

態からみて次の4つに分けられる。

・PAH：肺動脈の末梢での内腔の狭窄、閉塞によるもので、IPAHと類似し膠原病性PHの主要病態である。

・間質性肺病変によるPH：間質性肺病変による右心室への負荷によるもの。実際には、間質性肺病変が強くても肺動脈圧は著明には上がらないと言われている。

・慢性肺血栓塞栓症によるPH：肺血流シンチでIPAHと鑑別可能な区域肺動脈以上を閉塞する慢性マクロ肺血栓塞栓症と鑑別不可能な筋性肺動脈以下を閉塞する慢性ミクロ肺血栓閉塞症に分けられる。抗リン脂質抗体症候群でみられやすいが、高度のPAHではときに併存する。

・肺動脈末梢の血管炎によるPAH：SLEや高安動脈炎などで報告がある。

### 3) 膠原病性PHの自然歴と予後

膠原病性PHとIPAHの大きな違いは、膠原病性PHでは他の症状が先に出現している場合には、PHの発症当初から観察できる可能性があり、PHの自然歴を知ることができる可能性があることである。このため厚労省のMCTD研究班ではMCTDの心エコー検査を前向きに継続的に観察してPHの自然歴の解析を試みている。これまでの検討によると、MCTDのPHの1/3はMCTD診断までに発症しており、それ以降もMCTD診断後早期から比較的急速に発症するようである。半数はMCTD発症後1年以内にPHが発症している。

発症後の経過は、必ずしも悪化の一途をたどるわけではなく、予後が比較的良好な群と通常のPHと同様予後不良な群に分けられることが判明した。統計学的解析により予後悪化因子として抽出されてきたものは、分割表法では肺線維症、肺拡散能障害、労作時胸骨後痛、胸骨左縁収縮期雑音、疲れ易さ、筋逸脱酵素上昇があった。また多変量解析では多発関節炎、PHの確診例、筋逸脱酵素上昇、SSc関連の皮膚病変が抽出

された。そしてPM/DMの診断基準を満たす例の生命予後は不良であった。筋炎と予後不良との関連についてその理由は不明であり、今後検討すべき課題である。

## 4. 膠原病性PHの診断

膠原病性PHもIPAHと基本的には変わりはないが、前者ではIPAHの治療には用いられない免疫抑制療法などの可能性も考えられるため、早期診断の重要性は論を待たない。

PHの診断方法でもっとも高頻度になされるのがドップラー心エコーと右心カテーテル検査である。右心カテーテル検査を独自に行いにくいリウマチ専門医も少なくないため、厚生労働省MCTD研究班では、MCTDにおけるPH診療の手引き<sup>7)</sup>を作成している(図1)。改訂にあたり、①PAHの診断には肺動脈圧測定を必須とする、②PAHの診断には右心カテーテル検査は必須としないが積極的に推奨する、③PAHの診断に必要な心エコー検査での推定肺動脈収縮期圧 (estimated pulmonary arterial pressure : ePAP) の具体的数値を記載する、④PHを示唆する臨床所見にも注目する、⑤PHではなく、PAHの診断の手引きとする、の5項目を基本方針とした。PAH診断の閾値となるePAP値はヨーロッパ心臓病学会のPH診断・治療ガイドライン<sup>8)</sup>で提唱されたように、50 mmHg以上は可能性が非常に高く、36 mmHg未満は否定的とした。他の膠原病に伴うPHも原則的にはこの診断基準を準用できる可能性があり、その妥当性について検証予定である。

なお血栓塞栓症によるものは手術的に根治できる可能性があるため、PHが診断された場合には、原則として肺血流シンチグラフィ検査を行うべきである。

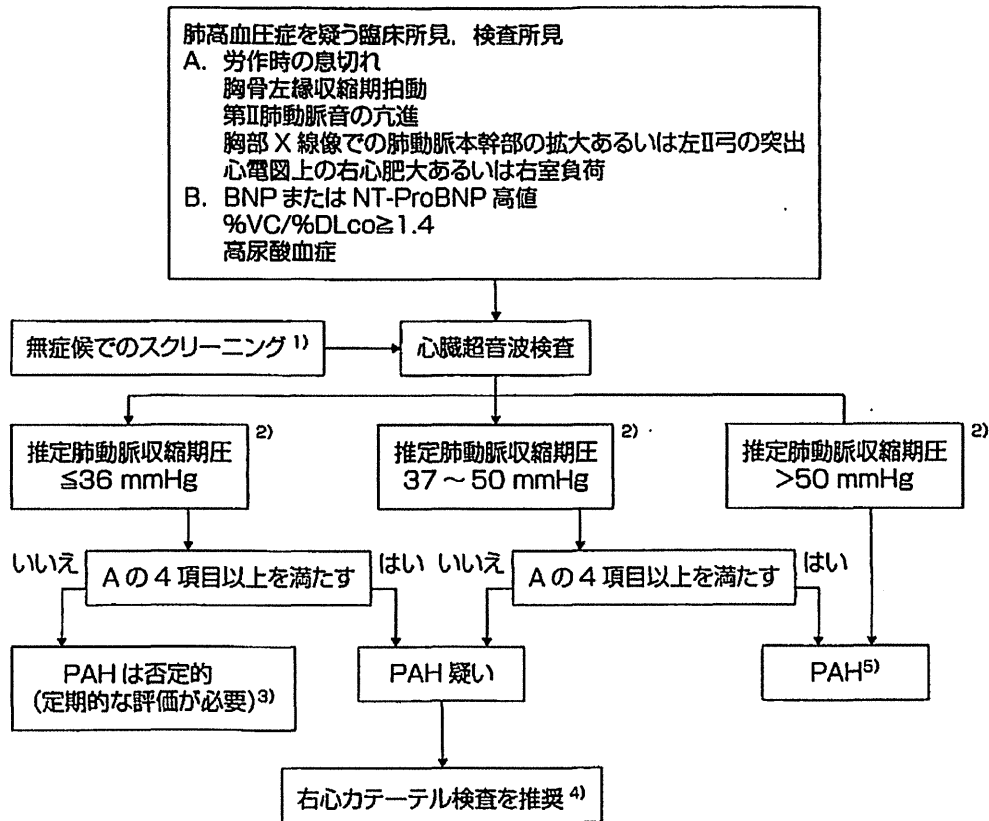


図 1. MCTD肺高血圧症診断の手引き (文献7より)

注 1) MCTD患者では肺高血圧症を示唆する臨床所見, 検査所見がなくても, 心臓超音波検査を行うことが望ましい. 2) 右房圧は5 mmHgと仮定. 3) 推定肺動脈収縮期圧以外の肺高血圧症を示唆するパラメーターである肺動脈逆流速度の上昇, 肺動脈への右室駆出時間の短縮, 右心系の径の増大, 心室中隔の形状および機能の異常, 右室肥厚の増加, 主肺動脈の拡張を認める場合には, 推定肺動脈収縮期圧が36 mmHg以下であっても少なくとも1年以内に再評価することが望ましい. 4) 右心カテーテル検査が施行できない場合には慎重に経過観察し, 治療を行わない場合でも3か月後に心臓超音波検査を行い再評価する. 5) 肺高血圧症の臨床分類, 重症度評価のため, 治療開始前に右心カテーテル検査を施行することが望ましい.

## 5. 膠原病性PHの治療指針

慢性マクロ血栓塞栓性PHには内科的治療は無効であるが, 外科的適応があるものは, 積極的に肺血栓内膜除去術を行う. それ以外の大部分の膠原病性PHは前毛細血管性のものであり, またIPAHにしばしば免疫異常が伴うことから, 前述のごとくIPAHと類似した病態を示していると考えられている. このIPAH類似の膠原病性PAH

の治療を簡単にまとめると,

- ・速やかに抗凝固薬を使用する.
- ・右心負荷の軽減のため, 有効な肺血管拡張薬を用いる.
- ・生活指導も重要で, 安静に努め, PHの増悪因子である喫煙, 感染症, 発熱, 貧血, 塩分・水分の過剰摂取, 寒冷暴露, 疲労の除去に努める.

PHについては3つの作用機序が考えられており, それぞれに対する薬剤が開発されてきてい

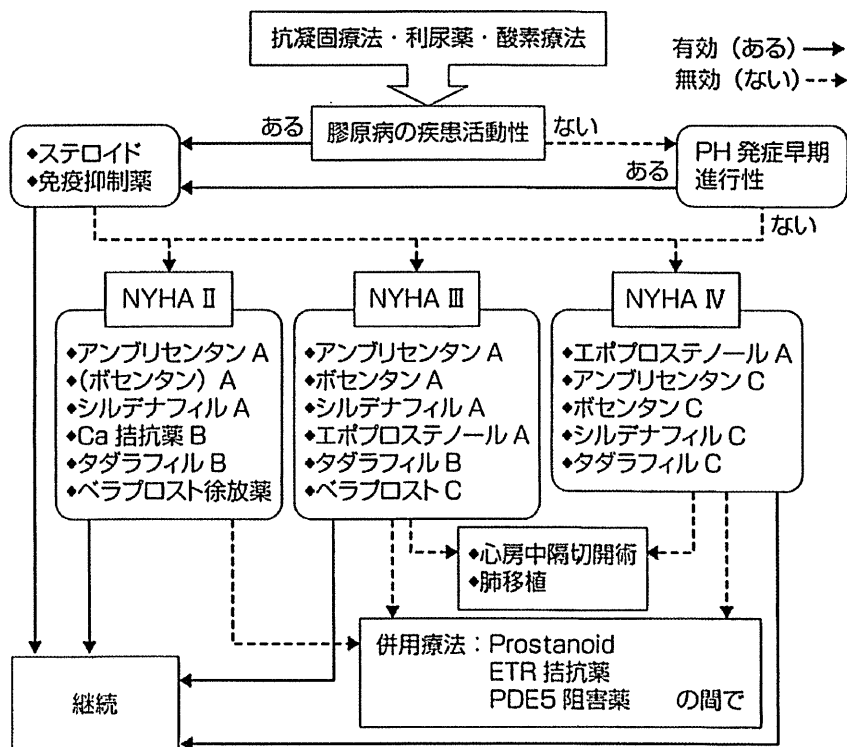


図2. MCTD合併肺高血圧症の治療ガイドライン(2011年)(文献11より)  
 ・薬剤名の後のアルファベットは、文献9による推奨度である。同じ推奨度の中ではABC順に薬剤名を記した。日本で認可されている薬剤に限定して記した。  
 ・ボセンタンは日本ではNYHA (New York Heart Association) Ⅲ度以上に保険適応が限定されているため、NYHA Ⅱ度の欄ではカッコを付けた。  
 ・ETR拮抗薬：エンドセリン受容体拮抗薬 (アンブリセンタン, ボセンタン)  
 PDE5 阻害薬：ホスホジエステラーゼ5 阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル)

る。まずエンドセリン経路があり、生体内で最強の血管収縮物質であるエンドセリンを介するものである。この受容体に対する薬剤が開発されている。2番目にはNO経路がある。一酸化窒素 (nitric oxide : NO) は血管拡張物質であり、これのsecond messengerであるcyclic GMPを代謝するphosphodiesterase5型を阻害する物質が開発されている。3番目にはプロスタサイクリン経路がある。プロスタサイクリン (prostaglandin I<sub>2</sub> : PGI<sub>2</sub>) も血管拡張物質であり、これの類似物質が開発されている。

IPAHの治療ガイドラインについては、米国ではアメリカ胸部医師会議 (American College of

Chest Physicians : ACCP) がエビデンスに基づいたPHに関するガイドラインを2007年に改訂している。またWHOが2008年にDana Pointでの会議で推奨治療薬のガイドラインを改訂<sup>9)</sup>している。膠原病性PHの治療においてIPAHの治療ガイドラインと最も異なる点は、ステロイドの扱いである。従来、まとまった報告はみられなかったが、2006年にretrospectiveではあるが、多数例の免疫抑制療法に関する報告<sup>10)</sup>がなされ、その有用性が再認識された。これらを踏まえ、MCTD班において修正したガイドライン<sup>11)</sup>が作成された(図2)。このガイドラインに対しても検証が必要である。

おわりに

MCTDは予後良好な疾患として提唱されたが、その後の検討で必ずしも予後良好例ばかりではなく、特にPHの合併が高率で予後を低下させていることが判明した。MCTDに合併するPHはその頻度が高く、しかも予後を規制する因子が見いだされている。多くの治療薬が使用できるようになり、治療可能な疾患となってきた。その存在に常に留意し、早期診断に努めると共に、適切な治療が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：吉田俊治：講演料 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン, グラクソ・スミスクライン)

文 献

- 1) 近藤啓文：混合性結合組織病の病態，治療と関連する遺伝的因子，自己抗体の研究，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病に関する研究班平成 16 年度研究報告書. 2005, 1-6.
- 2) 東條 毅, 他：膠原病四疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査，厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班 混合性結合組織病分科会平成 10 年度研究報告書. 1999, 3-6.
- 3) 吉田俊治, 深谷修作：膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析，厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班平成 15 年度総括・分担研究報告書. 2004, 40-43.
- 4) Wigley FM, et al: The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 52: 2125-2132, 2005.
- 5) Meune C, et al: Prediction of pulmonary hypertension related to systemic sclerosis by an index based on simple clinical observations. *Arthritis Rheum* 63: 2790-2796, 2011.
- 6) Simonneau G, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54: S43-S54, 2009.
- 7) 吉田俊治, 他：混合性結合組織病 (MCTD) の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 診断の手引き改訂について，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病に関する研究班平成 22 年度研究報告書. 2011, 7-13.
- 8) Galie N, 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). *Eur Heart J* 30: 2493-2537, 2009.
- 9) Barst RJ, et al: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54: S78-S84, 2009.
- 10) Sanchez O, et al: Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 130: 182-189, 2006.
- 11) 吉田俊治：MCTDの病態別治療指針—肺高血圧症—，混合性結合組織病の診療ガイドライン (改訂第3版). 三森経世編. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班. 2011, 27-32.

臨床

# わが国の膠原病性肺高血圧症 —欧米例との差違

Connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension in Japan—Difference from that in Western countries

藤田保健衛生大学医学部リウマチ・感染症内科学

教授 吉田俊治 Yoshida Shunji

## KEY WORD

膠原病, 肺高血圧症

### 膠原病性肺高血圧症(CTD-PH)の 変遷と欧米との共通点

膠原病で肺高血圧症(pulmonary hypertension: PH)が注目されたのは、混合性結合組織病(mixed connective tissue disease: MCTD)における死因の分析による(図1)。つまり、従来予後良好と考えられていたMCTDの第一の死因がPHであったことによる。このため、膠原病全般におけるPHの頻度について検討がなされた。

厚生省のMCTD調査研究班が1998年に世界に先駆けて全国疫学調査を行った<sup>1)</sup>。それによると、MCTD 1,651例中PH合併例は83例(5.02%)、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)で9,015例中82例(0.90%)、強皮症(systemic sclerosis: SSc)で3,778例中100例(2.64%)、多発性筋炎・皮膚筋

炎(polymyositis/dermatomyositis: PM/DM)で3,349例中19例(0.56%)にみられた(図2)。特発性PAH(idiopathic pulmonary arterial hypertension: IPAH)の一般人口における有病率が100万人あたり1~5人であることを考えると、この膠原病4疾患のPH合併率は著しく高いことがわかる。これらの数字は主治医がPHと診断した例、つまり臨床所見のみられた症例である。これ以外に臨床徴候のないPHが隠れている可能性も考えられたため、2003年に厚生労働省の別の班において、症状の有無にかかわらず無作為に抽出した膠原病患者にPHの検索を行った<sup>2)</sup>。するとMCTDで16.0%、SLEで9.3%、SScで11.4%にPHがみられ(図2)、臨床徴候のあるPHと同数かそれ以上の無症状のPHの症例がみられた。これはPHを疑う徴候のみら

れない膠原病患者でもその検索の必要なことを示唆している。PHに関するWHOのシンポジウムでも、SSc関連疾患(つまりSScとMCTD)では、症状の有無や変化にかかわらず毎年心エコー検査をすべきであるとしている。

わが国の上記の成績は、北米における同様の調査<sup>3)</sup>でも裏付けられた(図2)。すなわち北米50施設の検討によると、MCTDでは主治医診断で11.7%、心エコー検査では19.1%、SScでも主治医診断で15.9%、心エコー検査で27.7%にPHがみられた。

上記は主にDoppler心エコー検査による推定肺動脈圧によるものであり、gold standardである心臓カテーテル検査によるものではない。この点に関して、フランスとイタリアでSSc患者の中で推定肺動脈圧が40mmHg以上か、ガス拡散能力(DLCO)が50%

■膠原病性肺高血圧症は右心カテーテル検査でも高率な合併症であることが確認された。  
 ■膠原病性肺高血圧症の基礎疾患は、欧米では強皮症が多く、日本や中国ではMCTDやSLEが多い。

未満、あるいは他で説明できないような呼吸困難がある場合には右心カテーテル検査を行った報告<sup>4)</sup>がある。これによるとフランスでは467例中25例(5%)、イタリアでも698例中39例(6%)が右心カテーテル検査でPHと診断された。つまりgold standardの方法を用いても、SScをはじめとする膠原病ではPHが高率であることが最終的に確定されたことになる。この点においては、日本でも欧米でも違いはないと思われる。

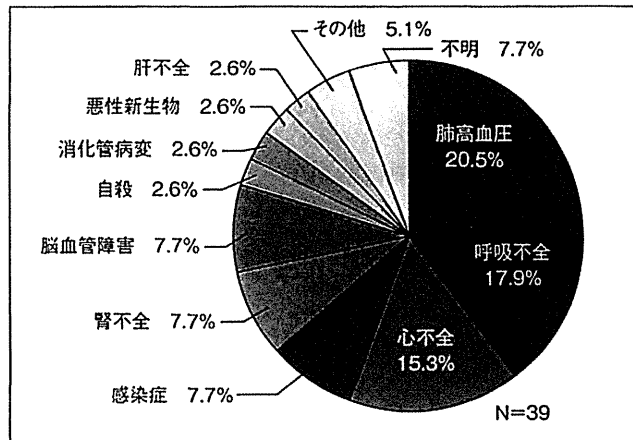


図1 MCTDの死因

### 欧米との相違点

#### 1. 基礎疾患の割合

ただCTD-PAHの基礎疾患を絶対数で見ると、異なってくる。

全国疫学調査<sup>1)</sup>では284例中SScが35.2%、MCTDが29.2%、SLEは28.9%であり、慶應義塾大学<sup>5)</sup>でも70例中SScは19%と少なく、MCTDが43%、SLEが29%と多かった(図3)。さらに上海<sup>6)</sup>でも103例中、SScは22%、MCTDが10%、SLEが38%であった。一方、欧米ではSScが6~7割と最も多く、MCTDは1割以下となっている。つまり欧米ではSScの頻度が著しく多く、日本や中国ではSLEやMCTDに多い傾向がみられる。MCTDは疾患概念が必ずしも確定しておらず、SLEやSScの亜型と捉えられることも少なくない。このため欧米ではMCTDがSScと診断されている可能性が考え

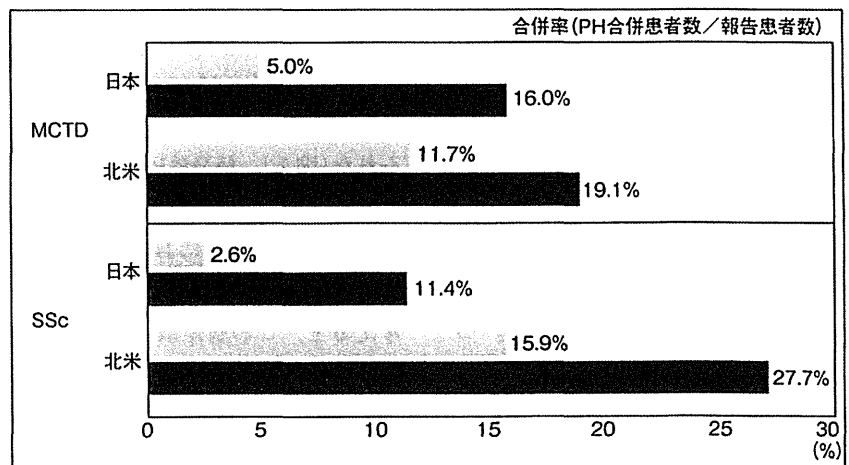


図2 膠原病に合併する肺高血圧症の割合

：主治医による ■：心エコーによる  
 北米：UNCOVER Study(50施設)<sup>3)</sup> MCTD 94例、SSc 697例

られる。しかしながら欧州のdigital ulcer registry<sup>7)</sup>ではSSc合併PHの患者数はトポイソメラーゼ1抗体陽性例が22%、抗セントロメア抗体陽性例が20%、抗U1-RNP抗体陽性例が3.2%であり(表)、抗U1-RNP抗体陽性例が少

数のため、MCTD合併PHがSSc合併PHの中に組み込まれているとは考えにくい。

#### 2. 関連する自己抗体

わが国では主に抗U1-RNP抗体陽性

■膠原病性肺高血圧症にみられる自己抗体は、欧米では抗セントロメア抗体、日本では抗U1-RNP抗体が多い。

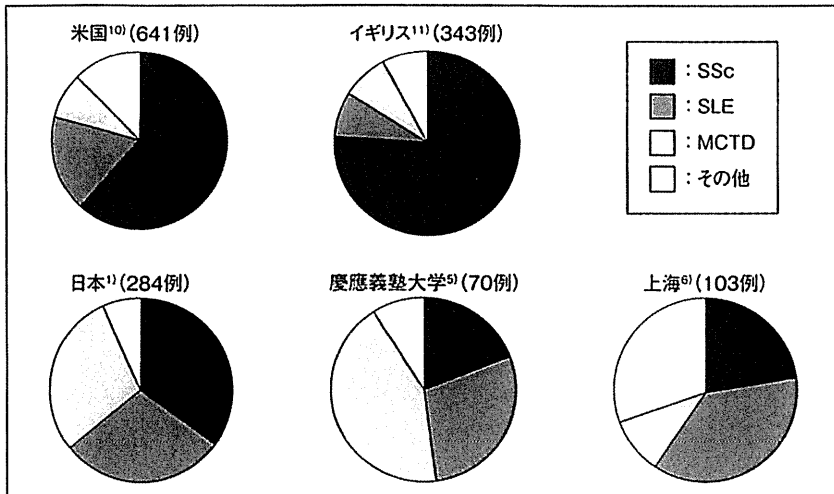


図3 膠原病合併PAHの基礎疾患の国別分布

表 強皮症性PAHの自己抗体の分布

	人数	ACA (%)	抗Topo1 (%)	抗U1-RNP (%)
スペイン <sup>8)</sup>	43	44	9.3	—
南オーストラリア <sup>9)</sup>	18	28	17	22
欧州DUO <sup>7)</sup>	600	20	22	3.2
慶應義塾大学 <sup>5)</sup>	13	60	8	8

例が多いのに対し、欧米では抗セントロメア抗体陽性例が多くみられる。これはわが国ではMCTDが多いのに対し、欧米ではSScが多いことから疾患構成の違いによる可能性が考えられる。SScに限ってPH患者の自己抗体を文献で検索した(表)。SScに限ってみると、必ずしも自己抗体のプロフィールが欧米とわが国とで大きく異なっているわけではなさそうである。やはり疾患構成の違いが自己抗体プロフィールに大きく影響しているものと思われる。

### さいごに

CTD-PHのわが国と欧米との異同について概観してみた。この違いの原因は不明であるが、疾患構成が日本と中国、台湾で類似していることより、民族的な影響が考えられる。今後、診断や治療、予後などにおいて相互の成績の相違などを注意深く検証していく必要があると思われる。

### 文 献

1) 東条 毅, 秋谷久美子, 鳥飼勝隆, 他:

膠原病四疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査. 厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会平成10年度研究報告書, p.3-6, 1999

2) 吉田俊治, 深谷修作: 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班平成15年度総括・分担研究報告書, p.40-43, 2004

3) Wigley FM, Lima JA, Mayes M, et al: The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). Arthritis Rheum 52: 2125-2132, 2005

4) Meune C, Avouac J, Airo P, et al: Prediction of pulmonary hypertension related to systemic sclerosis by an index on simple clinical observations. Arthritis Rheum 63: 2790-2796, 2011

5) Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, et al: Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort. Rheumatology (Oxford) 51: 1846-1854, 2012

6) Zhang R, Dai Li-Zhi, Xie Wei-Ping, et al: Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. Chest 140: 301-309, 2011

7) Denton CP, Krieg T, Guillemin L, et al: Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. Ann Rheum Dis 71: 718-721,

2012

- 8) Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, Tolosa-Vilella C, et al : Registry of the Spanish network for systemic sclerosis : clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum* 41 : 789-800, 2012
- 9) Graf SW, Hakendorf P, Lester S, et al : South Australian scleroderma register : autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. *International J Rheum Dis* 15 : 102-109, 2012
- 10) Chung L, Liu J, Parsons L, et al : Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL : identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 138 : 1383-1394, 2010
- 11) Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al : Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 179 : 151-157, 2009



ソメラーゼ I (Scl-70) 抗体, 抗セントロメア抗体, 抗 U1RNP 抗体のほかに, 抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が保険診療にて測定できるようになっている。さらに, 抗 Th/To 抗体や抗 U3RNP 抗体も疾患特異性が高く, 抗核抗体の染色パターンなどから推測することが可能である。本シンポジウムでは, 強皮症の治療戦略について概説し, 特に抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体と強皮症腎の早期発見について触れたい。

#### 膠原病性肺高血圧症の特徴と治療戦略

吉田俊治(藤田保健衛生大リウマチ感染症内科学講座)

膠原病性肺高血圧症 (cPH) の第一の特徴はその頻度の著しく高いことである。混合性結合組織病 (MCTD) での合併率が 7% と最も高く, 強皮症 (SSc) で 5%, 全身性エリテマトーデス (SLE) でも 1.7% であり, 一般人口に特発性 PH が見られるのが 100 万人中 7~8 人に比して著しく高い。しかも無症候性の患者が同数かそれ以上いることも判明し, 欧米でも同様である。次の特徴として予後不良であることがあげられる。元来予後の悪い特発性のものよりさらに予後不良であり, 特に強皮症に伴うものは不良である。他の臓器障害で診療している膠原病患者に途中から発症する例が散見され, PH の自然経過を観察できる可能性が考えられる。リウマチ専門医は心臓カテーテル検査などを自分で行うことがほとんどないため, 心エコー検査を含む非侵襲的な方法での診断を試みてきた。そして種々のエビデンスを用い, 本年, MCTD 性 PAH の診断基準が改定された。大部分の cPH は肺動脈性 PH (PAH) であり, 最近増加してきた抗 PH 薬はいずれも膠原病性 PAH に有効性が認められている。このため特発性 PAH に対して確立された近年の治療ガイドラインは原則的に cPH にも準用できると考える。ただ cPH にしばしばステロイドなどの免疫療法が功を奏することが国内外で報告されている。このため, これらを含めた MCTD 性 PAH の治療ガイドラインも本年改訂されている。

#### CNS ループスの病態と診断・治療

廣畑俊成(北里大膠原病・感染内科学)

全身性エリテマトーデス (SLE) における中枢神経病変は本症の難治性病態の 1 つで CNS ループスと呼ばれている。CNS ループスでは実に多彩な精神神経症状が見られるが, その中で特に精神症状 (ループス精神病) が臨床上問題となる。ループス精神病においては, 血清中抗リボソーム P 抗体と髄液中の抗神経細胞抗体の上昇が見られる。近年, 神経細胞の表面に存在す

るグルタミン酸レセプター (NR2) に対する抗体がループス精神病患者の髄液中に存在することが明らかになった。一方, 抗リボソーム P 抗体はヒト末梢血単球からの TNF- $\alpha$  や IL-6 の産生を著明に増強する。TNF- $\alpha$  は脳血液関門の機能を障害することから, 抗リボソーム P 抗体は TNF- $\alpha$  を介して脳血液関門の透過性を亢進させ抗 NR2 抗体の流入を促進すると考えられる。SLE のステロイド療法中に精神症状が出現することがあり, しばしばループス精神病との鑑別診断が問題となる。我々は, ループス精神病を早期に的確に診断するためには髄液中の IL-6 が有用であることを明らかにした。CNS ループスの治療の基本はステロイドである。シクロフォスファミドパルス療法もよく行なわれるが, ステロイドに優るといふエビデンスは今のところ得られていない。ただ, acute confusional state をきたしたループス精神病においてはシクロフォスファミドパルス療法を受けた症例で再発が少ない傾向が示されている。

#### 皮膚筋炎の最新治療

室 慶直(名古屋大)

皮膚筋炎 (DM) の臨床病型は各種自己抗体の観点からも分類が可能になってきたが, それらの etiology については不明な点が多い。そもそも DM と多発性筋炎 (PM) については, 異なる病態による別疾患ととらえるべきか, 同一の疾患スペクトラム上に位置するととらえるべきか, というパラダイムさえ曖昧である。自己反応性の T 細胞が認識する抗原は何か, 各病型に特異的とされる自己抗体の対応抗原が意味するものは何か, 病態の主役を演じるサイトカインは何か, 等々未解決の問題が多い。最近の新たな自己抗体の同定が臨床上にヘテロな集団である PM/DM を, サブセットに分けることを可能にしてきたので, そうした観点からの分類により, 病態解析や治療法の検討が今後, 益々重要になると思われる。本シンポジウムでは, 1) amyopathic DM において特に頻度が高い急速進行性間質性肺炎の治療に対するミコフェノール酸モフェチルや生物学的製剤は有用か, 2) DM においては四肢の骨格筋のみならず, 嚥下に関わる筋肉にも障害が及ぶが, ステロイド治療抵抗性の場合の免疫グロブリン療法の有用性はどの程度か, 3) 患者の QOL にも大きく関与しうる皮下石灰化の治療薬として, ビスフォスフォネート製剤やサリドマイドの使用の可能性は, 等について紹介したい。

## 混合性結合組織病(MCTD)

登坂 信子\* 吉田 俊治

### 要 旨

- ・混合性結合組織病(MCTD)は臨床的に全身性エリテマトーデス(SLE)、強皮症(SSc)、多発性筋炎(PM)のコンポーネントが混在し、かつ血清中に抗 U1-RNP 抗体が陽性となる疾患として定義されてきた。
- ・予後良好な疾患と考えられてきたが、近年では膠原病患者における重篤な臓器病変として肺高血圧症(PH)の合併の多さが指摘され、特に MCTD においてその頻度が高いと考えられている。
- ・このため、2004 年には厚生労働省 MCTD 研究班によって、PH の存在を中核症状の一つとして組み込んだ新たな診断基準が策定されている。
- ・MCTD の疾患活動性に対する治療は従来通り PSL や免疫抑制薬を用いるが、PH 単独の疾患活動性に対しては各種肺血管拡張薬による治療も推奨されている。

### はじめに

混合性結合組織病(mixed connective tissue disease ; MCTD)は Sharp により提唱された疾患概念であり、臨床的に全身性エリテマトーデス(sytemic lupus erythematosus ; SLE)、強皮症(systemic sclerosis ; SSc)、多発性筋炎(polymyositis ; PM)のコンポーネントが混在し、かつ血清中に抗 U1-RNP 抗体が陽性となる疾患として定義されてきた。MCTD と重複症候群の相違には検討の余地も残るが、これまで本邦では SLE, SSc, PM 様の要素を伴うが個々の疾患としての診断を十分満たさず、ステロイドに良好に反応し予後良好な疾患であるという考えのもとに厚生労働省特定疾患にも定められている。近年、膠原病患者における重篤な臓器病変として肺高血圧症(pulmonary hypertension ; PH)の合併の多さが指摘され、特に MCTD においてその頻度が高いと考え

られている<sup>1)</sup>。

### 疫学および病因

MCTD は若年～壮年女性に好発するとされており、男女比は 1 : 15 といわれている。平成 20 年度の調査によれば、本邦での有病率は MCTD で 7.2 人/10 万人と想定される。明らかな病因は特定されていないが、MCTD は全身性自己免疫疾患の一つであり、疾患特異的な免疫異常として抗 U1-RNP 抗体がある。この抗体の産生には抗原刺激が関与することも知られており、環境要因の関与も推測されている。また、白人に比べて黒人およびアジア人に多いとされており、遺伝的背景因子として HLA 抗原との相関が検討されている。

TOSAKA Nobuko, YOSHIDA Shunji \*藤田保健衛生大学医学部リウマチ・感染症内科  
〔〒470-1192 豊明市杣掛町田楽ヶ窪 1-98〕

## 中核症状

### 1. Raynaud 現象

初発症状として約 98% の症例に生じる。冬季あるいは寒冷刺激によって手足末梢の小動脈が発作的に収縮し血液の流れが悪くなることで生じる。そのため、皮膚の色が蒼白、暗紫となり、血流再開時には赤色へ変化する。この一連の流れを Raynaud 現象と呼ぶ。

### 2. 手指の腫脹

早期では浮腫性腫脹が認められ、押しても陥没しない。進行すると皮膚をつまむことができなくなり、手指の伸展障害をきたすようになる。さらに、進行すると尖状指や指趾が短縮あるいは屈曲し、ソーセージのように腫脹する。SSc では初期～浮腫期に同様の症状を認め、その後硬化期へと進展するのに対し、MCTD では手指の腫脹が長期持続するのが特徴である。

### 3. 肺高血圧症

近年では PH の合併率が 10～20% 程度に上ると報告されており、MCTD における重篤な合併症の一つである。自覚症状としては、動悸・労作時呼吸困難・胸痛などを伴い、一部では進行性に増悪する。

## SLE 様所見

発熱・紅斑・関節炎・リンパ節腫大、内臓病変では胸膜炎・心膜炎などがみられる。白血球減少・血小板減少や、軽度の抗 DNA 抗体上昇を伴うこともある。腎症は少ない。

## SSc 様所見

皮膚硬化、手指先端の潰瘍・瘢痕、食道蠕動低下や肺線維症がみられるが、検査での特徴は乏しい。

## PM 様所見

筋炎様症状は PM ほど典型的な症状を呈さない。四肢・体幹の筋痛や筋原性酵素である CK の

上昇がみられるが、CK 以外の筋原性酵素の上昇はまれである。自己抗体でも、筋炎に特異的なアミノアシル tRNA 合成酵素に対する抗体である抗 Jo-1 抗体は陰性である。注意すべきは、PM における抗 Jo-1 抗体の陽性率は 30% 前後と低いため、特に筋力低下を認める場合には筋電図・筋生検などを行い、積極的に PM との鑑別を要する。

## 無菌性髄膜炎

MCTD では SLE におけるような中枢神経症状はまれであるとされるが、約 15% では突然の発熱・髄膜刺激症状により髄膜炎を発症することがある。髄液所見では単核球優位の細胞増多と蛋白増加を認め、無菌性髄膜炎を呈する。一部には非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) による髄膜炎との関連が報告されている。

## 三叉神経障害

顔面の片側性の知覚異常や違和感、味覚障害で気づかれることが多い。知覚鈍麻の程度はさまざまだが、三叉神経の第 2, 3 枝領域に好発し三叉神経痛はほとんど生じない。

## 検査および診断

採血では抗核抗体、抗 U1-RNP 抗体のほか、白血球減少(リンパ球減少)、血小板減少が生じ得る。胸部単純 X 線や心電図・心臓超音波を用いて漿膜炎、肺線維症、PH の有無について検索する。心臓超音波で PH が疑われる場合には、確定診断のため右心カテーテル検査を要する。経過観察としては胸部 X 線、心臓超音波、NT-proBNP などが有用である。MCTD の経過の中で SLE 様、SSc 様、PM 様の各疾患要素が進行する場合があるため、その際には SLE、SSc、PM への移行あるいは重複症候群である可能性について改めて評価を必要とする。

以下に、PH について詳細を述べる。

表1 Dana Point 分類

1. 肺動脈性肺高血圧症
  - 1.1. 特発性
  - 1.2. 遺伝性
  - 1.3. 薬物/毒物誘発性
  - 1.4. 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
    - 膠原病, HIV 感染, 門脈圧亢進症, 先天性シャント性心疾患, 住血吸虫症, 慢性溶血性貧血
  - 1.5. 新生児遷延性肺高血圧症
- 1'. 肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症
2. 左心疾患による肺高血圧症
3. 肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
5. 原因不明の肺高血圧症

太字:膠原病関連

## PH の定義と分類

PH とはさまざまな原因によって肺血管の狭窄や閉塞などをきたし、その結果、肺血管抵抗の上昇により平均肺動脈圧の上昇(25 mmHg 以上)をきたす病態の総称である。

1973 年に WHO がスイスのジュネーブで会議を行って以降、その病理学および臨床的特徴についてさまざまな議論がされてきた。現在では、2008 年に策定された Dana Point 分類が広く用いられている(表 1)<sup>2)</sup>。この分類では、その臨床的特徴から ① 肺動脈性肺高血圧症(PAH), ② 左心疾患における PH, ③ 肺疾患および/または低酸素血症による PH, ④ 慢性血栓塞栓性肺高血圧症, ⑤ 原因不明の肺高血圧症に分類されており、膠原病患者における PH の多くは肺動脈性肺高血圧症あるいは肺動脈性の要素を併せもった肺疾患性の肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症であると考えられている。

## MCTD と PH

特発性 PAH(IPAH)の有病率は 0.89 人/10 万人、罹患率は 2~3 人/100 万人と推定されているが、厚生労働省 MCTD 研究班での検討によれば、心不全症状の有無にかかわらず心臓超音波検査を施行したところ、PH 合併率は MCTD

表2 MCTD の診断基準 2004

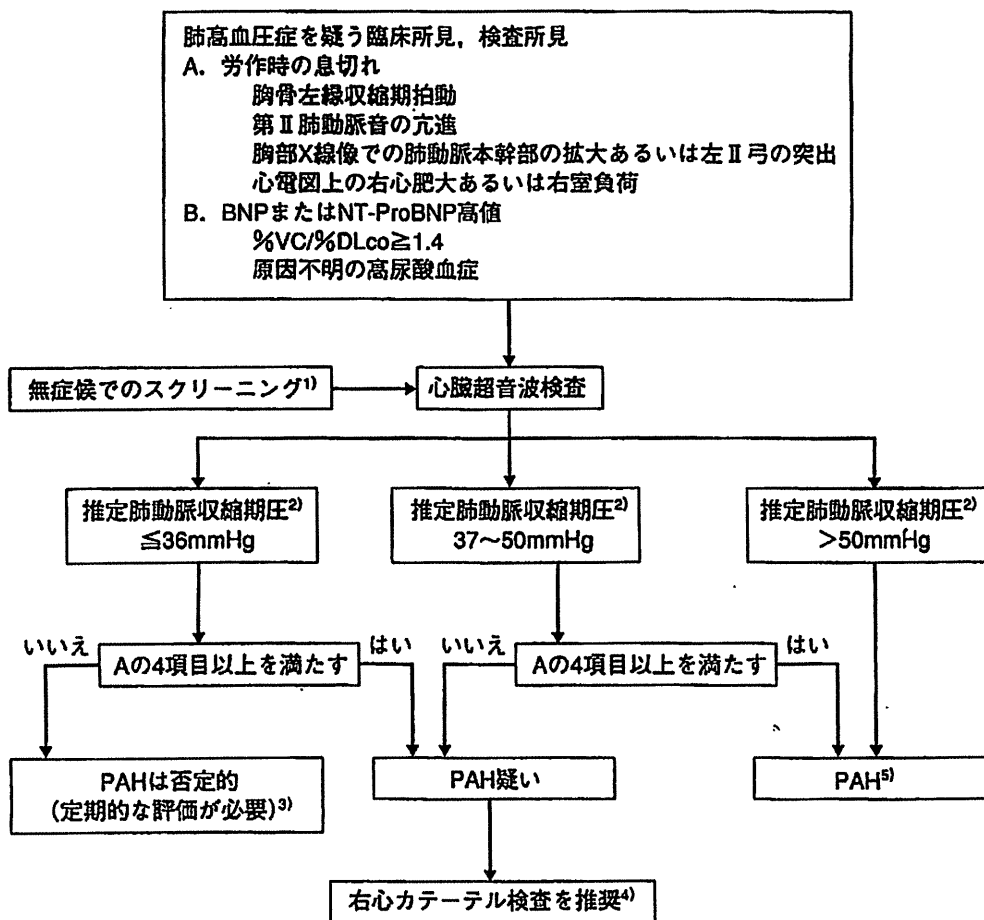
- I. 中核所見
  1. Raynaud 現象
  2. 指ないし手背の腫脹
  3. 肺高血圧症
- II. 免疫学的所見
  - 抗 U1-RNP 抗体陽性
- III. 混合所見
  - A. 全身性エリテマトーデス様所見
    1. 多発関節炎
    2. リンパ節腫脹
    3. 顔面紅斑
    4. 心膜炎または胸膜炎
    5. 白血球または血小板減少
  - B. 強皮症様所見
    1. 手指に限局した皮膚硬化
    2. 肺線維症, 肺拘束性換気障害または肺拡散能低下
    3. 食道蠕動低下または拡張
  - C. 多発性筋炎様所見
    1. 筋力低下
    2. 筋原性酵素上昇
    3. 筋電図における筋原性異常所見

(厚生労働省研究班, 2004)

16.0%, SLE 9.3%, SSc 11.4%, PM/DM 1.5% とされており、IPAH と比較して高い有病率と考えられる<sup>1)</sup>。また、川口らは MCTD/SLE/SSc における PH 合併症例のうち、抗 U1-RNP 抗体陽性率は MCTD で 100%, SLE で 55.6%, SSc で 26.5%であったと報告しており<sup>3)</sup>、特に MCTD 患者あるいは抗 U1-RNP 抗体陽性患者における PH 発症率の高さをうかがわせる。

## MCTD および MCTD-PH の診断

これらの背景から、厚生労働省 MCTD 研究班では 2004 年に改訂された MCTD の診断基準に、PH の存在を中核項目として新たに組み込んだ(表 2)。また、同研究班では MCTD に合併する PAH 診断の手順についてもアルゴリズム(図 1)<sup>4,5)</sup>を作成している。この中で PAH スクリーニングとしては心臓超音波検査が用いられ、推定収縮期肺動脈圧 37 mmHg 以上で疑い、50 mmHg 以上で確実と定義している。



註

- 1) MCTD患者では肺高血圧症を示唆する臨床所見, 検査所見がなくても, 心エコー検査を一度は行うことが望ましい。
- 2) 右房圧は5mmHgと仮定。
- 3) 推定肺動脈収縮期圧以外の肺高血圧症を示唆するパラメーターである, 肺動脈弁逆流速度の上昇, 肺動脈への右室駆出時間の短縮, 右心系の径の増大, 心室中隔の形状および機能の異常, 右室肥厚の増加, 主肺動脈の拡張を認める場合には, 推定肺動脈収縮期圧が36mmHg以下であっても少なくとも1年以内に再評価することが望ましい。
- 4) 右心カテーテル検査が施行できない場合には慎重に経過観察し, 治療を行わない場合でも3カ月後に心エコー検査を行い再評価する。
- 5) 肺高血圧症の臨床分類, 重症度評価のため, 治療開始前に右心カテーテル検査を施行することが望ましい。

図1 MCTD-PHの診断アルゴリズム(厚生労働省研究班, 2011)

治療

Raynaud 現象に対しては, 寒冷刺激やストレスの緩和に努め, 薬剤としては血管拡張薬を投与する。関節炎の軽症例では NSAIDs を投与するが, 無菌性髄膜炎の発症に留意する。内臓病変合併例ではステロイド投与が中心となる。中枢神経障害,

急速進行性肺障害や血小板減少ではステロイド大量投与や免疫抑制薬が必要となることも多い。MCTD-PAH に対する治療としては, 膠原病としての疾患活動性の有無や PAH の進行性の有無によってはステロイド治療への反応性が期待される。それ以外の症例では, NYHA 分類に従いプロスタサイクリン徐放製剤やエンドセリン受容体拮抗薬, PDE5 阻害薬, プロスタサイクリン持続点

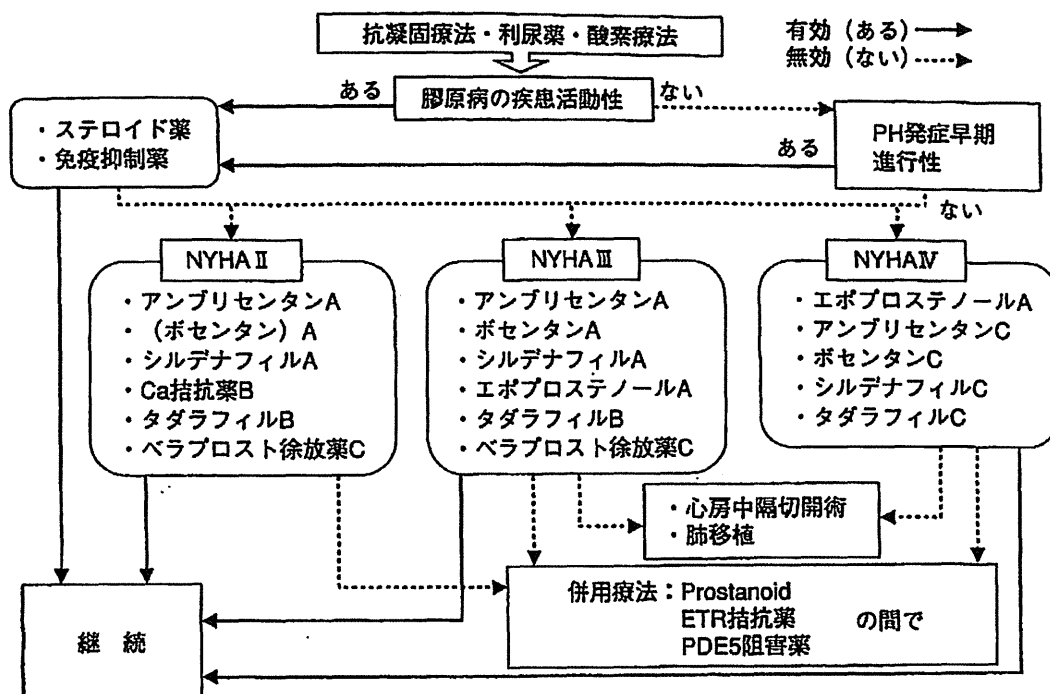


図2 MCTD-PHの治療指針(厚生労働省研究班, 2011)

A: 行うよう強く勧められる, B: 行うよう勧められる,  
C: 行うよう勧められるだけの根拠が明確でない

滴剤の単剤あるいは併用治療が推奨されている(図2)<sup>4,5)</sup>。

文 献

- 1) 深谷修作, 吉田俊治: 膠原病と肺動脈性肺高血圧症. 日本臨牀 66: 2200-2204, 2008
- 2) Galie N, Hooper 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). Eur Heart J 30: 2493-2537, 2009
- 3) 川口鎮司: 膠原病性肺高血圧症治療の新たな展開. Ther Res 31: 1189-1194, 2010
- 4) 吉田俊治, 深谷修作, 加藤靖周, 他: 混合性結合組織病(MCTD)の肺動脈性肺高血圧症(PAH)診断の手引き改訂について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病に関する研究班平成22年度研究報告書, 2011, pp7-13
- 5) Yoshida S: Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. Allergol Int 60: 405-409, 2011



## Safety and Efficacy of Epoprostenol Therapy in Pulmonary Veno-Occlusive Disease and Pulmonary Capillary Hemangiomatosis

Aiko Ogawa, MD, PhD; Katsumasa Miyaji, MD, PhD; Ichiro Yamadori, MD, PhD;  
 Yoko Shinno, MD; Aya Miura, BSc; Kengo F. Kusano, MD, PhD; Hiroshi Ito, MD, PhD;  
 Hiroshi Date, MD, PhD; Hiromi Matsubara, MD, PhD

**Background:** Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) are rare causes of pulmonary hypertension. There is no proven medical therapy to treat these diseases, and lung transplantation is thought to be the only cure. Administration of vasodilators including epoprostenol sometimes causes massive pulmonary edema and could be fatal in these patients.

**Methods and Results:** Eight patients were treated with epoprostenol for  $387.3 \pm 116.3$  days (range, 102–1,063 days), who were finally diagnosed with PVOD or PCH by pathological examination. The maximum dose of epoprostenol given was  $55.3 \pm 10.7 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (range, 21.0–110.5  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ). With careful management, epoprostenol therapy significantly improved the 6-min walk distance ( $97.5 \pm 39.2$  to  $329.4 \pm 34.6 \text{ m}$ ,  $P < 0.001$ ) and plasma brain natriuretic peptide levels ( $381.3 \pm 136.8$  to  $55.2 \pm 14.4 \text{ pg/ml}$ ,  $P < 0.05$ ). The cardiac index significantly increased from  $2.1 \pm 0.1$  to  $2.9 \pm 0.3 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$  ( $P < 0.05$ ). However, pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance were not significantly reduced. For 4 patients, epoprostenol therapy acted as a bridge to lung transplantation. For the other patients who had no chance to undergo lung transplantation, epoprostenol therapy was applied for  $528.0 \pm 216.6$  days and the maximum dose was  $63.9 \pm 19.0 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ .

**Conclusions:** This study data suggest that cautious application of epoprostenol can be considered as a therapeutic option in patients with PVOD and PCH.

**Key Words:** Epoprostenol; Pulmonary capillary hemangiomatosis; Pulmonary hypertension; Pulmonary veno-occlusive disease

**P**ulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) are rare causes of pulmonary hypertension, and their categories have been changed at every World Symposium on Pulmonary Hypertension.<sup>1,2</sup> The latest clinical classification of pulmonary hypertension categorized these diseases as Group 1<sup>3</sup> considering the similarity of risk factors and the genetic mutations in idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH).<sup>3,4</sup> Continuous intravenous infusion of epoprostenol decreases pulmonary vascular resistance and improves the prognosis of IPAH,<sup>5,6</sup> and it has become a standard therapy for IPAH. However, the indication of epoprostenol for other subgroups of pulmonary hypertension including PVOD and PCH is controversial. A few patients with PVOD have been reported to

show amelioration by application of epoprostenol.<sup>7,8</sup> In contrast, other reports have warned that epoprostenol precipitates severe pulmonary edema in patients with PVOD or PCH,<sup>9,10</sup> which never occurs in patients with IPAH. This is why epoprostenol is not widely accepted as a standard therapy for PVOD and PCH.

Montani et al reported the possible efficacy of epoprostenol for PVOD as a bridge to lung transplantation.<sup>11</sup> They successfully treated 12 patients (10 patients with PVOD proven by pathological studies and 2 patients with a clinical diagnosis of PVOD) for 210 days with a maximal dose of  $13 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  of epoprostenol. This was the first report to show the clinical application of epoprostenol therapy in a series of patients with PVOD. However, no reports have described the successful

Received August 29, 2011; revised manuscript received February 20, 2012; accepted March 7, 2012; released online April 5, 2012  
 Time for primary review: 28 days

Department of Clinical Science (A.O., H.M.), Department of Clinical Pathology (I.Y., Y.S.), Division of Cardiology (K.M., H.M.), National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama; Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama (A.M., K.F.K., H.I.); and Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto (H.D.), Japan

Mailing address: Aiko Ogawa, MD, PhD, Department of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, 1711-1 Tamasu, Kita-ku, Okayama 701-1192, Japan. E-mail: aiko-oky@umin.ac.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-11-0973

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

Patient no.	Age (years)	Sex	WHO FC	Mean PAP (mmHg)	%DLco (%)	Histological diagnosis	Outcome
1	42	M	III	39	24	PVOD	Death
2	26	M	IV	60	31	PVOD	Death
3	29	M	IV	114	NA	PVOD	Death
4	11	M	IV	52	64	PCH	Death
5	25	F	IV	55	36	PCH	LDLLT
6	28	F	III	65	81	PVOD	LDLLT
7	16	F	III	63	61	PVOD	LDLLT
8	32	F	III	44	23	PVOD	LDLLT

Age, age at diagnosis; WHO FC, World Health Organization classification of functional status of patients with pulmonary hypertension; PAP, pulmonary artery pressure; %DLco, diffusion capacity of the lung for carbon monoxide expressed as % predicted; M, male; F, female; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease; PCH, pulmonary capillary hemangiomatosis; LDLLT, living-donor lobar lung transplantation.

application of epoprostenol for PCH. We report on 8 patients (6 patients with PVOD and 2 with PCH) whose diagnoses were confirmed by pathological examination, and who were treated with a higher dose of epoprostenol and for a longer period than previously reported. With great caution, epoprostenol was safely applied and improved the clinical status in all patients. Careful application of long-term epoprostenol therapy appears to be a safe option and results in a favorable therapeutic outcome in patients with PVOD and PCH.

## Methods

We treated patients with pulmonary hypertension with epoprostenol at 2 institutions (Okayama University Hospital and National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan) between April 1999 and April 2010. Diagnosis of pulmonary hypertension was made according to a standard diagnostic algorithm including physical examination, chest radiograph, blood tests including screening for the cause of secondary pulmonary hypertension, pulmonary function testing, transthoracic Doppler echocardiography, and right heart catheterization.<sup>12</sup>

Eight patients had the clinical diagnosis of pulmonary hypertension, which was finally determined to be PVOD or PCH, in this study period. We performed a standardized chart review from the medical records to extract clinical data from them retrospectively. We compared clinical, hemodynamic, and radiographic data before and after application of epoprostenol. Data after epoprostenol treatment were obtained at the time when patients achieved the best values for the cardiac index by right heart catheterization.

Seven patients underwent pulmonary function tests when first admitted to our hospital. Vital capacity and forced expiratory volume at 1 s were calculated by using standard formulas. Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLco) was measured by the single-breath method and expressed as %DLco (% predicted). Cardiac catheterization was routinely performed at baseline before starting epoprostenol therapy and then repeatedly after starting epoprostenol therapy according to the patients' condition. Chest radiographs were obtained from all patients at the initial visit and were repeatedly taken according to their status. All patients underwent high-resolution computed tomography (CT) of the chest to define coexisting conditions, including pulmonary venous congestion, pulmonary arterial enlargement, atelectasis, or pleural effusion.

## Titration of Epoprostenol Therapy

Epoprostenol therapy was initiated at a dose of 0.25–0.5 ng·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, and the dose was gradually titrated upward in increments of 0.5–1.0 ng·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, based on adverse effects and tolerance. When the cardiac index was below 2.0 L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>, continuous intravenous catecholamines were added to epoprostenol therapy. On adjusting the dose of epoprostenol, we paid careful attention to hypotension and signs of deterioration of heart failure and pulmonary edema. When the patients' chest radiographs showed deterioration, we stopped increasing the dose of epoprostenol and added diuretics or intravenous infusion of catecholamines, depending on the severity of pulmonary edema. After improvement, titration of the dose of epoprostenol was resumed.

## Pathological Examination

No open or thoracoscopic lung biopsy was performed in any of the patients, because all patients were severely ill and they were considered intolerable to a lung biopsy. Lung specimens were obtained by living-donor lobar lung transplantation (LDLLT) or autopsy. Lung tissue was fixed in 10% formalin. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin stain and elastica-Masson's trichrome stain.

## Statistical Analysis

Results are reported as mean ± standard error of the mean. Differences between groups in variables measured at baseline and after epoprostenol therapy were tested by the paired t-test. Differences were considered statistically significant at a P value of <0.05.

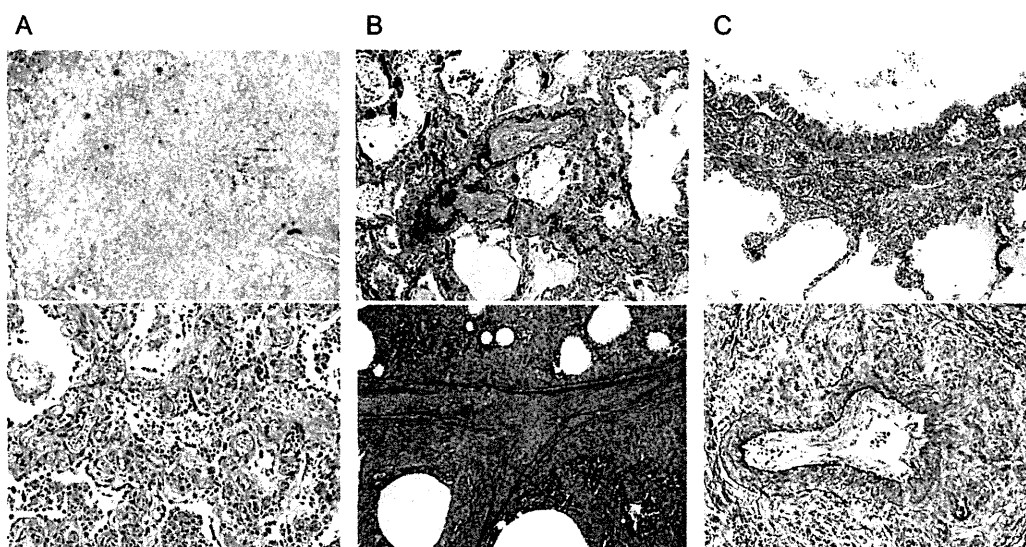
## Results

### Baseline Data, Pathological Findings and Outcome

Eight patients undergoing epoprostenol therapy had the histological diagnosis of PVOD or PCH (Table 1). The patients included 4 males and 4 females with a mean age of 26.0±3.4 years at the time of diagnosis of pulmonary hypertension. At baseline, 4 patients with PVOD were in the World Health Organization (WHO) functional class III and the other 4 patients (PVOD, n=2; PCH, n=2) were in the functional class IV. All patients showed a high mean pulmonary artery pressure (PAP) and 4 patients showed a marked decrease in %DLco as low as below 40%.

Two patients (patients 4 and 5) were finally diagnosed with PCH and the other cases were diagnosed with PVOD. Representative histology is shown in Figure 1. In all cases, foci of

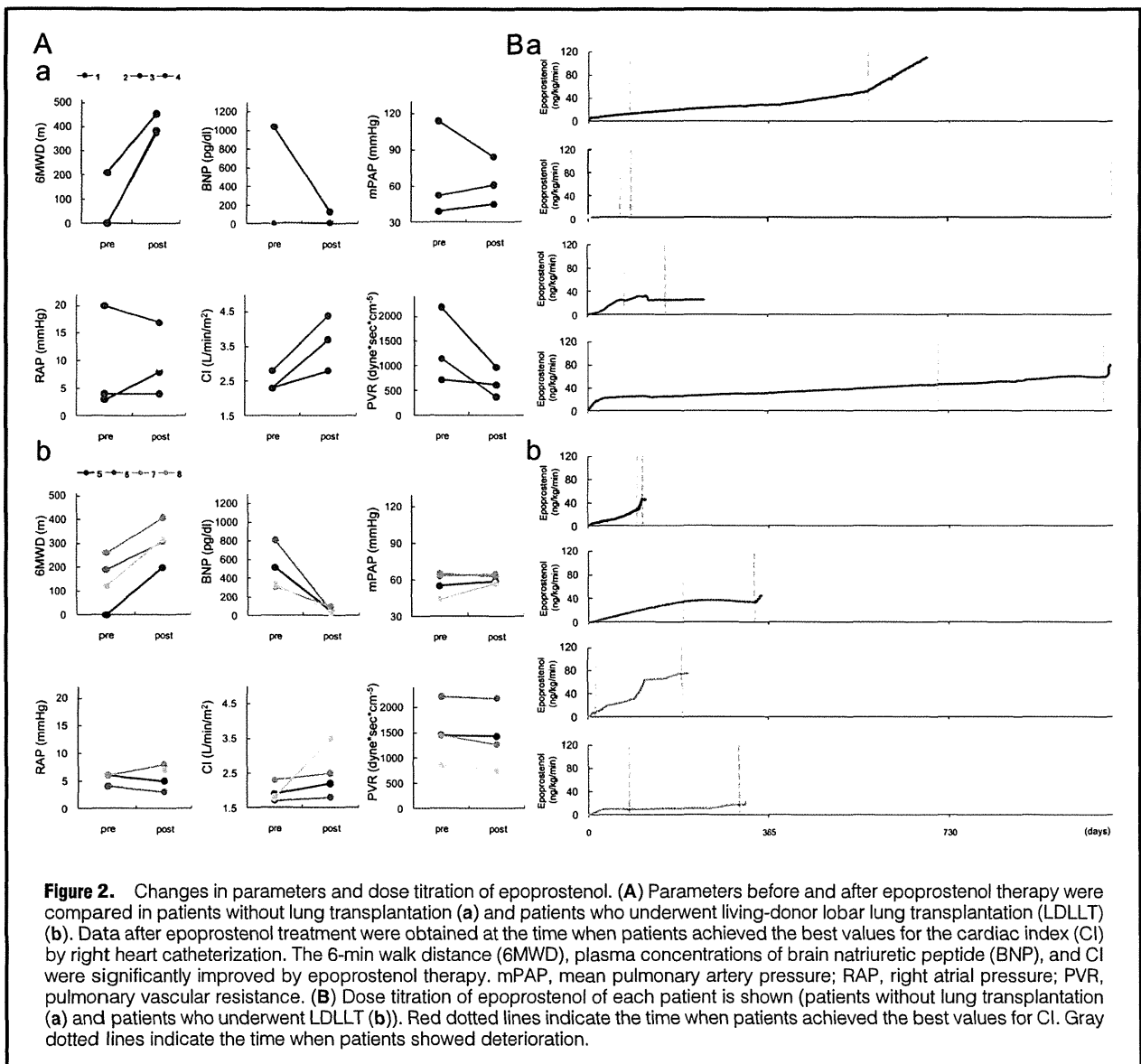




**Figure 1.** Pathological findings of lung specimens. (A) Specimens of pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) show centrilobular congestion at low magnification (**Upper panel**) and characteristic alveolar capillaries at a higher magnification (**Lower panel**). These foci are seen in both PVOD and pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) (hematoxylin and eosin stain). (B) Venous vessel walls are thickened by intimal fibrous proliferation. Markedly stenosed (**Upper panel**) and completely obliterated (**Lower panel**) veins can be seen in PVOD (elastica-Masson's trichrome stain). (C) Proliferating capillaries are shown in the walls of bronchi (**Upper panel**) and arteries (**Lower panel**) in PCH (elastica-Masson's trichrome stain).

Table 2. Clinical and Hemodynamic Data Before and After Epoprostenol Therapy			
	Baseline	After epoprostenol therapy	P value
<b>WHO FC (n)</b>			
II	0	5	
III	4	3	
IV	4	0	
<b>6MWD (m)</b>	97.5±39.2	329.4±34.6	<0.001
<b>BNP (pg/ml)</b>	381.3±136.8	55.2±14.4	<0.05
<b>Hemodynamics</b>			
Systolic PAP (mmHg)	89.4±11.0	90.9±4.9	NS
Diastolic PAP (mmHg)	44.1±7.2	43.4±4.0	NS
Mean PAP (mmHg)	61.5±8.1	61.5±3.9	NS
PCWP (mmHg)	7.0±1.3	11.8±3.6	NS
RAP (mmHg)	6.9±2.2	7.6±1.5	NS
SvO <sub>2</sub> (%)	59.6±5.3	64.9±4.8	NS
CI (L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	2.1±0.1	2.9±0.3	<0.05
PVR (dyne·s·cm <sup>-5</sup> )	1,449.3±194.9	1,096.3±199.5	NS
<b>Epoprostenol therapy</b>			
Duration (days)		164.1±79.7	
Dose (ng·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )		24.4±5.6	
<b>Associated therapy (n)</b>			
Anticoagulation	8	6	
Digitalis	4	3	
Bosentan	2	2	
Sildenafil	2	2	

After epoprostenol therapy, at the time when patients achieved the best values for cardiac index; 6MWD, 6-min walk distance; BNP, plasma concentrations of brain natriuretic peptide; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; RAP, right atrial pressure; SvO<sub>2</sub>, mixed venous oxygen saturation; CI, cardiac index; PVR, pulmonary vascular resistance; duration, time from initiation of epoprostenol; NS, not significant; dose, dose of epoprostenol. All other abbreviations are as per Table 1.



**Table 3. Epoprostenol Therapy and Associated Therapy**

Patient no.	After epoprostenol therapy				Final	
	Time from initiation (days)	Dose (ng · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )	Bosentan (mg/day)	Sildenafil (mg/day)	Time from initiation (days)	Dose (ng · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )
1	82	12.5	—	—	685	110.5
2	66	15.0	—	—	102	33.7
3	70	24.9	—	60	234	32.0
4	708	46.3	—	—	1,063	79.2
Mean of patients 1–4	231.5±158.9	24.7±7.7			528.0±216.6	63.9±19.0
5	98	45.0	—	—	115	46.0
6	193	34.9	—	—	351	45.4
7	14	7.5	125	40	202	75.2
8	82	9.0	250	—	318	21.0
Mean of patients 5–8	96.8±36.9	24.1±9.4			246.5±54.2	46.7±11.1

After epoprostenol therapy, at the time when patients achieved the best values for cardiac index; final, at the time of lung transplantation or death; time from initiation, time from initiation of epoprostenol therapy; dose, dose of epoprostenol.

centrilobular congestion were observed at low magnification, and characteristic dilatation of alveolar capillaries was observed at a higher magnification (Figure 1A). Hemosiderin-laden macrophages were often observed in the alveolar space. PVOD was characterized by marked stenosis and occlusion of small intrapulmonary veins (Figure 1B). Vessel walls were thickened by intimal fibrous proliferation. In patients 4 and 5, invasive proliferation of capillaries were also observed in the walls of bronchi and arteries, leading to the diagnosis of PCH (Figure 1C). These capillaries were engorged and tortuous.

Four patients successfully underwent LDLLT and the remaining 4 patients had no suitable living donors of the lung and finally died while awaiting cadaveric lung transplantation. The causes of death were respiratory failure or concomitant respiratory infection. No patient died from adverse effects of epoprostenol itself.

#### Patient Characteristics Before Epoprostenol Therapy

Patient characteristics before epoprostenol therapy are shown in Table 2. All patients were in WHO functional class III and IV. The 4 patients who were in WHO functional class IV could not walk because of severe oxygen desaturation at baseline. The other 4 patients in WHO functional class III could only walk approximately 200 m (Figure 2A). Plasma BNP levels were not always elevated. Three patients showed low BNP levels in spite of the severity of their general condition and inability to walk. For the pulmonary function test, 2 patients showed mild restrictive defects (62% and 72%), and another patient showed a mild obstructive defect (65%). Overall, lung function was within normal limits (%vital capacity:  $86.4 \pm 6.3\%$ ; forced expiratory volume at 1 s:  $77.4 \pm 3.1\%$ ) except for low %DLco ( $45.8 \pm 8.6\%$ ). All patients manifested pulmonary hypertension with a mean PAP of  $61.5 \pm 8.1$  mmHg on right heart catheterization. Pulmonary capillary wedge pressure and right

**Table 4. Radiographic Findings at Baseline and After Epoprostenol Therapy**

Radiographic findings	PVOD and PCH (n=8)
<b>Baseline</b>	
Dilated pulmonary arteries	8
Kerley B lines	2
Interstitial infiltrates	8
Ground-glass opacities	7
Pleural effusion	2
Interlobular thickening	8
Lymphadenopathy	3
<b>After epoprostenol therapy</b>	
Increase in pleural effusion	3
Thickened interlobular septae	8
Deterioration of ground-glass opacities	8

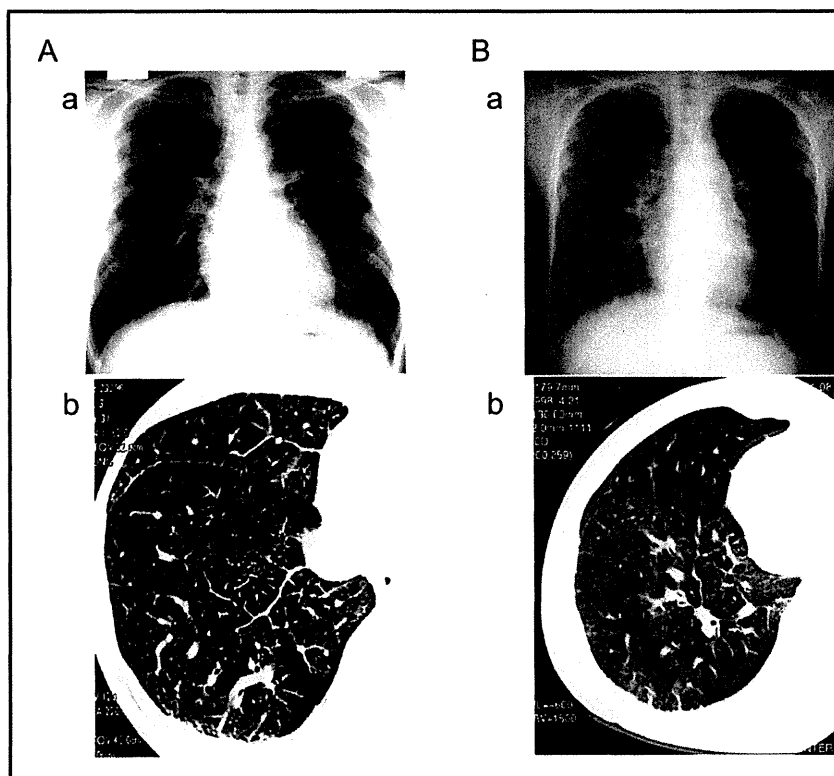
Data indicates the number of patients.

PVOD, pulmonary veno-occlusive disease; PCH, pulmonary capillary hemangiomatosis.

atrial pressure were within the normal range in all patients. In 4 patients, the cardiac index was lower than  $2.0 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ .

#### Efficacy of Epoprostenol Therapy

Patients were cautiously treated with epoprostenol for  $387.3 \pm 116.3$  days (range, 102–1,063 days) (Table 3; Figure 2B). The maximum dose of epoprostenol given was  $55.3 \pm 10.7 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (range, 21.0–110.5  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ). Patients who had no chance to undergo a lung transplantation had epoprostenol therapy applied for  $528.0 \pm 216.6$  days and the maximum dose was  $63.9 \pm 19.0 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . The best value for cardiac



**Figure 3.** Representative radiographic findings. (A) Radiographic findings of pulmonary veno-occlusive disease (patient 1). (a) A chest radiograph shows a prominent main pulmonary artery and interstitial infiltrates. (b) A chest computed tomography (CT) scan of the right lobe shows multiple thickened interlobular septal lines, ground-glass opacities, and pleural effusion. (B) Radiographic findings of pulmonary capillary hemangiomatosis (patient 4). (a) A chest radiograph shows a prominent main pulmonary artery and main truncus of the right pulmonary artery. Faint nodular opacities and numerous Kerley B lines are also shown. (b) A chest CT scan shows diffuse, ill-defined, ground-glass opacities, and interlobular septal thickening is less prominent.

**Table 5. Flow of Supplemental Oxygen Required Before and After Starting Epoprostenol Therapy**

Patient no.	Baseline	Best	Later
1	3	2	9
2	2	5	8
3	3	2	15
4	4	4	10
5	2	3	12
6	NA	3	10
7	3	3	12
8	3	4	10
P value		NS	<0.01

Data indicate the flow of supplemental oxygen (L/min). Repeated-measures analysis of variance with Bonferroni correction was performed. P values indicate "best" and "later" values compared with the "baseline" value.

Baseline, before starting epoprostenol therapy; best, at the time when patients achieved the best values for cardiac index; later, maximum oxygen flow required while the dose of epoprostenol was increased later.

index was obtained at  $164.1 \pm 79.7$  days after initiation of epoprostenol with a dose of  $24.4 \pm 5.6 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ .

After the application of epoprostenol, the WHO functional class improved at least temporarily to class II or III in all patients. The mean 6-min walk distance significantly increased from  $97.5 \pm 39.2$  to  $329.4 \pm 34.6 \text{ m}$  ( $P < 0.001$ ) (Table 2; Figure 2A). As mentioned above, plasma levels of BNP were not always elevated at baseline. In patients who had high BNP levels prior to epoprostenol therapy, BNP levels were significantly reduced after therapy. In total, the mean BNP levels were significantly reduced from  $381.3 \pm 136.8$  to  $55.2 \pm 14.4 \text{ pg/ml}$  ( $P < 0.05$ ). The mean cardiac index significantly improved from  $2.1 \pm 0.1$  to  $2.9 \pm 0.3 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$  ( $P < 0.05$ ). However, the mean PAP and right atrial pressure did not change between before and after epoprostenol therapy. Although mixed venous oxygen saturation was increased and pulmonary vascular resistance was decreased after epoprostenol therapy, these differences were not statistically significant.

#### Associated Therapy

Associated therapy before and after epoprostenol therapy is shown in Tables 2 and 3. At baseline, anticoagulation and diuretics were used in all patients, digitalis was given in 4 patients (patients 2, 5, 6, and 7), and no calcium channel blockers were used in any of these patients. An endothelin receptor antagonist, bosentan, was used in 2 patients (patient 7: 125 mg/day; patient 8: 250 mg/day) and a phosphodiesterase 5 inhibitor, sildenafil, was used in 2 patients (patient 3: 60 mg/day; patient 7: 40 mg/day). The doses of bosentan and sildenafil were unchanged during epoprostenol therapy. Catecholamines were not used at the time when patients achieved the best values for the cardiac index. Anticoagulation was discontinued in 2 patients (patients 3 and 4) based on our previous report regarding the risk of alveolar hemorrhage induced by concomitant use with epoprostenol.<sup>13</sup> Digitalis was stopped in patient 5 who manifested bradycardia. All other medications were unchanged after epoprostenol therapy.

#### Radiographic Changes and Oxygen Supplementation During Epoprostenol Therapy

All 8 patients manifested atypical radiographic features as IPAH at baseline (Table 4; Figure 3). Their chest radiographs

revealed not only dilated pulmonary arteries and enlargement of the heart, but also peripheral interstitial infiltrates in both lung fields, and sometimes prominent septal lines. High-resolution CT scans showed pleural effusion, thickened interlobular septa, bilateral ground-glass opacities, and a mosaic pattern of lung attenuation. Lymphadenopathy in the mediastinum, which is sometimes observed as a reactive adenopathy in PVOD, was detected in 1 patient with PVOD and 2 patients with PCH. After initiation of epoprostenol therapy, all patients' chest X-rays or CTs showed thickened interlobular and intralobular septae and an increased density of interstitial opacities. Three of them also showed an increase in pleural effusion. At that time, we temporarily stopped increasing the dose of epoprostenol and added diuretics and/or intravenous infusion of catecholamines. After congestion improved, we started to titrate the dosage of epoprostenol again.

Before epoprostenol therapy, patients required oxygen supplementation with  $2.9 \pm 0.3 \text{ L/min}$  (Table 5). At the time when patients achieved the best values for cardiac index, patients needed  $3.3 \pm 0.4 \text{ L/min}$  of supplemental oxygen. As the dose of epoprostenol was increased, patients showed deterioration of oxygen desaturation and an increase in interstitial infiltrates on chest X-rays. They finally needed an oxygen supplement at a significantly higher flow ( $10.8 \pm 0.8 \text{ L/min}$ ) than they did before epoprostenol therapy ( $P < 0.01$ ).

#### Discussion

Among a variety of diseases that can lead to pulmonary hypertension, PVOD and PCH are especially rare, and their classification has been changed at all the World Symposia on Pulmonary Hypertension. In the previous classification of pulmonary hypertension, they were categorized in a subgroup of pulmonary arterial hypertension, termed "pulmonary arterial hypertension associated with significant venous or capillary involvement".<sup>2</sup> In the most recent Dana Point classification, these diseases are classified as Group 1', similar to but with some differences from Group 1, because of their similarities in histological changes, clinical presentations, risk factors and having shared mutations in the BMPR2 gene, similar to that for IPAH.<sup>3</sup>

The prognosis of PVOD and PCH is still unknown because of the rareness of the disease. It is believed to be poor, with most patients with PVOD dying within 2 years from the initial presentation.<sup>7</sup> Most PCH patients rapidly progress to death over several months of the clinical disease.<sup>14</sup> In the last decade, PAH-targeted drugs have improved the survival of patients with PAH.<sup>6,15,16</sup> However, no medical treatment has been proven to improve the survival of patients with PVOD and PCH. Therefore, patients with PVOD and PCH have a higher mortality and a lower chance of survival compared with patients with IPAH.

Currently, lung transplantation is the only method to cure these diseases and patients who desire it are placed on the list for lung transplantation as soon as possible.<sup>4</sup> However, there are few organ donors available to undergo cadaveric lung transplantation. In Japan, where organ transplantation has been recently introduced, chances of transplantation are very limited and the mean waiting time for lung transplantation is reported to be approximately 3 years. In most cases, it is difficult for patients to survive for this long period of time considering their poor prognosis. Although LDLT is expected to be an alternative for cadaveric lung transplantation, there are more strict criteria for donors of LDLT.<sup>17,18</sup> Not all patients and their families who desire to receive lung transplantation can