

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 _{O2} (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	

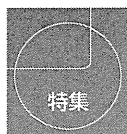
②	MCTD+その他の 膠原病 (n=35)	SSc+その他の 膠原病 (n=55)	p value
肺高血圧診断時の年齢 mean (y)	44.4±16.4	59.5±10.2	<0.001
Female no. (%)	33 (94.3)	48 (87.3)	0.248
膠原病の罹病 5 年以上 no./total no. (%)	26/34 (76.5)	36/55 (65.5)	0.265
Pa _{O2} (Torr) mean	73.7±14.3	69.3±14.0	0.215
%DL _{CO} <55% no./total no. (%)	10/21 (47.6)	27/33 (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 _{O2} (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, Patsios 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, Pellier 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-Lotrario 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 Venous-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*

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 1' 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 1' 群に分類された¹⁾。1 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、実臨床の間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)

PCHはPVODよりもさらに少なく、まとまった報告は少ない³⁾。当院でのPVOD/PCH例は男性が約8割を占め、平均年齢47歳である。

PVODとPCHの発症の原因は完全には解明されていない。PVODでは、喫煙、ウイルス感染や毒物、抗癌薬や骨髄移植との関連が指摘されている²⁾。PCHの肺組織では、特発性PAHにおいて重要な役割を果たすplatelet-derived growth factorとその受容体の発現が亢進しており、PAHと同様の機序で病態が進行する可能性がある³⁾。また、特発性PAHと関連するbone morphogenetic protein receptor 2の遺伝子異常の報告もある⁴⁾。最近、異なる2つのグループの研究から、PVODとPCHの家族内発症例で同一の遺伝子異常が同定され⁵⁾⁶⁾、両疾患の病因・病態解明のさらなる進展が期待される。

予後は極めて不良で、PVODは症状発現から2年以内にほぼ全例死亡する⁸⁾⁹⁾。PCHも2~3年で右心不全や呼吸不全により死亡する³⁾。急速に悪化し数カ月で死の転帰をとることもある。さまざまな治療薬の登場によりPAHの予後は改善してきているのに対して、PVOD/PCH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、格差が顕著となっている。

PVOD/PCHは、非常にまれな疾患であるという印象があるが、特発性PAHと臨床的に診断された症例のうち約10%が剖検でPVODと診断されたとする報告もある¹⁰⁾。実際、当院でもPVOD/PCH症例はPAH症例数の約1割にあたる。また、膠原病関連PAHの中でPAH治療薬への反応不良例に肺静脈病変があるという報告もあり¹¹⁾、近年、PVODとの関連が注目されている。

PVODの診断

心臓カテーテル検査で肺高血圧の存在が証明されている症例で、病理組織でPVOD/PCHと診断されれば確定診断となる。肺生検は危険性が高いため生前に確定診断がつくことは通常ないが、PVOD/PCHは、肺高血圧症治療薬に対する反応性や予後が異なるため、PAHとの鑑別が重要である。以下に述べるような特徴的な臨床症状や検査・画像所見などに基づいて、PVOD/PCH疑い症例の臨床診断を早期につけ、治療方針を選択する必要がある。

1 病理組織所見の特徴

PVOD/PCHの確定診断の根拠となるのは病理組織所見である。詳細は「PVODの病理」の項に譲るが、PAHでは肺動脈の内膜・中膜の肥厚を主な特徴とするのに対して、PVODは線維性組織による肺静脈の狭窄/閉塞を特徴とする(図1a)¹²⁾。PVOD/PCHともに多層性に増殖した毛細血管が認められ、弱拡大で観察すると、比較的正常な部分の中に病変部分が斑状に散在する像が確認できる(図1b)。PCHの特徴は、この多層性の毛細血管が正常構造を破壊しながら浸潤することである¹³⁾。両疾患とも、繰り返す肺胞出血によるヘモジデリンの沈着を認める。

2 臨床所見

A 臨床症状

初発症状は労作時息切れ、呼吸困難が多い。胸部不快感、胸痛、失神なども認められる。PAHでは、膠原病で肺病変を伴う場合を

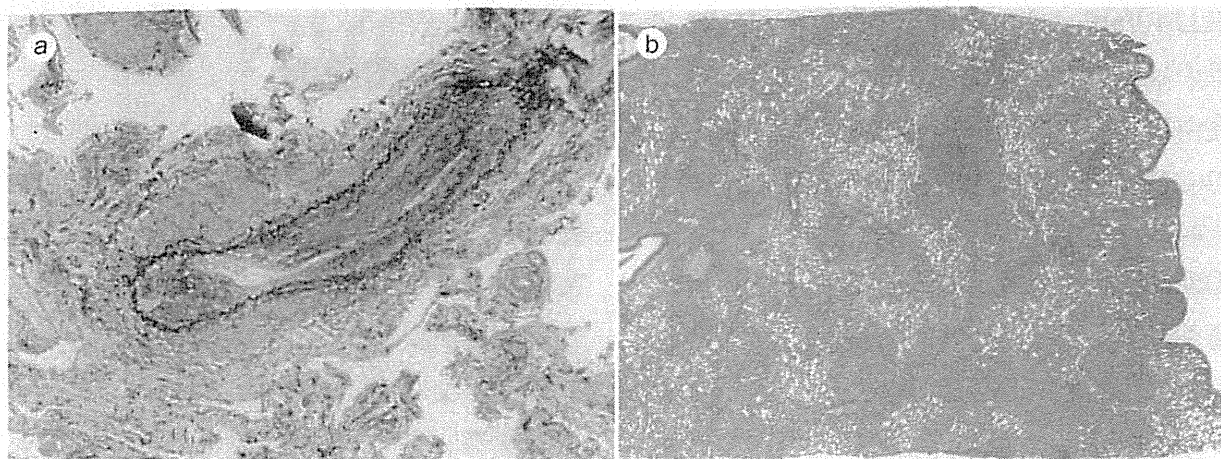


図 1 PVOD の病理組織像 (自験例)

小葉内静脈の著明な狭窄と、その周囲に毛細血管の多層性増殖を認める (弾性線維染色)。

- a. 肺静脈内に線維成分による高度狭窄を認める (エラスティカマッソン染色)。
- b. 多層性に増殖した毛細血管腫様病変が斑状に散在する (HE 染色)。

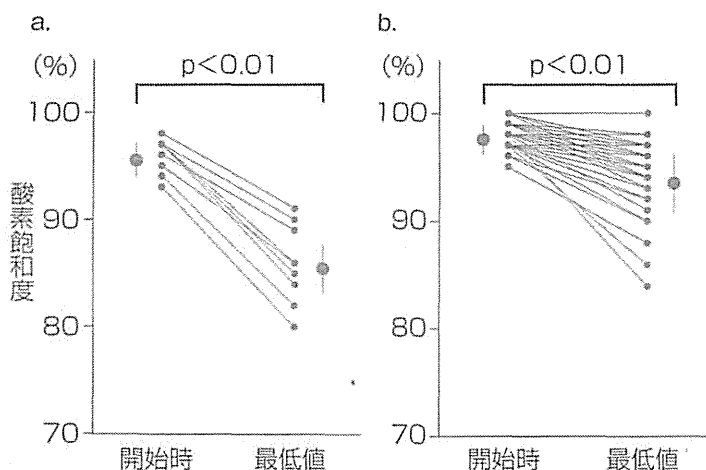


図 2 6 分間歩行試験における酸素飽和度の変化

PVOD/PCH 10 例 (a) と特発性 PAH 44 症例 (b) の 6 分間歩行試験における酸素飽和度の変化を示す。安静時酸素飽和度も PVOD/PCH では PAH に比較すると有意に低値であり、運動により酸素飽和度がさらに有意に低下している。

除いて、右心不全が進行しない限り著明な低酸素血症を示さないが、PVOD/PCH では、安静時低酸素血症のない例でも、日常生活上の軽労作で酸素飽和度の著明な低下を認める点が特徴的である。安静時から低酸素血症を呈し、ばち指の認められる症例もある。

6 分間歩行試験

6 分間歩行試験施行時に著明な酸素飽和度の低下を認める。6 分間継続して歩行すること自体が困難であったり、失神に至ったりする症例もあるので、施行に際しては十分な注意を払う必要がある。当院の PVOD/PCH 例では、6 分間歩行開始前と比較して平均約 10% の酸素飽和度低下を認めた (図 2)。

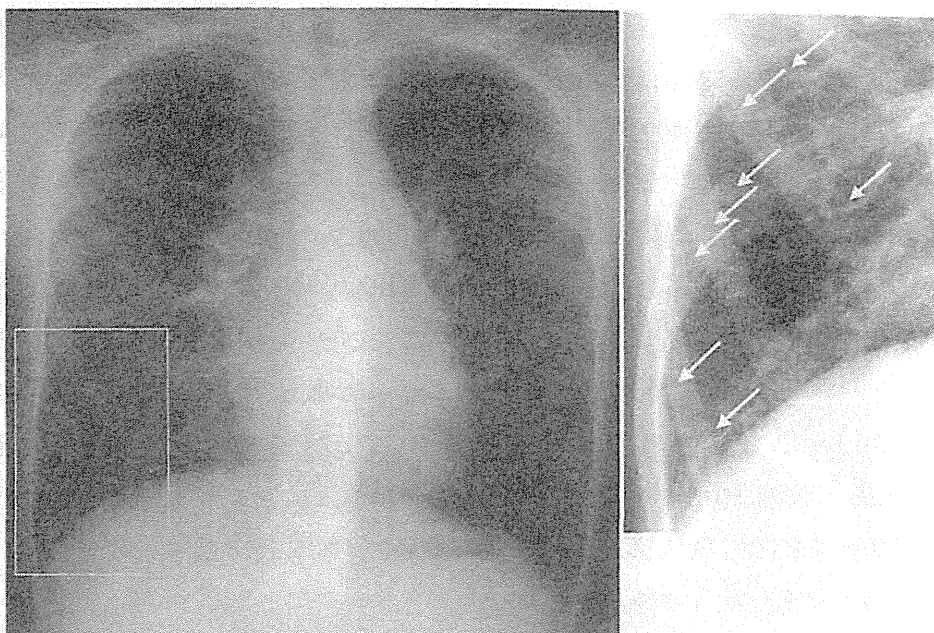


図3 PCH症例の初診時胸部X線写真
肺動脈径の拡大を認め、拡大像でKerley B lineを認める(矢印)。

呼吸機能検査

呼吸機能検査では軽度の拘束性障害を示す症例が多い。時に閉塞性障害を呈することもある。拡散能(DL_{CO})の著しい低下が、本疾患に特徴的である。

画像所見

詳細は「PVODにおける画像所見の特徴」の項に譲るが、胸部X線・CTなどの画像では、PAHとは異なり、PVOD/PCHに共通した特徴的な所見が認められる。

●胸部X線・CT

胸部X線で粒状影の目立つ症例もあるが、病初期には明瞭でない場合もある。下肺野を拡大して注意深く観察すると、Kerley B lineを認めることがある(図3)。胸部単純CT、特にhigh-resolution CT(HRCT)では、粒状影や小葉中心性のground glass opacity(GGO)が認められる¹⁴⁾¹⁵⁾。反応性の縦隔リンパ節腫大と胸膜直下の隔壁肥厚、小葉中心性

のGGOの3徴候がPVODの診断に有用であるとの報告がある¹⁵⁾。ただし、特に病初期においてはこれらの特徴的な所見が当てはまらない症例もあるため注意が必要である。

●肺換気血流シンチグラフィ

換気シンチグラフィでは欠損像がなく、肺血流シンチグラフィでは、主に上葉を中心とした亜区域性の血流欠損を認め、血流ミスマッチを呈する¹⁶⁾。しかしながら、PAHのシンチグラフィと比較して有意差がなかったとする報告もあり¹⁷⁾、さらなる検討を要する。時に、慢性血栓塞栓性肺高血圧症で認められるような区域性の大きな血流欠損を呈する症例がある。この場合には、欠損部分に対して選択的肺動脈造影を行い、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に特徴的なwebやbandといった所見がないことを確認する。

PVOD/PCH臨床診断スコア

PVOD/PCHの臨床的な特徴に関する報告

はすでに複数あるが、残念ながら見過ごされているケースも多い。早期に臨床診断を行う方法を確立するため、当院で治療を行った肺高血圧症例のうち、PVOD/PCH（臨床診断例を含む）とPAHのさまざまな臨床指標を比較検討し、PVOD/PCHとPAHの鑑別に有用な臨床指標を抽出し、PVOD/PCH臨床診断スコアを作成した¹⁸⁾。男性、喫煙歴あり、6分間歩行試験中の9%以上の酸素飽和度低下、DL_{CO} 34%未満、胸部HRCTでの小葉中心性GGO、小葉間隔壁肥厚、粒状影、肺血流シンチグラフィでの上葉欠損、の各項目をそれぞれ1点とし、特に疾患特異性の高かった血管拡張薬による肺水腫の既往は2点とした。合計10点のうち4点以上であれば感度94%、特異度91%でPVOD/PCH疑い例を診断することができた。

PVODの治療

PVOD/PCHは診断される症例数が少なく、予後不良であるため、有効な内科的治療法が確立されていない。根本的な治療法は肺移植のみであるが、日本における肺移植の待機期間は約2年であることと、進行の速い症例があることを考慮して、移植希望のある症例では早期に肺移植登録を行う必要がある。

A 支持治療

PAHにおいても支持療法に関するデータやエビデンスは少ないが、PVOD/PCHについてはさらに少ないため、一般的な治療法の考え方を述べる。

上述のようにPVOD/PCHでは低酸素血症を呈するため、酸素投与が必要である。状態

の悪化に伴って安静時の低酸素血症も悪化するため、高流量が必要になっていく。抗凝固療法については、PVOD/PCHの病理組織所見で肺泡出血が多く認められることを考慮し、PT-INRを低めにコントロールする。肺泡出血が疑われる場合には即時に中止し、改善した時点で再開する。また、PVOD/PCHでは血流の閉塞機転が肺静脈側にあるため、PAHに比較して肺水腫や胸水貯留が出現しやすい。水分貯留に伴って酸素化が悪化するので、利尿薬を適宜使用する。

B PAH治療薬

PVOD/PCHでは、肺動脈より下流の肺静脈/毛細血管に狭窄・閉塞が存在する。肺動脈を拡張させるPAH治療薬を使用すると、肺細静脈の血管抵抗が下がらないうちに肺小細動脈が拡張し、毛細血管の静水圧が上昇する。これにより肺水腫が惹起される危険性があるため、本疾患に対するPAH治療薬の使用は禁忌と考えられてきた。一方で、近年、PVOD例でPAH治療薬が有効であったという症例報告もあり、PVOD/PCHに対する有効性は確立していない。

エボプロステノールについては、低用量投与では小細動脈圧は上昇するが、6 ng/kg/min以上の投与では肺血管抵抗が低下するとされ¹⁹⁾、その慎重投与が移植へのブリッジ治療として有効であったという症例報告もある²⁰⁾。急激な増量を避け、肺水腫の悪化が認められた場合は、静脈側も拡張し静水圧が低下するまでエボプロステノール増量を中止し利尿薬を併用することで、長期的に緩徐な増量による治療が可能となる。われわれの施設では、PVOD/PCH 8例（全例が後に病理組織

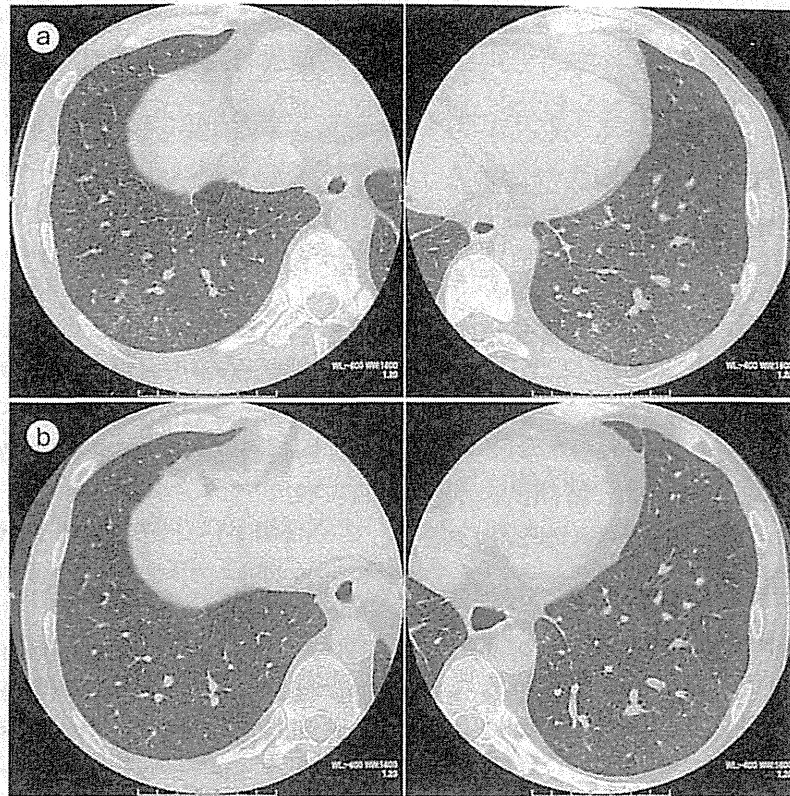


図 4 PVOD 症例の HRCT 画像

40 歳代、男性。当院初診時、労作時の著明な酸素飽和度の低下と肺拡散能低下に加え、HRCT で小粒状影、小葉間隔壁の肥厚、ground glass opacity を認めた (a)。PVOD/PCH の可能性が高いと考えエボprostenoールの導入は見合わせ、イマチニブを開始し移植登録を行った。イマチニブ治療開始 2 年半後には心係数は変化なく、平均肺動脈圧が低下していた。HRCT の所見は改善していた (b)。のちに脳死肺移植を受け、PVOD と確定診断された。

で確定診断された) に対して、エボprostenoールによる治療を行った²¹⁾。平均最大投与量 55.3 ± 10.7 ng/kg/min を、平均投与期間 387.3 ± 116.3 日にわたって投与した結果、全例で一時的に心拍出量が改善し、WHO 機能分類、6 分間歩行距離、BNP 値も改善した。しかしながら、肺動脈圧は低下せず、さらに、エボprostenoールの増量に伴って間質影と酸素化が悪化し、次第に高流量の酸素投与が必要となった。したがって、エボprostenoールは、慎重に低用量で使用するならば移植までのブリッジ治療としては有用であるが、根本的な治療ではない。治療開始後に急

激に悪化する危険性もあることから、使用経験の豊富な施設での施行が望ましい。

㊦ 新たな治療薬の可能性

肺高血圧症の病態は、肺血管の収縮と過剰な細胞増殖による血管内腔の狭窄・閉塞による。そのため、血管増殖抑制を目的とした分子標的治療薬の有効性が期待できる。中でも、イマチニブは platelet-derived growth factor 受容体のリン酸化を阻害する薬剤であり、PVOD で有効であったとする症例報告もある²²⁾。イマチニブは本疾患には保険適用外であるが、当院では自主臨床治験として合計 7

例の PVOD/PCH 症例に対して、イマチニブの長期投与を行った。エボプロステノールは投与に伴って間質影の増強が目立ったのに対して、イマチニブでは間質影の増強は認められなかった (図 4)。血行動態についても、心係数が低下することなく、平均肺動脈圧は全例で低下した [56.3 ± 8.9 vs. 39.9 ± 10.8 mmHg ($p < 0.05$)]。治療開始後生存期間は平均 4.1 ± 0.7 年と改善し、2 例では、脳死肺移植へのブリッジ治療となった。強い水分貯留傾向、腎機能障害などの副作用や、適切な症例選択や至適投与量の設定など、今後解決すべき課題も多いが、PVOD/PCH の治療薬として期待できる。また、マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブは、イマチニブより多くのシグナル伝達経路を阻害するため、イマチニブの反応不良例や二次無効例にも効果的である可能性がある。肺高血圧症の動物モデルや PVOD 症例において有効性が報告されている⁷⁾⁸⁾。最近報告された遺伝子異常⁵⁾⁶⁾に関連して、新たな治療薬の開発が期待される。

まとめ

近年、肺高血圧症治療の進歩が注目を集め、結果として肺高血圧症と診断される症例が増加している。また、経口治療薬の登場により、肺高血圧症治療を多くの施設で受けられるようになってきている。しかしながら、症例数は PAH ほど多くないが、通常の PAH 治療では改善せず、むしろ悪化する危険性がある PVOD/PCH 症例が存在することに留意する。肺高血圧症治療を行う前に、必ず PVOD/PCH の可能性を検討する必要がある。可能性が否定できない場合には、治療経験の

豊富な施設と連携しながら治療にあたる。上述したように、現在のところ PVOD/PCH に対して長期的に有効性の確立した治療法は存在しないため、本疾患に特異的に有効な治療法の確立が望まれる。

文献

- 1) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34-41.
- 2) Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1964-73.
- 3) Almagro P, Julia J, Sanjaume M, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis associated with primary pulmonary hypertension: Report of 2 new cases and review of 35 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 417-24.
- 4) Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor ii. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 889-94.
- 5) Assaad AM, Kawut SM, Arcasoy SM, et al. Platelet-derived growth factor is increased in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2007; 131: 850-5.
- 6) Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65-9.
- 7) Best DH, Sumner KL, Austin ED, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* (in press).
- 8) Shackelford GD, Sacks EJ, Mullins JD, et al. Pulmonary venoocclusive disease: case report and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 1977; 128: 643-8.
- 9) Montani D, O'Callaghan DS, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. *Respir Med* 2010; 104: S23-32.
- 10) Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, et al. Histopa-