

## 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2005年度合同研究班報告）

### 【ダイジェスト版】

# 肺高血圧症治療ガイドライン(2006年改訂版)

Guidelines for Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2006)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本呼吸器学会，日本心臓病学会，日本脈管学会，日本小児循環器学会，日本胸部外科学会，日本リウマチ学会，日本静脈学会，厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全調査研究班

班 長	中 野 赴	三重県病院事業庁	班 員	八 卷 重 雄	日本肺血管研究所	
班 員	青 柳 成 明	久留米大学外科		山 田 典 一	三重大学大学院循環器内科学	
	安 藤 太 三	藤田保健衛生大学心臓血管外科		協 力 員	石 丸 伸 司	北海道社会保険病院心臓内科
	川 合 明 彦	東京女子医科大学心臓血管外科			太 田 覚 史	三重大学大学院循環器内科学
	栗 山 喬 之	千葉大学呼吸器内科			岡 崎 悌 之	久留米大学外科
	佐 地 勉	東邦大学医療センター大森病院小児科			京 谷 晋 吾	国立循環器病センター心臓血管内科
	塩 見 利 明	愛知医科大学睡眠医療センター			篠 邊 龍 二 郎	愛知医科大学循環器内科
	伊 達 洋 至	岡山大学腫瘍・胸部外科			田 邊 信 宏	千葉大学呼吸器内科
	中 西 宣 文	国立循環器病センター心臓血管内科			辻 野 一 三	北海道大学第一内科
	西 村 正 治	北海道大学第一内科			中 村 真 潮	三重大学大学院循環器内科学
	深 谷 修 作	藤田保健衛生大学内科			松 田 直 樹	東京女子医科大学循環器内科
	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科				

### 外部評価委員

川 上 義 和	KKR札幌医療センター	高 本 眞 一	東京大学心臓外科・呼吸器外科
近 藤 啓 文	北里研究所メディカルセンター病院	門 間 和 夫	東京女子医科大学（名誉教授）
白 土 邦 男	仁明会齋藤病院		（構成員の所属は2007年9月現在）

## 目 次

I 改訂にあたって	B-2 先天性心疾患に伴う肺高血圧症
II 総 論	III-2. 左心疾患に伴う肺高血圧症
II-1. 肺高血圧症の定義	III-3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
II-2. 肺高血圧症の臨床分類	A) 慢性閉塞性肺疾患
II-3. 肺高血圧症の症状，身体所見	B) 特発性間質性肺炎
II-4. 肺高血圧症の診断	C) 肺結核後遺症
III 各 論	D) 睡眠時無呼吸症候群
III-1. 肺動脈性肺高血圧症	E) 肺胞低換気症候群
A) 特発性および家族性肺動脈性肺高血圧症	III-4. 慢性血栓性および/または塞栓性疾患に伴う肺高血圧症
B) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症	IV. 肺高血圧症に関連する主な厚生労働省特定疾患
B-1 膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症	（無断転載を禁ずる）

## I 改訂にあたって

お詫び：肺高血圧症治療ガイドライン改訂版のダイジェスト版公表直後に、本ガイドラインの『肺動脈性肺高血圧症』の項で引用したACCP(American College of Chest Physician)ガイドラインが大幅に改訂されて公表された。この改訂された2007年ACCPガイドラインに従い、既に公表したダイジェスト版の内容の一部に修正を加えることとなった。

本ガイドライン初版は、1999年4月に発足したガイドライン作成班により、1999年度から2000年度にかけて作成された。その後の肺高血圧症の治療をめぐる進歩は目覚しく、新たな治療法を取り入れて2005年度に部分改訂を行なうことになった。

今回の主な改訂点として、肺高血圧症の臨床分類をベニス分類に改めたこと、エンドセリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ（PDE）5阻害薬といった新しい治療薬を加えたこと、エンドセリン受容体拮抗薬の適応取得やエボプロステノールの適応拡大を追加したことなどが挙げられる。さらに、今回の改訂版では慢性の肺高血圧症をきたす疾患を中心に上げることとし、急性かつ一過性の肺高血圧症をきたす急性肺血栓塞栓症については既に別のガイドラインが作成されているので今回のガイドラインからは削除した。

また、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全調査研究班においても、肺高血圧症ガイドライン作成の検討が行なわれていたが、国内に肺高血圧症のガイドラインが複数存在するよりもひとつに統一するのが望ましいことより、今回、ガイドライン改訂版の合同研究班参加学会へ「厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全調査研究班」の名称を追加しガイドラインを統一した。

肺高血圧症の診断および治療は、本来、専門性の高い分野ではあるが、初版ガイドライン同様、一般医家も対象となる内容とした。また、依然として我が国におけるエビデンスが乏しいことより多くの部分で海外のデータを参考にしている点、現時点ではエビデンスは示されていなくとも高い効果が予想され将来期待される治療方法についてもそのことを断った上で記載した点は、初版と同様である。今後の研究結果に従い、将来は改訂を重ねる必要があることは言及するまでもない。

ガイドラインにおいて、全症例に対する治療選択を画

表1 証拠のレベル

Level 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。
Level 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。
Level 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。

表2 勧告の程度

Class 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。
Class 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。
Class II a	データ・見解から有用・有効である可能性が高い。
Class II b	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。
Class 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。

一的に簡素化できるものでもなく、このガイドラインはあくまで治療選択における指針に過ぎないことを常に念頭におき、症例ごとに、その年齢や合併症といった背景を考慮したうえで、治療を選択する必要があることを明記しておく。また、原疾患やその重症度によっては、検査や治療が重篤な合併症を引き起こす可能性を有しており、十分な経験を有する専門医や設備の整った施設で行われるべきものもあり、注意を要する。

それぞれの治療法について、AHA（American Heart Association）/ACC（American College of Cardiology）ガイドラインに従って、表1、表2のごとくに、「証拠のレベル」と「勧告の程度」を示した。今回、「証拠のレベル」、「勧告の程度」は、これまでの国内及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、班員及び外部評価委員の了承を得て決定したものである。

## II 総論

### 1 肺高血圧症の定義

肺高血圧症とは、肺動脈圧の上昇を認める病態の総称

であり、肺動脈圧上昇の原因は様々である (表 3)。

健常者では、安静臥位にて平均肺動脈圧は 15 mmHg を超えず、加齢による上昇を考慮しても 20 mmHg 以上にはならない。従って、一般には、安静臥位での平均肺動脈圧が 25 mmHg を超える場合、また、肺疾患、睡眠時無呼吸症候群、肺胞低換気症候群では平均肺動脈圧が 20 mmHg を超える場合に、肺高血圧症と診断される。

## 2 肺高血圧症の臨床分類

2003 年 6 月にイタリアのベニスで開催された第 3 回肺高血圧症国際シンポジウムで、これまでの肺高血圧症の臨床分類エビアン分類が改訂され、新しいベニス分類が提唱された (表 3)。

表 3 肺高血圧症の臨床分類

- |  |
|--|
| <p>1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)</p> <p>1) 特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic PAH: IPAH)</p> <p>2) 家族性肺動脈性肺高血圧症 (familial PAH: FPAH)</p> <p>3) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (associated PAH: APAH)</p> <p>a) 膠原病性血管疾患, b) 先天性短絡性疾患,<br/>c) 門脈高血圧, d) エイズウイルス感染症,<br/>e) 薬物と毒物, f) その他 (甲状腺疾患, 糖原病,<br/>ゴーシェ病, 遺伝性出血性毛細血管拡張症, 異常ヘモグロビン症, 骨髄増殖性疾患, 脾摘出)</p> <p>4) 有意の肺静脈および/または肺毛細血管閉塞に伴う肺動脈性肺高血圧症</p> <p>a) 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD),<br/>b) 肺毛細血管腫症 (PCH)</p> <p>5) 新生児持続性肺高血圧症</p> <p>2. 左心疾患に伴う肺高血圧症</p> <p>1) 左心の心房性あるいは心室性心疾患<br/>2) 左心の弁膜症</p> <p>3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症</p> <p>1) 慢性閉塞性肺疾患<br/>2) 間質性肺疾患<br/>3) 睡眠呼吸障害<br/>4) 肺胞低換気障害<br/>5) 肺結核後遺症<br/>6) 高所における慢性暴露<br/>7) 発育障害</p> <p>4. 慢性血栓性および/または塞栓性疾患に伴う肺高血圧症</p> <p>1) 近位肺動脈の血栓塞栓性閉塞<br/>2) 末梢肺動脈の血栓塞栓性閉塞<br/>3) 非血栓性肺塞栓症 (腫瘍, 寄生虫, 異物)</p> <p>5. その他の肺高血圧症</p> <p>サルコイドーシス, ヒストチオサイトーシス X, リンパ管腫症, 肺血管の圧迫 (リンパ節腫脹, 腫瘍, 線維性縦隔炎)</p> |
|--|

ベニス分類では、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) が従来の原発性肺高血圧症 (PPH) と膠原病, 先天性心疾患, 門脈圧亢進症などの各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (APAH) の総称として採用された。そして従来の PPH は特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) と家族性肺動脈性肺高血圧症 (FPAH) という名称に変更された。

## 3 肺高血圧症の症状, 身体所見

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難, 易疲労感, 動悸, 胸痛, 失神, 咳嗽などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく, 症状が出現した時には、既に高度の肺高血圧が認められることが多い。また, 高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。

他覚的所見としては、低酸素血症に伴うチアノーゼ, 頸静脈怒張, 肝腫大, 下腿浮腫, 腹水などが挙げられる。慢性閉塞性肺疾患, 間質性肺炎, 先天性心疾患に伴う肺高血圧症ではばち状指趾がみられることがある。さらに, 頸静脈拍動における a 波の増高, 頸動脈拍動における小脈, 右室肥大に伴う傍胸骨拍動, 三尖弁閉鎖不全症に伴う第 IV 肋間胸骨左縁での汎収縮期雑音 (吸気時に増強し Rivero-Carvalho 徴候と呼ばれる), 肺動脈弁閉鎖不全症に伴う第 II 肋間胸骨左縁での拡張早期雑音 (Graham Steell 雑音), II 音肺動脈成分の亢進, 収縮期早期の click 音, III 音, IV 音を聴取することがある。

## 4 肺高血圧症の診断

本疾患では、明らかな症状発現時には既に高度の肺高血圧症に進展していることが多く, 可逆的な変化に留まっている早期に診断するためには, 症状や身体所見についての徹底した問診や診察が重要であることはいままでの無症候性患者を捉えるためには, 後述したような肺高血圧症発症の危険度が高い患者群に対しての非侵襲的検査方法によるスクリーニング検査が必要である。図 1 に示したように, 症状所見から肺高血圧症が疑われる症例や, 症状がなくとも肺高血圧症の高リスク症例に対しては, 簡便で非侵襲的な検査方法から行って, 肺高血圧の存在を確認するのが一般的である。表 4 に主な肺高血圧症の危険因子を挙げる。

表 5 に, 肺高血圧症の診断に用いられる主な検査方法を列記するが, 特に有用な非侵襲的検査法として心エコー法が使用される。WHO の PPH 国際シンポジウムでも高リスク症例に対する 6 ヶ月毎のドップラー心エコー法が推奨されている。無症候性患者でスクリーニング検

表 4 肺高血圧症の危険因子

1. 薬物、毒物	女性ホルモン補充療法	先天性左右シャント性心疾患
1. 1 確実	喫煙	3. 3 可能性あり
Aminorex	2. 条件	甲状腺疾患
Fenfluramine	2. 1 確実	血液疾患
Dexfenfluramine	女性	外科的脾臓摘出後の無脾症
Toxic rapeseed oil	2. 2 可能性あり	鎌状赤血球症
1. 2 可能性高い	妊娠	βサラセミア
Amphetamines	体高血圧症	慢性骨髄増殖性疾患
L-tryptophan	2. 3 可能性が否定できない	まれな遺伝子あるいは代謝疾患
1. 3 可能性あり	肥満	1α型グリコーゲン蓄積疾患
Meta-amphetamines	3. 疾患	(von Gierke 病)
コカイン	3. 1 確実	Gaucher 病
抗癌剤	HIV 感染	遺伝性出血性毛細血管拡張症
1. 4 可能性が否定できない	3. 2 可能性高い	(Osler-Weber-Rendu 病)
抗うつ剤	門脈圧亢進/肝疾患	
経口避妊薬	膠原病	

図 1 診断手順

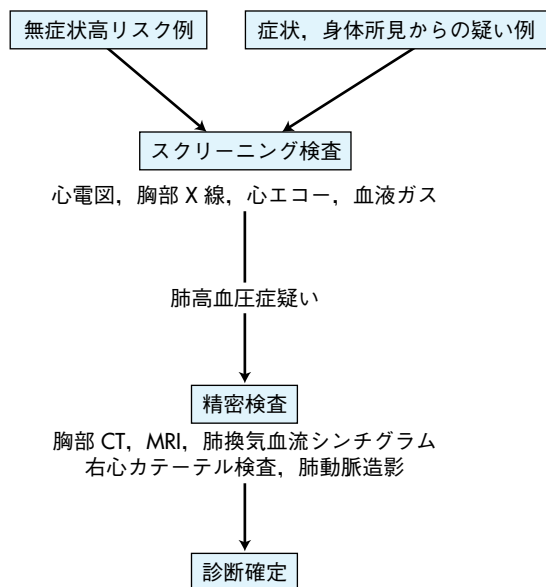


表 5 肺高血圧症の診断に用いられる主な検査法

血液検査
心電図検査
胸部 X 線検査
動脈血ガス分析
心エコー法
胸部 CT (コンピューター断層撮影法) 検査
胸部 MRI (磁気共鳴映像法) 検査
肺機能検査
肺シンチグラム
右心カテーテル検査
肺動脈造影
肺生検

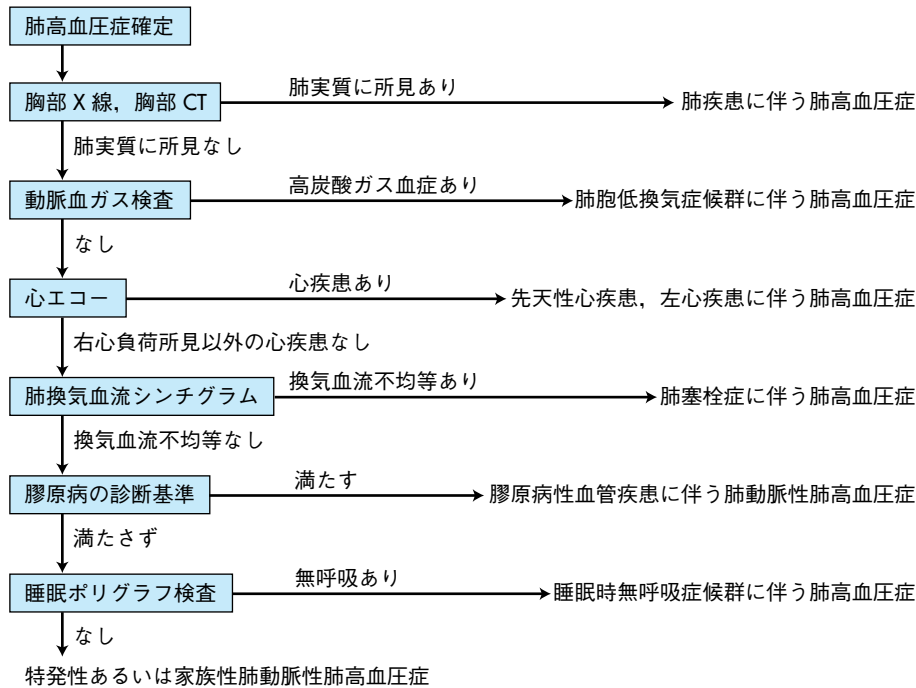
表 6 肺高血圧症機能分類

<b>NYHA 心機能分類</b>
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
<b>WHO 肺高血圧症機能分類</b>
I 度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者 普通の身体活動では呼吸困難や疲労，胸痛や失神などを生じない。
II 度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労，胸痛や失神などが起こる。
III 度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者 安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労，胸痛や失神などが起こる。
IV 度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者 これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

査が勤められているのは、特に肺高血圧症合併頻度が高く有効な治療法のある強皮症スペクトラム（強皮症、CREST 症候群，overlap 症候群，混合性結合組織病 (MCTD) などが含まれる.) と IPAH/FPAH の家族である。

肺高血圧症の存在が確定した後に、二次的な肺高血圧症ならば基本的には原疾患の治療も重要であり、図 2 のごとく肺高血圧症を来した原因を検索していくことになる。

図2 肺高血圧症の原因疾患の鑑別方法



このフローチャートは、肺高血圧を来した原因疾患を鑑別する手順をできる限り簡略化して示しており、ここに示したような検査結果のみですべての症例の原因が確定するとは限らない。特に膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症との鑑別では膠原病の診断が確定できない症例も多く存在しそういった症例では特発性あるいは家族性肺動脈性肺高血圧症に準じて治療される。

### III 各論

#### 1 肺動脈性肺高血圧症

##### A 特発性および家族性肺動脈性肺高血圧症

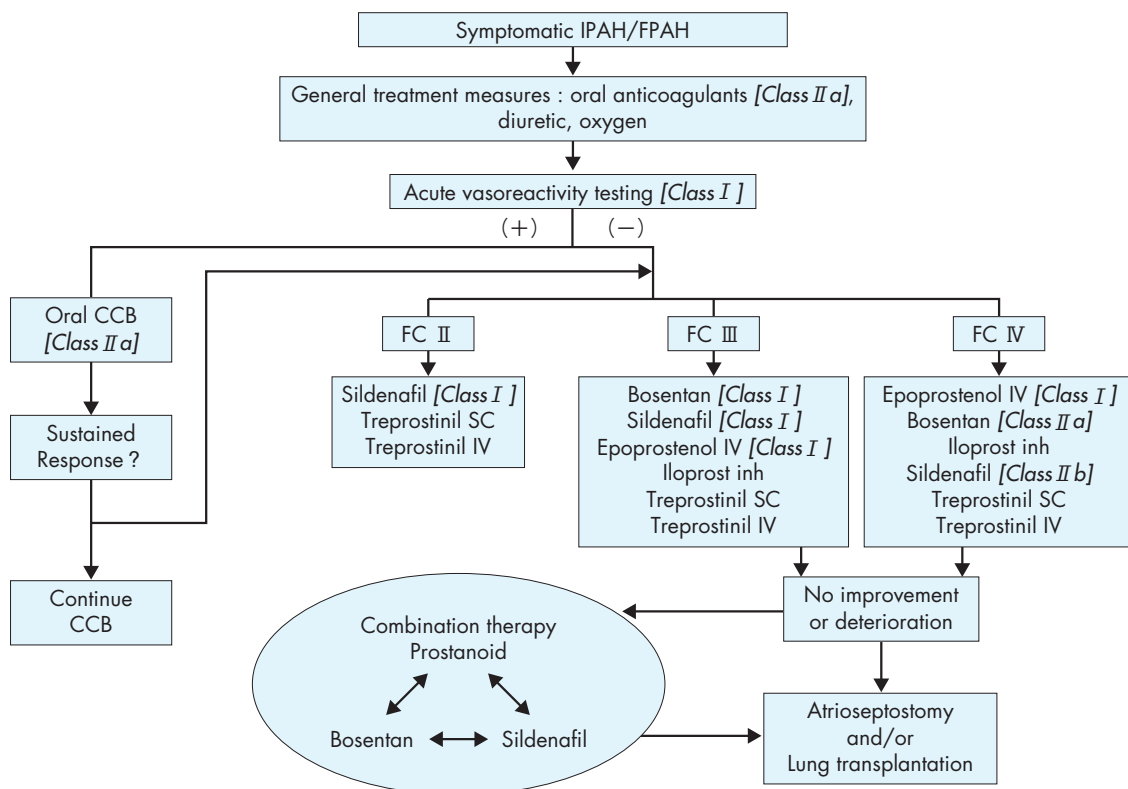
IPAH/FPAHは従来、原因不明で放置すれば予後は極めて不良の、しかも有効な治療法が無い疾患として知られてきた。しかし近年本症の発症にかかわる新知見が相次いで報告され、加えて種々の作用機序を持つ治療薬が臨床応用可能となり、生体-死体肺移植も実施されつつある。

図3に2007年ACCPガイドラインで推奨されたPAHの治療手順を示す。以下の解説において、治療の勧告程度は2007年ACCPガイドラインの内容を本ガイドライン表2に準拠したものに改変して記載した。

IPAH/FPAHの確定診断と重症度評価が行われた後、ワルファリンを用いた抗凝固療法（禁忌でない場合、

IPAH/FPAHに対して：Class II a, APAHに対して：Class II b, ただし専門家の意見のみ), 利尿薬, 酸素投与 (Class I, ただし専門家の意見のみ) が行われる。ついで2007年ACCPガイドラインでは、治療方針確定の手順として急性肺血管反応性試験を行うことが推奨されている (IPAH/FPAHに対して：Class I, APAHに対して：Class II b, ただし専門家の意見のみ)。反応性 (+) の症例についてはまず経口Ca拮抗薬が推奨される (IPAH/FPAHに対して：Class II a, APAHに対して：Class II a, ただし専門家の意見のみ)。Ca拮抗薬治療開始後3ヶ月経過して、NYHA I度またはNYHA II度ならば本治療を続行する。Ca拮抗薬でNYHA I～II度を達成できない例は追加治療または治療薬の変更を考慮すべきである。2004年ACCPガイドラインでは血管反応性 (-) 例またはCa拮抗薬治療の無効例に対する治療薬として、ベラプロスト (経口), ポセンタン (経口), エポプロステノール (持続静注), treprostinil (持続皮下注, 持続静注), iloprost (吸入) が採用されていた。2007年ACCPガイドラインでは、これにシルデナフィル (経口) が加わり, NYHA II度例でシルデナフィル (Class I) などが, NYHA III度例ではこれに加え, ポセンタン (Class I) かエポプロステノール (Class I) が適応とされ,

図3 肺動脈性肺高血圧症に対する治療 (2007年 ACCP ガイドライン)



図は、IPAH/FPAHのみに限定した2007年ACCPガイドラインを示す。勧告の程度は原文を肺高血圧症治療ガイドラインで採用した勧告の程度(表2)に準じて改変した。本邦で入手困難な治療薬については省略した。

PAH：肺動脈性肺高血圧症  
 IPAH：特発性肺動脈性肺高血圧症  
 FPAH：家族性肺動脈性肺高血圧症

FC：機能分類，NYHA心機能分類とはほぼ同じ  
 IV：静注  
 SC：皮下注  
 inh：吸入  
 Oral CCB：経口カルシウム拮抗薬

表7 IPAH/FPAH に対する治療

Class I	
エポプロステノール	(Level A)
ボセンタン	(Level A)
肺移植	(Level A)
在宅酸素療法	(Level C)
Class II a	
シルデナフィル (*)	(Level A)
抗凝固療法	(Level B)
Ca 拮抗薬	(Level B)
iloprost (*), treprostinil (*)	(Level B)
一酸化窒素 (NO) (*)	(Level B)
Class II b	
ベラプロスト	(Level B)
心房中隔裂開術	(Level B)

\* 2007年7月現在，本症に対し保険未承認の薬剤

NYHA IV度例も同様であるが，エポプロステノールの勧告度はClass I とボセンタンのClass II aより優先度は高い。これらの内科治療に反応しない例に対しては外科的

表8 IPAH/FPAH に対する肺移植適応基準

	ワシントン大学	国際心肺移植学会
NYHA 機能分類	III ~ IV	III ~ IV
中心静脈圧	>10 mmHg	>15 mmHg
平均肺動脈圧	>50 mmHg	>55 mmHg
心係数	<2.5 L/min/m <sup>2</sup>	<2.0 L/min/m <sup>2</sup>

治療の前に，新たにプロスタノイド，ボセンタン，シルデナフィルの併用療法の概念が導入された。2004年ACCPガイドラインでは採用されていたベラプロストは，2007年ACCPガイドラインでは削除されている。

図3の2007年ACCPガイドラインを利用する場合に幾つか留意すべき事項がある。まず2007年ACCPガイドライン作成の基礎となったエビデンスはIPAH/FPAHを対象とした検討から得られたものが主で，必ずしも膠原病，先天性心疾患，門脈圧亢進症などに合併するAPAHに対し，本ガイドラインを流用することが妥当とは限らない。

最近ではIPAH/FPAHと他のAPAH各疾患では、発症年齢や予後、肺血行動態に若干の相違が見られることが知られている。次に現時点では、我が国ではシルデナフィル、treprostinil, iloprostは未承認薬であり臨床応用は困難で、一方ベラプロストは国内臨床試験では有効性が示され治療薬として認められているため、本邦と欧米とでは使用可能な肺高血圧症治療薬に差異が存在する。さらに急性肺血管反応性試験についても、本試験は常に一定の危険性が存在し肺高血圧症の治療に精通した専門施設でのみ実施されることが強く推奨されているが、一方で本邦ではCa拮抗薬に反応するIPAH/FPAHの頻度は極めて少ない可能性が指摘されている。これらより、我が国では急性肺血管反応性試験を省略し、NYHA II度～NYHA III度のPAHに対しては、まず十分量のベラプロストまたはボセンタンを投与し、反応例に対しては同薬の継続を、非反応例およびNYHA IV度例ではエポプロステノール持続静注法が導入される場合が多い。種々の作用機序の治療薬の併用療法については、今後の課題となる。小児IPAH/FPAHにおいても、ベラプロスト、エポプロステノール、ボセンタンが選択でき、今後シルデナフィルの臨床応用が期待されている。内科的治療法に反応しない例が心房中隔裂開術や肺移植の適応となる。

**B 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (associated PAH: APAH)**

**B-1) 膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症**

膠原病には肺高血圧症がしばしば合併する。それには、他に誘因がみられない特発性肺動脈性肺高血圧症

表 9 膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の治療

Class I	
抗凝固療法	(Level B)
酸素吸入	(Level B)
ベラプロスト (*)	(Level B)
ボセンタン	(Level B)
シルデナフィル (*)	(Level B)
エポプロステノール	(Level B)
一酸化窒素 (NO) (*)	(Level B)
Class II a	
iloprost (*), treprostinil (*)	(Level B)
Class II b	
免疫抑制療法	(Level B)
ステロイド薬	
免疫抑制薬	
Ca拮抗薬 (*)	(Level B)

\* 2007年7月現在、本症に対し保険未承認の薬剤

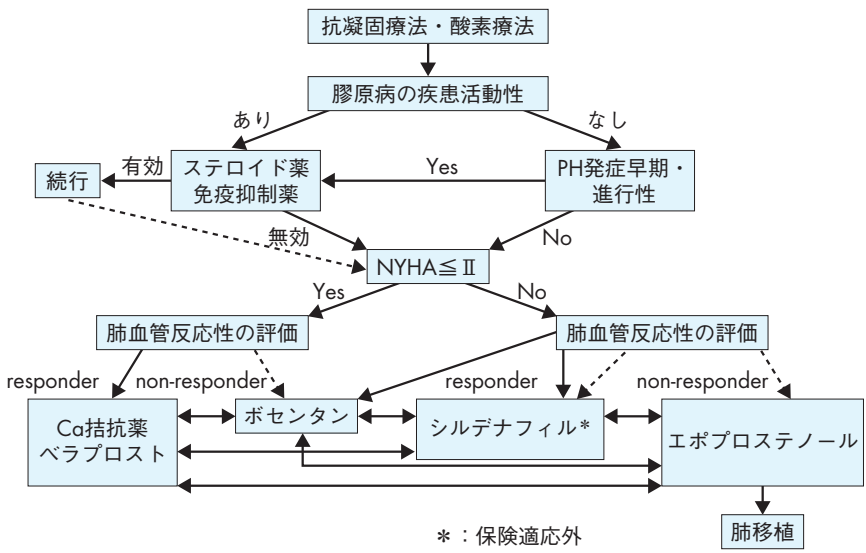
(IPAH) 様の肺高血圧症、肺血栓症や間質性肺炎などに続発して起こる肺高血圧症などに大別される。

膠原病合併肺高血圧症の病態改善のための治療は、内科的には血管拡張薬、強心薬、抗凝固薬などがある。これらの投与は、IPAHあるいは慢性血栓性および/または塞栓性疾患に伴う肺高血圧症の治療指針に準じて行われる。しかしながら膠原病合併肺高血圧症に対して、ステロイド薬や免疫抑制薬の投与が有効であったとの報告も見られる(図4)。

**B-2) 先天性心疾患に伴う肺高血圧症**

先天性心疾患(CHD)に合併する肺高血圧は、主に中等量以上の左右短絡が持続した結果生じるもので、適切な時期に根治術を行い肺血流を正常化させれば肺高血

図 4 膠原病性肺高血圧症の治療ガイドライン



圧は可逆的である。しかし手術が不可能な症例や、手術時期が遅れた症例、さらに約 1/3 の症例では肺血流増加の時期がないまま成長し、これらの症例では肺動脈の閉

表 10 先天性心疾患に伴う肺高血圧症の内科治療

慢性期の治療（機能分類Ⅰ～Ⅱ）	
Class Ⅰ	
1. 在宅酸素療法（経鼻カニューラにて 1-4 L/分）	(Level B)
2. 強心薬、抗心不全薬（ジゴキシン、ACE 阻害薬など）	(Level B)
3. 利尿薬（フロセミド、スピロラクトンなど）	(Level B)
Class Ⅱa	
1. 経口血管拡張薬	(Level B)
ベラプロスト (0.5~2 μg/kg/日, 最大180 μg/日)	
ニフェジピン, またはアムロジピン等併用	
心不全増悪期の治療（機能分類Ⅲ～Ⅳ）	
Class Ⅰ	
1. 酸素吸入（経鼻カニューラ又はマスクで終日 2-10 L/分）	(Level B)
2. カテコラミン（ドブタミン、ドパミン）さらに PDE 阻害薬（ミルリノン、オルプリノンなど）の併用	(Level B)
Class Ⅱa	
1. エポプロステノール持続静注療法	(Level B)
2. 一酸化窒素(NO) (5~20 ppm) + 酸素吸入	(Level C)

表 11 肺高血圧を合併した CHD の根治術の適応

(Class Ⅰ, Level B)	
a) 心房中隔欠損 (ASD)	
ASD では $Q_p/Q_s > 1.3$ で、 $R_p$ 14 単位・ $m^2$ 以下は手術適応とする。	
$R_p/R_s > 0.85$ なら適応なし。 $0.5 < R_p/R_s < 0.85$ なら、酸素負荷、薬物負荷への反応性、肺生検所見などを参考にして決定。	
$R_p/R_s < 0.5$ 以下は適応。	
b) 心室中隔欠損 (VSD)	
肺高血圧のある VSD では生後 9 ヶ月までに、根治術を施行することが望ましい。	
$Q_p/Q_s > 1.3$ で、 $R_p$ が 8-10 単位・ $m^2$ 以下は手術適応。 $R_p$ が上昇している症例では、トラゾリン負荷又は酸素負荷で $R_p$ が 7 単位・ $m^2$ 以下となる症例は手術適応。安静時、運動時に明らかな右左短絡のある Eisenmenger 症候群は手術禁忌。	
c) 動脈管開存	
左右短絡を有していれば手術適応とする。	
d) 大血管転位	
肺高血圧を合併する完全大血管転位では生後 3 ヶ月までに手術を済ませることを目標とする。	
( $Q_p$ : 肺血流量, $Q_s$ : 体血流量, $R_p$ : 肺血管抵抗, $R_s$ : 体血管抵抗)	

塞性病変が進行して非可逆的となる。その結果、左右短絡の減少と右左短絡の増加によるチアノーゼが生じ、この病態は Eisenmenger 症候群と呼ばれる。左右短絡性 CHD で肺高血圧になると肺うっ血症状が軽くなり、肺血管抵抗が 12 単位・ $m^2$  以上となり、肺体血管抵抗比も 1 に近くなる。Eisenmenger 症候群の予後は数年から 40 歳代までと様々で、最後の 2-3 年は低酸素血症、心不全症状が強い。

## 2 左心疾患に伴う肺高血圧症

後天性左心疾患にともなう二次性肺高血圧ではあくまで原疾患の治療を優先する。例えば弁膜症に対する弁置換術やバルーン弁形成術、冠動脈疾患に対する血行再建術などがそれである。慢性心不全の治療については「慢性心不全治療ガイドライン」を参照されたい。

表 12 左心疾患に伴う肺高血圧症の治療

Class Ⅰ	
原因となる後天性の左心疾患の治療 (Level A)	
1. 左室機能不全に対する薬物治療、非薬物治療、心移植	
2. 冠動脈疾患に基づく左心機能不全に対する血行再建	
3. 僧帽弁狭窄症に対する PTMC	
4. 肺高血圧を伴う弁膜症、左房粘液腫に対する手術治療	
Class Ⅱa	
1. 心機能不全にたいする肺高血圧の是正を考慮した薬物治療 (表 13)	(Level B)
2. 後天性左心疾患に対する手術治療後の患者の一酸化窒素 (NO) 吸入療法	(Level B)
Class Ⅱb	
1. 内科的治療における一酸化窒素 (NO) 吸入療法	(Level B)
Class Ⅲ	
1. 左心機能不全患者に対するエポプロステノールの長期投与	(Level B)
2. 狭窄性弁膜症、閉塞性肥大型心筋症に対する血管拡張薬	(Level C)

表 13 心機能不全にたいする肺高血圧の是正を考慮した薬物治療

1) 肺動脈に対する直接拡張作用を有する心不全治療薬
硝酸薬その他の血管拡張薬, ACE 阻害薬, PDE 阻害薬
2) 肺静脈圧を低下させる心不全治療薬
a) 循環血液量の減少によって肺静脈圧を低下させる薬剤
利尿薬
b) 心ポンプ機能の改善によって肺静脈圧を低下させる薬剤
強心薬, 血管拡張薬





### 3 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症

#### A 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

酸素療法（在宅酸素療法）は COPD に合併する肺高血圧症に対して唯一有効性が証明されている治療法である。本治療により肺高血圧ないし肺性心の発生あるいは進行の阻止，生命予後の改善，およびうつ傾向の軽減など精神神経機能への効果が期待できる。ただし本治療により CO<sub>2</sub> ナルコーシスを来たす可能性があるため，流量の設定・管理には注意が必要である。

肺移植は肺高血圧症を合併した COPD 症例にも適応があり，国際心肺移植学会の COPD に対する肺移植の適応基準にも「肺高血圧症の合併」が含まれている。

血管拡張薬は直接的な肺動脈圧降下作用を持つ一方，低酸素血症の増悪や体血圧の低下をもたらす可能性がある。現在までにエポプロステノール持続静注療法を含む種々の血管拡張薬の全身投与が試みられたが，酸素療法のような有用性は証明されていない。一酸化窒素 (NO) の吸入療法については酸素吸入との併用が有効であるとの結果が最近報告されている。Volume reduction surgery の肺高血圧に対する効果はまだあきらかではなく，逆に酸素吸入中の平均肺動脈圧が 30 mmHg 以上の症例は適応から外す基準が一般に用いられている。またリハビリテーションも運動耐容能の改善をもたらすものの，肺循環動態への効果は証明されていない。

そのほか禁煙の肺高血圧症そのものへの影響に関する知見は乏しいが，COPD の重症化を防ぐことから肺高血

表 14 COPD に伴う肺高血圧症の治療

Class I	
1. 適応基準を満たす症例に対する在宅酸素療法	(Level A)
Class II a	
1. 適応基準を満たす症例に対する肺移植	(Level B)
Class II b	
1. 血管拡張薬の経口または（持続）静脈内投与	(Level B)
2. 一酸化窒素 (NO) の吸入投与	(Level B)
3. volume reduction surgery	(Level B)
4. リハビリテーション	(Level B)

表 15 国際心肺移植学会の COPD に対する肺移植適応ガイドライン

●一秒量が予測値の 25 % 未満
●高炭酸ガス血症 (PaCO <sub>2</sub> 55 Torr 以上)
●肺高血圧症の合併
●長時間の酸素療法を必要とし，高炭酸ガス血症を合併する症例は特により適応

圧症合併例でも是非試みるべき治療である。

下気道感染や気胸，喘息発作などによる急性増悪期には低酸素血症は悪化し，その結果肺動脈圧も一般に上昇する。急性増悪期の治療については本文を参照されたい。

#### B 特発性間質性肺炎 (IIP)

IIP に合併する肺高血圧症に対する Class I の治療法はないが，在宅酸素療法は一部の症例で肺循環動態を改善する場合がある。また高炭酸ガス血症を伴う呼吸不全に対しては換気補助療法を考慮する。また気道感染・気道収縮とそれに伴う肺高血圧の増悪がみられる場合には，抗菌療法，気管支拡張療法を試みる。IIP そのものにはしばしばステロイド療法が試みられるが，病型によって反応は異なり，また最も頻度の高い特発性肺線維症においてもステロイド治療の有効性を示す根拠は乏しい。カルシウム拮抗薬などの血管拡張療法の効果は証明されていないが，2003 年に肺線維症に合併した肺高血圧に PDE 5 阻害剤のシルデナフィルが有効であるとの報告がなされている。

#### C 肺結核後遺症

COPD と同様在宅酸素療法は本疾患患者の平均肺動脈圧を低下させる。気管支拡張薬，去痰薬など他の内科的治療は間接的に肺循環動態を改善する可能性を持つが，酸素療法が唯一効果の検証された治療法である。なお肺高血圧症の急性増悪には COPD と同様の原因が考えられるが，肺結核の再発の頻度も高くその場合抗結核薬に

表 16 IIP に伴う肺高血圧症の治療

Class II a	
1. 高炭酸ガス血症を伴っていない低酸素血症に対する酸素療法	(Level C)
2. 高炭酸ガス血症を伴った場合の換気補助療法	(Level C)
3. 感染が明らかな増悪因子となっている場合の抗菌療法	(Level C)
4. 気道収縮が明らかな増悪因子となっている場合の気管支拡張療法	(Level C)
5. ステロイド薬の全身投与	(Level C)

表 17 肺結核後遺症に伴う肺高血圧症の治療

Class I	
1. 適応基準を満たす症例に対する在宅酸素療法	(Level B)
Class II a	
1. 気道収縮あるいは気道分泌の亢進している症例に対する気管支拡張薬，去痰薬	(Level C)
2. 肺結核の再燃を伴う場合の抗結核薬	(Level C)

よる治療を開始する。

## D 睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群に代表される睡眠呼吸障害は、1999年 American Academy of Sleep Medicine (AASM) 委員会からの報告書において、①閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS)、②中枢型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (CSAHS)、③チェーン・ストークス呼吸症候群 (CSBS)、④睡眠時低換気症候群 (SHVS) という4つの症候群に分類（以下 AASM 分類と略す）された。これら睡眠呼吸障害のなかでも OSAHS と SHVS では肺高血圧を合併することが報告されている。

最も普及した OSAHS の治療法は、わが国でも平成10年4月から医療保険が適応された在宅持続陽圧呼吸療法 (nasal continuous positive airway pressure ; nasal CPAP) である。

### nasal CPAP治療の適応基準

- 在宅持続陽圧呼吸療法の実施要領（平成10年4月医療保険適応,平成16年2月改正）
  - 在宅持続陽圧呼吸療法とは、睡眠時無呼吸症候群である患者について、在宅において実施する呼吸療法をいう。
  - 対象とする患者は、以下のすべての基準に該当する患者とする。但し、無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index ; AHI)  $\geq 40$  である患者については、アの要件を満たせば対象患者となる。
    - AHI  $\geq 20$ 。
    - 日中の傾眠、起床時の頭痛などの自覚症状が強く、日常生活に支障をきたしている症例。

表 18 睡眠時無呼吸症候群に伴う肺高血圧症の治療

Class I	
1. OSAHS に対する nasal CPAP	(Level A)
但し、nasal CPAP の肺高血圧に対する有効性は Class II b	(Level C)
2. 肥大した口蓋扁桃やアデノイドの摘出術	(Level B)
3. 軽症 OSAHS に対する口腔内装置	(Level B)
4. 高炭酸ガス血症を伴う場合の nasal bilevel PAP	(Level C)
5. 気管切開術	(Level C)
6. 粘液水腫の甲状腺ホルモン補充療法	(Level C)
Class II a	
1. 口蓋垂軟口蓋咽頭形成術	(Level B)
2. CSAHS に対する薬物療法 (アセタゾラミド)	(Level C)
Class II b	
1. 単純肥満の体重減量療法	(Level B)
2. OSAHS に対する薬物療法 (アセタゾラミド、プロゲステロン)	(Level C)

ウ 終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) 上、頻回の睡眠時無呼吸が原因で、睡眠の分断化、深睡眠が著しく減少または欠如し、持続陽圧呼吸療法により PSG 上、睡眠の分断化が消失、深睡眠が出現し、睡眠段階が正常化する症例。

### 2. American College of Chest Physician (ACCP) の CPAP 治療ガイドライン

- PSG 上の AHI  $> 30$ /hr : 症状の有無に関係なく無条件に適応。
- $5 < \text{AHI} < 30$  : 有症状 (日中傾眠, 精神神経機能障害, 不眠, 高血圧, 冠動脈疾患, 脳血管障害) の場合に適応。
- $5 < \text{AHI} < 30$  : 無症状の場合には適応なし。

## E 肺泡低換気症候群

肺泡低換気症候群は、ほぼ正常の肺機能でありながら慢性の高炭酸ガス血症をきたす症候群である。中枢神経系に明らかな原因がみとめられる場合には中枢性肺泡低換気症候群、明らかな原因が認められない場合には原発性肺泡低換気症候群 (PAHS) とされる。

表 19 肥満低換気症候群に伴う肺高血圧症の治療

Class I	
1. nasal CPAP	(Level B)
2. 体重減量療法 (食事療法, 運動)	(Level B)
3. 中等症, 重症例に対する非侵襲的換気療法 (non-invasive positive airway pressure ventilation ; NPPV)	(Level B)
4. 酸素療法	(Level B)
Class II a	
1. 軽症例に対する口腔内装置	(Level C)
2. 重症例に対する気管切開十人工呼吸	(Level C)
Class II b	
1. 肥満例に対する食欲減退薬 (マジンドール)	(Level C)
2. 低換気状態に対する呼吸中枢刺激薬 (アセタゾラミド, プロゲステロン)	(Level C)

表 20 原発性肺泡低換気症候群 (PAHS) に伴う肺高血圧症の治療

Class I	
1. 酸素療法	(Level B)
2. NPPV	(Level B)
Class II a	
1. 横隔膜ペーシング	(Level C)
2. 重症例に対する気管切開十人工呼吸	(Level C)
Class II b	
1. 陰圧換気法	(Level C)
2. 低換気状態に対する呼吸中枢刺激薬 (テオフィリン, アセタゾラミド, ドキサゾラム, プロゲステロン)	(Level C)

## 4 慢性血栓性および/または塞栓性疾患に伴う肺高血圧症

慢性肺血栓塞栓症は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞した疾患の総称であり、なかでも肺高血圧を呈する慢性血栓塞栓性肺高血圧症は予後不良である。しかしながら手術（肺血栓内膜摘除術）により QOL や生命予後の改善が得られる症例が存在するため、その正確な診断が重要とされる。

WHO/NYHA 機能分類で、I～II度は原則として血栓再発予防と二次血栓形成予防のための抗凝固療法が選択され、血栓溶解療法は無効である。さらに抗凝固療法が禁忌である場合や抗凝固療法中の再発などに対して、下大静脈フィルターを挿入、留置する。III度以上で、平

均肺動脈圧が 30 mmHg 以上の症例の予後は不良であることから、手術的にアプローチ可能と考えられる血栓が主肺動脈から区域動脈に存在する症例では、超低体温循環停止下の肺血栓内膜摘除術が推奨される。

## IV 肺高血圧症に関連する主な厚生労働省特定疾患

肺高血圧症を来す原因疾患のうち、表 22 に挙げたものは、2007 年 7 月現在、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、申請すれば患者自己負担額の全額もしくは一部が公費負担となる。

表 21 慢性血栓性および/または塞栓性疾患にともなう肺高血圧症の治療

Class I	
1. 超低体温循環停止法による血栓内膜摘除術（葉動脈～本幹の血栓）	(Level C)
Class II a	
1. 抗凝固療法	(Level C)
Class II b	
1. 下大静脈フィルター留置	(Level C)
2. 酸素吸入療法	(Level C)
3. 血管拡張療法	(Level C)
4. 超低体温循環停止法による血栓内膜摘除術（区域動脈の血栓）	(Level C)
5. 肺移植	(Level C)

表 22 肺高血圧症に関連する主な厚生労働省特定疾患（2007 年 7 月現在）

- ・原発性肺高血圧症
- ・特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）
- ・全身性エリテマトーデス
- ・強皮症、皮膚筋炎又は多発性筋炎
- ・混合性結合組織病
- ・特発性間質性肺炎
- ・特発性拡張型（うっ血型）心筋症
- ・サルコイドーシス
- ・肥満低換気症候群
- ・肺泡低換気症候群

図 5 慢性肺血栓塞栓症の治療選択指針（案）

