

正確ではないが、TRPGの40mmHgは、mPAPの25mmHgに匹敵する。TRPGの60mmHgは、mPAPの40mmHgに匹敵する。

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

2014 年度 肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン（2）

GL 編集ワーキンググループ

中西 宣文、田邊 信宏、松原 広己、佐藤 徹、田村 雄一、
阿部 弘太郎、谷口 博之、花岡 正幸、坂尾 誠一郎、巽 浩一郎

はじめに

肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン作成にあたって、CQ 案、ならびに解答案を作成し、専門家の意見を聞いた結果をまとめたので、以下に報告する。

CQ1 肺動脈性肺高血圧症とはどのような病気ですか？

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

解説文

肺高血圧は、右心カテーテル検査で測定した安静時 mPAP が 25mmHg 以上と定義されている。次に、右心カテーテル検査の肺動脈楔入圧（以下 PAWP）が 15mmHg 以下とそれを超える場合で 2 つに分類する。PAWP は左房圧の近似値であり、この圧の上昇は肺毛細血管より後側が原因の肺高血圧症（後毛細血管性肺高血圧症）すなわち、左心疾患に伴う肺高血圧症（Nice 分類 2 群）の診断根拠となる。PAWP が正常の時には、肺毛細血管より前に原因（前毛細血管性肺高血圧症）があり、2 群以外の全ての肺高血圧症がこの分類に入る。PAH においては、加えて PVR 3 WU 以上と定義され、その病態は肺動脈血管壁細胞の異常な細胞増殖による血管腔の狭窄、閉塞と考えられている。

ニース分類では肺高血圧症は、以下の 5 群、すなわち第 1 群：PAH、第 2 群：左心疾患による肺高血圧症、第 3 群：肺疾患および / または低酸素血症による肺高血圧症、第 4 群：慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）、第 5 群：原因不明あるいは複合的な要因による肺高血圧症、に分類された。2-5 群の除外が必要である。さらに、臨床的に鑑別が困難なことも多いが、1 群の亜分類である肺静脈閉塞性疾患（pulmonary veno-occlusive disease: PVOD） / 肺毛細血管腫症（pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH）は、指定難病 87. 肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症として、PAH と別に定義された。また、新生児遷延性肺高血圧症の除外も必要となる。

PAH の亜分類として、特発性 PAH（idiopathic PAH: IPAH）、遺伝性 PAH（heritable PAH: HPAH）、薬剤・毒物関連 PAH、他疾患に伴う PAH（結合組織病、HIV 感染、門脈肺高血圧症、先天性心疾患、住血吸虫症による）がある。

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34-41.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Robin Condliffe R, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension J Am Coll Cardiol 2013; 62: D42-50.

CO2 どのような自覚症状があるときに肺動脈性肺高血圧症を疑いますか？

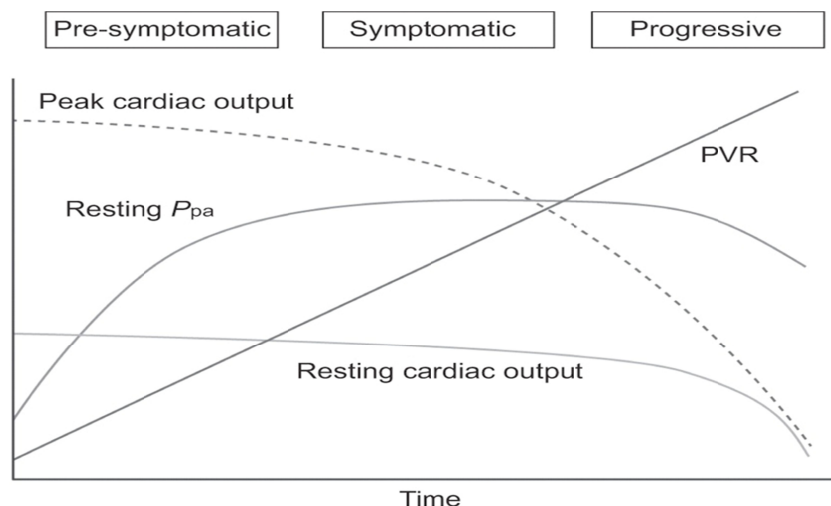
Answer: 呼吸困難、易疲労感、胸痛が多く、ついで失神、浮腫を認めるが、非特異的的症状であり、診断までの期間が長い。

解説文

表に示すように診断登録時には呼吸困難を90%以上に認めるものの、初発時は60%とされる。運動時呼吸困難や易疲労感は、運動時に心拍出量を増加させられないことに起因し、肺血管病変の程度が軽度の時期より顕在化する場合が多い。一方安静時に症状を認める場合には進行例であることを意味する。肺高血圧症の進行と右心不全に伴い、胸痛、失神、浮腫、動悸等も出現する。初発症状出現時から診断までの期間は、米国 NIH レジストリーでは2.03年、日本の報告で2.27年、最近の French National Registry 2.3年及び Reveal registry 2.8年と依然、診断までの期間は長い。

症状	初発時(%)	登録時(%)
呼吸困難	60	98
易疲労感	19	73
胸痛	7	47
失神寸前	5	41
失神	8	36
下肢浮腫	3	37
動悸	5	33

PAHにおける病期の進行にともなう肺血行動態の変化



1. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
2. Okada O, Tanabe N, Yasuda J, Yoshida Y, Katoh K, Yamamoto T, Kuriyama T. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990. *Intern Med.* 1999; 38 :12-6.

3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
4. Brown LM, Chen H, Halpern S, Taichman D, McGoon MD, Farber HW, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: Factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 2011;140:19-26.
5. Howard LS. Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: assessing the course of the disease. *Eur Respir Rev.* 2011; 20:236-42.

CQ3 : 肺動脈性肺高血圧症と診断するには、どのような検査が必要ですか？

3-1 PAH のスクリーニングに有用な検査は何ですか？

Answer: 心エコーによる評価が有用である。

3-2 心エコー検査で肺高血圧症と診断するカットオフ値は？

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

3-3 他の群の PH の鑑別診断にはどのような検査が必要ですか？

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

問題点

定義や必要な検査を CQ にあげて良いのか？

PH の診断と PH の中の鑑別診断をわけた方が良い。

3-4 換気、血流スキャンは必要ですか？

推奨文: 区域性欠損を呈する CTEPH 等を否定するため、必要である。

3-5 確定診断には右心カテーテル検査が必要ですか？

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

3-6 PAH 群の中での鑑別診断にどのような検査が必要ですか？

Answer: 問診、心エコー、腹部エコー、血液検査、(遺伝子検査) が必要である。

問題点

遺伝子検査は必要な項目に含めないほうがよいのではないかと思う。

遺伝子検査は、別の CQ が良い。

3-7 BNP や NT-proBNP は、肺高血圧症の診断に有用ですか？

Answer: 高値の場合 PH を疑うが、低値でも否定できない。

CO4：肺動脈性肺高血圧症と診断された場合には、どのような治療の選択が可能なのですか？

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

CO5：肺動脈性肺高血圧症と診断された場合には、どのような内科治療の選択が可能なのですか？

参考

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)

I 度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

II 度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

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

III 度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

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

IV 度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

5-1 WHO class 1 の PAH はどのように治療しますか？

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

問題点

ERA および PDE-5I の添付文書には、“肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない”等の記載があります。添付文書が現実的ではないのですが、クラス I に推するという書き方で問題ないのか、その辺りはいかがでしょうか。

ここは根拠がないので難しいところかと思いますが、今まとめている JAPHR のデータで診断時 WHO1 の群にも薬剤が用いられていること (3 月には結果が出せます) を根拠にエキスパートオピニオンとして推奨するのはいかがでしょうか？

5-2 WHO class 2 の PAH はどのように治療しますか？

推奨文 肺血管反応性のある群には、Ca 拮抗薬、ない群には、はボセンタン、アンプリセンタン、シルデ

ナフィル、タダラフィル、のいずれか、あるいは ERA PDE-5I の併用療法を用いる。

5-3 WHO class 3 の PAH はどのように治療しますか？

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

問題点

コンセンサスがない

5-4 WHO class 4 の PAH はどのように治療しますか？

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

5-5 肺血管拡張試験は必要ですか？

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

問題点

わが国でも肺血管反応試験は行うべきというコンセンサスでよろしいのでしょうか。治療歴の有無は不要、前医で評価されず投薬している例もあるため。

5-6 どのような症例に PGI2 持続静注療法を使用しますか？

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

問題点

コンセンサスがない。

5-7 どのような症例に併用療法を行いますか？

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

問題点

5-2 の見解と少しずれる。

5-8 IPAH/HPAH に抗凝固療法は必要ですか？

推奨文 高用量の PGI2 持続静注療法を行っている例を除き使用する。

5-9 酸素療法はどのような例に使用しますか？

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

5-10 IPAH/HPAH の治療のゴールはどこに置くべきですか？

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

する。

問題点

治療ゴール設定の記載に関しては注意を要すると思います。理想としては上記が望ましいと考えますが、ここに「ゴール」として明記するだけの十分なエビデンスは無いと思います。ERS/ESCのガイドラインでも複数の治療目標を挙げておりRA圧やCO値に関しては記載されていますが、肺動脈圧のみを「ゴール」とはしていません。また「ゴール」とした場合、これが達成できない場合に治療の質自体を問われる可能性があります。「努力目標」程度の余裕を持たせた表現の方がよい様に思います。

長期予後改善のために、短期的にはまずは右心不全・心不全症状を取り除き運動耐容能を改善させること。長期的には平均肺動脈圧 25mmHg 以下に低下させることをゴールとする（25mmHg 以下にならない限り治療を強化するような印象がありますが、かなり厳しいかと思えます）。

CQ 11: 遺伝子検査は行うべきですか？

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

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

終わりに

CQ および解答に関して、専門家と意見を聞いて、診療ガイドライン作成のための基礎資料を作成した。今後の課題として、1.PAH診療ガイドラインの範囲メンバー(小児から先天性疾患すべての疾患にするか)、2.CQの選択、3.文献の検索、4.日本と欧米での考えの相違 専門家でも一致していない、5.エビデンスはないが、治療対象が存在する場合の推奨の扱い、などが想定された。ガイドラインの範囲として、特発性、遺伝性肺動脈性肺高血圧症、呼吸器疾患合併例を含むが、本研究班としては、妥当と考えられ、メンバー、レビュアーを設定し、次年度より作成を行う予定である。

2014 年度 慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン（1）

GL 編集ワーキンググループ

田邊 信宏、松原 広己、中西 宣文、佐藤 徹、川上崇史、
田村 雄一、荻野均、石田敬一、坂尾 誠一郎、巽 浩一郎

概要

慢性肺血栓塞栓症とは器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が 6 か月以上にわたって固定している病態である。また慢性肺血栓塞栓症において平均肺動脈圧が 25mmHg 以上の肺高血圧を合併している例を慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）という。

原因

CTEPH では肺動脈閉塞の程度が、肺高血圧症の要因として重要で、多くの症例では肺血管床の 40% 以上の閉塞を認めるとされている。血栓塞栓の反復と肺動脈内での血栓の進展が病状の悪化に関与していることも考えられ、①PAH でみられるような亜区域レベルの弾性動脈での血栓性閉塞、②血栓を認めない部位の増加した血流に伴う筋性動脈の血管病変、③血栓によって閉塞した部位より遠位における気管支動脈系との吻合を伴う筋性動脈の血管病変など、small vessel disease の関与も病態を複雑化していると考えられる。CTEPH は海外では性差はないが、我が国では女性に多く、また深部静脈血栓症では頻度が低い HLA-B*5201 や HLA-DPB1*0202 と関連する症例がみられことが報告されている。これらの HLA は欧米では極めて頻度の少ないタイプのため、欧米例と異なった発症機序を持つ症例の存在が示唆されている。

症状

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく、症状が出現したときには、すでに高度の肺高血圧が認められることが多い。また、高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。さらに進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

治療法

本症に対し有効であることがエビデンスで確立されている治療法としては、肺動脈血栓内膜摘除術がある。しかし近年我が国では手術適応とされなかった末梢側血栓が主体の CTEPH に対し、カテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術（BPA または PTPA）の有効性が発表されつつある。さらに、手術適用のない末梢型あるいは術後残存あるいは再発性肺高血圧症を有する本症に対して、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトが保険適用薬として認められた。

CTEPH の治療方針では、まず正確な確定診断と重症度評価を行うことが必要である。次いで病状の進展防止を期待して血栓再発予防と二次血栓形成予防のための抗凝固療法を開始する。抗凝固療法が禁忌である場合や抗凝固療法中の再発などに対して、下大静脈フィルターを留置する場合もある。低酸素血症対策、右心不全対策も必要ならば実施する。さらに、重要な点は、本症の治療に習熟した専門施設へ紹介し、肺動脈内膜摘除術または経皮経管的肺動脈拡張術の適応を検討する必要がある。前者が優先されるが、末梢病変例、

高齢者や他臓器疾患合併などのハイリスク例、患者が手術を希望しない例などを中心に後者の選択をする。末梢病変例や術後残存肺高血圧例に対しては、リオシグアトの投与を考慮する。また、その他の肺血管拡張薬が有効な場合もある。

予後

CTEPHには過去に急性肺血栓塞栓症を示唆する症状が認められる反復型と、明らかな症状のないまま病態の進行がみられる潜伏型がある。比較的軽症のCTEPHでは、抗凝固療法を主体とする内科的治療のみで病態の進行を防ぐことが可能な例も存在する。しかし平均肺動脈圧が30mmHgを超える症例では、肺高血圧は時間経過とともに悪化する場合も多く、一般には予後不良である。一方、CTEPHに対しては手術（肺動脈血栓内膜摘除術）によりQOLや予後の改善が得られる。また、最近では非手術適応例に対してカテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術も開始され、手術に匹敵する肺血管抵抗改善が報告されている。手術適用のない例に対して、肺血管拡張薬を使用するようになった最近のCTEPH症例の5年生存率は87%と改善がみられている。一方、肺血管抵抗が $1000\sim 1100\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ を超える例の予後は不良である。

< 診断基準 >

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

(1) 検査所見

① 右心カテーテル検査で

1. 肺動脈圧の上昇（安静時の肺動脈平均圧が25mmHg以上、肺血管抵抗で3 Wood Unit、 $240\text{ dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以上）
2. 肺動脈楔入圧（左心房圧）が正常（15mmHg以下）

② 肺換気・血流シンチグラム所見

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

③ 肺動脈造影所見

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

④ 胸部造影CT所見

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

(2) 参考とすべき検査所見

① 心エコー

1. 右室肥大、右房及び右室の拡大、左室の圧排像
2. 心ドブラ法にて肺高血圧に特徴的なパターン又は高い右室収縮期圧の所見（三尖弁収縮期圧較差40mmHg以上）

② 動脈血液ガス所見

1. 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症 ($\text{PaCO}_2 \leq 35\text{Torr}$, $\text{PaO}_2 \leq 70\text{Torr}$)
2. AaDO_2 の開大 ($\text{AaDO}_2 \geq 30\text{Torr}$)

③ 胸部 X 線写真

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

④ 心電図

1. 右軸偏位及び肺性 P
2. V_1 での $R \geq 5 \text{ mm}$ 又は $R/S > 1$, V_5 での $S \geq 7 \text{ mm}$ 又は $R/S \leq 1$

(3) 主要症状及び臨床所見

① 労作時の息切れ。

② 急性例にみられる臨床症状 (突然の呼吸困難, 胸痛, 失神など) が, 以前に少なくとも 1 回以上認められている。

③ 下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状 (下肢の腫脹及び疼痛) が以前に少なくとも 1 回以上認められている。

④ 肺野にて肺血管性雑音が聴取される。

⑤ 胸部聴診上, 肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常 (II 音肺動脈成分の亢進, IV 音, 肺動脈弁弁口部の拡張期心雑音, 三尖弁弁口部の収縮期心雑音のうち, 少なくとも 1 つ) がある。

(4) 除外すべき疾患

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

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

(5) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

① 新規申請時

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

② 更新時

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

1) 手術例ならびに BPA (PTPA) 施行例

- a) 手術日あるいは BPA 初回施行日の記載があること。
- b) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見ないしは胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれかが有すること。
- c) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。
- d) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

2) 非手術例

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

- a) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見、胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれかを有すること。
なお、肺換気・血流シンチグラムないしは胸部造影 CT 検査は、新規申請時に使用した検査と同一のものでないこと。
- b) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。
- c) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

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

NYHA 心機能分類

- I度：通常の身体活動では無症状
- II度：通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される
- III度：通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される
- IV度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)

- I度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者
普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。
- II度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者
安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
- III度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

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

IV度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

<重症度分類>

(新規申請時)

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

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

(更新時)

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	右心カテ施行時の平均肺動脈圧 (mPAP)、肺血管抵抗 (PVR)	肺血管拡張薬または HOT 使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I			使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II			使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-PH/NYHA II ~ IV	TRPG < 40 mmHg	mPAP < 25 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA II	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III ~ IV	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I ~ IV		PVR ≥ 1,000 dyn.s.cm ⁻⁵ (12.5WU)	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA III ~ IV	TRPG ≥ 60 mmHg		使用の有無に係らず

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

(参考)

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

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

2014 年度 慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン（2）

GL 編集ワーキンググループ

田邊 信宏、松原 広己、中西 宣文、佐藤 徹、川上崇史、
田村 雄一、荻野均、石田敬一、坂尾 誠一郎、巽 浩一郎

はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン作成にあたって、仮メンバーの設定、CQ 案を作成、ならびに一部の CQ に対する解答案を田邊、石田、松原が作成し、他の専門家の意見を聞いた結果をまとめたので、以下に報告する。

目的 CTEPH の重症度、病型に基づく診療ガイドラインを作成し、概念と診断、治療指針を普及し、治療の機会が均等になるよう啓蒙すること

トピック

CTEPH の正確な診断法の普及

バルーン肺動脈拡張術（BPA）が普及し、適応肺血管拡張薬が承認された日本における CTEPH 診療方針の明確化

CTEPH 重症度の評価法と基準作成

想定される利用者、利用施設

一般臨床医、呼吸器専門医、循環器専門医

開業医から大学病院まで

既存ガイドラインとの関係

1. 肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）日本循環器学会
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2009 (ESC & ERS) おそらく本年中に改訂版
3. Chronic Thromboembolic Pulmonary JACC 2013 (Nice)
4. Statement From the American Heart Association Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein
5. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

CTEPH 診療ガイドライン作成準備 WG 2014（仮）

「CQ 設定と推奨度の決定を担う作成グループ」

千葉大学医学部 呼吸器内科 田邊信宏

岡山医療センター 松原広己

国立循環器病センター 中西宣文

杏林大学循環器内科 佐藤徹
慶應義塾大学循環器内科 川上崇史
慶應義塾大学循環器内科 田村雄一
東京医科大学 心臓血管外科 荻野均
千葉大学医学部 心臓血管外科 石田敬一
千葉大学医学部 呼吸器内科 坂尾誠一郎
日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部部長 吉田雅博
千葉大学医学部 呼吸器内科 巽浩一郎

ガイドライン作成事務局

千葉大学医学部 呼吸器内科 巽浩一郎
千葉大学医学部 呼吸器内科 田邊信宏

診療ガイドライン作成資金

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

重要臨床課題

1. CTEPH 臨床像の日本と海外症例の違い
2. CTEPH の早期診断
3. CTEPH の正確な診断に必要な検査と解釈
4. CTEPH の治療法の種類と選択法、危険性、予後
5. CTEPH の重症度基準

ガイドラインがカバーする範囲

CTEPH としては、肺高血圧症を呈する慢性肺血栓塞栓症を扱い、急性期に肺動脈圧が上昇し、正常化する例は含まない。

肺血流スキャンで区域性血栓を持つ例を対象とし、正常なものや PAH に血栓が伴うものは扱わない
腫瘍塞栓等血栓以外の原因の肺塞栓症の慢性例は含まない
鑑別すべき疾患として、肺動脈炎、肺動脈原発腫瘍、縦隔線維症があり、これらを含まない

定義、疫学、病因 CQ

CTEPH はどのような疾患か？

CTEPH はどのくらいの患者数があるか？

CTEPH の予後は？

急性肺塞栓症の患者さんはどのくらいの頻度で CTEPH になるか？

CTEPH 症例の臨床像は日本と海外で違いがあるか？

CTEPH の原因は何か？

CTEPH の病態は何か？

CTEPH 発症の危険因子は何か？

検査 CQ

- 急性肺塞栓症の患者さんの経過観察はどうすべきか？
- CTEPH を疑う所見は何か？
- CTEPH の身体所見はどのようなものがあるか？
- CTEPH の心電図所見・胸部 X 線所見にはどのようなものがあるか？
- CTEPH のスクリーニング検査はどのように行うか？
- CTEPH の確定診断はどのように行うか？
- CTEPH との鑑別に注意すべき疾患はどのようなものがあるか？
- CTEPH の診断に、肺換気・血流スキャンは必要か？
- CTEPH の肺換気・血流スキャンの所見は何か？
- CTEPH の診断は胸部造影 CT で可能か？
- CTEPH の胸部造影 CT 所見はどのようなものがあるか？
- CTEPH の診断に右心カテーテルは必要か？
- CTEPH の診断に肺動脈造影は必要か？
- CTEPH の肺動脈造影所見にどのようなものがあるか？
- CTEPH の手術適応の決定はどのように行うか？

治療 CQ

- CTEPH の治療にはどのようなものがあるか？
- CTEPH に抗凝固療法は必要か？
- CTEPH ではどのような抗凝固薬が適切か？
- すでに抗凝固療法を行っている CTEPH 治療の第一選択は何か？
- CTEPH 患者の酸素療法はどのように行うべきか？
- CTEPH 患者でどのような症例に肺血管拡張薬を使用すべきか？
- CTEPH 患者に、リハビリは有効か？
- CTEPH におけるバルーン肺動脈形成術(BPA)の適応はどのような症例か？
- BPA の手技はどのようなものか？
- BPA の治療成績はどの程度ですか？
- BPA の合併症にはどのようなものがあるか？
- CTEPH における PEA の適応はどのような症例か？
- PEA の治療成績はどの程度ですか？
- PEA の合併症にはどのようなものがあるか？

エビデンスレベル (案)

- システマティックレビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
- 1 つ以上のランダム化比較試験
- 非ランダム化比較試験
- コホートや症例対照研究、横断研究

- 症例報告
- 専門委員会や個人的な意見

1) 推奨の強さ

- A 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- B1 科学的根拠は十分ではないが、行うことを考慮してもよい
- B2 行うよう勧められるだけの科学的根拠が明確でない
- C 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

2) 推奨の強さ決定要因

解答案

CQ: すでに抗凝固療法を行っている CTEPH 治療の第一選択は？

推奨文: 第一選択は PEA である。(IV-A)

解説文

CTEPH の 5 年生存率は平均肺動脈圧が 30mmHg 以上の場合 40% 程度であったが、血栓にアプローチ可能な場合、手術による肺血行動態、QOL の改善が報告されており、5 年生存率も 77-86% と良好である。一方、肺血管拡張薬等の内科治療で予後の改善はみられるようになったが、非手術適応患者を対象としており、QOL の改善は軽度である。BPA については、手術非適応例において著明な肺血行動態の改善、短期予後改善効果が報告されているが、手術適応例に関する有効性に関しては限られている。

文献とエビデンスレベル

1. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982; 81:151-158.(IV)
2. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy.Curr Probl Surg. 2000 37:165-252.
3. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. Ann Thorac Surg 2003; 76:1457-1462; discussion 1462-1454. (IV)
4. Ogino H, Ando M, Matsuda H, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 2006; 82:630-636. (IV)
5. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N. (2012) Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg. 144: 321-326.(IV)
6. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. (2013) Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J. 2013;77(8):2110-7.(IV)
7. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2001; 103:10-13. (IV)

8. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:748-755. (IV)
9. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:756-762. (IV)
10. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76:485-488. (IV)

CQ: CTEPH 患者でどのような症例にどのような肺血管拡張薬を使用すべきか？

推奨文：非手術適応および手術後肺高血圧症残存例にリオシグアトを使用すべきである。(II-B1)、WHO class IV 例には PGI2 使用も考慮される。

	筆頭著者, 文献番号, 年	試験 デザイン	期間	n	NYHA	6MWD*	効果	PVR	効果
エボプロステノール (IV)	Cabrol et al. (48), 2007	-	3カ月	23	III-IV	280 ± 112	66	(T) 29 ± 7 †	-21%
トレプロステニル (SC)	Skoro-Sajer et al. (49), 2007	-	6カ月	25	III-IV	260 ± 111	59	924 ± 347	-13%
Iloprost (inh)	Olschewski et al. (50), 2002	RCT	3カ月	57	III-IV	NA	NS	NA	NS
シルデナフィル (PO)	Ghofrani et al. (51), 2003	-	6カ月	12	NA	312 ± 30	54	1,935 ± 228	-30%
シルデナフィル (PO)	Reichenberger et al. (52), 2007	-	3カ月	104	II-IV	310 ± 11	51	863 ± 38	-12%
シルデナフィル (PO)	Suntharalingam et al. (53), 2008	RCT	3カ月	19	II-III	339 ± 58	18 (NS)	734 ± 363	-27%
ボセンタン(PO)	Hoeper et al. (54), 2005	-	3カ月	19	II-IV	340 ± 102	73	914 ± 329	-33%
ボセンタン(PO)	Hughes et al. (55), 2005	-	3カ月	20	II-IV	262 ± 106	45	(T) 1,165 ± 392	-21%
ボセンタン(PO)	Bonderman et al. (56), 2005	-	6カ月	16	II-IV	299 ± 131	92	712 ± 213	NA
ボセンタン(PO)	Seyfarth et al. (57), 2007	-	6カ月	12	III	319 ± 85	72	1,008 ± 428	NA
ボセンタン(PO)	Jais et al. (58), 2008	RCT	4カ月	157	II-IV	342 ± 84	2 (NS)	783 (703-861)	-24%
リオシグアト(PO)	Ghofrani et al. (59), 2010	-	3カ月	41	II-III	390 (330-441)	55	691 (533-844)	-29%
リオシグアト(PO)	Ghofrani et al. (60), 2013	RCT	4カ月	261	II-IV	347 ± 80	46	787 ± 422	-31%

解説文

肺動脈血栓内膜摘除術不適応又は術後残存・再発した CTEPH261 例 (日本人 16 例を含む) におけるリオシグアトの有効性、安全性を検討した国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験 (CHEST-1) の結果が報告され、主要評価項目である第 16 週における 6 MWD のベースラインからの平均変化量は、リオシグアト群 39m、プラセボ群 -6m であり、リオシグアト群で有意な改善を示した (最小二乗平均値の差 46m (95%信頼区間

25~67、 $p<0.0001$)。副次評価項目の肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance:PVR)の第 16 週におけるベースラインからの平均変化量は、リオシグアト群-226dyn.s.cm-5、プラセボ群 23dyn.s.cm-5 であり、リオシグアト群はプラセボ群に比して有意な改善を示した(最小二乗平均値の差-246 (95%信頼区間 -303~ -190, $p<0.0001$)。また、術後 PH 例においても、改善効果は小さかったものの有意に改善した。他、NT-proBNP、WHO 機能分類を有意に改善した。一方、臨床状態悪化までの期間では有意差がみられなかった。

さらに、本症と PAH の病態の類似性から、血栓の主体が末梢(区域遠位や亜区域)の例や、手術後肺高血圧症が残存する例では、手術までのブリッジ治療として、ベラプロスト、シルデナフィル、PGI₂ 持続静注療法、トレプロスティニル、アイロプロスト、ボセンタン、アンプリセンタン、等の肺血管拡張薬が使用され、肺血行動態や運動耐容能を改善したとする報告がみられている。欧米の大規模レジストリーの報告でも、非手術適応例の 53.8%で使用されており、わが国の呼吸不全班の報告でも、手術例および内科治療例のうち 52.2%で使用されていた。その内訳としては、ベラプロスト(28.9%)、ボセンタン(21.8%)、シルデナフィル(15.8%)の順に多く、単独使用例が 66.9%、併用例が 33.1%であった。

非手術適応の本症において、エンドセリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ-5 阻害薬が頻用されるようになった最近の患者の予後は、以前の例に比して良好であることが報告されている。Condliffe らは、2003 年以後の例の 3 年生存率が 76%、わが国では、西村らが、2005 年以後の例の 5 年生存率 87.8%と報告している。さらに、最近のボセンタンに関するメタアナリシスの結果でも、肺血行動態や運動耐容能の改善を認めた、と報告された。しかしながら、PVR が 1100 dyn.s.cm-5 を超える例や、合併症を有する例の内科治療成績は、依然として不良と報告されている。

文献とエビデンスレベル

1. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 2013; 369: 319-29(II).
2. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010;36:792-9(IV).
3. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357-62(IV).
4. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007;5:483-9(IV).
5. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9(II-B2).
6. Ono F, Nagaya N, Okumura H, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003; 123:1583-1588(IV).
7. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1139-1141(IV).
8. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2007;30:922-7(IV).
9. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable