

6. 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>.
7. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013 41:985-90.

CQ5 CTEPH の臨床像は日本と海外で違いがあるのか？

推奨文：日本のCTEPHは、女性に多く、急性肺塞栓症の既往が少なく、手術例が少ない。

- 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：2011年の日本のレジストリーのデータでは、International Registryと比較して女性が多く（72.9% vs. 49.9%）、WHO機能分類がよく、血行動態の障害が軽度で、急性肺塞栓症の割合が低く（37.2% vs. 74.8%）、凝固異常が少なかった（11.7% vs. 31.9%）^{1,2)}。日本では女性、中枢血栓、深部静脈血栓症と関連しない、HLA-B52と関連する病型が存在する³⁾。治療としては、手術例が13.9%と、international registry 56.8%、UCSD 100%に比して、の例に比して極めて少なく、PAH治療薬使用例がinternational registry 37.9%、UCSD 37.0%に比して少なかった^{4,5)}。

文献

1. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig*. 2013;51:134-146.
2. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973-1981.
3. Tanabe N, Kimura A, Amano S, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J*. 2005 25:131-8.
4. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014;130:508-518.
5. 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.

CQ 6 CTEPH の原因は何か？

推奨文：器質化血栓による肺動脈中枢部の閉塞に加え、末梢肺動脈の肺血管リモデリングによる狭窄および閉塞の関与が示唆されている。

- 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：CTEPHは、器質化した血栓により慢性的な肺動脈の狭窄や閉塞が生じ、その結果肺高血

圧症となる病態である。基本的には下肢などの深部静脈から繰り返し血栓が遊離し、肺動脈を閉塞する“The embolic hypothesis”として理解されている¹⁾。しかし、なぜ血栓が不溶化し残存するのか、またどのようにして血栓の器質化が進展していくかについては、未だ不明な点が多い²⁾。間葉系細胞を介して器質化が進行し^{3,4,5)}、そのために内皮細胞を介する凝固線溶系の異常が生じ、さらにフィブリンの不溶性などが関与し⁶⁾、線溶耐性を示す血栓が生じる可能性が示唆されている。基本的には器質化血栓による中枢部の閉塞とされるが、同様に肺動脈リモデリングによる末梢肺動脈の閉塞や狭窄も肺高血圧症の原因として考慮すべきである。実際、CTEPHの抹消動脈病変は病理学的に肺動脈性肺高血圧症(IPAH)の病変と類似している^{7,8,9)}。CTEPH症例では明らかな血栓再発が無くとも肺動脈圧が徐々に進行する症例が存在し、肺動脈血管造影検査にて肺動脈の閉塞範囲と肺高血圧症の重症度に相関がなく、またIPAHで有効とされる選択的肺血管拡張薬の可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤の有効性が認められていることを考慮しても¹⁰⁾、CTEPHの病因として、中枢血栓のみではなく抹消肺動脈病変もその病態形成に関与することが示唆される。さらに、血栓内膜摘除術にて十分な中枢血栓の除去が行われた症例でも、約35%で肺動脈圧低下や肺循環動態の改善が見られないとの報告もある。

文献

1. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev* 2010;19:115:59-63.
2. Morris TA. Why acute pulmonary embolism becomes chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and genetic insights. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19: 422-9.
3. Firth AL, Yao W, Ogawa A. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 2010. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298: C1217-C1225.
4. Sakao S, Hao H, Tanabe N. Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respir Res* 2011; 12: 109.
5. Yao W, Firth AL, Sacks RS. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296: L870-878.
6. Miniati M1, Fiorillo C, Becatti M, et al. Fibrin resistance to lysis in patients with pulmonary hypertension other than thromboembolic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 992-6.
7. Yi ES, Kim H, Ahn H, et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension. A morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1577-1586.
8. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J*. 1992; 5: 334-342.
9. Galie N, Kim H. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3: 571-576.
10. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369:319-29.

CQ 7 CTEPH の病態は何か？

推奨文：凝固線溶系や血管新生の異常、炎症性機序の関与が CTEPH 患者で示唆されており、さらに器質化血栓からは筋線維芽様細胞や内皮様細胞が分離されるが、器質化血栓形成過程にどのように関与するかは不明な点が多い。併存する末梢肺動脈リモデリングが関与するが未だ不明な点が多い。

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：上述したように CTEPH では、不溶性の血栓が器質化し、抹消肺動脈リモデリングが進展するメカニズム解明が重要である。しかし未だ不明な点も多く、現状までの知見は以下の通りである。

肺動脈の約 40%以上が不溶性の器質化血栓で閉塞すると CTEPH となることが報告されている。下肢深部静脈の遊離血栓が肺動脈を塞栓し、その結果 CTEPH に進展することが一般的な病態と認識されているが、急性期の肺血栓塞栓症の既往が不明な患者も多く、症状出現までの病態進展過程で下肢深部静脈遊離血栓による肺塞栓が反復して生じるのか、または肺動脈内で血栓塞栓が形成されるかは未だ不明である^{1,2,3)}。最近の報告では、CTEPH 患者における血栓内膜摘除術により摘出された中枢部器質化血栓より筋線維芽様細胞や血管内皮様細胞を分離し、その特徴を検討している。筋線維芽様細胞には多数の表現型が存在し、トロンビン刺激により増殖が促進され、血小板由来成長因子を高発現し、特定の培養環境下では高い増殖能を有することが示された⁴⁾。また血栓から分離された血管内皮様細胞には、ミトコンドリアや SOD (Superoxide dismutase) 2 の分布異常、オートファジーの抑制など機能障害が示され、さらにそれらの内皮様細胞の一部からは前駆細胞も分離され、病態形成への関与が示唆された⁵⁾。また器質化血栓内には、内皮細胞および平滑筋細胞の両細胞表面マーカーを発現する移行細胞が存在し、内皮間葉転換 (EnMT) の関与も示唆された⁵⁾。これらの細胞が、実際に不溶性器質化血栓形成に関与するかは未だ不明な点が多いが、今後のさらなる検討が必要である。

CTEPH 患者ではコントロール症例に比し線溶系が抑制され、同患者のフィブリノゲンには遺伝子多型が認められ^{6,7)}、さらに同患者ではフィブリノゲン α 鎖の発現を制御している microRNA-759 が有意に高いことが報告されている⁸⁾。また最近では、血管新生異常⁹⁾や炎症性機序¹⁰⁾の関与が CTEPH 患者で示唆されており、これらの異常も線溶耐性を有する器質化血栓形成機序として重要と思われる。

CTEPH における抹消肺動脈リモデリングの関与は以前より示唆されており、Galie らは CTEPH

にみられる末梢血管障害を【A】 亜区域小弾性動脈の閉塞、【B】 非閉塞性弾性動脈の末梢側小筋性動脈の血管障害、【C】 閉塞性弾性動脈の末梢側小筋性動脈の血管障害の3タイプに分類し、いずれの病変も肺動脈性肺高血圧症に認められる病理像に類似することを報告している¹¹⁾。CTEPH患者の血栓内膜摘除術時に肺末梢組織を摘出し病理組織学的に検討した最近の報告では、ほぼすべての症例において肺動静脈を含む末梢血管病変が存在することが示された^{12,13)}。さらにそれらの末梢血管病変と肺循環動態の相関も示唆されている¹³⁾。また、肺静脈リモデリングの形成に気管支動脈からの血流が関与している可能性についても報告がある¹⁴⁾。以上のように、CTEPHには肺動脈性肺高血圧症と同様の末梢血管リモデリングの存在が示されたが、その進展には肺動脈性肺高血圧症と同様の機序が存在するのか、中枢器質化血栓の存在がその進展に関与するのかなど、未だ不明な点は多い。

文献

1. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig.* 2013; 51:134-46.
2. Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012; 21: 27-31.
3. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-48.
4. Ogawa A, Firth AL, Ariyasu S, et al. Thrombin-mediated activation of Akt signaling contributes to pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Physiol Rep.* 2013; 1: e00190.
5. Sakao S, Hao H, Tanabe N. Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respir Res* 2011; 12: 109.
6. Li JF, Lin Y, Yang YH, et al. Fibrinogen Aα Thr312Ala polymorphism specifically contributes to chronic thromboembolic pulmonary hypertension by increasing fibrin resistance. *PLoS One.* 2013; 8: e69635.
7. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood.* 2009; 114: 1929-36.
8. Chen Z, Nakajima T, Tanabe N, et al. Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Hum Genet.* 2010; 128: 443-52.
9. Alias S, Redwan B, Panzenböck A, et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 810-9.
10. Zabini D, Heinemann A, Foris V, Nagaraj C, Nierlich P, Bálint Z, Kwapiszewska G, Lang IM, Klepetko W, Olschewski H, Olschewski A. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J.* 2014; 44(4):951-62.
11. Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006 Sep; 3(7):571-6.
12. Yamaki S, Ando M, Fukumoto Y, et al. Histopathological examination by lung biopsy for the evaluation of operability and postoperative prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2014; 78: 476-82.
13. Jujo T, Sakao S, Ishibashi-Ueda H, et al. Evaluation of the Microcirculation in Chronic

Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients: The Impact of Pulmonary Arterial Remodeling on Postoperative and Follow-Up Pulmonary Arterial Pressure and Vascular Resistance. PLoS One. 2015; 10: e0133167.

14. Dorfmüller P, Günther S, Ghigna MR, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. Eur Respir J. 2014; 44: 1275-88.

CQ 8 CTEPH 発症の危険因子は何か？

推奨文：CTEPH の危険因子としては、抗リン脂質抗体症候群や第Ⅷ因子上昇、プロテイン S や C の欠損、フィブリノゲンの遺伝子多型、静脈血栓塞栓症の既往や再発、悪性疾患、甲状腺ホルモン補充療法、脳室心房シャント、ペースメーカー、脾臓摘出などがあげられる。

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：症状を伴う肺塞栓症を発症した患者のうち、0.1-9.1%が発症後 2 年以内に CTEPH に移行すると考えられている^{1,2)}。正確な有病率や年間の発症率は不明であるが、ある報告では 100 万人当たり 5 人が発症するとされる^{1,3)}。また、海外からの報告では CTEPH に性差はないが本邦では女性の発症率が高い⁴⁾。臨床調査個人票による呼吸不全班の報告では、2013 年度の指定難病 CTEPH 治療給付対象者は 1810 名であり近年増加傾向にある。さらにわが国での性差は女性 2.96：男性 1、年齢は 64.6 ± 13 歳であった。さらに本邦における CTEPH では HLA-B5201 および DPB1*0202 の頻度が主に女性で高く、またこれらの患者群では深部静脈血栓症の頻度が低いことが報告されている。日本人において HLA-B5201 および DPB1*0202 が CTEPH の危険因子である可能性が示唆される⁴⁾。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、欧米の症例とは異なった発症機序を持つ可能性が示唆されている。

危険因子としては、抗リン脂質抗体症候群や第Ⅷ因子上昇が挙げられる。また正確な頻度は不明だが、プロテイン S や C の欠損、フィブリノゲンの遺伝子多型も危険因子として考えられている⁵⁾。また、CTEPH433 名および PAH254 名を比較したヨーロッパの大規模コホート試験によると、CTEPH の危険因子として静脈血栓塞栓症の既往 (69%)、繰り返す静脈血栓塞栓症 (52.2%)、悪性疾患 (12.2%)、甲状腺ホルモン補充療 (19%)、脳室心房シャント (2.8%)、ペースメーカー、(1.4%)、脾臓摘出 (5.5%)、抗リン脂質抗 (10.5%) などが挙げられた⁶⁾。

文献

1. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv317.
2. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. Eur Respir J 2013; 41: 462-468.
3. Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic

pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598–605.

4. Tanabe N, Kimura A, Amano S, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2005; 25: 131-8.
5. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 15;183(12):1605-13.
6. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325–331.

[2] 検査

CQ9 急性肺塞栓症の患者さんの経過観察はどうすべきか？

推奨文： a) 急性肺塞栓症後の抗凝固療法は最低3カ月間継続するべきである。

b) 抗凝固療法を中止後の肺塞栓症の再発については D-dimer が有用である

c) CTEPH に移行するリスクを有する症例や呼吸困難などの症状が遷延する症例の CTEPH の有無の評価は心エコーが一般的である。

1) 推奨の強さ： a)I, b)II, c)該当せず

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル： a)A, b)C, c)該当せず

解説文

a) VTE 患者に対して6週間と6カ月の抗凝固療法を比較した場合には、6か月間の治療群のほうがVTEの再発リスクが低いことが明らかにされている一方¹⁾、3か月と6か月の治療継続群の間には死亡率や再発率に差はなく²⁾、また遠隔期におけるVTE再発率には差がないことが知られている³⁾。

b) 抗凝固療法終了後1か月後のD-dimer陰性がVTE再発のリスク評価に役立つ(リスク比:0.4)こと⁴⁾から、肺塞栓症後のVTE再発のスクリーニングに関してはD-dimerが用いられることが多い。一方、性別およびエストロゲン治療の有無でD-dimerの有用性は異なる可能性がある⁵⁾。

c) 急性肺塞栓症からCTEPHに移行するリスクは報告によりまちまちであり(0.1-9.1%)、その要因としては急性肺塞栓症から移行した例と、もともとCTEPHが存在している例における急性肺塞栓症の発症(いわゆるAcute on Chronic PE)の鑑別が困難であることが1つのバイアスとなる可能性が示唆される⁶⁾。CTEPHへの移行に関しては、心エコーによるフォローで行われている前向きコホート研究が存在し、CTEPHに移行するリスク因子としては急性肺塞栓症の重症度が重篤(血圧低下、安静臥床のエピソード、トロポニンT陽性)である⁷⁾ことや、静脈血栓症を繰り返すこと⁸⁾が知られている。また、多くの例では12カ月以内にCTEPHに移行しており、2年以降に移行することはまれである⁹⁾。

文献

1. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism.

- Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med 1995;332(25):1661-1665.
2. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. Bmj. 2007; 334: 674.
 3. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. Annals of internal medicine. 2003; 139: 19-25.
 4. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. The New England journal of medicine. 2006; 355: 1780-9.
 5. Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. Annals of internal medicine. 2015;162:27-34.
 6. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. Eur Respir J 2013;41(2):462-468.
 7. Otero R, Oribe M, Ballaz A, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. Thrombosis research. 2011; 127: 303-8.
 8. Berghaus TM, Barac M, von Scheidt W, Schwaiblmair M. Echocardiographic evaluation for pulmonary hypertension after recurrent pulmonary embolism. Thrombosis research. 2011; 128: e144-7.
 9. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, et al. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2012;18:281-8.

CQ10. CTEPH を疑う所見は何か？

推奨文：原因不明の遷延する労作時の呼吸困難は CTEPH を疑う所見である。急性肺塞栓症後の患者では CTEPH へ移行するリスクがあるため、症状が遷延する場合は特に注意が必要である。

- 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：CTEPH の症状は IPAH など他の肺高血圧症と同様であり、遷延する労作時の呼吸困難、浮腫、倦怠感、胸痛、失神などである¹⁾²⁾が、これらの症状は狭心症や COPD などの頻度の多い疾患と重複することが多いため、これら一般的な疾患が除外されたのちに原因不明の症状として扱われていることも多い。

肺高血圧症として CTEPH と IPAH のリスクファクターを比較すると、急性肺血栓塞栓症の既往・過去の広範囲の肺塞栓症・血液型が O 型以外であること・高齢者が IPAH より CTEPH を疑う所見であった³⁾。また欧米では男女比は 1:1 と報告されているが、本邦での解析では女性のほうが 70% 以上を占めており頻度が多く、急性肺塞栓症の既往が少ない傾向にあることが特徴である²⁾⁴⁾。

文献

1. Jenkins D, Mayer E, Screatton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic

pulmonary hypertension diagnosis and management. European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society. 2012;21:32-9.

2. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation. 2011;124:1973-81.

3. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. Thrombosis and haemostasis. 2013;110:83-91.

4. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respiratory investigation. 2013;51:134-46.

CQ11. CTEPH の身体所見はどのようなものがあるか？

推奨文:CTEPHに特異的な身体所見はない。CTEPHが進行すると右心不全による症状が出現する。

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: CTEPH に特異的な身体的所見はなく、症状が進行して右心負荷・右心不全を来してから始めてそれに伴う身体所見(右室拍動の触知・IIpの亢進・三尖弁逆流音の聴取・頸静脈怒張・浮腫・肝腫大・腹水など)を認めるようになることが多い1)2)。そのため早期診断が非常に困難であり、症状が発来してから専門施設でCTEPHの診断を受けるまでの期間の中央値は14カ月かかることが知られている3)。

文献

1. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society. 2012;21:32-9.

2. Group JCSJW. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2011;75:1258-81.

3. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation 2011;124(18):1973-1981.

CQ12. 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？

推奨文: 心電図所見としてCTEPHに特異的なものはない。V₁₋₃の陰性T波、II, III, aVfの陰性T波、肺性P、右軸偏位などといった、右心負荷所見を示す所見を認める。胸部X線でCTEPHに特異的な所見はない。肺高血圧症に関連する所見である心拡大(右房拡大)や肺動脈の拡大、肺血栓症に関連する肺野の血管陰影の消失と言った所見を認めることがある。

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：CTEPH に特異的な心電図所見はなく、肺高血圧症に伴う右室肥大・右室負荷・右房負荷を示唆する心電図変化を認める。代表的なものとしてはV₁₋₃の陰性T波・Ⅱ,Ⅲ,aVfの陰性T波・V₁のR波の増高・V₅₋₆のS波の深化・右軸偏位・肺性Pなどといった所見を認める¹⁾²⁾。

CTEPH に特異的な胸部X線所見は乏しいものの、肺高血圧症および肺血栓塞栓症を示唆する所見の合併を確認することができれば、疑うことができる。すなわち20mmを超える著明な右肺動脈径の拡張もしくは無血管野の存在と、塞栓症に伴う胸膜の肥厚所見である(感度78%、特異度92%)³⁾。

文献

1. Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P, et al. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? J Electrocardiol. 2004;37:219-25.

2. Murphy ML, Thenabadu PN, de Soyza N, et al. Reevaluation of electrocardiographic criteria for left, right and combined cardiac ventricular hypertrophy. Am J Cardiol. 1984 Apr 1;53(8):1140-7.

Jenkins D, Mayer E, Screatton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society. 2012;21:32-9.

3. Satoh T, Kyotani S, Okano Y, et al. Descriptive patterns of severe chronic pulmonary hypertension by chest radiography. Respir Med. 2005;99:329-36.

CQ13. CTEPH のスクリーニング検査はどのように行うか？

推奨文：心エコー及び肺換気血流シンチを用いて行う。肺換気血流シンチグラフィは感度に優れ、特にスクリーニング検査には必須である。

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：VTE と CTEPH の最大の相違点は肺高血圧症の存在である。従って最初のスクリーニングとしてはCTEPHを疑った場合には心エコー検査によって肺高血圧症の所見すなわち三尖弁逆流速度が2.8 m/secより大きいかどうかを確認することが重要である¹⁾。さらに他の肺高血圧症とCTEPHを鑑別する際に最も有用な検査は肺換気血流シンチグラフィであり、最低でも1セグメントにおけるミスマッチ所見を有意とし、CTEPHにおける感度96-97.4%・特異度90-95%と報告されている²⁾。急性肺塞栓症の際に有用な検査であるMDCTは血栓の証明には有用であるものの、末梢の血栓の描出が不十分であるため、単独では肺換気血流シンチグラフィと比較して見逃しが多くなることが知られている³⁾。

文献

1. Jenkins D, Mayer E, Screatton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society. 2012;21:32-9.
2. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 2007; 48:680-684
3. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, et al. Imaging in pulmonary hypertension. JACC Cardiovasc Imaging 2010;3(12):1287-1295.

CQ14. CTEPH の確定診断はどのように行うか？

推奨文：右心カテーテル検査による血行動態の測定及び選択的肺動脈造影による肺動脈内の血栓の評価で行う。

- 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：CTEPH の診断基準は平均肺動脈圧 25mmHg 以上かつ肺動脈楔入圧 15mmHg 以下であることから、診断にあたって右心カテーテル検査による血行動態の測定は必須である¹⁾²⁾。左右の肺動脈選択的造影に関しては現在は安全性が確立されており³⁾、CTEPH の確定診断における標準的検査である。肺動脈の拡張や途絶・Web や Band などの所見の存在を示すだけでなく、中枢型・末梢型の区別による手術適応の判定や BPA/PTPA のターゲットの決定に際しても必須の検査である。

文献

1. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology 2013; 62:D92-99.
2. Jenkins D, Mayer E, Screatton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society. 2012;21:32-9. PMID:22379172
3. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006; 3:577-583.

CQ 15 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？

推奨文：肺動脈性肺高血圧症（PAH）ことに、PAH による肺動脈拡張に伴う血栓症、肺動脈肉腫、大動脈炎症候群（高安病）、線維性縦隔炎、先天性肺動脈狭窄症があげられる。

- 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：肺動脈性肺高血圧症（PAH）や呼吸器疾患に伴う肺高血圧症との鑑別は、肺換気、血流又

キャンで、PAHでは換気正常、血流正常もしくは mottled like pattern、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症では、換気、血流マッチした欠損、CTEPHでは換気に異常を認めず、区域性血流欠損を呈することで、鑑別する^{1,2)}。先天性心疾患等の長期経過で肺動脈の拡大がみられるPAHでCT上中枢肺動脈に血栓が生じる場合があるが、この場合肺血流スキャンは正常とされ鑑別上注意を要する^{3,4)}。急性肺血栓塞栓症との鑑別は、造影CTで、急性では血栓の辺縁が鋭角であるのに対して、CTEPHでは、鈍角、壁在血栓であることが有用な所見ではあるが、最低3ヶ月の抗凝固療法で不変であることが重症な所見となる。まれな疾患として、肺動脈肉腫、大動脈炎症候群（高安病）、先天性肺動脈狭窄症がある。肺動脈肉腫では、造影CTで、壁外浸潤、右室流出路側へ突出するサイン（eclipse sign）、転移を認めることが鑑別に有用で、MRIで造影効果を認めることも鑑別に有用である⁵⁻⁷⁾。大動脈炎症候群で肺動脈にのみ病変を有することがあり、全周性狭窄およびその末梢が正常であること、PETでの集積が鑑別に有用とされる^{5,8)}。線維性縦隔炎では、CTで縦隔の軟部組織がで血管を圧排、狭窄する所見がみられ⁵⁾。末梢性肺動脈狭窄症では、両側不均一に、葉、区域、亜区域動脈の狭窄を伴い、血管内エコーでは中膜の肥厚が主体であり、Williams-Beuren症候群等先天性疾患に伴うことがある^{9,10)}。

文献

1. 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
2. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig.* 2013;51:134-146.
3. Moser KM, Fedullo PH, Finkbeiner WE, et al. Do Patients With Primary Pulmonary Hypertension Develop Extensive Central Thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741-5.
4. Umezawa H, Terada J, Tanabe N, et al. Perioperative management with upfront combination therapy in a patient exhibiting idiopathic pulmonary hypertension with central pulmonary thrombosis. *Intern Med.* 2014;53:777-81.
5. Coulden R. State-of-the-Art Imaging Techniques in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 577-83.
6. Wirth G, Brüggemann K, Bostel T, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) - potential role of multidetector-row CT (MD-CT) and MR imaging in the diagnosis and differential diagnosis of the disease. *Rofo.* 2014;186:751-61
7. Gan HL, Zhang JQ, Huang XY, Yu W. The wall eclipsing sign on pulmonary artery computed tomography angiography is pathognomonic for pulmonary artery sarcoma. *PLoS One.* 2013; 8:e83200.
8. Blockmans D, Cid MC, Prieto-González S, et al. The impact of 18F-FDG PET on the management of patients with suspected large vessel vasculitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 39:344-53.
9. Kreutzer J, Landzberg MJ, Preminger TJ, et al. Isolated peripheral pulmonary artery stenoses in the adult. *Circulation* 1996;93:1417-1423.
10. Tonelli A, Ahmed M, Hamed F, et al. Peripheral pulmonary artery stenosis as a cause of pulmonary hypertension in adults. *Pulm Circ* 2015; 5: 204-10.

CQ16. CTEPH の診断に肺換気血流スキャンは必要か？

推奨文：肺換気・血流スキャンは、CTEPH 診断において、胸部造影 CT より敏感度が高く、肺血流スキャンが正常の場合、本症は否定されるため必須の検査である。

1) 推奨の強さ：1

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：C

解説文：慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、末梢型では胸部造影 CT 上血栓を明らかに認めない例があり、診断困難な場合がある。肺換気・血流スキャンとマルチスライス CT の診断能を比較した試験では、換気・血流スキャンの敏感度 96～97.4%、特異度 90～95%であったが、CT は 51%、99% とされ、敏感度で優っていた¹⁾。ガイドラインでも、肺高血圧症診断において、肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症鑑別のキーになる検査とされている²⁻⁴⁾。加えて、肺血流スキャンが正常で造影 CT で血栓を認める場合 CTEPH より、PAH に中枢血栓を合併したとされる報告を認める^{5,6)}。

文献

1. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007 48:680-4.
2. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D92-9.
3. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. *Eur Heart J.* 2015 Aug 29. pii: ehv317.
4. 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
5. Moser KM, Fedullo PH, Finkbeiner WE, et al. Do Patients With Primary Pulmonary Hypertension Develop Extensive Central Thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741-5.
6. Umezawa H, Terada J, Tanabe N, et al. Perioperative management with upfront combination therapy in a patient exhibiting idiopathic pulmonary hypertension with central pulmonary thrombosis. *Intern Med.* 2014;53:777-81.

CQ17. CTEPH の肺換気血流スキャンの所見は何か？

推奨文：CTEPH での換気血流スキャンの所見は、換気スキャンが正常で、血流スキャンで多発する楔状の欠損像が認められる。血流スキャンが正常の場合本症は否定される。

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：CTEPH での換気血流スキャンの所見は、換気スキャンが正常で、血流スキャンで多発す

る区域性あるいはより大きい楔状の欠損像が認めることが特徴である¹⁻⁴⁾。呼吸器疾患等では、換気、血流ともに欠損を認めるが、換気とミスマッチを認める血流欠損を認める場合、本症の合併を念頭に置く必要がある⁵⁾。PAHでは、正常あるいは mottled like と表現される亜区域性より小さい血流欠損を呈する³⁻⁴⁾。また、片側のみの血流欠損は CTEPH ではまれとされ、肺動脈腫瘍、肺血管炎等の鑑別が必要となる⁵⁻⁶⁾。

文献

1. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:D92-9.
2. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv317.
3. 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
4. Jenkins D, Mayer E, Screatton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society 2012; 21:32-39.
5. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Investig. 2013 51:134-46.
6. Hirsch AM, Moser KM, Auger WR, et al. Unilateral pulmonary thrombotic occlusion: Is distal arteriopathy a consequence? Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 491-6.

CQ18 CTEPH の診断は胸部造影 CT で可能か？

推奨文：CTEPH の診断に胸部造影 CT は極めて有用である。しかし肺動脈の末梢側に病変が存在する CTEPH では、診断が困難な場合がある。胸部造影 CT ですべての CTEPH の診断が可能とは限らない。

1) 推奨の強さ：2

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：C

解説文：CTEPH の診断手順は、心エコーで肺高血圧症の存在がほぼ確定した症例には、まず肺換気-血流シンチグラムを行う。肺血流シンチグラムで楔状の血流欠損が存在し、換気シンチグラムで異常が認められなければ CTEPH はほぼ確定できる。ついで、従来は右心カテーテル検査、肺血管造影で確定診断と重症度判定、及び肺動脈血栓内膜摘除術の適応検討を行うことが一般的であった。しかし現在は 80~320 列の multi-detector row CT (MDCT) の発達により、より時間分解能・空間分解能にすぐれた肺血管の CT 画像が得られるようになった。またこれに画像処理を行えば CT pulmonary angiography も作成可能である。造影 CT は右心カテーテル検査/肺血管撮影と比較してより低侵襲であることを特徴とし、CTEPH の診断法としては有用性の高い検査法といえる¹⁻⁴⁾。造影 CT 検査には、肺血管自身の病変、肺高血圧による右室負荷所見、肺実質の変化、

気管支動脈からの側副血行路など多くの情報がある⁵⁾。

近年は、肺換気-血流シンチグラム、右心カテーテル検査・肺血管造影、造影 CT の各検査の CTEPH に対する診断能の対比が行われている。Pulmonary Digital Subtraction Angiography (PDSA) を対象とすると、造影 CT の診断能は感度 97.0%、特異度 97.1%との報告があるが⁶⁾、一方で造影 CT の感度 51%、特異度 99%で肺血流シンチグラムの感度 96~97.4%、特異度 90~95%と比較して感度は落ちるとの報告もある⁷⁾。しかし肺動脈の部位別検討では、主要枝レベルでそれぞれ 98.3 % と 94.8%、区域枝レベルでそれぞれ 94.1% and 92.9% であった⁸⁾。CTEPH の診断では、病変が肺動脈近位部に存在すれば造影 CT の有用性は高いが、病変が末梢側の CTEPH に対しては感度は低下し、極めて末梢側の CTEPH では診断精度は肺血流シンチグラムに劣っていると考えることが必要である。CTEPH に対する診断特性を十分理解していれば、CT は CTEPH の早期診断、早期治療を目指す上で重要な検査法である¹⁻⁴⁾。

文献

1. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2012; 21:32-39.
2. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62:D92-99.
3. 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
4. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. *Eur Heart J.* 2015 Aug 29. pii: ehv317.
5. Castaner E, Gallardo X, Ballesteros E, et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *Radiographics* 2009; 29:31-50; discussion 50-33.
6. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143:1070-1077.
7. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007 ;48:680-4.
8. Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol.* 2009 Jul;71(1):49-54.

CQ19 CTEPH の胸部造影 CT 所見はどのようなものがあるか?

推奨文：胸部造影 CT から作成した CT angiography では通常の肺血管造影と同じ pouching defects、webs or bands、intimal irregularities、abrupt vascular narrowing、complete vascular obstruction と表現されている所見が観察可能である。さらに肺動脈の壁在血栓や肺野の mosaic

pattern も得られる。

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：造影 CT 検査には肺血管自体の所見、肺高血圧による右室負荷所見、肺実質の変化、気管支動脈からの側副血行路など多くの情報がある¹⁾。CTEPH の通常の肺血管造影 (pulmonary angiography : PAG) では、pouching defects (小袋状変化)、webs or bands (帯状狭窄)、intimal irregularities、abrupt vascular narrowing、complete vascular obstruction の5つが特徴的所見として挙げられている²⁾。造影 CT から肺動脈を再構築した CT angiography でも PAG 所見と同様に上記の所見、および肺動脈内壁に固着した血栓を描出した mural defects や石灰化した血栓が観察できる。さらに造影 CT 検査では CT 値より血栓の新旧を判断できるとの報告もある³⁾。最近ではより空間分解能の高い cone-beam CT (CBCT)を用いて末梢肺動脈内の webs や slits 病変が検出可能となり、診断精度が向上している⁴⁾。肺高血圧を反映する所見としては、肺動脈近位部の拡張、右房・右心室の拡大と左室の扁平化が観察可能である。主肺動脈の径が 29mm 以上、または大動脈の径より大きければ肺高血圧症と診断できるとする報告もある。肺動脈主幹部径 \geq 48mm では突然死の可能性が高まるとの報告もある⁵⁾。気管支動脈が著明に発達していることも CTEPH の間接的所見である。CTEPH に対する造影 CT 検査では肺実質の所見として mosaic pattern がある。CT 肺野条件で比較的境界が明瞭な低灌流領域が散在する所見で、血栓により血流が途絶することに起因する。肺低灌流領域の描出は Dual-energy computed tomography (DECT) を用いれば、より肺血流シンチグラムに類似する所見が得られ、区域動脈レベルの病変の検出有効である⁶⁾。

文献

1. Castaner E, Gallardo X, Ballesteros E, et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *Radiographics* 2009; 29:31-50; discussion 50-33.
2. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology*. 1992; 182: 393-8.
3. De Luca F, Modolon C, Buia F, et al. Densitometric CT evaluation of acute and chronic thromboembolic filling defects of the pulmonary arteries before and after contrast injection. *Radiol Med*. 2012;117: 979-91.
4. Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y, et al. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2014; 32:375-382.
5. Żyłkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2012 142:1406-16.
6. Dournes G, Verdier D, Montaudon M, et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *European radiology* 2014; 24:42-51.

CQ20. CTEPH の診断に右心カテーテルは必要か？

推奨文：CTEPH の確定診断、重症度評価及び手術適応の決定に右心カテーテルは必須である。ただし適応のない症例への右心カテーテル実施を避けるために、非観血的方法で十分肺高血圧有無の評価を行う必要がある。

1) 推奨の強さ：1

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：C

解説文：健常人に右心カテーテルを用いて肺血行動態を測定した結果、肺動脈平均圧（mean pulmonary arterial pressure：mPAP）は安静臥位：14.0 ± 3.3 mmHg、安静坐位：13.6 ± 3.1 mmHg で、上限値は各々20.6 mmHg、19.8 mmHg と報告されている。安静時の肺動脈楔入圧（pulmonary artery wedge pressure：PAWP）は、50 歳以上：7.7 ± 3.0 mmHg、50 歳以下：8.0 ± 2.8 mmHg であった¹⁾。これより「肺高血圧症」は肺動脈平均圧（mPAP）が 25mmHg 以上が固定した病態であると定義した²⁾。2013 年にニースで開催された第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムで提案された肺高血圧症臨床分類では、CTEPH はその第 4 群に分類されている^{3,4)}。即ち、CTEPH と診断するためには、その前提条件として右心カテーテルで実測した mPAP が 25mmHg 以上であることが必要である。また PAWP が 15mmHg 以上の例は第 2 群 左心系疾患に伴う肺高血圧症と見なされ、PAWP の実測も必要である⁴⁾。

右心カテーテル検査は観血的検査法で実施にはリスクが伴う。肺高血圧症患者に右心カテーテル、肺血管撮影を行った際の合併症の集計報告では、計 7218 回の右心カテーテル検査で重大な合併症は 76 件（1.1%）、死亡例は 4 件（0.055%）であった⁵⁾。右心カテーテル検査は CTEPH の診断を行う際に必須の検査であるが、安易に実施すべきでなく、肺高血圧症の専門施設で行われるべきである。また心電図、心エコー、NT-proBNP などの非侵襲的検査を組み合わせ、可能な限り不要な右心カテーテル検査は避けることが必要である⁶⁾。

文 献 "pulmonary hypertension" and "right heart catheter"

1. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009; 34: 888-94.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl): D42-50.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl): D34-41.
4. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. *Eur Heart J.* 2015 Aug 29. pii: ehv317.
5. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization

procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 2546-52.

6. Bonderman D, Wexberg P, Heinzl H, et al. Non-invasive algorithms for the diagnosis of pulmonary hypertension. Thromb Haemost. 2012; 108: 1037-41.

CQ21. CTEPH の診断に肺血管造影は必要か？

推奨文：CTEPH の確定診断と手術適応決定、及び具体的な手術術式の検討の際には、肺血管造影（PAG）は欠かす事ができない gold standard の診断法である。

1) 推奨の強さ：1

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：C

解説文：CTEPH は肺高血圧症臨床分類の第 4 群に位置づけられ、器質化血栓により肺動脈が広範囲に閉塞することにより発症する予後不良の疾患である。本症の診断は肺高血圧の存在確認とともに、肺動脈における種々のレベルでの血栓性閉塞を画像化することによって行われる。慢性肺血栓症の存在は 1920 年代にはすでに認識されており、1931 年には肺血管造影（Pulmonary angiography : PAG）で本症を診断する試みが行われている。PAG は 1970 年前後から急性肺血栓塞栓症の診断法として一般に普及してきた。そして、1973 年に CTEPH に対する標準の手術法となった肺動脈血栓内膜摘除術（pulmonary endarterectomy : PEA）の最初の報告にも確定診断法として PAG が用いられている。CTEPH に対する肺血流シンチグラムと PAG の診断能に関する研究は多くが、一般に肺血流シンチグラムは感度は高いが特異度は劣る傾向にあるのに比し、PAG は感度・特異度とも良好である。PAG は肺血管内壁の血栓像の描出や区域枝・亜区域枝まで閉塞や狭窄が観察可能であることから、CTEPH の確定診断と手術適応決定、及び具体的な手術術式の検討の際には欠かす事ができない gold standard の診断法である²⁻⁸⁾。1992 年には PEA 後の手術標本と PAG 所見との詳細な対比から CTEPH に特徴的な 5 つ所見が発表され¹⁾、以後本所見が CTEPH の特徴的 PAG 所見として確立している。1983 年に従来型 PAG に比較してより簡便な Digital subtraction angiography (DSA) を肺動脈へ応用した論文が発表された。以後、従来型 PAG と DSA-PAG の比較検討が行われてきたが、両者間で診断能に大きな差異は認められなかった。DSA-PAG は簡便であり診断能に大きな問題が無いことから、CTEPH に対する血管撮影は 2000 年の初頭頃からはほぼ DSA-PAG で行われるようになってきている。近年、肺血管の新たな撮像法として multi-detector row CT (MDCT) や MR が急速に発達し、現在は DSA-PAG と MDCT や MR 間で、CTEPH に対する診断能の比較検討が行われている⁹⁾。しかし現時点ではまだ DSA-PAG が gold standard であることに変化は無い²⁻⁸⁾。

文献 “CTEPH” and pulmonary angiography + guideline 2

1. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology*. 1992 ;182:393-8.
2. Jenkins D, Mayer E, Sreaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012; 21:32-39.
3. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 2012; 22: 607-16.
4. D'Armini AM. Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015 ;24: 253-62.
5. Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2014; 2:573-82.
6. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25 Suppl): D92-9.
7. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. pii: ehv317.
8. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, et al. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2012; 141: 929-34.
9. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143:1070-1077.

CQ22 CTEPH の肺血管造影所見にどのようなものがあるか？

推奨文：CTEPH の肺血管撮影（PAG）には、pouching defects、webs or bands、intimal irregularities、abrupt vascular narrowing、complete vascular obstruction 名付けられた5つの所見がある。

- 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：Pulmonary Angiography（PAG）はCTEPHの診断法としては最も歴史が長く、またかつては唯一の診断法であった。1992年に、CTEPHに対する肺動脈血栓内膜摘除術（pulmonary endarterectomy：PEA）では世界で最も症例が多い米国USCDのグループから、PAG像に関する論文が発表された¹⁾。本論文ではPEAを行ったCTEPH205例について、PAG像とPEAで摘出された手術標本を詳細に対比し、CTEPHのPAGには、pouching defects、webs or bands、intimal irregularities、abrupt vascular narrowing、complete vascular obstruction 名付けられた5つの所見があることを指摘した。pouching defectsとは肺動脈が分岐した後に完全閉塞し、造影では残存した肺血管が小袋状に突出したように見える像である。webs or bandsとは肺動脈を閉塞した血栓の一部が血管管腔内でクモの巣状/みずかき状・帯状の構造物として残存している様を

表現している。 intimal irregularities とは壁在血栓により、血管壁が不整になった状態を、 abrupt vascular narrowing とは主要な肺動脈の急激な狭小化を、 complete vascular obstruction は主肺動脈・葉動脈・区域枝がその根本から完全閉塞している状態を表現している²⁾。 CTEPHのPAG所見についてはこの論文でほぼ尽くされており、新たな所見の記載は多くは無いが、肺高血圧症による肺動脈の拡張所見や、狭窄後の再拡張像、肺野の不均一な血液灌流像のなどを追加した論文もある³⁻⁴⁾。

文献 “CTEPH” and pulmonary angiography + review 1

1. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. Radiology. 1992 ;182:393-8.
2. Auger WR, Kerr KM, Kim NH, et al. Evaluation of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy. Pulm Circ 2012; 2: 155-162.
3. Pepke-Zaba J . Diagnostic testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art. Eur Respir Rev. 2010 Mar;19(115):55-8
4. Jenkins D, Mayer E, Screatton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. Eur Respir Rev 2012; 21:32-39.

CQ23. CTEPHの手術適応の決定はどのように行うか？

推奨文：肺換気・血流スキャンで、換気血流スキャンを認めた患者に造影 CT または肺動脈造影を行い、右心カテーテルで確定診断。**器質化血栓が存在する部位や程度と肺血管抵抗値、症状、年齢、合併症**を考慮して、PEA 経験豊富な外科医を含む CTEPH チームで適応を判断する。

1) 推奨の強さ：1

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：C

解説文：CTEPH での換気血流スキャンの所見は、換気スキャンが正常で、血流スキャンで多発する楔状の欠損像が認められる。血流スキャンが正常の場合本症は否定される¹⁻³⁾。確定診断は、肺動脈造影または造影 CT による血栓の証明と右心カテーテルによる前毛細血管性肺高血圧症の証明で診断される¹⁻³⁾。手術例は、非手術例に比して、若年、近位血栓、肺血管抵抗が 1200dyn.s.cm-5 以下の症例が多いことが報告されている⁴⁾。PEA の適応は、肺動脈造影検査や造影 CT などの画像診断により、器質化血栓が主肺動脈、葉動脈、区域枝、亜区域枝のどこに、どの程度あるかを評価し、それらが PEA により摘出可能かどうか、それらが肺血管抵抗値と釣り合いがとれているかを評価し判断する²⁾。末梢型（区域枝、亜区域枝のみに器質化血栓が存在）に対して、経験のある施設から中枢型と同等の良好な成績が報告されているものの⁵⁻⁶⁾、末梢型で肺血管抵抗高値例は適応を慎重に判断すべきである⁷⁾。多施設レジストリ研究で、症例数の少ない施設では病院死亡率が

高く、手術不応症例が多い、という結果が報告されており⁸⁾、PEAは難度が高く、習得に経験が必要であり、PEA実施経験がある外科医を含むCTEPH治療経験のあるチームによって判断されるべきである^{2-3, 9-12)}。

文献

1. 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
2. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:D92-9.
3. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv317.
4. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. Thromb Haemost. 2013; 110: 83-91
5. Jamieson S.W., 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.
6. Madani M.M., Auger W.R., 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; discussion 103.
7. Ogino H. Recent advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension including Japanese experiences. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014; 62: 9-18.
8. 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: 702-710.
9. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011; 123:1788-1830.
10. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2013; 41:735-42.
11. Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Lancet Respir Med. 2014; 2: 573-8.
12. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2014;130: 508-18.

[3] 治療

CQ24. CTEPHの治療にはどのようなものがあるか？

推奨文：CTEPHの治療には手術療法、内服治療、カテーテル治療が現在施行されている。

- 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