

結合組織病に伴う 肺動脈性肺高血圧症

診療ガイドライン



日本肺高血圧・肺循環学会

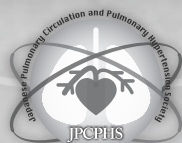
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班

結合組織病に伴う 肺動脈性肺高血圧症

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

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン

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)

「難知性呼吸器疾患・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, 日本リウマチ学会

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～)

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) 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

坂尾 誠一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

委員 (五十音順) * 作成委員長

第1章作成チーム

桑名 正隆* 日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野

川口 鎮司 東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科

白井 悠一郎 日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野

第2章作成チーム

桑名 正隆* 日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野

川口 鎮司 東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科

田中 住明 北里大学医学部 膠原病・感染内科学

山崎 宜興 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

深谷 修作 藤田医科大学医学部 リウマチ・膠原病内科

白井 悠一郎 日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

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

坂尾 誠一郎 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
吉田 雅博 国際医療福祉大学医学部消化器外科／
日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds)
村上 紀子 NPO 法人 PAH の会 代表

システマティックレビュー (Systematic review: SR) 作成委員

CTD-PAH 患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されるか？

白井 悠一郎 日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野
田中 住明 北里大学医学部 膠原病・感染内科学

CTD-PAH 患者において、免疫抑制療法を用いることが推奨されるか？

山崎 宜興 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科
深谷 修作 藤田医科大学医学部 リウマチ・膠原病内科

Part 2 における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
西川 奈々絵 患者代表
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～)

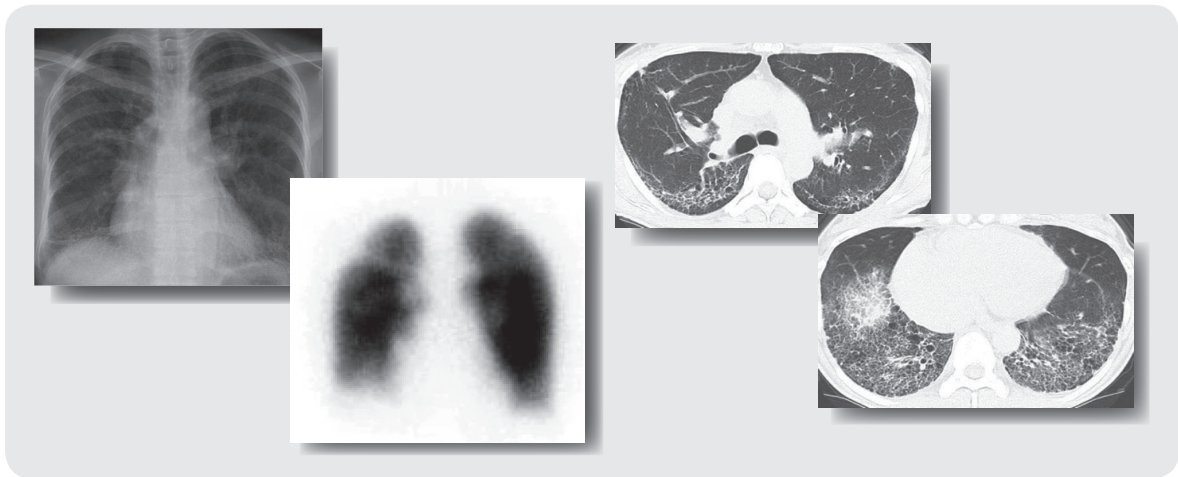
『結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) 診療ガイドライン』 発刊にあたって

結合組織病（膠原病）に伴う肺動脈性肺高血圧症（CTD-PAH）の病態は極めて多彩である。基礎となる膠原病による治療反応性および予後の違いが大きい。現時点での CTD-PAH の治療原則は以下になる。1) PAH の重症度により肺血管拡張薬の使用を考慮する、2) 全身性エリテマトーデス (SLE) / 混合性結合組織病 (MCTD)-PAH に対しては免疫抑制療法を考慮するが、全身性強皮症 (SSc)-PAH に対しては免疫抑制療法の効果は乏しい。この分野における、日本における治療エビデンスの構築、早期発見のためのスクリーニング体制、膠原病内科・循環器内科・呼吸器内科の連携は十分とはいえず、この診療ガイドライン作成を契機として、新たな発展を期待している。

CTD-PAH には複数の病態が混在している場合が多い。純粋な 1 群 PAH のみでなく、左心疾患による肺高血圧症 (PH) (2 群 PH)、間質性肺疾患 (IP) による PH (3 群 PH)、肺静脈閉塞性疾患による PH (PVOD 様病変) が混在している場合もある。CTD-PAH 患者受診の入り口は、膠原病内科（膠原病の症状が主の場合）、循環器内科（PAH による右心不全症状が主の場合）、呼吸器内科（間質性肺炎の症状が主の場合）の 3 パターンが考えられる。

胸部 X-P で IP が疑われる場合は、まず呼吸器内科受診となる可能性が高い。50 歳女性、SSc + IP + PAH 症例の胸部画像を示す。胸部 X-P では肺野の間質性陰影、下肺野の縮小を認める。胸部 CT では下肺野優位の網状陰影を認めるが、蜂巣肺の所見はない。肺血流スキャンは mottled pattern であり PAH の存在が示唆される。最初は SSc + IP に対して経過観察されていたが、9 年後に労作時息切れの増強があり PAH の診断が付いた症例である。呼吸機能検査では %VC 73%、%DLco 36% と拘束性換気障害、肺拡散能障害を認めた。PaO₂ 55 Torr と低酸素血症を呈しており、KL-6 (1,463 U/ml)、BNP (989 pg/ml) の上昇を認めた。右心カテーテル検査では、肺動脈圧 90/48(68) mmHg、心拍出量 2.53 L/min、肺血管抵抗 1,740 dyne/sec/cm⁵ と PH を認め、肺血管拡張薬 3 剤併用治療を開始した。例えば、このような症例は膠原病内科・循環器内科・呼吸器内科の連携が必要となる。診療ガイドラインでは、このような症例集積に対する論文を集積して、現時点でのエビデンスを検討した。

本ガイドラインは、第 1 章では、結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) の治療総括を示すと共に、CTD-PAH の病態・診断・治療について総論的に述べる。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 CTD-PAH 患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されるか、さらに CTD-PAH 患者において、免疫抑制療法を用いることが推奨されるか？という臨床疑問 (Clinical question: CQ) 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ている．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，今後の研究の展開の一助となることを期待する．

2019年5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 桑名 正隆

目 次

第1章

1. 本診療ガイドラインの基本理念・概要 …………… 1
2. 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症(CTD-PAH)の治療総括… 5
3. 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症(CTD-PAH)に対する
基本的な情報提供 …………… 7

第2章

GRADE system を用いた薬物療法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

1. 本診療ガイドラインの基本理念・概要 …………… 19
 2. ガイドライン作成方法の概略 …………… 25
- CQ1 CTD-PAH 患者において、選択的肺血管拡張薬を用いること
が推奨されるか? …………… 35
- CQ2 CTD-PAH 患者において、免疫抑制療法を用いることが推奨
されるか? …………… 45

略 語

(結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 診療ガイドラインの中で
重要と考えられる医学用語)

- CTD：結合組織病 (connective tissue disease)
- CTD-PAH：結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症
- DM：皮膚筋炎 (dermatomyositis)
- PM：多発性筋炎 (polymyositis)
- MCTD：混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease)
- SSc：全身性強皮症／全身性硬化症 (systemic sclerosis)
- SLE：全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus)
- SS：シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome)
- SSc-PAH：SScに伴う肺動脈性肺高血圧症
- PH：肺高血圧症 (pulmonary hypertension)
- PAH：肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension)
- IPAH：特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension)
- HPAH：遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable pulmonary arterial hypertension)
- PVOD：肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease)
- ILD：間質性肺疾患 (interstitial lung disease)
- mPAP：肺動脈平均圧 (mean pulmonary arterial pressure)
- PVR：肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance)
- PAWP：肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedge pressure)
- LVEDP：左室拡張末期圧 (left ventricular end-diastolic pressure)
- TTE：経胸壁心エコー (transthoracic echocardiography)
- TRV：三尖弁逆流速度 (tricuspid regurgitation velocity)
- TRPG：三尖弁圧較差 (transtricuspid pressure gradient)
- eRVSP：推定右室収縮期圧 (estimated right ventricular systolic pressure)
- BNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain-type natriuretic peptide)
- 6 MWD：6分間歩行距離 (6-minute walk distance)

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、「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症（CTD-PAH）」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。本病態を呈する患者数はそれほど多くないと言われているが、その全体像は不明であり、診断・治療に関するエビデンスは極めて少ないため、膠原病内科・呼吸器内科・循環器内科における第一人者の意見を十分に検討し、内容を補足した。肺動脈性肺高血圧症（PAH）の要素が含まれる本病態は指定難病に認定される。そこで、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、CTD-PAH 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、CTD-PADの病因および病態・診断・治療について総論として解説した。第2章が診療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「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症」におけるエビデンスを検討し、CTD-PAH患者において、選択的肺血管拡張薬および／ないしは免疫抑制薬を用いることが推奨されるかの検討を行った。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年度

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 診療ガイドラインに関する講演

2015年度

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）

- 肺動脈性肺高血圧症 診療ガイドライン作成に関する会議

2016年度

6月10日 2016年度第一回呼吸不全班会議 アストラゼネカ東京支社

- 肺動脈性肺高血圧症 診療ガイドライン作成委員会
- MINDS 方式による診療ガイドライン作成に関する会議 アストラゼネカ東京支社

12月2日 2016年度第二回呼吸不全班会議 アステラス製薬 本社別館会議室 8階ホール

- 吉田雅博（国際医療福祉大学 化学療法研究所附属病院）による「診療ガイドライン 今後の方向性」講演 GRADE方式への変更に伴う診療ガイドライン作成過程の理解
- 「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症」診療ガイドライン作成に向けての会議

2017年度

6月9日 2017年度第一回難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する班会議 アストラゼネカ東京支社会議室

- CQ1: CTD-PAH患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されるか？
- CQ2: CTD-PAH患者において、免疫抑制療法を用いることが推奨されるか？に関するパネル会議

12月15日 2017年度第二回難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する班会議 第一三共本社会議室

- SR内容の検討結果に基づいて、パネル会議メンバーによる推奨の作成文章の検討

2018年度

6月29日 2018年度第一回難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する班会議 アストラゼネカ東京支社会議室

- 「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症」診療ガイドライン up to dateに関する検討

11月20日 日本肺高血圧・肺循環学会ホームページからパブリックコメント募集

2019年度

1～3月 パブリックコメント，外部評価委員の先生方からのコメントに沿い，診療ガイドラインの修正

5. CTD-PAH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CTD-PAH作成ワーキンググループで検討した2カテゴリー，選択的肺血管拡張薬と免疫抑制療法を用いることが推奨されるかという課題について文献検索を行った。1966年1月～2017年10月期間に発表された英語の原著論文をPubMed-Medline及びCochrane Library及び、医学中央雑誌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。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, Annals 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、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。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。

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ファイザー株式会社，③日本新薬株式会社，④バイエル薬品株式会社，⑤第一三共株式会社，⑥大塚製薬株式会社

奨学寄付金 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ファイザー株式会社，③日本新薬株式会社，④日本医療データセンター，⑤医療法人長安会中村病院

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，②日本新薬株式会社

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

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

執筆担当者	経済的 COI	学術的 COI
巽 浩一郎	会議出席 ①, ②, ③	奨学寄附金 ②, ③ 1), 2)
田邊 信宏	会議出席 ①, ②, ③, ④, ⑤	奨学寄附金 ③ 1), 2)
	寄附講座 ①	
桑名 正隆	会議出席 ①, ②	奨学寄附金 ①, ②, ③ 1), 2)
川口 鎮司	会議出席 ①, ④	
白井 悠一郎	該当なし	
田中 住明	会議出席 ①	
山崎 宜興	該当なし	
深谷 修作	該当なし	
田村 雄一	会議出席 ①, ③	原稿料 ①
	寄附講座 ①	研究費 ①
坂尾 誠一郎	会議出席 ③	奨学寄附金 ②, ③
吉田 雅博	該当なし	
中山 健夫	会議出席 ⑥	奨学寄附金 ④, ⑤

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. 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) の治療総括

第1章2. CTD-PAH の治療総括, および3. CTD-PAH に対する基本的な情報提供の内容は, 「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)」(班長 福田恵一: 慶應義塾大学医学部循環器内科) と体裁は異なるが, ほぼ同一である。

CTD-PAH の治療を総括して, 推奨文, 証拠のレベル, 勧告の程度を示す(「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)(表1)。

証拠のレベルと勧告の程度は以下の基準に基づき, 第2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)

結合組織病 (CTD) では一般人口に比して肺高血圧症 (PH) の発症リスクが高く, 特に全身性強皮症または全身性硬化症 (SSc), 混合性結合組織病 (MCTD), 全身性エリテマトーデス (SLE) での合併頻度は2-10%である。多彩な臨床分類のPHがみられ, 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) だけでなく肺静脈閉塞性疾患 (PVOD), 左心疾患によるPH, 間質性肺疾患など肺疾患によるPH, 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH), 肺動脈炎によるPHを生じ, これらの混合病態もみられる。早期発見のためPAHリスクを有する例では経胸壁心エコー (TTE) によるスクリーニングが推奨されている。また, 治療開始前には病態評価が必須で, PHをきたす臨床分類に関する包括的な評価が重要である。

CTD-PAH の治療は支持療法, 肺血管拡張療法とともに, 特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) / 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH) の治療指針に準じて行われるが, CTD-PAH に特有な点もある。SLE, MCTD, シェーグレン症候群 (SS) に伴うPAHでは免疫抑制療法が有効な例がある。また, SScに伴うPH混合病態では肺高血圧治療薬の慎重な投与が必要である。SScではPVOD様の肺静脈病変や左心拡張障害, 間質性肺疾患の併存が他のCTDと比較して高率であり, 肺血管拡張療法

により却って病態悪化の可能性があることを念頭に置くべきである。肺血管拡張薬の積極的使用により CTD-PAH の生命予後は改善しているものの、IPAH/HPAH に比べるといまだ不良である。個々の症例の病態に応じた最適な治療選択が望まれる。

結合組織病に伴う PAH の治療における、推奨・証拠のレベル・勧告の程度を示す（表 1）。

表 1. 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症（CTD-PAH）の治療

推奨	勧告の程度	証拠のレベル
IPAH/HPAH の肺血管拡張薬の重症度別推奨度に従うこと	I	C
SLE/MCTD-PAH に対する免疫抑制療法	IIa	C

文 献

- 1) Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–75.

第1章

3. 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) に対する基本的な情報提供

課題一覧

1. CTD-PAH の疫学・成因
2. CTD-PAH の予後・重症度評価
3. CTD-PAH の診断手順
4. CTD-PAH の治療アルゴリズム
5. CTD-PAH の評価と治療総括

1. CTD-PAH の疫学・成因

a. CTD における肺高血圧症の頻度

CTD 患者では、一般集団にくらべて肺高血圧症の有病率が高い¹⁾。中等度～重症例のみ把握していた1998年当時の「厚生省特定疾患皮膚・結合組織調査研究班混合性結合組織病分科会」で実施された調査では、肺高血圧症の頻度は MCTD で7.0%、SSc で5.0%、SLE で1.7%であり、多発性筋炎 (PM) / 皮膚筋炎 (DM) にはみられなかった²⁾。一方、右心カテーテル検査での評価を必須とした海外の報告では、SSc における PAH の有病率は7～12%で³⁻⁵⁾、3,818人を対象としたメタ解析では9%であった⁶⁾。SLE における頻度は2～4%程度と少ない^{7,8)}。MCTD での右心カテーテル検査を用いた報告はないが、上記のわが国の1998年の調査から推測すると、SSc と同等もしくはやや多いと考えられる。正確な頻度は不詳だが、原発性シェーグレン症候群でも PAH がみられる⁹⁾。

CTD-PAH と診断された症例の基礎疾患分布は、欧米とわが国で異なる。欧米ではSScが60%以上を占めるが^{10,11)}、日本の報告ではSSc、SLE、MCTDの割合はほぼ同等で、これらの3疾患が全体の90%以上を占める¹²⁾。

b. CTD に伴う肺高血圧症の臨床分類

CTD に伴う肺高血圧症には多彩な臨床分類がみられ、PAH だけでなく PVOD (第1'群)、左心性心疾患に伴う肺高血圧症 (第2群)、間質性肺疾患 (ILD) など肺疾患に伴う肺高血圧症 (第3群)、CTEPH (第4群)、肺動脈炎に伴う肺高血圧症 (第5群) なども生じうる^{11,13-15)}。また、これらの臨床分類の混合型もしばしばみられ、複雑な病態を呈する例も少なくない。とくにSScでは、PAH だけでなく、左心性心疾患に伴う肺高血圧症やILDに伴う肺高血圧症が高頻度にみられる^{14,15)}。

2. CTD-PAH の予後・重症度評価

a. 生命予後

CTD-PAH の生命予後はIPAH/HPAHに比して不良で¹¹⁾、この傾向は肺血管拡張薬の併用療法が広く実施されるようになった最近でも変わらない^{16,17)}。基礎疾患別では、SLE やMCTD にくらべて

SScで生命予後が不良である^{11,18)}。

b. 重症度評価

CTD-PAHを対象とした重症度分類はないが、平成28年度厚生労働省科学研究で作成された「全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」のなかで、SScに伴う肺高血圧症の重症度分類が提案されている¹⁹⁾。NYHA/WHO機能分類を基本としたものだが、CTD患者は、ILDや心疾患に加えて筋骨格系の障害、貧血などさまざまな労作時呼吸苦をきたす要因を有するため、機能評価の際にはこれらも考慮する必要がある。

予後不良因子として、基礎疾患としてのSSc、NYHA/WHO機能分類III/IV度が多くのコホート研究で示されている^{12,20)}。SScに伴うPAH(SSc-PAH)を対象とした検討では、IPAHと同様に心係数や一回拍出係数(SI)、肺血管抵抗(PVR)などの血行動態指標が予後予測因子となる^{21,22)}。また、高齢や男性も予後不良因子である²¹⁾。自己抗体と予後の関連については否定的な報告もあるが²³⁾、SSc-PAHでは、抗U1RNP抗体陽性例の予後が良好であることが示されている²⁴⁾。1997年度に実施された「厚生省特定疾患皮膚・結合組織調査研究班混合性結合組織病分科会」の予後調査では、MCTDに伴うPAHの独立した予後不良因子として、多関節炎、筋逸脱酵素上昇およびPM/DM分類基準の合致、皮膚硬化が抽出された²⁵⁾。

3. CTD-PAHの診断手順

a. CTDの診断

各CTDには国際的な分類基準あるいは国内での指定難病としての診断基準が作成されており、それらを参考に診断を進める。ただし、これらには除外基準が設けられており、また、特異度は高くても90%程度のため、偽陽性がしばしばみられる。早期・軽症例など、これらの基準を満たさない例も存在することから、診断に際しては膠原病専門医へのコンサルテーションが推奨される。

b. PAHの危険因子

基礎疾患によって危険因子は異なる。SScでは罹病期間の長い限局皮膚硬化型SSc(lcSSc)にPAHがみられることが多く、SSc-PAH例では自己抗体として抗セントロメア抗体陽性例が50%以上を占める^{26~29)}。PAHは長いSSc罹病期間を経て発症することが多く、発症者のほとんどは60歳以上の高齢者である。そのほかの危険因子として、手指や口唇に好発する毛細血管拡張がある^{30,31)}。一方、抗U1RNP抗体陽性は、基礎疾患にかかわらずPAHの危険因子となる。SLEやMCTDでは、発症時、あるいは疾患活動性が上昇した時期に一致してPAHが顕性化あるいは悪化することが多く、CTDとしての罹病期間は短い例が多い。

c. スクリーニング

CTD患者のうちPAHリスクの高い例では、自覚症状の有無にかかわらず定期的なスクリーニングを実施し、PAHの早期発見に努める。実際に、SSc例で積極的なスクリーニングを行うことで、

PAH の診断時に NYHA/WHO 機能分類 I 度・II 度の軽症例の割合が増え³²⁾、生命予後も改善したことが示されている³³⁾。ESC/ERS の肺高血圧症診断・治療ガイドライン2015では、SSc とその疑い例、および MCTD を含めた SSc スペクトラムの疾患に対し、無症状でも年 1 回の経胸壁心エコー法 (TTE) に一酸化炭素肺拡散能 (DLCO) と BNP などのバイオマーカーを組み合わせたスクリーニングが推奨されている³⁴⁾。

ドプラエコーで測定された三尖弁逆流速度 (TRV) > 3.4 m/秒、もしくは推定右室収縮期圧 (eRVSP) > 50 mmHg の場合には肺高血圧症が存在する可能性が高いことから、確定診断のための右心カテーテル検査が推奨されている³⁵⁾。この場合の eRVSP は、三尖弁圧較差 (TRPG) に RAP (5 mmHg と推定) を加えたものである。ただし、TRV ≤ 3.4 m/秒もしくは eRVSP ≤ 50 mmHg の場合でも、肺動脈弁逆流の流速上昇、右室から肺動脈への流出血流の加速時間短縮、右房を含めた右心系の拡大、心室中隔の扁平化、右室壁肥大や肺動脈主幹部の拡大を認める場合には、肺高血圧症が存在する可能性がある³⁵⁾。SSc 患者137人を対象に、ドプラエコーによる eRVSP と右心カテーテル検査で測定した平均肺動脈圧 (mPAP) の関連をみた検討では、両者はおおむね正の相関を示したが、ドプラエコーでの偽陽性のみならず、肺高血圧症があるにもかかわらず TRPG 上昇を示さない偽陰性例が10%程度存在したと報告されている³⁶⁾。そのため、TRV ≤ 3.4 m/秒もしくは eRVSP ≤ 50 mmHg であっても、ほかに説明のできない労作時息切れや肺高血圧症を疑う身体所見、TTE 所見がある場合には、積極的に右心カテーテル検査の施行を考慮すべきである。PAH のスクリーニングにおける有用性が示されている TTE 以外の検査所見として、DLco の低下^{15, 37, 38)}、血中 BNP または NT-proBNP、血清尿酸の上昇^{39~41)}があげられる。とくに SSc-PAH では、努力肺活量 (FVC) に比した DLco の低下が特徴である。

d. 肺高血圧症の診断

肺高血圧症の診断には右心カテーテル検査による肺動脈圧 (PAP) の測定が必須で、安静時の mPAP ≥ 25 mmHg をもって肺高血圧症と診断する。一方、わが国の平成23年度「混合性結合組織病 (MCTD) における肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 診断の手引き」と平成28年度「全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」では右心カテーテル検査が必須になっていないが^{19, 42)}、肺血管拡張薬の使用前には必ず実施すべきである。

PAH の危険因子とスクリーニング検査結果を組み合わせ、右心カテーテル検査の適応例を絞る。SSc において、右心カテーテル検査を行うべき症例を効率的に抽出できる基準の作成を目的として実施された多施設共同研究 DETECT では、エントリー基準に、3年以上の罹病期間とともに DLco の予測値に対する割合 (%DLco) < 60%が含まれている²⁹⁾。この研究では、多くの非侵襲的検査のなかから、SSc-PAH のスクリーニングに有用な指標として、努力肺活量 (FVC) の予測値に対する割合 (%FVC) と %DLco の比の上昇、血清 NT-proBNP 高値、血清尿酸高値、および心電図上の右軸偏位を抽出している。さらに、TTE 所見を併せて勘案し、右心カテーテル検査を実施すべき SSc 症例を絞り込むための 2 段階のノモグラム (計算図表) が提唱されている (図 1)¹⁷⁾。本ノモグラムは、TTE のみによるスクリーニングにくらべて感度が高く、見逃しが少ないことが示されている。一方、わが国では平成23年度厚生労働科学研究で作成された「MCTD における PAH 診断の手引き」

改訂版に、危険因子とスクリーニング検査結果を組み合わせた診断のフローチャートが掲載されている(図2)⁴²⁾。この手引きはMCTD患者を対象に作成されたが、未検証の部分があるものの、ほかのCTD患者での使用も想定されている。

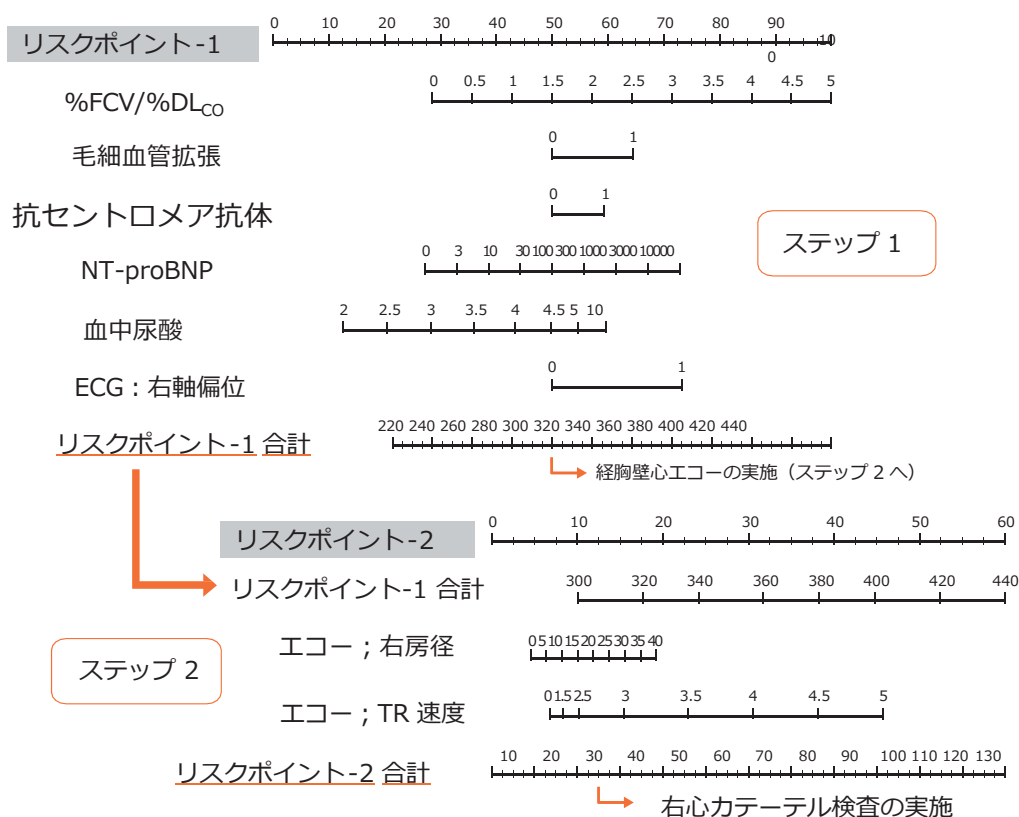


図 1. SScにおける右心カテーテル検査実施例の絞り込みを目的とした2段階のノモグラム(計算図表)(DETECT)
 対象は18歳以上のSSc患者のうち、罹病期間が3年以上かつ%DL_{CO}が60%未満の例。ステップ1でリスクポイントが300以上の場合、ステップ2へ進む。TTEを実施した上でリスクポイントが35以上の場合には右心カテーテル検査の実施が望ましい(文献29)。

e. 肺高血圧症の臨床分類

CTD患者ではさまざまな臨床分類の肺高血圧症を発症しうるため、肺高血圧症と診断された場合は、全例で病態の詳細な評価が必要である。PVR ≥ 3.0 Wood単位に加え、肺動脈楔入圧(PAWP) ≤ 25 mmHg(左心性心疾患に伴う肺高血圧症の除外)で、中等度以上の肺疾患を併発しておらず(%FVC $\geq 70\%$ かつ1秒量の予測値に対する割合[%FEV₁] $\geq 60\%$)(肺疾患に伴う肺高血圧症の除外)、肺換気—血流シンチグラムで肺血栓塞栓に一致する血流欠損がない(CTEPHの除外)場合は、PAHに分類する。一方、とくにSScにおいては、これらの基準のみではPAH以外の臨床分類を完全に除外できないこと、またPAHとほかの臨床分類との混合病態の評価が十分に行えないことが示されている¹³⁾。

肺移植や剖検時に得られたSSc-PAH例の肺組織像の検討では、PVODに矛盾しない、毛細血管レベルでの肺うっ血像を高率に認める⁴³⁾。また、SSc-PAH例の高分解能CT(HRCT)では、肺門や気管支

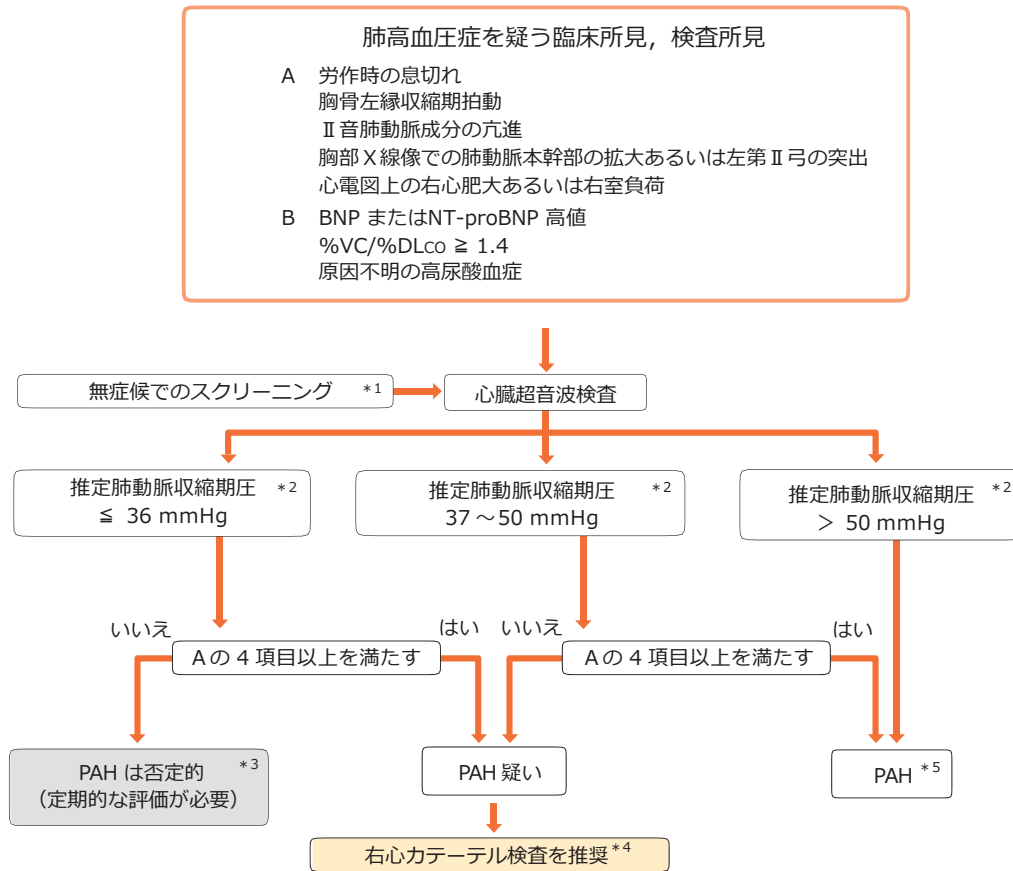


図2. MCTDを対象としたPAH診断の手引き

注) 本手引きでは右心カテーテル検査が必須になっていないが、肺血管拡張薬の使用前には必ず実施すべきである。

- *1 混合性結合組織病 (MCTD) 患者では肺高血圧症を示唆する臨床所見や検査所見がなくても、心臓超音波検査を行うことが望ましい
- *2 右房圧は5 mmHgと仮定
- *3 推定肺動脈収縮期圧以外の肺高血圧症を示唆するパラメータである肺動脈弁逆流速度の上昇、肺動脈への右室駆出時間の短縮、右心系の径の増大、心室中隔の形状および機能の異常、右室肥厚の増加、主肺動脈の拡張を認める場合には、推定肺動脈収縮期圧が36 mmHg以下であっても、少なくとも1年以内に再評価することが望ましい
- *4 右心カテーテル検査が施行できない場合には慎重に経過観察し、治療を行わない場合でも3ヵ月後に心エコー検査を行い、再評価する
- *5 肺高血圧症の臨床分類や重症度評価のため、治療開始前に右心カテーテル検査を施行することが望ましい

(文献42より)

リンパ節腫大、小葉中心性のスリガラス影、小葉間隔壁の肥厚などPVODに特徴的な所見が高率に認められ、これらの所見を有する例では肺血管拡張薬投与により肺水腫を生じる割合が高く、3年生存率も30%以下と不良であった⁴⁴⁾。ただし、PVOD様のHRCT所見は、経過の長い場合や肺血管拡張薬投与後に明確になることが多く、早期の検出には向かない。このようにSSc-PAH症例の一部はPVOD様病変を合併している可能性があるが、PAH診断時の詳細な評価は、現状では困難である。

SScでは、無症状であっても、TTEや心臓MRIによる評価を実施すると、心筋拡張障害や心筋線維化を高率に合併している⁴⁵⁻⁴⁷⁾。血管攣縮による虚血—再還流傷害が心筋の微小な壊死を誘発し、その結果として心筋全体に小線維化巣がランダムに分布する^{48,49)}。右心カテーテル検査でのPAWP $\leq 15\text{mmHg}$ を根拠として左心性心疾患に伴う肺高血圧症が除外された例のなかには、左心性心疾患による肺高血圧症単独の例、および左心性心疾患による肺高血圧症とPAHの併存例が含まれる⁵⁰⁾。SScでは、PAWPと左心カテーテル検査で測定した左室拡張末期圧(LVEDP)のあいだに乖離がみられる例や、LVEDP $\leq 15\text{mmHg}$ でも生理食塩水の急速注入(fluid challenge)によりLVEDPが上昇する例がみられる。全例に左心カテーテル検査を行い、LVEDP測定と生理食塩水の急速注入による評価を行った報告では、右心カテーテル検査で測定したPAWPに基づいて左心性心疾患による肺高血圧症を除外されてPAHとされた例の38%が、潜在的な左心性心疾患による肺高血圧症の要素を有していた⁵⁰⁾。

4. CTD-PAHの治療アルゴリズム

a. 治療の総論

ESC/ERSの肺高血圧診断・治療ガイドライン2015では、CTD-PAHの治療はIPAH/HPAHの治療指針に準拠することが推奨されている³⁴⁾。わが国の平成23年改訂版「MCTDの病態別治療指針」⁵¹⁾と平成28年度「全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」¹⁹⁾のなかで治療アルゴリズムが示されているが、その後の治療戦略の変遷や新規薬剤が追加されていることから、今回、新たなCTD-PAHの治療指針図を作成した(図3)。リスク分類は、重症度に基づいたIPAH/HPAHの予後リスク分類とした(表2)。基本的な考え方や使用薬剤はIPAH/HPAHに対する治療と同様である。本項ではCTD-PAHに特有の点のみを述べる。なお、IPAH/HPAHで推奨されているカルシウム拮抗薬の長期有効例の割合はCTD-PAH例では1%未満と低いことから³⁴⁾、治療指針図から除いた。

b. 免疫抑制療法

CTD一般の治療の基本は免疫抑制療法であり、糖質ステロイド(以下、ステロイド)に加え、重症度に応じてステロイドパルス療法や免疫抑制薬が併用される。PAHもCTDによる臓器障害の1つであり、その病態に対する免疫学的機序の関与が想定されている。実際に、CTD-PAHに対する免疫抑制療法の有効性が、症例報告、ケースシリーズ、後ろ向き研究から多数報告されている^{9,52-56)}。これらの報告では、用いられた免疫抑制療法のレジメンや効果判定基準が統一されておらず、また、これまでに前向き介入研究での検証は行われていないことから、免疫抑制療法の有効性に関するエビデンスは不十分といわざるをえない。ただし、CTD-PAH例のうち免疫抑制療法開始後1年以降に効果が得られたレスポナーでは、再燃が少なく、長期予後も良好であることが示された^{52,56)}。免疫抑制療法の有効例の多くはSLE、MCTDで、少数ながらシェーグレン症候群もみられる。しかし、SScでの有効例は症例報告に限られ、多数例を対象とした後ろ向き研究で有効と判断されたSSc症例の報告はない^{52,54)}。このことから、免疫抑制療法はSScを除くCTD-PAHの一部に有効と考えられる。有用性を予測する因子として、NYHA/WHO機能分類I/II度、心係数が維持されているこ

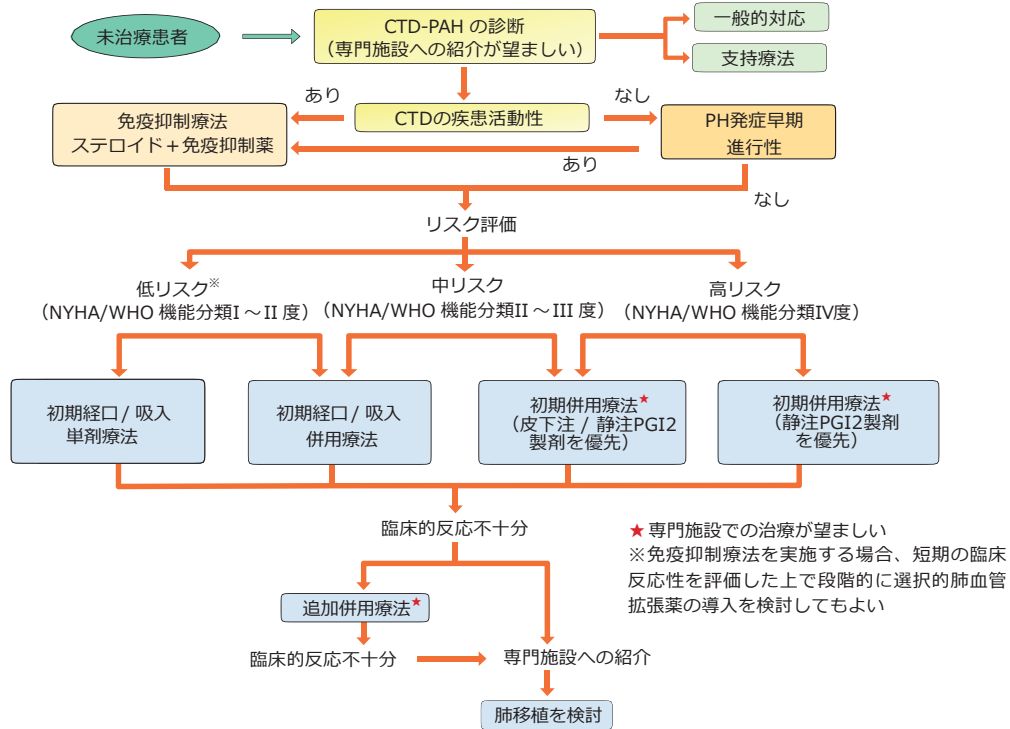


図3. CTD-PAHの治療指針図

表2. 重症度に基づいた予後リスク分類（文献34より引用，一部改変）

予後規定因子 (1年後推定死亡率)	低リスク (< 5%)	中リスク (5 ~ 10%)	高リスク (> 10%)
右心不全の臨床所見	なし	なし (or あり)	あり
症状の進行	なし	緩徐に進行	速く進行
失神	なし	偶発的な失神	繰り返す失神
NYHA/WHO 機能分類	I, II	III	IV
6分間歩行距離	> 440 m	165 ~ 440 m	< 165 m
心肺運動負荷試験	peak VO ₂ > 15 mL/分/kg (> 65% 予測値) VE/VCO ₂ slope < 36	peak VO ₂ 11 ~ 15 mL/分/kg (35 ~ 65% 予測値) VE/VCO ₂ slope 36 ~ 44.9	peak VO ₂ < 11 mL/分/kg (< 35% 予測値) VE/VCO ₂ slope ≥ 45
BNP 値 NT-proBNP 値	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50 ~ 300 ng/L NT-proBNP 300 ~ 1400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1400 ng/L
画像 (心エコー, 心臓MRI)	右房面積 < 18 cm ² 心嚢液なし	右房面積 18 ~ 26 cm ² 心嚢液なし, または少量	右房面積 > 26 cm ² 心嚢液あり
血行動態 (カテーテル検査)	平均右房圧 < 8mmHg 心係数 ≥ 2.5L/分/m ² SvO ₂ > 65%	平均右房圧 8~14 mmHg 心係数 2.0~2.4 L/分/m ² SvO ₂ 60 ~ 65%	平均右房圧 > 14 mmHg 心係数 < 2.0 L/分/m ² SvO ₂ < 60%

ESC/ERS肺高血圧症ガイドライン一部改変

と、PAH 早期、CTD と PAH に診断時期がほぼ同時（6 ヶ月以内）が報告されている^{53, 56)}。NYHA/WHO 機能分類が I/II 度で低リスクの場合、免疫抑制療法の開始から 1 ヶ月以内の短期間に右心カテーテル検査を含めた評価を行い、臨床反応性不十分であれば、段階的に特異的肺血管拡張薬の導

入を検討してもよい。

免疫抑制療法の統一されたレジメンはない。比較的症例数の多い後ろ向き研究で用いられた治療法は、中等量以上のステロイドとシクロホスファミド（CYC）の併用である^{52-54, 56}。CYCの投与方法として、ループス腎炎の治療で広く用いられている間欠的静注療法が用いられることが多く、用量は一回あたり500 mg～1000 mgまたは600 mg/m²（体表面積）を2週間または1ヵ月ごとに3～10回投与する。CYC投与には悪性腫瘍誘発、不可逆的性腺機能障害などの重篤な副作用のリスクがあるため、一回投与量や投与間隔・期間、さらにはほかの免疫抑制薬へのスイッチの可否について、今後の検討が必要である。

C. 肺血管拡張薬

これまでに、CTD-PAHまたはSSc-PAHを対象としたランダム化プラセボ対照比較試験は実施されていない。唯一実施された比較試験では、SSc-PAH患者111人が、エポプロステノール群と従来治療群に無作為に割り付けられた⁵⁷。投与開始後12週の時点で、エポプロステノール群では従来治療群にくらべて6MWDおよび血行動態が有意に改善した。CTD-PAHを対象とした後ろ向き研究において、エポプロステノール群では、背景因子を一致させた過去対照群にくらべて、生命予後が有意に改善された⁵⁸。

その後、PAHを対象に実施されたランダム化プラセボ対照比較試験にはCTD-PAHが20～30%程度含まれていることから、その一部として、CTD-PAHを抽出したサブ解析が実施されている。6MWDを一次エンドポイントとしたボセンタンおよびリオシグアトの試験では、CTD-PAHを対照としたサブ解析で、実薬群とプラセボ群との統計学的有意差はなかった^{59, 60}。シルデナフィルの試験におけるCTD-PAHサブ解析では、シルデナフィル20 mg 1日3回群とプラセボ群に有意差がみられたものの、用量依存性はなく、投与量が多くなると有意差は消失した⁶¹。

イベント発生を一次エンドポイントとしたプラセボ対照試験のCTD-PAHサブ解析をみると、マシテンタンで有意差はなく⁶²、セレキシパグで有意差がみられた⁶³。ただし、エントリー基準に違いがあり、症例の背景因子が異なるため、試験間の比較は困難なことを認識する必要がある。たとえば上記のシルデナフィルの試験では、予後不良であるSSc-PAHの割合が45%と、ほかの試験の60%以上にくらべて明らかに低かった⁶¹。セレキシパグの試験では、CTD-PAH症例数が334人と過去最大であることに加えて、PVRが5.0 Wood単位を超える、とくにPAH要素の強い例を選択的に組み入れている⁶³。PAHを対象に、初期併用療法としてのアンブリセンタン＋タダラフィル併用治療とそれぞれの薬剤の単剤治療の有効性を比較したランダム化比較試験では、初期併用治療群で、単剤治療群にくらべて一次エンドポイント（イベント発症）が有意に抑制された⁶⁴。統計学的有意差は、対象をCTD-PAH、SSc-PAHに絞ったサブ解析でも再現されているが⁶⁵、この試験では左心性心疾患に伴う肺高血圧症の高リスク例を除外している⁶⁴。

以上より、CTD-PAHにおける肺血管拡張薬の有効性を疑う余地はないものの、基礎疾患やPAHに加え、さらにはほかの肺高血圧症臨床分類が併存する複合病態の程度によって、治療反応性が大きく異なる可能性がある。IPAH/HPAHと同様に初期併用療法が有効な例がある一方で、肺血管拡張薬の併用や増量により肺うっ血や低酸素血症が悪化する例もある⁶⁶。特にSSc-PAHにおいては、肺

血管拡張薬の併用や増量により肺うっ血や低酸素血症が悪化する例が認められている⁶⁶⁾。早期に肺血管拡張薬で積極的に治療を開始し、忍容性に問題なく継続できた例では、長期生命予後が良好であるというデータも蓄積されている^{67, 68)}。

5. CTD-PAH の評価と治療総括

CTD 患者では肺高血圧症発症リスクが高く、危険因子に応じたスクリーニングを徹底することで早期発見が可能である。PAH, PVOD, 左心性心疾患に伴う肺高血圧症, 間質性肺疾患などの肺疾患に伴う肺高血圧症, CTEPH, 肺動脈炎に伴う肺高血圧症といった多彩な臨床分類がみられ、とくに SSc では複数の臨床分類が併存する混合病態が高頻度にみられる。治療は IPAH/HPAH の治療指針に準じるが、SLE や MCTD, 原発性シェーグレン症候群に伴う PAH では免疫抑制療法が有効な例がある。SSc に伴う肺高血圧症の混合病態がみられる場合には、肺血管拡張薬の慎重な投与が必要である。

文 献

- 1) Yang X, Mardekian J, Sanders KN, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1519-1531.
- 2) 東條毅, 秋谷久美子, 鳥飼勝隆, 他. 膠原病 4 疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査. 厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会平成10年度研究報告書. 1999: 3-6.
- 3) Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, et al. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology* 2004; 43: 596-602.
- 4) Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 239-254.
- 5) Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French Nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-3800.
- 6) Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010; 37: 2290-2298.
- 7) Pérez-Peñate GM, Rúa-Figueroa I, Juliá-Serdá G, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence and predictors. *J Rheumatol* 2016; 43: 323-329.
- 8) Li M, Wang Q, Zhao J, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: II. Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 1085-1091.
- 9) Launay D, Hachulla E, Hatron PY, et al. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine* 2007; 86: 299-315.
- 10) Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137: 376-387.
- 11) Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151-157.
- 12) Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, et al. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort. *Rheumatology* 2012; 51: 1846-1854.
- 13) Giordano N, Montella A, Corallo C, et al. Pulmonary hypertension: a correct diagnosis for a suitable therapy in scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: S182-189.
- 14) Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated

-
-
- with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1831-1839.
- 15) Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E, et al. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol* 2011; 38: 2172-2179.
 - 16) 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: 945-955.
 - 17) Rubenfire M, Huffman MD, Krishnan S, et al. Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest* 2013; 144: 1282-1290.
 - 18) Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: Identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010; 138: 1383-1394.
 - 19) 浅野善英, 神人正寿, 川口鎮司, 他. 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン. *日皮会誌* 2016; 126: 1831-1896.
 - 20) Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522-3530.
 - 21) Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1940-1046.
 - 22) Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 252-260.
 - 23) Hinchcliff M, Khanna S, Hsu VM, et al. Survival in systemic sclerosis-pulmonary arterial hypertension by serum autoantibody status in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) Registry. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45: 309-314.
 - 24) Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM, et al. Characteristics and survival of anti-U1 RNP antibody-positive patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 484-493.
 - 25) 鳥飼勝隆, 深谷修作, 松本美富士, 他. 肺高血圧症を合併した混合性結合組織病患者の予後の検討. 厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会平成10年度研究報告書. 1999: 20-23.
 - 26) Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 303-310.
 - 27) Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 515-524.
 - 28) Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-522.
 - 29) Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340-1349.
 - 30) Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2009; 37: 98-104.
 - 31) Hurabielle C, Avouac J, Lepri G, et al. Skin telangiectasia and the identification of a subset of systemic sclerosis patients with severe vascular disease. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 1021-1027.
 - 32) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030.
 - 33) Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522-3530.
 - 34) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).

- Eur Heart J 2016; 37: 67-119.
- 35) Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
 - 36) Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461-466.
 - 37) Steen VD, Graham G, Conte C, et al. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 765-770.
 - 38) Hsu VM, Chung L, Hummers LK, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 55-62.
 - 39) Cavagna L, Caporali R, Klersy C, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2010; 37: 2064-2070.
 - 40) Dimitroulas T, Giannakoulas G, Dimitroula H, et al. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int* 2011; 31: 263-267.
 - 41) Kim KJ, Baek IW, Park YJ, et al. High levels of uric acid in systemic lupus erythematosus is associated with pulmonary hypertension. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 524-532.
 - 42) 吉田俊治, 深谷修作, 京谷晋吾, 他. 混合性結合組織病 (MCTD) の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 診断の手引き改訂について. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病調査研究班平成22年度報告書. 2011: 7-13.
 - 43) Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 2009; 34: 371-379.
 - 44) Günther S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2995-3005.
 - 45) Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E, et al. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *J Card Fail* 2003; 9: 311-317.
 - 46) Valentini G, Vitale DF, Giunta A, et al. Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 455-460.
 - 47) Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3827-3836.
 - 48) Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, et al. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 1976; 53: 483-490.
 - 49) Steen VD, Follansbee WP, Conte CG, et al. Thallium perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 677-681.
 - 50) Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42: 1083-1091.
 - 51) 吉田俊治. MCTD の病態別治療指針, 肺高血圧症. 三森経世・編: 厚生労働省混合性結合組織病に関する調査研究班 混合性結合組織病の診療ガイドライン (改訂第3版) 2011: 27-32.
 - 52) Sanchez O, Sitbon O, Jais X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130: 182-189.
 - 53) Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 521-531.
 - 54) Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugiura K, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J* 2011; 75: 2668-2674.
 - 55) Kato M, Kataoka H, Odani T, et al. The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension

-
-
- associated with connective tissue diseases: report of five cases and literature review. *Lupus* 2011; 20: 1047-1056.
- 56) Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, et al. Predictors of favorable responses to immunosuppressive treatment in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J* 2018; 82: 546-554.
 - 57) Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-434.
 - 58) Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, et al. Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 1211-1220.
 - 59) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
 - 60) Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330-340.
 - 61) Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417-2422.
 - 62) Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-818.
 - 63) Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522-2533.
 - 64) Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834-844.
 - 65) Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1219-1227.
 - 66) Shirai Y, Kuwana M. Complex pathophysiology of pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: potential unfavorable effects of pulmonary vasodilators. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2: 92-99.
 - 67) Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 422-426.
 - 68) Hoepfer MM, McLaughlin VV, Barberá JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 894-901.

第2章

GRADE system を用いた薬物療法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 (結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 診療ガイドラインの中で重要と考えられる医学用語)

CTD：結合組織病 (connective tissue disease)

CTD-PAH：結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症

DM：皮膚筋炎 (dermatomyositis)

PM：多発性筋炎 (polymyositis)

MCTD：混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease)

SSc：全身性強皮症／全身性硬化症 (systemic sclerosis)

SLE：全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus)

SS：シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome)

SSc-PAH：SScに伴う肺動脈性肺高血圧症

PH：肺高血圧症 (pulmonary hypertension)

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

IPAH：特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension)

HPAH：遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable pulmonary arterial hypertension)

PVOD：肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease)

ILD：間質性肺疾患 (interstitial lung disease)

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

PVR：肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance)

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

LVEDP：左室拡張末期圧 (left ventricular end-diastolic pressure)

TRV：三尖弁逆流速度 (tricuspid regurgitation velocity)

TRPG：三尖弁圧較差 (transtricuspid pressure gradient)

eRVSP：推定右室収縮期圧 (estimated right ventricular systolic pressure)

BNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain-type natriuretic peptide)

6MWD：6分間歩行距離 (6-minute walk distance)

1. 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、「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH)」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。CTD-PAHは、結合組織病の全経過中に発症しうる合併症で、予後悪化に寄与する臨床的に重要な病態であるが、診断・治療に関するエビデンスに乏しい。

診療に従事する臨床医が適切な診断および治療を実践するため、膠原病内科・呼吸器内科・循環器内科の第一人者意見を十分に検討し、広く活用できるようガイドラインの内容を補足した。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られるよう配慮した。

2. ガイドラインが取り扱う健康上の課題

CTD-PAHは、結合組織病の全経過中に発症しうる合併症で、予後悪化に寄与する臨床的に重要な病態である。その薬物療法として、肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）で有効性が示された選択的肺血管拡張薬（プロスタグランジン₂製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）の効果を示す報告が散見される。間質性肺炎合併結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症の病態は単純ではなく、薬物治療による有害事象が生じる可能性がある。また長期治療管理の検証を含めて、エビデンスは限られている。選択的肺血管拡張薬の効果判定に利益と不利益（害）を考慮し、適切な臨床指標として、6分間歩行距離、肺血管抵抗、有害事象（ガス交換の悪化）などを評価し、さらに、生存期間への影響などの治療管理の有益性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、CTD-PAH患者である。対象となる結合組織病は、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus; SLE）、混合性結合組織病（mixed connective tissue disease; MCTD）、皮膚筋炎（dermatomyositis; DM）、多発性筋炎（polymyositis; PM）、全身性強皮症（systemic sclerosis; SSc）、シェーグレン症候群（Sjögren's syndrome; SS）とした。

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、膠原病内科、呼吸器内科、循環器内科、総合診療医、患者団体代表、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のシステマティックレビュー（Systematic review: SR）作成委員は下記のとおりである。

CQ1. 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症（CTD-PAH）患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されるか？

白井 悠一郎 日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野

田中 住明 北里大学医学部 膠原病・感染内科学

CQ2. 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症（CTD-PAH）患者において、免疫抑制療法を用いることが推奨されるか？

山崎 宜興 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病内科

深谷 修作 藤田医科大学医学部 リウマチ・膠原病内科

CQ1, CQ2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)

桑名 正隆 *	日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野(膠原病内科) (*委員長)
川口 鎮司	東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科 (膠原病内科)
田中 住明	北里大学医学部 膠原病・感染内科学 (膠原病内科)
山崎 宜興	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 (膠原病内科)
深谷 修作	藤田医科大学医学部 リウマチ・膠原病内科 (膠原病内科)
白井 悠一郎	日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野 (膠原病内科)
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)
田邊 信宏	千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症治療学 (呼吸器内科)
坂尾 誠一郎	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 (呼吸器内科)
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)
村上 紀子	NPO 法人 PAH の会 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／ 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
西川 奈々絵	患者代表
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、CTD-PAH 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. 28参照。

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. 37～40, 47～48参照。

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. 30～31参照。

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. 39, 48参照。

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、論文番号を記載し、フォレストプロット（P. 37～39）、CTD-PAH患者における免疫抑制剤アウトカム評価表（添付資料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。P. 32～34, 42～44参照。

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、西川奈々絵様に患者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代表の西川奈々絵様からは、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. ガイドラインの改訂手続き

本診療ガイドラインは原則5年毎の改訂を目指す。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27～30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

CTD-PAH 患者に対する薬物療法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. 32, 42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) は二つであり、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

CTD-PAH に対する薬物療法として、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬 (プロスタグランジン I₂ 製剤, エンドセリン受容体拮抗薬, PDE-5 阻害薬, 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬) は、肺高血圧症診断・治療専門機関のもとでは個別化治療に当たり幾分促進要因であるが、その使用は肺高血圧症の専門機関に限定されるため、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、厚生労働科学研究事業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。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

選択的肺血管拡張薬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. 40, 48参照。

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、CTD-PAH に対する薬物療法が適正に認識されることが期待

される。膠原病内科医、呼吸器内科医、循環器内科医を含む多領域の医師チームによってCTD-PAH患者の治療方針が判断され、選択的肺血管拡張薬の適正使用が普及することが期待される。さらに指定難病として各種結合組織病におけるCTD-PAH登録数の増加および選択的肺血管拡張薬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薬物治療による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26-28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29-30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

村上紀子様、西川奈々絵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.3~4に記載したとおりである。村上紀子様、西川奈々絵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。

引用論文の著者や関連研究者は、論文評価に際して偏りのない判断が可能であると確認し、評価を行った。学術的公平性を遵守するため、寄附講座所属または寄附講座所属に準じる職位のパネリストは該当する製薬会社の製品に対するガイドラインの推奨度の審議に加わらず、寄附講座に所属していないパネリストでその審議を行った。

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)

2. 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2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。CTD-PAH の診療に関わる CQ は数多く存在するが、エビデンスに乏しいため、今回は最も重要と考えられた 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、ガイドライン作成グループからの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。対象となる結合組織病は、SSc：全身性強皮症／全身性硬化症 (systemic sclerosis), MCTD：混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease), SLE：全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus), PM：多発性筋炎 (polymyositis)/DM：皮膚筋炎 (dermatomyositis) とした。

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とった。

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 CTD-PAH はランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) などのエビデンスが乏しいため、薬物療法についての 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、アウトカムはその介入治療を受ける患者にとって重要と考えられる事項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、最終的に最大 (9～7), 重要 (6～4), 重要でない (3～1) に分類された。このうち、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。

CQ1. CTD-PAH 患者における肺血管拡張薬 CQ の設定

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)					
CTD-PAH の薬物療法として、選択的肺血管拡張薬（プロスタサイクリン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）がある。これら治療を施行しない場合と比較して、肺血管抵抗、6 分間歩行距離、臨床症状増悪率、死亡率、有害事象などから、その効果と安全性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	CTD-PAH (CTD の全ての疾患を含む)				
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					
選択的肺血管拡張薬 ・プロスタサイクリン（誘導体）製剤・プロスタサイクリン受容体作動薬 ・エンドセリン受容体拮抗薬 ・PDE-5 阻害薬 ・可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬					
O (Outcomes) のリスト					
	Outcome の内容	益か害か	重要度		採用可否
O1	肺血管抵抗の改善	益	8	点	
O2	6分間歩行距離の改善	益	8	点	
O3	臨床症状増悪率の低下	益	8	点	
O4	死亡率の低下	益	8	点	
O5	有害事象発生	害	8	点	
作成した CQ					
CQ CTD-PAH 患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されるか？					

CQ2. CTD-PAH 患者における免疫抑制薬 CQ の設定

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)					
CTD-PAH に免疫抑制療法が実施され、有効性を示した報告がある。これら治療を実施しない場合と比較して、または治療の前後を比較して、6分間歩行距離、肺血管抵抗、心肺機能の改善、生命予後などから、免疫抑制療法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	CTD-PAH (CTD の全ての疾患を含む)				
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					
免疫抑制療法 ・グルココルチコイド ・免疫抑制薬 (シクロホスファミド)					
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	
O2	肺血管抵抗の改善	益	8	点	
O3	WHO 機能分類の改善	益	8	点	
O4	死亡率の低下	益	8	点	
O5	易感染性	害	8	点	
作成した CQ					
CQ CTD-PAH 患者において、免疫抑制療法を用いることが推奨されるか？					

2. 文献検索

SR作成委員である膠原病内科専門医が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。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

3-1. CTD-PAHにおける肺血管拡張薬

GRADE方式では、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、CTD-PAH肺血管拡張薬において限られたRCTでは、治療介入で用いられた選択的肺血管拡張薬が一樣ではなかったため、プロスタグランジン₂製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬を識別せず選択的肺血管拡張薬をひとまとめにした介入因子として定量的統合すなわちメタアナリシスによるデータ統合を行った。またRCTのエビデンスが乏しいため、採用された後ろ向き横断研究や症例報告、症例シリーズなど、アウトカムごとにまとめられた文献を集積し、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SRを行った。

3-2. CTD-PAHにおける免疫抑制薬

RCTは行われていないため、Cochrane Review Manager (RevMan5) software ver.5.3 (<http://tech.cochrane.org/revman>) を用いたメタアナリシスは行っていない。治療介入報告が非常に限られるため、採用された後ろ向き横断研究や症例報告、症例シリーズなど、アウトカムごとにまとめられた文献を集積し、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SR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1 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 (Intention-to-treat: 治療企図) 解析非実施
その他のバイアス	報告バイアス
	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表 2 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 2 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、患者の価値観と好み、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、患者の価値観や好みのばらつき、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、害のほうが大きい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

合わせて表現される。「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、膠原病内科、呼吸器内科、循環器内科、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 3 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するの投票を行った。

パネル会議は、2017年6月9日午後2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。

推奨の決定に影響した可能性がある、患者会代表の方および外部評価委員（患者さん）からの具体的なコメントおよびそれに対する委員会からの回答を下記に記す。

- 1) 患者の立場から、「CTD 患者のうち PAH リスクの高い例では、自覚症状の有無にかかわらず定期的なスクリーニングを実施し、PAH の早期発見に努める」ことは重要と感ずます。「早期発見のために、心エコー検査にて三尖弁逆流速度 ≤ 3.4 m/秒もしくは推定右室収縮期圧 ≤ 50 mmHg であっても、ほかに説明のできない労作時息切れや肺高血圧症を疑う身体所見がある場合には、積極的に右心カテーテル検査の施行を考慮すべきである」は、非常に良いと思います。
- 2) 「膠原病内科・循環器内科・呼吸器内科の連携は十分とはいえず」が日本の現状のようですが、多少でも心エコーで異常があれば、膠原病内科から循環器内科・呼吸器内科への紹介が経過観察なしですぐされるようになると良いと思います。
- 3) 早期のうちに免疫抑制療法の治療を開始すると、肺血管拡張薬の導入を回避できる可能性が多少はあったり、早期に肺血管拡張薬で治療を開始すると長期生命予後が良好とのことなので、害や不応例もありますが、私も、この二つの治療をガイドラインのように推奨をすることでの

いと思います。

- 4) CTD-PAH の生命予後はなぜ IPAH, HPAH に比べるといまだ不良, というのは, どのように違うのでしょうか?

⇒ (診療ガイドライン作成委員会より) IPAH, HPAH の部分は肺血管拡張薬治療により, QOL の改善, 生命予後の改善が得られることが日本でも判ってきました。しかし CTD-PAH には CTD の部分と PAH の部分があります。PAH の部分はかなり改善しましたが, CTD の部分で, 特に全身性硬化症に対する確実な治療方法が確立されておりません。全身性硬化症以外の膠原病に対する治療はかなり進歩しています。全身性硬化症は免疫抑制薬の効果も乏しいのが現状です。

- 5) 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧 (PAH) の治療に関して, シェーグレン症候群 (SS) に伴う PAH では全く勧告されないのでしょうか?

⇒ SS に伴う PAH でも免疫抑制療法が有効であった症例報告があります。ただし, SLE, MCTD に比べて論文数が少なく, また治療反応性が乏しいとする報告もあります。さらに, 免疫抑制療法は SLE, MCTD による PAH 以外の早期病変に対して有効ですが, SS では効果が乏しいことが知られています。そのため, 今回は積極的な推奨はしていませんが, エビデンスの評価の中で免疫抑制療法が有効な可能性について言及しています。

- 6) 「SSc に伴う肺高血圧症の混合病態が見られる場合には, 肺血管拡張薬の慎重な投与が必要である」に関して, 慎重投与が必要な理由を追記して下さい (P. 5)。

下記アンダーライン部分の追記をしました。

⇒ CTD-PAH の治療は支持療法, 肺血管拡張療法とともに, 特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) / 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH) の治療指針に準じて行われるが, CTD-PAH に特有な点もある。SLE, MCTD, シェーグレン症候群 (SS) に伴う PAH では免疫抑制療法が有効な例がある。また, SSc に伴う PH 混合病態では肺高血圧治療薬の慎重な投与が必要である。SSc では PVOD 様の肺静脈病変, 左心拡張障害, 間質性肺炎の併存が他の CTD と比較して高率であり, 肺血管拡張療法により却って病態悪化の可能性があることを念頭に置くべきである。肺高血圧治療薬の積極的使用により CTD-PAH の生命予後は改善しているものの, IPAH/HPAH に比べるといまだ不良である。個々の症例の病態に応じた最適な治療選択が望まれる。

- 7) CTD-PAH に関しては「IPAH/HPAH と同様に初期併用療法が有効な例がある一方で, 肺血管拡張薬の併用や増量により肺うっ血や低酸素血症が悪化する例もある」(P. 13) との記述がありますが, SSc に関しても, 肺うっ血や低酸素血症の悪化がある場合もあるのでしょうか?

下記アンダーライン部分の追記をしました。

⇒ 以上より, CTD-PAH における肺血管拡張薬の有効性を疑う余地はないものの, 基礎疾患や PAH に加え, さらにほかの肺高血圧症臨床分類が併存する複合病態の程度によって, 治療反応性が大きく異なる可能性がある。IPAH/HPAH と同様に初期併用療法が有効な例がある一方で, 肺血管拡張薬の併用や増量により肺うっ血や低酸素血症が悪化する例もある⁶⁶⁾。特に SSc-PAH においては, 肺血管拡張薬の併用や増量により肺うっ血や低酸素血症が悪化する例が認められている⁶⁶⁾。早期に肺血管拡張薬で積極的に治療を開始し, 忍容性に問題なく継続できた例では, 長期生命予後が良好であるというデータも蓄積されている^{67, 68)}。

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基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。

外部評価委員の一人として、診療ガイドライン作成方法専門家である中山健夫先生からコメントを頂いた。コメント概要およびそれに対する診療ガイドライン内の追記を以下に記す。

- 1) 利害関係者の参加：患者会および患者会代表の方のご参加を頂きましたが、具体的にどのようなご意見を頂いたか、もう少し見える形にした方がベターと感じました。具体的に反映出来た部分があれば、それを明示されるとベターと思いました。

⇒パネル会議の項目に患者会からの具体的なコメントを追記しました (P. 31～32)。

PVOD/OCH 診療ガイドラインでコメントさせて頂いた、「好み」の表現を価値観・希望とする提案を取り入れて頂き、ありがとうございました。

⇒P. 21「患者の価値観・希望」としてあります。

- 2) 作成の厳密さ：外部委員のコメントへの対応も可能な範囲で掲載されることを期待します。

⇒本項目「診療ガイドラインの執筆」に、中山健夫先生からのコメントをすべて記載して、その対応場所を明示しました。

- 3) 作成の厳密さ：研究班から日本肺高血圧・肺循環学会への連携も取れており、適切と思われます。

- 4) 提示の明確さ：一般的に「弱い推奨」の解釈は難しく、どのような条件が備われば推奨できるのか (conditional recommendation) という視点が大切と思われませんが、ある程度それについても述べられていると判断しました。

→先生の御指摘どおり、CQ2. 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) 患者において、免疫抑制療剤を用いることが推奨されるか？に対する推奨は、「SSc 以外の CTD-PAH 患者に対する免疫抑制療剤の使用は、CTD-PAH の治療経験豊富な施設で実施されることを提案する (GRADE 2C, エビデンスの確信性「弱い」、推奨の強さ「弱い推奨」).」としました。この理由は付帯事項に記載しました。「CTD-PAH 症例の一部で免疫抑制療法が有効であったとする報告があるが、そのエビデンスは弱い。一方、不応例の存在や免疫抑制薬により感染症をはじめとした重篤な副作用につながる可能性があることから、治療経験豊富な施設でリスク-ベネフィットの観点で症例を選んで使用することが望ましい。」免疫抑制剤の使用は広く推奨できるものではなく、専門施設での使用が望ましいと判断しております。

- 5) 提示の明確さ：「患者の状態や健康上の問題に応じて、異なる選択肢が明確に示されているか」に関して、患者さんの生活上の留意点、QOL などについても今後検討頂ければと思います。

→患者さんの生活上の留意点、QOL に関しては、今後臨床研究を継続します。

- 6) 適用可能性：ガイドラインのモニタリングや監査のための基準に関して難しい課題の一つですが、ぜひ検討を継続して頂ければと思います。

→診療ガイドライン推奨の適用にあたってのモニタリング・監査のための基準として、下記を記載しました (P. 23～24)。

本診療ガイドラインの普及により、「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症」に対する薬物療

法が適正に認識されることが期待される。膠原病内科医，呼吸器内科医，循環器内科医を含む多領域の医師チームによって「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症」患者の治療方針が判断され，選択的肺血管拡張薬の適正使用が普及することが期待される。さらに指定難病として「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症」登録数の増加および選択的肺血管拡張薬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薬物治療による長期予後等の効果を検証していく必要がある。

→日本肺高血圧・肺循環学会では，「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症」を含む PAH 患者レジストリー研究を遂行しています。診療ガイドライン推奨に関するモニタリング・監査を適宜継続します。

- 7) 全体評価：適切な方法論に沿って誠実に作成された診療ガイドラインと思われます。作成委員各位のご尽力に心より敬意を表し，臨床に広く役立てられることを祈念しております。

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 CTD-PAH 患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されるか？

推奨

全ての CTD-PAH 患者には、選択的肺血管拡張薬を使用することを推奨する。(GRADE 1B, エビデンスの確信性「中等度」、推奨の強さ「強い推奨」)

付帯事項

なし

1. 背景、この問題の優先度

CTD-PAH は、結合組織病の全経過中に発症しうる臓器病変で、予後悪化に寄与する臨床的に重要な病態である。その薬物療法として、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬の効果を示す報告が散見される。その一方で、有害事象は選択的肺血管拡張薬が使用された PAH 症例と同様と考えられているが、詳細な解析はされていない。限られた RCT を含む臨床研究で選択的肺血管拡張薬の有益性が示唆されているが、長期治療管理の検証を含めて、エビデンスは限られている。選択的肺血管拡張薬の効果判定に利益と不利益(害)を考慮し、適切な臨床指標として、6分間歩行距離、肺血管抵抗、有害事象などを評価し、さらに、生存期間への影響などの治療管理の有益性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、1963年1月～2016年12月の期間に発表された英語の原著論文を MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, 医学中央誌を用いてキーワードを検索した(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。検索・スクリーニングの結果、97論文で適格性評価を実施した。最終的に RCT 12報を質的統合、量的統合に加えた(文献に提示)。

2.2 エビデンスの評価

選択的肺血管拡張薬の有効性と安全性を検証した RCT は、特発性/遺伝性 PAH や CTD-PAH を含む PAH 全般の患者を対象として多数行われてきたが、CTD-PAH 単独のものとしては、強皮症に伴う PAH を対象とした epoprostenol のオープンラベル RCT が1つあるのみである¹⁾。一方、PAH 全般を対象とした RCT における CTD-PAH のデータは、サブ解析という形で報告されている。2015年の ESC/ERS ガイドラインに掲載されている選択的肺血管拡張薬リストに基づいて検索したところ、treprostinil, bosentan, sildenafil, tadalafil, macitentan, selexipag, ambrisentan, riociguat の8剤に関する個別のサブ解析報告が9報見出された²⁻¹⁰⁾。各試験の CTD-PAH データはサンプルサイズが小さいことから、1) から10) までを統合した上で、5つのアウトカム(益4つ、害1つ)を検証すべくシステマティックレビューとメタ解析を行った。なお、同様に複数の試験の CTD-PAH

データをメタ解析した報告が、6分間歩行距離の改善に関して2報認められ^{11,12)}、解析対象になかったサブ解析報告を加えて再統合を行った。

その結果、肺血管抵抗改善（3剤5群）、6分間歩行距離改善（7剤12群）、臨床症状増悪率改善（4剤4群）の3つの益のアウトカムについて、選択的肺血管拡張薬使用の優位性が示された。死亡率改善（4剤4群）に関しては、薬剤使用の優位性を示すことができなかったが、これは短期間の観察でイベント発生数が少ないことが要因と考えられた。

一方、Rheeらは、8剤（ambrisentan, bosentan, iloprost, macitentan, riociguat, sildenafil, sitaxsentan, treprostinil）、11の試験におけるCTD-PAH 827例の生データをFDAから入手し、6分間歩行距離、臨床症状増悪率、死亡率に対する薬剤の効果に関して解析している（Rhee RL, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: 1111-7）。6分間歩行距離は95%信頼区間（CI）が示されていないが、臨床症状増悪に対してはオッズ比0.70、95% CI 0.47-1.04、死亡に対してはオッズ比0.81、95% CI 0.37-1.76であった。今回の検討よりも、Rheeらの報告の方が解析対象となった試験の数、症例数ともに多く網羅性が高い点、どのアウトカムも同じ集団で解析できる点で優れているものの、薬剤ごとの成績が示されていないために、今回のメタ解析には最終的には統合していない。しかし、参考までに、Rheeらの解析対象には含まれていなかったもののデータが提示されているサブ解析報告をRheeらの集積データに追加統合することで、最大規模の集団での成績を得ることが可能である。臨床症状増悪に関してselexipagとtadalafilのデータを追加統合すると、治療群748例、対照群469例の集団でオッズ比0.60、95% CI 0.45-0.80と薬剤使用の優位性が示された。同様に、死亡に関してもepoprostenolのデータを追加統合すると、治療群597例、治療群341例の集団でオッズ比0.80、95% CI 0.41-1.57と薬剤使用による差は見られなかった。これらの成績は、今回の検討の結論と一致した。

有害事象発生（2剤2群）については、薬剤使用による差は統計学的に認められなかった。こちらも、Rheeらが7剤、10試験から得たCTD-PAH 716例のデータを入手し、有害事象、重篤な有害事象に関して検討している（Rhee RL, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 2457-65）。こちらもサンプルサイズが大きいが、1）治療群と対照群のそれぞれの症例数や、薬剤ごとのデータが明記されていないこと、2）対象となるRCTにエントリーしていた全てのCTD-PAH症例ではなく、一部断りなく欠落があることなどの懸念点があり、今回の検討には含めなかった。

以上を総合的に勘案すると、CTD-PAH症例に対しては、選択的肺血管拡張薬の使用を支持する結果が得られた。なお、この9剤は全て本邦で保険承認されている。一方で、今回の検討では少なくとも6点の課題が挙げられる。①どの報告にも全てのアウトカムに関するデータが掲載されているわけではなく、アウトカムごとに異なる報告を採用せざるをえない。②肺血管抵抗と6分間歩行距離の中のsildenafilとtadalafilに関しては、薬剤用量ごとの群でそれぞれプラセボ対照群と比較しており、統合する際にプラセボ対照群のデータが重複して含まれてしまう。③12～16週の短期間観察の試験デザインが多く^{1-5,8-10)}長期間観察の試験デザインが少ないことが^{6,7)}、アウトカム（特にイベント発生数の低かった「死亡率」）によっては影響し、差が出にくくなる。④アウトカムとの関連は、薬剤の種類別や用量別で検討せず、選択的肺血管拡張薬として一括して結論を出している。⑤基礎疾患であるCTDの種類を区別していない。⑥肺静脈閉塞症、間質性肺疾患、左心疾患といっ

た合併症の除外診断が厳密に担保できていない。

上記課題は今後検討すべきであるものの、CTD-PAH 全体を対象としたシステマティックレビューとメタ解析として一定のデータを得るに至った。CTD において PAH は進行性の臓器病変であり、血行動態や症状の増悪が生命予後に直結することが知られている。本検討では死亡率の改善までは示せなかったが、他の3つのアウトカムで使用が支持され、益と害とのバランスも良好であり、選択的肺血管拡張薬の使用は強く推奨される。

3. 推奨作成のためのパネル会議

PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬による肺血管抵抗改善、6分間歩行距離改善、臨床症状増悪率改善の3つの益のアウトカムについて、選択的肺血管拡張薬使用の優位性が示された。死亡率改善に関しては、薬剤使用の優位性を示すことができなかったが、これは短期間の観察でイベント発生数が少ないことが要因と考えられた。この検討結果を踏まえ、「選択的肺血管拡張薬使用時には右心カテーテル検査による肺血行動態の評価をすべきであるが、基本的には、肺高血圧症と結合組織病に対する専門的知識と治療経験豊富な施設でのみ使用が推奨される」ことに全会一致で決定した。

3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

CTD-PAH 症例に対する選択的肺血管拡張薬の有用性に関する RCT、前向き研究、後ろ向き研究は限られているが、肺血管抵抗の改善、6分間歩行距離改善、臨床症状増悪率改善というアウトカムについての確信性は中等度である。中等度とした理由として、対象とした全ての結合組織病に均等に効果が認められないことが挙げられる。望ましくないアウトカムについて、結合組織病に伴う肺高血圧症に特異的なものはないことに中等度の確信性がある。現時点において、CTD-PAH の病態を改善しうる唯一の薬剤が選択的肺血管拡張薬であり、「強い推奨」とした。

3.2 利益と害のバランスはどうか？

選択的肺血管拡張薬により肺血管抵抗の改善、6分間歩行距離改善、臨床症状増悪率改善など望ましい効果を示す報告が散見される。その一方で、結合組織病に伴う肺高血圧症に限定した有害事象の報告はなく「強い推奨」とした。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

病態悪化による入院を回避することには高い価値観が置かれる。さらに6分間歩行距離と肺血管抵抗の改善にも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薬物療法の有害事象を回避することにも高い価値観が置かれ、CTD-PAH 症例ではこれらの価値観のばらつきがないことに確信が持てる。

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

選択的肺血管拡張薬は介入コストが高く、消費される資源も多いため、正味のコストを考慮した

場合、強い推奨の可能性は低くなる。

3.5 推奨のグレーディング

CTD-PAH において、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬の効果を示す報告が散見される。PAH を伴う結合組織病の種類は複数あり、PAH の病態も各症例に依存するところが大きいので、registration による症例蓄積を積み重ねるとともに、専門施設での治療方針の検討が望ましい。IPAH/HPAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬による CTD-PAH 患者における予後改善の可能性を踏まえ、「基本的には、肺高血圧症と結合組織病に対する専門的知識と治療経験豊富な施設でのみ使用が検討される」ことに全会一致で決定した。

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）では、「CTD-PAH または SSc-PAH を対象としたランダム化プラセボ対照比較試験は実施されていない。唯一実施された比較試験では、SSc-PAH 患者111人が、エポプロステノール群と従来治療群に無作為に割り付けられた。投与開始後12週の時点で、エポプロステノール群では従来治療群にくらべて6MWD および血行動態が有意に改善した。CTD-PAH を対象とした後ろ向き研究において、エポプロステノール群では、背景因子を一致させた過去対照群にくらべて、生命予後が有意に改善された」と記載されている。

また、「CTD-PAH における肺血管拡張薬の有効性を疑う余地はないものの、基礎疾患や PAH に加え、さらにはほかの肺高血圧症臨床分類が併存する複合病態の程度によって、治療反応性が大きく異なる可能性がある。IPAH/HPAH と同様に初期併用療法が有効な例がある一方で、肺血管拡張薬の併用や増量により肺うっ血や低酸素血症が悪化する例もある。早期に肺血管拡張薬で積極的に治療を開始し、忍容性に問題なく継続できた例では、長期生命予後が良好であるというデータも蓄積されている」と、今後のさらなるエビデンスの蓄積を求めている。

ESC/ERS PH guideline (2015) では、「CTD-PAH」についてのセクションを設けて、診断、治療について解説している。治療に関する部分では、「CTD-PAH は、IPAH と同じ治療アルゴリズムに従うべきである。その理由は、選択的肺血管治療薬承認に寄与したほとんどの大規模臨床試験に結合組織病症例が含まれているからである。」と述べられており、この内容は、Class I, Level C の推奨文として挙げられている。また、「臨床試験の中では、CTD-PAH では、IPAH と比較して治療薬の反応の程度が低かった。」という文献も引用している。さらに、「SSc-PAH における3ヵ月の臨床試験では、epoprostenol 持続静注療法は運動耐容能、症状、結構動態を改善したが、生存率に対する効果は IPAH の方が良好であった。これは、少なくともある程度は SSc には心肺病変が影響しているからかもしれない。」と SSc の特殊性に関する言及も見られた。

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、CTD-PAH 患者の治療経験豊富な施設への紹介診療の増加とともに適切な治療管理の普及が期待される。結合組織病基礎疾患による層別化、肺高血圧症重症度

による層別化により、血行動態パラメータの相違を評価し、結合組織病に伴う肺高血圧症の詳細な臨床的特徴の解明が期待される。本ガイドラインのモニタリング基準として、選択的肺血管拡張薬の治療反応群と不応群の症例数の累積を検討する。

6. 今後の研究の可能性

肺高血圧症の治療経験豊富な施設への紹介患者の増加によって、結合組織病に伴う肺高血圧症の詳細な臨床的特徴や結合組織病に伴う肺高血圧症患者における‘PAH phenotype’の多角的な解明が期待される。また今後の詳細な病態解明が、選択的肺血管拡張薬以外の新たな治療薬開発に発展する可能性がある。

7. 文献検索と文献選択 (GRADE)

データベース検索結果 (GRADE)

タイトル：CTD-PAH
CQ1 CTD-PAH 患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されるか？
データベース： (1) Pubmed/Medline (1966-2017), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) (2) 検索式外, Galie N, et al. Eur Heart J. 2016; 37: 67-119. Table 19 Sitbon O, et al. N Engl J Med. 2015; 373: 2522-33.
日付：2017/6/12
検索者：YS/ST

Pubmed

#	検索式	文献数
9	#7 AND #8	88
8	English [Language]	22,817,440
7	#5 AND #6	107
6	Clinical trials	1,119,336
5	#3 AND #4	389
4	beraprost OR treprostinil OR epoprostenol OR iloprost OR selexipag OR tadalafil OR sildenafil OR vardenafil OR riociguat OR bosentan OR ambrisentan OR macitentan	24,600
3	#1 AND #2	2,726
2	Connective tissue disease	292,458
1	Pulmonary hypertension	55,161

Cochrane CENTRAL

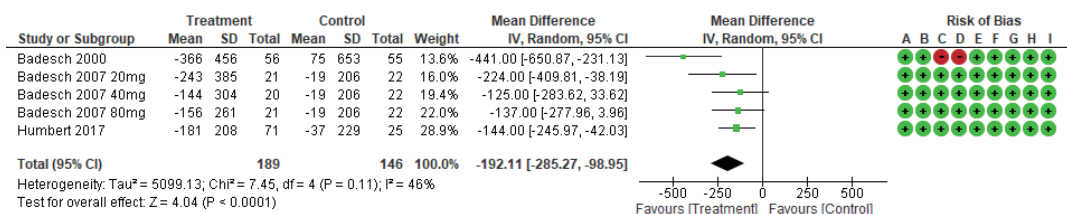
#	検索式	文献数
8	[Trials] in #7	42
7	#5 AND #6	59
6	Clinical trials	718,077
5	#3 AND #4	75
4	beraprost OR treprostinil OR epoprostenol OR iloprost OR selexipag OR tadalafil OR sildenafil OR vardenafil OR riociguat OR bosentan OR ambrisentan OR macitentan	3,209
3	#1 AND #2	168
2	Connective tissue disease	1,059
1	Pulmonary hypertension	3,975

医学中央雑誌（医中誌）

#	検索式	文献数
7	#5 AND #6	0
6	Clinical trials	782
5	#3 AND #4	6
4	beraprost OR treprostinil OR epoprostenol OR iloprost OR selexipag OR tadalafil OR sildenafil OR vardenafil OR riociguat OR bosentan OR ambrisentan OR macitentan	8,625
3	#1 AND #2	24
2	Connective tissue disease	557
1	Pulmonary hypertension	1,725

8. エビデンスプロファイル

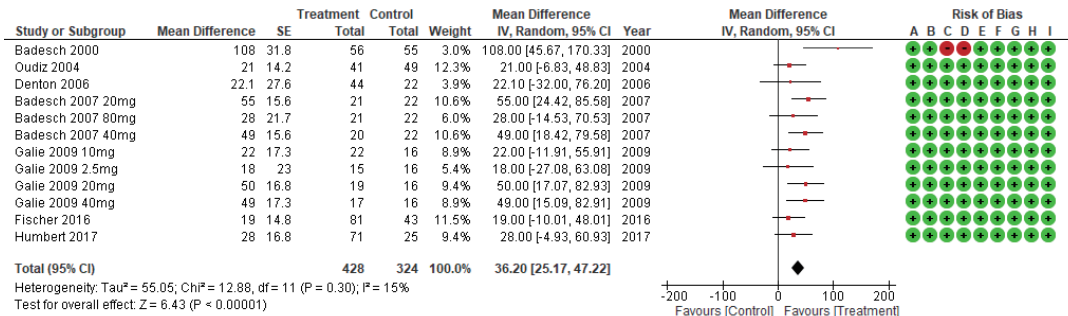
8-1. 選択的肺血管拡張薬による CTD-PAH の肺血管抵抗への影響



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of patients and providers?
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Intention-to-treat analysis?
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Early stopping of clinical trials
- (I) Other bias

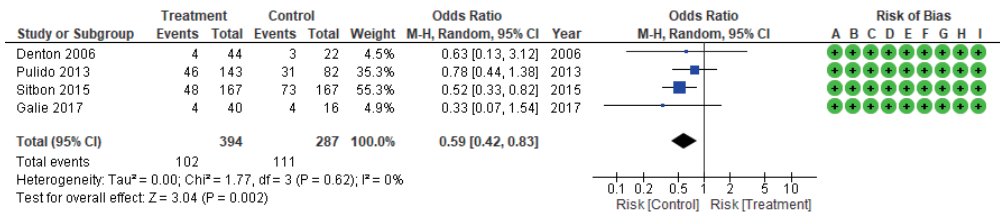
8-2. 選択的肺血管拡張薬によるCTD-PAHの6分間歩行距離への影響



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of patients and providers?
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Intention-to-treat analysis?
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Early stopping of clinical trials
- (I) Other bias

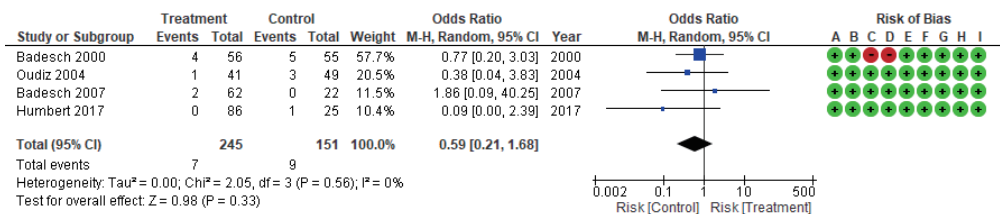
8-3. 選択的肺血管拡張薬によるCTD-PAHの臨床症状増悪への影響



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of patients and providers?
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Intention-to-treat analysis?
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Early stopping of clinical trials
- (I) Other bias

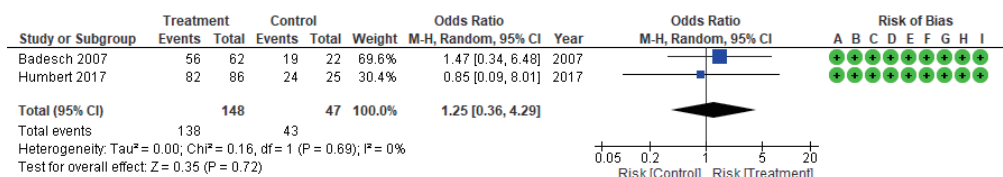
8-4. 選択的肺血管拡張薬によるCTD-PAHの死亡への影響



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of patients and providers?
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Intention-to-treat analysis?
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Early stopping of clinical trials
- (I) Other bias

8-5. 選択的肺血管拡張薬によるCTD-PAHの有害事象発生への影響



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of patients and providers?
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Intention-to-treat analysis?
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Early stopping of clinical trials
- (I) Other bias

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	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の要因	効果							
						対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)					
アウトカム 1 肺血管抵抗の改善													
5	RCT	深刻な限界あり	一貫性あり	深刻な非直接性なし	深刻な不正確さあり	出版バイアスなさそう	189	146	-	MD 192.11より低 (285.27より低~ 98.95より低)	⊕⊕⊕○	中	重大
アウトカム 2 6分間歩行距離の改善													
12	RCT	深刻な限界あり	一貫性あり	深刻な非直接性なし	深刻な不正確さあり	出版バイアスなさそう	428	324	-	MD 36.2より高 (25.17より高~ 47.22より高)	⊕⊕⊕○	中	重大
アウトカム 3 臨床症状増悪率の低下													
4	RCT	深刻な限界あり	一貫性あり	深刻な非直接性なし	深刻な不正確さなし	出版バイアスなさそう	102/394 (25.9%)	111/287 (38.7%)	RR 0.70 (0.54, 0.89)	116少ない/1000 (43少ない~ 178少ない)	⊕⊕⊕○	中	重大
アウトカム 4 死亡率の低下													
4	RCT	深刻な限界あり	深刻な非一貫性あり	深刻な非直接性なし	非常に深刻な不正確さあり	出版バイアスなさそう	7/245 (2.9%)	9/151 (6.0%)	RR 0.60 (0.22, 1.61)	24少ない/1000 (36超~46少ない)	⊕○○○	非常に低	重大
アウトカム 5 有害事象発生													
2	RCT	深刻な限界あり	深刻な非一貫性あり	深刻な非直接性なし	非常に深刻な不正確さあり	出版バイアスなさそう	138/148 (93.2%)	43/47 (91.5%)	RR 1.02 (0.87, 1.07)	18超/1000 (64超~119少ない)	⊕○○○	非常に低	重大

9. 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好み (検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する)

CTD-PAHは有効な治療がない時代では極めて予後不良であった。したがって、死亡率・臨床症状増悪率・運動耐容能・血行動態(肺血管抵抗)の改善は、推奨を確信させる価値がある。一方、有害事象発生頻度が少ないことも、推奨を支持する価値がある。これらは患者間でばらつきは少ないものと考えられる。

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

上述してきたように、CTD-PAHに限定したサブ解析の報告はあるが、サンプルサイズが小さいため、エビデンスの質は低下する。そこで、複数のサブ解析を集めてメタ解析を行うことでサンプルサイズを増やし、エビデンスの質を高める工夫を行った。その結果、肺血管抵抗、6分間歩行距離改善、臨床増悪率改善のエビデンスの質は、RCTがオープンラベルで一つあるのとサブ解析の統合という点から中等度に留まるが、確信性は高い。死亡に関しては、サンプルサイズは大きいイベント発生数が少なく、確信性は低い。有害事象発生は、特に対照群のサンプルサイズが小さく、確信性は低い。全体のエビデンスの質としては、全般的にサブ解析データのメタ解析が中心であることから「中等度」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
<p>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。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ</p>	<p>RCTはオープンラベルで1つだけ存在し、他はRCTのサブ解析である。これらを統合することでRCTに匹敵するサンプル数が得られ、一定のアウトカムの改善が示されるが、総合的に中等度のエビデンスと考えられる。</p>
<p>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。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ</p>	<p>選択的肺血管拡張薬により、6分間歩行距離、肺血管抵抗、臨床症状増悪率の改善など望ましい効果が認められる。一方、有害事象では差が見られず、望ましい効果との差が大きいため、推奨の強さは強くなる。</p>
<p>価値観と好み (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?) 価値観と好みにばらつきが少ないほど、または確実性が大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ</p>	<p>CTD-PAHは極めて予後不良の臓器障害であり肺血管抵抗改善、6分間歩行距離改善、臨床症状増悪率の改善、死亡の改善、有害事象発生の低下に関しては、価値観と好みにばらつきは少ないと考えられる。</p>
<p>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</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ</p>	<p>どの選択的肺血管拡張薬も介入コストが高く、消費される資源も多いため、強い推奨の可能性は低くなる。</p>

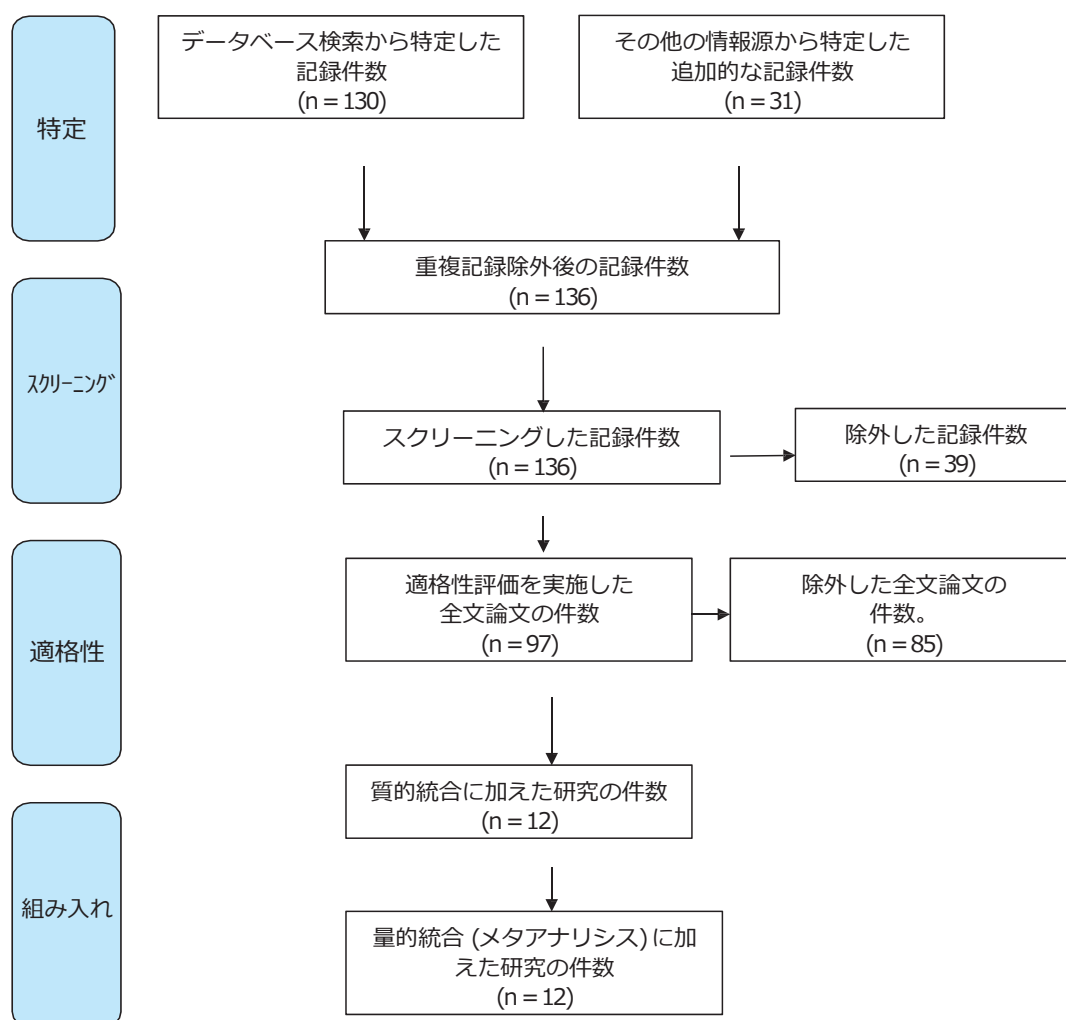
引用文献

- 1) Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 425-34.
- 2) Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest.* 2004; 126: 420-7.
- 3) Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1336-40.
- 4) Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol.* 2007; 34: 2417-22.
- 5) Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119: 2894-903.
- 6) Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369: 809-18.
- 7) Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2522-33.
- 8) Fischer A, Denton CP, Matucci-Cerinic M, et al. Ambrisentan response in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) - A subgroup analysis of the ARIES-E clinical trial. *Respir Med.* 2016; 117: 254-63.

- 9) Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 422-6.
- 10) Galiè N, Denton CP, Dardi F, et al. Tadalafil in idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension (PAH) compared to PAH associated with connective tissue disease. *Int J Cardiol.* 2017; 235: 67-72.
- 11) Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 808-14.
- 12) Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open.* 2013; 3: e003113.

添付資料 1. PRISMA フロー図 (GRADE)

CTD-PAH 患者における選択的肺血管拡張薬の文献選択



CQ2 CTD-PAH 患者において、免疫抑制療剤を用いることが推奨されるか？

推奨

SSc 以外の CTD-PAH 患者に対する免疫抑制療剤の使用は、CTD-PAH の治療経験豊富な施設で実施されることを提案する (GRADE 2C, エビデンスの確信性「弱い」、推奨の強さ「弱い推奨」)。

付帯事項

CTD-PAH 症例の一部で免疫抑制療法が有効であったとする報告があるが、そのエビデンスは弱い。一方、不応例の存在や免疫抑制薬により感染症をはじめとした重篤な副作用につながる可能性があることから、治療経験豊富な施設でリスク-ベネフィットの観点で症例を選んで使用することが望ましい。

1. 背景、この問題の優先度

CTD-PAH は、CTD の全経過中に発症しうる合併症で、予後悪化に寄与する臨床的に重要な病態である。CTD の一般的薬物療法として、重症度に応じてステロイドパルス療法や免疫抑制薬が併用される。しかし、CTD-PAH に対する免疫抑制療法の有効性に関するエビデンスは不十分といわざるをえない。さらに免疫抑制療法の統一されたレジメンはない。免疫抑制薬の効果判定に利益と不利益 (害) を考慮し、適切な臨床指標として、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、有害事象などを評価してその有益性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、1963年1月～2016年12月の期間に発表された英語の原著論文を MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, 医学中央誌を用いてキーワードを検索した (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。検索・スクリーニングの結果、24論文で適格性評価を実施した。最終的に14報を質的統合、量的統合に加えた。後ろ向き単一群研究4報、後ろ向き二群比較試験 (Historical control) 1報、症例集積2報、症例報告6報であった。抽出したエビデンスの詳細は添付資料2に示す (文献に提示)。

2.2 エビデンスの評価

CTD-PAH の免疫抑制療法の報告は SLE^{1-5, 7-9, 12-14)}, MCTD^{1, 3, 4)}, ついで SS^{4, 6, 11)}で多く、有用性については肯定的である。一方、SScでの報告はわずかであり、有用性については否定的である^{3, 4)}。PM/DM⁵⁾, 成人スチル病¹⁰⁾については症例報告がある。SLE¹⁻⁵⁾や MCTD^{1, 3, 4)}に伴う PAH ではステロイド薬とシクロホスファミド (CYC) による免疫抑制療法での6分間歩行距離¹⁻³⁾, 肺血管抵抗^{1, 3, 4)}, WHO-FC¹⁻³⁾の改善が報告されている。死亡率は免疫抑制療法未施行群との比較はなく、施行群単独での解析が多い^{1, 3, 4)}。免疫抑制療法未施行群として Historical control を用いた検討で

各アウトカムについての研究全般に関するエビデンスの質評価 (GRADE)

エビデンスの質判定基準	グレーディング (各項目について、いずれかの判定を1つ選択)	コメント (質を下げる理由を説明)	エビデンスの質 (アウトカムごとに1つ選択)
第1アウトカム 6分間歩行距離の改善			
研究の限界	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	RCTでなく、観察研究であるため、対照群がない。	<input type="checkbox"/> ⊕⊕⊕⊕ 高 <input checked="" type="checkbox"/> ⊕⊕⊕○ 中 <input type="checkbox"/> ⊕⊕○○ 低 <input type="checkbox"/> ⊕○○○ 非常に低
結果の非一貫性	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	いずれの報告も免疫抑制療法による一定の効果が認められる。	
エビデンスの非直接性	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	報告時には日本との使用可能薬剤の差異を認めたものもあったが、現時点では本邦でもほぼ同様の治療が可能。日常の診療にも即している。	
データの不正確さ	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	総イベント数やサンプルサイズが少ない。	
出版バイアス	なし ありそう (-1) 非常に深刻 (-2)	治療反応が良好な症例に偏って報告されている可能性がある。	
第2アウトカム 肺血管抵抗の改善			
研究の限界	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	RCTでなく、観察研究であるため、対照群がない。	<input type="checkbox"/> ⊕⊕⊕⊕ 高 <input checked="" type="checkbox"/> ⊕⊕⊕○ 中 <input type="checkbox"/> ⊕⊕○○ 低 <input type="checkbox"/> ⊕○○○ 非常に低
結果の非一貫性	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	いずれの報告も免疫抑制療法による一定の効果が認められる。	
エビデンスの非直接性	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	報告時には日本との使用可能薬剤の差異を認めたものもあったが、現時点では本邦でもほぼ同様の治療が可能。日常の診療にも即している。	
データの不正確さ	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	総イベント数やサンプルサイズが少ない。	
出版バイアス	なし ありそう (-1) 非常に深刻 (-2)	治療反応が良好な症例に偏って報告されている可能性がある。	
第3アウトカム WHO-FCの改善			
研究の限界	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	RCTでなく、観察研究であるため、対照群がない。	<input type="checkbox"/> ⊕⊕⊕⊕ 高 <input checked="" type="checkbox"/> ⊕⊕⊕○ 中 <input type="checkbox"/> ⊕⊕○○ 低 <input type="checkbox"/> ⊕○○○ 非常に低
結果の非一貫性	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	いずれの報告も免疫抑制療法による一定の効果が認められる。	
エビデンスの非直接性	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	報告時には日本との使用可能薬剤の差異を認めたものもあったが、現時点では本邦でもほぼ同様の治療が可能。日常の診療にも即している。	
データの不正確さ	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	総イベント数やサンプルサイズが少ない。	
出版バイアス	なし ありそう (-1) 非常に深刻 (-2)	治療反応が良好な症例に偏って報告されている可能性がある。	

第4アウトカム 死亡率の低下			
研究の限界	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	RCTでなく、観察研究であるため、対照群がない。 Historical control では併用薬などが大きく異なる。	<input type="checkbox"/> ⊕⊕⊕⊕ 高 <input type="checkbox"/> ⊕⊕⊕○ 中 <input checked="" type="checkbox"/> ⊕⊕○○ 低 <input type="checkbox"/> ⊕○○○ 非常に低
結果の非一貫性	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	介入例と非介入例との比較において、一貫性を検討できるだけの報告数にかける。	
エビデンスの非直接性	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	報告時には日本との使用可能薬剤の差異を認めたものもあったが、現時点では本邦でもほぼ同様の治療が可能。日常の診療にも即している。	
データの不正確さ	なし 深刻 (-1) 非常に深刻 (-2)	総イベント数やサンプルサイズが少ない。	
出版バイアス	なし ありそう (-1) 非常に深刻 (-2)	治療反応が良好な症例に偏って報告されている可能性がある。	

は、免疫抑制療法による6分間歩行距離の改善、死亡率の改善が示されている。しかし、比較対象の基礎疾患が均一ではなく、肺血管拡張薬の併用などアウトカムに大きな影響を及ぼす可能性のある治療内容が異なっているため、その評価には限界がある⁴⁾。免疫抑制療法の報告には肺血管拡張薬の併用の有無やCYCの投与方法・投与期間などのプロトコルにばらつきがある。しかし、アウトカム改善については一貫性が見られる。ステロイド薬に併用する免疫抑制薬としてCYC^{1-4, 6, 7, 9, 12)}のほか、メトトレキサート⁷⁾、ミコフェノール酸モフェチル/シクロスポリン⁸⁾、シクロスポリン¹⁰⁾、アザチオプリン^{11, 13, 14)}、また、ステロイド薬単独⁵⁾などあるがいずれも症例報告にとどまる。WHO-FC III, IVの症例では肺血管拡張薬の併用が勧められている。SLEやMCTDによるPAHであっても、特に発症から長期経過した例では免疫抑制療法に不応例もあることに留意する¹⁻⁴⁾。また、免疫抑制療法に伴う感染症など重篤な有害事象のリスク^{2, 6)}を認識する必要がある。Sjogren症候群に伴うPAHでは免疫抑制療法により6分間歩行距離、WHO-FCの改善が報告されているが、無効例もあり一定の見解は見出せない⁶⁾。CTD-PAHに対する免疫抑制療法は有効例に偏った出版バイアスがかかっている可能性を否定できない。

免疫抑制療法が有効な症例が存在するが、治療反応性の予測、治療プロトコルについてのエビデンスは限定的で、CTD-PAH治療の経験豊富な施設で実施することが望ましい。今後は一定のプロトコルを用いて疾患ごとに免疫抑制療法の有用性、有効例や不応例の臨床的特徴、長期予後の検討が必要である。

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？

RCTや前向きコホート研究が存在しない、治療プロトコルにばらつきがある、など問題点が多く、エビデンスの質が低い。条件付き/弱い推奨となる。

3.2 利益と害のバランスはどうか？

SLE や MCTD に伴う PAH で免疫抑制療法による 6 分間歩行距離の改善，肺血管抵抗の改善など望ましい効果の報告がある。一方で，不応例や，免疫抑制療法に伴う重篤な感染症の併発リスクがあり，その益と害のバランスを十分に考慮する必要がある。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

SLE や MCTD に伴う PAH に対する免疫抑制療法による治療は，同疾患における疾患活動性上昇時，他臓器に病変がある場合に広く用いられており，患者の治療受け入れも良好であると考えられる。また患者は病態悪化による入院回避，6 分間歩行距離，肺血管抵抗の改善にも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薬物療法の有害事象を回避することにも高い価値観が置かれる。

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

ステロイドと最も併用されている免疫抑制剤である CYC の介入コストは低い。また免疫抑制療法で効果があった場合には，肺血管拡張薬の導入が回避できる可能性も報告されている。正味の利益やコスト，資源のバランスは良いと思われる。

3.5 推奨のグレーディング

CTD-PAH の免疫抑制療法における検討では RCT や前向きコホート研究が存在せず，治療プロトコルにばらつきがある。従って推奨レベルとしては弱い推奨となる。しかし，免疫抑制療法で明らかでない恩恵を受ける症例は確実に存在する。免疫抑制療法の適応症例に関しては膠原病専門医による慎重な病態評価と検討が必要である。従って「基本的には，肺高血圧症と結合組織病に対する専門的知識と治療経験豊富な施設でのみ使用が検討される」ことに全会一致で決定した。

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）では，「CTD 一般の治療の基本は免疫抑制療法であり，糖質ステロイド（以下，ステロイド）に加え，重症度に応じてステロイドパルス療法や免疫抑制薬が併用される。PAH も CTD による臓器障害の一つであり，その病態に対する免疫学的機序の関与が想定されている。実際に，CTD-PAH に対する免疫抑制療法の有効性が，症例報告，ケースシリーズ，後ろ向き研究から多数報告されている。これらの報告では，用いられた免疫抑制療法のレジメンや効果判定基準が統一されておらず，また，これまでに前向き介入研究での検証は行われていないことから，免疫抑制療法の有効性に関するエビデンスは不十分といわざるをえない。ただし，CTD-PAH 例のうち免疫抑制療法開始後 1 年以降に効果が得られたレスポnderでは，再燃が少なく，長期予後も良好であることが示された。免疫抑制療法の有効例の多くは SLE，MCTD で，少数ながらシェーグレン症候群もみられる。しかし，SSc での有効例は症例報告に限られ，多数例を対象とした後ろ向き研究で有効と判断された SSc 症例の報告はない。このことから，免疫抑制療法は SSc を除く CTD-PAH の一部に有効と考えられる。

有用性を予測する因子として、NYHA/WHO 機能分類 I/II 度、心係数が維持されていること、PAH 早期が報告されている。NYHA/WHO 機能分類が I/II 度で低リスクの場合、免疫抑制療法の開始から 1 ヶ月以内の短期間に右心カテーテル検査を含めた評価を行い、臨床反応性不十分であれば、段階的に特異的肺血管拡張薬の導入を検討してもよい。

免疫抑制療法の統一されたレジメンはない。比較的症例数の多い後ろ向き研究で用いられた治療法は、中等量以上のステロイドと CYC の併用である。CYC の投与方法として、ループス腎炎の治療で広く用いられている間欠的静注療法が用いられることが多く、用量は一回あたり 500 mg ~1000 mg または 600 mg/m² (体表面積) を 1 ヶ月ごとに 3 ~10 回投与する。シクロホスファミド投与には悪性腫瘍誘発、不可逆的性腺機能障害などの重篤な副作用のリスクがあるため、一回投与量や投与間隔・期間、さらにはほかの免疫抑制薬へのスイッチの可否について、今後の検討が必要である」と記載されている。

ESC/ERS PH guideline (2015) では、ステロイドや CYC などの免疫抑制療法は SLE や MCTD など一部 CTD-PAH で有用かもしれない、との短い記載にとどまっている。

5. 治療のモニタリングと評価

CTD-PAH の治療経験豊富な施設への紹介診療の増加とともに適切な治療管理の普及が期待される。疾患のモニタリングとしては血行動態やバイオマーカーでの評価とともに、CTD そのものの疾患活動性のモニタリングも重要である。また日和見感染症や骨髄抑制、その他有害事象に対する注意も必要である。

6. 今後の研究の可能性

CTD-PAH の免疫抑制療法の有用性に関する検討は、観察研究のみであり、治療法にばらつきがある。今後、免疫抑制療法の有用性と有害性を評価するためには、治療やその評価法の標準化が必要であると考えられる。また、CTD-PAH 患者の治療経験豊富な施設への紹介診療の増加とともに適切な治療管理の普及が期待されるが、免疫抑制療法の適応となりうる結合組織病症例の明確化が必要である。

7. 文献検索と文献選択 (GRADE)

データベース検索結果 (GRADE)

タイトル：CTD-PAH
CQ2 CTD-PAH 患者において、免疫抑制療剤を用いることが推奨されるか？
データベース： (1) Pubmed/Medline (1966-2017), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) (2) 検索式外, Galie N, et al. Eur Heart J. 2016; 37: 67-119. Table 19 Sitbon O, et al. N Engl J Med. 2015; 373: 2522-33.
日付：2017/6/12
検索者：SF/YY

Pubmed での検索結果

#	検索式	
6	CQに関連	24
5	#5 Limit: English	120
4	#3 and immunosuppressive therapy	195
3	#1 and #2	2963
2	“connective tissue disease” or “systemic sclerosis” or “scleroderma” or “systemic lupus erythematosus” or “mixed connective tissue disease” or “sjogren syndrome” or “rheumatoid arthritis”	293475
1	“pulmonary arterial hypertension” or “pulmonary hypertension”	50844

医学中央雑誌（英文抄録）、Cochran にて検索した結果 Pubmed と全て重複していた。

8. 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												
9	観察研究	深刻な限界あり	一貫性あり	深刻な非直接性なし	深刻な不正確さあり	出版バイアスありそう	NA	NA	NA	NA	⊕⊕⊕○	重大
アウトカム 2 肺血管抵抗の改善												
8	観察研究	深刻な限界あり	一貫性あり	深刻な非直接性なし	深刻な不正確さあり	出版バイアスありそう	NA	NA	NA	NA	⊕⊕⊕○	重大
アウトカム 3 WHO-FC												
10	観察研究	深刻な限界あり	一貫性あり	深刻な非直接性なし	深刻な不正確さあり	出版バイアスありそう	NA	NA	NA	NA	⊕⊕⊕○	重大
アウトカム 4 死亡率の低下												
1	観察研究	深刻な限界あり	一貫性の評価不能	深刻な非直接性なし	深刻な不正確さあり	出版バイアスありそう	NA	NA	NA	NA	⊕○○○	重大
アウトカム 5 易感染												
3	観察研究	深刻な限界あり	一貫性の評価不能	深刻な非直接性なし	深刻な不正確さあり	出版バイアスありそう	NA	NA	NA	NA	⊕○○○	重大

9. 推奨のための決断テーブル (Evidence-to-Decision)

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。	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	RCTや前向きコホート研究が存在しないため、エビデンスの質が低く、条件付き/弱い推奨となる。

<p>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。</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ</p>	<p>SLE や MCTD に伴う PAH で免疫抑制療法による 6 分間歩行距離の改善、肺血管抵抗の改善など望ましい効果の報告がある。一方で、不応例や、免疫抑制療法に伴う重篤な感染症の併発リスクがあり、推奨の強さは弱くなる。</p>
<p>価値観と好み (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?) 価値観と好みにばらつきが少ないほど、または確実性が大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ</p>	<p>免疫抑制療法は SLE や MCTD に伴う PAH で特に好んで使用されている。一方で SSc に対しては否定的な見解が多い。また SLE や MCTD でも不応例がありその価値観や好みのばらつきを認める。</p>
<p>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。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ</p>	<p>ステロイドと最も併用されている免疫抑制剤であるシクロホスファミドの介入コストは低い。</p>

引用文献

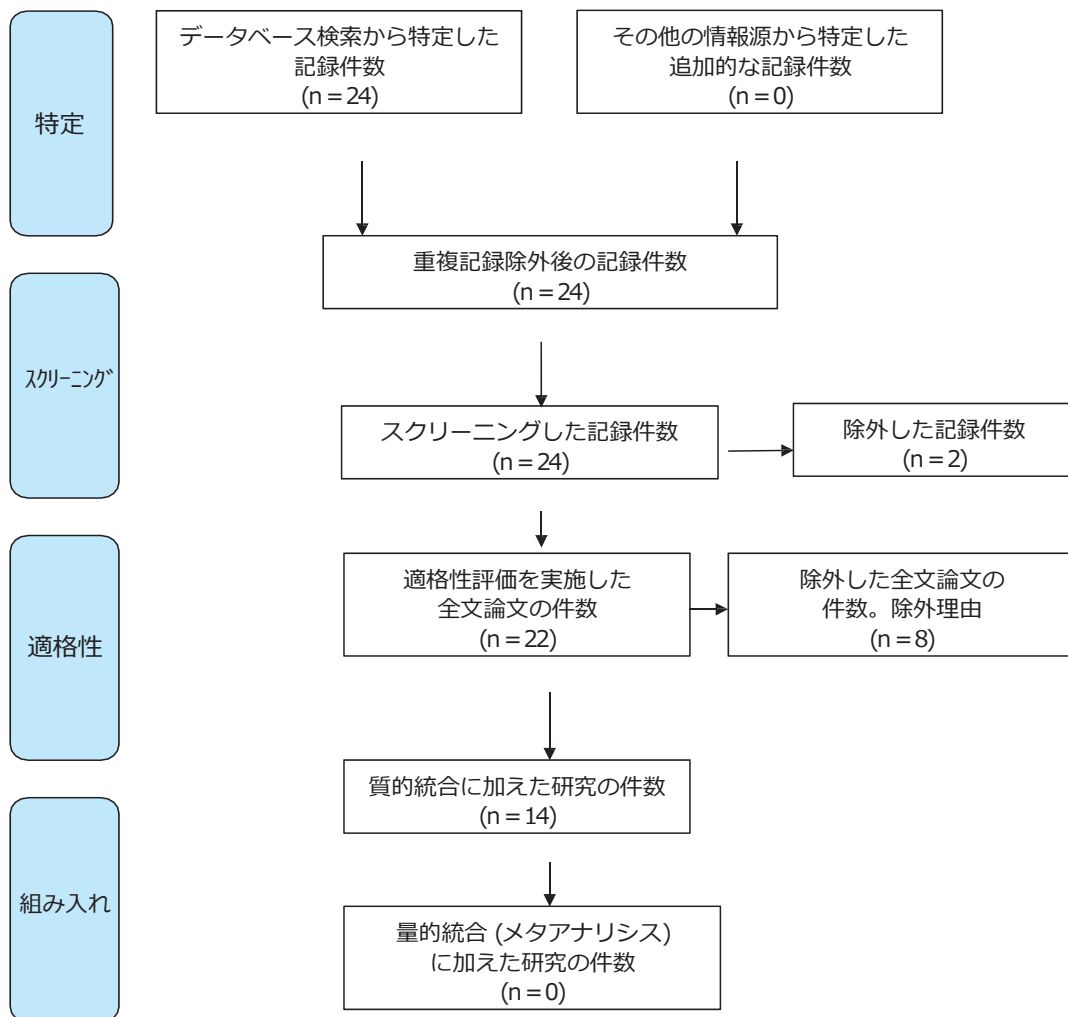
- 1) Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 521-531.
- 2) Kommireddy S, Bhyravavajhala S, Kurimeti K, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: an observational study. *Rheumatology* 2015; 54: 1673-1679.
- 3) Sanchez O, Sitbon O, Jais X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130: 182-189.
- 4) Yamamoto SM, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J* 2011; 75: 2668-2674.
- 5) Kato M, Kataoka H, Odani T, et al. The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: report of five cases and a literature review. *Lupus* 2011; 20: 1047-1056.
- 6) Launay D, Hachulla E, Hatron PY, et al. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjogren syndrome. *Medicine* 2007; 86: 299-315.
- 7) Schreiber BE, Connolly MJ, Coghlan JG. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27: 425-434.
- 8) Prete M, Fatone MC, Vacca A, et al. Severe pulmonary hypertension as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 267-274.
- 9) Watanabe R, Fujii H, Shirai T, et al. Successful use of intensive immunosuppressive therapy for treating simultaneously occurring cerebral lesions and pulmonary arterial hypertension in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2013; 53: 627-631.
- 10) Weatherald J, Lategan J, Helmersen D. Pulmonary arterial hypertension secondary to adult-onset Still's disease: response to cyclosporine and sildenafil over 15 years of follow-up. *Respir Med Case Rep* 2016; 19: 27-30.
- 11) Rajani AR, Hussain K, Baslaib FO, et al. An unexpected diagnosis in a dyspnoeic patient primary Sjogren syndrome. *BMJ Case Rep* 2013; pii: bcr2012007819. Doi: 10.1136/bcr-2012-007819.
- 12) Olsson KM, Palazzini M. Challenges in pulmonary hypertension: managing the unexpected. *Eur Respir Rev* 2015;

24: 674-681.

- 13) Streit M, Speich R, Fischler M, et al. Successful pregnancy in pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: a case report. J Med Case Rep 2009; 3: 7255.
- 14) Mok MY, Tse HF, Lau CS. Pulmonary hypertension secondary to systemic lupus erythematosus: prolonged survival following treatment with intermittent low dose iloprost. Lupus 1999; 8: 328-331.

添付資料 1. PRISMA フロー図 (GRADE)

CTD-PAH 患者における免疫抑制剤の文献選択



添付資料 2. CTD-PAH 患者における免疫抑制剤 アウトカム評価表

文献番号	研究コード	研究デザイン	症例数	診断	介入	備考	対照群分母	対照群分子	介入群分母	介入群分子
1	Jais X 2008	後ろ向き 単一群研究	23 (13 SLE, 10 MCTD)	全症例 RHC で診断	23例に免疫抑制療法 (IVCY). うち 7 例は肺血管拡張薬併用.		NA	NA	23	23
2	Kom-mireddy S 2015	後ろ向き 単一群研究	24 (SLE)	心エコーにて診断 (PASP >30 mmHg)	24例に IVCY+ ステロイド薬, 軽症例を除く 20 例に PDE-5 阻害薬		NA	NA	24	24
3	Sanchez O 2005	後ろ向き 単一群研究	28 (13 SLE or 8 MCTD, etc)	全症例 RHC で診断	28 例に IVCY, 22 例にステロイド薬	SSc では治療反応例なし軽症例で治療反応を認めやすい	NA	NA	28	28
4	Yamauchi-Yamanmoto S 2011	後ろ向き 二群比較 研究 (Historical control)	Historical control; 8 (1 SLE, 3 MCTD, 2 SSc, 1 RA, 1 DM) 免疫抑制療法群: 13 (7 SLE, 1 MCTD, 1 SSc, 4 Sjogren)	全症例 RHC で診断	13 例に IVCY+ ステロイド薬		8	8	13	13
5	Kato M 2011	症例集積	5 (4 SLE, 1 PM)	全症例 RHC で診断	全例にステロイド薬単独. うち 4 例は肺血管拡張薬併用.		NA	NA	5	5
6	Laundry D 2007	後ろ向き 単一群研究	9 (Sjogren)	全症例 RHC で診断	3 例に IVCY+ ステロイド薬				9	3

IVCY: intravenous cyclophosphamide (therapy) 免疫抑制療法

アウトカム								
6 分間歩行の改善	肺血管抵抗の改善	WHO-FC の改善	死亡率の低下	易感染		不十分な交絡	量反応関係	不完全なフォローアップ
[IVCY 単独群] 治療反応群で 331 m から 446 m に改善. 非反応群は 362 m から 336 m に悪化.	[IVCY 単独群] 治療反応群で 6.6 WU から 5.6 WU に改善. 非反応群は 10.6 WU から 13.6 WU に悪化.	[IVCY 単独群] 治療反応群で I/II/III/IV 0/6/2/0 から 7/1/0/0 に改善. 非反応群は I/II/III/IV 0/1/7/0 から 0/0/8/0 と改善なし.	NA	重要臓器感染症なし	Jais X 2008	小規模の後ろ向き単一研究	研究対象の集団の違い (人種)	6 ヶ月の単一群研究
[肺血管拡張薬併用群] 治療反応群で 345 m から 403 m に改善. 非反応群は 428 m から 454 m にやや改善.	[肺血管拡張薬併用群] 治療反応群で 13.6 WU から 6.7 WU に改善. 非反応群は 15.1 WU から 14.4 WU と不変.	[肺血管拡張薬併用群] 治療反応群で I/II/III/IV 0/0/4/0 から 0/4/0/0 に改善. 非反応群は I/II/III/IV 0/0/2/1 から 0/0/3/0 と不変.	NA	1 例が敗血症で死亡 (ベースラインの PASP 90 mmHg で治療不応例)	Kom-mireddy S 2015	小規模の後ろ向き単一研究	研究対象の集団の違い (人種)	6 ヶ月の単一群研究
312 m から 420 m に改善 (6 例のみ).	NA	22 例で WHO-FC の改善を認めた. そのうち治療前 III, IV の症例は以下の通り改善. IV (n=5) → I (1), II (4). III (n=8) → 無症状 (1), I (5), II (2).	NA	2 例が敗血症, 1 例が蜂窩織炎で死亡	Sanchez O 2005	小規模の後ろ向き単一研究	研究対象の集団の違い (人種)	
治療反応群 (n=8) で 294 m から 482 m に改善	治療反応群 (n=8) で 15.6 WU から 10.1 WU に改善.	治療反応群 (n=8) で I/II/III/IV 0/3/5/0 から 4/4/0/0 へ改善.	NA	NA	Yamauchi-Yamanmoto S 2011	小規模の疾患・時相の異なる比較研究		
NA	IVCY 施行群で PVR 700 から 481 へ改善 (P=0.07). Historical control 群では 1131 から 1079 (NS).	NA	Historical control に比較し改善	NA	Kato M 2011	5 例の症例報告		28-92 週 (症例によりばらつきあり)
[症例 1] 345 m から 328 m [症例 2] 475 m から 475 m [症例 3] 426 m から 370 m [症例 4] NA [症例 5] 305 m から 390 m	NA	[症例 1] III から II [症例 2] II から I [症例 3] III から II [症例 4] III から II [症例 5] II から I	NA	NA	Laundry D 2007	小規模の後ろ向き単一研究	研究対象の集団の違い (人種)	
[1 症例のみ測定] 375 m から 360 m	総肺血管抵抗 13 WU → 8 WU 9 WU → 10 WU	[2 症例のみ] 共に III から III	NA	NA				

添付資料2. CTD-PAH 患者における免疫抑制剤 アウトカム評価表の続き

7	Schreiber BE 2013	症例集積	2 (SLE)	全症例 RHC で診断	免疫抑制療法 (症例 1: IVCY, 症例 2: MTX) + 肺血管拡張薬 併用		NA	NA	2	2
8	Prete M 2013	症例報告	1 (SLE)	RHCで診断	免疫抑制療法 (CsA, MMF) + ステロイド薬, 肺血管拡張薬併 用	12ヵ月後, mPAP 52→32 mmHg	NA	NA	1	1
9	Watanabe R 2013	症例報告	1 (SLE)	RHCで診断	IVCY+ステロ イド薬		NA	NA	1	1
10	Weathered J 2016	症例報告	1 (Adult Still)	RHCで診断	免疫抑制療法 (CsA) + ステロ イド薬, 肺血管 拡張薬併用		NA	NA	1	1
11	Rain A 2012	症例報告	1 (Sjogren)	RHCで診断	免疫抑制療法 (AZA) + ステロ イド薬 + HCQ, 肺血管拡張薬併 用		NA	NA	1	1
12	Olsson KM 2015	症例報告	1 (SLE)	RHCで診断	IVCY+ステロ イド薬 + 血漿交 換, 肺血管拡張 薬併用		NA	NA	1	1
13	Streit M 2009	症例報告	1 (SLE)	RHCで診断	免疫抑制療法 (CY, AZA) + HCQ, 肺血管 拡張薬併用	経過中に妊娠が 判明, 免疫抑制 療法の強化や肺 血管拡張薬の調 節で挙児.	NA	NA	1	1
14	Mok MY 1999	症例報告	1 (SLE)	RHCで診断	免疫抑制療法 (CY, AZA), 肺 血管拡張薬併用		NA	NA	1	1

[症例 1] 281 m から 357 m [症例 2] 371 m から 592 m	[症例 1] 20.7 WU から 3.6 WU [症例 2] 6.3 WU から 1.1 WU	[症例 1] WHO-FC III から II [症例 2] WHO-FCIII or IV から無症候	NA	NA	Schreiber BE 2013	症例集積, 臨床指標の欠如	研究対象の集団の違い (人種)	[症例 1] 5 ヶ月, [症例 2] 2 年の経過観察
NA	NA	WHO-FC III から II	NA	NA	Prete M 2013	症例報告, 臨床指標の欠如	研究対象の集団の違い (人種)	1 年の経過観察
NA	526 dyne·sec·cm ⁻⁵ から 346 dyne·sec·cm ⁻⁵	NA	NA	NA	Watanabe R 2013	症例報告, 臨床指標の欠如		6 ヶ月の経過観察
104 m から 500 m 弱	532 dyne·sec·cm ⁻⁵ から 277 dyne·sec·cm ⁻⁵	WHO-FC III から II	NA	NA	Weathered J 2016	症例報告, 臨床指標の欠如		15年の経過観察
NA	NA	WHO-FC III から I	NA	NA	Rain A 2012	症例報告, 臨床指標の欠如	研究対象の集団の違い (人種)	6 ヶ月の経過観察
NA	NA	WHO-FC IV から I	NA	NA	Olsson KM 2015	症例報告, 臨床指標の欠如	研究対象の集団の違い (人種)	20週の経過観察
229 m から 392 m	1580 dyne·sec·cm ⁻⁵ から 250 dyne·sec·cm ⁻⁵	WHO-FC IV のまま	NA	NA	Streit M 2009	症例報告, 臨床指標の欠如	研究対象の集団の違い (人種)	2 年の経過観察
NA	治療前と比べ20%減.	NA	NA	NA	Mok MY 1999	症例報告, 臨床指標の欠如	研究対象の集団の違い (人種)	6 年の経過観察

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. ガイドライン全体の目的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（body of evidence）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、異なる選択肢が明確に示されている	
17. 重要な推奨が容易に見つけられる	
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	96%
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. 推奨の適用に対する、潜在的な資源の影響が考慮されている	
21. ガイドラインにモニタリングや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. 資金提供者の見解が、ガイドラインの内容に影響していない	93%
23. ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記録され、適切な対応がなされている	
全体的なガイドライン評価	
1. このガイドラインの全体の質を評価して下さい	7. 高い
2. このガイドラインの使用を推奨する	推奨する
コメント：適切な方法論に沿って誠実に作成された診療ガイドラインと思われま。作成委員各位のご尽力に心より敬意を表し、臨床に広く役立てられることを祈念しております。	

評価者：中山健夫
評価日：2019/2/11

ISBN978-4-904090-24-4 C3047

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症
診療ガイドライン

印刷日 2019年5月1日
発行日 2019年5月1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

ISBN978-4-904090-24-4
C3047 ¥1500E

販売価格 1,500 円(税抜き)