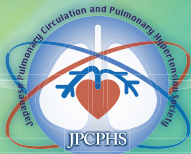
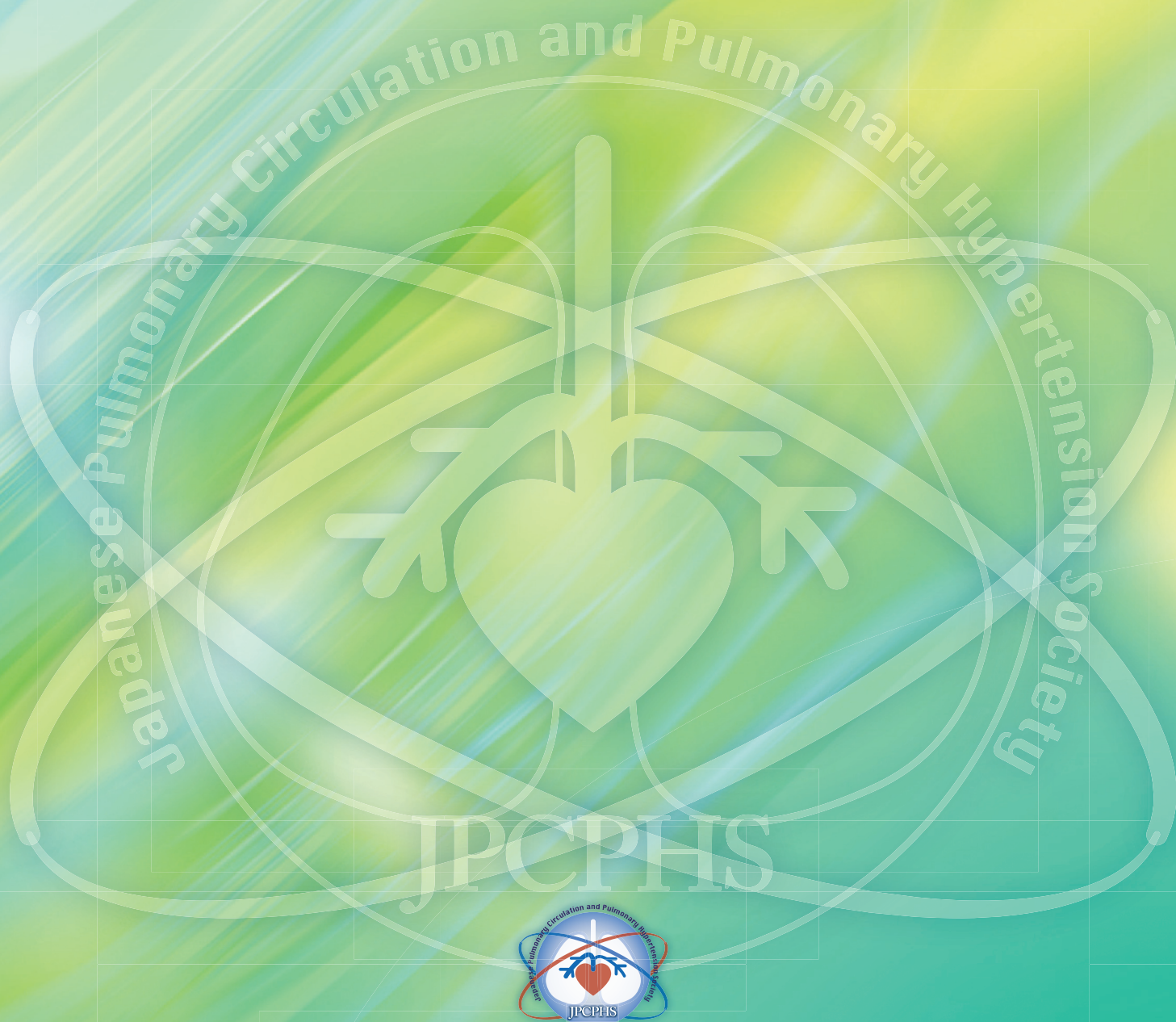


肺疾患に伴う肺高血圧症

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

肺疾患に伴う肺高血圧症

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

肺疾患に伴う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～)

肺疾患に伴う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

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

巽 浩一郎* 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

葛西 隆敏 順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科・心血管睡眠呼吸医学講座

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

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

第2章作成チーム

守尾 嘉晃* 国立病院機構東京病院 呼吸器内科

笠原 靖紀 千葉大学大学院医学研究院 総合医科学

木村 弘 日本医科大学大学院医学研究科 肺循環・呼吸不全先端医療学寄附講座

小西 博彦 順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学講座

坂尾 誠一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

木村 徹 木村医院／越谷市立病院 循環器科

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科

田中 健介 JR 東京総合病院 呼吸器内科

田邊 信宏	千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学寄附講座
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
長岡 鉄太郎	順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学講座
花岡 正幸	信州大学医学部内科学 第一教室
山田 嘉仁	JR 東京総合病院 呼吸器内科
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	患者会

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

慢性閉塞性肺疾患（COPD）に伴う肺高血圧症

笠原 靖紀	千葉大学大学院医学研究院 総合医科学
守尾 嘉晃	国立病院機構東京病院 呼吸器内科

間質性肺炎（IP）に伴う肺高血圧症

山田 嘉仁	JR 東京総合病院 呼吸器内科
田中 健介	JR 東京総合病院 呼吸器内科

気腫合併肺線維症（CPFE）に伴う肺高血圧症

長岡 鉄太郎	順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学講座
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

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
工藤 薫	患者会
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～）

『肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン』 発刊にあたって

世界の肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) ガイドラインに準拠すると、PH 臨床分類の第3群は「Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia」である。日本語訳は「肺疾患および／または低酸素による肺高血圧症」になる。さらに亜分類を考慮すると、「肺疾患」は、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD)、間質性肺疾患、拘束性・閉塞性障害を伴う肺疾患 (気腫合併肺線維症: combined pulmonary fibrosis and emphysema: CPFE と同義) に該当する。「低酸素」は、睡眠呼吸障害、肺泡低換気、高地住民に該当する。「肺疾患」および／または「低酸素」という用語の裏には、「肺疾患による肺高血圧症」成立機序の一部として、「低酸素」による肺高血圧症の病態修飾があるという意味が含まれている。「低酸素」は局所低酸素でもあるし、肺全体としての低酸素でもある。

「肺疾患による肺高血圧症 (due to lung diseases)」と「肺疾患に伴う肺高血圧症 (associated with lung diseases)」は同じではない。「肺疾患による肺高血圧症 (due to lung diseases)」は、肺疾患病態の一部として肺血管床の消失、破壊、肺血管壁の組織構造変化 (リモデリング) があり、それによる肺高血圧症病態の成立である。「肺疾患に伴う肺高血圧症 (associated with lung diseases)」は、肺疾患の病態とは別に、1群肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) など別の病態が加味されて肺高血圧症が成立する。

肺疾患による PH、臨床分類で3群 PH の成立には、肺の実質・間質性病変のみでなく、1群 PAH の要素、併存症としての左心不全すなわち2群 PH の要素、さらには局所的肺血栓・塞栓症の要素など、多くの病態が混在して成立している可能性がある。肺疾患に PH の合併を認めた場合、1群、2群、3群、4群の要素が混在している可能性がある。ほとんどの PH 治療薬は1群 PAH を対象として開発され臨床試験が実施され保険承認されてきている。3群 PH にはエビデンスのある有効な治療薬がないので、酸素療法 (これも明確なエビデンスはない) 以外にないのか、臨床現場では議論になりうる。

肺実質の破壊、間質線維化、間質の炎症性変化などによる肺血管床の減少、低換気領域における低酸素性肺血管攣縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV) は、3群 PH におけるほぼ共通した PH 発症機序と考えられる。典型的な間質性肺病変には、病理学的に PAH と同様の血管内膜リモデリング、平滑筋細胞の肥大／増殖、外膜の変化が認められている。PAH 様の血管病変は、労作時の血流増加に対応できず (血管容量の低下)、運動耐容能の低下に関係しうる。細胞レベルで考えると、間質性肺疾患における肺血管内膜機能障害は多くの研究で示唆されている。PAH の病態成立に関与しうる PDGF, TGF β , エンドセリン 1, TNF α などは、間質性肺疾患の一部で増加が認められている。3群 PH 発症機序を治療と連結して考慮した時、PAH 病態に適用されている肺血管拡張薬が有効な可能性のある病態が3群 PH に含まれている。3群 PH に併存する PAH 様肺血管病変は治療可能であるかもしれない。しかし、基礎肺疾患により肺血管病変成立機序は異なる可能性が高い。

さらに同じ基礎疾患でもその病型により肺血管病変は異なる可能性もある。本診療ガイドラインをまとめるにあたり、改めて実感した。

本ガイドラインは、第1章では、肺疾患に伴う肺高血圧症の定義と治療総括を示すと共に、COPD、特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）を含む間質性肺疾患、CPFE、肺胞低換気症候群、睡眠呼吸障害に伴うPH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COPD、間質性肺疾患、CPFEに伴うPH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。

2018年3月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。しかし、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、本診療ガイドラインには反映させないこととした。

2018年10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 守尾 嘉晃

目 次

第1章

1. 本診療ガイドラインの基本理念・概要 1
2. 肺疾患に伴う肺高血圧症の定義と治療総括 5
3. 肺疾患に伴う肺高血圧症に対する基本的な情報提供 8

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

- 本診療ガイドラインの基本理念・概要 31
- ガイドライン作成方法の概略 37
- CQ1 COPD に伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張
薬を用いることが推奨されますか？ 47
- CQ2 IP に伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を
用いることが推奨されますか？ 58
- CQ3 CPFE に伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張
薬を用いることが推奨されますか？ 68

略 語

(肺疾患に伴う肺高血圧症 診療ガイドラインの中で重要と考えられる医学用語)

PH：肺高血圧症 (pulmonary hypertension)

COPD：慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease)

IP：間質性肺炎 (interstitial pneumonia)

IPF：特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis)

CPFE：気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema)

PH-COPD：COPD に伴う肺高血圧症 (PH associated with COPD)

PH-IP：間質性肺炎に伴う肺高血圧症 (PH associated with IP)

PH-IPF：特発性肺線維症に伴う肺高血圧症 (PH associated with IPF)

PH-CPFE：CPFE に伴う肺高血圧症 (PH associated with CPFE)

PAH：肺動脈性肺高血圧症

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

RHC：右心カテーテル (right heart catheterization)

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

NPPV：非侵襲的陽圧換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation)

AHS：肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome)

CPAP：持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure)

HOT：在宅酸素療法 (home oxygen therapy)

LTOT：長期酸素療法 (long-term oxygen therapy)

SDB：睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing)

OHS：肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome)

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、「肺疾患に伴う肺高血圧症」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は多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、呼吸器内科・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。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、「肺疾患に伴う肺高血圧症」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、「肺疾患に伴う肺高血圧症」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「肺疾患および／または低酸素血症における肺高血圧症」におけるエビデンスを検討し、COPD、間質性肺疾患、CPFEに伴うPH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年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

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

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

- 1) 重症3群肺高血圧症症例の右心形態・機能に与える肺血管拡張療法の影響, 2) 予測FVC 70%以上の間質性肺炎に合併した肺高血圧症例の検討, 3) 気腫合併肺線維症における閉塞性障害と肺高血圧症に関する検討を施行

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）

- 肺疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症例に対するリオシグアトの効果・安全性に関する多施設並行群間比較試験に関する討論，予測 FVC 70% 以上の間質性肺炎に合併した肺高血圧症例の検討を施行

2016年

6月10日 2015年度「肺疾患に伴う肺高血圧症」診療ガイドライン作成委員会 アストラゼネカ東京支社

- 「肺疾患に伴う肺高血圧症」診療ガイドラインが取り上げるべき課題を検討

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

- 吉田雅博（国際医療福祉大学医学部消化器外科）による「診療ガイドライン 今後の方向性」に関する講演
- 3群 PH 症例のガイドライン作成に向けて，呼吸器疾患併発肺高血圧症か PAH に呼吸器疾患併発と捉えるべきかの課題検討
- 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9日 アストラゼネカ東京支社会議室

- 肺疾患に伴う肺高血圧症 診療ガイドライン会議
Clinical question: CQ に対する SR 内容の検討

7～12月

- 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
- 診療ガイドライン第一章の内容 メール討議

12月15日 2016年度 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症会議 第一三共本社会議室

- 診療ガイドライン第二章修正版の検討
- SR 内容の検討結果に基づいて，推奨文作成のためのパネル会議

2018年

9月 外部評価委員のコメントを診療ガイドラインに組み入れ最終加筆修正

5. 肺疾患に伴う肺高血圧症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「肺疾患に伴う肺高血圧症」作成ワーキンググループで1966年1月～2017年10月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年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、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。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アストラゼネカ株式会社, ③株式会社ツムラ, ④第一三共株式会社, 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バイエル薬品工業株式会社, ⑧ファイザー株式会社, ⑨アステラス製薬株式会社, ⑩ノバルティス・ファーマ株式会社, ⑪杏林製薬株式会社, ⑫大塚製薬株式会社, ⑬帝人在宅医療株式会社

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アステラス製薬株式会社, ③塩野義製薬株式会社, ④日本新薬株式会社, ⑤日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, ⑥ファイ

ザー製薬株式会社, ⑦医療法人長安会中村病院, ⑧中外製薬株式会社, ⑨帝人ファーマ株式会社, ⑩プリストルマイヤーズ・スクイブ株式会社, ⑪小野薬品工業株式会社, ⑫富山化学工業株式会社, ⑬武田薬品工業株式会社, ⑭フィリップス・レスピロニクス合同会社, ⑮バイタルエアジャパン株式会社, ⑯日本医療データセンター, ⑰大鵬薬品株式会社

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

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フィリップス・レスピロニクス合同会社, ③フクダ電子株式会社, ④レスメド株式会社

執筆担当者	経済的 COI	学術的 COI
巽 浩一郎	会議出席 ①, ③, ⑤, ⑥, ⑧ 奨学寄付金 ②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑪	1), 2)
田邊 信宏	会議出席 ①, ④, ⑤, ⑦, ⑧ 寄附講座 ① 奨学寄付金 ④	1), 2)
葛西 隆敏	寄附講座 ②, ③, ④ 奨学寄付金 ⑭, ⑮	
守尾 嘉晃	該当なし	
笠原 靖紀	該当なし	
山田 嘉仁	該当なし	
田中 健介	該当なし	
工藤 翔二	該当なし	
坂尾 誠一郎	会議出席 ⑤ 奨学寄付金 ②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑪	
木村 徹	該当なし	
長岡 鉄太郎	該当なし	
木村 弘	会議出席 ⑥, ⑬ 寄附講座 ① 奨学寄付金 ⑤, ⑥, ⑧, ⑨, ⑩, ⑪, ⑫, ⑬	
辻野 一三	会議出席 ① 研究費 ① 奨学寄付金 ①	1), 2)
花岡 正幸	会議出席 ②, ⑥, ⑧, ⑨, ⑩, ⑪ 奨学寄付金 ②, ③, ⑥, ⑪, ⑰	
中山 健夫	会議出席 ⑫ 奨学寄付金 ⑦, ⑯	
小西 博応	該当なし	
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. 肺疾患に伴う肺高血圧症の定義と治療総括

第1章2. 肺疾患に伴う肺高血圧症の定義と治療総括、および3. 肺疾患に伴う肺高血圧症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，内容的には齟齬のないようにした。

1. 肺疾患に伴う肺高血圧症の定義

肺疾患に伴う肺高血圧症（PH）では，慢性閉塞性肺疾患（COPD），間質性肺疾患（IP），拘束型閉塞型の混合型を示すその他の呼吸器疾患，肺胞低換気症候群，肺結核後遺症，睡眠呼吸障害を採り上げる．どの病型に関しても正確な PH の併存率は不明であるが，臨床的には COPD，特発性肺線維症（IPF），気腫合併肺線維症（CPFE）に伴う PH に遭遇する機会が多い。

COPD，IPF などの慢性型の間質性肺炎では，肺動脈性肺高血圧症（PAH）の合併ないしは PH が併存するフェノタイプがある．それら 3 群 PH 患者では運動制限を伴い，予後の悪化と関連しうる肺高血圧症を呈しているが，呼吸器病変と心血管病変の双方が運動制限／予後と関係しており，そのどちらがどの程度関与しているかの臨床的判断は困難である．気腫合併肺線維症（CPFE）の病名は再評価・再検討の必要はあるが，気腫と間質性肺炎が合併している患者では，COPD，IPF より高頻度に PH が合併している可能性がある．心エコー検査と右心カテーテル検査（RHC）は COPD・間質性肺炎に伴う PH ないしは PAH の診断に必須であることは，他の PH 群と同様である．しかし，呼吸器病変を伴う 1 群 PH 患者（PAH 患者）と 3 群 PH（肺疾患に伴う PH）患者の識別にあたっては，PH と呼吸器疾患の双方を専門としている施設において総合評価を行う必要がある。

3 群 PH 患者について，「out of proportion」という用語は使用しないことが望ましい．COPD，IPF，CPFE における PH の定義として表 1 を用いることを推奨する（評価に際しては，安静時に実施し，必要に応じて補完的に酸素吸入を行う）．重症 PH の定義は $mPAP \geq 35$ mmHg となっているが，今後の研究結果によりさらなる修正が必要と考えられる¹⁾（表 1）．表 1 に示されている数字や不等号には明らかなエビデンスは示されていない。

表 1. 3 群 PH の定義と重症 PH の定義

1. COPD/IPF/CPFE の診断であるが PH はない ($mPAP < 25$ mmHg; non-PH)
2. COPD/IPF/CPFE に伴う PH ($mPAP \geq 25$ mmHg; PH-COPD, PH-IPF, PH-CPFE)
3. COPD/IPF/CPFE に伴う重症 PH ($mPAP \geq 35$ mmHg または $mPAP \geq 25$ mmHg および CI 低値 (< 2.5 L/min/ m^2)；重症 PH-COPD，重症 PH-IPF，重症 PH-CPFE)

（文献 1 より引用改変，日本語訳）

「重症 PH 群」には，PAH と似た肺血管リモデリングが惹起されている疑いのある慢性肺疾患患者の一部（運動機能制限につながる予備換気能力の低下よりも予備循環機能の低下が主な病態と考えられる）が含まれる．重症 PH 群における予後不良を示唆する可能性のある臨床症候として 1)～

3) が挙げられている。

1) 肺機能検査の数字から想定される以上の労作時呼吸困難を呈している

2) 肺拡散能力が肺機能検査値の低下と不釣り合いに低下している

3) 運動時動脈血酸素分圧（酸素飽和度）の著しい低下を認める

純粋な3群 PH 患者（PAH の要素が含まれない患者）に現在保険適用となっていない PAH 治療薬の効果を検討する研究に際しては、まず重症 PH 群に焦点を当てていくべきであるが、患者毎のケアに関しては専門施設への紹介を行うべきである。重症 PH 患者に対する適切な治療方針の策定に関しては、PH と呼吸器疾患の双方を専門としている施設への紹介を行うべきである。

2. 肺疾患に伴う肺高血圧症の治療総括

肺疾患に伴う PH の治療、睡眠呼吸障害に伴う PH の治療、ならびに肺胞低換気症候群に伴う PH の治療に関する、推奨文、エビデンスレベル、推奨クラスを示す（「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2）。

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。

エビデンスレベル

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場合。
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。

推奨クラス

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。（考慮してもよい）
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）

表2. 肺疾患に伴う肺高血圧症の治療

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
動脈血酸素分圧 55 Torr 以下の高度呼吸不全を伴う症例に対する長期酸素療法	Class I	A
重症例に対する肺移植	Class I	B
基礎疾患に対する適切な治療	Class IIa	C
mPAP ≥ 35 mmHg の PAH 病態を合併する PH 症例に対する肺血管拡張療法	Class IIa	B
睡眠時／労作時低酸素血症を伴う準呼吸不全症例に対する長期酸素療法	Class IIb	B
mPAP < 35 mmHg の肺疾患に伴う PH 症例に対する肺血管拡張療法	Class IIb	B

特発性間質性肺炎に合併した肺高血圧症に対するリオシグアトの投与	Class III	B
特発性肺線維症に合併した肺高血圧症に対するアンブリセンタンの投与	Class III	B

表 3. 睡眠呼吸障害に伴う肺高血圧症の治療

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
適応基準を満たす睡眠呼吸障害症例に対する CPAP 療法	Class IIa	B
重症夜間低換気を呈する症例に対する NPPV 治療	Class IIa	B
肥満患者に対する減量指導	Class IIb	C
CPAP/NPPV 治療が困難で、動脈血酸素分圧 55 Torr 以下の高度呼吸不全を伴う症例に対する在宅酸素療法	Class IIb	C
mPAP $\geq$ 35 mmHg の PAH 病態を合併する PH 症例に対する肺血管拡張療法	Class IIb	C

表 4. 肺泡低換気症候群に伴う肺高血圧症の治療

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
NPPV 治療	Class IIa	B
CPAP/NPPV 治療が困難で、動脈血酸素分圧 55 Torr 以下の高度呼吸不全を伴う症例に対する在宅酸素療法	Class IIb	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.

課題一覧

【1】慢性閉塞性肺疾患（COPD）に伴う肺高血圧症（PH-COPD）

1. PH-COPD の病態
2. PH-COPD の診断・評価
3. 重症 PH-COPD
4. PH-COPD（3群）に対する長期酸素療法（long-term oxygen therapy: LTOT）
5. PH-COPD 患者に対する PAH 治療薬の利益とリスク
6. PH-COPD に対する推奨すべき治療

【2】間質性肺疾患に伴う肺高血圧症（PH-IP）

1. PH-IP の疫学・予後
2. PH-IP の病態
3. PH-IP の診断
4. 重症 PH-IP
5. PH-IP の治療
6. PH-IP 患者に対する PAH 治療薬の利益とリスク
7. 今後の展望，課題

【3】拘束型閉塞型の混合型を示すその他の呼吸器疾患に伴う肺高血圧症（PH-CPFE）

1. PH-CPFE の疫学，病態
2. PH-CPFE の診断
3. PH-CPFE の治療
4. PH-CPFE 患者に対する PAH 治療薬の利益とリスク
5. 今後の展望，課題

【4】肺胞低換気症候群に伴う肺高血圧症

1. 疫学・原因
2. 病態・予後
3. 診断
4. 治療

【5】肺結核後遺症に伴う肺高血圧症

1. 疫学・原因
2. 診断

3. 予後, 重症度判定
4. 治療
5. 治療効果
6. 今後の展望, 課題

[6] 睡眠呼吸障害に伴う肺高血圧症

1. 疫学・原因
2. 病態・予後
3. 診断
4. 治療

[1] 慢性閉塞性肺疾患（COPD）に伴う肺高血圧症（PH-COPD）¹⁾

1. PH-COPD の病態

慢性閉塞性肺疾患（COPD）に伴う肺高血圧症（PH-COPD）の有病率は、COPD の病期と PH の定義により変わる。GOLD 分類でステージ IV の患者を対象とした研究では、最大90%の患者で mPAP $\geq$ 20 mmHg であり、その中では 20～25 mmHg 程度の安静時 PH の基準を満たさない患者が最も多く、35 mmHg 以上の重症 PH を呈する患者は 2～5 %であった^{2,3)}。COPD 患者における肺血管病変の病理組織学的変化は PH の重症度と関係があり、重症例では PAH に類似していた⁴⁾。COPD 患者では、中等度の運動でも mPAP が上昇するのが典型的であり、この mPAP の上昇には肺血管伸展性（distensibility）と血管の再疎通能力（recruitment capability）の低下が関係している。

COPD における PH の進行度は通常緩徐である（年 1 mmHg 未満の mPAP 上昇⁵⁾）。しかし、COPD 患者における PH 発現は（PH の程度が中等度であっても）COPD の予後決定因子の一つであり、PH の重症度の指標である mPAP、肺血管抵抗（PVR）と生存率には逆相関関係が認められる^{3,6,7)}。mPAP $\geq$ 25 mm Hg の PH を呈している COPD 患者の 5 年生存率は 36%であり、1 秒量（FEV₁）またはガス交換に関する指標よりも、肺血行動態指標の方が予後因子として重要である⁷⁾。

2. PH-COPD の診断・評価

心エコー検査は、PH-COPD を非侵襲的に診断するにあたって最初に用いられる画像診断法である。しかし、進行した COPD においては、肺の含気増加（過膨張肺）のために十分な観察ができず、適切な評価ができない場合もあることが知られている。呼吸器疾患を有する患者における心エコー検査による PH 診断データを RHC データと比較すると、陽性的中率は 32%、陰性的中率は 93%との報告がある^{8,9)}。重症 PH-COPD においては、BNP または NT-proBNP の血漿濃度が上昇するが、中等度 PH-COPD の検出感度は低く、高値であっても右心不全の診断は困難である¹⁰⁾。

RHC は PH 診断のゴールドスタンダードであり、次に挙げるような場合には、慢性肺疾患患者に実施されるべき検査である。

- 1) 肺移植に向けた評価が必要と判断される場合
- 2) 臨床的悪化／運動機能制限の進行度が換気障害の進行だけでは説明がつかない場合
- 3) ガス交換障害の進行（PaO₂ の低下）度が換気障害の進行とは不釣り合いの場合
- 4) 精密な予後評価が重要と判断される場合
- 5) 非侵襲的評価を行った結果、重症 PH が疑われ、さらなる治療／臨床試験／レジストリーへの参加が考慮される場合
- 6) 左室拡張／収縮機能不全の疑い

RHC と運動負荷試験の双方による評価で、病態として換気予備力の低下が主であるのか、PH による循環予備力の低下が主であるかの識別ができる可能性がある¹¹⁾。

肺疾患において「in proportion」PH（釣り合った PH）という用語は、低酸素血症を伴う呼吸器疾患による肺実質の構造改変が同時に総血管断面積の消失を起し、これにより PVR 上昇が起きるという前提に基づいたものである。一方「out of proportion」PH（不釣り合いな PH）とは、PH の重症

度が呼吸器疾患による肺構造改変の程度から考えられる以上であることを示しており、以下の仮説を前提としている。1) 慢性呼吸器疾患は肺血管リモデリングの引き金となるが、肺血管リモデリングは肺機能障害と直接の関与なく進行する。2) 慢性呼吸器疾患における PH は、呼吸器疾患の病期に関係なく「偶然に」出現し、併存呼吸器疾患の病期とは独立して進行する。しかしニース会議では、1) 健常肺構造の80%以上が欠損して初めて PH が生じること、2) $mPAP \geq 25$ mmHg を示すどんな病態でも「out of proportion」とみなされる可能性があることが指摘され、この用語の使用は避けるべきとされた。

3. 重症 PH-COPD

「重症 PH 群」は、呼吸器系の慢性実質性疾患があり、重症の肺血管リモデリングの存在が疑われる患者である。COPD における「重症 PH 群」は、閉塞性換気障害により低下した運動機能をさらに大幅に悪化させるような循環障害を伴っている場合が該当し、National Emphysema Treatment Trial (NETT) の対象となった肺気腫患者1,218人の～1%が該当する¹²⁾。

2012年 Chest 誌に公表された研究によると、COPD 患者で $mPAP \geq 40$ mmHg を示す患者では、運動時の循環予備力低下（混合静脈血酸素飽和度および心拍出量／酸素消費量の傾きがともに低下）が認められたが、呼吸予備力は維持されていた（ $PaCO_2$ 値が低下を示す）¹¹⁾。一方、PH 発現のない、ないしは中等度の PH を示す（ $mPAP$: 31 mmHg）COPD 患者では、換気障害による運動制限が生じており（運動時の呼吸予備力の低下、動脈血 $PaCO_2$ の上昇）、循環予備力は維持されていた¹¹⁾。PH 発現のない COPD 患者と比較して、 $mPAP \geq 40$ mmHg の重症 PH-COPD 患者では、一秒量（ FEV_1 ）は高値であり、6分間歩行距離（6MWD）は低値を示していた。重症 PH-COPD 患者における循環障害は運動機能をさらに制限しており、病態把握 → 適切な治療という観点からも考慮すべき病態と考えられる²⁾。

これまでの IPAH/HPAH 対象の治験／臨床試験において、通常は対象基準として「肺／気道または肺実質疾患がないこと」が設定されているが、軽度～中等度の閉塞性換気障害のある患者群は一部含まれている^{13~16)}。これらの中で最大規模の研究では（IPAH 患者171例、平均年齢：45歳、平均 PVR : 1,371 $\text{dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ）、平均 FEV_1 は予測値の83%、 FEV_1/FVC （一秒量／努力肺活量）率は76%であり、総対象患者の22%において、 FEV_1/FVC が70%を下回っていた¹⁶⁾。このような結果を受けて、PAH 患者を対象としたランダム化比較試験の除外基準として、次の範囲で肺機能検査数値が設定されている：全肺気量＜予測値の60～70%、 FEV_1 ＜予測値の55%～88%、 FEV_1/FVC ＜50%～70%。

さらに、肺疾患（とりわけ COPD）はよく見られる病態であり、肺疾患患者の PAH 発症は必ずしも3群 PH の結果だけでなく、偶発的にも起こりうる。肺疾患および PH を来している患者を、1群（PAH）もしくは3群（肺疾患に伴う PH）に分類するにあたり、鑑別のための基準を表1に示したが¹⁷⁾、不確かな要素がある場合は、専門施設に紹介する必要がある。

表 1. 1 群 PH (PAH) と 3 群 PH (肺疾患に伴う PH) の病態鑑別のための指標 (文献17より引用, 日本語訳)

1 群 (PAH) に関する基準	パラメーター	3 群 (肺疾患に伴う PH) に関する基準
正常または軽度の障害 % FEV ₁ > 60% (COPD) % FVC > 70% (IPF)	換気機能	中等度～非常に重症な障害 % FEV ₁ < 60% (COPD) % FVC < 70% (IPF)
気道／肺実質病変 あっても軽度	高解像度 CT スキャン	特徴的な気道／肺実質病変あり
循環予備力低下の徴候 呼吸予備力 維持 O ₂ パルス 減少 CO/VO ₂ 傾き 減少 混合静脈血酸素飽和度 下限値 労作時 PaCO ₂ 減少または維持	循環／換気予備力	換気予備力低下の徴候 呼吸予備力 減少 O ₂ パルス 正常 CO/VO ₂ 傾き 正常 混合静脈血酸素飽和度 下限値以上 労作時 PaCO ₂ 上昇

4. PH-COPD (3 群) に対する長期酸素療法 (long-term oxygen therapy: LTOT)

PH の基礎となる肺疾患については, 現行ガイドラインに沿って治療が行われるべきである。呼吸器系ガイドラインでは, 長期酸素療法 (long-term oxygen therapy: LTOT) を除き, 肺疾患における血管病変に焦点を当てた治療法について謳われているものはない。PaO₂ < 60 mmHg を示す COPD 患者においては, LTOT により生命予後が改善し, 呼吸機能でなく肺血行動態の改善が生命予後改善に関与すると推定されている¹⁸⁾。PH の有無, 程度に関しては検討されていないが, 安静時 SpO₂ 89~93% の COPD 患者に対する 24 時間の LTOT (1~6 年), 労作時低酸素血症を呈する COPD 患者に対する運動時／睡眠時の LTOT は, COPD 患者の死亡／最初の入院までの期間を改善しなかったという報告が 2016 年, LTOT Research Group からされている¹⁹⁾。安静時 PaO₂ < 60 mmHg の呼吸不全を呈している PH-COPD 患者でないと, LTOT の恩恵は乏しい可能性が示唆されている。

5. PH-COPD 患者に対する PAH 治療薬の利益とリスク

ガス交換機能の悪化を生じることなく, 肺血管拡張薬を COPD 患者に投与することは困難である²⁰⁾。吸入プロスタノイド製剤は PH-COPD 患者のガス交換機能を悪化することなく, mPAP および PVR を低下させるが, 長期臨床試験での結果は得られていない²¹⁾。軽症 PH を示す COPD 患者へのボセンタン投与に関する小規模ランダム化対照試験では, ガス交換機能の悪化が認められ, 最大酸素摂取量, 運動機能, QOL の改善度が低いという結果が得られている²²⁾。しかしある小規模臨床試験では, PH-COPD 患者にボセンタン投与を行い, 運動機能が改善したと報告している²³⁾。PH-COPD 患者に対する ERA の肺血行動態および運動耐容能への効果を強力に裏付けるデータが依然少ないのが現状である。

PH-COPD 患者を対象としたシルデナフィルの短期投与では, 血行動態の改善が見られた一方でガス交換の悪化が認められた例があった²⁴⁾。PH 合併のない COPD 患者にシルデナフィルを 1 ヶ月間投与したところ, 6MWD および最大 VO₂ の変化は見られず, 動脈血酸素分圧および QOL の悪化が見られた^{25, 26)}。肺リハビリテーション中の患者にシルデナフィルを投与したランダム化対照試験においても, 重症 PH 合併のない COPD 患者において, 運動耐容能の改善は見られなかった²⁷⁾。し

かし、1件の小規模ランダム化対照試験において、重症 PH 合併のある COPD 患者にシルデナフィルを長期投与した結果、PAP 低下、6MWD 成績の向上が見られたとの報告がある²⁸⁾。このように、重症 PH-COPD 患者へのシルデナフィルの効果については、まだ一定の見解は得られていない。一方、重症 PH 合併のない COPD 患者に対するシルデナフィルの長期治療効果についてのエビデンスは乏しい。

101例の連続未治療 PH-COPD 患者を対象とした ASPIRE レジストリーでは、mPAP ≥ 40 mmHg の重症 PH-COPD 患者42例を、mPAP < 40 mmHg の軽症～中等症 PH-COPD 患者と比較を行っている。重症 PH-COPD 患者に対する肺血管拡張療法は、群全体としての生存率の改善はもたらさなかったが、治療による早期の評価において、機能分類（Functional class）の改善、ないしは肺血管抵抗（PVR）が20%以上低下した一群では、生存率の改善が得られたことが示されている^{29, 39)}。どのような症例で治療効果が得られるのかは、今後の研究課題である。

6. PH-COPD に対する推奨すべき治療

重症 PH-慢性閉塞性／拘束性肺疾患患者を対象とした長期ランダム化比較試験が必要とされている。このような疾患を持つ患者への PAH 治療薬の有用性を裏付ける信頼度の高いデータを得るには、長期ランダム化比較試験こそが唯一の手段と考えられる。また、このような臨床試験では、基礎病態による治療効果の差異が推定されるため、閉塞性および拘束性肺疾患に分けて調査する必要がある。次に挙げる慢性肺疾患に伴う PH 患者については、肺気道または実質性肺疾患に関する肺機能検査、心肺運動負荷試験、臨床および CT 画像によるエビデンス、および PH 重症度に基づき分類し、それぞれに推奨される治療を行う¹⁷⁾（表2）。

表2. 慢性肺疾患における PH 治療管理指針（文献17より引用、日本語訳）

基礎肺疾患	mPAP < 25 mmHg	$25 \leq$ mPAP < 35 mmHg	mPAP ≥ 35 mmHg
COPD : % FEV ₁ $\geq 60\%$ IPF : % FVC $\geq 70\%$	非肺高血圧群	PH の分類 未確定	1 群 PAH と 3 群 PH の鑑別
CT : 肺病変／気道病変を認めない／軽度	PAH 治療は行わないことを推奨	PAH 治療を支持するデータは現在はない	PH と慢性肺疾患に精通した医療機関に紹介
COPD : % FEV ₁ $< 60\%$ IPF : % FVC $< 70\%$	非肺高血圧群	PH-COPD PH-IPF PH-CPFE	重症 PH-COPD 重症 PH-IPF 重症 PH-CPFE
CPFE : CT で気腫性病変／間質性病変を認める	PAH 治療は行わないことを推奨	PAH 治療を支持するデータは現在はない	予後不良であり、個別患者ケアのため、PH と慢性肺疾患に精通した医療機関に紹介、無作為化比較試験が望まれる

1. 肺機能検査により重度の閉塞性／拘束性換気障害が見られず、CT 画像診断により明らかな気道／肺疾患がみられず、PH として臨床的に妥当な患者をまず特定すべきである。このような患者を、肺疾患を併発する PAH（1 群）か肺疾患を原因とする PH（3 群）かに分類するにあ

たっては、診断が困難な面がある。それゆえ、これら患者については専門施設へ紹介した上で、総合的な診断を目的とした、高解像度 CT 検査、血行動態の評価、精密呼吸機能検査、心肺運動負荷試験等の精密検査を実施するべきである。

2. IPF 患者で% FVC<70%, COPD 患者で% FEV₁<60%の閉塞性／拘束性換気障害を認め、25≤mPAP<35 mmHg の患者の多くに、慢性肺疾患および PH 双方の徴候が見られる。現時点において、これらの患者群に対して PAH 治療薬での治療効果を裏付けるデータは得られていない。これら患者の運動機能の制限は、循環障害ではなく主に換気機能の障害に基づくものであるため、PAH 治療薬の効果については疑問が残る。また、血管拡張薬により、とりわけ COPD 患者のガス交換機能に障害を起こすと考えられる。肺血管病変が疾患進行に影響を及ぼす可能性や、将来的に血管病変が治療ターゲットとなる可能性を除外するというものではないが、現時点においてこの点に焦点を当てた比較対照臨床試験は行われていない。
3. 明らかな閉塞性／拘束性換気障害を有し、重症 PH-COPD、重症 PH-IPF、重症 PH-CPFE (mPAP ≥ 35 mmHg) を呈している患者群の予後は不良であり、個別患者ケアには PH および慢性肺疾患専門施設への紹介が必要である。このような患者における血行動態の解析を行うことで、以下の2点が示唆される。1) 心拍出量が正常より低い値を示す、および／または運動負荷試験において心拍出量の増加が十分でない状態が、最大酸素摂取量の制限と身体機能制限に影響する。2) 右心後負荷の増大が血行動態悪化の主要因である。

可能な限り、この群の患者を対象としたランダム化比較対照試験を行うことが望ましい。また、このような患者の治療には、PAH 治療薬の適用を考え、ガス交換機能 (PaO₂, PaCO₂) のモニタリングと共に、今後のエビデンス構築に向けて前向きレジストリー研究への参加も考慮していくことが重要である。ガス交換については、悪化 (低酸素性肺血管攣縮反応の抑制による)、改善 (正常酸素状態部位での肺血管拡張、薬剤投与による心拍出量増加による、混合静脈血酸素飽和度の上昇) の両方があると考えられる。
4. 終末期の閉塞性／拘束性肺疾患患者またはこれらの併発が見られる患者については、これまで、平均余命を縮めるとして PAH 治療薬の適用は推奨されなかった。しかしながら、移植までのつなぎとして「膜型人工肺」の使用³¹⁾や、このような患者の平均余命を延ばすと考えられる長期非侵襲的在宅人工呼吸器の有用性が認められ、PAH 治療薬の適用が変わる可能性がある。終末期閉塞性／拘束性肺疾患患者および PH を併発し、人工呼吸器または膜型人工肺のサポートを必要としている患者を対象として、PAH 治療薬が患者の運動機能および QOL の改善、臨床的悪化までの時間の延長、生存成績の向上に貢献できるかどうか、移植までの期間の病態維持に寄与できるかどうか、対照試験の実施が求められる。

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.
- 2) Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-94.
- 3) Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related

- to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 373–80.
- 4) Carlsen J, Hasseriis Andersen K, et al. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 347–54.
 - 5) Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993–8.
 - 6) Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972; 286: 912–8.
 - 7) Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193–8.
 - 8) Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735–40.
 - 9) Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30: 914–21.
 - 10) Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744–50.
 - 11) Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1166–74.
 - 12) Weinmann GG, Chiang Y-P, Sheingold S. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): a study in agency collaboration. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 381–4.
 - 13) Horn M, Ries A, Neveu C, et al. Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 163–5.
 - 14) Burke CM, Glanville AR, Morris AJ, et al. Pulmonary function in advanced pulmonary hypertension. *Thorax* 1987; 42: 131–5.
 - 15) Spiekerkoetter E, Fabel H, Hoeper MM. Effects of inhaled salbutamol in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 524–8.
 - 16) Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57: 473–6.
 - 17) Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl): D109–116.
 - 18) Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493–8.
 - 19) The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016; 375: 1617–1627.
 - 20) Barbera JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs* 2009; 69: 1153–71.
 - 21) Boeck L, Tamm M, Grendelmeier P, et al. Acute effects of aerosolized iloprost in COPD related pulmonary hypertension: a randomized controlled crossover trial. *PLoS One* 2012; 7: e52248.
 - 22) Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619–28.
 - 23) Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 15–21.
 - 24) Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 270–8.
 - 25) Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31: 759–64.

-
-
- 26) Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012; 9: 268-75.
 - 27) Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 982-92.
 - 28) Rao RS, Singh S, Sharma BB, et al. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011; 53: 81-5.
 - 29) Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41: 1292-301.
 - 30) Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, et al. Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J* 2015; 46: 1378-1389.
 - 31) Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 763-8.

[2] 間質性肺疾患に伴う肺高血圧症 (PH-IP)

1. PH-IP の疫学・予後

間質性肺疾患には多様な病態・病型が含まれ、間質性肺疾患に伴う PH (PH-IP) に関する包括的疫学データは乏しい。その中で特発性肺線維症 (IPF) では診断時の PH 合併率は5-15%^{1,2)}、重症 IPF では30-60%程度と報告されている³⁻⁷⁾。また、日本人において右心カテーテル検査 (RHC) を施行された特発性間質性肺炎に伴う PH の合併率は約3%との報告がある⁸⁾。

予後について、PH 合併は間質性肺疾患 (IPF を含む) の予後不良因子であることが国内外の研究により示されている⁹⁻¹³⁾。最近の Tanabe らの報告でも、日本人における重症 PH-IP 症例の3年生存率は35.7%と低値であった¹³⁾。また英国のレジストリーでも PH-COPD 症例よりも、PH-IP 群の方が予後不良であったことが示されている¹⁴⁾。

間質性肺疾患は PH の重要な予後規定因子であり、特に重症 PH 合併例では予後不良であることを念頭におき診療にあたることが重要である¹⁴⁾。

2. PH-IP の病態

PH-IP の病因として、低酸素血症に伴う肺血管攣縮、肺実質障害に伴う細動脈・毛細血管の圧排・閉塞 (肺血管床の減少)、血管壁のリモデリングなどがあげられる¹⁵⁻¹⁷⁾。加えて PH-IP の病態には肺静脈病変が寄与するとの報告があり¹⁸⁾、病態の理解や肺血管拡張薬の使用の面で重要である。

3. PH-IP の診断

他群の PH と同様、RHC 検査による平均肺動脈圧 (mPAP) が 25 mmHg 以上で PH と診断される。自覚症状では、肺病変の併存により息切れ・低酸素血症が高度となる場合が多い。肺疾患のみでは説明困難な症状およびその悪化をみた場合には PH の合併を考慮すべきである。非侵襲的検査として血中脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain-type natriuretic peptide (BNP))・NT-proBNP 濃度、肺拡散能力を含む呼吸機能検査および心エコーなどが有用である。但し、PH-IP では心エコーの診断能は低く¹⁹⁾、呼吸機能検査や運動耐容能等と併せて総合的に評価することが重要である。RHC 検査は、PH の診断確定や適正な治療方針決定のために有用である場合に考慮される。

4. 重症 PH-IP

PH-IP 症例の約20%では高度の肺動脈圧上昇を来すとされ^{6,13)}、病態、診断および治療面で注目されている。“重症” PH の基準には PH-COPD と同様、mPAP $\geq$ 35 mmHg あるいは mPAP $\geq$ 25 mmHg および心係数 (CI) $<$ 2.5 L/min/m² が用いられる²⁰⁾。特徴的な臨床所見として症状と呼吸機能の乖離、顕著な低酸素血症、AaDO₂ の開大、運動耐容能の低下などがあげられる²¹⁾。また、重症 PH-IP では、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) との鑑別が重要であることが欧米のガイドラインでも記載されている^{20,22)}。重症 PH 例の診断および治療、特に PAH 治療薬の投与については肺疾患・PH の両者に対する経験豊富な施設で検討・施行されることが推奨される。

5. PH-IP の治療

PH-IP において低酸素血症が存在する症例では酸素療法を考慮する。浮腫などの右心不全症状に対しては適宜、減塩、安静、利尿薬の使用を考慮する。種々の間質性肺疾患に応じたステロイド療法、免疫抑制療法、抗線維化療法が試みられるが、合併 PH に対する効果・安全性についての十分なデータはない。内科的治療に抵抗性で、かつ重度・進行性の場合には肺移植を検討する。

6. PH-IP 患者に対する PAH 治療薬の利益とリスク

PH-IP に対する肺高血圧症治療薬の効果は証明されていない。特に最近の2つのプラセボ対照多施設二重盲検試験にて、ボセンタン・リオシグアトは効果がない、あるいは有害事象が多いとの結果であり、PH-IP に対する肺高血圧症治療薬の使用は一般的には推奨されない^{20,22)}。以下に PH-IP および間質性肺疾患に対する肺高血圧症治療薬の有用性・安全性を考慮する上で重要な既報を記載する。

6-1) PH-IP に対する多施設前向き二重盲検試験

A. ボセンタン：PH-IP 症例60名に対する16週のボセンタン投与は、自覚症状、機能分類および肺血管抵抗を有意に改善しなかった (BPHIT Study)²³⁾。

B. リオシグアト：PH-特発性間質性肺炎症例に対するリオシグアトの効果・安全性が検証されたが、実薬群で死亡および重篤な有害事象が多く2016年に試験は中止された (NCT02138825) (RISE-IIP)²⁴⁾。

6-2) 観察研究

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の多施設共同後向き症例登録研究 (Japan Respiratory PH Study (JRPHS))¹³⁾：101例の肺疾患合併重症 PH 症例の後向き観察研究 (PH-IP は101例中19例)。予後解析にて、ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬を投与された群の予後は非投与群よりも良好であり、背景肺疾患別の解析では間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎、気腫合併肺線維症 (CPFE) で同剤投与群の予後が良好だった。

6-3) IPF 症例を対象とした多施設前向きプラセボ対照二重盲検試験

A. シルデナフィル：重症 IPF 180例に対する12週間のシルデナフィル投与は運動耐容能を改善しなかった (STEP-IPF)²⁵⁾。ただし、この研究ではシルデナフィルの息切れ・QOL に対する効果が観察され、さらに心エコー所見を元にしたサブ解析でも右室肥大／拡大のある症例ではシルデナフィルは運動耐容能と QOL を改善した²⁶⁾。

B. ボセンタン：IPF 158例に対する12か月のボセンタン投与は運動耐容能を改善しなかった (BUILD-1)²⁷⁾。ボセンタンの効果はより多数例 (616例) でも検証されたが、やはり IPF の悪化あるいは死亡を抑制する効果は認められなかった (BUILD-3)²⁸⁾。

C. アンブリセンタン：IPF 492例においてアンブリセンタン投与群の疾患の悪化はプラセボ群よりも多く (ハザード比 1.74, $p=0.01$)、2013年に試験は中止された (ARTEMIS-IPF)²⁹⁾。本研究では、PH の有無によるサブ解析でも結果は同様であった。本結果を受けて PH-IPF 症例に対する本剤の前向き二重盲検試験 (ARTEMIS-PH (NCT00879229)) も中止されるに至った。

D. マシテンタン：IPF 178例に対するマシテンタン投与は呼吸機能（努力肺活量）を有意に改善しなかった（MUSIC trial）³⁰⁾。

これらの研究はいずれも IPF が対象疾患であり、PH-IPF に対する肺高血圧症治療薬の効果・安全性を直接検証したものではない。ただし研究対象症例中に PH 症例も含まれていると推察され、PH-IP に対して肺高血圧症治療薬の投与を検討する際には参考にされるべき情報である。

7. 今後の展望、課題

PH-IP に明らかな効果を発揮する単一の治療は現時点ではない。ただし重症 PH など特定の病型では病態や治療反応性が他の病型と異なる可能性があり、最新のガイドラインでも 3 群 PH 中“重症”の基準を満たすサブセット（PAH phenotype）では他の臨床指標や肺疾患への悪影響も勘案した上で PAH 治療薬の使用が考慮されうると記載されている²⁰⁾。今後肺動脈圧上昇の病態の解明、前向き試験による治療法の検証が必要である。特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症を対象とした国際共同試験において、リオシグアト投与群ではプラセボ投与群と比較して重篤な有害事象及び死亡が多く認められた²⁴⁾。間質性肺病変を伴う PAH の患者に本剤を投与する場合は、間質性肺疾患の治療に精通した専門医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討する。

一方で、日本人では軽度の PH であっても PH 合併 IPF 患者の予後は不良であるとする報告があり^{2, 31)}、IPF 例における軽症 PH の積極的な診断、および該当する症例への治療介入の有用性も今後の検討課題である。また、PH 合併が疑われる重症 IPF 症例に対するピルフェニドンへのシルデナフィルの追加投与の効果・安全性が多施設二重盲検試験にて検証されている（NCT02951429）。本試験は新しい治療の方向性として結果が注目される。

文 献

- 1) Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650-656.
- 2) Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013; 85: 456-463.
- 3) Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1357-1367.
- 4) Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, et al. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2012; 106: 1613-1621.
- 5) Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008; 76: 288-294.
- 6) Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007; 30: 715-721.
- 7) Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 657-663.
- 8) Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. Current trends in the management of pulmonary hypertension associated with respiratory disease in institutions approved by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig* 2014; 52: 167-172.
- 9) Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-752.
- 10) King TE, Jr., Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and

-
-
- survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-1181.
- 11) Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393-2399.
 - 12) Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744-750.
 - 13) Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology* 2015; 20: 805-812.
 - 14) 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.
 - 15) Weitzenblum E, Ehrhart M, Rasaholainjanahary J, et al. Pulmonary hemodynamics in idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pulmonary diseases. *Respiration* 1983; 44: 118-127.
 - 16) Renzoni EA, Walsh DA, Salmon M, et al. Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 438-443.
 - 17) Sturani C, Papiris S, Galavotti V, et al. Pulmonary vascular responsiveness at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: effects of oxygen and nifedipine. *Respiration* 1986; 50: 117-129.
 - 18) Colombat M, Mal H, Groussard O, et al. Pulmonary vascular lesions in end-stage idiopathic pulmonary fibrosis: Histopathologic study on lung explant specimens and correlations with pulmonary hemodynamics. *Hum Pathol* 2007; 38: 60-65.
 - 19) Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008; 102: 1305-1310.
 - 20) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975.
 - 21) Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension. *Respirology* 2011; 16: 451-458.
 - 22) Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D109-116.
 - 23) Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 208-217.
 - 24) Corporation B. Bayer terminates phase II study with riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias. 2016. www.prnewswire.com/news-releases/bayer-terminates-phase-ii-study-with-riociguat-in-patients-with-pulmonary-hypertension-associated-with-idiopathic-interstitial-pneumonias-300267616.html Date last accessed: December 11, 2016.
 - 25) Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620-628.
 - 26) Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013; 143: 1699-1708.
 - 27) King TE, Jr., Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75-81.
 - 28) King TE, Jr., Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 92-99.
 - 29) Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641-649.
 - 30) Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 1622-1632.
 - 31) Teramachi R, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Progression of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction. *Respirology* 2017; 22: 986-990.

【3】拘束型閉塞型の混合型を示すその他の呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

本病型に該当する疾患として気腫合併肺線維症（CPFE）が重要である。CPFE は2005年に Cottin らがCTにて上肺野優位の小葉中心性肺気腫と下肺野優位の線維化を認める疾患群として提唱した¹⁾。特徴的臨床所見として、1. 閉塞性・拘束性換気障害が比較的軽度であること、2. 肺拡散能力の低下が著明であること、3. 低酸素血症の程度が強いこと、4. 肺高血圧を高頻度に合併すること、などがある²⁾。CPFE を代表的疾患とする「拘束型閉塞型の混合型を示すその他の呼吸器疾患」は、ダナポイント分類以降3群PHの基礎肺疾患の一つとして記載されている。

1. PH-CPFE の疫学、病態

Cottin らの報告では、CPFE では推定収縮期肺動脈圧が45 mmHg を超える症例の割合は診断時で47%、経過観察中を含めると55%と高率であるとしている¹⁾。一方、日本の観察研究ではCPFE 症例の約27%にPHの合併がみられた³⁾。予後に関しては、Cottin らの報告では肺血管抵抗が485 dynes・sec・cm⁻⁵以上のPH-CPFE 例の生存期間中央値は6.6か月であった²⁾。日本においてもPH-CPFE は他の肺疾患合併PHよりも予後が不良であった⁴⁾。但し、CPFE の診断基準は確立しておらず、報告により背景疾患や重症度も様々であるため、疫学・予後データの解釈においては注意が必要である。病態についても不明点が多いが、IPF や強皮症合併PHと同様に静脈病変の存在を示す報告があり⁵⁾、臨床像や治療反応性・予後を考える上で重要である。

2. PH-CPFE の診断

CPFE の診断は上記の臨床的特徴から総合的になされる。臨床的特徴の中で胸部CTは特に重要であり、典型的なCT画像を図1に示す。ただしコンセンサスの得られた明確な診断基準はなく、CPFE の診断は上記の臨床的特徴を勘案し各医師・施設の判断でなされているのが現状である。なお、CPFE 合併PHの診断は他の肺疾患に伴うPHと同様に、心エコーなどでPHの可能性を評価した上でRHCにより確定される。

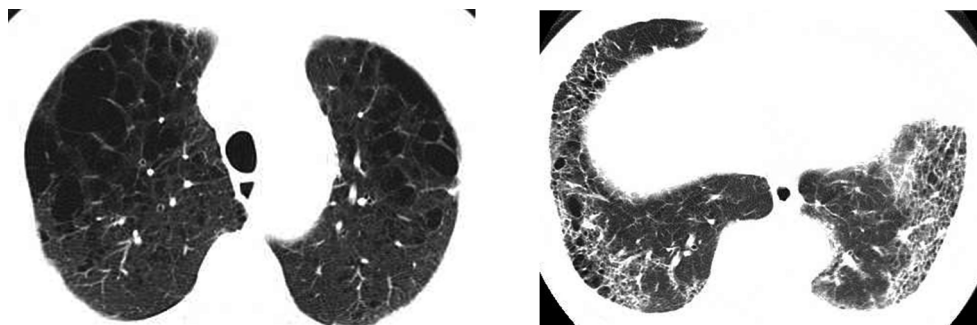


図1. 気腫合併肺線維症（CPFE）症例の胸部CT画像

3. PH-CPFE の治療

現時点でCPFEに対し明確な効果をもたらす治療はない。COPD、間質性肺疾患の治療に準じて酸素療法、安静・減塩、利尿薬投与、換気補助、増悪因子の除去などを行う。

4. PH-CPFE 患者に対する PAH 治療薬の利益とリスク

PH-CPFE に対する PAH 治療薬の有用性を示すエビデンスはなく、一般的に使用は推奨されない⁶⁾。但し、肺高血圧症治療薬に反応する症例の存在を示唆する後向き研究は散見される。本邦では、PH-CPFE において、PDE5阻害薬投与群は同薬非投与群より予後が良好であったとの Tanabe らの報告がある⁴⁾。

一方、2つの海外の観察研究では PH-CPFE に対する肺高血圧症治療薬の効果は認められていない^{2,7)}。このほか少数ながら PH-CPFE 症例に対する肺高血圧症治療薬の効果・安全性を報告した症例報告が散見される^{8~10)}。

5. 今後の展望、課題

最大の課題は、疾患概念・診断基準の整備・明確化である。Cottin らの提唱した CPFE の臨床的特徴は共通の特性を持つ症例群をまとめる上で有用であり、その概念の認知に役割を果たした。しかし、明確な組み入れ・除外基準を必要とする前向き介入研究の施行、および詳細な病態の解析を目指す観点からは、十分に明確な基準がないのが現状である。今後、“CPFE”という名称・概念は、3群 PH のさらなる病態解明と治療成績・予後の改善をどのように達成して行くかという視点で再評価・検証される必要がある。

文 献

- 1) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-593.
- 2) Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105-111.
- 3) Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. Current trends in the management of pulmonary hypertension associated with respiratory disease in institutions approved by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig* 2014; 52: 167-172.
- 4) Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology* 2015; 20: 805-812.
- 5) Sato T, Tsujino I, Tanino M, et al. Broad and heterogeneous vasculopathy in pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension. *Respirology case reports* 2013; 1: 10-13.
- 6) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975.
- 7) Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, et al. Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J* 2015; 46: 1378-1389.
- 8) Mercurio V, Carlomagno G, Fazio S. Response to pulmonary vasodilator treatment in a former smoker with combined interstitial lung disease complicated by pulmonary hypertension: Case report and review of the literature. *Heart Lung* 2012; 41: 512-517.
- 9) Cottin V. Clinical case: Combined pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension-clinical management. *BMC Res Notes* 2013; 6 (Suppl 1): S2.
- 10) Sato T, Tsujino I, Sugimoto A, et al. The effects of pulmonary vasodilating agents on right ventricular parameters in severe group 3 pulmonary hypertension: a pilot study. *Pulm Circ* 2016; 6: 524-531.

〔4〕肺胞低換気症候群に伴う肺高血圧症

1. 疫学・原因

肺胞低換気症候群（alveolar hypoventilation syndrome: AHS）は、呼吸器・胸郭・神経・呼吸筋に異常がなく、肺機能検査上明らかな異常が認められないにもかかわらず、日中に肺胞低換気（高度の高二酸化炭素血症と低酸素血症）を呈する病態である¹⁾。原因としては呼吸の化学・代謝調節系を構成する化学受容体の異常が一部関与していると推定されているが、詳細な原因は不明である。「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」の分類（表3）ではフェノタイプAとBがあり¹⁾、フェノタイプAは、従来、原発性肺胞低換気症候群と考えられていた病型で、PHOX2遺伝子の変異の関与が指摘されている¹⁾。わが国での患者数はフェノタイプAのみで約40人、ここにフェノタイプBも含めると約5,000人と考えられている。AHSにおけるPHの頻度は少なくないと考えられるが、多数の症例におけるまとまったデータがなく、実際の合併頻度は明らかではない。

2. 病態・予後

肺胞低換気による高二酸化炭素血症、低酸素血症が主な病態であり、睡眠中はその程度が悪化する。肺高血圧は肺胞低換気による低酸素性肺血管攣縮と血管リモデリングの結果生じると考えられるが詳細なメカニズムは不明である。一般的に無治療のAHSの予後は不良と推定されているが²⁾、一方で適切な治療を受けている場合は長期生存可能と報告されている³⁾。また、肺疾患に伴うPH研究の中で比較すると、AHSまたは睡眠呼吸障害に伴うPH患者群の予後は、COPDや間質性肺炎などに伴うPH群と比べて良好であった⁴⁾。

3. 診断

動脈血液ガス分析にて慢性の高度の高二酸化炭素血症（ $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ Torr}$ ）を認め、これが他の疾患で説明できないもので、診断基準に見合う症状を有するものをAHSとする¹⁾。フェノタイプAかBかは睡眠ポリグラフィーで判別する（表3）。PHの診断はRHC検査による。

4. 治療

AHSに対する根治療法はなく対症療法が行われる。肺胞低換気の是正のために非侵襲的陽圧換気療法（non-invasive positive pressure ventilation: NPPV）が用いられる。軽症例では長期酸素療法（long-term oxygen therapy: LTOT）が用いられることともあるが有効性は確立されていない。また、横隔膜ペーシングの有効性も報告されており⁵⁾、PHの改善に有効であったとの症例報告もある^{6,7)}。現在のところ、わが国ではLTOTおよびNPPVが治療の選択肢となる。

表 3. 肺胞低換気症候群：診断基準と重症度分類

A. 症状／徴候 1. 睡眠低換気に関係する症状／徴候（日中の過眠，覚醒維持障害，一過性でない睡眠時無呼吸） 2. 重症化すると浮腫，息切れなどの右心不全症状
B. 検査所見 肥満低換気症候群 肺胞低換気 の定義は PaCO_2 値 $>45 \text{ mmHg}$ であるが，測定誤差，日内変動などを考慮し，肥満低換気症候群の認定基準は以下とする．以下の 1 および 2 を共に満たすことが必要である．フェノタイプ A：低換気型，フェノタイプ B：無呼吸型とする． 1. 覚醒時の動脈血液ガス：PaCO_2 値 $>50 \text{ mmHg}$，$\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 2. 終夜睡眠検査（ポリソムノグラフィー：PSG）が診断上必須であり，フェノタイプ A では睡眠中に肺胞低換気を認める．フェノタイプ B では PSG 検査上睡眠時無呼吸が主であり，治療前および CPAP 治療施行後も覚醒時動脈血液ガス PaCO_2 値 $\geq 50 \text{ mmHg}$ であることが診断に必要である．肥満低換気症候群の原因は呼吸中枢機能異常であり，肥満と関係なく肺胞低換気を呈する．CPAP/NPPV 治療後も肺胞低換気を呈する．肥満症の程度が改善しても，明らかな肺胞低換気（覚醒時動脈血液ガス PaCO_2 値 $\geq 50 \text{ mmHg}$）を呈することが肺胞低換気症候群の診断に必要である． 先天性中枢性低換気症候群（CCHS） 睡眠時に 1）動脈ライン確保による動脈血液ガス PCO_2，2）経皮二酸化炭素分圧（TcPCO_2），3）呼気終末二酸化炭素分圧（EtCO_2）の値を測定する．診断のための検査は，1）～3）の中のどれか一つで良い．睡眠時に動脈血液ガス PCO_2 値ないしは呼気終末二酸化炭素分圧（EtCO_2），経皮二酸化炭素分圧（TcPCO_2）の値が 10 分以上 50 mmHg を超える（睡眠中に，動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定する，$\text{EtCO}_2 \cdot \text{TcPCO}_2$ は 10 分以上連続モニタリングを行い，50 mmHg を下回らない）． 特発性中枢性肺胞低換気症候群 睡眠時に 1）動脈ライン確保による動脈血液ガス PCO_2，2）経皮二酸化炭素分圧（TcPCO_2），3）呼気終末二酸化炭素分圧（EtCO_2）の値を測定する．診断のための検査は，1）～3）の中のどれか一つで良い．睡眠時に測定した 1）～3）の中のどれか一つの値が以下の①または②を満たす． ① 10 分以上 55 mmHg を超える（睡眠中に，動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定する，$\text{EtCO}_2 \cdot \text{TcPCO}_2$ は 10 分以上連続モニタリングを行い，55 mmHg を下回らない）． ② 10 分以上覚醒仰臥位における値と比較して 10 mmHg 以上の上昇を認め，その値が 50 mmHg を超える（睡眠中に，動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定，TcPCO_2，EtCO_2 は最低 10 分以上モニタリングを行い 2 回測定する）． 診断のための検査は，動脈ライン確保による採血，呼気終末二酸化炭素分圧（EtCO_2），経皮二酸化炭素分圧（TcPCO_2）の中のどれか一つで良い．
C. 鑑別診断 肥満低換気症候群 以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別する． 1. COPD，胸郭拘束性疾患など肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気 但し，軽症～中等症 COPD（$\% \text{FEV}_1 \geq 50\%$）で $\text{PaCO}_2 > 55 \text{ Torr}$ の場合は，肥満低換気症候群の合併を考慮する．$\% \text{VC}$ が予測値の 60% 未満の拘束性換気障害を呈する場合，肥満低換気症候群は除外される． 2. 睡眠時無呼吸症候群（SAS） SAS で体重減少後および CPAP 治療後も覚醒時 $\text{PaCO}_2 \geq 50 \text{ mmHg}$ の場合は，肥満低換気症候群の合併を考慮する．通常の SAS は体重減少により一時的な肺胞低換気は改善する． 3. 神経筋疾患：重症筋無力症 呼吸中枢の異常に関係しう中枢神経系の器質的病変を有する場合は除外する． 4. 薬剤（呼吸中枢抑制，呼吸筋麻痺），代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気 先天性中枢性低換気症候群（CCHS） 以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別する． 1. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患（新生児肺低形成，先天性肺疾患）

2. 肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気
3. 睡眠時無呼吸症候群（SAS）
4. 薬剤（呼吸中枢抑制，呼吸筋麻痺），代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

特発性中枢性肺胞低換気症候群

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別し，特発性中枢性肺胞低換気症候群の診断とする。

1. COPD，胸郭拘束性疾患など肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気
2. 睡眠時無呼吸症候群（SAS）
SAS で CPAP 治療後も覚醒時 $\text{PaCO}_2 \geq 50 \text{ mmHg}$ の場合は，特発性中枢性肺胞低換気の合併を考慮する。
3. 神経筋疾患：重症筋無力症など
呼吸中枢の異常に関係しうる中枢神経系の器質的病変を有する場合は除外する。
4. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患（新生児肺低形成，先天性肺疾患）
5. 薬剤（呼吸中枢抑制，呼吸筋麻痺），代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

D. 遺伝学的検査

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）

1. PHOX2B 遺伝子の変異

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）では PHOX2B 変異（アラニン，非アラニン伸長変異）が報告されている。海外では CCHS の診断に PHOX2B 変異が必須である。

<診断のカテゴリー>

肥満低換気症候群

Definite：A を満たし + B の全てを満たし，C を除外したもの

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）

Definite：A を満たし + B を満たし + D を満たし，C を除外したもの

Probable：A を満たし + B を満たし，C を除外したもの

特発性中枢性肺胞低換気症候群

Probable：A を満たし + B を満たし，C を除外したもの

重症度分類

以下の重症度分類を用いて重症度 3 以上を対象とする。

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析		治療状況
	息切れの程度 mMRC	PaCO_2	PaO_2	CPAP/NPPV/HOT
1	≥ 1	$>45 \text{ Torr}$	問わず	問わず
2	≥ 2	A: $>50 \text{ Torr}$ B: $>52.5 \text{ Torr}$		CPAP/NPPV 継続治療必要
3		A, B: $>55 \text{ Torr}$	$\leq 70 \text{ Torr}$	CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要
4			$\leq 60 \text{ Torr}$	NPPV/HOT 継続治療必要
5	≥ 3	A, B: $>60 \text{ Torr}$		

自覚症状，動脈血ガス分析，治療状況のすべての項目を満たす最も高い重症度を選択，複数の重症度にまたがる項目については他の項目で判定する。

動脈血液ガス分析には，診断基準により覚醒時，睡眠時のいずれかが含まれる。診断基準により，経皮二酸化炭素分圧（ TePCO_2 ），呼気終末二酸化炭素分圧（ EtCO_2 ）に置き換えが可能である。

HOT に関しては治療後，夜間を含めて改善すれば中止は可能。

PaCO_2 の項目の A，B は，肥満低換気症候群のフェノタイプ A：低換気型，フェノタイプ B：無呼吸型を示す。

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おいては，医療費助成の対象とする。

<息切れを評価する修正 MRC (mMRC) 分類グレード>

- 0 : 激しい運動をした時だけ息切れがある.
- 1 : 平坦な道を早足で歩く, あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある.
- 2 : 息切れがあるので, 同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い, あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時, 息切れのために立ち止まることがある.
- 3 : 平坦な道を約 100 m, あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる.
- 4 : 息切れがひどく家から出られない, あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある.

文 献

- 1) 巽浩一郎. 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患政策研究事業. 平成29年度 総括・分担研究報告書. 2018: p.1-12.
- 2) 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.
- 3) Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr* 1992; 120: 381-387.
- 4) Weese-Mayer DE, Shannon DC, Keens TG, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 368-373.
- 5) Diep B, Wang A, Kun S, et al. Diaphragm pacing without tracheostomy in congenital central hypoventilation syndrome patients. *Respiration* 2015; 89: 534-538.
- 6) Doblas A, Herrera M, Venegas J, et al. Successful diaphragmatic pacing for idiopathic alveolar hypoventilation. *Intensive Care Med* 1990; 16: 469-471.
- 7) Morélot-Panzini C, Gonzalez-Bermejo J, Straus C, et al. Reversal of pulmonary hypertension after diaphragm pacing in an adult patient with congenital central hypoventilation syndrome. *Int J Artif Organs* 2013; 36: 434-438.

【5】肺結核後遺症に伴う肺高血圧症

肺結核後遺症は拘束性／閉塞性換気障害がその主因となり、睡眠呼吸障害・肺循環障害・労作時呼吸困難を伴う症候群である。病態・治療に関しては、拘束型・閉塞型の混合型を示すその他の肺疾患に準じる。

1. 疫学・原因

日本における肺結核後遺症の正確な疫学データはないが、在宅酸素療法（home oxygen therapy: HOT）全体の患者の中で、その割合は減少している。

肺結核後遺症における PH の合併は広汎な無気肺病変を有する症例、あるいは片肺切除術、胸郭形成術後で低酸素血症を伴う症例で頻度が高いと思われる。PH の発症機序は肺構造の破壊に伴う肺血管床の減少・リモデリング、低酸素血症に伴う肺血管攣縮によると推定される。

2. 診断

肺結核後遺症は、病歴および胸部画像所見によって診断される。PH 疑いの場合はまず心臓エコー検査を実施し、確定診断は RHC 検査の結果をもって行う。PH-COPD 症例と比較すると、 PaO_2 値から mPAP 値を推定することは困難である。低酸素血症を来していないとしても、mPAP 値の上昇を認めることが多い（図 2）¹⁾。

3. 予後、重症度判定

肺結核後遺症患者の予後規定因子は明らかにはなっていない。多くの患者は呼吸不全ないしは右心不全の悪化によって急性増悪により予後不良となる。低酸素血症・高炭酸ガス血症の程度の悪化とともに、PH の程度も悪化すると予想される。重症度の判定には RHC 検査が必要だが、動脈血液ガス分圧の値からある程度推定することもできる。

4. 治療

治療の選択肢として HOT および人工呼吸療法が挙げられる²⁾。気管支拡張薬や去痰薬などの内科的治療によって、気道病態の改善を介して肺循環動態が改善する可能性がある。

5. 治療効果

在宅酸素療法は肺結核後遺症に伴う PH 患者の mPAP を低下させる²⁾。在宅人工呼吸療法にも同様の効果が期待される。

6. 今後の展望、課題

肺結核後遺症患者数は今後さらに減少する。肺結核後遺症に伴う PH に関して、新しいエビデンスが出ることは期待できず、肺血管拡張療法が適応になることはないと思われ。新規の重症肺結核症の発症を可能な限り抑制することが最も重要である。

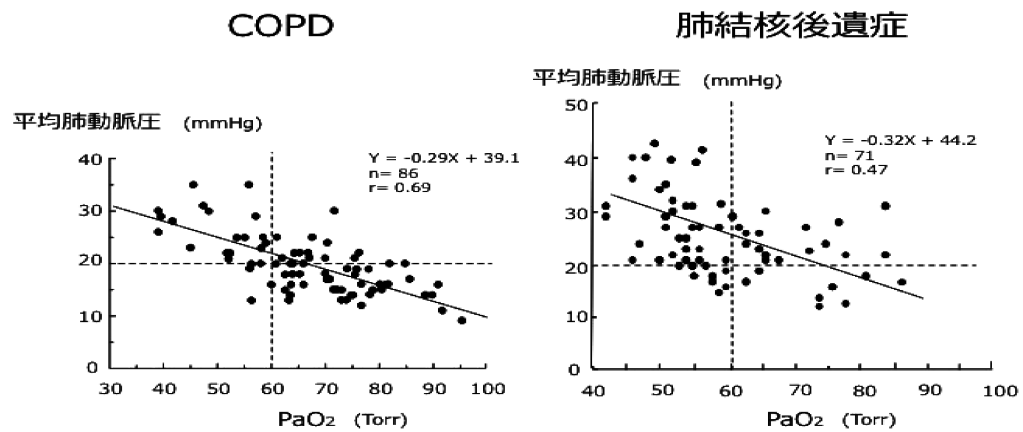


図2. COPD および肺結核後遺症における平均肺動脈圧と PaO₂ との相関 (文献1より引用)

文 献

- 1) 巽浩一郎, 佐久間哲也, 栗山喬之, 他. 結核後遺症—現時点における総括—. 肺循環障害と睡眠呼吸障害 病態と治療. 結核 2005; 80: 663-666.
- 2) 佐々木結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 他. 在宅酸素療法を施行した肺結核後遺症症例における予後および肺循環諸量の変化の検討. 日胸疾会誌 1997; 35: 511-517.



【6】睡眠呼吸障害に伴う肺高血圧症

1. 疫学・原因

睡眠呼吸障害（sleep disordered breathing: SDB）患者の20%前後がPHを合併し、とくに重度の夜間低酸素血症がある場合にはPH合併頻度が高い¹⁾。重症のSDBとともに肥満（body mass index: BMI ≥ 30 kg/m²）と過度の眠気などを有し、日中に高二酸化炭素血症を呈するものを、肥満低換気症候群（obesity hypoventilation syndrome: OHS）と呼ぶ。わが国のOHS患者数は5,000人程度と推定される²⁾。OHSの多くはPHを伴うが、SDB症例の中ではPHの合併は少ない³⁾。OHSにおけるPHの合併頻度は58～88%とされており、SDB全体に比べ非常に高い^{4,5)}。

2. 病態・予後

SDBにおける頻回かつ重度の一過性低酸素血症やOHSでは、低酸素血症による肺血管攣縮から肺動脈リモデリングを起こすことが機序として想定されている⁶⁾。一般的に、SDBに伴うPHにおける肺動脈圧上昇の程度は軽く、平均肺動脈圧（mPAP）は25～30 mmHg程度にとどまる⁶⁾。OHSでも同程度にとどまるという報告もあるがmPAPが50 mmHg前後という報告もあり様々である⁷⁾。SDBは左心不全に高頻度で合併し、COPDとの合併も知られているため、より重度の肺高血圧を認める場合は、左心疾患による肺高血圧や、COPDによる肺高血圧の存在を念頭に入れる必要がある。OHSに関しては同じ程度の肥満を有する非OHSに比べ生命予後不良である⁸⁾。一方で、肺疾患および／または低酸素血症による肺高血圧症患者のコホート研究では、OHS合併肺高血圧症例の3年生存率は90%であり他の肺疾患および／または低酸素血症による肺高血圧症の中で最も予後良好であった⁹⁾。

3. 診断

SDBのスクリーニングとして終夜パルスオキシメータや簡易ポリグラフィーが用いられる。一部の重症例は簡易ポリグラフィーにて診断され治療導入が可能であるが、多くの場合は入院で行う睡眠ポリグラフィーにて診断が確定する¹⁰⁾。厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班の診断基準では、1) 高度の肥満（BMI ≥ 30 kg/m²）、2) 日中の高度の傾眠、3) 慢性の高二酸化炭素血症（PaCO₂ ≥ 45 Torr）、4) 睡眠呼吸障害の重症度が重症以上のすべてを満たす場合をOHSとするとされている²⁾。左心疾患の存在やCOPDの存在の確認のために心臓超音波検査や呼吸機能検査が行われる。血中脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain-type natriuretic peptide: BNP）濃度は肥満者では低値になることに注意する必要がある。

4. 治療

肥満傾向のあるSDB患者やOHSにおいては根治的な治療となる可能性があるため減量を促すことは言うまでもない。しかしながら、減量は困難であることが多く、対症療法ではあるがSDBに対して最も効果的な治療である持続気道陽圧（continuous positive airway pressure: CPAP）によってSDBを治療する。数ヶ月間のCPAP治療によりmPAPが低下したという少数例の無作為化試験を含

む複数の報告がなされている^{11, 12)}。CPAP 治療が一般化する以前には気管切開などの外科的治療による効果も報告されており^{13~15)}、mPAP の低下や右室駆出率の改善なども認められているが、肺高血圧の合併の有無を問わず SDB の治療としてこれらの外科的治療は行われることは近年非常に少なくなっており、CPAP が困難であるがどうしても治療が必要とされる場合でのみ考慮すべきである。また、在宅酸素療法は、CPAP 治療の受け入れが困難な場合などで検討されることもあるが、単独では SDB に対する効果は不十分であり、CPAP に対する効果も明らかではない。左心疾患や COPD の合併が否定され SDB に対する適切な治療の後でも肺高血圧が持続する場合においては、肺高血圧に対する特異的薬物療法も検討されるが、SDB に伴う肺高血圧症患者においてこれらの薬物療法に関しての検討はなされていないことを十分に考慮する必要がある。OHS でも、CPAP で夜間の SDB を治療することが可能な症例もあるが、CPAP 下でも夜間の低換気が明らかであれば、非侵襲的陽圧換気療法（non-invasive positive pressure ventilation: NPPV）を用いて換気を維持することが重要である。OHS に対する 3 ヶ月間の NPPV によって mPAP が低下したという報告がある⁷⁾。

文 献

- 1) Klinger JR. Group III pulmonary hypertension: pulmonary hypertension associated with lung disease: epidemiology, pathophysiology, and treatments. *Cardiol Clin* 2016; 34: 413-433.
- 2) 栗山喬之. 総括報告. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班. 平成 9 年度研究報告書. 1998: p1-11.
- 3) Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, et al. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation* 2007; 116: 2992-3005.
- 4) Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesity hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001; 120: 369-376.
- 5) Sugerman HJ, Baron PL, Fairman RP, et al. Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss. *Ann Surg* 1988; 207: 604-613.
- 6) Fein DG, Zaidi AN, Sulica R. Pulmonary hypertension due to common respiratory conditions: classification, evaluation and management strategies. *J Clin Med* 2016; 5: 75.
- 7) Held M, Walthelm J, Baron S, et al. Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2014; 43: 156-165.
- 8) Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 292-298.
- 9) 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.
- 10) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. *Circ J* 2010; 74, Suppl. II: 963-1051.
- 11) Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Continuous positive airway pressure treatments improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 152-158.
- 12) Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso Fernandez A, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2005; 27: 1106-1113.
- 13) Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J, Fletcher JG. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 525-533.
- 14) Tal A, Leiber A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol* 1988; 4: 139-143.
- 15) Zohar Y, Talmi YP, Frenkel H, et al. Cardiac function in obstructive sleep apnea patients following uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107: 390-394.

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 (肺疾患に伴う肺高血圧症 診療ガイドラインの中で重要と考えられる医学用語)

PH：肺高血圧症 (pulmonary hypertension)

COPD：慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease)

IPF：特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis)

CPFE：気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema)

PH-COPD：COPDに伴う肺高血圧症 (PH associated with COPD)

PH-IP：間質性肺炎に伴う肺高血圧症 (PH associated with IP)

PH-IPF：特発性肺線維症に伴う肺高血圧症 (PH associated with IPF)

PH-CPFE：CPFEに伴う肺高血圧症 (PH associated with CPFE)

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

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

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

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、肺疾患に伴う肺高血圧症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。肺疾患に伴う肺高血圧症は、肺疾患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、呼吸器・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

肺疾患に伴う肺高血圧症は、肺疾患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。その一方で、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある。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、肺疾患に伴う肺高血圧症患者である。対象となる肺疾患は、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease: COPD）、間質性肺炎（interstitial pneumonia: IP）、気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema: CPFE）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、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, CQ3 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. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）に伴う肺高血圧症

笠原 靖紀 千葉大学大学院医学研究院 総合医科学
守尾 嘉晃 国立病院機構東京病院 呼吸器内科

CQ2. 間質性肺炎（IP）に伴う肺高血圧症

山田 嘉仁 JR 東京総合病院 呼吸器内科
田中 健介 JR 東京総合病院 呼吸器内科

CQ3. 気腫合併肺線維症（CPFE）に伴う肺高血圧症

長岡 鉄太郎 順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学講座
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

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）

守尾 嘉晃* 国立病院機構東京病院 呼吸器内科（呼吸器内科）（*委員長）
笠原 靖紀 千葉大学大学院医学研究院 総合医科学（呼吸器内科）
山田 嘉仁 JR 東京総合病院 呼吸器内科（呼吸器内科）
田中 健介 JR 東京総合病院 呼吸器内科（呼吸器内科）
長岡 鉄太郎 順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学講座（呼吸器内科）
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）
木村 弘 日本医科大学大学院医学研究科 肺循環・呼吸不全先端医療学寄附講座（呼吸器内科）
花岡 正幸 信州大学医学部内科学 第一教室（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）
小西 博広 順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学講座（循環器内科）
田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学寄附講座（呼吸器内科）

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）
 木村 徹 木村医院（総合診療医）
 村上 紀子 患者会

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
 工藤 薫 患者会
 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，肺疾患に伴う肺高血圧症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. 41参照。

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. 50～53，62～63，71～72参照。

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. 44～45参照。

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. 52, 63, 71参照。

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 (P. 50～51, 62), PH-COPD, PH-ILD および PH-CPFE アウトカム評価表 (それぞれ添付資料 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. 55～57, 65～67, 74参照。

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、工藤 薫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工藤 薫様からは、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

肺疾患に伴う肺高血圧症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. 47, 58, 68 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

肺疾患 (COPD, IP, CPFE) に伴う肺高血圧症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 I_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) は、肺高血圧症の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。ダイジェスト版は日本肺高血圧・肺循環学会サイト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. 53, 63, 72参照。

専門家が不在または特殊な設備・備品などが不十分な施設は、診療ガイドラインを最大限に利用活用したうえで医療連携を介して専門施設との協力体制を構築・維持する。

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、肺疾患 (COPD, IP, CPFE) に伴う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。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肺疾患 (COPD, IP, CPFE) に伴う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肺疾患 (COPD, IP, CPFE) に伴う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。

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29～30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

工藤薫様，村上紀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. 3～4 に記載したとおりである。工藤薫様，村上紀子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)

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。肺疾患に伴う肺高血圧症の診療に関わる 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。対象となる肺疾患は、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD)、間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP)、気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema: CPFE) 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肺疾患に伴う肺高血圧症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. COPD に伴う肺高血圧症 CQ の設定

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）					
COPD に伴う肺高血圧症は、COPD 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、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 I 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。その一方で、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある。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（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。患者アウトカムに影響しうる項目に関して、今までに報告された臨床研究のエビデンスを改めて検証し、COPD に伴う肺高血圧症患者における選択的肺血管拡張薬の推奨度を明記して、適切な医療提供をすることが重要である。					
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	COPD に伴う肺高血圧症				
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					
選択的肺血管拡張薬 ・プロスタグランジン I 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					
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	
O2	6 分間歩行距離の改善	益	8	点	
O3	肺血管抵抗の改善	益	8	点	
O4	呼吸困難の改善	益	8	点	
O5	ガス交換の悪化	害	8	点	
作成した CQ					
CQ COPD に伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？					

CQ2. IP（間質性肺炎）に伴う肺高血圧症 CQ の設定

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）

IPに伴う肺高血圧症には、一部の強皮症関連肺高血圧にみられるように疾患特異性として合併する肺高血圧症と、IPの進行とともに合併してくる肺高血圧症とがある。前者は肺高血圧分類において1群とされ肺動脈性肺高血圧症として治療介入が勧められることが多い。一方後者が肺高血圧症分類において3群として位置づけられるものであり、治療介入の是非を検討すべき病態と考えられる。間質性肺炎の悪化時など顕著な低酸素血症を呈している際には低酸素性肺血管攣縮や右心負荷が原因として一時的な肺高血圧状態となっている可能性が高いため、原疾患の治療とともに十分な酸素療法を行い、病態が安定したときに肺高血圧症が合併しているかを評価する必要がある。慢性のIPが進行した状態に肺高血圧症を合併すると予後不良であることがいわれてはいるが、原疾患の進行が要因なのか、合併症の存在が要因なのかは不明である。しかしIPに肺高血圧症が合併すると呼吸困難感は顕著に増強し、予後悪化に寄与する臨床的に重要な病態であることは間違いない。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（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）の効果を検討した報告が散見されるが、いずれも明確な答えに至っていない。またCOPDに伴う肺高血圧症に肺血管拡張薬を投与した際と同様に、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象が懸念される。しかし多くの報告は循環動態への影響に観点を置かれているため、有害事象の検討にまで踏み込まれていないのが現状である。

限られたRCTを含む臨床研究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。上記項目を今までに報告された臨床研究のエビデンスで改めて検証し、IPに伴う肺高血圧症患者における選択的肺血管拡張薬の推奨度を明記して、適切な医療提供をすることが重要である。

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	IPに伴う肺高血圧症
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

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

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	
O2	6分間歩行距離の改善	益	8	点	
O3	肺血管抵抗の改善	益	8	点	
O4	呼吸困難の改善	益	8	点	
O5	ガス交換の悪化	害	8	点	

作成したCQ

CQ IPに伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？

CQ3. CPFE に伴う肺高血圧症 CQ の設定

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）					
CPFE の予後が不良である理由の一つとして、COPD や IP と比較して肺高血圧の合併頻度が高いことが挙げられる。一方で、CPFE に伴う肺高血圧症に対する治療介入（プロスタグランジン I 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などの PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬）の報告は、COPD や IP と比較すると極めて少ない。現状では、治療介入に対する利益・不利益（害）に関するエビデンスの評価は困難と言わざるを得ない。一方で、高い頻度で肺高血圧症を合併するため、臨床現場では PAH に準ずる血管拡張薬の使用の是非が議論されているのも事実である。そこで、CPFE に伴う肺高血圧症に対する治療介入の情報は限られるが、選択的肺血管拡張薬投与に伴う、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、有害事象（ガス交換の悪化）などの臨床指標の変化を評価することが必要と考える。					
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	CPFE に伴う肺高血圧症				
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					
選択的肺血管拡張薬 ・プロスタグランジン I 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					
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	
O2	6 分間歩行距離の改善	益	8	点	
O3	肺血管抵抗の改善	益	8	点	
O4	呼吸困難の改善	益	8	点	
O5	ガス交換の悪化	害	8	点	
作成した CQ					
CQ CPFE に伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？					

2. 文献検索

SR 作成委員である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。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. COPD に伴う肺高血圧症

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、COPD に伴う肺高血圧症において限られた 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 I_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. IP に伴う PH

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。IP に伴う肺高血圧症に関する RCT は極めて少なく、その中で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による介入因子としてメタアナリシスによるデータ統合を行った。また投薬によって肺水腫の出現や IP の悪化が報告された事実より、検索式外文献として ARTEMIS-PH (NCT00879229) と RISE-IIP (NCT02138825) を参考にした。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。

3-3. CPFE に伴う PH

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1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 解析（治療企図分析）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） ＝（弱い推奨、弱い根拠に基づく）
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12月15日午後4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、患者会代表からの具体的なコメントを下記に記す。

- 1) 現在、肺高血圧症患者の多くは循環器内科でのみ診療を行っていると思っていたが、肺疾患に伴う肺高血圧症の診断と治療は、「肺高血圧症と肺疾患の双方を専門としている施設への紹介を行うべきである」とされており、呼吸器内科の先生の一部も肺高血圧症の診療を専門的に行っていることは、大変好ましい方向であると思います。
- 2) 重症肺高血圧症で肺移植を希望する患者さんには、積極的な肺血管拡張療法などを行って頂きたい。
- 3) PH-COPD 患者さんに有用な治療を是非みつけて下さい。
- 4) PH-IP 患者さんに関して、今後の治験で有用な薬物治療の開発を期待しています。
- 5) 肺疾患に伴う肺高血圧症では PDE5 阻害薬が期待できそうとされていますが、今後さらに多くのエビデンスの結果が待たれます。
- 6) 診療ガイドラインを全体的にみて、肺疾患に伴う肺高血圧症に対する特異的 PAH 治療薬の投与について、現段階では「治療を考慮しても良い (弱い推奨)」に賛同します。

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下記に記す。

- 1) 利害関係者の参加：患者会の方にもご参加いただいたことは良かったと思います。実際にどのようなインプットが頂けたか、またはより実質的なご協力を頂く上で感じられた課題などが、どこかに記載されていると、他のガイドライン作成グループにも大いに役立つものと思います。→ パネル会議の項目に患者会からの具体的なコメントを記した (P. 45)。
- 2) 作成の厳密さ：重大・重要とされたアウトカム、アウトカムごとのエビデンス総体を評価の記載がきちんとなされています。
- 3) 作成の厳密さ：エビデンス総体に基づき、推奨のための決断テーブル (Evidence-to-Decision table) を利用して推奨が決定されています。議論のプロセスの記載がきちんとしており、診療ガイドライン作成方法に従っています。
- 4) 作成の厳密さ：推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確に述べられています。
- 5) 作成の厳密さ：外部評価に対し可能な範囲で対応して頂き、その経緯をガイドラインの記述として残していただければと思います。→ 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た。
- 6) 提示の明確さ：「弱く推奨しない (weak against)」と言う推奨度にせざるを得ない状況は理解できます。現場の臨床家が、「弱く推奨しない (weak against)」という記載から、どのような意思決定をすることが望ましいか、付記して頂ければベターと思われます (その治療を行わないことを基本方針とするが、状況・条件によっては慎重に行うことを考慮することもある、といったニュアンスになるでしょうか) → 先生の御指摘どおり、肺疾患に伴う肺高血

圧症に対する肺血管拡張薬の使用には、それを明らかに推奨するエビデンスが現在までありませんので「弱く推奨しない (weak against)」に留まらざるを得なくなります。しかし「弱く推奨しない (weak against)」は判りづらいので、「肺疾患 (COPD, IP, CPFE) に伴う肺高血圧症でも、状況・条件によっては選択的肺血管拡張薬の使用を慎重に行うことを考慮することもあるが、専門施設での検討が望ましい」を、CQ-1～3の推奨文に追記した (P. 47, 58, 68)。

- 7) 適用可能性: 「コスト・リソースについて考慮した」との記述はありますが、推奨された治療を行うのに特殊なリソース (専門家, 特殊な設備・備品など) はないでしょうか。医療資源が乏しい地域、医療機関での対応可能性についてはいかがでしょうか。地域・施設によるリソースの制限がある (リソースの格差が大きい) 場合には、仮に確実なエビデンスで益が害を上回ることが確信できても、推奨は慎重にする必要があると思われます。→ 確かに日本において肺疾患に伴う肺高血圧症診療の専門家は稀少です。現時点で肺疾患に伴う肺高血圧症治療に関して確実なエビデンスはありません。そこで、「専門家が不在または特殊な設備・備品などが不十分な施設は、診療ガイドラインを最大限に利用活用したうえで医療連携を介して専門施設との協力体制を構築・維持する。」の一文をガイドラインの適用にあたっての潜在的な医療資源の項目に追記した (p.35)。
- 8) 編集の独立性: 個別の COI 開示、推奨決定への関与について明らかにされています。
- 9) 全体評価: 上記コメントに対して、可能な範囲で対応して頂いたとしての評価点になります。「19. ガイドライン普及および利用促進の工夫」、今後の研究課題 (future research question) が提示されている点も良いと思われます。
- 10) 全体評価: 大変丁寧に作成された診療ガイドラインと思われます。本ガイドラインが関係者に広く知られ、診療に役立つ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.jcqhc.or.jp/n/>

CQ1 COPD に伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？

推奨

COPD に伴う肺高血圧症患者における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）の使用は，肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用されることを提案する．COPD に伴う肺高血圧症でも，状況・条件によっては選択的肺血管拡張薬の使用を慎重に行うことを考慮することもあるが，専門施設での検討が望ましい（GRADE 2D，推奨の強さ「弱く推奨しない」／エビデンスの確信性「非常に低」）．

付帯事項

COPD に伴う肺高血圧症において，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．その一方で，ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある．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．しかし，重症 PH 症例には PAH に喫煙関連 phenotype としての COPD を併存している場合もあり，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．基本的には，肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用が検討される．

1. 背景，この問題の優先度

COPD に伴う肺高血圧症は，COPD 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，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，ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある．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（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．

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．検索の結果，PubMed のみで18件が検出され，さらに検索式外として1報を引用した．そのうち，19報を質的統合に加えた．抽出したエビデンスの詳細は添付資料に示す．RCT は4件，前向き研究4件，後ろ向き研究6件，症例集積1件，症例報告4件であった（各文献に提示）．

2.2 エビデンスの評価

COPDに伴う肺高血圧症症例において、PAHで有効性が示された選択的肺血管拡張薬が非投与群と比較して、肺血管抵抗の改善、WHO機能分類あるいは呼吸困難の改善などを示し有効であったとの報告がある。しかしながら、これらのRCTの検証では、6分間歩行距離への選択的肺血管拡張薬の効果は認められていない^{1~4)}。また限られたRCTでの検証である。その他の臨床研究の検証では、肺血管抵抗、WHO機能分類あるいは呼吸困難、6分間歩行距離への選択的肺血管拡張薬の効果は一樣ではない^{5~11)}。また、これらの臨床研究の結果では予後改善に至っていない。選択的肺血管拡張薬の投与群で非投与群より3年生存率の改善が示されず^{12, 13)}、選択的肺血管拡張薬の投与後の1年と3年生存率は、IPAH（特発性肺動脈性肺高血圧症）と比較すると依然として不良である¹⁴⁾。症例報告ではガス交換の改善が認められるが^{15~17)}、悪化の事例もあり^{18, 19)}、経時的なガス交換の悪化がある¹⁾。PAHで推奨されつつある初期併用療法は、COPDに伴う肺高血圧症症例において、限られた症例数の後ろ向き研究のみの検証であり^{5, 6, 14)}、治療指針での位置づけは明確ではない。基本的には長期治療管理を踏まえ、肺高血圧症と肺疾患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。

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の改善や呼吸困難の改善などの効果、COPDに伴う肺高血圧症患者における‘PAH phenotype’の予後改善の可能性と、ガス交換の悪化など望ましくない効果を踏まえ、「基本的には、肺高血圧症と肺疾患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。

3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

COPDに伴う肺高血圧症症例における限られたRCT、前向き研究、後ろ向き研究から、肺血管抵抗の改善や呼吸困難の改善などアウトカムへの中等度の効果があることについての確信性は低い。さらに、望ましくないアウトカムであるガス交換の悪化について中等度の確信性がある。望ましくないアウトカムを回避することに高い価値が置かれていることから、「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。

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や呼吸困難の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、ガス交換の悪化など望ましくない効果との差が小さく、推奨の強さは弱くなり、「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

死亡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ガス交換の悪化を回避することにも高い価値観が置かれ、COPDに伴う肺高血圧症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

COPD に伴う肺高血圧症において、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。その一方で、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある。しかしながら、重症症例には PAH に喫煙関連 phenotype としての COPD を併存している場合もあり、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。PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬による COPD に伴う肺高血圧症患者における 'PAH phenotype' の予後改善の可能性を踏まえ、「基本的には、肺高血圧症と肺疾患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「3群 PH 患者では、換気機能障害と同時に肺循環障害を伴っている。換気／循環障害の病態への関与が臨床的指標から明確に判別ができないことが問題になる。『重症 PH 群』には、運動機能制限につながる換気能力の低下が基盤にある。しかし、換気機能の低下よりも循環機能の低下が主な病態として考えられる、PAH と似た肺血管リモデリングが惹起されていると想定される慢性肺疾患患者が含まれる。純粋な 3群 PH 患者（PAH の要素が含まれない患者）には、PAH 治療薬は現在保険適用となっていない。3群 PH における PAH 治療薬の利益／リスク比についての研究は、重症 PH 群にまず焦点を当てていくべきである。重症 PH 患者に対する適切な治療方針の策定に関しては、専門施設への紹介を行うべきである。」と記載している。

「mPAP $\geq$ 35 mmHg の PAH 病態を合併する PH 症例に対する肺血管拡張療法」は、勧告の程度 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）であり、証拠のレベル B（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）としている。

「mPAP < 35 mmHg の肺疾患に伴う PH 症例に対する肺血管拡張療法」は、勧告の程度 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）であり、証拠のレベル B（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）としている。

一方、ESC/ERS PH guideline（2015）では、COPD に伴う肺高血圧症患者に対する肺血管拡張療法は、「推奨されない」「専門家、少数の研究、後ろ向き研究、レジストリー研究の意見」としている。

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、COPD に伴う肺高血圧症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。COPD に伴う肺高血圧症重症度の層別化

による血行動態パラメーターの相違を評価し、COPD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、COPDに伴う肺高血圧症の詳細な臨床的特徴やCOPD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. 文献検索式と文献選択 (GRADE)

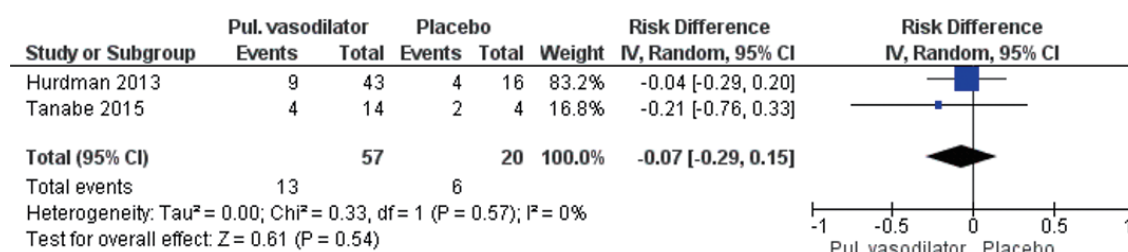
タイトル：COPDに伴う肺高血圧症
CQ1 COPDに伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？
データベース： (1) Pubmed/Medline (1963-2016), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) (2) 検索式外 JCS PH guideline (2012), ESC/ERS PH guideline (2015) 以下 Original research はデータベース検索論文より引用
日付：2017/2/23
検索者：YM/YK

#	検索式	文献数
7	CQに関連	19
6	#5 Limit: English	24
5	#3 and #4	32
4	vasodilator specific drug [All Fields]	20643
3	#1 or #2	4104
2	“pulmonary hypertension” [All Fields]	53103
1	“COPD” [All Fields]	68630

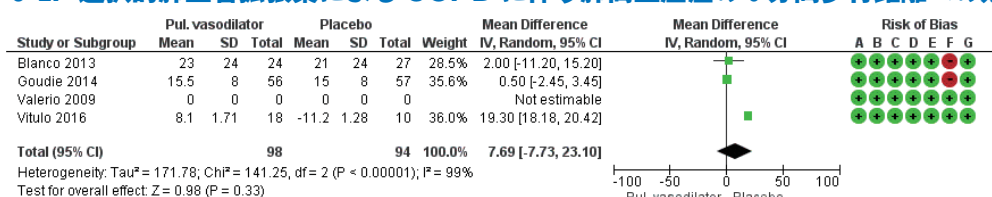
8. エビデンスプロファイル

8-1. 選択的肺血管拡張薬による COPD に伴う肺高血圧症の予後への影響

予後への影響の解析は RCT 論文がないため、観察研究／後ろ向き解析論文により解析した。



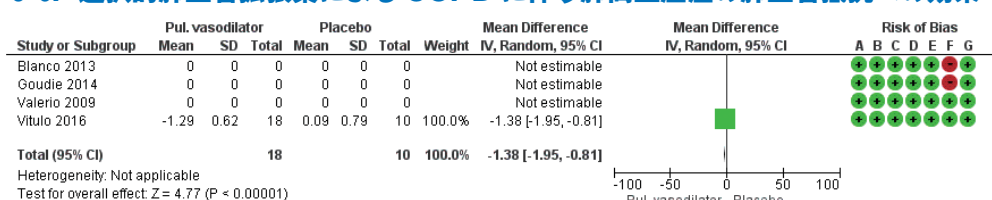
8-2. 選択的肺血管拡張薬による COPD に伴う肺高血圧症の 6 分間歩行距離への効果



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

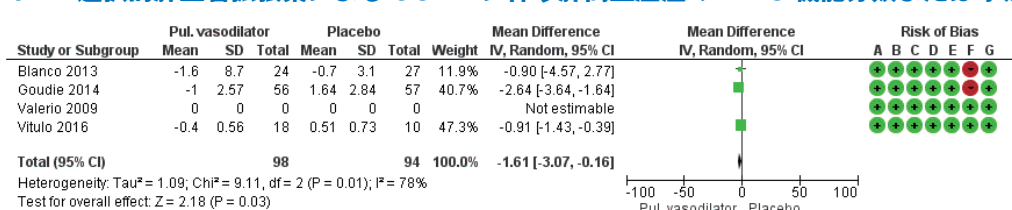
8-3. 選択的肺血管拡張薬による COPD に伴う肺高血圧症の肺血管抵抗への効果



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

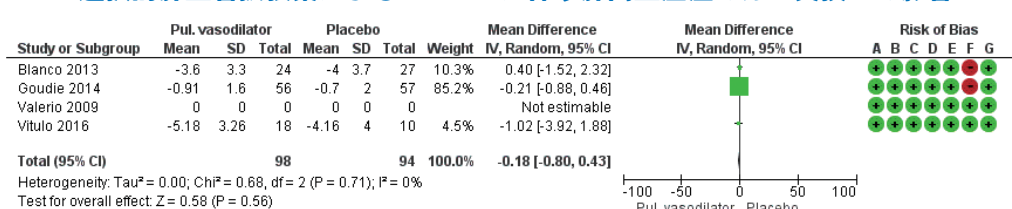
8-4. 選択的肺血管拡張薬による COPD に伴う肺高血圧症の WHO 機能分類または呼吸困難への効果



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

8-5. 選択的肺血管拡張薬による COPD に伴う肺高血圧症のガス交換への影響



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

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	観察研究／ 後ろ向き 解析	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	57	20	0.72 (0.32, 1.61)		○⊕○ 低	重大
アウトカム 2 6分間歩行距離の改善												
3	RCT	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	114	110	7.69 (－7.73, 23.10)		○⊕○ 低	重大
アウトカム 3 肺血管抵抗の改善												
1	RCT	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	34	26	1.38 (－1.95, －0.81)		⊕○○ 非常に低	重大
アウトカム 4 WHO 機能分類または呼吸困難の改善												
3	RCT	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	90	83	－1.61 (－3.07, －0.16)		○⊕○ 低	重大
アウトカム 5 ガス交換の悪化												
3	RCT	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	114	110	－0.18 (－0.80, 0.43)	NA	○⊕○ 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）		
COPD に伴う肺高血圧症症例に対する選択的肺血管拡張薬の検証では、6分間歩行距離、肺血管抵抗、WHO 機能分類あるいは呼吸困難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ガス交換の悪化を回避することにも高い価値観が置かれ、COPD に伴う肺高血圧症症例の間でこれらの価値観にほぼばらつきがないことに確信が持てる。		
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		
COPD に伴う肺高血圧症は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。選択的肺血管拡張薬の検証を目標とした RCT や後ろ向き研究が限られており、肺血管抵抗の改善は一定の再現性をもって認識されるが、6分間歩行距離、WHO 機能分類あるいは呼吸困難に対しては一樣な結果ではない。6分間歩行距離、肺血管抵抗、WHO 機能分類あるいは呼吸困難の改善などのアウトカムへの中等度の効果があることについての確信性は高くない。長期治療管理における死亡率の低下を支持する知見はない。さらに、ガス交換の悪化などの望ましくないアウトカムがあることに中～高の確信性があり、なおかつ望ましくないアウトカムを回避することに高い価値が置かれている。以上により、COPD に伴う肺高血圧症症例において選択的肺血管拡張薬を用いることは、「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。		
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	限られた RCT や後ろ向き研究による対照比較での結論であり、エビデンスの質が低いため条件付き／「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。

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	選択的肺血管拡張薬により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、ガス交換の悪化など望ましくない効果があり、「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。
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。	☒ はい ☐ いいえ	COPD に伴う肺高血圧症は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。この点では価値観と好み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	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、強い推奨の可能性は低くなる。

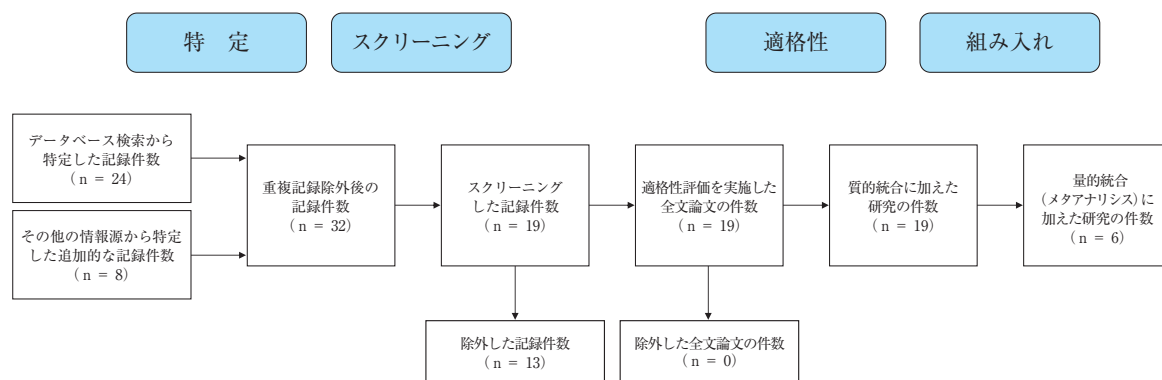
引用文献

- Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. J Heart Lung Transplant. 2017; 36: 166-174. 無作為化前向きプラセボ対照比較試験
- Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2014; 2: 293-300. 無作為化前向きプラセボ対照比較二重盲検試験
- Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Respir Dis. 2009; 3: 15-21. 無作為化前向きプラセボ対照比較試験
- Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. Eur Respir J. 2013; 42: 982-92. 無作為化前向きプラセボ対照比較二重盲検試験
- Calcaianu G, Canuet M, Schuller A, et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Drug Therapy in COPD Patients with Severe Pulmonary Hypertension and Mild-to-Moderate Airflow Limitation. Respiration. 2016; 91: 9-17. 後ろ向き単一群研究
- Girard A, Jouneau S, Chabanne C, et al. Severe pulmonary hypertension associated with COPD: hemodynamic improvement with specific therapy. Respiration. 2015; 90: 220-8. 後ろ向き単一群研究
- Fossati L, Müller-Mottet S, Hasler E, et al. Long-term effect of vasodilator therapy in pulmonary hypertension due to COPD: a retrospective analysis. Lung. 2014; 192: 987-95. 後ろ向き単一群研究
- Hegewald MJ, Elliott CG. Sustained improvement with iloprost in a COPD patient with severe pulmonary hypertension. Chest. 2009; 135: 536-7. 症例報告
- Madden BP, Sheth A, Wilde M, Ong YE. Does Sildenafil produce a sustained benefit in patients with pulmonary hypertension associated with parenchymal lung and cardiac disease? Vascu Pharmacol. 2007; 47: 184-8. 前向き単一群研究
- Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Vascu Pharmacol. 2006; 44: 372-6. 前向き単一群研究
- Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients. Pulm Pharmacol Ther. 2006; 19: 386-90. 前向き単一群研究
- Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. Eur Respir J. 2013; 41: 1292-301. 後ろ向き研究
- Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. JRS Lung Disease PH Study Group Multi-institutional retrospective cohort

- study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology*. 2015; 20: 805-12. 後ろ向き研究
- 14) Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, et al. Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1378-89. 後ろ向き研究
- 15) Shimizu M, Imanishi J, Takano T, et al. Disproportionate pulmonary hypertension in a patient with early-onset pulmonary emphysema treated with specific drugs for pulmonary arterial hypertension. *Intern Med*. 2011; 50(20): 2341-6. 症例報告
- 16) Lasota B, Skoczyński S, Mizia-Stec K, Pierzchała W. The use of iloprost in the treatment of 'out of proportion' pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35(3): 313-5. 症例報告
- 17) Kim HS, Park JH, Park SJ, et al. Use of tadalafil for treating pulmonary arterial hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Intern Med*. 2007; 22(1): 37-9. 症例集積
- 18) Igarashi A, Sato T, Tsujino I, et al. Four cases with group 3 out-of-proportion pulmonary hypertension with a favorable response to vasodilators. *Respir Med Case Rep*. 2013; 9: 4-7. 症例報告
- 19) Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD*. 2012; 9(3): 268-75. 無作為化前向き crossover 試験

添付資料 1. PRISMA フロー図 (GRADE)

COPD に伴う肺高血圧症の文献選択



添付資料2. PH-COPD アウトカム評価表

診療ガイドライン 肺疾患に伴う肺高血圧症																		
対象 COPD																		
介入 選択的肺血管拡張薬																		
対照 選択的肺血管拡張薬以外の治療																		
アウトカム																		
研究コード	研究デザイン	症例数	診断	介入	備考	対照群分子	介入群分子	無増悪生存率の向上(生存期間)	死亡率の低下	6 MWDの改善	PVRの改善	BNPの改善	WHO 機能分類または呼吸困難の改善	ガス交換の悪化	不十分な交絡の調整	量反応関係	不完全なフォローアップ	
1	Vitolo P 2016	無作為化前向きブラセボ対照比較試験	28例に全症例RHCで診断がなされ、28例のCOPDに伴う重症PHである。	18例にsildenafil使用		10	18	NA	NA	16週間後開始時229mから8m延長したが、有意差なし(対照群は309mから11m短縮)	16週間後開始時7.0 WUから1.3 WU減少、p=0.04(対照群は6.3 WUから0.1 WU増加)	NA	16週間後、BODE indexが5.2から0.4減少、p=0.02(対照群は4.3 WUから0.5増加)	16週間後、PaO2が74.2 mmHgから52 mmHg低下したが、有意差なし(対照群は74.4 mmHgから4.2 mmHg低下)	小規模の無作為化前向きブラセボ対照比較試験、臨床指標の欠如	研究対象集団の異なる(人種)	16週間のRCT	
2	Goudie AR 2014	無作為化前向きブラセボ対照比較試験	120例に全症例UCGで診断がなされ、120例のCOPDに伴う中等症PHである。	60例にtadalafil使用		60	56	NA	NA	12週間後開始時から16(7-24)m延長したが、有意差なし(対照群は15(7-24)m延長)	12週間後開始時mPAP 30.1 mmHgから26.6 mmHg減少、p=0.015(対照群は30.8 mmHgから0.025)	12週間後開始時1.29 pg/mLから1.32 pg/mL、有意差なし(対照群は1.42 pg/mLから1.44 pg/mL)	12週間後開始時SGRQから1.0(-3.6-1.7)低下したが、有意差なし(対照群は1.6(-1.2-4.5)上昇)	12週間後開始時SpO2から0.9±1.6%低下したが、有意差なし(対照群は0.7±2.0%低下)	中規模の無作為化前向きブラセボ対照比較試験、RHC未施行	Goudie AR 2014	研究対象集団の異なる(人種)	12週間のRCT
3	Valerio G 2009	無作為化前向きブラセボ対照比較試験	32例に全症例RHCで診断がなされ、16例のCOPDに伴う重症PHである。	16例にbosentan使用		16	16	NA	NA	開始時257±118mから18ヶ月後321±182m(対照群は270mから150m)有意差なし	開始時442±192mから18ヶ月後392±180m(対照群は420±170m)有意差なし	NA	WHO-FCは開始時3.2から18ヶ月後2.75、p=0.05。BODEは開始時6.6から18ヶ月後5.5、p=0.002(対照群はともに有意差なし)	開始時PaO2が57±10 mmHgから18ヶ月後61±8 mmHg(対照群は55±12 mmHg)有意差なし	小規模の無作為化前向きブラセボ対照比較試験	Valerio G 2009	研究対象集団の異なる(人種)	18ヶ月のRCT
4	Blanco I 2013	無作為化前向きブラセボ対照比較試験	63例に全症例UCGまたはRHCで診断がなされ、32例のCOPDに伴う中等症PHである。	32例にsildenafil使用		31	27	NA	NA	3ヶ月後開始時397mから23m延長したが、有意差なし(対照群は390mから21m延長)	NA	NA	NA	3ヶ月で、PaO2が64.5 mmHgから3.6 mmHg低下したが、有意差なし(対照群は63.0 mmHgから4.0 mmHg低下)	小規模の無作為化前向きブラセボ対照比較試験の欠如	研究対象集団の異なる(人種)	3ヶ月のRCT	
5	Calcaianu G 2016	後ろ向き単一群研究	28例に全症例RHCで診断がなされ、28例のCOPDに伴う重症PHである。	23例にERA、1例にPDE5、1例にR2、2例に非推奨薬		NA	24	MST 36ヶ月	NA	開始時259±104mから6-12ヶ月後274±108m有意差なし	開始時8.4±4.2 WUから6-12ヶ月後5.0±1.7 WU、p=0.008	NA	NA	開始時PaO2が50±10 mmHgから6-12ヶ月後49±8 mmHg有意差なし	小規模の後ろ向き単一群研究の欠如	研究対象集団の異なる(人種)	3年間の単一群研究	
6	Girard A 2015	後ろ向き単一群研究	26例に全症例RHCで診断がなされ、11例のCOPDに伴う重症PHである。	11例にERA、1例にPDE5、1例にR2、2例に非推奨薬		NA	15	NA	NA	開始時226±118mから18.9ヶ月後246±135m有意差なし	開始時9.4±3.3 WUから18.9ヶ月後6.6±2.8 WU、p=0.006	開始時NT-proBNP5192±3643 ng/Lから18.9ヶ月後3306±3118 ng/L有意差なし	開始時から18.9ヶ月後NYHAの有意差なし	開始時PaO2が7.7±1.3 kPaから18.9ヶ月後8.1±2.4 kPa有意差なし	小規模の後ろ向き単一群研究	研究対象集団の異なる(人種)	18.9ヶ月の研究	
7	Fossati L 2014	後ろ向き単一群研究	27例に全症例RHCで診断がなされ、11例のCOPDに伴う重症PHである。	8例にERA、1例にPDE5、5例にR2使用		NA	27	非肺移植生存率 1年92%、2年69%、3年54%	NA	開始時373(236-452)mから24ヶ月後434(277-508)m有意差なし	NA	NA	3ヶ月後NYHA3(2-4)、Borg scaled(4-5)後NYHA3(2-4)、Borg scaled5(4-6)有意差なし	3ヶ月後安静時SpO2 90(84-95)から24ヶ月後安静時SpO2 89(86-91)有意差なし	小規模の後ろ向き単一群研究、臨床指標の欠如	研究対象集団の異なる(人種)	5.9年間の単一群研究	

8	Hegevald MJ 2009	症例報告	RHCで診断が なされた。 1 COPDに伴う 重症 PHであ る。	iloprost吸 入療法		NA	NA	NA	治療前 0 m から 300 m まで延長	開始前 16.3 WU から 8.6 WU まで 低下	NA	治療前 IV から II ま で低下	NA	Hegevald MJ 2009	症例報告。臨 床指標の欠如		2 年間の 経過観察
9	Madden BP 2007	前向き単 一群研究	全症例 RHC で 診断がなされ た。COPD、 例、IPF2 16 CTEPH、IPF、 例、OSAS1 OSAS または VHD 伴う PH 例に slide- nafl 使用 である。	COPD3 例、 CTEPH 6 例、IPF2 例、OSAS1 例、VHD4 例に slide- nafl 使用 である。	NA	NA	NA	NA	開始時から 14-300 m 延長、p = 0.002	開始時から 3.3 (0.2-8.7) WU 減 少、mPAP も有意 に低下、p = 0.008	NA	NA	Madden BP 2007	小規模の前向 き単一群研究。 肺疾患が混在	研究対 象集団 の多い (人種)	観察期間 中央値 22 か月の 前向き単 一群研究	
10	Madden BP 2006	前向き単 一群研究	全症例 RHC で 診断がなされ た。COPD また は IPF に伴う重 症 PH である。	COPD4 例、 IPF3 例に sildenafil 使用 である。	NA	NA	NA	NA	開始時 80 (30-210) m から 8 週間後 120 (30-312) m、p = 0.0313	開始時 3.5 (2.9-13.0) WU から 8 週間後 4.4 (2.5-9.7) WU で 有意差なし	NA	NA	Madden BP 2006	小規模の前向 き単一群研究。 肺疾患が混在	研究対 象集団 の多い (人種)	8 週間の 前向き単 一群研究	
11	Alp S 2006	前向き単 一群研究	全症例 RHC で 診断がなされ た。COPD に 伴う中等症 PH である。	6 例に sildenafil 使用 である。	NA	NA	NA	NA	開始時 351 ± 49 m から 3 ヶ月で 433 ± 52 m、p < 0.05	開始時 401 ± 108 か ら 3 ヶ月で 264 ± 52、p < 0.01	NA	NA	Alp S 2006	小規模の前向 き単一群研究。 臨床指標の欠如	研究対 象集団 の多い (人種)	3 ヶ月の 前向き単 一群研究	
12	Hurdman J 2013	後ろ向き 研究	全症例 RHC で 診断がなされ た。COPD に 伴う重症 PH である。	43 例中、31 例に PDE5- I 10 例に ERA、2 例 に PGI2	4 16 9 43	NA	3 年生存率 PAH 治療薬 群と非投与群 と有意差なし、 p = 0.672	NA	NA	NA	NA	NA	Hurdman J 2013	後ろ向き研究	研究対 象集団 の多い (人種)	観察平均 期間 2.3 年	
13	Tanabe N 2015	後ろ向き 研究	全症例 RHC で 診断がなされ た。COPD18 例、CPFE13 例、CTD-IP20 例、IP19 例に 伴う重症 PH である。	PDE5-I 33.6%、非投 与群 37.5%、 p = 0.56	2 4 4 14	NA	非投与群と比 較して 3 年生 存率 61.8% vs 20.0% 有意差 あり、COPD に伴う PH で 3 年生存率 PDE5-I 群 53.6%、非投 与群 37.5%、 p = 0.56	NA	NA	NA	NA	NA	Tanabe N 2015	後ろ向き研究			
14	Brewis MJ 2015	IPAH、 emphysema、 COPD、 ILD、CPFE に伴う PH の 後ろ向き研 究	全症例 RHC で 診断がなされ た。emphysema 2 例に PGI2、 1 例に併用 療法である。	6 例に ERA、 22 例に PDE5-I、 2 例に PGI2、 1 例に併用 療法	74 42 31 19	1 年生存率 74%、3 年生 存率 32%、 p = 0.002 (IPAH の 1 年 生存率 90%、 3 年生存率 72%)	なし	開始時 237 ± 102 m から 224 ± 88 m で 有意差なし (IPAH は 337 ± 114 m から 376 ± 97 m、p < 0.0001)	開始時 NT-proBNP 1378 pg/mL から 1378 pg/mL で有意 差なし (IPAH は 1085 pg/mL から 788 pg/mL、p = 0.001)	NA	開始時から有意差 なし (IPAH、有意 差なし)	NA	Brewis MJ 2015	中規模の後ろ向 き研究。臨床 指標の欠如、 臨床指標の欠如	研究対 象集団 の多い (人種)	観察期間 中央値 111 日	
15	Shimizu M 2011	症例報告	RHC で診断が なされた。 1 COPD に伴う 重症 PH である。	DOB、 hANP の 初期併用 あり	NA	NA	NA	治療前 UCG の mPAP 60 mmHg から 40 mmHg ま で低下	治療前 361 pg/mL から 16.2 pg/mL まで低下	治療前 SpO2 が 88% から 94% ま で上昇	NA	NA	Shimizu M 2011	症例報告。臨 床指標の欠如		3 年間の 経過観察	

16	Lasota B 2013	症例報告	RHC で診断がなされた、1 COPD に伴う重症 PH である。	iloprost 吸入療法	利尿薬、ACE阻害薬、βブロッカーなどの心不全治療の先行あり	NA	NA	1	NA	NA	治療後第3病日で 320 m (前値記載なし)	UCG の RVSP 70 mmHg から治療後第3病日で 36 mmHg まで低下	NT-proBNP 2938 pg/mL から治療後第3病日で 921 pg/mL まで低下	治療後第3病日で Borg scale 10/20 (前値記載なし)	SpO2が79%から治療後第3病日で91%まで上昇	Lasota B 2013	症例報告、臨床指標の欠如	研究対象集団の違い (人種)	3 日間の経過観察
17	Kim HS 2007	症例集積	全症例 UCG で診断がなされた、2 COPD に伴う PH である。	tadalafil		NA	NA	2	NA	NA	NA	UCG の TR Vmax がそれぞれ3.3から3.2、3.8から3.7へ低下	NA	1例は PaO2が53Torrから治療後4週で65Torrまで上昇	Kim HS 2007	症例集積、臨床指標の欠如		4 週間の経過観察	
18	Igarashi A 2013	症例報告	RHC で診断がなされた、1 COPD に伴う重症 PH である。	sildenafil + beraprost	CPFE2 例、CVD-IP1 例の症例報告も併記	NA	NA	1	NA	NA	治療前 810から373まで低下	治療前 2143 pg/mL から 59.9 pg/mL まで低下	治療前 IV から III まで低下	治療前 PaO2が61Torrから45Torrまで低下	Igarashi A 2013	症例報告、臨床指標の欠如		3 カ月の経過観察	
19	Lederer DJ 2002	無作為化前向き crossover 試験	全症例 CT で診断がなされた肺気腫と COPD、明らかな PH を伴わない。	10例に sildenafil と placebo 使用	GOLD2期 2例、3期 3例、4期 5例	NA	NA	10	NA	NA	4週間で placebo-corrected difference -7.8 m だったが、有意差なし	NA	NA	有意差なし	4週間で PaO2が治療群 73 mmHg、対照群 77 mmHg、有意差なし、Aa gradient が治療群 25 mmHg、対照群 23 mmHg、有意差あり。	Lederer DJ 2002	症例集積、臨床指標の欠如	研究対象集団の違い (人種)	4 週間 washout - 1 週間 - 4 週間の経過観察
文献番号	研究コード	研究デザイン	症例数	診断	介入	備考	対照群分子	介入群分子	無検閲生存率の向上 (生存期間)	死亡率の低下	6 MWD の改善	PVR の改善	BNP の改善	WHO 機能分類または呼吸困難の改善	ガス交換の悪化	不十分な交絡の調整	量反応関係	不完全なフォローアップ	

CQ2 IPに伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？

推奨

IPに伴う肺高血圧症患者における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）の使用は，肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用されることを提案する．IPに伴う肺高血圧症でも，状況・条件によっては選択的肺血管拡張薬の使用を慎重に行うことを考慮することもあるが，専門施設での検討が望ましい（GRADE 2D，推奨の強さ「弱く推奨しない」／エビデンスの確信性「非常に低」）．

付帯事項

IPに伴う肺高血圧症において，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．その一方で，ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある．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，その多くが肺動脈血管抵抗の改善効果判定のみであり，臨床症状の評価や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．しかしながら，重症症例には phenotype として肺動脈のリモデリングが生じている可能性があり，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．特に薬剤投与に伴い肺水腫が出現した場合に，IPの悪化なのか薬剤投与に伴う合併症なのかの判断に苦慮することが想定される．基本的には，肺高血圧症とIPに対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用が検討される．

1. 背景，この問題の優先度

IPに伴う肺高血圧症は，IPの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．特発性肺線維症においても肺高血圧の合併は予後不良因子として挙げられている．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，ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告もある．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（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．

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。検索の結果、PubMed のみで18件が検出された。また検索式外文献として ARTEMIS-PH (NCT00879229) と RISE-IIP (NCT02138825) を参考にした。そのうち、18報を質的統合に加えた。抽出したエビデンスの詳細は添付資料に示す。RCT は3件、前向き研究6件、後ろ向き研究5件、症例報告4件であった（各文献に提示）。

2.2 エビデンスの評価

IP に伴う肺高血圧症症例において、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬が非投与群と比較して、肺血管抵抗の改善^{1, 2, 4-6, 8, 9, 11-18)}、WHO 機能分類あるいは呼吸困難の改善^{1-3, 10, 14-17)}などを示し有効であったとの報告がある。しかしながら、6分間歩行距離への選択的肺血管拡張薬の効果は限られている^{1, 2, 8, 9, 12, 15-17)}。一方6分間歩行距離の悪化例も報告されている^{7, 9)}。既存の報告において肺血管抵抗、WHO 機能分類あるいは呼吸困難、6分間歩行距離への選択的肺血管拡張薬の効果は様々ではない。また、これらの臨床研究の結果では予後改善に至っていない。症例報告では肺血管抵抗の低下および、WHO 機能分類あるいは呼吸困難、6分間歩行距離の改善効果が報告されているが、いずれも短期評価であり、ガス交換への影響が示されていない^{1, 3, 15, 17)}。基本的には長期治療管理を踏まえ、肺高血圧症と肺疾患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。

3. 推奨作成のためのパネル会議

KT と YY で作成された SR の資料を、ガイドライン作成グループ12名の委員がパネリストとして審議した。症例による差があるものの 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の改善や6分間歩行距離の延長、呼吸困難の改善などの効果と、ガス交換の悪化など望ましくない効果を認めた。PAH phenotype に相当する高度肺高血圧症例に対する効果は比較的よい傾向にあるが、報告例が少ない。多くの報告は平均肺動脈圧 25 mmHg 以上の中等度肺高血圧症を対象としていたため有効とされる結果が得られなかった可能性が残る。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。ARTEMIS-PH (NCT00879229) と RISE-IIP (NCT02138825) の事実を踏まえ、「基本的には、肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の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。

3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

IP に伴う肺高血圧症症例における限られた RCT、前向き研究から、肺血管抵抗の改善や呼吸困難の改善などアウトカムへの中等度の効果があることについての確信性は低い。さらに、望ましくないアウトカムであるガス交換の悪化について中等度の確信性がある。望ましくないアウトカムを回避することに高い価値が置かれていることから、「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。

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や呼吸困難の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、ガス交換の悪化など望ましくない効果との差が小さく、推奨の強さは弱くなり、「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

死亡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ガス交換の悪化を回避することにも高い価値観が置かれ、IPに伴う肺高血圧症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

IPに伴う肺高血圧症において、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。その一方で、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象の報告やARTEMIS-PH (NCT00879229) とRISE-IIP (NCT02138825) の事実もある。しかしながら、重症症例にはPAH様肺血管病変を有するphenotypeとしてのIPを併存している場合もあり、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。PAHで有効性が示された選択的肺血管拡張薬によるIPに伴う肺高血圧症患者における‘PAH phenotype’の予後改善の可能性を踏まえ、「基本的には、肺高血圧症とIPに対する専門的知識と治療経験の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「3群PH患者では、換気機能障害と同時に肺循環障害を伴っている。換気／循環障害の病態への関与が臨床的指標から明確に判別ができないことが問題になる。『重症PH群』には、運動機能制限につながる換気能力の低下が基盤にある。しかし、換気機能の低下よりも循環機能の低下が主な病態として考えられる。PAHと似た肺血管リモデリングが惹起されていると想定される慢性肺疾患患者が含まれる。純粋な3群PH患者（PAHの要素が含まれない患者）には、PAH治療薬は現在保険適用となっていない。3群PHにおけるPAH治療薬の利益／リスク比についての研究は、重症PH群にまず焦点を当てていくべきである。重症PH患者に対する適切な治療方針の策定に関しては、専門施設への紹介を行うべきである。」と記載している。

「mPAP $\geq$ 35 mmHg のPAH病態を合併するPH症例に対する肺血管拡張療法」は、勧告の程度 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）であり、証拠のレベル B（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）としている。

「mPAP < 35 mmHg の肺疾患に伴うPH症例に対する肺血管拡張療法」は、勧告の程度 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）であり、証拠のレベル B（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)としている。

一方、ESC/ERS PH guideline (2015) では、IP に伴う肺高血圧症患者に対する肺血管拡張療法は、「推奨されない」「専門家、少数の研究、後ろ向き研究、レジストリー研究の意見」としている。

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、IP に伴う肺高血圧症患者の肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と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。IP の肺疾患重症度の層別化による肺高血圧症の血行動態パラメーターの相違を評価し、IP 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診療の増加によって、IP に伴う肺高血圧症の詳細な臨床的特徴や IP 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. 文献検索式と文献選択 (GRADE)

タイトル：IP に伴う肺高血圧症
CQ1 IP に伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？
データベース： (1) Pubmed/Medline (1963-2016), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) (2) 検索式外 JCS PH guideline (2012), ESC/ERS PH guideline (2015), ARTEMIS-PH (NCT00879229), RISE-IIP (NCT02138825) 以下 Original research はデータベース検索論文より引用
日付：2017/2/23
検索者：KT/YY

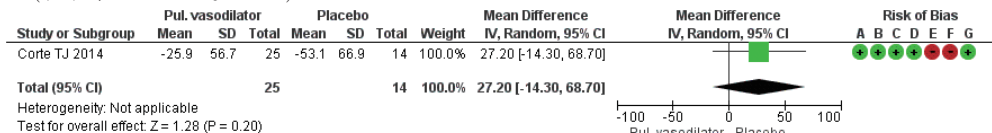
#	検索式	文献数
6	CQ に関連	18
5	#3 and #4	20
4	vasodilator specific drug [All Fields]	20979
3	#1 or #2	1474
2	"pulmonary hypertension" [All Fields]	52455
1	"interstitial lung disease*" [All Fields]	57080

* 論文を広く抽出するため ILD：interstitial lung disease で検索

8. エビデンスプロファイル (論文を広く抽出するため ILD で検索)

8-1. 選択的肺血管拡張薬による ILD に伴う肺高血圧症の 6 分間歩行距離への効果

(アウトカム: Δ 6MWD)

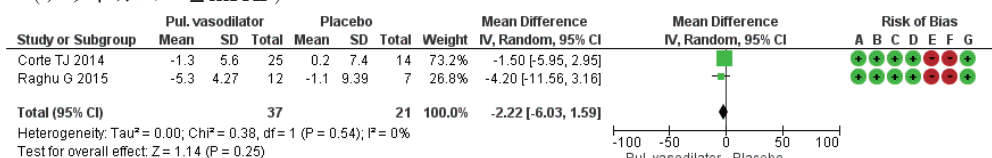


Risk of bias legend

- (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

8-2. 選択的肺血管拡張薬による ILD に伴う肺高血圧症の肺血管抵抗への効果

(アウトカム: Δ mPAP)

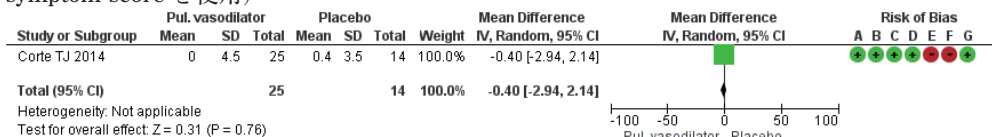


Risk of bias legend

- (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

8-3. 選択的肺血管拡張薬による ILD に伴う肺高血圧症の WHO 機能分類または呼吸困難への効果

(アウトカム: CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome review) questionnaire のうち, symptom score を使用)



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

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分間歩行距離の効果												
1	RCT	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	25	14	27.20 (-14.30, 68.70)		⊕○○ 非常に低	重大
アウトカム 2 肺血管抵抗の効果												
1	RCT	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	8	8	0.19 (-0.79, 1.18)		⊕○○ 非常に低	重大
アウトカム 3 WHO 機能分類または呼吸困難の改善												
1	RCT	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	25	14	-0.40 (-2.94, 2.14)		⊕○○ 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）		
IP に伴う肺高血圧症症例に対する選択的肺血管拡張薬の検証では、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、WHO 機能分類あるいは呼吸困難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ガス交換の悪化を回避することにも高い価値観が置かれ、IP に伴う肺高血圧症症例の間でこれらの価値観にほぼばらつきがないことに確信が持てる。		
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		
IP に伴う肺高血圧症は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。選択的肺血管拡張薬の検証を目標とした RCT や後ろ向き研究に限られており、肺血管抵抗の改善は一定の再現性をもって認識されるが、6 分間歩行距離、WHO 機能分類あるいは呼吸困難に対しては一律な結果ではない。6 分間歩行距離、肺血管抵抗、WHO 機能分類あるいは呼吸困難の改善などのアウトカムへの中等度の効果があることについての確信性は高くない。長期治療管理における死亡率の低下を支持する知見はない。さらに、ガス交換の悪化などの望ましくないアウトカムがあることに中～高の確信性があり、なおかつ望ましくないアウトカムを回避することにより高い価値が置かれている。以上により、IP に伴う肺高血圧症症例において選択的肺血管拡張薬を用いることは、「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。		
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	限られた RCT や後ろ向き研究による対照比較での結論であり、エビデンスの質が低いため条件付き／「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。
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	選択的肺血管拡張薬により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、ガス交換の悪化など望ましくない効果があり、「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。
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。	☒ はい ☐ いいえ	IP に伴う肺高血圧症は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。この点では価値観と好み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	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、強い推奨の可能性は低くなる。

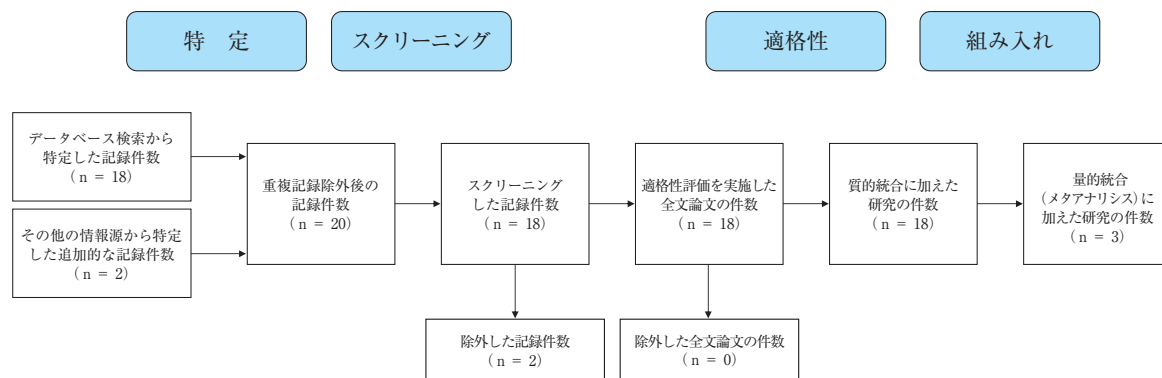
引用文献

- 1) Sagggar R, Shapiro SS, MD, Ross DJ, et al. Treprostinil to reverse pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis as a bridge to single-lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2009; 28: 964-7.
- 2) Sagggar R, Khanna D, Vaidya A, et al. Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis. Thorax 2014; 69: 123-129.
- 3) Ahmadi-Simab K, Kohler A. Sustained success of therapy with inhaled iloprost for severe pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis and pulmonary fibrosis. Clinical and Experimental Rheumatology 2007; 25: 760-762.

- 4) Strange C, Bolster M, Mazur J, et al. Hemodynamic Effects of Epoprostenol in Patients With Systemic Sclerosis and Pulmonary Hypertension. Chest 2000; 118: 1077-1082.
- 5) Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360: 895-900.
- 6) Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160(2): 600-607.
- 7) Collard HR, Anstrom KJ, et al. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007; 131: 897-899.
- 8) Chapman TH, Wilde M, Sheth A, et al. Sildenafil therapy in secondary pulmonary hypertension: Is there benefit in prolonged use? Vascul. Pharmacol. 2009; 51: 90-95.
- 9) Madden BP, Allenby M, Loke T-K, et al. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Vascular Pharmacology 2006; 44: 372-376.
- 10) Corte TJ, Gatzoulis MA, Parfitt L, et al. The use of sildenafil to treat pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. Respiriology. 2010; 15(8): 1226-1232.
- 11) Zimmermann GS, von Wulffen W, Huppmann P, et al. Haemodynamic changes in pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease treated with PDE-5 inhibitors. Respiriology 2014; 19(5): 700-706.
- 12) Mittoo S, Jacob T, Craig A, et al. Treatment of pulmonary hypertension in patients with connective tissue disease and interstitial lung disease. Can Respir J. 2010; 17(6): 282-286.
- 13) Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 208-217.
- 14) Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Hellmisch B, Gross WL. Bosentan for severe pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis with interstitial lung disease. Eur J Clin Invest 2006; 36: 44-48.
- 15) Onda N, Tanaka Y, Hino M, et al. Bosentan for pulmonary hypertension secondary to idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med Case Rep. 2014; 14: 19-23.
- 16) Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, et al. Vasoactive therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. Respiratory Med 2008; 102: 1015-1020.
- 17) Gocho K, Sugino K, Ota H, et al. Efficacy of combination therapy with bosentan and sildenafil for refractory pulmonary arterial hypertension associated with fibrotic lung in systemic sclerosis. Annals of The Japanese Respiratory Society 2010; 48: 786-790.
- 18) Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. Eur Respir J 2015.

添付資料 1. PRISMA フロー図 (GRADE)

IP に伴う肺高血圧症の文献選択



添付資料 2. PH-ILD アウトカム評価表

診療ガイドライン	肺疾患に伴う肺高血圧症
対象IP	
介入	選択的肺血管拡張薬
対照	選択的肺血管拡張薬以外の治療

文献番号	研究コード	研究デザイン	症例数	診断	介入	備考	対照群分子	対照群分母	介入群分子	介入群分母	無増悪生存率の向上 (生存期間)	死亡率の低下	6MWDの改善	PVRの改善	BNPの改善	WHO機能分類または呼吸困難の改善	ガス交換の悪化		不十分な交絡の調整	量反応関係	不完全なフォローアップ	アウトカム					バイアス					非直接性
																						選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他の選択的報告	バイアス統合					
1	Saggar R 2009	Case report	1	移植肺 IPF	treprostinil		1	1	1	1			100 m → 250 m に改善	移植前 9 か月 8.3 W → 2.5 W	350 → 170 に改善	4 → 3 に改善	記載なし	Saggar R 2009	1 例報告				-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	
2	Saggar R 2014	前向き効果判定試験	15	移植登録前高度 PH を伴った IPF's (IPF7例)	treprostinil		NA	NA	15	15	NA	非移植例 7 例中 5 例は死亡するも 3-4 年生存	171 m → 230 m 有意改善	698 → 496 有意改善	558 → 228 有意改善	UCSD, SOB, SF36 有意改善	RA 83% → 80% 軽度低下のみ	Saggar R 2014	小規模の前向き効果判定試験	12 週間の比較検討		0	0	0	-1	0	-1	0	-1	0	-1	
3	Ahmadi-Sinab K 2007	Case report		臨床的に診断された 1SSc (ILD) に合併した 'PH	inhaled iloprost		NA	NA	1	1	NA	NA	iloprost 投与後 8 週で 325 → 465 m に改善、約 2 年間約 525 m 維持 (約 = 詳細な数字記載なし)	NA	NA	iloprost 投与後 8 週で WHOFC IV → III に改善、その後 2 年 WHOFC II で維持	なし	Ahmadi-Sinab K 2007	MTX. PSL4 mg 2 年の follow up	8 W の判定約 2 年の follow up		-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2			
4	Strange C 2000	連続症例シリーズ報告		SSc 症例かつ RVSP > 40 mmHg の 9 症例 (ILD 合併 6 例、非合併 3 例)	epoprostenol	全症例 Ca 拮抗薬導入後、全例に epo. を 2 ng/Kg/min で開始、30 分毎に 2 ng/Kg/min ずつ副作用発現もしくは PVR > 50% 低下するまで増量し、その後同じ PVR > 20% の軽減効果のあった症例は長期 epo. 投与に移行。	NA	NA	9	9	初期 titration で 8/9 例で PVR > 20% 低下、長期 epo. に移行した 5 例中 4 例で 18 M 生存。長期 epo. に移行しない 4 例中 3 例で死亡 (それぞれ 2.7, 1.4 M で死亡)。	NA	NA	初期 titration で 8/9 例で PVR > 20% 低下。	NA	NA	1/9 例で酸素化悪化、1/9 例で肺水腫。	Small 症例の前向き効果判定試験	NA			-2	-2	-2	0	-2	-2	-2	-2	-2		
5	Ghofrani HA 2002	無作為化前向きブラセボ対照比較試験	16	全症例 RHC で診断がなされた、肺動脈高血圧に伴う重症 PH である。	8 例に epo 静注、8 例に sildenafil		8	8	8	8	NA	NA	epo は 42% 減、sild は 30% 減	NA	NA	NA	シャント率 No 吸入ベスラフィン 5% から epo 15% に上昇、sild 3% に低下	Ghofrani HA 2002	小規模の前向きブラセボ対照比較試験	MIGET 利用の短期効果判定		0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1		

16	Minai OA 2008	前向き効果判定試験	mPAP>25 16例と 19RVSP>60.3 例 (IPF8 例)	反応者、非反応 者に再分類比較	NA NA NA NA	19	19	1年後の死 亡例なし	NA	6M後50m 改善を反応 者15/19例	各例で表示	NA	反応者の80%は 1クラス改善 (12/15例)	NA	軽度改善	Minai OA 2008	小規模の前 向き効果判 定試験	薬剤 比較 なし	6M+12M の判定	0	0	0	0	0	0	-1
17	Gocho K 2010	case report	SScILD 1 mPAP>25 3ヵ月以上 経過のIPFと ambrysen- lanに割り がUIP/pも 117で	sildenafil + bosentan	NA NA NA NA	1	1	NA	NA	60m→110m 記載 85→60→55	mPAPのみ	80→60改善	4→3に改善	軽度改善	Gocho K 2010					-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
18	Raghu G 2015	無作為化 前向き二 重盲検ブ ラセボ対 照比較試 験	117 例のみ統計	baselineで症例を① GroupPH (n=68), ② GroupPH (n= 25), ③ No PH & elevated PAMP (n= 21), ④ No PH & PAMP not elevated に 行 し か 入 後 21), ④ No PH & PAMP not elevated																						

CQ3 CPFEに伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？

推奨

CPFEに伴う肺高血圧症患者における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）の使用は，肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の豊富な施設でのみ使用されることを提案する．CPFEに伴う肺高血圧症でも，状況・条件によっては選択的肺血管拡張薬の使用を慎重に行うことを考慮することもあるが，専門施設での検討が望ましい（GRADE 2D，推奨の強さ「弱く推奨しない」／エビデンスの確信性「非常に低」）．

付帯事項

特になし．

1. 背景、この問題の優先度

CPFEの予後が不良である理由の一つとして，COPDやIPと比較して肺高血圧の合併頻度が高いことが挙げられる．CPFEの肺高血圧症合併頻度は25～100%¹⁾と報告されており，COPDやIPよりも高率に肺高血圧症を合併することが知られている．一方で，肺高血圧を伴ったCPFEに対する治療介入（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などの血管拡張薬）の報告は，COPDやIPに比べても非常に少ない．しかも，報告は症例報告と少数例の後ろ向き研究のみであり，RCTを含めた前向き研究は行われていない．現状では，治療介入に対する利益・不利益に関するエビデンスの評価は困難と言わざるを得ない．一方で，高い頻度で肺高血圧症を合併するため，臨床現場ではPAH治療に準ずる血管拡張薬の使用の是非が議論されているのも事実である．そこで，肺高血圧合併CPFEに対する治療介入の情報は限られるが，血管拡張薬投与に伴う，6分間歩行距離，肺血管抵抗，有害事象（ガス交換の悪化）などの臨床指標を評価することが必要と考える．

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，1989年2月～2017年5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．検索の結果，PubMedのみで9件が検出され，うちCQに関連する7件で質的統合を行った．抽出したエビデンスの詳細は添付資料に示す．後ろ向き研究3件，症例報告4件であった（各文献に提示）．

2.2 エビデンスの評価

40例の CPFE に伴う肺高血圧症を治療介入群・非介入群に分けて、6分間歩行距離、肺血管抵抗、機能分類および生存率について評価した後ろ向き研究が報告されている²⁾。24例に血管拡張薬が投与されていたが、6分間歩行距離や肺血行動態、機能分類の有意な改善はなく、生存期間の延長も示されなかった。一方で、CPFE に伴う肺高血圧症に対する血管拡張薬の介入群（9例）と非介入群（4例）の2年生存率を比較し、治療介入群の生存率が良好であったことを示す（介入群：非介入群＝34%：0%）後ろ向き研究もある³⁾。また、治療介入された CPFE に伴う肺高血圧25症例の後ろ向き研究では、6分間歩行距離や機能分類は改善せず、BNP 値は治療介入によって悪化したと報告されている⁴⁾。症例報告では、肺血管抵抗の改善⁵⁻⁸⁾、6分間歩行距離の改善⁶⁻⁸⁾、機能分類の改善⁵⁻⁶⁾が示されている一方で、血管拡張薬投与に伴う明らかなガス交換の悪化は認められていない⁵⁻⁸⁾。

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？

CPFE に伴う肺高血圧症における治療介入後の評価に関しては、後ろ向き研究と症例報告のみで、RCT を含む前向き研究の結果は示されていない。よって、死亡率の低下や6分間歩行距離の改善、肺血管抵抗の改善などの各アウトカムにおける確信性は極めて低い。また、望ましくないアウトカムであるガス交換の悪化に関しては、明らかな増悪は認めていないが、症例報告のみの結果であり確信性は低く、「弱く推奨しない」の提示に留まると考える。

3.2 利益と害のバランスはどうか？

報告例は少数のみであるが、選択的肺血管拡張薬投与による6分間歩行距離、肺血管抵抗、機能分類の改善に対する効果は一定しない。明らかなガス交換の悪化は示されていないが、症例報告レベルのエビデンスであり、利益・不利益（害）の差は小さく、推奨の強さは弱くなり「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

死亡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ガス交換の悪化を回避することにも高い価値観が置かれ、CPFE に伴う肺高血圧症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

CPFE に伴う肺高血圧症において、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。その一方で、ガス交換の悪化などの深刻な有害事象を生じる可能性がある。しかしながら、重症症例には PAH に喫煙関連 phenotype としての CPFE を併存している場合もあり、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。「基本的には、肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と治療経験の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. 治療に関する他の診療ガイドラインの記載

これまで発表された他のガイドラインには、CPFE に伴う肺高血圧症患者に対する血管拡張薬や長期酸素療法の明らかな有用性を示す記載はない。

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、CPFE に伴う肺高血圧症患者の肺高血圧症と肺疾患に対する専門的知識と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。

6. 今後の研究の可能性

CPFE は未だ定義が曖昧で疾患としての概念が定まっていない。COPD や IP と比べると病態についても明らかでない点が多い。本ガイドラインの適応によって、肺高血圧を呈する CPFE の臨床的な特徴や、血管拡張薬に対する反応性の評価に関するデータを蓄積することによって、CPFE に伴う肺高血圧症の新規治療戦略が示される可能性がある。

7. 文献検索式と文献選択 (GRADE)

タイトル：CPFE に伴う肺高血圧症
CQ1 CPFE に伴う肺高血圧症患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？
データベース： (1) Pubmed/Medline (1963-2016), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) (2) 検索式外 JCS PH guideline (2012), ESC/ERS PH guideline (2015) 以下 Original research はデータベース検索論文より引用
日付：2017/5/31
検索者：TN/

#	検索式	文献数
6	#2 and "brewis mj"	1
5	CQ に関連	6
4	#3 and "English"	60
3	#1 or #2	69
2	"pulmonary hypertension" [All Fields]	54589
1	"combined pulmonary fibrosis and emphysema" [All Fields]	254

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 死亡率の低下												
2	観察研究	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	24+9 (計33例)	16+4例 計20例			⊖○○ 非常に低	重大
アウトカム 2 6分間歩行距離の改善												
5	観察研究+ 症例報告	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	24+25+3 (計52例)	計16例			⊖○○ 非常に低	重大
アウトカム 3 肺血管抵抗の改善												
5	観察研究+ 症例報告	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	24+25+3 (計52例)	計16例			⊖○○ 非常に低	重大
アウトカム 4 WHO 機能分類または呼吸困難の改善												
6	観察研究+ 症例報告	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	24+25+5 (計54例)	計16例			⊖○○ 非常に低	重大
アウトカム 5 ガス交換の悪化												
4	症例報告・ 症例集積	深刻	深刻	深刻	深刻	出版バイアス なさそう	計5例	0例		NA	⊖○○ 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)

CPFE に伴う肺高血圧症症例に対する選択的肺血管拡張薬の検証では、6分間歩行距離、肺血管抵抗、WHO 機能分類あるいは呼吸困難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ガス交換の悪化を回避することにも高い価値観が置かれ、COPD に伴う肺高血圧症症例の間でこれらの価値観にほぼばらつきがないことに確信が持てる。

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

CPFE の予後が不良である理由の一つとして、COPD や IP と比較して肺高血圧の合併頻度が高いことが挙げられる。COPD や IP よりも高率に肺高血圧症を合併することが知られているが、高血圧を伴った CPFE に対する血管拡張薬投与の報告は、COPD や IP に比べても非常に少ない。しかも、報告は症例報告と少数例の後ろ向き研究のみであり、RCT を含めた前向き研究は行われていない。現状では、治療介入に対する利益・不利益に関するエビデンスの評価は困難であり、死亡率の低下や6分間歩行距離の改善、肺血管抵抗の改善など各アウトカムにおける確信性は極めて低い。また、望ましくないアウトカムであるガス交換の悪化に関しては、明らかな増悪は認めないが、症例報告のみの結果であり確信性は低く、「弱く推奨しない」の提示に留まると考える。

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	後ろ向き研究と症例報告のみでエビデンスの質が極めて低く、条件付き／「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。

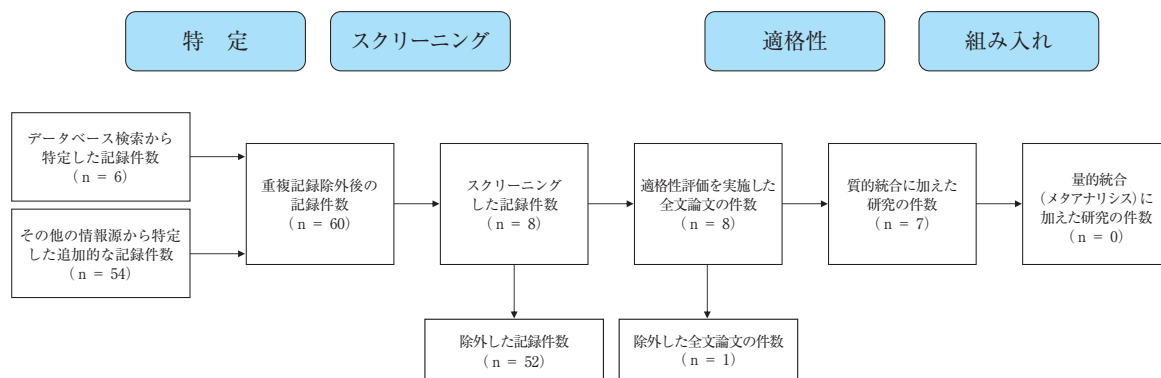
利益と害・負担のバランスに関する確実性 (利益が害や負担を上回るあるいは下回ることに確信があるか?) 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨の強さが強くなる可能性が高い。正味の利益が大きければ大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	選択的肺血管拡張薬投与による6分間歩行距離、肺血管抵抗、機能分類の改善に対する効果は一定しない。明らかなガス交換の悪化は示されていないが、症例報告レベルのエビデンスであり、利益・不利益の差は小さく、推奨の強さは弱くなり「弱く推奨しない」の提示に留まると考えられる。
価値観と好み (想定された価値観について確信があるか、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、または確実性が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	CPFEに伴う肺高血圧症は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。この点では価値観と好み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	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、強い推奨の可能性は低くなる。

引用文献

- 1) Papiris SA, Triantafyllidou C, Manali ED, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Expert Rev Respir Med.* 2013; 7(1): 19-31.
- 2) Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* 2010; 35(1): 105-11. (後ろ向き単一群研究)
- 3) Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. JRS Lung Disease PH Study Group. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology.* 2015; 20(5): 805-12. (後ろ向き研究)
- 4) Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, et al. Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J.* 2015; 46(5): 1378-89. (後ろ向き研究)
- 5) Igarashi A, Sato T, Tsujino I, et al. Four cases with group 3 out-of-proportion pulmonary hypertension with a favorable response to vasodilators. *Respir Med Case Rep.* 2013; 9: 4-7. (症例集積)
- 6) Mercurio V, Carlomagno G, Fazio S. Response to pulmonary vasodilator treatment in a former smoker with combined interstitial lung disease complicated by pulmonary hypertension: case report and review of the literature. *Heart Lung.* 2012; 41(5): 512-7. (症例報告)
- 7) Cottin V. Clinical case: Combined pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension-clinical management. *BMC Res Notes.* 2013; 6 Suppl 1: S2. (症例報告)
- 8) Rocca F, Campolo B, Gallelli L, et al. Effects of ambrisentan in a patient affected by combined pulmonary fibrosis and emphysema and by severe pulmonary hypertension: clinical, functional, and biomolecular findings. *Clin Drug Investig.* 2013 Jun; 33(6): 451-7. (症例報告)

添付資料 1. PRISMA フロー図 (GRADE)

CPFE に伴う肺高血圧症の文献選択



添付資料 2. PH-CPFE アウトカム評価表

診療ガイドライン	肺疾患に伴う肺高血圧症
対象	CPFE
介入	選択的肺血管拡張薬
対照	選択的肺血管拡張薬以外の治療

アウトカム													論文の質的評価	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	バイアス統合					
研究コード	研究デザイン	症例数	診断	介入	備考	対照群分子数	介入群分子数	無増悪生存率の向上(生存期間)	死亡率の低下	6 MWD の改善	PVR の改善	BNP の改善							WHO 機能分類または呼吸困難の改善	ガス交換の悪化	不十分な交絡の調整	量反応関係	十分な交絡の調整
1	Mercurio V 2011	症例報告	1例	RHCで診断された重症PH (IIP-CPFE)	sitaxentan (100 mg) を先行投与。3か月後からambrosentan (5 mg) を追加投与。追加時はRHC未施行。	18か月後にsitaxentanからambrosentan (5 mg) へ変更	NA	NA	1	NA	治療前と18か月後(2剤投与後)で比較。182⇒313 mに延長。	治療前と18か月後(2剤投与後)で比較。7.2⇒4.2 WUへ低下。	治療前と3か月後(1剤投与後)で比較。NT-proBNPが603⇒2219 pg/mLへ増加。	治療前と18か月後(2剤投与後)で比較。WHO-FCはIII⇒IIに改善。	治療前と18か月後(2剤投与後)で比較。PaO 2 57⇒62.5 mmHgに改善。	症例報告、臨床指標の欠如	Mercurio V 2011	18ヶ月の経過観察	-2	-2	-2	-2	-2
2	Cottin V 2013	症例報告	1例	RHCで診断された重症PH (IIP-CPFE)	ambrosentan (5 mg) を投与。		NA	NA	1	NA	治療前と4か月後で比較。240⇒267 mに延長。	治療前と4か月後で比較。6.1⇒3.1 WUへ低下。	NA	治療前のFCはIII。治療後もIII。症状変化なしと記載。	治療後も酸素化の悪化なし(体系的な数値記載なし)。	症例報告、臨床指標の欠如	Cottin V 2013	4ヶ月の経過観察	-2	-2	-2	-2	-2
3	Igarashi A 2013	症例集積	2例	RHCで診断された重症および中等症PH ① IIP-CPFE ② IIP-CPFE	① sildenafil (60 mg) + bosentan (125 mg) ② sildenafil (60 mg)		NA	NA	2	NA	NA	①治療前と3か月後で比較。BNPが1390⇒32.8 pg/mLへ低下。 ②治療前と4か月後で比較。BNPが81.3⇒27.8 pg/mLへ低下。	①治療前と3か月後で比較。NT-proBNPが107⇒87.8 pg/mLへ減少。	①治療前と3か月後で比較。WHO-FCはIV⇒IV。 ②治療前と4か月後で比較。WHO-FCはIII⇒II。	①治療前と3か月後で比較。56 (O2 9L)⇒115torr (O2 12L)。 ②治療前と4か月後で比較。85 (O2 3L)⇒81torr (O2 3L)。	症例報告、臨床指標の欠如	Igarashi A 2013	3か月および4ヶ月の経過観察	-2	-2	-2	-2	-2
4	Roccia F 2013	症例報告	1例	RHCで診断された重症PH (IIP-CPFE)	ambrosentan (10 mg) を投与。		NA	NA	1	NA	治療前と9か月後で比較。7.1⇒2.2 WUへ低下。	治療前と9か月後で比較。NT-proBNPが107⇒87.8 pg/mLへ減少。	治療前と9か月後で比較。P/F ratio 96⇒167。	治療前と9か月後で比較。症状改善(詳細不明)。	治療前と9か月後で比較。P/F ratio 96⇒167。	症例報告、臨床指標の欠如	Roccia F 2013	9ヶ月の経過観察	-2	-2	-2	-2	-2
5	Cottin V 2010	後ろ向き単一群研究	40例	RHCで診断されたPH (IPF-CPFE)	24例にPH治療薬投与。bosentan 12例、sildenafil 11例、indefat 1例。		NA	NA	40	24	NA (全症例の前値は244±126 m)	NA (全症例の前値は6.5±2.6 WU)	NA	NA (登録時FC-II 6例、III 22例、IV 12例)	NA	中規模の後、研究対象集団の臨床指標の悪い指標の欠如	Cottin V 2010		-2	-2	-2	-1	0
6	Tanabe N 2015	CPFE、COPD、IPF、CTD-P20の後ろ向き研究	13例(その他にCOPD 8例、IPF 9例、CTD-P20 1例)	RHCで診断されたPH。	9例にPDE-5Iを投与。		NA	NA	13	9	NA	NA	NA	NA	NA	中規模の後、研究対象集団の臨床指標の悪い指標の欠如	Tanabe N 2015		-2	-2	-2	-1	-2
7	Brewis MJ 2015	emphysema、COPD、ILD、CPFEに伴うPHの後ろ向き研究	25例(その他にCOPD 10例、Emphysema 3例、ILD 2例)	RHCで診断された重症PH	PDE-5I 15例、ERA 6例、PGI2 1例、併用 3例		NA	NA	25	25	16/25例で最短3か月後に評価。191⇒70⇒230±94 mへ延長も有意差なし(p = 0.103)。	21/25例で最短3か月後に評価。NT-proBNP 2228⇒2473〜増加(p = 0.015)。	23/25例で最短3か月後に評価。(I + II/III/IV) 0/19/4⇒1/20/2 (p = 0.429)。	NA	NA	中規模の後、研究対象集団の臨床指標の悪い指標の欠如	Brewis MJ 2015		-2	-2	-2	-1	-2

添付資料

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	95%
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方法が用いられている	96%
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	90%
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	79%
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	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
コメント：ガイドライン普及および利用促進の工夫、今後の研究課題（future research question）が提示されている点も良いと思われます	
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：大変丁寧に作成された診療ガイドラインと思われます。本ガイドラインが関係者に広く知られ、診療に役立つことを祈念しております	

評価者：中山健夫
評価日：2018/8/31

ISBN978-4-904090-21-3 C3047

肺疾患に伴う肺高血圧症
診療ガイドライン

印刷日 2018年10月12日
発行日 2018年10月12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

ISBN978-4-904090-21-3
C3047 ¥1500E

販売価格 1,500 円(税抜き)