

特集 ■ 心原性ショック診療：エビデンスに基づく最適化への挑戦 ■ コラム

重症肺高血圧症による心原性ショックの特徴と治療指針

その疾患に応じた管理, モニタリング, 治療戦略を考える

上田 仁 UEDA, Jin

国立循環器病研究センター 肺循環科 / 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科

はじめに 急性右心不全 acute RHF は、右室

左心疾患や左心不全およびそれらに伴う心原性ショックに関する研究については、長年にわたり多くの研究がなされており、その診療方法は確立しつつある。その一方で、右心疾患や右心不全の分野は、近年注目を集めてはいるが、その希少性から、大規模な研究は少ないのが現状であり、発展途上の領域である。そのため右心疾患や右心不全、およびそれらに心原性ショックに対する診療は、専門家や専門施設での経験に依存しており、ケースバイケースで対応しているのが現状である。

本稿では、右心疾患の代表的な疾患である肺高血圧症 pulmonary hypertension (PH) に伴う右心不全 right heart failure (RHF) や心原性ショックの管理および治療について、左心系の心原性ショックとの違いに焦点を当てて概説する。

右心不全 (RHF) と肺高血圧症 (PH) について

右心不全 (RHF) とは?

急性右心不全 acute RHF は、右室充満障害および右室低拍出量の結果、全身の低灌流と全身のうっ血を急速に引き起こす症候群である^{1,2)}。その原因は、急性左心不全、急性肺塞栓症、急性呼吸窮迫症候群 acute respiratory distress syndrome (ARDS)、慢性の PH など多岐にわたる。さまざまな病因・病態によって発症する heterogeneous な症候群であるため、そのさまざまな病態に応じた治療が必要となる^{1,2)}。

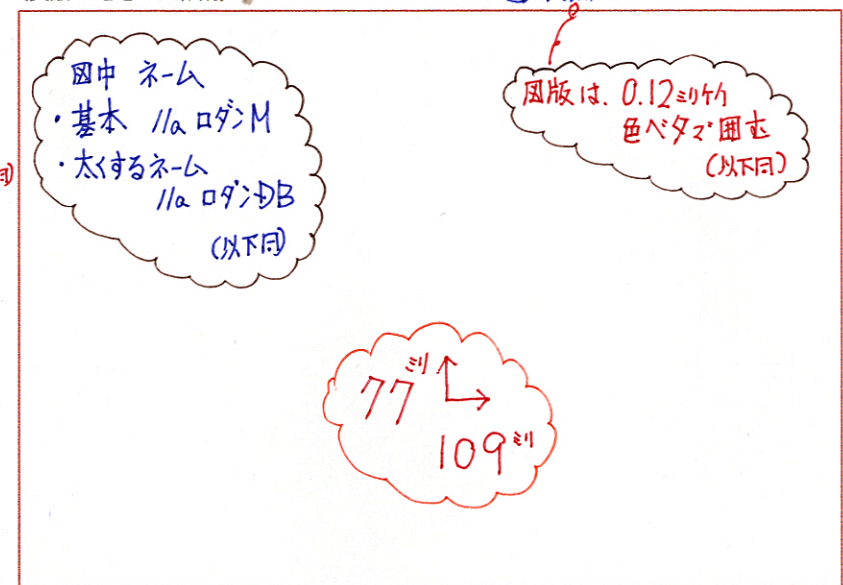
例えば、acute RHF 患者は全体として急性心不全患者の 3~9% 程度に認められ、その院内死亡率は 5~17%^{3~4)} とされる。慢性 PH の急性増悪、未診断 PH の増悪、血栓

塞栓症など、PH に伴う RHF では、院内死亡率が特に悪く、17.5~52.4%^{5~6)} と報告されている。また、こうした PH 患者では、感染症、貧血、妊娠、その他の事象が引き金

となり、容易に急性重症 RHF を併発する。その治療法の選択は限られており、早期より専門施設への相談が望ましい。循環虚脱となった PH 患者の退院率は約 4%⁷⁾ と報告

キーワード
右心不全
肺高血圧症
心室間相互作用
肺血管抵抗

図1 急性右心不全の病態 (文献1をもとに作成)



されており、RHF 増悪を未然に防ぐことが重要である。

acute RHF の病態については、図1に示すように主に右室容量負荷、右室圧負荷、右室心筋障害の3つの機序が挙げられる (実際には、さまざまな程度でこれらが混在する)¹⁾。暴飲暴食などは右室容量負荷の原因となり、右室拡大や三尖弁逆流増加、右房圧 right atrial pressure (RAP) や中心静脈圧の上昇を引き起こし、全身のうっ血から臓器障害を引き起こす。喫煙や低酸素、血栓塞栓症も右室圧負荷の原因となり、心筋虚血や感染症などによる酸素需要の増加、不整脈などは、右室心筋障害の原因となる。これらは、右室収縮力低下から心拍出量低下を引き起こし、また右室拡大や肺動脈圧上昇による心室間相互作用の変化から左室前負荷の減少、左室の拡張障害の増悪などにより、低拍出、低血圧、ショックを引き起こす (メモ1)。

重症肺高血圧症 (PH) に伴う重症右心不全 (RHF) および心原性ショックにどのように対応するか?

重症 PH に伴う重症 RHF の管理とモニタリング

日本循環器学会および ESC/ERS ガイドラインにおいて、重症 RHF 症例は集中治療室で管理^{8~10)} することが推奨されている。特に ESC/ERS ガイドライン⁹⁾ では、このような重症例は死亡リスクが高いことから、可能なかぎり PH 専門センターが関与すべきであると提言している。ICU での一般的な管理に加えて、右心機能のモニタリングが重要であ

メモ1 肺高血圧症 (PH) に関する最近のアップデート

■定義のアップデート PH は、何らかの原因で肺動脈の狭窄が起こり、肺動脈圧の上昇を認め、右心負荷がかかることで RHF を引き起こす予後不良な進行性の疾患群である。PH の定義は、右心カテーテル検査にて安静臥位に測定した平均肺動脈圧 mean pulmonary arterial pressure (mPAP) が「25mmHg 以上」とされてきた⁹⁾。2022 年に改訂された European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) ガイドライン⁹⁾ にて、「mPAP > 20mmHg」へと変更となり、世界標準となった。日本においても 2025 年改訂の日本循環器学会ガイドライン¹⁰⁾ にて同じ閾値を踏襲することとなった。

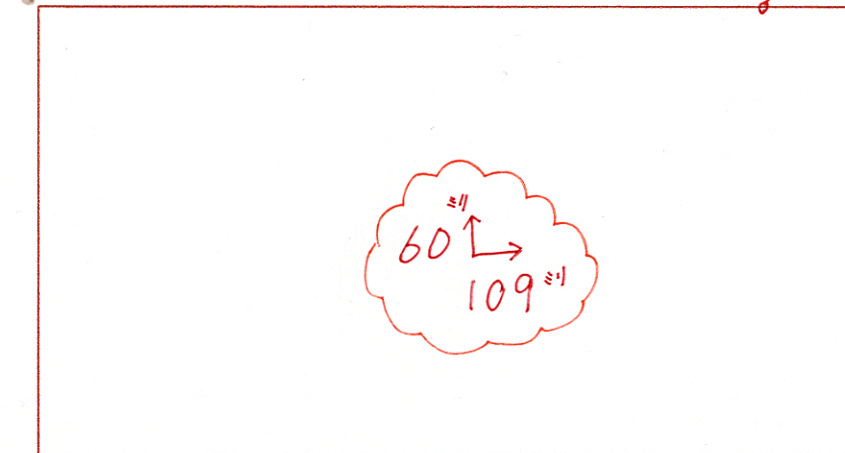
■分類のアップデート PH の原因、病態は多岐にわたり、表1のように5つのグループに大別¹⁰⁾ され、その治療法は大きく異なる。そのため、適切な治療を行うには、正確な診断、病型診断、重症度評価が必要である。また、PH の各疾患は同一疾患とは思えないほど多彩な臨床像を示すため、画一的な治療とはならない。そのため、PH の診断後は、すみやかに肺高血圧症診療の経験豊富な専門施設へ紹介し、専門施設での病型診断および治療をすることが推奨されている^{8~10)}。

■治療のアップデート PH 治療において、グループ2, 3, 5は原則、それぞれの基礎疾患の治療が優先となる。グループ1の肺動脈性肺高血圧症 pulmonary arterial hypertension (PAH) は肺血管拡張薬、グループ4の慢性血栓塞栓性肺高血圧症 chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension (CTEPH) は、肺血管拡張薬、バルーン肺動脈形成術、肺動脈血栓内摘除術が主な治療となり、専門施設で行うべき特異的治療となる。近年、肺血管拡張薬の進歩や初期併用療法の確立により、PAH 患者の予後は飛躍的に改善を認め、またバルーン肺動脈形成術の進歩により、CTEPH 患者の予後も改善を認めている^{8~10)}。しかしながら、このような効果的な治療法の進歩があるにもかかわらず、症状が出現してから PH と診断されるまでの期間は、依然として2年以上の期間を有しており^{11,12)}、多くの患者は病態が進行した状態で専門施設へ受診している。早期に診断することで、治療がより効果的であると考えられる早期の段階に治療介入できれば、さらなる予後の改善が期待されるため、専門施設との連携が重要である。

る¹³⁾。臨床所見のモニタリングとしては、低拍出を示唆する頻脈 (>100/min)、収縮期血圧低下 (<90 mmHg)、尿量減少、血中乳酸値上昇、末梢チアノーゼを伴う皮膚蒼白が挙げられる。非侵襲的なモニタリングとしては、心不全のバイオマーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) やトロポニン、右心機能の評価のための心エコー図検査が必要である。最低限の侵襲的なモ

ニタリングとしては、中心静脈カテーテルを留置して、中心静脈圧 central venous pressure (CVP) の測定や心拍出量を反映する中心静脈酸素飽和度 central venous oxygen saturation (ScvO₂) の測定が必要である。進行した RHF においては、右心カテーテル検査によるワンポイントでの血行動態の評価、あるいは肺動脈カテーテル留置による継続的な血行

図3 肺血圧/体血圧比やボリュームの変化に伴う心室間相互作用の変化
(文献2をもとに作成)



ックや低血圧の際は、観血的動脈圧をモニタリングしながら、**経験的に収縮期血圧120mmHg以上を目標に管理**しており、肺動脈カテーテルを留置している際は肺血圧/体血圧比をそれぞれの患者に応じて管理している。その他の指標としては**平均体血圧60mmHgの維持が推奨**されている⁹⁾。

代表的な昇圧薬としては、ノルアドレナリン、バソプレシンが使用される。ノルアドレナリンはPVRを上昇させる可能性があるが、**バソプレシンはPVR上昇をきたさず、体血圧を上昇させることができる**(表2)。バソプレシンは循環器内科医にとって馴染みの薄い薬物であり、PH患者への使用経験の報告も少ないが、当院では第一選択肢として使用することが多い。通常、0.5~3単位/hrで使用するが、重症例ではバソプレシンのみでは体血圧の維持が難しいことが多く、ノルアドレナリンを併用すること多いのが実情である。

ノルアドレナリンおよびバソプレシンの難点は、頻脈や頻脈性不整脈

を引き起こすことである。頻脈や頻脈性不整脈で困る症例では、頻脈を起さない昇圧薬であるフェニレフリンが有用であり、実際に当院でも使用経験はある。フェニレフリンは選択的 α_1 受容体刺激薬であり、交感神経末梢刺激による末梢血管の収縮によって昇圧作用を示し、急性低血圧またはショック時に補助治療として使われている。

●機械的補助循環 \rightarrow $\approx 70\%$
●適応の考え方 \rightarrow ≈ 2.5 \rightarrow $\approx 40\%$
難しければ、機械的循環補助 mechanical circulatory support (MCS) を考慮することになる。しかし、PH患者におけるMCSの適応は一般的には推奨されておらず、限定的であること理解する必要がある^{14, 15)}。具体的には、離脱を目指す場合のbridge to recovery (BTR) と肺移植までの橋渡しであるbridge to transplantation (BTT) を目指す場合に限られる。

BTRに関しては、CTEPHや薬物

治療が不十分なPAHなどの治療を追加することで回復する見込みのある疾患はよい適応ではあるが、追加治療選択肢のない末期PH患者には適応とはならない。そのため、MCSの適応とはならない症例には、あらかじめ緩和ケアまで視野に入れて、事前に治療方針を確認しておく必要がある。移植件数の多い海外ではBTTの症例報告¹³⁾はあるが、移植待機期間が極めて長い日本では、BTTとしての使用は現実的ではなく、移植待機順位が上位の場合や生体肺移植の可能性のある場合など限定的である。

●体外式膜型人工肺 (ECMO) \rightarrow $\approx 40\%$
PH患者におけるMCSの選択肢とアクセスに関しては、日本では体外式膜型人工肺 extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) が最も広く用いられている¹⁶⁾。VA (venoarterial) ECMOは血圧維持のみでなく、右心前負荷を減少させる利点もある。喀血などによる低酸素血症があれば、VAV (venoarterial-venous) を選択する。海外では特発性 idiopathic PAH (IPAH) 患者におけるBTTとして、PA-LA (pulmonary artery to left atrium) が移植待機中の死亡率を低下させる可能性がある¹⁷⁾ という報告もある。メリットは、肺動脈から脱血して左房に送血するため、有効な酸素化と左室前負荷の増加を得られることと、歩行が可能となりハビリテーションも行えることである。

●右室補助人工心臓 (RVAD) \rightarrow $\approx 40\%$
末期PAH患者に対する右室補助人

表2 RHFの治療に用いる強心薬と昇圧薬の特徴

	CO	PVR	SVR	頻脈/不整脈	非臨床試験	臨床試験/臨床経験
強心薬						
ドブタミン						
<5 μ g/kg/min	\uparrow	\searrow	\rightarrow or \searrow	++	++++	豊富な臨床試験、血行動態試験
5~15 μ g/kg/min	$\uparrow\uparrow$	\rightarrow	\searrow	+++		
ドパミン						
2.5~5 μ g/kg/min	\uparrow	?	$\uparrow\uparrow$		+/-	腎血流増加
>5 μ g/kg/min	\uparrow	\uparrow		+++		
ミルリノン	$\uparrow\uparrow$	\searrow	$\searrow\searrow$	+++	++	ケースレポート
昇圧薬						
ノルアドレナリン	\uparrow	\rightarrow or \uparrow	$\uparrow\uparrow$	++	++	豊富な臨床試験
バソプレシン (低用量)	\rightarrow or \uparrow	\searrow	$\uparrow\uparrow$	+++	++	PAH患者への限られた臨床データ

CO: 心拍出量, PVR: 肺血管抵抗, SVR: 体血管抵抗, PAH: 肺動脈性肺高血圧症
文献13のもとに作成

工心臓 right ventricular assist device (RVAD) の海外の報告¹⁸⁾では、右房または右室から脱血して肺動脈に送血することで右室の拍出量をサポートすることで心拍出量を効果的に増大させ、右房圧を低下させる。しかしながら、RVADの流量依存的なmPAPと肺動脈楔入圧 pulmonary artery wedge pressure (PAWP) の上昇を認めるため、低流量で使用される。

●適切な心拍出量の管理 \rightarrow $\approx 70\%$
RHF管理において心拍出量の評価は重要である。前述のように、低拍出を示唆する頻脈、収縮期血圧低下、尿量減少、血中乳酸値上昇、末梢チアノーゼを伴う皮膚蒼白などの臨床所見、あるいはScvO₂測定、心エコー図検査などを用いて評価する。多くの場合は、低拍出症候群 low output syndrome (LOS) をきたしており、その際はドブタミンを使用することが一般的である。

ドブタミンに対するアレルギーや好酸球増加などの副作用がある場合、あるいは体血圧の低下した患者に使用するには、ドパミンはよい選択肢となる。ミルリノンは、血管拡張作用がありPVRの軽減に有用であるが、体血圧も下がるため慎重な投与が必要である。難点は、いずれの強心薬も頻脈に注意する必要がある点である。

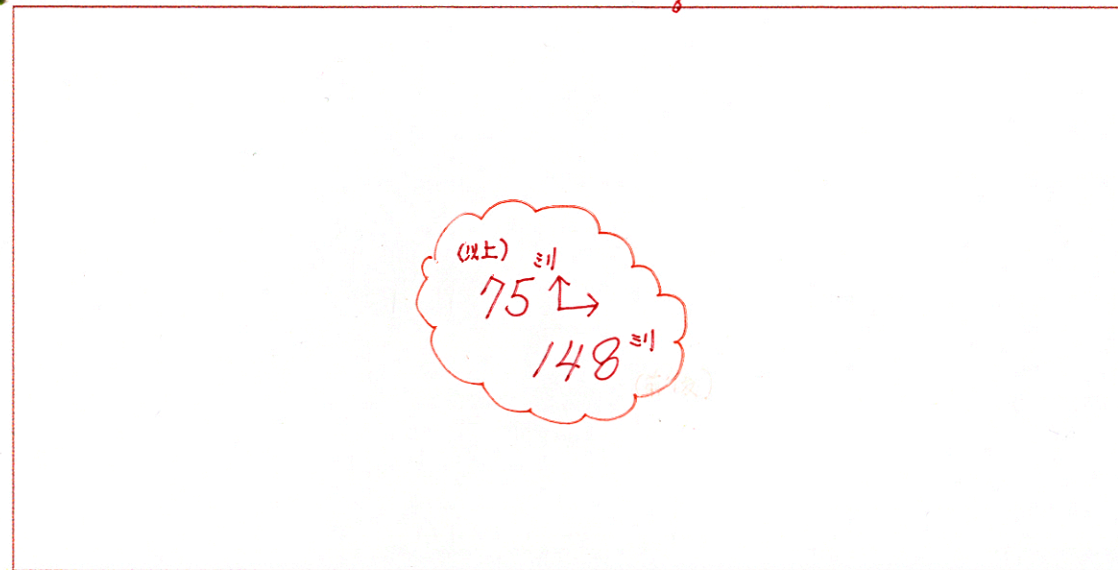
上記に示したモニタリングを十分に行いながら、十分な尿量の確保、ScvO₂ > 70%ないし混合静脈酸素飽和度 mixed venous oxygen saturation (Sv<上にパーを付ける >O₂) > 65%、血中乳酸値 2.0mmol/Lを目指して管理する^{8, 13)}。

●適切な体液管理 \rightarrow $\approx 70\%$
RHF患者の多くの場合は、体液が過剰になることで、さらなる右室拡大や右室拡張末期圧の上昇をきたし、**心室中隔が左室側へ偏位 (心室間相互作用の変化) することで左室の充**

満障害を引き起こし、心拍出量の低下を引き起こす(図2)²⁾。また、右室の拡大や右室拡張末期圧の上昇は、三尖弁逆流の増悪をきたし、前方障害による心拍出量の低下を引き起こす。このような病態では、右室前負荷の軽減による右室の形状と機能(心室間相互作用)の改善のために、利尿薬や血液濾過を使用してマイナスバランスに体液管理をすることが重要である。

ただし、LOSの状態では前負荷により心拍出を保っている一面があるため、安易な体液の減少はさらなるLOSの増悪や血圧低下を引き起こす。まずは、強心薬で心拍出量を担保したうえで行うことが重要である。進行したRHF患者では、**ショックや低血圧の所見を認めるため、一見輸液をしたくなるころではあるが、このような患者では輸液によりさらに病態を悪化することになるので注意が必要である。RHFの管理においては、心室間相互作用を意**

図4 特異的 PAH 治療薬の機序による分類
(文献8をもとに作成)



識することが重要である。

PAHにおいては、右房圧が15mmHg以上で予後不良となることが知られているため、14mmHg以下となるように、適宜利尿薬を使用し、体液量管理を行う⁸⁾。利尿薬のみで管理が難しいときは、血液透析を考慮する。

RHFの誘因となった疾患の治療
治療可能なRHF増悪因子の診断と治療は重要である。増悪因子としては、感染症、不整脈、貧血、甲状腺機能異常、肺血栓塞栓症、息薬、妊娠、などが挙げられる。

感染症はRHF患者の死亡原因となる重要な増悪因子である。感染源が不明な場合、**RHF患者では慢性的に腸管浮腫をきたしていることから、腸管感染症からの敗血症の頻度が多いことを念頭において、広域抗菌薬の投与を考慮する必要がある。**また、エボプロステノール持続静注を行っている重症PH患者では、カ

テーター関連血流感染症の可能性を考慮する必要がある。

カテーター関連血流感染症の発生頻度は0.15/1000 medicine daysであり、起因菌はStaphylococcus aureus, Micrococcus species, 腸内細菌などのグラム陰性桿菌が多い¹⁹⁾。血流感染を疑ったら、すみやかなカテーターの抜去、広域抗菌薬の投与、感染性心内膜炎や感染性梗塞などの合併症の検索が必要である。RHF患者の感染管理は、上記のように左心不全患者とは感染源などを意識するポイントが違うという特徴がある。

不整脈は、上室性頻脈性不整脈、特に心房粗動と心房細動が原因となることが多く、迅速な洞調律化を試みる必要がある²⁰⁾。IPAH患者は若い女性が多いことから、貧血の管理も重要である。またエボプロステノールは、甲状腺機能異常（特に甲状腺機能亢進症）との関連が指摘されており、定期的なモニターリングが必要である²¹⁾。

右室後負荷改善の治療
これらの戦略のなかでも、特に右室後負荷を減少させることはPH患者にとって重要かつ特異的な治療法であり、早期の改善が予後を改善する^{22, 23)}と考えられる。現在、肺血管拡張薬には、プロスタサイクリン経路、一酸化窒素 nitric oxide (NO) 経路、エンドセリン経路の3系統の薬物がある(図4)⁸⁾。PAHにおいては、リスクに応じて薬物を選択し、併用して使用することが推奨されている。

ただし、重症PHによる重症RHF急性期の治療において、既存の内服、皮下注、静脈注射での肺血管拡張薬の使用は、治療初期は体血圧を低下させる危険性があることや即効性に乏しい。また、段階的な増量に時間を要し、早期に効果を示すことが難しいことから、慎重な投与が必要であり、治療に難渋することを経験する。

・一酸化窒素吸入療法

NO吸入療法は、選択的な肺動脈血管拡張作用により、右室後負荷である肺動脈圧を低下させ右心機能を改善することで血行動態を改善し、換気のよい肺胞にのみNOが到達し、選択的に肺動脈血管を拡張することで、肺内シャントの改善および肺血流の増加による換気血流比の改善による酸素化の改善が期待できる^{24, 25)}。その効果は、即効性と確実性に優れており、全身血管にほとんど影響しないことから低血圧の心配がなく、重症RHF患者に対しても使用できる点が、他の肺動脈拡張作用のある薬物と比較しても特異的な薬物である^{26, 27)}。

NO吸入療法は、これまで少数例ではあるが急性RHFの血行動態を改善する^{26, 28)}ことが報告されており、PHのRHF治療における治療選択肢^{2, 13)}として記載がされている。しかしながら、現時点でRHFの急性期治療として保険償還が可能な国はないのが現状である。

日本においては、NO吸入療法として本治験薬である「肺血管拡張剤(吸入用ガス)アイノフロー®吸入用800ppm」(一酸化窒素800ppm)がPH治療としては、2008年より「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」、2015年より「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」の2つにおいてのみ保険償還が可能である²⁹⁾。つまり、周術期以外の「成人」PH患者へのRHFの急性期治療としては保険適用が認められていない。

我々は、NO吸入療法の適応拡大を目的として、PAHまたはCTEPH

に伴う重度RHF患者を対象に、アイノフロー吸入用800ppmの治療効果と安全性を評価する第II相試験(jRCT2051220042)を行い、保険償還を目指している³⁰⁾。

このような日本の現状はあるが、重症PHに伴う重症RHFの急性期治療には、NO吸入が最良の選択肢であり、既存の肺血管拡張薬への橋渡しとして有用な薬物であると考えられる。

症例から学ぶ集中治療管理

症例 80% + スミ30%
高用量トレブロステニル持続静注を含む3剤の肺血管拡張薬で治療されている、肺移植待機中のIPAH患者である30歳の女性。
現病歴と来院時所見：他院で肺移植の定期検査入院中に右心不全増悪となり、右心カテーター検査にてmPAP 50mmHg、心係数1.74L/min/m²、PAWP未測定のためPVR不明であった。ドブタミン3μg/kg/minを開始して当院へ転院となった。来院時、HR 99/min(洞調律)、NIBP 87/57mmHg、RR 20回/min、SpO₂ 92% (リザーバマスク7L)、頸静脈度怒張あり、下腿浮腫なしであった。

入院後経過(図5)：PICCカテーターを留置し、CVPとScvO₂をモニターしながら、ドブタミン増量、ドパミン追加、昇圧薬追加を行った。治療すべき増悪因子(長期移動の過労のみ)もなく、すでに最大限のPH治療をされており、追加治療は困難であった。

当院第8病日に、喀血を契機により心停止となった。肺移植待機中であったことや家族の希望もあったことから、VA ECMOを含めた最大限の治療を行った。ヘパリンフリーECMOの治療に参加することでヘパリンは使わず管理を行った。しかし、高用量トレブロステニルによ

る副作用である血小板減少もあり、喀血の再発を認めて治療に難渋した。そのため、並行して血小板減少改善のためにトレブロステニルの減量も行った。

再喀血を機に、両側完全無気肺となり、VAV ECMOへの変更を要した。喀血による広範な無気肺に対し、数回に渡り気管支鏡による血腫除去を行ったが、治療抵抗性であった。

最終的にはゼラチンスポンジを用いた気管支動脈塞栓術と硬性気管支鏡を用いた気管内血腫除去により、換気量は増加したため、第33病日にVV ECMOへ変更し、第38病日にECMOから離脱可能となった。順調に経過し、第49病日に地もとの病院へ転院となった。

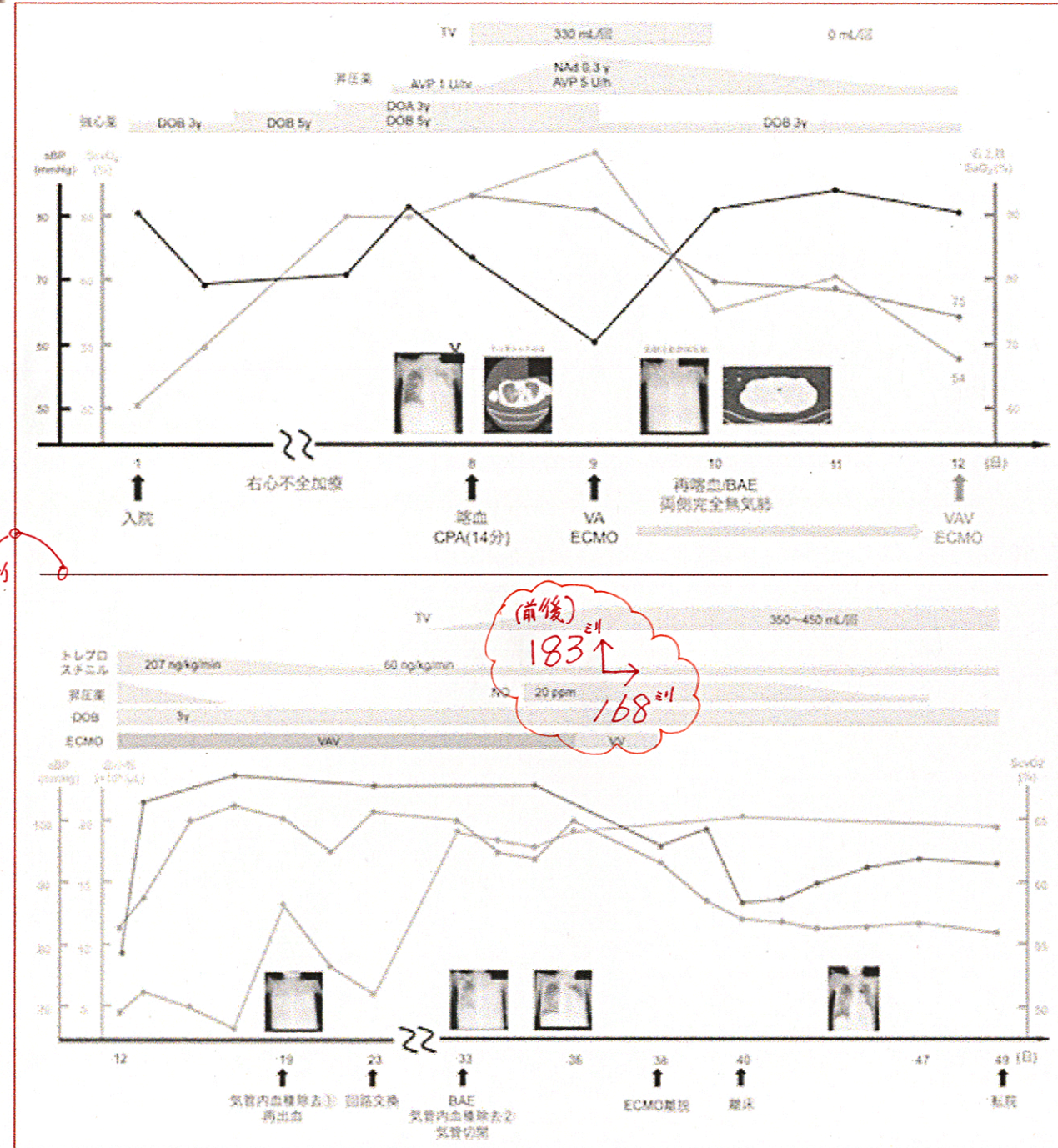
治療のポイント

重症PHによる重症RHFの若年女性であり、初期治療はCVPとScvO₂をモニターしながら、血圧、心拍出量、ボリュームの管理を行った。PH治療はすでに最大限にされており、追加となるとNO吸入療法が挙げられたが、当時は非挿管下で使用できる体制になかったため使用できなかった。

ECMO管理後は、上記に加えて観血的動脈圧をモニターした。肺動脈カテーター留置は悩んだが、肺動脈損傷、感染や血栓の誘発などのリスクを考慮して留置はしなかった。ECMO離脱の際は、一時的に肺動脈カテーター留置して肺血圧/体血圧比もモニターしながら管理した。

気管切開にて人工呼吸器管理と閉鎖回路であったので、NO吸入療法を併用しながら、無事にECMO離脱可能となった。

図5 症例の治療経過
y: $\mu\text{g/kg/min}$, AVP: バソプレシン, DOA: ドパミン, DOB: ドブタミン, NAd: ノルアドレナリン, TV: 1 回換気量



おわりに

acute RHFは、さまざまな病因・病態によって発症するheterogeneous

な症候群であるため、そのさまざまな病態に応じた治療が必要となる。本稿では、右心疾患の代表的な疾患であるPHに伴うRHFや心原性ショックに焦点を当てて、左心疾患と

の病態の違いについて言及しながら、その管理、モニタリング、治療戦略について症例を交えながら概説した。本稿がPHおよびRHFに対する診療の一助となれば幸いである。

文献

1. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2016; 18: 226-241. PMID: 00000000
2. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2018; 137: e578-622. PMID: 00000000
3. Chioncel O, Vinereanu D, Dascalu M, et al. The Romanian Acute Heart Failure Syndromes (RO-AHFS) registry. Am Heart J 2011; 162: 142-153. PMID: 00000000
4. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. Eur J Heart Fail 2013; 15: 465-476. PMID: 00000000
5. Ambroz D, Jansa P, Kuchar J, et al. Predictors of survival in patients with pulmonary hypertension and acute right heart failure. Bratisl Lek Listy 2020; 121: 230-235. PMID: 00000000
6. Naranjo M, Mercurio V, Hassan H, et al. Causes and outcomes of ICU hospitalizations in patients with pulmonary arterial hypertension. ERJ Open Res 2022; 8: 00002-2022. PMID: 00000000
7. Yang JZ, Odish MF, Mathers H, et al. Outcomes of cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ 2022; 12: e12066. PMID: 00000000
8. Fukuda K, Date H, Doi S, et al. Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JCPHS 2017). Circ J. 2019 Mar 25; 83(4): 842-945. PMID: 00000000
9. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2022; 43: 3618-3731. PMID: 00000000
10. 田村雄一, 他. 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン (2025年改訂版). JCS 2025.
11. Armstrong I, Billings C, Kiely DG, et al. The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients. BMC Pulm Med 2019; 19: 67. PMID: 00000000
12. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: the delay study. Pulm Circ 2013; 3: 89-94. PMID: 00000000
13. Hoeper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1114-1124. PMID: 00000000
14. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019 Jan 24; 53(1): 1801906. PMID: 00000000
15. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, et al. Mechanical circulatory support devices for acute right ventricular failure. Circulation 2017; 136: 314-326. PMID: 00000000
16. Javidfar J, Brodie D, Iribarne A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 144: 716-721. PMID: 00000000
17. de Perrot M, Granton JT, McKee K, et al. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011 Sep; 30(9): 997-1002. PMID: 00000000
18. Punnoose L, Burkoff D, Rich S, et al. Right ventricular assist device in end-stage pulmonary arterial hypertension: insights from a computational model of the cardiovascular system. Prog Cardiovasc Dis. 2012 Sep-Oct; 55(2): 234-243. PMID: 00000000
19. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, et al. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoil therapy for pulmonary arterial hypertension: Int J Clin Pract Suppl. 2008 Jul; 160: 5-9. PMID: 00000000
20. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2013; 167: 2300-2305. PMID: 00000000
21. Satoh M, Aso K, Nakayama T, et al. Effect of treatment with epoprostenol and endothelin receptor antagonists on the development of thyrotoxicosis in patients with pulmonary arterial hypertension. Endocr J. 2017 Dec 28; 64(12): 1173-1180. doi: 10.1507/endocrj. EJ17-0155. Epub 2017 Sep 9. PMID: 00000000
22. Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J. 2014 Jun; 43(6): 1691-7. PMID: 00000000
23. Suzuki S, Asano R, Aoki T, et al. Prognostic impact of follow-up pulmonary vascular resistance in pulmonary arterial hypertension. Open Heart. 2022 Jun; 9(1): e002054. PMID: 00000000
24. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, et al. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. Anesthesiology. 1993 Mar; 78(3): 427-35. PMID: 00000000
25. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med. 2005 Dec 22; 353(25): 2683-95. PMID: 00000000
26. Tremblay JA, Couture EJ, Albert M, et al. Noninvasive administration of inhaled nitric oxide and its hemodynamic effects in patients with acute right ventricular dysfunction. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019 Mar; 33(3): 642-7. PMID: 00000000
27. Perez-Penate GM, Julia-Serda G, Galvan-Fernandez H, et al. Safety of inhaled nitric oxide withdrawal in severe chronic pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2024 Mar 10; 14(1): e12344. PMID: 00000000
28. Bhorade S, Christenson J, O'Connor M, et al. Response to inhaled nitric oxide in patients with acute right heart syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Feb; 159(2): 571-9. PMID: 00000000
29. 「肺血管拡張剤(吸入用ガス) アイノフロー® 吸入用 800ppm」 医療品インタビューフォーム 2023年7月作成(第1.0版)
30. Ueda J, Tsuji A, Aoki T, et al. Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Inhaled Nitric Oxide Therapy in Patients With Severe Right Heart Failure Associated With Pulmonary Hypertension - Protocol for the PHiNO Study. Circ Rep. 2025 Feb 11; 7(4): 308-312. doi: 10.1253/circrep. CR-24-0125. eCollection 2025 Apr 10. PMID: 40213794