

# I. 総合研究報告



**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。

2020 年～2022 年度における対象疾患は以下の 7 つの難治性呼吸器疾患（指定難病）である。

- (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)

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、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た。「リンパ脈管筋腫症(LAM) 診療の手引き 2022」「睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診療ガイドライン 2020」「 $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠乏症 診療の手引き 2021」「慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH) 診療ガイドライン 2022」「肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症(PVOD/PCH) 診療ガイドライン 2022」を作成し、さらにスマートフォンアプリ「肺高血圧症診療ガイドライン 2022」の作成と無料配付を行った。

AMED 事業と連携し、対象疾患に関する研究を実施した。特に日本肺高血圧・肺循環学会の JAPHR レジストリー、希少肺疾患登録制度・難病プラットフォームなど研究班活動を通じて構築した疾患レジストリーでの患者登録の推進、レジストリーを利活用した新規治療の臨床試験を行い、試験結果を基とした新規治療薬保険収載、さらにその結果を受けたガイドラインの改訂など、医学・医療の進歩に貢献した。

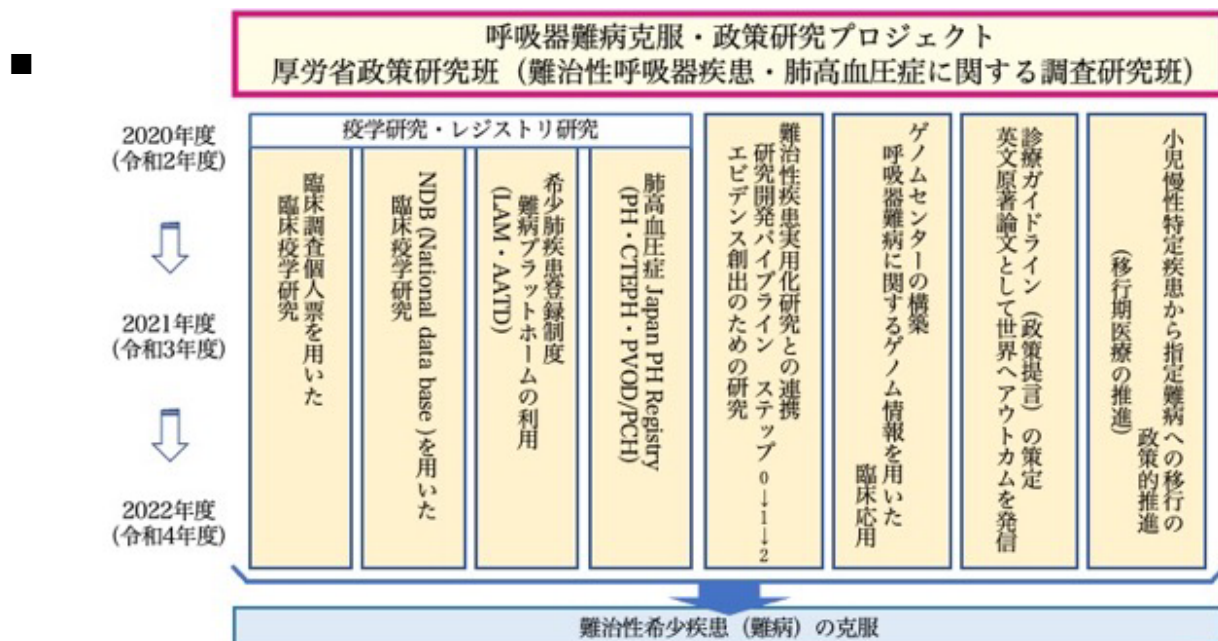
関連学会である日本呼吸器学会、日本肺高血圧・肺循環学会、日本循環器学会、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会、日本呼吸器外科学会、日本小児科学会と連携し、医学・医療の進歩に合わせ、難病医療の向上を図った。同時に、国民調査や患者会との連携によるアンメットニーズの確認、市民公開講座や学会での合同シンポジウムにより、国民に対する継続的な普及・啓発活動など専門家としての継続討論を進めた。以上を総括すると本研究期間において、「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、期待された「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」の実践に役立つ研究を実施した。

**【研究分担者】（五十音順）**

阿部 弘太郎 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 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 センター長  
大郷 剛 国立循環器病研究センター 病院・心臓血管内科部門 部長・医長  
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 医師  
葛西 隆敏 順天堂大学大学院医学研究科 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 病院手術・集中治療部 統括部長  
 鈴木 拓児 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 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 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 循環器内科学 教授  
 陳 和夫 日本大学医学部内科学系睡眠学分野 睡眠医学・呼吸管理学講座 教授（研究所）  
 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 特任教授  
 辻野 一三 北海道大学大学院医学研究院 内科学講座 特任教授  
 寺田 二郎 千葉大学真菌医学研究センター 特任教授  
 富井 啓介 神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科 副院長・呼吸器内科部長  
 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 東京女子医科大学足立医療センター 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 小児科 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 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

2020 年度(令和 2 年度)～2022 年度(令和 4 年度) 研究全体の流れ図



AMED 事業との連携

- 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）
- 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）

●患者レジストリ Japan PH Registry を利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）

●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）

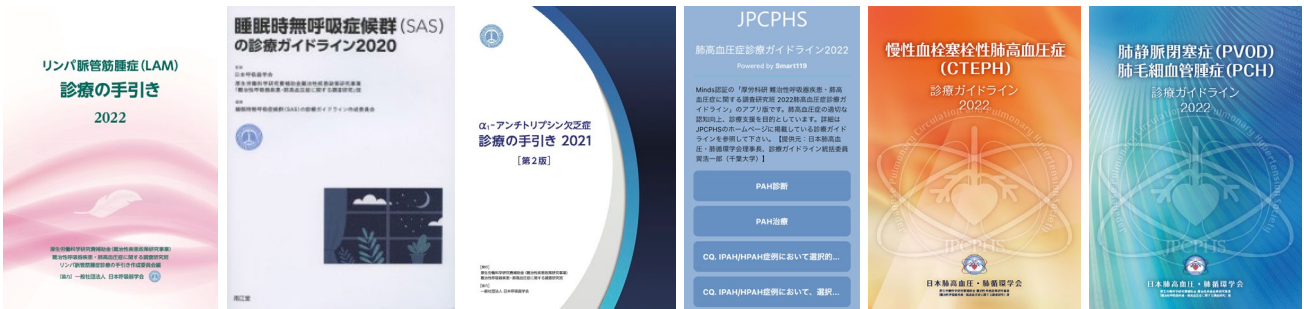
●慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺動脈バルーン形成術の医療の質評価及びフィードバックシステムを構築する社会実装研究（研究代表者：小川久雄）

●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）

●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）

■本研究班活動により策定・改訂した診療ガイドライン・診療の手引きの一覧を示す。

- リンパ脈管筋腫症(LAM) 診療の手引き 2022  
([https://www.jrs.or.jp/activities/guidelines/file/LAM\\_GL%202022.pdf](https://www.jrs.or.jp/activities/guidelines/file/LAM_GL%202022.pdf))
- 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診療ガイドライン 2020  
([https://www.jrs.or.jp/publication/file/guidelines\\_sas2020.pdf](https://www.jrs.or.jp/publication/file/guidelines_sas2020.pdf))
- α1-アンチトリプシン欠乏症 診療の手引き 2021  
([https://www.jrs.or.jp/publication/file/a1\\_2021.pdf](https://www.jrs.or.jp/publication/file/a1_2021.pdf))
- 肺高血圧症診療ガイドライン 2022（アプリ版）  
AppStore： <https://letterpress.co.jp/url/mHJ2ET>  
GooglePlay： <https://play.google.com/store/apps/details?id=biz.smart119.jpccphs>
- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH) 診療ガイドライン 2022  
([http://jpcphs.org/pdf/guideline/cteph\\_guideline2022.pdf](http://jpcphs.org/pdf/guideline/cteph_guideline2022.pdf))
- 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症(PVOD/PCH) 診療ガイドライン 2022  
([http://jpcphs.org/pdf/guideline/pvodpch\\_guideline2022.pdf](http://jpcphs.org/pdf/guideline/pvodpch_guideline2022.pdf))



その他出版物・文書

- 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」ERS 出版 2020
- 青黛による薬物・毒物誘発性肺高血圧症に関するステートメント  
([http://www.jpccphs.org/pdf/index/statement\\_20220114.pdf](http://www.jpccphs.org/pdf/index/statement_20220114.pdf))



薬による薬物・毒物誘発性肺高血圧症に関するステートメント

日本肺高血圧・肺動脈性肺高血圧症学会  
慢性血栓塞栓性肺高血圧症学会（慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する国際研究班）  
日本呼吸器学会  
国立循環器病研究センター 中部 高血圧・循環器科  
東京医科大学循環器内科 内務 循環器科

【目的】  
薬物による薬物・毒物誘発性肺高血圧症のメカニズムや治療が不明な点が多いため、本ステートメントを策定する。本ステートメントは、(1) 肺高血圧症の診断、(2) 薬物・毒物誘発性肺高血圧症の病態を解明し、(3) ステロイドや免疫抑制剤の使用を決定するための指針を提供することを目的とする。本ステートメントは、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診断と治療に関する国際研究班の報告に基づき、最新の知見を反映し、特に肺高血圧症の予防（薬物誘発）が重要であること、second hit として発症する可能性があること、また、さまざまな薬剤が関与していること、を考慮して策定された。

肺高血圧症の定義  
薬物による薬物・毒物誘発性肺高血圧症は、肺高血圧症（pulmonary hypertension: PH）の1つの病態ではなく、肺動脈圧の上昇を伴う肺動脈の病態である。肺高血圧症の診断は、右心カテーテル検査による肺動脈圧測定（JVP値、以上で PH と診断される。平均肺動脈圧 JVP > 35mmHg の状態を肺高血圧症と見なされるべきではない。）による。

参考文献  
1. Shimizu S, Whalen D, Cohen RA, et al. Hemodynamic definition and optimal clinical identification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2018;31(12):1700333.

肺高血圧症の診断と治療  
薬物誘発性肺高血圧症に関する国際研究班（2018年）にて策定された肺高血圧症の診断と治療に関する最新の知見を反映し、薬物・毒物誘発性肺高血圧症を予防し、PHの病態を改善するための指針を提供する。本ステートメントは、(1) PHの診断と治療、(2) PHの病態を改善するための治療（薬物誘発性肺高血圧症）に関する最新の知見を反映し、特に肺高血圧症の予防（薬物誘発）が重要であること、また、さまざまな薬剤が関与していること、を考慮して策定された。

## 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」は、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（ $\alpha_1$ -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)  $\alpha_1$ -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）

関連疾患として、8) 末梢性肺動脈狭窄症（PPS）、9) 成人発症ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、10) Birt-Hogg-Dubé（BHD）症候群を含める。

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 に含まれるため、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。

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する。

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
- (2) レジストリの構築、ゲノム情報を含むレジストリ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発活動、患者会との連携
- (5) 呼吸器難病重症例に対する肺移植医療についての実施状況・改善効果の把握
- (6) 疾患や重症度診断・治療効果評価における AI（deep learning）技術を用いた画像・機能解析の応用

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とっている。

さらに、医療の進歩に伴い、小児期発症慢性疾患の成人移行患者を成人科で診療する「移行期医療」について厚生労働省の 2015 年「小児慢性特定疾患移行期医療支援モデル事業」、2018 年「移行期医療支援に関する

る通達」といった方針に則り、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、移行期医療の推進も行うこととした。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・確立を目指した。

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。

各疾患に対する具体的な研究計画として、以下を挙げた。

1) リンパ脈管筋腫症（LAM）（指定難病 89）

1-1. 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。

1-2. 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、医療関係者、患者、国民への啓発活動を行う。

1-3. 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（<http://lamaatd.com/>）を利用したレジストリシステムの構築と維持、患者登録可能施設での倫理審査認可、患者レジストリを促進する。

1-4. 2016 年公開済みの ATS/JRS 合同の診療ガイドラインを基に日本語版ガイドライン・診療の手引きを作成する。

2) 肺胞低換気症候群（AHS）（指定難病 230）

2-1. 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。

2-2. CCHS 診療ガイドライン策定を目指す。

2-3. CCHS 移行期（トランジション）医療の手引き策定を目指す。

2-4. 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。

3)  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症（AATD）（指定難病 231）

3-1.  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症（AATD）に対する補充療法に関して、Alpha-1 MP (Prolastin<sup>®</sup>-C)の保険収載、未確認である長期安全性の検討など、AATD 診療ガイドライン策定に貢献するエビデンスの創出を目指す。

3-2. LAM と同様、希少肺疾患登録制度（<http://lamaatd.com/>）を利用したレジストリシステムの促進。

3-3. 2016 年策定した「AATD 診療の手引き」の改訂。

4) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）（指定難病 86）

4-1. 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。

4-2. 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。

4-3. JACPHR（先天性心疾患に伴う肺高血圧症）レジストリの開始と推進。

5) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）（指定難病 88）

5-1. 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。

6) 肺静脈閉塞症、肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）（指定難病 87）

3-1. PVOD/PCH 診療ガイドライン改訂を目指す。

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

7-1. 海外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。

7-2. レジストリ構築のために必須の HHT 遺伝子診断の保険収載と、日本での統一したゲノム解析システムの構築。

8) 上記の対象疾患に対して、疾患横断的な以下の取り組みを行う。

8-1. 最重症・終末期の治療となる肺移植医療についての実施状況・改善効果の把握。

8-2. 診断や重症度・治療効果評価における AI 技術を用いた画像・機能解析の適用と臨床応用に取り組む。

8-3. 呼吸器難病の重症化に伴い生じる呼吸不全に対して、在宅ケアに関する実態調査を呼吸器学会、呼吸器財団と共同して行う。

8-4. 学会との合同シンポジウムや市民公開講座を通じた啓発活動。

（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

対象疾患全般について、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。特に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を利用したデータベースの利活用を継続した。

### (1) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

1-1. LAM 診療診療の手引き；第一部は2編のATS/JRS 合同ガイドラインの日本語訳(ATS 承諾済)、第二部は Expert オピニオンとして、最新情報、日本の状況に合わせた記述、システマティックレビューを含む難病情報の政策関連情報で構成した。

1-2. 疾患レジストリ；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』の設計と構築」と連携し希少肺疾患登録制度を利用して構築。現在維持・継続中で現在 14 施設が登録され、令和 4 年時点、診療情報は計 38 人分登録。

1-3. 指定難病患者データベース疫学研究；2019 年に利用申請、2020 年利用承認、同年 10 月にデータ提供を受けた。4 つのクラスターを同定し mTOR 阻害剤の開始時期の判断に有用な情報を得た。(Hayashida M, et al. *Respir Investig.* 2022;60(4):570-577)

1-4. LAM 肺組織から LECs 分離、初代培養系を確立した検討；VEGF-D/VEGFR-3 シグナル伝達と VEGF-D/ integrin  $\alpha 9$  シグナル伝達の両者を介しリンパ管新生が誘導される。(Nishino K, et al. *Sci Rep* 2021;11:8406)

1-5. mTOR 阻害剤に関する医師主導試験(MLSTS)；肺野濃度のヒストグラム解析はシロリムス治療効果判定の有用な指標となり得る。(Ko Y, et al. *Heliyon.* 2020;6(2):e03345)

1-4. 気胸に対する全胸膜カバリング術が有用かどうか systematic review；リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis: 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？(林田美江ら, 日呼吸誌 2020;9:151-9)

1-5. 患者会 (J-LAM の会)；患者向けの公開講座として、J-LAM の会主催でオンラインフォーラムに研究分担者が LAM 治療に関する講演を行った。(令和 2 年 10 月 11 日, 令和 4 年 5 月 29 日)

### (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；AHS は睡眠時無呼吸症候群 (SAS) と病態が大きく重なるため、AHS の診療において SAS の診療指針作成は重要となる。日本呼吸器学会と本研究班監修の下「睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診療ガイドライン 2020」を作成し出版、Minds 認証、英文誌(Akashiba T, et al. *Respir Investig.* 2022;60(1):3-32)へ公開し、関連学会でシンポジウムを行い広く啓発に努めた。

2-2. 移行期医療へ向けた啓発活動；AHS に含まれる病態である 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模索中である。関連診療科への啓蒙・啓発活動を継続し、小児科への啓発として、第 124 回日本小児科学会学術集会(2022 年 4 月福島)総合シンポジウム「小児医療の各分野における移行期医療の取り組み」、成人診療科への啓蒙として、第 30 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会(2021 年 3 月京都)共同企画ワークショップ「先天性中枢性肺胞低換気症候群(CCHS)と指定難病肺胞低換気症候群」、第 47 回日本睡眠学会学術集会 (2022 年 6 月京都)シンポジウム「移行期医療としての難病指定肺胞低換気症候群の診断と治療」などで発表した。

2-3. CCHS の診断には PHOX2B 変異の同定が重要である。成人 late-onset CCHS においても PHOX2B 変異を認めることを pooled analysis において認めた。(Hino A, et al. *J Clin Sleep Med* 2020;16:1891-1900)

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た。2022年12月時点で3例実施済みであり、いずれも臨床経過良好である。第一例については症例報告を行った。(Yamada Y, et al. *Pediatr Int* 2022;64(1):e14915)

2-5. 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。

### (3) $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

3-1. AAT 補充療法の長期安全性；2021年7月にAATD患者に対して Alpha<sub>1</sub>-Proteinase Inhibitor, Modified Process (Alpha-1 MP)による補充療法が保険収載された。また人道的見地に基づいた安全性確認のための拡大治験が実施され、長期投与に関する安全性調査を実施した。重症有害事象は認められたが治療薬との関連性は無いと判断され、安全性と認容性が確認された。(Seyama K, et al. *Respir Investig.* 2022;60(6):831-839)

3-2.  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) 診療の手引き改訂；2021年にAAT補充療法が保険適応となり、AAT製剤の製造販売が開始されることを受け、2021年に診療の手引きの改訂を行い、日本呼吸器学会員限定でWeb公開していた。2023年1月に会員限定を解除し、非会員以外でも閲覧可能とした。また2022年に改訂された慢性閉塞性肺疾患(COD)診断と治療のためのガイドライン第6版2022においてAATDについて詳述が付録として追記された。

3-3. 疾患レジストリ； $\alpha_1$ -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登録再開後登録が始まり、令和4年現在登録症例数は3例である。

3-4. 英国UKバイオバンクデータを用いた国際共同研究；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。UKバイオバンクの遺伝子データ約45万人より同定されたPI\*ZZキャリア140例の90%以上がAATDと未診断であった。未発症症例においても遺伝子型決定PI\*ZZ遺伝子型の特定は、禁煙などの予防介入により発症予防に繋がる。(Nakanishi T, et al. *Eur Respir J* 2020;56:2001441)

### (4) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

4-1. 肺高血圧症診療ガイドライン アプリ版；千葉大学、日本肺高血圧・肺循環学会の協力の基、5つの診療ガイドラインを発売しているが、2022年にアプリ版を開発し、無料公開した。5つの診療ガイドラインとは以下の通りである。呼吸器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(IPAH/HPAH) 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、肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症(PVOD/PCH) 診療ガイドライン。iOS版とAndroid版があり、それぞれのApp Storeにて入手可能である。

4-2. AMED研究と連携した難病政策研究；以下の4つのAMED研究と連携し研究を実施した。

●全国患者レジストリ Japan PH Registry のデータを利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 のデータを利活用し、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している。

●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 のデータを利活用し、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である。当研究班の分担研究者が参加している。

●患者レジストリ Japan PH Registry を利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である。抗 IL-6 受容体抗体の有用性に関する検討である。当研究班の分担研究者が参加している。

●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している。小児から成人への移行期医療も見据えている。

4-3. PAH 患者の QOL；JAPHR を利用して、肺高血圧症患者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。

4-4. 肺胞マクロファージの Regnase-1 による制御機構；Regnase-1 に着目し、肺高血圧症患者の血液細胞における Regnase-1 遺伝子の発現量を解析した。マウス実験により肺胞マクロファージにおける Regnase-1 が PAH 病態を負に制御していると示した。(Yaku A, et al. Circulation. 2022;146(13):1006-1022)

4-5. 門脈肺高血圧症 (PoPH) の病態；門脈圧亢進症は PAH 併存症の一つであり、PoPH (門脈圧亢進症に伴う PAH) という一群を作る。JAPHR レジストリから PoPH の治療実態および予後について検討した。(Tamura Y, et al. Circulation Reports 2022;4:542-549.)

4-6. 門脈肺高血圧症 (PoPH) の病態；2013 年にレジストリに新規登録患者 36 症例、登録更新患者 46 例の前向き観察(Study 1)と千葉大学症例 11 例の後方視的観察 (Study 2)の報告。PoPH 群は I/HPAH 群と比較して、COs および心係数 CIs の高値 PVR の低値、より良い運動耐用能を有していた。(資料 5)

4-7. 日本における PH 患者特性の変化；JAPHR 登録患者において 2008～2015 年登録の患者 316 名と、2016～2020 年の登録患者 315 名を比較し、診断時年齢の高齢化、平均肺動脈圧の低下が認められ、より軽症で診断されていることが推定された。(Tamura Y, et al. JACC Asia. 2022 May 17;2(3):273-284)

4-8. JAPHR 登録患者の国際標準リスク評価指標(French risk stratification score) ；JAPHR 登録患者 108 例の French risk stratification score を適用した。Score0～4 が 21.3%、31.5%、32.4%、13.0%、1.9%存在した。(Tamura Y, et al. BMC Pulm Med 2021;21:28)

4-9. 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症(R-PH)患者の PAH 薬物療法； R-PH 患者を対象とした多施設前向きレジストリーよりリアルワールドデータ分析の報告。診断後早期治療例は、晩期また無治療例よりも予後が良好であった。PAH 治療薬反応例は軽度換気障害群で多かった。(Tanabe N, et al. Circ J. 2021;85(4):333-42)

4-10. 前毛細血管性肺高血圧症の新定義；第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウム(2018 年ニース)で提唱された新基準に基づく臨床的特徴、予後の調査を行った。前毛細血管性肺高血圧症に該当した大部分は 3 群または 4 群肺高血圧症。予後は様々で背景疾患に依存した。(Yamamoto K, et al. BMC Pulm Med 2021;21:260)

4-11. 青黛 [Qing-Dai] による薬物誘発性肺高血圧症；潰瘍性大腸炎の未承認治療薬青黛 [Qing-Dai] による薬物・毒物誘発性肺高血圧症の発症機序に関し報告した。(Masaki T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Mar 16;118(11):e2023899118)

4-12. 青黛による薬物・毒物誘発性肺高血圧症に関するステートメント；上記の報告を受け、難治性疾患政策研究事業、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(金井隆典班長[慶應義塾大学医学部内科学])より依頼をがあり「青黛による薬物・毒物誘発性肺高血圧症に関するステートメント」を当該研究班と日本肺高血圧・肺循環学会の共同ステートメントとして公開した。

4-13. 夜間睡眠中低換気と肺高血圧症の関連；肺移植待機中の PAH 患者においては、夜間睡眠中のみ高 CO<sub>2</sub>血症を来すことを高値に認め、血行動態に関与している可能性が示唆された。(Nakatsuka Y, et al. PLoS ONE 2020;15:e0227775)

## (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；日本肺高血圧・肺循環学会の協力の基、診療ガイドラインの改訂を行い「慢

性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）2022 診療ガイドライン」を出版した。2018 年に本研究班が作成した CTEPH 診療ガイドライン(初版)では、CQ として PEA、BPA、リオシグアトによる肺血管拡張療法の 3 つの治療の有効性について推奨文を作成した。今回、2021 年セレキシパグ国内第 3 相試験の結果が European Respiratory Journal 誌に掲載（筆頭著者：大郷剛）されたことを受け、CTEPH に対するセレキシパグの有効性に関してシステマティックレビューを追加した。

5-2. AMED 研究と連携した難病政策研究；以下の 3 つの AMED 研究と連携し研究を実施した。

●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）CTEPH AC Registry

●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）

5-3. CTEPH 患者におけるセレキシパグ；PGI2 受容体作動薬であるセレキシパグは PAH に対して保険承認されている。多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験を 78 名の PEA 非適応、ないしは PEA/BPA 後の遷延性肺高血圧症を呈していた患者を対象とし有効性を検討した。(Ogo T, et al. Eur Respir J 2022;60:2101694)

5-4. 腸内微生物叢の変化と炎症の関連；病因は、慢性炎症に関連しているとされ、CTEPH 患者の腸内微生物叢に関しても関連が示唆された。(Ikubo Y, et al. BMC Pulm Med. 2022;22:138)

5-5. BPA により肺血行動態が正常化した CTEPH 患者の QOL を emPHasis-10 を用いて評価した。QOL は運動能力や酸素使用とは関連していたが肺血行動態とは関連低かった。(Sakamoto H, et al. J Am Heart Assoc. 2022;11(17):e026400)

5-6. PAH と CTEPH における予後因子としての混合静脈血酸素分圧；血管拡張療法中の患者の予後調査より、混合静脈血  $O_2$  (PvO<sub>2</sub>) が予後に寄与していた。(Nagata J, et al. BMC Pulm Med. 2022;22:282)

## (6) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

6-1. 診療ガイドライン改訂(PVOD/PCH 診療ガイドライン 2022)；2017 年に本研究班と日本肺高血圧・肺循環学会が協力して発刊した「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 認証済)について、第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウム(2018 年ニース)において、PAH と PVOD/PCH に関する疾患概念の変更・提案も踏まえた改訂を行った。前版作成時は、PVOD/PCH は PAH とは異なる独立した疾患単位であったが、静脈/毛細血管病変は前毛細管性病変から連続しうる病変と提案しているため従来 PAH と診断していた症例の中にも、静脈/毛細血管病変は混在していると考えられ、逆に、従来 PVOD/PCH と診断していた症例の中にも、前毛細管性病変（肺動脈病変）が混在していると考えられた。さらに、本改訂において Grade system に準じたシステマティックレビューを実施した。

## (7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT)

7-1. 遺伝子診断の標準化；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り常染色体優性遺伝する。既知の原因遺伝子である *ENG*、*ACVRL-1*、*ALK-1*、*SMAD4* さらに鑑別診断として *BMPR2* 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。

7-2. 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実施可能となった。全国規模での検索体制構築について、進展が観られた。

7-3. 臨床調査個人票を用いたはじめての病態解析を行い、肺動静脈瘻の合併頻度が欧米からの既報に比較して高いなどの本邦の HHT 患者の臨床的特徴を明らかにした。

## (8) その他

8-1. 新規定量的画像解析法の開発；疾患や重症度診断・治療効果評価における AI 技術の応用を進め、画像定量的解析ソフトウェアを開発した。(Handa T, et al. Ann Am Thorac Soc. 2022;19(3):399-406) 他には CTEPH における 2 層検出器スペクトラル CT を用いた右室細胞外容積の検討 (Yamasaki Y, et al. Radiology 2021;298:589-596)、右心カテーテル検査で得られる右室肺動脈カップリング指標の有用性などの検討を行った。(Nakaya T, et al. Pulm Circ 2020;10:2045894020957223)

8-2. 小児患者への生体肺移植療法；末期呼吸不全患者への治療法としての肺移植について、小児への生体肺移植において、生体区域肺移植の有用性を検証し、胸腔の小さい患者に有効であることが示された。(Nakajima D, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022 Aug 6:S0022- 5223(22)00828-5)

8-3. 市民公開講座；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する市民公開講座を 2022 年 11 月 Web 開催した。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。

## D. 考察

### ■ガイドライン・治療指針の策定・改訂

#### (1) LAM

ATS/JRS 合同ガイドラインが 2016/2017 年に作成済みだが、英文誌公開のため国内での認知度に問題があった。診療ガイドライン更新に先立ち日本語版診療の手引きの意義が大きいと考え「リンパ脈管筋腫症診療の手引き 2022」を作成し、日本呼吸器学会 HP で一般公開した。第一部を学会の許諾を得た上で 2 編の ATS/JRS 合同ガイドラインの日本語訳、第二部を最新の情報や日本の状況に合わせた記述、難病情報などの制作関連情報を Expert オピニオンとして構成した。

#### (2) AHS

AHS 診療ガイドラインの作成には至っていないが、関連疾患である睡眠時無呼吸症候群(SAS)についてガイドライン改訂を行い、Minds 認証、国際誌への公開など取り組んだ。また病態が AHS に含まれる先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome:CCHS) については診療ガイドライン策定済み(平成 27 年)である。今後、移行期医療も念頭に小児 CCHS と診断基準・疾患概念、重症度などの整理・統一について取り組み、診療ガイドライン作成を目指す。

#### (3) $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

2021 年 AAT 補充療法の保険収載を受け、「AATD 診療の手引き」の改訂を実施した。1 年間は日本呼吸器学会員限定で、日本呼吸器学会 HP で公開し 2022 年から非学会員、一般の方も閲覧可能として啓発に努めた。

#### (4) 肺高血圧症関連 3 疾患 (PAH・CTEPH・PVOD/PCH)

千葉大学、そして日本肺高血圧・肺循環学会の協力の基、5 つの診療ガイドラインのスマートフォンアプリ版「肺高血圧診療ガイドライン 2022」を公開して啓発活動に寄与した。また、新規治療薬のエビデンス公開や保険収載、さらに第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウム (208 年ニース) の疾患概念の変化にも対応する形で診療ガイドラインの改訂を行い「慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 2022 診療ガイドライン 2022」「PVOD/PCH 診療ガイドライン 2022」の 2 つの改訂版を作成し公開した。

#### (5) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT)

HHT 診療ガイドラインの作成には至っていないが、臨床調査個人票を用いた検討を行い、難病の基準について検討した。

### ■対象疾患の定義・重症度分類

厚生労働省の医療均てん化の取り組みと連動し、対象疾患について、重症度分類の見直し・疾患定義の見直しに関する議論を行った。

#### 1) 2021 年度班会議 (資料 1)

- i) 肺高血圧症関連 3 疾患 (PAH、CTEPH、PVOD/PCH) (資料 1 ①)
- ii) LAM (資料 1 ②)
- iii) AHS/CCHS (資料 1 ③)
- iv) HHT (資料 1 ④)

#### 2) 2022 年度班会議

- i) 肺高血圧症関連 3 疾患 (PAH、CTEPH、PVOD/PCH) に関して；「欧州循環器学会・欧州呼吸器学会(ECS/ERS)合同 肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2022 (Eur Heart J. 2022;43:3618-31) の推奨は日本の臨床に落とし込めるか？」(資料 2)
- ii) 肺胞低換気症候群(AHS)に関して；肥満低換気症候群の取扱、移行期医療を念頭においた CCHS の取扱、診断病名変更提案 (資料 3)

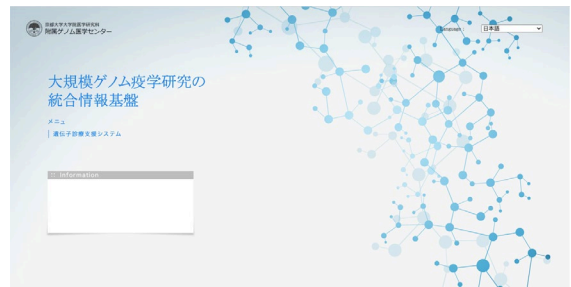
### ■レジストリシステムの構築と運用

(1) リンパ脈管筋腫症 (LAM) と  $\alpha_1$ -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による LAM および AATD の登録制度を継続運用している。

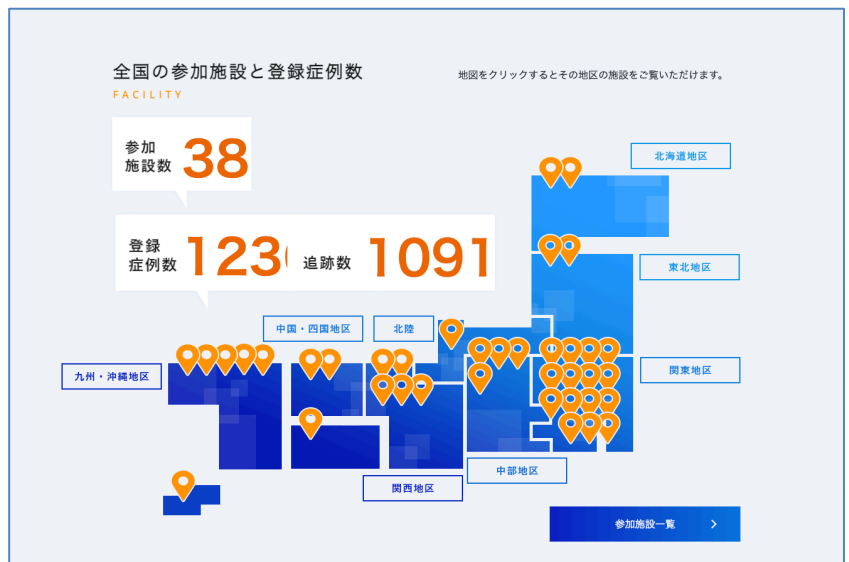
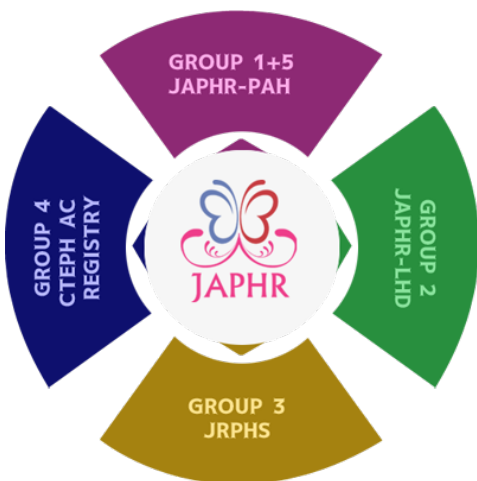


## 難病プラットフォーム Rare Disease Data Registry of Japan



(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 Registry 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、さらに昨年度、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。



(3) 肺胞低換気症候群 (AHS) とオスラー病 (HHT)

レジストリ構築については進捗が見られていないが、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

従来実施出来ていなかった臨床調査個人票を用いたデータベース検討を、令和3年にLAMとHHTについて実施した。

(1) LAM；平成28年の更新申請データ（432症例、肺移植対象28例を含む）は医療受給者証所持者数に対する割合が55%に相当した。欠測値が多く、臨床症候に関しては回答率が99%と高かった。同データを用いたクラスター解析を実施した。結果を英文誌に公開した。(Hayashida M, et al. *Respir Investig.* 2022;60(4):570-577.)

(2) HHT；平成29年のデータとして257例、医療受給者証所持者数に対する割合が58%に相当するデータを提供受け解析を実施した。

これらの検討から、指定難病患者データベースの提供趣旨と個人情報保護の規定のため、最小集計単位の原則等の制約が課題として指摘された。同時に、横断研究しか実施出来ない点も今後の課題と考えられた。

さらに2021年～2022年度、臨床調査個人票の新様式案について研究班として協力し確認作業と修正提案を行った。2021年度にAHS、AATD、HHT、2022年度にLAM、PAH、CTEPH、PVOD/PCHと、対象7疾患の全てについて新様式の確認と修正作業を完了した。

## ■疾患情報の提供

当研究班の独自ホームページ(<http://irdph.jp/index.php>)を作成して、最新情報の公開と啓発活動に努めた。特に肺移植などの情報について、情報の更新を行った。

厚生労働科学研究費補助金 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

当研究班は下記疾病を調査研究対象としております

<b>PAH</b> 肺動脈性肺高血圧症	<b>CTEPH</b> 慢性血栓塞栓性肺高血圧症	<b>PVOD/PCH</b> 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症	<b>HHT</b> オスラー病	
<b>LAM</b> リンパ脈管筋腫症	<b>AHS</b> 肺胞低換気症候群	<b>AATD</b> α1-アンチトリプシン欠乏症	<b>LCH</b> 成人型ランゲルハンス細胞組織球症	<b>肺移植</b>
<b>&gt;LINK</b>	研究班事務局 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学			



## 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。3 年間の研究機関を総括した上で、さらに令和 5 年度以降の班研究に引き継ぎ、「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、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

「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 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症の重症度分類に関する審議事項(R3年度班会議議事録)

① 肺高血圧症関連3疾患 (PAH、CTEPH、PVOD/PCH)

肺高血圧症 (PAH, CTEPH, PVOD) の現行の重症度分類、新規の重症度分類の提案と適応例が示された。

・ポイントとして

以前は全例が助成対象であった肺高血圧症であるが、近年は異なる。

肺の微小血管病変の程度は、平均肺高血圧値と必ずしも比例関係にあるわけではないため、薬物治療で長期に改善が得られている症例でも肺血管病変は重症であった症例も報告されており、平均肺高血圧のみの評価で分類することはできない。

肺高血圧症3疾患における現行の重症度分類(新規・更新時)は、疾患により、また新規・更新時により異なりPVODは前治療ありも許容され、CTEPHではstage2以上で給付対象となる。手術実施例への薬物療法に関する配慮がある。

PAH 新規、更新 重症度分類

更新時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心臓数 (CI)	肺血管拡張薬使用	更新時	自覚症状	心工一検査で右心不全(肺動脈圧) (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage1	WHO-PH/NHAIA-II	mPAP ≥ 25 mmHg	使用なし	使用なし	Stage1	WHO-PH/NHAIA-I-II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
Stage2	WHO-PH/NHAIA-III	mPAP ≥ 40 mmHg	使用なし	使用なし	Stage2	WHO-PH/NHAIA-I-II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
Stage3	WHO-PH/NHAIA-IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage3	WHO-PH/NHAIA-I-II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
Stage4	WHO-PH/NHAIA-IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage4	WHO-PH/NHAIA-III-IV	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage5	WHO-PH/NHAIA-IV	mPAP ≥ 40 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage5	WHO-PH/NHAIA-IV	TRPG < 40 mmHg	使用あり

PVOD/PCH 新規、更新 重症度分類

更新時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心臓数 (CI)	肺血管拡張薬使用	更新時	自覚症状	心工一検査で右心不全(肺動脈圧) (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage1	WHO-PH/NHAIA-I-II	mPAP ≥ 25 mmHg	使用なし	使用なし	Stage1	WHO-PH/NHAIA-I-II	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage2	WHO-PH/NHAIA-I-II	mPAP ≥ 40 mmHg	使用なし	使用なし	Stage2	WHO-PH/NHAIA-I-II	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage3	WHO-PH/NHAIA-I-II	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage3	WHO-PH/NHAIA-I-II	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage4	WHO-PH/NHAIA-III-IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage4	WHO-PH/NHAIA-III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage5	WHO-PH/NHAIA-IV	mPAP ≥ 40 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage5	WHO-PH/NHAIA-IV	TRPG < 40 mmHg	使用あり

CTEPH 新規、更新 重症度分類

更新時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	肺血管拡張薬使用	更新時	自覚症状	心工一検査で右心不全(肺動脈圧) (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage1	WHO-PH/NHAIA-I-II	mPAP ≥ 25 mmHg	使用あり	Stage1	WHO-PH/NHAIA-I-II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
Stage2	WHO-PH/NHAIA-III	mPAP ≥ 25 mmHg	使用あり	Stage2	WHO-PH/NHAIA-III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
Stage3	WHO-PH/NHAIA-III	mPAP ≥ 25 mmHg	使用あり	Stage3	WHO-PH/NHAIA-III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
Stage4	WHO-PH/NHAIA-III-IV	mPAP ≥ 25 mmHg	使用あり	Stage4	WHO-PH/NHAIA-III-IV	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
Stage5	WHO-PH/NHAIA-IV	mPAP ≥ 30 mmHg	使用あり	Stage5	WHO-PH/NHAIA-IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用あり

<新分類の提案>

・以上を踏まえ、関連3疾患 PAH、CTEPH、PVODで、さらに新規・更新の共通の統一した重症度分類として新分類案が提案された。基本的に WHO 分類に応じる形とし、mPAP や CI なども含む基準とし、Stage3 以上を給付対象とした。

PAH CTEPH PVOD/PCH 新規、更新共通重症度分類(案)

Stage	WHO	mPAP	CI	治療
1	I			
2	II			HOT/肺血管拡張薬/BPA/PEA 施行予定がない。
3	II		2.5Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 以下	HOT/肺血管拡張薬使用中または肺血管拡張薬/BPA/PEA 施行予定。
4	III	40mmHg以上または TRPG60mmHg以上	2Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 以下	静注、皮下注薬使用中
5	IV			

解釈  
WHO機能分類が基本  
WHOIIは、治療にかかわらずStage 1  
WHO 2, 3は、mPAP CI 治療がより重症の場合、その重症度分類とする

PAH CTEPH PVOD/PCH 新規、更新共通重症度分類(辻野先生案)

Stage	WHO機能分類	mPAPまたはTRPG	CI	治療
1	I			
2	II			肺血管拡張薬/BPA/PEAによる治療を受けておらず、その予定もない。
3	I-II		2.5 Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 未満	肺血管拡張薬/BPA/PEAによる治療を受けておらず、その予定もない。
4	III	mPAP 40 mmHg以上または TRPG 60 mmHg以上	2 Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 未満	肺血管拡張薬使用中または肺血管拡張薬/BPA/PEAによる治療予定がある。
5	IV			静注、皮下注薬使用中

解釈  
WHO機能分類を基本とする。ただしmPAPまたはTRPG、CI、治療の3項目が該当する最も高いstageを当該症例のstage(重症度分類)とする。

<新分類の既存例への適用>

新重症度分類案を PAH 新規例 963 例に対して当てはめた場合、現分類での Stage3 が約 380 例から約 130 例に減少、Stage4 が約 260 例から約 410 例へと増えるが、給付対象は 7 例が対象→非対象となり、8 名が非対象→対象となった。全体として給付対象例数に大きな変化はなかった。mPAP については、WHO 分類 I を全て Stage1 にした影響で Stage1 が Stage2 より高くなった。

さらに千葉大学の自験例 142 例について生命予後との関係も検討され、旧分類では stage1 が不良、一部生存曲線が交差するなどしていたが、新分類では若干解消され、比較的予後の弁別も出来ていた。

・CTEPH に関して

同様に Stage2 が約 430 例から約 40 例と減少。逆に Stage3 は約 430 例から約 540 例、Stage4 が約 140 例から約 570 例と増加した。給付は 53 例が対象→非対象となり、31 例が非対象→対象となった。血行動態については重症度に応じたトレンドを認めた。千葉大学の症例 268 例の生命予後の検討では、Stage3 と 4 が同等になっていた。内科治療例と外科治療例で分けて解析すると、新分類の方が、弁別性が良いことが確認出来た。

WHO I 度、薬物療法で状態改善し維持中の患者への配慮について提案もあり、以下の修正案を提示した。

Stage	WHO	mPAP	CI	治療
1	I			
2	II			
3	I-II		2.5Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 以下	HOT/肺血管拡張薬使用中または肺血管拡張薬/BPA/PEA施行予定。
4	III	mPAP40mmHg以上またはTRPG60mmHg以上	2Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 以下	静注、皮下注薬使用中
5	IV			

解釈  
WHO機能分類が基本  
mPAP CI 治療がより重症の場合、その重症度分類とする

・以上の検討から、肺高血圧関連 3 疾患 PAH、CTEPH、PVOD/PCH について、新規例・更新例に対して共通の基準が適応可能であることが示唆された。臨床調査個人票も含め統一化につながり、生命予後の観点でも検証したと言う点で重要かつ有望な改訂案と考えられた。

<重症度改訂案の課題>

「治療の予定」という事項が不確かである点。現場が迷う部分が残らない様な配慮も重要。

給付対象が大きく変わらない、治療継続が担保される（患者へ不利益が無い）配慮も重要である。

<3 群 PAH について>

本研究班の対象病態の一つである 3 群 PAH についての取り扱いについて、特に特発性間質性肺炎(指定難病 85)に併存した PAH について問題が指摘された。治療の視点は、抗線維化薬の要否に関し既に配慮されている。

<その他>

重症度分類自体の目的は、医学的な見地で予後に重点を置くのか、disease burden を重視すべきか。  
人工呼吸器の装着の有無の項の必要性 → 医療給付が異なる故に項目が必要。

「科学的裏付け」の重視。同様に全ての疾患に共通の基準を求めることは現実的ではない。

以上で議論を終了し、改訂案については今後研究班内で議論を進めることとなった。

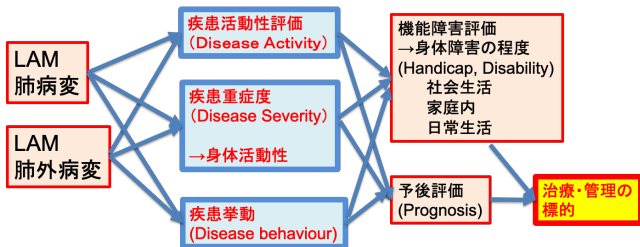
以上

## ② LAM

### ■ LAM の病態、評価、治療、管理

2016年に公開されたガイドライン(ATS/JRS 合同ガイドライン)において、全身性疾患であることが強調され、肺外病変の評価が重要であり、さらに進行性であることも重要である。

#### LAM患者の評価と治療、管理の標的



#### LAM肺病変

mMRC, cough, sputum  
SGRQ  
FEV1.0  
DLco  
RV/TLC  
ABG  
PaO2  
PaCO2  
AaDO2  
6MWD  
Distance, min SPO2  
Quantitative CT  
LAV  
Pneumothorax

#### LAM 肺外病変、他

AML  
Serum biomarkers  
VEGF-D  
Lymphangioleiomyoma  
Lymphedema  
Ascites  
Pleural effusion  
Nutrition  
Age, BMI,  
Menopause  
ADL

初期の段階では機能障害は観られないとしても、疾患特異的な治療が重要である。

LAM 患者の評価指標として、全身性疾患故に肺病変、肺外病変多岐にわたる。

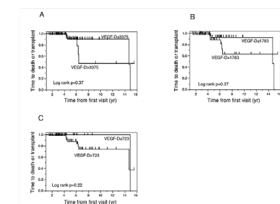
ある程度進行した症例では、生活障害も問題となり、要支援介護認定基準や身体障害基準との関係も考慮が必要になりうる。

VEGF-D と肺機能、予後との関係を下図に示すが、バイオマーカーとしての可能性が示唆される。

#### Association between clinical features and serum VEGF-D levels.

	Yes	VEGF-D (pg/ml)	No	VEGF-D (pg/ml)	p-value
Red appearance	26	2061	26	1764	0.74
Emphysema	26	2061	26	1764	0.60
Pleural effusion	26	2061	26	1764	0.74
Ascites	26	2061	26	1764	0.74
Diffuse interstitial disease	26	2061	26	1764	0.74

#### There was no significant association between baseline serum VEGF-D level and prognosis (death and lung transplantation).



#### Correlation between baseline serum VEGF-D levels and pulmonary function tests at baseline and over time.

Baseline pulmonary function tests	n	r	p-value
FEV1	87	-0.17	0.89
DLCO	87	-0.01	0.99
RV/TLC	74	-0.25	0.001
SGRQ	86	0.09	0.69
6MWD	86	-0.06	0.97
FEV1/FVC	85	-0.19	0.13

Rate of change in pulmonary function tests over time	n	r	p-value
ΔFEV1/year	86	-0.1	0.74
ΔDLCO/year	86	-0.16	0.31
ΔRV/TLC/year	71	-0.22	0.04
ΔSGRQ/year	74	-0.13	0.26
Δ6MWD/year	73	-0.06	0.69
ΔFEV1/FVC/year	78	-0.05	0.91

Masaki Hirose et al. PLOS ONE 2019

■ 指定難病としての LAM 重症度分類の検討として、併存病態の結節性硬化症については、別途指定難病 158 の難病から観ることも可能である。LAM は結節性硬化症でも認められ、sporadic LAM とは病態も異なるものの、同症の重症度分類では肺の評価法が異なっている(同症の方がシンプルである)。

#### リンパ脈管筋腫症 重症度

<重症度分類>  
重症度分類 II 以上を対象とする。  
【重症度分類】＊重症度 I～IV とし、1つ以上の項目を満たす最も高い重症度を採用する。

	呼吸機能障害	気胸	乳び胸水・腹水・リンパ浮腫	リンパ管拡張
I	80Torr ≤ PaO <sub>2</sub> 80% ≤ %FEV <sub>1</sub>	4cm 未満、かつ症状や動脈瘤(径 5mm 以上)を認めない		症状を有さないリンパ管拡張
II	70Torr ≤ PaO <sub>2</sub> <80Torr	4cm 以上であるが、症状や動脈瘤(径 5mm 以上)を認めない	1年以内の気胸発症は左記の呼吸器障害の診断を1つ以上要する	症状を有するリンパ管拡張
III	60Torr ≤ PaO <sub>2</sub> <70Torr	大きい動脈瘤(≧腎動脈、腹動脈、血尿など)、あるいは径 5mm 以上の動脈瘤を認める	内科的管理によりコントロールができていない(≧脂質異常、≧糖尿病、≧高血圧、≧生活指導、≧利尿剤など)	
IV	PaO <sub>2</sub> < 60Torr %FEV <sub>1</sub> < 40%	動脈瘤破裂により切開術内外に出血を認める		

#### 結節性硬化症重症度

<重症度分類>  
重症度分類を「0」以外のいずれかの項目についてグレード II 又は III 項目についてグレード II 以上を判定する。

重症度	0	1	2	3
神経症状	SEB/SEGA てんかん	SEB あり あり(経過観察)	SEGA あり(経過観察) SEGA あり(経過観察)	SEGA あり(手術又は放射線療法) SEGA あり(手術又は放射線療法)
皮膚症状	顔面紅潮 皮膚病変	顔面紅潮 顔面紅潮	顔面紅潮 顔面紅潮	顔面紅潮 顔面紅潮
心臓	心臓拡張	あり(経過観察)	あり(経過観察)	あり(手術、心臓移植)
腎臓	腎臓機能障害	あり(経過観察)	あり(経過観察)	あり(手術又は透析)
眼	LAM	あり(経過観察)	あり(経過観察)	あり(手術又は放射線療法)
その他	肺動脈圧上昇 肺動脈拡張 肺動脈狭窄	あり(経過観察)	あり(経過観察)	あり(手術又は放射線療法)

AML サイズなどが重要視されているものの、LAM の基準と結節性硬化症とで AML サイズの基準が異なる。統一を要する点と考えられる。

### ■ 他の指定難病における重症度評価との比較

AATD(指定難病 231)、特発性間質性肺炎(指定難病 85)、肺胞蛋白症(指定難病 229)、閉塞性細気管支炎症候

群(指定難病 228)など他の呼吸器疾患との基準の違いを例に挙げ議論した。また、全身性疾患の例として全身性強皮症(指定難病 51)、サルコイドーシス(指定難病 84)についても提示された。全身性強皮症はかなり詳細、サルコイドーシスはきわめてシンプルである。

■ LAM の重症度について検討すべき課題

以上から LAM の重症度について検討すべき課題として以下が挙げられる。

- 1) 予後を規定する肺拡散能(DL<sub>CO</sub>)は基準に含まれて良いのでは無いか。
- 2) AML のサイズの基準不一致も修正候補となる。
- 3) 6 分間歩行距離(6MWD)も含めることを検討する候補である。
- 4) 現行で含まれている動脈血液ガス分析(ABG)は、海外では侵襲的であるという観点で重視されていない点は留意すべきである。
- 5) 呼吸器疾患間でもバラツキがあり、疾患間の不平等の無い様な配慮も重要である。

■ 追加の議論；重症度とは？

さらに、重症度とは何かという視点で追加の議論があった。



日常生活又は社会生活に支障があると医学的に判断される程度

LAM histologic score の項目を満たす最も高い重症度を採用する。

	呼吸機能障害	気胸	腎血管筋脂肪腫	乳び胸水・腹水・リンパ浮腫	リンパ管管腔腫
I	80Torr ≤ PaO <sub>2</sub>	80% ≤ %FEV <sub>1</sub>	4cm 未満、かつ症状や動脈瘤 (径 5mm 以上) を認めない		症状を有さないリンパ管管腔腫
II	70Torr ≤ PaO <sub>2</sub> < 80Torr	70% ≤ %FEV <sub>1</sub> < 80%	4cm 以上であるが、症状や動脈瘤 (径 5mm 以上) を認めない	内科的管理*によりコントロールされている* (脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	症状を有するリンパ管管腔腫
III	60Torr ≤ PaO <sub>2</sub> < 70Torr	40% ≤ %FEV <sub>1</sub> < 70%	大きさに関係なく症状*を認める* (腎臓病、胸痛、血尿など) は径 5mm 以上	内科的管理*によりコントロールされている*	
IV	PaO <sub>2</sub> < 60Torr	%FEV <sub>1</sub> < 40%	動脈瘤、内外乳び		

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者については、医療費助成の対象とする。

1年以内の気胸発症は上記の呼吸機能障害の段階を一つ上げる

他疾患との公平性のため、重症度 II の基準に、一定の意味づけが必要

この観点で現行の LAM 重症度分類を再掲し議論された。

それぞれ、医学的に判断する材料として呼吸機能障害、気胸、AML などは妥当かと思われ、1 と 2 の区切りは妥当であろうと考えられるが、2、3、4 を分ける基準については医学的に疑義がある。

(? を付けた部位) 例えば気胸については期間の区切りについて疑義あり。

尚、本研究班の対象 7 疾患のうち LAM だけが治療に関する事項が重症度分類上存在しない。特異的治療法であるラパマイシンなどの上市前であったことが影響している。さらに胸膜カバリング等の特異的な治療に関する事項を追加することが議論対象になる。

診断ツールとして VEGF-D をバイオマーカーとして用いるかどうかについては、特発性間質性肺炎で KL-6 等が含まれていない(限られた症例では意味があるとされる)事情と同様なことや、最新の検討結果からも、まだ時期尚早かもしれないが、診断基準としては候補となりうる。

以上

### ③ AHS/CCHS

CCHS の遺伝子型と臨床型、重症度との関連について、2015 年の既報に加えて近年の臨床病態に関する事例を共有した。特に CCHS においては、症状が感じられないことが問題であるため、症状による重症度分類が適切なものとならない。遺伝子変異型が臨床型と関連すると言われていたが、該当しない症例が多く経験されることから今後改めて症状と遺伝子型の関係については、さらに症例蓄積が必要であるとされた。

#### 肺胞低換気症における臨床調査 個人票の重症度分類 (症状)

1) 息切れを評価する  
修正版に分類グレード  
(ABC)

激しい運動をした時だけ息切れがある (グレード0)

重症度 1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある (グレード1)

重症度 2-4: 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることもある (グレード2)

重症度 5: 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる (グレード3)

重症度 6: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある (グレード4)

息苦しさを感じないCCHSには該当しない

#### 遺伝子型と臨床型 (92 cases)

FHGX2B mutation	case	M:F	Apger score*		Central hypoventilation Age of onset		Constipation	HSCR	Ventilatory support during wakefulness
			1 min	5 min	neonatal	After neonatal			
25PARM	19	14:5	9 (8-9)	10 (9-10)	12	7	0	0	0
26PARM	25	12:13	7 (5-8)	8 (7-9)	25	0	2	7	1
27PARM	31	16:15	8 (6-9)	9 (9-10)	31	0	10	13	1
>30PARM	11	5:6	6 (6-7)	8 (7-9)	11	0	3	7	0
NPARM	6	2:4	8 (6-9)	9 (6-10)	6	0	4	4	4

PARM: polyalanine expansion mutation, NPARM: non-polyalanine expansion mutation  
HSCR: Hirschsprung disease  
\*median (range)  
Shimokaze T et al. J Hum Genet. 2015

#### 課題

- 病態が移行期にまたがる
- 病態が3病態ある
- 治療法として生涯続く治療法が適用される (新規治療法など濃厚治療法)
- 症状ベースでは、元々症状と重症度が乖離する ということが挙げられた。

さらに以下の項が指摘された。

重要な遺伝子診断が保険非適応で全国的に実施可能では無い (小児呼吸器学会が重要な問題と指摘)

症度が小児と成人で異なる点

多彩な合併症を加味する必要性

#### < 指定難病 230. 「肺胞低換気症候群」に関する提案・検討課題についての提示 >

「肺胞低換気症候群(指定難病 230)は、通常の肺胞低換気症候群と混乱するため  
「難治性肺胞低換気症候群」とする。」

#### 提案内容

・ 現行の「難治性肺胞低換気症候群」

- 1) CCHS
- 2) 特発性中枢性肺胞低換気症候群(ICAHS)
- 3) 肥満低換気症候群(OHS) の一部が含まれる。



「難治性肺胞低換気症候群」

- 1) CCHS
- 2) 特発性中枢性肺胞低換気症候群(ICAHS)
- 3) 難治性肥満低換気症候群

OHS も紛らわしい。故に「難治性 OHS (CPAP で PaCO<sub>2</sub> が 50 Torr 以上)」と変更と提案する。

- ・ 診断基準；国際的な比較検討も可能にするため、以下診断基準案を示す。

- 1) 睡眠中の hypoventilation+ PHOX2B 変異あり
- 2) 睡眠中の hypoventilation、他疾患否定、PHOX2B 変異否定または、PHOX2B 変異不明 (※)
- 3) CPAP 後も PaCO<sub>2</sub> 50 Torr 以上

※PHOX2B 検査を必須にすることには問題が指摘されている (特に小児呼吸器学会から)。遺伝診断未実施では 2) に診断し、PHOX2B 変異が明らかになれば、2) から 1) へ移行する。

本則は将来、PHOX2B が通常診療で測定可能になれば、改訂する。

・重症度；以下重症度案

- a) 軽症：1)、2) で現状では何の治療も必要でなく経過観察でいい患者
- b) 中等症：1)、2) の患者であるが、日中の PaCO<sub>2</sub> は換気を補助する治療無しで、長期的に 45 Torr 未満であり、夜間酸素投与するような場合 (在宅酸素の医療費補助)
- c) 重症：3) はすでに NPPV が必要であり、1) 2) も (NPPV 使用の ASV を含む) NPPV、気管切開下人工呼吸、横隔膜刺激などのその他の呼吸補助具が必要

CCHS で重篤な合併症は呼吸異常が軽微であっても医療費補助の対象とする。

上記で国際基準に近づけることができ、本領域に不慣れの方にもわかりやすくなる。

また、現在のフェノタイプ A：低換気型、B：無呼吸型も、上記 1) 2) 3) とともに睡眠中に肺胞低換気が無ければ、診断基準に見合わない。無呼吸 (閉塞性、中枢性) あり、なしなどでわかりやすくする。

以上



#### ④ HHT

HHT に関して特に問題となる臨床症状については Curaçao の臨床診断基準の確認を行った。オスラー病は全身疾患で病変が多岐にわたるため、他の難治性呼吸器疾患と症状から重症度を統一することは現実的ではないと考えられた。

重症度	自覚症状 息切れの程度 mMRC	動脈血液ガス分析 PaO <sub>2</sub>	肺内シャント率 肺血流シフト/100%度 乗算入法による	肺動静脈瘻	肝動脈奇形、消化管 出血	脳脊髄動脈奇形に 関する重症度	鼻出血 (別に定める)
0	Grade 0				血管病変を認めない	血管病変を認めない	
1	Grade 1	PaO <sub>2</sub> ≥ 80 Torr (SpO <sub>2</sub> ≥ 95%)	肺内シャント率 < 5%		血管病変を認めるもの 治療を要しない	血管病変を認めるもの 治療を要しない	なし
2	Grade 2	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr (SpO <sub>2</sub> ≥ 93%)	肺内シャント率 < 10%		血管病変を認め、治療を 要するが、身体活動は制限されない	血管病変を認め治療を 要するが、身体活動は制限されない	軽度
3	Grade 3	PaO <sub>2</sub> ≥ 60 Torr (SpO <sub>2</sub> ≥ 90%)	肺内シャント率 < 15%	治療を要する もしくは 奇異性血栓症の 既往	血管病変を認め、治療を 要し、身体活動が中等度に 制限される	★	中等度
4	Grade 4	PaO <sub>2</sub> ≤ 80 Torr (SpO <sub>2</sub> ≤ 90%)	肺内シャント率 ≥ 15%		肝動脈奇形の場合は肝不全を認め、 消化管出血の場合は、輸血、内視鏡治療などの 治療を要し、身体活動が高度に制限される		重症

★脳・脊髄動脈奇形に関する重症度 3  
 1) 脳出血、脳梗塞、脳腫瘍などの器質的変化があり、それによる高次脳機能障害あり、  
 2) 外科的治療・脳血管内治療・定位放射線治療の適応あり、これらの治療後 5 年以内、  
 3) 再発例 (新たな脳出血、脳梗塞、脳腫瘍、脊髄出血の出現)

問題点；鼻出血について

国際的基準鼻出血重症度スコア (ESS) があり、日本語版も存在する。

#### 遺伝性出血性毛細血管拡張症のための鼻出血重症度スコア (ESS) 日本語版

質問	質問概略	回答番号					係数	回答番号 × 係数
		0	1	2	3	4		
1	通常の鼻出血の頻度	月に 1 回未満	月に 1-3 回	週に 1 度	週に 数回	日に 1 度	毎日 数回	0.14
2	通常の鼻出血の持続時間	1 分未満	1-5 分	6-15 分	16-30 分	30 分以上	長い	0.25
3	通常の鼻出血の勢い	どくどくと流れ出さない	どくどくと流れ出す					0.25
4	鼻出血のための病院受診の有無	いいえ	はい					0.3
5	貧血の有無	いいえ	はい					0.2
6	輸血の有無	いいえ	はい					0.31
満点 (太枠内の合計点)								
ESS (満点 × 10 ± 2.76)								



オスラー病の鼻出血の病状の評価は国際的にはこのスコアが標準であるが、指定難病での現行基準の方が簡便である。

#### < 検討の結果・結論 >

- ・オスラー病重症度分類は現行では、概ね治療の必要度が重症度分類に反映されており妥当と考えられた。
- ・鼻出血に関しては、治療の必要度を重症度分類に反映させる必要性があると思われる。

その項目を追加することを提案したい。(下図のオレンジ枠)

重症度	鼻出血	頻度	持続時間	程度	治療
0					
1	なし	3ヶ月間での、頻度、持続時間、程度の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、鼻出血全体の重症度とする。			
2	軽度	週1回未満	< 5分	軽症 (にじみ出る)	
3	中等度	週1回以上	< 15分	中等症 (あふれ出る)	鉄剤の内服もしくは静注
4	重症	週2回以上	≥ 15分	重症 (貧血あり、輸血歴あり)	鼻粘膜焼灼療法 輸血歴あり 鼻粘膜皮膚置換術 鼻腔閉鎖術

#### < 試案 >

治療の必要度を盛り込んだ上記試案が提示され、臨個票を用いた 2017 年度の症例 257 例の重症度分類の状況では重症度 3 以上が 97.7% と認定されており、大きな影響は少ない。

#### < 追加議論 >

治療の内容が明確にされていない。「血管カテーテル治療、または手術療法」と追記するか否か。

鼻粘膜出血に対してのレーザー治療(鼻粘膜焼却療法)が検討出来る様にするか否か。

以上

**資料2 肺高血圧症 (PAH, CTEPH, PVOD) の重症度分類 (R4 年度班会議議事録)**

欧州循環器学会・欧州呼吸器学会(ESC/ERS)合同 肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2022 の推奨は日本の臨床に落とし込めるか? (Eur Heart J. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731)という主題の元、議論が行われた。

1) PAH の診断基準として、右心カテーテル検査(RHC)所見を難病の条件としていたが、mPAP 基準を 25→20mmHg とする等の変更点が提唱された。主な変更点は右表の通り。

PVR については基準も含めて意見が分かれた。

mPAP については、従来の BorderlinePH を含める形になり、薬物療法のエビデンスが無いことから重症度分類の変更が必要となる。(軽症で登録することの患者メリットが乏しい)

2) PAH 重症度の目安の統一(右図)

移行期医療を考え小児 PAH をどう扱うか、RHC 未実施例の対応が必要となる(mPAP 基準では判定出来ない)。

代替としての心エコー所見について、参考とすべき検査所見としての基準変更は必要か、三尖弁逆流(TRV)の基準、三尖弁逆流圧較差(TRPG)40mmHg が妥当かどうか議論がなされた。

重症度基準として初期評価時リスク評価の提唱内容と、本邦での従来基準での mPAP の取扱いとの整合性、ESC/ERS の RAP、CI、SVI、SvO<sub>2</sub> を用いた初期診断時リスク分類の項目等の是非、mPAP との相同性が研究班から報告している点、さらに一般的な評価として 6 分間歩行試験の可否についても論じられた。

3) PAH 臨床分類

・ PAH 臨床分類；現在の①～⑥に加えて、⑦PH に併存する左室疾患(Group2 PH)に隠れている PAH と、⑧呼吸器疾患による PH でなく PAH+呼吸器疾患 PH というものを追加する案。さらに Pulmonary Vascular (Cardiopulmonary) phenotype、Left heart phenotype などの心肺併存症についての扱いについては、予後不良の群として重要である認識が共有された。

・ 重症 PH 基準；PVR を参照する様に変更され>5WU を越える重症 PH の予後に関する知見も取り入れていく必要があるかどうか論じられた。

4) PAH 治療アルゴリズム

・ 肺血管反応性(vasoactive)；Ca 拮抗薬、PGI<sub>2</sub> 製剤の反応性について本邦で推奨が可能かどうか  
 ・ PH センター(専門施設)；欧米基準は当てはめることが困難

5) CTEPH 診断基準

・ 現行の 6 ヶ月治療後不変→3 ヶ月不変への変更を提唱

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
運動誘発性PH Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise > 3 mmHg/L/min

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁逆流圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I~III	TRPG < 40 mmHg または、有意なTRなし	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意なTRなし	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I~II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	TRPG < 40 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず

PGI<sub>2</sub>持続静注・皮下注継続使用が必要な場合はWHO-III分類、mPAPの値に関係なくStage 5

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心係数 (CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I~II	40 > mPAP ≥ 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I~II	mPAP ≥ 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I~II	mPAP ≥ 25 mmHg		使用あり
	WHO-PH/NYHA III~IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI ≥ 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III~IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	mPAP ≥ 40 mmHg		使用の有無に係らず

PGI<sub>2</sub>持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は自覚症状の程度、mPAPの値に関係なくStage 5

- ・ BorderlinePH を取り入れるかどうか、有症状であれば患者デメリットの無い形で BPA、PEA を行うことも考慮する。
- ・ 運動負荷心エコーの是非について
- ・ 心エコー所見、ECG 基準を PAH と揃えるかどうか

以上の議論の上で、医療均てん化の観点と、医療費助成については軽症高額などの活用も踏まえること、予後重視の医学視点での重症度と、難病における重症度についての考え方について論じられた。

### 資料3 肺胞低換気症候群(AHS)への新提案 (R4 年度班会議議事録)

「先天性中枢性肺胞低換気症候群(CCHS)を中心とした指定難病肺胞低換気症候群の現状と新提案」

#### 1) CCHS 患者の現況－患者会におけるアンケート調査結果－

先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) の家族会の協力を得て、呼吸管理法、現在の症状、合併症、就職や生活上の困難などを調査した。加齢に伴い、低換気・無呼吸は改善せず、自律神経症状が顕在化する傾向があった。発達遅滞は約 30%に認められたが、一方で、社会人において最終学歴は大学も多く、それぞれに適した就職もできていた。働く上、生活する上で困っていることは、呼吸器管理の大変さ、合併する自律神経症状への対応、自閉スペクトラムなどの精神疾患面での対応があげられ、特に呼吸管理の困難さへの解決策や Quality of life(QOL)の向上のために横隔膜ペーシングへの期待度は高いと考えられた。

#### 2) 指定難病 230：肺胞低換気症候群に関する新提案

睡眠関連低換気について、そこで診断病名を「難治性または抵抗性肺胞低換気症候群」などと名称変更を提案する方針が検討された。

肺胞低換気を来す疾患は多岐にわたり ICSD-3 は改訂作業中である。特に肥満低換気症候群の一部を含む点が誤解を招くことが懸念される。さらに移行期医療を念頭においた診断基準の改定が検討されている。

CCHS に関しては、A;睡眠関連低換気が存在、B;低換気の原因が、肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物使用、神経疾患、筋力低下、肥満などによるものではない、C;呼吸調節異常・自律神経機能不全などがあり、ほとんどの症例で *PHOX2B* 遺伝子変異が存在する、という 3つの基準を設定して診断可能とする。ICAH については、A;睡眠関連低換気が存在する、B;低換気の原因が、肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物使用、神経疾患、筋力低下、肥満、あるいは CCHS によるものではない、という基準を提案する。肥満低換気症候群については、BMI 30kg/m<sup>2</sup> 以上であった 94.5%は OSA、OHS は 90 人(13%)だった。その中で PaCO<sub>2</sub>>50Torr は 16.7%であり、重症とされる OHS は全人口 0.082%と推定され、難病基準に該当する。(Harada Y, et al. *Respirology* 2014;19:1233-1240.)

これらの検討から、「重症肥満低換気症候群(重症 OHS)」として、A;睡眠関連低換気が存在し、覚醒中に PaCO<sub>2</sub>≥50Torr が確認されている。PaCO<sub>2</sub>≥45Torr であって、治療には CPAP では困難で NPPV が必要、B;肥満が存在(BMI≥30kg/m<sup>2</sup>、小児では年齢・性別での 95 パーセンタイル以上)、C;低換気の原因が、肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物使用、神経疾患、筋力低下、既知の先天性あるいは CCHS に依るものではない、という新基準を提案する。

医療費助成について、CCHS；呼吸管理、酸素療法、横隔膜ペーシングのうち 1つ以上を行う場合、ICAH；呼吸管理、酸素療法が必要な場合、OHS；重症 OHS の基準を満たし、CPAP、NPPV、酸素療法が必要な場合、などという基準を提案する。

臨床症状については、治療により消失している可能性があるため、含めないことを考える。

課題として、全体的な移行期医療、さらには、気管切開などからの呼吸管理に関する移行期医療という点が挙げられる。