

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) リンパ管筋腫症（LAM）、(2) 肺泡低換気症候群（AHS）、(3)  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症（AATD）、(3) 肺動脈性肺高血圧症（PAH）、(5) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）、(6) 肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）、(7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）（HHT）

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

令和 3 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 回班会議において対象疾患の重症度分類について、均てん化が求められている状況を考慮し協議を行った。肺高血圧症関連 3 疾患（PAH、CTEPH、PVOD/PCH）、LAM、AHS/CCHS、HHT について重症度分類の問題点・課題を明らかにし、今後診断基準・重症度分類の改訂の取り組みを進めていくこととした。特に移行期医療と関連する AHS/CCHS に関しては、小児呼吸器学会等とも協議し、診断基準・重症度分類について改訂を進めることとした。

AATD に関しては、AAT 補充療法が本邦で承認され上梓されたことを受け、「AATD 診療の手引き 2021 第 2 版」を日本呼吸器学会の協力の下で作成、特に AAT 補充療法に関する記述を充実させたものとして発刊した。

PAH に関して、補助事業者の属する千葉大学麻酔科の協力の下、ガイドラインのスマートフォンアプリを作成し、配布を開始した。CTEPH に関して、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（案）」を公開しパブリックコメントを募集し、次年度公開予定とした。肺高血圧症全般に関して AMED の複数研究と連携して、日本肺高血圧・肺循環学会の JAPHR レジストリの運用を継続し、患者登録を推進した。

以上のように「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 助教

伊波 巧 杏林大学医学部 循環器内科 学内講師

井上 義一 国立病院機構近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター センター長

大郷 剛 国立循環器病研究センター 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 室長  
 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 部長  
 瀬山 邦明 順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 前任准教授  
 巽 浩一郎 千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門 特任教授  
 伊達 洋至 京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学 教授  
 田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 特任教授  
 田村 雄一 国際医療福祉大学医学部 循環器内科学 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 呼吸器生体制御学共同研究部門 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 特任研究員  
 山岸 敬幸 慶應義塾大学医学部 小児科 教授  
 山田 洋輔 東京女子医科大学足立医療センター 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（ $\alpha_1$ -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)  $\alpha_1$ -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)

これら対象疾患に関して、診療ガイドライン作成/更新に役立つエビデンス (科学論文) の創出、そして世界/日本からのエビデンスに関する討議を継続的に施行している。

本研究班では、研究代表者が統括し、関連する学術団体である学会が支える体制を組んでいる。診療ガイドラインの継続的作成のため、患者会との連携をとっている。また、肺移植の適用基準の作成を含めるため日本呼吸器外科学会との連携もとっている。最終目標としては、「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上を目指している。

(倫理面への配慮)

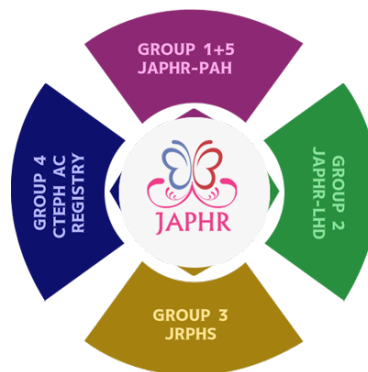
人を対象とする医学系研究においては、厚生労働省の「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号) に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解 (インフォームド・コンセント) を得る。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べる。患者名は、匿名番号化し、検体および情報は全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実験計画書の変更が行われる時には、速やかに被験者に情報を提供し、調査に参加するか否かについて、被験者の意志を再度確認すると共に、事前に倫理委員会の承認を得て、同意文書などの改訂を行い、被験者の再同意を得る。例えば、臨床検体を扱う研究については、千葉大学の倫理審査委員会において既に認可を得ている (課題名「呼吸器疾患における各種肺細胞及び肺血管構成細胞の役割に関する解析」)。 ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) を遵守する。

**C. 研究結果**

令和 3 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りすでに構築してあるレジストリ・希少肺疾患登録制度を利用したデータベースの構築・利活用を継続した。さらに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も開始した。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、学会などを通じた啓発活動を行った。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・啓発活動を継続した。以下に研究結果概要を示し、業績の一部について解説する。



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



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

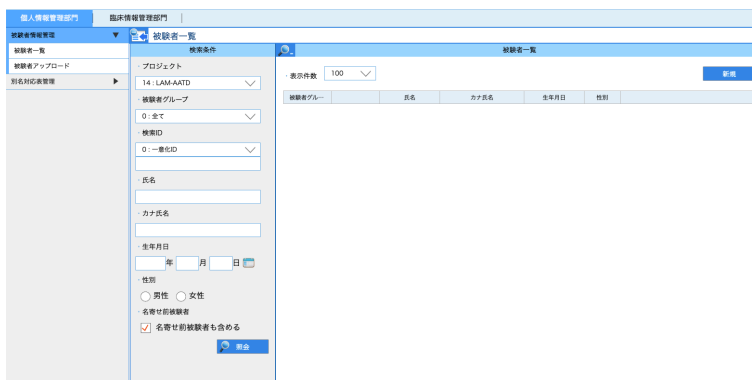
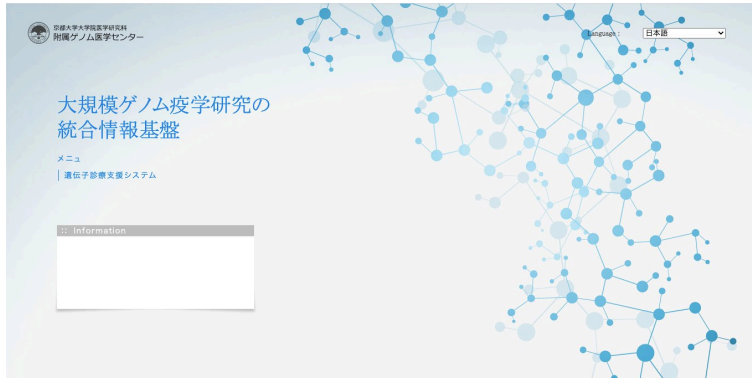
## (1) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

### 1-1. LAM 診療ガイドライン

「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、作成委員会を結成し現在執筆等の作業を行っている。同時に、エビデンス作成に努めている。英文のガイドラインの日本語訳も巻末に付録し、Expert オピニオンとガイドライン解説を含める予定である。日本呼吸器学会に作成について申請し、近日中に許可を取る。

### 1-2. LAM レジストリ

LAM レジストリに関して、AMED 難治性疾患実用化研究事業「希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」からの支援を受け、希少肺疾患登録制度を利用し Web 登録システムを構築した(下図)。現在 13 施設が登録され、令和 3 年時点、診療情報は計 10 人分登録がなされている。



引き続き、レジストリ自体を周知するため、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月に厚労省に手続きを申請し、2020年4月に承諾を得て10月にデータ提供を受け分析を行った。2015年、2016年、2017年の3年分のデータが提供され、2021年第2回班会議において研究担当者；林田美江より中間解析の結果が報告された。現在論文投稿中である。各年のデータベースは新規申請と更新申請とに分かれており、平成27、28、29年の登録件数の各年の医療受給者証所持者数に対する割合はそれぞれ55%、62%、30%であり、最も登録率の高かった平成28年の更新申請データ（432症例、肺移植対象28例を含む）を基にした。

「現在の症状」への回答率が99%と高く、その回答を基にしたクラスター解析の結果、4つのクラスターに分類がなされ、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、診療ガイドラインの作成へと反映されることが期待される。

### 2-1. 病因・病態に関する重要な発見

#### 2-1-1. LAM患者肺組織からのリンパ管内皮細胞の分離・初代培養と細胞生物学的特徴

リンパ脈管筋腫症の肺組織中の病巣は平滑筋細胞様の形態を示すLAM細胞の増殖と豊富なリンパ管により特徴付けられる。LAM細胞はVEGF-Dを産生・分泌するため、VEGF-D/VEGFR-3シグナル伝達系に注目し、LAM肺組織と正常肺組織からFACS (fluorescence-activated cell sorting)によりLECsを分離後、初代培養系を確立し、検討を行った。LAM病巣中のLECsはVEGFR-3とintegrin $\alpha$ 9の発現を増強させ、LAM細胞から産生されるVEGF-D刺激を受け、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ていることが示唆された。

scientific reports

OPEN Isolation and characterisation of lymphatic endothelial cells from lung tissues affected by lymphangioleiomyomatosis

Koichi Nishino<sup>1,2,3</sup>, Yasuhiro Yoshimatsu<sup>4,5</sup>, Tomoki Muramatsu<sup>6</sup>, Yasuhiro Sekimoto<sup>1,2</sup>, Keiko Mitani<sup>6,7</sup>, Etsuko Kobayashi<sup>8</sup>, Shouichi Okamoto<sup>9,10</sup>, Hiroki Ebana<sup>11,12</sup>, Yoshinori Okada<sup>13</sup>, Masatoshi Kurihara<sup>14</sup>, Kenji Suzuki<sup>15</sup>, Johji Inazawa<sup>16</sup>, Kazuhisa Takahashi<sup>17</sup>, Tetsuro Watabe<sup>18</sup> & Kuniaki Seyama<sup>12</sup>

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare pulmonary disease characterised by the proliferation of smooth muscle-like cells (LAM cells), and an abundance of lymphatic vessels in LAM lesions. Studies reported that vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D) secreted by LAM cells contributes to LAM-associated lymphangiogenesis, however, the precise mechanisms of lymphangiogenesis and characteristics of lymphatic endothelial cells (LECs) in LAM lesions have not yet been elucidated. In this study, human primary-cultured LECs were obtained both from LAM-affected lung tissues (LAM-LECs) and normal lung tissues (control LECs) using fluorescence-activated cell sorting (FACS). We found that LAM-LECs had significantly higher ability of proliferation and migration compared to control LECs. VEGF-D significantly promoted migration of LECs but not proliferation of LECs in vitro. DNA microarray and FACS analysis revealed the expression of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 and integrin  $\alpha$ 9 were elevated in LAM-LECs. Inhibition of VEGFR-3 suppressed proliferation and migration of LECs, and blockade of integrin  $\alpha$ 9 reduced VEGF-D-induced migration of LECs. Our data uncovered the distinct features of LAM-associated LECs, increased proliferation and migration, which may be due to higher expression of VEGFR-3 and integrin  $\alpha$ 9. Furthermore, we also found VEGF-D/VEGFR-3 and VEGF-D/integrin  $\alpha$ 9 signaling play an important role in LAM-associated lymphangiogenesis.

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease that typically affects women of childbearing age, and is characterised by the proliferation of abnormal smooth muscle-like cells (LAM cells) which leads to diffuse cystic destruction of the lungs. LAM cells are low-grade metastasising neoplasms harboring mutations in either the *TSC1* or *TSC2* genes, tumor suppressor genes encoding hamartin or tuberin, respectively. *TSC1* or *TSC2* mutations result in dysregulated mechanotransduction target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in LAM cells.<sup>1</sup>

As expressed in the name of disease, lymphangiogenesis is the conspicuous pathological feature of LAM. LAM lesions in the lungs as well as retroperitoneal lymphangioleiomyomas, have abundant lymphatic vessels with irregularly dilated spaces or slit-like appearance together with proliferating LAM cells.<sup>2</sup> Corresponding with these pathological findings, LAM patients frequently develop lymphatic manifestations including chylous fluid accumulation in the pleural and/or peritoneal spaces, pulmonary lymphatic congestion, and lower extremity

<sup>1</sup>Division of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, 3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8521, Japan. <sup>2</sup>Study Group for Pneumothorax and Cystic Lung Diseases, Tokyo, Japan. <sup>3</sup>Department of Biochemistry, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan. <sup>4</sup>Department of Pharmacology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan. <sup>5</sup>Department of Molecular Cytogenetics, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan. <sup>6</sup>Pneumothorax Research Center and Division of Thoracic Surgery, Nisсан Tanigawa Hospital, Tokyo, Japan. <sup>7</sup>Department of Thoracic Surgery, Tokyo Metropolitan Bokusho Hospital, Tokyo, Japan. <sup>8</sup>Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan. <sup>9</sup>Department of General Thoracic Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan. <sup>10</sup>email: k.nishino@juntendo.ac.jp

Scientific Reports | (2021) 11:8406 | <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88064-3> nature portfolio

Nishino K, Yoshimatsu Y, Muramatsu T, Sekimoto Y, Mitani K, Kobayashi E, Okamoto S, Ebana H, Okada Y, Kurihara M, Suzuki K, Inazawa J, Takahashi K, Watabe T, Seyama K. Isolation and characterisation of lymphatic endothelial cells from lung tissues affected by lymphangioleiomyomatosis. *Sci Rep* 2021;11:8406.

## (2) 肺泡低換気症候群 (AHS)

### 2-1. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)診療ガイドライン(GL)

AHSは睡眠呼吸障害の一種であり、多くの罹患者が存在するとされる睡眠時無呼吸症候群 (SAS) と病態が大きく重なる。SASの診療指針とそこからAHSを見出すことは極めて重要である。昨年7月、本呼吸器学会と厚生労働省「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班(以下、本研究班) 監修の下、本研究班の研究分担者：陳和夫が作成委員会委員長となり「睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診療ガイドライン 2020」を出版したが、日本呼吸器学会の英文機関誌 *Respiratory Investigation* に英文版を公開し、国際的にも広く周知に務めた。

#### Guideline

#### Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020<sup>1)</sup>,<sup>2)</sup>

Tsuneto Akashiba<sup>1,4)</sup>, Yuichi Inoue<sup>5,6)</sup>, Naohisa Uchimura<sup>4,7)</sup>, Motoharu Ohi<sup>8)</sup>, Takatoshi Kasai<sup>9)</sup>, Fusae Kawana<sup>10)</sup>, Shigeru Sakurai<sup>11)</sup>, Misa Takeyama<sup>12)</sup>, Rho Tachikawa<sup>13)</sup>, Takeshi Tanigawa<sup>14)</sup>, Shintaro Chiba<sup>15)</sup>, Kazuo Chin<sup>16)</sup>, Satoru Tsuki<sup>17)</sup>, Morio Tonogi<sup>18)</sup>, Hiroshi Nakamura<sup>19)</sup>, Takeo Nakayama<sup>20)</sup>, Koji Narui<sup>21)</sup>, Tomoko Yagi<sup>22)</sup>, Motoo Yamauchi<sup>23)</sup>, Yoshihiro Yamashiro<sup>24)</sup>, Masahiro Yoshida<sup>25)</sup>, Toru Oga<sup>26)</sup>, Yasuhiro Tomita<sup>27)</sup>, Satoshi Hamada<sup>28)</sup>, Kimihiko Murase<sup>29)</sup>, Hiroyuki Mori<sup>30)</sup>, Hiroo Wada<sup>31)</sup>, Makoto Uchiyama<sup>32,33)</sup>, Hiromasa Ogawa<sup>34,35)</sup>, Kazumichi Sato<sup>36,37)</sup>, Seichi Nakata<sup>38,39)</sup>, Kazuo Mishima<sup>40,41)</sup>, Shin-ichi Momomura<sup>42,43)</sup>

<sup>1)</sup> Shiki Respiratory Clinic, Saitama, Japan

<sup>2)</sup> Department of Somnology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

<sup>3)</sup> Department of Neuropsychiatry, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan

<sup>4)</sup> Sleep Medical Center, Osaka Kaihei Hospital, Osaka, Japan

<sup>5)</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>6)</sup> Department of Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>7)</sup> Division of Behavioral Sleep Medicine, Juntendo University School of Medicine, Juntendo, Japan

<sup>8)</sup> Department of Preventive Medicine and Epidemiologic Informatics, National Central and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

<sup>9)</sup> Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital, Hyogo, Japan

<sup>10)</sup> Department of Public Health, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>11)</sup> Ota Memorial Sleep Center, Ota General Hospital, Kanagawa, Japan

<sup>12)</sup> Department of Sleep Medicine and Respiratory Care, Division of Sleep Medicine, Nihon University of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>13)</sup> Department of Human Disease Genomics, Center for Genomic Medicine, Graduate School Medicine, Kyoto University, Japan

<sup>14)</sup> Institute of Neuropsychiatry, Tokyo, Japan

<sup>15)</sup> Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nihon University School of Dentistry, Tokyo, Japan

<sup>16)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>17)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>18)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>19)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>20)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>21)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>22)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>23)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>24)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>25)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>26)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>27)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>28)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>29)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>30)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>31)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>32)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>33)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>34)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>35)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>36)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>37)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>38)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>39)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>40)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>41)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>42)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

<sup>43)</sup> Nakamura Clinic, Okinawa, Japan

Akashiba T, Inoue Y, Uchimura N, et al. Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020. *Respir Invest*. 2022;60(1):3-32. doi:10.1016/j.resinv.2021.08.010.

### 2-2. 病因・病態に関する重要な発見

先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) は神経堤の分化異常により、呼吸調節と自律神経系が障害される疾患で、PHOX2B 遺伝子変異が病因である。PHOX2B 遺伝子変異を検出した 157 例を対象とした研究結果が報告され、重症度分類において、「呼吸困難症状を認知しないこと」が特徴であるため「自覚症状に乏しい」ことが本症の特徴であり、症状主体の重症度基準に支障があると考えられた。ポリアラニン伸長変異 (PARM) では伸長数が多いほど合併症も多いとされるが、必ずしもそうでは無いこと、さらに非ポリアラニン伸長変異 (NPARM) ではかなり多様性を認めると報告がされ、遺伝型と臨床型が関係するという仮説についてさらなる症例集積が必要とされた。

### 2-3. 先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome : CCHS) の早期診断・適切な遺伝子検査スクリーニング前段階の検査として横隔膜電気的活動 Electrical activity of the diaphragm (Edi)モニタリングの有用性を検討した。

Edi モニタリングは、呼吸中枢から横隔神経を通して横隔膜に出力される呼吸指令を電気信号で検知するもので、睡眠時にも呼吸指令が出ているかどうかを検出可能である。人工呼吸なしの CCHS 患者さんを対象として、覚醒から睡眠に至る 30 分間、二酸化炭素 TcPCO<sub>2</sub> および酸素飽和度 SpO<sub>2</sub> モニターを施行した。睡眠時には Edi は覚醒時よりも低下しており低換気に陥っていた。睡眠時に TcPCO<sub>2</sub> の上昇、SpO<sub>2</sub> の低下で示される低換気を認めたと、それに反応した Edi の増加は認められなかった。Edi モニタリングは CCHS の病態を反映しており遺伝子検査に進む判断に有意義な検査法であると考えられた。

Original Article

Evaluation of respiratory center function in congenital central hypoventilation syndrome by monitoring electrical activity of the diaphragm

Yosuke Yamada,<sup>1</sup> Hisaya Hasegawa, Nobuhide Henmi, Shio Tsuruta, Masanori Wasa, Hirotsuka Kihara, Takayuki Kodera, Toshimiri Kouyama and Kensuke Kumazawa  
Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan

**Abstract** **Background:** A definitive diagnosis of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is made by genetic testing. However, there are only a few examinations that warrant genetic testing. Electrical activity of the diaphragm (Edi) reflects neural respiratory drive from respiratory center to diaphragm. We evaluated the function of the respiratory center in CCHS by Edi monitoring. **Methods:** Monitoring of Edi was performed in six CCHS cases without mechanical ventilation. The monitoring time was 30 consecutive minutes from wakefulness to sleep. The TePCO<sub>2</sub> or EtCO<sub>2</sub> and SpO<sub>2</sub> were recorded simultaneously. **Results:** The Edi peak during wakefulness was 14.0 (10.3–21.0)  $\mu$ V and the Edi peak during sleep was 6.7 (3.8–8.0)  $\mu$ V. The Edi peak during sleep was significantly lower than the Edi peak during wakefulness, and patients were in a state of hypoventilation. Although TePCO<sub>2</sub> or EtCO<sub>2</sub> increased due to hypoventilation, an increase in the Edi peak that reflects central respiratory drive was not observed. AllΔi(OCC) was  $-0.066$  V/min/Lg. Maximum EtCO<sub>2</sub> or TePCO<sub>2</sub> was 51 mmHg, and the average SpO<sub>2</sub> was 91.5% during monitoring. **Conclusions:** We confirmed that Edi monitoring could evaluate the function of the respiratory center and reproduce the hypoventilation of CCHS. The present study suggested that Edi monitoring is a useful examination in deciding whether to perform genetic testing or not and it may lead to an early diagnosis of CCHS.

**Key words** congenital central hypoventilation syndrome, diagnostic method, early diagnosis, electrical activity of diaphragm, respiratory center function.

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is characterized by hypoventilation mainly during sleep due to a congenital disorder of the respiratory center.<sup>1</sup> The pathophysiology of CCHS is a disorder of the ventilatory response to hypercapnia in the respiratory center. Central respiratory drive, an increase in the amount of ventilation, is not observed in spite of hypercapnia. The main treatment in CCHS is appropriate mechanical ventilation preventing hypoventilation, because there is no definitive therapy for the respiratory center. The incidence rate of CCHS is 0.15/1000 and CCHS is diagnosed by exclusion of infectious, neurologic, metabolic, and respiratory diseases, so we often have difficulty in making a diagnosis of CCHS. Although a definitive diagnosis of CCHS is made by confirming *PHOX2B* gene mutation, there are not many institutions for genetic testing.<sup>2</sup> This situation is also a factor making the diagnosis difficult.

We need examinations that warrant genetic testing for early diagnosis.

Electrical activity of the diaphragm (Edi) is a myoelectric potential of the diaphragm. It is measured by a special catheter that is inserted to the stomach like a nasogastric tube. It is used as a trigger for respiratory support in "neurally adjusted ventilatory assist" (NAVA) mode. It is also used for monitoring the respiratory center function, because Edi reflects the central respiratory drive in the respiratory center.<sup>3</sup> Maximum and minimum Edi values during each breath are called Edi peak and Edi minimum. The Edi peak relates to the volume of each breath, a tidal volume increases in higher Edi peak. There are a few reports that mentioned a decrease in Edi during sleep, which led to a suspicion of CCHS.<sup>4,5</sup> However, the reports are just case reports and only refer to the Edi of cases that were monitored with mechanical ventilation during sleep. We need to consider that the function of the respiratory center could be modified with mechanical ventilation and the lack of central respiratory drive in response to hypercapnia is also an important finding in CCHS. In this study, we investigated whether Edi monitoring without mechanical ventilation could evaluate the function of the respiratory center in CCHS and reproduce the clinical state of CCHS.

Correspondence: Yosuke Yamada, MD, Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, 2-1-10 Nishioji, Arakawa-ku, Tokyo 116-8567, Japan. Email: yamada.yosuke@twmu.ac.jp  
Received 6 May 2020; revised 8 June 2020; accepted 17 June 2020.

© 2020 Japan Pediatric Society

Yamada Y, Hasegawa H, Henmi N, Tsuruta S, Wasa M, Kihara H, Kodera T, Kouyama T, Kumazawa K. Evaluation of respiratory center function in congenital central hypoventilation syndrome by monitoring electrical activity of the diaphragm. *Pediatrics International* 2021;63:168–171.

## 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。低換気の悪化の予防、全身臓器への影響の軽減が最も重要であり、成人の肺気低換気症候群では、NPPV 療法がほとんどの例で有効である。

近年、導入が広がっている横隔膜神経ペーシングについては、本邦で 2019 年に CCHS に対する横隔膜ペーシングが保険収載され、症例報告を発表した。

また、別の報告では国内で現在 3 例の横隔膜ペーシング実施例があることが報告されている。

Clinical Notes

Diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome: A novel case of pacing implanted into the diaphragm

Yosuke Yamada,<sup>1</sup> Hisaya Hasegawa,<sup>1</sup> Takamori Ochi,<sup>2</sup> Atsuyuki Yamataka<sup>3</sup> and Naohisa Ueda<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, <sup>2</sup>Department of Pediatric General and Urological Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, <sup>3</sup>Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan

**Key words** congenital central hypoventilation syndrome, diaphragm pacing, hypoventilation during wakefulness, pulmonary hypertension.

In severe cases of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS), hypoventilation is observed not only during sleep but also during wakefulness. Patients with hypoventilation during wakefulness need mechanical ventilation to prevent possible progression to pulmonary hypertension (PH) or cor pulmonale.<sup>1</sup> Diaphragm pacing (DP) is one of the respiratory centers used with CCHS. The DP is more portable than the home ventilator, so it is easy to ventilate during wakefulness. It includes pacing implanted into the diaphragm (DP-ID) and pacing implanted into the phrenic nerve (DP-IP) (Fig. 1a).<sup>2,3</sup> In 2019, the NeuRx DP system (Synapse Biomedical Inc., Oberlin, OH, USA) DP-ID was approved to be covered by medical insurance in Japan. Here, we report the first case of implanting this system for CCHS in Japan. To the best of our knowledge, there are only a few reports of DP-ID being implanted for CCHS with *PHOX2B* gene mutation in and outside of Japan.

The patient, a 33-year-old woman, presented with hypoventilation soon after birth and was diagnosed with CCHS with a *PHOX2B* gene mutation of 27 polyalanine repeat expansion mutation. Although she had hypoventilation during wakefulness, she was ventilated via tracheostomy only during sleep because it was difficult to carry and use the home ventilator outside home. She decided to receive implanting DP-ID, because the cor pulmonale due to progressive PH (tricuspid regurgitation pressure gradient: TRPG 106 mmHg) was observed when she had a cold at the age of 32. After controlling PH by using mechanical ventilation during wakefulness, laparoscopic DP implant surgery was performed at Juntendo University Hospital. It was under general, epidural, and spinal anesthesia, without using muscle relaxant. The diaphragm was exposed and four electrodes were implanted into the diaphragm where the strongest contraction to electrical

stimulation occurred. The postoperative course was uneventful, and the patient was transferred to Tokyo Women's Medical University Medical Center East (TWML-MCE) on postoperative day (POD) 3 for conditioning DP, adjusting the setting and pacing time. Before beginning DP, the average transcutaneous O<sub>2</sub> saturation (SpO<sub>2</sub>) and transcutaneous partial pressure of CO<sub>2</sub> (TcPCO<sub>2</sub>) during wakefulness were 92.1% and 67.0 mmHg, respectively (Fig. 1b). We strengthened the setting and extended the pacing time gradually, day by day. She could be ventilated with DP for over 12 consecutive hours without severe complaints by the time of discharge, on POD 19. Her hypoventilation during wakefulness improved with DP; the average SpO<sub>2</sub> and TcPCO<sub>2</sub> during DP was 97.8% and 46.8 mmHg, respectively (Fig. 1c). The tidal volume with DP was 381 mL, 7.4 mL/kg (the setting: Amplitude 16 mA, pulse width 130  $\mu$ s, respiratory rate 16/min, inspiration time 1.1 s, pulse frequency 10 Hz, pulse ramp 10). Her PH also improved and the TRPG was 48 mmHg. Now, she is being followed at TWML-MCE and Yokohama City University Medical Center and has maintained good respiratory condition during DP for 6 months after surgery.

Congenital central hypoventilation syndrome patients are usually ventilated with the home ventilator via tracheostomy or via nasal masks. It is not easy to use the home ventilator while going out or during daytime activities in the house, because these methods need not only the ventilator but also accessories (e.g. circuits and humidifiers). It has therefore been difficult to treat hypoventilation during wakefulness for many CCHS patients like our case, even if they wanted this. We can now treat hypoventilation during wakefulness appropriately by using DP. After conditioning DP, hypoventilation during wakefulness and PH improved in our case. Diaphragm pacing can improve the quality of life during wakefulness and we will also try to wean patients from the ventilator during nighttime by extending the pacing time.

DP-ID had been mainly selected in CCHS, because DP-IP was developed earlier than DP-ID and local infection occurred less because the electrodes were not exposed subcutaneously.<sup>4</sup> However, it takes several weeks to begin pacing, and several

Correspondence: Yosuke Yamada, MD PhD, Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, 2-1-10 Nishioji, Arakawa-ku 116-8567, Tokyo, Japan. Email: yamada.yosuke@twmu.ac.jp  
Received 13 April 2021; revised 7 June 2021; accepted 7 July 2021.

© 2021 Japan Pediatric Society

Yamada Y, Hasegawa H, Ochi T, et al.

Diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome: A novel case of pacing implanted into the diaphragm. *Pediatr Int.* 2021; (in press) doi:10.1111/ped.14915

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

#### 3-1. $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) 診療の手引き

「AATD 診療の手引き」は平成 28 年度に作成されていたが、今回 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、診療の手引きの改訂を行った。特に AAT 補充療法の実際について、詳細を記述した。そして、新たな知見、病態解明に関する情報についてアップデートを行った。

日本呼吸器学会に協力を仰ぎ外部評価を受けたものを、公開した。一定期間、日本呼吸器学会員限定公開の後、無料閲覧可能となるように一般公開の予定である。

[https://www.jrs.or.jp/publication/jrs\\_guidelines/](https://www.jrs.or.jp/publication/jrs_guidelines/)



## $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 診療の手引き 2021

[第2版]

【発行】  
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班  
【協力】  
一般社団法人 日本呼吸器学会

AAT 補充療法についての記述(CQ11)は以下の通りである。

CQ11： AAT 補充療法はどのように行うのですか？

AAT 製剤は、ヒトのプール血漿から精製された血漿分画製剤（AAT の純度 >90%の乾燥濃縮製剤）で「リンスパッド TM 点滴静注用 1000mg」の商品名で発売されている。CQ10 で述べたように、リンスパッド TM は、「慢性閉塞性肺疾患（COPD）や気流閉塞を伴う肺気腫等の肺疾患を呈し、かつ、重症 AATD と診断された患者 [血清 AAT 濃度 <50mg/dL]」、に投与する。リンスパッド TM 1000mg（凍結乾燥製剤）は添付溶解液 20 mL で溶解し、通常、成人では AAT として 60 mg/kg を週 1 回、約 0.08 mL/kg/分を超えない速度で点滴静注する。最後に、ルート内の AAT すべてが患者に投与されるよう生理食塩液 25 mL に換えて同じ速度で点滴して終了する。体重 60kg の成人では、全体で約 20 分以上を要する。

日本人の 4 名の重症 AAT 患者に対し、8 週間にわたって AAT 製剤を週 1 回点滴静注（60 mg/kg）し、安全性と薬物動態を検討した国内第 I/II 相試験（GTI1401 試験）35 では、欧米人で示されている安全性および薬物動態と同等の結果が得られた。すなわち、AAT（60 mg/kg）を週 1 回点滴静注することにより、肺胞破壊に対し防御的な血清 AAT 濃度 >50 mg/dL を維持できることが示されている。

#### 3-2. 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 システムは改良が終了し、登録が再開された。現在 13 施設が登録、2 施設で登録が始まっているが、令和 3 年現在、登録症例数は 0 例である。

#### 3-3. AAT 補充療法

欧米では AATD 患者に対して Alpha<sub>1</sub>-Proteinase Inhibitor, Modified Process (Alpha-1 MP)による補充療法が行われているが、令和 3 年 7 月にわが国でも保険収載され、保険適応薬として発売開始された。2021 年 6 月まで、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ている。

#### (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、この度アプリ版を開発し、無料公開した。

([http://jpcphs.org/publiccomment/cteph\\_guideline2022\\_app.php](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にて入手可能となっている。(右図はiOS版・ダウンロード数は未確認)



##### 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。

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

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

- (臨床研究・治験推進研究事業) 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。

- (臨床研究・治験推進研究事業) (臨床研究・治験推進研究事業) 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 のデータを活用し、レジストリー対照群に対して、抗 IL-6 受容体抗体投与が有用な亜群が存在するかどうかを確認するための医師主導治験である。当研究班の肺高血圧症診療に関係している分担研究者が参加している。

- 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 に新たに小児先天性心疾患を伴う肺高血圧症が加わる前提で、小児から成人への移行期医療も見据えて、小児肺高血圧症レジストリーが加わった。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。

## 2-3. 病因・病態に関する重要な発見

### 2-3-1. 門脈肺高血圧症 (PoPH) の臨床的特徴、治療実態および予後

門脈肺高血圧症 (PoPH) は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と門脈圧亢進症が同時に存在する病態であり、日本人の PoPH に関しては不明であった。2013 年に新規登録された PoPH 36 症例 + 登録更新された PoPH 46 例の前向き観察 (Study 1)、千葉大学症例での後方視的 PoPH 11 例調査 (Study 2)を行った。

PoPH 群は特異性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (I/HPAH) 群と比較して、心拍出量 COs および心係数 CIs の高値、肺血管抵抗 PVR の低値、より良い運動耐用能を有していた。治療として、PoPH 群は combination therapy を受けている患者割合が低く、PoPH 群と I/HPAH 群の生存率、疾患特異的生存率は同様であった。

Takahashi et al. *BMC Pulm Med* (2021) 21:89  
https://doi.org/10.1186/s12890-021-01398-6

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan

Yukiko Takahashi<sup>1\*</sup>, Keiko Yamamoto<sup>2</sup>, Seichiro Sakao<sup>1</sup>, Takeo Takeuchi<sup>3</sup>, Rika Suda<sup>3</sup>, Nobuhiro Tanabe<sup>1,2</sup> and Koichiro Tatsumi<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** Portopulmonary hypertension (PoPH) refers to the simultaneous presentation of pulmonary arterial and portal hypertension. However, few reports have included the characteristics and treatments for patients with PoPH of Asian population; thus, we investigated the clinical characteristics, treatment, and survival of these patients in a Japanese cohort.

**Methods:** Pulmonary arterial hypertension (PAH) has been included in the National Research Project on Intractable Disease in Japan; therefore, we extracted data of patients with PoPH from the forms of newly registered cases of the project from 2012 to 2013 (for 2 years), and updated cases of the project in 2013 (Study 1, n = 36 newly registered forms, n = 46 updated forms). Additionally, for Study 2, we performed a retrospective, observational cohort study at Chiba University Hospital (n = 11). We compared the characteristics between patients with PoPH and those with idiopathic/pulmonary arterial hypertension (I/HPAH).

**Results:** Both studies showed higher cardiac outputs (CO) and cardiac indexes (CI). Lower pulmonary vascular resistance (PVR), and less treated with combination therapy in patients with PoPH than those with I/HPAH. In Study 2, the overall and disease-specific survival between PoPH and I/HPAH were similar. Conversely, many patients (45%) had to change their PAH-specific medicine because of adverse effects.

**Conclusion:** As seen in western countries, Japanese patients with PoPH showed higher COs and CIs, better exercise tolerance, and lower PVRs than patients with I/HPAH. Further studies are needed to improve PoPH treatments.

**Keywords:** Portopulmonary hypertension, Portal hypertension, Pulmonary arterial hypertension, PoPH

### Introduction

Portopulmonary hypertension (PoPH) is a state of simultaneous pulmonary arterial and portal hypertension. PoPH diagnosis requires portal hypertension (not necessarily the presence of cirrhosis) and pulmonary arterial hypertension (PAH). Patients with PoPH often have high cardiac output (CO) owing to shunts and systemic

vasodilation, and their initial PVR is not very high [1]. PVR gradually increases with disease progression. The severities of liver disease and those of PoPH are not necessarily correlated with each other [2, 3].

In the process, shear stress on the pulmonary vessels gradually increases, resulting in endothelial proliferation and remodeling of the pulmonary artery in PoPH. Vasoactive substance imbalances also affect pulmonary circulation owing to portosystemic shunts or defective hepatic metabolism, resulting in pathological pulmonary vascular lesions [4–6].

\*Correspondence: ykiko@chiba-u.jp

<sup>1</sup>Chiba University Hospital, Japan

Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2021. **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.

Takahashi Y, Yamamoto K, Sakao S, Takeuchi T, Suda R, Tanabe N, Tatsumi K. The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan. *Bmc Pulm Med* 2021;21:89.

Tamura et al. *BMC Pulm Med* (2021) 21:28  
https://doi.org/10.1186/s12890-021-01398-6

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: a subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR)

Yuichi Tamura<sup>1</sup>, Hiraku Kumamaru<sup>2</sup>, Kohtaro Abe<sup>1</sup>, Toru Satoh<sup>1</sup>, Hiroaki Miyata<sup>3</sup>, Aiko Ogawa<sup>4</sup>, Nobuhiro Tanabe<sup>5</sup>, Masaru Hatano<sup>6</sup>, Atsushi Yao<sup>7</sup>, Ichizo Tsujino<sup>8</sup>, Keichi Fukuda<sup>1</sup>, Hiroshi Kimura<sup>1,2</sup>, Masataka Kuwana<sup>9</sup>, Hiromi Matsubara<sup>9</sup> and Koichiro Tatsumi<sup>1\*</sup> on behalf of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) Network

### Abstract

**Background:** Since there was no previous report, we analyzed the relationship between French Risk Stratification parameters in pulmonary arterial hypertension (PAH) and mean pulmonary arterial pressures (mPAP) using Japan PH Registry (JAPHR) nationwide cohort.

**Methods:** We enrolled 108 patients with PAH from JAPHR from previous reported cohort and analyzed the relations between French Risk Stratification scores and hemodynamic improvements.

**Results:** The ratio meeting 0 to 4 French Risk Stratification score was 21.3%, 31.5%, 32.4%, 13.0%, and 1.9% at baseline and 6.5%, 23.2%, 33.3%, 23.2%, 13.9% at follow-up ( $p = 0.023$ ) and with the improvements in mPAP ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The improvements in French Risk Stratification may become a marker of improved hemodynamics including mPAP.

**Keywords:** Pulmonary arterial hypertension, Registry, Risk stratification, Mean pulmonary arterial pressures

### Background

In the ESC/ERS pulmonary hypertension (PH) guidelines, right atrial pressure (RAP) and cardiac index (CI) have been proposed as hemodynamic parameters for pulmonary arterial hypertension (PAH) risk stratification [1]. Before the advent of current pulmonary vasodilators,

as PAH progresses and the right ventricle dilates and fails, the mean pulmonary arterial pressure (mPAP) declines, resulting in the poor survival of patients with PAH. Therefore, past guidelines for PAH treatment recommended normalization of right ventricular function as a treatment goal, which is defined as RAP < 8 mmHg and CI > 2.5 L/min/m<sup>2</sup>. As a result, mPAP has been excluded as not only a therapeutic target but also as a risk stratification marker. Recently, the French registry group proposed the French Risk Stratification for PAH, which includes RAP and CI as risk stratification markers at the

\*Correspondence: ykiko@chiba-u.jp

<sup>1</sup>University of Health

Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2021. **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.

2-3-2. 日本 PH レジストリ登録患者における重症度スコア  
日本 PH レジストリ (JAPHR) 登録患者について、French risk stratification score を適用し分析した。JAPHR から PAH 108 例を分析した。Score 0~4 について 21.3%、31.5%、32.4%、13.0%、1.9% 存在し、フォローアップ時の平均肺動脈圧 (mPAP) と mPAP の改善度が Score 改善に寄与していた。

mPAP の改善を治療目標に設定しているのは世界では日本のみであるため、日本で設定している基準の妥当性が議論となる。本検討で French risk 分類の改善と mPAP の改善には相関があることが認められ、mPAP を治療および予後指標として利用することの妥当性が示された。

Tamura Y, Kumamaru H, Abe K, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K, Network JPHR (JAPHR).

Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: a subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR). *Bmc Pulm Med* 2021;21:28.

### 2-3-3. Nice 2018 の前毛細血管性肺高血圧症の定義を用いた日本人肺高血圧症例での疾患特性

第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウム (Nice 2018) では、前毛細血管性肺高血圧症の新しい定義が以下のように提案された。平均肺動脈圧 (mPAP) > 20mmHg、肺動脈楔入圧 (PAWP) ≤ 15mmHg、肺血管抵抗 (PAR) ≥ 3Wood Units (WU)。新基準に基づく臨床的特徴、予後を後方視的に調査した。千葉大学で初回の右心カテーテル検査を受けた 683 症例を対象とした。489 例は従来の (conventional PH) 前毛細血管性肺高血圧症 (mPAP ≥ 25mmHg) の基準を満たした。22 例が従来の境界型前毛細血管性肺高血圧症 (25 > mPAP > 20mmHg) の基準を満たした。さらに 16 症例は 25 > mPAP > 20mmHg であり、かつ PAR 2~3WU であった。境界型前毛細血管性肺高血圧症は、全体の中の 4.3% であり、その症例群のほとんどは 3 群と 4 群であり、予後は基礎病態に影響を受けていると推定された。

Yamamoto K, Tanabe N, Takahashi Y, Naito A, Sekine A, Suda R, Jujo Sanada T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Characteristics of patients meeting the new definition of pre-capillary pulmonary hypertension (Nice 2018) in a single Japanese pulmonary hypertension center. *BMC Pulm Med.* 2021;21:260. doi: 10.1186/s12890-021-01623-2.

Yamamoto et al. *BMC Pulm Med* (2021) 21:260  
https://doi.org/10.1186/s12890-021-01623-2

#### RESEARCH

Open Access

### Characteristics of patients meeting the new definition of pre-capillary pulmonary hypertension (Nice 2018) in a single Japanese pulmonary hypertension center

Keiko Yamamoto<sup>1,2</sup>, Nobuhito Tanabe<sup>3</sup>, Yukiko Takahashi<sup>4</sup>, Akira Naito<sup>5</sup>, Ayumi Sekine<sup>6</sup>, Rika Suda<sup>1</sup>, Takayuki Jujo Sanada<sup>1,4</sup>, Toshihiko Sugiura<sup>7</sup>, Ayako Shigeta<sup>8</sup>, Seiichiro Sakao<sup>9</sup> and Koichiro Tatsumi<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (Nice 2018) proposed a new definition of pre-capillary pulmonary hypertension (PH) as a condition with mean pulmonary artery pressure (mPAP) > 20 mmHg, pulmonary artery wedge pressure ≤ 15 mmHg, and pulmonary vascular resistance (PVR) ≥ 3 Wood units (WU). The characteristics and prognosis of patients with pre-capillary PH according to this new definition is unclear. Therefore, we determined the characteristics and survival of patients with borderline pre-capillary PH.

**Methods:** We retrospectively enrolled 683 patients who underwent their first right heart catheterization at Chiba University, Japan. Among them, 489 patients met the pre-capillary PH requirement with mPAP ≥ 25 mmHg (conventional pre-capillary PH group), while 22 patients met the borderline pre-capillary PH criteria (borderline pre-capillary PH group). Additionally, 16 patients with a mean PAP of 20–25 and PVR of 2–3 WU were also examined.

**Results:** The borderline pre-capillary PH group comprised 4.3% of the total patients with pre-capillary PH, and the majority was in Group 3 (40.9%) or 4 (45.5%). The survival of the borderline pre-capillary PH group tended to be better than that of the conventional pre-capillary PH group. The prognosis of Group 3 PH was the worst among the patients with borderline pre-capillary PH. There was no significant difference in survival between the borderline pre-capillary PH group with PVR ≥ 3 WU and that with PVR of 2–3 WU, although none of the patients in the latter group died due to right heart failure.

**Conclusions:** This is the first study conducted in a PH center in an Asian country to reveal the characteristics of patients with pre-capillary PH according to the Nice 2018 definition. They comprised 4.3% of the total population with pre-capillary PH, and the majority of the pre-capillary PH cases were in either Group 3 or 4. The prognosis may be affected by the patients' underlying diseases. Further prospective studies are needed to determine whether the new definition is leading the PH cases off to be beneficial in clinical practice.

**Keywords:** Pulmonary arterial hypertension, World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) 2018, Pulmonary artery wedge pressure, Pulmonary vascular resistance

#### Background

The World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) considered the scientific and clinical knowledge concerning pulmonary hypertension (PH) and proposed

nohaha@chuo-u.ac.jp (N. Tanabe)  
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2021. **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.

### 2-4-4. 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症患者の多施設前向きコホート研究

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症(R-PH)患者における PAH 治療薬のエビデンスは乏しい。Japan Respiratory PH study (JRPHS) の登録データを基に PAH 治療薬反応例を検討した。登録 281 人中 43%は軽度換気障害例で、52%は重度 PH 例であった。68%で PAH 治療薬が使用されていた。肺動脈楔入圧正常の主要 4 疾患 (慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、膠原病に伴う間質性肺炎、または気腫合併肺線維症) で治療歴のない 183 人では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 (3 年生存率 70.6% vs. 34.2%; p=0.01)。PAH 治療薬反応例は、軽度換気障害群で多かった。

Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, Taniguchi H, Emoto N, Yamada Y, Nishiyama O, Tsujino I, Kuraishi H, Nishimura Y, Kimura H, Inoue Y, Morio Y, Nakatsumi Y, Satoh T, Hanaoka M, Kusaka K, Sumitani M, Handa T, Sakao S, Kimura T, Kondoh Y, Nakayama K, Tanaka K, Ohira H, Nishimura M, Miyata H, Tatsumi K; JRPHS Group. Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases. *Circ J.* 2021 Mar 25;85(4):333-342.



Circulation Journal  
Circ J 2021; 85: 333–342  
doi:10.1253/circ.0000000000000999

ORIGINAL ARTICLE  
Vascular Disease

### Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases

Nobuhito Tanabe, MD, Hiraku Kumamaru, MD, Yuichi Tamura, MD, Hiroyuki Taniguchi, MD, Noriaki Emoto, MD, Osamu Nishiyama, MD, Ichiro Tsujino, MD, Hiroshi Kuraishi, MD, Yoshihiro Nishimura, MD, Hiroshi Kimura, MD, Yoshikazu Inoue, MD, Yoshiteru Morio, MD, Yasuto Nakatsumi, MD, Toru Satoh, MD, Masayuki Hanaoka, MD, Kei Kusaka, MD, Mitsuhito Sumitani, MD, Tomohiro Handa, MD, Seiichiro Sakao, MD, Tomoki Kimura, MD, Yasuhiro Kondoh, MD, Kazuhiko Nakayama, MD, Kenosuke Tanaka, MD, Hiroaki Ohira, MD, Masaharu Nishimura, MD, Hiroaki Miyata, PhD, Koichiro Tatsumi, MD for the JRPHS Group

**Background:** There is limited evidence for pulmonary arterial hypertension (PAH)-targeted therapy in patients with pulmonary hypertension associated with respiratory disease (R-PH). Therefore, we conducted a multicenter prospective study of patients with R-PH to examine real-world characteristics of responders by evaluating demographics, treatment background, and prognosis.

**Methods and Results:** Among the 281 patients with R-PH included in this study, there was a treatment-naïve cohort of 183 patients with normal pulmonary arterial wedge pressure and 1 of 4 major diseases (chronic obstructive pulmonary disease, interstitial pneumonia [IP], IP with connective tissue disease, or combined pulmonary fibrosis with emphysema); 43% of patients had mild ventilatory impairment (MVI), whereas 52% had severe form of PH. 68% received PAH-targeted therapies (mainly phosphodiesterase-5 inhibitors). Among patients with MVI, those treated initially (i.e., within 2 months of the first right heart catheterization) had better survival than patients not treated initially (3-year survival 70.6% vs. 34.2%; P=0.01); there was no significant difference in survival in the group with severe ventilatory impairment (49.6% vs. 32.1%; P=0.38). Responders to PAH-targeted therapy were more prevalent in the group with MVI.

**Conclusions:** This first Japanese registry of R-PH showed that a high proportion of patients with MVI (PH phenotype) had better survival if they received initial treatment with PAH-targeted therapies. Responders were predominant in the group with MVI.

**Key Words:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Interstitial pneumonia; Pulmonary hypertension; Registry

In patients with respiratory disease, the frequency of pulmonary hypertension (PH) could increase with the degree of hypoxemia and ventilatory impairment, although there are some patients who have severe PH regardless of ventilatory impairment or hypoxemia.<sup>1</sup> The use of pulmonary arterial hypertension (PAH)-targeted

#### Editorial p343

therapy has not been approved for PH associated with respiratory disease (R-PH), despite the existence of PAH phenotypes and the fact that it is permissible to treat these

Received September 8, 2020; revised manuscript received November 24, 2020; accepted November 26, 2020. JSTAGE Advance Publication released online February 2, 2021. Time for primary review: 38 days.

Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba (N.T., S.S., K. Tanaka); Pulmonary Hypertension Center, Sasekai Narashino Hospital, Narashino (N.T.); Department of Healthcare Quality Assessment, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo (H. Kumamaru); Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare Niwa Hospital, Tokyo (N.T.); Department of Respiratory Medicine and Allergy, Toei General Hospital, Senri (H.T., T.K., Y.K.); Department of Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University, Kobe (N.E.); Department of Chest Medicine, Japan Red Cross Hospital, Tokyo (Y.Y., K. Tanaka); Department of Respiratory Medicine and Allergy, Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka (O.N.); First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, Sapporo (I.T., H.O., M.N.); Department of Respiratory Medicine, Nagano Red Cross Hospital, Nagano (H. Kuraishi); Division of Respiratory Medicine, Y. Nakamura School of Cardiovascular Medicine (R.N.); Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe; Department of Advanced Medicine for Pulmonary Circulation and Respiratory Failure and Department of Respiratory Medicine, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo (H. Kimura); Department of Respiratory Medicine, Fukuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), Tokyo (H. Kimura); (Footnotes continued the next page.)

Circulation Journal Vol.85, April 2021

## (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 (案)」を日本肺高血圧・肺循環学会 HP 上で公開し、学会員を中心にパブリックコメントを募集した。次年度公開予定とした。

### 5-2. AMED 研究と連携した難病政策研究

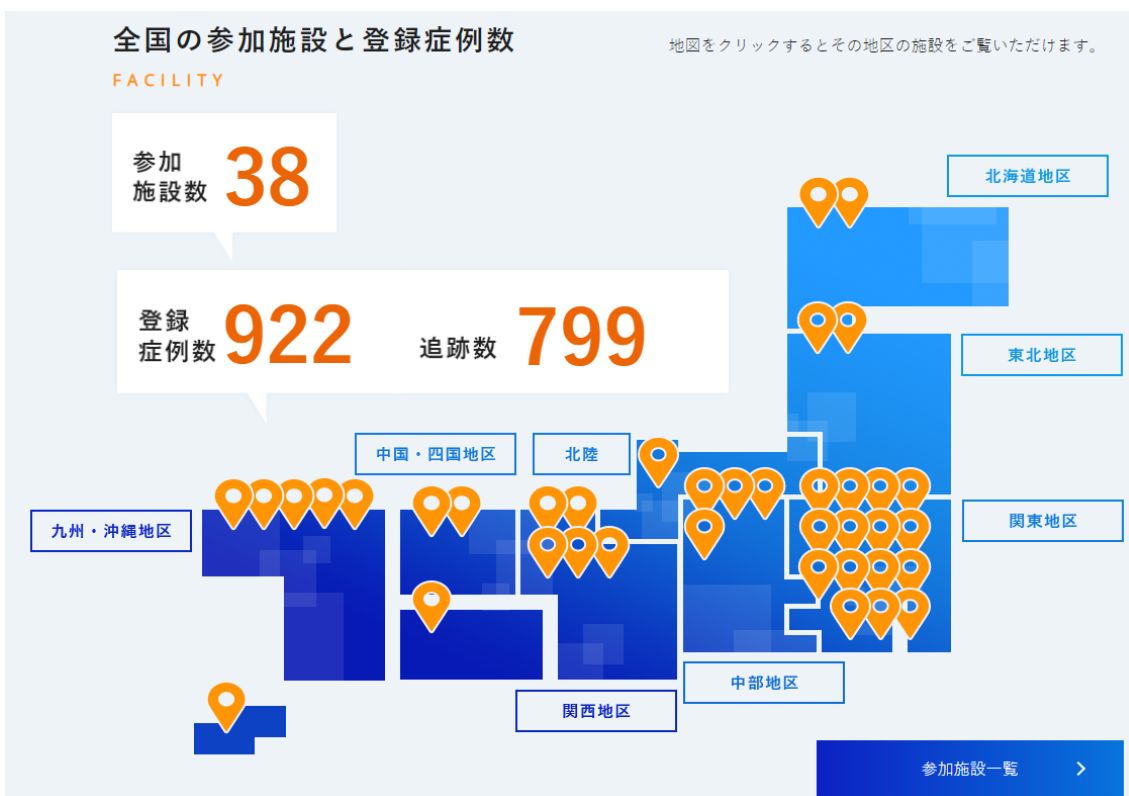
以下の3つのAMED研究と連携し研究を実施した。

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

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

- (難治性疾患実用化研究事業) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する多施設共同レジストリ研究 (研究代表者: 阿部弘太郎)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症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。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) (2021 年 11 月 25 日)

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

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

者が参加している。

### 5-3. 直近 1 年で開発された新たな治療法

#### 5-3-1. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の日本人患者におけるセレキシパグ：二重盲検多施設共同第 3 相試験

CTEPH に対して既存の薬剤と異なる作用機序を有する PGI2 受容体刺激薬であるセレキシパグの有用性を二重盲検比較試験に検証した。主要評価項目である安静時 PVR の投与 20 週後までの変化量は有意にプラセボ群に比較して低下しており、PVR 低下が予後と密接に関連していることから、現在唯一保険収載されているリオシグアトと同様、CTEPH 患者に対する薬物療法の第一選択になる可能性が示唆された。本検討の結果が、令和 3 年にセレキシパグが CTEPH に対して保険承認を受けるに際して寄与したと考えられる。

Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, Sakao S, Abe K, Matoba S, Motoki H, Takama N, Ako J, Ikeda Y, Joho S, Maki H, Saeki T, Sugano T, Tsujino I, Yoshioka K, Shiota N, Tanaka S, Yamamoto C, Tanabe N, Tatsumi K.

Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021;2101694.

### 5-4. 病因・病態に関する重要な発見

#### 5-4-1. CTEPH 患者における 2 層検出器スペクトラル CT (DLCT) を用いた右室細胞外容積の検討

CTEPH 患者 31 人と健常人 8 人に対し、2 層検出器スペクトラル CT (DLCT) で得られた RV と左心室 (LV) の ECV を評価し、RVECV の臨床的意義について検討した。右心室および右心室起始点の細胞外容積は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症における疾患の重症度と組織リバーズリモデリングの指標として有用である。

Yamasaki Y, Abe K, Kamitani T, Sagiya K, Hida T, Hosokawa K, Matsuura Y, Hioki K, Nagao M, Yabuuchi H, Ishigami K. Right Ventricular Extracellular Volume with Dual-Layer Spectral Detector CT: Value in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Radiology* 2021;298:589–596.

Early View

Original research article

#### Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Takeshi Ogo, Hiroto Shimokawahara, Hideyuki Kinoshita, Seichiro Sakao, Kohtarō Abe, Satoaki Matoba, Hirohiko Motoki, Noriaki Takama, Junya Ako, Yasuhiro Ikeda, Shuji Joho, Hisataka Maki, Takahiro Saeki, Teruyasu Sugano, Ichiro Tsujino, Koichiro Yoshioka, Naoki Shiota, Shinichi Tanaka, Chieko Yamamoto, Nobuhito Tanabe, Koichiro Tatsumi.

Please cite this article as: Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, et al. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.01694-2021).

This manuscript has recently been accepted for publication in the *European Respiratory Journal*. It is published here in its accepted form prior to copyediting and typesetting by our production team. After these production processes are complete and the authors have approved the resulting proofs, the article will move to the latest issue of the ERJ online.

Copyright ©The authors 2021. For reproduction rights and permissions contact [permissions@ersnet.org](mailto:permissions@ersnet.org)

### Radiology

ORIGINAL RESEARCH • CARDIAC IMAGING

#### Right Ventricular Extracellular Volume with Dual-Layer Spectral Detector CT: Value in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Yasu Yamasaki, MD, PhD • Kohtarō Abe, MD, PhD • Takahiro Kamitani, MD, PhD • Koji Sagiya, MD, PhD • Teruyasu Hida, MD, PhD • Kazuya Hosokawa, MD, PhD • Yuko Matsuura, MD • Kazuhiko Hioki, RT • Michihiro Nagao, MD, PhD • Hirotake Yabuuchi, MD, PhD • Kenzo Ishigami, MD, PhD

From the Department of Clinical Radiology (Y.Y., T.K., T.H., Y.A., K.I.), Cardiovascular Medicine (K.A., H.A.), and Health Science (H.S.), Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, 7-1-1 Gakkocho, Kanazawa 920-0902, Japan; Division of Radiology, Department of Medical Technology, Keio University Hospital, Yokohama, Japan (K.H.); and Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan (M.S.). Received September 11, 2020; revision accepted October 14, 2020; accepted November 9, 2020. Address correspondence to Y.Y. (e-mail: [yamasaki@rad.kanazawa-u.ac.jp](mailto:yamasaki@rad.kanazawa-u.ac.jp)).

Supported by the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) KAKENHI (grant 20K03720) and the research grant of the Japanese Radiological Society from August (8/3) 2019–21.

Conflicts of interest are listed at the end of this article.

See also the editorial by Suedbert and Bhanuvar in this issue.

**Radiology** 2021; 298:589–596 • <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200719> • Content codes: **CR**

**Background:** Right ventricular (RV) extracellular volumes (ECV), as a surrogate for fibrotic fibrosis, have not been sufficiently investigated.

**Purpose:** To evaluate and compare RV and left ventricular (LV) ECV obtained with dual-layer spectral detector CT (DLCT) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and investigate the clinical importance of RV ECV.

**Materials and Methods:** Retrospective analysis was performed on data from 31 patients with CTEPH (17 were not treated with pulmonary endarterectomy [PEA] or balloon pulmonary angioplasty [BPA] and 14 were) and eight control subjects who underwent myocardial delayed enhancement (MDE) DLCT from January 2019 to June 2020. The ECV in the RV and LV walls were calculated by using iodine density as derived from spectral data pertaining to MDE. Statistical analyses were performed with one-way repeated analysis of variance with the Tukey post hoc test or the Kruskal-Wallis test with the Steel-Dwass test and linear regression analysis.

**Results:** The PEA- and BPA-naïve group showed significantly higher ECVs than the PEA- or BPA-treated group and control group in the septum (28.2% ± 2.9 vs 24.3% ± 2.6,  $P = .002$ ), anterior right ventricular insertion point (RVIP) (23.0% ± 4.6 vs 25.3% ± 3.6,  $P < .001$ ), posterior RVIP (35.2% ± 5.2 vs 27.3% ± 4.2,  $P < .001$ ), mean RVIP (34.0% ± 4.2 vs 26.3% ± 3.4,  $P < .001$ ), RV free wall (29.5% ± 3.5 vs 25.9% ± 4.1,  $P = .056$ ), and mean RV wall (29.1% ± 3.0 vs 26.1% ± 3.1,  $P = .029$ ). There were no significant differences between the PEA- or BPA-treated group and control subjects in these segments (septum,  $P = .95$ ; anterior RVIP,  $P = .38$ ; posterior RVIP,  $P = .52$ ; mean RVIP,  $P = .26$ ; RV free wall,  $P = .97$ ; and mean RV,  $P = .53$ ). There were significant correlations between ECV and mean pulmonary artery pressure (MAP) or brain natriuretic peptide (BNP) in the mean RVIP (mean MAP,  $R = 0.66$ ,  $P < .001$ ; BNP,  $R = 0.44$ ,  $P = .014$ ) and the mean RV (mean MAP,  $R = 0.49$ ,  $P = .095$ ; BNP,  $R = 0.44$ ,  $P = .013$ ).

**Conclusion:** Right ventricular and right ventricular insertion point extracellular volumes could be noninvasive surrogate markers of disease severity and reverse tissue remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

©RSNA, 2021

Online supplemental material is available for this article.

The evaluation of right ventricular (RV) function is essential in pulmonary hypertension. RV dysfunction is strongly related to a worsening clinical condition and mortality (1,2). In the left ventricle (LV), myocardial fibrosis, as assessed with extracellular volume (ECV) by using T1 mapping, is associated with ventricular function, hemodynamics, and clinical severity (3,4). Therefore, tissue evaluation in the RV, especially myocardial fibrosis, is of great interest to clinicians. In pulmonary hypertension, an increased rate of myocardial fibrosis may initially help the myocardium withstand high pressures and support ventricular shape. However, fibrosis eventually leads to noncompliance, cardiac dysfunction, and disease progression (5,6). Increased pressure overload, such as in pulmonary hypertension, results in mostly reactive interstitial fibrosis (7,8), which is characterized by an increase in collagen synthesis with little or no loss of viable myocardium and may be (at least partly) reversible (6,8,9). Yoshida et al (10) recently demonstrated that reactive myocardial fibrosis in the RV could be reversed through inhibition of nuclear factor  $\kappa$ B in pulmonary artery-banded rats. Furthermore, several studies have demonstrated that the amelioration of RV pressure by pulmonary vasodilators or vagal nerve stimulation overload resulted in a reduction of fibrosis in animal models with pulmonary hypertension and RV failure (11–14). This copy is for personal use only. To order printed copies, contact [reprints@rsna.org](mailto:reprints@rsna.org)

## (6) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

### 3-1. PVOD/PCH 診療ガイドライン第二版作成に向けた取り組み

日本肺高血圧・肺循環学会と本研究班が協力して発刊した「肺静脈閉塞症 PVOD / 肺毛細血管腫症 PCH 診療ガイドライン」(Minds 認証済)の改訂作業を開始し、システマティックレビューを実施した。

## (7) オスラー病 (HHT)

### 7-1. 臨床調査個人票を用いた病態解析

本邦でのオスラー病の臨床的特徴について、臨床調査個人票を用いたはじめての病態解析を行った。

2017 年度のオスラー病での特定医療費 (指定難病) 受給者 445 名中 257 名 (58%) の臨床個人調査票の記載内容を解析した。遺伝子検査は 29 名 (11.3%) で施行されており、ENG 変異が 13 名、ALK-1 変異が 12 名、SAMD4 変異が数名であった。年齢中央値は 56.2 歳 (18-95 歳)、男性 89 例 (34.6%) であった。Curaçao criteria の 4 徴のうち鼻出血は 240 名 (93.4%)、皮膚粘膜の末梢血管拡張は 238 名 (92.6%)、内臓病変は 236 名 (91.8%)、1 親等内の家族歴は 176 名 (68.5%) に認めた。また 4 徴を全て認めたのは 217 名 (84.4%)、3 徴を満たしていたのは 40 名 (15.6%) で、家族歴を欠いていたのは 28 名 (10.9%)、内臓病変を欠いていたのは数名、末梢血管拡張を欠いていたのは数名、鼻出血を欠いていたのは数名であった。

鼻出血重症度は重症 103 名 (40.1%)、中等症 88 名 (34.2%)、軽症 42 名 (16.3%) であった。末梢血管の拡張 (血管腫) は鼻腔 166 名 (64.5%)、口腔 102 名 (39.7%)、口唇 73 名 (28.4%)、手指 72 名 (28.0%)、舌 69 名 (26.8%)、眼瞼数名に認めた。内臓病変 (動静脈奇形) は肺 137 名 (55.3%)、肝臓 90 名 (35.0%)、脳 27 名 (10.5%)、脊椎数名に認め胃腸末梢血管拡張は 80 名 (31.1%) に認めた。肺動静脈瘻の合併頻度が欧米からの既報 (20~40%) に比較して高いなど、本邦におけるオスラー病の臨床的特徴が明らかになった。

### 7-2. 発症原因遺伝子の検査体制の構築

診断に関して、昨年度にオスラー病における発症原因遺伝子 (既知の発症原因遺伝子である *ENG*、*ACVRL-1*、*ALK-1*、*SMAD4*、*BMPR2* の遺伝子) 解析が保険収載され、全国規模での検査体制の構築中である。

## 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

厚生労働省の医療均てん化の取り組みと連動し、各指定難病の重症度分類の見直しを行った。(資料 1)

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

肺高血圧症の病態の主座であ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。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・更新時により異なる部分がある。そこで 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を提案する。

さらに新重症度分類案を、既存の患者データベースに適応し、整合性を評価した。生命予後の検討などから新分類案は有望と考えられた。今後、さらに検討を加えて修正し、肺高血圧症関連 3 疾患に共通の重症度分類修正案として変更申請を予定する。

#### 2) リンパ脈管筋腫症 (LAM)

2016~2017 年に公開された国際共同ガイドライン (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とされた。他の指定難病

の重症度とも対比し、LAMの全身性病態についてその個々の病巣についての重症度分類と比較を行った結果、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た。

- 1) 予後を規定する肺拡散能(DL<sub>CO</sub>)の追加は検討候補である。
- 2) AMLのサイズの基準不一致点は修正候補となる。
- 3) 6分間歩行距離(6MWD)の追加は検討候補である。
- 4) 現行基準の動脈血液ガス分析(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。
- 5) 呼吸器難病の間でも重症度分類にバラツキがある。疾患間の不平等の無い様な配慮が重要である。

### 3) AHS/CCHS

AHSにCCHSが含まれた歴史的経緯を確認した。CCHSはPHOX2B遺伝子変異が主病因である。遺伝子変異の多様性と重症度に関して、ポリアラニン伸長変異(PARM)と非ポリアラニン伸長変異(NPARM)があることが知られているが、近年の検討や報告から、一定の傾向がないことが明らかとなっている。今後の症例蓄積が必要であり、重症度に関しては、CCHS以外のAHSと同列での設定は困難と考えられ、厚労省難病対策の方針(1指定難病1重症度)に準じることが難しい。

そこで病名変更を伴う「指定難病230.「肺胞低換気症候群」についての提案と検討課題」が提案された。指定難病の肺胞低換気症候群は、通常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」と呼称するという提案であり、結果として国際基準に近くなり、非専門の医療者にも理解されやすいと予想される。本件は今後協議を進め申請を行う方針とした。

### 4) HHT

重症度判定の各項目については治療の必要度を基準としている一方で、鼻出血に関する重症度のみ症状を基準としていた。オスラー病の鼻出血の病状評価には国際的スコアはあるが、煩雑であり日本への適応は考慮する必要がある。鼻出血に関して、鼻粘膜焼却術などのレーザー治療の必要性で設定することも考慮する必要がある。

## ■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システムを使用して、LAMおよびAATDの登録制度を運用開始し、継続している。

### (2) 肺高血圧症関連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、本年度新たにAMEDの支援を受けて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。それに変わり、臨床調査個人票を用い、データベース研究を行うことが想定される。また、AHSに関しては移行期医療の問題があり、小児慢性特定疾患であるCCHSとの概念・診断基準の整合性を取るなどの整理・統一がまず求められる。

## ■ 臨床調査個人票

これまで実施出来ていなかった臨床調査個人票を用いた検討を、LAM と HHT について実施した。しかし、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観点の規定のため、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。

### (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。

### (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。

## ■ ガイドライン・治療指針の策定・改訂

### (1) $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症（AATD）

「AATD 診療の手引き」は平成 28 年度に「呼吸不全に関する調査研究」事業として作成されていたが、今回 AAT 補充療法が可能となることを受け、改訂を行った。特に AAT 補充療法の実際について、詳細を記述した。新たな知見のアップデートを行ったものの、現状の課題として治療の有効性の評価法、用量設定の評価法、開始時期に関する適正な基準が確立していないことが挙げられる。

### (2) 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。

### (3) AHS

病態の重なりが大きい睡眠時無呼吸症候群(SAS)についてのガイドラインの改訂版は昨年度発表/Minds 認証済みだが、同ガイドラインを日本呼吸器学会英文機関誌で公開し、国内だけではなく国外への情報発信を行った。同ガイドラインを引用した研究成果の発表に寄与すると期待される。

また、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）についてのエビデンス集積が進んでいる。CCHS は PHOX2B 遺伝子異常が原因とされているが、AHS に病態が含まれる。小児 CCHS と診断基準・疾患概念、重症度などの整理・統一が必要であり、その上で、診療ガイドライン作成が可能となると期待される。

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

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済みであるが、アプリ版を公開して啓発活動に寄与した。CTEPH に関して、診療ガイドラインの改訂を行い「慢性血栓栓性肺高血圧症（CTEPH）2022 診療ガイドライン（案）」を公開しパブリックコメントを募集し、次年度公開予定とした。PVOD/PCH については診療ガイドライン改訂作業を進めている。

## E. 結論

令和 3 年度、難治性呼吸器疾患、肺高血圧症に関する横断的・縦断的研究を通して、1) 患者生命予後と QOL の向上の実現、2) 厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集を目的として、対象疾患の一部に関して、

「診療ガイドラインの作成」を実施した。これらの結果はさらに令和 4 年度に引き継ぎ、「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」を目指す。

#### **F. 健康危険情報**

特記すべき事項なし

#### **G. 研究発表**

「令和 3 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 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(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

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)	心指数 (CI)	肺血管拡張薬使用	更新時	自覚症状	心 ECG 検査で右心不全の徴候 (右心拡大、右室拡大、右室壁肥厚、右室流出道狭窄)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PAH/NHAIA-II	mPAP < 25 mmHg	CI > 3.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用なし	Stage 1	WHO-PAH/NHAIA-I	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 2	WHO-PAH/NHAIA-III	mPAP < 40 mmHg	CI < 3.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage 2	WHO-PAH/NHAIA-II	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 3	WHO-PAH/NHAIA-IV	mPAP < 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage 3	WHO-PAH/NHAIA-III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PAH/NHAIA-V	mPAP < 40 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage 4	WHO-PAH/NHAIA-IV	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 5	WHO-PAH/NHAIA-VI	mPAP < 40 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage 5	WHO-PAH/NHAIA-V	TRPG < 40 mmHg	使用あり

更新時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心指数 (CI)	肺血管拡張薬使用	更新時	自覚症状	心 ECG 検査で右心不全の徴候 (右心拡大、右室拡大、右室壁肥厚、右室流出道狭窄)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PAH/NHAIA-I	mPAP < 25 mmHg	CI > 3.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用なし	Stage 1	WHO-PAH/NHAIA-I	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 2	WHO-PAH/NHAIA-II	mPAP < 40 mmHg	CI < 3.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage 2	WHO-PAH/NHAIA-II	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 3	WHO-PAH/NHAIA-III	mPAP < 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage 3	WHO-PAH/NHAIA-III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PAH/NHAIA-IV	mPAP < 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage 4	WHO-PAH/NHAIA-IV	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 5	WHO-PAH/NHAIA-V	mPAP < 40 mmHg	CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	使用あり	Stage 5	WHO-PAH/NHAIA-V	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 ECG 検査で右心不全の徴候 (右心拡大、右室拡大、右室壁肥厚、右室流出道狭窄)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-CTEPH/NHAIA-I	mPAP < 25 mmHg	使用なし	Stage 1	WHO-CTEPH/NHAIA-I	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 2	WHO-CTEPH/NHAIA-II	mPAP < 40 mmHg	使用あり	Stage 2	WHO-CTEPH/NHAIA-II	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 3	WHO-CTEPH/NHAIA-III	mPAP < 25 mmHg	使用あり	Stage 3	WHO-CTEPH/NHAIA-III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-CTEPH/NHAIA-IV	mPAP < 40 mmHg	使用あり	Stage 4	WHO-CTEPH/NHAIA-IV	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 5	WHO-CTEPH/NHAIA-V	mPAP < 40 mmHg	使用あり	Stage 5	WHO-CTEPH/NHAIA-V	TRPG < 40 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			
3	II		2.5 Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> 以下	HOT/肺血管拡張薬使用または肺血管拡張薬/BPA/PEA 施行予定
4	III	40 mmHg 以上または TRPG 60 mmHg 以上	2 Lmin <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  
WHO II 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

### <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

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			
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、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、肺血管拡張薬使用または肺血管拡張薬/BPA/PEA による治療予定がある。
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	静注、皮下注薬使用中
5	IV			

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 分類を当該症例の stage (重症度分類) とする。

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



■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。

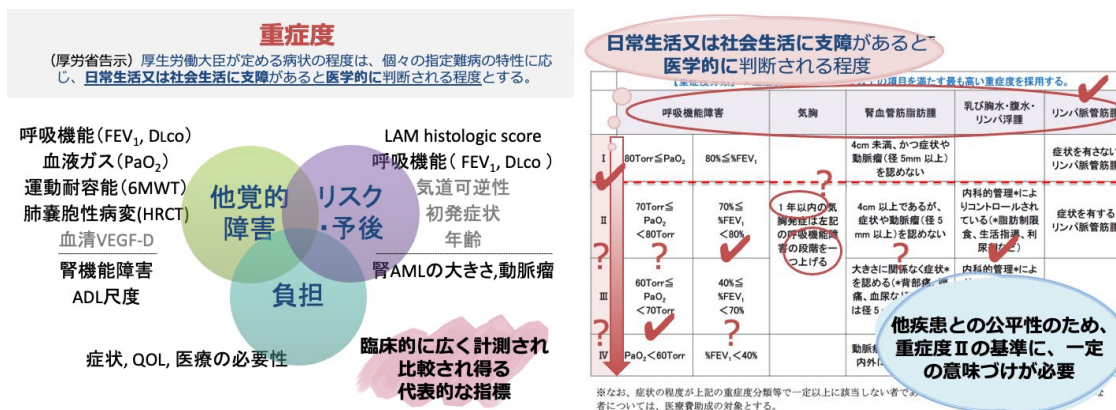
■LAMの重症度について検討すべき課題

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(DLco)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。



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) 息切れを詳細する  
重症度分類グレード  
(AHS/C)

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15歳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)

PHOX2B mutation	case	M:F	Apgar score*		Central hypoventilation Age of onset		Constipation	HSCR	Ventilatory support during wakefulness
			1 min		neonatal	After neonatal			
			5 min						
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 肺血流シンチ/100%度 呼吸器による	肺動脈圧	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 のの治療を要しない	血管病変を認めるも のの治療を要しない	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	回答番号						係数	回答 番号	回答番号 × 係数
	0	1	2	3	4	5			
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	3 分未満	1-5 分	6-15 分	16-30 分	30 分より 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	はい	はい					0.3		
5 貧血の有無	はい	はい					0.2		
6 輸血の有無	はい	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評価は国際的に同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