

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) $\alpha 1$ -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）

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 5 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。「呼吸不全に関する在宅ケア白書 2024」の作成に協力し、調査結果を関連学会にて公開した。

LAM に関して、Web 公開した「リンパ脈管筋腫症 診療の手引き」が Minds 認証を受け公開された。

AHS に関して、ガイドライン作成を開始し、同時に病名変更の提案など取り組みを行い、患者会との交流、移行期医療の推進に取り組んだ。

PAH、CTEPH、PVOD/PCH の肺高血圧関連 3 疾患に関して、国際的診断基準が変更されたことによる乖離についてステートメントを公開し、診断基準の変更や重症度分類の見直しのため、各関連学会と協議しワーキンググループを組織し進める方針となった。

PAH に関して、関連疾患も含めて JAPHR レジストリより本邦の治療実態に関する報告を含めたさまざまな報告を行った。また複数の AMED 研究と連携した研究を継続して実施した。

CTEPH に関して治療薬として DOAC の有効性と安全性に関するエビデンス構築研究を、CTEPH AC Registry のデータを活用して報告を行った。

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 講師

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 客員研究員

大郷 剛 国立循環器病研究センター 肺循環科 部長
 小賀 徹 川崎医科大学 呼吸器内科学 教授
 小川 浩正 東北大学 産業医学分野 教授
 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
 今野 哲 北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授
 坂尾 誠一郎 国際医療福祉大学 呼吸器内科学 教授
 塩田 智美 順天堂大学医学部 呼吸器内科学 准教授
 城 大佑 東京大学公共健康医学専攻 臨床疫学・経済学 客員研究員
 佐藤 晋 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学 特定准教授
 杉浦 寿彦 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師
 杉村 宏一郎 国際医療福祉大学医学部 教授
 鈴木 拓児 千葉大学大学院医学研究員 呼吸器内科学 教授
 鈴木 康之 東京女子医科大学医学部 麻酔科 臨床卓越教授
 瀬山 邦明 順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 客員教授
 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 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症研究講座 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 特任教授
 辻野 一三 北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーションリサーチ分野 特任教授
 照井 慶太 自治医科大学 外科学講座小児外科学部門 教授
 長谷川 久弥 東京女子医科大学 足立医療センター 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 信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任講師
 山岸 敬幸 慶應義塾大学医学部 予防医療センター 特任教授
 山田 洋輔 東京女子医科大学 足立医療センター 周産期新生児診療部・新生児科 准教授
 吉田 雅博 国際医療福祉大学医学部 消化器外科学 教授

A. 研究目的

難治性呼吸器疾患および肺高血圧症に関する横断的・縦断的研究を通して、1) 患者生命予後と QOL の向上の実現、2) 厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集、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。さらに診療ガイドラインの継続的作成のため、患者会と連携している。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。

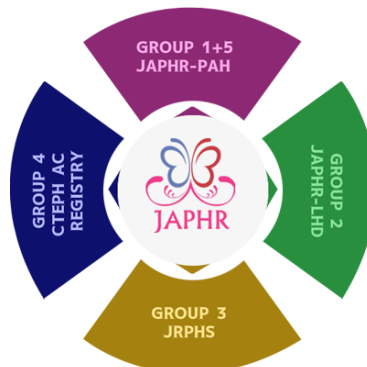
ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、平成 25 年に施行された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し実施されていたが、令和 3 年 6 月に「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が施行された。これに伴い旧指針は廃止されたが、継続研究に関しては引き続き旧指針に則り、新規の研究は新指針に基づいて実施されている。

C. 研究結果

令和5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、本研究班の取り組みによって構築済みのレジストリ・希少肺疾患登録制度など各疾患に対して個別に利用し、疾患データベースの利活用を継続した。



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



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



加えて、ナショナルデータベースとして臨床調査個人票を用いた指定難病データベースを利用した検討に加え、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を利用した研究も継続して実施した。

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、市民公開講座の開催や、関連学会での合同シンポジウムなどを通じて啓発活動を行った。特に、第63回日本呼吸器学会学術集会(2023年4月 東京)会長特別企画「希少肺疾患・難病の未来に向けた取り組み」において研究代

表者と研究班メンバーが座長、演者を務め、シンポジウム「肺移植における呼吸器内科医の役割」「気管支動脈と肺循環のカテーテル治療」など、対象難病の啓発・治療について最新の情報提供を行った。

疾患横断的取り組みとして、日本呼吸器学会、日本呼吸器財団、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会と協力し、呼吸不全に関する在宅ケア白書 2024 の作成に尽力した。調査結果は両学会の学術集会においてシンポジウムとして報告し、現在出版準備を進めているところである。

呼吸器難病、慢性呼吸不全に対する酸素療法と人工呼吸管理に関して 2022 年本研究班が主催として開催した市民公開講座を YouTube 公開した。

講演 1「呼吸器難病について一難治性呼吸器疾患に対する取り組み

ー」、講演 2「日常で遭遇する呼吸器疾患について」、講演 3「在宅における呼吸ケア」と3つの講演により、一般の方々に呼吸器疾患とその重症患者としての呼吸器難病の病態と対処法・呼吸ケアについて、理解を深めて戴くことを目指した。



難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班

@kokyusuisaku・チャンネル登録者数 2人・2本の動画

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班の公式チャンネル >

登録済み

ホーム 動画

動画 ▶ すべて再生



市民公開講座2022 後半
6 回視聴・13 日前



市民公開講座2022 前半
13 回視聴・2 週間前



(https://www.youtube.com/channel/UC030ao_xRoceiSwzGsz8vrw)

肺移植に関して、待機中の予後、また移植術後予後についての検討結果を報告した。

まず、待機中の健康状態の変化と、死亡も含めたその後のアウトカムとの関係について報告した。肺移植登録時の健康状態が1年間で悪化した患者群は、その後入院や死亡の可能性が高く、待機期間中に健康状態を維持改善する方策が待機中の入院死亡リスクの減少に重要と考えられた。

(Ikeda M, et al. Respir Investig. 2023;61(4):478-484.)

また、抗重力筋である傍脊柱筋の CT 値(密度)が生命予後因子であることを示している。本研究では移植術前並びに周術期の CT 値の低下度が、術後予後に重要であることを報告している。

(Oshima Y, et al. Respir Med 2024;221:107482.)



Original article

One-year change in the health status predicts the subsequent hospitalization and mortality in patients waitlisted for lung transplantation in Japan*

Masaki Ikeda^a, Yusuke Wakatsuki^a, Toru Oga^{b,c}, Junko Tokuno^a, Seichiro Sugimoto^a, Megumi Ishihara^a, Yoshinori Okada^d, Miki Akiba^e, Hidenao Kayawake^a, Satona Tanaka^a, Yoshito Yamada^a, Yojiro Yutaka^a, Akihiro Ohsumi^a, Daisuke Nakajima^a, Masatsugu Hamaji^a, Jumpei Kimura^a, Toyofumi F. Chen-Yoshikawa^f, Hiroshi Date^a

^a Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
^b Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki, Japan
^c Organ Transplant Center, Okayama University Hospital, Okayama, Japan
^d Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan
^e Division of Organ Transplantation, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan
^f Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

ARTICLE INFO

Article history:
Received 25 December 2022
Received in revised form 14 March 2023
Accepted 1 April 2023

Keywords:

Lung transplantation
Waitlist mortality
Health-related quality of life
St. George's Respiratory Questionnaire

ABSTRACT

Background: Poor health-related quality of life (HRQL) at the registration for lung transplantation is related to waitlist mortality. We investigated the relationship between 1-year change in HRQL and subsequent outcomes in patients waitlisted for lung transplantation. **Methods:** In a 1-year longitudinal study, we analyzed the factors related to waitlist mortality in 197 lung transplant patients registered on the Japan Organ Transplant Network. HRQL was assessed using St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), and factors related to changes in SGRQ score were evaluated after 1 year. We assessed the relationship between the 1-year change in SGRQ score and subsequent mortality or hospitalization. **Result:** Among 197 patients, 108 remained waitlisted during the first-year assessment. During the median follow-up period of 409 ± 78 patients died, and 54 underwent lung transplantation. Univariate Cox proportional hazards analysis revealed that the changes in all components and total score of the SGRQ after 1 year were associated with waitlist mortality ($p < 0.05$). Stepwise multivariate analysis revealed that the 1-year changes in

* HRQL, health-related quality of life; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; LAS, lung allocation score; DLAT, living-donor lung after transplantation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DP, diaphragmatic pulmonary fibrosis; PFC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; ILD, interstitial lung disease; MCD, minimal clinically important difference.

* Corresponding author. Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School, 577, Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-0192, Japan.
E-mail address: ogata@med.kawasaki.ac.jp (T. Oga).
<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.04.001>
2222-534X/© 2023 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.



Original Research

Perioperative changes in radiographic density in erector spinae muscle and mortality after lung transplantation

Yohei Oshima^a, Susumu Sato^{a,b,c}, Toyofumi F. Chen-Yoshikawa^{a,d}, Daisuke Nakajima^a, Yuji Yoshioka^a, Ryota Hamada^a, Taishi Kajimoto^a, Ayumi Otogaki^a, Manabu Nankaku^a, Naoya Tanabe^a, Ryouhei Ikeguchi^a, Hiroshi Date^a, Shuichi Matsuda^a

^a Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
^b Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
^c Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Aichi, Japan
^d Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Kyoto, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:
Lung transplantation
Skeletal muscle
Muscle radiographic density
Computed tomography
Mortality

ABSTRACT

Rationale: The radiographic density of the erector spinae muscle (ESM) is often decreased early after lung transplantation (LTX). The prognostic impact of this change has not been elucidated. **Objective:** To investigate whether the decrease in the radiographic density of ESM early after LTX is associated with a poor prognosis. **Methods:** This study is a single-center retrospective cohort study. Routinely follow-up chest computed tomography scan data just before and 12 weeks after LTX were retrospectively reviewed for adult patients who underwent primary LTX at Kyoto University Hospital. The radiographic density of ESM was quantitatively evaluated as the mean attenuation of the ESM (ESMD), and the impact of the decreased ESMD during the 12 weeks after LTX on overall survival (OS) was examined by Cox proportional hazard regression. **Results:** A total of 233 recipients (94 isodense LTX, 139 living-donor LTX) were included in this study. The median duration of postoperative observation was 4.6 years, during which time 20 recipients (26%) died. Decreased postoperative ESMD was significantly associated with poor OS (HR, 1.64; 95% CI, 1.14–2.35, $P = 0.008$ per 1.2 score decrease) in the multivariate model adjusted for age, sex, cigarette of acute rejection, and preoperative ESMD. Similar results were obtained when the subjects were limited to those with radiodense LTX. **Conclusion:** A decreased postoperative ESMD was strongly associated with a poor prognosis after LTX in addition to low preoperative ESMD. Maintaining postoperative muscle radiographic density, which reflects muscle quality, may be important for a better prognosis after LTX.

1. Introduction

For patients with end-stage chronic lung disease, lung transplantation (LTX) can significantly extend their lifespan. However, the 5-year survival rate for lung transplant recipients is generally only 60%, significantly lagging behind those for other solid organ transplant recipients [1]. One important common clinical manifestation in patients with chronic lung disease is sarcopenia, which is characterized by skeletal muscle mass loss and muscle weakness and is closely related to physical dysfunction. Therefore, preventing sarcopenia and frailty are associated with mortality risk after LTX [2].

During LTX, prolonged ventilatory management due to primary graft dysfunction (PGD) [3] and acute rejection, systemic inflammation, medication use (immunosuppression, high-dose corticosteroids, and sedatives), immobility, and malnutrition in the early postoperative phase can easily lead to skeletal muscle weakness [4]. After LTX, poor skeletal muscle recovery in the postoperative phase is a major factor delaying the recovery of physical function [5,6], and poor recovery of physical function can lead to a vicious cycle that further inhibits skeletal muscle functional recovery [7]. Since LTX-related muscle wasting may result in a poor clinical course and poor prognosis, careful evaluation of skeletal muscle mass and strength is crucial.

* Corresponding author. Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University 54 Kawahara, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507, Japan.
E-mail address: oshima@med.kyoto-u.ac.jp (Y. Oshima).

<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.107482>
Received 12 September 2022; Received in revised form 12 November 2022; Accepted 26 November 2022
Available online 4 December 2022
0954-6111/© 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

このように本研究班は本年度も継続して希少疾患に対する医療関係者への啓発活動、患者会との連携、国民への普及・啓発活動を行い、今後も継続していく予定である。また、学会と密に連携し、診断基準や重症度分類について国際的な乖離が観られることを公式に見解として公式に表明(資料 1)するなど、最新知見の啓発に努めた。

以下に本年度の研究結果概要を各対象疾患別に示し、業績の一部について解説する。

(1) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

1-1. LAM 診療診療の手引き

「リンパ脈管筋腫症診療の手引き 2022」を作成し 2022 年 3 月に学会ホームページ上で Web 公開した。英文で作成され 2016/2017 年公開の米国胸部学会(ATS)・日本呼吸器学会(JRS)合同診療ガイドラインの日本語訳を第一部、最新の情報や日本の状況に合わせた記述、難病情報などの関連情報を Expert オピニオンとし第二部として編纂した。(https://www.jrs.or.jp/activities/guidelines/file/LAM_GL%202022.pdf) 本手引きは、Minds の評価を受け、2024 年 3 月に Minds ライブラリに公開された。



(https://minds.jcqhc.or.jp/summary/c00813/)

1-2. LAM レジストリ

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構築した Web 登録システムを維持継続している。現在 14 施設が登録され、令和 5 年時点、診療情報は計 38 人分登録がなされている。引き続き、関連学会で周知を行っている。

1-3. データベースを用いた疫学研究

2022 年に公開された指定難病患者データベースを用いた疫学研究について、縦断的解析が可能とするべく研究 ID を併せて利用可能とする申請中である。またレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いた悉皆性の高い調査研究を行い、結果をオンライン公開した。

(Kimura Y, et al. Respir Investig 2024; (in press) doi:10.1016/j.resinv.2024.03.010)

(2) 肺胞低換気症候群 (AHS)

2-1. 病名変更への提案・ガイドライン作成

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活動を続けている。これまでの歴史的な取組みとして 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た後、指定難病 AHS の概要、認定基準、重症度の改訂に沿って CCHS 研究班と合同で診療ガイドライン策定に取り組んできた。いよいよ本年度、AHS ガイドライン作成委員会を結成し、ガイドライン作成作業を開始した。国際的基準である ICSD-3 が改訂されており、国際的基準との整合性を取ることも

含め、難病としての病名変更も含めた準備を開始した。

2-2. 移行期医療へ向けた啓発活動

CCHS に関して、小児科から成人科への移行期医療の体制構築を引き続き模索中である。但し、小児科・成人科いずれにおいても稀少疾患・難病である疾患を診療した経験が少ないことが問題であり、昨年度に引き続き、関連診療科への啓蒙・啓発活動を継続している。第 63 回日本呼吸器学会で当研究班との共同開催となるシンポジウムを開催し研究班員による発表を行った。また、コロナ禍で中断していた CCHS ファミリー会主催医療カンファレンスが 2023 年 11 月 26 日に開催されたが、本研究班員 6 名が参加し、合同グループセッションを行った。(資料 2)

また、移行期医療支援プログラムを作成した。実際の患者の移行期医療支援に活用しており、成功例をロールモデルとして情報共有を務める努力を継続した。本年度から移行期医療支援チームを再編成、再始動した。本研究班員の成人診療科医師が複数オブザーバーとして参画し、対策を講じている。

2-3. 発症関連遺伝子診断の標準化

CCHS の遺伝子診断である *PHOX2B* 遺伝子異常に関しては、かずさ DNA 研究所での遺伝子検査が可能となったが、残念ながら保険収載には至っていない。引き続き保険収載に向けた取組みを継続している。

2-4. 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。CCHS に対する新しい治療として横隔膜ペーシング療法が日本に導入され、症例の蓄積と臨床効果検証が継続中である。本年度、小児年齢の患者に対しての横隔膜ペーシング導入の 1 例目が実行された。

(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) 診療の手引き

2021 年に「診療の手引き改訂版」を 2023 年 1 月閲覧制限解除し日本呼吸器学会 HP 上で公開中である。

(https://www.jrs.or.jp/publication/jrs_guidelines/20211231200957.html)

慢性閉塞性肺疾患(COD)診断と治療のためのガイドライン第 6 版 2022 において詳述が付録として追記されたが、第 7 版にむけ改訂作業が開始され、AATD は独立した項で掲載されることが決定した。本手引きを引用し疾患概要と病態生理、AAT 補充療法の詳細が記載される予定である。

3-2. レジストリの構築と維持

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。Web 登録が再開後、登録が始まり、令和 5 年現在、登録症例数は 4 例である。

3-3. AAT 補充療法

令和 3 年 7 月に AATD 患者に対して Alpha₁-Proteinase Inhibitor, Modified Process (Alpha-1 MP)による補充療法が保険収載された。

(4) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

4-1. ステートメント: ESC/ERS による PH 定義変更と指定難病 PAH、CTEPH、PVOD/PCH 認定基準の乖離

について(資料 1)

2022 年、ESC/ERS によって肺高血圧症 (PH) の血行動態定義 (hemodynamic definitions) が変更されたが、この国際的な血行動態に基づく PH の定義と、わが国の指定難病である「肺動脈性肺高血圧症 (PAH)」 「慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)」 「肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)」 の血行動態認定基準には乖離が存在する。本研究班と日本肺高血圧・肺循環学会が共同で、ステートメントを公開した。公開に先立ちパブリックコメントを募集し修正を行っている。全文は日本肺高血圧・肺循環学会 HP 上で公開されており、学会非会員でも閲覧可能である。

http://www.jpccphs.org/pdf/index/deviation_20231106.pdf

4-2. AMED 研究と連携した難病政策研究

従来から継続している AMED 研究と連携し研究を実施、結果を報告した。

●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。当研究班の分担研究者が参加。

●患者レジストリ Japan PH Registry を活用した肺動脈性肺高血圧症のアンメットメディカルニーズに対するエビデンス創出研究 (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アンメットメディカルニーズを探索する研究。当研究班の分担研究者が参加。

●患者レジストリ Japan PH Registry を活用した肺動脈性肺高血圧症に対する抗 IL-6 受容体抗体適応拡大のための医師主導治験 (研究代表者: 田村雄一)

日本肺高血圧・肺循環学会の Japan PH Registry のデータを対象群として利活用する医師主導治験。抗 IL-6 受容体抗体の有用性に関する検討。当研究班の分担研究者が参加。

●先天性心疾患を伴う肺高血圧症の多施設症例登録研究 (研究代表者: 土井庄三郎)

日本肺高血圧・肺循環学会の Japan PH Registry に、小児から成人への移行期医療も見据えた形で小児肺高血圧症レジストリーが加わり、当研究班の小児肺高血圧症診療に関係している分担研究者が参加。

●肺高血圧症に伴う重症右心不全に対する一酸化窒素 (アイノフロー®) 吸引治療に関する研究 (研究代表者: 大郷剛)

4-3. 病因・病態に関する重要な発見

4-3-1. 成人発症特発性末梢性肺動脈狭窄症 PPS の日本における実態

慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症との鑑別が必要な難治性疾患「成人発症特発性末梢性肺動脈狭窄症 PPS」の本邦における実態を報告した。今後、新規の指定難病としての申請を考慮している。

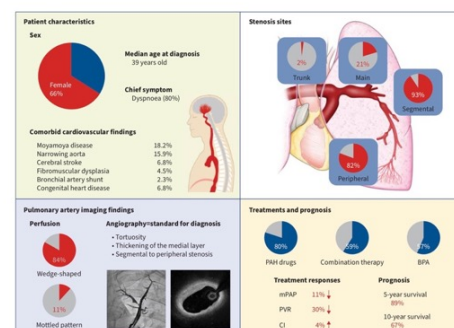
末梢性肺動脈狭窄症 PPS は、肺動脈幹から末梢肺動脈まで広範囲で狭窄が惹起される病態である。新生児～小児 PPS は確立された概念であるが、成人発症の特発性 PPS の臨床的特徴は明らかにされていない。肺動脈造影 (PAG) を施行され、CTEPH および高安動脈炎が除外された患者を日本全国から集計し、20 施設から 44 症例が解析対象となった。平均年齢 39 歳 (29~57 歳)、女性割合 66%、区域性狭窄が 93%に、末梢



EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE
Y. TAMURA ET AL.

Adult-onset idiopathic peripheral pulmonary artery stenosis

Yudai Tamura, Yuichi Tamura, Ayako Shigeta, Kazuya Hosokawa, Yu Taniguchi, Takumi Inami, Shiro Adachi, Ichizo Tsujino, Naohiko Nakanishi, Kimi Sato, Jiro Sakamoto, Nobuhiro Tanabe, Noriaki Takama, Kazuto Nakamura, Kayoko Kubota, Naohiro Komura, Shigehiko Kato, Jun Yamashita, Makoto Takei, Shuji Joho, Shunsuke Ishii, Ryo Takemura, Koichiro Sugimura and Koichiro Tatsumi



GRAPHICAL ABSTRACT Clinical characteristics of adult-onset idiopathic peripheral pulmonary artery stenosis (PPS). Overview of patient background, imaging findings, site of stenosis in pulmonary angiography, treatment profile, treatment response and prognosis in this cohort study of patients with adult-onset idiopathic PPS. PPH: pulmonary arterial hypertension; BPA: balloon pulmonary angioplasty; mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; CI: cardiac index.

<https://doi.org/10.1183/13993003.00763-2023>

Eur Respir J 2023; 6: 2300763

肺動脈狭窄が 82%に認められた。80%の症例で PAH 治療薬が使用されており、50%で複数の治療薬が使用されていた。

(Tamura Y, et al. Eur Respir J. 2023 Dec 7:2300763.)

4-3-2. 肺動脈性肺高血圧症患者における運動耐容能に関する検討

運動耐容能は QOL に関連する重要な要素である。薬物治療後に血行動態が正常化した PAH 患者において、運動能力と換気効率に寄与する因子を探索した。6 分間歩行距離、心肺運動負荷試験の各因子に関連する指標を検討した。6 分間歩行距離は最大負荷時動脈混合静脈酸素量差に大きく影響され、Peak VO₂ は血行力学的因子と末梢因子に関連し、VE/VCO₂slope は血行動態因子に関連していた。血行動態が正常化した低リスクの PAH 患者では、中枢性因子と末梢性因子の両方が運動不特性に関与している可能性が示唆された。

(Tobita K, et al. J Am Hear Assoc: Cardiovasc Cerebrovasc Dis. 2023;12(11):e026890.)

Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

Kazuki Tobita, PT, PhD; Ayumi Gonda, MD, PhD; Koji Taniyama, MD, PhD; Yuichiro Nishida, PT, MSc; Kaito Takouchi, MD; Haruko Kikuchi, MD; Takumi Inami, MD, PhD; Takeshi Kohno, MD, PhD; Syoichi Tashiro, MD, PhD; Shin Yamada, MD, PhD; Toru Sato, MD, PhD; Kyoko Soejima, MD, PhD

BACKGROUND: The symptoms for identification of pulmonary arterial hypertension (PAH) is dyspnea on exertion, with a concomitant decrease in exercise capacity. Even patients with hemodynamically improved PAH may have impaired exercise tolerance; however, the effect of central and peripheral factors on exercise tolerance remains unclear. We explored the factors contributing to exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with hemodynamically normalized PAH after medical treatment.

METHODS AND RESULTS: In total, 82 patients with PAH (age median 40 [interquartile range, 39–51] years; male/female, 23/59) and mean pulmonary arterial pressure <20 mm Hg at rest were enrolled. The exercise capacity, indicated by the 6-minute walk distance and peak oxygen consumption, and the ventilatory efficiency, indicated by the minute ventilation versus carbon dioxide output slope, were assessed using cardiopulmonary exercise testing with a right heart catheter. The mean pulmonary arterial pressure was 21 (17–25) mm Hg, and the 6-minute walk distance was 528 (458–595) m, whereas the peak oxygen consumption was 18.8 (14.8–21.8) mL/min/kg. The multivariate model that best predicted 6-minute walk distance included peak arterial mixed venous oxygen content difference ($\beta=0.46$, $P<0.001$), whereas the best peak oxygen consumption predictors included peak cardiac output ($\beta=0.72$, $P<0.001$), peak arterial mixed venous oxygen content difference ($\beta=0.56$, $P<0.001$), and resting mean pulmonary arterial pressure ($\beta=-0.25$, $P=0.028$). The parameter that best predicted minute ventilation versus carbon dioxide output slope was the resting mean pulmonary arterial pressure ($\beta=0.32$, $P<0.001$). Quadriceps muscle strength was moderately correlated with exercise capacity (6-minute walk distance: $r=0.57$, $P<0.001$; peak oxygen consumption: $r=0.56$, $P<0.001$) and weakly correlated with ventilatory efficiency ($r=-0.32$, $P=0.007$).

CONCLUSIONS: Central and peripheral factors are closely related to impaired exercise tolerance in patients with hemodynamically normalized PAH.

Key Words: 6-minute walk distance • exercise capacity • hemodynamics • muscle strength • pulmonary arterial hypertension • ventilatory efficiency

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by a progressive increase in pulmonary artery pressure (PA) and pulmonary vascular resistance (PVR), eventually leading to right heart failure and death.¹ Although PAH-specific therapies have recently been established to improve patient survival,² there are cases wherein exercise intolerance persists despite these treatments; therefore, it is common to encounter patients with PAH and clinically normal hemodynamics who have decreased physical capacity. Moreover, exercise intolerance is associated with a decline in quality of life.³ Although the pathophysiology underlying exercise intolerance is usually characterized by central and peripheral factors, several peripheral abnormalities have

(5) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

5-1. CTEPH ガイドライン改訂

CTEPH に関して、日本肺高血圧・肺循環学会の協力の基、

「慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 診療ガイドライン」

を改訂し、2022 年 Minds 認証済みである。国際診断基準が変更され診断基準の乖離が生じたため、PAH、PVOD/PCH と同様に本研究班と日本肺高血圧・肺循環学会が共同で、ステートメントを公開した。(資料 1)

5-2. AMED 研究と連携した難病政策研究

以下の AMED 研究と連携して行っていた研究について、各種報告を行った。

●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)

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(大郷剛)が事務局として参加している。

●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のレジストリ構築を行っており症例蓄積が進行中。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。

●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)

特に、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、CTEPH AC レジストリを活用した医師主導治験を実施結果が公開された(5-3-1 項参照)。



CTEPH AC Registry ホームページより (URL: cteph-registry.jp)

5-3. 直近 1 年で開発・実証された治療法

5-3-1. CTEPH KABUKI 試験(経口抗凝固薬エドキサバンのワルファリンに対する非劣性試験)

抗凝固療法は CTEPH において最も基本的かつ重要な治療であるが、食事制限や頻回な採血を必要とするワルファリンのみが診療ガイドラインで推奨されており、ワルファリンのデメリットを克服した直接経口抗凝固薬 (Direct Oral Anticoagulants, DOAC) の安全性と有効性に関するエビデンスは確立されていなかったが本研究では、世界で初めて CTEPH 患者の肺高血圧症の進展抑制に対する直接経口抗凝固薬エドキサバンの有効性と安全性を第 III 相医師主導治験によって示した。

KABUKI 試験は医師主導、多施設、単盲検ランダム化第 3 相試験であり、11 の施設が参加、WHO-FC 1~3、ワルファリンを登録前に最低 3 ヶ月は継続していた症例が組み入れられた。結果として、エドキサバンのワルファリンに対する非劣性が証明された。

(Hosokawa K, et al. Circulation. 2024;149:406–409.)

Circulation

RESEARCH LETTER

A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Warfarin-Controlled Trial of Edoxaban in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: KABUKI Trial

Kazuya Hosokawa, MD, Hiroko Watanabe, MSc, Yu Taniguchi, MD, Nobutaka Ikeda, MD, Takumi Inami, MD, Sakurako Yasuda, MD, Toshiaki Murakami, MD, Masaru Hatanaka, MD, Kenta Tamura, MD, Jun Yamashita, MD, Kichiro Tatum, MD, Ichiro Tsujino, MD, Yoko Kobayashi, MD, Shiro Adachi, MD, Nobuhiko Yashita, MD, Shun Minatsuki, MD, Koji Todaka, MD, Keisichi Fukuda, MD, Hiroyuki Tsutsui, MD, Kohitaro Abe, MD, on behalf of KABUKI Investigators

In patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), lifelong anticoagulation with vitamin K antagonists is recommended by experts to prevent recurrent pulmonary embolism and worsening of CTEPH.¹ Data from randomized controlled trials on direct oral anticoagulants for CTEPH are lacking. The KABUKI trial (Clinical Trial to Investigate Safety and Efficacy of Edoxaban in Patients With CTEPH) was a phase 3, investigator-initiated, multicenter, single-blind, randomized, warfarin-controlled, noninferiority trial to evaluate the efficacy and safety of edoxaban, a Factor Xa inhibitor, in subjects with CTEPH. The study design and protocol have been reported.² Eleven Japanese institutions participated in this study. Eligible patients had CTEPH with World Health Organization functional class I to III and had been on warfarin for at least 3 months before enrollment. Patients who had undergone reperfusion therapy (including pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty) and were being treated with pulmonary vasodilators were also eligible. The target international normalized ratio for warfarin dose adjustment adopted in this trial was 1.5 to 2.5, considering Japanese guidelines.³ The daily dose of edoxaban (60 mg for body weight ≥60 kg, 30 mg for body weight <60 kg) was the same as that used for preventing venous thromboembolism. The study was approved by the institutional review board and subjects provided informed consent. The primary outcome was the ratio of pulmonary vascular resistance (PVR, Wood Units) at week 48 to PVR at baseline. Secondary outcomes were clinical worsening of CTEPH (death, CTEPH-related hospitalization, rescue reperfusion treatment, initiation or dose escalation of pulmonary vasodilator, and ≥15% reduction in 6-minute walk distance with worsening World Health Organization functional class, World Health Organization functional class, 6-minute walk distance, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. Incidence of symptomatic venous thromboembolism and on-dimer level were prespecified exploratory outcomes. Safety outcome was clinically relevant bleeding, including major bleeding.⁴ Clinically worsening of CTEPH

Key Words: anticoagulants • factor Xa inhibitors • hypertension, pulmonary • randomized controlled trial • thromboembolism • warfarin

Correspondence to: Kazuya Hosokawa, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan. Email: hosokawakazuya719@kyushu-u.ac.jp

*H. Tsutsui and K. Abe contributed equally.

This work was presented as an abstract at the American Heart Association Scientific Sessions on November 11–13, 2023. For Sources of Funding and Disclosures, see page 406.

© 2024 The Authors. Circulation is published on behalf of the American Heart Association, Inc. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited, the use is non-commercial, and no modifications or adaptations are made.

Circulation is available at www.ahajournals.org/journal/circ.

406 January 30, 2024

Circulation 2024;149:406–409. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067528

5-3-2. CTEPH AC レジストリを用いた研究

CTEPH AC レジストリ登録患者を対象とした、経口抗凝固薬 DOACs とワルファリンの安全性、有用性を検討した。本研究では 20 歳以上の CTEPH と診断され、治療を受けていない、ないしは治療中の患者を対象とした。927 名の患者がリクルートされ、DOACs 投与症例が 52%であった。1 年、2 年、3 年の死亡率、有害事象発症率には有意差は認められなかった。1 年、2 年、3 年の出血イベントは DOACs 投与群の方が少なかった。Cox ハザードモデルでも DOACs の方が臨床的に明らかな出血は少なかった。

(Hosokawa K, et al. J Thromb Haemost 2023

Aug;21(8):2151-2162.)

(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 2022

2017 年、2022 年に本研究班と日本肺高血圧・肺循環学会が協

力して「肺静脈閉塞症 PVOD/肺毛細血管筋腫症 PCH 診療ガイドライン」を作成、改訂して一般公開済みで 2022 年度中に Minds 認証済みである。しかし国際診断基準が変更され診断基準の乖離が生じたため、本研究班と日本肺高血圧・肺循環学会が共同で、ステートメントを公開した。(資料 1)

(7) オスラー病 (HHT)

7-1. 遺伝子診断の標準化

オスラー病は、血管奇形により生体内の多臓器に出血症状が現れる遺伝性の疾患である。この疾患は常染色体優性遺伝することが知られている。既知の原因遺伝子である *ENG*、*ACVRL1*、*ALK1*、*SMAD4* さらに鑑別診断として *BMP2* のタンパク質コード領域エクソンとその両端のスプライス部位領域を、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 0.5% 以下の稀なバリエーションについて報告することが可能になった。また、オスラー病の遺伝子検査が、2020 年 4 月から保険収載され (5,000 点)、かずさ DNA 研究所にて外部からの検査依頼を受け付けるなど、全国規模での検索体制の構築が進んでいる。

D. 考察

疾患横断的な検討として、呼吸不全患者における在宅ケアの実態調査として呼吸不全に関する在宅ケア白書の調査が完了し、分析結果を関連学会(日本呼吸器学会、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会)の学術集会にて発表した。肺移植に関しては PAH については肺移植適応審査基準の策定の取り組みを開始し、また長期にわたる肺移植待機中の健康関連 QoL の変化と生命予後への影響について明らかにされ、移植待機中の介入・対策について課題があることが示された。

■レジストリシステムの構築と運用

(1) リンパ脈管筋腫症 (LAM) と α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

難病プラットフォームのレジストリーシステムによる LAM および AATD の登録制度を継続運用している。



Long-term outcomes of combined pulmonary endarterectomy and additional balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Masayuki Nishiyama^{1,2} · Yosuke Inoue¹ · Hiroaki Sasaki¹ · Yoshimasa Seike¹ · Tatsuo Aoki² · Jin Ueda² · Akihito Tsuji² · Takeshi Ogo² · Hitoshi Matsuda³ · Taichi Sakaguchi³

Received: 30 May 2022 / Accepted: 6 September 2022 / Published online: 21 September 2022
© The Author(s), under exclusive license to The Japanese Association for Thoracic Surgery 2022

Abstract

Background The early and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy (PEA) for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) have been established by several high-volume centers, but the impact of postoperative residual pulmonary hypertension affecting postoperative clinical parameters remains unclear. This study aims to investigate the institutional surgical results of PEA and to evaluate the efficacy of additional balloon pulmonary angioplasty (BPA) for residual pulmonary hypertension.

Patients and methods We retrospectively reviewed 222 patients (57.7 ± 12.9 years old, 141 female) who underwent PEA for CTEPH at the National Cerebral and Cardiovascular Center between 2000 and 2020.

Results The preoperative mean pulmonary artery pressure (mPAP) was 45.6 ± 9.7 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) was 1062 ± 451 dyne/cm⁵. Postoperative mPAP (23.4 ± 11 mmHg, 204 patients, $P < 0.001$) and PVR (419 ± 291 dyne/cm⁵, 199 patients, $P < 0.001$) significantly improved after PEA. Since 2011, 62 patients (28%) underwent BPA after PEA for “catheterizable” residual PH 1 month after PEA in 14 “scheduled” BPA with residual PH 1 year after PEA in 32, and 16 “symptomatic” patients without residual PH. Their mPAP had significantly improved by PEA (48.1 ± 7.7 to 32.0 ± 10.2 mmHg, $P < 0.001$), and further improved (33.8 ± 11.1 to 26.5 ± 9.1 mmHg, $P < 0.001$) after BPA. **Conclusions** PEA provided immediate and substantial improvements in pulmonary hemodynamics and favorable long-term survival. In addition, postoperative BPA improved postoperative clinical parameters for eligible patients regardless of the presence of residual PH.

Keywords Chronic thromboembolic pulmonary hypertension · Pulmonary endarterectomy · Long-term · Balloon pulmonary angioplasty

Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a long-term chronic disease caused by organized thrombi obstructing the pulmonary arteries and is associated with respiratory failure. In patients with mean pulmonary artery pressure (mPAP) exceeding 50 mmHg, the 5-year survival is reported to be as low as 10% [1].

Pulmonary endarterectomy (PEA) has been one of the definitive treatment procedures, and long-term results are well-established by several authors, including the San Diego group [2]. Recently, balloon pulmonary angioplasty (BPA) is recommended as a solution for patients with residual pulmonary hypertension (PH) [3]. However, only a few reports discuss the long-term outcomes of postoperative BPA for

✉ Hiroshi Matsuda
hmatu@ncc.go.jp

¹ Department of Cardiovascular Surgery, National Cerebral and Cardiovascular Center, 6-1, Kashiwa-shimomachi, Suita, Osaka 564-8505, Japan

² Department of Cardiovascular Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

³ Department of Cardiovascular Surgery, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo, Japan

(2) 肺高血圧症関連 3 疾患 (PAH、CTEPH、PVOD/PCH)

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症(R-PH)患者に関する前向き観察レジストリ研究; Japan Respiratory PH study (JRPHS)、日本肺高血圧・肺循環学会の支援を受ける「肺高血圧症患者レジストリ」として「Japan PH Registry (JAPHR)」(<http://www.japanph.com/japhr/>)、CTEPH レジストリとして CTEPH AC Resistory が運用されている。CTEPH の治療として BPA に関するレジストリ J-BPA、先天性心疾患を伴う肺高血圧症 (CHD-PH) のレジストリとして JACPHR が設立され運用されている。JAPHR は現在登録症例数 1325 人 (令和 5 年 12 月時点)、小児期先天性心疾患を伴う肺高血圧症 (CHD-PH) のレジストリとして AMED 研究が開始され登録施設数 48、症例数 309 人となった。

(3) その他の疾患

肺胞低換気症候群 (AHS) とオスラー病 (HHT) については、現時点でレジストリ構築については進捗が見られていない。しかし、レジストリ構築に重要な遺伝診断の全国的な検査体制の整備については、原因遺伝子について 2020 年から保険収載されたことを受け、かずさ DNA 研究所にて検査受注が可能となり、全国規模の体制構築が進んでいる。

■臨床調査個人票

臨床調査個人票を用いた横断的検討を昨年度実施、報告したが、個々の患者について縦断的な検討を行うため、研究用 ID を付与してデータ利用することを申請済みである。

■ガイドライン・治療指針の策定・改訂・啓発

(1) LAM

2016/2017 年策定の英文版 ATS/JRS 合同ガイドラインを日本語訳し、さらに最新の知見を基にしたエキスパートオピニオンとの二部構成にした「リンパ脈管筋腫症診療の手引き 2022」を日本呼吸器学会 HP において一般公開した。さらに本年 Minds 認証をうけ、HP 上で一般公開され啓発活動に役立てられている。

(2) AHS

AHS 診療ガイドラインの作成について、2025 年完成を目標に現在執筆作業を行っている。病態が AHS に含まれる先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome:CCHS) の治療についてエビデンス集積が進んでいる。遺伝子検査体制は構築されたが、依然として保険収載に至っていない。誤解を招く病名であるという懸念から病名変更、ならびに診断基準の見直しに取り組んでいる。

(3) α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

「AATD 診療の手引き」の改訂を 2021 年に本研究班にて実施し 2022 年会員限定解除済みである。非学会員、一般の方にも閲覧可能として啓発に努めた。公開遺伝子データベースより、AATD の遺伝子変異の頻度について検討した(論文投稿中)。慢性閉塞性肺疾患(COPD)の診断と治療のガイドライン改訂が開始され、改訂版において独立した記載がなされることが決定している。

(4) 肺高血圧症関連 3 疾患 (PAH・CTEPH・PVOD/PCH)

それぞれのガイドラインが改訂され、それぞれ Minds 認証を受けている。認定基準の乖離についてステートメント「ESC/ERS による PH 定義変更と指定難病 PAH、CTEPH、PVOD/PCH 認定基準の乖離について」を公開した。

E. 結論

令和 5 年度までの 3 年間、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継続して横断的・縦断的研究を行ってきた。令和 6 年度はそれを引き継ぎ、一部の対象疾患に関して、「診療ガイドラインの作成」並びにガイドライン改訂に続く情報収集を継続した。

「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、最終的な目標である「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 5 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

資料1 ステートメント:ESC/ERSによるPH定義変更と指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCH認定基準の乖離について

1

ステートメント:

ESC/ERSによるPH定義変更と指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCH認定基準の乖離について

日本肺高血圧・肺循環学会 理事長 渡邊 裕司

難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」代表 平井 豊博

本案件に関して、貴重なパブリックコメントを数多く頂きました。頂いたご意見を踏まえて、日本肺高血圧・肺循環学会と厚生労働省難治性疾患政策研究班は、以下をステートメントとします。

【ステートメント】

2022年、ESC/ERSによって肺高血圧症（PH）の血行動態定義（hemodynamic definitions）が変更された。この国際的な血行動態に基づくPHの定義と、わが国の指定難病である肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）、肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）の血行動態認定基準には、乖離が存在する。

指定難病の認定基準策定には医学的（学問的）根拠が必要であるが、何よりも、PH患者さんに不利益が及ばないことが優先事項である。日本のPH患者さんが、国際的な診療内容と齟齬なく、適切なタイミングで診断され、適切な治療を受けられることが肝要である。患者さんをサポートすべく、診療にあたっている臨床現場の医療スタッフが国際水準に応じた最善の治療を提供できる環境が必要である。

また、日本のPH指定難病認定の血行動態基準が国際的なPH定義と乖離が存在するまま今後永続するとすれば、日本と海外との間で診断や治療に混乱を招き、日本からの学術論文等の情報発信にも弊害を生じうる。さらに、医学教育や医師国家試験での対応にも問題を生じかねない。よって、国際的PH定義と、日本の指定難病のための血行動態認定基準において、乖離があるまま永続することは避けることが望ましいであろう。

さらに、2022年の国際的PH定義の変更では、安静時の定義が変更されただけでなく、運動誘発性PHの定義が新しく追加された。一方、わが国の指定難病の認定は、安静時の血行動態基準値にのみ基づいて判断されるわけではなく、自覚症状（WHO/NYHA機能分類）等の重症度も認定判定項目に含まれており、それら複数項目に基づいて総合的に認定可否が決定されるが、運動時血行動態についての認定基準は含まれていない。そのため、今後は、血行動態の認定基準として国際的PH定義を安静時のみ採用するのか、運動誘発性の定義まで採用するのか、また、血行動態基準以外の自覚症状等の項目をどのような基準とするか、について慎重な検討が必要となる。

【解説】

指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCH、小児慢性特定疾患「肺動脈性肺高血圧症PAH（番号：83）」

歴史的に、指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCHの認定基準は、2014年に難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」がPH専門家の合議を経て厚生労働省に申請した。20歳以下の小児に関しては、日本小児循環器学会が小児慢性特定疾患「肺動脈性肺高血圧症PAH（番号：83）」の認定基準を設定し厚生労働省に確認をした。

一方、国際的には、ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2015発刊の後、第6回肺高血圧症ワールドシンポジウム（WSPH）（Nice 2018）にて肺高血圧症（PH）の診断と治療アップデートが議論され、議事録シリーズは2019年にEuropean Respiratory Journal誌上で公表された。WSPH2018の討議内容に関して議論が続けられた後、前回のガイドライン発刊から7年の歳月を経た2022年10月に「ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022」が上梓された。今後は「ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022」が国際的スタンダードとなる。このような状況の中、日本の指定難病の血行動態認定基準が国際的な定義と異なることは学術的活動においても不利益となり、臨床現場や教育現場においても混乱を招くことが予想される。

ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022における血行動態に基づくPHの定義

定義	血行動態の特徴
肺高血圧症（PH）	mPAP > 20 mmHg
前毛細血管性PH (Pre-capillary PH)	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
後毛細血管性PH (IpcPH: isolated post-capillary PH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
混合性毛細血管性PH (CpcPH: combined post- and pre-capillary PH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU
運動誘発性PH (Exercise-induced PH)	mPAP/CO slope between rest and exercise > 3 mmHg/L/min

CO: 心拍出量、mPAP: 平均肺動脈圧、PAWP: 肺動脈楔入圧、PVR: 肺血管抵抗、WU: Wood単位
mPAP > 20 mmHg、PAWP ≤ 15 mmHgであるがPVR ≤ 2 WUの患者は「unclassified PH（分類不能PH）」とする（門脈圧亢進症に伴うPAH等、高心拍出量の症例では該当することがある）。

指定難病PAHの血行動態認定基準を国際的なPHの定義であるmPAP > 20 mmHgに合わせることを妨げない事由

- （１） ESC/ERS PH診断と治療ガイドラインにおけるmPAP > 20 mmHgへの定義変更はPHの早期診断を目指したものである。わが国の指定難病も、そもそもは早期診断による適切な時期の治療介入を目指したものである。全ての症例が該当するわけではないが、早期からの治療介入が可能であれば重症化抑制や予後改善につながる病態の症例も存在すると考えられる。特に、SSc-PAHは予後不良なため、早期からの専門施設での病態評価が望ましい。
- （２） PHの一部の症例では、早期診断による治療介入が重症化抑制に有効であれば、PH進行に伴う治療薬剤の増加を抑制し、医療費の抑制につながる可能性がある。
- （３） 日本の認定基準をmPAP ≥ 25 mmHgのままにすると、世界に情報配信する時に支障がでる。日本だけPHの認定基準が異なるままでは世界での議論ができない。

- (4) mPAP > 20 mmHgへの定義変更により、肺高血圧発症リスクの高い小児（特発性PAH/遺伝性PAHの遺伝学的背景をもつ小児、先天性心疾患をもつ小児など）のスクリーニングおよび経過観察において、早期診断が可能となる。また小児肺高血圧は成人と発症特性が異なり、developmental lung disorders（肺の成熟過程が関与）を有する小児の診療においても、早期診断が可能となる。肺高血圧症の移行医療においては、小児慢性特定疾患「肺動脈性肺高血圧症PAH（番号：83）」が認可され、20歳の時点で治療を継続している場合、mPAPの値に関わらず「肺動脈性肺高血圧症（指定難病86）」に移行して治療を継続することが検討されるべきであろう。
- (5) PAHはmPAP > 20 mmHgでmPAP値の上昇に伴い年齢調整死亡率が増加する。特に心肺併存症（cardiopulmonary comorbidity）が併存している場合は予後の悪化が推定される。境界型（borderline）PAHでmPAP ≤ 20 mmHgのnon-PHと比較して予後が悪いことは、治療介入が必要であることを示唆している（Circulation 2016;133:1240–1248）。
- (6) オーストリアからborderline PHの生命予後に及ぼす影響を検討した論文が公表されている。安静時mPAP 17 mmHgおよび26 mmHgが予後に影響を与える閾値になっていた。Borderline PHは独立した予後規定因子であることが示されている（Am J Respir Crit Care Med 2018;197:509–516）。

指定難病CTEPHの血行動態認定基準を国際的なPHの定義であるmPAP > 20 mmHgに合わせることを妨げない事由

指定難病CTEPH認定基準をmPAP > 20 mmHgに変更することで、PHの程度は軽度であるが有症状であり、治療介入により臨床症状の改善が期待できる患者がいる。

- (1) mPAP 21～24 mmHg [従来はchronic thromboembolic disease (CTED)の呼称であったが、ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022ではchronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) with PHに含まれる]においても、運動制限ありなど有症状の場合には治療介入が有用な患者がいる（下記に日本からのエビデンスを挙げる）。
- (2) ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン 2022では、CTEPD without PHでも器質的肺血栓塞栓を軽減/除去することで臨床的改善が得られる場合には治療介入を考慮することも示唆されている。

（日本からのエビデンス）

日本の多施設レジストリ研究の結果から、CTEPH患者ではバルーン肺動脈形成術（BPA）によってborderline PHのレベルであるmPAP 22.5 ± 5.4 mmHgまで改善しても、WHO機能分類Ⅱ度の有症状患者は7割を超えていることが判明した¹⁾。また、BPA後にmPAP < 25 mmHgまで改善したCTEPH 249例に対して右心カテーテル留置下心肺運動負荷試験を行った結果、5割弱の症例で運動誘発性PHが確認された²⁾。BPA後にborderline PHに近いmPAP 25 ± 5 mmHgまで改善したCTEPH症例に対してsGC刺激剤を投与し、安静時だけでなく運動時の血行動態の改善が報告されている³⁾。これらの報告から、CTEPHに対して治療介入後mPAP < 25 mmHgを達成しても必ずしも正常化しているとはいえず、mPAP 21～25 mmHgで症状が持続している場合、治療対象となりうると推察できる。CTEDに対するBPAに関してはドイツと本邦から報告があり、いずれも10～15例と少数例ではあるが、院内死亡0例と合併症0～10%で、自覚症状・運動耐容能・安静時血行動態の改善だけではなく運動誘発性PHの改善を認めている⁴⁾。

1. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e004029.
2. Kikuchi H, Goda A, Takeuchi K, et al. Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2020; 56: 1901982.
3. Aoki T, Sugimura K, Terui Y, et al. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty – a randomized controlled study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29: 100579.
4. Inami T, Kataoka M, Kikuchi H, et al. Balloon pulmonary angioplasty for symptomatic chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension at rest. *Int J Cardiol* 2019; 289: 116-8.

(諸外国からのエビデンス)

CTEPHだけでなく、mPAP < 25mmHgのCTED症例でも、様々な治療介入によって労作時呼吸困難症状や低下した運動耐容能が改善することが報告されている。TaboadaらはCTED 42例に対して肺動脈血栓内膜剥離術を行い、40%の症例で合併症を認めたものの院内死亡0例で、有意な自覚症状とQOLの改善を認めたと報告している (*Eur Respir J* 2014; 44: 1635-45)。

指定難病PVOD/PCHの血行動態認定基準を国際的なPHの定義であるmPAP > 20 mmHgに合わせることを妨げない事由

ESC/ERS 2022 PH診断と治療ガイドラインでは、PVOD/PCHは1.5 静脈/毛細血管病変の明らかな特徴を示すPAH (PVOD/PCH病変を伴うPAH) に分類されている。「PVOD/PCH」が疑われる場合は遺伝学的検査が推奨されている。遺伝性PVOD/PCHの診断には*E/F2AK4*両アレルの変異の検出が必要になる。

- (1) PVOD/PCHに対する有効な治療は現時点では肺移植のみである。PAHに分類されても診断時年齢が若く、Kco (DLco/VA) の値が予想以上に低値の場合、*E/F2AK4*両アレルの変異の検出を含む遺伝学的検査が推奨される。遺伝的PVOD/PCHの要因ありと診断された場合には、borderline PHであっても、肺移植を含む治療をより早期かつ適切に進めていく必要がある。

次に、指定難病の血行動態認定基準を国際的PH定義に合わせるにあたって、慎重に検討すべきと考えられる事項を述べる。

指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCHの血行動態認定基準を国際的なPHの定義であるmPAP > 20 mmHgに合わせるにあたって検討すべきこと

- (1) PHの定義と指定難病の認定基準は同義ではない。別のものであるという理解の促進は必要である。
- (2) ESC/ERS 2022 PH診断と治療ガイドラインのPH定義の変更は、海外のPHレジストリから発出されたエビデンスに基づいている。すなわち、日本人でも欧州のPH定義を当てはめることが妥当であるかは今後の検証すべき課題である。
- (3) 安静時mPAP 20~25 mmHgであっても、PH専門施設への紹介、および、PH専門施設での適切な病態把握と治療適応の検討が望ましい。

- (4) mPAP 20～25 mmHgのborderline PAHへの治療介入により、予後を含む臨床的改善効果が得られるかどうかのエビデンスは確立されていない。よって、血行動態の認定基準が国際的PH定義に合わせて変更されたとしても、国際的PH定義を満たすことが治療開始基準と同義ではないことに注意が必要である。
- (5) 遺伝性PAHや膠原病性PAHなど安静時mPAP 20～25 mmHgでも治療介入した方が長期的な臨床病態や予後が改善できる症例もあると思われる一方、治療介入することによって却って病態悪化を招く症例もあると思われる。よって、指定難病の認定基準を変更するにあたっては、血行動態基準以外の重症度項目の認定基準をどのように変更するか、PHの基礎疾患病態に応じてどのように項目基準を調整するか、また、運動誘発性PHの定義をどのように認定基準に組み込むか、等を多角的に検討する必要がある。

資料2 全国 CCHS 医療カンファレンス 2023

CCHS ファミリー会主催で2023年11月26日に医療カンファレンスが開催され、本研究班においてAHS、CCHS に携わる6名の医師(全て本研究班の分担医師)が参加し、合同グループセッションを行った。患者、家族からのリアルな声を聞き取ることが出来た。



アン＆ロバート・リー・シカゴ子ども病院自律神経学センター
ノースウェスタン大学医学部小児科
(収録ビデオ及びオンラインにて参加)



デボラ・ウィーズマイヤー
先生
自律神経学センター長、教授



イリヤ・カイティン
先生
准教授



スーザン・スラッターリー
先生
准教授

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に
関する調査研究班



長谷川久寿先生
東京大学医学部小児科
小児呼吸器・アレルギー科
教授



賀茂一郎先生
千葉大学医学部小児科
呼吸器・アレルギー科
教授



山田洋輔先生
東京大学医学部小児科
呼吸器・アレルギー科
教授



堀田智美先生
東京大学医学部小児科
呼吸器・アレルギー科
教授



鈴木康之先生
東京大学医学部小児科
呼吸器・アレルギー科
教授



藤田大先生
日本小児科学会理事
東京大学医学部小児科
呼吸器・アレルギー科
教授

全国CCHS医療カンファレンス 2023開催概要

先天性中脳性低換気症候群(CCHS)は、脳の呼吸中枢に障害があり、眠ると呼吸ができなくなる難病です。CCHSファミリー会には115名の患者があり、60%は中学生以下の子ども達です。多くのCCHSの子ども達は気管切開をしており、生涯にわたり人工呼吸器が必要です。治療法はまだありません。CCHSは眠ったときだけでなく、起きているときに呼吸が弱くなります。重度の場合、人工呼吸器を全く外せない子どももいます。CCHSが致命的と言われる理由のひとつに「呼吸が苦しいこと、気づかないこと」があります。起きているとき(人工呼吸器に頼らない状態において)呼吸が弱くなった場合、苦しさを感じにくいのです。例えば、学校の授業中、ネットやテレビを視聴中、車に乗車中、標高が高いところ、プールで息を止めているときなど、(血中の二酸化炭素が異常値に至っても)本人は苦しさを伝えることができず、周りの人からも分かりにくい特殊な病気です。故に、人工呼吸器の使用、常時の管理体制が必要になります。

CCHS には「様々な自律神経系の症状、合併症」があり、本人を苦しめています。



