

小葉内静脈の著明な線維性狭窄と、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）。

（図 3：小川愛子．症例から学ぶ肺高血圧症．CardioVascular Contemporary 特集：肺高血圧症診療の実践，2:3:54-62,2013，株式会社メディシンラトルより引用）

症例 2 PCH 症例

【症例】10代 男性

【主訴】労作時呼吸困難

【既往歴】6ヶ月；敗血症、4歳；メッケル憩室手術、9歳；虫垂炎手術

【家族歴】父：15歳時心臓病で手術（詳細不明）・糖尿病

【喫煙歴】なし

【飲酒歴】なし

【アレルギー】アレルギー性結膜炎

【現病歴】6歳時検診で心電図異常（詳細不明）を指摘され、以後毎年指摘されたが放置していた。

11歳時、1月頃より労作時呼吸困難が出現し6月近医受診。心臓カテーテル検査で肺動脈圧102/79/90 mmHgであり、肺高血圧症と診断され酸素投与とベラプロスト内服を開始した。しかし症状改善せず、エポプロステノール持続静注療法導入、肺移植適応検討目的で同年7月紹介となった。

【身体所見】血圧102/60 mmHg，脈拍64 bpm、SpO₂ 98%（酸素5 L/min）

心音：II音亢進、収縮期雑音II/VI at 4LSB、肺野：清、腹部：平坦・軟、下腿浮腫なし

【動脈血液ガス】pH 7.46，pCO₂ 39 mmHg、pO₂ 164 mmHg、SaO₂ 100%（酸素5L/min）

【6分間歩行試験】わずかの体動で酸素飽和度が著明に低下するため施行できず。

【入院時検査所見】BNP 6.4 pg/ml

心電図：洞調律，60 bpm，右軸偏位，右室肥大（図1A）。

胸部X線写真：CTR 46%，肺野に小粒状影、下肺野にKerley B lineを認める（図1B）。

心エコー図：拡大した右室による左室圧排所見あり、三尖弁逆流圧較差78 mmHg。

【呼吸機能検査】%VC 92%，FEV_{1.0%} 72%，%DLco 64%

【画像所見】

胸部HRCT：肺動脈拡大、右房・右室拡大、肺門・縦隔リンパ節腫大を認める。肺野では小葉間隔壁の肥厚、モザイクパターンを認める（図1C）。

肺血流シンチグラフィ：両肺に亜区域性の血流欠損を多数認める（図1D）。

【心臓カテーテル検査】肺動脈圧66/37/52 mmHg、右房圧4 mmHg、肺動脈楔入圧9 mmHg、心係数2.8 L/min/m²、肺血管抵抗1228 dyn・s/cm⁵

肺動脈造影では、肺動脈内に血栓像や閉塞像を認めず、慢性血栓塞栓性肺高血圧症は否定的。

【治療経過】

労作時の著明な酸素飽和度低下や画像所見から、通常の肺動脈性肺高血圧症としては非典型的な臨床像であったが、二次的に肺高血圧症を来す基礎疾患は認められず、肺動脈性肺高血圧症と考え、ベラプロストを最大量まで増量した後に再度カテーテル検査を行った。しかし、麻酔導入直後より急性肺水腫を来したため、PVODの可能性が高いと判断した。利尿剤、カテコラミン等使用し血行動態安定化をはかりながらエポプロステノール持続静注療法を導入し（図 2A）、慎重に増量し 23.4ng/kg/min まで増量したところで退院とした。肺動脈圧が高値であり、PVOD であれば肺血管拡張薬による治療が奏功する可能性が低いいため、肺移植登録を行った。以後もエポプロステノール増量を続けたが、増量すると胸部不快、レントゲン上肺水腫の悪化を認め、増量の一時中止と利尿剤増量で軽快した後に増量を再開することを繰り返した（図 2B）。

治療開始後 2 年目の右心カテーテル検査では肺動脈圧 84/47/61 mmHg、心係数 4.4 L/min/m²、であり、状態は安定していたが肺動脈圧は上昇していた。2 年 4 か月目に右心不全が悪化し入院となった。肺動脈圧 110/70/82 mmHg、心係数 3.0 L/min/m² でありさらに肺動脈圧が上昇していた。安静、利尿剤投与とエポプロステノールの増量で一旦状態が安定し退院となった。しかしその半年後に再び右心不全が増悪し入院となった。心エコーでは三尖弁逆流圧較差 100 mmHg と悪化していた。カテコラミンや利尿剤を投与したが酸素化改善せず、NIPPV も使用したが、状態改善せず死亡した。

【病理組織診断】多層性に増殖した毛細血管が、正常構造に浸潤する所見を認め、PCH と診断された（図 3）。

【本症例のポイント】

本症例は、われわれの施設で PVOD/PCH として診療を行った初めての症例であった。酸素 5 L/min 投与を受けながら転院となった。安静時の酸素飽和度は維持されていたが、立位になるだけで酸素飽和度が 90%を下回るなど、労作による低酸素血症が著明で、6 分間歩行試験は初診時には施行できなかった。この症状と、HRCT 画像などから、通常の肺動脈性肺高血圧症とは異なるという認識はあったが、PVOD/PCH の診療経験がなく、当初臨床診断には至らなかった。心臓カテーテル検査時に著明な肺水腫を来し、初診時からの検査所見を見直すと、労作時低酸素血症、画像所見等、PVOD/PCH として矛盾しない結果であった。また、ベラプロストの増量中に胸痛と胸部 X 線での肺野の網状影の増強を認めたが、これは肺血管拡張薬による軽度の肺水腫と考えられ、やはり PVOD/PCH に特徴的な所見であった。症例 1 で述べたように、肺動脈性肺高血圧症に対して有効である肺血管拡張薬は、PVOD/PCH では肺水腫を惹起する危険性がある。しかし、本症例では、小児であるため脳死肺移植の実現可能性が低いことと、エポプロステノール以外に肺血管拡

張薬の選択肢のない時期であったことから、エポプロステノールを慎重に増量して治療を行う方針とした。エポプロステノールに関しては、低用量では小細動脈圧は上昇するが、6 ng/kg/min 以上では心拍出量が上昇し肺血管抵抗が低下するとの報告がある¹⁾。したがって、ごく低用量から開始し、開始後数日間は、急激な酸素飽和度の低下や肺水腫発生の危険性があるためモニター管理を行い、急激な増量を避け、肺水腫の悪化が認められた際には増量を中止し、静脈側も拡張し静水圧が低下するまで利尿薬を増強するなど心不全管理を行うことが重要である。当院では、本症例を含む8例のPVOD/PCH症例に対して、エポプロステノールを投与した²⁾。運動耐容能、心拍出量、BNP濃度は一時的に改善したが、肺動脈圧自体は不変で、投与量の増加とともに間質影が増強、酸素化の悪化を認めた(図2)。4例ではエポプロステノール治療中に移植となっており、慎重に使用すれば低用量のエポプロステノールは移植へのブリッジ治療としては現時点では最も有効である。しかし、血行動態の改善が得られないことから、本症例では約3年にわたり治療を継続できたが、根治療法にはならないと考えられる。

本症例ではHRCT上、PCHで特徴的な粒状影ではなくモザイクパターンが見られたため、PVODと予測していた。ところが、病理組織では典型的なPCHの所見が認められ³⁾、最終診断はPCHであった。PVODとPCHで治療方針は同じであるが、両者の鑑別診断は臨床的に困難であり、最終的な組織診断を待つべきである。

文献

1. Davis, L.L., et al., Effect of prostacyclin on microvascular pressures in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest*, 1995. 108(6): p. 1754-6.
2. Ogawa, A., et al., Safety and Efficacy of Epoprostenol Therapy in Pulmonary Veno-Occlusive Disease and Pulmonary Capillary Hemangiomas. *Circ J*, 2012. 76: p. 1729-1736.
3. Pietra, G.G., et al., Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 25S-32S

図 1

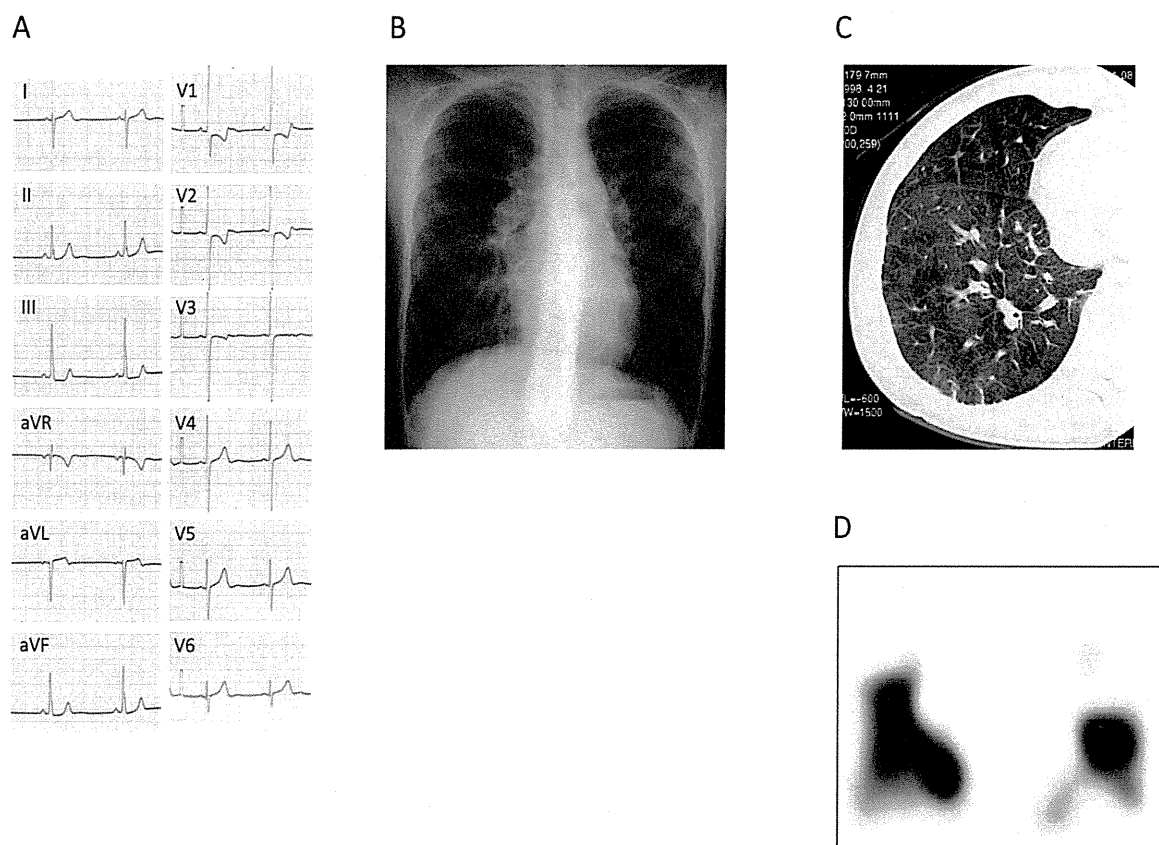


図 1 症例 2 の入院時検査所見

A: 心電図. 右軸偏位, 右室肥大を認める.

B: 胸部 X 線写真. 肺野に小粒状影, 下肺野に Kerley B line を認める.

C: 胸部 HRCT. 小葉間隔壁の肥厚, モザイクパターンを認める.

D: 肺血流シンチグラフィ. 両肺に垂区域性の血流欠損を多数認める.

(図 1B, 1C : Ogawa A, et al: Circ J. 2012;76:1729-36.より引用)

図 2

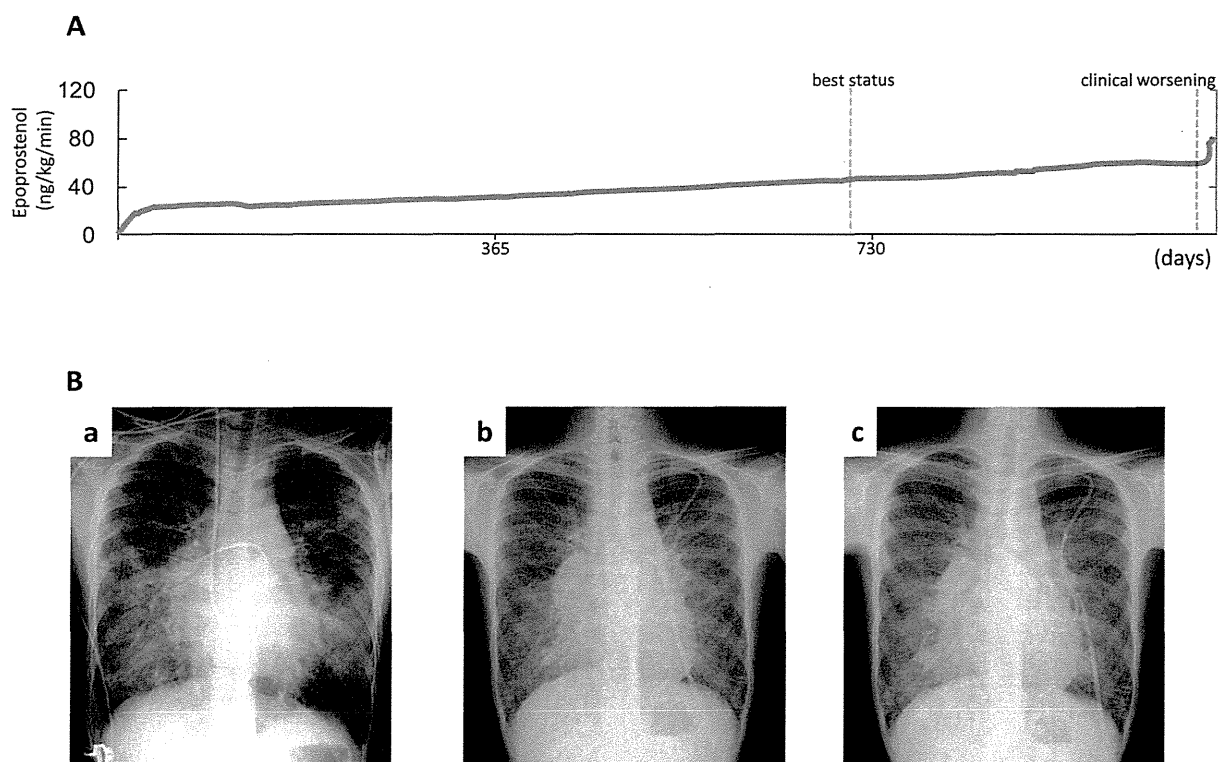


図 2 症例 2 の経過と胸部 X 線所見の変化

A: エポプロステノール開始からの投与量の経過. 初回入院時に 23.4ng/kg/min まで増量した後は, 2-3 週間に一度 1ng/kg/min ずつ増量し, 約 2 年 4 ヶ月目の入院後 3 週間に 1.6ng/kg/min 程度で増量していた. 血行動態維持目的で最終的には 79.2 ng/kg/min まで増量した.

B: 経過中の胸部 X 線写真. (a) 初回入院中のカテーテル検査時に肺水腫となった. (b) エポプロステノール開始から 810 日目. 外来で慎重に増量していたがエポプロステノールの増量に伴い血所見が増強している. (c) エポプロステノール開始から 1050 日目. 心不全の悪化により入院となった.

(図 2A : Ogawa A, et al: Circ J. 2012;76:1729-36.より引用)

図 3

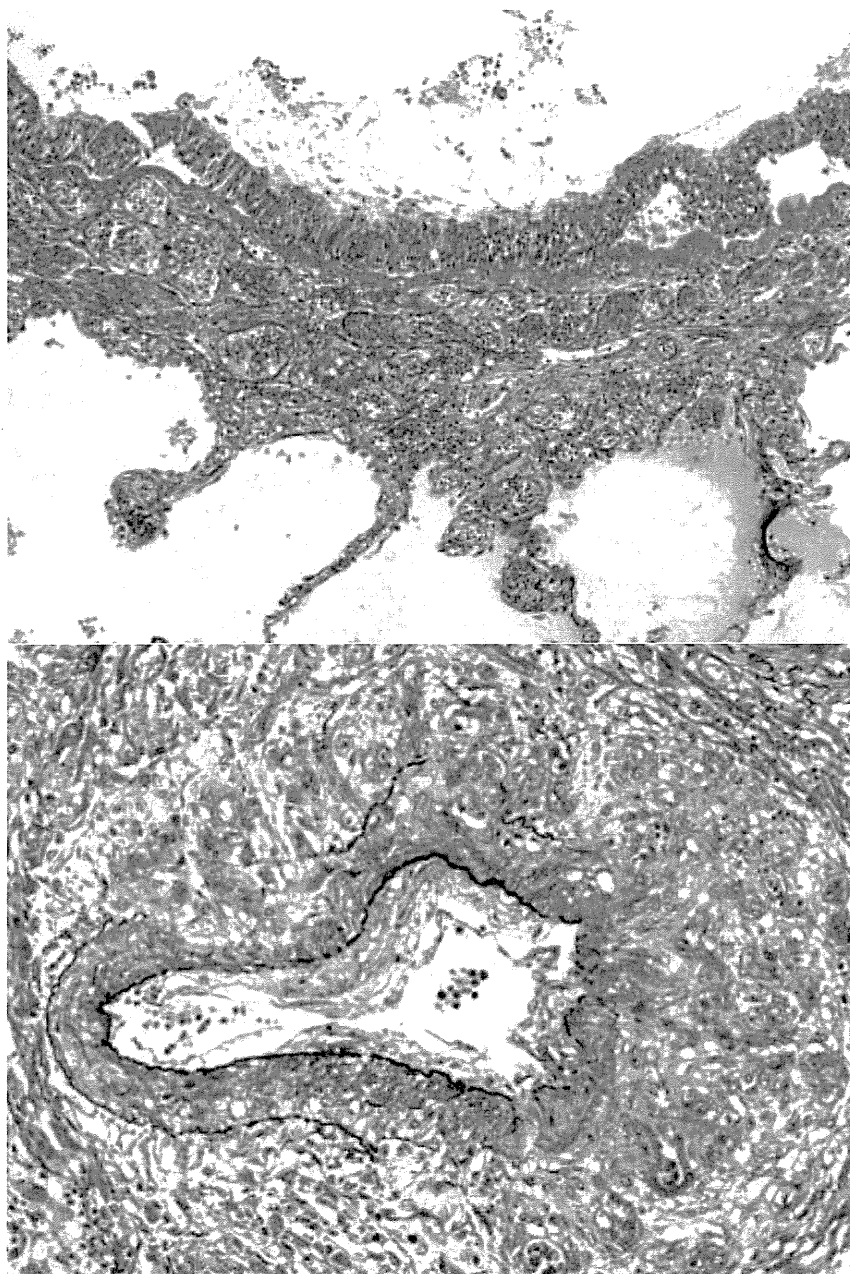


図 3 症例 2 の病理組織像

多層性に増殖した毛細血管が，気管支壁（上段）と肺動脈壁（下段）に浸潤している（マッソントリクローム染色）。

（図 3 : Ogawa A, et al: Circ J. 2012;76:1729-36.より引用）

症例 3 PVOD イマチニブ使用症例

【症例】 40代 男性

【主訴】 労作時呼吸困難

【既往歴】 なし

【家族歴】 なし

【喫煙歴】 15本/日×27年

【飲酒歴】 なし

【アレルギー】 なし

【現病歴】

生来健康で、職場検診でも異常を指摘されたことはなかった。当院受診の約1年前よりランニング中の息切れを自覚し始めた。その後徐々に増悪し階段歩行や100m程度の平地歩行で呼吸苦を自覚するようになったため、約半年後近医を受診。右心カテーテル検査にて肺動脈圧 114/46/71 mmHg、心係数 2.2 L/min/m²、肺血管抵抗 1131 dyn・s/cm⁵であり肺高血圧症と診断された。ベラプロスト、ボセンタン、酸素療法を開始したが状態改善せず増悪するため、経口肺血管拡張薬による治療の限界と考えられ、エポプロステノール持続静注療法導入目的で当院紹介となった。喫煙歴のある男性の肺高血圧症で、著明な低酸素血症や、胸部X線で小粒状影を認めるため、PVOD/PCHを疑いエポプロステノール持続静注療法の導入は見合わせた。比較的病状は安定していたため、シルデナフィルを追加したが、浮腫が増悪し中止した。約1か月後、呼吸困難と意識レベル低下をきたし、右心不全増悪の診断で前医に緊急入院となり、当院転院となった。

【身体所見】 血圧 101/73 mmHg、脈拍 73 bpm、SpO₂ 92% (酸素 9 L/min)

眼瞼結膜貧血なし、球結膜黄染なし、頸静脈怒張あり、心音：Ⅱ音亢進、肺野：清、腹部：平坦・軟、下腿浮腫なし

【動脈血液ガス】 pH 7.49、pCO₂ 35.2 mmHg、pO₂ 58.9 mmHg、SaO₂ 92.0% (酸素 9 L/min)

【入院時検査所見】 BNP 565.5 pg/ml

心電図：洞調律、78bpm、右軸偏位、右室肥大 (図 1Aa)

胸部X線写真：肺動脈の拡大と心拡大、肺野に小粒状影、網状影を認める (図 1Ab)。

心エコー図：心嚢水貯留と、拡大した右室が左室を圧排する所見が認められる (図 1Ac)。

【呼吸機能検査】 %VC 123.1%, FEV1.0% 109.0%, %DLco 14.4%

【画像所見】

胸部 HRCT：下肺野を中心に両側びまん性に小葉中心性の陰影を認める (図 2A)。

肺血流シンチグラフィ：両側上肺野に斑状血流欠損を認める (図 2B)。

【6分間歩行試験】 心不全改善後、慎重に6分間歩行試験を試みたが、1分後歩行距離約30mの

時点で SpO₂ 85%まで低下し中止した。

【治療経過】

酸素投与、安静、利尿剤の投与により心不全の治療を行いつつ、臨床診断を確実にするため、呼吸機能検査、画像検査を追加して行った。肺拡散能低値、HRCT でのすりガラス影、シンチグラフィで上肺野の血流欠損と特徴的な所見を認め、やはり PVOD/PCH の可能性が高いと判断した。本症例は PVOD/PCH の根治療法である肺移植の適応症例であり、本人の移植希望が確認されたため、移植登録を行った。肺移植待機中、よりよい状態をより長く維持するための追加治療として、タダラフィル 40mg に加えてイマチニブ 200mg/日（適応外使用、自主臨床治験）を開始し、退院となった。イマチニブを 300mg/日に増量すると肝機能障害や下痢をきたしたため一時的に減量したが、最終的には 300mg/日で継続し、移植待機とした。この間定期的なカテーテル検査を行ったが、イマチニブ開始後血行動態は改善し、安定していた（表 1）。しかし、5L/min 酸素投与下で、安静時には酸素飽和度が 99%であったが、立位で 96%、歩行にて容易に 80%台後半に低下するため、室内歩行 80m 程度が限界であった。登録から約 2 年半後、脳死肺移植となった。

【確定診断】移植時摘出肺の病理組織では、多数の小葉内静脈に内膜肥厚や線維化による内腔狭窄を認め（図 3）、最終病理診断は PVOD であった。

【本症例のポイント】

喫煙歴のある男性の肺高血圧症で、低酸素血症が著明であり、胸部 X 線上肺野に小粒状影を認めるため、初回紹介時より PVOD/PCH を疑った。さらに、肺血管拡張薬の使用による浮腫の増強や低酸素血症の増悪も参考所見となった。追加検査を行い、肺拡散能低値、HRCT でのすりガラス影、肺血流シンチグラフィで上肺野の血流欠損、と特徴的な所見を認めることから、PVOD/PCH の可能性が高いと考えられた。6 分間歩行試験は心不全改善後に行ったが、1 分で著明な酸素飽和度の低下を認めたため中止した。PVOD/PCH の病初期には、酸素投与により安静時には酸素飽和度を維持している症例が多いが、労作により著明に低下し、失神に至ることもあるので、十分注意する必要がある。

受診時の血行動態が安定している場合には、これらの特徴的な項目（男性、喫煙歴、6 分間歩行中の酸素飽和度低下、DLco 低値、HRCT でのすりガラス様陰影、小葉間隔壁の肥厚、粒状影、血流シンチグラフィでの上葉欠損、肺血管拡張薬による肺水腫の出現）の有無を確認し、あてはまる項目が多い場合は PVOD/PCH の可能性が高いと考えられる。

PVOD/PCH の場合には肺移植が根治療法である。日本における肺移植待機期間は約 2 年程度あるが、これは報告されている PVOD/PCH の平均予後と同等であるため、ブリッジ治療が必要となる。本症例では経口肺血管治療薬でも浮腫の出現がみられており、エポプロステノール持続静注療法導入は見合わせた。

重症肺高血圧に対して、肺血管壁構成細胞の過剰な細胞増殖を抑制する分子標的治療薬の有効性が期待されてきた。PVOD 症例についても、PDGF 受容体のリン酸化を阻害するイマチニブが有効である可能性が報告された¹⁾。当院でも保険適応外であるが、自主臨床治験としてイマチニブを投与している²⁾。イマチニブ投与症例における治療開始からの生存期間は、使用しなかった群に比較して有意に延長し、2 例では脳死肺移植へのブリッジ治療となった。本症例同様に全例で平均肺動脈圧が低下した。また、イマチニブ投与例では治療中の肺水腫の著明な悪化は認められなかった(図 1B)。今後さらなる検討が必要であるが、PVOD/PCH における治療薬の選択肢となる可能性がある。

文献

1. Overbeek, M.J., et al., Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 2008. 32(1): p. 232-5.
2. Adachi, S., et al., Imatinib is partially effective for the treatment of pulmonary capillary hemangiomatosis. *Intern Med*, 2014. 53(6): p. 603-7.

表 1 症例 3 の心臓カテーテル検査所見の推移

	初回入院時	イマチニブ 開始 1 年後	イマチニブ 開始 2 年後
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 ²)	1.9	2.9	2.8
肺血管抵抗(dyn・s/cm ⁵)	1303	425	452

図 1

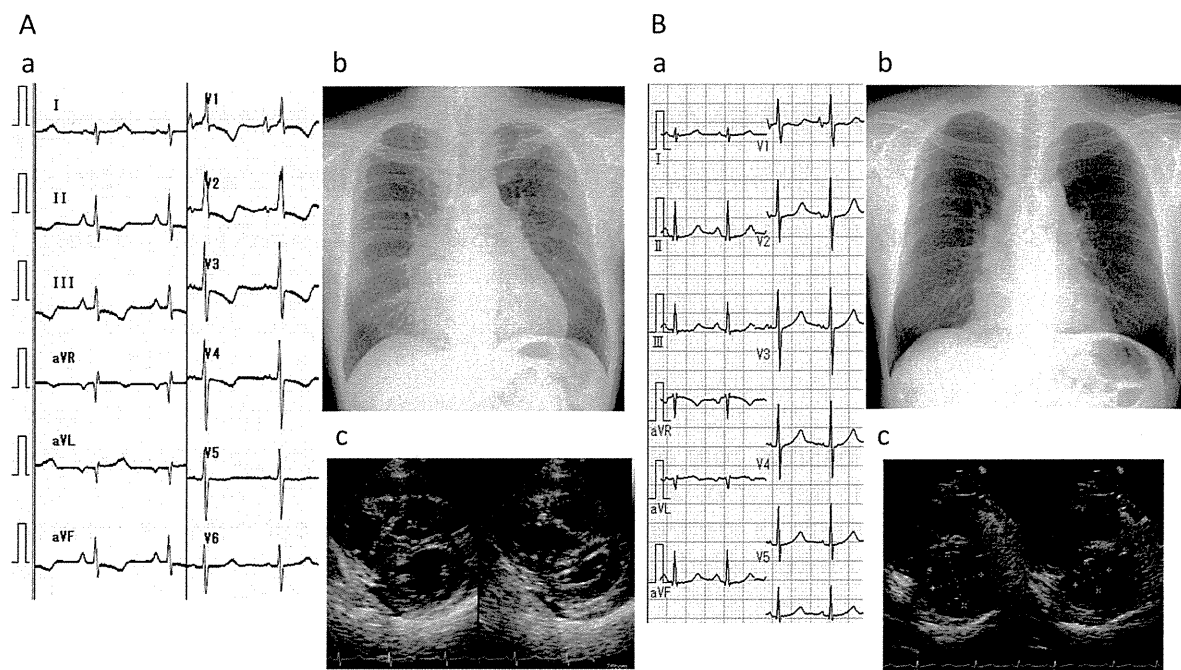


図 1 症例 3 の当院初診時検査所見

A : 心電図では右軸偏位, 右室肥大所見を認める.

B : 胸部 X 線写真では肺動脈の拡大, 心拡大に加えて, 肺野に小粒状影, 網状影を認める.

C : 心エコー図では心嚢水貯留と, 拡大した右室が左室を圧排する所見が認められる.

図 2

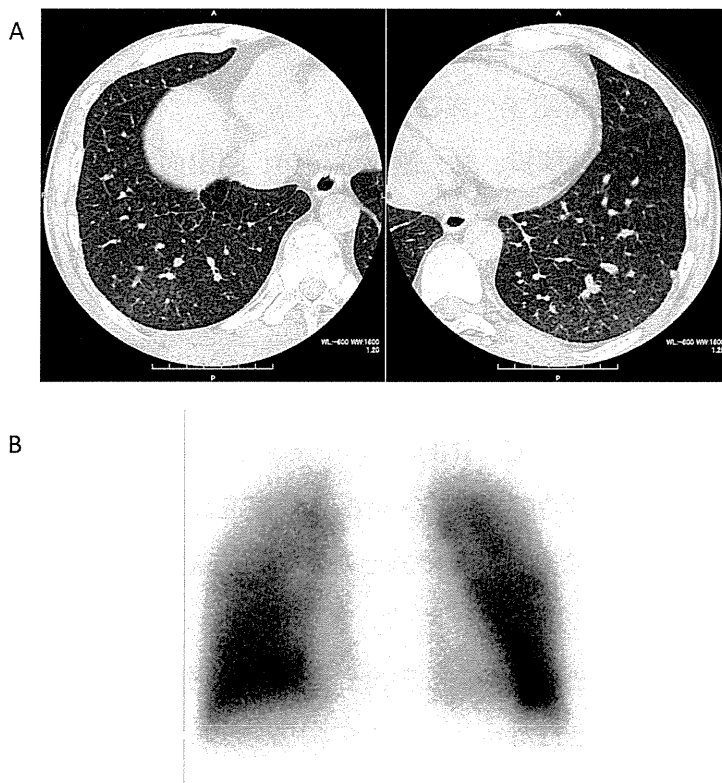


図 2 症例 3 の画像所見

A : 胸部 HRCT にて, 肺動静脈は両肺とも末梢まで描出され, 下肺野を中心に両側びまん性に小葉中心性の陰影を認める. 心嚢水貯留を認め, 右室が拡張している.

B : 肺血流シンチグラフィで, 両側上肺野に斑状血流欠損を認める.

図 3

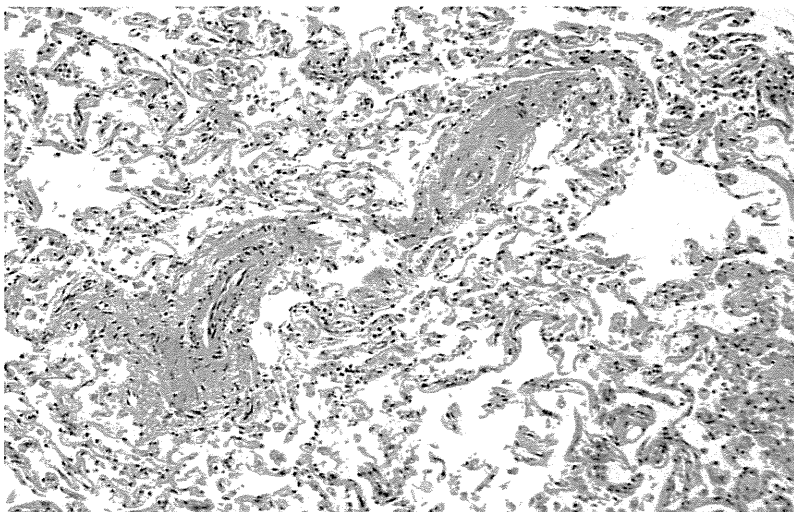


図 3 症例 3 の病理組織所見

小葉内静脈に内膜肥厚や線維化による内腔狭窄を認める (HE 染色).

症例 4 PVOD 呼吸器疾患合併症例

【症例】 77 代男性

【主訴】 呼吸困難

【既往歴】 現病歴にて言及するもの以外特記すべきことなし

【家族歴】 父：脳出血、母：心筋梗塞・肋膜炎、妹：脳出血、弟：脳出血

【喫煙歴】 60 本/日×50 年間、2 年前より禁煙

【飲酒歴】 2 合/日

【アレルギー】 なし

【現病歴】 1994 年 12 月に、抗生剤無効の右胸水貯留・発熱を認め、胸水の TB-PCR 弱陽性と ADA 高値から結核性胸膜炎の疑い（培養は陰性）で、INH、RFP、EB の 3 剤にて加療された。

1995 年 4 月、間質性陰影の出現と労作時の息切れ・低酸素血症を認め、薬剤性肺障害を疑われた。BAL および TBLB にてリンパ球優位の炎症所見があったため、抗結核薬は中止してステロイドを投与され、改善を認めた。

1996 年 5 月にステロイドは漸減中止されたが、その後も引き続き労作時の息切れを自覚しており、1997 年 1 月より胸痛が出現するようになった。徐々に胸痛の頻度は増加し、8 月頃には安静時にも胸痛を認めるようになりニトロール舌下が有効であったので、同年 12 月に冠動脈造影を施行された。RCA と LAD の 2 枝病変を認め、1997 年 12 月、1998 年 3 月の 2 回にわたり RCA に対し PCI を施行された。しかし胸痛、労作時の息切れは持続した。

2001 年 2 月に長い石段を登りきった所で失神した。そのため同年 3 月に CABG を施行され、胸痛の訴えはなくなった。労作時の息切れは改善せず、外来で SpO₂ 93%（室内気）であった。CT 上は、息切れを説明しうる肺病変の悪化は認められず、肺機能検査では混合性換気障害ならびに拡散障害の所見を認めた。肺換気血流シンチ（図 1）にて両側中肺野の V/Q ミスマッチが疑われたが、下肢静脈造影で深部静脈血栓は認められず、肺塞栓症との診断には至らなかった。COPD と診断され、抗コリン薬の吸入を開始し経過観察となっていた。

2002 年 3 月より咳・痰・呼吸困難の増悪が認められ、外来で SpO₂ 90%（室内気）と低値のため、精査目的で入院となった。またこの頃、咳嗽時の失神発作が頻回に認められていた。

入院後、安静時、室内気での SpO₂ は 85%であったが、労作により 70~80%（労作時）と著明な低酸素血症を認めた。CT 上、肺野の所見は気腫性・間質性変化とともに進行を認めず（図 2）、心エコー上 PA 77mmHg の肺高血圧を指摘された（なお、2000 年 12 月の心エコーでは PA 29mmHg と正常であった）。右心カテーテル検査を施行し、PA 92/33（mean 52）mmHg で、肺動脈造影では肺動脈中枢側の拡大および末梢側の先細りの所見のみで明らかな狭窄・閉塞は認めなかった。グループ 3 の肺高血圧症或はグループ 1 の特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）の合併

として、在宅酸素療法（安静時 4L/分、労作時 5L/分）ならびにエポプロステノール持続静注療法が導入された。エポプロステノールの線溶作用を考慮し、喀血のリスクからワーファリンは導入しなかった（この時の胸部レントゲンを図 3、心電図を図 4 に示す）。

その後、右心カテーテル検査で、2002 年 8 月には PA 73/19（mean 43）mmHg、2003 年 1 月には PA 54/14(mean 32)mmHg と肺高血圧の改善が認められ、失神発作も生じなかった。しかし 2003 年 3 月の運動負荷試験では、2002 年 7 月と比較し低酸素血症は進行しており、自覚的にも呼吸困難は改善しなかった（連続歩行可能距離 70-80m 程度）。その後、徐々に歩行可能距離は短縮し、2004 年 6 月には右心カテーテル検査で PA 85/27（mean 51）mmHg と再増悪を認めた。認可前であったがシルデナフィルが開始となり、酸素も増量された（安静時 5L/分）。

しかし、2005 年 2 月の右心カテーテル検査にて PA 89/33（mean 55）mmHg と悪化し、その後も徐々に低酸素血症の進行を認めたため、2005 年 11 月より認可早々のボセンタンを開始した。在宅酸素療法はリザーバーカヌラ 7L/分に増量となった。また BNP の上昇が認められ、右心不全の増悪が考えられたため、ラシックス・アルダクトンを追加した。

2006 年 8 月、更に低酸素血症・労作時呼吸困難の進行があり、HOT 調整のため入院となった。この際、右心カテーテル検査で PA 96/35（mean 59）mmHg であり、ボセンタン無効と考えられ中止された。酸素をリザーバーカヌラ 10L/分またはリザーバーマスク 7L/分に増量したところ安静時 SpO₂ 90%台、労作時 80%後半を維持できるようになり、退院となった。しかし退院後、わずかな体動や会話・食事でも SpO₂の低下が著しく（60～70%台）、2006 年 9 月より酸素量は漸増され、2007 年 3 月には 14L/分としたが、症状の改善は認められなかった。

2006 年 10 月よりエポプロステノールを増量したが無効であり、労作時呼吸困難はさらに増悪傾向のため、2007 年 6 月に再入院した。この際は、右心カテーテル検査で PA 82/31（mean 51）mmHg と若干の改善があり、酸素化と自覚症状の悪化は、エポプロステノール増量に伴うシャント血流の増加によるものではないかと考えられたため、エポプロステノールの漸減を開始した。また、進行する病態に血栓の関与が否定できないとして、ワーファリンによる抗凝固療法が導入された。退院後、往診と訪問看護を受けながら、自宅療養を続けていたが、低酸素血症・労作時呼吸困難は徐々に進行し、食欲低下も認めていた。9 月 20 日の朝より呼吸困難がひどく経口摂取もできない状態が続くとのことで、21 日 13 時 20 分に救急車で受診し、入院となった。

【身体所見】血圧 120/85mmHg、脈拍 119 回/分・整、呼吸数 36 回/分、酸素飽和度 86%(15L リザーバーマスク)、体温 35.9℃、意識清明、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、頸部・鎖骨上リンパ節触知せず、頸静脈怒張なし、胸部正中手術痕あり、心音：Ⅱp 亢進、Ⅲ音なし、Ⅳ音あり、第 2 肋間胸骨左縁を最強点とする LevineⅣ度の汎収縮期雑音を聴取、肺野両側下肺野優位の fine crackle 聴取、腹部平坦かつ軟、腸音正常、肝脾触知せず、下腿浮腫なし

【入院時検査所見】

[末梢血] WBC 12600/μl(Neutro 78.0%、Lymph 12.7%、Mono 7.8%、Eosino 1.3%、Baso 0.2%)、RBC 493万/μl、Hb 16.8g/dl、Ht 46.4%、MCV 94fl、Plt $192 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、

[凝固] APTT 27.4sec、PT 44%、PT-INR 1.53、FNG-C 414mg/dl、FDP 4.0ng/ml、D dimer 1.1μg/ml、TAT 1.6、PIC 1.4、

[生化学] TP 7.5g/dl、ALB 4.0g/dl、TB 1.0mg/dl、AST 34IU/l、ALT 29IU/l、γ-GTP 153IU/l、UN 31.4mg/dl、Cr 0.8mg/dl、Na 132.8mEq/l、K 4.9mEq/l、Cl 96mEq/l、Ca 9.1mg/dl、LDH 311IU/l、CPK 47IU/l、CK-MB 10IU/l、Glu 113mg/dl、CRP 0.67mg/dl、BNP 1031.1pg/ml、c-TN-T (-)、H-FABP (+)weak、

[動脈血液ガス (15L リザーバーマスク)] pH 7.483、pO₂ 55.7torr、pCO₂ 29.3torr、HCO₃⁻ 21.7mmol/l、BE -1.4mmol/l、SaO₂ 89.1%、A-GAP 10.9、LAC-G 1.4

[心電図 (図 4)] 洞調律、1度房室ブロック、不完全右脚ブロック、右房負荷

[胸部レントゲン (図 3)] 開心術の既往を示す胸骨ワイヤー、左鎖骨下静脈に中心静脈カテーテルと思われる留置カテーテルがある。著明化な心拡大を認め、両側肺動脈が拡張している。肺野には網状影、線状影があり、間質性変化が示唆される。

[胸部単純 CT (図 2)] 両側下葉～肺底部を中心に索状影および間質性変化あり。肺動脈の拡張を認める。

[経胸壁心エコー検査] (ベッドサイド) 左室壁運動低下なし、IVC 1.9mm 呼吸性変動低下、moderate TR あり maxTRPG 106mmHg、推定 PA 116mmHg

[肺血流シンチグラム (図 1)] 上肺野を中心とした低灌流所見

【入院後経過】

15時40分に集中治療室へ入室し、15L リザーバーマスク+10L リザーバーカヌラにて酸素吸入するも SpO₂ 80%台であった。本人家族とも、人工呼吸管理の希望はなく、経過観察した。フロセミドを 1A 静注したが、尿流出は緩徐であった。18時40分には SpO₂ 70%に低下を認め、19時20分頃より徐脈となり、次いで SpO₂ 測定不能、脈触知不能となり、19時53分に死亡確認した。

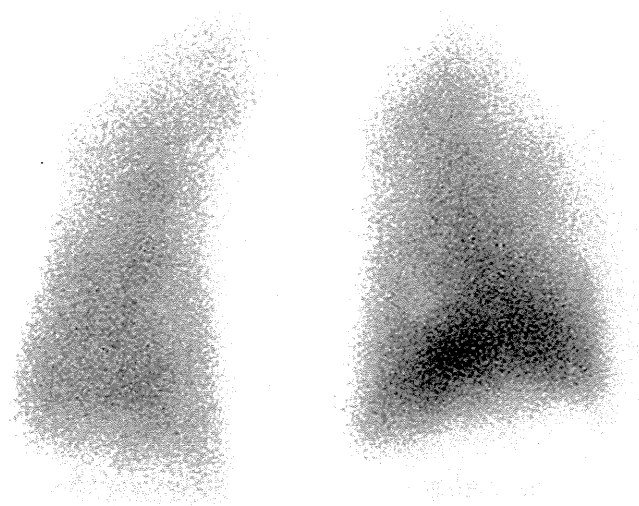
【本症例のポイント】

本症例は、生前には診断できず病理解剖で診断に至った PVOD の一症例である。筆者はそれまでも PVOD を数例経験していたため、肺動脈性高血圧と診断された疾患において PVOD を鑑別疾患として考慮していたが、本症例では全く思い至らなかった。肺疾患を有していたためこれによるもの、すなわちグループ 3 の肺高血圧症と考えていたが、それにしては肺高血圧の程度が大きく、それ以外にもグループ 1 (肺動脈性)、グループ 2 (左心疾患)、グループ 4 (慢性肺血栓栓症)

のどれとしても非典型的で、かつ高齢の男性で喫煙歴も顕著であった。このような症例でも PVOD を考えるべき、という点で教訓の多い症例であった。そのような経過のため、本症例に対して PVOD を考慮した治療は出来ていない。

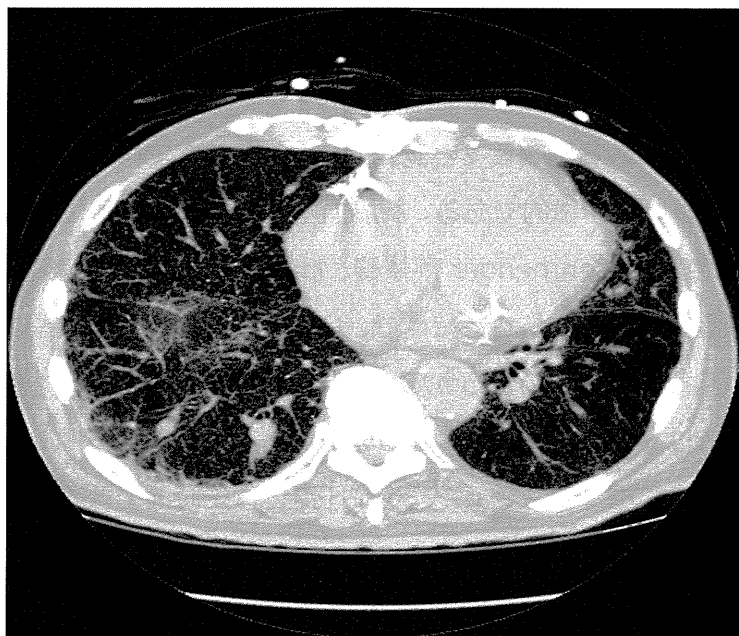
この症例のように診断に苦慮することがあるため病歴を長々と記載したが、PVOD ではこのように著しく進行性の、労作時の低酸素血症が主症状で特徴的である。肺高血圧症を呈する疾患で労作時低酸素血症を示す疾患は、慢性肺血栓塞栓症、Eisenmenger 症候群、肺疾患、PVOD が考えられるが、本症例においては、労作時の低酸素血症が認められた時点で、CT で判定される肺疾患の重症度は軽度であり、他の疾患を原因として考慮する必要があった。PVOD では、診察所見でしばしば、ばち指が認められるが、当患においては PVOD を意識していなかったため存在は不明である。肺動脈病変が同時にあることが多いため、エポプロステノールで PH 自体は一時的に改善するが、その後に PH の再悪化を来しており、PVOD でしばしば認められる。ただ、エポプロステノールの開始で間質影は急速に出現することが多いが、本症例ではきわめて徐々に増悪していった。胸部レントゲン、CT では間質性陰影を呈するが、本症例のように元々肺疾患を認めていたことや、高齢であったため、PVOD の所見とは考え至らなかった。従って、PVOD で認められる肺拡散能 (DLco 低下)を確認するための精密肺機能検査は施行出来なかった。

図 1 肺血流シンチ



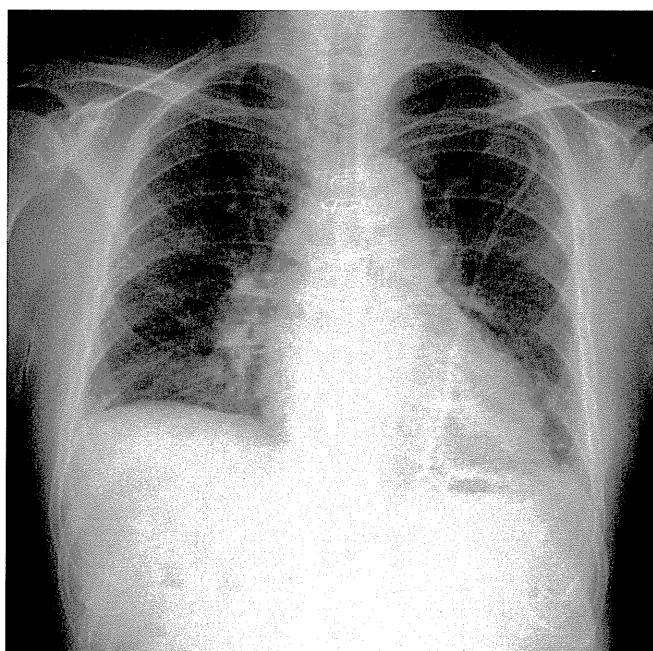
上肺野を中心とした低灌流所見を認める。

図2 入院時胸部 CT 所見



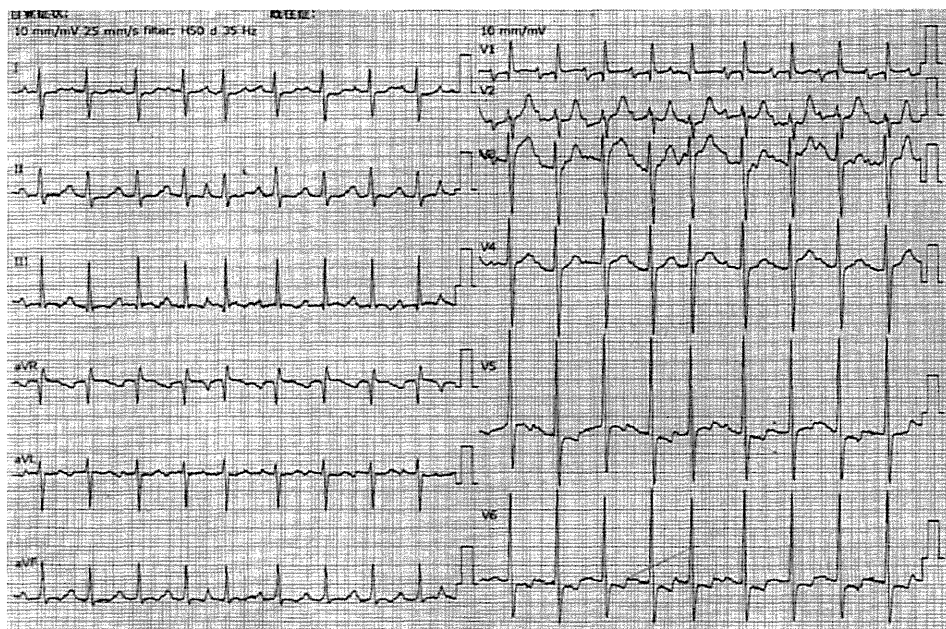
両側下葉～肺底部を中心に索状影および間質性変化あり。気腫性、間質性変化とともに明らかな増悪を認めず。

図3 胸部レントゲン



開心術の既往を示す胸骨ワイヤー、左鎖骨下静脈に中心静脈カテーテルと思われる留置カテーテルがある。著明化な心拡大を認め、両側肺動脈が拡張している。肺野には網状影、線状影があり、間質性変化が示唆される。

図4 心電図



洞調律、1度房室ブロック、不完全右脚ブロック、右房負荷を認める。

症例5 PVOD アルキル化剤誘発疑い

【症例】70代女性

【主訴】息切れ

【既往歴】20XX-1年：多発性骨髄腫にて化学療法4コース施行（使用薬：メルファラン、ラニムスチン、ピンクリスチン、副腎皮質ステロイド）。放射線治療は施行されなかった。

【家族歴】肺高血圧症を含む循環器疾患、膠原病、血液疾患なし

【喫煙歴】なし

【飲酒歴】なし

【現病歴】20XX年に息切れを自覚し、近医で心エコーなどにより肺高血圧症を疑われた。利尿薬とベラプロストで治療されたが息切れの改善は得られず、精査・治療目的に当院へ転院となった。当院転院時のWHO機能分類はIII。経過中、咳、痰、胸痛、発熱、失神はいずれも認めなかった。

【身体所見】身長151cm、体重40kg、脈拍数98回/分・整。血圧115/89mmHg、SpO₂95%（室内気）。頸静脈怒張。胸部：IIP亢進、胸骨左縁第4肋間に汎収縮期雑音(Levine 4/VI)を聴取、呼吸音異常なし。腹部：肝腫大。両下腿浮腫は認めない。

【入院時検査所見】

尿検査：蛋白(-)、糖(-)、潜血(-)、尿中M蛋白陽性（IgG-λタイプ）

末梢血：白血球数3300/μL、赤血球数229万/μL、血色素8.6g/dL、MCV115fL、血小板数12.5万/μL

生化学: TP 7.2 g/dL, Alb 2.7 g/dL, AST 22 IU/L, ALT 10 IU/L, LDH 215 U/L, BUN 18 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, UA 5.1 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Cl 105 mEq/L, CRP 0.66 mg/dL, 脳性ナトリウム利尿ペプチド 2,456 pg/mL

免疫: 抗核抗体陰性、IgG 3030 mg/dL、IgA 41 mg/dL、IgM 60 mg/dL

感染症: HBs 抗原陽性、HBe 抗原陽性、HBe 抗体陰性、抗 HBc 抗体陽性、HBVDNA 陽性 (8.8 log copy)、HIV 抗体陰性、HCV 抗体陰性

動脈血ガス分析 (室内気吸入下): pH 7.48, PaO₂ 55.2 torr, PaCO₂ 33.9 mmHg, HCO₃⁻ 26.1 mmol/L。

遺伝子検査: 施行せず

胸部 X 線写真 (図 1): 心拡大 (心胸郭比 70%: 左 2 弓、左 4 弓、右 2 弓突出)、肺動脈近位部拡大、両下肺野に軽度のスリガラス状濃度上昇。

心電図: 洞調律、心拍数 95/分、軸 110 度、肺性 P、V1R 増高→右房・右室肥大所見

心エコー: 右心室・右心房の拡大、下大静脈の拡張 (19 mm) および呼吸性運動の低下、高度三尖弁逆流 (最大三尖弁逆流速度 90 mmHg、左室は心室中隔の圧排により扁平化 (扁平率 1.48)、左室壁運動異常なし (左室駆出率 65%)、心嚢液貯留。

呼吸機能検査: VC 1.97 L (90%), FEV₁ 1.56 L (101%)、FEV₁/FVC 80%、DLco 4.16 mL/min/mmHg (33.5%)、DLco/VA 1.61 mL/min/mmHg/L (37.4%)。

高分解能胸部 CT (図 2): 濃淡のあるスリガラス状濃度上昇、両下葉の小葉間隔壁肥厚、縦隔・肺門リンパ節腫脹

肺血流シンチ: 異常なし

右心カテーテル検査: PAP (S/D/M) 77/36/53 mmHg、PAWP 10 mmHg、CO 3.45 L/min、CI 2.63 L/min/m²、PVR 12.5 WU (1,159 dyn s cm⁻⁵)、RVEDP 14 mmHg、MRAP 7 mmHg。

【入院後経過】

右心カテーテル検査から前毛細管性肺高血圧症と診断し、さらに胸部 CT 所見、拡散能低下、低酸素血症などから肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) と考えた。

安静、塩分制限、利尿剤、酸素療法を継続・強化した。利尿剤を内服から静脈内投与へ変更することで、体重減少に伴い経度ながら息切れ、低酸素血症、胸部 X 線・CT 所見の改善を得た。一方で、高齢であり、全身状態が不良であること、完全寛解に至っていない多発性骨髄腫を有すること、および御本人・ご家族の希望から移植の適応はないと判断した。

本症例では前医にて肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 治療薬であるベラプロストが投与されていたが、効果は得られていなかった。一方で、数か月の経過で自覚症状、低酸素血症が急速に悪化しており、肺高血圧症悪化に対する何らかの治療が必要な状態とも考えられた。本症例は PVOD を第一

の診断と考えたが、PAHの要素や治療薬に対する反応性がある可能性を考え、御本人・ご家族の了解を得た上でベラプロスト以外のPAH治療薬を投与することとした。結果、ボセンタンは肝障害のために避け、シルデナフィルを20 mg/dayから投与した。しかし、その後2週間程度の経過で息切れ、低酸素血症、胸部X線・CT所見、BNPおよび心エコーの悪化徴候を認め、同剤は投与開始から20日で中止とした(図3)。

以後も状態の改善は得られない中で、御本人・ご家族と当院倫理委員会の承認のもとでイマチニブを投与した。投与後、自覚症状、血液・画像検査、右心カテーテル検査で肺高血圧症の改善徴候はなく、逆に投与開始から1-2ヵ月後には皮膚掻痒、汎血球減少を来し同剤も効果が得られないとの判断で投与中止とした。全身状態、酸素化はさらに悪化し、紹介から約6ヵ月の経過で死去された。

【剖検】

肉眼所見：右心房、右心室の著明な拡大、右心室の壁肥厚、心室中隔の肥厚・偏移と左心室の圧排を認めた。少量の心嚢液貯留も認めた。

顕微鏡所見(図4)：小葉間隔壁内の静脈(vein)とより末梢の細静脈の線維性閉塞を両肺広汎に認めた。また肺動脈にも内膜・中膜の肥厚と内腔狭窄も同様に両肺に認めた。毛細血管腫様の変化(CD31陽性の毛細血管組織の増生)とヘモジデリン増殖マクロファージの存在も認められた。生前にイマチニブを投与していたため標的タンパクの一つであるPDGF受容体の免疫染色を行ったが病変血管の染色は観察されなかった。

【本症例のポイント】

診断：本症例はPVODの臨床的特徴(症状、胸部X線・CT所見、呼吸機能検査、低酸素血症)を有し、さらに解剖にても同疾患に合致する所見が得られた。シルデナフィルにて肺鬱血徴候の悪化がみられ、これもPAHではなくPVODを示唆する経過であった。原因を特定することは困難だったが、抗ガン剤(アルキル化剤：メルファラン、ラニムスチン、サイクロフォスファミドなど)がPVODの誘因となることが報告されており¹⁾、本症例でもその関与が推測された。

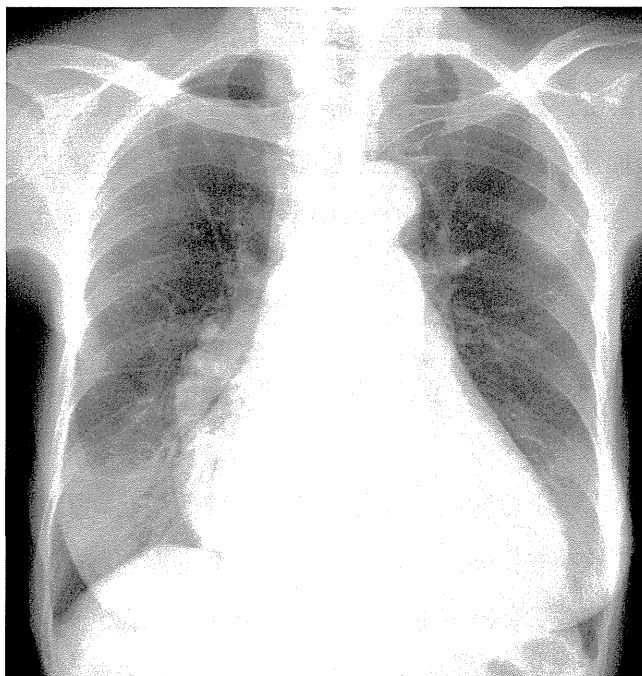
なお、本症例では遺伝子検査は行わなかったが、2015年ESC/ERSガイドラインではEIF2AK変異陽性について記載がある。将来的には同変異に限らず遺伝子検査の重要性が増すかもしれない。

治療：PVODの治療は一般的には支持療法と肺移植である。本症例では支持療法(利尿剤の増強)により多少の症状、酸素化の改善を得たが、中期的には悪化を食い止めることはできなかった。特にシルデナフィルではPVOD徴候の悪化がみられ、イマチニブでも改善は得られなかった。本症例のように年齢や合併症により移植が困難な場合には一般的には支持療法にて対処することになる。一部の症例はチロシンリン酸化酵素阻害薬に反応することが報告されており、個々の症例によっては検討される治療法である。

文献

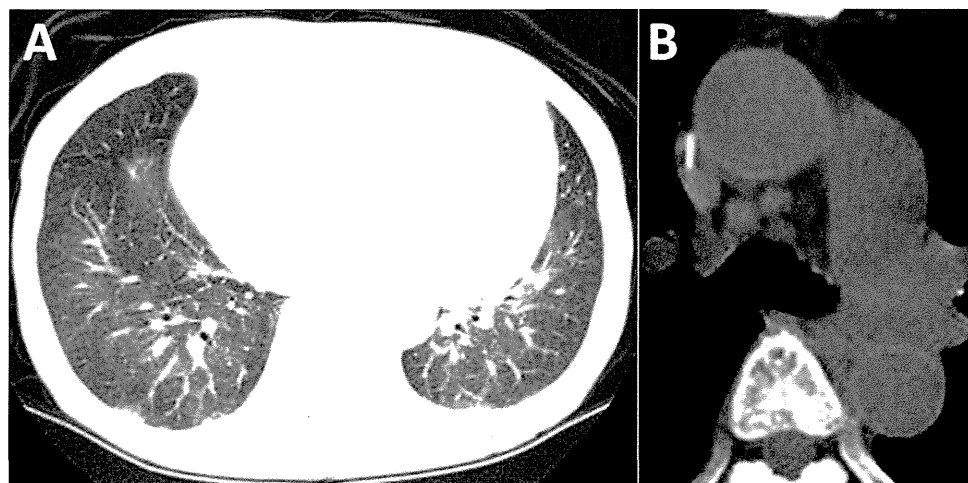
1. Ranchoux B, Gunther S, Quarck R, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: Role of alkylating agents. The American journal of pathology. 2015;185:356-371

図1 入院時胸部X線



著明な心拡大と右肺動脈下降枝の拡大を認める。左上肺野にポート陰影が見られる。肺鬱血像はあきらかには指摘できない。

図2 入院時胸部CT



肺野条件にて両下葉にスリガラス状の濃度上昇と軽度ながら小葉間隔壁の肥厚を認める。縦隔条件では気管分岐部前方に複数の腫大リンパ節を認める。