

呼吸不全に関する調査研究

研究代表者 巽 浩一郎

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授

研究要旨

呼吸器系難治性疾患の横断的・縦断的研究を通して、1) 患者生命予後と QOL の向上の実現、2) 厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集が大きな目的である。呼吸不全に関する調査研究の対象疾患は、(1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、(2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)、(3) 肺静脈閉塞症 (PVOD) / 肺毛細血管腫症 (PCH)、(4) リンパ脈管筋腫症 (LAM)、(5) 肺泡低換気症候群 (AHS)、(6) α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)、(7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT) である。一部疾患では「診療ガイドライン / 診療の手引き」を公表し、「診療ガイドラインに関係するエビデンス (論文)」を構築した。「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」に役立つ研究を実施した。

【研究分担者】

平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授
林田 美江 信州大学医学部付属病院 呼吸器・感染症内科 特任研究員
瀬山 邦明 順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 先任准教授
井上 義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター長
陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 特定教授
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 特任教授
西村 正治 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授
谷口 博之 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科 部長
田村 雄一 国際医療福祉大学三田病院 循環器内科 准教授
塩谷 隆信 秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授
花岡 正幸 信州大学医学部 内科学第一教室 教授
伊達 洋至 京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学 教授
長瀬 隆英 東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 教授
別役 智子 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 教授
井上 博雅 鹿児島大学医学部 呼吸器内科学 教授
佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科学 教授

植田 初江 国立循環器病研究センター病理部 部長
葛西 隆敏 順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授
木村 弘 奈良県立医科大学内科学第二講座 教授
多田 裕司 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師
坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
津島 健司 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 講師
寺田 二郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師
吉田 雅博 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授
中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学 教授

A. 研究目的

呼吸器系難治性疾患の横断的・縦断的研究を通して、1) 患者生命予後と QOL の向上の実現、2) 厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集が大きな目的である。日本肺高血圧・肺循環学会、日本循環器学会、日本リウマチ学会、日本睡眠学会、日本呼吸器学会などの関連学会との連携を図りながら、「重症度分類を含めた診断基準」に関して年度毎の評価、年度毎の「診療ガイドラインの作成」を実施する。難治性呼吸器疾患の治療には「肺移植」も含まれる。その結果、「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」が期待される。

B. 研究方法

呼吸不全に関する調査研究班の対象疾患は下記のとおりである。

- (1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
- (2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
- (3) 肺静脈閉塞症 (PVOD)/肺毛細血管腫症 (PCH)
- (4) リンパ脈管筋腫症 (LAM)
- (5) 肺胞低換気症候群 (AHS)
- (6) α -アンチトリプシン欠乏症 (AATD)
- (7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT)

これら対象疾患および肺移植に関して、診療ガイドライン WG を作成して、疾患概要 / 重症度分類 / 臨床調査個人票の適宜修正を検討、一部疾患では「2016 年版診療ガイドライン / 診療の手引き」を公表し、「診療ガイドラインに係るエビデンス (論文)」を構築した。

診療ガイドライン (GL) 策定のためには、それぞれの疾病群に対する専門家集団が、診療ガイドライン WG を作成する必要がある。GL 統括委員会、GL 作成グループ、システマティックレビュー (SR) グループ、さらに GL 編集 WG の作成が必要である。単に文献のレビューだけでは、実地臨床に役立つ診療ガイドラインの作成は困難である。診療ガイドライン WG の担当者が、日本肺高血圧・肺循環学会、日本循環器学会、日本呼吸器学会等で各施設からの基礎的・臨床的研究を継続発表し討議することが必要になる。日本における継続的な (毎年更新可能な) 適切な診療ガイドライン策定のためには、難治性呼吸器疾患患者データベースの構築・活用 (臨床調査個人票の有用活用を含む) 発症関連要因・予防要因の探求、重症化危険因子の探索、予後関連因子の探求、予後追跡調査、各種治療有効性の継続的検討が必要になる。下記に示す代表者を中心とした各診療ガイドライン WG により診療ガイドラインの作成に取り組んだ。

- (1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 田邊信宏
- (2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 田邊信宏
- (3) 肺静脈閉塞症 (PVOD)/肺毛細血管腫症 (PCH) 坂尾誠一郎
- (4) リンパ脈管筋腫症 (LAM) 林田美江、瀬山邦明、井上義一
- (5) 肺胞低換気症候群 (AHS) 陳和夫
- (6) α -1-アンチトリプシン欠乏症 (AATD) 平井豊博、瀬山邦明
- (7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT) 塩谷隆信

呼吸不全調査研究班は、1) 肺・気道系疾患 (alpha-1 アンチトリプシン欠乏症)、2) 嚢胞性肺疾患 (リンパ脈管筋腫症)、3) 肺血管系疾患 (肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺静脈閉塞症、肺動静脈瘻を有するオスラー病) を対象疾患としている。研究代表者が統括し、関連する学術団体である学会が支える体制を組んでいる。診療ガイドラインの継続的作成のため、患者会との連携、肺移植の適用基準の作成を含めるため日本呼吸器外科学会との連携もとっている。最終目標としては、医療政策に活用しうる知見の収集・活用を通して、難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上を目指している。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究においては、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 12 月 22 日) に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解 (インフォームド・コンセント) を得る。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べる。患者名は、匿名番号化し、検体および情報は全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照

合は、主治医のみが知りうるようにする。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実験計画書の変更が行われる時には、速やかに被験者に情報を提供し、調査に参加するか否かについて、被験者の意志を再度確認すると共に、事前に倫理委員会の承認を得て、同意文書などの改訂を行い、被験者の再同意を得る。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) を遵守する。

C. 研究結果

対象疾患に関して、診療ガイドライン/診療の手引きの作成を行った。研究結果概要の一部を示す。

1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH): 診断には右心カテーター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。診療ガイドライン作成のため、文献のシステマティックレビューが進行中である。

2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH): 器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が 6 か月以上にわたって固定している病態である。診療ガイドライン作成のため、文献のシステマティックレビューが進行中である。

3) 肺静脈閉塞症 (PVOD)/肺毛細血管腫症 (PCH): 病理組織学的には肺内の静脈が主な病変部位であり、肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認める。診療ガイドライン作成のため、文献のシステマティックレビューがほぼ終了し、メタ解析論文を作成中である。

4) リンパ脈管筋腫症 (LAM): LAM は TSC-LAM と孤発性 LAM に分類されるが、両者とも TSC の原因遺伝子として同定された TSC 遺伝子の異常が発症に関与している。米国呼吸器学会 / 日本呼吸器学会

による合同 LAM 診療ガイドラインを、2016 年度 Am J Respir Crit Care Med に公表した。日本独自の LAM に関する診療ガイドラインを一部、日本呼吸器学会雑誌に特別報告として掲載した。

LAM 患者の一秒量の経年的低下に関して検討した。また、アジア人 LAM における 2 年間のシロリムス投与の効果と安全性の研究を行った。さらに、2014 年までの LAM 患者肺移植に関する検討を行った。

5) 肺胞低換気症候群 (AHS): 呼吸器・胸郭・神経・筋肉系に異常がなく、肺機能検査上明らかな異常が認められないにもかかわらず、日中に肺胞低換気(高度の高二酸化炭素血症と低酸素血症)を呈する病態である。肺胞低換気は覚醒中よりも睡眠中に悪化する。肺胞低換気症候群に対する適正な診療のためには、AHS を含む睡眠時無呼吸症候群の診療ガイドラインが必要であり、作成中である。

6) α -1-アンチトリプシン欠乏症 (AATD): 通常の COPD とは異なる疾病であり、喫煙の影響をその発症要因としては、ほぼ考慮から外せる疾病である。2016 年度「 α -1-アンチトリプシン欠乏症診療の手引き」を、呼吸不全に関する調査研究班/日本呼吸器学会が作成した。また、AATD の全国疫学調査を施行した。

7) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) (HHT) に合併する肺動静脈奇形: 責任遺伝子としては、ENG (Endoglin)、ACVRL1 (ALK1)、SMAD4 の 3 つが確認されている。肺動静脈奇形に関する診療ガイドライン作成に関して検討中である。

作成書類に関して、総括研究報告書に添付する。

D. 考察

肺動脈性肺高血圧症は一つの病態として診断・治療することは困難であるため、「呼吸器疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (APAH)」、「膠原病に伴う肺動脈

性肺高血圧症 (APAH)」、「先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PAH)」に関する WG を作成して、診療ガイドライン作成に関して継続討議した。

(4) リンパ脈管筋腫症 (LAM): 米国呼吸器学会/日本呼吸器学会による合同リンパ脈管筋腫症 (LAM) 診療ガイドラインを、2016 年度 Am J Respir Crit Care Med に公表した。ATS と JRS がスポンサーとなり、LAM 専門家 (22 人呼吸器科医、2 人病理医、1 放射線科医、1 泌尿器科医、1 分子生物学者) によりグレーディング法に基づき LAM 診療ガイドラインが作成された。2008 年から 2015 年の間会議を実施した。

会議の結論として、過去の 10 年ほどの間に LAM の臨床的な管理は劇的に進歩した。有用な診断バイオマーカーは一部の患者で生検をしなくても良くなった。そして有効な治療法が開発された。これらの実施は強い推奨である。

ガイドライン作製委員会は、一定の利点を認める、明確なエビデンスが無い場合、ドキシサイクリン療法と抗ホルモン療法を行わない事を推奨する。臨床医は LAM 患者の管理推奨に直面する臨床医は治療のプランを個別化しなければならない。しかし、エビデンスにもとづく方法は一般的に介入の効果を推定するには信頼性が低い。

日本独自の LAM に関する診療ガイドラインを一部、日本呼吸器学会雑誌に特別報告として掲載した (LAM を有する成人女性において mTOR 阻害薬は第一選択となりますか?)。

LAM における肺機能低下を難病対策事業による臨床調査個人票から検討した。リンパ脈管筋腫症の治療方針を決定するうえで、肺病変の進行の予測は必要不可欠である。しかしこれまで、日本人 LAM 患者における肺機能の低下速度を予測した報告は

ない。そこで我々は、2009年10月から2014年3月までの国内の難病対策事業による臨床調査個人票データベースを用いて、3回以上のスパイロメトリ―結果を含むデータが登録された症例から以下の項目に該当する症例を除外し、選択された89症例において肺機能の低下速度を求め、臨床背景との関連を検討した。症例の除外項目は、肺移植術後、期間中のmTOR阻害薬投与歴、期間中に胸腔ドレナージ、胸膜癒着術、胸腔手術、胸管結紮術のいずれかを受けたもの、とした。

89症例におけるFEV₁の年間変化量の中央値(四分位数)は-46.7(-95.2; -15.0) mL/yrであった。保存的に加療された期間中の気胸歴はFEV₁の急な低下と関連した。期間中の妊娠歴はFEV₁の低下と関連した。FEV₁の年間低下が予測値の10%を超えるrapid declinersにおいて、全員が45歳以下であり若年の傾向がみられた。初回FEV₁が予測値の70%を超える群(Group A)と70%以下である群(Group B)に分けた場合、Group AとGroup BのFEV₁変化量はそれぞれ-37.1(-88.5; 14.0) mL/yrと-59.2(-114.7; -27.4) mL/yrであり、Group Aに比してGroup Bの低下が有意に大きかった。

FEV₁が予測値の70%以下である場合、その後のFEV₁の低下はより大きいことが予想され、治療の必要性が高いと考えられる。しかし、肺機能の低下速度には大きな個人差があり、各個人におけるモニタリングが重要である。

ランダム化比較臨床試験においてシロリムスの12か月間の投与によってLAM患者の肺機能は安定化することが示された。しかしながら投与が中止された後の肺機能の低下からは、疾患の進行を抑制するためには投与の継続が必要であることが示唆された。そこで、アジア人LAM患者における長期シロ

リムス投与の耐久性と忍容性を明らかにすることを目的として研究を施行した。日本の9施設において63例の女性LAM患者に対するシロリムス投与の安全性と有効性に関する単一群非盲検医師主導臨床試験を行った。被験者は2年間のシロリムス投与を受け、血中トラフ濃度が5-15ng/mlに維持されるように投与量の調節を行った。52例(82.5%)が全経過中平均80%以上の薬剤コンプライアンスで内服を継続した。有害事象の発生数は最初の6ヶ月間において最も多く、その後の試験期間を通して頻度の減少がみられた。1549件の有害事象のうち、27件は重篤有害事象に分類され、3例の薬剤性肺障害が含まれた。薬剤性肺障害は、投与中止と1例におけるステロイド投与により、いずれも改善が得られた。その他の重篤な有害事象として、急性呼吸不全を伴う気管支炎、小腸閉塞、外傷性血気胸、帯状疱疹などがみられたが、生命を脅かすものではなかった。頻度の高い有害事象は、口内炎、鼻咽頭炎、上気道炎、ざ瘡様皮疹、頭痛であった。有害事象は投与量の減量によって改善する傾向がみられた。その他、新たに発生した高コレステロール血症は30例(48%)、小赤血球症は10例(16%)、体重減少は33例(52%)、治療を要する血圧上昇は5例(8%)にみられた。全体としてのFEV₁およびFVC、QOL指標は全試験期間において安定していたが、乳び胸の合併歴がある患者群においてはベースラインに比して2年後の肺機能の改善がみられた。アジア人LAM患者における長期間のシロリムス投与により3例の薬剤性肺障害を含む多くの有害事象がみられたが、ほとんどの症例は良好な薬剤コンプライアンスで2年間の内服を継続し、安定したQOLおよび肺機能が示された。

2014年までに肺移植登録をしたLAM患者98例、さらにその中で肺移植を受けたLAM患者57例を対

象として検討を行った。移植 10 年後の生存率は 74%と良好であった。2014 年にシロリムス投与が開始された以降、肺移植の状況は変化したと思われる。総じて肺移植は進行した LAM 患者には満足のいく治療選択であったが、今後シロリムスの使用により移植前の状態が変化していく可能性が高い。

(6) α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD): 成果として達成しえたのは、「Alpha-1 アンチトリプシン欠乏症の手引き 2016」の作成である。

さらに、Alpha-1 アンチトリプシン欠乏症の日本における全国疫学調査の結果を Respiratory Investigation 54:201-206,2016.に公表した。 α_1 アンチトリプシン (Alpha₁-antitrypsin; AAT) 欠損症 (AAT deficiency; AATD) は、AAT がほとんどもしくは全く血清中に存在しない状態である。日本では極めて稀な疾患と信じられているが、全国的な疫学的調査は行われてこなかった。呼吸不全版と日本呼吸器学会 (Japan Respiratory Society; JRS) は協同して日本における AATD の疫学的調査を実施した。

質問紙を 200 床以上の病床数を持つ 1598 の病院に郵送し (精神科病院は除く), JRS の会員には E メールにより質問紙を送付した。返信のなかった病院については電話で結果を追跡した。

1467 の病院 (返答率 = 91.8% (1467/1598)) と 114 会員から返答があり, 14 家族の発端者が 10 病院と 1 開業医から登録された。うち 9 人は重症 AATD で 5 人は中等症 AATD であった。AATD とともに診断されている呼吸器疾患の内訳は, 11 人が慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Lung Disease; COPD), 1 人が COPD と気管支拡張症, 1 人が気流閉塞のない肺気腫, 残りの 1 人が気流閉塞のない気管支拡張症であった。SERPINA1 遺伝子変異検索は 7 症例に行われており, そのうち 6 症例

(85.7%) が Siiyama ホモ接合型であった。本調査結果からの統計学的な日本での AATD 有病率は, 95%信頼区間で 24 人となる。AATD に対する追加治療が自身の患者に対して必要か否かの質問については, 10 病院中の 6 人の内科医 (60%) が健康保険で保障されるのであれば行うと肯定的に答えている。

今回の全国的な調査により, 日本における AATD が非常に稀な疾患であると明らかになった。治療にあたっている 10 人の内科医のうち 6 人が, 健康保険でカバーされるのであれば追加治療を提供すると返答した。

E. 結論

平成 28 年度、呼吸器系難治性疾患の横断的・縦断的研究を通して、1) 患者生命予後と QOL の向上の実現、2) 厚生労働省の医療政策に活用しうる知見の収集を目的として、対象疾患の一部に関して、「診療ガイドラインの作成」「診療の手引きの作成」を実施した。これらの結果はさらに平成 29 年度に引き継ぎ、「医療政策に活用しうる知見の収集・活用」を通して、「難治性呼吸器疾患患者 QOL 向上」を目指す。

F. 研究発表

「研究成果の刊行に関する一覧表」にも記載したが、診療ガイドライン関係刊行物一覧を下記に示す。

1. α_1 -アンチトリプシン欠乏症 診療の手引き 2016 平井豊博、瀬山邦明、巽浩一郎、三嶋理晃、西村正治. 日本呼吸器学会、呼吸不全に関する調査研究班.
2. A nationwide epidemiological survey of alpha1-antitrypsin deficiency in Japan. Seyama K, Hirai T, Mishima M, Tatsumi K, Nishimura M, The Respiratory Failure Research Group of the

Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. *Respiratory Investigation* 54:201-206,2016.

3. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management. Seyama K, Inoue Y, et al.

Am J Respir Crit Care Med 194:748-761,2016.

4. LAMを有する成人女性において mTOR 阻害薬は第一選択となりますか？ 林田美江、安藤克利、関谷充晃、瀬山邦明、井上義一、巽浩一郎. *日本呼吸器学会雑誌* 5:166-171,2016.

5. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangiomyomatosis:

An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database. Hayashida M, Yasuo M, Hanaoka M, Seyama K, Inoue Y, Tatsumi K, Mishima M, The Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. *Respiratory Investigation* 54:193-200, 2016.

6. Efficacy and safety of long-term sirolimus therapy for Asian patients with

lymphangiomyomatosis. Takada T, Mikami A, Kitamura N, Seyama K, Inoue Y, Nagai K, Suzuki M, Moriyama H, Akasaka K, Tazawa R, Hirai T, Mishima M, Hayashida M, Hirose M, Sugimoto C, Arai T, Hattori N, Watanabe K, Tamada T, Yoshizawa H, Akazawa K, Tanaka T, Yagi K, Young LR, McCormack FX, Nakata K. *Ann Am Thorac Soc* 13(11): 1912-22, 2016.

7. Lung Transplantation for Lymphangiomyomatosis in Japan. Ando K, Okada Y, Akiba M, Kondo T, Kawamura T, Okumura M, Chen F, Date H, Shiraishi T, Iwasaki A, Yamasaki N, Nagayasu T, Chida M, Inoue Y, Hirai T, Seyama K, Mishima M, The Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. *PLoS One* 11(1): e0146749, 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

肺動脈性肺高血圧症 診療ガイドライン

代表者

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科

作成チーム

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

PAH 治療に関する診療ガイドライン

- * ガイドラインの対象範囲：一部の PAH 患者に対する治療と管理
- * 想定される利用者：医師など医療関係者、患者利用に関しては、別項を設定する
- * 想定される利用施設：診療所、一般病院などプライマリケア（一次医療）から、新規薬剤や侵襲的治療を行う専門性の高い医療機関まで
- * わが国の医療事情に適することを配慮する。

作成目的

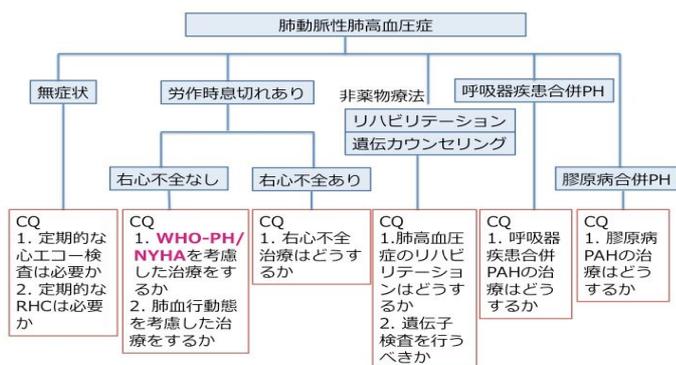
- ・アウトカムの改善（生存率の改善、PH 悪化抑制、QOL の改善）
- ・患者ケアの最適化

疾患トピックスの基本的特徴 Scope

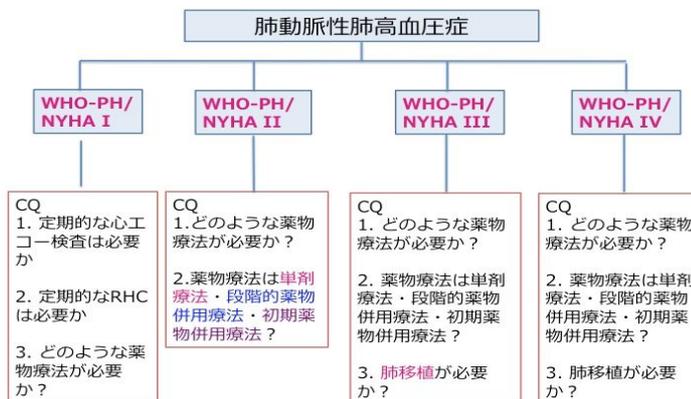
- 1) 臨床的特徴
肺血管構造の改変が惹起する病態が肺高血圧症であり、一つの病気でなく、種々 phenotype を有する症候群である。
- 2) 疫学的特徴
小児から高齢者まで罹患しうる。男性も女性も罹患しうる。
- 3) 診療の全体的な流れ
基礎疾患も含めた診断が必要、肺血行動態は RHC により診断する。基礎疾患、重症度を考慮した治療が必要。

肺動脈性肺高血圧症の診療アルゴリズム Scope

肺動脈性肺高血圧症の診療アルゴリズム S



肺動脈性肺高血圧症の診療アルゴリズム S



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

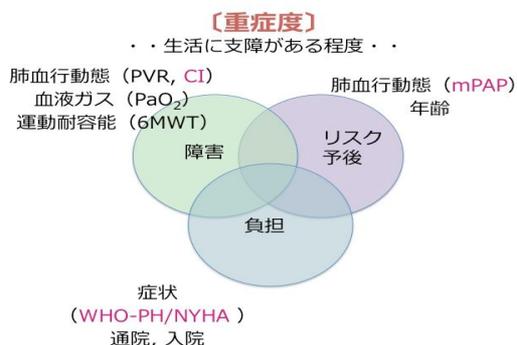
4. エビデンスの評価と統合の方法

新規申請時 肺動脈性肺高血圧症 重症度基準

	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？



《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記

		クラス・レベル ^b						
		WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
カルシウムチャネル拮抗薬		I	C ^a	I	C ^a	-	-	
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	I	B	IIb	C	
プロスタノイド	エボプロステノール	静注 ^d	-	-	I	A	I	A
	イロプロスト	吸入	-	-	I	B	IIb	C
		静注 ^a	-	-	IIa	C	IIb	C
	トレプロステニル	皮下注	-	-	I	B	IIb	C
		吸入 ^a	-	-	I	B	IIb	C
	静注 ^a	-	-	IIa	C	IIb	C	
経口 ^a	-	-	IIb	B	-	-		
	ベラプロスト ^a	-	-	IIb	B	-	-	
IP受容体アゴニスト	Selexipag (経口) ^a	I	B	I	B	-	-	

PubMed/Medline (1985-2016) をデータベースとして

”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。

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。

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。

”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, BSN; 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	methyl dopa
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	nitroglycerin, 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	0.393
	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 61 mmHg, 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)

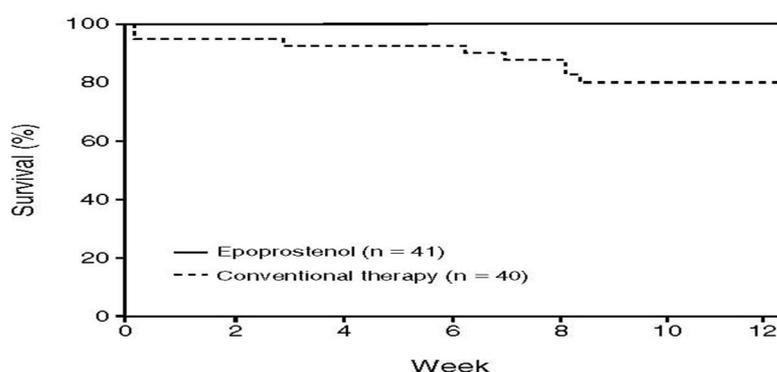
CI +0.3 L/min/m²

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 Knobil, 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 による運動耐容能 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≥35mmHg, PVR≥3WU

PGI2 による 6MWD の改善効果

対象症例 : WHO-FC III 75%, IV 23%
 mPAP 51mmHg, CI 1.9 L/min/m²
 PGI2 の効果 : mPAP -5mmHg, CI +0.5 L/min/m²

PAH 患者へのエポプロステノール投与に関する RCT のメタ解析

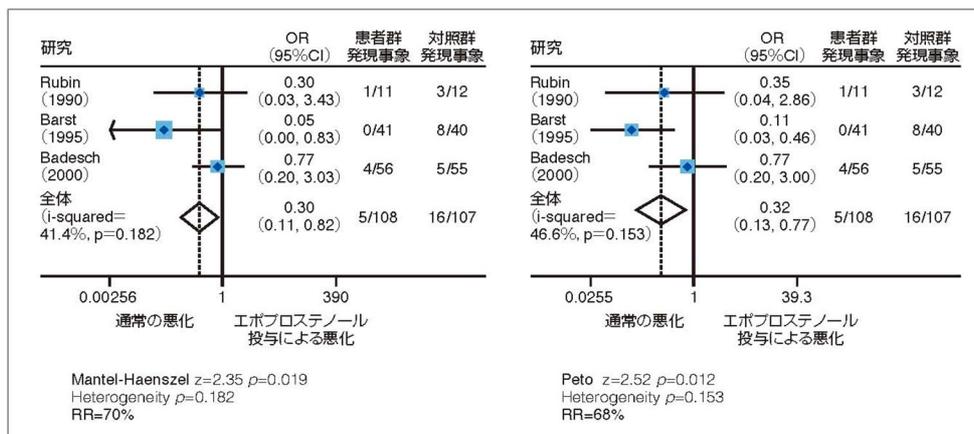


図2 Mantel-Haenszel法とPeto法による、PAH患者へのエポプロステノール投与に関するRCTのメタ解析

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денаフィールにマシテンタンを追加 ^c	I	B	I	B	IIa	C
ボセentan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денаフィールを追加	-	-	I	B	IIa	B
シルденаフィールまたはボセentanに吸入トレプロスチニルを追加	IIa	B	IIa	B	IIa	C
ボセentanに吸入イロプロストを追加	IIb	B	IIb	B	IIb	C
ボセentanにタダラフィルを追加	IIa	C	IIa	C	IIa	C
シルденаフィールにアンプリゼentan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 Galie, 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 Cossans, 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:

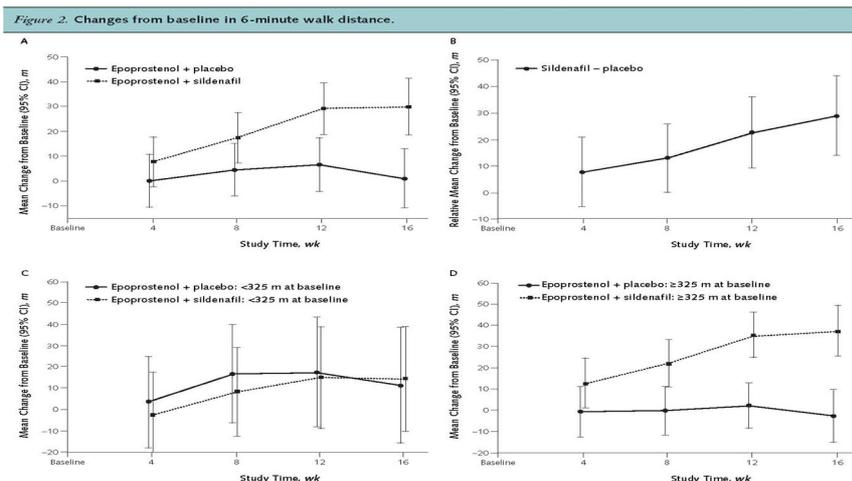
In some patients with pulmonary arterial hypertension, the addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy improves exercise capacity, hemodynamic measurements, time to clinical worsening, and quality of life, but not Borg dyspnea score. Increased rates of headache and dyspepsia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

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



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

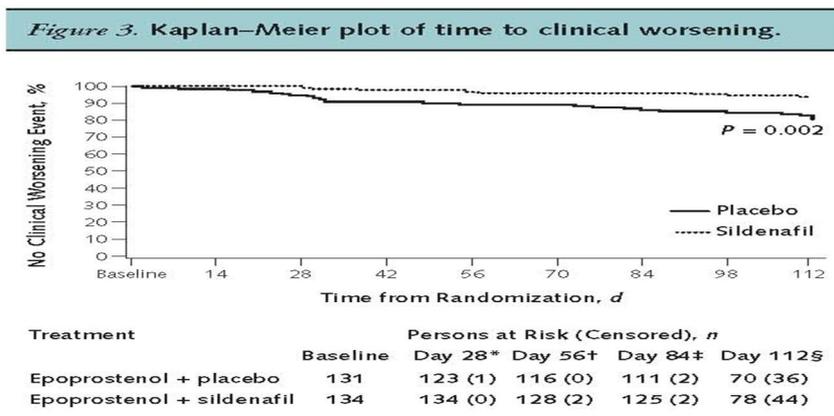


表19 世界保健機関機能分類に基づいた肺動脈性肺高血圧症(グループ1)に対する初期薬物併用療法の有効性に対する推奨。格付け順に表記

療法/治療	クラス・レベル*					
	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+静注エボプロステノール	-	-	IIa	C	IIa	C
ボセンタン + 静注エボプロステノール	-	-	IIa	C	IIa	C
その他のERAまたはPDE-5i+皮下注トレプロスタニル	-	-	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 Savatè^{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

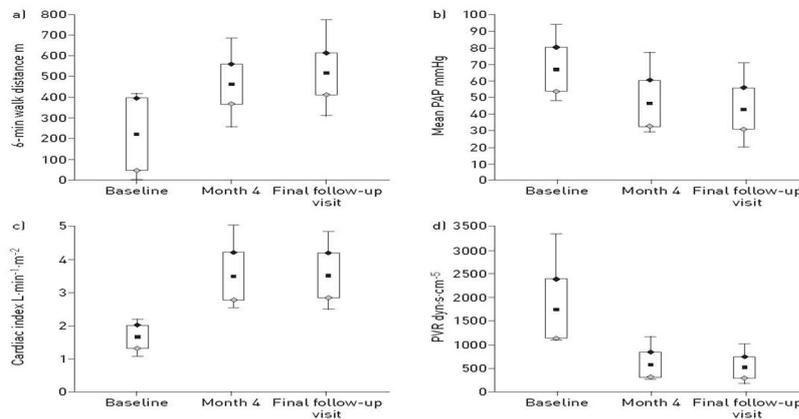
Subjects	19
Age years (range)	39.4 ± 14.2 [18.1–63.1]
Females	17 (89)
Idiopathic/heritable/anorexigen-associated PAH	9/10/0
BMPR2 mutation carrier n/n tested (%)	10/13 (77)
NYHA functional class III/IV	8 (42)/11 (58)
6-min walk distance m	215 ± 174
Haemodynamics	
Right atrial pressure mmHg	12.2 ± 5.2
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

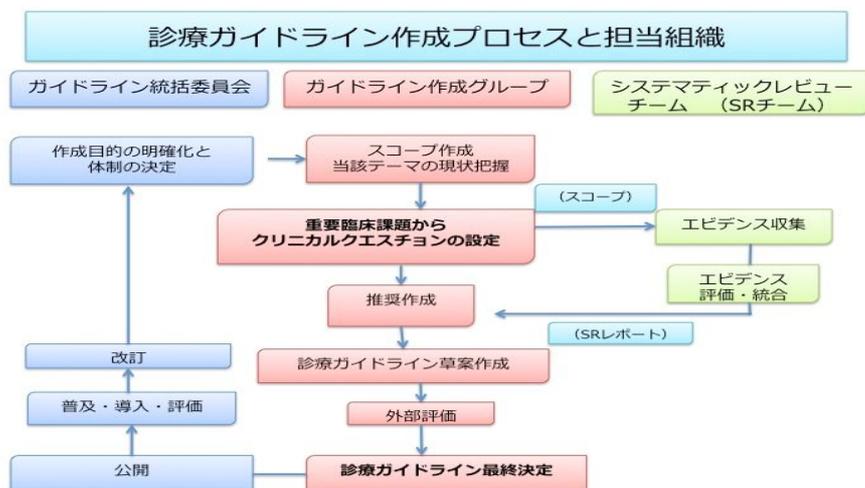
mPAP 65.8 44.4
CI 1.7 3.6

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 運度耐容能の改善
 - 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。

CQ1 肺動脈性肺高血圧症とはどのような病気ですか？

Answer: 肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) は、肺高血圧症 (平均肺動脈圧 (以下、mPAP) 25mmHg 以上) のうち、肺動脈楔入圧正常、肺血管抵抗 (PVR) 3Wood Units (WU) 以上の前毛細血管性肺高血圧症である。

CQ2 どのような自覚症状があるときに肺動脈性肺高血圧症を疑いますか？

Answer: 呼吸困難、易疲労感、胸痛が多く、ついで失神、浮腫を認めるが、非特異的的症状であり、診断までの期間が長い。

CQ3 : 肺動脈性肺高血圧症と診断するには、どのような検査が必要ですか？

3-1 PAH のスクリーニングに有用な検査は何ですか？

A: 心エコーによる評価が有用である。

3-2 心エコー検査で肺高血圧症と診断するカットオフ値は？

推奨文: TVPG 31mmHg 以下で他の PH や右心負荷を示唆する所見がない場合、PH の可能性は低い。TVPG45mmHg を超える場合、PH の可能性が高い。

3-3 他の群の PH の鑑別診断にはどのような検査が必要ですか？

A: 問診、胸部 X 線、心電図、心エコー検査、呼吸機能検査、動脈血液ガス検査、胸部 CT、肺換気、血流スキャンが必要である。

問題点

定義や必要な検査を CQ にあげて良いのか？

PH の診断と PH 中の鑑別診断をわけた方が良い。

3-4 換気、血流スキャンは必要ですか？

推奨文: 区域性欠損を呈する CTEPH 等を否定するため、必要である。

3-5 確定診断には右心カテーテル検査が必要ですか？

推奨文: 肺動脈性肺高血圧症の診断は、右心カテーテルで測定した安静時 mPAP が 25mmHg 以上、PAWP15mmHg 以下、PVR 3 WU 以上から診断されるため、必須である。

3-6 PAH 群の中での鑑別診断にどのような検査が必要ですか？

A: 問診、心エコー、腹部エコー、血液検査、(遺伝子検査)が必要である。

問題点

遺伝子検査は必要な項目に含めないほうがよいのではないかと思う。

遺伝子検査は、別の CQ が良い。

3-7 BNP や NT-proBNP は、肺高血圧症の診断に有用ですか？

A: 高値の場合 PH を疑うが、低値でも否定できない。

CQ4 : 肺動脈性肺高血圧症と診断された場合には、どのような治療の選択が可能なのですか？

A: 内科治療として、一般的療法、指示療法、肺血管拡張療法、外科治療として、バルーン心房中隔切開術、肺移植がある。

CQ5: 肺動脈性肺高血圧症と診断された場合には、どのような内科治療の選択が可能なのですか？

参考

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)

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。

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。

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。

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。

5-1 WHO class 1 の PAH はどのように治療しますか？

推奨文 治療のエビデンスはないが、肺血管反応性のある群には、Ca拮抗薬、ない群には、はボセンタン、アンプリセンタン、シルデナフィル、タダラフィル、(ベラプロスト) のいずれかを用いる。

5-2 WHO class 2 の PAH はどのように治療しますか？

推奨文 肺血管反応性のある群には、Ca拮抗薬、ない群には、はボセンタン、アンプリセンタン、シルデナフィル、タダラフィル、のいずれか、あるいは ERA PDE-5I の併用療法を用いる。

5-3 WHO class 3 の PAH はどのように治療しますか？

推奨文 ERA、PDE-5I の併用療法で開始する。右心不全を認める例、平均肺動脈圧 50mmHg 以上の高度 PH では、トレプロステニル皮下注、PGI2 持続静注療法を第一選択にしてもよい

問題点

コンセンサスがない

5-4 WHO class 4 の PAH はどのように治療しますか？

推奨文 右心不全の治療を行いつつ、PGI2 持続静注療法を中心として ERA、PDE-5I の併用を行う。

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) 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

5-5 肺血管拡張試験は必要ですか？

推奨文 治療歴のない、WHO class1、2、3 の IPAH/HPAH で右心不全を認めない症例では行う。

5-6 どのような症例に PGI2 持続静注療法を使用しますか？

推奨文 WHO class 3 で高度の PH、右心不全を認める例、WHO class 4、急速に進行する例の第一選択、2 剤以上の経口併用療法においても、平均肺動脈圧 45mmHg 以上の例に使用する。

5-7 どのような症例に併用療法を行いますか？

WHO class 3 以上の例、Class 2 の例で、肺高血圧症が残存する例

5-8 IPAH/HPAH に抗凝固療法は必要ですか？

推奨文 高用量の PGI2 持続静注療法を行っている例を除き使用する。

5-9 酸素療法はどのような例に使用しますか？

推奨文 安静時、睡眠時、運動時低酸素を認める例で、最低 SpO₂ が 90% を超えるように使用する。

5-10 IPAH/HPAH の治療のゴールはどこに置くべきですか？

推奨文 最低右心機能を正常化すること、さらに平均肺動脈圧 25mmHg 以下に低下させることをゴールとする。

CQ6: 遺伝子検査は行うべきですか？

A: 特発性肺動脈性肺高血圧症の患者さんに対しては、既知の遺伝子異常として最も頻度の高い BMP2 遺伝子異常を合併する頻度は 30% 程度である。しかし治療法に影響を与えるものではないため、その意味では必須ではない。しかし同胞発症の早期発見がメリットになる場合があるため、遺伝カウンセリングを行った上で遺伝子検査を行うことを妨げるものではない。

家族性肺高血圧症の患者さんに対しては保因者が発見される確率が高いため、やはり早期発見がメリットになる場合があるが、患者さんおよび家族に与える社会心理的影響を十分に考慮し、遺伝カウンセリングを行った上で遺伝子検査を施行するべきである。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 診療ガイドライン

慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン

慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン作成委員

代表者

呼吸不全に関する調査研究班 研究代表者

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 巽 浩一郎

作成チーム

千葉大学医学部先端肺高血圧症医療学	田邊 信宏
千葉大学医学部心臓血管外科	石田 敬一
東京医科大学心臓血管外科	荻野 均
慶應義塾大学循環器内科	川上 崇史
千葉大学医学部呼吸器内科	坂尾 誠一郎
杏林大学循環器内科	佐藤 徹
慶應義塾大学循環器内科	田村 雄一
国立循環器病研究センター心臓血管内科	中西 宣文
岡山医療センター循環器科	松原 広己
岡山医療センター循環器科	小川 愛子
岡山医療センターリハビリテーション科	西崎 真理

文献レビューチーム

千葉大学医学部呼吸器内科、心臓血管外科チーム

千葉大学医学部呼吸器内科	市村 康典
千葉大学医学部心臓血管外科	植田 秀樹
千葉大学医学部呼吸器内科	江間 亮吾
千葉大学医学部呼吸器内科	笠井 大
千葉大学医学部呼吸器内科	加藤 史照
千葉大学医学部先端肺高血圧症医療学	重城 喬行
千葉大学医学部呼吸器内科	杉浦 寿彦
千葉大学医学部呼吸器内科	須田 理香
千葉大学医学部先端肺高血圧症医療学	関根 亜由美
千葉大学医学部呼吸器内科	内藤 亮
千葉大学医学部先端肺高血圧症医療学	西村 倫太郎
千葉大学医学部 呼吸器内科	松村 茜弥

患者代表（予定）

NPO法人PAHの会 理事長 村上 紀子

ガイドライン評価委員会（予定）

九州大学循環器内科	阿部 弘太郎
神戸薬科大学臨床医学講座	江本 憲昭
北海道大学循環器内科	辻野 一三
信州大学呼吸器内科	花岡 信幸
久留米大学循環器内科	福本 義弘
国立病院機構千葉医療センター	増田 政久
東京大学保健・健康推進本部	八尾 厚志
三重大学循環器内科	山田 典一

ガイドライン作成事務局

千葉大学医学部呼吸器内科 巽 浩一郎
千葉大学医学部先端肺高血圧症医療学 田邊 信宏

診療ガイドライン作成資金

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」

序

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)は、厚生労働省の指定難病であり、1996年に厚生労働省の診断基準が示され、疫学調査の結果、推計患者数450名とされた。1998年に特発性慢性血栓塞栓症(肺高血圧型)として、特定疾患治療給付対象疾患に認定され、2009年にCTEPHと病名変更された。本症の疾患概念の普及、肺動脈内膜摘除術、バルーンカテーテル治療、肺血管拡張薬、等の有効な治療法の開発に伴い患者数も増加し、平成25年度2140名の患者さんが認定されている。日本では、2012年日本循環器学会肺高血圧症治療ガイドライン、2015年慢性肺動脈血栓塞栓症に対するballoon pulmonary angioplastyの適応と実施法に関するステートメント、が既に発行されている。本ガイドラインはclinical question (CQ)形式の診療ガイドラインであり、evidenced based medicineの手法を用いて、各CQに対する回答は、推奨文、可能なCQには推奨度、解説からなる。しかしながら、本疾患は、希少疾患であり、無作為比較試験は極めて少ないため、国内、海外のガイドライン、日本における実情、専門家の意見を踏まえて作成されている。

本ガイドラインについて

1. 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慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診療に従事する臨床医に、概念、診断、治療指針を提供し、evidenced based medicine の手法を応用し、効果的、実践的な治療法を普及し、広く国民に適切な診療を受ける手助けとなることである。本疾患は、希少疾患であり、無作為化比較試験は極めて少ない、さらにわが国で世界に先駆けて普及しているバルーン肺動脈形成術の位置づけについて、呼吸器内科、循環器内科、心臓血管外科関係学会の第一人者に加えて、患者代表の意見を踏まえ、十分検討し内容を補足した。

2. 対象

本ガイドラインの対象は、慢性血栓塞栓性肺高血圧診療にあたる臨床医である。ことに、指定難病申請医が、適切な診断、治療を行えるよう配慮した。さらに、患者、家族といった一般市民の理解および医療従事者との相互理解を深めてもらえることも意図した。

3. 本ガイドラインを使用する際の注意事項

本ガイドラインは、本疾患に対する初の CQ 形式のガイドラインであり、エビデンスに基づき記載し、推奨度を決定した。

しかしながら、本疾患に関する無作為化比較試験は極めて少ないため、海外、国内ガイドライン（2015 ヨーロッパ心臓病学会ならびに呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン、2012 年日本循環器学会肺高血圧症治療ガイドライン、2015 年慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント）を十分に検討し、ガイドライン間の不一致による混乱を招かぬよう内容を留意し、専門家の意見交換と投票に基づき、推奨度を決定した。

ガイドラインは作成時点における標準的指針であり、実際に診療にあたる医師の裁量権規制するものではない。施設の状況（人員、経験、機器等）、個々の患者の個別性を考慮し、患者、家族、治療にあたる医師の話し合いで決定すべきである。本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは本来の目的から逸脱するものであり、適切でない。治療結果の責任は直接治療にあたる担当者に帰属すべきもので、慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン作成委員は責任を負わない。

4. ガイドライン作成法

慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン作成ワーキング会議

ガイドライン改訂にあたっては、下記のスケジュールで行った。

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

CTEPH 診療ガイドライン作成方針検討

7月26日 14 16 時 第 1 回 CTEPH 診療ガイドライン作成準備ワーキング会議

日内会館 4 階会議室

現状の課題、重症度分類、CQ 仮に設定

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拝聴

田邊、石田、松原 CQ および解答に関する案発表、作成方針再検討

メールにて、CQ に関する意見交換、手順検討

2015 年

6月12日 2015 年度第一回呼吸不全班会議

診療ガイドライン作成手順、CQ 決定

アステラス製薬株式会社 本社 4 階 0401 会議室

6-7 月 文献レビューチームによる文献レビュー

7-12 月 診療ガイドライン案初稿作成

メールにて初稿の内容に関する意見交換

2016 年

1 月 第 2 回 CTEPH 診療ガイドライン作成準備ワーキング会議

診療ガイドライン案、エビデンスレベル検討

5. 文献検索

ガイドラインは、慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン作成ワーキンググループ 作成チームで検討した 4 カテゴリー、37 の CQ について、文献検索を行った。検索は各カテゴリーごとに、1 名の文献レビューチームが担当し、1966-2015 年 8 月 Pubmed および Cochrane review を検索した。なお、Cochrane Review は、Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Chronic pulmonary embolism, Chronic pulmonary thromboembolism のキーワードについて、3 件のみ該当したが、CQ と関連を認めなかった。巻末に Pubmed/Medline 検索期間、検索式と結果について記述する。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、2012 年日本循環器学会肺高血圧症治療ガ

イドライン、2015年慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメントにおける引用文献、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, Preceding of American Thoracic Society, Chest, European Heart Journal, European Respiratory Review, 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。最終的に 20 件以内の文献を作成チームメンバーが選択した。

6. 推奨の強さ、推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル

4つの分野(定義、検査、内科治療、侵襲的治療)に分けて、7~15のCQを設定し、推奨文、推奨の強さ、推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル、解説を記載した。なお、推奨の強さ、推奨の強さ決定要因は、検査の一部、内科治療、侵襲的治療についてのみ記載し、以下のように分類した。

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

7. 改訂

医学の研究の進歩とともに、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診断、治療ともに進歩がみられるため、

8. 資金

本ガイドライン作成に要した資金はすべて、平成 24-25 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 (研究代表 巽 浩一郎) より助成を受けた。

9. 利益相反

本ガイドラインにおける利益相反(日本呼吸器学会、循環器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。

田邊信宏

講演料: グラクソ、アクテリオンファーマシューティカルズ、日本新薬、ファイザー、バイエル、第一三共、持田、製薬、アステラス製薬

奨学寄付金: 日本新薬、バイエル

寄付講座所属: アクテリオンファーマシューティカルズ

10. 参考文献

Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 医学書院

診断基準

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

(1) 検査所見

右心カテーテル検査で

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

肺換気・血流シンチグラム所見

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

肺動脈造影所見

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

胸部造影 CT 所見

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

(2) 参考とすべき検査所見

心エコー

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

3. TAPSE (三尖弁輪収縮期偏位) の低下
動脈血液ガス所見

1. 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症 (PaCO₂ 35Torr、PaO₂ 70Torr)
2. AaDO₂ の開大 (AaDO₂ 30Torr)

胸部 X 線写真

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

心電図

1. 右軸偏位及び右房負荷
2. V1 での R 5 mm又は R/S > 1、V5 での S 7 mm又は R/S 1

(3) 主要症状及び臨床所見

労作時の息切れ。

急性例にみられる臨床症状 (突然の呼吸困難、胸痛、失神など) が、以前に少なくとも 1 回以上認められている。

下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状 (下肢の腫脹及び疼痛) が以前に少なくとも 1 回以上認められている。

肺野にて肺血管性雑音が聴取される。

胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常 (p(II)音の亢進、 / 音、肺動脈弁逆流音、三尖弁逆流音のうち、少なくとも 1 つ) がある。

(4) 除外すべき疾患

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

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

(5) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

新規申請時

- 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見を満たすこと。
- 2) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見を満たすこと。
- 3) 診断のための検査所見の肺動脈造影所見ないしは胸部造影 CT 所見を満たすこと。
- 4) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
- 5) 手術予定例ならびに BPA (PTPA) 施行予定例については予定月を記載すること。

更新時

手術例ならびに BPA (PTPA) 施行例とそれ以外の例に大別をして更新をすること。

1) 手術例ならびに BPA (PTPA) 施行例

- a) 手術日あるいは BPA 初回施行日の記載があること。
- b) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見ないしは胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれかが有すること (前回より重症度を上げる場合は必須とする)。
- c) 右心カテーテル検査所見または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。
- d) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

2) 非手術例

リオシグアト等の肺血管拡張療法などの治療により、肺高血圧症の程度は新規申請時よりは軽減もしくは正常値になっていても、治療継続が必要な場合。

- a) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見、胸部造影CT所見ないしは肺動脈造影所見のいずれかを有すること（前回より重症度を上げる場合は必須とする）。
- b) 右心カテーテル検査所見または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。
- c) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

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 2 以上を対象とする。

NYHA 心機能分類

- 度：通常的身體活動では無症状
- 度：通常的身體活動で症状発現、身體活動がやや制限される
- 度：通常以下の身體活動で症状発現、身體活動が著しく制限される
- 度：どんな身體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-PH）

- 度：身體活動に制限のない肺高血圧症患者
普通的身體活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。
- 度：身體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。普通的身體活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
- 度：身體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體活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
- 度：どんな身體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。
どんな身體活動でも自覚症状の増悪がある。

（新規申請時）

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

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