulmonary arterial hypertension. The purpose of this study was to investigate whether alterations in the gut microbiome affected the hemodynamics in SU5416/hypoxia rats. We used the SU5416/hypoxia rat model in our study. SU5416/hypoxia rats were treated with a single SU5416 injection (20 mg/kg) and a three-week hypoxia exposure (10% O₂). Three SU5416/hypoxia rats were treated with a combination of four antibiotics (SU5416/hypoxia + Abx group) for four weeks. Another group was exposed to hypoxia (10% O₂) without the SU5416 treatment, and control rats received no treatment. Fecal samples were collected from each animal, and the gut microbiota composition was analyzed by 16S rDNA sequencing. The antibiotic treatment significantly suppressed the vascular remodeling, right ventricular hypertrophy, and increase in the right ventricular systolic pressure in SU5416/hypoxia rats. 16S rDNA sequencing analysis revealed gut microbiota modification in SU5416/hypoxia + Abx group. The Firmicutes-to-Bacteroidetes ratio in SU5416/hypoxia rats was significantly higher than that in control and hypoxia rats. Compared with the control microbiota, 14 bacterial genera, including *Bacteroides* and *Akkermansia*, increased, whereas seven bacteria, including *Rothia* and *Prevotellaceae*, decreased in abundance in SU5416/hypoxia rats. Antibiotic-induced modification of the gut microbiota suppresses the development of pulmonary arterial hypertension. Dysbiosis may play a causal role in the development and progression of pulmonary arterial hypertension.

Keywords

vascular remodeling, dysbiosis, pulmonary hypertension experimental, pathogenesis, inflammation

Date received: 7 February 2020; accepted: 1 May 2020

Pulmonary Circulation 2020, 10(3) 1–10

DOI: 10.1177/2045894020929147

Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive cardiovascular disease characterized by elevated pulmonary arterial pressure, leading to right heart failure.¹ PAH

Corresponding author:

Takayuki J. Sanada, Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chiba, Chiba City 260-8670, Japan.

Email: sanada@respi.chiba-u.ac.jp

Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work, without further permission provided the original work is properly cited. For more information on this license, please visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

The Author(s) 2020.

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journalsPermissions

journals.sagepub.com/home/pcr

can be searched on the SAGE and Open Access page (<http://sagepub.com/open-access>).



(5) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

5-1. AMED 研究と連携して難病政策研究の遂行をした。

5-1-1. (臨床研究・治験推進研究事業) レジストリを活用した慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するエドキサバンの適応拡大のための第Ⅲ相医師主導治験 (研究代表者: 阿部弘太郎)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する抗凝固療法エドキサバンの適応拡大を目指して、レジストリ構築を活用した医師主導治験を実施している。本研究班の肺高血圧症診療に関係している分担研究者(が参加している)。

5-1-2. (難治性疾患実用化研究事業) 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 (研究代表者: 阿部弘太郎)



慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する抗凝固療法 DOAC の有用性を検証するためレジストリ構築を行っている。DOAC の有用性を単アームで確認するためには対照群が必要である。対照群として CTEPH レジストリが役に立つ可能性もある。本研究班の肺高血圧症診療に関係している分担研究者が参加している。

5-1-3. (難治性疾患実用化研究事業) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺動脈バルーン形成術の医療の質評価及びフィードバックシステムを構築する社会実装研究

研究代表者: 小川久雄 (事務局: 大郷剛)、慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺動脈バルーン形成術の有用性を確認するための、前向き登録研究を実施している。当研究班の肺高血圧症診療に関係している分担研究者が参加している。

5-2. 直近 1 年で開発された新たな治療法

5-2-1. Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan. (Tanabe N, et al. Pulm Circ 2020;10:204589402093898-9)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対して sGC 刺激薬であるリオシグアトの日本における Real World（日常臨床）における有用性を確認した。

Research Article

Pulmonary
Circulation

Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan

Nobuhiko Tanabe¹, Takeshi Ogo², Masaru Hatano³, Ayaka Kigawa⁴, Toshiyuki Sunaga⁵ and Shoichiro Sato⁶

¹Department of Respiratory, Osaka University, Osaka, Japan; ²Department of Cardiovascular Medicine, National Graduate Institute of Cardiovascular Science, Osaka, Japan; ³Department of Cardiovascular Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; ⁴Medical Affairs, Pulmonary and Cardiology, Bayer Yakuhin, Ltd, Osaka, Japan; ⁵Data Science and Analytics, Research and Development, Bayer Yakuhin, Ltd, Osaka, Japan; ⁶Pharmacovigilance and Medical Governance, Medical Affairs, Bayer Yakuhin, Ltd, Osaka, Japan

Abstract
This multicenter, prospective, non-interventional study (ClinicalTrials.gov: NCT02117791) evaluated the safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japanese clinical practice, registering all patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with riociguat following its launch in Japan in April 2014. Safety was assessed by analyzing the adverse drug reactions. Effectiveness measurements included the conversion of drugs to World Health Organization functional class, exercise walk test, and haemodynamics. Overall, 1031 patients were included in the safety analysis with 81.1 (78.7%) patients in World Health Organization functional class III. The mean treatment duration was 591.4 days (median 441.2 days). Adverse drug reactions were reported in 19.3% of patients, the most common being hypertension (5.7%), headache (3.0%), dizziness (1.8%), and gastroesophageal reflux disease (1.5%). Serious adverse drug reactions were reported in 3.1% of patients. Estimated survival was 97.0% at one year, 95.8% at two years, and 94.4% at three years. The effectiveness analysis ($n = 1027$) showed significant increases from baseline in exercise walking distance, and significant reductions from baseline in mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance. These interim results of riociguat in Japanese patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension demonstrated a safety profile that was generally consistent with those of pivotal clinical studies. The study is ongoing, and will continue to provide insights into the safety and effectiveness of riociguat in real-world practice.

Keywords
riociguat, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, soluble guanylate cyclase, post-marketing surveillance

First received 21 January 2020; accepted 11 May 2020
Pulmonary Circulation 2020; 8(3): 1–9
DOI: 10.1177/2045884220928866

Introduction
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is characterized by obstruction of the pulmonary vasculature by organized thromboembolic material, as a consequence of acute vessel thromboembolism, leading to increased pulmonary vascular resistance (PVR), progressive pulmonary hypertension (PH), and potentially, death due to right heart failure.¹ In addition to medical

obstruction of proximal arteries, some patients with CTEPH develop pulmonary small-vessel disease (intimal hyperplasia), similar to that observed in idiopathic pulmonary hypertension.²

Corresponding author:
Ayaka Kigawa, Medical Affairs Pulmonary and Cardiology, Medical Affairs, Bayer Yakuhin, Ltd, 4-9 Umeda 1-chome, Suita, Osaka 565-0821, Japan.
Email: ayakigawa@bayer.com

© The Author(s) 2020
This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, reproduction and distribution in any medium, provided the original work is properly cited. See the Terms and Conditions (<http://journals.sagepub.com/terms-and-conditions>) in the journal website.

SAGE

ORIGINAL ARTICLE
Pulmonary Circulation

Selexipag for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Japanese Patients – A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Phase II Study –

Nobuhiko Tanabe, MD, PhD; Kenichi Fukuda, MD, PhD; Hiromi Matsushita, MD, PhD; Noriyuki Nakamaki, MD, PhD; Nobuhiko Takano, MD, PhD; Satoshi Ikada, MD, PhD; Takuya Kishi, MD, PhD; Taro Satoh, MD, PhD; Kazuki Hirata, MD, PhD; Tetsuo Inoue, MD, PhD; Hiroaki Kimura, MD, PhD; Yoshitaka Okamoto, MD, PhD; Osamu Okamoto, MD, PhD; Masataka Sato, MD, PhD; Ichiro Fujino, MD, PhD; Shuichi Ueno, MD, PhD; Norikazu Yamada, MD, PhD; Atsushi Yano, MD, PhD; Takayuki Kariyama, MD, PhD

Background: Selexipag is an oral prostaglandin receptor (IP receptor) agonist with a non-prostanoic structure. This study examined its efficacy and safety in Japanese patients with non-operated or post-surgical chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Methods and Results: This Phase II study was a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group comparison. The primary endpoint was a change in pulmonary vascular resistance (PVR) from baseline to week 17. The main analysis involved a per-protocol set group of 28 subjects. The change in PVR (mean ± SD) after 17 weeks of treatment in the selexipag group was -136 ± 101 dynes/cm² versus that in the placebo group was 26 ± 101 dynes/cm². Thus, the treatment effect after 17 weeks of selexipag treatment was statistically significant ($P < 0.001$, upper 95% CI), although the primary endpoint was not met for the group not concurrently using pulmonary vasodilator. The PVR in the selexipag group was significantly decreased compared with placebo group ($P = 0.004$). The selexipag group also showed improvement in total pulmonary resistance and cardiac index.

Conclusions: Selexipag treatment improved pulmonary hemodynamics in Japanese patients with CTEPH, but PVR did not show a significant difference between the selexipag and placebo groups. (UIC registration: JCRP2018-0182)

Key Words: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Prostaglandin receptor agonist; Pulmonary hemodynamics; Safety; Selexipag

Editorial p 1801
Recent literature on CTEPH pathogenesis has revealed that vascular lesions of the pulmonary arteries in CTEPH are similar to those observed in pulmonary arterial hypertension.

Received May 12, 2020; revised manuscript received June 23, 2020; accepted July 6, 2020. JCRP2018-0182 Advance Publication released online September 2, 2020. Time for primary review: 26 days.

Department of Respiratory, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan; Department of Cardiology, Kansai University School of Medicine, Suita, Japan; Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Osaka Central Medical Center, Osaka, Japan; Department of Cardiology, Osaka University, Osaka, Japan; Department of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Kansai University School of Medicine, Suita, Japan; Department of Cardiovascular Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan; Department of Cardiology, Graduate School of Medical Sciences, International University of Health and Welfare, Okawa, Japan; Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan; Department of Cardiology, Kansai University Graduate School of Medicine, Suita, Japan; Department of Cardiovascular Medicine, Dohji Eye Hospital University School of Medicine, Suita, Japan; Respiratory Disease Center, Fukuoka Hospital, Kanazawa, Japan; Department of Internal Medicine, Osaka University School of Medicine, Suita, Japan; Department of Cardiology, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan; Department of Cardiovascular Medicine, Yamaguchi University Graduate School of Biomedical Sciences, Yamaguchi, Japan. (Correspondence should be addressed to Dr. Tanabe.)

October Journal 1834, October 2020

5-2-2. Selexipag for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japanese patients - A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase II study. Tanabe N, et al. Circ J 2020;84:1866–1874.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対して保険適用の薬剤はリオシグアト一剤のみである。異なる作用機序を有する PGI₂ 受容体刺激薬であるセレキシパグの有用性を検討した。慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対して PGI₂ 受容体刺激薬であるセレキシパグの有用性を検証する二重盲検比較試験を実施して、有用性を確認した。

(6) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

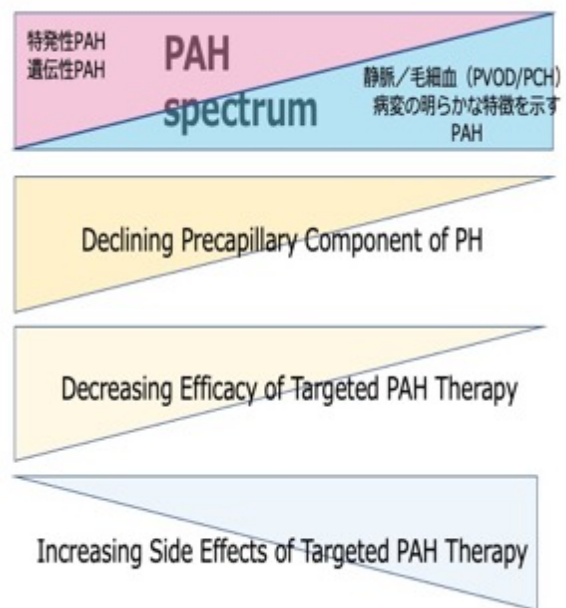
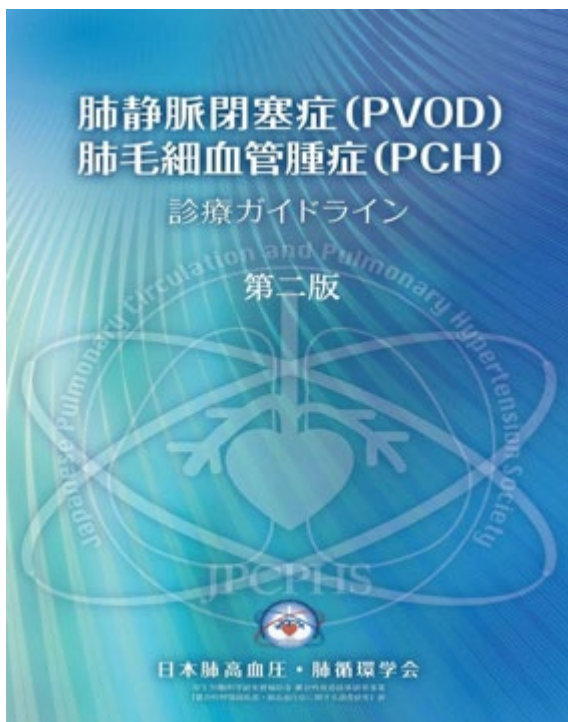
3-1. PVOD/PCH 診療ガイドライン第二版作成に向けて

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.jcqh.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)

「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: 松原広己、研究分担者: 小川愛子、坂尾誠一郎、田邊信宏、研究代表者: 巽浩一郎)」をすでに公表している。

PH ワールドシンポジウム Nice 2018 で、PVOD/PCH の位置付けの変化が提唱された。従来は PAH とは離れた概念であり、肺静脈および毛細血管に病変の主座がある病態と定義されていた。2018 年の会議では、PVOD/PCH は PAH スペクトラムの一部と考えた方が良いのではないかと提唱された。



この考えに基づくと PVOD/PCH に対する治療戦略が変わる可能性がある。現在、再度文献 Review を行い、ガイドライン作成委員会で Discussion を始めている。

(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) の遺伝子検査

オスラー病における発症原因遺伝子 (既知の発症原因遺伝子である *ENG*、*ACVRL-1*・*ALK-1*、*SMAD4*、*BMPR2* の遺伝子) 解析が保険収載された。

D. 考察

(1) 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) である。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、合併する気胸に対するシステムティックレビューを行い、日本呼吸器学会誌上で公開した。

難病プラットフォームのレジストリシステムを使用して、LAM および AATD の登録制度を運用開始し、継続している。

(2) 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り移行期医療の重要性が示唆されている。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发出し、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。

(3) 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システムを使用して、LAM および AATD の登録制度を運用開始し、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。

(4) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

「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、アンブリセンタン、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: セレキシバグ) 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、アンブリセンタン、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: セレキシバグ) 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 (エポプロステノール) 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) 製剤エポプロステノールは、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 (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、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。

(5) 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。

(6) 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 α 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。

(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。

そのような状況の中、オスラー病における発症原因遺伝子（既知の発症原因遺伝子である *ENG*、*ACVRL-1*・*ALK-1*、*SMAD4*、*BMPR2*の遺伝子）解析が保険収載された。今後のデータ蓄積を待ち、日本の実態を明らかにする必要がある。

E. 結論

令和 2 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 3 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

「令和 2 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。

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

