

肺静脈閉塞症(PVOD) 肺毛細血管腫症(PCH)

診療ガイドライン
2022

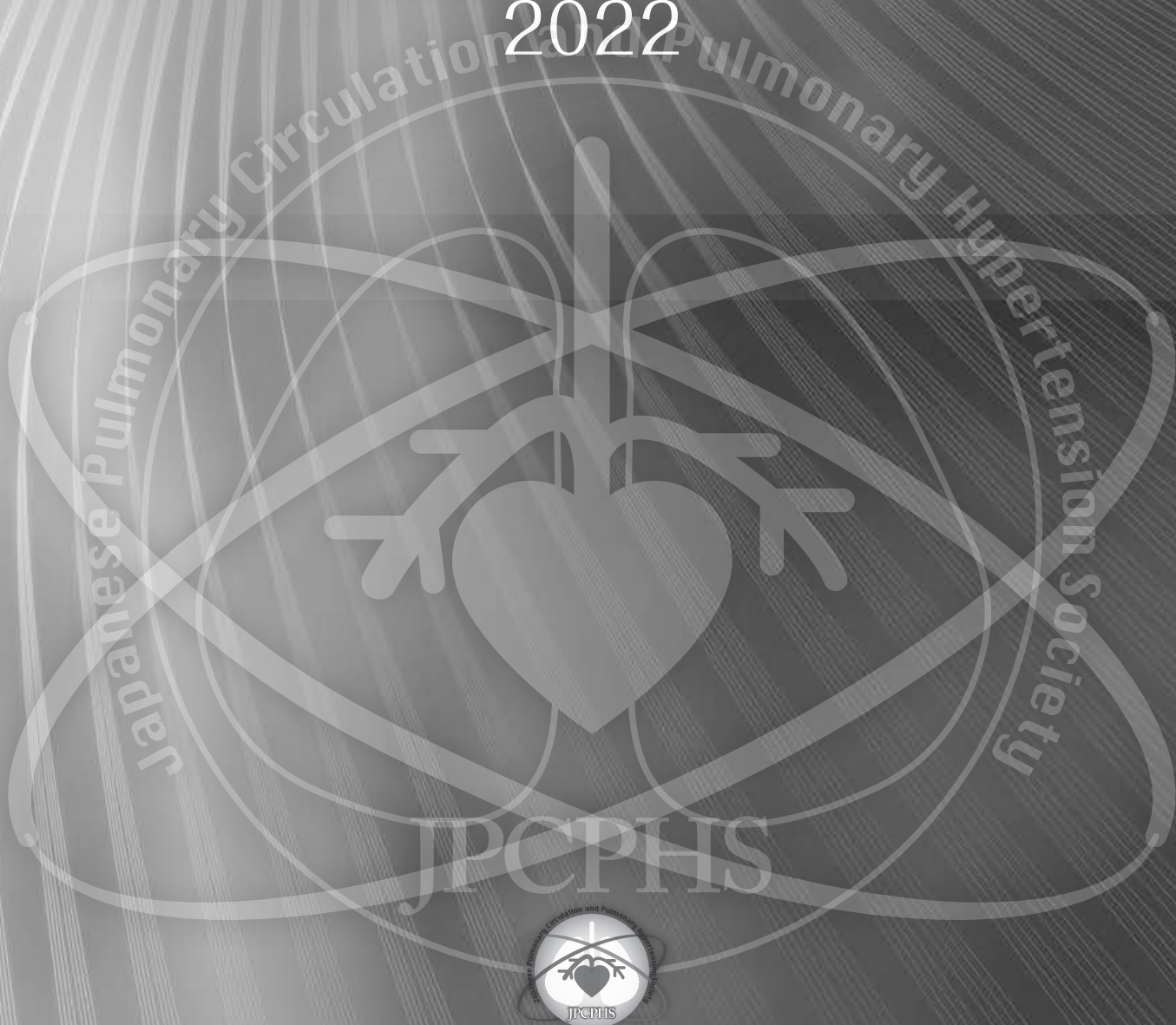


日本肺高血圧・肺循環学会

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

肺静脈閉塞症(PVOD) 肺毛細血管腫症(PCH)

診療ガイドライン
2022



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

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療ガイドライン 2022

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（2022年度）

（研究代表者：平井豊博，補助事業者：巽浩一郎）

2. 監修・編集

監修：日本肺高血圧・肺循環学会

編集：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

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療ガイドライン 2022作成委員会

3. 作成委員会

統括委員

平井 豊博

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

巽 浩一郎

千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門

委員 *作成委員長

第一章作成チーム

小川 愛子

岡山医療センター 臨床検査科

片岡 雅晴

産業医科大学 循環器内科

寺田 二郎

千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学共同研究部門

穴澤 梨江

NTT 東日本関東病院 感染症内科

重城 喬行

千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門

巽 浩一郎

千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門

第二章作成チーム

田邊 信宏*

千葉県済生会習志野病院 肺高血圧症センター

阿部 弘太郎

九州大学病院 循環器内科

小川 愛子

岡山医療センター 臨床検査科

片岡 雅晴

産業医科大学 循環器内科

坂尾 誠一郎

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

重田 文子

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科

鈴木 淳夫

鈴木内科クリニック

巽 浩一郎

千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門

谷口 悠

神戸大学医学部附属病院 循環器内科

田村 雄一

国際医療福祉大学 医学部 循環器内科・三田病院 肺高血圧症センター

辻野 一三	北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーションリサーチ分野
寺田 二郎	千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学共同研究部門
内藤 亮	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科
村上 紀子	NPO 法人 PAH の会 代表
山本 慶子	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学
吉田 雅博	国際医療福祉大学医学部 消化器外科学 日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds)

4. 外部評価委員

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
西村 正治	豊水総合メディカルクリニック，北海道呼吸器疾患研究所
吉田 りょう	患者会（NPO 法人 PAH の会）

5. 診療の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

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」(2022年度)

「PVOD/PCH 診療ガイドライン 2022」発刊にあたり

肺高血圧症ワールドシンポジウム（World Symposium on Pulmonary Hypertension: WSPH）は1973年に開催された第1回以来およそ5年毎に開催されており、その時点での世界における肺高血圧症（Pulmonary Hypertension: PH）の臨床・研究の進展を総括してきた。

2015年 PVOD/PCH は指定難病に認定された。指定難病の認定を受けて、日本肺高血圧・肺循環学会、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」では2017年「PVOD/PCH 診療ガイドライン」第一版を発刊した。第一版は2013年ニースでの第5回 WSPH で提案された内容に基づき作成した。さらに「PVOD/PCH 診療ガイドライン」のエッセンスは、岡山医療センターの小川愛子先生に「Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review」という論文執筆をご担当頂き、Respir Investig 2019; 57: 183-190に公表している。

第5回 WSPH 後5年の歳月が流れ、2018年ニースで第6回 WSPH が開催された。その会議では PH そのものの概念・定義の変更が提案され、また PVOD/PCH の位置付けに関する変更が提唱された。そこで第6回 WSPH での議論を踏まえて「PVOD/PCH 診療ガイドライン2022」（第二版）を作成することにした。日本の「肺高血圧症治療ガイドライン」（2017年版）の中での PVOD/PCH に関する記載は「PVOD/PCH 診療ガイドライン」第一版に準じている。

第6回 WSPH Task Force は、PH の臨床分類について、第1群の肺動脈性肺高血圧症（PAH）に「カルシウム拮抗薬に長期間にわたり反応する PAH サブグループ」と「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH サブグループ」を加えている。

第一版診療ガイドライン作成時は、PVOD/PCH は PAH とは異なる独立した疾患単位であった。しかし、2018年 第6回 WSPH Task Force は、静脈／毛細血管病変は前毛細管性病変から連続する病変と提案している。従来 PAH と診断していた症例の中にも、静脈／毛細血管病変は混在している。逆に、従来 PVOD/PCH と診断していた症例の中にも、前毛細管性病変（肺動脈病変）が混在している。臨床的帰結（肺血管拡張薬に対する反応性）の観点から考慮すると PAH スペクトラムという考えは正解かもしれない。しかし、静脈／毛細血管病変を示す臨床指標が必ずしも明らかでないため、臨床医の観点からは理解しづらいとも言える。PAH スペクトラムの中での静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH のイメージ図としては下記のようになると考えられる。

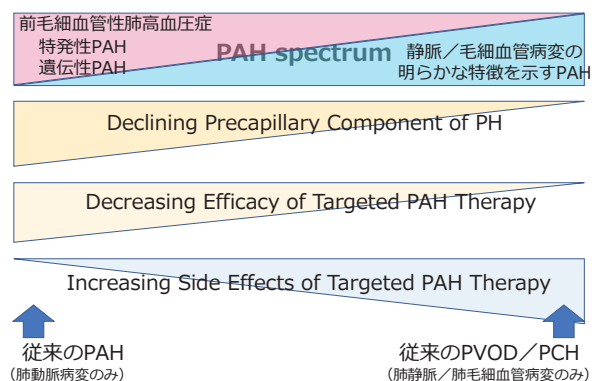


図. PAH スペクトラムの中での静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH

診療ガイドラインの目的は、指定難病 PVOD/PCH 認定基準に入りうる症例に遭遇した場合、患者アウトカムの改善を目指すことである。そこで第二版「PVOD/PCH 診療ガイドライン2022」は、PH 研究の進展に伴う PH の疾患概念変遷を理解して頂き、PAH および PVOD/PCH、さらには PVOD/PCH 様病変の位置付けを継続議論して頂くことを目的とした。

現時点での診断基準、認定基準は極めて曖昧で本当の理解は困難な記述になっている。PVOD/PCH 診断基準では、鑑別診断として特発性 PAH、遺伝性 PAH、各種疾患に伴う PAH（膠原病、先天性心疾患）を入れている。鑑別診断はこれらを除外すると記載している。病態が併存しうる場合の診断、疾患認定はどうすべきなのか、その取り扱いが明確にされていない。2022年の時点で、特発性 PAH および膠原病・先天性心疾患に伴う PAH などに併存している PVOD/PCH 様病変に関する文献が増加している。以前より指摘されているが、全身性強皮症（systemic sclerosis: SSc）に伴う PVOD/PCH 様病変の存在は今後さらに注目すべきである。

重症度分類の問題点も指摘されている。第一版で、重症度分類（新規申請時、更新時）の脚注に「選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管拡張薬の使用がなくても Stage 3 以上とする（登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴を記載すること）」と記載した。重症度分類の表の中の「選択的肺血管拡張薬の使用あり（過去使用も含む）」は、現在の使用と「選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合」の2つの場合を含むと解釈される。無効であった場合や副反応で投薬を中止した場合にどの様に記載すべきか紛らわしい。

病理学的診断にて「PVOD/PCH」と診断しうる難病患者がいることは確かである。臨床現場での診療ガイドラインの活用が本来の目的であるが、曖昧な状況になっていることを理解して頂き、建設的なご意見を継続的に頂ければ幸いである。

2022年 9 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
日本肺高血圧・肺循環学会
千葉大学真菌医学研究センター
巽 浩一郎
PVOD/PCH 2022 診療ガイドライン作成委員長
田邊 信宏

『肺静脈閉塞症（PVOD）肺毛細血管腫症（PCH）診療ガイドライン』

発刊にあたって

（2017年 PVOD/PCH 診療ガイドライン初版の時の序文）

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（pulmonary veno-occlusive disease: PVOD/pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH）は肺高血圧症を呈する極めてまれな疾患であり、臨床所見のみでは肺動脈性肺高血圧症（PAH）との鑑別が困難である。しかし病理組織学的には肺動脈に病変が生じる PAH と明らかに異なり、PVOD/PCH の主たる病変は肺静脈／毛細血管にある。2013年 2 月に開催された第 5 回世界肺高血圧症シンポジウム（フランス、ニース）では、肺高血圧症分類 I 群の中の一つとされているが、PVOD/PCH は他の PAH とは明らかに病態が異なり I' 群のサブクラスとして分類されていた。さらに2015年 8 月に発表された ESC/ERS Guidelines（欧州心臓病／呼吸器学会合同ガイドライン）では、その亜分類として、1) 特発性 PVOD/PCH, 2) 遺伝性 PVOD/PCH（EIF2AK4 変異, その他の変異), 3) 毒物/薬物/放射線惹起性 PVOD/PCH, 4-1) 膠原病に伴う PVOD/PCH, 4-2) HIV 感染症に伴う PVOD/PCH, が示されている。

平成27年 1 月より厚生労働省の難病対策が改定され、肺循環障害分野の指定難病として『PAH』『慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）』に加え、新たに『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）』が追加された。また難病指定に伴い、平成26年度難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班によって、特発性または遺伝性の PVOD/PCH を対象に、同申請に必要な具体的な臨床診断基準が立案された。さらに公平な医療費助成のため、重症度分類が提案された。

本ガイドラインでは新たな難病指定を受けた PVOD/PCH について、臨床診断基準および重症度分類を示すと共に、その概要・診断・治療についての課題に対して解説する。さらに病理学的な特徴を示し、症例の提示をする。PVOD の確定診断は病理診断であり、臨床診断はあくまでも疑い診断である。しかし、特発性または遺伝性の PVOD/PCH 患者に対して適切な肺移植治療のタイミングを逸しないためにも、本ガイドラインがより多くの臨床の現場で活用され、診療の一助となることを期待する。

2017年 8 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 坂尾 誠一郎

目 次

第1章

1. 診療ガイドラインの基本理念・概要	1
1. 診療ガイドライン作成の目的	
2. 想定される利用者および利用施設	
3. 診療ガイドラインを利用する際の留意点	
4. 診療ガイドライン作成の経緯	
5. PVOD/PCH に対する基本的な情報提供のための文献検索	
6. 資金	
7. 利益相反	
2. PVOD/PCH と PAH の関連性	6
1. PVOD/PCH 診断（認定）基準	
2. 静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH	
3. PVOD/PCH 診療ガイドライン第二版における変更点	
(1) 前毛細血管性 PH における肺静脈／毛細血管病変の臨床 的帰結	10
(2) PVOD と PCH の臨床診断	10
(3) 全身性強皮症（SSc）における PVOD/PCH 様病変の併存	18
(4) PVOD/PCH 以外にも認められる肺静脈リモデリング	19
(5) PVOD/PCH の分子遺伝学的エビデンス	20

第2章

GRADE system を用いた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	22
【1】 本診療ガイドラインの基本理念・概要	22
1. 診療ガイドライン作成の目的	
2. 診療ガイドラインが取り扱う健康上の課題	
3. 診療ガイドラインの適用が想定される対象集団	

4. 診療ガイドライン作成グループ
5. 患者の価値観や希望
6. ガイドラインの利用者
7. エビデンス検索のための系統的な方法
8. エビデンスの選択基準
9. エビデンス総体の強固さと限界
10. 推奨を作成する方法
11. 推奨作成に関連する価値観と希望
12. 推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係
13. 専門家による外部評価
14. 診療ガイドラインの改定手続き
15. 具体的な推奨の提示
16. 患者の状態や健康上の問題に応じた意思決定
17. 容易に理解可能な推奨
18. 診療ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因
19. 診療ガイドラインの普及および利用促進の工夫
20. 診療ガイドラインの適用にあたっての潜在的な医療資源
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
22. 診療ガイドライン編集の独立性
23. 利益相反とその対応
24. 文献

【2】ガイドライン作成方法の概略 29

1. 臨床疑問（Clinical question: CQ）の設定
2. 文献検索
3. エビデンスデータの統合
4. エビデンスの質の評価
5. アウトカム全般に関するエビデンスの質の決定
6. エビデンスから推奨の作成
7. パネル会議
8. 診療ガイドラインの執筆
9. 文献

CQ1

PVOD/PCH 患者に対して「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH サブグループ」という位置づけが提案されている
2022年の時点において、単剤での選択的肺血管拡張薬を試みる
ことが推奨されますか？ 36

推奨

付帯事項 -1 単剤での肺血管拡張薬使用による肺水腫所見発現
の有無を確認

付帯事項 -2 PVOD/PCH は単剤療法を考慮すべき

付帯事項 -3 肺動脈性肺高血圧症でも単剤治療を選択しうる場
合がある

付帯事項 -4 PVOD/PCH に対するイマチニブ投与の有効性と
安全性

1. CQ1の背景, この問題の優先度 43

2. 解説

2.1 検索と統合

2.2 エビデンスの評価

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？

3.2 利益と害のバランスはどうか？

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

3.5 推奨のグレーディング

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

5. 治療のモニタリングと評価

6. 今後の研究の可能性

7. 文献検索式と文献選択

8. 本 CQ で対象にした RCT 論文

9. エビデンスプロファイル

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

略 語

(PVOD/PCH 診療ガイドライン2022の中で重要と考えられる医学用語)

PVOD/PCH：肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症 (pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis)

WSPH：肺高血圧症ワールドシンポジウム (World Symposium on Pulmonary Hypertension)

PH：肺高血圧症 (pulmonary hypertension)

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

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

mPAP：平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure)

HRCT：高分解能 CT (high-resolution chest tomography)

ERA：エンドセリン受容体拮抗薬 (endothelin receptor antagonist)

PDE5 inhibitors：フォスフォジエステラーゼ5阻害薬 (phosphodiesterase 5 inhibitors)

PGI₂：プロスタサイクリン (prostacyclin)

CCBs：カルシウム拮抗薬 (calcium channel blockers)

SSc：全身性強皮症 (systemic sclerosis)

EIF2AK4：真核生物翻訳開始因子2 α キナーゼ4 (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4)

DLco：一酸化炭素肺拡散能 (diffusion capacity for carbon monoxide)

BMP2：骨形成タンパク質受容体タイプII (bone morphogenetic protein receptor type 2)

GGOs：すりガラス影 (ground-glass opacities)

BAL：気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage)

RCT：ランダム化比較試験 (randomized controlled trial)

第1章

1. 診療ガイドラインの基本理念・概要

1. 診療ガイドライン作成の目的

本診療ガイドラインの目的は、指定難病である肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）における現在までの知見を確認し、診療に従事する臨床医に、病態・疫学・診断・治療指針を提供すると共に、患者アウトカムの改善を目指すことである。本疾患は希少疾患であり、診断・治療に関するエビデンスは極めて少ないため、循環器内科・呼吸器内科の第一人者の意見を十分に検討し内容を補足した。さらに難病指定医が、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。

2015年 PVOD/PCH は指定難病に認定された。日本肺高血圧・肺循環学会および「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」では2017年「PVOD/PCH 診療ガイドライン」第一版を発刊した。第一版は2013年ニースでの第5回肺高血圧症ワールドシンポジウム（World Symposium on Pulmonary Hypertension: WSPH）で提案された内容に基づき作成した。「PVOD/PCH 診療ガイドライン第一版」のエッセンスは、岡山医療センターの小川愛子先生が執筆担当した「Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review」論文（Respir Investig 2019; 57: 183-190）に公表している。

第5回 WSPH 後5年の歳月が流れ2018年ニースで第6回 WSPH が開催された。会議では PH のものの概念・定義の変更が提案され、また PVOD/PCH の位置付けの変更が提案された。そこで第6回 WSPH での議論を踏まえて「PVOD/PCH 診療ガイドライン2022」（第二版）を作成することにした。第6回 WSPH Task Force では、平均肺動脈圧（mPAP）20 mmHg を超えるあらゆる型の前毛細血管性 PH の定義に、肺血管抵抗が3 Wood 単位以上であることを加えることが提案されている。あくまでも提案であり、肺高血圧症（pulmonary hypertension: PH）の定義に関する世界的変更は2022年6月の時点ではされていない。

Task Force により提唱された PH 臨床分類の変更点は、第1群の肺動脈性肺高血圧症（PAH）に、「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH サブグループ」（PAH における動脈、毛細血管及び静脈病変の連続性を示唆する論文による）を加えたことである。しかし Eur Respir J 2019; 53(1) に公表されている議事録からは、この変更に対する十分な科学的根拠は示されていないと判断される。なお、この Task Force による提唱により、日本の指定難病 PVOD/PCH の定義は変更になっていない。しかし臨床現場での、PVOD/PCH および静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH サブグループの診療において、PH 診療に携わる医療関係者の注意が必要と考え、この第二版を出版することとした。

2. 想定される利用者および利用施設

本診療ガイドラインの利用者および利用施設は、PVOD/PCH 診療に携わる医師およびその施設である。しかし、上記目的の項目で述べたように、「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH

サブグループ」は、PH 診療全体の中で認識する必要がある。そのため本ガイドラインの利用者および利用施設は、PH 診療に携わる医師およびその施設である。

3. 診療ガイドラインを利用する際の留意点

本診療ガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究」班（研究代表者 植田初江）の研究成果を踏襲している。

日本肺高血圧・肺循環学会および「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」では、2017年「PVOD/PCH 診療ガイドライン第一版」を発刊して日本肺高血圧・肺循環学会 HP にて公開、Minds 認証を受けている。その第一版と合わせてこの第二版を診療の参考にして頂ければと考えている。PH 研究の進展に伴う概念変遷を理解して頂き、PAH および PVOD/PCH の位置付けをご賢察頂き、臨床の現場で本診療ガイドラインを活用しながら、建設的なご意見を継続的に頂ければ幸いである。

第二版は、2018年ニースで開催された第6回 WSPH の討議録を十分に検討した上で、PVOD/PCH という病態の PH 全体の中での位置付けの変化を意識して、本邦における専門家の意見に基づき作成した。

4. 診療ガイドライン作成の経緯

（1）2018年2月27日～3月1日 第6回 肺高血圧症ワールドシンポジウム（Nice 2018）が開催され、肺高血圧症の診断・治療を含めて多面的な討議がされた。

（2）2019年1月 Eur Respir J 2019; 53(1) に第6回 肺高血圧症ワールドシンポジウム（Nice 2018）議事録が掲載された。Series: World Symposium on Pulmonary Hypertension の中で PVOD/PCH の概念・遺伝的素因・治療に関して記述のある項目は下記になる。

- Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. European Respiratory Journal 53(1) 1801887. PVOD-like pathology の記載あり
- Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal 53(1) 1801899. PVOD/PCH を含む PAH に関する遺伝的素因に関する記載あり
- Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal 53(1) 1801913. PH の中での PVOD/PCH の位置付けに関する記載あり
- Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal 53(1) 1801889. PVOD に対する肺血管拡張療法適用に関する記載あり

（3）2020年10月 日本肺高血圧・肺循環学会、難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班は、「第6回 肺高血圧症ワールドシンポジウム（Nice 2018）肺高血圧症：最新の診断と治療」をヨーロッパ呼吸器学会（ERS）の許諾を頂き、その一部翻訳本を上梓した。

(4) 2020年11月 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班は「第二版 PVOD/PCH 診療ガイドライン作成委員会」(PVOD/PCH 診療ガイドライン2022)を立ち上げた。2022年の出版を目指した。

PVOD と PCH の臨床診断に関するプール解析の結果が2019年に公表されているため、その著者を第一章作成チームに加えて、PCH と確定診断された症例の画像的／生理学的特徴を日本語で総括した。

明らかな PVOD/PCH 血管病変を有している可能性がある PAH 患者に対しては、肺血管拡張療法は施行しても単剤治療が望ましいとされている。多剤併用療法が推奨されている昨今、SSc-IP-PAH の診断で単剤治療が選択されている症例を小川愛子先生に提示して頂き、CQ に対する推奨の付帯事項とした。

PVOD/PCH は PAH と異なる遺伝子変異、*EIF2AK4* が原因遺伝子と考えられている。そのため片岡雅晴先生に PVOD/PCH の分子遺伝学的エビデンスを総括して頂いた。

難治性 PVOD/PCH に対して、肺移植実施までのブリッジング治療としてイマチニブが試みられている。確立したエビデンスとは言えないが、難病に対する新しい治療の模索の一つと考えられたため、CQ に対する推奨の付帯事項とした。診療ガイドライン委員会として推奨とはならないが、患者の価値観・希望を最大限に入れ、倫理委員会での審議で承認されれば、慎重に試みる価値はある。

肺静脈病変は、PAH と診断されている症例のみでなく、CTEPH においても、また加齢と共に認められるという報告もあるため、肺静脈病変の病態生理学的意義はさらに探求していくべきと考えられた。PVOD/PCH に特異的でない肺静脈病変に関して第一章で採りあげることにした。今後、PAH スペクトラムという観点を入れた PH の治療戦略を探索していく必要がある。

(5) 第二章の PVOD/PCH systematic review は、最終的に2022年6月に施行した version を採用した。メタ解析を施行した小川愛子論文では既報における肺血管拡張療法での肺水腫出現の有無を多数例で検討している。Humbert 1998年論文は PCH に対して静注 PGI₂ 使用による肺水腫出現を世界で最初に報告している。4 症例以上を含む論文として、Holcomb 2000論文は11例、Montani 2008論文は24例、Motani 2009論文は12例の症例を集積している。systematic review チームとして、可能な限り適切にアウトカムを評価できる論文を質的統合した。5 件の論文を最終的に重要論文として抽出した。

5. PVOD/PCH に対する基本的な情報提供のための文献検索

第二版 PVOD/PCH 診療ガイドライン作成時も、第一版診療ガイドライン作成時と同様の文献検索を行った。第二章にその詳細は記載したが、臨床疑問に対してよりの絞った文献検索を行い、その途中で今後の課題も検討した。選択的肺血管拡張薬の使用に焦点を当てた。1995年 Davis の報告 (PGI₂ 静注) が世界で初めての選択的肺血管拡張薬使用論文のため、1995年以降の論文検索とした。前記、ガイドライン作成の経緯に記載したように、European Respiratory Journal に掲載された第6回 肺高血圧症ワールドシンポジウム (Nice 2018) 議事録が「第二版 PVOD/PCH 診療ガイドライン」作成の契機となったため、その内容確認を行った。

6. 資金

本ガイドライン作成に要した資金は、日本肺高血圧・肺循環学会および令和4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 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：平井豊博，補助事業者：巽浩一郎）より助成を受けた。

7. 利益相反

第一版診療ガイドライン作成時と同様な過程を経て、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・肺循環学会は利益相反（COI）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，本診療ガイドライン作成に関係す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。作成委員は，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。

	日本新薬	ヤンセン ファーマ	バイエル 薬品工業	持田製薬	日本ベーリン ガー・イン ゲルハイム
平井 豊博					
巽 浩一郎		①			
穴澤 梨江					
小川 愛子	④				
片岡 雅晴	①	①	①		
寺田 二郎					
田邊 信宏	①⑤	①	①		
阿部 弘太郎	①	①			
坂尾 誠一郎	①	①			
重田 文子					
鈴木 淳夫					
谷口 悠		②			
田村 雄一	④	①	①④		
辻野 一三	①⑤	①		⑤	⑤
山本 慶子					
内藤 亮					
重城 喬行					
吉田 雅博					

一部の診療ガイドライン作成委員は，日本新薬株式会社，ヤンセンファーマ株式会社，バイエル薬品工業株式会社，持田製薬株式会社，日本ベーリンガー・インゲルハイム株式会社（寄附講座）

との COI 関係を認めた。空欄は「なし」を示す。

なお、患者会メンバー、Minds 吉田雅博先生、外部評価委員は COI なしである。

- ①会議出席（講演料など） 50万円以上
- ②奨学寄付金 100万円以上
- ③原稿料 50万円以上
- ④研究費 500万円以上
- ⑤寄附講座

1. PVOD/PCH 診断（認定）基準

診断基準

● 臨床診断基準

主要項目

- ① 右心カテーテル所見が肺動脈性肺高血圧症（PAH）の診断基準を満たす
新規申請時の右心カテーテル検査所見
 - (a) 肺動脈圧の上昇（安静時肺動脈平均圧で 25 mmHg 以上，肺血管抵抗で 3 Wood 単位以上， $240 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上）
 - (b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15 mmHg 以下）
- ② PVOD/PCH を疑わせる胸部高解像度 CT（HRCT）所見（小葉間隔壁の肥厚，粒状影，索状影，スリガラス様影（ground glass opacity），縦隔リンパ節腫大）があり，かつ間質性肺疾患など慢性肺疾患や膠原病疾患を除外できる
- ③ 選択的肺血管拡張薬による肺うっ血／肺水腫の誘発

副次的項目

- ① 安静時の動脈血酸素分圧の低下（70 mmHg 以下）
- ② 肺機能検査：肺拡散能の著明な低下（ $\%DL_{CO} < 55\%$ ）
- ③ 肺血流シンチ：亜区域性の血流欠損を認める，または正常である

参考所見

- ① 気管支肺胞洗浄液中のヘモジデリン貪食マクロファージを認める
- ② 男性に多い
- ③ 喫煙歴のある人に多い

● 病理診断所見

PVOD：末梢肺静脈（特に小葉間静脈）のびまん性かつ高度（静脈の30～90%）な閉塞所見あり

PCH：肺胞壁の毛細管様微小血管の多層化および増生．さらに PVOD に準じた末梢肺静脈病変を認める場合もあり

● 鑑別診断

以下の疾患を除外する

特発性 PAH，遺伝性 PAH，薬物／毒物誘発性 PAH，各種疾患に伴う PAH（膠原病，門脈圧亢進症，先天性心疾患など），呼吸器疾患に伴う PAH，慢性血栓塞栓性肺高血圧症

<指定難病としての認定基準>

以下の「診断確実例」および「臨床診断例」を指定難病の対象とする

更新時は主要項目①で右心カテーテル検査の代わりに心エコー検査所見で認める

なお，「PVOD/PCH 疑い例」は，基本的に PAH で申請することとする

「診断確実例」

主要項目①②+病理診断例

「臨床診断例」

下記基準のいずれかを満たすものとする

主要項目①②+主要項目③+副次項目のうち二項目以上

主要項目①②+副次項目全て

「PVOD/PCH 疑い例」

主要項目①②+副次項目のうち一項目 ➡ PAH で申請

第二版での注釈：上記、診断基準では、鑑別診断として特発性 PAH、遺伝性 PAH、各種疾患に伴う PAH（膠原病、先天性心疾患）を入れている。鑑別診断はこれらを除外すると記載している。病態が併存しうる場合の鑑別診断はどうすべきなのか、その取り扱いは明確にされていない。2022年の時点で、特発性 PAH および膠原病・先天性心疾患に伴う PAH などに併存している PVOD/PCH 様病変に関する文献が増加している。以前より指摘されているが、全身性強皮症（systemic sclerosis: SSc）に伴う PVOD/PCH 様病変の存在は今後さらに注目すべきである。

重症度分類の問題点

第一版で、重症度分類（新規申請時、更新時）の脚注に「選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管拡張薬の使用がなくても Stage 3 以上とする（登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴を記載すること）」と記載した。

重症度分類の表の中の「選択的肺血管拡張薬の使用あり（過去使用も含む）」は、現在の使用と「選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合」の2つの場合を含むと解釈される。無効であった場合や副反応で投薬を中止した場合にどうすべきか紛らわしい。

臨床調査個人票の重症度分類で肺血管拡張薬の項（PGI₂ 注、PGI₂ 経口、ERA、PDE5 阻害薬）にある現行の、「☐現在加療中 ☐中止」の選択枝を「☐現在加療中 ☐中止（選択的肺血管拡張薬使用により病態が悪化したため） ☐中止（その他の理由）」に変更する。

2. 静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH

Eur Respir J 2019に掲載された「肺高血圧症の血行動態的定義と臨床分類改訂版」の中の PVOD/PCH に関する記述の日本語訳を下記に示す。第6回 肺高血圧症ワールドシンポジウム（Nice 2018）の議論要約になる。Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53(1): 1801913. より引用、日本語訳

1.6群：静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH

全身性強皮症などの、PAH の原因として知られる多くの疾患において、明らかな肺静脈及び／又は毛細血管病変が報告されている。これまでの分類では、PVOD/PCH は独立したサブグループとして位置付けられていた。

PVOD/PCH と PAH は類似する原因と関連疾患を共有し、それらの一部はより顕著な静脈／毛細

血管病変に関連する頻度が高いものの同様である（表1）。遺伝性の PVOD/PCH が、真核生物翻訳開始因子2αキナーゼ4（*EIF2AK4*）遺伝子の両方のアレル変異に起因する劣性遺伝を示す血縁家族において、認識されている¹⁻³⁾。有機溶媒、特にトリクロロエチレンへの職業性曝露に、著明な静脈及び毛細血管病変を伴う前毛細血管性 PH の発症との関連が認められている⁴⁾。

明らかな肺静脈／毛細血管病変の存在は、%DLco<50%、高度低酸素血症、胸部 HRCT 所見（小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性のすりガラス陰影／結節陰影、縦隔リンパ節腫大）に基づき、強く疑われる（表1）^{2,3,5)}。肺静脈／毛細血管病変が著明であるほど、予後不良かつ、PAH 治療への反応が限定的で、これらの治療による肺水腫のリスクに関連する^{2,6)}。

PAH と PVOD/PCH は通常ほぼ同様の血行動態プロファイル及び臨床像を共有している。注目すべき点として、両方のアレルの *EIF2AK4* 変異保有者において、著明な肺動脈リモデリングが報告されており⁷⁾、*BMPR2* (*bone morphogenetic protein receptor type 2*) 変異保有者では、肺胞中隔静脈の筋リモデリングが認められることがある⁸⁾。実臨床で重要なのは、前毛細血管性 PH として包括される肺静脈／毛細血管病変の臨床的帰結である。PAH と PVOD/PCH は、2つの明確に異なる疾患単位ではなく、肺血管疾患のスペクトラムに含まれると考えられる。われわれは、「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH」を、PH 分類改訂版の改訂 PAH（第1群）に加えることを提案する（表2）。

参考文献

- 1) Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. *EIF2AK4* mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65–69.
- 2) Montani D, Girerd B, Jaïs X, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 125–134.
- 3) Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, et al. Phenotypic characterization of *EIF2AK4* mutation carriers in a large cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017; 136: 2022–2033.
- 4) Montani D, Lau EM, Descatha A, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015; 46: 1721–1731.
- 5) Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine* 2008; 87: 220–233.
- 6) Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1964–1973.
- 7) Nossent EJ, Antigny F, Montani D, et al. Pulmonary vascular remodeling patterns and expression of general control nonderepressible 2 (*GCN2*) in pulmonary veno-occlusive disease. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 647–655.
- 8) Ghigna M-R, Guignabert C, Montani D, et al. *BMPR2* mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1668–1681.

表 1. 静脈及び毛細血管病変を示唆する徴候

(Eur Respir J 2019; 53(1): 1801913. より引用)

肺機能検査	DLco 低下 (多くの場合<50%)
高度低酸素血症	
胸部 HRCT	小葉中隔の肥厚 小葉中心性のすりガラス陰影／結節 縦隔リンパ節腫大
PAH 治療への反応	肺水腫をきたす可能性
遺伝的背景	両方のアレルの <i>EIF2AK4</i> 変異
職業性曝露	有機溶媒 (トリクロロエチレン)

DLco: 一酸化炭素肺拡散能; HRCT: 高分解能コンピュータ断層撮影; PAH: 肺動脈性肺高血圧症.

表 2. 肺高血圧症 (PH) の臨床分類改訂版の中の第 1 群 (抜粋)

(Eur Respir J 2019; 53(1): 1801913. より引用)

- 1 PAH
 - 1.1 特発性 PAH
 - 1.2 遺伝性 PAH
 - 1.3 薬物・毒物誘発性 PAH
 - 1.4 各種疾患に伴う PAH (結合組織病, 門脈圧亢進症, 先天性心疾患など)
 - 1.5 カルシウム拮抗薬に長期間にわたり反応する PAH
 - 1.6 静脈／毛細血管 (PVOD/PCH) 病変の明らかな特徴を示す PAH
 - 1.7 新生児遷延性肺高血圧症

第 5 回 肺高血圧症ワールドシンポジウム (Nice 2013) における肺高血圧症の臨床分類を下記に示す. PVOD/PCH は第 1 群 PAH の中には含まれておらず, 第 1' 群に位置づけられており, さらに「各種疾患に伴う PVOD/PCH」を亜分類として含んでいた.「各種疾患に伴う PVOD/PCH」は日本語では PVOD/PCH 様病変を伴うになる.

Nice 2013 肺高血圧症の臨床分類および 2015 ESC/ERS ガイドラインの中の第 1' 群

第 1' 群. 肺静脈閉塞症 (PVOD) および／または肺毛細血管腫症 (PCH)

- 1'.1 特発性
- 1'.2 遺伝性
 - 1'.2.1 *EIF2AK4* 変異
 - 1'.2.2 *EIF2AK4* 以外の変異
- 1'.3 薬物・毒物誘発性
- 1'.4 各種疾患に伴う PVOD/PCH
 - 1'.4.1 結合組織病
 - 1'.4.2 HIV 感染症

2022年の時点において, 本邦における指定難病としての『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH)』は, 特発性または遺伝性の PVOD/PCH を対象としている.

3. PVOD/PCH 診療ガイドライン第二版における変更点

(1) 前毛細血管性 PH における肺静脈／毛細血管病変の臨床的帰結

Eur Respir J に掲載された第 6 回 肺高血圧症ワールドシンポジウム (Nice 2018) 議事録において、第 1 群 PAH 臨床分類の主な変更点は、サブグループ「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH」を加えたことである。2017 年、第一版ガイドライン作成時は、PVOD/PCH は PAH とは異なる独立した疾患単位であった。しかし、2018 年の Nice 会議での改訂においては、PVOD/PCH 病変（病態）は前毛細血管性肺高血圧症から連続しうる病態と認識されている。イメージ図としては下記のようなになる。前毛細血管性 PH スペクトラムの中で肺静脈／毛細血管病変を考慮する時、その臨床的帰結をどう考えるのかになる。

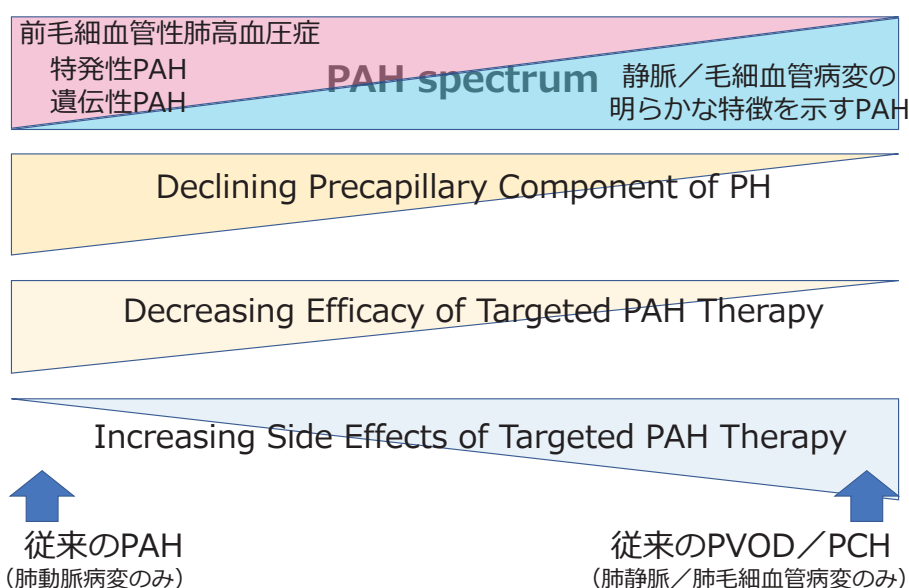


図. PAH スペクトラムの中での PVOD/PCH

(2) PVOD と PCH の臨床診断

PVOD/PCH と一括りとされているが、診断に至る経緯を考慮すると、PVOD と PCH は病態の重なりはあるが、病変の主座が明らかに異なり、その結果異なる臨床病態を呈している。PCH と病理学的に確定診断された症例の画像的・生理学的特徴を pooled analysis により解析した結果を示す。今後のさらなる症例蓄積により PCH の臨床診断が可能になることが望まれる。

参考文献：Anazawa R, et al. Features of radiological and physiological findings in pulmonary capillary hemangiomatosis: an updated pooled analysis of confirmed diagnostic cases. Pulm Circ. 2019; 9: 2045894019896696.

PCH は一つの clinical phenotype か？

肺毛細血管腫症 PCH は、毛細血管の増生により肺高血圧を呈することが特徴で、報告例が100例にも満たない稀少疾患である¹⁾。確定診断には組織学的所見が必要となるが、肺高血圧が重度のた

め肺生検が実施できない例も多い。臨床所見のみでは特発性肺動脈性肺高血圧症 IPAH などとの鑑別は困難な場合もあり²⁾、剖検や肺移植後に初めて診断される場合も多い³⁾。PCH の生存期間中央値は症状出現から約 3 年と非常に短く、予後不良な疾患と知られているが²⁾、症状は呼吸困難、咳、胸痛、咯血など疾患特異性が乏しいものが多いため診断が遅れる場合もある⁴⁾。したがって、簡便で非侵襲的な PCH の臨床診断法が必要とされる。

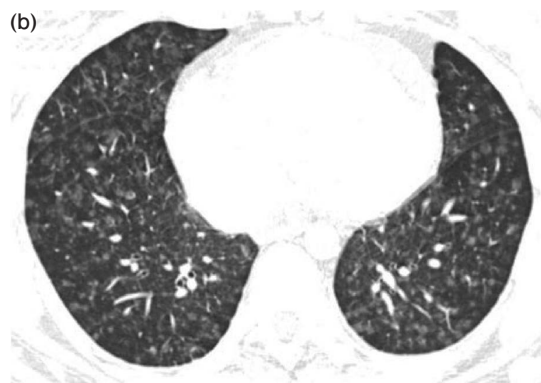
2018年の第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムにおいて、PCH は“pulmonary arterial hypertension (PAH) with overt features of venous/capillaries involvement”として、PVOD と共に 1 群 PAH の一部として位置づけられた⁵⁾。これ以前は、PVOD/PCH は PAH とは一線を画した 1' 群としてサブグループに分類されていたが、肺血管を主座とした肺血管疾患のスペクトラムに含まれるとの考え方に⁶⁾変遷してきたことが改訂の理由と考えられる。PVOD/PCH の診断における組織診以外の検査は、HRCT、呼吸機能検査、BAL 所見を組み合わせた非侵襲的なアプローチの有用性が報告されている^{4,6)}。PVOD/PCH の HRCT における特徴的な所見は、小葉中心性の GGOs、小葉間隔壁の肥厚、縦郭リンパ節腫大が挙げられる⁷⁾。呼吸機能検査では、1 秒量や 1 秒率が正常な場合が多いにもかかわらず、DL_{CO} の著明な低下が特徴的と考えられている⁸⁾。肺高血圧症症例において気管支鏡検査は、通常行われる診断検査ではないが、PVOD/PCH においては BAL によりヘモジデリン貪食マクロファージが確認できて有用な場合がある⁹⁻¹¹⁾。しかしながら、これまでの報告では PVOD または PVOD/PCH に関するものが多く、PCH に焦点を当てた論文はほとんどなく、さらに PCH における非侵襲的な臨床診断方法に関しても明らかではない。PCH における非侵襲的な臨床診断方法を探求することは、PCH 早期診断、早期治療の一助になりうると考えられる。そこで既報を pooled analysis することにより、PCH における画像的・生理学的な特徴を概説する。診療ガイドラインでは本来 systematic review が原則であるが、確実な臨床診断が困難であり、有効な治療法が確立されていない PCH においては、症例蓄積による解析が現時点で施行しうる最良の選択である。

PCH の臨床的、組織学的特徴については、Faber らが1989年に初めてレビューを報告している。著者らはその中で、PCH 患者の胸部レントゲン写真において、両側びまん性に広がる reticulonodular pattern が典型的であると述べている¹²⁾。最近では、PCH の症例集積^{13,14)}や HRCT の所見をまとめた文献^{1,15)}がいくつか報告されている。それらの文献は、PCH の HRCT 画像において最も特徴的な所見は、PAH 患者と比較して、小葉中心性の GGOs、小葉間隔壁の肥厚、リンパ節腫大であると報告している。さらに、小葉中心性の GGOs については、胸膜直下に正常域を残した状態でびまん性に分布する poorly defined nodular pattern が散見され^{13,14,16)}、これは PCH に特徴的なパターンと考えられる (図1a)。同様に、Frazier らは PCH の CT 画像所見は肺動脈の拡大に加えて、widespread ill-defined centrilobular nodules of GGOs が特徴的であると述べている¹⁵⁾。

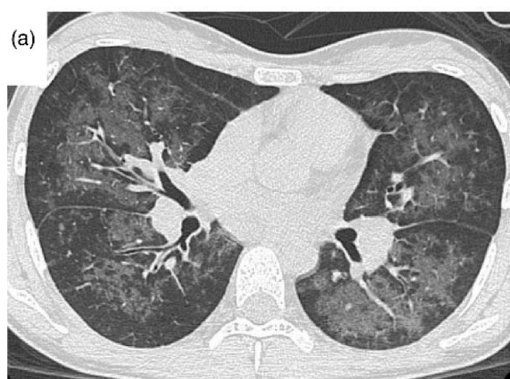
移植肺病理で確定診断した症例では、稀な陰影である bat-wing distribution of GGOs を認めている。HRCT では胸膜直下は正常域を残しながら、両肺野に広範な bat-wing pattern¹⁰⁾の GGOs を認めた (図1b)。小葉間隔壁の肥厚は下葉に軽度見られ、縦郭リンパ節腫大はほとんど見られなかった。BAL ではヘモジデリン貪食マクロファージが確認できた。これらの臨床所見から総合的に評価し、当初は 2 次性ヘモジデロシスを伴う PVOD と診断している。患者はシルデナフィル、ボセンタン、エポプロステノールの治療を受け、症状出現から 3 年後に脳死肺移植が行われた。病理所見では多

層性の毛細血管増生が散在性に認められ、肺胞腔には豊富なヘモジデリン貪食マクロファージが確認できた。肺動脈では線維性内膜肥厚、中膜肥厚が観察されたが、叢状病変は見られなかった。肺静脈の閉塞はほとんど観察されなかった。これらの病理所見から最終診断は PCH と診断した。このような症例もあることの認識が重要と考えられた。

a) PCH の典型的パターン；境界不鮮明な結節状パターンの小葉中心型 GGOs が肺野全体に広がる¹⁶⁾。



(b) PCH に認められた独特のパターン；GGOs が肺野に bat-wing pattern で広範に広がっており、胸膜下領域には GGOs が認められない¹⁰⁾。



(c) PVOD の典型的パターン；境界不鮮明な結節状パターンの小葉中心型 GGOs が、小葉間隔壁の肥厚、縦隔リンパ節腫脹（白い破線の部分）と共に認められる⁶⁾。

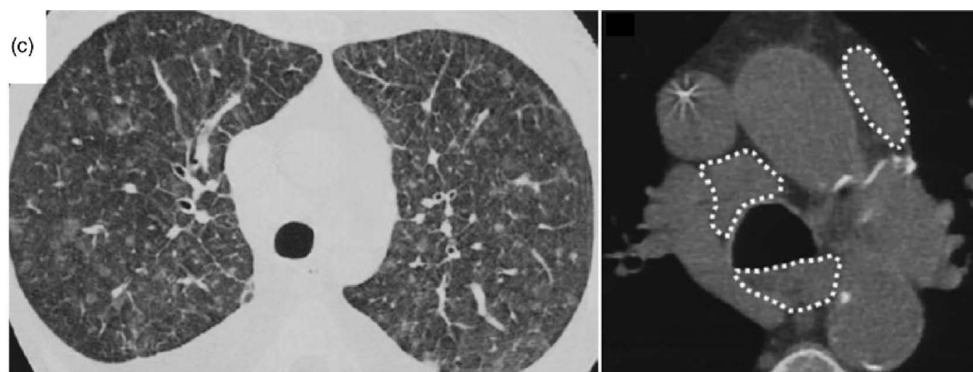


図 1. 胸部 CT における PCH と PVOD の典型的パターン

病理学的確定診断がついた PCH の pooled analysis

2000年から2018年の間に発表された英語の原著論文，症例報告をPubMed/Medline, the Cochrane central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviewsを用いてキーワード検索をした．キーワードは“pulmonary capillary hemangiomatosis” and/or “PCH”，他に“pulmonary veno-occlusive disease” and/or “PVOD”を用いた．

組織学的に PCH と診断された原著論文，症例報告，症例集積のうち，画像的・生理学的所見（胸部レントゲン，胸部 CT，呼吸機能検査，気管支鏡検査の所見）が記載されている文献を選択した．以下のものは除外した：1）幼児例，2）CT 所見の記載がない例，3）組織学的に PCH と証明されていない例，4）肺高血圧を伴わない例．検索の結果，39報のうち20報が該当し，そのうち26症例において病理学的診断が得られていた（Table 1）．臨床所見，循環動態，画像所見（CT），生理学的所見（呼吸機能検査，BAL），組織学的所見，治療，予後について抽出し評価した．

表 1. PCH 26症例の臨床的特徴

項目	N (%)
男性／女性	12/14
診断時の年齢（歳）	34.0 ± 17.8
mean PAP (mmHg)	48.4 ± 10.9
mean RVSP (mmHg)	82.1 ± 10.7
%DL _{CO} (%)	38.1 ± 14.9
肺胞出血	7 (27)
治療	
Prostanoids	10 (38)
PDE5 inhibitors	5 (19)
ERAs	5 (19)
Imatinib	2 (8)
Nitric oxide	1 (74)
Prednisolone	3 (12)
確定診断方法	
剖検肺	8 (31)
肺生検	4 (15)
開胸肺生検	4 (15)
胸腔鏡下肺生検	2 (8)
肺移植	4 (15)
予後	
死亡／生存 (n)	13/6
生存期間 (月)	22.8 ± 18.8

値は平均値 ± SD

DL_{CO}, 肺拡散能力；ERAs, エンドセリン受容体拮抗薬；PAP, 平均肺動脈圧；PDE5 inhibitors, フォスフォジエステラーゼ 5 阻害薬；RVSP, 右室収縮期圧

表 2. PCH 症例の胸部 CT 画像における特徴

胸部 CT 上の所見	症例数 (%)
GGO (Ground-glass opacities)	24/26 (92)
結節状パターン	21/24 (88)
bat-wing パターン	1/24 (4)
小葉間隔壁の肥厚	5/26 (19)
リンパ節腫脹	3/26 (12)
それ以外の所見	
胸水貯留	2 (8)
心嚢水貯留	3 (12)
気腫	2 (8)
線維化	1 (4)

PCH の臨床的特徴

臨床所見を表 1 にまとめた。男女比はほぼ同等 (1 : 1.2)、診断時の平均年齢は 34.0 ± 17.8 歳 (11-66 歳) であった。平均肺動脈圧、右室収縮期圧は高く、重症肺高血圧を示した。治療法については 17 症例で記載があり、 PGI_2 製剤が最も多く、PDE5 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、その他イマチニブ、NO、プレドニゾロンなどが用いられていた。17 症例のうち 10 症例で治療効果は認められなかった。静注用 PGI_2 製剤やイマチニブの使用が一時的に効果を示した症例が数例あった。一方で、エボprostノールの使用後に急性肺水腫をきたした例が 2 症例みとめられた。3 症例は肺血管拡張薬を使用せず、酸素療法、利尿薬、ヘパリンなどの対症療法のみで良好な経過を示した。2 症例は肺血管拡張薬を使用しながら肺移植を行い、その後の経過は良好であった。組織学的診断は、剖検によるものが最も多く (31%)、4 症例で肺移植による摘出肺での評価が行われた。転帰は多くの症例で死亡に至り、症状出現からの予後は約 2 年間であった。

PCH の胸部画像所見

PCH の画像的特徴に関しては、小葉中心性の GGOs、小葉間隔壁の肥厚、リンパ節腫大、の 3 つの特徴的な所見が HRCT で一定以上の頻度で観察された。これら 3 つの所見はこれまで PVOD の特徴としても知られている¹⁹⁾ (図 1c, 表 2)。GGOs は 24/26 症例 (92%) で認められ、poorly defined nodular pattern が最も一般的であった (21/24, 88%)^{13, 14, 16)}。PVOD 症例においては GGOs のパターンが様々で、小さい陰影が散在性に広がるものからびまん性に広く広がるものまである²⁰⁾。また、PVOD 症例においては小葉間隔壁の肥厚が 93%、リンパ節腫大が 80% で見られるという報告がある¹⁹⁾。そして、HRCT の 3 つの特徴的所見 (小葉中心性の GGOs、小葉間隔壁の肥厚、リンパ節腫大) のうち、2 項目以上を満たす場合は、感度 75%、特異度 84.6% で PVOD を PAH から鑑別可能であるとされている⁷⁾。

PCH 症例においては、小葉間隔壁の肥厚は 19%、縦郭リンパ節腫大は 12% で見られ、GGOs よりも頻度が低く、PVOD と比較し低頻度であった。CT の特徴的所見 (小葉中心性の GGOs、小葉間隔

壁の肥厚、縦郭リンパ節腫大)のうち2項目以上に該当した症例は7症例(27%)であった。肺高血圧症患者の中でPVOD/PCHが疑われる場合、poorly defined nodular patternのGGOsがあり、小葉間隔壁の肥厚やリンパ節腫大を伴わない場合はPVODよりもPCHを想起できる可能性がある。また、HRCTにおけるGGOsの大きさはPCHはPVODと比較しより大きいという報告がある²¹⁾。

CT画像で小葉中心性のGGOsを認める理由としては、局所的な腫瘍増殖様の毛細血管増生や^{14,17)}、病変部の局所的な血流増加、肺胞腔内にみられる二次的な肺胞出血¹²⁾が関与していると考えられる。PCHは組織学的に腫瘍のように多層化した毛細血管増生を示すが、PVODは静脈閉塞による2次性の毛細血管増生を起こすため毛細血管が拡張している。PCHとPVODはこのような毛細血管の形態の違いにより、GGOsのサイズが異なる可能性が示唆されている²¹⁾。

その他のCT所見として胸水(8%)、心嚢水(12%)、気腫化(8%)が見られた。換気血流シンチグラフィの結果は7症例で記載があり、ほとんどの症例でCTEPHの除外目的に行っていた。

PCHの生理学的所見(肺機能検査, BAL)

DL_{CO}の著明な低下は11症例で認められた(38.1±14.9%, range 20-64%)。呼吸機能検査の結果が記載されていた症例では、ほとんどが正常のFEV₁、FEV₁/FVCを示した。PVOD症例では、FEV₁やFEV₁/FVCが正常な場合が多いにもかかわらず、DL_{CO}が著明に低下(DL_{CO}<55%)することが知られている^{7,8)}。また、DL_{CO}/VAはPAH症例と比較しPVOD症例が優位に低値を示す。これは、PVODでは慢性的な静脈閉塞により間質内の浮腫や毛細血管増生が起こることで、著明なDL_{CO}の低下が生じるためと考えられる⁹⁾。PCHにおいては組織学的特徴である毛細血管増生、肺胞腔内を埋める肺胞出血が関与することでDL_{CO}が著明に低下すると考えられる。毛細血管増生に加えて肺動脈の狭窄、静脈閉塞、肺胞出血が存在することでPCH症例はガス交換能がより低下すると考えられる¹⁷⁾。しかしPCHにおける呼吸機能検査の特徴に特化した報告はほとんどない。AlmagroらはPCH症例ではDL_{CO}は著明に低下しており、PVODの所見に類似すると報告している²⁾。本研究においてはDL_{CO}について記載のある症例はほぼ全例でDL_{CO}は著明低値を示した。それゆえ、DL_{CO}の著明低値はPCHを診断する上で重要な臨床所見の一つになる可能性があると考えられる。

BALで観察されるヘモジデリン貪食マクロファージは肺胞出血と関係がある⁶⁾。PVODの病変の主座は後毛細血管静脈であるため、PVODにおいて肺胞出血は典型的な所見である。PVOD症例ではヘモジデリン貪食マクロファージが高率に観察され、Golde scoreが高値であることが報告されている^{9,22)}。最近の報告で喀痰中のヘモジデリン貪食マクロファージがPVODの臨床診断において有用である可能性が示唆された。この論文では喀痰中のヘモジデリン貪食マクロファージはPVODの臨床的診断において感度100%、特異度97%であった²³⁾。BALはPVODの臨床診断において重要な非侵襲的検査の一つである。

PCH症例のうちBALの記載があったものは2症例のみであった^{10,11)}。一方で、気管支鏡を用いた経気管支肺生検(transbronchial lung biopsy: TBLB)で診断したと記載がある例は1例も無かったが、4症例が手技の詳細が明記されていないlung biopsyで診断されていた(表2)。BALまたは組織学的所見によりヘモジデロシスを証明した症例は7/26症例だった。PCHの臨床診断においてBALの有用性に関するエビデンスはほとんどない。XieらはPCH患者64例のうち数例でBALが行

われへモジデリン貪食マクロファージが観察されたと報告している。PCHの病変の主座である毛細血管増生は肺胞出血を引き起こすと考えられ、BALによる肺胞出血の同定はPCHの臨床診断において有用な非侵襲的検査になりうる可能性はある。PCHを確定診断するための組織学的評価には大きな肺組織が必要であり（外科的肺生検では少なくとも5ブロック以上）、TBLBにより採取した組織は診断には適さない³⁾。

PCHの病理学的所見

PCH 26症例は全症例で組織学的にPCHと診断された。そのうち詳細が記載されていたのは22症例であった。22症例のうち全症例で毛細血管の増生が認められた。線維性内膜肥厚、中膜肥厚を伴う肺動脈の変化（叢状病変は伴わない）は9症例で観察された。肺静脈について記載があった6症例では全例で肺静脈の閉塞を認めなかった。肺胞出血は5症例でみられた。

PCHの組織学的所見はPVODと類似しているため、両者を完全に鑑別することは困難と考えられる。PCHの組織学的所見は、肺胞壁に沿った毛細血管の異常増生および多層化が特徴とされている^{1,18)}。他疾患からPCHを鑑別する上で最も特徴的な所見は、肺実質だけでなく、肺動静脈壁、小葉間隔壁、気管支などを含めた間質にも毛細血管・微小血管の増生が認められることである¹⁸⁾。一方、PVODに特徴的な所見は静脈の閉塞であり、毛細血管増生は静脈閉塞による2次性変化として観察される^{3,6)}。PVODにおいては肺実質以外に毛細血管の浸潤は認めず、また毛細血管の増生は1層となる¹⁸⁾。

総 括

組織学的に診断されたPCHの画像的、生理学的な特徴として以下のことが挙げられる。

- 1) PCHのCT画像においてはpoorly defined nodular patternを示す小葉中心性のGGOsが最も一般的である（21/26 cases, 81%）
- 2) 小葉間隔壁の肥厚（19%）、リンパ節腫大（11%）を示す割合は低い
- 3) BALによる肺胞出血の証明や、呼吸機能検査におけるDL_{CO}の著明な低下は、非侵襲的な臨床診断方法としてPCHの診断に有用な可能性が考えられた。

これらの所見が観察されたとしてもPCHの確定診断を行うためには他疾患を除外することが常に必要である。PCHの臨床診断は困難であるが、早期診断・早期治療によるPCH患者の予後改善のために、非侵襲的で正確な臨床診断方法について今後更なる検討を行うことが望まれる。

参考文献

- 1) O'Keefe MC, Post MD. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a rare cause of pulmonary hypertension. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139: 274-277.
- 2) Almagro P, Julia J, Sanjaume M, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis associated with primary pulmonary hypertension: report of 2 new cases and review of 35 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81(6): 417-424.
- 3) Lantuéjoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30(7): 850-857.

- 4) Chaisson NF, Dodson MW, Elliott CG. Pulmonary Capillary Hemangiomatosis and Pulmonary Veno-occlusive Disease. *Clin Chest Med*. 2016; 37(3): 523-534.
- 5) Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1).
- 6) Montani D, Price LC, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009; 33(1): 189-200.
- 7) Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87(4): 220-233.
- 8) Holcomb BW, Jr., Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*. 2000; 118(6): 1671-1679.
- 9) Rabiller A, Jais X, Hamid A, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2006; 27(1): 108-113.
- 10) Wada H, Nakajima T, Suzuki H, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis diagnosed by pathology of explanted lungs: a unique etiology serves as a key of clinical diagnosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018.
- 11) Rea G, Valente T, de Rosa N, Muto M, Berritto D, Bocchino M. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a diagnostic challenge. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(2): 98-99.
- 12) Faber CN, Yousem SA, Dauber JH, Griffith BP, Hardesty RL, Paradis IL. Pulmonary capillary hemangiomatosis. A report of three cases and a review of the literature. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140(3): 808-813.
- 13) Eltorky MA, Headley AS, Winer-Muram H, Garrett HE, Jr., Griffin JP. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic review. *Ann Thorac Surg*. 1994; 57(3): 772-776.
- 14) Lippert JL, White CS, Cameron EW, Sun CC, Liang X, Rubin LJ. Pulmonary capillary hemangiomatosis: radiographic appearance. *J Thorac Imaging*. 1998; 13(1): 49-51.
- 15) Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TL, Ozbudak IH, Galvin JR. From the Archives of the AFIP: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Radiographics*. 2007; 27(3): 867-882.
- 16) Faria IM, Carneiro LH, Tiradentes TA, Zanetti G, Marchiori E. Pulmonary capillary hemangiomatosis: an uncommon cause of pulmonary hypertension. *J Bras Pneumol*. 2013; 39(3): 390-392.
- 17) Lawler LP, Askin FB. Pulmonary capillary hemangiomatosis: multidetector row CT findings and clinico-pathologic correlation. *J Thorac Imaging*. 2005; 20(1): 61-63.
- 18) Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: diseases and their treatment*. 2nd ed. London: Arnold; 2004.
- 19) Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183(1): 65-70.
- 20) Swensen SJ, Tashjian JH, Myers JL, et al. Pulmonary venoocclusive disease: CT findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1996; 167(4): 937-940.
- 21) Miura A, Akagi S, Nakamura K, et al. Different sizes of centrilobular ground-glass opacities in chest high-resolution computed tomography of patients with pulmonary veno-occlusive disease and patients with pulmonary capillary hemangiomatosis. *Cardiovasc Pathol*. 2013; 22(4): 287-293.
- 22) Kano G, Nakamura K, Sakamoto I. Pulmonary veno-occlusive disease in an 11-year-old girl: diagnostic pitfalls. *Pediatr Int*. 2014; 56(1): 119-122.
- 23) Lederer H, Muggli B, Speich R, et al. Haemosiderin-laden sputum macrophages for diagnosis in pulmonary veno-occlusive disease. *PLoS One*. 2014; 9(12): e115219.

(3) 全身性強皮症 (SSc) における PVOD/PCH 様病変の併存

全身性強皮症 (SSc) に PAH 病変と同時に静脈病変 (PVOD 様病変) を伴う場合があることは以前より知られている。軽症も含めた SSc 全体における PVOD 様病変の合併率は不明である。

肺移植対象例および死亡例を含む重症 SSc における PVOD 様病変の合併に関しては、Overbeek

らの論文が有名である（Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J.* 2009; 34(2): 371-9). 少数例（8例）の詳細な検討であり、4名でPVOD様病変の病理像を認めたと報告している。

前毛細血管性PHと診断されたSSc-PAH 16症例の検討（Günther S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2012 Sep; 64(9): 2995-3005）では、60%を超える症例に小葉中心すりガラス陰影、小葉間隔壁の肥厚、リンパ節腫脹などのPVODに矛盾しない胸部CT画像所見を認めたとしている。50%の症例において、肺血管拡張薬投与でPVODと同様な肺水腫所見を認め、生命予後が悪かったと報告している。

Systematic reviewでは、SSc-PAHにおけるPVOD様病変の併存に関しては明らかでなく、本診療ガイドラインの検索対象からは除外した。しかし、SSc-PAHにおけるPVOD様所見の併存は他病態における併存よりも高率である可能性が高く、今後の継続課題と考えられた。

（4）PVOD/PCH以外にも認められる肺静脈リモデリング

千葉大学グループは、国立循環器病研究センター 植田初江先生のご協力を頂き、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）症例の肺組織像についての病理学的検討を行った。血栓内膜摘除術（PEA）術中に採取された肺生検検体の検討で、筋性化肺静脈が17例中12例（70.5%）、PVODに類似した肺静脈閉塞所見を5例（29.4%）で認められることが明らかとなった。一方、血行動態への影響は明らかで無く¹⁾、慢性血栓および肺動脈リモデリングによる血管狭窄／閉塞および気管支動脈循環を介した二次的変化であろうと考えられている²⁾。

文献的考察では、肺高血圧症における肺静脈リモデリングは1群、ないし2群においても認められることが明らかになっている。Overbeekらは特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）の剖検肺／移植肺の病理学的検討で、IPAH患者11名中3名（27.2%）に内膜肥厚を伴う肺静脈リモデリングが存在することを明らかにした³⁾。さらにこの報告では全身性硬化症（SSc）による肺高血圧症患者での検討を行っており、SSc患者8名中7例（87.5%）で内膜肥厚をともなう肺静脈リモデリング所見が認められ、4例（50.0%）ではPVOD様の閉塞性所見を認めると報告している³⁾。また左心疾患に伴う肺高血圧症の剖検肺の検討においては、PVOD様の閉塞性病変こそないものの、53%の症例で内膜肥厚を伴った肺静脈リモデリングが認められるとされている⁴⁾。

さらに、健常高齢者においても肺静脈リモデリングが存在することも報告されている。健常人129名を含む連続139名の剖検肺の検討では、健常人においても肺静脈リモデリングが認められ、60歳以上の剖検例では80%以上の症例で肺静脈リモデリングが存在するなど、リモデリング形成と加齢との関係が示唆される⁵⁾。

以上より、病理組織学的な肺静脈リモデリング所見はPVOD/PCHに特異的とは言えず、診断時には臨床症候、画像所見などから総合的に判断する必要がある。

参考論文：Sanada TJ, Tanabe N, Ishibashi-Ueda H, et al. Involvement of pulmonary arteriopathy in the development and severity of reperfusion pulmonary edema after pulmonary endarterectomy. *Pulm Circ.* 2019 Apr-Jun; 9(2): 2045894019846439.

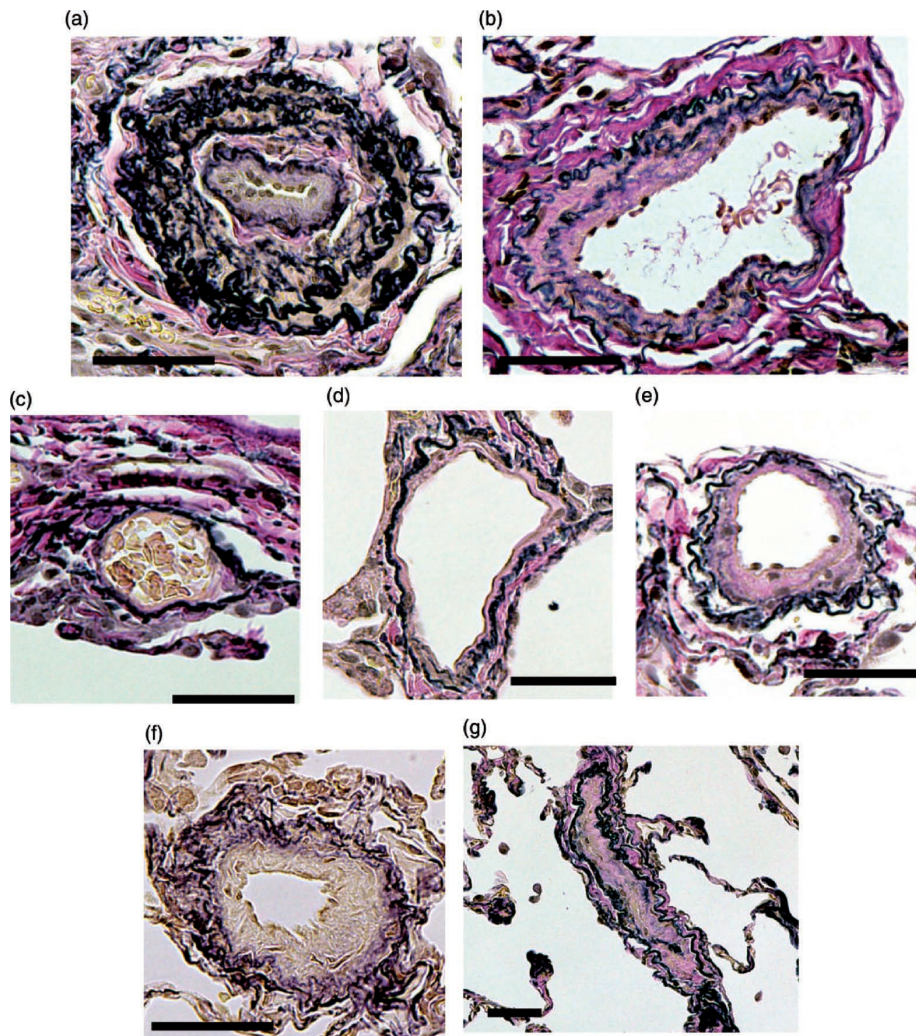


写真 CTEPH の肺動脈, 肺静脈病変 Elastica-van Gieson 染色, スケールバーは 50 μm

(b) は内膜肥厚を伴う肺動脈病変, (c)～(g) は肺静脈病変, (c) は正常の肺静脈, (d) (e) は軽度の内膜肥厚を伴う肺静脈, (f) 筋性化をともなう中等度のリモデリングを伴う肺静脈, (g) PVOD 様肺静脈

文 献

- 1) Jujo T, Sakao S, Ishibashi-Ueda H, et al. Evaluation of the microcirculation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: the impact of pulmonary arterial remodeling on postoperative and follow-up pulmonary arterial pressure and vascular resistance. *PLoS One* 2015; 10: e0133167.
- 2) Dorfmueller P, Gunther S, Ghigna MR, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014; 44: 1275-1288.
- 3) Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J*. 2009; 34: 371-379.
- 4) Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation*. 2018; 137: 1796-1810.
- 5) Sageshima M, Masuda H, Kawamura K and Shozawa T. Intimal thickening of peripheral pulmonary vein: Analysis of 139 consecutive autopsy cases. *Cardiovasc Pathol* 1992; 1: 169-175.

(5) PVOD/PCH の分子遺伝学的エビデンス

2014年に Eyries らにより、*EIF2AK4* (*eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4*) が PVOD の原因遺伝子であることが報告された¹⁾。この研究では、PVOD と診断された13家系の家系解析・遺伝子解析が施行され、発症者にはいずれも *EIF2AK4* の両アレル変異（ホモ変異もしくは複合ヘテロ変異）が検出された。さらに、いずれの家系でも同胞中2人以上が発症し、その両親は PVOD を発症していなかった。以上から、*EIF2AK4* の遺伝形式は常染色体劣性遺伝と考えられ、後の報告でも同様の解析結果が示されている²⁾。また、20症例の PVOD 孤発例の解析で、20例中5例に *EIF2AK4* の両アレル変異を認めたことから、家族歴を有さない PVOD においても一定数 *EIF2AK4* 変異を認めることが示されている¹⁾。

PCH は病理学的所見の相違により PVOD と区別されるが、臨床像は PVOD と酷似し2つの疾患は同じ疾患スペクトラムに位置づけられるとの概念がある³⁾。2014年、Best らにより *EIF2AK4* 変異が PCH 症例でも認められることが報告され⁴⁾、遺伝学的にも PVOD と PCH の区別は困難と考えられる。

以上のように、*EIF2AK4* は PVOD/PCH の原因遺伝子と考えられていたが、近年 PAH と診断された患者においても *EIF2AK4* の両アレル変異を有する症例が報告されている⁵⁻⁷⁾。欧州の大規模コンソーシアムを用いた研究では、一般集団では認めなかった *EIF2AK4* の両アレル変異を、864人の PAH 患者中9人（1.04%）に認めた⁵⁾。さらにこれらの患者では、PVOD/PCH の特徴の一つとされる肺拡散能の低下を認め、生命予後は *EIF2AK4* の両アレル変異を有さない PAH 患者よりも有意に悪かった⁵⁾。以上から、PAH と診断された症例においても、*EIF2AK4* 変異に基づく肺静脈病変が病態に関与している症例が一部含まれていると考えられる。

肺組織での *EIF2AK4* の発現量を調べた報告も存在する⁸⁾。Esther らは、*EIF2AK4* の両アレル変異を有する PVOD 患者では、健常者と比較して肺での *EIF2AK4* の発現量が有意に低下していることを示した⁸⁾。更に重要なことに、*EIF2AK4* 変異を有さない PVOD 患者や PAH 患者においても、肺での *EIF2AK4* 発現量が健常者と比較して有意に低下していた⁸⁾。したがって、*EIF2AK4* 変異を有する患者だけでなく、遺伝子変異のない PVOD 患者や PAH 患者においても、何らかの原因により組織における *EIF2AK4* 発現量が低下し、PVOD もしくは PAH の発症に関与している可能性が示唆される。

参考文献

- 1) Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. *EIF2AK4* mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46(1): 65–9.
- 2) Tenorio J, Navas P, Barrios E, et al. A founder *EIF2AK4* mutation causes an aggressive form of pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies. *Clin Genet* 2015; 88(6): 579–83.
- 3) Chaisson NF, Dodson MW, Elliott CG. Pulmonary capillary hemangiomatosis and pulmonary veno-occlusive disease. *Clin Chest Med* 2016; 37(3): 523–34.
- 4) Best DH, Sumner KL, Austin ED, et al. *EIF2AK4* mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2014; 145(2): 231–6.
- 5) Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, et al. Phenotypic characterization of *EIF2AK4* mutation carriers in a large cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017; 136(21): 2022–33.

- 6) Gräf S, Haimel M, Bleda M, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1416.
- 7) Best DH, Sumner KL, Smith BP, et al. *EIF2AK4* mutations in patients diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2017; 151(4): 821–8.
- 8) Nossent EJ, Antigny F, Montani D, et al. Pulmonary vascular remodeling patterns and expression of general control nonderepressible 2 (GCN2) in pulmonary veno-occlusive disease. *J Hear Lung Transplant* 2018; 37(5): 647–55.

【1】本診療ガイドラインの基本理念・概要

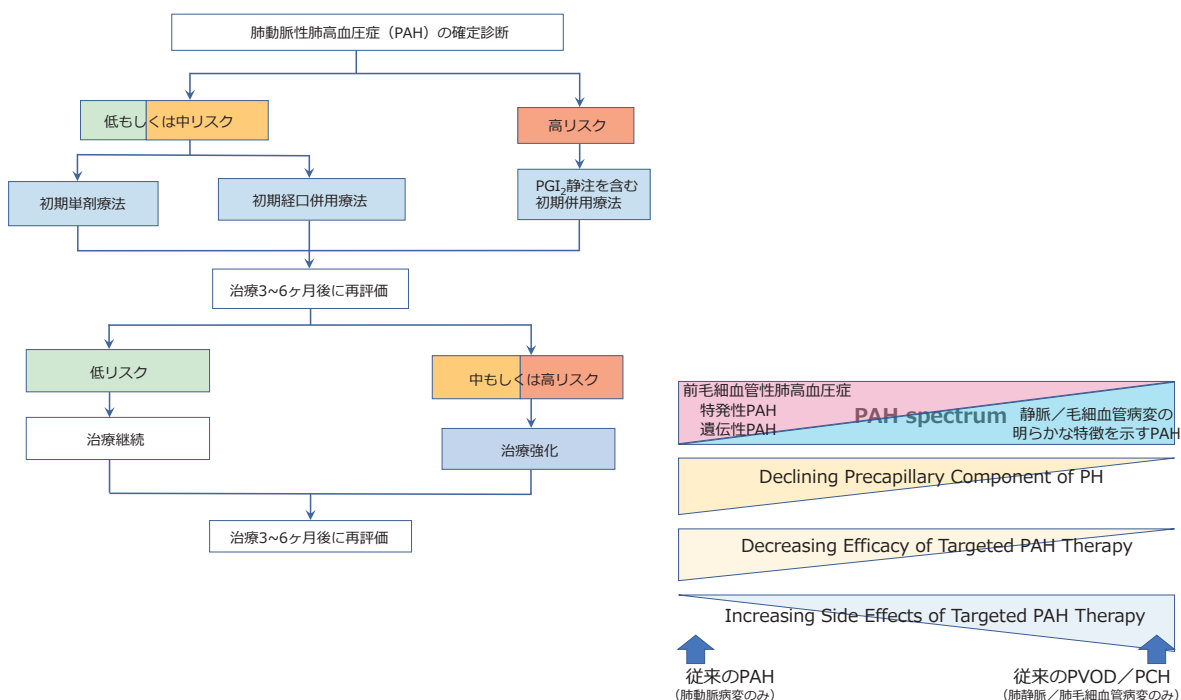
1. 診療ガイドライン作成の目的

2015年度（平成27年）に PVOD/PCH は指定難病に認定された。その年度の登録患者数は18名であった。2020年度（令和2年）まで毎年登録患者数が公表されているが、減少している年度、増加している年度があり、2020年度（令和2年）は25名となっている。5年間での登録患者数の増加は7名、予後不良の病態であり差引の増加患者数である。有効な治療法が発見されておらずまさしく希少難病である。

Common disease で有効な治療選択肢が数多くあり、科学的にどの治療選択肢がより良いかを systematic review で検証するのが通常の診療ガイドラインであるが、本当の希少難病 PVOD/PCH ではこれは適わない。PVOD/PCH に関する既報を PH 診療に従事している診療ガイドライン作成委員会のメンバーで確認して、委員会での現時点での回答を提案しているのが、この診療ガイドラインである。

第一章で PVOD/PCH は独立した疾患ではなく、PAH スペクトラムの中の端に位置するという世界の潮流を紹介した。PVOD/PCH が PAH スペクトラムの一部として位置付けられるのであれば、治療は PAH と同様なのかという疑問が生じる。

左図の PAH の確定診断からリスク分類による治療の流れには該当しない。右図だと PVOD/PCH



は右端に位置することになる。「PVOD/PCH ないしは静脈病変／毛細血管病変の強い病態に対して PAH スペクトラムの中で治療を考慮し、I 群 PAH と同じ治療戦略で良いか？」という疑問に対しては No が答えになる。

次の臨床疑問は「それではまずは単剤治療を試みる手はどうか？」になる。この臨床疑問が、本診療ガイドラインで採り上げた CQ である。残念ながら、科学的に有効性が確認された肺血管拡張薬はないので、CQ は「それではまずは単剤治療を試みる手はどうか？」のみとした。

仮に上記 CQ に対する回答が、単剤治療を試みるべきである、であった場合には、次の臨床疑問として「単剤治療を施行するとした場合、経静脈的 PGI₂ 製剤を用いるべきか、あるいは経口の肺血管拡張薬（どのクラスの薬剤を用いるべきか）を用いるべきか」が挙がってくる。

「単剤治療を試みる手はどうか？」に対しては限定的 YES であり、推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確信性「非常に低」になった。PVOD/PCH の正確な臨床診断は困難であり、また PAH スペクトラムの中で PVOD/PCH 様病変という概念は重要である。そこで、診療ガイドライン委員会としては推奨に付帯事項 -1～4 を付けて、本診療ガイドラインの CQ に対して、なぜ推奨がこの様な形となったかの補足説明とした。

付帯事項 -1 単剤での肺血管拡張薬使用による肺水腫所見発現の有無を確認

付帯事項 -2 PVOD/PCH は単剤療法を考慮すべき

付帯事項 -3 肺動脈性肺高血圧症でも単剤治療を選択しうることがある

付帯事項 -4 PVOD/PCH に対するイマチニブ投与の有効性と安全性

診療ガイドライン第二章の目的は、指定難病である PVOD/PCH 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、治療指針を提供すると共に患者アウトカムの改善を目指すことである。本疾患は希少疾患であり、治療に関するエビデンスが少ないため、呼吸器内科・循環器内科の PVOD/PCH 領域専門家の意見を十分に組み入れた。さらに指定難病申請医が、適切な診断および治療を実践するため広く活用できるよう配慮した。また、患者や家族など一般市民と医療従事者が、お互いの理解および信頼関係を深めてもらうことも目指した。

肺高血圧症ワールドシンポジウム (World Symposium on Pulmonary Hypertension: WSPH) は 5 年毎に開催されており、2018 年ニースで第 6 回 WSPH が開催された。その会議では PH そのものの概念・定義の変更が提案され、また PVOD/PCH の位置付けの変更が議論された。そこで第 6 回 WSPH での議論を踏まえて「PVOD/PCH 診療ガイドライン 2022」(第二版)を作成することにした。

第 6 回 WSPH Task Force では、平均肺動脈圧 (mPAP) 20 mmHg を超えるあらゆる型の前毛血管性 PH の定義に、肺血管抵抗が 3 Wood 単位以上であることを加えることが提案されている。PH の臨床分類について Task Force による変更点は、第 1 群の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に、「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH サブグループ」(PAH における動脈、毛細血管及び静脈病変の連続性を示唆する論文による)を加えたことである。Eur Resp J に公表されている議事録からは、この変更に対する十分な科学的根拠は示されていないと判断される。

第二版「PVOD/PCH 診療ガイドライン 2022」は、PH 研究の進展に伴う PH の概念変遷を理解し、PAH ないしは PH の中での PVOD/PCH の位置付けを意識して頂き、臨床の現場で PVOD/PCH を疑う症例に遭遇した時に診断／治療に関して検討して頂くことを目的とした。臨床現場での診療が

イドラインの活用が本来の目的であるが、必ずしも明確な回答を示すことはできなかった。

2. 診療ガイドラインが取り扱う健康上の課題

PVOD/PCHは肺高血圧症を呈する極めてまれな疾患であり、臨床所見のみではPAHとの鑑別が困難な場合もある。PVOD/PCH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（PGI₂製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬、PGI₂受容体作動薬）の部分的有効性を示す報告が散見される。その一方で、肺血管拡張薬使用による肺水腫の誘発など重篤な合併症の報告もある。そのため、同治療を施行しない場合と比較して、または治療の前後を比較して、生存期間、6分間歩行距離、肺血管抵抗、合併症（肺水腫など）など、その効果について明らかにする必要がある。

2022年の時点で、PVOD/PCHのどちらと診断されても治療法は同じである可能性はある。しかし臨床の現場ではPVODとPCHの病態は同一でなく、診断への入り口が異なる可能性がある。特にPCHは呼吸器内科医が取り扱うびまん性肺疾患の中に含まれてくる可能性がある。PVODとPCHの病態の差異を検討した内容を第一章に記載した。

さらに、第一版の時とは異なる観点として、PAHの中でのPVOD/PCHの位置付けを考慮しながら単剤治療に関して検討した。

3. 診療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利用者および利用施設は、PVOD/PCH診療に携わる医師およびその施設である。しかし、上記目的の項目で述べたように、「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示すPAHサブグループ」は、PH診療全体の中で認識する必要がある。そのため本ガイドラインの利用者および利用施設は、PH診療に携わる医師およびその施設である。

4. 診療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、プライマリケア医、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。

システマティックレビュー（SR）作成委員

異 浩一郎	千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門（呼吸器内科）
小川 愛子	岡山医療センター臨床検査科（循環器内科）
重田 文子	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科（呼吸器内科）
山本 慶子	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学（呼吸器内科）
内藤 亮	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科（呼吸器内科）
田邊 信宏	千葉県済生会習志野病院 肺高血圧症センター（呼吸器内科）

パネル会議パネリスト（専門分野など）

田邊 信宏*	（*診療ガイドライン作成委員長） 千葉県済生会習志野病院 肺高血圧症センター（呼吸器内科）
阿部 弘太郎	九州大学病院 循環器内科（循環器内科）
小川 愛子	岡山医療センター 臨床検査科（循環器内科）
片岡 雅晴	産業医科大学 循環器内科（循環器内科）
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）
重田 文子	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科（呼吸器内科）
鈴木 淳夫	鈴木内科クリニック（プライマリケア医）
巽 浩一郎	千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門（呼吸器内科）
谷口 悠	神戸大学医学部附属病院 循環器内科
田村 雄一	国際医療福祉大学 医学部 循環器内科・ 三田病院 肺高血圧症センター（循環器内科）
辻野 一三	北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーションリサーチ分野 （循環器内科）
内藤 亮	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科（呼吸器内科）
山本 慶子	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学（呼吸器内科）
村上 紀子	NPO 法人 PAH の会（患者代表）

診療ガイドライン作成方法専門家

吉田 雅博	国際医療福祉大学医学部 日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部（Minds）
-------	--

外部評価委員

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
西村 正治	豊水総合メディカルクリニック、北海道呼吸器疾患研究所
吉田 りょう	患者会（NPO 法人 PAH の会）

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代表に入っていた。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、推奨作成を行った。

NPO 法人 PAH の会の村上紀子様は、2018年ニースで開催された第6回 WSPH に参加された。McGoon MD, Ferrari P, Armstrong I, Denis M, Howard LS, Lowe G, Mehta S, Murakami N, Wong BA. 「The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension」 Eur Resp J 2019; 53(1): 1801919. の共著者の一人である。肺高血圧症診療における患者の立場からの重要性に関する論文である。

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、PVOD/PCHを含めた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。さらに、びまん性肺疾患を取り扱っている呼吸器の専門医およびその施設にも利用をお勧めしたい。

7. エビデンス検索のための系統的な方法

エビデンス検索のための系統的な方法については、後述する『ガイドライン作成方法の概略 2. 文献検索』として記載した。P. 48参照。

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を採用した。PAH および PVOD/PCH の病態評価、治療方法の決定のためには遺伝子研究を含む基礎研究も必要であると判断し、第一版とは異なる選択基準とした。臨床情報のない基礎的研究は除いた。

9. エビデンス総体の強固さと限界

後述する『エビデンスの質の評価、アウトカム全般に対するエビデンスの質の決定』および『推奨のための決断テーブル』として記載した。P. 49～51, 71～73参照。

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. 51～53参照。

11. 推奨作成に関連する価値観と希望

後述する『推奨のための決断テーブル 推奨に関連する価値観と希望』として記載した。P. 71～73参照。

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, 解説』では、論文番号を記載しエビデンスと推奨の対応関係を明確に示した。P. 54～67参照。

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、西村正治先生に臨床専門家として、吉田りょう様に患者および家族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。中山健夫先生による診療ガイドライン作成方法専門家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。最終ペー

ジにその評価結果を示す。

14. 診療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。

15. 具体的な推奨の提示

PVOD/PCHの薬物療法に関する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、具体的に推奨内容および付帯事項を明示した。P. 54～61推奨文および付帯事項参照。

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) は一つであり、それに対する推奨を一文にまとめ、何が重要であるかを含めて現時点での問題点を分かりやすく明示することを当初の目標とした。しかし、パネル会議の議論により、一文にまとめることは困難と判断した。

18. 診療ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因

PVOD/PCHを適切に診断することに関する阻害要因は、「概念が未確定である」ことである。臨床／研究の進展に伴い概念の変遷を認めている。しかし、一定の診断基準（認定基準）を設定して、それを基盤として議論する必要がある。適切な診断を今後さらに広めることは、難治性疾患であるPVOD/PCHの理解促進に繋がる。

PVOD/PCH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（PGI₂製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬、PGI₂受容体作動薬）は保険診療の適用内であり、診療ガイドライン適用にあたり促進要因であるが、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、医療関係者における肺高血圧症に対する認識向上も重要な課題である。

19. 診療ガイドラインの普及および利用促進の工夫

診療ガイドラインは日本肺高血圧・肺循環学会HPにて公開予定である。冊子体での日本肺高血圧・肺循環学会会員および関係者への配布により、診療ガイドラインの利用促進を目指す。

肺高血圧症は認知度が低いため、2022年度、医学生、研修医、専攻医、一般内科医、一般呼吸器内科医用に「肺高血圧症診療ガイドラインアプリ」を作成した。iPhone、アンドロイドなどの携帯から利用可能である。下記 URL を携帯に転送しダウンロードすれば利用可能である。無料であり、医学教育、研修医教育にも役立てられることを期待する。

AppStore： <https://letterpress.co.jp/url/mHJ2ET>

GooglePlay： <https://play.google.com/store/apps/details?id=biz.smart119.jpcphs>

よりダウンロード可能。

日本肺高血圧・肺循環学会の HP に詳細掲載あり。

http://jpcphs.org/publiccomment/cteph_guideline2022_3.php

20. 診療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、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益があるかを検討した。P. 68参照。

21. 推奨の適用にあたってのモニタリング・監査のための基準

後述する『推奨 5. 治療のモニタリングと評価』として記載している。P. 68参照。

22. 診療ガイドライン編集の独立性

ガイドライン統括委員、第一章作成委員、systematic review 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。

本診療ガイドラインは、日本肺高血圧・肺循環学会の学会員からのパブリックコメントを経て作成された。診療ガイドライン作成に要した資金は、日本肺高血圧・肺循環学会および令和4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 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：平井豊博、補助事業者：巽浩一郎）より助成を受けた。企業等からの資金援助は受けずに作成した。

23. 利益相反とその対応

第一章に記載した。

24. 文 献

- 1) AGREE II. <http://www.agreetrust.org/>
- 2) 日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部：AGREE II 日本語訳. <http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/AGREE2jpn.pdf>

【2】ガイドライン作成方法の概略

第二章は、重要臨床課題から設定された1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。2017年、第一版診療ガイドラインではPVOD/PCH診療に関わる最も重要と考えられたCQ「PVOD/PCH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？」を設定した。第二版では、PVOD/PCHのPAHにおける位置づけが提案されており、臨床課題となっていると想定されるため、再度同様のCQを取り扱うこととした。

PVOD/PCHは希少疾患でありその定義も確定しておらず、臨床現場に対して確定的な情報提供は困難である。しかし、第一章における基本的な情報提供と合わせ、第二章を参照することで少しでも実臨床の助けになることを期待する。

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

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。PVOD/PCHは希少疾患であり、臨床の現場で稀にしか遭遇しえない。しかし概念の変遷により日常臨床で遭遇している可能性があるため、PVOD/PCHの病態を理解することがまず重要である。まずはPVOD/PCHの診断を疑わないと適切な治療に進むことはできない。さらにPVOD/PCHは希少疾患であり、ランダム化試験などの治療エビデンスは第二版作成の時点でも存在しないが、患者QOL改善のために何らかの薬物療法を試みる状況は想定される。そこで再度、薬物療法についてのCQを採りあげた。

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)。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アウトカムを診療ガイドライン作成委員会で決定し、パネル会議パネリストの承認を得た。その重要度は9 (最も重要)～1 (最も重要でない) に相対的にランクづけられ、最終的に重大 (9～7), 重要 (6～4), 重要でない (3～1) に分類された。この内、重大なアウトカムと重要なアウトカムについてSRを行った。

CQ1 PVOD/PCH 患者に対して「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH サブグループ」という位置づけが提案されている2022年の時点において、単剤での選択的肺血管拡張薬を試みることが推奨されますか？

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）					
PVOD/PCH は PH を呈する極めてまれな疾患であり、臨床所見のみでは PAH との鑑別が困難な場合も想定される。PVOD/PCH 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（PGI ₂ 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬、PGI ₂ 受容体作動薬）の部分的有効性を示す報告が散見される。その一方で、肺血管拡張薬の使用により肺水腫の誘発など重篤な合併症の報告もある。PVOD/PCH は2018年ニースで開催された第 6 回 WSPH にて、「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH サブグループ」の位置づけとなった。2017年第一版作成後 PVOD/PCH に関する論文数は増加している。概念の変遷を認識し、第一版後のエビデンスを含めて、肺血管拡張療法が使用され始めた後のエビデンスを再評価する。単剤での肺血管拡張療法有効性の検討として、治療を施行しない場合と比較して、または治療の前後を比較して、生存期間、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、合併症（肺水腫など）など、その効果について再考する必要がある。肺血管拡張薬の投与により惹起される肺水腫は、肺高血圧症診療の経験豊富なチームでは、出現したとしても対処可能と考えられる。					
CQ の構成要素					
P（Patients, Problem, Population）					
性別	指定なし				
年齢	なし（第一版では18歳以上としたが、小児 PVOD/PCH の症例報告もあり、年齢制限なしとした）				
疾患・病態	PVOD/PCH（PVOD/PCH 様病変も含めた）				
地理的要件	医療体制の確立した地域（PVOD/PCH 論文の90%以上は米国、欧州、日本）				
その他	1995年 Davis の報告（PGI ₂ 静注）が世界で初めての選択的肺血管拡張薬使用論文のため、1995年以降の論文検索とした				
I（Interventions）/C（Comparisons, Controls）のリスト					
選択的肺血管拡張薬 ・PGI ₂ 製剤（プロスタサイクリン受容体作動薬を含む） ・エンドセリン受容体拮抗薬 ・PDE5 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	可
O2	肺血管抵抗の改善	益	8	点	可
O3	肺水腫	害	7	点	可
O4	6 分間歩行距離の改善	害	6	点	可
作成した CQ					
CQ PVOD/PCH 患者に対して「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH サブグループ」という位置づけが提案されている2022年の時点において、単剤での選択的肺血管拡張薬を試みる事が推奨されますか？					

2. 文献検索

SR作成委員である循環器内科及び呼吸器内科専門医がPICOから検索語を抽出して、検索式を作成した。第一版では1966年1月～2016年10月の間に発表された英語論文を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。第二版では、1995年Davisの報告 (PGI₂ 静注) が世界で初めての選択的肺血管拡張薬使用論文のため、1995年以降の論文検索とした。第一版上梓以降、PVOD/PCH論文数の増加は明らかであり、最近の論文を中心として、1995年～2022年3月の間に発表された英語論文を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抄録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。特に2019年1月 Eur Respir J 2019; 53(1) に第6回肺高血圧症ワールドシンポジウム (Nice 2018) 議事録が掲載されたため、それを新たに参考にしながら、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。文献検索において、小児PVOD/PCH症例を含む論文がヒットしてきた。診療ガイドライン作成委員は成人PHを対象として診療・研究を遂行している委員がほとんどである。しかし日本では、成人PHの専門医はPAH移行期医療も一部担当している場合が多いため、少数の小児PVOD/PCH症例を含む論文は除外しなかった。

3. エビデンスデータの統合

GRADE方式では、ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) が採用された場合、論文データのメタアナリシスはCochrane Review Manager (RevMan5) software ver.5.3 (<http://tech.cochrane.org/revman>) を用いて統合される。しかし、PVOD/PCHは希少疾患であるため第一版出版後もRCTは存在せず、定量的統合すなわちメタアナリシスによるデータ統合は不可能である。そのため、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集合の個々の論文について評価シートを作成した。それにより論文データを統合し、定性的システマティックレビューを行った。第一版のsystematic reviewでは一例報告を含めて検討したが、肺血管拡張療法有効例、使用後の肺水腫発症例に大別された。第二版では、複数例の総括論文を主とした方が、エビデンスの質が少しでも高まる (バイアスリスクが少しでも下がる) と考えて、エビデンスデータの統合を行った。

4. エビデンスの質の評価

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

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

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

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

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

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

このバイアスリスク概念は、生活習慣病など極めて多数患者を対象とした研究が複数存在する場合の概念である。PVOD/PCH のような希少難治性疾患では、論文執筆した専門家の経験に基づく

バイアスは必然であり、バイアスリスクは極めて高いと言えることに注意が必要である。

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)、不精確性 (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。

不精確性とは、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。

エビデンス総体の強さは下表の通りである。グレードダウンする 5 要因により最終的なエビデンスの質が決定した後、systematic review 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、益と害・負担のバランス、患者の価値観と希望、資源 (コストやリソース) の影響を検討して決定した。具体的には質の評価 (Quality assessment) と結果の要約 (Summary of findings: SoF) をまとめたエビデンスプロファイルを元に推奨のための決断テーブルを作成した上で、推奨文案を作成した。

推奨のための決断テーブルでは、エビデンス（総体）の確実性、益と害・負担の大きさとバランスに関する確実性、患者の価値観や希望のばらつき、コストやリソースといった資源についての検討事項を記載し、それを包括的に検討し推奨を決定した。益と害のバランスは、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。さら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（総体）の確実性」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（総体）の確実性」はA: high（高）、B: moderate（中）、C: low（低）、D: very low（非常に低）のいずれかである。推奨の強さ、および、推奨文の記載方法の例を以下に挙げておく。

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

7. パネル会議

パネル会議パネリストには、呼吸器内科、循環器内科、プライマリケア医、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。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。パネリストには会議前にその時点でのPVOD/PCH診療ガイドライン2022冊子を送付し、パネル会議前に推奨決定のための要素に対して考慮して頂いた。

パネル会議は2022年7月21日19時よりwebにて開催した。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、益と害のバランスの評価・希望のバラツキの評価・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。

パネル会議に参加した肺高血圧症診療の経験豊富な医師の意見を統合すると、PVOD/PCHと診断しえた症例には複数のphenotypeがありそうである。若年発症と高齢発症では同じPVOD/PCHでも病態は異なる印象があった。PVOD/PCHの診断は、肺高血圧症を専門としていない医師では困難である可能性が高く、一般的なPH治療で対応困難な場合には、専門施設に紹介される可能性が高い。本診療ガイドラインで取り上げた単剤治療を含めて治療方法に関しては、専門施設での判断となる可能性が高いのではと議論された。選択的肺血管拡張薬として、PGI₂製剤、エンドセリン

受容体拮抗薬、PDE5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬、PGI₂ 受容体作動薬が挙げられている。しかし、非経口投与の PGI₂ 製剤による治療は、肺動脈拡張作用が明らかに強いいため、別に扱うべきと議論された。

患者会からのコメントとして、「CQ1 PVOD/PCH 患者において、単剤での選択的肺血管拡張薬を試みることが推奨されますか？」に関して、第一版の時は害が益を上回るという印象があったようで、むしろ使用しない方が良いのではないかという意見があった。しかし、「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH サブグループ」という記載から考えると、肺血管拡張薬の反応する肺動脈病変も同じ患者さんの中に有している可能性がある。薬剤を使用する前から有効／無効の判断が困難な場合は、患者さんに十分な説明 (informed consent) をすることにより、肺血管拡張薬を試みことを期待する患者群もいるのではないかと、というコメントを頂いた。PVOD/PCH を完治させる薬物治療は現時点ではないが、治療介入による益と害のバランスを患者さんにご説明頂き、治療介入を希望される患者さんには、肺高血圧症専門医が慎重に治療を行って頂くのが望ましいのではないかと、というご意見を頂いた。PVOD/PCH が一つの疾患でなく PAH の中の肺動脈以外の肺静脈／毛細血管に閉塞／狭窄などの病変がある病態とも理解可能である。この程度がそれほど強くない場合には、むしろ積極的な治療による治療効果が期待できるのではないかとこのコメントを頂いた。

8. 診療ガイドラインの執筆

診療ガイドラインは、パネル会議で決定した推奨を元に各種資料をまとめて作成した。草稿は外部評価、パブリックコメントを受け、その後最終化した。

9. 文 献

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

CQ1 PVOD/PCH 患者に対して「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH サブグループ」という位置づけが提案されている2022年の時点において、単剤での選択的肺血管拡張薬を試みることが推奨されますか？

推奨

PVOD/PCH と診断された患者に対する選択的肺血管拡張薬（エンドセリン受容体拮抗薬，PDE5 阻害薬，可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬，PGI₂ 受容体作動薬）の使用は，肺高血圧症の治療経験豊富な施設でのみ使用することを提案する。

特に，非経口 PGI₂ 製剤の使用にあたっては，益と害のバランスを患者に適切に説明して使用することを提案する。（GRADE 2D，推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンス（総体）の確実性「非常に低」）

付帯事項 -1 単剤での肺血管拡張薬使用による肺水腫所見発現の有無を確認

現時点では PVOD/PCH の（病態，病名）診断は非専門施設では困難と想定される．現状では専門施設でその診断がなされている．PAH の診断でも，選択的肺血管拡張薬の効果が乏しい場合には，PVOD/PCH の併存も疑い専門施設への紹介が望まれる．

当初 PVOD/PCH は PAH とは異なる独立した疾患単位であった．しかし2018年 肺高血圧症ワールドシンポジウム（World Symposium on Pulmonary Hypertension: WSPH）において，PVOD/PCH は PAH の中の一つの病態と提案されている．この概念の基に PVOD/PCH の診断をしたとしても下記 PAH spectrum のどこに位置するのかわからない（複数の phenotype に分類すべき可能性がある）．そのため治療介入に際しては，患者に益と不利益のバランスを十分に説明した上で，まず単剤での肺血管拡張薬使用による肺水腫所見発現の有無を確認する（診断基準に準拠）．特に非経口 PGI₂ 製剤は選択的肺血管拡張薬の中でも最も強力な肺動脈拡張作用が想定されるため（PVOD/PCH では肺水腫発現の可能性が高い），専門施設でのみ使用することを推奨する．

PVOD/PCH の診断でも，治療に反応する肺動脈病変の存在が推定される場合には，血行動態を十分に評価した上で少量から肺血管拡張薬を慎重に試みる．専門施設での診断／治療，さらには肺移植適用の検討が必要である．

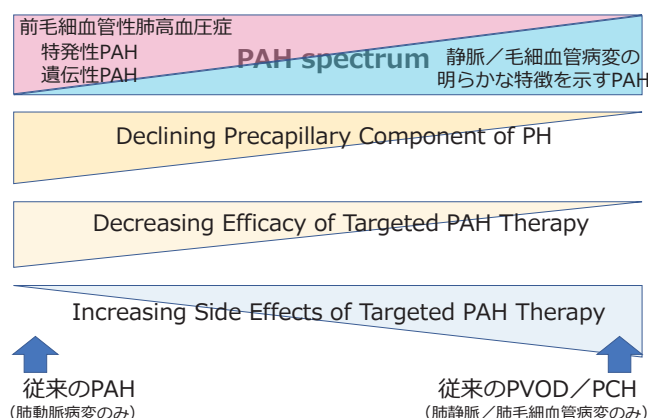


図. PAH スペクトラムの中での PVOD/PCH

付帯事項-2 PVOD/PCH は単剤療法を考慮すべき

Eur Respir J に掲載された Nice 2018 議事録において、PAH の治療に関してはリスク分類に基づいた多剤併用療法が推奨されている (Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019; 53 1801889). しかし、その中で「原則として併用療法が推奨されたが、単剤療法を考慮すべき病態」が掲載されている。その中の一つが、「明らかな肺静脈／肺毛細血管病変を有している疑いがある又は可能性が高い PAH 患者」である。

PAH の診断だが単剤療法を考慮すべき場合 (Eur Respir J. 2019; 53 1801889)

- 1) IPAH, HPAH, 薬物誘発性 PAH を有し、急性肺血管反応性試験が陽性であり、1 年以上の CCB 単独投与後に WHO FC I/II 度で、血行動態の改善が維持されている (急性試験で達成された値と同じ又は改善) 患者
- 2) 単剤療法による治療歴が長く (>5~10 年)、低リスクプロファイルで安定している PAH 患者
- 3) LVEF が保持された心不全の危険因子 (高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、心房細動、肥満) を複数有する、75 歳超の IPAH 患者
- 4) 明らかな肺静脈／肺毛細血管病変を有している疑いがある又は可能性が高い PAH 患者
- 5) HIV 感染症又は門脈圧亢進症に伴う PAH、あるいは未治療 先天性心疾患に伴う PAH の患者 (初期併用療法の RCT に組み入れられなかったため)
- 6) 極めて軽症の PAH 患者 (WHO FC I 度, PVR 3~4 WU, mPAP<30 mmHg, 心エコー図で右室正常など)
- 7) 併用療法が利用不可能又は禁忌である場合 (重症肝疾患など)

IPAH: 特発性 PAH; HPAH: 遺伝性 PAH; CCB: カルシウム拮抗薬; PAP: 肺動脈圧; PVR: 肺血管抵抗; LVEF: 左室駆出率; RCT: ランダム化比較試験; WHO: 世界保健機関; FC: 機能分類; WU: Wood 単位; mPAP: mean PAP

付帯事項-3 肺動脈性肺高血圧症でも単剤治療を選択しうる場合がある

肺血管拡張薬に反応しうる肺動脈病変が乏しい PVOD/PCH 症例では、たとえ単剤治療でも明らかな治療効果は期待できない。しかし、SSc-IP-PAH 症例では、PAH スペクトラムで考慮した時に PVOD/PCH 様病変を一部有している可能性がある。PVOD/PCH とは診断できないが、mPAP が低値 (<40 mmHg) のため、最初から単剤治療を選択して継続し得た症例を提示する。

【症 例】60 歳代男性

【主 訴】労作時呼吸困難

【既往歴】強皮症 間質性肺炎 脳梗塞

【家族歴】特記事項なし

【喫煙歴】喫煙: 30-40 本 / (20-50 歳)

【飲酒歴】飲酒: 日本酒 2 合

【アレルギー】抗菌薬 (詳細不明)

【現病歴】強皮症、間質性肺炎にて近医通院中、肺高血圧症を疑われて約 1 年前に前医循環器内科に紹介された。その時点では自覚症状はなかったが、心エコー図検査にて三尖弁逆流圧較差 60 mmHg 前後の肺高血圧症を認めたため、Ca 拮抗薬、利尿剤、抗凝固薬を処方され、外来フォローされていた。BNP 上昇もなく心エコー図でも悪化は認めていなかった。1 年後、強皮症に対し特定疾患を取得し、精査加療目的に当院紹介受診となった。外来右心カテーテル検査を施行したところ、肺動脈圧 60/23 (38) mmHg, 右房圧 3 mmHg, 肺動脈楔入圧 7 mmHg, 心係数 3.0 L/min/m², 肺血管抵抗

抗 6.5 Wood 単位と肺高血圧を認め、加療目的に入院となった。

【WHO-Fc】 III

【身体所見】 血圧 137/76 mmHg, 脈拍 95 bpm, SpO₂ 96% (室内気)

頸静脈怒張なし, 心音: 整, 肺野: fine crackle 聴取, 腹部: 平坦・軟, 下腿浮腫なし

【入院時検査所見】

心電図: 洞調律, 86 bpm, I 度房室ブロック, 不完全右脚ブロック, 右室肥大 (図1A).

胸部 X 線写真: 心胸郭比 54%, 両側肺野に網状影を認める (図1B).

心エコー図: 右室拡大, 左室圧排軽度, 三尖弁逆流圧較差 60 mmHg, 左室後面に少量心嚢液貯留あり (図1C).



図1A

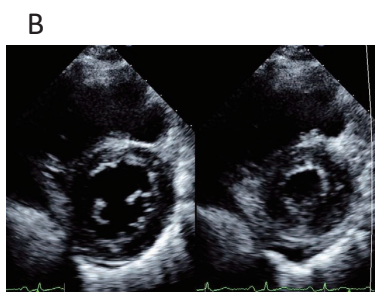


図1B

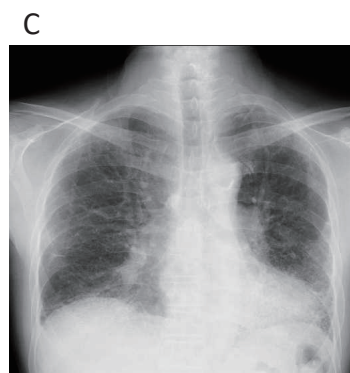


図1C

BNP 33.8 pg/ml, 抗核抗体 320倍 (homogeneous, speckled), KL-6 750 U/mL

【動脈血液ガス】 pH 7.45, PaCO₂ 35 mmHg, PaO₂ 76 mmHg, SaO₂ 95% (室内気吸入下)

【呼吸機能検査】 %VC 41%, FEV₁% 92%, % DLco 37%

【6 分間歩行試験】 歩行距離 220 m, 修正 Borg 4, 最低酸素飽和度 89%, 最大心拍数 101 bpm (3 分40秒～5 分 息切れのため休憩)

【画像所見】

胸部 HRCT (図 2): 肺動脈拡大, 右房・右室拡大を認める. 肺野では両側下肺野優位に間質影を認める. 肺換気シンチグラフィ (図3A): 両肺換気は比較的均一だが, 両肺底部の間質性肺炎部で低下がみられる. 肺血流シンチグラフィ (図3B): 右9-10末梢部や左下肺に亜区域性の血流低下を認める. 肺換気シンチグラフィの結果とあわせ, 明らかな換気血流ミスマッチなし. 肺動脈造影では, 肺動脈内に血栓像や閉塞像を認めず, 慢性血栓塞栓性肺高血圧症は否定的.



図 2



図3A

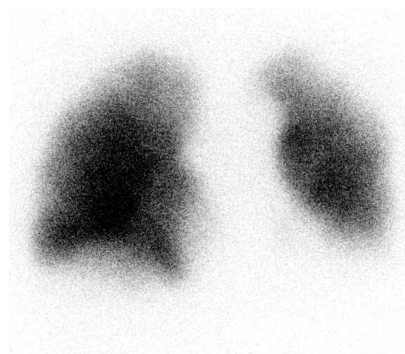


図3B

【治療経過】

膠原病を背景にもつ PAH 症例で、明らかな心不全兆候もなく、カテーテル検査では平均肺動脈圧が 40 mmHg 未満であることから、単剤治療から開始する方針とした。入院直後から酸素投与（2 L/min）とリオシグアト内服を開始した。6.0 mg/日まで増量したのちに再度右心カテーテル検査を行ったところ、肺動脈圧 43/23 (31) mmHg、肺動脈楔入圧 2 mmHg、心係数 2.5 L/min/m² と血行動態の改善を認めた。単剤での治療継続可能と判断し、リオシグアトを 7.5 mg/日に増量し、在宅酸素療法を開始し退院とした。治療開始から 3 か月目に再度カテーテル検査を施行したところ、肺動脈圧 52/15 (32) mmHg、肺動脈楔入圧 7 mmHg、心係数 2.8 L/min/m²、肺血管抵抗 5.6 Wood Units と血行動態は維持されていたため、約 1 年間単剤投与にて治療を継続している。また、本症例では呼吸器疾患の合併があり、初診時呼吸機能検査で異常を認めていたが、治療開始後に酸素飽和度の低下や呼吸機能の悪化は認めていない。

今後は、血行動態の改善が認められなければ内服薬を追加し、併用療法を試みる予定である。近年、早期併用療法による治療効果が謳われているが、単剤治療を検討可能な症例があることも知られている。平均肺動脈圧が低値で軽症の PAH 症例も、この単剤治療開始の対象となる。本症例では、実際に単剤治療で降圧効果が得られ、治療薬による副作用も認められないことから、本治療法のよい適応であったと考えられる。

付帯事項-4 PVOD/PCH に対するイマチニブ投与の有効性と安全性

この課題は現時点では CQ とはならないため、付帯事項として追記する。

イマチニブはチロシンキナーゼを阻害する分子標的薬であり、PAH の肺組織で高発現し、増悪因子である血小板由来増殖因子 (PDGF) の受容体活性化を阻害する。イマチニブは重症 PAH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 IMPRES 試験において、運動耐容能と血行動態が改善した¹⁾。しかし、出血を含む重篤な有害事象の発生頻度が高く承認には至らなかった。

PCH では、増殖した毛細血管壁の血管平滑筋細胞に PDGF 受容体が局在しているとの報告があり²⁾、イマチニブが毛細血管病変に特異的に有効である可能性は残されている。既報でイマチニブが PVOD/PCH に有用であるという臨床試験はないが、肺移植までのブリッジング療法としてイマチニブが使用できる可能性は残されている。そこで岡山医療センターでの PVOD/PCH 症例に対するイマチニブの有効性と安全性を評価した研究結果を振り返る。[Ogawa A, Miyaji K, Matsubara H. Efficacy and safety of long-term imatinib therapy for patients with pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Respir Med.* 131; 215-219. (2017)]

PVOD/PCH は進行が急速で、PAH よりも予後不良である。PAH 治療薬は PAH 患者の予後を著明に改善してきたが、主病変部位が肺動脈ではなく肺静脈や毛細血管である PVOD/PCH 患者では PAH 治療薬投与により肺水腫を誘発する危険性があり、有効な治療法がない。エボプロステノールを慎重に導入すると運動耐容能が改善できる症例もあるが、その効果は限定的かつ一時的である^{3,4)}。肺移植が唯一の根治療法であるが、多くの患者は移植待機期間を生き延びることができない。したがって肺移植が適応となる PVOD/PCH 症例に於いて、イマチニブは肺移植までのブリッジング治療薬候補となりうる。保険未承認であり、使用にあたっては、益と不利益のバランス、患者の好みなどを勘案して、それぞれの施設での倫理委員会承認が必要である。

岡山医療センターで、臨床研究審査委員会の承認後、PVOD/PCH 症例 9 例にイマチニブを投与した (2007 年～2016 年)。全例が研究参加の同意書を提出した。投与量は 216.7 ± 90.1 (100-400) mg/日と低用量であり、忍容性は良好であった。臨床データを投与前後で比較したところ、イマチニブ投与により、WHO 機能分類と BNP 値が有意に改善した。血行動態指標についても、心係数を維持したままで、平均肺動脈圧 (mPAP) が 56.8 ± 8.3 mmHg から 43.7 ± 9.0 mmHg へと有意に低下した ($P < 0.01$) (図 1)。

イマチニブの投与期間は 797.2 ± 487.0 日であった。7 例が死亡し、2 例が肺移植に至った。平均生存期間は 1493.7 ± 196.3 日 (95% 信頼区間; 1108.9-1878.5 日) であり、同時期に治療を受けたイマチニブ非投与症例 7 例の生存期間 (713.0 ± 258.1 日) と比較して有意に長かった (log-rank 検定, $P = 0.04$)。

本研究より以前に、PVOD/PCH 症例に対するイマチニブ投与の報告が 3 例あった^{5,6)}。本研究では、イマチニブの有効性と安全性をより多くの症例を対象として明らかにすることを目的とした。結果として、9 例に投与し血行動態が有意に改善した。イマチニブ投与例の生存期間は肺移植待機期間よりも長く、4 年を超えた。これは内科的治療により PVOD/PCH 患者の長期生存が可能となったことを示した初めての報告である。

以前、エボプロステノールの慎重投与が PVOD/PCH 症例の肺移植への橋渡しとなる可能性を報

告したが、エポプロステノール投与により運動耐容能と心指数は改善したが、mPAPと肺血管抵抗は低下しなかった⁴⁾。mPAPはPAH患者の予後因子であり、その改善が得られなかったことがエポプロステノールの効果が一時的であった原因と考えられる。また、本研究ではイマチニブによりmPAPが有意に低下したことが生存期間延長につながったと推測される。

さらに、エポプロステノールが投与量の増加に伴い肺水腫を誘発するのとは対照的に、イマチニブ投与例では肺水腫は出現しなかった。PCHでは、増殖した毛細血管壁の血管平滑筋細胞にPDGF受容体が局在しているとの報告があり²⁾、イマチニブが毛細血管に特異的に有効であることを示唆している。本研究ではIMPRES試験とは異なり、硬膜下血腫などの出血事象の出現もなかった。IMPRES試験では半数以上で400 mg/日が投与されていたことから、イマチニブの投与量に問題がある可能性を考え、低用量にしたことが継続投与可能となった要因のひとつと考えられる。イマチニブは、PVOD/PCHに対してエポプロステノールよりも有効性と安全性の両面において優れていると考えられるが、その機序は不明であり、PVOD/PCHの根本的な病因と進行機序の解明のために更なる研究が必要である。

Speichらは、IMPRES試験の結果公表後に、重症PAH患者15例におけるイマチニブの長期投与の有効性と安全性を報告した⁷⁾。論説で「移植か死しか選択肢がない絶望的な状況のPAH患者からこの治療法の選択肢を奪うことはできない」と述べられているが、これはPVOD/PCHの患者にも該当する。イマチニブは、PVOD/PCH患者の運動耐容能、血行動態、生存率を改善した。有効な薬物療法がないPVOD/PCH患者において、イマチニブはこの疾患に対しては未承認であるが、肺移植への橋渡しとなり、さらには生存率を向上させる治療選択肢となる可能性がある。

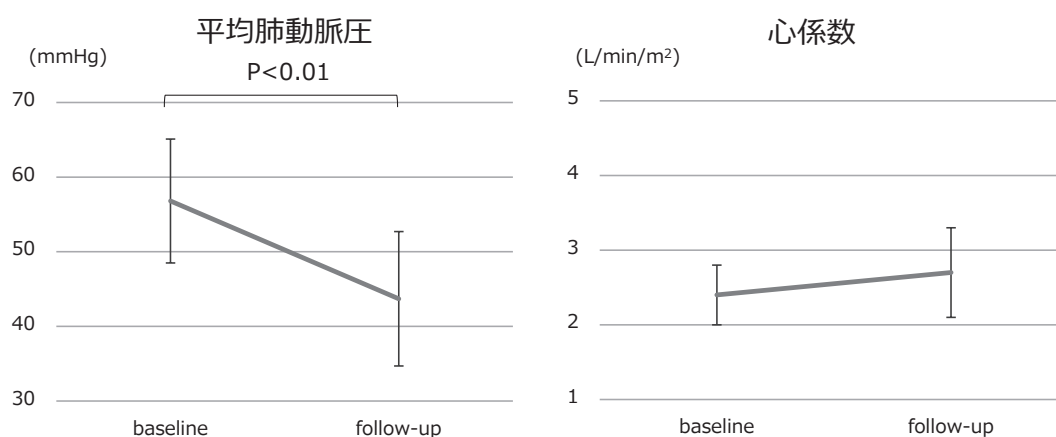


図1 イマチニブ投与による血行動態改善効果

イマチニブを投与した9例の投与前と経過観察時（347.3±183.0日後）の血行動態の変化を示す。平均肺動脈圧は有意に低下し（P<0.01）、心指数も維持されていた。

（Ogawa, et al. Respir Med 2017を元に作図）

参考文献

- 1) M.M. Hoeper, R.J. Barst, R.C. Bourge, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 127 (2013) 1128–1138.
- 2) A.M. Assaad, S.M. Kawut, S.M. Arcasoy, et al. Platelet-derived growth factor is increased in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 131 (2007) 850–855.
- 3) D. Montani, X. Jais, L.C. Price, et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 34 (2009) 1348–1356.
- 4) A. Ogawa, K. Miyaji, I. Yamadori, et al. Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Circ. J.* 76 (2012) 1729–1736.
- 5) M.J. Overbeek, G.P. van Nieuw Amerongen, A. Boonstra, et al. Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 32 (2008) 232–235.
- 6) D. Nayyar, K. Muthiah, G. Kumarasinghe, et al. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Pulm. Circ.* 4 (2014) 342–345.
- 7) R. Speich, S. Ulrich, G. Domenighetti, et al. Efficacy and safety of long-term imatinib therapy for pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 89 (2015) 515–524.

1. CQ1の背景, この問題の優先度

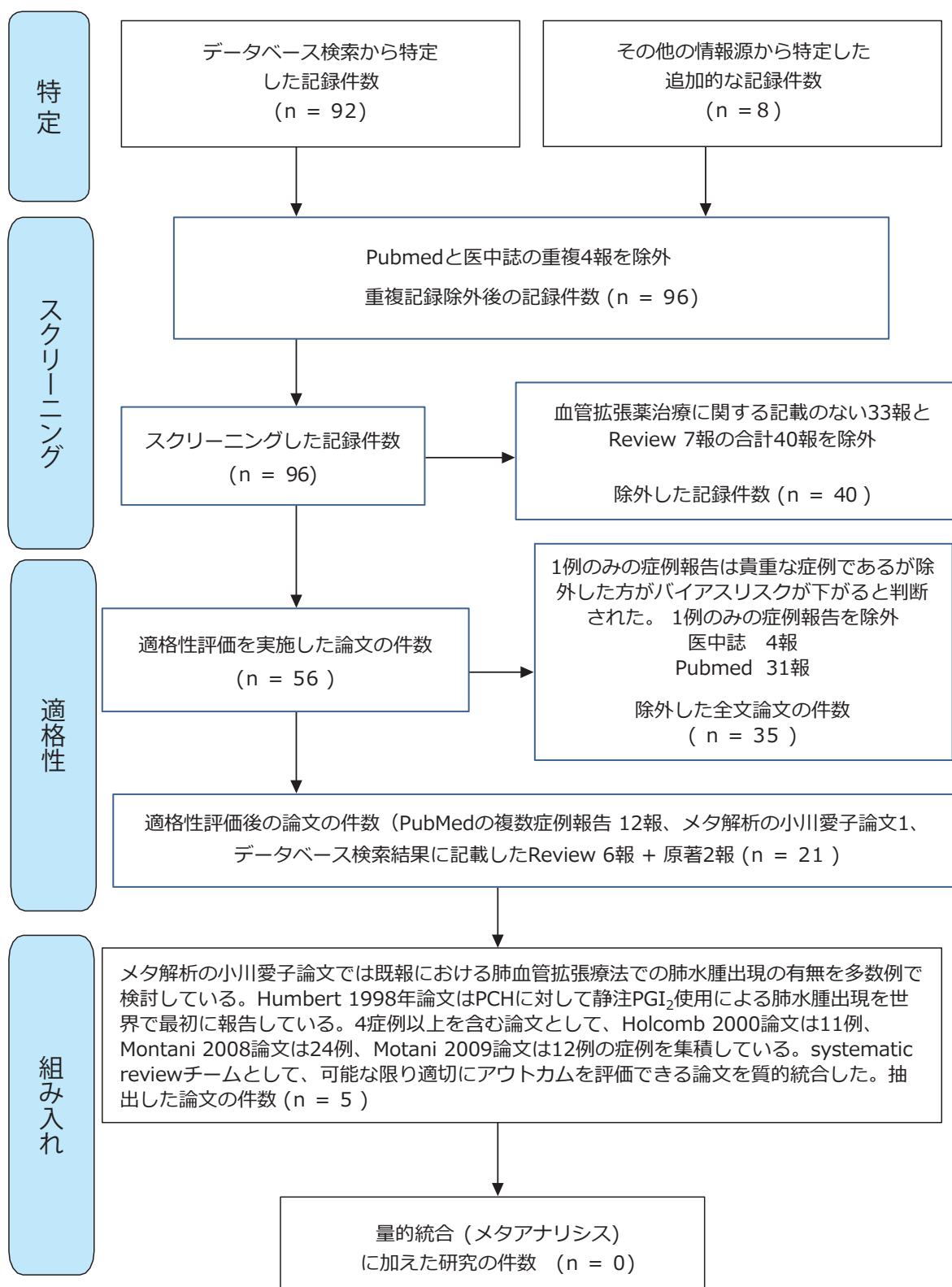
肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）は肺高血圧症を呈する極めてまれな疾患であり、臨床所見のみでは PAH との鑑別が困難な場合もある。PVOD/PCH に対する薬物療法として、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬の部分的有用性を示す報告が散見される。その一方で、選択的肺血管拡張薬投与により肺水腫の誘発など重篤な合併症の報告もある。そのため、同治療を施行しない場合と比較して、または治療の前後を比較して、生存期間、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、合併症（肺水腫など）など、その効果について明らかにする必要がある。

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、1995年1月～2022年3月期の間に発表された英語の原著論文を MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌（医中誌）を用いてキーワード検索した（7. 文献検索式と文献選択参照）。

第一版では1966年～2015年8月までの文献検索を施行した（47件）。第二版では、1995年 Davis の報告（PGI₂ 静注）（Chest 1995; 108: 1754-6）が世界で初めての選択的肺血管拡張薬使用論文のため、1995年以降の論文検索とした。第二版では1995年1月～2021年9月期の文献検索を施行した。文献検索の流れは GRADE 方式による PRISMA フロー図にまとめた。



検索の結果、PubMed で CQ に関連する92件が抽出され、さらに検索式外として8報を引用した。PVOD/PCH は希少疾患であるため第一版出版後も RCT などのエビデンスは存在せず、定量的統合すなわちメタアナリシスによるデータ統合は不可能であった。第一版のシステマティックレビューでは一例報告を含めて検討したが、肺血管拡張療法有効例、使用後の肺水腫発症例に大別された。第二版では、複数例をまとめて報告している論文を主とした方が、エビデンスの質が少しでも高まる（バイアスリスクが少しでも下がる）と考えて、エビデンスデータの統合を行った。

2017年 第一版 PVOD/PCH 診療ガイドライン作成後に、岡山医療センターの小川愛子先生が「Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review」という論文を *Respir Investig* 2019; 57: 183-190に公表している。2021年の時点では最も優れた systematic review と委員会で判断した。

小川愛子 systematic review 論文の中で、下表に示すように、既報における肺血管拡張療法での肺水腫発現の有無の報告が総括されている。PVOD/PCH を肺血管障害 PH スペクトラムの中で考えた時、それぞれの症例における肺静脈／肺毛細血管病変の程度の判断はできず、この数字がそのままエビデンスとはならないと考えられる。論文報告をしている科学者が肺高血圧症の専門家であるという前提に立った場合、専門施設においても肺水腫の出現は高率であると考えられた。

治療	肺水腫 (+)	肺水腫 (-)
単剤治療		
エポプロステノール	13	4
イロプロスト	0	1
シルデナフィル	1	2
ボセンタン	0	2
多剤治療		
シルデナフィル+エポプロステノール	2	1
シルデナフィル+ボセンタン	2	0
ボセンタン+エポプロステノール	1	0
シルデナフィル+ボセンタン+エポプロステノール	2	0
論文からはレジメ不明	9	21

(*Respir Investig* 2019; 57: 183-190から引用)

小川愛子論文そして今回の SR を総括し、後ろ向きコホート研究、横断研究、症例蓄積研究の中で以下の5報の質が高いと判断されたため、そのエッセンスを表に示す。抽出したエビデンスの詳細は小川愛子論文 (<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.10.004>) を参照されたい。

論文番号	論文報告	研究デザイン	症例数	診断	介入	備考
1	Humbert 1998 フランス	症例集積	2	剖検にて PCH と診断された 2 例報告	静注 PGI ₂ 使用の 2 例	
2	Holcomb 2000 米国	後ろ向き コホート 研究	11	11 例中 9 例が組織診断されている	11 例中 3 例が PGI ₂ 使用, 7 例が CCB 使用, 1 例が片肺移植	静注 PGI ₂ 使用 3 例中, 1 例は 2 年生存, 2 例は 1 年以内に死亡
3	Montani 2008 フランス	症例集積	24	組織診断を有する PVOD 24 例と PAH 24 例の比較研究	PVOD 24 例中 16 例に選択的肺血管拡張薬使用 (静注 PGI ₂ 11 例, イロプロスト 3 例, ボセンタン 6 例)	
4	Montani 2009 フランス	横断研究	12	12 例中 10 例に組織学的診断がなされた, 重症例である	12 例全例に静注 PGI ₂ 使用	死亡または肺移植までの期間である
5	Ogawa 2012 日本	横断研究	8	移植肺あるいは剖検時に診断された 8 例の PVOD/PCH	静注 PGI ₂ (5 例), 静注 PGI ₂ +シルデナフィル (1 例), 静注 PGI ₂ +ボセンタン (1 例), 静注 PGI ₂ +シルデナフィル+ボセンタン (1 例)	CT 画像で, 小葉間隔壁の肥厚, すりガラス影の悪化を注視することで, 静注 PGI ₂ 使用による肺水腫は回避可能であった

論文番号	死亡率の低下 (生存期間)	死亡率の低下	6 MWD の改善	PVR の改善	肺水腫
1					静注 PGI ₂ 使用直後に急激に肺水腫が進行し死亡
2	PGI ₂ 使用 3 症例における 1 年生存率 33% (1/3)	選択的肺血管拡張薬未使用 8 症例における 1 年生存率 25% (2/8)			静注 PGI ₂ 使用 3 例中 1 例に肺水腫出現した
3	診断から死亡または肺移植までの期間が 11.8 ± 16.4 ヶ月 (選択的肺血管拡張薬未使用使用例含む)	16 例に選択的肺血管拡張薬使用. 診断から死亡または肺移植までの期間が 11.8 ± 16.4 ヶ月 (PAH では 42.3 ± 29.9)	選択的肺血管拡張薬投与で肺水腫を生じた症例では生じない症例に比べ, 6MWD が低下傾向であった	PVOD 24 例中 16 例に選択的肺血管拡張薬使用. 肺水腫を生じた 7 例と生じない 9 例の PVR 有意差なし	静注 PGI ₂ 使用の PVOD 16 症例のうち約半数の 7 例に肺水腫が生じた
4	1 年生存率 83%, 2 年 50%	PGI ₂ 使用 12 症例における 1 年生存率 83% (10/12)	静注 PGI ₂ 投与後 3 ~ 4 ヶ月の評価で, 6 分間歩行距離が 41 m 延長した (p=0.11)	静注 PGI ₂ 使用 3 ~ 4 か月後に肺血管抵抗が 28.4 ± 8.4 から 17 ± 5.2 WU に改善	静注 PGI ₂ 使用の 12 例中 1 例にのみ可逆性の肺水腫が生じた
5	静注 PGI ₂ 使用後, 死亡/肺移植までの期間は平均 387.3 日 (range, 102-1,063 日), 死亡症例 4 例は 528.0 日, 移植症例 4 例は 246.5 日		静注 PGI ₂ 使用後, 6 MD の改善がみられた (97.5 to 329.4 m, P<0.001)	静注 PGI ₂ 使用後, 肺血管抵抗は 1,449.3 から 1,096.3 (dyne · s · cm ⁻⁵) に改善したが, 有意差なし.	静注 PGI ₂ 使用により, レントゲン・CT 上の悪化は全例で認めたが, 重篤な肺水腫は回避できた.

論 文

- 1) Humbert M, Maitre S, Capron F, et al. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May; 157(5 Pt 1): 1681-5. (症例集積)
- 2) Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*. 2000 Dec; 118(6): 1671-9. (後ろ向きコホート)
- 3) Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul; 87(4): 220-33. (症例集積)
- 4) Montani D, Jaïs X, Price LC, et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009 Dec; 34(6): 1348-56. (横断研究)
- 5) Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I, et al. Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Circ J*. 2012; 76(7): 1729-36. (横断研究)

2.2 エビデンスの評価

エビデンスとしての的確性を評価した論文を含めた総括が上記5論文となる。さらに現時点での systematic review の総括として小川愛子論文 (Respir Invest 2019; 57: 183-190) が挙げられる。PVOD/PCH 症例において、血管拡張薬または PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬が未治療群と比較して、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有効であったとの報告がある。しかし、PVOD/PCH では肺静脈や肺毛細血管に狭窄や閉塞が生じるため、同血管拡張薬を使用すると肺動脈の拡張により毛細血管静水圧が上昇し、肺水腫が誘起されやすい。エボprostenoールの有効性を示す報告もあるが、重篤な肺水腫を引き起こす可能性も報告されている。長期使用の効果については今後も検討が必要である。基本的には移植までの橋渡しとして、肺高血圧症の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

3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

PVOD/PCH は希少疾患であるためランダム化比較試験 (RCT) や前向きコホート研究が存在せず、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、肺水腫出現など望ましくないアウトカムが重度であることに中～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ことから、低い推奨の提示にとどまると考えられる。

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望ましい効果の報告がある一方で、肺水腫の出現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る。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

PVOD/PCH の唯一の根治治療とされる肺移植まで、死亡を回避することには高い価値観（希望）が置かれる。さらに6分間歩行距離や肺血管抵抗の改善にも高い価値観（希望）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肺水腫を回避することにも高い価値観（希望）が置かれ、PVOD/PCH 症例の間でこれらの価値観（希望）にはほぼ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、正味の利益を考慮した場合、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

PVOD/PCH 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有効であったとの報告がある一方、肺動脈の拡張により毛細血管静水圧が上昇し、肺水腫が誘起されるリスクがある。この一因として、PVOD/PCH は一つの病気ではなく、肺血管障害の部位スペクトラムの中でどこに位置しているか（静脈病変が主であるのか軽度であるのか、動脈病変である PAH 様病変がどの程度含まれているのか）により、選択的肺血管拡張薬の有効性が異なるためである可能性がある。現時点では、「基本的には移植までの橋渡しとして、肺高血圧症の治療経験豊富な施設でのみ使用を検討する」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

PVOD/PCH に関連する診療ガイドラインは第一版 PVOD/PCH 診療ガイドラインである。

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、PVOD/PCH の病態認識が深まり、早期肺移植登録が期待される。さらに指定難病としてその登録数の増加が見込まれる。本ガイドラインのモニタリング基準として、今後は肺移植症例数と指定難病登録数を継続検討する。

6. 今後の研究の可能性

PVOD/PCH 患者における確定診断は、最終的には病理診断を要する。本邦には、本疾患を積極的に考慮するための臨床診断基準が存在するが未だ十分ではない。本疾患の予後改善にはさらなる非侵襲的で正確な確定診断法の開発が望まれる。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作用機序を有する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

データベース検索結果 (GRADE)

タイトル: PVOD/PCH
CQ1: PVOD/PCH 患者に対して「静脈／毛細血管病変の明らかな特徴を示す PAH サブグループ」という位置づけが提案されている2022年の時点において、 <u>単剤での選択的肺血管拡張薬を試みる</u> ことが推奨されますか？
データベース： (1) PubMed/Medline (1995-2022), 医学中央雑誌 (医中誌)*, Cochrane Library (2) 検索式外 Review 6 件 + Original research (症例集積研究) 2 件 Review 6 件 1) JCS PH guideline (2012) 日本循環器学会 肺高血圧症治療ガイドライン 2) ESC/ERS PH guideline (2015) ESC/ERS の肺高血圧症ガイドライン 3) Eur Respir J 2019; 53 (1) 1801887. PVOD-like pathology 4) Eur Respir J 2019; 53 (1) 1801899. PVOD/PCH を含む PAH に関する遺伝的素因 5) Eur Respir J 2019; 53 (1) 1801913. PH の中での PVOD/PCH の位置付け 6) Eur Respir J 2019; 53 (1) 1801889. PVOD に対する肺血管拡張療法適用 上記 Review より Original research (症例集積研究) 2 報を加えて的確性を評価 7) Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1681-5. 2 例の症例報告 PCH で PGI ₂ therapy 肺水腫を生じた 8) Eur Respir J. 2009; 34: 1348-56. Montani 12例 PVOD PGI ₂ therapy が肺移植への bridge として有用
日付: 2022/4/1
検索者: NT/AO/KY/AN/KT

*英語抄録のある論文のみ

Pubmed/Medline (1995-2022)

#	検索式	文献数
7	CQ に関連	44
6	#5 Limit: English	84
5	#3 and # 4	90
4	vasodilators [All Fields]	289795
3	#1 or # 2	975
2	"pulmonary capillary hemangiomatosis" [All Fields]	132
1	"pulmonary veno-occlusive disease" [All Fields]	906

医中誌

#	検索式	文献数
4	CQ に関連 (英語抄録のある論文のみ)	8
3	#1 and # 2	77
2	"vasodilator" or 血管拡張薬	83587
1	"pulmonary veno-occlusive disease" or "pulmonary capillary hemangiomatosis" or 肺静脈閉塞症 or 肺毛細血管腫症	759

Cochrane Library

#	検索式	文献数
6	CQ に関連	0
5	#3 and # 4	3
4	vasodilator [All Fields]	6128
3	#1 or # 2	47
2	"pulmonary capillary hemangiomatosis" [All Fields]	7
1	"pulmonary veno-occlusive disease" [All Fields]	45

8. 本 CQ で対象にした RCT 論文

RCT 論文はなし.

9. エビデンスプロファイル

PVOD/PCH は希少疾患のため、以下に示すようにエビデンスは深刻な限界あり、深刻な非一貫性あり、深刻な非直接性あり、深刻な不正確さありになる。出版バイアスはなさそうである。

第二版で選び出した質が高いと判断された 5 論文以外に、第一版で質の評価を施行した論文も入れて、研究数を記載した。研究数を 5 論文にしても、質の評価に変わりはない。

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

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												
4	観察研究	深刻な限界あり	深刻な非一貫性あり	深刻な非直接性あり	深刻な不正確さあり	出版バイアスなさそう	NA	NA	NA	NA	⊕○○○ 非常に低	重大
アウトカム 2 6 分間歩行距離の改善												
3	観察研究	深刻な限界あり	深刻な非一貫性あり	深刻な非直接性あり	深刻な不正確さあり	出版バイアスなさそう	NA	NA	NA	NA	⊕○○○ 非常に低	重大
アウトカム 3 肺血管抵抗の改善												
3	観察研究	深刻な限界あり	深刻な非一貫性あり	深刻な非直接性あり	深刻な不正確さあり	出版バイアスなさそう	NA	NA	NA	NA	⊕○○○ 非常に低	重大
アウトカム 4 肺水腫												
5	観察研究	深刻な限界あり	深刻な非一貫性あり	深刻な非直接性あり	深刻な不正確さあり	出版バイアスなさそう	NA	NA	NA	NA	⊕○○○ 非常に低	重大

推奨に関連する価値観と希望		
PVOD/PCH の唯一の根治治療とされる肺移植まで、死亡を回避することには高い価値観（希望）が置かれる。さらに6分間歩行距離や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肺水腫を回避することにも高い価値観が置かれ、PVOD/PCH 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		
PVOD/PCH は希少疾患であるため RCT や前向きコホート研究が存在せず、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、肺水腫出現など望ましくないアウトカムが重度であることに中～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ことから、低い推奨の提示にとどまると考えられる。		
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	RCT や前向きコホート研究が存在せず、エビデンスの質が低いため条件付き／弱い推奨となる。
益と害・負担のバランスに関する確実性 (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望ましい効果の報告がある一方で、肺水腫の出現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る。
価値観と希望 (想定された価値観について確信があるか、また標的集団において類似しているか?) 価値観と希望にばらつきが少ないほど、または確実性が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	PVOD/PCH は進行が早く予後不良な疾患であり、根治の可能性のある肺移植までの橋渡し治療が必要とされる。この点では同疾患群における価値観と希望にばらつきは少ない。
資源の影響 (消費される資源は期待される利益に見合うか?) 介入のコストが低ければ低いほど、すなわち消費される資源が少ないほど、強い推奨の可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	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。

評価対象ガイドライン名：肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療ガイドライン 2022

氏名：中山 健夫

観点	項目	AGREE-II 得点	コメント
対象と目的 ドメイン 1	1. ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている。	7	適切と思われます。
	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。	7	適切と思われます。
	3. ガイドラインの適用が想定される対象集団（患者、一般市民など）が具体的に記載されている。	7	適切と思われます。
利害関係者の参加 ドメイン 2	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。	7	患者会の方にパネルと外部評価委員としてご協力を頂けたこと、パネルにご参加頂いた方のご発言に対する検討結果も記載されており、素晴らしいと感じました。
	5. 対象集団（患者、一般市民など）の考えや意向・希望が考慮されている。	7	前項目の通り、患者会の方にパネルと外部評価委員としてご協力を頂けたことは素晴らしいと思います。次の課題としては、パネルに患者さん参加されることに対して、どのような支援がされたか、お一人で過剰な負担がかかっていなかったか、患者パネルをされた方が、この過程をどのように感じられたか、といった検討も必要になってくると存じます。英国 NICE では、「患者の立場の方は2名」とすることで、患者パネル委員の負担の軽減と、患者さんの意見が一人からのものに偏らない配慮がされていました。次回改定で、ぜひご検討頂ければと存じます。また全体として「患者の価値観・希望」と記述されていましたが、「好み」という表現も散見されました。生死に関わる意思決定に関わることですので、preferenceの直訳として「嗜好・好み」より、「希望」や（より中立的な表現であれば）「意向」が適切ですので、本文では「希望」に揃えて頂くのが良いかと存じます。
	6. ガイドラインの利用者が明確に定義されている。	7	適切と思われます。
作成の厳格さ ドメイン 3	7. エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている。	7	適切と思われます。
	8. エビデンスの選択基準が明確に記載されている。	7	適切と思われます。

	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.	7	適切と思われます. 表記として「エビデンスの確信性」とされていますが, Minds マニュアル2020では, certainty of evidence は「エビデンス (総体) の確実性」ですので, そのようにされることをお勧めします. 重要臨床課題に続く CQ の説明で, 「O (Outcomes) のリスト」の重要度の順番で, 6点の「6分間歩行距離の改善」が「肺血管抵抗の改善」「肺水腫」より先に2番目に記載されていますが, 何か理由がありますでしょうか. 基本的には重要度の順の記載がベターと存じます (1番目の「死亡率の低下」が10点となっていますが, 最高は9点ですのでご確認ください). またエビデンス総体に関して「不正確」の表記がありますが, Minds マニュアル2020では, 「不精確性 (imprecision)」ですので, この点もご確認ください.
	10. 推奨文を作成する方法が明確に記載されている.	7	適切と思われます.
	11. 推奨文の作成にあたって, 健康上の利益, 副作用, リスクが考慮されている.	7	適切と思われます. 用語として「利益と害のバランス」とされていますが, Minds マニュアル2020準拠であれば「益と害のバランス」をお勧めします.
	12. 推奨文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.	7	適切と思われます.
	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.	7	外部委員のコメントへの対応も可能な範囲でされることを前提に7とさせていただきます.
	14. ガイドラインの改訂手続きが示されている.	7	適切と思われます. 本ガイドラインは厚生労働科学研究費によるお取り組みと学会が連携されており, 継続性が担保されているものと存じます.
提示の明確さ ドメイン4	15. 推奨が具体的であり, 曖昧でない.	7	適切と思われます.
	16. 患者の状態や健康上の問題に応じて, 他の選択肢が明確に示されている.	6	本ガイドラインを拝見しても, 患者さんの生活上の留意点, QOLに関する研究報告があまり多くないことが拝察されます. これらは, 新規治療薬の新たなエビデンスつくりと共に, future research question として残しておいていただいても良いかもしれません (必須ではなく, 期待のレベルです). 2017年版の外部評価の際に, 本疾患の疾患, 臨床像などの背景知識があればベターとさせていただきましたが, 今回はそのように対応していただき, どうもありがとうございました.
	17. どれが重要な推奨か容易に分かる.	7	適切と思われます. 2017年版での外部評価でコメントさせて頂いた, “GRADE2D” → “GRADE:2D” のような表記変更にもご対応いただき, どうもありがとうございました.
適用可能性 ドメイン5	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.	7	適切と思われます.
	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.	7	適切と思われます.

	20. 推奨の適用にあたり、関係するリソースへの影響が考慮されている。	7	適切と思われます。
	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。	6	前ガイドラインでもコメントさせていただきましたが、「今後は肺移植症例数と指定難病登録数を継続検討」と追記されており、それで宜しいかと存じます。
編集の独立性 ドメイン 6	22. 資金源によりガイドラインの内容が影響されていない。	7	適切と思われます。
	23. ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記載され、適切な対応がなされている。	7	適切と思われます。前ガイドラインよりもさらに積極的に対応されているものと存じます。
全 体 評 価		7	エビデンスの乏しい領域で、最大限、適切な方法論に沿って誠実に作成されたガイドラインと存じます。作成委員各位のご尽力に心より敬意を表する次第です。本ガイドラインが臨床現場で広く活用されていくことを祈念しております。

ISBN978-4-904090-39-8 C3047

**肺静脈閉塞症（PVOD）肺毛細血管腫症（PCH）
診療ガイドライン 2022**

印刷日 2022年9月30日

発行日 2022年9月30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

