

(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

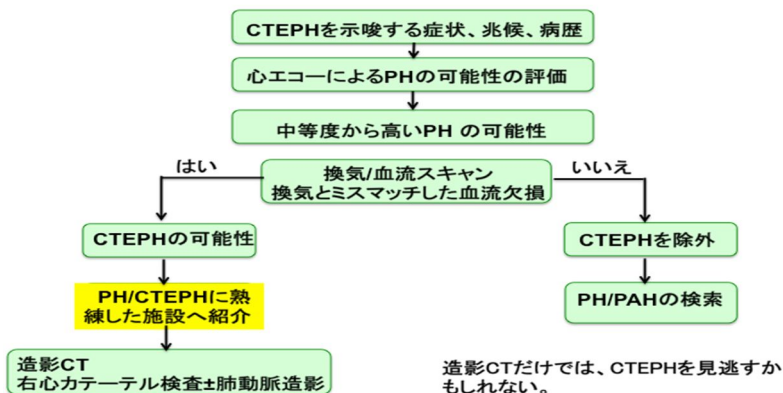
自覚症状、TRPG、mPAP、PVR、肺血管拡張薬またはHOT使用、の項目すべてを満たす最も高いStageを選択

(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

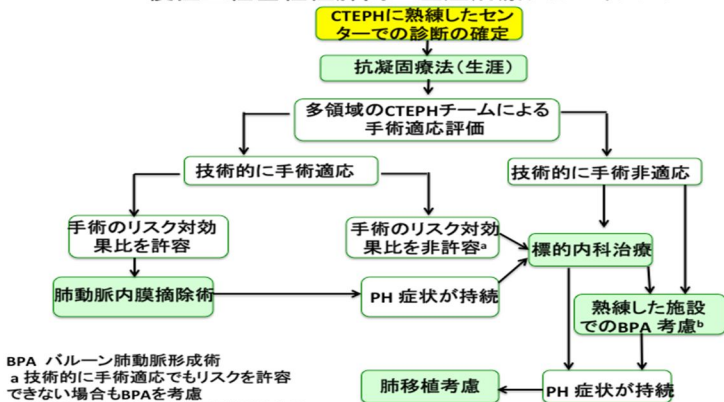
慢性血栓塞栓性肺高血圧症診断アルゴリズム



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

CQ 1. 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⁾、血管拡張療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)

CQ 1. 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>

- Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014;130:508-518.
- Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013 41:985-90.
- Authors/Task Force Members:, Galiè N, Humbert M, et al. *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. pii: ehv317.
- 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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- Ogino H. Recent advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension including Japanese experiences. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 62: 9-18.
- Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-528.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, et al. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2013 77:2110-7.

CQ4 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]
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す血栓が遊離し、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 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、未だ不明な点が多い。

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 A 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. Dorfmueller 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 Ⅲ 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 Ⅲ 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 カ月と 6 カ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, 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. 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はじ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、¹⁾ , 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・¹⁾ , 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, 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.
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, 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. 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はなく、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, 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. 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、血流スキャンで、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* 3015; 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・血流スキャンの感度96～97.4%、特異度90～95%であったが、CTは51%、99%とされ、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 の肺換気血流スキンの所見は何か？

推奨文：CTEPHでの換気血流スキンの所見は、換気スキンの正常で、血流スキンの多発する楔状の欠損像が認められる。血流スキンの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での換気血流スキンの所見は、換気スキンの正常で、血流スキンの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, 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.
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/肺血管造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, Hoepfer 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 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, Florkczyk 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. Hooper 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.](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317)
5. Hooper 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いく。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, Screaton 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子を表現している。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, Sreaton 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核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、手術不適応症例が多い、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., K apelanski 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. Hoepfer 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

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¹⁾。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²⁾、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 ～ 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³⁾。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み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⁴⁾。運動耐容能や血行動態を改善することが示されており⁵⁾、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⁶⁾。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⁷⁾。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¹⁾。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²⁾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^{3,4)}。

文献

1. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011; 364:351-360.
2. Hoepfer 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
4. Authors/Task Force Members, Galisè 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するしかなく、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するしかない。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¹⁾。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²⁾。

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 PE1, 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 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⁾。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³⁾、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⁴⁾。5 年生存率も 75-90% と良好である⁵⁻⁹⁾。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⁹⁻¹¹⁾。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¹²⁾。海外を含め専門家の意見の一致がみられる¹³⁻¹⁴⁾。

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
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
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 (SpO₂ 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^{1,2)}、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³⁾。酸素投与量についても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⁴⁻⁵⁾。

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
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 6 MWD 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¹⁾。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²⁾。

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³⁾。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^{4,5)}。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⁶⁾。しかしながら、PVRが1100 dyn.s.cm⁻⁵を超える例や、合併症を有する例の内科治療成績は、依然として不良と報告されている⁵⁾。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⁷⁻⁹⁾、PEA実施を遅らせることにつながる¹⁰⁾。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¹¹⁾。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^{11,12)}。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¹³⁾、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¹⁴⁾。

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: 122-127.
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
13. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang T, 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 (-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¹⁻⁵⁾。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⁶⁾。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⁴⁾。しかし、右心不全の悪化は短期的には認められていない²⁻⁶⁾。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⁷⁾。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, Kreuzer 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 NYHA 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 dyne・s・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¹⁻³⁾。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¹⁻³⁾。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⁴⁾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⁵⁻⁷⁾。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 NYHA 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 dyne・s・cm⁻⁵ 以上である症例」と考えられる⁸⁾。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⁸⁾。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⁸⁾。

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³⁾、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²⁾。

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
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

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¹⁻³⁾。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、ビッグカテーテルまたはスワンガ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¹⁾。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^{5,6)}。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⁷⁾。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
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¹⁻¹⁰⁾。2001 年の Feinstein らの報告¹⁾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/m² から 2.1 L/min/m² へ改善した。また NYHA III 度、IV 度の症例の殆どを 1 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^{3,7)}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/m² から 2.9-3.2L/min/m²、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⁸⁾。

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^{2,3,7,8)}、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^{2,3,10)}。

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¹⁰⁾。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¹⁰⁾。

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

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.pdf5

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%）、喀血、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²⁻⁵⁾。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¹⁾。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³⁾、圧測定ワイヤ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⁵⁾、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
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ち、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¹⁾。従って全ての CTEPH 症例で適応を検討すべきである²⁻⁵⁾。

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^{5, 6)}。

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⁷⁾。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⁸⁻¹⁰⁾。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⁹⁻¹¹、肺血管抵抗高値例は適応を慎重に判断すべきである⁷。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¹²。

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¹³、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¹⁴、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、手術不適症例が多い、という結果が報告されている^{15, 16}。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^{3-5, 8, 17}。

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
3. Authors/Task Force Members, Galis 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¹。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¹。

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²⁾。

- 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%³⁻⁷⁾、10年では75~82%^{3, 6)}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³⁻¹¹⁾。(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¹⁰⁾、肺循環動態の改善とともに低酸素血症も改善した^{6, 7, 10, 12)}。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^{6, 7)}。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、健康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⁸⁾。
- 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⁴⁻¹¹⁾。6分間歩行距離は、術前と比べ有意に延長し^{4, 5, 9, 10)}、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)¹¹⁾。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)¹¹⁾。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¹³⁾。

文献	肺血管抵抗値 (dynes.s.cm ⁻⁵)		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¹⁾。

• 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²⁾。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²⁾。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³⁻⁵⁾、主要な周術期死亡の原因となりうる^{1, 2)}。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⁶⁾。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⁷⁾。

• 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⁸⁾。循環停止時間の延長とともに発生頻度が増加する¹⁾。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⁸⁾。

• 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⁹⁾。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^{9, 10)}。

• 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。定義によると 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²⁾。PaO₂/FiO₂ < 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³⁻⁵⁾。

• 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¹⁾。

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.

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）診療ガイドライン

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療ガイドライン作成委員

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

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

巽 浩一郎 千葉大学医学部 呼吸器内科

坂尾 誠一郎 千葉大学医学部 呼吸器内科

診療の手引き作成資金

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」

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療ガイドライン 発刊に当たって

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（pulmonary veno-occlusive disease: PVOD/ pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH）は肺高血圧症を呈する極めてまれな疾患であり、臨床所見のみでは肺動脈性肺高血圧症（PAH）との鑑別が困難である。しかし病理組織学的には肺動脈に病変が生じる PAH と明らかに異なり、PVOD/PCH の主たる病変は肺静脈／毛細血管である。2013 年 2 月に開催された第 5 回肺高血圧症ワールド・シンポジウム（フランス、ニース）では、共に肺高血圧症分類 I 群にまとめられているが、PVOD/PCH は他の PAH とは明らかに病態が異なり I 群のサブクラスとして分類されていた。さらに 2015 年 8 月に発表された ESC/ERS Guidelines（欧州循環器/呼吸器学会合同ガイドライン）では、PAH 同様に、特発性、遺伝性、薬物毒物誘発、膠原病または HIV 関連の PVOD/PCH として分類された。

平成 27 年 1 月より厚生労働省の難病対策が改定され、肺循環分野の指定難病として『PAH』『慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）』に加え新たに『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）』が追加された。また今回の難病指定に伴い、平成 26 年度難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班によって、特発性または遺伝性の PVOD/PCH を対象に、同申請に必要な具体的な臨床診断基準が立案された。さらに公平な医療費助成のため、重症度分類が確立された。

本手引きでは新たな難病指定を受けた PVOD/PCH について、臨床診断基準および重症度分類を示すと共に、その概要・診断・治療についてクリニカルクエスチョン形式で解説する。さらに病理学的な特徴を示し、症例の提示をする。PVOD の確定診断は病理診断であり、臨床診断はあくまでも疑い診断である。しかし、特発性または遺伝性の PVOD/PCH の適切な肺移植治療のタイミングを逸しないためにも、本手引きがより多くの臨床の現場で活用され、診療の一助となることを期待する。

目次

1. 本手引きについて

2. 診断基準・重症度分類
3. クリニカルクエスションによる解説
4. 病理学的検討
5. 症例から見た実臨床

1. 本手引きについて

1) 目的

本手引きの目的は、厚生労働省の指定難病である肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH) における現在までの知見を確認し、診療に従事する臨床医に、病態・疫学・診断・治療指針を提供すると共に、患者アウトカムの改善を目指すことである。本疾患は希少疾患であり、診断・治療に関するエビデンスは極めて少ないため、呼吸器・循環器内科の第一人者意見を十分に検討し、内容を補足した。さらに指定難病申請医が、適切な診断および治療を実践するため広く活用できるよう配慮した。また、患者や家族など一般市民と医療従事者が、お互いの理解および信頼関係を深めてもらうことも目指した。

2) 想定される利用者および利用施設

本手引きの利用者および利用施設は、肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH) 診療にあたる医師およびその施設である。

3) 本手引き使用する際の留意点

本手引きでは、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)「肺静脈閉塞症 (PVOD) の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究」班 (研究代表者 植田初江先生) の研究成果を踏襲している。また、肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH) は希少疾患でありその診断および治療に関するエビデンスは乏しく、本手引き作成に当たり、国内外のガイドライン (2012 年日本循環器学会肺高血圧症治療ガイドライン、2015 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) を十分に検討した上で、本邦における専門家の意見に基づき記載した。

4) 手引き作成の経緯

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

PVOD/PCH 診療の手引き方針検討

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

坂尾、植田、小川 診療の手引きに関する案発表、作成方針再検討

2015 年

6月12日 2015年度第一回呼吸不全班会議

診療の手引き作成手順構成、分担など決定

アステラス製薬株式会社 本社 4階 0401 会議室

6-7月 各担当における素案作成

11-12月 文献レビューチームによる文献レビュー

12月 診療の手引き案初稿作成

メールにて初稿の内容に関する意見交換

5) 文献検索

手引きは、『肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH) 診療の手引き』作成ワーキンググループ 作成チームで検討した3カテゴリー、20のCQについて文献検索を行った。検索は各カテゴリーに1名の文献レビューチームが担当し、1966-2015年8月期でPubmedを検索した。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、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 Journal, 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。

6) 推奨の強さ、推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル

3つの分野 (定義、検査、治療) に分けて、1-20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、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) 資金

本ガイドライン作成に要した資金はすべて、平成 27-28 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。

8) 利益相反

「肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH) 診療の手引き 2015」を作成するにあたり、手引き作成委員は、日本呼吸器学会、循環器学会の規定準拠し、PVOD/PCH の診断・治療に関係する企業・組織または団体との経済的関係に基づき、利益相反の状況について自己申告を行った。PVOD/PCH は未だ治療が確立していない病態であり、本手引き作成に関係する利益相反は認められなかった。

2 肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH) の診断基準・重症度分類

診断基準

平成 27 年 1 月より厚生労働省の難病対策が改定され、『肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH)』は指定難病に認定された。平成 26 年度難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班により、特発性または遺伝性の PVOD/PCH の申請時に必要な具体的な臨床診断基準が立案された。

臨床診断基準

主要項目

右心カテーテル所見が肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の診断基準を満たす

新規申請時の右心カテーテル検査所見

(a) 肺動脈圧の上昇 (安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood Unit、240dyne・sec・cm⁻⁵ 以上)

(b) 肺動脈楔入圧 (左心房圧) は正常 (15mmHg 以下)

PVOD/PCH を疑わせる胸部高解像度 CT (HRCT) 所見 (小葉間隔壁の肥厚、粒状影、索状影、スリガラス様影 (ground glass opacity)、縦隔リンパ節腫大) があり、かつ間質性肺疾患など慢性肺疾患や膠原病疾患を除外できる

選択的肺血管拡張薬 (ERA、PDE5 inhibitor、静注用 PGI₂) による肺うっ血/肺水腫の誘発

副次的項目

安静時の動脈血酸素分圧の低下 (70mmHg 以下)

肺機能検査: 肺拡散能の著明な低下 (%DLco < 55%)

肺血流シンチ: 亜区域性の血流欠損を認める、または正常である

参考所見

気管支肺胞洗浄液中のヘモジデリン貪食マクロファージを認める

男性に多い

喫煙歴のある人に多い

< 鑑別診断 >

以下の疾患を除外する

特発性 PAH、遺伝性 PAH、薬物 / 毒物誘発性 PAH、各種疾患に伴う PAH (膠原病、門脈圧亢進症、先天性心疾患など)、呼吸器疾患に伴う PAH、慢性血栓塞栓性肺高血圧症

< 指定難病の認定基準 >

以下の「診断確実例」および「臨床診断例」を指定難病の対象とする

更新時は主要項目 で右心カテーテル検査の代わりに心エコー検査所見で認める

なお、「PVOD/PCH 疑い例」は、基本的に PAH で申請することとする

「診断確実例」

主要項目 + 病理診断例

「臨床診断例」

下記基準のいずれかを満たすものとする

主要項目 + 主要項目 + 副次項目のうち二項目以上

主要項目 + 副次項目全て

「PVOD/PCH 疑い例」

主要項目 + 副次項目のうち一項目

< 病理診断所見 >

PVOD: 末梢肺静脈 (特に小葉間静脈) のびまん性かつ高度 (静脈の 30~90%) な閉塞所見あり

PCH: 肺胞壁の毛細管様微小血管の多層化および増生。さらに PVOD に準じた末梢肺静脈病変を認める場合もあり

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 3 以上を対象とする。

NYHA 心機能分類

- 度：通常の身体活動では無症状
- 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
- 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
- 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)

- 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。
- 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。
- 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。
- 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)	心係数 (CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I~II	40 > mPAP ≥ 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I~II	mPAP ≥ 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I~II	mPAP ≥ 25 mmHg		使用あり
	WHO-PH/NYHA III~IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI ≥ 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III~IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	mPAP ≥ 40 mmHg		使用の有無に係らず
				PGI ₂ 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は自覚症状の程度、mPAPの値に関係なく Stage 5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択。なお、選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管拡張薬の使用がなくても、Stage 3 以上とする（登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴を記載すること）。

(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)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I~III	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I~II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず PGI ₂ 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は WHO-PH 分類、mPAPの値に関係なく Stage 5

