

肺病変を有する 肺高血圧症 診療ガイドライン

The JRS Guideline
for the Management of
Pulmonary Hypertension
with Lung Disease

2025

編集 | 日本呼吸器学会肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン2025作成委員会



一般社団法人 日本呼吸器学会

The Japanese Respiratory Society

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

 **メディカルレビュー社**

肺病変を有する 肺高血圧症 診療ガイドライン

The JRS Guideline
for the Management of
Pulmonary Hypertension
with Lung Disease

2025

編集 | 日本呼吸器学会肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン2025作成委員会



一般社団法人 日本呼吸器学会

The Japanese Respiratory Society

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

 **メディカルレビュー社**

序

本ガイドラインの「肺病変を有する」というタイトルについて少し説明をさせていただきます。肺高血圧症の国際分類では、慢性肺疾患／低酸素に伴う肺高血圧症は第3群に分類されますが、第3群に対する肺血管拡張薬の有効性を示すエビデンスは乏しく、臨床の現場で第3群と判断された症例が積極的な治療対象から外れてしまう場面にも遭遇します。しかし、「肺病変を有する肺高血圧症」のすべてが第3群に分類される症例ではありません。軽度の肺病変のみ合併した症例は第1群・肺動脈性肺高血圧症に分類されており、膠原病に伴う間質性肺疾患に合併した肺高血圧症は、重度の肺病変を伴っていても第1群の病態を有すると推測されます。このような第3群以外の要素を併せ持った「肺病変を有する肺高血圧症」には、肺血管拡張薬への反応性や予後が良好な集団が含まれることも報告されています。一方で、第1群に分類される軽度の肺病変のみ合併した症例においても、肺合併症のない第1群と比較すると予後が不良であることが示され、肺高血圧症の臨床経過に影響を与える重要な因子として、肺病変の存在に注目が集まっています。

これまでに発行された国内外の多くの肺高血圧症診療ガイドラインでは、肺高血圧症の国際分類に沿って解説・推奨が行われてきました。2018年には、日本肺高血圧症・肺循環学会の監修で『肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン』が発行されましたが、その後さまざまな新たな臨床データが蓄積されています。そのような背景のなかで、第3群のみならず、肺疾患を併存するが他の群に分類される集団も対象に含めて作成されたのが、「肺病変を有する肺高血圧症」診療ガイドラインです。

「肺病変を有する肺高血圧症」に遭遇する機会が圧倒的に多いのは呼吸器内科医です。また、併存する慢性肺疾患に対して適切な治療を行うことができるのも呼吸器内科医です。そのような理由から、「肺病変を有する肺高血圧症」の診療には呼吸器内科医の積極的な介入が期待されており、本ガイドラインが日本呼吸器学会の監修のもとで作成されたことには大きな意味があると考えています。本ガイドラインでは13のクリニカルクエスト（CQ）を設定し、これまでのガイドラインでは取り上げられなかった臨床上の問題点にも言及しています。多くの先生方に本ガイドラインをご活用いただき、「肺病変を有する肺高血圧症」の診療における適切な治療方針選択の一助となれば幸いです。

本ガイドラインは、ご参加いただいた作成委員の先生方の多大なるご尽力によって発行に至ることができました。作成・査読にご協力いただいた先生方、およびご助言やサポートをいただいた関係者の方々すべてに、心より感謝を申し上げます。

2025年3月

一般社団法人 日本呼吸器学会
肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン 2025 作成委員会
委員長 長岡 鉄太郎

『肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン 2025』CQ 本文と推奨文のまとめ

| CQ 番号 | CQ 本文 | CQ 推奨文 | エビデンスの確実性 | 付帯事項 | 委員会での投票結果 |
|-------|---|--|-----------|--|-------------------|
| CQ1 | 間質性肺疾患に合併した肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬（吸入トレプロスチニルを除く）の投与を推奨するか | 間質性肺疾患に合併した肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬（吸入トレプロスチニルを除く）を投与しないことを弱く推奨する。 | 低 [C] | <ul style="list-style-type: none"> 一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある。 ⇒CQ5, CQ7, CQ12参照。 軽度の肺高血圧症に対して投与しないことを強く推奨する。 特発性肺線維症に対するアンプリセンタン、特発性間質性肺炎に対するリオシグアトを投与しないことを強く推奨する。 | 単独94% (1回目の投票) |
| CQ2 | 間質性肺疾患に合併した肺高血圧症に対して、吸入トレプロスチニルを推奨するか | 間質性肺疾患に合併した肺高血圧症に対して、吸入トレプロスチニルを弱く推奨する。 | 中 [B] | なし | 単独94% (1回目の投票) |
| CQ3 | COPD に合併した肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬の投与を推奨するか | COPD に合併した肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬を投与しないことを弱く推奨する。 | 低 [C] | <ul style="list-style-type: none"> 一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある。 ⇒CQ5, CQ7, CQ12参照。 軽度の肺高血圧症に対して投与しないことを強く推奨する。 吸入トレプロスチニルは投与しないことを強く推奨する。 | 単独82% (1回目の投票) |
| CQ4 | その他の慢性肺疾患に伴う肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬の投与を推奨するか | 1. その他の慢性肺疾患に伴う肺高血圧症に対して投与することの推奨度は判定不能である。 | 非常に低 [D] | なし | 単独94% (1回目の投票) |
| | | 2. 肺サルコイドーシスに伴う肺高血圧症に対して投与しないことを弱く推奨する。 | 非常に低 [D] | | 単独88% (1回目の投票) |
| CQ5 | 慢性肺疾患を伴うが、肺実質病変と呼吸機能障害が軽度の肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬の投与を推奨するか | 慢性肺疾患を伴うが、肺実質病変と呼吸機能障害が軽度の肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬を投与することを弱く推奨する。 | 非常に低 [D] | <ul style="list-style-type: none"> 単剤の肺血管拡張薬による治療開始が望ましい。 2剤目以降の肺血管拡張薬の追加に関しては、それぞれの症例で個別に検討する。 | 単独94% (1回目の投票) |
| CQ6 | 慢性呼吸不全を伴う肺病変を有する肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬の投与を推奨するか | 慢性呼吸不全を伴う肺病変を有する肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬を投与しないことを弱く推奨する。 | 非常に低 [D] | 肺血管拡張薬の使用を検討する際には、適応の有無について、専門施設において個別に慎重に判断することを強く推奨する。 | 単独75% (2回目の投票) |
| CQ7 | 肺移植待機中の慢性肺疾患患者に合併した肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬の投与を試みることを推奨するか | 肺移植待機中の慢性肺疾患患者に合併した肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬の投与を試みることを弱く推奨する。 | 非常に低 [D] | 進行した慢性肺疾患と肺高血圧症の両方の診療に習熟した専門施設で慎重に検討／実施すべきである。 | 単独80% (1回目の投票) |
| CQ8 | 肺病変を有する肺高血圧症に対して、原因肺疾患や呼吸不全に対する治療を先行することを推奨するか | 肺病変を有する肺高血圧症に対して、原因肺疾患や呼吸不全に対する治療を先行することを強く推奨する。 | 非常に低 [D] | なし | 単独94% (1回目の投票) |

| CQ 番号 | CQ 本文 | CQ 推奨文 | エビデンスの確実性 | 付帯事項 | 委員会での投票結果 |
|-------|---|---|-------------|--|-------------------|
| CQ9 | 肺病変を有する肺高血圧症に投与する肺血管拡張薬として、PDE5阻害薬を推奨するか | 肺病変を有する肺高血圧症に投与する肺血管拡張薬として、PDE5阻害薬を投与しないことを弱く推奨する。 | 非常に低 [D] | <ul style="list-style-type: none"> 一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある。 ⇒CQ5, CQ7, CQ12参照。 軽度の肺高血圧症に対して投与しないことを強く推奨する。 | 単独94% (2回目の投票) |
| CQ10 | 肺病変を有する肺高血圧症に投与する肺血管拡張薬として、PDE5阻害薬以外の肺血管拡張薬の使用を推奨するか | 肺病変を有する肺高血圧症に投与する肺血管拡張薬として、PDE5阻害薬以外の肺血管拡張薬を投与しないことを弱く推奨する。 | 非常に低 [D] | <ul style="list-style-type: none"> 一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある。 ⇒CQ5, CQ7, CQ12参照。 軽度の肺高血圧症に対して投与しないことを強く推奨する。 特発性肺線維症にアンブリセンタン、特発性間質性肺炎にリオシグアトを投与しないことを強く推奨する。 | 単独88% (1回目の投票) |
| CQ11 | 肺病変を有する肺高血圧症に対して、複数の肺血管拡張薬の併用を推奨するか | 肺病変を有する肺高血圧症に投与する肺血管拡張薬として、複数の肺血管拡張薬を併用することの推奨度は判定不能である。 | 非常に低 [D] | <ul style="list-style-type: none"> 一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある。 ⇒CQ5, CQ7, CQ12参照。 症例によって個別の検討が必要であり、複数薬による治療適応については専門施設において判断すべきであることを強く推奨する。 | 単独87% (2回目の投票) |
| CQ12 | 肺病変を有する肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬を投与後に一定の治療効果を認めた場合は肺血管拡張薬の継続を推奨するか | 肺病変を有する肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬を投与後に一定の治療効果を認めた場合は肺血管拡張薬の継続を弱く推奨する。 | 非常に低 [D] | 肺血管拡張薬投与が開始された後は、酸素化能の悪化などの有害事象に留意するとともに、定期的に治療の反応性（WHO 機能分類、6分間歩行距離、肺血管抵抗など）を評価することが重要である。 | 単独94% (1回目の投票) |
| CQ13 | 肺病変を有する肺高血圧症に対して、リハビリテーションを推奨するか | 肺病変を有する肺高血圧症に対して、リハビリテーションを行うことの推奨度は判定不能である。 | 非常に低 [D] | 一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある。 | 単独76% (1回目の投票) |

作成の背景と目的, 使用上の注意

◆作成の背景と目的

これまでに発行された国内外の多くの肺高血圧症診療ガイドラインでは、肺高血圧症の国際分類に沿って解説や推奨が行われてきた。本ガイドラインの対象となる「肺病変を有する肺高血圧症」の症例は、合併した肺疾患や呼吸機能障害の重症度によって、第1群・肺動脈性肺高血圧症、第3群・慢性肺疾患／低酸素に伴う肺高血圧症、第5群・希少肺疾患を含む多因子メカニズムに伴う肺高血圧症など複数の群に含まれる。

その多くが含まれる第3群については、肺血管拡張薬の有用性に関するエビデンスが乏しく、実臨床においても併存肺疾患の治療を中心に管理されてきた。しかし近年の国内外の検証で、慢性肺疾患に併存する肺高血圧症にも肺血管拡張薬が奏効する集団が含まれており、治療が奏効した症例の予後が延長する可能性が示されている。治療奏効例の臨床像も徐々に明らかにされてきており、そのなかには肺高血圧症は重症だが呼吸機能障害が軽度の症例が多く含まれることも報告された。一方で、第1群においても、肺合併症の有無で予後に大きな差があることも示されている。

このように、慢性肺疾患に併存する肺高血圧症は、原因肺疾患や呼吸機能障害の重症度が異なるヘテロな集団によって構成されており、それぞれの臨床背景によって適切な治療戦略を選択することが必要となる。2024年から間質性肺疾患に伴う肺高血圧症の治療薬としてプロスタサイクリン系吸入薬が承認された。新たな治療選択肢が増えた一方で、肺血管拡張薬の投与を検討すべき症例や使用薬剤を適切に選択する指針が必要とされている。そのような背景のなかで、「肺病変を有する」という共通項に合致する各群の肺高血圧症を、横断的に網羅した本ガイドラインが作成されるに至った。

◆想定される利用者および利用施設

本ガイドラインの利用者および利用施設は、肺病変を有する肺高血圧症患者の診療を行う専門施設（3次医療機関）と、専門施設に患者を紹介する医療施設（2次医療機関）で勤務する医師を想定している。

◆使用上の注意

本ガイドラインは、「肺病変を有する肺高血圧症」の患者に対する適切な診断および治療方針の決定をサポートする目的で作成された。本ガイドラインではGRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation）システムに則った診療上の推奨の強さを提示している。しかし、最終的な治療方針については診療現場で医療者と患者の合意の下で選択されるべきであり、ガイドラインは担当医の裁量権の制限や医療行為の強制をするものではない。本ガイドラインは最善のエビデンスに基づいて作成されたが、推奨はあくまで一般論であり、患者の個性・多様性、医療を行う状況の違いを十分に考慮して、個々の臨床意思決定を行う必要がある。また、本ガイドラインの内容は医事紛争や医療告訴における判断材料に資するものではない。

作成方法と読み方，出版にあたって

◆作成方法

本ガイドラインは，日本医療機能評価機構が提供するプラットフォームである Minds (Medical Information Network Distribution Service) に基づいて作成された。作成委員の構成は，9名のガイドライン作成チームと12名のシステマティックレビュー(SR)作成チーム，9名の外部評価委員とした。作成委員は，主に呼吸器内科臨床医で構成された。複数名の作成委員によってスコープとして取り上げる重要臨床課題が決定され，それに基づいて13のCQが設定された。PubMed, Cochran Library, 医中誌 Web の3つの文献情報データベースを用いて，各CQごとに2名のSR作成委員が合致したキーワードを選択して文献検索を行い，各CQに対する定量的もしくは定性的SRを施行し推奨文を作成した。推奨の強さは4つの Evidence to Decision : ①エビデンス総体としての確実性，②益と害のバランス，③患者の価値観や希望の反映，④負担と利益のバランスをもとに提案された。

採用した GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) システムでは，エビデンスの確実性を「高」「中」「低」「非常に低」の4段階で評価した(表1)。検証に値する複数のエビデンスを有するCQにおいては，研究のデザイン(ランダム化比較試験や観察研究など)や妥当性，非一貫性，非直接性，不精確さ，出版バイアスなど複数の要素を考慮して評価が決定された。推奨の強さは「強い」「弱い」，実施の方向は「行う」「行わない」とし，判定不能も含めて5段階とした(表2)。全体数の70%以上のガイドライン作成委員およびSR作成委員が参加した推奨度会議において各CQに対するSRの内容について議論を行い，参加者の70%以上の合意を得た場合に推奨度決定とした。推奨文に関連した重要事項については付帯事項として記載した。

表1 エビデンスの確実性

| エビデンスの確実性 | 定義 | カテゴリー決定の根拠の目安 |
|-----------|---------------------|--|
| 高 (A) | 効果の推定値に強く確信がある | システマティックレビュー，ランダム化比較試験のメタ解析 |
| 中 (B) | 効果の推定値に中等度の確信がある | 1つ以上のランダム化比較試験 |
| 低 (C) | 効果の推定値に対する確信は限定的である | 非ランダム化比較試験 |
| 非常に低 (D) | 効果の推定値がほとんど確信できない | コホート研究，症例対照研究，横断研究，症例報告，患者データに基づかないエキスパートの意見など |

表2 推奨の強さ

- ① 「実施すること」を強く推奨
- ② 「実施すること」を弱く推奨(提案もしくは条件付きで推奨)
- ③ 「実施しないこと」を弱く推奨(提案もしくは条件付きで推奨)
- ④ 「実施しないこと」を強く推奨
- ⑤ 「判定不能」

◆改訂

本ガイドラインは，最新の医学的知見を反映することを目的として，定期的な改訂を予定している。改訂時期は未定だが，新たなエビデンスの蓄積に合わせて，順次改訂手続きを進める予定である。

◆作成過程

- ・2023年6月：第1回会議（Web）。Minds ガイドライン作成のための講義および今後の作成日程の確認。
- ・2023年6月～9月：メール審議でCQを提案／決定。SRの執筆担当者を決定。
- ・2023年9月～2024年4月：各CQに対するSRを作成。
- ・2024年4月：第2回会議（対面）。作成の進捗報告と推奨度決定会議の日程調整。
- ・2024年7月：第3回会議（Web）。各CQの推奨度決定会議を開催。
- ・2024年7月～11月：最終原稿の作成。委員長・副委員長による総論の作成。
- ・2025年2月～3月：外部評価委員による内容確認。パブリックコメントへの対応。

◆ガイドライン作成資金

本ガイドラインの作成は、「難治性肺疾患・肺高血圧症に関する調査研究」に関わる事業の一環として、すべて日本呼吸器学会から拠出された資金で行われた。

肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン 2025 作成委員会

委員長

長岡鉄太郎 順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

副委員長 (五十音順)

坂巻 文雄 東海大学医学部附属八王子病院呼吸器内科

守尾 嘉晃 独立行政法人国立病院機構 東京病院呼吸器センター

作成委員 (五十音順)

倉石 博 長野赤十字病院呼吸器内科

近藤 康博 愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

坂尾誠一郎 国際医療福祉大学医学部呼吸器内科学教室

辻野 一三 北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室

西山 理 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科

安尾 将法 信州大学医学部保健学科検査技術科学専攻

システマティックレビュー(SR) 委員 (五十音順)

日下 圭 独立行政法人国立病院機構 東京病院呼吸器センター

栗山 祥子 順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

眞田 喬行 国際医療福祉大学成田病院呼吸器内科

重田 文子 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

須田 理香 千葉県済生会習志野病院肺高血圧症センター／呼吸器内科

田中 健介 JR 東京総合病院呼吸器内科

内藤 亮 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

富貴原 淳 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科

山本 慶子 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

山本 章太 Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine,
University of Wisconsin-Madison

吉川 和也 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科

吉田 隆司 順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

外部評価委員 (五十音順)

木村 徹 木村医院

桑名 正隆 日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野

巽 浩一郎 千葉大学真菌医学研究センター呼吸器生体制御学寄附研究部門

田邊 信宏 千葉県済生会習志野病院肺高血圧症センター／呼吸器内科

田村 雄一 国際医療福祉大学医学部循環器内科学

土井庄三郎 東京医療保健大学立川看護学部看護学科

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 健康情報学分野

花岡 正幸 信州大学学術研究院医学系医学部内科学第一教室

村上 紀子 NPO 法人 PAH の会

● COI(利益相反)について

一般社団法人日本呼吸器学会は、倫理・COI(利益相反)委員会を設置し、内科系学会とともに策定したCOI(利益相反)に関する当学会の指針ならびに細則に基づき、COI状態を適正に管理している [COI(利益相反)については、学会ホームページに指針・書式等を掲載している]。

<利益相反開示項目>該当する場合は具体的な企業名(団体名)を記載する。

A. 申告者の申告事項

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額(1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上)
2. 株の保有と、その株式から得られる利益(1つの企業の年間の利益が100万円以上、あるいは当該株式の5%以上を有する場合)
3. 企業や営利を目的とした団体から支払われた特許権使用料(1つの特許権使用料が年間100万円以上)
4. 企業や営利を目的とした団体から会議の出席(発表)に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当(講演料など)(1つの企業・団体からの年間の講演料が合計50万円以上)
5. 企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料(1つの企業・団体からの年間の原稿料が合計50万円以上)
6. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費 [1つの企業・団体から、医学系研究(治験、共同研究、受託研究など)に対して、申告者が実質的に用途を定めて取得した研究契約金の総額が年間100万円以上]
7. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄付金(1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄付金の総額が年間100万円以上)
8. 企業などが提供する寄付講座に申告者が所属している場合(申告者が実質的に用途を決定し得る寄付金の総額が年間100万円以上)
9. 研究とは直接無関係な旅行、贈答品などの提供(1つの企業・団体から受けた総額が年間5万円以上)

B. 申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者の申告事項

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額(1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上)
2. 株の保有と、その株式から得られる利益(1つの企業の年間の利益が100万円以上、あるいは当該株式の5%以上を有する場合)
3. 企業や営利を目的とした団体から支払われた特許権使用料(1つの特許権使用料が年間100万円以上)

C. 申告者の所属する研究機関・部門の長にかかる institutional COI 開示事項

1. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費(1つの企業・団体からの研究費が年間1,000万円以上)
2. 企業や営利を目的とした団体が提供する寄附金(1つの企業・団体からの寄附金が年間200万円以上)
3. その他(株式保有、特許使用料、あるいは投資など)

| 氏名 | 利益相反事項 | | 氏名 | 利益相反事項 | |
|---------------|--------|---|----------------|--------|--------------------------------------|
| | 開示項目 | 企業名 | | 開示項目 | 企業名 |
| 作成委員 近藤 康博 | A-4 | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 ヤンセンファーマ株式会社 | 作成委員 坂尾 誠一郎 | A-4 | 日本新薬株式会社 持田製薬株式会社 ヤンセンファーマ株式会社 |

| 氏名 | 利益相反事項 | | 氏名 | 利益相反事項 | |
|-----------------|--------|---|-----------------|------------------------------------|--|
| | 開示項目 | 企業名 | | 開示項目 | 企業名 |
| 作成委員 辻野 一三 | A-4 | 日本新薬株式会社 ヤンセンファーマ株式会社 | 外部評価委員 田邊 信宏 | A-4 | 日本新薬株式会社 バイエル薬品株式会社 ヤンセンファーマ株式会社 |
| | A-8 | 日本新薬株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 持田製薬株式会社 | | A-1 | 株式会社カルディオインテリジェンス |
| | A-4 | 日本新薬株式会社 ヤンセンファーマ株式会社 | | A-4 | 第一三共株式会社 日本新薬株式会社 バイエル薬品株式会社 ヤンセンファーマ株式会社 |
| | A-4 | アストラゼネカ株式会社 | | | |
| SR委員 内藤 亮 | A-7 | バイエル薬品工業株式会社 | 中山 健夫 | A-4 | アッヴィ合同会社 大塚製薬株式会社 小野薬品工業株式会社 |
| 外部評価委員 桑名 正隆 | A-4 | 持田製薬株式会社 ヤンセンファーマ株式会社 | | A-6 | I&H 株式会社 株式会社ココカラファイングループ コニカミノルタ株式会社 |
| | A-4 | アストラゼネカ株式会社 株式会社ツムラ 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 ヤンセンファーマ株式会社 | A-4 | アストラゼネカ株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 | |
| | | A-6 | | 帝人ファーマ株式会社 | |
| | | A-7 | | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 | |
| | | A-8 | | 杏林製薬株式会社 フクダライフテック常業株式会社 | |
| 外部評価委員 巽 浩一郎 | A-4 | アストラゼネカ株式会社 株式会社ツムラ 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 ヤンセンファーマ株式会社 | 花岡 正幸 | A-4 | アストラゼネカ株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 |
| | A-6 | 帝人ファーマ株式会社 | | | |
| | A-7 | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 | | | |
| | A-8 | 杏林製薬株式会社 フクダライフテック常業株式会社 | | | |

< 開示すべき COI がない委員 >

[委員長] 長岡 鉄太郎

[副委員長] 坂巻 文雄, 守尾 嘉晃

[作成委員] 倉石 博

[システムティックレビュー (SR) 委員] 日下 圭, 栗山 祥子, 眞田 喬行, 重田 文子, 須田 理香, 田中 健介, 内藤 亮,
富貴原 淳, 山本 慶子, 山本 章太, 吉川 和也, 吉田 隆司

[外部評価委員] 木村 徹, 土井 庄三郎, 村上 紀子

CONTENTS

肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン 2025

| | |
|---------------------------------|-----|
| 序 | iii |
| CQ 本文と推奨文のまとめ | iv |
| 作成の背景と目的, 使用上の注意 | vi |
| 作成方法と読み方, 出版にあたって | vii |
| 肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン 2025 作成委員会 | ix |
| COI(利益相反)について | x |
| 主な略語一覧 | xiv |

第1章

総論

1

| | |
|---------------------------------|----|
| 1. 疫学 | 2 |
| 2. 病態 | 2 |
| 3. 本邦の肺高血圧症診療を取り巻く医療環境 | 4 |
| 4. 診断 | 4 |
| 5. 慢性肺疾患に伴う肺高血圧症の鑑別 | 6 |
| 6. 治療 | 7 |
| 7. 専門施設への紹介と今後の課題 | 9 |
| 8. 今後の展望(新規治療薬・新たな吸入肺血管拡張薬について) | 9 |
| 9. 肺高血圧症の緩和治療 | 11 |

第2章

Clinical Question

17

| | |
|---|----|
| CQ1. 間質性肺疾患に合併した肺高血圧症に対して, 肺血管拡張薬(吸入トレプロスチニルを除く)の投与を推奨するか | 18 |
| CQ2. 間質性肺疾患に合併した肺高血圧症に対して, 吸入トレプロスチニルを推奨するか | 26 |
| CQ3. COPD に合併した肺高血圧症に対して, 肺血管拡張薬の投与を推奨するか | 30 |
| CQ4. その他の慢性肺疾患に伴う肺高血圧症に対して, 肺血管拡張薬の投与を推奨するか | 37 |
| CQ5. 慢性肺疾患を伴うが, 肺実質病変と呼吸機能障害が軽度の肺高血圧症に対して, 肺血管拡張薬の投与を推奨するか | 42 |

| | | |
|--------|---|----|
| CQ 6. | 慢性呼吸不全を伴う肺病変を有する肺高血圧症に対して、 肺血管拡張薬の投与を推奨するか | 45 |
| CQ 7. | 肺移植待機中の慢性肺疾患患者に合併した肺高血圧症に対して、 肺血管拡張薬の投与を試みることを推奨するか | 49 |
| CQ 8. | 肺病変を有する肺高血圧症に対して、 原因肺疾患や呼吸不全に対する治療を先行することを推奨するか | 53 |
| CQ 9. | 肺病変を有する肺高血圧症に投与する肺血管拡張薬として、 PDE5 阻害薬を推奨するか | 58 |
| CQ 10. | 肺病変を有する肺高血圧症に投与する肺血管拡張薬として、 PDE5 阻害薬以外の肺血管拡張薬の使用を推奨するか | 62 |
| CQ 11. | 肺病変を有する肺高血圧症に対して、複数の肺血管拡張薬の併用を推奨するか | 66 |
| CQ 12. | 肺病変を有する肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬を投与後に 一定の治療効果を認めた場合は肺血管拡張薬の継続を推奨するか | 70 |
| CQ 13. | 肺病変を有する肺高血圧症に対して、リハビリテーションを推奨するか | 73 |
| 索引 | | 77 |

主な略語一覧

【アルファベット順】

| 略語 | フルスペル | 日本語 |
|-----------------------|--|-----------------------------|
| 6MWD | 6 minute walk distance | 6分間歩行距離 |
| ACP | advance care planning | アドバンス・ケア・プランニング |
| ARDS | acute respiratory distress syndrome | 急性呼吸窮迫症候群 |
| BNP | brain natriuretic peptide | 脳性ナトリウム利尿ペプチド |
| CCB | calcium channel blockers | カルシウムチャネル阻害薬 |
| cGMP | cyclic guanosine monophosphate | サイクリック GMP |
| COPD | chronic obstructive pulmonary disease | 慢性閉塞性肺疾患 |
| COVID-19 | Coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CPFE | combined pulmonary fibrosis and emphysema | 気腫合併肺線維症 |
| CTD | connective tissue disease | 膠原病 |
| CTEPH | chronic thromboembolic pulmonary hypertension | 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 |
| DLco | diffusing capacity of the lung for carbon monoxide | 肺拡散能 |
| ECG | electrocardiogram | 心電図 |
| ECMO | extracorporeal membrane oxygenation | 体外式膜型人工肺 |
| eNOS | endothelial nitric oxide synthase | 内皮型一酸化窒素合成酵素 |
| ERA | endothelin receptor antagonist | エンドセリン受容体拮抗薬 |
| ERS | European Respiratory Society | 欧州呼吸器学会 |
| ESC | European Society of Cardiology | 欧州心臓病学会 |
| ET | endothelin | エンドセリン |
| FEV ₁ | forced expiratory volume in one second | 1秒量 |
| FEV ₁ /FVC | — | 1秒率 |
| FGF | fibroblast growth factor | 線維芽細胞増殖因子 |
| f-NSIP | fibrotic nonspecific interstitial pneumonia | 線維性非特異性間質性肺炎 |
| FVC | forced vital capacity | 努力肺活量 |
| HPV | hypoxic pulmonary vasoconstriction | 低酸素性肺血管攣縮 |
| HRCT | high-resolution computed tomography | 高分解能 CT |
| IIP | idiopathic interstitial pneumonia | 特発性間質性肺炎 |
| IL | interleukin | インターロイキン |
| ILD | interstitial lung disease | 間質性肺疾患 |
| IP | interstitial pneumonia | 間質性肺炎 |
| IPAH | idiopathic pulmonary arterial hypertension | 特発性肺動脈性肺高血圧症 |
| IPF | idiopathic pulmonary fibrosis | 特発性肺線維症 |
| ISHLT | International Society for Heart and Lung Transplantation | 国際心臓肺移植学会 |
| LABA | long-acting β_2 agonist | 長時間作用性 β_2 刺激薬 |
| LAMA | longacting muscarinic antagonist | 長時間作用性抗コリン薬 |
| MCID | minimum clinically important difference | 臨床的に重要な最小変化量 |
| MCTD | mixed connective tissue disease | 混合性結合組織病 |
| mPAP | mean pulmonary arterial pressure | 平均肺動脈圧 |
| NO | nitric oxide | 一酸化窒素 |
| NSIP | nonspecific interstitial pneumonia | 非特異性間質性肺炎 |
| NT-proBNP | N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide | 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端側フラグメント |

| 略 語 | フルスペル | 日本語 |
|------------------|---|-----------------|
| PAH | pulmonary arterial hypertension | 肺動脈性肺高血圧症 |
| PaO ₂ | partial pressure of arterial oxygen | 動脈血酸素分圧 |
| PAWP | pulmonary artery wedge pressure | 肺動脈楔入圧 |
| PDE | phosphodiesterase | ホスホジエステラーゼ |
| PDGF | platelet derived growth factor | 血小板由来増殖因子 |
| PGD | primary graft dysfunction | グラフト肺機能不全 |
| PGI ₂ | prostaglandin I ₂ | プロスタサイクリン |
| PH | pulmonary hypertension | 肺高血圧症 |
| PVR | pulmonary vascular resistance | 肺血管抵抗 |
| PVRI | pulmonary vascular resistance index | 肺血管抵抗係数 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| RCT | randomized controlled trial | ランダム化比較試験 |
| RHC | right heart catheterization | 右心カテーテル |
| SAPH | sarcoidosis associated pulmonary hypertension | サルコイドーシス関連肺高血圧症 |
| sGC | soluble guanylate cyclase | 可溶性グアニル酸シクラーゼ |
| SGRQ | St. George's Respiratory Questionnaire | — |
| SLE | systemic lupus erythematosus | 全身性エリテマトーデス |
| sPAP | systolic pulmonary artery pressure | 収縮期肺動脈圧 |
| SpO ₂ | saturation of percutaneous oxygen | 経皮的酸素飽和度 |
| SSc | systemic sclerosis | 全身性硬化症 |
| TGF | transforming growth factor | 形質転換増殖因子 |
| TLC | total lung capacity | 全肺気量 |
| UIP | usual interstitial pneumonia | 通常型間質性肺炎 |
| WSPH | World Symposium on Pulmonary Hypertension | 肺高血圧症ワールドシンポジウム |

第 1 章

總 論

1 総論

1 疫学

慢性閉塞性肺疾患（COPD）や間質性肺疾患（ILD）などの慢性肺疾患に伴う肺高血圧症（PH）は、一定の呼吸機能障害を呈する場合は肺高血圧症臨床分類の第3群に分類され、PHの合併は各肺疾患の予後不良因子となることが知られている^{1)~8)}。臨床分類第1群の肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対しては、多くの肺血管拡張薬が開発されて予後は劇的に改善した。また、第4群の慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）については、外科的治療やカテーテル治療が広く行われるようになり、予後の改善に大きく寄与している。一方で、左心疾患に伴う第2群PHや第3群PHでは肺血管拡張薬を含めて予後改善に寄与する治療戦略は定まっておらず、なかでも第3群PHは最も予後が不良なPHに位置付けられている⁹⁾¹⁰⁾。

COPDのPH合併頻度の報告は重症度によってばらつきがある。4,930例のCOPD症例の右心カテーテル（RHC）データを後ろ向きに解析した結果では、平均肺動脈圧（mPAP）25 mmHgを超える症例が48%であったが、mPAP \geq 35 mmHgの重度PHは4%のみであった¹¹⁾。一方で、215例の肺移植もしくは肺容量減少手術待機中の重症COPDにおいては、mPAP \geq 25 mmHgのPH合併は50%と同様の有病率であったが、そのうち14%が重度PH（mPAP \geq 35 mmHg）であったと報告されている¹²⁾。さらに、COPD関連PH（PH-COPD）の38報をまとめたメタ解析では、PHの有病率は39%で、多くのPHは軽度であったが、7%に重度のPHを認めた。COPDの進行とともにPHの有病率も増加し、COPDのGOLD分類I期では有病率は25%であったが、IV期では62%へ増加した¹³⁾。

ILD関連PH（PH-ILD）についても、COPD同様に報

告によってPH有病率は異なる。ILD全般における軽度～中等度（mPAP 21～34 mmHg）のPH有病率は10～15%程度と報告されており、101例の特発性肺線維症（IPF）を対象とした本邦の後ろ向き研究でも、14.9%でmPAP > 25 mmHgのPH合併を認めた¹⁴⁾。移植待機中の重症ILDでは20～32%と有病率が増加し、そのうちmPAP > 35 mmHgの重度PH合併率は約10%であった¹⁵⁾¹⁶⁾。2,525例の移植待機中の重症IPFで解析した大規模な後ろ向き研究では、46%にmPAP \geq 25 mmHgのPHを認め、そのうちmPAP \geq 40 mmHgの重度PHは9%であった¹⁷⁾。さらに、mPAP 21～24 mmHgの軽度PHの合併であっても、運動耐容能の低下・急性増悪の増加・予後の悪化など、ILDの臨床経過を悪化させることが報告されている¹⁸⁾。

2 病態

1. 肺血管床の減少

肺動脈血管床の減少は、COPDやILDの進展に伴う肺の構造破壊によって生じ、肺病変を有するPHの発症・進展の重要な因子となる。RHC検査を施行された79例のCOPD症例について、CTで肺野の血管数と肺動脈圧の相関を検証したところ、微小肺血管数は肺動脈圧と負の相関があることが示された¹⁹⁾。また、特発性間質性肺炎（IIP）40例の肺病変を3D-CTで解析したところ、mPAP \geq 25 mmHgのPHを伴う症例では正常肺組織領域が有意に減少していたが、線維化した病的領域の割合はPHを伴わない症例と比べて有意差がなかった。この結果から、肺の正常領域の減少がILDのPH発症に強く関与することが示唆された²⁰⁾。

気腫合併肺線維症（CPFE）は、喫煙に関連した気腫性病変と線維化を伴う間質性病変を併せもつ症候群であ

り、COPDやILD単独と比較して、PH合併率は30～50%と高く、予後も不良であることが示されている²¹⁾²²⁾。CPFEでは、広範囲の気腫性および間質性肺病変によってCOPD/ILD単独よりも肺の正常領域が減少しており、著しい肺血管床の減少によってPH有病率が増加すると推測される。

2. 血管弛緩収縮因子のアンバランス

血管収縮因子の増強もPH発症に強く関与する。低酸素性肺血管攣縮（HPV）は肺循環系に特有の生理学的な反応であり、低酸素曝露下で生じた肺動脈の収縮によって、肺内の換気不良な部位への血流が低下し、換気血流不均衡は是正される。このように、HPVは生体にとって保護的な生理反応であるが、呼吸不全を伴う慢性肺疾患では持続的な低酸素環境下でHPVによる肺動脈の収縮が広範囲で生じてPHの悪化を導く²³⁾。さらに、慢性の低酸素環境下では高炭酸ガス血症がHPVを増強することも示されている²⁴⁾。睡眠時無呼吸症候群や低換気症候群ではHPVがPH発症の主病態であるため、適正な換気是正と酸素投与が治療の主軸となる²⁵⁾²⁶⁾。

PAH症例の肺組織と血清中のエンドセリン-1（ET-1）濃度が健常者と比較して上昇しており、病態進展に強く関与することが報告され、それらを標的とした複数のET-1受容体拮抗薬が肺血管拡張薬として開発された²⁷⁾。同様に、PH-COPDの末梢血中のET-1濃度が上昇して、その濃度と1秒量（FEV₁）の値が逆相関することが示されており、呼吸器疾患に伴う第3群PHにおいてもET-1が病態進展に関与することが示唆されている²⁸⁾。

一酸化窒素（NO）は血管内皮細胞が産生する強力な血管弛緩因子であり、過剰な肺動脈収縮を抑制する役割を果たす。さまざまな要因で生じた肺動脈の血管内皮細胞障害によりNO産生が減少すると、血管収縮因子優位の状態に陥りPHが発症・進展する。喫煙がNO産生に与える影響についても報告されており、喫煙者と非喫煙者の肺組織を比較した研究において、喫煙者の肺動脈内膜の内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）発現が減少していた²⁹⁾。喫煙はCOPDのみならずILDの発症誘因でもあり、喫煙関連の呼吸器疾患におけるPH合併の病態には、血管内皮細胞障害に伴うNO産生低下が関与していると考えられる。

3. 肺動脈リモデリング

血管リモデリングは、特に進行期PHの病態形成に強く関与している。PAHの特徴的な血管リモデリングは、血管内腔を閉塞する増殖性血管内膜病変である。第3群PHの血管病変は中膜の肥厚が主体であることが多いが、一部の重症例ではPAHに類似した増殖性内膜病変が認められる³⁰⁾。CPFEにおいては、血管内膜病変の出現頻度が増加し、さらに気腫性変化や間質性変化がなく正常にみえる肺領域であっても、肺血管病変を認めたことが報告された³¹⁾。これらの結果は、重症第3群PHの一部にPAHに近い病態を有する症例が存在することを示唆している。

血管リモデリングの進展に強く関与するのが、病的肺動脈局所の炎症である。さまざまな炎症性サイトカインの関与が報告されているが³²⁾、特にインターロイキン（IL）-6は病態進展における重要な炎症メディエーターと考えられている³³⁾。mPAP ≥ 25 mmHgのPH合併COPDの血清IL-6の値はmPAPと正の相関があることも示されており³⁴⁾、第3群PHにおけるPAH類似血管病変の形成にもIL-6が関与していると推測される。

4. COPDとILDの肺高血圧症進展機構の相違

COPDに特徴的なPH進展機構として、肺の過膨張に伴う心房・心室の容量減少が挙げられる。過膨張肺による心臓の直接的な圧排によって心室の拡張障害が生じ、加えて胸腔内圧の上昇に伴う心臓への静脈還流量の減少によって、さらに左右心拍出量が減少する。心拍出量の減少による交感神経系の刺激は、心拍数・心収縮力の増加や末梢血管の収縮をもたらす、長期的に持続すると心不全発症の原因となる³⁵⁾。気管支拡張薬の投与によって、左室拡張末期容量が有意に増加することも報告されている³⁶⁾。また、重喫煙によって生じるCOPDでは、冠動脈疾患・慢性心不全・心房細動などの心血管系併存症も多いことが知られており、前毛細血管性のみならず、左心疾患を由来とする後毛細血管性の第2群PH合併の頻度も増加する³⁷⁾³⁸⁾。

ILDとPHの進展には共通する因子が関与することが知られている³⁹⁾。形質転換増殖因子（TGF）-βシグナルはILDの肺線維化に寄与することが報告されているが、骨形成タンパク質（BMP）シグナルの減少による相対的なTGF-βシグナルの亢進はPAHの発症・進展の原因となる⁴⁰⁾。同様に、ILDの線維化にかかわる線維芽

細胞増殖因子（FGF）や血小板由来増殖因子（PDGF）は、PAHの血管リモデリング進展に寄与する。

PAHの異常血管収縮に強く貢献するET-1は、肺線維化領域の肺胞上皮細胞に高発現してILDの進展にも関与し、ET-1受容体拮抗薬のILD進展抑制効果を検証する臨床試験も複数行われている^{41)–43)}。さらに、プロスタサイクリン系肺血管拡張薬である吸入トレプロスチニルは、PH-ILDの運動耐容能の改善に加えて、拘束性換気障害の進展も抑制した⁴⁴⁾。

一方で、PH-COPDとPH-ILDの肺動脈病変の遺伝子発現を網羅的に比較検証した結果、発現パターンが全く同一ではなく⁴⁵⁾、一部異なる機序で血管リモデリングが進展すると考えられている。PH-ILDに対する結果とは相反して、PH-COPDに対する吸入トレプロスチニル投与では有効性が示されず、逆に有害事象の増加によって試験が中止となった⁴⁶⁾。これらの治療反応性の違いからも、COPDとILDのPH進展機構が異なる可能性が示唆される。

3

本邦の肺高血圧症診療を取り巻く医療環境

PAH治療に用いられる肺血管拡張薬は高額であるが、本邦には投与対象患者を経済的にサポートする医療制度が存在する。高額療養費制度は、医療費が高額になった際に患者の経済的負担を軽減するための公的な医療保険制度である。一定額を超える医療費を支払った場合は超過分が払い戻される仕組みが設けられており、長期通院や高額な治療費が必要な重篤な疾患に罹患した患者にとって重要なサポートとなっている。自己負担限度額は年齢や所得によって異なり、収入が高いほど限度額が高く設定され、低所得者にはより手厚い支援が行われる⁴⁷⁾。

厚生労働省の指定難病制度は、希少かつ重篤な難病を罹患した患者に、医療費助成や診療体制の整備を通じて適切な医療を提供することを目的として設立された⁴⁸⁾。2024年現在、341の疾患が指定難病に認定されており、PH関連ではPAH、肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症、CTEPHが含まれる。2024年時点でPAHとCTEPHの認定患者数はそれぞれ4,000名を超えており、肺血管拡張薬を使用する患者の多くが指定難病の認定を受けて特定疾患医療費を受給している。一方で、慢性肺疾患に伴

う第3群PHは指定難病には含まれていない。

また、第3群PHに対する肺血管拡張薬は適応外であるが、本ガイドラインの各論でも述べるように、一部の肺病変を有するPHに対しては肺血管拡張薬が有益な臨床効果をもたらす可能性がある。投与適応については専門施設における適正な判断が必要となるが、一定の条件を満たした慢性肺疾患を有するPH患者に対しては、「呼吸器疾患に合併した肺動脈性肺高血圧症」として難病申請を行うことが可能である。

4 診断

1. 診断に必要な各種検査

肺疾患に伴うPHと心臓疾患では、労作時呼吸困難が原疾患の症状と重複し、身体的所見も非特異的である。右軸偏位または右室負荷を示す心電図（ECG）、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）/BNP前駆体N端側フラグメント（NT-proBNP）値、CTまたは肺血流シンチグラフィの画像イメージなどの非侵襲的検査は、肺疾患に伴うPHのスクリーニングに有用である（表1）⁴⁹⁾。

心エコー検査は、PHを評価するために最も広く使用されている非侵襲的診断ツールであり、CTを組み合わせると鑑別診断に役立つ。心エコー検査の重要性は変わらないが、動脈血ガス分析と肺拡散能（DLCO）を含む呼吸機能検査、CT画像とともに総合的に診断することが推奨される。一方で、進行期肺疾患に伴うPHでは、心エコー検査の精度の限界があることにも注意する¹⁰⁾⁵⁰⁾。

2. 右心カテーテル検査の必要性

RHCは、臨床的にPHの存在が認識された1950年代以降から確定診断、血管反応評価、重症度や効果判定などの診療アルゴリズムにおいて、侵襲的であるものの必要な検査として位置づけられている。動脈血ガス分析とDLCOを含む呼吸機能検査、BNP/NT-proBNP値、ECGおよび心エコー検査などの所見とCT、肺血流換気シンチグラフィまたは心臓MRIなどの画像やリスク因子の有無からPHの可能性を推量してRHC検査を検討する。

NT-proBNP値、心エコー検査所見、CTにおける肺動脈径は、肺疾患に伴うPHにおけるRHC検査の適応性を評価するのに役立つ⁷⁾。肺疾患におけるRHC検査の適応症には、外科的治療の評価（肺移植および肺容量減少

表1 診断に有用な症状と検査

| | |
|---------------|---------------------------------|
| 病歴 | 換気制限に見合わない呼吸困難，動悸，胸痛 |
| 理学所見 | 第II音肺動脈成分の亢進，頸静脈怒張，肝腫大，浮腫 |
| 胸部X線写真 | 中枢側肺動脈の拡張，心拡大 |
| 胸部CT | 主肺動脈径>29 mm，肺動脈径/大動脈径比>1，肺血栓の除外 |
| 心電図 | 右室肥大，右室負荷，右房負荷 |
| 呼吸機能 | 換気制限に見合わない肺拡散能の低下 |
| 動脈血ガス分析 | 安静時低酸素血症，呼吸機能に見合わない低酸素血症やアシドーシス |
| 夜間睡眠時動脈血酸素飽和度 | 睡眠時の動脈血酸素飽和度の低下，閉塞性睡眠時無呼吸症候群の除外 |
| 6分間歩行試験 | 6分間歩行距離の短縮，運動時の低酸素血症 |
| 経胸壁心エコー | 三尖弁逆流，右室拡大 |
| 右心カテーテル | 平均肺動脈圧>20 mmHg，肺動脈楔入圧≤15 mmHg |
| BNP，NT-proBNP | 測定値の上昇 |
| 免疫自己抗体 | 膠原病疾患の除外 |

BNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド，NT-proBNP：BNP 前駆体 N 端側フラグメント。

Copyright © 2011 Karger Publishers, Basel, Switzerland.

The article/book chapter printed herein has been translated into Japanese from the original by Karger Publishers.

KARGER PUBLISHERS CANNOT BE HELD RESPONSIBLE FOR ANY ERRORS OR INACCURACIES THAT MAY HAVE OCCURRED DURING TRANSLATION. THIS ARTICLE/BOOK CHAPTER IS COPYRIGHT PROTECTED AND ANY FURTHER DISTRIBUTION REQUIRES A WRITTEN CONSENT FROM KARGER PUBLISHERS.

(文献49より改変して転載)

手術)，PAHまたはCTEPHとの鑑別が含まれる。また，肺疾患に伴うPHが疑われる患者において，治療管理上の方針決定に役立つと予想される場合はRHC検査が推奨される¹⁰⁾⁵⁰⁾。

3. 肺高血圧症の診断基準の変更

2023年7月時点での厚生労働省の「PAH（指定難病86）」の診断基準は，「mPAP ≥ 25 mmHg，肺血管抵抗（PVR）≥ 3 WU，肺動脈楔入圧（PAWP）≤ 15 mmHg」であるが，第6回肺高血圧症ワールドシンポジウム（WSPH）から再考して，新たなPHの診断基準が2022欧州心臓病学会（ESC）／欧州呼吸器学会（ERS）PHガイドラインで定義されている（表2）¹⁰⁾。

mPAP > 20 mmHgではすでに3分2以上の肺血管床の循環障害が出現していることが推察され⁵¹⁾，安静時mPAP 20～25 mmHgの症例では臨床経過と生命予後の悪化が報告されている⁵²⁾⁵³⁾。前毛細血管性PH 630例のコホート研究の部分集団事後解析では，「mPAP 21～24 mmHgかつPVR ≥ 3 WU」群の生命予後が「mPAP ≥ 25 mmHgかつPVR < 3 WU」群より不良であった⁵⁴⁾。一方で，健常者1,187例のRHC検査成績のシステマティックレビューでは安静時mPAPが14.0 ± 3.3

mmHgであった⁵⁵⁾。また，システマティックレビューでの健常者のPVRは，24歳未満で61 ± 23 dyne・sec・cm⁻⁵，24～50歳で69 ± 28 dyne・sec・cm⁻⁵，51～69歳で86 ± 15 dyne・sec・cm⁻⁵，70歳以上で90 ± 39 dyne・sec・cm⁻⁵であり年齢による影響がみられたが，WUに換算してもPVRは2 WU未満であった⁵⁶⁾。一方で，門脈圧亢進症に伴うPAHでは，PVR 2～3 WUの症例において漸進的な血行動態の悪化がみられる⁵⁷⁾。以上により，新たなPHの定義が2022 ESC/ERS PHガイドラインに明記された。

また，2022 ESC/ERS PHガイドラインで改めて策定された運動誘発性PHの診断基準は，疾患に対する有用なアプローチになる可能性があるが，一般臨床で診断することは困難である。境界型PH（mPAP 20～25 mmHgかつPVR 2～3 WU）患者に対する肺血管拡張薬の有用性を示すエビデンスがない現時点では，新しい診断基準と治療適応が必ずしも合致するのではなく，患者の全体像を自他覚所見や各種検査所見などを総合的に評価して治療を計画することになる。したがって，2022 ESC/ERS PHガイドラインの新しい診断基準は，早期診断して治療介入する意義は明確ではないが，リスクが高い群を含めたPHの早期診断の啓発が目論まれていると思われる。

表2 2022 ESC/ERS PH ガイドラインにおける PH の診断基準

| 定義 | 血行動態の特徴 |
|-------------------|--|
| PH | mPAP >20 mmHg |
| 前毛細血管性 PH | mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 WU |
| “純粋な” 後毛細血管性 PH | mPAP > 20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2 WU |
| “混合性” 前・後毛細血管性 PH | mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 WU |
| 運動誘発性 PH | 安静時から運動時の mPAP/CO slope >3 mmHg/L/min |

PH：肺高血圧症，mPAP：平均肺動脈圧，PAWP：肺動脈楔入圧，PVR：肺血管抵抗，WU：Wood unit。
Reproduced with permission of the © ERS 2025. European Respiratory Journal 61(1): 2200879. Published: Jan 2023; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022.

(文献10より改変して転載)

る。

5 慢性肺疾患に伴う肺高血圧症の鑑別

1. 第1群と第3群の鑑別

PAHには、閉塞性気流障害を呈する症例が存在し、呼吸機能検査で換気障害はないものの動的肺過膨張を呈する症例が存在すると推察されている⁵⁸⁾⁵⁹⁾。PAHのランダム化比較試験(RCT)では、呼吸機能検査成績の一定の範囲を除外基準として設定して検証され、この基準を踏まえて第1群と第3群のPHの鑑別基準が提示された(表3)⁵⁰⁾。

第3群PH症例における労作制限および労作時低酸素血症は、労作時の循環制限と換気制限の双方による。換気制限は主に肺胞構造破壊により、循環制限は主にPAHと同様の血管床の減少による。肺血管疾患と肺実質疾患の重症度のスペクトラムは連続性で、PHの病態機序へのそれぞれの関与の度合いが不明確な可能性があるため、第1群と第3群のPHの鑑別が非常に困難になることがよくある¹⁰⁾。

2. 第3群重症肺高血圧症の定義変更

第6回WSPHで引き続き提示された肺疾患に伴う重症PHの定義は「mPAP > 35 mmHgまたはmPAP ≥

25 mmHgかつ心係数< 2.0 L/min/m²」であったが⁵⁰⁾、2022 ESC/ERS PHガイドラインでは鑑別にPVRを採用して、PVR ≤ 5 WUが非重症PH、PVR > 5 WUが重症PHとしている¹⁰⁾。COPDに伴うPH 139例のコホート研究の部分集団事後解析では、mPAP 35 mmHg、PVR 4.3 WUであったコホートにおいて、「PVR > 5 WU」群の生命予後は「PVR ≤ 5 WU」群より悪化が認められた⁶⁰⁾。

また、COMPERAレジストリから抽出したILDに伴うPH 662例の部分集団事後解析では、mPAP 39 mmHg、PVR 7.6WUであったコホートにおいて、「PVR > 5 WU」群の生命予後は「PVR ≤ 5 WU」群より悪化が認められた⁴⁾。このILDに伴うPH症例のコホートには、通常型間質性肺炎(UIP)が40%、CPFEが27%含まれていたが、従来の重症PH群と非重症PH群(すなわちmPAP > 35 mmHgまたはmPAP ≥ 25 mmHgかつ心係数< 2.0 L/分/m²で区分)では生命予後に有意差は認められなかった。以上により、2022 ESC/ERS PHガイドラインでは、肺疾患に伴う重症PHの診断にPVRで鑑別する必要性を支持している。

3. 多様なフェノタイプ

肺疾患に伴うPHでは、肺血管疾患と肺実質疾患のそれぞれのPHの病態機序への関与の度合いが不明確な可能性があるため、多様なフェノタイプの存在が推察されている。COPDに伴うPH症例には、①気流制限は中等

表3 第1群と第3群 PH の鑑別基準

| 第1群を示唆する基準 (PAH) | 検査 | 第3群を示唆する基準 (肺疾患による PH) |
|--|-----------------------------------|---|
| 肺疾患の程度 | | |
| 正常か軽度障害 ・ % FEV ₁ > 60% (COPD) ・ % FVC > 70% (IPF) ・ 換気障害に比して DLCO 低下 | 呼吸機能 | 中等度から最重症 ・ % FEV ₁ < 60% (COPD) ・ % FVC < 70% (IPF) ・ 換気障害に見合った DLCO 低下 |
| 気道・肺実質障害 無か軽度 | 高分解能 CT | 典型的な気道や肺実質障害 |
| 血行動態のプロファイル | | |
| 中等度から重症 PH | 右心カテーテル検査/心エコー検査 | 軽症から中等度 PH |
| 補助所見 | | |
| あり | 他の PAH リスク因子 (HIV, 膠原病, BMPR2遺伝子) | なし |
| ・ 循環予備能低下 ・ Oxygen pulse ($\dot{V}O_2/HR$) の低下 ・ CO/ $\dot{V}O_2$ slope の低値 ・ SvO ₂ 下限値 ・ 運動時 PaCO ₂ 正常か低値 | 心肺運動負荷試験 | ・ 循環予備能維持 ・ Oxygen pulse ($\dot{V}O_2/HR$) 正常 ・ CO/ $\dot{V}O_2$ slope 正常 ・ SvO ₂ 下限値より高値 ・ 運動時 PaCO ₂ 上昇 |
| 血行動態障害優位 | | 閉塞/拘束障害優位 |

PH：肺高血圧症，PAH：肺動脈性肺高血圧症，COPD：慢性閉塞性肺疾患，IPF：特発性肺線維症，DLCO：肺拡散能，HIV：ヒト免疫不全ウイルス， $\dot{V}O_2$ ：最大酸素摂取量，HR：心拍数，CO：心拍出量，SvO₂：混合静脈血酸素飽和度，PaCO₂：動脈血二酸化炭素分圧。

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.en>
(文献50より改変して転載)

度であるものの DLCO 低値，②一部症例の軽微な高炭酸ガス血症，③前毛細血管性重症 PH で循環運動制限を呈する患者集団の存在が推察されている⁶¹⁾。

特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) 166 例のコホート研究における % DLCO 45 % 前後の部分集団事後解析では，「% DLCO < 45 %」群の男性率増加，高齢，喫煙嗜好と虚血性心疾患，高血圧症，糖尿病などの併存症，生命予後の悪化などが認められ，肺疾患としては軽症であるものの重症 PH を呈し，IPAH とは異なるフェノタイプの存在が推察された⁶²⁾。ASPIRE レジストリから抽出した軽症肺疾患が併存した IPAH 190 例 (COPD 66 %，ILD 20 %) における部分集団事後解析では，女性率減少，高齢，喫煙嗜好，DLCO 低値，生命予後の悪化などが認められた⁶³⁾。

また，COMPERA レジストリおよび ASPIRE レジストリの登録者を対象に，心肺併存症がなく % DLCO \geq 45 % の従来の IPAH 群 313 例，% DLCO < 45 % および喫煙歴がある IPAH の lung phenotype 群 407 例，第 3 群 PH 群 1,285 例を抽出した部分集団事後解析が行われた⁶⁴⁾。IPAH の lung phenotype 群は，従来の IPAH 群と

比較して第 3 群 PH 群と同様に，女性率減少，高齢，喫煙嗜好と虚血性心疾患，高血圧症，糖尿病などの併存症，生命予後の悪化が認められた。

6 治療

第 3 群 PH への治療は，必要に応じて酸素補給と非侵襲的換気および呼吸リハビリテーションなどを行い，基礎となる肺疾患の治療を最適化することが肝要である。第 1 群と第 3 群の PH の鑑別，肺血管疾患と肺実質疾患のそれぞれの PH の病態機序への関与の度合いを評価しつつ，重症 PH と非重症 PH の診療指針が第 6 回 WSPH で提案された (図 1)⁵⁰⁾。第 3 群 PH 症例におけるエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)，NO 経路薬，プロスタサイクリンなどの肺血管拡張薬の使用例では，血行動態，運動耐容能，ガス交換および転帰に対する効果は一定ではなく，時には換気血流不均衡によるガス交換悪化などの有害な影響を与える可能性がある¹⁰⁾。

ET は血管内皮細胞由来の強力な血管収縮因子で 3 つ

のアイソフォームがあり、A受容体とB受容体を介した機序でPAHの病態に関与する⁶⁵。治療薬は、ERAとしてボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタンなどがある。

NOは内皮細胞由来弛緩因子でNO合成酵素が担うL-アルギニンの酸化反応で生成され、可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化して、環状ヌクレオチドで細胞内伝達物質であるサイクリックGMP (cGMP) を生成することによって、血管系の構造や循環動態の維持、肺の発育や組織保護に関与する⁶⁶。ホスホジエステラーゼ (PDE) は11のアイソザイムがあり、PDE5はcGMPを加水分解して血管拡張作用を阻害する⁶⁷。治療薬は、PDE5阻害薬としてシルденаフィルとタダラフィル、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬としてリオシグアトなどがある。プロスタサイクリンはプロスタサイクリン受容体に結合し、アデニル酸シクラーゼを活性化させ、細胞内のcAMPの産生を促進することによって、強力な血小板凝集抑制作用と血管拡張作用を起こす⁶⁸。治療薬はエボプ

ロステノル、トレプロスチニル、イロプロスト、ベラプロストのほか、プロスタサイクリン受容体作動薬であるセレキシパグなどがある。

肺疾患に伴うPHにおける肺血管拡張薬を使用した研究では、限られた試験デザインとエビデンスであるため相反する結果が得られている¹⁰。ASPIREレジストリから抽出したCOPDに伴う重症PH症例における肺血管拡張薬の使用例では、WHO機能分類またはPVRを改善した治療反応群が不応群と比較して無移植生存期間を改善した⁶⁹。ILDにおける第Ⅱ相および第Ⅲ相試験では、ERAの有用性が否定的で^{70,71}、アンプリセンタンはPHの有無にかかわらずILD患者の臨床的悪化のリスクを増加した⁷²。またリオシグアトは、IIPに伴うPH患者における潜在的な超過死亡を含む臨床的悪化のリスクを増加した⁷³。

一方で、COMPERAレジストリから抽出したIIPに伴う重症PH症例における肺血管拡張薬の使用例では、NYHA心機能分類または6分間歩行距離(6MWD)を改

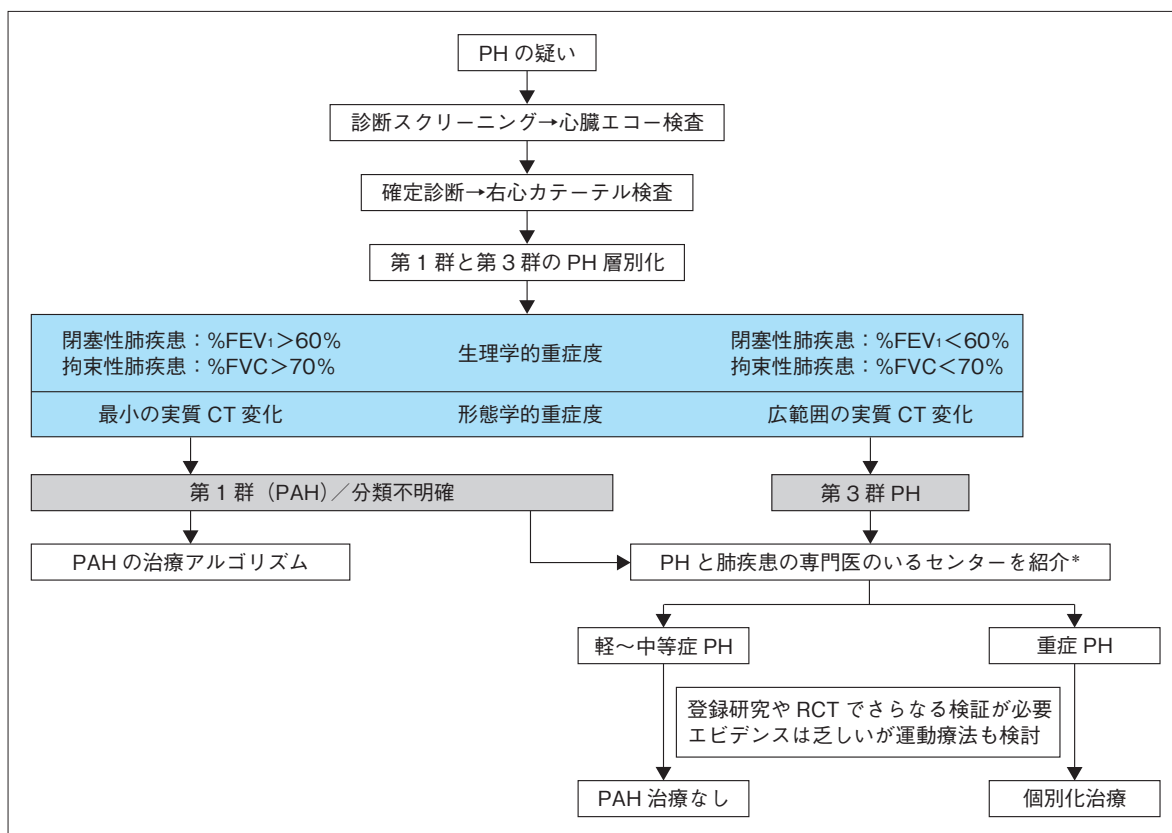


図1 肺疾患に伴うPHの診療指針

PH：肺高血圧症，FEV₁：1秒量，FVC：努力肺活量，PAH：肺動脈性肺高血圧症，RCT：ランダム化比較試験。

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.en>
(文献50より改変して転載)

善した治療反応群が不応群と比較して無移植生存期間を改善した¹⁾。しかしながらレジストリデータでは、第3群 PH 症例の一部の患者に使用された PDE5 阻害薬を主とした肺血管拡張薬の有用性が不明である⁷⁴⁾。本邦における多施設共同の第3群 PH レジストリでは、% FVC \geq 70 %かつ % FEV₁ \geq 60 %の呼吸機能障害軽症群において、初期からの肺血管拡張薬使用例の生命予後が良好であった⁷⁵⁾。

COMPERA レジストリから抽出した部分集団における経過観察中の初回評価では、肺血管拡張薬によって WHO 機能分類が改善された症例が、従来の IPAH 群で 54 %、IPAH の lung phenotype 群で 26 %、第3群 PH 群で 22 %であった。また、肺血管拡張薬による 6MWD や NT-proBNP への効果でも、従来の IPAH 群と比較して、IPAH の lung phenotype 群は第3群 PH 群と同様に劣性であった⁶⁴⁾。

2022 ESC/ERS PH ガイドラインでは、IPAH の lung phenotype をはじめ心肺疾患を併存する IPAH 症例の治療に関する推奨事項として、PDE5 阻害薬または ERA による初期単剤療法と逐次併用療法を挙げている¹⁰⁾。肺疾患に伴う PH における肺血管拡張薬の RCT のメタ解析やシステマティックレビューでは、PVR の減少および 6MWD の延長と有用性が示されたが、推奨は弱くエビデンスの確実性は低い⁷⁶⁾。RCT は限られており、ILD に伴う PH 症例における PDE5 阻害薬の安全性、忍容性、有用性の直接的なデータがない現状では、治療方針において確固たる結論を導き出すことは困難である。

7 専門施設への紹介と今後の課題

PH と心肺疾患では、労作時呼吸困難や身体的所見も非特異的であり、しばしば鑑別が困難となる。詳細な血行動態の把握と確定診断には RHC 検査が必要だが、肺疾患に伴う PH が疑われる患者において基礎となる肺疾患の治療が最適化され臨床的に安定している場合、PH と慢性肺疾患の両方の専門知識をもつセンターでの RHC 検査実施が望ましい。第1群と第3群の PH の鑑別が困難あるいは、重症 PH を合併した第3群 PH に対して個別化治療を検討する場合にも、PH と慢性肺疾患の両方の専門知識をもつセンターに患者を紹介する必要がある。

2022 ESC/ERS PH ガイドラインでは以下の提言をしている。ILD に伴う非重症 PH 症例では、肺血管拡張薬の通常使用は推奨されないものの、肺移植評価のために PH センターへの適格な患者紹介が推奨される。また、重症 PH および/または右心機能障害の症例や PH 治療に関して不確実な場合は、RCT への登録を容易にして個別化治療を目的に PH と慢性肺疾患の両方の専門知識をもつセンターへの紹介が推奨される¹⁰⁾⁵⁰⁾。

PH の診療指針は多様化し、治療内容は肺血管拡張薬の単独療法から多経路の併用療法に及ぶ。最近では ILD に伴う PH に対する吸入トレプロスチニル療法の第Ⅲ相 RCT が行われ、治療群で 6MWD と NT-proBNP の改善、臨床悪化率の低下、% FVC の増加などが認められた⁷⁷⁾⁷⁸⁾。本邦でも 2024 年 9 月に「間質性肺疾患に伴う PH」の「効能または効果」、「用法および用量」の追加に関して承認が得られ、ILD に伴う PH の診療に新たなエビデンスが蓄積されると思われる。一方、COPD に伴う PH では、吸入トレプロスチニル療法が有害事象を増加した⁷⁹⁾。したがって、第3群 PH や pulmonary vascular phenotype を含めた肺病変を有する PH において、さらなる病態解析と治療・予後の改善を策定するためには、明確な基準を組み入れた RCT の施行とレジストリの蓄積を継続してエビデンスの確実性を高めていくことが今後も重要である。

8 今後の展望（新規治療薬・新たな吸入肺血管拡張薬について）

肺病変を有する PH、すなわち進行した肺疾患の末期としての PH（第3群 PH）および軽度だが肺病変を有する PAH に関しての薬物治療、特に第3群 PH に対する治療薬はエビデンスのあるものは乏しい。また、肺病変を有する PAH は有さない PAH と比べ、現行の肺血管拡張薬の使用有無にかかわらず予後は相対的に不良である。本項では今後期待できる薬剤について概説する。

1. 吸入トレプロスチニル

ILD に伴う PH に対し、吸入トレプロスチニル群は吸入プラセボ群に比べ、6MWD、NT-proBNP、ILD 増悪の頻度を改善させた。また、低酸素血症の増悪はプラセボと比べて差異はなく、有害事象も許容できる範囲であった⁷⁷⁾。なお、吸入トレプロスチニルの ILD に伴う PH

に関しては、CQ2で詳細に解説されている (p.26)。

一方、最近報告されたCOPDに伴うPHに対する検討では、吸入トレプロスチニル群とプラセボ群を比較して吸入トレプロスチニル群における6MWD改善の優位性はなかった。さらに有害事象の増加の面で安全性に関する問題が看過できないとされ、臨床試験は早期中止になった⁴⁶⁾。したがって、本項執筆時点では吸入トレプロスチニルの使用はILDに伴うPHと、COPDに伴うPHに関し厳密に分けて考える必要がある。

2. MK-5475, sGC stimulator

MK-5475は、すでに実臨床で使用されているNO-cGMP系を介した肺血管拡張薬である可溶性グアニル酸シクラーゼ賦活薬の吸入剤である。PAH患者に対して第I相臨床試験が終了しており、PVRの低下、肺血流量の増加が認められ、一方で有害事象、特に体血圧の低下はほとんど認められなかった⁸⁰⁾。今後の次段階での臨床試験が期待される。本薬剤もトレプロスチニルと同様に、換気血流比の不均衡分布を増悪させることなく肺動脈圧低下を達成できる可能性があり、今後肺病変を有するPHへの臨床応用が期待される。

3. Sotatercept

Sotaterceptは、成長分化因子(GDF)とアクチビンを補足するアクチビン受容体II A-Fc (ActR II A-Fc) 融合タンパクである⁸¹⁾。肺血管内皮の成長因子阻害とアポトーシスの促進、炎症機転の緩和を通じて血管壁リモデリングの回復、血管内腔径の保持が期待できる⁸²⁾⁸³⁾。

多施設の106例の成人PAH患者を対象としたsotaterceptとプラセボとの無作為割付比較試験では、sotaterceptはプラセボに比べ、用量依存的にPVRを改善させた。Sotatercept投与群では6MWDの改善、NT-proBNPの低下が認められた。血小板減少とヘモグロビンの増加が有害事象として認められたが、許容範囲であった⁸⁴⁾。その後、第III相臨床試験では6MWDの改善をはじめ、PVR、NT-proBNP、自覚症状(WHO機能分類)、死亡または臨床的悪化などの各エンドポイントを改善させた⁸⁵⁾。

Sotaterceptは肺血管拡張薬と異なり、血管リモデリングの抑制と回復を主目的とした薬剤である。本項執筆時点ではまだ肺疾患に関連したPHに対する有効性は明らかでないが、肺血管拡張薬に比べ換気血流不均衡の悪

化が生じにくい可能性があり、効果が期待される。

4. チロシンキナーゼ阻害薬 (Sotatercept 以外)

Sotatercept 以外のチロシンキナーゼ阻害薬では、イマチニブやseralutinibなどがPAHに対し小規模な臨床試験が行われており、特にイマチニブはPAHに対する一定の有効性は示されたが⁸⁶⁾、忍容性の問題から臨床承認を得るに至っていない。本項執筆時点では、慢性肺疾患に伴うPHへの臨床試験は報告されていない。

SeralutinibはPDGF受容体、CSF1受容体、c-KIT kinaseに対する阻害薬であり、PAHにおける肺動脈リモデリングを阻害する作用が期待でき、吸入により投与可能である。近年、吸入seralutinibがPAHの肺血行動態を改善させることが示された⁸⁷⁾。肺疾患に伴うPHには未だ有効性は発表されていないが、今後臨床研究の発展が期待される。

5. Ralinepag

Ralinepagは半減期がセレキシバグより長く、プロスタサイクリン受容体に結合してcAMPの賦活化を来す新規のプロスタサイクリン経路の作動薬である⁸⁸⁾⁸⁹⁾。単剤または2剤の肺血管拡張薬を使用中のPAH患者に、ralinepagを追加した患者とプラセボを追加した患者を比較した第II相臨床試験では、ralinepagはPVRを有意に低下させた⁹⁰⁾。セレキシバグに対する優位性は明らかでなく、また肺疾患に合併したPHにおける検討は十分になされていない。

6. トシリズマブ (IL-6 阻害薬)

自己免疫疾患関連のPAHおよび一部の遺伝性肺動脈性肺高血圧症(HPAH)/IPAHにおいて、リンパ球(T細胞、B細胞)および種々のサイトカインの過剰または調節異常が関与していることが示唆されている⁹¹⁾⁹²⁾。肺病変を有するPHにおいても、気腫性変化やILDにおいて炎症性機序の異常、リモデリング異常が関与すると考えられ、PHの進展に関与している可能性がある⁴¹⁾。現在PH、特にPAHに関与すると考えられているサイトカインのなかで、基礎研究によるデータが蓄積されているのはIL-6である⁹²⁾⁹³⁾。特に自己免疫疾患関連PAH患者では血中あるいは肺内のIL-6の上昇、IL-6受容体の異常が認められた⁹⁴⁾。

IL-6受容体拮抗薬であるトシリズマブは関節リウマチの治療法として認められた薬剤であるが、PAHにおいても基礎研究および限られた臨床例において有効性が示唆された⁹⁵⁾⁹⁶⁾。トシリズマブを少なくとも1回投与したIPAH/HPAHまたは自己免疫疾患関連PAHの計23例を対象とした第Ⅱ相臨床試験では、IL-6の発現低下は達成し、安全性についても従来の報告と同様であったが、PVRの有意な低下は示されなかった⁹⁷⁾。

PH、PAHに関与する抗炎症治療の効果については、効果的なフェノタイプが存在する可能性があり、今後の検討が期待される。

7. 肺動脈除神経術

肺動脈除神経術 (pulmonary arterial denervation) は、PAHやCTEPH症例において肺血行動態や運動耐容性を改善させることが報告されている⁹⁸⁾⁻¹⁰⁰⁾。第3群PHもしくはPAHのlung phenotype症例においても臨床試験を含めた検討が期待されるが、本項執筆時点ではまだ施行されていない。

8. まとめと展望

ILDに合併したPHに対する吸入トレプロスチニルによる改善効果は、従来効果的な薬物治療がなかったといえる第3群PHに大きなインパクトを与えた。第1群といわれるPAHにおいては本項で述べたように、新規の肺血管拡張薬、チロシンキナーゼ阻害薬、肺動脈除神経術など新規治療法の開発ならびに臨床試験が行われている。これらの治療法は第3群PHへの応用も期待されるが、いずれの薬剤とも高額となることが予測され、よくデザインされた臨床試験により効果が評価されることが必要である。

9 肺高血圧症の緩和治療

1. 肺高血圧症と緩和ケア

緩和ケアの定義は「生命を脅かす病による問題に直面している患者とその家族のQOLを、痛みやその他の身体的・心理社会的・スピリチュアルな問題を早期に見出し的確に評価を行い対応することで苦痛を予防し和らげることを通して向上させるアプローチ」であり、その対象は悪性腫瘍に限るものではない。また、終末期に限ら

ず症状や苦痛が出現した時点で提供されるべきものである¹⁰¹⁾。

肺病変を有するPHあるいはPAHのlung phenotypeとされる疾患群は、進行すると非可逆的な右心不全を来し、最終的には死亡に至る予後不良の疾患である。また、これらの疾患群においてはPHの進行と並行して背景となるCOPDやILDなどの慢性肺疾患の進行による呼吸不全も予後不良因子となり、これらの慢性肺疾患は進行性かつ予後不良であるために、肺病変を有するPHあるいはPAHのlung phenotypeは悪性腫瘍性疾患と同様に終末期を迎える可能性があることを、診療にあたる際は念頭に置かねばならない。

2. 肺がん、慢性肺疾患の緩和ケア

悪性腫瘍、特に進行肺がんに関しては、早期の積極的緩和ケアチームの介入は患者のQOLの改善に結びつき、副次的評価項目ではあるが生命予後の改善に結びついたとする報告がある¹⁰²⁾。『COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第6版』では、終末期COPDへの対応として緩和ケアの充実と呼吸リハビリテーションの活用を挙げている¹⁰³⁾。『特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 2022 改訂第4版』¹⁰⁴⁾では、IPFの死亡は肺がんと比較して予期せぬ時期に起こることが多いこともあり、緩和ケアあるいは終末期の話し合い〔アドバンス・ケア・プランニング（ACP）〕の頻度が肺がんより少ないとされる¹⁰⁵⁾。早期の緩和ケア介入により、患者と介護者は疾病経過全体においてQOLを改善できると考えられている¹⁰⁶⁾。

3. 肺高血圧症における緩和ケアの現状

本項執筆時点において、肺病変を有するPHあるいはPAHのlung phenotypeに特化した緩和治療に関する成書は、検索した範囲では認められなかった。2022年のESC/ERSのガイドラインでも、精神的サポートの重要性やACPによる末期PH患者の充実感の改善は示されている¹⁰⁷⁾。PAHへの緩和ケア介入に関しても、十分に計画された比較試験、前向き試験は行われていない。これは悪性腫瘍とは異なることに加え、近年の肺血管拡張薬などの薬物療法や循環動態維持のための治療法の進歩により、終末期といっている段階でも担当医や患者および家族が積極的治療を望むことが多いことなどが要因と考えられる。現状では、総説的論文あるいは現状調査の

結果を示した報告にとどまっている¹⁰⁸⁾⁻¹¹²⁾。

これらをまとめると、PAHに対する緩和ケアないし緩和ケアチームの導入はQOLを向上させる可能性はあるが、医療従事者および患者間での認知度は高くなく、ACPへの認識にも医療従事者と患者間で差異がある。また、医療保険制度を含めたヘルスケアシステムが障壁になっているとも考えられる。

緩和ケアに用いられるオピオイド系鎮痛薬、鎮静薬などがPAHの最終段階でみられる右心不全時に、血圧低下などの血行動態に影響を及ぼす可能性がある。また、緩和ケアに用いられる薬剤と抗PAH薬との相互作用(特にボセンタン、シルデナフィル、タダラフィル)が問題になる場合がある。例えば、ERAのボセンタンは、多くのオピオイド系鎮痛薬、抗うつ薬、抗精神病薬、デキサメタゾンなどの緩和ケアで重要な薬剤の血中濃度を低下させる。PDE5阻害薬のシルデナフィル、タダラフィルは、フェノバルビタール、カルバマゼピンによるCY-P3A4の誘導を通じて血中濃度/効力が減弱する。リオシグアトもフェノバルビタール、カルバマゼピンにより血中濃度が低下する。また、制酸剤の使用によるリオシグアトの吸収遅延も報告されている¹¹³⁾。血行動態への影響と肺血管拡張薬と緩和ケアに用いる薬剤との相互作用は、PHにおける緩和ケアを考えるときに他疾患と異なる点であることに留意すべきである。

4. まとめ

PAHに関する緩和ケア、ACPに関しては比較的規模の大きい後ろ向き調査研究報告、総説が散見されてきているが、非小細胞肺癌における前向き調査研究²⁾のようなエビデンスレベルの高い前向き試験あるいはコホート調査は、本項執筆時点で調べた範囲では発表されていない。肺病変を有するPHあるいはlung phenotypeのPAHについては、さらに文献報告や総説は少ない。肺病変を有するPHに関してはCOPDやIPFのガイドラインや手引き¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾に記載があり、多くの肺病変を有するPHが慢性肺疾患の進行期・末期に認められる病態であることを考えると、それを参考にすることで実臨床で十分なケースは多いことが推測される。しかし、lung phenotypeのPAH、あるいは肺病変を有するPHの一部の症例で抗PAH薬が有用なケースには、抗PAH薬と緩和ケアに用いる薬剤との相互作用(上記p.11「3. 肺高血圧症における緩和ケアの現状」に記載)あるいは抗PAH薬

の休止を含めた指針が今後整備されることが期待される。

References

- 1) Hoepfer MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One*. 2015 ; 10 : e0141911.
- 2) Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Severe pulmonary hypertension in lung disease : phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J*. 2015 ; 46 : 1378-89.
- 3) Alhamad EH, Cal JG, Alrajhi NN, Alharbi WM. Predictors of Mortality in Patients with Interstitial Lung Disease-Associated Pulmonary Hypertension. *J Clin Med*. 2020 ; 9 : 3828.
- 4) Olsson KM, Hoepfer MM, Pausch C, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease : results from the COMPERA registry. *Eur Respir J*. 2021 ; 58 : 2101483.
- 5) Vizza CD, Hoepfer MM, Huscher D, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With COPD : Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA) . *Chest*. 2021 ; 160 : 678-89.
- 6) Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J*. 2021 ; 58 : 2100944.
- 7) Kovacs G, Avian A, Bachmaier G, et al. Severe Pulmonary Hypertension in COPD : Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest*. 2022 ; 162 : 202-12.
- 8) Hemnes AR, Leopold JA, Radeva MK, et al. Clinical Characteristics and Transplant-Free Survival Across the Spectrum of Pulmonary Vascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022 ; 80 : 697-718.
- 9) Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry : assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012 ; 39 : 945-55.
- 10) Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023 ; 61 : 2200879.
- 11) Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med*. 2010 ; 104 : 1877-82.
- 12) Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005 ; 127 : 1531-6.
- 13) Zhang L, Liu Y, Zhao S, et al. The Incidence and Prevalence of Pulmonary Hypertension in the COPD Population : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 ; 17 : 1365-79.

- 14) Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2013 ; 85 : 456-63.
- 15) Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019 ; 53 : 1801914.
- 16) Piccari L, Wort SJ, Meloni F, et al. The Effect of Borderline Pulmonary Hypertension on Survival in Chronic Lung Disease. *Respiration*. 2022 ; 101 : 717-27.
- 17) Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007 ; 30 : 715-21.
- 18) Nemoto K, Oh-Ishi S, Akiyama T, et al. Borderline pulmonary hypertension is associated with exercise intolerance and increased risk for acute exacerbation in patients with interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2019 ; 19 : 167.
- 19) Matsuoka S, Washko GR, Yamashiro T, et al. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 ; 181 : 218-25.
- 20) Iwasawa T, Kato S, Ogura T, et al. Low-normal lung volume correlates with pulmonary hypertension in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia : computer-aided 3D quantitative analysis of chest CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 ; 203 : W166-73.
- 21) Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Functional and prognostic effects when emphysema complicates idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017 ; 50 : 1700379.
- 22) Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Likelihood of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology*. 2018; 23: 593-9.
- 23) Weir EK, López-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med*. 2005 ; 353 : 2042-55.
- 24) Ketabchi F, Ghofrani HA, Schermuly RT, et al. Effects of hypercapnia and NO synthase inhibition in sustained hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Respir Res*. 2012 ; 13 : 7.
- 25) Thurnheer R, Ulrich S, Bloch KE. Precapillary Pulmonary Hypertension and Sleep-Disordered Breathing : Is There a Link? *Respiration*. 2017 ; 93 : 65-77.
- 26) Bjork S, Jain D, Marliere MH, et al. Obstructive Sleep Apnea, Obesity Hypoventilation Syndrome, and Pulmonary Hypertension : A State-of-the-Art Review. *Sleep Med Clin*. 2024 ; 19 : 307-25.
- 27) Dupuis J, Hoepfer MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008 ; 31 : 407-15.
- 28) Carratu P, Scoditti C, Maniscalco M, et al. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med*. 2008 ; 8 : 20.
- 29) Barberà JA, Peinado VI, Santos S, et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 ; 164 : 709-13.
- 30) Ghigna MR, Mooi WJ, Grünberg K. Pulmonary hypertensive vasculopathy in parenchymal lung diseases and/or hypoxia : Number 1 in the Series "Pathology for the clinician" Edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. *Eur Respir Rev*. 2017 ; 26 : 170003.
- 31) Awano N, Inomata M, Ikushima S, et al. Histological analysis of vasculopathy associated with pulmonary hypertension in combined pulmonary fibrosis and emphysema : comparison with idiopathic pulmonary fibrosis or emphysema alone. *Histopathology*. 2017 ; 70 : 896-905.
- 32) Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*. 2014 ; 115 : 165-75.
- 33) Xu WJ, Wu Q, He WN, et al. Interleukin-6 and pulmonary hypertension : from physiopathology to therapy. *Front Immunol*. 2023 ; 14 : 1181987.
- 34) Chaouat A, Savale L, Chouaid C, et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest*. 2009; 136: 678-87.
- 35) Gredic M, Blanco I, Kovacs G, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*. 2021 ; 178 : 132-51.
- 36) Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM) : a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med*. 2018 ; 6 : 368-78.
- 37) Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 ; 194 : 1319-36.
- 38) Labaki WW, Gu T, Murray S, et al. Causes of and Clinical Features Associated with Death in Tobacco Cigarette Users by Lung Function Impairment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 ; 208 : 451-60.
- 39) Patel NM, Kawut SM, Jelic S, et al. Pulmonary arteriole gene expression signature in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2013 ; 41 : 1324-30.
- 40) Guignabert C, Humbert M. Targeting transforming growth factor-beta receptors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021 ; 57 : 2002341.
- 41) Farkas L, Gauldie J, Voelkel NF, Kolb M. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 ; 45 : 1-15.
- 42) Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibro-

- sis. *Lancet*. 2017 ; 389 : 1941-52.
- 43) Olsson KM, Corte TJ, Kamp JC, et al. Pulmonary hypertension associated with lung disease : new insights into pathomechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med*. 2023 ; 11 : 820-35.
- 44) Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, et al. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension : a post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respir Med*. 2021 ; 9 : 1266-74.
- 45) Hoffmann J, Wilhelm J, Marsh LM, et al. Distinct differences in gene expression patterns in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 ; 190 : 98-111.
- 46) Nathan SD, Argula R, Trivieri MG, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD : PERFECT study results. *Eur Respir J*. 2024 ; 63 : 2400172.
- 47) 厚生労働省. 高額療養費制度を利用される皆さまへ. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/juuyou/kougakuiryou/index.html (閲覧 : 2024-10-04)
- 48) 厚生労働省. 指定難病の概要, 診断基準等, 臨床調査個人票 (告示番号1~341) ※令和6年4月1日より適用. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_36011.html (閲覧 : 2024-10-04)
- 49) Pitsiou G, Papakosta D, Bouros D. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis : a review. *Respiration*. 2011 ; 82 : 294-304.
- 50) Nathan DS, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019 ; 53 : 1801914.
- 51) Lau EM, Manes A, Celermajer DS, Galiè N. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension : time to move forward. *Eur Heart J*. 2011 ; 32 : 2489-98.
- 52) Kovacs G, Avian A, Tscherner M, et al. Characterization of patients with borderline pulmonary arterial pressure. *Chest*. 2014 ; 146 : 1486-93.
- 53) Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 ; 197 : 509-16.
- 54) Kovacs G, Zeder K, Rosenstock P, et al. Clinical Impact of the New Definition of Precapillary Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2021 ; 159 : 1995-7.
- 55) Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects : a systematic review. *Eur Respir J*. 2009 ; 34 : 888-94.
- 56) Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects : a systematic review. *Eur Respir J*. 2012 ; 39 : 319-28.
- 57) Certain MC, Baron A, Turpin M, et al. Outcomes of cirrhotic patients with pre-capillary pulmonary hypertension and pulmonary vascular resistance between 2 and 3 Wood Units. *Eur Respir J*. 2022 ; 60 : 2200107.
- 58) Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax*. 2002 ; 57 : 473-6.
- 59) Laveneziana P, Garcia G, Joureau B, et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2013 ; 41 : 578-87.
- 60) Zeder ET, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J*. 2021 ; 58 : 2100944.
- 61) Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 ; 198 : 1000-11.
- 62) Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension : patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J*. 2013 ; 42 : 1575-85.
- 63) Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG, et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2020 ; 55 : 2000041.
- 64) Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension : a registry analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 ; 10 : 937-48.
- 65) Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins : molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev*. 1994 ; 46 : 325-415.
- 66) Barnes PJ, Liu SF. Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacol Rev*. 1995 ; 47 : 87-131.
- 67) Ahn HS, Foster M, Cable M, et al. Ca/CaM-stimulated and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and non-vascular tissues. *Adv Exp Med Biol*. 1991 ; 308 : 191-7.
- 68) Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacol Rev*. 1978 ; 30 : 293-331.
- 69) Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD : results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J*. 2013 ; 41 : 1292-301.
- 70) King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3 : a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 ; 184 : 92-9.
- 71) Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J*. 2013 ; 42 : 1622-32.
- 72) Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan : a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 ; 158 : 641-9.

- 73) Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP) : a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med.* 2019 ; 7 : 780-90.
- 74) Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The Giessen pulmonary hypertension registry : survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant.* 2017 ; 36 : 957-67.
- 75) Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, et al. Multi-institutional prospective cohort study of patients with pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Circ J.* 2021 ; 85 : 333-42.
- 76) Farmakis IT, Vazakidis P, Doundoulakis I, et al. Haemodynamic effects of PAH-targeted therapies in pulmonary hypertension due to lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021 ; 68 : 102036.
- 77) Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 : 325-34.
- 78) Nathan SD, Tapson VF, Elwing J, et al. Efficacy of inhaled treprostinil on multiple disease progression events in patients with pulmonary hypertension due to parenchymal lung disease in the INCREASE trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 ; 205 : 198-207.
- 79) Nathan SD, Argula R, Trivieri MG, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD : PERFECT study results. *Eur Respir J.* 2024 ; 63 : 2400172.
- 80) Bajwa EK, Cislak D, Palcza J, et al. Effects of an inhaled soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator MK-5475 in pulmonary arterial hypertension (PAH) . *Respir Med.* 2023 ; 206 : 107065.
- 81) Yung LM, Yang P, Joshi S, et al. ACTRIIA-Fc rebalances activin/GDF versus BMP signaling in pulmonary hypertension. *Sci Transl Med.* 2020 ; 12 : eaaz5660.
- 82) Andre P, Joshi SR, Briscoe SD, et al. Therapeutic approaches for treating pulmonary arterial hypertension by correcting imbalanced TGF- β superfamily signaling. *Front Med (Lausanne).* 2022 ; 8 : 814222.
- 83) Joshi SR, Liu J, Bloom T, et al. Sotatercept analog suppresses inflammation to reverse experimental pulmonary arterial hypertension. *Sci Rep.* 2022 ; 12 : 7803.
- 84) Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 : 1204-15.
- 85) Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2023 ; 388 : 1478-90.
- 86) Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib Mesylate as Add-on Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. Results of the Randomized IMPRES Study. *Circulation.* 2013 ; 127 : 1128-38.
- 87) Frantz RP, McLaughlin VV, Sahay S, et al. Seralutinib in adults with pulmonary arterial hypertension (TORREY) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2024 ; 12 : 523-34.
- 88) Clapp LH, Gurung R. The mechanistic basis of prostacyclin and its stable analogues in pulmonary arterial hypertension: role of membrane versus nuclear receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015 ; 120 : 56-71.
- 89) Tran TA, Kramer B, Shin YJ, et al. Discovery of 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyl)oxy)methyl)cyclohexyl)methoxy acetate (ralinepag) : an orally active prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Med Chem.* 2017 ; 60 : 913-27.
- 90) Torres F, Farber H, Ristic A, et al. Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy : results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2019 ; 54 : 1901030.
- 91) Huertas A, Phan C, Bordenave J, et al. Regulatory T cell dysfunction in idiopathic, heritable and connective tissue-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2016 ; 149 : 1482-93.
- 92) Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010 ; 122 : 920-7.
- 93) Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009 ; 54 (1 Suppl) : S10-S19.
- 94) Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet.* 2010 ; 42 : 508-14.
- 95) Tamura Y, Phan C, Tu L, et al. Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest.* 2018 ; 128 : 1956-70.
- 96) Arita Y, Sakata Y, Sudo T, et al. The efficacy of tocilizumab in a patient with pulmonary arterial hypertension associated with Castleman's disease. *Heart Vessels.* 2010 ; 25 : 444-7.
- 97) Toshner M, Church C, Harbaum L, et al. Mendelian randomisation and experimental medicine approaches to interleukin-6 as a drug target in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2022 ; 59 : 2002463.
- 98) Rothman AMK, Vachiery JL, Howard LS, et al. Intravascular ultrasound pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension (TROPHY1) : multicenter, early feasibility study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020 ; 13 : 989-99.
- 99) Romanov A, Cherniavsky A, Novikova N, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Am Coll Cardiol.* 2020 ; 76 : 916-26.
- 100) Zhang H, Wei Y, Zhang C, et al. Pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension: a sham-controlled randomized PADN-CFDA trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022 ; 15 :

- 2412-23.
- 101)大坂 巖, 渡邊清高, 志真泰夫, 他. わが国における WHO 緩和ケア定義の定訳—デルファイ法を用いた緩和ケア関連18団体による共同作成—. *Palliative Care Research*. 2019; 14: 61-6.
- 102)Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363: 733-42.
- 103)日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第6版作成委員会 (編). COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン 2022 第6版. 東京: メディカルレビュー社; 2022. pp.128-30.
- 104)日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会 (編). 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き2022 改訂第4版. 東京: 南江堂; 2022. pp.163-5.
- 105)Ahmadi Z, Wysham NG, Lundström S, et al. End-of-life care in oxygen-dependent ILD compared with lung cancer: a national population-based study. *Thorax*. 2016; 71: 510-6.
- 106)Lindell K, Raghu G. Palliative care for patients with pulmonary fibrosis: symptom relief is essential. *Eur Respir J*. 2018; 52: 1802086.
- 107)Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022; 43: 3618-731.
- 108)Fenstad ER, Shanafelt TD, Sloan JA, et al. Physician attitudes toward palliative care for patients with pulmonary arterial hypertension: results of a cross-sectional survey. *Pulm Circ*. 2014; 4: 504-10.
- 109)Khirfan G, Tonelli AR, Ramsey J, Sahay S. Palliative care in pulmonary arterial hypertension: an underutilized treatment. *Eur Respir Rev*. 2018; 27: 180069.
- 110)Anand V, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Inpatient palliative care use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2020; 158: 2568-78.
- 111)Rohlfing AB, Bischoff KE, Kolaitis NA, et al. Palliative care referrals in patients with pulmonary arterial hypertension: The pulmonary hypertension association registry. *Respir Med*. 2023; 206: 107066.
- 112)Ali HJ, Sahay S. End-of-life and palliative care issues for patients living with pulmonary arterial hypertension: Barriers and opportunities. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023; 44: 866-76.
- 113)Christiansen D, Porter S, Hurlburt L, et al. Pulmonary arterial hypertension: A palliative medicine: Review of the disease, its therapies, and drug interactions. *J Pain Symptom Manage*. 2020; 59: 932-43.

第 2 章

Clinical Question

間質性肺疾患に合併した肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬（吸入トレプロスチニルを除く）の投与を推奨するか

CQ1の推奨文

間質性肺疾患に合併した肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬（吸入トレプロスチニルを除く）を投与しないことを弱く推奨する。

エビデンスの確実性

低 [C]

付帯事項

- ・一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある。
⇒CQ5, CQ7, CQ12参照。
- ・軽度の肺高血圧症に対して投与しないことを強く推奨する。
- ・特発性肺線維症に対するアンブリセンタン，特発性間質性肺炎に対するリオシグアトを投与しないことを強く推奨する。

解説

背景

間質性肺疾患に合併する肺高血圧症（PH-ILD）の病態には、肺の構造破壊による肺血管床の破壊や圧排・閉塞、低酸素性肺血管攣縮、肺血管壁のリモデリングなどが、さまざまな割合で混在している可能性がある。PHの合併はILDにおいては特に進行例で多くみられ、進行期の特発性肺線維症（IPF）におけるPHの合併率は30～50%と報告されている¹⁻³⁾。また、気腫合併肺線維症（CPFE）は肺活量低下や気流制限などの呼吸機能障害が比較的軽いにもかかわらず、強い労作時低酸素や肺拡散能（DLCO）の低下を高頻度に来し、PHの合併頻度も50%前後と⁴⁾、IPFと比べて高い（オッズ比2.66）⁵⁾ことが知られている。

PH-ILDに肺血管拡張薬を用いる場合には、まず原疾患であるILDへの有効な治療が可能か否か、および原疾患の自然進行の評価が重要である。また、ILDを含む呼吸器疾患に合併するPHにおいては、薬剤自体による換

気血流不均衡の助長の可能性を加味した治療効果の評価が重要である。また、現在使用可能な肺血管拡張薬の中には、血管拡張効果だけではなく抗線維化効果が期待されている薬剤もあり、多面的な効果指標を組み合わせて治療効果を判断していくことが重要である。

CQ2で後述される吸入トレプロスチニルを除き、現時点でPH-ILDに対して十分に有効性が示された肺血管拡張薬はないが、実臨床においては治療効果を実感できる症例が一定数存在することも事実である。本項では、特発性間質性肺炎（IIP）および膠原病に伴うILD（CTD-ILD）に伴うPHを対象として、定性的および定量的な解析を行った。

エビデンスの要約

①定性的解析の要約

PH-ILDに対するエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）の効果については、ボセンタンに関して少数例の前向き

観察研究で、平均肺動脈圧 (mPAP) や肺血管抵抗 (PVR) の低下、6分間歩行距離 (6MWD) の延長、生存予後の改善などが報告されている⁶⁾⁷⁾。しかし、2014年に報告されたIPF、線維性非特異性間質性肺炎 (f-NSIP) を対象としたランダム化比較試験 (RCT) (BPHIT試験) において、肺血管抵抗係数 (PVRI) などの血行動態パラメータや6MWD、呼吸機能、自覚症状、QOL、生存期間や入院イベントなどいずれの指標においても、ボセンタン群で治療16週時点での改善が認められなかったと報告されている⁸⁾。また、IPFに対するアンプリセンタンのRCTのサブ解析で、第3群PHを合併した21例においてアンプリセンタンがmPAPやPVRなどの血行動態指標の改善に寄与しなかったことが示されている⁹⁾。

PDE5阻害薬 (シルデナフィル、タダラフィル) に関しては、2002年に報告されたシルデナフィルとプロスタサイクリン製剤であるエポプロステノールの肺血行動態へ及ぼす影響を比較した研究では、シルデナフィルはエポプロステノールに比べて換気血流不均衡を来しにくく、PVRIや酸素化の改善効果もあることが示された¹⁰⁾。また、10例のPH-ILDに対する前向き観察研究でも、PDE5阻害薬開始6.9ヵ月時点でPVRや心係数の改善が報告されている¹¹⁾。このように、血行動態に関する改善の報告がある一方、15例規模の観察研究で、投与3～6ヵ月時点で6MWDの延長や脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の低下が得られたとの報告も散見される^{12)~14)}。

また、PHの国際レジストリであるCOMPERAの解析では、PH-IIPの9割近くがPDE5阻害薬の投与を受け、投与3ヵ月時点の6MWDは54.2%の症例でベースより20%以上の改善を認めたほか、22.4%では症状の改善が記録された¹⁵⁾。さらに、進行期IPF (DLCO < 35%) に対するシルデナフィルのRCTのサブ解析で、心エコーで右室の収縮不全がみられる22例において、シルデナフィル投与12週時点での6MWD短縮が抑制され (プラセボとの群間差99.3 m, $p = 0.01$)、自覚症状やQOLも改善したことが報告されている¹⁶⁾。

一方、29例の小規模RCTにおいては、エコーでPHを疑われたIPFに対するシルデナフィルの6MWDや自覚症状、QOL、呼吸機能に対する効果はみられなかった¹⁷⁾。さらに進行期IPF (DLCO < 40%) で、mPAP ≥ 20 mmHgあるいは心エコーで右心負荷所見がみられる

群に対して、抗線維化薬のビルフェニドンにシルデナフィルの併用効果を検証したRCT (176例) では、シルデナフィル群において投与52週後の6MWDやQOL、自覚症状、BNP、呼吸機能、疾患進行、無増悪生存期間のいずれも改善はみられなかった¹⁸⁾。同様に、抗線維化薬のニンテダニブにシルデナフィルの併用効果をみたRCT (INSTAGE試験) でも、心エコーで右心不全所見を認める117例に関するサブ解析で、シルデナフィルの併用によりBNPは低下するが、QOLや自覚症状、呼吸機能、無増悪生存期間の改善には繋がらなかったと報告されている¹⁹⁾。

2015年には本邦から第3群PHに関するレジストリ研究 (JRPHS) のまとめが報告され、重症第3群PH (mPAP ≥ 35 mmHg) に対するPDE5阻害薬の投与は、特にILDにおいて生命予後の延長に関連していた (3年生存率61.8% vs. 20.0%, $p < 0.0001$) ことが示されている²⁰⁾。また2021年には続報として、呼吸機能障害が軽いケースにおいては早期 (PH診断後2ヵ月以内) の肺血管拡張薬投与による予後延長が認められたこと、治療後に症状や6MWD、PVRの改善が認められた場合は予後良好であることも示されている²¹⁾。薬剤投与と生命予後延長の因果関係に関する検証は不十分であるが、2023年には同様にPDE5阻害薬投与が無治療群と比較して予後延長 [生存期間中央値2.18年 vs. 0.94年, $p = 0.003$; ハザード比 (HR) 0.39, $p < 0.001$] と関連し、特に心エコーで右心不全所見を認めない場合に効果が高いと報告した後ろ向き観察研究もあり²²⁾、投薬の有効性が期待できる一群の特徴の詳細な検討の重要性が示唆される。

その他の肺血管拡張薬としては、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトのPH-ILDに対する効果が検証されている。先行するパイロット試験では、22例に対してリオシグアト開始3ヵ月時点でPVRの低下、心拍出量の増加とともに6MWDの延長が認められていた²³⁾が、その後のRCT (RISE-IIP試験) ではリオシグアト群で重篤な有害事象 (37% vs. 23%) や死亡 (8例 vs. 3例) が増加し、6MWDや無増悪生存期間などのアウトカムに対する効果も乏しいと判断されたため、中間解析後に研究が中止となった²⁴⁾。

また、プロスタサイクリン製剤のエポプロステノールについては、少数例の後ろ向き研究では投与3～6ヵ月時点で6MWDや自覚症状の改善が得られたという報告

はあるが¹³⁾、PDE5 阻害薬と比較して換気血流不均衡を助長しやすいとの報告もあり¹⁰⁾、エビデンスとしては不十分である。トレプロスチニルの注射製剤に関しては、2014年に重症 PH-ILD に対して15例の観察研究が報告され、投与3ヵ月間時点で6MWDや自覚症状、QOL、血行動態やBNPなどの有意な改善が得られたと報告された²⁵⁾が、以降注射剤に関してはこの対象での報告はされていない。

また、PH-ILDのなかでもCTD-ILDに合併したPHは、PAH(第1群PH)の病態の関与により肺血管拡張薬の効果が高まる可能性も期待されているが、その効果に関するエビデンスは現状乏しい。ボセンタンやエボプロステノールに関して6MWDや自覚症状の改善が示されたという少数例の報告がある⁶⁾¹³⁾ほか、先述の本邦からのレジストリ研究においては、CTD-ILDであることが治療後の症状・6MWDの改善、PVRの低下と関連していたことが報告されている²¹⁾。また直近では、CTD-ILDに伴うPHに対する肺血管拡張薬投与が、他の慢性肺疾患に伴うPHと比較して、予後延長に寄与する可能性も示唆されている²⁶⁾。反対に、少数例ながらCTD-ILDに対してボセンタンが効果を示さなかったとの報告もある²⁷⁾。また、全身性強皮症に伴うILDに対しては肺血管拡張薬によって血圧の低下と酸素需要の増大が起きるとい報告もあり²⁸⁾、他のILDと同様に現時点で(CQ2で後述される吸入トレプロスチニルを除いて)肺血管拡張薬使用を積極的に推奨する根拠は十分ではない。

CPFEについても呼吸機能障害の程度に比して重篤な拡散能障害とPHの存在から、一般に気腫の程度の軽いILDとは別の病態として扱われるが、肺血管拡張薬の効果は限定的と考えられている。RISE-IIP試験のサブ解析において、CPFEは高い死亡率と関連していたことが示されているが、リオシグアト群とプラセボ群の間で予後の差は認められていない²⁹⁾。また、後ろ向き研究ではあるが、重症PHを合併したCPFEおよびILDに対して肺血管拡張薬を用いても、6MWDや自覚症状の改善には繋がらなかったという報告もされている³⁰⁾。本邦のレジストリ研究においてもCPFEはCTD-ILDや気腫の程度が軽いILDと比べて治療反応性が悪い傾向がみられており²¹⁾、薬剤投与に適した症例の選択のためにはさらなる知見の蓄積が必要である。

②定量的解析の要約

1) 方法

PubMed, CENTRAL, 医中誌 Web の3つの文献情報データベースを用いて、1963年1月～2022年12月の期間に発表された英語の原著論文を検索した。

条件1：“interstitial lung disease” [*論文を広く抽出するためILD (interstitial lung disease) で検索]”，条件2：“pulmonary hypertension”，条件3：“vasodilator specific drug”のすべてを満たす文献を抽出した。2名の査読者によって重複文献の削除・一次/二次スクリーニングを行い、conflictが生じた際には双方の協議によって解消した。

検索の結果、PubMedのみで36件が検出された。抽出したエビデンスの内訳は、RCTが7件(部分集団事後サブ解析研究2件含む)、前向き研究6件、後ろ向き研究7件、レジストリ研究2件であった。最終的に右心カテーテル(RHC)検査によるPH確定症例を集積したRCTから臨床指標として、6MWDでは2編⁸⁾¹⁸⁾、PVRでは3編⁷⁾⁹⁾、QOLでは2編⁸⁾¹⁸⁾、無増悪生存率では3編⁷⁾⁹⁾、有害事象では2編⁸⁾¹⁸⁾で定量的解析を行った。

RHC検査によるPH確定症例を集積し、現在PH-ILDに使用される肺血管拡張薬を採用したRCTを対象とした。RCTからアウトカムの指標として6MWD、PVR、QOLのベースラインからの変化量を抽出した。各RCTでPHの重症度と肺血管拡張薬の使用(ボセンタン、アンブリセタン、シルデナフィル)が異なるため、エビデンスは非直接的であると判断した。研究数が少なかつたため、固定効果モデルおよび平均差(MD)とリスク比(RR)を用いてメタ解析を実施した。臨床的な閾値として臨床的に重要な最小変化量(MCID)を用いたが、MCIDがないアウトカムに関しては、MD=0もしくはRR=1.0を臨床的な閾値として許容した。

2) 結果

プラセボと比較した肺血管拡張薬による6MWDへの改善効果は、6.57 [95%信頼区間(CI)：-21.79 to 34.92] mであり、非一貫性は認めなかったが、幅広い信頼区間が臨床的な閾値を跨いで存在していた(アウトカムのエビデンスの確実性：D(非常に低)) (図1)。

プラセボと比較した肺血管拡張薬によるPVRへの改善効果は、-1.40 (95%CI：-2.59 to -0.21) WUであり、信頼区間が臨床的な閾値より選択的肺血管拡張

薬側に偏在していたが、研究数が少ないためエビデンスの確実性は限定的と考えられた（アウトカムのエビデンスの確実性：C（低））（図2）。

プラセボと比較した肺血管拡張薬によるQOLへの改善効果は、 -0.31 （95% CI: -2.88 to 2.27 ）であり、信頼区間が臨床的な閾値を跨いで存在して、アンケート法に差異があるため深刻な不精確さがあると考えられた（アウトカムのエビデンスの確実性：D（非常に低））（図3）。

プラセボと比較した肺血管拡張薬による無増悪生存率への効果は、非一貫性は認めなかったが、RRが 1.26 （95% CI: 0.91 to 1.72 ）で臨床的な閾値より逸脱しており、有益性が認められなかった（アウトカムのエビデンスの確実性：C（低））（図4）。

有害事象は肺血管拡張薬によって異なるため、各RCTの有害事象による脱落率を評価した。肺血管拡張薬による脱落率への影響はプラセボと比較して非劣性で忍容性が示唆されたが、RRが 0.94 （95% CI: 0.66 to 1.34 ）で臨床的な閾値より逸脱しており、治療薬に差異があるため深刻な不精確さがあると考えられた（アウトカムのエビデンスの確実性：D（非常に低））（図5）。

明らかな出版バイアスとrisk of biasの懸念は認めなかった（表1）。

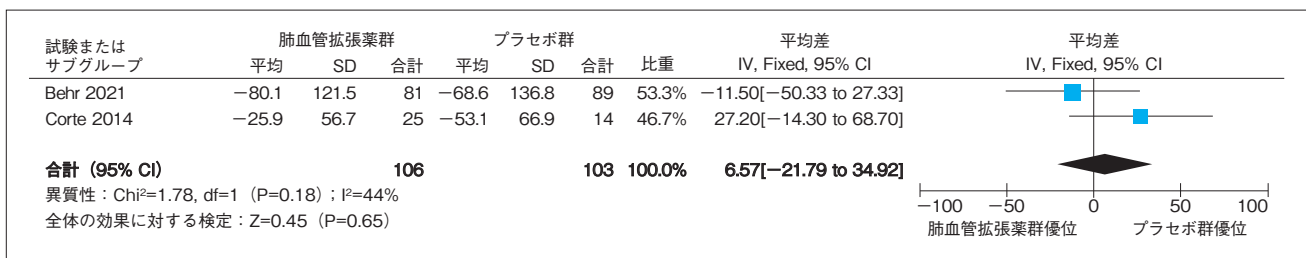


図1 肺血管拡張薬によるPH-ILDの6MWDへの効果

アウトカム： Δ 6MWD。

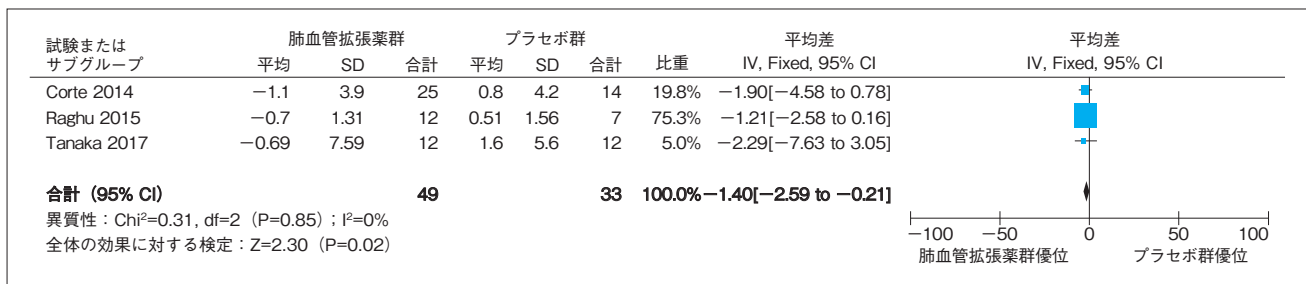


図2 肺血管拡張薬によるPH-ILDのPVRへの効果

アウトカム： Δ PVR。

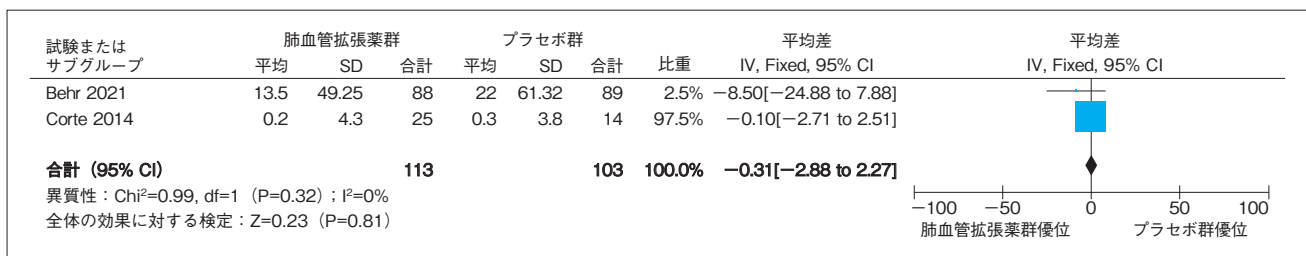


図3 肺血管拡張薬によるPH-ILDのQOLへの効果

アウトカム： Δ QOL。

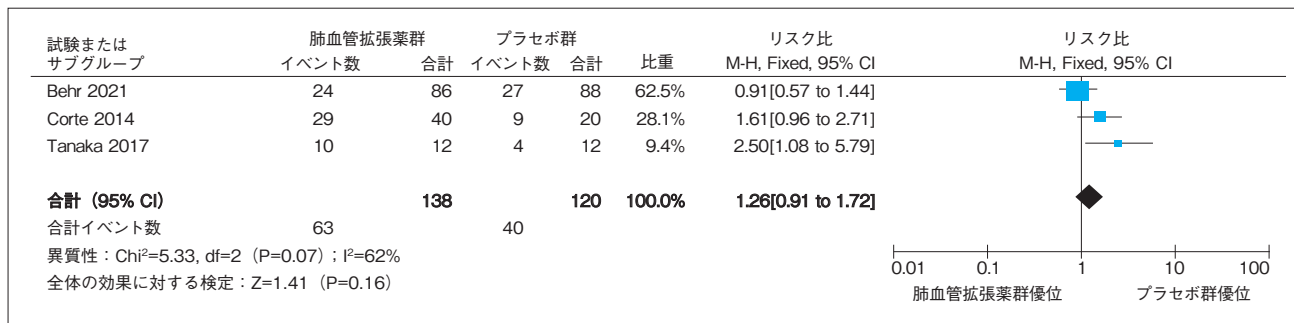


図4 肺血管拡張薬による PH-ILD の無増悪生存率への効果

アウトカム：無増悪生存率。

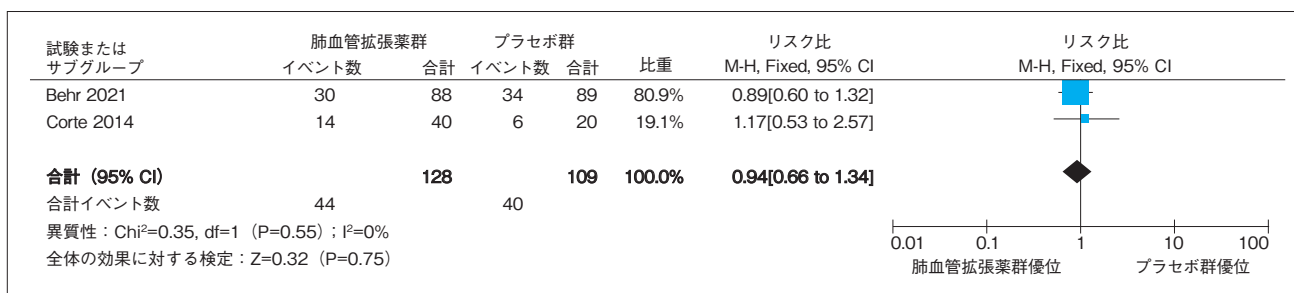


図5 肺血管拡張薬による PH-ILD の有害事象への影響

アウトカム：脱落率。

表1 エビデンスプロファイル

| アウトカム | 質の評価 | | | | | | | 質 | 重要性 |
|---------|------|------|------|------|------|------|------------|---------------|-----|
| | 研究数 | デザイン | 限界 | 非一貫性 | 非直接性 | 不精確さ | その他の要因 | | |
| 6分間歩行距離 | 2 | RCT | 懸念なし | なし | 深刻 | 深刻 | 出版バイアスなさそう | ⊕○○○ 非常に低い | 重大 |
| 肺血管抵抗 | 3 | RCT | 懸念なし | 深刻 | 深刻 | 深刻 | 出版バイアスなさそう | ⊕⊕○○ 低い | 重大 |
| QOL | 2 | RCT | 懸念なし | 深刻 | 深刻 | 深刻 | 出版バイアスなさそう | ⊕○○○ 非常に低い | 重大 |
| 無増悪生存率 | 3 | RCT | 懸念なし | なし | 深刻 | 深刻 | 出版バイアスなさそう | ⊕⊕○○ 低い | 重大 |
| 脱落率 | 2 | RCT | 懸念なし | 深刻 | 深刻 | 深刻 | 出版バイアスなさそう | ⊕○○○ 非常に低い | 重大 |

注 釈

ILD に対する肺血管拡張薬の効果をみた RCT には、エントリー基準として PH の有無を設けず、薬剤の血管拡張効果自体ではなく、最終的な抗線維化・呼吸機能低下抑制効果を期待して実施された試験も多い。これらのなかには、DLCO 低値や酸素化不良など、PH の有病率を高めるような組み入れ基準を採用しているものも多いが、実際にどの程度 PH 患者が含まれたかに関する検証はされていない場合がほとんどである。

ボセンタンの IPF (BUILD-1 試験, BUILD-3 試験)^{31) 32)} および全身性強皮症に伴う ILD^{33) 34)} に対する効果をみた試験では、生存予後や呼吸機能、6MWD や QOL の改善が得られなかった。また、IPF に対するアンプリセンタンの効果をみた ARTEMIS-IPF 試験は、中間解析において治療群で死亡/疾患進行イベントの増加 (27.4 % vs. 17.2 %, $p = 0.010$) や入院イベントの増加 (13.4 % vs. 5.5 %, $p = 0.007$) が認められたため、中止となっている³⁵⁾。マシテンタンに関する RCT (MUSIC 試験) でも、治療開始後 12 ヶ月間の FVC 低下や疾患進行の抑制について、効果がなかったと報告されている³⁶⁾。

PDE5 阻害薬に関しては、2010 年に報告された進行期 IPF (DLCO < 35 %) に対するシルデナフィルの効果を検証した RCT で、治療による 6MWD の延長はなかったものの、わずかながら自覚症状や QOL、酸素化、呼吸機能の有意な改善があったと報告されている³⁷⁾。ただ、反対に 2018 年に報告された RCT (INSTAGE 試験: DLCO < 35 % の IPF に対してニンテダニブにシルデナフィルの併用効果を評価) では、シルデナフィルの併用が QOL や自覚症状、酸素化、呼吸機能や生存期間、急性増悪までの期間に及ぼす効果はみられなかった³⁸⁾。同様に、抗線維化薬へのシルデナフィルの併用効果について検討した 117 例の後ろ向き観察研究でも、シルデナフィル群で呼吸機能や生存期間、急性増悪までの期間の改善がなかったことが報告されている³⁹⁾。

そのほか、最近では酸素療法を受けている線維化性間質性肺炎において、吸入一酸化窒素 (iNO) 療法の有効性が検証されている。まだ第 II 相試験の段階であるが、1~4 ヶ月の iNO 療法によって身体活動度が改善し^{40, 41)}、自覚症状や QOL も改善傾向が得られたと報告されており⁴¹⁾、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

委員会における検討内容

これまで実施された RCT をはじめとする多くの研究において、PH-ILD に対する肺血管拡張薬 (吸入トレプロスチニルを除く) の有効性は十分には認められておらず、使用を推奨するだけの根拠は乏しいと判断された。また、アンプリセンタンやリオシグアトについては PH-ILD への投与により重篤な有害事象を引き起こす危険性も示唆されており、リスクに関する注意喚起も必要と考えられた。

一方で、実臨床においては治療の有効性を得られる症例もしばしば経験され、一部の患者に対しては治療も考慮してもよいという点でも意見の一致を得た。

推奨を決定するための評価項目

表2 推奨を決定するための評価項目

| | |
|-------------------------------|---------|
| エビデンス総体としての確実性 | 低 [C] |
| 益と害のバランスは確実か | 不確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 反映していない |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に十分見合っているか | 不明 |

投票結果

表3 CQ1の投票結果

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|-----------|
| 1回目 | 0 (0%) | 1 (6%) | 16 (94%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

1 回目の投票において単独の選択肢が 70% 以上となったため、その選択肢を採用した。

References

- Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 131: 657-63.

- 2) Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2008 ; 76 : 288-94.
- 3) Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, et al. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2012 ; 106 : 1613-21.
- 4) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema : a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005 ; 26 : 586-93.
- 5) Ni H, Wei Y, Yang L, Wang Q. An increased risk of pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema : a meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2023 ; 23 : 221.
- 6) Ahmadi-Simab K, Hellmich B, Gross WL. Bosentan for severe pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Eur J Clin Invest*. 2006 ; 36 Suppl 3 : 44-8.
- 7) Tanaka Y, Hino M, Gemma A. Potential benefit of bosentan therapy in borderline or less severe pulmonary hypertension secondary to idiopathic pulmonary fibrosis—an interim analysis of results from a prospective, single-center, randomized, parallel-group study. *BMC Pulm Med*. 2017 ; 17 : 200.
- 8) Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 ; 190 : 208-17.
- 9) Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J*. 2015 ; 46 : 1370-7.
- 10) Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension : a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 ; 360 : 895-900.
- 11) Zimmermann GS, von Wulffen W, Huppmann P, et al. Haemodynamic changes in pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease treated with PDE-5 inhibitors. *Respirology*. 2014 ; 19 : 700-6.
- 12) Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007 ; 131 : 897-9.
- 13) Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, Mehta AC. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med*. 2008 ; 102 : 1015-20.
- 14) Corte TJ, Gatzoulis MA, Parfitt L, et al. The use of sildenafil to treat pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Respirology*. 2010 ; 15 : 1226-32.
- 15) Hoepfer MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One*. 2015 ; 10 : e0141911.
- 16) Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest*. 2013 ; 143 : 1699-708.
- 17) Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, et al. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2010 ; 188 : 115-23.
- 18) Behr J, Nathan SD, Wuyts WA, et al. Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021 ; 9 : 85-95.
- 19) Behr J, Kolb M, Song JW, et al. Nintedanib and Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right Heart Dysfunction. A Prespecified Subgroup Analysis of a Double-Blind Randomized Clinical Trial (INSTAGE) . *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 ; 200 : 1505-12.
- 20) Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology*. 2015 ; 20 : 805-12.
- 21) Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, et al. Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases. *Circ J*. 2021 ; 85 : 333-42.
- 22) Dawes TJW, McCabe C, Dimopoulos K, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor treatment and survival in interstitial lung disease pulmonary hypertension : A Bayesian retrospective observational cohort study. *Respirology*. 2023 ; 28 : 262-72.
- 23) Hoepfer MM, Halank M, Wilkens H, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension : a pilot trial. *Eur Respir J*. 2013 ; 41 : 853-60.
- 24) Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP) : a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019 ; 7 : 780-90.
- 25) Saggarr R, Khanna D, Vaidya A, et al. Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2014 ; 69 : 123-9.
- 26) Suzuki Y, Nagaoka T, Terayama Y, et al. Prognostic analysis of pulmonary hypertension with lung parenchymal lesion : Comparison of mortality with and without connective tissue disease. *Respir Investig*. 2024 ; 62 : 167-75.
- 27) Mittoo S, Jacob T, Craig A, Bshouty Z. Treatment of pulmonary hypertension in patients with connective tissue disease and interstitial lung disease. *Can Respir J*. 2010 ; 17 : 282-6.
- 28) Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N, et al. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease : impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum*. 2011 ; 63 : 2456-64.
- 29) Nathan SD, Cottin V, Behr J, et al. Impact of lung morphology

- on clinical outcomes with riociguat in patients with pulmonary hypertension and idiopathic interstitial pneumonia : A post hoc subgroup analysis of the RISE-IIP study. *J Heart Lung Transplant.* 2021 ; 40 : 494-503.
- 30) Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Severe pulmonary hypertension in lung disease : phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J.* 2015 ; 46 : 1378-89.
- 31) King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 177 : 75-81.
- 32) King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 ; 184 : 92-9.
- 33) Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010 ; 62 : 2101-8.
- 34) Furuya Y, Kuwana M. Effect of Bosentan on systemic sclerosis-associated interstitial lung disease ineligible for cyclophosphamide therapy : a prospective open-label study. *J Rheumatol.* 2011 ; 38 : 2186-92.
- 35) Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan : a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 ; 158 : 641-9.
- 36) Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J.* 2013 ; 42 : 1622-32.
- 37) Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010 ; 363 : 620-8.
- 38) Kolb M, Raghu G, Wells AU, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018 ; 379 : 1722-31.
- 39) Kang J, Song JW. Effect of sildenafil added to antifibrotic treatment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2021 ; 11 : 17824.
- 40) Nathan SD, Flaherty KR, Glassberg MK, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pulsed, Inhaled Nitric Oxide in Subjects at Risk of Pulmonary Hypertension Associated With Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2020 ; 158 : 637-45.
- 41) King CS, Flaherty KR, Glassberg MK, et al. A Phase-2 Exploratory Randomized Controlled Trial of INOpulse in Patients with Fibrotic Interstitial Lung Disease Requiring Oxygen. *Ann Am Thorac Soc.* 2022 ; 19 : 594-602.

間質性肺疾患に合併した肺高血圧症に対して、吸入トレプロスチニルを推奨するか

CQ2の推奨

間質性肺疾患に合併した肺高血圧症に対して、吸入トレプロスチニルを弱く推奨する。

エビデンスの確実性

中 [B]

付帯事項

なし

解説

背景

間質性肺疾患 (ILD) に合併した肺高血圧症 (PH) への肺血管拡張薬使用は、換気血流不均衡を増長させ低酸素血症が進行することが懸念される。これまで行われてきた二重盲検ランダム化比較試験 (RCT) では、エンドセリン受容体拮抗薬・PDE5 阻害薬・可溶性グアニル酸シクラーゼ内服において有意な改善を得られたものではなく、ARTEMIS-PH 試験や RISE-IIP 試験は投与群の悪化を理由に中止となっている^{1)~4)}。一方で、吸入一酸化窒素 (NO) と吸入トレプロスチニルでは、運動耐容能を中心に有意な改善が得られている⁴⁾⁵⁾。その理由は、吸入薬は換気が良好な肺胞に到達しやすく、逆に換気の悪い肺胞には到達しづらいことから、換気血流不均衡が生じにくいことにあると考えられている。

エビデンスの要約

トレプロスチニルを3ヵ月以上吸入した肺疾患に伴う重症 PH 22 例 [慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 8 例, ILD 9 例, 気腫合併肺線維症 (CPFE) 5 例, 平均肺動脈圧

(mPAP) ≥ 35 mmHg もしくは mPAP ≥ 25 mmHg + 肺血管抵抗 (PVR) ≥ 4 WU] の後ろ向き解析では、ベースライン時に比べてフォローアップ時には、末梢経皮的酸素飽和度 (SpO₂) 低下を伴うことなく、WHO 機能分類 III-IV の割合の有意な低下、6 分間歩行距離 (6MWD) の有意な延長を認めた。ただ、複数の肺疾患が含まれている小規模な後ろ向き解析であり、この研究結果は ILD に合併した PH に対する吸入トレプロスチニルの安全性・有効性の可能性を示唆するに過ぎなかった⁶⁾。

大規模試験が期待されるなか、ILD に合併した PH 326 例を対象とした 16 週間の多施設共同無作為二重盲検プラセボ対照試験 (吸入トレプロスチニル群 163 例 vs. 吸入プラセボ群 163 例: 1 日 4 回吸入) が行われた (INCREASE 試験)。主要評価項目は 6MWD のベースラインから 16 週までの変化量における群間差、副次評価項目は 16 週時点での NT-proBNP 値の変化率と臨床的増悪までの時間などである。16 週時点で、6MWD のベースラインからの変化量における吸入トレプロスチニル群と吸入プラセボ群の最小二乗平均差は 31.12 m であった ($p < 0.001$)。また、16 週時点での脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 前駆体 N 端側フラグメント (NT-proBNP) 値の変化率は、吸入トレプロスチニル群ではベースラインから 15% 低下したのに対して、吸入プラ

セボ群では46%上昇していた ($p < 0.001$)。臨床的増悪は、吸入トレプロスチニル群の37例 (22.7%) に対して吸入プラセボ群では54例 (33.1%) に認められた ($p = 0.04$)。以上より、ILDに合併したPHに対する吸入トレプロスチニルの運動耐容能への有効性が示された¹⁾。

その後、INCREASE試験のサブ解析が複数行われている。INCREASE試験16週間の観察期間における疾患増悪イベントの頻度が比較され、吸入トレプロスチニル群は吸入プラセボ群に比べて、6MWD 15% \geq の短縮、肺疾患の増悪、心肺に起因した入院、努力肺活量 (FVC) 10% \geq の低下、死亡の割合が有意に少なく、また複数の疾患増悪イベントを認めた割合も有意に少なかった ($p=0.005$)⁷⁾。

FVCの変化量に着目したサブ解析では、吸入トレプロスチニル群はプラセボ補正した最小二乗平均で吸入8週目 28.5 mL ($p=0.35$)、16週目 44.4 mL ($p=0.21$) の改善を認め、特発性間質性肺炎 (IIP)・IPF・CPFE・膠原病に伴う間質性肺疾患 (CTD-ILD) ごとのサブグループ解析では、IPF患者において吸入8週目 84.5 mL ($p=0.11$)、16週目 168.5 mL ($p=0.011$) と最も顕著な改善を認めた⁸⁾。

また、吸入回数による検討も行われている。INCREASE試験4週時点での1回あたりの吸入回数を、9吸入以上の高用量、9吸入未満の低用量に分けて、吸入トレプロスチニル群と吸入プラセボ群で比較を行ったところ、4~16週間において6MWD 15% \geq 短縮、心肺に起因した入院、肺移植、死亡の臨床的悪化をトレプロスチニル高用量吸入が最も抑制し、臨床的悪化がなくNT-pro BNP 30% \geq の改善かつ6MWD 15% \geq 延長の臨床的改善を最も達成しえたとしている⁹⁾。

長期投与の有効性・安全性をみるため、INCREASE試験において吸入トレプロスチニル群だった119例と吸入プラセボ群だった121例を対象に、オープンラベル継続投与試験 (INCREASE-OLE) が行われた¹⁰⁾。この試験では、INCREASE試験終了後から64週オープンラベル継続投与期間は全例吸入トレプロスチニルで観察されている。投与開始から64週までにおける6MWDの変化は3.5 m (INCREASE試験吸入トレプロスチニル群: 22.1 m 延長, 吸入プラセボ群: 19.5 m 短縮), NT-proBNPの中央値は389 pg/mL から359 pg/mLへ低下, FVC変化量の平均は51 mL増加しており、オープ

ンラベル期間中における肺疾患の増悪リスクはINCREASE試験吸入プラセボ群に比べてINCREASE試験吸入トレプロスチニル群では31%低下していた。有害事象のために継続中止となったのは22.3%であり、INCREASE試験吸入トレプロスチニル群 (16.8%) に比べて吸入プラセボ群のほうが多かった (28.1%)。また、INCREASE-OLE試験のサブ解析によると、有害事象を認めた患者の多くが試験期間内に症状は軽快しており、有害事象は投与期間とともに改善してくることが示唆される。以上より、PH-ILDに対する長期間吸入トレプロスチニルの有効性と安全性が示された。

注 釈

INCREASE試験吸入トレプロスチニル群の肺血行動態は、mPAP 37.2 mmHg (平均)、PVR 6.369 WU (平均)と比較的高値であり、呼吸機能は% FVC 62.5% (平均)、% FEV₁ 63.9% (平均)と比較的保たれていた。呼吸器疾患に伴うPHの多施設共同前向きレジストリ研究 (JRPHS) では、mPAP 35 mmHg以上においてPDE5阻害薬導入群は非導入群に比べて有意に予後良好¹¹⁾、% FVC 70%以上かつ% FEV₁ 60%以上の早期治療介入群は予後良好¹²⁾と報告しており、INCREASE試験にはJRPHSの治療有効群が多く含まれていたことが伺われる。2022欧州心臓病学会 (ESC) / 欧州呼吸器学会 (ERS) PHガイドラインでは、PH-ILDに対する吸入トレプロスチニルは推奨レベルII b、エビデンスレベルBとしているが¹³⁾、ILDに伴うPHの実臨床で遭遇することの多い軽度~中等度のPH例や重度呼吸機能異常症例に対しても同様と捉えてよいかどうかについては疑問が残る。ILDに合併したPHに対する吸入トレプロスチニルの有効性・安全性に関するRCTが現時点でINCREASE試験1つのみであることは大きなlimitationであり、今後さらなるエビデンス構築が必要である。

トレプロスチニルは血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有したプロスタサイクリンアナログであるが、トレプロスチニルによって線維芽細胞増殖の抑制や線維化進行を誘導する線維芽細胞活性化の抑制がみられたという*in vitro*の結果やINCREASE試験における吸入トレプロスチニル群でのFVC改善の結果から⁸⁾¹⁴⁾、トレプロスチニルの抗線維化作用の可能性に期待した臨床試験がIPF

において進行中である。

また、トレプロスチニル粉末吸入製剤が肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者において有効性と安全性が示され¹⁵⁾¹⁶⁾、2022年に米国ではPAHとILDに伴うPHに承認された。ネブライザーよりも小さく簡便で、吸入回数も少ないことから、本邦でも今後期待される製剤の1つであろう。

委員会における検討内容

2022 ECS/ERS PH ガイドラインでは「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対するトレプロスチニル投与」と「間質性肺疾患に伴う重症肺高血圧症に対するPDE5阻害薬投与」がともに推奨度Ⅱbとなっていることも踏まえて、本CQと「CQ9. 肺病変を有する肺高血圧症に投与する肺血管拡張薬として、PDE5阻害薬を推奨するか」の推奨文は検討すべきとの意見が出た。ただ、本CQにはINCREASE試験があることから、PDE5阻害薬投与に比べて推奨度を上げることで意見は一致した。

COPDに対するトレプロスチニル投与の有効性・安全性をみたPERFECT試験の内容は、CQ2とは別としてp.9「第1章 総論 8. 今後の展望（新規治療薬・新たな吸入肺血管拡張薬について）」の項に記載することになった。

推奨を決定するための評価項目

表1 推奨を決定するための評価項目

| | |
|-------------------------------|--------|
| エビデンス総体としての確実性 | 中 [B] |
| 益と害のバランスは確実か | 確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 反映している |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に十分見合っているか | 不明 |

投票結果

表2 CQ2の投票結果

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|-----------|
| 1回目 | 0 (0%) | 16 (94%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

1回目の投票において単独の選択肢が70%以上となったため、その選択肢を採用した。

References

- Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP) : a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med.* 2019 ; 7 : 780-90.
- Behr J, Nathan SD, Wuyts WA, et al. Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021 ; 9 : 85-95.
- Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 ; 190 : 208-17.
- Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 : 325-34.
- Nathan SD, Flaherty KR, Glassberg MK, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pulsed, Inhaled Nitric Oxide in Subjects at Risk of Pulmonary Hypertension Associated With Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2020 ; 158 : 637-45.
- Faria-Urbina M, Oliveira RKF, Agarwal M, Waxman AB. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease. *Lung.* 2018 ; 196 : 139-46.
- Nathan SD, Tapson VF, Elwing J, et al. Efficacy of Inhaled Treprostinil on Multiple Disease Progression Events in Patients with Pulmonary Hypertension due to Parenchymal Lung Disease in the INCREASE Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 ; 205 : 198-207.
- Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, et al. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension : a post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respir Med.* 2021 ; 9 : 1266-74.

- 9) Nathan SD, Deng C, King CS, et al. Inhaled Treprostinil Dosage in Pulmonary Hypertension Associated With Interstitial Lung Disease and Its Effects on Clinical Outcomes. *Chest*. 2023 ; 163 : 398-406.
- 10) Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Long-term inhaled treprostinil for pulmonary hypertension due to interstitial lung disease : INCREASE open-label extension study. *Eur Respir J*. 2023 ; 61 : 2202414.
- 11) Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology*. 2015 ; 20 : 805-12.
- 12) Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, et al. Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases. *Circ J*. 2021 ; 85 : 333-42.
- 13) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023 ; 61 : 2200879.
- 14) Kolb M, Orfanos SE, Lambers C, et al. The Antifibrotic Effects of Inhaled Treprostinil : An Emerging Option for ILD. *Adv Ther*. 2022 ; 39 : 3881-95.
- 15) Ismat FA, Usansky HH, Villa R, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Treprostinil Palmitil Inhalation Powder for Pulmonary Hypertension : A Phase I, Randomized, Double-Blind, Single- and Multiple-Dose Study. *Adv Ther*. 2022 ; 39 : 5144-57.
- 16) Spikes LA, Bajwa AA, Burger CD, et al. BREEZE : Open-label clinical study to evaluate the safety and tolerability of treprostinil inhalation powder as Tyvaso DPI in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2022 ; 12 : e12063.

CQ
Clinical Question
3

COPDに合併した肺高血圧症に対して、 肺血管拡張薬の投与を推奨するか

CQ3の推奨文

COPDに合併した肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬を投与しないことを弱く推奨する。

エビデンスの確実性

低 [C]

付帯事項

- ・一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある。
⇒CQ5, CQ7, CQ12参照。
- ・軽度の肺高血圧症に対して投与しないことを強く推奨する。
- ・吸入トレプロスチニルは投与しないことを強く推奨する。

解説

背景

慢性閉塞性肺疾患（COPD）では肺実質減少に伴う肺血管床の減少、喫煙、低酸素、高二酸化炭素、肺血管の慢性炎症などの複合的要因により肺高血圧症（PH）を合併し¹⁾、その頻度は38編のメタ解析の報告では39%²⁾、肺移植待機中のCOPDにおいては82%³⁾と非常に高い。一方、世界各国の40歳以上におけるCOPDの有病率は10%前後、本邦における大規模疫学調査NICE studyでも有病率は8.6%と推測されている⁴⁾。一方で近年、肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者も高齢化しており⁵⁾、高齢PAHにおいてはCOPDが合併する頻度も高いと考えられる。

COPDとPHが合併した場合、COPDに起因する第3群PHが主病態であるのか、PAHが主病態でCOPDが併存しているのか、その鑑別は困難である⁶⁾⁷⁾。心肺疾患を合併したAtypical PAHの概念も広まり⁸⁾、2022欧州心臓病学会（ESC）／欧州呼吸器学会（ERS）PHガイドラインではPAHの治療アルゴリズム内に心肺疾患合併例の分岐が加えられた⁷⁾。COPDに合併したPH（PH-

COPD）に対して、このPAHの治療アルゴリズム⁷⁾に則って肺血管拡張薬投与を行うべきか、確立された治療がない第3群PHとしてPH重症例では個別に治療を検討⁶⁾⁷⁾すべきか、現時点では答えはない。

第3群PHとして治療を個別に検討する「重症のPH」の定義は、以前は平均肺動脈圧（mPAP） ≥ 35 mmHg、またはmPAP ≥ 25 mmHgかつ心係数 < 2.0 L/分であったが⁹⁾、2022 ESC/ERS PHガイドラインからは肺血管抵抗（PVR） > 5 WUに変更となった⁷⁾。この基準は予後因子としての報告⁹⁾から作られたものであり、治療介入の是非について検討した結果ではないことに注意が必要である。

PAHが主病態と考えられるPH-COPDの“vascular phenotype”¹⁰⁾として、実臨床ではしばしば肺血管拡張薬による介入を行っている現状があり¹¹⁾⁻¹³⁾、治療介入に関する一定の基準を作るための検討が早急に望まれる。

エビデンスの要約

PubMedでは検索式を用いて文献検索を行った。その

ほか、医中誌 Web, Cochran Library, 2022 ERS/ESC PH ガイドライン⁷⁾, 2018 年の日本肺高血圧・肺循環学会『肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン』¹⁴⁾, 2017 年の日本循環器学会『肺高血圧症治療ガイドライン (2017 年改訂版)』¹⁵⁾ から関連する文献を検索し、これらのレビューを行った。

①定性的解析の要約

COPD に合併した PH (PH-COPD) に対する肺血管拡張薬のランダム化比較試験 (RCT) は、急性効果の検討を除くと、9 編認めた¹⁶⁾⁻²⁴⁾。RCT 9 編のうち、PH の組み入れ基準を右心カテーテル (RHC) 検査で定めた研究は 4 編のみ^{16) 18) 22) 24)} であり、残りの 5 編には、肺動脈圧が高くない症例や肺動脈楔入圧 (PAWP) が高い症例など、PAH としては治療適応にない症例が含まれている可能性がある。また RHC 検査で組み入れているうちの 1 編でも、基準が $mPAP > 25 \text{ mmHg}$ かつ $PAWP \leq 18 \text{ mmHg}$ かつ $PVR > 2.5 \text{ WU}$ と、左心疾患に伴う PH を含んだものになっている²⁴⁾。

血行動態の改善を認めなかった報告は 9 編中 2 編^{17) 24)} あり、1 編は上述の左心疾患に伴う PH を含んだものであった²⁴⁾。もう 1 編¹⁷⁾ は治療開始前に安静時の PH の有無の評価をしておらず [心エコー検査では収縮期肺動脈圧 (sPAP) 32 (四分位範囲 29 to 38) mmHg], GOLD Stage III~IV の重症 COPD にボセンタンを投与することで、運動時 PH の改善により運動耐容能が改善する仮説を評価した検討であり、運動耐容能改善も認めなかった。同様に、心エコー検査で軽度の PH が疑われる COPD 症例にシルデナフィルまたはタダラフィルを投与し、運動耐容能の改善を評価した検討では、いずれも運動耐容能の改善は認められなかった^{20) 21)}。

その他の 5 編はすべて肺血管拡張薬 [シルデナフィル 3 編^{19) 22) 23)}, ボセンタン 1 編¹⁸⁾, 吸入一酸化窒素 (NO) 1 編¹⁶⁾] による血行動態改善または 6 分間歩行距離 (6MWD) 改善をみた RCT であり、すべて主要評価項目を達成している。しかし、組み入れ基準の PH の定義がさまざまに研究対象にばらつきが大きく、サンプルサイズが小さい、研究期間が短いなどの点も考慮すると、これらの RCT では PH-COPD に対する肺血管拡張薬使用を支持するには不十分である。そのほか第 1~4 群 PH にアンプリセンタンを投与した RCT (ARIES-3 試験) では、24 例の PH-COPD が含まれ、この群は重度 PH で

呼吸機能低下が軽度な“vascular phenotype”と推測されたが、24 週で BNP の低下を認めたものの 6MWD も低下していた²⁵⁾。

メタ解析は 5 編²⁶⁾⁻³⁰⁾ あり、上述の RCT に含まれていないがメタ解析に含まれている RCT は、PubMed に掲載されていないものや安静時肺高血圧のない症例を対象にしたものである。シルデナフィルに限定した 9 編の RCT (合計 579 例) を対象としたメタ解析では、6MWD と sPAP の有意な改善を認めたものの、SF-36 と Borg index には差は認めなかった²⁹⁾。PED5 阻害薬に限定した 9 編の RCT (合計 414 例) を対象としたメタ解析³⁰⁾ や、PDE5 阻害薬やボセンタンを用いた 5 編の RCT (合計 237 例) を対象としたメタ解析²⁸⁾ では、先述した心エコーで軽度の PH が疑われる症例にタダラフィルを投与し運動耐容能の改善を認めなかった検討²¹⁾ が含まれており、この検討の人数が多いことも影響し、6MWD に差を認めていない。PED5 阻害薬に限定した検討では肺動脈圧の改善は認めていることから、COPD 合併の境界域や軽度の PH では、運動耐容能は呼吸機能により制限されていると考察されている³⁰⁾。

4 編の RCT (合計 109 例) を対象とした Park らのメタ解析²⁶⁾ と、9 編の RCT (合計 365 例) を対象とした Chen らのメタ解析²⁷⁾ では、PH が確かな RCT と、安静時 PH が不明である RCT に分けて解析を行っており、PH が確かな対象群では肺血管拡張薬投与により有意に 6MWD の改善を認めている。Chen らのメタ解析²⁷⁾ では、全体でも 6MWD は 66.39 m (95% CI: 59.44 to 73.34) の改善を認めたが、PH が確かな対象群 (RHC 検査 $mPAP > 35 \text{ mmHg}$ または心エコー検査 $sPAP > 50 \text{ mmHg}$) では 6MWD の 67.24 m (95% CI: 60.26 to 74.23) の改善があったのに対し、安静時 PH が不明である対象群では 6MWD は 9.24 m (95% CI: -10.71 to -7.34) 短縮していた。

これらの結果から、PH-COPD に肺血管拡張薬使用を検討する際には、心エコー検査のみの評価ではなく、RHC 検査で PAH の治療適応基準 ($mPAP > 25 \text{ mmHg}$, $PVR > 3 \text{ WU}$, $PAWP \leq 15 \text{ mmHg}$) を満たしていることを最低限確認したうえで、 $mPAP > 35 \text{ mmHg}$ など重度の PH での治療介入を検討する必要があると思われる。

RCT 9 編のうち、RCT のなかで低酸素血症悪化を認めたのは、上述した GOLD Stage III~IV の COPD にボ

センタン投与で血行動態改善を認めなかった1編のみである¹⁷⁾。低酸素血症悪化は肺胞気動脈血酸素分圧較差の開大と関連しており、ボセンタンが換気血流不均衡や肺内右左シャントを悪化させたと推測される。また、下腿浮腫のための利尿薬処方ボセンタン群で多く、体液貯留による低酸素血症悪化の可能性もあると考察されている¹⁷⁾。ほかにも治療群で低酸素血症悪化を認めたRCTもあるが、プラセボ群と差はなかった²⁰⁾²²⁾。

20例のPH-COPDに対するシルデナフィル投与1時間後のガス交換と血行動態の変化をみた検討では、労作時には動脈血酸素分圧(PaO₂)の変化はないものの、安静時はPaO₂が6 mmHg(95% CI: -8 to -4 mmHg)有意に低下した³¹⁾。安静時mPAP 30 mmHg以上かつ/または運動時mPAP 45 mmHg以上のPH-COPD 16例に対して吸入イロプロスト後のガス交換をみた報告でも同様に、安静時にPaO₂悪化を認めた³²⁾。一方、吸入イロプロストの急性効果を評価した検討で、酸素化の悪化はなく6MWDや血行動態の改善を認めた報告もある³¹⁾³²⁾。また、軽度から中等度のCOPDに重度PHを合併した28例に対して肺血管拡張薬投与した検討では、血行動態の改善を認めたが、3ヵ月で16例でPaO₂の悪化(-6.83 ± 3.46 mmHg)、10例でPaO₂の改善(4.68 ± 5.82 mmHg)を認め、酸素化が改善した群は心係数が高かった³³⁾。この検討ではPaO₂悪化により肺血管拡張薬を中止した症例はいなかった。

これらの結果からは、短期的にも長期的にも酸素化が悪化する症例もあり、肺血管拡張薬導入時には注意が必要であるが、プラセボ群でも悪化を認めており、疾患の進行に伴うものの可能性もある。また、酸素化の悪化が軽度であれば肺血管拡張薬の継続も可能である。血行動態の改善と酸素化の悪化のバランスを見ながら、自覚症状や運動耐容能の改善を目標に、個別に治療を検討していく必要がある。

国内外のレジストリデータを用いて、PH-COPDにおける肺血管拡張薬使用頻度や、予後への影響の解析が行われている。本邦のレジストリの前向きコホート研究では、PH-COPD 54例中40例(74%)で肺血管拡張薬が使用されており、単剤、2剤併用、3剤併用はそれぞれ20例(37%)、13例(24%)、7例(13%)であり、36例(67%)でPDE5阻害薬、23例(43%)でエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)が使用されていた¹¹⁾。ASPIREレジストリでは、COPD合併PH 101例中42例がmPAP

25~39 mmHgの軽度PH、59例がmPAP 40 mmHg以上の重度PHであり、それぞれ7例(16.6%)、43例(72.9%)で肺血管拡張薬が使用されていた。重度PHの初期治療はPDE5阻害薬が31例(52.5%)、ERAが10例(16.9%)、トレプロスチニル皮下注射と吸入イロプロストが各1例(1.7%)であった¹²⁾。COMPERAレジストリは新規肺血管拡張薬導入例のレジストリであるが、COPD合併PHにおいて治療開始3ヵ月後にPDE5阻害薬、ERAがそれぞれ375例中346例(92%)、10例(3%)で使用されていた¹³⁾。

これらの報告では、肺血管拡張薬の使用・未使用の2群間に予後の有意差は認めなかった。しかし、それぞれで治療反応性のあったresponderを定義しており(日本のレジストリ:WHO機能分類改善またはPVR > 15%改善または6MWD > 15%改善、COMPERAレジストリmPAP ≥ 35 mmHgの群:6MWD ≥ 30 m改善またはWHO機能分類改善、ASPIREレジストリmPAP ≥ 40 mmHgの群:PVR > 20%改善またはWHO機能分類改善)、responderでは予後がよいことが示されている¹¹⁾⁻¹³⁾。

②定量的解析の要約

1) 方法

PubMed・CENTRAL・医中誌Webの3つの情報データベースを用いて文献を検索した。前述したPH-COPDに対して肺血管拡張薬を投与した9編のRCTから、心臓超音波検査でPHが強く疑われた症例、もしくはRHC検査でPHの診断が確定した症例が登録され、本邦の実臨床で使用可能な内服の肺血管拡張薬が投与された7編を選択した。アウトカムの指標として、6MWD、RHC検査による肺血管抵抗のベースラインからの変化量を抽出し、これらの指標の変化量が明記されていない1編¹⁸⁾を除外したため、最終的に6編のRCTを解析対象とした¹⁹⁾⁻²⁴⁾。

対象としたRCTで投与された肺血管拡張薬はすべてPDE5阻害薬であった。さらに、肺血管拡張薬投与による有害事象は、各RCTの研究からの脱落率で検証した。各RCTにおけるPHの診断法や重症度が一定ではないため、エビデンスは非直接的であると考えた(1ダウングレード)。ランダム効果モデルおよび平均差(MD)とリスク比(RR)を用いてメタ解析を実施した。臨床的閾値として臨床的に重要な最小変化量(MCID)を用い

たが、MCIDがないアウトカムに関しては、MD = 0 もしくは RR = 1.0 を臨床的な閾値として許容した。

2) 結果

プラセボと比較したPDE5阻害薬の6MWD延長効果(対象319例)は、7.30(95%CI: -3.68 to 18.27)mであった。対象数が少ないこと、および信頼区間下限が臨床的閾値である0mを下回っており、非常に深刻な不精確さがあると考えられた(2ダウングレード)。異質性を評価するI²は76%と高く、一次研究間には異質性があると考えられた(1ダウングレード)。アウトカムごとのエビデンスの確実性はD(非常に低)と考えられた

(図1)。

RHC検査でPHを診断したRCTは2編のみであった。プラセボと比較したPVRの改善は-0.80(95%CI: -1.96 to 0.35)WUであり、信頼区間はPDE5阻害薬側に偏在していた。しかし、対象RCTの数も少なく、信頼区間上限が臨床的閾値である0WUを跨いでおり、非常に深刻な不精確さがあると考えられた(2ダウングレード)。異質性を評価するI²は98%と高く、一次研究間には異質性があると考えられた(1ダウングレード)。アウトカムごとのエビデンスの確実性はD(非常に低)と考えられた(図2)。

PDE5阻害薬による脱落率は、95%CI下限がRR 1.0

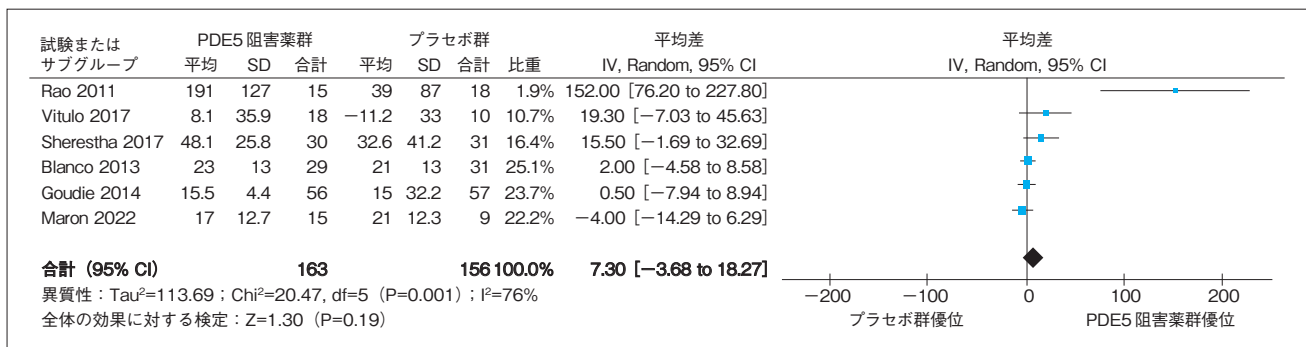


図1 PH-COPDに対するPDE5阻害薬によるベースラインからの6MWDの変化量(m)への効果

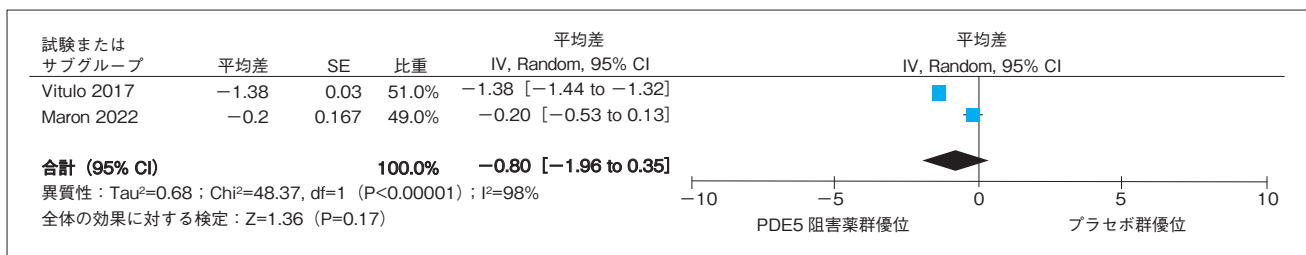


図2 PH-COPDに対するPDE5阻害薬によるベースラインからのPVRの変化量(WU)への効果

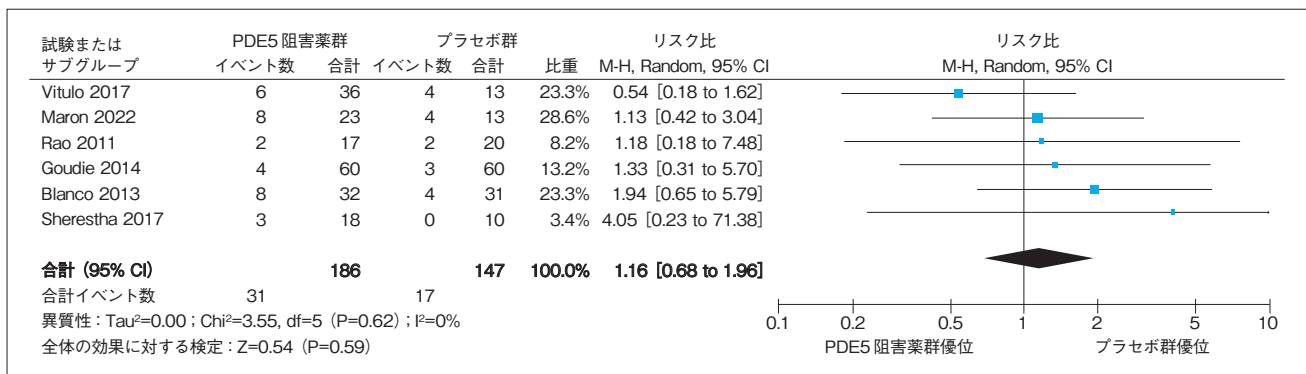


図3 PH-COPDに対するPDE5阻害薬による研究からの脱落率(%)への影響

表1 エビデンスプロファイル

| アウトカム | 質の評価 | | | | | | | 質 | 重要性 |
|---------|------|------|------|------|------|-------|------------|---------------|-----|
| | 研究数 | デザイン | 限界 | 非一貫性 | 非直接性 | 不精確さ | その他の要因 | | |
| 6分間歩行距離 | 6 | RCT | 懸念なし | 深刻 | 深刻 | 非常に深刻 | 出版バイアスなさそう | ⊕○○○ 非常に低い | 重大 |
| 肺血管抵抗 | 2 | RCT | 懸念なし | 深刻 | 深刻 | 非常に深刻 | 出版バイアスなさそう | ⊕○○○ 非常に低い | 重大 |
| 脱落率 | 6 | RCT | 懸念なし | なし | 深刻 | 非常に深刻 | 出版バイアスなさそう | ⊕⊕○○ 低い | 重大 |

を跨いでおり、プラセボと比較して治療の害・益どちらとも判断できなかった [RR 1.16 (95 % CI : 0.68 to 1.96)]。対象数が少なく、95 % CI の範囲は上限下限ともに MCID を跨いでおり、深刻な不精確さがあった (1 ダウングレード)。明らかな研究間の異質性は認めなかった。アウトカムごとのエビデンスの確実性は C (低) と考えられた (図 3)。いずれのアウトカムにおいても、明らかな出版バイアスと risk of bias の懸念は認めなかった (表 1)。

エビデンス総体の確実性は C (低) と判断された (表 2)。

注 釈

PH-COPD に対する肺血管拡張薬を用いた治療介入については、COPD の重症度、PH の重症度のさまざまな組み合わせで小規模の検討が行われており、確立された治療はない。しかし、特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) と比較し予後が悪い¹¹⁾、人数も多いことが推測され、有効な治療方法の確立が望まれる。現時点では、PH 重症例を中心に responder の存在が報告されており¹¹⁾⁻¹³⁾、酸素化悪化に注意をしながら、自覚症状や運動耐容能の改善を目標に、PAH が主病態と思われる症例に RHC 検査を行ったうえで、個別に肺血管拡張薬治療を検討すべきであると考えられる。

委員会における検討内容

今回の RCT のみで行ったメタ解析では、肺血管拡張薬の有効性は示されなかった。しかし、RCT 以外も含まれた PH 重症例のメタ解析で有効性が示されたものがあること、レジストリの解析で responder の存在が示されていること、実臨床では個別に治療を検討していることから、付帯事項として、「一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある」「軽度の肺高血圧症に対して投与しないことを強く推奨する」と記載することとなった。また、今回の文献検索終了後に、PH-COPD に対する吸入トレプロスチニルの RCT で有効性が示されず、重篤な有害事象と死亡率の増加を認め、早期中止となったことが報告された。この結果を受けて、付帯事項として「吸入トレプロスチニルは投与しないことを強く推奨する」ことを追記することとなった。

推奨を決定するための評価項目

表2 推奨を決定するための評価項目

| | |
|-------------------------------|---------|
| エビデンス総体としての確実性 | 低 [C] |
| 益と害のバランスは確実か | 不確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 反映していない |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に十分見合っているか | 不明 |

投票結果

表3 CQ3の投票結果

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|-----------|
| 1回目 | 0 (0%) | 2 (12%) | 14 (82%) | 1 (6%) | 0 (0%) |

1回目の投票において単独の選択肢が70%以上となったため、その選択肢を採用した。

References

- Olsson KM, Corte TJ, Kamp JC, et al. Pulmonary hypertension associated with lung disease : new insights into pathomechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med.* 2023 ; 11 : 820-35.
- Zhang L, Liu Y, Zhao S, et al. The Incidence and Prevalence of Pulmonary Hypertension in the COPD Population : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022 ; 17 : 1365-79.
- Nathan SD, Barnett SD, King CS, et al. Impact of the new definition for pulmonary hypertension in patients with lung disease : an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Pulm Circ.* 2021 ; 11 : 2045894021999960.
- Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan : the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology.* 2004 ; 9 : 458-65.
- Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension : results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol.* 2013 ; 168 : 871-80.
- Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019 ; 53 : 1801914.
- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al ; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023 ; 61 : 2200879.
- Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant.* 2020 ; 39 : 1435-44.
- Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J.* 2021 ; 58 : 2100944.
- Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, et al. Pulmonary vascular involvement in COPD - is there a pulmonary vascular phenotype? *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ; 198 : 1000-11.
- Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, et al ; JRPHS Group. Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases. *Circ J.* 2021 ; 85 : 333-42.
- Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J.* 2013 ; 41 : 1292-301.
- Vizza CD, Hoepfer MM, Huscher D, et al. Pulmonary hypertension in patients with COPD : results from COMPERA. *Chest.* 2021 ; 160 : 678-89.
- 日本肺高血圧・肺循環学会, 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班. 肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン. 広島: レタープレス; 2018.
- Fukuda K, Date H, Doi S, et al ; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017) . *Circ J.* 2019 ; 83 : 842-945.
- Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax.* 2003 ; 58 : 289-93.
- Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J.* 2008 ; 32 : 619-28.
- Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2009 ; 3 : 15-21.
- Rao RS, Singh S, Sharma BB, et al. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2011 ; 53 : 81-5.
- Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD : a controlled trial. *Eur Respir J.* 2013 ; 42 : 982-92.
- Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease : a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014 ; 2 : 293-300.
- Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease : A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant.* 2017 ; 36 : 166-74.
- Shrestha SK, Srivastava B, Karki M, et al. Effect of Sildenafil Citrate on Pulmonary Arterial Systolic Pressure and Sub-maximal Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* . 2017 ; 15 :

- 271-8.
- 24) Maron BA, Choudhary G, Goldstein RL, et al. Tadalafil for veterans with chronic obstructive pulmonary disease-pulmonary hypertension : A multicenter, placebo-controlled randomized trial. *Pulm Circ.* 2022 ; 12 : e12043.
- 25) Badesch DB, Feldman J, Keogh A, et al ; ARIES-3 Study Group. ARIES-3 : ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther.* 2012 ; 30 : 93-9.
- 26) Park J, Song JH, Park DA, et al. Systematic review and meta-analysis of pulmonary hypertension specific therapy for exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci.* 2013 ; 28 : 1200-6.
- 27) Chen X, Tang S, Liu K, et al. Therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension : a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2015 ; 7 : 309-19.
- 28) Prins KW, Duval S, Markowitz J, et al. Chronic use of PAH-specific therapy in World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension : a systematic review and meta-analysis. *Pulm Circ.* 2017 ; 7 : 145-55.
- 29) Hao Y, Zhu Y, Mao Y, et al. Efficacy and safety of Sildenafil treatment in pulmonary hypertension caused by chronic obstructive pulmonary disease : A meta-analysis. *Life Sci.* 2020 ; 257 : 118001.
- 30) Isa N, Mudhafar D, Ju C, et al. Effects of Phosphodiesterase-5 Inhibitors in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD.* 2022 ; 19 : 300-8.
- 31) Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 181 : 270-8.
- 32) Boeck L, Tamm M, Grendelmeier P, Stolz D. Acute effects of aerosolized iloprost in COPD related pulmonary hypertension - a randomized controlled crossover trial. *PLoS One.* 2012 ; 7 : e52248.
- 33) Dernaika TA, Beavin M, Kinasewitz GT. Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2010 ; 79 : 377-82.
- 34) Wang L, Jin YZ, Zhao QH, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of inhaled iloprost in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 ; 12 : 3353-60.
- 35) Calcaianu G, Canuet M, Schuller A, et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Drug Therapy in COPD Patients with Severe Pulmonary Hypertension and Mild-to-Moderate Air-flow Limitation. *Respiration.* 2016 ; 91 : 9-17.

CQ
Clinical Question

4

その他の慢性肺疾患に伴う 肺高血圧症に対して、 肺血管拡張薬の投与を推奨するか

CQ4の推奨1

その他の慢性肺疾患に伴う肺高血圧症に対して投与することの推奨度は判定不能である。

エビデンスの確実性

非常に低 [D]

CQ4の推奨2

肺サルコイドーシスに伴う肺高血圧症に対して投与しないことを弱く推奨する。

エビデンスの確実性

非常に低 [D]

付帯事項

なし

解説

背景

間質性肺疾患 (ILD) および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 以外に肺高血圧症 (PH) を伴うことが報告されている慢性肺疾患として、肺サルコイドーシス・肺ランゲルハンス細胞組織球症・リンパ脈管筋腫症・肥満低換気症候群／先天性肺胞低換気症候群が挙げられる。そのなかでも、サルコイドーシスの有病率とその臨床症状は、患者の性別、年齢層、民族、地理的地域によって大きく異なる。サルコイドーシスの発症率はアフリカ系アメリカ人で最も高く、アジア人で最も低い。サルコイドーシスを有する多くの患者は自然寛解を示すが、少数の症例では予後不良の進行性サルコイドーシスに進行する。

平均肺動脈圧 (mPAP) ≥ 25 mmHg で規定されるサルコイドーシスに伴う肺高血圧症 (SAPH) のプール有

病率は、12 ヶ国からサルコイドーシス患者 632,368 例を組み入れたメタ解析した研究において、6.4% [95% 信頼区間 (CI) : 3.6 to 9.1] であった¹⁾。SAPH はサルコイドーシス患者の死亡率を最大 10 倍に増加させ、進行性肺サルコイドーシス患者の独立した予後不良因子であると報告されている¹⁾。

SAPH を引き起こす機序としては、線維化による二次性毛細血管閉塞、肺実質の歪みによる血行力学的変化、リンパ節腫大による血管の圧迫、肉芽腫性血管炎、肺静脈閉塞、左室機能障害などがある。しかし、現状では肺サルコイドーシス・肺ランゲルハンス細胞組織球症・リンパ脈管筋腫症・睡眠時無呼吸症候群・肥満性／先天性肺胞低換気症候群に対して肺血管拡張薬が予後を改善するかどうか、一定の見解は得られていない。その他の疾患については、肺ランゲルハンス細胞組織球症に対して肺血管拡張薬 (シルデナフィル、プロスタサイクリン、もしくはボセンタン) を使用した本邦からの症例報告が

散見されるものの²⁾⁻⁵⁾、症例集積研究／観察研究／介入研究は同定されなかった。本稿では主としてSAPHについて検討する。

エビデンスの要約

①システマティックレビューの手順

PubMed・CENTRAL・医中誌 Web の3つの文献情報データベースを用いて、条件1：PH，条件2：肺サルコイドーシス・肺ランゲルハンス細胞組織球症・リンパ脈管筋腫症・睡眠時無呼吸症候群・肥満性／先天性肺胞低換気症候群のいずれか1つ以上，条件3：肺血管拡張薬のすべてを満たす文献を検索した。合計92編がスクリーニング対象となった。2人の査読者によって重複文献の削除・一次／二次スクリーニングを行い，conflictが生じた際には双方の協議によって解消した。最終的に症例集積研究 (case series)・後ろ向き観察研究・ランダム化比較試験 (RCT) を含む12編で定性的レビューを行い⁶⁾⁻¹⁷⁾，ボセンタンを用いた二重盲検プラセボ対照のRCT 2編 (ボセンタン 125～250 mg/日 vs. プラセボ) において定量的解析を行った¹²⁾¹⁴⁾。

②定性的解析の要約

11編はすべてSAPHを対象にしており，肺ランゲルハンス細胞組織球症・リンパ脈管筋腫症・睡眠時無呼吸症候群・肥満性／先天性肺胞低換気症候群に対する肺血管拡張薬の効果を調べた症例集積研究／観察研究／介入研究は同定されなかった。SAPHの研究に関しては，3～25例を対象とした小規模な症例集積研究および観察研究が6編⁶⁾⁷⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾，16～35例を対象とした小規模な介入研究が6編同定された⁸⁾⁻¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾ (合計12編)。サルコイドーシスのレントゲン病期は3～4，WHO機能分類はⅡ～Ⅲ，NYHA心機能分類はⅡ～Ⅳの患者がボリュウム層であり，肺野病変の進行がSAPHの発症に関与していることが示唆された。

使用された薬剤は，ボセンタン (4/12編)，シルデナフィル (3/12編)，アンブリセンタン (2/12編)，マシテンタン，タダラフィル，リオシグアト，プロスタサイクリン，吸入イロprost，pentoxifylline，エポprostノール (いずれも1/12編)であった (重複あり)。アンブリセンタンとタダラフィルの併用療法は1編で報告さ

れた。肺血管拡張薬は，副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬など進行性肺サルコイドーシスに準じた治療を行ったうえでの add-on として，もしくは肺移植までの bridging として使用されていた。

アウトカムは，肺循環動態 [mPAP，心拍出量，心係数，肺血管抵抗 (PVR)]・呼吸機能検査 [努力肺活量 (FVC)，1秒量 (FEV₁)，全肺気量 (TLC)，肺拡散能 (DLCO)]・6分間歩行距離 (6MWD)・NYHA心機能分類・脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)／BNP前駆体 N 端側フラグメント (NTproBNP)・臨床的転帰 (フォロー期間中の生存／死亡／肺移植と死亡をあわせた複合評価項目) が採用されていた。一部の文献では QOL の定量的評価⁸⁾¹⁰⁾ やプレドニゾンの1日使用量⁹⁾ をアウトカムとするものもあった。使用薬剤とフォローアップ期間 (平均フォローアップ期間の範囲：4～27ヵ月) にはばらつきが大きいので，長期的な臨床転帰を改善するかどうかを判断するには研究の質と量が不足していると考えられた。

12編中6編では肺血管拡張薬の投与によって肺循環動態 (特に mPAP と PVR)，NYHA心機能分類が改善したことが示された。リオシグアトを用いた小規模介入研究では，臨床的悪化までの期間と運動耐容能の改善を認めたが，その他はいずれも単群の症例集積研究／観察研究であり，メタ解析では明らかな有効性は示されなかった (次段落にて後述)。また，アンブリセンタンを使用した前向きオープンラベルの介入試験では有害事象に伴う試験脱落率が52% (10/21例) にのぼったが¹⁰⁾，プロスタサイクリン⁹⁾，ボセンタン¹⁴⁾，マシテンタン¹⁶⁾，アンブリセンタン+タダラフィル (併用療法)¹⁷⁾ では投与期間が12ヵ月を超える症例も散見されており，忍容性は症例ごとに異なることが示唆された。

③定量的解析の要約

1) 方法

二重盲検プラセボ対照のRCT (ボセンタン 125～250 mg/日 vs. プラセボ) は2編同定された¹²⁾¹⁴⁾。比較可能な効果量として，6MWDのベースラインからの変化量 (m) と試験からの脱落率を抽出した。患者背景は類似していたが，肺サルコイドーシスの重症度とPHの有無に差があったため，エビデンスは非直接的であると判断した。Baughmanの研究は重症の進行性肺サルコイドーシスとPH (ベースライン mPAP 32～36 mmHg) を有す

る患者を対象としており、Hostettler の研究は中等症の進行性肺サルコイドーシスを有する患者を対象にしていた (PH の有無が不明)。研究数は少なかったため、固定効果モデルおよび平均差 (MD) とリスク比 (RR) を用いてメタ解析を実施した。

2) 結果

プラセボと比較したボセンタンの6MWD改善効果は0.65 m (95 % CI: - 45.57 m to 46.87 m) であった。6MWD 変化量の臨床的に重要な最小変化量 (MCID) は30 mと報告されており¹⁸⁾、幅広い信頼区間がMCIDを跨いで存在しているため、深刻な不精確さがあると考えられた (アウトカムごとのエビデンスの確実性: D (非常に低)) (図 1)。

また、両試験においてボセンタンに関連した重篤な有害事象は報告されておらず、脱落率もプラセボ群と比較

して劣性ではなかったため、SAPH に対するボセンタンの忍容性が示唆された [RR 0.40 (95 % CI: 0.11 to 1.50)] (図 2)。信頼区間は臨床的な閾値 (RR 0.8 to 1.25) を跨いでおり深刻な不精確さがあるため、アウトカムごとのエビデンスの確実性は D (非常に低) と判断した。

明らかな出版バイアスと risk of bias の懸念は認めなかった (表 1)。

④推奨を決定するための評価項目

その他の慢性肺疾患 (SAPH を除く) に伴う PH に対して肺血管拡張薬の効果を調べた症例集積研究/観察研究/介入研究は同定されなかったため、益と害のバランス・負担の確実性や正味の利益が投与に見合っているかどうかは判断できなかった。

以上の結果より、その他の慢性肺疾患に伴う PH に対

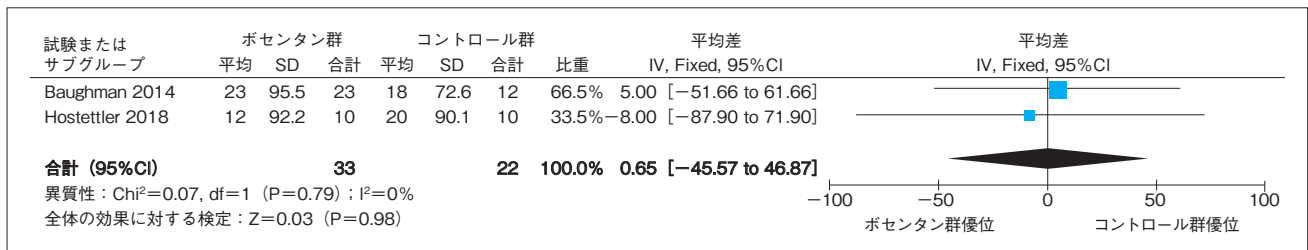


図1 SAPH に対するボセンタンによるベースラインからの6MWD の変化量 (m) への効果

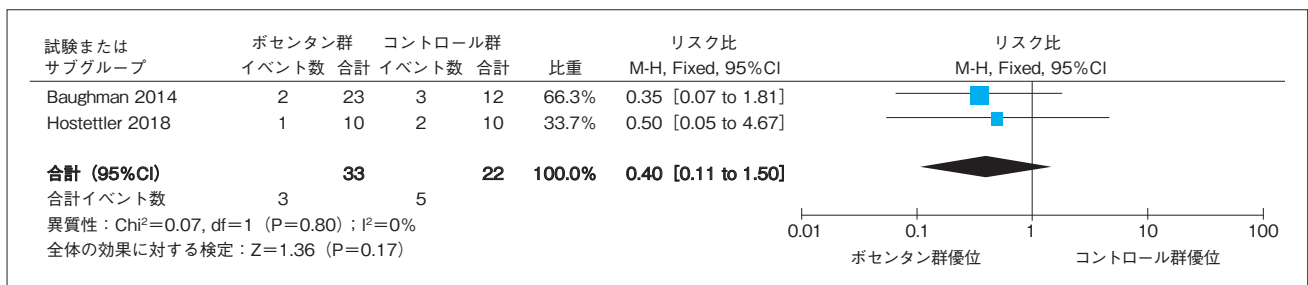


図2 SAPH に対するボセンタンによる研究からの脱落率への影響

表1 エビデンスプロファイル

| アウトカム | 質の評価 | | | | | | | 質 | 重要性 |
|---------|------|------|------|------|-------|----------|------------|---------------|-----|
| | 研究数 | デザイン | 限界 | 非一貫性 | 非直接性 | 不精確さ | その他の要因 | | |
| 6分間歩行距離 | 2 | RCT | 懸念なし | 懸念なし | 深刻な懸念 | 非常に深刻な懸念 | 出版バイアスは疑わず | ⊕○○○ 非常に低い | 重大 |
| 脱落率 | 2 | RCT | 懸念なし | 懸念なし | 深刻な懸念 | 非常に深刻な懸念 | 出版バイアスは疑わず | ⊕○○○ 非常に低い | 重大 |

して肺血管拡張薬の投与を行うことの推奨度は判定不能とする。

SAPHに関する定性的解析からは、SAPHを有する患者に対して肺血管拡張薬を使用した場合、肺循環動態や6MWDの改善について相反する結果が得られており、今後は対象患者の選択および使用薬剤を統一した臨床試験を行う必要があると考えられた。定量的メタ解析では明らかな有効性は認めなかった。また、有害事象による高い脱落率を示す介入試験もあった。エビデンスの多くは症例集積研究や観察研究によるものだったため、エビデンス総体としての確実性は非常に低く（D）、益と害のバランスの確実性は低いと考えられた。また、肺循環動態の改善は3編でみられたが、呼吸困難・QOL低下・運動耐容能低下に苦しむ患者の価値観や希望を反映しているとはいえ、負担の確実性や正味の利益が投与に見合っているとは判断できなかった。

以上の結果より、肺サルコイドーシスに伴うPHに対して肺血管拡張薬の投与を行わないことを弱く推奨する。

委員会における検討内容

その他の慢性肺疾患として挙げられている病名のうち、肺サルコイドーシス・肺ランゲルハンス細胞組織球症・リンパ脈管筋腫症は全身性の疾患として多様な病態からPHを生じることが知られている。2022欧州心臓病学会（ESC）／欧州呼吸器学会（ERS）PHガイドラインでは、リンパ脈管筋腫症は第3群、他の2疾患は第5群に分類されるが、いずれにおいてもILD/COPDとは異なる病態と考えるべきであることが指摘された。そのため、適格となる研究が同定されなかったその他の慢性肺疾患と、定性的および定量的レビューの対象となった肺サルコイドーシスは同一CQ内で異なる推奨文であることが望ましいというコンセンサスが委員会内で得られた。

推奨を決定するための評価項目

表2 推奨を決定するための評価項目（その他の慢性肺疾患に伴う肺高血圧症への肺血管拡張薬の投与）

| | |
|-----------------------------|----------|
| エビデンス総体としての確実性 | 非常に低 [D] |
| 益と害のバランスは確実か | 不明 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 不明 |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に見合っているか | 不明 |

表3 推奨を決定するための評価項目〔肺サルコイドーシスに伴う肺高血圧症（SAPH）への肺血管拡張薬の投与〕

| | |
|-----------------------------|--------------|
| エビデンス総体としての確実性 | 非常に低 [D] |
| 益と害のバランスは確実か | 不確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 反映していない |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に見合っているか | 見合っているとは言えない |

投票結果

表4 CQ4の投票結果（その他の慢性肺疾患に伴う肺高血圧症への肺血管拡張薬の投与）

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|-------------|
| 1回目 | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 16 (94%) |

1回目の投票において単独の選択肢が70%以上となったため、その選択肢を採用した。

表5 CQ4の投票結果〔肺サルコイドーシスに伴う肺高血圧症（SAPH）への肺血管拡張薬の投与〕

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|------------|
| 1回目 | 0 (0%) | 0 (0%) | 15 (88%) | 0 (0%) | 2 (12%) |

1回目の投票において単独の選択肢が70%以上となったため、その選択肢を採用した。

References

- 1) Zhang S, Tong X, Zhang T, et al. Prevalence of Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021 ; 8 : 809594.
- 2) Fukuda Y, Miura S, Fujimi K, et al. Effects of treatment with a combination of cardiac rehabilitation and bosentan in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated with pulmonary hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 ; 21 : 1481-3.
- 3) Yoshida T, Konno S, Tsujino I, et al. Severe pulmonary hypertension in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis : the effect of sildenafil as a bridge to lung transplantation. *Intern Med.* 2014 ; 53 : 1985-90.
- 4) Taniyama D, Kamata H, Miyamoto K, et al. Autopsy Findings in A Case of Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis-Associated Pulmonary Hypertension. *Am J Case Rep.* 2017 ; 18 : 1401-6.
- 5) Miyashita T, Yamazaki S, Ohta H, et al. Secondary pulmonary hypertension due to pulmonary Langerhans cell histiocytosis accompanied with panhypopituitarism. *Respirol Case Rep.* 2020 ; 9 : e00697.
- 6) Milman N, Burton CM, Iversen M, et al. Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis : therapeutic effect of sildenafil? *J Heart Lung Transplant.* 2008 ; 27 : 329-334.
- 7) Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest.* 2009 ; 135 : 1455-61.
- 8) Baughman RP, Judson MA, Lower EE, et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009 ; 26 : 110-20.
- 9) Park MK, Fontana, Jr., Babaali H, et al. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009 ; 26 : 121-31.
- 10) Judson MA, Highland KB, Kwon S, et al. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011 ; 28 : 139-45.
- 11) Dobarro D, Schreiber BE, Handler C, et al. Clinical characteristics, haemodynamics and treatment of pulmonary hypertension in sarcoidosis in a single centre, and meta-analysis of the published data. *Am J Cardiol.* 2013 ; 111 : 278-85.
- 12) Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension : a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest.* 2014 ; 145 : 810-7.
- 13) Bonham CA, Oldham JM, Gomberg-Maitland M, et al. Prostanocyclin and oral vasodilator therapy in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension : a retrospective case series. *Chest.* 2015 ; 148 : 1055-62.
- 14) Hostettler K, Baty F, Kleiner R, et al. Bosentan for patients with steroid-resistant pulmonary sarcoidosis : a randomised controlled trial. *Swiss Med Wkly.* 2018 ; 148 : w14677.
- 15) Baughman RP, Shlobin OA, Gupta R, et al. Riociguat for Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension : Results of a 1-Year Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Chest.* 2022 ; 161 : 448-57.
- 16) Mathijssen H, Huitema MP, Bakker ALM, et al. Safety of macitentan in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension : a case-series. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2020 ; 37 : 74-8.
- 17) Abston E, Hon S, Lawrence R, et al. Treatment of newly diagnosed sarcoid-associated pulmonary hypertension with ambrisentan and tadalafil combination therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2020 ; 37 : 234-8.
- 18) Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease : minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 ; 187 : 382-6.

CQ
Clinical Question
5

慢性肺疾患を伴うが、肺実質病変と呼吸機能障害が軽度の肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬の投与を推奨するか

CQ5の推奨文

慢性肺疾患を伴うが、肺実質病変と呼吸機能障害が軽度の肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬を投与することを弱く推奨する。

エビデンスの確実性

非常に低 [D]

付帯事項

- ・単剤の肺血管拡張薬による治療開始が望ましい。
- ・2剤目以降の肺血管拡張薬の追加に関しては、それぞれの症例で個別に検討する。

解説

背景

明らかな呼吸機能障害を示し、胸部CT画像上も所見を有する慢性肺疾患に伴う肺高血圧症（PH）は第3群に分類され、肺血管拡張薬の使用は基本的には推奨されない。一方、第1群に分類される肺動脈性肺高血圧症（PAH）では肺血管拡張薬の使用が推奨されるものの、軽微な肺病変を伴う症例が少なからず存在する。これらの症例群を、肺病変を有するPAH（第1群）とするか、もしくは肺疾患に伴うPH（第3群）とするか、肺血管拡張薬使用の観点からも鑑別することは重要である。明確な線引きではないものの、第6回肺高血圧症ワールドシンポジウム（WSPH）では、呼吸機能や胸部CT画像所見を用いた両者の鑑別のためのフローが提案された（「第1章 総論」[図2](#)¹⁾。呼吸機能として%1秒量（%FEV₁）>60%、%努力肺活量（%FVC）>70%を満たし、CT画像所見上の変化が軽微な“limited chronic lung disease”を合併する症例は第1群に分類される。これらの症例はPAHに対する各種肺血管拡張薬の臨床試験にも登録され、PAHに準じた治療が推奨されている¹⁾。第3

群のなかで、かつての“out of proportion”の範疇にあったPH症例の一部も、ここに分類される可能性がある。

本CQでは、このような軽微な慢性肺疾患を伴うものの第1群に分類される症例においても、PAHと同様に肺血管拡張薬の投与が推奨されるか検証する。

エビデンスの要約

軽微な慢性肺疾患を伴うものの第1群に分類される症例を対象として、肺血管拡張薬の有効性を検証したランダム化比較試験（RCT）は存在しない。2022欧州心臓病学会（ESC）/欧州呼吸器学会（ERS）PHガイドラインでは、心肺疾患を合併したPAHに対しては、PDE5阻害薬もしくはエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）の単剤治療が推奨されているが、推奨レベルII a、エビデンスレベルCにとどまり、さらに肺疾患に限定しては言及されていない²⁾。

各国のPHの大規模登録研究から軽微な慢性肺疾患合併症例を抽出し、肺血管拡張薬の効果を検討した後ろ向き観察研究が複数存在する。しかし、“軽微な慢性肺疾患”

の定義が一定しておらず、各々の薬剤を特定した検討ではない。直近では COMPERA レジストリと ASPIRE レジストリをもとに、肺血管拡張薬の治療効果や生存率を、特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)、第3群 PH、そして本 CQ に該当する症例群である IPAH の lung phenotype の3群間で検証した報告がある³⁾。COMPERA レジストリ登録症例では、単剤治療が82%を占め、83%の症例で PDE5 阻害薬が投与されていた。6分間歩行距離 (6MWD) の改善はそれぞれ63m, 23m, 25m, WHO 機能分類の改善した症例は54%, 22%, 23%, NT-proBNP の低下率は58%, 16%, 27%であった。また5年生存率は84%, 26%, 31%であり、IPAH の lung phenotype 群の治療反応性は、IPAH よりも第3群 PH に類似した結果となった。

そのほか、英国のレジストリを含めた3編の同様の後ろ向き観察研究でも6MWD, WHO 機能分類、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 前駆体 N 端側フラグメント (NT-proBNP)、生存などが検証された⁴⁾⁻⁶⁾ が、軽微な慢性肺疾患を有する PAH は、1つの報告で治療開始後3ヵ月の短期的な6MWD の改善を認めるのみ⁵⁾ で、それ以外の検討では肺疾患を有さない PAH と比較してすべての検討項目で不変もしくは悪化を示した。

治療薬を特定した検討としては、“out of proportion” PH-COPD に対するセレキシパグの治療効果を6例集積した検討があり、6MWD の改善と平均肺動脈圧 (mPAP) の低下を認めたが、1編のみであり普遍性に乏しい⁷⁾。また、現在本邦で使用可能な肺血管拡張薬の PAH に対する効果を検証した第Ⅲ相試験では、中等度～重度肺疾患合併例が除外されているものの、軽微な肺疾患を伴う症例は登録されていたと考えられるが、その群に絞った効果の検証はない。試験が途中打ち切りとなった、間質性肺炎合併 PH に対するリオシグアトの効果を検証した RISE-IIP においても、一部の症例は本 CQ に準ずる症例であったと推察されるが、その群に関する検証はなされていない⁸⁾。

本邦においても、海外の報告と同様に本 CQ に該当する RCT はなく、肺高血圧症患者レジストリ (JAPHR) から軽微な呼吸機能障害を伴う PH を抽出検討した報告があるのみである⁹⁾。そのなかでは、診断後2ヵ月以内の早期治療介入群で3年生存率が改善したと報告された (初期治療介入あり vs. なし: 70% vs. 34%, $p = 0.01$)。さらに肺血管拡張薬への responder は、non-responder

に比較して3年生存率が良好であった (responder vs. non-responder: 69.6% vs. 43.3%, $p = 0.002$)。その他は検索範囲で、本邦からは症例集積も含めて本 CQ に該当する報告はない。

以上のように、本 CQ を検討するにあたり質の高いエビデンスは存在しない。今後この症例群を対象とした RCT の施行が望まれるものの、同時にこの症例群の病態の解明も望まれる。治療に関しては、症例によっては早期介入により生存を改善させる可能性が示唆されるものの、海外からの報告のように短期的な運動耐容能の改善のみで生存に寄与しない可能性もあり、症例を限って肺血管拡張薬の使用を単剤から検討してもよいかと考えられる。ただし、肺病変の存在からは、酸素投与や原疾患に対する治療など基本的な対応が優先される。また、個々の症例において病態や治療方針に悩む場合には、肺疾患と PH の治療に精通した専門病院への紹介も検討されるべきである。

注 釈

背景で述べた“軽微”な limited chronic lung disease に明確な定義はない。また、明らかな肺病変のない PAH においても、拘束性もしくは閉塞性換気障害を認めることがあり、呼吸機能障害の原因については総合的な判断を要する。

委員会における検討内容

委員会における検討では、まず本 CQ で検討する疾患群の位置付けの議論がなされた。本 CQ においては、第1群 PH (PAH) と第3群 PH の間で鑑別を要する疾患群のうち、軽度の肺障害を有しながらも、あくまで PAH に分類される疾患群を対象として検討した。

検討結果としては、肺疾患を伴わない第1群 PH (PAH) と比較すると本 CQ に含まれる疾患群は治療効果に乏しいものの、第3群 PH と直接比較した研究はなく、肺血管拡張薬を投与することを否定するものではない、と判断した。また、2022 ESC/ERS PH ガイドラインにおいても単剤からの治療が推奨されていることも鑑みて、本 CQ に含まれる疾患群においては、肺血管拡張

薬を投与することを弱く推奨する、という意見で一致した。

推奨を決定するための評価項目

表1 推奨を決定するための評価項目

| | |
|-------------------------------|----------|
| エビデンス総体としての確実性 | 非常に低 [D] |
| 益と害のバランスは確実か | 不確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 不明 |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に十分見合っているか | 不明 |

投票結果

表2 CQ5の投票結果

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|-----------|
| 1回目 | 1 (5%) | 16 (94%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

1 回目の投票において単独の選択肢が 70% 以上となったため、その選択肢を採用した。

References

- Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019 ; 53 : 1801914.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) . *Eur Heart J.* 2022 ; 43 : 3618-731.
- Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension : a registry analysis. *Lancet Respir Med.* 2022 ; 10 : 937-48.
- Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Severe pulmonary hypertension in lung disease : Phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J.* 2015 ; 46 : 1378-89.
- Peacock AJ, Ling Y, Johnson MK, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension and co-existing lung disease : is this a new phenotype? *Pulm Circ.* 2020 ; 10 : 2045894020914851.
- Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG, et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2020 ; 55 : 2000041.
- Abuserewa ST, Selim A, Youssef A, Zolty R. Role of Selexipag in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Out-of-Proportion Pulmonary Hypertension. *Cureus.* 2021 ; 13 : e16520.
- Nathan SD, Cottin V, Behr J, et al. Impact of lung morphology on clinical outcomes with riociguat in patients with pulmonary hypertension and idiopathic interstitial pneumonia : A post hoc subgroup analysis of the RISE-IIP study. *J Hear Lung Transplant.* 2021 ; 40 : 494-503.
- Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, et al. Multi-institutional prospective cohort study of patients with pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Circ J.* 2021 ; 85 : 333-42.

CQ
Clinical Question

6

慢性呼吸不全を伴う肺病変を有する 肺高血圧症に対して、 肺血管拡張薬の投与を推奨するか

CQ6の推奨

慢性呼吸不全を伴う肺病変を有する肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬を投与しないことを弱く推奨する。

エビデンスの確実性

非常に低 [D]

付帯事項

肺血管拡張薬の使用を検討する際には、適応の有無について、専門施設において個別に慎重に判断することを強く推奨する。

解 説

背 景

肺病変を有する肺高血圧症 (PH) のなかには、第3群 PHのほか、膠原病を伴う PHなども含まれる。また、呼吸不全を伴う肺病変を有する PHという病態を想定した場合、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) や新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に伴う肺病変とともに PHを合併した場合や、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪時に、急性経過で PHを発症した場合なども検討され、そのような病態に対して肺血管拡張薬を投与した報告も散見される¹⁾⁻³⁾。しかしながら、急性の病態と慢性の病態という条件の不一致性、他の CQ との関連性を考慮し、本 CQ においては上記のような急性の契機によって PHを合併した場合は除いて論ずる。

肺病変を有する PHでは、肺血管拡張薬の投与が換気血流不均衡を助長し、その結果低酸素血症を悪化させてしまうことが臨床上の大きな問題点となっている⁴⁾。肺血管拡張薬投与によって低酸素血症が悪化した肺血行動態は改善したという報告もある一方⁵⁾、有効性が証明されなかった既報も存在する⁶⁾ ため、呼吸不全を呈する症例においてはより慎重な薬剤投与の検討が必要である。

エビデンスの要約

COPD や間質性肺炎など肺疾患に伴う PHを対象とした多施設共同前向き登録研究は多く行われている⁷⁾⁻⁹⁾。一方、現時点での検索範囲内では、呼吸不全を伴う肺病変を有する PHという集団を選択して、治療介入の効果を検証したランダム化比較試験 (RCT) は皆無である。同一の研究デザインに基づいた複数の報告がないため、定量的なシステマティックレビュー (SR) を行うことはできなかった。したがって、本 CQ に合致すると考えられたいくつかの単群のオープンラベル試験やケースシリーズなどから定性的な SRを行った。PubMed, Cochrane, 医中誌 Webによる文献検索を行い、本 CQ に合致していると考えられた報告として SR チームの合議により、最終的に3編が抽出された。限られた報告のなか、検討可能なアウトカムは血行動態の改善および肺血管拡張薬投与における血中酸素濃度の変化のみであった。

本 CQ に合致し、最も症例数の多い報告は Olschewskiらによる、非対照、単施設、オープンラベル試験である¹⁰⁾。膠原病に伴う間質性肺疾患 (CTD-ILD) が多く含まれる8例の PH患者に対して、通常の膠原病に対する

治療下（副腎皮質ステロイド投与含む）に、酸素投与、一酸化窒素（NO）、静注プロスタサイクリン、カルシウム拮抗薬、吸入プロスタサイクリン、吸入イロプロストのそれぞれの有効性を検証した検討である。8例中7例が呼吸不全を伴ったPH症例であった。上記治療のうち、吸入プロスタサイクリンおよび吸入イロプロストが血行動態の改善が最も良好であり〔平均肺動脈圧（mPAP） $44.1 \pm 4.2 \rightarrow 31.6 \pm 3.1$ mmHg〕、シャントを増加させず、動脈血酸素分圧（PaO₂）の悪化を認めなかった¹⁰。

この報告を受け、同じくOlschewskiらによって、吸入イロプロストを用いた、非対照、オープンラベルの多施設共同研究が行われた¹¹。重症PHの19例に吸入イロプロストを用いて、3ヵ月後の血行動態と6分間歩行距離（6MWD）の改善をみた試験である。しかしながらこの試験で本CQに合致する症例は2例のみであった。2例とも肺線維症でNYHA心機能分類がⅣに相当する重症例であった。2例とも血行動態の改善を認め、1例は6MWDも改善（+240 m）を認めた。

Igarashiらは、いわゆる“out-of-proportion pulmonary hypertension”の4例のケースシリーズを報告している¹²。COPDが2例、CTD-ILDと気腫合併肺線維症（CPFE）がそれぞれ1例であった。4例のうち1例は室内気吸入下のPaO₂ 56 Torrの呼吸不全症例であった。すべての症例にシルデナフィルが投与され、症例によってはボセンタン（1例）やベラプロスト（1例）が併用された。4例とも肺血行動態の改善が得られたが、1例で3種類の肺血管拡張薬投与による動脈血ガス分圧の低下を認めた。

上述した3編のほかに、個別のPaO₂または経皮的酸素飽和度（SpO₂）のデータがなく、実際に何例が呼吸不全を呈していたかは不明であるが、エントリーされた症例の大部分が呼吸不全例であると考えられる報告が3編ある¹³⁻¹⁵。このうち1編¹³は主要評価項目を生存率としている。

Hurdmanらは¹³、PH-COPD（約3割はPH-CPFE）（平均PaO₂ 45.8 ± 11.3 Torr）に対して肺血管拡張薬による治療〔PDE5阻害薬が31例、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）が10例など〕を行った43例において、同治療を受けていない16例との間に生存率の差は認めなかったが、肺血管拡張薬によって肺血管抵抗（PVR）が20%以上またはWHO機能分類が改善した症例では生存率も改善したことを報じた。

Saggarらは、肺移植が予定される肺線維症合併PHに対して経皮・経静脈的にトレプロスチニルを投与された15例（動脈血ガス分析は施行されていないが、SpO₂が $83 \pm 7\%$ の集団）の経過を報告している¹⁴。肺血行動態の改善（mPAP $47 \pm 8 \rightarrow 38.9 \pm 13.4$ mmHg, PVR $698 \pm 278 \rightarrow 496 \pm 229$ dyne·sec·cm⁻⁵など）がみられた一方、SpO₂の有意な低下はみられなかった（ $83 \pm 7 \rightarrow 80 \pm 10\%$ ）。

Calcaianuらは¹⁵、複数薬剤の併用も含めた肺血管拡張薬の有効性と安全性を主要評価項目として、mPAP 35 mmHg以上かつ、%FEV₁ 50%以上のPH-COPDの28例（平均PaO₂ 49.6 ± 9.5 Torr）を後ろ向きに解析した。12ヵ月間の肺血管拡張薬治療を実施し、右心カテーテル（RHC）検査を行った16例において、有意な心係数（ $2.5 \pm 0.7 \rightarrow 3.2 \pm 0.6$ dyne·sec·cm⁻⁵）とPVRの改善（ $8.4 \pm 4.2 \rightarrow 5 \pm 1.7$ WU）が得られ、PaO₂の低下は軽度（ -2.4 ± 7.21 Torr）であった。

注 釈

呼吸不全を伴う肺病変を有するPHに対して、肺血管拡張薬の投与を推奨するか、というCQに対する推奨度を決定するには、検討に値する臨床研究が少なくエビデンスが不足していた。上述したわずかな検討によれば、トレプロスチニル、吸入イロプロストやシルデナフィルによる肺血行動態の改善が期待されるが、症例数の少なさ、非対照試験やケースシリーズのみであることなどから、エビデンスの確実性は非常に低く、また予後改善については言及できない。肺疾患に伴うPHに対する肺血管拡張薬の有効性を検討した臨床試験は多くあり、たとえばPH-ILDに対する吸入トレプロスチニルの有効性を報告したINCREASE試験⁹や、その延長試験¹⁶の一部には本CQに合致する症例も含まれていると考えられるが、呼吸不全の集団だけを抽出して解析した研究は現時点ではない。ごく最近、Suzukiらにより、呼吸不全を呈した症例であっても、CTD-ILDに伴うPHに対する肺血管拡張薬の投与によって、予後が改善する可能性が報告されており¹⁷、背景にある肺疾患によって有効性が異なる可能性もある。現状では、慢性呼吸不全を伴った肺病変を有するPHに対する肺血管拡張薬投与の有効性や安全性を示すエビデンスは皆無であり、このような集団

を対象とした前向き臨床試験が行われることを期待したい。

委員会における検討内容

ARDS など急性に発症した呼吸不全に伴う PH についての肺血管拡張薬の投与は、今回の推奨度決定の判定材料としていないので、CQ のタイトルを、呼吸不全→慢性呼吸不全としたほうが適切との指摘があった。また、酸素吸入実施 = 肺血管拡張薬を使用しない、と全症例で一律に解釈され、奏効の可能性がある症例に対する治療機会が失われることを危惧する意見もあった。以上の議論の後に、付帯事項として、慢性呼吸不全を伴う肺病変を有する PH に対して、「肺血管拡張薬の使用を検討する際には、適応の有無について、専門施設において個別に慎重に判断することを強く推奨する」というコメントを付すことで、委員会内のコンセンサスが得られた。

推奨を決定するための評価項目

表1 推奨を決定するための評価項目

| | |
|-------------------------------|----------|
| エビデンス総体としての確実性 | 非常に低 [D] |
| 益と害のバランスは確実か | 不確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 反映している |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に十分見合っているか | 不明 |

投票結果

表2 CQ6の投票結果

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|------------|
| 1回目 | 0 (0%) | 0 (0%) | 11 (65%) | 0 (0%) | 6 (35%) |
| 2回目 | 0 (0%) | 0 (0%) | 12 (75%) | 0 (0%) | 4 (25%) |

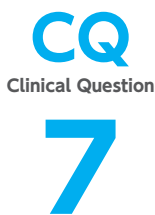
1 回目の投票において単独の選択肢が 70% 以上とならなかったため、2 回目の投票を行った。

呼吸不全を伴う肺病変を有する PH に対する肺血管拡張薬の使用には一段と慎重を要する。実臨床では、呼吸不全を呈する前から肺血管拡張薬が投与されていることも多い、などの意見が出され、議論の後に 2 回目の投票を行った。2 回目の投票において単独の選択肢が 70% 以上となったため、その選択肢を採用した。

References

- 1) Walmrath D, Schneider T, Pilch J, et al. Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. *Lancet*. 1993 ; 342 : 961-2.
- 2) Oliynyk OV, Rorat M, Strepetova OV, et al. Efficacy of Sildenafil in Patients with Severe COVID-19 and Pulmonary Arterial Hypertension. *Viruses*. 2023 ; 15 : 1157.
- 3) Baigorri F, Joseph D, Artigas A, Blanch L. Inhaled nitric oxide does not improve cardiac or pulmonary function in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1999 ; 27 : 2153-8.
- 4) Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension : a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 ; 360 : 895-900.
- 5) Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 ; 181 : 270-8.
- 6) Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*. 2008 ; 32 : 619-28.
- 7) Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, et al. Multi-institutional prospective cohort study of patients with pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Circ J*. 2021 ; 85 : 333-42.
- 8) Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir*

- J. 2013 ; 41 : 1292-301.
- 9) Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 : 325-34.
 - 10) Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 ; 160 : 600-7.
 - 11) Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med.* 2000 ; 132 : 435-43.
 - 12) Igarashi A, Sato T, Tsujino I, et al. Four cases with group 3 out-of-proportion pulmonary hypertension with a favorable response to vasodilators. *Respir Med Case Rep.* 2013 ; 9 : 4-7.
 - 13) Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J.* 2013 ; 41 : 1292-301.
 - 14) Saggarr R, Khanna D, Vaidya A, et al. Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2014 ; 69 : 123-9.
 - 15) Calcaianu G, Canuet M, Schuller A, et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Drug Therapy in COPD Patients with Severe Pulmonary Hypertension and Mild-to-Moderate Air-flow Limitation. *Respiration.* 2016 ; 91 : 9-17.
 - 16) Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Long-term inhaled treprostinil for pulmonary hypertension due to interstitial lung disease : INCREASE open-label extension study. *Eur Respir J.* 2023 ; 61 : 2202414.
 - 17) Suzuki Y, Nagaoka T, Terayama Y, et al. Prognostic analysis of pulmonary hypertension with lung parenchymal lesion : Comparison of mortality with and without connective tissue disease. *Respir Investig.* 2023 ; 62 : 167-75.



肺移植待機中の慢性肺疾患患者に合併した肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬の投与を試みることを推奨するか

CQ7の推奨

肺移植待機中の慢性肺疾患患者に合併した肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬の投与を試みることを弱く推奨する。

エビデンスの確実性

非常に低 [D]

付帯事項

進行した慢性肺疾患と肺高血圧症の両方の診療に習熟した専門施設で慎重に検討／実施すべきである。

解説

背景

2023年1月に報告された「本邦における肺移植の現状—肺および心肺移植研究会 Registry Report—」によると、2022年末までに本邦では1,039例の肺移植が行われており、原疾患としては特発性間質性肺炎（IIP）が260例、その他の間質性肺炎が142例であり、間質性肺炎合計では304例、肺気腫が64例、肺高血圧症（PH）が158例である。術式に関しては本邦ではドナーが少なく、慢性肺疾患に対しては、シェアリングの観点から片肺移植の割合が多くなっている¹⁾。一方で、肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対しては、原則両肺移植が検討される。

移植待機中の慢性肺疾患におけるPHの合併率についてさまざまな報告がなされているが、間質性肺炎では移植時点で86%にPHの合併があったとする報告²⁾や、間質性肺炎においては76%、肺気腫においては39%にPHの合併がみられたとする報告などがあり³⁾、移植を考慮する肺疾患患者においてPHの合併はまれではなく、その存在を常に考慮しなければならない。

エビデンスの要約

肺移植待機中の慢性肺疾患患者に対し、肺血管拡張薬の投与の効果を検証したランダム化比較試験（RCT）はなく、肺血管拡張薬投与が患者に利益を与えるかどうかに対する答えとなる臨床試験は検索範囲内では認めなかった。肺移植待機中にPHを治療することで患者に利益がもたらされるかについても、臨床試験で証明された利益はない。ただし、移植前のPHの有無は移植の計画に影響を与える。

国際心臓肺移植学会（ISHLT）のレジストリデータベースを用い解析された1995年1月～2002年6月に肺移植を行った特発性肺線維症（IPF）の後ろ向き研究で、830例（片肺移植636例、両肺移植194例）を解析した結果、多変量解析で両肺移植と肺動脈圧上昇が90日死亡のリスク因子として同定された。平均肺動脈圧（mPAP）が35 mmHg以上の症例ではほとんど片肺移植は行われず、片肺移植においてmPAPと90日死亡率は直線的な正の相関を示した。mPAPが35 mmHg以上の患者の90日死亡率は、mPAPが30 mmHgの患者より高く、総じてmPAPが35 mmHgの患者の肺移植後90日死亡リスクは1.5倍と報告している⁴⁾。

デンマークの単施設の後ろ向き研究では、1992年1月～2010年10月に肺移植を行った518例を解析しており、mPAP \geq 25 mmHg は269例(51.9%)が該当し、そのうち肺動脈楔入圧(PAWP) \leq 15 mmHg である211例を pre-capillary PH と定義した。背景疾患としては肺気腫(69%)と間質性肺炎(12%)を多数含むコホートで、移植後90日以内の早期死亡は32例認められた。そのうち20例が pre-capillary PH (20/211例)を有し、5例が post-capillary PH (5/58例)を有しており、両PHともPHがない症例と比して90日生存が不良であった。なお、移植後90日以内の死亡の原因は、主に肺移植後のグラフト肺機能不全(PGD)で38%(12/32例)であったと報告している⁵⁾。

一方で、米国の Organ Procurement and Transplant Network (OPTN) と United Network for Organ Sharing (UNOS) のデータベースを用いた多施設後ろ向き研究では、1987年1月～2012年11月に肺移植を行ったIPF患者23,951例のうちPAPデータの得られた2,542例を解析し、mPAP \geq 25 mmHg をPHと定義し1,234例(49%)が該当、mPAP \geq 35 mmHg は400例(16%)、患者平均のmPAPは25.8 mmHg というコホートで、生存中央値はPHなしで60.4ヵ月、PHありで61.4ヵ月とPHの有無で生存率に差がなかった(Log-rank 検定、 $p=0.876$)と報告しており⁶⁾、PHの存在自体を肺移植の障壁とすべきではないとの意見がある。

ただし、UNOSのデータベースを用いてIPF患者9,191例の術式を解析した後ろ向き研究では、mPAPが上昇すると片肺移植の術後生存率が悪化し、10年生存率はmPAP \geq 30 mmHg で25 \pm 3%、mPAP \geq 40 mmHg で17 \pm 6%と両肺移植と比して有意に不良であったと報告している⁷⁾。さらに片肺移植で生存成績が不良となるmPAPのカットオフの検証ではmPAP \geq 30 mmHg が同定された⁷⁾。また、UNOSのデータベースを用いた2005年5月～2015年6月に肺移植を行った肺疾患によるPH患者12,392例の解析では、mPAP \geq 40 mmHg で片肺移植を受けた患者の生存率はmPAP < 40 mmHg 以下の患者に比して有意に不良であり、片肺移植においてmPAP \geq 40 mmHg は調整ハザード比1.31 [95%信頼区間(CI): 1.08 to 1.59, $p=0.007$] であったと報告されている⁸⁾。

これらの報告にあるように、mPAP高値例での片肺移植は術後成績が不良であり、ISHLTのガイドラインでは

mPAP 35 mmHg 以上の重度PH合併の肺疾患患者には原則的に片肺移植を適応としていない⁹⁾。

肺移植待機中の肺血管拡張薬の効果を評価したRCTはないが、肺血管拡張薬投与の影響について参考になる後ろ向き研究がある。ドイツGiessen大学のPHレジストリに1995年11月～1998年9月に登録された肺移植待機中の間質性肺炎患者の後ろ向き研究において、重症PHを「mPAP \geq 35 mmHg」または「mPAP \geq 25 mmHg かつ心係数 < 2.0 L/min/m²」で定義したところ、185例が重症PHに該当し、78%の145例が肺血管拡張薬の投与を受けていたと報告している。そのうち処方薬剤が同定できたのは114例で、98%が単剤使用であり、内訳として84%がPDE5阻害薬、10%がエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)を使用していた¹⁰⁾。

また、84例においては肺血管拡張薬投与前後で欧州心臓病学会(ESC)/欧州呼吸器学会(ERS)リスク分類¹¹⁾を評価しており、ベースラインから平均11ヵ月後の評価で37%の患者でリスク分類の変化がみられ、17%(14例)で中リスク→高リスク、7%(6例)で低リスク→中リスク、7%(6例)で中リスク→低リスク、6%(5例)で高リスク→中リスクに推移したと報告している。肺血管拡張薬によりリスク分類が確実に低下するわけではないが、重症PHにおいて肺血管拡張薬によりリスク分類が低減する患者群も存在していることがわかる。

前述のようにドナー肺シェアリングの観点から片肺移植を行うためには、肺血管拡張薬の使用を含めmPAPを低下させる必要があること、術前にPH治療を行うことでPGDを含めた術後合併症を低減させる可能性があること、重症PHにおいてはECS/ERSリスクを低減させる可能性もあること、以上から肺移植待機中の重症PH患者に肺血管拡張薬を投与することは選択肢となりうる。ただし、効果に関する検証が不十分であり現時点では弱い推奨にとどまる。薬剤選択についてはCQ8～CQ12を参照されたい(p.53～p.70)。

注 釈

肺移植後の術後合併症として重要なものにPGDがあり、PHの有無とその発生について関連が示されている。2002年3月～2007年に肺移植を行った126例のIPF患者の多施設コホート研究では、肺移植後72時間

時点でPGD発症が29例(23%)にみられ、mPAPがPGD発症群で 38.5 ± 16.3 mmHgと、非発症群の 29.6 ± 11.5 mmHgと比して有意に高値であったことが示され、PGDの発症オッズはmPAPが10 mmHg上昇すると1.64上昇すると報告している¹²⁾。2002年5月～2010年12月に肺移植を行った1,255例の多施設コホート研究では211例(17%)がPGDを発症し、PGDの発症リスク因子の1つとしてmPAP ≥ 25 mmHgが同定されたと報告している¹³⁾。

PH症例では、移植前の長期に及ぶ肺血管抵抗(PVR)上昇、後負荷増大のため右室は肥大し機能亢進するのに対し、左室は慢性的な前負荷低下により潜在的な廃用性機能低下に陥っていると考えられており¹⁴⁾¹⁵⁾、肺移植後には高いPVRが解除され左室に流入する血液量は急激に増加することで、肺うっ血やPGDを惹起すると考えられている¹⁴⁾。PGDは術後早期死亡の原因となりうる合併症であり、重症の場合には体外式膜型人工肺(ECMO)による治療が必要となるなど集中治療を要する病態である。

また、移植待機中に薬物療法に反応しない右心不全を発症した場合や呼吸不全の進行を伴う場合に、移植までのブリッジングとしてECMOによる管理が行われることもある。ISHLTのガイドラインでは体外式生命維持装置開始の基準として、高流量の非侵襲的酸素化装置を使用しても酸素飽和度が90%未満である場合や、血行動態が不安定である場合、陽圧換気を使用すると肺損傷や二次的な臓器機能障害がさらに進行する可能性がある場合、現在の治療介入では十分な理学療法を行えない場合などが挙げられている⁹⁾。

肺移植までのブリッジとしてECMOを使用した報告は欧米を中心に増えている。ウィーンの単施設の検討では1998年から2017年に1,804例の肺移植が実施され、そのうち120例がECMOによるブリッジングが行われ、1998～2004年、2005～2010年、2010～2017年に分け成績を解析したところ、肺移植の生存退院率がそれぞれ36%、54%、77%と、ここ20年で有意に改善していると報告している¹⁷⁾。

ECMOの適応については集学的意見をもとに慎重に決定すべきであるが、ECMOによるブリッジングの成績が向上しており、移植までの待機期間が長い日本においては選択肢の1つになりうる。ただし、施設での経験数が成功率にかかわるとされるため⁹⁾、症例経験の豊富

な専門施設で実施すべきである。

委員会における検討内容

移植待機中の肺疾患を有するPHに対する肺血管拡張薬の投与を推奨するのに十分なエビデンスはない。そのため、推奨度決定不能が適切とする意見もあったが、諸外国と比較し本邦の移植待機期間が長いこと、ほとんどの症例で移植への到達を目的としてできる限りの治療介入がされること、移植待機患者の管理は呼吸器疾患の診療に習熟した専門機関で行われていることを鑑みると、エビデンスは乏しいものの、肺移植の到達率と成功率の向上のために肺血管拡張薬の投与を試みることを支持的に判断すべきとの意見で一致を得た。

推奨を決定するための評価項目

表1 推奨を決定するための評価項目

| | |
|-------------------------------|----------|
| エビデンス総体としての確実性 | 非常に低 [D] |
| 益と害のバランスは確実か | 不確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 反映している |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に十分見合っているか | 不明 |

投票結果

表2 CQ7の投票結果

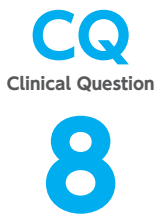
| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|------------|
| 1回目 | 0 (0%) | 12 (80%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 3 (20%) |

1回目の投票において単独の選択肢が70%以上となったため、その選択肢を採用した。

References

- 1) 中島大輔. 本邦における肺移植の現状—肺および心肺移植研

- 研究会 Registry Report— 第39回 日本肺および心臓移植研究会. 2023. <https://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/registry/> (閲覧: 2024-11-27)
- 2) Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2008 ; 76 : 288-94.
 - 3) Stacel T, Urlik M, Necki M, et al. Secondary Pulmonary Hypertension Among Patients Qualified for Lung Transplantation: Single-Center Study. *Transplant Proc*. 2020 ; 52 : 2101-9.
 - 4) Whelan TP, Dunitz JM, Kelly RF, et al. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant*. 2005 ; 24 : 1269-74.
 - 5) Andersen KH, Schultz HH, Nyholm B, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor of mortality after lung transplantation. *Clin Transplant*. 2016 ; 30 : 357-64.
 - 6) Hayes D Jr, Higgins RS, Black SM, et al. Effect of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation: an analysis of the United Network of Organ Sharing registry. *J Heart Lung Transplant*. 2015 ; 34 : 430-7.
 - 7) Villavicencio MA, Axtell AL, Osho A, et al. Single- Versus Double-Lung Transplantation in Pulmonary Fibrosis: Impact of Age and Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2018 ; 106 : 856-63.
 - 8) Nasir BS, Mulvihill MS, Barac YD, et al. Single lung transplantation in patients with severe secondary pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2019 ; 38 : 939-48.
 - 9) Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021 ; 40 : 1349-79.
 - 10) Yogeswaran A, Tello K, Faber M, et al. Risk assessment in severe pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *J Heart Lung Transplant*. 2020 ; 39 : 1118-25.
 - 11) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 ; 37 : 67-119.
 - 12) Fang A, Studer S, Kawut SM, et al. Elevated pulmonary artery pressure is a risk factor for primary graft dysfunction following lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2011 ; 139 : 782-7.
 - 13) Shah RJ, Diamond JM, Cantu E, et al. Objective Estimates Improve Risk Stratification for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2015 ; 15 : 2188-96.
 - 14) Okada Y, Hoshikawa Y, Ejima Y, et al. Beta-blocker prevented repeated pulmonary hypertension episodes after bilateral lung transplantation in a patient with primary pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 ; 128 : 793-4.
 - 15) Verbelen T, Van De Bruaene A, Cools B, et al. Postoperative left ventricular function in different types of pulmonary hypertension: a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 ; 26 : 813-9.
 - 16) Shah RJ, Diamond JM. Primary Graft Dysfunction (PGD) Following Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 ; 39 : 148-54.
 - 17) Benazzo A, Schwarz S, Frommlet F, et al. Twenty-year experience with extracorporeal life support as bridge to lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 ; 157 : 2515-25.



肺病変を有する肺高血圧症に対して、原因肺疾患や呼吸不全に対する治療を先行することを推奨するか

CQ8の推奨文

肺病変を有する肺高血圧症に対して、原因肺疾患や呼吸不全に対する治療を先行することを強く推奨する。

エビデンスの確実性

非常に低 [D]

付帯事項

なし

解説

背景

進行した肺病変に軽度の肺高血圧症 (PH) が伴うことは珍しくない。肺病変に重症 PH [肺血管抵抗 (PVR) > 5WU] を伴う場合、特に予後不良であることが指摘されているが¹⁾²⁾、重症の PH でなくとも肺病変に PH が伴うと入院率の増加や症状・予後の不良因子となる^{3)~5)}。しかし、肺病変を有する PH に対する肺血管拡張薬の有効性についてのエビデンスはきわめて限られている。

2018 年開催の第 6 回肺高血圧ワールドシンポジウム (WSPH) で提案された第 3 群 PH の診断フローでは、肺機能障害が進行／広範な肺病変を有する症例に伴う PH を第 3 群に分類している。第 3 群において、非重症 PH 症例に対しては原因肺疾患に対する治療を主とし、重症 PH 症例に対してのみ肺血管拡張薬投与を検討することが提唱されている⁶⁾。また、2022 欧州心臓病学会 (ESC)／欧州呼吸器学会 (ERS) PH ガイドラインでは、間質性肺疾患 (ILD) に伴う PH に対して吸入トレプロスチニルと、そして重症 PH を伴う ILD に対して PDE5 阻害薬が Class II b での推奨となっているのみであり、さらに PDE5 阻害薬のエビデンスレベルは C と低い⁷⁾。

一方で、肺病変原疾患の治療として薬物療法、非薬物療法 (禁煙・リハビリテーション・栄養管理・酸素療法など) があり、現病に対しての予後延長効果や運動耐容能、QOL 改善効果が確立されているものが多い。原疾患の治療が関連する PH の経過に影響を与えることは理にかなっていると思われ、2022 ERS/ECS PH ガイドラインでは原疾患の治療の最適化が Class I (エビデンスレベル C) の推奨となっており⁷⁾、数は少ないものの原疾患の治療が PH の病態改善に有利な結果を示唆している報告もある。

代表的な肺病変である慢性閉塞性肺疾患 (COPD)・特発性肺線維症 (IPF) は PH を伴わなくとも予後良好とはいえないことから、肺病変を有する PH に対しては原因肺疾患や呼吸不全に対する治療を先行し最適化することは現実的であり推奨される。ここでは COPD、ILD を中心に原疾患の治療を含めたエビデンスを述べる。原疾患個別の治療の詳細に関しては各ガイドライン等を、肺病変を有する PH に対する肺血管拡張薬を用いた治療の詳細については他 CQ を参照されたい。

エビデンスの要約

① PH-COPD

1) 原疾患の治療

a. 薬物療法

気管支拡張薬である長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) と長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) が中心に用いられている。LAMA は呼吸機能や QOL を改善し、増悪発生率を有意に低下させる⁸⁾⁹⁾。また、LABA も気流閉塞や肺過膨張の改善、呼吸困難感や QOL を改善し、増悪を予防することが示されてきている¹⁰⁾⁻¹³⁾。また LAMA/LABA 配合薬は、LAMA あるいは LABA 単剤と比較し気流閉塞や肺過膨張の改善効果が高く¹⁴⁾⁻¹⁶⁾、息切れを改善する¹⁷⁾¹⁸⁾。

b. 非薬物療法

禁煙指導介入は 1 秒率 (FEV₁/FVC) の経年低下と増悪を抑制し、死亡率を減少させる¹⁹⁾⁻²¹⁾。また、酸素療法についても 1 日 15 時間以上の長期酸素療法により生命予後が改善することが証明されている²²⁾²³⁾。また、インフルエンザワクチンはランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析により COPD 増悪の頻度を減少させることが示されている²⁴⁾。肺炎球菌ワクチンについても 23 価ワクチンは RCT のメタ解析にて肺炎および COPD 増悪を有意に減少させる²⁵⁾。13 価ワクチンも COPD を含む 65 歳以上の高齢者の肺炎球菌性市中肺炎の発症を抑制した²⁶⁾。また、呼吸リハビリテーションは呼吸困難感、運動耐容能、QOL を改善させる²⁷⁾²⁸⁾。

2) 原疾患の治療が PH に及ぼす影響

16 例の重症 COPD に対する長期酸素療法は、平均肺動脈圧 (mPAP) を 28.0 ± 7.4 mmHg から 23.9 ± 6.6 mmHg に低下させた²⁹⁾。また、予測残気量 $> 135\%$ と残気量の多い COPD 62 例を対象とした LABA (インダカテロール) と LAMA (グリコピロニウム) が心筋に与える影響を評価した RCT もあり、プラセボ投与後 LABA/LAMA を投与した群において左室拡張末期容積とともに右心拡張末期容積と収縮力が増加した³⁰⁾。その機序は LABA・LAMA による心筋に対する直接的な薬理学的作用ではなく、残気量の減少と酸素化の改善によるものと考察されており、COPD の病態改善そのものが PH 改善に寄与することが示唆される。

② PH-ILD

1) 原疾患の治療

a. 薬物療法

・抗線維化薬

ピルフェニドンは特発性肺線維症 (IPF) に対する呼吸機能悪化の抑制が認められ³¹⁾⁻³³⁾、さらに 3 編の RCT のメタ解析においても生存期間の延長効果が認められている³³⁾。もう 1 つの抗線維化薬であるニンテダニブも IPF の努力肺活量 (FVC) 低下を抑制し³⁴⁾³⁵⁾、急性増悪までの時間も延長する可能性が示され³⁵⁾、IPF におけるピルフェニドンとニンテダニブを対象としたメタ解析では、全死亡と急性増悪を抑制することが示されている³⁶⁾。さらにニンテダニブは全身性強皮症に伴う ILD の FVC 低下を抑制し³⁷⁾、IPF 以外の ILD にも FVC 低下の抑制効果を示した³⁸⁾ ことから、本邦では進行性線維化に伴う ILD にも適用されている。

・免疫抑制療法

IPF に対する単独の副腎皮質ステロイド治療および免疫抑制薬の併用療法の有効性は見出せていない³⁹⁾⁻⁴¹⁾。一般的に副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬に反応を示すとされる非特異性間質性肺炎 (NSIP)、膠原病に伴う ILD (CTD-ILD) などがあり、統一されたレジメンはないものの各ガイドラインでの使用が推奨されている⁴²⁾。なお、全身性強皮症に伴う ILD を対象とした RCT でシクロホスファミドとミコフェノール酸が FVC 改善に有効であることが示されているが⁴³⁾⁴⁴⁾、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を伴う全身性強皮症における免疫抑制薬の効果は限定的で、有効例の多くは全身性エリトマトーデス (SLE) と混合性結合組織病 (MCTD)、Sjögren 症候群であるのとは対照的である⁴⁵⁾⁴⁶⁾。

b. 非薬物療法

安静時低酸素血症を伴う ILD に対する酸素療法が生存率を向上させるエビデンスはなく、COPD に対するエビデンスをもとに酸素投与が行われているのが現実であるが、労作時低酸素血症を伴う ILD に対しては小規模の RCT が存在し、運動耐容能の改善⁴⁷⁾⁴⁸⁾、QOL の改善⁴⁸⁾⁴⁹⁾ を認めている。また、呼吸リハビリテーションは IPF において運動耐容能、呼吸困難感、QOL を改善する可能性が示されている⁵⁰⁾。

2) 原疾患の治療が PH に及ぼす影響

ニンテダニブのみごく少数の報告がある。重症 IPF 患

者にニンテダニブを投与したところ PH が増悪したとの症例報告⁵¹⁾、さらに4例の重症 PAH に対しニンテダニブを投与した結果、全員の cardiac index が低下し、3例の PVR が上昇したとの報告もある⁵²⁾。一方、長期酸素療法を必要としない IPF では、ニンテダニブ投与が PH を予防する可能性を示唆した報告もあり⁵³⁾、さらなる検討が待たれる。

注 釈

肺病変を伴う PH は一部の膠原病で見られるような第1群と第3群が同時に併存している場合を除き、PH は肺病変から生じた一連の経過と考えられる。よって原疾患の治療が PH 改善に寄与する可能性があるが、PH に対する呼吸器原疾患治療を評価した報告はきわめて少ない。今後 RCT を含めたエビデンスの蓄積が必要と考える。

委員会における検討内容

肺血管拡張薬の投与の前に、原因疾患に対する治療を優先することに異論はなく、行うことを強く推奨することで意見の一致を得た。

推奨を決定するための評価項目

表1 推奨を決定するための評価項目

| | |
|-------------------------------|----------|
| エビデンス総体としての確実性 | 非常に低 [D] |
| 益と害のバランスは確実か | 不確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 反映していない |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に十分見合っているか | 見合っている |

投票結果

表2 CQ8の投票結果

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|-----------|
| 1回目 | 16 (94%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

1回目の投票において単独の選択肢が70%以上となったため、その選択肢を採用した。

References

- Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J.* 2021 ; 58 : 2100944.
- Olsson KM, Hoepfer MM, Pausch C, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease : results from the COMPERA registry. *Eur Respir J.* 2021 ; 58 : 2101483.
- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006 ; 129 : 746-52.
- Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, et al. Admission for COPD Exacerbation Is Associated with the Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension : Results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. *COPD.* 2017 ; 14 : 484-9.
- Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 ; 159 : 158-64.
- Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019 ; 53 : 1801914.
- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022 ; 43 : 3618-731.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008 ; 359 : 1543-54.
- Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 ; 2014 : CD009285.
- Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate,

- in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 ; 163 : 1087-92.
- 11) Bogdan MA, Aizawa H, Fukuchi Y, et al. Efficacy and safety of inhaled formoterol 4.5 and 9 μ g twice daily in Japanese and European COPD patients : phase III study results. *BMC Pulm Med.* 2011 ; 11 : 51.
 - 12) Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease : indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 182 : 155-62.
 - 13) Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest.* 2002 ; 121 : 1058-69.
 - 14) Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy : the SHINE study. *Eur Respir J.* 2013 ; 42 : 1484-94.
 - 15) Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease : results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014 ; 2 : 472-86.
 - 16) Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015 ; 32 : 53-9.
 - 17) Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD : the BLAZE study. *Eur Respir J.* 2014 ; 43 : 1599-609.
 - 18) Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2 : Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 ; 192 : 1068-79.
 - 19) Mannino DM, Buist AS, Petty TL, et al. Lung function and mortality in the United States : data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax.* 2003 ; 58 : 388-93.
 - 20) Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA.* 1994 ; 272 : 1497-505.
 - 21) Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality : a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005 ; 142 : 233-9.
 - 22) Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980 ; 93 : 391-8.
 - 23) Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981 ; 1 : 681-6.
 - 24) Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 ; 6 : CD002733.
 - 25) Walters JA, Tang JN, Poole P, et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 ; 1 : CD001390.
 - 26) Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015 ; 372 : 1114-25.
 - 27) Higashimoto Y, Ando M, Sano A, et al. Effect of pulmonary rehabilitation programs including lower limb endurance training on dyspnea in stable COPD : A systematic review and meta-analysis. *Respir Investig.* 2020 ; 58 : 355-66.
 - 28) Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement : key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 ; 188 : e13-64.
 - 29) Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985 ; 131 : 493-8.
 - 30) Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM) : a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med.* 2018 ; 6 : 368-78.
 - 31) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone : results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 ; 159 (4 Pt 1) : 1061-9.
 - 32) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 ; 171 : 1040-7.
 - 33) King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 ; 370 : 2083-92.
 - 34) Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 1079-87.
 - 35) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 ; 370 : 2071-82.
 - 36) Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis : A Systematic Re-

- view and Meta-Analysis. *Chest*. 2021 ; 160 : 1751-63.
- 37) Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 ; 380 : 2518-28.
- 38) Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 ; 381 : 1718-27.
- 39) Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 ; 2003 : CD002880.
- 40) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement : idiopathic pulmonary fibrosis : evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 ; 183 : 788-824.
- 41) Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults : An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 ; 205 : e18-e47.
- 42) Kondoh Y, Makino S, Ogura T, et al. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respir Investig*. 2021 ; 59 : 709-40.
- 43) Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II) : a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 ; 4 : 708-19.
- 44) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006 ; 354 : 2655-66.
- 45) Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006 ; 130 : 182-9.
- 46) Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J*. 2011 ; 75 : 2668-74.
- 47) Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology*. 2017 ; 22 : 957-964.
- 48) Visca D, Mori L, Tsipouri V, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx) : a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018 ; 6 : 759-70.
- 49) Khor YH, Holland AE, Goh NSL, et al. Ambulatory Oxygen in Fibrotic Interstitial Lung Disease : A Pilot, Randomized, Triple-Blinded, Sham-Controlled Trial. *Chest*. 2020 ; 158 : 234-44.
- 50) Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 ; 2 : CD006322.
- 51) Shimomura I, Abe M, Li Y, et al. Pulmonary Hypertension Exacerbated by Nintedanib Administration for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med*. 2019 ; 58 : 965-968.
- 52) Richter MJ, Ewert J, Grimminger F, et al. Nintedanib in Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 ; 198 : 808-10.
- 53) Tahara M, Oda K, Yamasaki K, et al. Temporal echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with nintedanib with or without oxygen therapy. *BMC Pulm Med*. 2019 ; 19 : 157.

CQ
Clinical Question

9

肺病変を有する肺高血圧症に投与する 肺血管拡張薬として、 PDE5阻害薬を推奨するか

CQ9の推奨文

肺病変を有する肺高血圧症に投与する肺血管拡張薬として、PDE5阻害薬を投与しないことを弱く推奨する。

エビデンスの確実性

非常に低 [D]

付帯事項

- ・一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある。
⇒CQ5, CQ7, CQ12参照。
- ・軽度の肺高血圧症に対して投与しないことを強く推奨する。

解説

背景

PDE5阻害薬であるシルデナフィル、タダラフィルは、血管内皮細胞由来の一酸化窒素(NO)から産生されるサイクリックGMP(cGMP)の分解を阻害して、NO-cGMP系の作用増強を介して血管を拡張に導く。このような作用機序から、PDE5阻害薬の効果は血管内皮細胞機能の障害がなくNOの産生が多い正常な肺領域で強く発現すると推測される。正常構造が保たれている肺の健常部分の肺動脈を選択的に拡張させることによって、他の肺血管拡張薬と比べて換気血流不均衡を生じにくいと考えられている¹⁾。実際に、特発性肺線維症に伴う肺高血圧症(PH-IPF)に対するシルデナフィル急性投与後の肺内シャント量は、エポプロステノールと比べて有意に減少していた²⁾。このような作用機序と薬剤特性から、PDE5阻害薬は肺病変を有するPHに対する肺血管拡張薬として使用される頻度が高い。

エビデンスの要約

本邦で行われた肺病変を有するPHを対象とした多施設共同前向き登録研究(JRPHS)では、281例中162例(58%)に対してPDE5阻害薬が投与されていた³⁾。英国で行われたPHの大規模登録研究(ASPIREレジストリ)でも、重症PH[平均肺動脈圧(mPAP)≥40mmHg]を伴ったCOPDに対する初回肺血管拡張薬として、43例中31例(72%)にPDE5阻害薬が投与されていた⁴⁾。欧州で行われたPHの大規模登録研究(COMPERAレジストリ)からの報告では、COPD、ILDに伴うPHに対するPDE5阻害薬の単剤もしくは併用療法の割合は、それぞれ93.0%、90.7%であった⁵⁾⁶⁾。これらの結果から、実臨床では多くの肺病変を有するPHに対してPDE5阻害薬が使用されていることがわかる。

肺病変を有するPHに対するPDE5阻害薬の有効性を検証した臨床試験の結果を以下にまとめる。肺循環動態に関しては、18例のPH-COPD(mPAP≥30mmHg)に対してシルデナフィルを16週間投与したRCTで、プラセボと比較して肺血管抵抗(PVR)の有意な改善(7.01±0.59WU→5.72±0.62WU, p=0.04)が示され

た⁷⁾。同様の肺循環動態の改善効果を示した小規模な臨床試験も報告されているが⁸⁾⁹⁾、一方で28例のPH-COPD (mPAP \geq 25 mmHg) に対してタダラフィルを投与したランダム化比較試験 (RCT) では、6ヵ月後のPVR, mPAPは改善しなかった¹⁰⁾。

QOLや運動耐容能に対する効果についても報告されている。明らかなPH症例を除外したIPFに対するシルデナフィルの効果を検証したRCTにおいて、12週間後のQOLが改善したことが示され¹¹⁾、その後第3群PHに対してシルデナフィルを投与した複数の臨床試験で、評価項目にQOLが設定されている。56例の進行IPF (%DLCO < 35%) に対するシルデナフィルの効果を検証したRCTでは、心エコー検査で右室機能障害を呈する症例に限定して、運動耐容能の悪化が抑制されQOLが改善した¹²⁾。一方で、PH-COPDに対する3~6ヵ月のタダラフィル投与ではQOLは改善しなかった¹⁰⁾¹³⁾。

前述した中等症以上のPHを伴うCOPD (18例) に対してシルデナフィルを投与したRCTでは、肺循環動態に加えてQOLとBODE index (BMI・Obstruction・Dyspnea・Exercise capacityから構成された評価index)も有意に改善したが、6分間歩行距離(6MWD)を延長しなかった⁷⁾。さらに、32例のPH-COPD(mPAP \geq 25 mmHg) に対してシルデナフィルとリハビリテーションの併用効果を検証したRCTでも、12週後の6MWDを延長しなかった¹⁴⁾。このように、第3群PHに対するPDE5阻害薬の肺循環動態、QOL、運動耐容能に対する効果については、未だ一定の見解が得られていない。

PDE5阻害薬が第3群PHの予後に与える影響についても、いくつかの報告がある。本邦で行われた第3群PHを対象とした後ろ向き多施設共同登録研究において、mPAP \geq 35 mmHgの重症PH合併症例では、PDE5阻害薬投与群(45例)の3年生存率は非投与群(25例)よりも良好であったことが報告された(61.8% vs. 20.0%, $p < 0.0001$)¹⁵⁾。しかし、引き続き行われた前述の前向き登録研究では、PDE5阻害薬投与群の予後延長効果は示されなかった³⁾。英国から報告された後ろ向きコホート研究では、PDE5阻害薬を投与された50例のPH-IPFの予後は、78例の非投与群と比べて良好であった(中央値2.18年 vs. 0.94年, $p=0.003$)¹⁶⁾。

さらに、375例のPH-COPDおよび151例の特発性間質性肺炎(IIP)に伴うPHを対象としたCOMPERAレ

ジストリのサブ解析結果⁵⁾⁶⁾では、PH-COPDおよびPH-IIPともに、肺血管拡張薬に対して反応(PVR減少 \geq 20%もしくはWHO機能分類改善)した群の予後は有意に良好であった。ただし、PH-COPDにおいては、予後改善効果は重症PH症例(mPAP \geq 35 mmHg, もしくはmPAP \geq 25 mmHgかつ心係数 < 2 L/分/m²)に限定していた⁵⁾。解析に含まれたPH-COPD, PH-IIPに投与された肺血管拡張薬のうち、PDE5阻害薬の単剤もしくは併用療法の割合は、それぞれ90%を超えていたことから、この肺血管拡張薬の予後延長効果の多くはPDE5阻害薬によると考えられるかもしれない。

注 釈

PDE5阻害薬は、換気血流不均衡に伴う酸素化の悪化が少ないとされるが、急性投与後に動脈血酸素分圧(PaO₂)が低下する症例がいることも報告されている¹⁷⁾。PDE5阻害薬であったとしても、肺病変を有するPHに対して投与した後は、慎重な経過観察が必要である。長時間作用性のタダラフィル(1日1回)投与後に酸素化の悪化を認めた場合も、短時間作用性のシルデナフィル(1日3回)を少量から十分な期間をかけて漸増することで、酸素化の悪化なく長期投与が可能となることもある。

肺病変を有するPHに対しては、他の肺血管拡張薬と比べてPDE5阻害薬が投与される頻度が圧倒的に高い。しかし一方で、その有効性を示すエビデンスは十分とはいえない。2022年に改訂された欧州心臓病学会(ESC)／欧州呼吸器学会(ERS)PHガイドラインでも、間質性肺疾患(ILD)に伴うPH(PH-ILD)に対するPDE5阻害薬投与の推奨度が示されているが、エビデンスの質は非常に低く重症例に対してのみ条件付きで投与を推奨するとの記載に留まっている¹⁸⁾。

委員会における検討内容

実臨床において、肺病変を有するPHに対してPDE5阻害薬が投与される機会は圧倒的に多いが、有効性を示すエビデンスは十分ではなく、すべての肺病変を有するPHに対して安易に投与されるべきではない。投与対象

症例は限定されるべきであり、症例の選択に関しては付帯事項で触れることが望ましい。一方で、肺血管拡張薬投与の適応ありと判断された症例においてPDE5阻害薬は有力な選択肢であるという点については、意見の一致を得た。

推奨を決定するための評価項目

表1 推奨を決定するための評価項目

| | |
|-------------------------------|----------|
| エビデンス総体としての確実性 | 非常に低 [D] |
| 益と害のバランスは確実か | 確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 反映している |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に十分見合っているか | 不明 |

投票結果

表2 CQ9の投票結果

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|-----------|
| 1回目 | 0 (0%) | 4 (25%) | 11 (69%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| 2回目 | 0 (0%) | 1 (6%) | 15 (94%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

1回目の投票において実施する／しないの区分が70%を超えず2回目の投票を行った。2回目の投票において単独の選択肢が70%以上となったため、その選択肢を採用した。

References

- Ghofrani HA, Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation : an emerging option in pulmonary hypertension therapy. *Eur Respir Rev.* 2009 ; 18 : 35-41.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension : a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 ; 360 : 895-900.
- Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, et al. Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases. *Circ J.* 2021 ; 85 : 333-42.
- Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J.* 2013 ; 41 : 1292-301.
- Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With COPD: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Chest.* 2021 ; 160 : 678-89.
- Hoeper MM, Behr J, Held M, A, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One.* 2015 ; 10 : e0141911.
- Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease : A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant.* 2017 ; 36 : 166-74.
- Rao RS, Singh S, Sharma BB, et al. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2011 ; 53 : 81-5.
- Zimmermann GS, von Wulffen W, Huppmann P, et al. Haemodynamic changes in pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease treated with PDE-5 inhibitors. *Respirology.* 2014 ; 19 : 700-6.
- Maron BA, Choudhary G, Goldstein RL, et al. Tadalafil for veterans with chronic obstructive pulmonary disease-pulmonary hypertension : A multicenter, placebo-controlled randomized trial. *Pulm Circ.* 2022 ; 12 : e12043.
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network ; Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010 ; 363 : 620-8.
- Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest.* 2013 ; 143 : 1699-708.
- Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease : a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014 ; 2 : 293-300.
- Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J.* 2013 ; 42 : 982-92.
- Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology.* 2015 ; 20 : 805-12.
- Dawes TJW, McCabe C, Dimopoulos K, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor treatment and survival in interstitial lung disease pulmonary hypertension : A Bayesian retrospective observational cohort study. *Respirology.* 2023 ; 28 : 262-72.
- Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas

exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 181 : 270-8.

18) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger

RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023 ; 61 : 2200879.

CQ
Clinical Question
10

肺病変を有する肺高血圧症に投与する肺血管拡張薬として、PDE5阻害薬以外の肺血管拡張薬の使用を推奨するか

CQ10の推奨文

肺病変を有する肺高血圧症に投与する肺血管拡張薬として、PDE5阻害薬以外の肺血管拡張薬を投与しないことを弱く推奨する。

エビデンスの確実性

非常に低 [D]

付帯事項

- ・一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある。
⇒CQ5, CQ7, CQ12参照。
- ・軽度の肺高血圧症に対して投与しないことを強く推奨する。
- ・特発性肺線維症にアンプリセンタン、特発性間質性肺炎にリオシグアトを投与しないことを強く推奨する。

解説

背景

現在本邦では、肺高血圧症 (PH) に対し、一酸化窒素 (NO) 経路、プロスタサイクリン経路、エンドセリン (ET) 経路の3系統を標的とした肺血管拡張薬が使用可能である。第1群の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に対しては初期からの多剤併用療法の有効性および長期的安全性が示されているが、第3群の肺疾患/低酸素に伴うPHに適応を得ている肺血管拡張薬は存在しない。肺疾患を有したPHは、低酸素性肺血管攣縮 (HPV)、原疾患の進行による肺血管床の減少および血管構造の器質的変化、慢性炎症の背景など、多様な病態が複雑に関与する。肺循環特有のHPVの機構は、換気血流バランスを是正するのみならず、肺毛細血管の再灌流分布を是正して肺血管抵抗 (PVR) の上昇を防ぐ役割も果たしている。生理的なHPVの作用で適切な肺血流分布が維持されている場合、肺病変を有するPHに対して、非選択的に血管を拡張する肺血管拡張薬の安易な使用は呼吸状態を悪化させるリスクを伴う。

エビデンスの要約

田邊らにより報告された本邦の多施設共同前向き登録研究では、肺病変 [慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、間質性肺炎 (IP)、膠原病に伴う間質性肺疾患 (CTD-ILD)、気腫合併肺線維症 (CPFE)] を有するPHに対し、281例中83例 (30%) にエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)、44例 (16%) にプロスタサイクリン製剤が使用されていた¹⁾。肺疾患を合併したPHにおいては、基礎肺疾患によって肺実質および気道病変の病態生理が異なるため、閉塞性肺疾患と拘束性肺疾患に分けて、PDE5阻害薬以外の有効性を検証した臨床試験を以下にまとめる。

PHを伴うIPおよびCOPD患者では、血管内皮細胞からのNO産生が低下し、血管収縮性の表現型とガス交換障害を呈している²⁾³⁾。サイクリックGMP (cGMP) は肺に最も多く発現するホスホジエステラーゼ5 (PDE5) アイソザイムによって不活性化される。現在、NO-可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC)-cGMP経路においては、PDE5阻害薬とsGC刺激薬という2つの治療薬がある。

PDE5 阻害薬については CQ9 を参照されたい (p.58)。

sGC 刺激薬は NO 非依存的に sGC を直接刺激する作用、および NO の sGC への感受性を増感する作用の 2 つの機序を介して cGMP の産生を増加させ、肺血管拡張を促進する。このクラスの最初の薬剤であるリオシグアトは慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) と PAH で臨床使用が承認された。さらに PH [平均肺動脈圧 (mPAP) \geq 25 mmHg, WHO 機能分類 II ~ IV] を伴う特発性間質性肺炎 (IIP) を対象に 26 週間のリオシグアト治療の効果が検証された (RISE-IIP 試験)。しかし中間解析の結果、リオシグアト投与群では死亡率の増加 [リオシグアト投与群 8/73 例 (11%), プラセボ投与群 3/74 例 (4%)], IIP の増悪や肺炎などの重篤な有害事象 [リオシグアト投与群 27/73 例 (37%), プラセボ投与群 17/74 例 (23%)] を認めたため、試験は早期に打ち切られた。この試験では、26 週の中途終了の時点で、リオシグアト投与群での 6 分間歩行距離 (6MWD) の改善、臨床的悪化イベントまでの時間の短縮を証明することはできなかった⁴⁾。これらの結果から、PH-IIP 患者に対するリオシグアト投与は 2022 欧州心臓病学会 (ESC) / 欧州呼吸器学会 (ERS) PH ガイドラインでも推奨されていない。

ET-1 は低酸素や炎症、ずり応力などの刺激で血管内皮細胞からの産生が亢進し、健常者と比較して、PAH、特発性肺線維症 (IPF)、COPD 患者では ET-1 血中濃度が上昇する⁵⁾⁶⁾。ET-1 と結合する ETA および ETB 受容体は血管内皮細胞および平滑筋細胞に発現し、生理的条件下で血管トーンや体液貯留を調節し、ホメオスタシスを維持していると考えられる。アンプリセンタンは選択的 ETA 受容体拮抗薬であり、ボセンタンとマシテンタンは ETA と ETB 受容体の二重拮抗薬である。ET 受容体は線維芽細胞にも存在して線維化と炎症の進展に影響を及ぼすため、ERA は既知の肺血管拡張薬としての作用に加え、ILD に対する抗線維化作用も期待された。

しかし、IPF に対するボセンタンの忍容性は比較的良好であったものの⁷⁾、King らの第 III 相試験 (BUILD-3 試験) では 6MWD、臨床的悪化や死亡までの期間など、IPF の病勢進行に対する効果は認めなかった⁸⁾。PH (mPAP \geq 25 mmHg) を伴う IIP 患者を対象にボセンタンの効果を検討したランダム化比較試験 (RCT) (BPHIT 試験) でも、16 週間後の右心カテーテル (RHC) 検査による肺血行動態測定および呼吸機能や 6MWD な

どの測定項目においてプラセボ群との有意差が認められず、ボセンタンの有用性は示されなかった⁹⁾。

マシテンタンの IPF に対する有用性も検証されている。罹病期間が 3 年以内の比較的病歴の短い IPF 患者に対し、マシテンタンを 12 ヶ月間投与した検討 (MUSIC 試験) では、マシテンタンの忍容性は良好であったものの、努力肺活量 (FVC) 低下抑制効果においては両群間で有意差を認めず、IPF の病勢進行に対してマシテンタンの有用性は示されなかった¹⁰⁾。

アンプリセンタンの IIP に対する臨床試験 (ARTEMIS-IPF) では、アンプリセンタン投与群で病勢進行を認めただけか [アンプリセンタン投与群 90/329 例 (27.4%), プラセボ群 28/163 例 (17.2%), $p=0.010$], 死亡例が増加 [アンプリセンタン投与群 26/329 例 (7.9%), プラセボ群 6/163 例 (3.7%), $p=0.100$] したという結果を受け、試験は早期終了となった¹¹⁾。早期終了となった本試験における PH 患者 (mPAP \geq 25 mmHg) のサブグループ解析で、12 ヶ月後の mPAP の指標において両群間に有意な差は認めなかった¹²⁾。これらの結果から、PH-IPF に対するアンプリセンタン投与は 2022 ESC/ERS PH ガイドラインでも推奨されていない。

COPD に対する ET-1 受容体拮抗薬の効果を検証した RCT も少数あるが、結果にはばらつきがある。PH を伴わない重症の COPD (GOLD III ~ IV) 30 例に運動耐容能、血行動態および呼吸機能を評価項目としてボセンタンの効果を検討した RCT¹³⁾ では、ボセンタンおよびプラセボを 12 週間投与した結果、6MWD、呼吸機能、肺血流シンチグラフィの評価項目ではボセンタンの有用性は認められなかったばかりか、動脈血酸素分圧 (PaO₂) と健康関連 QOL (SF-36) においてはボセンタン投与で悪化したという結果であった。一方、PH (mPAP \geq 25 mmHg) を合併した COPD 患者 16 例に 18 ヶ月のボセンタンおよびプラセボを投与した臨床試験では、ボセンタン投与群で酸素化の悪化はなく、血行動態 (mPAP, PVR) と BODE index (BMI · Obstruction · Dyspnea · Exercise capacity から構成された評価 index) が改善したと報告されている¹⁴⁾。

プロスタサイクリンは内皮細胞から産生され、血管拡張作用や血小板凝集抑制作用により、肺動脈圧や PVR を改善させる効果を有する。経口薬、持続静注製剤、吸入薬の剤形があるが、経口薬、持続静注製剤を用いて肺

病変を有する PH に対する有効性を検証した報告はきわめて少ない。

イロprostは化学的に安定した合成プロスタサイクリン誘導体であり、専用の携帯型ネブライザーを使用する吸入製剤である。薬液を経気管的に直接肺血管に到達させることが可能であり、経口製剤の肺血管拡張薬と比較して換気血流不均衡を起こしにくいことが期待された。呼吸器疾患を伴う PH に対するイロprostの有効性を検証した報告は少ないが、IPF を伴う PH (mPAP \geq 30 mmHg) 患者 8 例にイロprostの単回投与を行ったところ、酸素化の悪化を伴わず血行動態の改善を認め、さらに被験者 1 例に 12 ヶ月間の吸入イロprostを継続したところ、IPF の病勢進行を認めず 6MWD が改善した¹⁵⁾と報告されている。COPD に伴う PH (mPAP \geq 25 mmHg) 患者 67 例にイロprostの単回吸入を行った試験では、酸素化に影響を及ぼすことなく血行動態を改善した¹⁶⁾。しかし、PH の合併の有無を問わずにエントリーされた COPD 患者 24 例においては、肺胞死腔分画の減少が認められたものの、運動耐容能や動的肺過膨張の点では有益性は認められなかった¹⁷⁾。吸入用の薬剤供給の問題から、2024 年 4 月以降、本邦ではイロprostは使用できない。吸入トレプロスチニルの検討については CQ2 を参照されたい (p.26)。

注 釈

1980 年代までの PAH における臨床試験では、 α アドレナリン受容体遮断薬、 β アドレナリン受容体作動薬、硝酸イソソルビド、ジアゾキシド、ヒドララジン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウムチャネル阻害薬 (CCB) などの血管作動薬や拡張薬の検証が行われ、臨床的な有益性が最も認められたのは CCB であったが¹⁸⁾、第 3 群の呼吸器疾患/低酸素症による PH における CCB のエビデンスや推奨は支持されていない¹⁹⁾。

吸入 NO 療法の有用性を検証した RCT では、COPD に伴う非重症 PH 症例における肺血行動態の改善²⁰⁾ と COPD GOLD stage I 症例における運動耐容能の改善²¹⁾ などが報告されたが、限られたエビデンスからは推奨を支持できない。また、吸入 NO 療法によって IPF の長期酸素療法症例における身体活動性の改善が認められたが^{22) 23)}、PH に主眼を置いておらず、今後のエビデンスの

蓄積が求められる。

委員会における検討内容

リオシグアトとアンプリセンタンは原疾患の増悪および死亡例の報告があったことから、それぞれ IIP と IPF に対して投与しないことを強く推奨することを、付帯事項として明記すべきとの意見が出た。肺病変を有する PH に対する PDE5 阻害薬以外の肺血管拡張薬の投与については、エビデンスも不十分で相反する報告があり一定の見解を得ないため、投与対象症例の選択は慎重にされるべきであるという点で意見の一致を得た。

推奨を決定するための評価項目

表1 推奨を決定するための評価項目

| | |
|-------------------------------|----------|
| エビデンス総体としての確実性 | 非常に低 [D] |
| 益と害のバランスは確実か | 不確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 反映していない |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に十分見合っているか | 不明 |

投票結果

表2 CQ10の投票結果

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|-----------|
| 1回目 | 0 (0%) | 0 (0%) | 14 (88%) | 2 (12%) | 0 (0%) |

1 回目の投票において単独の選択肢が 70 % 以上となったため、その選択肢を採用した。

References

- 1) Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, et al. Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases. *Circ J*. 2021 ; 85 : 333-42.
- 2) Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest*. 1998 ; 114 : 208S-212S.
- 3) Barberà JA, Peinado VI, Santos S, et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 ; 164 : 709-13.
- 4) Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP) : a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019 ; 7 : 780-90.
- 5) Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993 ; 328 : 1732-9.
- 6) Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest*. 2008 ; 134 : 263-72.
- 7) Günther A, Enke B, Markart P, et al. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis : an open label study. *Eur Respir J*. 2007 ; 29 : 713-9.
- 8) King TE, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 ; 184 : 92-9.
- 9) Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 ; 190 : 208-17.
- 10) Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J*. 2013 ; 42 : 1622-32.
- 11) Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan : a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 ; 158 : 641-9.
- 12) Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J*. 2015 ; 46 : 1370-7.
- 13) Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*. 2008 ; 32 : 619-28.
- 14) Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2009 ; 3 : 15-21.
- 15) Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 ; 160 : 600-7.
- 16) Wang L, Jin YZ, Zhao QH, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of inhaled iloprost in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 ; 12 : 3353-60.
- 17) Lammi MR, Ghonim MA, Johnson J, et al. Acute effect of inhaled iloprost on exercise dynamic hyperinflation in COPD patients : A randomized crossover study. *Respir Med*. 2021 ; 180 : 106354.
- 18) McLeod AA, Jewitt DE. Drug treatment of primary pulmonary hypertension. *Drugs*. 1986 ; 31 : 177-84.
- 19) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023 ; 61 : 2200879.
- 20) Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax*. 2003 ; 58 : 289-93.
- 21) Phillips DB, Brotto AR, Ross BA, et al. Inhaled nitric oxide improves ventilatory efficiency and exercise capacity in patients with mild COPD : A randomized-control cross-over trial. *J Physiol*. 2021 ; 599 : 1665-83.
- 22) Nathan SD, Flaherty KR, Glassberg MK, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pulsed, Inhaled Nitric Oxide in Subjects at Risk of Pulmonary Hypertension Associated With Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2020 ; 158 : 637-45.
- 23) King CS, Flaherty KR, Glassberg MK, et al. A Phase-2 Exploratory Randomized Controlled Trial of INOpulse in Patients with Fibrotic Interstitial Lung Disease Requiring Oxygen. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 ; 19 : 594-602.

肺病変を有する肺高血圧症に対して、 複数の肺血管拡張薬の併用を推奨するか

CQ11の推奨文

肺病変を有する肺高血圧症に投与する肺血管拡張薬として、複数の肺血管拡張薬を併用することの推奨度は判定不能である。

エビデンスの確実性

非常に低 [D]

付帯事項

- ・一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある。
⇒CQ5, CQ7, CQ12参照。
- ・症例によって個別の検討が必要であり、複数薬による治療適応については専門施設において判断すべきであることを強く推奨する。

解 説

背 景

肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する治療戦略は、臨床症状や血清学的所見、画像所見、肺血行動態に基づく重症度リスク分類を評価し、心肺疾患合併のない症例においてはエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）にPDE5阻害薬、さらにはプロスタサイクリン製剤を併用する、いわゆる初期併用療法が2022欧州心臓病学会（ESC）／欧州呼吸器学会（ERS）肺高血圧症（PH）ガイドラインで推奨されている（推奨度Ⅱa, エビデンスレベルC）¹⁾。

エビデンスの要約

現時点で肺病変を有するPAHにおける併用療法の有効性を示唆するエビデンスは存在しない。PAHに対する併用療法のレビュー²⁾では、単剤療法もしくは逐次併用療法と比較して初期併用療法の有効性が評価されている（表1, 図1）。

一方で、Lewisら³⁾は軽度の肺病変を有するPAH症例においては予後や肺血管拡張薬での治療効果が有意に劣ると報告している。また、タダラフィルとマシテンタンの初期併用療法の有効性が報告されたAMBITION試験の事後解析において、Kuwanaら⁴⁾は併用療法の臨床効果を妨げる要因の1つとして総肺気量の低下を示している。さらに、Hoeperらは特発性PAHの診断基準を満たす症例において、肺拡散能（DLCO）低値や喫煙歴を有する場合、その臨床指標や予後が肺疾患に伴うPHの症例に類似した経過をたどることを報告している⁵⁾。

2022 ERS/ESC PHガイドライン¹⁾でも、DLCO低値や喫煙歴を有する症例や左心疾患のリスクを伴う症例において、肺血管拡張薬の効果が不十分、もしくは副作用による中断の割合が多い傾向にあり死亡リスクが高いとの報告³⁾⁵⁾⁻⁷⁾を踏まえ、心肺疾患合併例においてはPDE5阻害薬もしくはERA単剤療法を行うことが推奨されている。

以上はすべて「慢性肺疾患を合併したPAH」のエビデンスであり、これらの結果より肺病変を有するPHに対して、複数の肺血管拡張薬を併用することの推奨度を判定することは困難である。

表1 PAHに対する初期併用療法法の臨床試験における臨床背景

| 発行年 | 著者 | 対象数 | PAH分類 | 平均年齢 | フォローアップ期間 | WHO機能分類 | 治療介入群 | 治療内容 | 対象群 | 治療内容 | 評価項目 | 有害事象 |
|------|-----------------|-----|--|------|-------------------|--|--|---|---|--|---|------|
| 2018 | Badagliacca* | 165 | IPAH | 54 | 155±65日 | 3, 2±0, 4 | Group1: プロスタノイド + ERAs or PDE5i Group2: ERAs + PDE5i | Group3: ERAs or PDE5i Group4: プロスタノイド | NA | PVR, mPAP, CI, RAP, 6MWD | NR | |
| 2021 | Badagliacca | 181 | IPAH, CTD-PAH, CHD-PAH with closed shunt | 53 | 180日 (144~363日) | I-II: 37(20.4%) III: 127(70.2%) IV: 17(9.4%) | ERAs (アンプリゼンタン/ボセンタン/マシテンタン) + PDE5i (タダラフィール/シルデナフィル) | NA | NA | PVR, mPAP, CI, RAP, 6MWD | NR | |
| 2021 | Chin | 247 | PAH | 51.9 | 26週 | I or II: 50(20.2%) III or IV: 197(79.8%) | マシテンタン+タダラフィール+セレキシバグ | マシテンタン+タダラフィール+プロプラセボ | NA | PVR, mPAP, CI, RAP, SvO ₂ , NT-proBNP, 6MWD | 頭痛, 下痢, 嘔気, 嘔吐, 顎跛行, 嘔吐 | |
| 2020 | D'Alto | 21 | IPAH | 44 | 24±14ヵ月 | III: 12(57%) IV: 9(43%) | アンプリゼンタン+タダラフィール+トレプロスタニール | アンプリゼンタン+タダラフィール | NA | PVR, mPAP, CI, RAP, SvO ₂ , NT-proBNP, 6MWD | 末梢浮腫, 鼻閉, 紅潮 | |
| 2015 | Hassoun | 24 | SSc-PAH | 59.9 | 36週 | II: 8(35%) III: 15(65%) | アンプリゼンタン+タダラフィール | アンプリゼンタン+タダラフィール | NA | PVR, mPAP, CI, RAP, NT-proBNP, 6MWD | 末梢浮腫, 鼻閉, 呼吸困難, 嘔吐, 頭痛, めまい, 疲労, 腹痛, 嘔気・嘔吐, 低血圧, 下痢 | |
| 2012 | Kemp | 23 | IPAH, HPAH, DPAH | 43 | 4±1ヵ月 | III: 16(70%) IV: 7(30%) | エボプロステノール+ボセンタン | エボプロステノール単剤 | NA | PVR, mPAP, CI, RAP, SvO ₂ , 6MWD | 顎跛行, 顔面紅潮, 頭痛, 胃腸障害, 下肢痛, カテーテル感染, 肝酵素上昇 | |
| 2018 | Rinaldi | 19 | PAH | NR | NR | II-III: 100 | アンプリゼンタン+タダラフィール | アンプリゼンタン+タダラフィール | ボセンタン or シルデナフィル単剤 or 他 ERAs or PDE5i単剤 or ボセンタン+シルデナフィル or マシテンタン+シルデナフィル | PVR, mPAP, CI, RAP, SvO ₂ , 6MWD | | |
| 2014 | Sitbon | 19 | IPAH, HPAH, DPAH | 39.4 | 4ヵ月 | III: 8(42%) IV: 11(58%) | ボセンタン+シルデナフィル+エボプロステノール | NA | NA | PVR, mPAP, CI, RAP, SvO ₂ , 6MWD | 顎跛行, 頭痛, 下痢, 紅潮, 肝酵素上昇 | |
| 2016 | Sitbon | 97 | PAH | 54.1 | 4.1ヵ月 (3.5~4.9ヵ月) | II: 15(15%) III: 70(72%) IV: 12(12%) | ボセンタン+シルデナフィル or ボセンタン+タダラフィール or アンプリゼンタン+シルデナフィル or アンプリゼンタン+タダラフィール | NA | NA | PVR, mPAP, CI, RAP, SvO ₂ , BNP, 6MWD | 末梢浮腫, 肝酵素上昇, 霧視 | |
| 2020 | Sitbon | 46 | PAH | 57.4 | 16週 | II: 10(21.7%) III: 36(78.3%) | マシテンタン+タダラフィール | NA | NA | PVR, mPAP, CI, RAP, SvO ₂ , NT-proBNP, 6MWD | 末梢浮腫, 頭痛, 下痢, 呼吸困難, 貧血, 無力症, 疲労, 肝酵素上昇 | |
| 2019 | Sulica | 15 | PAH | 55.8 | 13.7±3.6ヵ月 | III: 93 IV: 7 | マシテンタン+リオングアト | NA | NA | PVR, mPAP, CI, RAP, SvO ₂ , BNP, 6MWD | 末梢浮腫, 鼻閉, 頭痛, 低血圧 | |
| 2017 | van de Veerdonk | 80 | IPAH, HPAH, DPAH | 49 | 12ヵ月 | II: 24(30%) III: 56(70%) | ボセンタン+シルデナフィル or ボセンタン+タダラフィール or アンプリゼンタン+シルデナフィル or アンプリゼンタン+タダラフィール | ボセンタン or アンプリゼンタン or マシテンタン or sitaxentan or シルデナフィル or タダラフィール | NA | PVR, mPAP, CI, RAP, SvO ₂ , NT-ProBNP, 6MWD | 肝酵素上昇 | |
| 2014 | Zhang | 68 | CHD-PAH | NR | 6ヵ月 | NR | Upfront イロプロスト+タダラフィール | 逐次イロプロスト+タダラフィール | NA | PVR, SvO ₂ , 6MWD | | |

PAH: 肺高血圧症, IPAH: 特発性肺動脈性肺高血圧症, CTD: 膠原病, CHD: 先天性心疾患, SSc: 全身性硬化症, HPAH: 遺伝性肺動脈性肺高血圧症, DPAH: 薬物誘発性肺動脈性肺高血圧症, ERA: エンドセリン受容体拮抗薬, PDE5i: ホスホジエステラーゼ5阻害薬, PVR: 肺血管抵抗, mPAP: 平均肺動脈圧, CI: 心係数, RAP: 右心房圧, 6MWD: 6分間歩行距離, SvO₂: 混合静脈血酸素飽和度, NT-proBNP: 脳性ナトリウム利尿薬ベズチド前駆体N末端側フラグメント, NA: not applicable, NR: not reported.
 # : 本試験では, Group 1はトレプロスタニール+タダラフィール, トレプロスタニール+タダラフィール, アンプリゼンタン+タダラフィール, アンプリゼンタン+シルデナフィル, ボセンタン+タダラフィール, ボセンタン+シルデナフィル, マシテンタン+タダラフィール, マシテンタン+シルデナフィルのいずれかで治療した。Group 2はアンプリゼンタン+タダラフィール, アンプリゼンタン+シルデナフィル, タダラフィール, シルデナフィル, タダラフィールのいずれかで治療した。Group 3はボセンタン, アンプリゼンタン, シルデナフィル, タダラフィールのいずれかで治療した。Group 4はトレプロスタニール, エボプロステノールのいずれかで治療した。
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.en> (文獻2より変更して転載)

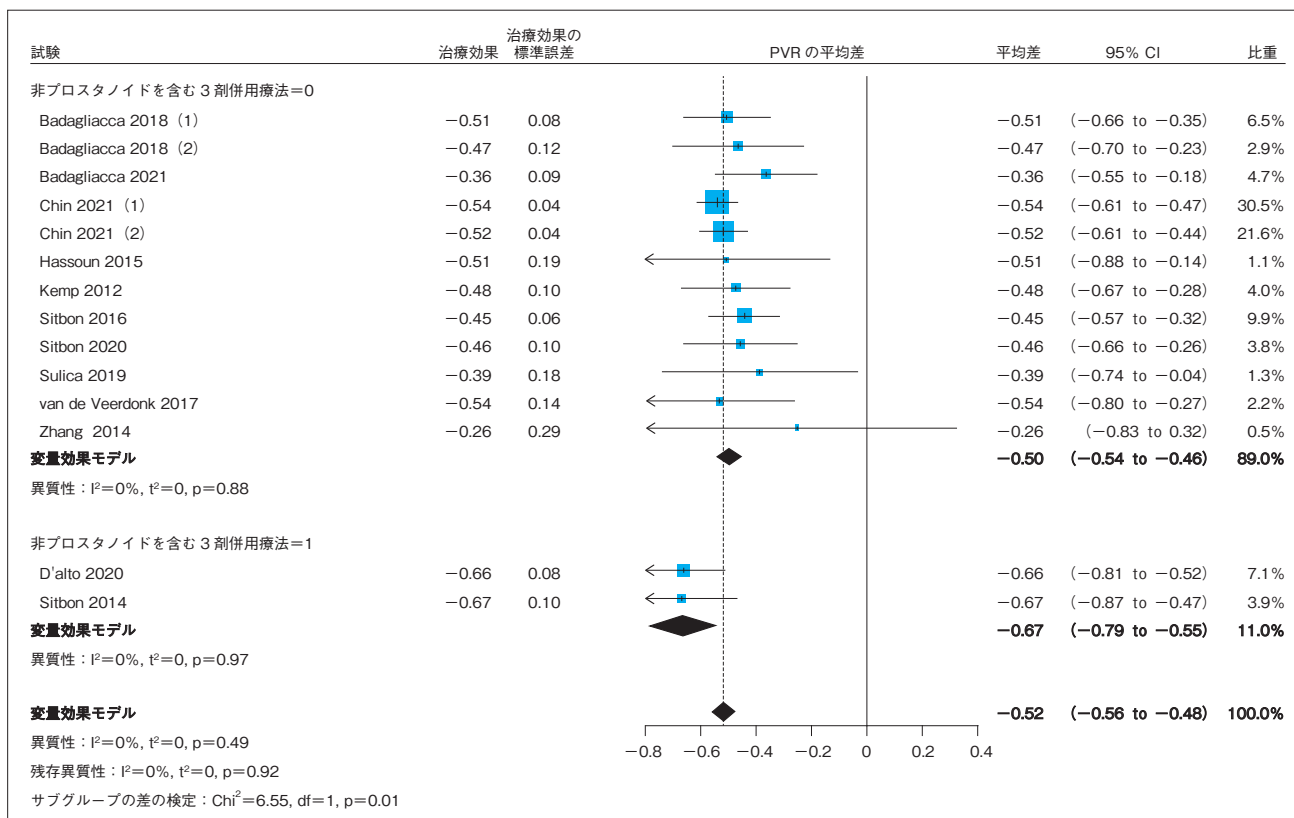


図1 PAH治療における初期併用療法の治療効果（PVRの変化率）

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.en>
 (文献2より改変して転載)

注 釈

心肺疾患を合併したPAHにおいては初期併用療法の有効性は示されていないが、一方でPDE5阻害薬もしくはERA単剤療法を行っても重症度分類で中～高リスクの症例においては逐次で肺血管拡張薬の併用を考慮するよう2022 ERS/ESC PHガイドラインで推奨されている(推奨度II b, エビデンスレベルC)¹⁾。肺疾患を合併したPAH症例のなかでも若年者や肺疾患が軽症である症例など、初期併用療法の恩恵を享受できる集団が含まれていることが予測され、今後のエビデンスの集積が待たれる。

委員会における検討内容

2022 ERS/ESC PHガイドラインでは心肺疾患合併PAH症例においても、単剤療法での効果が不十分であった場合には個別に併用療法を考慮すると記載されている。また、肺病変を有するPHに対しての国内コホート研究⁸⁾においても、専門施設で併用療法を施行された症例が含まれている。これらを踏まえて、一部の症例において併用療法が有効である可能性はあるが、専門施設において個別に判断されるべきである。

推奨を決定するための評価項目

表2 推奨を決定するための評価項目

| | |
|-------------------------------|----------|
| エビデンス総体としての確実性 | 非常に低 [D] |
| 益と害のバランスは確実か | 不確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 不明 |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に十分見合っているか | 不明 |

投票結果

表3 CQ11の投票結果

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|-------------|
| 1回目 | 0 (0%) | 0 (0%) | 7 (44%) | 2 (13%) | 7 (44%) |
| 2回目 | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (13%) | 0 (0%) | 14 (87%) |

1回目の投票において実施する／しないの区分が70%を超えず2回目の投票を行った。2回目の投票において単独の選択肢が70%以上となったため、その選択肢を採用した。

References

1) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023 ; 61 : 2200879.

- 2) Farmakis IT, Vrana E, Mouratoglou SA, et al. Haemodynamic effects of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension : a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2022 ; 8 : 00313-2022.
- 3) Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG, et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2020 ; 55 : 2000041.
- 4) Kuwana M, Blair C, Takahashi T, et al. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study : post hoc analysis. *Ann Rheum Dis* 2020 ; 79 : 626-34.
- 5) Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant.* 2020 ; 39 : 1435-44.
- 6) Olsson KM, Fuge J, Meyer K, et al. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. *Eur Respir J.* 2017 ; 50 : 1700354.
- 7) Trip P, Nossent EJ, Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension : patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J.* 2013 ; 42 : 1575-85.
- 8) Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, et al. Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases. *Circ J.* 2021 ; 85 : 333-42.

CQ
Clinical Question
12

肺病変を有する肺高血圧症に対して、 肺血管拡張薬を投与後に一定の治療効果を 認めた場合は肺血管拡張薬の継続を推奨するか

CQ12の推奨文

肺病変を有する肺高血圧症に対して、肺血管拡張薬を投与後に一定の治療効果を認めた場合は肺血管拡張薬の継続を弱く推奨する。

エビデンスの確実性

非常に低 [D]

付帯事項

肺血管拡張薬投与が開始された後は、酸素化能の悪化などの有害事象に留意するとともに、定期的に治療の反応性（WHO機能分類、6分間歩行距離、肺血管抵抗など）を評価することが重要である。

解説

背景

肺病変を有する肺高血圧症（PH）に対して、PHが重症の場合、個別化医療としてPDE5阻害薬などの肺血管拡張薬が検討される。治療により状態が改善する症例がある一方で、不変もしくは悪化する症例も経験され、肺血管拡張薬による治療継続の判断が難しい場面も少なくない。

エビデンスの要約

肺病変を有するPHに関して、肺血管拡張薬の効果を検討したランダム化比較試験（RCT）は散見されるが、投与後の判断に関するエビデンスはきわめて少なく、一定の治療効果を認めた群／認めなかった群に分けて行われたRCTは存在しなかった。また、2022欧州心臓病学会（ESC）／欧州呼吸器学会（ERS）PHガイドラインにおいても、治療効果を認めた場合に関する記述はない¹⁾。

一方、いくつかのPHレジストリに関する報告では、

肺血管拡張薬の開始後の評価において、治療効果があった群（responder群）と、治療効果がみられなかった患者群（non-responder群）に分けて生命予後等が解析されている。

2001年から2010年に英国のASPIREレジストリから慢性閉塞性肺疾患（COPD）を伴うPH（PH-COPD）を抽出した報告では、平均肺動脈圧（mPAP）40 mmHgの重症PHを呈した59例の患者のなかで43例が肺血管拡張薬による治療を受けていたが、肺血管抵抗（PVR）が20%以上もしくはWHO機能分類が改善した8例は、改善のなかった群に対して生命予後が良好であった（ $p=0.048$ ）²⁾。

また、ドイツを中心とした欧州のPHレジストリ（COMPERA）において、2007年から2014年に診断された間質性肺疾患（ILD）に伴うPH患者151例を解析した報告では、95%以上がPDE5阻害薬を中心とした単剤治療を受けていたが、中央値13週後の評価において6分間歩行距離（6MWD）が20 m以上もしくはWHO機能分類が改善した例では、改善のなかった群に対して生命予後が良好であった（ $p=0.048$ ）³⁾。

本邦でも2013年から呼吸器疾患に伴うPHの多施設

共同前向き症例登録研究が行われ、2013年9月から2017年12月まで281例の呼吸器疾患に伴うPH患者が登録された。診断後2ヵ月以内に肺血管拡張薬による治療が開始された群において、responderをWHO機能分類改善またはPVR > 15%改善または6MWD > 15%改善いずれかを認めた群と定義し、responder群44例とnon-responder群44例の比較がされたが、responder群の予後はnon-responder群に比べ有意に良好であった(p=0.002)⁴⁾。Responder群の併存呼吸器疾患はCOPDが多い傾向にあり、また換気障害も軽度である傾向がみられた。

また、前述の欧州COMPERAレジストリの最新の解析が2021年に報告された。2007年7月から2020年8月まで1,066例の肺疾患に伴うPH患者が登録されたうち、375例のCOPDに伴うPH患者が解析された。90%以上でPDE5阻害薬による単剤治療が行われていた。Responder群は6MWDの30m以上もしくはWHO機能分類の改善を認めた群と定義されているが、やはりresponder群の生存率はnon-responder群に比べ良好であった(p=0.001)⁵⁾。本研究では、severe-PH (mPAP ≥ 35 mmHg または mPAP ≥ 25 mmHg かつ心係数 < 2 L/min/m²) と mild-PH (mPAP 25 ~ 34 mmHg または mPAP 21 ~ 24 mmHg かつ PVR ≥ 3 WU) に分けて解析されているが、mild-PH では responder 群と non-responder 群で予後に有意差はみられなかった(p=0.817)。

これらのレジストリデータは観察研究であり、responder群をさらにランダム化して比較した試験は現時点で存在しないが、responder群では総じてnon-responder群に比して良好な予後を示す傾向にあった。重症PHを呈している症例で肺血管拡張薬を投与後に一定の治療効果を認めた場合、肺血管拡張薬の継続が示唆される。

注 釈

2022 ERS/ECS PH ガイドラインでも、肺病変を有するPHに対する肺血管拡張薬の使用に関する記載は限定的であり、一定の治療効果を認めた場合／認めなかった場合の対応に関する記載はない。また、上記のコホート解析ごとに responder 群の定義が若干異なっており、治

療反応の定義が定まっていないことも課題である。今後、RCTを含めたさらなるエビデンスの蓄積が望まれる。

委員会における検討内容

既報の観察研究において投与継続できている症例は、忍容性も良好であったと推定されるが、肺血管拡張薬の長期投与によって生じるガス交換能悪化などの有害事象にも配慮する必要がある。それぞれの研究の治療反応群の定義が異なっており、エビデンスとしては強いものではない。

推奨を決定するための評価項目

表1 推奨を決定するための評価項目

| | |
|-------------------------------|----------|
| エビデンス総体としての確実性 | 非常に低 [D] |
| 益と害のバランスは確実か | 確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 反映している |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に十分見合っているか | 不明 |

投票結果

表2 CQ12の投票結果

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|-----------|
| 1回目 | 0 (0%) | 16 (94%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) |

1回目の投票において単独の選択肢が70%以上となったため、その選択肢を採用した。

References

- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022; 43: 3618-731.
- Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hyperten-

- sion in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J.* 2013 ; 41 : 1292-301.
- 3) Hoeper MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One.* 2015 ; 10 : e0141911.
 - 4) Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, et al. Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases. *Circ J.* 2021 ; 85 : 333-42.
 - 5) Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With COPD: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA) . *Chest.* 2021 ; 160 : 678-89.

肺病変を有する肺高血圧症に対して、 リハビリテーションを推奨するか

CQ13の推奨文

肺病変を有する肺高血圧症に対して、リハビリテーションを行うことの推奨度は判定不能である。

エビデンスの確実性

非常に低 [D]

付帯事項

一部の患者には有益な臨床経過をもたらす可能性がある。

解説

背景

肺高血圧症 (PH) 患者に対する運動療法を主体としたリハビリテーションについて、近年肺動脈性肺高血圧症 (PAH) や慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 患者を対象とした臨床試験において、監視下の運動療法が有意に運動耐容能、WHO 機能分類、健康関連 QOL を改善させるとする報告が多い^{1)~5)}。さらに PH 患者に対するリハビリテーションは、運動能力のみならず筋機能、そしておそらくは右室機能と肺血流動態の有意な改善につながる可能性も示唆されており⁶⁾、2022 欧州心臓病学会 (ESC) / 欧州呼吸器学会 (ERS) PH ガイドラインでは「薬物療法下の PAH 患者に対し監視下でのリハビリテーションは推奨される」(エビデンスクラス I, エビデンスレベル B) とされた⁷⁾⁸⁾。さらに最近のメタ解析や国際的なステートメントにおいてもその有効性は確認されている^{9)~11)}。

一方、肺病変を有する PH 患者に対するリハビリテーションの有効性については明確な結論は得られていない。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や間質性肺疾患 (ILD) 患者に対する呼吸リハビリテーションの有効性は示されているものの¹¹⁾、これら肺疾患と PH が合併した場合は

双方の影響で著明な運動時低酸素血症および肺循環動態の悪化が起きる可能性があり、さらに本病態に対するリハビリテーションの有効性が未知であることから、積極的な介入が行われるケースは現状では多くないと推察される。

エビデンスの要約

肺病変を有する PH 患者のみを対象としたリハビリテーションに関する報告は、COPD を合併した PH 患者に対するリハビリテーションにシルデナフィルの併用効果を検証した報告 1 編のみであった¹²⁾。また、PH 患者に対するリハビリテーションの有効性を検証した報告のなかで、対象患者の一部に肺病変を有する PH 患者が含まれる報告が 2 編認められた¹³⁾¹⁴⁾。

スペインで行われた前向き二重盲検比較試験において、COPD を合併した PH 患者に対するリハビリテーションにおけるシルデナフィル 60 mg/日の併用効果が検証された [シルデナフィル群 29 例、プラセボ群 31 例、PH の診断は心エコー検査で三尖弁逆流速度 ≥ 2.7 m/秒または右心カテーテル (RHC) 検査で平均肺動脈圧 (mPAP) ≥ 25 mmHg]¹²⁾。12 週間のリハビリテー

ション後、評価可能であった51例の評価ではシルデナフィルの併用効果は認められなかったものの、シルデナフィル群およびプラセボ群ともに、自転車運動持続時間のベースラインからの有意な改善が認められた [シルデナフィル群 149 秒 (95 % CI: 26 to 518 秒), プラセボ群 169 秒 (95 % CI: 0 to 768 秒)]。しかし、6分間歩行距離 (6MWD) [シルデナフィル群 23 m (95 % CI: -12 to 40 m), プラセボ群 21 m (95 % CI: -12 to 40 m)] と、SGRQ および SF-36 で評価した健康関連 QOL [SGRQ 総スコア: シルデナフィル群 -1.6 (95 % CI: -7.1 to 8.0), プラセボ群 -0.7 (95 % CI: -6.7 to 2.0 m), SF-36 身体的側面総合スコア: シルデナフィル群 -0.9 (95 % CI: -6.5 to 3.0), プラセボ群 0.6 (95 % CI: -7.4 to 8.5), SF-36 精神的側面総合スコア: シルデナフィル群 0.6 (95 % CI: -7.5 to 3.0), プラセボ群 -3.1 (95 % CI: -13.7 to 3.5)] は有意な改善を示していない。リハビリテーション期間中の有害事象として、全体の約3分の1の患者で COPD 増悪が生じ (シルデナフィル群 10 例, プラセボ群 11 例), その他頭痛, 狭心症, 不整脈, めまい, 傾眠, 胃炎, 浮腫, 目のかすみ, 鼻汁, 鼻出血, 拡張期高血圧, 低血圧, 精神疾患, うつがそれぞれ 1 ~ 3 例で認められた (両群で有意差なし)。死亡例は認められなかった。

ドイツで行われた前向き研究では、肺血管拡張薬による治療を受けている PH 患者 183 例を対象に、3 週間の入院リハビリテーションを行い、退院後も在宅で継続した (PH の診断は全例 RHC 検査による)¹³⁾。肺疾患を伴う PH 患者は 11 例 (6.0 %) 含まれており、閉塞性肺疾患 2 例, 拘束性肺疾患 8 例, 睡眠時無呼吸 1 例であった。肺疾患を伴う PH 患者および心疾患を伴う PH 患者を併せた 19 例を対象としたサブ解析で、3 週後の 6MWD は有意に改善を示し (76 ± 55m, 95 % CI: 44 to 118m, $p < 0.001$), 15 週後の評価し得た 11 例の評価でその効果は保たれていた (72 ± 48m, 95 % CI: 41 to 105m, $p < 0.001$)。3 週間の入院リハビリテーションの期間で、PH 患者全体のうち 25 例 (13.6 %) の患者で有害事象が認められた (失神, 失神性めまい, 気道感染, 上室性頻拍, 血痰) と報告されているが、肺疾患を伴う PH 患者に限定した有害事象は不明である。

インドで行われた前向きオープンラベル比較試験では、84 例の PH 患者 (PH の診断は心エコー検査で三尖弁逆流速度 ≥ 3.4 m/秒) が標準治療のみを受ける群ま

たは在宅リハビリテーションと標準治療を受ける介入群に振り分けられ、12 週間後に評価を受けた¹⁴⁾。第 3 群 PH は 20 例含まれており (標準治療群 10 例, 介入群 10 例), その内訳は COPD 11 例 (26.2 %), ILD 3 例 (7.2 %), 拘束性と閉塞性肺障害の混合 4 例 (9.6 %), 睡眠障害 2 例 (4.8 %) であった。評価可能であった第 3 群 PH 13 例のサブ解析では、統計的解析は行われなかったものの、6MWD (標準治療群 -3.1 m vs. 介入群 44.2 m) および SF-36 で評価した QOL (身体機能スコア: 標準治療群 -3.77 vs. 介入群 5.55, 心の健康スコア: 標準治療群 1.05 vs. 介入群 7.52) は改善を示した。試験期間中、PH 患者全体ではリハビリテーションに関連した有害事象は認められなかったが、試験期間中に呼吸困難悪化 7 例 (10.4 %), めまい 1 例 (1.4 %), 血痰 1 例 (1.4 %), 下気道感染 1 例 (1.4 %), ワルファリン関連出血 1 例 (1.4 %) が認められ、ワルファリン関連出血の 1 例は死亡した。第 3 群 PH に限定した有害事象の頻度は不明である。

リハビリテーションの内容としては、最大運動能力の 70 ~ 100 % と 40 ~ 50 % の負荷によるエルゴメーターを交互に繰り返すインターバルトレーニングに上肢の筋力トレーニングを加える方法¹²⁾, 10 ~ 60 ワットの低運動負荷によるエルゴメーターでのインターバルトレーニングに歩行, ダンベルによる筋力トレーニング, 呼吸筋トレーニングを加える方法¹³⁾, 上下肢の関節の曲げ伸ばし運動を主体とした方法¹⁴⁾ などが行われている。

注 釈

肺病変を有する PH に限定してリハビリテーションの効果为主要評価項目として検証した報告はなく、その有効性についてのエビデンスはきわめて不十分である。COPD を合併した PH 患者に対するリハビリテーションにおけるシルデナフィルの追加効果を検証した研究において、リハビリテーションは COPD 合併 PH 患者の自転車運動持続時間を改善させたが、6MWD および健康関連 QOL の改善は認められなかった¹²⁾。PH に対するリハビリテーションの有効性を検証した報告のサブ解析においては、肺病変を有する PH においてもリハビリテーションは運動耐容能および健康関連 QOL を改善させている¹³⁾¹⁴⁾。

本疾患に対するリハビリテーションの有効性に関するエビデンスはきわめて不十分なため、現時点では積極的に行うことは推奨されない。有効性に加え、対象疾患の範囲、適切な運動強度、頻度、有害事象、低酸素に対する対応なども未確立で、今後の研究が望まれる。リハビリテーションを行う場合でも、PAHおよびCOPDやILDなどの肺疾患に対するリハビリテーションのエビデンスを参考に、肺および循環動態が安定していることを十分確認のうえ、症例を選択して注意深く行うことが必要であろう。

委員会における検討内容

実臨床において、リハビリテーションが行われている肺疾患に、PHが合併していることもあるため、一部の患者には有益な臨床経過をもたらしている可能性はあるとの指摘があった。リハビリテーションを行う際には、PAH、COPD、ILDなど、主病態の疾患に対する指針を参考に、注意深く行うことが必要である。

推奨を決定するための評価項目

表1 推奨を決定するための評価項目

| | |
|-------------------------------|----------|
| エビデンス総体としての確実性 | 非常に低 [D] |
| 益と害のバランスは確実か | 不確実 |
| 患者の価値観や希望を反映しているか | 反映している |
| 負担の確実さ・正味の利益がコストや資源に十分見合っているか | 不明 |

投票結果

表2 CQ13の投票結果

| | 行うことを強く推奨する | 行うことを弱く推奨する | 行わないことを弱く推奨する | 行わないことを強く推奨する | 推奨度決定不能 |
|-----|-------------|-------------|---------------|---------------|-------------|
| 1回目 | 0 (0%) | 3 (18%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 13 (76%) |

1回目の投票において単独の選択肢が70%以上と

なったため、その選択肢を採用した。

References

- Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2016 ; 37 : 35-44.
- Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2021 ; 42 : 2284-95.
- Chan L, Chin LM, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2013 ; 143 : 333-43.
- Ley S, Fink C, Risse F, et al. Magnetic resonance imaging to assess the effect of exercise training on pulmonary perfusion and blood flow in patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2013 ; 23 : 324-31.
- Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006 ; 114 : 1482-9.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 ; 43 : 1334-59.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 ; 43 : 3618-731.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023 ; 61 : 220879.
- Morris NR, Kermeen FD, Holland AE. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 ; 1 : CD011285.
- Grünig E, Eichstaedt C, Barbera JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 ; 53 : 1800332.
- Rochester CL, Alison JA, Carlin B, et al. Pulmonary Rehabilitation for Adults with Chronic Respiratory Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 ; 208 : e7-e26.
- Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respira-

- tory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J.* 2013 ; 42 : 982-92.
- 13) Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2012 ; 40 : 84-92.
- 14) Babu AS, Padmakumar R, Nayak K, et al. Effects of home-based exercise training on functional outcomes and quality of life in patients with pulmonary hypertension: A randomized clinical trial. *Indian Heart J.* 2019 ; 71 : 161-5.

索引

和文

あ

アンプリセンタン 8

い

一酸化窒素 (NO) 3

イロブロスト 8

う

右心カテーテル (RHC) 2

運動耐容能 31

え

エボプロステノル 8

エンドセリン-1 (ET-1) 3

エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) 18

お

欧州心臓病学会／欧州呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン
(ESC/ERS PH ガイドライン) 5

か

可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 8

カルシウムチャネル阻害薬 (CCB) 64

換気血流不均衡 3, 26

間質性肺疾患 (ILD) 2

緩和治療 11

き

気管支拡張薬 54

気腫合併肺線維症 (CPFE) 2

吸入一酸化窒素 (NO) 療法 64

く

グラフト肺機能不全 (PGD) 50

け

血管リモデリング 3

こ

高額療養費制度 4

膠原病に伴う間質性肺疾患 (CTD-ILD) 20

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の多施設共同前向きレジストリ
研究 (JRPHS) 19, 27

混合性結合組織病 (MCTD) 54

さ

サルコイドーシス関連肺高血圧症 (SAPH) 37

し

指定難病 4

シルデナフィル 8

心エコー検査 4

新規治療薬 9

せ

セレキシバグ 8

先天性肺胞低換気症候群 37

た

タダラフィル 8

ち

長期酸素療法 54

て

低酸素性肺血管攣縮 (HPV) 3

定量的解析 20

と

特発性間質性肺炎 (IIP) 2

特発性肺線維症 (IPF) 2

トレプロスチニル 4

に

ニンテダニブ 54

は

肺移植 9, 49
 肺高血圧症ワールドシンポジウム (WSPH) 5
 肺サルコイドーシス 37
 肺動脈除神経術 (pulmonary arterial denervation) 11
 肺静脈閉塞症 4
 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 2
 肺動脈楔入圧 (PAWP) 5, 31
 肺毛細血管腫症 4
 肺ランゲルハンス細胞組織球症 37

ひ

肥満低換気症候群 37

ふ

副腎皮質ステロイド 54
 プロスタサイクリン 4

ほ

ボセンタン 8

ま

マシテンタン 8
 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 2
 慢性呼吸不全 45
 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 2

め

免疫抑制薬 54

り

リオシグアト 8
 リハビリテーション 7, 73
 リンパ脈管筋腫症 37

欧 文**C**

CCB (カルシウムチャネル阻害薬) 64
 COPD (慢性閉塞性肺疾患) 2
 CPFE (気腫合併肺線維症) 2
 CTD-ILD (膠原病に伴う間質性肺疾患) 20
 CTEPH (慢性血栓塞栓性肺高血圧症) 2

E

ERA (エンドセリン受容体拮抗薬) 18
 ESC/ERS PH ガイドライン (欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン) 5
 ET-1 (エンドセリン-1) 3

H

HPV (低酸素性肺血管攣縮) 3

I

IIP (特発性間質性肺炎) 2
 ILD (間質性肺疾患) 2
 IPF (特発性肺線維症) 2

J

JRPHS (呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の多施設共同前向きレジストリ研究) 19, 27

L

lung phenotype 11

M

MCTD (混合性結合組織病) 54

N

NO (一酸化窒素) 3

O

out of proportion 43

P

PAH（肺動脈性肺高血圧症） 2
PAWP（肺動脈楔入圧） 5, 31
PDE5 阻害薬 8
PGD（グラフト肺機能不全） 50
pulmonary arterial denervation（肺動脈除神経術） 11

R

RHC（右心カテーテル） 2

S

SAPH（サルコイドーシス関連肺高血圧症） 37
Sotatercept 10

V

vascular phenotype 31

W

WSPH（肺高血圧症ワールドシンポジウム） 5

数 字

6分間歩行距離（6MWD） 31

はいびょうへん ゆう はいこうけつあつしやうしんりやう
肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン 2025

定価 本体 2,800 円 (税別)

2025 年 4 月 1 日 第 1 版第 1 刷発行

編 集 にほんこきゅうきがっかいはいびょうへん ゆう はいこうけつあつしやうしんりやう さくせい いんかい
日本呼吸器学会肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン 2025 作成委員会

発行者 日本呼吸器学会 (代表) 高橋 和久

発行所 一般社団法人 日本呼吸器学会

〒113-0033 東京都文京区本郷 3 丁目 28 番 8 号 日内会館 7 階

TEL : 03-5805-3553 (代) FAX : 03-5805-3554

✉info@jrs.or.jp URL : <https://www.jrs.or.jp/>

発売元 株式会社メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島 3-19-11 湯島ファーストビル

TEL : 03-3835-3041 (代) FAX : 03-3835-3063

印刷所 広研印刷株式会社

● 本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込み、および送信 (送信可能化権を含む)・上映・譲渡に関する許諾権は一般社団法人日本呼吸器学会が保有しています。

ISBN978-4-7792-2833-9 C3047 ¥2800E

© 日本呼吸器学会/2025/ Printed in Japan



9784779228339



1923047028006

ISBN978-4-7792-2833-9
C3047 ¥2800E

定価 本体2,800円(税別)

肺病変を有する 肺高血圧症 診療ガイドライン

2025

The JRS Guideline
for the Management of
Pulmonary Hypertension
with Lung Disease