

●特別報告

 α_1 -アンチトリプシン欠乏症診療の手引き 2016平井 豊博^a 瀬山 邦明^b 巽 浩一郎^c

厚生労働省難治性疾患政策研究事業呼吸不全に関する調査研究班

要旨： α_1 -アンチトリプシン欠乏症は、血中の主要なプロテアーゼインヒビターである α_1 -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を発症する疾患である。我が国では欧米よりもさらに希少な疾患であるが、難病法に基づいて2015年7月1日施行の指定難病の一つ (疾病番号231番) であり、呼吸器診療においては、肺気腫やCOPDの鑑別疾患の一つとして本症を想起する必要がある。欧米では、本症に対する特異的な治療法として、AAT補充療法が行われており、我が国でも承認されることが期待される。

キーワード：肺気腫, COPD, 閉塞性換気障害, アンチプロテアーゼ, 指定難病

Emphysema, COPD, Airflow limitation, Antiprotease, Intractable disease

緒 言

本手引きは、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「呼吸不全に関する調査研究」事業の一環として、我が国において α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (α_1 -antitrypsin deficiency: AATD) の診療に関わる可能性のある呼吸器内科医を対象に作成した。そのため、内容の一部に専門性の高い医学用語が使われている。本症は専門性の高い診療が求められるので、本症が疑われる患者 (CQ5参照) を診察した医療従事者は、専門施設での精査を勧めるべきである。

AATDは、難病法 (「難病の患者に対する医療等に関する法律」平成26年法律第50号) に基づいて2015年7月1日施行の指定難病の一つ (疾病番号231番) である。従来は、「 α_1 -アンチトリプシン欠損症」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 α_1 -アンチトリプシン (AAT) の減少はCOPD発症素因になりうるため、「 α_1 -

アンチトリプシン欠乏症」と呼称することとなった。我が国では欧米よりもさらに希少な疾患であり、詳細な病態も不明な点が多いため、本手引きに記載している内容のほとんどは、欧米からの報告に基づいており、日本人の本症に関するエビデンスは乏しいのが実情である。我が国と海外諸国とでは、人種差のみならず、医療制度や社会的な環境なども異なっており、本症に関する日本人独自の内容を構築していくことは今後の課題である。

【総 論】

CQ1： α_1 -アンチトリプシン (AAT) とは何ですか？

CQ2： α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) とはどのような病気ですか？

CQ3：なぜ肺気腫をきたすのですか？

CQ4：なぜ閉塞性換気障害をきたすのですか？

【診 断】

CQ5：どのような場合にAATDを考慮する必要がありますか？

CQ6：AATDはどのように診断しますか？

CQ7：AATDと診断したら、どのような検査が必要ですか？

CQ8：鑑別疾患にはどのようなものがありますか？

CQ9：重症度はどのように決めるのですか？

【治 療】

CQ10：AATDには、どのような治療選択が可能なのですか？

総 論

CQ1： α_1 -アンチトリプシン (AAT) とは何ですか？

連絡先：平井 豊博

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54

^a 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

^b 順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

^c 千葉大学大学院医学研究科呼吸器内科学

外部評価委員：三嶋 理晃 (京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学), 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)

(E-mail: t_hirai@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

(Received 18 Mar 2016/Accepted 28 Mar 2016)

表1 主な遺伝子変異型と血清 AAT 濃度との関係⁵⁾

| | PI*MM | PI*MZ | PI*SS | PI*SZ | PI*ZZ | Null 型 |
|-------------------|---------|--------|---------|--------|-------|--------|
| 血清 AAT 濃度 (mg/dl) | 150~350 | 90~210 | 100~200 | 75~120 | 20~45 | 0 |

PI : protease inhibitor.

AAT は、主に肝細胞で生成される分子量 52,000, 394 個のアミノ酸からなる糖蛋白である。血清蛋白分画の α_1 -グロブリン分画に属する。血中の主要なプロテアーゼインヒビターであり、種々のセリンプロテアーゼを阻害する。種々の炎症時に血中に増加する急性相反応物質の一つである。

CQ2: α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) とはどのような病気ですか？

α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (α_1 -antitrypsin deficiency : AATD) は、AAT の欠乏により、若年性に肺気腫を生じ、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) 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 が⁶⁾、蛋白電気泳動の α_1 グロブリン分画のバンドが不明瞭な患者で、AAT の減少と肺気腫を示す症例があることを報告したのが最初である¹⁾。病因は、14 番染色体上にある AAT 遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。AAT 遺伝子には、70 種以上の変異があるとされ、多くは質的、量的に正常 AAT と関連したものであるが、欠乏症では、欧米で Z 型遺伝子変異が多いのに対して、日本では S_{siyama} 型変異が多いとされている^{2)~4)}。欧米からの報告では、正常 MM ホモ接合体の血清 AAT 濃度に比し、ZZ ホモ接合体は 15~20%、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 (表 1⁵⁾)。一方、我が国に多い S_{siyama} 型変異の血清 AAT 濃度は、9.5~35.0 mg/dl と報告されている²⁾。

AATD は、欧米では約 5,000 人に 1 人の頻度とされるが、日本で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⁴⁾。

喫煙は肺の酸化ストレスを増強させ AAT の不活化を促す作用があり、AATD の臨床像に強く関与する因子である。若年で COPD を発症する AATD 患者のほとんどは喫煙者であり、喫煙者のほうが非喫煙者より肺胞壁破壊の進行が速く、予後不良である⁶⁾。また禁煙は、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⁷⁾。

このように 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 欠乏の影響のほうが環境要因よりはるかに大きいと考えられ、この点で通常のコピーD とは大きく異なる病態である。

AATD の肺疾患の臨床像には多様性がある。たとえば、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。AATD 患者に認める肺病変は、通常肺気腫であり、典型的には下肺野優位の汎細葉型気腫であるが、上肺優位の細葉中心型気腫を示したり⁸⁾、肺気腫をほとんど認めずに気管支拡張症を呈したりする症例もある⁹⁾。

予後については、一般的には進行が速く、呼吸不全が死因になる可能性が高いとされるが、日本人の AATD 患者の臨床像や予後について十分な検討はなされていない。

CQ3: なぜ肺気腫をきたすのですか？

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考えられる。

CQ4: なぜ閉塞性換気障害をきたすのですか？

肺気腫が高度になるにつれ、肺弾性収縮力の低下、気道周囲の肺胞破壊による末梢気道壁の易虚脱性を生じ、気流閉塞の原因となる。また、ガス交換障害や運動時の air trapping を起こし、労作時呼吸困難の原因ともなる。

診 断

CQ5: どのような場合に AATD を考慮する必要がありますか？

AATD の主な症状は、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。以下のような場合に本症を疑う。

- ①若年者 (45 歳以前) で COPD を発症している場合
- ②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
- ③ COPD や原因不明の肝硬変の家族歴がある場合

表2 α₁-アンチトリプシン欠乏症の診断基準

| | |
|--|---|
| A. | 症状（発症年齢，発症要因） |
| | 1. 労作時息切れ |
| | 2. 喫煙の影響をその発症要因からはほぼ外すことが可能であり，55歳未満で発症 |
| B. | 検査所見 |
| | 1. 呼吸機能所見：気管支拡張薬吸入後でも FEV ₁ /FVC（1秒率）<70% |
| | 2. 胸部画像所見 閉塞性換気障害の発症に関与すると推定される気腫病変，気道病変 |
| | 3. 血清α ₁ -アンチトリプシン濃度 α ₁ -アンチトリプシン欠乏症は血清α ₁ -アンチトリプシン濃度<90 mg/dl（ネフェロメトリー法）と定義され，軽症（血清 AAT 50～90 mg/dl），重症（血清 AAT <50 mg/dl）の2つに分類される |
| C. | 鑑別診断 以下の疾患を鑑別する 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 |
| D. | 遺伝学的検査 |
| | 1. α ₁ -Pi（SERPINA1）遺伝子 |
| | 2. 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 |
| [診断のカテゴリー] | |
| Definite：症状（A-1，2）+検査所見（B-1，2，3）を満たし，鑑別診断（C）の鑑別すべき疾患を鑑別しえたものであり，検査所見（B-3）の血清α ₁ -アンチトリプシンの値が重症（血清 AAT <50 mg/dl） | |
| Probable：症状（A-1，2）+検査所見（B-1，2，3）を満たし，鑑別診断（C）の鑑別すべき疾患を鑑別しえたものであり，検査所見（B-3）の血清α ₁ -アンチトリプシンの値が軽症（血清 AAT 50～90 mg/dl） | |
| Possible（AATD類縁疾患）：症状（A-1，2）+検査所見（B-1，2）を満たし，鑑別診断（C）の鑑別すべき疾患を鑑別しえたもの．血清α ₁ -アンチトリプシンの値は基準を満たさないが，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異常を有するもの | |

④皮下脂肪織炎の患者^{注1)}

⑤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^{注2)}

^{注1)}皮下脂肪織炎は，主にZ型ホモのAATD患者で，上肢や体幹よりも下肢にみられるまれな合併症で，外傷が誘因となる場合もあるが，詳細な機序は不明である⁵⁾。

^{注2)}Z型やS_{iiyama}型変異などでは，遺伝子変異によってAATの立体構造が変化して，重合体（polymer）を形成し，分泌されずに肝細胞内に蓄積することで肝障害を引き起こしうる⁵⁾。

したがって，呼吸器外来では，若年者のCOPD患者や，非喫煙者の肺気腫患者，あるいは，AATDの家族歴がある患者では，本症を想起して，血清AAT濃度測定を考慮するということになる。なお，カナダ胸部疾患学会のガイドラインでは，65歳未満，あるいは，喫煙歴20 pack years未満のCOPD患者では，血清AAT濃度測定を考慮すべきと推奨している。

また，上記の本症が疑われる患者や血清AAT濃度低値の患者を診察した医療従事者は，専門施設での精査を勧めるべきである。

CQ6：AATDはどのように診断しますか？

AATDは，血清AAT濃度<90 mg/dl（ネフェロメト

リー法）と定義される。血清AAT濃度50 mg/dlが一般健常者と比較して肺気腫のリスクが高くなる閾値とされており¹⁰⁾¹¹⁾，AAT濃度によって，軽症（血清AAT 50～90 mg/dl），重症（血清AAT <50 mg/dl）の2つに分類される。AATは急性相反応蛋白質であるため，感染症など炎症性疾患で上昇しうるため，血清濃度の測定にあたっては，安定期に採取されたものとする必要がある。

なお，AATD類縁肺疾患として，血清AATが正常範囲でもAATDと類似した病態（55歳未満で発症する閉塞性換気障害，肺気腫）を示す症例があり，AAT以外の未知の発症素因による疾患が含まれると考えられる。これらは今後の研究課題である。

表2は，AATDの指定難病における診断基準である。なお，特に非喫煙者では55歳以上で症状が出現する症例もありうるため，実臨床において，喫煙歴のない肺気腫症例などでは年齢によらず本症がないか留意する。逆に，喫煙者であっても若年発症のCOPD（肺気腫）では，本症が発症の要因にないか検索することも必要である。

CQ7：AATDと診断したら，どのような検査が必要ですか？

AATDと診断したら，重症度の判定や合併症の検索な

表3 α_1 -アンチトリプシン欠乏症の重症度分類

| 重症度 ^(注) | 自覚症状 (息切れの程度) | 動脈血液ガス分析 (Pa _o) | 呼吸機能検査 (%FEV ₁) | 血液検査 (血清 AAT 濃度) |
|--------------------|---------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 1 | mMRC \geq 1 | PaO ₂ \geq 80 Torr | %FEV ₁ \geq 80% | |
| 2 | | PaO ₂ \geq 70 Torr | 50% \leq %FEV ₁ <80% | 50~90 mg/dl (ネフェロメトリー法) |
| 3 | mMRC \geq 2 | PaO ₂ >60 Torr | 30% \leq %FEV ₁ <50% | |
| 4 | mMRC \geq 3 | PaO ₂ \leq 60 Torr | %FEV ₁ <30% | <50 mg/dl (ネフェロメトリー法) |

^(注)自覚症状、動脈血液ガス分析、呼吸機能検査の項目の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、全体の重症度とする。血清 AAT 濃度が表の基準を満たす場合は、他の項目の値にかかわらず重症度を定める。自覚症状、血液検査が2または3の場合は他の項目で判断する。

[mMRC 質問票 (息切れを評価する修正 MRC 分類グレード)]

0: 激しい運動をしたときだけ息切れがある。

1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩くときに息切れがある。

2: 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とき、息切れのために立ち止まることがある。

3: 平坦な道を約 100 m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。

4: 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ときにも息切れがある。

どのために以下の検査を考慮する。また、本症は進行性であるので、画像検査や呼吸機能検査などは、診断時だけでなく、経年的な変化を観察することが必要である。

①胸部 X 線撮影・CT 検査^(注1): 肺気腫の診断や程度の評価、気管支拡張症の有無、肺炎や肺高血圧などの合併症の診断

②呼吸機能検査^(注2): スパイロメトリー、肺気量分画、肺拡散能、動脈血液ガス分析、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 測定

③心電図・心臓超音波検査: 右心負荷、肺高血圧症の診断

④心臓カテーテル検査: 肺高血圧症の診断

⑤血液検査: 血算、蛋白質および分画、肝機能

^(注1)画像所見^{(12)~(14)}: 胸部単純 X 線検査では、通常早期では正常であるが、進行すると、肺の過膨張や特に下肺野の透過性亢進、横隔膜の低下・平坦化などの所見を認める。肺門血管影の拡大は肺高血圧の存在を疑う。胸部 CT 検査、特に薄いスライス厚の高分解能 CT (HRCT) では、単純 X 線写真や肺機能検査より鋭敏に肺気腫をとらえることができる。典型的には、下葉優位の汎細葉型の気腫性病変 (均一な低吸収領域) を示す。

^(注2)呼吸機能検査所見: スパイロメトリーでは、1 秒量や 1 秒率の低下がみられる。努力肺活量 (FVC) の低下を認める症例もある。典型的なフローボリューム曲線は、呼気時の下向脚が下に凹となるパターン (フローの減少) を示す。肺気腫は肺の過膨張をきたし、残気量や全肺気量の増加がみられる。また、肺拡散能力の低下や動脈血液ガス分析で A-aDO₂ の開大を認める。ただし、これらの所見は必ずしも相関して認められるわけではない⁽¹⁵⁾。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⁽⁴⁾では、AATD 症例 14 人中 11 人に COPD を認め、1 秒率 (FEV₁/FVC) は、平均 47.3

(32.7~67.1) %、1 秒量の子測値に対する割合 (%FEV₁) は、平均 52.4 (23.2~89.8) %、肺拡散能 (%DL_{co}/V_A) は、平均 59.9 (36.6~100.0) %であった。

CQ8: 鑑別疾患にはどのようなものがありますか?

鑑別すべき疾患としては、気腫性病変や閉塞性換気障害をきたす、以下の肺疾患があげられる。喫煙による通常の 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。

また、血清 AAT は、ネフローゼ症候群、肝硬変、蛋白漏出症など他の原因でも減少しうるので、これらの病態は除外することが必要である。

CQ9: 重症度はどのように決めるのですか?

血中の AAT 濃度に加えて、自覚症状 [mMRC (The Modified British Medical Research Council) 質問票]、動脈血液ガス分析、呼吸機能検査 (スパイロメトリー) の所見を合わせて総合的に判断する。

表 3 は、本症の指定難病における重症度分類である。指定難病では、重症度 2 以上が医療費助成の対象となっている。息切れの程度、動脈血酸素濃度、閉塞性換気障害の程度 (%FEV₁) が重症度を定める主要項目だが、血清 AAT が重症の場合は、他によらず重症度 4 と判定する。なお、この重症度分類が病変の程度や予後などどのように関係するかについてはいまだエビデンスが乏しく、今後の検討課題である。

治療

CQ10: AATD には、どのような治療選択が可能なのですか?

AATD では、COPD を発症していない場合には、喫煙をしないこと、有害粒子の吸入曝露をしないことが重要である。COPD を発症している場合には、COPD の治療

と管理のガイドライン¹⁶⁾に準じた治療を行う。すなわち、安定期では禁煙、インフルエンザワクチン、全身併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、気管支拡張剤を中心とした薬物療法、酸素療法、補助換気療法、外科療法などを選択する。重症例では、肺移植も選択肢の一つである¹⁷⁾。他の外科的治療として、肺容量減少術 (lung volume reduction surgery : LVRS) も選択肢の一つとなる可能性があるが、通常のCOPDに対する治療効果よりも少ないとも報告されており、どのような患者が適応になりうるのかは今後の課題である¹⁸⁾¹⁹⁾。

本症の病因からすると、AATを補充することは進行性の破壊から肺を防御できると期待できる。海外ではAATDに対してAAT補充療法が行われている。希少疾患であることや、疾患の進行を評価するのに観察期間を長く要することなどから、1秒量の経年低下に対する効果については議論の余地がまだ残っているものの、肺機能より肺気腫を鋭敏に評価できる方法としてCT検査が用いられ、CT画像上の気腫病変の進行抑制効果が報告されており²⁰⁾²¹⁾、また死亡率の低下も報告されている²²⁾。投与量としては、AATを体重あたり60 mg 週1回点滴静注が一般的に用いられているが、より適切な投与量・方法や無症状の患者への適用の可否、費用対効果などは今後の課題である。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。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Laurell C-B, et al. The electrophoretic α₁-globulin pattern of serum in α₁-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132.
- 2) Seyama K. State of alpha₁-antitrypsin deficiency in Japan. *Respirology* 2001; 6 (Suppl): S35-8.
- 3) Seyama K, et al. Alpha 1-antitrypsin-deficient variant Siiyama (Ser53 [TCC] to Phe53 [TTC]) is prevalent in Japan. Status of alpha₁-antitrypsin deficiency in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2119-26.
- 4) Seyama K, et al. Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. A nationwide epidemiological survey of alpha₁-antitrypsin deficiency in Japan. *Respir Investig* 2016; 54: 201-6.
- 5) American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818-900.
- 6) Tanash HA, et al. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (Pi ZZ). *Respir Res* 2010; 11: 44.
- 7) Seersholm N, et al. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 1998; 53: 265-8.
- 8) Parr DG, et al. Pattern of emphysema distribution in alpha-1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1172-8.
- 9) Rodriguez-Cintron W, et al. Bronchiectasis and homozygous (P1ZZ) alpha₁-antitrypsin deficiency in a young man. *Thorax* 1995; 50: 424-5.
- 10) American Thoracic Society. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1494-7.
- 11) Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin deficiency, emphysema and liver disease: genetic basis and strategies for therapy. *J Clin Invest* 1990; 85: 1343-52.
- 12) Brantly ML, et al. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 327-36.
- 13) Gishen P, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: the radiological features of pulmonary emphysema in subjects of Pi-type-Z and Pi-type-SZ. A survey by the British Thoracic Association. *Clin Radiol* 1982; 33: 371-7.
- 14) Guest PJ, et al. High resolution computed tomography (HRCT) in emphysema associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin Radiol* 1992; 45: 260-6.
- 15) Wilson JS, et al. Normal diffusing capacity in patients with PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency, severe airflow obstruction, and significant radiographic emphysema. *Chest* 2000; 118: 867-71.
- 16) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン 第 4 版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン 第 4 版. 2013.
- 17) Tanash HA, et al. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe alpha₁-antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 1342-7.
- 18) Stoller JK, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1 anti-

trypsin deficiency. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 241-51.

- 19) Donahue JM, et al. Lung volume reduction surgery for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency emphysema. *Thorac Surg Clin* 2009; 19: 201-8.
- 20) Parr DG, et al. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study augmentation therapy in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Res* 2009; 10: 75.
- 21) Stockley RA, et al. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res* 2010; 11: 136.
- 22) The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49-59.

AATD に関する Practice Guideline

- 23) Marciniuk DD, et al. Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2012; 19: 109-16. Erratum in: *Can Respir J* 2012; 19: 272.
- 24) American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818-900.
- 25) O'Donnell DE, et al; Canadian Thoracic Society. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease—2003. *Can Respir J* 2003; 10 (Suppl A): 11A-65A.
- 26) Abboud RT, et al. Standards Committee of the Canadian Thoracic Society. Alpha1-antitrypsin deficiency: a position statement of the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J* 2001; 8: 81-8.
- 27) American Thoracic Society. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1494-7.

補充療法に関する主要文献

[Systematic Review]

- 28) Stockley RA, et al. Alpha One International Registry (A.I.R.). Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 149.
- 29) Campos MA, et al. α 1 Antitrypsin deficiency: current best practice in testing and augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis* 2014; 8: 150-61.
- 30) Wewers MD, et al. Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy. *COPD* 2013; 10 (Suppl 1): 64-7.
- 31) Kueppers F. The role of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 579-88.
- 32) Gøtzsche PC, et al. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy: systematic review. *Dan Med Bull* 2010; 57: A4175.
- 33) Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD007851.

[Meta-analysis]

- 34) Chapman KR, et al. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009; 6: 177-84.

[RCT (Randomized Controlled Trial)]

- 35) Campos MA, et al. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1 antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study (SPARK). *COPD* 2013; 10: 687-95.
- 36) Sandhaus RA, et al. Biochemical efficacy and safety of a new, ready-to-use, liquid alpha-1-proteinase inhibitor, GLASSIA (alpha1-proteinase inhibitor (human), intravenous). *COPD* 2014; 11: 17-25.
- 37) Stocks JM, et al. Pharmacokinetic comparability of Prolastin®-C to Prolastin® in alpha1-antitrypsin deficiency: a randomized study. *BMC Clin Pharmacol* 2010; 10: 13.
- 38) Parr DG, et al. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomized placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Res* 2009; 10: 75.
- 39) Dirksen A, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33: 1345-53.

- 40) Stocks JM, et al. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. COPD 3: 17-23, 2006.
- 41) Stoller JK, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha (1) -antitrypsin, Respitin. Chest 122: 66-74, 2002.
- 42) Dirksen A, et al. A randomized clinical trial of alpha (1) -antitrypsin augmentation therapy. Am J Respir Crit Care Med 160: 1468-72, 1999.

Abstract

Practical guide for the diagnosis and treatment of α_1 -antitrypsin deficiency in Japan

Toyohiro Hirai^a, Kuniaki Seyama^b, Koichiro Tatsumi^c and
the Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare

^aDepartment of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

^bDivision of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine

^cDepartment of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University

α_1 -Antitrypsin (AAT) is a major plasma serine protease inhibitor. A deficiency of AAT results in a protease/protease inhibitor imbalance in the lung and increases risk for the development of early-onset emphysema and chronic obstructive impairment. AAT deficiency (AATD) is extremely rare in Japanese compared with Europeans and Americans. According to the research project supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare in 2015, AATD has been specified as one of the intractable diseases for which their medical expenses can be subsidized by the government. AAT augmentation therapy as a specific treatment for AATD is expected to be available in Japan.