

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人と言わ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（心カテータルデータ、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, PaO₂ 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起き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き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でのものと比較し 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。

PVOD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。

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。

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 巻 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