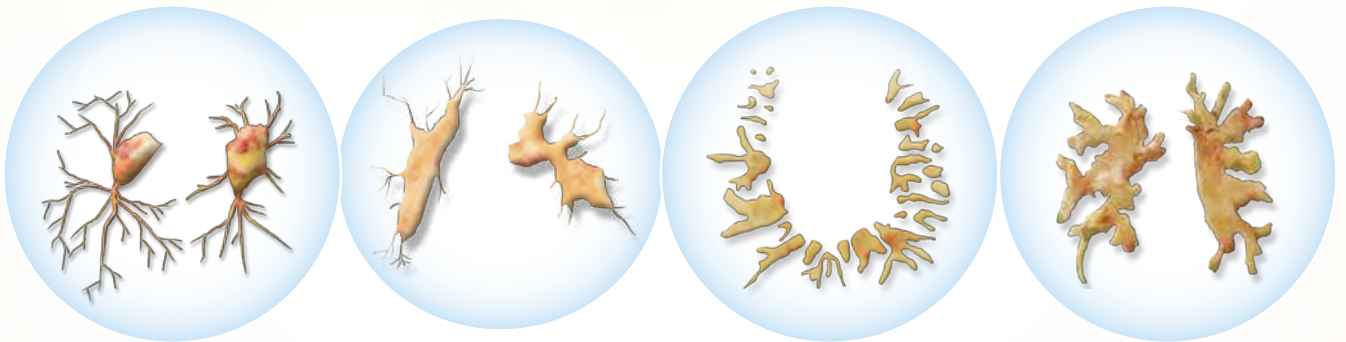


慢性血栓栓塞性肺高壓

實證診斷及處置指引

Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management of
Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH)



台灣胸腔暨重症加護醫學會
Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine

慢性血栓性肺高壓實證診斷及處置手冊編輯委員

手冊編輯召集人

徐紹勛醫師 台大醫院胸腔外科

手冊編輯團隊 (依照姓氏筆畫排序)

林彥宏醫師 台大醫院心臟內科

柯紀綸醫師 台大醫院核子醫學部

郭炳宏醫師 台大醫院胸腔內科

陶啟偉醫師 振興醫院呼吸治療科

陳慶蔚醫師 台大醫院心臟內科

黃昱森醫師 台大醫院影像醫學部

廖偉志醫師 中國醫藥大學附設醫院胸腔內科

劉景隆醫師 馬偕醫院胸腔內科

免責聲明：

此指引中的準則和建議用以協助專業醫療人員診斷病患罹患 CTEPH 時提供選擇最佳的管理方式與給定治療條件參考使用。本指引之內容與建議，並不能取代臨床醫師的個人經驗，臨床醫師仍應依據個別病人的臨床資料及客觀環境因素做出判斷，決定並採行對於個別病人最適合的診斷與治療方法。

版權所有：台灣胸腔暨重症加護醫學會

協助單位：台灣拜耳股份有限公司



目錄

中英文對照表.....	3	(九) 外科治療 徐紹勛醫師.....	35
(一) 書序：余忠仁 理事長.....	5	9.1. 手術治療簡介.....	35
(二) 摘要.....	6	9.2. 評估手術的適應性.....	35
前言 陶啟偉醫師.....	8	9.3. 手術前的鑑別診斷.....	36
(三) 流行病學與疾病分類 劉景隆醫師.....	11	9.4. 手術簡介.....	36
(四) 病理生理學 劉景隆醫師.....	12	9.5. 手術重點提示.....	37
(五) 致病機轉 劉景隆醫師.....	14	9.6. 手術成果.....	38
5.1. 凝血和血栓分解.....	14	9.7. 手術後殘留或再度復發的肺高壓.....	38
5.2. 大血管和微血管病變.....	14	(十) 內科治療 郭炳宏醫師.....	40
(六) 臨床表徵與症狀 廖偉志醫師.....	15	10.1. 傳統治療介紹.....	40
(七) 影像學檢查與疾病診斷 廖偉志醫師.....	16	10.2. 新藥簡介.....	40
7.1. 診斷標準.....	16	(十一) 可供參考之治療選項 陶啟偉醫師.....	43
7.2. 鑑別診斷.....	17	11.1. (經皮) 肺動脈氣球擴張術 (BPA).....	43
7.3. 診斷步驟.....	17	11.2 特論：BPA 在 CTEPH 應用 陳慶蔚醫師、林彥宏醫師.....	45
7.4. 特論：CTEPH 的胸腔電腦斷層影像判讀 黃昱森醫師.....	19	(十二) 總結與關鍵訊息 陶啟偉醫師.....	49
7.5 特論：V/Q scan 與其在肺高壓的應用 柯紀綸醫師.....	28	(十三) 參考文獻.....	51
(八) 治療流程簡述 劉景隆醫師.....	34		



中英文對照表

中文	英文	縮寫
慢性血栓性肺動脈高壓	Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	CTEPH
肺動脈內膜切除術	Pulmonary Endarterectomy	PEA
肺動脈內膜切除術	pulmonary Thromboendarterectomy	PTE
靜脈血栓性	Venous Thromboembolism	VTE
肺高壓	Pulmonary Hypertension	PH
肺動脈高壓	Pulmonary Arterial Hypertension	PAH
微血管前肺高壓	Pre-Capillary Pulmonary Hypertension	
急性肺栓塞	Acute Pulmonary Embolism	APE
(經皮)肺動脈氣球擴張術	Balloon Pulmonary Angioplasty	BPA
肺血管阻力	Pulmonary Avascular Resistance	PVR
平均肺動脈壓	Mean Pulmonary Arterial Pressure	mPAP
深度低溫循環停止	Deep Hypothermic Circulatory Arrest	DHCA
體外循環	Cardiopulmonary Bypass	CPB
右心導管	Right Heart Catheterization	RHC
血管造影	Angiography	
肺動脈楔壓	Pulmonary Arterial Wedge Pressure	PAWP
抗磷脂	Antiphospholipid	
抗凝劑	Anticoagulant	
炎症腸疾病	Inflammatory Bowel Disease	
內皮前驅細胞	Endothelial Progenitor Cells	
單核細胞趨化蛋白 -1	Monocyte Chemotactic Protein-1	MCP-1
膠原酶	Collagenase	
單核球	Monocyte	
趨化因子	Chemokine	
生長因子	Growth factor	
蛋白酶	Protease	
C-反應性蛋白	C-Reactive Protein	CRP
腫瘤壞死因子 α	Tumor Necrosis Factor-α	TNF-α
干擾素 γ	Interferon-γ	INF γ
血管內皮生長因子	Vascular Endothelial Growth Factor	VEGF
成纖維細胞生長因子	Fibroblast Growth Factor	FGF
膠原分泌細胞	Collagen-Secreting Cells	
纖維母細胞	Fibroblasts	
通氣 / 灌注掃描	Ventilation-Perfusion scan	V/Q scan
電腦斷層血管造影	High-Quality Multidetector CTPA	
心臟超音波	Echocardiography	Echo

中文	英文	縮寫
三尖瓣流速	Tricuspid Regurgitant Velocity	
氨基端前 B 型利鈉肽	N-Terminal Fragment of Probrain Natriuretic Peptide	NT-proBNP
電腦斷層	Computed Tomography	CT
磁核造影	Magnetic Resonance Imaging	MRI
肺栓塞	Pulmonary Embolism	PE
一氧化碳肺擴散量	Diffusing Capacity For Carbon Monoxide	DLCO
阻塞型	Obstructive	
局限型	Restrictive	
實質的疤痕化	Parenchymal Scarring	
慢性阻塞性肺病	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	COPD
肺動脈肉瘤	Pulmonary Artery Sarcoma	PAS
肺血管炎	Takayasu Arteritis	
肺動脈內膜切除術	Pulmonary Thromboendarterectomy	PTE
肺葉動脈	Lobar Arteries	
肺節葉動脈	Segmental Arteries	
肺動脈	Pulmonary Artery	PA
體外循環系統	Cardiopulmonary Bypass	
心臟停止跳動	Cardiac Arrest	
再灌注肺損傷	Reperfusion Lung Injury/ Reperfusion Pulmonary Edema	
葉克膜	Extra-Corporeal Membrane Oxygenation	ECMO
新型口服抗凝劑	New Oral Anticoagulant, NOAC/ Direct-Acting Anticoagulant	DOAC
可溶性鳥苷環化酶	soluble Guanylyl Cyclase	sGC
一氧化氮	Nitric Oxide	NO
環單磷酸鳥苷	Cyclic Guanosine Monophosphate	cGMP
第 5 型磷酸二酯酶	Phosphodiesterase Type 5	PDE-5
錐狀射束電腦斷層掃描	Cone-Beam Computed Tomography	CBCT
光學同調斷層掃描	Optical Coherence Tomography	OCT
壓力導線	Pressure Wire	
高剪應力	Shear Stress	
發炎性腸道疾病	Inflammatory Bowel Disease	IBD
干擾素誘導蛋白 -10	Interferon-γ-Induced Protein-10	
	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis	PIOPED
白蛋白聚合顆粒	macro-aggregated albumin	MAA



一、序

2008年美國加州 Dana Point 舉行的世界肺高壓研討會中所提出的臨床肺高壓疾病分類，共分為 5 大類：(1) 肺動脈高壓所引起的肺高壓，(2) 左心疾病所引起的肺高壓，(3) 肺部疾病所引起的肺高壓，(4) 慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH) 及其他肺動脈阻塞所引起的肺高壓，以及 (5) 其他疾病或因素所引起的肺高壓。其中特地將 CTEPH 獨立歸類為第四大類，其病理特徵為肺動脈受到阻塞，造成組織纖維化血栓緊密連接到肺動脈的中層彈性組織，取代正常的內層，由此可見 CTEPH 疾病是肺高壓中重要的成因之一。

然而 CTEPH 的實際盛行率和年發生率仍未明，最近英國的研究資料顯示，每年每百萬人中可能約有 5 人會發生此疾病，且西方人的盛行率與發生率皆比東方人高。CTEPH 臨床表徵大多不具特異性，初期可能沒有症狀，這也更增加診斷上的困難，故早期發現和精確診斷非常不容易。

在台灣，無論是臨床醫療人員或病人對於此疾病的認知明顯不足，往往導致病人有誤診或延後就醫的現象發生，故發行『慢性血栓栓塞性肺高壓實證診斷及處置指引』來協助臨床醫療人員更進一步的認識 CTEPH 疾病。本指引內容包括 CTEPH 流行病學與疾病分類、病理生理學與致病機轉、影像學檢查與疾病診斷、外科治療與內科治療等。指引付梓之際，感謝參與編撰的工作團隊，因為他們的投入與付出，才能讓此指引順利完成。深切期許此指引的發行，能協助醫療人員在診斷肺部疾病時納入病人可能罹患 CTEPH 可能性的診斷警覺與治療能力，以增益病人福祉。

台灣胸腔暨重症加護醫學會理事長

余忠仁

二、摘要

慢性血栓栓塞性肺高壓 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, CTEPH) 其病因為肺部動脈血管因長期血栓阻塞而引起的肺高壓，最有效的治療方法並非藥物，而是手術治療。手術方式為『肺動脈內膜切除術』，英文名為 Pulmonary Endarterectomy，簡稱 PEA，也可稱為 Pulmonary Thromboendarterectomy，簡稱 PTE。CTEPH 主要的病理特性與肺動脈高壓 (Pulmonary Arterial Hypertension, PAH) 不同，其主因是在肺血管樹狀結構的肺小節動脈有不均勻的栓塞分佈，且與腿部的靜脈血栓栓塞疾病 (Venous Thromboembolism, VTE) 有關，因為腿部的靜脈血栓可能會在脫落後，隨著血流流入肺部而造成 CTEPH。CTEPH 的實際盛行率和年發生率仍未確知，但最近英國的研究資料顯示，每年每百萬人中可能約有 5 人會發生此疾病²；在歐美國家中，CTEPH 是屬於微血管前肺高壓 (Pre-Capillary PH) 中最常見的次族群之一。

急性肺栓塞 (Acute Pulmonary Embolism, APE) 也是誘發 CTEPH 的常見成因，可能在一次或多次的肺栓塞發作後導致 CTEPH。另外，原位性肺動脈血栓也會造成 CTEPH，其機轉可能與血管壁發炎有關¹。隨著科學的不斷進展，以及透過瞭解血栓排除的生物機轉^{3,4}，將有助於深入瞭解 CTEPH 的成因。

CTEPH 可以藉由施行 PEA 手術達到治癒的效果，許多患者其實都能夠以 PEA 手術有效治癒，但目前因 CTEPH 診斷不足，以致於造成了病患錯過黃金治療期。經調查顯示，歐美的主要醫學中心每年每百萬人中僅只有 1.7 人接受 PEA 手術，而美國也僅為 0.9 人。雖然這些數字在過去幾年持續穩定增加，但是仍顯見 CTEPH 的診斷有明顯不足之處，而且經常有延誤治療，甚至沒有轉診到專門醫學中心進行手術的情況發生。因此，須廣泛地進行教育推廣活動，教導醫師於肺高壓診斷時應考量病患可能罹患 CTEPH 的可能性，同時訓練外科醫師掌握複雜且困難的 PEA 手術技術。

PEA 手術技術已發展成熟，此手術可大幅改善多數 CTEPH 病患之症狀，因此可做為第一線的治療選項，但仍有部分困難尚待克服。近年來 PEA 手術的進步，包括手術前、後及手術中的管理、手術經驗的累積等，已改善早期的手術成果並降低手術的死亡率⁵⁻⁷。大多數 CTEPH 病患在接受 PEA 手術後的死亡率約為 5-10%，臨床經驗豐富的醫療中心則 <5%，其手術相關風險因子包括位於肺動脈血管遠端的病灶、



手術前後肺血管阻力 (Pulmonary Vascular Resistance, PVR) 偏高、手術前活動耐受力不足 (NYHA 第 IV 級)、高齡等。

而再灌注肺損傷 (Reperfusion Lung Injury) 和術後持續 / 復發肺高壓，仍然是 PEA 手術後最嚴重的術後併發症，而後者成因則與肺動脈血管遠端病灶無法手術有關。對於這類病例，有時須借助葉克膜 (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO) 的幫忙。

目前仍需要更多研究來瞭解 CTEPH 中纖維化血管重塑的機轉。臨床上如何精確且有意義的定義術後肺動脈高壓、如何預防及預測小血管疾病的方法^{8,9} 仍然尚未解決。

我們正處於治療模式改良的過程中：首先，對於 CTEPH 患者，在有經驗的醫學中心進行完整雙側 PEA 手術，仍然是最佳的治療選項，患者的長期預後結果表現優異，且可能完全治癒。其次，Riociguat 最近獲得全球核准，可用於治療無法手術的 CTEPH 病患及 PEA 後持續 / 復發的肺高壓病患。最後，日本學者對 (經皮) 肺動脈氣球擴張術 (Balloon Pulmonary Angioplasty, BPA) 技術的改進¹⁰⁻¹⁴，已讓此技術更加成熟、普及；對於無法手術的患者，BPA 很有可能成為替代的療法，但仍有待全球性的長期預後資料，才能完整評估 BPA 的可行性。



關鍵訊息^{1,2}

- ➔ 肺栓塞後，肺動脈持續阻塞會造成慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH)。
- ➔ 對於成因不明的呼吸困難和肺動脈高壓患者，CTEPH 是一項重要的鑑別診斷。
- ➔ 通氣 / 灌注掃描 (V/Q scan) 是一項重要的造影工具，可確定或排除 CTEPH 的可能性，且靈敏性高於顯影劑增強的 CT 掃描。
- ➔ 疑似或病歷記錄為 CTEPH 的患者，應轉診到專科醫療中心，以確立診斷並決定能否接受手術。
- ➔ 肺動脈內膜切除術 (PEA) 為 CTEPH 的優先療法，且大多數患者都可獲得治癒。
- ➔ Riociguat 會刺激可溶性鳥嘌呤核苷酸環化酶 (sGC) 的活性，是第一種核准用於無法手術的 CTEPH 或 PEA 後持續 / 復發肺高壓的藥物。
- ➔ 對於無法手術的 CTEPH 患者，(經皮) 肺動脈氣球擴張術 (BPA) 可能是新的治療選項，但其療效目前尚待評估。

前言

在西元 2015 年九月由歐洲心臟學會 (European Society of Cardiology, 簡稱 ESC) 和歐洲呼吸學會 (European Respiratory Society, 簡稱 ERS) 共同發表的最新肺高壓診斷與治療指引準則中，慢性血栓栓塞性肺動脈高壓 (CTEPH) 被歸類為第四類的肺高壓 (表一)¹⁵。CTEPH 常見於罹患急性肺栓塞後的併發症，其臨床上往往可能導致嚴重失能並危及病患性命，值得吾人提高警覺並提早診斷治療。但也因其罕見不易鑑別診斷而導致延誤。

CTEPH 的成因主要是由於肺動脈血管的持續堵塞與漸進性的血管重塑，雖然尚未完全釐清 CTEPH 的致病機轉，但是長久以來已經知道是靜脈血栓栓塞 (VTE) 後導致急性肺栓塞 (APE) 的併發症。以往認為 CTEPH 病理生理機轉是血管重塑程序出錯，導致栓塞物質無法完全排除，這個過程包含血管生成缺陷，以及有關內皮功能障礙的而引起纖維蛋白溶解異常¹⁶。

CTEPH 在肺高壓 (Pulmonary Hypertension, PH) 中被特別歸為第四類，特徵為肺動脈血管受到血栓阻塞，血栓逐漸纖維化後會緊密連接到肺動脈的中層彈性組織，進而取代正常的血管內層¹⁶。這些血栓栓塞物質可能完全阻塞肺動脈管腔，導致血管內膜表面凹凸不平或粗糙，形成橫貫血管腔的帶狀組織和網狀組織，阻塞了正常的血流，造成肺血管阻力 (PVR) 增加，接著發生漸進性的肺高壓，進而造成右心衰竭，最終可能致命¹⁶。

CTEPH 的定義為：肺栓塞之後，經過至少 3 個月的抗凝血劑治療後，侵入性右心導管 (Right Heart Catheterization, RHC) 檢查發現平均肺動脈壓 (mean Pulmonary Arterial Pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg，肺動脈楔壓 (pulmonary arterial wedge pressure, PAWP) ≤ 15 mmHg，且彈性肺動脈 (主幹、肺葉、肺小節、肺小節分支) 出現慢性組織化的血栓和栓塞而限制血流¹⁶。

CTEPH 的診斷檢查，需包括通氣 / 灌注掃描 (Ventilation-Perfusion scan, V/Q scan) 及 CT 血管造影兩種；V/Q scan 非常靈敏，陰性預測值將近 100%，當為陰性時，可以有效地排除罹患 CTEPH 的可能性。而 CT 血管造影通常可觀察到 CTEPH 的典型特徵，包括鑲嵌狀灌注、肺動脈部分阻塞或完全阻塞，以及管腔內形成帶狀組織和網狀組織。

直到目前為止，CTEPH 的診斷與治療仍相當複雜與困難。加州大學聖地牙哥分



校 (UCSD) 在 1970 年最早提出肺動脈內膜切除術 (PEA)，做為 CTEPH 的唯一治癒療法¹⁷。而現行的 PEA 則是由 Daily 等人^{18, 19} 率先提出，以正中胸骨切開手術搭配深度低溫循環停止 (Deep Hypothermic Circulatory Arrest, DHCA)。截至 2012 年，這個醫學中心以技術成熟的 PEA 搭配 DHCA，領先累計完成了兩千七百多例手術²⁰⁻²²，手術死亡率為 2.2%²²。因此，目前美國心臟學會對於 CTEPH 患者的藥物治療和 PEA 手術建議如下：(1) 如果患者證實罹患 CTEPH，即使症狀輕微，也應立即評估是否需進行 PEA 手術 (第 I 級；證據等級 B)；(2) 如果患者證實罹患 CTEPH，若沒有禁忌症時，應終生接受抗凝劑治療 (第 I 級；證據等級 B)；(3) 如果患者的 CTEPH 由於共病症無法手術、患者選擇不手術，或術後持續肺高壓 (PH) 但無法在經驗豐富的醫學中心再次接受 PEA 手術時，可考慮採用 PAH (WHO 第 I 類) 專用藥物療法 (第 IIb 級；證據等級 B)；(4) 如果患者證實罹患 CTEPH，且可以在經驗豐富的醫療中心接受手術，則不應採用 PAH (WHO 第 I 類) 專用藥物療法，而應立即評估 PEA 可行性或立即手術 (第 III 級；證據等級 B)²³。

目前建議若有疑似 CTEPH 的患者應轉診至專科醫療中心，進行右心導管檢查和肺部血管造影 (Angiography)。而目前 PEA 手術仍是 CTEPH 的治療首選，長期癒後結果良好，治癒可能性也較高。而對於無法手術的 CTEPH 患者，目前仍在持續研發多種藥物療法和 BPA 之介入療法，在本指引中也將有進一步的介紹。

表一、西元 2015 年歐洲心臟學會 (ESC) 和歐洲呼吸學會 (ERS) 肺高壓分類總表：

<p>1. 肺動脈高壓</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 原發性 1.2 遺傳性 <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMPR2 基因突變 1.2.2 其他基因突變 1.3 藥物或毒素引起 1.4 次發性肺動脈高壓： <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 結締組織疾病 1.4.2 人類免疫缺乏病毒 (HIV) 感染 1.4.3 門脈性高壓 1.4.4 先天性心臟病 1.4.5 血吸蟲病
<p>1' . 肺靜脈阻塞性疾病及 / 或肺微血管瘤</p>

<ul style="list-style-type: none"> 1.1 原發性 1.2 遺傳性 <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 EIF2AK4 基因突變 1.2.2 其他基因突變 1.3 藥物、毒素或放射線導致 1.4 下列因素引起： <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 結締組織疾病 1.4.2 HIV 感染
<p>1'' . 新生兒持續性肺高壓</p>
<p>2. 左側心臟疾病引起之肺高壓</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1 左心室收縮功能障礙 2.2 左心室舒張功能障礙 2.3 瓣膜性疾病 2.4 先天性 / 後天性的左心入口 / 出口阻塞及先天性心肌病變 2.5 先天性 / 後天性的肺靜脈狹窄
<p>3. 肺部疾病及 / 或缺氧引起之肺高壓</p> <ul style="list-style-type: none"> 3.1 慢性阻塞性肺疾病 3.2 間質性肺疾病 3.3 限制性與阻塞性混合型態的其他肺疾病 3.4 睡眠呼吸障礙 3.5 肺泡通氣不足異常 3.6 長期處於高海拔地區 3.7 發育性肺疾病
<p>4. 慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH) 及其他肺動脈阻塞</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.1 慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH) 4.2 其他肺動脈阻塞 <ul style="list-style-type: none"> 4.2.1 血管肌瘤 4.2.2 其他血管內腫瘤 4.2.3 動脈炎 4.2.4 先天性肺動脈狹窄 4.2.5 寄生蟲感染 (hydatidosis)
<p>5. 病因不明及 / 或多重病因引起之肺高壓</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1 血液疾病：慢性溶血性貧血、骨髓增生性疾病、脾臟切除 5.2 系統性疾病、類肉瘤症、肺部組織球增生症、淋巴血管平滑肌增生症 5.3 代謝性疾病：肝醣儲積症、Gaucher disease、甲狀腺疾病 5.4 其他：肺腫瘤血栓性微血管病變、纖維性縱膈炎、慢性腎臟衰竭 (接受 / 未接受透析治療)、節葉性肺高壓



三、流行病學與疾病分類

一般認為 CTEPH 很少見，也不容易確定 CTEPH 的整體發生率和盛行率。在過去，CTEPH 的發生很可能一直被低估。近年來，CTEPH 被認為是急性肺栓塞 (APE) 的長期併發症。早期報告指出，APE 之後存活的患者之中，約 0.1% 至 0.5% 會發生 CTEPH²⁴。在近期的前瞻性觀察研究報告中指出在發生有症狀的急性肺栓塞之後，追蹤 CTEPH 的累積發生率約為 0.4% 至 9.1%(表二)。

表二、病患在經歷急性肺栓塞之後追蹤 CTEPH 的累積發生率。

作者	年份	急性肺栓塞病患人數 (人)	平均追蹤時間 (月)	CTEPH 累積發生率 (%)
Korkma ⁸	2012	325	16.3	4.6
Otero R ²⁵	2011	744	14	8.3
Martí D ²⁶	2010	110	24	9.1
Klok FA ²⁷	2010	877	34	0.57
Surie S ²⁸	2010	110	36	2.7
Poli D ²⁹	2010	239	36	0.4
Sanchez O ³⁰	2010	700	26	4.7
Dentali F ³¹	2009	91	6-12	8.8
Becattini C ³²	2006	259	46	1.0
Miniati M ³³	2006	834	25	1.0
Pengo V ³⁴	2004	314	94.3	3.8
Ribeiro A ³⁵	1999	78	12	5.0

急性肺栓塞很少直接導致 CTEPH，相反的，在 CTEPH 當中多數病例也沒有急性肺栓塞的病史。這樣的臨床觀察，發現在肺栓塞之後 CTEPH 具有相當低的發生率與極大的誤差範圍，這可能是由於轉診流程、不明顯的早期症狀、以及在急性肺栓塞發生與 CTEPH 存在之間難以區分其發生的先後等。另一方面，對於急性肺栓塞發生之後無症狀的病患，定期篩檢 CTEPH，是不合理也不可行。因此，這些觀察研究的結果，存在極大的差異。

近年來，這個疾病具有血栓栓塞的特性已無庸置疑。在一個大型歐洲資料庫資料顯示，74.8% 的 CTEPH 患者具有急性肺栓塞的病史，56.1% 有深層靜脈血栓病史³⁶。從部分患者發生急性肺栓塞和靜脈血栓時沒有臨床症狀的角度檢視這些資料，顯示 CTEPH 的自然病史可能是急性肺栓塞的長期後果。

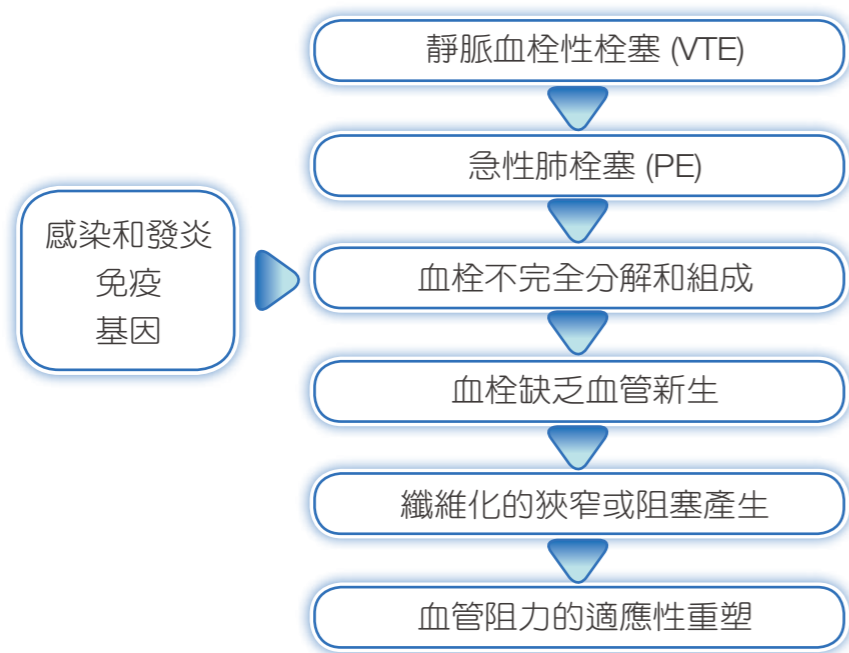


四、病理生理學

急性肺栓塞通常在六個月內幾乎完全被清除，相較之下，CTEPH 的血栓會發生組織化的程序，在肺部血管床形成永久性纖維化組塞¹。CTEPH 血管病灶的特性為組織纖維化血栓緊密連接到肺動脈的中層彈性組織，取代正常的內層，循環系統中的側支血管得以生長，以重新灌注沒有完全阻塞的遠端部位，促進大血管組織化血栓的血管形成³⁷。

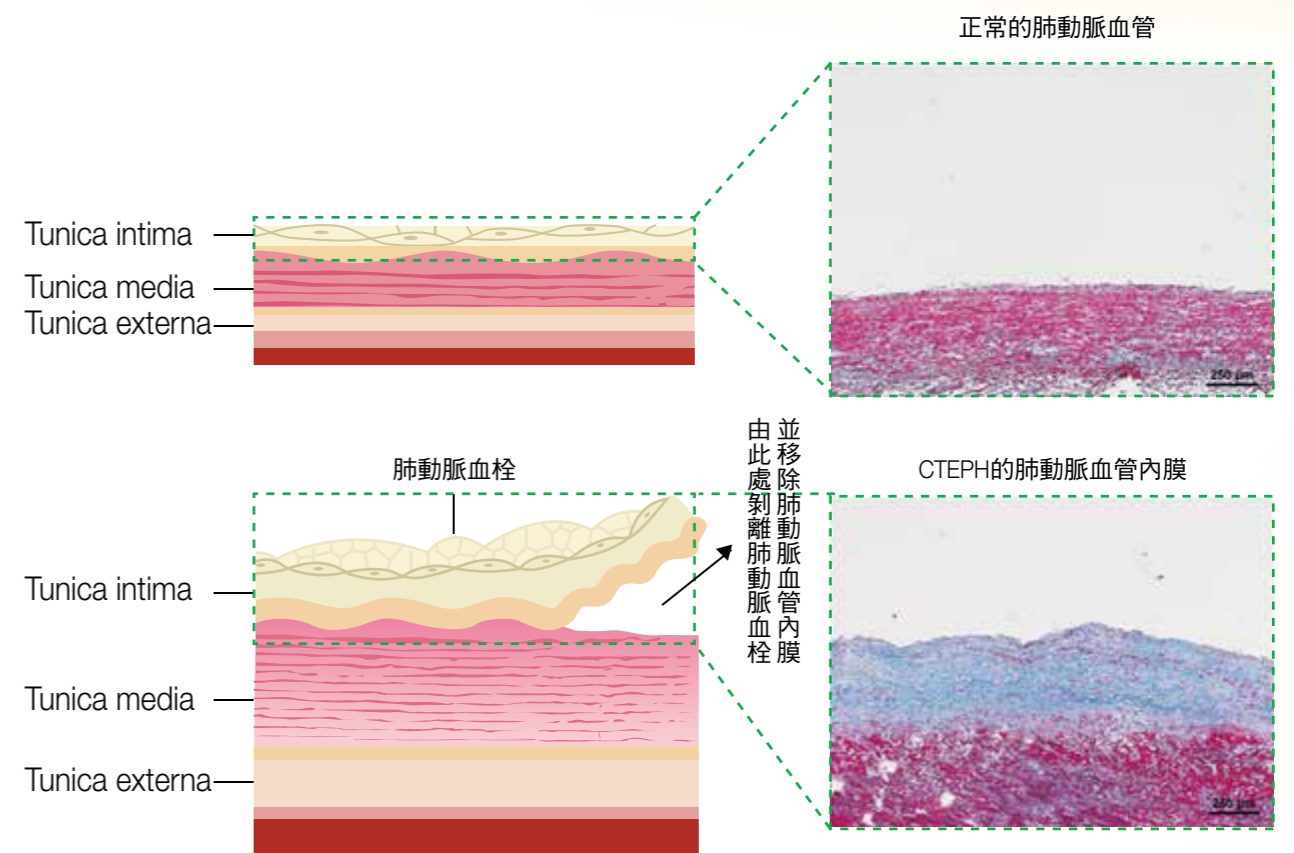
對於CTEPH的發病機制和後續進展的認識，有人提出了雙重肺血管病變的概念，初始於單一或復發性肺栓塞不完全分解造成近端大血管的阻塞，這可能會引發遠端肺動脈和微血管病變¹⁶。這病因與凝血和血栓分解畸變有關¹⁶。病人從APE進展成為CTEPH，最重要的危險因素是先前或反覆性肺栓塞或靜脈血栓性栓塞。在來自三個歐洲中心，提供肺動脈內膜切除術(PEA)病例回顧性研究中，患者具有CTEPH和那些非血栓性肺動脈高壓患者之間的比較發現，曾有靜脈血栓性栓塞的病史和反覆性靜脈血栓性栓塞的病史在CTEPH組較為常見³⁸。CTEPH的病理生理概念圖示於圖一。

圖一、在急性肺栓塞之後產生慢性血栓性肺動脈高血壓的概念圖。



靜脈血栓性栓塞 VTE: Venous Thromboembolism.
急性肺栓塞 APE: Acute Pulmonary Embolism

圖二、肺動脈栓塞經 PEA 手術後之病理切片



正常的肺動脈組織具有三層圖左側所示，包括 tunica intima、tunica media、tunica externa；而 PEA 手術所取得之組織只有 tunica intima。圖右側為病人病理切片圖，正常的肺動脈血管很薄，當有 CTEPH 時血管內膜會明顯的增厚；Trichrome stain 為特殊染色，能說明 CTEPH 病人的 collagen 顯著增生。



五、致病機轉

5.1. 凝血和血栓分解

儘管 CTEPH 和 VTE 之間的關聯，已經發現一些經典血漿 (包括抗凝血酶、蛋白 C 和蛋白 S 缺乏、和凝血因子 V 基因 Leiden 突變) 血栓栓塞的風險因素，均不與 CTEPH 相關聯^{16, 39}。然而，凝血因子 VIII、紅斑性狼瘡抗凝血因子 (Anticoagulant) 和抗磷脂 (Antiphospholipid) 抗體的血漿濃度升高，這三個是 VTE 的危險因素，卻與 CTEPH 相關聯³⁹。此外，VTE 的非血漿風險因素也被確定為 CTEPH 危險因素。脾臟切除、感染性房室分流、甲狀腺替代治療、惡性腫瘤、和慢性炎症病症 (包括骨髓炎和發炎性腸道疾病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD)) 等，都顯著與 CTEPH 相關聯，並且對預後產生負面影響³⁸。

血栓分解過程中血管生成的畸變也與 CTEPH 的發病機制有關。在血管新生的正調節劑 (up-regulated)，如血管內皮生長因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 和成纖維細胞生長因子 (Fibroblast Growth Factor, FGF)，都被上調，進而導致內皮細胞活化。VEGF 和鹼性 FGF 都可重組血栓，而正調節這些生長因子的蛋白表現量可增強血栓分解。CTEPH 患者利用 PEA 手術移除血栓栓塞的檢體中發現含有膠原分泌細胞 (Collagen-Secreting Cells)，這些細胞可參與形成血栓內的獨特微環境，下調 (down-regulated) 血管生成基因表現，從而導致不正常的內皮細胞生成，最終影響血管的生成⁴⁰。

5.2. 大血管和微血管病變

血栓栓塞將具有彈性的肺動脈從正常內膜組織被取代成為纖維化疤痕組織，這不僅導致血管腔的完全閉塞，而且在不同等級的血管形成狹窄、網狀、和帶狀結構。在此影響下，肺血流將被引入到還未閉塞的肺血管⁵，在肺血管整體容積減少但卻又須容納所有肺血流的情況下，會造成肺血管的血壓增加與剪切應力的升高，其中，發炎反應與發炎物質可能同時產生，結果造成遠端動脈和小動脈漸進的血管病變⁵。

在 CTEPH 小血管的血管重塑，其特徵在於血管壁是三層均增厚和肥大，其每層的主要細胞類型為纖維母細胞 (Fibroblasts)、平滑肌細胞 (Smooth Muscle Cell, SMC)、和內皮細胞 (Endothelial Cell, EC)⁴⁰。這些小血管病變將促使病人的肺動脈高壓更加惡化，這說明即使沒有復發栓塞事件，CTEPH 病患的臨床狀況依然漸進性惡化⁵。

六、臨床表徵與症狀

CTEPH 初期發展時間，可能完全沒有症狀，故早期發現和精確診斷非常不容易^{24, 34}。臨床表徵大多不具特異性，這也更增加診斷上的困難。如同其他類型的肺高壓，CTEPH 患者常見表現為漸進式呼吸困難及運動耐力不足，情況會逐漸惡化，還可能出現疲倦、昏厥、咳血⁴¹，到了晚期階段，右心室功能障礙會更明顯，可觀察到右心衰竭等臨床表現⁵。肺高壓病人曾有明顯急性肺栓塞病史的患者，都應考慮是否為 CTEPH，但約百分之二十五診斷為 CTEPH 的患者病歷記載中並無急性肺栓塞的病史³⁶。因此，任何原因不明的肺動脈高壓患者，都應考慮是否罹患 CTEPH 的可能性。



七、影像學檢查與疾病診斷

7.1. 診斷標準

CTEPH 的診斷標準為，有效抗凝血劑治療三個月後，患者的 mPAP \geq 25mmHg，PAWP \leq 15mmHg，同時核醫通氣 / 灌注掃描 (V/Q scan)、電腦斷層血管造影 (High-Quality Multidetector CTPA)、或肺部血管造影證實肺小節灌注缺損。

臨床上若懷疑病人罹患 CTEPH，診斷方式可先以心臟超音波 (Echocardiography, Echo) 評估有無肺動脈高壓，V/Q scan 評估血管的情形。心臟超音波可看出 CTEPH 病患三尖瓣流速 (Tricuspid Regurgitant Velocity) 增加、右心房增大及右心室肥大，收縮功能也可能減低。若疑似有 PAH，Echo 仍是最佳的診斷工具⁴²。

多年來肺動脈高壓已發展出許多鑑別診斷的方式，當確定病人有肺高壓，目前診斷流程都一致建議使用 V/Q scan 來篩檢 CTEPH^{23, 43-45}。V/Q scan 仍是目前診斷較佳的工具，敏感性高，陰性預測值也將近 100%⁴²，因此如果掃描正常，通常可以排除罹患 CTEPH 的可能⁴²。然而多處灌注缺損極可能是 CTEPH 的表現，但也可能是其他疾病所造成，需在進一步檢查才能確診。

雖然電腦斷層 (Computed Tomography, CT) 及磁核造影 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 技術不斷進步，但有研究顯示，CTPA 檢測 CTEPH 的限制性⁴²。報告指出 V/Q scan 的診斷敏感度大於 96%，相對的 CTPA 檢測診斷敏感度僅 51%。故 V/Q scan 仍是較適合篩檢 CTEPH 的檢驗方法，因此應視為診斷 CTEPH 的第一步。相較於 CTPA，V/Q scan 所需的輻射暴露量較低，可避免靜脈注射顯影劑相關潛在的併發症，因檢測而發生意外的可能性亦較低⁴⁶。此外，目前判讀 V/Q scan 的訓練即足以讓醫師判讀 V/Q scan 對於 CTEPH 的診斷，不需要額外訓練。換言之，以 V/Q scan 檢驗肺栓塞 (PE) 或慢性疾病，兩者的灌注缺陷看起來完全相同。然而，使用 CTPA 檢驗時，慢性疾病的缺陷外觀與肺栓塞缺陷不同，因此需要額外的訓練並特別的注意，才能看出這些差異⁴⁷。關於以 CTPA 檢驗肺高壓的其他疑慮，包括其他症狀類似的慢性血栓性肺高壓的檢驗會呈現偽陽性，例如 PAH 或先天性心臟缺陷相關的近端內壁血栓⁴⁸。因此，過度依賴 CTPA 可能造成偽陽性慢性血栓性肺高壓的診斷結果。

未採用 V/Q scan 篩檢的肺高壓，可能造成 PAH 的誤診。根據肺動脈高壓品質提升推動組織近期的登錄研究結果，有 43% 的 PAH 患者從未接受過 V/Q scan 診斷⁴⁹。CTPA 檢測對 CTEPH 的敏感度較低，其中有些被診斷為 PAH 可能是 CTEPH。該報告也發現，這些病例中大約有三分之一未接受 V/Q scan，原因在於醫護人員認為這是無關診斷的檢查。

CTPA 檢查診斷 CTEPH 的重要考量，與外科手術可行性評估有關。如果只使用 CTPA 檢查，可能遺漏肺動脈位於極遠端肺小節或肺小節分支的病灶。有研究報告指出，即使最新的 320 切 CT 檢查，檢測肺小節血管慢性疾病的敏感度仍低於位於主幹或肺葉分支其檢測率分別為 86% 及 97%⁵⁰。此外，只依賴 CTPA 檢查，可能使無法手術的 CTEPH 患者誤診，這些患者不應接受手術，而應考慮使用藥物治療或參加適當的臨床研究。

儘管 CTPA 在診斷上有所限制，相較於傳統肺血管造影方法，CTPA 仍可帶來某些好處。如果 V/Q scan 顯示檢查異常，診斷流程建議下一步為肺血管造影檢查，用以確認某些疾病。隨著 CT 的推陳出新，高解析度影像提供了額外的詳細資訊，例如血管壁厚度和週邊結構，這是傳統血管造影方式無法達到的功能^{51, 52}。此外，CTPA 無需侵入性導管檢查，也不需要相關的專業能力訓練，並可進行選擇性血管攝影。因此，高品質的 CTPA 可能是肺血管造影的合理替代方案，可有效評估 CTEPH。CT 的另一個優點是能夠顯示慢性血栓性肺高壓的相關結果，例如肺動脈側枝血管灌注形態及可篩檢潛在的縱隔腔疾病，或是其他類似慢性血栓性肺高壓的症狀⁵³。最近，隨著有效方法 (例如雙能量 CT 和肺灌注磁核造影 MRI) 的推出，肺血管造影的創新和成長潛力似乎越加明確^{37, 54}。

亦有研究顯示，進行 CTEPH 檢查診斷時，MRI 可以取代 CT 血管攝影⁵⁴，但並未廣泛使用。雖然 CT 和 MRI 掃描的進展如前所述，但使用導管的選擇性肺血管造影仍然是確診 CTEPH 的黃金標準，也是其他 CTEPH 造影檢查方法的參照技術^{55, 56}。使用導管攝影的方法，一大優點是能利用右心導管，結合影像及血液動力學參數評估。顯影劑的用量可依據心輸出量的測量結果而設定，以達最佳影像品質，同時降低顯影劑的曝露量⁵⁷。在進行 PEA 前可以判斷是否能進行手術及手術的相關風險⁵⁸。



其他的檢查，如肺功能除了可以優先排除常見肺部疾病外，在 CTEPH 的病人可以發現一氧化碳肺擴散量 (Diffusing Capacity for Carbon Monoxide, DLCO) 的減低，有時也伴隨一些輕微的阻塞型 (Obstructive) 或局限型 (Restrictive) 表現。肺功能侷限型的表現可能來自於肺實質的疤痕化 (Parenchymal Scarring)³⁶。

7.2. 鑑別診斷

因為 CTEPH 常以漸進式呼吸困難表現，故臨床須先排除心臟疾病問題、心衰竭、慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)、氣喘、間質性肺病或失能惡化。另外，與其他肺高壓疾病鑒別是重要的。

鑑別診斷釐清 CTEPH 時需和其他會出現類似造影結果的疾病加以區別，例如慢性阻塞性肺病伴隨中心型血栓、肺動脈肉瘤 (Pulmonary Artery Sarcoma, PAS)、肺靜脈阻塞疾病、肺靜脈狹窄、肺血管炎 (Takayasu Arteritis)、先天性分支狹窄等⁵⁹。其中一部份疾病可採用 PEA 治療。由於肺動脈血管炎與 CTEPH 難以區分，因此這類病例必須謹慎評估是否適合 PEA。

7.3. 診斷步驟

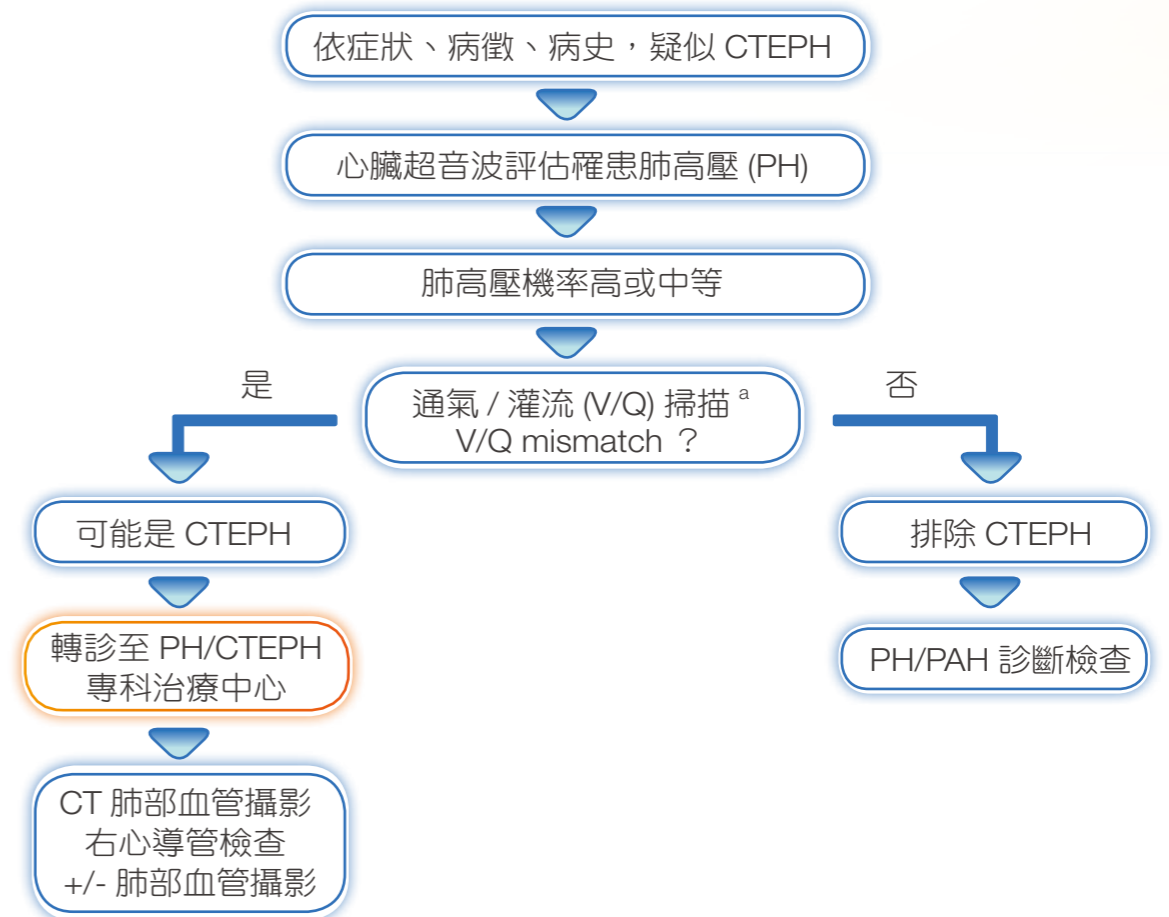
關於 CTEPH 診斷，建議如下：

- ▶ V/Q scan 是較適合為肺高壓患者篩檢 CTEPH 的檢驗方法。使用 CTPA 篩檢可能導致 PAH 及 CTEPH 診斷不足，包括遠端疾病患者。
- ▶ 肺血管造影仍然是確診 CTEPH 及評估是否手術的黃金標準。
- ▶ 在 CTEPH 診治經驗豐富的醫學中心，高品質多切面電腦斷層肺管造影可能適合作為血管造影的替代方案。

【診斷程序】(圖三)

- ▶ CTEPH 的診斷流程
 - 疑似症狀 (Suspect)
 - 心臟超音波
 - VQ scan
 - 確認診斷 (Confirm)
 - 右心導管檢查
 - 肺血管造影 (或 CTPA、MRA)
 - 風險評估 (Assess Risk)
 - 血液動力學
 - 共病考量
 - 外科醫師 / CTEPH 團隊經驗

圖三、慢性血栓性肺高壓的診斷程序 (Diagnostic algorithm for CTEPH.)

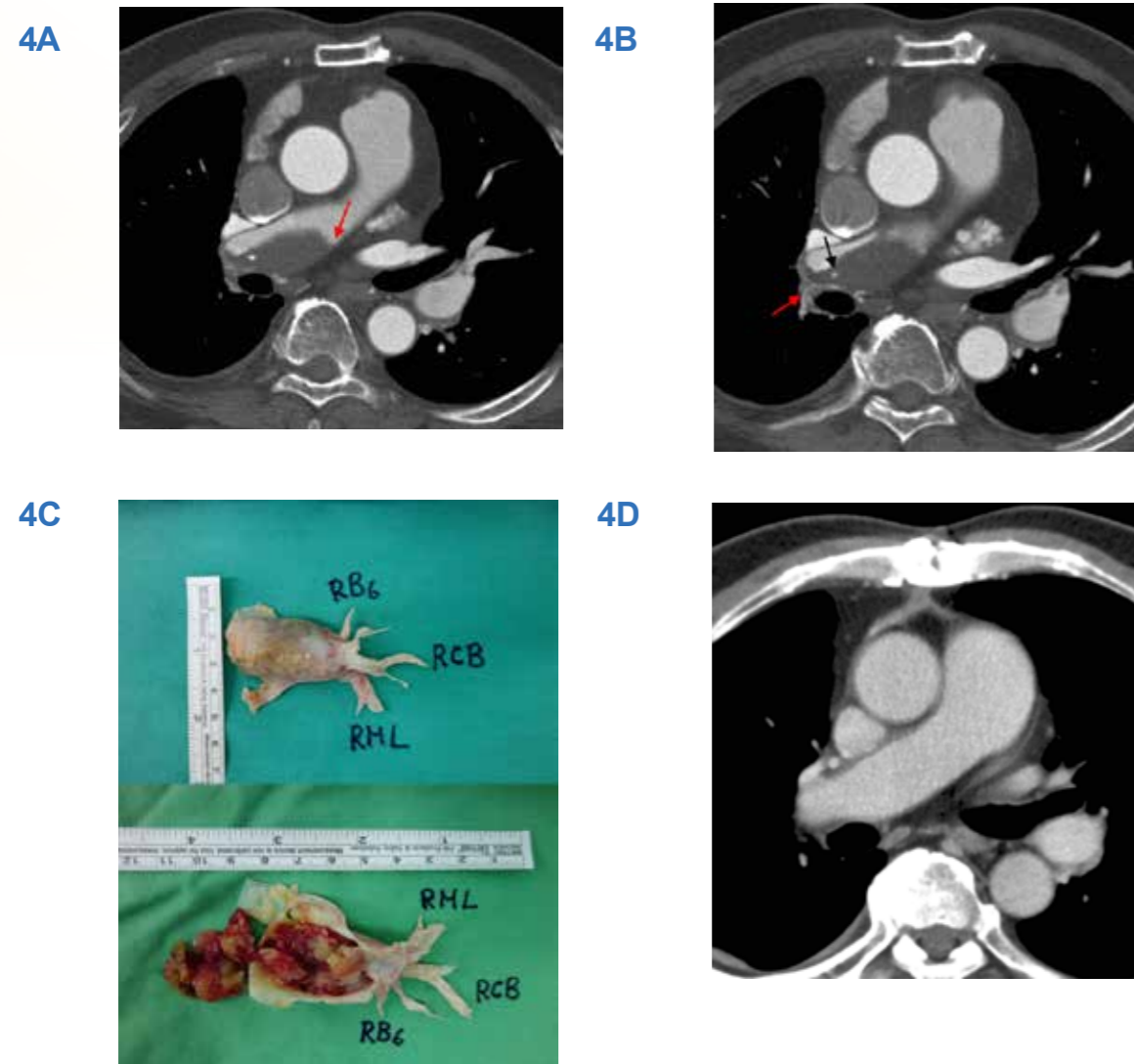




7.4. 特論：CTEPH 的胸腔電腦斷層影像判讀

Jamieson Type 1

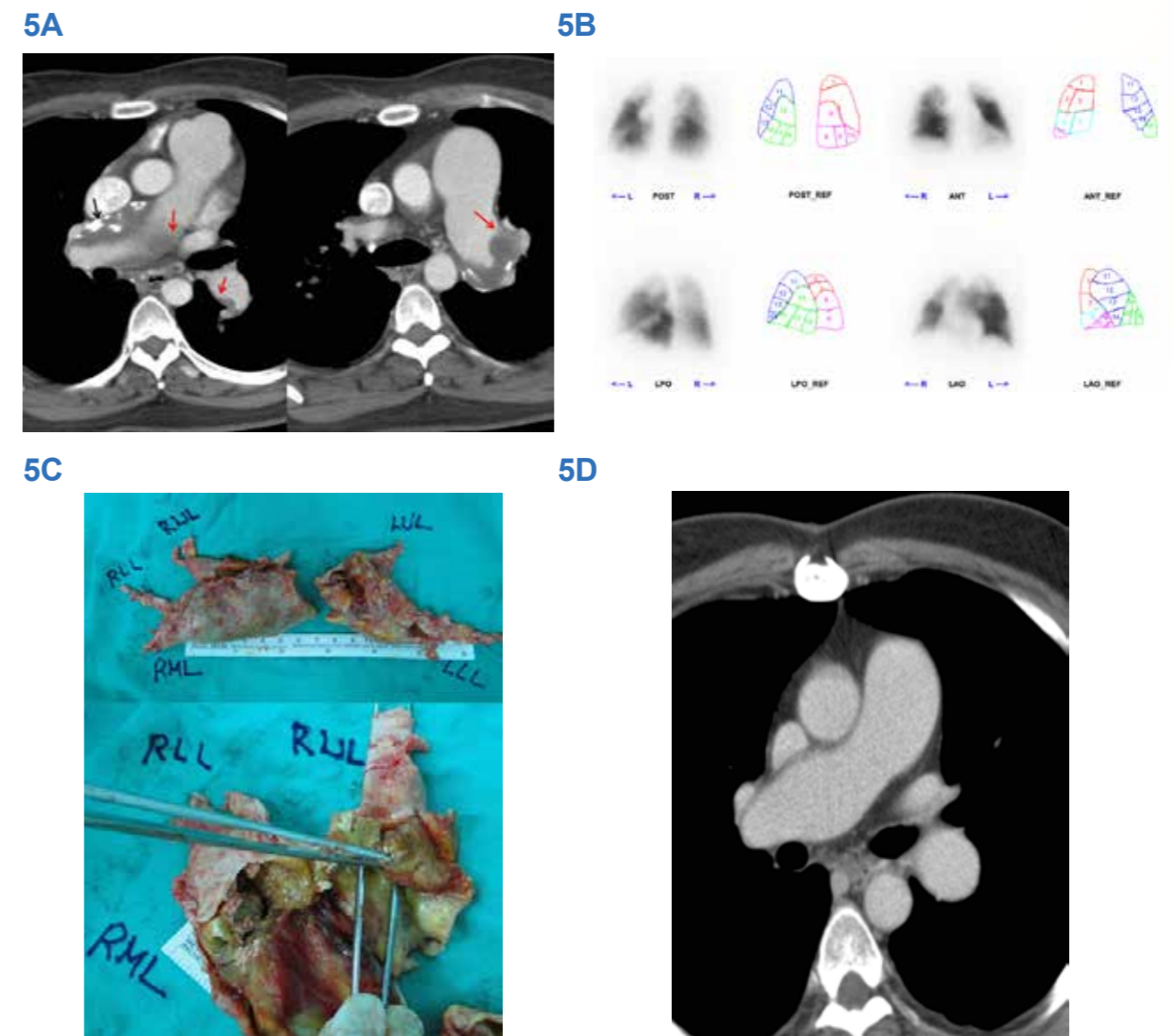
55 歲男性，圖四 A，電腦斷層肺動脈血管攝影可見右肺動脈附壁血栓，其血栓與血管壁交角呈鈍角 (紅箭頭)，是 CTEPH 的典型特徵。圖四 B，CTEPH 的典型特徵還包括附壁血栓內的鈣化點 (黑箭頭)、以及阻塞肺動脈旁側枝循環形成的小血流 (紅箭頭)。圖四 C，外科 PEA 手術切除後取下的整層內膜連同內部血栓，根據加州大學聖地牙哥分校外科動脈內膜切除術標本分類 (University of California–San Diego surgical classification (Jamieson) of pulmonary endarterectomy specimens) 屬於第一類，意指大血管血栓在術中打開肺動脈即容易發現，約占疾病總數的百分之十二。圖四 D，手術六個月後追蹤的 CTPA 可見沒有復發的血栓生成。



Jamieson Type 1

39 歲男性，圖五 A，電腦斷層肺動脈血管攝影可見左右肺動脈附壁血栓 (紅箭頭)，CTEPH 的典型特徵包括附壁血栓鈣化 (黑箭頭)、以及血栓與血管壁交角呈鈍角 (紅箭頭)。圖五 B，核子醫學肺臟 V/Q scan 顯示雙側肺臟多重節段性血流灌注缺損。

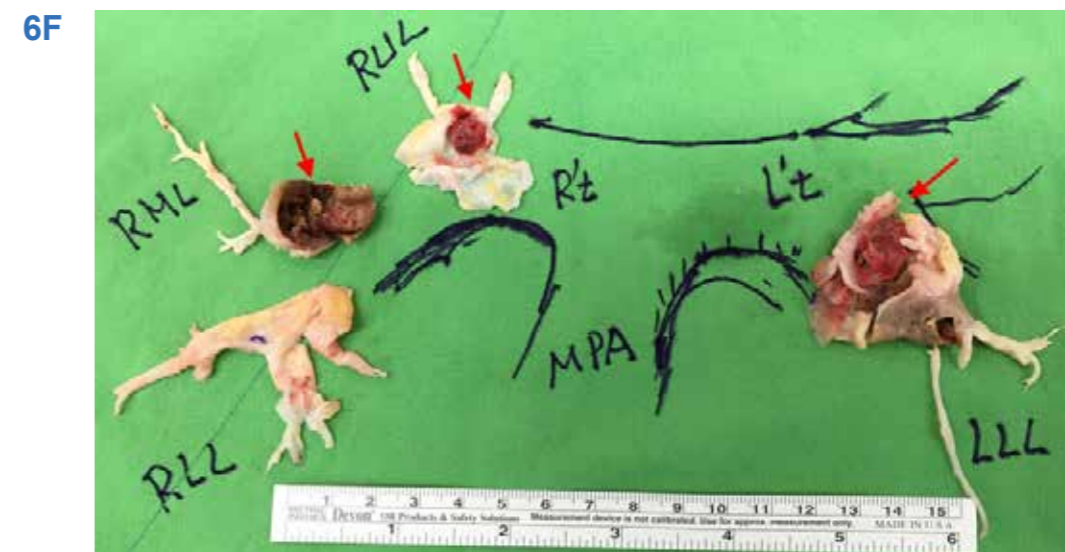
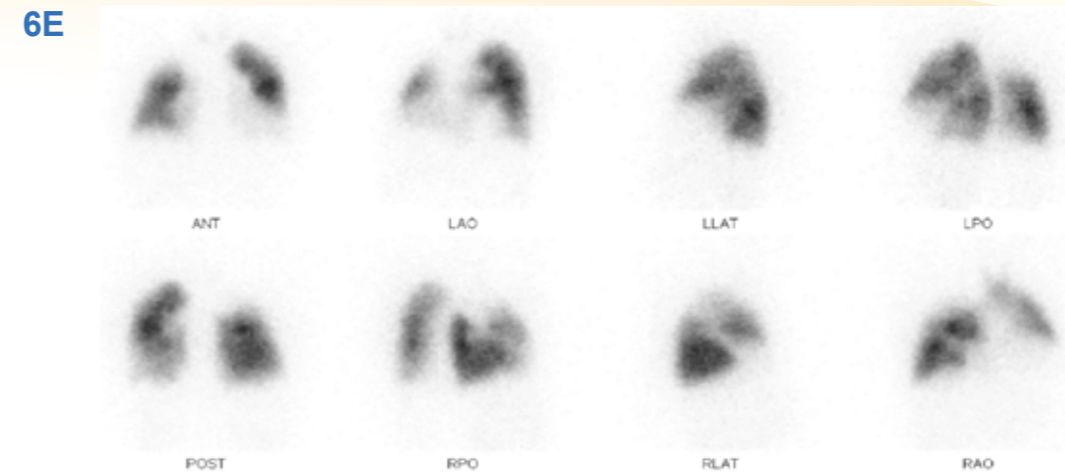
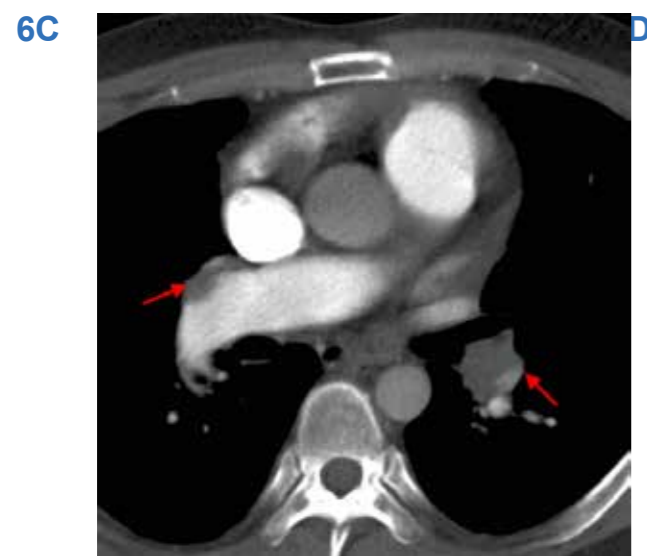
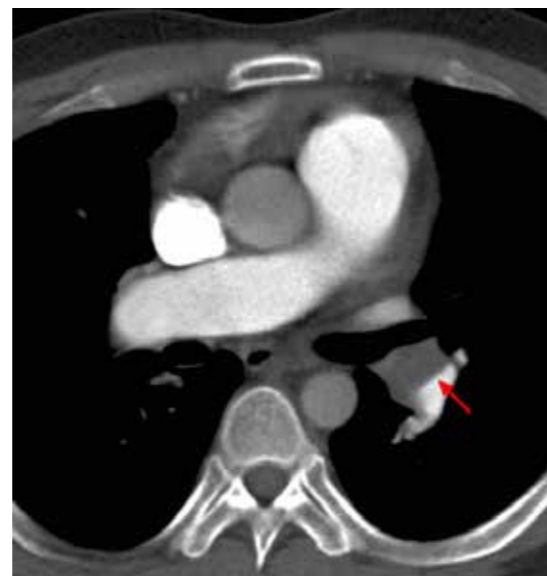
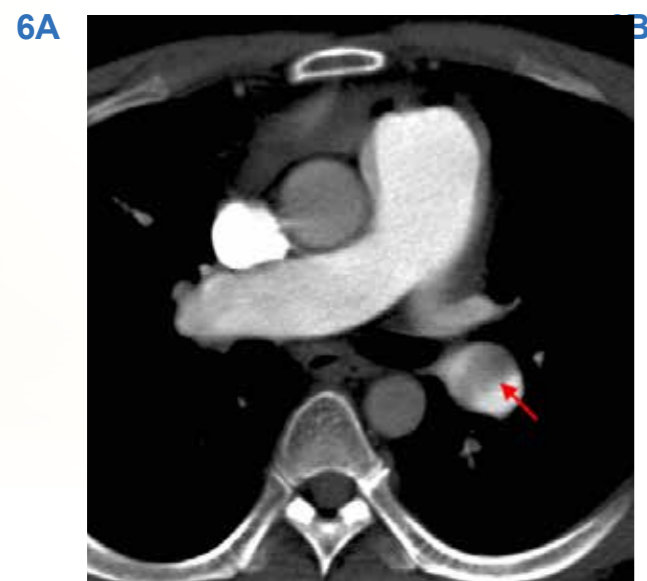
圖五 C，外科 PEA 手術切除後取下的整層內膜連同內部血栓，根據加州大學聖地牙哥分校外科動脈內膜切除術標本分類 (University of California–San Diego surgical classification (Jamieson) of pulmonary endarterectomy specimens) 屬於第一類，意指大血管血栓在術中打開肺動脈即容易發現，約占疾病總數的百分之十二。圖五 D，手術二年後追蹤的 CTPA 可見沒有復發的血栓。





Jamieson Type 2

39 歲男性，圖六 ABCD，電腦斷層肺動脈血管攝影可見左右肺動脈肺葉分枝內血栓 (紅箭頭)。圖 E，核子醫學肺臟 V/Q scan 顯示雙側肺臟多重節段性血流灌注缺損。圖六 F，外科 PEA 手術切除後取下的整層內膜連同內部血栓，根據加州大學聖地牙哥分校外科動脈內膜切除術標本分類 (University of California–San Diego surgical classification (Jamieson) of pulmonary endarterectomy specimens) 屬於第二類，意指無大血管血栓，但在肺動脈肺葉分枝有內膜增厚與血栓，約占疾病總數的百分之三十八。圖六 G，手術六個月後追蹤的 CTPA 可見沒有復發的血栓。

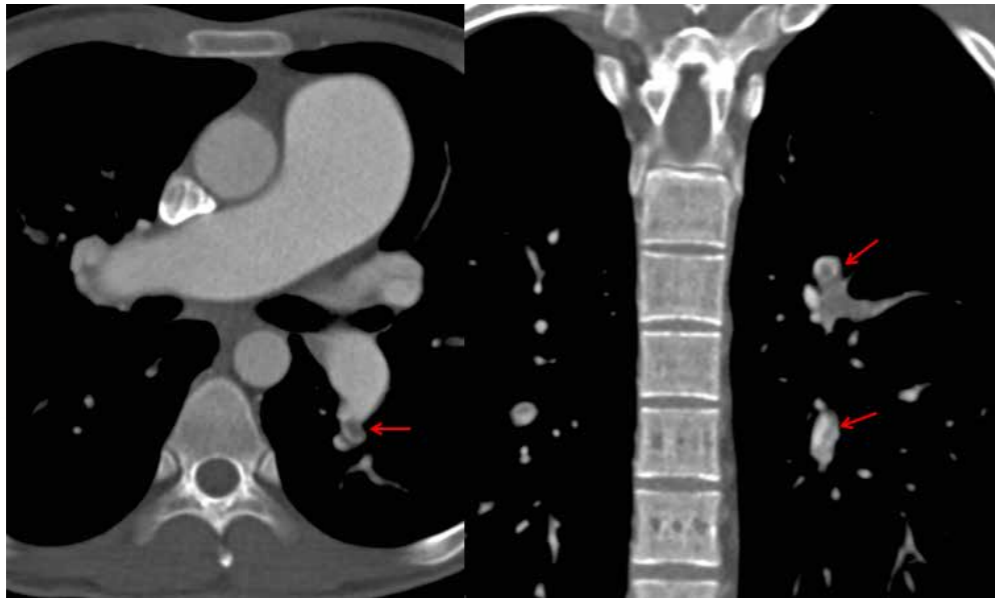




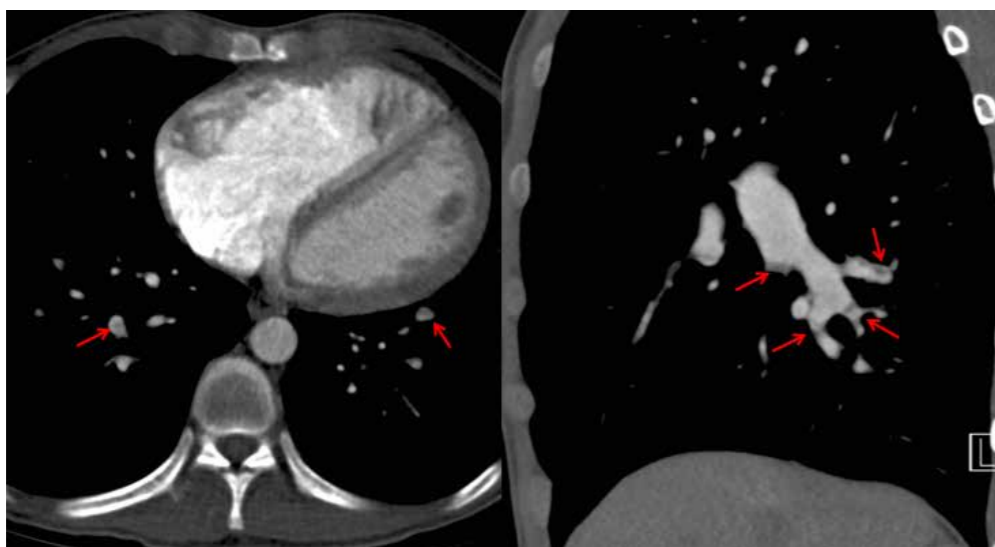
Jamieson Type 3

25 歲男性，圖七 A，電腦斷層肺動脈血管攝影可見左側肺動脈下肺葉後基底節段內與次節段分枝內多重血栓 (紅箭頭)。圖七 B 雙側肺動脈下肺葉次節段分枝內多重血栓 (紅箭頭)。圖七 C，核子醫學 V/Q scan 顯示雙側肺臟多重節段性血流灌注缺損。圖七 D，外科 PEA 手術切除後取下的整層內膜連同內部血栓，根據加州大學聖地牙哥分校外科動脈內膜切除術標本分類 (University of California–San Diego surgical classification (Jamieson) of pulmonary endarterectomy specimens) 屬於第三類，意指遠端血管血栓，包括肺葉節段與次節段分枝內血栓，約占疾病總數的百分之三十九。圖七 E，手術六個月後追蹤的 CTPA 可見沒有復發的血栓。

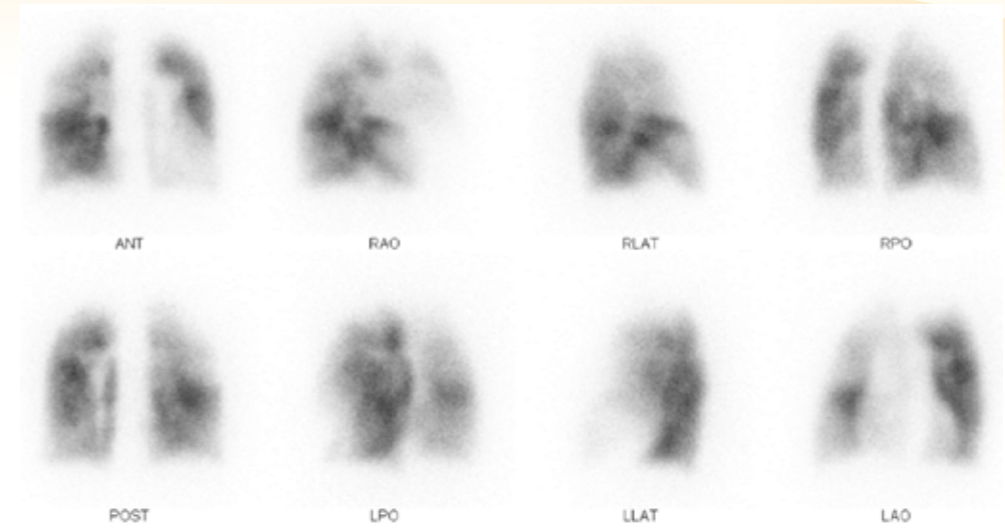
7A



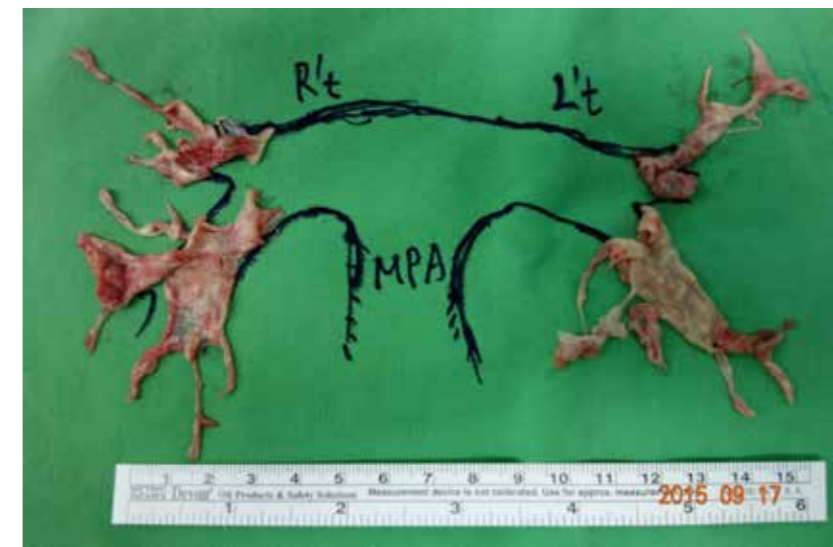
7B



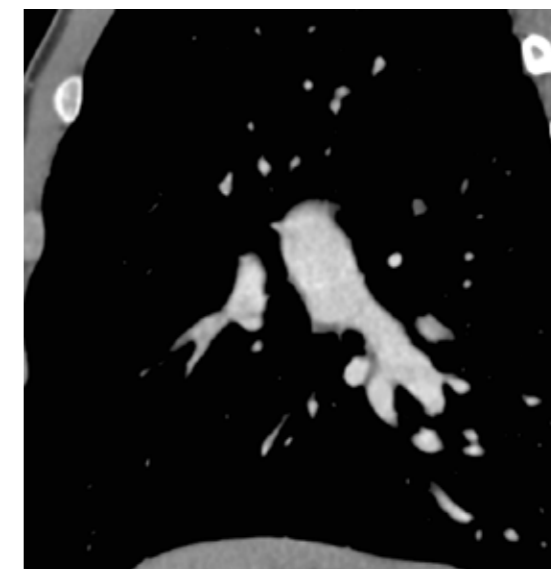
7C



7D



7E

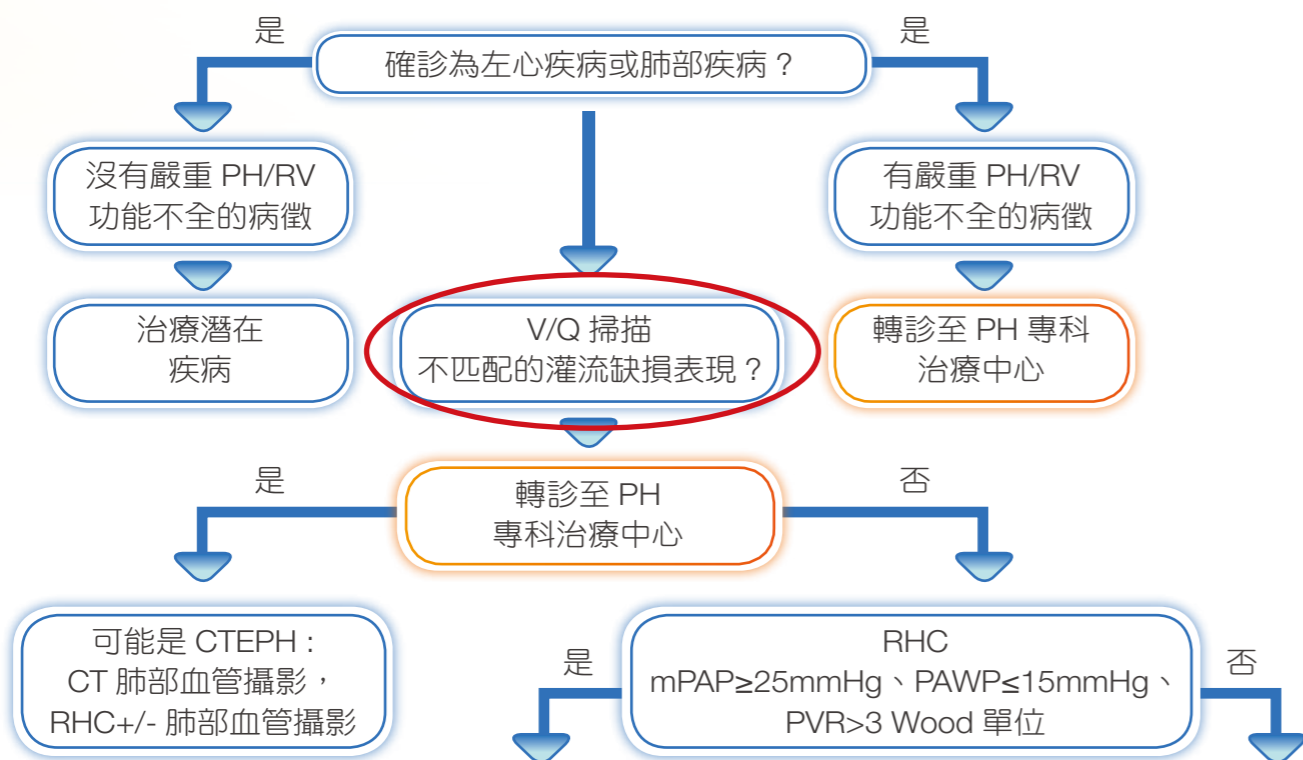




7.5 特論：核醫肺部通氣及灌流掃描 (V/Q scan) 與其在肺高壓的應用 柯紀綸醫師

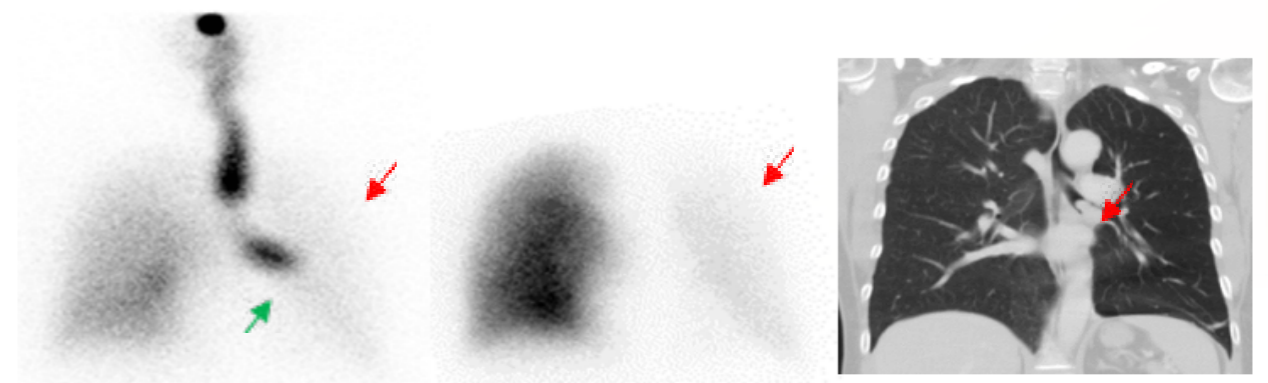
核子醫學的呼吸系統檢查主要分成通氣 (Ventilation) 和灌流 (Perfusion) 兩種掃描。適當的運用這兩項檢查能夠區分肺部局部性或是瀰漫性的病灶、找出通氣與灌流不匹配 (V/Q mismatch) 的區域、可以提供量化的評估、還可以鑑別呼吸道或是動靜脈血管系統所造成的肺部問題^{60, 61}。在肺高壓病人的診斷處置流程上 (圖八)，排除掉左心或肺部本身的疾病後，這項檢查可以用來找出可能是 CTEPH 的病人；而對於臨床懷疑 CTEPH 的病人，也可以用這項檢查來排除這個診斷⁶²。因為 CTEPH 病人是有機會藉由 PEA 手術來治癒，藉由這項功能性的檢查，能夠對於病人有更為正確的診斷與處置非常重要。

圖八、V/Q scan 在肺高壓病人診斷處置的角色；節錄自歐洲心臟與歐洲心臟與呼吸學會治療指引⁶²



肺通氣掃描藉由讓病人吸入有放射性的惰性氣體 (如 Xe-133、Kr-81m)、或是使用放射性核種標記的氣溶膠 (aerosol, 如 Tc-99m DTPA aerosol、Tc-99m Technegas), 來對肺部通氣的區域進行掃描。惰性氣體與氣溶膠相比, 較容易進入遠端的氣道, 且能進行動態掃描, 偵測氣體洗入、平衡、與洗出各個階段的異常, 適合用在有慢性阻塞性肺病的病人; 而使用氣溶膠有操作簡單、影像品質較佳、能進行多角度掃描甚至單光子電腦斷層掃描等優點。氣道阻塞、痙攣、或是任何造成肺通氣不正常的病變都有可能造成局部肺通氣缺損 (圖九)。

圖九、左肺的通氣缺損同時影響到肺部灌流。氣道內的腫瘤 (右圖箭頭處) 造成氣體流動不順, 導致 Tc-99m DTPA aerosol 聚積 (左圖綠色箭頭), 影響到左肺的換氣 (左圖紅色箭頭), 因為局部缺氧的關係, 造成血管收縮, 進而影響到了左肺的灌流 (中圖箭頭)



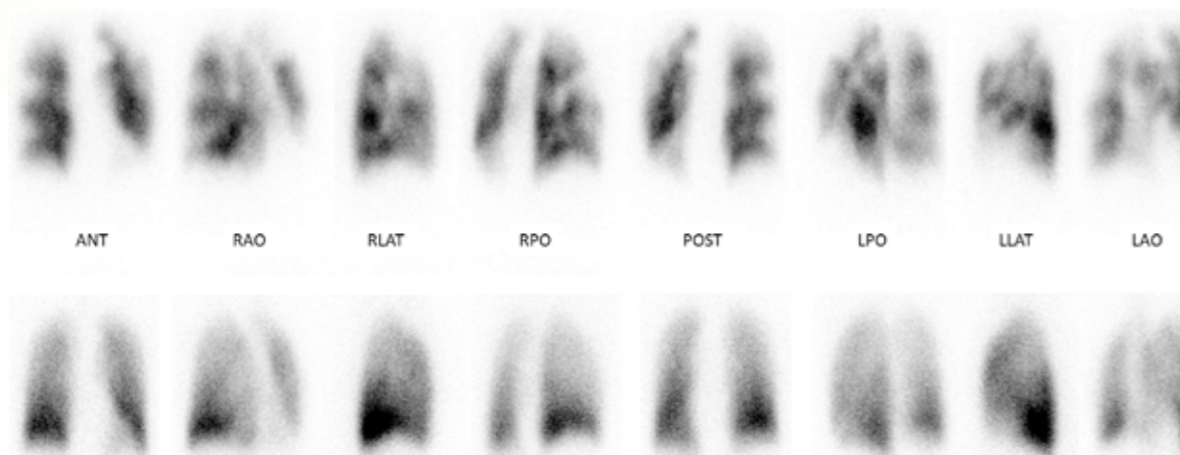


慢性血栓性肺高壓

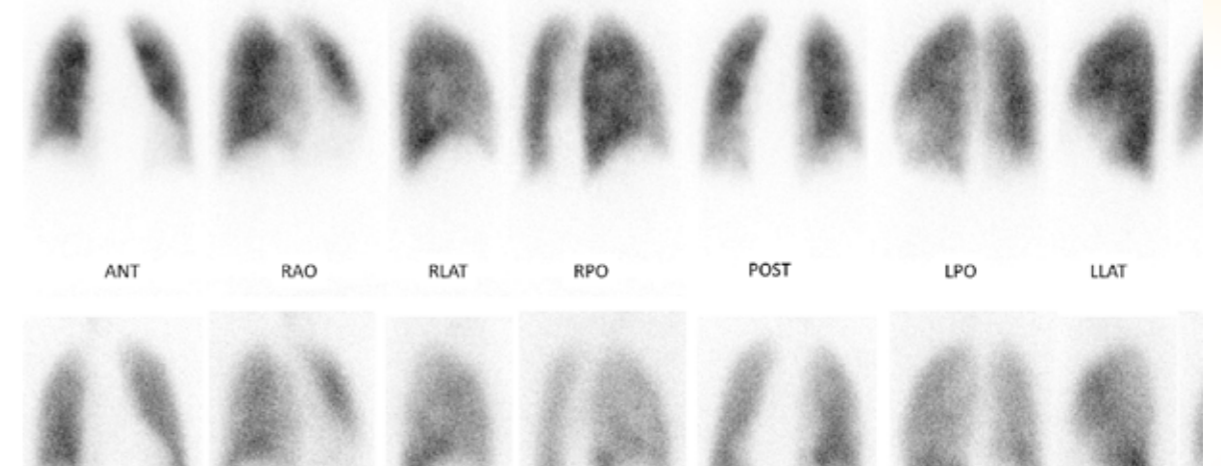
實證診斷及處置指引

肺灌注掃描使用靜脈注射放射線標記的細小微顆粒，阻塞很少量的肺部血管來進行造影。常用的藥物為 Tc-99m 標記的白蛋白聚合顆粒 (Macro-Aggregated Albumin, MAA)，顆粒的直徑介於 5-100 μm (主要分佈在 10-30 μm)，注射的顆粒數量約在 20 萬至 50 萬間。這些被標記的顆粒在經由靜脈注射後，大部分會卡在肺部微血管或微血管前小動脈而被攝影到。雖然注射的顆粒數量很多，但對於健康的成年人來說只會塞住約千分之一的微血管，而且 MAA 顆粒也可在體內自行分解排除，並不會因為阻塞而造成明顯的臨床症狀。MAA 顆粒在肺部的分布與血流量成正相關，任何造成局部血流增加或降低的原因都會造成顆粒分部不均。若有肺動脈血栓造成血管的狹窄或阻塞，會在肺部灌注掃描影像上形成楔形的灌注缺損。另外要注意通氣缺損的區域由於缺氧的因素，會造成局部的血管收縮，進而造成局部灌注缺損。因此，肺通氣與肺灌注影像常需要一起進行判讀以增加診斷的準確性 (圖十及圖十一)。

圖十、正常的肺灌注 (上排) 與通氣 (下排) 掃描，藥物活性分布均勻，無明顯楔型灌注缺損



圖十一、一位最後診斷為 CTEPH 病人的肺灌注 (上排) 與通氣 (下排) 掃描，可以看到有非常多不一致的楔型灌注缺損



肺通氣及灌注掃描最重要也最常見的臨床適應症為用於懷疑急性肺栓塞的病人。判讀影像若根據 modified Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) II criteria⁶³ 可以把病人區分為 high probability (80% 以上)、very low probability (<10%)、normal、和 non-diagnostic (圖十二)。對於肺高壓的病人，若檢查結果為 low probability 或是 normal，基本上就可以排除慢性肺栓塞原因造成的肺高壓。過去研究發現此項檢查用於肺高壓病人中偵測的敏感度高達 96%-100%，但特異性只有 90% 左右。因此若為 high probability 的結果仍建議進一步的檢查來確認。

42, 64



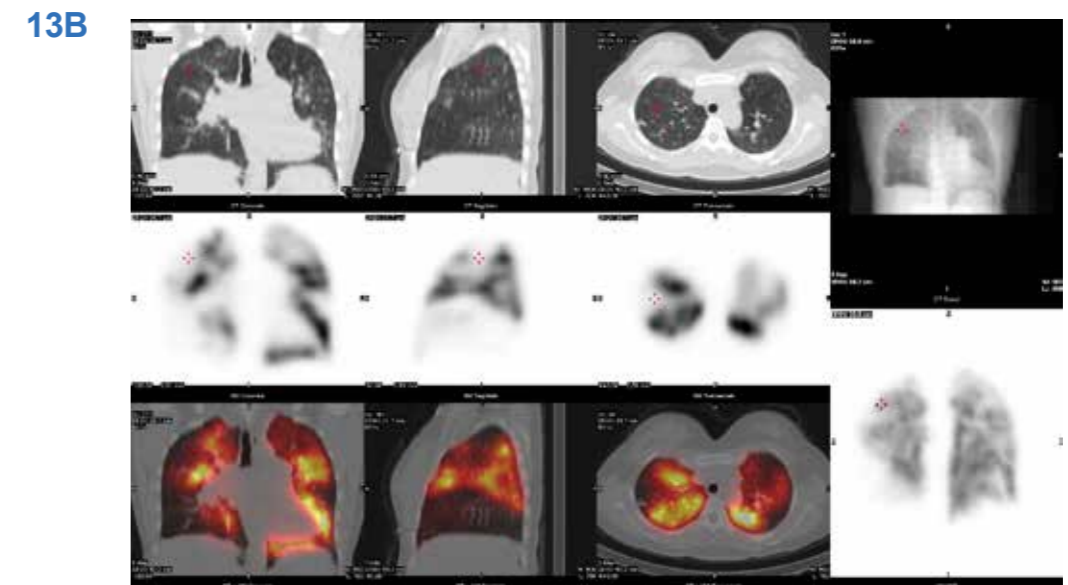
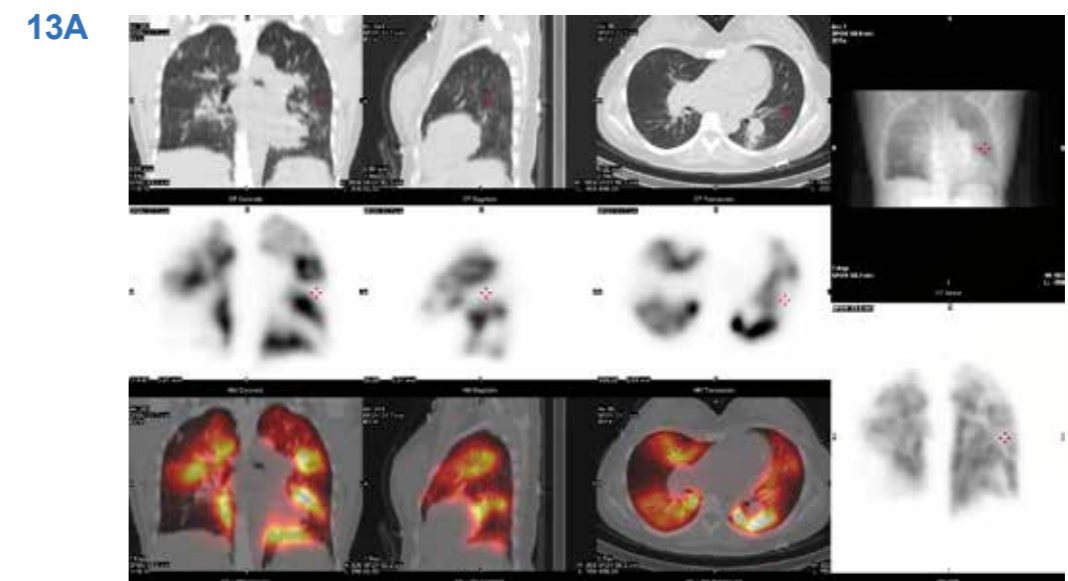
圖十二、核醫 V/Q scan 常用的判讀標準⁶⁵

PIOPED	Modified PIOPED II	Perfusion-only modified PIOPED II	Perfusion-only PISAPED
High LR	High LR	PE present	PE present
>2 large mismatched (V:Q) segmental defects	≥2 large mismatched (V:Q) segmental defects	≥2 large mismatched (Q:CXR) segmental defects	≥1 wedge-shaped Q defects
Borderline high LR			
2 large mismatched (V:Q) segmental defects			
Intermediate LR	Nondiagnostic	Nondiagnostic	Nondiagnostic
2 moderate or 1 large mismatched (V:Q) defect Difficult to categorize as high or low	All other findings	All other findings	Cannot classify as PE-present or PE-absent
Borderline low LR			
1 matched (V:Q) defect, CXR-negative			
Low LR			
Nonsegmental perfusion defects Q defect substantially < CXR defect Matched (V:Q) defects, CXR-negative Any number of small Q defects			
Normal	Very low LR	PE absent	PE absent
No Q defects	Nonsegmental Q defect < CXR lesion 1-3 small segmental defects Solitary matched (V:Q:CXR) defect (≤1 segment) in mid or upper lung Stripe sign Solitary large pleural effusion ≥2 matched (V:Q) defects, regionally normal CXR	Very low probability Nonsegmental Q defect < CXR lesion 1-3 small segmental defects Solitary matched (Q:CXR) defect (≤1 segment) in mid or upper lung Stripe sign Solitary large pleural effusion	Non-wedge-shaped Q defect Contour defect caused by enlarged heart, mediastinum, or diaphragm Near-normal Q Normal Q
Normal			
No Q defects			

除了平面的閃爍造影之外，肺灌注掃描還可以常規進行單光子電腦斷層掃描，減少影像重疊的問題，也可以對於灌注缺損的大小與位置進行更為準確的評估。下方分享數個 CTEPH 病人的單光子電腦斷層掃描案例：

案例一、

35 歲女性病人過去有深層靜脈栓塞以及肺栓塞的問題，使用抗凝劑治療。這次因為症狀急劇加重，住院進行血栓溶解治療，但效果不彰。轉至本院後進行肺通氣灌注掃描；通氣掃描僅有些微通氣缺損，但灌注掃描如圖十三 A、B 中所示可以看到非常多大小不一的楔型灌注缺損，右側的灌注缺損較為嚴重，尤其是右中以及右下肺葉的底部分節幾乎沒什麼血流，推斷應該有近端血管的阻塞（註：下排融合圖中肺部沒有顏色的部分即灌注缺損）。病人後來接受 PEA 手術（圖十三 C），發現雙側皆有內膜增生與慢性血栓，右側另有大量的血栓，與灌注結果大致吻合。





慢性血栓栓塞性肺高壓

實證診斷及處置指引

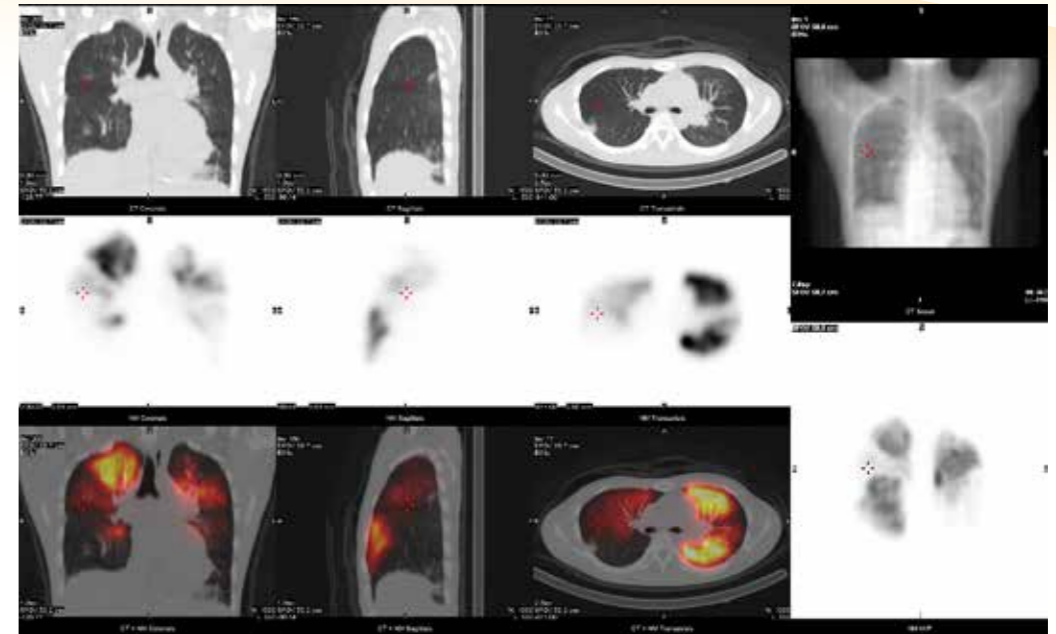
13C



案例二、

21 歲男性因呼吸困難加劇經由電腦斷層發現肺栓塞，接受血栓溶解治療以及抗凝血治療，然而效果不彰，心臟超音波也發現嚴重肺高壓。轉至本院後接受肺通氣灌注掃描，通氣掃描沒有異常，但灌注掃描出現雙側楔型缺損，雙側的下肺葉幾乎沒什麼灌注 (圖十四 A、B)。之後接受 PEA 手術 (圖十四 C)，發現雙側皆有內膜增生與慢性血栓。

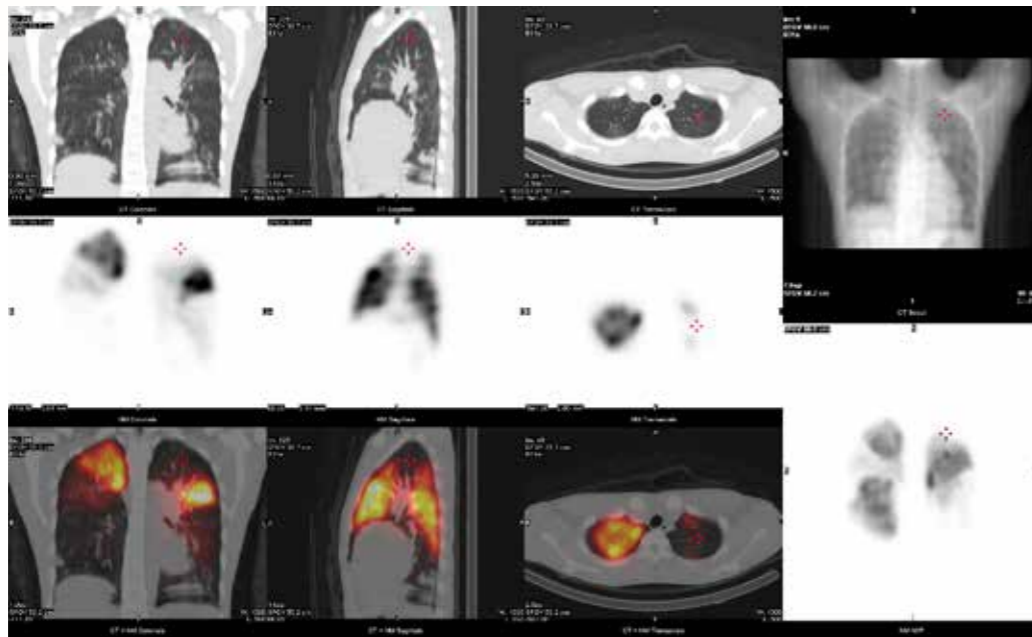
14B



14C



14A

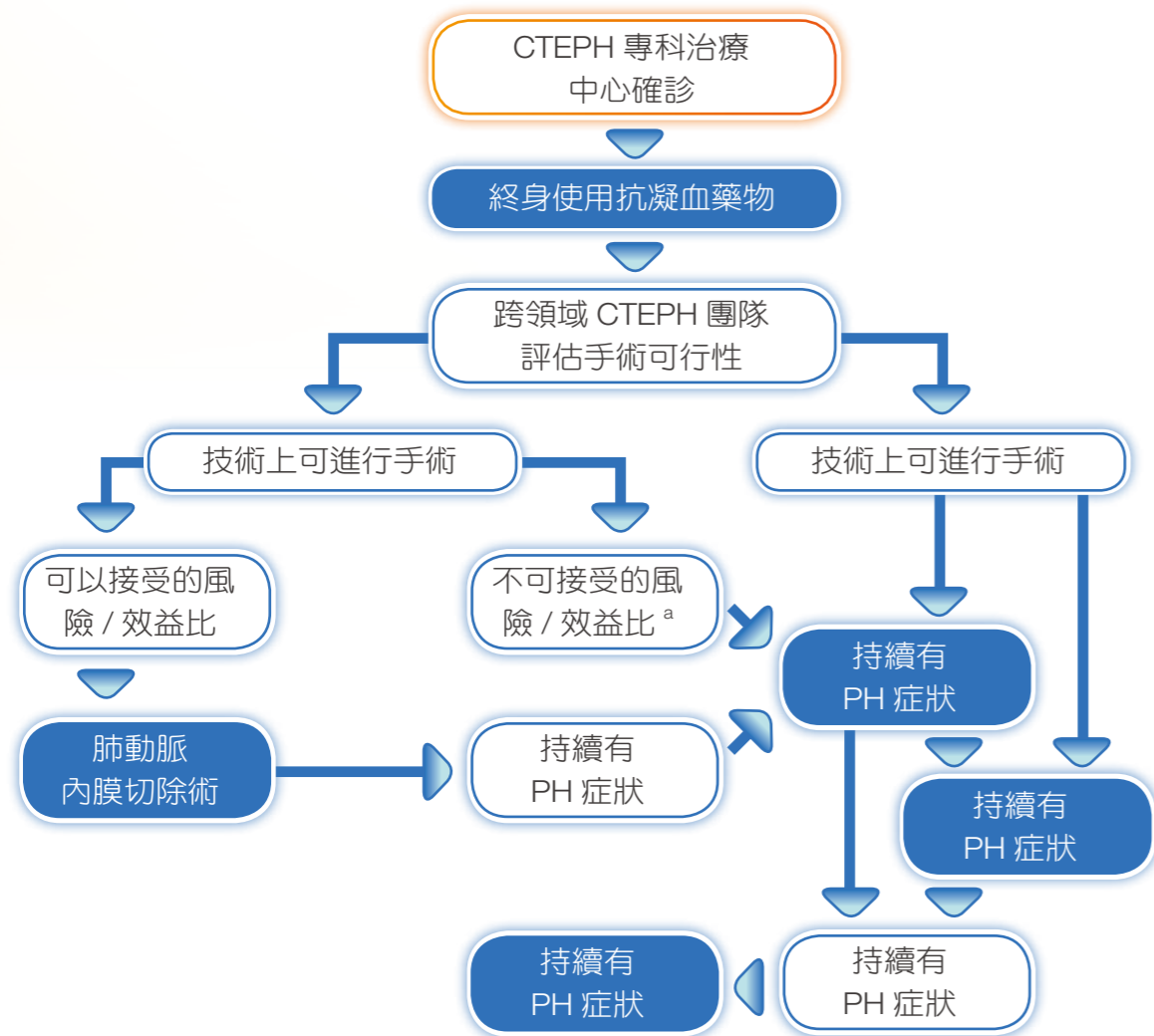




八、治療流程簡述

一旦確診為 CTEPH 時，除非有禁忌症，所有患者都應終生使用抗凝劑治療。此外，所有 CTEPH 患者應轉介至經驗豐富的 CTEPH 診治團隊，進行手術可行性評估，決定患者是否可接受 PEA 手術。PEA 手術仍然是 CTEPH 最具臨床療效的治療，而對許多患者而言，這是最明確並可治癒的治療。判斷為無法手術的患者，或 PEA 手術後仍持續發生肺高壓症狀者，建議接受標靶藥物治療。最後，其他特定病例的治療選項可能包括 BPA 或是肺臟移植。

圖十五、慢性血栓性肺高壓的治療程序 (Treatment algorithm for CTEPH)



^a 當患者技術上可進行手術、但風險/效益比不可接受時，也可考慮進行肺動脈球囊血管成形術。

^b 某些治療中心會同時開始進行藥物治療與肺動脈球囊血管成形術。

九、外科治療

9.1 手術治療簡介

有別於其他類型的肺高壓，CTEPH 是一種有機會以外科手術來根治的疾病；此種移除肺動脈血管內血栓與病變的肺動脈血管內膜手術，特稱為「肺動脈內膜切除術 (Pulmonary Endarterectomy, 簡稱 PEA)」，也可稱為 Pulmonary Thromboendarterectomy (簡稱 PTE)。據統計約有約 70% 的 CTEPH 病患能接受手術治療，且手術後病患的症狀與生活品質都能獲得顯著地改善。因此，所有的治療指引都建議任何確診為 CTEPH 之患者，都應該積極考慮手術治療的可能性^{66, 67}。

9.2 評估手術的適應性

(A). 肺動脈栓塞的位置：

手術結果與肺動脈栓塞的位置有關。依據病灶阻塞位置，CTEPH 的形態可分為近端類型和遠端類型兩類。除此之外，UCSD 團隊依據 PEA 檢體的檢查結果，將 CTEPH 分為 4 型。Jamieson Type I (發生率 <25%)：肺主動脈或肺葉動脈 (Lobar Arteries) 內有新血栓；Jamieson Type II (<40%)：近端的肺節葉動脈 (Segmental Arteries) 中層增厚且纖維化；Jamieson Type III (<30%)：只在遠端的 Segmental Arteries 內有病變；第 4 型 (<5%)：遠端小動脈血管病變，但未觀察到肺動脈有血栓栓塞之病變。很明顯的，第 1 型、第 2 型病灶屬於近端類型，容易手術，是 PEA 的適應症，相對的，第 3 型、第 4 型屬於遠端類型，通常 PEA 手術結果不佳，術後也無法顯著降低肺高壓。因此，PEA 用於遠端肺動脈病灶必須謹慎，尤其是 PVR 較高的中高風險患者。值得注意的是，PA 主要病灶方面，西方患者和日本患者似乎有些差異，在日本教授 Ogino 的手術經驗中，近端疾病佔 58%，遠端疾病佔 42%；相對的，在 UCSD 團隊的族群中，近端病灶比例相當高，盛行率分別是第 1 型 37.4%，第 2 型 49.0%，第 3 型 12.0%，第 4 型 1.6%。之所以會有如此不同的疾病樣貌，一般認為可能是種族或是不同的凝血因子差異有關。



(B). 手術前的相關危險因子

一般認為手術前 PVR 是一項重要因子，可以預測術後結果。Harts 等人曾提出兩項風險因子來預測術後的死亡率：PVR >1,100 dyne/s/cm-5 和 mPAP>50 mmHg。然而，由於經驗累積，加上 PEA 技術和手術前後及手術中的管理持續進步，近年來已將 PEA 用於更困難的病例。美國心臟協會準則中尚未確立 PEA 的 mPAP 和 PVR 的手術安全上限。特別是，容易手術的近端 PA 病灶，因為預期 PEA 術後可立即顯著降低 PH，即使 PH 較嚴重 (例如 mPAP > 60 mmHg，PVR > 2,000 dyne/s/cm-5)，PEA 仍可以成功。

就心臟功能而言，右心室功能參考數據尚未有能預測是否可成功執行 PEA 手術。CTEPH 患者的右心室會嚴重擴張，導致繼發性三尖瓣閉鎖不全；當肺高壓越嚴重時，右心室功能也會惡化，導致漸進性的右心衰竭，這是 CTEPH 常見的臨床狀況。然而，PEA 如果成功，右心室的過度負荷現象即會降低，原本受到重塑改變的右心室體積會明顯縮小，心室壁的運動也能改善，接著三尖瓣逆流 (Tricuspid Regurgitation) 幅度自然降低，因此大部分的病例不需要進行三尖瓣修復。

一般而言，老年患者由於手術困難 (例如呼吸功能障礙、心臟功能障礙、長期癱瘓，以及一些其他器官的共病症)，再加上 PEA 需仰賴長時間的體外循環系統 (Cardiopulmonary Bypass) 和 DHCA，因此常會因手術的侵入性太高而增加了術後的死亡率。對於 PEA 的術後成果而言，高齡是一項預後不良的獨立預測因子。其他狀況下進行 PEA，皆可獲得良好結果，例如再度手術、兒童 CTEPH 患者、PEA 伴隨現有心臟病灶的心臟手術等。

此外，在評估手術的可行性時還須考慮下列因素：外科醫師的經驗和技巧、醫療機構的經驗，以及具有足夠的設備，可進行術前造影、術前診斷、決策、手術、加護病房內的術後照護等。

9.3. 手術前的鑑別診斷

手術前，必須在鑑別診斷時釐清 CTEPH 和其他出現類似造影結果的疾病，例如慢性阻塞性肺病伴隨近心型血栓 (類似 Jamison Type I 之 CTEPH)、肺動脈肉瘤、肺靜脈阻塞疾病、肺靜脈狹窄、肺血管炎 (Takayasu Arteritis)、先天性分支狹窄等。但這其中有部分的疾病可以採用 PEA 來治療。

9.4. 手術簡介

肺動脈內膜切除術 (PEA) 的手術步驟簡述如下：

(A). 由正中開胸 (Sternotomy) 來建立體外循環系統 (Figure 1)，並分離出右肺動脈 (Figure 2)；(B). 待病患體溫降至攝氏 20 度後，開始讓心臟停止跳動 (Cardiac Arrest)，打開右肺動脈 (Figure 3)。(C). 找到栓塞部位，開始進行肺動脈內膜切除術 (Figure 4 & 5)。(D). 完成右側肺動脈內膜切除術，並縫合右肺動脈血管 (Figure 6)。(E). 分離出左肺動脈，找到栓塞部位並進行肺動脈內膜切除術 (Figure 7 & 8)。

圖六、PEA 手術步驟說明。SVC: superior vena cava; PA: pulmonary artery





手術後最常見之併發症為再灌流肺損傷，若發生時可先採取支持性療法 (給予吸入性的一氧化氮 (NO inhalation) 或 iloprost 治療) ，必要時以呼吸器或葉克膜加以輔助^{22, 68}。根據美國加州大學聖地牙哥分校的統計資料，CTEPH 患者接受 PEA 手術後，術後五年的存活率約為 82%，十年存活率約為 75%²²。歐洲的文獻也指出，經驗豐富的醫學中心，PEA 手術的死亡率皆不超過 5%⁶⁹。雖然台灣迄今的手術案例數並不多，但透過手術團隊的緊密合作，手術成功率與長期預後仍是相當良好⁷⁰。

9.5. 手術重點提示

1. PEA 與治療急性肺栓塞的肺血栓切除術 (Pulmonary Embolectomy Trendelenburg 氏手術) 不同，PEA 是真正切除動脈內膜，幾乎皆為雙側進行，包含全身麻醉、使用體外循環和深度低溫 (通常為 20°C) ，因為需要完全停止循環以防止側支血液流入手術區^{71, 72}。
2. 左右兩側肺動脈會從心包膜的內側打開，從這裡開始進行動脈內膜切除並儘可能延伸至遠端，超過肺節葉 (Segmental) 分支動脈和肺次節葉 (Subsegmental) 分支動脈⁷²。
3. 手術後最常見之併發症為再灌流肺損傷，若發生時可先採取支持性療法 (給予吸入性的一氧化氮 (NO inhalation) 或 iloprost 治療) ，必要時以呼吸器或葉克膜加以輔助^{22, 68}。

9.6. 手術成果

在經驗豐富的醫療中心，PEA 的短期和長期結果皆非常良好，在治療量較大的醫療中心，院內死亡率已經低於 5%。大多數患者在 PEA 後，術後血液動力學回復正常或接近正常。數個研究團隊已提出，超過 80% 的患者在接受 PEA 後，紐約心臟學會功能分級改善至第 I 級或第 II 級^{73, 74}。

根據美國加州大學聖地牙哥分校的統計資料，CTEPH 患者接受 PEA 手術後，術後五年的存活率約為 82%，十年存活率約為 75%²²。該院累計已有 2700 例的手術經驗，2006 年至 2010 年進行的 500 例手術中，院內死亡率為 2.2%，最近的 260 名患者無人死亡 (表三)。這些患者中，105 人屬於周邊型的 (Jamieson 第 III 型) CTEPH 疾病。雖然曾停止心肺循環，但手術後的大腦認知功能通常沒有受損；對於非常高齡的患者，手術風險也在接受範圍內。歐洲的文獻也指出，經驗豐富的醫學中心，PEA 手術的死亡率皆不超過 5%⁶⁹。雖然台灣迄今的手術案例數並不多，但透過手術團隊的緊密合作，手術成功率與長期預後仍是相當良好。

表 2: PEA 後各中心的成果

	Number of procedures	Mean (SD) PVR (dyn s/cm ⁵)		In-hospital mortality	Long-term survival
		Before PEA	After PEA		
Madani	500	719(383)	253(149)	2.2%	82% at 5 years, 75% at 10 years
Mayer	386	728(N/A)	NA	4.7%	93% at 1 years
Corsico	157	1140(517)	327(238)	11.5%	84% at 5 years
Berman	411	693(372)	308(254)	5.4%	91% at 1 years, 88% at 5 years
Camous	181	880(370)	485(210)	3.7%	NA
Hsu	10	872.4(±201.8)	NA	0%	100% at 4 years

PVR=pulmonary vascular resistance. PEA=pulmonary endarterectomy. NA=not available.



9.7. 手術後殘留或再度復發的肺動脈高壓

手術後殘留或再度復發的肺高壓，仍然是術後併發症和死亡率的最重要成因。在國際 CTEPH 登錄中，384 名接受手術的患者在手術後有 64 人 (16.7%) 仍有持續肺高壓 (術後肺高壓的定義為：離開加護病房時，mPAP \geq 25 mm Hg)⁷²。Skoro-Sajer 團隊⁷⁷的報告指出，45 名患者中有 14 人 (31%) 在手術後 1 年持續有肺高壓 (定義為 mPAP 至少 \geq 25 mm Hg，且 PVR 超過 400 dyn s/cm⁵)。Freed 團隊⁷⁴在 1997 年至 2007 年間 306 名患者進行手術，其中有 95 人 (31%) 的 mPAP 在手術後 3 個月高於 30 mm Hg。在該系列病例中，術後肺高壓和運動能力降低有關，但令人意外的是 5 年存活率並未降低 (術後出院時 mPAP 低於 30 mm Hg，相對於 30 mm Hg 以上的患者，5 年存活率分別為 90.3%、89.9%)⁷⁴。在一項 PEA 術後血液動力學的長期試驗中，Corsico 團隊⁷³提到 49 名患者中有 12 人 (24%) 在術後 4 年仍持續有肺高壓 (定義為 PVR 超過 500 dyn s/cm⁵)。PEA 術後殘留肺高壓的臨床意義尚未完全明瞭，但這些資料顯示，持續或復發肺高壓，是醫師應留心的潛在問題，尤其是出現漸進性呼吸困難、右心衰竭徵象或兩者皆有的患者。

十、內科治療

10.1. 傳統治療介紹

CTEPH 的傳統治療用藥包括抗凝劑、利尿劑，以及心臟衰竭或心律不整用藥，或血氧不足時使用的氧氣治療⁷⁸。病患應終生使用抗凝劑，即使在 PEA 術後亦然¹⁵。如果使用傳統抗凝劑，建議持續將國際標準化比值 (INR) 維持在 2 到 3，但在亞洲病患出血風險較西方人高，故此標準可能有下修的空間。置入下腔靜脈過濾器並非必要選項，因為血栓可能來自其他部位 (如上肢靜脈)⁷⁸。目前並無資料顯示新型口服抗凝劑 (New Oral Anticoagulant, NOAC 或 Direct-Acting Anticoagulant, DOAC) 對 CTEPH 病患的療效及安全性⁷⁹。

10.2. 新藥簡介

CTEPH 肺動脈高壓藥物治療

對於被判定無法手術，以及 PEA 後仍有持續性肺動脈高壓的患者，已有臨床研究指出某些肺動脈高壓標靶藥物可不等程度地改善患者運動能力、血行動力學、世界衛生組織功能分級、生活品質和臨床預後^{16, 80-82}。必須注意的是，以肺動脈高壓標靶藥物治療 CTEPH 僅限於無法手術的患者，或是 PEA 後持續或復發肺動脈高壓的患者。對於可施行手術而血行動力學嚴重不穩定的患者，在 PEA 之前施用標靶治療的效果尚未獲證據支持。

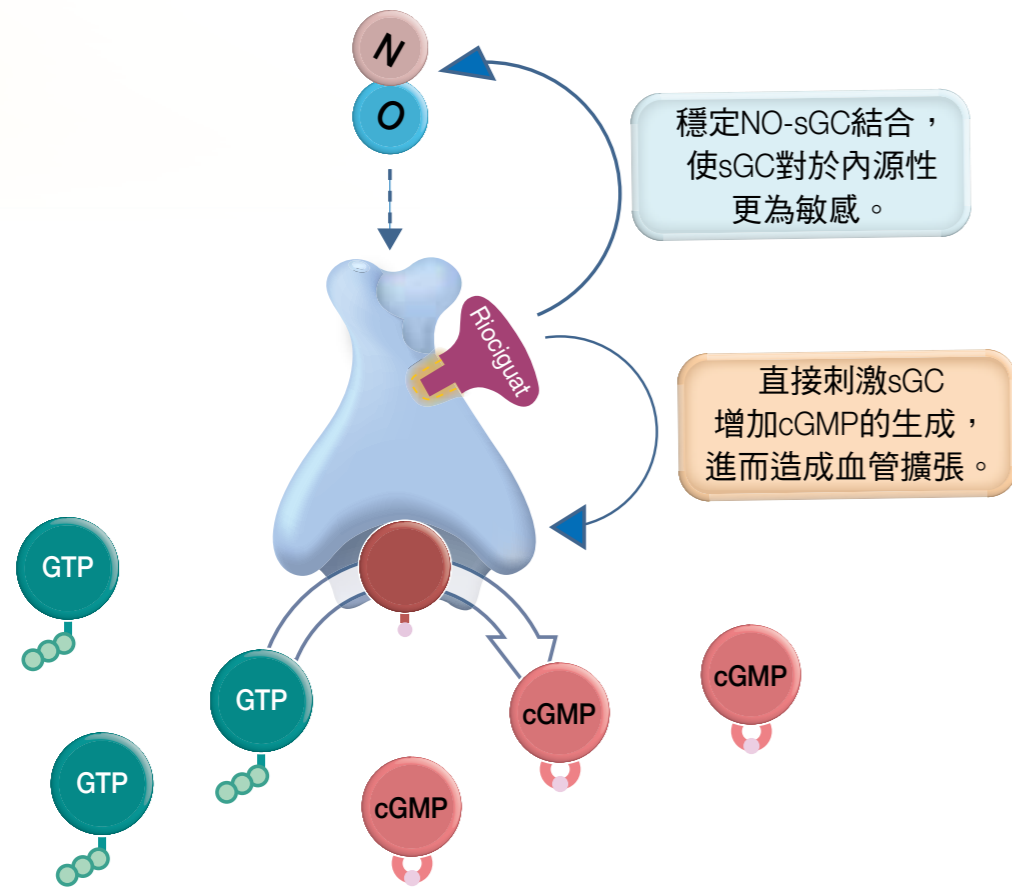
- a. **Bosentan**: 雙效內皮素拮抗劑 bosentan 曾於 157 位無法手術或 PEA 術後持續 / 復發肺高壓的 CTEPH 患者進行臨床試驗 (BENEFIT)⁸³。這項試驗有兩項主要評估指標，試驗結果並不一致：六分鐘步行距離只增加 2 公尺，並未達統計顯著意義 ($p = 0.55$)，但達成 PVR 減低，治療效果為 -24% ($p < 0.0001$)，也增加患者的心輸出量 ($p = 0.007$)。
- b. **Sildenafil**: 此藥尚未被核准用於治療 CTEPH。目前僅有少數對於無法手術或 PEA 術後持續 / 復發肺高壓 CTEPH 患者使用 sildenafil 治療的小型隨機安慰劑對照臨床試驗，但試驗所得到的結果並不一致⁸⁴⁻⁸⁶。在收入 19 位無法手術而以 sildenafil 進行治療的研究中指出，雖然在第 12 周時觀察到次要評估指標 PVR 降低 ($p=0.044$)



及世界衛生組織功能分級改善 ($p=0.025$)，但試驗主要評估指標六分鐘步行距離 (6MWD) 在使用 sildenafil 及安慰劑兩組間並無差異，且長期使用的數據亦顯示不一致之結果。目前 sildenafil 在 CTEPH 仍缺乏大型及長期的對照性研究證據。

c. **Riociguat**: Riociguat 是目前唯一被核准治療 CTEPH 的藥物。此藥屬於新一代可溶性鳥苷酸環化酶 (soluble Guanylyl Cyclase, sGC) 刺激劑^{87, 88}。Riociguat 可以穩定一氧化氮 (Nitric Oxide, NO) 跟 sGC 的鍵結而產生更多的環單磷酸鳥苷 (Cyclic Guanosine Monophosphate, cGMP) 以達到血管擴張的效果。Riociguat 另一個特點是在沒有一氧化氮的環境之下仍可催化 sGC 產生 cGMP。Riociguat 服藥後 1.5 個小時內可以觀察到 Riociguat 在血漿濃度達到最高，病患藥物半衰期約為 12 小時^{87, 88}。

圖十七、Riociguat 藥物作用機轉。



Riociguat 是 sGC 的刺激物，此酵素為心肺系統中的 NO 受體。當 NO 與 sGC 結合時，會催化訊息分子 cGMP 的合成。cGMP 在細胞內扮演重要角色，會影響血管張力、增生、纖維化與發炎。Riociguat 有雙重作用機轉：(1) 穩定 NO-sGC 結合，使 sGC 對內源性 NO 更敏感。(2) 藉由另一個與 NO 無關的結合位置直接刺激 sGC。經由這些機轉，Riociguat 能增加 cGMP 的生成並導致血管擴張。cGMP, cyclic guanosine monophosphate; GTP, guanosine triphosphate; NO, nitric oxide; sGC, soluble guanylate cyclase

Riociguat 的第三期臨床試驗 (CHEST-1)⁸⁹ 主要是收入 261 位無法施行 PEA 手術或是術後肺高壓再復發的病患。患者隨機分組為接受 Riociguat 最高劑量調整到 2.5 mg 一天三次或安慰劑組。Riociguat 的適切治療劑量須根據病患服藥後的血壓狀況來調整，原則上每 2 週調整一次。主要試驗指標為 6MWD。Riociguat 組的步行距離自第 2 週開始即有明顯的改善，在第 16 週時，其六分鐘步行距離較安慰劑組增加 46 公尺 ($p < 0.001$)⁸⁹。此外，PVR 相較於安慰劑組降低 31% ($p < 0.001$)。然而，對於發生臨床惡化的時間並沒有顯著療效。在長期治療方面，已完成 CHEST-1 試驗的兩百多名病患在進入長期 CHEST-2 試驗後已使用 Riociguat 治療超過 2 年，試驗分析一年與二年的存活機率分別為 97% 及 94%⁹⁰。雖然雙盲期間及第一年開放標記延伸研究顯示咳血機率增加，但在第二年的開放標記延伸研究已無新增咳血個案；且試驗分析發現超過 90% 以上之受試者在延伸治療期間可以使用到最高劑量 2.5 mg 一天三次，顯示 Riociguat 長期使用的安全性及耐受性仍然良好⁹⁰。根據 CHEST-1 的次族群分析結果，Riociguat 對亞裔華人之療效與白種人並無差異⁹¹。

Riociguat 不會與食物產生交互作用而影響藥效，也不需要依照年齡、性別、體重或人種/種族而調整劑量。使用 Riociguat 較為常見不良反應事件包括：頭痛、頭暈、噁心、腹瀉、低血壓、以及周邊水腫。



在衛福部發出最新的 Riociguat 安全性通知函中提及：『在 RISE-IIP 臨床試驗期中分析發現，Riociguat 用於特發性間質性肺炎造成的肺高壓 (Pulmonary Hypertension associated with Idiopathic Interstitial Pneumonias, PH-IIP) 時，會增加病人的死亡風險與嚴重副作用 (相較於 placebo)，因此提前終止試驗。』。但此結果並不影響目前 Riociguat 核准的適應症與使用。

關於 CTEPH 之藥物聯合治療策略，目前未有大规模臨床試驗，醫學界也尚無共識⁹¹。但必須注意的是 Riociguat 不可併用第 5 型磷酸二酯酶 (phosphodiesterase type 5; PDE-5) 抑制劑 (例如：sildenafil、tadalafil、或 vardenafil)，以免產生嚴重且持續性的低血壓^{91, 92}。

然而，還需要更多試驗評估下列患者：(1)PEA 介入治療前需要其他治療的患者，因為現有資料為非對照且僅限於 PEA⁹³⁻⁹⁶；(2) 技術上無法手術的患者；(3) 技術上可手術，但具有無法接受手術風險的患者；(4)PEA 後發生有症狀 PH 後遺症 / 復發的患者。一項還在進行的試驗 (NCT01416636)，將 Treprostinil Sodium 皮下注射於重度 (無法手術) 的慢性血栓性肺動脈高壓 (CTEPH)，探討持續療效與耐受性，結果顯示患者皮下注射 Treprostinil 可在第 6 個月改善運動能力⁹⁷、血行動力學及生活品質。

十一、可供參考之治療選項

11.1 BPA

CTEPH 一個可能的治療選項是 BPA，這項技術早在 2001 年首次提出^{10, 11}，雖然預後結果良好，但並未廣泛採用，主要原因是伴隨可能致命的重大併發症，尤其是再灌注水腫和肺出血。然而，經過日本多個醫療中心的研究之後，這項技術已引起廣泛的關注¹¹⁻¹³。

其手術概念很簡單，即使用標準的氣球擴張術技術，每個階段只治療一個區域，以降低風險，因此通常需要三到五個治療階段。而選擇的氣球體積須小於目標血管的直徑，因為 BPA 的主要目標是重新打開被帶狀組織和網狀組織阻塞的血管，而非擴張血管。肺小節和肺小節分支血管是主要的目標區域。日本和歐洲醫療中心的結果顯示，血行動力學明顯改善 (表四)，運動能力、NT-proBNP 濃度也有所改善，右心室能重塑^{11-13, 98, 99}。曾發生罕見的嚴重併發症，包括致命的肺出血，但重大併發症與醫療中心的經驗成反比關係¹²。81 位病患手術前後和手術期間的死亡率介於 0 至 10%，但最大型的病例系列中為 1.5% (表 3)。在長達 3 年的觀察期間，有少數血管再狹窄事件發生¹²，並不需要使用支架，惟長期結果仍須進一步評估。

目前 BPA 仍然是一項試驗性手術，長期資料不足以支持廣泛使用。如同藥物療法，BPA 有其效益，也有風險，介入性治療的醫師可能因偏好選擇這項治療，而未轉診到專科醫療中心評估 CTEPH 能否執行 PEA 手術。另一方面，BPA 如果不是由專科醫療中心進行，應會增加嚴重併發症的風險，因為手術技術和患者篩選都需要專門知識和先進的造影技術。而對於發生於肺動脈和肺葉血管之 CTEPH，手術整體而言仍是最有效的療法。即使 BPA 成功，仍常有殘留肺動脈高壓，且多數患者在介入治療之前和之後，已經接受肺動脈高壓的藥物治療¹¹⁻¹³。

全世界大多數頂尖 CTEPH 和 PEA 醫療中心，已經或即將把 BPA 列入治療選項，這些醫療中心最適合進一步探討這項手術的安全性和療效，決定哪些患者較適合手術或介入治療。但是最終還是需要在選定的患者族群中，進行各種療法的隨機分配對照試驗，以提供更多臨床證據與經驗。



綜上所述，PEA 仍然是 CTEPH 最具臨床療效的治療，而對許多患者而言，這是一種最明確並可治癒的治療。惟對於主要是患有肺動脈遠端疾病或具有其他共病者，經外科醫師判定不適合手術的患者，與 PEA 術後持續或再復發肺動脈高壓的患者，可考慮進行 BPA⁹⁸。如果所有治療選項都失敗，肺移植對部分患者而言是最後的治療方式 (圖五)。

表四、BPA 後各中心的成果

	Number of procedures	Mean (SD) PVR (dyn s/cm ⁵)		Peri-procedural mortality	Long-term survival
		Before intervention	After intervention		
Kataoka	29	NA	NA	3.4%	NA
Mizoguchi	68	942(±367)	327(151)	1.5%	97% after 2.2 (SD 1.4) years
Sugimura	12	627(±236)	310(73)	0	100% at 1 year
Fukui	20	889(±365)	490(221)	0	NA
Andreassen	20	704(±320)	472(288)	10%	85% after 51 (SD 30) months

PVR=pulmonary vascular resistance, NA=not available,

11.2 特論：BPA 在 CTEPH 應用陳慶蔚、林彥宏醫師

在症狀嚴重的病人族群中，若沒有接受適當的治療則三年的死亡率高達九成¹⁰⁰。目前的標準治療為接受外科 PEA 手術移除肺動脈栓塞以降低肺高壓¹⁵。但因手術過程中需接受體外心肺循環，病患可能因為年紀過大或有其他共病而並不適合接受此手術。另外 PEA 手術對於分布過於周邊的肺動脈堵塞效果亦不佳¹⁰⁰。對於因為上述原因而不適合接受手術的病患，除了藥物治療之外¹⁰¹，目前也開始使用 BPA 來進行治療¹⁰。

BPA 目前已經廣泛地運用在小兒先天性肺動脈狹窄的治療，而治療慢性肺栓塞引起之肺高壓的理論基礎是藉由氣球擴張來打開因慢性肺栓塞而堵塞的肺動脈，目標為改善肺動脈血流並進而降低肺動脈高壓¹⁰²及改善右心衰竭¹⁰³。因為是藉由肺動脈血管攝影與介入性治療的方式進行治療，因此過程中需使用到顯影劑，無法平躺、血液動力學不穩、腎功能嚴重不全及對顯影劑過敏的病患，相對上不適合接受肺動脈氣球擴張術¹⁰⁰。

BPA 的術式過程為經由內頸靜脈 (常為右側) 或是股靜脈進行穿刺，將導引導管經導引鞘置放在左肺動脈或右肺動脈進行肺動脈血管攝影以確認病灶所在處，再藉由導線穿過狹窄堵塞處，並經由導線置入氣球導管將狹窄的肺動脈進行血管擴張術¹⁰⁴。為了可以精確的測量肺動脈管腔大小以選擇合適的氣球導管，病患可以在術前接受錐狀射束電腦斷層掃描 (Cone-Beam Computed Tomography, CBCT)¹⁰²，也可以在術中接受血管內超音波 (Intravascular Ultrasound, IVUS) 或光學同調斷層掃描 (Optical Coherence Tomography, OCT) 檢查¹⁰⁵，亦有醫師使用壓力導線 (Pressure Wire) 作為血管治療的依據¹⁰⁴。為了減少術式的併發症 (如術後的急性肺水腫) 及避免單次過多的顯影劑，一般會分成多次，每次針對不同病灶進行治療。因為下側肺葉的血流與氣氣交換較多，因此通常會先針對雙側下葉肺動脈的狹窄及堵塞進行治療¹⁰⁶。



BPA 的治療效果可分為肺血管血流的改善、血行動力學的改善與症狀及運動耐受性的改善等三方面。

在肺血管血流的改善的部分，將肺動脈的堵塞處打通，肺動脈血管攝影可以立即觀察到肺動脈 / 微血管 / 肺靜脈的血液灌流增加¹⁰⁷，術後追蹤的 V/Q scan 也可以看到灌流增加與楔狀灌流缺損的改善¹⁰⁰。

在血行動力學的改善方面，BPA 可以有效的降低肺動脈壓力，根據文獻統計，術前 mPAP 為 45mmHg 的病患群，在接受每人平均 3-4 次的 BPA 後，mPAP 可以降低 14-21mmHg¹⁰⁸。右心壓力檢查可以測量到 PVR 的下降與右心壓力的降低¹⁰⁹。心臟超音波可以發現右心腔室的縮小與右心功能的進步¹⁰³。抽血檢查也可以觀察到 NT-proBNP 的降低¹⁰⁹。

在術後症狀及運動耐受性的改善方面，六分鐘行走測試可以評估病患的運動耐力並反映心臟的功能狀態。病患在接受 BPA 後可以逐漸觀察到病人喘、胸悶、呼吸困難及運動不耐症狀的改善¹⁰。

對於肺高壓的病人來說，肺動脈壓力、肺血管阻力、右心壓力的降低與右心功能的改善，都與病人較佳的預後有關¹⁰²。因此，雖然目前沒有大規模的臨床試驗，但是對於無法接受外科手術的病患，除了藥物治療以外，BPA 提供了一個有效的治療選擇，藉由降低肺血管阻力與右心壓力而改善了病患的預後¹⁰²。

BPA 可能的併發症主要包含了再灌流引起的肺損傷 (Reperfusion Lung Injury) (包含了急性肺水腫及呼吸衰竭)¹⁰⁴、肺動脈的血管剝離 / 破裂¹¹⁰、肺出血、對於顯影劑的過敏反應與腎功能損傷¹⁰⁸。其中最為重要的是再灌流引起的肺損傷。氣球擴張後增加的大量肺動脈血流、高壓力差及高剪應力 (Shear Tress) 與再灌流後 Cytokine 的大量釋放都是造成肺損傷的可能原因¹⁰⁸。發生再灌流肺損傷病人的高危險群為：術前高肺動脈壓的病人、第一次接受肺動脈氣球擴張術與血行動力學不穩的病人 (包含了低心輸出量與 NT-proBNP 高的病人)¹⁰⁹。為了避免再灌流的肺損傷，除了分次治療、選擇適當尺寸的氣球導管外¹⁰⁰，也可以在治療過程中使用壓力導絲偵測堵塞近端與遠端的壓力差以避免治療前後過高的壓力差造成再灌流肺損傷¹⁰⁴。隨著治療技術的進步，目前嚴重再灌流肺損傷的發生比率約小於 10%¹⁰³。

對於無法接受手術的慢性肺栓塞引起之肺高壓病患，如果未給予適切的治療，則病人的預後相當不佳，除了藥物治療以外，BPA 提供了一個相當安全有效的治療選項，能夠有效的降低肺動脈壓力並改善症狀。分次治療及術中的監測可以有效的避免併發症的發生。除了是無法接受開刀的病患的治療選擇外，也可以與手術合併以混合手術的方式治療慢性肺栓塞引起之肺高壓病患¹¹¹。

目前臺大醫院已順利的完成數例的 BPA(圖十八)，每例病人接受 2-4 次的氣球擴張術；術中無發生重大併發症，患者復原狀況良好，肺動脈壓力、血管阻力及運動耐力均有大幅改善。



圖十八、BPA 實況



左上圖右上圖：右側 A9,A10 及其上游血管嚴重狹窄，且攝影無 capillary filling；左中圖右中圖：氣球擴張；左下圖右下圖：血管狹窄改善，且 capillary filling 及 venous return 增加。

十二、總結與關鍵訊息

CTEPH 是可能會致命的疾病，且相較於其他形式的肺動脈高壓，其治療有大幅差異，因其須考慮手術治療之可行性。因此發生原因不明的肺動脈高壓患者，可靠的鑑別診斷檢查應包括核子醫學的 V/Q scan。而 CTEPH 的最終診斷需要右心導管檢查和肺動脈造影，兩者應於專科醫療中心進行，因為可同時決定患者的最佳治療方式。PEA 手術仍是目前的治療首選，也是唯一可能治癒的療法。而對於無法手術的患者，Riociguat 是目前唯一核准的藥物，可改善血行動力學和運動能力。BPA 是部分無法手術的患者可能採用的新治療選項，但需要進一步評估，才能決定在 CTEPH 治療策略中的定位。

在目前 CTEPH 面臨的創新與困難中，重要的是目前仍需要更多研究，以瞭解 CTEPH 中纖維化血管重塑的機轉。而仍然尚未解決的重要臨床需求中，包括精確且有意義的定義術後肺動脈高壓、預防及如何預測小血管疾病的方法。

我們目前正處於治療模式改良的過程中：首先，Riociguat 最近獲得全球核准，用於治療無法手術的 CTEPH 病人及 PEA 後持續或復發的肺高壓；其次，日本已改進 BPA 技術，讓此技術更加成熟與普及，然而，即使接受 BPA 治療仍需轉診至專科醫院進一步檢查與評估接受 PEA 的可行性，目前有關 BPA 的一些批評顯示，仍需要取得日本以外的地區對於 BPA 的手術經驗並獲得 BPA 術後病人的長期預後資料，加以評估 BPA 的可行性。所以對於 CTEPH 患者，仍建議需轉診至有經驗的專科醫院進行完整雙側 PEA 手術的評估，因為 PEA 手術仍然是目前最佳的治療選項，使患者的長期結果表現優異，且可能完全治癒。



表 4、關於慢性血栓栓塞性肺高壓的建議 (Recommendations for CTEPH)

建議	建議分級	證據等級
對於肺栓塞後仍存有運動呼吸困難者，應考慮慢性血栓栓塞性肺高壓的可能性 In PE survivors with exercise dyspnoea, CTEPH should be considered	IIa	C
對於所有慢性血栓栓塞性肺高壓患者，建議終身使用抗凝血藥物 Life-long anticoagulation is recommended in all patients with CTEPH	I	C
對於所有慢性血栓栓塞性肺高壓患者，皆應由跨領域團隊專家評估手術可行性，並決定是否採取其他治療策略 It is recommended that in all patients CTEPH the assessment of operability decisions regarding other treatment strategies should be made by a multidisciplinary team of experts	I	C
對於慢性血栓栓塞性肺高壓患者，建議在深度低溫且循環中止的情形下進行肺動脈內膜切除術 Surgical PEA in deep hypothermia circulatory arrest is recommended for patients with CTEPH	I	C
經慢性血栓栓塞性肺高壓治療團隊 (包括至少一名具有肺動脈內膜切除術經驗的外科醫師) 歸類為手術治療後持續 / 復發或無法手術且有症狀的慢性血栓栓塞性肺高壓患者，建議使用 Riociguat 藥物治療 Riociguat is recommended in symptomatic patients who have been classified as having persistent/recurrent CTEPH after surgical treatment or inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon	I	B

建議	建議分級	證據等級
經慢性血栓栓塞性肺高壓治療團隊 (包括至少一名具有肺動脈內膜切除術經驗的外科醫師) 歸類為無法手術的有症狀慢性血栓栓塞性肺高壓患者，可考慮將已核准使用在肺動脈高壓治療的特定藥物進行適應症外的使用 Off-label use of drugs approved for PAH may be considered in symptomatic patients who have been classified as having inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon	IIb	B
對於技術上無法手術或肺動脈內膜切除術的風險 / 效益比較不利的患者，可考慮進行 (經皮) 肺動脈氣球擴張術的介入治療 Interventional BPA may be considered in patients who are technically non-operable or carry an unfavourable risk:benefit ratio for PEA	IIb	C
對於肺栓塞後沒影症狀的患者，目前並不建議進行慢性血栓栓塞性肺高壓篩檢 Screening for CTEPH in asymptomatic survivors of PE is currently not recommended	III	C



十三、參考文獻

1. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*. 2000;15(3):440-448.
2. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *European Respiratory Journal*. 2013;41(4):985-990.
3. von Bruhl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819-835.
4. Kellermair J, Redwan B, Alias S, et al. Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 deficiency misguides venous thrombus resolution. *Blood*. 2013;122(19):3376-3384.
5. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113(16):2011-2020.
6. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;378(9800):1379-1387.
7. Jenkins D, Mayer E, Srean N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *European Respiratory Review*. 2012;21(123):32-39.
8. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, et al. Long-Term Outcomes in Acute Pulmonary Thromboembolism The Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Associated Risk Factors. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2012;18(3):281-288.
9. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):246-252.
10. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103(1):10-13.
11. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(6):756-762.
12. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2012;5(6):748-755.
13. 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. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(2):485-488.
14. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory investigation*. 2013;51(3):134-146.
15. Galie 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) (vol 46, pg 903, 2015). *European Respiratory Journal*. 2015;46(6):1855-1856.
16. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41(2):462-468.
17. Moser KM, Daily PO, Peterson K, et al. Thromboendarterectomy for chronic, major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Immediate and long-term results in 42 patients. *Ann Intern Med*. 1987;107(4):560-565.
18. Daily PO, Johnston GG, Simmons CJ, et al. Surgical management of chronic pulmonary embolism: surgical treatment and late results. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1980;79(4):523-531.
19. Daily PO, Dembitsky WP, Iversen S. Technique of Pulmonary Thromboendarterectomy for Chronic Pulmonary Embolism. *Journal of Cardiac Surgery*. 1989;4(1):10-24.
20. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1993;106(1):116-126; discussion 126-117.
21. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;76(5):1457-1462; discussion 1462-1454.
22. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;94(1):97-103; discussion 103.
23. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788-1830.
24. Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2001;22(3):561-+.
25. Otero R, Oribe M, Ballaz A, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2011;127(4):303-308.
26. Martí D, Gómez V, Escobar C, et al. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*. 2010;46(12):628-633.
27. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematol-Hematol J*. 2010;95(6):970-975.
28. Surie S, Gibson NS, Gerdes VEA, et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2010;125(5):e202-e205.
29. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2010;30(3):294-299.
30. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, et al. Prognostic Factors for Pulmonary Embolism The PREP Study, A Prospective Multi-center Cohort Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(2):168-173.
31. Dentali F, Donadini M, Gianni M, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2009;124(3):256-258.
32. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006;130(1):172-175.
33. Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine*. 2006;85(5):253-262.
34. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-2264.
35. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999;99(10):1325-1330.
36. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-1981.
37. Hoey ET, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J, et al. Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196(3):524-532.
38. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2009;33(2):325-331.
39. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000;15(2):395-399.
40. Sakao S, Hao H, Tanabe N, et al. Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respiratory research*. 2011;12:109.
41. Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(7):573-582.
42. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680-684.
43. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2009;30(20):2493-2537.



44. Mehta S, Helmersen D, Provencher S, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2010;17(6):301-334.
45. Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011;154 Suppl 1:S54-60.
46. Freeman LM. Don't bury the V/Q scan: It's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(1):5-8.
47. Bergin CJ, Sirlin CB, Hauschildt JP, et al. Chronic thromboembolism: Diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. *Radiology*. 1997;204(3):695-702.
48. Perloff JK, Hart EM, Greaves SM, et al. Proximal pulmonary arterial and intrapulmonary radiologic features of Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2003;92(2):182-187.
49. McLaughlin VV, Langer A, Tan M, et al. Contemporary Trends in the Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension An Initiative to Close the Care Gap. *Chest*. 2013;143(2):324-332.
50. 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(4):1070-1077.
51. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(7):577-583.
52. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *European radiology*. 2012;22(3):607-616.
53. Bailey CL, Channick RN, Auger WR, et al. "High probability" perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(5):1974-1978.
54. 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(7):677-678.
55. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *European journal of radiology*. 2009;71(1):49-54.
56. He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nuclear medicine communications*. 2012;33(5):459-463.
57. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, et al. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2012;141(4):929-934.
58. Auger WR, Kim NH, Trow TK. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2010;31(4):741-758.
59. Ogino H. Recent advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension including Japanese experiences. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;62(1):9-18.
60. Mettler Jr FA, Guiberteau MJ. 6 - Respiratory System. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging (Sixth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders 2012:195-235.
61. Chapter 10 - Pulmonary System A2 - Ziessman, Harvey A. In O'Malley JP, Thrall JH, (Eds). *Nuclear Medicine (Fourth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders 2014:204-226.
62. Galie 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). *The European respiratory journal*. 2015;46(4):903-975.
63. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PLOPED II study. *Radiology*. 2008;246(3):941-946.
64. Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A. Ventilation-perfusion lung scanning in the evaluation of pulmonary hypertension. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1994;35(5):793-796.
65. Parker JA, Coleman RE, Grady E, et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. *Journal of nuclear medicine technology*. 2012;40(1):57-65.
66. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):263-271.
67. Galie 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). *European heart journal*. 2016;37(1):67-+.
68. Hsu HH, Chen JS, Chen YS, et al. Short-term intravenous iloprost for treatment of reperfusion lung oedema after pulmonary thromboendarterectomy. *Thorax*. 2007;62(5):459-461.
69. 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;141(3):702-710.
70. Luo WC, Huang SC, Lin YH, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension-A single-center experience in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(12):1197-1203.
71. Jamieson SW. Editorial comment. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006;30(2):241-243.
72. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41(3):735-742.
73. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(4):419-424.
74. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;141(2):383-387.
75. Berman M, Hardman G, Sharples L, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients aged >70. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;41(6):e154-160.
76. Camous J, Decrombecque T, Louvain-Quintard V, et al. Outcomes of patients with antiphospholipid syndrome after pulmonary endarterectomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;46(1):116-120.
77. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Kolici R, et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2009;119(2):298-305.
78. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25_S).
79. 郭炳宏 . 肺部疾病或缺氧相關肺高壓與慢性血栓性肺動脈高壓 . 台灣醫學 . 2016.
80. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):483-489.
81. Pepke-Zaba J, Hoepfer MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *European Respiratory Journal*. 2013;41(1):8-9.
82. Hoepfer MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):272-282.
83. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2127-2134.
84. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(5):922-927.
85. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134(2):229-236.
86. Claessen G, La Gerche A, Wielandts JY, et al. Exercise pathophysiology and sildenafil effects in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(8):637-644.
87. Hambly N, Granton J. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(6):679-695.
88. Smith ZR, Makowski CT, Awdish RL. Treatment of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: focus on riociguat. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:957-964.
89. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New Engl J Med*. 2013;369(4):319-329.



90. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-1302.
91. Wang C, Jing ZC, Huang YG, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension: Chinese subgroup analyses and comparison. *Heart Asia*. 2016;8(1):74-82.
92. Inc. BHP. Adempas (riociguat) US prescribing information. 2014:http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Adempas_PI.pdf.
93. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2003;123(2):338-343.
94. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23(4):595-600.
95. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009;120(13):1248-1254.
96. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;139(1):85-91.
97. Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, et al. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2007;74(3):287-292.
98. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart (British Cardiac Society)*. 2013;99(19):1415-1420.
99. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *European Respiratory Journal*. 2014;43(5):1394-1402.
100. Ogawa A, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty: A Treatment Option for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:4.
101. Kim NH, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the evolving treatment landscape. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):173-177.
102. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2015;21(5):425-431.
103. Broch K, Murbraech K, Ragnarsson A, et al. Echocardiographic evidence of right ventricular functional improvement after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):80-86.
104. 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(11):1297-1306.
105. Ishiguro H, Kataoka M, Inami T, et al. Diversity of Lesion Morphology in CTEPH Analyzed by OCT, Pressure Wire, and Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3):324-325.
106. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(7):725-736.
107. Ishiguro H, Kataoka M, Inami T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for central-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(11):1212-1213.
108. Muller DW, Liebetrau C. Percutaneous treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *EuroIntervention*. 2016;12 Suppl X:X35-X43.
109. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a New Index to Predict Risk of Reperfusion Pulmonary Edema and Improvement of Hemodynamics in Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(7):725-736.
110. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Incidence, avoidance, and management of pulmonary artery injuries in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2015;201:35-37.
111. Shimura N, Kataoka M, Inami T, et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol*. 2015;183:138-142.



台灣胸腔暨重症加護醫學會
Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine