

## 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

研究分担者 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部長  
（研究分担者の共同研究者：近畿中央胸部疾患センター内科 辻泰佑）

研究要旨：肺静脈閉塞症（PVOD）では広範かつびまん性に肺静脈が線維性組織で閉塞される。このような血管病変がびまん性肺疾患全体の中でどのような特異性をもつかについて著者らは研究を進めてきた。昨年度は本班会議に外科的肺生検と剖検を受けたPVODの1例を報告した。今年度は気腫合併肺線維症（CPFE）の1剖検例の系統的な検討から肺高血圧症を来たした要因は線維化病変の軽度の部位での小葉間結合組織の線維化病変と肺静脈の内膜層の線維化病変による内腔狭窄であることを見出したので報告した。

#### A. 研究目的

肺静脈閉塞症（PVOD）は一般人口で0.1-0.2 cases/million 程度と推計される稀な疾患である。idiopathic pulmonary hypertension（IPAH）と最初に考えられた症例の5-10%にPVODが認められるが、PVODはPAHの原因としては頻度の低い病態である。PVODは肺組織において毛細血管後の肺血管を侵す。病理学的には広範かつびまん性に肺静脈が線維性組織で閉塞される。病理所見では肺組織で毛細血管後の肺静脈に内膜層の線維化病変による狭窄・閉塞と肺胞壁毛細血管の拡張と増生が見られる。PVODを診断する重要性は（1）PAHに使用される治療に反応性が乏しいこと、（2）特異的なPAH治療（持続的なepoprostenol 静注）によって肺水腫を来たす危険があること、（3）PVODはIPAHよりも予後が悪いため、診断時点から

肺移植を考慮する必要があることである。（蓑毛祥次郎 北市正則。ミニレクチャー：肺静脈閉塞症

Pulmonary veno-occlusive disease

（PVOD）について。第134回びまん性肺疾患研究会（2013/02/02）プログラム、p.10-18）

#### B. 研究方法

症例は男性で死亡時68歳。喫煙歴あり。臨床的には慢性間質性肺炎と肺気腫と肺高血圧の関係が問題となった肺癌の1例であった。死亡の2年前、間質性肺炎と右肺S6の結節性陰影のため当院に紹介された。エコー検査で推定肺動脈圧は70 mmHgであった。一時的にボセンタンの投与で胸部圧迫感の消失とNT-proBNPの低下が認められたが、シルデナ

フィルは有効ではなく、呼吸困難の進行で死亡した。本症例は肺高血圧症の臨床分類（Dana Point, 2008）では

3. Pulmonary hypertension owing to lung disease and/or hypoxia のうち、

3.3. Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern

に相当する症例と考えた。

（倫理面への配慮）

研究対象は剖検症例であった。本症例に対して新たな傷害はないと考えた。匿名化して研究を行った。

#### C. 研究結果

本症例には（1）右肺下葉S6に原発性肺癌を認めた。28x22x16 mmの大きさの扁平上皮癌を認めた。転移は左傍気管リンパ節（15 mm径）の1箇所にも認めた。原発性肺癌として病期はp-T1bN3, p-stage Bであったが直接死因とは考えなかった。

（2）左右肺の重量は1,100gであった。左右肺の下葉の50%に2-20 mm径の蜂巢肺形成を認めた。慢性線維化間質性肺炎は通常型間質性肺炎（UIP）を示す特発性肺線維症（IPF/UIP）と考えた。UIP patternは線維芽細胞巣（FF）形成を含めて右肺上葉検体で確認した。（3）細葉中心性肺気腫（CAE）は左右肺の10%に認めた。ブラ形成は右肺上葉（40x30x20 mm）と左肺尖部（22x12 mm）に認めた。（4）急性気管支肺炎は左肺下葉S6-S10に認めたが軽度と考えた。（5）肺出血は右肺（S3）、左肺（ltS1+2, S4, S5）に認めたが軽度と考えた。（6）左右肺の全面に胸膜肥厚と癒着を認めた。右血性胸水は100 mlであった。（1-6）の所見

までではエコー検査で推定肺動脈圧は 70 mmHg であった所見の説明は困難と考えた。

(7)肺血管病変では右肺上葉と左肺下葉 S8 検体で肺内動脈に粥状動脈硬化症を認めた。さらに、右肺上葉と左肺上葉 S3 と S1+2 検体で小葉間結合織の線維化病変による肥厚と小葉間結合織内と小葉間結合織に隣接部位の肺静脈枝に内膜層の線維化病変による肥厚による内腔の高度な狭窄を認めた。

本症例はいい瘦(身長 165 cm,体重約 50 Kg)と、心肥大(380 g)を認めた。右心室壁は 5 mm, 左心室壁 15 mm の肥厚を認めた。軽度の肝硬変(730 g)も認めた。

#### D. 考察

本症例は気腫合併肺線維症(CPFE)の 1 例として理解できると考えた。臨床所見では CPFE に肺高血圧症を合併した 1 例と考えた。肺高血圧の来たした要因として

- 1) ブラ形成と肺気腫病変による肺泡領域の血管床の減少、
- 2) UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎による肺泡領域の血管床の減少
- 3) 肺動脈系のうち移行型動脈と筋性動脈の内膜層の肥厚による内腔狭窄(肺組織内の粥状動脈硬化症による動脈病変を含む)
- 4) 小葉間結合織の線維化病変による肥厚と肺静脈枝の内膜肥厚による内腔狭窄を小葉間結合織内と小葉間結合織に隣接した部位の肺静脈に認めたこと

によると考えた。

1)-3)の肺病変所見に加えて、4)の所見が本症例の特徴と考えた。

3)の所見には Bosentan は有効であったが、4)の病理所見のためにシルデナフィルが有効ではなかった可能性を考えた。

#### E. 結論

気腫合併肺線維症(CPFE)は胸部 CT 所見に基礎をおいた臨床所見による肺疾患の考え方である。著者の知る限りでは気腫合併肺線維症(CPFE)の系統的な病理組織学的研究の報告はない。

著者らは臨床所見から気腫合併肺線維症(CPFE)

と考え、エコー検査で肺高血圧を認めた症例の剖検所見を系統的に検討した。その結果、肺気腫病変、ブラ形成、特発性肺線維症(IPF/UIP)と肺内肺動脈の病変に加えて、肺の線維化病変自体は軽度な部位(左右肺の上葉)で小葉間結合織内外の肺静脈に内膜層の線維化病変による高度の内腔狭窄を認めた。このような肺静脈病変は PVOD の肺病変と類似性を認めしたが、小葉間結合織の線維化病変は PVOD 症例には認めなかった。このような見解は気腫合併肺線維症(CPFE)の肺高血圧の機序として本研究によって初めて指摘できた所見と考えた。今後、慢性線維化間質性肺炎症例と肺気腫症例と気腫合併肺線維症(CPFE)の外科的肺生検と剖検症例の全体で、PVOD の肺静脈所見とも類似性のある、4)の病理組織学的所見の頻度と意義の検討が新たな研究課題になったと考えた。

PVOD 症例には小葉間結合織の線維化病変は存在しないかの検討も新たな研究課題になったと考えた。この作業は肺静脈閉塞症(PVOD)の診断基準確立のために重要な研究課題になると考えた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bours 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, Kitaichi M, 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* 2013; 188(6): 733-748.
- 2) Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M. Utility of expiratory thin section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol* 2013 Nov 19 (Epub ahead of print).

3) Takeuchi N, Arai T, Kitaichi M, Inoue Y. A comorbid case of multicentric Castleman's disease and pulmonary hyalinizing granuloma successfully treated with tocilizumab and corticosteroid. *BMJ Case Rep* 2013 Sep 26: 2013.

4) Kondoh Y, Taniguchi H, Ogura T, Hohkoh T, Fujimoto K, Sumikawa H, Kataoka K, Baba T, Colby TV, Kitaichi M. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment. *Respirology* 2013; 18(5): 820-826.

5) Santo H, Nishiyama O, Sano H, Kitaichi M, Kume H, Tohda Y. Mediastinal fibrosis and positive antineutrophil cytoplasmic antibodies: Coincidence or common etiology. *Intern Med* 53: 275-277, 2014

6) 辻泰佑、新井 徹、庄田武司、審良正則、北市正則、井上義一。トリスズマブ使用中にニューモシスチス肺炎とクリプトコッカス症を併発した関節リウマチの1例。日本呼吸器学会誌 2(2): 114-118, 2013.

7) 北市正則、柳生恭子、阿部聖裕、前倉俊也、井上義一、清水重喜、高木理博。特発性間質性肺炎 この10年の進歩と今後の展望。特発性間質性肺炎の病理診断：新改訂も含めて。

1. IIPs (2002 ~ 2013)の病理診断の変遷:rare IIPsを含めて。日本胸部臨牀 2013;72 増刊: S140-S156.

8) Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y. Chapter 3: Pathology of hypersensitivity pneumonitis. In: Sharma Om P (editor), *Clinical Focus Series: Hypersensitivity Pneumonitis*, Jaypee Brothers Medical Publishers(P) LTD, New Delhi, 2013, p.22-32.

1) 蓑毛祥次郎、北市正則ミニレクチャー：肺静脈閉塞症 Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)について。第134回びまん性肺疾患研究会、大阪市、2013年2月2日、(第134回びまん性肺疾患研究会プログラム、page 10-18)。

2) 北市正則。教育講演「原発性肺癌の病理所見：喫煙習慣と肺気腫病変との関係から」。第4回大阪COPDフォーラム、大阪市、2013年2月28日

3) 北市正則。特別講演 特発性間質性肺炎(IIPs)のATS/ERS国際分類：2002年から2013年の変遷と病理診断：病態を考えた使用方法を含めて。第27回胸部放射線研究会 名古屋市(名古屋国際会議場)2013年10月12日、(抄録集、p.11)

4) 北市正則。セッション。特発性間質性肺炎(IIPs)の病理診断の変遷(2002-2013)：rare IIPsを含めて。第10回北大阪間質性肺疾患研究会。大阪市、2013年11月8日

5) 北市正則。講演2。特発性間質性肺炎(IIPs)の病理診断の変遷 2002-2014: 特発性肺線維症(IPF)とrare IIPsを含めて。第8回呼吸器疾患を語る会、東京、2014年1月11日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

## 2. 学会発表