



# $\alpha_1$ -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

## 改訂に際して

本手引きは、2016年に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」事業の一環として作成された「 $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症診療の手引き2016」を基にして、「呼吸不全に関する調査研究」事業を引き継いだ「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」事業が、日本呼吸器学会とともに改訂版を作成した。前版と同様に、本邦において $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症（ $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency: AATD）の診療に携わる可能性のある呼吸器内科医を主な対象としているため、記載内容の一部に専門性の高い医学用語が使われている。

本症の有病率はきわめて低く、難治性稀少疾患であることは変わりなく、詳細な病態も依然として不明な点が多い。このため本症が疑われる患者を診療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。

本改訂版では、2021年1月にAAT製剤の本邦での製造販売が承認され、同年7月に保険適応薬として上市されたことを受け、特に治療法に関する記載を中心に改訂を行っている（CQ10-12参照）。また、わが国において近年報告されたAATDに関する情報をアップデートし、巻末には参考資料と情報収集のためのリンク情報を補足している。

日本人の本症に関するエビデンスはまだ乏しく、今後も調査研究を継続し、エビデンスを蓄積することで手引きを改訂していく取り組みが必要である。

2021年

## 初版 はじめに

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、本邦において $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症（ $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency: AATD）の診療に係る可能性のある呼吸器内科医を対象として作成した。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、本症を疑われる患者（CQ5参照）を診た医療従事者は専門施設での精査を勧めるべきである。

$\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症は、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、「 $\alpha_1$ -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 $\alpha_1$ -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、「 $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症」と呼称することとなった。わが国では欧米よりもさらにきわめて希少な疾患であり、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。わ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。

2016年

# $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 診療の手引き 2021

[第2版]

1. 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
2. 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
3. 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学
4. 順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
5. 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

佐藤 晋<sup>1,2,3)</sup>、佐藤 匡<sup>4)</sup>、瀬山 邦明<sup>1,4)</sup>、中西 智子<sup>2)</sup>、巽 浩一郎<sup>1,5)</sup>、平井 豊博<sup>1,2)</sup>

## 外部評価委員

柴田 陽光 (福島県立医科大学 呼吸器内科学)

室 繁郎 (奈良県立医科大学 呼吸器内科学)

杉浦 久敏 (東北大学大学院医学研究科 呼吸器内科学)

## 要 旨

$\alpha_1$ -アンチトリプシン (AAT) 欠乏症は、主要な蛋白分解酵素阻害物質 (プロテアーゼインヒビター) である AAT の欠乏により、若年で肺組織の破壊 (肺気腫) を生じ、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を発症する希少疾患である。わが国では、難病法に基づいて平成 27 年 7 月 1 日に認定された指定難病の一つ (疾病番号 231 番) である。呼吸器診療においては、肺気腫・COPD の原因を特定しうる病態の一つとして本症を想起する必要がある。本症に対する特異的な治療法として、AAT 補充療法が開発され、2021 年にわが国でも治療薬として承認された。

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

# 目次

## <総論>

- CQ1 :  $\alpha_1$ -アンチトリプシン (AAT) とは何ですか? ..... 5
- CQ2 :  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) とはどのような病気ですか? ..... 5
- CQ3 : なぜ肺気腫をきたすのですか? ..... 7
- CQ4 : なぜ閉塞性換気障害をきたすのですか? ..... 7

## <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? ..... 7
- CQ6 : AATD はどのように診断しますか? ..... 8
- CQ7 : AATD と診断したら、どのような検査が必要ですか? ..... 10
- CQ8 : 鑑別疾患にはどのようなものがありますか? ..... 12
- CQ9 : 重症度はどのように決めるのですか? ..... 12

## <治療>

- CQ10 : AATD には、どのような治療選択が可能なのですか? ..... 13
- CQ11 : AAT 補充療法はどのように行うのですか? ..... 14
- CQ12 : AAT 補充療法の効果や課題はどのようなものですか? ..... 14

CQ  
1

## $\alpha_1$ -アンチトリプシン (AAT) とは何ですか？

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 $\alpha_1$ -グロブリン分画に属しその80～90%を占める。血中の主要な蛋白分解酵素（プロテアーゼ）阻害物質であり、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。

CQ  
2

## $\alpha_1$ -AT 欠乏症 (AATD) とはどのような病気ですか？

$\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 ( $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency) は、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 が、蛋白電気泳動の $\alpha_1$ -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<sup>1</sup>。

### 1) 病因

14番染色体上にある AAT をコードする *SERPINA1* 遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。*SERPINA1* 遺伝子には、100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 Siiyama 型変異が多いとされている<sup>2-4</sup>。

### 2) 疫学・遺伝子変異

*SERPINA1* 遺伝子の変異による AAT 欠乏の機序については幾つか報告されているが<sup>5</sup>、Null 型では AAT 自体が生成されず、Z 型では342番のアミノ酸変異 (Glu → Lys) が生じ AAT の立体構造が変化して重合体 (polymer) を形成し、肝細胞内に蓄積して分泌の低下が起こり、血中の AAT が欠乏するとされている<sup>6</sup>。

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1)<sup>7</sup>。一方、わが国に多い Siiyama 型変異の血清 AAT 濃度は、10% 未満 (9.5～35.0mg/dl) と報告されている<sup>2</sup>。

AATD は、欧米では約5,000人に1人の有病率とされるが、潜在的な遺伝子異常の存在が示されており、英国の大型バイオバンク (UK Biobank) を用いた検討では、ZZ ホモ接合体キャリアは約0.03%、英国全体では約17,000人以上と推定されるが、その90%以上が AATD と診断されて

表1. 主な遺伝子変異型と血清 AAT 濃度との関係<sup>7</sup>

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

注) PI: Protease inhibitor

いないことが示された<sup>8</sup>。

一方、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<sup>4</sup>。この調査では 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秒量の予測値に対する割合（%FEV1）は平均52.4%（23.2～89.8%）、肺拡散能（%DLCO/VA）は平均59.9%（36.6～100.0%）であった。またアジア人に関する検討として、上記の UK Biobank での検討で東アジア人2,475人のうち ZZ ホモ接合体キャリアは1名もいなかった<sup>8</sup>。

### 3) 喫煙の影響

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、喫煙者の方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<sup>9</sup>。また、禁煙は、通常、AATD 患者の病状を安定化させる。一方、非喫煙者の AATD 患者では肺病変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<sup>10</sup>。

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) 肺病変と肺以外の臓器病変

AATD 患者における臓器病変の発現には多様性があり、主たる臓器病変は肺と肝臓である。代表的な肺病変の臨床像・進行の様式においても多様性があり、喫煙者の AATD 患者でも進行には個人差がある。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<sup>11</sup>、肺気腫をほとんど認めずに気管支拡張を呈したりする症例もある<sup>12</sup>。また稀な α<sub>1</sub>-Pi (*SERPINA1*) 遺伝子変異の存在が呼吸機能や気腫病変の重症度と関連することが示されている<sup>13</sup>。

## 5) 経過と予後

予後については、一般的には進行が早く、呼吸不全が死因になる可能性が高いとされるが、非喫煙者においては死亡リスクの増加はないとされ<sup>14</sup>、さらに日本人の 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。

### CQ 3

## なぜ肺気腫をきたすのですか？

肺気腫の原因としては、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 は強力な好中球エラスターゼ阻害作用を有するため、AAT の減少の結果、プロテアーゼ優位に傾く。エラスターゼを主としたプロテアーゼにより肺泡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ると考えられる<sup>7,15,16</sup>。また、AATD 患者においては肺内への好中球遊走など、炎症の亢進が生じている。例えば Z 型 AAT の重合体 (polymer) が肺胞内の好中球に共局在し、肺実質での炎症を促進している可能性が示されている<sup>17</sup>。

### CQ 4

## 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、気道周囲の肺泡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。気流閉塞は運動時の air trapping をおこし、労作時呼吸困難 (労作時息切れ) の原因となる。肺気腫によるガス交換障害も労作時呼吸困難の原因となる。

### CQ 5

## 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。以下の様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
4. 皮下脂肪織炎の患者<sup>(注1)</sup>
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<sup>(注2)</sup>



(注1) 皮下脂肪織炎は、主に ZZ ホモ接合体の AATD 患者で、上肢や体幹よりも下肢に見られる稀な合併症で、外傷が誘引となる場合もあるが、詳細な機序は不明である<sup>7</sup>。

(注2) Z 型や Siiyama 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<sup>7</sup>。

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、上記の本症を疑う患者や血清 AAT 濃度低値の患者を診た医療従事者は専門施設での精査を勧めるべきである。

## CQ 6

### 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<sup>18,19</sup>、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ので、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<sup>20</sup>。わが国で行われたコホート研究では、正常値以上の血清 AAT 濃度を示す COPD 患者 (AATD では無い COPD 患者) では、AAT > 141 mg/dl 以上を示す AAT 高値群はむしろ疾患進行が早く予後不良であった<sup>21</sup>。これは、急性相反応蛋白質である特性が反映されたものと考えられる。

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得るため、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。

#### α<sub>1</sub>-Pi (SERPINA1) 遺伝子変異の検査

AAT をコードする *SERPINA1* 遺伝子タイピングによる。アレルは接頭辞 Pi\* をつけて表現されるが、最もよく認められるアレルは Pi\*M で、最もよく認められる病原性アレルは Pi\*Z である。遺伝子検査は保険未収載であり、今後収載が望まれる。なお、検査の実施については、米国胸部学会 / 欧州呼吸器学会 (ATS/ERS) のステートメントに推奨度が記載されている<sup>7</sup>。

表2. α<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>/FVC（一秒率）< 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<sub>1</sub>-アンチトリプシン濃度  
α<sub>1</sub>-アンチトリプシン欠乏症は血清α<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-アンチトリプシンの値が重症（血清 AAT < 50mg/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<sub>1</sub>-アンチトリプシンの値が軽症（血清 AAT 50～90mg/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<sub>1</sub>-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。

注) AAT の計測はネフェロメトリー (Nephelometry) による。ネフェロメトリー (比濁法)；抗原抗体反応による混濁物に光を照射し散乱強度を測定する方法。

CQ  
7

## 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・CT 検査<sup>(注1)</sup>：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<sup>(注2)</sup>：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、SpO<sub>2</sub>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<sup>16, 22, 23</sup>

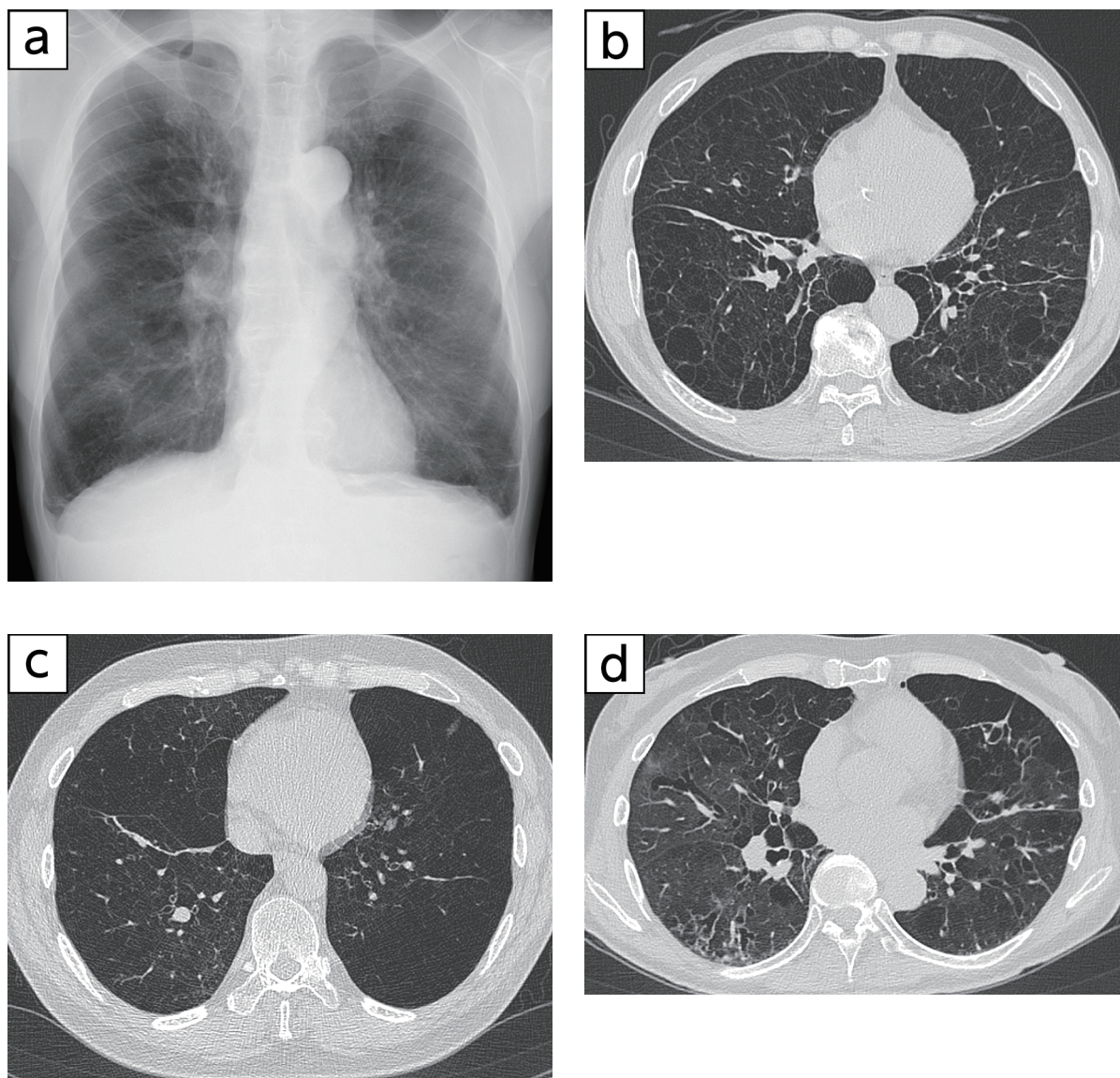
胸部単純 X 線検査では、早期では通常正常であるが、進行すると、肺の過膨張や特に下肺野の透過性亢進、横隔膜の低下・平坦化などの所見を認める。肺門血管影の拡大は肺高血圧を疑う。(図1)

胸部 CT 検査、特に薄いスライス厚の HRCT では、単純 X 線写真や肺機能検査より鋭敏に肺気腫を捉えることができる。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）を示し、ときに気管支拡張像を認める場合もある。(図1)

(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、呼気時の下降脚が下に凸となるパターン（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-aDO<sub>2</sub>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おこるわけではない<sup>24</sup>。また、経過観察の間隔についても定見は無く、呼吸機能の経時的な低下を数カ月間の観察で予見することは難しいという報告もある<sup>25</sup>。

図1. AATD 患者の画像所見



- (a) 胸部 X 線；肺過膨張を認める
- (b) (a) と同一患者の胸部 CT；嚢胞様の肺気腫と一部に汎細葉型肺気腫を認める
- (c) 汎細葉型肺気腫患者の胸部 CT；両側肺野のびまん性濃度低下を認める
- (d) 気管支拡張を伴う患者の胸部 CT；一部に気管支拡張像を認める

CQ  
8

## 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（表3）。

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。

また 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3. 鑑別を要する疾患

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 (LAM)  
ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)

CQ  
9

## 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 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4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（%FEV<sub>1</sub>）が重症度を決める主要項目だが、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未だエビデンスが乏しく、今後の検討課題である。

表4. α<sub>1</sub>-アンチトリプシン欠乏症（AATD）の重症度分類

重症度	自覚症状* (息切れの程度)	動脈血液ガス分析 (PaO <sub>2</sub> )	呼吸機能検査 (%FEV <sub>1</sub> )	血液検査 (血清 AAT 濃度)
1	mMRC ≥ 1	PaO <sub>2</sub> ≥ 80Torr	%FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	
2	mMRC ≥ 2	PaO <sub>2</sub> ≥ 70Torr	50% ≤ %FEV <sub>1</sub> < 80%	50~90mg/dL
3		PaO <sub>2</sub> > 60Torr	30% ≤ %FEV <sub>1</sub> < 50%	
4	mMRC ≥ 3	PaO <sub>2</sub> ≤ 60Torr	%FEV <sub>1</sub> < 30%	< 50mg/dL

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、他の項目の値に係らず、重症度を決める。自覚症状、血液検査が2又は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：激しい運動をした時だけ息切れがある。
- 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時に息切れがある。
- 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時、息切れのために立ち止まることがある。
- 3：平坦な道を約100m、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時にも息切れがある。

10

## 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（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン』（日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会編）<sup>26</sup> 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、長時間作用性抗コリン薬やβ<sub>2</sub>刺激薬の吸入を中心とした薬物療法、酸素療法、補助換気療法、外科療法<sup>27</sup>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<sup>28,29</sup>。AATD 患者における肺移植術は、拒絶反応の頻度や術後感染率が比較的高いという報告があるものの、移植後の予後は他の肺疾患と同等とされ、肝病変が予後を左右する<sup>30,31</sup>。

一方、肺容量減少術（LVRS: Lung Volume Reduction Surgery）も分布に偏りのある肺気腫症例などで選択肢となる可能性があるが<sup>32,33</sup>、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、一般的に推奨されていない<sup>27</sup>。また、気管支鏡下肺容量縮小術といった、より低侵襲な術式の有用性が示唆されているが<sup>27,34</sup>、現状での評価は十分ではない。これら新たに提案されている治療法が、どのような患者に適応になりうるのかは、今後の課題である。

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、ヒトのプール血漿から精製された AAT 製剤を投与する補充療法が1987年に米国で承認され、現在までに26カ国で実施されている。我が国では、4名の日本人 AATD 患者が参加した臨床試験<sup>35</sup>の結果、2021年1月に AAT 製剤の製造販売が承認され、同年7月に保険適応薬として上市された。すなわち、AAT 製剤は、「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]」、に投与することが保険適応となった。なお、本症に対する肺移植後の安定期に AAT 補充療法を行うことは一般的に推奨されないが、慢性拒絶反応期など肺に炎症が生じている際には投与を検討してもよいとされている<sup>7</sup>。

一方、肝障害に対する特異的治療はなく、栄養指導、門脈圧亢進症の管理、などの支持療法が主

体である。重症の肝不全では肝移植が適応となる<sup>27</sup>。正常ドナーからの肝移植により、移植肝での AAT 産生から AAT 欠乏が補正されることが期待され、一部の患者では呼吸機能低下の抑制を期待できるとの報告もある<sup>36</sup>。

CQ  
11

## 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™ 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™ 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™ 1000mg（凍結乾燥製剤）は添付溶解液 20mL で溶解し、通常、成人では AAT として 60mg/kg を週 1 回、約 0.08mL/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 25mL 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（60mg/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）<sup>35</sup> 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（60mg/kg）を週 1 回点滴静注することにより、肺泡破壊に対し防御的な血清 AAT 濃度 >50mg/dL を維持できることが示されている。

CQ  
12

## AAT 補充療法の効果や課題はどのようなものですか？

AAT 補充療法の効果について、海外で行われたいくつかの臨床試験の結果から、肺気腫（胸部 CT 画像における肺密度の低下）の進行を抑制する効果<sup>37,38</sup>、および死亡率の低下が示されている<sup>39</sup>。しかしながら、COPD において主要な臨床的アウトカムである 1 秒量の経年低下に対する効果については、本症が希少疾患であることや、疾患の進行を評価するのに長い観察期間を要することなどから議論の途上である。欧米で行われた重症 AATD を対象とした複数の観察研究の結果から、2003 年の ATS/ERS ステートメントでは、1 秒量の予測値に対する割合（%FEV<sub>1</sub>）が 30～65% の症例では 1 秒量の経年低下を抑制する効果が期待され、投与を推奨すると記載されている<sup>7</sup>。その後行われたメタ解析でも、この範囲の %FEV<sub>1</sub> の症例では 1 秒量の経年低下が 26% 改善することが示されている<sup>40</sup>。一方、この範囲外の症例では有意な効果が認められず、最近のリアルワールドデータを用いた解析においても、AAT 補充療法を平均 8 年超実施したにもかかわらず、1 秒量の経年低下に対する効果は認められなかったと結論づけられている<sup>41</sup>。このように AAT 補充療法に関する

適切な有効性の評価法の確立は今後の課題として残されている。

AAT 補充療法の投与量は、重症度の指標である「血清 AAT 濃度  $>50\text{mg/dL}$  を維持すること」を根拠として決定されている。しかし血清 AAT 濃度は AATD の臨床経過を予測できないとされており、AAT 補充によりプロテアーゼ・アンチプロテアーゼバランスが適切に維持されているかどうかの指標として、より適切なバイオマーカーを同定することも今後の課題である。一つの試みとして好中球 proteinase 3 により産生されるフィブリノーゲン分解産物の血中濃度を補充療法中にモニタリングする研究も報告されている<sup>42</sup>。

AAT 補充療法を開始するタイミングについて明確な基準はない。肺気腫の進行を抑制する効果は示されているが、根治的な治療法ではない。週 1 回の点滴静注を非常に長期にわたって継続する必要があるが、数十年以上にわたって投与し続けると想定した場合、有害事象のリスクに関する情報は乏しい。COPD の治療と管理のガイドライン<sup>26</sup>に準じた治療に加えて AAT 補充療法を開始するタイミングとしては、2003 年の ATS/ERS ステートメント<sup>7</sup>を参照し、「 $\%FEV_1$  が 65% 未満の症例では、患者の意向を確認した上で AAT 補充療法を検討する」ことが一つの目安と考えられる。

近年、AATD の正確な実態把握と治療効果の追跡を継続的に行い、長期的な管理戦略を構築する目的に、欧州では多国間にわたる臨床研究協力の取り組みが始まっている<sup>43</sup>。わが国においては、呼吸器財団、日本呼吸器学会、厚労省難治性疾患政策研究事業、難病プラットフォームの 4 者の支援を受け、本症を含めた希少肺疾患を対象としたレジストリ（登録制度）が開設されている（<http://lamaatd.com/>）。



<参考文献>

1. Laurell C-B, Eriksson S. The electrophoretic α<sub>1</sub>-globulin pattern of serum in α<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest.* 1963;15:132.
2. Seyama K. State of alpha1-antitrypsin deficiency in Japan. *Respirology.* 2001 Jun;6 Suppl:S35-8.
3. Seyama K, Nukiwa T, Souma S, Shimizu K, Kira S. Alpha 1-antitrypsin-deficient variant Siiyama (Ser53[TCC] to Phe53[TTC]) is prevalent in Japan. Status of alpha 1-antitrypsin deficiency in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Dec;152(6 Pt 1):2119-26.
4. Seyama K, Hirai T, Mishima M, Tatsumi K, Nishimura M, 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 May;54(3):201-6.
5. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Feb 1;185(3):246-59.
6. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature.* 1992 Jun 18;357(6379):605-7.
7. 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(7):818-900.
8. Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, Hirai T, Mooser V, Lathrop GM, et al. The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J.* 2020 Dec;56(6):2001441.
9. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson J-A, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir Res.* 2010 Apr 26;11(1):44-7.
10. Seersholm N, Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 1998 Apr;53(4):265-8.
11. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Dec 1;170(11):1172-8.
12. Rodriguez-Cintron W, Guntupalli K, Fraire AE. Bronchiectasis and homozygous (P1ZZ) alpha 1-antitrypsin deficiency in a young man. *Thorax.* 1995 Apr;50(4):424-5.
13. Ortega VE, Li X, O'Neal WK, Lackey L, Ampleford E, Hawkins GA, et al. The Effects of Rare *SERPINA1* Variants on Lung Function and Emphysema in SPIROMICS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Mar 1;201(5):540-54.
14. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson J-A, Piitulainen E. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax.* 2008 Dec;63(12):1091-5.
15. Janoff A. Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Aug;132(2):417-33.
16. Brantly ML, Paul LD, Miller BH, Falk RT, Wu M, Crystal RG. 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 Aug;138(2):327-36.
17. Mahadeva R, Atkinson C, Li Z, Stewart S, Janciauskiene S, Kelley DG, et al. Polymers of Z alpha1-antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo. *Am J Pathol.* 2005 Feb;166(2):377-86.
18. Buist AS, Burrows B, Cohen A, Crystal RG, Fallat RJ, Gadek JE, et al. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Nov;140(5):1494-7.
19. Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. Genetic basis and strategies for therapy. *J Clin Invest.* 1990 May;85(5):1343-52.
20. Kueppers F. PredictAAT: Accounting for Inflammation in the Diagnosis of Alpha 1 Antitrypsin Deficiency.

- COPD. 2020 Dec;17(6):619-22.
21. Takei N, Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, et al. Serum Alpha-1 Antitrypsin Levels and the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2885-93.
  22. Gishen P, Saunders AJ, Tobin MJ, Hutchison DC. 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 Jul;33(4):371-7.
  23. Guest PJ, Hansell DM. High resolution computed tomography (HRCT) in emphysema associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin Radiol*. 1992 Apr;45(4):260-6.
  24. Wilson JS, Galvin JR. Normal diffusing capacity in patients with PiZ alpha(1)-antitrypsin deficiency, severe airflow obstruction, and significant radiographic emphysema. *Chest*. 2000 Sep;118(3):867-71.
  25. Stockley JA, Stockley RA, Sapey E. There is No Fast Track to Identify Fast Decliners in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency by Spirometry: A Longitudinal Study of Repeated Measurements. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:835-40.
  26. 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5版. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第5版作成委員会編集, 2018
  27. Zamora M. Surgery for patients with Alpha 1 Antitrypsin Deficiency: A review. *Am J Surg*. 2019 Sep;218(3):639-47.
  28. Tanash HA, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe  $\alpha_1$ -anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Dec;30(12):1342-7.
  29. Gulack BC, Mulvihill MS, Ganapathi AM, Speicher PJ, Chery G, Snyder LD, et al. Survival after lung transplantation in recipients with alpha-1-antitrypsin deficiency compared to other forms of chronic obstructive pulmonary disease: a national cohort study. *Transpl Int*. 2018 Jan;31(1):45-55.
  30. Perotin J-M, Leroy S, Marquette C-H, Mal H, Dutau H, Bourdin A, et al. Endobronchial coil treatment in severe emphysema patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3645-9.
  31. Riley L, Lascano J. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2020 Oct;172:106145.
  32. Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, Meli YM, Karafa MT, National Emphysema Treatment Trial Research Group. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jan;83(1):241-51.
  33. Donahue JM, Cassivi SD. Lung volume reduction surgery for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency emphysema. *Thorac Surg Clin*. 2009 May;19(2):201-8.
  34. Wang Y, Lai T-W, Xu F, Zhou J-S, Li Z-Y, Xu X-C, et al. Efficacy and safety of bronchoscopic lung volume reduction therapy in patients with severe emphysema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017 Sep 29;8(44):78031-43.
  35. Seyama K, Nukiwa T, Sato T, Suzuki M, Konno S, Takahashi K, et al. Safety and pharmacokinetics of Alpha-1 MP (Prolastin®-C) in Japanese patients with alpha1-antitrypsin (AAT) deficiency. *Respir Investig*. 2019 Jan;57(1):89-96.
  36. Jain AB, Patil V, Sheikh B, Apostolakos M, Ryan C, Kashyap R, et al. Effect of liver transplant on pulmonary functions in adult patients with alpha 1 antitrypsin deficiency: 7 cases. *Exp Clin Transplant*. 2010 Mar;8(1):4-8.
  37. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. 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 Oct 5;11(1):136-8.

38. Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley RA. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Res.* 2009 Aug 13;10:75.
39. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jul;158(1):49-59.
40. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD.* 2009 Jun;6(3):177-84.
41. Schouten IGM, Kasteleyn MJ, Tsonaka R, Bals R, Turner AC, Ferrarotti I, et al. Long-term effect of α<sub>1</sub>-antitrypsin augmentation therapy on the decline of FEV1 in deficient patients: an analysis of the AIR database. *ERJ Open Res.* 2021 Jul;7(3):00194-2021.
42. Schouten IGM, Mumford RA, Moes DJAR, Hiemstra PS, Stolk J. The Course of A α Val541 as a Proteinase 3 Specific Neo-Epitope after Alpha-1-Antitrypsin Augmentation in Severe Deficient Patients. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 27;22(15):8031.
43. Greulich T, Altraja A, Barrecheguren M, Bals R, Chlumsky J, Chorostowska-Wynimko J, et al. Protocol for the EARCO Registry: a pan-European observational study in patients with α<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency. *ERJ Open Res.* 2020 Jan;6(1):00181-2019.

#### <参考資料>

- 日本呼吸器学会 (本資料へのリンク 学会員限定)  
<https://www.jrs.or.jp/>
- 難病情報センター  
<https://www.nanbyou.or.jp>
- 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ホームページ  
<http://irdph.jp/aatd/index.php>
- GeneReviews (NCBI: The National Center for Biotechnology Information) ;  
アメリカ国立生物工学情報センターの情報サイト  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116/>
- 希少肺疾患登録制度 –リンパ脈管筋腫症とα<sub>1</sub>-アンチトリプシン欠乏症–  
<http://lamaatd.com/>
- その他の文献情報

#### ● AATD に関する Practice guideline

1. Dummer J, Dobler CC, Holmes M, et al. Diagnosis and treatment of lung disease associated with alpha one-antitrypsin deficiency: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology.* 2020;25:321-35
2. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017;50. 1700610
3. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, Lauzon JL, Maltais F, O'Donnell DE, Goodridge D, Strange C, Cave AJ, Curren K, Muthuri S; 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 Mar-Apr;19(2):109-16. Erratum in: *Can Respir J.* 19(4):272, 2012
4. 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* 168(7):818-900, 2003

5. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M, Ford G, Gervais A, Goldstein R, Hodder R, Maltais F, Road J; Canadian Thoracic Society. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease--2003. *Can Respir J*. 10 Suppl A:11A-65A, 2003
6. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR; Standards Committee of the Canadian Thoracic Society. Alpha1-antitrypsin deficiency: a position statement of the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J*. 8(2):81-8, 2001
7. American Thoracic Society. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis* 140:1494-1497, 1989

#### • Systematic Review & Meta-analysis

1. Tubío-Pérez RA, Torres-Durán M, Fernandez-Villar A, Ruano-Raviña A. Alpha-1 antitrypsin deficiency and risk of lung cancer: A systematic review. *Transl Oncol*. 2021;14:100914
2. Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of α<sub>1</sub>-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020;29:200014
3. Edgar RG, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner AM. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1295-1308
4. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, Hogarth DK, Knight SL, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Teckman J. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)*. 2016;3:668-682
5. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C; Alpha One International Registry (A.I.R.). Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis*. 8:149, 2013
6. Campos MA, Lascano J. α 1 Antitrypsin deficiency: current best practice in testing and augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 8(5):150-61, 2014
7. Wewers MD, Crystal RG. Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy. *COPD*. 10 Suppl 1:64-7, 2013
8. Kueppers F. The role of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Curr Med Res Opin*. 27(3):579-88, 2011
9. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy: systematic review. *Dan Med Bull*. 57(9):A4175, 2010
10. 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*. (7):CD007851, 2010
11. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD*. 6(3):177-84, 2009

#### • RCT (Randomized Controlled Trial)

1. Campos MA, Geraghty P, Holt G, Mendes E, Newby PR, Ma S, Luna-Diaz LV, Turino GM, Stockley RA. The Biological Effects of Double-Dose Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy. A Pilot Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:318-326.
2. Perotin J-M, Leroy S, Marquette C-H, Mal H, Dutau H, Bourdin A, et al. Endobronchial coil treatment in severe emphysema patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3645-9.
3. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, Stoel BC, Huang L, Yao Z, Edelman JM, McElvaney NG, RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360-368.

4. Sorrells S, Camprubi S, Griffin R, Chen J, Ayguasanosa J. SPARTA clinical trial design: exploring the efficacy and safety of two dose regimens of alpha1-proteinase inhibitor augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2015;109:490-499.
5. Campos MA, Kueppers F, Stocks JM, Strange C, Chen J, Griffin R, Wang-Smith L, Brantly ML. 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*. 10(6):687-95, 2013
6. Sandhaus RA, Stocks J, Rouhani FN, Brantly M, Strauss P. Biochemical efficacy and safety of a new, ready-to-use, liquid alpha-1-proteinase inhibitor, GLASSIA (alpha1-proteinase inhibitor (human), intravenous). *COPD*. 11(1):17-25, 2014
7. Stocks JM, Brantly ML, Wang-Smith L, Campos MA, Chapman KR, Kueppers F, Sandhaus RA, Strange C, Turino G. Pharmacokinetic comparability of Prolastin®-C to Prolastin® in alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency: a randomized study. *BMC Clin Pharmacol*. 10:13, 2010
8. Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley RA. 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*. 10:75, 2009
9. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 33(6):1345-53, 2009
10. Stocks JM, Brantly M, Pollock D, Barker A, Kueppers F, Strange C, Donohue JF, Sandhaus R. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD*. 3(1):17-23, 2006
11. Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, Shahin S, Dweik RA, Stocks JM, Clausen J, Campbell E, Norton F. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha(1)-antitrypsin, Respitin. *Chest*. 122(1):66-74, 2002
12. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, Skovgaard LT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, Vrooman HA, Reiber JH, Hansen NC, Heckscher T, Viskum K, Stolk J. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 160(5 Pt 1):1468-72, 1999

● COI (利益相反) について

一般社団法人日本呼吸器学会は、COI (利益相反) 委員会を設置し、内科系学会とともに策定した COI (利益相反) に関する共通指針ならびに細則に基づき、COI 状態を適正に管理している。(COI (利益相反) については、学会ホームページに指針・書式等を掲載している。)

以下に、「α<sub>1</sub>-アンチトリプシン欠乏症 診療の手引き」編集委員・外部評価委員の COI 関連事項を示す。

- 1) 研究助成金等に関する受入状況  
日本ベーリンガー・インゲルハイム(株)
- 2) 講演料・原稿料等の受入状況  
(企業名) アストラゼネカ(株)、日本ベーリンガー・インゲルハイム(株)
- 3) 作成委員の個人的収入に関する受け入れ状況  
本学会の定めた開示基準に該当するものはない。

# $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 診療の手引き 2021 [第2版]

発行日：令和3(2021)年12月10日

発行：難治性呼吸器疾患・肺高血圧に関する調査研究班  
The Intractable Respiratory Diseases and Pulmonary Hypertension  
Research Group, the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan  
E-mail : kokyuseisaku@kuhp.kyoto-u.ac.jp

協力：日本呼吸器学会  
The Japanese Respiratory Society

制作：ユニバース印刷  
〒620-1441 京都府福知山市三和町梅原 867-1  
E-mail : universe-print@triton.ocn.ne.jp

