

201024089A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

肺静脈閉塞症についての病理病態解明と  
診断基準確立のための研究

平成22年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 植田 初江  
(国立循環器病研究センター)

平成23(2011)年3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
肺静脈閉塞症についての病理病態解明と診断基準確立のための研究	1
植田 初江	
資料 1) 班名簿	8
2) 肺静脈閉塞症診断基準(案)	9
3) 膠原病合併肺高血圧症 アンケート調査用紙	10
4) アンケート回答施設名一覧表	12
5) 班会議プログラム	14
II. 分担研究報告	
1. 肺静脈閉塞症についての病理病態解明と診断基準確立のための研究	17
佐久間聖仁	
2. 肺静脈閉塞症についての病理病態解明と診断基準確立のための研究	20
松原広己	
3. 病理解剖を施行した肺静脈閉塞症3例の検討	22
佐藤 徹	
4. 肺高血圧症の病態における血管内皮機能およびRhoキナーゼの役割	24
—モノクロタリン肺高血圧ラットでの検討—	
白井幹康	
5. 肺動脈由来血管平滑筋細胞の培養法の確立とそれを用いた肺高血圧症の	26
病態解析	
平野賢一	
6. 肺静脈閉塞症についての病理病態解明と診断基準確立のための研究	28
坂尾誠一郎	
7. PVODにおける肺血流シンチグラフィの画像所見の特徴	32
木曾啓祐	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	35
IV. 研究成果の刊行物・別刷	36

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

## 肺静脈閉塞症についての病理病態解明と診断基準確立のための研究

研究代表者 植田 初江 国立循環器病研究センター臨床検査部臨床病理科 医長  
バイオバンクデータセンター長

研究要旨：肺静脈閉塞症（pulmonary veno-occlusive disease, PVOD）は原因不明で最終的に肺高血圧を呈する極めて予後不良な疾患である。稀ではあるがこれまでに全国レベルで調査されたことは無く、正確な症例数は未だに把握されていない。PVODの臨床症状は肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension, PAH）に類似するが、病理学的にはPVODは文字通り肺の静脈閉塞が病変の首座であり、PAHの治療にも抵抗性で、現時点では肺移植のみが根治的治療法である。一般内科診療において臨床所見だけでPVODを疑うことは困難であり、PVODの確定診断は病理組織診断でのみ可能とされてきた。本研究ではPVODの臨床診断基準を確立する目的としている。多施設共同研究として、病理学的にPVODと確定診断された症例について後向きに臨床症状、呼吸機能、肺血流シンチ、肺野CT像、右心カテーテル検査等の所見を登録し、集めたデータを班員間で再検討することで、PAHとの違いを明らかにし、PVODの臨床的診断基準を確立する。また、これまでの膠原病合併肺高血圧例の中にPVODが鑑別できていない可能性がある。そこで膠原病合併肺高血圧について、今年度全国の膠原病科にアンケート調査した。現在までに179例の回答があり、その中からPVOD類似例を調査している。また基礎実験として、動物モデルの確立および治療に対する反応性、さらにヒト肺血管の細胞培養を行い、既存の治療薬に対する反応性の評価も行っている。2年度以降は肺移植以外の有効な薬物治療について検討していく予定である。以上から、本研究は死亡後に剖検でしか確定診断できなかったPVODについて臨床診断法の確立および有効な治療方針を構築することを目標としている。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

佐久間聖仁・国立循環器病研究センター 医長

松原 広己・国立病院機構岡山医療センター  
臨床研究部長 兼 循環器科 医長

佐藤 徹・杏林大学医学部第2内科 教授

白井 幹康・国立循環器病研究センター研究所  
部長

平野 賢一・大阪大学大学院医学系研究科 助教

坂尾誠一郎・千葉大学大学院医学研究院 助教

木曾 啓祐・国立循環器病研究センター 医師

### A. 研究目的

肺静脈閉塞症（PVOD）は、特発性肺動脈性肺高血圧症（PAH）の約10%、人口100万人に0.1-0.2人と非常に稀で予後不良な疾患である。最近では数種の血管拡張剤が臨床導入されているが、PAHに比べ内科的治療効果は期待できず、肺移植を行わない限り、生命予後は約2年とされている難病である。海外ではPVODを含めた難治性の肺高血圧症例に対し肺移植が早期から適応となるため、PVODの解析はほとんど行われていない。日本でもPVODは病理組織診断以外に確定診断が困難なため、臨床現場ではPVODと診断されずPAHに包括され治療されていると推察する。

これまでも PVOD で家族内発症例、膠原病合併例などが単発的に報告されているが、PVOD の実態は現行の報告よりも患者数は多いと考えられる。なぜなら、膠原病により肺静脈にも炎症が波及し進行すると、炎症後に肺静脈閉塞が出現すると推察されるからである。膠原病合併肺高血圧例の中に PVOD の診断できていない症例が存在すると思われる。そこで膠原病合併肺高血圧について全国の膠原病科にアンケート調査し、その中から PVOD 類似例を発掘することで、膠原病専門医への PVOD の存在を啓蒙する。また、本研究では、全国主幹施設において内科治療もしくは肺移植治療が施行された PVOD 症例の治療成績を初めて調査し、予後について再検討する。本研究の重要目的としては、PVOD と PAH との違いを明らかにし、PVOD 診断基準を確立すること、膠原病合併肺高血圧例から PVOD を鑑別すること、さらに、肺移植以外の有効治療を検討することである。

## B. 研究方法

下記の3つの研究計画について、肺静脈閉塞症(PVOD)症例(臨床例、剖検例)からそれぞれの研究者の研究技術、手腕により多角的に研究を行ってきた。

### 1. PVOD確定診断例の解析のための全国からのPVODの症例登録

肺生検、剖検、肺移植によって組織学的にPVODまたはPAHと確定診断された症例の解析目的で、「肺静脈閉塞症・特発性肺動脈性肺高血圧症 症例データベース」を作成した。パスワード、IDを設けて班員のみ登録および閲覧可能なインターネット上での症例登録を行う。今年度の目標登録数はPVOD10例、PAH30例である。主な登録項目は・匿名化した発症時年齢・性別・喫煙歴・動脈血ガス分析・シンチグラム所見・心カテーテル施行時の肺動脈楔入圧の計測・肺野CT像・肺高血圧の程度・使用した肺高血圧治療薬等である。これらの項目について研究班長が統括した後、解析項目を各班員に割り当て登

録例を解析する。

病理組織については植田(国立循環器病研究センター)、臨床項目(動脈血ガス、肺動脈楔入圧、肺高血圧治療薬等)に関しては佐久間(国立循環器病研究センター)、松原(国立岡山医療センター)、佐藤(杏林大学)が担当する。肺シンチグラム所見、CT所見については木曾(国立循環器病研究センター)が解析し、PVODの特徴を明らかにする。

### 2. 膠原病合併肺高血圧症例のアンケート調査から、PVOD類似症例の発掘

全国の膠原病内科を標榜する216主幹施設に「膠原病合併肺高血圧症についてのアンケート」を紙ベースで送付してアンケートを回収中である。アンケート項目は下記のとおりである。

- ・現在および肺高血圧診断時の年齢
- ・性別
- ・喫煙歴
- ・肺炎の既往
- ・膠原病の種類および罹患期間
- ・動脈血ガス分析
- ・肺機能検査(DLCO, %VC)
- ・6分間歩行距離
- ・肺野CT像
- ・肺高血圧治療薬の種類

### 3. 肺移植以外の有効治療の検討

現時点ではPVODは肺移植以外に根治的な治療はないとされているが、本研究班ではPVODに使用された治療薬すなわち、プロスタサイクリン、NO、シルデナフィル、エンドセリン受容体拮抗薬、Rhoキナーゼ阻害剤等に対する有効性を検討する。また、これらの薬剤についてin vitroでも培養細胞を用いて評価する。坂尾(千葉大)は肺高血圧症例の代表として千葉大学病院での慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症手術例および肺動脈性肺高血圧症の肺血管内皮細胞を細胞培養し、薬剤に対する反応性の比較を培養細胞上で行う。分離培養した内皮細胞に、細胞増殖曲線およびBrdUなどの増殖能評価のマーカーを用いて増殖能を評価する。

平野（大阪大）はヒト肺血管平滑筋細胞を分離培養し、培養で得られた細胞外基質についてのタンパクを解析し、PAHとの比較を行う。白井（国立循環器病研究センター）は、肺動脈性肺高血圧と肺静脈性肺高血圧のラットモデルを確立し、各種薬剤の投与下で肺血管リモデリング抑制と病態との関連をSPRING-8放射光・高速微小血管造影法にて検討する。

世界的にもこれまで難病とされたPAHの研究は現在進んでおり、新しい血管拡張剤治療（プロスタサイクリン、NO、シルデナフィル、エンドセリン受容体拮抗薬、Rhoキナーゼ阻害剤等）の使用により、PAHの予後が改善されてきた報告が出てきている。しかしPVODに関しては、それらの薬剤の有効性が明らかでなく、治療方針も決定されていない。WHO肺高血圧国際会議でもPVODの治療については未だ、コンセンサスを得ていないのが現状である。したがって本研究は日本での初めての国際的レベルのPVODについての統括的研究になる。

（倫理面への配慮）

本研究は患者を対象とした臨床観察研究で、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する

倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ならびに本邦における法的規制要件を遵守して実施している。また、データは個人情報の保護の観点から厳重に取り扱う。国立循環器病研究センター倫理委員会（承認番号M22-26）において、本研究はすでに承認済みである。したがってデータ登録は開始しており、期限内で支障なく研究が遂行できる予定である。実験動物に対しては国立循環器病研究センター動物実験指針に沿って、動物愛護の配慮を行う。各班員においては、各自所属施設での倫理委員会承認を得た後、研究を実施する。

### C. 研究結果

#### 1. PVOD確定診断例の解析のための全国からのPVODの症例登録

過去の確定診断のついたPVODは下記の図1に示したデータベースに現在10例を登録している。10名中7名が男性であり、5例に喫煙歴を認めた。肺機能検査については10例中7例が施行されており、4例に拡散能の低下を認めている。剖検例肺組織の免疫組織化学による血管内皮関連タンパク発現については現在再検討中である。

図 1



班員のみログインできるように限定している。

肺血流シンチグラフィーではNCVCの5例について検討したが、全例で異常を示した。特に上肺野の血流低下および細かいびまん性の不均一肺血流が半数で認められた。

## 2. 膠原病合併肺高血圧症例のアンケート調査から、PVOD類似症例の発掘

全国216主幹施設に送付した「膠原病合併肺高血圧症についてのアンケート」は49施設より返送があり、26施設から有効な症例回答を得られた。平成23年3月22日現在での回答された膠原病合併肺高血圧症例数は179例である。項目別の結果および回答率を表1に示す。

膠原病合併肺高血圧症の内訳は表1のように、強皮症単独および強皮症+その他の膠原病の合併が55例(30.7%)と最も多く、ついでSLEおよびSLE関連43例(24.0%)、MCTD関連35例(19.6%)、Sjögren14例(7.8%)の順であった。

表1 膠原病合併肺高血圧症例のアンケート結果

項目	結果	回答率 %
女性 no. (%)	155 (90.9)	97.8
喫煙歴(あり) no. (%)	39 (27.5)	80.4
肺炎の既往(あり) no. (%)	65 (42.2)	86.6
膠原病の種類 no. (%)		100.0
SLE+その他の膠原病	43 (24)	
MCTD+その他の膠原病	35 (19)	
強皮症+その他の膠原病	55 (31)	
dermatomyositis/polymyositis	7 (4)	
RA+その他の膠原病	13 (7)	
Sjögren	14 (8)	
その他	12 (7)	
膠原病の罹病期間 no. (%)		95.5
1年以内	12 (7.0)	
5年以内	37 (21.6)	
5年以上	122 (71.4)	
PH診断時年齢 (y.o.)	52.0±15.8	96.6
PH診断法		98.3
心エコー	74	
心カテ(+心エコーを含む)	102	
動脈血ガス分析		
PaO <sub>2</sub> (Torr)	73.8±14.4	65.4
PaO <sub>2</sub> <60 Torr no. (%)	21 (17.9)	
PaCO <sub>2</sub> (Torr)	38.6±12.0	62.6
測定条件-室内気	82	56.4
測定条件-酸素使用	19	
肺機能検査		
DLCO <55% no. (%)	54 (60.7)	53.1
VC (%)	84.7±20.9	62.0
6MW (m)	348.6±131.4	43.0
GGO in CT no. (%)	53 (37.6)	78.8
治療薬 no./total no. (%)		98.9
経口PGI <sub>2</sub> 単独	46/177 (26.0)	
経口PGI <sub>2</sub> +ERA	39/177 (22.0)	
経口PGI <sub>2</sub> +他剤(ERA除く)	19/177 (10.7)	
フロラン単独	3/177 (1.7)	
フロラン+他剤(PGI <sub>2</sub> 除く)	10/177 (5.6)	
ERA単独	18/177 (10.2)	
ERA+他剤(PGI <sub>2</sub> ,フロラン除く)	10/177 (5.6)	
その他	9/177 (5.1)	

呼吸機能については拡散能の低下例(DLCO55%以下)が全体では60.7%であったが、強皮症を含む症例では62.8%、強皮症を除く症例では52.0%に認められた。肺野CT像ではCT施行例141例中53例(37.6%)に ground glass opacity (GGO)を認めた。強皮症関連ではGGOは58.3%、SLE関連で20.6%、MCTD関連で35.5%と強皮症関連で高頻度であった。また、DLCOの低下とGGOの両者を呈する症例がCT施行例141例中25例(17.7%)認められた。動脈血ガス分析ではPaO<sub>2</sub> 60 Torr以下が17.9%であったが、強皮症関連では31.6%に認められた。6分間歩行は強皮症関連で最も歩行距離が短かった。治療薬は経口PGI<sub>2</sub>単独または他剤との併用が177例中104例(58.8%)と最も多く、IV投与となるフローランの使用は単独3例、他剤併用10例(13例/177例, 7.3%)であった。

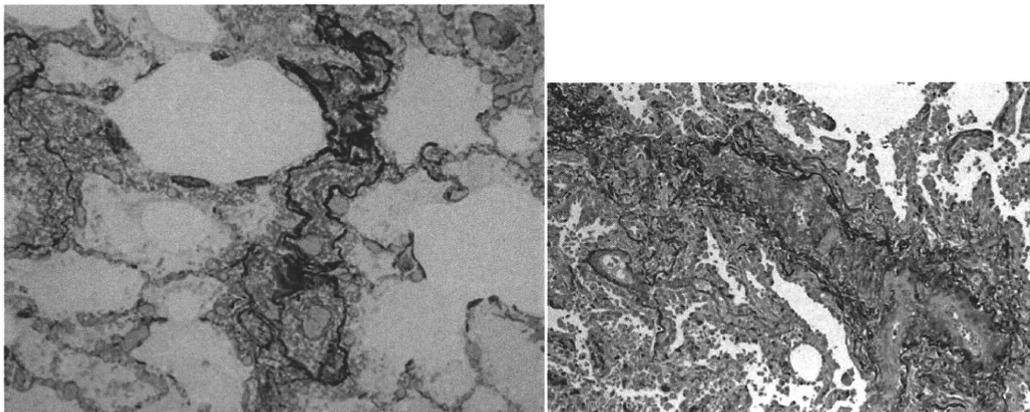
膠原病内訳別の詳細データを表2に、また強皮症(SSC),SLE, MCTD群間の比較データを表3に示す。

## 3. 肺移植以外の有効治療の検討

岡山医療センター、松原はPGI<sub>2</sub>持続静注により肺うっ血・水腫を来し酸素化の悪化を起し、PVOD・PCHが疑われ、同意取得の出来た10例に対しイマチニブ100mgから投与開始し、最大投与量は400mgとした。イマチニブ投与例では静注PGI<sub>2</sub>は漸減・中止し、他のPAH治療薬に関しては継続した。治療としてイマチニブを投与した群は非投与群(静注PGI<sub>2</sub>等)と比較して生存期間の延長が認められた。PVODに対するイマチニブの有効性を示した世界初の結果を得た。

表 2

肺高血圧を呈した 膠原病内訳	SLE+その他 N = 43	MCTD+その他 N = 35	強皮症+その他 N = 55	DM/PM N = 7	RA+その他 N = 13	Sjögren N = 14	その他 N = 12
性別							
F	41	33	48	7	8	14	8
M	1	2	7	0	5	0	1
喫煙歴							
あり	11(25.6%)	6(17.1%)	15(27.3%)	2(28.6%)	3(23.1%)	1(7.1%)	1(8.3%)
肺炎の既往							
あり	12(28.0%)	13(37.1%)	25(45.5%)	3(42.9%)	8(61.5%)	2(14.3%)	2(16.7%)
膠原病の罹病期間							
1年以内	5	1	5	1	0	0	0
5年以内	7	7	14	2	2	4	1
5年以上	31	26	36	4	11	9	5
PH診断時年齢	43.0±11.9	44.4±16.4	59.5±10.2	51.0±12.2	68.2±16.1	50.2±16.9	56.3±19.4
PH診断法							
心エコー	15	15	25	1	10	1	7
心カテ(+心エコー)	28	20	29	6	3	11	5
動脈ガス分析							
PaO <sub>2</sub> <60 Torr	2/30 (6.7%)	6/29 (20.7%)	12/38 (31.6%)	0/4	0/5	1/7	0/4
肺機能検査							
DLCO<55%	6/15 (40%)	10/21 (47.6%)	27/33 (81.8%)	2/5 (40%)	4/8 (50%)	3/4 (75%)	2/2
6MW (m)	367.1±141.5	364.8±117.7	298.1±147.2	382.5±56.0	336.7±152.7	419.0±121.1	360.0(1例のみ実施)
GGO in CT	7/34 (20.6%)	11/31 (35.5%)	28/48 (58.3%)	3/6 (50%)	1/4 (25%)	2/12 (16.7%)	1/6 (16.7%)
治療薬							
経口PGI <sub>2</sub> (単独)	23(14)	21(7)	31(8)	3(1)	8(5)	8(3)	10(8)
ERA(単独)	14(5)	18(4)	29(6)	3(1)	4(1)	4(0)	3(1)
経口PGI <sub>2</sub> +ERA	5	7	9				
その他	9	7	5	1	2	4	
死亡例	3	2	8	1	1	1	0



PVOD剖検症例の代表的な組織像

表 3

	SLE+その他の 膠原病 (N = 43)	SSC+その他の 膠原病 (N = 55)	P value
肺高血圧診断時の年齢 Mean (y)	43.0±11.9	59.5±10.2	<0.001
Female no. (%)	41(95.3)	48(87.3)	0.047
膠原病の罹病 5年以上 no./total no. (%)	31/43 (72.1)	36/55 (65.5)	0.485
PaO <sub>2</sub> (Torr) Mean	79.4±12.2	69.3±14.0	0.002
DLCO <55% no./total no. (%)	6/15 (40.0)	27/33 (81.8)	
DLCO Mean	58.9±15.7	41.6±20.0	0.003
肺野CT像 GGOありno./total no. (%)	7/34 (20.6)	28/48 (58.3)	<0.001
肺炎の既往(あり)no./total no. (%)	12/43 (28.0)	25/55 (45.5)	0.045
死亡 no./total no. (%)	3/43 (7.0)	8/55(14.5)	<0.001
死亡のうち、膠原病罹病5年以上	1	6	

	MCTD+その他の 膠原病 (N = 35)	SSC+その他の 膠原病 (N = 55)	P value
肺高血圧診断時の年齢 Mean (y)	44.4±16.4	59.5±10.2	<0.001
Female no. (%)	33(94.3)	48(87.3)	0.248
膠原病の罹病 5年以上 no./total no. (%)	26/34 (76.5)	36/55 (65.5)	0.265
PaO <sub>2</sub> (Torr) mean	73.7±14.3	69.3±14.0	0.215
DLCO <55% no./total no. (%)	10/21 (47.6)	27/33 (81.8)	
DLCO Mean	58.5±17.0	41.6±20.0	0.002
肺野CT像 GGOありno./total no. (%)	11/31 (35.5)	28/48 (58.3)	0.031
肺炎の既往(あり)no./total no. (%)	13/35 (37.1)	25/55 (45.5)	0.228
死亡 no./total no. (%)	2/35 (5.7)	8/55(14.5)	0.720
死亡のうち、膠原病罹病5年以上	2	6	

	SLE+その他の 膠原病 (N = 43)	MCTD+その他の 膠原病 (N = 35)	P value
肺高血圧診断時の年齢 Mean (y)	43.0±11.9	44.4±16.4	0.677
Female no. (%)	41(95.3)	33(94.3)	0.475
膠原病の罹病 5年以上 no./total no. (%)	31/43 (72.1)	26/34 (76.5)	0.667
PaO <sub>2</sub> (Torr) Mean	79.4±12.2	73.7±14.3	0.105
DLCO <55% no./total no. (%)	6/15 (40.0)	10/21 (47.6)	
DLCO Mean	58.9±15.7	58.5±17.0	0.939
肺野CT像 GGOありno./total no. (%)	7/34 (20.6)	11/31 (35.5)	0.261
肺炎の既往(あり)no./total no. (%)	12/43 (28.0)	13/35 (37.1)	0.500
死亡 no./total no. (%)	3/43 (7.0)	2/35 (5.7)	0.481
死亡のうち、膠原病罹病5年以上	1	2	

#### D. 考察

PVODは臨床症状からは肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と鑑別困難であり、現在PAHと同様の治療が行われていることが多いが、非常に治療抵抗性である。確定診断には病理組織が必要であることから、しばしば診断が遅れたり、PAHでは有効な血管拡張剤の投与によりかえって症状が増悪したりすることもある。本研究では後向きに患者の喫煙歴・臨床所見・動脈血ガス分析・シンチグラム所見・心カテーテル施行時の肺動脈楔入圧の計測・肺野CT像を詳細に検討してPVODとPAHとの違いを明らかにし、臨床的な診断基準を確立することで、早期からPVODの臨床診断を可能にし、さらに患者が適切な治療を受けられることを目的としている。PAHは膠原病に合併するPAHには静脈炎後のPVODも含まれていると考えられる。今年度の調査した結果、拡散能 (DLCO) の低下例および肺野CT像におけるGGOの両者を呈する症例が 17.7%認められ、肺静脈炎の関与がこれらの検査結果に影響していると推察され、膠原病合併肺高血圧症の中のPVODの存在を示唆した。今後これらについてもさらに詳細に検討していく必要がある。

#### E. 結論

現在の PVOD 登録例では肺機能検査において拡散能 (DLCO) の低下例が多く認められた。本年度の研究であるアンケート調査から、膠原病合併肺高血圧症のなかに DLCO の低下、肺野 CT で GGO を示す症例が約 18%認められ、PVOD が含まれている可能性が示唆された。PVOD の実態は実際に報告されているよりも多い可能性があり、的確な診断を行うために PVOD の診断基準の確立の重要性を確信した。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) 高木弥栄美、植田初江. 肺血栓塞栓症. 産科と婦人科. 2011;78(2):163-169.

(2) 植田初江. 肺高血圧症診療マニュアル～根治を目指す最新の治療指針～, I-3. 肺高血圧症の病理像. 南江堂.2011.

(3) 植田初江、佐久間聖仁、友池仁暢、白石公、八木原俊克、中西宣文、山田修、市川肇、東将浩. ASD術後の肺動脈瘤. 循環器病研究の進歩. 2010;50:94-111.

(4) 高木弥栄美、植田初江. 肺動脈性肺高血圧症の肺血管リモデリング. 治療学. 2010;44(8):901-904.

##### 2. 学会発表

(1) Ishibashi-Ueda H, et al. , “Reverse Remodeling of Pulmonary Arteries of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Treated with Prostacyclin Analogues among Autopsied Cases”, The 75<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2011, Yokohama.

(2) 植田初江,他 “Neointimal Cell Characteristics of Small Pulmonary Arteries in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension”, The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2010, Kyoto.

(3) Takagi Y, Sakuma M, Ishibashi-Ueda H, et al, Pathological Characteristics Of Takayasu Arteritis With Pulmonary Hypertension. American Thoracic Society International Conference, 2011, Denver, USA.

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

肺静脈閉塞症についての病理病態解明と診断基準確立のための研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	植田 初江	独立行政法人国立循環器病研究センター 臨床検査部臨床病理科	医長
研究分担者	佐久間聖仁	独立行政法人国立循環器病研究センター 心不全部肺循環科	医長
	松原 広己	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 循環器科	医長
	佐藤 徹	杏林大学医学部 循環器内科	教授
	白井 幹康	独立行政法人国立循環器病研究センター研究所 心臓生理機能部	部長
	平野 賢一	大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学	助教
	坂尾誠一郎	国立大学法人千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科	助教
	木曾 啓祐	独立行政法人国立循環器病研究センター放射線部	医師
研究協力者	北市 正則	独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 臨床検査科	部長
	岸 拓弥	九州大学大学院医学研究院 先端心血管治療学講座	客員助教
	中西 宣文	独立行政法人国立循環器病研究センター 心不全部肺循環科	特任部長
	宮地 克維	独立行政法人国立循環器病研究センター 心不全部肺循環科	医師
	溝口 博喜	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 循環器科	医師
	大西由佳里	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 循環器科	医師
	片岡 雅晴	杏林大学医学部循環器内科	准教授
	曾野 部崇	独立行政法人国立循環器病研究センター研究所 心臓生理機能部	流動研究員
	田邊 信宏	国立大学法人千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科	准教授
	池田 善彦	独立行政法人国立循環器病研究センター 臨床検査部臨床病理科	医師
	松山 高明	独立行政法人国立循環器病研究センター 臨床検査部臨床病理科	医師
	西村 圭弘	独立行政法人国立循環器病研究センター 放射線部	放射線技師主任
	福本 真司	独立行政法人国立循環器病研究センター 放射線部	放射線技師主任
	高木弥栄美	独立行政法人国立循環器病研究センター 心不全部肺循環科	専門修練医

研究分担者の佐久間先生は2011年4月21日にご逝去されました。謹んでご冥福をお祈り致します。

## 肺静脈閉塞症（PVOD）診断基準（案）

### 基本概念

PVOD は特発性の肺高血圧症を呈する病態であるが、病変の場が肺動脈(前毛細血管)側ではなく肺静脈にある疾患であり、難治性である。

### 診断

1) 確定診断 病理組織像が絶対的診断となる

- ① 肺内の肺静脈の内腔の狭窄または閉塞
- ② 肺静脈壁の肥厚

2) 臨床的診断（案）

- ① 安静時の酸素飽和度の低下
- ② 肺機能検査：拡散能の低下（DLCO<55%）
- ③ 胸部高解像度 CT（HRCT）：小葉間隔壁の肥厚、粒状影、索状影、スリガラス様影(ground glass opacity, GGO)、縦隔リンパ節腫大
- ④ 肺血流シンチ：亜区域性の血流欠損
- ⑤ 肺動脈性肺高血圧治療による肺うっ血

### 鑑別診断

特発性肺動脈性肺高血圧症

膠原病合併肺高血圧症

診療科長様

### 依頼状

**「肺静脈閉塞症 (PVOD) についての病理病態解明と診断基準確立のための研究」  
における膠原病合併肺高血圧症についてのアンケート調査へのご協力をお願い**

謹啓 先生方に於かれましては、時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、今回「肺静脈閉塞症 (PVOD) についての病理病態解明と診断基準確立のための研究」について、ご協力をお願いいたたく存じます。

ご存知の様に PVOD は肺静脈側が炎症後などに閉塞することで肺動脈圧が上昇し、肺高血圧症の病態を呈する難病です。膠原病に合併した肺高血圧症の中に治療抵抗性の PVOD が含まれている可能性があり、先生方がご診療されている**膠原病合併肺高血圧症**の症例についてお知らせ願いたいと存じます。

日ごろ、膠原病の診療に携わっておられる先生方にご協力いただき、そのデータを解析することにより肺動脈性肺高血圧症と PVOD を鑑別出来る様に PVOD の診断基準を作成いたします。肺高血圧治療を発展しうるものと期待されます。

この調査では、あらかじめ、貴院において匿名化してご記入いただき、こちらで集計、解析いたします。患者様の個人情報をご厳重に保護し、患者様に不利益が生じないよう配慮いたします。調査表はコピーして保管していただきたいと思います。この調査によって得られた情報は、研究の目的以外には使用いたしません。

本調査は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業 H22 難治・一般 033)「肺静脈閉塞症 (PVOD) の病態と診断基準確立に関する研究」の事業として行われるものです。なお、本アンケートは国立循環器病研究センター倫理委員会 (M22-33) で平成 22 年 9 月に承認されました。

この封筒には、この依頼状のほかに、「**膠原病合併肺高血圧症についてのアンケート**」を同封しております。貴施設にて該当患者様について、アンケート用紙の各項目にお答えいただき、患者様が複数おありでしたら、ご面倒ですが、コピーしてお使い下さい。

また貴施設にて該当患者さんがいらっしゃらなければ、貴施設名、診療科を記載の上、お手数ですが郵送をお願い申し上げます。

ご協力のほど、何卒よろしくお願い致します。

2010 年 10 月吉日

謹白

「肺静脈閉塞症についての病理病態解明と診断基準確立のための研究」

国立循環器病研究センター 臨床検査部臨床病理科 植田初江

お問合せ先：事務局 TEL：06-6833-5012 (内線 2871)

FAX：06-6872-7486

# 膠原病合併肺高血圧症についてのアンケート

下記の項目に○印またはご記入をお願いいたします

2010年8月31日までの症例

ご記入月日 月 日

貴施設症例番号 ( )  
(匿名化)

現在の年齢 ( 歳)  
死亡例では死亡時年齢 ( 歳) □剖検あり

性別 女性 男性

喫煙歴 あり( 年) なし

肺炎の既往 あり なし

膠原病の種類 SLE・MCTD・Sjögren・SSC・polymyositis・dermatomyositis・RA  
その他( )

膠原病の罹病期間 1年以内 5年以内 5年以上

肺高血圧診断時の年齢 ( 歳)

肺高血圧の診断 心エコー 心カテ

動脈血ガス分析 PaO<sub>2</sub> ( )Torr 測定条件 (室内気、酸素使用)  
PaCO<sub>2</sub> ( )Torr

肺機能検査 %DLCO ( %)  
(diffusion capacity for Carbon monoxide)  
%VC ( %)

6分間歩行距離 (m) ( m)

肺野CT像 線状影(あり、なし) ・ グランドグラス ・ モザイク

治療薬 経口プロスタグランジン製剤・持続静注プロスタグランジン・ホスホジエステラーゼV阻害薬  
エンドセリン受容体拮抗薬・カルシウム拮抗薬・治療薬未使用  
免疫抑制剤( )・ステロイド免疫抑制薬( )  
その他 ( )

その他特記すべきことがあれば ( )  
ご記入ください

貴施設名 ( )  
(可能な限り)

全国リウマチ・膠原病内科 216 施設に前ページアンケート用紙を配布  
アンケートに有効ご回答いただいた施設名

札幌医科大学附属病院 第一内科  
JA北海道厚生連帯広厚生病院 第三内科  
北海道大学病院 第一内科  
北海道大学病院 第二内科  
東北大学病院 血液免疫病学分野  
秋田大学医学部附属病院 血液・腎臓・膠原病内科  
社会福祉法人水戸済生会総合病院 リウマチ・膠原病科  
自治医科大学附属病院 アレルギーリウマチ科  
埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科  
千葉大学医学部附属病院 アレルギー膠原病内科  
日本赤十字社医療センター アレルギー・リウマチ科  
北里大学病院 膠原病感染内科学  
浜松医科大学医学部附属病院 免疫・リウマチ内科  
京都第一赤十字病院 糖尿病・内分泌・リウマチ科  
京都大学医学部附属病院 臨床免疫学  
洛西ニュータウン病院 循環器内科  
大阪大学医学部附属病院 免疫・アレルギー内科  
北野病院 リウマチ膠原病内科  
松原メイフラワー病院 内科  
兵庫医科大学病院 リウマチ・膠原病科  
山口大学医学部附属病院 第二内科  
愛媛大学医学部附属病院 病態情報内科学  
高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓内科学  
九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科  
大分大学医学部附属病院 膠原病内科  
匿名 1 施設  
(計 26 施設)

アンケートにご協力いただいた施設名

医療法人札幌山の上病院  
医療法人溪仁会手稻溪仁会病院  
市立旭川病院  
JR札幌病院  
茨城県立中央病院

龍ヶ崎済生会病院  
公立富岡総合病院  
防衛医科大学校病院  
慶應義塾大学病院  
昭和大学病院  
東京医科大学病院  
長野市民病院  
新潟県立新発田病院  
黒部市民病院  
高岡市民病院  
公立甲賀病院  
社会保険滋賀病院  
国立病院機構 舞鶴医療センター  
西陣病院  
大阪市立大学医学部附属病院  
大阪赤十字病院  
堺温心会病院  
八鹿病院  
(計 23 施設)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業【H22-難治-一般-033】

「肺静脈閉塞症についての病理病態解明と診断基準確立のための研究」

平成 22 年度

第一回予備班会議

日時：平成 22 年 6 月 5 日(土)

場所：東京国際フォーラム（東京都千代田区）

テーマ：PVOD 診断基準案の検討

第二回予備班会議

日時：平成 22 年 9 月 19 日(日)

場所：東京国際フォーラム（東京都千代田区）

テーマ：PVOD 診断基準案の検討

## 研究成果発表会

日時：平成 23 年 1 月 28 日(金) 11 時 30 分～16 時 30 分

場所：国立循環器病研究センター 研究所 2 階 大会議室

会議内容 1. 症例登録の進行状況報告

2. 分担研究者各位ご発表

### プログラム

時 間	発 表 演 題	
11:30～ 12:20	休 憩	
12:20～ 12:45	1	植田初江（国立循環器病研究センター病理）、池田善彦、荒金茂樹、武藤清佳 「症例登録の進行状況報告」
12:45～ 1:00	2	佐藤徹（杏林大学医学部循環器内科）、倉持茂、田村雄一、川上崇史、福田恵一、 百瀬恵美 「慶應大学病院に於ける、解剖で確認された PVOD 症例 3 例」
1:00～ 1:15	3	坂尾誠一郎（千葉大学加齢呼吸器病態制御学） 「The endothelial-mesenchymal transition and endothelial cell dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension」
1:15～ 1:30	4	平野賢一（大阪大学循環器内科）、池上千秋、三浦浩一、山口知是、鈴木 朗、 望月直樹、植田初江 「培養肺動脈血管平滑筋細胞の phenotype から見た肺高血圧症の病態に関して」
1:30～ 1:45	5	白井幹康（国立循環器病研究センター研究所 心臓生理機能部） 「モノクロタリン肺高血圧ラットにおける肺細動脈トーン異常への内皮機能 障害及び Rho-kinase 活性化の関与」
1:45～ 2:00	休 憩	
2:00～ 2:15	6	佐久間聖仁（国立循環器病研究センター心不全部肺循環科）、高木弥栄美、宮地 克維、中西宣文 「剖検で確定したケースでの PVOD と IPAH の比較（中間報告）」
2:15～ 2:30	7	木曾啓祐（国立循環器病研究センター放射線部） 「PVOD における肺血流シンチグラフィの画像所見並びに今後の解析項目の 検討」
	8	松原広己（岡山医療センター循環器科）「PVOD の治療経験」
2:30～ 4:30	総合討論＜班長総括＞	

## II. 分担研究報告

肺静脈閉塞症についての病理病態解明と診断基準確立のための研究

研究分担者 佐久間聖仁 国立循環器病研究センター心臓血管内科 医長  
研究協力者 高木弥栄美 国立循環器病研究センター心臓血管内科

研究要旨：本研究は PVOD の臨床診断確立を目的としている。剖検にて病理組織学的にすでに PVOD の確定診断のついでに症例の臨床所見から共通項目を調査した。PVOD では比較的高年齢、低酸素血症、肺拡散能の低下が肺動脈性肺高血圧症と有意に異なっており、これらの臨床所見が臨床診断基準に役立つと考えられた。

A. 研究目的

PVOD はまれではあるが難治性であり、また、臨床診断の困難な疾患である。臨床診断基準を確立するために、剖検にて組織学的に PVOD と確定診断された症例の臨床症状を再検討した。

B. 研究方法

剖検にて組織学的に PVOD と確定診断のついでに 2 症例について病理所見を中心に検討した。また、2011 年 1 月 25 日から登録を開始した PVOD 9 例（2 施設）、IPAH 25 例（1 施設）について登録項目に従って比較検討した。登録項目は下記のとおりである。

- ①確定診断法（剖検、移植摘出肺、肺生検、その他）
- ②登録時年齢
- ③初診日
- ④最新診断日
- ⑤発症時年齢
- ⑥性別
- ⑦喫煙（non-smoker, ex-smoker, smoker）
- ⑧動脈血ガス分析検査（採血条件、酸素使用の有無、l/min, PaO<sub>2</sub>, PaCo<sub>2</sub>, PH）
- ⑨肺機能検査（%VC, FEV1.0%, %DLCO）
- ⑩カテーテル検査（PCWP, mPAP, RAP, AOP（収縮期、拡張期）CO, CI, SVO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>）
- ⑪シンチグラム検査（換気・血流）
- ⑫HRCT（撮影時期、撮影時の治療内容 Interlobular septal thickening・Centrilobular ground-glass opacities の有無）
- ⑬治療内容
- ⑭治療による肺うっ血の出現の有無
- ⑮その他

（倫理面への配慮）

本研究は国立循環器病研究センターの倫理審査委員会の承認を受けて行った。また、剖検を実施した各症例とも、剖検前にご遺族から病理解剖およびそれに関連した臨床研究について書面による同意を得た。

C. 研究結果

1. 剖検にて PVOD と確定診断のついでに 2 症例について病理所見を中心に、病歴、診察所見、血液検査所見、胸部レントゲン写真、肺血流シンチ、胸部 CT、肺機能について検討した。

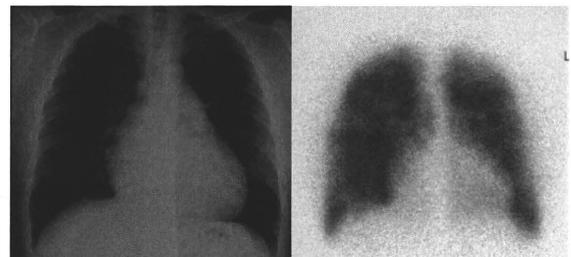
症例 1：40 歳代男性、発症から死亡までの期間は 7 年であった。

胸部レントゲン（図 1）：左倒 2 弓の突出、右室影の拡大

肺血流シンチグラム（図 2）：diffuse patchy pattern

図1

図2



CT では Centrilobular ground glass appearance（スリガラス陰影）および小葉間隔壁の肥厚を認めた（図 3）。