

ステートメント:

ESC/ERSによるPH定義変更と指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCH認定基準の乖離について

日本肺高血圧・肺循環学会 理事長 渡邊 裕司

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」代表 平井 豊博

本案件に関して、貴重なパブリックコメントを数多く頂きました。頂いたご意見を踏まえて、日本肺高血圧・肺循環学会と厚生労働省難治性疾患政策研究班は、以下をステートメントとします。

【ステートメント】

2022年、ESC/ERSによって肺高血圧症（PH）の血行動態定義（hemodynamic definitions）が変更された。この国際的な血行動態に基づくPHの定義と、わが国の指定難病である肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）、肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）の血行動態認定基準には、乖離が存在する。

指定難病の認定基準策定には医学的（学問的）根拠が必要であるが、何よりも、PH患者さんに不利益が及ばないことが優先事項である。日本のPH患者さんが、国際的な診療内容と齟齬なく、適切なタイミングで診断され、適切な治療を受けられることが肝要である。患者さんをサポートすべく、診療にあたっている臨床現場の医療スタッフが国際水準に応じた最善の治療を提供できる環境が必要である。

また、日本のPH指定難病認定の血行動態基準が国際的なPH定義と乖離が存在するままで今後も永続するとすれば、日本と海外との間で診断や治療に混乱を招き、日本からの学術論文等の情報発信にも弊害を生じうる。さらに、医学教育や医師国家試験での対応にも問題を生じかねない。よって、国際的PH定義と、日本の指定難病のための血行動態認定基準において、乖離があるままで永続することは避けることが望ましいであろう。

さらに、2022年の国際的PH定義の変更では、安静時の定義が変更されただけでなく、運動誘発性PHの定義が新しく追加された。一方、わが国の指定難病の認定は、安静時の血行動態基準値にのみ基づいて判断されるわけではなく、自覚症状（WHO/NYHA機能分類）等の重症度も認定判定項目に含まれており、それら複数項目に基づいて総合的に認定可否が決定されるが、運動時血行動態についての認定基準は含まれていない。そのため、今後は、血行動態の認定基準として国際的PH定義を安静時のみ採用するのか、運動誘発性の定義まで採用するのか、また、血行動態基準以外の自覚症状等の項目をどのような基準とするか、について慎重な検討が必要となる。

【解説】

指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCH、小児慢性特定疾患「肺動脈性肺高血圧症PAH（番号：83）」

歴史的に、指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCHの認定基準は、2014年に難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」がPH専門家の合議を経て厚生労働省に申請した。20歳以下の小児に関しては、日本小児循環器学会が小児慢性特定疾患「肺動脈性肺高血圧症PAH（番号：83）」の認定基準を設定し厚生労働省に確認をした。

一方、国際的には、ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2015発刊の後、第6回肺高血圧症ワールドシンポジウム（WSPH）（Nice 2018）にて肺高血圧症（PH）の診断と治療アップデートが議論され、議事録シリーズは2019年にEuropean Respiratory Journal誌上で公表された。WSPH2018の討議内容に関して議論が続けられた後、前回のガイドライン発刊から7年の歳月を経た2022年10月に「ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022」が上梓された。今後は「ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022」が国際的スタンダードとなる。このような状況の中、日本の指定難病の血行動態認定基準が国際的な定義と異なることは学術的活動においても不利益となり、臨床現場や教育現場においても混乱を招くことが予想される。

ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022における血行動態に基づくPHの定義

定義	血行動態の特徴
肺高血圧症（PH）	mPAP > 20 mmHg
前毛細血管性PH (Pre-capillary PH)	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
後毛細血管性PH (IpcPH: isolated post-capillary PH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
混合性毛細血管性PH (CpcPH: combined post- and pre-capillary PH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU
運動誘発性PH (Exercise-induced PH)	mPAP/CO slope between rest and exercise > 3 mmHg/L/min

CO: 心拍出量、mPAP: 平均肺動脈圧、PAWP: 肺動脈楔入圧、PVR: 肺血管抵抗、WU: Wood単位
mPAP > 20 mmHg、PAWP ≤ 15 mmHgであるがPVR ≤ 2 WUの患者は「unclassified PH（分類不能PH）」とする（門脈圧亢進症に伴うPAH等、高心拍出量の症例では該当することがある）。

指定難病PAHの血行動態認定基準を国際的なPHの定義であるmPAP > 20 mmHgに合わせることを妨げない事由

- (1) ESC/ERS PH診断と治療ガイドラインにおけるmPAP > 20 mmHgへの定義変更はPHの早期診断を目指したものである。わが国の指定難病も、そもそもは早期診断による適切な時期の治療介入を目指したものである。全ての症例が該当するわけではないが、早期からの治療介入が可能であれば重症化抑制や予後改善につながる病態の症例も存在すると考えられる。特に、SSc-PAHは予後不良なため、早期からの専門施設での病態評価が望ましい。
- (2) PHの一部の症例では、早期診断による治療介入が重症化抑制に有効であれば、PH進行に伴う治療薬剤の増加を抑制し、医療費の抑制につながる可能性がある。
- (3) 日本の認定基準をmPAP ≥ 25 mmHgのままにすると、世界に情報配信する時に支障がでる。日本だけPHの認定基準が異なるままでは世界での議論ができない。

- (4) mPAP > 20 mmHgへの定義変更により、肺高血圧発症リスクの高い小児（特発性PAH/遺伝性PAHの遺伝学的背景をもつ小児、先天性心疾患をもつ小児など）のスクリーニングおよび経過観察において、早期診断が可能となる。また小児肺高血圧は成人と発症特性が異なり、developmental lung disorders（肺の成熟過程が関与）を有する小児の診療においても、早期診断が可能となる。肺高血圧症の移行医療においては、小児慢性特定疾患「肺動脈性肺高血圧症PAH（番号：83）」が認可され、20歳の時点で治療を継続している場合、mPAPの値に関わらず「肺動脈性肺高血圧症（指定難病86）」に移行して治療を継続することが検討されるべきであろう。
- (5) PAHはmPAP > 20 mmHgでmPAP値の上昇に伴い年齢調整死亡率が増加する。特に心肺併存症（cardiopulmonary comorbidity）が併存している場合は予後の悪化が推定される。境界型（borderline）PAHでmPAP ≤ 20 mmHgのnon-PHと比較して予後が悪いことは、治療介入が必要であることを示唆している（Circulation 2016;133:1240-1248）。
- (6) オーストリアからborderline PHの生命予後に及ぼす影響を検討した論文が公表されている。安静時mPAP 17 mmHgおよび26 mmHgが予後に影響を与える閾値になっていた。Borderline PHは独立した予後規定因子であることが示されている（Am J Respir Crit Care Med 2018;197:509-516）。

指定難病CTEPHの血行動態認定基準を国際的なPHの定義であるmPAP > 20 mmHgに合わせることを妨げない事由

指定難病CTEPH認定基準をmPAP > 20 mmHgに変更することで、PHの程度は軽度であるが有症状であり、治療介入により臨床症状の改善が期待できる患者がいる。

- (1) mPAP 21~24 mmHg [従来はchronic thromboembolic disease (CTED)の呼称であったが、ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022ではchronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) with PHに含まれる]においても、運動制限ありなど有症状の場合には治療介入が有用な患者がいる（下記に日本からのエビデンスを挙げる）。
- (2) ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン 2022では、CTEPD without PHでも器質的肺血栓塞栓を軽減/除去することで臨床的改善が得られる場合には治療介入を考慮することも示唆されている。

（日本からのエビデンス）

日本の多施設レジストリ研究の結果から、CTEPH患者ではバルーン肺動脈形成術（BPA）によってborderline PHのレベルであるmPAP 22.5 ± 5.4 mmHgまで改善しても、WHO機能分類II度の有症状患者は7割を超えていることが判明した¹⁾。また、BPA後にmPAP < 25 mmHgまで改善したCTEPH 249例に対して右心カテーテル留置下心肺運動負荷試験を行った結果、5割弱の症例で運動誘発性PHが確認された²⁾。BPA後にborderline PHに近いmPAP 25 ± 5 mmHgまで改善したCTEPH症例に対してsGC刺激剤を投与し、安静時だけでなく運動時の血行動態の改善が報告されている³⁾。これらの報告から、CTEPHに対して治療介入後mPAP < 25 mmHgを達成しても必ずしも正常化しているとはいえず、mPAP 21~25 mmHgで症状が持続している場合、治療対象となりうると推察できる。CTEDに対するBPAに関してはドイツと本邦から報告があり、いずれも10~15例と少数例ではあるが、院内死亡0例と合併症0~10%で、自覚症状・運動耐容能・安静時血行動態の改善だけではなく運動誘発性PHの改善を認めている⁴⁾。

1. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e004029.
2. Kikuchi H, Goda A, Takeuchi K, et al. Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2020; 56: 1901982.
3. Aoki T, Sugimura K, Terui Y, et al. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty – a randomized controlled study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29: 100579.
4. Inami T, Kataoka M, Kikuchi H, et al. Balloon pulmonary angioplasty for symptomatic chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension at rest. *Int J Cardiol* 2019; 289: 116-8.

(諸外国からのエビデンス)

CTEPHだけでなく、mPAP < 25mmHgのCTED症例でも、様々な治療介入によって労作時呼吸困難症状や低下した運動耐容能が改善することが報告されている。TaboadaらはCTED 42例に対して肺動脈血栓内膜剥離術を行い、40%の症例で合併症を認めたものの院内死亡0例で、有意な自覚症状とQOLの改善を認めたと報告している (*Eur Respir J* 2014; 44: 1635-45)。

指定難病PVOD/PCHの血行動態認定基準を国際的なPHの定義であるmPAP > 20 mmHgに合わせることを妨げない事由

ESC/ERS 2022 PH診断と治療ガイドラインでは、PVOD/PCHは1.5 静脈/毛細血管病変の明らかな特徴を示すPAH (PVOD/PCH病変を伴うPAH) に分類されている。「PVOD/PCH」が疑われる場合は遺伝学的検査が推奨されている。遺伝性PVOD/PCHの診断には*EIF2AK4*両アレルの変異の検出が必要になる。

- (1) PVOD/PCHに対する有効な治療は現時点では肺移植のみである。PAHに分類されても診断時年齢が若く、Kco (DLco/VA) の値が予想以上に低値の場合、*EIF2AK4*両アレルの変異の検出を含む遺伝学的検査が推奨される。遺伝的PVOD/PCHの要因ありと診断された場合には、borderline PHであっても、肺移植を含む治療をより早期かつ適切に進めていく必要がある。

次に、指定難病の血行動態認定基準を国際的PH定義に合わせるにあたって、慎重に検討すべきと考えられる事項を述べる。

指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCHの血行動態認定基準を国際的なPHの定義であるmPAP > 20 mmHgに合わせるにあたって検討すべきこと

- (1) PHの定義と指定難病の認定基準は同義ではない。別のものであるという理解の促進は必要である。
- (2) ESC/ERS 2022 PH診断と治療ガイドラインのPH定義の変更は、海外のPHレジストリから発出されたエビデンスに基づいている。すなわち、日本人でも欧州のPH定義を当てはめることが妥当であるかは今後の検証すべき課題である。
- (3) 安静時mPAP 20~25 mmHgであっても、PH専門施設への紹介、および、PH専門施設での適切な病態把握と治療適応の検討が望ましい。

- (4) mPAP 20~25 mmHgのborderline PAHへの治療介入により、予後を含む臨床的改善効果が得られるかどうかのエビデンスは確立されていない。よって、血行動態の認定基準が国際的PH定義に合わせて変更されたとしても、国際的PH定義を満たすことが治療開始基準と同義ではないことに注意が必要である。
- (5) 遺伝性PAHや膠原病性PAHなど安静時mPAP 20~25 mmHgでも治療介入した方が長期的な臨床病態や予後が改善できる症例もあると思われる一方、治療介入することによって却って病態悪化を招く症例もあると思われる。よって、指定難病の認定基準を変更するにあたっては、血行動態基準以外の重症度項目の認定基準をどのように変更するか、PHの基礎疾患病態に応じてどのように項目基準を調整するか、また、運動誘発性PHの定義をどのように認定基準に組み込むか、等を多角的に検討する必要がある。