

診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項 スコープ Scope

1. タイトル：肺動脈性肺高血圧症 診療ガイドライン
2. 目的：PAH 診断と治療の適正化
3. トピックス：難治性稀少疾患、指定難病
4. 想定される利用者、利用施設：肺高血圧症診療に関与する医療関係者、PH 患者
5. 既存ガイドラインとの関係

ESC/ERS PH ガイドラインは世界的標準を示しているので、それに準拠し、日本の保険医療、日本固有の状況を考慮する

6. 重要臨床課題

- 1) 診断プロセスとして RHC を実施するか？
- 2) 最適な治療選択として、何を指標にして、どのような薬物療法を選択すべきか？
- 3) 患者アウトカムの改善が期待できる新規薬物療法をどのように評価するか？

7. ガイドラインがカバーする範囲

肺高血圧症に関する診断と治療に焦点を当てる

8. クリニカルクエスチョン (CQ) リスト

システマティックレビュー (SR) に関する事項

1. 実施スケジュール
2. エビデンスの検索

以下のガイドライン、WHO シンポジウム記録に参照論文として記載されている論文を優先する
ESC/ERS PH ガイドライン European Heart Journal 2015
JACC 肺高血圧症：最新の診断と治療 2013 ニースシンポジウム

3. 文献の選択基準、除外基準

稀少性難治性疾患のため、RCT を含むエビデンスレベルの高い文献は少ない、日本からの英語論文は少ない

4. エビデンスの評価と統合の方法

肺動脈性肺高血圧症 重症度基準

新規申請時

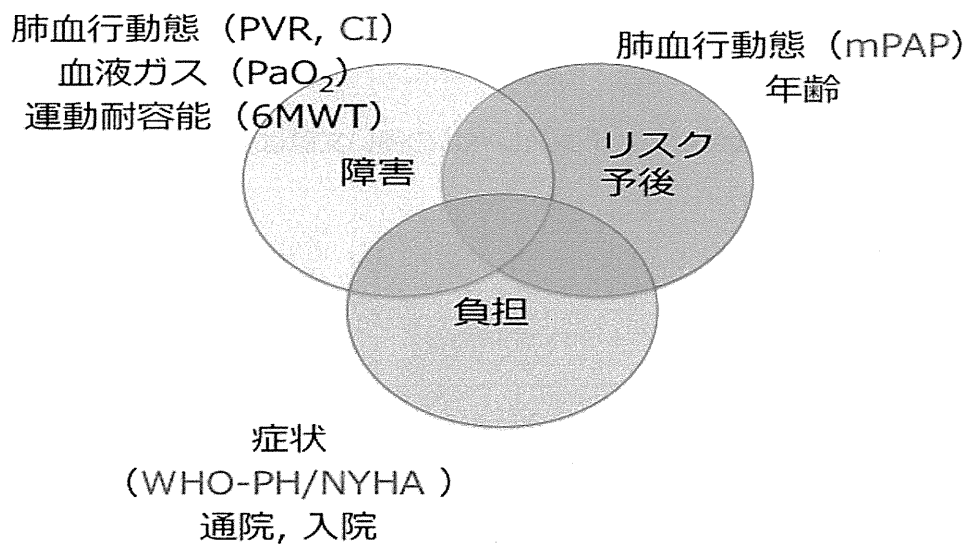
	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心係数 (CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I~II	40 > mPAP ≥ 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I~II	mPAP ≥ 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I~II	mPAP ≥ 25 mmHg		使用あり
	WHO-PH/NYHA III~IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI ≥ 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III~IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	mPAP ≥ 40 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

〔重症度分類の課題点〕

- ・他の指定難病との公平性？
- ・難病調査の促進に適しているか？
- ・進行スピードの反映は難しい
(早期患者からの拾い上げは目的としていない)
- ・障害・リスク・負担などをどの程度反映できているか？

〔重症度〕

・ ・生活に支障がある程度・ ・



《クリニカルクエッション CQ の構成要素》

P: patients, problem, population

- ・対象となる患者特性

I: Interventions

- ・検討する介入方法・治療方法

C: comparisons, controls, comparators

- ・Iと比較したい介入方法

O: outcome

- ・患者にとって重要なアウトカムを複数取り上げる
(生死、症状、QOL など直接的アウトカム)

《クリニカルクエスチョン CQ の構成要素》

P: patients (対象となる患者特性)

肺動脈性肺高血圧症

I/C: Interventions/comparisons (介入方法/比較)

肺血管拡張療法

O: outcome (患者にとって重要な直接的アウトカム)

死亡率の低下

有害イベント (増悪、入院) の低下

息切れの改善 (WHO-PH、6MWD の改善)

薬物による有害事象

⇒ エビデンス総体の総括

1) 推奨の強さ

- 1 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- 2 科学的根拠は十分ではないが、行うことを考慮してもよい
- 3 推奨なし

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル

- 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

表18 世界保健機関機能分類に基づいた肺動脈性肺高血圧症(グループ1)に対する単剤療法の有効性に対する推奨。薬理学的グループ、格付けおよびアルファベット順に表示

		クラス・レベル ^b						
		WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
カルシウムチャンネル拮抗薬		I	C ^c	I	C ^c	-	-	
エンドセリン受容体拮抗薬	アンプリゼンタン	I	A	I	A	IIb	C	
	ボゼンタン	I	A	I	A	IIb	C	
	マシテンタン ^d	I	B	I	B	IIb	C	
ホスホジエステラーゼ5阻害薬	シルデナフィール	I	A	I	A	IIb	C	
	タダラフィル	I	B	I	B	IIb	C	
	Vardenafil ^e	IIb	B	IIb	B	IIb	C	
グアニル酸シクラーゼ刺激薬	リオシグアト		I	B	IIb	C		
プロスタノイド	エポプロステノール	静注 ^d	-	-	I	A	I	A
	イロprost	吸入	-	-	I	B	IIb	C
		静注 ^e	-	-	IIa	C	IIb	C
	トレプロステニル	皮下注	-	-	I	B	IIb	C
		吸入 ^e	-	-	I	B	IIb	C
		静注 ^e	-	-	IIa	C	IIb	C
	経口 ^e	-	-	IIb	B	-	-	
	ベラプロスト ^f	-	-	IIb	B	-	-	
IP受容体アゴニスト	Selexipag (経口) ^g		I	B	I	B	-	-

PubMed/Medline (1985-2015) をデータベースとして

- ① “PAH or PPH, prostacyclin” をキーワードとして RCT を検索し、3 件が該当した。このうち、言語が英語でないもの、原著でないもの、プロトコルのみのもの、小児を対象としたものを除外し、3 報を抽出した。
- ② このうち、エンドポイントが生命予後、臨床的悪化、血行動態、運動耐容能でないもの、言語が英語でないもの、原著でないもの、プロトコルのみのもの、小児を対象としたものを除外し、3 報を抽出した。
- ③ このうち、CQ と関連性が低いもの、言語が英語でないもの、原著でないもの、小児を対象としたものを除外し、3 報を抽出した。
- ④ “PAH or PPH, prostacyclin” をタイトルに含む review article 過去 5 年間で検索し、1 件が該当した。このうち、CQ と関連性が低いもの、言語が英語でないものを除外し、1 報を抽出した。

PAH , prostacyclin の RCT は以下の 3 報のみ

1. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990;112:485-491.
2. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med

1996;334:296–302.

3. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425–434.

Ann Intern Med 1990;112:485–491.

Treatment of Primary Pulmonary Hypertension with Continuous Intravenous Prostacyclin (Epoprostenol)

Results of a Randomized Trial

Lewis J. Rubin, MD; Jessica Mendoza, BSN; Michele Hood, BSPH; Michael McGoon, MD; Robyn Barst, MD; William B. Williams, MD; Jane Hall Diehl, MS; James Crow, PhD; and Walker Long, MD

研究デザイン：ランダム化比較試験

主要評価項目：PGI₂による肺血行動態変化

患者選択基準：PAH連続24症例（FC II~IV）

Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial.

Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al,

Abstract

STUDY OBJECTIVE: To determine the efficacy of continuous intravenous infusion of prostacyclin (epoprostenol) in primary pulmonary hypertension.

DESIGN: Randomized trial with 8-week treatment periods and nonrandomized treatment for up to 18 months.

PATIENTS: Sequential sample of 24 patients with primary pulmonary hypertension. Nineteen patients completed the study. Four patients died and one left the study because of adverse effects (pulmonary edema).

CONCLUSIONS: Prostacyclin produces substantial and sustained hemodynamic and symptomatic responses in severe primary pulmonary hypertension and may be useful in the management of some patients with this disease.

Prostacyclin 11 例 + Conventional 12 例の研究

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients in Study

Patient Group	Sex, Age, y	Functional Class	Medications during 2-Month Study
Prostacyclin			
1	F, 53	III	digoxin, furosemide
2	F, 42	II	furosemide
3	M, 66	III	theophylline, prednisone
4	F, 31	IV	furosemide
5*	M, 21	III	furosemide, spironolactone
6	F, 34	III	...
7	F, 26	III	...
8	M, 34	III	...
9	F, 38	III	furosemide
10	F, 37	III	...
11	M, 30	III	...
Conventional			
1	M, 21	III	...
2	F, 60	IV	digoxin, diltiazem, furosemide
3	F, 29	II	diltiazem, furosemide
4†	F, 33	IV	nifedipine, digoxin, furosemide
5	F, 52	III	methyldopa
6	F, 25	III	nifedipine, thiazide
7	F, 52	IV	diltiazem, furosemide, spironolactone, metolazone
8	M, 23	III	nifedipine
9	M, 54	IV	diltiazem, furosemide
10	F, 35	III	diltiazem, furosemide
11†	F, 21	IV	nitropaste, bumetanide
12†	F, 15	III	digoxin
Not randomized			
1‡	F, 27	IV	...

mPAP 58.6 ⇒ 49.3 mmHg (2ヶ月のPGI2治療)

CI 3.3 ⇒ 3.9 L/min

PGI2 dose 7.9 ng/kg · m²

Table 3. Hemodynamic Variables at Baseline and at 2 Months

Treatment Group	Variable	Baseline	2 Months	95% CI	P Value
Prostacyclin (n = 10)*	Cardiac output, L/min	3.3	3.9	0.11 to 1.03	0.020
	Heart rate, beats/min	83	87	-4.1 to 12.7	0.34
	Mean pulmonary artery pressure, mm Hg	58.6	49.3	-17.7 to 0.91	0.057
	Mean systemic artery pressure, mm Hg	88.8	83.6	-11.8 to 1.41	0.157
	Systemic oxygen transport, mL/min	577	681	7.92 to 185.68	0.048
	Total pulmonary resistance, units	21.6	13.9	-13.1 to -2.2	0.022
	Total systemic resistance, units	29.1	22.9	-11.35 to -1.17	0.039
	6-Minute walk, m	246	378	49.8 to 212.6	0.011
	Conventional therapy (n = 9)	Cardiac output, L/min	3.5	3.9	-0.51 to 1.38
Heart rate, beats/min		85	83	-12.5 to 8.7	0.735
Mean pulmonary artery pressure, mm Hg		62.2	62.2	-8.91 to 8.91	1.000
Mean systemic artery pressure, mm Hg		102.9	95.7	-14.2 to -0.3	0.076
Systemic oxygen transport, mL/min		704	751	-124 to 218	0.60
Total pulmonary resistance, units		20.6	20.4	-6.2 to 5.9	0.96
Total systemic resistance, units		34.1	30.3	-11.6 to 4.1	0.37
6-Minute walk test, m		205	292	21.7 to 135.8	0.022

* Mean dose of prostacyclin, 7.9 ± 2.7 ng/kg · min.

N Engl J Med 1996;334:296-302.

A COMPARISON OF CONTINUOUS INTRAVENOUS EPOPROSTENOL (PROSTACYCLIN) WITH CONVENTIONAL THERAPY FOR PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION

ROBYN J. BARST, M.D., LEWIS J. RUBIN, M.D., WALKER A. LONG, M.D., MICHAEL D. MCGOON, M.D.,
 STUART RICH, M.D., DAVID B. BADESCH, M.D., BERTRON M. GROVES, M.D., VICTOR F. TAPSON, M.D.,
 ROBERT C. BOURGE, M.D., BRUCE H. BRUNDAGE, M.D., SPENCER K. KOERNER, M.D.,
 DAVID LANGLEBEN, M.D., CESAR A. KELLER, M.D., SRINIVAS MURALI, M.D.,
 BARRY F. URETSKY, M.D., LINDA M. CLAYTON, PHARM.D., MARIA M. JÖBSIS, B.A.,
 SHELMER D. BLACKBURN, JR., B.A., DENISE SHORTINO, M.S., JAMES W. CROW, PH.D.,
 FOR THE PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION STUDY GROUP*

研究デザイン：12 週間の前向きランダム化比較試験

主要評価項目：PGI2 による 6MWD, QOL, 肺血行動態変化, 有害事象発現

患者選択基準：重症 PAH 81 症例 (FC III~IV)

対象症例：mPAP 61mmHg, CI 2.0 L/min/m²

Table 1. Demographic and Hemodynamic Characteristics at Base Line, According to Treatment Group.*

CHARACTERISTIC	EPOPROSTENOL (N = 41)	CONVENTIONAL THERAPY (N = 40)
Age — yr	40 ± 3	40 ± 2
Sex — no. (%)		
Male	10 (24)	12 (30)
Female	31 (76)	28 (70)
NYHA functional class — no. (%)†		
III	31 (76)	29 (73)
IV	10 (24)	11 (28)
Months since diagnosis	32 ± 8	25 ± 6
Oral vasodilator therapy — no. (%)	27 (66)	24 (60)
Mean pulmonary-artery pressure — mm Hg	61 ± 2	59 ± 2
Mean right atrial pressure — mm Hg	13 ± 1	12 ± 1
Mean systemic-artery pressure — mm Hg	90 ± 2	89 ± 2
Mean pulmonary-capillary wedge pressure — mm Hg	10 ± 1	10 ± 1
Cardiac index — liter/min/m ²	2.0 ± 0.1	2.1 ± 0.2
Heart rate — beats/min	79 ± 2	86 ± 2
Systemic arterial oxygen saturation — %	91 ± 2	92 ± 1
Mixed venous oxygen saturation — %	62 ± 2	59 ± 2
Stroke volume — ml/beat	46 ± 3	45 ± 4
Pulmonary vascular resistance — mm Hg/liter/min	16 ± 1	16 ± 1
Systemic vascular resistance — mm Hg/liter/min	25 ± 1	24 ± 1
6-min walk — m‡	316 ± 18	272 ± 23

PGI2 の効果：mPAP -4.8 mmHg (12 週間の PGI2 治療)

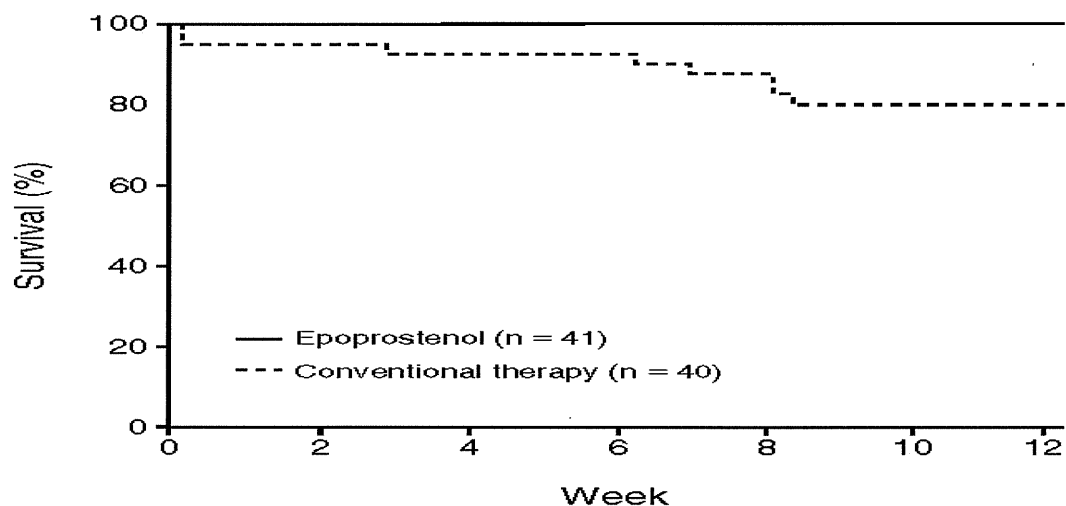
CI +0.3 L/min/m²

PVR -3.4 wood units

Table 4. Hemodynamic Effects of Epoprostenol or Conventional Therapy at 12 Weeks.*

VARIABLE	CHANGE FROM BASE LINE		DIFFERENCE BETWEEN TREATMENTS	95% CONFIDENCE INTERVAL†
	EPOPROSTENOL	CONVENTIONAL THERAPY		
Mean pulmonary-artery pressure (mm Hg)	-4.8±1.3	1.9±1.6	-6.7	-10.7 to -2.6
Mean right atrial pressure (mm Hg)	-2.2±1.1	0.1±0.9	-2.3	-5.2 to 0.7
Mean systemic-artery pressure (mm Hg)	-4.8±2.1	-0.9±1.7	-3.9	-9.6 to 1.7
Mean pulmonary-capillary wedge pressure (mm Hg)	0.4±1.2	-1.0±1.6	1.4	-2.5 to 5.3
Cardiac index (liter/min/m ²)	0.3±0.1	-0.2±0.2	0.5	0.2 to 0.9
Heart rate (beats/min)	-0.9±2.5	-1.8±1.5	0.9	-5.2 to 7.2
Systemic arterial oxygen saturation (%)	2.0±1.6	-0.6±1.4	2.6	-1.8 to 7.1
Mixed venous oxygen saturation (%)	1.2±1.8	-2.6±2.0	3.8	-1.6 to 9.2
Stroke volume (ml/beat)	6.6±2.2	-3.5±3.3	10.1	2.5 to 17.8
Pulmonary vascular resistance (mm Hg/liter/min)	-3.4±0.7	1.5±1.2	-4.9	-7.6 to -2.3
Systemic vascular resistance (mm Hg/liter/min)	-4.0±1.0	2.1±1.4	-6.1	-9.5 to -2.8

PGI2による生存率の改善：100%生存（12週間のPGI2治療）



Ann Intern Med 2000;132:425–434.

Continuous Intravenous Epoprostenol for Pulmonary Hypertension Due to the Scleroderma Spectrum of Disease

A Randomized, Controlled Trial

David B. Badesch, MD; Victor F. Tapson, MD; Michael D. McGoon, MD; Bruce H. Brundage, MD; Lewis J. Rubin, MD; Fredrick M. Wigley, MD; Stuart Rich, MD; Robyn J. Barst, MD; Pamela S. Barrett, PharmD; Kenneth M. Kral, MS; Maria M. Jöbsis, BA; James E. Loyd, MD; Srinivas Murali, MD; Adaani Frost, MD; Reda Girgis, MB, BCh; Robert C. Bourge, MD; David D. Ralph, MD; C. Gregory Elliott, MD; Nicholas S. Hill, MD; David Langleben, MD; Robert J. Schilz, DO, PhD; Vallerie V. McLaughlin, MD; Ivan M. Robbins, MD; Bertron M. Groves, MD; Shelley Shapiro, MD, PhD; Thomas A. Medsger Jr., MD; Sean P. Gaine, MB, BCh; Evelyn Horn, MD; James C. Decker, MS; and Katharine Kobil, MD

研究デザイン：12週間の前向きランダム化比較試験

主要評価項目：PGI₂による運度耐容能 6MWD, 肺血行動態, 自覚症状, 生存率

患者選択基準：SSc spectrum PAH 患者

OBJECTIVE: To determine the effect of epoprostenol on pulmonary hypertension secondary to the scleroderma spectrum of disease.

DESIGN: Randomized, open-label, controlled trial.

SETTING: 17 pulmonary hypertension referral centers.

PATIENTS: 111 patients with moderate to severe pulmonary hypertension.

INTERVENTION: Epoprostenol plus conventional therapy or conventional therapy alone.

MEASUREMENTS: The primary outcome measure was exercise capacity. Other measures were cardiopulmonary hemodynamics, signs and symptoms of pulmonary hypertension and scleroderma, and survival.

CONCLUSIONS: Continuous epoprostenol therapy improves exercise capacity and cardiopulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease.

対象症例：mPAP \geq 35mmHg、PVR \geq 3WU

Table 1. Key Inclusion and Exclusion Criteria

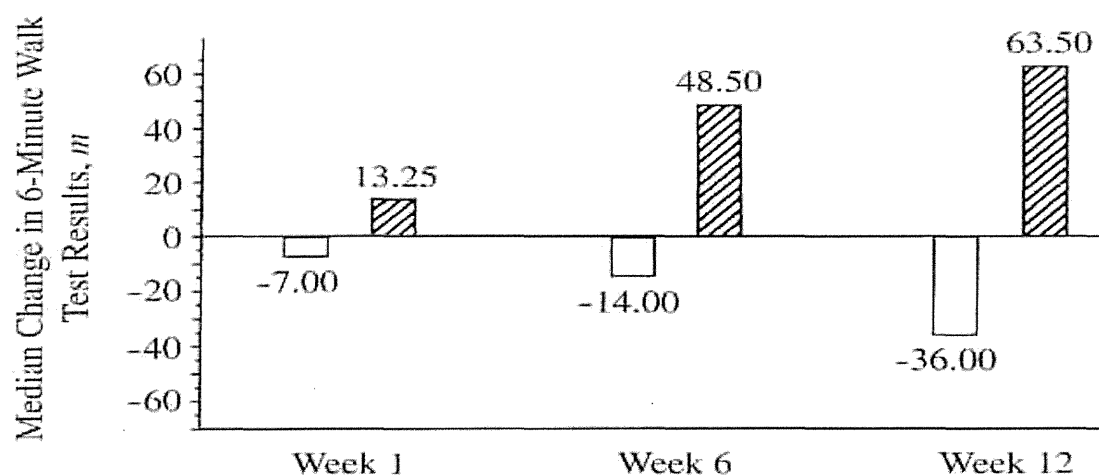
Inclusion criteria

- Diagnosis of the scleroderma spectrum of disease
- Age ≥ 16 y
- Able to walk at least 50 m in 6 minutes at baseline
- Moderate to severe pulmonary hypertension with the following conditions:
 - Mean pulmonary arterial pressure ≥ 35 mm Hg
 - Pulmonary vascular resistance ≥ 3 mm Hg/L per minute
 - Right atrial pressure ≤ 20 mm Hg
 - Absence of congenital heart disease
 - Pulmonary capillary wedge pressure or left ventricular end-diastolic pressure ≤ 15 mm Hg. If it was not possible to measure the pulmonary capillary wedge pressure or left ventricular end-diastolic pressure, echocardiographic criteria to exclude left heart disease were applied.
- Ventilation-perfusion lung scan or pulmonary angiography not indicative of thromboembolic disease
- Pulmonary function tests or high-resolution computed tomography scanning showing no more than mild interstitial lung disease

Exclusion criteria

- Any new long-term therapy for pulmonary hypertension or the scleroderma spectrum of disease added within the past month
- Any medication used to treat pulmonary hypertension or the scleroderma spectrum of disease discontinued within the last week, except anticoagulant agents
- Any type of current prostaglandin therapy

PGI2 による 6MD の改善効果



対象症例 : WHO-FC III 75%, IV 23%

mPAP 51mmHg, CI 1.9 L/min/m²

Table 2. Demographic and Hemodynamic Characteristics at Baseline*

Characteristic	Epoprostenol Group	Conventional Therapy Group
Age, y	53.0 ± 13.1	57.3 ± 10.3
Sex, n (%)		
Male	5 (9)	10 (18)
Female	51 (91)	45 (82)
NYHA functional class, n (%)		
II	1 (2)	4 (7)
III	42 (75)	45 (82)
IV	13 (23)	6 (11)
Time since pulmonary hypertension diagnosis, mo	14.5 ± 17.9	15.2 ± 20.1
Classification of scleroderma spectrum of disease, n (%)		
Diffuse scleroderma	7 (13)	7 (13)
Limited scleroderma	38 (68)	39 (71)
Overlap syndrome	8 (14)	6 (11)
Features of scleroderma	3 (5)	3 (5)
Time since diagnosis of scleroderma spectrum of disease, mo	85.9 ± 93.0	94.8 ± 102.8
Oral vasodilator therapy, n (%)	38 (68)	38 (69)
Current use of anorexigens, n (%)	0 (0)	0 (0)
Past exposure to anorexigens, n (%)	8 (14)	6 (11)
Mean pulmonary arterial pressure, mm Hg	50.9 ± 10.6	49.1 ± 10.2
Mean right atrial pressure, mm Hg	13.1 ± 5.0	11.1 ± 5.5
Mean systemic arterial pressure, mm Hg	92.8 ± 12.4	89.1 ± 10.8
Cardiac index, L/min per m ²	1.9 ± 0.6	2.2 ± 0.7
Heart rate, beats/min	83.7 ± 10.9	84.5 ± 13.5
Systemic arterial oxygen saturation, %	92.7 ± 6.8	92.5 ± 6.6
Mixed venous oxygen saturation, %	57.4 ± 10.8	58.8 ± 9.9
Pulmonary vascular resistance, mm Hg/L per minute	14.2 ± 7.1	11.2 ± 5.3
Median distance walked in 6 minutes, m	271.5	240.0

PGI2 の効果 : mPAP -5mmHg, CI +0.5 L/min/m²

Table 3. Changes from Baseline in Cardiopulmonary Hemodynamic Measurements

Variable	Change from Baseline*		Difference between Groups (95% CI)†
	Epoprostenol Group	Conventional Therapy Group	
Pulmonary artery pressure, mm Hg	-5.03 ± 1.09	0.94 ± 1.10	-5.97 (-8.98 to -2.96)
Pulmonary vascular resistance, mm Hg/L per minute	-4.58 ± 0.76	0.92 ± 0.56	-5.50 (-7.33 to -3.67)
Right atrial pressure, mm Hg	-1.26 ± 0.82	1.20 ± 0.69	-2.46 (-4.54 to -0.39)
Cardiac index, L/min per m ²	0.50 ± 0.08	-0.10 ± 0.08	0.60 (0.39 to 0.81)
Systemic arterial oxygen saturation, %	-0.33 ± 1.09	-0.31 ± 0.61	-0.02 (-2.45 to 2.42)
Mixed venous oxygen saturation, %	3.55 ± 1.42	-1.07 ± 1.24	4.62 (0.94 to 8.30)
Systemic arterial pressure, mm Hg	-8.26 ± 1.69	-0.63 ± 1.52	-7.63 (-12.07 to -3.20)
Heart rate, beats/min	3.74 ± 1.47	-0.90 ± 1.93	4.64 (-0.06 to 9.33)

PGI2 アナログ PAH に対する RCT

表6 プロスタサイクリン経路阻害PAH治療薬に関するRCT

薬剤	臨床試験	背景治療	主要評価項目	成績 (副次的評価項目)	試験期間 (週)	対照患者数
プロスタノイド製剤						
ベラプロスト	ALPHABET	なし	6MWD	—	12	130
	Barst	なし	CW(NS)	—	52	116
エボプロステノール	Rubin	なし	6MWD	—	12	23
	Barst	なし	6MWD	生存	12	81
	Badesch	なし	6MWD	—	12	111
Iloprost	AIR	なし	6MWD	—	12	203
	STEP	ボセンタン	6MWD	TTCW	12	67
	COMBI	ボセンタン	6MWD(NS)	—	12	40
トレプロステニル	SC-Simonneau	なし	6MWD	—	12	470
	Inhal TRIUMPH	ボセンタンまたは シルデナフィル	6MWD	—	12	235
	PO-Freedom M	なし	6MWD	—	16	185
	PO-Freedom C1	ボセンタンおよび/ またはシルデナフィル	6MWD(NS)	—	16	354
	PO-Freedom C2	ボセンタンおよび/ またはシルデナフィル	6MWD(NS)	—	16	310
プロスタサイクリンIP受容体作動薬						
Selexipag*	Phase 2	ボセンタンおよび/ またはシルデナフィル	PVR	6MWD(NS)	17	43

PAH 患者へのエボプロステノール投与に関する RCT のメタ解析

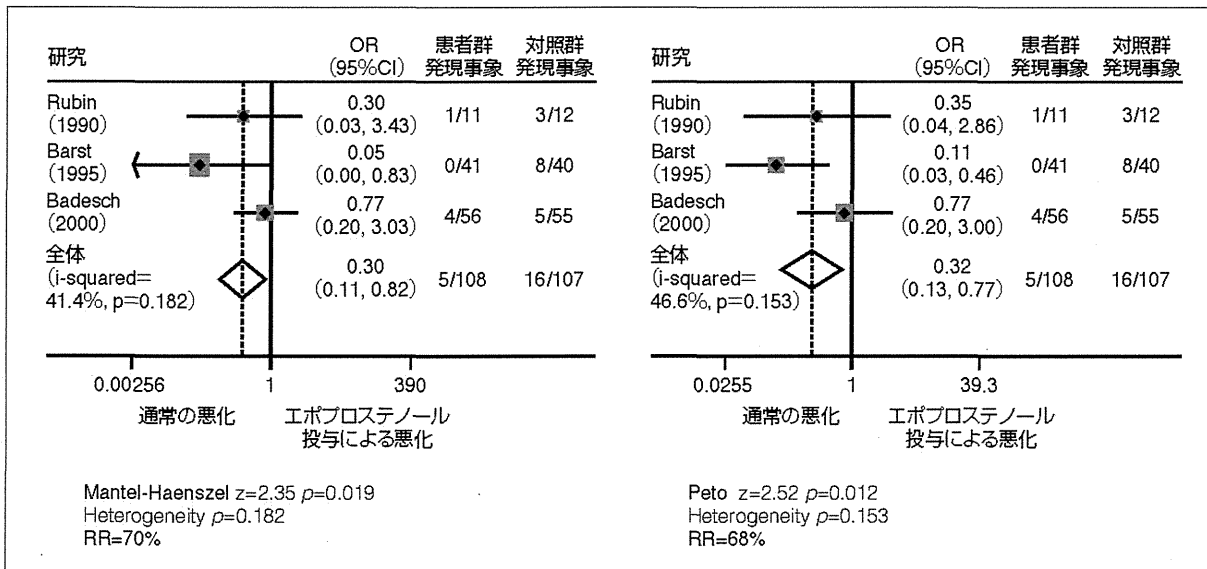


図2 Mantel-Haenszel法とPeto法による、PAH患者へのエボプロステノール投与に関するRCTのメタ解析

3件の臨床試験に参加した215例を対象としたメタ解析。対照群との比較において、対象患者群の有効データにおける推定死亡率に関する累積相対リスク(RR)を示した。総合死亡リスク減少については、Mantel-Haenszel法で70%(p=0.019)、Peto法で68%(p=0.012)であった。
CI=信頼区間；OR=オッズ比

表20 世界保健機関機能分類に基づいた肺動脈性肺高血圧症（グループ1）に対する段階的薬物併用療法の有効性に関する推奨。格付けおよびアルファベット順に表記						
療法／治療	クラス・レベル ^b					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
シルデナフィルにマシテンタンを追加 ^c	I	B	I	B	IIa	C
ボセンタンにリオシグアトを追加	I	B	I	B	IIa	C
ERAおよび／またはPDE-5icにsildenafil ^d を追加	I	B	I	B	IIa	C
エポプロステノールにシルデナフィルを追加	-	-	I	B	IIa	B
シルデナフィルまたはボセンタンに吸入トレプロスチニルを追加	IIa	B	IIa	B	IIa	C
ボセンタンに吸入イロプロストを追加	IIb	B	IIb	B	IIb	C
ボセンタンにタダラフィルを追加	IIa	C	IIa	C	IIa	C
シルデナフィルにアンプリセンタンを追加	IIb	C	IIb	C	IIb	C

Ann Intern Med 2008;149:521-530.

Addition of Sildenafil to Long-Term Intravenous Epoprostenol Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension

A Randomized Trial

Gérald Simonneau, MD; Lewis J. Rubin, MD; Nazzareno Galiè, MD; Robyn J. Barst, MD; Thomas R. Fleming, PhD; Adaani E. Frost, MD; Peter J. Engel, MD; Mordechai R. Kramer, MD; Gary Burgess, MD; Lorraine Collings, MSc; Nandini Cossons, MD, PhD; Olivier Sitbon, MD; and David B. Badesch, MD, for the PACES Study Group*

OBJECTIVE: To investigate the effect of adding oral sildenafil to long-term intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension.

DESIGN: A 16-week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.

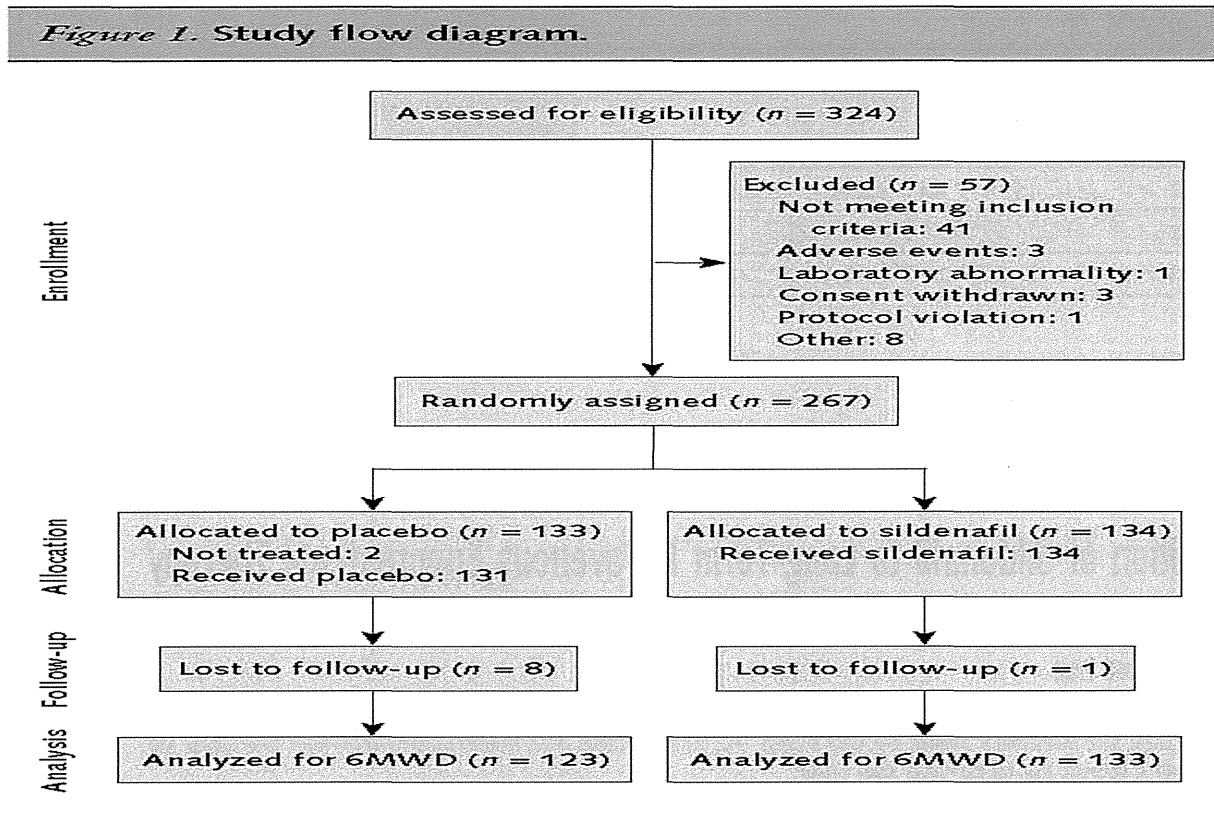
PATIENTS: 267 patients with pulmonary arterial hypertension (idiopathic, associated anorexigen use or connective tissue disease, or corrected congenital heart disease) who were receiving long-term intravenous epoprostenol therapy.

INTERVENTION: Patients were randomly assigned to receive placebo or sildenafil, 20 mg three times daily, titrated to 40 mg and 80 mg three times daily, as tolerated, at 4-week intervals. Of 265 patients who received treatment, 256 (97%) patients (123 in the placebo group and 133 in the sildenafil group) completed the study.

CONCLUSION:

In some patients with pulmonary arterial hypertension, the addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy improves exercise capacity, hemodynamic measurements, time to clinical worsening, and quality of life, but not Borg dyspnea score. Increased rates of headache and dyspepsia occurred with the addition of sildenafil.

PACES study : PGI2 + Sildenafil in PAH



対象患者 : WHO FC-III 65%, IV 5~8%

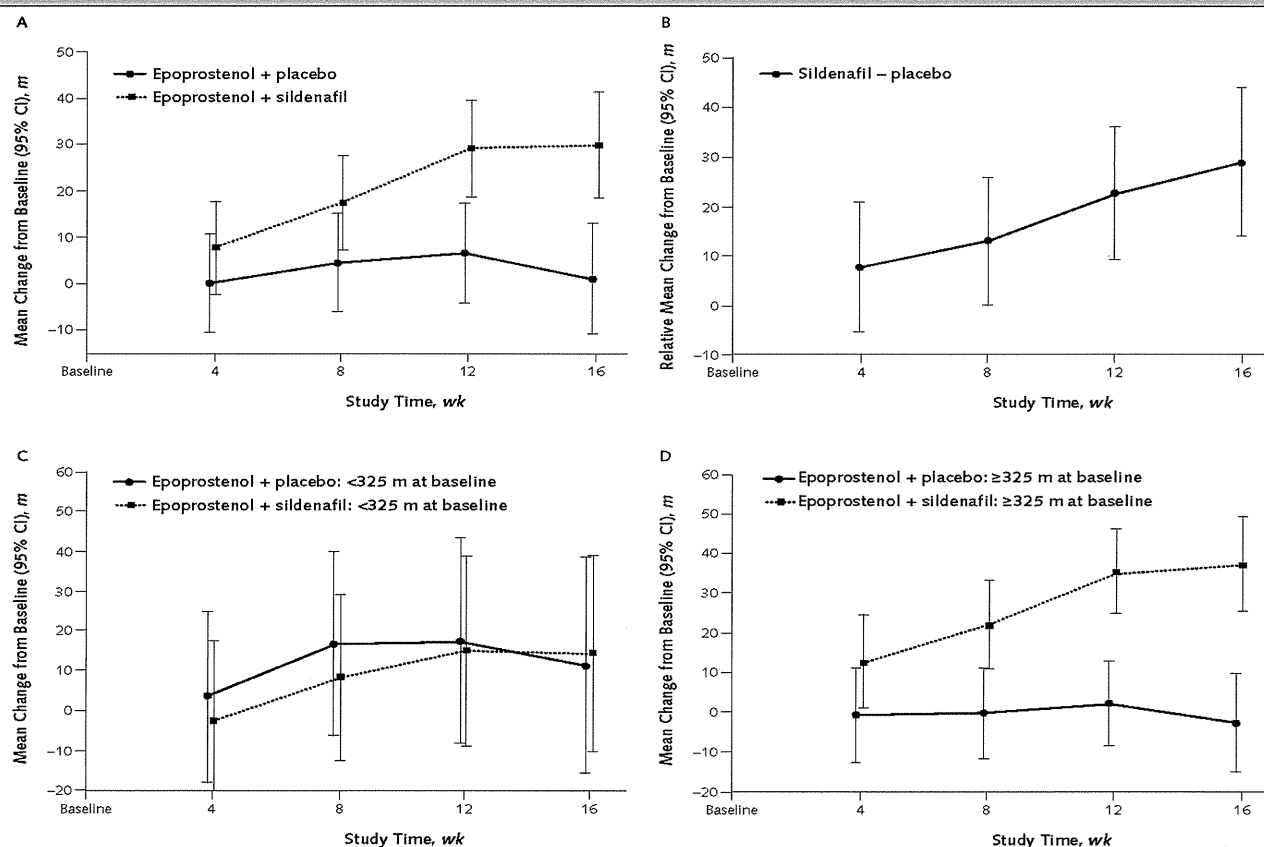
IPAH 80%, CTD 12%

Table 1. Baseline Patient Characteristics

Characteristic	Placebo (n = 133)	Sildenafil (n = 134)
Sex, n (%)		
Men	30 (23)	24 (18)
Women	103 (77)	110 (82)
Age, y		
Mean (SD)	47.5 (13.2)	47.8 (12.9)
Range	18–75	20–75
Ethnicity, n (%)		
White	107 (80)	105 (78)
Black	7 (5)	10 (7)
Asian	7 (5)	5 (4)
Other	12 (9)	14 (10)
Weight, kg		
Mean (SD)	69.7 (16.2)	73.0 (19.7)
Range	40–122	38–127
WHO PAH functional class, n (%)		
I	2 (1.5)	1 (0.7)
II	34 (25.6)	34 (25.4)
III	87 (65.4)	88 (65.7)
IV	6 (4.5)	10 (7.5)
Missing	4 (3.0)	1 (0.7)
Primary diagnosis		
Idiopathic, n (%)		
Mean duration (range), y	5.0 (0–37)	4.2 (0–36)
Associated with CTD		
Scleroderma, n (%)		
Mean duration (range), y	4.2 (0–9)	3.0 (0–9)
SLE, n (%)		
Mean duration (range), y	4.6 (2–10)	4.4 (2–7)
Other, n (%)		
Mean duration (range), y	5.0 (1–13)	5.1 (3–7)
Mean baseline assessments (SD)		
6-minute walk distance, m		
Range, m	341.6 (77.3)	348.9 (71.4)
PAP, mm Hg	108–450	136–450
Range, mm Hg	51.1 (12.7)	52.2 (10.8)
Cardiac output, L/min	29–82	27–81
PVR, dyne/sec per cm ⁵	5.0 (1.7)	4.5 (1.4)
	754.9 (367.7)	856.8 (362.9)
Median epoprostenol dosage, ng/kg/min		
Range, ng/kg/min	28.0	29.0
	3.0–179.0	4.0–181.0

PACES study : PGI2 + Sildenafil in PAH 6MD への効果

Figure 2. Changes from baseline in 6-minute walk distance.



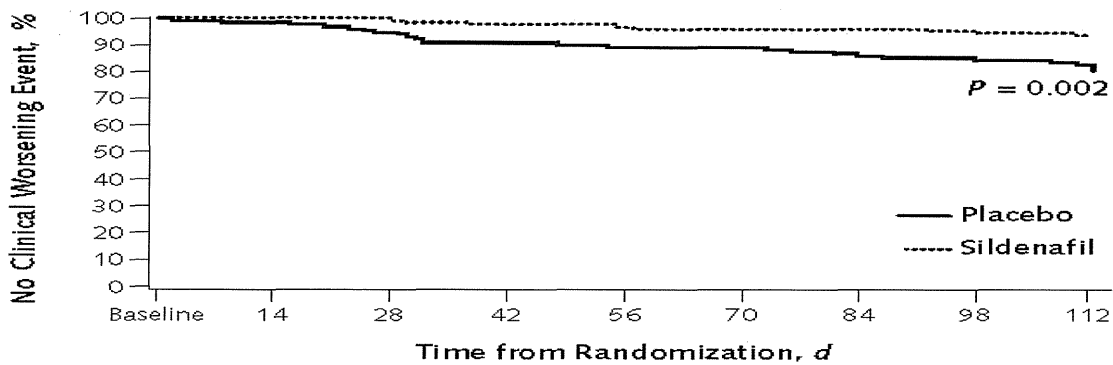
PACES study : PGI2 + Sildenafil in PAH 臨床悪化イベント

Table 2. Incidence of Clinical Worsening Event*

Clinical Worsening Event	Patients with Event, n (%)	
	Placebo (n = 131)	Sildenafil (n = 134)
Any reason	24 (18.3)	8 (6.0)
Death	7 (5.3) [†]	0 (0)
Lung transplantation	1 (0.8)	0 (0)
Hospitalization due to pulmonary arterial hypertension	11 (8.4)	8 (6.0)
Change in epoprostenol dose because of clinical deterioration	16 (12.2)	2 (1.5)
Initiation of bosentan therapy	1 (0.8)	0 (0)

PACES study : PGI2 + Sildenafil in PAH 臨床悪化イベント

Figure 3. Kaplan–Meier plot of time to clinical worsening.



Treatment	Persons at Risk (Censored), <i>n</i>				
	Baseline	Day 28*	Day 56†	Day 84‡	Day 112§
Epoprostenol + placebo	131	123 (1)	116 (0)	111 (2)	70 (36)
Epoprostenol + sildenafil	134	134 (0)	128 (2)	125 (2)	78 (44)

表19 世界保健機関機能分類に基づいた肺動脈性肺高血圧症(グループ1)に対する初期薬物併用療法の有効性に対する推奨。格付け順に表記

療法/治療	クラス・レベル ^b					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
アンプリセンタン+タダラフィル ^c	I	B	I	B	IIb	C
その他のERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
ボセンタン+シルデナフィル+静注エポプロステノール	-	-	IIa	C	IIa	C
ボセンタン + 静注エポプロステノール	-	-	IIa	C	IIa	C
その他のERAまたはPDE-5i+皮下注トレプロスチニル	-	-	IIb	C	IIb	C
その他のERAまたはPDE-5i + その他のプロスタサイクリン類似体静注法	-	-	IIb	C	IIb	C

Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study

Olivier Sitbon^{1,2,3}, Xavier Jaïs^{1,2,3}, Laurent Savale^{1,2,3}, Vincent Cottin⁴, Emmanuel Bergot⁵, Elise Artaud Macari^{1,2,3}, H el ene Bouvaist⁶, Claire Dauphin⁷, Fran ois Picard⁸, Sophie Bulifon^{1,2,3}, David Montani^{1,2,3}, Marc Humbert^{1,2,3} and G erald Simonneau^{1,2,3}

対象患者 : WHO FC-III 42%, IV 58%

mPAP 67.7 mmHg, CI 1.64

TABLE 1 Patients' baseline characteristics

Subjects	19
Age years (range)	39.4±14.2 (18.1–63.1)
Females	17 (89)
Idiopathic/heritable/anorexigen-associated PAH	9/10/0
BMPR2 mutation carrier n/n tested (%)	10/13 (77)
NYHA functional class III/IV	8 (42)/11 (58)
6-min walk distance m	215±174
Haemodynamics	
Right atrial pressure mmHg	12.2±5.2
Mean pulmonary arterial pressure mmHg	67.7±15.8
Pulmonary capillary wedge pressure mmHg	8.3±3.4
Cardiac output L·min ⁻¹	2.83±0.77
Cardiac index L·min ⁻¹ ·m ⁻²	1.64±0.34
Pulmonary vascular resistance dyn·s·cm ⁻⁵	1807±722
Mean blood pressure mmHg	91.7±12.2
Heart rate beats per min	92.3±10.7
Mixed venous oxygen saturation %	50.1±9.0

mPAP 65.8 ⇒ 44.4

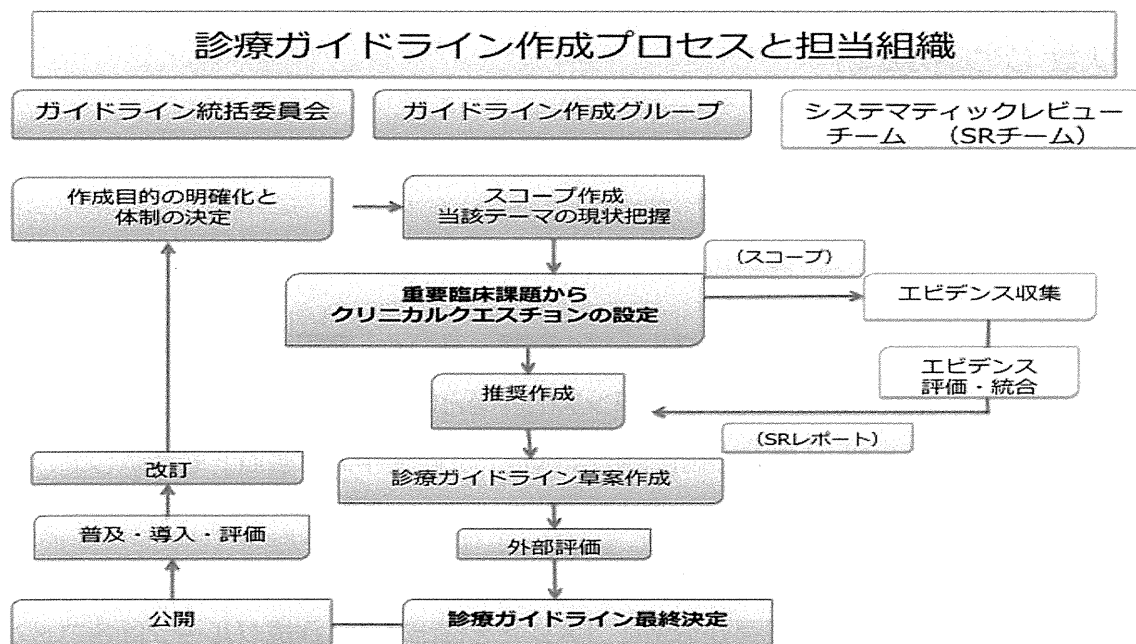
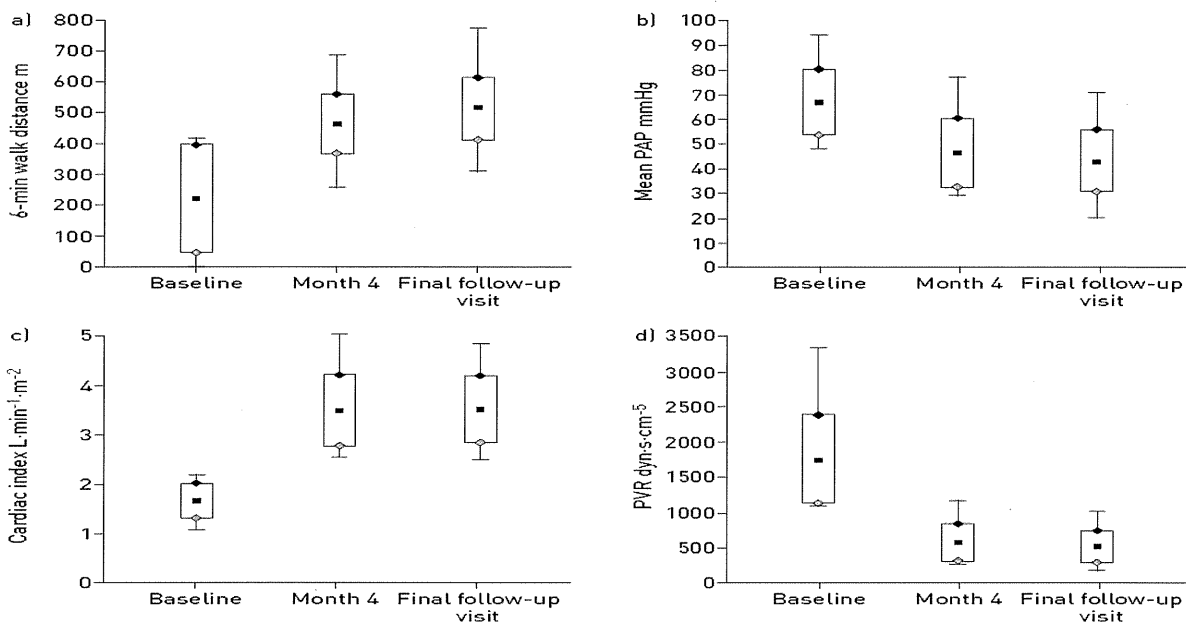
CI 1.7 ⇒ 3.6

TABLE 2 Functional class, 6-min walk distance (6MWD) and haemodynamics at the baseline, month 4 and final follow-up visits

	Baseline	Month 4 visit	Final follow-up visit [#]
NYHA FC I/II/III/IV n	0/0/8/10	1/16/1/0**	4/14/0/0**
6MWD m	227±171	463±94**	514±105** [†]
Haemodynamics			
RAP mmHg	11.9±5.2	4.9±4.9**	5.2±3.5**
mPAP mmHg	65.8±13.7	45.7±14.0**	44.4±13.4**
PCWP mmHg	8.4±3.5	6.7±3.2	7.9±2.8
Cardiac index L·min ⁻¹ ·m ⁻²	1.66±0.35	3.49±0.69**	3.64±0.65**
PVR dyn·s·cm ⁻⁵	1718±627	564±260**	492±209**
Mean BP mmHg	92.1±12.5	80.1±11.7**	84.9±19.4
HR beats per min	92.3±10.7	83.9±9.8**	79.9±13.4**
SvO ₂ %	51.0±8.5	69.7±5.2**	72.2±4.0**
Dose of epoprostenol achieved ng·kg⁻¹·min⁻¹	0	15.9±1.9	19.6±6.0

Upfront triple combination therapy

6MWD, mPAP, CI, PVR への効果



診療ガイドラインの作成過程

…システマティックレビュー…

アウトカム (O) のリスト

O1 全死亡率の低下

O2 臨床的イベントの低下

- O3 肺血行動態の改善
- O4 運動耐容能の改善
- O5 自覚症状、QOL の改善
- O6 薬物治療による有害事象

⇒ アウトカム毎に論文をまとめる

各研究のバイアスリスク

…エビデンス総体の評価…

論文毎 ⇒ アウトカム毎

アウトカム毎に

- (1) 研究デザイン／研究数
- (2) バイアスのリスク (9 要素)
- (3) 非一貫性
- (4) 不精確
- (5) 出版バイアス
- (6) リスク人数 (アウトカム率)
- (7) エビデンスの強さ
- (8) 重要性

推奨作成・最終化・公開

* 推奨作成の基本方針：推奨の決定は作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には投票を行って決定する。推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値感の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。各 CQ への解説文を作成する。

* 最終化：外部評価を実施し、結果を最終版に反映させる。

* 外部評価の具体的方法：外部評価委員が個別にコメントを提出する。作成グループは各コメントに対してガイドラインを変更する必要性を討議して対応を決定する。

* 公開の予定：外部評価への対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。