

CQ1 肺動脈性肺高血圧症とはどのような病気ですか？

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

CQ2 どのような自覚症状があるときに肺動脈性肺高血圧症を疑いますか？

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

CQ3 : 肺動脈性肺高血圧症と診断するには、どのような検査が必要ですか？

3-1 PAH のスクリーニングに有用な検査は何ですか？

A: 心エコーによる評価が有用である。

3-2 心エコー検査で肺高血圧症と診断するカットオフ値は？

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

3-3 他の群の PH の鑑別診断にはどのような検査が必要ですか？

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

問題点

定義や必要な検査を CQ にあげて良いのか？

PH の診断と PH 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？

A:問診、心エコー、腹部エコー、血液検査、(遺伝子検査)が必要である。

問題点

遺伝子検査は必要な項目に含めないほうがよいのではないかと思う。

遺伝子検査は、別の CQ が良い。

3-7 BNP や NT-proBNP は、肺高血圧症の診断に有用ですか？

A: 高値の場合 PH を疑うが、低値でも否定できない。

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

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

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

参考

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)

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、アンブリセタン、シルデナフィル、タダラフィル、(ベラプロスト)、のいずれかを用いる。

5-2 WHO class 2 の PAH はどのように治療しますか？

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

5-3 WHO class 3 の PAH はどのように治療しますか？

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

問題点
コンセンサスがない

5-4 WHO class 4 の PAH はどのように治療しますか？

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

- 1) 推奨の強さ：1 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：A（強）：効果の推定値に強く確信がある

5-5 肺血管拡張試験は必要ですか？

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

5-6 どのような症例に PGI2 持続静注療法を使用しますか？

推奨文 WHO class 3 で高度の PH、右心不全を認める例、WHO class 4、急速に進行する例の第一選択、2剤以上の経口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。

5-7 どのような症例に併用療法を行いますか？

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

5-8 IPAH/HPAH に抗凝固療法は必要ですか？

推奨文 高用量の PGI2 持続静注療法を行っている例を除き使用する。

5-9 酸素療法はどのような例に使用しますか？

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

5-10 IPAH/HPAH の治療のゴールはどこに置くべきですか？

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

CQ6: 遺伝子検査は行うべきですか？

A: 特発性肺動脈性肺高血圧症の患者さんに対しては、既知の遺伝子異常として最も頻度の高い BMPR2 遺伝子異常を合併する頻度は 30% 程度である。しかし治療法に影響を与えるものではないため、その意味では必須ではない。しかし同胞発症の早期発見がメリットになる場合があるため、遺伝カウンセリングを行った上で遺伝子検査を行うことを妨げるものではない。

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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン

慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン作成委員 2015

代表者

呼吸不全に関する調査研究班 研究代表者

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 巽 浩一郎

作成チーム

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

文献レビューチーム

千葉大学医学部呼吸器内科、心臓血管外科チーム

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

千葉大学医学部 呼吸器内科

松村 茜弥

患者代表 (予定)

NPO法人PAHの会 理事長

村上 紀子

ガイドライン評価委員会 (予定)

九州大学循環器内科

阿部 弘太郎

神戸薬科大学臨床医学講座

江本 憲昭

北海道大学循環器内科

辻野 一三

信州大学呼吸器内科

花岡 信幸

久留米大学循環器内科

福本 義弘

国立病院機構千葉医療センター

増田 政久

東京大学保健・健康推進本部

八尾 厚志

三重大学循環器内科

山田 典一

ガイドライン作成事務局

千葉大学医学部呼吸器内科

巽 浩一郎

千葉大学医学部先端肺高血圧症医療学

田邊 信宏

診療ガイドライン作成資金

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

序

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

本ガイドラインについて

1. 目的

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

2. 対象

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

3. 本ガイドラインを使用する際の注意事項

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

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

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

4. ガイドライン作成法

慢性血栓塞栓性肺高血圧症診療ガイドライン作成ワーキング会議

ガイドライン改訂にあたっては、下記のスケジュールで行った。

2014年

6月6日 2014年度第一回呼吸不全班会議 日内会館4階会議室

CTEPH 診療ガイドライン作成方針検討

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

日内会館4階会議室

現状の課題、重症度分類、CQ仮に設定

12月19日 2014年度第二回呼吸不全班会議 東京八重洲ホール

中山 健夫先生（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野）によるMinds
診療ガイドラインに関する講演拝聴

田邊、石田、松原 CQ および解答に関する案発表、作成方針再検討

メールにて、CQに関する意見交換、手順検討

2015年

6月12日 2015年度第一回呼吸不全班会議

診療ガイドライン作成手順、CQ決定

アステラス製薬株式会社 本社 4階 0401会議室

6-7月 文献レビューチームによる文献レビュー

7-12月 診療ガイドライン案初稿作成

メールにて初稿の内容に関する意見交換

2016年

1月 第2回CTEPH 診療ガイドライン作成準備ワーキング会議

診療ガイドライン案、エビデンスレベル検討

5. 文献検索

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

脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメントにおける引用文献、海外（New England Journal of Medicine, Circulation, The Journal of American College of Cardiology, European Heart Journal, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Preceding of American Thoracic Society, Chest, European Heart Journal, European Respiratory Rreview, 等）および国内のレビュー（Circulation Journal, Respiratory Investigation, 日本呼吸器学会雑誌、等）を加えた。最終的に 20 件以内の文献を作成チームメンバーが選択した。

6. 推奨の強さ、推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル

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

1) 推奨の強さ

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

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル

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

7. 改訂

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

8. 資金

本ガイドライン作成に要した資金はすべて、平成 24-25 年 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 呼吸不全に関する調査研究（研究代表 巽 浩一郎）より助成を受けた。

9. 利益相反

本ガイドラインにおける利益相反（日本呼吸器学会、循環器学会規定に基づく開示、過去 3 年）

に該当する事実を、以下に示した。

田邊信宏

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

奨学寄付金：日本新薬、バイエル

寄付講座所属：アクテリオンファーマシューティカルズ

10. 参考文献

Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 医学書院

診断基準

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

(1) 検査所見

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

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. 右軸偏位及び右房負荷
2. V1 での $R \geq 5 \text{ mm}$ 又は $R/S > 1$ 、V5 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 p(II)音の亢進、III/IV音、肺動脈弁逆流音、三尖弁逆流音のうち、少なくとも 1 つ) がある。

(4) 除外すべき疾患

以下の肺高血圧症を呈する病態は、慢性血栓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ので、これらを除外すること。

1. 特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症

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

(5) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

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（前回より重症度を上げる場合は必須とする）。
 - c) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。
 - d) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

2) 非手術例

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

a) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見、胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれかを有すること（前回より重症度を上げる場合は必須とする）。

b) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。

c) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

重症度分類

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

NYHA 心機能分類

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。

(新規申請時)

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

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

(更新時)

Stage	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

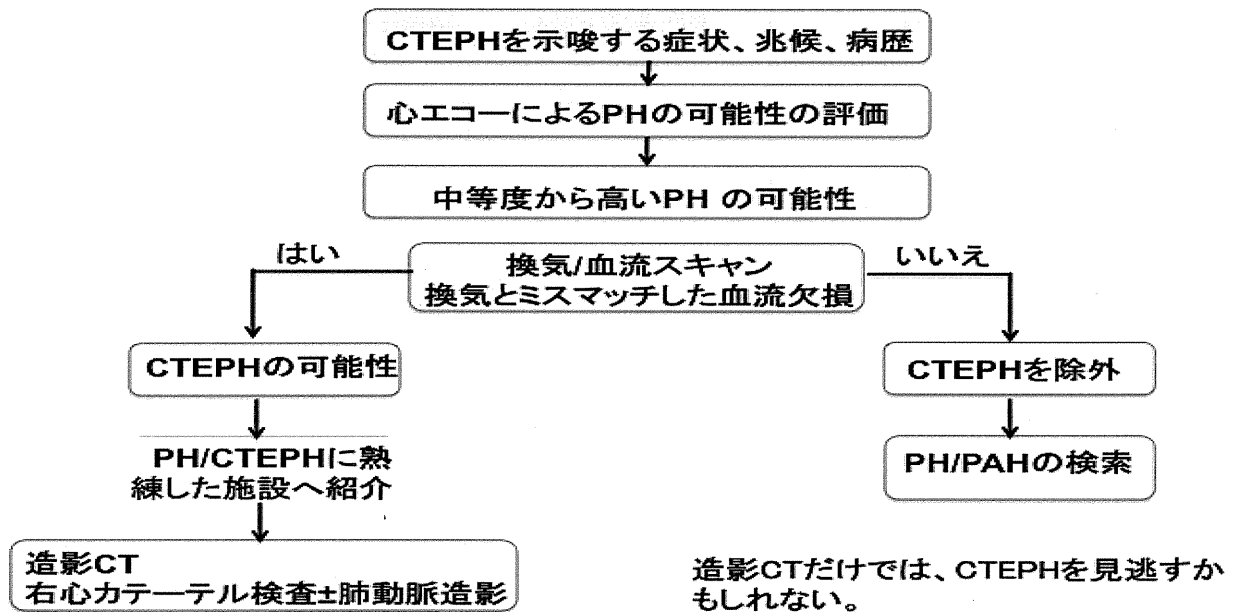
(参考)

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。

診断アルゴリズム

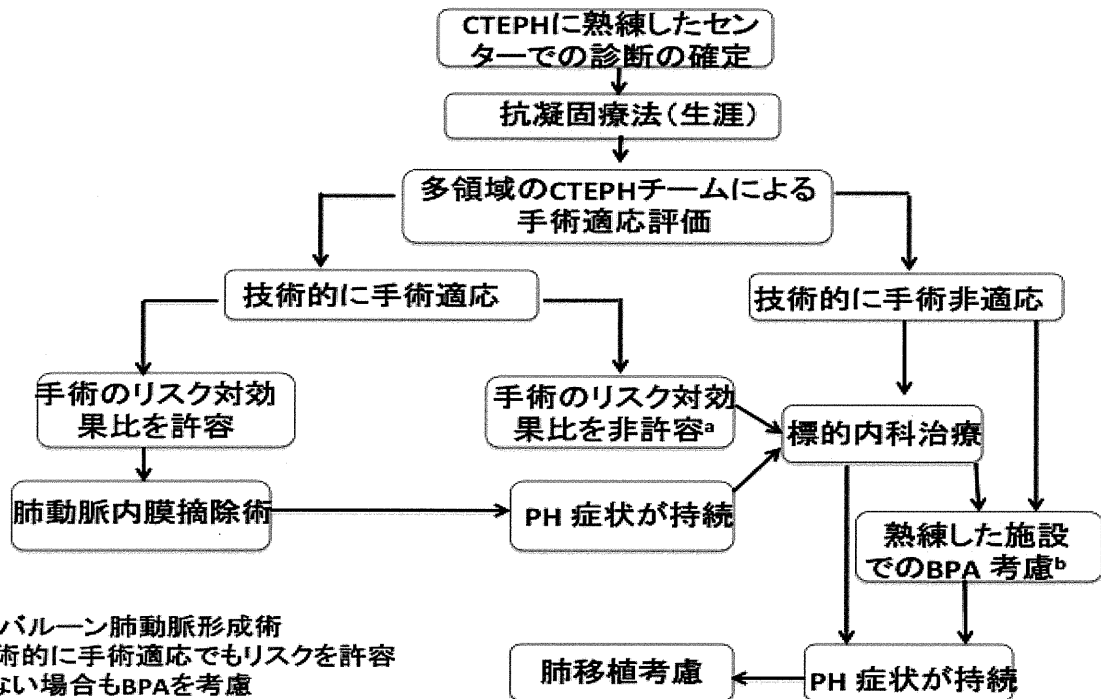
慢性血栓塞栓性肺高血圧症診断アルゴリズム



Galie Eur Heart J Aug 29, 2015から翻訳引用

治療アルゴリズム

慢性血栓塞栓性肺高血圧症治療アルゴリズム



BPA バルーン肺動脈形成術
 a 技術的に手術適応でもリスクを許容できない場合もBPAを考慮
 b 内科治療とBPA同時に行う施設もある

Galie Eur Heart J Aug 29, 2015から翻訳引用

クリニカルクエッション

[1] 定義、疫学、病因

CQ1.CTEPH はどのような疾患か？

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

1) 推奨の強さ：該当せず

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説文：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¹⁻³⁾。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¹⁻³⁾。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⁴⁾。近年、一部の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ようになった⁵⁾。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的肺動脈拡張術も開始され⁶⁾、血管拡張薬であるリオシグアトが適応薬となり、診断がつけば、治療可能な疾患となった^{7,8)}。

文献

1. Daily PO, Dembitsky WP, Peterson KL, et al. Modification of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 221-233.
2. 中西 宣文、他、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011年度合同研究班報告）肺高血圧症治療ガイドライン（2012年改訂版）。
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf
3. 巽 浩一郎 難病指定医テキスト 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 呼吸不全に関する調査研究班報告書 2015 p155-168.
4. 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: 151-158.2.
5. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. Current problems in surgery. 2000;37:165-252.
6. 伊藤 浩、他、循環器病ガイドシリーズ 2014年度版（2011-2013年度合同研究班報告）慢性肺動脈血栓塞栓症に対するballoon pulmonary angioplastyの適応と実施法に関するステートメント http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf
7. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig*. 2013 51:134-46.

8. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014;130:508-518.

文献検索方法 (PubMed)

CQ1. CTEPH はどのような疾患か？

#1 "chronic thromboembolic pulmonary hypertension"

#2 definition

#3 #1 and #2

結果 6件

検索式外 ガイドラインおよびその引用文献6件、総説2件、報告書1件

CQ2. CTEPH はどのくらいの患者数があるか？

推奨文：日本における平成25年度現在の治療給付者は2140名（100万人あたり、16.8人）、増加数は300名程度（100万にあたり、2.6人）である。

1) 推奨の強さ：該当せず

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説文：難病情報センターの資料に基づく、平成25年度の指定難病患者数は2140人¹で、日本の人口約1億2729万人から計算すると、16.8人/100万で、平成24年度に比して、330人（2.6人/100万）の増加がみられる¹。急性例の0.1-9.1%がCTEPHに至るとされているが、25-75%は急性肺塞栓症の既往がない例も存在する^{2,3}。ヨーロッパのガイドラインでは年間あたりの発症数が、おおよそ5人/100とされており⁴、イギリスでは、2001年から2009年で0.3人/100万から3.7人/100万に増加し⁵、15人/100万程度の患者数と予測されている³。

文献

1. 特定疾患医療受給者証所持者数 難病情報センターホームページ
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>
2. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014;130:508-518.
3. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013 41:985-90.
4. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. pii: ehv317.
5. Hurdmann 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: 945-955.

CQ3. CTEPH の予後は？

推奨文：平均肺動脈圧が 30mmHg を超える例の予後は 5 年生存率 40%程度と不良であったが、熟練施設での手術死亡、バルーン治療死亡ともに 5 %未満と良好で、手術例の 5 年生存率 75-90%、内科治療(バルーンを除く)の 3 年生存率 69-87%と改善がみられる。

1) 推奨の強さ：該当せず

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説文：平均肺動脈圧が 30mmHg を超える CTEPH は進行性で予後が悪く 5 年生存率 40% 程度とされ、特に 50mmHg を超える症例の 5 年生存率は 10%と報告されている¹⁾。日本の 1997 年の報告でも 5 年生存率は 58.4%であった²⁾。

しかし、手術(肺動脈内膜摘除術)の確立により周術期死亡率は低下し、習熟施設では 5%以下になっている³⁾。さらに、非手術適応例に対するバルーンカテーテル治療の技術の進歩で、日本では 5%未満の死亡率と報告されている⁴⁾。長期成績に関しては、手術例やバルーン治療例の内科治療例に比較した予後改善の報告もみられ⁵⁾、手術症例の 5 年生存率は 75-90% と報告され⁶⁻¹¹⁾、バルーン治療例を除く薬物治療例においても、PAH 治療薬によって、3 年生存率 69-87%と改善していることが報告されている¹¹⁻¹³⁾。

文献

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 81:151-8.
2. 中西宣文, 京谷晋吾, 佐藤徹, 他. 慢性肺血栓塞栓症の肺血行動態と長期予後に関する検討. *日胸疾会誌* 1997; 35: 589-595.
3. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 141: 702-10.
4. 伊藤 浩他, 循環器病ガイドシリーズ 2014 年度版 (2011-2013 年度合同研究班報告) 慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf
5. Inami T, Kataoka M, Ando M, et al. A New Era of Therapeutic Strategies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension by Two Different Interventional Therapies; Pulmonary Endarterectomy and Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. *PLoS ONE* 9: e94587.
6. Ogino H. Recent advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension including Japanese experiences. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 62: 9-18.
7. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-528.
8. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012 94:97-103.
9. 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.

10. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 144:321-6.
11. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 177: 1122-7.
12. 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.
13. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, et al. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2013 77:2110-7.

QC4 急性肺塞栓症の患者さんはどのぐらいの頻度で CTEPH になるか？

推奨文：0.1%から 9.1%が慢性化したとされ、肺血栓塞栓症の既往歴のある例ではより頻度が高い。

- 1) 推奨の強さ：該当せず
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説文：急性肺塞栓症後2年間に 3.8%が慢性化したとされ¹⁾、別の研究では、急性肺塞栓症の 0.57%、誘因のない急性肺塞栓症の 1.5% が CTEPH に至ったと報告された²⁾、急性肺塞栓症後5年間経過観察した報告では、43.5%が1年後心エコー上の推定収縮期肺動脈圧>30mmHg または右室収縮不全を認め、5.1%が推定収縮期肺動脈圧>40mmHg で、そのうち75%が、5年以内に肺血栓内膜摘除術を受けたとされた³⁾。Langらは、文献レビューから0.1-9.1%に慢性化がみられるとした⁴⁾。急性例の日本における肺血栓塞栓症の発症数は16,000人程度と予測され⁵⁾、一方2011年度のCTEPHの増加数は約300人で1.9%に相当するが⁶⁾、指定難病申請例以外の未診断例が多数いることが想定される。さらに、急性の既往のない例が25-75%にみられる⁷⁾。

文献

1. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257-2264.
2. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Prospective cardio pulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010; 95: 970-975.
3. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation.* 1999 Mar 16;99(10):1325-30.
4. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014;130:508-518.
5. Nakamura M, Yamada N, Ito M. Current management of venous thromboembolism in Japan: Current epidemiology and advances in anticoagulant therapy. *J Cardiol.* 2015 Apr 18. pii: S0914-5087(15)00098-2. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.03.012. [Epub ahead of print]