

201324095A

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25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26 (2014) 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(PVOD)臨床診断基準案 (2013)	7
3) PVOD症例、膠原病合併肺高血圧症についてのアンケート用紙	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) の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究	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	16
田邊 信宏	
5. 肺動脈由来血管平滑筋細胞の肺高血圧症における意義	20
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	22
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	24
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 気腫合併肺線維症(CPFE)症例の肺組織内の肺動脈と肺静脈病変について： 1剖検例の検討から	26
北市 正則	
9. 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	29
中西 宣文	
10. 肺静脈閉塞症の鑑別診断における肺血流シンチグラフィ・フラクタル解析の有用性	
木曾 啓祐	31
11. 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	34
岸 拓弥	

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	41
-----------------	----

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かつ稀な疾患である。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、病理組織学的にPVODは肺内の静脈閉塞が病変の首座である。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・放射線科医と、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、病理所見を検討した。さらに、肺移植以外の薬物治療の有効性の検討を行った。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、さらに症例を集積、解析していく予定である。

研究分担者

松原 広己・国立病院機構岡山医療センター臨床研究部

佐藤 徹 ・杏林大学医学部循環器内科

羽賀 博典・京都大学大学院医学研究科病理診断科

田邊 信宏・千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

平野 賢一・大阪大学大学院医学系研究科循環器内科

坂尾誠一郎・千葉大学医学部呼吸器内科

岡 輝明 ・公立学校共済組合関東中央病院病理科

北市 正則・国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床検査科

中西 宣文・国立循環器病研究センター肺循環科

木曾 啓祐・国立循環器病研究センター放射線部

岸 拓弥 ・九州大学大学院医学研究院先端心血管治療学

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（idiopathic arterial hypertension, IPAH）の約10%、人口100万人に0.1–0.2人とされている非常に稀でかつ予後不良な疾患である。しかし、今まで日本ではPVODに特化した全国調査はなく、その実態は不明である。これまでPVODを臨床的に診断できる基準はなく、剖検や移植摘出肺における病理組織でのみ診断可能とされてきたことから、臨床上IPAHと診断された中にPVODが少なからず含まれていると考えられ、実際のPVODはこれまでの報告より多いと推定される。PVODはIPAHに比べ内科的治療はあまり期待できず、肺移植でのみ救命できる予後不良の難病である。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。本研究の目的は日本におけるPVODの実態調査や剖検例等の検討から把握することで臨床診断基準を確立し、PVOD患者の診断治療を進展させることである。

B. 研究方法

1) 全国からのPVOD症例登録、臨床データ収集と解析および診断基準の確立

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、20例をデータベースに登録、臨床データ（心カテーテルデータ、胸部CT像、%DLCO、血液ガス分析データ、肺血流シンチグラム）を収集し、IPAH症例のデータと比較した。PVODの臨床的特徴を解析するため、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、肺気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE）との比較や、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH）における静脈病変の解析を行った。培養肺動脈由来血管平滑筋細胞の特徴の解析やCTEPHにおける病変の組織細胞の分離培養により、多方面から肺高血圧症の特徴の解析を行った。肺血流シンチグ

ラフィーを用いて、PVODの鑑別診断のために血流分布の不均一性のデータ評価法としての肺血流シンチ・フラクタル解析の有用性について検討した。これらの研究をもとに、PVODの臨床診断基準案の確立を目的として、班員がそれぞれ詳細な検討を行った。

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

膠原病の血管炎は肺動脈のみならず肺静脈にも炎症を来すが、研究代表者は膠原病合併PH剖検例で肺静脈が癒痕化し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低下を認める症例が約10%存在する結果を得た。この結果を進展させ膠原病合併PHの中からPVOD類似症例を発掘するため、アンケート結果をさらに詳細に解析した。また、班員以外の他施設からも膠原病に関連するPAH（CTD-PAH）剖検例を集積し検討も行った。

3) 肺移植以外の有効治療の検討

松原の臨床検討例から、抗悪性腫瘍剤イマチニブの投与により、PVOD症例の血行動態が改善する結果を得ている。また佐藤は別の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た。PVODに対するこれらの薬剤投与の有効性について今年度も引き続き検討した。

（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) 全国からのPVOD症例登録、臨床データ収集と解析および診断基準の確立

・肺移植、剖検から病理組織学的に PVOD と確定診断したデータベース登録 20 症例について IPAH 剖検例の臨床データと比較した。 $\%DLCO$, PaO_2 が PVOD と IPAH の間で有意差を持って異なっていることが明らかとなった。また病理組織学的には、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。(植田、中西)

・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。京都大学での肺移植例の 4.7% が PVOD 例であった。(羽賀)

・2012 年 12 月までの期間に、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)。また、肺毛細血管腫症 (PCH)、CTD-PAH、PVOD 症例の臨床的特徴の比較検討を行い、PVOD/PCH は CTD-PAH に比べて進行が速く、病理学的静脈病変の関与の程度が異なることを確認した。PVOD の臨床データからスコア化し、PVOD 診断基準案を作成し PAH と PVOD の鑑別を可能とした。(松原)

・臨床調査個人票に基づく、日本における PVOD/PCH の頻度は 0.9% で、IPAH に比して、男性優位で、現在の WHO 機能評価分類が重症であった。また、肺動脈楔入圧が有意に高値であった。現在登録されている PVOD/PCH 例では、PGI2 持続静注療法は施行されておらず、イマチニブ使用例が多かった。本研究でその実態が明らかになった (田邊)。

・CPFE 症例における肺組織内の肺動脈と肺静脈

病変について詳細に検討し、CPFE においても肺静脈閉塞がおこっていることを示した。(北市)

・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、内皮-間葉転換を示す細胞が存在した。17 例の CTEPH 患者肺末梢組織を血栓内膜摘除術時に摘出し、その組織について肺血管を評価した。肺動脈のリモデリングを確認し、さらに CTEPH においても肺静脈内膜肥厚が起こっていることを認めた。(田邊、坂尾)

・CTEPH と PAH の肺高血圧症由来の肺動脈血管平滑筋細胞は、増殖能等から、PAH は CTEPH に比べ増殖能が非常に高く、細胞生物学的に全く相反する特徴を有していることが明らかになった。(平野)

・PVOD 症例 5 例、正常例 (非肺疾患) 6 例、CTEPH 症例 7 例それぞれについて肺血流シンチグラフィ画像においてフラクタル解析で評価したところ、Box counting 法と Pixel counting 法による階層的な解析で PVOD は感度 60%、特異度 100% であり、PVOD を鑑別できる可能性が示唆された。(木曾)

・過去に PVOD の診断基準を満たしていた 2 症例の右心カテーテル検査における肺動脈圧および右室圧波形を、特発性肺動脈性肺高血圧症のものと比較し PVOD に特異的な特徴があるかどうか検討したが、有意な特徴を提唱するには至らなかった。(岸)

以上の結果をふまえて、研究班の目的である肺静脈閉塞症 (PVOD) を早期に発見し、肺移植適応へと導けるような臨床診断基準案を班員で検討した。また、PVOD の病理組織変化について詳細に検討し、臨床診断基準案に盛り込むべき肺の病理所見案を提案した。

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

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類似症例に相当すると考えている。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検査項目はなかった。代表者が経験したSSc合併PHの剖検例で肺線維症の少ない部位においても肺静脈閉塞を認めた。また、膠原病に関連するPAH11例の剖検別検討と、pulmonary occlusive venopathy（POV）の定量評価の結果、SScにおいて高頻度に肺静脈の閉塞が確認された。一方SLEではIPAHに近い所見であった。

3) 肺移植以外の有効治療の探索と検討

松原の臨床検討例から、抗悪性腫瘍剤イマチニブの投与により、PVOD症例の血行動態が改善する結果を得た。また、佐藤はPVODと診断された3例の症例に対してチロシンキナーゼ阻害剤であるSorafenibを投与し、全例で非侵襲的検査、心カテーテル検査による血行動態指標が改善し、有効性が認められた。

D. 考察

特発性肺動脈性肺高血圧症（IAPH）と臨床診断され3ヵ月後に死亡した剖検例について、岡は病理学的に検討しPVODであった症例を示した。この症例のようにIPAHの臨床診断された症例が、剖検または肺移植時の摘出肺から初めてPVODと確定診断されることにしばしば遭遇する。このことは、剖検、病理組織診断の重要性を示している。しかし侵襲の大きい肺生検を頻繁に行うわけにはいかず、患者に対して適切な治療を行うためには、PVODの臨床診断基準を確立することが重要である。そこで本研究班では臨床医、病理医、放射線科医による多角的なPVOD症例の解析により、PVOD臨床診断基準案を作成中である。臨床症状、肺機能、肺血流シンチ、胸部CTなどの間接的所見からPVODを積極的に疑える症例をとらえることが、患者にとって有益であり、有効

な治療にもつながると確信する。抗悪性腫瘍剤の投与については今後さらに検討が必要であるが、PVODの有効治療となり得る可能性が示唆されている。PVODは非常に希少疾患であることから剖検例や移植摘出肺の疾患登録は20例程度であるが、膠原病合併肺高血圧症についてはアンケートに協力的な施設が多く、着実に進んでいる。アンケート調査の詳細な検討によりPVOD類似症例が存在することがわかってきた。また関連学会においても最近PVODに関する発表が増えており、本研究班の啓発による成果と思われる。

PVODは肺高血圧症を呈する疾患群の中でも稀とされるが、実際には肺動脈性肺高血圧症との鑑別が臨床的に困難であり、肺高血圧症に対して近年有効性が確認されている薬剤のPVODに対する有効性はエビデンスがなく、治療方針も決定されていない。肺高血圧症は難治性疾患として国際的にも注目度が高まっており、PAHについてのWHO国際会議はエビアン、ベニス、ダナポイント、ニースと数年おきに開催されているが、PVODの治療法については未だコンセンサスはない。PVOD症例には欧米先進国では肺移植が優先治療であり、PVODの研究もほとんど進んでいない。我が国では昨年発表された安倍政権の医療戦略に肺高血圧症が取り上げられており、日本からの情報発信も重要である。PVODは進行性、難治性で発症から死亡まで2-3年と言われ、現在肺移植治療が唯一の根治的な治療法である。しかし、日本での移植治療はドナーの慢性的な不足のため、患者のほとんどが移植に至らず死亡している。この状況は患者自身や家族の肉体的、精神的苦痛を伴うだけでなく、肺移植を待機している高度医療センターにおいて長期間病床を占拠し、最終的に死亡すれば医療経済的に多額の損失となる。どの症例が移植等の積極的な治療を選択すべきか、あるいは内科治療を期待できるか治療後のfollowを含め調査し、肺移植以外にもPVODの進行抑制に有効な治療法を見つけることで、全国の施設で共通の治療が受けられるよう情報を共有

すべきである。従って本研究によって PVOD の診断基準および治療選択のガイドラインを確立し、公表することは日本での治療の標準化および本疾患 PVOD の国民への情報提供および啓蒙となる。また、検査の重複、無効な治療など医療経済的にも無駄を省き、患者の幸福につながるものである。

今後の展望については以下のとおりである。

①PVOD臨床診断基準を作成して、日本呼吸器学会、日本循環器学会、日本病理学会等で発表し、PVOD疾患についての診断と治療法の選択のためのガイドラインを作成する。

②国立循環器病研究センターの患者向けホームページ等を活用し、一般人へのPVODに対する疾患理解を高める。

③膠原病合併肺高血圧症の中に静脈閉塞があることを、膠原病専門医に周知させる。膠原病専門医との連携を深め、診断基準を作成することで膠原病合併肺高血圧症の中からPVOD類似症例を発掘でき、早期治療へとつながる。

E. 結論

これまで病理組織でのみ診断できていた難治性疾患である PVOD について、臨床診断基準案を作成することが早期診断、早期治療へとつながるものであり、今後も臨床診断基準案作成に向けて症例を集め検討を行っていく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

植田初江. 「Pulmonary veno-occlusive disease : PVOD の病理」日本胸部臨床 2014;73 卷 3 月号

2. 学会発表

1) 植田初江, 他. 膠原病合併肺高血圧症におけ

る肺静脈病変の関与について 剖検例と臨床データアンケート調査 (厚労科研 PVOD 難治性疾患克服事業) から. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 (2013.4.19-21 東京).

2) 大郷恵子, 植田初江. 肺血管病変 (肺高血圧症の病理を中心に). 日本病理学会近畿支部第 61 回学術集会 (2013.5.18 大阪)

3) 大郷恵子, 植田初江. シンポジウム 2 肺高血圧症の病理. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 (2013.10.13-14 横浜).

4) 大郷恵子, 植田初江. IPAH/膠原病関連 PAH の肺血管病変. PH サミット 2013 (2013.8.3 岡山)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)
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
	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
	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
	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	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
	木村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座 (呼吸器・血液内科)	教授
	阿部弘太郎	九州大学大学院医学研究院 先端循環制御学講座	助教
	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	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 バイオバンク	医師

肺静脈閉塞症（PVOD）臨床診断基準案（2013）

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。

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（特に小葉間静脈）の内腔狭窄または閉塞
2. 肺静脈壁の肥厚

臨床的診断（案）

1. 臨床所見が特発性肺高血圧症と類似している
 - (1-1) 呼吸困難などの臨床症状があること
 - (1-2) 胸部 X 線所見で多くの場合、明白な異常陰影がないこと
(肺線維症など、間質性肺疾患と総称される肺疾患を除外)
 - (1-3) 右心カテで肺高血圧の所見がある
2. 検査所見（以下の項目の組み合わせ）
 - a. 酸素飽和度の低下（とくに運動負荷後）
 - b. 肺機能検査：拡散能の著明な低下
 - c. 胸部高解像度 CT（HRCT）：小葉間隔壁の肥厚、粒状影、索状影、小葉中心性スリガラス様影（centrilobular ground glass opacity）、縦隔リンパ節腫大
 - d. 肺血流シンチ：亜区域性の血流欠損（とくに上葉）
3. 肺動脈性肺高血圧治療による肺うっ血/肺水腫
4. 男性に多く、喫煙歴を認めることが多い

鑑別診断

特発性肺動脈性肺高血圧症，原因の明らかな PVOD,慢性肺血栓栓性肺高血圧症（末梢型）

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)	
HRCT	
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 (○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) グランドグラス 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

平成 25 年度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 25 年 11 月 28 日(木) 13 時

時間	発表演題	
13:20～ 13:35	1	植田 初江 (国立循環器病研究センター病理) 「PVOD 症例の集計結果と PVOD 臨床診断基準案の提案」
13:35～ 13:40	2	大郷 恵子 (国立循環器病研究センター病理) 「多彩な肺血管病理像を呈した強皮症合併肺高血圧症の 1 剖検例」
13:40～ 13:55	3	小川 愛子 (岡山医療センター 臨床研究部) 「PVOD の臨床的特徴」
13:55～ 14:10	4	坂尾 誠一郎 (千葉大学医学部 呼吸器内科) 「慢性肺血栓栓性肺高血圧症の末梢血管リモデリングの検討」
14:10～ 14:25	5	岡 輝明 (関東中央病院 病理科) 「肺静脈病変をともなった肺高血圧症の剖検例」
	休憩 (15 分)	
14:40～ 14:55	6	阿部 弘太郎 (九州大学大学院医学研究院 先端循環制御学講座) 「PAH 疾患モデルの解析」
14:55～ 15:10	7	木曾 啓祐 (国立循環器病研究センター 放射線部) 「PVOD の鑑別診断における肺血流シンチグラフィ・フラクタル解析の有用性」
15:10～ 15:25	8	北市正則、辻泰佑 (国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター臨床検査科, 内科) 「気腫合併肺線維症(CPFE)症例の肺組織内の肺動脈と肺静脈病変について: 1 剖検例の検討から」
15:25～	9	総合討論

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

研究要旨

PVOD/PCH と類似性が報告される全身性強皮症関連肺動脈性肺高血圧症は、臨床像が完全には一致しておらず、昨年度報告を行った PVOD/PCH の臨床診断のための評価法を用いた結果においても両疾患の間には有意差が認められた。

A. 研究目的

われわれは、平成 24 年度の本研究課題において、pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) と pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)の臨床診断のための評価法を作成し、報告した。近年、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH)の中でも、とくに全身性強皮症 (systemic sclerosis: SSc)に関連するもの(SSc-PAH)は、PVOD と関連があるとする報告がある。そこで、PVOD/PCH と SSc-PAH 症例の臨床的な特徴の相違を検討することを目的として検討を行った。

B. 研究方法

当院で経験した SSc-PAH 症例について、臨床像や病理組織検査結果を、PVOD/PCH と比較した。また、SSc-PAH, PVOD/PCH の症例について、平成 24 年度に報告した PVOD/PCH の臨床診断のための評価法を用いて、その結果を比較検討した。

C. 研究結果

昨年度剖検が得られた SSc-PAH の 1 例は、平均的な PVOD/PCH の罹病期間が 2 年程度であるのに対し、約 10 年と長い経過であった。臨床的には、著明な低酸素血症を呈し、肺拡散能が低下している点は PVOD/PCH と類似していた。解剖時の肺組織では、肺動脈性肺高血圧症に典型的な著明な肺動脈病変に加えて、PVOD/PCH に特徴的な肺静脈病変もあり、多彩な病理像を認めた。PVOD/PCH の臨床診断のための評価法を用いると、SSc-PAH では 10 点中 2.3 ± 1.6 点であったが、PVOD/PCH 例では 6.3 ± 2.0 点で、2 群間に統計学的有意差が認められた。

D. 考察

SSc-PAH の病理像では肺静脈病変が多く認められることや、酸素飽和度の著明な低下を認めることなどの共通点から、SSc-PAH と PVOD との関連性を示唆する報告が複数なされ、注目されている。しかしながら、当院で経験した PVOD/PCH と SSc-PAH の症例を比較すると、PVOD/PCH の方が急速に進行する上、病理学的にも動脈病変の関与の程度が異なっていた。また、昨年度報告を行った PVOD/PCH の臨床診断のための評価法を用いても、PVOD/PCH と SSc-PAH では得点が異なっていた。

E. 結論

SSc-PAH では PVOD との関連が報告されているが、臨床所見や検査結果、病理組織所見に相違点が認められた。PVOD/PCH の臨床診断のための評価法による評価でも、PVOD/PCH と SSc-PAH では結果が異なっており、両疾患にはある程度の類似点はあるものの異なる疾患であることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 小川愛子 松原広己. Pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis の治療. *Thor. Res.* 2013;34:1191-92.
2. 小川愛子 松原広己 Pulmonary veno-occlusive disease : 診断と治療. 日本胸部臨床 2013;73:256-263.
3. Miura A, Akagi S, Nakamura K, Ohta-Ogo K, Hashimoto K, Nagase S, Kohno K, Kusano K, Ogawa A, Matsubara H, Toyooka S, Oto T, Ohtsuka A, Ohe T, Ito H. Different sizes of centrilobular ground-glass opacities in chest high-resolution

computed tomography of patients with pulmonary veno-occlusive disease and patients with pulmonary capillary hemangiomas. Cardiovasc Pathol. 2013;22:287-93.

2.学会発表

1. Ogawa A, Miyaji K, Matsubara H. Clinical prediction rule for identifying patients with pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomas. European Society of Cardiology Congress 2013.
2. 小川愛子 宗政 充 宮地克維 松原広己. PVOD/PCH 臨床診断スコア 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 (2013 年 4 月東京)

3. 小川愛子 松原広己. Pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomas の治療. 第 14 回肺高血圧症治療研究会 (2013 年 6 月東京)

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 佐藤 徹 杏林大学病院循環器内科 教授

研究要旨 PVOD と診断された 3 例の症例に対してチロシンキナーゼ阻害剤である Sorafenib を投与し、全例で非侵襲的検査、カテーテル検査による血行動態指標が改善し、有効性が認められた。特に 2 例では著効し、そのうち 1 例は改善を維持して診断後 5 年間生存している。副作用は手足の軽度から中等度の発疹のみで進行はない。

A. 研究目的

PVOD と診断された 3 例に対してチロシンキナーゼ阻害剤である Sorafenib を投与しその効果をみた。

B. 研究方法

Sorafenib の効果をみるため非侵襲的検査として血清 BNP、血清尿酸、胸部 X 線の心胸郭比（CTR）、NYHA 心機能分類、侵襲的検査として右心カテーテルによる平均肺動脈圧（mPA）、肺血管抵抗（PVR）、平均右房圧（mRA）の変化を観察した。

（倫理面への配慮）

院内の倫理委員会の承認を受け、全員に十分な説明の後、承諾書を得た。

C. 研究結果

症例 1 は 45 歳女性、症例 2 は 55 歳女性、症例 3 は 67 歳女性であった。全例において、DLCO の著明な低下、労作時の著明な低酸素血症、CT での小葉間隔壁の肥厚、スリガラス影、胸部リンパ節腫大を示し、mPA は 80、50、51mmHg と著明な肺動脈肺高血圧症を呈したことから PVOD と診断した。Sorafenib の投与量は 400、300、300mg であった。症例 1 と 3 は非侵襲的検査のすべてにおいて 10%以上の改善が 1 ヶ月以上継続した。症例 2 では BNP 以外においては 10%以上の改善が 1 ヶ月以上継続した。mPA は症例 1 では 80→51、症例 2 では 50→41、症例 3 では 51→36mmHg へと改善した（3 例の変化は統計学的に有意）。症例 1 は肺移植検査のため東京から京都まで往復したあとに右心不全が悪化し、症例 2 は進行性の低酸素血症で死亡したが、症例 3 は発症から 5 年を経過し安定している。Sorafenib 開始後の生存期間は症例 1：176 日、症例 2：405 日、症例 3：1020 日。副作用は全症例で軽度から中等度の、手足の発疹で進行性ではなかった。

D. 考察

症例 1、3 においては Sorafenib が著効した。症例 1 は移動等が負荷となり病状が悪化したが、本来はもう少し長期の生存が期待できた。症例 2 は Sorafenib の有効性が認められたが、一時的でその後は進行を食い止めることは出来ず肺水腫、肺高血圧症共に悪化していった。この反応の違いが何に起因するかは今後の検討が必要と考えられた。またチロシンキナーゼ阻害剤の中では Imatinib に比し副作用が少なく、効果も高い可能性もあった。難知性と考えられていた PVOD にも有効な治療があり得ることが示唆された。

E. 結論

PVOD に対してチロシンキナーゼ阻害剤である Sorafenib が有効な可能性があった。

G. 研究発表

1. 論文発表

佐藤徹：肺動脈性肺高血圧症に対するチロシンキナーゼ抑制剤. Therapeutic Research 1194: 69-71, 2013.

2. 学会発表

佐藤徹：肺動脈性肺高血圧症に対するチロシンキナーゼ抑制剤. 第 14 回肺高血圧症治療研究会（2013 年 6 月 東京）

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 京都大学医学部附属病院 教授

研究要旨 PVOD の症例を蓄積するために当院で行われたびまん性肺疾患に対する胸腔鏡下生検および肺移植時の摘出肺を病理組織学的に検討した。2013 年では 32 例の症例中、PVOD ないし PVOD 様の組織学的所見を含むことがあると予想される疾患(GVHD および肺高血圧症)はそれぞれ 4 例、2 例認められたが、今回の検討では PVOD の像は確認されなかった。さらなる症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

PVOD の症例を蓄積し、その臨床病理相関を明らかにする。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院にてびまん性肺疾患の疑いで胸腔鏡下生検ないし肺移植のために摘出された肺の病理組織像を検討した。

(倫理面への配慮)

データは氏名を消去しパスワードつきファイルで連結可能匿名化とした。

C. 研究結果

2013 年の VATS/pneumonectomy 症例は全体で 32 例あり、疾患の内訳は慢性過敏性肺炎(疑い例含む)7 例、肺 GVHD (造血幹細胞移植後)4 例、通常型間質性肺炎 3 例、原発性肺高血圧症 2 例、NSIP 2 例、気管支拡張症 2 例、膠原病肺 2 例、肺気腫 2 例 ($\alpha 1$ -アンチトリプシン欠損 1 例含む)、濾胞性細気管支炎 1 例、IgG4 関連疾患 1 例、その他の間質性肺炎 4 例、非特異的線維化 1 例、部分肺静脈還流異常 1 例であった。PVOD の所見はこれらの症例について確認されなかった。

D. 考察

PVOD は稀な疾患であり、我々の施設では 2009 年に 2 例、2011 年に 1 例、それぞれ肺移植症例の部分像あるいは代表的組織変化として認められている。今回の検討では PVOD を認められず、当科での生検/肺移植適応疾患としては稀な疾患であることが確認された。

E. 結論

PVOD は骨髄移植後の慢性肺障害の部分像、あるいは肺高血圧症の肺生検において認められる比較的稀な病態である。高血圧を伴わない PVOD 様変化は造血幹細胞移植後の GVHD の部分像として認められる。今後も引き続き臨床的な肺高血圧症、GVHD を中心として症例を蓄積する予定である。

G. 研究発表 (当科が主体となって行った肺疾患研究の論文)

1. 論文発表

1) Fujimoto M, et al. SALL4

immunohistochemistry in non-small-cell lung carcinomas. *Histopathology*. 2014;64(2):309-11.

2) Fujimoto M, et al. Stromal plasma cells expressing immunoglobulin G4 subclass in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol*. 2013 ;44(8):1569-76.

3) Sumiyoshi S, et al. Pulmonary adenocarcinomas with micropapillary component significantly correlate with recurrence, but can be well controlled with EGFR tyrosine kinase inhibitors in the early stages. *Lung Cancer*. 2013;81(1):53-9.

4) Yoshizawa A, et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS Lung Adenocarcinoma Classification for Prognosis and Association with EGFR and KRAS Gene Mutations: Analysis of 440 Japanese Patients. *J Thorac Oncol*. 2013;8(1):52-61.

2. 学会発表

竹内 康英、羽賀 博典 他、造血幹細胞移植後の肺慢性移植片対宿主病 17 例に対する病理組織学的検討。

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

特記すべきことなし

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

臨床調査個人票に基づく、日本における PVOD/PCH の頻度は 0.9% で、IPAH に比して、男性優位で、現在の WHO 機能評価分類が重症であった。また、肺動脈楔入圧が有意に高値であった。現在登録されている PVOD/PCH 例では、PGI2 持続静注療法は施行されておらず、イマチニブ使用例が多かった。

A. 研究目的

臨床調査個人票に基づく、日本における PVOD/PCH 症例と特発性肺動脈性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）の臨床的特徴の相違を明らかにすること。

B. 研究方法

PAH 臨床調査個人票回収症例（2012 年度）新規 389 例・更新 988 例 計 1377 例（重複 40 例を除く）のうち、IPAH 860 例、PVOD/PCH 11 例（PAH の 0.9%、新規例では 1.5%）について、背景因子、各種検査所見について検討した。統計学的解析としては、unpaired t test および χ^2 test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

（倫理面への配慮）

特定疾患研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する取り扱い要綱（平成 16 年 10 月 29 日付け）を厳守し、匿名化済みの患者情報を使用し、個々の患者は特定されず、プライバシーの保護については十分な配慮をした。また、臨床調査個人票のデータ開示にあたっては、既に臨床調査個人票提出時に各患者毎に文書による同意を得ている。

C. 研究結果

IPAH と PVOD/PCH で、息切れ、易疲労感、失神等の症状の頻度、右心不全の既往の頻度や、年齢（53±20 歳 vs. 51±18 歳）に差はみられなかった。性別では、IPAH は男性 281 例、女性 579 例と、女性が多いのに比して、PVOD/PCH は男性 7 例、女性 4 例と、有意に男性に多かった（ $p = 0.04$ ）。また WHO 機能分類が（2.4±0.7 vs. 3.1±0.7）と、PVOD/PCH でより重症であった。平均肺動脈圧

は、IPAH 42±10 mmHg、PVOD/PCH 51±13 mmHg とやや PVOD/PCH で高い傾向を示した。また肺動脈楔入圧が IPAH 10±5 mmHg、PVOD 16±17 mmHg と、有意に PVOD/PCH で高値であった（ $p = 0.04$ ）。治療の比較では、PVOD/PCH では、PGI2 療法を使用されている例がなく、イマチニブが高頻度に使用されていた（IPAH 0.5% vs. PVOD/PCH 27%, $p < 0.0001$ ）。

D. 考察

今回の検討で、臨床調査個人票に基づく日本における PVOD/PCH の頻度は 0.9% で、IPAH に比して男性優位であること、WHO 機能評価分類が重症であること、肺動脈楔入圧が高値であること、肺動脈圧が高い傾向を示したこと、現在登録されている PVOD/PCH 例では、PGI2 持続静注療法は施行されておらず、イマチニブ使用例が多いこと、が明らかになった。一般に本症では、肺動脈圧楔入圧は正常であることが多いが、今回の検討では高値例が少なからずみられた。測定方法の正確性という問題点はあるものの、さらなる検討が必要である。Ogawa らは、本症に対するフローランの有効性やイマチニブの有効性を、Kataoka らは、ソラフェニブの有効性を報告しており、わが国において、難治疾患である本症に対して、分子標的治療のオフラベル使用が行われていることが明瞭になった。本症は極めて希少疾患であり、臨床試験を行うこと自体が困難ともいえるが、臨床診断に基づく本症を集積し、その有効性についてさらに検討する必要があると考えられた。