

巽 浩一郎 千葉大学医学部 呼吸器内科

坂尾 誠一郎 千葉大学医学部 呼吸器内科

診療の手引き作成資金

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」

『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療の手引き』発刊に当たって

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（pulmonary veno-occlusive disease: PVOD/ pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH）は肺高血圧症を呈する極めてまれな疾患であり、臨床所見のみでは肺動脈性肺高血圧症（PAH）との鑑別が困難である。しかし病理組織学的には肺動脈に病変が生じる PAH と明らかに異なり、PVOD/PCH の主たる病変は肺静脈／毛細血管である。2013 年 2 月に開催された第 5 回肺高血圧症ワールド・シンポジウム（フランス、ニース）では、共に肺高血圧症分類 I 群にまとめられているが、PVOD/PCH は他の PAH とは明らかに病態が異なり I' 群のサブクラスとして分類されていた。さらに 2015 年 8 月に発表された ESC/ERS Guidelines（欧州循環器/呼吸器学会合同ガイドライン）では、PAH 同様に、特発性、遺伝性、薬物毒物誘発、膠原病または HIV 関連の PVOD/PCH として分類された。

平成 27 年 1 月より厚生労働省の難病対策が改定され、肺循環分野の指定難病として『PAH』『慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）』に加え新たに『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）』が追加された。また今回の難病指定に伴い、平成 26 年度難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班によって、特発性または遺伝性の PVOD/PCH を対象に、同申請に必要な具体的な臨床診断基準が立案された。さらに公平な医療費助成のため、重症度分類が確立された。

本手引きでは新たな難病指定を受けた PVOD/PCH について、臨床診断基準および重症度分類を示すと共に、その概要・診断・治療についてクリニカルクエスチョン形式で解説する。さらに病理学的な特徴を示し、症例の提示をする。PVOD の確定診断は病理診断であり、臨床診断はあくまでも疑い診断である。しかし、特発性または遺伝性の PVOD/PCH の適切な肺移植治療のタイミングを逸しないためにも、本手引きがより多くの臨床の現場で活用され、診療の一助となることを期待する。

目次

1. 本手引きについて
2. 診断基準・重症度分類

3. クリニカルクエスチョンによる解説

4. 病理学的検討

5. 症例から見た実臨床

1. 本手引きについて

1) 目的

本手引きの目的は、厚生労働省の指定難病である肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）における現在までの知見を確認し、診療に従事する臨床医に、病態・疫学・診断・治療指針を提供すると共に、患者アウトカムの改善を目指すことである。本疾患は希少疾患であり、診断・治療に関するエビデンスは極めて少ないため、呼吸器・循環器内科の第一人者意見を十分に検討し、内容を補足した。さらに指定難病申請医が、適切な診断および治療を実践するため広く活用できるよう配慮した。また、患者や家族など一般市民と医療従事者が、お互いの理解および信頼関係を深めてもらうことも目指した。

2) 想定される利用者および利用施設

本手引きの利用者および利用施設は、肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療にあたる医師およびその施設である。

3) 本手引き使用する際の留意点

本手引きでは、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（研究代表者 植田初江先生）の研究成果を踏襲している。また、肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）は希少疾患でありその診断および治療に関するエビデンスは乏しく、本手引き作成に当たり、国内外のガイドライン（2012 年日本循環器学会肺高血圧症治療ガイドライン、2015 ヨーロッパ心臓病学会ならびに呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン）を十分に検討した上で、本邦における専門家の意見に基づき記載した。

4) 手引き作成の経緯

2014 年

6 月 6 日 2014 年度第一回呼吸不全班会議 日内会館 4 階会議室

PVOD/PCH 診療の手引き方針検討

12 月 19 日 2014 年度第二回呼吸不全班会議 東京八重洲ホール

中山 健夫先生（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野）によるMinds
診療ガイドラインに関する講演拝聴

坂尾、植田、小川 診療の手引きに関する案発表、作成方針再検討

2015年

6月12日 2015年度第一回呼吸不全班会議

診療の手引き作成手順構成、分担など決定

アステラス製薬株式会社 本社 4階 0401会議室

6-7月 各担当における素案作成

11-12月 文献レビューチームによる文献レビュー

12月 診療の手引き案初稿作成

メールにて初稿の内容に関する意見交換

5) 文献検索

手引きは、『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療の手引き』作成ワーキンググループ 作成チームで検討した3カテゴリー、20のCQについて文献検索を行った。検索は各カテゴリーに1名の文献レビューチームが担当し、1966-2015年8月期でPubmedを検索した。加えて、2015ヨーロッパ心臓病学会ならびに呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン、2012年日本循環器学会肺高血圧症治療ガイドライン、における引用文献、海外（New England Journal of Medicine, Circulation, The Journal of American College of Cardiology, European Heart Journal, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Preceding of American Thoracic Society, Chest, European Heart Journal, European Respiratory Journal, 等）および国内のレビュー（Circulation Journal, Respiratory Investigation, 日本呼吸器学会雑誌、等）を加えた。

6) 推奨の強さ、推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル

3つの分野（定義、検査、治療）に分けて、1~20のCQを設定し、推奨文、推奨の強さ、推奨の強さ決定要因、エビデンスレベル、解説を記載した。なお、推奨の強さ、推奨の強さ決定要因は、以下のように分類した。

1) 推奨の強さ

- 1 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- 2 科学的根拠は十分ではないが、行うことを考慮してもよい
- 3 推奨なし

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル

- A (強) : 効果の推定値に強く確信がある
- B (中) : 効果の推定値に中程度の確信がある
- C (弱) : 効果の推定値に対する確信は 限定的である
- D (とても弱い) : 効果推定値がほとんど確信できない

7) 資金

本ガイドライン作成に要した資金はすべて、平成 27-28 年 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 呼吸不全に関する調査研究 (研究代表 巽 浩一郎) より助成を受けた。

8) 利益相反

「肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH) 診療の手引き 2015」を作成するにあたり、手引き作成委員は、日本呼吸器学会、循環器学会の規定準拠し、PVOD/PCH の診断・治療に関係する企業・組織または団体との経済的関係に基づき、利益相反の状況について自己申告を行った。PVOD/PCH は未だ治療が確立していない病態であり、本手引き作成に関係する利益相反は認められなかった。

2. 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH) の診断基準・重症度分類

診断基準

平成 27 年 1 月より厚生労働省の難病対策が改定され、『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH)』は指定難病に認定された。平成 26 年度難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班により、特発性または遺伝性の PVOD/PCH の申請時に必要な具体的な臨床診断基準が立案された。

①臨床診断基準

主要項目

① 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、 $240\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上)

(b) 肺動脈楔入圧 (左心房圧) は正常 (15mmHg 以下)

② 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

③ 選択的肺血管拡張薬（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

- ① 安静時の動脈血酸素分圧の低下（70mmHg 以下）
- ② 肺機能検査：肺拡散能の著明な低下（%DLco < 55%）
- ③ 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

- ① 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
- ② 男性に多い
- ③ 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

<指定難病の認定基準>

以下の「診断確実例」および「臨床診断例」を指定難病の対象とする

更新時は主要項目①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①② + 病理診断例

「臨床診断例」

下記基準のいずれかを満たすものとする

主要項目①② + 主要項目③ + 副次項目のうち二項目以上

主要項目①② + 副次項目全て

「PVOD/PCH 疑い例」

主要項目①② + 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%）な閉塞所見あり

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

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、

Stage 3 以上を対象とする。

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)

Stage	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	$40 > \text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I~II	$\text{mPAP} \geq 40 \text{ mmHg}$		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I~II	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$		使用あり
	WHO-PH/NYHA III~IV	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	$\text{CI} \geq 2.5 \text{ L/min/m}^2$	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III~IV	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	$\text{CI} < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	$\text{mPAP} \geq 40 \text{ mmHg}$		使用の有無に係らず
				PGI ₂ 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。なお、選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管拡張薬の使用がなくても、Stage 3 以上とする（登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴を記載すること）。

(更新時)

Stage	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 PGI ₂ 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。なお、選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管拡張薬の使用がなくても、Stage 3 以上とする（登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴を記載すること）。

(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。

診断アルゴリズム

肺高血圧症診断アルゴリズム (ESC/ERS GUIDELINES 2015)



Authors/Task Force Members, et al. Eur Heart J 2015

3. クリニカルクエスチョンによる解説

CQ 一覧

[1]定義、疫学、病因 CQ

1. PVOD/PCH とはどのような病気ですか？肺動脈性肺高血圧症 (PAH) とは異なる疾患ですか？
遺伝しますか？
2. PVOD/PCH はどのくらいの患者数がいますか？
3. PVOD/PCH の生命予後を教えてください
4. PVOD/PCH の原因を教えてください
5. PVOD/PCH の発病メカニズムを教えてください

[2]検査 CQ

6. PVOD/PCH の身体所見はどのようなものがあるのでしょうか？
7. PVOD/PCH のスクリーニング検査はどのように行うのでしょうか？
8. PVOD/PCH の心電図所見・胸部 X 線所見を教えてください

9. PVOD/PCH の診断に右心カテーテルは必要ですか？
10. PVOD/PCH の臨床診断はどのようにするのですか？
11. PVOD/PCH との鑑別が難しい疾患を教えてください
12. PVOD/PCH の肺換気・血流スキャンで特徴的な所見は何ですか？
13. PVOD/PCH の胸部造影 CT で特徴的な所見は何ですか？
14. PVOD/PCH の呼吸機能検査所見はどうですか？
15. PVOD/PCH の動脈血液ガス分析はどのような特徴がありますか？
16. PVOD/PCH の気管支鏡検査で特徴的な所見はありますか？

[3]治療 CQ

17. PVOD/PCH の治療にはどのようなものがありますか？
18. PVOD/PCH 患者の酸素療法はどのように行うのですか？
19. PVOD/PCH 患者で肺血管拡張薬を使用できますか？
20. PVOD/PCH 患者への肺移植治療について教えてください？

[1]定義、疫学、病因

CQ1 PVOD/PCH とはどのような病気ですか？肺動脈性肺高血圧症（PAH）とは異なる疾患ですか？ 遺伝しますか？

推奨文

PVOD/PCH は肺高血圧症を呈する疾患であり、臨床的には PAH と鑑別困難である。しかし主たる病変は肺静脈／毛細血管であり、肺動脈に病変が生じる PAH とは異なる疾患である。2015 年 8 月に公表された欧州呼吸器学会・循環器学会のガイドラインでは 4 つの亜型に分類され、遺伝性素因の関与も報告された。

- 1) 推奨の強さ：該当せず
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説

PVOD は内膜の線維化による肺静脈の狭小化ないし閉塞が、PCH は肺胞壁を通過する毛細血管構成細胞の増殖が、それぞれ特徴的である^{1, 2)}。共に肺高血圧症を呈するが、肺動脈が主な病変部位である PAH とは異なる疾患であるとされた^{3, 4)}。PVOD についての最初の報告は 1934 年の Höra らの論文であり⁵⁾、その後“pulmonary veno-occlusive disease”という用語が初めて登場するのは 1966 年の二報である^{3, 4)}。また PCH は 1978 年に **Wagenvoort** らにより初めて報告された⁶⁾。フランスのニースで開かれた肺高血圧症の国際会議(ニース会議)において、PVOD/PCH の臨床分類が PAH から独立し Group 1'となったが⁷⁾、2015 年 8 月に公表された欧州呼吸器学会・循環

器学会のガイドラインでは、特発性、遺伝子的素因に関連した遺伝性、毒物/薬物/放射線誘発性、膠原病や HIV に関連した二次性、など PAH に準じてさらに再分類化された⁸⁾。遺伝性 PVOD/PCH では EIF2AK4 などの遺伝子の関与が示唆された⁸⁾。

追記：本邦における指定難病としての『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）』は、特発性または遺伝性の PVOD/PCH を対象としている。

文献

1. 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(3):867-82.
2. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(5):1964-73.
3. Heath D, Segel N, Bishop J. Pulmonary veno-occlusive disease. Circulation. 1966;34(2):242-8.
4. Brown CH, Harrison CV. Pulmonary veno-occlusive disease. Lancet. 1966 Jul 9;2(7454):61-5.
5. Höra J. Zur Histologie der klinischen "primären Pulmonalsklerose." Frankfurt Z Pathol 1934;47:100-108
6. Wagenvoort CA, Beetstra A, Spijker J. Capillary haemangiomatosis of the lungs. Histopathology. 1978;2(6):401-6.
7. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
8. Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv317. [Epub ahead of print]

CQ2 PVOD/PCH はどのくらいの患者数がありますか？

推奨文

現在本邦における正確な有病率は把握されていないが、フランスからの報告によると PVOD の有病率は 0.1~0.2 人/100 万人とされており、また IPAH と診断された症例の 5~25%が PVOD との報告もある。PCH は更に稀であり、これまでに報告例は 100 にも満たず、疾患頻度の推測は困難である。

- 1) 推奨の強さ：該当せず
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説

PVOD は IPAH の約 5-25%に認められると報告されている^{1,2)}。French National PAH Registry の結果から PAH の推定人数は年間 2.4 人/100 万人であり³⁾、特発性の PVOD は年間 0.1-0.2 人/100 万人の頻度と推定される。

PVOD は様々な疾患に合併して出現し⁴⁾、特に強皮症を始めとする膠原病での合併は多い⁵⁾。また、内科治療に不応性の PAH 患者 14 人の組織学的検討で、86%に PVOD の所見が認められたと

する報告もあり⁶⁾、多くの症例で IPAH や心不全、間質性肺疾患などに間違っ て分類されている可能性がある^{7, 8)}。

上記理由から現在の推測より実際の患者数は多いと考えられる。アメリカのレジストリーでは、PVOD は PAH の 0.4%であり⁹⁾、小児のレジストリーでは PH の 1.7%が PVOD であった¹⁰⁾。これらの数値からも未診断例が多く存在することが推測される。

本邦でも呼吸不全班からの報告があり、定疾患登録患者全体の約 2/3 の解析であるが、2013 年度の PVOD/PAH 登録患者数は 11 名であった¹¹⁾。

PCH は更に稀であり、これまでに報告例は 100 にも満たず^{12, 13)}、疾患頻度の推測は困難である。

文献

1. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Nov;162(5):1964-73. Review.
2. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, et al. Histopathology 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 Nov;80(5):1198-206.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173:1023-30.
4. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2009 Jan;33(1):189-200.
5. O'Callaghan DS, Dorfmüller P, Jaïs X, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: the bête noire of pulmonary hypertension in connective tissue diseases? *Presse Med.* 2011 Jan;40(1 Pt 2):e65-78.
6. Harch S, Whitford H, McLean C. Failure of medical therapy in pulmonary arterial hypertension. Is there an alternative diagnosis? *Chest.* 2009 Jun;135(6):1462-9.
7. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2013 Dec;34(4):619-37.
8. Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2015 Aug 29. pii: ehv317. [Epub ahead of print]
9. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest.* 2010;137(2):376-87.
10. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet.* 2012 11;379(9815):537-46.
11. 平成 25 年度厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究班
12. Ma L, Bao R. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a focus on the EIF2AK4 mutation in onset and pathogenesis. *Appl Clin Genet.* 2015 Aug 7;8:181-8. doi: 10.2147/TACG.S68635. eCollection 2015.
13. O'Keefe MC, Post MD. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a rare cause of pulmonary hypertension. *Arch Pathol Lab Med.* 2015 ;139(2):274-7.

CQ3 PVOD/PCH の生命予後を教えてください

推奨文

PVOD/PCH は、病態が急速に進行する予後不良の疾患である。PAH に有効な選択的肺血管拡張薬の効果は限定され、ほとんどの症例が診断から 2 年の経過で死亡するとされる。

1) 推奨の強さ：該当せず

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説

PVOD/PCH は共に予後不良の進行性疾患であるが、未だその正確な予後を示す報告は少ない。既報では、PVOD の 1 年死亡率は 72%¹⁾、ほとんどの症例が診断から 2 年で死亡する²⁻⁴⁾ とされる。唯一の根治治療は肺移植とされるが、移植による再発例もあり⁵⁾、また移植待機中に死亡することもある⁶⁾。最近では、早期にエポプロステノール持続静注を開始し、速やかに肺移植を行うことで予後が改善したとの報告もあり^{7, 8)}、うち一報では 1 年生存率 83%、2 年生存率 50%であった⁸⁾。また、15 年の長期生存を認めた症例の報告もある⁹⁾。一方、成人に比べ小児ではより急速に病態が進行する傾向があると報告されている¹⁰⁾。

PCH では、症状出現からの生存期間の中央値は 3 年間¹¹⁾、ほとんどの症例が症状出現から 1-5 年で死亡する¹²⁻¹⁵⁾ と報告されている。しかし、肺高血圧を伴わない症例や、剖検で偶発的に認められた症例の報告もあり、特に小児では緩徐進行で予後がよい可能性も指摘されている^{12, 14, 16)}。PCH は PVOD よりもさらに稀少疾患であり、自然経過も含めて予後について未だ不明な点が多い¹²⁾。

文献

1. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*. 2000 Dec;118(6):1671-9.
2. Lantuéjoul 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 Jul;30(7):850-7.
3. 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 Jul;87(4):220-33
4. Shackelford GD, Sacks EJ, Mullins JD, et al. Pulmonary venoocclusive disease: case report and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol*. 1977 Apr;128(4):643-8.
5. Izbicki G, Shitrit D, Schechtman I, et al. Recurrence of pulmonary veno-occlusive disease after heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005 May;24(5):635-7.
6. 小川愛子 肺高血圧症治療 Update PVOD/PCH の診断と治療 医学のあゆみ 2015.10.3 Vol.255 No.1 78
7. 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(7):1729-36.
8. Montani D, Jaïs X, Price LC, et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1348-56.
9. Matsushita K, Kanna M, Yazawa T, et al. Long-term survivor with pulmonary

- veno-occlusive disease. *Circulation*. 2012 Mar 27;125(12):e503-6.
10. Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TL, et al. From the Archives of the AFIP: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Radiographics*. 2007 May-Jun;27(3):867-82.
 11. 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 (Baltimore)*. 2002 Nov;81(6):417-24.
 12. Umezu H, Naito M, Yagisawa K, et al. An autopsy case of pulmonary capillary hemangiomatosis without evidence of pulmonary hypertension. *Virchows Arch*. 2001 Oct;439(4):586-92.
 13. al-Fawaz IM, al Mobaireek KF, al-Suhaibani M, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. 1995 Apr;19(4):243-8.
 14. Faber CN, Yousem SA, Dauber JH, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis. A report of three cases and a review of the literature. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Sep;140(3):808-13.
 15. Oviedo A, Abramson LP, Worthington R, et al. Congenital pulmonary capillary hemangiomatosis: Report of two cases and review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Sep;36(3):253-6.
 16. Havlik DM, Massie LW, Williams WL, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis-like foci. An autopsy study of 8 cases. *Am J Clin Pathol*. 2000 May;113(5):655-62.

CQ4 PVOD/PCHの原因を教えてください

推奨文

後ろ向き観察研究の結果として、いくつかの抗癌剤や骨髄移植の関与が示唆されている。また強皮症などの膠原病に合併することも報告されている。さらに数例の症例報告として、HIVなどのウイルス感染、種々の毒物（タバコや有機溶剤）、経口避妊薬などの関与も示唆されている。最近では、家系内発生例の検討から遺伝的要素（EIF2AK4, BMPR2 など）の影響も示唆されている。

- 1) 推奨の強さ：該当せず
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説

PVOD/PCH の明らかな病態機序は未だ明らかではない。後ろ向き観察研究の結果として、いくつかの抗癌剤や骨髄移植の関与が示唆されている¹⁾。特に抗がん剤関連 PVOD³⁷ 症例の検討では、原因薬剤としてアルキル化剤(83.6%)、アルカロイド(45.9%)、抗悪性腫瘍性抗生物質(43.2%)、代謝拮抗薬(40.5%)などが報告された²⁾。また自家幹細胞移植後の PVOD 症例も報告され³⁾、血液疾患としてホジキン病や慢性骨髄増殖性疾患に伴う PVOD も報告されている^{4, 5)}。また強皮症などの膠原病に合併することも報告され⁶⁾、MCTD への合併も報告されている⁷⁾。さらに数例の症例報告として、HIV などのウイルス感染⁸⁾、種々の毒物（喫煙や有機溶剤）^{9, 10)}、経口避妊薬¹¹⁾ などの関与も示唆されている。最近では、家系内発生例の検討から遺伝的要素（EIF2AK4, BMPR2 など）^{12, 13, 14)} の影響も示唆されている。また移植後再発症例も報告されており、病因として肺外

因子の関与も示唆されている¹⁵⁾。

追記：本邦における指定難病としての『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）』は、特発性または遺伝性の PVOD/PCH を対象としている。

文献

1. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Nov;162(5):1964-73.
2. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol.* 2015 Feb;185(2):356-71
3. Salzman D, Adkins DR, Craig F, et al. Malignancy-associated pulmonary veno-occlusive disease: report of a case following autologous bone marrow transplantation and review. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Oct;18(4):755-60.
4. Swift GL, Gibbs A, Campbell IA, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and Hodgkin's lymphoma. *Eur Respir J.* 1993 Apr;6(4):596-8.
5. Willems E, Canivet JL, Ghaye B, et al. Pulmonary veno-occlusive disease in myeloproliferative disorder. *Eur Respir J.* 2009 Jan;33(1):213-6.
6. Johnson SR, Patsios D, Hwang DM, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol.* 2006 Nov;33(11):2347-50.
7. Zhang L, Visscher D, Rihal C, et al. Pulmonary veno-occlusive disease as a primary cause of pulmonary hypertension in a patient with mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int.* 2007 Oct;27(12):1163-5.
8. Escamilla R, Hermant C, Berjaud J, et al. Pulmonary veno-occlusive disease in a HIV-infected intravenous drug abuser. *Eur Respir J.* 1995 Nov;8(11):1982-4.
9. Masters K, Bennett S. Pulmonary veno-occlusive disease: an uncommon cause of pulmonary hypertension. *BMJ Case Rep.* 2013 Feb 1;2013.
10. Montani D, Lau EM, Descatha A, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2015 Dec;46(6):1721-31.
11. Urisman A, Leard LE, Nathan M, et al. Rapidly progressive pulmonary venoocclusive disease in young women taking oral contraceptives. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Sep;31(9):1031-6.
12. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2014 Jan;46(1):65-9.
13. Ma L, Bao R. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a focus on the EIF2AK4 mutation in onset and pathogenesis. *Appl Clin Genet.* 2015 Aug 7;8:181-8.
14. Dai Z, Matsui Y. Pulmonary Venno-Occlusive Disease: An 80-Year-Old Mystery. *Respiration* 2014;88:148-157
15. Izbick G, Shitrit D, Schechtman I, et al. Recurrence of pulmonary veno-occlusive disease after heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005 May;24(5):635-7.

CQ5 PVOD/PCH の発病メカニズムを教えてください

推奨文

PVOD/PCH は IPAH と同じスペクトラムの疾患とする説もあるが、PAH に比べ病態に関しては不明なところが多い。免疫システムや toxic agent の関与が示唆されており、さらには近年報告さ

れた EIF2AK4 遺伝子変異の関与から、TGFβ1 経路の抑制、mTOR 経路とのリンク等も指摘されている。

1) 推奨の強さ：該当せず

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説

PVOD/PCH は IPAH と同じスペクトラムの疾患で、特に肺静脈を侵すフェノタイプと考える説がある。実際 2015 年 ESC/ERS ガイドラインでは 1 群 PAH の亜型として分類されている¹⁾。しかし PAH に比べ病態に関しては未だ不明な点が多い。

CQ4 での解説のように、PVOD/PCH は自己免疫性疾患や種々の toxic agent との関連も指摘されており、実際強皮症に合併した PVOD 患者の small- and post-capillary vessel では細胞増殖に関与する PDGFR-β の発現亢進があり、肺静脈のリモデリング/狭窄に関与する可能性が示唆されている²⁾。さらに、造血幹細胞移植後の PVOD では、移植による内皮障害/凝固活性亢進が要因の一つとして挙げられている³⁾。近年、PVOD/PCH の一部患者が EIF2AK4 変異を有することが指摘されているが、EIF2AK4 は TGFβ1 経路の抑制、mTOR 経路とのリンク等も指摘されており、これらの分子カスケードが疾患病態に関与していることが推測されている⁴⁾。

文献

1. Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv317. [Epub ahead of print]
2. Overbeek MJ, Boonstra A, Voskuyl AE, et al. Platelet-derived growth factor receptor-β and epidermal growth factor receptor in pulmonary vasculature of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension versus idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary veno-occlusive disease: a case-control study. Arthritis Res Ther. 2011 Apr 14;13(2):R61.
3. Bunte MC, Patnaik MM, Pritzker MR, et al. Pulmonary veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation: a rare model of endothelial dysfunction. Bone Marrow Transplant. 2008 Apr;41(8):677-86
4. Ma L, Bao R. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a focus on the EIF2AK4 mutation in onset and pathogenesis. Appl Clin Genet. 2015 Aug 7;8:181-8.

[2]検査

CQ 6 PVOD/PCH の身体所見はどのようなものがあるのでしょうか？

推奨文

PVOD/PCH の身体所見は非特異的で、一般的に肺高血圧症の所見と一致する。しかし、安静時や労作時の低酸素血症が PAH よりも顕著であり、肺拡散能 (DLco) の著明な低下がある。

1) 推奨の強さ：該当せず

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説

PVOD 患者の身体所見は肺高血圧に伴う一般的な所見であり、PAH 症例の所見と鑑別はできない¹⁾。病理学的に診断された PVOD と PAH の後ろ向き解析では、body mass index (BMI; $21.4 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$ vs. PAH; $25.6 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$)以外、NYHA 機能分類、レイノー症状、右心不全徴候、ばち指などの所見に有意差を認めなかった²⁾。しかし、安静時や労作時の低酸素血症が PAH よりも顕著であり、肺拡散能 (DLco) の著明な低下がある³⁾。

文献

1. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1964–1973.
2. 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;87:220–233.
3. Montani D, O'Callaghan DS, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. Respiratory medicine 2010; 104 Suppl 1:S23-32

CQ 7 PVOD/PCH のスクリーニング検査はどのように行うのでしょうか？

推奨文

PVOD/PCH のスクリーニング検査は、基本的に肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に準じる。肺高血圧症と診断された患者のうち PVOD/PCH が疑われた場合は、その鑑別診断として HRCT、精密肺機能検査、動脈血ガス分析などが有用となる。

1) 推奨の強さ：2

2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：C

解説

PVOD/PCH のスクリーニング検査は、基本的に肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に準じた血行動態の評価となる。しかし血行動態のみでは両者の鑑別は困難で、

臨床鑑別診断には、胸部高解像度 CT (HRCT)、精密肺機能検査、動脈血ガス分析などが有用である。病理学的に診断された PVOD 患者 20 例を、病理学的に PVOD や PCH の所見がない PAH 患者 13 例と後ろ向きに検討を行った報告では、PVOD 症例は PAH 症例と比較し肺動脈酸素分圧、肺拡散能 (DLco) が有意に低値であった。さらに HRCT で、PVOD 症例は小葉中心性すりガラス影 (PVOD 65% vs. PAH 23.1%, $p < 0.05$)、小葉間隔壁肥厚 (PVOD 65% vs. PAH 15.4%, $p < 0.01$)、縦隔リンパ節腫脹 (PVOD 65% vs. PAH 7.7%, $p < 0.005$) を認めた。PAH 症例で、CT 上のこの 3 つの所見のうち 2 つ以上認めた場合、感度 75%、特異度 84.6% で PVOD が検出された¹⁾。また、肺高血圧症 96 症例の CT 画像を後ろ向きに解析した報告では、小葉中心性すりガ

ラス影、小葉間隔壁肥厚、縦隔リンパ節腫脹のうち 2 項目以上を満たす場合、感度 95.5%、特異度 89%で PVOD を鑑別できた²⁾。また重症 PVOD 症例では、レントゲンや CT で Kerly B line や胸水を認める症例が報告されている³⁾。換気血流スキャンの所見では両者に差異は無いとされるが⁴⁾、区域性欠損や上葉優位の血流低下を示す症例も存在する^{5, 6)}。

文献

1. Montani D, Achouh L, Dorfmuller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:220-233.
2. Mineo G, Attinà D, Mughetti M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: the role of CT. *Radiol Med.* 2014 Sep;119(9):667-73.
3. Montani D, Price LC, Dorfmuller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33:189-200.
4. Seferian A, Helal B, Jais X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40:75-83
5. Bailey CL, Channick RN, Auger WR, et al. "High probability" perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Nov;162(5):1974-8.
6. 小川愛子, 松原広己 Pulmonary Ven-Occlusive Disease と Pulmonary Capillary Hemangiomatosis の診断のポイント *Therapeutic Research* 33(10): 1532 -1534 2012

CQ 8 PVOD/PCH の心電図所見・胸部 X 線所見を教えてください

推奨文

PVOD/PCH の心電図所見は右室肥大等の右心負荷所見であり、他の肺高血圧症を呈する疾患と同様である。胸部 X 線でも、主肺動脈の拡大や胸水貯留等、肺高血圧症で見られる右心負荷所見と同様である。しかし、Kerley B line, びまん性粒状影等、肺静脈閉塞による間質浮腫による所見もあり、PAH との鑑別に有用である。

- 1) 推奨の強さ：該当せず
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説

PVOD/PCH の心電図所見は、他の肺高血圧症を呈する疾患と同様に、右軸変異や陰性 T 波などの右心負荷（右室肥大）所見であり、他特徴的な所見はない¹⁻⁴⁾。胸部 X 線でも、主肺動脈の拡大や胸水貯留等、肺高血圧症で見られる右心負荷所見と同様である。しかし、PVOD 症例の後ろ向き研究では、主肺動脈の拡大や胸水貯留に加えて、間質浮腫による Kerley B line や間質影所見が指摘されている^{1, 5-8)}。さらに、肺生検により病理診断された PVOD24 例と、静脈病変を伴わない PAH24 例を比較検討した報告では、前者において胸部 X 線上、小葉中心性すりガラス影、Kerley B line、リンパ節腫大が記載されている⁹⁾。

文献

1. Ryan JJ, Thenappan T, Luo N, et al. The WHO classification of pulmonary hypertension: A case-based imaging compendium. *PulmCirc.* 2012 Jan-Mar;2(1):107-21.
2. Ito K, Ichiki T, Ohi K, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis with severe pulmonary hypertension. *Circ J.* 2003 Sep;67(9):793-5.
3. A case of veno-occlusive disease. Demonstrated at the Royal Postgraduate Medical School. *Br Med J.* 1968 Mar 30;1(5595):818-22.
4. Zee-Cheng CS, Gibbs HR. Paradoxical ventricular septal motion with right ventricular dilatation as a manifestation of pure pressure overload due to pulmonary veno-occlusive disease. *Clin Cardiol.* 1985 Nov;8(11):603-6.
5. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest.* 2000 Dec;118(6):1671-9.
6. Swensen SJ, Tashjian JH, Myers JL, et al. Pulmonary venoocclusive disease: CT findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Oct;167(4):937-40.
7. Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TL, et al. From the Archives of the AFIP: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Radiographics.* 2007 May-Jun;27(3):867-82.
8. Umezu H, Naito M, Yagisawa K, et al. An autopsy case of pulmonary capillary hemangiomatosis without evidence of pulmonary hypertension. *Virchows Arch.* 2001 Oct;439(4):586-92.
9. 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 Jul;87(4):220-33.

CQ 9 PVOD/PCH の診断に右心カテーテルは必要ですか？

推奨文

最新の肺高血圧症臨床分類では PVOD/PCH は PAH のサブグループである 1'群とされている。臨床的に肺高血圧を呈するため、右心カテーテル検査所見のみでは 1 群 PAH との鑑別が困難であるが、肺高血圧症の診断には右心カテーテル検査が必須である。

- 1) 推奨の強さ：該当せず
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説

最新の肺高血圧症臨床分類では PVOD/PCH は PAH のサブグループである 1'群とされている。臨床的に肺高血圧を呈するため、右心カテーテル検査所見のみでは 1 群 PAH との鑑別が困難であるが、肺高血圧症の診断には右心カテーテル検査が必須である^{1, 2)}。さらに、平成 27 年度 PVOD/PCH は新たに厚生労働省の難病指定を受けたが、指定難病として申請する際考慮すべき臨床診断基準では、右心カテーテル検査所見が PAH の診断基準を満たす、との記載がある。具体的な PAH の診断基準は、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、肺動脈楔入圧（左心房圧）正常（15mmHg 以下）である^{1, 2)}。肺生検により病理診断された PVOD 症例と、PAH 症例を比較検討した報告では、PAH 同様に右心カテ

ーテル検査にて肺高血圧症を呈することが記載されている^{3, 4)}。

文献

1. Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. pii: ehv317. [Epub ahead of print]
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50.
3. 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 Jul;87(4):220-33.
4. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009 Jan;33(1):189-200.

CQ 10 PVOD/PCH の臨床診断はどのようにするのですか？

推奨文

PVOD/PCH は肺組織の病理診断が望ましいが、不安定な肺血行動態から実施困難である。PVOD の臨床診断は、胸部高解像度 CT (HRCT)、精密肺機能検査、動脈血ガス分析を組み合わせた総合的評価に基づいて行われる。

- 1) 推奨の強さ：該当せず
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説

基本的に従来からの確定診断には、生検または剖検組織による病理診断が必要である¹⁻⁴⁾。しかし、本疾患では肺高血圧の程度も重篤であり肺生検は非常リスクが高く、その施行は制限される⁵⁻⁸⁾。そのため、PVOD の臨床診断には非侵襲的なアプローチが参考になり⁹⁾、HRCT、精密肺機能検査、動脈血ガス分析と気管支肺胞洗浄を組み合わせた総合的評価に基づいて行われる^{7, 9, 10)}。症状は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と類似しているが⁹⁾、安静時や労作時の低酸素血症が PAH よりも顕著であり、肺拡散能 (DLco) の著明な低下があり、HRCT では小葉間隔壁の肥厚、粒状影・索状影、小葉中心性すりガラス陰影、縦隔リンパ節腫大などが確認される。また、気管支肺胞洗浄液中にヘモジデリン貪食マクロファージを認めることがあり^{7, 9-11)} (臨床診断基準参考)、可能であれば気管支鏡検査も考慮する。

文献

1. 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.
2. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;162:1964-73.
3. O'Keefe MC, Post MD. Pulmonary capillary hemangiomatosis: A rare cause of pulmonary hypertension. *Arch Pathol Lab Med*, 2015;139:274-7.
4. El-Gabaly M, Farver CF, Budev MA, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis

- imaging findings and literature update. J Comput Assist Tomogr, 2007;31:608-10.
5. Dai Z, Matsui Y. Pulmonary veno-occlusive disease: An 80-year-old mystery. Respiration, 2014;88:148-57.
 6. Huertas A, Girerd B, Dorfmuller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: Advances in clinical management and treatments. Expert Rev Respir Med, 2011;5:217-29; quiz 30-1.
 7. Montani D, Price LC, Dorfmuller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J, 2009;33:189-200.
 8. Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TL, et al. From the archives of the afip: Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomas. Radiographics, 2007;27:867-82.
 9. Montani D, Kemp K, Dorfmuller P, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary veno-occlusive disease: Similarities and differences. Semin Respir Crit Care Med, 2009;30:411-20.
 10. Montani D, O'Callaghan DS, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: Recent progress and current challenges. Respir Med, 2010;104 Suppl 1:S23-32.
 11. Grosse C, Grosse A. CT findings in diseases associated with pulmonary hypertension: A current review. Radiographics, 2010;30:1753-77.

CQ 11 PVOD/PCH との鑑別が難しい疾患を教えてください

推奨文

PVOD/PCH は特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）との鑑別を要する疾患であり、画像所見からはサルコイドーシス、嚢胞線維症、ヘモジデローシスなど間質性変化を来す肺疾患も鑑別に挙がる。さらに、PVOD と PCH も互いに鑑別疾患となるがその鑑別には肺生検による病理所見が必要である。

- 1) 推奨の強さ：該当せず
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：該当せず

解説

PVOD は、臨床的に IPAH との鑑別が非常に困難であり、右心カテーテル検査所見など血行動態のみでは IPAH との鑑別は不可能である¹⁻³⁾。実際、PAH として診断され選択的肺血管拡張薬により加療される症例も散見される^{2, 3)}。PCH は、IPAH に加え画像所見などから、肺線維症、サルコイドーシス、モジデローシスと誤診されるとの報告がある³⁾。また、進行期の PVOD では画像上間質性変化がみられ、サルコイドーシス、嚢胞線維症、塵肺など肺実質疾患も鑑別に挙がる⁴⁾。さらに、PVOD（肺静脈病変優位）および PCH（毛細血管病変優位）は主な病変部位が異なるが、ともに肺静脈の閉塞を生じ結果的に肺動脈圧の持続的な上昇をきたすため、臨床的には両者を鑑別するのは困難である⁵⁻⁷⁾。しかし、最近の報告では臨床所見や病理学的所見、および遺伝的背景から両者を同一の疾患とする概念も報告されている⁸⁾。

追記：本邦における指定難病としての『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）』は、特発性または遺伝性の PVOD/PCH を対象としている。