

【症例2】  
肺静脈閉塞性疾患

20歳代男性

【既往歴】特記事項なし

【家族歴】父：糖尿病

【生活歴】喫煙：数本/日(15歳より) 飲酒：なし

【投薬】ボセンタン125mg/日、シルデナフィル60mg/日、ワルファリン2.5mg/日

【主訴】労作時息切れ

【病歴】約半年前から増悪する労作時息切れを主訴に近医を受診。WHO機能分類Ⅲ、右心カテーテル検査にて平均肺動脈圧55mmHg、心係数1.7L/min/m<sup>2</sup>であった。特異性肺

動脈性肺高血圧症の診断で上記投薬を開始したが改善なく、エポプロステノール導入目的で当院紹介となった。当院での入院加療を勧めたが、前医での治療を希望し帰宅した。8日後、自宅で1～2分の失神を起こし前医に救急搬送された。入院後酸素化が悪化し、肺うっ血、肺高血圧の増悪を認め精査加療目的に当院転院となった。

【治療経過】入院時、血圧107/69mmHg、脈拍94bpm、SpO<sub>2</sub>98%（酸素4L/min）で、頸静脈怒脹と下腿浮腫を認め、起座呼吸の状態であった。肺野ではラ音を認めず、II音の亢進と収縮期雑音Levine3/6を聴取した。同日右心カテーテル検査を行ったところ、肺動脈楔入圧15mmHg、肺動脈圧88/52/66mmHg、右房圧23mmHg、心係数2.0L/min/m<sup>2</sup>と血行動態不良であった。胸部レントゲンでKerley B lineを（図3a）、胸部high-resolution CTでは小粒状影、小葉間隔壁の肥厚を認め（図4）、肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）の可能性が高いと考えられた。スワンガンツカテーテルを留置し、血行動態を確認しながらカテコラミン併用下にエポプロステノールを0.3ng/kg/minから開始した。0.5ng/kg/minに増量したところ呼吸状態が増悪し、酸素12L/min投与を要す

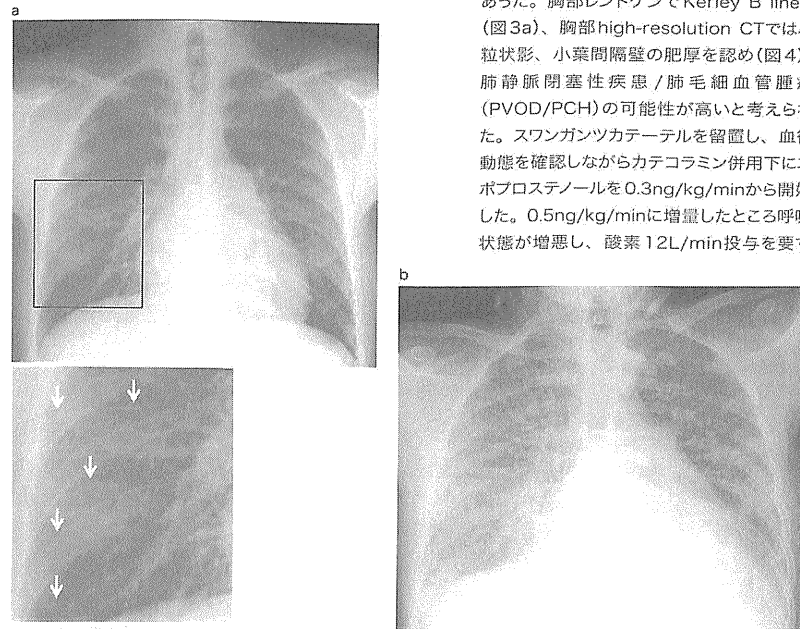
ようになった。胸部レントゲンで肺水腫を認め（図3b）、第5病日から人工呼吸管理、PCPSを使用し、イマチニブを開始した。血行動態がいったん安定し、第11病日にはPCPSの離脱が可能となったが、第16病日循環動態の悪化により死亡した。病理解剖によりPVODと確定診断された（図5）。

〈症例のポイント〉

PVOD/PCHは、血行動態的に肺動脈性肺高血圧症と診断される症例の約1割を占める。著明な低酸素血症と、特徴的な画像所見等からその存在を疑う<sup>3,4)</sup>。

PVOD/PCHでは確立した内科的治療法は存在せず、さらに肺血管拡張薬により肺水腫を惹起する危険性がある。図4に示すように、high-resolution CTで特徴的な所見を確認できることが多いため、肺高血圧症例では必ず治療開始前に撮影を行い、PVOD/PCHの可能性を否定する必要がある。エポプロステノールの慎重な投与により、一時的に状態を改善することは可能であるが<sup>9)</sup>、依然として肺移植以外に根治療法は存在しない。適応外使用ではあるが、イマチニブが有効である可能性が報告されている<sup>9)</sup>。

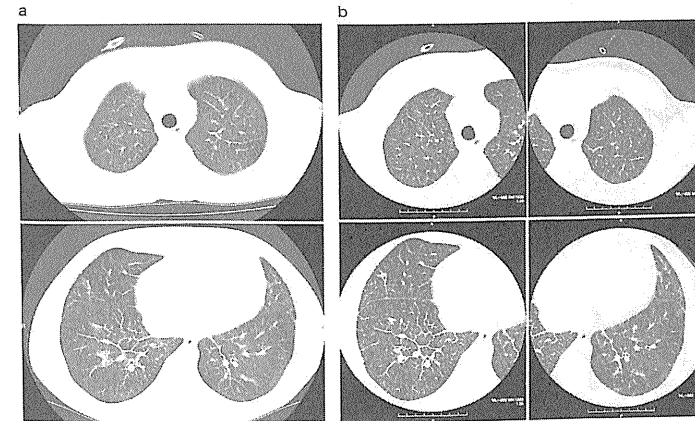
図3 症例2の胸部レントゲン写真



a: 初診時には肺動脈径の拡大と心胸比の拡大を認める。拡大像ではKerley B lineを認める。

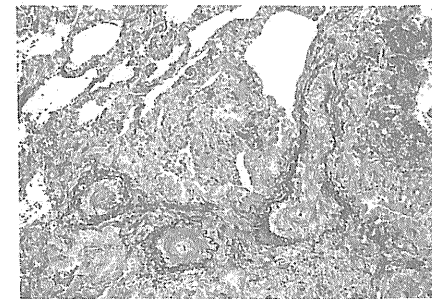
b: 第5病日にはエポプロステノール0.5ng/kg/min投与にて著明な肺水腫、胸水が出現し、小粒状影も増強している。

図4 症例2の胸部CT画像



通常撮影(a)では明瞭ではないが、high-resolution CT(b)では全肺野にわたる小粒状影と、小葉間隔壁の肥厚像を認める。

図5 症例2の病理組織像



小葉間隔壁内の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)。

### 【症例3】 当初膠原病関連肺高血圧症と考えられた慢性血栓性肺高血圧症

50歳代女性

【既往歴】 14歳：蓋嚕症手術  
29歳：帝王切開  
47歳：右術後性肺動脈瘤摘除手術  
50歳：発作性上室性頻拍、  
右甲状腺腫瘍（経過観察中）

【家族歴】 父：糖尿病、心筋梗塞、脳梗塞

【生活歴】 喫煙：なし  
飲酒：週1～2回 ワイン2～3杯

【投 薬】 エボプロステノール 32ng/kg/min  
タダラフィル 40mg/日  
ワルファリン 1mg/日  
フロセミド 40mg/日  
ピソプロロール 2.9mg/日  
プレドニゾロン 5 mg/日  
ランソプラゾール 15mg/日  
アルファカルシドール 0.5μg/日

【主 訴】 労作時呼吸困難

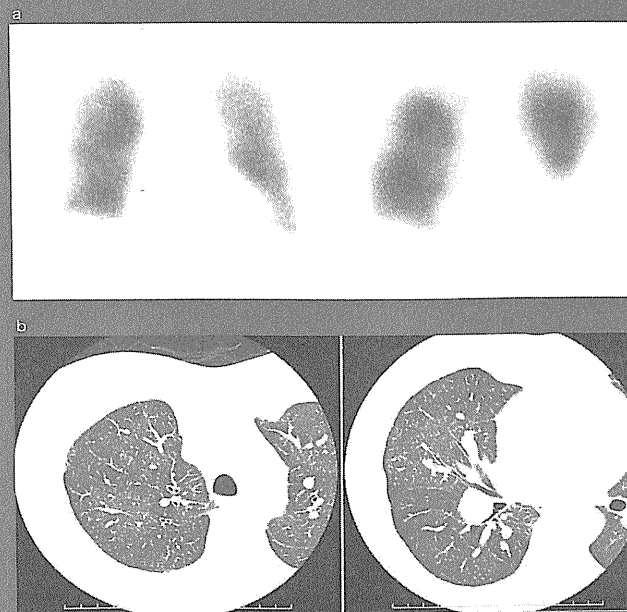
【病 歴】 28歳時膠原病を疑われたが、確定診断に至らず経過観察となった。2005年12月、労作時息切れを自覚し、近医にて肺動脈性肺高血圧症と診断されワルファリンと酸素療法が開始された。2006年3月、前医にて全身性エリテマトーデスと診断された（抗Sm抗体、抗dsDNA抗体、ループスアンチコアグランド陽性）。このとき右心カテータル検査では平均肺動脈圧40mmHg（肺動脈楔入圧6mmHg、肺血管抵抗661dyn・sec・cm<sup>2</sup>）であった。同年8月、フォローアップ検査で平均肺動脈圧42mmHgと悪化を認めためエボプロステノールが開始となった。2009年5月息切れが増悪し、肺換気血流シンチグラフィを施行したところ慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）の可能性が考えられた。シルデナフィルが追加されたが、2012年12月平均肺動脈圧49 mmHgと上昇を認め、2013年7月当院紹介入院となった。

【治療経過】 入院後、肺換気血流シンチグラフィにて換気血流ミスマッチを（図6a）、胸部CTでmosaic patternを（図6b）、肺動脈造影でweb、bandといったCTEPHに特徴的な所見を認め（図7a）、CTEPHと診断された。右下葉（A8、9、10）に対して肺動脈バルーン形成術を施行したところ（図7b）、平均肺動脈圧37 mmHgと血行動態が改善したため、術後エボプロステノールを32ng/kg/min から26 ng/kg/minまで減量した。肺動脈バルーン形成術をさらに追加予定である。

#### （症例のポイント）

膠原病では一部に肺動脈性肺高血圧症を発症することが知られている。通常、膠原病の存在をもとに膠原病関連肺動脈性肺高血圧症と診断されるが、抗リン脂質抗体症候群に代表されるように凝固異常の合併も認められることから、本症例のようにCTEPHの可能性も考慮する必要がある。CTEPHの診断の決め手は、肺換気血流シンチグラフィでの換気血流ミスマッチと肺動脈造影で特徴的な所見を認めることである<sup>7)</sup>。胸部単純CTでのmosaic patternも参考となる。CTEPHに対する肺高血圧症治療薬の長期予後に関する有効性は証明されておらず、血栓内膜摘除術や肺動脈バルーン形成術により血行動態の著明な改善が得られるため<sup>8)</sup>、初診時にCTEPHの診断を確実にすることが重要である。

図6 症例3の画像所見



a. 換気シンチグラフィ画像（左）では肺野全体に一律に取り込みが認められるのに対し、血流シンチグラフィ画像（右）では右上、下葉と左下葉に楔状の血流欠損があり、換気血流ミスマッチが認められる。

b. 胸部CTでは、血流の豊富な部分と低下している部分が混在するmosaic patternが認められる。

図7 症例3の肺動脈造影



右下葉（A8、9、10）にweb、band病変（a）を認めたため、これに対して肺動脈バルーン形成術を施行した。術後の造影（b）では狭窄病変が解除され、未梢まで血流が改善している。

## 【症例4】

## 門脈肺高血圧症

60歳代男性

【既往歴】55歳：C型慢性肝炎・肝硬変

56歳：肝細胞癌(焼灼術)

60歳：痔瘻手術

【家族歴】特記事項なし

【生活歴】喫煙：10本/日

飲酒：ビール500mL/日

【投薬】シルテナフィル60mg/日、フロセミド40mg/日、イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒3包/日

【主訴】労作時息切れ

【病歴】2004年頃より息切れを自覚し、前医にて肺高血圧を指摘されていた。2008年7月症状が悪化し、心エコーで推定肺動脈圧88mmHgであったため、シルテナフィルを開始された。当院での精査・加療を希望し、同年8月当院紹介受診となった。

【治療経過】入院時心電図や胸部レントゲン、心エコー図の結果などから、肺高血圧は中等度以上であることが示唆された(図8)。心臓カテーテル検査にて肺動脈圧80/25(64)mmHgと著明な肺高血圧を認め(図9)、エボプロステノール投与を開始した。その後外来でエボプロステノールを漸増し、1年8か月後には53.6ng/kg/min投与にて肺動脈圧51/17(28)mmHgと改善していた。さらなる効果を得るためタダラフィルを追加したところ、副作用の増強と血行動態の改善が認められたため、エボプロステノールは34.8ng/kg/minまで減量した。タダラフィル追加1年後のカテーテル検査では肺動脈圧43/13(25)mmHg、心係数4.9L/min/m<sup>2</sup>と血行動態はさらに改善していた。

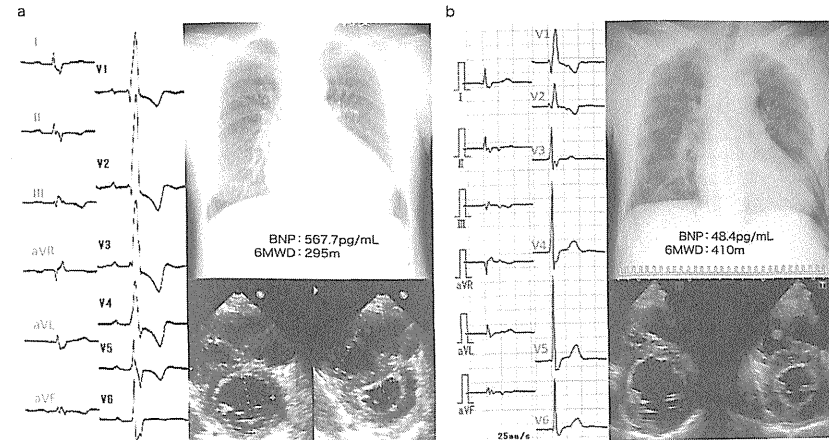
2011年12月、前医CTにて肝S5表面に腫瘤を認め、肝細胞癌再発と診断され、2012年2月、当院外科にて開腹下焼灼術を施行した。6月肝右葉を中心とした多発性肝細胞癌を指摘され、加療目的に7月当院

入院となった。抗癌剤を開始したが、左大腿骨転子部～頸部に骨転移を認め、終末期医療の継続目的で前医に転院し、9月死亡した。

## 〈症例のポイント〉

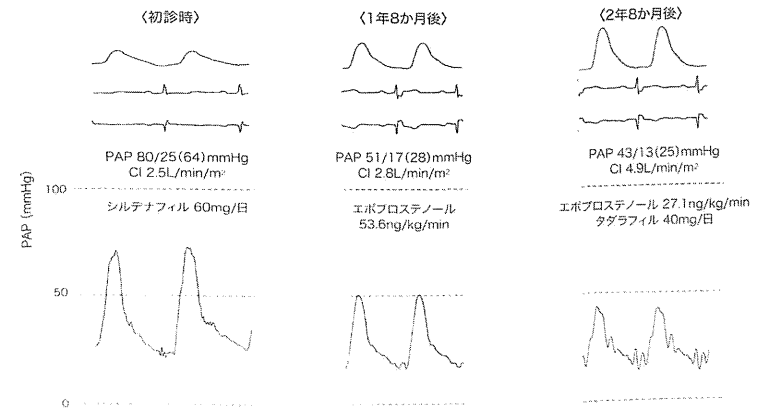
門脈肺高血圧症は、慢性肝疾患などによる門脈圧亢進に起因する肺高血圧症である。門脈圧亢進によるシャント形成に伴い心拍出量が増加すること、肝機能障害により血管作動性物質などが肺循環へ流入することが発症に関与すると考えられている<sup>10)</sup>。本疾患ではシャントが存在するため、心係数は通常高い。本症例の初診時心係数は比較的保たれていたが、治療後上昇していることから、初診時は心係数の低下した状態であったことがわかる。治療は他の肺動脈性肺高血圧症に準じて行うが、概して治療に対する反応性は良好である<sup>11)</sup>。本症例では、エボプロステノールにより肺高血圧自体は良好にコントロールできていたが、肝細胞癌の進行により死亡した。本疾患の予後は、肺高血圧のみでなく、肝硬変や肝細胞癌により規定されることに留意する必要がある。

図8 症例4の心電図、胸部レントゲン、心エコー図の変化



初診時(a)には心電図上1度房室ブロック、完全右脚ブロックに加え、右軸偏位、右室肥大、前胸部誘導で陰性T波を、胸部レントゲンで肺動脈拡大、心胸比67%と拡大を認める。心エコー図では著明に拡大した右室により収縮期に左室が圧排されている。2年9か月後(b)には心電図で胸部誘導の陰性T波が改善し、胸部レントゲンでは心胸比が縮小、心エコー図では右室が縮小し、左室圧排も改善している。

図9 症例4の肺動脈圧波形



初診時には肺動脈圧が高く心係数が低下していたが、治療に伴っていずれも改善している。

# 抗血小板療法を めぐる最近の話題

## —PAD、消化管出血、高齢者のAF—

座談会

2013年7月11日

出席者

東邦大学医療センター大橋病院	循環器内科	教授	中村 正人 先生(司会)
北里大学医学部	循環器内科学	主任教授	阿古 潤哉 先生
帝京大学医学部	内科	准教授	山本 貴嗣 先生

経皮的冠動脈インターベンション(PCI)が適用される虚血性心疾患のみならず、虚血性脳血管障害後の再発抑制、末梢動脈疾患(PAD)におけるイベントの抑制など、全身の動脈硬化性病変の治療になくてはならない抗血小板療法。しかし、有効性が得られる一方で、出血性合併症の発現にも十分な注意を払う必要があり、抗血小板薬の選択は臨床上的大きな課題といえる。PAD、消化管出血、高齢者の心房細動(AF)。抗血小板療法をめぐる3つの重要テーマにフォーカスを絞り、エキスパートにご討議いただいた。



参考文献

- 1) Galis N et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS), endorsed by the International society of heart and lung transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2009; 33: 2493-2537.
- 2) 抗血小板療法と消化管出血の危険度変化. Ther Res 2011; 32: 1250-1252.
- 3) Montani D et al. Pulmonary veno-occlusive disease: Clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases, confirmed by histology. Medicine (Baltimore) 2008; 87: 220-233.
- 4) Reitan A et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. AJR Am J Roentgenol 2004; 183: 65-70.
- 5) Ogawa A et al. Safety and efficacy of epirostamol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. Circ J 2012; 76: 1729-1736.
- 6) Overbak M et al. Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J 2008; 31: 232-235.
- 7) Auger WR et al. Evaluation of patients with suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999; 11: 179-190.
- 8) Madani MM et al. Pulmonary endarterectomy: Recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. Ann Thorac Surg 2012; 94: 371-378.
- 9) Mizoguchi H et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv 2012; 5: 748-755.
- 10) Frits US et al. Pulmonary vascular complications of liver disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 1393-1403.
- 11) 抗血小板療法と門脈高血圧症に対する抗凝薬の治療戦略. Ther Res 2012; 33: 1519-1520.

## ●要望演題 I : 特殊なタイプの肺高血圧症の治療 6

Pulmonary Veno-Occlusive Disease/  
Pulmonary Capillary Hemangiomatosis の治療

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  
小川 愛子・松原 広己

## はじめに

Dana Point 分類の 1 群である肺動脈性肺高血圧症については、各種肺高血圧症治療薬の開発により治療成績が改善してきた。これと比較すると、Dana Point 分類の 1' 群である pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)/pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) については、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、発症後の平均生存期間は約 2 年とされ、予後不良である<sup>1)</sup>。

## 1 PVOD/PCH に対するエポプロステノールの効果

第 3 回の本研究会において、ベラプロストにて加療中、心臓カテーテル検査により著明な肺水腫をきたした 1 例を報告した<sup>2)</sup>。その後、この症例については、エポプロステノールを慎重に使用することにより一時的に状態を改善することが可能であったが、最終的には心不全で死亡し、剖検で PCH と確定診断された。本症例を含め、病理診断で PVOD/PCH と確定した 8 例に対して、エポプロステノールを投与した<sup>3)</sup>。エポプロステノールの使用により、全例で一時的に心係数が上昇し、ADL の改善を図ることが可能となったが、エポプロステノールの増量により、酸素化が悪化していくため、治療に伴って労作時呼吸困難が悪化していくという課題が残った。

## 2 PVOD/PCH に対するイマチニブの効果

その後、従来治療に抵抗性の重症肺高血圧症例において、イマチニブが有効である可能性が報告され、PVOD に対する有効性を示唆する症例報告も発表された<sup>4)</sup>。イマチニブは肺高血圧症には保険適応外であるが、当院では倫理委員会の承認を得て、同意が得られた症例に対して、自主臨床治験としてイマチニブの投与を行った。

症例：40 歳代、男性。

病歴：2007 年より労作時息切れが出現し次第に増悪するため近医受診。肺高血圧症と診断され、ベラプロスト、ボセンタン、酸素療法を開始したが状態は改善せず、同年 9 月当院紹介となった。労作時の著明な酸素飽和度の低下、肺拡散能低下に加え、高解像度 CT 上、肺野に小粒状影を認め、PVOD/PCH の可能性が高いと考えエポプロステノールの導入は見合わせた。2009 年 10 月失神発作を起こし、11 月心臓カテーテル検査施行 (表 1) 後よりイマチニブを開始し移植登録を行った。外来で治療を継続していたところ、2012 年 9 月脳死肺移植となった。移植時摘出肺の病理診断は PVOD であった。

本症例では、イマチニブ開始直前から移植までに合計 3 回的心臓カテーテル検査を行った (表 1)。投与開始後、心係数を保ったままで、平均肺動脈圧が低下していることがわかる。本症例を含め、当院ではこれまでに合計 7 例の PVOD/PCH 症例 (病理診断確定例 3 例を含む)

表 1 PVOD 症例のイマチニブ開始前後における心臓カテーテル検査結果

	2009 年 11 月	2011 年 3 月	2012 年 3 月
肺動脈圧 (mmHg)	114/46/71	46/22/35	44/21/32
右房圧 (mmHg)	13	4	2
肺動脈楔入圧 (mmHg)	14	11	5
心係数 (L/min/m <sup>2</sup> )	1.9	2.9	2.8
肺血管抵抗 (dyne · s/cm <sup>5</sup> )	1303	425	452
混合静脈血酸素飽和度 (%)	63.2	71.4	72.7

に対してイマチニブの投与を行ってきた。心係数については開始前  $2.4 \pm 0.4$  L/min/m<sup>2</sup>, 開始後  $2.8 \pm 0.7$  L/min/m<sup>2</sup> と著変なかったが, 平均肺動脈圧は全例で低下し,  $56.3 \pm 8.9$  mmHg から  $39.9 \pm 10.8$  mmHg ( $p < 0.05$ ) となった。7 例のうち 2 例については, 脳死肺移植へのブリッジ治療とすることが可能であった。治療開始後生存期間は平均  $4.1 \pm 0.7$  年であり, conventional 治療例や, エポプロステノールによる治療を行った症例よりも予後は延長している。

#### ま と め

PVOD/PCH には, 現在でも確立された内科的治療が存在しない。肺高血圧症治療薬の使用により肺水腫をきたす危険性もあり注意が必要である。これまでの検討から, エポプロステノールは, 慎重に増量を行えば移植へのブリッジ治療となり得ることが判明した。また, 保険適応

外使用ではあるが, イマチニブの投与により血行動態が改善する可能性が示唆された。

#### 文 献

- 1) Montani D, O'Callaghan DS, Savale L, Jais X, Yaïci A, Maitre S, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. *Respir Med* 2010;104:S23-32.
- 2) 小川愛子, 藤尾榮起, 大郷剛, 中村一文, 森田宏, 江森哲郎ほか. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) により肺高血圧を呈した 2 症例. *Ther Res* 2002;23:2139-41.
- 3) Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I, Shinno Y, Miura A, Kusano KF, et al. Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Circ J* 2012;76:1729-36.
- 4) Overbeek MJ, van Nieuw Amerongen GP, Boonstra A, Smit EF, Vonk-Noordegraaf A. Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2008;32:232-5.

# 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<sup>1)</sup>。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、実臨床の場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<sup>2)</sup>。

\* 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<sup>3)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)6)</sup>、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<sup>8)9)</sup>。PCHも2~3年で右心不全や呼吸不全により死亡する<sup>3)</sup>。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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>、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)<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。両疾患とも、繰り返す肺泡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



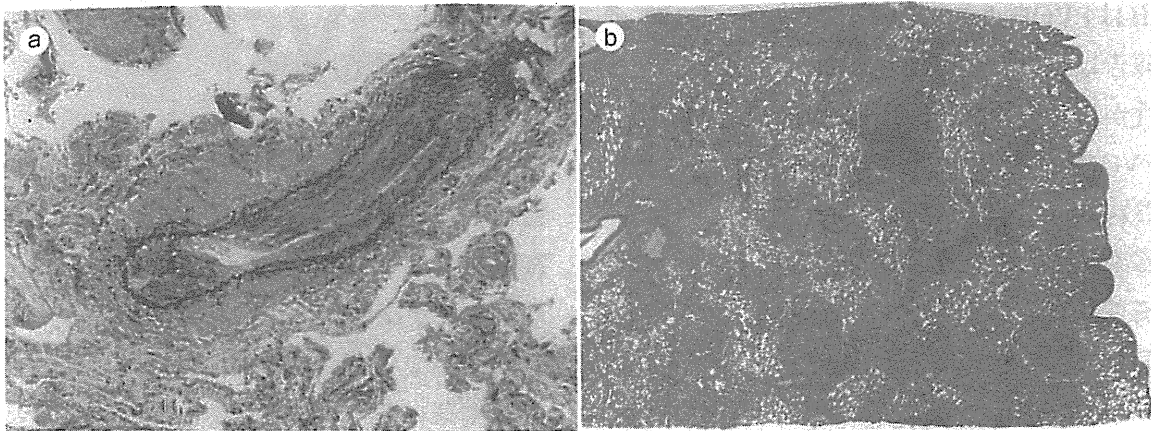


図 1 PVOD の病理組織像 (自験例)

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)。

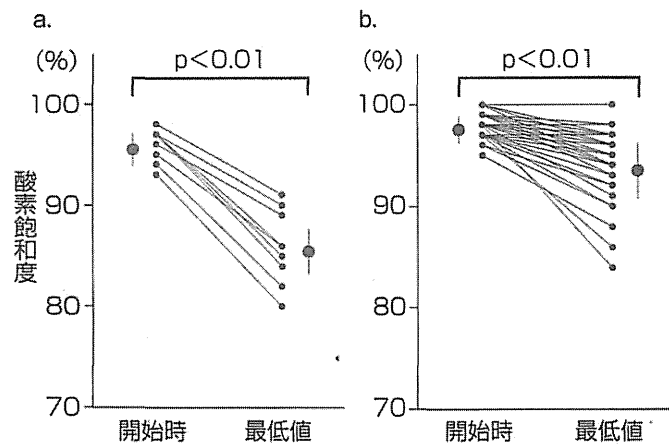


図 2 6分間歩行試験における酸素飽和度の変化

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)。

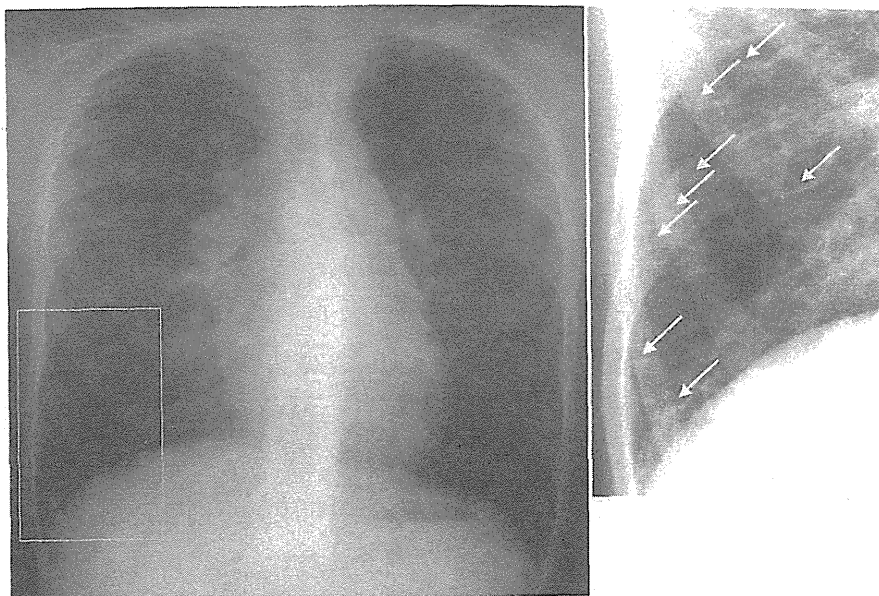


図 3 PCH 症例の初診時胸部 X 線写真  
肺動脈径の拡大を認め、拡大像で Kerley B line を認める (矢印)。

### 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<sub>CO</sub>) 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 線で粒状影が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<sup>14)15)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>、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<sup>18)</sup>。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、DLCO 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胞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。肺胞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。

エポ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<sup>19)</sup>、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<sup>20)</sup>。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ポ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

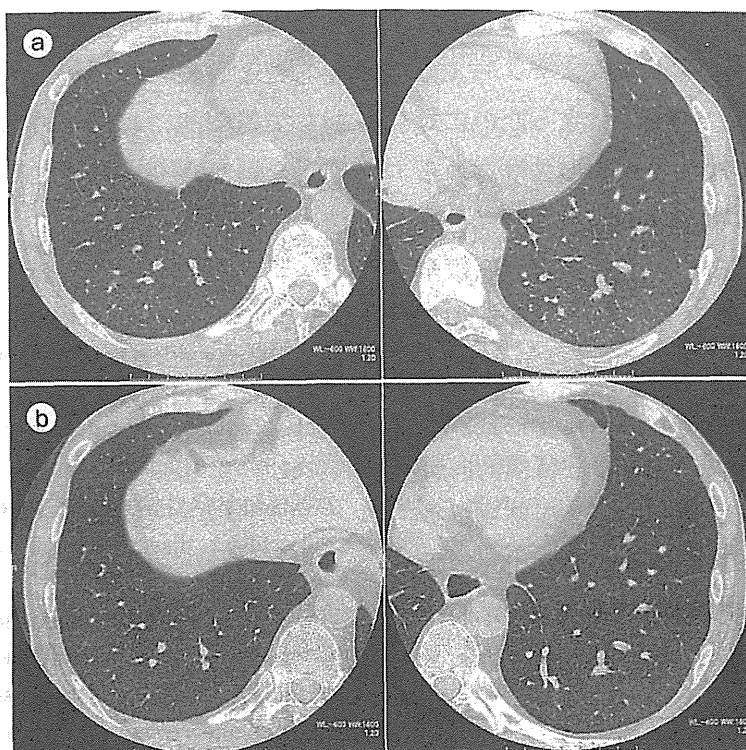


図 4 PVOD 症例の HRCT 画像

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ポプロステノ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, エポプロステノールによる治療を行った<sup>21)</sup>。平均最大投与量  $55.3 \pm 10.7$  ng/kg/min を, 平均投与期間  $387.3 \pm 116.3$  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, エポプロステノ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, エポプロステノールは, 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<sup>22)</sup>。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 [ $56.3 \pm 8.9$  vs.  $39.9 \pm 10.8$  mmHg ( $p < 0.05$ )]。治療開始後生存期間は平均  $4.1 \pm 0.7$  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<sup>7)8)</sup>。最近報告された遺伝子異常<sup>5)6)</sup>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-

- 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

