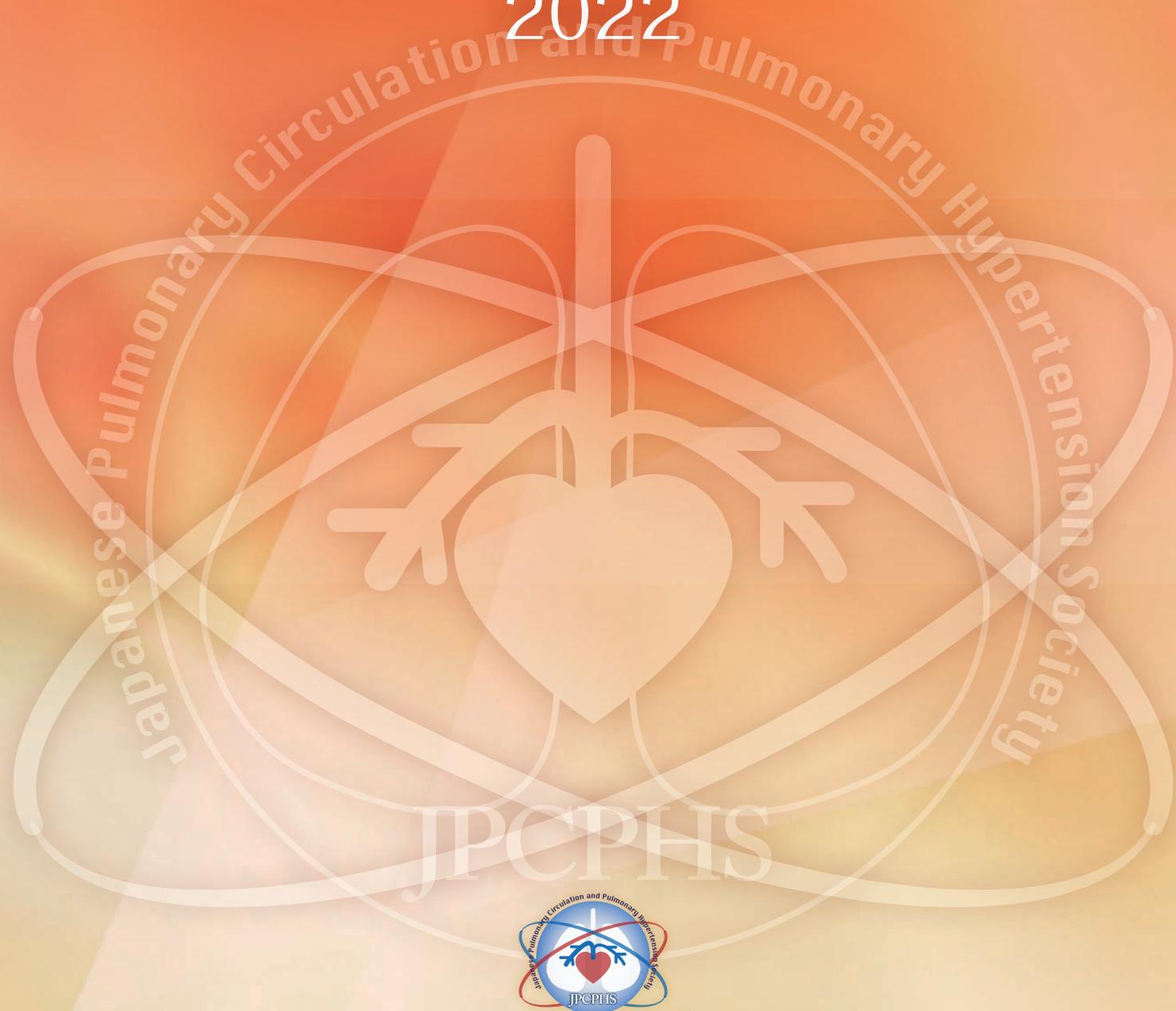


慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

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

慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）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（2022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「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）

慢性血栓性肺高血圧症 2022診療ガイドライン作成委員会

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 呼吸器生体制御解析プロジェクト

委員

第1章作成チーム

巽 浩一郎

千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御解析プロジェクト

田邊 信宏

千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御解析プロジェクト

阿部 弘太郎

九州大学医学部附属病院 循環器内科

伊波 巧

杏林大学医学部 循環器内科

大郷 剛

国立循環器病研究センター

心臓血管内科部門肺循環科・肺高血圧先端医学研究部

荻野 均

東京医科大学 心臓血管外科学分野

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

第2章作成チーム *作成委員長

鈴木 拓児*

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

巽 浩一郎

千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御解析プロジェクト

田邊 信宏

千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御解析プロジェクト

山本 慶子

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

内藤 亮

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

鈴木 淳夫

鈴木内科クリニック

阿部 弘太郎

九州大学医学部附属病院 循環器内科

伊波 巧

杏林大学医学部 循環器内科学

萩野 均	東京医科大学 心臓血管外科学分野
大郷 剛	国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門肺循環科・肺高血圧先端医学研究部
辻野 一三	北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーティブリサーチ分野
松原 広己	岡山医療センター 臨床研究部
稲垣 武	千葉大学医学部附属病院 リハビリテーション部
吉田 雅博	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)
村上 紀子	NPO 法人 PAH の会 代表

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
原田 喜代子	NPO 法人 PAH の会

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
「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」(2022年度)

『慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン 2022』

発刊にあたって

2014年5月「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」が国会で成立、2015年1月1日から施行されています。CTEPHは難病法施行において最初に指定された難病です。

CTEPHの病態診断に関しては、心臓超音波検査／胸部造影CT検査／胸部MR検査／核医学検査などの進歩に伴い知見が積み重ねられています。治療に関して、心臓血管外科医（胸部外科医）の多大な尽力により肺動脈内膜摘除術（Pulmonary endarterectomy: PEA）がCTEPHに対する唯一の根治治療として日本に導入され、手術適用患者さんの福音となりました。その後、バルーン肺動脈拡張術（Balloon pulmonary angioplasty: BPA）revisitedが起り、BPAの適用／成績に関する知見が積み重ねられ、日本から世界へ向けての継続発信が期待されています。

CTEPHの末梢肺血管リモデリングは肺動脈性肺高血圧症（PAH）と類似しています。根本的治療にはなりません。2013年CTEPHに対する可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬リオシグアトのRCT結果がN Engl J Medに公表され、日本では2014年1月に「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」を適用症として保険承認されました。そして2021年8月、プロスタサイクリン受容体刺激薬であるセレキシパグが同様に「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」を適用症として保険承認されました。

初版のCTEPH診療ガイドラインでは、CQとしてPEA、BPA、リオシグアトによる肺血管拡張療法という3つの治療の有効性について、GRADE systemを用いたシステムティックレビューを行い、推奨文を作成しました。2021年11月、CTEPHに対するセレキシパグ国内第3相試験の結果がEuropean Respiratory Journalにオンライン掲載（筆頭著者：大郷剛）されたことを受け、CTEPHに対するセレキシパグの有効性に関してGRADE systemを用いたシステムティックレビューを施行し、CTEPH診療ガイドライン2022を発刊することとしました。

CTEPHは従来内科治療では予後不良とされてきましたが、PEA、BPA、薬物治療という多方面からのアプローチによって、予後・QOLの改善がもたらされています。その診断、適切な治療のタイミングを逸さないためにも、本診療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しています。

2022年4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
肺高血圧症統括・補助研究者 巽 浩一郎
診療ガイドライン作成委員長 鈴木 拓児
第1版 診療ガイドライン作成委員長 田邊 信宏

『慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン』

発刊にあたって

(2018年 CTEPH 診療ガイドライン初版の時の序文)

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

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

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

2018年3月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班
研究代表者 巽 浩一郎
診療ガイドライン作成委員長 田邊 信宏

目 次

第 1 章

1. 本診療ガイドラインの基本理念・概要	1
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. 本診療ガイドラインを使用する際の留意点	
4. 診療ガイドライン作成の経緯	
5. CTEPH に対する基本的な情報提供のための文献検索	
6. 診療ガイドライン作成に要した資金	
7. 利益相反	
2. 診断基準・重症度分類	5
3. CTEPH に対する基本的な情報提供	10
CTEPH の診断	10
1. CTEPH はどのような疾患か？	
2. CTEPH のスクリーニング検査	
3. CTEPH の診断に肺換気血流スキャンは必要か？	
4. CTEPH の診断は胸部造影 CT で可能か？	
5. CTEPH の肺血管造影所見	
6. CTEPH の確定診断はどのように行うか	
CTEPH の治療	12
1. CTEPH の治療アルゴリズム	
2. CTEPH の治療エビデンスレベルと推奨クラス	
3. CTEPH の治療：PEA	
4. CTEPH の治療：BPA	
5. CTEPH に対する抗凝固療法	
6. CTEPH に対する肺血管拡張薬治療	
4. CTEPH 認定基準の改定に向けて	17
2018 CTEPH 診療ガイドライン初版 CQ1 updated 2022	19
CQ1. 外科的到達可能な病変を有する CTEPH 患者において、PEA を行うことは推奨されるか？	

2018 CTEPH 診療ガイドライン初版 CQ2 updated 2022 …… 21

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

2018 CTEPH 診療ガイドライン初版 CQ3 updated 2022 …… 23

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

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
…………… 24

略語

本診療ガイドラインの基本理念・概要 …………… 24

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. 診療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. 推奨作成にあたっての，健康上の利益，副作用，リスク
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

診療ガイドライン作成方法の概略 30

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

CQ4. CTEPH 患者において、選択的肺血管拡張薬として選択的プロスタサイクリン受容体作動薬 (セレキシパグ) を用いることが推奨されるか? 36

推奨

付帯事項

1. 背景, この問題の優先度
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 利益と不利益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. エビデンスプロファイル
- 9. 推奨のための決断テーブル (Evidence-to-Decision)
- 10. PRISMA フロー図

AGREEII による診療ガイドラインの評価 …………… 47

略 語

(慢性血栓塞栓性肺高血圧症 診療ガイドライン2022の中で重要と考えられる医学用語)

- CTEPH** : 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)
- CTED** : 慢性血栓塞栓性疾患 (Chronic thromboembolic disease)
- PEA** : 肺動脈内膜摘除術 (Pulmonary endarterectomy)
- BPA** : バルーン肺動脈拡張術 (Balloon pulmonary angioplasty)
- PTPA** : BPA と同義 (Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty)
- SR** : システマティックレビュー (Systematic review)
- CQ** : 臨床疑問, クリニカルクエッション (Clinical question)
- TAPSE** : 三尖弁輪収縮期移動距離 (Tricuspid annular plane systolic excursion)
- VTE** : 静脈血栓塞栓症 (Venous thromboembolism)
- mPAP** : 肺動脈平均圧 (mean Pulmonary arterial pressure)
- PAWP** : 肺動脈楔入圧 (Pulmonary artery wedge pressure)
- PAG** : 肺血管造影 (Pulmonary angiography)
- MDCT** : マルチスライス CT (Multi Detector-row CT)
- WHO-FC** : WHO 肺高血圧機能分類 (WHO functional class)

第1章

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

本診療ガイドライン作成の目的は、厚生労働省の指定難病である慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）における現在までの知見を確認し、診療に従事する臨床医に、病態・疫学・診断・治療指針を提供すると共に、患者アウトカムの改善を目指すことである。本疾患は希少疾患であり、診断・治療に関するエビデンスは極めて少ないため、呼吸器・循環器内科の第一人者意見を十分に検討し、内容を補足した。さらに指定難病申請医が、適切な診断および治療を実践するため広く活用できるように配慮した。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

本診療ガイドラインの利用者および利用施設は、CTEPH診療に携わる医師およびその施設である。

3. 本診療ガイドラインを使用する際の留意点

本診療ガイドライン第1章は、2018年に発刊したCTEPH初版の第1章の要約を作成すると同時にその後の知見を追加して総括した（updated 2022）。さらに初版に掲載したCQ1～3の要約も記載した。CTEPHの臨床診断基準および重症度分類は、初版時と変更はないが、再度掲載する。

第2章がこの度新たに作成した診療ガイドラインである。2021年8月にプロスタサイクリン受容体刺激薬であるセレキシパグが「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」を適用症として保険承認された。2021年11月、CTEPHに対するセレキシパグ国内第3相試験の結果がEuropean Respiratory Journalにオンライン掲載（筆頭著者：大郷剛）された。そこでCTEPHに対するセレキシパグの有効性に関してGRADE systemを用いたシステムティックレビューを施行し、CTEPH診療ガイドライン2022を発刊することとした。

日本において施行されたCTEPHに対するセレキシパグの第2相試験、第3相試験の参加者および論文共著者は、日本におけるCTEPHの専門家であり、本診療ガイドライン作成チームに加わっている。システムティックレビュー（SR）チームによりCTEPHに対するセレキシパグのランダム化比較試験、ついで、本症が希少疾患でエビデンスが乏しいことから、症例対照研究、コホート研究、横断研究、症例集積等について、日本語の文献を含めて検討を行った。さらに、既存の国内外のガイドライン（2018年日本循環器学会、日本肺高血圧・肺循環学会合同作成肺高血圧症治療ガイドライン、2015ヨーロッパ心臓病学会ならびに呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン）を十分に検討した上で、本邦における専門家の意見に基づき推奨文の記載を行った。

4. 診療ガイドライン作成の経緯

2022年1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 肺高血圧症統括・補助研究者であり第1版 CTEPH 診療ガイドライン統括委員である異浩一郎，第1版 CTEPH 診療ガイドライン作成委員長 田邊信宏を中心として，第2版 CTEPH 診療ガイドライン作成準備委員会を立ち上げた。

日本は2020年初頭から新型コロナウイルス感染症が蔓延しているため，作成に関してはweb会議にてすすめることとした。

2022年2月

- 2018年の初版 CTEPH 診療ガイドラインの CQ に関する推奨（付帯事項）に関して，改定すべきかを議論
- CTEPH 診療ガイドラインが取り上げるべき課題を設定
- CTEPH 診療ガイドライン第2章作成にあたり CQ を設定
- CTEPH に関するシステマティックレビュー（Systematic review: SR）および CQ を含む第2章案作成，第1章案作成，委員によるメール送付による原稿内容の検討
- 第2章，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（SR）
- SRの結果に基づいて，パネル会議メンバーによる推奨の作成文章の検討
- 2月23日 診療ガイドライン作成委員会 web 会議の開催
CQ および推奨文に関する案を討議
- 診療ガイドライン第1章，第2章修正版の検討

2022年3月

- パブリックコメント募集，「CTEPH 認定基準の改訂に向けて」パブリックコメント
- 外部評価委員からのコメントに対する診療ガイドライン内容の修正

5. CTEPH に対する基本的な情報提供のための文献検索

基本的な情報提供のために「CTEPH 診療ガイドライン2022」作成ワーキンググループで検討した課題について文献検索を行った。主に「CTEPH 診療ガイドライン初版2018」作成以降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。

初版作成時と同様に，2015ヨーロッパ心臓病学会ならびに呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン，2018年日本循環器学会，日本肺高血圧・肺循環学会合同肺高血圧症治療ガイドラインにおける引用文献，海外（New England Journal of Medicine, Circulation, The Journal of American College of Cardiology, European Heart Journal, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,

Proceeding 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. 診療ガイドライン作成に要した資金

本診療ガイドライン作成に要した資金はすべて、日本肺高血圧・肺循環学会、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「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) より助成を受けた。

7. 利益相反

本診療ガイドラインに関係する利益相反 (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す。

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。CQ セレキシパグに関する投票が必須となるため、診療ガイドライン作成委員長は COI のない鈴木拓児氏とした。また、診療ガイドラインの内容・推奨の決定に影響を与える可能性のある団体からの寄付は無く、その点についてもガイドライン診療ガイドライン作成委員会において十分な議論をした。

学術的 COI に関して、本診療ガイドラインにおけるエビデンス評価の際の RCT 論文の著者とした。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。

本診療ガイドライン CQ で対象にした RCT 論文の共著者を以下に示す。

- 1) Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, Sakao S, Abe K, Matoba S, Motoki H, Takama N, Ako J, Ikeda Y, Joho S, Maki H, Saeki T, Sugano T, Tsujino I, Yoshioka K, Shiota N, Tanaka S, Yamamoto C, Tanabe N, Tatsumi K; Study Group. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonaryhypertension. Eur Respir J. 2021 Nov 25;2101694. doi: 10.1183/13993003.01694-2021. Online ahead of print. PMID: 34824052の共著者
- 2) Tanabe N, Fukuda K, Matsubara H, Nakanishi N, Tahara N, Ikeda S, Kishi T, Satoh T, Hirata KI, Inoue T, Kimura H, Okano Y, Okazaki O, Sata M, Tsujino I, Ueno S, Yamada N, Yao A, Kuriyama

T. Selexipag for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japanese patients - A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter Phase II study. *Circ J.* 2020 Sep 25;84(10):1866-1874. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0438. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32879152の共著者

	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	学術的 COI 田造論文	学術的 COI 大郷論文
平井 豊博							
巽 浩一郎		①					○
田邊 信宏	①⑤	①	①			○	○
阿部 弘太郎	①	①					○
大郷 剛	①⑤	①	①				○
鈴木 拓児							
山本 慶子							
内藤 亮							
鈴木 淳夫							
伊波 巧		①	①				
辻野 一三	①⑤	①		⑤	⑤	○	○
松原 広己	①		①	①		○	
萩野 均							
稲垣 武							
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。

- 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

第1章

2. 診断基準・重症度分類

診断基準

CTEPHは、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起し、肺高血圧症を合併し、臨床症状として労作時呼吸困難などを強く認めるものである。本症の診断には、右心カテーテル検査による肺高血圧の診断とともに、他の肺高血圧をきたす疾患の除外診断が必要である。

(1) 検査所見

①右心カテーテル検査で

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

②肺換気・血流シンチグラム所見

換気分布に異常のない区域性血流分布欠損（segmental defects）が、血栓溶解療法又は抗凝固療法施行後も6カ月以上不変あるいは不変と推測できる。推測の場合には、6カ月後に不変の確認が必要である。

③肺動脈造影所見

慢性化した血栓による変化として、1. pouch defects, 2. webs and bands, 3. intimal irregularities, 4. abrupt narrowing, 5. complete obstruction の5つのうち少なくとも1つが証明される。

④胸部造影 CT 所見

造影CTにて、慢性化した血栓による変化として、1. mural defects, 2. webs and bands, 3. intimal irregularities, 4. abrupt narrowing, 5. complete obstruction の5つのうち少なくとも1つが証明される。

(2) 参考とすべき検査所見

①心エコー

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

②動脈血液ガス所見

1. 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症（ $\text{PaCO}_2 \leq 35\text{Torr}$, $\text{PaO}_2 \leq 70\text{Torr}$ ）
2. AaDO₂ の開大（ $\text{AaDO}_2 \geq 30\text{Torr}$ ）

③胸部 X 線写真

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

④心電図

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

(3) 主要症状及び臨床所見

- ①労作時の息切れ.
- ②急性例にみられる臨床症状（突然の呼吸困難，胸痛，失神など）が，以前に少なくとも1回以上認められている.
- ③下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状（下肢の腫脹及び疼痛）が以前に少なくとも1回以上認められている.
- ④肺野にて肺血管性雑音が聴取される.
- ⑤胸部聴診上，肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常（ IIp （ II ）音の亢進， III/IV 音，肺動脈弁逆流音，三尖弁逆流音のうち，少なくとも1つ）がある.

(4) 除外すべき疾患

以下の肺高血圧症を呈する病態は，CTEPHではなく，肺高血圧ひいては右室肥大・慢性肺性心を招来しうるので，これらを除外すること.

1. 特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症
2. 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
3. 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
4. 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
5. HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
6. 薬剤／毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症
7. 肺静脈閉塞症，肺毛細血管腫症
8. 新生児遷延性肺高血圧症
9. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
10. 呼吸器疾患及び／又は低酸素血症に伴う肺高血圧症
11. その他の肺高血圧症（サルコイドーシス，ランゲルハンス細胞組織球症，リンパ脈管筋腫症，大動脈炎症候群，肺血管の先天性異常，肺動脈原発肉腫，肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症）

(5) 指定難病としてのCTEPH 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと.

①新規申請時

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

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

②更新時

1年以内の右心カテーテル検査所見ないしは心エコー検査所見を記入すること。

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

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

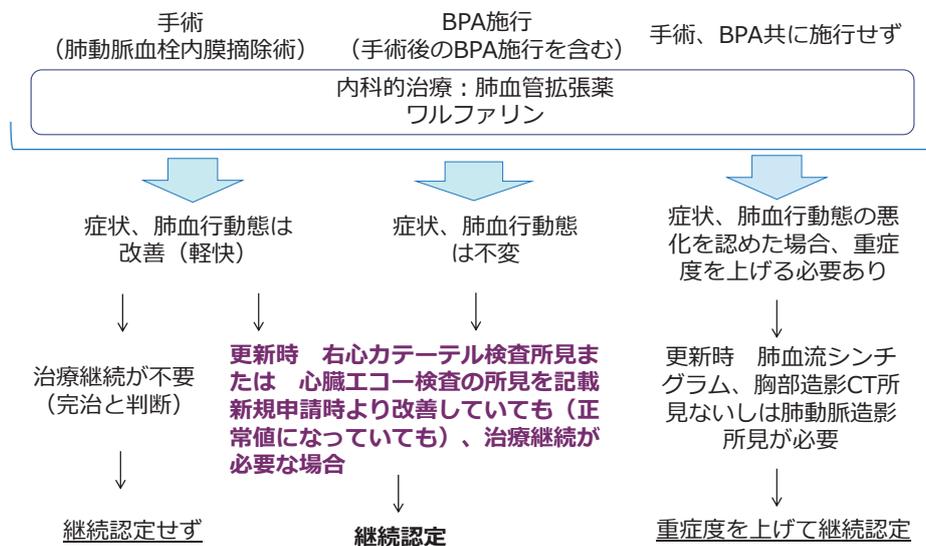


図 CTEPH の認定更新に関する解釈

重症度分類

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

NYHA 心機能分類

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

Ⅲ度：通常以下の身体活動で症状発現，身体活動が著しく制限される

Ⅳ度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-FC)

I 度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労，胸痛や失神などを生じない。

II 度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

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

Ⅲ度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

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

Ⅳ度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および／または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

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

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

(更新時)

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	右心カテ施行時の平均肺動脈圧 (mPAP)， 肺血管抵抗 (PVR)	肺血管拡張薬または HOT 使用
Stage 1	WHO-FC/NYHA I			使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-FC/NYHA II			使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-FC/NYHA II～IV	TRPG < 40 mmHg	mPAP < 25 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA II	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず

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

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

(参考)

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

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

CTEPH の診断

1. CTEPH はどのような疾患か？

CTEPH は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起し、肺高血圧症を合併し、臨床症状として労作時の息切れなどを強く認めるものである。

CTED（慢性血栓塞栓性疾患）とは器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が6か月以上にわたって固定している病態である。またCTEDにおいて平均肺動脈圧が25 mmHg以上のPHを合併している病態をCTEPHという。

CTEPHには過去に急性肺血栓塞栓症（acute pulmonary thromboembolism: APTE）を示唆する症状が認められる反復型と、明らかな症状のないまま病態の進行がみられる潜伏型がある。比較的軽症のCTEPHでは、抗凝固療法を主体とする内科的治療のみで病態の進行を防ぐことが可能な例も存在する。しかし平均肺動脈圧が30 mmHgを超える症例では、PHは時間経過とともに悪化する場合も多く一般には予後不良である。中枢側血栓が主であるCTEPHに対してはPEAによりQOLや予後の改善が得られるようになった。より末梢に血栓が存在するPEA非適応例に対してはカテーテルを用いたBPA療法がほぼ確立されている。また内科的治療として、肺血管拡張療であるリオシグアト、セレキシパグが保険適用となり、診断がつけば治療可能な疾患となった。

2. CTEPH のスクリーニング検査

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

VTEとCTEPHの最大の相違点はPHの存在である。心エコー検査では、心臓への圧負荷／容量負荷に対応した形態学的変化とドプラ法を用いた右心系の血行動態指標が評価可能である。CTEPHを疑った場合には、スクリーニングとして心エコー検査によって、PHを反映する形態学的変化およびドプラ法で三尖弁逆流速度が2.8 m/secより大きいかどうかを確認することが重要である。さらに他のPHとCTEPHを鑑別する際に最も有用な検査は肺換気血流シンチグラフィーであり、最低でも1区域におけるミスマッチ所見を有意とし、CTEPHにおける感度96～97.4%・特異度90～95%と報告されている。APTEの際に有用な検査であるMDCTは血栓の証明には有用であるものの、末梢の血栓の描出が不十分であるため、単独では肺換気血流シンチグラフィーと比較して見逃しが多くなることが知られている。

3. CTEPH の診断に肺換気血流スキャンは必要か？

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

CTEPH末梢型では胸部造影CT上血栓を明らかに認めない例があり、診断困難な場合がある。肺

換気・血流スキュンで CTEPH をほぼ除外できる感度・特異度は、90～100%および94～100%と報告されているが、あくまでも除外診断であり、確定診断とはならない。マルチスライス CT 検査ではそれぞれ51%、99%であり、換気・血流スキュンは CTEPH を除外できる感度で優っていた。それ以外の報告でも、PH 診断において、換気・血流スキュンは PAH と CTEPH の鑑別において重要な検査とされている。さらに、肺血流スキュンが正常で造影 CT で血栓を認める場合、CTEPH より PAH に中枢血栓を合併した可能性を考える必要がある。

4. CTEPH の診断は胸部造影 CT で可能か？

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

CTEPH の診断手順は、心エコーで PH の存在がほぼ確定した症例には、まず肺換気・血流シンチグラムを行う。肺血流シンチグラムで楔状の血流欠損が存在し、換気シンチグラムで異常が認められなければ CTEPH が強く示唆される。末梢性肺動脈狭窄症、肺動脈血管炎を否定することが困難な場合がある。従来は右心カテーテル検査、肺血管造影で確定診断と重症度判定、および PEA の適応検討を行うことが一般的であった。しかし現在は80～320列の MDCT の発達により、時間分解能・空間分解能にすぐれた肺血管の CT 画像が得られるようになった。さらに画像処理を行えば CT pulmonary angiography も作成可能である。造影 CT は右心カテーテル検査／肺血管造影検査と比較してより低侵襲であることを特徴とし、CTEPH の診断法としては有用性の高い検査法といえる。造影 CT 検査には、肺血管自身の病変、PH による右室負荷所見、肺実質の変化、気管支動脈からの側副血行路など多くの情報が含まれる。

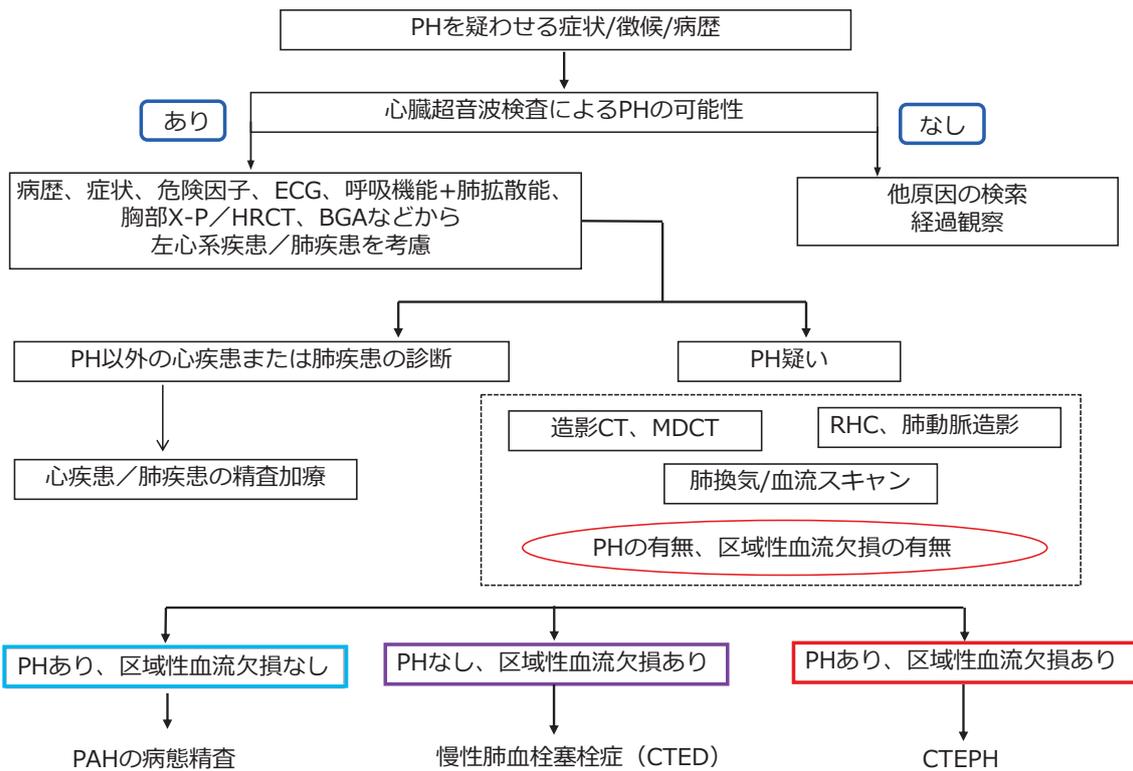
5. CTEPH の肺血管造影所見

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

6. CTEPH の確定診断はどのように行うか

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

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



CTEPH の治療

1. CTEPH の治療アルゴリズム

2. CTEPH の治療エビデンスレベルと推奨クラス

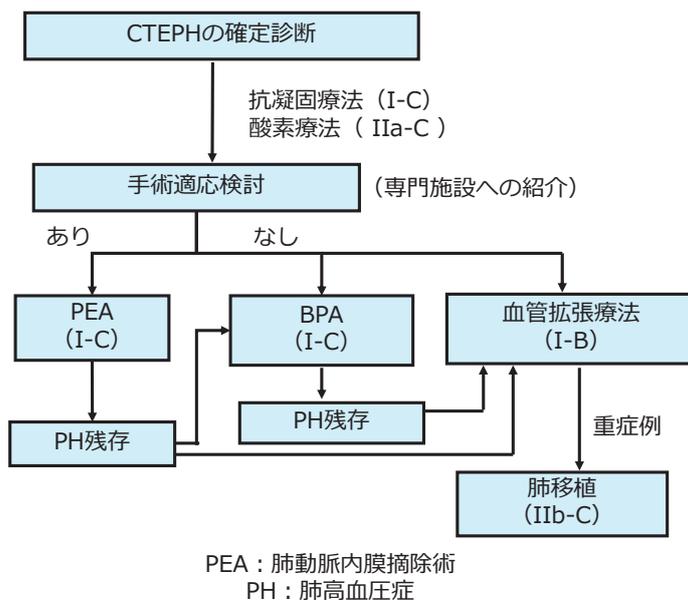


図 CTEPH 治療アルゴリズム

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

診療ガイドラインにおける推奨レベル決定の GRADE の基準と異なるが、日本循環器学会 PH 治療ガイドラインで使用されている基準を示す。

エビデンスレベル

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。
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。
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 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)
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。
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)
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)
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)

3. CTEPH の治療 : PEA

器質化血栓が存在する部位や程度と肺血管抵抗値、症状、年齢、合併症を考慮して、PEA 経験豊富な外科医を含む CTEPH チームで適応を判断する。

手術例は非手術例に比して、(1) 若年、(2) 近位血栓、(3) 肺血管抵抗が $1200 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以下の症例が多いことが報告されている。PEA の適応は、(1) 肺動脈造影検査や造影 CT などの画像診断により、器質化血栓が主肺動脈・葉動脈・区域枝・亜区域枝のどこにどの程度あるかを評価し、(2) それらが PEA により摘出可能かどうか、(3) それらが肺血管抵抗値と釣り合いがとれているかを評価し判断する。

末梢型 (区域枝、亜区域枝のみに器質化血栓が存在) に対して、経験のある施設から中枢型と同等の良好な成績が報告されているものの、末梢型で肺血管抵抗高値例は適応を慎重に判断すべきである。多施設レジストリ研究で、症例数の少ない施設では病院死亡率が高く、手術不適応症例が多いという結果が報告されており、PEA は難度が高く習得に経験が必要であり、PEA 実施経験がある外科医を含む CTEPH 治療経験のあるチームによって判断されるべきである。

PEA は CTEPH 患者の予後を改善することが示された初めての治療法である。胸骨正中切開下に到達し人工心肺を確立。超低体温循環停止下に、血栓と共に肥厚した肺動脈内膜を剥離して摘除する手術である。難易度の高い熟練を必要とする手術で施行出来る施設は限られており、日本でも 5～10 の施設でのみ行われている。適応は NYHA II～IV で PEA が可能な区域枝から亜区域枝近位部までに器質化血栓が認められるものであり、高齢、重症肺高血圧症 (右心不全) は現在では禁忌とされない。治療効果として、多くの症例で自覚症状は軽減され、血行動態も著明に改善し、手術関連

死亡率は年々低下してきている。PEAの問題点は、施行出来る施設が限定されていること、侵襲性が高いこと、合併疾患の存在や高齢により適応が制限されること、残存肺高血圧症に対して繰り返し手術をすることが難しいこと等である。

4. CTEPHの治療：BPA

CTEPHを含むPHの診断・治療に精通した内科医とPEAに熟練した外科医によるレビューにより、PEAの適応外とされたCTEPH症例（PEA後にPHが残存・再発した症例を含む）のうち、抗凝固療法による内科的治療を行ってもNYHAI度以上の症状があり、平均肺動脈圧が25 mmHg以上または肺血管抵抗が $300 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上である症例がBPAの適応となる。

BPAは、2001年に18例のPEA不適応CTEPH症例に対して施行した報告に加えて、2012年以降主に本邦からの報告が相次ぎ、短期的には血行動態と運動耐容能の改善が報告されている。BPAの長期成績は明らかでないため、PEAとBPAの治療方法、効果、危険性等を十分に説明したうえで、本人（および家族）がBPAを希望することの確認が必要である。重度の多臓器不全をもつ症例はリスクが高いため除外される。BPA術中に造影剤を使用するため、腎機能障害を有する症例については、リスクがベネフィットを下回るときのみBPAの対象となる。

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

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

肺障害については、Feinsteinは平均肺動脈圧（mPAP）35 mmHg以上がリスク因子であると述べている。InamiはmPAPと肺血管抵抗（PVR）から算出したPulmonary Edema Predictive Scoring Index（PEPSIスコア）スコアやpressure wireを用いることによって、肺障害を低減できると報告している。InoharaはOCTとpressure wireを用い、肺動脈の病変形態分類と各病型による治療反応性の違いを報告している。現状、肺障害の発症を可能な限り抑えうる治療方策が検討されている。手技関連の新たな知見の集積が望まれる。

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

5. CTEPH に対する抗凝固療法

CTEPH では生涯にわたる抗凝固療法が必要である。抗凝固薬は肺動脈内における血栓形成、および CTEPH における基礎疾患の可能性のある深部静脈血栓症を抑制する。抗凝固薬が CTEPH に有効かどうか前向きに検討した研究はないが、多くのガイドラインでは抗凝固療法は必要とされている。

抗凝固療法に関しては、静脈血栓症（急性肺塞栓症）発症後安定期に使用される抗凝固療法に対する報告を参考にしかなく、通常ワルファリンが使用される。

新規の DOAC（direct oral anticoagulants）は、急性肺塞栓症の安定期に再発予防に対して有効と報告されている。静脈血栓症に対する抗凝固薬の効果をみた最近の meta-analysis では、アスピリン、ワルファリン、DOAC のいずれもコントロールより効果はあったが、後 2 者の方がアスピリンに比べより効果を認めている。

低酸素血症があれば酸素投与、心不全があれば利尿薬や必要があれば強心薬を投与する。

6. CTEPH に対する肺血管拡張薬治療

PH や心不全の程度に応じた労作制限が必要である。CTEPH において中枢部血栓の認められる部位でなく、より末梢の肺血管抵抗を規定しうる肺細動脈に認められる PAH と同様な肺血管病変を microvascular disease と呼ぶが、これに対して PAH で使用される肺血管拡張薬が有効であると考えられている。運動耐容能や血行動態を改善することが示されており、リオシグアト 4 か月間の投与で 6 分間歩行距離の有意な増加と PVR の有意な低下が示されている。また、観察研究であるが予後も改善することも示されている。

適応に関して、欧米においては、PEA が技術的に難しく手術リスクが高くて手術適応とならない症例、術後も肺高血圧症が残存する症例とされている。日本における肺血管拡張薬の適応は欧米と同様である。肺血管拡張薬投与のより良い適応が模索されている。

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

PEA 不適応または PEA / BPA 術後残存・再発した CTEPH におけるセレキシパグの有効性、安全性に関して世界で初めて検討した報告が日本から発信されている。日本人 CTEPH 患者を対象として検討した JapicCTI-163279 の結果では、主要評価項目である第20週におけるベースラインからの肺血管抵抗（PVR）の変化は、プラセボ群と比較して実薬群で有意な改善を示した（ -98.2 ± 111.3 vs. -4.6 ± 163.6 dyn · s/cm⁵）。二次評価項目として PVR 以外の肺血行動態、6 WMD、息切れの程度、WHO-FC、NT-pro BNP を評価した。心拍出量、Borg 息切れの程度は有意に改善した。6 WMD および WHO-FC は有意な変化を認めなかった。

手術非適応例、術後残存 PH 例について、リオシグアト、セレキシパグ以外にも PAH 治療薬が使

用され、肺血行動態や運動耐容能を改善したとする報告がみられている。また、非手術適応の本症において、ERA や PDE5I が頻用されるようになった最近の患者の予後は、以前の例に比して良好であることが報告されている。さらに、最近のボセンタンに関するメタアナリシスの結果でも、肺血行動態や運動耐容能の改善を認めたと報告された。しかしながら、PVR が $1,100 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ を超える例や、合併症を有する例の内科治療成績は、依然として不良と報告されている。一方、手術適応のある患者に対する PAH 治療薬に関して有効とする報告もあるが、PEA 実施を遅らせることにつながる。なお患者が手術のリスクを許容できない場合にも使用を考慮して良い。BPA 治療前の使用に関しては、意見の一致をみないが、CTEPH 重症例では PAH 治療薬使用後に行われることが多い。欧米の大規模レジストリの報告では、肺血管拡張薬は、非手術適応例の 53.8% で使用されており、わが国の厚労省難治性疾患政策研究班の報告でも、手術例および内科治療例のうち 52.2% で使用されている。

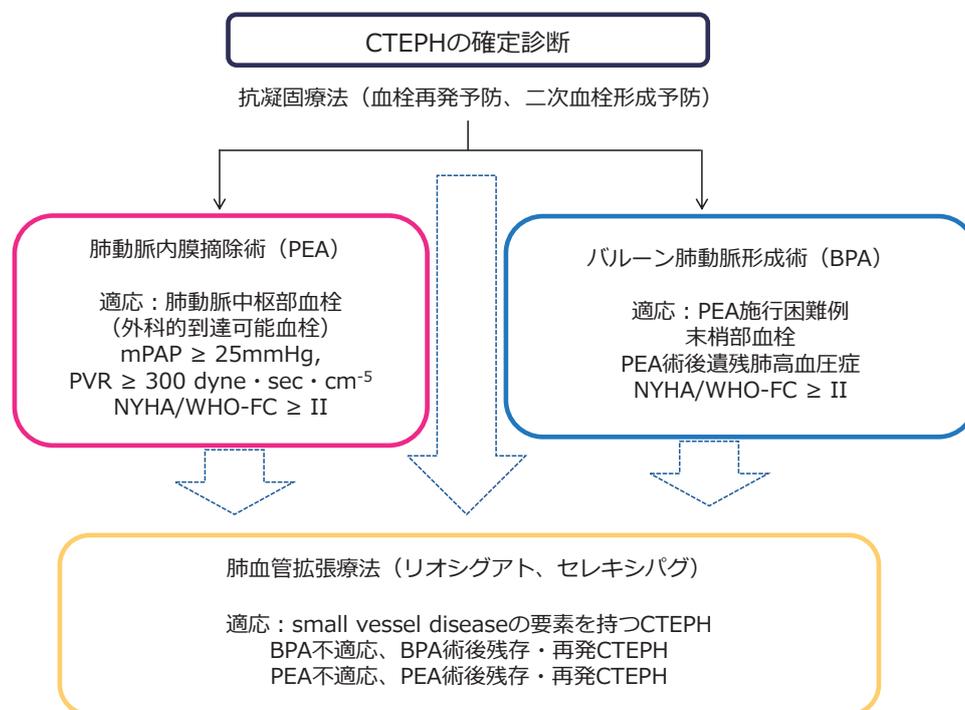


図 CTEPH の治療目標, 治療適応総括

肺高血圧症の診断基準の一つとして、右心カテーテル検査で測定された平均肺動脈圧（mPAP）25 mmHg 以上が用いられてきたが、2017年に開催された第6回世界肺高血圧症シンポジウムにおいて、mPAP > 20 mmHg かつ PVR \geq 3 単位への変更が提案された¹⁾。その根拠として、健常者の正常な mPAP は 14.0 ± 3.3 mmHg であり、この平均値から2標準偏差上では mPAP > 20 mmHg は正常上限を超える（97.5パーセンタイルを超える）こと²⁾、一部の全身性強皮症や慢性肺血栓塞栓症（chronic thromboembolic disease: CTED）患者では、mPAP: 21~24 mmHg であっても、運動制限を伴う症状を認めることなどが挙げられている¹⁾。この会議での提案を受けて、ヨーロッパ呼吸器病学会からも肺高血圧症の診断基準の変更に合わせて、CTEPH と CTED の呼称から肺高血圧症を伴うもしくは伴わない慢性肺血栓塞栓症（CTEPD with or without PH）への変更も提案されている³⁾。

本邦の多施設レジストリー研究⁴⁾の結果から、BPAによって mPAP 22.5 ± 5.4 mmHg まで改善しても、WHO-FC II の有症状患者は7割を超えているがわかった。また、菊池らはBPA後に mPAP < 25 mmHg まで改善したCTEPH249例に対して右心カテーテル留置下心肺運動負荷試験を行い、5割弱の症例で運動誘発性肺高血圧症を確認している⁵⁾。青木らは、BPA後に mPAP 25 ± 5 mmHg まで改善したCTEPH症例に対してriociguatを投与し、安静時だけでなく運動時の血行動態の改善を報告している⁶⁾。これらの報告から、CTEPHに対して治療介入後 mPAP < 25 mmHg を達成しても必ずしも正常化しているとはいえず、mPAP 21~25 mmHg で症状が持続している場合、治療対象となりうると推察できる。

CTEPHだけでなく、mPAP < 25 mmHg 未満のCTED症例でも、様々な治療介入によって労作時呼吸困難症状や低下した運動耐容能が改善することが報告されている。TaboadaらはCTED 42例に対してPEAを行い、40%症例で合併症を認めたものの院内死亡0例で、有意な自覚症状とQOLの改善を報告している⁶⁾。CTEDに対するBPAに関してはドイツと本邦から報告があり、いずれも10~15例と少数例ではあるが、院内死亡0例と合併症0~10%で、自覚症状・運動耐容能・安静時血行動態の改善^{7,8)}だけではなく運動誘発性肺高血圧症の改善を認めている⁸⁾。上記のエビデンスから、CTEPHの診断ならびに難病認定基準を変更することで、より多くの患者が治療の恩恵を受けられる可能性があるため、本ガイドライン作成委員会はCTEPHの診断基準を mPAP > 20 mmHg かつ PVR \geq 3 単位へ変更することを提案する。

参考文献

- 1) Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913.
- 2) Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-894.
- 3) Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; 57: 2002828.
- 4) Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hyperten-

-
-
- sion: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e004029.
- 5) Kikuchi H, Goda A, Takeuchi K, et al. Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2020; 56: 1901982.
 - 6) Aoki T, Sugimura K, Terui Y, et al. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty – a randomized controlled study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29: 100579.
 - 7) Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1635–45.
 - 8) Inami T, Kataoka M, Kikuchi H, et al. Balloon pulmonary angioplasty for symptomatic chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension at rest. *Int J Cardiol* 2019; 289: 116–8.

2018 CTEPH 診療ガイドライン初版 CQ1 updated 2022

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

推奨

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

CTEPH に対する PEA

CTEPH における PEA 例と内科治療例の予後、血行動態を比較した RCT はないが、抗凝固療法のみでは予後不良とされ、海外の多施設レジストリ研究では、外科治療群の生命予後が内科治療群に比べ有意に良好であった (3 年生存率: 89% vs 70%)。また、中枢側血栓があり外科治療可能にもかかわらず内科治療を行った症例群の予後は有意に不良で 2 年生存率 50% 以下であった。いずれの研究においても、内科治療に比べ外科治療群では、肺血行動態、6 分間歩行距離が改善し、NYHA/WHO 機能分類も有意に良好であった。長期生存に関する報告では、5 年生存率は 84% [80,87] (中央値 四分位範囲)、10 年生存率は 74% [72,75] (中央値 四分位範囲) と報告されている。

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

CTEPH に対する PEA : 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では「肺血管病変に対する治療においては、第一に肺高血圧症を解消して右心不全の発生を防ぎ、生命予後を改善すること、第二に換気血流不均衡を是正して酸素化を改善し、息切れなどの自覚症状を改善することを目指す。現在本邦においては、内科治療 (血管拡張療法)・外科治療・カテーテル治療が選択可能であるが、現時点で上記の二点を達成し

得る治療，すなわち根治性が証明されている治療は外科的血栓内膜摘除術のみである．最初に血栓内膜摘除術の適応を検討し，適応がない場合，または血栓内膜摘除術後に肺高血圧が遺残する場合には，カテーテル治療の適応を検討することが妥当である．カテーテル治療の適応とならない場合には血管拡張療法を施行し，重篤な状態が持続するようであれば肺移植を検討する」と記載されている．

今後の研究の可能性

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

2018 CTEPH 診療ガイドライン初版 CQ2 updated 2022

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

推奨

手術適応のない、または術後肺高血圧症が残存する、または再発 CTEPH における BPA は、手術適応の無い内科治療例に比して、肺血行動態や、6 分間歩行距離を改善し、予後を改善する。さらに、その早期死亡率は 0～14% と手術例と同等以下であり、本手技に熟練した医師、および外科医を含む多領域チームのもと、専門施設において、リスク、ベネフィットを勘案した上で推奨できる。(GRADE2C, 推奨の強さ 弱い推奨) / エビデンスの確信性「低い」

CTEPH に対する BPA

CTEPH 患者に対する BPA の有効性について、内科治療例や手術例と肺血行動態の変化や、予後と比較した RCT は存在せず、後ろ向き研究による予後比較、肺血行動態、6 分間歩行距離、WHO 機能分類の変化を比較した検討のみである。単一施設内の比較ではあるが、BPA 例の 2 年生存率は、内科治療例（抗凝固療法とリオシグアト以外の肺血管拡張薬を一部使用）に比して、良好である。海外の報告によると、内科治療例の 3 年生存率は 70% とされており、BPA の早期死亡 0～14%、長期経過をみた日本のステートメントで 12/308 (3.9%) は、良好といえる。また、いずれの研究においても、平均肺動脈圧 36～56 mmHg から 21～36 mmHg、肺血管抵抗 8.4～12 WU から 2.7～6.1 WU、6 分間歩行距離 191～405 m から 359～501 m といずれも著明に改善し、WHO 機能分類の改善も得られている。

合併症は、治療回数 1,397 回中 511 回にみられ、肺障害 251、血痰 197、肺動脈穿孔 41、肺動脈解離 6、気胸 4、血圧低下 3、肺動脈破裂 1 と報告されている。また、術者の熟練や手技の工夫により合併症の頻度が低下することが示唆されている。さらに、ring-like stenosis, web 等の画像所見を呈する場合には、成功率が高く合併症が低いことも報告されている。

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

CTEPH に対する BPA : 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では「肺血管病変に対する治療においては、第一に肺高血圧症を解消して右心不全の発生を防ぎ、生命予後を改善すること、第二に換気血流不均衡を是正し

て酸素化を改善し、息切れなどの自覚症状を改善することを目指す。現在本邦においては、内科治療（血管拡張療法）・外科治療・カテーテル治療が選択可能であるが、現時点で上記の二点を達成し得る治療、すなわち根治性が証明されている治療は外科的血栓内膜摘除術のみである。最初に血栓内膜摘除術の適応を検討し、適応がない場合、または血栓内膜摘除術後に肺高血圧が遺残する場合には、カテーテル治療の適応を検討することが妥当である。カテーテル治療の適応とならない場合には血管拡張療法を施行し、重篤な状態が持続するようであれば肺移植を検討する」と記載されている。

2018 CTEPH 診療ガイドライン初版 CQ3 updated 2022

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

推奨

CTEPH 患者における薬物治療として開発された可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトは、1) 手術適応のない、または2) 術後残存肺高血圧症あり、または3) 再発 CTEPH 患者におけるランダム化比較試験においてプラセボ群に比較し優位性を認めるため、その使用を提案する。(GRADE 2A, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「高」)

CTEPH に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ

CTEPH の薬物療法として開発された可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトは、手術適応のない（非手術適用）、および PEA 術後残存肺高血圧症、再発 CTEPH 症例を対象としたランダム化比較試験において、プラセボ群に比較し統計学的有意差をもって6分間歩行距離、平均肺動脈圧、肺血管抵抗を改善させた。一方、臨床増悪発生率や死亡率は、低下傾向を認めるものの有意ではなかった。また、有害事象はプラセボ群と差がなく、遠隔期においても、6分間歩行距離の改善は維持された。非手術適応および術後再発、残存肺高血圧症例に対してリオシグアトの使用が提案されるが、手術適応例を含め実際の判断は現場の状況や患者の価値観に応じて決めるべきである。

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

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

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

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

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

PTPA: BPA と同義 (Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty)

SR: システマティックレビュー (Systematic review)

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

VTE: 静脈血栓塞栓症 (Venous thromboembolism)

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

本診療ガイドラインの基本理念・概要

1. 診療ガイドライン作成の目的

診療ガイドライン第二章の目的は、指定難病である CTEPH における現在までの知見を確認し、診療に従事する臨床医に、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 CTEPH 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。

2. 診療ガイドラインが取り扱う健康上の課題

CTEPH 患者さんに対して、半永久的な抗凝固療法に加えて、手術療法である肺動脈内膜摘除術 (PEA)、バルーン肺動脈拡張術 (BPA)、肺血管拡張療法が行われているが、3つの治療、あるいはいずれか2つの治療を比較したランダム化比較試験は存在しない。BPA は手術適応でない症例を対象として、その手技の改良に伴う成績向上によって、日本で急速に普及、さらに BPA レジストリーにより知見が集積されている。今後、PEA / BPA / 内科治療を組み合わせ、生存期間、患者 QOL (6分間歩行距離)、肺血行動態 (肺血管抵抗など)、有害事象など、PEA / BPA / 内科治療の効果について明らかにする必要がある。

また、手術適応でない症例あるいは術後残存・再発 CTEPH 患者に、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトに続き、2021年に PGI₂ 受容体刺激薬であるセレキシパグが承認されたが、その効果と副作用について明らかにする必要がある。

3. 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扱う患者は、CTEPH 患者である。

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

CTEPH 診療ガイドライン初版にて策定した CQ1~3に関しては第 1 章で要約し 2022 updated とした。本診療ガイドラインでは、通し番号として CQ4 を策定した。

CQ4 のシステマティックレビュー (SR) 作成委員は下記のとおりである。

CQ4 CTEPH 症例において、選択的肺血管拡張薬として PGI2 受容体刺激薬 (セレキシパグ) を用いることが推奨されるか？

システマティックレビュー (SR) 担当委員

巽 浩一郎	千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御解析プロジェクト
田邊 信宏	千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御解析プロジェクト
山本 慶子	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学
内藤 亮	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

CQ4 診療ガイドライン作成グループ

パネル会議パネリスト (専門分野) (COI のある委員は最終投票には参加せず)

鈴木 拓児	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 (呼吸器内科)
巽 浩一郎	千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御解析プロジェクト (呼吸器内科)
田邊 信宏	千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御解析プロジェクト (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	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 (呼吸器内科)
鈴木 淳夫	鈴木内科クリニック (一般内科)
伊波 巧	杏林大学医学部 循環器内科学 (循環器内科)
阿部 弘太郎	九州大学医学部附属病院 循環器内科 (循環器内科)
大郷 剛	国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門肺循環科・肺高血圧先端医学研究部 (循環器内科)
辻野 一三	北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーティブリサーチ分野 (呼吸器内科, 循環器内科)
松原 広己	岡山医療センター 臨床研究部 (循環器内科)
萩野 均	東京医科大学 心臓血管外科学分野 (心臓血管外科)
稲垣 武	千葉大学医学部附属病院 リハビリテーション部 (理学療法部)
村上 紀子	NPO 法人 PAH の会 代表

診療ガイドライン作成方法専門家

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

外部評価委員

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
原田 喜代子 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会の方に入っていた。推奨決定に際し, 患者の価値観や希望など患者の立場での意見をいただき, 推奨決定を行った。

6. 診療ガイドラインの利用者

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

7. エビデンス検索のための系統的な方法

エビデンス検索のための系統的な方法については, 後述する『ガイドライン作成方法の概略 2. 文献検索, 3. エビデンスデータの統合』として記載した。P.31参照。

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『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.31~33, 44~45参照。

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.34~35参照。

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.44~

45参照.

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, RCT 論文を記載, フォレストプロット, 質の評価および結果の要約に関する表を追加し, エビデンスと推奨の対応関係を明確に示した.

13. 専門家による外部評価

外部評価としては, 中山健夫先生に診療ガイドライン作成方法専門家として, 西村正治先生に臨床専門家として, 原田喜代子様には患者会代表として評価を頂いた. それらの評価内容を本文に反映した. 西村正治先生からの臨床現場の判断に役立つ診療ガイドラインにすべきというコメントを頂き, CQ4の付帯事項を追記した.

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. 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. 本ガイドラインは, 2022年度(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」(研究代表者 平井豊博, 補助事業者 巽浩一郎)より助成を受けた時限的な取り組みである. 日本肺高血圧・肺循環学会の協力を得て今後も改訂作業を継続する予定である.

15. 具体的な推奨の提示

CTEPH 患者に対するセレキシパグ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, 具体的に推奨内容および付帯事項を明示した. P.36~37推奨文および付帯事項を参照.

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分かりやすく明示した。初版のCTEPH診療ガイドライン(2018年)のCQ1~3に対する推奨は変更する必要がないが、その解説は2022 update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

CTEPHで有効性が示されたセレキシパグは保険診療の適応内であり、ガイドライン適用にあたり促進要因であるが、薬剤の適切な使用は専門機関(専門医)に限られるため、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。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. 診療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厚生労働科学研究の報告書においてその成果物として提出し、日本肺高血圧・肺循環学会HPにて公開する。また診療ガイドラインアプリを作成(2022年3月)することにより、広く医学生、初期研修医、専攻医を含めてCTEPHに関する啓蒙活動を継続し、診療ガイドラインの利用促進を目指す。

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

セレキシパグ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.39参照。

21. 推奨の適用にあたってのモニタリング・監査のための基準

本診療ガイドラインの普及により、CTEPH患者におけるセレキシパグの適正使用が期待される。外科医やBPAを含む多領域の医師チームによってCTEPH患者の治療方針が判断され、PEAは手術経験のある施設で実施する場合有効であり、手術関連死亡率も低いこと、非手術適応患者におけるBPAが有効で長期予後も良好であること、内科的治療としてセレキシパグが有効であることの認識が普及することが期待される。指定難病としてCTEPH登録数の増加およびセレキシパグの有効例の増加が見込まれる。今後は日本におけるCTEPHレジストリーデータの解析により治療モニタリングを行い、長期予後等の効果を検証していく必要がある。

22. 診療ガイドライン編集の独立性

診療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。

本診療ガイドラインは、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、2022年度(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)および日本肺高血圧・肺循環学会より助成を受けた。企業等からの資金援助はない。

23. 利益相反とその対応

患者代表としての村上紀子様，原田喜代子様以外のガイドライン作成委員に関する利益相反に関しては，第一章 P3～4 に記載したとおりである。患者代表としての村上紀子様，原田喜代子様，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。

CQ4に関する投票の際，セレキシパグ販売会社と経済的 COI がある委員は投票を避けた。日本における CTEPH 診療の内科専門医は大多数がセレキシパグ販売会社と経済的 COI を認めているが，専門医を除外しては適切な診療ガイドライン作成は困難と判断し，診療ガイドライン策定には参加した。

24. 文献

- 1) AGREE II. <http://www.agreetrust.org/> (2022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.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/AGREE2jpn.pdf> (2022年1月閲覧)

診療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。CTEPH 診療に関わる CQ は数多く存在するが、希少疾患であるためエビデンスに乏しく、今回は初版 CTEPH 診療ガイドライン（2018年）で採り上げた3つの CQ に次いで、最も重要と思われる CQ 1つを取り扱った。初版 CTEPH 診療ガイドラインの要約および updated 2022を施行した第一章における基本的な情報提供と合わせ、第2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。しかし CTEPH は希少疾患であり、エビデンスが乏しい。今回の診療ガイドラインでは、本症の治療においてセレキシパグについての 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）。CQ において、その介入治療を受ける患者にとって重要と考えられるアウトカムを診療ガイドライン作成委員会で決定し、パネル会議パネリストの承認を得た。その重要度は9（最も重要）～1（最も重要でない）に相対的にランクづけられ、最終的に重大（9～7）、重要（6～4）、重要でない（3～1）に分類された。この内、重大なアウトカムと重要なアウトカムについて SR を行った。

CTEPH CQ4の設定

CTEPH 患者において、選択的肺血管拡張薬として PGI₂ 受容体刺激薬（セレキシパグ）を用いることが推奨されるか？

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）	
CTEPH 患者の薬物療法として、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトに次いで、PGI ₂ 受容体刺激薬セレキシパグがある。それをを用いない場合と比較して、肺血管抵抗、6分間歩行距離、臨床増悪（死亡）までの期間、生存期間などから、その効果について明らかにする必要がある。	
CQ の構成要素	
P（Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	18歳以上
疾患・病態	慢性血栓塞栓性肺高血圧症

地理的要件	医療体制の確立した地域				
その他	特になし				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト					
PGI2 受容体刺激薬セレキシパグ					
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	6分間歩行距離の改善	益	8	点	可
O3	平均肺動脈圧の改善	益	8	点	可
O4	肺血管抵抗の改善	益	8	点	可
O5	臨床増悪発生率の低下	益	8	点	可
O6	有害作用の出現	害	8	点	可
作成した CQ					
CTEPH 患者において、選択的肺血管拡張薬として PGI2 受容体刺激薬 (セレキシパグ) を用いることが推奨されるか?					

2. 文献検索

SR 作成委員である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～2022年1月期の間に表示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

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 ReviewManager (RevMan5) software ver.5.3 (<http://tech.cochrane.org/revman>) を用いて統合される。CTEPH は希少疾患であるため、RCT はセレキシパグの CTEPH に対する適応拡大を目指した臨床試験 2 件のみであった。それ以外の症例対照研究、コホート研究、後ろ向き横断研究、症例集積研究など、アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について評価シートを作成した。それにより論文データを統合し、定性的システマティックレビューを行った。

4. エビデンスの質の評価

個々の論文についてそのエビデンスの質を評価するため、評価シートを用いてバイアスリスク、非直接性 (indirectness) を評価した。バイアスは、各要素について評価者の判断により、高リスク

(-2), 中／疑い (-1), 低リスク (0) の3段階で評価した。その判断は評価者の知識, 経験, 専門領域などの影響を受けるため, 2名の評価者により判定し, 判断が異なる場合には意見を調整し統一した。バイアスリスク全体として, ほとんどが-2の場合はとても深刻なリスク (-2), 3種が混じる場合は深刻なリスク (-1), ほとんどが0の場合はリスクなし (0) と判定した。非直接性判定方法は, とても深刻な非直接性あり (-2), 深刻な非直接性あり (-1), 非直接性なし (0) と判定した。

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

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

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

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

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

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

5. アウトカム全般に関するエビデンスの質の決定

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

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

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

表 エビデンス総体の強さ

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

6. エビデンスから推奨の作成

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

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

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

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

7. パネル会議

パネル会議パネリストには、呼吸器内科医、循環器内科医、心臓血管外科医、一般内科医、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。セレキシバグ販売会社と経済的COIがある委員はパネル会議での投票を避けた。推奨の決定は全会一致で推奨文案を採択することを原則とし、合意形成のために修正デルファイ法を用いた。予めパネリストには会議前に資料を送付し、パネル会議前に推奨決定のための要素に対する投票を行った。

パネル会議は、2022年2月23日午後3時より開催した。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（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。

患者会代表の村上紀子氏から、既に何らかの治療を受けている CTEPH 患者（治療歴が長い患者）からの情報では、PGI2 受容体刺激薬セレキシパグ治療効果は低いのではないかと意見が挙げられた。専門家からは、ERJ の大郷剛データ、Circ J の田邊信宏データ共に、既存薬物療法を受けている CTEPH 患者ではセレキシパグの上乗せ効果は弱い、しかし薬物治療を受けていない CTEPH 患者では肺血行動態の改善が認められるとの議論があった。今後、PEA / BPA 治療前の CTEPH 患者に対する治療効果の確認、肺血管拡張薬併用効果の確認が必要と考えられた。

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。草稿はパブリックコメントおよび専門家による外部評価を受け、その後最終化した。

9. 文献

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

CQ4. CTEPH 患者において、選択的肺血管拡張薬として選択的プロスタサイクリン受容体作動薬（セレキシパグ）を用いることが推奨されるか？

推奨

CTEPH 患者における薬物治療として開発された選択的プロスタサイクリン受容体作動薬（セレキシパグ）は、1) PEA 適応のない、2) PEA 後残存肺高血圧症あり、3) PEA 後再発、4) BPA 後残存肺高血圧症ありの CTEPH 患者におけるランダム化比較試験においてプラセボ群に比較し優位性を認めるため、その使用を提案する。（GRADE 2A, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「高」）

付帯事項

CTEPH 診療ガイドラインの CQ3は「可溶性グアニル酸シクラーゼ（リオシグアト）を用いることが推奨されるか」である。CQ4は「PGI2 受容体刺激薬（セレキシパグ）を用いることが推奨されるか」である。ここでリオシグアトとセレキシパグの CTEPH を対象とした直接比較試験はないため、薬物効果の優劣やどちらの薬剤を優先して投与すべきかは現時点でまだ不明である。なお、リオシグアトは2014年に承認、セレキシパグは2021年に承認であるので、エビデンスの質を問わなければ論文数はリオシグアトの方が多い。

リオシグアトとセレキシパグ併用療法に関して推奨されるかどうかは、臨床現場からの論文はない。セレキシパグの国内第 III 相試験では、セレキシパグ投与群39例中24例（61.5%）でリオシグアトが先行投与され、サブ解析として2剤併用群とセレキシパグ単独投与群との比較が行われている。しかし、症例数が少ないこと、2群の背景因子を調整した解析がなされていないことなどから、本試験によってもリオシグアトとセレキシパグの2剤併用と単剤治療との優劣については明確な結論は得られていない。一方、CTEPH に対して BPA 施行適応を遵守すれば、BPA により肺血行動態を含めて自覚症状の改善がもたらされている。しかし、BPA 単独での治療効果の報告は少なく、BPA 治療に関する報告の多くは選択的肺血管拡張薬が併用されている。BPA 後の肺血管拡張薬併用継続の必要性に関して議論が必要である。BPA 施行前、PEA 施行前のリオシグアト、セレキシパグ投与の有用性を確認したエビデンスはない。

リオシグアトとセレキシパグの薬物動態の観点からの服用方法/使用制限をまとめた。今後、現場の臨床医による経験の積み重ね、臨床データの積み重ねにより、初期治療に用いる薬剤の選択、単剤・併用療法の使い分け、さらには BPA や PEA との適切な組み合わせを判断する上で参考となる知見が蓄積されることが期待される。

薬剤	可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 (リオシグアト)	選択的プロスタサイクリン受容体作動薬 (セレキシバグ)
服用方法	リオシグアトとして1回1.0 mg 1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95 mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5 mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95 mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5 mgずつ減量する。	セレキシバグとして1回0.2 mgを1日2回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で1回量として0.2 mgずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は1回1.6 mgとし、いずれの用量においても、1日2回食後に経口投与する。
有害事象	頭痛、胃食道逆流症状 体血圧がさがりやすく、最大耐用量まで増量するが、体血圧95 mmHg以上で低血圧がない場合に増量する。そのため増量時の特に低血圧発現への注意深い観察と対応が必要である。	PGI ₂ 製剤の特徴として投与初期に頭痛、顎関節痛、下痢等の副作用が多く、最大耐用量まで増量するため、PGI ₂ 製剤特有の副作用発現への注意深い観察と対応が必要である。 ただし体血圧は下がりにくい
腎機能障害	重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス15 mL/min未満）のあるまたは透析中の場合に使用禁忌	重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス15-29 mL/min未満）（透析中の患者を含む使用注意）、禁忌ではない
肝機能障害	重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある場合に使用禁忌	重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある場合に使用禁忌
冠動脈疾患患者への投与	硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）を投与中の患者は投与禁忌	PCIが適応される虚血性心疾患患者に投与されるクロピドグレルとセレキシバグの併用により、セレキシバグ活性代謝物のC _{max} およびAUCが増加する報告があるため併用注意
PDE5阻害剤との併用	ホスホジエステラーゼ（PDE）5阻害薬を投与中の患者は併用禁忌（※）	PDE5阻害薬との併用可能
抗真菌薬との併用	アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール）とは併用禁忌	アゾール系抗真菌薬との併用可能
HIV治療薬との併用	HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、インジナビル、アタザナビル、サキナビル）、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者は併用禁忌	ロピナビル・リトナビルとセレキシバグの併用によって、セレキシバグ血中濃度が増加する報告があるため併用注意

（※）シルデナフィルおよびタダラフィルは、CTEPHに対しては保険承認されていない。

1. 背景、この問題の優先度

近年、種々の選択的肺血管拡張薬が開発され、肺高血圧症患者の予後や血行動態が改善することが示されている。肺動脈性肺高血圧症（PAH）症例では、複数の選択的肺血管拡張薬が使用されている。一方、CTEPHにおいてはワルファリンを含む経口抗凝固薬の使用が推奨されているが、選択的肺血管拡張薬に関して、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトに続き、2021年にPGI₂受容体刺激薬であるセレキシバグが承認された。しかしそのエビデンスはまだ確定されていない。2021年8月にセレキシバグは保険承認された後、2021年11月CTEPHに対するセレキシバグ国内第3相試験の結果がEuropean Respiratory Journalにオンライン掲載（筆頭著者：大郷剛）された。そこで本診療ガイドライン策定時において、CTEPH患者において、PGI₂受容体刺激薬セレキシバグと抗凝固薬の併用による生存率や有害事象（出血など）の発生など、その効果と副作用

について明らかにする必要がある。

2. 解説

2.1 検索と統合

前述したように、PICO から抽出された検索語により、1995年1月～2022年1月の間に発表された英語の原著論文を MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) を用いてキーワード検索した (7. 文献検索式と文献選択参照)。文献検索の流れは、GRADE 方式による PRISMA フロー図にまとめた (10. PRISMA フロー図に示す)。検索の結果、CQ に関連する 9 件が抽出された。なお、RCT 以外について日本からの論文の検索の追加を行ったが採用例はなかった。そのうち RCT 2 件を量的統合に加えた。

2.2 エビデンスの評価

CTEPH の薬物療法として開発された PGI₂ 受容体刺激薬であるセレキシパグは、手術適用のない (非手術適用)、および PEA 術後残存肺高血圧症、再発 CTEPH 症例、さらにはリオシグアト認可の時代とは異なり BPA 術後残存肺高血圧症を対象としたランダム化比較試験において、プラセボ群に比較し統計学的有意差をもって肺血管抵抗を改善させた。約 5 ヶ月の短期研究であったため、臨床増悪発生率/死亡率の評価はできなかった¹⁾。PGI₂ アナログ製剤は、投与初期に主に血管拡張に伴う有害事象が発生することが知られているが、Ogo 論文でも同様な結果であり、PGI₂ アナログ製剤に特有の有害事象が認められている、しかしセレキシパグの投与量増加に伴う有害事象は観察されていない¹⁾。PEA 後、BPA 後、またすでに認可されているリオシグアト投与後の組入症例が多く、既報の肺血管拡張薬研究と比較してセレキシパグ投与前の肺血管抵抗の絶対値が低かったことが、肺血管抵抗以外の二次的項目に有意差を認めなかった事由とも考えられる。非手術適応および術後再発、残存肺高血圧症例、さらには BPA 施行後の残存肺高血圧症に対してセレキシパグの使用が提案されるが、実際の判断は現場の状況や患者の価値観に応じて決めるべきである。なお、再発 CTEPH の定義は、PEA 術後ないしは BPA 術後に肺高血圧症の状態から離脱、その後抗凝固薬を含む最大限と考えられる内科的治療を継続しても、肺高血圧症が再発した場合を指す。

3. 推奨作成のためのパネル会議

3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

非手術適用または術後再発、PEA/BPA 後の PH 残存 CTEPH における PGI₂ 受容体刺激薬セレキシパグの効果を評価したランダム化比較試験は、今回提示した研究 2 つのみであった。しかし、肺血管抵抗の改善を代表とする肺循環動態の改善が得られたというアウトカムについて確信性は高い。プラセボ群には認められなかった有害事象の出現は従来の PGI₂ 誘導體と同程度であった。PDE-5 阻害薬は CTEPH には未承認であるが、それと比較するとセレキシパグによる CTEPH 介入コストはやや高い。臨床増悪や死亡率低下に関しては十分なエビデンスがない。

3.2 利益と不利益のバランスはどうか？

セレキシパグ投与により、プライマリエンドポイントとした肺血管抵抗の改善など望ましい効果が認められ、さらに有害作用の出現は従来の PGI₂ 誘導体と同程度であったことより、推奨の強さは強くなる。しかし、6 分間歩行距離／労作時息切れの程度には改善は認められず、運動耐容能の改善に関しては疑問が残った。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

CTEPH 専門医の治療目標は、運動耐容能の改善、肺循環動態の改善、臨床増悪発症率および死亡率の低下である。一方、患者会代表の村上紀子氏から、既に何らかの治療を受けている CTEPH 患者（治療歴が長い患者）からの情報では、PGI₂ 受容体刺激薬セレキシパグ治療効果は低いのではないかとの意見が挙げられた。専門医からは、ERJ の大郷剛データ、Circ J の田邊信宏データ共に、既存薬物療法を受けている CTEPH 患者ではセレキシパグの上乗せ効果は弱い、しかし薬物治療を受けていない CTEPH 患者では肺血行動態の改善が認められるとの議論があった。今後、PEA／BPA 治療前の CTEPH 患者に対する治療効果の確認、肺血管拡張薬併用効果の確認が必要と考えられた。専門医と患者の価値観・希望にはズレがあると考えられた。

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

PGI₂ 受容体刺激薬セレキシパグは介入コストが高い。

3.5 推奨のグレーディング

「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）症例における薬物治療として開発された PGI₂ 受容体刺激薬セレキシパグは、非手術適応および術後残存、再発肺高血圧症例におけるランダム化比較試験においてプラセボ群に比較し優位性を認めるため、その使用を提案する。」ことに全会一致で決定した（GRADE2A, 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確信性「高」）。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

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

5. 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドラインの適用により、非手術適応 CTEPH におけるセレキシパグの使用が期待される。本ガイドラインのモニタリング基準として、指定難病の臨床調査個人票における使用症例数の変化、日本における CTEPH レジストリーにより肺動脈圧や肺血管抵抗の経年的変化のモニタリングを行い、その使用効果を検証していく必要がある。

6. 今後の研究の可能性

CQ4の付帯事項に、CTEPH 領域の肺血管拡張薬使用に関する未解決問題の一部を記載した。PEA 手術ないしは BPA 適応のある CTEPH におけるセレキシパグの術前投与の有効性、セレキシパグの有効例と無効例の判別因子や機序の解明、セレキシパグ効果予測のためのバイオマーカーの探索など、今後の研究が期待される。

7. 文献検索式と文献選択

データベース検索結果 (GRADE)

タイトル：CTEPH
CQ4 CTEPH 患者において、選択的肺血管拡張薬として PGI ₂ 受容体刺激薬（セレキシパグ）を用いることが推奨されるか？
データベース：(1) Pubmed/Medline (1995-2022), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌)
日付：2022/01/21
検索者：KT (巽浩一郎) / NT (田邊信宏) / KY (山本慶子) / AN (内藤亮)

Cochrane review

#	検索式	文献数
4	Cochrane Reviews	0
3	Search (selexipag) AND ((“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension”))	7
2	Search selexipag	128
1	Search (“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension”)	249

PubMed

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

2	Search selexipag	198
1	Search (“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” or “chronic pulmonary thromboembolism” or chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension”)	2822

RCT 以外の日本からの文献検索結果 [医中誌]

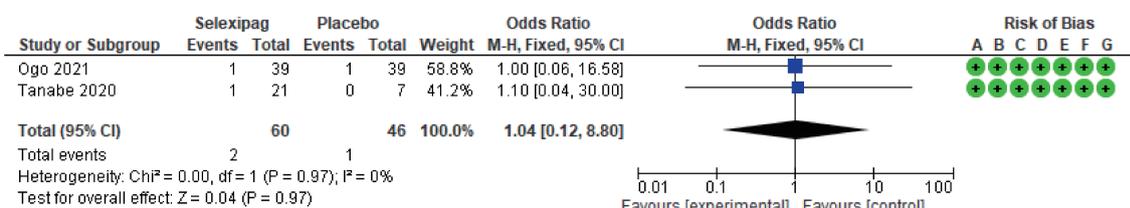
#	検索式	文献数
7	(#5) and (AB=Y and (PT=症例報告除く) and (PT=原著論文))	1
5	#3 and #4	5
4	Selexipag/TH or セレキシパグ/AL	99
3	#1 or #2	1932
2	“chronic thromboembolic pulmonary hypertension” or “chronic pulmonary embolism” /AL or “chronic pulmonary thromboembolism” or “chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension”	397
1	慢性血栓塞栓性肺高血圧症/AL or 慢性肺塞栓症/AL or 慢性肺血栓塞栓症/AL or 慢性肺動脈血栓塞栓症/AL or 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症/AL	1854

本 CQ で対象にした RCT 論文

- Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, Sakao S, Abe K, Matoba S, Motoki H, Takama N, Ako J, Ikeda Y, Joho S, Maki H, Saeki T, Sugano T, Tsujino I, Yoshioka K, Shiota N, Tanaka S, Yamamoto C, Tanabe N, Tatsumi K; Study Group. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonaryhypertension. Eur Respir J. 2021 Nov 25;2101694. doi: 10.1183/13993003.01694-2021. Online ahead of print. PMID: 34824052
- Tanabe N, Fukuda K, Matsubara H, Nakanishi N, Tahara N, Ikeda S, Kishi T, Satoh T, Hirata KI, Inoue T, Kimura H, Okano Y, Okazaki O, Sata M, Tsujino I, Ueno S, Yamada N, Yao A, Kuriyama T. Selexipag for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japanese patients - A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter Phase II study. Circ J. 2020 Sep 25; 84(10): 1866-1874. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0438. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32879152

8. エビデンスプロファイル

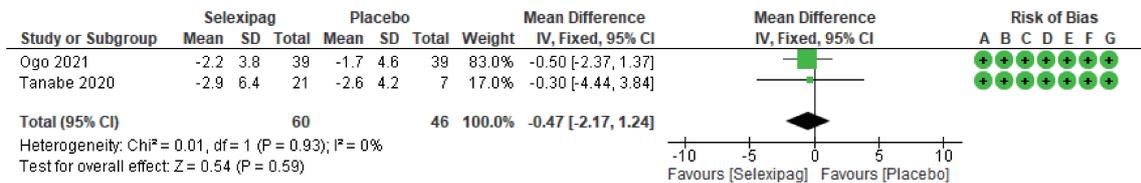
【アウトカム 1 死亡率の低下】



Risk of bias legend

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

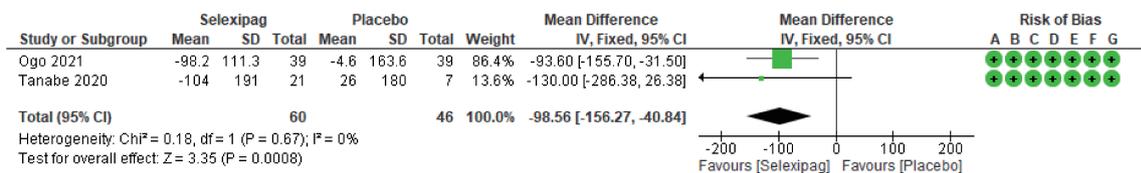
【アウトカム 2 平均肺動脈圧 (mPAP) の改善】



Risk of bias legend

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

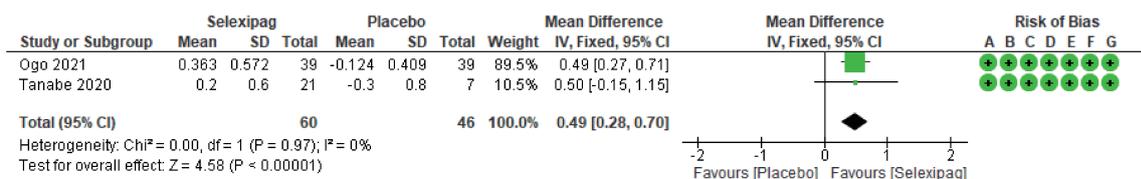
【アウトカム 3 肺血管抵抗 (PVR) の改善】



Risk of bias legend

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

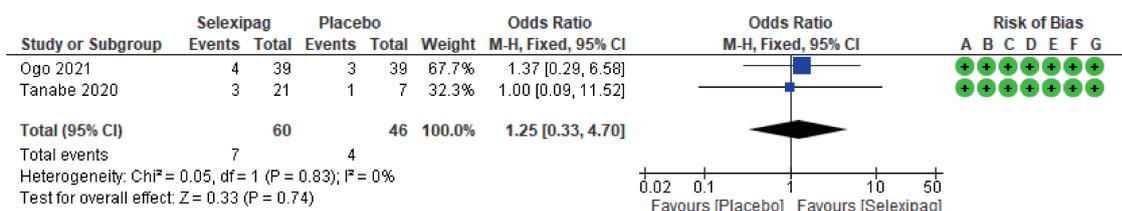
【アウトカム 4 心拍量 (CI) の改善】



Risk of bias legend

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

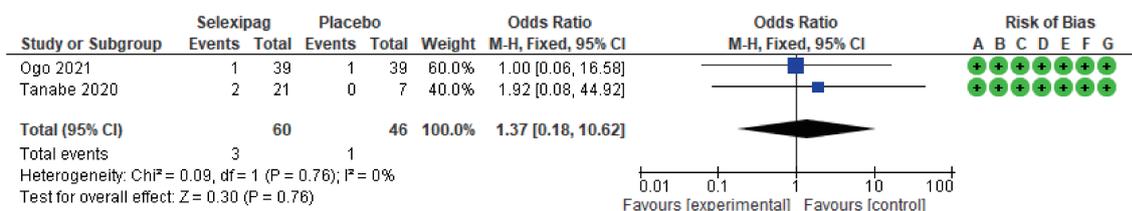
【アウトカム 5 労作時息切れの程度 (WHO-FC) の改善】



Risk of bias legend

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

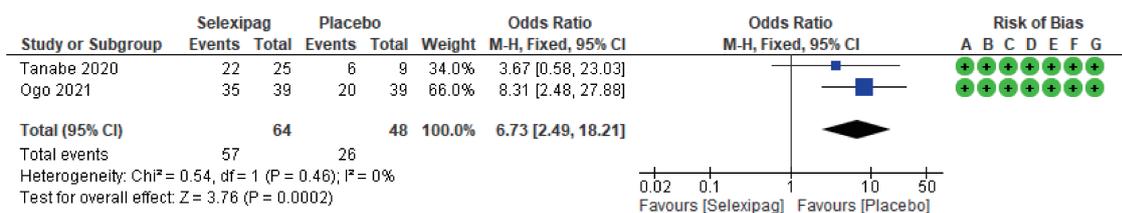
【アウトカム 6 臨床増悪発生率の低下】



Risk of bias legend

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

【アウトカム 7 有害事象の出現】



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	リスクバイアス	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の要因	参加者数		効果			
							selexipag	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
アウトカム 1 死亡率の低下												
2	RCT	なし	なし	なし	深刻	なさそう	2/60 (3.3%)	1/46 (2.2%)	OR 1.04 (0.12 to 8.80)	1 more per 1,000 (19 fewer to 142 more)	⊕○○○ 低	重大
アウトカム 2 平均肺動脈圧 (mPAP) の改善												
2	RCT	なし	なし	なし	なし	なさそう	60	46	NA	Difference -0.47 (-2.17 to 1.24)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
アウトカム 3 肺血管抵抗 (PVR) の改善												
2	RCT	なし	なし	なし	なし	なさそう	60	46	NA	Difference -98.56 (-156.27 to -40.84)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
アウトカム 4 心拍出量 (CI) の改善												
2	RCT	なし	なし	なし	なし	なさそう	60	46	NA	Difference -0.49 (0.28 to 0.7)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
アウトカム 5 労作時息切れの程度 (WHO-FC) の改善												
2	RCT	なし	なし	なし	深刻	なさそう	7/60 (11.7%)	4/46 (8.7%)	OR 1.25 (0.33 to 4.70)	19 more per 1,000 (56 fewer to 222 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
アウトカム 6 臨床増悪発生率の低下												
2	RCT	なし	なし	なし	深刻	なさそう	3/60 (5.0%)	1/46 (2.2%)	OR 1.37 (0.18 to 10.62)	8 more per 1,000 (18 fewer to 169 more)	⊕○○○ 低	重大
アウトカム 7 有害事象の出現												
2	RCT	なし	なし	なし	なし	なさそう	57/64 (89.1%)	26/48 (54.2%)	OR 6.73 (2.49 to 18.21)	340 fewer per 1,000 (500 fewer to 180 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

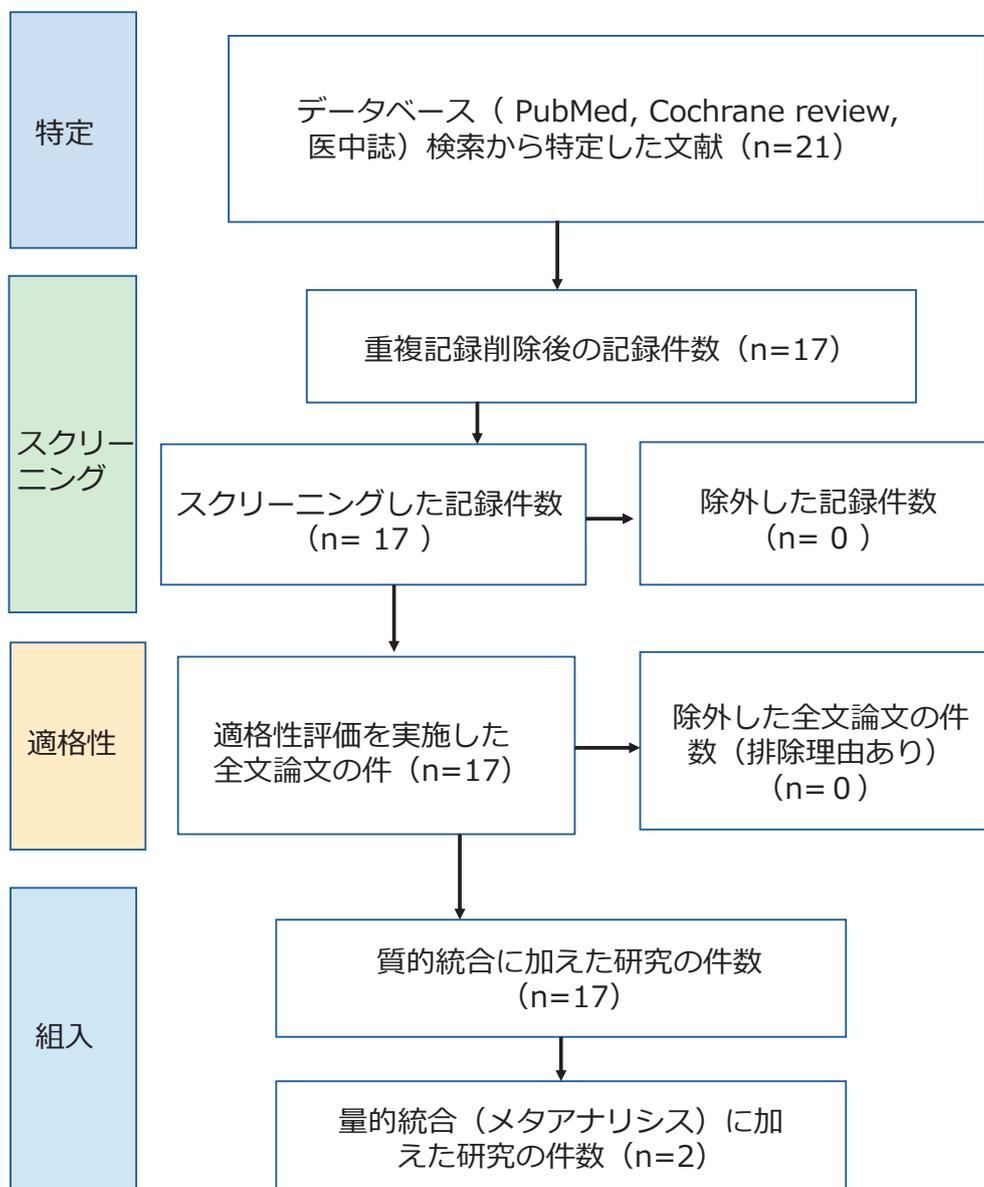
9. 推奨のための決断テーブル (Evidence-to-Decision)

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)		
<p>CTEPH の治療において肺血管抵抗の改善は長期生命予後の改善につながると想定されているため高い価値観が置かれ、これらに確信が持てる。また望ましくないアウトカムである有害作用の出現は PGI2 誘導体共通の事象と考えられ、高用量で薬剤依存性に初めて出現するものではない可能性が高い。有害事象を早期に回避することにも高い価値観が置かれるが、最終的には臨床増悪や死亡率を低下することに高い価値観がおかれる。2022年の時点での CTEPH 症例は、まず PEA ないしは BPA などの治療をすでに受けている可能性が高く、これら PEA, BPA 後の残存肺高血圧症ないしは肺高血圧症の再発に対する効果も期待できる。</p>		
<p>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</p>		
<p>非手術適応または術後再発、残存 CTEPH における PGI2 受容体刺激薬セレキシバグの効果を評価するランダム化比較試験は、今回提示した研究 2 つで、他に実薬後の長期効果をおった報告はない。しかし、肺血管抵抗の改善などアウトカムに対する効果があることについて確信性は高いが、効果は限定的である。有害作用の出現など望ましくないアウトカムは従来の PGI2 誘導体と同程度である。一方、本症には未承認であるが、介入コストは PDE-5 阻害薬よりやや高い。臨床増悪や死亡率低下に関しては長期使用後の十分なエビデンスはなく、弱い推奨となる。</p>		
<p>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)</p>		
推奨の強さに関する要因	判定	説明
<p>高いまたは中等度の質のエビデンス (「高」または「中」の質のエビデンスはあるか?) 全体的なエビデンスの質が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。エビデンスの質が低いほど、条件付き/弱い推奨の可能性が高くなる。</p>	<p>■ はい □ いいえ</p>	<p>RCT は 2 報のみであるが、エビデンスの質が高いため強い推奨となる。</p>

<p>利益と害・負担のバランスに関する確実性 (利益が害や負担を上回るあるいは下回ることに確信があるか?) 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨の強さが強くなる可能性が高い。正味の利益が大きければ大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ</p>	<p>PGI2 受容体刺激薬セレキシパグにより、肺血管抵抗の改善など、望ましい効果が認められ、さらに有害作用の出現など望ましくない効果との差は大きく、推奨の強さは強くなる。</p>
<p>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、または確実性が大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ</p>	<p>CTEPH の治療目標は、運動耐容能の改善、肺循環動態の改善、臨床増悪発症率および死亡率の低下であり、専門家の価値観と希望にばらつきはない。患者サイドの価値観と希望は自覚的な改善である。この点では専門家と患者における価値観と希望に乖離がある。</p>
<p>資源の影響 (消費される資源は期待される利益に見合うか?) 介入のコストが低ければ低いほど、すなわち消費される資源が少ないほど、強い推奨の可能性が高くなる</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ</p>	<p>PGI2 受容体刺激薬セレキシパグは介入コストが高く、弱い推奨の可能性がある。</p>

10. PRISMA フロー図

PRISMAフロー図



AGREEII による診療ガイドラインの評価

評価者：中山 健夫 (2022.3.23)

観点	項目	AGREE-II 得点	コメント
ドメイン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.	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.
ドメイン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.	7	「5. 患者の価値観や希望」で患者会の方に入って頂いた旨の記載があります. 患者会の方のご協力を頂けたことは素晴らしいと思います.
	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	患者会代表の方からどのようなご意見があったか, エピソード的なものでも可能であれば, 示して頂ければベターと感じました. 一部, 「価値観と好み」と記載がありますが, Minds の作成マニュアルでも前版までの「価値観と好み」が, 最新の2020 Version 3では「価値観・希望」に変更されましたので, それに揃えて頂くのが良いと思われます.
	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.
ドメイン3 作成の厳格さ	7. エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている.	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.
	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.
	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	適切と思われます.
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.	

ドメイン4 提示の 明確さ	15. 推奨が具体的であり、曖昧でない.	7	CQ4は「弱い推奨（条件付き推奨）」で「付帯事項なし」とされていますが、推奨の適否を考える上での条件とすれば、何らかの記載があると、個々の臨床現場での判断の手がかりになるものと思います.
	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	適切と思われます.
	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.
ドメイン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.	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	適切と思われます.
ドメイン6 編集の 独立性	22. 資金源によりガイドラインの内容が影響されていない.	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.
全体評価		7	前版に続き、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。この数年で日本からの質の高い臨床的エビデンスの発信によって、本疾患の診療が大きく改善されていることに感銘いたしました。臨床現場への普及、適切な活用が進むことを祈念しております。

ISBN978-4-904090-36-7 C3047

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
診療ガイドライン 2022

印刷日 2022年5月9日
発行日 2022年5月10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

ISBN978-4-904090-36-7
C3047 ¥1500E

販売価格 1,500 円(税抜き)