

循環器病の診断と診療に関するガイドライン (2011 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 (2012年改訂版)

Guidelines for Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS2012)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本移植学会，日本胸部外科学会，日本呼吸器学会，日本小児循環器学会，日本静脈学会，日本心臓病学会，日本脈管学会，日本リウマチ学会，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，厚生労働省難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病の病態解明-早期診断と治療法の確立に関する研究班

班 長 中 西 宣 文 国立循環器病研究センター
班 員 安 藤 太 三 藤田保健衛生大学心臓血管外科
植 田 初 江 国立循環器病研究センター
萩 野 均 東京医科大学心臓血管外科
佐 地 勉 東邦大学医療センター大森病院小児科
塩 見 利 明 愛知医科大学 睡眠科睡眠医療センター
巽 浩一郎 千葉大学呼吸器内科
伊 達 洋 至 京都大学呼吸器外科
西 村 正 治 北海道大学第一内科
福 寫 教 偉 大阪大学移植医療部
福 本 義 弘 東北大学循環器内科
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
山 田 典 一 三重大学大学院循環器内科学
吉 田 俊 治 藤田保健衛生大学内科

協力員 佐久間 聖 仁 国立循環器病研究センター
篠 邊 龍二郎 愛知医科大学 愛知医科大学
睡眠科睡眠医療センター
田 邊 信 宏 千葉大学呼吸器内科
辻 野 一 三 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
松 原 広 己 国立病院機構岡山医療センター循環器科
深 谷 修 作 藤田保健衛生大学内科
与 田 仁 志 東邦大学医療センター大森病院
新生児学

外部評価委員
栗 山 喬 之 栗山医院内科
近 藤 丘 東北大学病院呼吸器外科
斎 藤 能 彦 奈良県立医科大学第一内科
白 土 邦 男 医療法人社団仁明会 齋藤病院
中 野 越 山本総合病院循環器内科

(構成員の所属は2013年2月現在)

目 次

改訂にあたって	2	II. 各論	4
I. 総論	3	1. 肺動脈性肺高血圧症	4
1. 肺高血圧の定義	3	2. 左心疾患による肺高血圧症	10
2. 肺高血圧症の臨床分類	3	3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症	10
3. 肺高血圧症の症状、身体所見	3	4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症	11
4. 肺高血圧症の診断	3	III. 厚生労働省特定疾患における肺高血圧症	12

改訂にあたって

肺高血圧症は様々な原因により肺動脈圧が持続的に上昇した病態で、右心不全／呼吸不全が順次進行する予後不良の難治性疾患として知られている。旧来、肺高血圧症は、小児循環器科や循環器／呼吸器科領域の特殊な疾患として考えられてきたが、心エコー・ドブラ法などの診断法の発達により、本症は様々な領域の疾患で予想以上に広く存在していることが判明してきた。また一部の例に対しては有効な治療法も開発されてきた。そこで今日では一般医家に対しては本症の早期診断が、専門医には病状・病態に応じた適切な治療の実施が期待されている。

日本循環器病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。しかし前回改訂より6年が経過し肺高血圧症の診療状況が一変したことから、今回改めてガイドラインの改訂が企画された。現時点で肺高血圧症に関する最新のガイドラインには、2008年に米国・ダナポイントで開催された第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）の議事録を集約した米国心臓病学会誌のガイドラインや、欧州心臓病学会（European Society of Cardiology: ESC）／呼吸器病学会（European Respiratory Society: ERS）の肺高血圧症診断・治療ガイドラインが存在する。そこで本肺高血圧症治療ガイドライン2012年度版は、基本的にはこれらのガイドラインに準拠しつつ、我が国に固有の事情も加味して作成する方針とした。さらに2013年2月に開催された第5回肺高血圧症ワールド・シンポジウム（ニース会議）の発表内容の一部や、また現時点ではエビデンスとしては確立していないが、専門家間では有効／またはその可能性が高いと認識されている治療薬や方法についても、注釈を加えた上で記載した。したがって読者にはその限界については理解したうえで、本「ガイドライン」を利用していただきたい。

本ガイドラインでは従来の日本循環器病学会作成のガイドラインと統一性を保つ形式とし、AHA（American Heart Association）/ACC（American College of Cardiology）ガイドライン、ESC/ERSのガイドラインに準拠した表1の「証拠のレベル」と、表2の「勧告の程度」の様式を採用した。「証拠のレベル」、「勧告の程度」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

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。（推奨／適応）
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。（考慮すべき）
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。（考慮しても良い）
Class III	手技・治療が有用・有効ではなく、時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）

の了承を得て決定した。

再度強調するが、本ガイドラインが対象とする肺高血圧症は、症例個々の臨床像は極めて多彩であり、ガイドラインに記載された治療方針を、各例に対して画一的に適用することは困難な場合が多い。記載された内容はあくまで最大公約数的な指針に過ぎず、各例ごとに個々の病態・病状や社会的背景を考慮し、担当医の判断で適切と思われる治療を検討すべきである。さらに肺高血圧症は、現在でもなお難治性の希少疾患で、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、また専門医と共同で実施されるべきである。

前回のガイドラインと比較して、本ガイドラインの主要な変更点を列記すると、まず肺高血圧症の定義と臨床分類に関しては、2008年ダナポイント会議で提唱された改訂版肺高血圧臨床分類（ダナポイント分類）にニース会議での変更点を加味して再改訂版肺高血圧症臨床分類として採用した。肺動脈性肺高血圧症の治療指針には、その骨子において大きな変更はないが、処方可能な薬剤を追加し、さらに併用療法に関するエビデンスレベルなどの具体的な記載を加筆した。また我が国での実臨床上の大きな変化としては、これまでは、旧来の「原発性肺高血圧症（PPH）」のみが厚生労働省により特定疾患治療研究事業対象疾患にされていたが、2009年10月より

「PPH」は「肺動脈性肺高血圧症：PAH」に疾患概念が拡大して再指定されたことが挙げられる。これにより現在、内科的治療法の主体である各種の特異的PAH治療薬が、Eisenmenger症候群や結合組織病に伴う肺高血圧症など「PPH」以外の肺動脈性肺高血圧症に対しても、公費負担のもとで処方可能となった。

慢性肺血栓塞栓症が原因の肺高血圧症に対しては、特に我が国では最近急速にカテーテルを用いた肺動脈拡張術が行われ、有用性が明らかになりつつある。カテーテル治療はまだエビデンスとして十分とはいえないが、世

界に先駆けて我が国から発信できる本症治療上の重要な進歩として、ガイドラインにはその概要を記載した。

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克服研究事業 呼吸不全調査研究班」や「厚生労働省難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病の病態解明、早期診断と治療法の確立に関する研究班」など多くの、各疾患領域の肺高血圧症専門家の協力により作成されたことを付記する。

I 総論

1 肺高血圧の定義

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平均圧（mean PAP）が25mmHg以上の場合を肺高血圧と定義し、さらに肺高血圧症例中で特に肺動脈楔入圧（pulmonary capillary wedged pressure: PCWP）が15mmHg以下の場合を肺動脈性肺高血圧（pulmonary arterial hypertension: PAH）と定めた。

2 肺高血圧症の臨床分類

ダナポイント分類では肺高血圧症を以下の5群、すなわち第1群：PAH、第2群：左心疾患による肺高血圧症、第3群：呼吸器疾患および／または低酸素血症による肺高血圧症、第4群：慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）、第5群：原因不明あるいは複合的な要因による肺高血圧症、に分類した。また特に第1群PAHについては、これを細分類して特発性PAH（idiopathic PAH: IPAH）、遺伝性PAH（heritable PAH: HPAH）、薬剤・毒物関連PAH、他疾患に伴うPAH、新生児遷延性肺高血圧症と、第1群の亜型として肺静脈閉塞性疾患（pulmonary veno-occlusive disease: PVOD）および肺毛細血管腫症（pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH）とした。ついで「他の疾患に伴うPAH」には、結合組織病、HIV感染、門脈肺高血圧症、先天性心疾患、住血吸虫症、慢性溶血性貧血によるPAHを定めた。なおニース会議では新生児遷

延性肺高血圧症は第1群の亜型に、慢性溶血性貧血は第5群にそれぞれ移動となっている（表3）。

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、息切れ、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽、腹部膨満感などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく、症状が出現したときには、すで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。

身体所見としては、右室肥大に伴う傍胸骨拍動、II音肺動脈成分の亢進、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 Steel雑音）、収縮期早期のclick音、右室由来のIII音、IV音を聴取することがある。さらに進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫、腹水などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

4 肺高血圧症の診断

肺高血圧症の診断は、まず肺高血圧の存在診断、次いで肺高血圧を主徴とする疾患間における鑑別診断、治療方針決定のための重症度評価、の3種の要素に分けられる。診断手順を図1に示す。

1 肺高血圧の診断

病歴、主訴、身体所見、胸部単純X線写真、心電図などから肺高血圧の存在を疑い、次いで最も簡便な肺高血圧の診断法である心エコー・ドプラ法を用いて肺高血圧の有無を検討する。肺高血圧が存在する可能性が高い場

表3 再改訂版肺高血圧症臨床分類

第1群. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 1) 特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic PAH: IPAH) 2) 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable PAH: HPAH) 1. BMPR2 2. ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1 3. 不明 3) 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症 4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (associated PAH: APAH) 1. 結合組織病 2. エイズウイルス感染症 3. 門脈肺高血圧 4. 先天性短絡性疾患 5. 住血吸虫症	第2群. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症 1) 左室収縮不全 2) 左室拡張不全 3) 弁膜疾患 4) 先天性/後天性の左心流入路/流出路閉塞 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 1) 慢性閉塞性肺疾患 2) 間質性肺疾患 3) 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 4) 睡眠呼吸障害 5) 肺胞低換気障害 6) 高所における慢性暴露 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 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, 肺ランゲルハンス細胞組織球症, リンパ脈管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎) 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
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)	

合には、再改訂版肺高血圧症臨床分類1～5群の肺高血圧症の鑑別診断を行いつつ、右心カテーテル法を用いて肺血行動態諸量の直接計測を行い確定診断とする。

2 | 肺高血圧を主徴とする疾患の鑑別診断

まず胸部X線写真、呼吸機能検査、心エコー、必要ならばCT・MRIなどの診断手段を用いて、第2群の左心疾患による肺高血圧症と、第3群の呼吸器疾患による肺高血圧症の診断を試みる。第2群と第3群肺高血圧症が除外されれば、残りの例は第1群PAHか第4群CTEPHである可能性が高く、これらの鑑別には肺血流シンチグラムが極めて有用である。PAHの肺血流シンチグラム像には、ほぼ正常または肺野の一部に粗大な低灌流領域を示す所見、小斑状不均一分布 (mottled pattern) を示す所見がある。一方、CTEPHでは肺血流シンチグラムで多発性楔状欠損像を呈することが特徴である。

第1群のPAHと確定診断した症例では、病歴・身体所見・血液検査・免疫学的検査などから結合組織病によるPAH、心エコー法で先天性心疾患に伴うPAH、腹部エコー検査などで門脈圧亢進症によるPAHなどの診断が可能であり、上記が除外されればIPAH/HPAHの可能性が高い。IPAHとHPAHの鑑別はBMPR2/ALK1/SMAD9などに関する遺伝子検査 (必須ではない) または詳細な家族歴の聴取により行われる。PAHには上記疾患以外にI群の亜型としてPVOD/PCHと、ニース会議では新生児遷延性肺高血圧症が分類されたが、IPAH/HPAHとPVOD/PCHとの正確な鑑別診断は困難な場合が多い。第2群の肺高血圧症は、さらに収縮不全、拡張

不全、弁膜症左心流入路/流出路閉塞の4種の亜分類が設定されている。ダナポイント分類第3群の呼吸器疾患に併発する肺高血圧症もさらに閉塞性肺疾患、拘束性肺疾患、睡眠呼吸障害などの疾患の診断を行う。ダナポイント分類第4群のCTEPHに関しては、肺動脈造影を行い、治療方針を検討することが必要となる。

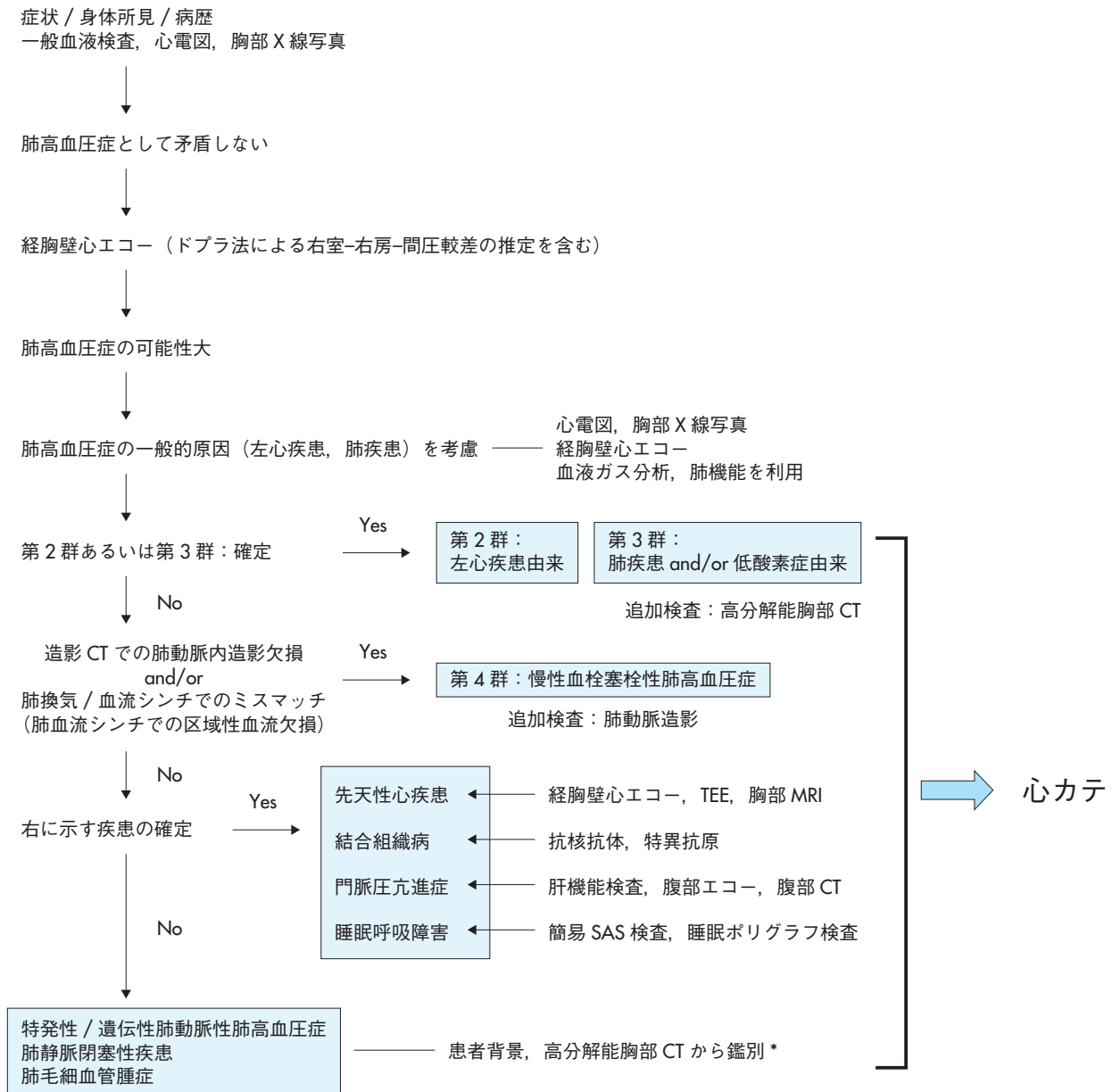
II 各論

1 肺動脈性肺高血圧症

1 特発性肺動脈性肺高血圧症 / 遺伝性肺動脈性肺高血圧症

IPAH/HPAHは原因と思われる基礎疾患を持たない高度の肺高血圧を主徴とする疾患で、妊娠可能年齢の若い女性に好発する。以前は発症頻度が100万人に1～2人と稀な疾患とされ、治療介入を行わなかった場合、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。治療はまず肺血行動態上の諸指標に加えて、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、NYHA/WHO肺高血圧症機能分類度 (表4)、運動負荷試験 (6分間歩行試験・心肺運動負荷試験)、心エコー法で心嚢液の有無、TAPSEなどの生理学的指標やBNP、血中尿酸値などのバイオマーカー値などを総合して重症

図1 肺高血圧症診断アルゴリズム



度評価を行う (表5)。次いで治療指針概略 (図2) (表6, 7) に従い, 一般的対応 / 支持療法を開始する。さらに肺血管反応性試験を実施し, 反応性例についてはカルシウムチャンネル拮抗薬を, 非反応例では特異的PAH治療薬を速やかに開始する。NYHA/WHO機能分類II度・III度例に対しては, ERA, PDE5-Iの薬剤を, NYHA/WHO機能分類III度例の中でも重症例とIV度例はエボプロステノールの適応である。単剤で十分な治療効果が得られない場合, 現在は2剤, 3剤の併用療法が考慮される。併用療法には逐次PAH治療薬を追加してゆく

sequential combination therapyと, 治療初期から複数の治療薬をほぼ時間差なく併用開始するupfront combination therapyがあり, 病態・病状に応じて治療法を選択する (ただしupfront combination therapyのエビデンスは確立していない)。内科的治療法に反応しない例は肺移植の適応となる。以上はIPAH/HPAHの治療指針についての解説であり, 同じPAHに属していても, IPAH/HPAHと結合組織病によるPAHや先天性心疾患によるPAH, 門脈肺高血圧症などの各々は臨床像や生命予後は同一ではない。すべてのPAHにIPAH/HPAHと同

表4 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。	

表5 肺動脈性肺高血圧症の重症度／予後評価

予後良好	予後決定因子	予後不良
無	右心不全の既往	有
遅	症状の進行度	速
無	失神	有
I, II	WHO-機能分類	III, IV
500m以上	6MWT	300m以下
15mL/min/Kg以上	CPX (最大酸素摂取量)	12mL/min/Kg以下
正常，ほぼ正常	BNP	非常に高値， 上昇傾向
心嚢液(-)， TAPSE > 2.0cm	心エコー所見	心嚢液(+)， TAPSE < 1.5cm
RA圧 < 8mmHg CI > 2.5L/min/m ²	肺血行動態	RA圧 ≥ 8mmHg CI < 2.0L/min/m ²

文献

Mac Laughlin V.V. McGoon, Pulmonary arterial hypertension
Circulation. 2006; 114: 1417-1431 より引用，一部改変
CPX: 心肺運動負荷試験

一の治療指針が適応される訳ではなく，各PAHに応じて治療方針を工夫する必要がある。

2

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症

結合組織病には一般人口に比し，高率に肺高血圧症を合併する。多くは他に誘因がみられないIPAH様の肺高血圧症であるが，それ以外にも間質性肺炎や肺血栓症などに続発して起こる肺高血圧症も存在する。結合組織病に伴う肺高血圧症の治療は，基本的にはIPAHの治療指針に準じて行われ，特異的PAH治療薬，強心薬，抗凝

表6 肺動脈性肺高血圧症に対する一般対応

Class I	
1. 監視下運動療法	(Level A)
2. 心理的・社会的支援	(Level C)
3. 過激な身体的活動の回避	(Level C)
4. 避妊	(Level C)
5. インフルエンザ・肺炎球菌の予防接種	(Level C)

表7 肺動脈性肺高血圧症に対する支持療法

Class I	
1. 右心不全，体液貯留患者に対する利尿薬	(Level C)
2. SaO ₂ < 60mmHgのPAHに対する長期酸素療法	(Level C)
Class II a	
1. IPAH, HPAH, 食欲抑制剤に伴うPAHに対する抗凝固療法	(Level C)
Class II b	
1. 他疾患に併発するPAHに対する抗凝固療法	(Level C)
2. 心房性の頻脈に対するジゴキシン	(Level C)

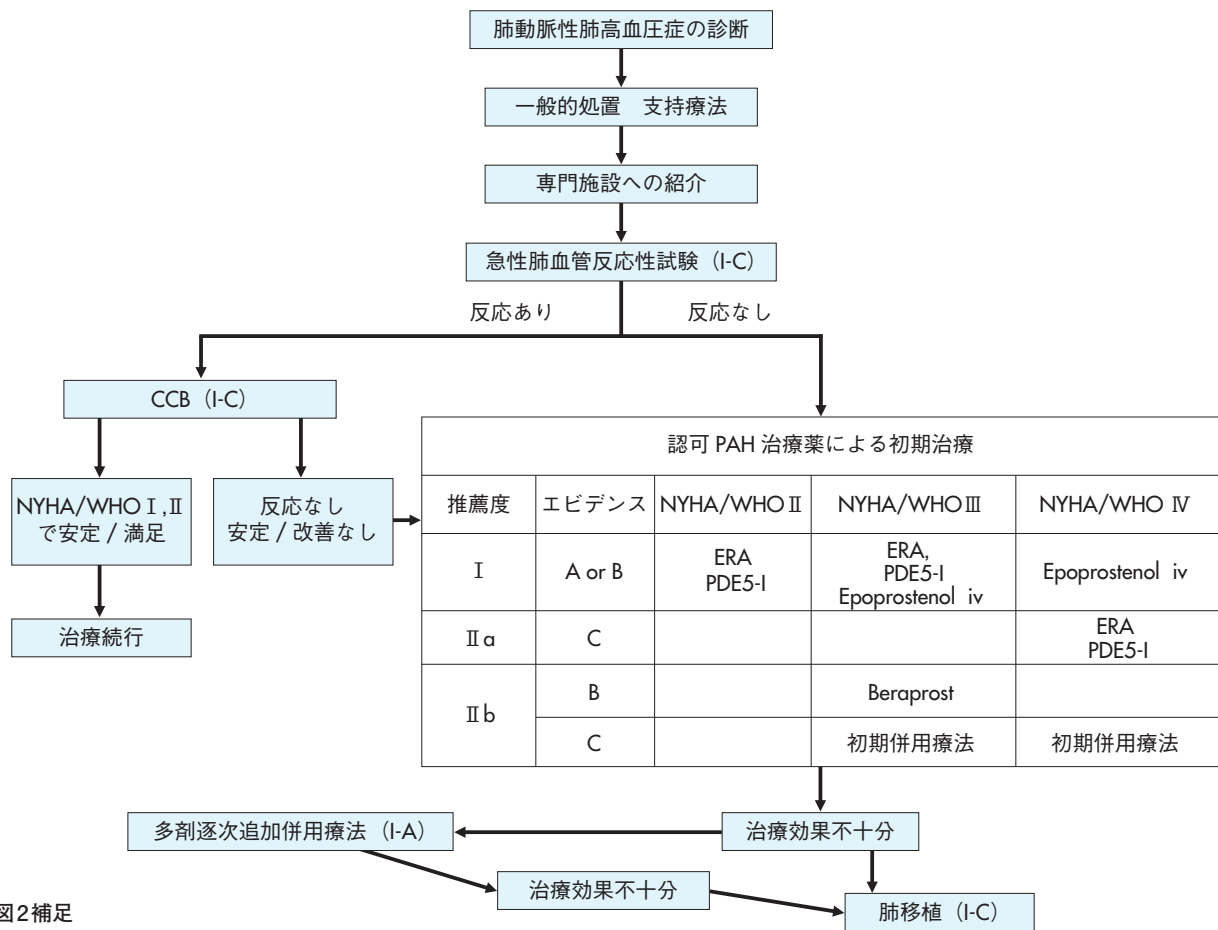
固薬などが用いられる。しかし結合組織病に伴う肺高血圧症の病態には免疫学的異常が関与している可能性もあり，2011年に我が国ではMCTDに合併したPAHに対し，ステロイドや免疫抑制薬の併用も加味した治療指針が作成された（図3）（表8）。我が国では他の結合組織病に伴うPAHに対しても，このガイドラインを用いて治療が行われることが検討されている。

3

門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症

門脈圧亢進症に伴うPAHは門脈肺高血圧症：portopulmonary hypertension (POPH) として知られている。進行したPOPHの肺動脈病変はIPAHのそれと類似し，PAHに対する特異的治療薬がPOPH患者の予後を改善する報告もある。PDE5-I, プロスタサイクリン(エポプロステノール)，ERAのいずれもPOPHに対して使用報告がある。POPHに特異的な治療には肝移植があるが，移植前にmean PAPが35mmHg以上の場合には予後不良であるため，PHの治療目標を，mean PAPが35mmHg未満，PVRが250 dynes/sec-cm⁻⁵未満を目標とする。POPHでは右心不全と慢性肝疾患に伴い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が，同時に心拍出量が減少する可能性があり注意を要する。肝硬変患者は易出血性であり，特に消化管出血の可能性が高くなるため抗凝固療法はPOPHには勧められない（表9）。

図2 肺動脈性肺高血圧症に対する治療手順



4

先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症

先天性心疾患 (CHD) に伴う肺高血圧症は、主に中等度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圧は可逆的である。しかし手術時期が遅れた症例や、約1/3の症例にみられる肺血流増加の時期がないまま成長した症例では肺動脈の閉塞性病変が進行して非可逆的となる。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た病態はEisenmenger症候群と呼ばれる。CHDに伴う肺高血圧症の治療は、IPAH/HPAHと同様に特異的PAH治療薬+抗心不全療法である。抗血小板薬、抗凝固薬は出血傾向が助長されるために慎重に投与すべきである。NYHA/WHO II度以下では、経口薬にて管理することが可能であり、III~IV度ではエポプロステノール持続静注療法も考慮する (表10)。

先天性心疾患に伴う肺高血圧症に対する根治術では、手術適応を慎重に考慮する (表11)。Eisenmenger症候群となった重症肺高血圧症では禁忌である。修復可能な心内奇形に伴う肺高血圧症に対しては、心内修復術と片肺または両肺移植の同時手術が行われる。修復不可能な心奇形症例、左心不全合併例に対しては心肺移植の適応が検討される。

5

肺静脈閉塞性疾患および／または肺毛細血管腫症

PVODとPCHは、肺静脈や毛細血管の異常に伴って肺高血圧症を呈する。特徴的な臨床所見とPAH治療薬による肺水腫の危険性、予後不良であることなどから、ダナポイント分類ではI'群と定義された。PVOD/PCHともに確立された内科的治療法はなく、根本的な治療法は肺移植のみである。ただし低用量エポプロステノールの慎重投与が移植へのブリッジ治療として有用である可

図3 結合性組織病に伴う肺高血圧症の治療手順

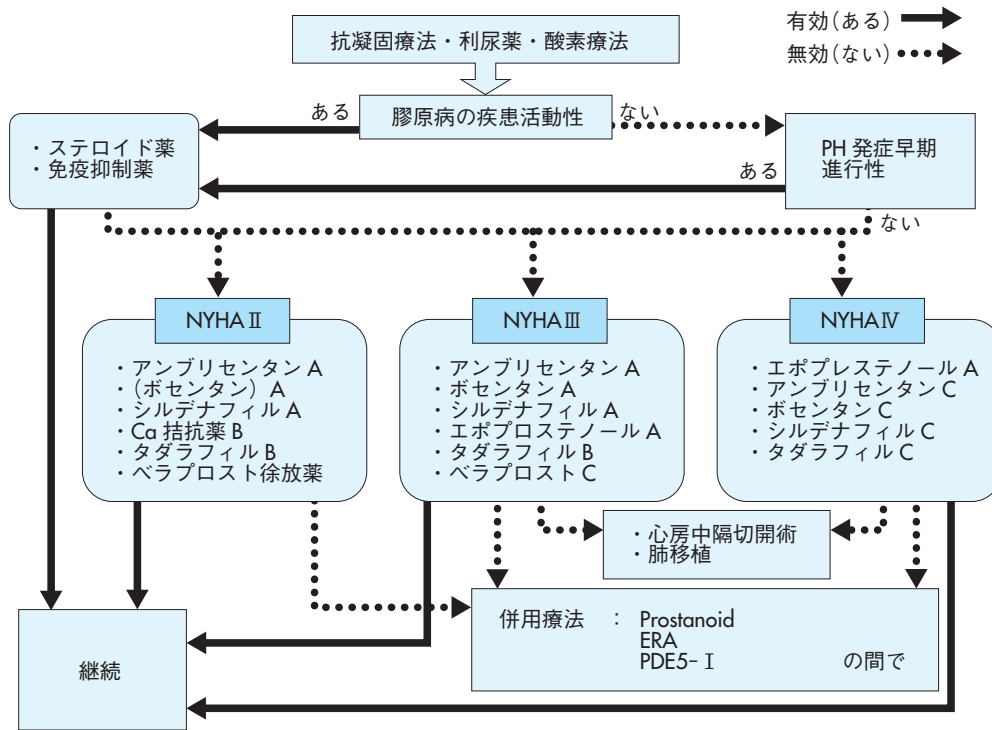


図3の説明

結合性組織病に伴う合併肺高血圧症の治療ガイドライン

- ・薬剤名の後のアルファベットは、ACCのガイドラインによる推奨度である。同じ推奨度の中ではABC順に薬剤名を記した。
- ・ボセンタンはNYHA III度以上に保険適応が限定されているため、NYHA II度の欄ではカッコを付けた。
- ・ERA：エンドセリン受容体拮抗薬（アンプリセンタン，ボセンタン）
PDE5-I：ホスホジエステラーゼ5阻害薬（シルデナフィル，タダラフィル）
（本治療手順は2011年作成の為、若干今回のIPAH/HPAHに対する治療手順とは異なる）

文献

- ・吉田俊治，深谷修作，京谷晋吾，ほか：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。厚生労働省難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病調査研究 班平成22年度報告書，2011；pp7-13

表8 結合性組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症に対する治療

Class I	
抗凝固療法	(Level B)
酸素吸入	(Level B)
ベラプロスト	(Level B)
ERA	(Level B)
PDE5-I	(Level B)
エポプロステノール	(Level B)
一酸化窒素 (NO) (*)	(Level B)
ジギタリス・利尿剤・強心薬	(Level B)
Class II b	
免疫抑制療法	(Level B)
ステロイド薬	
免疫抑制薬	
ERA：エンドセリン受容体拮抗薬	
PDE5-I：ホスホジエステラーゼ5阻害薬	

表9 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症に対する治療

Class I	
1. 肝疾患を有する，もしくは肝移植の適応のある有症状患者において，肺高血圧症の有無を検索する目的で心エコーによるスクリーニングを行う	(Level B)
Class II a	
1. 門脈圧亢進症に関連するPAHでは合併症を考慮しながら，IPAH患者と同じ治療アルゴリズムで治療を行う	(Level C)
Class III	
1. 抗凝固療法	(Level C)
2. 平均肺動脈圧 35mmHg以上かつ/または肺血管抵抗 250 dyne•sec•cm ⁻⁵ 以下の有意なPAHへの肝移植	(Level C)

表10 Eisenmenger症候群に対する治療

Class I
1. NYHA/WHO Ⅲ度へのボセンタン (Level B)
Class II a
1. その他のERA, PDE5-I, PGI2 (Level C)
2. 喀血 (-) で肺血栓や心不全のある人への抗凝固療法 (Level C)
3. 酸素投与により SaO_2 が上昇し、症状軽快例への酸素投与人 (Level C)
4. $\text{Ht} > 65\%$ で過粘稠により症状がある例での瀉血 (Level C)
Class II b
1. 併用療法 (Level C)
Class III
1. カルシウム拮抗薬 (Level C)

能性がある。

6 新生児遷延性肺高血圧症

新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn: PPHN) は新生児期に限定された急性疾患であり、多くは原因となる疾患が存在する。PPHNに対する治療は人工呼吸療法 (通常的人工換気その他、過換気療法、特に高頻度振動換気) が効果的であるが、近年 PPHN に対し一酸化窒素 (NO) 吸入療法の有効性が認められ保険適応となった。PPHN は治療が奏功すると治癒可能な疾患でもあるが、ECMO を必要とするような病態では予後は不良である (表12)。

表11 肺高血圧を合併した先天性心疾患の根治術の適応

(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か月までに、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、トラゾリン負荷または酸素負荷で 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か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)

表12 新生児遷延性肺高血圧症に対する治療

Class I
1. NO 吸入療法 (Level A)
Class II a
1. 人工換気, 過換気療法, 高頻度振動換気 (Level A)
Class II b
1. エボprostenoール (Level B)
2. シルデナフィル (Level B)
3. 膜型人工肺 (Level B)
4. 鎮静剤 (ミダゾラムなど), 筋弛緩薬 (臭化ベクロニウムなど), 麻酔静注 (フェンタニールなど) (Level C)
5. カテコラミン持続静注, volume expansion (Level C)

7 肺動脈性肺高血圧症の外科治療

①肺移植

あらゆる内科的治療に反応しない NYHA のⅢ~Ⅳ度の患者例は肺移植適応と考えられる (表13)。我が国では肺移植を希望する IPAH/HPAH 患者は、エボprostenoールを含めた可能な限りの内科的治療を受け、その上で移植認定施設での適応検討、中央肺移植検討委員会で承認を受けた後、日本臓器移植ネットワークに登録される手順となっている。肺高血圧症に対する肺移植の術式には両肺移植、生体肺葉移植がある。生体肺移植の適応に関しては、移植認定施設の判断に委ねられる。

②心肺移植

不可逆的心機能低下を伴う IPAH/HPAH (左室駆出率が35もしくは45%未満、致死的な不整脈が認められる場合)、肺高血圧を伴う先天性心疾患 (Eisenmenger 症候群) で外科的修復が困難か、心機能低下を伴うものは心肺移植の適応と考えられている (表14)。移植の成績を損なわないように多くの適応除外条件が具体的に設け

表13 肺移植のガイドライン

【肺移植相談のガイドライン】
① 可能なかぎりの内科的治療にもかかわらず NYHA3 度以上
② 急速な病状の進行
【肺移植適応のガイドライン】
① 可能なかぎりの内科的治療にもかかわらず NYHA3 度以上
② 6 分間歩行距離が 350m 未満
③ エボprostenoールの持続点滴に不応
④ Cardiac index (CI) $< 2.0 \text{L}/\text{min}/\text{m}^2$
⑤ 中心静脈圧 $> 15 \text{mmHg}$

られている（表15）。

2 左心疾患による肺高血圧症

肺高血圧症例の中で、肺静脈圧の上昇が原因となる肺高血圧症については、ダナポイント分類では左心疾患による肺高血圧症と命名された。本症の症例数は肺高血圧症の中で一番多いと想定され、さらに左室の収縮不全、拡張不全、弁膜症の3群に亜分類されたが、ニース会議ではこれに先天性／後天性の左心流入路／流出路閉塞が追加された。左心不全に伴う肺高血圧症の予後は不良であることが知られているが、疫学情報は現在も十分ではない。左心疾患による肺高血圧症では、肺高血圧は存在するが、肺動脈楔入圧も高いため、計算上の肺血管抵抗は低い。しかし一部の例で肺血管抵抗が著明に上昇している例も存在する。左心疾患による肺高血圧症の治療は、その原疾患に対する治療が優先される。本症に対するPAH治療薬の臨床試験では、十分な治療効果は得られていない（表16）。

表14 心肺移植の適応

① 心不全（右・左単独，両心不全の場合あり）
② 最大限の内科的治療によってもNYHA/WHO機能分類：Ⅲ～Ⅳ度の場合
③ 臓器障害（肝腎機能障害）が認められるようになった場合
④ 難治性の致死的不整脈
⑤ 頻回の喀血（気管支動脈栓塞術無効例）

表15 心肺移植の適応除外条件

1) 絶対的除外条件
a) 肝臓，腎臓の不可逆的機能障害
b) 活動性，全身性感染症
c) 薬物依存症（アルコールおよびニコチン依存症を含む）
d) 悪性腫瘍
e) HIV抗体陽性
2) 相対的除外条件
a) 肝臓，腎臓の可逆的機能障害
b) 活動性消化性潰瘍
c) 合併症を伴ったインスリン依存性糖尿病
d) 高度胸郭変形や胸膜に広範な癒着や癒痕
e) 高度筋・神経疾患
f) 極端な低栄養または肥満
g) リハビリテーションが行えない，またはその能力が期待できない症例
h) 本人および家族の理解と協力が得られない
l) 精神社会生活上に重要な障害

3 肺疾患および／または低酸素血症による肺高血圧症

1 慢性閉塞性肺疾患

慢性閉塞性肺疾患（COPD）とは有毒な粒子やガスの長期吸入曝露によって生じた肺の炎症反応に基づく、進行性の気流閉塞を呈する疾患である。本症の発症原因としては気道、肺胞における炎症反応が重要であるが、肺循環系にも様々な器質的・機能的影響が及び、特に低酸素血症を伴う重症例では肺高血圧症を合併しやすい。COPDに伴う肺高血圧症に対し治療効果が確立されているのは、酸素療法と肺移植のみである。そのほかの治療法として血管拡張薬、一酸化窒素吸入、肺容量減少手術（lung volume reduction surgery: LVRS）、リハビリテーションなどがあるが、その効果は示されていないか、あるいはまだ検討中である（表17）。

2 間質性肺疾患

肺高血圧を合併する間質性肺疾患には特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias: IIPs）、結合組織病に伴う間質性肺炎、サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症などがある。間質性肺疾患に伴う肺高血圧症の治療の中心は酸素療法である。ただCOPDと異なり予後改善効果は明らかではない。浮腫、心不全に対しては適宜、利尿薬、ジギタリス製剤、抗凝固薬の使用を考慮する。血管拡張療法の効果は証明されていない。内科的治療に抵抗性で、かつ重度・進行性の経過をとる場合には肺移植を検討する（表18）。

表16 左心疾患に伴う肺高血圧の治療

Class I	心不全治療ガイドラインに基づいた心不全自体の治療（エビデンス Level C） 弁膜症治療ガイドラインに基づいた弁膜症の治療（エビデンス Level C）
Class II b	運動耐容能およびQOL改善を目的としたシルденаフィル（エビデンス Level B）
Class III	予後改善を目的としたエボプロスタノール（エビデンス Level C） 予後改善を目的としたボセンタン（エビデンス Level C）

表17 慢性閉塞性肺疾患に伴う肺高血圧症の治療

Class I	
1. 低酸素血症を伴う症例に対する長期 (在宅)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. 血管拡張療法の経口または(持続)静脈内 投与	(Level B)
2. 一酸化窒素(NO), iloprost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)

3

拘束型閉塞型の混合型を示すその他の呼吸器疾患

拘束型閉塞型の混合型を示す呼吸器疾患(combined pulmonary fibrosis and emphysema: CPFE)の一部に重症の肺高血圧症が認められる。このため本症は、ダナポイント分類では第3群(肺疾患に伴う肺高血圧)の中で、新規に独立した疾患として分類された。CPFEで肺高血圧症を呈する症例の予後は不良とされる。CPFEに対しても確立した治療法はなく、現時点では、特異的なPAH治療薬による治療も、従来薬と比較して治療効果に差は認められない。

4

原発性肺泡低換気症候群

原発性肺泡低換気症候群(primary alveolar hypoventilation syndrome: PAHS)では、肺泡低換気による低酸素性肺血管攣縮により肺高血圧を呈する。在宅酸素療法および人工呼吸療法が治療の選択肢として挙げられる。横隔膜ペーシングが一時的に有効である症例の存在も報告されている。

5

肺結核後遺症

肺結核後遺症における肺高血圧症の合併は広汎な無気肺病変を有する症例、あるいは片肺切除術、胸郭形成術

表18 間質性肺疾患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. 感染が明らかな憎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憎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)

後で低酸素血症を伴う症例で頻度が高い。在宅酸素療法および人工呼吸療法が治療の選択肢として挙げられる。気管支拡張薬、去痰薬などの内科的治療は気道病態の改善を介して肺循環動態を改善し得る可能性を持つ(表19)。

6

睡眠呼吸障害

2005年にAmerican Academy of Sleep Medicine(AASM)の睡眠障害国際分類(ICSD)が改訂され、第2版(ICSD-2)となり、診断基準を定められた(表20)。その中で、睡眠時無呼吸症候群(SAS)に代表される睡眠呼吸障害は、①閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)、②中枢性睡眠時無呼吸症候群(central sleep apnea syndrome: CSAS)、③睡眠時低換気/低酸素症候群(sleep hypoventilation/hypoxic syndrome: SHVS)などの14種類に分類された。これら睡眠呼吸障害において、OSASとSHVSで高頻度に肺高血圧を合併することが報告されている。SASに対する治療により肺高血圧症は改善する可能性が期待されている。最も普及したOSASの治療法は、我が国では平成10年4月から医療保険が適応とされた在宅持続陽圧呼吸療法(nasal continuous positive airway pressure: nasal CPAP)である(表21)。

4

慢性血栓塞栓性肺高血圧症

慢性肺血栓塞栓症とは肺動脈が器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が6か月以上にわたって固定している病態である。慢性肺血栓塞栓症において平均肺動脈圧が25mmHg以上の肺高血圧を合併している例を慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH)という。本症は治療給付対象疾患(難病)に指定されているが、認定を受けるためには、右心カテテル検査で肺血行動態を実測し、肺動脈平均圧が25mmHg以上であることを確定することが必須である。本症に対しエビデンスのある治療法としては主として肺

表19 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)

表20 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の診断基準(ICSD-2)

AとBとD, またはCとDで基準が満たされる。

A. 以下のうち少なくとも一つ以上が該当する。

- i. 患者が、覚醒中に不意に眠り込むこと、日中の眠気、爽快感のない睡眠、疲労感、または不眠を訴える。
- ii. 患者が、呼吸停止、喘ぎ、または窒息感で覚醒する。
- iii. ベッドパートナーが、患者の睡眠中の大きないびき、呼吸中断、またはその両方を報告する。

B. PSG記録で以下のものが認められる。

- i. 睡眠1時間あたり5回以上の呼吸イベント(無呼吸, 低呼吸, または呼吸努力関連覚醒 respiratory effort-related arousal; RERA)
- ii. 各呼吸イベントのすべて、または一部における呼吸努力のエビデンス (RERAは、食道内圧測定で認めるのが最も好ましい)

または

C. PSG記録で以下のものが認められる。

- i. 睡眠1時間あたり15回以上の呼吸イベント(無呼吸, 低呼吸, またはRERA)
- ii. 各呼吸イベントのすべて、または一部における呼吸努力のエビデンス (RERAは、食道内圧測定で認めるのが最も好ましい)

D. 異常が、他の現行の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、薬物、または他の物質使用で説明できない。

表21 睡眠時無呼吸症候群に伴う肺高血圧症の治療

睡眠呼吸障害に対する治療

Class I

1. OSASに対する nasal CPAP (Level A)
ただし, 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OSAS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. CSAS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. OSASに対する薬物療法 (アセタゾラミド, プロゲステロン) (Level C)

動脈の中核側に血栓があるCTEPHに対する肺動脈血栓内膜摘除術があるのみである。しかし近年我が国では末梢側の血栓が主体のCTEPHに対するカテーテルを用いた経皮的肺動脈拡張術 (balloon pulmonary angioplasty [BPA], または, percutaneous transluminal pulmonary angioplasty [PTPA]) の有効性が発表され、普及しつつある (表22) (図4)。

表22 慢性血栓性肺高血圧症に対する治療

Class I

1. 肺動脈血栓内膜摘除術 (区域動脈～本幹の血栓 中枢血栓とこれに相応した肺血管抵抗値) (Level C)
2. 抗凝固療法 (Level C)

Class II a

1. 肺動脈バルーン拡張術 (末梢型CTEHに対して) (Level C)
2. 右心不全に対する強心・利尿薬 (Level C)
3. 肺移植 (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)

III 厚生労働省特定疾患における肺高血圧症

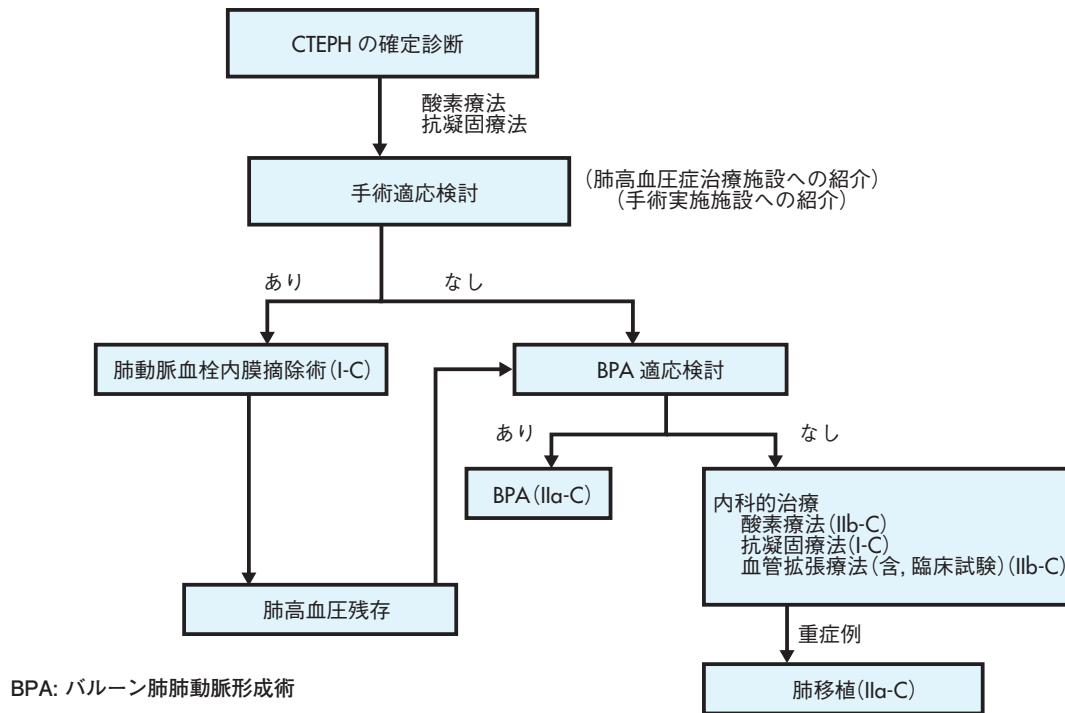
特定疾患とは、いわゆる「難病」の中で、厚生労働省が実施している難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究分野の対象に指定された疾患であり、2011年3月31日現在、対象は130疾患である。厚生労働省の定める特定疾患とは、診療報酬の医学管理などにおいて特定疾患療養管理料としての請求対象の特定疾患ではない。

日本では、いわゆる難病の中でも積極的に研究を推進する必要がある疾患について、調査研究、重点的研究、横断的研究からなる難治性疾患克服研究事業を行っている。対象となる疾患は、厚生労働省健康局長の私的諮問機関である特定疾患対策懇談会において検討の上決定されている。この中で、特に治療が極めて困難であり、かつ、医療費も高額である疾患について、医療の確立、普及を図るとともに、患者の医療費負担軽減を図る目的で、都道府県を実施主体として特定疾患治療研究事業が行われている。対象は2011年3月31日現在56疾患である。特定疾患治療研究事業の対象疾患については、医療費の患者自己負担分の一部または全部について国と都道府県による公的な助成（公費負担医療）を受けることができる。

特定疾患治療研究事業の中で、肺高血圧症との関係が強いと推定される疾患を下記に挙げる（疾病番号とされている番号を記載するので、順不同になっている）。ただし、これ以外の疾患でも肺高血圧症の合併ないしは併存はあり得る。

39. 肺動脈性肺高血圧症

図4 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）の治療手順



43. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

4. 全身性エリテマトーデス

9. 強皮症, 皮膚筋炎および多発筋炎

34. 混合性結合組織病

36. 特発性間質性肺炎

53. リンパ脈管筋腫症 (LAM)