

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) 肺泡低換気症候群（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）

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 4 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。さらに第 2 回班会議において肺高血圧症（PAH, CTEPH, PVOD）の診断基準・重症度分類のアップデートについて協議を行った。また AHS に関しては CCHS に関する現状報告と共に AHS に関して定義・病名のアップデートに関する提案について協議を行った。

LAM に課しては、2016 年/2017 年に公開した日本呼吸器学会と米国胸部学会合同ガイドラインの日本語版とエキスパートオピニオンを集約した「リンパ脈管筋腫症 診療の手引き」を策定し Web 公開を行った。

AATD に関しては、「AATD 診療の手引き 2021 第 2 版」を、会員限定を解除し広く一般に公開し、同時に「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 AAT 補充療法について詳述が追記された。

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、新規薬剤の評価を受け、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）診療ガイドライン 2022」を公開した。

PVOD/PCH に関して、2018 年国際会議を受けて診療ガイドラインの改訂を行い「肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療ガイドライン 2022」を公開した。

総括すると「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」に役立つ研究を実施した。

【研究分担者】（五十音順）

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	信州大学医学部付属病院 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

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。

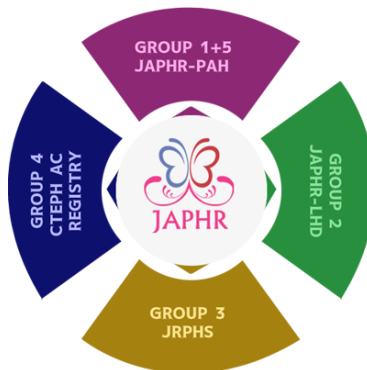
ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、平成 25 年に施行された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し実施されていたが、令和 3 年 6 月に「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が施行された。これに伴い旧指針は廃止されたが、継続研究に関しては引き続き旧指針に則り、新規の研究は新指針に基づいて実施されている。

C. 研究結果

令和4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を利用した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、市民公開講座の開催や、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、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。内容として、講演1「呼吸器難病について—難治性呼吸器疾患に対する取り組み—」、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。

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。

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。

WEB 開催 呼吸器疾患、難治性呼吸器疾患とは

市民公開講座

講演日：2022年11月25日 17時半～19時
 参加費無料 事前申込制WEB講座
 録画配信期間：2022年11月26日～12月3日
[https://zoom.us/webinar/register/WN_79hgEMs8T2CGA0TdFA-S-g](https://zoom.us/join/zoom/register/WN_79hgEMs8T2CGA0TdFA-S-g)
 上記フォーム（左記QRコード）よりお申込み
 または
 ko_domon@kuhp.kyoto-u.ac.jpまで
 お名前・メールアドレスをお送りください。後日、登録URLをお送りさせていただきます。

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—
 平井 豊博 難病歴代表
 (京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 教授)

講演2：日常で遭遇する呼吸器疾患について
 一肺の機能とその異常（慢性閉塞性肺疾患など）について—
 佐藤 晋
 (京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座 特准准教授)

講演3：在宅における呼吸ケア
 一長期酸素療法と長期人工呼吸療法を中心に—
 坪井 知正
 (国立呼吸器病態臨床研究センター・呼吸器疾患と神経難病のための呼吸ケアセンター 名誉院長)

共催：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
 独立行政法人国立病院機構 東京医療院 呼吸器疾患と神経難病のための呼吸ケアセンター
 NPO法人西日本呼吸器内科医療推進機構
 後援：京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座
 お問い合わせ：NPO法人西日本呼吸器内科医療推進機構 事務局 ko_domon@kuhp.kyoto-u.ac.jp

(1) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

1-1. LAM 診療診療の手引き

「LAM 診療ガイドライン」は平成 29 年度に ATS/JRS 合同ガイドラインが公開済みであるが、英文誌にのみ公開しており、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、日本語版の診療の手引きの作成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、2022 年 3 月に日本呼吸器学会ホームページ上で Web 公開した。

(<https://www.jrs.or.jp/activities/guidelines/statement/20230314111604.html>)

本手引きの特徴として、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を作成し第一部としたこと、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 オピニオンとして作成し、第二部として編集したことである。

公開に際して閲覧には特に制限を設けず、非学会員、一般の方でも参照することが可能となっている。

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 4 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. 指定難病患者データベースを用いた疫学研究

2019 年 9 月に利用申請、2020 年 4 月に承諾を得て同年 10 月に 2015 年、2016 年、2017 年の 3 年分のデータが提供され、2021 年第 2 回回会議において中間解析、そして 2022 年に日本呼吸器学会英文誌である Respiratory Investigation に原著論文として公開された。

(Hayashida M, et al. Respir Investig. 2022;60(4):570-577.)

最も登録率の高かった 2016 年の更新申請データ (432 症例、肺移植対象 28 例を含む) を基にしたクラスター解析を行い、4 つのクラスターに分類がなされた。

労作時呼吸困難のみを示すクラスター 1 は、比較的低い呼吸機能を示し、発症年齢は最も若く、結節性硬化症

(TSC) の有病率が最も低く、mTOR 阻害薬の投与を受けている割合が最も高かった。各種の症候を呈したクラスター 2 は、TSC の有病率が最も高かった。労作時呼吸困難または咳、喀痰、倦怠感のいずれか 1 つ以上を呈する患者

(労作時呼吸困難のみを除く) からなるクラスター 3 は、最も低い呼吸機能を示し、気管支拡張薬および在宅酸素療



法の導入率が最も高く、肺移植登録率が最も高かった。無症状の患者からなるクラスター4は、発症年齢が最も高く、罹患期間が最も短く、TSCの有病率が比較的高かった。クラスター3が最も症状強く低肺機能であり、mTOR阻害薬を除く全ての治療選択(酸素療法、肺移植登録を含む)が高頻度に多く実施されていた。対して、mTOR阻害薬を高頻度に用いられているクラスター1は呼吸困難が高度で若年であるなどの特徴が抽出された。

本検討は治療薬であるmTOR阻害剤の開始時期の判断に有用な情報と考えられ、同時にLAMの多様な症状や進行速度の個人差も明らかとなった。病態を理解する土台とするとともに、実情に即した診断基準、重症度分類、診療ガイドラインへ反映されることが期待され、本年度作成したLAM診療の手引きにも本報告の結果を一部採用した。

(2) 肺胞低換気症候群 (AHS)

2-1. 病名変更への提案

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。AHS認定基準案の改訂が指定難病検討委員会にて認可され (平成29年8月3日)、指定難病AHSの概要、認定基準、重症度の改訂に沿い、CCHS研究班と合同で診療ガイドライン策定に取り組んでいる。

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る。実際、小児科医でもCCHSを診療した経験のある医師は少なく、成人診療科ではCCHSという病名すら十分には浸透していない。このことから昨年度に引き続き、関連診療科への啓蒙・啓発活動を継続している。

小児科への啓発として、第124回日本小児科学会学術集会(2022.4 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47回日本睡眠学会学術集会 (2022.6 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。

このような学術集会における企画を通して、関連診療科への啓蒙・啓発を進めている。また、2023年開催予定の日本呼吸器学会でも当研究班との共同開催となるシンポジウムを企画している。

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。

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、2022年12月の時点で3例実施済みであり、3例目は16歳と若年であった。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が英文誌に正式に公開された。

(Yamada Y, et al. *Pediatr Int* 2022;64(1):e14915.)

(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、会員限定を解除し、非会員以外でも閲覧可能とした。

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

また、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。そこでは、本手引きの記載を参考に疾患の概要と病態生理、AAT補充療法の詳細が記載された。

(https://www.jrs.or.jp/publication/jrs_guidelines/20220512084311.html)

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4年現在、登録症例数は3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。それまでは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、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.)

(4) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

2-1. 肺高血圧症診療ガイドライン アプリ版

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刊しているが、2022年にアプリ版を開発し、無料公開した。

(http://jpcphs.org/publiccomment/cteph_guideline2022_app.php)

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にて入手可能であり、適宜内容を最新版にアップデートすることで最新情報にアクセス出来る環境を構築した。

2-2. 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活用する医師主導治験である。抗 IL-6 受容体抗体の有効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。

●先天性心疾患に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。

●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)

2-3. 病因・病態に関する重要な発見

2-3-1. 肺泡マクロファージの 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。Regnase-1 が肺高血圧症、特に膠原病性 PAH の病態に関与している可能性が示唆された。マウスを用いた実験により、肺泡マクロファージにおける Regnase-1 がインターロイキン-6 (IL-6) や血小板由来成長因子 (PDGF) といったタンパク質をコ

JPCPHS

肺高血圧症診療ガイドライン2022

powered by **Smart119**

Minds認証の「厚労科研 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班 2022 肺高血圧症診療ガイドライン」のアプリ版です。肺高血圧症の適切な認知向上、診療支援を目的としています。詳細は JPCPHS のHP に掲載している診療ガイドラインを参照して下さい。【提供元: 日本肺高血圧・肺循環学会理事長、診療ガイドライン統括委員 巽浩一郎 (千葉大学)】

PAHの診断

PAHの治療

Circulation

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Regnase-1 Prevents Pulmonary Arterial Hypertension Through mRNA Degradation of Interleukin-6 and Platelet-Derived Growth Factor in Alveolar Macrophages

Ai Yaku, MD, Takakazu Inagaki, PhD, Ryotaro Asano, MD, PhD, Makoto Okazawa, PhD, Hiroyoshi Mori, MD, PhD, Ayako Sato, PhD, Fabian He, PhD, Takeshi Masaki, MD, PhD, Yusuke Morabe, MD, Tomohiko Ishikawa, MD, PhD, Akiko Yamanaka, PhD, Yoshimasa Nakazawa, MD, PhD, Kotaro Akaiwa, PhD, Masamori Yoshino, MD, PhD, Takuya Uehata, MD, PhD, Takashi Minoda, PhD, Satoshi Morita, PhD, Hisaue Ishibashi-Ueda, MD, PhD, Akihiro Morimoto, MD, PhD, Tetsu Tajima, MD, PhD, Takeshi Ogo, MD, PhD, Yoshiyuki Nakazawa, MD, PhD, Osamu Takeuchi, MD, PhD*

BACKGROUND: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a type of pulmonary hypertension (PH) characterized by obliterative pulmonary vascular remodeling, resulting in right-sided heart failure. Although the pathogenesis of PAH is not fully understood, inflammatory responses and cytokines have been shown to be associated with PAH, in particular, with connective tissue disease (CTD). In this sense, Regnase-1, an RNase that regulates mRNAs encoding genes related to immune reactions, was investigated in relation to the pathogenesis of PH.

METHODS: We first examined the expression levels of *ZC3H72A* (encoding Regnase-1) in peripheral blood mononuclear cells from patients with PH classified under various types of PH, searching for an association between the *ZC3H72A* expression and clinical features. We then generated mice lacking Regnase-1 in myeloid cells, including alveolar macrophages, and examined right ventricular systolic pressures and histological changes in the lung. We further performed a comprehensive analysis of the transcriptome of alveolar macrophages and pulmonary arteries to identify genes regulated by Regnase-1 in alveolar macrophages.

RESULTS: *ZC3H72A* expression in peripheral blood mononuclear cells was inversely correlated with the prognosis and severity of disease in patients with PH, in particular, in connective tissue disease (CTD). The critical role of Regnase-1 in controlling PAH was also reinforced by the analysis of mice lacking Regnase-1 in alveolar macrophages. These mice spontaneously developed severe PAH, characterized by the elevated right ventricular systolic pressures and irreversible pulmonary vascular remodeling, which recapitulated the pathology of patients with PAH. Transcriptomic analysis of alveolar macrophages and pulmonary arteries of these PAH mice revealed that *IL6*, *ITGA6*, and *PDGFRB* are potential targets of Regnase-1 in alveolar macrophages in the regulation of PAH. The inhibition of IL-6 (interleukin-6) by an anti-IL-6 receptor antibody or platelet-derived growth factor by imatinib but not IL-1β (interleukin-1β) by anakinra, ameliorated the pathogenesis of PAH.

CONCLUSIONS: Regnase-1 maintains lung immune homeostasis through the control of IL-6 and platelet-derived growth factor in alveolar macrophages, thereby suppressing the development of PAH in mice. Furthermore, the decreased expression of Regnase-1 in various types of PH implies its involvement in PH pathogenesis and may serve as a disease biomarker, and a therapeutic target for PH as well.

Key Words: hypertension, pulmonary, interleukin-6, macrophages, platelet-derived growth factor, regnase-1

Editorial, see p 1023

Correspondence to: Yoshitaka Nakazawa, MD, PhD, Department of Vascular Physiology, National Central and Cardiovascular Center Research Institute, Kyushu University, 3-3-1, Honjo-cho, Fukuoka, Japan. Email: ynakazawa@ncvri.ncvc.kyushu-u.ac.jp

*Yoshitaka and O. Takeuchi contributed equally.

Supplemental Material is available at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.058436>.

For Sources of Funding and Disclosures, see page 1021.

© 2022 American Heart Association, Inc.

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

1006 September 27, 2022 Circulation 2022;146:1006–1022. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.058436

ードする mRNA の分解を介して PAH 病態を負に制御しているということが明らかになった。今後、Regnase-1 の発現量や機能を制御することで PAH の新規治療法につながる可能性がある。

(Yaku A, et al. Circulation. 2022;146(13):1006-1022.)

2-3-2. 門脈肺高血圧症 (PoPH) の臨床的特徴、治療実態および予後

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) という一群を作ることが知られているが、その病態的特徴、治療概要に関しては日本での解析はされていなかったため、PoPH に関して 2008 年~2021 年に登録された症例に関して JAPHR レジストリーを利用して解析した。欧米のガイドラインでは PoPH は単剤治療が推奨されているが、日本では多剤併用療法例が見られたため、単剤治療例と多剤治療例の比較を行った。25 人の treatment-naïve 症例を含む 62 人の PoPH 患者の解析を施行した。半数以上の患者で、PAH specific therapy により NYHA 分類で一段階以上の改善を認めた。3 年および 5 年生存率は、88.5%、80.2%であった。66%症例が併用療法を受けており、単剤治療群と比較して併用療法群では平均肺動脈圧、肺血管抵抗および心拍出量の有意な改善を認めた。この結果より、PoPH でも併用療法が有用である可能性が示唆された。

(Tamura Y, et al. Circulation Reports 2022;4:542-549.)

2-3-3. 日本 PH レジストリ (JAPHR) 登録患者における患者特性の変化

JAPHR (PAH などの肺高血圧症) レジストリを利用して、日本における 2008 年から 2020 年の PH 患者特性の変化を報告した。日本における難病 PAH の認知度は上昇していると推定される。難病 PAH の認知度の上昇と共に、その初期治療も世界水準に変化していると推定される。JAPHR (PAH などの肺高血圧症) レジストリの 2008~2015 年の登録患者 316 名と、2016~2020 年の登録患者 315 名の比較を行った。

診断時年齢は、平均 47.9 歳→52.7 歳と増加が認められ、世界のレジストリと共通していた。平均肺動脈圧は、45.4mmHg から 38.6mmHg への低下しており、より軽症で診断されていることが推定された。全体の中で IPAH/HPAH の占める割合は変わらず、ほぼ 50%前後であった。経口投与と薬剤の併用療法は 47.8%から 57.5%へと増加が認められ、早期の強力な治療介入の傾向を認めた。経口および吸入治療は先天性心疾患に合併する肺高血圧症が大多数 81.8%を占めていた。フレンチのリスク分類重症度に基づく治療介入の傾向は変化が認められなかった。PAH

Circulation Reports
DOI: 10.1253/cr.2022.0008

ORIGINAL ARTICLE
Pulmonary Circulation

Clinical Management and Outcomes of Patients With Portopulmonary Hypertension Enrolled in the Japanese Multicenter Registry

Yuichi Tamura, MD, PhD, Yuichi Tamura, MD, PhD, Yu Taniguchi, MD, PhD, Ichizo Tsujino, MD, PhD, Takumi Inami, MD, PhD, Hiroshi Matsubara, MD, PhD, Ayako Shigetani, MD, PhD, Yoichi Sugiyama, MD, PhD, Shiro Adachi, MD, PhD, Kohzaburo Abe, MD, PhD, Yuichi Baba, MD, Masaru Hatano, MD, PhD, Satoshi Ikeda, MD, PhD, Kenji Kusumoto, MD, PhD, FJCS, Koichiro Sugimura, MD, PhD, Sachiro Usui, MD, PhD, Yasuchika Takishi, MD, PhD, Kazuo Doi, MD, PhD, Saki Hasegawa-Tamba, MD, PhD, Kohin Horimoto, MD, Noriko Kikuchi, MD, PhD, Hiraku Kumamaru, MD, PhD, Koichiro Tatsumi, MD, PhD on behalf of the Japan Pulmonary Hypertension Registry Network

Background: Portopulmonary hypertension (PoPH) is one of the major underlying causes of pulmonary arterial hypertension (PAH). However, PoPH, especially treatment strategies, has been poorly studied. Therefore, this study evaluated current treatments for PoPH, their efficacy, and clinical outcomes of patients with PoPH.

Methods and Results: Clinical data were collected for patients with PoPH who were enrolled in the Japan Pulmonary Hypertension Registry between 2008 and 2021. Hemodynamic changes, functional class, and clinical outcomes were compared between patients with PoPH treated with monotherapy and those treated with combination therapies. Clinical data were analyzed for 62 patients with PoPH, including 25 treatment-naïve patients, from 21 centers in Japan. It is more than half the patients. PAH-specific therapy improved the New York Heart Association functional class by at least one class. The 3- and 5-year survival rates of these patients were 88.5% (95% confidence interval [CI] 76.0-94.7) and 80.2% (95% CI 64.8-89.3), respectively. Forty-one (66.1%) patients received combination therapy. Compared with patients who had received monotherapy, the mean pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance, and cardiac index were significantly improved in patients who had undergone combination therapies.

Conclusions: Combination therapy was commonly used in patients with PoPH with a favorable prognosis. Combination therapies resulted in significant hemodynamic improvement without an increased risk of side effects.

Key Words: Combination therapy; Multicenter registry; Portopulmonary hypertension; Pulmonary arterial hypertension; Survival

Portopulmonary hypertension (PoPH), classified as a subgroup of Group 1 in clinical classifications of pulmonary hypertension (PH), is pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with portal hypertension.¹ PAH is a progressive disease; however, clinical evidence shows improved prognosis with the widespread application of combination therapies.^{2,3} Although PoPH is a major component accounting for 5-16% of PAH, randomized clinical trials investigating prognostic improvements in patients who undergo PAH-specific therapies have excluded those with PoPH.⁴⁻⁶ This is because patients with PoPH have comorbid liver diseases, thus raising concerns of more easily induced side effects such as a higher rate of liver injury⁶ and poor prognosis.⁷ Therefore, ev-

Received September 7, 2022; accepted September 7, 2022. STAGE Advance Publication released online October 6, 2022. Time for primary review: 1 day.
Cardiovascular Center, International University of Health and Welfare (IUHW) Miya Hospital, Tokyo (Yuichi Tamura); Pulmonary Hypertension Center, IUHW Miya Hospital, Tokyo (Yuichi Tamura); Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe (Y. Taniguchi); Division of Respiratory and Cardiovascular Innovative Research, Faculty of Medicine, Hiroshima University, Sapporo (I.T.); Department of Cardiovascular Medicine, Nagoya University School of Medicine, Mioka (T.I.); National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama (H.M.); Department of Respiratory, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba (A.S., K.T.); Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa (T.S.); Department of Cardiology, Nagoya University Hospital, Nagoya (S.A.); Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka (K.K.); Department of Cardiology and Geriatrics, Keio Medical School, Keio University, Nishi-Shinjyuku, Tokyo (S. Usui). (For complete author information, see the end of this article.)

Circulation Reports | Vol. 4, November 2022

JACC: ASIA
© 2022 THE AUTHOR(S) PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER THE CC BY LICENSE (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ORIGINAL RESEARCH

Changes in the Characteristics and Initial Treatments of Pulmonary Hypertension Between 2008 and 2020 in Japan

Yuichi Tamura, MD, PhD,¹ Hiraku Kumamaru, MD, DSc,² Takumi Inami, MD, PhD,³ Hiroshi Matsubara, MD, PhD,⁴ Ken-ichi Hirata, MD, PhD,⁵ Ichizo Tsujino, MD, PhD,⁶ Rika Suda, MD, PhD,⁷ Hiroaki Miyata, PhD,^{8,9} Shiori Nishimura, MSc,¹⁰ Byron Sigel, MSc,¹¹ Masashi Takano, MSc,¹² Koichiro Tatsumi, MD, PhD,¹³ on behalf of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) Network

ABSTRACT

BACKGROUND: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, progressive disease. The treatment landscape for PAH in Japan has evolved considerably in recent years, but there is limited knowledge of the changes in treatment practices or patient characteristics.

OBJECTIVES: The aim of this study was to evaluate the changes in characteristics and initial treatments for PAH in Japan over time.

METHODS: This study used data from the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) to compare patient characteristics and treatment practices between 2008-2015 (n = 316) and 2016-2020 (n = 315).

RESULTS: The mean ± standard deviation age at diagnosis increased from 47.9 ± 16.7 years in 2008-2015 to 52.7 ± 16.9 years in 2016-2020. The mean pulmonary arterial pressure decreased from 45.4 ± 15.0 to 38.6 ± 13.1 mm Hg. Idiopathic/hereditary PAH was the most common etiology in both periods (50.0% and 51.1%, respectively). The proportion of patients prescribed oral/inhaled combination therapies increased from 47.8% to 57.5%. Oral/inhaled combination therapies were frequently prescribed to patients with congenital heart disease-related PAH (85.8%). There was no significant trend in prescribing practices based on French low-risk criteria among patients with 0, 1, 2, 3, or 4 criteria: 53.8%, 68.8%, 52.8%, 66.7%, and 39.4% were prescribed oral/inhaled combination therapies, and 0%, 16.7%, 27.0%, 17.3%, and 15.2% were prescribed oral/inhaled monotherapies. Macitentan, Lactafyll, sildenafil, and epoprostenol were the most frequently prescribed drugs.

CONCLUSIONS: The severity of PAH decreased over time in Japan. Oral/inhaled combination therapies were generally preferred. Physicians generally prescribed therapies after considering the patients' hemodynamics and clinical severity. (Japan Pulmonary Hypertension Registry [JAPHR]. <https://doi.org/10.1016/j.asia.2022.02.001>) (JACC: Asia 2022;3:272-284) © 2022 The Authors. Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

From the ¹Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare Miya Hospital, Tokyo, Japan; ²Department of Healthcare Quality Assessment, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; ³Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan; ⁴Department of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan; ⁵Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan; ⁶First Department of Medicine, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima, Japan; ⁷Department of Respiratory, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; ⁸Department of Health Policy and Management, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; ⁹Department of Medical Affairs, Innova Pharmaceutical K.K., Tokyo, Japan; and the ¹⁰Department of Biostatistics, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan. The JAPHR study investigators are listed in the Supplemental Appendix. Deidentified participant data cannot be shared with external researchers.

ISSN 2772-3747 <https://doi.org/10.1016/j.asia.2022.02.001>

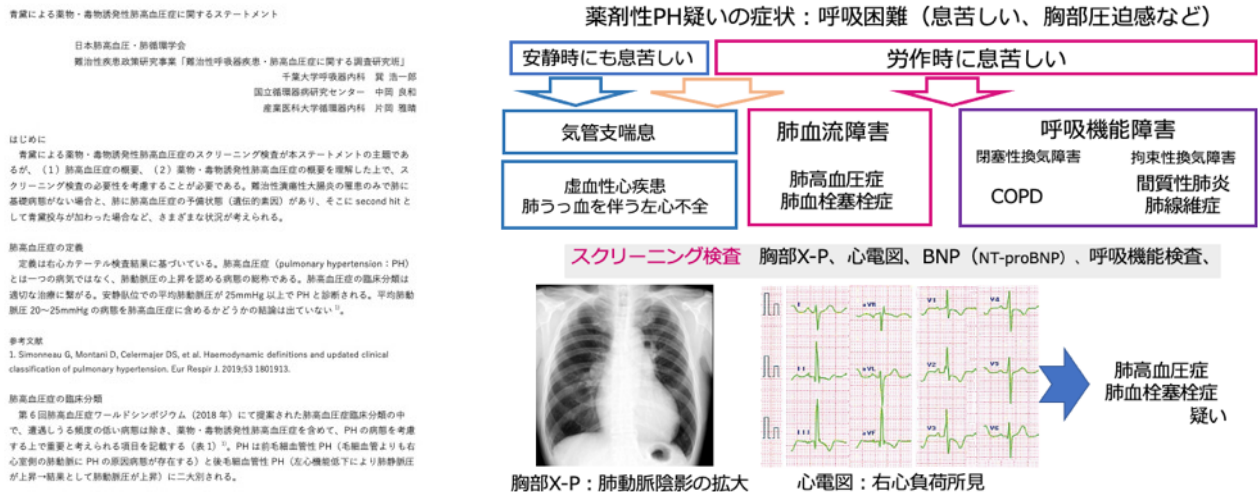
は早期発見に向かう傾向にあり、現場の臨床医は血行動態および臨床の重症度に基づき処方決定していることが伺われた。

(Tamura Y, et al. JACC Asia. 2022 May 17;2(3):273-284.)

2-4. 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

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])より依頼を受け「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提出した。

(http://www.jpccphs.org/pdf/index/statement_20220114.pdf)



(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、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。同時に日本肺高血圧・肺循環学会 HP 上で公開した。

(http://jpccphs.org/pdf/guideline/cteph_guideline2022.pdf)

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、GRADE systemを用いたシステマティックレビューを行い、推奨文を作成した。それ以後、2021年CTEPHに対するセレキシパグ国内第3相試験の結果がEuropean Respiratory Journal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施行し、診療ガイドライン2022として改訂版を作成した。



5-2. AMED 研究と連携した難病政策研究

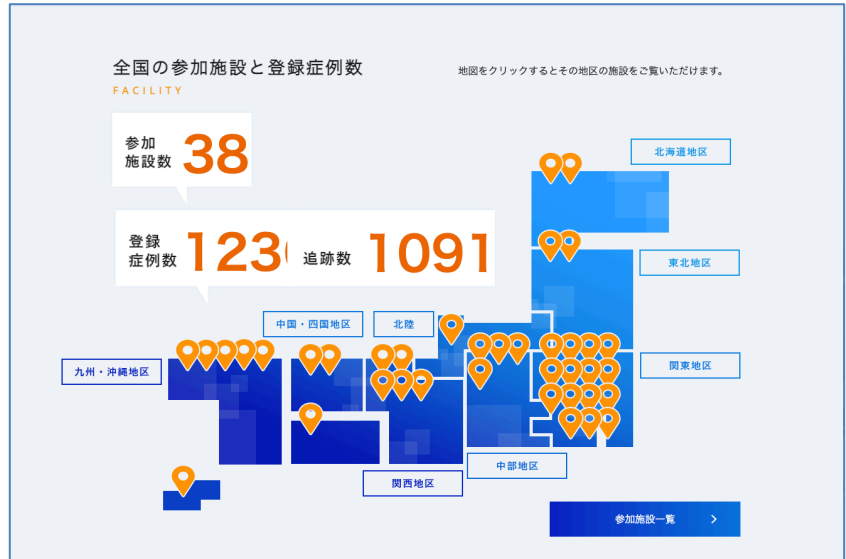
以下の3つのAMED研究と連携し研究を実施した。

●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している(下図)。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。



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

●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、CTEPH AC レジストリを活用した医師主導治験を実施。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。現在、症例登録は完了しており、プロトコル論文が公開されている。

(Hosokawa K, et al. BMJ Open 2022;12:e061225.)

5-3. 直近1年で開発・実証された治療法

5-3-1.日本人CTEPH患者におけるセレキシパグ

セレキシパグはPGI2受容体作動薬でありPAHに対して保険承認されている。CTEPHの末梢血管病変はPAHと類似していることもあり、セレキシパグはCTEPHに対して有用である可能性がある。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た。

主要評価項目である投与20週後までの安静時PVRの変化量はセレキシパグ群で $-98.2 \cdot \text{dyns} \cdot \text{cm}^{-5}$ と有意に改善を認めた。さらに副次評価項目である心係数、呼吸困難指標(BorgScale)はセレキシパグ群で有意に改善したが、6MWD、WHO機能分類は有意な改善は認めなかった。有害事象は、従来のPGI2製剤で認められている事象と著しい違いは見られなかった。

(Ogo T, et al. Eur Respir J 2022;60:2101694.)

Shareable abstract (@ERSpublications)
Selexipag significantly improved pulmonary vascular resistance and other haemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, although exercise capacity remained unchanged <https://doi.org/10.1183/13993003.01694-2022>

Cite this article as: Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, et al. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2022; 60: 2101694 [DOI: 10.1183/13993003.01694-2022].

Background Treatment options for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) remain limited. Selexipag, an oral selective IP prostanoid receptor agonist approved for pulmonary arterial hypertension, is a potential treatment option for CTEPH. Methods In this multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study, 78 Japanese patients with inoperable CTEPH or persistent/recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy and/or balloon pulmonary angioplasty were randomly assigned to receive placebo or selexipag. The primary end-point was the change in pulmonary vascular resistance (PVR) from baseline to week 20. Secondary end-points were changes in other haemodynamic parameters: 6-min walk distance (6MWD), Borg dyspnoea scale score, World Health Organisation (WHO) functional class, EuroQol five-dimension five-level tool and N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Results The change in PVR was $-98.2(113.3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5})$ and $-416(163.6 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5})$ in the selexipag and placebo groups, respectively (mean difference: $-315.0 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$; 95% CI -156.8 to -30.3 ; $p=0.006$). The changes in cardiac index ($p=0.001$) and Borg dyspnoea scale score ($p=0.036$) were also significantly improved over placebo. 6MWD and WHO functional class were not significantly improved. The common adverse events in the selexipag group corresponded to those generally observed following administration of a prostacyclin analogue. Conclusion Selexipag significantly improved PVR and other haemodynamic variables in patients with CTEPH, although exercise capacity remained unchanged. Further large-scale investigation is necessary to prove the role of selexipag in CTEPH.

5-4. 病因・病態解明に関する重要な知見

5-4-1. 腸内微生物叢の変化と炎症の関連

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）の病因は、慢性炎症に関連しているとされる。肺動脈高血圧症（PAH）における関連性が示唆されたことから、CTEPH 患者の腸内微生物叢についても関連が示唆された。11 人の CTEPH 患者と 22 人の健康な参加者から糞便サンプルを収集し、腸内微生物叢を 16S リボソーム リボ核酸（rRNA）遺伝子配列を用いて評価した。TNF- α 、IL-6、IL-8、および MIP-1 α は CTEPH 患者で上昇しており、さらに血漿エンドトキシンレベルも高値で、それぞれと正の相関を認めた。

CTEPH 患者の腸内微生物叢の組成は、CTEPH の炎症性サイトカインとエンドトキシンの上昇に関連している可能性が示された。

(Ikubo Y, et al. BMC Pulm Med. 2022;22:138.)

Ikubo et al. BMC Pulmonary Medicine (2022) 22:138
https://doi.org/10.1186/s12890-022-01932-0

BMC Pulmonary Medicine

RESEARCH Open Access

Altered gut microbiota and its association with inflammation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single-center observational study in Japan

Yumiko Ikubo^{1*}, Takayuki Jujo Sanada^{1*}, Koji Hosomi², Jonguk Park³, Akira Naito⁴, Hiroki Shoji¹, Tomoko Misawa⁵, Rika Suda^{1,6}, Ayumi Sekine¹, Toshiniko Sugiyama¹, Ayako Shigeta¹, Hinako Nami¹, Seichiro Sakao¹, Nobuhiro Tanabe^{1,4}, Kenji Mizuguchi^{1,6}, Jun Kunisawa⁷, Takuji Suzuki¹ and Koichiro Tatsumi¹

Abstract
Background: The pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is considered to be associated with chronic inflammation; however, the underlying mechanism remains unclear. Recently, altered gut microbiota were found in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and in experimental PAH models. The aim of this study was to characterize the gut microbiota in patients with CTEPH and assess the relationship between gut dysbiosis and inflammation in CTEPH.
Methods: In this observational study, fecal samples were collected from 11 patients with CTEPH and 22 healthy participants. The abundance of gut microbiota in these fecal samples was assessed using 16S ribosomal ribonucleic acid (rRNA) gene sequencing. Inflammatory cytokine and endotoxin levels were also assessed in patients with CTEPH and control participants.
Results: The levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-8, and macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α were elevated in patients with CTEPH. Plasma endotoxin levels were significantly increased in patients with CTEPH ($P < 0.001$), and were positively correlated with TNF- α , IL-6, IL-8, and MIP-1 α levels. The 16S rRNA gene sequencing and the principal coordinate analysis revealed the distinction in the gut microbiota between patients with CTEPH ($P < 0.01$) and control participants as well as the decreased bacterial alpha-diversity in patients with CTEPH. A random forest analysis for predicting the distinction in gut microbiota revealed an accuracy of 80.3%.
Conclusion: The composition of the gut microbiota in patients with CTEPH was distinct from that of healthy participants, which may be associated with the elevated inflammatory cytokines and endotoxins in CTEPH.
Keywords: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Gut microbiota, Inflammation, Cytokines, Gut dysbiosis, Inflammatory cytokines

Background
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a type of pulmonary hypertension (PH) categorized as group 4 PH [1–3]. CTEPH is characterized by the occlusion of the pulmonary arteries with chronic thrombi [1], which leads to the elevation of pulmonary

*Correspondence: ikubo_yumiko@ipcphs.jp
Yumiko Ikubo and Takayuki Jujo Sanada have contributed equally to this work.
¹Department of Respiratory Medicine, School of Medicine, Chiba University, 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba City 260-8670, Japan
Full list of author information is available at the end of the article

BMC © The Author(s) 2022. Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(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、2018 年に開催された第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウムにおいて、PAH と PVOD/PCH に関する疾患概念の変更・提案に関する見解も踏まえた改訂を行った。

前版の診療ガイドライン作成時は、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 に準じたシステムティックレビューを実施した。

(http://jpcphs.org/pdf/guideline/pvodpch_guideline2022.pdf)

肺静脈閉塞症 (PVOD)
肺毛細血管腫症 (PCH)
診療ガイドライン
2022

Japanese Pulmonary Hypertension Society
JPCPHS

日本肺高血圧・肺循環学会
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患及専門診療事業
「難治性肺動脈性・肺高血圧症に関する調査研究」 Ⅱ

(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

■対象となる難治性呼吸器疾患・肺高血圧症の重症度分類に関して（資料 1、2）

厚生労働省の医療均てん化の取り組みと連動し、本研究班で対象としている呼吸器難病について、重症度分類の見直しを行い班会議において議論を行った。

1) 肺高血圧症関連 3 疾患（PAH、CTEPH、PVOD/PCH）（資料 1）

2022 年に公開された、欧州循環器学会・欧州呼吸器学会合同 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。

PAH の診断基準、重症度分類、臨床分類、治療方針について、CTEPH の診断基準、重症度分類、治療方針についてそれぞれ本邦に落とし込めるかを議論し、一部現行の基準を変更する方針となった。

2) 肺泡低換気症候群(AHS)への新提案（資料 2）

・CCUS の病態について、患者会の協力の基でアンケート調査を実施し、結果を共有した(詳細は研究分担報告書を参照)。

・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。そこで診断病名を「難治性または抵抗性肺泡低換気症候群」などと名称変更を提案する方針が検討された。

■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。

(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、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) その他の疾患

肺泡低換気症候群（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検討を、昨年度に引き続き実施した。特に LAM については、クラスター解析を行い英文誌に発表し、さらに前述の診療の手引きにその情報を記載した。

さらに 2021 年から順次取り組んでいる、臨床調査個人票の新様式案について、研究班員による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、本研究班が取り扱う対象 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。

■ガイドライン・治療指針の策定・改訂・啓発

(1) LAM

平成 29 年度に LAM 診療ガイドラインを公表済みであるが、英文誌にのみ公開しており、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、日本語版の診療の手引きの作成の意義が大きいと考え、作成委員会を結成して現在作成作業を行っている。同時に、エビデンス作成に努めている。

(2) AHS

AHS 診療ガイドラインの作成には至っていないものの、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) についての治療介入について、エビデンス集積が進んでいる。また、レジストリ構築に重要となる遺伝子検査の体制構築については、かずさ DNA 研究所にて検査受注が可能となった。今後、継続して小児 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) α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

AAT 補充療法の保険収載を受け、「AATD 診療の手引き」の改訂を 2021 年に本研究班にて実施した。当初は日本呼吸器学会 HP で学会員限定公開していたが、2022 年から会員限定を解除し、非学会員、一般の方に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アプリ版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 2018 年の第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウム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った。

「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。

E. 結論

令和 4 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。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

「令和 4 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 肺高血圧症 (PAH, CTEPH, PVOD) の重症度分類 (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。

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

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。

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁逆流期圧較差 (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 < 60mmHg	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 PGI2持続静注・皮下注継続使用が必要な場合はWHO PH分類、mPAPの値に関係なくStage 5

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、SvO₂ 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 分間歩行試験の要否についても論じられた。

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 ²	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 ²	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 PGI2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

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、PGI2 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
- ・ 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2 肺胞低換気症候群(AHS)への新提案(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/m²以上であった94.5%はOSA、OHSは90人(13%)だった。その中でPaCO₂>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PaCO₂≥50Torrが確認されている。PaCO₂≥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/m²、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。

