

201231158A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

肺静脈閉塞症 (PVOD) の診断基準確立と
治療方針作成のための統合研究

平成24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25(2013)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
肺静脈閉塞症 (PVOD) の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究	1
植田 初江	
資料 1) 班名簿	6
2) 肺静脈閉塞症診断基準 (案)	7
3) PVOD症例、膠原病合併肺高血圧症 アンケート調査用紙	8
4) 班会議プログラム	10
II. 分担研究報告	
1. 肺静脈閉塞症 (PVOD) の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究	11
松原 広己	
2. 肺静脈閉塞症 (PVOD) の新規症例報告 (1例)	13
佐藤 徹	
3. 肺静脈閉塞症 (PVOD) の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究	14
羽賀 博典	
4. 肺静脈閉塞症 (PVOD) の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究	15
田邊 信宏	
5. 培養肺動脈由来血管平滑筋細胞の特徴からみた肺高血圧症の病態	18
平野 賢一	
6. 肺静脈閉塞症 (PVOD) の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究	20
坂尾 誠一郎	
7. 肺静脈閉塞症 (PVOD) の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究	22
岡 輝明	
8. 肺静脈閉塞症 (PVOD) の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究	23
高木 弥栄美	
9. 肺静脈閉塞症における ^{99m} Tc-MAA肺血流シンチグラフィの定量解析： 正常例及び特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) との鑑別	25
木曾 啓祐	
10. 肺静脈閉塞症 (PVOD) の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究	27
岸 拓弥	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	29
IV. 研究成果の刊行物・別刷	35

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究代表者 植田 初江 国立循環器病研究センター 病理部 部長

バイオバンク バイオバンク長

研究要旨：肺静脈閉塞症 pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) は病態として肺高血圧症 (pulmonary hypertension, PH) を呈し、難治性で肺移植でのみ救命できる予後不良な稀な疾患である。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、PVOD は肺内の静脈閉塞が病変の首座であり、現行の PAH の治療に抵抗性である。通常の診療における PVOD の臨床診断は極めて困難であり、生前に PVOD と診断されることは稀であることから、潜在する患者の実態は不明である。そこで本研究班では、PVOD についての病理病態を解明し、臨床診断法の確立と有効な治療方針の構築を目的として、平成 22 年度から PH 診療科を有する全国の病院の臨床医・病理医と、PVOD 症例の多施設共同登録研究を進めてきた。病理学的に確定診断された PVOD 症例臨床データ所見の PAH との比較解析を中心に、多角的に PVOD の病態の解明を行った。また膠原病合併 PH 症例の調査から PVOD 類似例を抽出し、調査した。さらに、肺移植以外の薬物治療の有効性の検討を行った。平成 25 年度には、PVOD の診断基準および治療選択の指針の作成に向けて研究を継続し、学会での発表等により PVOD の認知度を高めていく予定である。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

松原 広己・国立病院機構岡山医療センター 臨床研究部長
佐藤 徹・杏林大学医学部 循環器内科 教授
羽賀 博典・京都大学大学院医学研究科 教授
田邊 信宏・千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 准教授
平野 賢一・大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 助教
坂尾誠一郎・千葉大学医学部 呼吸器内科 助教
岡 輝明・公立学校共済組合関東中央病院 病理科 部長
高木弥栄美・国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医師
木曾 啓祐・国立循環器病研究センター 放射線部 医師
岸 拓弥・九州大学大学院医学研究院 先端心血管治療学 講師

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（IPAH）の約10%、人口100万人に0.1-0.2人と非常に稀とされている。しかしこれは欧米諸外国でのデータであり、日本ではこれまで全国レベルで調査されたことはなく、正確な発症数は未だに把握されていない。PVODは特発性の肺高血圧症を呈する病態であるが、主たる病変の場が肺動脈（前毛細血管）側ではなく肺静脈にあり、IPAHに比べ内科的治療は期待できず、現行の治療薬には抵抗性で肺移植のみが根治的治療である。しかし、日本ではドナー不足から肺移植は非常に少なく、現状の治療に限界がある。本研究は、①PVOD症例登録・検討による病態の解明、診断基準の確立、②膠原病合併肺高血圧症の中からのPVOD類似症例の発掘、③肺移植以外の有効な薬物治療の検討をその目的とする。

PVODにおける肺移植の必須症例と内科治療可能症例を鑑別できるよう治療選択のための指針を発表し、全国の医療機関に周知させることで、早期診断治療につながるものと期待される。

B. 研究方法

1. 全国からのPVODの症例登録・解析、PVOD病態の解明および診断基準の確立

1) 肺移植、剖検、生検により病理でのPVODの確定診断を得た症例について、生存例では患者同意を取得後、「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」に下記項目を登録した。これらの症例をIPAH剖検例のデータと比較し、解析を行った。（植田、松原、佐藤、羽賀、田邊、坂尾、高木、協力者北市、杉谷、林、大郷）

- ① 確定診断法（剖検、移植摘出肺、肺生検 その他）
- ② 生年月日 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（PaO₂, PaCO₂, PH）
- ⑨ 肺機能検査（%VC, FEV1.0%, %DLCO）
- ⑩ カテーテル検査（PAWP, mPAP, RAP, AOP（収縮期 拡張期）, CO, CI, SVO₂, SaO₂）
- ⑪ シンチグラム検査（換気・血流）
- ⑫ 胸部CT（撮影時期、撮影時の治療内容、
Interlobular septal thickening,
Centrilobular ground-glass opacities）
- 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

これらの症例をIPAH剖検例のデータと比較し、解析を行った。肺静脈病変については班員の病理医により単位面積あたりの閉塞数を求めた。

2) PVOD肺移植例での摘出肺について病理学的検討を行った。（植田、羽賀、岡）

3) PVODと、病理学的に類似した変化をきたすpulmonary capillary hemangiomatosis（PCH）について、PVOD/PCH臨床診断スコアを作成した。（松原）

4) PVODと、肺静脈閉塞を呈した気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE）について比較検討した。（高木）

5) 肺動脈血管平滑筋細胞の培養細胞を用いて、慢性血栓性塞栓性肺高血圧症（CTEPH）とPAHの病態について考察した。（平野）

6) CTEPHにおける内皮細胞障害の観点からPVODの病態機序について考察した。（坂尾）

7) 他の肺高血圧疾患との鑑別を目的とし、PVODの血流分布の定量評価を行った。（木曾）

8) 肺高血圧症の治療薬抵抗性患者において、造影CTによるPVODの可能性を検討した。（岸）

2. 膠原病合併肺高血圧症例の調査

膠原病の血管炎は肺動脈のみならず肺静脈にも炎症が出現するが、研究代表者は膠原病合併PH剖検例で肺静脈が癭痕化しPVOD様となった膠原病合併PH剖検例を経験した。また、22年-23年度施行した全国216主幹施設への「膠原病合併肺高血圧症について」の、当研究班からのアンケートの回答では、現在治療中の膠原病合併PH症例のうちPaO₂低下および%DLCO低下を認める例が約10%存在する結果を得た。これらの結果をもとに、膠原病合併PHの中からのPVOD類似症例の存在について検討した。

3. 肺移植以外の有効な薬物治療の探索

PVOD症例に抗腫瘍剤ソラフェニブを投与、有効性を検討した。（佐藤）

（倫理面への配慮）

本研究は患者を対象とした観察研究と治療介入研究からなり、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する。本研究は国立循環器病研究センター（承認番号M22-26）および分担研究者所属施設の倫理委員会の承認を受け、患者への説明と同意を得て行った。本研究で得られたデータは個人情報保護の観点から厳重に取り扱い、匿名化を行った。

C. 研究結果

1. PVOD症例の臨床データ収集と解析

1) 2012年12月までの期間に、肺移植・剖検から病理学的にPVODと確定診断した18症例について、臨床データ（肺動脈楔入圧、胸部CT像、%DLCO、

動脈血ガス分析データ、肺血流シンチグラフィ画像所見）を収集し、PVODデータベースへの登録を行った。これらの症例をIPAH剖検例のデータと比較した。%DLCO、PaO₂がPVODとIPAHで有意差を持って異なっていることが示唆された（表1参照）。また肺静脈病変について、単位面積あたりの閉塞数を求め、閉塞の定量を行い、約60%の区域間静脈の閉塞を認めた。

2) PVOD肺移植例からの摘出肺を病理学的に解析した。肺静脈の閉塞に加え、肺動脈にもHeath-Edwards 3度までの狭窄性病変を認めた。京都大学では肺移植の4.7%がPVOD例であった。

3) 岡山医療センターでは2012年12月までの期間に、PVOD症例（疑い例を含む）5例の診療を行い、うち1例が肺移植となった。過去に診療を行ったPVOD症例の臨床データと治療成績等の結果を解析し、論文発表を行った。（Ogawa A, Matsubara H, et al. Circ J. 2012;76:1729-36）

4) CPFPE症例においてPVODに特徴的にみられる臨床データと類似があり、肺静脈の閉塞、狭窄所見も確認された。

5) CTEPHの肺動脈内膜平滑筋培養（PA-SMC）において、PA-SMCでは細胞増殖能、遊走能が低下していた。

6) 肺血管内皮細胞の変化についての評価

CTEPH患者摘出血栓より内皮様細胞の分離培養に成功した。同細胞にはミトコンドリア機能障害、オートファジー機能異常などの細胞障害が存在し、また内皮-間葉転換を示す細胞が存在した。CTEPH患者肺末梢組織を手術時に摘出した組織から、肺動脈のリモデリングを確認した。また、CTEPHにおいても肺静脈肥厚が起きていることを認めた。

7) PVOD確定例の肺血流シンチグラフィーでは、CTEPH様、不均一肺血流、不均一肺血流+上肺野血流低下のパターンを認め、多彩であった。

8) 治療薬による治療抵抗性の肺高血圧症患者において、CT像により肺静脈の閉塞は確認できなかった。

2. これまで得られたアンケート調査結果から、膠原病合併肺高血圧症の約10%で、%DLCO 55%以下の低値を認め、これらはPVOD類似症例と考えている。死亡例は報告例の8.6%であった。

%DLCO低下、PaO2低値、胸部CT像などの臨床データからは、強皮症（SSc）が最もPVODに類似している結果を得た。一方、全身性エリテマトーデス（SLE）では肺静脈閉塞と類似する項目はなかった。

3. 肺移植以外の有効治療の探索と検討

イマチニブと異なる抗腫瘍剤ソラフェニブをPVODの症例に投与し、血行動態やNYHA心機能などの改善を認め、論文を発表した（Kataoka M, Satoh T, et al. Cardiology. 2012;123(3):172-4）。

D. 考察

PVODとIPAHとの臨床データを比較して、PaO2、PH、%DLCO、SaO2が明らかにIPAHと有意差があり、PVODの診断基準として有用であると考えた。膠原病合併肺高血圧症において、臨床診断項目がSScでPVODに最も近い値を来したが、SSc肺は間質の線維化が主体であり、かつ、心筋病変の合併が多いことから、今後はSSc以外の膠原病合併肺動脈性肺高血圧症の剖検肺から、どの程度の割合の肺静脈閉塞が起こっているかを確認する必要がある。

E. 結論

1. PaO2、PH、%DLCO、SaO2の臨床データがPVODの臨床診断に有用である。
2. 膠原病合併肺動脈性肺高血圧症の中の約10%が肺静脈閉塞（PVO）の合併を伴っていると考えられ、特に難治性PVOの存在が示唆された。

表 1 剖検登録例 PVOD vs IPAH Data比較

	PVOD(n=18)	IPAH (n=25)	p
発症時年齢	45 ± 20	23 ± 13	<0.05
女性 (%)	33	56	0.15
喫煙あり (%)	59	29	0.07
動脈血ガス PaO2	54.5 ± 9.8	78.1 ± 14.8	<0.05
PaCO2	31.3 ± 5.1	31.3 ± 6.1	0.98
PH	7.47 ± 0.04	7.44 ± 0.03	<0.05
呼吸機能検査%VC	92.0 ± 19.4	96.2 ± 22.4	0.58
FEV1.0%	82.1 ± 10.3	79.6 ± 9.44	0.48
%DLCO	36.6 ± 17.5	73.6 ± 18.8	<0.05
カテーテル検査PCWP	9.7 ± 8.1	8.28 ± 3.2	0.52
mPAP	61.6 ± 25.3	60.3 ± 18.8	0.86
RAP	8.9 ± 5.6	6.4 ± 4.6	0.15
AoP	105.8 ± 17.6	106.1 ± 13	0.96
CO	3.29 ± 1.08	3.09 ± 1.22	0.62
SVO2	59 ± 17	59 ± 13	0.97
SaO2	87 ± 8.9	94 ± 2.9	<0.05

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohta-Ogo K, Hao H, Ishibashi-Ueda H, Hirota S, Nakamura K, Ohe T, Ito H. CD44 expression in plexiform lesions of idiopathic pulmonary arterial hypertension. Pathol Int 2012;62(4), 219-25.

2. 学会発表

- 1) 植田初江, 池田善彦, 松山高明, 大郷恵子:
肺高血圧症の病理所見. 第52回日本呼吸器学会, 神戸, 2012.4.
- 2) 植田初江 他. 臨床診断基準確立に向けたわが国の肺静脈閉塞症 (PVOD) の現状調査報告. iPUC-III, 東京, 2012.6.
- 3) 大郷恵子, 池田善彦, 松山高明, 高木弥栄美, 中西宣文, 植田初江 他. 結合組織病性肺動脈性肺高血圧症における肺静脈閉塞性病変の合併. 第34回心筋生検研究会, 長野, 2012.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし。

肺静脈閉塞症 (PVOD) の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究班

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 病理部・バイオバンク	部 長 バイオバンク長併任
研究分担者	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	臨床研究部長兼 循環器科医長
	佐藤 徹	杏林大学医学部 循環器内科	教 授
	羽賀 博典	京都大学医学部附属病院 病理診断科	教 授
	田邊 信宏	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学	准教授
	平野 賢一	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学	助 教
	坂尾誠一郎	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科	助 教
	岡 輝明	公立学校共済組合関東中央病院 病理科	部 長
	高木弥栄美	独立行政法人国立循環器病研究センター 心臓血管内科	医 師
	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
	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	講 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
	杉谷 雅彦	日本大学医学部 病態病理学系 形態機能病理学分野	教 授
	林 伸一	日本大学医学部 内科学系呼吸器内科学分野	助 教
	中西 宣文	独立行政法人国立循環器病研究センター 肺高血圧先端医療学研究部	部 長
	畑中佳奈子	北海道大学病院 病理部	助 教
	福田 哲也	独立行政法人国立循環器病研究センター 放射線部	医 長
	小川 愛子	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 臨床研究部	医 師
	大郷 剛	独立行政法人国立循環器病研究センター 心臓血管内科	医 長
	出町 順	独立行政法人国立循環器病研究センター 心臓血管内科	医 師
	池田 善彦	独立行政法人国立循環器病研究センター 病理部臨床検査科	医 長
	松山 高明	独立行政法人国立循環器病研究センター 病理部	医 師
	大郷 恵子	独立行政法人国立循環器病研究センター 病理部	医 師
	橋村 宏美	独立行政法人国立循環器病研究センター 病理部	専門修練医

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（SPO₂）の低下
 - ② 動脈血酸素分圧（PaO₂）の低下
 - ③ 肺機能検査：拡散能の低下（%DLCO<55%）
 - ④ 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
 - ⑤ 肺血流シンチグラフィ：亜区域性の血流欠損
 - ⑥ 肺動脈性肺高血圧治療による肺うっ血の悪化
 - ⑦ 肺動脈造影 CT, 肺静脈狭窄像

2次性 PVOD

- ・ 膠原病合併肺高血圧症の一部
- ・ 骨髄移植後肺高血圧
- など

鑑別診断

- 特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）
- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）

剖検(あるいは肺移植、肺生検)で病理学的にもPVODが確定した症例	
症例 No	
	<input type="checkbox"/> 剖検 <input type="checkbox"/> 移植摘出肺 <input type="checkbox"/> 肺生検
発症時年齢	
性別(男=0、女=1)	
喫煙(non-smoker=0, ex-smoker=1, smoker=2)	
診断時期(西暦、年齢)	
動脈血ガス分析	
採血条件(出来ればRoom Air; Room Air=0)	
PaO2	
PaCO2	
pH	
肺機能検査	
%VC	
FEV1.0%	
%DLCO	
カテーテル所見	
PAWP	
mPAP	
RAP	
AoP(収縮期/拡張期)	
CO	
CI	
SvO2	
SaO2	
シンチ所見	
換気シンチ(異常所見なし=0)	
血流シンチ(異常所見なし=0)	
胸部CT	
撮影時期(西暦、年)	
撮影時の治療内容	
Interlobular septal thickening(なし=0、あり=1)	
Centrilobular ground-glass opacities(なし=0、あり=1)	
その他の所見	
使用した肺高血圧治療薬(グリベックも含む)	
治療による肺うっ血の出現(なし=0、あり=1)	
肺うっ血出現時の治療内容	
その他のコメント	
登録施設名	

ご協力ありがとうございました。国立循環器病研究センター 植田初江
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

膠原病合併肺高血圧症についてのアンケート (〇で囲んでいただくか、実数をご記入ください)

貴施設症例番号 ()

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 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 その他()

PaO₂ 測定条件 (室内気、酸素使用) できれば実測値()

DLCO (diffusion capacity for Carbon monoxide) できれば実測値(%DLCO)

6分間歩行距離 (m) できれば実測値()

肺野CT像 線状影(あり、なし) グラントグラス モザイク

治療薬 プロスタサイクリン系 エンドセリン受容体遮断薬 PDE-V阻害薬 ステロイド 免疫抑制薬
できれば薬剤名

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)

ご協力ありがとうございました。国立循環器病研究センター 植田初江
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

厚生労働科学研究費補助金【H24-難治(難)―一般-057】
「肺静脈閉塞症(PVOD)の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究」

班会議 プログラム

平成 24 年 11 月 2 日(金)

時間	発表演題	
13:00～ 13:10	1	植田 初江 (国立循環器病研究センター病理) 「PVOD 研究の進捗状況報告」
13:10～ 13:20	2	大郷 恵子 (国立循環器病研究センター病理) 「膠原病合併肺高血圧症の肺血管病変」
13:20～ 13:35	3	坂尾 誠一郎 (千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科) 「CTEPH における血管内皮細胞障害: 静脈病変も含めた末梢血管障害と中枢血栓の 関与についての考察」
13:35～ 13:55	4	特別講演 岡 正彦 (University of South Alabama College of Medicine) 「PAH の動物モデルについて」
	休憩 (15 分)	
14:10～ 14:25	5	佐藤 徹 (杏林大学 循環器内科) 「PVOD 症例提示」
14:25～ 14:40	6	岡 輝明 (関東中央病院 病理科) 「肺静脈閉塞症の剖検例」
14:40～ 14:55	7	林 伸一、大木隆史 (日本大学 呼吸器内科)、杉谷雅彦 (同病理)、佐藤 徹 「経過とともに多彩な間質性陰影を呈した PVOD の一剖検例」
14:55～ 15:10	8	1. 蓑毛祥次郎、船越康信、新井 徹、松井秀夫、井上義一、審良正則、北市正則、 清水重喜 (国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター) 「労作時呼吸困難、両側すりガラス陰影を契機に PVOD と診断された著しい肥満を伴う 30 歳代女性の一例」 2. 前倉俊也、井上義一、新井 徹、松井秀夫、杉本親寿、橘 和延、北市正則、 審良正則、林 清二 (国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター) 「著明な肺高血圧症を呈し、血管拡張剤が有用であった間質性肺炎(NSIP)の一例 (PVOD の関与をめぐっての検討)」
15:10～	9	総合討論 その他演題

II. 分担研究報告

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 松原 広己 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 臨床研究部長
研究協力者 小川 愛子 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 臨床研究部医師

研究要旨

PVOD/PCHには特徴的な臨床・画像所見があり、これらに基づいた臨床診断が可能であることが示唆された。

A. 研究目的

Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) と pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) はともに Dana Point 分類 1' 群であり、1 群の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) とは異なる臨床的特徴を有する。PVOD/PCH の臨床所見等に関する報告は散見されるが、実際に早期に臨床診断をつけることは容易ではないため、その臨床診断法を確立することを目的として検討を行った。

B. 研究方法

これまでに当院で加療を行った肺高血圧症例のうち、病理診断確定例 5 例を含む PVOD/PCH 17 例と 1 群 125 例とを対象とした。各群の臨床指標を retrospective に比較検討し、鑑別に有用な臨床指標を抽出し、PVOD/PCH の臨床診断のための評価法を作成した。

C. 研究結果

PVOD/PCH 例には男性、喫煙者が多かった。1 群と比較して 6 分間歩行距離が短く、安静時酸素飽和度が低値で、歩行によりさらに約 10% 低下した。肺拡散能が低値で、画像上特徴的な所見（胸部 HRCT での小葉中心性 ground glass opacity、小葉間隔壁肥厚、粒状影や肺血流シンチグラフィでの上葉欠損）が多く認められた。また、血管拡張薬による肺水腫の出現は、特に疾患特異性が高かった。これらの結果から、肺水腫の既往は 2 点、その他の臨床的特徴は 1 点とし合計 10 点からなる PVOD/PCH 臨床診断スコアを作成した（論文 1）。PVOD/PCH と 1 群では得点が有意に異なっており、4 点以上であれば感度・特異度

ともに 90% 以上の精度で PVOD/PCH 疑い例と診断することが可能であった。

D. 考察

PVOD/PCH は、肺静脈や毛細血管に狭窄・閉塞が存在するため、上流の肺動脈を拡張する PAH 治療薬により肺水腫が惹起される危険性があり（論文 2）、現状では肺移植が唯一の治療法である。1 群とは治療方針や予後が異なることから、早期診断が重要である一方で、確定診断に必要な肺生検は危険性が高く、組織診断を用いない臨床診断法の確立が急務である。本検討では、肺高血圧症例のうち約 1 割に PVOD/PCH 疑い例が認められた。その臨床的特徴を 1 群と比較したところ、これまでの報告と同様に臨床・画像所見に多くの相違点が認められた。これらを組み合わせた新規臨床診断スコアが早期診断に有用である可能性が示唆された。

E. 結論

特徴的な臨床・画像所見により、PVOD/PCH の臨床診断が可能である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小川愛子, 松原広己. Pulmonary Venous Occlusive Disease と Pulmonary Capillary Hemangiomatosis の診断のポイント. *Ther. Res.* 2012;33: 1532-34.
- 2) Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I, Shinno Y, Miura A, Kusano KF, Ito H, Date H, Matsubara H. Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary

capillary hemangiomas. *Circ J*.

2012;76:1729-36.

- 3) 小川愛子, 松原広己. 肺静脈閉塞症 (PVOD). 検査と技術. 2012;40:1435-39. (下図: PVODの画像所見)

2. 学会発表

- 1) Ogawa A, Miyaji K, Kusano KF, Ito H, Matsubara H. Imatinib as a Treatment Option for Pulmonary Veno-Occlusive Disease and Pulmonary Capillary Hemangiomas. 第76回日本循環器学会学術集会、福岡.
- 2) 小川愛子, 松原広己. Pulmonary Veno-Occlusive Disease と Pulmonary Capillary Hemangiomas の診断のポイント. 第13回肺高血圧症治療研究会、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

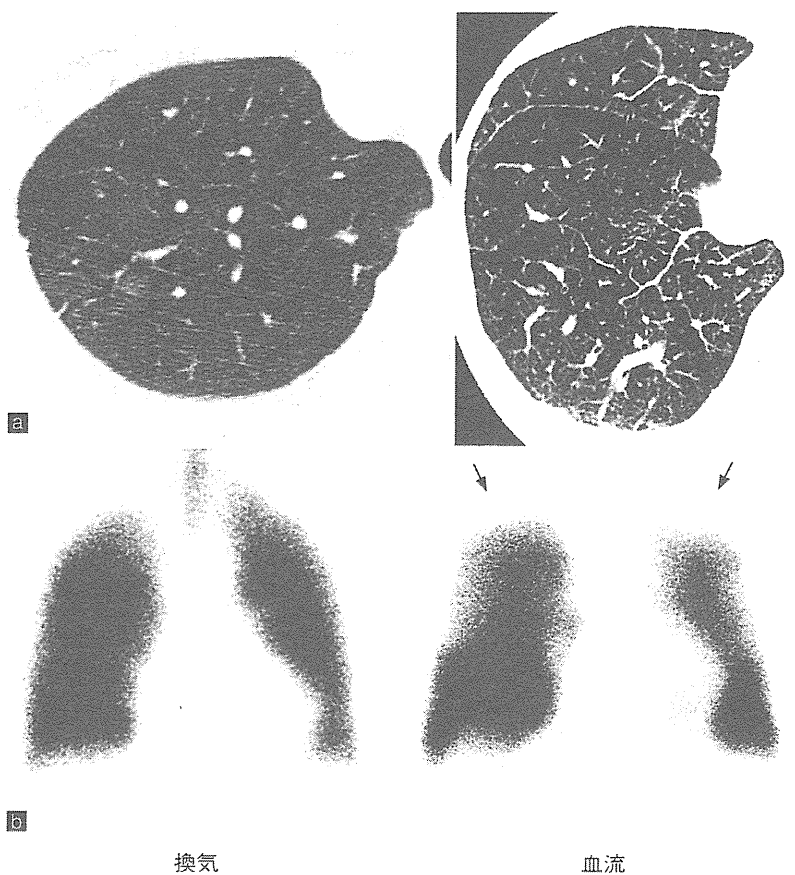


図 PVODの画像所見

a: HRCT画像, GGO, 粒状影, 小葉間隔壁の肥厚, 胸水貯留を認める.

b: 肺換気血流シンチグラフィ. 両側上葉の血流欠損(矢印)を認める.

肺静脈閉塞症（PVOD）の新規症例報告（1例）

研究分担者 佐藤 徹 杏林大学病院循環器内科 教授

研究要旨：初発症状から約1年半で死亡した、45歳の肺静脈閉塞症の1例を呈示した。初期には特徴的なCT所見、DLCO低下、労作時の著明な低酸素血症などの所見が見られず、診断のためにはこれらのkey examsを繰り返し調べる必要があった。Sorafenibに一定の効果があつた。

A. 研究目的

昨年度の報告で、それまでに経験した解剖所見を有する肺静脈閉塞症を3例報告した。今年度は更に解剖所見を有する肺静脈閉塞症を1例経験したので報告する。

B. 研究方法

当科で診断、加療し死亡した45歳女性例で病理解剖所見を得られ確定診断がなされた症例を示す。（倫理面への配慮）
ご家族の書面を含めた承諾を得ている。

C. 研究結果

2010年3月に労作時息切れを認めるようになったため近医を受診して「特発性肺動脈性肺高血圧症」と診断され精査のため5月に当院に紹介となった。CTでは異常を認めずDLCOも73%であったため同様の診断と考え、sildenafilを開始したが改善が不良のため8月よりEpoprostenolを追加した。2011年1月に右心不全、肺水腫を認めて入院となった。この時にはCTですりガラス影、小葉間隔壁の肥厚を認め、6分間歩行時のSpO₂が70%台まで低下し、DLCOは61%であった。Epoprostenolを減量しSorafenibを開始して改善が認められた。6月に京都大で生体肺移植を受けるために検査入院をしたが7月に死亡した。

D. 考察

病理解剖で肺静脈閉塞症と確定診断された。臨床診断上は、本疾患で高率に認められるとされる、CTでの肺野すりガラス影・小葉間隔壁の肥厚、労作時の著明な低酸素血症が本症例でも認められた。DLCOも著明に低下することが多いが本症例では61%と低下の程度が比較的軽度であった。参

考所見とされる、CT上のリンパ節腫脹は認められたが、肺血流シンチにおける上肺野の血流欠損は右のみに認められた。肺静脈閉塞症の臨床診断に有用とされる肺野CT、DLCOなどの異常は診断初期には認められず、当疾患を診断するためには繰り返し行う必要があることが示唆された。

E. 結論

初発症状から約1年半で死亡した、45歳の肺静脈閉塞症の1例を呈示した。初期には特徴的なCT所見、DLCO低下、労作時の著明な低酸素血症などの所見が見られず、診断のためにはこれらのkey examsを繰り返し調べる必要があった。Sorafenibに一定の効果があつた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sorafenib is effective in the treatment of pulmonary veno-occlusive disease. Kataoka M, Yanagisawa R, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. *Cardiology*. 2012;123(3):172-4.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 羽賀 博典 京都大学大学院医学研究科 教授

研究要旨 京都大学における肺静脈閉塞症（PVOD）症例についての検索・検討を行った。京都大学医学部附属病院の診断データベースより抽出できた PVOD 症例は 2 例で、いずれも肺移植の適応となっており、肺移植時の肺、あるいは移植適応前評価の肺生検にて診断されていた。PVOD 症例は肺移植関連の手術材料検体の 4.7%に相当した。

A. 研究目的

京都大学における肺静脈閉塞症（PVOD）症例の有無を検討する。

B. 研究方法

病理診断データベース（1988-2013）により肺静脈閉塞病変を検討した。

キーワードとして“pulmonary” または“lung” および“venocclusive” または“PVOD”で

検索を行った。

（倫理面への配慮）

病理データベースへは閲覧可能入力不可能の制限付 ID、パスワードでログインしている。データベースサーバへは病理診断科の診断室のみからアクセス可能で、データ抽出後は匿名連結可能として異なる ID、パスワードで管理した。

C. 研究結果

肺ないし気管支に関連する診断は全データ 237,401 件中 9,732 件（4.1%）が該当し、静脈閉塞に関連するキーワードでは 71 件（0.02%）が該当した。両者を共に満たし、臨床経過、他の組織所見を含めた PVOD 該当例は 2 例であった。すべて肺移植関連検体で、摘出肺検討 43 件のうち 4.7%に相当した。

1 例は骨髄移植後で、1 例は特発性であった。

なお、この研究過程で腫瘍性疾患においても静脈閉塞性炎症を伴う症例があることを見出し、派生研究として報告した。

D. 考察

移植関連以外で PVOD が見いだせなかったことから京都大学に於いては肺移植の適応疾患として PVOD の生検・手術が行われていると考えられた。なお呼吸器疾患において肺静脈閉塞病変は腫瘍性疾患の周辺にも認められ、IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う症例は予後良好である可能性が示唆された。

E. 結論

PVOD は稀な疾患であり、肺移植関連の検体としてのみ見いだされた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Fujimoto M, Yoshizawa A, Sumiyoshi A, Sonobe M, Kobayashi M, Koyanagi I, Aini W, Tsuruyama H, Haga H. Stromal plasma Cells expressing immunoglobulin G4 sub-class in non-small cell lung cancer. Hum Pathol 2013 Mar 1 [epub ahead of print]

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究

研究分担者 田邊信宏 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 准教授

研究要旨

肺静脈閉塞症（PVOD）臨床的診断例2例について検討し、小川らのPVOD/毛細血管種症（PCH）臨床診断スコアが妥当であること、治療後のCT観察が診断および高度の肺水腫防止に有用であること、臨床診断スコアが陽性や治療後肺水腫所見を認める例では、早期の肺移植登録が重要と考えられた。

A. 研究目的

肺静脈閉塞症（PVOD）臨床的診断例の特徴を明らかにし、小川らのPVOD/毛細血管種症（PCH）臨床診断スコアの妥当性を検証すること。また、治療反応性からみた肺移植登録の適切な時期について検討すること。

B. 研究方法

臨床的にPVODと診断した2例の背景因子、検査成績、治療反応性と副作用について解析し、小川らのPVOD/PCH臨床診断スコア

（Therapeutic Research 2013; 233: 1532）の妥当性について検討した。さらに治療反応性と肺CT所見について検討した。

（倫理面への配慮）

個人情報外部に洩れることのないよう厳重に管理する。具体的には、収集情報に含まれる「氏名」、「生年月日」、「住所」、「電話番号」および連結照合による個人特定の可能性を持つ「カルテ番号」を削除し匿名化を行って、公表した。

C. 研究結果

症例1は73歳男性、20本50年の既喫煙者、労作時呼吸困難を主訴とし、間質性肺炎として治療されていた。平均肺動脈圧46mmHg、肺血管抵抗891dyn.s.cm⁻⁵、PaO₂40 torr、%DLCO 29.2%と高度低下を認め、6分間歩行距離160mと運動耐用能の顕著な低下がみられた。シルデナフィル使用により、低酸素血症の悪化、肺野のスリガラス陰影が増悪、シルデナフィル増量、ボセンタン併用によって症状、胸部CT所見は改善した。

症例2は64歳女性、非喫煙者、労作時呼吸困難を主

訴とし、急速に右心不全進行し、入院。平均肺動脈圧39mmHg、血管抵抗891dyn.s.cm⁻⁵、%DLCO 33.9%と著明に低下、6分間歩行距離は299m、ボセンタン、シルデナフィルで肺血行動態の軽度改善みられるも、シルデナフィル増量でCT上肺水腫所見をきたした。イマチニブ使用目的で他医転院手配中に、呼吸不全にて死亡、全経過は約1年であった。

ともに、肺血管拡張薬で、肺水腫を示唆する肺陰影の増悪を認め、症例1は、PVOD/PCHスコア9点、症例2は8点で、PVOD/PCHスコア4点以上と陽性であった。

D. 考察

肺動脈性肺高血圧症の予後は著明な改善がみられるが、PVODの発症から死亡までは24ヶ月、診断から死亡までは11ヶ月とされ、治療に確立されたものはない。確定診断は、病理が必要であるが、PAHを治療していく上で臨床的に鑑別していくことが重要となる。今回、小川らのPVOD/PCH臨床診断スコアを自験例に応用したところ、8点、9点、とともに4点以上であり、診断基準に合致していた。さらに、治療早期のCTによる観察が、高度の肺水腫防止に有用と考えられた。

治療としては、PAH治療薬やカルシウム拮抗薬により重度の肺水腫をきたすことがあるが、一方でエポプロステノール、アイロプロスト、ボセンタン、シルデナフィルによる改善の報告もある

Montaniらの報告では、移植前のPVOD症例にエポプロステノール漸増と高容量利尿薬併用を行い、大きな副作用なく、血行動態の改善を認めた。

小川らのPVOD22症例（10例イマチニブ）の後ろ向き検討では、イマチニブ治療群の生存期間中央値が3.0±0.7年に対し、非イマチニブ群では1.0±0.4年

であった。本2症例ではシルデナフィル増量により肺水腫を認めたものの、ボセンタンでは増悪はなかった。ともに60歳以上で、わが国における肺移植の適応基準では適応外となり、細胞増殖抑制治療等内科治療の確立が必要となる。また、現行治療では最長で3年の予後しか期待できず、肺移植の適応となる若年者では、小川らのPVOD/PCHスコアで4点以上の陽性者、ことに治療でCT所見の悪化する例では、直ちに肺移植登録することが必要と考えられた。

E. 結論

PVOD/PCH診断において、PVOD/PCH臨床診断スコアは有用であり、診断時の肺移植登録が必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 141: 929-934, 2012.
- 2) Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K. Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med*. 51: 2721-2726, 2012.
- 3) Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K. Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 159: 119-127, 2012.
- 4) Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, Tatsumi K. Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. *Int J Oncol* 71: 701-711, 2012.
- 5) Shigeta A, Tada Y, Wang JY, Ishizaki S, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Kasahara Y, Iesato K, Tanabe N, Takiguchi Y, Sakamoto A, Tokuhisa T, Shibuya K, Hiroshima K, West J, Tatsumi K. CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 303:L141-51, 2012.
- 6) Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice computed tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 143:1070-1077, 2013.
- 7) Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, Hemmes AR, West JD. Metabolic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. *Pulmonary Circulation* 2: 201-213, 2012.
- 8) Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 144: 321-326, 2012.
- 9) 竹内孝夫, 田邊信宏, 杉浦寿彦, 笠井大, 西村倫太郎, 関根亜由美, 松浦有紀子, 川田奈緒子, 重城喬行, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 肺動脈内に巨大壁在血栓を認め、CTEPHとの鑑別を要した Eisenmenger した心房中隔欠損症の1例. *心臓* 44(4): 874, 2012.
- 10) 竹内孝夫, 坂尾誠一郎, 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 当院における門脈圧亢進を伴う肺動脈性肺高血圧症について. *Therapeutic Research* 33(10): 1315, 2012.
- 11) 田邊信宏. 急性肺血栓塞栓症. *救急医学* 36 (2): 173-177, 2012.
- 12) 田邊信宏. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態・診断と内科治療. *医学のあゆみ* 240 (1): 108-114, 2012.
- 13) 田邊信宏. 肺高血圧症診療の進歩をみる・PDE-5 阻害薬治療を考察する. *Vascular Medicine* 8 (1): 32-37, 2012.
- 14) 杉浦寿彦, 田邊信宏. 呼吸器領域における画像診断の進歩. *呼吸器内科* 21 (3): 263-272, 2012.
- 15) 田邊信宏. Current Review on VTE 最新の動向: 治療薬物療法. *VTE ジャーナル* 2(2): 18-21, 2012.
- 16) 須田里香, 田邊信宏. 希少呼吸器疾患: 肺動脈性肺高血圧症. *呼吸器内科* 22(2): 123-131.
- 17) 田邊信宏. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診療指