

ISBN978-4-904090-●-●
C3047 ¥●●●●00E
販売価格●●●●円(税抜き)

特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症(IPAH/HPAH) 診療ガイドライン

日本肺高血圧・肺循環学会

特発性／遺伝性肺動脈性 肺高血圧症(IPAH/HPAH)

診療ガイドライン



日本肺高血圧・肺循環学会

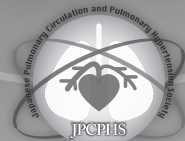
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班

特発性／遺伝性肺動脈性 肺高血圧症 (IPAH/HPAH)

診療ガイドライン

Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society

JPCPHS



日本肺高血圧・肺循環学会

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

特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）診療ガイドライン

1. ガイドライン発行の母体

日本肺高血圧・肺循環学会

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班
(2014年度～2016年度)

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班 (2017年度～2019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：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班
(2014年度～2016年度)

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班 (2017年度～2019年度)

肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン作成委員会

3. 作成委員会

統括委員

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

事務局

坂尾 誠一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

委員（五十音順）* 作成委員長

坂尾 誠一郎* 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

阿部 弘太郎 九州大学病院 循環器内科

江本 憲昭 神戸薬科大学 臨床薬学講座

大郷 剛 国立循環器病センター 肺高血圧先端医療研究部

小川 愛子 岡山医療センター 臨床研究部

坂巻 文雄 東海大学付属八王子病院 呼吸器内科

佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学

田村 雄一 国際医療福祉大学医学部三田病院 心臓血管センター／肺高血圧症センター

中島 崇裕 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学

中西 宣文 南大阪病院 循環器内科

西崎 真里 岡山医療センター リハビリテーション科

松原 広己 岡山医療センター 臨床研究部

吉田 雅博 国際医療福祉大学医学部 消化器外科学／

日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds)

佐藤 由希子 NPO 法人 PAH の会（患者会）

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

4. 外部評価委員

工藤 翔二 公益社団法人結核予防会 複十字病院

小林 直樹 NPO 法人 PAH の会（患者会）

中山 健夫 京都大学大学院 医学研究科社会健康医学系専攻健康管理学講座健康情報学

5. 診療ガイドライン作成資金

日本肺高血圧・肺循環学会

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「呼吸不全に関する調査研究」班（2014年度～2016年度）

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班（2017年度～2019年度）

「特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH） 診療ガイドライン」発刊にあたって

WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウム

肺高血圧症（pulmonary hypertension: PH）は呼吸と循環の接点である肺血管構造の改築を基盤とする疾患群であり、肺動脈圧の上昇を認める病態の総称である。肺動脈圧上昇の原因はさまざまである。2013年2～3月、フランス・ニースで開催された第5回肺高血圧症ワールドシンポジウムでの議論、さらには2015年のESC（European Society of Cardiology）/ERS（European Respiratory Society）のPHガイドラインが2015年の時点でのPHの理解になっていた（Eur Respir J 2015; 46: 903-975）。

2018年2/27～3/1に第5回と同様にフランス・ニースで第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムが開催され、その総括がEuropean Respiratory Journalに公表された³⁾（Eur Respir J. 2019; 53: 1801887-1801919）。これが2019年3月時点でのPHの理解になる。ワールドシンポジウム総括がPHガイドラインになるガイドラインの中で最も注目される箇所は薬物療法である。病態理解の展開を基盤として示される治療指針がその時代の総括をしている。

肺高血圧症ガイドラインの進化

肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）ガイドラインの進化はPAH薬物療法開発の進化でもある（図1）。日本での最初の保険適用は1999年プロスタサイクリン（PGI₂）製剤であるベラプロスト（経口）およびPGI₂静脈注射製剤であるエポプロステノールである。その後6年の歳月が流れ、2005年最初のエンドセリン受容体拮抗薬（endothelin receptor antagonist; ERA）であるボセンタンが保険承認された。2008年には最初のフォスホジエステラーゼ5阻害薬（phosphodiesterase type 5 inhibitor; PDE5I）であるシルデナフィルが承認され、PAH治療薬として3系統の薬剤が揃った。日本での販売は遅れたが、2015年ESC/ERSのPHガイドラインが公表される前に、PDE5Iとは作用機序は異なるが一酸化窒素（nitric oxide; NO）経路を活性化するsGC（soluble guanylate cyclase）刺激薬であるリオシグアトが開発された。さらにPGI₂製剤の皮下注射製剤トレプロスチニル、吸入製剤イロプロストが開発された。この時点では薬剤併用療法の道筋は整ってお

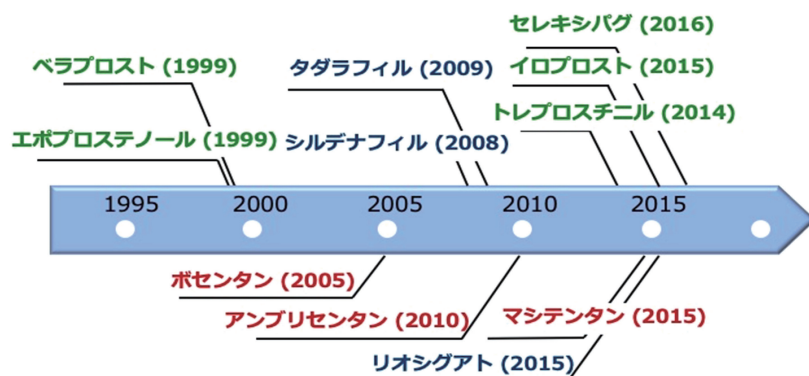


図1. 日本におけるPAH治療薬の開発
緑字はPGI₂製剤、赤字はERA製剤、青字はNO経路活性化製剤

らず、ガイドラインには「初期併用療法」「逐次追加併用療法」の用語が使用されており、エビデンスは十分でないことが示されている。

2015年のESC/ERSのPHガイドライン後、2018年のEuropean Respiratory Journalまでに開発されたPAH治療薬はPGI2受容体刺激薬であるセレキシパグのみである。PAH3系統の薬剤がほぼ出揃い、新規治療薬開発は別の作用機序の薬剤へと向かっている。

主要評価項目としての Morbidity/mortality

Morbidity/mortalityを主要評価項目とした初めての臨床試験がSERAPHIN試験である(N Engl J Med 2013; 369: 809-18)。従来の試験と比較して115週間という長期間観察した臨床試験である(図2)。SERAPHIN試験はPAHにおいてmorbidity/mortalityを指標として薬剤の有効性を実証した試験である。マシテンタン10mgは単独投与ではプラセボよりmorbidity/mortalityの発現リスクを55%低下させた、他のPAH治療薬へのマシテンタン追加投与にてプラセボよりmorbidity/mortalityの発現リスクを38%低下させた。morbidity/mortalityとは以下の1)～5)のいずれかに適合する場合である。1)死因を問わない死亡、2)心房中隔切開術、3)肺移植、4)静注・皮下注プロスタノイド製剤の開始、5)その他PAH悪化。ここで5)その他PAH悪化は以下のa)～c)の全てを満たす場合である。1)6分間歩行距離が2回連続(2週間以内)でベースラインから15%以上の短縮、2)PAH症状の悪化(WHO機能分類functional class: FCの悪化ないしはFC IVからの改善なし、経口利尿薬投与に係わらず右心不全の発現または悪化)、3)追加PAH治療薬投与の開始(経口・吸入プロスタノイド製剤、PDE5I、マシテンタン投与中止後のERA)。

SERAPHIN試験の結果はNEJMに2013年に公表されており、第5回肺高血圧症ワールドシンポジウムは同じ年の2～3月に開催されている。2年以上の年月を要したプラセボ対照の臨床試験完遂

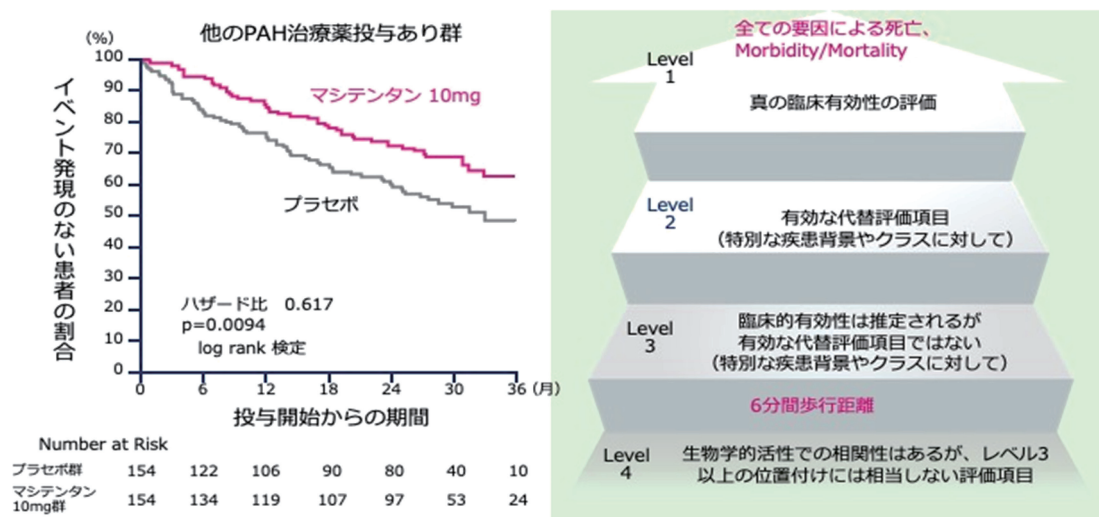


図2. SERAPHIN試験においてmorbidity/mortalityをエンドポイントとした時にマシテンタン10mgの有効性(他のPAH治療薬に上乘せした場合)およびPAH臨床試験における臨床有効性の評価(N Engl J Med 2013; 369: 809およびJ Am Coll Cardiol. 2013; 62 (25 Suppl): D60より引用改変、日本語訳)

の努力は賞賛に値する。SERAPHIN 試験を受けて、PAH 領域の臨床試験エンドポイントに関するエビデンスレベルが改めて評価された。最も高いエンドポイントレベル 1 が「全ての要因による死亡, morbidity/mortality」となり真の臨床有効性の評価となった。従来の臨床試験のエンドポイントレベルである「6 分間歩行距離の改善」はレベル 3 「臨床的有效性は推定されるが有効な代替評価項目ではない特別な疾患背景やクラスに対して」となった (J Am Coll Cardiol. 2013; 62 (25 Suppl): D60-72) (図 2)。PAH は稀少性疾患であり、特別な疾患背景を有しているとも解釈されるので、レベル 3 は許容されているが正確に言うともエビデンスレベルは下がる。

PAH ガイドラインは作成の時点までの臨床試験総括である。過去の主な臨床試験とエンドポイントを示す (図 3)。6MWD をエンドポイントとして PAH 治療薬が開発・承認されてきたが、SERAPHIN 試験以降、複数の臨床試験が morbidity/mortality をエンドポイントとして遂行されてきた。エビデンスレベルの高い試験と言える。

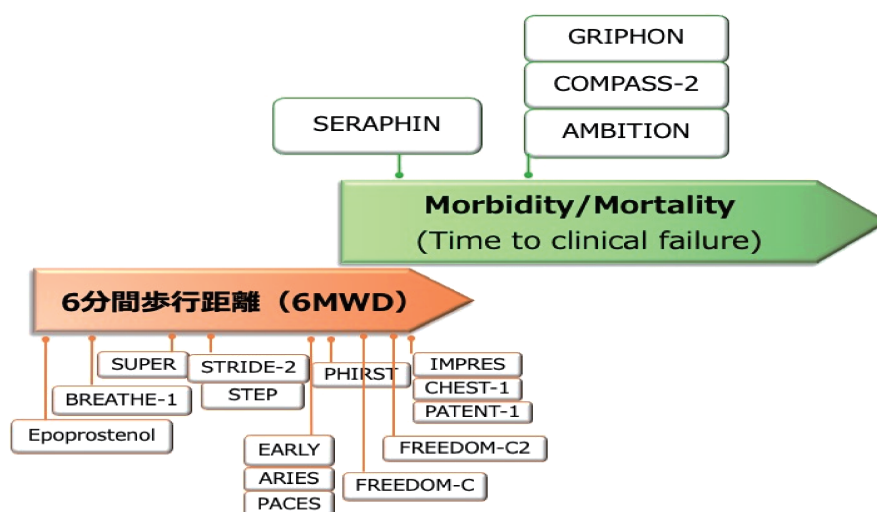


図 3. 過去の主要臨床試験のエンドポイントの時間的経緯
6 分間歩行距離 (6MWD) から morbidity/mortality にエンドポイントが推移した

PAH 治療薬併用療法

PAH 治療薬併用療法の成果が、ガイドラインを進化させている。

肺動脈圧が 40 mmHg を超える PAH 症例では、PAH 治療薬単剤では十分な予後改善効果、運動能力改善効果が得られない場合も多く、2 剤、3 剤の異なる作用機序をもつ治療薬の併用療法が広く行われている。日本においては指定難病制度もあり、PAH 患者に対する近年の薬物治療は upfront 併用療法が主流となっている。日本人の PAH 患者における PAH 特異的治療薬の有効性と予後について、多施設 PAH 患者登録 (JAPHR) のデータを解析した結果が報告されている。2008 年から 2013 年の間に全国 8 専門施設にて登録された 189 症例を分析している。1, 2, 3 年生存率は各々、97.0%, 92.6%, 88.2% であった。新規治療症例に限ると、33% の症例は upfront 併用療法を受けていたが、このコホート群では 1, 2, 3 年生存率は各々、97.6%, 97.6%, 95.7% であった。upfront 併用療法患者では単独療法患者と比較して初回経過観察時の血行動態改善率は 5.27 倍高いことを認めている (Circ J 2017; 82: 275-282)。

PAH に対する併用療法には、治療目標に到達するように逐次肺高血圧治療薬を追加してゆく逐次

併用療法（sequential combination therapy）と、初期から複数の治療薬をほぼ時間差なく併用開始する初期併用療法（upfront combination therapy）がある。逐次併用療法を実践した最初の研究では、ボセンタンを初期治療薬として用い、シルデナフィル、イロプロスト（吸入、静注）を必要に応じて逐次追加したが、3年生存率は79.9%にとどまっている（Goal-oriented treatment）（Eur Respir J. 2005; 26: 858-63）。

初期併用療法に関するエビデンスとしては、ERAのアンプリセンタンとPDE5Iのタダラフィルを用いたAMBITION試験がある。両剤の初期併用療法は、死亡・PAHの増悪による入院・病状の進行といった複合エンドポイントの発生リスクを、各々単剤の治療に比して50%低下させている（N Engl J Med 2015; 373: 834-44）（図4）。

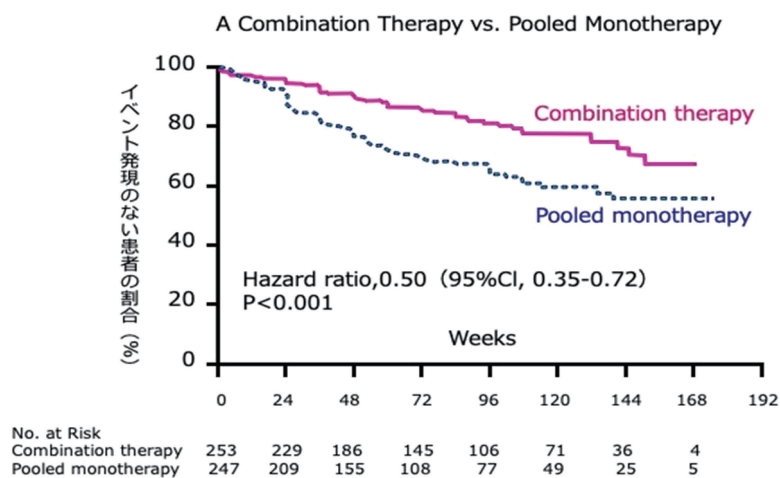


図4. 初期併用療法 AMBITION 試験

ERAのアンプリセンタンとPDE5Iのタダラフィルの初期併用療法はイベント発現を50%低下させた（N Engl J Med 2015; 373: 834-44より引用、日本語訳）

逐次併用療法に関するエビデンスとしては、PGI2受容体刺激薬セレキシパグを使用したGRIPHON試験がある。セレキシパグ投与前の状態としては、ERA 15%、PDE5I 32%、ERA+PED5I 33%、PAH治療薬未使用が20%であった。セレキシパグは、プロスタグランジン系の内服肺高血圧治療薬として、世界規模の前向き試験で初めて効果が認められた薬剤であり、従来の薬剤がPGI2そのものかアナログであったのに対しPGI2受容体を直接刺激する。GRIPHON試験ではIPAH症例に前向き二重盲検試験が行われ、評価項目である病状悪化・死亡の悪化が40%抑制された（発生率：セレキシパグ群27.0% vs. プラセボ群41.6%）（図5）（N Engl J Med. 2015; 373: 2522-33）。

またボセンタン・シルデナフィル・エポプロステノールの3剤を用いた初期併用療法により、NYHA/WHO機能分類Ⅳ度のI/HPAH患者19名の血行動態・運動耐容能の改善が得られ、3年生存100%を達成したとの報告もある（Eur Respir J. 2014; 43: 1691-7.）。しかし現時点で得られているエビデンスは限られており、同一の作用機序の治療薬の中でどの薬を選択すべきか、どのような順番で投与すべきかは専門家施設での判断が望ましい。

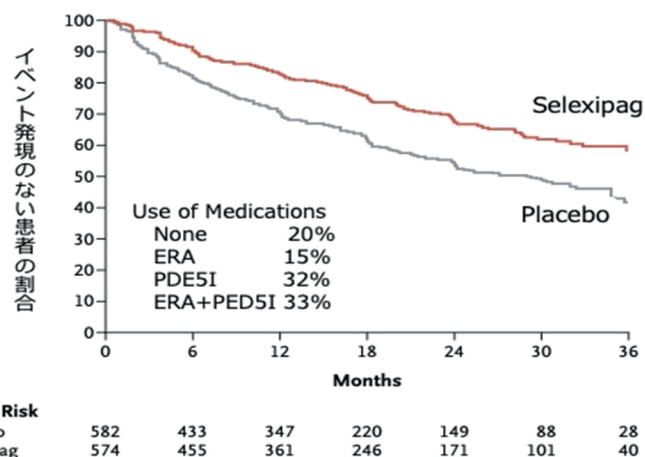


図5. 逐次併用療法 GRIPHON 試験 (N Engl J Med. 2015; 373: 2522-33より引用改変, 日本語訳)
PGI2 受容体刺激薬セレキシパグによる前向き二重盲検試験ではイベント発現を40%低下させた

ガイドラインから診療ガイドラインへ

世界の PH ガイドラインの治療項目に関して、開発治験にて肺血行動態の改善が認められ、それが6分間歩行試験距離の改善、さらには Morbidity/mortality を改善するというエビデンスが示された薬物療法が示されている。そこで、これまでに開発された薬剤それぞれのエビデンス（論文）を検索した結果、薬剤承認時の二重盲検試験が最も強いエビデンスを示していた。GRADE 方式の診療ガイドラインでは、PAH 治療の全体的方向性を明確にするため、CQ として個別薬剤を採り上げることは断念して、併用療法に関して提示することにした。また、静注用 PGI2 製剤の使用方法が、日本と欧米諸国で異なることが指摘されているため、これに関する CQ をとりあげた。さらに、抗凝固薬ワルファリンの使用方法に関しても、日本と欧米諸国で異なることが指摘されているため、これに関する CQ をとりあげた。

PAH 治療薬の開発治験では、対象疾患として結合組織病に合併した PAH、軽症肺疾患に伴う PAH、肺静脈閉塞症（PVOD）が混在している可能性もあるため、そこで「特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧（IPAH/HPAH）診療ガイドライン」を上梓する前に、他の診療ガイドラインを優先して発刊した。適切な治療方法の模索には PH 病態を正確に把握する必要性を強調したい。

「肺静脈閉塞症（PVOD）診療ガイドライン」「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン」「肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン」「結合組織病に伴う PAH 診療ガイドライン」をすでに発刊済みであるので、「IPAH/HPAH 診療ガイドライン」と共に PH 診療の役にたてて頂ければ幸いである。

2019年7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. 本診療ガイドラインの基本理念・概要 1
2. 診断基準・重症度分類 5
3. 特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）に対する
基本的な情報提供 9

第2章

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

- (1) 本診療ガイドラインの基本理念・概要 12
- (2) ガイドライン作成方法の概略 18
- CQ1. 選択的肺血管拡張薬を使用する場合，単剤投与または併用
療法のいずれが推奨されるか？ 19
- CQ2. IPAH/HPAH 症例において，選択的肺血管拡張薬として
プロスタグランジンI2 (PGI2) 製剤（エポプロステノール）を用いる
ことが推奨されるか？ 20
- CQ3. 選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH 症例において，
ワルファリンの使用は推奨されるか？ 21

略 語

(特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドラインの中で
重要と考えられる医学用語)

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)

PH：肺高血圧症 (pulmonary hypertension)

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

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

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

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

PVR：肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance)

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

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

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

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

第1章

1. 本診療ガイドラインの基本理念・概要

1. 目 的

特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）は希少疾患であり，厚生労働省の指定難病になっている．本ガイドラインの目的は，同疾患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．本疾患において，診断・治療に関するエビデンスは少ないため，呼吸器・循環器内科の第一人者意見を十分に検討し内容を補足した．さらに指定難病申請医が，適切な診断および治療を実践するため広く活用できるよう配慮した．また，患者や家族など一般市民と医療従事者が，お互いの理解および信頼関係を深めてもらうことも目指した．

2. 想定される利用者および利用施設

本手引きの利用者および利用施設は，IPAH/HPAH 診療に携わる医師およびその施設である．

3. 本ガイドラインを使用する際の留意点

本ガイドラインの第1章では，IPAH/HPAH の臨床診断基準および重症度分類を示すと共に，その病因および病態・診断・治療について解説した．第2章ではシステマティックレビュー（Systematic review: SR）チームにより IPAH/HPAH におけるランダム化比較試験のエビデンスを集積し，国内外のガイドライン（2017年日本循環器学会，日本肺高血圧・肺循環学会合同作成 肺高血圧症治療ガイドライン，2015年ヨーロッパ心臓病学会ならびに呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン）を十分に検討した上で，本邦における専門家の意見に基づき推奨文の記載を行った．

4. ガイドライン作成の経緯

2014年

6月6日 2014年度第一回呼吸不全班会議 日内会館4階会議室

- IPAH/HPAH 診療ガイドラインが取り上げる疾患トピックの基本的特徴を，臨床的特徴・疫学的特徴・診療の全体的な流れについて検討

12月19日 2014年度第二回呼吸不全班会議 東京八重洲ホール

- 中山健夫先生（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野）による Minds 診療ガイドラインに関する講演
- 巽浩一郎，田邊信宏，坂尾誠一郎 診療ガイドラインに関する作成方針再検討

2015年

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

- 診療ガイドラインが取り上げるべき事項を重要臨床課題として明確化
- 診療ガイドラインの作成手順，構成，分担などを再検討
- PVOD 診療ガイドライン作成を優先する方針とした

12月18日 2015年度第二回呼吸不全班会議 第一三共本社ビル会議室

- CTEPH 診療ガイドライン作成しながら, IPAH/HPAH 診療ガイドライン作成を検討することとした

2016年

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

- 第二章の臨床疑問 (Clinical question: CQ) 決定および SR 開始

2017年

6月30日 2017年度第一回難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班会議

- パネル会議開催 日本新薬 会議室 (日本橋)
- SR の結果に基づいて, パネル会議メンバーによる推奨の作成

12月15日 2017年度第二回難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班会議

- IPAH/HPAH 診療ガイドラインのパネル会議結果の報告
- 第1章を, 簡略化する方針に変更

2018年

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

- 臨床分類上 IPAH/HPAH の亜分類である「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症」診療ガイドラインの検討

12月21日 2018年度第二回難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する班会議 第一三共本社ビル会議室

- 作成済みの CTEPH 診療ガイドラインから IPAH/HPAH 診療ガイドラインを検討

2019年

- 2017年度, 2018年度の IPAH/HPAH に関係する英語論文の検索を行なったが, 本診療ガイドラインの結論を変えるものではないことを確認した。

5. IPAH/HPAH 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「IPAH/HPAH 作成ワーキンググループ」で検討した4カテゴリーについて, 選択的肺血管拡張薬・抗凝固療法・リハビリテーションが推奨されるかという課題について文献検索を行った。1966年1月～2017年2月期の間に発表された英語の原著論文を PubMed-Medline 及び Cochrane Library にてキーワード検索した。キーワード検索以外の文献についても重要と考えられるものは採用可能とした。さらに, 医学中央雑誌で検索した日本語文献も適宜追加した。加えて, 2015ヨーロッパ心臓病学会ならびに呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン, 2017年日本循環器学会, 日本肺高血圧・肺循環学会合同肺高血圧症治療ガイドラインにおける引用文献, 海外 (New England Journal of Medicine, Circulation, The Journal of American College of Cardiology, European Heart Journal, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Annals of American Thoracic Society, Chest, European Respiratory Journal, 等) および国内のレビュー (Circulation Journal, Respiratory Investigation, 日本呼吸器学会雑誌, 等) を加えた。キーワード検索により選択された論文はアブストラクトで一次スクリーニングを行い, 内容を吟味して二次スクリーニングを行った。

さらに WHO のニース国際会議の報告、ガイドラインを参考にした。最終的には2017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の内容に準拠することとして、わが国の実態や実情を考慮した情報提供の作成を行った。

6. 資金

本ガイドライン作成に要した資金はすべて、日本肺高血圧・肺循環学会、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班（2014～2016年度）、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班（2017～2019年度）（研究代表者 巽浩一郎）より助成を受けた。

7. 利益相反

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

利益相反

日本肺高血圧・肺循環学会は COI（利益相反）委員会を設置し、日本内科学会および関連学会の「臨床研究の利益相反（COI）に関する共通指針」に基づいて作成された日本肺高血圧・肺循環学会の COI 申請方針に沿って、診療ガイドライン執筆担当委員より、本ガイドライン作成に関係しうる企業との経済的関係について、下記の基準で利益相反状況の申告を得た。診療ガイドラインの内容が、関係企業に有利となるようなバイアスリスクが出来る限り発生しないように、社会に対する説明責任が果たせるように配慮した。診療ガイドラインの中の Clinical Question に対する推奨作成に関する決定に関しては、COI に配慮して行った。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についても診療ガイドライン作成委員会において十分な議論をした。

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

会議出席（講演料など） 50万円以上

①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社、②ファイザー株式会社、③日本新薬株式会社、④バイエル薬品株式会社、⑤第一三共株式会社、⑥持田製薬株式会社、⑦大塚製薬株式会社

奨学寄付金 100万円以上

①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社、②ファイザー製薬株式会社、③日本新薬株式会社、④バイエル薬品株式会社、⑤グラクソ・スミスクライン株式会社、⑥日本医療データセンター、⑦医療法人長安会中村病院

原稿料 50万円以上

①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

研究費 500万円以上

①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社, ②日本新薬株式会社, ③バイエル薬品株式会社

寄附講座

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

執筆担当者	経済的 COI	学術的 COI
巽 浩一郎	会議出席 ①, ③, ⑤	奨学寄附金 ②, ③
坂尾 誠一郎		奨学寄附金 ②, ③
阿部 弘太郎	会議出席 ①, ④, ⑥	寄附講座 ①
	研究費 ①	
江本 憲昭	会議出席 ①, ④	奨学寄附金 ①, ②, ③, ④
	研究費 ①	
大郷 剛	会議出席 ①, ③, ④	寄附講座 ①
小川 愛子	奨学寄附金 ③	
坂巻 文雄	該当なし	
佐藤 徹	会議出席 ①	奨学寄附金 ③
	原稿料 ①	研究費 ①
田邊 信宏	会議出席 ①, ②, ③, ④, ⑤	奨学寄附金 ③
	寄附講座 ①	
田村 雄一	会議出席 ①, ③	奨学寄附金 ①, ④, ⑤
	寄附講座 ②	原稿料 ①
	研究費 ①, ②, ③	
中島 崇裕	該当なし	
中西 宣文	該当なし	
西崎 真里	該当なし	
松原 広己	会議出席 ①, ②, ③, ④	
吉田 雅博	該当なし	
佐藤 由希子	該当なし	
工藤 翔二	該当なし	
小林 直樹	該当なし	
中山 健夫	会議出席 ⑦	奨学寄附金 ⑥, ⑦

学術的 COI

- 1) 日本循環器学会 肺高血圧症治療ガイドライン2012年版 (JCS2012) 委員
- 2) 日本循環器学会, 日本肺高血圧・肺循環学会合同 肺高血圧症治療ガイドライン2017年版 (JCS2017・JPCPH2017) 委員

第1章

2. 診断基準・重症度分類

診断基準

肺動脈性肺高血圧症の診断には、右心カテーテル検査による肺動脈性の肺高血圧の診断とともに、臨床分類における鑑別診断、および他の肺高血圧を来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

- (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 unit, 240 dyne · sec · cm⁻⁵ 以上）
- (b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15 mmHg 以下）

②肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし（特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症では正常又は斑状の血流欠損像を呈する）

(2) 参考とすべき検査所見

- ①心エコー検査にて，三尖弁収縮期圧較差 40 mmHg 以上で，推定肺動脈圧の著明な上昇を認め，右室拡大所見を認めること．
- ②胸部 X 線像で肺動脈本幹部の拡大，末梢肺血管陰影の狭小化
- ③心電図で右室肥大所見

(3) 主要症状及び臨床所見

- ①労作時の息切れ
- ②易疲労感
- ③失神
- ④肺高血圧症の存在を示唆する聴診所見（Ⅱ音の肺動脈成分の亢進など）

(4) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類

以下のいずれかについて鑑別すること．

- ①特発性又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薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症

但し，先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の場合は，手術不能症例，及び手術施行後も肺動脈性肺高血圧症が残存する場合を対象とする．その際は，心臓カテーテル検査所見，心エコー検査所見，胸部 X 線・胸部 CT などの画像所見，などの検査所見を添付すること．

(5) 下記の肺高血圧をきたす疾患を除外できること

以下の疾患は肺動脈性肺高血圧症とは病態が異なるが、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。

- ①左心系疾患による肺高血圧症
- ②呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症
- ③慢性血栓塞栓性肺高血圧症
- ④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）
但し、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症では、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症のみでは説明のできない高度の肺高血圧が存在する症例がある。この場合には肺動脈性肺高血圧症の合併と診断して良い。その際には、心臓カテーテル検査所見、胸部X線、胸部CTなどの画像所見、呼吸機能検査所見などの検査所見を添付すること。

(6) 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および肺血流シンチグラム所見を満たすこと。
 - 2) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
 - 3) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類①～⑥のいずれかに該当すること。
- ②更新時
 - 1) 参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。
 - 2) 参考とすべき検査所見の中の胸部X線所見か心電図所見のいずれかを有すること。
 - 3) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
 - 4) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類①～⑥のいずれかに該当すること。

なお、更新時には、肺高血圧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、肺血管拡張療法などの治療が必要な場合は認める。

重症度分類

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、Stage 3 以上が医療費交付の対象とされている。

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)	心係数 (CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-FC/NYHA I～II	$40 > \text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$		使用なし
Stage 2	WHO-FC/NYHA I～II	$\text{mPAP} \geq 40 \text{ mmHg}$		使用なし
Stage 3	WHO-FC/NYHA I～II	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$		使用あり
	WHO-FC/NYHA III～IV	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	$\text{CI} \geq 2.5 \text{ L/min/m}^2$	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-FC/NYHA III～IV	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	$\text{CI} < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-FC/NYHA IV	$\text{mPAP} \geq 40 \text{ mmHg}$		使用の有無に係らず
				PGI2 持続静注・皮下注 継続使用が必要な場合は 自覚症状の程度，mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状，mPAP，CI，肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択。なお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）。

(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)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-FC/NYHA I ~ III	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-FC/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-FC/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-FC/NYHA I ~ II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-FC/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-FC/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-FC/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-FC/NYHA IV	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-FC/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず PGI2 持続静注・皮下注継続使用が 必要な場合は WHO-PH 分類, mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状, TRPG, 肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択. なお, 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).

(参考)

- ・ Stage 3 以上では少なくとも 2 年に一度の心カテによる評価が望ましい. しかし, 小児, 高齢者, 併存症の多い患者など, 病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする.
- ・ 正確ではないが, TRPG の 40 mmHg は, mPAP の 25 mmHg に匹敵する. TRPG の 60 mmHg は, mPAP の 40 mmHg に匹敵する.

※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.

第1章

3. 特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）に対する基本的な情報提供

(1) IPAH/HPAH の診断

労作時息切れから考える肺高血圧症

肺高血圧症は肺血流障害を来す病態であり、多くは労作時息切れがその主症状となる。労作時息切れを訴えた患者さんが来院した時、いきなり肺高血圧症の診断はほぼあり得ない。

安静時および労作時息ぎれを呈しうる主な呼吸器病態を図1に示す。これらにさらに循環器疾患を入れると、慢性心不全、虚血性心疾患が主な病態として加わることになる。

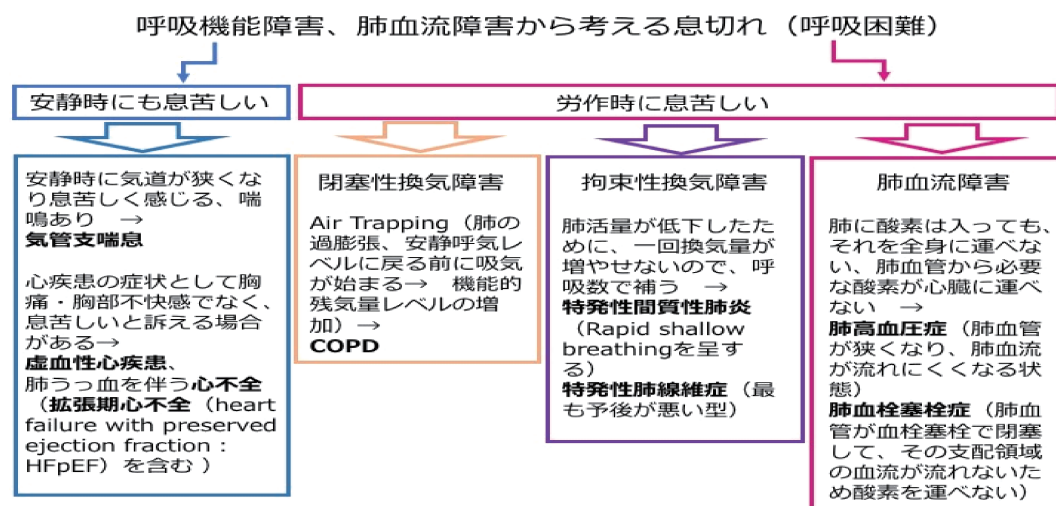


図1. 呼吸機能障害、肺血流障害から考える息切れ
(巽浩一郎. 呼吸器疾患 最近の動向. 今日の治療指針2019年版より転載)

肺高血圧症の診断手順

PH/肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）が臨床的に疑われる患者の診断アプローチを図2に示す。最初に通常の心肺疾患に対するスクリーニング検査（胸部画像，心電図，動脈血液ガス分析，肺拡散能力（DLco）を含む呼吸機能検査など）が必要である。PHが疑われる場合には，心エコー検査を加えてPHの可能性があるか否かを判断する。左心性心疾患に伴うPHに関しては治療方針が他群とは異なるので最初に鑑別が必要である。呼吸機能障害では説明できない労作時呼吸困難，失神，および／または右室不全の兆候を示す患者については，PAHないしは3群PH+PAHを疑うべきである。経胸壁心エコー検査は，PHの可能性評価における非侵襲的スクリーニングツールとして最も重要な位置づけではあるが，確定診断を行う際には右心カテテル検査を必須とする。PAH診断には，その他の原因によるPHを除外することが必要である。換気／血流シンチグラフィーは，肺血栓塞栓症，PAH，間質性肺炎/COPDに伴うPH（ないしはPAH）の鑑別に重要である。

図2はIPAH/HPAHの診断に至る前に，まず慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）の除外診断が重要であることを示している。IPAH/HPAHとCTEPHは治療方針が全く異なるためである。

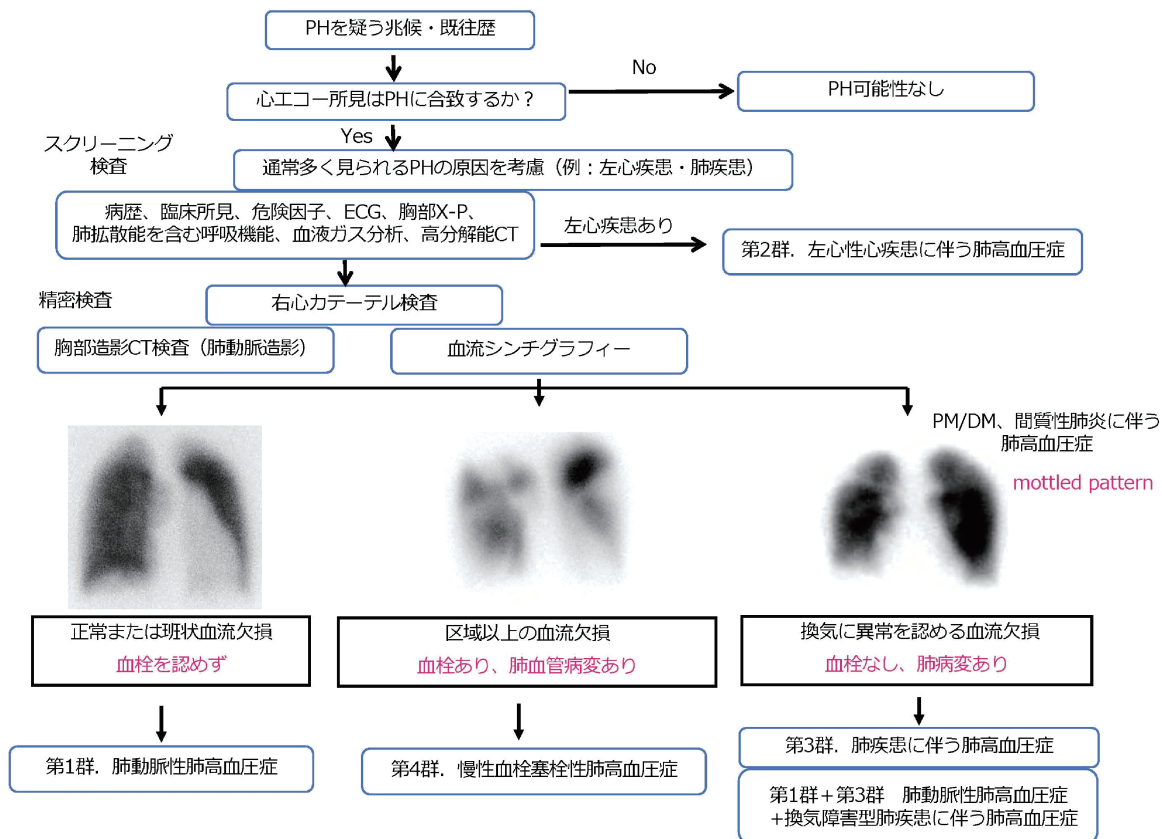


図2. 肺高血圧症の診断手順
(巽浩一郎. 呼吸器疾患 最近の動向. 今日の治療指針2019年版より転載)

(2) IPAH/HPAH の治療

CTEPH の治療指針概略

IPAH/HPAH の診断に至る前に、まず慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の除外診断が重要であると前記した。IPAH/HPAH と CTEPH は治療方針が全く異なるためである。CTEPH の治療指針を図3に示す。

IPAH/HPAH の治療指針概略

治療が必要な PAH と診断した場合、まず重症度に基づいた予後リスク因子を考慮する。図は予後リスク因子の一部を示している。主には自覚症状である労作時息切れの程度がおおよその重症度、そして血行動態低下の程度を示している。しかし一部症例では自覚症状に乏しいが肺動脈圧が高値を示す場合もあり、この場合は肺動脈圧の値を主として治療戦略を考慮する (図4)。

低リスクの場合でも初期経口単剤療法で良いかどうかは議論のあるところである。同様のリスクを有している場合でも、患者それぞれの有している社会的状況なども考慮して、治療指針を考慮することになる。

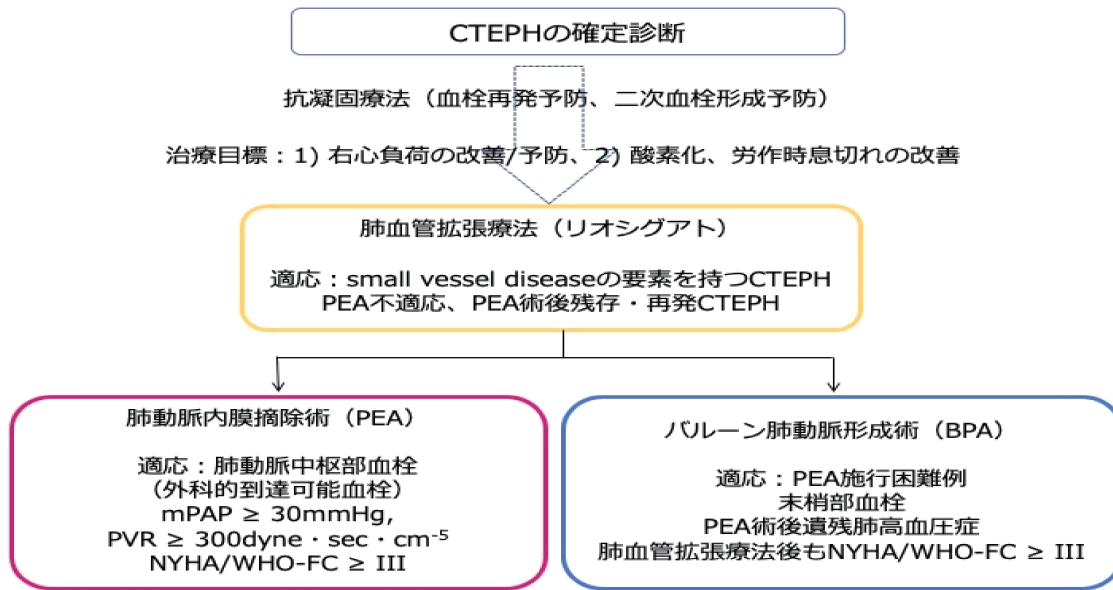


図3. CTEPH の治療指針概略

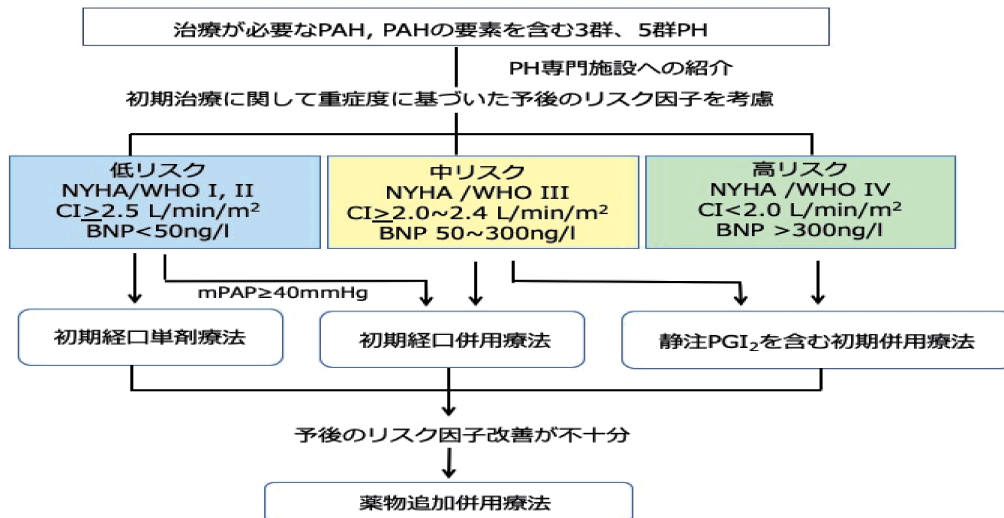


図4. 肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療戦略概念図

NYHA/WHO は労作時息切れの程度を表す，CI（cardiac index）：心係数

(1) 本診療ガイドラインの基本理念・概要

1. ガイドラインの目的

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

2. ガイドラインが取り扱う健康上の課題

IPAH または HPAH の薬物療法として、選択的肺血管拡張薬が利用可能である。現在使用可能な選択的肺血管拡張薬として、PDE-5 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬、プロスタグランジン I₂ 製剤、プロスタグランジン I₂ 受容体 (IP 受容体) 作動薬などがあるが、単剤投与または併用療法のいずれが推奨されるかは定まっていない。そのため、併用療法と単剤投与を比較して、生存期間、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、合併症など、その効果について明らかにする必要がある。

また、各薬剤単剤の効果はすでにランダム化比較試験 (RCT) によりエビデンスが証明されているが、静注のプロスタグランジン I₂ 製剤については、本邦における使用状況が海外と異なるため、検討課題とした。

さらに、本疾患では以前より抗凝固療法が推奨されているが、選択的肺血管拡張薬使用中の IPAH または HPAH 症例についても使用すべきかどうかについては明らかとなっていない。そのため、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。

3. ガイドラインの適用が想定される対象集団

本診療ガイドラインの扱う患者は、IPAH/HPAH 患者である。

4. ガイドライン作成グループ

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

CQ1 IPAH/HPAH 症例において選択的肺血管拡張薬 (PDE-5 阻害薬: タダラフィル・シルデナフィル, 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬: リオシグアト, エンドセリン受容体拮抗薬: ボセンタン・アンブリセンタン・マシテント, プロスタグランジン I2 製剤: アイロプロスト, プロスタグランジン I2 受容体 (IP 受容体) 作動薬: セレキシパグ) を使用する場合, 単剤投与または併用療法のいずれが推奨されるか?

システマティックレビュー (SR) 作成委員

坂尾 誠一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 (呼吸器内科)

田村 雄一 国際医療福祉大学医学部 三田病院 心臓血管センター／
肺高血圧症センター (循環器内科)

CQ2 IPAH/HPAH 症例において, 選択的肺血管拡張薬としてプロスタグランジン I2 (PGI2) 製剤 (エボprostenoール) を用いることが推奨されるか?

システマティックレビュー (SR) 作成委員

中西 宣文 南大阪病院 循環器内科 (循環器内科)

大郷 剛 国立循環器病センター 肺高血圧先端医療研究部 (循環器内科)

CQ3 選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH 症例において, ワルファリンの使用は推奨されるか?

システマティックレビュー (SR) 作成委員

田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院 先端肺高血圧症医療学 (呼吸器内科)

小川 愛子 岡山医療センター 臨床研究部 (循環器内科)

CQ1, CQ2, CQ3 に共通したガイドライン作成グループ

パネル会議パネリスト (業務内容)

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 (呼吸器内科)

坂尾 誠一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 (呼吸器内科)

田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院先端肺高血圧症医療学 (呼吸器内科)

松原 広己 岡山医療センター 臨床研究部 (循環器内科)

小川 愛子 岡山医療センター 臨床研究部 (循環器内科)

大郷 剛 国立循環器病センター 肺高血圧先端医療研究部 (循環器内科)

中西 宣文 南大阪病院 循環器内科 (循環器内科)

江本 憲昭 神戸薬科大学 臨床薬学講座 (循環器内科)

坂巻 文雄 東海大学付属八王子病院 呼吸器内科 (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)

佐藤 徹	杏林大学医学部 循環器内科（循環器内科）
田村 雄一	国際医療福祉大学医学部 三田病院 心臓血管センター／ 肺高血圧症センター（循環器内科）
西崎 真里	岡山医療センター リハビリテーション科（循環器内科）
中島 崇裕	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学（呼吸器外科）
鈴木 陽一	板橋区役所前診療所（総合診療医）
佐藤 由希子	NPO 法人 PAH の会 理事長（患者会代表）

診療ガイドライン作成方法専門家

吉田 雅博	国際医療福祉大学化学療法研究所附属病院 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
工藤 翔二	公益社団法人結核予防会 複十字病院
小林 直樹	患者会（NPO 法人 PAH の会）代表

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、推奨決定を行った。

6. ガイドラインの利用者

本診療ガイドラインの利用者および利用施設は、特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）診療にあたる専門医、非専門医（総合診療医、家庭医、一般医、他領域専門医など）、看護師、薬剤師などの医療従事者およびその施設である。

7. エビデンス検索のための系統的な方法

エビデンス検索のための系統的な方法については、後述する『ガイドライン作成方法の概略 2. 文献検索』として記載している。P. 22参照。

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。また遺伝子研究など基礎研究に関する論文は除外した。

9. エビデンス総体の強固さと限界

後述する『各アウトカムについての研究全般に関するエビデンス質評価（エビデンスプロファイ

ル)』および『推奨のための決断テーブル』として記載している。P. 33～34, 41～42, 50参照。

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』として記載している。P. 24～25参照。

11. 推奨作成にあたっての、健康上の利益、副作用、リスク

後述する『推奨のための決断テーブル 推奨に関連する価値観と希望』として記載している。P. 34, 42, 53参照。

12. 推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係

後述する『推奨 2. 解説』では、論文番号を記載、フォレストプロット、IPAH/HPAH アウトカム表（添付資料3, 4）を追加し、エビデンスと推奨の対応関係を明確に示した。

13. 専門家による外部評価

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

14. ガイドラインの改定手続き

本診療ガイドラインは原則5年毎の改定を目指す。しかし、重要な知見が得られた場合など、必要に応じて改訂時期の前倒しや部分改訂を検討する。本ガイドラインは、平成27-29年厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」, 「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)より助成を受けた時限的な取り組みであるが、日本肺高血圧・肺循環学会の協力を得て今後も継続予定である。

15. 具体的な推奨の提示

IPAH/HPAH 患者に対する薬物療法のエビデンスに関してシステマティックレビュー (Systematic review: SR) を行い、具体的に推奨内容を明示した。P. 26, 36, 44推奨文参照。

16. 患者の状態や健康上の問題に応じた意思決定

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

17. 容易に理解可能な推奨

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

18. ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因

IPAH/HPAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬（プロスタグランジン I₂ 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）は保険診療の適用内であり、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。今後専門機関での肺高血圧症診断と治療の専門医育成も重要な課題である。さらに今後の継続性を担保するために、日本肺高血圧・肺循環学会との協力体制を構築・維持する。

19. ガイドライン普及および利用促進の工夫

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

20. ガイドラインの適用にあたっての潜在的な医療資源

選択的肺血管拡張薬は介入コストが高く、消費される資源も多いため、利益と害のバランスを考慮し、それを費やすのに見合うほどの利益があるかを検討した。P. 34, 42, 53参照。

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、IPAH/HPAH 患者における併用療法、PGI₂ 持続静注療法、ワルファリンの限定的使用、の適用が適正に認識されることが期待される。さらに、積極的併用療法、PGI₂ 持続静注療法が普及することが期待される。さらに指定難病として PAH 登録数の増加および積極的治療による予後改善が見込まれる。指定難病における肺血行動態、WHO 機能分類、生活レベルやの変化との関係を見ることで、治療モニタリングを行う。さらに、今後は日本におけるレジストリにより長期予後等の効果を検証していく必要がある。

22. ガイドライン編集の独立性

透明性の確保のため、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、原則として独立してそれぞれの作業を進めた。さらに、推奨決定のための過程を本文中に開示した。

本ガイドラインは、日本肺高血圧・肺循環学会の協力を得て作成された。本ガイドライン作成に要した資金は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班（2014～2016年度）、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班（2017～2019年度）（研究代表者 巽浩一郎）より助成を受けた。企業等からの資金援助は一切ない。

23. 利益相反とその対応

佐藤由希子様、小林直樹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1章 P. 3～4に記載したとおりである。佐藤由希子様、小林直樹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。

24. 文献

- 1) AGREE II. <http://www.agreetrust.org/> (2018年1月閲覧)
- 2) 日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部：AGREE II 日本語訳試行版 ver.01. <http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/AGREE2jpn.pdf> (2018年1月閲覧)

(2) ガイドライン作成方法の概略

第2章は重要臨床課題から設定された3つの臨床疑問 (Clinical question: CQ) に対してシステマティックレビュー (Systematic review: SR) を行って推奨を提示している。IPAH/HPAH 診療に関わる CQ は数多く存在するが、希少疾患であるためエビデンスに乏しく、今回は最も重要と思われる3つの CQ のみを取り扱った。そのため臨床現場に対して十分な情報提供は困難であるが、第1章における基本的な情報提供と合わせ、両者を参照することで少しでも実臨床の助けになることを期待する。

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

1. 臨床疑問 (Clinical question: CQ) の設定

CQ は臨床現場において判断に迷うようなもので、推奨を示すことで当該疾患の診療の質を高めることが期待できるものとして決定される。しかし前述のように IPAH/HPAH は希少疾患であり、基本的にはランダム化試験などのエビデンスに準じて、薬物療法についての CQ のみを取り扱った。

CQ は患者 Patient, 介入 Intervention, 比較 Comparison, アウトカム Outcome, 略して PICO の形式で定式化された (以下参照)。各 CQ において、アウトカムはその介入治療を受ける患者にとって重要と考えられる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. IPAH/HPAH 症例において、選択的肺血管拡張薬を使用する場合、単剤投与または併用療法のいずれが推奨されるか？

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）					
IPAH/HPAH の薬物療法として、選択的肺血管拡張薬が使用可能である。現在使用可能な選択的肺血管拡張薬として、ホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬，エンドセリン受容体拮抗薬，可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬，プロスタグランジン I2 製剤，プロスタグランジン I2 受容体（IP 受容体）作動薬などがあるが，単剤投与または併用療法のいずれが推奨されるかは定まっていない。					
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	特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症				
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					
選択的肺血管拡張薬 単剤投与 ・ PDE-5 阻害薬 ・ エンドセリン受容体拮抗薬 ・ 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 ・ プロスタグランジン I2 製剤 ・ プロスタグランジン I2 受容体（IP 受容体）作動薬 併用療法 ・ 上記単剤への add on					
O（Outcomes）のリスト					
	Outcome の内容	益か害か	重要度		採用可否
O1	6 分間歩行距離の改善	益	8	点	可
O2	肺血管抵抗の改善	益	8	点	
O3	臨床増悪発生率の低下	益	9	点	可
O4	死亡率の低下	益	10	点	可
O5	医薬品経済性	害	6	点	
O6	薬剤中止または減量を要する有害事象	害	8	点	
作成した CQ					
CQ1 IPAH/HPAH 症例において選択的肺血管拡張薬（PDE-5 阻害薬：タダラフィル，シルデナフィル，可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬：リオシグアト，エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタン，アンプリセンタン，マシテントン，プロスタグランジン I2 製剤：イロプロスト，プロスタグランジン I2 受容体（IP 受容体）作動薬：セレキシバグ）を使用する場合，単剤投与または併用療法のいずれが推奨されるか？					

CQ2. IPAH/HPAH 症例において、選択的肺血管拡張薬としてプロスタグランジン I2 (PGI2) 製剤（エポプロステノール）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）					
IPAH/HPAH の薬物療法として、選択的肺血管拡張薬（プロスタグランジン I2 製剤）があるが、施行しない場合と比較して、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、臨床増悪期間、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	特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症				
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					
選択的肺血管拡張薬 ・プロスタグランジン I2（PGI2）製剤					
O（Outcomes）のリスト					
	Outcome の内容	益か害か	重要度		採用可否
O1	6 分間歩行距離の改善	益	8	点	可
O2	肺血管抵抗の改善	益	8	点	可
O3	臨床増悪発生率の低下	益	9	点	否（PGI2エポプロステノールが承認された時代には臨床増悪発生率は評価していない、またその後も PGI2エポプロステノールに関するエビデンスはないため、採りあげないことにした）
O4	死亡率の低下	益	10	点	可
O5	有害作用の出現	害	8	点	可（頭痛、顎痛、潮紅、頻脈、血小板減少、カテーテル関連合併症などの有害事象を評価する）
作成した CQ					
CQ2 IPAH/HPAH 症例において、選択的肺血管拡張薬としてプロスタグランジン I2（PGI2）製剤（エポプロステノール）を用いることが推奨されるか？					

CQ3. 選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH 症例において、ワルファリンの使用は推奨されるか？

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）					
近年、複数の選択的肺血管拡張薬が開発され、予後や血行動態が改善することが示されている。一方、本疾患では以前よりワルファリンが推奨されているが、選択的肺血管拡張薬使用中の特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症症例についても使用すべきかどうかについては明らかとなっていない。そのため、このような症例において、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。					
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	特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症				
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					
経口抗凝固薬 ・ワルファリン					
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	出血	害	9	点	可（抗凝固薬の使用に際しては、咯血を含む出血に関しては細心の注意を払う必要がある）
作成した CQ					
CQ3 選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH 症例において、ワルファリンの使用は推奨されるか？					

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。1966年1月～2017年2月期の間に発表された英語の原著論文をMEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) を用いてキーワード検索した。

文献検索の流れは、GRADE方式によるPRISMAフロー図にまとめた。キーワード検索により選択された論文はアブストラクトで一次スクリーニングを行い、内容を吟味して二次スクリーニングを行った。海外からのガイドラインを参考にしながら、わが国の実態や実情を考慮した情報提供の作成を行った。

3. エビデンスデータの統合

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。IPAH/HPAHは希少疾患であるが、基本的にはRCT論文からのデータを統合し、定量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

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。不正確とは、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2 エビデンス総体のエビデンスの強さ

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

6. エビデンスから推奨の作成

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

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

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

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

7. パネル会議

パネル会議パネリストには、呼吸器内科、循環器内科、総合診療医、患者会代表など、関係する専門家グループの代表者が参加した。SRに関与した2名は除外された。推奨の決定は全会一致で推奨文案を採択することを原則とし、合意形成のために修正デルファイ法を用いた。予めパネリストには会議前に資料を送付し、パネル会議前に推奨決定のための要素に対しての投票を行った。

パネル会議は、2017年6月30日午前10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 (Summary of finding table: SoF table)、推奨のための決断テーブル、推奨文草案の資料を元にディスカッションを行った。CQ に対してアウトカムの重要性の評価を行い、利益と害のバランスの評価、価値観のバラツキの評価、コストやリソースの評価を行った後、推奨の強さを検討し、最終的には投票を行い、推奨を決定した。

患者会からのコメントとして、「CQ2. IPAH/HPAH 症例において、選択的肺血管拡張薬としてプロスタグランジン I2 (PGI2) 製剤 (エポプロステノール) を用いることが推奨されるか?」の評価として、「臨床増悪発生率の低下」は重要な項目と考えるが、採りあげないのは何故かとの質問があった。PGI2 エポプロステノールが承認された時代には臨床増悪発生率は評価していない、またその後も PGI2 エポプロステノールに関するエビデンスはないため、採りあげないことにしたと説明し、診療ガイドラインの中に記載することにした。

患者会からのコメントとして、選択的肺血管拡張薬としてプロスタグランジン I2 (PGI2) 製剤 (エポプロステノール) の有害事象としてどのような事項があるのかの説明を求められた。有害事象として、頭痛、顎痛、潮紅、頻脈、血小板減少、カテーテル関連合併症などの有害事象があることを説明し、診療ガイドラインの中に記載することにした。

患者会からのコメントとして、「CQ3. 選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH 症例において、ワルファリンの使用は推奨されるか?」の有害事象として出血が挙げられているが、「出血しやすくなり、咯血等が起こりやすくなるため、頻繁に採血にて症状を把握し、細心の注意を払う必要があるかと思います」のコメントを頂いた。そこで診療ガイドラインの中に「抗凝固薬の使用に際しては、咯血を含む出血に関しては細心の注意を払う必要がある」を追記した。

8. 診療ガイドラインの執筆

診療ガイドラインは、パネル会議で決定した推奨を元に、各種資料をまとめて作成した。草稿は外部評価を受け、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.jcqhc.or.jp/n/>

CQ1. IPAH/HPAH 症例において選択的肺血管拡張薬（PDE-5 阻害薬：タダラフィル、シルденаフィル、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬：リオシグアト、エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン、プロスタグランジン I2 製剤：アイロプロスト、プロスタグランジン I2 受容体（IP 受容体）作動薬：セレキシパグ）を使用する場合、単剤投与または併用療法のいずれが推奨されるか？

推奨

特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）症例において選択的肺血管拡張薬（PDE-5 阻害薬：タダラフィル、シルденаフィル、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬：リオシグアト、エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン、プロスタグランジン I2 製剤：アイロプロスト、プロスタグランジン I2 受容体（IP 受容体）作動薬：セレキシパグ）を使用する場合、併用療法群はランダム化比較試験において、単剤投与群に比較し優位性を認めるため、その使用を提案する。しかし、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ことを考慮し、投与する必要がある。（GRADE 1A、推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確信性「高」）

付帯事項

なし

1. 背景、この問題の優先度

IPAH/HPAH の薬物療法として、選択的肺血管拡張薬が利用可能である。現在使用可能な選択的肺血管拡張薬として、PDE-5 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬、プロスタグランジン I2 製剤、プロスタグランジン I2 受容体（IP 受容体）作動薬などがあるが、単剤投与または併用療法のいずれが推奨されるかは定まっていない。そのため、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、1966年1月～2017年5月期の間に発表された英語の原著論文を MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌（医中誌）を用いてキーワード検索した（7. 文献検索式と文献選択参照）。文献検索の流れは、GRADE 方式による PRISMA フロー図にまとめた（添付資料1）。検索の結果、PubMed のみで CQ に関連する13件が抽出され、さらに検索式外として1報を引用した。そのうち、13報を量的統合に加えた。

2.2 エビデンスの評価

IPAH/HPAH の薬物療法として開発された選択的肺血管拡張薬の併用療法は、ランダム化比較試験において、単剤投与群療法に比較し統計学的有意差をもって、6分間歩行距離を改善させ、肺移植など含めた臨床増悪発生率を低下させ、さらには死亡率を低下させる傾向を認めた^{1~13)}。しかし、

共に一酸化窒素経路 (NO-sGC-cGMP) に作用する PDE-5 阻害薬および可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の併用は、運動耐容能や肺循環動態で改善効果が無い上に血圧低下が懸念されたため、その使用は避けるべきである¹⁴⁾。さらに、介入コストや消費資源を考慮し、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。しかし総体として、臨床増悪発生率の低下および死亡率低下の重要度を考慮し、IPAH/HPAH 症例に対する選択的肺血管拡張薬の併用療法は強い推奨とした。

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？

IPAH/HPAH における選択的肺血管拡張薬の併用療法について、そのエビデンスを評価することが可能なランダム化比較試験は、今回提示した報告のみである。しかし、臨床増悪率を低下および 6 分間歩行距離の改善など、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。さらに有害作用の出現など望ましくないアウトカムが重度であることに高い確信性があり、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。しかし、介入コストが高く消費される資源も多いことを考慮し、投与する必要がある。

3.2 利益と害のバランスはどうか？

選択的肺血管拡張薬の併用療法により、6 分間歩行距離の改善など望ましい効果が認められ、推奨の強さは強くなる。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

IPAH/HPAH の治療において、6 分間歩行距離や肺血管抵抗の改善、臨床増悪発症率の低下や死亡率の低下には高い価値観が置かれ、これらに確信が持てる。また望ましくないアウトカムである有害作用の出現を回避することにも高い価値観が置かれ、IPAH/HPAH 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。

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の併用療法はコストが高く、消費される資源も多いため、その点のみ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

「IPAH/HPAH 症例において選択的肺血管拡張薬を使用する場合、併用療法群はランダム化比較試験において単剤投与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。総じて肺動脈圧を低下させるためには初期から強力な治療をすることが好ましい、肺高血圧症の専門医は副作用を避けながら患者個人にあった適切な薬剤調整が可能な段階になっていることを勧告して、上記推奨内容に最終決定された。現状では、肺高血圧症の専門施設での治療開始が望ましいことが付記された。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

2017年度肺高血圧症ガイドライン（2017年日本循環器学会，日本肺高血圧・肺循環学会合同作成）における IPAH/HPAH 治療概論を要約して下記に示す。

日本におけるエビデンス集積の必要性

欧米では選択的肺血管拡張薬が認可される際，および市販後にもその治療効果について多くの臨床試験が行われ，種々のエビデンスが集積されてきた．そこで2008年のダナポイント会議では，当時の治療エビデンスを集約した PAH 治療ガイドラインの作成が試みられ，2013年のニース会議では更に多くの治療薬を加えてガイドラインが作成され ESC/ERS 肺高血圧症治療ガイドライン2015が発表された．しかしわが国では肺高血圧治療薬の大規模な臨床試験はなく，日本人に関するエビデンスにより独自の PAH 治療ガイドラインを作成することは困難であり，日本のガイドラインでは ESC/ERS 肺高血圧症治療ガイドライン2015を基本とし，わが国では発売されていない治療薬は除いて作成した．

日本の IPAH/HPAH 症例治療指標としての肺動脈圧

IPAH/HPAH 症例の治療は，主に NYHA/WHO 機能分類により初期治療を考慮する．診断時の NYHA/WHO 機能分類は，予後予測因子の一つである．米国の REVEAL レジストリの結果では，診断時に NYHA/WHO 機能分類 I 度の PAH 患者の 5 年生存率は86%であったが，この群の登録時の平均肺動脈圧は 50 mmHg と高値であった（Farber HW, et al. Chest 2015; 148: 1043-1054）．一方，本邦 3 施設の IPAH/HPAH 130例の検討では，フォローアップ時の平均肺動脈圧が 46 mmHg 以下に低下した群で有意に予後が良好であった（Ogawa A, et al. Am J Cardiol 2017; 119: 1479-1484）．NYHA/WHO 機能分類は，患者の自覚症状と評価者の主観的な判断に基づくため，必ずしも血行動態の重症度とは相関しない．これまでの日本のデータから，PAH の予後は肺動脈圧に依存することが示されてきているため，NYHA/WHO 機能分類 I 度であっても平均肺動脈圧が高い症例については肺高血圧治療薬を考慮すべきとした．

IPAH/HPAH 症例治療における経口薬とエボプロステノール静注

特異的肺血管拡張薬には 3 系統の治療薬が存在し，そのいずれかを用いて治療を開始するが，薬剤によって NYHA/WHO 機能分類 II 度でも有効性が確認されており，ほとんどの薬剤は III 度例に対して有用である．また NYHA/WHO 機能分類 III 度例の中でも特に「症状の進行速度など」他の重症度指標で予後不良の項目が多い重症例ではエボプロステノールの適応を考慮する．NYHA/WHO 機能分類 IV 度例はエボプロステノールの適応である．

日本における IPAH/HPAH 診療の実態

単剤では十分な治療効果が得られない場合が多く，現在は 2 剤，3 剤の異なる作用機序をもつ治療薬の併用療法が広く行われている．わが国の専門施設からの報告によれば，2012年 8 月までに治療を開始された141名の IPAH/HPAH 患者の内，103名（79.2%）が併用療法を受けており，その 5

年生存率は85.8%であった (Ogawa A, et al. Am J Cardiol 2017; 119: 1479-1484).

逐次併用療法と初期併用療法

PAH に対する併用療法には、治療目標に到達するように逐次肺高血圧治療薬を追加してゆく逐次併用療法 (sequential combination therapy) と、初期から複数の治療薬をほぼ時間差なく併用開始する初期併用療法 (upfront combination therapy) がある。逐次併用療法を実践した最初の研究では、ボセンタンを初期治療薬として用い、シルデナフィル、イロプロスト (吸入、静注) を必要に応じて逐次追加したが、3年生存率は79.9%にとどまっており (Hoepfer MM, et al. Eur Respir J 2005; 26: 858-863)、本邦の報告と比し優れているとはいえない。

初期併用療法に関するエビデンスとしては、アンブリセンタンとタダラフィルを用いた AMBITION STUDY がある。両剤の初期併用療法は、死亡・PAH の増悪による入院・病状の進行といった複合エンドポイントの発生リスクを、各々単剤の治療に比して50%低下させた (Galié N, et al. N Engl J Med 2015; 373: 834-844)。またボセンタン・シルデナフィル・エポプロステノールの3剤を用いた初期併用療法により、NYHA/WHO 機能分類Ⅳ度の IPAH/HPAH 患者19名の血行動態・運動耐容能の改善が得られ、3年生存100%を達成したとの報告もある (Sitbon O, et al. Eur Respir J 2014; 43: 1691-1697)。保険診療上の制約が少ないわが国では、逐次併用より初期併用を選択すべきと考えられる。一方で、現時点で得られているエビデンスは限定されており、同一の作用機序の治療薬の中でどの治療薬を選択すべきか、あるいは何種類を選択すべきかについては、参考とすべき根拠に乏しい。高額な薬剤を複数使用する治療であり、経験豊富な施設に意見を求めることが望ましい。

1 群 PAH の全てに適応できるわけではない

多くの臨床試験は、1 群 PAH でも主として IPAH/HPAH が対象患者となり、CTD-PAH や CHD-PAH などの症例は多くはない。同じ PAH に属していても、IPAH/HPAH、CTD-PAH、CHD-PAH など各々は病因・病態や臨床像、生命予後は大きく異なっていることが報告されてきている (Pulido T, et al. N Engl J Med 2013; 369: 809-818)。したがって IPAH/HPAH に対する治療指針がすべての PAH に同一に適応される訳ではなく、各 PAH に対する治療は各々の病態に応じて工夫する必要がある。

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、IPAH/HPAH の適切な選択的肺血管拡張薬治療が期待される。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、今後は日本におけるレジストリによりその効果を検証していく必要がある。

6. 今後の研究の可能性

IPAH/HPAH では、選択的肺血管拡張薬によりその予後は明らかに改善した。しかし、治療抵抗性を示し未だ不幸な転帰をたどる症例が少なからず存在する。今後そのような症例に対する病態のさらなる解明が期待される。

7. 文献検索式と文献選択 (GRADE)

タイトル：IPAH/HPAH
CQ1. IPAH/HPAH 症例において選択的肺血管拡張薬（PDE-5 阻害薬：タダラフィル，シルデナフィル，可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬：リオシグアト，エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタン，アンプリセンタン，マシテントタン，プロスタグランジン I2 製剤：イロプロスト，プロスタグランジン I2 受容体（IP 受容体）作動薬：セレキシパグ）を使用する場合，単剤投与または併用療法のいずれが推奨されるか？
データベース： （１）Pubmed/Medline（1966-2015），医学中央雑誌（医中誌）*，Cochrane Library （２）検索式外 1 件：Lajoie AC et al, Lancet Respir Med. 2016 Apr; 4(4): 291-305.
日付：2017/3/9
検索者：SS/YT

[Cochrane Review]

#	検索式	文献数
14	#4 OR #12	5
13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	18
12	“riociguat”	0
11	“tadalafil”	2
10	“sildenafil”	11
9	“selexipag”	0
8	“macitentan”	0
7	“iloprost”	6
6	“bosentan”	1
5	“ambrisentan”	0
4	#1 OR #2 OR #3	33
3	“pulmonary hypertension”	33
2	“primary pulmonary hypertension”	12
1	“pulmonary arterial hypertension”	11

[Pubmed]

#	検索式	文献数
4	Search ((((((pulmonary arterial hypertension) OR primary pulmonary hypertension) OR pulmonary hypertension)) AND (((((((ambrisentan) OR bosentan) OR iloprost) OR macitentan) OR selexipag) OR sildenafil) OR tadalafil) OR riociguat) Filters: Randomized Controlled Trial; English	204
3	Search ((((((pulmonary arterial hypertension) OR primary pulmonary hypertension) OR pulmonary hypertension)) AND (((((((ambrisentan) OR bosentan) OR iloprost) OR macitentan) OR selexipag) OR sildenafil) OR tadalafil) OR riociguat)	3,032

2	Search ((((((ambrisentan) OR bosentan) OR iloprost) OR macitentan) OR selexipag) OR sildenafil) OR tadalafil) OR riociguat	12,277
1	Search (((pulmonary arterial hypertension) OR primary pulmonary hypertension) OR pulmonary hypertension	53,777

日本からの文献検索結果 [医中誌]

#	検索式	文献数
4	(#3) and (LA = 英語 RD = ランダム化比較試験)	0
3	#1 and #2	218
2	Search/AL and ((((((Ambrisentan/TH or ambrisentan/AL)) or (Bosentan/TH or bosentan/AL)) or (Iloprost/TH or iloprost/AL)) or (Macitentan/TH or macitentan/AL)) or (Selexipag/TH or selexipag/AL)) or (Sildenafil/TH or sildenafil/AL)) or (Tadalafil/TH or tadalafil/AL)) or (Riociguat/TH or riociguat/AL)	250
1	(肺高血圧症/TH or 肺動脈性肺高血圧症/AL) or (家族性および特発性肺高血圧症/TH or 原発性肺高血圧症/AL) or (家族性および特発性肺高血圧症/TH or 特発性肺高血圧症/AL) or (肺高血圧症/TH or pulmonary/AL and arterial/AL and hypertension/AL) or (家族性および特発性肺高血圧症/TH or primary/AL and pulmonary/AL and hypertension/AL)	16,264

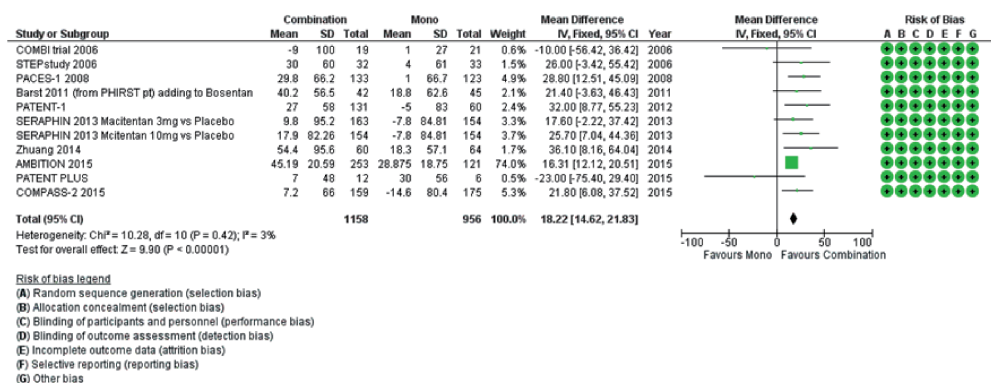
本 CQ で対象にした RCT 論文

1. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24; 373(26): 2522-33.
2. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grünig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ; AMBITION Investigators. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27; 373(9): 834-44.
3. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarié JC, Naeije R, Packer M, Souza R, Tapson VF, Tolson J, Al Hiti H, Meyer G, Hoeper MM. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015 Aug; 46(2): 405-13.
4. Zhuang Y, Jiang B, Gao H, Zhao W. Randomized study of adding tadalafil to existing ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Hypertens Res*. 2014 Jun; 37(6): 507-12.
5. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29; 369(9): 809-18.

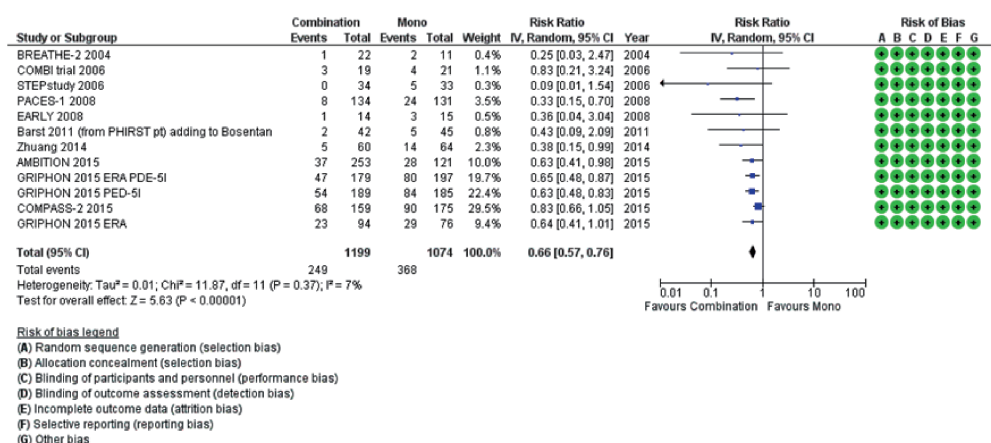
-
-
6. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25; 369(4) : 330-40.
 7. Barst RJ, Oudiz RJ, Beardsworth A, Brundage BH, Simonneau G, Ghofrani HA, Sundin DP, Galiè N; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Jun; 30(6) : 632-43.
 8. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB; PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008 Oct 21; 149(8) : 521-30. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2009 Jan 6; 150(1) : 63. *Ann Intern Med*. 2009 Sep 15; 151(6) : 435.
 9. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Jun 21; 371(9630) : 2093-100.
 10. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006 Oct; 28(4) : 691-4.
 11. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Dec 1; 174(11) : 1257-63.
 12. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004 Sep; 24(3) : 353-9.
 13. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016 Apr; 4(4) : 291-305.
 14. Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomized and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015 May; 45(5) : 1314-22.

8. エビデンスプロファイル

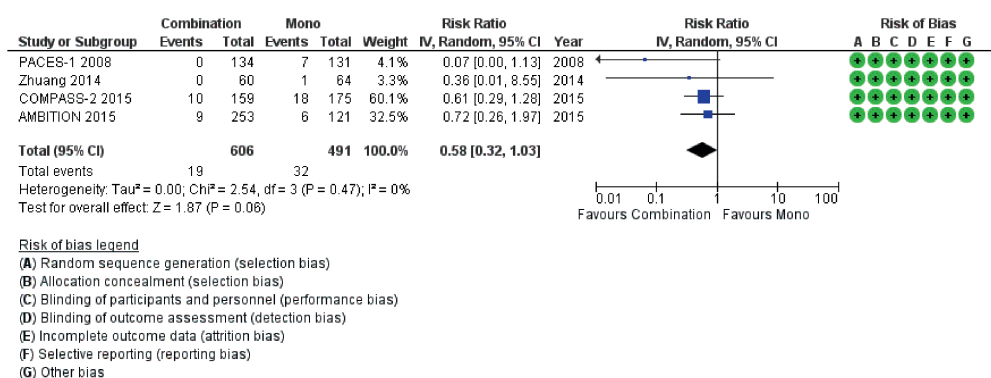
アウトカム 1 6 分間歩行距離の改善



アウトカム 2 臨床増悪発生率の低下



アウトカム 3 死亡率の低下



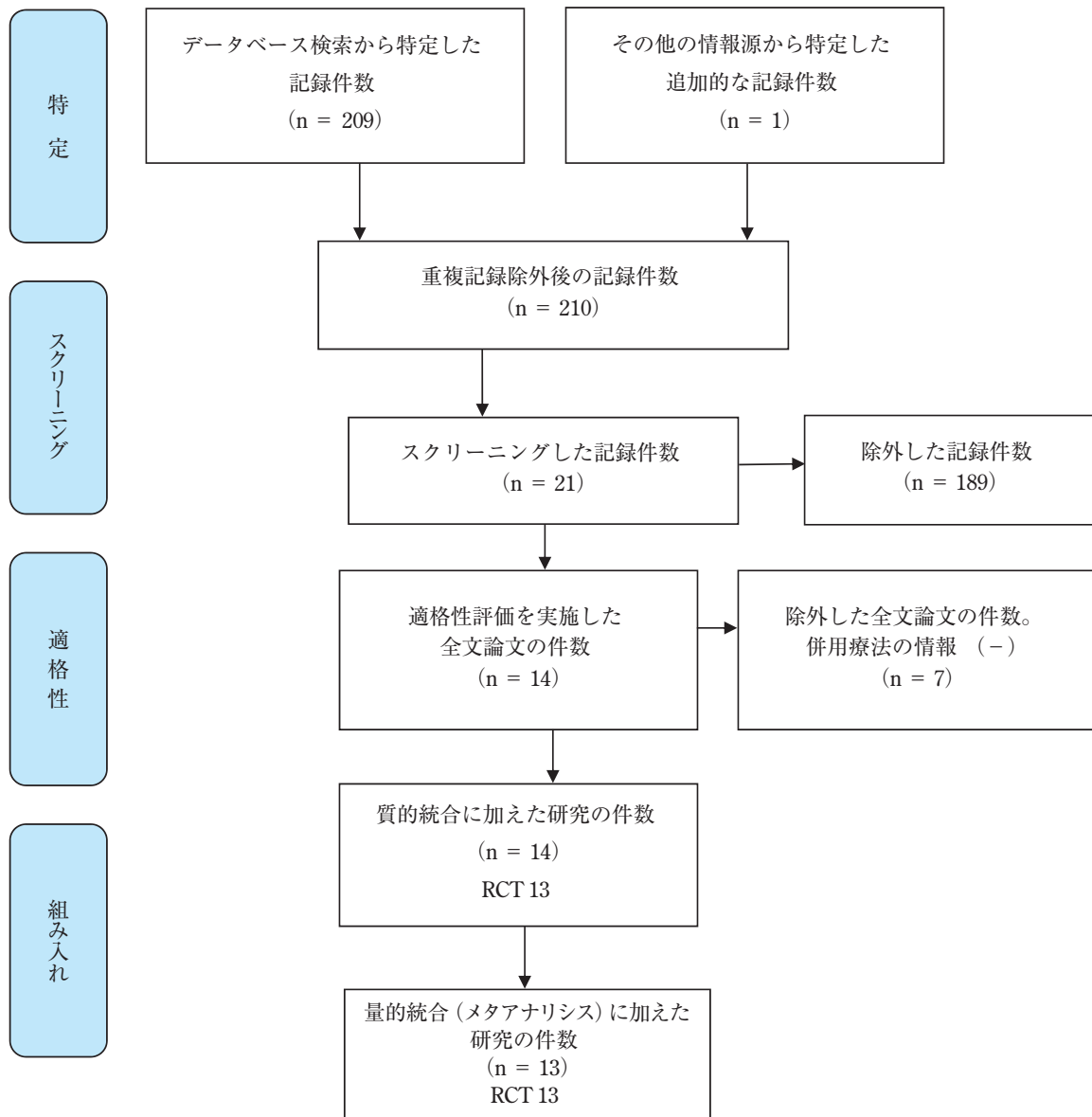
質の評価 (Quality Assessment)							患者数		効果		質	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	その他の 検討	Combina- tion therapy	Mono therapy	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
アウトカム 1 6 分間歩行距離の改善												
10	RCT	深刻 でない	深刻 でない	深刻 でない	深刻 でない	なし	1158	956	-	MD 18.42 より 高 (14.8より高 to 22.04より高)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

アウトカム 2 臨床増悪発生率の低下												
12	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	249/1199 (20.8%)	368/1074 (34.3%)	RR -0.12 (-0.15 to -0.09) a	384 fewer per 1,000 (from 373 fewer to 394 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
アウトカム 3 死亡率の低下												
4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	19/606 (3.1%)	32/491 (6.5%)	RR -0.03 (-0.05 to -0.01)	67 fewer per 1,000 (from 66 fewer to 68 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)		
IPAH/HPAH の治療において、6 分間歩行距離や肺血管抵抗の改善、臨床増悪発生率の低下や死亡率の低下には高い価値観が置かれ、これらに確信が持てる。また望ましくないアウトカムである有害作用の出現を回避することにも高い価値観が置かれ、IPAH/HPAH 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		
IPAH/HPAH における選択的肺血管拡張薬の併用療法について、そのエビデンスを評価することが可能なランダム化比較試験は、今回提示した報告のみである。しかし、6 分間歩行距離の改善など、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。さらに有害作用の出現など望ましくないアウトカムが重度であることに高い確信性があり、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。しかし、介入コストが高く消費される資源も多いことを考慮し、投与する必要がある。		
推奨の強さの判定 (以下の 4 項目について判定し、その説明を記載する)		
推奨の強さに関する要因	判定	説明
高いまたは中等度の質のエビデンス (「高」または「中」の質のエビデンスはあるか?) 全体的なエビデンスの質が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。 エビデンスの質が低いほど、条件付き／弱い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	エビデンスの質が高いため強い推奨となる。
利益と害・負担のバランスに関する確実性 (利益が害や負担を上回るあるいは下回ることに確信があるか?) 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨の強さが強くなる可能性が高い。正味の利益が大きければ大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	選択的肺血管拡張薬の併用療法により、6 分間歩行距離の改善など望ましい効果が認められ、推奨の強さは強くなる。
価値観と希望 (想定された価値観について確信があるか、また標的集団において類似しているか?) 価値観と希望にばらつきが少ないほど、または確実性が大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	IPAH/HPAH の治療目標は、運動耐容能の改善、臨床増悪発生率および死亡率の低下であり、この点では同疾患群における価値観と好みにばらつきは少ない。
資源の影響 (消費される資源は期待される利益に見合うか?) 介入のコストが低ければ低いほど、すなわち消費される資源が少ないほど、強い推奨の可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	選択的肺血管拡張薬の併用療法はコストが高く、消費される資源も多いため、その点のみを考慮した場合強い推奨の可能性は低くなる。

添付資料 1 PRISMA フロー図 (GRADE)



CQ2. IPAH/HPAH 症例において、選択的肺血管拡張薬としてプロスタグランジン I2 (PGI2) 製剤 (エポプロステノール) を用いることが推奨されるか？

推奨

特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) 症例における薬物治療として開発されたプロスタグランジン I2 (PGI2) 製剤エポプロステノールは、ランダム化比較試験においてプラセボ群に比較し死亡率に優位性を認めるため、特に重症例においてはその使用を提案する。しかし、介入コストが高く消費される資源も多いため、使用に際しては常にその点を考慮する必要がある。(GRADE 1A, 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確信性「高」)

付帯事項

なし

1. 背景、この問題の優先度

特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) の薬物療法として、選択的肺血管拡張薬 (プロスタグランジン I2 製剤) があるが、施行しない場合と比較して、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、臨床増悪期間、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。

2. 解説

2.1 検索と統合

前述したように、PICO から抽出された検索語により、1966年1月～2017年5月期の間に発表された英語の原著論文を MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) を用いてキーワード検索した (7. 文献検索式と文献選択参照)。文献検索の流れは、GRADE 方式による PRISMA フロー図にまとめた (添付資料 2)。検索の結果、PubMed のみで CQ に関連する 8 件が抽出され、そのうち 5 報を質的統合に、2 報を量的統合に加えた。

2.2 エビデンスの評価

IPAH/HPAH の薬物療法として開発されたプロスタグランジン I2 (PGI2) 製剤エポプロステノールは、海外の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値を改善させ、さらに PAH 関連死を低下させた^{1,2)}。

本邦では観察研究において静脈注射エポプロステノールの高用量使用や迅速な容量調節での使用にて血行動態の改善と予後に関連することや^{3~5)}、エポプロステノール導入の遅れが予後不良に関連することも報告されている⁵⁾。また有害作用としては、カテーテル関連合併症および高用量での血小板減少症が報告されている^{1~3)}。

IPAH/HPAH 症例においてエポプロステノールの使用は臨床現場において個々の症例に応じて臨床的背景、重症度、副作用、介入コストや消費資源を考慮し、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が、死亡率改善を重視し強く推奨される。

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？

IPAH/HPAH におけるプロスタグランジン I2 (PGI2) 製剤エポプロステノールの効果を評価するランダム化比較試験は、今回提示した 2 報告のみである。しかし、肺血管抵抗の改善・死亡率の低下など、これらのアウトカムに対する効果があることについて確信性は高い。さらに有害作用の出現など望ましくないアウトカムが重度であることに高い確信性があり、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。しかし、介入コストが高く消費される資源が多い問題点があるが、死亡率改善を重視し、強い推奨とした。エポプロステノールが承認されたのは 2000 年以前であり、6 分間歩行距離 (6MWD) に関して同薬剤の有用性を検討するに足るデータが得られなかった (RCT による 6MWD の改善を示したエビデンスが得られなかった)。しかし、臨床試験においてよりエビデンスレベルが高い肺血管抵抗の改善・死亡率の低下が得られたため、結論の変更はしなかった。さらに患者会代表から、アウトカムとして「臨床増悪発生率の低下」が採用されなかったことに関して意見を頂いたが、本 CQ に関するランダム化試験において同アウトカムに関するデータが乏しい為、採用を見合わせた経緯を説明した。

3.2 利益と害のバランスはどうか？

エポプロステノールにより、肺血管抵抗の改善・死亡率の低下など望ましい効果が認められ、推奨の強さは強くなる。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

IPAH/HPAH の治療において、肺血管抵抗の改善、臨床増悪発生率の低下や死亡率の低下には高い価値観が置かれ、これらに確信が持てる。また望ましくないアウトカムである有害作用の出現を回避することにも高い価値観が置かれ、IPAH/HPAH 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。

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

プロスタグランジン I2 (PGI2) 製剤エポプロステノールは介入コストが高く、消費される資源も多いため基本的には強い推奨の可能性は低くなるが、死亡率改善効果が介入コストに勝る可能性がある。

3.5 推奨のグレーディング

「IPAH/HPAH 症例における薬物治療として開発されたプロスタグランジン I2 (PGI2) 製剤エポプロステノールは、ランダム化比較試験においてプラセボ群に比較し死亡率に優位性を認めるため、特に重症例においてはその使用を提案する。」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

2017 年度肺高血圧症ガイドライン (2017 年日本循環器学会、日本肺高血圧・肺循環学会合同作成)

では下記のように記載されている。

特異的肺血管拡張薬には3系統の治療薬が存在し、そのいずれかを用いて治療を開始するが、薬剤によってNYHA/WHO機能分類Ⅱ度でも有効性が確認されており、ほとんどの薬剤はⅢ度例に対して有用である。またNYHA/WHO機能分類Ⅲ度例の中でも特に「症状の進行速度など」他の重症度指標で予後不良の項目が多い重症例ではエボプロステノールの適応を考慮する。NYHA/WHO機能分類Ⅳ度例はエボプロステノールの適応である。

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、IPAH/HPAHの適切な選択的肺血管拡張薬治療が期待される。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、今後は日本におけるレジストリによりその効果を検証していく必要がある。

6. 今後の研究の可能性

IPAH/HPAHでは、選択的肺血管拡張薬によりその予後は明らかに改善した。しかし、治療抵抗性を示し未だ不幸な転帰をたどる症例が少なからず存在する。今後そのような症例に対する病態のさらなる解明が期待される。

7. 文献検索式と文献選択 (GRADE)

タイトル：IPAH/HPAH
CQ2. IPAH/HPAH 症例において、選択的肺血管拡張薬としてエボプロステノールを用いることが推奨されるか？
データベース： (1) Pubmed/Medline (1966-2016), 医学中央雑誌 (医中誌)*, Cochrane Library (2) 検索式外 0 件
日付：2017/3/9
検索者：NN/TO

[Cochrane Review]

#	検索式	文献数
7	CQに関連	2
6	#5 Limit: English	53
5	#3 and #4	53
4	Randomized controlled trial	434,699
3	#1 and #2	880
2	Epoprostenol	12,665
1	“pulmonary arterial hypertension” or “primary pulmonary hypertension”	10,745

[日本からの論文 Pubmed]

#	検索式	文献数
5	CQ に関連	3
	#4 NOT case report	72
4	#1 and #2 and #3	103
3	Japan [Ad] or Japan [pl]	1,505,013
2	Epoprostenol	12,665
1	“pulmonary arterial hypertension” or “primary pulmonary hypertension”	10,745

日本からの文献検索結果 [医中誌]

#	検索式	文献数
4	(#3) and (LA = 英語 RD = ランダム化比較試験)	0
3	#1 and #2	218
2	Search/AL and (((((((Ambrisentan/TH or ambrisentan/AL)) or (Bosentan/TH or bosentan/AL)) or (Iloprost/TH or iloprost/AL)) or (Macitentan/TH or macitentan/AL)) or (Selexipag/TH or selexipag/AL)) or (Sildenafil/TH or sildenafil/AL)) or (Tadalafil/TH or tadalafil/AL)) or (Riociguat/TH or riociguat/AL)	250
1	(肺高血圧症/TH or 肺動脈性肺高血圧症/AL) or (家族性および特発性肺高血圧症/TH or 原発性肺高血圧症/AL) or (家族性および特発性肺高血圧症/TH or 特発性肺高血圧症/AL) or (肺高血圧症/TH or pulmonary/AL and arterial/AL and hypertension/AL) or (家族性および特発性肺高血圧症/TH or primary/AL and pulmonary/AL and hypertension/AL)	16,264

医中誌

#	検索式	文献数
5	CQに関連	4
4	絞り込み 原著論文, 症例報告除く	103
3	#1 and #2	810
2	Epoprostenol or エポプロステノール	5,371
1	“pulmonary arterial hypertension” or “primary pulmonary hypertension” or 原発性肺高血圧症 or 肺動脈性肺高血圧症 肺高血圧症/TH を削除する.	3,055

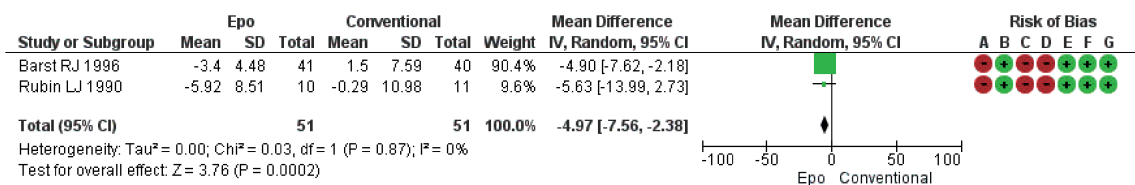
本 CQ で対象にした RCT 論文

RCT 論文は 1, 2. 以下の3-5で定性解析を施行した.

1. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, 2. Blackburn SD, Shortino D, Crow JW; Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996 Feb 1; 334(5): 296-301.
2. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 1990 Apr 1; 112(7): 485-91.
3. Akagi S, Nakamura K, Miyaji K, Ogawa A, Kusano KF, Ito H, Matsubara H. Marked hemodynamic improvements by high-dose epoprostenol therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2010; 74(10): 2200-5.
4. Kimura M, Tamura Y, Takei M, Yamamoto T, Ono T, Kuwana M, Fukuda K, Satoh T. Rapid initiation of intravenous epoprostenol infusion is the favored option in patients with advanced pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2015 Apr 6; 10(4): e0121894.
5. Tokunaga N, Ogawa A, Ito H, Matsubara H. Rapid and high-dose titration of epoprostenol improves pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in patients with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol*. 2016 Mar 18. pii: S0914-508.

8. エビデンスプロファイル

アウトカム2 肺血管抵抗の改善



Risk of bias legend

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

アウトカム3 死亡率の低下



Risk of bias legend

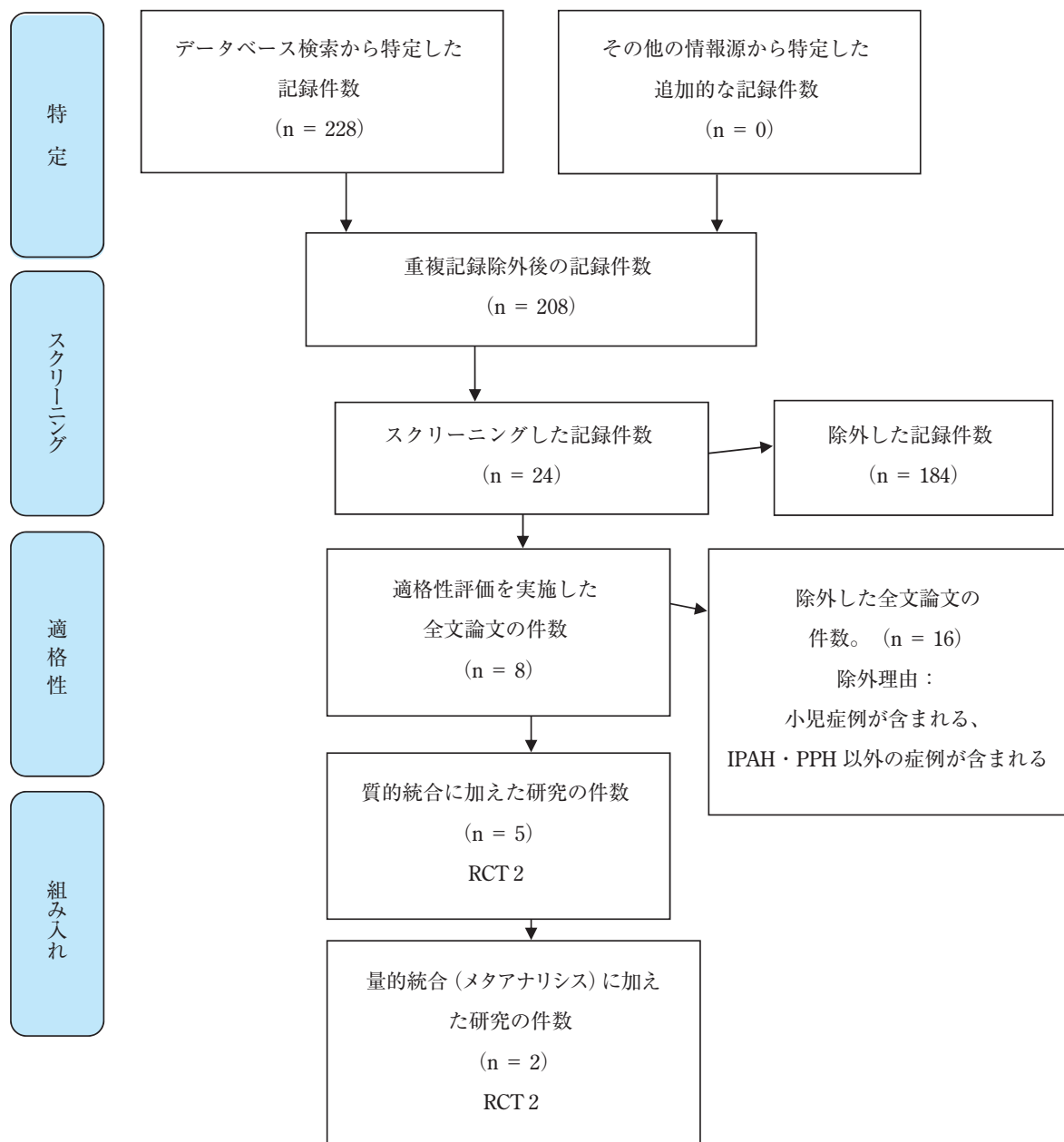
- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G)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

質の評価（Quality assessment）							結果の要約 (Summary of findings: SoF)				質	重要性
研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の 要因	参加者数		効果			
							介入	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
アウトカム 1 6 分間歩行距離の改善												
2	RCT	深刻	なし	なし	深刻	なさそう	51	51	NA	NA	⊕⊕⊕○ 中	重大
アウトカム 2 肺血管抵抗の改善												
2	RCT	深刻	なし	あり	深刻	なさそう	51	51		Mean difference -4.97（-7.56～ -2.38）	⊕⊕⊕○ 中	重大
アウトカム 3 死亡率の低下												
2	RCT	深刻	なし	あり	深刻	なさそう	52	52	RR 0.13 (0.03 to 0.69)	184/1000 少ない (66 少ない～205 少ない)	⊕⊕⊕○ 中	重大
アウトカム 4 有害作用の出現												
3	RCT 2 non RCT1	深刻	なし	なし	深刻	なさそう	68	52	NAエボ群でカテー テル感染, 血小板減少	NA	⊕○○○ 中	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）		
IPAH/HPAH の治療において、6 分間歩行距離や肺血管抵抗の改善、臨床増悪発症率の低下や死亡率の低下には高い価値観が置かれ、これらに確信が持てる。また望ましくないアウトカムである有害作用の出現を回避することにも高い価値観が置かれ、IPAH/HPAH 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		
IPAH/HPAH におけるプロスタグランジン I2 (PGI2) 製剤エボprostenoールの効果を評価するランダム化比較試験は、今回提示した 2 報告のみである。しかし、6 分間歩行距離や肺血管抵抗の改善など、これらのアウトカムに対する効果があることについて確信性は高い。さらに有害作用の出現など望ましくないアウトカムが重度であることに高い確信性があり、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。しかし、介入コストが高く消費される資源が多い問題点があるが、死亡率改善を重視し、強い推奨とした。		
推奨の強さの判定（以下の 4 項目について判定し、その説明を記載する）		
推奨の強さに関する要因	判定	説明
高いまたは中等度の質のエビデンス (「高」または「中」の質のエビデンスはあるか?) 全体的なエビデンスの質が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。エビデンスの質が低いほど、条件付き／弱い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	RCT 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。
利益と害・負担のバランスに関する確実性 (利益が害や負担を上回るあるいは下回ることに確信があるか?) 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨の強さが強くなる可能性が高い。正味の利益が大きければ大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	エボprostenoールにより、肺血管抵抗の改善・死亡率の低下など望ましい効果が認められ、推奨の強さは強くなる。
価値観と希望 (想定された価値観について確信があるか、また標的集団において類似しているか?) 価値観と希望にばらつきが少ないほど、または確実性が大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	IPAH/HPAH の治療目標は、運動耐容能の改善、肺循環動態の改善、臨床増悪発症率および死亡率の低下であり、この点では同疾患群における価値観と好みにばらつきは少ない。
資源の影響 (消費される資源は期待される利益に見合うか?) 介入のコストが低ければ低いほど、すなわち消費される資源が少ないほど、強い推奨の可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	プロスタグランジン I2 (PGI2) 製剤エボprostenoールは介入コストが高く、消費される資源も多いため、その点のみを考慮すれば強い推奨の可能性は低くなる。

添付資料2 PRISMA フロー図 (GRADE)



CQ3. 選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH 症例において、ワルファリンの使用は推奨されるか？

推奨

選択的肺血管拡張薬投与中の特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）症例において、ワルファリンの使用については、併用薬の種類や血小板数等を検討し、慎重に適応を決定すべきである。現状では、ワルファリンを使用しないことを弱く推奨する。（GRADE2D, 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確信性「非常に低い」）

付帯事項

肺血管拡張薬使用前の時代において、ワルファリン使用が予後改善したとの報告があるが、選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH における抗凝固療法の有効性に関する RCT は存在せず、エビデンスの質は極めて低い。死亡率への影響も改善と悪化の両方の報告があり、確信性は低い。一方、日本から、PGI2 静注療法例では、重篤な出血をきたし遠隔期予後が不良との報告もあり、併用薬の種類や血小板数等を検討し、慎重に適応を決定すべきである。現状では、ワルファリンを使用しないことを弱く推奨する。

1. 背景、この問題の優先度

近年、複数の選択的肺血管拡張薬が開発され、予後や血行動態が改善することが示されている。一方、本疾患では以前よりワルファリンが推奨されているが、選択的肺血管拡張薬使用中の IPAH/HPAH 症例についても使用すべきかどうかについては明らかとなっていない。そのため、このような症例において、抗凝固薬の併用による生存率や有害事象（出血など）の発生など、その効果と副作用について明らかにする必要がある。

2. 解説

2.1 検索と統合

前述したように、PICO から抽出された検索語により、1966年1月～2017年5月期の間に発表された英語の原著論文を MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌（医中誌）を用いてキーワード検索した（7. 文献検索式と文献選択参照）。文献検索の流れは、GRADE 方式による PRISMA フロー図にまとめた（添付資料5）。検索の結果、PubMed のみで CQ に関連する10件が抽出され、さらに検索式外として4報を引用した。そのうち、10報を質的統合に、4報を量的統合に加えた。

2.2 エビデンスの評価

IPAH/HPAH における抗凝固療法については、Rich らの Ca 拮抗薬に関するランダム化比較試験¹⁾と Fuster らの後ろ向き解析²⁾の結果から、ワルファリン投与群の予後が良好であるとされているが、ともに選択的肺血管拡張薬使用例は含まれていない。選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH 症

例における抗凝固療法の併用は、生存率を改善した報告^{3~5)}と改善しないとする報告^{6,7)}がある。ベースラインの重症度が報告により異なること、血小板数やINR値のコントロール状況が不明な報告が多いことなどから、結果の解釈には注意が必要である。また、COMPERA レジストリ³⁾ではPGI2 持続静注療法施行例がごく少数であるのに対し、REVEAL レジストリ⁶⁾の抗凝固療法群では約半数でPGI2 持続静注が行われている。抗凝固療法による副作用に着目したHenkens らの後ろ向き研究⁸⁾によると、大出血は24%、軽微な例を含むと35%と高率に発生しており、また、PGI2 製剤の使用と血小板数低値が出血事象の発生に関連していた。実際に、PGI2 持続静注療法施行中の特発性PAH 例で、抗凝固療法の併用により肺出血が起こることが報告されている⁹⁾。さらに、日本人IPAH/HPAH 症例の予後を調査した研究で、PGI2 持続静注療法施行中の症例では、抗凝固療法併用群で非併用群に比較して遠隔期予後が不良であるとのデータが示された¹⁰⁾。これらの抗凝固療法に関する報告はいずれもワルファリンに限定され、新規経口抗凝固薬に関するエビデンスはない。

選択的肺血管拡張薬投与中のIPAH/HPAH 症例において、ワルファリンの使用については、併用薬の種類や血小板数等を検討し、慎重に適応を決定すべきである。現状では、ワルファリンを使用しないことを弱く推奨する。

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？

選択的肺血管拡張薬投与中のIPAH/HPAH における抗凝固療法の有効性に関するRCT は存在せず、エビデンスの質は極めて低い。死亡率への影響も改善と悪化の両方の報告があり、確信性は低い。出血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？

抗凝固療法の併用により、生存率を改善する報告と悪化する報告があり、また、出血等の有害事象の報告がある。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

IPAH/HPAH 症例において、死亡を回避することには高い価値観が置かれ、確信が持てる。また望ましくないアウトカムである出血を回避することにも高い価値観が置かれ、IPAH/HPAH 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。

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

抗凝固薬は介入コストが安く、消費される資源が少ないが、一方で、出血等の有害事象により消費される資源は多いため、使用しないことを弱く推奨する。

3.5 推奨のグレーディング

「選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH 症例において、ワルファリンの使用については、併用薬の種類や血小板数等を検討し、慎重に適応を決定すべきである。現状では、ワルファリンを使用しないことを弱く推奨する。」ことに全会一致で決定した。患者会代表からは「ワルファリンは血栓形成の予防薬として広く使用されている。出血を起こしやすいという副作用は知られているが、肺高血圧症と診断された場合には服用しても問題ないと思っていた。今回の検討ではむしろ飲まない方がよいのではないかという結論のようだ。血栓症を起こす心配がないのであれば服用しないのは妥当な気がする。」とのコメントを頂いた。エビデンスの評価および患者側からのコメントは同じ方向を向いており、上記推奨内容に最終決定された。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

2017年度肺高血圧症ガイドライン（2017年日本循環器学会、日本肺高血圧・肺循環学会合同作成）では下記のように記載されている。

IPAH/HPAH 患者と食欲減退薬による PAH 患者を対象とした3つの後ろ向き研究では、ワルファリンにより生命予後が改善されることが示されている¹⁻³⁾。よって、IPAH/HPAH 患者に対してワルファリンを用いた抗凝固療法を考慮しても良い。ワルファリンの用量はわが国では PT-INR を1.5～2.5を目標とする場合が多い。しかし、これらの成績はすべてエポプロステノールが使用できない時代のものである。エポプロステノール持続静注法ではカテーテル由来の血栓を起こす可能性があるが、一方で強力な抗血小板凝集抑制作用による出血性の合併症も考えなければならない。Ogawa らによる日本人を対象にした研究において、エポプロステノールとワルファリンの併用で生命予後が悪くなることが示されている⁴⁾。よって、わが国ではエポプロステノールを使用中の IPAH/HPAH 患者に対するワルファリンの使用は推奨されない。IPAH/HPAH 患者に対する新規経口抗凝固薬の有用性については現時点では不明である。

文献

- 1) Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327: 76-81.
- 2) Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984; 70: 580-587.
- 3) Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. Chest 1997; 112: 714-721.
- 4) Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, et al. Survival of Japanese patients with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol 2017; 119: 1479-1484.

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、IPAH/HPAH の適切なワルファリン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、今後は日本におけるレジストリによりその使用実態を検証していく必要がある。

6. 今後の研究の可能性

選択的肺血管拡張薬には、それ自体の抗血小板作用も報告されている。今後は薬剤毎の抗血小板作用を明らかにし、個々の症例に応じて抗凝固療法の適応の有無を判断する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：特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症
CQ3. 選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH 症例において、ワルファリンの使用は推奨されるか？
データベース： (1) Pubmed/Medline (2005-2016), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) (2) 検索式外 Review 2 件 + Original research 1 件 JCS PH guideline (2012), ESC/ERS PH guideline (2015), Fuster V, et al. Circulation. 1984; 70: 580-7. Ezedunukwe IR, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 6: CD010695.
日付： [Cochrane Review] : 2017/05/30 [Pubmed] : 2017/05/18 [医中誌] : 2017/05/19
検索者：NT/AO/JT

[Pubmed]

#	検索式	文献数
24	CQに該当	10
23	Search ((#19 or #20 or #21 or #22))	171
22	Search ((#17 and adverse effect))	8
21	Search ((#17 and (bleeding or hemorrhage or hematoma or hemoptysis or hemosputum)))	52
20	Search (((#17 and (death or mortality or survival or prognosis))))	146
18	Search ((#17 AND randomized controlled trial))	16
17	Search ((#11 AND #16))	279
16	Search ((#12 or #13 or #14 or #15))	239,476
15	Search vitamin K antagonist	1,847
14	Search warfarin	25,799
13	Search anticoagulation	31,959
12	Search anticoagulant	223,829
11	Search ((#10 NOT "pulmonary embolism"))	15,817
10	Search ((#9 NOT (child or children or pediatric)))	17,045

9	Search ((#8 and "2005/01/01" [PDat]: "2016/09/28" [PDat]))	20,516
8	Search (((#7) AND English [Language]) NOT review [Publication Type]) NOT "case report" [Publication Type]))	36,643
7	Search ((#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6))	54,438
6	Search "heritable pulmonary arterial hypertension"	1,971
5	Search "hereditary pulmonary arterial hypertension"	157
4	Search "idiopathic pulmonary arterial hypertension"	3,241
3	Search "pulmonary hypertension"	54,438
2	Search "primary pulmonary hypertension"	7,122
1	Search "pulmonary arterial hypertension"	17,303

[Cochrane Review]

#	検索式	文献数
7	CQ に該当	0
6	#5 (Publication year from 2005 to 2016)	1
5	#3 not #4	70
4	pulmonary embolism	3,331
3	#1 and #2	104
2	"pulmonary arterial hypertension" or "primary pulmonary hypertension" or "pulmonary hypertension" or "hereditary pulmonary arterial hypertension" or "heritable pulmonary arterial hypertension" or "idiopathic pulmonary arterial hypertension"	2,181
1	anticoagulant or anticoagulation or warfarin or vitamin K antagonist: ti, ab, kw (Word variations have been searched)	9,560

[医中誌]

#	検索式	文献数
11	CQ に該当	1
10	#8 not #9	7
9	肺塞栓症/TH or 肺塞栓症/AL	21,477
8	#7 and (DT=2005:2016 LA=日本語, 英語 (PT=症例報告除く) AND (PT=原著論文))	23
7	#3 and #6	424
6	#4 or #5	60,177
5	Warfarin/TH or warfarin/AL	12,023
4	抗凝固剤/TH or 抗凝固療法/AL	59,962
3	#1 or #2	15,962

2	“家族性および特発性肺高血圧症”/TH or “primary pulmonary hypertension”/AL	185
1	“肺高血圧症”/TH or “pulmonary arterial hypertension”/AL	15,961

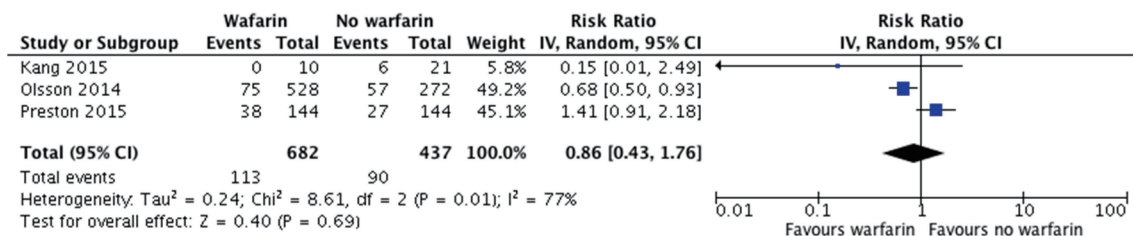
本 CQ で対象にした RCT 論文

本 CQ で対象にした RCT 論文は無い。観察研究論文は 3, 5, 6, 7. 以下の1-10で定性解析を施行した。

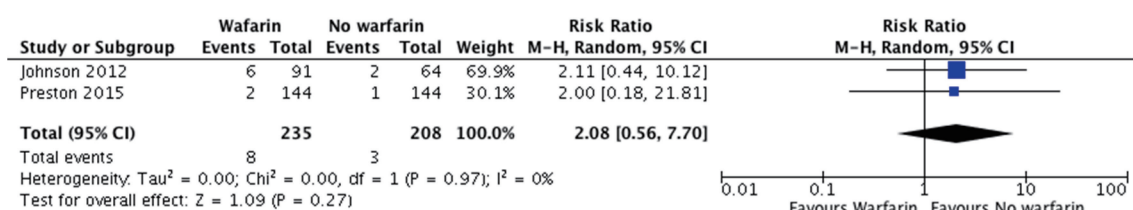
1. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327: 76-81.
2. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984; 70: 580-7.
3. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014; 129: 57-65.
4. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 199-203.
5. Kang BJ, Oh YM, Lee SD, Lee JS. Survival benefits of warfarin in Korean patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med*. 2015; 30: 837-45.
6. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH disease management (REVEAL). *Circulation*. 2015; 132: 2403-11.
7. Johnson SR, Granton JT, Tomlinson GA, et al. Warfarin in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. A Bayesian approach to evaluating treatment for uncommon disease. *J Rheumatol*. 2012; 39: 276-85.
8. Henkens IR, Hazenoot T, Boonstra A, et al. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013; 41: 872-8.
9. Ogawa A, Matsubara H, Fujio H, et al. Risk of alveolar hemorrhage in patients with primary pulmonary hypertension-anticoagulation and epoprostenol therapy. *Circ J*. 2005; 69: 216-20.
10. Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, et al. Survival of Japanese Patients with Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol*. 2017; 119: 1479-84.

8. エビデンスプロファイル

アウトカム1 死亡率の低下



アウトカム2 出血



添付資料3 死亡率低下に関するアウトカム評価表

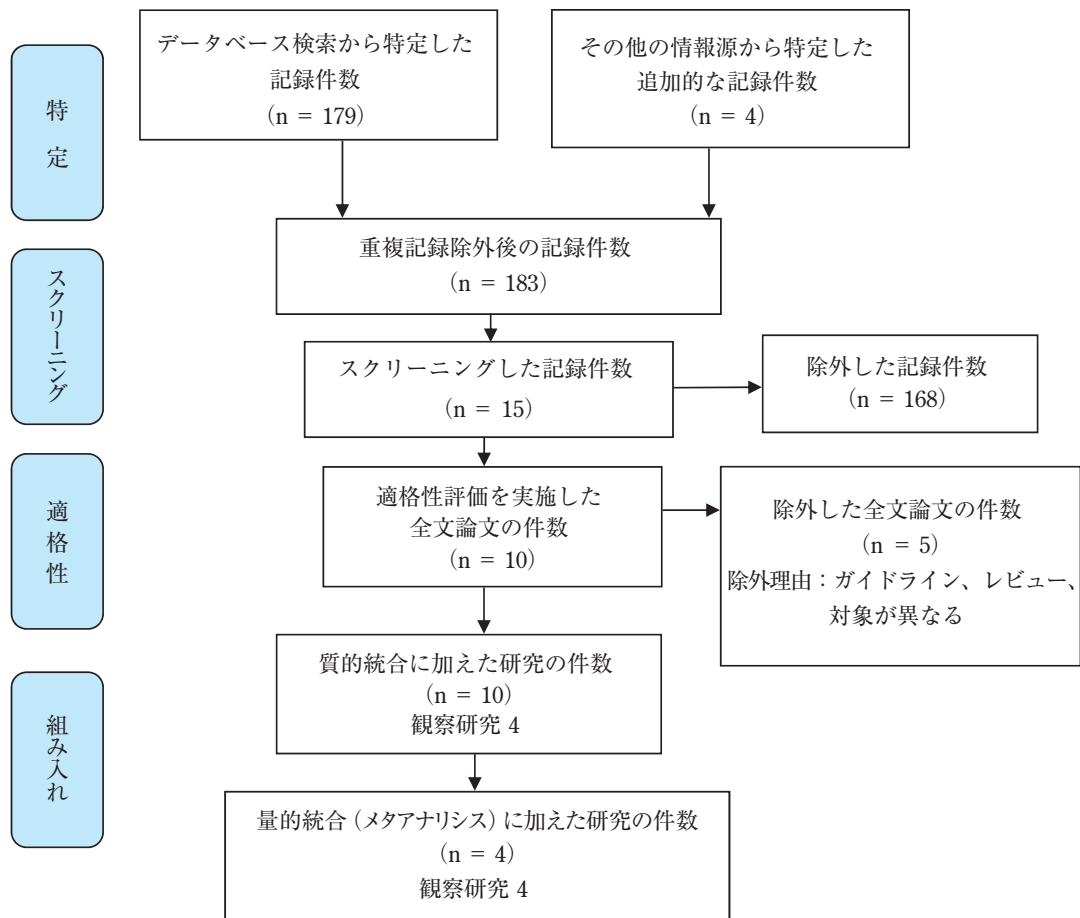
診療ガイドライン		特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症 対象介入抗凝固療法 対照なし					
3年死亡率							
アウトカム		バイアスリスク*					
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	その他		バイアスリスク
		背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	交絡その他のバイアス	
Ogawa 2017	症例集積	-1	-1	0	0	0	0
Kang 2015	コホート研究	0	0	0	0	0	0
Preston 2015	コホート研究	-1	-1	0	0	-1	-1
Olsson 2014	コホート研究	-1	-1	0	0	-1	-1
Kawut 2005	コホート研究	0	0	0	0	0	0
oßson 2012	コホート研究	0	0	0	0	0	0
Henkens 2013	コホート研究	-2	0	0	0	-2	-2
Ogawa 2005	症例集積	-2	0	0	0	-2	-2
Ogawa 2017							
Kang 2015							
Preston 2015	レジストリ参加後の抗凝固開始例と非抗凝固例をマッチング	epoが抗凝固群で46.4%、非抗凝固群で15.1%				抗凝固群の平均投与期間1年、2/3は最終時点で抗凝固中止	
Olsson 2014	レジストリ参加中の抗凝固使用例と非抗凝固例。	全体では抗凝固群が重症だが、年齢性別WHO、PVRでマッチングした結果も併記					
Kawut 2005							
Josson 2012							
Henkens 2013	単一群	疑わしい				多変量解析はしていない	
Ogawa 2005	単一群	疑わしい				多変量解析はしていない	

質の評価 (Quality assessment)							結果の要約 (Summary of findings: SoF)				質	重要性
研究数	デザイン	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の 要因	参加者数 介入	効果					
							対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)			
アウトカム 1 死亡率の低下												
3	観察研究	非常に 深刻	非常に 深刻	なし	非常に 深刻	なさそう	NA	NA	NA	NA	⊕○○○ 非常に低	重大
アウトカム 2 出血												
2	観察研究	非常に 深刻	非常に 深刻	非常に 深刻	非常に 深刻	なさそう	NA	NA	NA	NA	⊕○○○ 非常に低	重大

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

推奨に関連する価値観と希望 (検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する)		
IPAH/HPAH 症例において、死亡を回避することには高い価値観が置かれ、確信が持てる。また望ましくないアウトカムである出血を回避することにも高い価値観が置かれ、IPAH/HPAH 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		
選択的肺血管拡張薬投与中の IPAH/HPAH における抗凝固療法の有効性に関する RCT は存在せず、エビデンスの質は極めて低い。死亡率への影響も改善と悪化の両方の報告があり、確信性は低い。出血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 がなく、エビデンスの質が低いため、条件付き／弱い推奨となる。
利益と害・負担のバランスに関する確実性 (利益が害や負担を上回るあるいは下回ることに確信があるか?) 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨の強さが強くなる可能性が高い。正味の利益が大きければ大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	抗凝固療法の併用により、生存率を改善する報告と悪化する報告があり、また、出血等の有害事象の報告がある。
価値観と好み (想定された価値観について確信があるか、また標的集団において類似しているか?) 価値観と好みにばらつきが少ないほど、または確実性が大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	IPAH/HPAH は予後不良な疾患であり、死亡や出血などの有害事象を回避することには高い価値観が置かれる。この点では価値観と好みにばらつきは少ない。
資源の影響 (消費される資源は期待される利益に見合うか?) 介入のコストが低ければ低いほど、すなわち消費される資源が少ないほど、強い推奨の可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	抗凝固薬は介入コストが安く、消費される資源が少ないが、一方で、出血等の有害事象により消費される資源は多いため、使用しないことを弱く推奨する。

添付資料5 PRISMA フロー図 (GRADE)



添付資料 6

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

ISBN ●●● - ● - ●●●●●●●● - ●● - ● C ●●●●●

特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症
(IPAH/HPAH) 診療ガイドライン

印刷日 2019年●月●日

発行日 2019年●月●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