

**解説文：**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<sup>1)</sup>。これらの治療の選択に関するアルゴリズムは図 1 に示すものが欧米では発表されている。カテーテル治療が盛んで、薬剤治療が公費で援助される日本に於いては、薬物治療、カテーテル治療の比重がやや高いと考えられる。

1) 血栓内膜摘除術 pulmonary endarterectomy PEA 外科手術は初めて予後を改善することが示された治療法で<sup>2)</sup>、人工心肺、超低体温下に胸骨正中切開をし、肥厚した肺動脈内皮を剥離して摘除する手術である。難易度の高い熟練を必要とする手術で施行出来る施設は限られており、日本でも 5~10 の施設でのみ行われている。適応は NYHA II~IV で PEA が可能な区域枝から亜区域枝近位部までに器質化血栓が認められるもので、年齢や血行動態の重症軽症度は現在では禁忌とされない。治療効果は、多くの症例で症状は軽減され、血行動態も著明に改善し、手術死亡は年々低下してきている<sup>3)</sup>。PEA の問題点は、施行出来る施設が限定されていること、侵襲が高いこと、合併疾患の存在や高齢により適応が制限されること、残存肺高血圧症に対して繰り返し手術をすることが難しい点等である。

2) 内科的治療 抗凝固剤は手術後も含めて本疾患では生涯服用する必要がある。低酸素血症があれば酸素投与、心不全があれば利尿剤や必要があれば強心剤を投与する。肺高血圧症や心不全の程度に応じた労作制限が必要である。CTEPH によって生ずる肺高血圧によって二次的に肺動脈細動脈が硬化して、肺動脈性肺高血圧症で見られるのと同様の機序の肺高血圧が加わることを microvascular disease と呼ぶが、これに対して肺動脈性肺高血圧症に対して使用される肺血管拡張薬が有効であると考えられている<sup>4)</sup>。運動耐容能や血行動態を改善することが示されており<sup>5)</sup>、Riociguat においてのみ 4 か月間の投与で 6 分間歩行距離の有意な増加と PVR の有意な低下が示されている<sup>6)</sup>。また、観察研究であるが予後も改善することも示されている<sup>7)</sup>。しかし、適応は、欧米においては（図 1）、手術が技術的に難しかったり、リスクが高くて手術適応とならない症例、術後も肺高血圧が持続する症例とされている。日本では当疾患患者の治療が公費で援助され、手術の有無に関係なく、肺高血圧症の定義に当てはまる患者には投与されている。

3) カテーテル治療 CQ31-34 に詳細に記載されている。

## 文献

1. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv317.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922-927.
6. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-329.
7. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, et al. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2013; 77: 2110-7.

## CQ25. CTEPH に抗凝固療法は必要か？

**推奨文**：CTEPH では生涯にわたる抗凝固療法が必要である。

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

**解説文**：抗凝固剤は肺動脈内における血栓形成、および CTEPH の基礎疾患の可能性のある深部静脈血栓を抑制する<sup>1)</sup>。しかし、抗凝固剤が CTEPH に有効か前向きに検討した報告はない<sup>2)</sup>が、多くのガイドラインでは抗凝固療法は必要とされている<sup>3,4)</sup>。

### 文献

1. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011; 364:351-360.
2. Hooper MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015; 24:272-82.
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](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.

## CQ26. CTEPH にはどのような抗凝固薬が適切か？

**推奨文**：CTEPH に対する、抗凝固薬の直接の前向き試験はない。抗凝固療法に関しては、静脈血栓症（急性肺塞栓症）発症後安定期に使用される抗凝固療法に対する報告を参考にしかなく、通常ワーファリンが使用される。

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

**解説文**：CTEPH に対する、抗凝固薬の直接の前向き試験はない。抗凝固療法に関しては、静脈血栓症（急性肺塞栓症）発症後安定期に使用される抗凝固療法に対する報告を参考にしかない。ワーファリンが通常使用され、新規の DOAC（Direct Oral Anticoagulant）が急性肺塞栓症の安定期に合併症に対して有効かどうかの報告はない<sup>1)</sup>。静脈血栓症に対する抗凝固剤の効果をみた最

近の meta-analysis では、アスピリン、ワーファリン、DOAC のいずれもコントロールより効果はあったが、後 2 者の方がアスピリンに比べより効果を認めた<sup>2)</sup>。

## 文献

1. Limbrey R, Howard L. Developments in the management and treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir Rev.* 2015 24: 484-97.
2. Marik PE<sup>1</sup>, Cavallazzi R. Extended Anticoagulant and Aspirin Treatment for the Secondary Prevention of Thromboembolic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 ;10 :e0143252.

## CQ27: 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。

- 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：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、特に 50mm Hg を超える症例の 5 年生存率は 10%と報告されている<sup>1)</sup>。日本の 1997 年の報告でも 5 年生存率は 58.4%であった<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>、周術期死亡率の低下がみられ、習熟施設では 5%以下になっている<sup>4)</sup>。5 年生存率も 75-90%と良好である<sup>5-9)</sup>。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<sup>9-11)</sup>。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<sup>12)</sup>。海外を含め専門家の意見の一致がみられる<sup>13-14)</sup>。

## 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; 81:151-158.
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. 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.
4. 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: Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg.* 2000 37:165-252.
5. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-528.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
  9. 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.
  10. Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, et al. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2008; 72: 958-65.
  11. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, et al. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2013;77: 2110-7.
  12. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf)
  13. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf)
  14. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. pii: ehv317.

## CQ28 CTEPH 患者の酸素療法はどのように行うべきか？

**推奨文：**運動時を含め、動脈血酸素分圧が 60mmHg (SpO<sub>2</sub> 90%) を保つように酸素投与を行うことが推奨される。

- 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：B

**解説文：**長期酸素療法が CTEPH の予後に与える影響に関して明確なエビデンスはない。PAH 例においては酸素吸入が急性効果として肺動脈圧、心係数、PVR を改善させることが報告されており<sup>1,2)</sup>、CTEPH においても同様の効果や生命予後改善の可能性を期待し酸素療法がおこなわれている。また、酸素療法の QOL を改善させる効果も報告されている<sup>3)</sup>。酸素投与量に関して明確なエビデンスはないが、多くのガイドラインが動脈血酸素分圧を 60mmHg 以上に保つ酸素投与を勧めている<sup>4-5)</sup>。

### 文献

1. 佐藤 圭, 岡田 修, 田辺 信宏, 他. 肺血管が一次性に冒されて生じる肺高血圧症における酸素吸入の呼吸・循環動態への影響. *日本呼吸器学会雑誌*. 1999; 37:449-457.
2. Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, et al. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120:1547-55.
3. Halank M, Einsle F, Lehman S, et al. Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Lung*. 2013;191:337-43.
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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf)

5. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv317.

## CQ29: CTEPHではどのような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。

1) 推奨の強さ : I

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル : B

**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CTEPH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6MWDのベースラインからの平均変化量は、実薬群で有意な改善を示した。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も有意な改善を示した。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<sup>1)</sup>。しかしながら、WHO class iv例のエビデンスは十分でなくPGI2持続静注療法の使用も考慮される<sup>2)</sup>。

手術非適応例、術後残存PH例について、リオシグアト以外にも肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬が使用され、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<sup>3)</sup>。また、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<sup>4,5)</sup>。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<sup>6)</sup>。しかしながら、PVRが $1100 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ 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<sup>5)</sup>。一方、手術適応のある患者に対するPAH治療薬に関して有効とする報告もあるが<sup>7-9)</sup>、PEA実施を遅らせることにつながる<sup>10)</sup>。なお、患者が手術のリスクを許容できない場合にも使用を考慮して良い<sup>11)</sup>。バルーンカテーテル治療前の使用に関しては、意見の一致をみないが、重症例ではPAH治療薬使用後に行われる例が多い<sup>11,12)</sup>。欧米の大規模レジストリーの報告では、肺血管拡張薬は、非手術適応例の53.8%で使用されており<sup>13)</sup>、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%で使用されている<sup>14)</sup>。

表1 CTEPH患者に対する治療薬の短期効果(3~6カ月)

	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prost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prostスチニル (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 %
ボセタン(PO)	Hoepfer et al. (54), 2005	-	3カ月	19	II-IV	340 ± 102	73	914 ± 329	-33 %
ボセタン(PO)	Hughes et al. (55), 2005	-	3カ月	20	II-IV	262 ± 106	45	(T) 1,165 ± 392	-21 %
ボセタン(PO)	Bonderman et al. (56), 2005	-	6カ月	16	II-IV	299 ± 131	92	712 ± 213	NA
ボセタン(PO)	Seyfarth et al. (57), 2007	-	6カ月	12	III	319 ± 85	72	1,008 ± 428	NA
ボセタン(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 %

文献3より翻訳引用

## 文献

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.
2. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357-62.
3. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D92-9.
4. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs SR, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 122-1127.
5. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, et al. Improved Survival in Medically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2013; 77: 2110-7.
6. Becattini C, Manina G, Busti C, et al. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 126:e51-e56.
7. Nagaya, N, Sasaki, N, Ando, M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123:338-343.
8. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595-600.
9. Reesink HJ, Surie S, Kloek J, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139:85-91.
10. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in

chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary endarterectomy. Circulation 2009 ; 120 : 1248 –54.

11. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis of and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv317.
12. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf)
13. 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.
14. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Investig. 2013;51:134–146.

### CQ30 CTEPH 患者にリハビリテーションは有効か？

**推奨文:** 運動療法や呼吸訓練は、6 分間歩行距離や最高酸素摂取量等の運動耐容能、WHO 機能分類、QOL 等を改善させる (II-B1)。包括的リハビリテーションは内科・外科的治療に付加することにより、身体的機能および精神的機能をさらに改善させる add-on therapy として期待できる。

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 : B

**解説文 :** CTEPH 患者に対するリハビリテーションの有効性についての報告はほとんどが小規模のものではあるが、全身持久力運動や筋力トレーニングといった運動療法、呼吸訓練やメンタルトレーニングなどの包括的リハビリテーションにより、運動耐容能や QOL が有意に改善したことが示されている<sup>1-5)</sup>。2006 年、手術非適応 CTEPH 6 名含む肺高血圧症患者に対して行われた唯一の無作為化比較試験では 15 週間の包括的リハビリテーションの効果が検討されており、コントロール群 15 名では変化がなかったのに対し、実施群 15 名では、6 分間歩行距離、心肺運動負荷試験での最大負荷量、最高酸素摂取量、嫌気性代謝閾値、WHO 機能分類、QOL スコアが有意に改善したことが明らかとなった<sup>6)</sup>。最高酸素摂取量の増加率は 17%であり、呼吸器疾患や心疾患患者と同等の効果と考えられる。内科・外科的治療は換気血流比不均衡の是正や心拍出量の増加など中枢機能の改善により運動耐容能を増加させるが、末梢骨格筋や末梢循環などの末梢因子に作用し運動耐容能をさらに増加させるのが、add-on therapy としてのリハビリテーションである。

ここで問題となるのはその安全性である。2012 年に発表された CTEPH 患者 31 名を含む肺高血圧症患者計 183 名を対象としたコフォート研究において、15 週間のリハビリテーション中の有害事象は presyncope 1 件、syncope 2 件、上室性頻拍 2 件であった<sup>4)</sup>。しかし、右心不全の悪化は短期的には認められていない<sup>2-6)</sup>。一方、重症 PAH モデルラットによる動物実験では、運動によ

り予後が悪化したと報告されている<sup>7)</sup>。リハビリテーションが CTEPH 患者の運動耐容能、肺循環動態や生命予後に与える中長期的な影響については、今後の検討を待たねばならない。

## 文献

1. Buys R, Avila A, Cornelissen VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. BMC Pulm Med. 2015;15:40.
2. Inagaki T, Terada J, Tanabe N, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary study. Respir Investig. 2014; 52: 357-64.
3. Nagel C, Prange F, Guth S, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. PLoS One. 2012; 7: e41603.
4. 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.
5. Fox BD, Kassirer M, Weiss I, et al. Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. J Card Fail 2011; 17: 196-200.
6. 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.
7. Handoko M L, MD, de Man F S, Happe C M. et al: Opposite Effects of Training in Rats With Stable and Progressive Pulmonary Hypertension. Circulation. 2009; 120: 42-49.

## [2]侵襲的治療

### CQ31 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？

**推奨文:** CTEPH を含む肺高血圧症の診断・治療に精通した内科医と PEA に熟練した外科医によるレビューにより、PEA の適応外とされた CTEPH 症例（PEA 後に肺高血圧症が残存・再発した症例を含む）のうち、抗凝固療法、在宅酸素療法に加え、肺血管拡張薬による内科的治療を行っても NYHAⅢ度以上の症状があり、平均肺動脈圧が 30 mmHg 以上または肺血管抵抗が  $300 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  以上である症例。

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 に対しては血栓内膜摘除術（PEA）が根治療法として最も推奨される治療法である<sup>1-3)</sup>。PEA の手術適応の判断には、PEA に熟練した外科医によるレビューが不可欠である。外科的に到達困難な病変や併存疾患などのために PEA の適応とならない症例については、抗凝固療法、在宅酸素療法に加え、肺血管拡張薬による内科的治療が行われている<sup>1-3)</sup>。BPA は、2001 年に 18 例の PEA 不適応 CTEPH 症例に対して施行した報告<sup>4)</sup>に加えて、2012 年以降主に本邦からの報告が相次ぎ、短期的には血行動態と運動耐容能の改善が報告されている<sup>5-7)</sup>。このような現状をふまえ、BPA の適応は、「CTEPH を含む肺高血圧症の診断・治療に精通した内科医と PEA に熟



練した外科医によるレビューにより、PEA の適応外とされた CTEPH 症例（PEA 後に肺高血圧症が残存・再発した症例を含む）のうち、抗凝固療法、在宅酸素療法に加え、肺血管拡張薬による内科的治療を行っても NYHAⅢ度以上の症状があり、平均肺動脈圧 30 mmHg 以上または肺血管抵抗が  $300 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  以上である症例」と考えられる<sup>8)</sup>。BPA の長期成績は明らかでないため、PEA と BPA の治療方法、効果、危険性等を十分に説明したうえで、本人（および家族）が BPA を希望することの確認が必要である。重度の多臓器不全をもつ症例はリスクが高いため、除外される<sup>8)</sup>。BPA 術中に造影剤を使用するため、腎機能障害を有する症例については、リスクがベネフィットを下回るときのみ BPA の対象となる<sup>8)</sup>。

現在までに、PEA 不適応 CTEPH 症例に対して、BPA と他の治療法（抗凝固療法単独あるいは肺高血圧症治療薬との併用等）との無作為化比較試験は一度も行われていない。病変や併存疾患等のために PEA の適応がないと判断された場合に BPA を検討することが、日本循環器学会のガイドラインでは Class II a、Level C で<sup>3)</sup>、ヨーロッパ心臓病学会のガイドラインでは Class II b、Level C で推奨されている<sup>2)</sup>。

## 文献

1. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D92-99.
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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf)
4. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103:10-3.
5. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:748-55.
6. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:756-62.
7. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013;99:1415-20.
8. 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）慢性肺動脈血拴塞栓症に対する 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf)

## CQ32 BPA の手技はどのようなものか？

**推奨文：** 内頸静脈または大腿静脈アプローチでロングシースを主肺動脈へ進め、6 または 7Fr のガ

イディングカテーテルで各肺動脈枝を選択する。選択的肺動脈造影で治療対象となる肺動脈病変を決定した後、バルーンで適宜拡張する。バルーンサイズは、血管造影、血管内超音波（IVUS）または光干渉断層法（OCT/OFDI）から得られた病変性状や血管径などを参考に決定する。手技エンドポイントは造影遅延の改善である。バルーンによる過拡張は肺動脈損傷、肺障害のリスクを高くする。また、各肺動脈病変により手技成功率・合併症発生率が異なることがわかっており、肺動脈圧が高い場合、手技成功率が高くても合併症発生率が低い病変を治療標的にするべきである。治療対象病変の選択と治療範囲の決定が重要である。

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：

##### 1. 術前管理

術前の右心カテーテル検査・肺動脈造影で肺高血圧症の重症度と肺動脈病変の形態評価を行う。右房圧が高ければ、利尿剤を増量し、心係数が低値（2.0 L/min 以下）であれば、術前のドブタミン持続静注を考慮する。抗凝固療法については周術期に継続する、または中止する場合があるが、PT-INR 値を適切に調整することが重要である。PT-INR 値の過延長は術中術後の肺障害を悪化させる。また、ワルファリンを中止し、ヘパリン持続静注へ置換する施設もある<sup>1-3</sup>。術前のエポプロステノール、ステロイドの標準的使用は推奨されない。

##### 2. 手技の実際

内頸静脈または大腿静脈アプローチが一般的である。ショートシース留置後にロングシースを主肺動脈へ進める、またはロングシースを直接に主肺動脈へ進める場合がある。ロングシースを進める際、ガイドワイヤー、ピッグテールカテーテルまたはスワングアンツカテーテルなどを先行させる。内頸静脈アプローチはガイディングカテーテルの安定性と操作性に優れる。欠点は、第一術者の被曝量が多くなることである。また、ガイディングカテーテル操作に際して、カテーテル固定台などが必要となる。一方、大腿静脈アプローチでは通常の経皮的冠動脈形成術（PCI）と同じようなシステムで実施することができるが、ロングシース挿入やガイディングカテーテル操作に慣れが必要である。ガイディングカテーテルは6または7Frのマルチパーパス、ジャドキンスライト、アンブラッツレフトカテーテルを使用することが多い。ガイディングカテーテルのエンゲージ後、選択的肺動脈造影を行い、治療対象病変を決定する。0.014 インチガイドワイヤーで病変を通過させた後、血管造影、IVUS または OCT/OFDI で病変性状や血管径を評価する。バルーンサイズは病変の参照血管径から算出して決定する。なお、閉塞病変は小径バルーンからの段階的拡張が無難である。手技エンドポイントは造影遅延の改善である。狭窄率の改善に固執し、バルーンをサイズアップすることは肺障害のリスクを高くする。CTEPHの肺動脈病変は血流改善により自己拡張することが経

験的に知られており、造影遅延を改善することが第一目標である。

### 3. 対象病変の選択と治療範囲の決定

BPA は PCI と同様に対象病変により手技成功率・合併症発生率が異なる。「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」においては、血管造影分類である Ring like stenosis、Web and abrupt vascular narrowing、Complete vascular obstruction、Pouching defects の順に手技成功率が高く、合併症発生率が低いと報告している。また、肺障害などの合併症のほぼ全ての原因は手技関連であることが明らかになってきている。以上より、肺動脈圧が高い段階での BPA においては手技成功率が高く合併症発生率が低い病変を治療標的にするべきである。閉塞病変は肺動脈がある程度低下してから、治療対象にするのが望ましい。

肺障害については、Feinstein は平均肺動脈圧 (mPAP) 35mmHg 以上がリスク因子であると述べている<sup>1)</sup>。Inami は mPAP と肺血管抵抗 (PVR) から算出した PEPSI スコアや Pressure wire を用いることによって、肺障害を低減できると報告している<sup>5,6)</sup>。Inohara は OCT と Pressure wire を用い、肺動脈の病変形態分類と各病型による治療反応性の違いを報告している<sup>7)</sup>。現状、多くの施設では mPAP 40mmHg 以上の症例では 1 セッションにおける治療枝を少なくする、または、治療病変の拡張を参照血管径の 50-60%程度に抑えることにより肺障害を予防しているようである。いずれにしても、手技関連の新たな知見の集積が望まれる。

### 文献

1. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103:10-3.
2. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:748-55.
3. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:756-62. PMID: 23132237
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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf)
5. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013; 6: 725-736.
6. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 1297-1306.
7. Inohara T, Kawakami T, Kataoka M, et al. Lesion morphological classification by OCT to predict therapeutic efficacy after balloon pulmonary angioplasty in CTEPH. *Int J Cardiol*. 2015 Oct 15;197:23-5.

## CQ33 BPA の治療成績はどの程度か？

**推奨文：** 経験豊富な施設では、繰り返し BPA を行うことによって、CTEPH 症例の血行動態は、肺高血圧状態からの離脱レベルまで改善しうる。周術期死亡率は数%であり、長期的な予後改善効果は未だ不明ではあるが、血行動態の改善によって、数年程度の生存率は 97-100%であり、予後改善効果を有する可能性がある。在宅酸素療法からの離脱効果に関しては不明である。

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：** BPA により CTEPH 症例の血行動態(肺動脈圧、肺血管抵抗、心拍出量、右房圧)、NYHA 及び 6 分間歩行距離は有意に改善する<sup>1-10)</sup>。2001 年の Feinstein らの報告<sup>1)</sup>では、18 例の症例に対して 1 症例に対して約 3 回の BPA 手技を行い、平均肺動脈圧は 42mmHg から 33mmHg、総肺血管抵抗 22wood 単位から 17wood 単位、心係数 2.0L/min/m<sup>2</sup> から 2.1 L/min/m<sup>2</sup> へ改善した。また NYHA III 度、IV 度の症例の殆どを II 度以下まで改善し、6 分間歩行距離も 191m から 454m へ改善し、その有効性を示したが、その後の追試はなかった。2012 年以降相次いで本邦から BPA の有効性について報告された。本邦での BPA の治療効果の報告は、基本的に選択的肺血管拡張薬を併用したものである。本邦での最近の対象症例数 60 例以上の報告<sup>3,7)</sup>では、1 症例あたり約 3-4 手技によって、本症の平均肺動脈圧は 41-45mmHg から 21-24mmHg、肺血管抵抗は 8.7-11.8wood 単位から 2.7-4.1wood 単位、心係数は 2.2-2.5L/min/m<sup>2</sup> から 2.9-3.2L/min/m<sup>2</sup>、6 分間歩行距離は 296-360m から 368-420m へ著明に改善したことを示した。多くの症例で肺高血圧症からの離脱に成功し、BPA の治療効果をより高めることに成功している。その治療効果は 65 歳以上の高齢者においても、若年症例と同等の効果を得られる<sup>8)</sup>。

BPA 手技 30 日以内の周術期死亡に関しては、最近の本邦からの 4 つの報告では 0-3.4%であり<sup>2,3,7,8)</sup>、1-2 年程度の観察研究を行った 3 つの報告では、BPA 治療を受けた本症の短中期的予後は 97-100%であった<sup>2,3,10)</sup>。

低酸素血症に対する治療効果の報告は乏しく、明確ではない。BPA は選択的肺血管拡張剤単独療法と比べて、血行動態はより改善し予後も改善させる可能性があるが、RCT はなく明確なエビデンスはない<sup>10)</sup>。また、PEA と同等の血行動態改善効果及び 2 年程度の短中期的予後改善効果を有する可能性があるが、RCT はなく明確なエビデンスはない<sup>10)</sup>。

### 文献

1. 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;76:485-8.
2. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary

- angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:756-62. PMID:23132237
3. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748-55.
  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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf)
  5. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013;99:1415-20. PMID: 23846611.
  6. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103:10-3.
  7. 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*. 2014;9: e94587.
  8. Yanagisawa R, Kataoka M, Inami T, et al. Safety and efficacy of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in elderly patients. *Int J Cardiol*. 2014;175(2):285-9.
  9. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EuroIntervention*. 2014;10(4):518-25.
  10. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pressure-wire-guided precutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7(11):1297-306. PMID: 25459043.

### CQ34 BPA の合併症にはどのようなものがあるか？

**推奨文：**肺障害が約 60%に認められ、3-17%は人工呼吸管理を要した。その他肺動脈損傷（穿孔、破裂、解離；各 1.9%）、咯血、遅発性肺水腫、気胸、血圧低下、感染症、廃用症候群、間質性肺炎、間質性腎炎が挙げられる。

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

**解説文：**多施設共同の登録研究の結果は、文献 1 に記載されているのみで、他はいずれも単一施設からの報告である<sup>2-5)</sup>。多くの文献で肺障害は再灌流性肺水腫と記載されているが、血痰を伴うなど BPA に伴う肺出血と考えられる例も多く含まれており、出血と肺水腫の厳密な鑑別がなされていないので術後肺障害と呼ぶことが妥当と考えられる<sup>1)</sup>。術者の熟練により頻度が低下することが報告されているほか<sup>3)</sup>、圧測定ワイヤーを用いるなど手技上の各種の工夫により頻度が低下する可能性も示されつつあるが<sup>5)</sup>、無作為化比較がなされた手技は現在のところ一つもない。

### 文献

1. 伊藤浩、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(JCS2014).  
[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014\\_ito\\_d.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf)
2. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:756-62.
3. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748-55.
4. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10-3.
5. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pressure-wire-guided precutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7(11):1297-306.

### CQ35 CTEPH における PEA の適応はどのような症例か？

**推奨文:** CTEPH と診断された症例は全て PEA の適応を検討すべきである。手術適応は、器質化血栓が存在する部位や程度と肺血管抵抗値の関係をもとに、症状、年齢、合併症を考慮して判断される。PEA 実施経験がある外科医を含む CTEPH 治療経験のある医師チームによって、手術適応は判断されるべきである。

1) 推奨の強さ：I

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：C

**解説文:** PEA は肺循環動態だけでなく、症状や遠隔期生存率を改善する効果的な治療法であり、非手術例と比較して有意に良好な生存率が報告されている<sup>1)</sup>。従って全ての CTEPH 症例で適応を検討すべきある<sup>2-5)</sup>。

肺動脈造影検査や造影CT検査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、手術可否を判断する<sup>5, 6)</sup>。

中枢型（主肺動脈、葉動脈に器質化血栓が存在）は PEA の良い適応となる<sup>7)</sup>。ただし画像診断では器質化血栓の部位や程度が過小評価されるため、中枢に血栓がないからといって手術不適とは

限らない<sup>8-10)</sup>。また、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が<sup>9-11)</sup>、肺血管抵抗高値例は適応を慎重に判断すべきである<sup>7)</sup>。肺血管抵抗高値例は低値例と比較し、高い病院死亡率が報告されている<sup>12)</sup>。

現在、多くの高齢者に対して心臓大血管手術が行われている。PEAにおいても、高齢者（70歳以上）に対して、良好な手術成績が報告されているので<sup>13)</sup>、年齢だけで手術不適と判断することはできない。

器質化血栓により症状を呈するが肺高血圧を認めない症例に対して PEA の有効性が報告されているが<sup>14)</sup>、これらの症例では生命予後は良好と考えられるため適応は慎重に検討されるべきである。

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、手術不適応症例が多い、という結果が報告されてる<sup>15, 16)</sup>。PEA は難度が高く、習得に経験が必要である。さらに、器質化血栓を評価するための画像診断や術後管理に精通する必要がある。従って、手術適応は PEA 実施経験がある外科医を含む CTEPH 治療経験のある医師チームによって判断されるべきである<sup>3-5, 8, 17)</sup>。

## 文献

1. 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; 177:1122-1127.
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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf)
3. Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. pii: ehv317.
4. 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.
5. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D92-9.
6. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:319-329.
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. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2-13; 41:735-742.
9. 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.
10. 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; discussion 103.
11. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, et al. Pulmonary endarterectomy for distal

- chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 148:1005-1011; 1012 e1001-1002; discussion 1011-1002.
12. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2004; 23:637-648.
  13. Berman M, Hardman G, Sharples L, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients aged >70. Eur J Cardiothorac Surg 2012; 41:e154-160.
  14. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. Eur Respir J 2014; 44:1635-1645.
  15. 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.
  16. 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.
  17. Lang IM, Madani MM. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2014; 130:508-518.

### CQ36 PEA の治療成績はどの程度か？

**推奨文：** 病院死亡率は 5～10%、5 年生存率は 84～88%とされる。肺血行動態（肺動脈圧、肺血管抵抗値）と換気血流不均等は改善し、生命予後だけでなく症状や運動耐容能、生活の質（QOL）が改善する。また、低酸素血症の改善により在宅酸素療法の離脱が得られる。

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

#### 解説文：

- 病院死亡率：多施設 CTEPH レジストリ研究では、全体の病院死亡率は 4.7%であった<sup>1)</sup>。症例数が多い施設では低く、年間手術件数 10 例以下：7.4%、11-50 例：4.7%、50 例以上：3.5%と報告されている<sup>1)</sup>。本邦においては、経験のある施設から 5%未満の死亡率が報告されている<sup>2)</sup>。
- 長期生存率：良好な長期予後が報告されており、5 年全死亡回避率は 82～88%<sup>3-7)</sup>、10 年では 75～82%<sup>3, 6)</sup>と報告されている。
- 肺血管抵抗値・肺動脈圧：術直後より著明に低下し、その後長期にわたり維持される<sup>3-11)</sup>。(表 1)
- 症状：換気血流不均等の改善により死腔換気による息切れは改善し<sup>10)</sup>、肺循環動態の改善とともに低酸素血症も改善した<sup>6, 7, 10, 12)</sup>。その結果、遠隔期において 63～67%の症例が在宅酸素療法から離脱可能であった<sup>6, 7)</sup>。また、包括的尺度である SF-36 を用いた生活の質（QOL）の評価では、健常者と比較していくつかの項目で劣ったものの、術前症例と比較すると、8 項目中 7 項目が著明に改善した<sup>8)</sup>。
- 運動耐容能：術前 80～90%が NYHA III/IV であったが、術後は 90%程度が I/II と著明に改善



した<sup>4,11)</sup>。6分間歩行距離は、術前と比べ有意に延長し<sup>4,5,9,10)</sup>、さらに2年目に延長した(術前:440±109、1年後:524±83、2年後:536±91m)<sup>11)</sup>。またBorg scale(息切れの指標)は有意に低下(改善)した(術前:4.8±2.0、1年後:2.0±1.4)<sup>11)</sup>。心肺運動負荷試験では、最大酸素摂取量(術前:13.8±3.2、1年後:19.9±3.9 mL/min/kg)、二酸化炭素換気当量(術前:46.5±8.4、1年後:32.8±6.3)が改善した<sup>13)</sup>。

文献	肺血管抵抗値 (dynes.s.cm <sup>-5</sup> )		平均肺動脈圧 (mmHg)	
	術前	術後	術前	術後
3	719±383	253±148	45.5±11.6	26.0±8.4
4	1,140±517	349±311*	47.6±12.9	24.2±11.7*
5	572±313	記載なし	42±11	22±7
6	868±319	313±206	47±10	25±10
7	1028±400	320±215	45.2±8.6	18.6±7.3
9	800±494	197±289 *	47±14	21±13*
10	769±425	430±175	42.8±14.2	24.7±8.3
11	768±432	422±146	41.4±13.2	24.6±7.2

平均±標準偏差。\*は1年後の数値、その他は術後早期。

## 文献

1. 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.
2. Ishida K, Masuda M, Tanaka H, et al. Mid-term results of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009; 9:626-629.
3. 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; discussion 103.
4. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:419-424.
5. Saouti N, Morshuis WJ, Heijmen RH, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35:947-952; discussion 952.
6. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, et al. Long-term outcome after pulmonary

- endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 144:321-326.
7. 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.
  8. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:523-528.
  9. Freed DH, Thomson BM, Tsui SS, et al. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34:525-529; discussion 529-530.
  10. van der Plas MN, Reesink HJ, Roos CM, et al. Pulmonary endarterectomy improves dyspnea by the relief of dead space ventilation. Ann Thorac Surg 2010; 89:347-352.
  11. van der Plas MN, Surie S, Reesink HJ, et al. Longitudinal follow-up of six-minute walk distance after pulmonary endarterectomy. Ann Thorac Surg 2011; 91:1094-1099.
  12. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Outcome after pulmonary thromboendarterectomy. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999; 11:164-171.
  13. Matsuda H, Ogino H, Minatoya K, et al. Long-term recovery of exercise ability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 2006; 82:1338-1343; discussion 1343.

### CQ36 PEAの合併症にはどのようなものがあるか？

**推奨文：**主な合併症として、再灌流性肺水腫、遺残肺高血圧症、肺出血、脳合併症、出血、感染症などが報告されている。

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

**解説文：**多施設 CTEPH レジストリ研究では、頻度の高い合併症として、感染症（18.8%）、遺残肺高血圧症（16.7%）、脳合併症（11.2%）、出血（10.2%）、再灌流性肺水腫（9.6%）が報告されている<sup>1)</sup>。

• 遺残肺高血圧症：定義にもよるが、5～35%に合併すると報告されている<sup>2)</sup>。弾性動脈の器質化血栓遺残と筋性動脈の small vessel disease が関与していると考えられる<sup>2)</sup>。周術期の遺残肺高血圧症は、右心不全や再灌流性肺水腫を合併することや、循環動態が破綻した場合には ECMO が必要となることがあり<sup>3-5)</sup>、主要な周術期死亡の原因となりうる<sup>1, 2)</sup>。また、遠隔期における主要な死亡原因としても報告されている<sup>6)</sup>。一方で、術後に NYHA 改善・6 分間歩行距離延長を認め、非合併例と同等の 5 年生存率も報告されている<sup>7)</sup>。

• 脳合併症：超低体温循環停止法により、術後一過性の混乱、せん妄、振戦、不随意運動がおこる<sup>8)</sup>。循環停止時間の延長とともに発生頻度が増加する<sup>1)</sup>。順行性脳分離灌流法と循環停止法を比較したランダム化比較試験（PEACOG）では、群間に術後認知機能に差を認めず、どちらの方法によっても遠隔期の認知機能は向上した。ただし順行性脳分離灌流法の 23%の症例で超低体温循環停

止法への変更が必要であったことから超低体温循環停止法が標準術式として勧められている<sup>8)</sup>。

- 肺出血: PEAにより肺動脈が肺胞・気管支に穿通する場合と側副血行路として発達した気管支動脈が肺胞・気管支に穿通する場合がある<sup>9)</sup>。気管チューブから大量出血が見られ、人工心肺装置から離脱困難となった場合には、高い死亡率が報告されている<sup>9,10)</sup>。
- 再灌流性肺水腫: PEAにより器質化血栓が摘出された区域におこる血管透過性亢進型肺水腫である。定義によるが10-40%が合併し、60%が術直後、30%が48時間以内、10%がそれ以降に発症する<sup>2)</sup>。PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300、胸部レントゲン写真で血栓が摘出された領域に陰影がみられる、他の原因(肺炎・無気肺など)がないこと、によって診断される。人工呼吸管理とし、利尿薬で治療するが、重症例ではECMOが必要になることもある<sup>3-5)</sup>。
- 感染症: 多施設CTEPHレジストリ研究においては、人工呼吸器関連肺炎が65.7%と最も高く、縦隔炎6%、カテーテル感染4.5%、その他31.3%であった<sup>1)</sup>。

## 文献

1. 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.
2. Jenkins DP, Madani MM, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41:735-742.
3. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1261-1267.
4. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, et al. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:2139-2145
5. 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.
6. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144:321-326.
7. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141:383-387.
8. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378:1379-1387.
9. Morsolini M, Azzaretti A, Orlandoni G, et al. Airway bleeding during pulmonary endarterectomy: the "bubbles" technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145:1409-1410.
10. Manecke GR, Jr, Kotzur A, Atkins G, et al. Massive pulmonary hemorrhage after pulmonary thromboendarterectomy. *Anesth Analg*. 2004; 99:672-675, table of contents.

## 2015年度 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療ガイドライン

### 『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療の手引き』

『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療の手引き』作成委員 2015

#### 代表者

巽 浩一郎 千葉大学医学部 呼吸器内科

#### 作成チーム

- 坂尾 誠一郎 千葉大学医学部 呼吸器内科
- 植田 初江 国立循環器病研究センター 病理部・循環器病理学
- 西村 正治 北海道大学医学部 第一内科
- 松原 広己 岡山医療センター臨床研究部
- 佐藤 徹 杏林大学医学部 循環器内科
- 中西 宣文 国立循環器病センター 肺高血圧先端医療研究部
- 田邊 信宏 千葉大学医学部 先端肺高血圧症医療学
- 辻野 一三 北海道大学大学院 医学研究科 病態内科学講座
- 小川 愛子 岡山医療センター臨床研究部
- 田村 雄一 国際医療福祉大学 心臓血管センター
- 阿部 弘太郎 九州大学医学部 循環器内科

#### 文献レビューチーム

- |                   |        |
|-------------------|--------|
| 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  |
| 千葉大学医学部呼吸器内科      | 竹内 孝夫  |
| 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  |

#### 手引き統括委員会

巽 浩一郎 千葉大学医学部 呼吸器内科

#### 手引き作成事務局