

| | | | | | | | |
|--|--|------------------|---|--|-----------|------|----------|
| 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. | 北村諭, 巽浩一郎, 石井芳樹 | 別冊:医学のあゆみ 呼吸器疾患 state of arts vol.6 | 医歯薬出版株式会社, | 東京 | 2013 | 1082-119 |
| 田邊信宏 | 肺高血圧症—新たな診断基準と治療戦略 | 貫和敏博, 杉山幸比古 門田淳一 | 吸器疾患最新の治療 2013-2015 | 南江堂 | 東京 | 2013 | 61-5 |
| 坂尾誠一郎 | 肺血栓塞栓症 | 山口徹 | 今日の治療 指針2014 | 医学書院 | 東京 | 2014 | 324-5 |
| Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y | Chapter 3: Pathology of hypersensitivity pneumonitis | Sharma Om P | Clinical Focus Series: Hypersensitivity Pneumonitis | Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD | New Delhi | 2013 | 22-32 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---------------------------|---------|---------|------|
| 植田 初江 | PVODの病理 | 日本胸部臨床 | 73(3) | 289-99 | 2014 |
| 中西 宣文 | 肺高血圧症へのアプローチ チーニース分類を踏まえて | 呼吸と循環 | 61(12) | 1091-6 | 2013 |
| 小川 愛子 松原 広己 | Pulmonary veno-occlusive disease ／pulmonary capillary hemangiomasの治療 | Therapeutic Research | 34(9) | 1191-92 | 2013 |
| 小川 愛子 松原 広己 | Pulmonary veno-occlusive disease： 診断と治療 | 日本胸部臨床 | 73(3) | 256-63 | 2014 |
| 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 | 22(4) | 287-93 | 2013 |
| Hooper MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galié N, Gómez-Sánchez MA, Grimminger F, Grünig E, Hassoun PM, Morrell NW, Peacock AJ, Satoh T, Simonneau G, Tapson VF, Torres F, Lawrence D, Quinn DA, Ghofrani HA | Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. | Circulation | 127(10) | 1128-38 | 2013 |
| Satoh T | Medical therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. | Circ J | 77(8) | 1990-1. | 2013 |
| Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T | Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. | JACC Cardiovasc Interv | 6(7) | 725-36 | 2013 |

| | | | | | |
|---|--|----------------------|--------|---------|------|
| 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回肺高血圧治療研究会 | Therapeutic Research | 34(9) | 1221-3 | 2013 |
| 長岡身佳、田口浩樹、伊波巧、石黒晴久、高昌秀安、米良尚晃、遠藤英仁、窪田博、佐藤徹、吉野秀朗 | 冠動脈バイパス術後の左鎖骨下動脈狭窄による急性心不全に対して腋窩動脈バイパス術が有効であった1例 | 心臓 | 45(9) | 1139-43 | 2013 |
| 佐藤徹、南島俊徳 | 肺動脈性肺高血圧症に対する併用療法と早期介入療法-肺動脈性肺高血圧症の重症度による治療後の血行動態変化について | Cardiac Practice | 24(1) | 61-4 | 2013 |
| Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K | Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. | Int J Cardiol | 165(3) | 474-7 | 2013 |
| Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K | Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. | Circ J | 77(8) | 2110-7 | 2013 |
| Ozawa K, Funabashi N, Kataoka A, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kobayashi Y | Myocardial fibrosis in the right ventricle detected on ECG gated 320 slice CT showed a short term poor prognosis in subjects with pulmonary hypertension. | Int J Cardiol. | 168(1) | 584-6 | 2013 |
| Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y | Better agreement between independent assessors of three-dimensional global longitudinal strain of whole right ventricle using transthoracic echocardiography than for other three-dimensional right ventricular parameters | Int J Cardiol | 169(4) | e56-61 | 2013 |

| | | | | | |
|---|---|------------------------|--------|--------|------|
| Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kataoka A, Kobayashi Y | Detection of right ventricular wall motion asynergy confirmed on four-dimensional 320-slice CT by two-dimensional global longitudinal strain of right ventricle using transthoracic-echocardiography in pulmonary hypertension. | Int J Cardiol. | 169(4) | E70-4 | 2013 |
| Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. | Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. | Respir Investig | 51(3) | 134-46 | 2013 |
| 田邊信宏, 杉浦寿彦, 巽浩一郎 | 肺循環・右心機能 | 最新医学 | 68(6) | 64-9 | 2013 |
| 田邊信宏 | 第40回箱根呼吸討論会記録No.3 重症肺高血圧症 最新の治療の進歩 | 呼吸 | 32(2) | 180-91 | 2013 |
| 田邊信宏 | 日常診療における希少疾患 肺高血圧症 | Medicament News | 2118 | 1-3 | 2013 |
| 田邊信宏 | 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態と治療 | クレデンシャル | 59 | 18 | 2013 |
| 田邊信宏, 重城喬行 | 慢性血栓塞栓性肺高血圧症と肺動脈血栓内膜摘除術 | 呼吸 | 32(10) | 907-13 | 2013 |
| 重田文子, 田邊信宏 | 呼吸器疾患の新治療 エンドセリン受容体拮抗薬の幅を広げる-アンプリセンタン | 呼吸 | 32(2) | 159-63 | 2013 |
| 市村康典, 田邊信宏 | RI. | CIRCULATION Up-to-Date | 増刊 | 229-34 | 2013 |
| 江間亮吾, 杉浦寿彦, 田邊信宏, 内藤亮, 笠井大, 加藤史照, 須田理香, 竹内孝夫, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎 | 急性から慢性への過程で、片側肺動脈影の消失を観察しえた慢性肺血栓塞栓症の3例. | 心臓 | 45(7) | 891 | 2013 |

| | | | | | |
|--|--|----------------------------|--------|----------|------|
| 内藤亮, 田邊信宏, 寺田二郎, 江間亮吾, 須田理香, 笠井大, 竹内孝夫, 加藤史照, 西村倫太郎, 関根亜由美, 重城喬行, 杉浦寿彦, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎 | Endothelin 拮抗薬投与中に重篤な肝障害をきたした肺動脈性肺高血圧症の1例. | Therapeutic Research | 34(9) | 1157 | 2013 |
| 田邊信宏 | 慢性血栓性肺高血圧症の標準的治療の現状 | Therapeutic Research | 34(9) | 1210-2 | 2013 |
| Jujo T, <u>Sakao S</u> | The role of matrix metalloproteinase in the intimal sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from a chronic thromboembolic pulmonary hypertension patient. | PLoS One. | 9(1) | e87489. | 2014 |
| 木曾啓祐 | PVODにおける画像所見の特徴 | 日本胸部臨床 | 73(3) | 279-88 | 2014 |
| Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bourus D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Creastani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, <u>Kitaichi M</u> , Loyd J, Martinez FJ, Meyers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D | ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. | Am J. Respir Crit Care Med | 188(6) | 733-748. | 2013 |
| Kondoh Y, Taniguchi H, Ogura T, Hohkoh T, Fujimoto K, Sumikawa H, Kataoka K, Baba T, Colby TV, <u>Kitaichi M</u> | Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment | Respirology | 18(5) | 820-826. | 2013 |
| Santo H, Nishiyama O, Sano H, <u>Kitaichi M</u> , Kume H, Tohda Y | Mediastinal fibrosis and positive antineutrophil cytoplasmic antibodies: Coincidence or common etiology? | Intern Med | 53 | 275-277 | 2014 |

IV. 研究成果の刊行物・別刷

PVOD の病理

植田初江*

Summary

肺静脈閉塞症 (PVOD) は肺高血圧症の中でも非常にまれで予後不良な疾患である。治療に抵抗性で、現在は肺移植が根治的治療法となるが、初期はPVODの臨床診断は困難である。病理学的にPVODは肺内静脈閉塞が病変の主体で肺動脈の複合病変は乏しい。膠原病合併例、骨髄移植後など2次性のPVODがあり、PVODの実態は現行の報告よりも多いと考えられる。本稿ではPVODの病理組織について簡略に解説する。

Key words

肺静脈閉塞症, 肺動脈性肺高血圧症, 肺後毛細血管小静脈, 膠原病合併肺高血圧症 / pulmonary veno-occlusive disease (PVOD), pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary postcapillary venule, connective tissue disease-associated PAH

はじめに

肺高血圧症はさまざまな肺血管の部位の閉塞性病変により肺動脈圧が上昇することで起こるが、多くは肺動脈および肺前毛細血管レベルの病変である。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がまれであり、これまでに全国レベルで調査されたことはなく、正確な症例数はいまだに把握されていない。PVODは患者数があまりにも少ないため、その実態は不明であるが、特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension :

IPAH) の約5~10%¹⁾、人口100万人に0.1~0.2人と非常にまれである。PVODは肺内静脈、特に肺最小静脈の内膜肥厚および血栓性閉塞が特徴的であり、僧帽弁狭窄などによる左房負荷、左房内圧上昇など肺静脈遠位の病変によるものは除外される。PVODの臨床症状は肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) に類似しており、PAHとの鑑別が臨床上難しいのが現状である。

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、これまでPVODの確定診断は病理解剖や肺移植

* 国立循環器病研究センター病理部 (〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)

摘出肺生検肺 (video-associated thoracoscopic surgery : VATS) などの病理組織診断でのみ可能とされてきた²⁾。患者は時に顕性または不顕性の肺胞出血を呈することがある。最近では数種の血管拡張薬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、生命予後は数年とされている難病である。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される。われわれは厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一貫として³⁾病理組織学的に PVOD と確定診断された症例を集積し、それらの症例の臨床症状、検査所見、画像所見をまとめることで、臨床診断基準の作成を試みている。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。膠原病合併 PAH、骨髄移植後 PVOD などの基礎疾患患者に合併する PVOD が潜在的に存在すると考えられ、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。

本稿では PVOD について現在までに解明されたことおよび PVOD の病理学的特徴について解説する。

PVOD の臨床所見

PVOD の臨床症状は肺高血圧症によるものが主体であることから、臨床症状だけでは診断困難である。労作時呼吸困難や疲労感を初発とすることが多く、チアノーゼ、血痰などを認める症例もある。筆者がこれまで集めた、PVOD の病理診断による確定診断を得た症例の臨床所見としての共通項目は、男性に

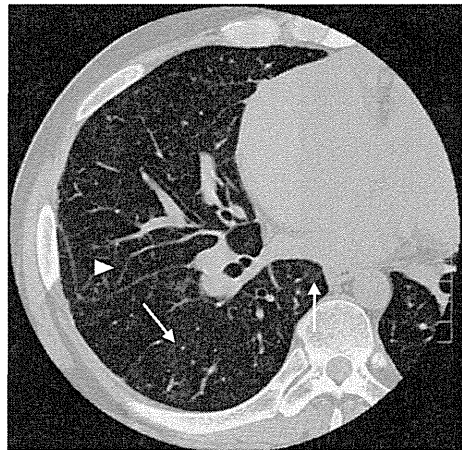


図 1 病理で PVOD と診断した 1 例
小葉中心性 GGO (矢印), 小葉間隔壁肥厚 (矢頭)。

多い傾向、喫煙歴を有する傾向、%DLCO の著明な低下、PaO₂ の低下、胸部 CT の小葉間隔壁肥厚、小葉中心性 ground-glass opacity (GGO) (図 1) などであり、これらの臨床所見のそれぞれは非特異的であるが、IPAH と比較すると異なる点である (表 1)。胸部 X 線写真では間質陰影の増強、Kerley B line を認めることがある。小児例も報告されている⁴⁾。小児例では男女差はない。小児例と成人例は同じ病態であるが同一の疾患かどうかは不明である。

PVOD の基本概念

PVOD は少ないが小児期と成人に発生する PAH を呈する病態であるが、肺血管病変の場が肺動脈 (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。難治性疾患事業として表 2 の臨床診断案を提案している。

表 1 PVOD vs. IPAH データ比較

| | 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 Pa _O ₂ | 54.5±9.8 | 78.1±14.8 | <0.05 |
| Pa _{CO} ₂ | 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 |
| FEV ₁ % | 82.1±10.3 | 79.6±9.44 | 0.48 |
| %DL _{CO} | 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 |
| Sv _O ₂ | 59±17 | 59±13 | 0.97 |
| Sa _O ₂ | 87±8.9 | 94±2.9 | <0.05 |

表 2 PVOD 臨床診断基準案

- <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. 安静時の酸素飽和度の低下
 - 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、小葉中心性すりガラス様影 (centriobular 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
 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、慢性肺血栓性肺高血圧症（末梢型）

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班 2013 の提案

PVOD の肺病理像について

(表 3, 4)

PVOD 様疾患の記載は 1934 年ドイツの

Hora の報告が最初で⁵⁾、PVOD としては 1966 年 Heath らによって提唱された⁶⁾。2008 年のダナポイントの分類では PVOD/PVO は 1 群（肺動脈性肺高血圧症）の中に 1' として分類

表 3 肺高血圧症の血管病理分類

| |
|---|
| <p>1. 肺動脈性肺高血圧 (前細葉動脈/細葉動脈)</p> <p>1) 肺動脈病変: 孤立性中膜肥厚のみ (Heath-Edwards Grade 1)</p> <p>2) 肺動脈病変: 中膜肥厚+内膜肥厚 (細胞性・線維性) (Heath-Edwards Grade 2, 3)</p> <p>① 求心性層状病変</p> <p>② 偏心性非層状病変</p> <p>3) 肺動脈病変: 叢状病変 (plexiform lesion), 拡張病変, 血管炎の単独, あるいは組み合わせ (Heath-Edwards Grade 4~6)</p> <p>4) 孤立性血管炎</p> <p>1a. 1 の病変に小静脈性病変 (細胞性/線維性 内膜肥厚, 静脈の動脈化) の合併</p> <p>特記すべき所見の存在</p> <p>外膜肥厚, 血栓性病変 (新鮮, 器質化, 篩状), 壊死性血管炎, 単球性血管炎</p> <p>弾性動脈変化 (線維化, 動脈硬化, 弾性線維変性), 気管支動脈変化, 鉄沈着, 石灰化, 異物塞栓, リンパ球浸潤を伴う陳旧性梗塞</p> <p>2. 肺静脈閉塞症, PVOD (あらゆる大きさの静脈および小静脈の病変に動脈病変を合併することもある)</p> <p>1) 静脈性変化: 内膜肥厚・閉塞 (細胞性, 線維性), 再疎通</p> <p>2) 外膜肥厚: 静脈の動脈化, 異物反応を伴う鉄・カルシウム沈着</p> <p>3) 毛細血管変化: 拡張, うっ血, 血管腫様</p> <p>4) 間質性変化: 浮腫, 線維化, ヘモジデロシス, リンパ球浸潤</p> <p>5) その他: リンパ管拡張, ヘモジデリン貪食マクロファージ肺胞内浸潤, II型肺胞上皮増殖</p> <p>3. 肺微小血管症 (動脈症, 静脈症の合併があってもなくてもよい)</p> <p>1) 微小血管病変: 限局性毛細血管増殖, 静脈内閉塞性毛細血管増殖</p> <p>2) 静脈内膜線維化</p> <p>3) 間質性変化: 浮腫, 線維化, ヘモジデロシス</p> <p>4) その他: リンパ管拡張, ヘモジデリン貪食マクロファージ, II型肺胞上皮増殖</p> <p>4. 分類不能</p> |
|---|

(Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 25S-32S より改変引用)

表 4 PVOD における肺の病理所見

| |
|---|
| <p>A. 肺静脈および肺細静脈/前葉間静脈</p> <p>1) 局所的な内腔を閉塞する内膜の線維化</p> <p>2) 肺静脈の中膜肥厚, 肺静脈の動脈化</p> <p>B. 肺動脈病変 (区域枝から細動脈レベル)</p> <p>1) 中膜肥厚</p> <p>2) 内膜肥厚</p> <p>C. 肺実質/間質病変</p> <p>1) 肺うっ血水腫</p> <p>2) 肺胞内出血, ヘモジデリンの沈着</p> <p>3) リンパ管の拡張</p> |
|---|

葉間隔壁静脈 (septal vein), 前小葉間隔壁小静脈 (preseptal venule) の閉塞が主体である (図 2)。静脈の内腔は myxomatous な細胞外基質を有する線維細胞性内膜肥厚を認め, また膠原線維性増殖による閉塞が起こる (図 3)。内膜肥厚はしばしば α -smooth muscle actin 陽性細胞が増生する。

また, 肺静脈の中膜が発達し筋性動脈と類似する。肺胞中隔から区間静脈の線維化, 肺静脈の動脈化が起こる。肺動脈側の変化は, 肺動脈血圧の上昇により肺動脈の中膜肥厚, 内膜肥厚が認められるが, 叢状病変 (plexiform lesion) などの複合病変はほとんど認められない (図 4)。後毛細血管閉塞ではしばしば肺毛細血管の拡張を来し, PCH 様病変であ

されている⁷⁾。Group 1' では従来の原発性肺高血圧症ではまれな型とされていた PVOD と肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH) が含まれる。

PVOD の特徴的な病理所見は肺静脈, 肺最小静脈の内膜肥厚による閉塞である⁸⁾⁹⁾。小

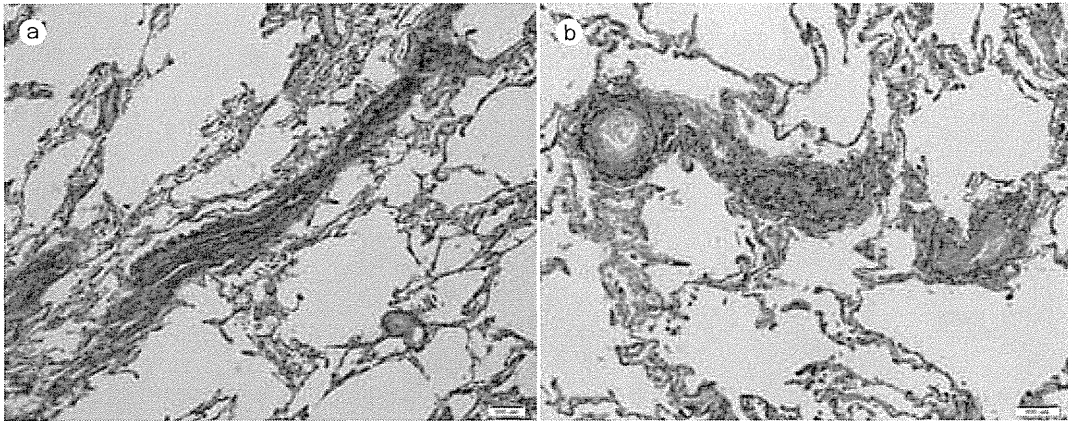


図 2 PVOD の肺静脈所見

- a. 小葉間隔壁静脈の閉塞 (EVG 染色, $\times 40$).
 b. 最小静脈の内膜肥厚による狭窄, 外膜弾性線維が多層化 (EVG 染色, $\times 100$).

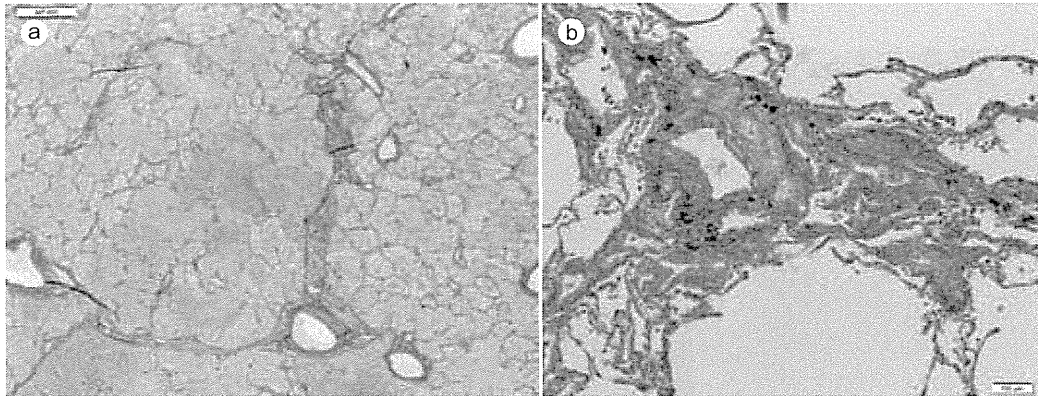


図 3 PVOD の肺組織

- a. 小葉間隔壁の肥厚。中枢側の静脈は拡張している (EVG 染色, $\times 40$).
 b. 小葉中心静脈の内膜肥厚による閉塞 (EVG 染色, $\times 100$).

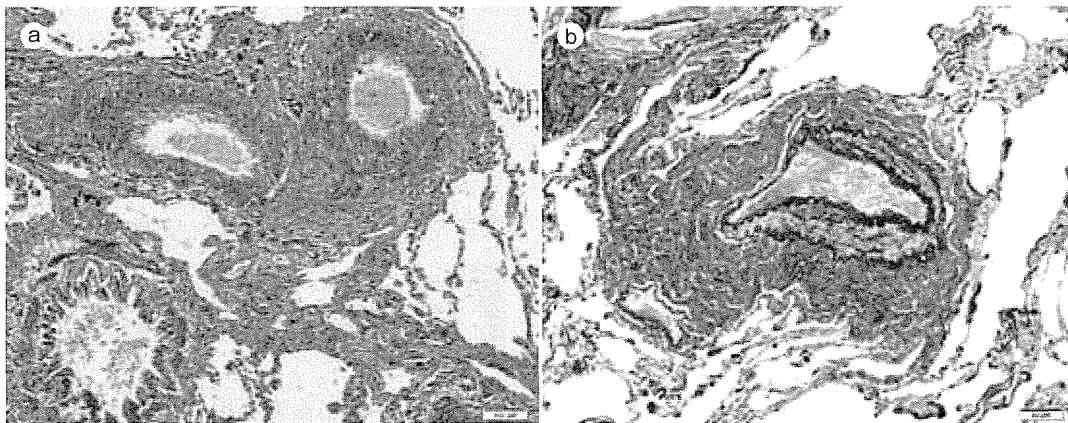


図 4 PVOD の肺動脈所見

- a. PVOD における肺動脈の内膜中膜肥厚病変 (Masson's trichrome 染色, $\times 100$).
 b. PVOD における末梢肺動脈の内膜肥厚による閉塞病変。Heath-Edwards grade 3 (EVG 染色, $\times 200$).

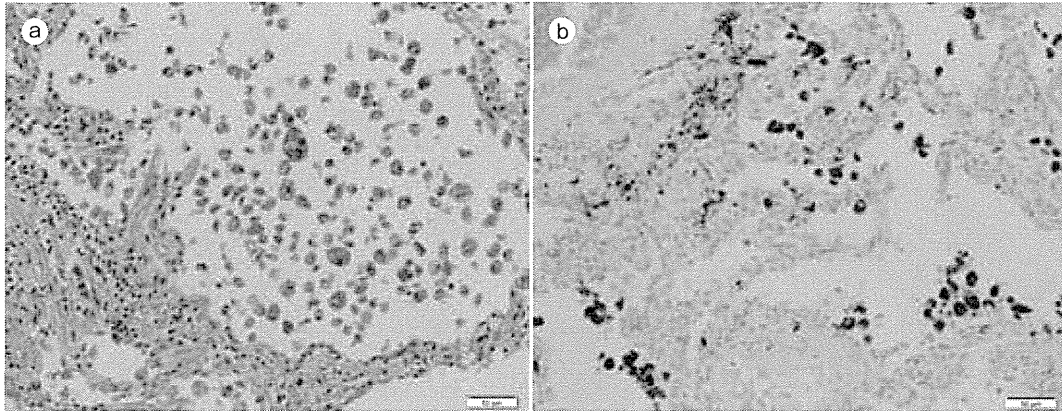


図 5 シデロファージ

- a. ヘモジデリンを貪食したマクロファージの集積 (HE 染色, ×200)。
- b. 鉄染色にて, 肺胞以外にも肺動脈周囲に鉄の沈着を認める (ベルリン青染色, ×200)。

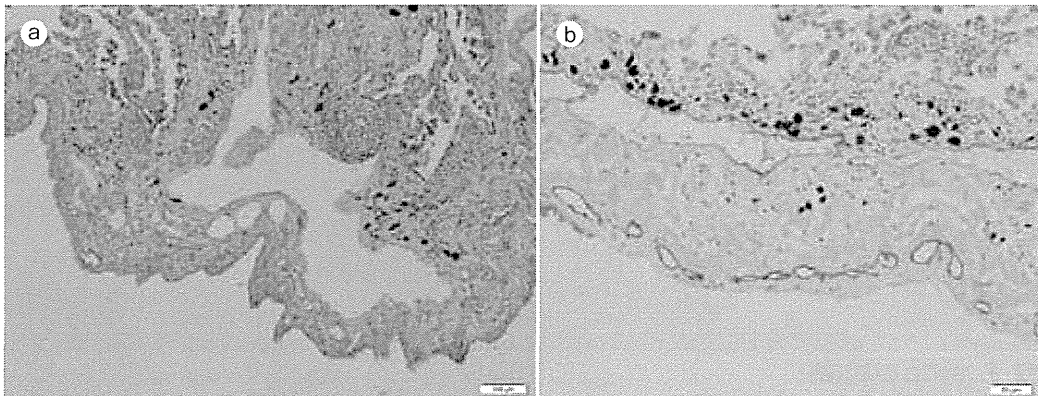


図 6 PVOD 例のリンパ管拡張

- a. 胸膜直下のリンパ管の拡張 (HE 染色, ×100)。
- b. D2-40 免疫染色によりリンパ管であることを確認 (D2-40, ×200)。

る毛細血管の散在性のうっ血, 毛細血管の散在性の増生を認める。肺胞中隔の毛細血管は PCH 様に 2 層・3 層に増殖を示すこともある⁸⁾。拡張した毛細血管の破綻による出血から肺胞内にヘモジデリンを貪食したマクロファージ, いわゆるシデロファージ (siderophage) を多数認める (図 5)。すなわち, 新旧の肺胞内出血像を示す。この所見については気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage :

BAL) でも確認でき, 診断的価値が高い。間質の浮腫, リンパ管の拡張を認める (図 6)。肺門リンパ節腫脹もしばしば認められる。

肺毛細血管腫症 (PCH)

肺胞壁の毛細血管の血管腫様増生 (3 層以上) を示す病態である⁸⁾。腫瘍性増殖とは考えにくい。PVOD でこの血管腫様変化が合併

表 5 いわゆる続発性 PVOD を引き起こす可能性のある疾患

強皮症 (SSc), CREST 症候群を主とする膠原病合併肺高血圧症
抗癌薬化学療法後: プレオマイシン, マイトマイシンなど
骨髄移植または幹細胞移植後
(主としてホジキンリンパ腫に対する) 放射線治療後の後期合併症
肉芽腫性血管炎, サルコイドーシス

[Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 220-33. Montani D, Jais X, Price LC, et al. Cautious use of epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 34: 1348-56 より引用]

することがあり, PVOD と PCH の相同性が
いわれているが, いまだ決着はついておらず
今後を期待する。

原因疾患が明らかな PVOD

膠原病合併肺高血圧症の中に, PVOD 様の
変化を認める難治症例があることがわかって
きた (表 5)。特に強皮症 (systemic sclero-
derma: SSc) の症例では肺静脈病変が着目さ
れている。肺静脈, 肺小静脈で PVOD のパ
ターンに類似した病変がみられ, post-capil-
lary occlusion による所見に相当する^{10)~12)}。

PVOD はホジキン病などの放射線治療後の
後期合併症として出現することがある¹³⁾。ま
た骨髄移植後に PVOD を呈した報告もあ
る^{14)~16)}。また, サルコイドーシスなどによ
る肉芽腫性静脈炎で PVOD を呈した症例も
報告されている。

● 鑑別診断

すべての肺高血圧を呈する疾患と鑑別が必
要である。末梢型の慢性血栓栓性肺高血圧
症 (chronic thromboembolic pulmonary hyper-
tension: CTEPH) では small vessel disease と

して肺静脈閉塞を来すこともある¹⁷⁾。

肺高血圧を呈する症例でプロスタノイド系
の治療薬に抵抗を示し, 肺水腫となる場合,
肺動脈性肺高血圧症よりも PVOD を疑う。

追補 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 (表 1)

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。2013 (平成 25) 年末までの登録数は
PVOD 18 例, PAH 25 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・
%DLCO・6 分間歩行・CT 像・肺高血圧の程
度・使用した肺高血圧治療薬などである。
PVOD 18 例中 12 例が男性であり, 10 例に喫
煙歴を認めた。肺機能検査については 18 例中
15 例が施行されており, 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
血管内皮関連蛋白発現については現在再検討



表 6 膠原病合併肺高血圧症アンケートによる、各膠原病における臨床症状・検査・治療

| 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 | SSc+ 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 |
| 動脈血ガス分析 | | | | | | | |
| Pa _O ₂ < 60 Torr | 2/30 (6.7%) | 6/29 (20.7%) | 12/38 (31.6%) | 0/4 | 0/5 | 1/7 | 0/4 |
| 呼吸機能検査 | | | | | | | |
| %DL _{CO} < 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 | | | | | | | |
| PGI ₂ (経口：ベラプロスト) 単独 | 14 | 8 | 8 | 1 | 5 | 3 | 8 |
| 静注エポプロステノール単独 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| エンドセリン受容体拮抗薬単独 | 5 | 4 | 6 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| ホスホジエステラーゼ5阻害薬単独 | 1 | 0 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Ca拮抗薬単独 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多剤併用 | 11 | 17 | 31 | 4 | 5 | 7 | 3 |
| 肺高血圧に対して未投与 | 11 | 4 | 6 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 死亡例 | 3 | 2 | 8 | 1 | 1 | 1 | 0 |

中である。

追補 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 (表 6, 7)

2010 年、全国 212 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。2011 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。

膠原病合併肺高血圧症の内訳は、SSc 単独および SSc+その他の膠原病の合併が 55 例

表 7 SSC, SLE, MCTD 群間での臨床症状・検査の比較

| ① | 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 |
| Pa _O ₂ (Torr) mean | 79.4±12.2 | 69.3±14.0 | 0.002 |
| %DL _{CO} <55% no./total no. (%) | 6/15 (40.0) | 27/33 (81.8) | <0.001 |
| %DL _{CO} mean | 58.9±15.7 | 41.6±20.0 | 0.003 |
| 胸部 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 | |

| ② | 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 |
| Pa _O ₂ (Torr) mean | 73.7±14.3 | 69.3±14.0 | 0.215 |
| %DL _{CO} <55% no./total no. (%) | 10/21 (47.6) | 27/33 (81.8) | 0.013 |
| %DL _{CO} mean | 58.5±17.0 | 41.6±20.0 | 0.002 |
| 胸部 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 | |

| ③ | 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 |
| Pa _O ₂ (Torr) Mean | 79.4±12.2 | 73.7±14.3 | 0.105 |
| %DL _{CO} <55% no./total no. (%) | 6/15 (40.0) | 10/21 (47.6) | 0.662 |
| %DL _{CO} mean | 58.9±15.7 | 58.5±17.0 | 0.939 |
| 胸部 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 | |

(30.7%) と最も多く、ついで全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) および SLE 関連 43 例 (24.0%), 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD) 関連 35 例 (19.6%), シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome) 14 例 (7.8%) の順であった。

呼吸機能については拡散能の低下例

(%DL_{CO} 55%以下をピックアップした) が全体では 61.4%であったが, SSc を含む症例では 81.8%に%DL_{CO} の低下があり, SSc を除く症例では約半数の 49.1%に%DL_{CO} の低下が認められた。CT 像では CT 施行例 141 例中 53 例 (37.6%) に GGO を認めた。SSc 関連では GGO は 58.3%, SLE 関連で 20.6%, MCTD 関連で 35.5%と SSc 関連で半数以上に認めら



れた。また、%DL_{CO}の低下とGGOの両者を呈する症例についてはCT施行例141例中25例(17.7%)に認められた。動脈血ガス分析ではPaO₂ 60 Torr以下が膠原病全体では17.9%であったが、SSc関連では31.6%に認められた。6分間歩行はSSc関連で293 mと最も歩行距離が短かった。治療薬では経口PGI₂単独は179例中47例(26%)または他剤との併用が104例(58.1%)と最も多く、経静脈投与となるエボプロステノールの使用は単独3例、他剤併用14例(17/179例, 9.5%)であり、IPAHより使用頻度は低かった。

膠原病内識別の詳細データを表6に、またSSc, SLE, MCTD群間の比較データを表7に示す。膠原病例では肺動脈に加えて肺静脈炎の関与が推察され、膠原病合併PAH中には10~20%のPVOD類似病変である可能性を示唆した。

まとめ

現在のPVOD臨床診断基準として%DL_{CO}の著明な低下、HRCTでのGGOが有用と考えられた。膠原病合併PAH症例中に%DL_{CO}の低下とGGOを示し、かつ低酸素血症を呈する症例が約10~20%認められ、これらは静脈病変を合併している可能性が示唆された。PVODは現在の報告数よりも実際は多い可能性があり、肺移植を優先した治療選択のための確な診断が必要でPAHの鑑別診断として常に念頭におく必要があると思われる。

文献.....

1) Montani D, Price LC, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;

33: 189-200.

- 2) Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000; 118: 1671-9.
- 3) 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.
- 4) Stoler MH, Anderson VM, Stuard ID. A case of pulmonary veno-occlusive disease in infancy. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 645-7.
- 5) Hora J. Zur Histologie der Klinischen "primären Pulmonalsklerose". *Frankf Z Pathol* 1934; 47: 100-18.
- 6) Heath D, Segel N, Bishop J. Pulmonary veno-occlusive disease. *Circulation* 1966; 34: 242-8.
- 7) Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.
- 8) Lantuéjoul S, Sheppard MN, Corrin B. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 850-7.
- 9) Montani D, Price LC, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189-200.
- 10) Dorfmüller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Hum Pathol* 2007; 38: 893-902.
- 11) Johnson SR, Patosios D, Hwang DM, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2006; 33: 2347-50.
- 12) Gunther S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2995-3005.
- 13) Swift GL, Gibbs A, Campbell IA, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and Hodgkin's lymphoma. *Eur Respir J* 1993; 6: 596-8.
- 14) Steward CG, Pellicier I, Mahajan A, et al. Severe pulmonary hypertension: a frequent complication of stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis. *Br J Haematol* 2004; 124: 63-71.

- 15) Seguchi M, Hirabayashi N, Fujii Y, et al. Pulmonary hypertension associated with pulmonary occlusive vasculopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 177-9.
- 16) Trobaugh-Lotrariion AD, Greffe B, Deterding R, et al. Pulmonary veno-occlusive disease after autologous bone marrow transplant in a child with stage IV neuroblastoma: case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 405-9.
- 17) Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, et al. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 141: 929-34.
- 18) Sakao S, Tatsumi K. Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective. *Histol Histopathol* 2013; 28: 185-93.
- 19) Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25S-32S.
- 20) Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 220-33.
- 21) Montani D, Jais X, Price LC, et al. Cautious use of epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 34: 1348-56.

ABSTRACT

Pathology of Pulmonary VenO-Occlusive Disease

Hatsue ISHIBASHI-UEDA*

Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) is a very rare type of pulmonary hypertension of unknown origin and accounts for 5-10% of cases of idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH). Clinical manifestations of PVOD are similar to those of idiopathic PAH. However, PVOD is resistant to current PAH therapies such as prostacyclin. To date, the only curative treatment is lung transplantation. PVOD is difficult to diagnose on the basis of clinical symptoms alone, and a definitive diagnosis can only be achieved by histopathological examination. Pathological characteristics of PVOD are (1) obstruction or stenosis of the septal veins and preseptal venules by intimal hyperplasia, (2) hypertrophy of the media (muscularization) of septal veins and preseptal venules, (3) dilatation of pleural and pulmonary lymphatic vessels, (4) hemosiderin-laden macrophages in the alveolar space or type II pneumocytes appearing as occult alveolar hemorrhage, and (5) rare complex lesions such as plexiform lesions. In addition to idiopathic PVOD, PVOD-like pulmonary vascular lesions can occur in connective tissue disease (CTD) and in some other diseases. Some patients with CTD-associated PAH have a worse prognosis. Our autopsy study revealed PVOD-like pulmonary pathological lesions in cases of systemic sclerosis. This review will briefly describe the histopathology of PVOD.

(Author's)

*National Cerebral and Cardiovascular Center,
Department of Pathology, Suita

●要望演題 I : 特殊なタイプの肺高血圧症の治療 6

Pulmonary Veno-Occlusive Disease/
Pulmonary Capillary Hemangiomatosis の治療

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
小川 愛子・松原 広己

はじめに

Dana Point 分類の 1 群である肺動脈性肺高血圧症については、各種肺高血圧症治療薬の開発により治療成績が改善してきた。これと比較すると、Dana Point 分類の 1' 群である pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)/pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) については、診断が困難であるうえに、肺高血圧症治療薬の有効性が低く、発症後の平均生存期間は約 2 年とされ、予後不良である¹⁾。

1 PVOD/PCH に対するエポプロステノールの効果

第 3 回の本研究会において、ベラプロストにて加療中、心臓カテーテル検査により著明な肺水腫をきたした 1 例を報告した²⁾。その後、この症例については、エポプロステノールを慎重に使用することにより一時的に状態を改善することが可能であったが、最終的には心不全で死亡し、剖検で PCH と確定診断された。本症例を含め、病理診断で PVOD/PCH と確定した 8 例に対して、エポプロステノールを投与した³⁾。エポプロステノールの使用により、全例で一時的に心係数が上昇し、ADL の改善を図ることが可能となったが、エポプロステノールの増量により、酸素化が悪化していくため、治療に伴って労作時呼吸困難が悪化していくという課題が残った。

2 PVOD/PCH に対するイマチニブの効果

その後、従来治療に抵抗性の重症肺高血圧症例において、イマチニブが有効である可能性が報告され、PVOD に対する有効性を示唆する症例報告も発表された⁴⁾。イマチニブは肺高血圧症には保険適応外であるが、当院では倫理委員会の承認を得て、同意が得られた症例に対して、自主臨床治験としてイマチニブの投与を行った。

症例：40 歳代，男性。

病歴：2007 年より労作時息切れが出現し次第に増悪するため近医受診。肺高血圧症と診断され、ベラプロスト，ボセンタン，酸素療法を開始したが状態は改善せず，同年 9 月当院紹介となった。労作時の著明な酸素飽和度の低下，肺拡散能低下に加え，高解像度 CT 上，肺野に小粒状影を認め，PVOD/PCH の可能性が高いと考えエポプロステノールの導入は見合わせた。2009 年 10 月失神発作を起こし，11 月心臓カテーテル検査施行（表 1）後よりイマチニブを開始し移植登録を行った。外来で治療を継続していたところ，2012 年 9 月脳死肺移植となった。移植時摘出肺の病理診断は PVOD であった。

本症例では，イマチニブ開始直前から移植までに合計 3 回の心臓カテーテル検査を行った（表 1）。投与開始後，心係数を保ったままで，平均肺動脈圧が低下していることがわかる。本症例を含め，当院ではこれまでに合計 7 例の PVOD/PCH 症例（病理診断確定例 3 例を含む）

表 1 PVOD 症例のイマチニブ開始前後における心臓カテーテル検査結果

| | 2009 年 11 月 | 2011 年 3 月 | 2012 年 3 月 |
|-----------------------------------|----------------|---------------|---------------|
| 肺動脈圧 (mmHg) | 114/46/71 | 46/22/35 | 44/21/32 |
| 右房圧 (mmHg) | 13 | 4 | 2 |
| 肺動脈楔入圧 (mmHg) | 14 | 11 | 5 |
| 心係数 (L/min/m ²) | 1.9 | 2.9 | 2.8 |
| 肺血管抵抗 (dyne · s/cm ⁵) | 1303 | 425 | 452 |
| 混合静脈血酸素飽和度 (%) | 63.2 | 71.4 | 72.7 |

に対してイマチニブの投与を行ってきた。心係数については開始前 2.4 ± 0.4 L/min/m², 開始後 2.8 ± 0.7 L/min/m² と著変なかったが, 平均肺動脈圧は全例で低下し, 56.3 ± 8.9 mmHg から 39.9 ± 10.8 mmHg ($p < 0.05$) となった。7 例のうち 2 例については, 脳死肺移植へのブリッジ治療とすることが可能であった。治療開始後生存期間は平均 4.1 ± 0.7 年であり, conventional 治療例や, エポプロステノールによる治療を行った症例よりも予後は延長している。

ま と め

PVOD/PCH には, 現在でも確立された内科的治療が存在しない。肺高血圧症治療薬の使用により肺水腫をきたす危険性もあり注意が必要である。これまでの検討から, エポプロステノールは, 慎重に増量を行えば移植へのブリッジ治療となり得ることが判明した。また, 保険適応

外使用ではあるが, イマチニブの投与により血行動態が改善する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Montani D, O'Callaghan DS, Savale L, Jais X, Yaici A, Maitre S, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. *Respir Med* 2010;104:S23-32.
- 2) 小川愛子, 藤尾榮起, 大郷剛, 中村一文, 森田宏, 江森哲郎ほか. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) により肺高血圧を呈した 2 症例. *Ther Res* 2002;23:2139-41.
- 3) Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I, Shinno Y, Miura A, Kusano KF, et al. Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Circ J* 2012;76:1729-36.
- 4) Overbeek MJ, van Nieuw Amerongen GP, Boonstra A, Smit EF, Vonk-Noordegraaf A. Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2008;32:232-5.

PVOD : 診断と治療

小川愛子* 松原広己*

Summary

肺静脈閉塞症 (PVOD) は肺毛細血管腫症 (PCH) と合わせて、肺高血圧症臨床診断分類では I 群とされている。著明な労作時低酸素血症と、特徴的な画像所見などからその存在を疑う。肺移植以外には確立した治療法は存在せず、肺血管拡張薬により肺水腫を惹起する危険性があり、治療にあたって注意を要する。その診断と治療に関する知見を概説する。

Key words 肺静脈閉塞症, 肺毛細血管腫症, 診断, 治療 / pulmonary veno-occlusive disease, pulmonary capillary hemangiomatosis, diagnosis, treatment

はじめに

肺高血圧症は、心臓カテーテル検査で平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上である場合に診断される。原因となる疾患はさまざまであり、肺高血圧症国際会議で臨床診断分類が検討されてきている。2013年にニースで第5回国際会議が開催され一部改訂されたが、肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease : PVOD) については、以前のダナポイント分類と同様、肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis : PCH) と合わせて I 群に分類された¹⁾。I 群肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) とは病態や予後が異なるために区別されている。診断は病理組織所見に基づいて行われる

ため、肺生検を行わない限り生前に確定診断に至ることはない。肺高血圧症の症例に対する肺生検は危険性が高く、実際にはほぼ不可能である。また、臨床的に PVOD と考えられていても最終的に組織所見で PCH と診断される例もあり、臨床的に PVOD と PCH を鑑別することは難しい。このため、実臨床の場では両者をまとめて PVOD/PCH 疑い例として扱うことが多い。本稿でも両者を区別しない場合には PVOD/PCH として総称する。

PVOD の概要

これまでに報告されている PVOD 症例は 200 例程度である。人口 100 万人あたり約 0.2 人程度とまれであり、男女差はなく、多くは 50 歳代までに発症すると報告されている²⁾。

* 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 (〒701-1192 岡山県岡山市北区田益 1711-1)