

第五屆世界肺高壓專題討論會新知報告

(亞東紀念醫院) 邱昱偉 醫師
(台中榮總) 王國陽 醫師

前言

肺高壓 (pulmonary hypertension, PH) 是一項複雜疾病，牽涉到許多病生理的變化，同時伴隨著較差的治療反應，一般的年死亡率也在 9~15% 左右。隨著科技進步我們對肺高壓的了解日漸增加，對疾病的分類、診斷及治療方式也日漸進步，肺高壓不再是不治之症也逐漸受到醫界的重視。第一屆世界肺高壓專題討論會於 1973 年舉辦時只是十數人參加的小型專家會議，於 1998 年開始固定每五年舉辦一次肺高壓專題討論會回顧這五年中肺高壓自基礎研究、流行病學乃至治療診斷等相關議題進展，針對 12 個重要議題組成工作小組提出討論，並將會議結論整理為治療指引於歐美各心臟、胸腔、小兒、重症等相關學會發表。第五屆世界肺高壓專題討論會於 2013 年 2 月底於法國尼斯舉行，全球參與人數已達一千人；臺灣由臺中榮總王國陽主任領隊共有 8 位醫師參加此次專題討論會。雖然會議結論仍未正式發表，我們先行整理會中討論的診斷至治療方式工作小組的專家建議改變部份並提出報告。

一、肺高壓分類

目前仍將肺高壓分為五類：1. 肺動脈

高壓 (pulmonary artery hypertension) 2. 因左心疾病引起的肺高壓 3. 因肺部疾病或缺氧 (hypoxia) 引起的肺高壓 4. 慢性血栓疾病引起的肺高壓 (chronic thromboembolic PH, CTEPH) 5. 其他雜類 (miscellaneous)。此次和 2008 年 Dana point 會議分類部分新增了 1. 第一類中增加 SMAD9, CAV1, KCNK3 基因變異及先天性心臟病 2. 第二類中增加先天或後天產生的左心出口狹窄疾病 3. 第三類中增加發展性肺部疾病 (developmental lung disease) 4. 第五類中增加溶血性貧血，包含 sickle cell anemia。

二、疾病診斷

肺高壓的定義為平均肺動脈壓力 (mPAP) ≥ 25 毫米汞柱，其中肺動脈高壓診斷標準除平均肺動脈壓力增加外需併有肺血管阻力 (PVR) > 3 Wood units，且肺毛細血管楔壓 (PCWP) < 15 毫米汞柱。標準的診斷方式為右心導管檢查，單以心臟超音波檢查並不全然可靠。且測量 PCWP 時應以吐氣末期的平均值為標準。因測量 wedge pressure 方式為 balloon occlusion of pulmonary artery，因此建議 PCWP 應改稱 PAWP (pulmonary artery wedge pressure)。一般而言 LVEDP 還是會高

於 PAWP，因此若臨床上仍懷疑病人有左心問題，如 LV hypertrophy, enlarged LA, permanent atrial fibrillation, diastolic heart failure 等仍需以心導管方式測 LVEDP 來確診。依 Fujimoto 2013 年在 circulation 的報告正常人在 fluid challenge 1 公升後有 62% 會有肺壓上升情形，在 fluid challenge 2 公升後更有 93% 會變化，因此以 fluid challenge 方式看肺壓有無上升目前並不建議使用。另外 exercise test 的診斷標準仍不一，因此也不建議採用。一般正常人平均肺動脈壓力約為 14 ± 3 毫米汞柱，上限不超過 20 毫米汞柱。介於 20~25 毫米汞柱則稱為邊緣性肺高壓，長期追蹤這些人約有 4 成變化為肺高壓患者，6 成仍維持不變。因此對邊緣性肺高壓且具高危險因子；如有家族史或風濕免疫疾病患者建議至少一年一次以右心導管方式追蹤；如危險因子較低可延長追蹤時間。如病患具風濕免疫疾病且 DLCO < 60% 者發生

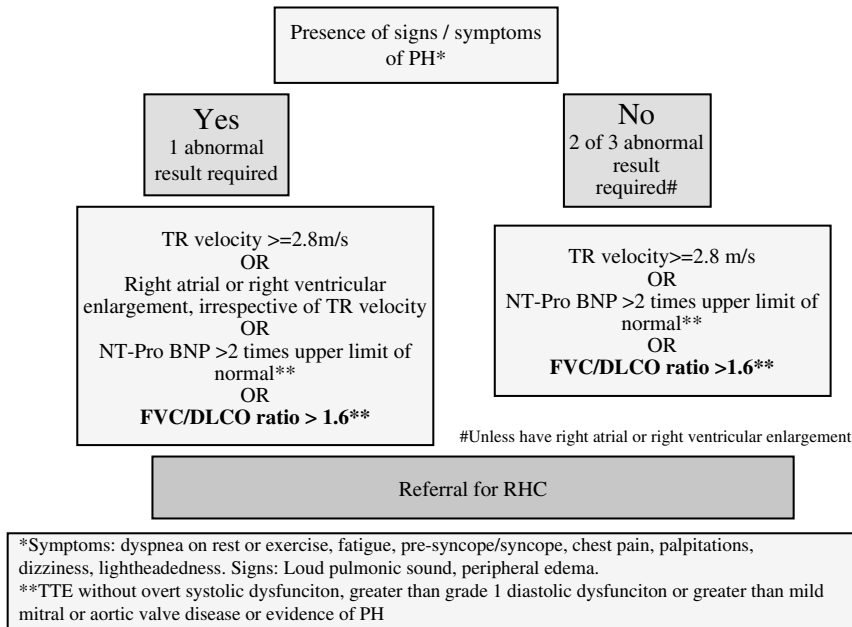
肺高壓機會較多應密集追蹤；一般人則無此需要。

三、超音波檢查

心臟超音波仍是目前肺高壓最方便的篩選工具，各學會建議篩選標準如圖一。臨床上最重要的還是要看病人有無肺高壓相關症狀，如 exertional dyspnea, fatigue, syncope, palpitation, chest pain, dizziness, light headedness, peripheral edema or loud pulmonary sound。如有症狀且超音波或相關檢查有一項異常則應安排右心導管確立診斷；如無症狀但有多項異常仍需安排右心導管確立診斷（圖二）。除了測量 TR pressure gradient, IVC diameter 以估算肺壓外，右心的 morphology 及功能是另一重點。評估右心功能包括 RVEDD, RV free wall thickness, RVEF, TAPSE 或 strain 方式皆被提出和病患診斷或預後有相關性，但目前仍無一

	Proposed criteria for referral for right heart catheterization				
	TR velocity	sPAP	Additional signs of PH on echo	Symptoms	SSC
ESC / ERS ¹	> 3.4 m/s	> 50 mmHg	Yes / No	Yes / No	Yes / No
	2.9-3.4 m/s	37-50 mmHg	Yes / No	Yes	Yes
	≤ 2.8 m/s	≤ 36 mmHg	Yes	Yes	Yes
ACCF / AHA ²	High right ventricular systolic pressure or right heart chamber enlargement on echocardiography				
ACCP ³	Clinical suspicion of PAH: echocardiography to evaluate level of right ventricular systolic pressure and abnormalities (right atrium or right ventricle enlargement and pericardial effusion)				
Dana Point ⁴	No recommendation				
<small>ESC / ERS, European Society of Cardiology / European Respiratory Society; ACCF / AHA, American College of Cardiology Foundation / American Heart Association; ACCP, American College of Chest Physicians</small>					

圖一、超音波篩選肺高壓患者之各學會建議



圖二、建議篩選流程

絕對優秀的測量指標可用於診斷或病情追蹤。唯右心功能仍和病人預後息息相關。Marielle 2011 於 JACC 的報告提出 RVEF 越差，病人的存活率越低。目前標準的評估右心功能方式仍為導管測量所得的 pressure-volume loop。Cardiac output 降低代表 RV systolic function 變差，RA pressure 上升代表 RV diastolic function 變差；此兩點加上 pressure-volume loop 所呈現的 resistance、compliance 變化及 RV 的收縮功能仍是目前最具診斷價值的評估項目。

四、治療方式

目前仍建議一般病患可使用 diuretics, digoxin, warfarin；vasodilator test positive 的病患應使用 calcium channel blocker。至於特殊的

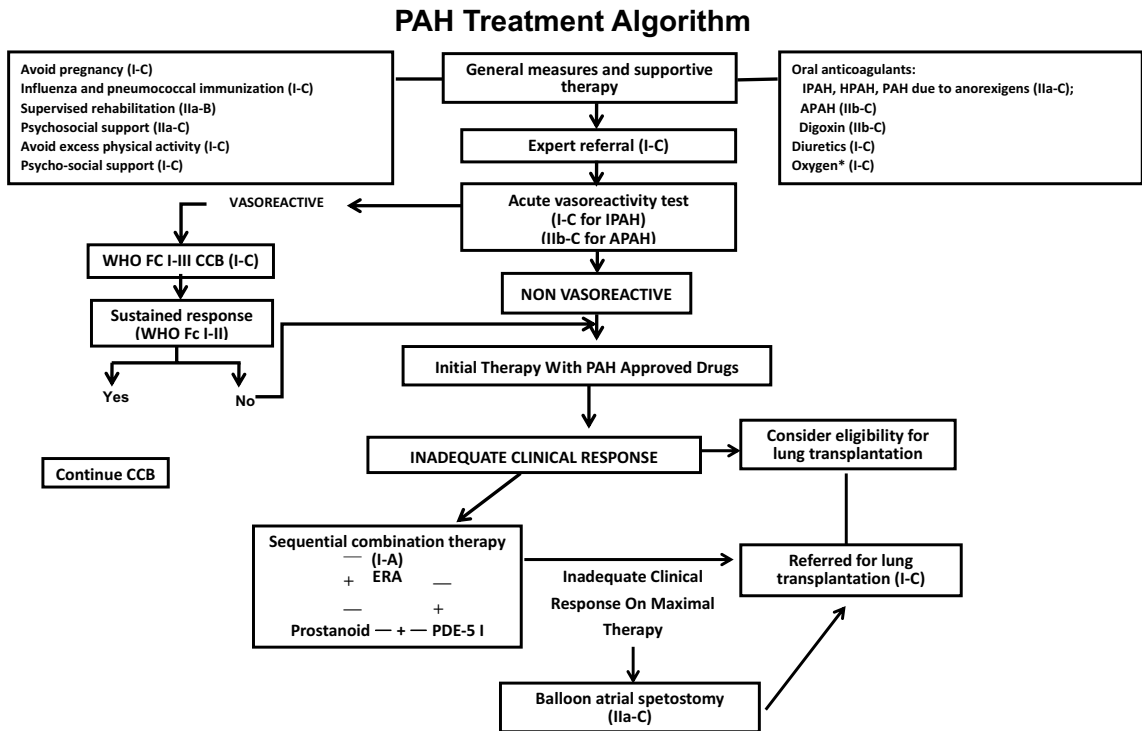
肺高壓藥物仍以三大類藥物為主：Endothelin receptor antagonist (ERA), Prostanoids, Phosphodiesterase type-5 inhibitor (PDE5 inhibitor)。各類藥物在 monotherapy 使用上皆有不錯效果，在治療反應差時加上其他任一類藥物做 combination therapy 也有不錯結果，但一開始便使用兩種藥物做 combination therapy 在 BREATH-2 trial 中並未較 monotherapy 佳。Badagliacca 2012 年在 Heart Lung transplantation 的報告中兩者的結果也相近，initial combination therapy 的效果需待 AMBITION trial 結果公佈可能才有較多資料可討論。因此目前仍不建議 initial combination therapy 而維持 sequential combination therapy 之治療原則。起始的藥物選擇因病人的 functional class 做區分；functional class

2 以口服 ERA 或 PDE5 inhibitor 優先，functional class 3 除口服 ERA 或 PDE5 inhibitor 外也可用吸入型 prostanoids，functional class 4 則以注射型 prostanoids 優先使用。Macitentan 及 Riociguat 兩藥物雖目前仍未得到 FDA approval 但仍列入此次建議使用的藥物中 (圖三)。如 monotherapy 治療反應差，病人出現 (1) functional class 惡化 (2) 運動耐受度下降 (3) cardiac index 減少 (4) BNP or NT-pro-BNP 上升 (5) RA pressure 上升等惡化症狀則應使用任兩類藥物的 combination therapy；如治療反應仍差則應考量 atrial septostomy 或做肺臟移植。治療流程如圖四。目前也有一些種類的藥物如 tyrosine kinase inhibitor、beta-blocker 或針對 renin-angiotensin system、NO/nitrate pathway、anti-inflammation、pro-apoptotic 的藥物實驗

正在進行；gene therapy、stem cell therapy、denervation 和 resynchronize therapy 也有基礎或臨床的報告；在治療方面期待會有新的進展。運動復健理論上可增加病患心肺功能、減少 inflammation factors 及 insulin resistance、增強周邊肌肉組織功能及 mitochondrial function。因此在 functional class 2 至 4 級病患皆建議進行，但 exercise protocol 需因人而異。肺血管阻力 (PVR) 對先天性心臟病併肺高壓者的症狀、運動能力及預後影響較大。低肺血管阻力者 (< 4 Wood units) 適合開刀處理先天性心臟病，而高肺血管阻力 (> 8 Wood units) 一般表示肺動脈血流量較低，開刀效果不佳。病患一旦變化為 Eisenmenger syndrome 則開刀時一般需預留下小的 right to left shunt 以緩和症狀及減緩肺高壓變化。

INITIAL THERAPY WITH PAH APPROVED DRUGS			
*Not yet approved by FDA and EMEA. **Approved only in the US.			
Class-Level	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I-A or B	Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil, Macitentan*, Riociguat*, Tadalafil	Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil, Epoprostenol I.V., Iloprost (Inhaled), Macitentan*, Riociguat*, Tadalafil, Treprostinil (Inhaled, S.C.)**	Epoprostenol i.v.
IIa-C		Iloprost i.v., Treprostinil i.v.	Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil, Tadalafil, Iloprost (Inhaled, I.V.), Macitentan*, Riociguat*, Treprostinil (S.C.), Initial Combination Therapy
IIb-B		Beraprost	
IIb-C		Initial Combination Therapy	Initial Combination Therapy

圖三、起始藥物建議



Modified from ESC/ERS Guidelines. Galie et al. Eur Heart J. 2009 and 5th world symposium of pulmonary hypertensive 2013, Nice.

圖四、2013 年肺高壓診斷、治療流程

五、預後指標

常用預後指標包含 (1) functional class (2) hemodynamic data (3) echocardiography/cardiac MRI data (4) BNP or NT-pro-BNP (5) 6 min walking distance (6MWD) (6) cardiopulmonary exercise test (CPET)。這些指標中和預後相關性最強的是 functional class，而 functional class 變化 和 hemodynamic data 或 6MWD 常有差距；病患可能在臨床表現上 functional class 好轉或惡化但 hemodynamic data 及 6MWD 並無明顯改變。BNP 或 NT-pro-BNP 主要反應 RV

功能變化，和其他 biomarker 相比和疾病相關性最強，也可當作治療反應的指標。但 BNP 或 NT-pro-BNP 標準值會隨年齡、性別、種族不同而需調整；同時 BNP 或 NT-pro-BNP 也可能因其他因素，如肥胖、腎功能變化而改變，因此單一數值變化不能當作肺高壓變化的絕對標準。Growth differentiation factor 15 (GDF 15) 是另一個被提出的肺高壓相關 biomarker 但仍需更多資料證明臨床上的應用價值。6MWD 在 meta-analysis 中和存活率的關連較低；因此目前在追蹤病人時最重要的指標是 functional

class 及 symptoms，目標維持病人於 class 1 or 2 狀態。其次為 hemodynamic data，希望維持 RA pressure <8 mmHg, cardiac index > 3 l/min/m²，再來是 BNP or NT-pro-BNP 接近正常值、6MWD 可達 380~440m 以上、CPET peak VO₂ > 15 ml/kg/min, VE/VCO₂ <45 及 echocardiography 或 cardiac MRI 中 RV 的大小及功能指標。這些指標需綜合臨床表現做整體判斷。

總結

此次大會以名畫家馬蒂斯的五個美女牽手的名畫做為大會的 logo，唯五人牽手並未結成圓圈，是否意指肺高壓的診治尚有未盡圓滿之任務，須繼續努力。肺高壓是嚴重疾病但

不是絕症。此次會議對肺高壓的診斷至治療做了些補充修正及建議但大原則並未改變。在臨床上我們需具警覺心，對高危險病患或臨床具相關症狀者密集追蹤、及早安排右心導管檢查以確立診斷。一旦確診後需盡早給予治療及衛教，長期追蹤，因應病情做調整。心臟學會在成立肺高壓小組之後，目前積極在推行臺灣肺高壓登錄計畫及診斷治療指南之撰寫，希望能提高醫師及民衆對肺高壓的了解，以達到早期診斷、早期治療的目標。並計畫建立相關支援網路讓有需要的患者可轉至各個具治療、診斷經驗及重症處理能力的醫院做進一步的治療。期望能整合各醫院及各相關科別醫師提供整體照護以嘉惠病患。

