

201324095B

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24～25年度
総合研究報告書

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. 総合研究報告

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) 肺静脈閉塞症(PVOD)臨床診断基準案（2013） ————— 12

2) 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 ————— 13

3) PVOD 症例収集協力施設名および膠原病に合併する肺高血圧症
についてのアンケート回答施設名一覧 ————— 15

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 17

III. 研究成果の刊行物・別刷 ————— 29

I . 総合研究報告

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）

総合研究報告書

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。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 年度から肺循環疾患を治療してい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。24 年度、25 年度には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 臨床診断基準については班会議で検討し、臨床診断基準案を策定した。

研究分担者

佐藤 徹 ・杏林大学医学部循環器内科 教授

松原 広己・国立病院機構岡山医療センター臨床研究部 部長

羽賀 博典・京都大学大学院医学研究科病理診断科 教授

田邊 信宏・千葉大学大学院先端肺高血圧症医療学 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 講師

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・国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床検査部 部長 (25 年度)

中西 宣文・国立循環器病研究センター研究所 肺高血圧先端医療研究部 部長 (25 年度)

高木 弥栄美・国立循環器病研究センター肺循環科 医師 (24 年度)

木曾 啓祐・国立循環器病研究センター放射線部 医長

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

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・国立循環器病研究センター放射線部 医長
小川 愛子・国立病院機構岡山医療センター臨床研究部 医師
大郷 剛 ・国立循環器病研究センター心臓血管内科 医長
出町 順 ・国立循環器病研究センター心臓血管内科 医師
池田 善彦・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・国立循環器病研究センター病理部臨床検査科 医師
大郷 恵子・国立循環器病研究センター病理部臨床検査科 医師
橋村 宏美・国立循環器病研究センターバイオバンク 医師

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（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。本研究は、①PVOD症例登録、臨床データ収集と解析による病態の解明と診断基準の確立、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、③肺移植以外の有効な薬物治療の検討を目的とする。日本におけるPVODの実態調査や剖検例等の検討から臨床診断基準を確立することで、PVOD患者の診断治療を進展させる。

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

- 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、26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25例のデータと比較した。肺静脈病変について、単位面積あたりの閉塞数を求めた。（植田）
- 2) 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について病理組織学的に検討した。（羽賀）

3) PVOD剖検例の肺について観察し、病理形態学的特徴を解析した。（岡）

4) PVODと、病理組織学的に類似する変化をきたすpulmonary capillary hemangiomatosis, PCHの臨床診断のための評価法を作成した。スコア化された評価法を用いてPVOD/PCHと全身性強皮症について比較検討した。さらに、臨床データからPVOD/PCHとIPAHについて比較検討した。（松原、小川、田邊）

5) PVOD症例について臨床データを詳細に解析した。また、右心カテーテルデータや胸部CT像によるPVODの鑑別診断の可能性を検討した。（中西、高木、岸）

6) PVODの臨床的特徴を解析するため、肺組織内の肺動脈、肺静脈について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）との比較検討を行った。（北市）

7) 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH）における末梢血管病変の検討を行い、PVODとの類似点を確認するため、免疫組織学的に静脈病変を調べた。（坂尾）

8) 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。（平野）

9) 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。（木曾）

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。この結果を発展させ膠原病合併 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 (connective tissue disease (CTD) -PAH) 剖検例を集積し検討を行った。(植田、大郷)

3. 肺移植以外の有効な薬物治療の検討

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 症例の臨床データを解析し、PVOD に対するこれらの薬剤投与の有効性について検討した。(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. 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

1) 肺移植、剖検、生検から病理組織学的に PVOD と確定診断した登録 26 症例について IPAH 剖検例 25 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。

2) PVOD の摘出肺を病理組織学的に解析した。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。

3) 骨髄移植に合併した PVOD 剖検肺病変の観察から、静脈閉塞部位に特徴がみられることを指摘した。また、肺静脈閉塞を伴う肺動脈炎症例を解析したところ、肺静脈病変は主として小葉間間質から小葉内に入る部分に病変が存在し、それよりも細かい静脈に観察された。このような病変が骨髄移植や膠原病に伴う肺静脈病変と類似のものか、二次的静脈変化であるのか、あるいは老化などに伴う変化であるのかなど、さらなる症例の集積と検討が必要であると考えられた。

4) 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)。PVOD/PCH に特徴的な肺水腫の既往および他の臨床的特徴をスコア化し、PVOD 臨床診断スコアを作成することで、PAH と PVOD/PCH との鑑別を可能とした。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。

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、IPAHA 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。

5) PVOD 症例(疑診例を含む)および IPAHA 症例 53 例を対象とし、%DLCO について比較検討することで、%DLCO が PVOD の診断の指標になるか

検討した。平均の%DLCO は 67.9 ± 20.6 % (mean, SD)であったが、1SD を除外すると対象例中 7 例 (13.2%) に%DLCO の低下 (%DLCO 47.1%以下) を認めた。これらは臨床経過や胸部 CT 所見からも PVOD、または極めて PVOD が疑わしいと診断されていた症例であった。

6) 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た結果、CPFE における肺高血圧症をきたした要因に線維化病変による内膜閉塞があげられ、CPFE においても肺静脈閉塞がおこっていることが示された。

7) 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。

8) 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。

9) PVOD 確定例の肺血流シンチグラフィでは、CTEPH 同様、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。この不均一性を定量評価するべく、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。

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 PAH 11 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ソラフェニブを投与し、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 ヶ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 22 年度、24-25 年度にわたり、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 症例の解析を行ってきた。PVOD 臨床診断基準案については現在作成中である。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。とくに%DLCO の著明な低下は診断の助けになる。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 30 例には満たないが、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、解析が着実に進んでいる。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 に関する研究会や発表が増えており、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 治療に特化した研究もほとんど進んでいないのが実情である。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など治療後の 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。今後、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確立し公表することで、日本での PVOD 治療の標準化が図られるものと考えられる。また、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ことで国民への情報提供および啓蒙を行っていききたい。さらに、膠原病合併肺高血圧症の中に静脈閉塞があることを周知できるよう膠原病専門医との連携を深め、PVOD 臨床診断基準により膠原病専門医が膠原病合併肺高血圧症の中から PVOD 類似症例を発掘できれば早期治療へとつながるであろう。これらにより検査の重複、無効な治療など医療経済的にも無駄を省くことが期待でき、ひいては患者の幸福につながるものと考えられる。

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は、早期診断、早期治療へつながることになる。今後も臨床診断基準案作成に向けて症例を集積し検討を行っていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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: 219-25.
2. 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;33:1532-4.
3. 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 hemangiomatosis. *Circ J* 2012;76:1729-36.
4. 小川愛子, 松原広己. 肺静脈閉塞症 (PVOD). 検査と技術 2012;40:1435-9.
5. Kataoka M, Yanagisawa R, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Sorafenib is effective in the treatment of pulmonary veno-occlusive disease. *Cardiology* 2012;123:172-4.
6. 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* 2012;2:201-13.
7. 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* 2012;51:2721-6.
8. 岡輝明. 「シンポジウム 9 加齢と呼吸器疾患—構造と機能から」. 呼吸器の老化の形態学. 日本呼吸器学会誌 2012;1 増刊号:24.
9. 小川愛子, 松原広己. Pulmonary veno-occlusive disease / pulmonary capillary hemangiomatosis の治療. *Ther Res* 2013;34:1191-2.
10. 小川愛子, 松原広己. Pulmonary veno-occlusive disease : 診断と治療. 日本胸部臨床 2013;73:256-63.
11. 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 hemangiomatosis. *Cardiovasc Pathol* 2013;22:287-93.
12. 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. *Ther Res* 2013;1194: 69-71.
13. 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* 2013;165:474-7.
14. 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* 2013;168:584-6.
15. 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* 2013;169:e56-61.
16. 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* 2013;169:e70-4.
 17. Matsuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sugiura T, Sakurai Y, Sato M, Iesato K, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Suzuki Y, Tatsumi K. Quantitative assessment of cross-sectional area of small pulmonary vessels in patients with COPD using inspiratory and expiratory MDCT. *Eur J Radiol* 2013;82:1804-10.
 18. Shinohara M, Sakurai T, Sakao S, Yano T, Becker C, Matsumoto C, Ogawa K, Fukutake M, Yamamoto M, Tatsumi K. Plasma proteomic analysis in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 2013;10:336-9.
 19. Sakurai Y, Tanabe N, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Kawasaki T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Spontaneously remitted pulmonary arterial hypertension associated with the herbal medicine "bofutsushosan". *Intern Med* 2013;52:1499-502.
 20. 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* 2013;32:159-63.
 21. 田邊信宏, 杉浦寿彦, 巽浩一郎. 肺循環・右心機能. *最新医学* 2013;68:64-9.
 22. 中西宣文. 肺高血圧症へのアプローチ - ニース分類を踏まえて. *呼吸と循環* 2013;61:1091-6.
 23. 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, 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;188:733-48.
 24. 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 (Epub ahead of print).
 25. 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;18:820-6.
 26. 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.
 27. 植田初江. Pulmonary veno-occlusive disease : PVOD の病理. *日本胸部臨床* 2014;73: 289-99.
 28. 小川愛子, 松原広己. Pulmonary veno-occlusive disease : 診断と治療. *日本胸部臨床* 2014;73:256-63.
 29. 木曾啓祐. PVOD における画像所見の特徴. *日本胸部臨床* 2014;73:279-88.

30. Sekine A, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Nishimura R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Polymorphism of the G Protein $\beta 3$ Subunit Gene Influences the Efficacy of Sildenafil in Patients with Pulmonary Hypertension. *Intern Med* 2014;53:291-7.
31. Jujo T, Sakao S, Tsukahara M, Kantake S, Maruoka M, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K. The role of matrix metalloproteinase in the intimal sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from a chronic thromboembolic pulmonary hypertension patient. *PLoS One* 2014;9:e87489.
2. 学会発表
国際学会
1. Sakao S. Pathogenesis of CTEPH. 17th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology Parallel Session 11, Dec. 2012, Hong-Kong.
2. Sekine A, Tanabe N, Sakao S, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Kasahara Y, Tatsumi K. Mixed venous oxygen tension affects the prognosis on pulmonary hypertension even in recent era. World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013, 2013/2/27-3/1, Nice, France.
3. Ichimura Y, Tanabe N, Toshihiko S, Sekine A, Suda R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Clinical characteristics and prognosis of pulmonary arterial hypertension with mottled like pattern on lung perfusion scans in recent era. World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013, 2013/2/27-3/1, Nice, France.
4. Sugiura T, Tanabe N, Mastuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sekine A, Suda R, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Quantitative measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessels using non-enhanced computed tomography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013, 2013/2/27-3/1, Nice, France.
5. Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y, et.al. Diagnosis of Right Ventricular Myocardial Fibrosis Using Right Ventricular Myocardial CT Attenuation, Wall Thickness and Motion on ECG-Gated 320 Slice CT by CT in Subjects with Pulmonary Hypertension. American College of Cardiology Meeting 2013 Scientific Sessions, 2013/3/9-11, San Francisco, USA.
6. Jujo T, Sakao S, Masanori T, Masashih K, Maruoka M, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K. Sarcoma like cell derived from endarterectomized tissue from chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. ATS 2013 International Conference, 2013/5/17-22, Philadelphia, USA.
7. Jujo T, Sakao S, Ueda H, Ishida K, Sugiura T, Kasahara Y, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K.. Distal pulmonary vascular remodeling in the patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). ATS 2013 International Conference, 2013/5/17-22, Philadelphia, USA.
8. Ogawa A, Miyaji K, Matsubara H. Clinical prediction rule for identifying patients with pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis. European Society of Cardiology Congress 2013, 2013/8/31-9/4, Amsterdam, Netherlands.
9. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Yanagawa N, Tanabe N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Utility of Three-Dimensional Global Longitudinal Strain of Right Ventricle Using Transthoracic Echocardiography for Right Ventricular Systolic Function in Pulmonary

Hypertension Subjects. American Heart Association Scientific Session 2013, 2013/11/16-20, Dallas, USA.

国内学会

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. 田邊信宏. (イブニングシンポジウム) 肺動脈性肺高血圧症の診断の要点と治療目標. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012/4.
3. 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.
4. 須田里香, 江間亮吾, 田邊信宏. 経過からPVODが疑われた2症例呼吸器・膠原病若手の会 -PH Clinical Conference-, 東京, 2012/6.
5. Ogawa A, Miyaji K, Kusano KF, Ito H, Matsubara H. Imatinib as a Treatment Option for Pulmonary Venous-Occlusive Disease and Pulmonary Capillary Hemangiomatosis. 第76回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2012/3.
6. 小川愛子, 松原広己. Pulmonary Venous-Occlusive Disease と Pulmonary Capillary Hemangiomatosis の診断のポイント. 第13回肺高血圧症治療研究会, 東京, 2012/6.
7. 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.
8. 田邊信宏. (教育講演) 重症肺高血圧症診断と治療の進歩. 第29回日本肺および心肺移植研究会, 千葉, 2013/1.
9. 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, 2013/2.
10. Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K.. Characterization of cells from endarterectomized tissues in the patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 第77回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2013/3.
11. 中西宣文. 肺高血圧治療ガイドライン. 第77回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2013/3.
12. 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, 東京, 2013/4.
13. 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, 東京, 2013/4.
14. 田邊信宏, 谷口博之, 辻野一三, 坂巻文雄, 江本憲昭, 中村篤宏, 宮地克維, 高村圭, 木村弘, 西村正治, 巽浩一郎. 呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の病態、予後について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013/4.
15. 田邊信宏, 巽浩一郎. 日本呼吸器学会認定および関連施設における呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の実態調査. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013/4.
16. 須田理香, 田邊信宏, 加藤史照, 漆原崇司, 竹内孝夫, 笠井大, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 杉浦寿彦, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性肺血栓性肺高血圧症患者における DLCO と予後の関係. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013/4.
17. 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, 大阪, 2013/5.
18. 小川愛子, 松原広己. Pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis の治療. 第14回肺高血圧症治療研究会, 東京, 2013/6.

19. 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, 岡山, 2013/8.
20. 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, 横浜, 2013/10.
21. 坂尾誠一郎. 第52回 ACCP 日本部会賞受賞記念講演 Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension : crosstalk with myofibroblast-like cells. 第105回 ACCP 日本部会定期教育講演会, 横浜, 2013/9.
22. 重城喬行, 坂尾誠一郎, 植田初江, 石田敬一, 田邊信宏, 増田政久, 巽浩一郎. Young Investigation Award Session 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症の末梢血管病変の検討. 第1回日本肺高血圧学会学術集会, 横浜, 2013/10.
23. 田邊信宏. モーニングセミナー 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の Up-to-date: 診断からの治療. 第1回日本肺高血圧学会学術集会, 横浜, 2013/10.
24. 関根亜由美, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 西村倫太郎, 加藤史照, 須田理香, 重城喬行, 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 混合静脈酸素分圧と肺血管原性高血圧症の予後の関連について. 第1回日本肺高血圧学会学術集会, 横浜, 2013/10.
25. 木曾啓祐. 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. 第53回日本核医学会総会, 福岡, 2013/11.
26. 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, 2014/1.

G. 知的所有権の取得状況

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

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（%DLCO）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

PVOD 症例収集 協力施設名

国立循環器病研究センター
岡山医療センター
千葉大学医学部
近畿中央胸部疾患センター
北海道大学
日本大学医学部附属板橋病院
昭和大学藤が丘病院
慶應義塾大学病院
金沢医科大学
神戸市立医療センター西市民病院
神奈川県立循環器呼吸器病センター
国立病院機構茨城東病院
川崎市立川崎病院
昭和大学
東京医科大学附属病院
国立病院機構東京病院
(計 16 施設)

膠原病に合併する肺高血圧症についてのアンケートに有効回答いただいた施設名

札幌医科大学附属病院 第一内科
JA北海道厚生連帯広厚生病院 第三内科
北海道大学病院 第一内科
北海道大学病院 第二内科
東北大学病院 血液免疫病学分野
秋田大学医学部附属病院 血液・腎臓・膠原病内科
社会福祉法人水戸済生会総合病院 リウマチ・膠原病科
自治医科大学附属病院 アレルギーリウマチ科
埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科
千葉大学医学部附属病院 アレルギー膠原病内科
東京都済生会中央病院 呼吸器内科
日本赤十字社医療センター アレルギー・リウマチ科
北里大学病院 膠原病感染内科学
浜松医科大学医学部附属病院 免疫・リウマチ内科
京都第一赤十字病院 糖尿病・内分泌・リウマチ科
京都大学医学部附属病院 臨床免疫学
洛西ニュータウン病院 循環器内科
大阪大学医学部附属病院 循環器内科

大阪大学医学部附属病院 免疫・アレルギー内科
北野病院 リウマチ膠原病内科
松原メイフラワー病院 内科
兵庫医科大学病院 リウマチ・膠原病科
山口大学医学部附属病院 第二内科
愛媛大学医学部附属病院 循環器内科
愛媛大学医学部附属病院 病態情報内科学
高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓内科学
九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科
大分大学医学部附属病院 膠原病内科
他 1 施設
(計 29 施設)

アンケートにご協力いただいた施設名

医療法人札幌山の上病院
医療法人溪仁会手稻溪仁会病院
市立旭川病院
JR札幌病院
茨城県立中央病院
龍ヶ崎済生会病院
公立富岡総合病院
防衛医科大学校病院
慶應義塾大学病院
昭和大学病院
東京医科大学病院
長野市民病院
新潟県立新発田病院
黒部市民病院
高岡市民病院
公立甲賀病院
社会保険滋賀病院
国立病院機構 舞鶴医療センター
西陣病院
大阪市立大学医学部附属病院
大阪赤十字病院
堺温心会病院
八鹿病院
(計 23 施設)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表