

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
植田初江	肺高血圧症の病理像.	伊藤 浩 松原広己	肺高血圧症 診療マニュアル 根治を目指す最新の治療指針	南江堂	東京	2012	15-20
小川愛子	肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症	伊藤 浩 松原広己	肺高血圧症 診療マニュアル 根治を目指す最新の治療指針	南江堂	東京	2012	152-9
Satoh T, Okada Y, Hara Y, Sakamaki F, Kyotani S, Tomita T, Nagaya N, Nakanishi N	Time-Course of Ventilation, Arterial and Pulmonary CO2 Tension During CO2 Increase in Humans	Colin A. Nurse, Constancio Gonzalez, Chris Peers, Nanduri R. Prabhakar	Arterial Chemoreception	Springer	オランダ	2012	63-70
片岡雅青・ 佐藤徹	血圧異常③ 肺高血圧	池田隆徳	循環器治療薬ベストチョイス	メジカルビュー社	東京	2012	106-14
田邊信宏	呼吸障害の病態と診断 3-5.肺循環障害.	編集：日本胸部外科学会・日本呼吸器学会・日本麻酔科学会合同呼吸療法認定士認定委員会	新呼吸療法テキスト	アトムス	東京	2012	104-7
小川愛子	第1章 肺高血圧症とは	松原広己 宮地克維	もう肺高血圧なんかで悩まない！	メディカルレビュー社	東京	2013	8-13
佐藤 徹	肺高血圧症.	門脇孝, 小室一成, 宮地良樹 監修	肺高血圧症 治療ガイドライン.診療ガイドライン UP-TO-DATE	メディカルレビュー社	大阪	2013	278-84

田邊信宏	肺血栓塞栓症	巽浩一郎	今日の治療 指針2013	医学書院	東京	2013	247-50
巽浩一郎 田邊信宏 他	肺高血圧症治療ガイド ライン(2012年改訂版)	日本循環器 学会, 日本 呼吸器学 会, 他	循環器病の 診断と診療に 関するガイド ライン	日本循環 器学会, 日本呼吸 器学会, 他	東京	2013	1-69
田邊信宏	肺循環系疾患	小川聡	内科学書改 訂第8版Vol.2	中山書店	東京	2013	423-30
田邊信宏	肺性心	小川聡	内科学書改 訂第8版Vol.3	中山書店	東京	2013	296-9
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	肺動脈性肺高血圧症	山口徹	今日の治療 指針2013	医学書院	東京	2013	315-6
<u>Kitaichi M,</u> <u>Shimizu S,</u> <u>Tamaya M,</u> <u>Takaki M,</u> <u>Inoue Y</u>	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
植田初江	肺高血圧症の病理	中西宣文	肺高血圧症 の臨床	医薬ジャ ーナル社	大阪	2014	29-37
中西宣文	肺高血圧症の定義・肺 高血圧症の臨床分類	中西宣文	肺高血圧症 の臨床	医薬ジャ ーナル社	大阪	2014	14-28
中西宣文	肺高血圧症の診断/鑑 別診断	中西宣文	肺高血圧症 の臨床	医薬ジャ ーナル社	大阪	2014	63-79
中西宣文	特異的PAH治療薬の 併用療法	中西宣文	肺高血圧症 の臨床	医薬ジャ ーナル社	大阪	2014	152-7

中西宣文	特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH)	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2014	176-94
田邊信宏 中西宣文	慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2014	229-47
佐藤徹	左心系疾患に伴う肺高血圧症	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2014	257-66
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

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
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.	62(4)	219-25	2012
大郷恵子, 大郷剛, 池田善彦, 松山高明, 橋村宏美, 米本由美子, 武藤清佳, 高木弥栄美, 中西宣文, 植田初江	結合組織病性肺動脈性肺高血圧症の剖検肺における病理組織学的検討 —特に肺静脈閉塞性病変合併の有無に関して—	Therapeutic Research	33(10)	1493-6	2012
小川愛子 松原広己	最近の肺高血圧治療法	検査と技術	40(11)	1306-8	2012
小川愛子 松原広己	Pulmonary Veno-Occlusive Disease と Pulmonary Capillary Hemangiomatosis の診断のポイント	Therapeutic Research	33(10)	1532-4	2012
小川愛子 松原広己	肺静脈閉塞症 (PVOD)	検査と技術	40(13)	1435-9	2012
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	76(7)	1729-36	2012
Kataoka M, Yanagisawa R, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T.	Sorafenib is effective in the treatment of pulmonary veno-occlusive disease.	Cardiology	123(3)	172-4	2012
佐藤 徹	肺高血圧症の治療薬 3)ET-1受容体拮抗薬	呼吸器内科	21(2)	169-72	2012
佐藤 徹	肺高血圧症の薬物治療薬の進歩	呼吸と循環	60(8)	849-54	2012

佐藤 徹	高齢者の末梢血管疾患の病態、臨床的特徴と診断・治療上の注意点	Circulation	2(10)	96-100	2012
佐藤 徹	肺高血圧症の診察所見 -特にS3-S4について-	Therapeutic Research	33(10)	1535-7	2012
佐藤 徹	ESC/ERS肺高血圧症ガイドラインの解説	医学のあゆみ	240(1)	5-12	2012
R. Ynagisawwa, M. Kataoka, H. Taguchi, T. Kawakami, Y. Tamura, K. Fukuda, H. Yoshino, <u>T. Satoh</u>	Impact of First-Line Sildenafil Monotreatment for Pulmonary Arterial Hypertension	Circulation Journal	76(5)	1245-52	2012
M. Kataoka, T. Inami, K. Hayashida, N. Shimura, H. Ishiguro, T. Abe, Y. Tamura, M. Ando, K. Fukuda, H. Yoshino, <u>T. Satoh</u>	Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	Cir Cardiovasc Interv	5(6)	756-62	2012
<u>Tanabe N</u> , Sugiura T, Jujo T, <u>Sakao S</u> , Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K.	Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Chest	141(4)	929-34	2012
<u>Sakao S</u> , <u>Tanabe N</u> , 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	51(19)	2721-6	2012
Maruoka M, <u>Sakao S</u> , Kantake M, <u>Tanabe N</u> , Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K	Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Int J Cardiol	159(2)	119-27	2012

Jujo T, <u>Sakao S</u> , Kantake M, Maruoka M, <u>Tanabe N</u> , Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, Tatsumi K	Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma	Int J Oncol	41(2)	701-11	2012
Shigeta A, Tada Y, Wang JY, Ishizaki S, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Kasahara Y, Iesato K, <u>Tanabe N</u> , Takiguchi Y, Sakamoto A, Tokuhisa T, Shibuya K, Hiroshima K, West J, Tatsumi K	CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol	303(2)	L141-51	2012
Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, <u>Tanabe N</u> , Tatsumi K, Hemnes AR, West JD	Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming	Pulmonary Circulation	2(2)	201-13	2012
Ishida K, Masuda M, <u>Tanabe N</u> , Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N	Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension	J Thorac Cardiovasc Surg	144(2)	321-6	2012
杉浦寿彦、 <u>田邊信宏</u>	特集 呼吸器領域における画像診断の進歩：肺循環障害の画像診断	呼吸器内科	21(3)	263-72	2012
田邊信宏	Current Review on VTE 最新の動向：治療 薬物療法	VTE ジャーナル	2(2)	74-7	2012
須田理香、 <u>田邊信宏</u>	稀少呼吸器疾患：肺動脈性肺高血圧症	呼吸器内科	22(2)	123-31	2012
杉浦寿彦、 <u>田邊信宏</u>	特集 肺高血圧治療の最前線：肺高血圧における画像診断 MDCT の進歩	Pharma Medica	30(11)	29-33	2012

小川愛子 松原広己	Pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis の治療	Therapeutic Research	34(9)	1191-2	2013
Miura A, Akagi S, Nakamura K, Ohta-Ogo K, Hashimoto K, Nagase S, Kohno K, Kusano K, <u>Ogawa A</u> , <u>Matsubara H</u> , 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	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, <u>Satoh T</u> , Simonneau G, Tapsos 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, <u>Satoh T</u>	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、 <u>佐藤徹</u> 、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
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	61(12)	1091-6	2013
Kantake M, <u>Tanabe N</u> , Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, <u>Sakao S</u> , 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, <u>Tanabe N</u> , Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, <u>Sakao S</u> , 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, <u>Tanabe N</u> , 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, <u>Tanabe N</u> , 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, <u>Tanabe N</u> , 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



<u>Tanabe N</u> , Sugiura T, Tatsumi K.	Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Respir Investig	51(3)	134-46	2013
Sugiura T, <u>Tanabe N</u> , Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, <u>Sakao S</u> , Kasahara Y, Tatsumi K	Role of 320-slice computerd tomography in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Chest	143(4)	1070-7	2013
<u>Sakao S</u> , Tatsumi K	Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective.	Histology and Histopathology	28(2)	185-93	2013
坂尾誠一郎	肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓栓性肺高血圧症の狭間で：血管内皮細胞障害の観点から	Cardiac practice	24(1)	25-30	2013
<u>田邊信宏</u> , 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	日常診療における希少疾患 肺高血圧症	Medicament News	2118	1-3	2013
重田文子, <u>田邊信宏</u>	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-アンブリセンタン	呼吸	32(2)	159-63	2013
市村康典, <u>田邊信宏</u>	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
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)	733-48	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)	820-6	2013
植田初江	PVODの病理	日本胸部臨床	73(3)	289-99	2014
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

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
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	275-7	2014

### III. 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%<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>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

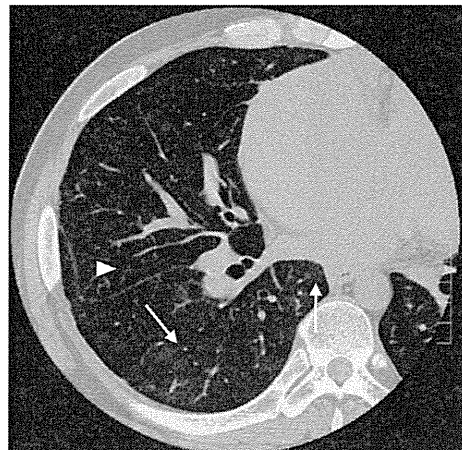


図 1 病理で PVOD と診断した 1 例  
小葉中心性 GGO (矢印)、小葉間隔壁肥厚 (矢頭)。

多い傾向、喫煙歴を有する傾向、%DLCO の著明な低下、PaO<sub>2</sub> 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<sup>4)</sup>。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 PaO <sub>2</sub>	54.5±9.8	78.1±14.8	<0.05
PaCO <sub>2</sub>	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 <sub>1</sub> %	82.1±10.3	79.6±9.44	0.48
%DL <sub>CO</sub>	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
SvO <sub>2</sub>	59±17	59±13	0.97
SaO <sub>2</sub>	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 (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
  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<sup>5)</sup>，PVOD としては 1966 年 Heath らによって提唱された<sup>6)</sup>。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>
--

されている<sup>7)</sup>。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 hemangiomas : 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<sup>8)9)</sup>。小

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  $\alpha$ -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



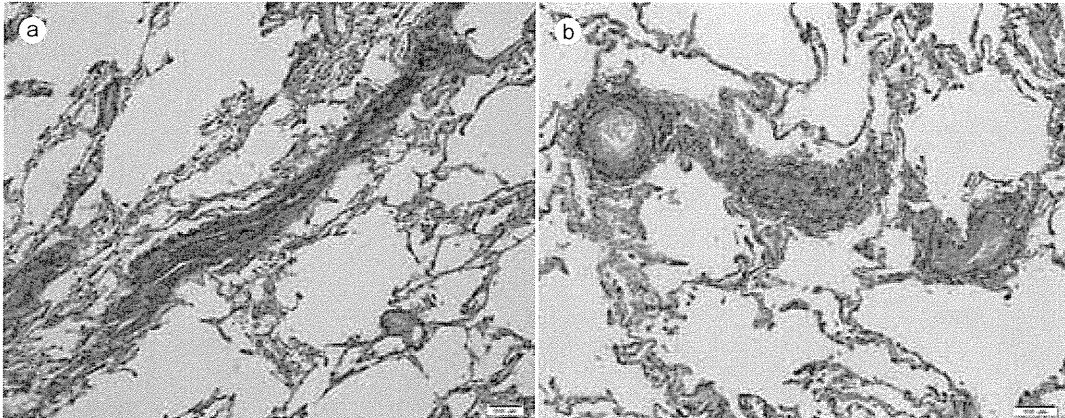


図 2 PVOD の肺静脈所見

- a. 小葉間隔壁静脈の閉塞 (EVG 染色, ×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, ×100)。

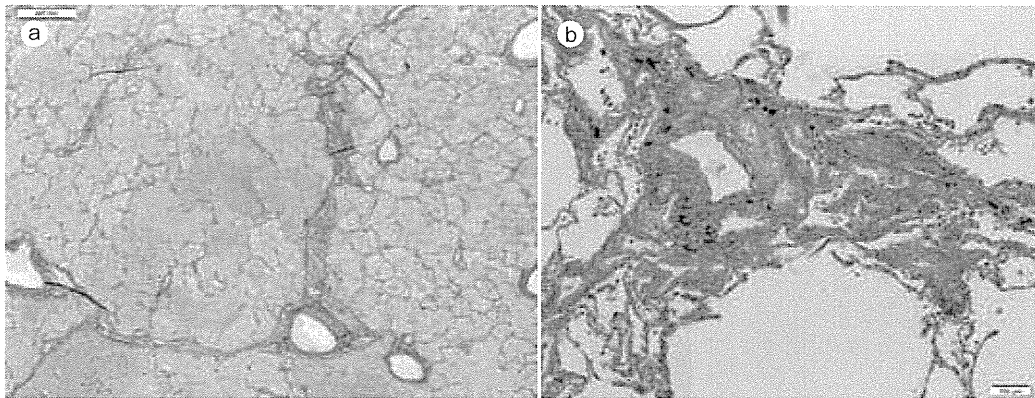


図 3 PVOD の肺組織

- 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, ×40)。
- b. 小葉中心静脈の内膜肥厚による閉塞 (EVG 染色, ×100)。

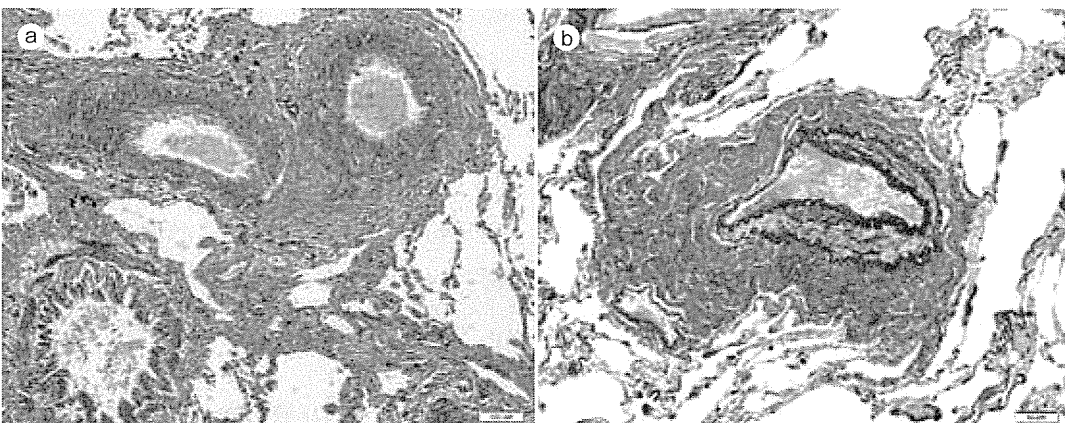


図 4 PVOD の肺動脈所見

- a. PVOD における肺動脈の内膜中膜肥厚病変 (Masson's trichrome 染色, ×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, ×200)。

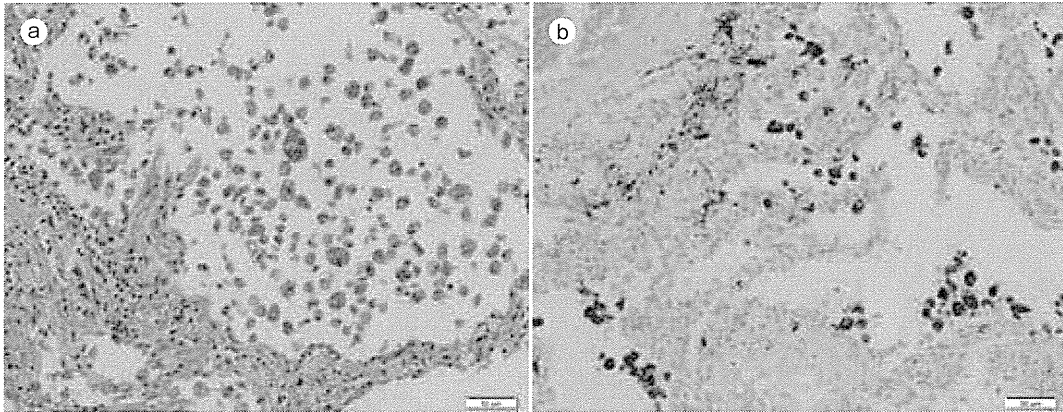


図 5 シデロファージ

- 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)。

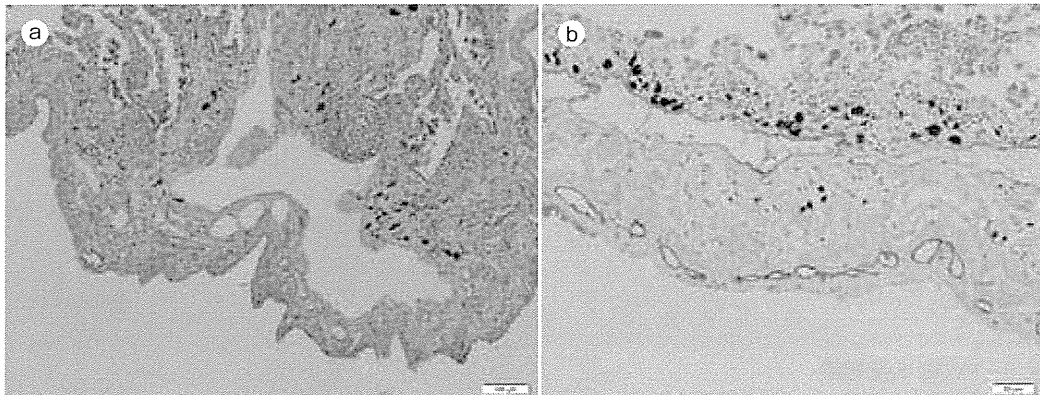


図 6 PVOD 例のリンパ管拡張

- 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<sup>8)</sup>。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<sup>8)</sup>。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  
抗がん薬化学療法後: 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, Dorfmueller 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  
今後に期待する。

## 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<sup>10)~12)</sup>。

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<sup>13)</sup>。ま  
た骨髄移植後に PVOD を呈した報告もある<sup>14)~16)</sup>。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<sup>17)</sup>。

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・  
%DL<sub>CO</sub>・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

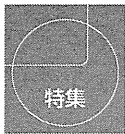


表 6 膠原病合併肺高血圧症アンケートによる、各膠原病における臨床症状・検査・治療

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							
PaO <sub>2</sub> < 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 <sub>CO</sub> < 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 <sub>2</sub> (経口:ベラプロスト) 単独	14	8	8	1	5	3	8
静注エボ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