

2016-2017 年度活動

肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版)

Guidelines for Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017)

合同研究班参加学会・研究会・研究班

日本循環器学会 日本肺高血圧・肺循環学会 日本呼吸器学会 日本心臓病学会 日本心不全学会
 日本心臓血管外科学会 日本胸部外科学会 日本血管外科学会 日本脈管学会 日本移植学会
 日本リウマチ学会 日本小児循環器学会 日本成人先天性心疾患学会 日本病理学会 日本静脈学会
 日本心血管インターベンション治療学会 日本睡眠学会
 日本小児肺循環研究会 日本血管病理研究会
 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班
 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」班

班長

福田 恵一

慶應義塾大学医学部循環器内科

班員

伊藤 浩

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
生体制御学(循環器内科)

佐藤 徹

杏林大学医学部内科学(II)

伊達 洋至

京都大学大学院医学研究科
呼吸器外科

福嶋 教偉

国立循環器病研究センター
移植医療部

山田 典一

桑名市総合医療センター
循環器内科

植田 初江

国立循環器病研究センター
病理部

下川 宏明

東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学

土井 庄三郎

東京医科歯科大学大学院
(医歯学総合研究科)
小児周産期地域医療学

福本 義弘

久留米大学医学部内科学講座
心臓・血管内科部門

吉田 俊治

藤田保健衛生大学病院
リウマチ・膠原病内科

荻野 均

東京医科大学外科学
心臓血管外科

瀧原 圭子

大阪大学キャンパスライフ
健康支援センター/
大阪大学大学院医学系研究科
循環器内科学

西村 正治

北海道大学大学院医学研究院
呼吸器内科学教室

松原 広己

国立病院機構岡山医療センター
臨床研究部

桑名 正隆

日本医科大学大学院医学研究科
アレルギー膠原病内科学分野

巽 浩一郎

千葉大学大学院医学研究科
呼吸器内科学

波多野 将

東京大学医学部附属病院
循環器内科/重症心不全治療開発講座

百村 伸一

自治医科大学附属さいたま医療センター
循環器内科

協力員

阿部 弘太郎

九州大学病院
循環器内科

片岡 雅晴

慶應義塾大学医学部
循環器内科

田邊 信宏

千葉大学大学院医学研究院
先端肺高血圧症医療学講座

西崎 真里

国立病院機構岡山医療センター
リハビリテーション科

大郷 剛

国立循環器病研究センター
心臓血管内科肺循環科・
肺高血圧先端医学研究部

川上 崇史

慶應義塾大学医学部
循環器内科

辻野 一三

北海道大学大学院医学研究院
呼吸器内科学教室

八尾 厚史

東京大学
保健・健康推進本部

小川 愛子

国立病院機構岡山医療センター
臨床研究部

小垣 滋豊

大阪大学大学院医学系研究科
小児科

中村 真潮

陽だまりの丘なかむら内科

葛西 隆敏

順天堂大学大学院医学研究科
循環器内科・心血管睡眠呼吸医学講座

杉村 宏一郎

東北大学大学院医学系研究科
循環内科学

中山 智孝

東邦大学医療センター
大森病院小児科

外部評価委員

赤坂 隆史
和歌山県立医科大学医学部
循環器内科

筒井 裕之
九州大学大学院医学研究院
循環器内科

安藤 太三
大雄会病院心臓血管センター

中西 敏雄
東京女子医科大学
循環器小児科

木村 剛
京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

中西 宣文
南大阪病院
循環器内科

栗山 喬之
栗山医院内科

(五十音順, 構成員の所属は 2018 年 3 月現在)

目次

改訂にあたって 6

I. 総論 8

1. 肺高血圧症の定義 8
2. 肺高血圧症の臨床分類 8
 - 2.1 再改訂版肺高血圧症臨床分類 8
3. 肺高血圧症の症状と身体所見 11
4. 肺高血圧症の診断・検査 11
 - 4.1 血液検査・バイオマーカー 11
 - 4.2 心電図 11
 - 4.3 胸部 X 線写真 11
 - 4.4 心エコー検査 12
 - 4.5 呼吸機能検査 13
 - 4.6 動脈血ガス分析 13
 - 4.7 肺換気 - 血流シンチグラム 13
 - 4.8 MDCT 14
 - 4.9 MRI 14
 - 4.10 腹部エコー 14
 - 4.11 心臓カテテル検査 14
 - 4.12 肺動脈造影 16
 - 4.13 肺生検 17
 - 4.14 運動負荷 17
 - 4.15 肺高血圧症の機能分類 18
 - 4.16 診断手順 18

II. 各論 20

1. 肺動脈性肺高血圧症 20
 - 1.1 特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) /
遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH) 20
 - 1.2 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症
(CTD-PAH) 34

- 1.3 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
(PoPH) 42
- 1.4 成人先天性心疾患に伴う肺動脈性
肺高血圧症 44
- 1.5 薬物・毒物誘発性の肺動脈性肺高血圧症 48
- 1.6 HIV 感染症に伴う PAH (HIV 関連 PAH) 48
- 1.7 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および / または
肺毛細血管腫症 (PCH) 49
2. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症 51
 - 2.1 定義 51
 - 2.2 機序 52
 - 2.3 疫学 53
 - 2.4 原因・診断 53
 - 2.5 治療 54
3. 肺疾患および / または低酸素血症による
肺高血圧症 54
 - 3.1 COPD 56
 - 3.2 間質性肺疾患 59
 - 3.3 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 61
 - 3.4 肺胞低換気症候群 (AHS) 62
 - 3.5 肺結核後遺症 63
 - 3.6 睡眠呼吸障害 65
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 66
 - 4.1 疫学・成因 67
 - 4.2 症状・臨床所見 67
 - 4.3 CTEPH の診断と治療 67
 - 4.4 病理 68
 - 4.5 外科的治療 68
 - 4.6 薬物治療と酸素療法 72
 - 4.7 バルーン肺動脈形成術 (BPA) 73
 - 4.8 CTEPH との鑑別を要する他疾患 74

5. 詳細不明な多因子のメカニズムによる 肺高血圧症	75
6. 小児における肺高血圧症	76
6.1 小児の特発性 / 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH)	76
6.2 先天性心疾患に伴う肺高血圧症	80
6.3 新生児遷延性肺高血圧 (PPHN)	86

III. 肺高血圧症センターの定義	90
-------------------	----

IV. 厚生労働省「指定難病」としての肺高血圧症	90
--------------------------	----

付表	98
----	----

文献	102
----	-----

(無断転載を禁ずる)

略語一覧

6MWD	6-minute walk distance	6 分間歩行距離
A-aDO ₂	alveolus artery oxygen gradient	肺胞気 - 動脈血酸素分圧較差
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACD	alveolar capillary dysplasia	肺胞毛細血管異形成
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACHD	adult congenital heart disease	成人先天性心疾患
ACP	advance care planning	アドバンスケアプランニング
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
AHS	alveolar hypoventilation syndrome	肺胞低換気症候群
ALK	activin receptor-like kinase	アクチビン受容体様キナーゼ
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体遮断薬
ASD	atrial septal defect	心房中隔欠損
AVT	aortic valve replacement	大動脈弁置換術
BMI	body mass index	肥満指数, 体容量指数
BMP	bone morphogenic protein	骨形成蛋白質
BNP	B-type (brain) natriuretic peptide	B 型 (脳性) ナトリウム利尿ペプチド
BPA	balloon pulmonary angioplasty	バルーン肺動脈形成術
BPD	bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成
BTR	bridge to recovery	
BTT	bridge to transplantation	
Ca	calcium	カルシウム
CDH	congenital diaphragmatic hernia	先天性横隔膜ヘルニア
cGMP	guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸

CHD	congenital heart disease	先天性心疾患
CI	cardiac index	心係数
CO	carbon monoxide	一酸化炭素
COPD	chronic obstructive pulmonary (lung) disease	慢性閉塞性肺疾患
CPAP	continuous positive airway pressure	持続気道陽圧
CpcPH	combined pre- and postcapillary PH	
CPFE	combined pulmonary fibrosis and emphysema	気腫合併肺線維症
CPX	cardiopulmonary exercise testing	心肺運動負荷試験
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CSA	cross sectional area	断面積
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	connective tissue disease	結合組織病
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
CTPA	CT pulmonary angiography	CT による肺動脈造影
CYC	cyclophosphamide	シクロホスファミド
DA	digital angiography	デジタル造影
DENSE	displacement encoding with stimulated echoes	
DHCA	deep hypothermic intermittent circulatory arrest	超低体温循環停止
DLco	diffusing capacity for carbon monoxide	一酸化炭素拡散能
DM	dermatomyositis	皮膚筋炎
DOAC	direct oral anticoagulants	直接作用型経口抗凝固薬
DPG	diastolic pressure gradient	拡張期圧較差

(次ページに続く)

略語一覧（続き）

DSA	digital subtraction angiography	デジタルサブトラクション造影
DVT	deep venous (vein) thrombosis	深部静脈血栓
ECC	extracorporeal circulation	体外循環
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外膜型人工肺
eNOS	endothelial nitric oxide synthase	内皮型一酸化炭素合成酵素
ERA	endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
eRVSP	estimate right ventricular systolic pressure	推定右室収縮期圧
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
FEV ₁	forced expiratory volume in one second	1 秒量
FI _{O₂}	fraction of inspiratory oxygen	吸入酸素分画
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
HAART	highly active anti retroviral therapy	強力な抗 HIV 薬併用療法
HE	hematoxylin eosin	ヘマトキシリン・エオシン染色
HFO	high frequency oscillation	高頻度振動換気
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	駆出率の保たれた心不全
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	駆出率の低下した心不全
HHT	hereditary hemorrhagic telangiectasia	遺伝性出血性毛細血管拡張症
HHV-8	human herpesvirus 8	ヒトヘルペスウイルス 8
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HOT	home oxygen therapy	在宅酸素療法
HPAH	heritable PAH	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
HRCT	high resolution computed tomography	高分解能 CT
HPS	hepatopulmonary syndrome	肝肺症候群
IABP	intra aortic balloon pumping	大動脈内バルーンポンピング
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
iNO	inhaled NO	吸入一酸化窒素
IPAH	idiopathic PAH	特発性肺動脈性肺高血圧症
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症

IPVD	index of pulmonary vascular disease	
IVC	inferior vena cava	下大静脈
LGE	late gadolinium enhancement	ガドリニウム遅延造影
LHD	left heart disease	左心性心疾患
lcSSc	limited cutaneous systemic sclerosis	限局皮膚硬化型全身性強皮症
LVEDP	left ventricular end-diastolic pressure	左室拡張末期圧
MAP	mean airway pressure	平均気道内圧
MCTD	mixed connective tissue disease	混合性結合組織病
MDCT	multi detector-row computed tomography	多列検出器 CT
MFH	malignant fibrous histiocytoma	悪性線維性組織球腫
mPAP	mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
NO	nitric oxide	一酸化窒素
NPPV	non-invasive positive airway pressure ventilation	非侵襲的陽圧換気療法
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	BNP 前駆体の N 端側フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OHS	obesity hypoventilation syndrome	肥満低換気症候群
OI	oxygenation index	酸素化指数
PAC	pulmonary arterial capacitance	肺動脈キャパシタンス
PaCO ₂	arterial partial pressure of carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PAG	pulmonary angiography	肺動脈造影
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PaO ₂	arterial partial pressure of oxygen	動脈血酸素分圧
PAP	pulmonary artery pressure	肺動脈圧
PAPVR	partial anomaly of pulmonary vein return	部分肺静脈還流異常
PAWP	pulmonary artery wedge pressure	肺動脈楔入圧
PCH	pulmonary capillary hemangiomatosis	肺毛細血管腫症
pCO ₂	arterial partial pressure of carbon dioxide	二酸化炭素分圧
pcPH	post capillary pulmonary hypertension	後毛細血管性肺高血圧症
PCPS	percutaneous cardiopulmonary support	経皮的心肺補助
PDA	patent ductus arteriosus	動脈管開存

（次ページに続く）

略語一覧（続き）

PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PDGF	platelet-derived growth factor	血小板由来増殖因子
PEA	pulmonary endarterectomy	肺動脈内膜摘除術
PEEP	positive end-expiratory pressure	呼吸終末陽圧
PGI ₂	prostacyclin	プロスタサイクリン
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧症
PM	polymyositis	多発性筋炎
PoPH	portopulmonary hypertension	門脈肺高血圧症
PPHN	persistent pulmonary hypertension of newborn	新生児遷延性肺高血圧症
PPHVD	pediatric pulmonary hypertensive vascular disease	小児肺高血圧性血管疾患
PPS	peripheral pulmonary artery stenosis	末梢型肺動脈狭窄症
PTE	pulmonary thromboembolism	肺血栓塞栓
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
PVOD	pulmonary veno-occlusive disease	肺静脈閉塞性疾患
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
QOL	quality of life	生活の質
Qp	pulmonary blood flow	肺血流量
Qp/Qs	pulmonary blood flow/systemic blood flow ratio	体肺血流比
QTc	corrected QT	補正 QT
RAP	right atrial pressure	右心房圧
RCM	restrictive cardiomyopathy	拘束型心筋症
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RHC	right heart catheterization	右心カテーテル
RVP	right ventricular pressure	右心室圧
ScvO ₂	central venous oxygen saturation	中心静脈血酸素飽和度

SDB	sleep-disordered breathing	睡眠呼吸障害
sGC	soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
SI	stroke index	一回拍出係数
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SNP	single nucleotide polymorphism	一塩基多型
SpO ₂	percutaneous oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
SSc	systemic scleroderma	全身性強皮症
SVC	superior vena cava	上大静脈
SvO ₂	mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
SVRI	systemic vascular resistance index	体血管抵抗係数
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion	三尖弁輪収縮期移動距離
TEE	transesophageal echocardiography	経食道エコー法
TGF- β	transforming growth factor β	形質転換増殖因子 β
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
TNF- α	tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
TPG	transpulmonary pressure gradient	経肺圧較差
TRPG	transtricuspid pressure gradient	三尖弁圧較差
TRV	tricuspid regurgitation velocity	三尖弁逆流速度
TTE	transthoracic echocardiography	経胸壁心エコー法
V-A ECMO	veno-arterial ECMO	静脈 - 動脈方式 ECMO
VC	vital capacity	肺活量
$\dot{V}O_2$	oxygen uptake	酸素摂取量
VSD	ventricular septal defect	心室中隔欠損
V-V ECMO	veno-venous ECMO	静脈 - 静脈方式 ECMO
WHO	World Health Organization	世界保健機関

改訂にあたって

肺高血圧症は原因不明の予後不良の難治性疾患であったが、この20年間で診断および治療法が劇的に変化した。病変の存在部位により第1群から第5群に分類され、さらに各群のなかで病因などにより詳細に分類されるようになった。また、遺伝性肺高血圧症の症例から原因遺伝子が探索され、肺高血圧症はさまざまな遺伝性疾患、非遺伝性疾患の集合体であることが解明されるに至った。一方、治療に関しては、プロスタグランジン_{I₂}製剤の開発に伴って予後が大きく改善され、その後のエンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬などの登場により、本症の治療法はさらに著しい進歩を遂げた。これに加えて、この数年で新規薬剤や多種多様な投与方法が開発され、非常に活気にあふれた領域となってきた。また、従来では外科的に肺動脈血栓内膜剥離術を行うしか根本的治療がなかった慢性血栓性肺高血圧症においては、わが国の研究者がバルーン肺動脈形成術の技術を飛躍的に発展させたことから治療のアルゴリズムが大きく変化した。バルーン肺動脈形成術を行うことによって非常に良好な成績が得られるようになった。このような状況から、肺高血圧症治療ガイドラインを大規模に改訂する必要があるとの声が大きくなった。

日本循環器学会では、日本呼吸器学会や日本リウマチ学会、日本胸部外科学会などの関連学会の協力を得て、1999年から2000年にかけて肺高血圧症治療ガイドラインの初版を、また2006年および2012年にはその部分改訂を行い、肺高血圧症の診療向上に寄与してきた。しかし、前回の改訂より5年が経過し、この間にも肺高血圧症の診療状況が一変したことから、今回、再度ガイドラインを全面改訂することとなった。今回は肺高血圧症診療に関わる医学領域が増大したことを反映して、非常に多くの学会・研究会の代表の方々にご参加いただき、このガイドラインを作成することができた。3回の全体会議とグループごとの詳細な会議を通じて、わが国でこの領域をリードされている先生方に踏み込んだ議論をしていただき、欧米のガイドラインに引けを取らない内容になったと自負している。通常、特定の疾患に関する診断・治療のガイドラインは、作成時点における最良の臨床的エビデンスに基づいて作成され

る。ただ近年、わが国からも多くの論文が出版されるようになった一方で、肺高血圧症は希少疾患であるため、国内では十分な規模の症例登録や臨床試験の実施は困難な場合が多く、わが国独自のガイドラインの作成に資するエビデンスは必ずしも十分とはいえない状況である。最近、欧米では肺高血圧症に関する大規模なシンポジウムが5年ごとに開催され、その時点での大規模症例登録や種々の多施設共同ランダム化比較試験の結果を集約したエビデンスをもとに、診断・治療ガイドラインが作成されるようになった。現時点で最新のガイドラインとしては、2013年にフランス・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（ニース会議）に基づく欧州心臓病学会（European Society of Cardiology; ESC）/欧州呼吸器学会（European Respiratory Society; ERS）作成の肺高血圧症診断・治療ガイドラインがある^{1,2)}。そこでこの「肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）」は、基本的にはこれら欧米の最新のガイドラインに準拠するとともに、最近のエビデンスを豊富に取り込み、さらに実臨床で行われている最新の治療法を加味したうえで、かなり先進的なガイドラインとなるよう配慮した。このため、本ガイドラインの内容はすべてがランダム化比較試験やこれに準じる客観的なエビデンスを根拠として記載されているわけではなく、「治療の参考」ととどめるべき内容も多く含まれている。その限界については理解のうえで、本ガイドラインを利用していただきたい。

近年のガイドラインは「Minds診療ガイドライン作成の手引き」に準拠して作成される傾向にあるが、本ガイドラインは従来の日本循環器学会作成のガイドラインと統一性を保つ形式とし、ESC/ERSのガイドラインに沿って、「エビデンスレベル」（表1）と、「推奨クラス分類」（表2）の様式を採用した。「エビデンスレベル」と「推奨クラス」は、これまでの国内および国外の既出の論文に基づいて執筆担当者が判断し、最終的には、班員および外部評価委員の了承を得て決定した。改訂版の構成は、総論と各論の2部構成をおもな柱とし、総論（I章）では肺高血圧症の定義、臨床分類、症状・身体所見、診断法などを解説するとともに、各論（II章）では肺高血圧症の臨床分類ごとに、それ

表1 エビデンスレベル

レベル A (高)	多数の患者を対象とする多くの無作為臨床試験によりデータが得られている場合
レベル B (中)	少数の患者を対象とする限られた数の無作為試験、あるいは非無作為試験または観察的登録の綿密な分析からデータが得られている場合
レベル C (低)	専門家の合意が勧告の主要な根拠となっている場合

ぞれの疫学、病因、診断方法、治療方法、予後、病理、今後の展望などを解説した。また、最後に肺高血圧症センターの定義(III章)、および厚生労働省「指定難病」としての肺高血圧症(IV章)の2項目を別に掲載し、わが国における肺高血圧症の治療が円滑に行われるよう配慮した。

本ガイドラインは肺高血圧症の標準的な治療法を示しているが、臨床像は個々の症例で異なり、さまざまな制約の中で治療を行うものであることから、すべての症例でこのガイドラインに沿った治療が行われるとは限らず、肺高血圧症の治療の最大公約数としてとらえていただきたい。個々の症例の条件に添った治療法を主治医が判断し、治療が難しいと判断された場合には、早い段階で肺高血圧症センターとされる病院に症例を紹介すべきである。さらに、肺高血圧症は現在でもなお難治性の希少疾患であり、鑑別診断や適切な治療法の選択は容易ではない。本症の治療は十分な経験を有する専門医によって、または専門医と共同で実施されるべきである。

以下に、前回のガイドライン(2012年改訂版)と比較した、本ガイドラインの主要な変更点を列記する。

- 1) 肺動脈性肺高血圧症および慢性血栓性肺高血圧症の治療について、最新のエビデンスと治療選択肢をふまえ、日本における治療の現状に即した形で、独自の治療指針図を作成した。
- 2) 「小児における肺高血圧症」(II章6.)を新規に大項目として作成し、小児領域の内容は、すべてこのなかにまとめて記載した。
- 3) 病理に関しては、各論として疾患ごとの項目内に記載した。
- 4) 前回のガイドライン改訂以降、使用可能な肺高血圧治

表2 推奨クラス分類

クラス I	手技・治療が有用・有効であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致している(推奨/適応)
クラス II	手技・治療の有用性・有効性に関するデータまたは見解が一致していない場合がある
クラス IIa	データ・見解から有用・有効である可能性が高い(考慮すべき)
クラス IIb	データ・見解により有用性・有効性がそれほど確立されていない(考慮してもよい)
クラス III	手技・治療が有用・有効ではなく、ときに有害となる可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している(推奨不可)

療薬が増えたことを反映し、全体的に記載内容も豊富になっている。また、肺移植に関しても、前回のガイドライン以降のわが国の肺移植の経験を反映して、より充実した記載内容とした。

最後に、本ガイドラインは循環器科のみならず、呼吸器科やリウマチ・膠原病科、小児科、心臓血管外科、移植科に加え、厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班や、難治性疾患等政策研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」班など、多くの疾患領域における肺高血圧症専門家の協力により作成されたものである。肺高血圧の診療に携わるすべての診療科の先生方に活用していただけるよう祈念している。

なお、本ガイドライン発行直前にフランス・ニースで開催された第6回肺高血圧症ワールド・シンポジウム(ニース会議2018)において、臨床5分類自体に変更はなかったが、追加および削除された疾患について多くの議論がなされた。また、肺高血圧症の診断基準が平均肺動脈圧を25 mmHg以上から20 mmHg以上に引き下げることが提案された。ただし、第4群については、平均肺動脈圧25 mmHg以上が診断基準として継続されている。肺高血圧症の診断基準を含め、ニース会議2018での提案事項はまだ一定の見解が得られていない状況であり、本ガイドラインへの掲載は班員・協力員の総意として見送ることとした。

I. 総論

1.

肺高血圧症の定義

欧米では、肺高血圧症の大規模なシンポジウムが5年ごとに開催されており（表3）、2008年のダナポイント会議では、安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した肺動脈圧（PAP）の平均値（mean PAP）が25 mmHg以上の場合に肺高血圧症と定義され、2013年のニース会議でも引き続きこの定義が採用された^{1,3)}。以前の定義では、運動時のmean PAPが30 mmHg以上の場合も肺高血圧症に含まれていたが、ダナポイント会議以降の定義では、この基準は採用されていない。さらにダナポイント会議以降、肺高血圧症のなかでも、とくに肺動脈楔入圧（pulmonary artery wedge pressure; PAWP）が15 mmHg以下の場合を肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension; PAH）と定義した。安静時、健常人のmean PAPは 14 ± 3 mmHg、正常上限は20 mmHgと報告されており⁴⁾、mean PAPが21～24 mmHgの例の臨床的意義は今後の検討課題とされている。近年の心エコー法の発達により、右室と左室の形態評価や、心ドプラ法によるPAPや心拍出量の推定が可能となった。心エコー法は容易かつ非侵襲的に肺高血圧症の存在を推定することが可能なため、本症に関してきわめて有用な診断手段といえる。しかし、少なくとも初診時や治療法の変更時には、正確な病態評価を行うため、右心カテーテル検査を用いた肺血行動態の直接測定が必要であるとの考え方がダナポイント会議で提唱され、現在の世界標準となっている。

2.

肺高血圧症の臨床分類

1998年、世界保健機関（WHO）共催の原発性肺高血圧症ワールド・シンポジウム（エビアン会議）では、病因・病態が類似する肺高血圧症例を5つの群に分類・整理する

ことが提案された（エビアン臨床分類）。これに、2003年に開催された米国国立衛生研究所（NIH）後援の肺動脈性肺高血圧症（PAH）ワールド・シンポジウム（ベニス会議）で若干の改訂が加えられてベニス分類となり^{5,6)}、さらに2008年の第4回肺高血圧症ワールド・シンポジウム（ダナポイント会議）時に踏襲されて改訂版肺高血圧症臨床分類（ダナポイント分類）となった⁷⁾。そして2013年に開催された第5回肺高血圧症ワールド・シンポジウム（ニース会議）では、ダナポイント分類に再改訂が加えられたが、これは新生児遷延性肺高血圧症が第1群の亜型に、慢性溶血性貧血が第5群にそれぞれ移動されるなど、小規模の改訂にとどまっている。本分類法は現在、欧州心臓病学会（European Society of Cardiology; ESC）/欧州呼吸器学会（European Respiratory Society; ERS）の肺高血圧症診断・治療ガイドライン^{1,2)}や、わが国の厚生労働省指定の呼吸器難病における肺高血圧症の分類にも採用されているほか、これを基礎として多くの臨床試験が行われ、膨大な論文や知見が蓄積してきている。肺高血圧症を理解するためには、分類法に関する理解が重要であることから、まず、簡単にこの再改訂版肺高血圧症臨床分類（ニース分類[2013年]）（表4）⁸⁾について解説する。

2.1

再改訂版肺高血圧症臨床分類

ダナポイント分類では、肺高血圧症を5つの群、すなわち第1群：PAH、第2群：左心性心疾患に伴う肺高血圧症、第3群：肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症、第4群：慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH）、第5群：詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症に分類した。この基本構造は、再改訂版肺高血圧症臨床分類（ニース分類[2013年]）でも維持されている。

2.1.1

第1群：PAH

もっとも典型的な肺高血圧症としての臨床像を呈する疾

表3 肺高血圧症に関するワールド・シンポジウム

開催年	開催地	正式名称
1973年	ジュネーブ (スイス)	原発性肺高血圧症に関する国際専門 家会議
1998年	エビアン (フランス)	第2回肺高血圧症ワールド・シンポ ジウム
2003年	ベニス (イタリア)	第3回肺動脈性肺高血圧症ワールド・ シンポジウム
2008年	ダナポイント (米国)	第4回肺高血圧症ワールド・シンポ ジウム
2013年	ニース (フランス)	第5回肺高血圧症ワールド・シンポジ ウム

患群である。PAHは、さらに特発性PAH (idiopathic PAH; IPAH)、遺伝性PAH (heritable PAH; HPAH)、薬剤・毒物誘発性PAH、各種疾患に伴うPAH (associated PAH) と、第1群の亜型として肺静脈閉塞性疾患 (pulmonary veno-occlusive disease; PVOD) および / または肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis; PCH) および新生児遷延性肺高血圧症に細分類される。また、各種疾患に伴うPAHの内訳として、結合組織病 (connective tissue disease; CTD)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染、門脈肺高血圧 (portopulmonary hypertension; PoPH)、先天性心疾患、住血吸虫症がある。

a. IPAH/HPAH

1998年のエビアン会議ではじめて「PAH」という疾患概念が導入され、2003年のベニス会議では、とくに原因となる疾患の存在を指摘することができない例をIPAH、家族歴をもつ例を家族性PAHと呼称することになった。次いでダナポイント会議では、「家族性PAH」は「HPAH」に名称が変更された。これは、2000年に家族性PAH例において*BMPR2* 遺伝子に変異をもつ例が発見され⁹⁾、さらに2001年には*BMPR2* 遺伝子と同じ形質転換増殖因子 (TGF)- β スーパーファミリーに属する*ACVRL1* 遺伝子 (*ALK1*) に変異が存在する例も発見されたことによる¹⁰⁾。現在、HPAHと診断されるのは、IPAHと臨床診断された例のうち新たに遺伝子変異 (*BMPR2*, *ACVRL1*, *ENG*, *SMAD9*, その他) をもつことが確認された例、または旧来の家族性PAH例 (遺伝子変異が確認されているか否かにかかわらず) と定義されている。ダナポイント会議の報告書には「HPAHという新しい分類は、IPAHや家族歴を有するほかのPAHに対して遺伝子診断を義務づけるものではない」とのコメントも添えられていることを付記する。

b. 薬剤・毒物誘発性PAH

PAHの発症機序はいまだ十分解明されていないが、特

表4 再改訂版肺高血圧症臨床分類 (ニース分類 [2013年])

第1群 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
1.1 特発性 PAH 1.2 遺伝性 PAH 1.2.1 <i>BMPR2</i> 1.2.2 <i>ALK1</i> , <i>ENG</i> , <i>SMAD9</i> , <i>CAV1</i> , <i>KCNK3</i> 1.2.3 不明 1.3 薬剤・毒物誘発性 PAH 1.4 各種疾患に伴う PAH 1.4.1 結合組織病 1.4.2 HIV 感染症 1.4.3 門脈圧亢進症 1.4.4 先天性心疾患 1.4.5 住血吸虫症
第1'群 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および / または肺毛細血管腫症 (PCH)
第1''群 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)
第2群 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
2.1 左室収縮不全 2.2 左室拡張不全 2.3 弁膜疾患 2.4 先天性 / 後天性の左心流入路 / 流出路閉塞および先天性心筋症
第3群 肺疾患および / または低酸素血症に伴う肺高血圧症
3.1 慢性閉塞性肺疾患 3.2 間質性肺疾患 3.3 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 3.4 睡眠呼吸障害 3.5 肺泡低換気障害 3.6 高所における慢性曝露 3.7 発育障害
第4群 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
第5群 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症
5.1 血液疾患: 慢性溶血性貧血, 骨髄増殖性疾患, 脾摘出 5.2 全身性疾患: サルコイドーシス, 肺組織球増殖症, リンパ管筋腫症 5.3 代謝性疾患: 糖原病, ゴーシェ病, 甲状腺疾患 5.4 その他: 腫瘍塞栓, 線維性縦隔炎, 慢性腎不全, 区域性肺高血圧症

(Simonneau G, et al. 2013⁸⁾ より)

定の危険因子が関連している事例も知られている。食欲抑制剤などの薬剤もその危険因子であり、2006年のフランスからの報告では、PAHの約10%が食欲抑制剤に伴うPAHであったが¹¹⁾、わが国での報告は多くはない。アミノレックスやフェンフルラミン誘導体がPAH発症の誘因であることは確実と評価されている。

c. 結合組織病に伴うPAH (CTD-PAH)

エビアン分類・ベニス分類では「膠原病に伴うPAH」と記載されていたが、ダナポイント分類から「CTDに伴うPAH (CTD-PAH)」と変更された。CTD-PAHはわが国で

はとくに症例数が多いと考えられ、臨床的に重要な PAH のサブグループである。欧米では全身性強皮症 (systemic sclerosis; SSc) に伴う PAH が主で、その有病率は SSc 患者において 7～12% と報告され^{12, 13)}、予後も IPAH に比して不良であることが知られている。しかしわが国では、SSc とともに、混合性結合組織病 (MCTD) や全身性エリテマトーデス (SLE) での肺高血圧症の合併率も高いとされている¹⁴⁾。CTD-PAH の特徴は、PAH に加えて肺線維症や肺血栓塞栓症、左室拡張不全を原因とする肺高血圧症などが関与していることであり、すべてが純粋な PAH ではないため、治療法決定には病態の慎重な評価が必要である。

d. HIV 感染症に伴う PAH

フランスの報告では、HIV 感染症に伴う PAH は、PAH 全体の約 6% とされている¹¹⁾。一方、HIV 例中の PAH の有病率は約 0.5% と推定され¹⁵⁾、HIV 例が PAH を発症する可能性は低くはない。

e. PoPH

海外では、PAH 全体に占める PoPH の頻度は 10% 以下とされる¹¹⁾。一方、肝臓移植対象例の 5% 程度に肺高血圧症が存在する¹⁶⁾。PoPH の発症機序に関してはまだ不明な点が多い。基礎肝疾患の存在よりも、門脈圧亢進症の存在が、肺高血圧症発症の主要な決定因子とされている¹⁷⁾。

f. 先天性心疾患に伴う PAH

先天性の体循環-肺循環シャント性心疾患に伴う PAH の存在も、以前よりよく知られている。欧州と北米からの報告によると、先天性心疾患に伴う PAH (congenital heart disease-PAH; CHD-PAH) の頻度は成人 100 万人あたり 1.6～12.5 人で、そのうち 25～50% が CHD-PAH の最重症型であるアイゼンメンジャー症候群に至ると概算されている¹⁸⁾。アイゼンメンジャー症候群例では、肺血管抵抗 (PVR) 上昇の結果、右左シャントが常態化しており、単なる PAH とは病態が異なることに留意する必要がある。

g. 住血吸虫症に伴う PAH

ダナポイント分類から PAH のサブグループとして加わった疾患で、臨床像も病理的にも IPAH と類似していることが報告されている¹⁹⁾。住血吸虫症が風土病となっている国々では、住血吸虫症に伴う PAH が PAH 全体に占める割合は高いが、わが国での報告はほとんどない。

h. PVOD および / または PCH

この両疾患の臨床像には PAH との共通点が多いが、差異も存在し、ニース分類 (2013 年) では第 1 群の亜型の 1 つ (第 1' 群) として位置づけられている。PCH と PVOD のあいだには組織像に多くの類似点があり²⁰⁾、同一疾患の異なった表現型とする考え方もある。PAH と PVOD/PCH

では内科治療に対する反応性および予後が異なり、PVOD/PCH のほうがより予後不良とされる。

i. 新生児遷延性肺高血圧症

新生児で出生後に肺高血圧が遷延する病態があり、新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of newborn; PPHN) とよばれている。ダナポイント分類では第 1 群 (PAH) に含まれていたが、ニース分類 (2013 年) ではその亜型の 1 つ (第 1' 群) とされた。

2.1.2

第 2 群：左心性心疾患に伴う肺高血圧症

エビアン分類・ベニス分類では「肺静脈性肺高血圧症」となっていたが、ダナポイント分類で「左心性心疾患に伴う肺高血圧症」に名称が変更された。本群に属する症例数は肺高血圧症のなかでもっとも多いといわれており、成因より左室の収縮機能障害、拡張症機能障害、弁膜症の 3 種のサブクラスが設定され、ニース分類 (2013 年) ではさらに先天性/後天性の左心流入路/流出路閉塞が追加された。本群では、肺高血圧は存在するものの PAWP も高値を示し、計算上は肺血管抵抗の著明な上昇はみられない場合が多い。肺血管自体に病変をもつ PAH とは基本的に病態が異なる。

2.1.3

第 3 群：肺疾患および / または低酸素血症に伴う肺高血圧症

おもに肺疾患に由来する肺高血圧症のグループである。慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、慢性の高地低酸素暴露など種々の肺疾患や低酸素血症に合併する。通常、肺実質障害による肺高血圧症では、高度の肺高血圧は少ないと報告されている²¹⁾。

2.1.4

第 4 群：CTEPH

CTEPH は肺動脈内の器質化血栓が原因となって発症する疾患である。以前、わが国では特発性慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) といわれていたが、ダナポイント分類からは CTEPH が正式名称となった。

2.1.5

第 5 群：詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症

最近になって肺高血圧症を併発することが知られてきた全身性疾患 (サルコイドーシスなど)、代謝性疾患 (糖原病 Ia 型など)、およびその他 (腫瘍、人工透析など) の疾患例が分類された。ニース分類 (2013 年) では、鎌状赤血球症・サラセミア・遺伝性球状赤血球症・有口赤血球

症・微小血管症性溶血性貧血などの慢性溶血性貧血が、第1群からこの群に移された。

3.

肺高血圧症の症状と身体所見

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時息切れがもっとも特徴的で早期に現れ、肺高血圧症に至らない肺血管障害の段階でもみられる。易疲労感や胸痛、失神などもみられるほか、動悸や咳嗽、咯血などを認めることもある。右心不全を伴うと、肝うっ血や消化管浮腫に伴う腹部膨満感、早期の満腹感、食欲不振などの消化器症状、下腿浮腫を示すようになる。

身体所見としては、肺高血圧症に伴うII音肺動脈成分の亢進がみられるほか、右心負荷に伴うものとして傍胸骨拍動や、三尖弁閉鎖不全症に伴う胸骨左縁下部での汎収縮期雑音（吸気時に増強するRivero-Carvallo徴候を示すこともある）、肺動脈弁閉鎖不全症に伴う胸骨左縁での拡張早期雑音（Graham Steell雑音）、右心性IV音聴取などがある。このなかで特に、II音肺動脈成分の亢進、右心性IV音の出現頻度が高いことが報告されている²²⁾。右心不全を呈すると、頸静脈怒張、右心性III音、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。肺高血圧症の原因疾患に伴う身体所見として、アイゼンメンジャー症候群、肺静脈閉塞症、肺疾患でみられるばち指、各膠原病や肝疾患でみられる諸身体所見、CTEPHでみられる肺動脈の血管雑音などがある。

4.

肺高血圧症の診断・検査

4.1

血液検査・バイオマーカー

血液検査で肺高血圧症を診断することはできない。血液検査は、肺高血圧症と診断された患者において、重症度や臨床経過の評価、基礎疾患の診断のために行われる。軽症の肺高血圧症患者では、血液検査値に異常がないことも多い。肺高血圧症が重症になり、右心負荷や右心不全が生じるようになると、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）やBNP前駆体のN末端フラグメント（NT-proBNP）、尿酸値が上昇する²³⁻²⁵⁾。さらにうっ血肝を呈すると、肝機能異

常を示す。血液検査は、肺高血圧症を生じる基礎疾患の診断に有用である。CTD-PAHでは各種自己抗体やC反応性蛋白（CRP）などの炎症マーカーの測定、門脈圧亢進に伴う肺高血圧症では肝機能、血小板数および胆汁酸の測定、HIVに伴う肺高血圧症を疑えばHIV抗体の測定が必要である¹⁾。肺高血圧症では経過中に甲状腺疾患を合併することが少なくないため、甲状腺機能検査も必要である²⁶⁾。慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）が疑われる場合にはDダイマーなどの凝固系マーカーやプロテインCあるいはSなどの血栓性素因、ループス・アンチコアグラントや抗カルジオリピン抗体といった血栓形成に関与する自己抗体を検索する。呼吸機能が低下した患者や逆シャントを有する先天性心疾患に伴う肺高血圧症患者では、多血症が合併する場合もある。治療薬剤の副作用の診断にも、血液検査は必要である。エンドセリン受容体拮抗薬では肝機能障害や貧血が認められることがある。エボプロステノールの静脈投与例では血小板数が低下することがあり、継続的な測定を行う必要がある。

4.2

心電図

心電図は、肺高血圧症の重症度評価に有用な情報を提供する。軽症例では、心電図波形が正常であることも珍しくない。重症になると、右室負荷による心電図変化が出現する。肺性P波、右軸偏位、右室肥大（V1のR波増高、R/S比>1）、右室ストレイン（V1～V3で右下がりのST低下）、補正QT（QTc）間隔の延長などである。右室ストレイン、QRS幅の拡大、QTcの延長を呈するようになると、より重篤な肺高血圧症である可能性が高くなる^{27, 28)}。治療により肺動脈圧の低下が得られれば心電図上の右室・右房負荷所見が軽快することから、治療効果の判定に用いることができる。

肺高血圧症患者に心房粗動や心房細動などの上室頻拍が出現することがある。心房粗動や心房細動は5年で25%の患者に認められ、このような不整脈は心拍出量を低下させ、血行動態悪化のきっかけとなる。動悸を訴える患者では、ホルター心電図などで不整脈の診断を確定する必要がある。

4.3

胸部X線写真

一般的な所見として、中枢側肺動脈の拡張と末梢肺動脈の急峻な狭小化、右房・右室の拡張に伴う心拡大が認めら

れる。胸部 X 線上の異常所見としては、肺動脈主幹部の拡張に伴う左第 2 弓の突出や、右室拡大による左第 4 弓の突出が認められる。さらに右室負荷が進行すると、右室流出路が拡大して左第 3 弓が突出し、右房負荷により右第 2 弓が突出する。先細りした末梢肺動脈により、末梢肺野の透過性が亢進する。高度な肺高血圧症が持続すると胸水を認めることもあるが、肺うっ血像はあまり顕著ではないことが多い。

4.4

心エコー検査

心エコー法による検査は、非侵襲的に肺動脈圧を推定できることから、肺高血圧症の診断における gate keeper（門番）として用いられる。肺高血圧症が疑われる患者、あるいは肺高血圧症を合併する可能性のある疾患の患者には、積極的な施行が推奨される。ただし、心エコー検査だけで肺高血圧症の確定診断を下すことはできない。肺高血圧症の診断を確定し、その後の治療を考慮するのであれば、右心カテーテル検査が必須である。

肺動脈収縮期圧は、三尖弁逆流のピーク血流速から、簡易ベルヌーイ式を用いて推定される。

推定肺動脈収縮期圧＝

$$4 \times (\text{三尖弁逆流ピーク速度})^2 + \text{推定右房圧}$$

以前は推定右房圧として、5 mmHg あるいは 10 mmHg の固定値が用いられていた。現在では、推定右房圧の精度をより上げるために、下大静脈径とその呼吸変動から推定することが推奨されている。具体的には、下大静脈径が 21 mm 未満で鼻をすする動作（sniff）により径が 50% 以上縮小する場合には正常右房圧として 3 mmHg、下大静脈径が 21 mm 以上で sniff による変化が 50% 未満あるいは安静時の呼吸性変動幅が 20% 未満の場合は 15 mmHg、このいずれにも該当しない場合には、その中間の 8 mmHg

を推定右房圧とする²⁹⁾。

しかしながら、推定肺動脈圧には三尖弁逆流ピーク血流速の測定の問題、それを 2 乗することによるエラー、右房圧推定時のエラーなどの問題がある。このようなエラーを少なくするために、三尖弁逆流ピーク血流速自体をスクリーニングに使用することも推奨されている（表 5）¹⁾。3.4 m/秒超であれば肺高血圧症が疑われる¹⁾。

三尖弁逆流が軽度でピーク血流速を測定することが難しい場合には、造影剤を静注してドプラ信号を増強させるのもよい。三尖弁逆流ピーク血流速から肺高血圧症を診断する際の問題点もある。血流速は、連続波ドプラビームと逆流ジェットに角度がつく場合には過小評価される。重症三尖弁逆流症例では、逆流速における推定圧較差を過小あるいは過大評価する場合もある。肺高血圧症の重症化に伴って出現する心エコー所見も、診断に有用である。たとえば右室拡大、拡大した右室による心室中隔の圧迫、右房サイズの拡大、肺動脈血流速波形などがある（表 6）¹⁾。

これらの心エコー所見を総合して「low」と判定されれば、基本的に肺高血圧症を否定することができる（表 5）。ただし、このような症例でも CTD や CTEPH などのリスクがあれば、心エコー検査による経過観察が推奨される。肺高血圧症の可能性が「intermediate」と診断された患者では、CTD や CTEPH など肺高血圧症のリスクとなる基礎疾患を精査するとともに、心エコー検査による経過観察を行う。積極的に診断したい場合には、運動負荷心エコー法など患者に合わせた追加検査を行い、その結果から肺高血圧症が疑われた場合には、右心カテーテル検査を含めた精査を行う。運動負荷心エコー法は、初期の肺高血圧症や労作時・運動時にのみ出現する肺高血圧症の診断に有用であるが、その診断基準は確立されていない。肺高血圧症の可能性が「high」と判定された場合には、確定診断のために右心カテーテル検査が推奨される。

心疾患に合併する肺高血圧症の患者では、心エコー検査は基礎心疾患の診断にも有用である。先天性心疾患のなか

表 5 肺高血圧症が疑われる患者に対する心エコー検査による肺高血圧症の可能性

三尖弁逆流ピーク血流速	肺高血圧症を示唆する他の心エコー所見	肺高血圧症の可能性
≤ 2.8 m/秒または計測不能	なし	low
≤ 2.8 m/秒または計測不能	あり	intermediate
2.9～3.4 m/秒	なし	
2.9～3.4 m/秒	あり	high
> 3.4 m/秒	あり/なし	

(Galiè N, et al. 2016¹⁾ を参考に作表)

表 6 肺高血圧症を示唆する心エコー所見

観察部位	所見
右室と左室	右室径 / 左室径 > 1.0 (心基部) 心室中隔扁平化 (とくに収縮期 左室 eccentricity index > 1.1)
右房	収縮末期右房面積 (心尖四腔断面) > 18 cm ² *
下大静脈	下大静脈径 > 21 mm (呼吸性虚脱の低下: sniff で < 50% あるいは安静呼吸時 < 20%)
心膜液	貯留あり
肺動脈	右室流出路収縮期加速時間 < 105 ミリ秒または二 峰性波形 拡張早期肺動脈弁逆流速度 > 2.2 m/秒 肺動脈径 > 25 mm

* 欧米でのデータであり、体格の小さい日本人では基準値が異なる可能性がある。

(Galiè N, et al. 2016¹⁾ を参考に作表)

でも、とくにシャント性心疾患は見逃してはならない。また、肺動静脈シャントが疑われれば、多列検出器 CT (MDCT) や MRI による確定診断が必要である。これらの非侵襲的検査法で肺高血圧症の診断が確定しない場合には、カテーテル検査を躊躇してはならない。左室不全に伴う肺高血圧症のなかでも、駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) が最近では増加していることに留意し、左室拡張能の評価は心エコー法で行う。その場合でも、肺高血圧症の確定診断や病態評価のためには、右心カテーテル検査が必須である。

心エコー法で得られる右房面積係数、右室機能 (三尖弁輪収縮期移動距離 [tricuspid annular planesystolic excursion; TAPSE] や右室自由壁ストレインの低下) などの諸指標は、肺高血圧症の予後予測因子として有用である³⁰⁾。肺高血圧症の薬物治療は急速に進歩しており、これらの指標が不良の例でも、治療により肺動脈圧が低下すれば指標も改善する場合が多い。したがって、心エコー法でみた指標が悪いからといって治療をあきらめることは、厳に慎まなければならない。一方で治療により肺動脈圧が低下しても、心エコー指標の改善が乏しい場合がまれに存在し、これらの例では慎重な経過観察と対応が必要である。

4.5

呼吸機能検査

呼吸機能検査は、肺高血圧症の基礎疾患としての肺疾患の鑑別診断・除外診断に役立つ。肺疾患に伴う肺高血圧症 (第3群) のなかで、肺動脈病変の寄与度が大きいと推定される症例の同定にも、呼吸機能検査は有用である。軽症

の特発性 / 遺伝性肺動脈性高血圧症では、スパイロメトリー検査 (肺活量および 1 秒率) は正常範囲であることが多い。そのほかの第1群、および第2群～第5群の肺高血圧症では、拘束性障害から閉塞性障害、軽症から重症に至るまで、さまざまな異常を呈する。気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema; CPFE) では、上肺野に認める肺気腫と下肺野に認める間質性病変が、たがいに肺機能に及ぼす影響を打ち消し合うことで、スパイロメトリー検査所見は正常か軽度の異常にとどまるものの、肺高血圧症の合併が多いことが知られている³¹⁾。

一酸化炭素 (CO) 拡散能 (DL_{CO}) 検査は、CO ガスの肺胞から毛細管血液への狭義の拡散能力を示すだけでなく、CO ガスとヘモグロビンが毛細血管内で結合するプロセスをも評価している³²⁾。よって、その値は肺内毛細血管床や血液量の多寡に依存する。肺高血圧症をきたす多くの疾患では、毛細管血液量が減少するために DL_{CO} 値は低下し、そのレベルは予後不良とも関係するとの報告がある³³⁾。また、肺静脈閉塞症 (PVOD) や強皮症に合併した肺高血圧症、および実質性肺疾患を伴う肺高血圧症では、DL_{CO} が低値であることが多い。一方、左右シャント疾患では、肺血流量の増加を反映して DL_{CO} 値は上昇する。

4.6

動脈血ガス分析

一般的に肺高血圧症では、換気 / 血流比の異常により軽度の低酸素血症をきたすことが多いため、動脈血ガス分析は必須の検査項目である。とくに、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や間質性肺炎など、第3群の肺高血圧症の診断には、低酸素血症の評価はきわめて重要である。いかなる病型であれ、低酸素血症は肺動脈攣縮を介して肺高血圧症の増悪因子になりうるため、安静時動脈血酸素分圧 (PaO₂) < 60 mmHg の場合は長期酸素療法の適用となる。また、軽度の低酸素血症であっても、心拍出量が低下していれば組織低酸素になるため³⁴⁾、わが国では安静時 PaO₂ < 60 mmHg を満たさなくても長期酸素療法が保険適用となっている。患者によっては、パルスオキシメータによる睡眠時低酸素血症や運動時の低酸素血症の評価が望まれる。肺胞低換気により高二酸化炭素血症を呈する症例では、肺高血圧症を伴うことが多い³⁵⁾。

4.7

肺換気-血流シンチグラム

肺血流シンチグラムは、肺高血圧症の原因検索、とくに

急性肺動脈血栓塞栓症や CTEPH の診断に有用である。肺血流シンチグラムは血流障害の有無とその部位の診断に有用であるが、無気肺・肺気腫・肺炎などの肺実質病変部位でも血流欠損が生じる。そのため、換気シンチグラムを同時に撮像するか、胸部 X 線や胸部 CT といったほかの画像診断を併用し、肺実質病変の有無も評価する。CTEPH や血管炎など肺血管の狭窄や閉塞がある場合には、血流障害部位のみが楔状血流欠損像として描出され、ほかの画像では異常が認められない。肺動脈性肺高血圧症 (PAH) では肺換気-血流シンチグラムは正常の場合も多いが、換気-血流ミスマッチを伴う末梢の小さな血流欠損や、血流の小斑状不均一分布 (mottled pattern) がみられることがある。

4.8

MDCT

造影 MDCT は CTEPH の診断においても、肺動脈造影と同等の診断能をもつとされ³⁶⁾、肺換気-血流シンチグラムや肺動脈造影を対照としたメタ解析の結果でも、手術適応決定に必要な区域血栓までの検出に有用とされた³⁷⁾。造影 MDCT は、先天性心疾患に伴う肺高血圧症における心血管系の評価や、肺内動静脈シャントの検出にも有用である。一方、非造影の thin slice MDCT は、肺野の微細な病変の描出を可能とした。CTEPH の特徴として、モザイクパターン (すりガラス陰影と低濃度領域が混在するパターン) がある。このモザイクパターンは PAH ではみられないとされる³⁸⁾。肺疾患に伴う肺高血圧症では、個々の肺疾患に特徴的な所見をみることができる。PVOID や肺毛細血管腫症 (PCH) では、すりガラス陰影や小葉間隔壁肥厚、縦隔リンパ節腫大が特徴的な所見である³⁹⁾。肺高血圧症の評価には肺動脈径が用いられる。造影 CT では肺動脈主幹部の内径 29 mm 以上、単純 CT では同部の外径 33 mm 以上が PAH の診断に有用であること、COPD 患者では肺動脈径 / 大動脈径比と肺高血圧症の重症度や生命予後とのあいだに相関が認められることが報告されている⁴⁰⁻⁴²⁾。一方、肺気腫では肺細小血管の減少が肺高血圧症に関連すると予測されることから、5 mm² 未満の肺細小血管の合計面積と肺野面積との比率 (% cross sectional area; %CSA) < 5 が、平均肺動脈圧 (mean PAP) と良好な負の相関を示すことが報告されている⁴³⁾。

4.9

MRI

MRI では、右室や左室の容量 (拡張末期容積、収縮末

期容積)、右室や左室の心筋重量、そして肺動脈短軸面積を測定することができる。さらにこれらの測定値から、1 回拍出量、心拍出量、右室や左室の駆出率、肺動脈スティフネスなどが算出される。こうした各種指標は、肺高血圧症の治療効果の判定や予後予測に有用であることが報告されている⁴⁴⁻⁴⁷⁾。MR アンギオグラフィによる肺血管の描出や perfusion MRI による肺野の血流評価は、CTEPH の診断に有用である⁴⁸⁾。また、先天性心疾患における心血管の形態評価においても有用である。

ガドリニウムを用いた造影 MRI で右室と心室中隔接合部における遅延造影 (late gadolinium enhancement; LGE) が認められることがある。これは肺高血圧症における右室拡張 / 肥大や肺動脈圧 (PAP) 上昇、さらには臨床的増悪イベントと強く相関することが報告されている^{49, 50)}。最近では、T1 マッピングを用いた右室の組織診断、displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) 法や strain encoded (SENC) 法などの新しい心筋ストレーン評価法が開発され、右室心機能評価に応用されはじめて⁵¹⁾。

4.10

腹部エコー

肺高血圧症の原因検索の過程で、肝硬変や門脈圧亢進症の合併の有無を評価する際に使用される。門脈肺高血圧 (portopulmonary hypertension; PoPH) が疑われる患者では必須の検査である。肝硬変では肝臓の形態変化 (右葉萎縮と左葉や尾状葉の代償性肥大、肝表面の凹凸不正や結節状変化)、門脈圧亢進症を伴う場合には脾腫、発達した側副血行路、腹水などがみられ、ドプラエコー法では門脈血流の逆流や左胃静脈、臍傍静脈、脾腎短絡の血流が観察される。また、肺高血圧症による右心不全が進行すれば、肝うっ血所見 (肝静脈や肝部下大静脈の拡張と呼吸性変動の消失)、腹水がみられる。

4.11

心臓カテーテル検査

肺高血圧症の確定診断、分類、重症度や治療効果の判定には必須の検査である。経験の豊富な施設では右心カテーテル (right heart catheterization; RHC) 検査に伴うリスクは高くはないが、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) / WHO 機能分類 IV 度の症例では一定の検査リスクが存在することを無視できない。RHC 手技に関わる重篤な有害事象は 7,218 回の検査で 76 件 (1.1%) 生じたことが報告

され、内訳は静脈穿刺関連 29 件、RHC 操作関連 22 件、血管反応性試験関連 15 件、肺動脈造影関連 6 件であった。また、致死の合併症は 4 件 (0.055%) 発生し、そのうち RHC 手技に直接関わるものは 2 件のみであったとの報告がある⁵²⁾。最近、肺高血圧症例の RHC 穿刺部位として内頸静脈を用いることが多いが、その場合の合併症は 1.7% (6/349 人：頸動脈穿刺 3、洞性徐脈 2、完全房室ブロック 1) と報告されている⁵³⁾。ただし小児科領域でのカテーテル検査リスクは成人より高く、肺高血圧症の小児で全身麻酔下を実施された RHC では 6% (4/70 人) で心臓マッサージが行われた⁵⁴⁾。左心カテーテル検査の必要性は、冠動脈疾患や心不全のリスクの高さによって決まるが、心エコー検査における左心充満圧の上昇を示す症例や、HFrEF の危険因子を有する症例では、誤った分類を避けるためにも左心カテーテル検査を行い、左室拡張末期圧を測定する必要がある⁵⁵⁾。重要なのは、心臓カテーテル検査は侵襲的な血行動態評価であり、不要なリスクを回避するためには、ほかの画像診断などの検査を十分行ったうえで実施すべきだということである。

以下に、RHC の実地時や血行動態指標の解釈における注意点、ならびに治療方針決定に用いられる急性肺血管反応性試験について述べる。

4.11.1

右心カテーテル実施の注意点

0 値は、仰臥位において前胸部とベッド表面の中間地点の高さに圧トランスデューサーの高さを設定し、決定する。圧測定には PAP、肺動脈楔入圧 (pulmonary arterial wedge pressure; PAWP)、右心室圧 (right ventricular pressure; RVP)、右心房圧 (right atrial pressure; RAP) を含め、血行動態を総合的に評価する。RHC における圧測定にはバルーン付きカテーテルを使用し、カテーテルを進める際にはバルーンを膨らませる。肺動脈破裂を防ぐためにも、肺動脈内でバルーンを必要以上に繰り返し膨らませることは避けるべきである。

4.11.2

PAP

肺高血圧症の診断には、安静時における mean PAP $\geq$ 25 mmHg が用いられている⁵⁶⁾。安静時の mean PAP の正常上限は 20 mmHg であるが、21 ~ 24 mmHg の臨床的な意義に関しては、いまだに十分なエビデンスがない。しかし、肺高血圧症の高リスク群である家族性 PAH 例の血縁者や CTD の患者においては、mean PAP が 21 ~ 24 mmHg でも慎重な経過観察が必要である。CTEPH では、

病変部位によって PAP の測定値が異なることがあるので、左右の主肺動脈または肺動脈幹で計測する。

4.11.3

PAWP

以前は肺毛細血管楔入圧 (PCWP) とされていたが、2013 年のニース会議より、PAWP として用語の統一がなされた⁵⁶⁾。肺高血圧症臨床分類第 1・3・4・5 群の前毛細血管性肺高血圧症では、PAWP は 15 mmHg 以下、2 群 (左心性心疾患 [left heart disease; LHD] に伴う肺高血圧症) では 15 mmHg を超える。しかし、肺高血圧症では近位部肺動脈が拡張し、正確な圧測定が困難な場合がある。その原因は、肺動脈の拡張が高度でバルーンが肺動脈に完全には楔入しないこと (正確な圧より高い値となり、異常な圧パターンを示す) や、カテーテルの先端が血管壁に当たることにある (測定している圧がドリフトし、異常な圧パターンを示す)。このような場合には、バルーンへのガス量を調節してサイズを小さくし、区域肺動脈、あるいはそれより末梢の肺動脈に楔入させることによって、正確な PAWP が得られる。また、CTEPH では上記の方法によっても正確な PAWP が得られないことがあるため、その場合には病変部の軽度な血管を選択し、再度 PAWP 測定を試みる。正確な PAWP が得られないと、臨床的判断を誤る可能性があることに注意し、正確な圧を得る努力をすべきである。PAWP は呼気終末期で測定し、3 回の測定値の平均を用いて評価することが推奨される。

PAWP の解釈にあたっては、ほかの臨床的な要素も考慮しなければならない。LHD の患者の多くは、利尿剤の使用のために、PAWP $<$ 15 mmHg となっている。そのため、PAH との鑑別が重要となるが、生理食塩水 500 mL の急速輸液による負荷を行うことで、安全に PAH を LHD に伴う肺高血圧症から区別できることが報告されている⁵⁷⁾。

4.11.4

心拍出量

心拍出量の測定では、酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) を実測し Fick の原理を用いて算出する直接 Fick 法がゴールドスタンダードである。しかし $\dot{V}O_2$ の実測は容易ではないため一般には用いられず、実臨床ではより簡便な間接 Fick 法 ($\dot{V}O_2$ に推定値を使用する) か熱稀釈法が用いられてきた⁵⁸⁾。2015 年の ESC/ERS ガイドラインでは、種々の条件下で熱稀釈法で測定した心拍出量は直接 Fick 法のそれと非常に良い相関があるとの報告から熱稀釈法を推奨している。ただ熱稀釈法による心拍出量は低心拍出量状態や重症三尖弁閉鎖不全症で誤差が生じやすいとする古い論文もあり、得

られた測定値は臨床症状と照らし合わせて慎重に解釈する必要がある。また心内シャント疾患では熱稀釈法で測定した心拍出量は正確でないことも指摘されている。基本的には心拍出量と肺血流量 (pulmonary blood flow; Qp) は等しい。しかしシャント疾患では心拍出量と Qp は異なることから、小児科領域では肺循環系の血行動態諸量を扱う場合に Qp が用いられることが多い。

4.11.5

肺血管抵抗 (PVR)

肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance; PVR) の単位として、圧 (mmHg) / 流量 (L/分) で計算した Wood 単位、またはこれを 80 倍したメートル単位 $\text{dyne} \cdot \text{cm}^{-5}$ が用いられているが、2013 年のニース会議で、Wood 単位を使用することが提唱された。肺高血圧症の定義には mean PAP が用いられているが、PAH の定義には $\text{PAWP} \leq 15 \text{ mmHg}$ とともに $\text{PVR} > 3.0 \text{ Wood 単位}$ が用いられる。PVR は血流と圧の両方の影響を敏感に受けるため、肺循環を正確に反映しない可能性があるのに対して、肺動脈拡張期圧較差 (diastolic pressure gradient; DPG, 肺動脈拡張期圧 - PAWP) は血流と圧の影響が少なく、LHD に伴う肺高血圧症の肺循環の評価に適している可能性があるが、予後予測するかについてはいまだに議論がある^{59,60)}。

4.11.6

酸素飽和度

Fick の原理より動脈血酸素飽和度 (SaO_2) と $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ が一定なら、混合静脈血酸素飽和度 (mixed venous oxygen saturation; SvO_2) は心拍出量とよく相関し、心拍出量が低下するほど SvO_2 も減少する。このため臨床の間では SvO_2 は心拍出量を推定する簡便な指標として用いられ、IPA/HPAH の予後のリスク分類にも採用されている (p.22 の表 8 参照)。 SvO_2 は、基本的には右房や肺動脈内の血液酸素飽和度を測定することにより得られる。左-右シャント疾患では SvO_2 は正常値より上昇する場合が多いため、シャント疾患が想定されていないにも関わらず、 SvO_2 が 75% を大きく超える場合には、上大静脈、下大静脈、および肺動脈の血液酸素飽和度を測定し、上昇の原因を検討する必要がある。

4.11.7

急性肺血管反応性試験

急性肺血管反応性試験は、IPA/HPAH、および薬物誘発性の PAH において、高用量カルシウム (Ca) 拮抗薬

による治療の適応を決定するために行う⁶¹⁾。ほかの肺高血圧症における急性肺血管反応性試験の有用性は明らかではない。急性肺血管反応性試験には、一酸化窒素 (NO) 吸入 (10 ~ 20 ppm, 5 分間) の使用が推奨されている。次に使用する薬剤として、欧米のガイドラインでは、エポプロステノール持続静注 (2 ~ 12 ng/kg/分, 2 ng/kg/分ずつ 10 分間隔で増量)、アデノシン静注 (50 ~ 350 $\mu\text{g/kg/分}$, 50 $\mu\text{g/kg/分}$ ずつ 2 分間隔で増量)、イロprost吸入 (5 ~ 20 μg , 15 分間) が取り上げられている¹⁾。急性肺血管反応性試験における陽性の定義は、mean PAP が 10 mmHg 以上減少して 40 mmHg 以下になり、心拍出量が増加する、または変わらないことである⁶¹⁾。陽性を示す症例はきわめて少なく、欧米のガイドラインによると、陽性例では Ca 拮抗薬が治療の選択肢となるが、このような症例では、ほかの肺高血圧治療薬に対する反応性も良好である可能性がある。つまり、陽性例では安価な Ca 拮抗薬が有効である可能性が高いとわかる。また、Ca 拮抗薬以外での治療を選択する場合にも治療前に効果がある程度予測できるというメリットがある。

4.12

肺動脈造影

肺動脈造影 (pulmonary angiography; PAG) は、CTEPH の確定診断、肺動脈血栓内膜摘除術 (PEA) やバルーン肺動脈拡張術 (BPA) の適応の判断のために実施される。また、CTEPH の類縁疾患である高安病に由来する肺動脈病変や末梢性肺動脈狭窄症の鑑別にも有用である。しかし PAH に対しては、原則として PAG の適応はない。

4.12.1

静脈穿刺

穿刺部位には、内頸静脈、大腿静脈、上腕静脈や鎖骨下静脈があるが、右内頸静脈または右大腿静脈が選択されることが多い。エコーガイド下で静脈穿刺を行うことで、穿刺部血腫や動脈誤穿刺、気胸などの合併症を減らすことができる。

4.12.2

カテーテル操作

ピグテールカテーテルまたは先端バルーン付きカテーテルを左右肺動脈近位部へ進め、別々に造影する。カテーテルのフレンチサイズは、カテーテルの安定性と良質な造影を得るために重要である。ガイドワイヤーを肺動脈主幹部へ挿入し、ガイドワイヤーに沿って、ピグテールカテー

テルを肺動脈主幹部へ進める。この際の注意点として、ガイドワイヤーが肺動脈末梢へ深く入ると、損傷を起こし、血痰・咯血から酸素化低下をきたして、非侵襲的陽圧換気（non-invasive positive airway pressure ventilation; NPPV）や人工呼吸管理が必要になることがある。また、ガイドワイヤーが右房から右室ではなく、冠静脈洞へ迷入してしまうことがある。この場合も血管穿孔を起こすことがあり、注意が必要である。

4.12.3

撮影

ピグテールカテーテルを左右肺動脈近位部へ進め、位置を調節し、深呼吸時に、デジタルサブトラクション造影（digital subtraction angiography; DSA）またはデジタル造影（digital angiography; DA）で撮影する。呼吸調節ができれば、DSAは少ない造影剤で高い分解能が得られる撮影法であり、異なる診断者における診断一致率も高いといわれている。一方、DAはDSAと比較して、造影剤の使用量が20～30%程度多く、読影に慣れが必要だが、空間分解能および時間分解能に優れ、肺動脈病変の質感や造影遅延も判定できる。BPAのリファレンスにもなることから、BPAという治療選択肢の出現により、DAで撮影する施設も増えている。撮影角度は、正面と側面（90度）の2方向が多いが、適宜、斜位を追加し、肺動脈区域枝の分離を試みる。造影剤量は、DAであれば、秒間12～15 mLで総量30～35 mL程度を使用する。

選択的PAGは、造影剤による心負荷を軽減できるため、右心不全に伴う肺高血圧症例（NYHA/WHO機能分類IV度）で考慮される。各葉動脈または区域枝へピグテールカテーテルまたは先端バルーン付きカテーテルを進め、選択造影する。1枝の造影に5 mL程度の造影剤が必要である。選択的PAGには解剖の理解が必須であるため、可能であれば、事前にCTなどで位置を確認しておくで手技が円滑に進む。

4.12.4

合併症

1,111人を対象としたPIOPED研究において、PAGによる死亡率は0.5%であり、これらの多くは右心機能が低下していたとのことであった⁶²⁾。現在は、非イオン性造影剤が普及しており、さらに安全であると考えられる。そのほかの合併症として、アレルギーや腎機能障害、穿刺部血腫、心不全、不整脈などがある。PAGにより一過性に右脚ブロックを生じることがあり、左脚ブロック症例では注意する必要がある。

4.13

肺生検

PVOD/PCHの確定診断には病理所見が重要だが、一般には、肺高血圧症に対する確定診断や鑑別診断を目的とした肺生検は、リスクベネフィットの観点から推奨されていない^{63, 64)}。CTEPHにおける手術肺生検時の肺血管リモデリングが、手術の予後や、術後長期の肺血行動態と関連するとの報告もある^{65, 66)}。

先天性シャント性心疾患患者が手術適応の境界領域にある場合、適応を決定するために肺生検所見が参考になるとの意見もある^{1, 20)}。わが国では八巻らが1976年に、完全大血管転位と心室中隔欠損の剖検例の肺血管病変に基づき、肺高血圧症の重症度と関連する肺血管病理所見の指標としてindex of pulmonary vascular disease (IPVD)を考案した⁶⁷⁾。この指標は、HeathとEdwardsが1958年に提唱した先天性心疾患に伴う肺血管病変の重症度分類⁶⁸⁾とは異なる。八巻らは、Heath-Edwards分類ではグレード4～6のあいだに臨床的な重症度の違いがないことや、不均一病変の混在時にもっとも進行した病変で評価していることを指摘したうえで、重症肺高血圧合併例の手術適応をIPVDにより評価することの有用性を示した⁶⁹⁾。わが国では、小児循環器医および小児心臓血管外科医は現在でも、重症肺高血圧を合併する先天性シャント性心疾患の根治手術の可否について、境界領域の症例では肺生検を行い、肺血管病理像により最終的に判断することがある⁷⁰⁾。

4.14

運動負荷

肺高血圧症においては、複数の臨床試験で運動時の指標の改善が予後の改善と関連していたため、血行動態指標の代わりの非侵襲的な指標として検討が行われてきた。

4.14.1

6分間歩行試験

6分間歩行距離（6-minute walk distance; 6MWD）はベースラインにおいて血行動態指標と密接な関連があることが示され⁷¹⁾、多くの臨床試験において主要エンドポイントとして用いられてきた。非常に簡便であり、方法も標準化されているため、現在でも主要な評価項目の一つであることには変わりない。しかし、22の臨床試験を用いたメタ解析からは、治療による6MWDの変化が、臨床イベントを予測できないことが示された⁷²⁾。ベースラインの

6MWD が比較的良好だった症例においては、感度の面から、6MWD の変化は治療による効果を特定するには不十分である。また、学習効果、患者の特性、意欲、併存症などの影響を受けることも知られており、得られた数値の解釈には注意が必要である。もっとも症例数が多いという点で、REVEAL レジストリーから示された 6MWD > 440 m という数値が、現在の治療目標として取り上げられている⁷³⁾。しかし、若年の症例においては、この数値は不十分かもしれない。また、試験によって予後予測のための複数のカットオフ値が示されており、いずれかに決定することは難しい⁷⁴⁻⁷⁶⁾。

4.14.2

心肺運動負荷試験

心肺運動負荷試験 (cardio pulmonary exercise test; CPX) で最大酸素消費量が 10.4 mL/分/kg 以下、かつ最大収縮期血圧が 120 mmHg 以下の症例は、予後が不良であることが報告されている⁷⁷⁾。また、運動時の右左シャントの存在が予後に影響することも報告されている⁷⁸⁾。肺高血圧症の予後を予測するうえで、CPX が有用であることはさまざまな報告で示されている。治療の目標値として、ニース会議 (2013 年) では、最大酸素消費量 > 15 mL/分/kg や、嫌気性代謝閾値での分時換気量 / 二酸化炭素排出量 < 45 が提唱されている⁷⁹⁾。

4.15

肺高血圧症の機能分類

肺高血圧症の臨床症状に基づく重症度分類として、表 7 に示した NYHA 心機能分類と WHO 肺高血圧症機能⁸⁰⁾ 分類の両者が用いられ、それぞれの分類で各重症度レベルの内容はほぼ同一である。そこで本ガイドラインでは、前回のガイドラインに準じ、肺高血圧症の機能分類として、NYHA 心機能分類と WHO 肺高血圧症機能分類を組み合わせ「NYHA/WHO 機能分類」を用いることとした。

4.16

診断手順

肺高血圧症の診断は、病歴や身体所見をもとに肺高血圧症が疑われた時点から始まる (図 1)。低侵襲かつ簡便である心エコー検査を行い、肺高血圧症の可能性を検討する (詳細な所見は心エコー検査の項 [p. 12] を参照)。

心エコー検査で肺高血圧症の可能性が高い場合、血液検査、心電図、胸部 X 線、血液ガス、肺機能検査 (DLco

表 7 肺高血圧症機能分類

NYHA 心機能分類	
I 度	通常の身体活動では無症状
II 度	通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される
III 度	通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される
IV 度	どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現
WHO 肺高血圧症機能分類	
I 度	身体活動に制限のない肺高血圧症患者。 普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や前失神など生じない。
II 度	身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者。 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や前失神などが起こる。
III 度	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者。 安静時に自覚症状がない。 普通以下の軽度の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や前失神などが起こる。
IV 度	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者。 これらの患者の一部は右心不全の症状を呈している。 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。

(Barst RJ, et al. 2004⁸⁰⁾, Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary. Evian, France: World Health Organisation, 1998 より)

を含む)、胸部高分解能 CT (high resolution computed tomography ; HRCT)、肺換気-血流シンチグラム、胸部造影 CT (CT による肺動脈造影 [pulmonary angiography; CTPA] を含む) などを施行する (検査所見などの詳細は別項を参照)。

次に、右心カテーテル検査で血行動態を評価し、肺高血圧症の確定診断を行う。安静時の mean PAP $\geq$ 25 mmHg であれば、肺高血圧症と診断される。PAH の診断には、さらに PAWP $\leq$ 15 mmHg を満たすことが条件となる。肺換気-血流シンチグラムなどの結果から第 4 群の肺高血圧症 (CTEPH) が疑われる症例では、右心カテーテル検査時に肺動脈造影を施行し、特徴的な造影所見が確認できれば確定診断できる。さらに、病変の局在や形態により、外科手術適応などの治療方針を決定する。

右心カテーテル検査の結果に加えて、第 2 群の肺高血圧症では心エコー検査、第 3 群の肺高血圧症に関しては肺機能検査 (DLco を含む) などの結果もあわせて確定診断を行う。

第 1 群の肺高血圧症 (PAH) では、さらに基礎疾患の鑑別診断を行う。病歴、身体所見、血液検査 (各種特異的自己抗体) などから CTD-PAH、心エコー法、経食道心エコー法、胸部造影 CT、胸部 MRI などから CHD-PAH、腹

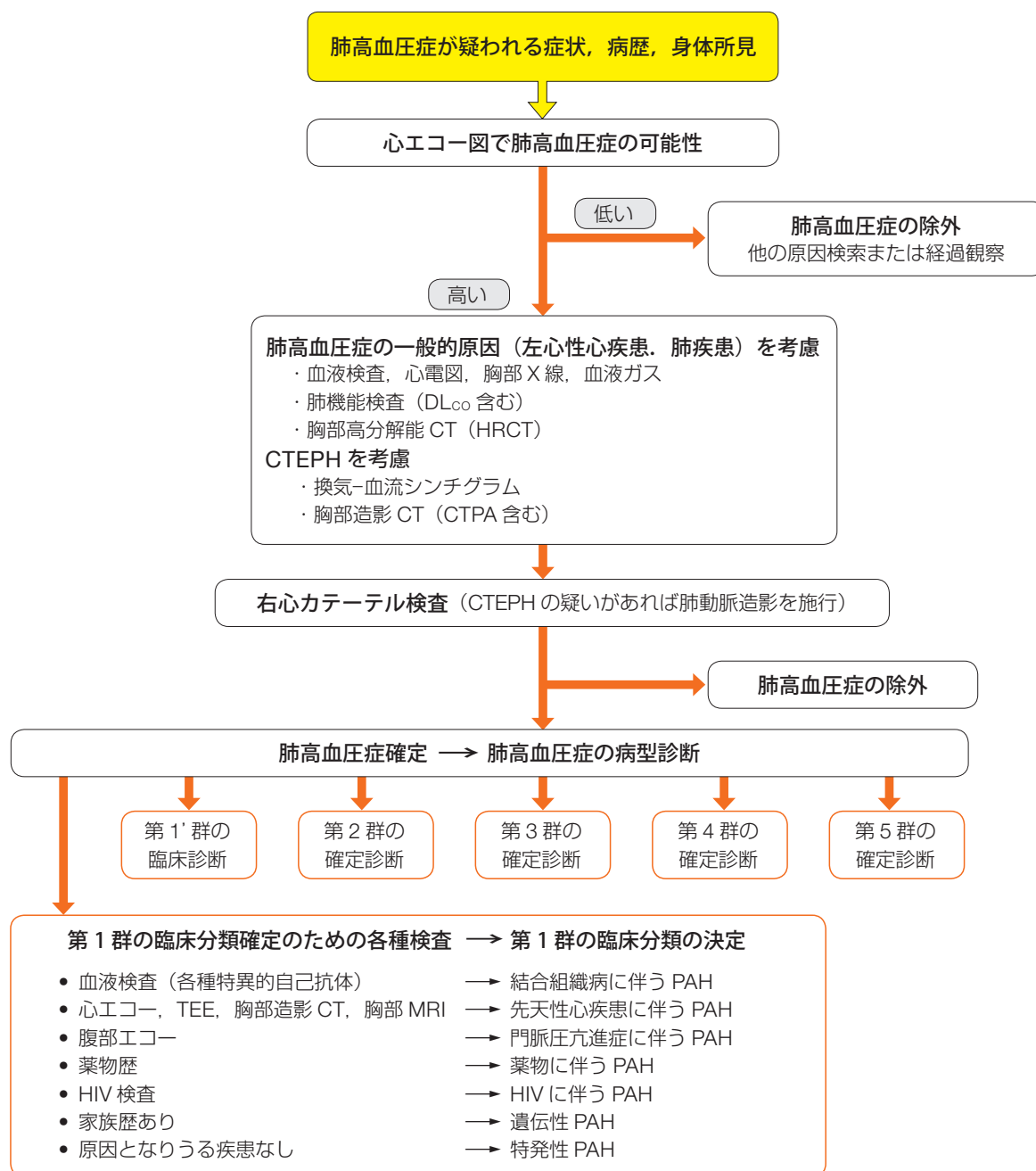


図1 肺高血圧症の診断手順

部エコーなどから門脈圧亢進症に伴うPAHなどの診断が可能である。そのほかに、薬物歴やHIV検査も、PAHの鑑別診断には必須である。上記疾患が除外された症例については、詳細な家族歴の聴取や遺伝子検査（*BMPR2* など）によってHPAHの診断を行い、原因疾患がとくにない場合にはIPAHと診断される。

また、PAHの亜型である、第1'群のPVOD/PCHの可能性も考慮しなければならない。PVOD/PCHはPAHと同

様の血行動態を示すが、DL_{CO}が低値を示し、HRCTでも特徴的な画像所見を認める。確定診断は病理組織所見によって行われるが、PAHとは治療方針が異なるため、臨床診断を行うことが重要である。

骨髄増殖性疾患などの血液疾患や、サルコイドーシス、血管炎などの全身性疾患、代謝性疾患などに合併する肺高血圧症は第5群に分類される。なお、各群のなかでのさらなる鑑別診断については、各論を参照していただきたい。

II. 各論

1.

肺動脈性肺高血圧症

1.1

特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) / 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH)

要旨

特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension; IPAH) および遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable pulmonary arterial hypertension; HPAH) は、きわめてまれな、原因と思われる基礎疾患のない高度の肺高血圧を主徴とする疾患である。男女比は 1 : 1.7 と女性に多く、発症年齢も若年のため、妊娠可能年齢の女性に好発する⁸¹⁾。発症頻度は 100 万人に 1 ~ 2 人で、治療介入を行わなかった場合、かつては診断からの平均生存期間が 2.8 年と、非常に予後不良であった⁸²⁾。

以前は治療法が皆無であったが、1990 年代にプロスタグランジン製剤が臨床応用され、さらに 2005 年以降に次々と治療薬が開発された。現時点では作用機序の異なる 3 種類の治療薬が存在し、これらの単剤または併用治療によって、生命予後は改善してきた。しかし薬剤抵抗性の例では、適切な時期に肺移植を考慮する必要がある。HPAH は、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) のなかでは唯一、既知の遺伝子異常が確認されるか、または家族性発症がみられることから、遺伝が関与する疾患として認識されたが、IPAH の発症原因は現在も不明である^{9, 10, 83-85)}。

1.1.1

疫学, 成因

a. 疫学

わが国では 1998 年から旧来の原発性肺高血圧症 (現在の IPAH/HPAH) が特定疾患治療研究事業対象疾患 (いわゆる難病) に指定され、臨床調査個人票による疫学調査

が始まった。わが国では本調査が唯一の公的・全国的な疫学情報である。特定疾患治療研究事業対象疾患の「原発性肺高血圧症」は、2009 年 10 月より、世界標準の疾患概念である PAH に改訂され、IPAH/HPAH に加えて、結合組織病に伴う PAH や先天性心疾患に伴う PAH など、難病の PAH として登録可能になった。2015 年の統計では、PAH 登録症例数は 2,999 人であり、今後、これらの症例の原因疾患を解析することによって、わが国の IPAH/HPAH 症例数も明らかになることが期待される。

海外における疫学情報をみると、米国で行われた最初の原発性肺高血圧症に関する症例登録で、100 万人に 1 ~ 2 人と報告された⁸⁶⁾。フランスの国家登録研究では、2002 年に 18 歳以上の PAH が 674 人登録され、このうち IPAH/HPAH は 290 人 (PAH の 43%) であった。これより、PAH の有病率は人口 100 万人あたり 15.0 人、うち IPAH は 5.9 人と計算された¹¹⁾。米国 REVEAL 登録研究では、2006 ~ 2007 年にかけての 1.5 年間で 2,525 人の PAH が登録され、うち IPAH は 1,166 人 (PAH の 46%) であった⁸⁷⁾。このときの米国の人口が約 3 億人であることから、PAH の有病率は 100 万人あたり 8.4 人、うち IPAH は 3.9 人と計算される。

b. 成因

IPAH の成因として、現在までに炎症や成長因子、Ca シグナリング、骨形成蛋白質 (bone morphogenetic protein; BMP) 受容体 / 形質転換増殖因子 β (transforming growth factor β ; TGF- β) 経路の異常、神経内分泌異常、血管新生の異常、血管代謝の異常、ミトコンドリア機能異常、細胞外マトリックスの異常、血管作動物質の異常などが関与している可能性が報告されているが⁸⁸⁻⁹⁰⁾、これらの異常が IPAH の成因なのか結果なのかが問題となる。IPAH/HPAH では、BMP 受容体 / TGF- β 経路の遺伝子異常が一定の頻度で認められており^{10, 85, 91)}、さらに、これらの遺伝子に異常がなくとも、BMP 基質の減少が IPAH/HPAH の病因となることが確認されている⁹²⁾。また、BMP 基質を補給あるいは刺激する薬剤の投与も、試験的に始められている^{93, 94)}。

1.1.2

診断方法

IPAH/HPAHの診断手順は、総論に記載された方法に準じる（p. 19 参照）。概説すると、診断は肺高血圧症の存在診断、鑑別診断、および重症度評価という要素から構成される。IPAH/HPAHでは多くの場合、労作時呼吸困難や全身倦怠感、胸痛、失神発作などが初発症状となる。

心電図、胸部X線写真から肺高血圧症の存在が疑われた場合、心エコー・ドプラ法により肺高血圧症の確定診断と半定量評価を行う。肺高血圧症の各群の鑑別のためには、まず左心性心疾患、肺疾患（低酸素血症を含む）の存在を検索する。これらが否定されれば、第1群（PAH）か第4群（慢性血栓塞栓性肺高血圧症〔CTEPH〕）の可能性が高いと判断される。後者の鑑別には肺換気・血流シンチグラムが有効だが、通常の造影CTでは正確な判断は難しい。PAHの可能性が高いと診断された場合には、結合組織病に伴うPAH（CTD-PAH）や門脈肺高血圧症（PoPH）、先天性心疾患に伴うPAH（CHD-PAH）、肺静脈閉塞性疾患（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）を血液検査や画像検査で除外する。これらの検査結果の解釈は容易でない場合も多く、正確な診断は経験の豊富な専門施設で行うことが望ましい。

PAHの確定診断および重症度評価のために、右心カテテル検査で肺血行動態を測定する。治療方針決定には、運動耐容能などの評価も有用である。IPAHとHPAHの鑑別に際して、一般診療の場ではまず詳細な病歴聴取を行う。遺伝子診断に関しては、検査が可能な施設がわが国にも数カ所存在し、確定診断も可能であるが、未発症者がキャリアである場合には発症の不安を助長することもあるので、遺伝カウンセリング体制を準備したうえで行う。

PAHの診断基準および指定難病としての認定基準については、本ガイドラインの「IV. 厚生労働省『指定難病』としての肺高血圧症、資料1 肺動脈性肺高血圧症（指定難病86）」（p. 91）を参照のこと。

1.1.3

予後・重症度評価

a. 予後

IPAH/HPAHの自然予後はきわめて不良である。治療薬が存在しなかった2000年以前の米国の報告では、発症後の平均生存期間は成人未治療例の場合2.8年で、死因は突然死、右心不全、咯血が多いとされていた⁸²⁾。

わが国のIPAH/HPAHの自然予後に関する全国規模でのデータによると、1980～1990年に登録された201人の

予後として、5年生存率が42.5%であった⁹⁵⁾。近年の欧米における大規模症例登録の解析結果をみると、予後は改善してきており、フランスの報告ではIPAH/HPAH/薬物誘発性PAHの1年生存率、3年生存率、5年生存率がおのおの89%、77%、69%で⁹⁶⁾、米国のREVEAL登録研究では、IPAH/HPAHの1年生存率、3年生存率、5年生存率、7年生存率はそれぞれ91%、74%、65%、59%であった⁹⁷⁾。また、最近の日本の多施設後向き研究では、IPAH/HPAHの1年生存率、3年生存率、5年生存率、10年生存率はそれぞれ97.9%、92.1%、85.8%、69.5%と、諸外国を上回っている⁹⁸⁾。これは最近の特異的肺血管拡張薬の開発やエボプロステノールの急速で十分な増量、その他の理由によると考えられる。

b. 重症度・予後評価

以前のIPAH/HPAHの重症度・予後評価では、肺血行動態上の諸指標が重視され、これらをもとに予後を推定する計算式も提案されていた⁸²⁾。しかし最近では、病状の進行度や、失神、右心不全の既往などの臨床症状の有無、ニューヨーク心臓協会（NYHA）/世界保健機関（WHO）肺高血圧症機能分類、運動負荷試験（6分間歩行試験・心肺運動負荷試験）^{71), 99)}、心エコー法でみた心嚢液の有無・三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）などの生理学的指標¹⁰⁰⁾や、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）¹⁰¹⁾・血中尿酸値³⁴⁾といったバイオマーカーなどを総合的にみて、重症度評価や治療効果判定を行うことが主流となってきている。欧州心臓病学会（ESC）/欧州呼吸器学会（ERS）の肺高血圧症治療・治療ガイドライン2015では、これらが重症度・予後および治療方針を決定するための参考にされており（表8）¹⁾、良好な予後の指標とされる項目を多く含む順に、予後を低リスク/中リスク/高リスクの3つに分類している²⁾。また、米国のREVEAL登録研究からは、最近、PAHの予後予測のための新たなリスクスコア計算法も発表された¹⁰²⁾。これらの評価の際、肺循環動態諸指標に関しては、肺動脈圧そのものより、むしろ右房圧や心係数、肺血管抵抗が重視されており、混合静脈血酸素飽和度（SvO₂）も重症度評価には有用とされた。しかし、わが国では平均肺動脈圧と予後の関係が重要視されており、これを治療指標として著明な予後の改善がみられている¹⁰³⁾。実際に、治療効果指標としての平均肺動脈圧が低いと明らかに予後が良好であることが示されている。

1.1.4

遺伝子異常

PAH患者の肺病理として観察される叢状病変（plexiform lesion）では、アポトーシス抵抗性を示す血管壁細胞の活

表 8 重症度に基づいた IPAH/HPAH の予後のリスク分類

予後規定因子 (1年後推定死亡率)	低リスク (< 5%)	中リスク (5~10%)	高リスク (> 10%)
右心不全の臨床所見	なし	なし (or あり)	あり
症状の進行	なし	緩徐に進行	速く進行
失神	なし	偶発的な失神	繰り返す失神
NYHA/WHO 機能分類	I, II	III	IV
6分間歩行距離	> 440 m	165~440 m	< 165 m
心肺運動負荷試験	peak $\dot{V}O_2$ > 15 mL/分/kg (> 65% 予測値) $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope < 36	peak $\dot{V}O_2$ 11~15 mL/分/kg (35~65% 予測値) $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope 36~44.9	peak $\dot{V}O_2$ < 11 mL/分/kg (< 35% 予測値) $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope $\geq$ 45
BNP 値 NT-proBNP 値	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50~300 ng/L NT-proBNP 300~1400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1400 ng/L
画像 (心エコー, 心臓 MRI)	右房面積 < 18 cm ² 心嚢液なし	右房面積 18~26 cm ² 心嚢液なし, または少量	右房面積 > 26 cm ² 心嚢液あり
血行動態 (カテーテル検査)	平均右房圧 < 8 mmHg 心係数 $\geq$ 2.5 L/分/m ² SvO ₂ > 65%	平均右房圧 8~14 mmHg 心係数 2.0~2.4 L/分/m ² SvO ₂ 60~65%	平均右房圧 > 14 mmHg 心係数 < 2.0 L/分/m ² SvO ₂ < 60%

(Galiè N, et al. 2016¹⁾ を参考に作成)

発な増殖像が確認されている。細胞の異常増殖の背景には、TGF- β 受容体のスーパーファミリーの1つである BMP 受容体 II 型の遺伝子 (*BMPR2*) や、アクチビン受容体様キナーゼ (activin receptor-like kinase (ALK) 1 をコードする *ACVRL1* 遺伝子, エンドグリンをコードする *ENG* 遺伝子, さらに細胞内シグナル伝達因子である SMAD をコードする遺伝子などの細胞増殖調節経路の異常に加え, 修飾遺伝子であるセロトニンの輸送蛋白質 (5-HTT) のプロモーター領域の遺伝子多型, アンジオテンシン変換酵素 (ACE) や内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の遺伝子多型の異常などが報告されている。また, 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT) を伴う PAH では *ACVRL1* 遺伝子や *ENG* 遺伝子変異が報告されているが, これらの遺伝子変異は HHT の症状や家族歴を伴わない PAH 患者でも報告がある。このような知見から, PAH は *BMPR2* や *ALK1* をコードする遺伝子の変異により細胞がモノクローナルに増殖し, アポトーシス抵抗性を伴う血管増殖性疾患であると推察できる¹⁰⁴⁾。

家族歴のある PAH 患者では, *BMPR2* 遺伝子か *ACVRL1* 遺伝子のどちらかの変異が検出されることが多い。またこれらに遺伝子異常を認めない症例では, *SMAD8* 遺伝子の変異も検出されている¹⁰⁵⁾。最近では *caveolin-1* (*CAV1*) 遺伝子の変異と PAH 発症との関連や⁸³⁾, *Notch3* のシグナルにより PAH が発症するという報告もある¹⁰⁶⁾。また, transient receptor potential canonical 6 (TRPC6) チャネルの変異による血管平滑筋細胞内 Ca 濃

度の上昇に伴う細胞増殖メカニズムも発表された¹⁰⁷⁾。なお, ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8) 感染説は, 現状では否定的である¹⁰⁸⁾。

BMPR2 遺伝子変異については, 2000 年に PAH 発症との関連が報告⁹⁾されて以降, 多くの研究報告が行われ, 家族性 PAH の約 70~80%, 孤発性 PAH の約 20~30% に *BMPR2* 遺伝子変異が存在するとされる¹⁰⁹⁾。わが国の報告によると, 日本人患者においても, *BMPR2* 遺伝子変異の保有率は海外の報告とほぼ同等である¹¹⁰⁾。また, *BMPR2* 遺伝子変異は親から受け継いだものとは限らず, 両親に変異がないにもかかわらず新生突然変異として出現し, PAH が発症する例も存在する¹¹¹⁾。

2016 年に報告されたアジア・欧州・北米におけるメタ解析によると, 約 30% の PAH 患者に *BMPR2* 遺伝子変異が認められており, *BMPR2* 遺伝子変異を有する患者群では診断時の年齢がより若年かつ血行動態が重症であり, また, 診断時に 50 歳未満の場合, 診断後の肺移植もしくは死亡というイベント発生率は, *BMPR2* 遺伝子変異を有する患者群のほうが有さない患者群より有意に高いと報告された⁹¹⁾。しかし, わが国の報告では, PAH に対する多剤併用療法が主流となった 2005 年以降において, プロスタサイクリン (PGI₂) 製剤の持続投与が必要となった場合に限ると, 治療開始後の生命予後は, *BMPR2* 遺伝子変異を有する患者群のほうが有さない患者群より有意に良好であった¹¹²⁾。これは, 上述のアジア・欧州・北米におけるメタ解析によって示された, *BMPR2* 遺伝子変異を有しているとイベント

発生率が高いという結果と反しているようにも考えられるが、わが国と海外との人種差、および PGI₂ 製剤持続投与の開始時期や投与量が異なる可能性など、さまざまな要因が考えられる。エビデンスをさらに蓄積することで、将来的には遺伝子変異の有無による臨床的相違をふまえた個別化医療の実現が望まれる。

なお、遺伝子検査は必須ではなく、また強制すべき検査でもないことに注意が必要である。遺伝子検査は、その結果が患者や家族の人生設計にも影響する可能性を十分に考慮し、決して安易に行うべきではない。遺伝学専門医や遺伝カウンセラーを含む専門チームによる環境整備などにも配慮したうえで検討すべき検査であることに留意したい。

1.1.5

対応および治療

a. 一般的対応

IPAH/HPAH 患者に対する一般的対応を表 9 にまとめた。IPAH/HPAH 患者には日常生活に対する適切なアドバイスが必要であり、また家族や周囲のサポートも重要となる。

ESC/ERS 肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2015 では、PAH 患者における身体デコンディショニング（調節異常）に対して、監視下運動療法が考慮されている¹⁾。これは、運動療法を主体としたリハビリテーション実施群において、運動耐容能、身体活動、および疲労度が非実施群にくらべて有意に改善したことなどを示したランダム化比較試験¹¹³⁻¹¹⁶⁾を受けてのものである。このほかにも、ほとんどが小規模のものではあるが、有効性についての報告が散見される¹¹⁷⁻¹²⁰⁾。運動療法の有害事象としては、失神、失神前状態、上室性頻拍などが報告されている¹²⁰⁾。動物実験では、重症化した肺高血圧症モデルラットにおいて、運動により右室の炎症細胞浸潤や肺動脈のリモデリングが生じ、生存率が低下したとされており¹²¹⁾、肺循環動態や生命予後に与える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。そして、適切な運動の様式や頻度、強度、持続時間はいまだ確立されていない。薬物療法により循環動態が安定していれば運動療法を考慮してもよいが、肺高血圧症治療やリハビリテーションの経験豊富な施設において、バイタルサインの監視のもと、過度にならないよう慎重に実施するべきである。

よくコントロールされた IPAH/HPAH 患者の妊娠・出産時の死亡率は、改善傾向にあるものの依然として高く¹²²⁾、基本的に妊娠は避けるべきである。IPAH/HPAH 患者に対する選択的手術はリスクが高く（死亡率 3.5%）、麻酔方法

表 9 IPAH/HPAH の一般的対応に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
避妊	I	C
インフルエンザおよび肺炎球菌感染症の予防接種	I	C
社会的・心理的なサポート	I	C
NYHA/WHO 機能分類 III/IV 度の患者で動脈血酸素分圧 60 mmHg 未満の場合の、飛行機搭乗中の酸素投与	IIa	C
待機的手術の際、全身麻酔より硬膜外麻酔を選択	IIa	C
薬物治療により安定状態にある中等症以下の肺高血圧症に対して、経験の豊富な施設において監視下で実施する運動療法	IIb	B
症状を伴う過剰な身体活動	III	C

は可能ならば全身麻酔より硬膜外麻酔を選択したほうがよいと考えられ、また手術死亡の危険因子は 6 分間歩行距離 (6MWD) 400 m 未満や緊急手術などであった¹²³⁾。肺炎は PAH 患者の予後に影響するため⁸¹⁾、インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの予防接種が勧められる。さらに、IPAH/HPAH 患者に対する社会的・心理的なサポートや遺伝カウンセリング、服薬指導、旅行時の対応なども考慮する。

IPAH/HPAH 患者における、長時間の飛行機搭乗時の酸素投与の必要性に関する研究はない。しかし、低酸素血症の身体的影響は明らかであり、NYHA/WHO 機能分類 III/IV 度の IPAH/HPAH 患者で動脈血酸素分圧 60 mmHg 未満の場合には、飛行機搭乗中の酸素投与を考慮すべきである¹²⁴⁾。

b. 支持療法

支持療法について表 10 にまとめ、以下に概説する。

i. 抗凝固療法

IPAH/HPAH 患者と食欲抑制剤による PAH 患者を対象とした 3 つの後ろ向き研究では、ワルファリン投与例で非投与例より生命予後が良好であったことが示されている¹²⁵⁻¹²⁷⁾。よって、IPAH/HPAH 患者に対してワルファリンを用いた抗凝固療法を考慮してもよい。ワルファリンの用量は、わが国ではプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 1.5 ~ 2.5 を目標として決定する場合が多い。しかし、これらの成績はすべてエポプロステノールが使用できない

表 10 IPAH/HPAH の支持療法に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
右心不全および体液貯留に対する利尿薬投与	I	C
動脈血酸素分圧 60 mmHg 未満の場合の長期酸素投与	I	C
経口抗凝固療法 (ただし、エポプロステノールを使用中のワルファリン投与は推奨されない)	IIb	C
貧血の場合の鉄欠乏の補正	IIb	B
アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体遮断薬、 β 遮断薬の投与 (ただし、高血圧・冠動脈疾患・左心不全などの併存疾患がある場合は慎重に適応を検討する場合がある。)	III	C

時代のものである。エポプロステノール持続静注法ではカテーテル由来の血栓をきたす可能性があるが、一方で、強力な血小板凝集抑制作用による出血性合併症のリスクも考えなければならない。Ogawa らによる日本人を対象とした研究において、エポプロステノールとワルファリンの併用で生命予後が悪くなることが示されている⁹⁸⁾。よってわが国では、エポプロステノールを使用中の IPAH/HPAH 患者に対するワルファリンの使用は推奨されない。IPAH/HPAH 患者に対する直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) の有用性については、現時点では不明である。

ii. 利尿薬

右心不全により水分貯留が起こり、そのコントロールのために利尿薬が用いられる。ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬を単独あるいは併用で投与する。使用に際しては、電解質異常や過度の血管内脱水による低血圧の発生、低心拍出の進行に十分注意を払う。近年、わが国から IPAH/HPAH に対するトルバプタンの有用性が報告されている¹²⁸⁾。

iii. 長期酸素療法 (在宅酸素療法)

酸素吸入は、PAH において平均肺動脈圧と肺血管抵抗を低下させる急性効果を有している^{129, 130)}。慢性閉塞性肺疾患で証明されたものと同様の生命予後改善効果を期待して、一般に、動脈血酸素分圧を 60 mmHg 以上に保つ酸素投与が行われている。ただし、CHD-PAH を対象とした唯一のランダム化比較試験では、2 年間の夜間酸素療法を行った群での死亡率の改善は示されなかった¹³¹⁾。

iv. ジギタリス製剤

動物実験では弱い肺血管収縮作用が示されている¹³²⁾。PAH 患者に対する急性効果では、心拍出量は増加し肺血管抵抗は不変であった¹³³⁾。しかし、ジギタリス製剤の慢性効果は明らかでなく、心房細動の心拍コントロールの際に考慮すべき薬剤として位置づけられる。

v. その他の強心薬や心血管作動薬

重症右心不全の治療や肺高血圧治療薬の導入時にカテコラミンを使用する場合がある。体血圧が比較的保たれている場合にはドブタミンが選択されるが、保たれない場合にはドパミンを単独あるいはドブタミンと併用して投与する。カテコラミンからの離脱には、ピモベンダン、ドカルパミン、デノパミンなどの経口心不全治療薬が有用なこともある。IPAH/HPAH 患者に対する ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体遮断薬 (ARB)、 β 遮断薬の有用性や安全性を示すデータはない。

vi. 貧血と鉄栄養状態

鉄欠乏は IPAH/HPAH 患者でよく認められ、貧血の程度に関わらず運動耐容能の低下や死亡率の上昇と関連する¹³⁴⁾。このため、IPAH/HPAH 患者での鉄状態の定期的なモニタリングを考慮し、鉄欠乏の検出を潜在異常検索のきっかけとすべきである。鉄欠乏患者へは鉄補充を検討すべきであるが、IPAH/HPAH 患者では経口鉄吸収が低下している場合があり、鉄剤の非経口投与も考慮する。

c. 特異的薬物治療

IPAH/HPAH の治療指針の概略を示す (図 2)。まず IPAH/HPAH の確定診断と重症度評価を行う。PAH、および IPAH/HPAH の正確な診断が必要で、非専門施設では診断が正確でない可能性があり、この時点での専門医への紹介が望ましい。その後、前述の一般的対応 / 支持療法を開始し、これらと並行して、IPAH/HPAH についてはまず、右心カテーテル検査時に一酸化窒素 (NO) 吸入もしくはエポプロステノール静注法を用いた急性肺血管反応性試験を行うことが推奨される。急性肺血管反応性試験の詳細については、I 章の「肺高血圧症の診断・検査」の項 (p. 11) を参照されたい。

歴史的に急性肺血管反応性試験は Ca 拮抗薬の適応を決定する目的で行われてきた¹²⁵⁾。IPAH, HPAH, 薬物誘発性 PAH 例で本試験が陽性の例の頻度は、近年の Sitbon らの検討では対象 IPAH の 12.6% と報告している。また陽性例のうちの約半数 (対象の 6.8%) は Ca 拮抗薬により 1 年以上にわたって臨床症状は安定し、さらに長期予後も期待できる⁶¹⁾。わが国の IPAH, HPAH 例では本試験陽性例はきわめて少ないとされてきたが、陽性例は皆無ではない。陽性例の場合にはまず Ca 拮抗薬の投与を検討する。肺血

管反応性が陽性の症例については、Ca拮抗薬も併用した肺血管拡張薬投与を行う。

急性肺血管反応性試験の陰性例では、肺血管拡張薬を速やかに開始する。現在わが国では、それぞれ異なった3系統の肺血管拡張薬がある。プロスタサイクリン経路に属するプロスタサイクリンとその誘導体、エンドセリン経路に属するエンドセリン受容体拮抗薬（endothelin receptor antagonist; ERA）、およびNO系製剤のホスホジエステラーゼ5（phosphodiesterase type-5; PDE5）阻害薬とグアニル酸シクラーゼ刺激剤が使用可能である。

欧米ではこれらの薬剤が認可される際、および市販後にも、肺血管拡張薬の治療効果について多くの臨床試験が行

われ、種々のエビデンスが蓄積されてきた。そこで2008年のダナポイント会議では、当時の治療エビデンスを集約した肺高血圧症治療ガイドラインの作成が試みられ、2013年のニース会議ではさらに多くの治療薬を加えてガイドラインが作成され、ESC/ERS肺高血圧症診断・治療ガイドライン2015が発表された²⁾。しかし、わが国では肺血管拡張薬の大規模な臨床試験はなく、日本人のエビデンスに基づいて独自のPAH治療ガイドラインを作成することは困難である。したがって、本ガイドラインは欧米のガイドラインを基本としながらも日本でのエビデンスと経験に基づいて、わが国では発売されていない治療薬は除いて作成した。

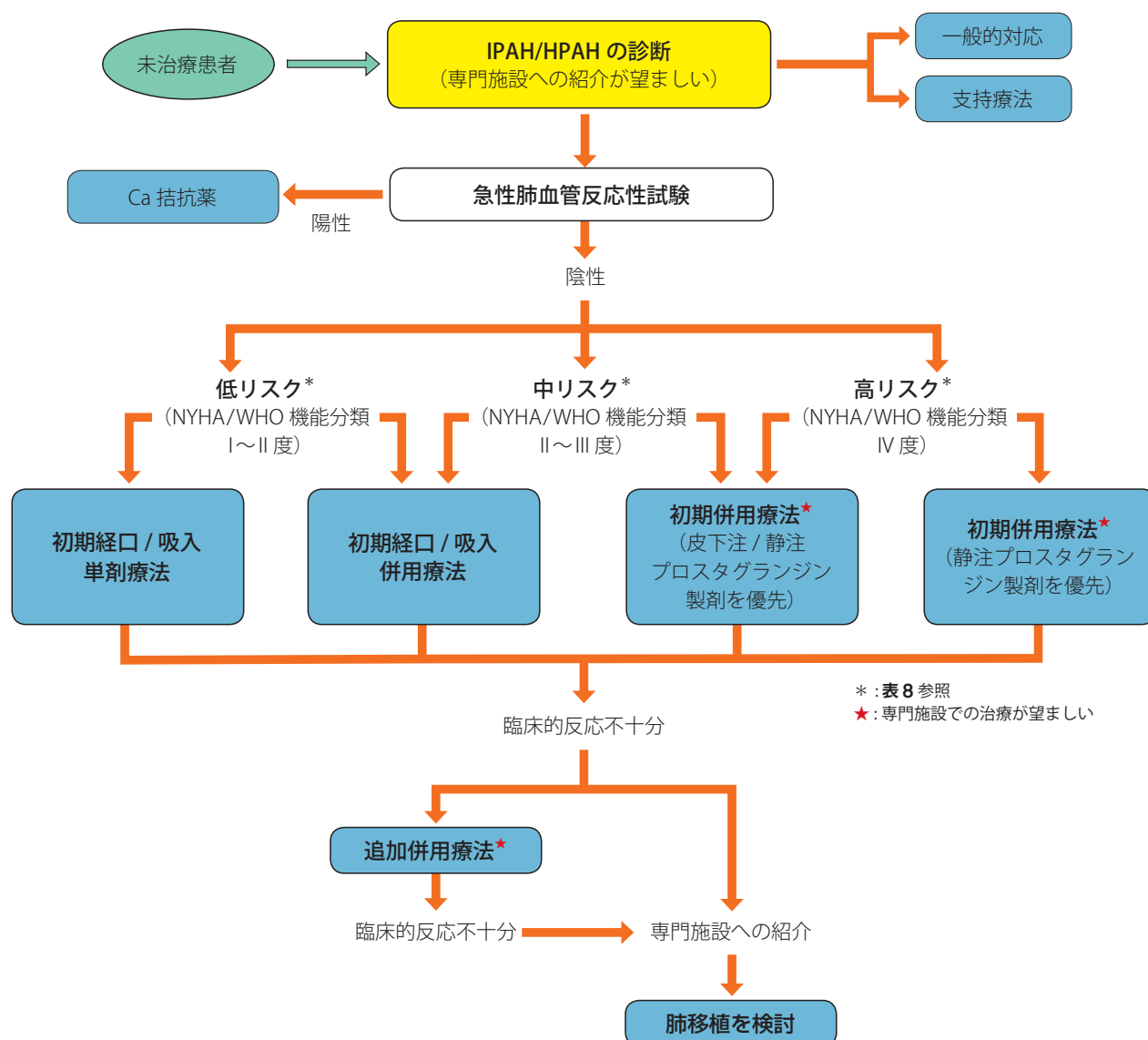


図2 IPAH/HPAHの治療指針図

治療の選択にあたっては、予後決定因子として最も重要な平均肺動脈圧を常に考慮する。
(Galiè N, et al. 2016¹⁾ を参考に作図)

本ガイドラインでは、おもに NYHA/WHO 機能分類に従って治療指針を示した（図 2, 表 11）。診断時の NYHA/WHO 機能分類は、予後予測因子の 1 つである。米国の REVEAL 登録研究では、診断時に NYHA/WHO 機能分類 I 度の PAH 患者の 5 年生存率は 86% であったが、この群の登録時の平均肺動脈圧は 50 mmHg と高値であった¹³⁵⁾。一方、わが国の 3 施設における IPA/HPAH 患者 130 人の検討では、フォローアップ時の平均肺動脈圧が 46 mmHg 以下に低下した例で、有意に予後が良好であった⁹⁸⁾。NYHA/WHO 機能分類は、患者の自覚症状と評価者の主観的な判断に基づくため、必ずしも血行動態の重症度とは相関しない。これまでの日本のデータから、PAH の予後は肺動脈圧に依存することが示されているため、本ガイドラインでは、NYHA/WHO 機能分類 I 度であっても平均肺動脈圧が高い症例については、肺血管拡張薬を考慮すべきとした。

肺血管拡張薬には前述のように 3 つの系統があり、そのいずれかを用いて治療を開始する。ほとんどの薬剤は NYHA/WHO 機能分類 III 度の例に対して有用であり、一部の薬剤では II 度の例に対しても有効性が確認されている（表 11）。また、NYHA/WHO 機能分類 III 度例のなかでもとくに、症状の進行速度など、ほかの重症度指標でも予後不良の項目が多い重症例では、エボプロステノールの適応を考慮する。NYHA/WHO 機能分類 IV 度例はエボプロ

ステノールの適応である。

急性肺血管反応性試験の陰性例では、図 2 に沿って重症度を分類し、治療戦略を決定する。低リスク例および中リスク軽症例では、表 11 のなかから合併症などを考慮して内服あるいは吸入薬を選択し、重症度や改善度に応じて、単剤あるいは併用で投与する。中リスク重症例（NYHA/WHO III 度に該当：平地歩行で息切れ出現、あるいは平均肺動脈圧 [mPAP] 40 mmHg など）では、プロスタグランジン系薬剤の静注あるいは皮下注剤を優先した初期併用療法（後述）を施行する。プロスタグランジン系薬剤の静注・皮下注剤の使用や初期併用療法には十分な経験が必要なため、専門施設への紹介が望ましい。高リスク例では、エボプロステノール静注を優先させて初期併用療法を施行し、静注にリスクがある、または静注が難しい症例では、皮下注を含む初期併用療法を行う。それでも改善が思わしくない症例には、肺移植を考慮することになる。なお図 2 において、初期併用療法の改善不良例に対し、さらに併用薬を追加する選択肢があるが、これは、非専門施設で十分な初期併用療法を行ったために改善が不良で、最終的に専門施設に紹介される症例をおもに想定している。このような症例では、紹介後の治療が困難となることも少なくない。以上のような治療戦略は、日本の肺高血圧症専門施設で実際に行われている方法であり、現在のところエビデンスが十分ではなく日本独自のものであるが、アウトカムと

表 11 IPA/HPAH における肺血管拡張薬（重症度別）に関する推奨とエビデンスレベル（過去の報告のまとめ）

推奨 クラス	エビデンス レベル	NYHA/WHO 機能分類 I 度	NYHA/WHO 機能分類 II 度	NYHA/WHO 機能分類 III 度	NYHA/WHO 機能分類 IV 度
I	A or B	—	ERA po PDE5 阻害薬 po sGC 刺激薬 po セレキシバグ po	ERA po PDE5 阻害薬 po sGC 刺激薬 po エボプロステノール iv トレプロスティニル sc イロprost 吸入 セレキシバグ po	エボプロステノール iv
IIa	C	—	—	初期併用療法 トレプロスティニル iv	初期併用療法
	B	—	—	ベラprost po	—
IIb	C	ベラprost po ERA（アンプリセンタン）po sGC 刺激薬 po セレキシバグ po	ベラprost po イロprost 吸入	—	ベラprost po ERA（アンプリセンタンを除く）po PDE5 阻害薬 po イロprost 吸入 トレプロスティニル sc/iv

ERA: マシテンタン、アンプリセンタン、ボセンタン

PDE5 阻害薬: タダラフィル、シルデナフィル

sGC 刺激薬: リオシグアト

po: 経口, iv: 静注, sc: 皮下注

して生存率をみると、異なる戦略をとっている欧米より優れている¹³⁶⁾ことから、ガイドラインとして策定した。

前回の『肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版』が発行されて以降、新しくわが国で使用可能となった肺血管拡張薬として、プロスタグランジン系薬剤のトレプロスティニル・イロprost・セレキシバグ、ERA のマシテンタン、NO 経路に属する可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤であるリオシグアトが挙げられる。トレプロスティニルは、エポprostステノールの半減期を長くし、皮下注と静注での投与を可能にした薬剤で、エポprostステノールと同様の薬剤効力を発揮するには、その 1.3 倍から 2 倍の投与濃度が必要とされる (個人差がある)。エポprostステノールの方が血管拡張能力は高いとされるが、トレプロスティニルのほうが血小板減少が起こりにくいとされる。よって、エポprostステノール治療で改善がみられたものの血小板減少などの副作用が強い症例で、トレプロスティニルへの切換えが試みられている。皮下注での投与の場合には、局所の痛みを鎮痛薬でコントロールする必要がある。

イロprostは、肺血管拡張薬のなかで唯一の吸入プロスタグランジン I₂ (PGI₂) 誘導体であり、携帯型ネブライザを用いて患者自身が吸入する製剤である。間隔を 2 時間以上空けて 1 日 6～9 回吸入する。吸入剤のため、投与濃度、すなわち効果に限界があるが、静注剤・皮下注剤とは異なり、簡便に投与できる。

セレキシバグは、プロスタグランジン系の経口肺血管拡張薬として、世界規模の前向き試験で初めて効果が認められた薬剤で、従来の薬剤が PGI₂ かそのアナログであったのに対し、異なる化学構造 (非プロスタノイド構造) でありながら、PGI₂ 受容体を刺激する作用をもつ。GRIPHON 試験では、1,156 人の IPAH 症例を対象に、前向き二重盲検試験が行われ、主要評価項目である病状悪化および死亡が 40% 抑制された (発生率: セレキシバグ群 27.0% vs. プラセボ群 41.6%)¹³⁷⁾。

マシテンタンは、2015 年より日本でも使用が可能となった 3 剤目の ERA で、副作用が少なく効果も高いとされる。ボセンタンの構造を修飾したもので、とくに組織移行性と組織親和性が高い。従来の肺血管拡張薬の臨床試験とは異なり、臨床的悪化を主要評価項目とした前向き臨床研究において、プラセボ群とマシテンタン 3 mg 投与群に比し、マシテンタン 10 mg 投与群で有意な改善が得られた¹³⁸⁾。

リオシグアトは、グアニル酸シクラーゼを刺激し、環状グアノシンーリン酸 (cGMP) を増加させて血管拡張を起こす薬剤で、PATENT-1 および PATENT-2 研究によって臨床的効果が示されている^{139, 140)}。PATENT-1 では、443 人をプラセボ群と実薬群 (リオシグアト 1 回量 2.5 mg を 1

日 3 回投与) に割り付けた。3 ヶ月後には、実薬群で 6MWD が有意に 30 m 増加し、肺血管抵抗 (PVR)、BNP 前駆体の N 端側フラグメント (NT-proBNP)、NYHA/WHO 機能分類、悪化までの期間、およびボルグ指数も有意に改善した。PATENT-1 のオープンラベル延長試験である PATENT-2 では、396 人にリオシグアトの実薬が投与された結果、1 年後の 6MWD は平均 51 m 増加し、33% の患者で NYHA 心機能分類が改善した。

近年、IPAH/HPAH の治療目標をどのように設定するかに関して、さまざまな議論が行われている。ESC/ERS の肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2015 などを見ると、欧米では予後決定因子を総合的に評価し、「安定し、満足いく改善がみられる」ことを治療目標として、この達成が予後の改善につながるとの考え¹⁴¹⁾のもと、肺血行動態の正常化に関しては絶対目標とはしていない場合が多い。一方、わが国では、治療目標としてはあくまで肺血行動態の正常化を目指すべきであり、このために治療薬の増量・併用を積極的に勧めており、実際にこのような治療によって予後改善が得られている⁹⁸⁾。ただし IPAH/HPAH では積極的治療により肺血行動態の正常化が達成される例もあるものの、アイゼンメンジャー症候群などの CHD-PAH ではきわめて困難な場合が多い。ここに記載した多くの臨床試験は、第 1 群 (PAH) のなかでも主として IPAH/HPAH 例を対象としたものであり、CTD-PAH 例や CHD-PAH 例などの参加は多くない。近年、同じ第 1 群 (PAH) に属していても、IPAH/HPAH、CTD-PAH、CHD-PAH などの疾患によって、おのおの病因・病態や臨床像、生命予後が大きく異なっていることが報告されている¹³⁸⁾。したがって、IPAH/HPAH に対する治療指針がすべての PAH に同一に適用されるわけではなく、各 PAH に対する治療は個々の病態に応じて工夫する必要がある。そして、各 PAH の疾患特性を把握して治療目標を設定する作業は、現時点では個々の担当医の判断に委ねられているため、治療方針決定は十分な経験を持った施設で行われる必要がある。

d. 併用療法

単剤では十分な治療効果が得られない場合が多く、現在は 2 剤や 3 剤の異なる作用機序をもつ治療薬の併用療法が広く行われている。わが国の専門施設からの報告によれば、2012 年 8 月までに治療を開始した 141 人の IPAH/HPAH 患者のうち、103 人 (79.2%) が併用療法を受けており、その 5 年生存率は 85.8% であった⁹⁸⁾。

PAH に対する併用療法には、治療目標に到達するように逐次肺血管拡張薬を追加してゆく逐次併用療法 (sequential combination therapy) と、初期から複数の治療薬による併用をほぼ時間差なく開始する初期併用療法 (upfront

combination therapy) がある。逐次併用療法を実践した最初の研究では、ボセンタンを初期治療薬として用い、シルデナフィル、イロプロスト（吸入、静注）を必要に応じて逐次追加したが、3年生存率は79.9%にとどまっております¹⁴³⁾、わが国の報告と比して優れているとはいいいがたい。

初期併用療法に関するエビデンスとしては、アンプリセンタンとタダラフィルを用いたAMBITION試験がある。両剤の初期併用療法は、死亡・PAHの増悪による入院・病状の進行などからなる複合エンドポイントの発生リスクを、おのおの単剤の治療に比して50%低下させた¹⁴⁴⁾。また、ボセンタン・シルデナフィル・エポプロステノールの3剤を用いた初期併用療法により、NYHA/WHO機能分類IV度のIPAH/HPAH患者19人の血行動態・運動耐容能の改善が得られ、3年生存率100%を達成したとの報告もある¹⁴⁵⁾。保険診療上の制約が少ないわが国では、逐次併用より初期併用を選択すべきと考えられる。一方、現時点で得られているエビデンスは上述の程度に限られており、初期併用療法において同一系統の作用機序をもつ治療薬のなかでどれを選択すべきか、あるいは何種類を選択すべきかについては、参考とすべき根拠に乏しい状況にある。高額な薬剤を複数使用する治療であり、経験豊富な施設に意見を求めることが望ましい。

e. 薬物相互作用

肺血管拡張薬は、ほかの肺高血圧治療薬やそれ以外の薬剤と併用される場合がある。肺血管拡張薬のなかには、CYPなどの薬物代謝酵素による代謝を受けるものや代謝酵素誘導をする薬剤があり、薬物相互作用があることが知られている。とくに薬物代謝酵素に大きく関与するERA¹⁴⁶⁾およびPDE5阻害薬を併用療法に用いる場合は十分な考慮が必要である。

ERAであるボセンタン¹⁴⁷⁾はCYP3A4とCYP2C9の誘導体であり、これらの酵素で代謝される薬剤と併用する場合は、その薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4とCYP2C9で代謝されるため、これらの酵素で代謝される薬剤と併用する場合、ボセンタンの血中濃度が増加する可能性がある。たとえば、ボセンタンとの併用投与によって、おもにCYP3A4で代謝されるPDE5阻害薬¹⁴⁸⁾であるシルデナフィル^{149, 150)}の血中濃度が低下するため、効果不十分による臨床上的悪化に注意する必要がある。また、シルデナフィルとの併用投与によって、ボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある^{151, 152)}。タダラフィル¹⁵³⁾もCYP3A4で代謝されるため、ボセンタンとの併用でタダラフィルの血中濃度は低下するが、シルデナフィルより相互作用は軽度である。ERAのアンプリセンタン¹⁵⁴⁾が、これらの代謝酵素の基質となる薬剤に影響

を及ぼすことは比較的少ない^{155, 156)}。

シルデナフィル¹⁵⁷⁾はおもにCYP3A4で代謝されるため、他剤との併用時、CYP3A4を介した薬物相互作用が起きる場合がある。エリスロマイシンやシメチジンなどのCYP3A4を阻害する薬は、シルデナフィルの血中濃度を上昇させる。タダラフィルも同様にCYP3A4で代謝されるため、CYP3A4代謝に関与する薬剤との併用時には注意が必要である。sGC刺激剤であるリオシグアト^{158, 159)}は、PDE5阻害薬との併用で低血圧や失神などの副作用が報告されており、両者の併用は禁忌となる。ERAとPDE5阻害薬を中心に、併用禁忌薬と併用注意薬を表12にまとめた¹⁾。

f. 進行する右心不全の管理

i. ICU管理

右心不全が高度に進行した症例においては、ICUでの管理を考慮する。ESC/ERSの肺高血圧症診断・治療ガイドライン2015では、WHO機能分類IV度の患者が以下のような状態となった場合に、ICUで管理することを推奨しており¹⁾、本ガイドラインでも同様の推奨とする(表13)。

- 心拍数>110拍/分
- 収縮期血圧<90 mmHg
- 尿量減少
- 血中乳酸値上昇

また、WHO機能分類III度ないしIV度で低血圧を呈している患者に対しては、強心剤によるサポートを行う。

ICU管理にあたっては、心拍数や収縮期血圧は上に述べたICU入室基準に該当しない値を目標にするとともに、十分な尿量確保、および中心静脈血酸素飽和度(ScvO_2)>70%ないし混合静脈血酸素飽和度(SvO_2)>65%、血中乳酸値<2.0 mmol/Lを目指す¹⁶⁰⁾。PAHにおいては、右房圧(RAP)が15 mmHg以上で予後不良となることが知られているため、RAP $\leq$ 14 mmHgとなるように適宜利尿剤を使用し、体液量管理を行う。RAPが上昇しているような症例への容量負荷は、さらなる右室拡大や心室中隔の左室側へのシフトを招き、右心機能を一層低下させてしまうことに加え、左室の充満障害も招いてしまうため、避ける。強心剤としては通常ドブタミンが用いられるが、ドブタミンで頻脈が増悪するような症例では、ホスホジエステラーゼ3(PDE3)阻害薬(ミルリノン、オルプリノン)のほう个好ましい場合もある。PDE3阻害薬は肺血管拡張作用を有するため、右室の後負荷軽減にもつながるが、体血管抵抗も低下させるため、昇圧剤との併用が必要となることも多い点に注意が必要である。昇圧剤としては、主としてドパミンおよびノルアドレナリンが用いられる。ノルアドレナ

表 12 肺血管拡張薬使用時における併用禁忌薬と併用注意薬

		併用禁忌	併用注意
エンドセリン受容体拮抗薬	アンブリセンタン	なし	シクロスポリン
	ボセンタン	シクロスポリン タクロリムス グリベンクラミド	HMG-CoA 還元酵素阻害薬 ワルファリン 経口避妊薬 リファンピシン ケトコナゾール, フルコナゾール PDE5 阻害薬 HIV 感染治療薬
	マシテンタン	強い CYP3A 誘導薬 (リファンピシン, カルバマゼピン, フェニトイン, フェノバルビタール, リファブチン)	強い CYP3A 阻害薬 (ケトコナゾール, HIV 感染治療薬), CYP3A 誘導薬 (エファビレンツ, モダニフィル, ルフィナミド)
PDE5 阻害薬	シルデナフィル	硝酸薬 CYP3A 阻害薬 (リトナビル, ダルナビル, インジナビル, イトラコナゾール, アミオダロン, テラプレビル, コビシスタット含有製剤) sGC 刺激薬 (リオシグアト)	CYP3A4 阻害薬 (サキナビル, エリスロマイシン, シメチジン, アタザナビル, クラリスロマイシン, テリスロマイシン, ネルフィナビルなど) CYP3A4 誘導薬 (デキサメタゾン, フェニトイン, リファンピシン, カルバマゼピン, フェノバルビタールなど) ボセンタン 降圧薬 (アムロジピン, メトプロロール, エナラプリル, カンデサルタン) α 遮断薬 カルペリチド ワルファリン
	タダラフィル	硝酸薬 強い CYP3A4 阻害薬 (イトラコナゾール, リトナビル, アタザナビル, インジナビル, ネルフィナビル, サキナビル, ダルナビル, クラリスロマイシン, テリスロマイシン, テラプレビル) CYP3A4 誘導薬 (フェニトイン, リファンピシン, カルバマゼピン, フェノバルビタールなど) sGC 刺激薬 (リオシグアト)	CYP3A4 阻害薬 (ホスアンブレナビル, ジルチアゼム, エリスロマイシン, フルコナゾール, ペラパミルなど) 降圧薬 (アムロジピン, メトプロロール, エナラプリル, カンデサルタンなど) ボセンタン CYP3A4 誘導薬 α 遮断薬 カルペリチド ワルファリン

リンや高用量のドパミンは PVR を上昇させる恐れがあるものの、体血圧を維持することは、冠血流を確保して心機能を保持するために重要である。バソプレシンは PVR の上昇をきたさずに体血圧を上昇させるため、ノルアドレナリンの代わりに用いられることがある。しかし、PAH 患者への使用経験は少なく¹⁶¹⁻¹⁶³⁾、その使用にあたっては慎重な判断を要する。また、右心不全の増悪因子となっている推奨併存疾患（貧血、感染、不整脈など）についても適切に対処する。低酸素血症、高炭酸ガス血症、アシドーシスは PVR を上昇させるため、極力補正する。胸腔内圧上昇も、肺血流を悪化させてしまうため、できるだけ避ける。気管内挿管は、鎮静の際にしばしば血行動態の破綻を招くため、極力避けるべきであり、やむを得ず行う場合には、

後述する補助循環の準備をしたうえで行うべきである。

ii. 補助循環

循環が破綻したケースにおいては、必要に応じて体外式膜型人工肺 (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; V-A ECMO) の使用も考慮する。veno-venous (V-V) ECMO は、右室負荷の軽減につながらないため、通常は好ましくない。ECMO を使用するにあたっては、離脱を目指す場合 (bridge to recovery; BTR) と、移植までの橋渡し (bridge to transplantation; BTT) を目指す場合の両方がある。移植までの待機期間がきわめて長いわが国においては、BTT としての使用はあまり現実的ではないが、海外では 30 日以上 ECMO サポートののちに移植を受けた症例もあり¹⁶⁴⁾、待機順位が上位の場合には検討に値す

る。また、PAHは基本的には慢性かつ進行性の疾患であるため、一度ECMOが装着されると離脱できるケースはほとんどないが、右心不全の増悪因子となった併存疾患が治療可能な場合や、PAHに対する薬物療法が不十分であった場合には、ECMO装着後にこれらの治療を行うことにより離脱可能となることもあるため¹⁶⁵⁾、このような症例には装着を考慮する。

なお、鼠径部からのアプローチによる通常のperipheral ECMOは、下肢虚血、流量不足、穿刺部からの出血、感染、中枢性低酸素血症、左室後負荷増大などの問題がある。中枢性低酸素血症とは、自己肺での酸素化が不良な場合、十分に酸素化されていない血液が左室から拍出され冠動脈や頸部分枝を灌流してしまう状態である。また、peripheral ECMOは左室後負荷を増大させるため、肺水腫を惹起して中枢性低酸素血症を招いてしまう。このような場合には、開胸下で右房脱血・上行大動脈送血で行うcentral ECMOが有用である(図3)¹⁶⁶⁾。さらに左室心尖ベント(脱血)を併用すると左室後負荷を軽減できるため、ECMO装着後に肺水腫をきたしてしまうような症例には使用を考慮する。

g. 肺移植

あらゆる内科的治療に反応しないNYHA/WHO機能分類III～IV度の例が肺移植の適応と考えられる。年齢は、原則として両肺移植では登録時に55歳未満、片肺移植では登録時に60歳未満であることが必要だが、肺高血圧症の場合には通常、十分な肺血管床の確保のために両肺移植を必要とすることから、55歳未満の患者が対象と考えてよ

い。2017年末現在、わが国で脳死肺移植が実施可能な施設(肺移植認定施設)は、岡山大学、京都大学、大阪大学[†]、東北大学[†]、国立循環器病研究センター[‡]、獨協医科大学、福岡大学、長崎大学、千葉大学および東京大学の10施設である(認定年度順、[†]は心肺同時移植可能、[‡]は心肺同時移植のみ)。肺移植待機登録の手順として、まず肺移植

表13 進行する右心不全の管理および肺移植の適応に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
NYHA/WHO機能分類IV度の患者が以下のような状態となった場合のICU管理 - 心拍数>110拍/分 - 収縮期血圧<90 mmHg - 尿量減少 - 血中乳酸値上昇	I	C
NYHA/WHO機能分類III～IV度で低血圧を呈している患者に対する強心剤サポート	I	C
以下に該当する肺動脈性肺高血圧症の患者に対して、肺移植の適応について考慮するための移植実施施設へのコンサルテーション - 治療を強化しているにもかかわらずNYHA/WHO機能分類III～IV度から改善がない場合 - 病状が急速進行性 - NYHA/WHO機能分類によらず、持続静注・皮下注の肺高血圧治療薬を使用している場合 - PVOD/PCHが疑われる場合	I	C

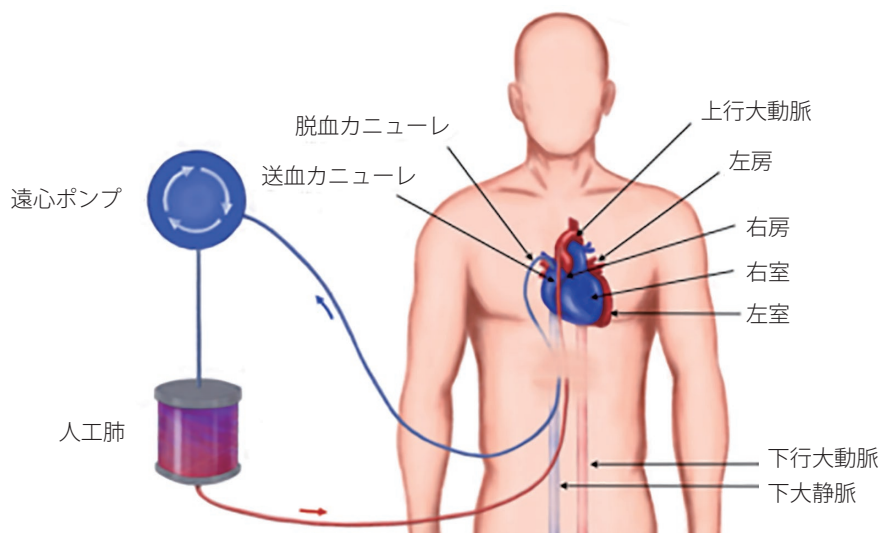


図3 central ECMOの概略

開胸下で右房より脱血し、遠心ポンプおよび人工肺を経て上行大動脈に送血する。
(Pavlushkov E, et al. 2017¹⁶⁶⁾ より)

認定施設内での適応検討を行い、その後、中央肺移植適応検討委員会での審議を経て、承認が得られれば日本臓器移植ネットワークに登録されるという流れになっている。このため、待機登録を考慮する場合、まずは脳死肺移植実施施設にコンサルトすることになる。国際心肺移植学会のガイドラインでは、以下のような場合にコンサルテーションを考慮すべきとしている¹⁶⁷⁾ (表 13)。

- 治療を強化しているにもかかわらず、NYHA/WHO 機能分類 III ~ IV 度から改善がない場合
- 病状が急速進行性の場合
- NYHA/WHO 機能分類を問わず、持続静注・皮下注の肺高血圧治療薬を使用している場合
- PVOD/PCH が疑われる場合

そして、以下のような場合には待機登録を行うべきとしている。

- 非経口プロスタノイドを含む併用療法を最低限 3 ヶ月間行っても NYHA/WHO 機能分類 III ~ IV 度から改善がない場合
- 心係数 $< 2 \text{ L/分/m}^2$
- 平均 RAP $> 15 \text{ mmHg}$
- 6MWD $< 350 \text{ m}$
- 咯血、心嚢液貯留、右心不全兆候（腎機能障害、ビリルビン上昇、BNP 上昇、難治性腹水）の悪化

生体肺移植の場合には日本臓器移植ネットワークへの登録は必須ではないが、日本移植学会の生体部分肺移植ガイドラインでは、実施の条件として、脳死肺移植の実施施設であることが謳われているため、生体肺移植を考慮する場合にも、やはり脳死肺移植実施施設にコンサルトする。

2017 年 1 月末時点での肺移植待機患者は 309 人で、そのうち 76 人 (24.6%) が肺高血圧症を原疾患としており、原疾患別ではもっとも多い。また、2015 年末時点での肺移植待機患者 283 人の平均待機期間は、登録を OFF にしている患者（内科的治療などにより登録後に病状が改善または安定している患者）を含めると 1,164 日、登録 ON の患者のみでも 743 日と長期にわたっていた。肺高血圧症以外の原疾患も含めた登録患者のべ 1,019 人のうち 391 人 (38.4%) が待機中に亡くなっている現状を鑑みると、肺移植を考慮すべき患者においては、早期に待機登録を行うことが望まれる。

国際心肺移植学会の 2016 年の報告¹⁶⁸⁾によると、肺移植を受けた 50,002 人のうち、IPAHA は 1,435 人 (2.9%) であった。大多数が脳死両肺移植を受けており、周術期死亡率は約 20%、5 年生存率は約 55% であった。一方、日本では 2017 年 1 月末までに 535 人に肺移植が行われており、うち IPAHA は 75 人 (14%) であった。IPAHA に対する

術式の内訳は、脳死両肺移植 48 人、生体肺移植が 27 人であった。周術期死亡率は 13.3%、5 年生存率は 82.4% と良好であった。

h. 心肺移植

i. 適応基準

日本循環器学会の心肺移植適応検討会で定められた適応疾患は、①心機能低下を伴う肺高血圧症を含む肺移植適応肺疾患、②肺高血圧を伴う先天性心疾患（アイゼンメンジャー症候群）で外科的修復が困難か、心機能低下を伴うもの、③肺低形成を伴う先天性心疾患で外科的修復が困難か、心機能低下を伴うもの、④その他、適応検討会が認めたものである。

適応条件としては、①進行した肺疾患により、肺移植の適応が考えられる症例において、外科的修復の難しい先天性心疾患や高度心機能低下を伴い、最大限の内科的治療によっても NYHA III 度から IV 度に相当する臨床症状から脱しない場合、②高度心不全を呈し心移植の適応が考えられる症例において、薬剤抵抗性の不可逆的肺高血圧症（一酸化窒素の吸入またはプロスタサイクリンの静脈内投与で経肺圧較差 transpulmonary pressure gradient [TPG] が 15 mmHg 以上、または PVR が 8.0 Wood 単位以上）を伴う場合、③年齢は 55 歳以下、および④本人・家族の心肺移植に対する十分な理解と協力が得られていることが挙げられる。アイゼンメンジャー症候群では、頻回の多量咯血や薬剤抵抗性の心室不整脈、心機能不全が認められるようになれば移植を考慮する¹⁶⁹⁾。

心機能が保たれていて、先天性心疾患の修復が可能な場合には、両側または片肺移植と先天性心疾患修復の併用手術の適応となる。一方、心内修復の際に 1 時間以上の大動脈遮断が予想されるような複雑心奇形（両大血管右室起始症、完全大血管転位など）や、Fontan 型手術しかできない先天性心疾患（単心室など）の症例は、心肺移植の適応となる。ただし、大動脈弁下心室中隔欠損を伴った両大血管右室起始症などは、術者の判断によって両側片肺移植と心内修復の適応となる¹⁷⁰⁾。提供臓器数のことを考えなければ、アイゼンメンジャー症候群では、心室中隔欠損 (VSD) でも心肺移植のほうが肺移植より予後がよいと報告されており、今後も適応基準には変遷があると考えられる。

なお、心肺移植の絶対的除外条件として、肝臓・腎臓の不可逆的機能障害、活動性・全身性感染症、薬物依存症、悪性腫瘍、HIV 抗体陽性などがあり、相対的除外条件として、肝臓・腎臓の可逆的機能障害、活動性消化性潰瘍、合併症を伴うインスリン依存性糖尿病、高度胸郭変形や胸膜の広範な癒着・癒痕、高度筋・神経疾患、極端な低栄養または肥満、リハビリテーションが行えないかその能力が期

待できない症例，本人・家族の理解と協力が得られない，精神社会生活上の重要な障害などがある。

ii. ドナー・レシピエント適合とレシピエントの選定

ドナーが脳死に至るまで，または摘出までに肺が障害されていることが多いため，心肺移植に適したドナーの数は，心臓ドナーの1/4程度である。心肺の保存安全許容時間は，単純浸漬保存で心臓と同様に4時間以内とされている。また，心と肺のドナー適応条件の両方を満たさなければならない。

心肺移植希望症例は，心臓移植・肺移植の両方のリストに登録され，各々の臓器の選定基準に従い，どちらかの1位に選定された場合にレシピエントとして選定される。

iii. わが国の心肺移植

2003年4月から日本循環器学会による心肺移植適応評価申請が開始された。適応疾患は，アイゼンメンジャー症候群を伴う先天性心疾患，肺動静脈低形成を伴う複雑心奇形，高度肺血管抵抗を伴う拘束型心筋症（RCM）（左室低形成を含む），および拡張型心筋症などである。その後，心肺移植が1回も実施されないまま，2006年4月に，心臓移植や肺移植などと同時に保険収載された。なお，拡張型心筋症を伴う肺高血圧症の1症例は，PVRが低下したのちにドイツで心臓移植のみを受けて生存中であることから，心不全に起因する肺高血圧症の可逆性の診断は，必ずしも容易ではないと考えられる。

2009年1月，アイゼンメンジャー症候群・両大血管右室起始の30代男性に国内初の心肺移植が実施され，2013年12月，および2016年6年には，RCM・高度肺高血圧症（20代の男女各1人）に心肺移植が実施された。2017年現在，3人全員が生存している。

i. 合併症の診断と管理

i. 不整脈

不整脈は，PAH患者において臨床的に大きな問題となる。上室頻拍は年間2.8%程度発生する¹⁷¹⁾。心房粗動と心房細動の頻度は同程度であり，右心不全増悪の要因となる¹⁷²⁾。PAH患者において洞調律の維持は長期生存に関連し，持続性心房細動を合併したPAH患者の2年死亡率は80%を超えたとの報告がある¹⁷²⁾。一方，PAHまたはCTEPHの231人を6年間追跡した別の検討では，致死性心室不整脈の発生は認められなかった。心室頻拍，心室粗動や心室細動のような致死性心室不整脈の頻度は，きわめて少ないといえる。

心房細動に対しては，抗凝固療法としてワルファリンやDOAC投与の適応がある。治療抵抗性の症例では電氣的除細動とカテーテルアブレーション治療を考慮すべきだが，PAH患者では効果の裏付けとなる十分なデータはない。抗

不整脈薬（経口アミオダロンなど）の治療効果についても，今後のエビデンスの蓄積が必要である。

ii. 咯血

咯血は，死亡に直結しうる合併症で，頻度は1～6%とさまざまである。HPAHのみならず，CHD-PAH，CTEPHに多く合併する¹⁷³⁾。

重篤な咯血に対する緊急的な処置としては，気管支動脈塞栓術がある。咯血患者に対する抗凝固療法は，できる限り回避する必要がある。

iii. 機械的合併症

進行したPAH患者の肺動脈には，慢性的な高い圧がかかることで拡張が起こる。このことが，肺動脈においては肺動脈瘤や破裂，解離を引き起こし，また冠動脈，肺静脈，気管支動脈，反回神経などを機械的に圧迫する可能性がある¹⁷⁴⁻¹⁷⁶⁾。これらは突然死の原因にもなるほか，圧迫による胸痛や部分的な肺水腫など，さまざまな症状を引き起こす恐れがある。肺動脈瘤の診断のためには造影CTが推奨される。基本的に外科的治療が行われるが，肺動脈瘤に対する明確な治療基準や標準的な治療法は確立されていない。機械的な圧排による症状がある場合は，肺移植や心肺移植も考慮すべきであろう。左冠動脈の圧排による狭心痛を繰り返す場合は，経皮的ステント治療も考慮すべきである¹⁷⁷⁾。

iv. 留置カテーテル感染

エボプロステノールあるいはトレプロステニル持続点滴療法中のPAH患者において，留置カテーテル感染は大きな問題となる。多くの場合，カテーテル侵入部の局所感染で生じる皮下の発赤や痛みなどの自覚症状により発見され，敗血症に至ると死亡のリスクもあるため，早い段階での対応が必要である。PAH患者192人を追跡した調査では，敗血症の起炎菌として *Staphylococcus aureus* と *Micrococcus spp.* が，0.15人/1,000日薬剤投与の頻度で検出された¹⁷⁸⁾。抗生物質による治療が基本となるが，カテーテル周囲の膿瘍形成や重篤な敗血症をきたした場合は，カテーテル周囲のデブリードメントやカテーテル抜去を行う必要がある。トレプロステニル皮下投与時の皮下感染であれば，穿刺部位の変更と抗生物質投与を行う。感染予防のためには，治療導入時の患者教育と，外来における看護師を中心としたケアチームでのカテーテル創部の観察が必要である。

j. 終末期ケアと倫理的要点

循環器疾患の終末期とは，妥当な医療の継続にもかかわらず，死が間近に迫っている状況を指す¹⁷⁹⁾。特異的PAH治療薬の進歩などによって，この約20年間で患者の予後は大きく改善したが⁹⁷⁾，依然としてPAHは予後不良疾患

であり、終末期の苦痛を伴う症状や生活の質（QOL）へ与える負の影響、そして緩和ケアのありかたは大きな課題である。

PAHは非代償性心不全による増悪・寛解を繰り返しながら進行し、最後は比較的急速な経過で終末期を迎えるという病みの軌跡を描く。また、経過中の突然死のリスクもあり、正確な予後予測は非常に難しい¹⁾。そのため、侵襲的治療を含めた積極的治療が偏重され続ける結果として、患者本人がどのような終末期を過ごしたいかについて話し合われる機会がないまま、緩和ケアの恩恵を受けるタイミングを逃していることも多い。実際に米国では、医療機関で死亡したPAH患者のうち、52～83%が集中治療室での死亡であったと報告されている^{180, 181)}。厚生労働省の「人生の最終段階における医療の決定プロセスに関するガイドライン」¹⁸²⁾では、人生の最終段階における医療およびケアのありかたとして、医療者との話し合いに基づいた患者本人による決定を基本とし、多職種チームによって医学的妥当性と適切性を判断すべきとしている。したがって、緩和ケア導入時には、今後予測されるPAHの経過を医療チームと患者・家族とであらかじめ共有し、終末期においてもっとも本人の価値観に合った選択ができるように対話を重ねるプロセス（アドバンスケアプランニング [ACP]）をもつことが重要となる。

緩和ケアは、終末期ケアと同義ではない。最後の数日～数週間に行う終末期ケアに対し、緩和ケアは早期から苦痛の改善と、患者・家族のQOLの維持・向上を目指すアプローチである。苦痛は身体的苦痛としてだけとらえるのではなく、精神的側面や社会的側面、スピリチュアルな側面からもとらえて、全人的苦痛として対応する必要がある¹⁸³⁾。また、個々の異なる価値観や人生観なども十分に理解・尊重しなければならない。そのため、緩和ケアのアプローチを行うにあたっては、医師、看護師、薬剤師などを中心とした多職種チームによるサポートが望ましい。また、適切な治療そのものが症状の緩和をもたらすため、PAHの治療は可能な限り最後まで継続される。医療者－患者間のコミュニケーションの強化は緩和ケアの基盤であり、患者の疾患に対する知識や病みの軌跡の理解、予後への認識を深めることにもつながる。予後に関して話し合う機会は、治療選択肢やそのリスクの説明などとともに、PAHの診断時から病状の経過に応じて設けるべきであり¹⁸⁴⁾、予後に関するネガティブなイメージに焦点をあてるのではなく、患者ができるかぎり最良の選択をするためのACPができるように努力したい¹⁸⁵⁾。REVEAL リスクスコア⁷³⁾のような予後予測スコアは、緩和ケア介入のタイミングを判断する際に有用な可能性がある。また、個々の医療環境に

応じて、専門的な判断が必要な場合は、緩和ケア専門家へのコンサルトを適宜行うことが望ましいが、現時点では保険適応がない。

PAHは終末期の症状が強く、慢性閉塞性肺疾患（COPD）や腎不全、治療抵抗性のがん患者と同様に、著しいQOLの低下がみられる¹⁸⁶⁾。代表的な症状として、安静時や労作時の呼吸困難、倦怠感、易疲労感、胸部不快感、下腿浮腫、腹部膨満感、抑うつなどが挙げられる。終末期PAH患者において、呼吸困難は高頻度かつ重篤で恐怖感を伴う症状であり、介入を考えるとときは、身体的要因だけでなく心理的・社会的な要因についても検討する必要がある。少量のオピオイドは、効果的かつ安全に治療抵抗性の呼吸困難を改善すると報告されている^{187, 188)}。特異的肺血管拡張薬の副作用や、投与経路（中心静脈や皮下注射）に由来する痛みや感染などの問題もQOLに大きな影響を及ぼす¹⁸⁹⁾。ため、緩和ケアは、疾患の経過のなかで最良の治療を実現するためにも有用である。また、終末期には食事の摂取量が低下することがあるが、不必要な輸液はうつ血症状を増悪させる可能性があるため、慎重な検討が必要である。PAHは患者およびその家族・介護者へも重大な精神的・社会経済的な負担をもたらす¹⁹⁰⁾。患者の約半数が不安症状、1/3が抑うつ症状を経験するともいわれている¹⁹¹⁾。ESC/ERSの肺高血圧症診断・治療ガイドライン2015では、PAH患者に対する心理・社会的支援はクラスI（エビデンスレベルC）で推奨されており¹⁾、これを提供する、もしくは専門家に紹介する体制が求められている。

あらゆる治療に抵抗性の耐え難い苦痛があり、数日から2～3週間以内に死亡が生じると予想される場合は、ミダゾラムをはじめとした薬剤による鎮静を検討する¹⁹²⁾。適切な監視下の鎮静であれば、生存期間の短縮は認められない¹⁹³⁾。鎮静を行う際は、患者・家族の意向をふまえたうえで多職種チームによる慎重な対応が必要であり、薬物の過量投与や筋弛緩剤投与などの医療行為によって死期を早めるようなことがあってはならない。

k. 分子標的療法

PAHに対する3系統の薬剤（ERA、PGI₂製剤、PDE5阻害薬）により、PAH患者の予後は劇的に改善した。しかしながら、進行したPAHの予後はいまだ不良であるため、従来の薬剤とは異なる分子機序を標的とした新規治療薬の開発が行われてきた。

血小板由来増殖因子（PDGF）受容体拮抗薬であるイマチニブは、低酸素やモノクロタリン誘発性疾患モデル動物における病理組織（おもに中膜肥厚）を改善し、肺高血圧に対して優れた治療効果を示した¹⁹⁴⁾。日本人25人を含む202人のPAHを対象としたイマチニブの国際共同臨床研

究 (Imatinib in Pulmonary Arterial Hypertension, a Randomized, Efficacy Study; IMPRES) が行われ、投与後 24 週間の PVR 変化率がプラセボ群で $+12 \text{ dyne} \cdot \text{秒} \cdot \text{cm}^{-5}$ と増悪したのに対して、イマチニブ群では $-366 \text{ dyne} \cdot \text{秒} \cdot \text{cm}^{-5}$ と有意に改善した。一方で、NYHA/WHO 機能分類や生存率などの有意な改善はみられず、イマチニブと抗凝固療法を受けていた 8 人の患者における硬膜外血腫が重大な合併症として報告された¹⁹⁵⁾。この結果をうけて、米国審査当局が「イマチニブを PAH に適用する際のリスク・ベネフィットのバランスが適正であると判断することは難しい」と指摘し、認可は見送られた。そのほかに、血管作動性腸管ペプチド、Rho キナーゼ阻害薬、血管内皮成長因子レセプター阻害薬、アンジオポエチン-1 阻害薬、エラスターゼ阻害剤などの有効性が多くの動物モデルで認められ¹⁹⁶⁾、今後、PAH 患者に対する臨床応用が期待される。

1.1.6

病理^{197, 198)}

PAH では、病変の組織学的表現形としての動脈壁の形態変化は、肺高血圧の程度によって起こるものであり、肺高血圧の原因に対応するものではないとされている。PAH の病変は、共通して直径 $500 \mu\text{m}$ 以下の末梢の肺小動脈に出現することが多い。PAH が長期間持続すると、主肺動脈にも動脈硬化性の粥腫形成を認める。肺高血圧の病理学的評価として、古典的ではあるが、Heath-Edwards 分類によるグレード (1～6)⁶⁸⁾ を用いることが多い。グレード 1～3 の病変は、肺高血圧の治療により可逆性であるとされるが、グレード 4～6 の臨床的な重症度に差はなく、それぞれの形態が併存することもある。

a. 孤立性中膜肥厚 (isolated medial hypertrophy)

(中膜肥厚: Heath-Edwards 分類グレード 1 (図 4A), 細胞性内膜増殖を伴う中膜肥厚: グレード 2 (図 4B) に相当)

直径 $300 \sim 500 \mu\text{m}$ までの筋性動脈では、肺動脈圧の上昇により、中膜平滑筋細胞の肥大および細胞数の増加による肺動脈中膜壁の肥厚が観察される。さらに、正常であれば平滑筋層はほとんど存在しない細動脈 ($20 \sim 30 \mu\text{m}$) レベルまで筋層が出現する (細動脈の筋性動脈化 [muscularization of arteriole])¹⁹⁹⁾。直径 $300 \sim 500 \mu\text{m}$ 程度の筋性動脈では、著明な中膜肥厚が認められる。この中膜肥厚は、肺動脈圧の上昇に適応した血管収縮・拡張の結果と考えられ、肺高血圧が改善されれば可逆性である。

b. 中膜肥厚と内膜肥厚の合併 (with intimal thickening and medial hypertrophy)

(Heath-Edwards 分類グレード 3 (図 4C, 図 4D) に相当)

前述の肺動脈中膜肥厚病変に、内膜肥厚が加わる。内膜成分として、 α アクチン陽性平滑筋細胞 (α -SMC)、筋線維芽細胞 (myofibroblast) など、細胞成分の増加による内膜肥厚を示す場合 (細胞性内膜肥厚) と、弾性線維や膠原線維、細胞外基質の増加による内膜肥厚を示す場合 (線維性内膜肥厚) がある。細胞性内膜肥厚は、肺高血圧の改善により可逆性であるが、細胞成分が消退した線維性内膜肥厚は、完全には消失しない。

c. 複合血管病変 (complex lesion)

肺高血圧症の進行例の組織学的変化として、前述の中膜肥厚や内膜肥厚に加えて、①叢状病変 (plexiform lesion: Heath-Edwards 分類グレード 4)、②拡張性病変 (dilatation lesion: グレード 5)、③血管炎 (arteritis: グレード 6、ときにフィブリノイド壊死を伴う) などがみられる。これらの病変は、単独ではなく、複数が組み合わせとして出現することが多い。とくに叢状病変は不可逆性といわれている。

- ① 叢状病変: 末梢の肺筋性動脈の本幹からほぼ直角に分歧した病変で、瘤状となった血管内に糸球体類似の毛細血管の増生が認められる (図 5A, 図 5B)。血管腫様病変ともよばれ、肺動脈-肺静脈のシャントの結果と考えられている。叢状病変の構成細胞は、内皮細胞、平滑筋細胞、筋芽細胞などである。叢状病変は、IPAH のみならず、PoPH や CTD に伴う PAH、HIV 感染症に伴う PAH などのさまざまな病態で出現する。
- ② 拡張性病変: 静脈様に蛇行して拡張した血管を指し、しばしば叢状病変の遠位側にみられる。これも肺動脈-肺静脈シャントの結果と推察される (図 5B, 図 5C)。
- ③ 血管炎: 叢状病変や拡張性病変とともに出現することが多く、叢状病変の前駆病変とも考えられている。しかし、CTD-PAH で血管炎を認める場合、血管炎が起こったあとにその他の複合病変が生じる可能性も考えられる (図 5D)。

1.2

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH)

要旨

結合組織病 (CTD) では、一般人口に比して肺高血圧症の発症リスクが高く、とくに全身性強皮症または全身性硬化症 (SSc)、混合性結合組織病 (MCTD)、全身性エリテマトーデス (SLE) での合併頻度は 2～10% である。多彩な臨床分類の肺高血圧症がみられ、PAH だけでなく PVOD、左心性心疾患に伴う肺高血圧症、間質性肺疾患などの肺疾患に伴う肺高血圧症、CTEPH、肺動脈炎に伴う

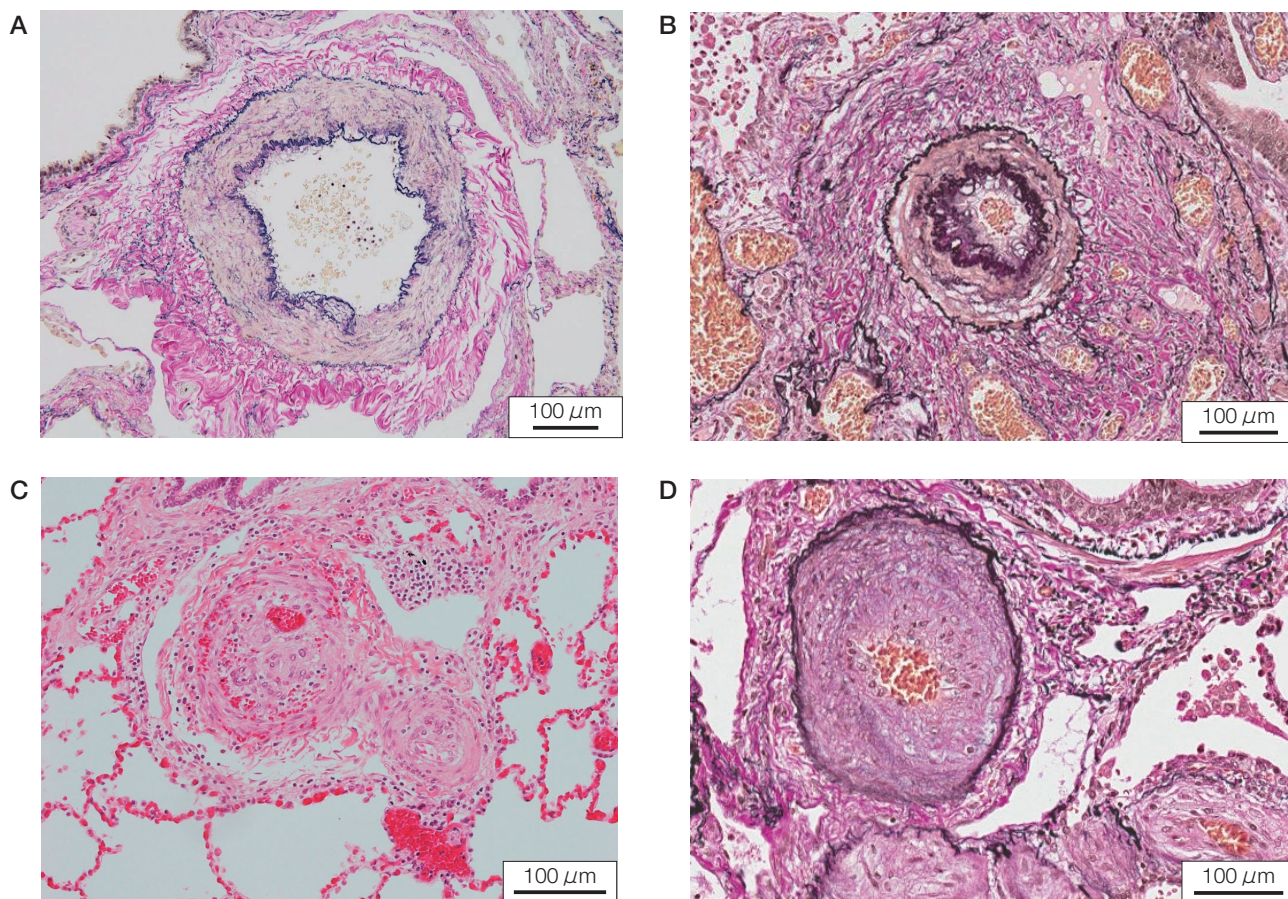


図4 肺動脈の可逆性病変（孤立性中膜肥厚【A, B】，および，中膜肥厚と内膜肥厚の合併【C, D】）

A：Heath-Edwards 分類グレード1；筋性肺動脈の中膜平滑筋の肥厚（EVG 染色）。

B：Heath-Edwards 分類グレード2；筋性肺動脈の中膜平滑筋の肥厚に加え，軽度の内膜肥厚を認める（EVG 染色）。

C：Heath-Edwards 分類グレード3；中膜肥厚に加え，内膜の細胞性増殖による狭窄（cellular intimal thickening）（HE 染色）。

D：Heath-Edwards 分類グレード3；内膜肥厚が細胞成分に加え，線維化が主体になってきている（fibrocellular intimal thickening）（EVG 染色）。

肺高血圧症，ならびにこれらの混合病態も認められる。早期発見のため，PAH リスクを有するCTD 例では経胸壁心エコー法（TTE）によるスクリーニングが推奨されている。また，治療開始前には病態評価が必須で，肺高血圧症の臨床分類に関する包括的な評価が重要である。

CTD-PAH に対しては，支持療法，肺血管拡張療法ともIPAH/HPAH の治療指針に準じて行われるが，CTD-PAH に特有な点もある。たとえば，SLE や MCTD，シェーグレン症候群に伴う PAH では，免疫抑制療法が有効な例がある。また，SSc に伴う肺高血圧症の混合病態では，肺高血圧治療薬の慎重な投与が必要である。肺高血圧治療薬の積極的な使用により CTD-PAH の生命予後は改善しているものの，IPAH/HPAH にくらべるといまだ不良である。個々の病態に応じた最適な治療選択が望まれる。

CTD-PAH の治療に関する推奨クラス，エビデンスレベルを示す（表14）。

表14 CTD-PAH の治療に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
IPAH/HPAH の肺血管拡張薬の重症度別推奨度に従うこと	I	C
SLE/MCTD に伴う PAH に対する免疫抑制療法	Ila	C

1.2.1

疫学・成因

a. CTD における肺高血圧症の頻度

CTD 患者では，一般集団に比べて肺高血圧症の有病率が高い²⁰⁰⁾。中等度～重症例のみ把握していた1998年当時の「厚生省特定疾患皮膚・結合組織調査研究班混合性結合組織病分科会」で実施された調査では，肺高血圧

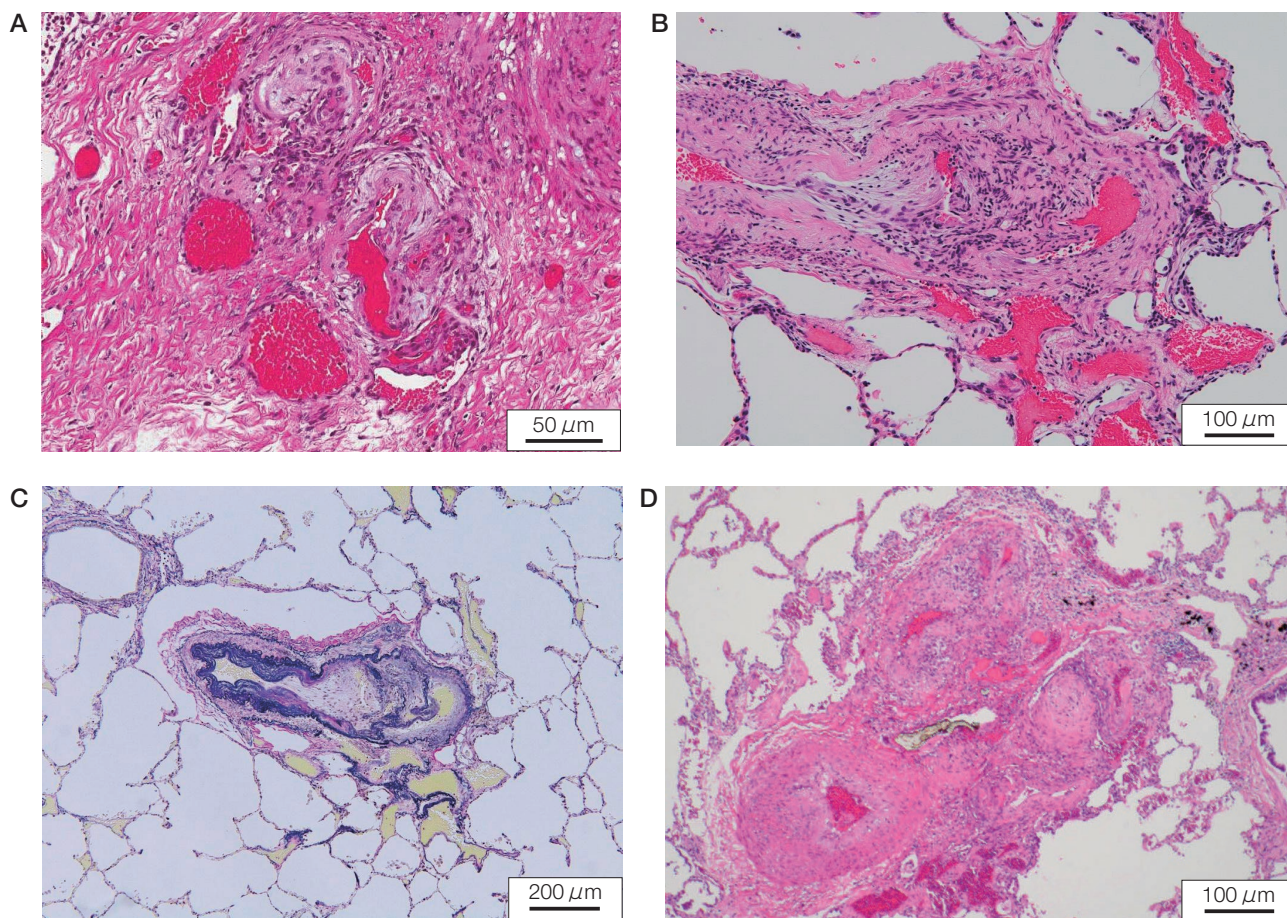


図5 複合血管病変

A, B: 叢状病変 (Heath-Edwards グレード 4); 本幹の肺動脈からの動脈瘤状または血管腫様の分岐と、さらに末梢の糸球体様の血管増生、外膜周囲の血管拡張を示す (HE 染色)

C: 拡張性病変 (Heath-Edwards グレード 5); 動脈から異常分岐周辺に毛細血管の拡張を認める (EVG 染色)

D: 血管炎 (Heath-Edwards グレード 6); 肺動脈壁内に炎症細胞浸潤を認め、一部壁が破壊されている (HE 染色)

症の頻度は MCTD で 7.0%, SSc で 5.0%, SLE で 1.7% であり、多発性筋炎 (PM)/皮膚筋炎 (DM) にはみられなかった²⁰¹⁾。一方、右心カテーテル検査での評価を必須とした海外の報告では、SSc における PAH の有病率は 7~12% で^{12, 202, 203)}、3,818 人を対象としたメタ解析では 9% であった²⁰⁴⁾。SLE における頻度は 2~4% 程度と少ない^{205, 206)}。MCTD での右心カテーテル検査を用いた報告はないが、上記のわが国の 1998 年の調査²⁰¹⁾ から推測すると、SSc と同等もしくはやや多いと考えられる。正確な頻度は不詳だが、原発性シェーグレン症候群でも PAH がみられる²⁰⁷⁾。

CTD-PAH と診断された症例の基礎疾患分布は、欧米とわが国で異なる。欧米では SSc が 60% 以上を占めるが^{87, 208)}、日本の報告では SSc, SLE, MCTD の割合はほぼ同等で、これらの 3 疾患が全体の 90% 以上を占める²⁰⁹⁾。

b. CTD に伴う肺高血圧症の臨床分類

CTD に伴う肺高血圧症には多彩な臨床分類がみられ、

PAH だけでなく PVOD (第 1 群)、左心性心疾患に伴う肺高血圧症 (第 2 群)、間質性肺疾患 (ILD) など肺疾患に伴う肺高血圧症 (第 3 群)、CTEPH (第 4 群)、肺動脈炎に伴う肺高血圧症 (第 5 群) などとも生じうる^{208, 210-212)}。また、これらの臨床分類の混合型もしばしばみられ、複雑な病態を呈する例も少なくない。とくに SSc では、PAH だけでなく、左心性心疾患に伴う肺高血圧症や ILD に伴う肺高血圧症が高頻度に見られる^{211, 212)}。

1.2.2

予後・重症度評価

a. 生命予後

CTD-PAH の生命予後は IPAH/HPAH に比して不良で²⁰⁸⁾、この傾向は肺高血圧治療薬の併用療法が広く実施されるようになった最近でも変わらない^{213, 214)}。基礎疾患別では、SLE や MCTD にくらべて SSc で生命予後が不良であ

る^{208, 215)}。

b. 重症度評価

CTD-PAHを対象とした重症度分類はないが、平成28年度厚生労働省科学研究で作成された「全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」のなかで、SScに伴う肺高血圧症の重症度分類が提案されている²¹⁶⁾。NYHA/WHO機能分類を基本としたものだが、CTD患者は、ILDや心疾患に加えて筋骨格系の障害、貧血などさまざまな労作時呼吸苦をきたす要因を有するため、機能評価の際にはこれらも考慮する必要がある。

予後不良因子として、基礎疾患としてのSSc、NYHA/WHO機能分類III/IV度が多いコホート研究で示されている^{209, 217)}。SScに伴うPAH（SSc-PAH）を対象とした検討では、IPAHと同様に心係数や一回拍出係数（SI）、PVRなどの血行動態指標が予後予測因子となる^{218, 219)}。また、高齢や男性も予後不良因子である²¹⁸⁾。自己抗体と予後の関連については否定的な報告もあるが²²⁰⁾、SSc-PAHでは、抗U1RNP抗体陽性例の予後が良好であることが示されている²²¹⁾。1997年度に実施された「厚生省特定疾患皮膚・結合組織調査研究班混合性結合組織病分科会」の予後調査では、MCTDに伴うPAHの独立した予後不良因子として、多関節炎、筋逸脱酵素上昇およびPM/DM分類基準の合致、皮膚硬化が抽出された²²²⁾。

1.2.3

診断手順

a. CTDの診断

各CTDには国際的な分類基準あるいは国内での指定難病としての診断基準が作成されており、それらを参考に診断を進める。ただし、これらには除外基準が設けられており、また、特異度は高くても90%程度のため、偽陽性がしばしばみられる。早期・軽症例など、これらの基準を満たさない例も存在することから、診断に際しては膠原病専門医へのコンサルテーションが推奨される。

b. PAHの危険因子

基礎疾患によって危険因子は異なる。SScでは罹病期間の長い限局性皮膚硬化型SSc（lcSSc）にPAHがみられることが多く、SSc-PAH例では自己抗体として抗セントロメア抗体陽性例が50%以上を占める²²³⁻²²⁶⁾。PAHは長いSSc罹病期間を経て発症することが多く、発症者のほとんどは60歳以上の高齢者である。そのほかの危険因子として、手指や口唇に好発する毛細血管拡張がある^{227, 228)}。一方、抗U1RNP抗体陽性は、基礎疾患にかかわらずPAHの危険因子となる。SLEやMCTDでは、発症時、あるいは疾患活動性が上昇した時期に一致してPAHが顕性化あ

るいは悪化することが多く、CTDとしての罹病期間は短い例が多い。

c. スクリーニング

CTD患者のうちPAHリスクの高い例では、自覚症状の有無にかかわらず定期的なスクリーニングを実施し、PAHの早期発見に努める。実際に、SSc例で積極的なスクリーニングを行うことで、PAHの診断時にNYHA/WHO機能分類I度・II度の軽症例の割合が増え、生命予後も改善したことが示されている²¹⁷⁾。ESC/ERSの肺高血圧症診断・治療ガイドライン2015では、SScとその疑い例、およびMCTDを含めたSScスペクトラムの疾患に対し、無症状でも年1回のTTEに一酸化炭素肺拡散能（DL_{CO}）とBNPなどのバイオマーカーを組み合わせたスクリーニングが推奨されている¹⁾。ドプラエコーで測定された三尖弁逆流速度（TRV）＞3.4 m/秒、もしくは推定右室収縮期圧（eRVSP）＞50 mmHgの場合には肺高血圧症が存在する可能性が高いことから、確定診断のための右心カテーテル検査が推奨されている¹⁾。この場合のeRVSPは、三尖弁圧較差（TRPG）にRAP（5 mmHgと推定）を加えたものである。ただし、TRV ≤ 3.4 m/秒もしくはeRVSP ≤ 50 mmHgの場合でも、肺動脈弁逆流の流速上昇、右室から肺動脈への流出血流の加速時間短縮、右房を含めた右心系の拡大、心室中隔の扁平化、右室壁肥大や肺動脈主幹部の拡大を認める場合には、肺高血圧症が存在する可能性がある¹⁾。SSc患者137人を対象に、ドプラエコーによるeRVSPと右心カテーテル検査で測定した平均肺動脈圧（mPAP）の関連をみた検討では、両者はおおむね正の相関を示したが、ドプラエコーでの偽陽性のみならず、肺高血圧症があるにもかかわらずTRPG上昇を示さない偽陰性例が10%程度存在したと報告されている²²⁹⁾。そのため、TRV ≤ 3.4 m/秒もしくはeRVSP ≤ 50 mmHgであっても、ほかに説明のできない労作時息切れや肺高血圧症を疑う身体所見、TTE所見がある場合には、積極的に右心カテーテル検査の施行を考慮すべきである。PAHのスクリーニングにおける有用性が示されているTTE以外の検査所見として、DL_{CO}の低下^{212, 230, 231)}、血中BNPまたはNT-proBNP、血清尿酸の上昇²³²⁻²³⁴⁾があげられる。とくにSSc-PAHでは、努力肺活量（FVC）に比したDL_{CO}の低下が特徴である（心エコーの内容については、p. 12の4.4心エコー検査の項も参照）。

d. 肺高血圧症の診断

肺高血圧症の診断には右心カテーテル検査による肺動脈圧（PAP）の測定が必須で、安静時のmPAP ≥ 25 mmHgをもって肺高血圧症と診断する。一方、わが国の平成23年度「混合性結合組織病（MCTD）における肺動脈性肺

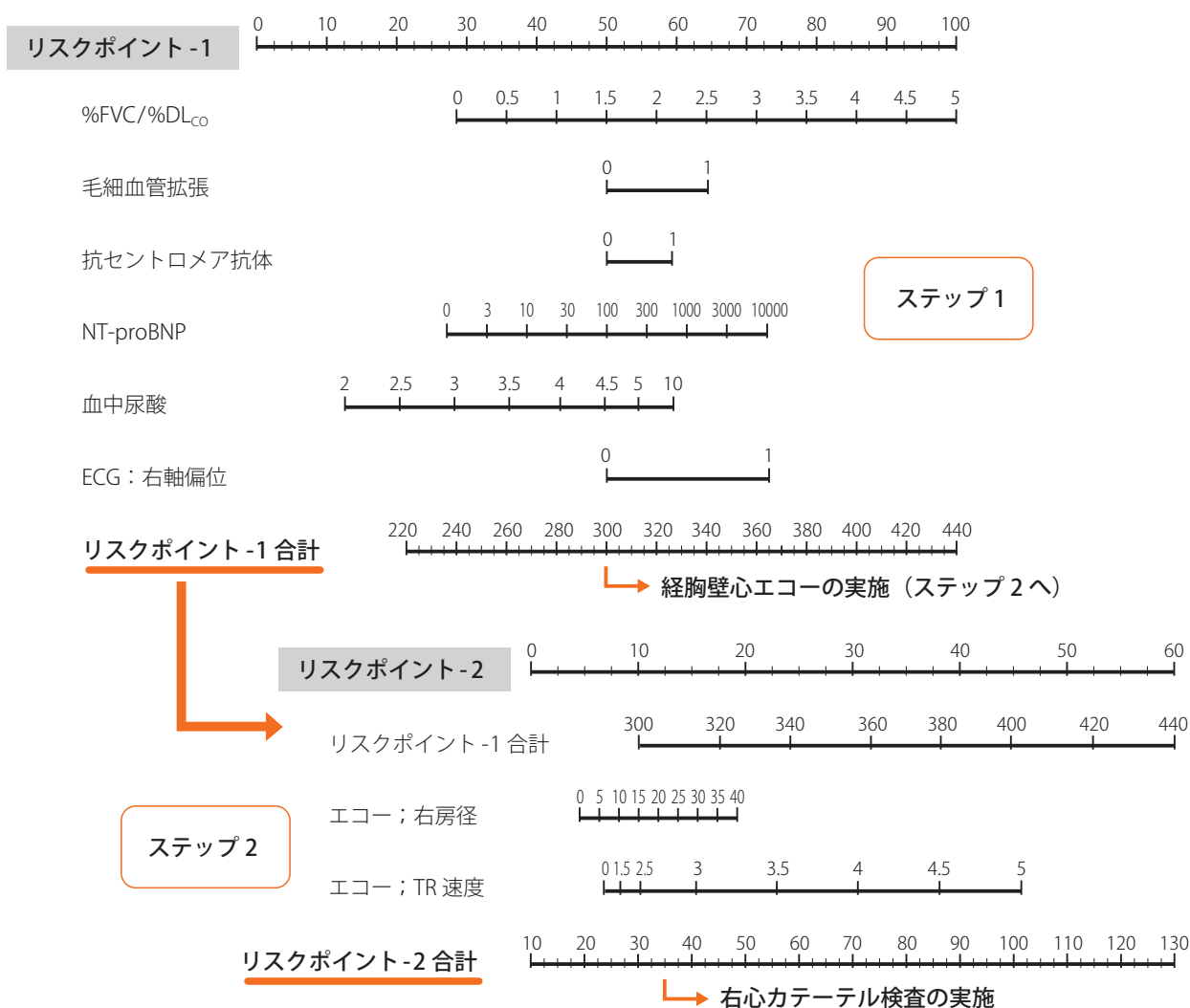


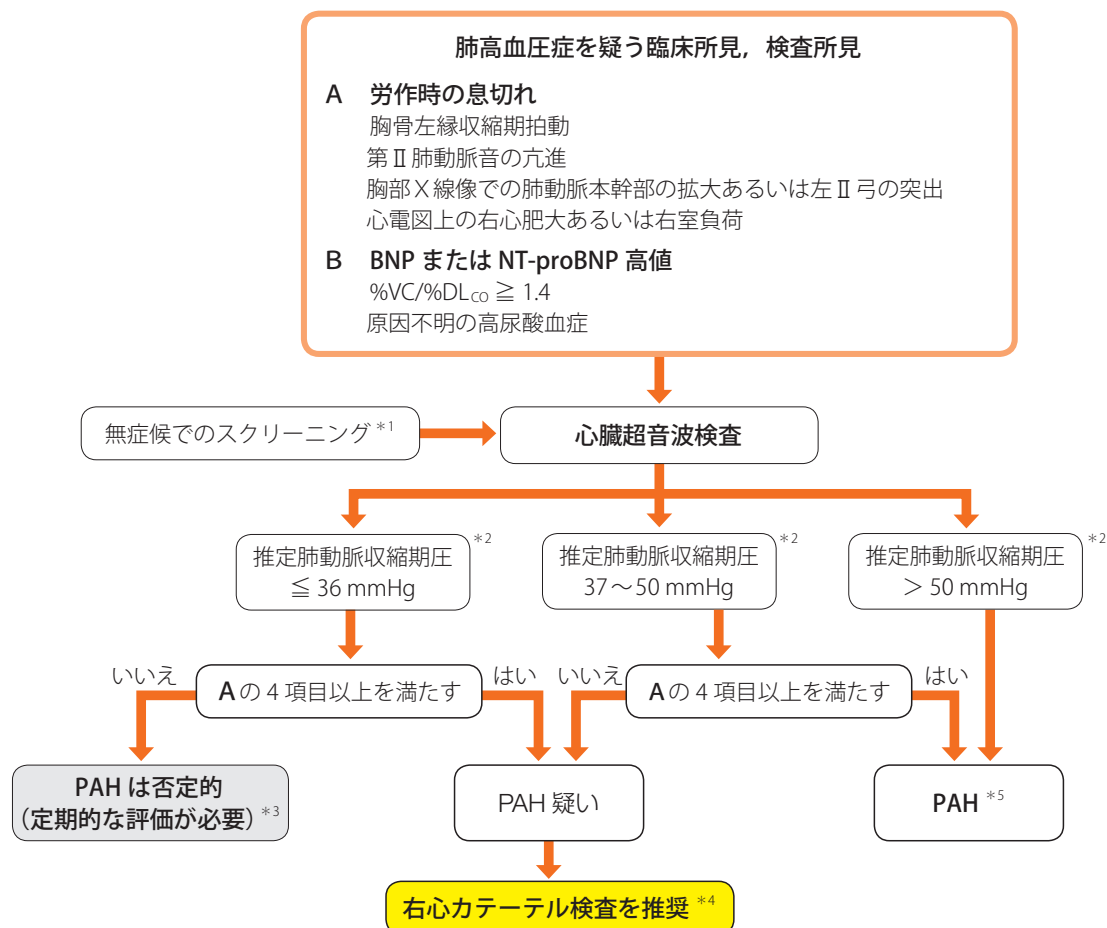
図6 SScにおける右心カテーテル検査実施適応例の絞り込みを目的とした2段階のノモグラム（計算図表）（DETECT）

対象は、18歳以上のSSc患者のうち、罹病期間が3年以上、かつ%DL_{co} < 60%の例。ステップ1でリスクポイント-1の合計が300以上の場合、ステップ2へ進む。経胸壁心エコーを実施したうえでリスクポイント-2の合計が35以上の場合は、右心カテーテル検査の実施が望ましい。（Coghlan JG, et al. 2014²²⁶⁾より）

高血圧症（PAH）診断の手引き」と平成28年度「全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」では右心カテーテル検査が必須になっていないが^{216, 235)}、肺高血圧治療薬の使用前には必ず実施すべきである。

PAHの危険因子とスクリーニング検査結果を組み合わせ、右心カテーテル検査の適応例を絞る。SScにおいて、右心カテーテル検査を行うべき症例を効率的に抽出できる基準の作成を目的として実施された多施設共同研究DETECTでは、エントリー基準に、3年以上の罹病期間とともにDL_{co}の予測値に対する割合（%DL_{co}）< 60%が含まれている²²⁶⁾。この研究では、多くの非侵襲的検査のなかから、SSc-PAHのスクリーニングに有用な指標として、努力肺活量（FVC）の予測値に対する割合（%FVC）と

%DL_{co}の比の上昇、血清NT-proBNP高値、血清尿酸高値、および心電図上の右軸偏位を抽出している。さらに、TTE所見を併せて勘案し、右心カテーテル検査を実施すべきSSc症例を絞り込むための2段階のノモグラム（計算図表）が提唱されている²²⁶⁾（図6）。本ノモグラムは、TTEのみによるスクリーニングにくらべて感度が高く、見逃しが少ないことが示されている。一方、わが国では平成23年度厚生労働科学研究で作成された「MCTDにおけるPAH診断の手引き」改訂版に、危険因子とスクリーニング検査結果を組み合わせた診断のフローチャートが掲載されている（図7）²³⁵⁾。この手引きはMCTD患者を対象に作成されたが、未検証の部分があるものの、ほかのCTD患者での使用も想定されている。



^{*1} 混合性結合組織病 (MCTD) 患者では肺高血圧症を示唆する臨床所見や検査所見がなくても、心臓超音波検査を行うことが望ましい

^{*2} 右房圧は 5 mmHg と仮定

^{*3} 推定肺動脈収縮期圧以外の肺高血圧症を示唆するパラメータである肺動脈弁逆流速度の上昇、肺動脈への右室駆出時間の短縮、右心系の径の増大、心室中隔の形状および機能の異常、右室肥厚の増加、主肺動脈の拡張を認める場合には、推定肺動脈収縮期圧が 36 mmHg 以下であっても、少なくとも 1 年以内に再評価することが望ましい

^{*4} 右心カテーテル検査が施行できない場合には慎重に経過観察し、治療を行わない場合でも 3 ヶ月後に心エコー検査を行い、再評価する

^{*5} 肺高血圧症の臨床分類や重症度評価のため、治療開始前に右心カテーテル検査を施行することが望ましい

図 7 MCTD を対象とした PAH 診断の手引き

注) 本手引きでは右心カテーテル検査が必須になっていないが、肺血管拡張薬の使用前には必ず実施すべきである。

(吉田俊治他, 2011²³⁵) より)

e. 肺高血圧症の臨床分類

CTD 患者ではさまざまな臨床分類の肺高血圧症を発症しうるため、肺高血圧症と診断された場合は、全例で病態の詳細な評価が必要である。PVR ≥ 3.0 Wood 単位に加え、肺動脈楔入圧 (PAWP) ≤ 15 mmHg (左心性心疾患に伴う肺高血圧症の除外) で、中等度以上の肺疾患を併発しておらず ($\%FVC \geq 70\%$ かつ 1 秒量の予測値に対する割合 $[\%FEV_1] \geq 60\%$) (肺疾患に伴う肺高血圧症の除外)、肺換気-血流シンチグラムで肺血栓塞栓に一致する血流欠損がない (CTEPH の除外) 場合は、PAH に分類する。一方、とくに SSc においては、これらの基準のみでは PAH 以外の臨床分類を完全に除外できないこと、また PAH とほか

の臨床分類との混合病態の評価が十分に行えないことが示されている²¹⁰⁾。

肺移植や剖検時に得られた SSc-PAH 例の肺組織像の検討では、PVOD に矛盾しない、毛細血管レベルでの肺うっ血像を高率に認める²³⁶⁾。また、SSc-PAH 例の高分解能 CT (HRCT) では、肺門や気管支リンパ節腫大、小葉中心性のスリガラス影、小葉間隔壁の肥厚など PVOD に特徴的な所見が高率に認められ、これらの所見を有する例では肺高血圧治療薬投与により肺水腫を生じる割合が高く、3 年生存率も 30% 以下と不良であった²³⁷⁾。ただし、PVOD 様の HRCT 所見は、経過の長い場合や肺高血圧治療薬投与後に明確になることが多く、早期の検出には向か

ない。このように SSc-PAH 症例の一部は PVOD 様病変を合併している可能性があるが、PAH 診断時の詳細な評価は、現状では困難である。

SSc では、無症状であっても、TTE や心臓 MRI による評価を実施すると、心筋拡張障害や心筋線維化を高率に合併している²³⁸⁻²⁴⁰⁾。血管攣縮による虚血-再還流傷害が心筋の微小な壊死を誘発し、その結果として心筋全体に小線維化巣がランダムに分布する^{241, 242)}。右心カテーテル検査での PAWP ≤ 15 mmHg を根拠として左心性心疾患に伴う肺高血圧症が除外された例のなかには、左心性心疾患による肺高血圧症単独の例、および左心性心疾患による肺高血圧症と PAH の併存例が含まれる。SSc では、PAWP と左心カテーテル検査で測定した左室拡張末期圧 (LVEDP) のあいだに乖離がみられる例や、LVEDP ≤ 15 mmHg でも生理食塩水の急速注入 (fluid challenge) により LVEDP が上昇する例がみられる。全例に左心カテーテル検査を行い、LVEDP 測定と生理食塩水の急速注入による評価を行った報告では、右心カテーテル検査で測定した PAWP に基づいて左心性心疾患による肺高血圧症を除外されて PAH とされた例の 38% が、潜在的な左心性心疾患による肺高血圧症の要素を有していた²⁴³⁾。

1.2.4

治療アルゴリズム

a. 治療の総論 (表 14)

ESC/ERS の肺高血圧診断・治療ガイドライン 2015 では、CTD-PAH の治療は IPAH/HPAH の治療指針に準拠することが推奨されている¹⁾。わが国の平成 23 年改訂版「MCTD の病態別治療指針」²⁴⁴⁾ と平成 28 年度「全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」²¹⁶⁾ のなかで治療アルゴリズムが示されているが、その後の治療戦略の変遷や新規薬剤が追加されていることから、今回、新たな CTD-PAH の治療指針図を作成した (図 8)。基本的な考え方や使用薬剤は IPAH/HPAH に対する治療と同様のため、詳細はそれらの項目を参照されたい。本項では CTD-PAH に特有の点のみを述べる。なお、IPAH/HPAH で推奨されている Ca 拮抗薬の長期有効例の割合は CTD-PAH 例では 1% 未満と低いことから¹⁾、治療指針図から除いた。

b. 免疫抑制療法

CTD 一般の治療の基本は免疫抑制療法であり、糖質ステロイド (以下、ステロイド) に加え、重症度に応じてステロイドパルス療法や免疫抑制薬が併用される。PAH も CTD による臓器障害の 1 つであり、その病態に対する免疫学的機序の関与が想定されている。実際に、CTD-PAH

に対する免疫抑制療法の有効性が、症例報告、ケースシリーズ、後ろ向き研究から多数報告されている^{207, 245-248)}。これらの報告では、用いられた免疫抑制療法のレジメンや効果判定基準が統一されておらず、また、これまでに前向き介入研究での検証は行われていないことから、免疫抑制療法の有効性に関するエビデンスは不十分といわざるをえない。ただし、CTD-PAH 例のうち免疫抑制療法開始後 1 年以降に効果が得られたレスポナーでは、再燃が少なく、長期予後も良好であることが示された²⁴⁵⁾。免疫抑制療法の有効例の多くは SLE、MCTD で、少数ながらシェーグレン症候群もみられる。しかし、SSc での有効例は症例報告に限られ、多数例を対象とした後ろ向き研究で有効と判断された SSc 症例の報告はない^{245, 247)}。このことから、免疫抑制療法は SSc を除く CTD-PAH の一部に有効と考えられる。有用性を予測する因子として、NYHA/WHO 機能分類 I/II 度、心係数が維持されていること、PAH 早期が報告されている²⁴⁶⁾。NYHA/WHO 機能分類が I/II 度で低リスクの場合、免疫抑制療法の開始から 1 ヶ月以内の短期間に右心カテーテル検査を含めた評価を行い、臨床反応性不十分であれば、段階的に特異的肺血管拡張薬の導入を検討してもよい。

免疫抑制療法の統一されたレジメンはない。比較的症例数の多い後ろ向き研究で用いられた治療法は、中等量以上のステロイドとシクロホスファミド (CYC) の併用である²⁴⁵⁻²⁴⁸⁾。CYC の投与方法として、ループス腎炎の治療で広く用いられている間欠的静注療法が用いられることが多く、用量は一回あたり 500 mg ~ 1000 mg または 600 mg/m² (体表面積) を 1 ヶ月ごとに 3 ~ 10 回投与する。CYC 投与には悪性腫瘍誘発、不可逆的性腺機能障害などの重篤な副作用のリスクがあるため、一回投与量や投与間隔・期間、さらにはほかの免疫抑制薬へのスイッチの可否について、今後の検討が必要である。

c. 肺血管拡張薬

これまでに、CTD-PAH または SSc-PAH を対象としたランダム化プラセボ対照比較試験は実施されていない。唯一実施された比較試験では、SSc-PAH 患者 111 人が、エポプロステノール群と従来治療群に無作為に割り付けられた²⁴⁹⁾。投与開始後 12 週の時点で、エポプロステノール群では従来治療群にくらべて 6MWD および血行動態が有意に改善した。CTD-PAH を対象とした後ろ向き研究において、エポプロステノール群では、背景因子を一致させた過去対照群にくらべて、生命予後が有意に改善された²⁵⁰⁾。その後、PAH を対象に実施されたランダム化プラセボ対照比較試験には CTD-PAH が 20 ~ 30% 程度含まれていることから、その一部として、CTD-PAH を抽出したサブ解

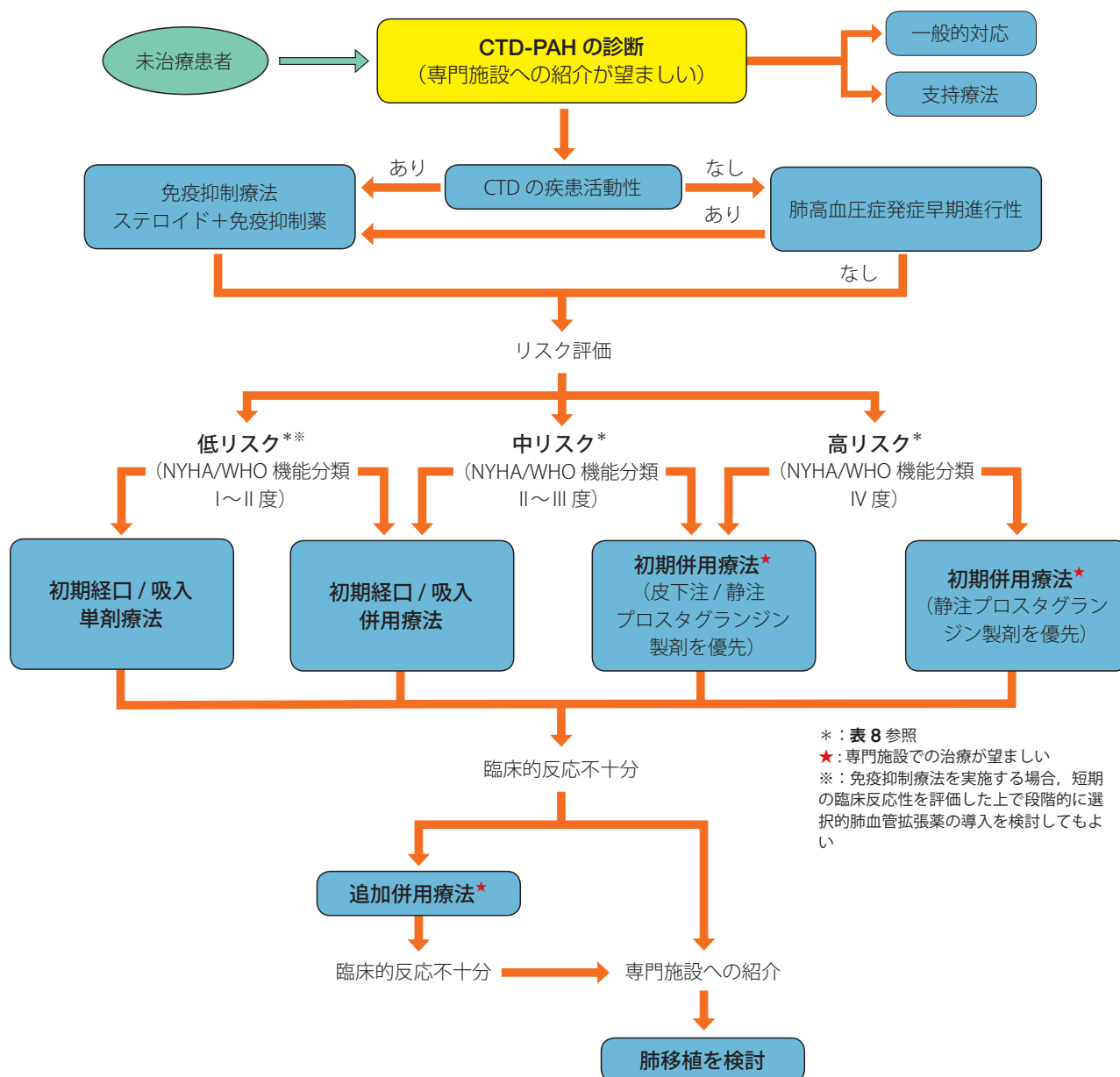


図8 CTD-PAH の治療指針図

析が実施されている。6MWDを一次エンドポイントとしたボセンタンおよびリオシグアートの試験では、CTD-PAHを対照としたサブ解析で、実薬群とプラセボ群との統計学的有意差はなかった^{251, 252)}。シルデナフィルの試験におけるCTD-PAHサブ解析では、シルデナフィル20 mg 1日3回群とプラセボ群に有意差がみられたものの、用量依存性はなく、投与量が多くなると有意差は消失した²⁵³⁾。イベント発生を一次エンドポイントとしたプラセボ対照試験のCTD-PAHサブ解析をみると、マシテンタンで有意差はなく¹³⁸⁾、セレキシバグで有意差がみられた¹³⁷⁾。ただし、エントリー基準に違いがあり、症例の背景因子が異なるため、

試験間の比較は困難なことを認識する必要がある。たとえば上記のシルデナフィルの試験では、予後不良であるSSc-PAHの割合が45%と、ほかの試験の60%以上に比べて明らかに低かった²⁵³⁾。セレキシバグの試験では、CTD-PAH症例数が334人と過去最大であることに加えて、PVRが5.0 Wood単位を超える、とくにPAH要素の強い例を選択的に組み入れている¹³⁷⁾。PAHを対象に、初期併用療法としてのアンブリセンタン+タダラフィル併用治療とそれぞれの薬剤の単剤治療の有効性を比較したランダム化比較試験では、初期併用治療群で、単剤治療群にくらべて一次エンドポイント（イベント発症）が有意に

抑制された¹⁴⁴⁾。統計学的有意差は、対象を CTD-PAH, SSc-PAH に絞ったサブ解析でも再現されているが²⁵⁴⁾、この試験では左心性心疾患に伴う肺高血圧症の高リスク例を除外している¹⁴⁴⁾。

以上より、CTD-PAH における肺血管拡張薬の有効性を疑う余地はないものの、基礎疾患や PAH に加え、さらにほかの肺高血圧症臨床分類が併存する複合病態の程度によって、治療反応性が大きく異なる可能性がある。IPA/HPAH と同様に初期併用療法が有効な例がある一方で、肺血管拡張薬の併用や増量により肺うっ血や低酸素血症が悪化する例もある²⁵⁵⁾。早期に肺血管拡張薬で積極的に治療を開始し、忍容性に問題なく継続できた例では、長期生命予後が良好であるというデータも蓄積されている^{256, 257)}。

d. おわりに

CTD 患者では肺高血圧症発症リスクが高く、危険因子に応じたスクリーニングを徹底することで早期発見が可能である。PAH, PVOD, 左心性心疾患に伴う肺高血圧症、間質性肺疾患などの肺疾患に伴う肺高血圧症、CTEPH, 肺動脈炎に伴う肺高血圧症といった多彩な臨床分類がみられ、とくに SSc では複数の臨床分類が併存する混合病態が高頻度にみられる。治療は IPA/HPAH の治療指針に準じるが、SLE や MCTD, 原発性シェーグレン症候群に伴う PAH では免疫抑制療法が有効な例がある。SSc に伴う肺高血圧症の混合病態がみられる場合には、肺血管拡張薬の慎重な投与が必要である。

1.3

門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PoPH)

要旨

肝臓はさまざまな臓器とクロストークしており、そのなかで「肝疾患」と「肺循環」の関連性に基づく特徴的な2つの疾患群がある。著明な肺動静脈拡張から PVR の低下をきたし、重度の低酸素を主徴とする肝肺症候群 (hepatopulmonary syndrome; HPS) と、逆に PVR が上昇して肺高血圧を呈する portopulmonary hypertension (PoPH) である^{17, 258, 259)}。PoPH は肝疾患の重症度にかかわらず、門脈圧亢進症に伴って発症する PAH であるが^{16, 260)}、まれに HPS からの移行も報告されているなど、両者の病態のオーバーラップもみられる²⁶¹⁾。遺伝的素因も報告されているが、PoPH の病態生理はまだ十分に解明されていない。進行した PoPH の病理的な肺動脈病変は、特発性を含む他の PAH と類似している。典型的には、病初期には高心拍出量で、PVR は低値だが、次第に心機能の

低下と PVR 上昇をきたし、治療しなければ予後は不良である。PoPH の治療は、基本的に PAH の治療に準じる。肺高血圧治療薬については、少数例で有効性が示された報告がいくつかある。しかし、通常の PAH 特異的治療薬のランダム化比較試験では、PoPH は除外されているか少数例にとどまることが多いため、必ずしも PoPH において有効性と安全性が得られるとは限らず、治療薬の投与や投与方法に関しては慎重な検討が必要である。肝臓移植は、肝臓での移植適応がある場合に検討されるが、重症肺高血圧を有する場合の肝臓移植の予後は不良である。肺高血圧治療薬により mPAP を改善させることで肝臓移植手術の安全性を改善できる可能性がある。PoPH の重症度分類と治療について表 15 に示す。

1.3.1

疫学・成因

PoPH は、その名のとおりの門脈圧亢進に関連した PAH である。病態には門脈圧亢進の存在が関連しているが、必ずしも肝機能障害を示すとは限らない。しかし、PoPH のなかでは肝硬変例に合併した症例の頻度がもっとも多い²⁶⁰⁾。フランスの研究から、PoPH は PAH のなかで、IPA/HPAH, CTD-PAH, CHD-PAH に次いで4番目に多いとされ¹¹⁾、門脈圧亢進症患者の2～6%が PoPH を有すると報告されている^{16, 260, 262)}。PoPH は、その発症機序から、ニース分類 (2013 年) では第1群 (PAH) に分類されている。PoPH の成因として、まずシャントの出現や全身血管の拡張により高心拍出状態となるため、最初は PVR が正常である。その後、肺血管へのずり応力 (shear stress) が増加して、肺動脈内膜肥厚や肺動脈のリモデリングが生じ、肺動脈の閉塞・狭窄を経て、PVR が増加すると考えられている。進行すると、PoPH の組織所見としては血管内膜および中膜平滑筋の肥厚、血管内腔の叢状病変、壊死性血管炎やフィブリノイド壊死、微小血栓などを認める。また、肝疾患によるシャントの形成や、肝代謝の低下により腸肝循環の代謝物質 (セロトニンなど) が肺循環に流入することから、肺の血管が収縮して肺高血圧が生じるとも考えられている²⁵⁹⁾。PoPH の発症に対する遺伝の関与については、エストロゲン受容体 1, Ca 結合蛋白 A4, アロマターゼ, PDE5, およびアンジオポエチン 1 遺伝子での一塩基多型 (SNP) が報告されており、エストロゲンシグナルと細胞増殖制御における遺伝学的機序の関与が示唆されている²⁶³⁾。

表 15 PoPH の重症度分類と治療

	正常	軽症	中等度	重症
NYHA 機能分類		I, II	II, III	III, IV
平均肺動脈圧 (mmHg)	15～24	25～34	35～44	> 45
心係数 (L/分/m ²)	2.5～4.0	> 2.5	> 2.5	< 2.0
肺血管抵抗 (dyne・秒・cm ⁻⁵)	< 240	240～500	500～800	> 800
右房圧 (mmHg)	0～5	0～5	5～8	> 8
予後		良好	不明	悪い
肺血管拡張療法		不明	要検討	必要
肝臓移植後の改善		良好	不明	不良

(PoPH に対する, IPAH/HPAH の重症度別推奨度に従っての肺血管拡張薬の使用: 推奨クラス I・エビデンスレベル C)
(Hooper MM, et al. 2004²⁶⁹) を参考に作表)

1.3.2

診断

PoPH においても、基本的にほかの PAH と同様の症状が発現するが、肝疾患に伴う症状もある場合は、PAH の診断が困難である可能性もある。肝疾患や門脈圧亢進症の患者、および肝臓移植の対象者において自覚症状がみられる場合は、心エコー法による肺高血圧症のスクリーニングが推奨される^{1, 16)}。診断は、ほかの基礎疾患に伴う PAH と同様のプロセスで行う。注意点として、門脈圧亢進と肺高血圧症が同時に存在していても、そのことが PoPH の診断に直結するわけではない。ほかの関連疾患との十分な鑑別が重要である。右心カテーテル検査は、診断と重症度判断のために必須であるのみならず、肝静脈楔入圧測定によって門脈圧を簡便に推定できるため、有益である。さらに、画像診断を含むほかの検査でも、門脈圧亢進を推測できる場合がある。一般的に PoPH では、少なくとも初期には IPAH と比較して心拍出量が高く、PVR が低い傾向にある²⁶⁴⁾。

1.3.3

予後、重症度評価

PoPH の病初期には全身血管抵抗の減少とそれに伴う心拍出量の増加を認める時期があり、その場合は心拍出量の増加を介して PAP が上昇し、PVR が低下していることになる。ほかの PAH ほど急速に進行しない例もあるが、時間が経過するにつれて右心機能が低下し、PVR は上昇に転じて、病態が悪化していく。PoPH は予後不良で、メイヨークリニックのデータでは、治療を行わなかった場合の PoPH の 5 年生存率は 14% であり、54% の患者が診断から 1 年

以内に死亡していた²⁶⁵⁾。肝臓移植を行わずに PoPH の加療のみを行った場合の 5 年生存率は 45% で、肝臓移植が行える場合の 5 年生存率は、67% と改善する²⁶⁶⁾。右心カテーテル検査は PoPH の重症度判定に非常に重要であり²⁶⁷⁾、判定された重症度に応じて治療を考慮する^{268, 269)} (表 15)。

1.3.4

治療

基本的には PoPH においても、肝疾患の重症度を考慮に入れたうえで、PAH の一般的な治療が適用される¹⁾。軽症の PoPH に関しては、症状や血管病変を疑う所見もなく、高心拍出量を主体とする場合（とくに PVR < 3.0 Wood 単位）、一般的に治療は必要ないとされており、肺高血圧治療薬による早期の介入の意義に関して、明らかなエビデンスはない。しかし PAH の性質上、軽症で治療介入の必要はないと判断される場合であっても、定期的な観察が望ましい。

利尿薬に関しては慎重に用いる必要がある。右心不全と慢性肝疾患に伴って血管内の血液量は増加しており、利尿薬はそれを減少させることで効果を示すが、これによって前負荷が減少し、心拍出量が減少する可能性がある。抗凝固療法は PAH や CTEPH では有効だが、肝硬変患者では凝固因子の肝合成能低下や脾腫に伴う血小板減少、また胃・食道静脈瘤など出血が致命的となる合併症があることが多く、通常は推奨されない²⁷⁰⁾。門脈圧を低下させる β 遮断薬も、PoPH では血行動態や運動耐容能の悪化を示すため、推奨されない²⁷¹⁾。

肺血管拡張薬による介入に関しては、IPAH を対象としたエビデンスが中心であり、PoPH はランダム化比較試験

の対象から除外されていることも多い。すなわち、IPAHにおける肺血管拡張薬の有効性や安全性がPoPHでも得られるかどうかについてのエビデンスはきわめて少なく、判断には注意を要する。ただし、少数での検討で、PoPHにおける肺血管拡張薬の有効性を示した報告がある²⁷²⁻²⁷⁵⁾。エンドセリン経路に関して、PoPHでは血中エンドセリン-1濃度の増加が認められるという報告もあり²⁷⁶⁾、機序の面からERAの効果が期待される。小規模な試験ではあるものの、ERAのボセンタンの投与によってPoPHの生存期間の延長と右心不全の再発減少が認められ²⁷²⁾、アンプリセンタンについても投与によって血行動態が改善されたとの試験結果が報告されている²⁷⁷⁾。なお、ボセンタンは肝障害の副作用があるため推奨されないが、マシテンタンが登場したことで、アンプリセンタンとあわせて選択肢が増えた。いずれにしても、肝機能については定期的な経過観察が必要である。PDE5阻害薬も有効で、PVRを低下させる。シルデナフィルの投与により、1年後の6MWDが改善したとの報告もある²⁷⁴⁾。近年、PAHにおいて、早期に積極的な併用を行う初期併用療法（upfront combination therapy）が行われることがあるが、PoPHにおいてはほとんどデータがないため、慎重に検討すべきである。

PoPHに特異的な治療として、肝臓移植がある。肝臓移植は、肺高血圧の治療目的では推奨されず、肝疾患の重症度によって、適応がある場合に検討される。肺高血圧症が重症の場合は、周術期の予後が悪いため、肝臓移植は推奨されない。メイヨークリニックのデータでは、mPAPが35 mmHg以下であれば肝臓移植の予後は比較的よいとされている²⁷⁸⁾。PoPHで肝臓移植を要する場合、肺血管拡張薬を使用して移植前に血行動態の改善を試みる必要がある^{266, 279, 280)}。移植前にmPAP $\geq$ 35 mmHgの場合は予後不良であるため、肺高血圧の治療目標は、mPAP < 35 mmHg, PVR < 250 dyne $\cdot$ 秒 $\cdot$ cm⁻⁵とされる^{278, 281)}。いずれにせよ、肺高血圧症患者においては、移植も含めた全身麻酔下での手術はすべてリスクを伴うことから、その適応に関しては慎重に判断する必要がある。

1.4

成人先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症

要旨

先天性心疾患（CHD）のシャント性障害により生じる肺高血圧症は、ニース分類（2013年）における第1群（PAH）

に属する。病因は、初期の大量の左右シャント性の高肺血流による肺動脈内皮障害から生じる肺動脈閉塞性病変で、その組織学的障害の程度はHeath-Edwards分類で表現され、グレード4以上の病変は不可逆性とされている。障害の進行スピードは、シャントの大きさと位置に依存し、とくにシャントが肺房室弁（正常の場合は三尖弁）より静脈側にあるか動脈側にあるかが重要である。後者（たとえばVSD）の大欠損孔の場合、生後1～2年までに修復できないと、修復不能な不可逆性病変（アイゼンメンジャー症候群）に進行するとされている。逆に、前者（たとえば心房中隔欠損[ASD]）の場合は肺高血圧症をきたさないことも多く、きたした場合も、症状が軽度で成人期まで看過されることも珍しくない。いずれにしても、いったん生じた肺高血圧症を放置すると、早晩、肺動脈閉塞性病変の進行を経て右左シャント量が相当量に増加し、チアノーゼをきたすようになる。こういった病態をアイゼンメンジャー症候群と分類し、不可逆性・進行性の終末像とされている。なお、ここでは成人CHD（ACHD）に伴うPAH（ACHD-PAH）のみを扱っており、小児CHD-PAHについては、II章の「6. 小児における肺高血圧症」（p. 75）を参照されたい。

CHD-PAHのもっとも重要な特徴は、組織学的所見および肺高血圧治療薬の反応性が、IPAHに酷似していることである。これは治療を考えるうえできわめて有用な知見であるが、シャント残存の有無、原疾患による先天性心血管系異常の合併の多様性、修復・姑息術の既往による修飾、染色体異常による全身的・精神的な障害の合併、心血管系以外の臓器障害の合併、妊娠・出産問題などから、個々のCHD-PAH症例に対し、均一な治療指針を提唱することは正確には困難である。こういった状況下ではあるが、ACHD-PAHを表16に示すような4つのグループに分類して病態を把握し、治療を考慮することは、この疾患群については有用である。本ガイドラインでは、この分類に沿った診断・治療指針に関して述べる。

1.4.1 疫学

出生児におけるCHDの有病率は、人種に関係なく約1%とされている。1970年代の人工心肺の発達による安定した開心術の確立、生後の迅速な対応、さらに出生前診断の進歩もあいまって、90%以上のCHD患者は成人できるようになった。近年の医療・医療システムの進歩により、今後のCHD-PAH患者数の増加率はさらにゆるやかとなり、アイゼンメンジャー症候群患者数の増加率は低下していくと思われる。しかしながら、肺房室弁（正常の場合は三尖

弁)の静脈側にあるASDに起因するCHD-PAHについては、症状の認識が自覚的にも他覚的にも難しく、今後も一定数が生じ続けると考えられる。現在、正確なCHD患者数、および、そのなかにCHD-PAH患者が占める割合は不明である。2007年時点で、わが国のACHD患者数は40万人以上と推定されている²⁸²⁾。一方、近年の調査で、CHDに占めるCHD-PAH患者の割合はおおよそ3~10%とされ^{283, 284)}、これらの知見から、わが国のACHD-PAH患者数は12,000~40,000人程度と推定される。こういった数字から、ACHD-PAH患者がPAH患者に占める割合はきわめて高く、PAHにおいても主要な疾患群であることがうかがえる。

1.4.2

診断

ACHD-PAH患者の診断・治療を考えるうえで、表16に示される分類のいずれに該当するかを把握することが、臨床的には非常に重要である。修復の有無を問わず重要なACHDの症状は、息切れとチアノーゼ、ばち指であり、これらの有無によって肺高血圧症合併を鑑別に挙げることが大切である。ACHD患者を診察する際は、心電図、胸部X線、およびTTEをルーチン検査として行うべきであり、TTEにおいて肺房室弁(正常の場合は三尖弁)圧較差(TRPG)が上昇している場合は、アルゴリズム(図1)に従って一般の肺高血圧症の診断を進め、シャント性ACHD-PAHの鑑別を行うことになる。この過程に必要な検査に加えて、そのほかの検査の重要なポイントを下に示す。

・心電図：一般に、ASDやVSDといった単純なものであれば右心負荷所見がみられるが、複雑心奇形や心臓逆位(dextrocardia/situs inversus)では判読が難しい。

・胸部X線：著明な肺動脈突出/肺動脈瘤がみられることが多く、高肺血流やPAP亢進を疑わせるが、肺動脈(弁)狭窄など、ほかの要因も考えられる。

・心エコー：肺高血圧症診断におけるもっとも信頼性の高いスクリーニング検査。TRPGの上昇がみられる場合には、肺心室(正常の場合は右室)流出路や肺動脈ルートにおける狭窄病変の有無に注意しながら行い、狭窄病変がない、もしくは軽度の場合は肺高血圧症の合併を強く疑う。アイゼンメンジャー症候群では、肺(右)心室に体(左)心室と同等の壁厚増大がみられる。右房拡大は、IPAHでは進行例に認められるが、肺房室弁静脈側シャントのASDや部分肺静脈還流異常症(partial anomaly of pulmonary vein return; PAPVR)合併例では、左右シャント量に応じて、肺高血圧症/PAH非合併の場合にも認める

ことが多く、逆に、これをきっかけとして精査されることでASD/PAPVRおよび・もしくはPAH合併が発見されることもある。

・経食道エコー(TEE)：ASDの経皮的閉鎖術適応を決めるためには必須。心内シャント(PAPVRなど)の除外・評価など、必要に応じて行う。

・冠動脈CT：心臓カテーテル検査を予定している場合は、禁忌がなければ事前に必ず行っておくべき検査である。心電図同期のスライスにより、心肺を含めた構造評価が正確に行える。目的のシャントに関する評価、および種々の構造異常・シャント・側副血行路の評価に加え、そのほかの合併奇形の見落としを防ぐこともできる。なかでもPAPVRの有無、(とくに筋肉部に多発する小さな)VSD、動脈管開存(patent ductus arteriosus; PDA)、種々の側副血行(とくに主要体肺側副血行[major aorto-pulmonary collateral arteries; MAPCA])、各種血栓・塞栓といった可能性の除外・評価にはCTを用いることが基本となる。ASD評価に関しても、TEEの前に行っておくことが、スムーズな検査のためには重要である。そのほかの合併奇形や、肺動脈・大動脈などの狭窄・拡大なども評価できる。最後に下肢まで必ず撮影し、心臓カテーテルのアクセスルートを確認しておく。

・心臓MRI：ACHDの心機能は、心室のさまざまな形態、(幅広いQRSの)さまざまな収縮様式、心房・心室・大血管の連結異常、術後の影響などが複雑に絡み合ったものである。したがって、三次元的解析と血管血流量の正確な評価ができる心臓MRIは、きわめて有用である。体肺血流比(Qp/Qs)の正確な把握(動脈系および静脈系大血管のflow解析、心室容積と弁逆流量の解析)や、両心室機能の正確な評価ができる。造影剤は必ずしも用いなくてよい。ため侵襲性は低いが、検査に時間がかかり、とくに精神遅滞のある症例では適切な画像が得られない場合もあるのが難点である。

・心臓カテーテル検査：PAH/肺高血圧症の確定診断および心機能評価には必須の検査である。シャントの位置などによって正確な評価が難しいこともあるが、PAPやPVR、Qp/Qsに関して有益な情報が得られる。ここで肺高血圧症の確定診断を行い、さらに肺高血圧症の各群の鑑別を行うことでACHD-PAHの診断が確定する。ただし、PAHと第5群の区域性肺高血圧症との区別は難しいことがある。

・肺血流シンチグラム：通常、CTEPHなど肺塞栓関連の疾患の評価に必要で、肺高血圧症の各群の鑑別にも必須である。ACHD領域では、左右の肺の血流比や右左シャント率の評価にも用いられる。放射性同位元素注入部位を

表 16 成人 CHD-PAH の臨床分類と治療に関する推奨とエビデンスレベル

臨床分類			推奨	推奨 クラス	エビデンス レベル
1. シャント修復後残存 PAH 症例 (2 心室修復後): 術直後から残存・悪化した PAH・術後長期経過後に顕在化 (発症) した PAH			IPAH/HPAH に準じる	—	—
2. シャント未修復	2.1 非アイゼンメンジャー PAH	2.1.1 小さな (restrictive) シャントを合併した (I) PAH	シャント閉鎖に関する対応以外は基本的に IPAH/HPAH に準じる	—	—
			シャント閉鎖	III	C
		2.1.2 大きな (non-restrictive) シャント起因の PAH	シャント閉鎖に関する対応以外は基本的にアイゼンメンジャー症候群に準じる	—	—
			PVR (I) < 2.3 Wood 単位 (4 Wood 単位・m ²) の症例でのシャント閉鎖	IIa	C
			2.3 Wood 単位 (4 Wood 単位・m ²) ≤ PVR (I) ≤ 4.6 (8 Wood 単位・m ²) の症例でのシャント閉鎖	IIb	C
			PVR (I) > 4.6 Wood 単位 (8 Wood 単位・m ²) の症例でのシャント閉鎖	III	C
	2.2 アイゼンメンジャー症候群	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度症例に対する肺血管拡張薬使用	経口薬	IIa	B
			吸入薬	IIb	C
			皮下注・静注薬	IIb	C
		NYHA/WHO 機能分類 I/II 度症例に対する初期からの肺血管拡張薬併用	すべて	IIb	C
		NYHA/WHO 機能分類 III/IV 度症例に対する肺血管拡張薬使用	ボセンタン	I	B
			ボセンタン以外の経口薬	IIa	B
			吸入薬	IIa	B
			皮下注・静注薬	IIb	C
		NYHA/WHO 機能分類 III/IV 度症例に対する初期からの肺血管拡張薬併用	すべて	IIb	C
		すべての症例に対して経口単剤で効果不十分の場合に 2 剤以上の肺血管拡張薬併用	経口薬・吸入薬	IIa	B
			皮下注・静注薬	IIb	C
		シャント閉鎖		III	C
		薬剤不応性進行性アイゼンメンジャー症候群に対する (心) 肺移植 (+心内修復術)		IIa	B
		避妊		I	C

決める際、左上大静脈遺残などの奇形に注意しないと、シャント率を誤って評価する恐れがある。したがって、先の CT を含めた画像診断の後に、適切に実施することが望まれる。

以上の検査結果をもとに ACHD-PAH と診断された場合

には、さらに表 16 の 4 群のいずれかに分類し、治療計画を立てる。高肺血流の既往が証明された症例は、シャント性 PAH (表 16 の 2.1.1 以外) と診断する。高肺血流の既往がなく、かつ高肺血流をきたさない小シャントを有する症例は、偶発的に小シャントを合併した (I) PAH (表 16

の2.1.1)と診断する。

1.4.3

重症度の判定

シャント修復後のACHD-PAHおよび小シャント合併(I) PAHについては、IPAHを参考として重症度を評価する。シャント未修復ACHD-PAHについては、アイゼンメンジャー症候群か否かで重症度が異なるが、実際には、その判定は容易ではない。また、仮に非アイゼンメンジャー症候群であっても、経口肺高血圧治療薬の登場以降も予後は必ずしも良好ではない²⁸⁵⁾。経口肺高血圧治療薬が使用可能となって以降の重症度判定は、今後の治療エビデンスをもとに確立されていくと期待されるが、少なくとも薬剤反応性が低いCHD-PAHは、より重症度が高いと考えられる。

1.4.4

治療指針

アイゼンメンジャー症候群で推奨される対応および治療を表16に示す。アイゼンメンジャー症候群に関しては、ランダム化プラセボ対照試験²⁸⁶⁾や大規模なレジストリー研究²⁸⁷⁾、(後ろ向きの)観察研究²⁸⁸⁻²⁹⁰⁾により、PAH治療薬の効果および予後改善効果が示されている。治療薬ごとのエビデンスレベルにより、NYHA/WHO機能分類III/IV度の症例に対してはボセンタン投与がクラスI適応(エビデンスレベルB)であり、そのほかの経口・吸入・皮下注・静注PAH治療薬はクラスIIaおよびIIb適応(経口・吸入薬:エビデンスレベルB, 皮下注・静注薬:エビデンスレベルC)である。NYHA/WHO機能分類I/II度に関しても、レジストリー研究²⁹¹⁾によりPAH治療薬の効果が報告されており、すべての経口PAH治療薬投与はクラスIIa(エビデンスレベルB)として推奨される。初期からの併用療法や吸入薬・静注薬・皮下注薬投与はクラスIIb適応(エビデンスレベルC)であり、経口単剤で効果不十分の場合に2剤以上の経口・吸入併用療法を考慮する(推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)。静注薬・皮下注薬の併用については、侵襲的、かつ人工物の皮下・静脈内留置による感染や出血のリスクを伴うため、クラスIIb適応(エビデンスレベルC)である。アイゼンメンジャー症候群に対するシャント閉鎖術施行は禁忌である(推奨クラスIII, エビデンスレベルC)。

未修復のシャント性PAH(非アイゼンメンジャー症候群)に対しての薬剤使用法は、基本的にはアイゼンメンジャー症候群に準じるが、シャント閉鎖可能な症例が混在している可能性が考えられる。シャント閉鎖基準は表16に示す

とおりである⁸⁾。PVR < 2.3 Wood単位 (PVRI < 4 Wood単位・m²)を満たす症例については、シャント閉鎖術を考慮する(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。また、表16には記載しないが、薬剤投与によりシャント閉鎖基準PVR < 2.3 Wood単位 (PVRI < 4 Wood単位・m²)を満たす良好な反応がみられた場合にもシャント閉鎖が優れているかどうかはエビデンスはなく、薬剤の併用による強化療法を行うことがあるかもしれない(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。そして、こういった未修復ACHD-PAH症例における治療およびシャント閉鎖術の最終的な判断は、経験豊富な施設で行うべきであり、PVR < 2.3 Wood単位 (PVRI < 4 Wood単位・m²)の症例もしくは治療により基準を満たす改善がみられた症例で、専門施設にて有益性が高いと判断された場合は、シャント閉鎖術を考慮する(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。PVR 2.3 ~ 4.6 Wood単位 (PVRI 4 ~ 8 Wood単位・m²)の場合には、専門施設にて十分な評価のもと、有益性が期待できる場合にのみシャント閉鎖を考慮してもよい(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。これまでの報告では、成人期においてシャント閉鎖術後残存PAH症例(表16の1)の予後は、シャント未修復症例(非アイゼンメンジャー症候群およびアイゼンメンジャー症候群)にくらべて必ずしも良好ではない^{285, 292)}。すなわち、シャント未修復症例に対するシャント閉鎖術施行の有益性は保証されているとはいえず、手技の危険性が懸念されている。一方、ASDに伴うPAHの症例におけるシャント閉鎖術は、一定の基準を満たす症例に限れば有益性が期待されとの報告もあり²⁹³⁾、8 Wood単位・m²以上の症例の閉鎖適応に関して今後の詳細な検討が期待される。一般的に、ACHD-PAHに対する専門的な対応が可能な施設以外では、本群症例に対するシャント閉鎖術の判断は、基準を満たすかどうかにかかわらず、基本的に禁忌である(推奨クラスIII, エビデンスレベルC)。

シャント修復後および偶発的な小シャント合併の(I) PAH症例(表16の2.1.1)に関しては、IPAHの治療指針を踏襲する。本来、小シャント閉鎖は禁忌(推奨クラスIII, エビデンスレベルC)であるが、肺高血圧症のコントロールが非常によい症例(PVR < 2.3 Wood単位またはPVRI < 4.0 Wood単位・m²)で、小さい孔を経た左右シャントによる容量負荷が、肺心室(正常の場合は右心室)機能障害を進行させる場合や、PAPの上昇を介して肺高血圧症のコントロールに支障をきたす場合で、小シャントを侵襲性の少ない経皮の手技で閉鎖可能な場合は、シャント閉鎖術を考慮することもあるかもしれない。しかしながら、その判断や施行は、ACHD-PAHの専門施設で行う必要がある(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。それ以外の

小シャントの閉鎖は、一般に無益・禁忌である（推奨クラス III, エビデンスレベル C）。

（心）肺移植は、薬剤治療に反応しない進行性のアイゼンメンジャー症候群および修復後 ACHD-PAH 症例について考慮する（推奨クラス IIa, エビデンスレベル B）。しかしながら、ドナーからの臓器供給が少ないことや、アイゼンメンジャー症候群における（心）肺移植後の予後が5年生存率 60% 程度（50～75%）²⁹⁴⁻²⁹⁷）と必ずしも良好とはいえないことと、薬剤併用による効果をどこまで追求するかということの兼ね合いを考慮すると、移植登録をいつ行うべきかの判断は、PAH 薬剤の登場によって、むしろ難しくなったかもしれない。

1.4.5

妊娠・出産

妊娠・出産は、すべての ACHD-PAH 患者で基本的に禁忌とされる（推奨クラス III, エビデンスレベル C）。

1.5

薬物・毒物誘発性の肺動脈性肺高血圧症

PAH の発症の危険因子として多くの薬物・毒物が特定されており、2013 年のニース国際会議では、PAH 発症との関連を示すこれまでのエビデンスに基づき、表 17 に示す 4 つに分類された^{8, 298-305}）。疫学研究から関連が示されたものは「確実な関連性あり」、単独の症例対照研究または複数の症例報告のあるものは「関連性が高い」、上記 2 つに分類される薬物と類似した活性メカニズムをもつが、関連性の研究がまだ行われていないものは「関連可能性あり」、疫学研究で関連性が示されなかったものは「関連なし」とされた。

チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の 1 つであるダサチニ

ブは、ほかの TKI と同様に、慢性骨髄性白血病のファーストラインの治療薬として多くの患者に用いられている。フランスの登録研究より、ダサチニブ関連の PAH 症例 9 人の報告がなされた³⁰⁶）。1 人を除き、ダサチニブ中止後 4 ヶ月の時点で、臨床症状や血行動態の改善がみられた。また、同様に新しい TKI であるボナチニブ投与例での肺高血圧症の報告もあり、PAH の発症に関連する可能性に注意が必要である³⁰⁷）。

2016 年に入って、青黛（せいたい）を摂取した潰瘍性大腸炎患者に PAH が発症したという複数の症例報告があり、厚生労働省より勧告が出された³⁰⁸）。因果関係については検討中だが、注意が必要と考えられる。

以上のように、薬剤のなかには PAH 発症のリスクとなりうるものがある。関連薬剤の投与中止により改善する可逆性の病態を示すものもあるため、患者背景の聴取の際には薬剤投与歴にも注意しなければならない。関連薬剤の投与を中止しても PAH の病態が改善しない場合は、肺血管拡張薬による治療が必要である。

1.6

HIV 感染症に伴う PAH（HIV 関連 PAH）

要旨

HIV 関連 PAH の有病率は低い。基本的には IPAH と同じ治療が行われるが、肺高血圧治療薬を HIV 治療薬と併用する際には、薬物相互作用に十分注意する必要がある。抗凝固療法は推奨されない。

1.6.1

疫学、成因

HIV 感染者における HIV 関連 PAH の有病率は 0.46% と低いことが報告されている¹⁵）。HIV 感染症例における

表 17 薬物・毒物誘発性 PAH に関する分類（2013 年のニース会議より）

確実な関連あり	関連性が高い
アミノレックス フェンフルラミン デキスフェンフルラミン 毒性を有する菜種油 ベンフルオレックス 選択的セロトニン再取り込み阻害薬	コカイン フェニルプロパノールアミン セイヨウオトギリソウ 化学療法薬（マイトマイシン C、シクロホスファミド） インターフェロン $\alpha \cdot \beta$ アンフェタミン様薬剤
関連可能性あり	関連なし
アンフェタミン L-トリプトファン メタンフェタミン ダサチニブ	経口避妊薬 エストロゲン 喫煙

（Simonneau G, et al. 2013⁸）より）

PAH 発症の機序はいまだ不明であるが、叢状病変部位にウイルスが認められないことから、ウイルス感染に伴う炎症やインターロイキン (IL) 6、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、血小板由来増殖因子 (PDGF) といったサイトカインによる間接的な影響が想定されている。HIV がマクロファージや CD4⁺ リンパ球へ侵入する際に働くグリコプロテイン 120 が、ヒト肺内皮細胞を標的に、肺血管攣縮を引き起こすエンドセリンの分泌を促すことが示されている³⁰⁹⁾。

1.6.2

予後

HIV 関連 PAH の予後は、強力な抗 HIV 薬併用療法 (highly active anti-retroviral therapy; HAART 療法) や肺高血圧治療薬が導入されるまではきわめて不良であり、診断後 1 年間の死亡率は 50% であったが³¹⁰⁾、導入後は劇的に改善し、1 年生存率は 88%、5 年生存率は 70% を超えている^{311, 312)}。また、独立した予後不良因子は、CD4⁺ リンパ球数 < 200 / μ L および心係数 < 2.8 L/分/ m^2 とされる³¹¹⁾。

1.6.3

診断

有病率が低いことから、無症状の HIV 感染者に肺高血圧症のスクリーニング検査を行うことは推奨されない。しかし、原因不明の呼吸困難などの症状を呈する HIV 感染者に対しては、HIV 関連 PAH をはじめ、心筋炎や心筋症を検索する目的で心エコー検査を行うべきである。右心カテーテル検査は、左心性心疾患の関与を除外できるため、HIV 関連 PAH の確定診断のには必須の検査である。肺血管反応性試験は、HIV 関連 PAH 例におけるレスポンスの割合が 2% 未満と低率であることから、推奨されない^{1, 313)}。

1.6.4

治療方針

ESC/ERS の肺高血圧診断・治療ガイドライン 2015 では、HIV 関連 PAH に対して、基本的に IPAH と同じ治療アルゴリズムを推奨している¹⁾。しかし、肺高血圧治療薬を HIV 治療薬であるプロテアーゼ阻害薬と併用する際には、後者の CYP3A4 阻害作用により前者の血中濃度が高まり、副作用の発現頻度が増加する可能性がある。併用禁忌とされているのは、タダラフィルとリトナビル/アタザナビル/インジナビル/ネルフィナビル/サキナビル/ダルナビル、シルデナフィルとリトナビル/インジナビル/ダルナビル、リオシグアトとリトナビル/ロピナビル/アタザナビル/インジナビル/サキナビルである。禁忌ではなく併用

注意にとどまる薬剤を用いる際にも、少量から開始するなど、薬物相互作用に十分な注意が必要である。

抗凝固療法は、出血のリスクや抗凝固薬と HIV 治療薬との相互作用の問題、HIV 関連 PAH に対する抗凝固療法の有用性を支持するエビデンスがないことから、推奨されない¹⁾。HIV 関連 PAH では、肺血管反応性試験に対する反応性が乏しく、Ca 拮抗薬は推奨されない³¹³⁾。少数例でのオープンラベル試験ではあるが、HIV 関連 PAH 患者 16 人を対象に、ボセンタンを 16 週間投与することで、6MWD、NYHA 機能分類、mPAP、心係数、PVR、心臓エコー検査の各指標、患者 QOL のいずれも有意に改善したことが報告されている³¹⁴⁾。そのほかに、シルデナフィルやプロスタノイドの有効性を示唆する症例報告もあるが、まとまった報告はない³¹⁵⁻³¹⁷⁾。

HIV 関連 PAH に対する HAART 療法の効果については、これまでに異なる結果が報告されており、現時点では結論が得られていない³¹⁸⁻³²⁰⁾。

1.7

肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および/ または肺毛細血管腫症 (PCH)

要旨

PVOD と PCH はいずれも、肺静脈や毛細血管の異常に伴って肺高血圧症を呈する疾患である。両疾患は病理学的にも臨床的にも類似点が多く、共通する遺伝子異常をもつ症例があることに加えて、病変の首座が PAH とは異なり、肺高血圧治療薬による肺水腫の危険性があることなどから、まとめて第 1 群 (第 1 群の亜型) と分類している。確定診断は病理組織所見をもって行われるが、治療方針を決定するうえでは、特徴的な臨床所見に基づいて早期に臨床診断をつけることが重要である。

1.7.1

疫学、成因、予後

PVOD/PCH は非常にまれと考えられていたが、臨床的に IPAH と診断されていた剖検例の約 10% に認められたとの報告もある^{321, 322)}。PVOD の有病率は人口 100 万人あたり 1 ~ 2 人と推測され、家族性 PVOD では診断時の年齢がおもに 20 代と若く、男女差がないのに対し、孤発例は男性に多く年齢も高い。予後はきわめて不良で、症状発現から約 2 年で右心不全や呼吸不全により死亡する例が多いが、急速に悪化して数ヶ月で死の転帰をとることもある^{323, 324)}。

成因の詳細は未解明だが、PVOD と PCH (家族性およ

び一部の孤発例)で, eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 4 遺伝子 (*EIF2AK4*) の変異が報告された^{325, 326)}。また, 抗癌剤 (マイトマイシン, CYC など)^{327, 328)}、強皮症 (1.2 CTD-PAH の「肺高血圧症の臨床分類」, p. 38 参照)、ウイルス感染や喫煙、骨髄移植などと PVOD/PCH 発症との関連が指摘されている。

1.7.2

病理

PVOD の病理像の特徴は、末梢の肺静脈を原発性に傷害する閉塞性病変である^{20, 322)}。肺静脈の中膜平滑筋が発達し、筋性動脈様に肥厚する (図 9A)。外膜の線維性肥厚も起こり、外弾性板が多層化する。PAP の上昇により、肺動脈側でも中膜と内膜の肥厚がみられるが、叢状病変はほとんど出現しない。肺胞中隔から小葉間静脈 (interlobular vein) の線維化および葉間胸膜内の静脈閉塞もみられる

(図 9B)。肺静脈病変だけでなく、肺毛細血管腫様病変である、毛細血管の散在性のうっ血、毛細血管の増生を認めることがある (図 9C)。拡張した毛細血管の破綻による出血から、肺胞内にヘモジデリンを貪食したマクロファージを多数認める。間質の浮腫、リンパ管の拡大を認める (図 9D)。リンパ節腫脹もしばしば認められる³²⁹⁾。

強皮症や抗癌剤投与例などにも肺静脈の閉塞が観察されることがあり、これは炎症や線維化に起因すると考えられる。

PCH の病理像の特徴は、肺胞壁に存在する毛細血管の血管腫様病変であり、腫瘍性病変とは考えにくい^{330, 331)}。毛細血管の散在性のうっ血、正常部位とは明らかに異なる毛細血管の増生を認める。毛細血管の著明な増生 (ときに 5 層以上になる) により肺胞中隔が厚くなる (図 10)。肺胞内にヘモジデリンを貪食したマクロファージを多数認める。

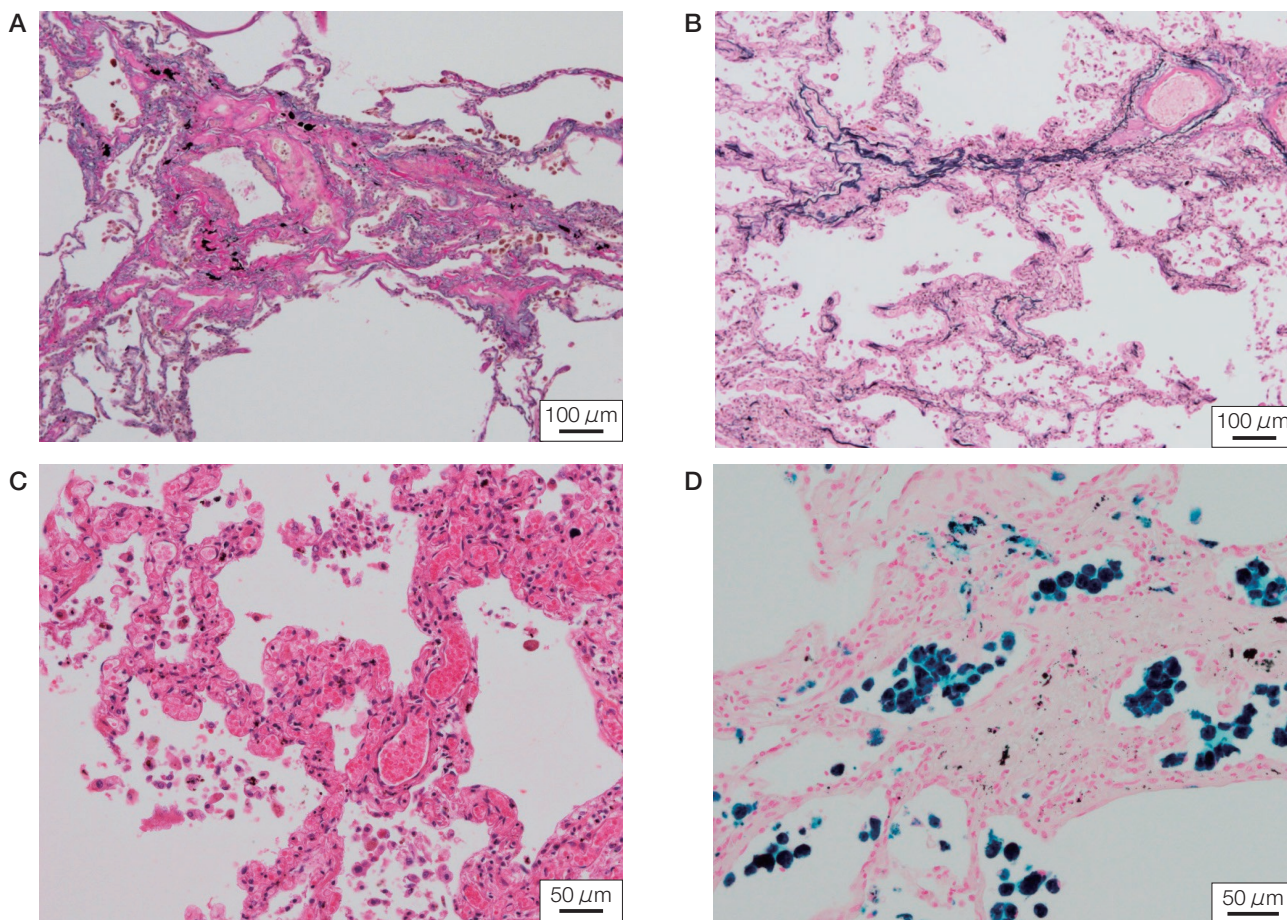


図 9 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) の病理所見

- A: 肺静脈内膜の線維性肥厚により内腔が閉塞している (EVG 染色)
- B: 小葉間隔壁内肺静脈壁の閉塞。周囲の肺胞壁の毛細血管増生 (EVG 染色)
- C: 肺毛細血管腫様の肺胞壁毛細血管の増生および拡張 (HE 染色)
- D: 肺胞壁内にヘモジデリンを貪食したマクロファージを認める (Berlin blue 染色)

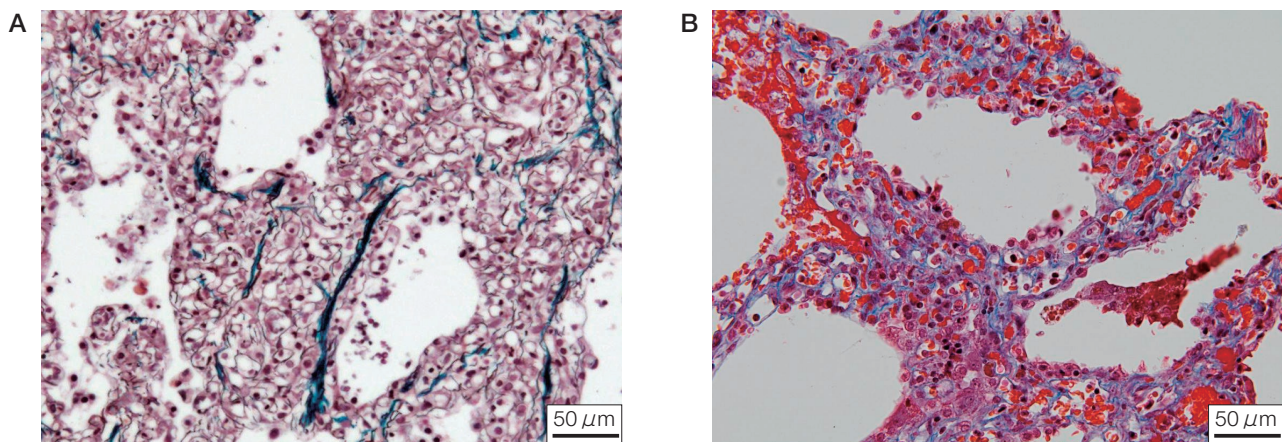


図 10 肺毛細血管腫（PCH）の病理所見

A：肺胞壁の毛細血管の 5 層以上の増殖がみられる（鍍銀染色）

B：毛細血管の増殖と拡張による肺胞中隔の肥厚（Masson's trichrome 染色）

1.7.3

臨床診断

確定診断は前述の病理組織所見によって行われるが、特徴的な臨床所見に基づいて臨床的に診断することも可能であり、肺生検は危険性が高いため推奨されない。

初発症状には、労作時の息切れや呼吸困難が多い。PAH に比較して、酸素飽和度の安静時の低下や軽労作時の著明な低下が目立つ、また肺拡散能が低値であるといった所見は、診断に有用である。胸部単純 X 線では、すりガラス陰影やカーリー B 線などがみられる。HRCT では、胸膜直下の小葉間隔壁肥厚、小葉中心性のすりガラス陰影、縦隔リンパ節腫大の 3 徴候が診断に有用である³⁹⁾。肺換気-血流シンチグラムでは、亜区域性の血流欠損を認める例がある。

PVOD/PCH の臨床診断基準および指定難病としての認定基準については、本ガイドラインの IV 章「厚生労働省『指定難病』としての肺高血圧症、資料 3. 肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症（指定難病 87）」(p. 95) を参照のこと。

1.7.4

治療

PVOD/PCH ともに確立された内科的治療法はなく、根本的な治療は肺移植（推奨クラス I，エビデンスレベル C）のみである¹⁾。PVOD/PCH に対する肺高血圧治療薬の有効性は確立しておらず、肺水腫を起こす危険性があるため、十分な治療経験のある施設でのみ治療を行うべきである。低用量エボプロステノールの慎重投与が移植へのブリッジ治療となりうるとの報告もあるが^{330, 332)}、重症肺水腫が起る危険性がある。診断後早期に治療経験の豊富な施設との連携を図り、希望があれば肺移植登録を行う。

2.

左心性心疾患に伴う肺高血圧症

要旨

左室充満圧、あるいは左房圧の上昇を伴うさまざまな左心性心疾患において、これらが肺毛細管を介して肺動脈系に伝搬されることによって肺高血圧が生じる。このような“post-capillary”な肺高血圧は一般に可逆性だが、ここに肺動脈の反応性収縮、さらにはリモデリングが加わると、不可逆性となる。左心性心疾患に肺高血圧症が合併すると、心疾患の予後悪化の要因となり、このことは左室駆出率の保持された心不全でも例外ではない。治療としては、原因となる左心性心疾患に対して適切な治療を行い、左室充満圧あるいは左房圧を下げる。肺血管拡張薬による治療も試みられているが、明らかな有効性が示された薬剤はない。左心性心疾患に伴う肺高血圧症の治療に関する推奨クラス、エビデンスレベルを表 18 に示す。

2.1

定義

おもに左心性心疾患を原因とした肺静脈圧の上昇による肺高血圧症は、ニース分類（2013 年）では第 2 群（左心性心疾患に伴う肺高血圧症 [pulmonary hypertension due to left heart disease; PH-LHD]）に分類され、肺高血圧症のなかでもっとも多いと想定される。PH-LHD は、その原因によって、さらに①左室の収縮不全、②左室の拡張不全、③弁膜症、④先天性 / 後天性の左心流入路 / 流出路

閉塞の4つに細分されるが、④は比較的まれで、多くは①～③に含まれる。

2.2

機序

さまざまな左心性心疾患によって post-capillary な肺高血圧症がもたらされる。肺静脈性肺高血圧症の原因となる

表 18 左心性心疾患に伴う肺高血圧 (PH-LHD) の治療に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
PH-LHD の原因が左心不全である場合の、心不全治療ガイドラインに基づいた心不全自体の治療	I	C
PH-LHD の原因となっている左心性心疾患の、それぞれのガイドラインに基づいた治療	I	C
PH-LHD 患者に対する症状および予後の改善を目的とした肺血管拡張薬	IIb	B
予後改善を目的としたエポプロステノール	III	C
予後改善を目的としたボセンタン	III	C

左心性心疾患には、左心不全をはじめとした左室充満圧の上昇をきたす疾患、僧帽弁狭窄症や左房粘液腫のように左室への流入が障害されて左房圧の上昇をきたす疾患などがある。PH-LHD の発症機序を図 11 に示す。

左心不全は左室収縮機能の低下に基づく心不全 (HFrEF) と左室収縮機能の保持された心不全 (HFpEF) に分けられるが、いずれの場合も左室充満圧は上昇し、その結果として左房圧も上昇する。僧帽弁狭窄症や左房粘液腫では、左室への血液流入障害があるため左室充満圧の上昇はないが、やはり左房圧は上昇する。上昇した左房圧は、肺静脈から肺毛細血管を介して肺動脈系に伝搬され、肺動脈圧 (PAP) が上昇する。

この段階では肺高血圧は可逆性で、治療により左房圧が下がれば PAP も低下する。しかし、この状態が長期にわたって持続すると、肺動脈の反応性収縮が起こり、肺高血圧が進行する。肺動脈のリモデリングから解剖学的変化が生じると、肺高血圧はさらに進行し、もはや不可逆性になってしまう。このような状態は、以前は“out of proportion”, つまり肺静脈圧の上昇では説明できないほどの肺高血圧をきたした状態とされてきたが、最近では“reactive”という表現が用いられており、単に肺静脈圧の反映にとどまる“passive”とは区別される。

左房圧の上昇をきたす左心性心疾患のうち、収縮性心膜炎では、PAP の上昇は例外的に肺静脈圧を反映しない。右房圧も上昇しており、右心系の流入障害を経て右室の拡張

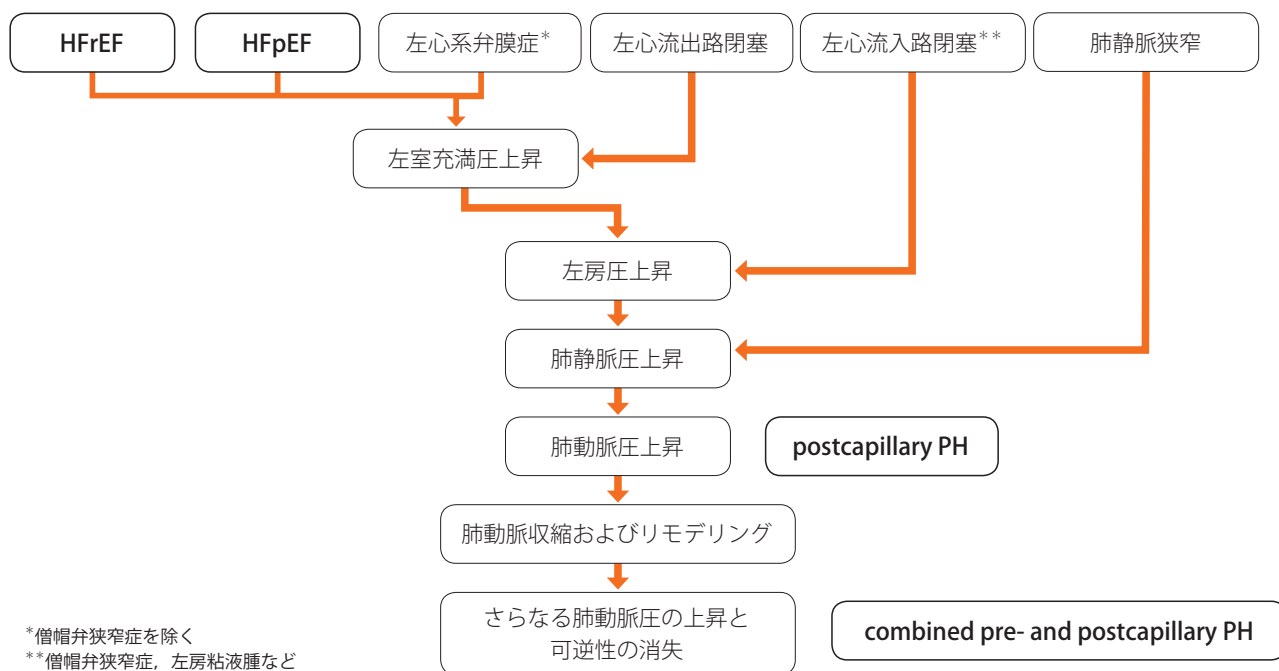


図 11 左心性心疾患に伴う肺高血圧症の発症機序

が不十分となり、右室拡張末期容積の低下に伴って1回拍出量と右室発生圧が低下するため、左房圧の上昇と右室発生圧の低下が相殺されることで、肺動脈収縮期圧（右室拡張期圧＋右室発生圧で決定される）は一般に上昇しないか、比較的軽度であることが多い。

2.3

疫学

肺高血圧症のなかでもっとも多いのは、じつは左心性心疾患に起因する肺静脈性肺高血圧症である。欧米の統計によると、左心機能不全患者の26～80%が肺高血圧症を合併すると報告されている³³³⁻³³⁵⁾。わが国におけるデータは十分ではないが、右心カテーテル検査データに基づく報告では20～40%^{336, 337)}であった。わが国の心不全患者は100万人を超えると推定され、そのほとんどが左心不全であることを考慮すると、肺静脈性肺高血圧症を伴う心不全患者数は、じつは肺動脈性肺高血圧症（PAH）の患者数をはるかにしのぐ。肺高血圧症は、最近増加しているHFpEFにも高頻度に合併し^{335, 338)}、わが国からの報告では、HFrEF患者の43%に対し、HFpEF患者の50%に推定肺動脈収縮期圧35 mmHg以上の肺高血圧症がみられる³³⁶⁾。

PH-LHDが心不全の予後悪化要因であることは、1992年のAbramsonの報告以来、多くの研究によって明らかにされている^{333, 334, 339)}。過去の報告の多くはHFrEFを対象としたものであったが、HFpEFにおいても同様に、PH-LHDが不良な予後の予測因子となることが報告されている³³⁵⁾。

肺高血圧は心臓移植の成績にも影響を与えるため³³³⁾、ある程度以上の肺高血圧症（肺血管拡張薬を使用しても肺血管抵抗が6.0 Wood単位以上）は、心臓移植適応の除外基準となっている。

2.4

原因・診断

原因となる左心性心疾患自体の診断についてはそれぞれのガイドラインを参照されたいが、しばしば看過されるのがHFpEFである。HFpEFの診断は、まず症状や脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）から心不全が疑われるものの、左室駆出率が保たれている（50%以上）という臨床所見から始まる。このなかから心不全と類似の非心疾患例を除外したのち、先天性心疾患、心臓弁膜症、高拍出性心不全、心膜疾患、そしてPAHなどの基礎心肺疾患を除外したう

えで血液流入パターン、肺静脈還流パターン、および僧帽弁輪組織ドブラ、左房径または左房容積、BNPまたはN末端プロBNP（NT-proBNP）、右心カテーテル検査で実測した肺動脈楔入圧などから拡張機能障害の診断を確定することが推奨されている。

結合組織病に伴う肺高血圧の主体はPAHで、基本的には第1群に分類されるが、とくに全身性硬化症では左室拡張機能もしばしば障害され³⁴⁰⁾、HFpEFに伴うpost-capillaryの要素も加わっている場合があることに留意すべきである。

左心性心疾患に伴うpost-capillaryな肺高血圧症の診断基準として、右心カテーテル検査によって、肺高血圧があること（平均PAP＞25 mmHg）、ならびに肺動脈楔入圧が上昇していること（＞15 mmHg）が証明される必要がある。

PH-LHDのほとんどは、肺静脈圧の上昇に見合った程度のもの（post-capillary pulmonary hypertension; pcPH）であるが、なかには左心不全に伴う肺静脈圧の上昇のみでは説明しきれない肺高血圧を呈する症例が存在する。このような症例は、肺動脈自体のリモデリングによるpre-capillaryな要素も加わっていると考えられるため、combined pre- and postcapillary PH（CpcPH）とよばれる（以前のout-of-proportionな肺高血圧症という呼称にほぼ相当する）。pcPHとCpcPHを区別するために、12 mmHgをカットオフ値としてtranspulmonary pressure gradient（TPG：平均PAP－平均肺動脈楔入圧）が用いられてきたが、最近では拡張期圧較差（diastolic pressure gradient; DPG、拡張期肺動脈圧－肺動脈楔入圧）が7 mmHg以下という基準も用いられる。上記のどちらを用いるべきかについてはまだ定まった見解がないが、DPGを用いるほうが、TPGにくらべ、より予後不良な集団を同定できる可能性も示唆されている³³⁷⁾。ESC/ERSの肺高血圧症診断・治療ガイドライン2015では、DPGと肺血管抵抗（PVR）を用い、 $DPG < 7 \text{ mmHg}$ かつ/または $PVR \leq 3.0 \text{ Wood}$ 単位であればisolated postcapillary PH（IpcPH）、 $DPG \geq 7 \text{ mmHg}$ かつ/または $PVR > 3.0 \text{ Wood}$ 単位であればCpcPHとする基準を推奨している¹⁾。本ガイドラインにおけるPH-LHDの診断アルゴリズムを図12に示す。

肺動脈キャパシタンス（pulmonary arterial capacitance; PAC）は1回拍出量を肺動脈脈圧で除したものである。PH-LHDにおいて、PACが低下した症例の予後は不良であることが報告されており³⁴¹⁻³⁴⁴⁾、予後予測指標として有用である可能性がある。

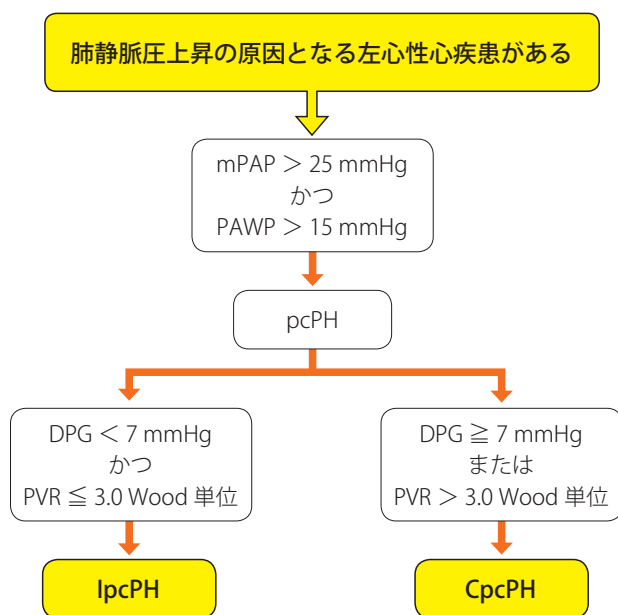


図12 左心性心疾患に伴う肺高血圧症の診断アルゴリズム

注) ESC/ERSの肺高血圧症診断・治療ガイドライン2015では、DPGとPVRを用い、DPG<7mmHgかつ/またはPVR≤3.0Wood単位であればlpcPHと定義しているが、これではlpcPHとCpcPHのオーバーラップが生じてしまう。本ガイドラインではDPG≥7mmHgまたはPVR>3.0Wood単位であればpre-capillaryな肺高血圧症の要素が加わっているものと考えて、DPG<7mmHgかつPVR≤3.0Wood単位の場合のみをlpcPHとした。

2.5

治療

2.5.1

原因病態の治療

PH-LHDを是正するためには、まず原因となっている左心性心疾患に対する適切な治療を行い、肺静脈圧を下げることもっとも重要である。左室機能不全が原因と考えられる場合には、急性心不全治療ガイドラインまたは慢性心不全治療ガイドラインに準拠した心機能不全の治療が優先される。そのなかでも、肺高血圧の改善にもっとも有効なのは利尿薬、および肺血管拡張薬である。左室収縮機能不全に基づく心不全がある場合には、予後改善を目的としたアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬（忍容性がない場合にはアンジオテンシンII受容体遮断薬〔ARB〕やβ遮断薬、アルドステロン拮抗薬が推奨される。長期的にみても、これらの薬剤で左室リモデリングを逆行できれば、その結果として左室充満圧が低下し、PAPの低下も期待できる。非薬物療法である心臓再同期療法（CRT）にも同様の効果が期待される。HFpEFにおいては、うっ血を軽減

し、左室充満圧を下げるために、やはり利尿薬や肺血管拡張薬が有効だが、予後そのものを改善する薬剤、あるいは左室拡張能を改善することにより肺高血圧を是正する治療法は、いまだ見出されていない。

2.5.2

PH-LHDに対する肺高血圧治療薬

これまでに、左心不全患者を対象とした多くの肺高血圧治療薬の臨床試験が行われてきた。肺高血圧症合併左心不全患者に限定したものではないが、たとえばプロスタノイドであるエボprostanoールを用いたFIRST試験³⁴⁵⁾や、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）を用いたENABLE試験³⁴⁶⁾では、いずれも予後改善効果は確認できず、ネガティブな結果に終わっている。CpcPH患者を対象としたERAの臨床試験としては、体液貯留を経験する患者の割合とNYHA機能分類の悪化を一次エンドポイントとし、マシテンタンの効果を検証するMELODY-1試験³⁴⁷⁾が2015年に終了しているが、その結果はまだ発表されていない。一方、一酸化窒素（NO）-環状グアノシンーリン酸（cGMP）シグナル伝達系に作用する薬剤についての臨床試験も行われ、シルデナフィルが肺高血圧（肺動脈収縮期圧40mmHg以上）を合併するHFpEF患者の血行動態および左室拡張機能を改善したと報告されたが³⁴⁸⁾、その後のプラセボ対照ランダム化比較試験では否定的な結果に終わっている^{349, 350)}。このように、PH-LHD患者における肺高血圧自体をターゲットとした治療の効果については、明らかな成果が得られていない状況である。

3.

肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症

要旨

肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症（第3群）では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺疾患、拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患、肺胞低換気症候群、肺結核後遺症、および睡眠呼吸障害をとりあげる。どの病型に関しても正確な肺高血圧症の併存率は不明だが、臨床的にはCOPD、特発性肺線維症（IPF）、気腫合併肺線維症（CPFE）に伴う肺高血圧症に遭遇する機会が多い。

COPD、IPFなどの慢性型の間質性肺炎では、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の合併ないしは肺高血圧症が併存するフェノタイプがある。これら第3群肺高血圧症の患者は、運動制限を伴い、予後の悪化と関連する肺高血圧症を呈

しているが、呼吸器病変と心血管病変の双方が運動制限や予後と関係しており、どちらがどの程度関与しているかの臨床的判断は困難である。CPFE の病名は再評価・再検討の必要はあるが、気腫と間質性肺炎が合併している患者では、COPD や IPF にくらべて肺高血圧症が高頻度に合併している可能性がある。第3群以外の肺高血圧症と同様に、心エコー検査と右心カテーテル検査は、COPD や間質性肺炎に伴う肺高血圧症ないしは PAH の診断に必須である。しかし、呼吸器病変を伴う第1群肺高血圧症 (PAH) と第3群肺高血圧症 (肺疾患に伴う肺高血圧症) の鑑別にあたっては、肺高血圧症と呼吸器疾患の双方を専門としている施設において総合評価を行う必要がある。

第3群肺高血圧症患者について、「out of proportion」という用語は今後使用しないことが望ましい。COPD, IPF, CPFE における肺高血圧症の定義として、表19を用いることを推奨する (評価に際しては、安静時に実施し、必要に応じて補加的に酸素吸入を行う)。表19はESC/ERSの肺高血圧症診断・治療ガイドライン2015に準拠した。重症肺高血圧症の定義は平均肺動脈圧 (mPAP) ≥ 35 mmHg となっているが、今後の研究結果に応じてさらなる変更が必要と考えられる¹⁾。表19の数字や不等号に明らかなエビデンスは示されていない。

重症肺高血圧症には、PAH と似た肺血管リモデリングが惹起されている疑いのある慢性肺疾患患者の一部 (運動機能制限につながる予備換気能力の低下よりも予備循環機能の低下が主な病態として考えられる) も含まれる。重症肺高血圧症における予後不良を示唆する可能性のある臨床症候として、①肺機能検査の数字から想定される以上の労作時呼吸困難を呈している、②肺拡散機能が通常の肺機能検査の数字以上に低下している、③運動時の動脈血酸素分圧の著しい低下がある。現在、純粋な第3群肺高血圧症患者者に保険適用となっていない肺高血圧治療薬の効果を検討する研究に際しては、まず重症肺高血圧症に焦点を当てるべきとされるが、患者ごとのケアに関しては専門施設への紹介を行うべきである。

肺疾患に伴う肺高血圧症の治療、睡眠呼吸障害に伴う肺高血圧症の治療、ならびに肺胞低換気症候群に伴う肺高血圧症の治療の推奨クラスとエビデンスレベルを表20～表22に示す。

表19 第3群肺高血圧症および重症肺高血圧症の定義

1. 肺高血圧症を伴わない COPD/IPF/CPFE (mPAP < 25 mmHg)
2. 肺高血圧症を伴う COPD/IPF/CPFE (mPAP ≥ 25 mmHg; PH-COPD, PH-IPF, PH-CPFE)
3. 重症肺高血圧症を伴う COPD/IPF/CPFE (mPAP ≥ 35 mmHg または mPAP ≥ 25 mmHg, CI 低値 (< 2.5 L/分/m ²); 重症 PH-COPD, 重症 PH-IPF, 重症 PH-CPFE)

(Galie N, et al. 2016¹⁾ を参考に作表)

表20 肺疾患に伴う肺高血圧症の治療に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
動脈血酸素分圧 55 Torr 以下の高度呼吸不全を伴う症例に対する長期酸素療法	I	A
重症例に対する肺移植	I	B
基礎疾患に対する適切な治療	IIa	C
mPAP ≥ 35 mmHg の PAH 病態を合併する肺高血圧症例に対する肺血管拡張療法	IIa	B
睡眠時 / 労作時低酸素血症を伴う準呼吸不全症例に対する長期酸素療法	IIb	B
mPAP < 35 mmHg の肺疾患に伴う肺高血圧症例に対する肺血管拡張療法	IIb	B
特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症に対するリオシグアトの投与	III	B
特発性肺線維症に伴う肺高血圧症に対するアンプリセンタンの投与	III	B

表21 睡眠呼吸障害に伴う肺高血圧症の治療に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
適応基準を満たす睡眠呼吸障害症例に対する CPAP 療法	IIa	B
重症夜間低換気を呈する症例に対する NPPV 治療	IIa	B
肥満患者に対する減量指導	IIb	C
CPAP/NPPV 治療が困難で、動脈血酸素分圧 55 Torr 以下の高度呼吸不全を伴う症例に対する在宅酸素療法	IIb	C
mPAP ≥ 35 mmHg の PAH 病態を合併する肺高血圧症例に対する肺血管拡張療法	IIb	C

表 22 肺泡低換気症候群に伴う肺高血圧症の治療に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
NPPV 治療	IIa	B
CPAP/NPPV 治療が困難で、動脈血酸素分圧 55 Torr 以下の高度呼吸不全を伴う症例に対する在宅酸素療法	IIb	C

3.1 COPD

3.1.1 病態

COPD に伴う肺高血圧症 (COPD-PH) の有病率は、COPD の病期と肺高血圧症の定義によって異なる。Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) の分類でステージ IV の COPD 患者を対象とした研究では、最大 90% が mPAP ≥ 20 mmHg を示していた。そのなかでは、安静時の mPAP が 20~25 mmHg 程度と、肺高血圧症の基準を満たさない患者がもっとも多く、mPAP ≥ 35 mmHg (重症肺高血圧症) を呈するのは 3~5% であった^{21, 351)}。COPD 患者における肺血管病変の病理組織学的変化は肺高血圧症の重症度と関連しており、重症例では PAH に類似している³⁵²⁾。COPD 患者では、中等度の運動でも mPAP が上昇することが多く、この mPAP の上昇には、肺血管伸展性 (distensibility) と血管の再疎通能力 (recruitment capability) の低下が関係している。

COPD-PH の進行度は、通常は緩徐である (年間 1 mmHg 未満の mPAP 上昇³⁵³⁾)。しかし、COPD 患者における肺高血圧症発現は、中等度であっても COPD の予後決定因子の 1 つであり、肺高血圧症の重症度の指標である mPAP および肺血管抵抗 (PVR) と生存率には逆相関関係が認められる^{351, 354, 355)}。mPAP ≥ 25 mmHg の肺高血圧症を呈する COPD 患者の 5 年生存率は 36% であり、1 秒量 (FEV₁) やガス交換に関する指標よりも、肺血行動態指標のほうが予後因子としては重要である³⁵⁵⁾。

3.1.2 COPD における肺高血圧症の診断・評価

心エコー検査は、COPD における肺高血圧症を非侵襲的に診断するにあたって、最初に用いられる画像診断法であ

る。しかし、進行した COPD においては、肺の含気増加 (過膨張肺) のためにしばしば十分な観察ができず、poor study となることも知られている。呼吸器疾患患者における心エコー検査による肺高血圧症診断のデータを右心カテーテル (RHC) 検査データと比較すると、陽性的中率は 32%、陰性的中率は 93% との報告がある^{356, 357)}。重症 COPD-PH においては、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) または N 末端プロ BNP (NT-proBNP) の血漿濃度が上昇するが、中等度 COPD-PH の検出感度は低い³⁵⁸⁾。

RHC 検査は肺高血圧症診断のゴールドスタンダードであり、慢性肺疾患患者において、次に挙げるような場合には必ず実施されるべきである。

- ① 肺移植に向けた評価が必要と判断される場合
- ② 臨床的悪化 / 運動機能制限の進行度が、換気障害の進行だけでは説明できない場合
- ③ ガス交換障害の進行 (酸素分圧 [PO₂] の低下) 度が、換気障害の進行とは釣り合いである場合
- ④ 精密な予後評価が重要と判断される場合
- ⑤ 非侵襲的評価を行った結果、重症肺高血圧症が疑われ、さらなる治療 / 臨床試験 / レジストリー研究への参加が考慮される場合
- ⑥ 左室拡張 / 収縮機能不全の疑い

RHC と運動負荷試験の双方による評価で、病態として換気予備力の低下が主であるのか、肺高血圧症による循環予備力の低下が主であるかの識別ができる可能性がある³⁵⁹⁾。

肺疾患において「in proportion (釣り合った)」肺高血圧症という用語は、低酸素血症を伴う呼吸器疾患による肺実質の構造改変が、同時に総血管断面積の消失を起し、これにより PVR 上昇を介して肺高血圧症が起きるという前提に基づいたものである。一方、「out of proportion (釣り合いな)」肺高血圧症とは、肺高血圧症の重症度が、呼吸器疾患による肺構造改変の程度から考えられる以上であることを示しており、以下の仮説を前提としている。① 慢性呼吸器疾患は肺血管リモデリングの引き金となるが、肺血管リモデリングは肺機能障害と直接の関与なく進行しうる。② 慢性呼吸器疾患における肺高血圧症は、呼吸器疾患の病期に関係なく「偶然に」出現し、併存呼吸器疾患の病期とは独立して進行しうる。しかしニース会議では、① 健常肺構造の 80% 以上が欠損してはじめて肺高血圧症が生じること、および② mPAP ≥ 25 mmHg を示すどのような病態でも「out of proportion」とみなされる可能性があることが指摘され、議論の結果この用語の使用は避けるべきとされた。

3.1.3

COPD における重症肺高血圧症

重症肺高血圧症に該当するのは、呼吸器系の慢性実質性疾患があり、重症の肺血管リモデリングの存在が疑われる患者である。COPD における重症肺高血圧症は、閉塞性換気障害により低下した運動機能をさらに大幅に悪化させるような循環障害を伴っている場合が該当し、National Emphysema Treatment Trial (NETT) の対象となった肺気腫患者 1,218 人の～1% を占める³⁶⁰⁾。

2012 年に *Chest* 誌に公表された研究によると、COPD 患者で $mPAP \geq 40$ mmHg を示す患者では、運動時の循環予備力低下（混合静脈血酸素飽和度および心拍出量 / 酸素消費量の傾きがともに低下）が認められたが、呼吸予備力は維持されていた（動脈血二酸化炭素分圧 $[PaCO_2]$ が低下する）³⁵⁹⁾。一方、肺高血圧症発現のない、ないしは中等度の肺高血圧症を示す COPD 患者（ $mPAP$ が 31 mmHg）では、換気障害による運動制限（運動時の呼吸予備力の低下、動脈血 $PaCO_2$ の上昇）が生じている一方で、循環予備力は維持されていた³⁵⁹⁾。肺高血圧症発現のない COPD 患者と比較して、 $mPAP \geq 40$ mmHg の重症 PH-COPD 患者では、 FEV_1 は高値であり、6 分間歩行距離（6MWD）は低値を示していた。重症 PH-COPD 患者における循環障害は運動機能をさらに制限しており、病態を把握して適切な治療を行うという観点からも、十分に考慮すべきと考えられる²¹⁾。

これまでの IPAH/HPAH を対象とした治験 / 臨床試験において、通常は対象基準として「肺 / 気道または肺実質疾患がないこと」が設定されているが、軽度～中等度の閉塞性換気障害のある患者群は一部に含まれている³⁶¹⁻³⁶⁴⁾。これらのなかで最大規模の研究（IPAH 患者 171 人、平均年齢 45 歳、平均 PVR 1,371 $dyne \cdot sec \cdot cm^{-5}$ ）では、平均

FEV_1 は予測値の 83%、 FEV_1 / 肺活量（VC）率は 76% であり、総対象患者の 22% において、 FEV_1/VC が 70% を下回っていた³⁶⁴⁾。このような結果を受けて、PAH 患者を対象としたランダム化比較試験の除外基準として、次の範囲で肺機能検査の数値が設定されている。

- 全肺気量 < 予測値の 60 ～ 70%
- FEV_1 < 予測値の 55 ～ 88%
- FEV_1 / 努力肺活量（FVC）< 50 ～ 70%。

さらに、肺疾患（とりわけ COPD）はよくみられる病態であり、肺疾患患者の PAH 発症は必ずしも第 3 群肺高血圧症の結果だけでなく、偶発的にも起こりうる。肺疾患および肺高血圧症をきたしている患者を第 1 群（PAH）もしくは第 3 群（肺疾患に伴う肺高血圧症）に分類するにあたり、鑑別のための基準を表 23 にまとめたが³⁶⁵⁾、不確かな要素がある場合は専門施設に紹介する必要がある。

3.1.4

COPD-PH に対する長期酸素療法（LTOT）

肺高血圧症の基礎となる肺疾患については、現行ガイドラインに沿って治療を行うべきである。呼吸器疾患のガイドラインのなかで、肺疾患における血管病変に焦点を当てた治療法を謳っているものはない（長期酸素療法を除く）。動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）< 60 mmHg を示す COPD 患者においては、長期酸素療法（long term oxygen therapy; LTOT）により生命予後が改善し、呼吸機能ではなく肺血行動態の改善が生命予後改善に関与すると推定されている¹²⁴⁾。肺高血圧症の有無や程度に関しては検討されていないものの、安静時酸素飽和度（ SpO_2 ）89 ～ 93% の COPD 患者に対する 24 時間の長期酸素療法（1 ～ 6 年）、または労作時低酸素血症を呈する COPD 患者に対する運動時 / 睡眠時の長期酸素療法は、死亡 / 最初の入院までの期間を延長させなかったという結果が、2016 年に LOTT

表 23 第 1 群肺高血圧症（PAH）と第 3 群肺高血圧症（肺疾患に伴う肺高血圧症）の鑑別のための病態の違い

第 1 群（PAH）に関する基準	パラメータ	第 3 群（肺疾患に伴う肺高血圧症）に関する基準
正常または軽度の障害 % $FEV_1 > 60\%$ （COPD） % $FVC > 70\%$ （IPF）	換気機能	中等度～非常に重症な障害 % $FEV_1 < 60\%$ （COPD） % $FVC < 70\%$ （IPF）
気道 / 肺実質病変はないか、あっても軽度	高解像度 CT スキャン	特徴的な気道 / 肺実質病変あり
循環予備力低下の徴候 呼吸予備力 維持 O_2 パルス 減少 $CO/\dot{V}O_2$ 傾き 減少 混合静脈血酸素飽和度 下限値 労作時 $PaCO_2$ 減少または維持	循環 / 換気予備力	換気予備力低下の徴候 呼吸予備力 減少 O_2 パルス 正常 $CO/\dot{V}O_2$ 傾き 正常 混合静脈血酸素飽和度 下限値以上 労作時 $PaCO_2$ 上昇

(Seeger W, et al. 2013³⁶⁵⁾ より)

Research Group から報告された³⁶⁶⁾。安静時 $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg の呼吸不全を呈している COPD-PH 患者を以外では、長期酸素療法の恩恵は乏しい可能性が示唆される。

3.1.5

COPD 患者に対する血管作動性治療薬の投与 (肺高血圧治療薬の適切な利益 / リスク比を考慮)

ガス交換機能の悪化を生じることなく、肺血管拡張薬を COPD 患者に投与することは困難である³⁶⁷⁾。吸入プロスタノイド製剤は、COPD-PH 患者のガス交換機能を悪化させることなく、mPAP および PVR を低下させるが、長期臨床試験での結果は得られていない³⁶⁸⁾。軽症肺高血圧症を示す COPD 患者に対するボセンタン投与について、小規模なランダム化プラセボ対照比較試験では、ボセンタン群でガス交換機能の悪化が認められ、最大酸素摂取量、運動機能、生活の質 (QOL) の改善度が低いという結果が得られている³⁶⁹⁾。しかし、別の小規模な臨床試験からは、COPD-PH 患者にボセンタンを投与した結果、運動機能が改善したことが報告された³⁷⁰⁾。依然として、COPD-PH 患者に対するエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) の肺血行動態および運動耐容能への効果を強力に裏付けるデータは少ないのが現状である。

COPD-PH 患者を対象としたシルデナフィルの短期投与では、血行動態の改善がみられた一方で、ガス交換の悪化が認められた例があった³⁷¹⁾。肺高血圧症合併のない COPD 患者にシルデナフィルを 1 ヶ月間投与したところ、6MWD および最大酸素摂取量 ($\dot{\text{V}}\text{O}_2$) の変化はみられず、 PaO_2 および QOL の悪化がみられた^{372, 373)}。肺リハビリテーション中の患者を対象としてシルデナフィルを投与したランダム化プラセボ対照比較試験でも、重症肺高血圧症合併のない COPD 患者における運動耐容能の改善はみられなかった³⁷⁴⁾。しかし、1 件の小規模なランダム化プラセボ対照比較試験において、重症肺高血圧症合併のある COPD 患者にシルデナフィルを長期投与した結果、肺動脈圧 (PAP) 低下、および 6MWD 成績の向上がみられたとの報告がある³⁷⁵⁾。このように、重症 COPD-PH 患者でのシルデナフィルの効果について、まだ一定の見解は得られていない。また、重症肺高血圧症合併のない COPD 患者に対するシルデナフィルの長期治療効果についてのエビデンスは乏しい。

101 人の連続未治療 COPD-PH 患者を対象とした ASPIRE レジストリーでは、 $\text{mPAP} \geq 40$ mmHg の重症 COPD-PH 患者 42 人と、 $\text{mPAP} < 40$ mmHg の軽症～中等症 COPD-PH 患者との比較を行っている。重症 COPD-PH 患者に対する肺血管拡張療法は、群全体では生存率の改善をもたらさなかったが、治療後に WHO 機能分類

(functional class) が改善、ないしは PVR が 20% 以上低下した症例 (レスポナー) では、非レスポナーに比して生存率の改善が得られた^{376, 377)}。どのような症例で治療効果が得られるのかは、今後の研究課題である。

3.1.6

COPD-PH に対する治療の推奨

重症肺高血圧症患者および慢性閉塞性 / 拘束性肺疾患患者に対する肺高血圧治療薬の有用性を裏付ける信頼度の高いデータを得るために、唯一の手段と考えられる長期ランダム化比較試験の実施が求められている。また、このような臨床試験では、基礎病態による治療効果の差異が推定されるため、閉塞性および拘束性肺疾患に分けて調査する必要がある。次に挙げる慢性肺疾患に伴う肺高血圧症患者については、肺気道 / 実質性肺疾患に関する肺機能検査、心肺運動負荷試験、臨床所見や CT 画像によるエビデンス、および肺高血圧症重症度に基づいて表 24 のように分類し、それぞれに推奨される治療を行う³⁶⁵⁾。

1. まず、肺高血圧症として臨床的に妥当な患者 (肺機能検査で重度の閉塞性 / 拘束性換気障害がみられず、CT 画像診断でも明らかな気道 / 肺疾患がみられない) を特定する。このような患者を、肺疾患を併発する PAH (第 1 群肺高血圧症) と肺疾患を原因とする肺高血圧症 (第 3 群肺高血圧症) のどちらに分類するかの診断は、困難な面がある。したがって、これらの患者については専門施設へ紹介したうえで、総合的な診断を目的とした高解像度 CT 検査や血行動態評価、精密呼吸機能検査、心肺運動負荷試験などの精密検査を実施するべきである。
2. IPF 患者で $\%FVC < 70\%$ 、または COPD 患者で $\%FEV_1 < 60\%$ の閉塞性 / 拘束性換気障害を認め、 $25 \leq \text{mPAP} < 35$ mmHg をきたしている場合、その多くに、慢性肺疾患と肺高血圧症の双方の徴候がみられる。現時点で、これらの患者群に対する肺高血圧治療薬の有効性を裏付けるデータは得られていない。これらの患者の運動機能の制限は、循環障害ではなく、おもに換気機能の障害に基づくものであるため、肺高血圧治療薬の効果については疑問が残る。また、肺血管拡張薬の投与によって、とりわけ COPD 患者ではガス交換機能に障害をきたすと考えられる。肺血管病変が疾患の進行に影響を及ぼす可能性や、将来的に血管病変が治療ターゲットとなる可能性を否定するものではないが、現時点では、この点に焦点を当てた比較対照臨床試験は行われていない。
3. 明らかな閉塞性 / 拘束性換気障害を有し、重症 PH-

表 24 慢性肺疾患に伴う肺高血圧症の分類と治療・管理指針

基礎肺疾患	mPAP < 25 mmHg	25 ≤ mPAP < 35 mmHg	mPAP ≥ 35 mmHg
COPD (%FEV ₁ ≥ 60%) IPF (%FVC ≥ 70%) CTで肺病変/気道病変を認めない/軽度	非肺高血圧群	肺高血圧症の分類 未確定	第1群肺高血圧症 (PAH) と第3群肺高血圧症の鑑別
	PAH治療は行わないことを推奨	PAH治療薬を支持するデータは現在はない	肺高血圧症と慢性肺疾患の両方に精通した医療機関に紹介
COPD (%FEV ₁ < 60%) IPF (%FVC < 70%) CPFE (CTで気腫性病変/間質性病変を認める)	非肺高血圧群	PH-COPD PH-IPF PH-CPFE	重症 PH-COPD 重症 PH-IPF 重症 PH-CPFE
	PAH治療は行わないことを推奨	PAH治療薬を支持するデータは現在はない	予後不良であり、個別患者ケアのため、肺高血圧症と慢性肺疾患の両方に精通した医療機関に紹介 ランダム化比較試験が望まれる

(Seeger W, et al. 2013³⁶⁵) より)

COPD や重症 PH-IPF, 重症 PH-CPFE (mPAP ≥ 35 mmHg) を呈している患者群の予後は不良であり、個別の患者ケアのためには、肺高血圧症および慢性肺疾患専門施設への紹介が必要である。このような患者における血行動態の解析から、以下の2点が示唆される。

① 心拍出量が正常より低い値を示す、および/または運動負荷試験時に心拍出量の増加が十分でない状態が、最大 $\dot{V}O_2$ 制限と身体機能制限に影響すること。② 右心後負荷の増大が血行動態悪化のおもな要因であること。

可能な限り、この群の患者を対象としたランダム化比較対照試験を行うことが望ましい。また、このような患者の治療に際しては、肺高血圧治療薬の適用を考え、ガス交換機能 (PaO₂, PaCO₂) のモニタリングとともに、今後のエビデンス構築に向け、前向きレジストリー研究への参加も考慮していくことが重要である。ガス交換については、悪化 (低酸素性血管収縮反応の抑制による)、および改善 (正常酸素状態部位での肺血管拡張、薬剤投与による心拍出量増加による、混合静脈血酸素飽和度の上昇) の両方があると考えられる。

4. 終末期の閉塞性/拘束性肺疾患患者またはこれらの併発がみられる患者については、これまで、肺高血圧治療薬の適用は平均余命を縮めるとして推奨されなかった。しかしながら、移植までのブリッジとしての膜型人工肺の使用³⁷⁸⁾や、このような患者の平均余命を延ばすと考えられる長期非侵襲的在宅人工呼吸器の有用性が認められるなかで、肺高血圧治療薬の適用が変わる可能性がある。終末期閉塞性/拘束性肺疾患および肺高血圧症を併発し、人工呼吸器または膜型人工肺のサポートを必要としている患者を対象として、肺高血圧治療薬が運動機能および QOL の

改善、臨床的悪化までの時間の延長や、生存成績の向上に貢献できるかどうか、移植までの期間の病態維持に寄与できるかどうかなどについて検討するための、対照試験の実施が求められる。

3.2

間質性肺疾患

3.2.1

疫学・予後

間質性肺疾患には多様な病態・病型が含まれ、間質性肺疾患合併肺高血圧症に関する包括的な疫学データは乏しい。ただし IPF では、診断時の肺高血圧症合併率は 5 ~ 15%^{379, 380)}、重症 IPF では 30 ~ 60% 程度と報告されている³⁸¹⁻³⁸⁵⁾。また、右心カテーテル検査を施行した日本人特発性間質性肺炎症例における肺高血圧症合併率は、約 3% との報告がある³⁸⁶⁾。

予後について、肺高血圧症の合併は、IPF を含む間質性肺疾患の予後不良因子であることが国内外の研究から示されている^{358, 387-390)}。最近の田邊らの報告によると、日本人における重症肺高血圧症を伴う間質性肺疾患症例の3年生生存率は、35.7%と低値であった³⁹⁰⁾。英国のレジストリー研究でも、COPD-PH 症例より、間質性肺疾患合併肺高血圧症例のほうが予後不良であったことが示された²¹³⁾。

以上のように、間質性肺疾患は肺高血圧症の重要な予後規定因子であり、とくに重症肺高血圧症と間質性肺疾患の合併例の予後は不良であることを念頭に置いて、診療にあたることが重要である。

3.2.2

病態

間質性肺疾患合併肺高血圧症の病因として、低酸素血症に伴う肺血管攣縮、肺実質障害に伴う細動脈・毛細血管の圧排・閉塞（肺血管床の減少）、血管壁のリモデリングなどが挙げられる³⁹¹⁻³⁹³。加えて、IPF 合併肺高血圧症の病態には肺静脈病変が寄与しているとの報告があり³⁹⁴、病態の理解や肺血管拡張薬の使用の面で重要な知見といえる。

3.2.3

診断

ほかの群と同様に、RHC 検査による mPAP ≥ 25 mmHg で肺高血圧症と診断される。自覚症状としては、肺病変の併存によって息切れや低酸素血症が高度となる場合が多い。肺疾患のみでは説明困難な症状およびその悪化をみた場合には、肺高血圧症の合併を考慮すべきである。非侵襲的検査として、血中 BNP および血中 NT-proBNP、肺拡散能力を含む呼吸機能検査および心エコー検査などが有用である。ただし、間質性肺疾患合併肺高血圧症では心エコー検査の診断能は低く³⁹⁵、呼吸機能検査や運動耐容能などとあわせて総合的に評価することが重要である。RHC 検査は、肺高血圧症の確定診断や適正な治療方針決定のために有用と考えられる場合に考慮する。

3.2.4

重症間質性肺疾患合併肺高血圧症

間質性肺疾患合併肺高血圧症症例の約 20% が高度の PAP 上昇をきたすとされ^{384, 390}、病態、診断および治療面で注目されている。重症肺高血圧症の基準としては、COPD-PH と同様に mPAP ≥ 35 mmHg あるいは mPAP ≥ 25 mmHg および心係数（cardiac index; CI） < 2.5 L/分/m² が用いられる²（表 19）。特徴的な臨床所見として、症状と呼吸機能の乖離、顕著な低酸素血症、肺泡気-動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）の開大、運動耐容能の低下などが挙げられる³⁹⁶。また、重症間質性肺疾患合併肺高血圧症では、PAH との鑑別が重要であることが ESC/ERS の肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2015 に記載されている^{2, 365}。重症例の診断および治療、とくに肺高血圧治療薬の投与については、肺疾患・肺高血圧症の両者に対する経験豊富な施設で検討・施行することが推奨される。

3.2.5

治療

間質性肺疾患合併肺高血圧症で低酸素血症をきたしている症例では、酸素療法を考慮する。浮腫などの右心不全症状に対しては、適宜、減塩や安静、利尿薬の使用を考慮する。種々の間質性肺疾患に応じたステロイド療法や免疫抑制療法、抗線維化療法も試みられるが、合併する肺高血圧症に対する効果や安全性に関して十分なデータはない。内科的治療に抵抗性で、かつ重症で進行性の場合には、肺移植を検討する。

3.2.6

肺高血圧治療薬の効果・安全性

間質性肺疾患合併肺高血圧症に対する肺高血圧治療薬の効果は証明されていない。とくに最近の 2 件のプラセボ対照多施設二重盲検試験で、ボセンタンとリオシグアトについては効果がない、あるいは有害事象が多いとの結果が示されたことから、間質性肺疾患合併肺高血圧症に対する肺高血圧治療薬の使用は一般的には推奨されない^{2, 365}。以下に、間質性肺疾患合併肺高血圧症および間質性肺疾患に対する肺高血圧治療薬の有用性・安全性を考慮するうえで重要な既報を記載する。

a. 間質性肺疾患合併肺高血圧症を対象とした多施設前向き二重盲検試験

- i. **ボセンタン**：間質性肺炎合併肺高血圧症の 60 人に対する 16 週間のボセンタン投与は、自覚症状、WHO 機能分類および PVR を有意に改善しなかった（BPHIT Study）³⁹⁷。
- ii. **リオシグアト**：特発性間質性肺炎合併肺高血圧症例に対するリオシグアトの効果および安全性が検証されたが、実薬群で死亡および重篤な有害事象が多く、2016 年に試験は中止された（NCT02138825）（RISE-IIP）。

b. 観察研究

- i. **ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬**：重症肺疾患合併肺高血圧症の 101 人（うち間質性肺炎合併肺高血圧症は 19 人）の後ろ向き観察研究の予後解析にて、PDE5 阻害薬を投与された例の予後は非投与例よりも良好であり、背景肺疾患別の解析でも、間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎、CPFE で同剤投与例の予後が良好だった（呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の多施設共同前向きレジストリー研究 JRPHS）³⁹⁰。

c. IPF を対象とした多施設前向きプラセボ対照二重盲検試験

- i. **シルデナフィル**：重症 IPF の 180 人において、12 週間のシルデナフィル投与は運動耐容能を改善させなかった

(STEP-IPF)³⁹⁸。ただし、この研究ではシルデナフィルの息切れおよび QOL に対する効果が観察され、さらに心エコー所見に基づくサブ解析によると、右室肥大/拡大のある症例においてシルデナフィルは運動耐容能と QOL を改善させた³⁹⁹。

ii. **ボセンタン**：PF の 158 人において、12 ヶ月のボセンタン投与は運動耐容能を改善させなかった (BUILD-1)⁴⁰⁰。その後、より多数例 (616 人) でも検証されたが、やはり、ボセンタン投与による IPF の悪化あるいは死亡の抑制効果は認められなかった (BUILD-3)⁴⁰¹。

iii. **アンブリセンタン**：IPF の 492 人において、アンブリセンタン投与群の疾患の悪化はプラセボ群より多く (ハザード比 1.74, $P=0.01$)、2013 年に試験は中止された (ARTEMIS-IPF)⁴⁰²。肺高血圧症の有無別にみたサブ解析でも結果は同様であった。これらの結果を受けて、肺高血圧症合併 IPF 症例に対するアンブリセンタンの前向き二重盲検試験 (ARTEMIS-PH [NCT00879229]) も中止に至った。

iv. **マシテンタン**：IPF の 178 人において、マシテンタンの投与は呼吸機能 (FVC) を有意に改善させなかった (MUSIC 試験)⁴⁰³。

これらの研究はいずれも IPF を対象としたもので、肺高血圧症に対する肺高血圧治療薬の効果や安全性を直接検証したものではない。ただし、研究対象者のなかには肺高血圧症例も含まれていると推察されることから、間質性肺疾患合併肺高血圧症に対して肺高血圧治療薬の投与を検討する際に参考にすべき情報といえる。

3.2.7

今後の方向性

現時点では、間質性肺疾患合併肺高血圧症に明らかな効果を発揮する単一の治療はない。ただし重症肺高血圧症など、一部の病型では病態や治療反応性がほかの病型と異なる可能性があり、ESC/ERS の肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2015 でも、第 3 群肺高血圧症のなかで重症肺高血圧症の基準を満たすサブセット (PAH フェノタイプ) では、ほかの臨床指標や肺疾患への悪影響も勘案したうえであれば肺高血圧治療薬の使用も考慮可と記載されている²⁾。今後、PAP が上昇する病態の解明や、前向き試験による治療法の検証が必要である。

一方、日本人では、軽度の肺高血圧症であっても IPF に合併すれば予後不良との報告があることから^{380, 404)}、IPF 例における軽症肺高血圧症の積極的な診断、および該当する症例への治療介入の有用性も、今後の検討課題である。また、肺高血圧症合併が疑われる重症 IPF 症例を対象とし

た多施設二重盲検試験で、ビルフェニドンへのシルデナフィルの追加投与の効果と安全性が検証されており (NCT02951429)、新しい方向性の治療として結果が注目される。

3.3

拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患

該当する疾患としてもっとも重要なのは CPFE である。CPFE は、CT で上肺野優位の小葉中心性肺気腫と下肺野優位の線維化を認める疾患群として、2005 年に Cottin らが提唱した³¹⁾。特徴的な臨床所見として、①閉塞性・拘束性換気障害が比較的軽度であること、②肺拡散能力の低下が著明であること、③低酸素血症の程度が強いこと、④肺高血圧症を高頻度合併すること⁴⁰⁵⁾などがある。CPFE を代表的疾患とする「拘束性と閉塞性の混合障害を伴うその他の肺疾患」は、ダナポイント分類以降、第 3 群肺高血圧症の基礎肺疾患の一つとして記載されている。

3.3.1

疫学、病態

Cottin らの報告では、CPFE のなかで、推定肺動脈収縮期圧 > 45 mmHg の症例の割合は、診断時で 47%、経過観察中を含めると 55% と高率であることが報告されている³¹⁾。一方、わが国の観察研究では、CPFE 症例の約 17% に肺高血圧症の合併がみられた³⁸⁶⁾。予後に関して、Cottin らの報告によると、 $PVR \geq 485$ dyne・秒・ cm^{-5} の肺高血圧症合併 CPFE 例の生存期間中央値は 6.6 ヶ月であった⁴⁰⁵⁾。わが国においても、CPFE 合併肺高血圧症の予後はほかの肺疾患に伴う肺高血圧症よりも不良であった³⁹⁰⁾。ただし、CPFE の診断基準は確立しておらず、報告によって背景疾患や重症度もさまざまであるため、疫学・予後データの解釈にあたっては注意が必要である。病態についても不明な点が多いが、IPF や強皮症合併肺高血圧症と同様に静脈病変の存在を示す報告があり⁴⁰⁶⁾、臨床像や治療反応性、予後を考えるうえで重要な知見といえる。

3.3.2

診断

CPFE の診断は上記の臨床的特徴に基づいて総合的に行う。臨床的特徴のなかでも胸部 CT 所見はとくに重要であることから、典型的な CT 画像を図 13 に示す。

ただし、コンセンサスの得られた明確な診断基準はなく、CPFE の診断は上記の臨床的特徴を勘案し、各医師・施設

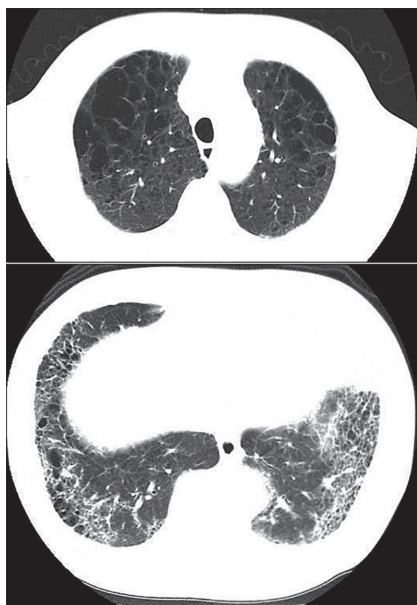


図 13 気腫合併肺線維症（CPFE）症例の胸部 CT 画像

の判断で行われているのが現状である。なお、肺高血圧症合併 CPFE の診断は、ほかの肺疾患に合併する肺高血圧症と同様に、まず心エコー検査などで肺高血圧症の可能性を評価したうえで、右心カテーテル検査により確定される。

3.3.3

治療

現時点で、CPFE 合併肺高血圧症に対して明確な効果をもたらす治療はない。COPD や間質性肺疾患の治療に準じて、酸素療法や安静、減塩、利尿薬投与、換気補助、増悪因子の除去などを行う。

3.3.4

肺高血圧治療薬の効果・安全性

CPFE 合併肺高血圧症に対する肺高血圧治療薬の有用性を示すエビデンスはなく、一般的に使用は推奨されない²⁾。ただし、PAH 薬に反応する症例がいることを示唆する後ろ向き研究は散見される。わが国では、CPFE 合併肺高血圧症において、PDE5 阻害薬投与群では同薬非投与群より予後が良好であったとの田邊らの報告がある³⁹⁰⁾。

一方、海外の 2 件の観察研究では、CPFE 合併肺高血圧症に対する肺高血圧治療薬の効果は認められていない^{377, 405)}。このほかに、少数ではあるが、CPFE 合併肺高血圧症例に対する肺高血圧治療薬の効果・安全性を報告した症例報告が散見される⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹⁾。

3.3.5

今後の展望、課題

最大の課題は、疾患概念および診断基準の確立である。Cottin らの提唱した CPFE の臨床的特徴は、共通の特性をもつ症例群をまとめるうえでは有用であり、その概念の認知に重要な役割を果たした。しかし、明確な組入れ・除外基準を必要とする前向き介入研究の施行、および詳細な病態の解析を目指すという観点からは、十分に明確な基準がないのが現状である。今後、CPFE という名称・概念は、第 3 群肺高血圧症のさらなる病態解明と治療成績・予後改善をどのように達成していくかという視点から再評価・再検証される必要がある。

3.4

肺胞低換気症候群（AHS）

3.4.1

疫学・原因

肺胞低換気症候群（alveolar hypoventilation syndrome; AHS）は、呼吸器・胸郭・神経・筋肉系に異常がなく、肺機能検査でも明らかな異常が認められないにもかかわらず、日中に肺胞低換気（高度の高二酸化炭素血症と低酸素血症）を呈する病態である⁴¹⁰⁾。原因としては、呼吸の化学・代謝調節系を構成する化学受容体の異常が一部関与していると推定されるが、詳細は不明である。呼吸不全班の分類（表 25）ではフェノタイプ A と B がある⁴¹⁰⁾。フェノタイプ A は、従来、原発性 AHS と考えられていた病型で、*PHOX2* 遺伝子変異の関与が指摘されている⁴¹⁰⁾。わが国の AHS 患者数は、フェノタイプ A のみで 40 人、ここにフェノタイプ B も含めると約 5,000 人と考えられる。AHS における肺高血圧症の頻度は少なくないと考えられるが、多数の症例におけるまとまったデータが少なく、実際の合併頻度は明らかではない。

3.4.2

病態・予後

肺胞低換気による高二酸化炭素血症、低酸素血症がおもな病態であり、とくに睡眠中にその程度が悪化する。肺胞低換気による低酸素性肺血管攣縮と血管リモデリングの結果として肺高血圧が生じると考えられるが、詳細なメカニズムは不明である。一般的に無治療の場合の AHS の予後は不良と推定されているが²¹³⁾、一方で、適切な治療を受けている場合は長期生存可能と報告されている⁴¹¹⁾。また、肺

疾患に伴う肺高血圧症のなかで比較すると、AHS または睡眠呼吸障害に伴う肺高血圧症患者群の予後は、COPD や間質性肺炎などに伴う肺高血圧症にくらべて良好であった⁴¹²⁾。

3.4.3

診断 (表 25, 表 26)

動脈血液ガス分析にて、ほかの疾患では説明できない慢性かつ高度の高二酸化炭素血症 ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ Torr}$) を認め、診断基準に見合う症状を有するものを AHS と診断する⁴¹⁰⁾。フェノタイプ (A または B) は睡眠ポリソムノグラフィーで判別する。

3.4.4

治療

AHS に対する根治療法はなく、対症療法が行われる。肺胞低換気の是正のために、非侵襲的陽圧換気療法 (non-

invasive positive pressure ventilation; NPPV) が用いられる。軽症例では在宅酸素療法 (home oxygen therapy; HOT) が用いられることもあるが、有効性は確立されていない。また、横隔膜ペーシングの有効性も報告されており⁴¹³⁾、肺高血圧の改善に有効であったとの症例報告もある^{414, 415)}。現在のところ、わが国では酸素療法および NPPV が治療の選択肢となる。

3.5

肺結核後遺症

要旨

肺結核後遺症は、拘束性 / 閉塞性換気障害がその主因となって、睡眠呼吸障害や肺循環障害、労作時呼吸困難を伴う症候群である。病態・治療に関しては、拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患に準じる。

表 25 肺胞低換気症候群診療ガイドラインによる診断基準

A. 症状	1. 不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠障害、それに基づく日中の過眠 2. 右心不全の徴候 (安静時ないしは労作時の息切れ、全身の浮腫など) 3. 日中活動性低下に伴う諸症状
B. 検査所見	1. 動脈血液ガス分析にて、慢性の高度の高二酸化炭素血症 ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ Torr}$) を認める フェノタイプ A: 夜間睡眠中におもに低換気 / 低酸素血症を呈する フェノタイプ B: 夜間睡眠中におもに無呼吸を呈する 2. 動脈血液ガス分析: $\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ Torr}$ の慢性呼吸不全を呈する場合は HOT の併用を考慮 3. フェノタイプ A, B の判定は終夜睡眠検査 (ポリソムノグラフィー) にて行う
C. 鑑別診断	以下の疾患を鑑別する。 1. 肺の器質的疾患: COPD, 特発性間質性肺炎, 気管支拡張症など COPD は閉塞性換気障害 ($\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$) で診断される疾患である。 COPD で夜間睡眠中に無呼吸, 低換気を呈することも経験される。軽症～中等症 COPD ($\%\text{FEV}_1 \geq 50\%$) で $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ Torr}$ の場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。診断には、呼吸機能検査が必須である。 2. 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 睡眠検査で無呼吸低呼吸指数 (AHI) ≥ 5 は睡眠呼吸障害と診断する。AHI ≥ 5 で覚醒時の自他覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無にかかわらず AHI ≥ 15 の場合、SAS の診断となる。 SAS で覚醒時に $\text{PaCO}_2 > 52.5 \text{ Torr}$ (重症度 2 以上) を呈する場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。 3. 神経筋疾患: 重症筋無力症など 薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。
D. 遺伝学的検査	1. <i>PHOX2B</i> 遺伝子の変異 フェノタイプ A に <i>PHOX2B</i> の変異が報告されているが、とくに成人例では検査の意義は未確定。 フェノタイプ B は不明

＜診断のカテゴリー＞

- Definite: A のうち 2 項目以上 + B の 1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外可能であるが、B の 3 にてフェノタイプ A, B が明らかなもの
- Probable: A のうち 1 項目 + B の 1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外可能であるが、B の 3 にてフェノタイプ A または B が判定困難なもの
- Possible: B の 1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外可能であるが、フェノタイプ A または B が判定困難なもの (ポリソムノグラフィー未施行の場合。)

(巽浩一郎, 2015⁴¹⁰⁾ を参考に作表)

表 26 肺胞低換気症候群診療ガイドラインにおける重症度分類

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析		治療状況
	息切れの程度 mMRC	PaCO ₂	PaO ₂	
1	≥ 1	> 45 Torr	問わす	問わす
2	≥ 2	A : > 50 Torr B : > 52.5 Torr		CPAP/NPPV 継続治療必要
3		A, B : > 55 Torr	≤ 70 Torr	CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要
4			≤ 60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要
5	≥ 3	A, B : > 60 Torr		

自覚症状、動脈血ガス分析、治療状況のすべての項目を満たすもっとも高い重症度を選択、複数の重症度にまたがる項目についてはほかの項目で判定する。
HOT に関しては治療後、夜間を含めて改善すれば中止は可能。
PaCO₂ の項目の A, B は Phenotype A, B を示す。
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。

<息切れを評価する修正 MRC (mMRC) 分類グレード>

0 : 激しい運動をした時だけ息切れがある。
1 : 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある。
2 : 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。
3 : 平坦な道を約 100 m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。
4 : 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある。

(巽浩一郎, 2015⁴¹⁰⁾ を参考に作表)

3.5.1

疫学, 原因

日本における肺結核後遺症の正確な疫学データはないが、在宅酸素療法を受けている患者全体のなかでは、その割合は減少している。

肺結核後遺症における肺高血圧症の合併頻度は、広汎な無気肺病変を有する症例、あるいは片肺切除術や胸郭形成術後で低酸素血症を伴う症例で高いと考えられる。肺高血圧症の発症機序としては、肺構造の破壊に伴う肺血管床の減少やリモデリング、低酸素血症に伴う肺血管攣縮と推定される。

3.5.2

診断

肺結核後遺症は、病歴および胸部画像所見によって診断される。肺高血圧症疑い場合はまず心エコー検査を実施し、確定診断は RHC 検査の結果をもつて行う。COPD 症例と比較すると、PaO₂ 値から mPAP 値を推定することは困難である。低酸素血症をきたしていなくても、PAP の上昇を認めることが多い (図 14)⁴¹⁶⁾。

3.5.3

予後, 重症度判定

肺結核後遺症患者の予後規定因子は明らかにはなっていない。多くの患者は、呼吸不全ないしは右心不全の悪化によって急性増悪により予後不良となる。低酸素血症・高炭酸ガス血症の程度の悪化とともに、肺高血圧症の程度も悪化すると予想される。重症度の判定には右心カテーテル検査が必要だが、動脈血液ガス分圧の値からある程度推定することもできる。

3.5.4

治療

治療の選択肢として、HOT および人工呼吸療法が挙げられる。気管支拡張薬や去痰薬などの内科的治療によって、気道病態の改善を介して肺循環動態が改善する可能性がある。

3.5.5

治療効果

HOT は、肺結核後遺症に伴う肺高血圧症患者の mPAP

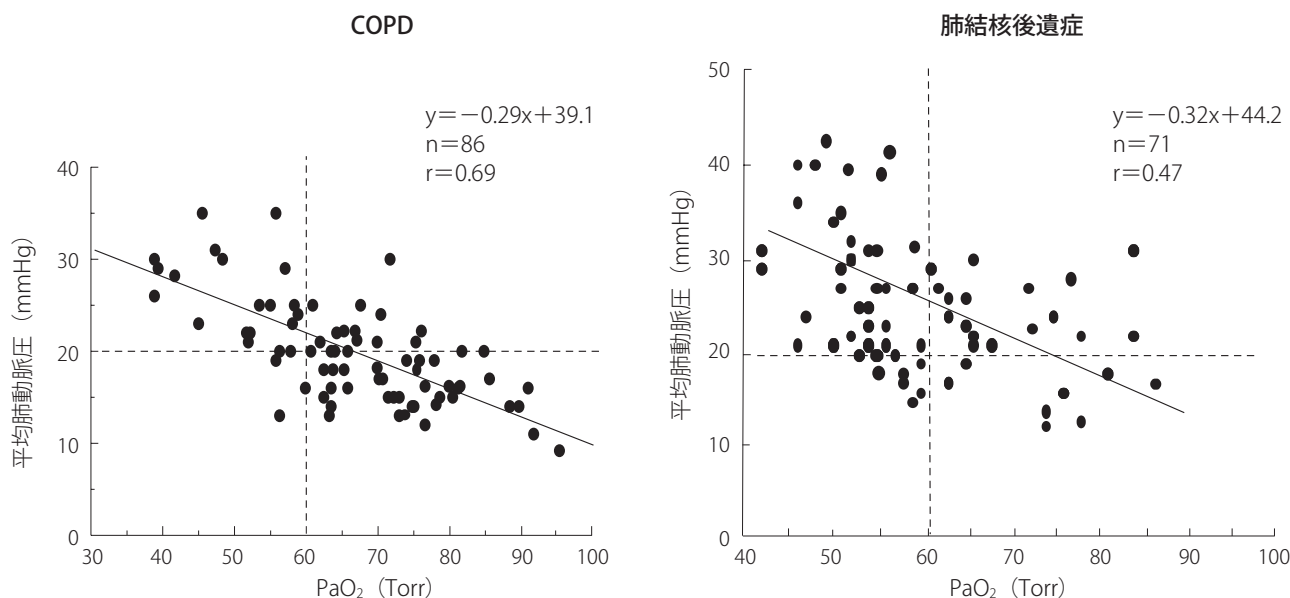


図 14 COPD および肺結核後遺症における mPAP と PaO₂ との相関

(巽浩一郎他, 2005⁴¹⁶⁾ より)

を低下させる⁴¹⁷⁾。在宅人工呼吸療法にも同様の効果が期待される。

3.5.6

今後の展望, 課題

肺結核後遺症患者数は、今後さらに減少する。肺結核後遺症に伴う肺高血圧症に関して、新しいエビデンスが出ることは期待できず、肺血管拡張療法が適応になることはないと予想される。新規の重症肺結核症の発症を可能な限り抑制することがもっとも重要である。

3.6

睡眠呼吸障害

3.6.1

疫学・原因

睡眠呼吸障害 (sleep-disordered breathing; SDB) 患者の 20% 前後が肺高血圧症を合併し、とくに重度の夜間低酸素血症がある場合には合併頻度が高い⁴¹⁸⁾。重症の SDB とともに肥満 (body mass index; BMI ≥ 30 kg/m²) と過度の眠気などを有し、日中に高二酸化炭素血症を呈するものを肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome; OHS) とよぶ。わが国の OHS 患者数は 5,000 人程度と推定される⁴¹⁹⁾。OHS では SDB を伴うが、SDB 症例のなかでは OHS の合併は少ない⁴²⁰⁾。OHS における肺高血圧症の

合併頻度は 58 ~ 88% とされており、SDB 全体にくらべて非常に高い^{421, 422)}。

3.6.2

病態・予後

SDB における頻回かつ重度の一過性低酸素血症や OHS では、低酸素血症による肺血管攣縮が肺動脈リモデリングを引き起こすという機序が想定される⁴²³⁾。一般的に、SDB に伴う肺高血圧症における PAP 上昇の程度は軽く、mPAP は 25 ~ 30 mmHg 程度にとどまる⁴²³⁾。OHS でも同程度という報告もあるが、mPAP が 50 mmHg 前後という報告もあるなど、さまざまである⁴²⁴⁾。左心不全には SDB が高頻度で合併し、SDB と COPD との合併も知られているため、SDB 患者で重度の肺高血圧症を認める場合は、左心性心疾患に伴う肺高血圧症や、COPD に伴う肺高血圧症の合併も念頭に置く必要がある。OHS 例の生命予後は、同程度の肥満を有する非 OHS 例にくらべて不良である⁴²⁵⁾。一方、肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症患者のコホート研究では、SDB または肺胞低換気合併肺高血圧症例の 3 年生存率は 90% であり、ほかの肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症のなかではもっとも予後良好であった²¹³⁾。

3.6.3

診断

SDB のスクリーニングとして、終夜パルスオキシメータ

や簡易ポリソムノグラフィーが用いられる。一部の重症例では、簡易ポリソムノグラフィーによって診断および治療導入が可能だが、多くの場合は、入院で行う睡眠ポリソムノグラフィーによって診断が確定する⁴²⁶⁾。厚生省（当時）の特定疾患呼吸不全調査研究班による OHS の診断基準⁴¹⁹⁾では、①高度の肥満（BMI ≥ 30 kg/m²）、②日中の高度の傾眠、③慢性の高二酸化炭素血症（PaCO₂ ≥ 45 Torr）、および④SDBの重症度が重症以上、のすべてを満たす場合としている。OHS例では左心性心疾患やCOPDの合併の確認のために心エコー検査や呼吸機能検査が行われる。血中BNP濃度は、肥満者では低値になることに注意する必要がある。

3.6.4

治療

肥満傾向のあるSDB患者やOHS患者の減量は根治的な治療となる可能性があるが、実際には困難であることも多い。対症療法ではあるが、SDBに対してもっとも効果的な治療といえるのが持続気道陽圧（continuous positive airway pressure; CPAP）である。数ヵ月間のCPAP治療でPAPが低下したことが、少数例のランダム化比較試験を含む複数の報告から示されている^{427, 428)}。CPAP治療が普及する以前には気管切開などの外科的治療による効果も報告され、PAPの低下や右室駆出率の改善なども認められているが⁴²⁹⁻⁴³¹⁾、肺高血圧症の合併の有無を問わず、SDBの治療としてこれらの外科的治療が行われることは近年非常に少なくなっており、CPAPの実施が困難、かつどうしても治療が必要となる場合にのみ考慮すべきである。また長期酸素療法は、CPAP治療の受け入れが困難な場合などに検討されることがあるものの、単独ではSDBに対する効果は不十分であり、PAPに対する効果も明らかではない。左心性心疾患やCOPDの合併が否定され、SDBに対する適切な治療の後も肺高血圧症が持続する場合には、肺高血圧症に対する特異的薬物治療も検討されるが、これらの薬物治療に関して、これまでにSDBに伴う肺高血圧症患者を対象とした検討は行われていないことを十分に考慮する必要がある。OHS症例でも、夜間のSDBをCPAPで治療することが可能な場合があるが、OHSに対する3ヵ月間のNPPVによってPAPが低下したという報告がある⁴²⁴⁾ことから、CPAP下でも夜間の低換気が明らかであれば、NPPVを用いて換気を維持することが重要である。

4.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH）は、急性肺塞栓症のまれな合併症である。不完全な血栓溶解のために残存した血栓が器質化し、肺動脈の狭窄や閉塞を起こした結果、肺血管抵抗が上昇して肺高血圧症を呈する。したがって、CTEPHは肺動脈から器質化血栓を完全に摘出できれば根治が可能であり、外科的治療が標準治療となる点がほかの肺高血圧症とは異なっている。手術の適応とならない症例に対しては、従来は肺血管拡張薬による内科的治療が行われてきたが、近年、わが国を中心にバルーン肺動脈形成術（balloon pulmonary angioplasty; BPA）が行われるようになり、外科的治療に匹敵する治療成績を挙げている。CTEPHの治療における推奨を表27に示す。

表27 CTEPHの治療に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
PEA不適応またはPEA後に残存・再発したCTEPHに対するリオシグアト	I	B
CTEPHに対する抗凝固療法	I	C
中枢型CTEPHに対する超低体温循環停止法下PEA	I	C
PEA不適応のCTEPHに対するBPA	I	C
低酸素血症を認めるCTEPHに対する酸素療法	IIa	C
末梢型CTEPHに対する超低体温循環停止法下PEA	IIa	C
PEA不適応またはPEA後に残存・再発したCTEPHに対するリオシグアト以外の肺血管拡張薬	IIb	B
右心不全を合併したCTEPHに対する利尿薬・強心薬	IIb	C
CTEPHに対する肺移植	IIb	C

4.1

疫学・成因

a. 疫学

難治性疾患等政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班による調査結果をみると、2015年度末におけるCTEPHによる特定医療費（指定難病）受給者証の所持者数は全国で2,829人である（引用：p. 93の資料2と同）。

b. 成因

日本における、急性例および慢性例を含む肺血栓塞栓症（PTE）の発生頻度は、欧米にくらべて少ないと考えられる。剖検輯報にみる病理解剖を基礎とした検討でも、その発生率は米国の約1/10とされる。米国では、急性PTEの年間発生数が50～60万人と推定され、急性期の生存例の約0.1～0.5%がCTEPHへ移行すると考えられてきた。しかしその後、急性例の3.8%が慢性化したとの報告もあり、急性PTE例では、CTEPHへの移行の可能性を常に念頭におくことが重要である。

肺高血圧症の要因として重要なのは血管閉塞の程度で、多くの症例では40%以上の肺血管閉塞を認めるが、閉塞率と肺血管抵抗（PVR）の相関はよいとはいえない。血栓反復や肺動脈内での血栓の進展が関与している可能性も考えられ、さらに、①PAHでみられるような亜区域レベルの弾性動脈の血栓性閉塞、②血栓を認めない部位の増加した血流に伴う筋性動脈の血管病変、③血栓によって閉塞した部位より遠位における気管支動脈系との吻合を伴う筋性動脈の血管病変など、small vessel diseaseの関与が示唆されている。また、わが国ではCTEPHは女性に多く、深部静脈血栓症の頻度が低いヒト白血球抗原（HLA）-B*5201やHLA-DPB1*0202と関連する病型がみられることが報告されている。これらのHLAは急性肺血栓塞栓症とは関連せず、欧米ではさきわめて頻度が低いタイプのため、わが国では欧米とは異なる発症機序をもつ症例の存在が示唆されている。

4.2

症状・臨床所見

主要な症状および臨床所見として、①労作時の息切れ、②急性例にみられる臨床症状（突然の呼吸困難や胸痛、失神など）が、以前に少なくとも1回以上認められている、③下肢の深部静脈血栓症（deep vein thrombosis; DVT）を疑わせる臨床症状（下肢の腫脹および疼痛）が以前に少なくとも1回以上認められている、④肺野にて肺血管性雑

音が聴取される、⑤胸部聴診での肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常（II音肺動脈成分の亢進など）が挙げられる。

4.3

CTEPHの診断と治療

CTEPHの診断には、右心カテーテル検査による肺高血圧症の存在診断とともに、PHをきたすその他の疾患の除外診断が必要である。原因不明の肺高血圧症に対するアプローチとCTEPHの位置付けを図15に示す。

CTEPHの診断基準および指定難病としての認定基準については、本ガイドラインの「IV. 厚生労働省『指定難病』としての肺高血圧症、資料2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）（指定難病88）」（p. 93）を参照のこと。

CTEPHの治療アルゴリズムを図16に示す。確定診断のためには、十分な期間の抗凝固療法を行っても改善がみられないことの証明が必要だが、確定診断後も、血栓再発予防と二次血栓形成予防のために、抗凝固療法は継続する。抗凝固療法が禁忌の場合や抗凝固療法中の急性肺血栓塞栓症再発などの場合には、下大静脈（IVC）フィルターの留置を検討する。また必要に応じて、低酸素血症や右心不全に対する治療も追加する。肺血管病変に対する治療の目的は、第一に肺高血圧症を解消して右心不全の発生を防ぎ、生命予後を改善すること、第二に換気血流の不均衡を是正して酸素化を改善し、息切れなどの自覚症状を改善することである。現在わが国では、内科的治療（肺血管拡張療法）、外科的治療、およびBPAが選択肢となるが、現時点で上記の2点を達成しうる治療、すなわち根治性が証明されている治療は、外科的肺動脈内膜摘除術（PEA）のみである⁴³²⁾。肺血管拡張療法については、ある程度の血行動態の改善は得られるものの⁴³³⁾、酸素化の改善は得られにくい。いまだ直接的な比較は行われていないものの、経験のある施設でのBPAは、肺血管拡張療法を上回る血行動態の改善がみられている⁴³⁴⁻⁴³⁶⁾。しかしながら、BPAによっても酸素化の改善を得ることは容易ではない。したがって、最初にPEAの適応を検討し、適応がない場合またはPEA後に肺高血圧症が遺残する場合に、BPAの適応を検討することが妥当といえる。BPAの適応とならない場合には肺血管拡張療法を施行し、重篤な状態が持続するようであれば肺移植を検討する。

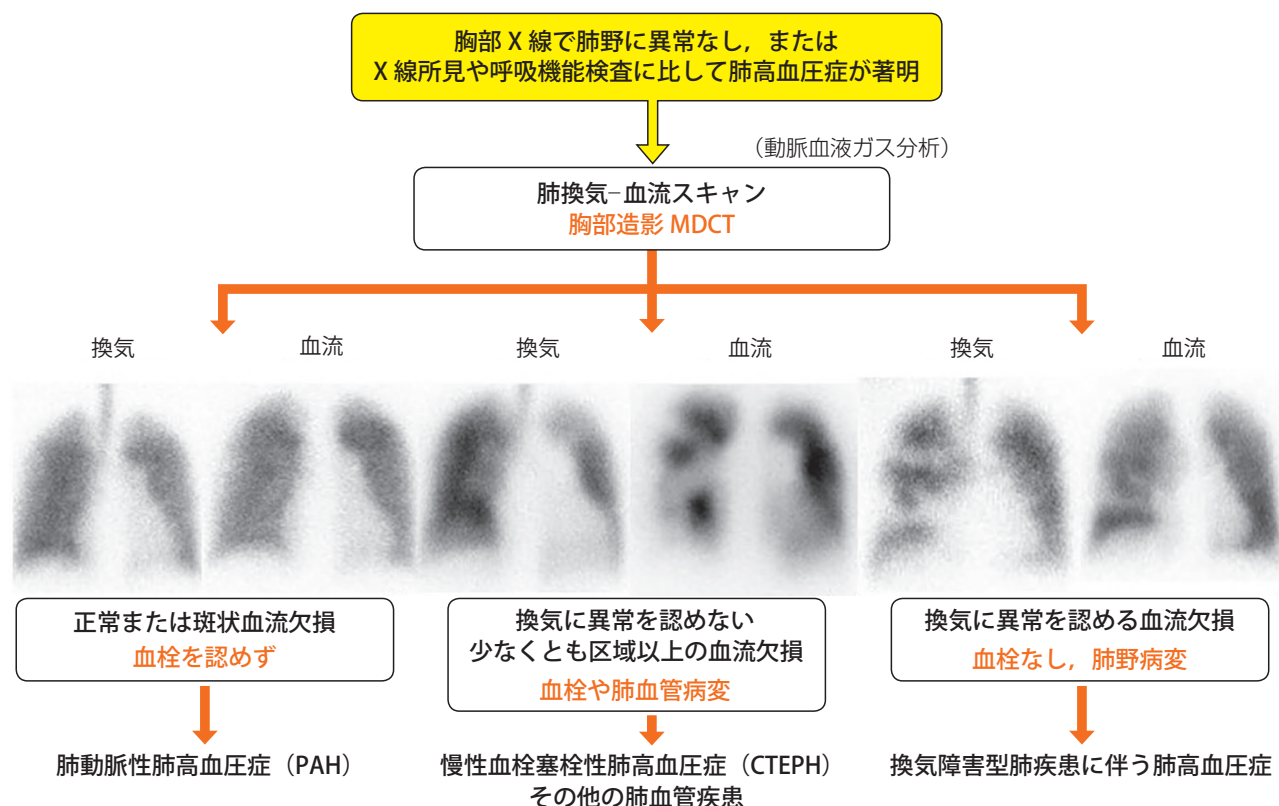


図 15 原因不明の肺高血圧症に対するアプローチと CTEPH の位置付け

4.4

病理^{437, 438)}

ダナポイント分類 (2009 年)⁷⁾ 以来，CTEPH の呼称が定着した。CTEPH は本来，肺動脈性肺高血圧症 (PAH) のように肺動脈そのものに原因があるのではなく，基礎疾患として① DVT，②凝固能異常 (抗リン脂質抗体陽性，プロテイン C やプロテイン S の欠損など) が存在し，肺に反復して血栓塞栓症をきたすことで肺動脈閉塞となり，閉塞した血管数が多くなるにつれて肺高血圧を呈するようになる疾患である。CTEPH の肺動脈病変の多くは，深部静脈から繰り返し飛んでくる血栓が，肺葉動脈から肺区域枝，亜区域枝動脈を閉塞させ，その場所で血栓塞栓の器質化が起こったものである。この病変は，主肺動脈から連続して肺区域枝レベルまで内膜肥厚が起こっている場合 (中枢型) と，おもに区域枝から内膜肥厚が始まっている場合 (末梢型) に分けられるが，閉塞範囲がびまん性となり，中枢型と末梢型が合併することもある。まれではあるが，さらに末梢の肺動脈にのみ血栓形成が認められ，臨床的に特発性 PAH との鑑別が困難となる症例がある。PEA によって摘出された閉塞部位の肺動脈では，血栓塞

栓の器質化および末梢における再疎通像が認められる⁴³⁹⁾ (図 17A ~ D)。非閉塞部の肺動脈でも，肺高血圧による二次的变化として，びまん性内膜肥厚がみられることがある。拡張した肺動脈主幹部は動脈瘤状となり，しばしば壁在血栓をきたす。閉塞部領域の陳旧性肺梗塞を認めることがあり，肺静脈も閉塞する。末梢枝のみの閉塞の場合は，手術による内膜摘除が困難となる。

4.5

外科的治療

CTEPH の外科的治療は，1960 年代に海外から報告されており，わが国では 1986 年の中島らによる非体外循環下の側開胸到達によるものが最初である⁴⁴⁰⁾。一方，現在の CTEPH に対する PEA は，1970 年代にカリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) において開発され，体外循環 (ECC) および超低温循環停止 (DHCA) を用いて両側肺動脈内血栓・肥厚内膜を同時に摘除するものである⁴⁴¹⁻⁴⁴⁴⁾。わが国では 1990 年代に入って臨床導入され⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷⁾，現在に至るまで CTEPH に対する唯一の根治的治療法である。日本胸部外科学会の年次報告によると，手術件数は毎年 50 人前後で，2014 年度には 61 人に施行さ

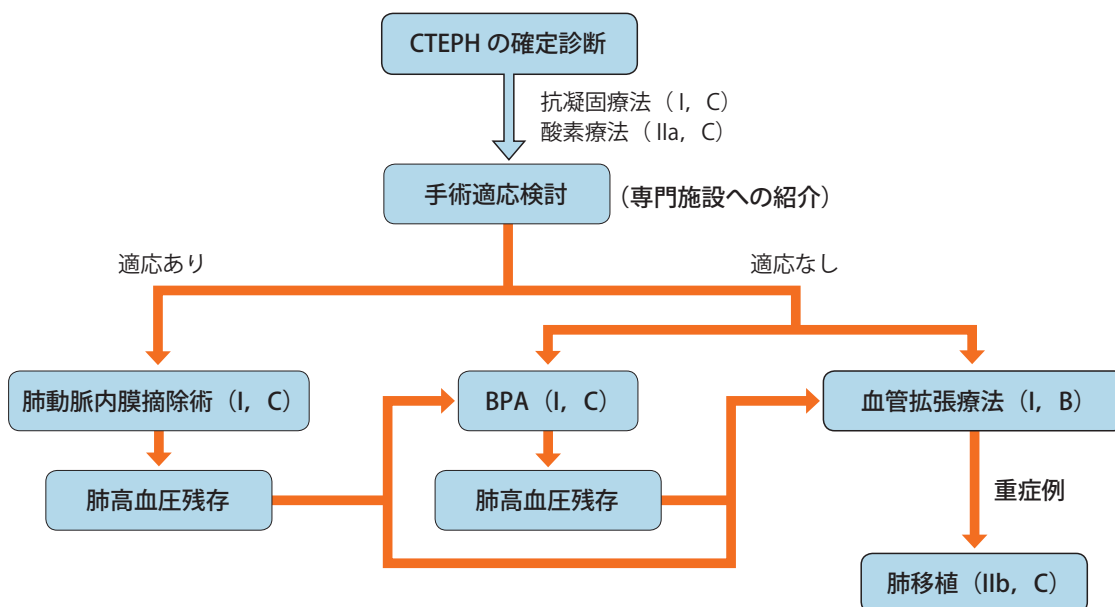


図 16 CTEPH の治療アルゴリズム (推奨クラス, エビデンスレベル)

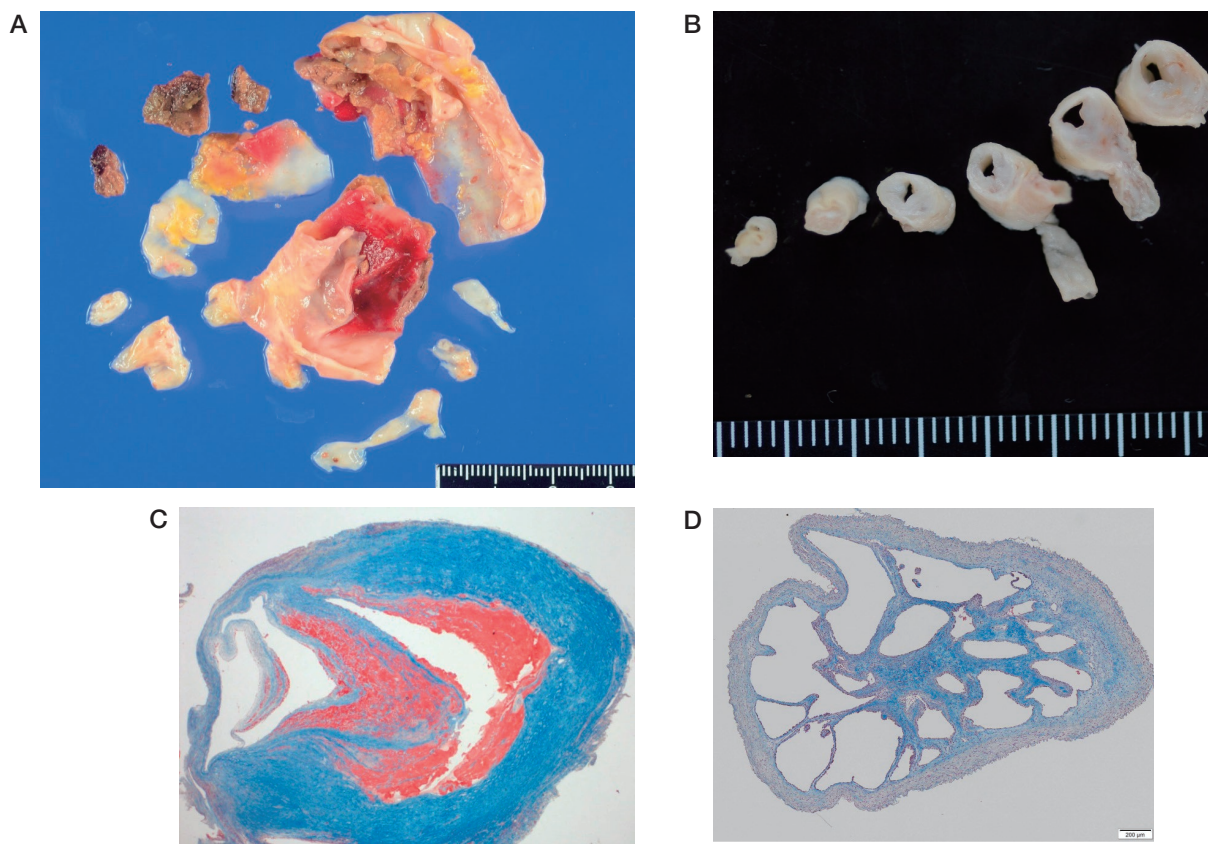


図 17 手術により摘出された CTEPH 患者の肺動脈内膜

- A: 主肺動脈の近くには大量の血栓が付着している。
- B: 摘出された末梢肺動脈は再開通している。
- C: 肺葉動脈レベルでは、壁に血栓による内膜肥厚を認める。
- D: 末梢の区域枝動脈レベル以下では、篩状の再疎通像が認められる。

れ、入院死亡率は9.8%と報告されている⁴⁴⁸⁾。慢性肺動脈血栓塞栓症、とくに外科的治療が検討される症例のほとんどが肺高血圧症を伴っており、本項ではCTEPHに対するPEAに関する手術適応、術式、および成績について記載する。

4.5.1

肺動脈内膜摘除術 (PEA)

a. PEAの適応

i. 適応基準

① UCSDによる従来のPEA適応基準⁴⁴³⁾

症状や心エコー検査、胸部造影CT検査、肺換気-血流シンチグラムなどに加え、肺動脈造影 (PAG) および右心カテーテル検査を行って決定する。

- 平均肺動脈圧 (mPAP) ≥ 30 mmHg, PVR ≥ 300 dyne $\cdot$ 秒 $\cdot$ cm⁻⁵
- NYHA/WHO 機能分類 $\geq$ III 度
- 肺動脈病変の中枢端が外科的に到達しうる部位にあること
- 重篤な合併症 (併存疾患) がないこと

② ESCによる最新のPEA適応基準 (2015年)¹⁾

以下の追加基準があり、成績向上とともにPEAの適応は徐々に拡大されている。

- NYHA/WHO 機能分類 $\geq$ III 度に加え、II 度も適応とする
- 区域肺動脈レベルの末梢病変であっても、外科的に到達可能であれば適応とする
- 高齢、PVR 高値や右室機能不全は、PEAの適応除外要因とはならない

ii. 肺動脈病変の局在 (形態)

CTEPHは形態学的に、以下の2つに分類される。

- 中枢型：肺動脈本幹から肺葉・区域動脈に病変を認める (図18A)

- 末梢型：区域動脈よりも末梢の、小動脈の病変が主体である (図18B)

さらに、UCSDは以下のとおり、PEA標本に基づく詳細な分類を提唱している⁴⁴⁹⁾。

- I型：主肺動脈や葉間動脈に新鮮血栓を認めるもの
- II型：器質化血栓の有無に関わらず、区域動脈の中枢側に内膜肥厚、線維化組織を認めるもの
- III型：器質化血栓の有無に関わらず、遠位側区域動脈に局限して内膜肥厚や線維化組織を認めるもの
- IV型：肉眼的な血栓塞栓病変のない、より末梢の細動脈の病変を認めるもの

I・II型が中枢型に該当し、PEAのよい適応となるが、III・IV型は末梢型で、その限りではない^{1, 432, 444, 449, 450)}。UCSDの症例の8割以上が中枢型である (I型37.4%, II型49.0%, III型12.0%, IV型1.6%)⁴³²⁾ のと対照的に、わが国のCTEPHはPTEの既往がはっきりせず、中枢病変が少なく末梢病変が多いため、PEAが困難な傾向にある⁴⁵⁰⁾。この末梢病変に対するPEAに関しては、最近になってUCSDでも検討されており、1999～2001年にPEAを施行した1,500人のうち最初の1,000人中、III型は13.1%であったのに対し、それ以降の500人では21.4%まで増加したにも関わらず成績の悪化を認めなかったことから、末梢型へのPEAを勧告している⁴³²⁾。

さらに最近、新たな手術分類 (レベル分類) が発表された⁴⁵¹⁾。これは新鮮血栓の有無にかかわらず、主病変の局在によって、PEAの困難度の観点から分類したものである。

- レベル0：CTEPH病変を認めない
- レベルI：左右の主肺動脈から病変が存在する (レベルIC：片側主肺動脈完全閉塞を伴う、C；

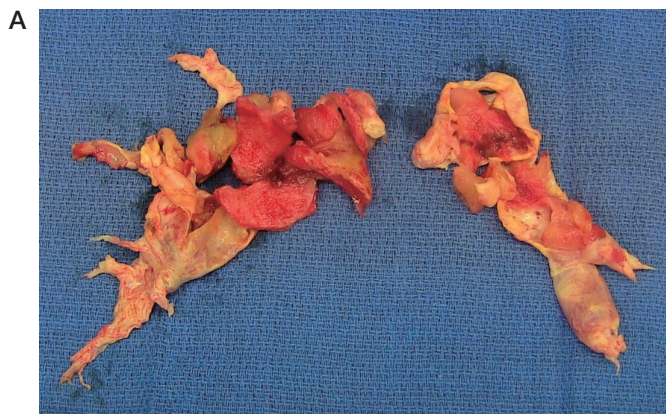


図18 手術により摘出されたCTEPH患者の肺動脈内膜

A：中枢型CTEPH患者の肺動脈内膜、B：末梢型CTEPH患者の肺動脈内膜

complete の略)

- レベル II：葉動脈（上葉枝分岐の末梢）から病変が存在する
- レベル III：区域動脈から病変が存在する
- レベル IV：亜区域動脈に病変が存在する

iii. 肺高血圧症、右心機能、その他

手術死亡の危険因子として、かつては $PVR \geq 1,100$ dyne・秒・ cm^{-5} 、 $mPAP \geq 50$ mmHg が挙げられたが^{452, 453}、最近では $mPAP$ 、 PVR ともに PEA の適応基準の上限値として定められた値はない¹⁾。また、右室は拡大かつ肥大し壁運動も低下しているが、 PEA により肺高血圧症が改善すれば縮小し、壁運動も改善する⁴⁵⁴。その結果、三尖弁の接合が回復して三尖弁閉鎖不全も改善する^{455, 456}。また、右室機能障害は PEA の適応除外の要因にはならない¹⁾。高齢者では心肺機能が低下し、呼吸機能の低下、ほかの併存疾患なども加わることから、高齢は PEA の早期死亡の危険因子の 1 つとなりうる^{450, 457}。しかしながら、最近の高齢者に対する PEA の成績に極端な悪化はみられず、欧州心臓病学会 (ESC)/欧州呼吸器学会 (ERS) の肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2015 でも、高齢者に対する PEA が容認されている¹⁾。再手術例⁴⁵⁸、小児例⁴⁵⁹、ほかの心疾患に対する併施手術例⁴⁶⁰ などにおける PEA の成績も比較的良好である。

b. PEA の手術手技

i. 術前処置

- 抗凝固療法：数日前にワルファリンからヘパリンの持続点滴へ変更する。
- IVC フィルター：以前はルーチンとされていたが、重症の DVT の合併がなければ、最近では使用しない。
- 術前薬物治療：重症肺高血圧症例に対しては、プロスタサイクリン (PGI_2) の持続点滴⁴⁶¹ や薬物治療⁴⁶² により肺高血圧症の緩和を図る。

ii. 麻酔

重症例では麻酔導入時の低血圧に注意する。

- 肺出血に対応するため、ダブルルーメン・気管チューブを用いて気道を確保する。
- 中心静脈ラインと Swan-Ganz カテーテルを挿入する。

iii. PEA 手術手技^{443, 444}

- 到達：胸骨正中切開下に到達する。
- ECC 確立・全身冷却：ヘパリン投与後、上行大動脈送血、上大静脈 (SVC)・IVC 脱血で ECC を確立する。左房もしくは左室ベントおよび肺動脈ベントを挿入後、鼻咽頭・鼓膜温 $18^\circ C$ へ全身冷却する。頭部を局所冷却する。
- 右房切開：心房中隔欠損や卵円孔開存があれば閉鎖す

る。三尖弁の性状も確認する。

- 右側 PEA ：剥離面の決定がもっとも重要となる。深いと外膜損傷につながり、致死的な肺・気道出血の原因となる。SVC と上行大動脈のあいだに開創器をかけ、右肺動脈の前面中央を縦切開する。血栓があれば取り除き、剥離層を見つける。上行大動脈を遮断し心筋保護液を注入する。 $18^\circ C$ で DHCA として、Jamieson 剥離子を用いて区域・亜区域動脈に向け PEA を行う。15 分間の DHCA と 10 分間の全身灌流再開を繰り返す。肺動脈を二重に縫合閉鎖する。
- 左側 PEA ：左 PA を肺動脈幹より心膜翻転部まで縦切開する。右側同様に PEA を行う。復温を開始し、左肺動脈を二重に閉鎖する。
- 追加手術：他の心臓手術を要する場合には復温中に施行する。
- ECC 離脱：肺血流が再開する前に呼吸終末陽圧 (PEEP) 10 cmH_2O を開始し、肺の再灌流障害を防ぐ。復温終了後に ECC から慎重に離脱する。
- その他：重篤な遺残肺高血圧症や気道出血の場合は経皮的な心肺補助 (PCPS)/体外膜型人工肺 (ECMO) を装着する。併せて大動脈内バルーンポンピング (IABP) を挿入すれば、拍動流の維持も可能で血行動態が改善する。

iv. 術中・術後管理

- 循環管理：右心機能の低下を認める場合にはドパミン・ドブタミンを併用するが、通常は $0.1 \sim 0.5 \mu$ と多めのノルエピネフリンを中心に体血圧 ≥ 80 mmHg を目安に管理する。心係数 2 L/分/ m^2 前後のことが多いが、尿量が確保されていれば十分である。遺残肺高血圧症に対しては、一酸化窒素 (NO) 吸入で対応する。
- 呼吸管理：ICU 入室後、半日は鎮静下に PEEP 10 cmH_2O の人工呼吸管理とする。この間に強制利尿を図り、肺の再灌流障害や ECC や DHCA の影響を取り除くと、徐々に肺高血圧症の改善がみられ、通常は 24 時間以内に抜管が可能となる。
- 抗凝固療法：術後第 1 病日より未分画ヘパリンの持続点滴を開始し、ワルファリンの経口投与へ移行する。
- 術後リハビリテーション：ICU 退出後は一般病棟で徐々に離床を進め、2 週間程度のリハビリテーションを行ってから退院となる。酸素療法からは緩徐に離脱を図る。

c. PEA の成績

i. 早期成績

適応基準の確立や手技・周術期管理の向上、経験の蓄積などによって、 PEA の成績は向上している。UCSD では、直近の 500 人の死亡率は 2.2% ときわめて良好であ

り⁴³²⁾、国際レジストリー研究やほかの施設においても5%程度^{463, 464)}、日本胸部外科学会の報告(2014年度)でも9.8%であった⁴⁴⁸⁾。早期死亡の危険因子として、海外からは、長時間ECCとPVR高値⁴⁴³⁾、術前のmPAP > 50 mmHgとPVR > 1,100 dyne・秒・cm⁻⁵⁴⁵²⁾、高齢、右房圧、NYHA/WHO機能分類、病変を伴う肺動脈分枝の数、術前の低酸素血症^{457, 465)}などが挙げられている。わが国からは、高齢(≥ 60歳)、2000年以前の手術⁴⁵⁰⁾、PVR ≥ 1,052 dyne・秒・cm⁻⁵⁴⁶⁶⁾などが早期死亡の危険因子とされている。また、術後遺残肺高血圧症(PVR ≥ 400 dyne・秒・cm⁻⁵)が16.0～33.7%^{450, 457, 467)}に認められ、その危険因子は、高齢、右房圧、女性、再開通されていない分枝が多い場合、末梢病変などであった。

ii. 遠隔成績

遠隔生存率は、UCSDの1,410人では5年82%、10年75%⁴³²⁾、英国Papworth病院の229人では3年94%、5年92.5%、10年88.3%⁴⁶⁷⁾、国内では、国立循環器病研究センターの130人で5年95.2%、7年93.3%、千葉大学の77人で5年84%、10年82%⁴⁶⁸⁾など、良好な成績が得られている。遠隔死亡の危険因子は、術後遺残肺高血圧症、および術後NYHA/WHO機能分類III/IV度であった。さらに、2.5～4.6%の割合でCTEPHの再発が認められている^{463, 467)}。

4.5.2

肺移植

もう1つの外科的治療として肺・心肺移植がある。ただ、PEAの遠隔成績と比較すると、肺・心肺移植の遠隔成績は劣っており、また、免疫抑制剤やドナー不足の問題から、肺移植の適応は限られている¹⁾。CTEPH患者のうち、形態学的に末梢型でPEAやBPAが困難な症例、あるいはPEA不成功例や再発例の一部が対象となる。とくにわが国では脳死ドナーが不足しており、肺・心肺移植の適応は限定的である。

4.6

薬物治療と酸素療法

4.6.1

肺血管拡張薬

CTEPHは器質化血栓が物理的に肺動脈血流を低下させる疾患であり、肺血管拡張薬によって主病変(器質化血栓が存在する部位)の血流を有効に改善させることは難しい。また、個々の症例で器質化血栓の分布や重症度が異なるこ

とから、肺血管拡張薬の投与によって肺換気血流の不均衡を増大させ、酸素化を増悪させることもある。肺血管拡張薬は、NYHA/WHO機能分類II度以上で、手術不適応の(non-operable)CTEPHやPEAリスクの高いCTEPH、PEA後の残存および再発性肺高血圧症に対して適応があると考えられる。

過去には、CTEPHに対してCa拮抗薬、亜硝酸薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬などの古典的な血管拡張療法が試みられてきたが、これらの有効性を示すエビデンスはまったく得られなかった。CTEPHとPAHは、本来は別の疾患と定義されてきたが、近年、CTEPHの病態に関して、肺動脈のsmall vessel diseaseまたはmicrovascular diseaseであり、一部PAHと重複するという概念が提唱されはじめた⁴⁶⁹⁾。これは、CTEPHの発症過程において、急性PTEはその端緒に過ぎず、一部の症例ではなんらかの機序によって器質化血栓が存在する部位以外で肺血管のリモデリングが生じ、血管の閉塞が進行して末梢型CTEPHに至るとする考えである(その根拠として、CTEPHにはPAHと類似の末梢血管病変が存在する例があることを述べている⁴⁶⁹⁾)。このため、small vessel diseaseの要素をもつCTEPHに対しては、PAHに準じた肺血管拡張薬が有効である可能性がある。

CTEPHに対して保険承認をもつ肺血管拡張薬は長らく存在しなかったが、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤(リオシグアト)が、臨床試験をきっかけに、世界で初めて保険承認を受けた(わが国では、2014年1月に「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」を適応症として保険承認が得られている)。CHEST-1試験⁴³³⁾は、261人の手術不適応のCTEPH(PEA後の残存肺高血圧症も含む)を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験で、16週間の観察期間中に、主要評価項目である6分間歩行距離がリオシグアト群で39 mと有意に増加し、PVRも246 dyne・秒・cm⁻⁵有意に改善した。リオシグアト群ではそのほかに、N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)濃度、NYHA/WHO機能分類、および心拍出量も有意に改善した。また、CHEST-1のオープンラベル延長試験であるCHEST-2試験⁴⁷⁰⁾では、237人の全症例にリオシグアトが投与され、1年間の経過観察期間中に、6分間歩行距離はさらに増加した。1年の時点での生存率は97%であった。以上の結果より、現在、CTEPHに対する肺血管拡張薬の第一選択はリオシグアトである。

そのほかに、エボプロステノール^{461, 471, 472)}、ベラプロスト⁴⁷³⁾、イロプロスト⁴⁷⁴⁾、トレプロステニル⁴⁷⁵⁾、シルデナフィル⁴⁷⁶⁾、およびボセンタン⁴⁷⁷⁾の臨床試験も実施さ

れており、シルデナフィルについては非盲検試験やプラセボ対照比較試験の結果、血行動態や6分間歩行距離、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）などが有意に改善したと報告されている。しかし、これらの薬剤は保険承認を得るには至っていないため、適応外使用となる。現在、PGI₂受容体アゴニストの臨床試験や、海外ではマシテンタンの治験（MERIT-1 試験）も進行中であり、結果が待たれる。

また、重症の手術適応 CTEPH に対する PEA 術前の橋渡しとして、肺血管拡張薬を投与し、手術成績を向上させる試みも行われているが、まだ十分なエビデンスはない^{462, 478)}。

4.6.2

血栓溶解療法

CTEPH の器質化血栓に対する血栓溶解療法の有効性を示すエビデンスはない。しかし、経過中に病状が急速に悪化した場合、慢性 PTE の急性 PTE 合併（acute on chronic PTE）といわれる病態を考える必要がある。D ダイマーなどの凝固線溶系分子マーカーが高値の場合には血栓溶解療法で軽快が得られる可能性があり、画像診断結果も含めて acute on chronic PTE の関与が考えられる場合には、血栓溶解療法を試みてもよいと考えられる。

4.6.3

抗凝固療法

未治療の場合の CTEPH の予後は、血行動態重症度が高いほど不良であり、軽症例でも、経過とともに血行動態が悪化する症例があることが報告されている⁴⁷⁹⁾。この原因として、急性 PTE の顕性または不顕性再発の関与も否定できないが、*in situ* での血栓形成機序の関与も考えられている。したがって、CTEPH では PEA や BPA などのインターベンション治療の実施の有無にかかわらず、永続的な抗凝固療法（ワルファリン）が必要である。ワルファリンの投与量は、急性 PTE に準じてプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）1.5 ～ 2.5 となるように調整される場合が多いが、抗凝固療法の有効性を示す明瞭なエビデンスは得られていない。また、CTEPH に対する直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）の有効性や安全性を示すエビデンスは、現時点では存在しない。

4.6.4

右心不全に対する治療

右心不全は、CTEPH の重要な予後規定因子である。胸水や肝腫大、肝機能異常、血小板減少、下腿浮腫などが出現した右心不全症例に対しては、安静、塩分摂取の制限、

利尿薬、経口強心薬などによる一般的な心不全治療が行われる。なお、重症例に対してはカテコラミンの持続静脈投与も必要となる。

4.6.5

酸素療法

酸素療法を行うことで、酸素輸送能の向上による自覚症状の改善に加え、低酸素性肺血管攣縮の解除による一定範囲での肺動脈圧の低下が期待できる。明らかなエビデンスは得られていないが、予後改善効果も期待される。わが国では、肺高血圧症例に対する在宅酸素療法（home oxygen therapy; HOT）の保険適用が得られており、CTEPH もその対象疾患に含まれる。

4.7

バルーン肺動脈形成術（BPA）

BPA は、バルーンカテーテルを用いて肺動脈の狭窄や閉塞を物理的に解除する治療である。BPA の最初のケースシリーズは 2001 年に報告され、その有用性が確認された⁴⁸⁰⁾。しかし、治療部位には再灌流後の肺障害が高頻度に発生するうえ、治療成績は熟練施設における PEA の有効性・安全性を上回るものではなかった。そのため、欧米において BPA は、CTEPH に対する治療の選択肢として重視されてこなかった。わが国では、末梢型 CTEPH の頻度が高く、外科的治療の適応とならない症例が多いため、BPA を CTEPH の治療選択肢として確立することが試みられてきた。

BPA の対象となるのは、① PEA の施行困難例、すなわち主要な病変が外科的に到達困難な末梢側に存在するか、高齢や合併症のために PEA の適応がないと判断された症例、または PEA 術後の遺残肺高血圧症例であり、② 内科的治療を行っても NYHA/WHO 機能分類Ⅲ度以上の自覚症状を有し、③ 病状およびリスク・ベネフィットを十分に説明したうえで本人（および家族）が BPA を希望しており、④ 重度の多臓器不全を有さない CTEPH 症例である⁴⁸¹⁾。CTEPH においては、程度の差こそあれ、ほぼすべての肺動脈区域枝に病変が存在するため、一度にすべての病変を治療することは困難で、治療を完結するためには 1 症例あたり通算 4 ～ 6 回の施行を要する。2016 年度の循環器疾患治療実態調査報告書⁴⁸²⁾によると、2015 年中に日本全国で 1,910 件の BPA が実施されており、すなわち最低でも 320 人程度が BPA 治療の対象になったと推測される。

治療法、合併症および治療成績の詳細については、日本

循環器学会の「慢性肺動脈血栓栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント」⁴⁸¹⁾を参照されたい。PEA と同様に、肺高血圧症を解消して右心不全の発生を防ぎ、生命予後を改善すること⁴⁸³⁾が BPA 治療の最低限のゴールと考えられる。わが国から報告されている BPA による肺血行動態の改善度は、PEA に匹敵するほどであり⁴³⁴⁻⁴³⁶⁾、このゴールが十分達成できるものであることを示している。一方、諸外国からの報告では、BPA による血行動態の改善度は十分とはいえず^{484, 485)}、対象となっている症例数からみても、この差は人種差というよりは熟練度の差と推測される。

BPA の合併症として、初期の報告では術後の肺障害が高頻度にみられたが^{434-436, 480, 484)}、症例数の増加⁴⁸⁶⁾や治療手技の変更⁴⁸⁷⁾などに伴って、減少傾向にある。しかし、依然として BPA の治療手技は施設ごとに異なり、その標準化に関しては今後の検討が必要である。これまでに、BPA 治療後の明らかな再狭窄や再発の報告はないが、PEA ほど長期間や多数例の観察が行われていないため、治療直後にどの程度まで血行動態を改善できれば良好な長期成績が期待できるのかということも、今後の検討課題である。

いうまでもなく CTEPH は希少疾患であり、十分な症例数を確保して BPA の経験を積むことは容易ではない。元来、慢性疾患である本症に対して緊急治療が必要となることはまれであり、PEA と同様に、十分な経験のある施設における実施が望ましい。

4.8

CTEPH との鑑別を要する他疾患

CTEPH と同様に、肺動脈の区域枝・亜区域枝レベルに狭窄・閉塞をきたす疾患として、以下のようなものがあり、CTEPH との鑑別が重要である。

4.8.1

原発性肺動脈肉腫（内膜肉腫）

CTEPH との鑑別が重要な疾患の 1 つに原発性肺動脈肉腫がある。原発性肺動脈肉腫は非常にまれな腫瘍で、そのほとんどが肺動脈内腔に発育する内膜肉腫（intimal sarcoma）であり、肺動脈壁由来の壁内腫（mural sarcoma）はさらにまれである。現在までに、わが国で約 80 人、世界では約 300 人の原発性肺動脈肉腫例が報告されているが、剖検例などで偶発的に発見されることもあるため、正確な頻度は不明である^{488, 489)}。予後についてはばらつきがあるが、予後不良な大動脈内膜肉腫と比較して、外科的切除例では 5 年生存率が約 50% と、良好な例も散

見される。多くは 40 歳以上に発症し、とくに女性の罹患率は男性の 1.3 ～ 2 倍とされる^{490, 491)}。症状は咳嗽、咯血、呼吸困難、胸痛など非特異的で、肉腫が肺動脈内腔を占領しながら増殖し、しばしば CTEPH と誤診されるため、正確な鑑別が重要である。また造影 CT、MRI、PET などの画像診断が有用であり、とくに造影 CT では不均一に造影される場合⁴⁹⁰⁾や辺縁不整、右室流出路近傍を中心とした腫瘍像などが CTEPH との鑑別に有用である。ただし、PET 所見が陰性であっても原発性肺動脈肉腫を否定できないことは知っておくべきである。病理組織学的には、未分化肉腫（undifferentiated sarcoma）および多形肉腫（MFH 型）が肺動脈内膜肉腫のほとんどを占めるが、分化型として、それぞれの形態を示す血管肉腫や軟骨肉腫/骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、平滑筋肉腫などがある。治療としては、外科手術と補助療法としての化学療法、および放射線療法がある。外科手術可能例では、肺動脈弁や右室流出路切除も含む完全切除が推奨され、完全切除例と不完全切除例との 5 年生存率の有意差が報告されている⁴⁸⁸⁻⁴⁹⁰⁾。化学療法や放射線療法単独での治療成績は不良であることから、いずれも集学的治療として用いられる。

4.8.2

末梢型肺動脈狭窄症（PPS）

末梢型肺動脈狭窄症（peripheral pulmonary artery stenosis; PPS）は、肺動脈幹、左右主肺動脈または末梢肺動脈に、狭窄および閉塞を呈する疾患である。さまざまな先天性疾患に合併することの多い小児期の PPS は多く報告されているが、近年、成人期 PPS 例の存在が判明した⁴⁹²⁾。PPS のなかで、先天性疾患を合併しないものは純型 PPS といわれる。PPS に対する肺血管拡張薬の有効性を示すまとまった報告はない。

Kreutzer らは、12 人の成人 PPS 例を報告している⁴⁹²⁾。年齢は 17 ～ 51 歳（36.2 ± 9.7 歳）、症状は呼吸困難と全身倦怠感であった。なお、すべての患者で、肺血流シンチグラムでの多発性の区域性欠損、肺動脈造影では両肺多発性に区域枝・亜区域枝の非典型的な狭窄が認められた。12 人中 11 人に BPA を施行した結果、9 人で手技成功を達成し（1 人は施行後に死亡）、7 人で自覚症状の改善（NYHA I ～ II 度）が持続した。なお、12 人中 6 人が初期診断で CTEPH と診断されていたが、専門施設での肺動脈造影によって PPS の確定診断に至っている。

Yanagisawa らは、7 人の PPS と 4 人の高安病による肺動脈炎を BPA で治療した結果、mPAP が 46 mmHg → 34 mmHg、PVR が 10.5 Wood 単位 → 4.6 Wood 単位、6 分間歩行距離が 371 m → 416 m へとそれぞれ改善したこと、

また治療に際して、血管造影所見のみではなく光干渉断層法（OCT）などの画像デバイスによる病変の評価が有用であったことを報告している⁴⁹³⁾。なお、この報告では、CTEPHに対するBPAにくらべて治療効果が低く、その背景として再狭窄などが関与しているかもしれないと考察している。

以上のように、成人PPSはまれではあるが、CTEPH（一部ではPAH）との鑑別が重要な疾患であり、確定診断にはPAGが必須である（図19）。経験的ではあるが、20～30歳代発症の肺高血圧症や先天性心疾患の合併、PAGにおける狭窄後拡張を伴う非典型的な狭窄所見（上葉枝は閉塞することが多い）、ほかの血管狭窄の合併を認めた場合には、PPSを疑うべきである。

4.8.3

高安病に伴う肺動脈炎

高安病による血管炎は大血管炎に分類され、東南アジアの若年女性に好発する。大動脈とその近位分岐、冠動脈、肺動脈などに狭窄または閉塞病変をきたす炎症性疾患であり、肺動脈病変のみを呈する高安病はまれである。高安病患者のうち15%が肺動脈病変を合併するとされ、肺動脈本幹から区域枝近位部などの中枢側に発症する。なお、高安病患者の27%が肺高血圧症を合併していたとの報告があるが、詳細は不明である⁴⁹⁴⁾。組織所見として、内膜の線維性肥厚、弾性線維の炎症による破壊を伴う中膜の肥厚、外膜の帯状線維化などがある。高安病による肺動脈炎は、PAGやCT、MRIで診断される。造影CTやPAGでは、壁在血栓が認められないなど、CTEPHとは異なる血管造影所見となる。狭窄部では結合組織様の病変による全周性の壁肥厚を認め、一方で、狭窄後の末梢部では比較的正常な血管構造が保たれていることが特徴である。肺血流シンチグラムではCTEPHと類似の所見を呈するため、注意を要する。また、本疾患はリウマチ専門医と連携して診断・治療を進めるべきであり、疾患の活動性の評価が重要となる。高安病の活動性が高い場合には、専門科において、炎症を抑えるためのステロイドや免疫抑制剤の投与が考慮される。なお、肺動脈病変が不可逆性の場合には、カテーテル手術や外科的バイパス術が検討される。

4.8.4

ベーチェット病に伴う血管炎

ベーチェット病に伴う血管炎は大血管炎に分類され、CTEPHとの鑑別が難しい症例もある。ベーチェット病はシルクロードに沿って分布するといわれているが、その合併症には地域差があり、極東地域では腸管合併症が多いの

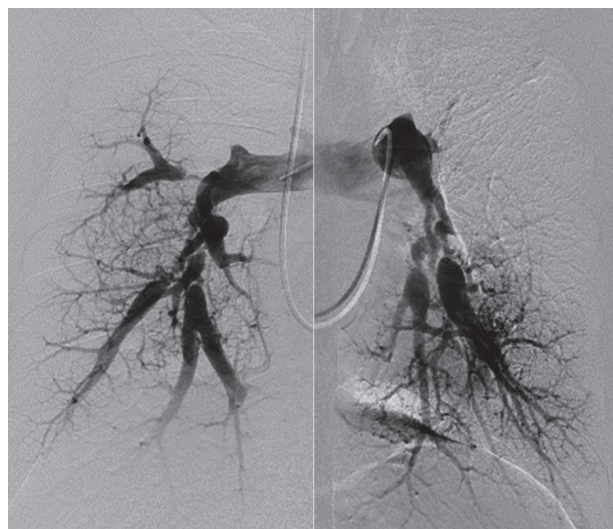


図19 末梢型肺動脈狭窄症（PPS）の肺動脈造影所見

肺動脈の狭窄と狭窄後拡張を伴う非典型的な造影所見。狭窄後拡張が顕著である点がCTEPHとは異なる。

に対し、大血管炎はトルコなどの中東に多く、1～7.7%に合併する⁴⁹⁵⁾。しばしば咯血を起こし、肺動脈血栓塞栓・肺動脈瘤・右心系および静脈内の血栓形成を伴うことがある。MRIでコントラスト増強を認める。治療には抗凝固薬とともに免疫抑制剤が用いられ、75%で有効であったとの報告もある⁴⁹⁶⁾。

5.

詳細不明な多因子のメカニズムによる肺高血圧症

表4に示すように、第5群には複合的な要因により肺高血圧症を発症するさまざまな疾患群が含まれている。これらの疾患群に共通するのは、肺高血圧症発症のメカニズムがいまだ明らかになっていないことである。したがって、これらの疾患群に伴う肺高血圧症に関しては、きわめて注意深く診断を進める必要がある。また、治療方針は基礎疾患によって異なり、一部には肺動脈性肺高血圧症（PAH）が含まれている可能性もあるが、肺高血圧症治療が優先されるべきではない。また、第5群の治療において、肺高血圧症治療薬の有効性を裏付けるランダム化比較試験（RCT）の結果はこれまでに得られていない。

第5群は、①血液疾患（慢性溶血性貧血、骨髄増殖性疾患、脾摘出）、②全身性疾患（サルコイドーシス、肺組織球増殖症、リンパ脈管筋腫症）、③代謝性疾患（糖原病、ゴーシェ病、甲状腺疾患）、④その他（腫瘍塞栓、線維性縦隔炎、慢性腎不全、区域性肺高血圧）の4つに分類されている。とくに、慢性溶血性貧血や骨髄増殖性疾患などに

において、肺高血圧症の合併がしばしば認められる。なお、ダナポイント分類（2008 年）では、鎌状赤血球症やサラセミア、遺伝性球状赤血球症などの慢性溶血性貧血は第 1 群に含まれていたが、肺高血圧症発症の原因として慢性血栓塞栓や脾臓摘出、心拍出量の増大、過粘稠性、左心性心疾患などの多因子が関与している可能性が指摘され、ニース分類（2013 年）では第 5 群に移された。

6.

小児における肺高血圧症

6.1

小児の特発性 / 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH)

要旨

小児の肺高血圧症のガイドライン作成において根拠となるエビデンスは不足しており、小児特発性 / 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) の診断・治療に関する事項も、多くが専門家の意見の合意、または小規模ないし後ろ向きの研究に基づくもので、エビデンスレベルは高くない（ほとんどがレベル C）のが実情である¹⁾。2018 年 2 月時点で、わが国で小児肺動脈性肺高血圧 (PAH) 治療薬として承認されているのは、承認順にボセンタン（トラクリア小児用分散錠[®]）、エボプロステノール（エボプロステノール

「ACT」[®]）と、シルデナフィル（レバチオ錠[®]・OD フィルム[®]・懸濁用ドライシロップ[®]）のみで、ほとんどの薬剤は小児での適応が取れていないため、保険適応外薬として投与され、用法・用量や安全性が確立していない。最近では日本も国際共同臨床試験に参加し、また国内でも小児の臨床試験が実施されるようになったことから、今後、小児への適応拡大が進むことが期待される。小児 IPAH/HPAH に対する肺血管拡張薬の推奨（重症度別）を表 28 に、また、一般的対応ならびに支持療法について表 29 と表 30 に示す。

6.1.1

疫学・成因

日本の小児肺高血圧症の疫学情報は少ないが、佐地らの小児期原発性肺高血圧症（現在の IPAH/HPAH）の全国調査⁴⁹⁷⁾では、年間の発症頻度はおよそ 1 人 / 100 万人で、成人を含む全肺高血圧症患者の約 25% を小児が占めていると推定される。英国の疫学研究⁴⁹⁸⁾では、16 歳未満における IPAH の発症率は年間 0.48 人 / 100 万人、有病率は 2.1 人 / 100 万人で、オランダでの年間発症率は IPAH が 0.7 人 / 100 万人、先天性心疾患に伴う PAH の年間発症率が 2.2 人 / 100 万人、先天性心疾患に伴う PAH の有病率が 15.6 人 / 100 万人と報告されている⁴⁹⁹⁾。日本を含む 19 カ国 31 施設における 18 歳未満の小児肺高血圧症の疫学研究 (TOPP Registry)⁵⁰⁰⁾では、原因別にみると IPAH/HPAH (57%) と先天性心疾患に伴う肺高血圧症 (36%) が大半を占めており、次いで気管支肺異型性 (BPD) に伴

表 28 小児 IPAH/HPAH における肺血管拡張薬（重症度別）に関する推奨とエビデンスレベル

推奨 クラス	エビデンス レベル	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	NYHA/WHO 機能分類 III 度	NYHA/WHO 機能分類 IV 度
I	B	ボセンタン po シルデナフィル po	ボセンタン po シルデナフィル po エボプロステノール iv	エボプロステノール iv
IIa	C	アンブリセンタン po タダラフィル po	アンブリセンタン po タダラフィル po トレプロステニル sc	
IIb	C	ベラプロスト po	ベラプロスト po イロプロスト吸入 トレプロステニル iv 初期併用療法	ERA po PDE5 阻害薬 po イロプロスト吸入 トレプロステニル sc/iv 初期併用療法

ERA：アンブリセンタン，ボセンタン
PDE5 阻害薬：タダラフィル，シルデナフィル
po：経口，iv：静注，sc：皮下注

表 29 小児 IPAH/HPAH の一般的対応に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
思春期の女兒に対しての、妊娠による重大な母体 / 胎児リスクおよび安全な避妊に関するタイムリーなカウンセリング	I	B
小児 IPAH/HPAH 患者（疑い例を含む）の専門施設への紹介による、多職種による総合的な評価ならびに治療の実施	I	C
鎮静または全身麻酔を必要とする外科手術または侵襲的処置を受ける際の、小児心臓麻酔や集中治療に精通した医師および適切なモニタリングの下での実施	I	C
脱水を避け、必要時には適切な補液を行うこと	I	C
予防可能な感染症による増悪を防ぐための、禁忌がない場合のすべての予防接種	I	C
競技スポーツや激しい等尺性運動への参加	III	C
病状が安定し適切に治療されている患者以外での飛行機搭乗	III	C

う肺高血圧症が多かった。また全体の 13% が、21 トリソミーをはじめとする染色体異常例であった。

近年の分子細胞学的研究の進歩によって、PAH の発症には遺伝的素因と危険因子が相互に関連しており、肺小動脈の炎症・変性・増殖を軸とした内皮細胞機能障害、平滑筋細胞のアポトーシス抵抗性と無秩序な細胞増殖による血管壁の肥厚性変化とリモデリングが主たる病因であることが判明している。さらに IPAH/HPAH では、*BMPR2*、*ALK1*、*ALK6*、*Endoglin* や細胞内シグナル *Smad8* の遺伝子変異が家族例の 75%、および孤発例（特発性）の 20～25% に認められる。常染色体優性遺伝の形式をとるが、浸透率は 10～20% と低い。全般的に、これらの遺伝子変異陽性の PAH 症例は、陰性の症例にくらべて発症年齢が若く、血行動態が重症で、予後も悪いことが報告されている⁵⁰¹⁾。

6.1.2 診断

小児 IPAH/HPAH は、成人にくらべて

- 肺動脈圧や肺 / 体血圧比は高いものの心係数は良好に保たれ、右房圧は低い
- 静脈の伸展性に富んでいるため、中等症以下では顔面や下腿の浮腫が出現しにくい
- 過度な運動に伴って酸素の需要と供給のバランスが破綻し、著しい呼吸困難や失神をきたしやすい

表 30 小児 IPAH/HPAH の支持療法に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
適切な心拍出量維持が前負荷に依存している重症例での利尿薬の慎重な投与	I	C
動脈血酸素分圧 < 60 mmHg または酸素飽和度 < 92% の場合の、常時の酸素投与	IIa	C
高地滞または飛行機搭乗中の患者での酸素投与	IIa	C
右心不全を呈した小児 IPAH/HPAH 患者に対する利尿薬	IIb	C
小児 IPAH/HPAH 患者に対する抗凝固療法（ワルファリンなど）	IIb	C
出血性合併症を起こしやすい乳幼児に対する抗凝固薬（代替薬として抗血小板薬 [アスピリンなど] が考慮される）	IIb	C
遺伝性出血性毛細血管拡張症（ <i>ALK-1</i> 変異）合併 HPAH に対する抗凝固療法	III	C

などの特徴がある⁵⁰²⁾。

小児肺高血圧症の診断方法は成人とはほぼ同様で、肺高血圧症診断アルゴリズム（p. 19 の図 1 参照）に準拠する。ここには低年齢の小児では実施困難な検査（肺機能検査や 6 分間歩行試験、運動負荷試験など）が含まれるが、可能な限り治療開始前に実施し、評価しておくことが望ましい。肺高血圧症の確定診断のゴールドスタンダードは心臓カテーテル検査であるが、幼少児では年長児や成人にくらべてカテーテル検査に起因する重篤な合併症の出現頻度が高いため、慎重な検討が必要である⁵⁰³⁻⁵⁰⁵⁾。とくに NYHA/WHO 機能分類 IV 度の幼少児では、高リスクであることから侵襲的検査を避け、心エコー検査などで第 1 群（PAH）と暫定診断がつけば特異的肺血管拡張薬を用いた積極的な治療介入を優先させ、心臓カテーテル検査は病状の安定化が得られるまで保留とすることも考慮される。実施にあたっては、専門施設にて各種モニタリングや適切な鎮静を行うなど、安全面に十分配慮すべきである。したがって、小児における心エコー検査の意義は大きく、肺高血圧症のスクリーニングのみならず、右室の形態ならびに機能診断や、経時的な評価にも有用である⁵⁰⁶⁾。

6.1.3

予後・重症度評価

a. 予後

有効な治療薬が存在しなかった 2000 年以前の IPAH/

HPAH 例の予後は、きわめて不良であった。米国の報告では、成人 IPAH/HPAH 例の平均生存期間 2.8 年に比べ、小児 IPAH/HPAH 症例では平均生存期間 10 ヶ月ときわめて予後不良で、ほとんどの症例が診断後 1～2 年以内に死亡していた⁸²⁾。しかし、エボプロステノールをはじめとした特異的肺血管拡張薬が臨床応用された昨今では、各種薬剤に良好な治療反応性を示して長期生存する症例が増えており、小児 IPAH/HPAH 例でも成人症例と遜色ない予後が期待できるようになった。最近の成績としては、米国の大規模レジストリー研究 REVEAL に登録された 18 歳以下の 216 人での解析の結果、診断後の 5 年生存率は IPAH/HPAH で 74% と報告されている⁵⁰⁷⁾。

b. 重症度 / 予後評価

小児 IPAH/HPAH の重症度 / 予後評価に重要な指標^{508, 509)}を表 31 に示す。予後がよい指標とされる項目を多く含む症例を低リスク、そうでない症例を高リスクに分類し、治療方針決定に用いる。

WHO 機能分類は成人を対象としており、小児、とくに乳幼児や発達に遅れがある小児（染色体異常など）での評価は困難である。児の健全な成長や運動発達が遂げられているかどうか、保育園・幼稚園・学校への出席状況、遊びや運動への参加に問題がないかなどを個別に評価する必要がある⁵⁰⁹⁾。

6 分間歩行試験は、成人と同様に、小児肺高血圧症の重症度ならびに予後予測に有用である。7 歳以上の IPAH ならびに先天性心疾患に合併した PAH では、歩行距離が疾患の重症度を反映するほか、歩行中の経皮的酸素飽和度低

下の程度が、短絡の有無・程度で調整したうえでも付加的な予後予測因子となる⁵¹⁰⁾。

遺伝子検査は倫理的配慮を要するため必須ではないが、小児 IPAH/HPAH においても、*BMP2* や *ALK1* の遺伝子変異陽性例は陰性例とくらべて予後不良であるなど、対応の参考となる⁵¹¹⁾。

組織ドプラエコーは小児 IPAH/HPAH の重症度評価に有用である。三尖弁 e' は疾患重症度と関連し、 $e' < 8 \text{ cm/秒}$ は心不全による入院 / 肺移植 / 死亡リスクを予測する指標として用いられる⁵¹²⁾。

6.1.4

治療指針

2015 年に米国から、2016 年に欧州から相次いで、小児肺高血圧症に関する診断・治療指針が発表された^{508, 509)}。成人の治療アルゴリズムに沿って作成されており、内容に大差はない。これらをもとに、わが国の現状をふまえて改変した小児 IPAH/HPAH 治療アルゴリズムを図 20 に、小児 IPAH/HPAH に対する肺血管拡張薬の推奨（重症度別）を表 28 に示す。また小児 IPAH/HPAH 患者に対する一般的対応ならびに支持療法について、表 29 と表 30 にまとめた。小児では、各肺血管拡張薬の推奨度がクラス I であっても、エビデンスレベルは B または C と高くないのが実情である。わが国では小児での適応が取得されていない薬剤も含まれるが、各薬剤の特性や小児領域での国内外の知見を参考に日常診療で小児 IPAH/HPAH 症例へ投与され、予後改善に大きく寄与している現状がある⁵¹³⁾。わが

表 31 小児 PAH の重症度 / 予後評価に重要な指標

低リスク	予後決定因子	高リスク
なし	右心不全徴候	あり
なし	病状進行	あり
なし	失神	あり
	成長	不良
I, II	NYHA/WHO 機能分類	III, IV
軽度上昇	BNP/NT-proBNP	高度上昇
長い (> 500 m)	6 分間歩行距離	短い (< 300 m)
右室拡大 / 機能障害が軽度	心エコー	右室拡大 / 機能障害が著明 心嚢液貯留
CI > 3.0 L/分/m ² mPAP/mSAP < 0.5 PVRI < 10 Wood 単位・m ² 急性血管反応良好	血行動態 (心カテ)	CI < 2.5 L/分/m ² mPAP/mSAP > 0.75 RAP > 15 mmHg PVRI > 15 Wood 単位・m ²

(Hansmann G, et al. 2016⁵⁰⁹⁾ を参考に作表)

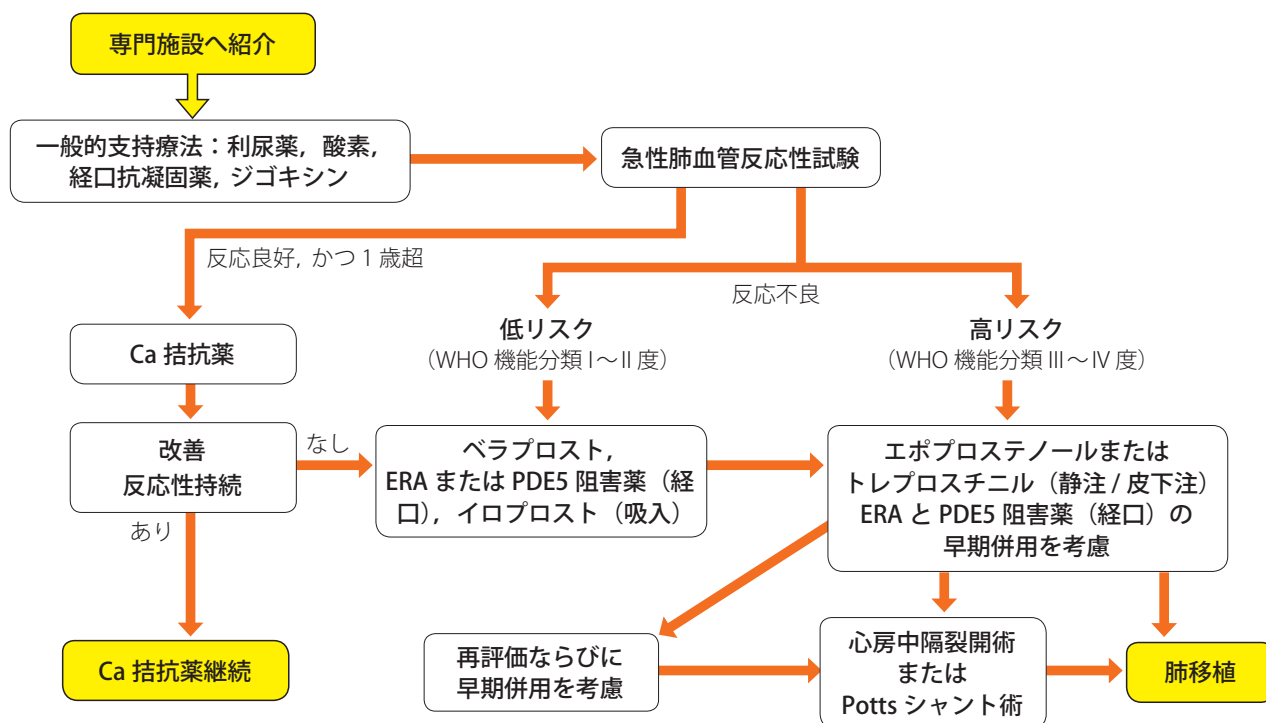


図20 小児IPAH/HPAHの治療アルゴリズム

(Hansmann G, et al. 2016⁵⁰⁹)を参考に作図)

国では、軽症例を中心にプロスタグランジン誘導体制剤ベラプロストが投与される機会が多く、一定の効果が得られているが、エビデンスレベルは高くない⁵¹³⁾。シルデナフィールは肺血管選択性に優れ、利便性の高い薬剤だが、高用量(> 3 mg/kg/日)では潜在的な死亡リスク増加の可能性が報告されており⁵¹⁴⁾、用量には注意すべきである。わが国における小児適応薬剤の一覧を表32に示す。

静注プロスタサイクリン製剤を含む最大限の内科治療に抵抗性を示す症例では、肺移植を考慮すべきである。時期を逸することない肺移植実施施設への紹介が望まれる。また国内での経験は少ないが、体血圧を凌駕する高度の肺高血圧症を呈する重症IPAHの小児では、姑息的Pottsシャント術（推奨クラスIIb，エビデンスレベルC）が肺移植の代替療法となりうる。下行大動脈と左肺動脈を側々吻合して右左短絡を作成するため、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)の低下は下肢83%に比し上肢94%にとどまり、8人中6人は長期生存、かつ機能分類もI度を維持していると報告された⁵¹⁵⁾。この姑息術は熟練した心臓外科医に委ねる必要があるが、脳への酸素供給維持の観点では、心房中隔裂開術（推奨クラスIIa，エビデンスレベルC）にくらべて有利な可能性がある。

6.1.5 管理

現在、各種の特異的肺血管拡張薬に良好な反応を示す症例では長期生存が期待できるようになったが、急速に病状が進行する症例や薬物療法に抵抗性の症例は、早めに専門施設へ紹介すべきである。また、安定期においても定期的な病状把握や血行動態評価を心がけ、必要に応じて治療内容の見直しを考慮する。

日常生活管理上の注意点は成人IPAH/HPAHと同様だが、とくに幼少児では感染症（呼吸器、消化管など）罹患時の急性増悪に注意を要する。冬期には本人および家族へのインフルエンザワクチン接種を推奨し、発熱時には、酸素需要供給バランスが破綻しないよう解熱薬投与や酸素吸入を積極的に行う。

わが国では、心疾患を有する学童期の症例に対し、学校生活管理指導表が運用されている。疾患重症度を考慮し、管理区分に基づいて登校や体育・課外活動への参加が決定される。小児IPAH/HPAHでは運動による増悪や失神のリスクがあり、診断当初はNYHA/WHO機能分類I/II度であっても、原則として体育は見学または軽い運動のみ参加とし、1～2ヵ月の間隔でこまめに観察・評価する。

治療の進歩に伴って小児肺高血圧症の長期生存例が増

表 32 わが国における小児適応薬剤

薬剤	エンドセリン受容体拮抗薬： ボセンタン	ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬： シルデナフィル	プロスタグランジン I ₂ 製剤： エボprostenoール
商品名	トラクリア® 小児用分散錠 32 mg	レバチオ® 錠 20 mg レバチオ® OD フィルム 20 mg レバチオ® 懸濁用ドライシロップ 900 mg	エボprostenoール 静注用「ACT」 0.5 mg, 1.5 mg
剤形	十字の割線あり、1/2 ないし 1/4 へ分割可能	OD フィルム：唾液のみ（水なし）で服用可 懸濁液：1 瓶について 90 mL に水を加えて 10 mg/mL の溶液となる	専用溶解液（生理食塩水）で溶解
適応	1 歳以上、小児 PAH	1 歳以上、小児 PAH	1 歳以上、PAH
用法・用量	通常、乳児、幼児または小児には、ボセンタンとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する ただし、最大投与量は 1 回 120 mg、1 日 240 mg とする	体重 8 kg～20 kg：1 回 10 mg、1 日 3 回 体重 20 kg 超：1 回 20 mg、1 日 3 回	0.5～2 ng/kg/分から持続静注を開始 1～4 週の間隔をおいて 0.5～2 ng/kg/分ずつ増量 20～40 ng/kg/分を目安として最適投与速度を決定する
おもな副作用	頭痛、肝機能障害、筋肉痛	頭痛、紅潮、腹痛、悪心	頭痛、紅潮、下痢、顎痛、血小板減少
小児での特徴など	成人に比して肝機能障害の頻度が少ない	小児でも自発陰茎勃起の報告あり	血管拡張作用により過度の血圧低下が出現することがある 観察を十分に行い、必要に応じて輸液やカテコールアミンを併用する 小児でも甲状腺機能亢進症の報告あり、定期的に検査を行う

加したことで、経過中に無症候性（甲状腺関連抗体陽性）を含む甲状腺機能異常を呈する症例が報告されている^{516, 517)}。成人では、PAH の好発年齢が若年ないし中年で女性に多いため、バセドウ病や橋本病などの甲状腺疾患が合併しやすいことが以前から指摘されているが、小児では比較的まれと考えられてきた。しかし、小児 PAH においても甲状腺機能異常の併発には注意すべきである。とくに長期のエボprostenoール持続静注との関連が指摘されているが、機序は不明である。甲状腺中毒症を発症すると致死的な経過を辿ることがあるため、定期的な甲状腺検査（年 1～2 回）が推奨される。

略血は経年的に頻度が増し、重大な予後と関連するのみならず、直接的な死因にもなりうるため、迅速な対応が求められる⁵¹⁸⁾。

6.2

先天性心疾患に伴う肺高血圧症

要旨

肺高血圧症は、先天性心疾患（congenital heart disease; CHD）の予後を左右する重要な合併症の 1 つで、基礎心疾患の種類のみならず、患児の年齢、シャント部位（三尖弁前後のいずれか）やシャント量、慢性肺疾患の既往、染

色体異常や奇形症候群の合併、肺高血圧症関連遺伝子変異の有無など多くの因子による影響を受ける。CHD に伴う肺高血圧症には、ニース分類（2013 年）における第 1 群（PAH）以外に、第 2 群（左心性心疾患に伴う肺高血圧症）や、第 5 群（詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症）も存在する。シャント疾患による PAH は生後早い時期の修復手術によって治癒・回復が可能だが、左右シャントが一定期間持続することで末梢肺小動脈が不可逆性の病理変化を呈したアイゼンメンジャー症候群、左右シャントでは説明のできない PAH や、有意なシャント残存のない術後 PAH は、肺高血圧症標的治療薬の適応となる。しかし、標的治療薬の大部分は小児では適応外使用となるため、小児 PAH の標的治療は、成人におけるエビデンスの演繹と専門家の意見によって行われているのが現状である。しかし現在、ようやく小児 PAH を対象とした大規模な臨床研究も計画されており、将来的にはエビデンスレベルの高い治療指針の作成が期待される。

複雑心奇形に対して Fontan 手術などの一心室修復手術が施行された患児のなかには、肺循環がうまく成り立たない、いわゆる failing Fontan 症例が存在する。このような症例は、肺高血圧症はないものの、末梢肺小動脈の病理変化の類似性、肺血管抵抗（pulmonary vascular resistance; PVR）の上昇や肺高血圧症標的治療薬の効果などから小

児肺高血圧性血管疾患 (pediatric pulmonary hypertensive vascular disease; PPHVD) としてとらえられ、最近では肺高血圧症標的治療が広く行われている。小児における CHD に伴う肺高血圧症治療の推奨を表 33 に示す。

6.2.1 疫学

欧米諸国の小児肺高血圧症レジストリー研究において、小児肺高血圧症の原因疾患をみると、IPAH/HPAH と CHD に伴う PAH (CHD-PAH)^{500, 507, 519-521)} の両者が

90% を占めていた。小児 CHD-PAH における肺血管病変の進行が速い基礎疾患として、肺血流量の多い完全大血管転位、総動脈幹症、完全型房室中隔欠損、総肺静脈還流異常や内臓錯位症候群の単心室などが報告されている。また Down 症候群では心疾患の有無にかかわらず、気道狭窄の合併、肺の発生異常による胸膜下肺気腫、肺胞壁低形成や多数の小無気肺、肺動脈の発生異常による末梢肺小動脈中膜平滑筋の低形成や肺動脈走行異常などの多因子の影響により、肺血管病変の進行が速いと考えられている⁵²²⁾。

表 33 小児における CHD に伴う肺高血圧症の対応および治療に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨クラス	エビデンスレベル
小児 CHD に対する経胸壁心エコー (肺高血圧症や心室機能障害の鑑別に必要な検査であるが、肺血管抵抗の上昇を鑑別することは難しい)	I	C
小児肺高血圧症 / PPHVD の肺血管病変が合併する CHD によるものかどうかを判断するための、系統的な鑑別診断	I	C
VSD や PDA などの単純な三尖弁以降の左右シャント疾患小児における、生後 6 カ月以内での有意なシャントに対する修復手術またはカテーテルインターベンションによる閉鎖	I	C
有意な左右シャントを伴う小児 CHD-PAH (年齢を問わず) における、肺血管抵抗を知るための心臓カテーテル検査の施行	I	C
VSD や PDA などの単純な三尖弁以降のシャント疾患小児における、一般的な手術時期を過ぎたかチアノーゼを認める場合の心臓カテーテル検査	I	C
PVRI < 6 Wood 単位・m ² かつ PVRI/SVRI < 0.3 の小児 CHD-PAH における、ほかに修復手術のリスク因子がない場合の、支持療法、修復手術またはカテーテルインターベンションによる閉鎖	I	C
PVRI ≥ 6 Wood 単位・m ² かつ PVRI/SVRI ≥ 0.3 の小児 CHD-PAH に対する、AVT による評価	I	C
複雑心奇形の小児 CHD-PAH に対する、年齢、基礎疾患の種類やシャント部位、症候群の合併などの包括的な個別評価	I	C
PH/PPHVD、左心流入 / 流出路閉塞または心筋障害による左心うっ血を伴う小児に対する、心臓カテーテル検査による血行動態評価	I	C
有意な左右シャント、うっ血性心不全や成長障害を認め、酸素飽和度 > 95% の小児 CHD-PAH に対する閉鎖手術 (ただし、周術期に肺高血圧症クリーゼが発症する可能性あり)	IIa	C
単心室循環の小児で、Glenn 手術の適応となる血行動態として平均 TPG ≤ 6 mmHg を閾値とすること	IIa	C
Fontan 術後で無症状の単心室循環小児で、PVRI ≤ 3 Wood 単位・m ² かつ平均 TPG ≤ 6 mmHg を満足する血行動態とすること	IIa	C
Fontan 術後の小児に対する、肺血管抵抗の上昇、肺血流量の減少や肝うっ血を認める場合の、心臓カテーテル検査を含む鑑別診断	IIa	C
TPG > 6 mmHg または血行動態とは無関係の症状を有する Fontan 術後の小児に対する、運動耐容能改善を目的とした肺血管拡張薬の使用	IIa	C
手術不可能な小児アイゼンメンジャー症候群に対する、NYHA/WHO 機能分類や症状を考慮しての肺血管拡張薬の単独または併用使用	IIa	C

6.2.2

病態

a. 第1群 (CHD-PAH)

従来の臨床分類が継承され、①アイゼンメンジャー症候群、②有意な左右シャントを伴う PAH 群（修復手術可能例および不可能例）、③左右シャントでは説明できない PAH 群、④有意なシャント残存のない修復手術後 PAH 群の4つに分類されている（表34）⁸⁾。

アイゼンメンジャー症候群の診断には臨床経過が重要で、多量の左右シャントを伴う高肺血流の時期が一定期間存在する。高肺血流のずり応力によって、末梢肺小動脈の血管壁リモデリングが経時的に進行し（詳細は病理の項 [p. 34] 参照）、不可逆性の新生内膜が形成されて PVR が上昇する。右左シャントまたは両方向性シャントによりチアノーゼと二次性赤血球増多症をきたし、全身の多臓器病変が認められるようになる。臨床例における不可逆性の末梢肺小動脈病変については、肺高血圧症標的治療薬による回復は期待できず、証明もされていない。アイゼンメンジャーが最初に報告し、Paul Wood が1958年に特徴的な疾患群として発表したアイゼンメンジャー症候群⁵²³⁾は、臨床的な症候に基づいて定義された疾患群であるため、肺循環の血行動態や末梢肺小動脈病変に基づいた正確な定義はされておらず、これらが十分に検討・解明されていない。CHD-PAH の最重症型であり、基本的に修復手術は禁忌とされている。小児例の生存期間は11.4年と成人例の30～40年に比べて短いとされる⁴⁹⁹⁾が、基礎心疾患として小児例では複雑心奇形が多く、成人例では心房中隔欠損などの単純心奇形が多いためかもしれない。

有意な左右シャントによる左心系容量負荷疾患では、修復手術を1～2年以上待機すると肺高血圧症が残存または出現し、アイゼンメンジャー症候群に移行する可能性がある。このため、血管病変の進行が速い基礎心疾患、染色体異常や奇形症候群の合併例では、とくに早期の手術を心が

ける。手術の可否判定に関しては診断の項 (p. 83) にゆずるが、境界領域の症例では現在でも確立された手術基準は存在せず、個々の症例に応じた包括的な評価を行う必要がある。標的治療薬の選択肢が増え、“treat and repair” または “repair and treat” が可能となったことで、この群の CHD-PAH に修復手術を行える可能性は大いに広がってきている。

左右シャントでは説明できない PAH のある群では、修復手術は無意味である。IPAH/HPAH と同様の病態と考え、標的治療薬による薬物療法が推奨される。

有意な残存病変のない修復手術後の PAH には、術直後に肺高血圧症残存がみられる症例と、術後数ヵ月～数年経過してから肺高血圧症が再発する症例がある。IPAH/HPAH と同様の病態と考え、標的治療薬による薬物療法が推奨される。

b. 第2群 (左心性心疾患に伴う肺高血圧症)

ニース分類 (2013 年) では、細分類として、新たに先天性/後天性の左心流入路/流出路閉塞性疾患および先天性心筋症が追加された。左心流入路閉塞性疾患として肺静脈狭窄、三心房心、僧帽弁狭窄、パラシュート僧帽弁、僧帽弁上狭窄輪、後天性粘液腫・脂肪肉腫などの心臓腫瘍、また左心流出路閉塞性疾患として肥大型心筋症、大動脈弁狭窄 (二尖弁を含む)、大動脈弁下・弁・弁上狭窄 (Williams 症候群、風疹症候群) がある⁵²⁴⁾。

ニース会議では、out of proportion PH という呼称の廃止、ならびに、肺血流量や肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedge pressure; PAWP) に影響されにくく、肺血管病変の有無と相関する指標として diastolic pulmonary pressure gradient (DPG, PAWP と拡張期肺動脈圧 [diastolic PAP] の差) を用いた分類が推奨された。DPG の正常値は1～2 mmHg、明らかな異常値は5 mmHg 超と報告されており⁵²⁵⁾、5 mmHg < DPG < 7 mmHg を isolated post-capillary PH (孤立性の後毛細血管肺高血圧)、DPG ≥ 7 mmHg を combined post-capillary PH and pre-capil-

表34 第1群 (CHDに伴う PAH) の臨床分類

アイゼンメンジャー症候群	当初は心内外の多量の左右シャントにより血管リモデリングが進行し、肺血管抵抗は重篤な上昇を示す。右左または両方向性シャントによりチアノーゼを呈し、赤血球増多と多臓器不全が合併してくる。
有意な左右シャントを伴う群 (left-to-right shunts)	修復手術可能な症例と不可能な症例がある。中等度～多量の左右シャントにより、肺血管抵抗は軽度～中等度上昇し、左右シャントの持続でチアノーゼは認めない。
左右シャントでは説明できない群 (PAH with coincidental CHD)	小さな心内左右シャントはあるが、肺血管抵抗の著明な上昇には関係がない。臨床像は特発性肺動脈性肺高血圧に類似している。シャント閉鎖は禁忌である。
有意なシャント残存がない修復手術後群 (postoperative PAH)	先天性心疾患の修復手術後で有意なシャント残存がないものの、術直後から、または術後数ヵ月～数年で肺高血圧を認める。臨床像は進行性であることが多い。

(Simonneau G, et al. 2013⁸⁾ より)

lary PH（後毛細血管肺高血圧に前毛細血管肺高血圧が合併したもの）とするタイプ分類が提唱された（表 35）。

c. 第 5 群（詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症）

ニース分類では、細分類として新たに区域性肺高血圧症が追加された。基礎疾患としては、心室中隔欠損（VSD）を伴う肺動脈閉鎖に合併する大動脈肺動脈側副血管や末梢性肺動脈狭窄などが含まれる⁵²⁴⁾。

d. 右心バイパス（Glenn または Fontan）手術後の PPHVD

二心室修復が不可能な複雑 CHD では、大静脈 - 肺動脈吻合による右心バイパス手術が行われ、肺循環は肺循環駆動圧に相当する平均肺動脈圧（mPAP）と平均左房圧の差（transpulmonary pressure gradient; TPG）と、体心室が付与する運動エネルギーによって成り立っている。そのため、軽度の PVR 上昇でも肺循環は容易に影響を受け、前負荷減少による左心不全状態に陥る。術後肺生検による検討では、中膜・内膜肥厚、非筋性肺小動脈の筋性化や血栓形成など PAH の初期像が認められ⁵²⁶⁾、またエンドセリン系の発現亢進⁵²⁷⁾と、エンドセリン受容体阻害薬で運動耐容能の改善を認めた^{528, 529)}。

表 35 第 2 群（左心性心疾患に伴う肺高血圧症）の分類

用語	PAWP	DPG
孤立性の後毛細血管肺高血圧 (isolated post-capillary PH)	> 15 mmHg	< 7 mmHg
後毛細血管肺高血圧に前毛細血管肺高血圧が合併したもの (combined post-capillary and pre-capillary PH)	> 15 mmHg	≥ 7 mmHg

2011 年、小児肺血管研究施設の委員会（PVRI Pediatric Taskforce）は、小児肺高血圧症では周産期の適応障害、発達異常や肺の低形成など小児特有の疫学が発症に大きく関連しているという特殊性を指摘し、10 のカテゴリーからなる新しい Panama 分類（表 36）を提唱した⁵³⁰⁾。右心バイパス手術後の PPHVD は、Panama 分類カテゴリー 3（心血管病変に続発）のサブカテゴリーに分類され、その定義は mPAP の値に関係なく TPG > 6 mmHg または肺血管抵抗係数（PVRI）> 3 Wood 単位・m²とされている。

6.2.3

診断

経胸壁心エコーは、CHD 患児に肺高血圧症や心室機能障害が合併しているかどうかを診断するために非常に有用な非侵襲的検査法であり（推奨クラス I，エビデンスレベル C），肺高血圧症の重症度に関してもある程度の評価が可能である（表 33）（成人の検査項目 [p. 11] 参照）。肺高血圧症の原因が CHD に関連したものかどうかについては、包括的に鑑別診断を行う必要がある（推奨クラス I，エビデンスレベル C）。診断後も、病状や治療の変化に応じた経時的な心エコー検査は有用であり⁵³¹⁾、心臓 MRI や CT など、ほかの画像診断も併せて有用とされている⁵³²⁾。

心エコー検査で右室の圧負荷所見があれば、肺高血圧症の存在を疑う。そのため、もっとも鑑別が重要な疾患として、肺動脈狭窄合併による右室圧負荷疾患がある。右室内や主肺動脈内の狭窄は心エコーによる鑑別が容易だが、Williams 症候群などに合併する末梢性肺動脈狭窄は心エコーでも鑑別が難しく、肺高血圧症と誤診されやすい。生後 3 ヶ月までの小児では生理的肺高血圧症が存在するため、病的肺高血圧症と即断してはならない。また、中隔欠損や動脈管開存など単純なシャント疾患、および大動脈狭

表 36 Panama 分類

pre-natal or developmental pulmonary hypertensive vascular disease	胎児期または発生の異常に続発
perinatal pulmonary vascular maladaptation	周産期の肺血管適応の異常
pediatric cardiovascular disease	心血管疾患に続発
bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成に続発
isolated pediatric pulmonary hypertensive vascular disease (isolated pediatric PAH)	孤立性の肺血管疾患
multifactorial pulmonary hypertensive vascular disease in congenital malformation syndromes	先天性奇形症候群に合併
pediatric lung disease	肺疾患に続発
pediatric thromboembolic disease	血栓塞栓症に続発
pediatric hypobaric hypoxic exposure	低気圧性低酸素に続発
pediatric pulmonary vascular disease associated with other system disorders	他臓器疾患に続発

（Cerro MJ, et al. 2011⁵³⁰⁾ より）

窄などの左心流出路閉塞性疾患は心エコーで比較的容易に鑑別できるが、右肺動脈上行大動脈起始、および肺静脈狭窄、三心房心や僧帽弁上狭窄輪などの左心流入路閉塞性疾患は、心エコーでも鑑別が難しく IPAH/HPAH と誤診されることがあるため、心エコーによる注意深い観察のみならず、ほかの画像診断も含めた詳細な鑑別が必要である。

有意な左右シャントを伴う CHD-PAH の確定診断には、重篤な患児を除いて、治療開始前の心臓カテーテル検査が必須である（推奨クラス I, エビデンスレベル C）⁵³¹⁾。CHD の心臓カテーテル検査では肺動脈圧、右房圧や左房圧 (PAWP) などの圧の実測が可能であり、またサンプル血液の酸素飽和度測定により肺血流量、体血流量（心拍出量）、肺 / 体血流比や PVRI などが算出でき、肺循環の血行動態を詳細に評価できる。小児では体格の個人差が大きいことから、標準化のために体表面積で補正した値を用いることが一般的で、心拍出量ではなく心係数 (cardiac index; CI) を、PVR ではなく PVRI を用いる。成人体表面積 (1.73 m²) で換算すると、たとえば PVRI 4 Wood 単位・m² は PVR 2.3 Wood 単位に、PVRI 8 Wood 単位・m² は PVR 4.6 Wood 単位にそれぞれ相当する。米国のガイドラインで正常とされる $PVR \leq 2 \sim 3$ Wood 単位⁵³³⁾ は、 $PVRI \leq 1.2 \sim 1.7$ Wood 単位・m² に相当し、われわれが臨床で経験する正常範囲 $1 \leq PVRI \leq 2$ Wood 単位・m² にはほぼ合致する。さらに急性血管反応性試験 (acute vasoreactivity testing; AVT)⁵³¹⁾ や標的治療薬による治療の反応性などの動的指標による評価も有用である。

わが国では 1976 年に八巻らが、完全大血管転位と心室中隔欠損の剖検肺血管病変の観察により、肺高血圧症の重症度と相関する末梢肺小動脈病理所見の指標として Heath-Edwards 分類とはまったく異なる index of pulmonary vascular disease (IPVD) を考案した⁶⁷⁾。さらに 1987 年には、生検により得られた肺組織の IPVD を用いて、重症肺高血圧症を合併した心房中隔欠損の根治手術の適応を評価することの有用性を示した⁶⁹⁾。現在も、重症肺高血圧症を合併する CHD の修復手術の可否を、肺生検による末梢肺小動脈の病理所見によって判断することも多い⁷⁰⁾。

6.2.4

重症度と治療指針

重症度の指標項目と数値の大部分は IPAH 患児で評価・検討されたものであるため、CHD 患児の肺高血圧症の重症度をこの指標で評価する必要はない。しかし、肺高血圧症患児の治療指針として、高リスク指標に該当する項目があれば、低リスクとなる範囲を目標として治療する。

肺高血圧症による肺血管病変を予防するために、修復の

可能な CHD では、適切な時期に手術を行うことが最善となる。三尖弁後の単純な左右シャントが相当量存在する VSD や動脈管開存 (PDA) などの CHD 患児では、肺高血圧症が持続しないよう、生後 6 ヶ月以内に修復手術、または肺動脈絞扼による姑息手術を行うことが好ましい（推奨クラス I, エビデンスレベル C）（表 33）。ただし周術期に肺高血圧症クリーゼが発症する可能性があるため、注意が必要である（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。一方、成人 CHD の 7.4% が修復手術後の PAH を伴うことが報告されている²⁸⁴⁾。現在でも、PVR 上昇を伴う小児 CHD-PAH の修復手術施行基準についての明確な統一見解は存在せず、とくに複雑心奇形がある場合は基礎心疾患の種類、シャント部位やシャント量、患児の年齢、既往歴、合併症や遺伝子変異の有無などを含む包括的な個別評価が重要である（推奨クラス I, エビデンスレベル C）。ニース分類（2013 年）では、シャント閉鎖可能基準として $PVRI < 4$ Wood 単位・m²、不可能基準として $PVRI > 8$ Wood 単位・m² が示され、 $4 \leq PVRI \leq 8$ Wood 単位・m² は境界域と提示された⁵²⁴⁾。その後、基本的な評価項目や AVT も新たに加味した小児 CHD-PAH の治療アルゴリズムが発表されており^{534, 535)}（図 21）、 $PVRI < 6$ Wood 単位・m² かつ $PVRI/SVRI < 0.3$ の小児は、ほかに修復手術のリスク因子がなければ、修復手術やインターベンションによる閉鎖の適応となる（推奨クラス I, エビデンスレベル C）。また、 $PVRI \geq 6$ Wood 単位・m² かつ $PVRI/SVRI \geq 0.3$ の場合は、AVT による評価が必要とされる（推奨クラス I, エビデンスレベル C）。

小児肺高血圧症の AVT には、吸入一酸化窒素または酸素、吸入一酸化窒素+酸素や吸入イロプロストが使用される^{534, 536)}。AVT は長期予後を予想したり修復手術の絶対的禁忌を示したりするものではなく、手術後の短期的または長期的な肺高血圧症の残存を予測する検査と考えられている⁶⁹⁾。AVT の結果の判断基準として従来 Barst⁵³⁷⁾、Rich¹²⁵⁾ と Sitbon⁵³⁸⁾ によるものが提唱されている（表 37）。成人では現在 Sitbon による基準が世界的なガイドラインとして推奨される一方、小児では Barst による基準がよく使用されるが、小児 CHD における基準としては賛否両論ある⁵³⁹⁾。2016 年、European Paediatric Pulmonary Vascular Disease (PVD) Network は Barst の基準を改変し、IPAH/HPAH と CHD-PAH で異なる 2 つの基準を提案した⁵³⁵⁾（表 37）。後者の基準として肺 / 体血流比 > 1.5 のシャント疾患では、 $PVRI$ および $PVRI/SVRI$ ともに 20% を超えて低下し、その結果 $PVRI < 6$ Wood 単位・m² かつ $PVRI/SVRI < 0.3$ を満たした場合に陽性としている。一方、 $6 \leq PVRI < 8$ Wood 単位・m² および $0.3 \leq PVRI/$

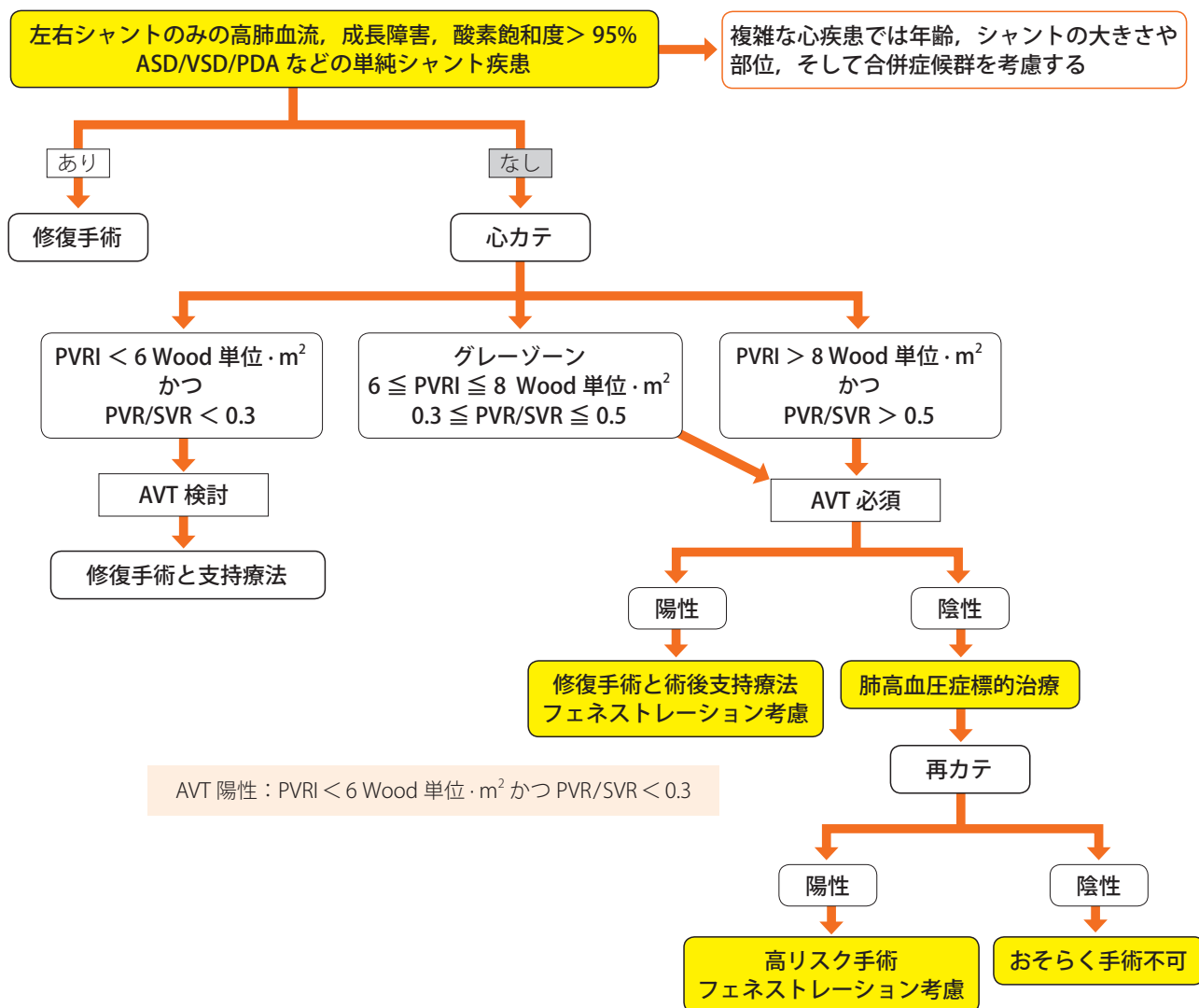


図 21 修復手術の適応基準

(Kozlik-Feldmann R, et al. 2016⁵³⁵⁾ より)

表 37 急性血管反応性試験 (AVT) 陽性の評価基準

Barst 基準 (1986 年)	mPAP が 20% 以上低下, かつ CI が増加, かつ PVR/SVR が低下または不変
Rich 基準 (1992 年)	mPAP と PVR がいずれも 20% 超低下
Sitbon 基準 (2003 年)	mPAP が 10 mmHg 以上低下して mPAP が 40 mmHg 以下となり, かつ心拍出量が増加または正常
PVD Network 基準 (2016 年)	① IPAH/HPAH の基準: mPAP および PVRI/SVRI が 20% を超えて低下し, かつ心拍出量が低下しない (不変または増加) ② 肺 / 体血流比 > 1.5 の CHD-PAH の基準: PVRI および PVR/SVRI とともに 20% を超えて低下し, その結果 PVRI < 6 Wood 単位・m ² かつ PVR/SVRI < 0.3

(Rich S, et al. 1992¹²⁵⁾, Barst RJ. 1986⁵³⁷⁾, Sitbon O, et al. 2003⁵³⁸⁾ を参考に作表)SVRI ≤ 0.5 はグレーゾーンとされた^{509, 535)}.

CHD-PAH に対して修復手術前に標的治療薬を投与する場合, その対象は上記のようなグレーゾーン症例であり, その目的は, 修復手術可能基準まで改善させて手術を行うこと, すなわち “treat and repair” である. しかし, このよ

うな治療戦略の長期的予後に関するデータは不足しており, グレーゾーン症例に対してフェネストレーションを設ける修復手術も考慮される. CHD-PAH における標的治療薬の臨床研究は, ほとんどが成人のアイゼンメンジャー症候群を対象としたものであり, たとえばボセンタンの効果は

成人のランダム化プラセボ対照試験で証明されている²⁸⁶⁾。一方、NYHA/WHO 機能分類や症状にもよるが、手術不可能な小児アイゼンメンジャー症候群例に対しても、肺高血圧症標的治療薬の単独または併用使用が可能と考えられる（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。最近、PAT-ENT 試験のサブグループ解析として、35 人の術後 CHD-PAH 患児におけるリオシグアトの効果は報告された⁵⁴⁰⁾。さらに、近々報告される予定の世界的レジストリー研究 COMPERA-KIDS の結果から、CHD-PAH に対する標的治療薬の効果がさらに明らかになると期待される。

単心室循環患児に対する Fontan 手術前後の血行動態としては、病態の項でとりあげた平均 TPG ≤ 6 mmHg の維持が好ましいと考えられている（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。TPG > 6 mmHg の failing Fontan 循環患児に対しては、運動耐容能改善を目的とした肺高血圧症標的治療薬の投与を考慮すべきと考えられている（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。また、シルデナフィルやボセンタンが血行動態的に有効であることが示されている⁵⁴¹⁻⁵⁴⁶⁾。Fontan 術後の患者では、ボセンタンが運動耐容能と酸素飽和度を⁵⁴⁷⁾、シルデナフィルが運動耐容能と呼吸効率を改善したと報告された⁵⁴²⁾。ほかの標的治療薬の効果に関しては、現段階ではデータが不足している。

6.3

新生児遷延性肺高血圧 (PPHN)

要旨

新生児遷延性肺高血圧 (persistent pulmonary hypertension of newborn; PPHN) は、出生後に PVR の低下が阻害されることで生理的な新生児循環が確立せず、肺高血圧症の持続と低酸素血症をきたす病態であり、さまざまな要因により発症する。治療の基本は、増悪要因の是正と適切な呼吸循環管理であり、低酸素血症の改善が目標となる。特異的肺血管拡張療法として吸入一酸化窒素 (iNO) が有用であり、iNO が使えない場合はホスホジエステラーゼ 5 (phosphodiesterase type 5; PDE5) 阻害薬を考慮する。PPHN に対するその他の特異的肺血管拡張薬のエビデンスは確立されていない。治療抵抗性で、在胎 34 週以上、体重 2,000g 以上、酸素化指数 (oxygenation index; OI) 40 以上が続くときには、体外膜型人工肺 (ECMO) の導入を検討する。PPHN に対する治療の推奨を表 38 に示す。

6.3.1

疫学・予後

PPHN の発症率は、1,000 人の出生に対し 1.9 人と推定

されている⁵⁴⁸⁾。ただしこの推定は、人工換気やほかの高度治療を要するために NICU に搬送された新生児のデータに基づくものである。また、早産児の 2% までが早期の急性 PPHN を発症すると報告され、とくに遷延性前期破水や羊水過少が危険因子とされる⁵⁴⁹⁾。ECMO を要する重症 PPHN は、正期産児よりも晩期早産児や早期正期産児で発症しやすい⁵⁵⁰⁾。

NO や ECMO が使用されなかった時代には、PPHN 例の死亡率は 50% を超えていた。診断精度が上がり、iNO をはじめとする肺血管拡張療法や ECMO が使えるようになって、PPHN の早期死亡率は 8 ~ 10% と高い。PPHN の遠隔期 (1 歳 6 ヶ月時) における発達障害 (精神発達遅滞、脳性麻痺、難聴、盲目) の割合が高いことも知られている⁵⁵¹⁾。

6.3.2

病態生理

出生後の第 1 呼吸により肺の機能的残気量が確立すると、PVR は急激に低下し、肺血流は胎児期の 8 ~ 10 倍に増加して生後のガス交換が確立する。この PVR の低下には、酸素分圧の上昇と呼吸の開始に加えて、肺に血液が流れることで生理的肺血管拡張物質 (一酸化窒素 [NO] やプロスタサイクリン [PGI₂]) が産生されることも影響している。この出生後の生理的適応がなんらかの原因によって障害されると、PVR、PAP がともに高く酸素化が障害された病的状態、すなわち PPHN となる。PPHN は出生時および出生後数日間に起こることがほとんどだが、出生後 30 日以内に起こる同様の病態も PPHN とよぶ⁵³⁰⁾。

PPHN 発症の危険因子として、帝王切開や胎便吸引症候群、重症の呼吸窮迫症候群、敗血症が知られている⁵⁵²⁾。これらの危険因子がなくとも PPHN は起こりうるが、PPHN が CHD の病態を修飾する場合もある。妊娠後期の母体の薬物服用 (例: サリチル酸、セロトニン再取り込み阻害薬) と PPHN 発症との関連を示唆する報告もあるが、まだ議論されているところである^{553, 554)}。

PPHN は、原因疾患の改善とともに生後数日で軽快することが多いが、適切な治療管理にもかかわらず生後 2 週間以内に改善がみられず、胸部 CT で肺実質病変が示唆される場合には、肺胞毛細血管異形成 (alveolar capillary dysplasia; ACD)、サーファクタント蛋白の遺伝子異常を鑑別する。ACD 患者では、16p24.1 にある FOX 転写因子の遺伝子異常が同定されている⁵⁵⁵⁾。現時点で治療法はなく、3 ~ 6 ヶ月以内に亡くなることが多い。肺高血圧症が遷延する場合、心臓カテーテル検査やほかの画像検査 (CT や心臓 MRI) による肺静脈狭窄の鑑別も考慮すべきである。

表 38 PPHN の治療に関する推奨とエビデンスレベル

推奨	推奨 クラス	エビデンス レベル
NICU における肺高血圧症に対する治療として、管前 (preductal) SpO ₂ を 91～95% に保つための、酸素投与・人工換気・必要に応じたサーファクタント投与 (ただし、肺の過膨張や無気肺、肺虚脱による 85% 未満への間欠的酸素飽和度低下、管前 SpO ₂ が 97% を超える高酸素血症は避けるべき)	I	A
人工換気中の新生児における PPHN の治療のため、以下の場合に酸素化の改善と ECMO 回避のために用いる iNO 療法 (a) 100% 酸素投与下で PaO ₂ < 100 mmHg (b) 酸素化指数 (OI) > 25	I	A
出生直後数時間以内の急性 PPHN を合併した新生児に対する目標値としての、二酸化炭素分圧 (pCO ₂) 45～60 mmHg、かつ、乳酸 < 5 mmol/L、pH > 7.25	IIa	B
重症 PPHN を合併した新生児で三尖弁後の有意な短絡疾患がない (例: VSD がない) 場合における、右室不全に対して動脈管の開存を保つためのプロスタグランジン E ₁ (PGE ₁) または PGE ₂ の投与	IIa	B
PPHN と肺散乱障害 (ただし先天性横隔膜ヘルニアを除く) を合併した新生児に対する、至適な人工換気を得るための気管内サーファクタント投与 (例: 胎便吸引症候群に PPHN が合併した新生児)	IIa	B
遷延性前期破水や羊水過少に関連した早産児の PPHN に対する iNO 療法	IIa	B
PPHN の治療として iNO 療法が使えない場合の経口シルデナフィル投与	IIa	B
PPHN を合併した新生児に対する静注プロスタノイド (専用の中枢ラインから) または吸入イロprost	IIa	B
PPHN で左心機能障害がある場合のミルリノン静注	IIa	B
重症 PPHN の治療として、ほかのいかなる治療にも反応しない場合の ECMO 導入	IIa	B
肺血管拡張療法・肺リクルートメント・ECMO 導入でも改善しない重症 PPHN に対しての、ACD やサーファクタント蛋白異常症など肺疾患の鑑別	IIa	B
重症の PPHN を合併した在胎 34 週未満または体重 2,000 g 未満の新生児に対する ECMO	III	B

(Hilgendorff A, et al. 2016⁵⁵⁷⁾ を参考に作表)

6.3.3

診断とモニタリング

適切な酸素投与や人工換気にもかかわらず著明な低酸素血症が持続し、酸素飽和度の上下肢差を認める場合には、CHD とともに PPHN を加えた鑑別診断を行う。また、酸素必要性の増加、低酸素血症の進行、人工呼吸器の設定強化、右室機能不全の臨床徴候などがあれば心エコー検査を行い、PPHN を鑑別する。

肺高血圧症の急性期または回復期にある児では、心エコー検査とともに血清中の脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) または N 末端プロ BNP (NT-proBNP) の測定も行うようにする。血清 BNP および血清 NT-proBNP は、小児肺高血圧症において、モニタリング目的で、あるいは予後関連因子として繰り返し測定されるが⁵⁵⁶⁾、体血圧上昇や PDA の存在、腎機能障害、左室機能低下がある場合にも上昇することを念頭に置く必要がある。肺疾患の適切

な治療にもかかわらず肺高血圧症が遷延する症例では、臨床的不利益がないかぎり、肺血管拡張薬を投与する前に心臓カテーテル検査による評価を行うことが望ましい。

6.3.4

満期産児および早産児の PPHN に対する一般的治療

図 22 に PPHN に対する治療と管理のアルゴリズム⁵⁵⁷⁾を、表 38 に PPHN に対する治療の推奨^{508, 557)}を示す。

まず、PPHN を増悪させる環境因子 (手で触れる処置、気管吸引、かかとのプリックテストなど) を、可能な限り最小限にすることが大切である。

PPHN の呼吸循環管理の基本は、適切な肺リクルートメントと肺胞換気、酸素供給、心機能の確保である。機械的人工換気では、肺の圧損傷と容量損傷を起こさないように、肺の過膨張や高い平均気道内圧 (MAP) を避ける。管前 (preductal) 動脈血酸素飽和度 (SaO₂) を 85～93% に保ち、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂) が 40～55 mmHg

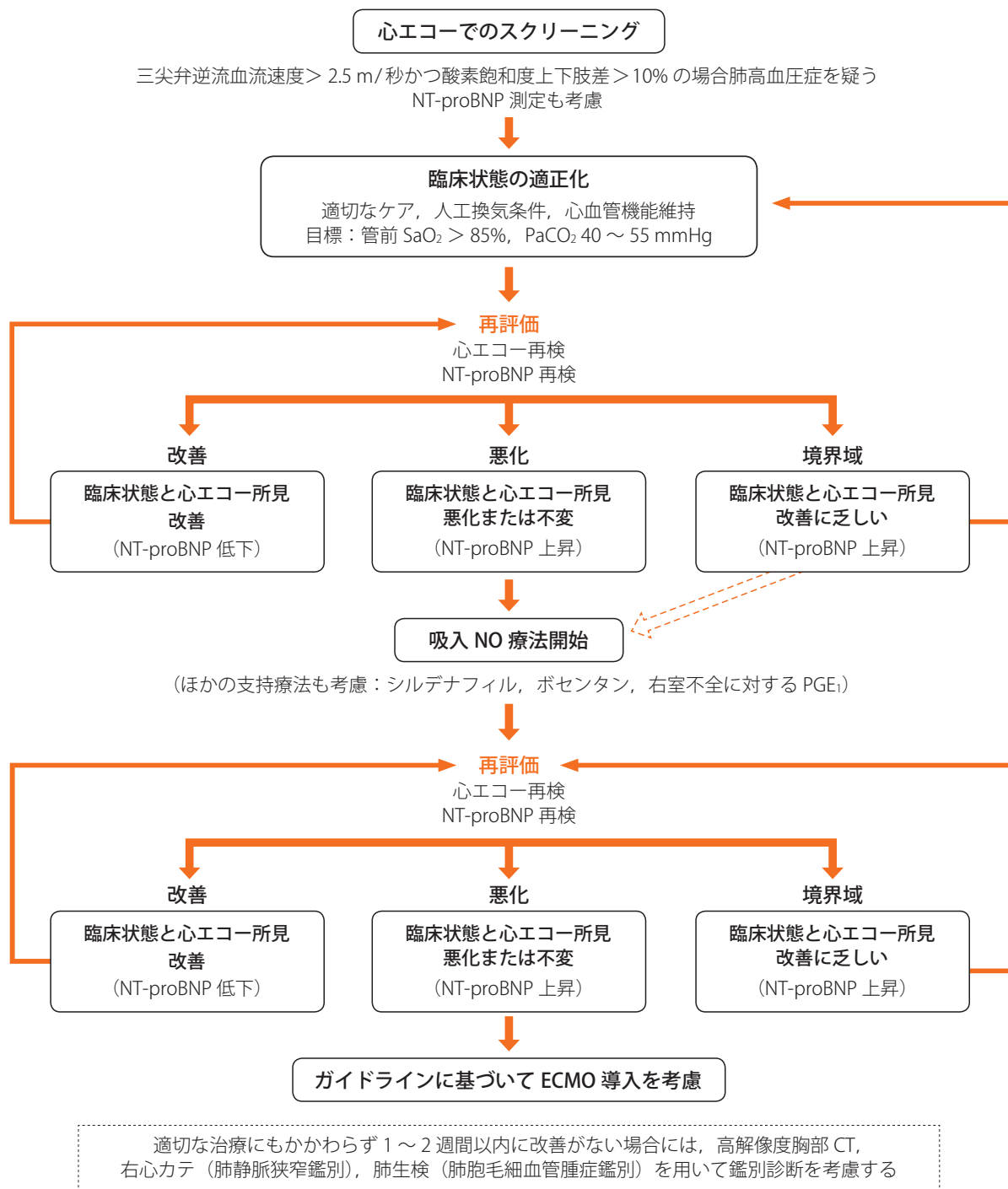


図 22 PPHN に対する治療と管理のアルゴリズム

(Hilgendorff A, et al. 2016⁵⁵⁷⁾ を参考に作図)

となるように調整する⁵⁵⁸⁾。高濃度酸素を使うことが多いが，吸入酸素濃度が 60% を超える場合 ($\text{FiO}_2 > 0.6$)，肺障害などの悪影響があることも念頭に置く。肺が十分に膨らまない場合は，高頻度換気 (high-frequency ventilation) を用いるが，過膨張は避ける。胎便吸引症候群に伴う PPHN の場合には，人工サーファクタント投与が肺胞換気を改善

させ，病態の改善や ECMO 回避につながる可能性がある⁵⁵⁹⁾。一方，人工サーファクタント投与が，急性気道閉塞をきたす可能性にも注意すべきである。

アシドーシスは肺血管を収縮させるため，治療を要する。PVR の調整に至適な血液ガス (pH 7.45～7.55) を保つため，炭酸水素ナトリウムの反復投与を行う場合があるが，

副作用に注意する。過換気による強制的アルカローシスを用いることもあるが、長期予後は明らかではない。

体血圧を週数に応じた生理的範囲に保ち、心拍出量が保たれるように、輸液や心血管作動薬を調整する。過剰な血圧上昇は、一時的に酸素化を改善させるようにみえるが、PVRを下げないため、避けるべきである。

多血症は、血液粘稠度の上昇に伴ってPVRが上昇するため、補正する。

以上の一般的治療を行うと同時に、低酸素血症が遷延して血行動態が不安定なPPHNでは、肺血管拡張療法（iNO、肺血管拡張薬）やECMO導入を検討する。

6.3.5

PPHN に対する iNO

有意な右左シャントを呈する PPHN では、肺血管拡張療法が必要となる。

iNO は正期産または正期産に近い児において、死亡または ECMO 導入からなる複合エンドポイントの発生率を下げ、予後を改善することが示されている⁵⁶⁰⁾ ことから、まず iNO が特異的肺血管拡張療法として推奨される。有意な右左シャントを有する PPHN のうち、約半数の症例が iNO に反応し、酸素化が改善する。通常 5 ～ 20 ppm の iNO が用いられ、20 ppm で開始することが多い。20 ppm を超える iNO が酸素化や予後をより改善するということではなく、むしろメトヘモグロビン血症や他の合併症のリスクを高める。呼吸障害を合併する早産児において、急性または慢性の肺高血圧症予防対策としてルーチンに iNO を使用することは、必ずしも推奨されない⁵⁶¹⁾。先天性横隔膜ヘルニア（CDH）の患者では、ECMO 導入（酸素指数（OI）： $\text{FiO}_2 \times 100 \times \text{MAP} / \text{動脈血酸素分圧} [\text{PaO}_2] > 20$ 、上下肢酸素飽和度解離 $> 10\%$ ）までの橋渡しとして iNO が考慮されることがあるが、有効性に関するエビデンスはない⁵⁶²⁾。

iNO の減量について、定まった方法はない。いったん酸素化の改善が得られれば、通常、5 ppm までは比較的速く減量でき、5 日以内に中止できることが多い⁵⁶³⁾。iNO の中止に伴って PPHN のリバウンドがみられることがあり、この場合は 1 ppm まで減量してから中止するなど、工夫する。5 日以上にわたって PPHN の改善がみられない場合には、ACD などの基礎疾患の鑑別が必要である。

6.3.6

PPHN に対する ECMO

ECMO は、有効な酸素化と炭酸ガス排泄を確保し、肺の圧損傷や容量損傷を軽減することによる右心不全改善の

目的で導入される。ECMO 導入の基準は以下のとおりである⁵⁶⁴⁾。

- 気道内圧（PIP） $> 28 \text{ cmH}_2\text{O}$ （高頻度振動換気 [HFO] では $\text{MAP} > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ ）でも管前 $\text{SpO}_2 < 85\%$
- 適切な治療に抵抗性の PPHN かつ循環不全
- 在胎週数 > 34 週
- 体重 $> 2 \text{ kg}$

追加条項として、OI ≥ 40 が続く場合、水分負荷と強心薬に抵抗性の低血圧、12 ～ 24 時間の尿量が 0.05 mL/kg/ 時間未満、代謝性アシドーシス（乳酸 $> 5 \text{ mmol/L}$ 、 $\text{pH} < 7.15$ ）の存在も挙げられている。

6.3.7

PPHN に対する肺高血圧症治療薬

PPHN において、現在使用可能な肺高血圧症治療薬の投与に関する経験は限られている。全身にも作用する肺高血圧症治療薬を投与する際には、換気血流不均衡による低酸素の増悪や、低血圧が起きることに注意すべきである。

PPHN の病態生理には PDE5 の活性化が寄与していることから、シルデナフィルのような PDE5 阻害薬の有効性が示唆される。実際 PPHN の新生児でシルデナフィルの忍容性が示されており、6 時間ごとに経管投与で $0.5 \sim 1.0 \text{ mg/kg/}$ 回の用量が用いられている⁵⁶⁵⁾。3 つの臨床試験（計 77 人の PPHN 新生児）のメタ解析から、シルデナフィルが酸素化を改善し、死亡率を低下させる可能性が示されている⁵⁶⁶⁾。とくに iNO が使えない環境では、PPHN の治療としてシルデナフィルの使用が考慮される。

PGI_2 とその誘導体も使われるが、少数例の報告か短期使用の報告しかない。吸入プロスタサイクリンが、iNO に抵抗性の PPHN 例の酸素化を改善する可能性が報告されている⁵⁶⁷⁾。

PPHN の新生児では、血中エンドセリン-1 値が上昇している⁵⁶⁸⁾。ボセンタンが PPHN を改善したとする症例報告はあるが、一般的に推奨するにはエビデンスが不足している⁵⁶⁹⁾。FUTURE4 試験（PPHN 例に対するボセンタン投与）の結果は否定的なものであり、ボセンタンの腸管での吸収が問題視されている⁵⁷⁰⁾。

右室機能不全を伴う症例では、 PGE_1 製剤やステントで動脈管を開存させることで右室負荷を軽減することが考慮される。ただし下肢の酸素飽和度は低下する。

PPHN に対する各治療法の長期予後への影響はまだ不明な部分が多く、今後、前向き比較試験が必要である。

III. 肺高血圧症センターの定義

日本国内においても、肺高血圧症センターの名称を有する組織がすでに数カ所設置されているが、必ずしも欧米でのセンターと同じ機能を有する水準までには到達していないようである。肺高血圧症センターの表記に関して、欧州心臓病学会（ESC）/ 欧州呼吸器学会（ERS）の肺高血圧診断・治療ガイドライン 2015¹⁾ では、pulmonary hypertension referral centre としている。欧米では、より多くの患者がよりよいアウトカムを得るために、また医療経済的な観点からも、肺高血圧症の専門家集団の設立が望まれて肺高血圧症センターが設立され、患者会にも支持されている。肺高血圧症センター設立の目的は、肺高血圧症の新規患者を、原因にかかわらずすべて受け入れ、評価し、適切な特異的治療を行うことである。また、常にコメディカルとの情報共有を行い、臨床のみならず研究、そして教育を行うことである。

ESC/ERS の肺高血圧診断・治療ガイドライン 2015¹⁾ に示されている肺高血圧症センターの定義を以下に示す。日本の医療の実情に合うかどうかは別にして、目標としては考慮すべき内容が記載されている。

肺高血圧症センターは、

1. 多領域の専門家チーム（循環器および呼吸器の医師、臨床専門看護師、放射線科医、精神的社会的サポート、適切な 24 時間対応の専門家）によるケアを提供することが推奨される。
2. 種々の治療方法（CTD 治療、家族計画相談、PEA、肺移植、成人先天性心疾患治療）が可能な診療科 / 施設と直接に連携がとれている、あるいは速やかに紹介できる体制にあることが推奨される。
3. PAH または CTEPH 患者を少なくとも 50 症例を経過観察し、PAH または CTEPH と診断された紹介患者を月に 2 症例以上は受け入れることが考慮されるべきである。
4. 少なくとも年間 20 症例の特発性 PAH、薬剤惹起性 PAH、遺伝性 PAH 患者において血管反応性試験の実施が考慮されるべきである。
5. 他施設と共同して、第 II 相および第 III 相の PAH 臨床研究に参加すべきである。

IV. 厚生労働省「指定難病」としての肺高血圧症

肺高血圧症をきたす原因疾患のうち、肺動脈性肺高血圧症（告示番号 86）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（告示番号 88）、および肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症（告示番号 87）は、難病として厚生労働省の定めるところの特定疾患であり、診断の手引きに従って診断し、申請すれば、特定医療費（指定難病）受給が可能である。

詳細は、難病情報センター（<http://www.nanbyou.or.jp>）

に掲載されている情報を参照のこと（情報提供者：呼吸器系疾患調査研究班〔難治性呼吸器疾患・肺高血圧症〕）。

以下に、厚生労働省の示す指定難病（2015 年 1 月 1 日施行）の資料に基づき、概要ならびに診断基準の一部を紹介する（資料 1⁵⁷¹⁾、資料 2⁵⁷²⁾、資料 3⁵⁷³⁾）¹⁾。

資料 1 肺動脈性肺高血圧症（指定難病告示番号 86）

< 診断基準 >

肺動脈性肺高血圧症の診断には、右心カテーテル検査による肺動脈性の肺高血圧の診断とともに、臨床分類における鑑別診断及び他の肺高血圧を来す疾患の除外診断が必要である。

(1) 検査所見

- ① 右心カテーテル検査で
 - (a) 肺動脈圧の上昇（安静時肺動脈平均圧で 25 mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood 単位、 $240 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上）
 - (b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15 mmHg 以下）
- ② 肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし（特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症では正常又は斑状の血流欠損像を呈する。）

(2) 参考とすべき検査所見

- ① 心エコー検査にて、三尖弁収縮期圧較差 40 mmHg 以上で、推定肺動脈圧の著明な上昇を認め、右室拡大所見を認めること。
- ② 胸部 X 線像で肺動脈本幹部の拡大、末梢肺血管陰影の狭小化
- ③ 心電図で右室肥大所見

(3) 主要症状及び臨床所見

- ① 労作時の息切れ
- ② 易疲労感
- ③ 失神
- ④ 肺高血圧症の存在を示唆する聴診所見（II 音の肺動脈成分の亢進など）

(4) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類

以下のいずれかについて鑑別すること。

- ① 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症
- ② 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ③ 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ④ 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ⑤ HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ⑥ 薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症
- ⑦ 呼吸器疾患に合併した肺動脈性肺高血圧症

ただし、先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の場合は、手術不能症例及び手術施行後も肺動脈性肺高血圧症が残存する場合を対象とする。その際は、心臓カテーテル検査所見、心エコー検査所見、胸部 X 線・胸部 CT などの画像所見、などの検査所見を添付すること。

(5) 下記の肺高血圧を来す疾患を除外できること。

以下の疾患は肺動脈性肺高血圧症とは病態が異なるが、肺高血圧ひいては右室肥大を招来しうるので、これらを除外する。

- ① 左心系疾患による肺高血圧症
- ② 呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症
- ③ 慢性血栓性肺高血圧症
- ④ 肺静脈閉塞症／肺毛細血管症
- ⑤ その他の肺高血圧症

サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症但し、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症では、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症のみでは説明のできない高度の肺高血圧が存在する症例がある。この場合には肺動脈性肺高血圧症の合併と診断して良い。その際には、心臓カテーテル検査所見、胸部 X 線、胸部 CT などの画像所見、呼吸機能検査所見などの検査所見を添付すること。

(6) 認定基準

以下の項目を全て満たすこと

- 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見及び肺血流シンチグラム所見を満たすこと。
- 2) 除外すべき疾患の全てを除外できること。
- 3) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類①～⑦のいずれかに該当すること。

＜重症度分類＞

Stage 3 以上を対象とする。

(新規申請時)

新規申請時	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	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	$40 > \text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$		使用なし
Stage 2	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	$\text{mPAP} \geq 40 \text{ mmHg}$		使用なし
Stage 3	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$		使用あり
	NYHA/WHO 機能分類 III/IV 度	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	$\text{CI} \geq 2.5 \text{ L/min/m}^2$	使用の有無に係らず
Stage 4	NYHA/WHO 機能分類 III/IV 度	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	$\text{CI} < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	使用の有無に係らず
Stage 5	NYHA/WHO 機能分類 IV 度	$\text{mPAP} \geq 40 \text{ mmHg}$		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全てを満たす最も高い Stage を選択

(更新時)

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	$\text{TRPG} < 40 \text{ mmHg}$ または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	$\text{TRPG} \geq 40 \text{ mmHg}$	使用なし
	NYHA/WHO 機能分類 I 度	$\text{TRPG} < 40 \text{ mmHg}$ または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	$\text{TRPG} \geq 40 \text{ mmHg}$	使用あり
	NYHA/WHO 機能分類 III 度	$\text{TRPG} \geq 40 \text{ mmHg}$	使用なし
	NYHA/WHO 機能分類 II/III 度	$\text{TRPG} < 40 \text{ mmHg}$	使用あり
Stage 4	NYHA/WHO 機能分類 II/III 度	$\text{TRPG} \geq 60 \text{ mmHg}$	使用の有無に係らず
	NYHA/WHO 機能分類 IV 度	$\text{TRPG} < 60 \text{ mmHg}$	使用の有無に係らず
Stage 5	NYHA/WHO 機能分類 IV 度	$\text{TRPG} \geq 60 \text{ mmHg}$	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 NYHA/WHO 機能分類、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目全てを満たす最も高い Stage を選択

(参考)

- Stage 3 以上では少なくとも 2 年に一度の心臓カテーテルによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心臓カテーテル施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- 正確ではないが、TRPG の 40 mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60 mmHg は、mPAP の 40 mmHg に匹敵する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
- 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 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ものについては、医療費助成の対象とする。

資料 2 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（指定難病告示番号 88）

<診断基準>

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

(1) 検査所見

- ① 右心カテーテル検査で
 1. 肺動脈圧の上昇（安静時の肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上）
 2. 肺動脈楔入圧（左心房圧）が正常（15 mmHg 以下）
- ② 肺換気・血流シンチグラム所見
換気分布に異常のない区域性血流分布欠損（segmental defects）が、血栓溶解療法または抗凝固療法施行後も 6 か月以上不変あるいは不変と推測できる。推測の場合には、6 か月後に不変の確認が必要である。
- ③ 肺動脈造影所見
慢性化した血栓による変化として、1. pouch defects, 2. webs and bands, 3. intimal irregularities, 4. abrupt narrowing, 5. complete obstruction の 5 つのうち少なくとも 1 つが証明される。
- ④ 胸部造影 CT 所見
造影 CT にて、慢性化した血栓による変化として、1. mural defects, 2. webs and bands, 3. intimal irregularities, 4. abrupt narrowing, 5. complete obstruction の 5 つのうち少なくとも 1 つが証明される。

(2) 参考とすべき検査所見

- ① 心エコー
 1. 右室拡大、中隔の扁平化
 2. 心ドプラー法にて肺高血圧に特徴的なパターン又は高い右室収縮期圧の所見（三尖弁収縮期圧較差 40 mmHg 以上）
 3. TAPSE（三尖弁輪収縮期偏位）の低下
- ② 動脈血液ガス所見
 1. 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症（ $\text{PaCO}_2 \leq 35 \text{ Torr}$, $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ Torr}$ ）
 2. AaDO_2 の開大（ $\text{AaDO}_2 \geq 30 \text{ Torr}$ ）
- ③ 胸部 X 線写真
 1. 肺門部肺動脈陰影の拡大（左第 II 弓の突出、又は右肺動脈下行枝の拡大：最大径 18 mm 以上）
 2. 心陰影の拡大（CTR $\geq 50\%$ ）
 3. 肺野血管陰影の局所的な差（左右又は上下肺野）
- ④ 心電図
 1. 右軸偏位及び右房負荷
 2. V1 での R $\geq 5 \text{ mm}$ 又は R/S > 1 , V5 での S $\geq 7 \text{ mm}$ 又は R/S ≤ 1

(3) 主要症状及び臨床所見

- ① 労作時の息切れ。
- ② 急性例にみられる臨床症状（突然の呼吸困難、胸痛、失神など）が、以前に少なくとも 1 回以上認められている。
- ③ 下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状（下肢の腫脹及び疼痛）が以前に少なくとも 1 回以上認められている。
- ④ 肺野にて肺血管性雑音が聴取される。
- ⑤ 胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常（IIp [II] 音の亢進、III/IV 音、肺動脈弁逆流音、三尖弁逆流音のうち、少なくとも 1 つ）がある。

(4) 除外すべき疾患

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

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

(5) 認定基準

以下の項目を全て満たすこと。

- ① 新規申請時
 - 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見を満たすこと。
 - 2) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見を満たすこと。

3) 診断のための検査所見の肺動脈造影所見ないしは胸部造影 CT 所見を満たすこと。

4) 除外すべき疾患の全てを除外できること。

※手術予定例ならびに BPA (PTPA) 施行予定例については予定月を記載すること。

② 更新時

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

1) 手術例及び BPA (PTPA) 施行例

a) 手術日あるいは BPA 初回施行日の記載があること。

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

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

d) 除外すべき疾患の全てを除外できること。

2) 非手術例

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

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

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

c) 除外すべき疾患の全てを除外できること。

<重症度分類>

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

(新規申請時)

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

自覚症状、mPAP、PVR、安静時・室内気 PaO₂、肺血管拡張薬使用の項目全てを満たす最も高い Stage を選択

(更新時)

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	右心カテ施行時の平均肺動脈圧 (mPAP), 肺血管抵抗 (PVR)	肺血管拡張薬または HOT 使用
Stage 1	NYHA/WHO 機能分類 I 度			使用の有無に係らず
Stage 2	NYHA/WHO 機能分類 II 度			使用の有無に係らず
Stage 3	NYHA/WHO 機能分類 II/III/IV 度	TRPG < 40 mmHg	mPAP < 25 mmHg	使用あり
	NYHA/WHO 機能分類 II 度	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 4	NYHA/WHO 機能分類 III/IV 度	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	NYHA/WHO 機能分類 I/II/III/IV 度		PVR ≥ 1,000 dyn・s・cm ⁻⁵ (12.5 Wood 単位)	使用の有無に係らず
	NYHA/WHO 機能分類 III/IV 度	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 使用の項目全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, 更新時に心臓カテーテルを施行した場合には, 可能であればその値を使用する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状, 検査所見等に関して, 診断基準上に特段の規定がない場合には, いずれの時期のものを用いても差し支えない (ただし, 当該疾病の経過を示す臨床症状等であって, 確認可能なものに限る.)。
2. 治療開始後における重症度分類については, 適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって, 直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. 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ものについては, 医療費助成の対象とする。

資料 3 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症 (指定難病告示番号 87)

<臨床診断基準>

主要項目

- ① 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 25 mmHg 以上, 肺血管抵抗で 3 Wood 単位, 240 dyne・sec・cm⁻⁵ 以上)
(b) 肺動脈楔入圧 (左心房圧) は正常 (15 mmHg 以下)
- ② 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。
- ③ 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

- ① 安静時の動脈血酸素分圧の低下 (70 mmHg 以下)
- ② 肺機能検査: 肺拡散能の著明な低下 (%DL_{CO} < 55%)
- ③ 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

- ① 気管支肺胞洗浄液中のヘモジレリン貪食マクロファージを認める
- ② 男性に多い
- ③ 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

< 指定難病の診断のカテゴリー >

以下の「診断確実例」及び「臨床診断例」を指定難病の対象とする。

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 ① ② + 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 ① ② + 主要項目 ③ + 副次項目のうち 2 項目以上
- 主要項目 ① ② + 副次項目全て

「PVOD/PCH 疑い例」

- 主要項目 ① ② + 副次項目のうち 1 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。

PCH：肺胞壁の毛細管様微小血管の多層化及び増生。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 >

Stage 3 以上を対象とする。

（新規申請時）

新規申請時	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	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	$40 > \text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$		使用なし
Stage 2	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	$\text{mPAP} \geq 40 \text{ mmHg}$		使用なし
Stage 3	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$		使用あり（過去使用も含む）
	NYHA/WHO 機能分類 III/IV 度	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	$\text{CI} \geq 2.5 \text{ L/min/m}^2$	使用の有無に係らず
Stage 4	NYHA/WHO 機能分類 III/IV 度	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	$\text{CI} < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	使用の有無に係らず
Stage 5	NYHA/WHO 機能分類 IV 度	$\text{mPAP} \geq 40 \text{ mmHg}$		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)

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	NYHA/WHO 機能分類 I 度	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	NYHA/WHO 機能分類 I/II 度	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり（過去使用も含む）
	NYHA/WHO 機能分類 III 度	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	NYHA/WHO 機能分類 II/III 度	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	NYHA/WHO 機能分類 II/III 度	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	NYHA/WHO 機能分類 IV 度	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	NYHA/WHO 機能分類 IV 度	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 NYHA/WHO 機能分類、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目全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）。

（参考）

- Stage 3 以上では少なくとも 2 年に一度の心臓カテーテルによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心臓カテーテル施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- 正確ではないが、TRPG の 40 mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60 mmHg は、mPAP の 40 mmHg に匹敵する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. 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ものについては、医療費助成の対象とする。

付表 肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）：班構成員の利益相反（COI）に関する開示

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等 等内の親族、または収入・ 財産を共有する者について の申告
班長： 福田 恵一	アイロム Heartseed			バイエル薬品 田辺三菱製薬		シスメックス 第一三共 Heartseed ニプロ アンジェス MG 味の素 治験：バイエル 薬品 受託研究：バ イエル薬品	プリストル・マイヤーズ ス クイブ 大塚製薬 オーバスネイチメディカル 田辺三菱製薬 ファイザー アステラス製薬 武田薬品工業 興和創薬 ニプロ 新日本製薬		
班員： 伊藤 浩				第一三共 田辺三菱製薬 MSD バイエル薬品 日本ベーリンガーインゲル ハイム 興和創薬		ノバルティス ファーマ 興和創薬	第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 MSD バイエル薬品 日本ベーリンガーインゲル ハイム 興和創薬 大塚製薬 サノフィ 持田製薬 アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン ボストン・サイエンティ フィックジャパン バイオトロニクス フクダ電子 セント・ジュード・メディ カル 日本メドトロニック		
班員： 荻野 均	テルモ ジェイ・シー・ ティー								
班員： 桑名 正隆			医学生 物学研 究所	アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン ファイザー 田辺三菱製薬 小野薬品工業 日本新薬 エーザイ 中外製薬 アステラス製薬			アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン ファイザー 田辺三菱製薬		
班員： 佐藤 徹				アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン		アクテリオン ファーマ シューティカ ルズ ジャパン			

付表 続き

著者	雇用または 指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励) 寄附金 / 寄附講座	その他の 報酬	配偶者・一親 等内の親族、 または収入・ 財産を共有す る者について の申告
班員： 下川 宏明				バイエル薬品 日本ベーリンガーインゲル ハイム 第一三共		バイエル薬品	MSD(寄附金) 日本新薬 第一三共 田辺三菱製薬 アストラゼネカ 協和発酵キリン 日本ベーリンガーインゲル ハイム 大日本住友製薬 ノバルティスファーマ バイエル薬品 第一三共 アステラス製薬 MSD(寄附講座) 大塚製薬 グラクソ・スミスクライン 興和創薬 塩野義製薬 武田薬品工業 中外製薬 持田製薬 日本光電工業 旭化成ファーマ テルモ テスコ 日本メドトロニック 日本ライフライン アボットバスキュラージャ パン セント・ジュード・メディ カル 日立製作所		
班員： 瀧原 圭子							アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン		
班員： 巽 浩一郎				アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン 日本ベーリンガーインゲル ハイム		帝人在宅医療 小野薬品工業 木原記念横浜 生命科学振興 財団 デ・ウエスタ ン・セラビテ クス研究所 日本ベーリン ガーインゲル ハイム	ファイザー 日本ベーリンガーインゲル ハイム アステラス製薬		
班員： 伊達 洋至				ジョンソン エンド ジョン ソン コヴィディエン ジャパン			大鵬薬品工業		
班員： 土井 庄三郎				アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン			茨城県厚生農業協同組合連 合会		
班員： 西村 正治							アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン		
班員： 波多野 将				アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン 日本新薬 バイエル薬品 ファイザー			グラクソ・スミスクライン 日本新薬 バイエル薬品		

付表 続き

著者	雇用または 指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励) 寄附金 / 寄附講座	その他の 報酬	配偶者・一親 等内の親族、 または収入・ 財産を共有す る者について の申告
班員： 福本 義弘				大塚製薬 興和創薬 第一三共 日本新薬 日本ベーリンガーインゲル ハイム バイエル薬品 ファイザー		三和化学研究 所	ノバルティスファーマ 日本ライフライン ブリストル・マイヤーズ ス クイブ ファイザー 武田薬品工業 アステラス製薬 アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン MSD 帝人ファーマ 塩野義製薬		
班員： 松原 広己				アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン バイエル薬品			日本新薬		
班員： 百村 伸一				ノバルティスファーマ 日本ベーリンガーインゲル ハイム バイエル薬品 第一三共 ブリストル・マイヤーズ ス クイブ			ロシュダイアグノスティクス		
班員： 山田 典一				バイエル薬品 第一三共 川澄化学工業					
班員： 吉田 俊治							アステラス製薬		
協力員： 阿部 弘太郎				アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン					
協力員： 大郷 剛				アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン 日本新薬 バイエル薬品			アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン		
協力員： 小川 愛子							日本新薬		
協力員： 葛西 隆敏						三和化学研究 所 旭化成	フィリップス・レスピロニ クス合同会社 フクダ電子 レスメド		
協力員： 片岡 雅晴							アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン		
協力員： 川上 崇史				バイエル薬品			アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン		
協力員： 小垣 滋豊				アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン					
協力員： 杉村 宏一郎				第一三共 バイエル薬品 大日本住友製薬 大塚製薬 サノフィ					
協力員： 田邊 信宏				アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン 日本新薬 バイエル薬品 第一三共 ファイザー			日本新薬 アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン		

付表 続き

著者	雇用または 指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励)寄附金/ 寄附講座	その他 の報酬	配偶者・一親 等内の親族、 または収入・ 財産を共有す る者について の申告
協力員： 辻野 一三				アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン			アクテリオン ファーマシュー ティカルズ ジャパン		
協力員： 中村 真潮				第一三共 ファイザー ブリストル・マイヤーズ ス クイブ					

法人表記は省略。上記以外の班員・協力員については特になし

班員：植田 初江 なし

班員：福嶋 教偉 なし

協力員：中山 智孝 なし

協力員：西崎 真里 なし

協力員：八尾 厚史 なし

文献

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119. PMID: [26320113](#)
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975. PMID: [26318161](#)
3. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55–S66. PMID: [19555859](#)
4. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894. PMID: [19324955](#)
5. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S–12S. PMID: [15194173](#)
6. Rubin LJ. American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 7S–10S. PMID: [15249491](#)
7. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43–S54. PMID: [19555858](#)
8. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34–D41. PMID: [24355639](#)
9. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, et al. International PPH Consortium. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81–84. PMID: [10973254](#)
10. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325–334. PMID: [11484689](#)
11. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030. PMID: [16456139](#)
12. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792–3800. PMID: [16320330](#)
13. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088–1093. PMID: [14583573](#)
14. 吉田俊治, 深谷修作. 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析. 厚生労働科学研究費免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究 班平成 15 年度総括・分担研究報告書 2004: 40–43.
15. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108–113. PMID: [17932378](#)
16. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, et al. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502–1510. PMID: [17133488](#)
17. Hervé P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153–1166. PMID: [9648972](#)
18. Galiè N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049–1066. PMID: [18484798](#)
19. Chaves E. The pathology of the arterial pulmonary vasculature in manson's schistosomiasis. *Dis Chest* 1966; 50: 72–77. PMID: [5916488](#)
20. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189–200. PMID: [19118230](#)
21. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194. PMID: [15831842](#)
22. Colman R, Whittingham H, Tomlinson G, et al. Utility of the physical examination in detecting pulmonary hypertension. A mixed methods study. *PLoS One* 2014; 9: e108499. PMID: [25343585](#)
23. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764–770. PMID: [14998614](#)
24. Fijalkowska A, Kurzyńska M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313–1321. PMID: [16685024](#)
25. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, et al. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 19–24. PMID: [10631193](#)
26. Li JH, Safford RE, Aduen JF, et al. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest* 2007; 132: 793–797. PMID: [17646226](#)
27. Rich JD, Thenappan T, Freed B, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167: 669–676. PMID: [22459397](#)
28. Sun PY, Jiang X, Gombert-Maitland M, et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 374–380. PMID: [21778258](#)
29. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713; quiz 786–788. PMID: [20620859](#)
30. Forfia PR, Vachiery JL. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 110: 16S–24S. PMID: [22921027](#)
31. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–593. PMID: [16204587](#)
32. Hughes JM, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 132–139. PMID: [22538804](#)
33. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013; 42: 1575–1585. PMID: [23949959](#)
34. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 487–492. PMID: [10430718](#)
35. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea-the overlap syndrome. *J Thorac Dis* 2016; 8: 236–242. PMID: [26904264](#)
36. 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. PMID: [23100061](#)
37. Dong C, Zhou M, Liu D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126985. PMID: [25923810](#)
38. Bergin CJ, Sirlin C, Deutsch R, et al. Predictors of patient response to pulmonary thromboendarterectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 509–515. PMID: [10658732](#)
39. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 65–70. PMID: [15208112](#)
40. Ley S, Kreitner KF, Fink C, et al. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur Radiol* 2004; 14: 359–368. PMID: [14740163](#)
41. Edwards PD, Bull RK, Coulden R. CT measurement of main pulmonary artery diameter. *Br J Radiol* 1998; 71: 1018–1020. PMID: [10211060](#)
42. Shin S, King CS, Brown AW, et al. Pulmonary artery size as a predic-

- tor of pulmonary hypertension and outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2014; 108: 1626–1632. PMID: [25225149](#)
43. Matsuoka S, Washko GR, Yamashiro T, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 218–225. PMID: [19875683](#)
 44. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 100–106. PMID: [24275955](#)
 45. Baggen VJ, Leiner T, Post MC, et al. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2016; 26: 3771–3780. PMID: [26847041](#)
 46. Yamasaki Y, Nagao M, Abe K, et al. Balloon pulmonary angioplasty improves interventricular dyssynchrony in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33: 229–239. PMID: [27672065](#)
 47. Sato H, Ota H, Sugimura K, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty Improves Biventricular Functions and Pulmonary Flow in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J* 2016; 80: 1470–1477. PMID: [27097557](#)
 48. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013; 68: 677–678. PMID: [23349220](#)
 49. Sanz J, García-Alvarez A, Fernández-Friera L, et al. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart* 2012; 98: 238–243. PMID: [21917658](#)
 50. Freed BH, Gombert-Maitland M, Chandra S, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 11. PMID: [22296860](#)
 51. Freed BH, Collins JD, François CJ, et al. MR and CT Imaging for the Evaluation of Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 715–732. PMID: [27282439](#)
 52. 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: 2546–2552. PMID: [17174196](#)
 53. Ranu H, Smith K, Nimako K, et al. A retrospective review to evaluate the safety of right heart catheterization via the internal jugular vein in the assessment of pulmonary hypertension. *Clin Cardiol* 2010; 33: 303–306. PMID: [20513069](#)
 54. Taylor CJ, Derrick G, McEwan A, et al. Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children with pulmonary hypertension. *Br J Anaesth* 2007; 98: 657–661. PMID: [17401143](#)
 55. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009; 136: 37–43. PMID: [19255293](#)
 56. Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42–D50. PMID: [24355641](#)
 57. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013; 127: 55–62. PMID: [23172838](#)
 58. Hooper MM, Maier R, Tongers J, et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 535–541. PMID: [10430725](#)
 59. Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 758–766. PMID: [23580984](#)
 60. Tedford RJ, Beatty CA, Mathai SC, et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 289–297. PMID: [24462554](#)
 61. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111. PMID: [15939821](#)
 62. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462–468. PMID: [1735144](#)
 63. Yamaki S, Kumate M, Yonesaka S, et al. Lung biopsy diagnosis of operative indication in secundum atrial septal defect with severe pulmonary vascular disease. *Chest* 2004; 126: 1042–1047. PMID: [15486361](#)
 64. Yamaki S. Pulmonary vascular disease associated with pulmonary hypertension in 445 patients: diagnosis from lung biopsy and autopsy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 24–31. PMID: [23011519](#)
 65. 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: 476–482. PMID: [24284920](#)
 66. 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. PMID: [26252755](#)
 67. Yamaki S, Tezuka F. Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in complete transposition of the great arteries. *Circulation* 1976; 54: 805–809. PMID: [975478](#)
 68. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958; 18: 533–547. PMID: [13573570](#)
 69. Yamaki S, Horiuchi T, Miura M, et al. Secundum atrial septal defect with severe pulmonary hypertension. Open lung biopsy diagnosis of operative indication. *Chest* 1987; 91: 33–38. PMID: [3792083](#)
 70. 八巻重雄, 池本博行. 肺生検診断による肺高血圧症を伴う先天性心疾患の手術適応決定. 総合臨床 2009; 58: 2216–2223.
 71. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487–492. PMID: [10673190](#)
 72. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1192–1201. PMID: [22995024](#)
 73. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164–172. PMID: [20585012](#)
 74. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–788. PMID: [12204511](#)
 75. Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126: 349–356. PMID: [22696079](#)
 76. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013; 143: 315–323. PMID: [22814814](#)
 77. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319–324. PMID: [12119247](#)
 78. Oudiz RJ, Midde R, Hovenesyan A, et al. Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1186–1191. PMID: [20381675](#)
 79. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D73–D81. PMID: [24355644](#)
 80. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 40S–47S. PMID: [15194177](#)
 81. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–223. PMID: [3605900](#)
 82. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–349. PMID: [1863023](#)
 83. Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 336–343. PMID: [22474227](#)
 84. Thomson JR, Machado RD, Pauciuolo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPRII, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000; 37: 741–745. PMID: [11015450](#)
 85. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characteriza-

- tion of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011; 32: 1385–1389. PMID: [21898662](#)
86. The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 1994; 105: 37S–41S. PMID: [8306807](#)
 87. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137: 376–387. PMID: [19837821](#)
 88. Vonk Noordegraaf A, Groeneveldt JA, Bogaard HJ. Pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 4–11. PMID: [26929415](#)
 89. Humbert M, Ghofrani HA. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2016; 71: 73–83. PMID: [26219978](#)
 90. Humbert M, Lau EM, Montani D, et al. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014; 130: 2189–2208. PMID: [25602947](#)
 91. Evans JD, Girerd B, Montani D, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 129–137. PMID: [26795434](#)
 92. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation* 2002; 105: 1672–1678. PMID: [11940546](#)
 93. Spiekerkoetter E, Sung YK, Sudheendra D, et al. Low-Dose FK506 (Tacrolimus) in End-Stage Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 254–257. PMID: [26177174](#)
 94. Long L, Ormiston ML, Yang X, et al. Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. *Nat Med* 2015; 21: 777–785. PMID: [26076038](#)
 95. Okada O, Tanabe N, Yasuda J, et al. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980–1990. *Intern Med* 1999; 38: 12–16. PMID: [10052735](#)
 96. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, et al. French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–555. PMID: [20562126](#)
 97. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142: 448–456. PMID: [22281797](#)
 98. Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, et al. Survival of Japanese Patients With Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol* 2017; 119: 1479–1484. PMID: [28267959](#)
 99. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 97: 123–126. PMID: [16377296](#)
 100. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034–1041. PMID: [16888289](#)
 101. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–870. PMID: [10952954](#)
 102. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 354–362. PMID: [21680644](#)
 103. Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H. Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sci* 2014; 118: 414–419. PMID: [24530872](#)
 104. Fujiwara M, Yagi H, Matsuoka R, et al. Implications of mutations of activin receptor-like kinase 1 gene (ALK1) in addition to bone morphogenetic protein receptor II gene (BMPR2) in children with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2008; 72: 127–133. PMID: [18159113](#)
 105. Shintani M, Yagi H, Nakayama T, et al. A new nonsense mutation of SMAD8 associated with pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2009; 46: 331–337. PMID: [19211612](#)
 106. Li X, Zhang X, Leathers R, et al. Notch3 signaling promotes the development of pulmonary arterial hypertension. *Nat Med* 2009; 15: 1289–1297. PMID: [19855400](#)
 107. Yu Y, Keller SH, Remillard CV, et al. A functional single-nucleotide polymorphism in the TRPC6 gene promoter associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2313–2322. PMID: [19380626](#)
 108. Katano H, Ito K, Shibuya K, et al. Lack of human herpesvirus 8 infection in lungs of Japanese patients with primary pulmonary hypertension. *J Infect Dis* 2005; 191: 743–745. PMID: [15688289](#)
 109. Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D13–D21. PMID: [24355637](#)
 110. Kataoka M, Aimi Y, Yanagisawa R, et al. Alu-mediated nonallelic homologous and nonhomologous recombination in the BMPR2 gene in heritable pulmonary arterial hypertension. *Genet Med* 2013; 15: 941–947. PMID: [23579436](#)
 111. Momose Y, Aimi Y, Hirayama T, et al. De novo mutations in the BMPR2 gene in patients with heritable pulmonary arterial hypertension. *Ann Hum Genet* 2015; 79: 85–91. PMID: [25612240](#)
 112. Isobe S, Kataoka M, Aimi Y, et al. Improved Survival of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension with BMPR2 Mutations in the Last Decade. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1310–1314. PMID: [27248591](#)
 113. 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: 1482–1489. PMID: [16982941](#)
 114. Weinstein AA, Chin LM, Keyser RE, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013; 107: 778–784. PMID: [23478192](#)
 115. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 333–343. PMID: [22922554](#)
 116. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 35–44. PMID: [26231884](#)
 117. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 669–675. PMID: [19720810](#)
 118. Grünig E, Ehlken N, Ghofrani A, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 2011; 81: 394–401. PMID: [21311162](#)
 119. Grünig E, Maier F, Ehlken N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R148. PMID: [22709477](#)
 120. 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. PMID: [22323570](#)
 121. Handoko ML, de Man FS, Happé CM, et al. Opposite effects of training in rats with stable and progressive pulmonary hypertension. *Circulation* 2009; 120: 42–49. PMID: [19546388](#)
 122. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006; 32: 75–81. PMID: [16824295](#)
 123. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013; 41: 1302–1307. PMID: [23143546](#)
 124. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493–498. PMID: [3922267](#)
 125. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81. PMID: [1603139](#)
 126. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–587. PMID: [6148159](#)
 127. Frank H, Mlczech J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 714–721. PMID: [9315805](#)
 128. Tamura Y, Kimura M, Takei M, et al. Oral vasopressin receptor antagonist tolvaptan in right heart failure due to pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 283–286. PMID: [25929949](#)
 129. 佐藤圭一, 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. 日呼吸会誌 1999; 37: 449–457.
 130. 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: 1547–1555. PMID: [11713133](#)
 131. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682–1687. PMID: [11719310](#)
 132. Kim YS, Aviador DM. Digitalis and the pulmonary circulation. *Am Heart J* 1961; 62: 680–686. PMID: [14455984](#)

133. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787–792. PMID: [9743167](#)
134. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 300–309. PMID: [21737024](#)
135. Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest* 2015; 148: 1043–1054. PMID: [26066077](#)
136. Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, et al. Effectiveness and outcome of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2017; 82: 275–282. PMID: [28747612](#)
137. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. GRIPHON Investigators. Selixipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522–2533. PMID: [26699168](#)
138. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–818. PMID: [23984728](#)
139. Langleben D, Galiè N, He J, et al. Use of clinically relevant responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III PATENT-1 study. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 338–347. PMID: [25703961](#)
140. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J* 2015; 45: 1303–13. PMID: [25614164](#)
141. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39: 589–596. PMID: [21885392](#)
142. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 78S–92S. PMID: [15249497](#)
143. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858–863. PMID: [16264047](#)
144. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. AMBITION Investigators. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834–844. PMID: [26308684](#)
145. Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1691–1697. PMID: [24627535](#)
146. Venitz J, Zack J, Gillies H, et al. Clinical pharmacokinetics and drug-drug interactions of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1784–1805. PMID: [22205719](#)
147. アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社. エンドセリン受容体拮抗薬 トラクリア®錠 62.5mg. 医薬品インタビューフォーム 2013: 1–44.
148. Corona G, Razzoli E, Forti G, et al. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 799–808. PMID: [18997493](#)
149. Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, et al. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 43–50. PMID: [18040672](#)
150. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107–112. PMID: [15963102](#)
151. Gruenig E, Michelakis E, Vachiéry JL, et al. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 1343–1352. PMID: [19755415](#)
152. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405–413. PMID: [26113687](#)
153. 日本新薬株式会社. ホスホジエステラーゼ5阻害薬 アドシルカ®錠 20mg. 医薬品インタビューフォーム 2011.
154. グラクソスミスクライン株式会社. エンドセリン受容体拮抗薬 ヴォリブリス®錠 2.5mg. 医薬品インタビューフォーム 2014: 1–60.
155. Spence R, Mandagere A, Harrison B, et al. No clinically relevant pharmacokinetic and safety interactions of ambrisentan in combination with tadalafil in healthy volunteers. *J Pharm Sci* 2009; 98: 4962–4974. PMID: [19455620](#)
156. Spence R, Mandagere A, Dufton C, et al. Pharmacokinetics and safety of ambrisentan in combination with sildenafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 1451–1459. PMID: [18832294](#)
157. ファイザー株式会社. ホスホジエステラーゼ5阻害薬 レバチオ®錠 20mg. 医薬品インタビューフォーム 2016.
158. European Medicines Agency. Adempus (riociguat) tablets. Aneex I: summary of product characteristics. Adempus : EPAR - Product Information. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf
159. Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Adempus (riociguat) tablets. Prescribing information. http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Adempas_PI.pdf
160. Hoeper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1114–1124. PMID: [21700906](#)
161. Braun EB, Palin CA, Hogue CW. Vasopressin during spinal anesthesia in a patient with primary pulmonary hypertension treated with intravenous epoprostenol. *Anesth Analg* 2004; 99: 36–37. PMID: [15281498](#)
162. Price LC, Forrest P, Sodhi V, et al. Use of vasopressin after Caesarean section in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Br J Anaesth* 2007; 99: 552–555. PMID: [17660458](#)
163. Tayama E, Ueda T, Shojima T, et al. Arginine vasopressin is an ideal drug after cardiac surgery for the management of low systemic vascular resistant hypotension concomitant with pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 715–719. PMID: [17704123](#)
164. Olsson KM, Simon A, Strueber M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 2173–2178. PMID: [20636463](#)
165. Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J* 2014; 60: 129–133. PMID: [24299971](#)
166. Pavlushkov E, Berman M, Valchanov K. Cannulation techniques for extracorporeal life support. *Ann Transl Med* 2017; 5: 70. PMID: [28275615](#)
167. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1–15. PMID: [25085497](#)
168. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1170–1184. PMID: [27772669](#)
169. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845–1855. PMID: [9886728](#)
170. Spray TL, Mallory GB, Canter CE, et al. Pediatric lung transplantation for pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 216–223; discussion 224–225. PMID: [1637208](#)
171. Showkathali R, Tayebjee MH, Grapsa J, et al. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2011; 149: 279–280. PMID: [21420184](#)
172. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153: 127–132. PMID: [17174650](#)
173. Żyłkowska J, Kurzyna M, Pietura R, et al. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 139: 690–693. PMID: [21362657](#)
174. Żyłkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1406–1416. PMID: [22797193](#)
175. Russo V, Zompatori M, Galiè N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart* 2012; 98: 265–266. PMID: [22155730](#)
176. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, et al. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir Care* 2013; 58: 1246–1254. PMID: [23271814](#)
177. Lee MS, Oyama J, Bhatia R, et al. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 543–550. PMID: [20506194](#)
178. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, et al. Scientific Leadership Council of the Pulmonary Hypertension Association. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin*

- Pract Suppl* 2008; 5–9. PMID: [18638170](#)
179. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。循環器疾患における末期医療に関する提言。 http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_nonogi_h.pdf
 180. Grinnan DC, Swetz KM, Pinson J, et al. The end-of-life experience for a cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *J Palliat Med* 2012; 15: 1065–1070. PMID: [22845004](#)
 181. Tonelli AR, Arelli V, Minai OA, et al. Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 365–369. PMID: [23600433](#)
 182. 厚生労働省。人生の最終段階における医療の決定プロセスに関するガイドライン（平成 19 年 5 月，改訂平成 27 年 3 月）。 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000078981.pdf>
 183. Saunders C. The Management of Terminal Malignant Disease, 2nd edn. Edward Arnold, 1984, 232–241.
 184. Eric R. Fenstad ER, Wordingham SE, Swetz KM. Pulmonary Hypertension and Palliative Care: What, When, Where, and Why? *Adv Pulm Hypertens* 2016; 15: 26–31.
 185. Wordingham SE, Swetz KM. Overview of palliative care and hospice services. *Clin Liver Dis* 2015; 6: 30–32.
 186. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 621–629. PMID: [26621976](#)
 187. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 2003; 327: 523–528. PMID: [12958109](#)
 188. Ekström MP, Abernethy AP, Currow DC. The management of chronic breathlessness in patients with advanced and terminal illness. *BMJ* 2015; 349: g7617. PMID: [25556037](#)
 189. Rival G, Lacasse Y, Martin S, et al. Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life: a systematic review. *Chest* 2014; 146: 686–708. PMID: [24626791](#)
 190. Guillevin L, Armstrong I, Aldridge R, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 535–542. PMID: [24293469](#)
 191. M M Vanhoof J, Delcroix M, Vandeveld E, et al. Emotional symptoms and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 800–808. PMID: [24854567](#)
 192. 日本緩和医療学会。緩和医療ガイドライン作成委員会。苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン 2010 年版。 <https://www.jspm.ne.jp/guidelines/sedation/2010/index.php>
 193. Maeda I, Morita T, Yamaguchi T, et al. Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval): a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 115–122. PMID: [26610854](#)
 194. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005; 115: 2811–2821. PMID: [16200212](#)
 195. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013; 127: 1128–1138. PMID: [23403476](#)
 196. Gombert-Maitland M, Bull TM, Saggat R, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D82–D91. PMID: [24355645](#)
 197. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25S–32S. PMID: [15194175](#)
 198. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S3–S9. PMID: [19555856](#)
 199. Todorovich-Hunter L, Johnson DJ, Ranger P, et al. Altered elastin and collagen synthesis associated with progressive pulmonary hypertension induced by monocrotaline. A biochemical and ultrastructural study. *Lab Invest* 1988; 58: 184–195. PMID: [3123799](#)
 200. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1519–1531. PMID: [23780636](#)
 201. 東條毅，秋谷久美子，鳥飼勝隆，他。膠原病四疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査。厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会平成 10 年度研究報告書 1999: 3–6.
 202. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, et al. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 596–602. PMID: [14872101](#)
 203. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 239–254. PMID: [12841293](#)
 204. Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010; 37: 2290–2298. PMID: [20810505](#)
 205. Pérez-Peñate GM, Rúa-Figueroa I, Juliá-Serdá G, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and Predictors. *J Rheumatol* 2016; 43: 323–329. PMID: [26669915](#)
 206. Li M, Wang Q, Zhao J, et al. CSTAR co-authors. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: II. Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 1085–1091. PMID: [24651670](#)
 207. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, et al. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 299–315. PMID: [17873760](#)
 208. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151–157. PMID: [18931333](#)
 209. Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, et al. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1846–1854. PMID: [22740623](#)
 210. Giordano N, Montella A, Corallo C, et al. Pulmonary hypertension: a correct diagnosis for a suitable therapy in scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: S182–S189. PMID: [26339897](#)
 211. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al. Itinér AIR-Sclérodémie Study Group. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1831–1839. PMID: [19479881](#)
 212. Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E, et al. PHAROS Investigators. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol* 2011; 38: 2172–2179. PMID: [21844142](#)
 213. 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: 945–955. PMID: [21885399](#)
 214. Rubenfire M, Huffman MD, Krishnan S, et al. Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest* 2013; 144: 1282–1290. PMID: [23744060](#)
 215. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010; 138: 1383–1394. PMID: [20507945](#)
 216. 浅野善英，神人正寿，川口鎮司，他。全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン。日皮会誌 2016; 126: 1831–1896.
 217. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522–3530. PMID: [21769843](#)
 218. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1940–1946. PMID: [23178295](#)
 219. Campo A, Mathai SC, Le Pave J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 252–260. PMID: [20339143](#)
 220. Hinchcliff M, Khanna S, Hsu VM, et al. PHAROS Investigators. Survival in systemic sclerosis-pulmonary arterial hypertension by serum autoantibody status in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) Registry. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45: 309–314. PMID: [26210782](#)
 221. Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM, et al. Characteristics and Survival of Anti-U1 RNP Antibody-Positive Patients With Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 484–493. PMID: [26415038](#)
 222. 鳥飼勝隆，深谷修作，松本美富士，他。肺高血圧症を合併した混合性結合組織病患者の予後の検討。厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会平成 10 年度研究報告書 1999: 20–23.
 223. Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 303–310. PMID: [22076819](#)
 224. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 515–524. PMID: [3707629](#)
 225. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involve-

- ment. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516–522. PMID: [12571862](#)
226. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340–1349. PMID: [23687283](#)
 227. Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2010; 37: 98–104. PMID: [19955048](#)
 228. Hurabielle C, Avouac J, Lepri G, et al. Skin Telangiectasia and the Identification of a Subset of Systemic Sclerosis Patients With Severe Vascular Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 1021–1027. PMID: [26474084](#)
 229. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 461–466. PMID: [15024134](#)
 230. Steen VD, Graham G, Conte C, et al. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 765–770. PMID: [1622414](#)
 231. Hsu VM, Chung L, Hummers LK, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 55–62. PMID: [24709277](#)
 232. Cavagna L, Caporali R, Klersy C, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2010; 37: 2064–2070. PMID: [20634241](#)
 233. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Dimitroula H, et al. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int* 2011; 31: 263–267. PMID: [20658290](#)
 234. Kim KJ, Baek IW, Park YJ, et al. High levels of uric acid in systemic lupus erythematosus is associated with pulmonary hypertension. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 524–532. PMID: [24428867](#)
 235. 吉田俊治, 深谷修作, 京谷晋吾, 他. 混合性結合組織病 (MCTD) の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 診断の手引き改訂について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病に関する研究班平成 22 年度研究報告書. 2011, 7–13.
 236. Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 2009; 34: 371–379. PMID: [19282344](#)
 237. Günther S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2995–3005. PMID: [22549387](#)
 238. Fernandes F, Ramirez FJ, Arteaga E, et al. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *J Card Fail* 2003; 9: 311–317. PMID: [13680552](#)
 239. Valentini G, Vitale DF, Giunta A, et al. Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 455–460. PMID: [8774164](#)
 240. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3827–3836. PMID: [17968945](#)
 241. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, et al. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 1976; 53: 483–490. PMID: [1248080](#)
 242. Steen VD, Follansbee WP, Conte CG, et al. Thallium perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 677–681. PMID: [8630120](#)
 243. Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42: 1083–1091. PMID: [23258775](#)
 244. 吉田俊治. MCTD の病態別治療指針: 肺高血圧症. 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班. 混合性結合組織病の治療ガイドライン (改訂第 3 版) 2011: 27–32.
 245. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130: 182–189. PMID: [16840400](#)
 246. Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 521–531. PMID: [18240255](#)
 247. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J* 2011; 75: 2668–2674. PMID: [21873802](#)
 248. Kato M, Kataoka H, Odani T, et al. The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: report of five cases and a literature review. *Lupus* 2011; 20: 1047–1056. PMID: [21676917](#)
 249. Badesch DB, Tapon VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–434. PMID: [10733441](#)
 250. Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, et al. Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 1211–1220. PMID: [23359006](#)
 251. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903. PMID: [11907289](#)
 252. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–340. PMID: [23883378](#)
 253. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. SUPER Study Group. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417–2422. PMID: [17985403](#)
 254. Coghlan JG, Galie N, Barberá JA, et al. AMBITION investigators. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1219–1227. PMID: [28039187](#)
 255. Shirai Y, Kuwana M. Complex pathophysiology of pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: potential unfavorable effects of vasodilators. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2: 92–99.
 256. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 422–426. PMID: [27457511](#)
 257. Hoepfer MM, McLaughlin VV, Barberá JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 894–901. PMID: [27745818](#)
 258. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2016; 100: 1440–1452. PMID: [27326810](#)
 259. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, et al. ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861–880. PMID: [15516683](#)
 260. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520–528. PMID: [1985048](#)
 261. Zopey R, Susanto I, Barjaktarevic I, et al. Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension: a case series of 3 patients. *Chest* 2013; 143: 561870. PMID: [24324910](#)
 262. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2005; 11: 1107–1111. PMID: [16123953](#)
 263. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, et al. Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 835–842. PMID: [19218192](#)
 264. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012; 141: 906–915. PMID: [21778257](#)
 265. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008; 8: 2445–2453. PMID: [18782292](#)
 266. Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA, et al. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2008; 14: 287–291. PMID: [18306330](#)
 267. Porres-Aguilar M, Zuckerman MJ, Figueroa-Casas JB, et al. Portopulmonary hypertension: state of the art. *Ann Hepatol* 2008; 7: 321–330. PMID: [19034231](#)
 268. Saleemi S. Portopulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2010; 5: 5–9. PMID: [20351954](#)
 269. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461–1468. PMID: [15121411](#)
 270. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology

- and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 492–498. PMID: [1991908](#)
271. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130: 120–126. PMID: [16401475](#)
 272. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeftken G, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 1096–1102. PMID: [17652314](#)
 273. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997; 63: 604–606. PMID: [9047158](#)
 274. Reichenberger F, Voswinkel R, Steveling E, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 563–567. PMID: [16807265](#)
 275. Halank M, Knudsen L, Seyfarth HJ, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1258–1262. PMID: [21887662](#)
 276. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003; 52: 1355–1362. PMID: [12912870](#)
 277. Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, et al. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest* 2011; 139: 109–114. PMID: [20705798](#)
 278. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 443–450. PMID: [10915166](#)
 279. Raevens S, De Pauw M, Reyntjens K, et al. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 495–502. PMID: [23242127](#)
 280. Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, et al. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998; 65: 457–459. PMID: [9500616](#)
 281. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D60–D72. PMID: [24355643](#)
 282. Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, et al. Prevalence of adult patients with congenital heart disease in Japan. *Int J Cardiol* 2011; 146: 13–16. PMID: [19493578](#)
 283. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007; 93: 682–687. PMID: [17164490](#)
 284. van Riel AC, Schuurin MJ, van Hessen ID, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol* 2014; 174: 299–305. PMID: [24794056](#)
 285. Barst RJ, Ivy DD, Foreman AJ, et al. Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). *Am J Cardiol* 2014; 113: 147–155. PMID: [24176071](#)
 286. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48–54. PMID: [16801459](#)
 287. Kuipers JM, Mulder BJ, Bouma BJ. Secundum atrial septal defect in adults: a practical review and recent developments. *Neth Heart J* 2015; 23: 205–211. PMID: [25884091](#)
 288. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121: 20–25. PMID: [20026774](#)
 289. Cha KS, Cho KI, Seo JS, et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol* 2013; 112: 1834–1839. PMID: [24012036](#)
 290. Yang SI, Chung WJ, Jung SH, et al. Effects of inhaled iloprost on congenital heart disease with Eisenmenger syndrome. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 744–748. PMID: [22349672](#)
 291. Diller GP, Körten MA, Bauer UM, et al. German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016; 37: 1449–1455. PMID: [26843280](#)
 292. Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J* 2014; 35: 716–724. PMID: [23455361](#)
 293. Kijima Y, Akagi T, Takaya Y, et al. Treat and Repair Strategy in Patients With Atrial Septal Defect and Significant Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J* 2016; 80: 227–234. PMID: [26567484](#)
 294. Izquierdo MT, Almenar L, Morales P, et al. Mortality after heart-lung transplantation experience in a reference center. *Transplant Proc* 2007; 39: 2360–2361. PMID: [17889189](#)
 295. Goerler H, Simon A, Gohrbandt B, et al. Heart-lung and lung transplantation in grown-up congenital heart disease: long-term single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 926–931. PMID: [17900918](#)
 296. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, et al. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 731–737. PMID: [12100899](#)
 297. Stoica SC, McNeil KD, Perreas K, et al. Heart-lung transplantation for Eisenmenger syndrome: early and long-term results. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1887–1891. PMID: [11789765](#)
 298. Kay JM, Smith P, Heath D. Aminorex and the pulmonary circulation. *Thorax* 1971; 26: 262–270. PMID: [5089490](#)
 299. Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O, et al. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramine derivatives. *Chest* 1998; 114: 195S–199S. PMID: [9741568](#)
 300. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008; 31: 343–348. PMID: [17959632](#)
 301. Savale L, Chamaïs MC, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012; 40: 1164–1172. PMID: [22523367](#)
 302. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006; 130: 1657–1663. PMID: [17166979](#)
 303. Dhillon S, Kaker A, Dosanjh A, et al. Irreversible pulmonary hypertension associated with the use of interferon alpha for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1785–1790. PMID: [20411421](#)
 304. Caravita S, Secchi MB, Wu SC, et al. Sildenafil therapy for interferon- β -1a-induced pulmonary arterial hypertension: a case report. *Cardiology* 2011; 120: 187–189. PMID: [22269997](#)
 305. Kieler H, Artama M, Engeland A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012; 344: d8012. PMID: [22240235](#)
 306. Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128–2137. PMID: [22451584](#)
 307. Quilot FM, Georges M, Favrolt N, et al. Pulmonary hypertension associated with ponatinib therapy. *Eur Respir J* 2016; 47: 676–679. PMID: [26743481](#)
 308. 厚生労働省 医薬・生活衛生局監視指導薬対策課, 医薬・生活衛生局生活衛生食品安全部監視安全課. 植物由来製品による健康被害(疑い)について(平成28年12月27日). <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenshu/0000147453.pdf>
 309. Kanmogne GD, Primeaux C, Grammas P. Induction of apoptosis and endothelin-1 secretion in primary human lung endothelial cells by HIV-1 gp120 proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333: 1107–1115. PMID: [15979050](#)
 310. Petitprez P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 2722–2727. PMID: [8205687](#)
 311. Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010; 24: 67–75. PMID: [19770696](#)
 312. Sitbon O, Yaici A, Cottin V, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in France. *Eur Heart J* 2011; 32: 675–676.
 313. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31: 1898–1907. PMID: [20543192](#)
 314. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212–1217. PMID: [15317666](#)
 315. Schumacher YO, Zdebik A, Huonker M, et al. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001; 15: 1747–1748. PMID: [11546958](#)
 316. Ghofrani HA, Friesse G, Discher T, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hyper-

- tension. *Eur Respir J* 2004; 23: 321–326. PMID: [14979511](#)
317. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1433–1439. PMID: [12615632](#)
 318. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. Swiss HIV Cohort Study Group. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1178–1185. PMID: [15095226](#)
 319. Opravil M, Pechère M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 990–995. PMID: [9117037](#)
 320. Pugliese A, Isnardi D, Saini A, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Infect* 2000; 40: 282–284. PMID: [10908024](#)
 321. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1964–1973. PMID: [11069841](#)
 322. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 850–857. PMID: [16819327](#)
 323. Holcomb BW, Loyd JE, Ely EW, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000; 118: 1671–1679. PMID: [11115457](#)
 324. Almagro P, Julià J, Sanjaume M, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis associated with primary pulmonary hypertension: report of 2 new cases and review of 35 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 417–424. PMID: [12441898](#)
 325. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65–69. PMID: [24292273](#)
 326. Best DH, Sumner KL, Austin ED, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2014; 145: 231–236. PMID: [24135949](#)
 327. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 2015; 185: 356–371. PMID: [25497573](#)
 328. Perros F, Günther S, Ranchoux B, et al. Mitomycin-Induced Pulmonary Venous Occlusive Disease: Evidence From Human Disease and Animal Models. *Circulation* 2015; 132: 834–847. PMID: [26130118](#)
 329. 植田初江. PVOD の病理. *日胸* 2014; 73: 289–299.
 330. Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I, et al. Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Circ J* 2012; 76: 1729–1736. PMID: [22481098](#)
 331. Miura A, Nakamura K, Kusano KF, et al. Three-dimensional structure of pulmonary capillary vessels in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2010; 121: 2151–2153. PMID: [20479166](#)
 332. Montani D, Jaïs X, Price LC, et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 34: 1348–1356. PMID: [19541723](#)
 333. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992; 116: 888–895. PMID: [1580444](#)
 334. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183–188. PMID: [11153735](#)
 335. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1119–1126. PMID: [19324256](#)
 336. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Clinical significance of reactive post-capillary pulmonary hypertension in patients with left heart disease. *Circ J* 2012; 76: 1235–1244. PMID: [22313804](#)
 337. Ibe T, Wada H, Sakakura K, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: The prognostic implications of diastolic pulmonary vascular pressure gradient. *J Cardiol* 2016; 67: 555–559. PMID: [26299611](#)
 338. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, et al. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 284–286. PMID: [20599017](#)
 339. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1146–1150. PMID: [17437745](#)
 340. Plazak W, Zabinska-Plazak E, Wojas-Pelc A, et al. Heart structure and function in systemic sclerosis. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 257–262. PMID: [11978567](#)
 341. Dupont M, Mullens W, Skouri HN, et al. Prognostic role of pulmonary arterial capacitance in advanced heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 778–785. PMID: [23087402](#)
 342. Dragu R, Rispler S, Habib M, et al. Pulmonary arterial capacitance in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 74–80. PMID: [25388783](#)
 343. Sugimoto K, Yoshihisa A, Nakazato K, et al. Pulmonary Arterial Capacitance Predicts Cardiac Events in Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0165603. PMID: [27875533](#)
 344. Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK, et al. Pulmonary Arterial Capacitance Is an Important Predictor of Mortality in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 467–474. PMID: [26046840](#)
 345. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44–54. PMID: [9266782](#)
 346. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002; 85: 195–197. PMID: [12208583](#)
 347. Clinical Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Macitentan in Subjects With Combined Pre- and Post-capillary Pulmonary Hypertension (CpcPH) Due to Left Ventricular Dysfunction (MELODY-1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02070991>
 348. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011; 124: 164–174. PMID: [21709061](#)
 349. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1268–1277. PMID: [23478662](#)
 350. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 2565–2573. PMID: [26188003](#)
 351. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 373–380. PMID: [22226804](#)
 352. Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S, et al. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 347–354. PMID: [23265910](#)
 353. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993–998. PMID: [6439091](#)
 354. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972; 286: 912–918. PMID: [5013974](#)
 355. Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193–1198. PMID: [7750305](#)
 356. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735–740. PMID: [12480614](#)
 357. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. NETT Research Group. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30: 914–921. PMID: [17652313](#)
 358. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744–750. PMID: [16415273](#)
 359. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1166–1174. PMID: [22556320](#)
 360. Weinmann GG, Chiang YP, Sheingold S. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): a study in agency collaboration. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 381–384. PMID: [18453343](#)
 361. Horn M, Ries A, Neveu C, et al. Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 163–165. PMID: [6870057](#)
 362. Burke CM, Glanville AR, Morris AJ, et al. Pulmonary function in advanced pulmonary hypertension. *Thorax* 1987; 42: 131–135. PMID: [3433237](#)
 363. Spiekerkoetter E, Fabel H, Hoepfer MM. Effects of inhaled salbutamol in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 524–528. PMID: [12358324](#)

364. Meyer FJ, Ewert R, Hoepfer MM, et al. German PPH Study Group. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57: 473–476. PMID: [12037220](#)
365. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D109–D116. PMID: [24355635](#)
366. Albert RK, Au DH, Blackford AL, et al. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 2016; 375: 1617–1627. PMID: [27783918](#)
367. Barberà JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs* 2009; 69: 1153–1171. PMID: [19537834](#)
368. Boeck L, Tamm M, Grendelmeier P, et al. Acute effects of aerosolized iloprost in COPD related pulmonary hypertension - a randomized controlled crossover trial. *PLoS One* 2012; 7: e52248. PMID: [23300624](#)
369. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619–628. PMID: [18448495](#)
370. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 15–21. PMID: [19293199](#)
371. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 270–278. PMID: [19875684](#)
372. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31: 759–764. PMID: [18094009](#)
373. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012; 9: 268–275. PMID: [22360383](#)
374. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 982–992. PMID: [23429918](#)
375. Rao RS, Singh S, Sharma BB, et al. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011; 53: 81–85. PMID: [21545068](#)
376. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41: 1292–1301. PMID: [23018917](#)
377. Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, et al. Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J* 2015; 46: 1378–1389. PMID: [26293503](#)
378. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 763–768. PMID: [22268135](#)
379. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650–656. PMID: [17317730](#)
380. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013; 85: 456–463. PMID: [23257350](#)
381. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1357–1367. PMID: [18515559](#)
382. Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, et al. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2012; 106: 1613–1621. PMID: [22902266](#)
383. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008; 76: 288–294. PMID: [18216461](#)
384. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007; 30: 715–721. PMID: [17626111](#)
385. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 657–663. PMID: [17356077](#)
386. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. Japanese Respiratory Society Lung Disease Pulmonary Hypertension Study Group. Current trends in the management of pulmonary hypertension associated with respiratory disease in institutions approved by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig* 2014; 52: 167–172. PMID: [24853016](#)
387. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752. PMID: [16537877](#)
388. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171–1181. PMID: [11673205](#)
389. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–2399. PMID: [16236900](#)
390. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. JRS Lung Disease PH Study Group. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology* 2015; 20: 805–812. PMID: [25828844](#)
391. Weitzenblum E, Ehrhart M, Rasaholjanahary J, et al. Pulmonary hemodynamics in idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pulmonary diseases. *Respiration* 1983; 44: 118–127. PMID: [6836187](#)
392. Renzoni EA, Walsh DA, Salmon M, et al. Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 438–443. PMID: [12406847](#)
393. Sturani C, Papiris S, Galavotti V, et al. Pulmonary vascular responsiveness at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: effects of oxygen and nifedipine. *Respiration* 1986; 50: 117–129. PMID: [3749613](#)
394. Colombat M, Mal H, Groussard O, et al. Pulmonary vascular lesions in end-stage idiopathic pulmonary fibrosis: Histopathologic study on lung explant specimens and correlations with pulmonary hemodynamics. *Hum Pathol* 2007; 38: 60–65. PMID: [16949908](#)
395. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008; 102: 1305–1310. PMID: [18619825](#)
396. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension. *Respirology* 2011; 16: 451–458. PMID: [21122030](#)
397. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. BPHIT Study Group. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 208–217. PMID: [24937643](#)
398. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620–628. PMID: [20484178](#)
399. Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. IPFnet Investigators. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013; 143: 1699–1708. PMID: [23732584](#)
400. King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75–81. PMID: [17901413](#)
401. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 92–99. PMID: [21474646](#)
402. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. ARTEMIS-IPF Investigators. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641–649. PMID: [23648946](#)
403. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 1622–1632. PMID: [23682110](#)
404. Teramachi R, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Progression of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction. *Respirology* 2017; 22: 986–990. PMID: [28117530](#)
405. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. GERM“O”P. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105–111. PMID: [19643948](#)
406. Sato T, Tsujino I, Tanino M, et al. Broad and heterogeneous vasculopathy in pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension. *Respir Case Rep* 2013; 1: 10–13. PMID: [25473528](#)
407. Mercurio V, Carlomagno G, Fazio S. Response to pulmonary vasodilator treatment in a former smoker with combined interstitial lung disease complicated by pulmonary hypertension: case report and review of the literature. *Heart Lung* 2012; 41: 512–517. PMID: [22054725](#)
408. Cottin V. Clinical case: Combined pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension—clinical management. *BMC Res Notes* 2013; 6: S2. PMID: [23734851](#)
409. Sato T, Tsujino I, Sugimoto A, et al. The effects of pulmonary vasodilating agents on right ventricular parameters in severe group 3 pulmonary hypertension: a pilot study. *Pulm Circ* 2016; 6: 524–531. PMID: [28090294](#)
410. 異浩一郎. 呼吸不全に関する調査研究. 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班平成 26 年度総括・分担研究報告書 2015: 48–51.

411. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr* 1992; 120: 381–387. PMID: [1538284](#)
412. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 368–373. PMID: [10390427](#)
413. Diep B, Wang A, Kun S, et al. Diaphragm Pacing without Tracheostomy in Congenital Central Hypoventilation Syndrome Patients. *Respiration* 2015; 89: 534–538. PMID: [25924848](#)
414. Doblas A, Herrera M, Venegas J, et al. Successful diaphragmatic pacing for idiopathic alveolar hypoventilation. *Intensive Care Med* 1990; 16: 469–471. PMID: [2269719](#)
415. Morélot-Panzini C, Gonzalez-Bermejo J, Straus C, et al. Reversal of pulmonary hypertension after diaphragm pacing in an adult patient with congenital central hypoventilation syndrome. *Int J Artif Organs* 2013; 36: 434–438. PMID: [23653299](#)
416. 栗浩一郎, 佐久間哲也, 栗山喬之, 他. 肺循環障害と睡眠呼吸障害 病態と治療. *結核* 2005; 80: 663–666.
417. 佐々木結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 他. 在宅酸素療法を施行した肺結核後遺症例における予後及び肺循環諸量の変化の検討. *日胸疾会誌* 1997; 35: 511–517.
418. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. *Cardiol Clin* 2016; 34: 413–433. PMID: [27443138](#)
419. 栗山喬之. 総括報告. 厚生省特定疾患 呼吸不全調査研究班平成 9 年度研究報告書 1998: 1–11.
420. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, et al. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation* 2007; 116: 2992–3005. PMID: [18086941](#)
421. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001; 120: 369–376. PMID: [11502631](#)
422. Sugerman HJ, Baron PL, Fairman RP, et al. Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss. *Ann Surg* 1988; 207: 604–613. PMID: [3377570](#)
423. Fein DG, Zaidi AN, Sulica R. Pulmonary Hypertension Due to Common Respiratory Conditions: Classification, Evaluation and Management Strategies. *J Clin Med* 2016; 5: 75. PMID: [27571110](#)
424. Held M, Walthelm J, Baron S, et al. Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2014; 43: 156–165. PMID: [23722614](#)
425. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 292–298. PMID: [21037018](#)
426. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010.momomura.h.pdf>
427. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 152–158. PMID: [11790646](#)
428. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1106–1113. PMID: [16497687](#)
429. Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J, et al. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 525–533. PMID: [3826878](#)
430. Tal A, Leiberman A, Margulis G, et al. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol* 1988; 4: 139–143. PMID: [2836784](#)
431. Zohar Y, Talmi YP, Frenkel H, et al. Cardiac function in obstructive sleep apnea patients following uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107: 390–394. PMID: [1383911](#)
432. 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. PMID: [22626752](#)
433. 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: 319–329. PMID: [23883377](#)
434. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485–488. PMID: [22185711](#)
435. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748–755. PMID: [23192917](#)
436. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756–762. PMID: [23132237](#)
437. Blauwet LA, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical pathology of pulmonary thromboendarterectomy: a study of 54 cases from 1990 to 2001. *Hum Pathol* 2003; 34: 1290–1298. PMID: [14691915](#)
438. Bernard J, Yi ES. Pulmonary thromboendarterectomy: a clinicopathologic study of 200 consecutive pulmonary thromboendarterectomy cases in one institution. *Hum Pathol* 2007; 38: 871–877. PMID: [17350667](#)
439. Hosokawa K, Ishibashi-Ueda H, Kishi T, et al. Histopathological multiple recanalized lesion is critical element of outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Int Heart J* 2011; 52: 377–381. PMID: [22188712](#)
440. 中島伸之, 川副浩平, 安藤三三, 他. 慢性肺塞栓症に対する外科治療の経験. *日胸外会誌* 1986; 34: 524–531.
441. Daily PO, Johnston GG, Simmons CJ, et al. Surgical management of chronic pulmonary embolism: surgical treatment and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 523–531. PMID: [7359931](#)
442. Daily PO, Dembitsky WP, Iversen S, et al. Risk factors for pulmonary thromboendarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 670–678. PMID: [2319789](#)
443. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 116–126; discussion 126–127. PMID: [8320990](#)
444. 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 1462–1464. PMID: [14602267](#)
445. Ando M, Takamoto S, Okita Y, et al. Operation for chronic pulmonary thromboembolism accompanied by thrombophilia in 8 patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1919–1924. PMID: [9930469](#)
446. Ando M, Okita Y, Tagusari O, et al. Surgical treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension under profound hypothermia and circulatory arrest in 24 patients. *J Card Surg* 1999; 14: 377–385. PMID: [10875595](#)
447. Masuda M, Nakajima N. Our experience of surgical treatment for chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7: 261–265. PMID: [11743851](#)
448. Masuda M, Okumura M, Doki Y, et al. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014 : Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64: 665–697. PMID: [27590348](#)
449. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1203–1211. PMID: [12447188](#)
450. 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. PMID: [16863777](#)
451. Madani MM. Surgical Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pulmonary Thromboendarterectomy. *Methodist Debaque Cardiovasc J*; 12: 213–218. PMID: [28289496](#)
452. Hartz RS, Byrne JG, Levitsky S, et al. Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1255–1259; discussion 1259–1260. PMID: [8893554](#)
453. Thistlethwaite PA, Kemp A, Du L, et al. Outcomes of pulmonary endarterectomy for treatment of extreme thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 307–313. PMID: [16434258](#)
454. Reesink HJ, Marcus JT, Tulevski II, et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 58–64. PMID: [17198781](#)
455. Menzel T, Kramm T, Wagner S, et al. Improvement of tricuspid regurgitation after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 756–761. PMID: [11899178](#)
456. Sadeghi HM, Kimura BJ, Raisinghani A, et al. Does lowering pulmonary arterial pressure eliminate severe functional tricuspid regurgitation? Insights from pulmonary thromboendarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 126–132. PMID: [15234420](#)
457. Tscholl D, Langer F, Wendler O, et al. Pulmonary thromboendarterectomy—risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 771–776. PMID: [11404129](#)
458. Mo M, Kapelanski DP, Mitruka SN, et al. Reoperative pulmonary

- thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1770–1776; discussion 1776–1777. PMID: [10585057](#)
459. Madani MM, Wittine LM, Auger WR, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 624–630. PMID: [20800245](#)
 460. Thistlethwaite PA, Auger WR, Madani MM, et al. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: indications, surgical approach, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 13–17; discussion 17–19. PMID: [11465167](#)
 461. 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. PMID: [12576349](#)
 462. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009; 120: 1248–1254. PMID: [19752321](#)
 463. 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. PMID: [21335128](#)
 464. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir J* 2012; 21: 32–39. PMID: [22379172](#)
 465. Kuniyama T, Gerds J, Groesdonk H, et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 154–161. PMID: [21353588](#)
 466. 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. PMID: [19608561](#)
 467. 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. PMID: [20471039](#)
 468. 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. PMID: [21992851](#)
 469. Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 571–576. PMID: [16963536](#)
 470. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 372–380. PMID: [27067478](#)
 471. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595–600. PMID: [15083760](#)
 472. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 357–362. PMID: [17403477](#)
 473. Ono F, Nagaya N, Okumura H, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003; 123: 1583–1588. PMID: [12740277](#)
 474. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329. PMID: [12151469](#)
 475. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 483–489. PMID: [17319903](#)
 476. 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. PMID: [17690123](#)
 477. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan Effects in iNopEtable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopEtable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–2134. PMID: [19095129](#)
 478. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 85–91. PMID: [19660388](#)
 479. 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. PMID: [7056079](#)
 480. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10–13. PMID: [11136677](#)
 481. 2014 年版慢性肺動脈血拴塞症に対する 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
 482. 日本循環器学会. 循環器疾患診療実態調査報告書(2016 年度実施・公表). http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2015web.pdf
 483. Thistlethwaite PA, Madani M, Jamieson SW. Outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 257–264. PMID: [17185189](#)
 484. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013; 99: 1415–1420. PMID: [23846611](#)
 485. Kurzya M, Darocha S, Koteja A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2015; 11: 1–4. PMID: [25848362](#)
 486. Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, et al. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e003318. PMID: [27729418](#)
 487. 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. PMID: [25459043](#)
 488. Bacha EA, Wright CD, Grillo HC, et al. Surgical treatment of primary pulmonary sarcomas. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 456–460. PMID: [10371121](#)
 489. Nakahira A, Ogino H, Sasaki H, et al. Long-term survival of a pulmonary artery sarcoma produced by aggressive surgical resection and adjuvant chemoradiotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 388–390. PMID: [17566754](#)
 490. Stella F, Davoli F, Brandolini J, et al. Pulmonary artery leiomyosarcoma successfully treated by right pneumonectomy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009; 17: 513–515. PMID: [19917796](#)
 491. Tavora F, Miettinen M, Fanburg-Smith J, et al. Pulmonary artery sarcoma: a histologic and follow-up study with emphasis on a subset of low-grade myofibroblastic sarcomas with a good long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1751–1761. PMID: [18779732](#)
 492. Kreutzer J, Landzberg MJ, Preminger TJ, et al. Isolated peripheral pulmonary artery stenoses in the adult. *Circulation* 1996; 93: 1417–1423. PMID: [8641032](#)
 493. Yanagisawa R, Kataoka M, Inami T, et al. Intravascular imaging-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for peripheral pulmonary stenosis and pulmonary Takayasu arteritis. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 537–540. PMID: [26776920](#)
 494. Pulmonary pulseless disease: pulmonary involvement in so-called Takayasu's disease. Clinical Conference in Cardiology from the third medical division, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan. *Chest* 1978; 73: 651–657. PMID: [25748](#)
 495. Erkan F, Gül A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax* 2001; 56: 572–578. PMID: [11413359](#)
 496. Tunaci M, Ozkorkmaz B, Tunaci A, et al. CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behçet's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 729–733. PMID: [10063870](#)
 497. 佐地勉, 門間和夫, 柴田利満, 他. 小児期原発性肺高血圧症の全国調査結果 肺移植適応患者の実態調査 (第 1 報). *日小循環* 2000; 16: 230–237.
 498. Moledina S, Hislop AA, Foster H, et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010; 96: 1401–1406. PMID: [20406768](#)
 499. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124: 1755–1764. PMID: [21947294](#)
 500. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012; 379: 537–546. PMID: [22240409](#)
 501. Goncharova EA, Gladwin MT, Kawut SM. Update in Pulmonary Vascular Diseases 2014. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 544–550. PMID: [26561677](#)
 502. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, et al. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 466–474. PMID: [7829802](#)
 503. Hill KD, Lim DS, Everett AD, et al. Assessment of pulmonary hypertension in the pediatric catheterization laboratory: current insights from the Magic registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 865–

873. PMID: [20549685](#)
504. Beghetti M, Schulze-Neick I, Berger RM, et al. TOPP Investigators. Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: Insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension). *Int J Cardiol* 2016; 203: 325–330. PMID: [26583838](#)
505. Matsuura H. Cardiac catheterization in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Int* 2017; 59: 3–9. PMID: [27599454](#)
506. Jone PN, Ivy DD. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. *Front Pediatr* 2014; 2: 124. PMID: [25429362](#)
507. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012; 125: 113–122. PMID: [22086881](#)
508. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the American Thoracic Society. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132: 2037–2099. PMID: [26534956](#)
509. Hansmann G, Apitz C. Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: ii67–ii85. PMID: [27053700](#)
510. Douwes JM, Hegeman AK, van der Krieke MB, et al. Six-minute walking distance and decrease in oxygen saturation during the six-minute walk test in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2016; 202: 34–39. PMID: [26386916](#)
511. Chida A, Shintani M, Yagi H, et al. Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. *Am J Cardiol* 2012; 110: 586–593. PMID: [22632830](#)
512. Takatsuki S, Nakayama T, Jone PN, et al. Tissue Doppler imaging predicts adverse outcome in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2012; 161: 1126–1131. PMID: [22748515](#)
513. 佐地勉, 中山智孝, 高月晋一, 他. 小児期肺動脈性高血圧の正し
くの確な治療戦略. *日小循環誌* 2015; 31: 157–183.
514. Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). Implications of the U.S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 572–575. PMID: [23220921](#)
515. Baruteau AE, Serraf A, Lévy M, et al. Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 817–824. PMID: [22704329](#)
516. Satoh M, Aso K, Nakayama T, et al. Autoimmune thyroid disease in children and adolescents with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2010; 74: 371–374. PMID: [20009390](#)
517. Trapp CM, Elder RW, Gerken AT, et al. Pediatric pulmonary arterial hypertension and hyperthyroidism: a potentially fatal combination. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2217–2222. PMID: [22622024](#)
518. Roofthoof MT, Douwes JM, Vrijlandt EJ, et al. Frequency and prognostic significance of hemoptysis in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1505–1509. PMID: [23972345](#)
519. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001–2006. *Heart* 2009; 95: 312–317. PMID: [18952635](#)
520. Fraisse A, Jais X, Schleich JM, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 66–74. PMID: [20226425](#)
521. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, et al. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011; 37: 665–677. PMID: [21357924](#)
522. Yamaki S, Horiuchi T, Takahashi T. Pulmonary changes in congenital heart disease with Down's syndrome: their significance as a cause of postoperative respiratory failure. *Thorax* 1985; 40: 380–386. PMID: [3161204](#)
523. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. I. *Br Med J* 1958; 2: 701–709. PMID: [13572874](#)
524. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D117–D126. PMID: [24355636](#)
525. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013; 41: 217–223. PMID: [22936712](#)
526. Chowdhury UK, Govindappa RM, Das P, et al. Histomorphometric analysis of intrapulmonary vessels in patients undergoing bidirectional Glenn shunt and total cavopulmonary connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1251–1256.e1–e14. PMID: [20621309](#)
527. Ishida H, Kogaki S, Ichimori H, et al. Overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the pulmonary arteries of failed Fontan patients. *Int J Cardiol* 2012; 159: 34–39. PMID: [21356562](#)
528. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, et al. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation* 2014; 130: 2021–2030. PMID: [25446057](#)
529. Derk G, Houser L, Miner P, et al. Efficacy of endothelin blockade in adults with Fontan physiology. *Congenit Heart Dis* 2015; 10: E11–E16. PMID: [24890846](#)
530. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011; 1: 286–298. PMID: [21874158](#)
531. Ivy D. Pulmonary Hypertension in Children. *Cardiol Clin* 2016; 34: 451–472. PMID: [27443141](#)
532. Latus H, Kuehne T, Beerbaum P, et al. Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: ii30–ii35. PMID: [27053695](#)
533. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573–1619. PMID: [19389575](#)
534. Lopes AA, Barst RJ, Haworth SG, et al. Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: what are the minimal investigative procedures? Consensus statement from the Congenital Heart Disease and Pediatric Task Forces, Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ* 2014; 4: 330–341. PMID: [25006452](#)
535. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, et al. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: ii42–ii48. PMID: [27053697](#)
536. Pattathu J, Gorenflo M, Hilgendorff A, et al. Genetic testing and blood biomarkers in paediatric pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: ii36–ii41. PMID: [27053696](#)
537. Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1986; 89: 497–503. PMID: [2869919](#)
538. Sitbon O, Humbert M, Iqbal V, et al. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? (abstr). *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A440.
539. Zijlstra WM, Douwes JM, Rosenzweig EB, et al. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2159–2169. PMID: [24681143](#)
540. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart* 2015; 101: 1792–1799. PMID: [26135803](#)
541. Apostolopoulou SC, Papagiannis J, Rammos S. Bosentan induces clinical, exercise and hemodynamic improvement in a pre-transplant patient with plastic bronchitis after Fontan operation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1174–1176. PMID: [16102469](#)
542. Goldberg DJ, French B, McBride MG, et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Circulation* 2011; 123: 1185–1193. PMID: [21382896](#)
543. Giardini A, Balducci A, Specchia S, et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 1681–1687. PMID: [18534975](#)

544. Ovaert C, Thijs D, Dewolf D, et al. The effect of bosentan in patients with a failing Fontan circulation. *Cardiol Young* 2009; 19: 331–339. PMID: [19519964](#)
545. Hirono K, Yoshimura N, Taguchi M, et al. Bosentan induces clinical and hemodynamic improvement in candidates for right-sided heart bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 346–351. PMID: [20434177](#)
546. Beghetti M, Fontan and the pulmonary circulation: a potential role for new pulmonary hypertension therapies. *Heart* 2010; 96: 911–916. PMID: [20538665](#)
547. Hebert A, Jensen AS, Idorn L, et al. The effect of bosentan on exercise capacity in Fontan patients; rationale and design for the TEMPO study. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13: 36. PMID: [23663658](#)
548. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 14–20. PMID: [10617698](#)
549. Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, et al. Transient defect in nitric oxide generation after rupture of fetal membranes and responsiveness to inhaled nitric oxide in very preterm infants with hypoxic respiratory failure. *J Pediatr* 2012; 161: 397–403.e1. PMID: [22554621](#)
550. Ramachandrapa A, Rosenberg ES, Wagoner S, et al. Morbidity and mortality in late preterm infants with severe hypoxic respiratory failure on extra-corporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 2011; 159: 192–198.e3. PMID: [21459387](#)
551. Konduri GG, Vohr B, Robertson C, et al. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *J Pediatr* 2007; 150: 235–240.e1. PMID: [17307536](#)
552. Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, et al. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2007; 120: e272–e282. PMID: [17671038](#)
553. Van Marter LJ, Hernández-Díaz S, Werler MM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2013; 131: 79–87. PMID: [23209104](#)
554. Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: f6932. PMID: [24429387](#)
555. Stankiewicz P, Sen P, Bhatt SS, et al. Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillary dysplasia and other malformations. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 780–791. PMID: [19500772](#)
556. Shah N, Natarajan G, Aggarwal S. B-type natriuretic peptide: biomarker of persistent pulmonary hypertension of the newborn? *Am J Perinatol* 2015; 32: 1045–1049. PMID: [26368790](#)
557. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, et al. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: ii49–ii56. PMID: [27053698](#)
558. Castillo A, Sola A, Baquero H, et al. Pulse oxygen saturation levels and arterial oxygen tension values in newborns receiving oxygen therapy in the neonatal intensive care unit: is 85% to 93% an acceptable range? *Pediatrics* 2008; 121: 882–889. PMID: [18450890](#)
559. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, et al. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD002054. PMID: [25504256](#)
560. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000399. PMID: [17054129](#)
561. Askie LM, Ballard RA, Cutter GR, et al. Meta-analysis of Preterm Patients on Inhaled Nitric Oxide Collaboration. Inhaled nitric oxide in preterm infants: an individual-patient data meta-analysis of randomized trials. *Pediatrics* 2011; 128: 729–739. PMID: [21930540](#)
562. Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in the term newborn. *Early Hum Dev* 2008; 84: 709–716. PMID: [18930613](#)
563. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000; 342: 469–474. PMID: [10675427](#)
564. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Guidelines for Neonatal Respiratory Failure. <https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/8588d1a580cusersshydocumentselsoguidelinesforneonatalrespiratoryfailure13.pdf>
565. Baquero H, Soliz A, Neira F, et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006; 117: 1077–1083. PMID: [16585301](#)
566. Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD005494. PMID: [28777888](#)
567. Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, et al. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 2002; 141: 830–832. PMID: [12461501](#)
568. Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhafer SL, et al. Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1993; 123: 109–114. PMID: [8320603](#)
569. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol* 2012; 32: 608–613. PMID: [22076415](#)
570. Steinhorn RH, Fineman J, Kusic-Pajic A, et al. FUTURE-4 study investigators. Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. *J Pediatr* 2016; 177: 90–96.e3. PMID: [27502103](#)
571. 厚生労働省. 平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病 (新規・更新): 肺動脈性肺高血圧症 (告示番号 86) 概要, 診断基準等. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000157754.docx> (2017 年 12 月閲覧)
572. 厚生労働省. 平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病 (新規・更新): 慢性血栓性肺高血圧症 (告示番号 88) 概要, 診断基準等. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000157770.docx> (2017 年 12 月閲覧)
573. 厚生労働省. 平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病 (新規・更新): 肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症 (告示番号 87) 概要, 診断基準等. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000157867.docx> (2017 年 12 月閲覧)