

呼吸器系疾患

α -アンチトリプシン欠乏症

1. 概要

α -アンチトリプシン欠乏症 (α -antitrypsin deficiency: AATD) は、 α -アンチトリプシン (AAT) の欠乏により、若年性に肺気腫を生じ、COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 慢性閉塞性肺疾患) を発症する疾患である。気管支拡張症、肝障害、蜂窩織炎などを発症する例もある。1963 年に Laurel と Eriksson によって最初に報告された、常染色体劣性遺伝性疾患である。病因は AAT 遺伝子の変異によるが、欧米では Z 型遺伝子変異、日本では、S_{iiyama} 型変異が多い。正常 MM ホモ接合体の血清 AAT 濃度に比し、MZ ヘテロ接合体は、約 60%、SZ ヘテロ接合体は、約 40% の AAT レベルとされている。従来は、AAT 欠損症と呼称されたが、プロテアーゼ/アンチプロテアーゼバランス不均衡仮説から考慮すれば、肺の防御因子である AAT の減少は COPD 発症素因になりうるため、AAT 欠乏症と呼称することとする。

2. 疫学

欧米では約 5,000 人に 1 人の頻度とされるが、日本では AATD の有病率は著しく低く、呼吸不全に関する調査研究班と日本呼吸器学会が共同で行った全国疫学調査では、1,000 万人あたり 2.03 - 2.08 人 (95%信頼区間) であった。

3. 原因

常染色体劣性遺伝性疾患であるが、原因遺伝子変異に加え、AATD の臨床像に強く関与する因子として喫煙がある。若年で COPD を発症する AATD 患者のほとんどは喫煙者であり、禁煙は通常、病状を安定化させる。一方、非喫煙者の AATD 患者では肺疾患が明らかではない場合もあり、また、COPD を発症する場合でもその発症年齢は遅れる。AATD の肺疾患の臨床像は多様であり、例えば、喫煙者の AATD 患者でも肺疾患の進行はかなり個人差がある。肺病変は通常、肺気腫であるが、肺気腫をほとんど認めずに気管支拡張症を呈する症例もある。肺気腫の原因としては、AAT 遺伝子異常を含む遺伝的素因、喫煙や有害粒子の吸入による気道や肺の炎症反応の増強、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。AAT の減少は、プロテアーゼ優位に傾き、エラスターゼを主としたプロテアーゼにより肺胞を構成する主要な結合組織であるエラスチンが破壊され、気腫性病変の形成に至りうると思われる。AATD 患者が COPD を発症するには、受動喫煙を含めたタバコ煙や有害粒子の吸入曝露の影響は無視できない。しかし、明らかな曝露歴のない AATD 患者にも COPD は発症しうるため、その発症には遺伝子変異による AAT 欠乏の影響が環境要因より遙かに大きいと考えられ、この点で通常の COPD とは大きく異なる病態である。

4. 症状

主な症状は、労作時呼吸困難、慢性の咳嗽・喀痰であるが、本症に特異的な症状はない。若年者で COPD を発症している場合、職業性曝露のない非喫煙者で肺気腫 (特に下肺野優位) を認める場合、COPD や原因不明の肝硬変の家族歴がある場合、皮下脂肪織炎の患者、黄疸または肝酵素の上昇がある新生児、原因不明の肝疾患を有する場合などに本症を疑う。

5. 合併症

α -アンチトリプシン欠乏症の合併症を考慮する前に、以下の疾患の鑑別が必要である。閉塞性換気障害の発症に関与していると推定される遺伝子変異が発症に関与している COPD、通常の COPD、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎、気管支拡張症、肺結核後遺症、塵肺症、リンパ脈管筋腫症、ランゲルハンス細胞組織球症

6. 治療法

タバコ煙や有害粒子の吸入曝露をしないことがまず重要である。COPD を発症している場合には、気管支拡張剤を中心とした薬物療法など COPD の治療と管理のガイドラインに準じた治療を行う。重症例では、肺移植も選択肢の一つである。海外では AAT 補充療法が行われているが、わが国では AAT 製剤は未承認薬である。

7. 研究班

- (研究代表者) 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授
- (分担研究者) 平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授
- 林田 美江 信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員
- 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
- 井上 義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター センター長
- 陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授
- 田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 特任教授
- 西村 正治 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授
- 谷口 博之 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長
- 田村 雄一 国際医療福祉大学三田病院 心臓血管センター循環器内科 准教授
- 塩谷 隆信 秋田大学医学部 保健学科理学療法学専攻 教授
- 花岡 正幸 信州大学医学部 内科学第一教室 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
- 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
- 別役 智子 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授
- 井上 博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授
- 佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学 教授
- 植田 初江 国立循環器病研究センター病理部・循環器病理学 部長
- 葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授
- 木村 弘 奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授
- 中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学 教授
- 吉田 雅博 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授
- 多田 裕司 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師
- 坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
- 津島 健司 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
- 寺田 二郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 助教

呼吸器系疾患

オスラー病

1. 概要

オスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症; hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT)は、反復する鼻出血、皮膚粘膜の末梢血管拡張、内臓病変(動静脈奇形)、常染色体優性遺伝を4徴候とする全身性血管疾患である。オスラー病は、末梢血管拡張あるいはその部位からの出血が種々の臓器に出現する多臓器疾患(multi-organ system disease)であるために臨床症状が極めて多岐にわたり、患者は内科(呼吸器内科、消化器内科、循環器内科)のみならず、脳外科、耳鼻咽喉科、小児科、皮膚科、歯科など極めて多くの診療科を初診する。従来、オスラーは欧米に多く、本邦では極めて稀な疾患と考えられてきたが、最近の疫学調査により、日本においても稀ならず存在することが明らかになってきている。

現在、オスラー病の診断に関しては、国際的な診断規準が確立されている。また、オスラー病の予後を規定するのは合併症の併発と続発する感染症であるが、近年、殆どの合併症は治療が可能になっている。

2. 疫学

欧米における遺伝疫学調査では、10,000人に1人と報告されている。日本の疫学としては、秋田県における遺伝疫学的調査により、その有病率は5,000~8,000人に1人と報告されている。

3. 原因

オスラー病は、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、男女に関係なく50%の確率で子に伝達され、ヘテロ変異で発症する。新規の突然変異(de novo変異)もみられるが、ほとんどの症例は親からの変異を受け継いでいる。遺伝的浸透率や重症度は家系毎に異なるが、反復性鼻出血を含めると、遺伝子変異が伝達された場合の最終的な遺伝的浸透率は95%以上とされる。

現在まで、Endoglin(ENG)、activin A receptor type like kinase 1(ACVRL-1、あるいはALK-1)、SMAD4(SMAD4)の3遺伝子が原因遺伝子として同定され、それ以外にも2カ所の遺伝子座の関与が示されている。これらは、いずれもtransforming growth factor(TGF)- β シグナル伝達系に関わる遺伝子であり、TGF- β シグナルの伝達系制御異常が、HHTの発症に大きく関わることが明らかになっている。

4. 症状

オスラー病は、末梢血管拡張あるいはその部位からの出血が種々の臓器に出現する多臓器疾患であるために臨床症状が極めて多岐にわたる。

本症の90%以上が鼻出血で発症するために、初発症状としては鼻出血が最も多く、消化管出血、腹痛、口腔内出血、皮膚の末梢血管拡張がそれに次いで多くみられる。PAVMが胸部異常陰影として気づかれることもある。また、2つ以上の症状を同時に訴えることもしばしばみられる。PAVMを介した奇異性塞栓やCAVMによる一過性の痙攣、頭痛、めまい、あるいは脳卒中発作などの中枢神経症状を初発症状とすることもある。

5. 合併症

HHTの臨床病型としては、現在HHT1-4のほか、若年性大腸ポリポージスを伴うJP-HHTの5型が知られている。その原因遺伝子は、HHT1がENG遺伝子、HHT2がACVRL-1(ALK-1)、JP-HHTがSMAD4である。

遺伝子型(genotype)と臨床病型(phenotype)に関しては、HHT1とHHT2が詳細に検討されている。動静脈奇形(AVM)の頻度は肺AVM(PAVM)、脳AVM(CAVM)がHHT1で高く、一方、肝AVM(HAVM)はHHT2に高率に存在する。皮膚粘膜の末梢血管拡張については、鼻粘膜、口腔粘膜ではHHT1、HHT2ともそれぞれ90%、80%にみられ両遺伝子型間の差はないが、皮膚の血管拡張はHHT2での頻度が高い。末梢血管拡張は年齢とともに増加するが、鼻腔粘膜は特に脆弱なために鼻出血は早期から出現し20歳までに約80%が発症する。

日本の報告では、HHTの表現型に関して、HHT1がHHT2に比較して多く、PAVM、CAVMの合併頻度はHHT1で高く、一方、HAVMはHHT2に高く、これは欧米における合併頻度と同様である。遺伝子型別における症状発現の年齢は、鼻・口腔粘膜ではHHT1、HHT2とも若年からみられるが、HHT1でより若年層から出現する。性差についてはHHT1、HHT2ともに内臓のAVMが女性に多く、皮膚粘膜血管拡張には明らかな差はみられない。

6. 治療法

鼻出血や口腔粘膜の出血には、血管収縮剤や止血剤を含ませたスポンゼルの圧迫や軟膏治療が行われる。さらに鼻腔内の末梢血管拡張に対して、レーザーなどによる粘膜焼灼術が行なわれ、重症例に対しては鼻粘膜皮膚置換術が行なわれる。

PAVM 自体は常に破裂の危険があり、奇異性塞栓症の予防、低酸素血症の改善の目的で、PAVM に対して経カテーテル塞栓術などが行なわれる。PAVM の流入血管径は 3mm 以上が塞栓術の適応である。血管塞栓術に際しては、HHT 合併 PAVM の約 60% が多発性であることには留意する必要がある。

CAVM に関しては、症候性の場合、あるいは大きさが 1~3 cm の場合に、外科的治療、血管内治療、定位放射線療法を組み合わせた集学的治療が行なわれる。無症状の微小 AVM は、経過観察されることが多い。

消化管出血などによる低色素性貧血に対しては急速大量の出血が続いているのでなければ通常鉄剤投与のみでよい。重症の消化管出血に対し内視鏡的レーザー治療(アルゴンプラズマ凝固療法)が行なわれる。

HAVM の塞栓術療法は時に致死的となるために、現在のところ本治療法は積極的には行なわれない。肝不全をきたした場合は内科的に治療が行なわれ、肝障害が重度になった場合には肝移植が考慮される。

7. 研究班

(研究代表者) 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授

(分担研究者) 平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授

林田 美江 信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員

瀬山 邦明 順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 先任准教授

井上 義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター センター長

陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授

田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 特任教授

西村 正治 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授

谷口 博之 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長

田村 雄一 国際医療福祉大学三田病院 心臓血管センター循環器内科 准教授

塩谷 隆信 秋田大学医学部 保健学科理学療法専攻 教授

花岡 正幸 信州大学医学部 内科学第一教室 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

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

別役 智子 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授

井上 博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授

佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学 教授

植田 初江 国立循環器病研究センター病理部・循環器病理学 部長

葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

木村 弘 奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授

中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学 教授

吉田 雅博 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授

多田 裕司 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師

坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

津島 健司 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師

寺田 二郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 助教

呼吸器系疾患

リンパ脈管筋腫症

1. 概要

リンパ脈管筋腫症(LAM)は、平滑筋様の LAM 細胞が肺や体軸リンパ節などで増殖し、肺に多発性嚢胞を形成する、緩徐進行性かつ全身性の難治性疾患である。結節性硬化症(tuberous sclerosis complex ; TSC)に伴って発生する TSC-LAM と、単独で発生する孤発性 LAM とに分類される。主として妊娠可能年齢の女性に発症し、進行に伴って労作時呼吸困難、咳嗽、血痰、乳び胸水などの症状や所見を認める。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。腎臓などに血管筋脂肪腫(病理学的に平滑筋様細胞のほか脂肪細胞と血管成分とを含む)を合併することがある。肺病変が進行すると呼吸機能が低下し呼吸不全を呈するが、進行の速さは症例ごとに多様であり、年余にわたり肺機能が保たれる症例もある。本疾患は 1940 年前後から症例報告がみられ、1968 年、Frack らにより pulmonary lymphangiomyomatosis という疾患名が用いられ、1977 年、Carrington らにより pulmonary lymphangioleiomyomatosis という疾患名が用いられた。本邦では、1970 年、山中、斎木が 2 例の剖検例と 1 例の開胸肺生検例を検討し、「び慢性過誤腫性肺脈管筋腫症」として報告したのが最初である。現在では lymphangioleiomyomatosis に統一されており、厚生労働省難治性疾患克服・政策研究事業ではリンパ脈管筋腫症となった。

2. 疫学

まれな疾患であるため有病率や罹患率などの正確な疫学データは得られていない。平成 15 年度と 18 年度に厚生労働省難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」(以下研究班)で全国の医療施設を対象とした 2 回の疫学調査が行われ、264 人の患者情報が集まり検討された。その結果、本邦での LAM の有病率は 100 万人あたり約 1.9~4.5 人と推測されている。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。平成 21 年度から LAM は特定疾患治療研究事業の対象疾患となっているが、平成 25 年度の LAM の医療受給者数は 586 人であった。

一方、TSC に合併する LAM 患者数に関しては、TSC 女性症例の肺の 26~40%にのう胞性変化(肺 LAM)を認めると報告されており、本邦の TSC-LAM 患者数は 2,000~4,000 人と推測されている。

3. 原因

LAM は TSC-LAM と孤発性 LAM に分類されるが、両者とも TSC の原因遺伝子として同定された *TSC* 遺伝子の異常が発症に関与している。TSC は全身の臓器に種々の過誤腫を形成する遺伝性疾患であるが、原因遺伝子として *TSC1*(第 9 染色体)と *TSC2*(第 16 染色体)が同定されている。*TSC1* と *TSC2* はいずれも Knudson の“2-hit theory”で説明される腫瘍抑制遺伝子と理解され、それぞれは蛋白質ハマルチン(Hamartin)と蛋白質ツベリン(Tuberin)をコードしている。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、*TSC1* または *TSC2* の遺伝子変異によりハマルチン/ツベリン複合体が機能を失うと、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 では先天的に *TSC1* または *TSC2* のいずれかで片方の対立遺伝子の変異を有しており、後天的にもう片方の対立遺伝子にも変異が生じることによって腫瘍病変が出現すると考えられている。一方、孤発性 LAM は体細胞において *TSC2* 遺伝子変異(2-hit)が生じることにより発生すると考えられている。

TSC 遺伝子異常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。また、LAM 細胞はリンパ管内皮細胞増殖因子である VEGF-C および VEGF-D を強く発現し、LAM 病変内には豊富なリンパ管新生を伴っており、LAM 病変の進展や転移にリンパ管新生が中心的役割を担っている可能性が考えられている。

4. 症状

主に妊娠可能年齢の女性に発症し、平均発症年齢は 30 歳台中頃であるが、閉経後に診断されることもある。男性では、TSC-LAM の報告があるが、孤発性 LAM は極めて稀である。肺病変の進行に伴い労作時呼吸困難が出現することにより、または自然気胸を契機として診断される場合が多いほか、無症状のまま胸部検診での異常影として発見される場合がある。その他の症状として咳嗽、血痰、喘鳴などの呼吸器症状や、乳び

胸水または腹水、下肢のリンパ浮腫、腹部腫瘤(リンパ脈管筋腫、lymphangiomyoma)、腎血管筋脂肪腫に伴う症状(腹痛、血尿、貧血など)を認める場合がある。

肺への嚢胞形成には、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おり、気胸は胸膜直下に生じた嚢胞が破綻することにより頻回に合併すると考えられる。乳び胸水や腹水は、リンパ路の障害や LAM 病変を介することによる乳びの漏出によると考えられる。

聴診を含めた理学所見では、一般に特徴的なものはないが、TSC を合併している場合には、顔面の血管線維腫、爪囲線維腫、白斑などの皮膚病変を認めることがある。肺の高分解能 CT 画像は診断に非常に有用で、境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(径数 mm~1cm 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る。胸部単純写真は CT に比べて感度が低く、正常、網状陰影、過膨張、胸水、等々の所見が病期に応じて認められる。肺機能検査では、肺拡散能の低下、閉塞性換気障害が最も多く認められる。腹部画像検査で腎血管筋脂肪腫やリンパ脈管筋腫(後腹膜腔や骨盤腔の腫瘤影)を認めることがある。

女性において肺の高分解能 CT 画像で LAM に特徴的な所見が得られ、臨床的に TSC の診断が得られるか(この場合、大症状としての LAM を除外する)、血管筋脂肪腫、乳び胸水または腹水、リンパ脈管筋腫のいずれかの所見が伴う場合は臨床的に LAM の診断が可能であると考えられるが(Eur Respir J 2010 ; 35 : 14-26)、他の嚢胞性肺疾患の除外も注意深く行われなければならない。確定診断のためには経気管支肺生検や胸腔鏡下肺生検、あるいはリンパ節病変からの生検による LAM 細胞の確認が必要であるが、有用性とリスクを鑑みて手技を選択する必要がある。乳糜胸水や腹水中には LAM 細胞クラスターが検出され、LAM の診断が可能な場合がある。最近の研究により血清バイオマーカーとしての VEGF-D の有用性が報告されており、臨床的に利用できるようなれば、今後診断の一助となると思われる。

本邦における診断基準の詳細は、研究班による「リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準」を参照されたい(日本呼吸器学会雑誌 46:425-427, 2008. 本ホームページからダウンロード可)。指定難病としての LAM の診断基準は特定疾患での認定基準を踏襲している。臨床診断に必須項目のみの診断が含まれるため、厳密で注意深い CT 読影および他の嚢胞性肺疾患の鑑別を要する。

5. 合併症

LAM は結節性硬化症(tuberous sclerosis complex ; TSC)-LAM と孤発性 LAM に分類される。合併症として TSC が知られている。

6. 治療法

近年、分子標的治療薬の一種であり mTOR 阻害薬であるシロリムスの有効性が報告され、本邦において 2014 年7月に薬事承認された。シロリムスは、肺機能の低下を防止する、乳び胸水や腹水を減少させる、腎血管筋脂肪腫を縮小する、等の効果が報告されている。進行性に呼吸機能が低下する症例において、さらなる進行を防止する目的で第一選択となるが、どのような時期や状態で開始するのが最適であるかは検討課題として残されており、現時点では個々の状況による判断が必要である。基本的には長期投与となり、薬剤性肺障害、感染症、口内炎、皮疹、卵巣機能障害など多岐にわたる副作用への対応が必要であり、適切な医療体制のもとで処方を行う。閉塞性換気障害を認める症例では気管支拡張薬が症状改善に有用であり、作用機序の異なる薬剤を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、ホルモン療法が考慮されてきたが、効果に関して一定の見解は得られていない。

LAM では気胸の再発が多くみられるため、早期に胸膜癒着術や外科的治療を行い、再発防止策を講じる必要がある。酸化セルロースメッシュを使用した全肺胸膜カッピング術は、胸膜癒着を起さずに LAM の気胸再発を予防できるため有用である。実施可能な施設では、再発を繰り返す LAM 症例に推奨される治療である。乳び胸水や腹水、リンパ浮腫には、脂肪制限食、生活指導、利尿剤などの内科的治療で管理可能な場合があるが、これらでは管理困難な場合にはシロリムス投与が選択肢となる。腎血管筋脂肪腫では症状や出血のリスクに際して、泌尿器科、腎臓内科などの関連診療科と連携のうえ腎動脈塞栓術または mTOR 阻害薬投与を検討する。結節性硬化症では血管筋脂肪腫に対して mTOR 阻害薬であるエベロリムスが承認されているため、TSC-LAM に合併した血管筋脂肪腫の治療ではエベロリムスが処方可能である。

肺病変の進行により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が COPD などの他疾患と同様に検討される。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

(研究代表者) 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授
(分担研究者) 平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授
林田 美江 信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員
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
井上 義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター センター長
陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授
田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 特任教授
西村 正治 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授
谷口 博之 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長
田村 雄一 国際医療福祉大学三田病院 心臓血管センター循環器内科 准教授
塩谷 隆信 秋田大学医学部 保健学科理学療法学専攻 教授
花岡 正幸 信州大学医学部 内科学第一教室 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
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
別役 智子 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授
井上 博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授
佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学 教授
植田 初江 国立循環器病研究センター病理部・循環器病理学 部長
葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授
木村 弘 奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授
中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学 教授
吉田 雅博 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授
多田 裕司 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師
坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
津島 健司 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
寺田 二郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 助教

呼吸器系疾患

成人型ランゲルハンス細胞組織球症

1. 概要

成人型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ポリクローナルな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 など種々の疾病名で呼ばれていた。WHO (2007 年)は、成人に多くみられる成人型 LCH(LCH)は反応性増殖としている。成人型 LCH は、単一臓器型(single-system disease)と多臓器型(multi-system disease)に分類され、単一臓器型は単一臓器限局型(single-system disease involving a single site)、単一臓器多発型(single-system disease affecting multiple sites)に分類される。確定診断は主に肺の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 α)増多を認めた場合診断に有用とされている。

2. 疫学

1997 年呼吸不全調査研究班と疫学班の合同調査でヒストサイトーシス X として、一次調査で 123 名、二次調査で 80 名患者が登録され調査が実施された(日呼吸会誌 1998, 36(12): 1006)。

3. 原因

発症機序は不明である。成人例の多くは喫煙が契機になると推定されているが、喫煙者のごく一部が発症し、何らかの不明の遺伝的素因が関与すると想定される。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が病態形成の主と考えられている。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 CD1 α 抗原を発現し、IgG-Fc レセプターを持つ。

4. 症状

成人例では肺病変が主であるが、25%から 33%の患者で肺外病変を伴い、喫煙だけが原因(誘因)ではない。気胸(25%)、尿崩症(15%)、骨病変(10%)、肝障害、皮膚病変、腎障害を認めることがある。成人型 LCH(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。肺高血圧を合併する事もある。

5. 合併症

肺外症状として以下が知られている(発熱、全身倦怠、尿崩症、体重減少、骨痛、皮疹、リンパ節腫大、肝脾腫、眼球突出等)。

6. 治療法

難治性稀少疾患であり、治療方法は確立していない。成人では、まず禁煙指導を行うが、改善しない症例も多い。気胸、肺高血圧、呼吸不全が併存する場合はその治療を行う。悪化例ではステロイドが投与されるが、効果は必ずしも一定でない。多臓器型を主体に免疫抑制剤、抗腫瘍剤、分子標的治療などが試みられることがある。

7. 研究班

(研究代表者) 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授
(分担研究者) 平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授
林田 美江 信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員
瀬山 邦明 順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 先任准教授
井上 義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター センター長
陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授
田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 特任教授
西村 正治 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授
谷口 博之 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長

田村 雄一 国際医療福祉大学三田病院 心臓血管センター循環器内科 准教授
塩谷 隆信 秋田大学医学部 保健学科理学療法学専攻 教授
花岡 正幸 信州大学医学部 内科学第一教室 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
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
別役 智子 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授
井上 博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授
佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学 教授
植田 初江 国立循環器病研究センター病理部・循環器病理学 部長
葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授
木村 弘 奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授
中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学 教授
吉田 雅博 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授
多田 裕司 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師
坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
津島 健司 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
寺田 二郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 助教

呼吸器系疾患

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症

1. 概要

肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease, PVOD) は極めて稀な疾患である。特発性肺動脈性肺高血圧症とは異なる疾患であり、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。肺毛細血管腫症 (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。

PVOD/PCH の新規認定には肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と同様の右心カテーテル検査所見、すなわち、肺動脈平均圧 ≥ 25 mmHg、肺血管抵抗 ≥ 3 Wood Unit ($240 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$)、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亜区域性の血流欠損、または正常の所見が必要である。認定の際に参考とする所見は PAH 同様に、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し、さらには PAH のなかで特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症、膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症、先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症、門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症、HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症、薬剤/毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症、その他の肺動脈性肺高血圧症を除外する必要がある。認定の更新時には、肺高血圧の程度が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継続を認める。

2. 疫学

「呼吸不全に関する調査研究班」による調査 (特定疾患例の約 2/3 の症例の解析) では、PVOD/PCH の認定患者数は 11 名 (2013 年度) である。しかし特発性 PAH と診断された症例の 5~10% が PVOD との報告があり、その報告では特発性 PAH は 860 人と報告されていることより、日本には潜在的に約 43~86 人の PVOD 症例が存在することになる。また別の報告では有病率 0.1~0.2 人/100 万人とされており、日本の人口を 1 億 2 千 5 百万人とすると約 12.5~25.0 人が存在することになる。現在正確な有病率は把握されていない。

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、両者は遺伝的に類縁疾患であることが示唆されている。特に EIF2AK4 (eukaryotic translation initiation factor 2 - kinase 4) 変異は両疾患において家族発症例での関与が示唆されている。病理学的にみると、PVOD では肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認め、PCH では肺胞壁の毛細管増生による静脈閉塞を認める。しかし何故このような肺血管リモデリングが生じるかは未だ不明である。また、全身性強皮症など膠原病疾患の一部や慢性血栓塞栓性肺高血圧症で病理学的に肺静脈病変が報告されているが、PVOD/PCH とは異なる病態と考えるべきである。現在、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

肺高血圧に伴う進行性の非特異的症状である。症状は PAH と類似するため PAH の項を参照されたいが、安静時および労作時低酸素血症が 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、労作時の失神などが生じる。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

特別な合併症はないが、2015 年のヨーロッパ心臓病学会/欧州呼吸器学会のガイドラインでは下記のように分類されている。それぞれの亜分類で合併症は異なる。

- (1) 特発性肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症
- (2) 遺伝性肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症

1. EIF2AK4 変異
2. 他の不明の遺伝子変異
- (3) 薬剤、放射線誘発性肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症
- (4) 他の疾病に合併する肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症
 1. 結合組織病に合併
 2. HIV 感染症に合併

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、妊娠も症状を悪化させる。利尿薬に加え、選択的肺血管拡張薬(プロスタグランジン系製剤(PGI₂, エポプロステノールなど)、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬(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、肺血管拡張薬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完治療法である。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

(研究代表者) 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授
 (分担研究者) 平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授
 林田 美江 信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員
 瀬山 邦明 順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 先任准教授
 井上 義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター センター長
 陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授
 田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 特任教授
 西村 正治 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授
 谷口 博之 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長
 田村 雄一 国際医療福祉大学三田病院 心臓血管センター循環器内科 准教授
 塩谷 隆信 秋田大学医学部 保健学科理学療法学専攻 教授
 花岡 正幸 信州大学医学部 内科学第一教室 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
 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
 別役 智子 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授
 井上 博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授
 佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学 教授
 植田 初江 国立循環器病研究センター病理部・循環器病理学 部長
 葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授
 木村 弘 奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授
 中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学 教授
 吉田 雅博 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授
 多田 裕司 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師
 坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
 津島 健司 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
 寺田 二郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 助教

呼吸器系疾患

肺動脈性肺高血圧症

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 ≥ 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。加えて、肺血管抵抗で 3 Wood unit、 240 dyne \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ 以上と定義されている。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(呼吸器疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症は認める)、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、線維芽細胞が異常増殖し、細胞外基質が蓄積するため、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。

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。

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か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以下のいずれかの亜分類に属する。それにより合併症が異なる。

- ① 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症
- ② 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ③ 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ④ 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ⑤ HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ⑥ 薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症

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ため、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、これらに関係する多くの薬剤が保険承認されているが、その使用方法に関しては、専門医と相談することが望ましい。

7. 研究班

(研究代表者) 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授
(分担研究者) 平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授
林田 美江 信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員
瀬山 邦明 順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 先任准教授
井上 義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター センター長
陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授
田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 特任教授
西村 正治 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授
谷口 博之 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長
田村 雄一 国際医療福祉大学三田病院 心臓血管センター循環器内科 准教授
塩谷 隆信 秋田大学医学部 保健学科理学療法学専攻 教授
花岡 正幸 信州大学医学部 内科学第一教室 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
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
別役 智子 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授
井上 博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授
佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学 教授
植田 初江 国立循環器病研究センター病理部・循環器病理学 部長
葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授
木村 弘 奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授
中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学 教授
吉田 雅博 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授
多田 裕司 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師
坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
津島 健司 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
寺田 二郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 助教

呼吸器系疾患

肺胞低換気症候群

1. 概要

肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS) は、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) を呈する病態である。AHS 患者においては日中の肺胞低換気を明確に説明可能な呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の異常がなく、肺機能検査上も明らかな異常が認められない。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。AHS には Phenotype A と B がある。Phenotype A は従来、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。

AHS においては

- (1) 動脈血液ガス分析にて、慢性の高度の高二酸化炭素血症 ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ Torr}$) を認める。
Phenotype A: 夜間睡眠中に主に低換気/低酸素血症を呈する
Phenotype B: 夜間睡眠中に主に無呼吸を呈する
- (2) 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。
- (3) 明らかな睡眠時無呼吸症候群は除外される
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 現状では 2 つの病態が考えられ、Phenotype A では自発的過換気 (voluntary hyperventilation: VHV) により、 PaCO_2 値の改善の程度が著しく容易に正常化することが知られている。

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 *PHOX-2B* 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。最も重要な病態は肺胞低換気 (高二酸化炭素血症) であり、肺胞低換気は通常、夜間に増悪する。その増悪度は日中の肺胞低換気が重症化するにつれて重篤化する。

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

肺胞低換気症候群の合併症を考慮する前に、以下の疾患の鑑別が必要である。

以下の疾患を鑑別する。

- (1) 肺の器質的疾患: COPD, 特発性間質性肺炎、気管支拡張症など
COPD は閉塞性換気障害 ($\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$) で診断される疾患である。
COPD で夜間睡眠中に無呼吸、低換気を呈することも経験される。軽症～中等症 COPD ($\% \text{FEV}_1 \geq 50\%$) で $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ Torr}$ の場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。診断には、呼吸機能検査が必須である。
- (2) 睡眠時無呼吸症候群 (SAS)
睡眠検査で無呼吸低呼吸指数 (AHI) ≥ 5 は睡眠呼吸障害と診断する。AHI ≥ 5 で覚醒時の自他覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無に係らず AHI ≥ 15 の場合、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診断となる。SAS で覚醒時に $\text{PaCO}_2 > 52.5 \text{ Torr}$ (重症度 2 以上) を呈する場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。

(3) 神経筋疾患:重症筋無力症など

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。

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、肺泡低換気が急激に進行して、急性呼吸不全を誘導することがあり、注意が必要である。

7. 研究班

- (研究代表者) 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授
(分担研究者) 平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授
林田 美江 信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員
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
井上 義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター センター長
陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授
田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 特任教授
西村 正治 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授
谷口 博之 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長
田村 雄一 国際医療福祉大学三田病院 心臓血管センター循環器内科 准教授
塩谷 隆信 秋田大学医学部 保健学科理学療法学専攻 教授
花岡 正幸 信州大学医学部 内科学第一教室 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
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
別役 智子 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授
井上 博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授
佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学 教授
植田 初江 国立循環器病研究センター病理部・循環器病理学 部長
葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授
木村 弘 奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授
中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学 教授
吉田 雅博 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授
多田 裕司 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師
坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
津島 健司 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
寺田 二郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 助教

呼吸器系疾患

慢性血栓塞栓性肺高血圧症

1. 概要

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) 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、臨床症状として労作時の息切れなどを強く認めるものである。本症の診断には、「右心カテーテル検査による肺高血圧の存在診断」とともに、他の肺高血圧をきたす疾患の除外診断が必要である。

更新時には、肺血栓内膜摘除術例においては、肺高血圧症の程度は改善していても、手術日の記載があり、更新時において肺換気・血流シンチグラム所見 (換気分布に異常のない区域性血流分布欠損 (segmental defects) が、血栓溶解療法又は抗凝固療法施行後も6カ月以上不変あるいは不変と推測できる) ないしは胸部造影CT所見 (造影CTにて、慢性化した血栓による変化として、1. mural defects, 2. webs and bands, 3. intimal irregularities, 4. abrupt narrowing, 5. complete obstruction の5つのうち少なくとも1つが証明される) のいずれかの所見を有することが必要である。

非手術例の更新時には、肺血管拡張療法などの治療により、肺高血圧症の程度は新規申請時よりは軽減していても、内科的治療継続が必要な場合に認める。

2. 疫学

「呼吸不全に関する調査研究班」による調査では、CTEPH の患者数は 2,140 名 (2013 年度) である。

3. 原因

日本において、急性例および慢性例を含めた肺血栓塞栓症の発生頻度は、欧米に比べ少ないと考えられている。剖検報にみる病理解剖を基礎とした検討でも、その発生率は米国の約 1/10 と報告されている。米国では、急性肺血栓塞栓症の年間発生数が 50~60 万人と推定されており、急性期の生存症例の約 0.1~0.5% が CTEPH へ移行するものと考えられてきた。しかしその後、急性例の 3.8% が慢性化したとも報告され、急性肺血栓塞栓症例では、常に CTEPH への移行を念頭におくことが重要である。

血管閉塞の程度が肺高血圧症の要因として重要で、多くの症例では 40% 以上の閉塞を認めるが、肺血管の閉塞率と肺血管抵抗の相関は良いとは言えない。血栓反復、肺動脈内での血栓の進展が関与していることも考えられており、さらに、(1) PAH でみられるような亜区域レベルの弾性動脈での血栓性閉塞、(2) 血栓を認めない部位の増加した血流に伴う筋性動脈の血管病変、(3) 血栓によって閉塞した部位より遠位における気管支動脈系との吻合を伴う筋性動脈の血管病変など、small vessel disease 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。

4. 症状

主要症状及び臨床所見は、① 労作時の息切れ、② 急性例にみられる臨床症状 (突然の呼吸困難、胸痛、失神など) が、以前に少なくとも1回以上認められている。③ 下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状 (下肢の腫脹及び疼痛) が以前に少なくとも1回以上認められている。④ 肺野にて肺血管性雑音が聴取される。⑤ 胸部聴診上、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など) が挙げられる。

5. 合併症

合併症の有無を検討をする前に、以下の肺高血圧症を呈する病態は、CTEPH ではなく、肺高血圧ひいては右室肥大・慢性肺性心を招来しうるので、これらを除外することが重要である。

1. 特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症
2. 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
3. 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
4. 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
5. HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
6. 薬剤/毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症
7. 肺静脈閉塞症、肺毛細血管腫症

8. 新生児遷延性肺高血圧症
9. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
10. 呼吸器疾患及び／又は低酸素血症に伴う肺高血圧症
11. その他の肺高血圧症(サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症)

6. 治療法

本症に対し有効であることがエビデンスで確立されている治療法としては、肺動脈血栓内膜摘除術がある。しかし近年我が国では手術適応とされなかった末梢側血栓が主体のCTEPHに対し、カテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術(balloon pulmonary angioplasty: BPAまたはpercutaneous transluminal pulmonary angioplasty: PTPA)の有効性が発表されつつある。さらに、手術適用のない末梢型あるいは術後残存あるいは再発性肺高血圧症を有する本症に対して、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトが用いられる。CTEPHの治療方針では、まず正確な確定診断と重症度評価を行うことが必要である。次いで病状の進展防止を期待して血栓再発予防と二次血栓形成予防のための抗凝固療法を開始する。抗凝固療法が禁忌である場合や抗凝固療法中の再発などに対して、下大静脈フィルターを留置する場合もある。低酸素血症対策、右心不全対策も必要ならば実施する。さらに、重要な点は、本症の治療に習熟した専門施設へ紹介し、肺動脈血栓内膜摘除術または経皮経管的肺動脈拡張術の適応を検討する必要がある。前者が優先されるが、末梢病変例、高齢者や他臓器疾患合併などのハイリスク例、患者が手術を希望しない例などを中心に後者の選択をする。末梢病変例や術後残存肺高血圧例に対しては、リオシグアトの投与を考慮する。また、その他の肺血管拡張薬が有効な場合もある。

7. 研究班

- (研究代表者) 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授
 (分担研究者) 平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授
 林田 美江 信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任研究員
 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
 井上 義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター センター長
 陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授
 田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 特任教授
 西村 正治 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授
 谷口 博之 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 参事兼部長
 田村 雄一 国際医療福祉大学三田病院 心臓血管センター循環器内科 准教授
 塩谷 隆信 秋田大学医学部 保健学科理学療法学専攻 教授
 花岡 正幸 信州大学医学部 内科学第一教室 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
 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
 別役 智子 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授
 井上 博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学 教授
 佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学 教授
 植田 初江 国立循環器病研究センター病理部・循環器病理学 部長
 葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授
 木村 弘 奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授
 中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学 教授
 吉田 雅博 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授
 多田 裕司 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師
 坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
 津島 健司 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
 寺田 二郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 助教