

- thology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the national heart, lung, and blood institute, primary pulmonary hypertension registry. *Circulation* 1989; 80: 1198-206.
- 11) Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007; 38: 893-902.
 - 12) Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25S-32S.
 - 13) Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 850-7.
 - 14) Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TL, et al. From the archives of the afip: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Radiographics* 2007; 27: 867-82.
 - 15) Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 65-70.
 - 16) Bailey CL, Channick RN, Auger WR, et al. "High probability" perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1974-8.
 - 17) Seferian A, Helal B, Jais X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012; 40: 75-83.
 - 18) 小川愛子, 松原広己. Pulmonary veno-occlusive disease と pulmonary capillary hemangiomatosis の診断のポイント. *Ther Res* 2013; 33: 1532-4.
 - 19) Davis LL, deBoisblanc BP, Glynn CE, et al. Effect of prostacyclin on microvascular pressures in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 1995; 108: 1754-6.
 - 20) Montani D, Jais X, Price LC, et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 34: 1348-56.
 - 21) Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I, et al. Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Circ J* 2012; 76: 1729-36.
 - 22) Overbeek MJ, van Nieuw Amerongen GP, Boonstra A, et al. Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 232-5.
 - 23) Klein M, Schermuly RT, Ellinghaus P, et al. Combined tyrosine and serine/threonine kinase inhibition by sorafenib prevents progression of experimental pulmonary hypertension and myocardial remodeling. *Circulation* 2008; 118: 2081-90.
 - 24) Kataoka M, Yanagisawa R, Fukuda K, et al. Sorafenib is effective in the treatment of pulmonary veno-occlusive disease. *Cardiology* 2012; 123: 172-4.

ABSTRACT

Pulmonary VenO-Occlusive Disease : Diagnosis and Treatment

Aiko OGAWA*, Hiromi MATSUBARA*

Pulmonary veno-occlusive disease, together with pulmonary capillary hemangiomatosis, is classified as Group 1' in the clinical classification of pulmonary hypertension. Desaturation upon exertion and characteristic radiographic findings lead to the diagnosis of this disease. There is no proven treatment except lung transplantation. Vasodilators can cause pulmonary edema and should be initiated cautiously in patients with this disease. Here, we review pulmonary veno-occlusive disease, focusing on clinical diagnosis and currently available treatments.

(Authors')

*Department of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama

PVOD における画像所見 の特徴

木曾啓祐* 東 将浩*

Summary

本稿では PVOD における各種放射線画像所見の特徴について取り上げる。胸部 X 線写真や単純 CT では心拡大・肺動脈拡張などの右心系負荷所見が認められ、HRCT では小葉中心性に分布するすりガラス様陰影や小葉間隔壁の肥厚が多く認められる。肺血流シンチグラフィーでは全体的に淡い不均一性を示すほか、上葉の血流低下も多く見られる。以上のような特徴を総合的にとらえることで PVOD の早期診断につなげることができればと願っている。

Key words▶ 肺静脈閉塞症, 胸部 X 線写真, CT, 肺血流シンチグラフィー / pulmonary veno-occlusive disease (PVOD), chest X-ray film, CT, lung perfusion scintigraphy

はじめに

肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease : PVOD) は他項で述べられているとおり、肺高血圧を呈する原因疾患の中でも非常にまれな疾患とされており、正確な頻度は不明ではあるが特発性肺動脈性肺高血圧症の約 10% 程度と報告されている。さらに、近年の肺高血圧症に対する薬物療法の進歩により、肺高血圧症全体では予後の改善が見られているにもかかわらず、本疾患は依然難治性で予後不良であることも知られており、肺移植が唯一の根本治療法とされている。また、その診断は病理組織検査で確定されるが、それ以外の検査による早期診断は困難であるこ

とが多く、剖検により初めて診断が明らかになるケースも多く、生前診断が難しいことでも知られている。

そこで、今回は PVOD における画像診断について胸部 X 線写真・CT・肺血流シンチグラフィーを取り上げ、その画像所見の特徴やほかの肺高血圧症起因疾患との相違点・鑑別点などについて解説したい。

胸部 X 線写真

胸部 X 線写真は初診検査から経過観察まで最も多用される検査の一つであるが、その画像所見は重症肺高血圧を反映して右心系負荷所見である「心拡大」・「肺動脈拡張」が認められるのは当然のこと、加えて PVOD は肺

* 国立循環器病研究センター放射線部 (〒 565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1)

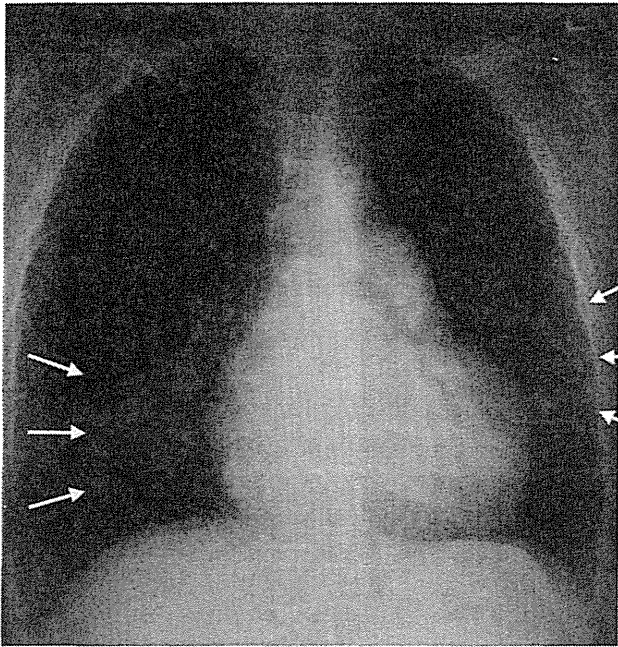


図 1 PVOD の胸部 X 線写真

心拡大および肺動脈の拡張のほかに右下肺野や左中肺野に淡いすりガラス様陰影を認める (矢印)。

水腫を来す頻度が高いことを反映して「Kerley B line」も比較的頻度高く認められると報告されている。その他にもすりガラス様陰影などの間質影の増強が見られる症例が多いことも報告されている。

一方、同じく肺高血圧原因疾患である特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary artery hypertension : IPAH) では末梢肺血管陰影が減少し、肺野末梢が明るく見えることが特徴とされ、PVOD との相違点の 1 つとされている。

図 1 に PVOD 症例の胸部 X 線写真を示すが、先述の通り心拡大・両側肺動脈拡張が見られるほか、両肺野にすりガラス様陰影も認められる。

一方、図 2 には IPAH 症例の胸部 X 線写真を示す。本文に記したように中枢側の肺動脈の拡張は認められるが、末梢の肺血管陰影は乏しくその結果、肺野末梢が明るく見えている。

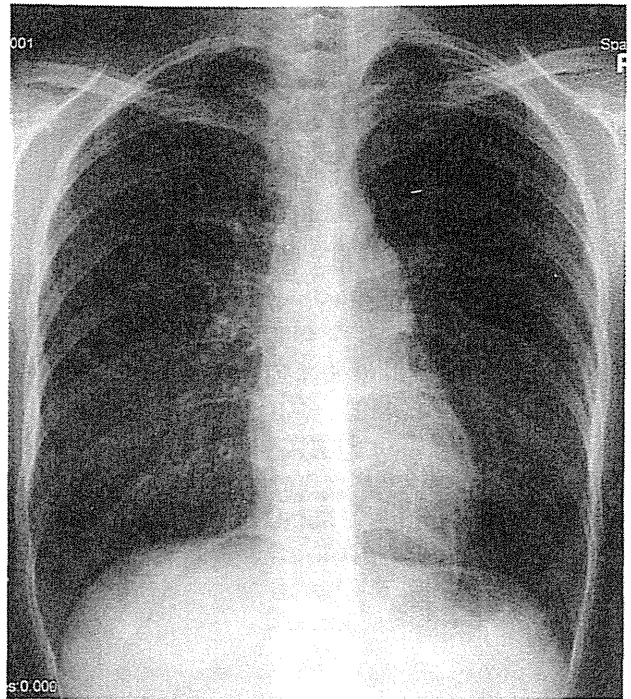


図 2 IPAH の胸部 X 線写真

心拡大は目立たないが、左第 2 弓の突出を認める。

さらに、肺門部の血管影は目立つ一方で末梢の血管影は目立たず、末梢肺野領域は明るい印象を受ける。

CT

通常の CT では胸部 X 線写真同様に心拡大・肺動脈拡張が認められ、さらに肺高血圧に起因した右室負荷を反映して右室の拡大と心室中隔の扁平化ないしは左室側への圧排を認めることが多い。さらに、リンパ節の腫大の頻度も IPAH と比較すると高いことが報告されている。その他に胸水や心嚢水が認められる頻度も高いと言われる。

図 3、4 に PVOD 症例の単純 CT 像 (縦隔条件) を提示するが、肺動脈の主幹部から左右肺動脈に至るまで著明な拡大を認め (図 3)、心臓に関しても著明な右室拡大と心室中隔の左室側への圧排を認める (図 4)。

また、2 mm 以下の薄いスライス厚で拡大

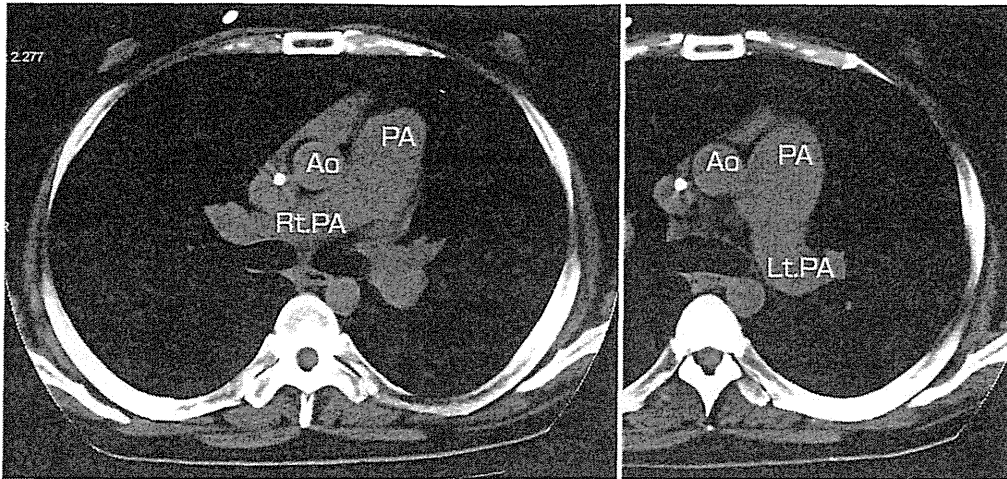


図 3 PVOD 症例の単純 CT 像（縦隔条件）

上行大動脈（Ao）と比較すると肺動脈主幹部（PA）～左右肺動脈（Rt. & Lt. PA）が著明に拡大していることがわかる。

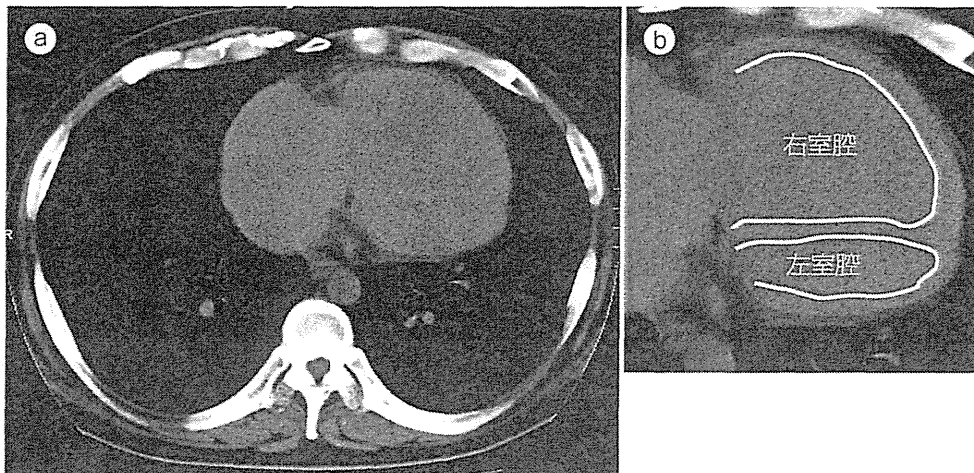


図 4 PVOD 症例の単純 CT 像（縦隔条件）

右心系の著明な拡大と心室中隔の左室側への圧排および左室の狭小化を認める。(b) に右室・左室内腔をトレースした拡大像を示す。

field of view (FOV) を用いて、高周波数関数により再構成を行った high-resolution CT (HRCT) では通常の CT よりも空間分解能に優れ、病理組織との対比も良好であることからより詳細な肺野病変評価が可能となっている。PVOD における HRCT 画像所見では小葉間隔壁の肥厚や小葉中心性の粒状影、背景にある血管や気管の構造を隠すことなく軽度の濃度の上昇がみられる「すりガラス様陰影

(ground glass opacity)」などのいわゆる間質異常影が認められることがほかの肺高血圧起因疾患よりも頻度が高いと報告されている^{1)~6)}。なお、それら所見の実際の高頻度については、Resten らはすりガラス様陰影（辺縁は不明瞭で結節様）：73%，隔壁肥厚：93%，リンパ節腫大：80%，心嚢水：60%，胸水：27%などと報告している³⁾。また、日本人を対象にした報告でも上記同様に小葉間隔壁の

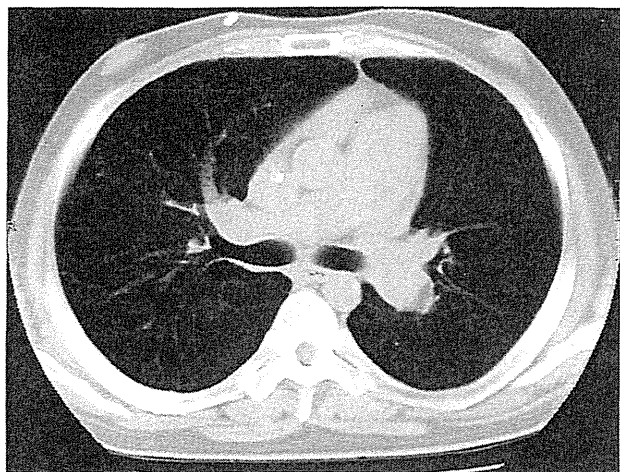


図5 PVOD症例の単純CT（肺野条件）

全体的に肺血管影が目立つ。末梢には散在する粒状影や小葉中心性のすりガラス様陰影も認められる。

肥厚やすりガラス様陰影が多く見られると記されている⁵⁾⁶⁾。

図5にPVOD症例の胸部単純CTの肺野条件を示す。末梢に散在する粒状影や小葉中心性のすりガラス様陰影が認められる。さらに図6には同症例のHRCTを示すが、図5で示された所見よりさらに鮮明に小葉中心性に広がるすりガラス様陰影や小葉間隔壁の肥厚が観察される。

図7では別のPVOD症例のHRCTを示す。図5, 6で示した症例と比較してさらに鮮明な小葉中心性のすりガラス様陰影が認められる。

なお、これらの所見の頻度が高い理由としては肺静脈閉塞に伴う間質や肺胞の浮腫を反映していると考えられている⁷⁾。

一方、同じく肺高血圧症の起因疾患であるIPAHでは小葉中心性の粒状影・小結節影やすりガラス様陰影などは散見されるが小葉間隔壁の肥厚はあまり見られないとされており、両者を鑑別するうえでの相違点といわれる。実際に、IPAHとCT所見を比較した報

告によるとすりガラス様陰影はPVODでは症例の87%で見られたもののIPAHでは33%しか見られず統計上も有意差 ($p=0.03$) が認められ、その分布に関してもPVODでは小葉中心性の分布を示していた症例がIPAHよりも有意に多く認められたと記されている。さらに小葉間隔壁の肥厚はPVODで80%、IPAHで0%とこれも有意差 ($p<0.0001$) をもってPVODに多く認められ、その一方で胸水はPVODで多く認められる傾向にあったがIPAHとの間に有意な差は見られなかったと報告されている⁴⁾。

図8にIPAH症例のHRCTを示す。小葉中心性の非常に淡い粒状影を認めるが、先に提示したPVOD症例のような小葉間隔壁の肥厚は見られず、またすりガラス様陰影も目立たない。

同じく肺高血圧症起因疾患として鑑別に挙げられる慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH) では、HRCTにおいて比較的辺縁の明瞭な区域性のすりガラス様陰影、いわゆる「モザイクパターン」を認めることが多い⁸⁾のに対し、PVODやIPAHでは小葉中心性の淡い小結節影が認められることが多いことが肺野所見の一つの相違点とされている。また、CTEPHでは造影CTによる肺動脈内の血栓付着が認められることが多いことが知られているが、末梢型CTEPHと呼ばれる病態の中にはCTでの血栓の検出が困難な症例も認められ、造影所見のみではこれら疾患の鑑別が困難な場合も存在する。

図9に造影CTでは肺動脈内の血栓像を検出できなかった末梢型CTEPHのHRCTを示す。HRCTでは淡いすりガラス様陰影が目立

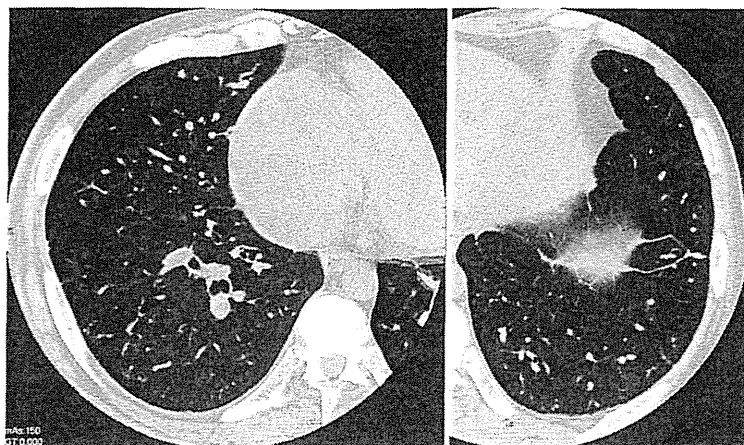


図 6 PVOD 症例の HRCT

小葉間隔壁の肥厚や小葉中心性の粒状影およびすりガラス様陰影の散在を認め、先の図5で示した通常CTの肺野条件よりもその病変の分布や広がり鮮明になっている。

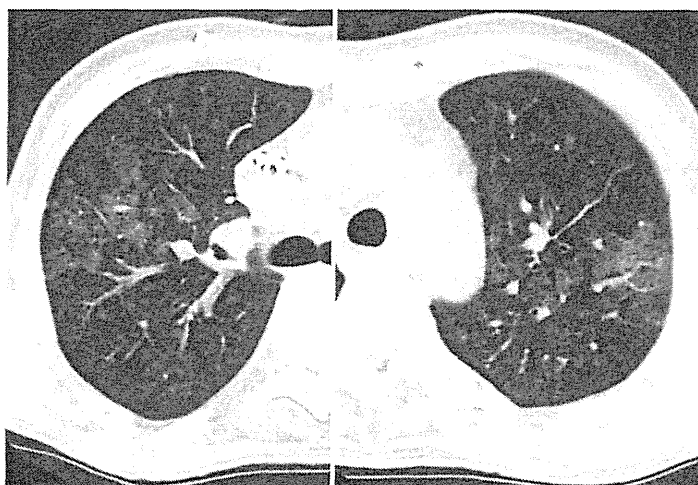


図 7 PVOD 症例の HRCT (図 5, 6 と別症例)

先の症例と比較して、小葉中心性、汎小葉性に広がるすりガラス様陰影が明らかである。その他に小葉間隔壁の肥厚も認められる。

つが、PVOD 症例と異なり小葉中心性ではなく区域性のいわゆるモザイクパターンを示すことがわかる。

肺血流シンチグラフィ

肺血流シンチグラフィで用いられる RI 薬剤 ^{99m}Tc 標識大凝集性ヒトアルブミン

(Macro aggregated human albumin : MAA) は径が約 $10\sim 60\ \mu\text{m}$ に調整された放射性微粒子薬剤で、静脈投与後肺毛細血管系よりサイズが大きいため毛細血管を通過することができずに補足され、微小塞栓となって肺に選択的に集積する。そこで画像化される肺内分布はその領域を流れる肺動脈血流量に比例することから画像診断に肺循環疾患の診断・鑑別

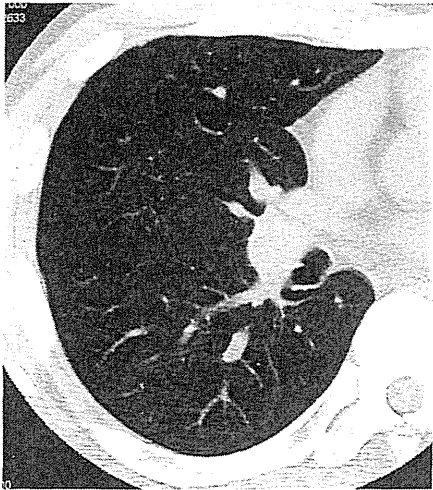


図 8 IPAH の HRCT

小葉中心性の淡い粒状影を認める。先に提示したPVOD症例と比較して、小葉間隔壁の肥厚は見られず、すりガラス様陰影もPVOD症例ほど明らかでない。

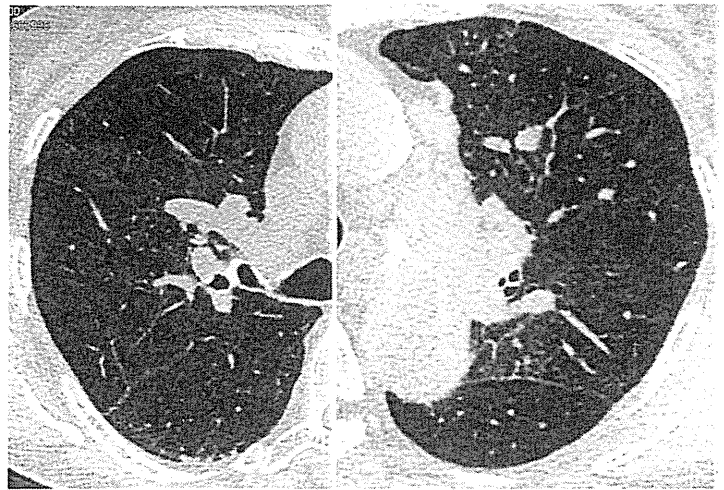


図 9 末梢型CTEPHのHRCT

両肺に淡いすりガラス様陰影を認めるが、その分布は境界が比較的明瞭な区域性であり、モザイクパターンとも称される。PVODのすりガラス様分布と異なることが窺える。

に多用されている。

この肺血流シンチグラフィが診断上有用である肺高血圧症起因疾患としてはCTEPHが有名である。図10にその肺血流シンチグラフィを示すが、換気像は正常であるが血流像では両肺に外側域を中心に多発する楔状の血流欠損像を認め、いずれも換気像とミスマッチを呈している。

一方、同じく肺高血圧症起因疾患のIPAH症例の肺血流シンチグラフィを図11に示す。IPAHでは病期や罹病期間によりさまざまな肺血流所見を呈するといわれるが、典型的な所見としては図11に示すような「mottled pattern」といわれる斑状の不均一血流所見が有名である。また、このような mottled pattern は IPAH のみならずシャント疾患に起因する肺高血圧症でも見られることが知られている。図12にその画像を提示する。

それでは、PVODの肺血流シンチグラフィ所見に関してはというと、小川らの報告では上葉有意の血流欠損像を認めるとされ

ており⁵⁾、この血流低下領域は換気像とミスマッチを呈するとの報告も見られる⁹⁾。

そこで、当センターで剖検で確定診断に至ったPVOD 5症例に関して、その視覚評価を詳細に検討したところ、以下のような3系に分類できると思われた。

- ① 上肺野に局限する血流低下 (2例): 代表画像を図13に示す。この血流分布パターンは既出の異常分布パターンと同様と思われる⁵⁾⁹⁾。
- ② びまん性で細かい不均一肺血流分布 (2例): 代表画像を図14に示す。読影所見として複数の放射線科読影医が「正常に近い血流分布であるが、完全には正常とはいえず、非常に細かい不均一性が見られる」と記述している。不均一な血流分布ではあるが、mottled pattern などのような粗大で強い不均一性ではなく、全体的にRI集積が粗く見える細かな不均一性の印象がある。
- ③ CTEPHのような外側を中心に多発する楔状血流欠損 (1例): 代表画像を図15に示

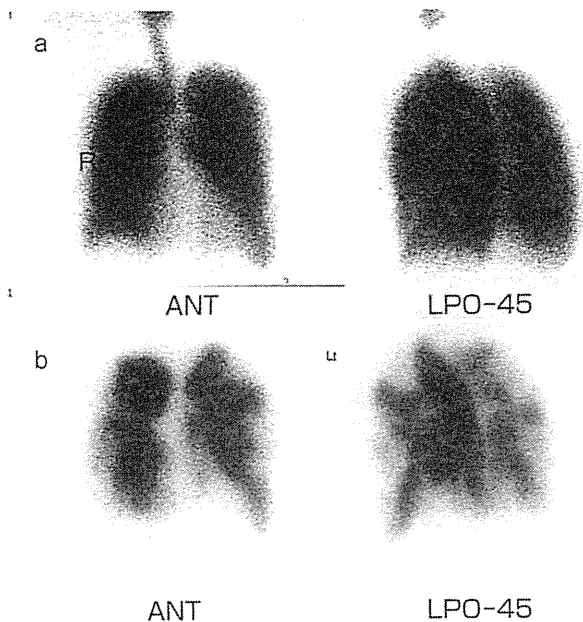


図 10 CTEPH 症例

a. 肺換気シンチグラフィ、b. 肺血流シンチグラフィ。

換気像 (a) では異常を認めないが、血流像 (b) では両肺ともに外側域を中心に多発する楔状血流低下～欠損領域を認め、換気像とのミスマッチを呈する。CTEPH の画像として典型的である。

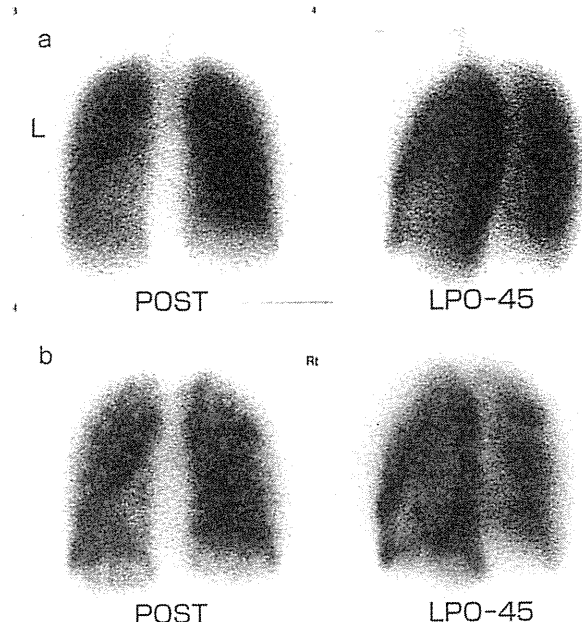


図 11 IPAH 症例

a. 肺換気シンチグラフィ、b. 肺血流シンチグラフィ。

換気像 (a) では異常を認めないが、血流像 (b) では両肺ともに全体的に不均一な血流を呈し、斑状影 (mottled pattern) を認める。IPAH として矛盾しない画像所見であるが、このような mottled pattern は IPAH に特異的な所見ではない。

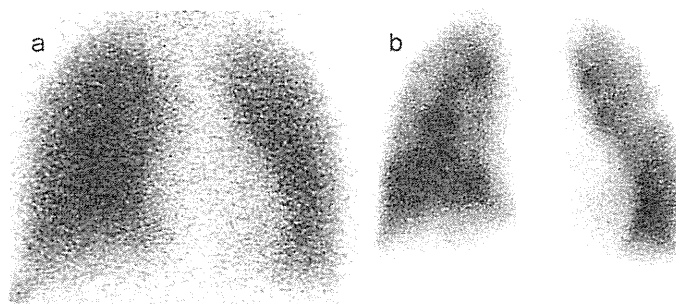


図 12 シャント疾患による慢性肺高血圧

心室中隔欠損症 (VSD) で経過観察をされていた患者。徐々に肺高血圧が進行してきたため精査目的で入院。検査の結果、肺高血圧の原因は VSD 以外には認められなかった。平均肺動脈圧 $PAP = 43 \text{ mmHg}$ 、 $Q_p/Q_s = 2.07$ 。

換気像 (a) では異常を認めないが、血流像 (b) では両肺ともに全体的に不均一な血流を呈し、先の IPAH で見られたような斑状影 (mottled pattern) を認める。Mottled pattern が IPAH に特異的な所見でないことが示唆される。

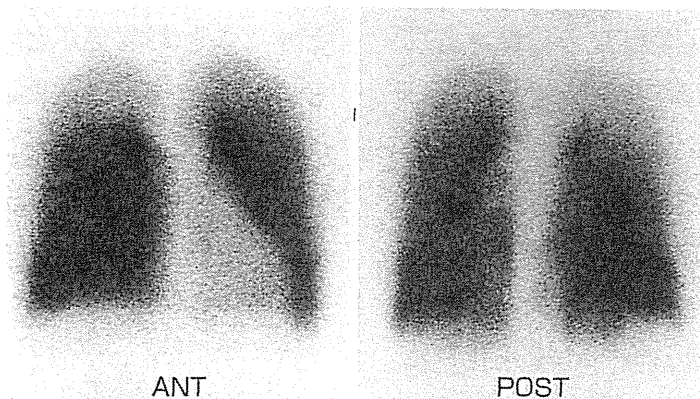


図 13 PVOD 症例の肺血流シンチグラフィ

上肺野に限局する血流低下パターン。全体的に非常に細かい不均一性を呈し、特に上肺野の血流は他領域と比較して低下している。

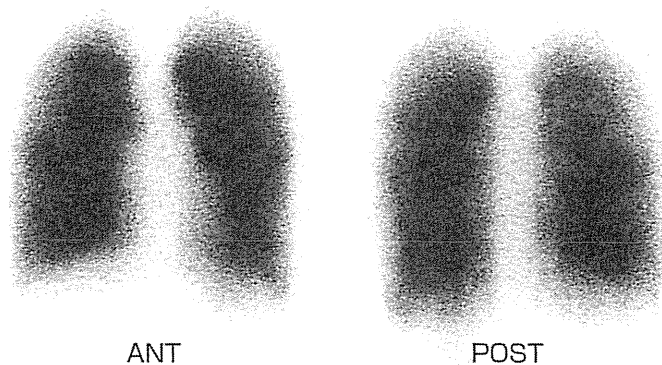


図 14 PVOD 症例の肺血流シンチグラフィ

びまん性で細かい不均一肺血流分布パターン。全体的に肺血流は不均一であるが、IPAHに見られる mottled pattern のような粗大な不均一性は認められない。

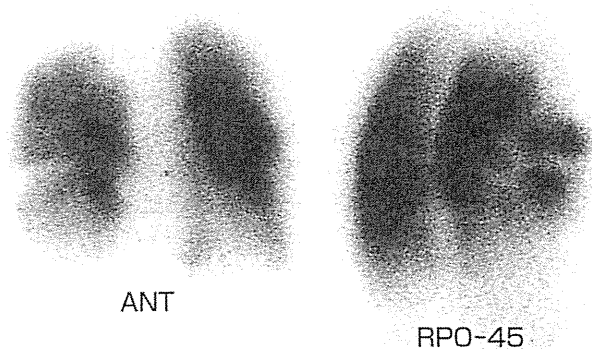


図 15 PVOD 症例の肺血流シンチグラフィ

多発する楔状血流欠損 (CTEPH 様) パターン。外側域を中心に多発する楔状の血流低下～欠損を認め、CTEPH に典型的な血流異常パターン。なお、この症例は肺動脈造影検査においても肺動脈の多発狭窄～閉塞が認められており、肺動脈造影所見上も CTEPH として矛盾しない診断で、PVOD との鑑別は困難な症例であった。

す。なお、本症例は生前の肺動脈造影など他の画像所見上からCTEPHと診断されており、剖検で初めてPVODの確定に至った症例である。

以上の検討からはいずれにせよPVODでは血流の不均一性が一つの特徴所見として取り上げられる。ただし、これは視覚的・定性的評価であるため、鑑別診断への有用性を高めるためにこの不均一性を定量評価するべく、肺野に関心領域を設定し、関心領域内のカウント分布の標準偏差(カウントSD)を求め、正常例・IPAH症例・PVOD症例の3疾患群で比較するという追加検討を行った。具体的には①全肺野、②上・中・下肺野での比較、③外側域・内側域での比較の3点について検討を行ったが、いずれにおいても3疾患の間には有意な差を認めなかった。現段階では単なる肺血流カウント分布の不均一性を標準偏差などで計測するのみでは疾患鑑別には有用でないことが判明した。

分布の不均一性を定量化する方法として「フラクタル解析」が知られているが、過去には正常例・COPDおよび肺塞栓症の鑑別に肺血流シンチグラフィの血流分布のフラクタル解析が有用であったとの報告もあり、今後はこのような新たな解析も検討に値すると思われる。

おわりに

以上、PVODに関する画像診断の特徴や他疾患との鑑別点について過去の報告を含めて解説した。これまで述べてきたとおり、PVODに関して明らかに特異的な所見というものは乏しいことから、あくまで現段階では

これらの所見からPVODを「疑うきっかけ」とすることが重要かと考えられる。本稿を参考にして、肺高血圧症症例に対して少しでもPVODの可能性について念頭に置いていただければ幸いである。

文献

- 1) Swensen SJ, Tashjian JH, Myers JL, et al. Pulmonary venoocclusive disease: CT findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:937-40.
- 2) Almagro P, Julià 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* 2002;81:417-24.
- 3) Resten A, Maitre S, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT findings in pulmonary venoocclusive disease. *J Radiol* 2003;84:1739-45.
- 4) Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:65-70.
- 5) 小川愛子, 松原広己. 各種の肺高血圧症治療における診断のポイント. *Pulmonary veno-occlusive disease と pulmonary capillary hemangioma-tosis の診断のポイント*. *Ther Res* 2012;33:1532-4.
- 6) 小川愛子, 松原広己. 疾患と検査値の推移. 肺静脈閉塞症 (pvod). *検と技* 2012;40:1435-9.
- 7) Grosse C, Grosse A. CT findings in diseases associated with pulmonary hypertension: a current review. *Radiographics* 2010;30:1753-77.
- 8) 井上征雄, 谷本伸弘, 佐藤 徹, ほか. 肺高血圧症のCT所見:特に原発性肺高血圧症と慢性肺血栓塞栓症の鑑別を中心に. *日呼吸会誌* 2006;44:485-91.
- 9) Bailey CL, Channick RN, Auger WR, et al. "High probability" perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1974-8.