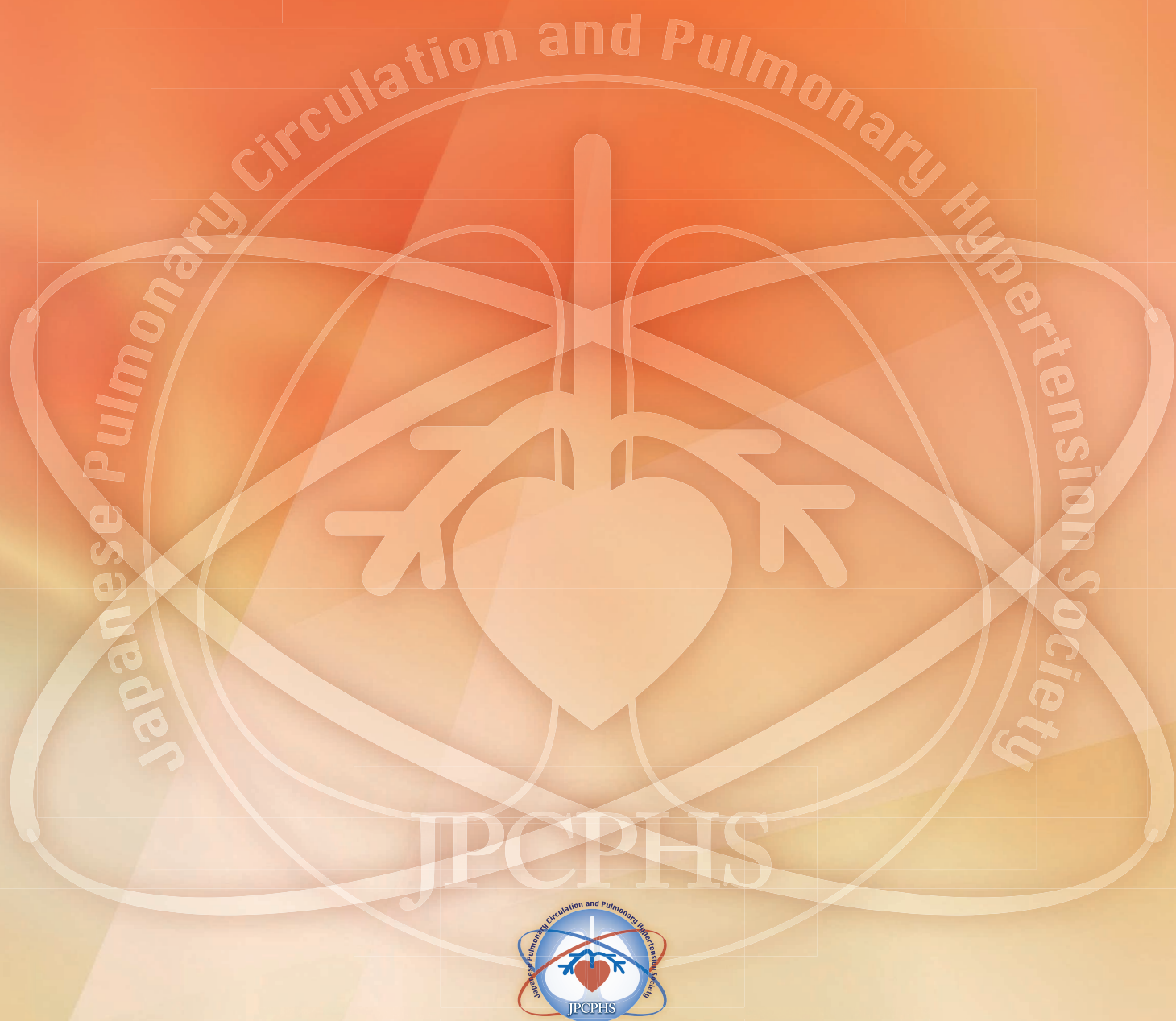


慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

診療ガイドライン



日本肺高血圧・肺循環学会

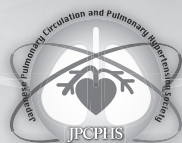
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

診療ガイドライン

Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society

JPCPHS



日本肺高血圧・肺循環学会

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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン

1. ガイドライン発行の母体

日本肺高血圧・肺循環学会

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班
（～2016年度）

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班（2017年度～）

2. 監修・編集

監修：日本肺高血圧・肺循環学会

監修協力：日本循環器学会，日本呼吸器学会

編集：厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班
（～2016年度）

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班（2017年度～）

慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン作成委員会

3. 作成委員会

統括委員

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

事務局

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寄附講座

委員（五十音順） *作成委員長

第1章作成チーム

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寄附講座
石田 敬一	千葉大学大学院医学研究院 総合医科学講座
萩野 均	東京医科大学 心臓血管外科学分野
小川 愛子	岡山医療センター 臨床研究部
川上 崇史	慶應義塾大学医学部 循環器内科
坂尾 誠一郎	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科
佐藤 徹	杏林大学医学部 循環器内科学
巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学
田村 雄一	国際医療福祉大学医学部 三田病院 心臓血管センター／肺高血圧症センター
中西 宣文	南大阪病院 循環器内科
西崎 真里	岡山医療センター リハビリテーション科
松原 広己	岡山医療センター 臨床研究部

第2章作成チーム

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寄附講座

石田 敬一	千葉大学大学院医学研究院 総合医科学
市村 康典	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学
萩野 均	東京医科大学 心臓血管外科学分野
小川 愛子	岡山医療センター 臨床研究部
川上 崇史	慶應義塾大学医学部 循環器内科
坂尾 誠一郎	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 (CQ3のパネル会議委員長)
鈴木 陽一	板橋区役所前診療所
佐藤 徹	杏林大学医学部 循環器内科学
巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学
田村 雄一	国際医療福祉大学医学部 三田病院 心臓血管センター／肺高血圧症センター
辻野 一三	北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室
中西 宣文	南大阪病院 循環器内科
西崎 真里	岡山医療センター リハビリテーション科
松原 広己	岡山医療センター 臨床研究部
吉田 雅博	国際医療福祉大学医学部 消化器外科学
	日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds)
高島 成行	千葉大学 CTEPH 患者代表

Part 2 におけるシステマティックレビュー作成委員，パネル会議メンバーなどについては Part 2 序文を参照

4. 外部評価委員

工藤 翔二	公益社団法人結核予防会 複十字病院
高橋 千代子	患者会 (NPO 法人 PAH の会)
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管理学講座健康情報学

5. 診療ガイドライン作成資金

日本肺高血圧・肺循環学会

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」(～2016年度)

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」(2017年度～)

『慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン』

発刊にあたって

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）は、厚生労働省の指定難病であり、1996年に厚生労働省の診断基準が示され、疫学調査の結果、推計患者数450名とされた。1998年に特発性慢性血栓塞栓症（肺高血圧型）として、特定疾患治療給付対象疾患に認定され、2009年にCTEPHと病名変更された。本症の疾患概念の普及、肺動脈内膜摘除術（Pulmonary endarterectomy: PEA）、バルーン肺動脈拡張術（Balloon pulmonary angioplasty: BPA）、肺血管拡張療法などの有効な治療法の開発に伴い登録患者数も増加し、平成28年度3200名の患者さんが認定されている。日本では、2018年日本循環器学会、日本肺高血圧・肺循環学会合同作成肺高血圧症治療ガイドライン、2015年慢性肺動脈血栓塞栓症に対するBPAの適応と実施法に関するステートメント、が発行されている。

本ガイドラインは、第1章では、CTEPHに対する基本的な情報提供として、臨床診断基準および重症度分類を示すと共に、その病因および病態・診断・治療について、クリニカルクエッション（CQ）形式で解説した。第2章が診療ガイドラインであり、臨床的に重要な課題であるPEA、BPA、リオシグアトによる肺血管拡張療法という3つの治療法の有効性について、GRADE systemを用いたシステマティックレビュー、および推奨文について記載した。本症は、従来内科治療では予後不良とされていたが、PEA、BPA、薬剤という多方面からのアプローチによって、予後・QOLの改善がもたらされている。その診断、適切な治療のタイミングを逸しないためにも、本ガイドラインがより多くの臨床の現場で活用され、診療の一助となることを期待する。

なお、本ガイドライン発行直前に、フランスのニースで第6回肺高血圧症ワールド・シンポジウム（2018ニース会議）が開催された。この会議において、肺高血圧症の診断基準として、平均肺動脈圧を25 mmHgから20 mmHgに下げることが提案された。一方、CTEPH診断基準としては平均肺動脈圧25 mmHgの数字を変更しないことが提案された。この2018ニース会議での議論に関しては、まだ一定の見解が得られていないため、本ガイドラインには反映させないこととした。

2018年3月

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
研究代表者 巽 浩一郎
診療ガイドライン作成委員長 田邊 信宏

目 次

第 1 章

1. 本診療ガイドラインの基本理念・概要 1
2. 診断基準・重症度分類 5
3. CTEPH に対する基本的な情報提供 11

第 2 章

- GRADE system を用いた CTEPH 治療に対するエビデンスのシステマティックレビュー (Systematic review: SR) およびその推奨
..... 51

略 語

(慢性血栓塞栓性肺高血圧症 診療ガイドラインの中で重要と考えられる医学用語)

CTEPH：慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

PEA：肺動脈内膜摘除術 (Pulmonary endarterectomy)

BPA：バルーン肺動脈拡張術 (Balloon pulmonary angioplasty)

PTPA：BPA と同義 (Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty)

SR：システマティックレビュー (Systematic review)

CQ：臨床疑問，クリニカルクエッション (Clinical question)

TAPSE：三尖弁輪収縮期偏位 (Tricuspid annular plane systolic excursion)

VTE：静脈血栓塞栓症 (Venous thromboembolism)

mPAP：肺動脈平均圧 (Mean pulmonary arterial pressure)

PAWP：肺動脈楔入圧 (Pulmonary artery wedge pressure)

PVR：肺血管抵抗 (Pulmonary vascular resistance)

6 MWD：6 分間歩行距離 (6 minutes walk distance)

PAG：肺血管造影 (Pulmonary angiography)

PAH：肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary arterial hypertension)

第1章

1. 本診療ガイドラインの基本理念・概要

1. 目 的

本ガイドラインの目的は、厚生労働省の指定難病である慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）における現在までの知見を確認し、診療に従事する臨床医に、病態・疫学・診断・治療指針を提供すると共に、患者アウトカムの改善を目指すことである。本疾患は希少疾患であり、診断・治療に関するエビデンスは極めて少ないため、呼吸器・循環器内科の第一人者意見を十分に検討し、内容を補足した。さらに指定難病申請医が、適切な診断および治療を実践するため広く活用できるよう配慮した。また、患者や家族など一般市民と医療従事者が、お互いの理解および信頼関係を深めてもらうことも目指した。

2. 想定される利用者および利用施設

本手引きの利用者および利用施設は、CTEPH 診療に携わる医師およびその施設である。

3. 本ガイドラインを使用する際の留意点

本ガイドラインは、第1章では、CTEPH の臨床診断基準および重症度分類を示すと共に、その病因および病態・診断・治療について、クリニカルクエッション（CQ）形式で解説した。第2章が、ガイドラインであり、システマティックレビュー（SR）チームにより CTEPH におけるランダム化比較試験、ついで、本症が希少疾患でエビデンスが乏しいことから、肺動脈内膜摘除術（Pulmonary endarterectomy: PEA）、肺動脈バルーン拡張術（Balloon pulmonary angioplasty: BPA）については、症例対照研究、コホート研究、横断研究、症例集積等について、日本語の文献を含めて検討を行った。さらに、国内外のガイドライン（2018年日本循環器学会、日本肺高血圧・肺循環学会合同作成 肺高血圧症治療ガイドライン、2015ヨーロッパ心臓病学会ならびに呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン）を十分に検討した上で、本邦における専門家の意見に基づき推奨文の記載を行った。

4. ガイドライン作成の経緯

2014年

6月6日 2014年度第一回呼吸不全班会議 日内会館4階会議室

- CTEPH 診療ガイドラインが取り上げるべき課題を、臨床的特徴、疫学的特徴、診療全体の流れの観点から検討

7月26日 第1回 CTEPH 診療ガイドライン作成準備ワーキング会議 日内会館4階会議室

- CTEPH 診療ガイドライン作成にあたり、現状の課題の認識、重症度分類の確認、CQ の設定案の検討

12月19日 2014年度第二回呼吸不全班会議 東京八重洲ホール

- 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分野）による Minds 診療ガイドライン関する講演

- 田邊信宏, 石田敬一, 松原広己 CQ および回答に関する案を発表し討議

2015年

6月12日 2015年度第一回呼吸不全班会議 アステラス製薬株式会社 本社4階401会議室

- CTEPH 診療ガイドライン作成ワーキンググループによる第1章の作成手順, 構成, 分担など決定
7~12月

- CTEPH に関する系統的文献検索, 第一章案作成, メールを使用しての内容の検討

12月18日 2015年度第二回呼吸不全班会議 第一三共本社ビル会議室 (新日本橋)

- 第1章案発表

2016年

3月 第1章案の報告 (呼吸不全に関する調査研究班 平成27年度 総括・分担研究報告書)

12月2日 2016年度第一回呼吸不全班会議 アステラス製薬 本社別館会議室8階ホール

- 第2章の診療ガイドライン作成メンバー決定, GRADE 方式によるクリニカルクエッション (Clinical question: CQ) 策定およびシステマティックレビュー (Systematic review: SR) 開始

2017年

6月30日 2017年度 パネル会議開催 日本新薬 会議室 (日本橋)

- SR の結果に基づいて, パネル会議メンバーによる推奨の作成文章の検討

2017年7月~2018年3月

- 診療ガイドライン第一章修正版の検討
- 診療ガイドライン第二章修正版の検討
- パブリックコメント募集, それに対する対応案の作成
- 外部評価委員からのコメントに対する診療ガイドライン内容の修正

5. CTEPH に対する基本的な情報提供のための文献検索

基本的な情報提供のために『慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)』作成ワーキンググループで検討した4カテゴリー, 37の課題について文献検索を行った。1966年1月~2017年10月期の間に発表された英語の原著論文を PubMed-Medline 及び Cochrane Library にてキーワード検索した。キーワード検索以外の文献についても重要と考えられるものは採用可能とした。さらに, 医学中央雑誌で検索した日本語文献も適宜追加した。加えて, 2015ヨーロッパ心臓病学会ならびに呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン, 2018年日本循環器学会, 日本肺高血圧・肺循環学会合同肺高血圧症治療ガイドラインにおける引用文献, 海外 (New England Journal of Medicine, Circulation, The Journal of American College of Cardiology, European Heart Journal, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Preceding of American Thoracic Society, Chest, European Respiratory Journal, 等) および国内のレビュー (Circulation Journal, Respiratory Investigation, 日本呼吸器学会雑誌, 等) を加えた。キーワード検索により選択された論文はアブストラクトで一次スクリーニングを行い, 内容を吟味して二次スクリーニングを行った。海外からのガイドラインを参考にしながら, わが国の実態や実情を考慮した情報提供の作成を行った。

6. 資金

本ガイドライン作成に要した資金はすべて、日本肺高血圧・肺循環学会、平成27～29年 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」班（～2016年度）、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班（2017年度～）（研究代表者 巽浩一郎）より助成を受けた。

7. 利益相反

本ガイドラインにおける利益相反（日本肺高血圧・肺循環学会規定に基づく開示、過去3年）に該当する事実を以下に示した。

利益相反

日本肺高血圧・肺循環学会はCOI（利益相反）委員会を設置し、日本内科学会および関連学会の「臨床研究の利益相反（COI）に関する共通指針」に基づいて作成された日本肺高血圧・肺循環学会のCOI申請方針に沿って、診療ガイドライン執筆担当委員より、本ガイドライン作成に関係しうる企業との経済的関係について、下記の基準で利益相反状況の申告を得た。診療ガイドラインの内容が、関係企業に有利となるようなバイアスリスクが出来る限り発生しないように、社会に対する説明責任が果たせるように配慮した。診療ガイドラインの中のClinical Questionに対する推奨作成に関する決定に関しては、COIに配慮して行った。CQ3リオシグアトに関する投票の際の委員長はCOIを考慮し坂尾誠一郎に変更した。また、診療ガイドラインの内容・推奨の決定に影響を与える可能性のある団体からの寄付は無く、その点についてもガイドライン診療ガイドライン作成委員会において十分な議論をした。

学術的COIに関して、引用論文の著者および関連研究者は、論文評価に際して偏りのない判断が可能であることを執筆担当委員全員で確認し、エビデンスの検索、評価を行った。

役員・顧問

- ①テルモ株式会社、②株式会社ジェイ・シーテー

会議出席（講演料など） 50万円以上

- ①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社、②アストラゼネカ株式会社、③株式会社ツムラ、④グラクソ・スミスクライン株式会社、⑤第一三共株式会社、⑥日本新薬株式会社、⑦日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、⑧バイエル薬品株式会社、⑨ファイザー株式会社、⑩大塚製薬株式会社、⑪旭化成ファーマ株式会社

奨学寄附金 100万円以上

- ①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社、②アステラス製薬株式会社、③杏林製薬株式会社、④塩野義製薬株式会社、⑤日本新薬株式会社、⑥日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、⑦バイエル薬品株式会社、⑧ファイザー製薬株式会社、⑨小野薬品工業株式会社

原稿料 50万円以上

①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社, ②グラクソ・スミスクライン株式会社

研究費 500万円以上

①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社, ②日本新薬株式会社

寄附講座

①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

執筆担当者	経済的 COI	学術的 COI
巽 浩一郎	会議出席 ①, ②, ③, ⑥, ⑦, ⑨ 奨学寄附金 ②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑦, ⑧, ⑨	1), 2)
田邊 信宏	会議出席 ①, ⑤, ⑥, ⑧, ⑨ 寄附講座 ① 奨学寄附金 ⑤	1), 2)
石田 敬一	該当なし	
市村 康典	該当なし	
荻野 均	役員・顧問 ①, ②	
小川 愛子	該当なし	2)
川上 崇史	会議出席 ⑧ 寄附講座 ①	
工藤 翔二	該当なし	
坂尾 誠一郎	会議出席 ⑥ 奨学寄附金 ②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑦, ⑧, ⑨	
鈴木 陽一	該当なし	
佐藤 徹	会議出席 ① 原稿料 ① 奨学寄附金 ⑤ 研究費 ①	2)
田村 雄一	会議出席 ①, ⑥ 研究費 ①, ② 原稿料 ①	
辻野 一三	会議出席 ① 研究費 ① 奨学寄附金 ①	1), 2)
中西 宣文	会議出席 ①, ⑤, ⑧ 寄附講座 ①	1)
中山 健夫	会議出席 ⑩, ⑪	
西崎 真里	該当なし	2)
松原 広己	会議出席 ①, ④, ⑥, ⑧ 奨学寄附金 ⑤	1), 2)
吉田 雅博	該当なし	

学術的 COI

- 1) 日本循環器学会 肺高血圧症治療ガイドライン2012年版 (JCS2012) 委員
- 2) 日本循環器学会, 日本肺高血圧・肺循環学会合同 肺高血圧症治療ガイドライン2018年版 (JCS2018・JPCPH2018) 委員

第1章

2. 診断基準・重症度分類

診断基準

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呼吸困難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。

(1) 検査所見

①右心カテーテル検査で

1. 肺動脈圧の上昇（安静時の肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上）
2. 肺動脈楔入圧（左心房圧）が正常（15 mmHg 以下）

②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。推測の場合には、6カ月後に不変の確認が必要である。

③肺動脈造影所見

慢性化した血栓による変化として、1. pouch 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。

④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。

(2) 参考とすべき検査所見

①心エコー

1. 右室拡大、中隔の扁平化
2. 心ドプラ法にて肺高血圧に特徴的なパターン又は高い右室収縮期圧の所見（三尖弁収縮期圧較差 40 mmHg 以上）
3. TAPSE（三尖弁輪収縮期偏位）の低下

②動脈血液ガス所見

1. 低二酸化炭素血症を伴う低酸素血症（ $\text{PaCO}_2 \leq 35\text{Torr}$, $\text{PaO}_2 \leq 70\text{Torr}$ ）
2. AaDO_2 の開大（ $\text{AaDO}_2 \geq 30\text{Torr}$ ）

③胸部 X 線写真

1. 肺門部肺動脈陰影の拡大（左第Ⅱ弓の突出、又は右肺動脈下行枝の拡大：最大径 18 mm 以上）
2. 心陰影の拡大（CTR $\geq 50\%$ ）
3. 肺野血管陰影の局所的な差（左右又は上下肺野）

④心電図

1. 右軸偏位及び右房負荷
2. V_1 での $R \geq 5 \text{ mm}$ 又は $R/S > 1$, V_5 での $S \geq 7 \text{ mm}$ 又は $R/S \leq 1$

(3) 主要症状及び臨床所見

- 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（Ⅱp（Ⅱ）音の亢進，Ⅲ/Ⅳ音，肺動脈弁逆流音，三尖弁逆流音のうち，少なくとも1つ）がある.

(4) 除外すべき疾患

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.

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. 呼吸器疾患および／また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）

(5) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと.

①新規申請時

- 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見を満たすこと.
- 2) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見を満たすこと.
- 3) 診断のための検査所見の肺動脈造影所見ないしは胸部造影 CT 所見を満たすこと.

- 4) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
- 5) 手術予定例ならびに BPA (PTPA) 施行予定例については予定月を記載すること。

②更新時

1 年以内の右心カテーテル検査所見ないしは心エコー検査所見を記入すること。

- A. 手術, BPA (PTPA), 肺血管拡張薬, 在宅酸素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もしくは正常値になっていても, 治療継続が必要な場合は, 継続認定します。
- B. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症は, 治療による改善 (軽快) はあり得ますが, 根治は望めません。但し, 軽症例など一部の症例では, 全く症状がなくワルファリン, 在宅酸素療法を含む治療の必要がなくなる場合もあります。治療継続が不要 (完治と判断) な場合のみ, 継続認定はしません。
 - 1) 手術 (肺動脈血栓内膜摘除術) を施行した場合は, その施行日を記載して下さい。
 - 2) BPA (PTPA) を施行した場合は, その最終施行日を記載して下さい。
 - 3) 前回よりも重症度を上げる必要がある場合には, 肺血流シンチグラム所見ないしは胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれかを記載して下さい。

「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」は, 治療による改善 (軽快) はあり得ますが, 根治は望めません。但し, 軽症例など一部の症例では, 全く症状がなく治療の必要がなくなる場合もあります。治療継続が不要 (完治と判断) な場合のみ, 継続認定せず。

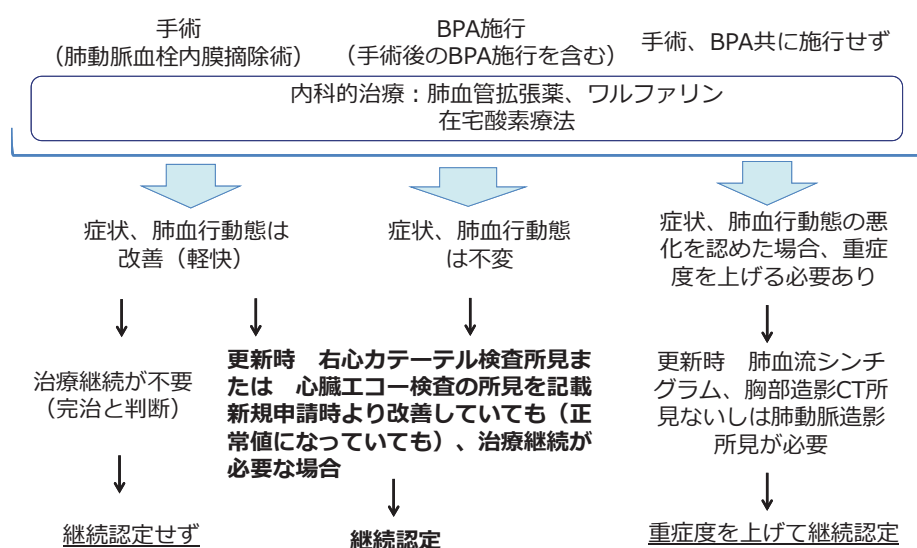


図 CTEPH の認定更新に関する解釈

重症度分類

NYHA 心機能分類と, WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-FC: WHO functional class) をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて, Stage 2 以上を対象とする。

NYHA 心機能分類

- I 度：通常の身体活動では無症状
- II 度：通常の身体活動で症状発現, 身体活動がやや制限される

Ⅲ度：通常以下の身体活動で症状発現，身体活動が著しく制限される

Ⅳ度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類（WHO-FC）

I 度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労，胸痛や失神などを生じない。

II 度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない．普通の身体活動で呼吸困難や疲労，胸痛や失神などが起こる．

Ⅲ度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない．普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労，胸痛や失神などが起こる．

Ⅳ度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している．

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる．

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある．

（新規申請時）

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	肺血管抵抗 (PVR)	安静時・室内気 PaO ₂ (Torr)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-FC/NYHA I	mPAP ≥ 25 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-FC /NYHA II	mPAP ≥ 25 mmHg		PaO ₂ ≥ 70torr	使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-FC /NYHA II	mPAP ≥ 25 mmHg		PaO ₂ < 70torr	使用の有無に係らず
	WHO-FC /NYHA II	mPAP ≥ 25 mmHg			使用あり
	WHO-FC/NYHA III～IV	mPAP ≥ 25 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-FC/NYHA III～IV	mPAP ≥ 30 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-FC/NYHA I～IV		PVR ≥ 1,000 dyn.s.cm ⁻⁵ (12.5WU)		使用の有無に係らず

自覚症状，mPAP，PVR，安静時・室内気 PaO₂，肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

（更新時）

更新時	自覚症状	心エコー検査での三 尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	右心カテ施行時の平均肺動 脈圧 (mPAP)，肺血管抵抗 (PVR)	肺血管拡張薬または HOT 使用
Stage 1	WHO-FC/NYHA I			使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-FC/NYHA II			使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-FC/NYHA II～IV	TRPG < 40 mmHg	mPAP < 25 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA II	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず

Stage 4	WHO-FC/NYHA III ~ IV	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-FC/NYHA I ~ IV		PVR $\geq 1,000$ dyn.s.cm ⁻⁵ (12.5WU)	使用の有無に係らず
	WHO-FC/NYHA III ~ IV	TRPG ≥ 60 mmHg		使用の有無に係らず

自覚症状, TRPG, mPAP, PVR, 肺血管拡張薬または HOT 使用, の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

(参考)

三尖弁収縮期圧較差 (TRPG) の値は, 更新時に心カテを施行した場合には, 可能であればその値を使用する.

※なお, 症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが, 高額な医療を継続することが必要な者については, 医療費助成の対象とする.

診断アルゴリズム

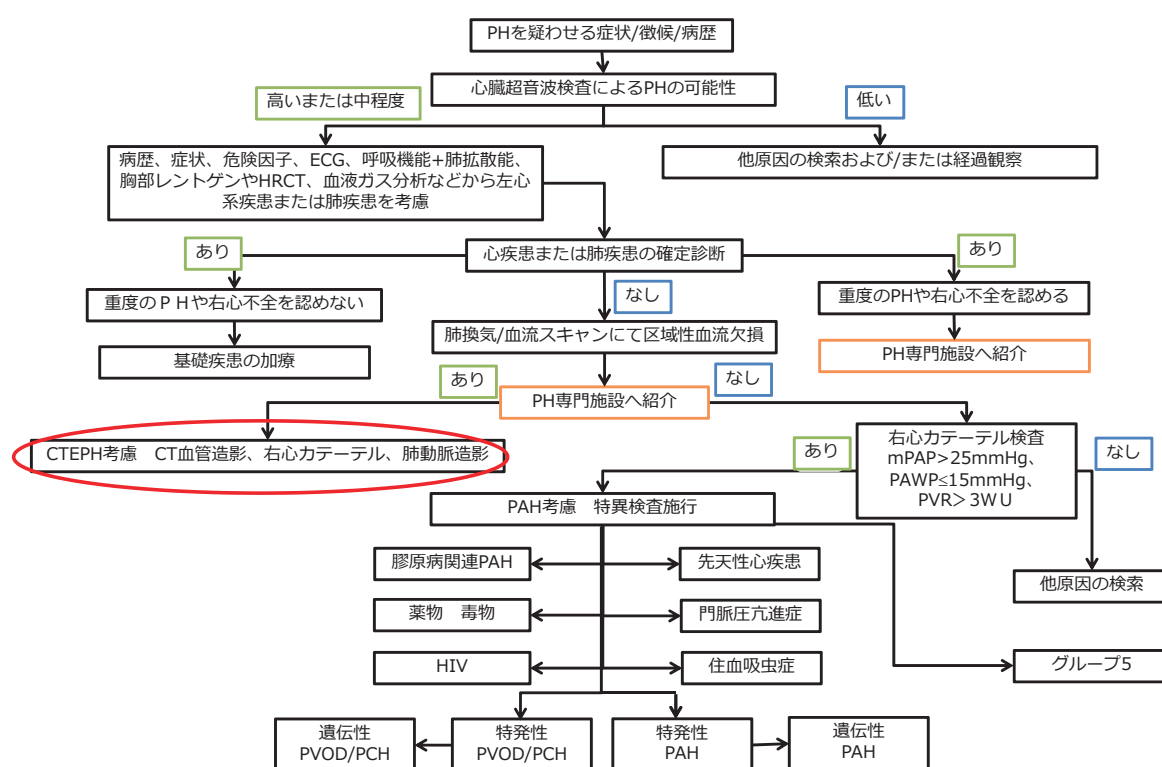


図 肺高血圧症診断アルゴリズム

「ESC/ERS 肺高血圧の診断・治療ガイドライン」より引用, 日本語訳

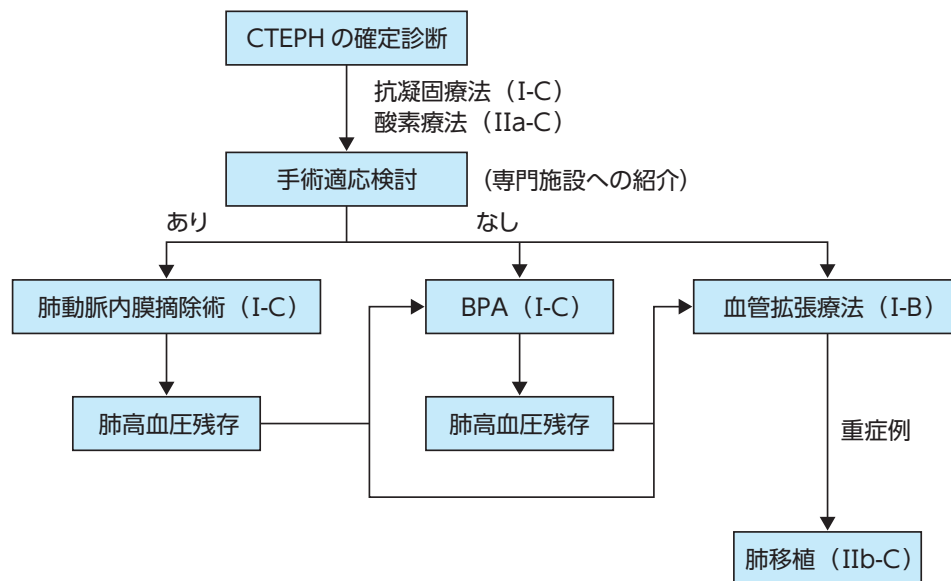


図 CTEPH 治療アルゴリズム

「日本循環器学会，日本肺高血圧・肺循環学会肺高血圧症治療ガイドライン」より引用

証拠のレベルと勧告の程度は以下の基準に基づき，第二章 GRADE の基準と異なる。

証拠のレベル

Level A（高）	多数の患者を対象とする多くの無作為臨床試験によりデータが得られている。
Level B（中）	少数の患者を対象とする限られた数の無作為試験，あるいは非無作為試験または観察的登録の綿密な分析からデータが得られている場合。
Level C（低）	専門科の合意が勧告の主要な根拠となっている場合。

勧告の程度

Class I	手技・治療が有用・有効であることについて証明されているか，あるいは見解が広く一致している。（推奨／適応）
Class II	手技・治療の有用性・有効性に関するデータまたは見解が一致していない場合がある。
Class IIa	データ・見解から有用・有効である可能性が高い。（考慮すべき）
Class IIb	データ・見解により有用性・有効性がそれほど確立されていない。（考慮しても良い）
Class III	手技・治療が有用・有効ではなく，時に有害となる可能性が証明されているか，あるいは有害との見解が広く一致している。（推奨不可）

第1章

3. CTEPH に対する基本的な情報提供

課題一覧

[1] 定義, 疫学, 病因

1. CTEPH はどのような疾患か？
2. CTEPH 患者数は？
3. CTEPH の予後は？
4. 急性肺塞栓症の患者さんはどのぐらいの頻度で CTEPH になるか？
5. CTEPH の臨床像は日本と海外で違いがあるのか？
6. CTEPH における肺高血圧症の成立機序は？
7. CTEPH における器質化血栓の成立機序は？
8. CTEPH 発症の危険因子は何か？

[2] 検査

9. 急性肺塞栓症の患者さんの経過観察はどうすべきか？
10. CTEPH を疑う所見は何か？
11. CTEPH の身体所見はどのようなものがあるか？
12. CTEPH の心電図所見・胸部 X 線所見にはどのようなものがあるか？
13. CTEPH のスクリーニング検査はどのように行うか？
14. CTEPH の確定診断はどのように行うか？
15. CTEPH との鑑別に注意すべき疾患はどのようなものがあるか？
16. CTEPH の診断に肺換気血流スキャンは必要か？
17. CTEPH の肺換気血流スキャンの所見は何か？
18. CTEPH の診断は胸部造影 CT で可能か？
19. CTEPH の胸部造影 CT 所見にはどのようなものがあるか？
20. CTEPH の診断に右心カテーテル検査は必要か？
21. CTEPH の診断に肺血管造影は必要か？
22. CTEPH の肺血管造影所見にどのようなものがあるか？
23. CTEPH の手術適応の決定はどのように行うか？

[3] 治療

24. CTEPH の治療にはどのようなものがあるか？
25. CTEPH に抗凝固療法は必要か？
26. CTEPH にはどのような抗凝固薬が適切か？
27. すでに抗凝固療法を行っている CTEPH 治療の第一選択は？
28. CTEPH 患者の酸素療法はどのように行うべきか？

-
-
29. CTEPH ではどのような例にどのような肺血管拡張薬を使用すべきか？
 30. CTEPH 患者にリハビリテーションは有効か？
 31. CTEPH におけるバルーン肺動脈拡張術（BPA）の適応はどのような症例か？
 32. BPA の手技はどのようなものか？
 33. BPA の治療成績はどの程度か？
 34. BPA の合併症にはどのようなものがあるか？
 35. CTEPH において PEA の適応になるのはどのような症例か？
 36. PEA の治療成績はどの程度か？
 37. PEA の合併症にはどのようなものがあるか？

【1】定義、疫学、病因

1. CTEPH はどのような疾患か？

コメント

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。

解説

慢性肺血栓塞栓症とは器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が6か月以上にわたって固定している病態である¹⁻³⁾。また慢性肺血栓塞栓症において平均肺動脈圧が25 mmHg以上の肺高血圧を合併している病態をCTEPHという¹⁻³⁾。CTEPHには過去に急性肺血栓塞栓症を示唆する症状が認められる反復型と、明らかな症状のないまま病態の進行がみられる潜伏型がある。比較的軽症のCTEPHでは、抗凝固療法を主体とする内科的治療のみで病態の進行を防ぐことが可能な例も存在する。しかし平均肺動脈圧が30 mmHgを超える症例では、肺高血圧は時間経過とともに悪化する場合も多く、一般には予後不良である⁴⁾。近年、一部のCTEPHに対しては手術PEAによりQOLや予後の改善が得られるようになった⁵⁾。また、最近では非手術適応例に対してカテーテルを用いた経皮的肺動脈拡張術も開始され⁶⁾、血管拡張薬であるリオシグアトが保険適用となり、診断がつけば、治療可能な疾患となった^{7, 8)}。

文 献

- 1) Daily PO, Dembitsky WP, Peterson KL, et al. Modification of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93: 221-233.
- 2) 中西宣文, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf
- 3) 巽浩一郎. 難病指定医テキスト 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 厚生労働省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班報告書 2015; p155-168.
- 4) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982; 81: 151-158.

- 5) Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. Current problems in surgery. 2000; 37: 165-252.
- 6) 伊藤浩, 他. 慢性肺動脈血拴塞症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf
- 7) Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Investig. 2013; 51: 134-46.
- 8) Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2014; 130: 508-518.

2. CTEPH 患者数は？

コメント

日本における平成28年度の治療給付者は3,200名（100万人あたり25.2人）、増加数は年に371名程度（100万人あたり2.9人）である。

解説

難病情報センターの資料に基づく、平成28年度の指定難病患者数は3,200人¹⁾で、日本の人口約1億2693万人から計算すると、25.2人/100万で、平成27年度に比して、371人（2.9人/100万）の増加がみられる¹⁾。急性例の0.1～9.1%がCTEPHに至るとされているが、25～75%は急性肺塞栓症の既往がない例も存在する^{2,3)}。ヨーロッパのガイドラインでは年間あたりの発症数が、おおよそ5人/100万とされており⁴⁾、イギリスでは、2001年から2009年で0.3人/100万から3.7人/100万に増加し⁵⁾、15人/100万程度の患者数と予測されている³⁾。

文 献

- 1) 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数 難病情報センターホームページ. <http://www.nanbyou.or.jp>
- 2) Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2014; 130: 508-518.
- 3) Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. Eur Respir J. 2013; 41: 985-90.
- 4) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37: 67-119.
- 5) Hurdmann J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the spectrum of pulmonary hypertension identified at a REferral centre. Eur Respir J 2012; 39: 945-955.

3. CTEPH の予後は？

コメント

平均肺動脈圧が 30 mmHg を超える例の予後は 5 年生存率40%程度と不良であったが、熟練施設での手術死亡、バルーン治療による死亡ともに 5 %未満と良好で、手術例の 5 年生存率75～90%、内科治療（バルーンを除く）の 3 年生存率69～87%と改善がみられている。

解説

平均肺動脈圧が 30 mmHg を超える CTEPH は進行性で予後不良であり、5 年生存率40%程度とされ、特に 50 mmHg を超える症例の 5 年生存率は10%であった¹⁾。1997年日本からの報告では 5 年

生存率は58.4%であった²⁾。

しかし、PEA 手技の確立により周術期死亡率は低下し、習熟施設での死亡率は5%以下になっている³⁾。さらに、非手術適応例に対するBPA治療の技術の進歩で、日本ではBPAによる死亡率は5%未満と報告されている⁴⁾。長期予後に関して、手術例およびBPA治療例を内科治療例と比較した場合、予後は良好との報告がみられ⁵⁾、手術症例の5年生存率は75~90%^{6~11)}、BPA治療例を除く内科的薬物治療例においても、肺動脈性肺高血圧症(Pulmonary arterial hypertension: PAH)治療薬によって3年生存率69~87%と改善していることが報告されている^{11~13)}。

文 献

- 1) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982; 81: 151-8.
- 2) 中西宣文, 京谷晋吾, 佐藤徹, 他. 慢性肺血栓塞栓症の肺血行動態と長期予後に関する検討. *日胸疾会誌* 1997; 35: 589-595.
- 3) Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141: 702-10.
- 4) 伊藤浩, 他. 慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf
- 5) Inami T, Kataoka M, Ando M, et al. A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; Pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *PLoS ONE* 2014; 9: e94587.
- 6) Ogino H. Recent advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension including Japanese experiences. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 62: 9-18.
- 7) Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-528.
- 8) Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94: 97-103.
- 9) Ogino H, Ando M, Matsuda H, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 630-636.
- 10) Ishida K, Masuda M, Tanabe N, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 144: 321-6.
- 11) Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 1122-7.
- 12) Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: assessing the spectrum of pulmonary hypertension identified at a REFerral centre. *Eur Respir J*. 2012; 39: 945-55.
- 13) Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, et al. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2013; 77: 2110-7.

4. 急性肺塞栓症の患者さんはどのぐらいの頻度でCTEPHになるか？

コメント

0.1%から9.1%が慢性化したとされ、肺血栓塞栓症の既往歴のある例ではより頻度が高い。

解説

急性肺塞栓症後2年間に3.8%が慢性化したとされ¹⁾、別の研究では、急性肺塞栓症の0.57%、誘因のない急性肺塞栓症の1.5%がCTEPHに至ったと報告されている²⁾。急性肺塞栓症後5年間経過観察した報告では、43.5%が1年後心エコー上の推定収縮期肺動脈圧>30 mmHg または右室収縮不全を認め、5.1%が推定収縮期肺動脈圧>40 mmHg で、そのうち75%が5年以内にPEAを受けたとされた³⁾。Lang ら⁴⁾は、文献レビューから0.1~9.1%に慢性化がみられるとした。日本における急性肺血栓塞栓症の発症数は16,000人程度と予測され⁵⁾、一方2011年度のCTEPHの増加数は約300人で急性肺血栓塞栓症発症数の1.9%に相当するが⁶⁾、指定難病申請例以外の未診断例が多数いることが想定される。さらに、急性肺血栓塞栓症の既往のない例がCTEPHの25~75%にみられる⁷⁾。

文 献

- 1) Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2257-2264.
- 2) Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Prospective cardio pulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010; 95: 970-975.
- 3) Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999; 99: 1325-30.
- 4) Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130: 508-518.
- 5) Nakamura M, Yamada N, Ito M. Current management of venous thromboembolism in Japan: Current epidemiology and advances in anticoagulant therapy. *J Cardiol*. 2015; 66: 451-459.
- 6) 特定疾患医療受給者証所持者数 難病情報センターホームページ. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>
- 7) Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013; 41: 985-90.

5. CTEPH の臨床像は日本と海外で違いがあるのか？

コメント

日本のCTEPHは女性に多く、急性肺塞栓症の既往が少なく、手術例が少ない。

解説

2011年の日本のCTEPH患者集計データでは、international registryと比較して女性が多く(72.9% vs. 49.9%)、WHO機能分類がよく、血行動態の障害が軽度で、急性肺塞栓症の割合が低く(37.2% vs. 74.8%)、凝固異常が少なかった(11.7% vs. 31.9%)^{1,2)}。日本では女性例が多く、中枢血栓・深部静脈血栓症と関連しない、HLA-B52と関連するCTEPHのphenotypeが存在している³⁾。治療としては、日本では手術例が13.9%であり、international registry 56.8%、University of California at San Diego (UCSD) 100%と比較して極めて少なかった。また、日本ではPAH治療薬使用例がinternational registry 37.9%、UCSD 37.0%の症例に比して少なかった^{4,5)}。

文 献

- 1) Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig*. 2013; 51: 134-146.
- 2) Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011; 124: 1973-1981.
- 3) Tanabe N, Kimura A, Amano S, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J*. 2005; 25: 131-8.
- 4) Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130: 508-518.
- 5) Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94: 97-103.

6. CTEPHにおける肺高血圧症の成立機序は？

コメント

器質化血栓による肺動脈中枢部の閉塞に加え、末梢肺動脈の肺血管リモデリングによる狭窄および閉塞の関与が示唆されている。

解説

CTEPHは、器質化した血栓により慢性的な肺動脈の狭窄や閉塞が生じ、その結果肺高血圧症となる病態である。以前より、下肢などの深部静脈から繰り返し血栓が遊離し、肺動脈を閉塞する“The embolic hypothesis”として理解されている¹⁾。しかし、なぜ血栓が不溶化し残存するのか、またどのようにして血栓の器質化が進展していくかについては、未だ不明な点が多い²⁾。間葉系細胞を介して器質化が進行し^{3,4,5)}、そのために内皮細胞を介する凝固線溶系の異常が生じ、さらにフィブリンの不溶性などが関与し⁶⁾、線溶耐性を示す血栓が生じる可能性が示唆されている。基本的には器質化血栓による中枢部の閉塞とされるが、同様に肺動脈リモデリングによる末梢肺動脈の閉塞や狭窄も肺高血圧症の原因として考慮すべきである。実際、CTEPHの末梢肺動脈病変は病理学的に特発性肺動脈性肺高血圧症（Idiopathic PAH: IPAH）の病変と類似している^{7,8,9)}。CTEPH症例では明らかな血栓再発が無くとも肺動脈圧上昇が徐々に進行する症例が存在し、肺動脈血管造影検査にて肺動脈の閉塞範囲と肺高血圧症の重症度に相関がなく、またIPAHで有効とされる選択的肺血管拡張薬である可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の有効性が認められていることを考慮しても¹⁰⁾、CTEPHの病因としては、中枢血栓のみではなく末梢肺動脈病変もその病態形成に関与していることが示唆される。さらに、PEAによる肺動脈内膜摘除術にて十分な中枢血栓の除去が行われた症例でも、約35%で肺動脈圧低下や肺循環動態の改善が見られなかったとの報告もある。

文 献

- 1) Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 59-63.
- 2) Morris TA. Why acute pulmonary embolism becomes chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and genetic insights. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19: 422-9.

- 3) Firth AL, Yao W, Ogawa A. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298: C1217-C1225.
- 4) Sakao S, Hao H, Tanabe N. Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respir Res* 2011; 12: 109.
- 5) Yao W, Firth AL, Sacks RS. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34 + CD133 + Flk-1 +) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296: L870-878.
- 6) Miniati M, Fiorillo C, Becatti M, et al. Fibrin resistance to lysis in patients with pulmonary hypertension other than thromboembolic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 992-6.
- 7) Yi ES, Kim H, Ahn H, et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension. A morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1577-1586.
- 8) Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J*. 1992; 5: 334-342.
- 9) Galiè N, Kim H. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3: 571-576.
- 10) Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369: 319-29.

7. CTEPH における器質化血栓の成立機序は？

コメント

凝固線溶系や血管新生の異常，炎症性機序の関与が CTEPH 患者で示唆されており，さらに器質化血栓からは筋線維芽様細胞や内皮様細胞が分離されるが，器質化血栓形成過程にどのように関与するかは不明な点が多い。肺高血圧症の成立に併存する末梢肺動脈リモデリングが関与するが未だ不明な点が多い。

解説

「6. CTEPH における肺高血圧症の成立機序は」で記載したように，CTEPH では不溶性の血栓が器質化し，末梢肺動脈リモデリングが進展する機序の解明が重要である。しかし未だ不明な点も多く，現状までの知見は以下の通りである。

肺動脈の約40%以上が不溶性の器質化血栓で閉塞すると CTEPH が成立する。下肢深部静脈の遊離血栓が肺動脈を塞栓し，その結果 CTEPH に進展することが一般的な病態と認識されているが，急性期の肺血栓塞栓症の既往が不明な患者も多く，症状出現までの病態進展過程で，下肢深部静脈遊離血栓による肺塞栓が反復して生じるのか，または肺動脈内で血栓塞栓が形成されるかは未だ不明である^{1,2,3)}。最近の報告は，CTEPH 患者における血栓内膜摘除術により摘出された中枢部器質化血栓より筋線維芽様細胞や血管内皮様細胞を分離し，その特徴を検討している。筋線維芽様細胞には多数の表現型が存在し，トロンビン刺激により増殖が促進され，血小板由来成長因子を高発現し，特定の培養環境下では高い増殖能を有することが示している⁴⁾。また血栓から分離された血管内皮様細胞には，ミトコンドリアや SOD (Superoxide dismutase) 2 の分布異常，オートファジーの抑制など機能障害が示され，さらにそれらの内皮様細胞の一部からは前駆細胞も分離され，病態形成

への関与が示唆される⁵⁾。また器質化血栓内には、内皮細胞および平滑筋細胞の両細胞表面マーカーを発現する移行細胞が存在し、内皮間葉転換 (EndMT) の関与も示唆される⁵⁾。これらの細胞が、実際に不溶性器質化血栓形成に関与するかは未だ不明な点が多いが、今後のさらなる検討が必要である。

CTEPH 患者ではコントロール症例に比し線溶系が抑制され、同患者のフィブリノゲンには遺伝子多型が認められ^{6,7)}、さらに同患者ではフィブリノゲン α 鎖の発現を制御している microRNA-759 が有意に高いことが報告されている⁸⁾。また最近では、血管新生異常⁹⁾や炎症性機序¹⁰⁾の関与がCTEPH 患者で示唆されており、これらの異常も線溶耐性を有する器質化血栓形成機序として重要と思われる。

CTEPH における末梢肺動脈リモデリングの関与は以前より示唆されており、Galie らはCTEPH にみられる末梢血管障害を【A】亜区域小弾性動脈の閉塞、【B】非閉塞性弾性動脈の末梢側小筋性動脈の血管障害、【C】閉塞性弾性動脈の末梢側小筋性動脈の血管障害の3タイプに分類し、いずれの病変も肺動脈性肺高血圧症に認められる病理像に類似することを報告している¹¹⁾。CTEPH 患者の血栓内膜摘除術時に肺末梢組織を摘出し病理組織学的に検討した最近の報告では、ほぼすべての症例において肺動静脈を含む末梢血管病変が存在することが示された^{12,13)}。さらにそれらの末梢血管病変と肺循環動態の相関も示唆されている¹³⁾。また、肺静脈リモデリングの形成に気管支動脈からの血流が関与している可能性についても報告がある¹⁴⁾。以上のように、CTEPH には肺動脈性肺高血圧症と同様の末梢血管リモデリングの存在が示されているが、その進展には肺動脈性肺高血圧症と同様の機序が存在するのか、中枢器質化血栓の存在がその進展に関与するのかなど、未だ不明な点が多い。

文 献

- 1) Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig*. 2013; 51: 134-46.
- 2) Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2012; 21: 27-31.
- 3) Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-48.
- 4) Ogawa A, Firth AL, Ariyasu S, et al. Thrombin-mediated activation of Akt signaling contributes to pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Physiol Rep*. 2013; 1: e00190.
- 5) Sakao S, Hao H, Tanabe N, et al. Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: cross-talk with myofibroblast-like cells. *Respir Res* 2011; 12: 109.
- 6) Li JF, Lin Y, Yang YH, et al. Fibrinogen A α Thr312Ala polymorphism specifically contributes to chronic thromboembolic pulmonary hypertension by increasing fibrin resistance. *PLoS One*. 2013; 8: e69635.
- 7) Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009; 114: 1929-36.
- 8) Chen Z, Nakajima T, Tanabe N, et al. Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Hum Genet*. 2010; 128: 443-52.
- 9) Alias S, Redwan B, Panzenböck A, et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 810-9.

- 10) Zabini D, Heinemann A, Foris V, et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*. 2014; 44: 951-62.
- 11) Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3: 571-6.
- 12) Yamaki S, Ando M, Fukumoto Y, et al. Histopathological examination by lung biopsy for the evaluation of operability and postoperative prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2014; 78: 476-82.
- 13) Jujo T, Sakao S, Ishibashi-Ueda H, et al. Evaluation of the microcirculation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: the impact of pulmonary arterial remodeling on postoperative and follow-up pulmonary arterial pressure and vascular resistance. *PLoS One*. 2015; 10: e0133167.
- 14) Dorfmueller P, Günther S, Ghigna MR, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014; 44: 1275-88.

8. CTEPH 発症の危険因子は何か？

コメント

CTEPH の危険因子としては、抗リン脂質抗体症候群や第Ⅷ因子上昇、プロテイン S や C の欠損、フィブリノゲンの遺伝子多型、静脈血栓塞栓症の既往や再発、悪性疾患、甲状腺ホルモン補充療法、脳室心房シャント、ペースメーカー、脾臓摘出などがあげられる。

解説

症状を伴う肺塞栓症を発症した患者のうち、0.1～9.1%が発症後2年以内にCTEPHに移行すると考えられている^{1,2)}。正確な有病率や年間の発症率は不明であるが、ある報告では100万人当たり5人が発症するとされる^{1,3)}。また、海外からの報告ではCTEPHに性差はないが本邦では女性の有病率が高い⁴⁾。臨床調査個人票による呼吸不全班の報告では、2013年度の指定難病CTEPH治療給付対象者は1,810名であり近年増加傾向にある。さらにわが国での性差は女性2.96：男性1、年齢は64.6±13歳であった。さらに本邦におけるCTEPHではHLA-B5201およびDPB1*0202の頻度が主に女性で高く、またこれらの患者群では深部静脈血栓症の頻度が低いことが報告されている。日本人においてHLA-B5201およびDPB1*0202がCTEPHの危険因子である可能性が示唆される⁴⁾。これらのHLAは欧米では極めて頻度の少ないタイプのため、欧米の症例とは異なった発症機序を持つ可能性が示唆されている。

危険因子としては、抗リン脂質抗体症候群や第Ⅷ因子上昇が挙げられる。また正確な頻度は不明だが、プロテイン S や C の欠損、フィブリノゲンの遺伝子多型も危険因子として考えられている⁵⁾。また、CTEPH 433名およびPAH 254名を比較したヨーロッパの大規模コホート試験によると、CTEPHの危険因子として静脈血栓塞栓症の既往（69%）、繰り返す静脈血栓塞栓症（52.2%）、悪性疾患（12.2%）、甲状腺ホルモン補充療法（19%）、脳室心房シャント（2.8%）、ペースメーカー、（1.4%）、脾臓摘出（5.5%）、抗リン脂質抗体（10.5%）などが挙げられている⁶⁾。

文 献

- 1) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagno-

sis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37: 67-119.

- 2) Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. Eur Respir J 2013; 41: 462-468.
- 3) Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost 2014; 112: 598-605.
- 4) Tanabe N, Kimura A, Amano S, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. Eur Respir J 2005; 25: 131-8.
- 5) Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 1605-13.
- 6) Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009; 33: 325-331.

[2] 検査

9. 急性肺塞栓症の患者さんの経過観察はどうすべきか？

コメント

- a) 急性肺塞栓症後の抗凝固療法は最低3カ月間継続するべきである。
- b) 抗凝固療法を中止後の肺塞栓症の再発診断についてはD-dimerが有用である
- c) CTEPHに移行するリスクを有する症例や、呼吸困難などの症状が遷延する症例のCTEPHの有無の評価は心エコー検査が一般的である。

解説

- a) 静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism; VTE) 患者に対して6週間と6カ月の抗凝固療法を比較した場合には、6か月間の治療群のほうがVTEの再発リスクが低いことが明らかにされている¹⁾。一方、3カ月と6カ月の治療継続群の間には死亡率や再発率に差はなく²⁾、また遠隔期におけるVTE再発率には差がないことが知られている³⁾。
- b) 抗凝固療法終了後1か月後のD-dimer陰性がVTE再発のリスク評価に役立つ (リスク比: 0.4) こと⁴⁾から、肺塞栓症後のVTE再発のスクリーニングに関してはD-dimerが用いられることが多い。一方、性別およびエストロゲン治療の有無でD-dimerの有用性は異なる可能性がある⁵⁾。
- c) 急性肺塞栓症からCTEPHに移行するリスクは報告によりまちまちであり (0.1~9.1%)、その要因としては急性肺塞栓症から移行した例と、もともとCTEPHが存在している例における急性肺塞栓症の発症 (いわゆる Acute on chronic pulmonary embolism) の鑑別が困難であることが1つのバイアスとなる可能性が示唆される⁶⁾。CTEPHへの移行に関しては、心エコーによる経過観察で行われている前向きコホート研究が存在し、CTEPHに移行するリスク因子としては急性肺塞栓症の重症度が重篤 (血圧低下、安静臥床のエピソード、トロポニンT陽性) である⁷⁾ことや、静脈血栓症を繰り返すこと⁸⁾が知られている。また、多くの例では12カ月以内にCTEPHに移行しており、2年以降に移行することはまれである⁹⁾。

文 献

- 1) Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of anticoagulation trial study group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-1665.
- 2) Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *Bmj*. 2007; 334: 674.
- 3) Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19-25.
- 4) Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780-9.
- 5) Kearon C, Spencer FA, O'Keeffe D, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 162: 27-34.
- 6) Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41: 462-468.
- 7) Otero R, Oribe M, Ballaz A, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 127: 303-8.
- 8) Berghaus TM, Barac M, von Scheidt W, Schwaiblmair M. Echocardiographic evaluation for pulmonary hypertension after recurrent pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 128: e144-7.
- 9) Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, et al. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis. Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 281-8.

10. CTEPH を疑う所見は何か？

コメント

原因不明の遷延する労作時の呼吸困難は CTEPH を疑う所見である。急性肺塞栓症後の患者では CTEPH へ移行するリスクがあるため、症状が遷延する場合は特に注意が必要である。

解説

CTEPH の症状は IPAH など他の肺高血圧症と同様であり、遷延する労作時の呼吸困難、浮腫、倦怠感、胸痛、失神などである^{1,2)}が、これらの症状は狭心症や COPD などの頻度の多い疾患と重複することが多いため、これら一般的な疾患が除外されたのちに原因不明の症状として扱われていることも多い。

肺高血圧症として CTEPH と IPAH のリスクファクターを比較すると、急性肺血栓塞栓症の既往・過去の広範囲の肺塞栓症・血液型が O 型以外であること・高齢者が IPAH より CTEPH を疑う所見であった³⁾。また欧米では男女比は 1 : 1 と報告されているが、本邦での解析では女性のほうが 70% 以上を占めており頻度が多く、急性肺塞栓症の既往が少ない傾向にあることが特徴である^{2,4)}。

文 献

- 1) Jenkins D, Mayer E, Screaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 32-9.

-
-
- 2) Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-81.
 - 3) Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013; 110: 83-91.
 - 4) Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir investig* 2013; 51: 134-46.

11. CTEPH の身体所見はどのようなものがあるか？

コメント

CTEPH に特異的な身体所見はない。CTEPH が進行すると右心不全による症状が出現する。

解説

CTEPH に特異的な身体所見はなく、症状が進行して右心負荷・右心不全を来してからはじめてそれに伴う身体所見（右室拍動の触知・IIp の亢進・三尖弁逆流音の聴取・頸静脈怒張・浮腫・肝腫大・腹水など）を認めるようになることが多い^{1,2)}。そのため早期診断が非常に困難であり、症状が発来してから専門施設で CTEPH の診断を受けるまでの期間の中央値は14カ月かかることが知られている³⁾。

文 献

- 1) Jenkins D, Mayer E, Screaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 32-9.
- 2) Group JCSJW. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). *Circ J* 2011; 75: 1258-81.
- 3) Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-1981.

12. CTEPH の心電図所見・胸部 X 線所見にはどのようなものがあるか？

コメント

心電図所見として CTEPH に特異的なものはない。V₁₋₃ の陰性 T 波、II、III、aVf の陰性 T 波、肺性 P、右軸偏位などといった、右心負荷所見を示す所見を認める。胸部 X 線で CTEPH に特異的な所見はない。肺高血圧症に関連する所見である心拡大（右房拡大）や肺動脈の拡大、肺血栓症に関連する肺野の血管陰影の消失などの所見を認めることがある。

解説

CTEPH に特異的な心電図所見はなく、肺高血圧症に伴う右室肥大・右室負荷・右房負荷を示唆する心電図変化を認める。代表的なものとしては V₁₋₃ の陰性 T 波・II、III、aVf の陰性 T 波・V₁ の R 波の増高・V₅₋₆ の S 波の深化・右軸偏位・肺性 P などといった所見を認める^{1,2)}。CTEPH に特異的な胸部 X 線所見は乏しいものの、肺高血圧症および肺血栓塞栓症を示唆する所見の合併を確認することができれば、疑うことができる。すなわち 20 mm を超える著明な右肺動脈径の拡張、もしくは

無血管野の存在と、塞栓症に伴う胸膜の肥厚所見である（感度78%，特異度92%）^{3, 4)}。

文 献

- 1) Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P, et al. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? J Electrocardiol. 2004; 37: 219-25.
- 2) Murphy ML, Thenabadu PN, de Soyza N, et al. Reevaluation of electrocardiographic criteria for left, right and combined cardiac ventricular hypertrophy. Am J Cardiol. 1984; 53: 1140-7.
- 3) Jenkins D, Mayer E, Screaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. Eur Respir Rev 2012; 21: 32-9.
- 4) Satoh T, Kyotani S, Okano Y, et al. Descriptive patterns of severe chronic pulmonary hypertension by chest radiography. Respir Med. 2005; 99: 329-36.

13. CTEPH のスクリーニング検査はどのように行うか？

コメント

心エコー検査および肺換気・血流シンチグラフィーを用いて行う。肺換気・血流シンチグラフィーは感度に優れ、特にスクリーニング検査には必須である。

解説

VTE と CTEPH の最大の相違点は肺高血圧症の存在である。従って最初のスクリーニングとしてはCTEPHを疑った場合には心エコー検査によって肺高血圧症の所見すなわち三尖弁逆流速度が2.8 m/secより大きいかどうかを確認することが重要である¹⁾。さらに他の肺高血圧症とCTEPHを鑑別する際に最も有用な検査は肺換気・血流シンチグラフィーであり、最低でも1区域におけるミスマッチ所見を有意とし、CTEPHにおける感度96～97.4%・特異度90～95%と報告されている²⁾。急性肺塞栓症の際に有用な検査であるMDCTは血栓の証明には有用であるものの、末梢の血栓の描出が不十分であるため、単独では肺換気・血流シンチグラフィーと比較して見逃しが多くなることが知られている³⁾。

文 献

- 1) Jenkins D, Mayer E, Screaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. Eur Respir Rev 2012; 21: 32-9.
- 2) Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med 2007; 48: 680-684
- 3) Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, et al. Imaging in pulmonary hypertension. JACC Cardiovasc Imaging 2010; 3: 1287-1295.

14. CTEPH の確定診断はどのように行うか？

コメント

右心カテーテル検査による血行動態の測定及び選択的肺動脈造影による肺動脈内の血栓の評価で行う。

解説

CTEPH において、血行動態からの診断基準は平均肺動脈圧 25 mmHg 以上かつ肺動脈楔入圧 15 mmHg 以下であることから、診断にあたって右心カテーテル検査による血行動態の測定は必須である^{1,2)}。左右の肺動脈選択的造影に関して、現在は安全性が確立されており³⁾、CTEPH の確定診断における標準的検査である。肺動脈の拡張や途絶・Web や Band などの所見の存在を示すだけでなく、中枢型・末梢型の区別による手術適応の判定や BPA/PTPA (Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty) のターゲットの決定に際しても必須の検査である。

文 献

- 1) Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D92-99.
- 2) Jenkins D, Mayer E, Screaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. Eur Respir Rev 2012; 21: 32-39.
- 3) Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 577-583.

15. CTEPH との鑑別に注意すべき疾患はどのようなものがあるか？

コメント

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) との鑑別に注意すべきである。特に PAH による肺動脈拡張に伴う血栓症、肺動脈肉腫、大動脈炎症候群 (高安病)、線維性縦隔炎、先天性肺動脈狭窄症があげられる。

解説

PAH や呼吸器疾患に伴う肺高血圧症との鑑別は、肺換気・血流スキャン所見にて、PAH では換気正常、血流は正常もしくは mottled like pattern、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症では換気低下領域に一致した血流の低下、CTEPH では換気に異常を認めず、区域性血流欠損を呈することで鑑別する^{1,2)}。先天性心疾患等の長期経過で肺動脈径の拡大がみられる PAH では、造影胸部 CT 所見にて、中枢肺動脈に血栓を認める場合があるが、この場合肺血流スキャンは正常であり鑑別上注意を要する^{3,4)}。急性肺血栓塞栓症との鑑別は、造影 CT 所見にて、急性では血栓の辺縁が鋭角であるのに対して、CTEPH では、鈍角、壁在血栓であることが鑑別に有用な所見ではあるが、最低 3 ヶ月の抗凝固療法で不変であることが CTEPH を示す重要な所見である。まれな疾患として、肺動脈肉腫、大動脈炎症候群 (高安病)、先天性肺動脈狭窄症がある。肺動脈肉腫では、造影 CT 所見で、壁外浸潤、右室流出路側へ突出するサイン (eclipse sign)、転移を認めることが鑑別に有用で、MRI で造影効果を認めることも鑑別に有用である⁵⁻⁷⁾。大動脈炎症候群で肺動脈にのみ病変を有することがあり、全

周性狭窄およびその末梢が正常であること、PETでの集積が鑑別に有用とされる^{5,8)}。線維性縦隔炎では、CTで縦隔の軟部組織が血管を圧排、狭窄する所見がみられる⁵⁾。末梢性肺動脈狭窄症では、両側不均一に、葉、区域、亜区域動脈の狭窄を伴い、血管内エコーでは中膜の肥厚が主体であり、Williams-Beuren 症候群等先天性疾患に伴うことがある^{9,10)}。

文 献

- 1) 中西宣文, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf
- 2) Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig*. 2013; 51: 134-146.
- 3) Moser KM, Fedullo PH, Finkbeiner WE, et al. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741-5.
- 4) Umezawa H, Terada J, Tanabe N, et al. Perioperative management with upfront combination therapy in a patient exhibiting idiopathic pulmonary hypertension with central pulmonary thrombosis. *Intern Med*. 2014; 53: 777-81.
- 5) Coulden R. State-of-the-Art; Imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 577-83.
- 6) Wirth G, Brüggemann K, Bostel T, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) - potential role of multidetector-row CT (MD-CT) and MR imaging in the diagnosis and differential diagnosis of the disease. *Rofo*. 2014; 186: 751-61
- 7) Gan HL, Zhang JQ, Huang XY, et al. The wall eclipsing sign on pulmonary artery computed tomography angiography is pathognomonic for pulmonary artery sarcoma. *PLoS One*. 2013; 8: e83200.
- 8) Blockmans D, Cid MC, Prieto-González S, et al. The impact of 18F-FDG PET on the management of patients with suspected large vessel vasculitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39: 344-53.
- 9) Kreutzer J, Landzberg MJ, Preminger TJ, et al. Isolated peripheral pulmonary artery stenoses in the adult. *Circulation* 1996; 93: 1417-1423.
- 10) Tonelli A, Ahmed M, Hamed F, et al. Peripheral pulmonary artery stenosis as a cause of pulmonary hypertension in adults. *Pulm Circ* 2015; 5: 204-10.

16. CTEPH の診断に肺換気血流スキャンは必要か？

コメント

肺換気・血流スキャンは、CTEPH 診断において、胸部造影 CT より感度が高く、肺血流スキャンが正常の場合、本症は否定されるため必須の検査である。

解説

CTEPH 末梢型では胸部造影 CT 上血栓を明らかに認めない例があり、診断困難な場合がある。肺換気・血流スキャンとマルチスライス CT の診断能を比較した研究では、換気・血流スキャンの感度96～97.4%，特異度90～95%であったが、CTではそれぞれ51%，99%であり、換気・血流スキャンは感度で優っていた¹⁾。それ以外の報告でも、肺高血圧症診断において、換気・血流スキャンは、肺動脈性肺高血圧症と CTEPH の鑑別において重要な検査とされている²⁻⁴⁾。さらに、肺血流スキャンが正常で造影 CT で血栓を認める場合、CTEPH より PAH に中枢血栓を合併した可能性を考える必要がある^{5,6)}。

文 献

- 1) Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med. 2007; 48: 680-4.
- 2) Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62: D92-9.
- 3) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37: 67-119.
- 4) 中西宣文, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf
- 5) Moser KM, Fedullo PH, Finkbeiner WE, et al. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? Circulation 1995; 91: 741-5.
- 6) Umezawa H, Terada J, Tanabe N, et al. Perioperative management with upfront combination therapy in a patient exhibiting idiopathic pulmonary hypertension with central pulmonary thrombosis. Intern Med. 2014; 53: 777-81.

17. CTEPH の肺換気・血流スキンの所見は何か？

コメント

CTEPH での換気・血流スキンの所見は、換気スキンが正常で、血流スキンの多発する楔状の欠損像が認められる。血流スキンの所見が正常の場合本症は否定される。

解説

CTEPH での換気・血流スキンの所見は、換気スキンが正常で、血流スキンの多発する区域性あるいはより大きい楔状の欠損像が認めることが特徴である^{1~4)}。呼吸器疾患等では、換気、血流ともにほぼ同一部位での欠損を認めるが、換気とミスマッチした血流欠損を認める場合、本症の合併を念頭に置く必要がある⁵⁾。PAH では、正常あるいは mottled like と表現される亜区域性より小さい血流欠損を呈する^{3~4)}。また、片側のみの血流欠損は CTEPH ではまれであり、肺動脈腫瘍、肺血管炎等の鑑別が必要となる^{5~6)}。

文 献

- 1) Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62: D92-9.
- 2) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37: 67-119.
- 3) 中西宣文, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf
- 4) Jenkins D, Mayer E, Screaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. Eur Respir Rev 2012; 21: 32-39.
- 5) Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Investig. 2013; 51: 134-46.
- 6) Hirsch AM, Moser KM, Auger WR, et al. Unilateral pulmonary thrombotic occlusion: Is distal arteriopathy a con-

sequence? Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 491-6.

18. CTEPH の診断は胸部造影 CT で可能か？

コメント

CTEPH の診断に胸部造影 CT は極めて有用である。しかし肺動脈の末梢側に病変が存在する CTEPH では、診断が困難な場合がある。胸部造影 CT ですべての CTEPH の診断が可能とは限らない。

解説

CTEPH の診断手順は、心エコーで肺高血圧症の存在がほぼ確定した症例に対して、まず肺換気・血流シンチグラムを行う。肺血流シンチグラムで楔状の血流欠損が存在し、換気シンチグラムで異常が認められなければ CTEPH の診断はほぼ確定できる。本症は従来は右心カテーテル検査、肺血管造影で確定診断と重症度判定、及び PEA の適応検討を行うことが一般的であった。しかし現在は high-resolution computed tomography (HRCT) の発達により、時間分解能・空間分解能にすぐれた肺血管の CT 像が得られるようになった。さらに画像処理を行えば CT pulmonary angiography も作成可能である。造影 CT は右心カテーテル検査/肺血管造影検査と比較してより低侵襲であることを特徴とし、CTEPH の診断法としては有用性の高い検査法といえる^{1~4)}。造影 CT 検査には、肺血管自身の病変、肺高血圧による右室負荷所見、肺実質の変化、気管支動脈からの側副血行路など多くの情報が含まれる⁵⁾。

近年は、肺換気・血流シンチグラム、右心カテーテル検査・肺血管造影、造影 CT の各検査の CTEPH に対する診断能の対比が行われている。Pulmonary Digital Subtraction Angiography (PDSA) を対照とすると、造影 CT の診断能は感度97.0%、特異度97.1%との報告がある⁶⁾。しかし一方で造影 CT の診断能は感度51%、特異度99%で肺血流シンチグラムの感度96~97.4%、特異度90~95%と比較して劣るとの報告もある⁷⁾。肺動脈の部位別検討では、主要枝レベルでそれぞれ 98.3 % と 94.8%、区域枝レベルでそれぞれ94.1%と92.9%であった⁸⁾。CTEPH の診断では、病変が肺動脈近位部に存在すれば造影 CT の有用性は高いが、病変が末梢側の CTEPH に対しては感度は低下し、極めて末梢側の CTEPH では診断精度は肺血流シンチグラムに劣っていると考えることが必要である。CTEPH に対する診断特性を十分理解していれば、CT は CTEPH の早期診断、早期治療を目指す上で重要な検査法である^{1~4)}。

文 献

- 1) Jenkins D, Mayer E, Screaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. Eur Respir Rev 2012; 21: 32-39.
- 2) Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62: D92-9.
- 3) 中西宣文, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf
- 4) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagno-

sis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37: 67-119.

- 5) Castaner E, Gallardo X, Ballesteros E, et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. Radiographics 2009; 29: 31-50; discussion 50-53.
- 6) Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2013; 143: 1070-1077.
- 7) Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med 2007; 48: 680-4.
- 8) Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. Eur J Radiol 2009; 71: 49-54.

19. CTEPHの胸部造影CT所見にはどのようなものがあるか？

コメント

胸部造影CTから作成したCT angiographyでは通常の肺血管造影と同じ pouching defects, webs or bands, intimal irregularities, abrupt vascular narrowing, complete vascular obstructionと表現されている所見が観察可能である。さらに肺動脈の壁血栓や肺野の mosaic pattern も得られる。

解説

造影CT画像には肺血管自体の所見、肺高血圧による右室負荷所見、肺実質の変化、気管支動脈からの側副血行路など多くの情報が含まれる¹⁾。CTEPHに対する通常の肺血管造影（pulmonary angiography: PAG）では、pouching defects, webs or bands, intimal irregularities, abrupt vascular narrowing, complete vascular obstructionの5つが特徴的所見として挙げられている²⁾。造影CT画像から肺動脈を再構築したCT angiographyでもPAG所見と同様に、上記の所見および肺動脈内壁に固着した血栓を描出した mural defects（壁血栓による造影欠損）や石灰化した血栓が観察できる。さらに造影CT検査ではCT値より血栓の新旧を判断できるとの報告もある³⁾。最近ではより空間分解能の高いcone-beam CT（CBCT）を用いて末梢肺動脈内のwebsやslits病変が検出可能となり、診断精度が向上している⁴⁾。肺高血圧を反映する所見としては、肺動脈近位部の拡張、右房・右心室の拡大と左室の扁平化が観察可能である。主肺動脈径が29 mm以上、または大動脈径より太ければ肺高血圧症と診断できるとする報告もある。肺動脈主幹部径 ≥ 48 mmでは突然死の可能性が高まるとの報告もある⁵⁾。気管支動脈が著明に発達していることもCTEPHの間接的所見である。CTEPHに対する造影CT検査では肺実質の所見として mosaic pattern がある。CT肺野条件で比較的境界が明瞭な低灌流領域が散在する所見で、血栓により血流が途絶することに起因する。肺低灌流領域の描出はDual-energy computed tomography（DECT）を用いれば、より肺血流シンチグラムに類似する所見が得られ、区域動脈レベルの病変の検出に有効である⁶⁾。

文 献

- 1) Castaner E, Gallardo X, Ballesteros E, et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. Radiographics 2009; 29: 31-50.

- 2) Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology*. 1992; 182: 393-8.
- 3) De Luca F, Modolon C, Buia F, et al. Densitometric CT evaluation of acute and chronic thromboembolic filling defects of the pulmonary arteries before and after contrast injection. *Radiol Med*. 2012; 117: 979-91.
- 4) Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y, et al. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2014; 32: 375-382.
- 5) Żyłkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1406-16.
- 6) Dournes G, Verdier D, Montaudon M, et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur Radiol* 2014; 24: 42-51.

20. CTEPH の診断に右心カテーテル検査は必要か？

コメント

CTEPH の確定診断、重症度評価及び手術適応の決定に右心カテーテルは必須である。ただし介入治療の適応がない症例への右心カテーテル実施を避けるために、非観血的方法により肺高血圧症のスクリーニング評価を行う必要がある。

解説

健常人に右心カテーテルを用いて肺血行動態を測定した結果、肺動脈平均圧（mean pulmonary arterial pressure: mPAP）は安静臥位： 14.0 ± 3.3 mmHg, 安静坐位： 13.6 ± 3.1 mmHg で、上限値は各々 20.6 mmHg, 19.8 mmHg と報告されている。安静時の肺動脈楔入圧（pulmonary artery wedge pressure: PAWP）は、50歳以上： 7.7 ± 3.0 mmHg, 50歳以下： 8.0 ± 2.8 mmHg であった¹⁾。これより「肺高血圧症」は mPAP が 25 mmHg 以上が固定した病態であると定義されている²⁾。2013 年にニースで開催された第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムで提案された肺高血圧症臨床分類では、CTEPH は第 4 群に分類されている^{3,4)}。即ち、CTEPH と診断するためには、その前提条件として右心カテーテルで実測した mPAP が 25 mmHg 以上であることが必要である。また PAWP が 15 mmHg を超える例は第 2 群左心系疾患に伴う肺高血圧症と見なされ、左室拡張終期圧（left ventricular end-diastolic pressure: LVEDP）の実測が必要な場合もある⁴⁾。

右心カテーテル検査は観血的検査法で実施にはリスクが伴う。肺高血圧症患者に右心カテーテル、肺血管撮影を行った際の合併症の集計報告では、計 7,218 回の右心カテーテル検査で重大な合併症は 76 件（1.1%）、死亡例は 4 件（0.055%）であった⁵⁾。右心カテーテル検査は CTEPH の診断を行う際に必須の検査であるが、安易に実施すべきでなく、肺高血圧症の専門施設で行われるべきである。また心電図、心エコー、NT-proBNP などの非侵襲的検査を組み合わせ、可能な限り不要な右心カテーテル検査は避けることが必要である⁶⁾。

文 献

- 1) Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a

systematic review. Eur Respir J. 2009; 34: 888-94.

- 2) Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(25 Suppl): D42-50.
- 3) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. Am Coll Cardiol. 2013; 62(25 Suppl): D34-41.
- 4) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37: 67-119.
- 5) Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 2546-52.
- 6) Bonderman D, Wexberg P, Heinzl H, et al. Non-invasive algorithms for the diagnosis of pulmonary hypertension. Thromb Haemost. 2012; 108: 1037-41.

21. CTEPH の診断に肺血管造影は必要か？

コメント

CTEPH の確定診断と手術適応決定、及び具体的な手術術式の検討の際には、肺血管造影（pulmonary angiography: PAG）は欠かす事のできない gold standard の診断法である。

解説

CTEPH は肺高血圧症臨床分類の第 4 群に位置づけられ、器質化血栓により肺動脈が広範囲に閉塞することにより発症する予後不良の疾患である。本症の診断は肺高血圧症の存在確認とともに、肺動脈における種々のレベルでの血栓性閉塞を画像化することによって行われる。慢性肺血栓症の存在は1920年代にはすでに認識されており、1931年には肺血管造影（PAG）で本症を診断する試みが行われている。PAG は1970年前後から急性肺血栓塞栓症の診断法として普及した。そして、1973年に CTEPH に対する標準の手術法となった PEA の最初の報告にも確定診断法として PAG が用いられている。CTEPH に対する肺血流シンチグラムと PAG の診断能に関する研究の多くは、肺血流シンチグラムは感度は高いが特異度は劣る傾向にあるのに比し、PAG は感度・特異度とも良好であるとしている。PAG は肺血管内壁の血栓像の描出や区域枝・亜区域枝まで閉塞や狭窄が観察可能であることから、CTEPH の確定診断と手術適応決定、及び具体的な手術術式の検討の際には欠かすことができない gold standard の診断法である¹⁻⁸⁾。1992年には PEA 後の手術標本と PAG 所見との詳細な対比から CTEPH に特徴的な 5 つの所見が発表され¹⁾、以後本所見が CTEPH の特徴的 PAG 所見として確立している。1983年に従来型 PAG に比較してより簡便な Digital subtraction angiography (DSA) を肺動脈へ応用した論文が発表された。以後、従来型 PAG と DSA-PAG の比較検討が行われてきたが、両者間で診断能に大きな差異は認められなかった。DSA-PAG は簡便であり診断能に大きな問題が無いことから、CTEPH に対する血管撮影は2000年の初頭頃からはほぼ DSA-PAG で行われている²⁻⁸⁾。近年、肺血管の新たな撮像法として high-resolution computed tomography (HRCT) や MR が急速に発達し、現在は DSA-PAG と HRCT や MR 間で、CTEPH に対する診断能の比較検討が行われている⁹⁾。しかし現時点ではまだ DSA-PAG が gold standard であることに変化は無い。

文 献

- 1) Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393-8.
- 2) Jenkins D, Mayer E, Screaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 32-39.
- 3) Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol.* 2012; 22: 607-16.
- 4) D'Armini AM. Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 253-62.
- 5) Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 573-82.
- 6) Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl): D92-9.
- 7) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.
- 8) Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, et al. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2012; 141: 929-34.
- 9) Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 1070-1077.

22. CTEPH の肺血管造影所見にどのようなものがあるか？

コメント

CTEPH の肺血管撮影 (PAG) には, pouching defects, webs or bands, intimal irregularities, abrupt vascular narrowing, complete vascular obstruction と名付けられた 5 つの所見がある。

解説

PAG は CTEPH の診断法としては最も歴史が長く, またかつては唯一の確定診断法であった。1992 年に, CTEPH に対する PEA では世界で最も症例が多い米国 UCSD のグループから, PAG 像に関する論文が発表された¹⁾。本論文では PEA を行った CTEPH 205 例について, PAG 像と PEA で摘出された手術標本を詳細に対比し, CTEPH の PAG には, pouching defects, webs or bands, intimal irregularities, abrupt vascular narrowing, complete vascular obstruction と名付けられた 5 つの所見があることを指摘した。pouching defects とは肺動脈が分岐した後に完全閉塞し, 造影では残存した肺血管が小袋状に突出したように見える像である。webs or bands とは肺動脈を閉塞した血栓の一部が血管管腔内でクモの巣状／みずかき状・帯状の構造物として残存している様を表現している。intimal irregularities とは壁在血栓により, 血管壁が不整になった状態を, abrupt vascular narrowing とは主要な肺動脈の急激な狭小化を, complete vascular obstruction は主肺動脈・葉動脈・区域枝がその根本から完全閉塞している状態を表現している²⁾。CTEPH の PAG 所見についてはこの論文でほぼ尽くされており, その後新たな所見の記載は多くは無いが, 肺高血圧症による肺動脈の拡張所

見や、狭窄後の再拡張像、肺野の不均一な血液灌流像のなどを追加した論文もある^{3,4)}。

文 献

- 1) Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393-8.
- 2) Auger WR, Kerr KM, Kim NH, et al. Evaluation of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy. *Pulm Circ* 2012; 2: 155-162.
- 3) Pepke-Zaba J. Diagnostic testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 55-8.
- 4) Jenkins D, Mayer E, Screaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 32-39.

23. CTEPH の手術適応の決定はどのように行うか？

コメント

肺換気・血流スキュンで、区域性血流分布欠損 (segmental defect) を認めた患者に造影 CT または肺動脈造影を行い、右心カテーテル検査で確定診断。器質化血栓が存在する部位や程度と肺血管抵抗値、症状、年齢、合併症を考慮して、PEA 経験豊富な外科医を含む CTEPH チームで適応を判断する。

解説

CTEPH での換気・血流スキュンの所見は、換気スキュンが正常で、血流スキュンで多発する楔状の欠損像が認められる。血流スキュンが正常の場合本症は否定される^{1~3)}。確定診断は、肺動脈造影または造影 CT による血栓の証明と右心カテーテルによる前毛細血管性肺高血圧症の証明で診断される^{1~3)}。手術例は、非手術例に比して、若年、近位血栓、肺血管抵抗が $1200 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ 以下の症例が多いことが報告されている⁴⁾。PEA の適応は、肺動脈造影検査や造影 CT などの画像診断により、器質化血栓が主肺動脈、葉動脈、区域枝、亜区域枝のどこに、どの程度あるかを評価し、それらが PEA により摘出可能かどうか、それらが肺血管抵抗値と釣り合いがとれているかを評価し判断する²⁾。末梢型 (区域枝、亜区域枝のみに器質化血栓が存在) に対して、経験のある施設から中枢型と同等の良好な成績が報告されているものの^{5,6)}、末梢型で肺血管抵抗高値例は適応を慎重に判断すべきである⁷⁾。多施設レジストリ研究で、症例数の少ない施設では病院死亡率が高く、手術不適応症例が多い、という結果が報告されており⁸⁾、PEA は難度が高く、習得に経験が必要であり、PEA 実施経験がある外科医を含む CTEPH 治療経験のあるチームによって判断されるべきである^{2,3,9~12)}。

文 献

- 1) 中西宣文, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf
- 2) Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D92-9.
- 3) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.

- 4) Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*. 2013; 110: 83-91
- 5) Jamieson SW., Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 1457-1462.
- 6) Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97-103.
- 7) Ogino H. Recent advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension including Japanese experiences. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 9-18.
- 8) Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702-710.
- 9) Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1788-1830.
- 10) Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 735-42.
- 11) Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 573-8.
- 12) Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130: 508-18.

【3】治療

24. CTEPH の治療にはどのようなものがあるか？

コメント

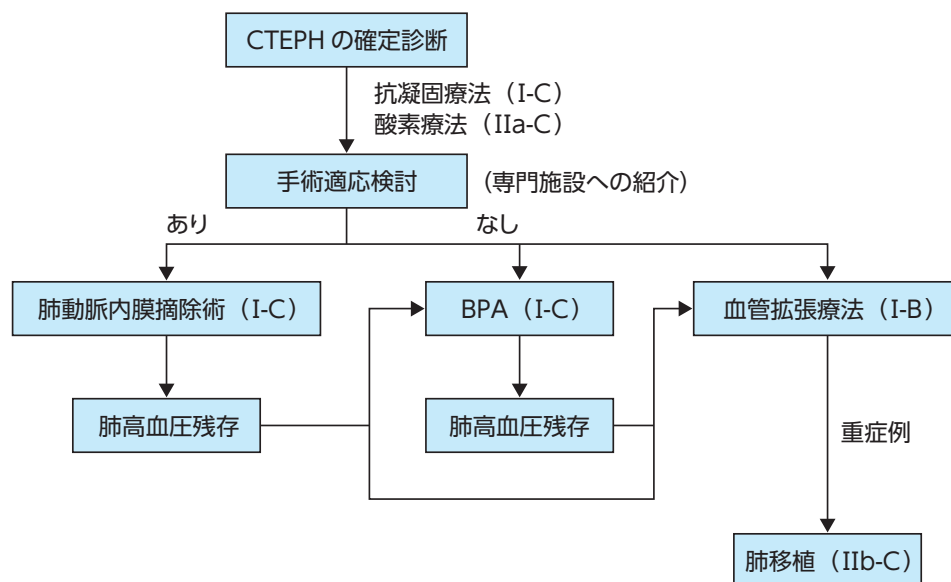
CTEPH の治療として手術療法，内服治療，カテーテル治療が現在施行されている。

解説

CTEPH の治療として手術療法，内服治療，カテーテル治療が現在施行されている¹⁾。これらの治療の選択に関するアルゴリズムとして図に示す考え方が欧米では発表されている。カテーテル治療が盛んで、薬剤治療が公費で援助される日本に於いては、薬物治療，カテーテル治療の比重がやや高いと考えられる。

- 1) 肺動脈内膜摘除術 (pulmonary endarterectomy: PEA)：外科手術は CTEPH 患者の予後を改善することが示された初めての治療法である²⁾。人工心肺，超低体温下に胸骨正中切開をし，肥厚した肺動脈内皮を剥離して摘除する手術である。難易度の高い熟練を必要とする手術で施行出来る施設は限られており，日本でも 5～10の施設でのみ行われている。適応は NYHA II～IV で PEA が可能な区域枝から亜区域枝近位部までに器質性血栓が認められるもので，高齢，重症な血行動態は現在では禁忌とされない。治療効果として，多くの症例で自覚症状は軽減され，血行動態も著明に改善し，手術死亡率は年々低下してきている³⁾。PEA の問題点は，施行出来る施設が限定されていること，侵襲性が高いこと，合併疾患の存在や高齢により適応が制限されること，残存肺高血圧症に対して繰り返し手術をすることが難しい点等である。

- 2) 内科的治療：抗凝固薬は手術後も含めて CTEPH では生涯服用を継続する必要がある。低酸素血症があれば酸素投与、心不全があれば利尿薬や必要があれば強心薬を投与する。肺高血圧症や心不全の程度に応じた労作制限が必要である。CTEPH において中枢部血栓の認められる部位でなく、より末梢の肺血管抵抗を規定しうる肺細動脈に認められる肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と同様な肺血管病変を microvascular disease と呼ぶが、これに対して PAH で使用される肺血管拡張薬が有効であると考えられている⁴⁾。運動耐容能や血行動態を改善することが示されており⁵⁾、リオシグアト 4 か月間の投与で 6 分間歩行距離の有意な増加と PVR の有意な低下が示されている⁶⁾。また、観察研究であるが予後も改善することも示されている⁷⁾。しかし適応に関して、欧米においては、PEA が技術的に難しく手術リスクが高くて手術適応とならない症例、術後も肺高血圧症が残存する症例とされている。日本では CTEPH 患者の治療が公費で援助され、手術の有無に関係なく、肺高血圧症の定義に当てはまる患者には投与されている。
- 3) カテーテル治療 31-34に BPA に関して記載した。



文 献

- 1) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37: 67-119.
- 2) Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141: 702-710.
- 3) Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. Ann Thorac Surg 2012; 94: 97-103.
- 4) Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation 2011; 124: 1973-1981.
- 5) Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pul-

monary hypertension. Eur Respir J 2007; 30: 922-927.

- 6) Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 319-329.
- 7) Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, et al. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J. 2013; 77: 2110-7.

25. CTEPH に抗凝固療法は必要か？

コメント

CTEPH では生涯にわたる抗凝固療法が必要である。

解説

抗凝固薬は肺動脈内における血栓形成、および CTEPH における基礎疾患の可能性がある深部静脈血栓症を抑制する¹⁾。抗凝固薬が CTEPH に有効かどうか前向きに検討した研究はない²⁾が、多くのガイドラインでは抗凝固療法は必要とされている^{3,4)}。

文 献

- 1) Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2011; 364: 351-360.
- 2) Hoeper MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2015; 24: 272-82.
- 3) 中西宣文, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf
- 4) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37: 67-119.

26. CTEPH にはどのような抗凝固薬が適切か？

コメント

CTEPH に対する、抗凝固薬の直接の前向き試験はない。抗凝固療法に関しては、静脈血栓症（急性肺塞栓症）発症後安定期に使用される抗凝固療法に対する報告を参考にするしかなく、通常ワルファリンが使用される。

解説

CTEPH に対する、抗凝固薬の直接の前向き試験はない。抗凝固療法に関しては、静脈血栓症（急性肺塞栓症）発症後安定期に使用される抗凝固療法に対する報告を参考にするしかない。ワルファリンが通常使用され、新規の直接経口抗凝固薬（Direct oral anticoagulant: DOAC）が急性肺塞栓症の安定期に合併症に対して有効かどうかの報告はない¹⁾。静脈血栓症に対する抗凝固薬の効果をみた最近の meta-analysis では、アスピリン、ワルファリン、DOAC のいずれもコントロールより効果はあったが、後 2 者の方がアスピリンに比べより効果を認めた²⁾。

文 献

- 1) Limbrey R, Howard L. Developments in the management and treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir Rev.* 2015; 24: 484-97.
- 2) Marik PE, Cavallazzi R. Extended anticoagulant and aspirin treatment for the secondary prevention of thromboembolic disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0143252.

27. すでに抗凝固療法を行っている CTEPH 治療の第一選択は？

コメント

第一選択は肺動脈内膜摘除術（PEA）である。

解説

CTEPH の 5 年生存率は平均肺動脈圧が 30 mmHg 以上の場合 40% 程度で、特に 50 mmHg を超える症例の 5 年生存率は 10% と報告されている¹⁾。日本からの 1997 年の報告でも 5 年生存率は 58.4% であった²⁾。血栓にアプローチ可能な場合、手術による肺血行動態、QOL の改善が報告されており³⁾、周術期死亡率の低下がみられ、習熟施設では 5% 以下になっている⁴⁾。5 年生存率も 75~90% と良好である^{5~9)}。一方、肺血管拡張薬等の内科治療で予後の改善はみられるようになったが、非手術適応患者を対象としており、QOL の改善は軽度である^{9~11)}。BPA については、手術非適応例において著明な肺血行動態の改善、短期予後改善効果が報告されているが、手術適応例に関する有効性に関しては限られている¹²⁾。CTEPH 治療の第一選択が PEA であることは、海外を含め専門家の意見の一致がみられる^{13, 14)}。

文 献

- 1) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-158.
- 2) 中西宣文, 京谷晋吾, 佐藤徹, 他. 慢性肺血栓塞栓症の肺血行動態と長期予後に関する検討. *日胸疾会誌* 1997; 35: 589-595.
- 3) Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-1462.
- 4) Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 141: Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg.* 2000 37: 165-252.
- 5) Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-528.
- 6) Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94: 97-103.
- 7) Ogino H, Ando M, Matsuda H, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 630-636.
- 8) Ishida K, Masuda M, Tanabe N, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144: 321-6.

- 9) Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 1122-7.
- 10) Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, et al. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cir J* 2008; 72: 958-65.
- 11) Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, et al. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2013; 77: 2110-7.
- 12) 伊藤浩, 他. 慢性肺動脈血拴塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf
- 13) 中西宣文, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf
- 14) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.

28. CTEPH 患者の酸素療法はどのように行うべきか?

コメント

運動時を含め、動脈血酸素分圧が 60 mmHg (SpO₂ 90%) 以上となるように酸素投与を行うことが推奨される。

解説

長期酸素療法が CTEPH の予後に与える影響に関して明確なエビデンスはない。PAH 例においては酸素吸入が急性効果として肺動脈圧、心係数、PVR を改善させることが報告されており^{1,2)}、CTEPH においても同様の効果や生命予後改善の可能性を期待し酸素療法がおこなわれている。また、酸素療法が QOL を改善させる効果も報告されている³⁾。酸素投与量に関して明確なエビデンスはないが、多くのガイドラインが動脈血酸素分圧を 60 mmHg 以上に保つ酸素投与を勧めている^{4,5)}。

文 献

- 1) 佐藤圭, 岡田修, 田邊信宏, 他. 肺血管が一次性に冒されて生じる肺高血圧症における酸素吸入の呼吸・循環動態への影響. *日本呼吸器学会雑誌*. 1999; 37: 449-457.
- 2) Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, et al. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 120: 1547-55.
- 3) Halank M, Einsle F, Lehman S, et al. Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Lung*. 2013; 191: 337-43.
- 4) 中西宣文, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf
- 5) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.

29. CTEPH ではどのような例にどのような肺血管拡張薬を使用すべきか?

コメント

手術適応にならなかった症例および手術後肺高血圧症残存例にリオシグアトを使用すべきである。

解説

肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）不適応又は術後残存・再発した CTEPH におけるリオシグアトの有効性，安全性を検討した国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（CHEST-1）の結果が報告され，主要評価項目である第16週における6MWDのベースラインからの平均変化量は，実薬群で有意な改善を示した．副次評価項目の肺血管抵抗（pulmonary vascular resistance: PVR）の第16週におけるベースラインからの平均変化量も有意な改善を示した．また，術後 PH 残存例においても，改善効果は小さかったものの有意に改善した¹⁾．しかし，WHO class IV 症例におけるエビデンスは十分でなく PGI2持続静注療法の使用も考慮される²⁾．

手術非適応例，術後残存 PH 例について，リオシグアト以外にも肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬が使用され，肺血行動態や運動耐容能を改善したとする報告がみられている³⁾．また，非手術適応の本症において，エンドセリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ-5阻害薬が頻用されるようになった最近の患者の予後は，以前の例に比して良好であることが報告されている^{4,5)}．さらに，最近のボセンタンに関するメタアナリシスの結果でも，肺血行動態や運動耐容能の改善を認めたと報告された⁶⁾．しかしながら，PVRが $1,100 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ を超える例や，合併症を有する例の内科治療成績は，依然として不良と報告されている⁵⁾．一方，手術適応のある患者に対する PAH 治療薬に関して有効とする報告もあるが⁷⁻⁹⁾，PEA実施を遅らせることにつながる¹⁰⁾．なお，患者が手術のリスクを許容できない場合にも使用を考慮して良い¹¹⁾．BPA 治療前の使用に関しては，意見の一致をみないが，CTEPH 重症例では PAH 治療薬使用後に行われることが多い^{11,12)}．欧米の大規模レジストリの報告では，肺血管拡張薬は，非手術適応例の53.8%で使用されており¹³⁾，わが国の呼吸不全班の報告でも，手術例および内科治療例のうち52.2%で使用されている¹⁴⁾．

表 CTEPH における肺血管拡張薬の短期効果（文献3より翻訳引用）

	筆頭著者， 文献番号，年	試験 デザイン	期間	n	NYHA	6 MWD*	効果	PVR	効果
エボprostenoール (静注)	Cabrol et al. (48), 2007	—	3 ヶ月	23	III-IV	280 ± 112	66	(T) $29 \pm 7 \uparrow$	-21%
トレprostチニル (皮下注)	Skoro-Sajer et al. (49), 2007	—	6 ヶ月	25	III-IV	260 ± 111	59	924 ± 347	-13%
イロprost (吸入)	Olschewski et al. (50), 2002	RCT	3 ヶ月	57	III-IV	NA	NS	NA	NS
シルデナフィル	Ghofrani et al. (51), 2003	—	6 ヶ月	12	NA	312 ± 30	54	$1,935 \pm 228$	-30%
シルデナフィル	Reichenberger et al. (52), 2007	—	3 ヶ月	104	II-IV	310 ± 11	51	863 ± 38	-12%
シルデナフィル	Suntharalingam et al. (53), 2008	RCT	3 ヶ月	19	II-III	339 ± 58	18 (NS)	734 ± 363	-27%
ボセンタン	Hoeper et al. (54), 2005	—	3 ヶ月	19	II-IV	340 ± 102	73	914 ± 329	-33%
ボセンタン	Hughes et al. (55), 2005	—	3 ヶ月	20	II-IV	262 ± 106	45	(T) $1,165 \pm 392$	-21%

ボセンタン	Bonderman et al. (56), 2005	—	6 ヶ月	16	II-IV	299 ± 131	92	712 ± 213	NA
ボセンタン	Seyfarth et al. (57), 2007	—	6 ヶ月	12	III	319 ± 85	72	1,008 ± 428	NA
ボセンタン	Jais et al. (58), 2008	RCT	4 ヶ月	157	II-IV	342 ± 84	2 (NS)	783 (703-861)	-24%
リオシグアト	Ghofrani et al. (59), 2010	—	3 ヶ月	41	II-III	390 (330-441)	55	691 (533-844)	-29%
リオシグアト	Ghofrani et al. (60), 2013	RCT	4 ヶ月	261	II-IV	347 ± 80	46	787 ± 422	-31%

文 献

- 1) Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 2013; 369: 319-29.
- 2) Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 357-62.
- 3) Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D92-9.
- 4) Condliffe R, Kiely DG, Gibbs SR, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 122-127.
- 5) Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, et al. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2013; 77: 2110-7.
- 6) Becattini C, Manina G, Busti C, et al. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 126: e51-e56.
- 7) Nagaya, N, Sasaki, N, Ando, M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338-343.
- 8) Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595-600.
- 9) Reesink HJ, Surie S, Kloek J, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139: 85-91.
- 10) Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary endarterectomy. *Circulation* 2009; 120: 1248-54.
- 11) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.
- 12) 伊藤浩, 他. 慢性肺動脈血拴塞症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf
- 13) Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-81.
- 14) Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig*. 2013; 51: 134-146.

30. CTEPH 患者にリハビリテーションは有効か？

コメント

内科・外科的治療により肺循環動態が改善・安定している CTEPH 患者に対して、監視下運動療法を主体とした包括的リハビリテーションは、運動耐容能や QOL 等を改善させる add-on therapy として期待できる。ただし、肺高血圧症治療およびリハビリテーションの経験豊富な施設において慎重に実施するべきである。

解説

近年、CTEPH 患者に対するリハビリテーションの有効性についての報告が散見されるようになった^{1~8)}。そのうち、2006年の手術非適応 CTEPH 患者 6 名を含む肺高血圧症患者に対して行われた初の無作為化比較試験では、15週間の全身持久力運動や筋力トレーニングといった運動療法、呼吸訓練などの効果が検討されており、コントロール群15名では変化がなかったのに対し、実施群15名では、6分間歩行距離、心肺運動負荷試験での最大負荷量・最高酸素摂取量・嫌気性代謝閾値、WHO 機能分類、健康関連 QOL スコアなどが有意に改善したことが明らかにされている⁶⁾。また、BPA により肺循環動態の改善が得られた CTEPH 患者に対する本邦からの前向き比較研究では、非実施群 24 名に比べ、12週間の運動療法実施群17名において最高酸素摂取量が有意に増加したことなどが報告されている⁷⁾。

ここで問題となるのはその安全性である。肺循環動態不良の症例を含む肺高血圧症患者計183名（そのうち CTEPH 患者 31 名）を対象としたコホート研究では、15週間のリハビリテーションにおける有害事象は syncope 2 件、presyncope 6 件、上室性頻拍 2 件などであったと報告されている⁴⁾。前述の BPA 後の CTEPH 患者においては右心不全の悪化を含め短期的な有害事象の出現はなかったが⁷⁾、治療により安静時の肺循環動態が改善した後も、肺血管障害の残存により運動時に肺循環応答異常が生じる可能性があるため十分な注意が必要である。そして、運動の様式、頻度、強度、持続時間はいまだ確立されていない。運動療法は、内科・外科的治療により肺循環動態が改善・安定したのち、肺高血圧症治療およびリハビリテーションの経験豊富な施設において、バイタルサインを監視のもと慎重に実施するべきである。さらに、運動療法が肺循環動態や生命予後に与える中長期的な影響については、今後の検討を待たねばならない。

文 献

- 1) Buys R, Avila A, Cornelissen VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. BMC Pulm Med. 2015; 15: 40.
- 2) Inagaki T, Terada J, Tanabe N, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary study. Respir Investig. 2014; 52: 357-64.
- 3) Nagel C, Prange F, Guth S, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. PLoS One. 2012; 7: e41603.
- 4) Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2012; 40: 84-92.
- 5) Fox BD, Kassirer M, Weiss I, et al. Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. J Card Fail. 2011; 17: 196-200.

- 6) Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 114: 1482-9.
- 7) Fukui S, Ogo T, Takaki H, et al. Efficacy of cardiac rehabilitation after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2016; 102: 1403-1409
- 8) Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2016; 37: 35-44.

31. CTEPH におけるバルーン肺動脈拡張術（BPA）の適応はどのような症例か？

コメント

CTEPH を含む肺高血圧症の診断・治療に精通した内科医と PEA に熟練した外科医によるレビューにより、PEA の適応外とされた CTEPH 症例（PEA 後に肺高血圧症が残存・再発した症例を含む）のうち、抗凝固療法、在宅酸素療法、肺血管拡張薬などによる内科的治療を行っても NYHA Ⅲ度以上の症状があり、平均肺動脈圧が 30 mmHg 以上または肺血管抵抗が $300 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上である症例が BPA の適応となる。

解説

CTEPH に対しては PEA が根治療法として最も推奨される治療法である^{1~3)}。PEA の手術適応の判断には、PEA に熟練した外科医によるレビューが不可欠である。外科的に到達困難な病変や併存疾患などのために PEA の適応とならない症例については、抗凝固療法、在宅酸素療法に加え、肺血管拡張薬による内科的治療が行われている^{1~3)}。BPA は、2001年に18例の PEA 不適応 CTEPH 症例に対して施行した報告⁴⁾に加えて、2012年以降主に本邦からの報告が相次ぎ、短期的には血行動態と運動耐容能の改善が報告されている^{5~7)}。このような現状をふまえ、BPA の適応は、「CTEPH を含む肺高血圧症の診断・治療に精通した内科医と PEA に熟練した外科医によるレビューにより、PEA の適応外とされた CTEPH 症例（PEA 後に肺高血圧症が残存・再発した症例を含む）のうち、抗凝固療法、在宅酸素療法、肺血管拡張薬などによる内科的治療を行っても NYHA Ⅲ度以上の症状があり、平均肺動脈圧 30 mmHg 以上または肺血管抵抗が $300 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上である症例」と考えられる⁸⁾。BPA の長期成績は明らかでないため、PEA と BPA の治療方法、効果、危険性等を十分に説明したうえで、本人（および家族）が BPA を希望することの確認が必要である。重度の多臓器不全をもつ症例はリスクが高いため、除外される⁸⁾。BPA 術中に造影剤を使用するため、腎機能障害を有する症例については、リスクがベネフィットを下回るときのみ BPA の対象となる⁸⁾。

現在までに、PEA 不適応 CTEPH 症例に対して、BPA と他の治療法（抗凝固療法単独あるいは肺高血圧症治療薬との併用等）との無作為化比較試験は一度も行われていない。病変や併存疾患等のために PEA の適応がないと判断された場合に BPA を検討することが、日本循環器学会のガイドラインでは Class II a, Level C で³⁾、ヨーロッパ心臓病学会のガイドラインでは Class II b, Level C で推奨されている²⁾。

文 献

- 1) Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D92-99.
- 2) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37: 67-119.
- 3) 中西宣文, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf.
- 4) Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2001; 103: 10-3.
- 5) Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv. 2012; 5: 748-55.
- 6) Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv. 2012; 5: 756-62.
- 7) Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Heart. 2013; 99: 1415-20.
- 8) 伊藤浩, 他. 慢性肺動脈血拴塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf.

32. BPA の手技はどのようなものか？

コメント

内頸静脈または大腿静脈アプローチでロングシースを主肺動脈へ進め、6 または 7Fr のガイディングカテーテルで各肺動脈枝を選択する。選択的肺動脈造影で治療対象となる肺動脈病変を決定した後、ガイドワイヤーを通過させ、バルーンで適宜拡張する。バルーンサイズは、血管造影や各種モダリティによる血管内イメージなどを参考に決定する。

解説

1. 術前管理

術前の右心カテーテル検査・肺動脈造影で肺高血圧症の重症度と肺動脈病変の形態評価を行う。右房圧が高ければ、利尿剤を増量し、心係数が低値 (2.0 L/min 以下) であれば、術前のドブタミン持続静注を考慮する。抗凝固療法については周術期に継続する、または中止する場合があるが、PT-INR 値を適切に調整することが重要である。PT-INR 値の過延長は術中術後の肺障害を悪化させる。また、ワルファリンを中止し、ヘパリン持続静注へ置換する施設もある^{1~3)}。術前のエポプロステノール、ステロイドの標準的使用は推奨されない。

2. 手技の実際

内頸静脈または大腿静脈アプローチが一般的である。ショートシース留置後にロングシースを主肺動脈へ進める、またはロングシースを直接に主肺動脈へ進める場合がある。ロングシースを進める際、ガイドワイヤー、ビッグテールカテーテルまたはスワングアンツカテーテルなどを先行させる。内頸静脈アプローチはガイディングカテーテルの安定性と操作性に優れる。欠点は、第一術者の被

曝量が多くなることである。また、ガイディングカテーテル操作に際して、カテーテル固定台などが必要となる。一方、大腿静脈アプローチでは通常の経皮的冠動脈形成術（PCI）と同じようなシステムで実施することができるが、ロングシース挿入やガイディングカテーテル操作に慣れが必要である。ガイディングカテーテルは6または7Frのマルチパーパス、ジャドキンスライト、アンブラッツレフトカテーテルを使用することが多い。ガイディングカテーテルのエンゲージ後、選択的肺動脈造影を行い、治療対象病変を決定する。0.014インチガイドワイヤーで病変を通過させた後、血管造影、血管内超音波法（IVUS）または光干渉断層画像診断法（OCT）／光周波数領域イメージング（OFDI）で病変性状や血管径を評価する。バルーンサイズは病変の参照血管径から算出して決定する。なお、閉塞病変は小径バルーンからの段階的拡張が無難である。手技エンドポイントは造影遅延の改善である。狭窄率の改善に固執し、バルーンをサイズアップすることは肺障害のリスクを高くする。CTEPHの肺動脈病変は血流改善により自己拡張することが経験的に知られており、造影遅延を改善することが第一目標である。

3. 対象病変の選択と治療範囲の決定

BPAはPCIと同様に対象病変により手技成功率・合併症発生率が異なる。「慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント」においては、血管造影分類である Ring like stenosis, Web and abrupt vascular narrowing, Complete vascular obstruction, Pouching defects の順に手技成功率が高く、合併症発生率が低いと報告している。また、肺障害などの合併症のほぼ全ての原因は手技関連であることが明らかになってきている。以上より、肺動脈圧が高い段階での BPA においては、手技成功率が高く、合併症発生率が低いと想定される病変を治療標的にするべきである。閉塞病変は肺動脈圧がある程度低下してから、治療対象にするのが望ましい。

肺障害については、Feinstein は平均肺動脈圧（mPAP）35 mmHg 以上がリスク因子であると述べている¹⁾。Inami は mPAP と PVR から算出した PEPSI スコアや Pressure wire を用いることによって、肺障害を低減できると報告している^{5,6)}。Inohara は OCT と Pressure wire を用い、肺動脈の病変形態分類と各病型による治療反応性の違いを報告している⁷⁾。現状、多くの施設では mPAP 40 mmHg 以上の症例では1セッションにおける治療枝を少なくする、または、治療病変の拡張を参照血管径の50～60%程度に抑えることにより肺障害の発症を可能な限り抑えているようである。いずれにしても、手技関連の新たな知見の集積が望まれる。

文 献

- 1) Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 103: 10-3.
- 2) Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 748-55.
- 3) Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 756-62.
- 4) 伊藤浩, 他. 慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント

ント. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf

- 5) Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. JACC Cardiovasc Interv. 2013; 6: 725-736.
- 6) Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. JACC Cardiovasc Interv. 2014; 7: 1297-1306.
- 7) Inohara T, Kawakami T, Kataoka M, et al. Lesion morphological classification by OCT to predict therapeutic efficacy after balloon pulmonary angioplasty in CTEPH. Int J Cardiol. 2015; 197: 23-5.

33. BPA の治療成績はどの程度か？

コメント

繰り返し BPA を行うことによって、平均肺動脈圧は 25 mmHg 未満に低下しうる。BPA 後30日以内の死亡率は0.3～4 %であり、1～2 年生存率は97～100 %である。長期的な予後改善効果は未だ不明である。

解説

BPA により CTEPH 症例の血行動態（肺動脈圧、肺血管抵抗、心拍出量、右房圧）、NYHA 及び 6 分間歩行距離は有意に改善する¹⁻¹⁰⁾。2001年の Feinstein らの報告¹⁾では、18例の症例に対して1 症例に対して約3回のBPA手技を行い、mPAPは42 mmHg から33 mmHg、総肺血管抵抗22 wood 単位から17 wood 単位、心係数2.0 L/min/m²から2.1 L/min/m²へ改善した。またNYHAIII度、IV 度の症例の殆どをII度以下まで改善し、6分間歩行距離も191 m から454 m へ改善しその有効性を示したが、その後の追試はなかった。2012年以降、相次いで本邦からBPAの有効性について報告された。本邦でのBPAの治療効果の報告は、基本的に選択的肺血管拡張薬を併用したものである。本邦での最近の対象症例数60例以上の報告^{3,7)}では、1 症例あたり約3～4手技によって、mPAPは41～45 mmHg から21～24 mmHg、PVRは8.7～11.8 wood 単位から2.7～4.1 wood 単位、心係数は2.2～2.5 L/min/m²から2.9～3.2 L/min/m²、6分間歩行距離は296～360 m から368～420 m へ著明に改善したことを示した。多くの症例で肺血管拡張薬からの離脱に成功し、BPAの治療効果を確認している。その治療効果は65歳以上の高齢者においても、若年症例と同等の効果をえられる⁸⁾。

BPA手技30日以内の周術期死亡に関しては、最近の本邦からの4つの報告では0～3.4%であり^{2,3,7,8)}、1～2年程度の観察研究を行った3つの報告では、BPA治療を受けた本症の短中期的予後は97～100%であった^{2,3,10)}。

低酸素血症に対する治療効果の報告は乏しく、明確ではない。BPAは選択的肺血管拡張薬単独療法と比べて、血行動態はより改善し予後も改善させる可能性があるが、RCTはなく明確なエビデンスはない¹⁰⁾。また、PEAと同等の血行動態改善効果及び2年程度の短中期的予後改善効果を有する可能性があるが、RCTはなく明確なエビデンスはない¹⁰⁾。

文 献

- 1) Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485-8.
- 2) Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756-62.
- 3) Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748-55.
- 4) 伊藤浩, 他. 慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf
- 5) Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013; 99: 1415-20.
- 6) Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 103: 10-3.
- 7) Inami T, Kataoka M, Ando M, et al. A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *PLoS One* 2014; 9: e94587.
- 8) Yanagisawa R, Kataoka M, Inami T, et al. Safety and efficacy of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in elderly patients. *Int J Cardiol*. 2014; 175: 285-9.
- 9) Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EuroIntervention*. 2014; 10: 518-25.
- 10) Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1297-306.

34. BPA の合併症にはどのようなものがあるか？

コメント

肺障害が約60%に認められ、3～17%は人工呼吸管理を要した。その他肺動脈損傷（穿孔、破裂、解離；各1.9%）、喀血、遅発性肺水腫、気胸、血圧低下、感染症、廃用症候群、間質性肺炎、間質性腎炎が挙げられる。

解説

多施設共同登録研究の結果は、文献1に記載されているのみで、他はいずれも単一施設からの報告である²⁻⁵⁾。多くの文献で肺障害は再灌流性肺水腫と記載されているが、血痰を伴うなどBPAに伴う肺出血と考えられる例も多く含まれており、出血と肺水腫の厳密な鑑別がなされていないので術後肺障害と呼ぶことが妥当と考えられる¹⁾。術者の熟練により合併症の頻度が低下することが報告されているほか³⁾、圧測定ワイヤーを用いるなど手技上の各種の工夫により合併症の頻度が低下する可能性も示されつつあるが⁵⁾、無作為化比較がなされた研究は現在のところ皆無である。

文 献

- 1) 伊藤浩, 他. 慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf
- 2) Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756-62.
- 3) Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748-55.
- 4) Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10-3.
- 5) Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1297-306.

35. CTEPH において PEA の適応になるのはどのような症例か？

コメント

CTEPH と診断された症例は全て PEA の適応を検討すべきである。手術適応は、器質化血栓が存在する部位や程度と肺血管抵抗値の関係をもとに、症状、年齢、合併症を考慮して判断される。PEA 実施経験がある外科医を含む CTEPH 治療経験のある医師チームによって、手術適応は判断されるべきである。

解説

PEA は肺循環動態だけでなく、症状や遠隔期生存率を改善する効果的な治療法であり、非手術例と比較して有意に良好な生存率が報告されている¹⁾。従って全ての CTEPH 症例で適応を検討すべきである^{2~5)}。

肺動脈造影検査や造影 CT 検査などの画像診断により、器質化血栓が主肺動脈、葉動脈、区域枝、亜区域枝のどこに、どの程度あるのかを評価し、それらが PEA により摘出可能かどうか、それらが肺血管抵抗値上昇の要因となっているのかを評価し、手術可否を判断する^{5, 6)}。

中枢型（主肺動脈、葉動脈に器質化血栓が存在）は PEA の良い適応となる⁷⁾。ただし画像診断では器質化血栓の部位や程度が過小評価されるため、中枢に血栓がないからといって手術不適とは限らない^{8~10)}。また、末梢型（区域枝、亜区域枝のみに器質化血栓が存在）に対して、経験のある施設から中枢型と同等の良好な成績が報告されているが^{9~11)}、肺血管抵抗高値例は適応を慎重に判断すべきである⁷⁾。肺血管抵抗高値例は低値例と比較し、高い病院死亡率が報告されている¹²⁾。

現在、多くの高齢者に対して心臓大血管手術が行われている。PEA においても、高齢者（70歳以上）に対して、良好な手術成績が報告されているので¹³⁾、年齢だけで手術不適と判断することはできない。

器質化血栓により症状を呈するが肺高血圧を認めない症例に対しても PEA の有効性が報告されているが¹⁴⁾、これらの症例では生命予後は良好と考えられるため、適応は慎重に検討されるべきである。

多施設レジストリ研究で、症例数の少ない施設では病院死亡率が高く、手術不適応症例が多い、

という結果が報告されている^{15, 16)}。PEA は難度が高く、習得に経験が必要である。さらに、器質化血栓を評価するための画像診断や術後管理に精通する必要がある。従って、手術適応は PEA 実施経験がある外科医を含む CTEPH 治療経験のある医療チームによって判断されるべきである^{3~5, 8, 17)}。

文 献

- 1) Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122-1127.
- 2) 中西宣文, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf
- 3) Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.
- 4) Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1788-1830.
- 5) Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D92-9.
- 6) Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319-329.
- 7) Ogino H. Recent advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension including Japanese experiences. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 9-18.
- 8) Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 735-742.
- 9) Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-1462.
- 10) Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97-103.
- 11) D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1005-1011.
- 12) Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-648.
- 13) Berman M, Hardman G, Sharples L, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients aged >70. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: e154-160.
- 14) Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1635-1645.
- 15) Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702-710.
- 16) Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-1981.
- 17) Lang IM, Madani MM. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130: 508-518.

36. PEA の治療成績はどの程度か？

コメント

病院死亡率は 5～10%，5 年生存率は 84～88% とされる。肺血行動態（肺動脈圧，肺血管抵抗値）

と換気血流不均等は改善し、生命予後だけでなく症状や運動耐容能、QOLが改善する。また、低酸素血症の改善により在宅酸素療法からの離脱が得られる。

解説

- 1) 病院死亡率：多施設 CTEPH レジストリ研究では、全体の病院死亡率は4.7%であった¹⁾。症例数が多い施設では低く、年間手術件数10例以下：7.4%，11～50例：4.7%，50例以上：3.5%と報告されている¹⁾。本邦においては、経験のある施設からは5%未満の死亡率が報告されている²⁾。
- 2) 長期生存率：良好な長期予後が報告されており、5年全死亡回避率は82～88%^{3～7)}、10年では75～82%^{3, 6)}と報告されている。
- 3) 肺血管抵抗値・肺動脈圧：術直後より著明に低下し、その後長期にわたり維持される^{3～11)}。(表)
- 4) 症状：換気血流不均等の改善により死腔換気は減少、息切れは改善し¹⁰⁾、肺循環動態の改善とともに低酸素血症も改善した^{6, 7, 10, 12)}。その結果、遠隔期において63～67%の症例が在宅酸素療法から離脱可能であった^{6, 7)}。また、包括的尺度である SF-36を用いた QOL の評価では、健常者と比較していくつかの項目で劣ったものの、術前と比較すると、8項目中7項目が著明に改善した⁸⁾。
- 5) 運動耐容能：術前80～90%が NYHA III/IV であったが、術後は90%程度が I/II と著明に改善した^{4～11)}。6分間歩行距離は、術前と比べ有意に延長し^{4, 5, 9, 10)}、さらに2年目に延長した(術前：440±109，1年後：524±83，2年後：536±91 m)¹¹⁾。また Borg scale (息切れの指標)は有意に改善した(術前：4.8±2.0，1年後：2.0±1.4)¹¹⁾。心肺運動負荷試験では、最大酸素摂取量(術前：13.8±3.2，1年後：19.9±3.9 mL/min/kg)，二酸化炭素換気当量(術前：46.5±8.4，1年後：32.8±6.3)が改善した¹³⁾。

表 術前、術後肺血行動態のまとめ

文献	肺血管抵抗値 (dynes.s.cm ⁻⁵)		平均肺動脈圧 (mmHg)	
	術前	術後	術前	術後
3	719±383	253±148	45.5±11.6	26.0±8.4
4	1,140±517	349±311*	47.6±12.9	24.2±11.7*
5	572±313	記載なし	42±11	22±7
6	868±319	313±206	47±10	25±10
7	1,028±400	320±215	45.2±8.6	18.6±7.3
9	800±494	197±289*	47±14	21±13*
10	769±425	430±175	42.8±14.2	24.7±8.3
11	768±432	422±146	41.4±13.2	24.6±7.2

平均±標準偏差。*は1年後の数値、その他は術後早期。

文 献

- 1) Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702-710.
- 2) Ishida K, Masuda M, Tanaka H, et al. Mid-term results of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009; 9: 626-629.
- 3) Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97-103.
- 4) Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 419-424.
- 5) Saouti N, Morshuis WJ, Heijmen RH, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 947-952.
- 6) Ishida K, Masuda M, Tanabe N, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 321-326.
- 7) Ogino H, Ando M, Matsuda H, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 630-636.
- 8) Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-528.
- 9) Freed DH, Thomson BM, Tsui SS, et al. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 525-529.
- 10) van der Plas MN, Reesink HJ, Roos CM, et al. Pulmonary endarterectomy improves dyspnea by the relief of dead space ventilation. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 347-352.
- 11) van der Plas MN, Surie S, Reesink HJ, et al. Longitudinal follow-up of six-minute walk distance after pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1094-1099.
- 12) Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11: 164-171.
- 13) Matsuda H, Ogino H, Minatoya K, et al. Long-term recovery of exercise ability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1338-1343.

37. PEA の合併症にはどのようなものがあるか？

コメント

主な合併症として、再灌流性肺水腫、遺残肺高血圧症、肺出血、脳合併症、出血、感染症などが報告されている。

解説

多施設 CTEPH レジストリ研究では、頻度の高い合併症として、感染症 (18.8%)、遺残肺高血圧症 (16.7%)、脳合併症 (11.2%)、出血 (10.2%)、再灌流性肺水腫 (9.6%) が報告されている¹⁾。

- 1) 遺残肺高血圧症：確立された定義はないが 5～35% に合併すると報告されている²⁾。弾性動脈の器質化血栓遺残と筋性動脈の small vessel disease が関与していると考えられる²⁾。周術期の遺残肺高血圧症は、右心不全や再灌流性肺水腫を合併することや、循環動態が破綻した場合には ECMO が必要となることがあり³⁻⁵⁾、主要な周術期死亡の原因となりうる^{1,2)}。また、遠隔期における主要な死亡原因としても報告されている⁶⁾。一方で、遺残肺高血圧症を認めても、術

後に NYHA 分類による労作時息切れの改善・6 分間歩行距離の延長があり、遺残肺高血圧症非合併例と同等の 5 年生存率が得られたとの報告もある⁷⁾。

- 2) 脳合併症：超低体温循環停止法により、術後一過性の混乱、せん妄、振戦、不随意運動がおこる⁸⁾。循環停止時間の延長とともに発生頻度が増加する¹⁾。順行性脳分離灌流法と循環停止法を比較したランダム化比較試験（PEACOG）では、群間に術後認知機能に差を認めず、どちらの方法によっても遠隔期の認知機能は向上した。ただし順行性脳分離灌流法の 23% の症例で超低体温循環停止法への変更が必要であったことから、超低体温循環停止法が標準術式として勧められている⁸⁾。
- 3) 肺出血：PEA により肺動脈が肺胞・気管支に穿通する場合と側副血行路として発達した気管支動脈が肺胞・気管支に穿通する場合がある⁹⁾。気管チューブから大量出血が見られ、人工心肺装置から離脱困難となった場合には、高い死亡率が報告されている^{9, 10)}。
- 4) 再灌流性肺水腫：PEA により器質化血栓が摘出された区域におこる血管透過性亢進型肺水腫である。定義によるが 10–40% に合併し、60% が術直後、30% が 48 時間以内、10% がそれ以降に発症する²⁾。PaO₂/FiO₂ < 300、胸部レントゲン写真で血栓が摘出された領域に陰影がみられる、他の原因（肺炎・無気肺など）がないこと、によって診断される。人工呼吸管理が必要であり、利尿薬主体で治療するが、重症例では ECMO が必要になることもある^{3~5)}。
- 5) 感染症：多施設 CTEPH レジストリ研究においては、人工呼吸器関連肺炎が 65.7% と最も高く、縦隔炎 6%，カテーテル感染 4.5%，その他 31.3% であった¹⁾。

文 献

- 1) Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141: 702–710.
- 2) Jenkins DP, Madani MM, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2013; 41: 735–742.
- 3) Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. Ann Thorac Surg 2008; 86: 1261–1267.
- 4) Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, et al. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. Ann Thorac Surg 2006; 82: 2139–2145.
- 5) Ogino H, Ando M, Matsuda H, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 2006; 82: 630–636.
- 6) Ishida K, Masuda M, Tanabe N, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 144: 321–326.
- 7) Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141: 383–387.
- 8) Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. Lancet 2011; 378: 1379–1387.
- 9) Morsolini M, Azzaretti A, Orlandoni G, et al. Airway bleeding during pulmonary endarterectomy: the “bubbles” technique. J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 145: 1409–1410.
- 10) Manecke GR, Jr, Kotzur A, Atkins G, et al. Massive pulmonary hemorrhage after pulmonary thromboendarterectomy. Anesth Analg. 2004; 99: 672–675.

第2章

GRADE systemを用いたCTEPH治療に対するエビデンスのシステマティックレビュー (Systematic review: SR) およびその推奨

略語 (慢性血栓塞栓性肺高血圧症 診療ガイドラインの中で重要と考えられる医学用語)

CTEPH: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

PEA: 肺動脈内膜摘除術 (Pulmonary endarterectomy)

BPA: バルーン肺動脈拡張術 (Balloon pulmonary angioplasty)

PTPA: BPA と同義 (Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty)

SR: システマティックレビュー (Systematic review)

CQ: 臨床疑問, クリニカルクエッション (Clinical question)

VTE: 静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism)

mPAP: 肺動脈平均圧 (mean pulmonary arterial pressure)

本診療ガイドラインの基本理念・概要

1. ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、厚生労働省の指定難病であるCTEPHにおける現在までの知見を確認し、診療に従事する臨床医に、病態・疫学・診断・治療指針を提供すると共に、患者アウトカムの改善を目指すことである。本疾患は希少疾患であり、診断・治療に関するエビデンスが少ないため、呼吸器・循環器内科の肺高血圧症領域専門家の意見を十分に組み入れて、内容を補足した。さらに指定難病申請医が、適切な診断および治療を実践するため広く活用できるよう配慮した。また、患者や家族など一般市民と医療従事者が、お互いの理解および信頼関係を深めてもらうことも目指した。

2. ガイドラインが取り扱う健康上の課題

CTEPHは、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起し、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。指定難病に認定されており、日本における平成28年度の治療給付者は3,200人、増加数は年に371人程度で、急性肺血栓塞栓症発症数の2%程度に相当する。一方、6割の患者では明らかな急性肺血栓塞栓症の既往を認めない。海外では性差はみられないとされているが、日本では3:1と女性に多く、ことに中年以後の女性に多い。本症の慢性化の機序の詳細は不明であるが、器質化血栓による肺動脈中枢部の閉塞に加え、末梢肺動脈の肺血管リモデリングが関与し、労作時の息切れが増悪する。肺動脈圧が30 mmHgを超える症例では、抗凝固療法のみでは、肺高血圧が時間経過とともに悪化する場合も多く、予後不良とされてきた。

治療としては、半永久的な抗凝固療法がもっとも重要であるが、手術療法である肺動脈内膜摘除術 (PEA)、最近ではバルーン肺動脈拡張術 (BPA) が行われるようになり、血行動態、予後改善の

報告がされるようになった。さらに、肺血管拡張およびリモデリング改善のため、肺血管拡張療法が有効とする報告がなされた。しかしながら、3つの治療、あるいはいずれか2つの治療を比較したランダム化比較試験は存在しない。BPAは手術適応でない症例を対象として、その手技の改良に伴う成績向上によって、日本で急速に普及しつつある。今後、PEAと内科治療、BPAとPEAあるいは内科治療を比較して、生存期間、6分間歩行距離、肺血管抵抗、合併症など、PEA、BPAの効果について明らかにする必要がある。

また、手術適応でない症例あるいは術後残存・再発CTEPH患者に、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承認されたが、その効果と副作用について明らかにする必要がある。

3. ガイドラインの適用が想定される対象集団

本診療ガイドラインの扱う患者は、CTEPH患者である。

4. ガイドライン作成グループ

ガイドライン作成グループには、呼吸器内科、循環器内科、総合診療医、患者会（NPO法人PAHの会など）、診療ガイドライン作成方法専門家など、関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている。

CQ1、CQ2、CQ3のシステマティックレビュー（SR）作成委員は下記のとおりである。

CQ1 外科的到達可能な病変を有するCTEPH患者において、肺動脈内膜摘除術（PEA）を行うことは推奨されるか？

システマティックレビュー（SR）作成委員

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寄附講座（呼吸器内科）
石田 敬一 千葉大学大学院医学研究院 総合医科学（心臓血管外科）

CQ2 手術適応のない、または術後残存、再発CTEPH患者において、バルーン肺動脈拡張術（balloon pulmonary angioplasty: BPA）を行うことは推奨されるか？

システマティックレビュー（SR）作成委員

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寄附講座（呼吸器内科）
川上 崇史 慶應義塾大学医学部 循環器内科（循環器内科）

CQ3 CTEPH症例において、選択的肺血管拡張薬として可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬（リオシグアト）を用いることが推奨されるか？

システマティックレビュー（SR）作成委員

佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学（循環器内科）
辻野 一三 北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室（循環器内科）

システマティックレビュー（SR）協力員

山本 慶子 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学（呼吸器内科）

CQ1, CQ2, CQ3に共通したガイドライン作成グループ

パネル会議パネリスト（業務内容）

巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学（呼吸器内科）
市村 康典	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学（呼吸器内科）
荻野 均	東京医科大学 心臓血管外科学分野（心臓血管外科）
小川 愛子	岡山医療センター 臨床研究部（循環器内科）
川上 崇史	慶應義塾大学医学部 循環器内科（循環器内科）
坂尾 誠一郎	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科（呼吸器内科）
佐藤 徹	杏林大学医学部 循環器内科学（循環器内科）
田村 雄一	国際医療福祉大学医学部 三田病院 心臓血管センター／肺高血圧症センター（循環器内科）
辻野 一三	北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室（循環器内科）
中西 宣文	南大阪病院 循環器内科（循環器内科）
西崎 真里	岡山医療センター リハビリテーション科（循環器内科）
松原 広己	岡山医療センター 臨床研究部（循環器内科）
鈴木 陽一	板橋区役所前診療所（総合診療医）
高島 成行	千葉大学 CTEPH 患者代表

診療ガイドライン作成方法専門家

吉田 雅博	国際医療福祉大学 医学部消化器外科学 日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部（Minds）
-------	---

外部評価委員

工藤 翔二	公益社団法人結核予防会 複十字病院
高橋 千代子	患者会（NPO 法人 PAH の会）
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管理学講座健康情報学

5. 患者の価値観や希望

患者の価値観や希望を探し求めることが GRADE system の理念であり，そのため本診療ガイドラインパネル会議ではパネリストとして患者会の方に入っていた。推奨決定に際し，患者の価値観や希望など患者の立場での意見をいただき，推奨決定を行った。

6. ガイドラインの利用者

本診療ガイドラインの利用者および利用施設は，CTEPH 診療にあたる専門医，非専門医（総合診療医，家庭医，一般医，他領域専門医など），看護師，薬剤師などの医療従事者およびその施設である。

7. エビデンス検索のための系統的な方法

エビデンス検索のための系統的な方法については、後述する『ガイドライン作成方法の概略 2. 文献検索』として記載した。P. 59参照。

8. エビデンスの選択基準

研究デザインを評価し、臨床研究として信頼度の高い論文から採用した。遺伝子研究など基礎研究に関する論文は除外した。

9. エビデンス総体の強固さと限界

後述する『各アウトカムについての研究全般に関するエビデンス質評価（エビデンスプロファイル）』および『推奨のための決断テーブル』として記載した。P. 70-71, 97-99, 117-118参照。

10. 推奨を作成する方法

後述する『ガイドライン作成方法の概略 6. エビデンスから推奨の作成, 7. パネル会議』として記載した。P. 62-63参照。

11. 推奨作成にあたっての、健康上の利益、副作用、リスク

後述する『推奨のための決断テーブル 推奨に関連する価値観と希望』として記載した。P. 71, 98, 117参照。

12. 推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係

後述する『推奨 2. 解説』では、論文番号を記載、フォレストプロット、CTEPH アウトカム表（添付資料1-2, 2-2）を追加し、エビデンスと推奨の対応関係を明確に示した。

13. 専門家による外部評価

外部評価としては、中山健夫先生に診療ガイドライン作成方法専門家として、工藤翔二先生に臨床専門家として、高橋千代子様には患者会代表として評価を頂いた。それらの評価内容を本文に反映した。診療ガイドライン作成方法専門家 中山健夫先生による外部評価には、診療ガイドライン評価の国際標準ツール AGREE II^{1,2)}を用いた。AGREE II は6領域23項目からなる個別項目と全体評価からなり、各項目7点満点で採点され、領域ごとにスコアが算出される。領域別スコアは0～100%の値をとり、内容の充足率を意味する。添付資料4にその評価結果を示す。臨床専門家の工藤翔二先生および患者会代表の高橋千代子様からは、ガイドライン全体の評価として推奨を頂いた。また、診療ガイドライン作成方法専門家 中山健夫先生からのコメントに対しては、可能な限り適切に訂正および追記を行った。

14. ガイドラインの改定手続き

本診療ガイドラインは原則5年毎の改定を目指す。しかし、重要な知見が得られた場合など、必

要に応じて改訂時期の前倒しや部分改訂を検討する。本ガイドラインは、平成27-29年度 厚生労働省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」、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」(研究代表者 巽浩一郎) より助成を受けた時限的な取り組みである。日本肺高血圧・肺循環学会の協力を得て今後も改訂作業を継続する予定である。

15. 具体的な推奨の提示

CTEPH 患者に対する PEA, BPA, リオシグアトのエビデンスに関してシステマティックレビュー (Systematic review: SR) を行い、具体的に推奨内容を明示した。P. 64, 92, 113推奨文参照。

16. 患者の状態や健康上の問題に応じた意思決定

本診療ガイドラインは、患者アウトカム改善に向けた推奨を提供するものであり、提示された推奨に必ず従うよう強要するものではない。実際の臨床現場では、本診療ガイドラインの推奨のみならず、価値観やコスト、リソースなどの他の要因も考慮し、状況に応じた治療選択を期待する。ゆえに本診療ガイドラインは医療裁判の証拠として利用されることを想定しておらず、過失の判定に資することは不適切である。

17. 容易に理解可能な推奨

本診療ガイドラインにおける臨床疑問 (Clinical question: CQ) は三つであり、それぞれに対する推奨も一文にまとめ、何が重要であるかを分かりやすく明示した。

18. ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因

CTEPH で有効性が示された PEA, BPA, リオシグアトは保険診療の適応内であり、ガイドライン適用にあたり促進要因であるが、薬剤の適切な使用は専門機関 (専門医) に限られ、PEA, BPA は専門機関で、かつ手技に熟練した術者に限られるため、その点は阻害要因となる。今後専門機関での専門医のさらなる育成、BPA, PEA に熟練した術者育成も重要な課題である。さらに今後の継続性を担保するために、日本肺高血圧・肺循環学会との協力体制を構築・維持する。

19. ガイドライン普及および利用促進の工夫

本診療ガイドラインは詳細版および第2章のみのダイジェスト版からなる。第2章は、厚生労働省科学研究の報告書として提出し、詳細版は日本肺高血圧・肺循環学会サイトと Minds にて公開予定である。ダイジェスト版は日本肺高血圧・肺循環学会サイトに公開予定である。また各種講演会や患者会講演などの開催、およびシステマティックレビューを peer review 英文誌に掲載することにより、診療ガイドラインの利用促進を目指す。

20. ガイドラインの適用にあたっての潜在的な医療資源

PEA, BPA, リオシグアトは介入コストが高く、消費される資源も多いため、利益と害のバランスを考慮し、それを費やすのに見合うほどの利益があるかを検討した。P. 71, 98, 118参照。

21. 推奨の適用にあたってのモニタリング・監査のための基準

本診療ガイドラインの普及により、CTEPH 患者における肺動脈内膜摘除術（PEA）、バルーン肺動脈拡張術（BPA）、リオシグアトの適用が適正に認識されることが期待される。外科医やカテーテル専門医を含む多領域の医師チームによって CTEPH 患者の治療方針が判断され、PEA は手術経験のある施設で実施する場合有効であり、手術関連死亡率も低いこと、非手術適応患者における BPA が有効で長期予後も良好であること、リオシグアトが有効であることの認識が普及することが期待される。さらに指定難病として CTEPH 登録数の増加および PEA、BPA の施行数、リオシグアトの有効例の増加が見込まれる。指定難病における肺動脈圧や肺血管抵抗の経年変化と施行された治療との関係を見ることで、治療モニタリングを行う。さらに、今後は日本におけるレジストリーにより 3 つの治療の長期予後等の効果を検証していく必要がある。

22. ガイドライン編集の独立性

ガイドライン作成統括委員、SR 作成委員およびパネル会議パネリストは一部の重複を認めたが、透明性の確保のため原則として独立してそれぞれの作業を進めた。さらに、推奨決定のための過程を本文中に開示した。

本ガイドラインは、日本肺高血圧・肺循環学会の協力を得て作成された。本ガイドライン作成に要した資金はすべて、平成27-28年度 厚生労働省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（研究代表者 巽浩一郎）、および平成29年度 難治性呼吸器疾患および肺高血圧症に関する調査研究（研究代表者 巽浩一郎）より助成を受けた。企業等からの資金援助は一切ない。

23. 利益相反とその対応

高島成行様、高橋千代子様、以外のガイドライン作成委員に関する利益相反に関しては、第一章 P.4 に記載したとおりである。村上紀子様、高島成行様、に関する利益相反は、経済的 COI、学術的 COI 共に「該当なし」である。

経済的 COI を考慮し、CQ3 リオシグアトに関する投票の際の委員長は坂尾誠一郎に変更した。

24. 文献

- 1) AGREE II. <http://www.agreetrust.org/> (2017年1月閲覧)
- 2) 日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部：AGREE I 日本語訳試行版 ver.01. <http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/pdf/AGREE2jpn.pdf> (2017年1月閲覧)

ガイドライン作成方法の概略

第二章は重要臨床課題から設定された3つの臨床疑問 (Clinical question: CQ) に対してシステマティックレビュー (Systematic review: SR) を行って推奨を提示している。CTEPH 診療に関わる CQ は数多く存在するが、希少疾患であるためエビデンスに乏しく、今回は最も重要と思われる3つの CQ のみを取り扱った。そのため臨床現場に対して十分な情報提供は困難であるが、第一章における基本的な情報提供と合わせ、両者を参照することで少しでも実臨床の助けになることを期待する。

推奨の作成にあたっては、SR と診療ガイドライン作成の国際標準様式である GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) system^{1,2)}を採用した。GRADE system では CQ についてアウトカムを設定し SR を行い、その結果に基づいてパネル会議メンバーにより推奨を作成する方法を取る。

1. 臨床疑問 (Clinical question: CQ) の設定

CQ は臨床現場において判断に迷うようなもので、推奨を示すことで当該疾患の診療の質を高めることが期待できるものとして決定される。しかし前述のように CTEPH は希少疾患であり、エビデンスが乏しい。そこで、本症の治療において重要度の高い侵襲的治療である PEA, BPA, 唯一の本症の承認薬であるリオシグアトについての CQ のみを取り扱った。

CQ は患者 Patient, 介入 Intervention, 比較 Comparison, アウトカム Outcome, 略して PICO の形式で定式化された (以下参照)。各 CQ において、その介入治療を受ける患者にとって重要と考えられるアウトカムを診療ガイドライン作成委員会で決定し、パネル会議パネリストの承認を得た。その重要度は9 (最も重要) ~ 1 (最も重要でない) に相対的にランクづけられ、最終的に重大 (9 ~ 7), 重要 (6 ~ 4), 重要でない (3 ~ 1) に分類された。この内、重大なアウトカムと重要なアウトカムについて SR を行った。

CTEPH CQ の設定

CQ1 外科的到達可能病変を有する CTEPH 患者において、PEA を行うことは推奨されるか？

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)	
外科的到達可能病変を有する CTEPH 患者に対して、PEA が行われるが、施行しない場合と比較して、予後、肺動脈圧、肺血管抵抗、QOL などから、その効果について明らかにし、さらに手術自体の効果と有害事象を明らかにする必要がある。	
CQ の構成要素	
P (Patients, Problem, Population)	
性別	指定なし
年齢	18歳以上
疾患・病態	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
地理的要件	医療体制の確立した地域
その他	特になし

I (Interventions)/C (Comparisons, Controls) のリスト					
PEA：肺動脈内膜摘除術 (Pulmonary endarterectomy)					
O (Outcomes) のリスト					
	Outcome の内容	益か害か	重要度		採用可否
O1	死亡率の低下	益	9	点	可
O2	平均肺動脈圧の改善	益	8	点	可
O3	肺血管抵抗の改善	益	8	点	可
O4	6 分間歩行距離の改善	益	8	点	可
O5	QOL の改善	益	8	点	可
O6	有害作用の出現	害	8	点	可
作成した CQ					
CQ 外科的到達可能病変を有する CTEPH 患者において、PEA を行うことは推奨されるか？					

CQ2 手術適応のない、または術後残存、再発 CTEPH 患者において、BPA を行うことは推奨されるか？

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）					
手術適応のない，または術後残存，再発 CTEPH 患者に対して，バルーン肺動脈拡張術（balloon pulmonary angioplasty: BPA）が行われるが，施行しない場合や PEA と比較して，予後，肺動脈圧，肺血管抵抗，QOL などから，その効果について明らかにし，さらに BPA 自体の効果と有害事象を明らかにする必要がある．					
CQ の構成要素					
P（Patients, Problem, Population）					
性別	指定なし				
年齢	18歳以上				
疾患・病態	慢性血栓塞栓性肺高血圧症				
地理的要件	医療体制の確立した地域				
その他	特になし				
I（Interventions）/C（Comparisons, Controls）のリスト					
バルーン肺動脈拡張術（balloon pulmonary angioplasty: BPA）					
O（Outcomes）のリスト					
	Outcome の内容	益か害か	重要度		採用可否
O1	死亡率の低下	益	9	点	可
O2	平均肺動脈圧の改善	益	8	点	可
O3	肺血管抵抗の改善	益	8	点	可
O4	6 分間歩行距離の改善	益	8	点	可
O5	QOL の改善	益	8	点	可
O6	有害作用の出現	害	8	点	可
作成した CQ					
CQ 手術適応のない，または術後残存，再発 CTEPH 患者において，BPA を行うことは推奨されるか？					

CQ3 CTEPH 患者において、選択的肺血管拡張薬として可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬（リオシグアト）を用いることが推奨されるか？

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）					
CTEPH 患者の薬物療法として、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬（リオシグアト）がある。それを用いない場合と比較して、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、臨床増悪までの期間、生存期間などから、その効果について明らかにする必要がある。					
CQ の構成要素					
P（Patients, Problem, Population）					
性別	指定なし				
年齢	18歳以上				
疾患・病態	慢性血栓塞栓性肺高血圧症				
地理的要件	医療体制の確立した地域				
その他	特になし				
I（Interventions）/C（Comparisons, Controls）のリスト					
可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬（リオシグアト）					
O（Outcomes）のリスト					
	Outcome の内容	益か害か	重要度		採用可否
O1	6 分間歩行距離の改善	益	8	点	可
O2	平均肺動脈圧の改善	益	8	点	可
O3	肺血管抵抗の改善	益	8	点	可
O4	臨床増悪発生率の低下	益	8	点	可
O5	死亡率の低下	益	9	点	可
O6	有害作用の出現	害	8	点	可
作成した CQ					
CQ CTEPH 患者において、選択的肺血管拡張薬として可溶性グアニル酸シクラーゼ（リオシグアト）を用いることが推奨されるか？					

2. 文献検索

SR 作成委員である循環器内科および呼吸器内科専門医が PICO から検索語を抽出して、検索式を作成した。1966年 1 月～2017年 2 月期の間に発表された英語の原著論文を MEDLINE（PubMed）、Cochrane CENTRAL、医学中央雑誌（医中誌）を用いてキーワード検索した。

文献検索の流れは、GRADE 方式による PRISMA フロー図にまとめた。なお、CQ1については、最新の論文を選択するため、RCT を除き 2005 年 1 月以降の論文に限った。キーワード検索により選択された論文は、アブストラクトで一次スクリーニングを行い、内容を吟味して二次スクリーニングを行った。海外からのガイドラインを参考にしながら、わが国の実態や実情を考慮した情報提供の作成を行った。

3. エビデンスデータの統合

GRADE 方式では、ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) が採用された場合、論文データのメタアナリシスは Cochrane Review Manager (RevMan5) software ver.5.3 (<http://tech.cochrane.org/revman>) を用いて統合される。しかし、CTEPH は希少疾患であるため、結果的に RCT が存在しなかった CQ1 (PEA)、CQ2 (BPA) については、症例対照研究、コホート研究を用いた定量的統合、メタアナリシスの結果を追記した。さらに、症例対照研究、コホート研究、後ろ向き横断研究、症例集積研究など、アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について評価シートを作成した。それにより論文データを統合し、定性的システマティックレビューを行った。

4. エビデンスの質の評価

個々の論文についてそのエビデンスの質を評価するため、評価シートを用いてバイアスリスク、非直接性 (indirectness) を評価した。バイアスは、各要素について評価者の判断により、高リスク (-2)、中／疑い (-1)、低リスク (0) の3段階で評価した。その判断は評価者の知識、経験、専門領域などの影響を受けるため、2名の評価者により判定し、判断が異なる場合には意見を調整し統一した。バイアスリスク全体として、ほとんどが-2の場合はとても深刻なリスク (-2)、3種が混じる場合は深刻なリスク (-1)、ほとんどが0の場合はリスクなし (0) と判定した。非直接性判定方法は、とても深刻な非直接性あり (-2)、深刻な非直接性あり (-1)、非直接性なし (0) と判定した。

バイアスリスクは以下の表を参照されたい。各ドメインは基本的にランダム化比較試験に対する概念であるが、観察研究にも適用される。選択バイアスとは研究対象の選択の偏りにより生じるバイアスであり、特に比較される群の研究対象が介入や危険因子への曝露以外の点で異なることによりアウトカムが影響を受けるバイアスである。非ランダム化比較試験や歴史的対照群を用いる場合など、比較される群のさまざまな特性がもともと異なる場合には、選択バイアスが生じる。

実行バイアスとは、参加者と医療提供者の盲検化であり、比較される群で介入・ケアの実行に系統的な差がある場合に生じる。患者のプラセボ効果や医療提供者のバイアスを排除することを目的とする。盲検化されていない場合は、それが結果に及ぼす影響を評価する。

検出バイアスとは、比較される群でアウトカム測定に系統的な差がある場合に生じるバイアスであり、アウトカム測定者が盲検化されているかどうかを評価する。観察研究の場合は、アウトカム測定が正確で、適切なタイミングで行われているか、測定記録が正確かなどを評価する。

症例減少バイアスとは、比較される群で解析対象となる症例の減少に系統的な差がある場合に生じる。それぞれの主アウトカムに対するデータが完全に報告されているか (解析における採用および除外データを含めて)、アウトカムのデータが不完全なため、症例を除外していないかを評価する。

またその他のバイアスとして、測定された複数のアウトカムの内一部しか報告されていない場合など、効果の大きい都合のいい結果だけが報告されるという報告バイアスがある。さらに、中間解析が計画されたデザインでないにもかかわらず、あるいは適切に計画された Adaptive study design

でないにも関わらず、当初計画されたサンプルサイズを満たす前に効果が証明されたとして中止された臨床試験の場合、効果が過大評価される早期試験中止バイアスがある。

非直接性 (indirectness) は従来の「外的妥当性」 (external validity) と同義であり、ある研究から得られた結果が、現在考えている CQ や臨床状況・集団・条件へ適応しうる程度を示す。研究対象集団の違い、介入の違い、比較の違い、アウトカム測定の違い、の項目により検討する。

表 バイアスリスク

ドメイン	評価項目
選択バイアス	ランダム配列の生成
	割り付けの隠蔽 (コンシールメント)
実行バイアス	参加者と医療提供者の盲検化
検出バイアス	アウトカム測定者の盲検化
症例減少バイアス	不完全アウトカムデータ
	ITT 解析 (治療企图分析) 非実施
その他のバイアス	選択的アウトカム報告
	早期試験中止バイアス
	その他のバイアスの可能性

5. アウトカム全般に関するエビデンスの質の決定

CQ に対して収集しえた全ての研究報告を、アウトカムごとに評価し、その結果をまとめたものをエビデンス総体 (body of evidence) と呼ぶ。そのエビデンス総体を、改めてバイアスリスク、非直接性、これに加え、非一貫性 (inconsistency)、不精確 (imprecision)、出版バイアス (publication bias) など、エビデンスグレードを下げる 5 項目で評価した。

バイアスリスク、非直接性については上述の通りである。非一貫性とは、アウトカムに関連して抽出された複数の研究間での治療効果推定値のばらつきのことを指し、根本的な治療効果に差異が存在することを意味する。不精確とは、研究に含まれる患者数 (サンプルサイズ) やイベント数が少ないためにランダム誤差が大きくなって効果推定値の確信性が損なう程度を意味する。出版バイアスとは、研究が選択的に出版されることによって、根底にある益と害の効果が系統的に過小評価または過大評価されることをいう。各々の判定方法は、とても深刻 (-2)、深刻 (-1)、なし (0) と判定した。その結果によりエビデンスグレードを評価した。なお、本来 GRADE アプローチではグレードを上げる 3 要因も評価するが、本診療ガイドラインでは該当する観察研究が存在しないためグレードを下げる 5 要因のみを検討した。

エビデンス総体のエビデンスの強さは下表の通りである。グレードダウンする 5 要因により最終的なエビデンスの質が決定した後、SR の結果として Summary of finding table (SoF table) と GRADE Evidence Profile の表を作成した。アウトカム全般に関するエビデンスの質は、最終的にパネル会議にて確認された。

表 エビデンス総体のエビデンスの強さ

A（強）：効果の推定値に強く確信がある
B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある
C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である
D（とても弱い）：効果推定値がほとんど確信できない

6. エビデンスから推奨の作成

推奨を決定するために、エビデンス総体に関する評価を行い、さらに複数のアウトカムに対するエビデンス総体を見渡して全体に関する評価を行った。推奨は、アウトカム全般に渡る全体的なエビデンスの質、利益と害・負担のバランス、患者の価値観と希望、資源（コストやリソース）の影響を検討して決定した。具体的には質の評価（Quality assessment）と結果の要約（Summary of findings: SoF）をまとめたエビデンスプロファイルを元に推奨のための決断テーブルを作成した上で、推奨文案を作成した。

推奨のための決断テーブルでは、エビデンスの確信性、利益と害・負担の大きさとバランスに関する確実性、患者の価値観や希望のばらつき、コストやリソースといった資源についての検討事項を記載し、それを包括的に検討し推奨を決定した。利益と害のバランスは、利益が害を凌駕する場合は推奨とし、害のほうが大ききようならば推奨としない。コストやリソースは本邦での現状を鑑み、それを費やすのに見合うほどの利益があるかを検討した。更に推奨の決定にあたっては、本邦の診療の現状と既存の診療ガイドラインの推奨も勘案した。

推奨には、「推奨の方向」、「推奨の強さ」、「エビデンスの確信性」の3つの要素があり、その組み合わせで表現される。「推奨の方向」はその推奨を行うか否かであり、「推奨の強さ」は強い（1）か弱い（2）か、「エビデンスの確信性」はA: high（高）、B: moderate（中）、C: low（低）、D: very low（非常に低）のいずれかである。推奨の強さ、および、推奨文の記載方法の例を以下に挙げておく。

1) 患者Pに対して治療Iを行うことを推奨する（1A） ＝（強い推奨，強い根拠に基づく）
2) 患者Pに対して治療Iを行うことを条件付きで推奨する（2C） ＝（弱い推奨，弱い根拠に基づく）
3) 患者Pに対して治療Iを行わないことを推奨する（2D） ＝（弱い推奨，とても弱い根拠に基づく）
4) 患者Pに対して治療Iを行わないことを強く推奨する（1B） ＝（強い推奨，中程度の根拠に基づく）

7. パネル会議

パネル会議パネリストには、呼吸器内科、循環器内科、総合診療医、患者会代表など、関係する専門家グループの代表者が参加した。SRに関与した2名は除外された。推奨の決定は全会一致で推

奨文案を採択することを原則とし、合意形成のために修正デルファイ法を用いた。予めパネリストには会議前に資料を送付し、パネル会議前に推奨決定のための要素に対しての投票を行った。

パネル会議は、2017年6月30日午後1時30分より開催した。パネル会議では、GRADE エビデンスプロファイルでの質の評価（Quality assessment）および結果の要約（Summary of finding table: SoF table）、推奨のための決断テーブル、推奨文草案の資料を元にディスカッションを行った。CQに対してアウトカムの重要性の評価を行い、利益と害のバランスの評価、価値観のバラツキの評価、コストやリソースの評価を行った後、推奨の強さを検討し、最終的には投票を行い、推奨を決定した。

8. 診療ガイドラインの執筆

診療ガイドラインは、パネル会議で決定した推奨を元に、各種資料をまとめて作成した。草稿はまず外部評価を受け、その後最終化した。

9. 文献

- 1) GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org/>
- 2) Minds（マインズ）ガイドラインセンター. <http://minds.jcqh.or.jp/n/>

CQ1 外科的到達可能な病変を有する CTEPH 患者において、肺動脈内膜摘除術（PEA）を行うことは推奨されるか？

推奨

外科的到達可能な病変を有する CTEPH 患者において、PEA は生命予後だけでなく、肺血行動態、6 分間歩行距離、NYHA/WHO 機能分類を改善する。一方、8.2% [5.5, 11]（中央値 四分位範囲）の手術関連死亡や遺残肺高血圧などの合併症がみられる。PEA は高度な技術を必要とし、外科医および施設の経験が手術成績に影響する。本邦の経験のある施設からは 5 % 以下の死亡率が報告されている。PEA に熟練した外科医を含む多領域の医師チームにより、治療効果と手術関連死亡や合併症の危険性を勘案した上で手術適応を判断すること、および手術経験のある施設で手術を実施することが推奨される。（GRADE 1C, 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確信性「低い」）

付帯事項

なし

1. 背景、この問題の優先度

CTEPH 患者の抗凝固療法単独の治療成績は極めて不良であり、外科的到達可能な病変を有する症例は経験のある施設において PEA が実施され、良好な成績が報告されてきた。肺血管拡張薬やバルーン肺動脈拡張術などの内科治療が近年導入されたが、手術不適症例を適応としている。一方、手術関連死亡等有害事象を認める。そのため、PEA を施行した場合と施行しない場合と比較して、予後、肺動脈圧、肺血管抵抗、QOL などから、その効果について明らかにし、さらに手術自体の効果と有害事象を明らかにする必要がある。

2. 解説

2.1 検索と統合

前述したように、PICO から抽出された検索語により、1966年1月～2016年11月9日の間に発表された英語の原著論文を MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) を用いてキーワード検索した (7. 文献検索式と文献選択参照)。文献検索の流れは、GRADE 方式による PRISMA フロー図にまとめた (添付資料1-1)。検索の結果、RCT を除いて2005年1月以後の症例に絞ることにより、PubMed および医中誌で CQ に関連する359件が抽出され、さらに検索式外として7件を引用した。結果、CQ にマッチした RCT は存在しなかったが、35件を質的統合に、6件を量的統合に加えた。

2.2 エビデンスの評価

CTEPH における PEA 例と内科治療例の予後、血行動態を比較した RCT はないが、従来抗凝固療法のみでは予後不良とされ³⁶⁾、多施設レジストリー研究では、外科治療群の生命予後が内科治療群に比べ有意に良好であった (3 年生存率: 89% vs 70%)³⁾。また、中枢側血栓があり外科治療可能

にもかかわらず内科治療を行った症例群の予後は有意に不良で2年生存率50%以下であった⁷⁾。いずれの研究においても、内科治療に比べ外科治療群では、肺血行動態、6分間歩行距離が改善し、NYHA/WHO機能分類も有意に良好であった^{1~8)} (添付資料1-2 02-05)。長期生存に関する報告では、5年生存率は84% [80,87] (中央値 四分位範囲)、10年生存率は74% [72,75] (中央値 四分位範囲)と報告されている (添付資料1-2 01)。

一方、手術関連死亡率は8.2% [5.5,11] (中央値 四分位範囲)と報告されている (添付資料1-2 01 最近の病院死亡率)。ただし、症例数が多い施設の死亡率は低く¹⁹⁾、最近の症例では、欧米、日本ともに5%未満と低下がみられる^{9, 16, 24, 32~33)}。また、有害事象として、遺残肺高血圧症が6~38% (肺高血圧値の定義による)、脳合併症6~24% (後遺症が残るもの0~4%)、再灌流性肺水腫 (3~45%)、が報告されている (添付資料1-2 06)。手術の効果は高いため手術実施可能な症例は手術が推奨される。しかし治療成績は術者および施設の手術治療経験に影響されるため、PEAに熟練した外科医含むCTEPH治療経験のある多領域のチームによって、治療効果と手術関連死亡・合併症の危険性のバランスを考慮し、手術適応を判断すること、および経験のあるPEA実施施設で手術を行うことが強く推奨される^{19, 37)}。

3. 推奨作成のためのパネル会議

3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

CTEPHにおけるPEA例と内科治療例の予後、血行動態を比較したRCTはないが、大規模コホート研究における長期予後改善は明らかで、血行動態、6分間歩行距離、QOLの改善に対する確信性は高い。一方、手術関連死亡、手術合併症、手術侵襲など有害作用があり、手術を許容するか否か価値観にばらつきがある。高額な薬剤や酸素が不要、職場復帰の可能性がある。また、PEA治療には長い歴史があり、近年PEA関連死亡率の低下が認められることから、長期予後改善効果は明らかであると考え、強い推奨とした。

3.2 利益と害のバランスはどうか？

PEAにより、長期予後、肺血行動態、6分間歩行距離、QOLの改善など、望ましい効果が認められるが、手術関連死亡、手術合併症、手術侵襲など有害作用の出現を認める。利益が害を上回る患者で手術が施行され、高額な薬剤や酸素が不要、職場復帰の可能性あり、強い推奨の可能性が高くなる。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

CTEPHの治療目標は、予後改善、肺血行動態、運動耐容能、QOLの改善であるが、手術のリスクを容認できない等、価値観と希望にばらつきを認める。

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

CTEPHで手術が成功した場合、血管拡張薬や酸素不要、職場復帰等の可能性があり、手術コストに勝る可能性がある。

3.5 推奨のグレーディング

「外科的到達可能な病変を有する CTEPH 患者において、PEA は内科治療例と比較した RCT は存在しないが、レジストリデータで生命予後だけでなく、肺血行動態、6 分間歩行距離、NYHA/WHO 機能分類を内科治療より改善し、長期予後も良好である。一方、8.2% [5.5,11]（中央値 四分位範囲）の手術関連死亡や遺残肺高血圧などの合併症がみられるが、手術関連死亡率は最近では、5% 未満と低下がみられること、血管拡張薬や酸素不要、職場復帰等の可能性があることから、PEA に熟練した外科医を含む多領域の医師チームにより、治療効果と手術関連死亡や合併症の危険性を勘案した上で手術適応を判断すること、および手術経験のある施設で手術を実施する、という条件をつけた上で、強く推奨する」ことに、患者代表を含め全会一致で決定した。（GRADE 1C, 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確信性「低い」）

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

2018年度肺高血圧症治療ガイドライン（日本循環器学会、日本肺高血圧・肺循環学会 監修）³⁷⁾では「肺血管病変に対する治療においては、第一に肺高血圧症を解消して右心不全の発生を防ぎ、生命予後を改善すること、第二に換気血流不均衡を是正して酸素化を改善し、息切れなどの自覚症状を改善することを目指す。現在本邦においては、内科治療（血管拡張療法）・外科治療・カテーテル治療が選択可能であるが、現時点で上記の二点を達成し得る治療、すなわち根治性が証明されている治療は外科的血栓内膜摘除術のみである。最初に血栓内膜摘除術の適応を検討し、適応がない場合、または血栓内膜摘除術後に肺高血圧が遺残する場合には、カテーテル治療の適応を検討することが妥当である。カテーテル治療の適応とならない場合には血管拡張療法を施行し、重篤な状態が持続するようであれば肺移植を検討する」と記載されている。

5. 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドラインの適用により、CTEPH 患者における PEA が、PEA に熟練した外科医を含む多領域の医師チームにより、治療効果と手術関連死亡や合併症の危険性を勘案した上で手術適応が判断され、および手術経験のある施設で手術を実施する場合、有効で、手術関連死亡率も低いことの認識が、普及することが期待される。さらに指定難病としてその登録数の増加および PEA 施行数の増加が見込まれる。本ガイドラインのモニタリング基準として、今後は日本におけるレジストリーによりその効果を検証していく必要がある。

6. 今後の研究の可能性

「外科的到達可能な病変を有する CTEPH 患者において、PEA は生命予後だけでなく、肺血行動態、6 分間歩行距離、NYHA/WHO 機能分類を改善し、長期予後も良好である。一方、外科的に到達不能な例には、肺血管拡張薬やバルーン肺動脈拡張術が行われる。両治療の境界例となる患者も多く、外科的到達可能病変を明らかにすること、境界例における肺血管拡張療法やバルーン肺動脈拡張術治療との長期予後の比較、さらに手術関連死亡例の要因、病態のさらなる解明が期待される。

7. 文献検索式と文献選択

データベース検索結果 (GRADE)

タイトル: CTEPH
CQ1 外科的到達可能な病変を有する CTEPH 患者において, PEA を行うことは推奨されるか?
データベース: (1) Pubmed/Medline (2005-2016), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) (2) 検索式外 Original research 1 件 Mikus PM, et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2008; 34: 159-63.
日付: 2016/11/09
検索者: KI/NT

[Cochrane Review]

#	検索式	文献数
1	"pulmonary endarterectomy" or "pulmonary thromboendarterctomy"	0

[Pubmed]

#	検索式	文献数
4	#3 and (randomized controlled trial)	15
3	#1 and #2	356
2	"pulmonary endarterectomy" or "pulmonary thromboendarterctomy"	444
1	"chronic thromboembolic pulmonary hypertension" or "chronic pulmonary embolism" or "chronic pulmonary thromboembolism" or "chronic thromboembolic pulmonary hypertension"	1675

#	検索式	文献数
4	"2005/01/01" [Date - Publication]: "3000" [Date - Publication]	348
3	#1 and #2	356
2	"pulmonary endarterectomy" or "pulmonary thromboendarterctomy"	444
1	"chronic thromboembolic pulmonary hypertension" or "chronic pulmonary embolism" or "chronic pulmonary thromboembolism" or "chronic thromboembolic pulmonary hypertension"	1675

[医中誌]

#	検索式	文献数
2	#1 and (LA = 日本語, 英語 (PT = 症例報告除く) AND (PT = 原著論文))	11
1	pulmonary endarterectomy" or "pulmonary thromboendarterctomy" or 肺動脈内膜摘除術 or 肺血栓内膜摘除術	93

8. 本 CQ で対象にした RCT 論文

RCT 論文なし。以下の 1~35 (うち 1~6 で, 定量解析を行なった。)

1. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 1122-7.

-
-
2. Coronel ML, Chamorro N, Blanco I, et al. Medical and surgical management for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single center experience. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 521-7.
 3. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-Term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *Circulation*. 2016; 133: 859-71.
 4. Escribano-Subías P, Del Pozo R, Román-Broto A, et al. Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective. *Int J Cardiol* 2016; 203: 938-44.
 5. Rådegran G, Kjellström B, Ekmehag B, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scand Cardiovasc J*. 2016; 50: 243-50.
 6. Wieteska M, Biederman A, Kurzyna M, et al. Outcome of medically versus surgically treated patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22: 92-9.
 7. Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, et al. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2008; 72: 958-65.
 8. Inami T, Kataoka M, Ando M, et al. A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *PLoS One*. 2014; 9: e94587.
 9. Ogino H, Ando M, Matsuda H, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 630-6.
 10. Macchiarini P, Kamiya H, Hagl C, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is deep hypothermia required? *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 237-41.
 11. Lindner J, Jansa P, Kunstyr J, et al. Implementation of a new programme for the surgical treatment of CTEPH in the Czech Republic-Pulmonary endarterectomy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 54: 528-31.
 12. Mellekjaer S, Ilkjaer LB, Klaaborg KE, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ten years experience in Denmark. *Scand Cardiovasc J*. 2006; 40: 49-53.
 13. Rubens FD, Bourke M, Hynes M, et al. Surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension-inclusive experience from a national referral center. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83: 1075-81.
 14. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 419-24.
 15. Mikus PM, Mikus E, Martín-Suárez S, et al. Pulmonary endarterectomy: an alternative to circulatory arrest and deep hypothermia: mid-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34: 159-63.
 16. Saouti N, Morshuis WJ, Heijmen RH, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35: 947-52.

17. Ishida K, Masuda M, Tanaka H, et al. Mid-term results of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009; 9: 626-9
18. Narayana Iyengar RM, Hegde D, et al. Postoperative management of pulmonary endarterectomy and outcome. *Ann Card Anaesth.* 2010; 13: 22-7.
19. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141: 702-10.
20. Van der Plas MN, Surie S, Reesink HJ, et al. Longitudinal follow-up of six-minute walk distance after pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91: 1094-9.
21. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144: 321-6.
22. Kuniyara T, Gerds J, Groesdonk H, et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40: 154-61.
23. Maliyasena VA, Hopkins PM, Thomson BM, et al. An Australian tertiary referral center experience of the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2012; 2: 359-64.
24. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94: 97-103.
25. Morsolini M, Nicolardi S, Milanesi E, et al. Evolving surgical techniques for pulmonary endarterectomy according to the changing features of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients during 17-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144: 100-7.
26. Yıldızeli B, Taş S, Yanartaş M, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: an institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 44: e219-27.
27. Camous J, Decrombecque T, Louvain-Quintard V, et al. Outcomes of patients with antiphospholipid syndrome after pulmonary endarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 4: 116-20.
28. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EuroIntervention.* 2014; 10: 518-25.
29. Gan HL, Zhang JQ, Sun JC, et al. Preoperative transcatheter occlusion of bronchopulmonary collateral artery reduces reperfusion pulmonary edema and improves early hemodynamic function after pulmonary thromboendarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148: 3014-9.
30. de Perrot M, Thenganatt J, McRae K, et al. Pulmonary endarterectomy in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34: 369-75.
31. López Gude MJ, Pérez de la Sota, Forteza Gil A, et al. Pulmonary thromboendarterectomy in 106 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 502-8.
32. Nierlich P, Hold A, Ristl R. Outcome after surgical treatment of chronic thromboembolic pulmo-

- nary hypertension: dealing with different patient subsets. A single-centre experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2016; 50: 898–906.
33. Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: Results from the United Kingdom National Cohort. Circulation. 2016; 133: 1761–71.
34. Leung Wai Sang S, Morin JF, Hirsch A. Operative and functional outcome after pulmonary endarterectomy for advanced thromboembolic pulmonary hypertension. J Card Surg. 2016; 31: 3–8.
35. Vanden Eynden F, Bol Alima M, Racape J, et al. Composite indices of upstream pulmonary vascular impedance and capacitance do not help in identifying patients who should undergo pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Acta Cardiol. 2016; 71: 281–90.

参考にした論文

36. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest. 1982; 81: 151–8. (抗凝固療法のみでは、平均肺動脈圧 30 mmHg 以上の症例の 5 年生存率40%，手術適応をきめる根拠となったランダム研究)
37. 日本循環器学会2018合同研究班 肺高血圧症治療ガイドライン（2018年改訂版）（外科医を含む CTEPH 治療経験のある多領域のチームによって、治療効果と手術関連死亡・合併症の危険性のバランスを考慮し、手術適応を判断することが重視されている。）

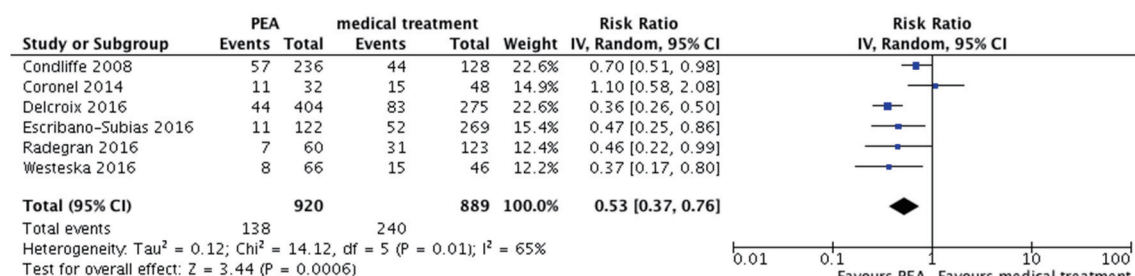
9. エビデンスプロファイル

質の評価（Quality assessment）							結果の要約 (Summary of findings: SoF)				質	重要性
研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の 要因	参加者数		効果			
							介入	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
アウトカム 1 死亡率の低下												
6	Non RCT	深刻	なし	非常に深刻	深刻	ありそう	920	889	NA	NA	⊕⊕⊕○ 中	重大
アウトカム 2 肺血管抵抗の改善												
1	Non RCT	非常に深刻	深刻	非常に深刻	深刻	ありそう	99	237	NA	NA	⊕⊕○○ 低	重大
アウトカム 3 6 分間歩行距離の改善												
1	Non RCT	非常に深刻	深刻	非常に深刻	深刻	ありそう	99	237	NA	NA	⊕⊕○○ 低	重大
アウトカム 4 QOL の改善												
2	Non RCT	非常に深刻	深刻	非常に深刻	深刻	ありそう	123	281	NA	NA	⊕⊕○○ 低	重大
アウトカム 5 有害作用の出現												
26	Non RCT	深刻	なし	非常に深刻	深刻	ありそう	2081		NA	NA	⊕⊕⊕○ 中	重大

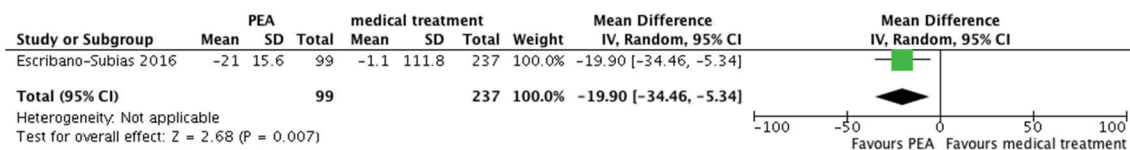
推奨のための決断テーブル (Evidence-to-Decision)

推奨に関連する価値観と希望（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）		
CTEPH の治療において、PEA は、長期予後改善、肺血行動態、6 分間歩行距離、QOL の改善には高い価値観が置かれ、これらに確信が持てる。また、望ましくないアウトカムである手術関連死亡、手術合併症、手術侵襲など有害作用を回避することにも高い価値観がおかれ、利益と害の価値観にばらつきが存在するため、利益が害を上回る患者で手術が施行されるべきである。		
重大なアウトカム全般にわたる全体的なエビデンスの質		
CTEPH における PEA 例と内科治療例の予後、血行動態を比較した RCT はないが、大規模コホート研究における長期予後改善は明らかで、血行動態、6 分間歩行距離、QOL の改善に対する確信性は高い。一方、手術関連死亡、手術合併症、手術侵襲など有害作用があり、手術を許容するか否か価値観にばらつきがある。高額な薬剤や酸素が不要、職場復帰の可能性あり、強い推奨の可能性が高くなる。		
推奨の強さの判定（以下の4 項目について判定し、その説明を記載する）		
推奨の強さに関する要因	判 定	説 明
高いまたは中等度の質のエビデンス （「高」または「中」の質のエビデンスはあるか？） 全体的なエビデンスの質が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。 エビデンスの質が低いほど、条件付き／弱い推奨の可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	RCTは存在しないが、大規模コホート研究を認める。PEA 例と内科例で対象群が異なる。一方、血栓にアプローチできない症例の予後は不良とされている。
利益と害・負担のバランスに関する確実性 （利益が害や負担を上回るあるいは下回ることに確信があるか？） 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨の強さが強くなる可能性が高い。正味の利益が大きければ大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	PEA により、長期予後、肺血行動態、6 分間歩行距離、QOL の改善など、望ましい効果が認められるが、手術関連死亡、手術合併症、手術侵襲など有害作用の出現を認める。利益が害を上回る患者で手術が施行される。
価値観と希望 （想定された価値観について確信があるか、また標的集団において類似しているか？） 価値観と希望にばらつきが少ないほど、または確実性が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	CTEPH の治療目標は、予後改善、肺血行動態、運動耐容能、QOL の改善であるが、手術のリスクを容認できない、等価値観と希望にばらつきを認める。
資源の影響 （消費される資源は期待される利益に見合うか？） 介入のコストが低ければ低いほど、すなわち消費される資源が少ないほど、強い推奨の可能性が高くなる	☒ はい ☐ いいえ	CTEPH で手術が成功した場合、血管拡張薬や酸素不要、職場復帰等の可能性があり、手術コストに勝る可能性がある。

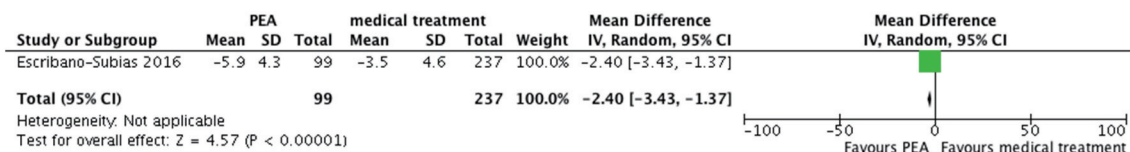
アウトカム 1 死亡率の低下（3 年死亡）



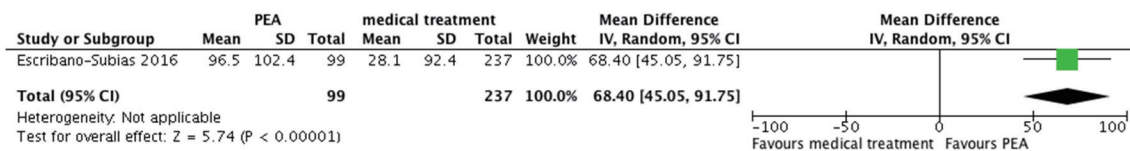
アウトカム 2 肺動脈圧の改善



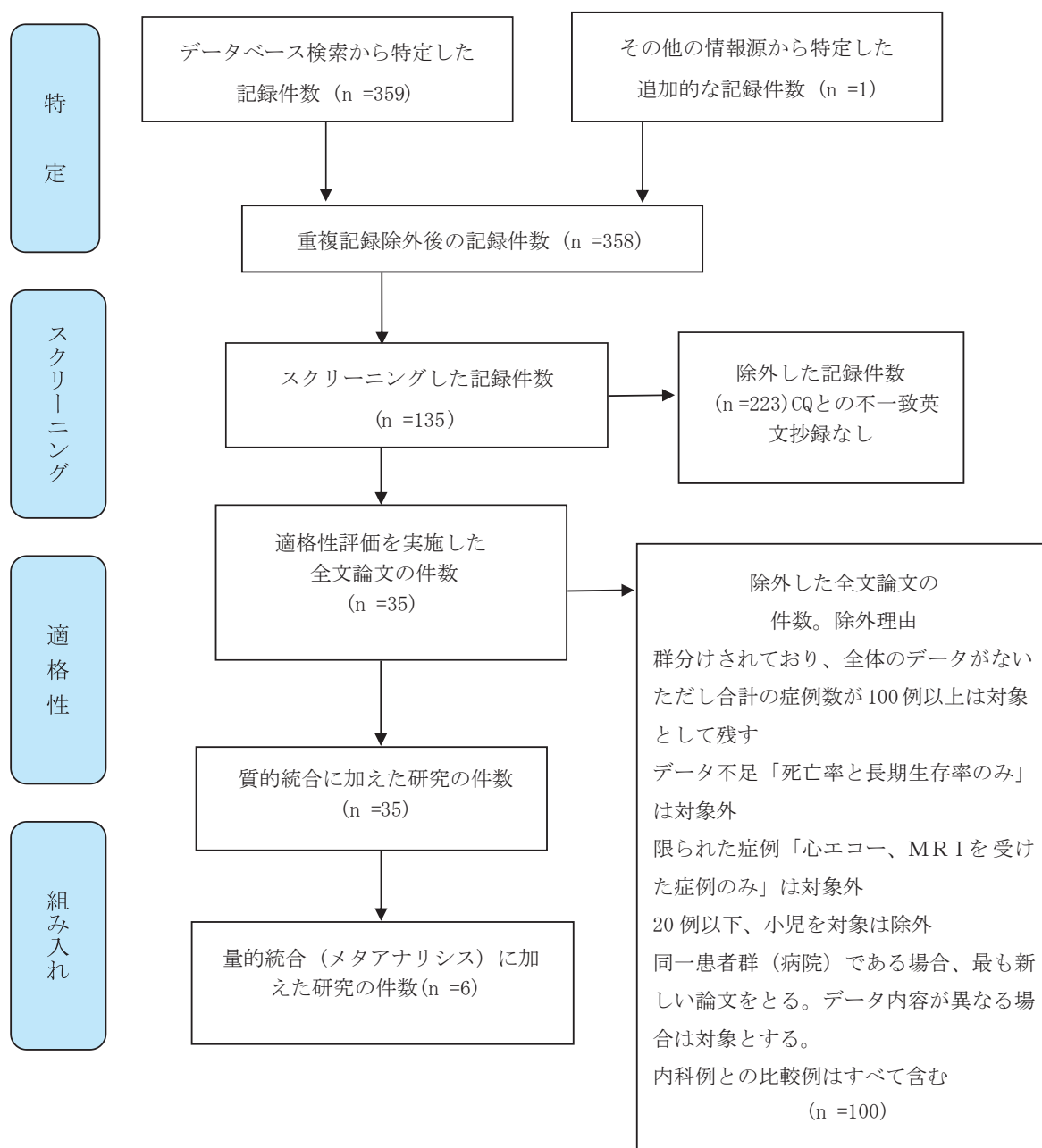
アウトカム 3 肺血管抵抗の改善



アウトカム 4 6 分間歩行距離の改善



添付資料1-1 PRISMA フロー図 (GRADE)



添付資料1-2 CTEPH アウトカム評価表01

診療ガイドライン	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
対象	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
介入	肺動脈内臓摘除術（PEA）
対照	内科治療

* バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとも

アウトカム		死亡率の低下（3年生存）																								
個別研究	研究コード	バイアスリスク*					上昇要因**			非直接性*			リスク人数（アウトカム率）													
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとも	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
研究デザイン	研究コード	Condliffe 2008	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	128	44	34.4	236	57	24.2	RR	0.70	0.51-0.98	
		Coronel, 2014	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	48	15	31.3	32	11	34.4	RR	1.10	0.58-2.08
		Delcroix, 2016	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	275	83	30.2	404	44	10.9	RR	0.36	0.26-0.5
		Escribano-Subias, 2016	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	269	52	19.3	122	11	9.0	RR	0.47	0.25-0.86
		Radegran, 2016	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	123	31	25.2	60	7	11.7	RR	0.46	0.22-0.99
		Wieteska, 2016	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	46	15	32.6	66	8	12.1	RR	0.37	0.17-0.8
		Yoshimi, 2008	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	32			40					
		Inami, 2014	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	29			39					
		Ogino, 2006	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			88						
		Macchiarini, 2006	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2			30						
		Linder, 2006	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2			21						
		Mellenkjar, 2006	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			50						
		Rubens, 2007	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-2			116						
		Corasco, 2008	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			157						
		Mikus, 2008	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2			30						
		Saouti, 2008	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			72						
		Ishida, 2009	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2			23						
		Narayana Iyengar, 2010	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			41						
		Mayer, 2011	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2			386						
		van der Plas, 2011	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2			96						
		Ishida, 2012	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			77						
		Kunihara, 2011	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2			279						
		Maliyasena, 2012	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2			35						
		Madani, 2012	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			1000						
Morsolini, 2012	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2			347								
Yildizeli, 2013	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			49								
Camous I 2014	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2			207								
Taniguchi, 2014	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			24								
Gan, 2014	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2			155								
de Perrot, 2015	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			120								
Lopez Gude, 2015	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			106								
Nierlich, 2016	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			214								
Cannon, 2016	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1			880								
LW Sang, 2016	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2											
Wanden Eynden, 2016	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2			30								

研究コード	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	多変量解析での調整は未進行	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱	効果増大	対象介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	病院死亡n (%)	最近の病院死亡 (%)	1年生存率 (%)	3年生存率 (%)	5年生存率 (%)	10年生存率 (%)	対照群3年生存率 (%)
1 Condliffe 2008	手術適応外との比較	疑われる			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科的生存例との比較	イベン手術適応外の内科的生存例との比較										76			70	
2 Coronel 2014	手術適応外との比較	疑われる			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科的生存例との比較	イベン手術適応外の内科的生存例との比較	6 (18.8)								(6.3)	72	67	67		69
3 Delcroix 2016	手術適応外との比較	疑われる			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科的生存例との比較	イベン手術適応外の内科的生存例との比較										89			70	
4 Escribano-Subias 2016	手術適応外との比較	疑われる			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科的生存例との比較	イベン手術適応外の内科的生存例との比較										90.9			80.7	
5 Radegran 2016	手術適応外との比較	疑われる			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科的生存例との比較	イベン手術適応外の内科的生存例との比較										89			75	
6 Wieteska 2016	手術適応外との比較	疑われる			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科的生存例との比較	イベン手術適応外の内科的生存例との比較	6 (9.1)								(6.3)	90.9	87.3	83.3		67.4
7 Yoshimi 2008	手術適応外との比較	疑われる			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科的生存例との比較	6年生存率											中枢 mortality 92.3% 未相 5年生存率 77.6		中枢 mortality 50 未相 5年生存率 77.6	
8 Inami 2014	手術適応外との比較	疑われる			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科的生存例との比較	5年生存率	1 (2.6)									97.4		97.4		5年生存率 51
9 Ogino 2006	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行							生存率のみ	生存率	7 (8)								(4.8)		97.1	93.5		
10 Macchiarini 2006	単一群	同上			同上							長期生存記載なし	長期生存記載なし	1 (3)									記載なし	記載なし	記載なし		
11 Linder 2006	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行							長期生存記載なし	長期生存記載なし	1 (4.8)									記載なし	記載なし	記載なし		
12 Mellemkjaer 2006	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行							生存率のみ	生存率のみ	12 (24)								(9)			74		
13 Rubens 2007	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行							長期生存記載なし	長期生存記載なし	10 (9.4)									記載なし	記載なし	記載なし		
14 Corsico 2008	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行							生存率のみ	生存率のみ	18 (11)											84		
15 Mikus 2008	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行							長期生存記載なし	長期生存記載なし	2 (6.7)									記載なし	記載なし	記載なし		
16 Saouti 2008	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行							生存率のみ	生存率のみ	5 (6.9)								(2.9)	93.2	91.2	88.7		

添付資料1-2 CTEPH アウトカム評価表02

診療ガイドライン	対象	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
	介入	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
	対照	肺動脈内腔摘除術（PEA）
		内科治療

* バイアスリスク、非直感性
各ドメインの評価は“高(-2)、“中(疑い)(-1)、“低(0)”の3段階
またともに“高(-2)、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
* 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)、“中(+1)、“低(0)”の3段階
またともに“高(+2)、“中(+1)、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
* 各アウトカムごとに別記(主)と定める

[illegible]

研究コード	背景因子の差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果減弱の大きさ	まとめ	対象介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	介入群分子	介入群 (%)	介入群分母	mPA 術後 (mmHg)	mPA 術前 (mmHg)	対照群 mPA 治療前 (mmHg)	対照群 mPA 治療後 (mmHg)
1	Condliffe 2008	手術適応外との比較	疑われる	多量出血での真偽は未進行								手術適応外の内科例との比較	内科記載なし						48.2 ± 10.1*	26.8 ± 9.8*	49.1	
2	Coronel 2014	手術適応外との比較	疑われる	多量出血での真偽は未進行								手術適応外の内科例との比較							52 ± 13	26 ± 9 内科例に比して有意に改善	49 ± 11	47 ± 8
3	Delcroix 2016	手術適応外との比較	疑われる	多量出血での真偽は未進行								手術適応外の内科例との比較	後記載なし						48	45		
4	Escribano-Subias, 2016	手術適応外との比較	疑われる	多量出血での真偽は未進行								手術適応外の内科例との比較							48 ± 112.6	-21 ± 15.6 内科例に比して改善	44.5 ± 12.2	-1.1 ± 11.8
5	Radegran 2016	手術適応外との比較	疑われる	多量出血での真偽は未進行								手術適応外の内科例との比較	記載なし									
6	Wieteska 2016	手術適応外との比較	疑われる	多量出血での真偽は未進行								手術適応外の内科例との比較	内科後記載なし						49.9 ± 8.8*	24.6 ± 7.4*	51	
7	Yoshimi 2008	手術適応外との比較	疑われる	多量出血での真偽は未進行								手術適応外の内科例との比較	内科後記載なし						46.9 ± 10.8 中樞末梢 50.1 ± 11.2	21.0 ± 8.5* 31.1 ± 14.3*	44.0 ± 10.7 44.9 ± 9.4	
8	Inami 2014	手術適応外との比較	疑われる	多量出血での真偽は未進行								手術適応外の内科例との比較							52.4 ± 9.7	27.9*	38.4 ± 9.7	38.4 ± 9.7
9	Ogino 2006	単一群	疑われる	多量出血での真偽は未進行															45.2 ± 8.6	18.6 ± 7.3*		
10	Macchiarini 2006	単一群	同上	同上															57 ± 18	25 ± 7*		
11	Linder 2006	単一群	疑われる	多量出血での真偽は未進行															54.88 ± 9.42	22.28 ± 6.69*		
12	Mellenkjar 2006	単一群	疑われる	多量出血での真偽は未進行															50	37*		
13	Rubens 2007	単一群	疑われる	多量出血での真偽は未進行															47 ± 12	28 ± 10*		
14	Corstico 2008	単一群	疑われる	多量出血での真偽は未進行															47.6 ± 12.9	23.9 ± 10.9*		
15	Mikus 2008	単一群	疑われる	多量出血での真偽は未進行															48 ± 10	25.9*		
16	Saouti 2008	単一群	疑われる	多量出血での真偽は未進行															42 ± 11	22 ± 7*		

[illegible]

添付資料1-2 CTEPH アウトカム評価表03

診療ガイドライン	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
対象	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
介入	肺動脈内臓摘除術（PEA）
対照	内科治療

* バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/低い(-1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
**上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとも

アウトカム		肺血管抵抗の改善																					
個別研究		バイアスリスク*					上昇要因**					非直接性*					リスク人数 (アウトカム率)				効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例バイアス	その他	まとも	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母			
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	不適切なアウトカム間の差	不完全なフォロアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとも	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	
Condliffe 2008	コホート研究	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	128			236			
Coronel, 2014	コホート研究	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	48			32			
Delcroix, 2016	コホート研究	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	275			404			
Escobedo-Subias, 2016	コホート研究	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	269			122			
	コホート研究	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	123			60			
Wieteska, 2016	症例集積	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	46			66			
Yoshimi, 2008	症例集積	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	32			40			
Inami, 2014	症例集積	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	29			39			
Ogino, 2006	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				88			
Macchiarini, 2006	準 RCT	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1				30			
Linder, 2006	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				21			
Mellenkjaer, 2006	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				50			
Rubens, 2007	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				116			
Corsico, 2008	コホート研究	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				157			
Mikus, 2008	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				30			
Saouti, 2008	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2				72			
Ishida, 2009	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				23			
Narayana Iyengar, 2010	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				41			
Mayer, 2011	コホート研究	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				386			
van der Plas, 2011	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2				96			
Ishida, 2012	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				77			
Kunihara, 2011	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2				279			
Malvasena, 2012	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2				35			
Madani, 2012	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				1000			
Morsolini, 2012	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2				347			
Yildizeli, 2013	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				49			
Camous J 2014	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2				207			
Taniguchi, 2014	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				24			
Gan, 2014	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2				155			
de Perrot, 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2				120			
Lopez Gude, 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				106			
Nierlich, 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				214			
Cannon, 2016	コホート研究	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				880			
LW Sang, 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				38			
Wanden Eynden, 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1				30			

全肺血管抵抗 * 前値に対して有意差あり

研究コード	背景因子の差	不適切なアウナーフロー トカム測定	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まともな関係	量反応関係	効果減弱	効果の大きさ	まともな効果	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群 分子	(%)	介入群 分子	(%)	PVR 術前 (dyn.s.cm-5)	PVR 術後 (dyn.s.cm-5)	対照群 PVR 治療前 (dyn.s.cm-5)	対照群 PVR 治療後 (dyn.s.cm-5)
1 Condliffe, 2008	手術適応外との比較	疑われる	多変量解析での調整は未施行								手術適応外との比較	内科後記載なし		1028 ± 421*				1028 ± 421*	464 ± 215*	1098*	
2 Coronel, 2014	手術適応外との比較	疑われる	多変量解析での調整は未施行								手術適応外との比較			1020 ± 537*				1020 ± 537*	296 ± 171* 内科例に比して有意に改善	1078 ± 519	880 ± 407
3 Delcroix, 2016	手術適応外との比較	疑われる	多変量解析での調整は未施行								手術適応外との比較	後記載なし		728				728		676	
4 Escribano-Subias, 2016	手術適応外との比較	疑われる	多変量解析での調整は未施行								手術適応外との比較	後記載なし		8.6				8.6	-5.9 ± 4.3 内科例に比して有意に改善	8.3	-3.5 ± 4.6
5 Radegran, 2016	手術適応外との比較	疑われる	多変量解析での調整は未施行								手術適応外との比較	記載なし									
6 Wieteska, 2016	手術適応外との比較	疑われる	多変量解析での調整は未施行								手術適応外との比較	内科後記載なし		752 ± 242.5*				752 ± 242.5*	176 ± 128*	770.5	
7 Yoshimi, 2008	手術適応外との比較	疑われる	多変量解析での調整は未施行								手術適応外との比較	内科後記載なし		中根904 ± 367 末梢972 ± 310				中根904 ± 367 末梢972 ± 310	259 ± 188* 515 ± 417*	734 ± 377 868 ± 453	
8 Inami, 2014	手術適応外との比較	疑われる	多変量解析での調整は未施行								手術適応外との比較			17.6 ± 7.6* (WU)				17.6 ± 7.6* (WU)	7.5*	12.7 ± 8.1* (WU)	9.3 ± 7.7*
9 Ogino, 2006	単一群	疑われる	多変量解析での調整は未施行											1028 ± 400				1028 ± 400	320 ± 215*		
10 Macchiarini, 2006	単一群	同上	同上											1110 ± 192				1110 ± 192	279 ± 98*		
11 Linder, 2006	単一群	疑われる	多変量解析での調整は未施行											970 ± 302				970 ± 302	150 ± 86*		
12 Mellemkjaer, 2006	単一群	疑われる	多変量解析での調整は未施行											819				819	373*		
13 Rubens, 2007	単一群	疑われる	多変量解析での調整は未施行											810 ± 443				810 ± 443	215 ± 139*		
14 Corsico, 2008	単一群	疑われる	多変量解析での調整は未施行											1140 ± 517				1140 ± 517	327 ± 238*		
15 Mikus, 2008	単一群	疑われる	多変量解析での調整は未施行											791 ± 278				791 ± 278	280.11*		
16 Saouti, 2008	単一群	疑われる	多変量解析での調整は未施行									後の記載なし		572 ± 313				572 ± 313			

添付資料1-2 CTEPH アウトカム評価表04

診療ガイドライン	慢性血栓性肺高血圧症
対象	慢性血栓性肺高血圧症
介入	肺動脈内臓摘除術 (PEA)
対照	内科治療

* バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/低い(-1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
**上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		6分間歩行距離の改善																				
個別研究	研究コード	バイアスリスク*					上昇要因**					非直接性*				リスク人数 (アウトカム率)				効果指標 (種類)	信頼区間	
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとも	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母			介入群 分子
研究デザイン	コホート研究	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	128		236			
	コホート研究	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	48		32			
	コホート研究	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	275		404			
	コホート研究	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	269		122			
	コホート研究	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	123		60			
	症例集積	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	46		66			
	症例集積	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	32		40			
	症例集積	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	29		39			
	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	88		88			
	準 RCT	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2		30		30		
	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	21		21			
	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	50		50			
	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	116		116			
	コホート研究	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	157		157			
	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	30		30			
	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	72		72			
	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	23		23			
	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	41		41			
	コホート研究	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	386		386			
	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	96		96			
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	77		77				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	279		279				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	35		35				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	1000		1000				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	347		347				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	49		49				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	207		207				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	24		24				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	155		155				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	120		120				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	106		106				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	214		214				
コホート研究	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	880		880				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	38		38				
症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	30		30				

* 前値に対して有意差あり

研究コード	背景因子の産子	ケアの産子	不適切なアウトカム測定	不安全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まともな関係	量反応関係	効果減弱	効果の大きさ	まともな対象介入	対照介入	アウトカム	まとも	対照群 分子	(%)	介入群 分子	(%)	6 MWD 術前 (m)	6 MWD 術後 (m)	対照群 6 MWD 術前 (m)	対照群 6 MWD 術後 (m)
1 Condillie, 2008	手術適応外との比較	手術適応外との比較			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較							275 ± 125*	380 ± 103* + 105		+ 35.5*
2 Coronei, 2014	手術適応外との比較	手術適応外との比較			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較							397 ± 114	473 ± 111 内科例に比して有意に改善	325 ± 122	333 ± 110
3 Delcroix, 2016	手術適応外との比較	手術適応外との比較			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較	後記載なし						340		315	
4 Escribano-Subias, 2016	手術適応外との比較	手術適応外との比較			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較								+ 96.5 ± 102.4 内科例に比して有意に改善		+ 28.1 ± 92.4
5 Radegran, 2016	手術適応外との比較	手術適応外との比較			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較	記載なし									
6 Wieteska, 2016	手術適応外との比較	手術適応外との比較			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較							353.6 ± 133.7	+ 121*	770.5	No change
7 Yoshimi, 2008	手術適応外との比較	手術適応外との比較			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較	記載なし									
8 Inami, 2014	手術適応外との比較	手術適応外との比較			多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較	内科後記載なし						326 ± 116	353 ± 93	406 ± 103	
9 Ogino, 2006	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行								記載なし									
10 Maccharini, 2006	単一群	同上			同上								記載なし									
11 Linder, 2006	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行														309.5	443*		
12 Mellemkjar, 2006	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行								記載なし									
13 Rubens, 2007	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行								記載なし									
14 Corsico, 2008	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行								後の記載なし						283 ± 129			
15 Mikus, 2008	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行														371.1 ± 108.9	483 ± 114.1*		
16 Sauti, 2008	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未進行														359 ± 124	518 ± 11*		

[illegible]

添付資料1-2 CTEPH アウトカム評価表05

診療ガイドライン	慢性血栓性肺高血圧症
対象	慢性血栓性肺高血圧症
介入	肺動脈内脈摘除術 (PEA)
対照	内科治療 (一部手術)

* バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		QOLの改善		バイアスリスク*					上昇要因**				非直接性*				リスク人数 (アウトカム率)				効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	バイアスリスク*		その他のバイアス	量反応関係	効果減弱	交絡	大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	対照群 分母	対照群 分子	介入群 分母	介入群 分子	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間
					不適切な アウトカム 測定	不十分な フォロー アップ																	
Condliffe 2008	コホート研究	-1	-1	0	0	0	その他 ハイラス	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	128		236				
Coronel, 2014	コホート研究	-1	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	48		32				
Delecroix, 2016	コホート研究	-1	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2		275	404				
Escobedo-Suhias, 2016	コホート研究	-1	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	269		122				
Radegran, 2016	コホート研究	-1	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	123		60				
Wieteska, 2016	症例集積	-1	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	46		66				
Yoshimi, 2008	症例集積	-1	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	32		40				
Inami, 2014	症例集積	-1	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	29		39				
Ogino, 2006	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	88		88				
Macchiarini, 2006	RCT	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		30					
Linder, 2006	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		21					
Mellemkjær, 2006	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2		50					
Rubens, 2007	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2		116					
Corstco, 2008	コホート研究	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		157					
Mikus, 2008	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		30					
Saouti, 2008	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		72					
Ishida, 2009	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		23					
Narayana Iyengar, 2010	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2		41					
Mayer, 2011	コホート研究	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2		386					
van der Plas, 2011	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		96					
Ishida, 2012	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		77					
Kunihara, 2011	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2		279					
Malyasena, 2012	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		35					
Madani, 2012	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2		1000					
Morsolini 2012	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2		347					
Yildizeli, 2013	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		49					
Camous 1 2014	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2		207					
Taniguchi, 2014	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		24					
Gan, 2014	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2		155					
de Perrot, 2015	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		120					
Lopez Gutie, 2015	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		106					
Nierlich, 2016	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		214					
Cannon, 2016	コホート研究	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		880					
LW Sang, 2016	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		38					
Wanden Eynden, 2016	症例集積	-2	-1	0	0	0	不十分 な交絡 の調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1		30					

* 前値に対して有意差あり

研究コード	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全な交絡の調整	その他のバイアス	まともな関係	量反応関係	効果減弱	効果減弱の大きさ	まともな対象介入	対照	アウトカム	まともな対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	(%)	WHO-FC術前	FC術後	FC III/IV術前 (%)	FC III/IV術後 (%)	対照群FC III/IV術前 (%)	対照群FC III/IV術後 (%)
1 Condiliffe, 2008	手術適応外との比較	疑われる		多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較	内科後記載なし							88	12*	84		
2 Coronel, 2014	手術適応外との比較	疑われる		多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較								72	0	77	59	
3 Delcroix, 2016	手術適応外との比較	疑われる		多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較	後記載なし							81		82		
4 Escribano-Subias, 2016	手術適応外との比較	疑われる		多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較								82	70%改善 内科例に 比して有意に改善		39%改善	
5 Radegran, 2016	手術適応外との比較	疑われる		多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較	記載なし											
6 Wieteska, 2016	手術適応外との比較	疑われる		多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較							11/40/15	83.3	7	57	66	
7 Yoshimi, 2008	手術適応外との比較	疑われる		多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較	後記載なし							中核 80.5 末梢 85.7	12.5 36			
8 Inami, 2014	手術適応外との比較	疑われる		多変量解析での調整は未進行							手術適応外の内科例との比較	後記載なし						0/2/29/8	95				
9 Ogino, 2006	単一群	疑われる		多変量解析での調整は未進行														0/0/51/37/46/24/1/0	100	1.4			
10 Macchiarini, 2006	単一群	同上		同上															100%	0			
11 Linder, 2006	単一群	疑われる		多変量解析での調整は未進行															100	0			
12 Mellemkjar, 2006	単一群	疑われる		多変量解析での調整は未進行															100	21			
13 Rubens, 2007	単一群	疑われる		多変量解析での調整は未進行								記載なし											
14 Corsico, 2008	単一群	疑われる		多変量解析での調整は未進行														0/5/62/90	97*	12*			
15 Mikus, 2008	単一群	疑われる		多変量解析での調整は未進行															100	0			
16 Saouti, 2008	単一群	疑われる		多変量解析での調整は未進行														0/3/78/19	改善群が多い*				

添付資料1-2 CTEPH アウトカム評価表06

診療ガイドライン		慢性血栓性肺高血圧症																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
対象	慢性血栓性肺高血圧症																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
介入	肺動脈内血栓摘除術（PEA）																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
対照	内科治療																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
アウトカム		有害事象																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
個別研究	バイアスリスク*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不適切なフォローアップ	その他のバイアス																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
		その他のバイアス	その他のバイアス	その他のバイアス	その他のバイアス	その他のバイアス																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Condliffe, 2008	コホート研究	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0</

* バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

研究コード	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	量反応関係	効果減弱のリスク	まとめ	対象介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	(%)	介入群分子	(%)
1 Condiffe, 2008	手術適応外との比較	疑われる			多量解析での調整は未施行						手術適応外の内科例との比較	記載なし					
2 Coronel, 2014	手術適応外との比較	疑われる			多量解析での調整は未施行						手術適応外の内科例との比較						
3 Delcroix, 2016	手術適応外との比較	疑われる			多量解析での調整は未施行						手術適応外の内科例との比較	記載なし					
4 Escribano-Subias, 2016	手術適応外との比較	疑われる			多量解析での調整は未施行						手術適応外の内科例との比較	記載なし					
5 Radegran, 2016	手術適応外との比較	疑われる			多量解析での調整は未施行						手術適応外の内科例との比較	記載なし					
6 Wieteska, 2016	手術適応外との比較	疑われる			多量解析での調整は未施行						手術適応外の内科例との比較						
7 Yoshimi, 2008	手術適応外との比較	疑われる			多量解析での調整は未施行						手術適応外の内科例との比較	記載なし					
8 Inami, 2014	手術適応外との比較	疑われる			多量解析での調整は未施行						手術適応外の内科例との比較						
9 Ogino, 2006	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
10 Macchiarini, 2006	単一群	同上			同上												
11 Linder, 2006	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
12 Mellemkjar, 2006	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行							記載なし					
13 Rubens, 2007	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
14 Corsico, 2008	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
15 Mikus, 2008	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
16 Saouti, 2008	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
17 Ishida, 2009	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
18 Narayana Iyengar, 2010	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
19 Mayer, 2011	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
20 van der Plas, 2011	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
21 Ishida, 2012	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行							記載なし					
22 Kunihara, 2011	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
23 Malyasena, 2012	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
24 Madani, 2012	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行							記載なし					
25 Morsolini, 2012	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
26 Yildizeli, 2013	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
27 Camous J, 2014	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												
28 Taniguchi, 2014	単一群	疑われる			多量解析での調整は未施行												

[illegible]

	病院死亡 n (%)	最近の 病院死亡 (%)	遺残 肺高血圧 n (%)	遺残肺高血圧定義	脳合併症 n (%)	脳合併症恒久 n (%)	肺水腫 n (%)	肺出血 n (%)	呼吸不全 n (%)	気管切開 n (%)	ECMO n (%)	ECMO 離脱 n (%)	心嚢液貯留 n (%)	再開胸止血術 n (%)
1	1 (16)													
2	6 (18.8)	(6.3)	10 (33)				8 (25.8)		8					5 (16.1)
3	3 (5.4)													
4	4 (3.3)													
5														
6	6 (9.1)	(6.3)	4 (6.1)	PVR>400 dyn.s.cm-5 or PVR 低下50%未満										
7	7 (25.5)													
8	1 (2.6)													
9	7 (8)	(4.8)	10 (11.4)		6 (6.8)		5 (12.8)	3 (7.7)						
10	1 (3)				3 (10)			6 (6.8)		7 (8)	8 (9.1)	38%	5 (5.7)	4 (4.5)
11	1 (4.8)				2 (9.5)		4 (19)	2 (9.5)					7 (33)	
12	12 (24)	(9)												
13	10 (9.4)		16 (13.7)	PVR>500 dyn.s.cm-5 PVR>500 dyn.s.cm-5	(4)	(1)	(3)				3 (2.8)		(18)	
14	18 (11)		(24)											
15	2 (6.7)													
16	5 (6.9)	(2.9)			4 (5.5)	1 (1.5)	7 (10)		4 (5.5)		2 (6.7)	(100)		2 (6.7)
17	1 (4.3)		6 (26)	mPAP>30 mmHg									11 (15)	
18	5 (12.2)						2 (5.6)	2 (5.6)		2 (8.7)	1 (4.3)	(100)		
19	18 (4.7)	(17)			(11.2)	(0.7)	(9.6)			5 (13.8)	3 (7.3)	(33)		
20	10 (10.4)		30 (31)	mPAP>25 mmHg							3 (3.1)		(3.1)	(10.2)
21	11 (14.3)													
22	31 (11.1)	(6.7)	(34)	PVR>400 dyn.s.cm-5術後 2 日			2 (0.7)	1 (0.3)			0			
23	4 (11.4)		1 (2.8)				6 (17)	1 (2.9)	6 (17)				2 (5.7)	
24	52 (5.2)	(2.2)												
25	35 (10.0)	(6.8)	31 (8.9)		39 (11.2)	6 (1.7)	31 (8.9)			24 (6.9)				
26	7 (14.2)				3 (6)		8 (16.3)	1 (2)			6 (12.2)	(50)		3 (6)
27	8 (3.9)				50 (24)	4 (3.7)		7 (3.4)			7 (3.4)			
28	2 (8.3)		4 (16.7)		2 (8.3)				3 (12.5)					1 (4.2)
29	5 (3.2)										6 (3.8)			
30	5 (4.1)		(37.5)	mPAP>25 mmHg										
31	7 (6.6)	(4.8)	14 (13.2)	PVR>400 dyn.s.cm-5			21 (20)	4 (4)			5 (5)			6 (6)
32	14 (6.5)										28 (13)	(67)		
33	92 (10.5)	(2.4)												
34	3 (7.9)						17 (44.7)		5 (13.2)				3 (7.9)	5 (13.2)
35	3 (10)						1 (3.3)				0			
	3-24	2.2-9	6-38		6-24	0-4	3-45	0-10	5-17	7-14	0-13	50-100	4-8	4-16

CQ2 手術適応のない、または術後残存、再発 CTEPH 患者において、バルーン肺動脈拡張術 (balloon pulmonary angioplasty: BPA) を行うことは推奨されるか？

推奨

手術適応のない、または術後肺高血圧症が残存する、または再発 CTEPH における BPA は、手術適応の無い内科治療例に比して、肺血行動態や、6 分間歩行距離を改善し、予後を改善する。さらに、その早期死亡率は 0～14% と手術例と同等以下であり、本手技に熟練した医師、および外科医を含む多領域チームのもと、専門施設において、リスク、ベネフィットを勘案した上で推奨できる。(GRADE 2C, 推奨の強さ 弱い推奨)／エビデンスの確信性「低い」)

付帯事項

BPA と内科治療との予後、血行動態を比較した RCT は存在しないが、複数の後ろ向き研究によって BPA の有効性が示されている。しかしながら、BPA に関する成績は、すべて熟練した専門施設からの成績であり、専門施設以外からの成績は明らかでない。その治療の歴史は短く、その長期予後は必ずしも明らかとはいえない。

1. 背景、この問題の優先度

手術適応のない、または術後残存肺高血圧症あり、または再発 CTEPH 患者に対して、BPA が行われるが、BAP を施行しない場合や肺動脈内膜摘除術 (pulmonary endarterectomy: PEA) を施行した場合と比較して、予後、肺動脈圧、肺血管抵抗、QOL などの観点から、その効果について明らかにし、さらに BPA 自体の効果と有害事象を明らかにする必要がある。

なお、再発 CTEPH の定義は、PEA 術後に肺高血圧症の状態から離脱、その後抗凝固薬を含む最大限と考えられる内科的治療を継続しても、肺高血圧症が再発した場合を指す。

2. 解説

2.1 検索と統合

前述したように、PICO から抽出された検索語により、1966 年 1 月～2017 年 2 月 15 日の間に発表された英語の原著論文を MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) を用いてキーワード検索した (7. 文献検索式と文献選択参照)。文献検索の流れは、GRADE 方式による PRISMA フロー図にまとめた (添付資料 2-1)。検索の結果、PubMed および医中誌で CQ に関連する 93 件が抽出され、さらに、検索式外として、2 件 (引用文献 14, 15) を引用した。結果、CQ にマッチした RCT は認めなかったが、13 件を質的統合に、3 件を量的統合に加えた。

2.2 エビデンスの評価

CTEPH 患者に対する BPA の有効性について、内科治療例や手術例と肺血行動態の変化や、予後を比較した RCT は存在せず、後ろ向き研究による予後比較、肺血行動態、6 分間歩行距離、WHO

機能分類の変化を比較した検討のみである^{2,4,5)}(添付資料2-2 01-05)。単一施設内の比較ではあるが、BPA 例の2年生存率は、内科治療例(抗凝固療法とリオシグアト以外の肺血管拡張薬を一部使用)に比して、良好である^{2,5)}。海外の報告によると、内科治療例の3年生存率は70%とされており¹⁴⁾、BPAの早期死亡0~14%(添付資料2-2 01)、長期経過をみた日本のステートメントで12/308(3.9%)は、良好といえる¹⁵⁾。また、いずれの研究においても、平均肺動脈圧 36~56 mmHg から 21~36 mmHg、肺血管抵抗 8.4~12 WU から 2.7~6.1 WU、6分間歩行距離 191~405 m から 359~501 m といずれも著明に改善し、WHO 機能分類の改善も得られている(添付資料2-2 02-05)。

合併症は、今回の検討では、報告の定義が一定でなくばらつきが多かったが(添付資料2-2 06)、日本循環器学会のステートメントでは、治療回数1,397回中511回にみられ、肺障害251、血痰197、肺動脈穿孔41、肺動脈解離6、気胸4、血圧低下3、肺動脈破裂1と報告されている¹⁵⁾。また、術者の熟練や手技の工夫により合併症の頻度が低下することが示唆されている。さらに、ring-like stenosis, web等の画像所見を呈する場合には、成功率が高く合併症が低いことも報告されている¹²⁾。

BPA 例は、術後残存肺高血圧症例に対しても有効であることが報告されている¹³⁾。BPAの適応となる症例は、手術適用でない症例を原則とするものの、手術適用とBPA適用境界領域の症例が存在する。BPAの予後は手術例と同等で、改善度も手術例に匹敵し、リスクが低い可能性がある。しかしながら、多数回の手技を必要とする。また、これらBPAに関する成績は、すべて熟練した専門施設からのデータである。その適応は、BPAに熟練した医師、PEA実施経験がある外科医を含むCTEPH治療経験のある医師チームのもと、専門施設において、リスクベネフィットを勘案し判断されるべきである¹⁵⁾。

3. 推奨作成のためのパネル会議

3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

CTEPHにおけるBPA例と内科治療例および手術(PEA)例との予後、血行動態を比較したRCTは存在しなかったが、内科治療例と比較した予後改善は明らかで、血行動態、6分間歩行距離、QOLの改善に対する確信性は高い。一方、手技関連死亡、合併症、侵襲など有害作用があり、BPAを許容するか否かの価値観にばらつきがある。BPA施行には高額な費用を要するが、職場復帰の可能性はある。BPAの効果は明らかであるが、治療の歴史は短く、その長期予後は必ずしも明らかとはいえないため、弱い推奨とした。

3.2 利益と害のバランスはどうか？

BPAにより、長期予後、肺血行動態、6分間歩行距離、QOLの改善など、望ましい効果が認められるが、手技関連死亡、合併症、手術など有害作用の出現を認める。利益が害を上回る患者でBPAが施行される。習熟した術者の場合、利益が害を上まわる。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

CTEPHの治療目標は、予後改善、肺血行動態・運動耐容能・QOLの改善であるが、BPAのリスクを容認できない等、価値観と希望にばらつきを認める。一方、肺動脈内膜摘除術(PEA)よりリ

スクが低い可能性がある。

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

CTEPH で BPA が成功した場合、職場復帰等の可能性があり、手技のコストに勝る可能性がある。

3.5 推奨のグレーディング

手術適応のない、または術後肺高血圧症が残存する、または再発 CTEPH 患者において、バルーン肺動脈拡張術（BPA）は、手術適応外の内科治療例と比較した RCT は存在しないが、後ろ向き研究で、肺血行動態や 6 分間歩行距離を改善し、予後を改善する。手技関連合併症を認めるものの、その早期死亡率は 0～14% と手術例と同等以下であり、本手技に熟練した医師、および外科医を含む多領域チームのもと、専門施設において、リスク、ベネフィットを勘案した上で行うという条件をつけた上で、推奨できる。患者代表より有効な治療であり、強い推奨でも良いのではとの意見もあった。しかしながら、その歴史が短く、遠隔予後が明らかではないため、弱い推奨とすることに全会一致で決定した。（GRADE 2C、推奨の強さ 弱い推奨）／エビデンスの確信性「低い」

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

2018年度肺高血圧症治療ガイドライン（日本循環器学会、日本肺高血圧・肺循環学会 監修）¹⁶⁾では「肺血管病変に対する治療においては、第一に肺高血圧症を解消して右心不全の発生を防ぎ、生命予後を改善すること、第二に換気血流不均衡を是正して酸素化を改善し、息切れなどの自覚症状を改善することを目指す。現在本邦においては、内科治療（血管拡張療法）・外科治療・カテーテル治療が選択可能であるが、現時点で上記の二点を達成し得る治療、すなわち根治性が証明されている治療は外科的血栓内膜摘除術のみである。最初に血栓内膜摘除術の適応を検討し、適応がない場合、または血栓内膜摘除術後に肺高血圧が遺残する場合には、カテーテル治療の適応を検討することが妥当である。カテーテル治療の適応とならない場合には血管拡張療法を施行し、重篤な状態が持続するようであれば肺移植を検討する」と記載されている。

5. 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドラインの適用により、CTEPH 患者における BPA が、本手技に熟練した医師、および外科医を含む多領域チームのもと、専門施設において、リスク、ベネフィットを勘案した上で行う場合有効で、治療が普及することが期待される。さらに指定難病としてその登録数の増加および BPA 施行数の増加が見込まれるが、不慣れな医師、施設における施行で合併症や死亡例が増えないかモニタリングする必要がある。本ガイドラインのモニタリング基準として、今後は日本におけるレジストリーによりその効果を検証していく必要がある（2017年度末から日本循環器学会にて、CTEPH に対する BPA の有効性と安全性に関する多施設レジストリー研究：AMED 研究開発代表者小川久雄（国立循環器病研究センター）が開始された）。

6. 今後の研究の可能性

1) 手術適応のない、または2) 術後残存肺高血圧症あり、または3) 再発 CTEPH 患者において、BPA は後ろ向き研究ではあるが、肺血行動態や、6 分間歩行距離を改善し、予後を改善する。今後、肺血管拡張薬との効果を比較した RCT、肺血管拡張薬に BPA 併用の有無による RCT、前向きレジストリーで効果を検証する必要がある。外科手術で到達可能病変を有するが、BPA を行なった症例の成績、BPA 治療で十分な改善が得られない症例の解析、その病態や原因の解明が期待される。

7. 文献検索式と文献選択

データベース検索結果 (GRADE)

タイトル: CTEPH
CQ1 非手術適応または術後残存、再発 CTEPH において、BPA を行うことは推奨されるか?
データベース: (1) Pubmed/Medline (2005-2017), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) (2) 検索式外 statement 1 件 + Original research 1 件 伊藤浩, 他. 慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント (JCS2014). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf Delcroix M, et al. Circulation. 2016; 133: 859-71.
日付: 2017/2/15
検索者: TK/NT

[Cochrane Review]

#	検索式	文献数
1	"balloon pulmonary angioplasty" or "percutaneous transluminal pulmonary angioplasty"	0

[Pubmed]

#	検索式	文献数
4	#3 and (randomized controlled trial)	1
3	#1 and #2	113
2	"balloon pulmonary angioplasty" or "percutaneous transluminal pulmonary angioplasty"	128
1	"chronic thromboembolic pulmonary hypertension" or "chronic pulmonary embolism" or "chronic pulmonary thromboembolism" or "chronic thromboembolic pulmonary hypertension"	1683

#	検索式	文献数
3	#1 and #2 not case report filer English	90
2	"balloon pulmonary angioplasty" or "percutaneous transluminal pulmonary angioplasty"	128
1	"chronic thromboembolic pulmonary hypertension" or "chronic pulmonary embolism" or "chronic pulmonary thromboembolism" or "chronic thromboembolic pulmonary hypertension"	1683

[医中誌]

#	検索式	文献数
2	#2 and (LA=日本語, 英語 (PT=症例報告除く) AND (PT=原著論文))	3
1	バルーン肺動脈拡張術 or バルーン肺動脈形成術 or “balloon pulmonary angioplasty” or “percutaneous transluminal”	142

(医中誌 6 件は、英文抄録ないため、除外)

8. 本 CQ で対象にした RCT 論文

RCT 論文なし。以下の 1-13 で定性解析（うち 2, 4, 5 で定量解析）

1. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 103: 10-3.
2. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485-8.
3. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013; 99: 1415-20.
4. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EuroIntervention*. 2014; 10: 518-25.
5. Inami T, Kataoka M, Ando M, et al. A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *PLoS One*. 2014; 9: e94587.
6. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 1297-306.
7. Fukui S, Ogo T, Goto Y, et al. Exercise intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2015; 180: 66-8.
8. Velázquez Martín M, Albarrán González-Trevilla A, Alonso Charterina S, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Preliminary experience in Spain in a series of 7 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015; 68: 535-7.
9. Kimura M, Kohno T, Kawakami T, et al. Balloon pulmonary angioplasty attenuates ongoing myocardial damage in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2016; 207: 387-9.
10. Roik M, Wretowski D, Łabyk A, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology—Multimodal approach to treated lesions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension—Technique,

- safety and efficacy of 50 consecutive angioplasties. Int J Cardiol. 2016; 203: 228–35.
11. Sato H, Ota H, Sugimura K, et al. Balloon pulmonary angioplasty improves biventricular functions and pulmonary flow in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J 2016; 80: 1470–7.
 12. Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, et al. Novel angiographic classification of each vascular lesion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension based on selective angiogram and results of balloon pulmonary angioplasty. Circ Cardiovasc Interv 2016; 9: pii: e003318.
 13. Shimura N, Kataoka M, Inami T, et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. Int J Cardiol. 2015; 183: 138–42.

参考にした論文

14. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. Circulation. 2016; 133: 859–71. (BPA は含まないが、内科治療と外科治療の予後を比較したもっとも大規模な研究)
15. 伊藤浩, 他. 慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント (JCS2014). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf (適応について記載)
16. 日本循環器学会2018合同研究班 肺高血圧症治療ガイドライン (2018年改訂版)

エビデンスプロファイル

質の評価（Quality assessment）							結果の要約 (Summary of findings: SoF)				質	重要性
研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の 要因	参加者数		効果			
							介入	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
アウトカム 1 死亡率の低下												
2	Non RCT	深刻	なし	なし	深刻	ありそう	80	68 内科例	NA	NA	⊕⊕⊕○ 中	重大
2	Non RCT	深刻	非常に深刻	非常に深刻	深刻	深刻	97	63 手術例	NA	NA	⊕⊕○○ 低	重大
10	Non RCT	深刻	なし	なし	深刻	ありそう	384	NA	NA	NA	⊕⊕⊕○ 中	重大
アウトカム 2 肺動脈圧の改善												
2	Non RCT	深刻	なし	なし	深刻	ありそう	80	68 内科例	NA	NA	⊕⊕○○ 低	重大
2	Non RCT	深刻	なし	非常に深刻	深刻	深刻	97	63 手術例	NA	NA	⊕⊕○○ 低	重大
10	Non RCT	深刻	なし	なし	深刻	ありそう	384	NA	NA	NA	⊕⊕⊕○ 中	重大
アウトカム 3 肺血管抵抗の改善												
2	Non RCT	深刻	なし	なし	深刻	ありそう	80	68 内科例	NA	NA	⊕⊕○○ 低	重大

2	Non RCT	深刻	なし	非常に深刻	深刻	深刻	97	63 手術例	NA	NA	⊕⊕○○ 低	重大
10	Non RCT	深刻	なし	なし	深刻	ありそう	384	NA	NA	NA	⊕⊕⊕○ 中	重大
アウトカム4 6分間歩行距離の改善												
1	Non RCT	非常に深刻	なし	なし	非常に深刻	ありそう	12	39 内科例	NA	NA	⊕⊕○○ 低	重大
1	Non RCT	非常に深刻	なし	なし	非常に深刻	ありそう	45	11 手術例	NA	NA	⊕⊕○○ 低	重大
7	Non RCT	深刻	なし	なし	深刻	ありそう	311	NA	NA	NA	⊕⊕⊕○ 中	重大
アウトカム5 QOLの改善												
1	Non RCT	深刻	深刻	非常に深刻	深刻	ありそう	12	12 内科例	NA	NA	⊕⊕○○ 低	重大
2	Non RCT	深刻	深刻	非常に深刻	深刻	ありそう	97	63 PEA例	NA	NA	⊕⊕○○ 低	重大
7	Non RCT	深刻	なし	なし	深刻	ありそう	206	NA	NA	NA	⊕⊕⊕○ 中	重大
アウトカム6 有害作用の出現												
12	Non RCT	深刻	なし	なし	深刻	ありそう	468	NA	NA	NA	⊕⊕⊕○ 中	重大

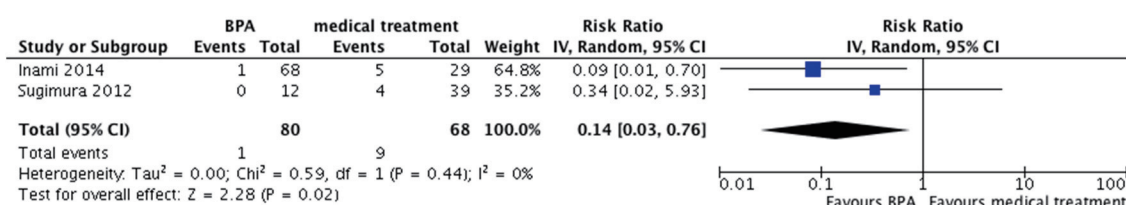
推奨のための決断テーブル (Evidence-to-Decision)

推奨に関連する価値観と希望（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）		
CTEPHの治療において、BPAは、予後改善、肺血行動態、6分間歩行距離、QOLの改善には高い価値観が置かれ、これらに確信が持てる。また、望ましくないアウトカムである手技関連死亡、合併症、侵襲など有害作用を回避することにも高い価値観がおかれ、利益と害の価値観にばらつきが存在する。また、手術より、侵襲は少ないが多数回の手技を必要とすることにも高い価値観がおかれる。利益が害を上回る患者でBPAが施行されるべきである。		
重大なアウトカム全般にわたる全体的なエビデンスの質		
CTEPHにおけるBPA例と内科治療例や手術例との予後、血行動態を比較したRCTはないが、内科治療例と比較した予後改善は明らかで、血行動態、6分間歩行距離、QOLの改善に対する確信性は高い。一方、手技関連死亡、合併症、侵襲など有害作用があり、BPAを許容するか否か価値観にばらつきがある。高額な費用を要するが、職場復帰の可能性ある。しかしながら、その歴史が短く、遠隔予後が明らかではないため、弱い推奨とした。		
推奨の強さの判定（以下の4項目について判定し、その説明を記載する）		
推奨の強さに関する要因	判 定	説 明
高いまたは中等度の質のエビデンス (「高」または「中」の質のエビデンスはあるか?) 全体的なエビデンスの質が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。 エビデンスの質が低いほど、条件付き／弱い推奨の可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	RCTが存在しない。内科治療例の予後は不良とされている。
利益と害・負担のバランスに関する確実性 (利益が害や負担を上回るあるいは下回ることに確信があるか?) 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨の強さが強くなる可能性が高い。正味の利益が大きければ大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	BPAにより、長期予後、肺血行動態、6分間歩行距離、QOLの改善など、望ましい効果が認められるが、手技関連死亡、合併症、手術など有害作用の出現を認める。利益が害を上回る患者でBPAが施行される。習熟した術者の場合、利益が害を上まわる。

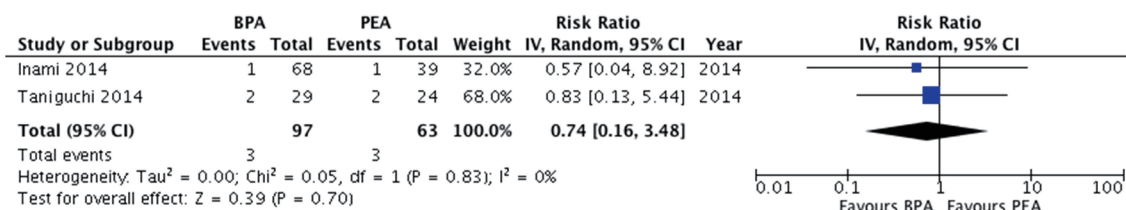
価値観と希望 (想定された価値観について確信があるか、また標的集団において類似しているか?) 価値観と希望にばらつきが少ないほど、または確実性が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	CTEPH の治療目標は、予後改善、肺血行動態、運動耐容能、QOLの改善であるが、BPA のリスクを容認できない、等価値観と希望にばらつきを認める。一方、PEA よりリスクが低い可能性がある。
資源の影響 (消費される資源は期待される利益に見合うか?) 介入のコストが低ければ低いほど、すなわち消費される資源が少ないほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	CTEPH でBPA が成功した場合、職場復帰等の可能性があり、手技のコストに勝る可能性がある。

アウトカム 1 死亡率の低下 (2 年死亡)

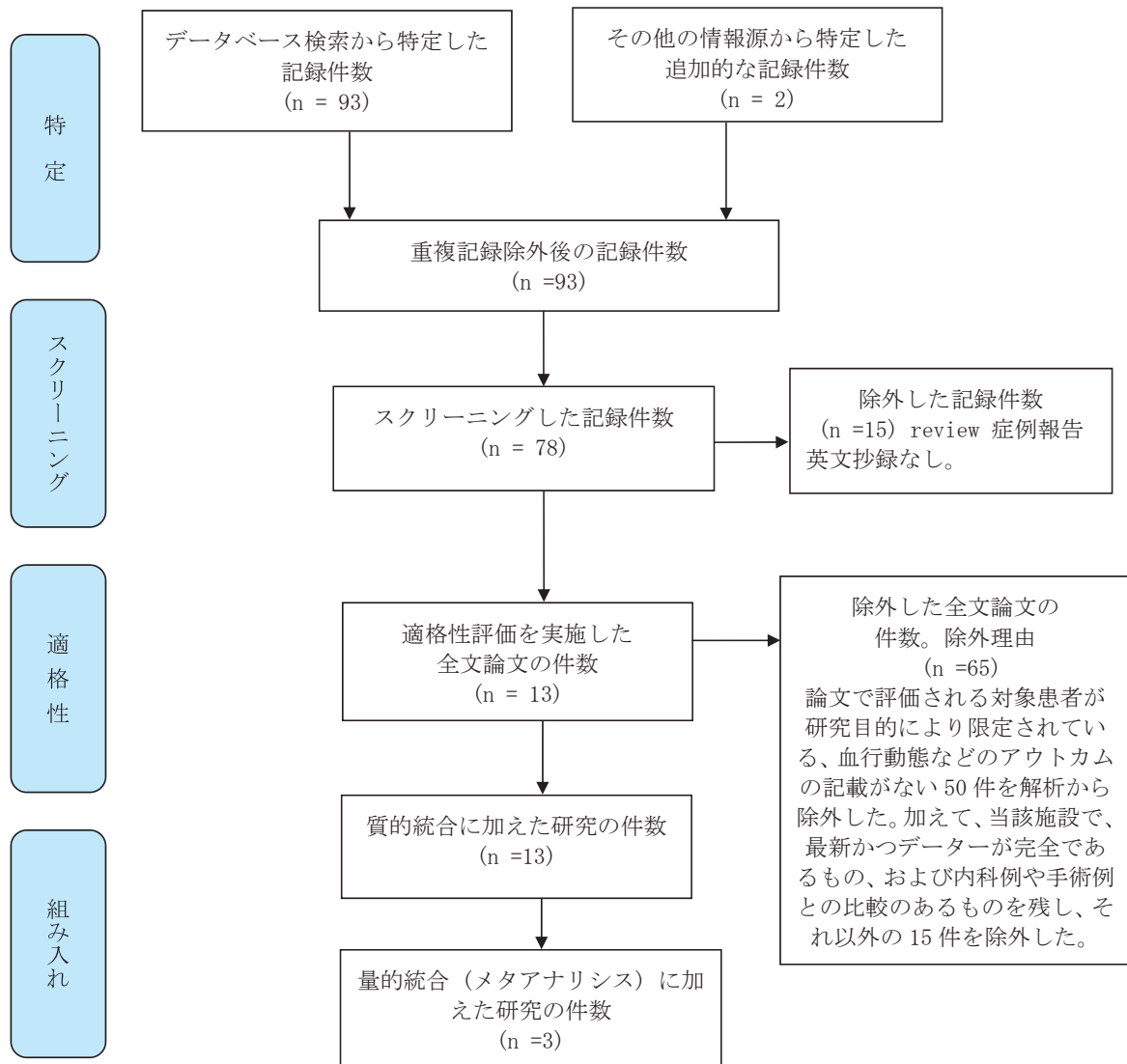
内科治療例との比較



手術例との比較



添付資料2-1 PRISMA フロー図 (GRADE)



添付資料2-2 CTEPH アウトカム評価表01

診療ガイドライン	慢性血栓性肺高血圧症
対象	非手術適応慢性血栓性肺高血圧症状状
介入	バルーン肺動脈拡張術 (BPA)
対照	内科治療 (一部手術)

* バイアスリスク、非直接性
各トメインの評価は、“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)” の3段階
まともは “高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)” の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は “高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)” の3段階
まともは “高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)” の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとも

アウトカム		死亡率の低下																						
個別研究		バイアスリスク*					上昇要因**			非直接性*				リスク人数 (アウトカム率)					効果指標 (値)	信頼区間				
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母			介入群分子	(%)		
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	アウトカム測定	不完全なフォローアップ	その他のバイアスの調整	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (値)	信頼区間	
		Feinstein 2001	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0		0	0	NA	NA	18	2	11.1% 5.6%	NA	NA	
		Sugimura 2012	症例対照研究	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	39	4	10.26%	12	0	0.0%	RR	0.44
		Andersen 2013	コホート研究	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	NA	20	2	10.0%	NA	NA	
		Taniguchi 2014	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	24	2	8.30%	29	1	6.9% 3.5%	RR	0.74
		Inami 2014a	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	29	5	17.20%	68	1	1.5%	RR	0.09
		Inami 2014a-2	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	39	1	2.60%	68	1	1.5%	RR	0.57
		Inami 2014b	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	103	1	0.97%	NA	NA	
		Fukui 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	NA	25	0	0.0%	NA	NA	
		Veazquez 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	NA	7	1	14.3%	NA	NA	
		Kimura 2015b	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0		0	0	NA	NA	66	0	0.0%	NA	NA	
		Roik 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	NA	9	0	0.0%	NA	NA	
		Sato 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	NA	30	0	0.0%	NA	NA	
		Kawakami 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0		0	0	NA	NA	97	4	4.1% 1.0%	NA	NA	
		Shimura 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	NA	9	0	0.00%	NA	NA	

研究コード	背景因子の差	ケアの差	アウトカム	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)
1 Feinstein 2001	単一群	疑われる	不適切なアウトカム測定	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	薬物治療もあり									2年死亡 30日死亡	2年死亡 30日死亡
2 Sugimura 2012	historical control	疑われる	多変量解析で調整は未施行	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ			historical control								2年死亡
3 Andersen 2013	単一群	疑われる	多変量解析で調整は未施行	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	薬物治療もあり										
4 Taniguchi 2014	PEA群との比較	疑われる	多変量解析で調整は未施行	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	薬物治療もあり		PEA群							2年死亡 30日死亡	2年死亡 30日死亡

添付資料2-2 CTEPH アウトカム評価表02

診療ガイドライン	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
対象	非手術適応慢性血栓塞栓性肺高血圧症状
介入	バルーン肺動脈拡張術 (BPA)
対照	内科治療 (一部手術)

* バイアスリスク、非直接性
各項目の評価は「高(+2)」、「中(0)」、「低(-2)」の3段階でエビデンス総体に反映させる
各項目の評価は「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる
各項目の評価は「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる

アウトカム		バイアスリスク*					上界要因**				非直接性*				リスク人数 (アウトカム率)						効果指標 (値)		信頼区間			
研究デザイン	個別研究	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	バイアスリスク*		その他のバイアスの調整	まとも	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対照	介入	対照	アウトカム	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)		
		背景因子の差	ケアの差	不適切な交絡	不完全な交絡	その他のバイアス																				
研究デザイン	研究コード	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	まとも	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	NA	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
		Feinstein 2001	症例集積	-1	0	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	12	NA	NA	18	NA	NA	NA	NA
		Sugimura 2012	症例対照研究	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
		Andersen 2013	コホート研究	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	NA	NA	29	NA	NA	NA	NA	NA
		Taniguchi 2014	症例集積	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	NA	NA	68	NA	NA	NA	NA
		Inami 2014a	症例集積	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	29	NA	NA	103	NA	NA	NA	NA
		Inami 2014a-2	症例集積	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	39	NA	NA	68	NA	NA	NA	NA
		Inami 2014b	症例集積	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA
		Fukui 2015	症例集積	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	NA	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA
		Roik 2016	症例集積	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	NA	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA
		Veiazquez 2015	症例集積	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA
		Kimura 2016	症例集積	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	NA	NA	NA	66	NA	NA	NA	NA
		Roik 2016	症例集積	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA
		Sato 2016	症例集積	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	30	NA	NA	NA	NA
		Kawakami 2016	症例集積	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	NA	NA	NA	97	NA	NA	NA	NA
		Shimura 2015	症例集積	-2	-1	0	-2	その他のバイアスの調整	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA

研究コード	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不安定なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	mPA BPA 前 (mmHg)	mPA BPA 後 (mmHg)	対照群 mPA 治療前 (mmHg)	mPA 対照群 治療後 (mmHg)	* 前値と有意差あり
1 Feinstein 2001	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未施行						薬物治療もあり										42 ± 12*	33 ± 10*			
2 Sugimura 2012	同一群との比較	疑われる			多変量解析での調整は未施行							同一群の過去の比較	同一群の過去の比較								43.2 ± 9.5*	24.8 ± 4.9*	47.8 ± 11.6	43.2 ± 9.5	
3 Andersen 2013	単一群	疑われる			多変量解析での調整は未施行						薬物治療もあり										45 ± 11*	33 ± 10*			
4 Taniguchi 2014	PEA 群との比較	疑われる			多変量解析での調整は未施行						薬物治療もあり		PEA 群								39.4 ± 6.9*	21.3 ± 5.6*	44.4 ± 11.0*	21.6 ± 6.7*	

添付資料2-2 CTEPH アウトカム評価表03

診療ガイドライン	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
	対象 非手術適応慢性血栓塞栓性肺高血圧症
	介入 バルーン肺動脈拡張術 (BPA)
	対照 内科治療 (一部手術)

* バイアスリスク。非直感性
各ドメインの評価は、「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階
と定める。「高(+2)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる

上昇項目の評価は、「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階
と定める。「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる
各
アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		肺血管抵抗の改善					バイアスリスク*																		
個別研究		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	虚偽陽性バイアス	その他バイアス	上昇要因**					非直接性*				リスク人数（アウトカム率）									
研究デザイン	研究コード	背景因子の差	ケアの差	不適切な交絡	不十分な交絡	その他のバイアスの調整	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種別)	効果指標(値)	信頼区間	
研究デザイン	Feinstein 2001	症例集積	-2	-1	0	-2	-2	0	0	0	-1	0		0	0	NA	NA	NA	18	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Feinstein 2001	症例対照研究	-1	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	NA	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Andersen 2013	コホート研究	-2	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0		0	0	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Taniguchi 2014	症例集積	-2	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	24	NA	NA	29	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Inami 2014a	症例集積	-2	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	29	NA	NA	68	NA	NA	NA	NA	NA
	Inami 2014a-2	症例集積	-2	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	39	NA	NA	68	NA	NA	NA	NA	NA
	Inami 2014b	症例集積	-2	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	103	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Fukui 2015	症例集積	-2	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0		0	-1	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Veazquez 2015	症例集積	-2	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0		0	0	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Kimura 2016	症例集積	-2	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0		0	0	NA	NA	66	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Roik 2016	症例集積	-2	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0		0	0	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Sato 2016	症例集積	-2	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0		0	0	NA	NA	30	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Kawakami 2016	症例集積	-2	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0		0	0	NA	NA	97	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Shimura 2015	症例集積	-2	-1	0	-2	-2	-2	0	0	0	-1	0		0	0	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA	NA

#全肺血管抵抗

研究コード	研究因子の差	背景因子の差	不適切なアウトカム設定	不安定なアウトカム	十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)	PVR BPA 前 (WU)	PVR BPA 後 (WU)	対照群 PVR 治療前 (WU)	対照群 PVR 治療後 (WU)
1	Feinstein 2001	単一群	疑われる	多変量解析で交絡の調整は未施行	多変量解析で交絡の調整は未施行	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)	PVR BPA 前 (WU)	PVR BPA 後 (WU)	対照群 PVR 治療前 (WU)	対照群 PVR 治療後 (WU)
2	Sugimura 2012	同一群の過去の過去との比較	疑われる	多変量解析で交絡の調整は未施行	多変量解析で交絡の調整は未施行	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)	8.4±3.0*	3.9±0.9*	12.1±6.3*	8.4±3.0*
3	Andersen 2013	単一群	疑われる	多変量解析で交絡の調整は未施行	多変量解析で交絡の調整は未施行	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)	8.8±4.0*	5.9±3.6*		
4	Taniguchi 2014	PEA 群との比較	疑われる	多変量解析で交絡の調整は未施行	多変量解析で交絡の調整は未施行	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)	9.5±3.9*	3.6±1.6*	9.8±3.5*	3.2±1.6*

添付資料2-2 CTEPH アウトカム評価表04

診療ガイドライン	慢性血栓性肺高血圧症
対象	非手術適応慢性血栓性肺高血圧症状
介入	バルーン肺動脈拡張術 (BPA)
対照	内科治療 (一部手術)

* バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は、“高(+2)”, “中/疑い(+1)”, “低(0)” の3段階
まともは “高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)” の3段階でエビデンス全体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は “高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)” の3段階
まともは “高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)” の3段階でエビデンス全体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		6分間歩行距離の改善																					
研究コード	研究デザイン	バイアスリスク*					上昇要因**					非直接性*					リスク人数 (アウトカム率)				効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例選択バイアス	その他	まとも	量反応関係	効果減弱	効果増大	交絡	対照	介入	対照群分子	対照群分母	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)				
	研究コード	背景因子の差	ケアの差	アウトカム	不完全なフォローアップ	その他のバイアス	まとも	量反応関係	効果減弱	効果増大	交絡	対照	介入	対照群分子	対照群分母	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)				
	Feinstein 2001	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	NA	18	NA	NA	NA	NA
	Sugimura 2012	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	12	-1	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
	Andersen 2013	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	-2	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
	Taniguchi 2014	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	24	-2	NA	29	NA	NA	NA	NA	NA
	Inami 2014a	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	29	-2	NA	68	NA	NA	NA	NA	NA
	Inami 2014b	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	39	0	NA	68	NA	NA	NA	NA	NA
	Fukui 2015	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	NA	0	NA	103	NA	NA	NA	NA	NA
	Veizquez 2015	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-2	NA	25	NA	NA	NA	NA	NA
	Kimura 2016	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	-2	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA
	Roik 2016	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	-2	NA	66	NA	NA	NA	NA	NA
	Sato 2016	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA
	Kawakami 2016	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	30	NA	NA	NA	NA	NA
	Shimura 2015	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-2	NA	97	NA	NA	NA	NA	NA
		-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	1	0	-2	0	0	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA

研究コード		* 前値と有意差あり										対照群 6 MWD 治療前 (m)				対照群 6 MWD 治療後 (m)			
研究コード	背景因子の差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差	アウトカムの差
1 Feinstein 2001	単一群	疑われる	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行
2 Sugimura 2012	同一群の過去の比較	疑われる	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行
3 Andersen 2013	単一群	疑われる	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行
4 Taniguchi 2014	PEA 群との比較	疑われる	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行	多変量解析でアウトカムの差は未施行

添付資料2-2 CTEPH アウトカム評価表05

診療ガイドライン	慢性血栓性肺高血圧症
対象	非手術適応慢性血栓性肺高血圧症状
介入	バルーン肺動脈拡張術 (BPA)
対照	内科治療 (一部手術)

* バイアスリスク、非直接性
各トメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		QOLの改善																			
研究コード	研究デザイン	バイアスリスク*					上昇要因**				非直接性*				リスク人数（アウトカム率）				効果指標（値）	信頼区間	
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	対象	介入	対照	アウトカム	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子			（%）
	背景因子の差	ケアの差	アウトカム測定	不適切なフローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス															
Feinstein 2001	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0			0	NA	NA	18	NA	NA	NA	NA
Sugimura 2012	症例対照研究	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-1		-1	12	NA	12	NA	NA	NA	NA
Andersen 2013	コホート研究	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0			0	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA
Taniguchi 2014	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0		0	24	NA	29	NA	NA	NA	NA
Inami 2014a	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	-2		-2	29	NA	68	NA	NA	NA	NA
Inami 2014a-2	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	-1		0	39	NA	68	NA	NA	NA	NA
Inami 2014b	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2		-2	NA	NA	103	NA	NA	NA	NA
Fukui 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0		-1	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA
Veizquez 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0		0	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA
Kimura 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	-2		-2	NA	NA	66	NA	NA	NA	NA
Roik 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0		0	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA
Sato 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0		0	NA	NA	30	NA	NA	NA	NA
Kawakami 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0		0	NA	NA	97	NA	NA	NA	NA
Shimura 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0		0	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA

研究コード	背景因子の差	ケアアウトカムの差	不適切な交絡の回避	不安定なアウトカム	不十分な交絡の回避	その他のバイアス	量反応関係	効果減弱の大きさ	まとも	介入	アウトカム	まとも	対照群分子	対照群分母	介入群分子	介入群分母	対照群分子	対照群分母	対照群 WHO 治療前	対照群 WHO 治療後	* 前値と有意差あり	
																					WHO BPA 前	WHO BPA 後
1 Feinstein 2001	単一群	疑われる	多変量解析での調整は未施行	多変量解析での調整は未施行	多変量解析での調整は未施行	その他のバイアス	量反応関係	効果減弱の大きさ	まとも	介入	アウトカム	まとも	対照群分子	対照群分母	介入群分子	介入群分母	対照群分子	対照群分母	WHO BPA 前	WHO BPA 後		
2 Sugimura 2012	同一群の過去の比較	疑われる	多変量解析での調整は未施行	多変量解析での調整は未施行	多変量解析での調整は未施行	その他のバイアス	量反応関係	効果減弱の大きさ	まとも	介入	アウトカム	まとも	対照群分子	対照群分母	介入群分子	介入群分母	対照群分子	対照群分母	WHO BPA 前	WHO BPA 後	0/6/5/1*	0/12/0/0*
3 Andersen 2013	単一群	疑われる	多変量解析での調整は未施行	多変量解析での調整は未施行	多変量解析での調整は未施行	その他のバイアス	量反応関係	効果減弱の大きさ	まとも	介入	アウトカム	まとも	対照群分子	対照群分母	介入群分子	介入群分母	対照群分子	対照群分母	WHO BPA 前	WHO BPA 後	0/3/14/3*	4/11/3/0*
4 Taniguchi 2014	PEA 群との比較	疑われる	多変量解析での調整は未施行	多変量解析での調整は未施行	多変量解析での調整は未施行	その他のバイアス	量反応関係	効果減弱の大きさ	まとも	介入	アウトカム	まとも	対照群分子	対照群分母	介入群分子	介入群分母	対照群分子	対照群分母	WHO BPA 前	WHO BPA 後	0/3/18/8*	11/14/3/0*

* 前値と有意差あり

添付資料2-2 CTEPH アウトカム評価表06

診療ガイドライン	慢性血栓性肺高血圧症
対象	非手術適応慢性血栓性肺高血圧症状
介入	バルーン肺動脈拡張術 (BPA)
対照	内科治療 (一部手術)

* バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(+2)”、“中/低い(-1)”、“低(0)”の3段階
まともは“高(+2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		有害作用の出現																			
個別研究	バイアスリスク*						非直接性*						リスク人数 (アウトカム率)				効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間		
	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例バイアス	その他	その他のバイアス	上昇要因**			アウトカム			まとめ	対照群分母	対照群分子	介入群分母				介入群分子	(%)
							まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	対象	介入									
研究デザイン	研究コード	背景因子の差	ケアの差	アウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	介入群分母	介入群分子	(%)	
Feinstein 2001	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0		0	0	NA	NA	18	NA	NA	
Feinstein 2001	症例対照研究	-1	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	39	NA	12	NA	NA	
Sugimura 2012	コホート研究	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0		0	0	NA	20	NA	NA	NA	
Andersen 2013	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	24	NA	29	NA	NA	
Taniguchi 2014	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-2	-1	-1	29	NA	68	NA	NA	
Inami 2014a	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	39	NA	103	NA	NA	
Inami 2014a-2	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	29	NA	68	NA	NA	
Inami 2014b	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	39	NA	103	NA	NA	
Inami 2014b	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	29	NA	68	NA	NA	
Fukui 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	NA	25	NA	NA	
Veiaquez 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	NA	7	NA	NA	
Veiaquez 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	NA	66	NA	NA	
Kimura 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	NA	9	NA	NA	
Rok 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	NA	30	NA	NA	
Sato 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	NA	97	NA	NA	
Sato 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	NA	9	NA	NA	
Kawakami 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	NA	9	NA	NA	
Kawakami 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	NA	9	NA	NA	
Shimura 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	NA	9	NA	NA	

研究コード	背景因子の差	ケアの差	アウトカムの測定	不適切なアウトカムの測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとも	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群 分母	介入群 分母	介入群 分子	(%)
1 Feinstein 2001	単一群	疑われる				多変量解析での調整は未施行							薬物治療もあり								
2 Sugimura 2012	単一群の過去の比較	疑われる				多変量解析での調整は未施行										対照有 害作用 記載 なし	同一群 の過去 との 比較				
3 Andersen 2013	単一群	疑われる				多変量解析での調整は未施行							薬物治療もあり								
4 Taniguchi 2014	PEA 群との比較	疑われる				多変量解析での調整は未施行							薬物治療もあり			PEA 群					
5 Inami 2014a	historical control	疑われる				多変量解析での調整は未施行							薬物治療もあり			historical control					

CQ3 CTEPH 患者において、選択的肺血管拡張薬として可溶性グアニル酸シクラーゼ（リオシグアト）を用いることが推奨されるか？

推奨

CTEPH 患者における薬物治療として開発された可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトは、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者におけるランダム化比較試験においてプラセボ群に比較し、6 分間歩行距離（差 45 m）および、肺血管抵抗（差 $-249 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ）を有意に改善したため、その使用を提案する。（GRADE 2A, 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確信性「高」）

付帯事項

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH における可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の 6 分間歩行距離の改善や肺動脈圧、肺血管抵抗の改善については RCT で証明されている。一方、重要なアウトカムである臨床増悪や死亡率低下に関しては十分なエビデンスがない。

1. 背景、この問題の優先度

近年、種々の選択的肺血管拡張薬が開発され、肺高血圧症患者の予後や血行動態が改善することが示されている。特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例では、複数の選択的肺血管拡張薬が使用されている。一方、CTEPH では以前よりワルファリンの使用が推奨されているが、選択的肺血管拡張薬を使用すべきかどうかについては明らかとなっていない。そのため、CTEPH 患者において、選択的肺血管拡張薬と抗凝固薬の併用による生存率や有害事象（出血など）の発生など、その効果と副作用について明らかにする必要がある。

2. 解説

2.1 検索と統合

前述したように、PICO から抽出された検索語により、1966年1月～2016年10月期の間に発表された英語の原著論文を MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌（医中誌）を用いてキーワード検索した（7. 文献検索式と文献選択参照）。文献検索の流れは、GRADE 方式による PRISMA フロー図にまとめた（添付資料3-1）。検索の結果、CQ に関連する14件が抽出された。なお、RCT 以外について、日本からの論文の検索の追加を行ったが、採用例はなかった。そのうち、2件を質的統合に、RCT 1件を量的統合に加えた。

2.2 エビデンスの評価

CTEPH の薬物療法として開発された可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトは、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 症例を対象としたランダム化比較試験において、プラセボ群に比較し統計学的有意差をもって 6 分間歩行距離（平均 39 vs. -6 m：差 45 m）、平均肺動脈圧（平均 -4 vs. 0.8 mmHg 差 -5 mmHg）、肺血管抵抗（平均 -226 vs. 23 $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ：差

-249 dyn·s·cm⁻⁵)を改善させた。一方、臨床増悪発生率や死亡率は、低下傾向を認めるものの有意ではなかった¹⁾。また、有害事象はプラセボ群と差がなく、遠隔期においても、6分間歩行距離の改善は維持された²⁾。非手術適応および術後再発、残存肺高血圧症例に対してリオシグアトの使用が提案されるが、手術適応例を含め実際の判断は現場の状況や患者の価値観に応じて決めるべきである。

なお、再発CTEPHの定義は、PEA術後に肺高血圧症の状態から離脱、その後抗凝固薬を含む最大限と考えられる内科的治療を継続しても、肺高血圧症が再発した場合を指す。

3. 推奨作成のためのパネル会議

3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発したCTEPHにおける可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトの効果を評価するランダム化比較試験は、今回提示した研究1つのみで、他に実薬後の長期効果を追跡した報告に限られる。しかし、6分間歩行距離の改善や肺動脈圧、肺血管抵抗の改善など、これらのアウトカムに対する効果があることについて確信性は高い。有害作用の出現など望ましくないアウトカムもプラセボ群と比較して同等である。PDE-5阻害薬はCTEPHには未承認であるが、それと比較すると、リオシグアトによるCTEPH介入コストはやや高い。臨床増悪や死亡率低下に関しては十分なエビデンスがないため、弱い推奨とした。

3.2 利益と害のバランスはどうか？

リオシグアトにより、6分間歩行距離の改善や肺動脈圧、肺血管抵抗の改善など、望ましい効果が認められ、さらに有害作用の出現など望ましくない効果との差は大きく、推奨の強さは強くなる。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

CTEPHの治療目標は、運動耐容能の改善、肺循環動態の改善、臨床増悪発症率および死亡率の低下であり、この点では同疾患群における価値観と希望にばらつきは少ない。

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトは介入コストが高く、弱い推奨の可能性はある。

3.5 推奨のグレーディング

「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）症例における薬物治療として開発された可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトは、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した症例におけるランダム化比較試験においてプラセボ群に比較し優位性を認めるため、その使用を提案する。」ことに全会一致で決定した。なお、患者代表より効果に関して、具体的な数値を推奨文に入れることが提案され、追記した（GRADE 2A、推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確信性「高」）。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

2018年度肺高血圧症治療ガイドライン（日本循環器学会、日本肺高血圧・肺循環学会 監修³⁾）では

「肺血管病変に対する治療においては、第一に肺高血圧症を解消して右心不全の発生を防ぎ、生命予後を改善すること、第二に換気血流不均衡を是正して酸素化を改善し、息切れなどの自覚症状を改善することを目指す。現在本邦においては、内科治療（血管拡張療法）・外科治療・カテーテル治療が選択可能であるが、現時点で上記の二点を達成し得る治療、すなわち根治性が証明されている治療は外科的血栓内膜摘除術のみである。最初に血栓内膜摘除術の適応を検討し、適応がない場合、または血栓内膜摘除術後に肺高血圧が遺残する場合には、カテーテル治療の適応を検討することが妥当である。カテーテル治療の適応とならない場合には血管拡張療法を施行し、重篤な状態が持続するようであれば肺移植を検討する」と記載されている。

5. 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドラインの適用により、非手術適応および術後残存、再発肺高血圧 CTEPH におけるリオシグアトの使用が期待される。本ガイドラインのモニタリング基準として、指定難病の個人調査票における使用症例数の変化、肺動脈圧や肺血管抵抗の経年的変化によりモニタリングを行う。さらに、今後は日本における CTEPH レジストリーによりその使用実態を検証していく必要がある。

6. 今後の研究の可能性

手術適応のある CTEPH におけるリオシグアトの有効性、バルーン肺動脈拡張術（BPA）との効果の比較、リオシグアトの有効例と無効例の判別因子や機序の解明、効果予測のためのバイオマーカーの探索など、今後の研究が期待される。

7. 文献検索式と文献選択

データベース検索結果（GRADE）

タイトル：CTEPH
CQ1 CTEPH 患者において、選択的肺血管拡張薬として可溶性グアニル酸シクラーゼ（リオシグアト）を用いることが推奨されるか？
データベース： （1）Pubmed/Medline（2005-2017）、Cochrane CENTRAL、医学中央雑誌（医中誌）
日付：2017/01/25
検索者：TS/IT/KY

[Cochrane Review]

#	検索式	文献数
4	Cochrane Reviews	1
3	Search (riociguat) AND ((“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension))	33
2	Search riociguat	119
1	Search (“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension)	129

[Pubmed]

#	検索式	文献数
4	Search (randomized controlled trial) AND ((riociguat) AND ((“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension”)))	9
3	Search (riociguat) AND ((“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension”))	72
2	Search riociguat	193
1	Search (“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension”)	1688

RCT 以外の日本からの文献検索結果 [Pubmed]

#	検索式	文献数
5	Search (((riociguat) AND ((“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension”)))) AND ((Japan [Ad] or Japan [pl]))	4
4	Search (Japan [ad] or Japan [pl])	1,517,843
3	Search (riociguat) AND ((“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension”))	72
2	Search riociguat	193
1	Search (“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension”)	1688

RCT 以外の日本からの文献検索結果 [医中誌]

#	検索式	文献数
7	(#5) and (AB=Y and (PT=症例報告除く) and (PT=原著論文))	0
5	#3 and #4	26
4	Riociguat/TH or リオシグアト/AL)	101
3	#1 or #2	1536
2	“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism”/AL or “chronic pulmonary thromboembolism” or “chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension”	257
1	慢性血栓塞栓性肺高血圧症/AL or 慢性肺塞栓症/AL or 慢性肺血栓塞栓症/AL or 慢性肺動脈血栓塞栓症/AL or 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症/AL	1460

8. 本 CQ で対象にした RCT 論文

1. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 319-29.

2. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J 2015; 45: 1293-302.

エビデンスプロファイル

質の評価（Quality assessment）							結果の要約 (Summary of findings: SoF)				質	重要性
研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の 要因	参加者数		効果			
							介入	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
アウトカム 1　6分間歩行距離の改善												
1	RCT	なし	なし	なし	なし	なさそう	173	88		Difference 45 (23.87 to 66.13)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
アウトカム 2　平均肺動脈圧の改善												
1	RCT	なし	なし	なし	なし	なさそう	156	84	NA	Difference -4.8 (-6.71 to -2.89)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
アウトカム 3　肺血管抵抗の改善												
1	RCT	なし	なし	なし	なし	なさそう	151	82	NA	Difference -249 (-320.3 to -177.7)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
アウトカム 4　臨床増悪発生率の低下												
1	RCT	なし	なし	なし	深刻	なさそう	173	88	RR 0.41 (0.11, 1.48)	34/1000 少ない (51少ない ～27多い)	⊕⊕⊕○ 中	重大
アウトカム 5　死亡率の低下												
1	RCT	なし	なし	なし	深刻	なさそう	173	88	RR 0.34 (0.06, 1.99)	22/1000 少ない (32少ない ～34多い)	⊕○○○ 低	重大
アウトカム 6　有害作用の出現												
1	RCT	なし	なし	なし	なし	なさそう	173	88	RR 1.06 (0.97, 1.17)	52/100多 い (26少 ない～ 147多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

推奨のための決断テーブル (Evidence-to-Decision)

推奨に関連する価値観と希望 (検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する)

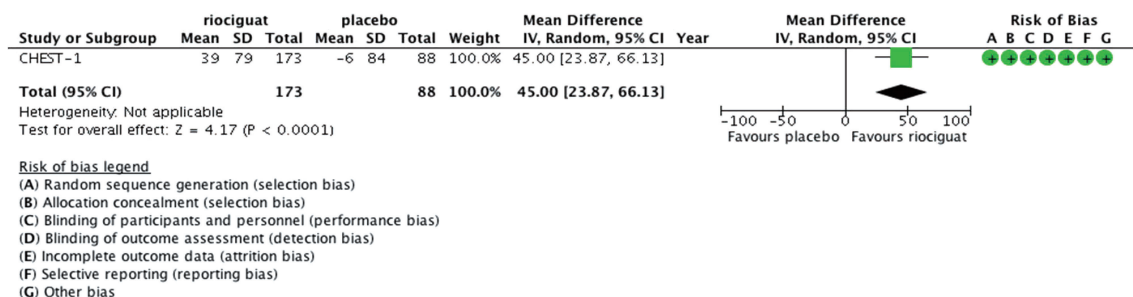
CTEPH の治療において、6分間歩行距離や平均肺動脈圧および肺血管抵抗の改善には高い価値観が置かれ、これらに確信が持てる。また望ましくないアウトカムである有害作用の出現を回避することにも高い価値観が置かれる。臨床増悪や死亡率を低下することにも高い価値観がおかれる。CTEPH 症例で、手術適応例や、合併症がある例においての効果は明らかでない。

重大なアウトカム全般にわたる全体的なエビデンスの質

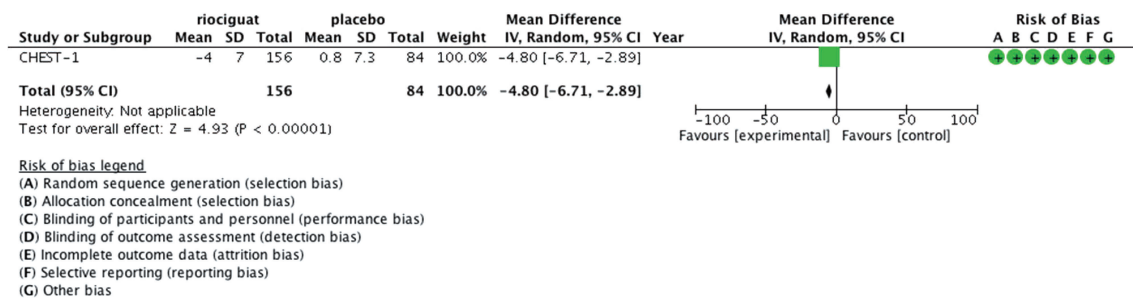
非手術適応または術後再発、残存 CTEPH における可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトの効果を評価するランダム化比較試験は、今回提示した研究1つで、他に実薬後の長期効果をおった報告に限られる。しかし、6分間歩行距離の改善や肺動脈圧、肺血管抵抗の改善など、これらのアウトカムに対する効果があることについて確信性は高い。有害作用の出現など望ましくないアウトカムが同等である。一方、本症には未承認であるが、介入コストがPDE-5阻害薬よりやや高い。臨床増悪や死亡率低下に関しては十分なエビデンスがないことから、弱い推奨の可能性はある。

推奨の強さの判定（以下の4項目について判定し、その説明を記載する）		
推奨の強さに関する要因	判 定	説 明
高いまたは中等度の質のエビデンス (「高」または「中」の質のエビデンスはあるか?) 全体的なエビデンスの質が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。 エビデンスの質が低いほど、条件付き／弱い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	RCTは1報のみであるが、エビデンスの質が高いため強い推奨となる。
利益と害・負担のバランスに関する確実性 (利益が害や負担を上回るあるいは下回ることには確信があるか?) 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨の強さが強くなる可能性が高い。正味の利益が大きければ大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	リオシグアトにより、6分間歩行距離の改善や肺動脈圧、肺血管抵抗の改善など、望ましい効果が認められ、さらに有害作用の出現など望ましくない効果との差は大きく、推奨の強さは強くなる。
価値観と希望 (想定された価値観について確信があるか、また標的集団において類似しているか?) 価値観と希望にばらつきが少ないほど、または確実性が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	CTEPHの治療目標は、運動耐容能の改善、肺循環動態の改善、臨床増悪発症率および死亡率の低下であり、この点では同疾患群における価値観と希望にばらつきは少ない。
資源の影響 (消費される資源は期待される利益に見合うか?) 介入のコストが低ければ低いほど、すなわち消費される資源が少ないほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトは介入コストが高く、弱い推奨の可能性はある。

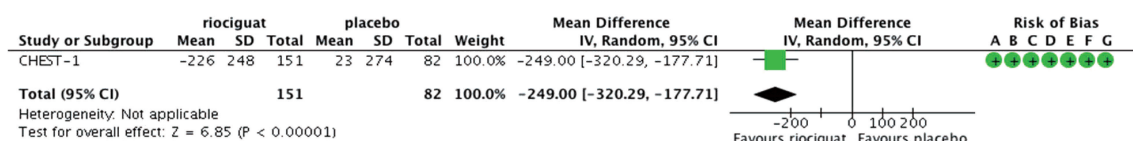
【アウトカム1 6分間歩行距離の改善】



【アウトカム2 肺動脈圧の改善】



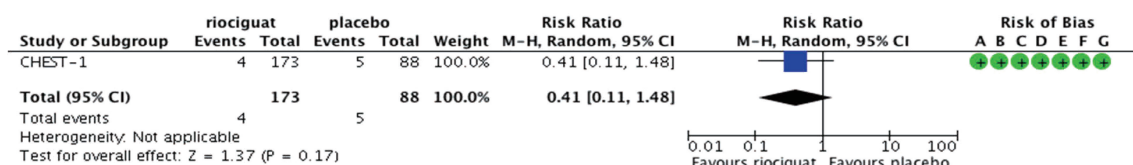
【アウトカム 3 肺血管抵抗の改善】



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

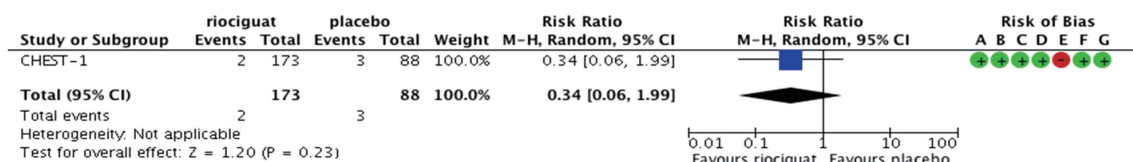
【アウトカム 4 臨床的増悪発生率の低下】



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

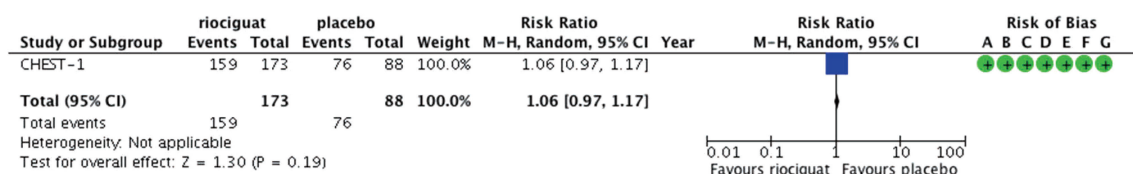
【アウトカム 5 死亡率】



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

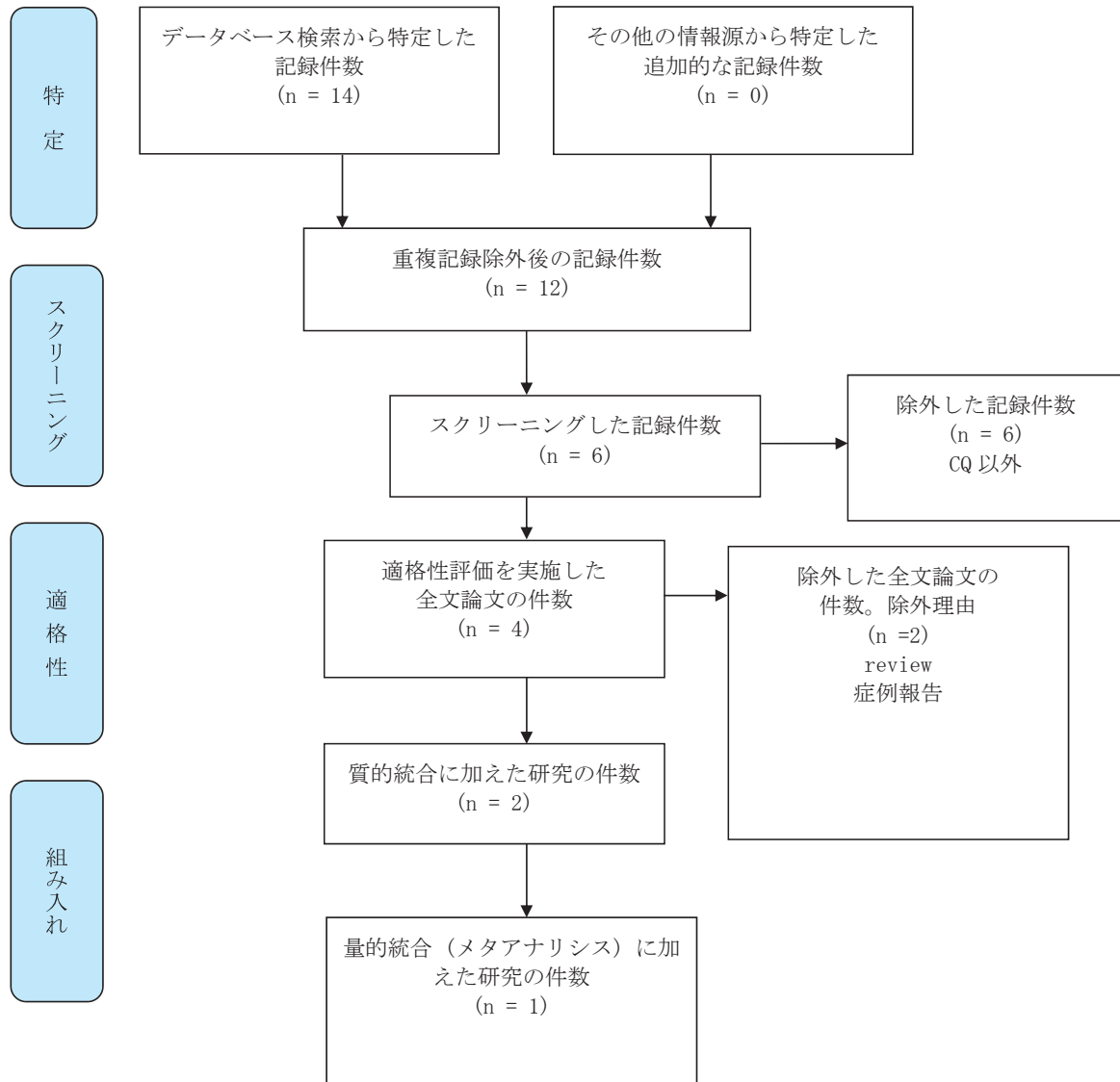
【アウトカム 6 有害事象】



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

添付資料3-1 PRISMA フロー図 (GRADE)



添付資料 4

領域 1. 対象と目的	
1. ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている.	100%
2. ガイドラインが取り扱う健康上の課題が具体的に記載されている.	
3. ガイドラインの適用が想定される対象集団（患者，一般など）が具体的に記載されている.	
領域 2. 利害関係者の参加	
4. ガイドライン作成グループには，関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている.	100%
5. 対象集団（患者，一般など）の価値観や希望が探し求められたか.	
6. ガイドラインの利用者が明確に定義されている.	
領域 3. 作成の厳密さ	
7. エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている.	100%
8. エビデンスの選択基準が明確に記載されている.	
9. エビデンス総体の強固さと限界が明確に記載されている.	
10. 推奨を作成する方法が明確に記載されている.	
11. 推奨の作成にあたって，健康上の利益，副作用，リスクが考慮されている.	
12. 推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である.	
13. ガイドラインの公表に先立って，専門家による外部評価がなされている.	
14. ガイドラインの改訂手続きが示されている.	
領域 4. 提示の明確さ	
15. 推奨が具体的であり，曖昧でない.	95%
16. 患者の状態や健康上の問題に応じて，他の選択肢が明確に示されている.	
17. どれが重要な推奨が容易に分かる.	
領域 5. 適用可能性	
18. ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている.	97%
19. どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している.	
20. 推奨の適用にあたり，潜在的に資源に関して意味する事柄が考慮されている.	
21. ガイドラインにモニタリング・監査のための基準が示されている.	
領域 6. 編集の独立性	
22. 資金源によりガイドラインの内容が影響されていない.	100%
23. ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記載され，適切な対応がなされている.	
ガイドライン全体の評価	
1. このガイドライン全体の質を評価してください.	適切な方法論に沿って誠実に作成されたガイドラインである.
2. このガイドラインの使用を推奨する.	推奨する：1 名 推奨する（条件付き）：0 名 推薦しない：0 名

ISBN978-4-904090-20-6 C3047

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）
診療ガイドライン

印刷日 2018年4月20日
発行日 2018年4月20日
編集 日本肺高血圧・肺循環学会
Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary
Hypertension Society
E-mail : ph@jpcphs.org
発行所 〒739-1752 広島市安佐北区上深川町809-5
レタープレス株式会社
TEL : 082-844-7500 FAX : 082-844-7800

無断転載禁止

ISBN978-4-904090-20-6
C3047 ¥2500E

販売価格 2,500 円(税抜き)