

## (5) 呼吸器系疾患分野

### 若年発症重症 COPD (eCOPD)

#### □<sub>1</sub>-アンチトリプシン欠乏症 (AATD)

##### 1. 概要

旧来、COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) は肺気腫と慢性気管支炎からなる疾患と定義されていたが、現在ではタバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患であると定義されている (COPD 診断と治療のためのガイドライン第4版; 日本呼吸器学会 2013)。呼吸機能検査では正常に復すことのない気流閉塞を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変とが様々な割合で複合的に作用することにより起こり、進行性である。臨床的には徐々に生じる体動時の呼吸困難や慢性の咳、痰を特徴とする。

「呼吸不全に関する調査研究班」が平成 19 年度 (2007) に行った全国疫学調査の際には、喫煙者 (断煙者を含む) では 50 歳以下、非喫煙者では 60 歳以下を若年発症 COPD と定義し調査を行っている。しかし、肺移植の適応が両肺 55 歳未満、片肺 60 歳未満であることから、現在では、若年発症重症 COPD を次のように定義し、データを集積中である。

喫煙歴を問わず、55 歳未満で発症・発見され、固定性の気流制限を呈する患者で、満 55 歳以前の安定期に測定した気管支拡張剤吸入後の呼吸機能で、 $FEV_1/FVC < 70\%$ かつ $\%FEV_1 < 50\%$ であるもの。除外診断：気管支喘息、びまん性汎細気管支炎、先天性副鼻腔気管支症候群、閉塞性細気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、リンパ脈管筋腫症、ランゲルハンス細胞組織球症、うっ血性心不全

本疾患概念には、□<sub>1</sub>-アンチトリプシン (AAT) 欠乏症 (AATD) の重症例の多くが含まれると考えられる。AATD は血清 AAT 濃度  $< 90 \text{ mg/dl}$  (ネフェロメトリー法) と定義され、軽症 (血清 AAT 50 - 90  $\text{mg/dl}$ )、重症 (血清 AAT  $< 50 \text{ mg/dl}$ )、の 2 つに分類される。若年発症 COPD で上記を満たす場合は、AATD として分類する。

平成 25 年の疫学調査では、若年発症重症 COPD は、重度の呼吸機能障害があり、薬物治療にも拘わらず 45% で在宅酸素療法を要し、増悪の頻度が多いという重症・難治性の病像が示された。

##### 2. 疫学

平成 19 年度 (2007) の調査では、若年発症重症 COPD は 559 人と推定されている。

##### 3. 原因

COPD の原因物質はタバコ煙などの大気汚染物質であるが、喫煙者全員が COPD を発症するわけではない。COPD 患者においては、タバコ煙などの有害物質による気道や肺の炎症反応が増強しており、この反応の差には、遺伝的素因、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡、オキシダント・アンチオキシダント不均衡などが関係している。

通常の COPD と異なり若年で重症 COPD となる病因は不明であり、本疾患は多様な個体側要因の寄与度の大きい不均一な疾患であると想定される。その中で、唯一明らかになっている病因は、AAT 遺伝子変異により血清中の AAT が欠乏する状態である。

##### 4. 症状

若年発症 COPD に特有の症状はない。通常の COPD と同様、労作時呼吸困難、慢性の咳嗽・喀痰が主な症状である。

##### 5. 合併症

近年では、COPD が肺以外にも全身性の影響を及ぼすことが明らかになってきた。全身性炎症、栄養障害、骨格筋機能障害、心・血管疾患 (心筋梗塞、狭心症、脳血管障害)、骨粗鬆症 (脊椎圧迫骨折)、抑うつ、糖尿病、睡眠障害、緑内障、貧血などが知られている。2010 年に発表された海外論文 (Burgel, et al. Eur. Respir. J. 2010; 36:531-539) では、統計学的手法を用いることにより、「若年重症」、「高齢軽症」、「若年中等症」、「高齢重症」に分類できると報告している。同報告によると、「若年重症 COPD」の特徴は、閉塞性障害が高度で栄養状態が悪く、うつや QoL の障害が顕著である一方、心不全は合併しないとされている。AATD では肝硬変、肝腫瘍、蜂窩織炎、血管

炎、などの合併症が知られている。

6. 治療法

若年発症 COPD は、COPD 診療ガイドラインに準じて治療や日常生活の管理・指導を行う。安定期では禁煙、インフルエンザワクチン、全身依存症の管理を行いつつ、重症度を総合的に判断し、呼吸リハビリテーション、薬物療法、酸素療法、補助換気療法、外科療法などを選択する。適応基準を満たせば、肺移植は重要な治療選択肢の一つである。

海外では AATD に対して AAT 補充療法が行われ、CT 画像上の肺気腫進行抑制効果が報告されている。我が国では AAT 製剤は未承認薬であるが、希少難病である AATD の特異的治療薬として承認されることが望まれている。

7. 研究班

呼吸不全に関する調査研究班

## (5) 呼吸器系疾患分野

### 肺胞低換気症候群 (Alveolar Hypoventilation Syndrome: AHS)

#### 1. 概要

肺胞低換気は様々な病態で起こり得るので、二次性肺胞低換気症候群 (secondary alveolar hypoventilation syndromes: SAHS) の鑑別をして、肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS) を診断することは重要である。AHS の診断基準を現在下記に設定して調査研究中である。

慢性の高度の高炭酸ガス血症 ( $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ Torr}$ ) を呈する。(臨床的安定期において2回以上の動脈血液ガス測定にて)

肺の器質的疾患が血液ガス異常の主体であることが除外される。

薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。

画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。

持続陽圧治療のみでは高炭酸ガス血症の改善を認めない

AHS には現状では2つの病態が考えられ、自発的過換気 (voluntary hyperventilation: VHV) により容易に正常  $\text{PaCO}_2$  値に復する A 型 phenotype と正常  $\text{PaCO}_2$  値に復しがたい B 型 phenotype がある。AHS は、呼吸器・胸郭・神経・筋肉系に異常がなく、肺機能検査上明らかな異常が認められないにもかかわらず、日中に肺胞低換気 (高度の高二酸化炭素血症と低酸素血症) を認める病態である。肺胞低換気は覚醒中よりも睡眠中に悪化する。原因としては呼吸の化学 (代謝) 調節系を構成する化学受容体の異常 (不全) が一部関与していると推定されている。A 型 phenotype は従来の原発性肺胞低換気症候群 (primary alveolar hypoventilation syndrome: PAH) と考えられていた病型である。

#### 2. 疫学

平成9年度の全国調査では、A 型 phenotype は日本では約40名程度であった。B 型 phenotype を含めると、原因不明で肺胞低換気 (高度の高二酸化炭素血症と低酸素血症) を呈しており、継続療養 (在宅での非侵襲的陽圧換気療法) が必要な患者数は5,000名程度と推定している。

#### 3. 原因

呼吸の自動調節 (化学、代謝呼吸調節) 系の異常 (不全) と考えられている。一部の症例で *PHOX2* 遺伝子の変異が報告されているが、病態との関係は不明である。

#### 4. 症状

症状としては、不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠障害、それにもとづく日中の眠気 (過眠) などが現れることがある。病状が進行すれば II 型呼吸不全が進行し、右心不全の徴候 (呼吸困難、全身の浮腫など) が出現してくる。それ以外に日中活動性低下に伴う諸症状を伴う。

#### 5. 合併症

診断時から慢性呼吸不全の状態に近いことがほとんどであるが、進行すると呼吸不全が進行、右心不全を来す。

#### 6. 治療法

難治性稀少性疾患であり、根治的治療法は解明されていない。非侵襲的換気療法、特に非侵襲的陽圧換気療法がほとんどの例で有効であるが、対症療法である。外国では横隔膜神経刺激も行われることがあるが、日本ではまれである。酸素投与、プロゲステロンやアセタゾラマイドなどの呼吸刺激剤も軽症例には使用されることがあるが、有効性は確立されていない。PAH 患者は鎮静剤投与により、肺胞低換気が急激に進行して、急性呼吸不全誘導することがあり、注意が必要である。

#### 7. 研究班

呼吸不全に関する調査研究班

## (5) 呼吸器系疾患分野

### リンパ脈管筋腫症 (LAM)

#### 1. 概要

主として妊娠可能年齢の女性に発症する。 遺伝性疾患である結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex ; TSC) に合併して発症する TSC-LAM と、TSC を認めずに LAM を単独で発症する sporadic LAM (孤発性 LAM) とがある。 病理学的には、平滑筋細胞様の形態を示す LAM 細胞が肺や体軸リンパ節 (肺門、縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など) で増殖し、病変内に豊富なリンパ管新生を伴う。 LAM 細胞の増殖とともに慢性の経過で病態が進行する。 肺においては LAM 細胞の増殖に伴ってびまん性に多数の嚢胞が形成され、経過とともに嚢胞数が増加して肺機能の低下や呼吸不全を呈する。 自然気胸を反復することが多く、女性自然気胸の重要な基礎疾患のひとつである。 肺病変の進行の速さは症例ごとに多様であり、比較的急速に進行して呼吸不全に至る症例もあれば、年余にわたり肺機能が保たれる症例もある。

#### 2. 疫学

平成 18 年度の「呼吸不全に関する調査研究班」による全国疫学調査の結果、日本での LAM の有病率は人口 100 万人あたり約 1.9~4.5 人と推測された。 米国などからの報告でも人口 100 万人あたり 2~5 人と推測されている。 一方、結節性硬化症に合併する LAM 患者数の詳細はわかっていないが、結節性硬化症の肺では 3~4 割で肺の嚢胞性変化 (LAM) を認めると報告されている。平成 24 年度に LAM として特定疾患医療受給者証交付を受けた件数は 526 件であった。

#### 3. 原因

癌抑制遺伝子として機能する *TSC* 遺伝子 (*TSC1* または *TSC2*) の変異が LAM 細胞から検出され、LAM は Knudson の 2-hit 説が当てはまる癌抑制遺伝子症候群のひとつであることが解明された。 *TSC1* と *TSC2* はそれぞれ蛋白質ハマルチン (Hamartin) と蛋白質ツベリン (Tuberin) をコードし、両蛋白質は結合して複合体となり、細胞内シグナル伝達系として知られる Akt 経路において、Rheb と呼ばれる低分子量 G 蛋白質を介してラパマイシン標的蛋白質 (mammalian target of rapamycin ; mTOR) を抑制し、細胞の増殖や成長を調節している。 そのため、遺伝子変異によりハマルチンまたはツベリンが機能を失うと、恒常的に mTOR が活性化された状態となり、過剰な細胞増殖などにつながる。*TSC* 遺伝子変異により形質転換した LAM 細胞は、病理形態学的には癌と言える程の悪性度は示さないがリンパ節や肺に転移し、肺にはびまん性、不連続性の病変を形成すると考えられている。 肺での嚢胞形成には、LAM 細胞からのプロテアーゼの産生と活性化が関与すると考えられている。

#### 4. 症状

労作時の息切れや自然気胸を契機に診断されることが多い。 気胸は多くの場合再発がみられる。 咳嗽、血痰、喘鳴などがみられることもある。 そのほか、無症状のまま胸部検診での異常陰影として発見される場合もある。 高分解能 CT では、境界明瞭な薄壁を有する嚢胞 (径数 mm ~ 2 cm 大が多い) が両肺野にびまん性に散在する像が特徴的であり、呼吸機能検査では、肺拡散能の低下と閉塞性換気障害が多く認められる。 肺病変が進行すると呼吸不全を呈する。 LAM 病変によるリンパ路の障害あるいは LAM 病変を介することによると考えられる乳糜胸水や乳糜腹水を呈する場合があります、しばしば難治性である。 下肢のリンパ浮腫を呈する場合もある。

#### 5. 合併症

LAM の腹部合併症として、約 4 割に腎血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma ; AML) を認める。 TSC-LAM の場合に限ると AML は約 9 割と高い頻度で認められ、かつ両側性に多発することが多い。 LAM のリンパ節病変は、腹部画像においてリンパ脈管筋腫 (lymphangiomyoma) と呼ばれる腫瘤状病変を呈することがある。 通常は症状を認めないが、腹痛、腹部不快感を呈する場合がある。

#### 6. 治療法

LAM の治療薬として 2014 年 7 月、mTOR 阻害薬であるシロリムスが薬事承認された。口内炎、皮疹、卵巣機能障害、薬剤性肺炎などの副作用への対策が重要である。本症の病状や進行スピードには個人差があるため、治療方針は個々の症例に応じて決定する必要があるが、投与を開始すべき時期や状態は今後の検討課題である。閉塞性換気障害を認める場合、 $\beta_2$  刺激薬や抗コリン薬などの気管支拡張薬が有効であり、単独あるいは併用して投与する。本症の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、経時的に肺機能が悪化する症例では、性腺刺激ホルモン放出ホルモンやプロゲステロン製剤などの投与によるホルモン療法が考慮される。ホルモン療法単独の効果に関して一定の見解はない。気胸に際しては気胸治療ガイドラインに準じて治療を行うが、LAM では再発が多いため再発防止策を講じる必要がある。胸膜癒着術は、将来の肺移植に際して出血のリスクとなるが、施行せざるを得ない場合がある。呼吸不全に至った症例では呼吸リハビリテーションと酸素療法を検討する。AML は、動脈瘤の有無や腫瘍の大きさに応じた管理や治療を行う。治療法では、動脈塞栓術の他に、TSC に合併した AML に対して mTOR 阻害薬であるエベロリムスが薬事承認されている。末期呼吸不全に対して肺移植が適応となるが、移植肺に LAM が再発し得ることが知られている。

## 7. 研究班

呼吸不全に関する調査研究班

## (5) 呼吸器系疾患分野

### Birt-Hogg-Dubé (バード・ホッグ・デュベ) 症候群 (BHD)

#### 1. 概要

Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群は 1975-1977 年に報告された常染色体優性遺伝性疾患であり、Hornstein-Birt-Hogg-Dubé 症候群とも呼ばれる。線維毛包腫 (fibrofolliculoma) を主体とする皮膚の小丘疹の多発、家族性・反復性の自然気胸、多発肺嚢胞、腎腫瘍を臨床的特徴とするが、病因遺伝子が特定されて以来、必ずしも 3 臓器全ての病変を併発するとは限らないことが分かってきた。気胸・肺嚢胞は、皮膚疾患や腎疾患より早く発症し 20 歳代から医療機関を受診するため、BHD 症候群は呼吸器領域で診断される頻度が高い。診断時には、皮膚、肺、腎臓における病変の有無を評価するとともに、各臓器病変に対する適切な処置と疾患に対する適切な情報を提供が必要である。

#### 2. 疫学

正確な有病率を検討した報告はないが、文献に基づいた調査 (Orphanet Report Series) によれば、ヨーロッパでは人口 10 万人あたり 0.5 人と推測されている。日本では疫学調査がされておらず有病率は不明であるが、現在までに約 200 名を超える症例が同定されている。

#### 3. 原因

2001 年に原因遺伝子がヒト染色体 17 番短腕の 17p11.2 上に同定され、*FLCN* 遺伝子と名づけられた。この遺伝子は folliculin (FLCN) と呼ばれる 579 個のアミノ酸から成るタンパク質をコードし、皮膚と皮膚付属器、腎ネフロンの遠位尿細管細胞、I 型および II 型肺胞上皮や肺の間質を含む全身諸臓器に発現している。*FLCN* 遺伝子は、BHD 症候群患者の腎腫瘍で germline mutation に加えて、対側のアレルにも遺伝子内の小変異や loss of heterozygosity (LOH) 等の somatic mutation が観察され、両側の遺伝子アレルが変異、不活化することで腫瘍化が起こるという Knudson らが提唱したがん抑制遺伝子 (tumor suppressor gene) の範疇に属すると考えられている。BHD 症候群患者で検出される *FLCN* 遺伝子の germline mutation の多くは、フレームシフト変異やナンセンス変異であり、その結果 FLCN タンパク質の C 末側の大きな構造異常や欠失、その結果としての正常タンパク機能の消失が起きていると考えられる。

#### 4. 症状

BHD 症候群では、皮膚、肺、腎臓の 3 臓器に病変が生じるのが臨床的特徴である。皮膚病変は、毛包由来の良性腫瘍である線維毛包腫 (fibrofolliculoma) を主とし、他に毛盤腫 (trichodysplasia)、軟性線維腫 (acrochordon) がある。線維毛包腫は 2~4 mm の淡黄白色から正常皮膚色の表面平滑な小丘疹で中央には面皰様の毛包の開大がみられることが多い。毛盤腫は臨床所見のみから線維毛包腫と区別することは困難であり、線維毛包腫の一面面あるいは晩期病変であるとする考えもある。好発部位は鼻背、頬部、頸部、下顎から前胸部で多発することが特徴である。多くは 25 歳以降に生じる。

肺病変は主として肺嚢胞であり、反復性の自然気胸を発症する。肺嚢胞は、大小不同、類円形~不整形で、肺底部や縦隔側に多く、胸膜下や中枢側血管周囲に多く分布する。肺病変に着目した比較的大規模な欧米の検討では、患者での肺嚢胞の存在率は 89%、気胸の発症率は 24%、気胸の発症に男女差はなく、多くは成人以降から 50 歳までに発症する (年齢中央値 38 歳)、気胸の平均発症回数は 2 回、と報告されている。

腎腫瘍は、他の腎腫瘍症候群と同様に、同時性、異時性、あるいは両側性に多発発症がみられる。組織学的にはオンコサイトーマ (oncocytoma) や嫌色素腎がん (chromophobe renal carcinoma) あるいはこれらが混在したような chromophobic/oncocytic hybrid tumor の頻度が高いが、淡明細胞型 (clear cell subtype) や乳頭状 (papillary) の腎がんも頻度は低いが報告されており、様々な組織型のものが発症するという特徴を持つ。40 歳以降に発症することが多く、肺病変や皮膚病変より発病時期が遅い傾向がある。最若年例は 20 歳の症例が報告されている。また発症頻度は、欧米例では患者のうちの 12-34% と報告されており、肺や皮膚病変より低いと考えられている。

BHD 症候群では、必ずしも同一個体がすべての病変を発症する訳ではなく、様々な組み合わせ、もしくは単独病変での表現型がありうるため、注意が必要である。疫学研究の結果では、腎腫瘍は一般集団に比べて約 7 倍、自然気胸は約 50 倍の発症リスクがあるとされる。

## 5. 合併症

皮膚病変は、美容上の観点から患者の精神的苦痛となっている可能性を理解する必要がある。気胸は時に頻回に再発し、その治療や管理に難渋し、拘束性換気障害・低肺機能などのQOLを損なう肺合併症を生じうる。

生命予後には皮膚病変や気胸／肺嚢胞の意義はほとんどなく、腎がんが最も重要であり、通常の腎がんと同様に、進行・遠隔転移例では治療が困難で、予後不良である。腎腫瘍を合併していないBHD症候群患者では、特に40歳以降では定期的なフォローアップを行うか、定期的な健診をうけ、早期発見に努めるよう指導することが重要である。

## 6. 治療法

線維毛包腫をはじめとする皮膚病変は、いずれも悪性化することなく、痛みや痒みもなく、基本的には経過観察である。しかし、好発部位が顔面であるため、美容上の問題が生じやすい。数が多い、あるいは、大きい場合には、炭酸ガスレーザーやヤグレーザー、凍結療法などの治療が検討される。

肺嚢胞は経過とともに増加する傾向にあるが、日常生活を著しく障害するほどに低肺機能になる可能性は低い。気胸に際しては、気胸治療ガイドラインに準じて治療を行うが、再発することが多いため再発予防策を講じる必要がある。従って、標準的なブラ切除術（リーク部の修復や切除）に加え、“下部肺胸膜被覆術”が考案されている。すなわち、BHD症候群では肺嚢胞の存在部位に偏りがあるため（下葉中心で縦隔側、肺底部、葉間部に多い）、下葉表面を酸化セルロースメッシュで被覆して補強する試みがなされている。

腎がんは同時性、異時性、あるいは両側性に多発発症がみられ、また生涯に渡り腫瘍の発症リスクがあると考えられることより、治療の基本は腎温存手術（腎部分切除術または腫瘍核出術）である。しかし腫瘍の占拠部位、大きさや多発発生等の要因で温存手術が技術的に困難な場合には腎全摘除術も選択される。欧米ではスクリーニングで見いだされた無症状の小腫瘍の場合、腫瘍径3cm程度を手術治療時機の目安とすることが提案されているが、上記のように腫瘍の占拠部位や個数で、腎温存手術の難易度は異なるので、症例によってはより小さな腫瘍でも、手術治療を考慮する場合がある。腎腫瘍は40歳以降に多く合併することから、30歳代後半から40歳以降では腎腫瘍の有無を定期的にスクリーニングし、早期発見を心がける必要がある。腎の画像スクリーニング（超音波、CT、MRIなど）の開始時期および間隔に関しては、まだ確立されたものはないが、腎腫瘍の最若年報告例が20歳であることより、これを開始年齢とし、病変を認めない場合は、その後、3-5年ごとの画像スクリーニングも提唱されている。

## 7. 研究班

呼吸不全に関する調査研究班

## (5) 呼吸器系疾患分野

### ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)

#### 1. 概要

ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis : LCH) は、ランゲルハンス細胞の増殖と臓器浸潤により特徴付けられる全身性の難治性稀少疾患である。かつて、Letterer-Siwe 病、Hand-Schüller-Christian 病、好酸球性肉芽腫、Histiocytosis-X と呼ばれていた。WHO (2007 年) は、成人喫煙者に多くみられる肺 LCH (PLCH) は反応性増殖としている。LCH は、単一臓器限局型 (single-system disease involving a single site)、単一臓器多発型 (single-system disease affecting multiple sites)、多発臓器多発型 (multi-system disease) に分類される。確定診断は組織生検によりランゲルハンス細胞の増殖を証明することであるが、気管支肺泡洗浄液検査で 5%以上のランゲルハンス細胞 (CD1 $\alpha$ ) 増多 (3%) を認めた場合診断に意義があるとされている。

#### 2. 疫学

我が国では、岩井らが 1957 年に肺好酸球性肉芽腫症の第 1 例を報告した。稀な疾患であり、正確な発症率、有病率は不明である。「呼吸不全に関する調査研究班」により過去何度か実施された全国調査 (肺病変を主体) でも、患者数は 100 人に至らない。成人例では肺病変が多く、やや男性に多い。

#### 3. 原因

発症機序は明らかでない。成人例の多くは喫煙関連肺疾患で、樹状細胞由来と考えられるランゲルハンス細胞の反応性ポリクローナルな増殖によると考えられているが、小児例では肺外病変が主体でクローン性増殖を示す。ランゲルハンス細胞は、細胞質に特有な Birbeck 顆粒、S100 蛋白、ランゲリン (CD207) をもち、細胞膜には CD1a 抗原を発現し、IgG - Fc レセプターを持つ。

#### 4. 症状

小児例では肺外病変が多く、成人例では肺病変が多い。気胸 (25%)、尿崩症 (15%)、骨病変 (10%)、また、肝障害、皮膚病変、腎障害を認める事がある。肺 LCH では、咳嗽 (51%)、息切れ (22%)、喀痰 (19%)、胸痛 (19%) を認める。検査所見では、肺機能障害で拘束性障害 (24%)、閉塞性障害 (9%)、拡散障害 (45%)、動脈血液検査で低酸素血症 (3%)、高炭酸ガス血症 (26%) を認める。

#### 5. 合併症

重症例では肺高血圧症を伴うことがある。またリンパ腫、肺癌を合併することがある。

#### 6. 治療法

治療方法は確立していないが、成人では、まず禁煙指導を行う。自然寛解例もあり。症状が強い例、悪化例ではステロイドが投与される。更に多発臓器多発型を主体に免疫抑制剤や抗悪性腫瘍剤が試みられる事があるが、有効な治療法はなく、長期療養が必要になる。

#### 7. 研究班

呼吸不全に関する調査研究班



## (5) 呼吸器系疾患分野

### 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

#### 1. 概要

肺動脈性肺高血圧症の最初の認定には、右心カテーテル検査で肺動脈平均圧  $\geq 25$  mmHg、肺動脈楔入圧は正常（左心系の異常はない）であることが必須である。さらに、肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし（ほぼ正常）の所見が必要である。認定の際に参考とする所見は、心エコー検査で推定肺動脈圧の著明な上昇および右室拡大所見を認めること、胸部X線検査で肺動脈本幹部の拡大を認めること、心電図で右房/右室負荷所見を認めることである。左心系疾患による肺高血圧症、呼吸器疾患による肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症を除外する必要がある。認定の更新時には、肺高血圧の程度は新規申請時より軽減していても、肺血管拡張療法などの治療が必要な場合は認める。

#### 2. 疫学

「呼吸不全に関する調査研究班」による調査では、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の認定患者数は 2,299 名 (2014 年度) である。

#### 3. 原因

肺動脈性肺高血圧症といっても、特発性、膠原病・門脈圧亢進症を伴う場合、薬剤性など病態は同一ではない。しかし、いずれの場合もその原因は解明されておらず、難病に指定されている。特発性の一部は骨形成蛋白 (BMP) システム異常が関与しているが、それだけでは病気は起こらない。何らかの他の病因も関与すると考えられている（遺伝的素因に後天性要因が加わり発症する）。肺血管壁を構成している血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、細胞外基質などが異常に増殖した結果、血管が硬くなり内腔が狭くなり、結果として血流の流れが悪くなり、心臓に負担がかかることになる。原因の解明に向けて呼吸不全に関する調査研究班では研究を継続している。

#### 4. 症状

自覚症状として肺動脈性肺高血圧症だけに特別なものはない。この病気は肺の血管に異常が生じるため、心臓に多大な負担がかかり、結果として全身への酸素供給がうまくいなくなる病気である。初期は、安静時の自覚症状はないのが通常である。しかし、体を動かす時に、ヒトはより多くの酸素が必要になる。この酸素の供給が十分にできなくなるのが、肺動脈性肺高血圧症であり、それによる症状が出現する。すなわち、体を動かす時に息苦しく感じる、すぐに疲れる、体がだるい、意識がなくなる（失神）などである。病気が進むと、心臓の機能がより低下するために、足がむくむ、少し体を動かしただけでも息苦しいなどの症状が出現する。

#### 5. 合併症

肺動脈性肺高血圧症は、肺の動脈が障害される病気であるので、必ず心臓（右心室；肺へ向かう血液を送り出す心臓の部屋）に負担がかかる。右心室の壁が厚くなり、右心室の大きさが拡大し、右心室の機能が低下するため十分な血液が送り出せなくなる。右心室が拡大するため、左心室の大きさが相対的に小さくなる。肺高血圧症に合併する病気として、膠原病、先天性心疾患、肝臓疾患（門脈圧亢進症）などが挙げられる。肺動脈性肺高血圧症と類似している病態が、左心不全、慢性呼吸不全を呈する病気（慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症など）、慢性肺血栓塞栓症などで起こることがあり、それらの病気が合併することもある。

#### 6. 治療法

治療薬として従来使用されてきたのは、抗凝固薬（血管内で血栓が生じるのを予防する）と利尿薬（循環血漿量を減少させて、心臓の負担を減らす）であり、さらに酸素療法（心臓の機能が低下して全身への酸素供給能力が低下しているのを、吸入酸素濃度を上昇させてそれを補う）が施行されている。但し、抗凝固薬は、特発性肺動脈性肺高血圧症（遺伝性を含む）の時にのみ有効な可能性があり、他の原因の肺動脈性肺高血圧症での使用は必ずしも推奨されない。肺血管を拡げて血流の流れを改善させる肺血管拡張薬の使用が明らかな効果をあげている。肺血管を拡げるプロスタサイクリンおよびその誘導体、肺血管を収縮させるエンドセリンが平滑筋に結合することを防ぐエンドセリン受容体拮抗薬、血管平滑筋の収縮を緩めるサイクリック GMP という物質の分解を抑制しその濃度を高めるホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬、さらにサイクリック GMP という物質の産生を増加させる可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬である。近年、これらに関する多くの薬剤が保険承認されているが、その使用法に関しては、専門医に委ねるのが安全である。

#### 7. 研究班

呼吸不全に関する調査研究班

## (5) 呼吸器系疾患分野

### 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)

#### 1. 概要

肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease, PVOD) は、特発性肺高血圧症を呈する疾患の中で 10%以下といわれる極めて稀な疾患であるが、治療に抵抗性で非常に予後不良である。病理組織学的には肺内の静脈が病態の主な病変部位であり、肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認める。肺毛細管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH) は病理組織学的に肺胞壁の毛細管増生を特徴とするが、両疾患ともに肺内の静脈閉塞を生じ、肺静脈中枢側である肺動脈の血圧 (肺動脈圧) の持続的な上昇を来たすことになる。そのため、臨床的には両者の鑑別は困難である。さらに病態的には他の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) と類似しており、一般内科診療において臨床所見からだけでは PVOD/PCH を疑うことは困難である。典型例では胸部 CT 像において、すりガラス状陰影、小葉間隔壁の肥厚などが観察されるが、確定診断は現在でも肺組織からの病理組織診断でのみ可能である。

#### 2. 疫学

「呼吸不全に関する調査研究班」による調査では、特発性肺動脈性肺高血圧症と診断されていることが多く、正確な発症数は把握されていないのが現状である。PVOD/PCH はあらゆる年代に発症し、喫煙者が多いとされている。成人例では男性にやや多い傾向がある。15歳未満の症例では男女差は無いといわれている。

#### 3. 原因

現時点では PVOD/PCH の原因は不明である。ほとんどの症例が孤立性であるが、家族内発症の報告例もある。最近の報告では、PVOD と PCH は遺伝的に類縁疾患であることが示唆されている。また、ウイルス性呼吸器感染後や抗がん剤による化学療法後、骨髄移植後などに発症した報告もある。

#### 4. 症状

肺高血圧に伴う進行性の非特異的症状である。症状は PAH と類似するが、低酸素血症による症状が PAH よりも顕著である。労作時の息切れ、慢性の咳嗽、下肢の浮腫、胸痛、労作時の失神などである。低酸素血症に伴い、ばち状指なども時に認められる。

#### 5. 合併症

進行すると右心不全を来たす。確立された治療法がないため、生命予後は極めて悪い。

#### 6. 治療法

本症の原因が明らかではないため、疾患の進行を阻止できる治療はなく、対症療法が主体である。安静、禁煙が必要であり、妊娠は症状を悪化させる。利尿剤に加え、選択的肺血管拡張薬 (プロスタグランジン系製剤 (PGI<sub>2</sub>、エボプロステノロールなど)、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤 (PDE-5 Inhibitor)、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)) などが投与されるが、それら薬剤による肺水腫惹起の危険性があるため、十分な管理下での使用が望まれる。さらに一時的な効果が認められた場合でも長期的には効果が限定され、現時点では肺移植のみが根治療法と考えられている。治験的に投与されたイマチニブの有効例も報告されているが、これについては今後のさらなる検討課題である。

#### 7. 研究班

呼吸不全に関する調査研究班

## (5) 呼吸器系疾患分野

### 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

#### 1. 概要

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起こし、肺高血圧症を合併し、労作時の息切れなどを認めるものである。肺換気、血流スキャンで、換気に異常を認めず、血流に区域性欠損を呈すること、造影 CT または肺動脈造影で、血栓が器質化している所見（内科治療では溶解しない）を認めること、加えて、右心カテーテルで、肺動脈平均圧  $\geq 25$  mmHg、肺動脈楔入圧は正常（左心系の異常はない）であること、他の肺高血圧疾患を除外すること、から診断される。肺高血圧の程度が重症な例では内科的治療には限界があり、予後不良とされてきたが、手術（肺血栓内膜摘除術）、バルーン肺動脈形成術により QOL や生命予後の改善が得られる症例が存在するため、その正確な診断と手術適応を考慮した重症度評価が重要である。

#### 2. 疫学

「呼吸不全に関する調査研究班」による調査では、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の認定患者数は 1,810 名 (2014 年度) である。

#### 3. 原因

急性肺血栓塞栓症の3%程度が慢性血栓塞栓性肺高血圧症になると報告されているが、急性の既往のないものが半数以上にみられる。凝固異常、線溶系異常との関連の報告もあるが稀である。血管閉塞の程度が、肺高血圧症成立の要因として重要であるが、肺血管の閉塞率と肺血管抵抗の相関は良いとは言えず、血栓反復、肺動脈内での血栓の進展、さらに肺血管リモデリングの関与が示唆されている。またわが国では、女性に多く、深部静脈血栓症の頻度が低いHLA-B\*5201やHLA-DPB1\*0202と関連する病型がみられことが報告されている。これらのHLAは急性例とは相関せず、欧米では極めて頻度の少ないタイプのため、欧米例と異なった発症機序を持つ症例の存在が示唆されている。海外では、脾摘、炎症性腸疾患、甲状腺ホルモン補充療法、等との関連も示唆されている。

#### 4. 症状

自覚症状として本症に特異的なものはないが、労作時の息切れは最も高頻度に見られ、この他、易疲労感、胸痛、乾性咳嗽、失神なども見られる。血栓を反復するタイプの場合、突然の呼吸困難や胸痛といった症状を反復して認める。一方、徐々に労作時の息切れのみが増強してくるタイプもある。頻脈や過呼吸、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常（II 音肺動脈成分の亢進、肺動脈弁逆流音、三尖弁逆流音）、まれに血管狭窄による肺野の血管性雑音を認める。低酸素血症の進行に伴い、チアノーゼ、右心不全症状を来すと、腹部膨満感や体重増加、下腿浮腫、肝腫大などがみられる。下肢の深部静脈血栓症を合併する症例では、下肢の腫脹や疼痛が認められる。

#### 5. 合併症

本症の生命予後および QOL は、肺高血圧の程度に大きく左右されることが知られている。一般に肺動脈平均圧で 30 mmHg 未満の症例の予後は良好とされ、肺血管抵抗の上昇に伴い、心拍出量の低下、右心不全を合併すると、日常生活は大きく制限され、その予後も不良となる。死因は、右心不全、突然死が多い。

#### 6. 治療法

血栓再発予防と二次血栓形成予防のための抗凝固療法は必須である。WHO 機能分類 2 度以上（労作時の息切れがある）では、付着血栓の近位端が主肺動脈から区域動脈近位部にあり、手術的に摘除可能な患者では、肺血栓内膜摘除術が考慮される。中枢血栓の存在だけでは説明の付かない著明な肺血管抵抗高値を示す例や、区域や亜区域肺動脈に限局する血栓症例は、手術適応外となる。最近、非手術適応の本症および術後残存肺高血圧例に、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬のリオシグアットの有効性が報告され、承認された。低酸素血症に対する在宅酸素療法、右心不全に対する利尿薬、血栓再発例では下大静脈フィルターの挿入が行われる。また、日本では、バルーンによる血栓除去を目的としたカテーテル治療が行われはじめており、術後の短期成績は良好であることが示されているが、遠隔期成績はまだ明らかではない。

#### 7. 研究班

呼吸不全に関する調査研究班

## (5) 呼吸器系疾患分野

### 成人性末梢性肺動脈狭窄症（PPS）

#### 1. 概要

末梢性肺動脈狭窄症（Peripheral Pulmonary Artery Stenosis : PPS）は、従来より先天性風疹症候群・Williams 症候群・Alagille 症候群・Ehlers-Danlos 症候群・Noonan 症候群などの先天性疾患に伴う肺動脈分枝狭窄症の一種で小児発症の疾患として考えられてきた。しかし肺高血圧症の診断技術の向上と共に、成人発症でびまん性の肺動脈狭窄病変を来す疾患群の存在が明らかとなり、極めて治療抵抗性であると同時に、肺動脈性肺高血圧症や慢性血栓塞栓性肺高血圧症と病態が異なるにも関わらず誤診される例が多いことも明らかとなった。

#### 2. 疫学

「呼吸不全に関する調査研究班」・「成人発症型末梢性肺動脈狭窄症の全国的実態把握と効果的診断治療法の研究班」による調査では、2013 年度 200 名程度と推定された。

#### 3. 原因

成人発症の末梢肺動脈狭窄症の発症原因に関して、現在確たる見解は認められていない。比較的肺動脈の中樞側における狭窄に関しては、動脈炎の特殊な形態であるとも考えられているが、末梢性・びまん性の狭窄に関しては、免疫学のおよび遺伝的背景に関して現在まで明らかになっていない。

#### 4. 症状

生来健康であった患者が、進行性の労作時呼吸困難・運動耐容能低下・低酸素血症・失神などを来すようになる。また肺動脈狭窄により血管雑音を伴う場合もあるが、末梢性のために CT 所見からは狭窄の程度は明らかでなく、確定診断のためには肺動脈造影が必要になることが多い。このような特徴から肺動脈性肺高血圧症や慢性血栓塞栓性肺高血圧症と誤診されることが多い。

#### 5. 合併症

進行性・多発性の肺動脈狭窄により肺高血圧症を来し、進展すると肺動脈瘤や右心不全を来す。また肺動脈瘤部に二次性の血栓症を来したり、動脈瘤破裂により咯血を起こし致命的になる報告も認められる。

#### 6. 治療法

肺動脈性肺高血圧症に用いられる血管拡張薬の有効性は報告されているが、確立された治療法はない。また狭窄している肺血管に対しての経皮的バルーン形成術も近年施行されるようになっていくが、いずれも治療抵抗性の例があり、肺移植登録を行う症例も存在している。

#### 7. 研究班

呼吸不全に関する調査研究班

## (5) 呼吸器系疾患分野

### 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）（HHT）

#### 1. 概要

遺伝性出血性末梢血管拡張症（Hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT）、オスラー病（Osler's disease）は、1. 鼻出血、2. 舌・口腔粘膜・指・鼻の末梢血管拡張、3. 内臓病変（胃腸末梢血管拡張、肺、肝、脳、脊髄動静脈奇形）、4. 家族歴（遺伝性）を特徴とする疾患である。キュラソー診断基準では、これら4つの特徴の中で3つ以上あれば「確実」、2つ以上で「可能性あり（疑い）」、1つ以下では「可能性は低い」、と診断する。

#### 2. 疫学

従来、オスラー病は欧米に多い疾患であると考えられており、欧米の有病率は少なく見積もって10,000に1人程度であると報告されていた。しかし、近年、日本における大規模な遺伝疫学調査が行なわれ、日本における有病率もほぼ欧米に匹敵し、その遺伝疫学調査が行なわれた地域では有病率が5,000~8,000人に1人であった（Dakeishi M, Shioya T, et al. Hum Mutat 2002）。

#### 3. 原因

常染色体優性遺伝により発症する。現在まで、責任遺伝子としては、ENG (Endoglin)、ACVRL1 (ALK1)、SMAD4 の3つが確認されている。最近、この3つ以外の責任遺伝子の存在がいくつか推定されているが、確定はされていない。臨床病型として、ENG 異常によるものはHHT1、ACVRL1 異常によるものはHHT2と分類される。HHT1では肺および脳動静脈奇形が、HHT2では肝動静脈奇形が多く併発することが知られている。

#### 4. 症状

鼻出血、消化管出血、腹痛、口腔内出血、発熱、全身倦怠感、痙攣、頭痛など極めて多彩である。

#### 5. 合併症

肺、脳、肝臓などの動静脈奇形が破裂すれば、時に致命的な転帰をとることがある。その他、重篤な合併症としては、脳膿瘍、敗血症などの感染症、その他に肝性脳症、消化管出血、粘膜出血などがある。

#### 6. 治療法

肝臓以外の臓器に出現した血管奇形に対しては、まず、カテーテルを用いた血管塞栓術が第一選択の治療法として行なわれる、その次に実施される治療法としては、脳血管奇形に対しては外科的摘出、定位放射線療法などがある。鼻出血に対しては、圧迫法、レーザー焼灼療法、鼻粘膜皮膚置換術などが行なわれる。消化管に生じた出血に対して内視鏡的治療が行なわれ、最近ではアルゴンプラズマ凝固が多く行なわれている。

#### 7. 研究班

呼吸不全に関する調査研究班