

慢性血栓栓塞性肺高壓的診斷與治療

吳書豪¹ 吳懿哲^{1,2}

¹ 馬偕紀念醫院心血管中心 肺高壓介入醫學科

² 馬偕醫學院醫學系、生物醫學研究所

摘要

慢性血栓栓塞性肺高壓是一種可能被治癒的肺高壓疾病。現今，我們有各種的影像工具來幫助我們確立診斷與協助治療，如肺部灌注/通氣掃描、電腦斷層、核磁共振、侵入性血管攝影、或以結合多種工具的方式來進行等。肺動脈內膜切除術目前為治療的首選。然而針對無法開刀、持續或復發肺高壓的病人，可以考慮接受有限度的肺動脈氣球血管成形術。其他藥物的治療及復健也是相當重要的。

關鍵詞：慢性血栓栓塞性肺高壓 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)
肺動脈內膜切除術 (Pulmonary endarterectomy, PEA)
肺動脈氣球血管成形術 (Balloon pulmonary angioplasty, BPA)

前言

慢性血栓栓塞性肺高壓 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 為肺高壓 (pulmonary hypertension, PH) 中的第四類。CTEPH 與第一類肺高壓—「肺動脈高壓」(pulmonary arterial hypertension) 有許多相異之處：CTEPH 的男女比例相近，且一般發病的年齡較長 (約 63 歲)¹。然而，CTEPH 病人若未接受適當治療，預後一樣不佳，五年存活率僅約三成²。但 CTEPH 是少數有機會能被治癒的一類肺高壓。因此，雖然 CTEPH 的發生率僅百萬分之 3 至 30 左右，仍是一項值得高度重視並面對的議題³。

致病機轉與危險因子

正如它的疾病名稱一樣，目前認為 CTEPH

主要的致病機轉與肺部大血管的栓塞相關。根據歐洲登錄資料可以發現約 74.8% CTEPH 的病人先前曾患有肺栓塞，56.1% 的病人曾被診斷出深部靜脈栓塞³。然而，除了無法緩解的血塊直接造成阻塞外，血塊阻塞也會改變肺動脈間的血流分佈或體循環和肺循環間的壓力差，使原本沒有阻塞的血管因流入過多的血流而受到剪力 (shear force) 的影響，或打開原本存在於體循環和肺循環間的交通枝，引發進一步的血管重塑 (vascular remodeling)⁴。甚至部分 CTEPH 的病人可能同時也合併患有肺動脈高壓。

常見與靜脈栓塞相關的因子中，已有部分被證實與 CTEPH 相關，如：抗磷脂抗體 (antiphospholipid antibody)、狼瘡抗凝因子 (lupus anticoagulant) 和第八凝血因子。其他諸如葡萄球菌屬 (Staphylococcus species) 的感染、腦室心房分流手術 (ventriculo-atrial shunt)、先驅細胞

(Progenitor cell) 分化異常、甲狀腺低下或接受甲狀腺素治療、脾切除、發炎性腸道疾病、心臟節律器、惡性腫瘤、免疫或發炎反應等都可能與 CTEPH 有關^{2,3}。

診斷

一、概論

雖然靜脈栓塞是 CTEPH 的主要致病機轉，但是由於僅 0.1~0.91% 的肺栓塞病人在兩年後會發生 CTEPH，因此目前並不建議針對肺栓塞病人進行例行性的檢查。然而，CTEPH 在臨床表現上早期多為一些非特異性的症狀，因此平均每位 CTEPH 的病人需要耗費 14 個月才能得到正確的診斷¹。

CTEPH 診斷的確立仍然以右心導管的血液動力學檢查為基礎。然而，下診斷前至少需接受三個月以上的抗凝血藥物的治療，以避免將亞急性的肺栓塞誤判為 CTEPH。後續的血液動力學應符合「微血管前性肺高壓 (Pre-capillary PH)」的定義—平均肺動脈壓 $\geq 25\text{mmHg}$ ，肺動脈楔壓 (pulmonary arterial wedge pressure) $< 15\text{mmHg}$ ¹。同時配合核子醫學肺部灌注 / 通氣掃描 (ventilation/perfusion scan, V/Q scan) 上通氣灌流失衡 (mismatched perfusion defect) 的表現。其他尚有許多不同的影像運用，將於下一段落分別討論。

二、影像

(一) 肺部灌注 / 通氣掃描

由於 V/Q scan 在 CTEPH 上的敏感性、特異性和準確度分別為 100%、93.7%、和 96.5%，若 V/Q scan 的結果正常則可以排除 CTEPH 的可能性。因此，2015 年歐洲指引將其列為影像檢查的首選¹。在肺高壓中，一般認為原因不明性肺動脈高壓 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 或肺靜脈閉塞病 (pulmonary veno-occlusive disease) 不會有通氣灌流失衡的情形，然而少部分的 IPAH 和肺靜脈閉塞病卻仍然可以觀察到通氣灌流失衡的表現⁵。同樣的，下列非栓塞性的疾病也可能會有通氣灌流失衡的表現：如肺動脈腫瘤，如肉瘤

(sarcoma)、纖維性縱膈炎 (fibrosing mediastinitis)、放射性肺纖維化、和血管炎等⁶。

為了改善傳統二維 V/Q scan 掃描時，正常灌注和異常灌注的影象可能因為重疊而造成低估阻塞程度的缺點，可以改用核子醫學單光子電腦斷層的肺部灌注 / 通氣掃描 (single photon emission computed tomography ventilation/perfusion scan, SPECT V/Q scan) 此一方式來增進敏感性和特異性。甚至可以進一步的將 SPECT V/Q scan 結合低劑量的電腦斷層 (SPECT-CT V/Q scan) 來提供更多的資訊。

如前所述，雖然 V/Q scan 在診斷上被列為影像檢查的首選，然而它在疾病評估上並沒有辦法提供細部的資訊，因此在評估病人是否需要開刀時，相對就不是一個理想的工具。

(二) 電腦斷層肺血管攝影 (CT pulmonary angiography, CTPA)

雖然在急性肺栓塞的時候為首選診斷工具，且隨著科技的進步，在 CTEPH 上的敏感性、特異性和準確度也達到 96.1%、95.2%、和 95.6% 的表現¹，但是目前對於正常的 CTPA，是否能排除 CTEPH 仍尚有存疑，尤其是肺葉次節 (subsegmental) 的病灶，因此在診斷上還是以 V/Q scan 為主。另一方面，雖然 CTPA 不能當做診斷的首選工具，但由於 CTPA 可以提供明確的血管走向和近端栓塞的情形，在評估病人是否適合手術上，無疑是一項利器。

1、心血管上的表現

CTEPH 的病人因為血栓不等程度的阻塞，在肺動脈可以看到血管有斷端 (pouch sign)、網狀狹窄 (webs)、帶狀狹窄 (bands)、縱裂 (slits)、和內膜不規則等表現。此外，CTEPH 的病人 (73%) 相較於 IPAH 的病人 (14%) 有較多的比例會出現顯著的側枝循環 (如：支氣管動脈)⁷。支氣管動脈愈明顯的病人，雖然咳血的風險愈高⁸，但肺動脈內膜切除術 (pulmonary endarterectomy, PEA) 術後的死亡率卻愈低⁹。然而，支氣管動脈血流增加並不是一個特異性很高的表徵。只要會造成慢性低血氧的疾病都可能有這樣的表現，如：間質性肺病、支氣管擴張症、和慢性感染等。

而長期的肺高壓在影像上可能會有以下的發現：肺主動脈擴張（直徑 >29mm）、肺主動脈的直徑大於主動脈的直徑、壁性鈣化 (mural calcification)、血管彎曲、遠端血管密集度下降 (pruning)、右心室擴大或肥厚 (>4mm) 等。

2、肺實質上的表現

肺實質出現馬賽克狀的明暗變化 (mosaic attenuation) 是 CTEPH 病人常見的一項表現，但在其他的小呼吸道疾病、小血管疾病、和原發性肺實質疾病中也可以看到同樣的情形。此外，在栓塞或狹窄的肺動脈旁，偶爾可以見到因低血氧造成的圓管狀支氣管擴張 (cylindrical bronchiectasis)。

3、急性與慢性肺栓塞的差異 (請參表一)⁶。

(三) 雙能量電腦斷層掃描 (dual-energy CT, DECT)

DECT 可以提供自動量化的血液灌流量 (automated quantification of perfused blood volume, PBV)，進而可以比較肺部不同地方的灌流差異、推估肺部的血液動力學、及評估 CTEPH 的嚴重程度；鑑別血液灌流不足的地方是否起因於血管阻塞，這點在遠端 CTEPH 病人的評估上尤其重要；也可以評估支氣管動脈側支循環的情形，進而預估 CTEPH 病人術後的成功率。因此，相較於 V/Q scan 再加上 CTPA，DECT 似乎有帶來更多的好處，不過這就有待後續的證實了^{2,6}。

(四) 錐狀射束電腦斷層掃描 (cone-beam CT)

相較於傳統電腦斷層，錐狀射束電腦斷

層掃描能呈現更佳的末稍血管結構。對於要接受肺動脈血管氣球成形術 (balloon pulmonary angioplasty, BPA) 的病人，可以提供更清楚的病灶形態、位置和血管大小。

(五) 心電圖調控電腦斷層掃描 (ECG-gated CT)

心電圖調控電腦斷層與傳統電腦斷層比起來，可以將肺葉次節和肺葉次節的影像重組的更為清楚，與錐狀射束電腦斷層掃描同樣利於肺動脈血管氣球成形術的治療。部分研究則指出影像上右肺動脈的擴張性可用來與平均肺動脈壓連結¹⁰。

(六) 核磁共振與磁振血管攝影 (MRI and MR Angiography, MRA)

利用穩定態磁振造影術 (cine steady state free precession imaging)、顯影劑注射磁振血管攝影 (contrast enhanced MRA)、磁振灌流影像 (MR perfusion imaging)、相位對比磁振影像 (phase-contrast velocity-encoded MRI, PC-MRI) 等技術，核磁共振可以提供結構及功能上的資訊，如左、右心大小及功能、心輸出量、平均肺動脈壓、肺血管阻力、和肺循環等。與其他影像相比，在右心室重塑的評估上有較優良的表現，然而在結構上則受限於檢查時間較長等原因，在肺葉次節的影像品質就無法像電腦斷層那麼清楚。

(七) 正子攝影 (positron emission tomography, PET)

研究指出患有 CTEPH 的病人在接受肺動脈內膜切除術後，右心室吸收糖份和脂肪酸的程度會下降。因此，可以藉由這些代謝影像上的差異進一步評估肺部的血液動力學與鑑別診斷。

治療

一、肺動脈內膜切除術 (pulmonary endarterectomy, PEA)

根據歐洲的登錄資料可以發現，接受開刀病人三年的預估存活率和沒接受開刀的分別為 89% 和 70%¹¹。有鑑於此，2015 年歐洲指引將 PEA 列為首選治療¹。然而，目前對於開刀的禁忌症並沒有很明確的共識，一般考量的因素包

表一：急性與慢性肺栓塞電腦斷層上的差異

表現	急性	慢性
完全阻塞	血管擴張	血管縮小
部分阻塞	與管壁呈銳角	與管壁呈鈍角、可見網狀及帶狀狹窄
整體影響	右心室勞損 (RV heart strain)	若肺高壓出現，右心室擴大、增厚；肺主動脈擴大；側支循環明顯 (含支氣管動脈擴張)
肺實質表現	局部出血或梗塞	馬賽克狀的明暗變化 (mosaic attenuation)；纖維帶

含年紀、共病、肺血管阻力與可處理的阻塞病灶不成比例、及整體狀況不佳等。至於病灶位置，雖然一般覺得較近端 [如：主肺動脈、肺葉或肺節動脈 (segmental artery)] 的阻塞位置較適合開刀，然而隨著開刀經驗的累積，較遠端的病灶 (如中間的肺節動脈或肺葉次節動脈) 也可以在術後有不錯的改善。

而病人的死亡率與術前肺血管阻力、運動能力、和紐約心臟學會心臟功能分級、右心房壓力、癌症病史、肺動脈高壓藥物的過渡治療、術後持續性肺高壓、手術併發症、心臟手術、或其他共病相關^{11,12}。其中值得一提的是，雖然術前肺血管阻力高的病人其死亡率較阻力低的病人高，但他們也因為開刀後改善的幅度比較大，所以帶來的好處也較多。

術後約有三成的病人會發現持續性肺高壓的情形，其原因可能與手術不完全或合併小血管疾病有關。若術後平均肺動脈壓 $\geq 38\text{mmHg}$ 或肺血管阻力 $\geq 425\text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ，則有較高的機會死於 CTEPH¹³。除了術後持續肺高壓的病人外，少部分的病人也可能在術後幾年復發肺高壓。原因可能與再次的栓塞相關，其中以抗凝血劑控制不佳最為常見。

對於發現血管阻塞但肺壓仍沒上升的病人，開刀雖然能改善其生活功能及品質，但考量到術後併發症高達四成，且沒有足夠的證據支持開刀可以改善預後或避免疾病進展為 CTEPH，目前仍僅建議針對有症狀的病人進行手術¹⁴。

二、肺動脈血管氣球成形術 (balloon pulmonary angioplasty, BPA)

對於無法手術、術後出現持續或復發肺高壓的病人，BPA 是另一項選擇。相對於肺動脈內膜切除術，BPA 治療的目標以較末端的肺節或肺葉次節動脈為主。

一般的做法可以從右頸內靜脈或是股靜脈進行肺動脈血管氣球成形術。術前先分別在左、右肺動脈進行肺動脈攝影 (pulmonary angiography)。施打方式為兩秒打出 40 ml 的顯影劑。但若是患者肺動脈收縮壓 $> 80\text{ mmHg}$ ，

或是在少量施打顯影劑後發現肺循環血流相對緩慢時，皆需考慮降低劑量至兩秒打出 20 ml 的顯影劑¹⁵。除了肺動脈攝影外，上述的其他影像也可以用來協助肺動脈血管氣球成形術的進行。一般來說，在 V/Q scan 中看到通氣灌注失衡最嚴重的地方是應該優先處理的地方。就病灶位置分析，Dr. Takeshi Ogo 曾於私下交流時建議依據治療的難易度按左下肺、右下肺、右上肺、左上肺的順時針順序來處理；Dr. Irene Lang 則建議先針對血流最豐沛的右下肺進行治療。依據影像形態，則建議優先處理網狀狹窄和縱裂的地方。常見引導導管 (guiding catheter) 的選擇包含 multipurpose catheter, Judkins right/left coronary catheter 或 Amplatz left coronary catheter。在長鞘管 (long sheath) 的支撐下，更有助導絲、氣球的治療。導絲建議從尖端硬度較小的 ($< 1\text{ g}$) 開始逐漸增強至慢性完全阻塞導絲。擴張氣球常用尺寸從 2 mm 至 4 mm。同時，在選擇上為了避免血管破裂，氣球通常是血管尺寸的 60% 至 100%。由於通常不需要高壓擴張，因此較不需要使用非順應性氣球 (non-compliant balloons)。術後立即目標 (immediate goal) 並不在於當下血液動力學的改善，或肺動脈血管的完全擴張，而只要求病灶狹窄程度 $< 50\%$ ，並建立良好的肺靜脈回流；甚至對於大部份網狀病灶 (web-like lesions)，好的肺靜脈回流是唯一的術後目標。而治療的成功率與病程長短、術前肺動脈舒張壓、和舒張壓力差 (diastolic pressure gradient) 相關¹⁶⁻¹⁸。

在療效上，針對不同肺野進行肺動脈血管氣球成形術似乎會帶來不同的效果。一個研究指出下肺葉的治療會因為血液動力學的進步而改善運動時的呼吸功能；而上肺葉的治療則藉由改善通氣灌注失衡來增進靜態時的呼吸功能¹⁹。而除了改善「世界衛生組織功能分級」(WHO functional class)、六分鐘行走距離、BNP 或 NT-proBNP 濃度、減少氧氣治療的需求、降低平均肺動脈壓、心跳和肺血管阻力等心肺功能外，甚至在系統性的血糖代謝、腎臟功能、血管和營養方面也都可以看到顯著的進步²⁰。與肺動脈內膜切除術相比，兩者似乎在效果和

安全性上也相去不遠²¹。因此，大部分的病人也許皆能從肺動脈內膜切除術或肺動脈血管氣球成形術中得到良好的療效。然而必須特別指出的是，BPA 目前尚無 5-10 年以上長期關於存活率等的研究數據，而且 BPA 與 PEA 的比較研究也尚在進行之中。因此 BPA 在目前的治療準則中只屬於 IIb 等級建議¹。

BPA 並不是一項沒有風險的治療。除了血管受損、肺出血和血胸等併發症外，初期發展的時候就曾經因為過多的再灌注肺水腫 (reperfusion pulmonary edema) 而受到質疑。再灌注肺水腫一般發生在術後 24 到 72 小時，可能與術後的血流灌注壓上升、導絲和氣球造成的微創傷、血管功能異常、和發炎細胞激素有關。目前可以利用 Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI) 來評估發生再灌注肺水腫風險的高低²²。根據 Dr. Takeshi Ogo 的建議，若平均肺動脈壓 > 50 mmHg 時，BPA 以不超過 2 個肺節為原則；若平均肺動脈壓介於 40~ 50 mmHg 時，BPA 以同一肺葉不超過 3 個肺節或肺葉次節為原則；若平均肺動脈壓 < 40 mmHg，則可在單側肺部做完整的治療。在遵循這樣有限度的氣球成形術 (refined BPA) 後，不僅可以大幅降低併發症且能帶來功能及症狀上的改善。

三、藥物

CTEPH 病人除了需要終身服用抗凝血劑外，對於併發心衰竭和低心氧的病人，可以考慮給予氧氣治療和利尿劑。其他針對肺動脈高壓的標靶治療由於效果仍沒有肺動脈內膜切除術或肺動脈血管氣球成形術佳，仍舊保留給無法手術、術後出現持續或復發肺高壓的病人。至於抗凝血劑的選擇，仍建議使用傳統的 warfarin，新型抗凝血劑 (new oral anticoagulants, NOACs) 目前對於 CTEPH 的治療，其角色與療效尚未確立。

在肺動脈高壓病人的血漿中可以發現 vasoconstrictor endothelin (ET)-1 濃度的增加和一氧化氮濃度的降低，而類似的情形在 CTEPH 病人的身上也能觀察到。也有報告指出，CTEPH 病人肺血管阻力上升的主要原因並非來自於阻

塞的肺血管，而是來自於沒有阻塞的血管產生了血管重塑 (vascular remodeling)²³。這也再次呼應前面提到的，CTEPH 的病人與肺動脈高壓的病人有某種程度上的關聯。以下主要針對兩個有大型隨機分派臨床試驗的藥物略做介紹。

(一) Riociguat: the CHEST study

正常狀況下，一氧化氮會鍵結在可溶性鳥苷酸環化酶 (Soluble guanylate cyclase, sGC) 上，促進環磷酸鳥苷 (cGMP) 的產生而進一步造成血管壁的舒張。Riociguat 則是屬於 sGC 刺激劑這一類的藥物。它一方面可以增加 sGC 對一氧化氮的敏感性，另一方面也可以不依靠一氧化氮的方式增加 sGC 本身的活性，來達到血管擴張、抗發炎、抗纖維化、和抗增生的作用。如此可避免病態的時候，遇到一氧化氮生成減少、生物利用率下降，或對一氧化氮產生耐受性的困境。在第三期 CHEST-1 研究中，可以發現主要試驗指標六分鐘行走距離的改善幅度和次要指標肺血管阻力皆有顯著改善；其他 NT-proBNP 和世界衛生組織功能分級上也皆有進步。進步次分析發現，無法接受開刀的病人較術後出現持續或復發肺高壓的病人改善的幅度大²⁴。由於肺血管阻力、平均肺動脈壓、右心房壓、和心輸出指數 (cardiac index) 與 CTEPH 病人的預後有關，目前 riociguat 在血液動力學上的表現是否真能反應在日後長期的好處將是未來觀察的一項重點²⁵。整體來說，雖然 riociguat 在臨床惡化事件上並沒有辦法明顯減少，但其在臨床功能和血液動力學上都有顯著成效，因此讓 riociguat 成為目前唯一拿到 CTEPH 適應症的藥物。

(二) Bosentan: the BENEFIT study

Bosentan 為雙內皮素受器阻斷劑 (dual endothelin receptor antagonist)。根據 BENEFIT study，使用 Bosentan 該組的肺血管阻力、心輸出指數、和 NT-proBNP 皆有顯著改善。然而，在臨床功能方面則沒有明顯進步 (如：世界衛生組織功能分級、六分鐘行走距離、和臨床惡化時間等)。因此目前還無法取得 CTEPH 的適應症²⁶。

(三) 其他

目前亦尚有許多關於肺動脈高壓標靶治療

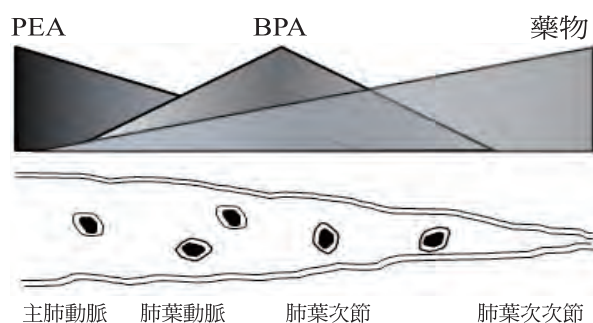
的小型研究，涵蓋內皮素受器阻斷劑、前列環素衍生物 (prostacyclin analogues)、和第五型磷酸二酯酶抑制劑 (PDE-5 inhibitor) 等²⁷。(請詳見引用文獻)

四、復健

根據 2016 的研究，在最後一次肺動脈血管氣球成形術後，進行為期七天的院內心臟復健和十一週的院外復健，有助於改善氧脈 (oxygen pulse)、最大攝氧量 (peak oxygen uptake, peak VO₂)、四頭肌的力量和心衰竭的症狀等。且該復健訓練並不會增加病人相關風險。具體內容包含走路、腳踏車測功器 (bicycle ergometer) 和下肢低強度的肌力訓練。呼吸肌或上肢的肌肉則不列入該研究訓練範圍。但部分研究指出耐力訓練和呼吸訓練是有助於改善六分鐘行走距離²⁸。後續計劃的擬訂可能要有賴進一步的研究提供最適切的復健方向。

總結

慢性血栓栓塞性肺高壓已逐漸為人們所警覺及關心，在現今五花八門的影像工具時代裡，如何選擇合宜的工具來確立診斷、評估疾病、及追蹤病況是一門必修的學分。此外，PEA、BPA 或藥物治療並非三個壁壘分明的獨立選項，彼此間可能相輔相成或接續治療。就病灶位置來看，從肺動脈近端到遠端，各個位置最合適的治療方式也需依照各醫療團隊人



圖一：CTEPH 的主要治療方式包括：肺動脈內膜切除手術 (PEA)、肺動脈氣球血管成形術 (BPA)、以及藥物。其適應範圍雖然有所不同，但也有相當的部分重疊，端視不同醫療機構與臨床醫師之臨床經驗與對於該治療方式之熟悉度而定。

力、經驗的不同，而做出不同的決定。(請參圖一，該圖的設計、概念源自於 Dr. Takeshi Ogo)

參考文獻

- 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). *Eur Heart J* 2015.
- Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26.
- 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: 462-8.
- Lang IM, Dorfmueller P, Vonk Noordegraaf A. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 (Suppl 3): S215-21.
- Seferian A, Helal B, Jais X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012; 40: 75-83.
- Renapurkar RD, Shrikanthan S, Heresi GA, et al. Imaging in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Thorac Imaging* 2017; 32: 71-88.
- Remy-Jardin M, Duhamel A, Deken V, et al. Systemic collateral supply in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension: assessment with multi-detector row helical CT angiography. *Radiology* 2005; 235: 274-81.
- Thomas CS, Endrys J, Abul A, et al. Late massive haemoptyses from bronchopulmonary collaterals in infarcted segments following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 1999; 13: 463-4.
- Kauczor HU, Schwickert HC, Mayer E, et al. Spiral CT of bronchial arteries in chronic thromboembolism. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 855-61.
- Revel MP, Faivre JB, Remy-Jardin M, et al. Pulmonary hypertension: ECG-gated 64-section CT angiographic evaluation of new functional parameters as diagnostic criteria. *Radiology* 2009; 250: 558-66.
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2016; 133: 859-71.
- Jenkins D, Madani M, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26.
- Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort.

- Circulation 2016; 133: 1761-71.
14. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1635-45.
 15. Nilsson T, Carlsson A, Mare K. Pulmonary angiography: a safe procedure with modern contrast media and technique. *Eur Radiol* 1998; 8: 86-9.
 16. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26.
 17. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 425-31.
 18. Roik M, Wretowski D, Labyk A, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology--Multimodal approach to treated lesions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension--Technique, safety and efficacy of 50 consecutive angioplasties. *Int J Cardiol* 2016; 203: 228-35.
 19. Akizuki M, Serizawa N, Ueno A, et al. Effect of Balloon Pulmonary Angioplasty on Respiratory Function in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest* 2017; 151: 643-9.
 20. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, et al. Multiple Beneficial Effects of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J* 2016; 80: 980-8.
 21. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EuroIntervention* 2014; 10: 518-25.
 22. 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: 725-36.
 23. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130: 508-18.
 24. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319-29.
 25. Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2017; 103: 599-606.
 26. Jais 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. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-34.
 27. Hoeper MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 272-82.
 28. Fukui S, Ogo T, Takaki H, et al. Efficacy of cardiac rehabilitation after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2016; 102: 1403-9.

Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment

Shu-Hao Wu¹, and Yih-Jer Wu^{1,2}

¹Division of Pulmonary Hypertension, Division of Cardiology, Cardiovascular Center / Department of Internal Medicine, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan;

²Department of Medicine, and Institute of Biomedical Sciences, Mackay Medical College, New Taipei City, Taiwan

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is one of the potentially curable causes of pulmonary hypertension. Nowadays, we have various imaging modalities to be helpful for not only diagnosis but also procedure guidance. They include ventilation-perfusion scan, computed tomography, magnetic resonance imaging, invasive angiography, or combination ones. Pulmonary endarterectomy was recommended as class I indication by guidelines. For patients with inoperable/persistent/recurrent CTEPH, a careful approach with “refined” balloon pulmonary angioplasty was proposed to reduce complications. In addition, medication and rehabilitation are also important. (J Intern Med Taiwan 2017; 28: 140-147)