

- chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229-36(II-B2).
10. Hoepfer MM, Kramm T, Heinrike W, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363-2367.(IV)
 11. Hughes R, George P, Parameshwar J, et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:707(IV).
 12. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599-2603(IV).
 13. Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2007;74:287-92(IV).
 14. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-34(II-B2).
 15. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther.* 2012;30:93-9.
 16. Nagaya, N, Sasaki, N, Ando, M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123:338-343.
 17. Reesink HJ, Surie S, Kloek J, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139:85-91(IV).
 18. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs SR, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122-1127(IV-B1).
 19. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, et al. Improved Survival in Medically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J.* 2013; 77: 2110-7(IV-B1).
 20. Becattini C, Manina G, Busti C, et al. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 126:e51-e56(IV).
 21. 田邊信宏、笠原靖紀、巽浩一郎、三嶋理晃 臨床調査個人票からみた日本における慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診断、治療現況に関する研究 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究」平成 23 年度研究報告書 In 班長三嶋理晃 2012: 249-253(IV).
 22. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-1981(IV).

CQ: CEPH における BPA の適応はどのような症例か？

A: 慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント一部改変(IV)

①PEAの困難例	<ul style="list-style-type: none"> ・病変が区域動脈以下に存在し、外科的に到達困難、もしくは、区域動脈から近位部であるが、手術に支障をきたす合併症等のためにPEAを施行しない症例 ・PEA後に肺高血圧が残存もしくは再発した例
②内科的治療で効果不十分例	内科的治療によってもNYHA/WHO機能分類Ⅲ度以上 (平均肺動脈圧が30mmHg以上または肺血管抵抗が300dyn・sec・cm ⁻⁵ 以上)
③説明と同意	病状およびPEAとBPAのリスクベネフィットを十分に理解した上で本人(および家族)がBPAを希望している
④合併症	<ul style="list-style-type: none"> ・重度の多臓器不全を併発している症例 ・ヨードアレルギーを有する症例

CQ：BPAの治療成績はどのようなのですか？

A：慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント (IV)

病変タイプ	病変数 (%)	病変部位(%)		成功率 (%)	合併症発症率 (%)
		右上葉/中葉/下葉	左上葉/舌区/下葉		
Ring like stenosis	202 (13.3)	90/4/32 (44.6/2.0/15.8)	24/0/52 (11.9/0.0/25.7)	100	2.0
Web and abrupt narrowing	953 (62.6)	175/114/290 (18.4/12.0/30.4)	48/3/323 (5.0/0.3/33.9)	98.6	2.6
Complete vascular obstruction	299 (19.7)	60/34/108 (20.1/11.4/36.1)	13/2/82 (4.3/0.7/27.4)	86.6	16.4
Pouching defects	42 (2.8)	2/7/18 (4.8/16.7/42.9)	0/0/15 (0.0/0.0/35.7)	45.2	9.5

CQ: BPAの合併症にはどのようなものがありますか？

A: 慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント (IV)

	件数
治療回数	1397
合併症件数	511
肺障害	251
血痰	197
血管穿孔	41
肺動脈解離	6
気胸	4
血圧低下	3
肺動脈破裂	1
その他 ※	8

その他の内訳は、以下各 1 例ずつ

脳梗塞，間質性腎炎，間質性肺炎，心嚢液貯留，好酸球増多症，造影剤アレルギー，腓骨神経麻痺，尿閉

CQ：CTEPH における PEA の適応はどのような症例ですか？

A：PEA は CTEPH が治癒する可能性のある治療法であり、CTEPH と診断された全ての症例は治療経験のある施設にて手術適応を検討すべきです。手術適応は器質化血栓の部位・程度と肺高血圧の関係をもとに、年齢や合併症を考慮して判断します。

解説文

University California, San Diego の Moser, Jamieson らは 1990 年当時、手術適応として、肺血管抵抗値 > 300dyn.s.cm⁻⁵、血栓が外科的に到達できる、重篤な合併症がない、患者が手術の危険性を受け入れること、としていました。ただし経験の蓄積とともに手術適応は拡大し続けると述べています。AHA, ESC, ERS, 肺高血圧ワールドシンポジウムでは、全ての CTEPH 症例は手術を検討すべきとしています。

PEA は高度な手術技術を要するため経験の蓄積が重要です。手術成績は症例数（手術経験）が影響するので手術の危険性・適応は施設により異なります。従って手術不適応の判断は経験のある外科医によってなされるべきであり、また、手術不適と判断された場合でもさらに経験のある外科医にコンサルトすることが勧められています。経験のある施設では 60%以上の症例が手術適応と判断されますが、経験の少ない施設では手術不適応と判断されることが多くなります。

近位部に器質化血栓がある症例は理想的な手術適応ですが、血栓が末梢のみに限局した症例でも良好な手術成績が報告されています。また、肺動脈造影検査、造影 CT 検査は血栓量を過小評価しやすいため中枢型と末梢型を術前検査で区別することは難しいとされます。

文献とエビデンスレベル

1. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kriett JM, Tarazi RY, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993 Jul;106(1):116-26. (Level IV)
2. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 1990 Jun;81(6):1735-43. (Level VI)

3. Jaff M, McMurtry M, Archer S, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber S, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1788-1830. (Level VI)
4. Galie` N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J, Barbera J, 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). *European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537. (Level VI)
5. Kim N, Delcroix M, Jenkins D, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D92–9. (Level VI)
6. Jamieson S, Kapelanski D, Sakakibara N, Manecke G, Thistlethwaite P, Kerr K, et al. Pulmonary Endarterectomy: Experience and Lessons Learned in 1,500 Cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457–64. (Level IV)
7. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637–48. (Level IV)
8. Madani M, Auger W, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr K, Kim N, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution’s experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97–103. (Level IV)
9. D’Armini A, Morsolini M, Mattiucci G, Grazioli V, Pin M, Valentini A, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1005-12. (Level IV)
10. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D’Armini A, Kloek J, MD, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702-10. (Level IV)
11. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) □Results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011; 124:1973-81. (Level IV)

CQ: PEA の治療成績はどの程度ですか？

A: 病院死亡率は 5～10%、5 年生存率は 73～83%です。

肺血行動態と換気血流不均等の改善により NYHA 改善、6 分間歩行距離延長、在宅酸素療法離脱が得られます。

解説文

病院死亡率

欧州で行われた多施設 CTEPH レジストリー研究では 4.7%でした。症例数が多い施設では低く、年間手術件数 10 例以下：7.4%、11-50 例：4.7%、50 例以上：3.5%と報告されています。本邦においては、経験のある施設から 4～5%の死亡率が報告されています。

長期生存率

良好な長期予後が報告されており、5年、10年全死亡回避率はそれぞれ73~86%、69~75%です。これらは非手術例との比較でも有意に良好でした。

肺血管抵抗値・肺動脈圧値

術直後より著明に低下し、その後長期にわたり安定します。

1028±400→320±215 dyn.s.cm⁻⁵、45.2±8.6→18.6±7.3mmHg (Ogino ら)

868±319→313±206 dyn.s.cm⁻⁵、47±10→25±10mmHg (Ishida ら)

997±340→278±231 dyn.s.cm⁻⁵、49±11→23±10mmHg (Sato ら)

換気血流不均等

術後6ヶ月~2年かけて酸素化は改善します。在宅酸素療法は63~67%の症例が離脱可能と報告されています。また、死腔換気が改善し息切れが改善します。

運動耐容能

肺循環動態と換気血流不均等改善によりNYHAの改善および6分間歩行距離延長を認めます。

NYHA

術前80~90%がNYHA III/IVですが、術後は90%前後がI/IIとなります。

6分間歩行距離

術前と比較し2年目まで有意に延長します。またBorg scale (息切れの指標)は有意に低下(改善)します。

文献とエビデンスレベル

1. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, MD, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:702-10. (Level IV)
2. Madani M, Auger W, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr K, Kim N, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. Ann Thorac Surg 2012;94:97-103. (Level IV)
3. Ogino H, Ando M, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 2006;82:630-6. (Level IV)
4. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:321-6. (Level IV)
5. Sato M, Ando M, Kaneko K, Higuchi Y, Kondo H, Akita K, et al. Respiratory and Hemodynamic Changes in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension□1 Year after Pulmonary Endarterectomy. Ann Vasc Dis. 2013;6:578-82. (Level IV).

6. Ishida K, Masuda M, Tanaka H, Imamaki M, Katsumata M, Maruyama T, et al. Mid-term results of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interac Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:626–29. (Level IV)
7. van der Plas M, Reesink H, Roos C, van Steenwijk R, Kloek J, MD, Bresser P. Pulmonary Endarterectomy Improves Dyspnea by the Relief of Dead Space Ventilation. *Ann Thorac Surg* 2010;89:347–52. (Level IV)
8. Reesink H, van der Plas M, Verhey N, van Steenwijk R, Kloek J, MD, Bresser P. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:510-6. (Level IV)
9. van der Plas M, Surie S, Reesink H, van Steenwijk R, Kloek J, Bresser P. Longitudinal follow-up of six-minute walk distance after pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1094–100. (Level IV)
10. Freed D, Thomson B, Tsui S, Dunning J, Sheares K, Pepke-Zaba J, et al. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:525-30. (Level IV)
11. Tanabe N, Okada O, Nakagawa Y, Masuda M, Kato K, Nakajima N, et al. The efficacy of pulmonary thromboendarterectomy on long-term gas exchange. *Eur Respir J* 1997; 10: 2066–72. (Level IV)

CQ: PEA の合併症にはどのようなものがありますか？

A: 主な合併症として感染症、遺残肺高血圧症、脳合併症、出血、再灌流性肺水腫が報告されています。

解説文

多施設 CTEPH レジストリ研究において頻度の高い合併症として、感染症（18.8%）、遺残肺高血圧症（16.7%）、脳合併症（11.2%）、出血（10.2%）、再灌流性肺水腫（9.6%）が報告されています。

感染症

人工呼吸器関連肺炎が 65.7%と最も高く、縦隔炎 6%、カテーテル感染 4.5%、その他 31.3%でした。

遺残肺高血圧症

遺残肺高血圧症の定義によりませんが、10～35%に合併すると報告されています。原因として弾性動脈の器質化血栓遺残と筋性動脈の small vessel disease が関与していると考えられます。遺残肺高血圧症は、主要な周術期死亡原因となり、術後肺血管抵抗値 > 500 dyn.s.cm-5 が危険因子とされます。また、遠隔期においても遺残肺高血圧症は主要な死亡原因のひとつと報告されています。一方で、非合併例と比較し劣るものの NYHA 改善・6 分間歩行距離延長を認め、非合併例と同等の 5 年生存率も報告されています。さらに遺残肺高血圧症例は肺血管拡張薬（ボセンタン）により非手術例よりも 6 分間歩行距離の有意な延長を認めたという報告もあります。今後どのような症例にどのような治療をすべきか検討する必要があります。

脳合併症

超低体温循環停止により術後一過性の混乱、せん妄、振戦、不随意運動が起こりえます。循環停止時間の

延長とともに発生頻度が増加します。順行性脳分離灌流法と比較したランダム化比較試験(PEACOG)では、術後の認知機能に差を認めず、むしろどちらの方法によっても遠隔期の認知機能は向上しました。ただし順行性脳分離灌流法の23%の症例で超低体温循環停止法への変更が必要であったことから超低体温循環停止法が標準術式として勧められています。

肺出血

PEAにより肺動脈が肺胞に穿通する場合と側副血行路として発達した気管支動脈が肺胞に穿通する場合があります。重症度に幅があり、血痰がみられる程度の場合から気管チューブから大量出血が見られ人工心肺装置から離脱困難となる場合があります。後者の場合は高い死亡率が報告されています。

再灌流性肺水腫

PEAにより器質化血栓が摘出された区域におこる血管透過性亢進型肺水腫です。定義によりますが10-40%が合併し、60%が術直後、30%が48時間以内、10%がそれ以降に発症します。PaO₂/FiO₂ < 300、胸部レントゲン写真で血栓が摘出された領域の陰影がみられる、他の原因(肺炎・無気肺など)がないことで診断されます。人工呼吸管理とし利尿薬で治療しますが、重症例ではECMOが必要になることもあります。

文献とエビデンスレベル

1. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, MD, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702-10. (Level IV)
2. Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SS, Dunning J, Sheares KK, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: Effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:383-7. (Level IV)
3. Jamieson S, Kapelanski D, Sakakibara N, Manecke G, Thistlethwaite P, Kerr K, et al. Pulmonary Endarterectomy: Experience and Lessons Learned in 1,500 Cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457-64. (Level IV)
4. Madani M, Auger W, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr K, Kim N, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97-103. (Level IV)
5. Reesink HJ, MD, van der Plas MN, Verhey NE, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Bresser P. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:510-6 (Level IV)
6. van der Plas MN, Surie S, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Bresser P. Longitudinal follow-up of six-minute walk distance after pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1094-100. (Level IV)
7. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1122-7. (Level IV)
8. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Sunthralingam J, Humbert M, Lang I. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up

- study. *Eur Respir J* 2006;28:138–43. (Level IV)
9. Galie` N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:571–6. (Level VI)
10. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1379–87. (Level II)
11. Matsuda H, Ogino H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, Kyotani S, et al. Long-Term Recovery of Exercise Ability After Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1338–43. (Level IV)
12. Morsolini M, Azzaretti A, Orlandoni G, D’Armini AM, MD. Airway bleeding during pulmonary endarterectomy: The “bubbles” technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1409-10.□ (Level V)
13. Manecke GR, Kotzur A, Atkins G, Fedullo PF, Auger WR, Kapelanski DP. Massive Pulmonary Hemorrhage After Pulmonary Thromboendarterectomy, *Anesth Analg* 2004;99:672–5. (Level V)
14. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, Hartley M, Auger WR, Jamieson SW. Venovenous Extracorporeal Life Support After Pulmonary Endarterectomy: Indications, Techniques, and Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2139–46. (Level IV)
15. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, Snell A, Colah S, Latimer R. Successful Extracorporeal Membrane Oxygenation Support After Pulmonary Thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1261–7. (Level IV)
16. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 735–742. (Level VI)

終わりに

CQ および解答に関して、診療ガイドライン作成のための基礎資料を作成した。今後の課題として、1. CQ の選択文献の検索、2. 日本と欧米での考えの相違、3. 肺動脈内膜摘除術とバルーン肺動脈形成術の選択、4. 肺血管拡張薬と BPA の選択、5. 新規抗凝固薬の本症における扱い、などが想定された。CTEPH 診療ガイドラインのメンバー、レビューアーを再度設定し、次年度より作成を行う予定である。

2014 年度 肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症診療ガイドライン

GL 編集ワーキンググループ

坂尾 誠一郎、田邊 信宏、中西 宣文、小川愛子、松原 広己、
佐藤 徹、植田 初江、田村 雄一、佐藤 徹、阿部 弘太郎、
谷口 博之、花岡 正幸、巽 浩一郎

概要

肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease, PVOD) は特発性肺高血圧症を呈する疾患の中で 10%以下といわれる極めて稀な疾患である。特発性肺動脈性肺高血圧症とは異なる疾患であり、治療に抵抗性で非常に予後不良である。病理組織学的には肺内の静脈が主な病変部位であり、肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認める。肺毛細管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis : PCH) は病理組織学的に肺胞壁の毛細管増生を特徴とするが、両疾患ともに肺内の静脈閉塞を生じ、肺静脈中枢側である肺動脈の血圧 (肺動脈圧) の持続的な上昇を来すことになる。そのため、臨床的には両者の鑑別は困難である。さらに病態的には他の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) と類似しており、一般内科診療において臨床所見からだけでは PVOD / PCH を疑うことは困難である。典型例では胸部 CT 像において、すりガラス状陰影、小葉間隔壁の肥厚などが観察されるが、確定診断は現在でも肺組織からの病理組織診断でのみ可能である。したがって、特発性肺動脈性肺高血圧症と診断されていることが多く、正確な発症数は把握されていないのが現状である。PVOD / PCH はあらゆる年代に発症し、喫煙者が多いとされている。成人例では男性にやや多い傾向がある。15 歳未満の症例では男女差は無いといわれている。

疫学

「呼吸不全に関する調査研究班」による調査では、特発性肺動脈性肺高血圧症と診断されていることが多く、正確な発症数は把握されていないのが現状である。PVOD / PCH はあらゆる年代に発症し、喫煙者が多いとされている。成人例では男性にやや多い傾向がある。15 歳未満の症例では男女差は無いといわれている。

原因

現時点では PVOD / PCH の原因は不明である。ほとんどの症例が孤立性であるが、家族内発症の報告例もある。最近の報告では、両者は遺伝的に類縁疾患であることが示唆されている。また、ウイルス性呼吸器感染後や抗がん剤による化学療法後、骨髄移植後などに発症した報告もある。

症状

肺高血圧に伴う進行性の非特異的症状である。症状は PAH と類似するが、安静時および労作時低酸素血症が PAH よりも顕著である。労作時の息切れ、慢性の咳嗽、下肢の浮腫、胸痛、労作時の失神などである。低酸素血症に伴い、ばち状指なども時に認められる。

合併症

合併症として低酸素血症、右心不全を来し予後不良である。

治療法

本症の原因が明らかではないため、疾患の進行を阻止できる治療はなく対症療法が主体である。安静、禁煙が必要であり、妊娠も症状を悪化させる。利尿剤に加え、選択的肺血管拡張薬（プロスタグランジン系製剤（PGI₂、エポプロステノロールなど）、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤（PDE-5 Inhibitor）、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA））などが投与されるが、肺血管拡張薬による肺水腫惹起の危険性があるため、十分な管理下での使用が望まれる。さらに一時的な効果が認められた場合でも長期的には効果が限定され、現時点では肺移植のみが完治療法である。治験的に投与されたイマチニブの有効例も報告されているが、これについては今後の検討課題である。

< 臨床診断基準 >

主要項目

右心カテーテル所見が肺動脈性肺高血圧症（PAH）の診断基準を満たす

新規申請時の右心カテーテル検査所見

(a) 肺動脈圧の上昇（安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood Unit、240dyne・sec・cm⁻⁵ 以上）

(b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15mmHg 以下）

PVOD/PCH を疑わせる胸部高解像度 CT（HRCT）所見（小葉間隔壁の肥厚、粒状影、索状影、スリガラス様影（ground glass opacity）、縦隔リンパ節腫大）があり、かつ間質性肺疾患など慢性肺疾患や膠原病疾患を除外できる

選択的肺動脈血管拡張薬（ERA、PDE5 inhibitor、静注用 PGI₂）による肺うっ血/肺水腫の誘発

副次的項目

安静時の動脈血酸素分圧の低下（70mmHg 以下）

肺機能検査：肺拡散能の著明な低下（%DLco < 55%）

肺血流シンチ：亜区域性の血流欠損を認める、または正常である

参考所見

気管支肺胞洗浄液中のヘモジデリン貪食マクロファージを認める

男性に多い

喫煙歴のある人に多い

< 鑑別診断 >

以下の疾患を除外する。

特発性 PAH、遺伝性 PAH、薬物/毒物誘発性 PAH、各種疾患に伴う PAH（膠原病、門脈圧亢進症、先天性心疾患など）、呼吸器疾患に伴う PAH、慢性血栓塞栓性肺高血圧症

< 特定疾患治療研究事業の認定基準 >

以下「診断確実例」および「臨床診断例」を特定疾患治療研究事業として認定する。

更新時は主要項目 で右心カテーテル検査の代わりに心エコー検査所見で認める。

なお、「PVOD/PCH 疑い例」は、基本的に PAH で申請することとする。

「診断確実例」

主要項目 + 病理診断例

「臨床診断例」は下記基準のいずれかを満たすものとする

主要項目 + 主要項目 + 副次項目のうち二項目以上

主要項目 + 副次項目全て

「PVOD/PCH 疑い例」は PAH として申請

主要項目 + 副次項目のうち一項目

< 病理診断所見 >

PVOD：末梢肺静脈（特に小葉間静脈）のびまん性かつ高度（静脈の 30～90%）な閉塞所見。

PCH：肺胞壁の毛細管様微小血管の多層化および増生。さらに PVOD に準じた末梢肺静脈病変を認める場合もあり

< 重症度分類 >

Stage 3 以上を対象とする。

肺高血圧機能分類を以下に記載する。

NYHA 心機能分類

I度：通常の身体活動では無症状

II度：通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

III度：通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

IV度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類（WHO-PH）

I度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

II度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

III度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

IV度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心係数 (CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I ~ II	40 > mPAP ≥ 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I ~ II	mPAP ≥ 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I ~ II	mPAP ≥ 25 mmHg		使用あり
	WHO-PH/NYHA III ~ IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI ≥ 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III ~ IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	mPAP ≥ 40 mmHg		使用の有無に係らず
				PGI2 持続静注・皮下注 継続使用が必要な場合は 自覚症状の程度、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

(更新時)

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I ~ III	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I ~ II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG < 60mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず PGI2 持続静注・皮下注継続使用 が必要な場合は WHO-PH 分類、 mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

(参考)

stage 3 以上では少なくとも 2 年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。

正確ではないが、TRPG の 40mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

2014 年度 リンパ脈管筋腫症診療ガイドライン

GL 編集ワーキンググループ

林田 美江、瀬山 邦明、井上 義一、巽 浩一郎

概要

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は、平滑筋様の腫瘍細胞 (LAM 細胞) が肺やリンパ節などで増殖し、肺に多発性嚢胞を形成する、緩徐進行性かつ全身性の腫瘍性疾患である。結節性硬化症 (TSC) に伴って発生する TSC-LAM と、単独で発生する孤発性 LAM とに分類される。主として妊娠可能年齢の女性に発症し、進行に伴って労作時呼吸困難、咳嗽、血痰、乳び胸水などの症状や所見を認める。自然気胸を反復することが多く、女性自然気胸の重要な基礎疾患のひとつである。腎臓などに血管筋脂肪腫を合併することがある。肺病変が進行すると呼吸機能が低下し呼吸不全を呈するが、進行の速さは症例ごとに多様であり、年余にわたり肺機能が保たれる症例もある。本疾患は 1940 年前後から複数の疾患名を用いての症例報告がみられたが、現在ではリンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis という疾患名でほぼ統一されている。

原因

LAM は TSC-LAM と孤発性 LAM に分類されるが、両者とも TSC の原因遺伝子として同定された TSC 遺伝子の異常が発症に関与している。TSC は全身の臓器に種々の過誤腫を形成する遺伝性疾患であるが、原因遺伝子として TSC1 と TSC2 が同定されている。TSC 遺伝子異常により形質転換した LAM 細胞は、病理形態学的には癌と言える程の悪性度は示さないがリンパ節や肺に転移し、肺にはびまん性、不連続性の病変を形成する。また、LAM 細胞はリンパ管内皮細胞増殖因子である VEGF-C および VEGF-D を強く発現し、LAM 病変内には豊富なリンパ管新生を伴っており、LAM 病変の進展や転移にリンパ管新生が中心的役割を担っている可能性が考えられている。

症状

主に妊娠可能年齢の女性に発症し、平均発症年齢は 30 歳台中頃であるが、閉経後に診断されることもある。男性では、TSC-LAM の報告があるが、孤発性 LAM は極めて稀である。肺病変の進行に伴い労作時呼吸困難が出現することにより、または自然気胸を契機として診断される場合が多いほか、無症状のまま胸部検診での異常影として発見される場合がある。その他の症状として咳嗽、血痰、喘鳴などの呼吸器症状や、乳び胸水または腹水、下肢のリンパ浮腫、腹部腫瘤 (リンパ脈管筋腫)、腎血管筋脂肪腫に伴う症状 (腹痛、血尿、貧血など) を認める場合がある。気胸は胸膜直下に生じた嚢胞が破綻することにより頻回に合併すると考えられる。

治療法

閉塞性換気障害を認める症例では気管支拡張薬が症状改善に有用であり、作用機序の異なる薬剤を単独あるいは併用して投与する。本症の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、ホルモン療法が考慮されてきたが、効果に関して一定の見解は得られていない。近年、分子標的治療薬の一種であり mTOR 阻害薬であるシロリムスの有効性が報告され、本邦において 2014 年 7 月に薬事承認された。シロリムスは、肺機能の低下を防止する、乳び胸水や腹水を減少させる、腎血管筋脂肪腫を縮小する、等の効果が報告されている。

LAM では気胸の再発が多くみられるため、早期に胸膜癒着術や外科的治療を行い再発防止策を講じる必要がある。酸化セルロースメッシュを使用した全肺胸膜カバリング術は、胸膜癒着を起こさずに LAM の気胸再発を予防できるため有用である。実施可能な施設では、再発を繰り返す LAM 症例に推奨される治療である。乳び胸水や腹水、リンパ浮腫には、脂肪制限食、生活指導、利尿剤などの内科的治療で管理可能な場合があるが、これらでは管理困難な場合にはシロリムス投与が選択肢となる。

肺病変の進行により呼吸不全に至った症例では呼吸リハビリテーションと酸素療法が COPD などの他疾患と同様に検討される。末期呼吸不全に対して肺移植が適応となるが、移植肺に LAM が再発し得ることが知られている。

尚、妊娠、出産は患者にとって重要な課題であるが、病状が悪化する可能性がある。必ずしも禁忌とは言えないが、妊娠、出産が LAM の病勢へ及ぼす影響と、その時点での LAM による呼吸機能障害の程度、胎児に与える影響など総合的に考慮し慎重に考える必要がある。

予後

臨床経過は多様であり、慢性に進行し呼吸不全に至る予後不良な症例もあれば、無治療でも進行が緩徐で長期間にわたり呼吸機能が良好に保たれる症例もある。しかし、LAM のうちのどのくらいの割合が安定した経過を示すのかは明らかにはなっていない。

平成 15・18 年度に本邦で行われた全国調査の結果、10 年予測生存率は 85%であったが、横断的調査であり参考値である。米国 LAM Foundation による登録患者 410 症例からの解析の結果、10 年生存率（移植なし）は 86%と報告されている。

< 診断基準 >

< 疾患概念 >

リンパ脈管筋腫症（Lymphangiomyomatosis:LAM）は、平滑筋様細胞（LAM 細胞）が肺、体軸リンパ節（肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など）で増殖して病変を形成し、病変内にリンパ管新生を伴う疾患である。通常、生殖可能年齢の女性に発症し、労作時息切れ、気胸、血痰などを契機に診断される。本症の診断には、LAM に一致する胸部 CT 所見があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外することが必須であり、可能であれば病理学的診断を行うことが推奨される。

1. 主要項目

(1) 必須項目

LAM に一致する胸部 CT 所見（注 2）があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できる。

(2) 診断の種類：診断根拠により以下に分類する。

診断確実例：必須項目 + 病理診断確実例（注 3）

診断ほぼ確実例

-1 組織診断例：必須項目 + 病理診断ほぼ確実例（注 3）

-2 細胞診断例：必須項目 + 乳糜胸腹水中に LAM 細胞クラスター（注 4）

を認めるもの

臨床診断例

-1：必須項目 + LAM を示唆する他の臨床所見（注 5）

-2：必須項目のみ

2. 鑑別診断

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

- ・ブラ，ブレブ
- ・COPD（慢性閉塞性肺疾患）
- ・ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）
- ・シェーグレン症候群に伴う肺病変
- ・アミロイドーシス（嚢胞性肺病変を呈する場合）
- ・空洞形成性転移性肺腫瘍
- ・Birt-Hogg-Dubé 症候群
- ・リンパ球性間質性肺炎 lymphocytic interstitial pneumonia（LIP）
- ・Light-chain deposition disease

3. 特定疾患治療研究事業の対象範囲

上記 いずれであっても特定疾患治療研究事業の対象とする。

但し、臨床診断例の申請にあたっては臨床調査個人票の主治医意見欄に病理診断できない理由、結節性硬化症の診断根拠、穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併、などの必要と思われる意見を記載すること。胸部 CT 画像（高分解能 CT）も提出すること。さらに、（注5）の（2）または（4）にあたる場合には、腎血管筋脂肪腫の病理診断書のコピー、あるいは根拠となる適切な画像（腹部や骨盤部の CT あるいは MRI）を胸部 CT 画像に加えて提出すること。

（注1）LAM は全身性疾患であるため、肺病変と肺外病変がある。肺外病変のみの LAM 症例が診断される可能性は否定できないが、この LAM 認定基準では予後を規定する肺病変の存在を必須項目とする。

（注2）LAM に一致する胸部 CT 所見

境界明瞭な薄壁を有する嚢胞（数 mm□1cm 大が多い）が、両側性、上□下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる。高分解能 CT 撮影（スライス厚 1□2mm）が推奨される。

（注3）病理学的診断基準

LAM の基本的病変は平滑筋様細胞（LAM 細胞）の増生である。集簇して結節性に増殖する。病理組織学的に LAM と診断するには、この LAM 細胞の存在を証明することが必要である。肺（嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など）、体軸リンパ節（肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など）に主に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

(1) LAM 細胞の所見

HE 染色

LAM 細胞の特徴は、細胞は紡錘形□類上皮様形態を呈し、核は類円形□紡錘形で核小体は 0□1 個、核クロマチンは微細、細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。

免疫組織化学的所見

LAM 細胞は、抗 α -smooth muscle actin (α -SMA) 抗体、抗 HMB45 抗体 (核周囲の細胞質に顆粒状に染色) に陽性を示し、核は抗 estrogen receptor (ER) 抗体、抗 progesterone receptor (PR) 抗体に陽性を示す。LAM 細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。

(2) LAM 細胞の病理学的診断基準

病理診断確定：

(1)− (HE 染色所見) + 1)− の α -SMA (+) + HMB45 (+)

病理診断ほぼ確定：

(1)− (HE 染色所見) + 1)− の α -SMA (+) + HMB45 (−) かつ、ER か PR のいずれか一つでも陽性の場合。

(注 4) LAM 細胞クラスターは、表面を一層のリンパ管内皮細胞で覆われた LAM 細胞集塊である。
 α -SMA、HMB45、ER、PR、D2-40 (あるいは VEGFR-3) による免疫染色で確認する。

(注 5) LAM を示唆する他の臨床所見とは、以下の項目をいう。

(1) 結節性硬化症の合併

結節性硬化症 の臨床診断は、日本皮膚科学会による結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン (日皮会誌 : 118 (9) , 1667−1676 , 2008) に準じる。但し、「臨床診断例」 の場合には LAM の病理診断や細胞診診断が得られていない状況であるため、LAM を除外した項目で結節性硬化症の臨床診断基準を満たすことが必要である。

(2) 腎血管筋脂肪腫の合併 (画像診断可)

(3) 穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併

(4) 後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大

重症度分類 重症度 I~IV とし、一つ以上の項目を満たす最も高い重症度を採用する。

呼吸機能障害		気胸	腎血管筋脂肪腫	乳び胸水・腹水・リンパ浮腫	リンパ脈管筋腫
80Torr ≤ PaO2	80% ≤ %FEV1	1年以内の気胸発症は左記の呼吸機能障害の段階を一つ上げる	4cm未満、かつ症状や動脈瘤(径5mm以上)を認めない		症状を有さないリンパ脈管筋腫
70Torr ≤ PaO2 < 80Torr	70% ≤ %FEV1 < 80%		4cm以上であるが、症状や動脈瘤(径5mm以上)を認めない	内科的管理*によりコントロールされている(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	症状を有するリンパ脈管筋腫
60Torr ≤ PaO2 < 70Torr	40% ≤ %FEV1 < 70%		大きさに関係なく症状*を認める(*背部痛、腹痛、血尿など)、あるいは径5mm以上の動脈瘤を認める	内科的管理*によりコントロールが困難(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	
PaO2 < 60Torr	%FEV1 < 40%		動脈瘤破裂により腫瘍内外に出血を認める		

2014 年度 肺胞低換気症候群診療ガイドライン

GL 編集ワーキンググループ

陳 和夫、巽 浩一郎

概要

肺胞低換気は様々な病態で起こり得るので、二次性肺胞低換気症候群 (secondary alveolar hypoventilation syndromes: SAHS) の鑑別をして、肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS) を診断することは重要である。AHS の診断基準を現在下記に設定して調査研究中である。難治性稀少性疾患であり、発症機序は不明であるが、Phenotype A と B では、睡眠時の呼吸動態に違いがあることが判明している。

1. 動脈血液ガス分析にて、慢性の高度の高二酸化炭素血症 ($\text{PaCO}_2 > 45\text{Torr}$) を認める。
Phenotype A : 夜間睡眠中に主に低換気/低酸素血症を呈する
Phenotype B : 夜間睡眠中に主に無呼吸を呈する
2. 肺の器質的疾患が血液ガス異常の主体であることが除外される。
3. 明らかな睡眠時無呼吸症候群は除外される
4. 薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。
5. 画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。
6. AHS には現状では 2 つの病態が考えられ、Phenotype A では自発的過換気 (voluntary hyperventilation: VHV) により、 PaCO_2 値の改善の程度が著しいことが知られている。

AHS は、呼吸器・胸郭・神経・筋肉系に異常がなく、肺機能検査上明らかな異常が認められないにもかかわらず、日中に肺胞低換気 (高度の高二酸化炭素血症と低酸素血症) を呈する病態である。肺胞低換気は覚醒中よりも睡眠中に悪化する。原因としては呼吸の化学 (代謝) 調節系を構成する化学受容体の異常 (不全) が一部関与していると推定されている。Phenotype A は従来、原発性肺胞低換気症候群 (primary alveolar hypoventilation syndrome: PAH) と考えられていた病型である。

疫学

平成 9 年度の全国調査では、A 型 phenotype は日本では約 40 名程度であった。B 型 phenotype を含めると、原因不明で肺胞低換気 (高度の高二酸化炭素血症と低酸素血症) を呈しており、継続療養 (在宅での非侵襲的陽圧換気療法) が必要な患者数は 5,000 名程度と推定している。

原因

呼吸の自動調節 (化学、代謝呼吸調節) 系の異常 (不全) と考えられている。一部の症例で *PHOX-2* 遺伝

子の変異が報告されているが、病態との関係は不明である。

症状

症状としては、不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠障害、それにもとづく日中の眠気（過眠）などが現れることがある。病状が進行すれば II 型呼吸不全が進行し、右心不全の徴候（呼吸困難、全身の浮腫など）が出現してくる。それ以外に日中活動性低下に伴う諸症状を伴う。

合併症

診断時から慢性呼吸不全の状態に近いことがほとんどであるが、進行すると呼吸不全が進行、右心不全を来す。

治療法

難治性稀少性疾患であり、根治的治療法は解明されていない。非侵襲的換気療法、特に非侵襲的陽圧換気療法がほとんどの例で有効であるが、対症療法である。外国では横隔膜神経刺激も行われることがあるが、日本ではまれである。酸素投与、プロゲステロンやアセタゾラマイドなどの呼吸刺激剤も軽症例には使用されることがあるが、有効性は確立されていない。PAH 患者は鎮静剤投与により、肺泡低換気が急激に進行して、急性呼吸不全を誘導することがあり、注意が必要である。

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

肺泡低換気症候群の診断基準

A. 症状

1. 不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠障害、それにもとづく日中の過眠
2. 右心不全の徴候（安静時ないしは労作時の息切れ、全身の浮腫など）
3. 日中活動性低下に伴う諸症状

B. 検査所見

1. 動脈血液ガス分析にて、慢性の高度の高二酸化炭素血症（ $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ Torr}$ ）を認める。

Phenotype A：夜間睡眠中に主に低換気/低酸素血症を呈する

Phenotype B：夜間睡眠中に主に無呼吸を呈する

2. 動脈血液ガス分析： PaO_2 60 Torr以下の慢性呼吸不全を呈する場合はHOTの併用を考慮

3. Phenotype A, B の判定は終夜睡眠検査（ポリソムノグラフィー）にて行う。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 肺の器質的疾患：COPD，特発性間質性肺炎、気管支拡張症など

COPD は閉塞性換気障害（ $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ ）で診断される疾患である。