

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）。

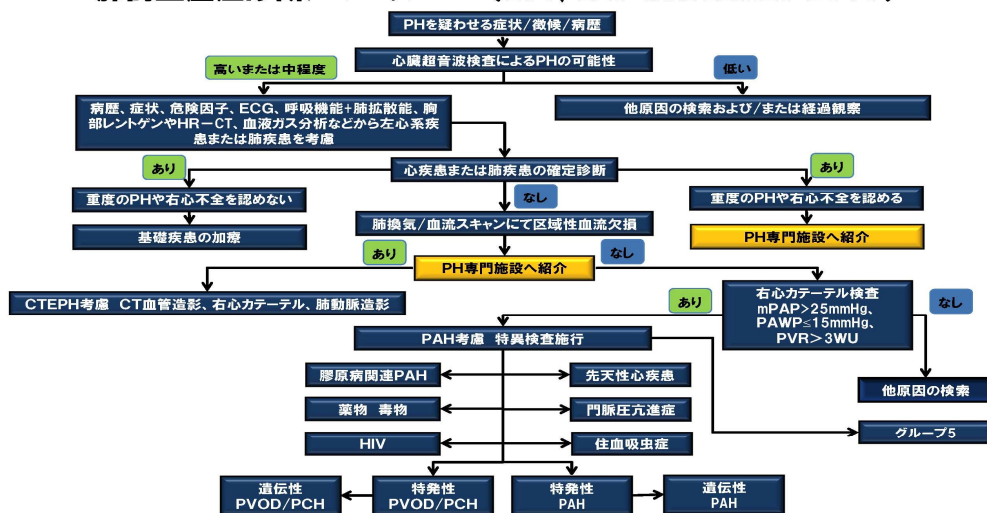
（参考）

・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。

### 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

### 診断アルゴリズム

#### 1. 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<sup>1, 2)</sup>。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<sup>3, 4)</sup>。PVOD についての最初の報告は 1934 年の Höra らの論文であり<sup>5)</sup>、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<sup>3, 4)</sup>。また PCH は 1978 年に Wagenvoort らにより初めて報告された<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>、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<sup>8)</sup>。遺伝性 PVOD/PCH では EIF2AK4 などの遺伝子の関与が示唆された<sup>8)</sup>。

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 Jul9;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 MA2, 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いますか？

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<sup>1, 2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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<sup>4)</sup>、特に強皮症を始めとする膠原病での合併は多い<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>、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<sup>7, 8)</sup>。

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<sup>9)</sup>、小児のレジストリーでは PH の 1.7%が PVOD であった<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

PCH は更に稀であり、これまでに報告例は 100 にも満たず<sup>12, 13)</sup>、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, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J. 2009 Jan;33(1):189-200.
5. O'Callaghan DS, Dorfmueller P, Jais 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%<sup>1)</sup>、ほとんどの症例が診断から 2 年で死亡する<sup>2-4)</sup>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<sup>5)</sup>、また移植待機中に死亡することもある<sup>6)</sup>。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<sup>7, 8)</sup>、うち一報では 1 年生存率 83%、2 年生存率 50%であった<sup>8)</sup>。また、15 年の長期生存を認めた症例の報告もある<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。

PCH では、症状出現からの生存期間の中央値は 3 年間<sup>11)</sup>、ほとんどの症例が症状出現から

1-5年で死亡する<sup>12-15)</sup>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<sup>12、14、16)</sup>。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<sup>12)</sup>。

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, Dorfmueller 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, 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 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。また自家幹細胞移植後のPVOD症例も報告され<sup>3)</sup>、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<sup>4, 5)</sup>。また強皮症などの膠原病に合併することも報告され<sup>6)</sup>、MCTDへの合併も報告されている<sup>7)</sup>。さらに数例の症例報告として、HIVなどのウイルス感染<sup>8)</sup>、種々の毒物(喫煙や有機溶剤)<sup>9, 10)</sup>、経口避妊薬<sup>11)</sup>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)<sup>12, 13, 14)</sup>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<sup>15)</sup>。  
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、TGF- $\beta$ 1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<sup>1)</sup>。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 では細胞増殖に關与する PDGFR- の発現亢進があり、肺静脈のリモデリング/狭窄に關与する可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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 TGF 1 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關与していることが推測されている<sup>4)</sup>。

## 文献

1. Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachieri 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- 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<sup>1)</sup>。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±5.6 kg/m<sup>2</sup> vs. PAH; 25.6±5.6 kg/m<sup>2</sup>)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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

## 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, Dorfmueller 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。また重症 PVOD 症例では、レントゲンや CT で Kerley B line や胸水を認める症例が報告されている<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>、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<sup>5, 6)</sup>。

文献

1. 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.
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, Dorfmüller P, Achouh L, Jaïs 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, Jaïs 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<sup>1-4)</sup>。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<sup>1, 5-8)</sup>。さらに、肺生検により病理診断された PVOD 24 例と、静脈病変を伴わない PAH 24 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<sup>9)</sup>。

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<sup>1, 2)</sup>。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<sup>-5</sup>以上、肺動脈楔入圧（左心房圧）正常（15mmHg以下）である<sup>1, 2)</sup>。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<sup>3, 4)</sup>。

##### 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. Hoepfer 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<sup>1-4)</sup>。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にリスクが高く、その施行は制限される<sup>5-8)</sup>。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<sup>9)</sup>、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<sup>7, 9, 10)</sup>。症状は肺動脈性肺高血圧症（PAH）と類似しているが<sup>9)</sup>、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ドリン貪食マクロファージを認めることがあり<sup>7, 9-11)</sup>（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 hemangiomatosis. *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<sup>1-3)</sup>。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<sup>2, 3)</sup>。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、モジデロースと誤診されるとの報告がある<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5-7)</sup>。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<sup>8)</sup>。

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. Grosse C, Grosse A. CT findings in diseases associated with pulmonary hypertension: A current review. *Radiographics*, 2010;30:1753-77.
2. Montani D, Price LC, Dorfmuller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 2009;33:189-200.
3. 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.
4. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;162:1964-73.
5. O'Keefe MC, Post MD. Pulmonary capillary hemangiomatosis: A rare cause of pulmonary hypertension. *Arch Pathol Lab Med*, 2015;139:274-7.

6. Masur Y, Remberger K, Hoefler M. Pulmonary capillary hemangiomatosis as a rare cause of pulmonary hypertension. *Pathol Res Pract*, 1996;192:290-5; discussion 6-9.
7. Eltorky MA, Headley AS, Winer-Muram H, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis: A clinicopathologic review. *Ann Thorac Surg*, 1994;57:772-6.
8. Authors/Task Force Members, Galiè N, Humbert M, Vachieri 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]

CQ 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？

推奨文

基本的に、肺換気・血流スキャンでは PVOD/PCH における特徴的な所見はないとされる。しかし、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。

- 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

肺高血圧症を呈する疾患において、肺換気・血流スキャンが診断上有用であるのは慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）である。その所見として、正常な換気像に対して血流像では外側域を中心に多発する区域性血流欠損像を認める。また、PAH では非区域性の斑状の不均一血流所見『mottled pattern』を認める。それに対し PVOD/PCH 症例では、区域性欠損<sup>1)</sup>や上葉優位の血流低下<sup>2)</sup>などの報告もあるが、基本的には特徴的な所見に乏しいとされる<sup>3)</sup>。実際、PVOD 56 症例と、PAH70 症例を肺換気・血流スキャンに関して後ろ向きに比較した報告では、有意差を認めなかった<sup>4)</sup>。また、PCH は換気シンチに比して肺底部の血流シンチの信号が増大する、との報告もある<sup>5)</sup>。

文献

1. 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.
2. 小川愛子, 松原広己 Pulmonary Veno-Occlusive Disease と Pulmonary Capillary Hemangiomatosis の診断のポイント *Therapeutic Research* 33(10): 1532 -1534 2012
3. Scheibel R, Dedeker K, Gleason D, et al. Radiographic and angiographic characteristics of pulmonary veno-occlusive disease. *Radiology*. 1972 Apr;103(1):47-51.
4. Seferian A, Helal B, Jai's X et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40:75-83.
5. Carmona S, Loureiro MJ, Santos J et al. Lung ventilation/perfusion scintigraphy in pulmonary capillary hemangiomatosis: a pattern to consider. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32:98-101.

CQ 13 PVOD/PCH の胸部造影 CT で特徴的な所見は何ですか？

推奨文

PVOD/PCH 症例の高分解能 CT（HRCT）所見では、肺動脈性肺高血圧症症例に比し、すりガラス影、小葉間隔壁肥厚、縦隔リンパ節腫大が特徴的な所見である。

- 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 と PAH それぞれ 15 症例における高分解能 CT（HRCT）所見を比較した報告では、すりガラス影（PVOD 群 87% vs. PPH（PAH）群 33%,  $p=0.003$ ）、小葉間隔壁肥厚（53% vs. 13%,  $p<0.0001$ ）および、リンパ節腫大（80% vs. 0%,  $p<0.0001$ ）が PVOD 群で有意に高頻度であった。また、すりガラス影は PVOD 群で有意に小葉中心性の分布を示した（67% vs. 27%,  $p=0.03$ ）<sup>1)</sup>。その後の報告でも、病理学的に診断された PVOD 症例と PAH 症例との後ろ向き比較検討により、PVOD 患者の HRCT 所見で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（65% vs. PAH 15.4%,  $p<0.01$ ）、縦隔リンパ節肥厚（65% vs. PAH 7.7%,  $p<0.005$ ）が共に優位であった<sup>2)</sup>。さらに、肺動脈性肺高血圧症 96 例で、すりガラス影、小葉間隔壁肥厚、縦隔リンパ節腫大のうち 2 項目以上を満たす場合の PVOD 診断確率は、感度 95.5%、特異度 89%であった<sup>3)</sup>。

文献

1. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 65-70.

2. 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.
3. Mineo G, Attinà D, Mughetti M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: the role of CT. *Radiol Med.* 2014 Sep;119(9):667-73.

#### CQ 14 PVOD/PCH の呼吸機能検査所見はどうですか？

##### 推奨文

PVOD/PCH における呼吸機能検査では、IPAH と比し特徴的な所見はない。しかし精密肺機能検査における肺拡散能 (DLco) は、PVOD/PCH 症例で著明な低下をしめす。

- 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 症例では軽度の拘束性障害や閉塞性障害はあるが、IPAH との鑑別に有用とは言えない。しかし肺拡散能 (DLco) では著明な低下があり、DLco<55%が IPAH との鑑別に有用との報告がある<sup>1)</sup>。肺水腫、肺胞出血、肺血管床の閉塞により DLco 低下が生じると考えられる<sup>1)</sup>。また PVOD24 例と肺動脈性肺高血圧症例の比較では、DLco/alveolar volume(VA)の有意な低下が見られた<sup>2)</sup>。さらに肺生検により確定診断された PVOD 症例で、呼吸機能検査上閉塞性障害や拘束性障害は認めないが、DLco のみ 17%と著明に低下した症例も報告されている<sup>3)</sup>。また 1 例報告であるが、PCH 症例で非可逆的閉塞性障害を示す報告もある<sup>4)</sup>。

##### 文献

1. 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
2. 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* 2008; 87:220-233
3. Elliott CG, Colby TV, Hill T, et al. Pulmonary veno-occlusive disease associated with severe reduction of single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Respiration; international review of thoracic diseases* 1988; 53:262-266
4. Rea G, Valente T, de Rosa N, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a diagnostic challenge. *Archivos de bronconeumologia* 2015; 51:98-99

#### CQ 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？

##### 推奨文

PVOD/PCH における動脈血液ガス分析では、動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) が低値である。

- 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

PVOD24 症例の検討では、PVOD 症例は IPAH 症例より安静時 PaO<sub>2</sub> が有意に低値 (61.3±17.3 mmHg vs. 75.4±13.8 mmHg) であり、PaCO<sub>2</sub> も低値であると報告されている<sup>1)</sup>。特に労作時の低酸素血症が著名とされる。低酸素の原因として、肺水腫、肺胞出血、肺血管床の閉塞が換気血流不均衡や肺拡散能障害を起こすためと考えられている<sup>2)</sup>。また、症例報告も含め同様の報告が散見される<sup>3-5)</sup>。しかし単一施設からの PVOD 11 症例の検討では、PaO<sub>2</sub> 低下や肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO<sub>2</sub>) 拡大の程度は、症例毎にばらつきがあると報告している<sup>6)</sup>。

##### 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* 2008; 87:220-233
2. Montani D, Price LC, Dorfmuller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *The European respiratory journal* 2009; 33:189-200
3. Meysman M, Pipeleers-Marichal M, Geers C, et al. Severe right heart failure in a patient with chronic obstructive lung disease: a diagnostic challenge. *The Indian journal of chest diseases & allied sciences* 2013; 55:159-162
4. 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
5. Montani D, Kemp K, Dorfmuller P, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension

and pulmonary veno-occlusive disease: similarities and differences. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2009; 30:411-420

6. Holcomb BW, Jr., Loyd JE, Ely EW, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000; 118:1671-1679

CQ 16 PVOD/PCH の気管支鏡検査で特徴的な所見はありますか？

推奨文

PVOD/PCH 症例での気管支鏡による肺胞洗浄所見では、ヘモジデリンを貪食したマクロファージ（シデロファージ）や肺胞出血像を認める。

- 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 では、肺静脈閉塞部上流の毛細管は脆弱で潜在的に新旧の出血を伴う。そのため、ヘモジデリンを貪食したマクロファージ（シデロファージ）が肺胞周囲に出現する<sup>1)</sup>。PVOD/PCH 症例での気管支鏡所見では、気管支肺胞洗浄液中にシデロファージが確認され、症例によっては明らかな肺胞出血像を呈する患者が存在する<sup>2, 3)</sup>。PVOD 8 症例と IPAH 11 症例の気管支肺胞洗浄液を比較検討した報告では、シデロファージの割合が PVOD 群で優位に高く（PVOD 40 ± 37% vs. IPAH 3 ± 6%）、肺胞出血所見も優位であった<sup>4)</sup>。両者の鑑別において、気管支鏡での肺胞出血所見の有用性が示唆されている<sup>4)</sup>。

文献

1. 大郷恵子、植田初江、大郷剛 肺動脈性肺高血圧症および肺静脈閉塞症/肺毛細管腫症の病理 最近の知見から 日呼吸誌, 3(4): 471-477, 2014.
2. Matthews AW, Buchanan R. A case of pulmonary veno-occlusive disease and a new bronchoscopic sign. *Respir Med.* 1990 Nov;84(6):503-5.
3. Barboza CE, Jardim CV, Hovnanian AL, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: diagnostic and therapeutic alternatives. *J Bras Pneumol.* 2008 Sep;34(9):749-52.
4. Rabiller A, Jaïs X, Hamid A, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2006 Jan;27(1):108-13.

[2]治療

CQ 17 PVOD/PCH の治療にはどのようなものがありますか？

推奨文

PVOD/PCH では肺移植のみが唯一の根治的な治療法と考えられている。エビデンスに基づく有効な内科的治療はない。

- 1) 推奨の強さ：3
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：D

解説

現時点では、PVOD/PCH に対して肺移植のみが唯一の根治治療と考えられている<sup>1)</sup>。エビデンスは無いが、PVOD/PCH でも PAH と同様に酸素療法<sup>2-7)</sup>や抗凝固療法<sup>2, 4-8)</sup>、利尿薬投与<sup>8)</sup>禁煙<sup>4-6)</sup>の有効性を示唆する報告がある。少数の背景の異なる症例ではあるが、カルシウム拮抗薬<sup>2, 7-9)</sup>を含めた経口肺血管拡張薬の有効例も報告されている。PAH に有効な選択的肺血管拡張薬 Epoprostenol 持続静注は、運動耐用能を改善したとの報告があるがエビデンスはなく、長期使用の効果については不明であるばかりか肺水腫を来す危険性がある<sup>2, 7-10)</sup>。そのため、肺高血圧症の治療経験豊富な施設でのみ使用が検討される。

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. Dai Z, Matsui Y. Pulmonary veno-occlusive disease: an 80-year-old mystery. *Respiration.* 2014;88(2):148-57.
3. Miller CR. Pulmonary veno-occlusive disease: a misnomer? *Pediatr Radiol.* 2012 Jun;42(6):647-52; quiz 773-4.
4. Huertas A, Girerd B, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: advances in clinical management and treatments. *Expert Rev Respir Med.* 2011 Apr;5(2):217-29; quiz 230-1.
5. Montani D, Kemp K, Dorfmueller P, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary veno-occlusive disease: similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009 Aug;30(4):411-20.
6. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur*

- Respir J. 2009 Jan;33(1):189-200.
7. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Nov;162(5):1964-73.
  8. 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.
  9. Montani D, O'Callaghan DS, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. Respir Med. 2010 Jul;104 Suppl 1:S23-32.
  10. Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Implementing the ESC/ERS pulmonary hypertension guidelines: real-life cases from a national referral centre. Eur Respir Rev. 2009 Dec;18(114):272-90.

Q 18 PVOD/PCH 患者の酸素療法はどのように行うのですか？

推奨文

PVOD/PCH における持続酸素療法は、その予後に関して有効性を示すエビデンスは無いが、対症療法として実施されている。体動時など酸素化の程度を考慮し酸素量を調節する。

- 1) 推奨の強さ：3
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：D

解説

持続酸素療法は、PVODや他の肺血管障害症例でのエビデンスが無いいため、その導入基準は慢性閉塞性肺疾患症例の臨床試験データに基づく<sup>1)</sup>。PVOD/PCH症例では、安静時の血液酸素分圧がPAH症例より低い症例が多く、低酸素性肺血管攣縮が肺高血圧の悪化要因であることも考慮し、持続酸素療法により酸素飽和度を90%以上に保つべきである<sup>2)</sup>。実際、PAH症例では持続酸素療法により肺動脈圧の改善は見られなかったとする報告もあるが、明らかな副作用がないためPVOD症例への酸素療法は考慮して良い<sup>1, 3, 4)</sup>。

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. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J. 2009 Jan;33(1):189-200.
3. 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.
4. Dai Z, Matsui Y. Pulmonary veno-occlusive disease: an 80-year-old mystery. Respiration. 2014;88(2):148-57.

CQ 19 PVOD/PCH 患者で肺血管拡張薬を使用できますか？

推奨文

PVOD/PCH 症例において、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬が有効であったとの報告がある。しかし、PVOD/PCH では主な病変が肺静脈や毛細血管であり、同薬剤の使用により肺動脈が拡張し、毛細血管静水圧が上昇するため肺水腫が誘起されやすい。同薬剤の使用は一般には推奨されない。

- 1) 推奨の強さ：3
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：D

解説

PVOD/PCH 症例において、PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬（プロスタグランジン系製剤（PGI<sub>2</sub>、エポプロステノールなど）、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬（PDE-5 Inhibitor）、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA））が有効であったとの報告がある<sup>1-4)</sup>。しかし、PVOD/PCH では肺静脈や肺胞に狭窄や閉塞が生じるため、同血管拡張薬を使用すると肺動脈の拡張により毛細血管静水圧が上昇し、肺水腫が誘起されやすい<sup>1, 5, 6)</sup>。エポプロステノールの有効性を示す報告もあるが<sup>7)</sup>、重篤な肺水腫を引き起こす可能性も報告されている<sup>8, 9)</sup>。また、長期使用の効果については今後も検討が必要である。基本的には移植までの橋渡しとして、肺高血圧症の治療経験豊富な施設でのみ使用が検討される<sup>1, 7, 10)</sup>。

文献

1. Montani D, Jaïs X, Dorfmüller P, et al. Goal-oriented therapy in pulmonary veno-occlusive disease: a word of caution. Eur Respir J. 2009 Nov;34(5):1204-6.
2. Creagh-Brown BC, Nicholson AG, Showkathali R, et al. Pulmonary veno-occlusive disease presenting with recurrent pulmonary oedema and the use of nitric oxide to predict response to sildenafil. Thorax. 2008 Oct;63(10):933-4.

3. Barreto AC, Franchi SM, Castro CR, et al. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. *Braz J Med Biol Res.* 2005 Feb;38(2):185-95.
4. 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.
5. 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.
6. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2009 Jan;33(1):189-200.
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. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, et al. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest.* 1998 Jan;113(1):237-40.
9. Humbert M, Maitre S, Capron F, et al. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 May;157(5 Pt 1):1681-5.
10. 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.

CQ 20 PVOD/PCH 患者への肺移植治療について教えてください？

推奨文

PVOD/PCH ともに確立された内科的治療法はなく、根本的な治療法は肺移植のみと考えられている。

- 1) 推奨の強さ：3
- 2) 推奨の強さ決定要因 エビデンスレベル：D

解説

PVOD/PCH ともに根本的な治療法は肺移植のみと考えられている<sup>1-7)</sup>。確立された内科的治療法が無い現状では、診断後速やかに肺移植センターへ紹介し、肺移植の登録をする必要がある<sup>7)</sup>。同疾患は進行性のため平均肺移植待機期間が余命期間を超える症例が多く<sup>2)</sup>、特に本邦では、PVOD/PCH 症例が早期の肺移植を希望しても、脳死ドナー不足より移植までの平均待機期間は約 3 年におよび、殆どの症例が待機期間中に不幸な転帰を迎える<sup>1)</sup>。上述のように PVOD/PCH 症例には肺移植が検討されるべきであるが、実際に肺移植後の予後を検討した報告はなく、真に根治治療であるかは今のところ不明である。

文献

1. 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. Epub 2012 Apr 5.
2. 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. Review.
3. Eltorky MA, Headley AS, Winer-Muram H, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic review. *Ann Thorac Surg.* 1994 Mar;57(3):772-6. Review.
4. 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. Review.
5. Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Implementing the ESC/ERS pulmonary hypertension guidelines: real-life cases from a national referral centre. *Eur Respir Rev.* 2009 Dec;18(114):272-90.
6. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, et al. Pulmonary venoocclusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189-200.
7. 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]

#### 4. 病理学的検討

##### 1) 肺静脈閉塞症 pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)

従来の原発性肺高血圧症では稀な型とされていた肺静脈閉塞症 PVOD と肺毛細血管腫 PCH が含まれる<sup>1-3)</sup>(表 1)。ニースの WHO 分類では Group 1' に分類されている<sup>4)</sup>。PVOD は末梢の肺静脈を原発性に障害する内腔閉塞性病変である<sup>2, 5)</sup>。末梢から葉間胸膜内肺静脈までの肺静脈中膜が発達し筋性動脈様に肥厚する。肺胞中隔内の後毛細血管静脈 (post-capillary vein) から小葉間静脈 (interlobular vein) の線維化による狭窄または閉塞がおこる (図 1)。小葉内肺静脈内腔の偏心性または求心性の内膜肥厚、および肺静脈の動脈化による静脈壁肥厚も加わり、内腔がさらに狭窄する (図 2)。内膜肥厚が高度となり肺静脈内腔が完全に閉塞する場合もある (図 3)。葉間胸膜内の静脈閉塞もみられる<sup>6)</sup>。肺静脈閉塞は正常でも加齢とともに増加すると言われているが、とくに PVOD では高率に見られる。ランダムに採取された肺組織標本中での肺静脈閉塞の割合は報告により異なるが、厚生労働省研究で集めた症例では 30-80% であった。肺動脈血圧の上昇により、肺動脈側でも中膜肥厚、内膜肥厚はみられるが、叢状病変 (plexiform lesion) はほとんど出現しない。再疎通像をとくに認めることがあるが、これを plexiform lesion と間違えられることもある (図 4)。静脈の流れがブロックされることで毛細血管の著明なうっ血、毛細血管の散在性の増生を認め、毛細血管腫様病変となることがある (図 5)。拡張した毛細血管の破綻による出血から肺胞内にヘモジデリンを貪食したマクロファージを多数認める (図 6)。鬱滞した肺静脈血による間質の浮腫がおこり、リンパ管の拡大を認める。肺門や縦隔のリンパ節腫脹もしばしば認められる<sup>7, 8)</sup>。

##### 2) 肺毛細血管腫症 pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)

PCH は肺毛細血管の増殖病変から昔は腫瘍 (新生物) とも考えられてきたが、原因は不明であり、反応性による毛細血管の増殖も否定されていない。家族性や遺伝子異常も報告がある<sup>9)</sup>。PCH は基本的に肺毛細血管が多層化 (3 層以上) する増殖を示し、この所見は PVOD よりもさらに明らかで局在性である (図 7)。PCH では肺実質、血管・気管支周囲の間質、胸膜に毛細血管・微小血管が増生し、周囲に広がっていく PVOD よりさらに稀な疾患である<sup>6)</sup>。また毛細血管の破綻による出血に伴ってヘモジデリンを貪食したマクロファージを多数認める。間質にはヘモジデリンの沈着も認められる。WHO のニース分類でも PVOD と PCH は 1' 群に入っているが、両者の所見はオーバーラップすることがあり、局所の組織所見だけでは鑑別は難しい。オーバーラップ所見としては肺静脈内腔の狭窄、毛細血管増生、小葉間隔壁の肥厚、ヘモジデロシスなどが挙げられる<sup>5)</sup>。稀に肺線維症を合併する<sup>10)</sup>。最近 E1F2AK4 mutation が PVOD と PCH の両者に見つかっている<sup>11, 12)</sup>。mutation のある症例は発症年齢が早いと報告されている<sup>11)</sup>。

##### 3) 原疾患が明らかな続発性としての肺静脈閉塞症

結合組織病併肺高血圧症の中に、PVOD 様の変化を認める難治症例があることが解ってきた (表 2)。免疫機序の関与を言われ、自己免疫性疾患の中でもとくに強皮症の症例では肺静脈の閉塞性病変が着目されている<sup>13, 14)</sup>。肺線維症が軽度でも肺静脈、肺小静脈で PVOD のパターンに類似した病変がみられ、post capillary occlusion による所見に相当する<sup>15-17)</sup>。

PVOD はホジキン病などの放射線治療後の後期合併症として出現することがある<sup>18)</sup>。また骨髄移植後に PVOD を呈した報告もある<sup>19-21)</sup>。また、サルコイド症等による肉芽腫性静脈炎で PVOD を呈した症例も報告されている<sup>22, 23)</sup>。

#### 文献

1. 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.
2. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 33:189-200, 2009.
3. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43 (12 Suppl S) : 25S-32S, 2004.
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
5. Lantúejoul S, Sheppard MN, Corrin B. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis - a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 30:850-857, 2006.
6. 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. Review
7. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 肺静脈閉塞症についての病理病態

解明と診断基準確立のための研究 平成 22 年度総括・分担研究報告書

8. 植田初江：PVOD の病理. 特集 Pulmonary veno-occlusive disease to date : 日本胸部臨床 73(3) : 289-299, 2014.
9. Varnholt H, Kradin R. Pulmonary capillary hemangiomatosis arising in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Hum Pathol. 2004;35(2):266-8.
10. Sakashita N, Motooka Y, Suganuma M, et al. A case of pulmonary capillary hemangiomatosis with pulmonary fibrosis associated with MMP-9 related pulmonary remodeling. Pathol Int. 2011;61(5):306-12. UEDA 班の報告書
11. 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(1):65-9
12. Best DH, Sumner KL, Austin ED, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. Chest. 2014;145(2):231-6.
13. O'Callaghan DS, Dorfmueller P, Jais 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. Review.
14. Mathai SC, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. Heart Fail Clin. 2012 ;8(3):413-25. Review.
15. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Hum Pathol 2007; 38: 893-902.
16. Johnson SR, Patsios D, Hwang DM, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. J Rheumatol 2006; 33: 2347-50.
17. Gunther S, Jais X, Maître S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. Arthritis Rheum 2012;64:2995-3005.
18. Swift GL, Gibbs A, Campbell IA, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and Hodgkin's lymphoma. Eur Respir J 1993;6:596-8.
19. Steward CG, Pellier I, Mahajan A, et al. Severe pulmonary hypertension: a frequent complication of stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis. Br J Haematol 2004;124:63-71.
20. Seguchi M, Hirabayashi N, Fujii Y, et al. Pulmonary hypertension associated with pulmonary occlusive vasculopathy after allogeneic bone marrow transplantation . Transplantation 2000;69:177-9.
21. Trobaugh-Lotraron AD, Greffe B , Deterding R, et al. Pulmonary veno-occlusive disease after autologous bone marrow transplant in a child with stage IV neuroblastoma : case report and literature review. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25: 405-9.
22. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. Medicine (Baltimore) 2008;87:220-33.
23. Montani D, Jais X, Price LC, et al. Cautious use of epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J 2009;34:1348-56.

表 1 : 肺高血圧症の血管病理分類 (文献 3 を改編)

- 
1. 肺動脈性肺高血圧 (前細葉動脈/細葉動脈)
    - 1) 肺動脈病変 : 孤立性中膜肥厚のみ (Heath-Edwards grade 1)
    - 2) 肺動脈病変 : 中膜肥厚+内膜肥厚 (細胞性・線維性)(Heath-Edwards grade 2,3)
      - 求心性層状病変
      - 偏心性非層状病変
    - 3) 肺動脈病変 : 叢状病変 (plexiform lesion) , 拡張病変、血管炎の単独、あるいは組み合わせ (Heath-Edwards grade 4-6)
    - 4) 孤立性血管炎
  - 1 a . 1 の病変に小静脈性病変 (細胞性/線維性 内膜肥厚、静脈の動脈化) の合併  
特記すべき所見の存在  
外膜肥厚、血栓性病変 (新鮮、器質化、篩状) , 壊死性血管炎、単球性血管炎



弾性動脈変化（線維化、動脈硬化、弾性線維変性） 気管支動脈変化、鉄沈着、石灰化、異物塞栓、リンパ球浸潤を伴う陳旧性梗塞

2. 肺静脈閉塞症（あらゆる大きさの静脈および小静脈の病変に動脈病変を合併することもある）

- 1) 静脈性変化：内膜肥厚・閉塞（細胞性、線維性）再疎通
- 2) 外膜肥厚：静脈の動脈化、異物反応を伴う鉄・カルシウム沈着
- 3) 毛細血管変化：拡張、うっ血、血管腫様
- 4) 間質性変化：浮腫、線維化、ヘモジデロシス、リンパ球浸潤
- 5) その他：リンパ管拡張、ヘモジデリン貪食マクロファージ肺胞内浸潤、型肺胞上皮増殖

3. 肺微小血管症（動脈症、静脈症の合併があってもなくてもよい）

- 1) 微小血管病変：限局性毛細血管増殖、静脈内閉塞性毛細血管増殖
- 2) 静脈内膜線維化
- 3) 間質性変化：浮腫、線維化、ヘモジデロシス
- 4) その他：リンパ管拡張、ヘモジデリン貪食マクロファージ、型肺胞上皮増殖

4. 分類不能

表 2：いわゆる続発性 PVOD を引き起こす可能性のある原疾患<sup>22, 23)</sup>

強皮症（SSc）CREST 症候群を主とする結合織病合併肺高血圧症  
抗がん剤化学療法後：プレオマイシン、マイトマイシン 等  
骨髄移植または幹細胞移植後  
（主としてホジキンリンパ腫に対する）放射線治療後の後期合併症  
肉芽腫性血管炎，サルコイドーシス

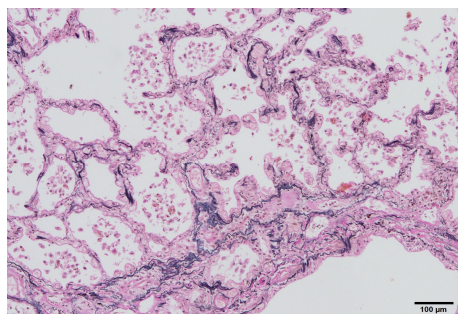
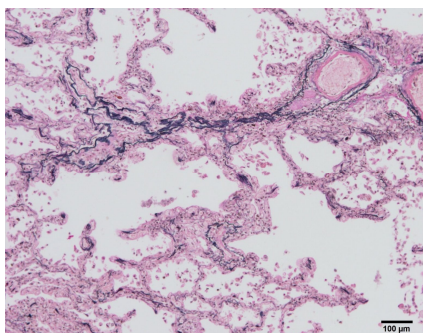


図 1A PVOD 小葉間隔壁内の静脈の内膜肥厚および小葉間隔壁の線維化 EVG 染色、対物 X10

図 1B PVOD 小葉間隔壁内の静脈の内膜肥厚および小葉間隔壁の線維化 EVG 染色、対物 X10

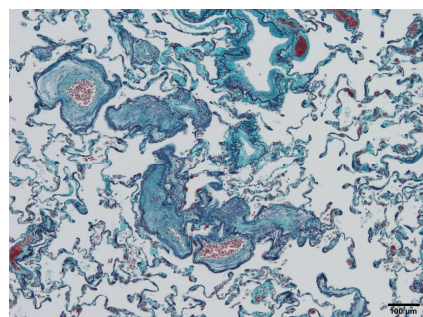
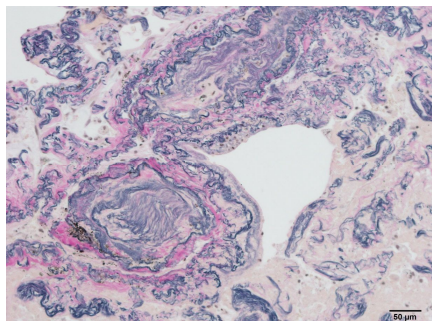


図 2 PVOD 細肺静脈の動脈化。中膜肥厚および内膜肥厚による内腔の閉塞 EVG 染色、対物 X20

図 3 PVOD 肺静脈の線維細胞性内膜肥厚による小葉中心静脈の閉塞 Elastica Masson 染色

対物 X10

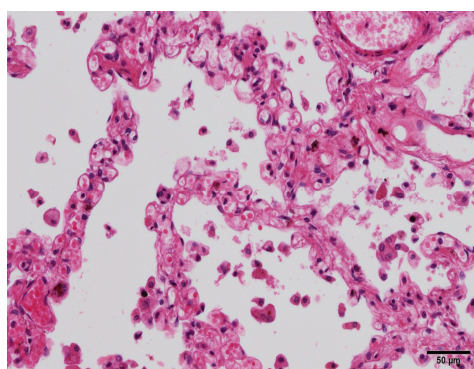
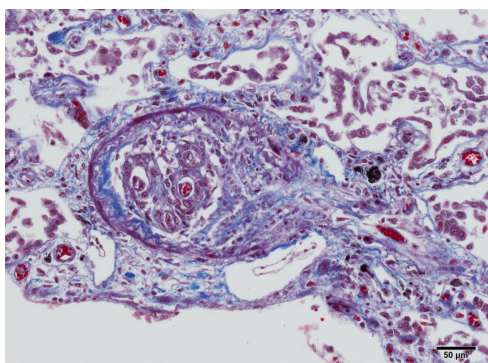


図 4 PVOD 閉塞した肺動脈の再疎通像. plexiform lesion に類似しており、紛らわしい病変  
Masson 三重染色対物 X20

図 5 PVOD pulmonary capillary hemangiomatosis 類似の肺泡中隔毛細血管の増生 HE  
染色 X40

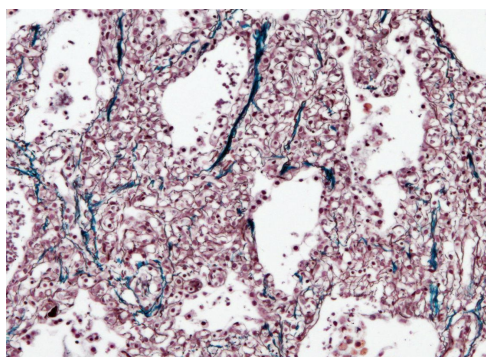
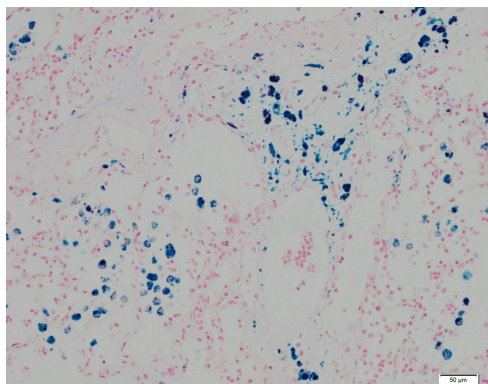


図 6 PVOD 肺泡内にヘモジデリンを貪食したマクロファージ (siderophage) を多数認める  
ベルリン青鉄染色 X20

図 7 PCH 肺泡中隔毛細血管の 3 層以上の増生 渡銀染色 X20

## 5. 症例から見た実臨床

### 症例 1 PVOD 症例

【症例】20 代男性

【主訴】労作時息切れ

【既往歴】なし

【家族歴】父：糖尿病

【喫煙歴】15 歳より数本/日

【飲酒歴】なし

【アレルギー】なし

【現病歴】約半年前から労作時息切れが出現し、1 か月で急速に悪化したため近医を受診した。WHO 機能分類 III 度で、精査にて肺高血圧症を疑われ、右心カテーテル検査にて平均肺動脈圧 55 mmHg、心係数 1.7 L/min/m<sup>2</sup>であった。特発性肺動脈性肺高血圧症の診断で投薬（ボセタン 125 mg/day、シルデナフィル 60 mg/day、ワルファリン 2.5 mg/day）と酸素療法を開始されたが改善なく、加療開始から約 4 か月後に当院紹介となった。血行動態的に重症で

あるため早期の当院での入院加療を勧めたが、前医での治療を希望され一旦帰宅した。当院受診から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。意識は回復したが入院後肺うっ血、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。

【身体所見】血圧 107/69 mmHg、脈拍 94 bpm、SpO<sub>2</sub> 98% (酸素 4 L/min)  
頸静脈怒張あり、心音：音亢進、収縮期雑音 (Levine III 度) 肺野：清、腹部：平坦・軟、下腿浮腫あり

【入院時検査所見】BNP 666.1 pg/ml  
心電図：洞調律、74 bpm、完全右脚ブロック、右軸偏位、右室肥大 (図 1A)  
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 84 mmHg、心嚢液貯留あり (左室後面 7/9 mm) (図 1B)

【治療経過】  
当院転入院時、頸静脈怒張と下腿浮腫を認め、起座呼吸の状態であった。同日右心カテーテル検査を行ったところ、肺動脈圧 88/52/66 mmHg、右房圧 23 mmHg、肺動脈楔入圧 15 mmHg、心係数 2.0 L/min/m<sup>2</sup>、肺血管抵抗 960 dyn・s/cm<sup>5</sup>と血行動態不良であった。胸部レントゲンで Kerley B line (図 1Ca) を、胸部 high-resolution CT (HRCT) では小粒状影、小葉間隔壁の肥厚を認め (図 2)、PVOD/PCH の可能性が高いと考えた。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 0.3 ng/kg/min から開始した。利尿剤も投与していたが、翌日 0.5 ng/kg/min に増量後呼吸状態が悪化し、酸素 12 L/min 投与を要するようになった。胸部レントゲンで肺水腫を認め (図 1Cb)、エポプロステノールを中止し、第 5 病日から人工呼吸管理、PCPS を装着した。一旦血行動態が安定し、第 11 病日には PCPS の離脱が可能となったが、第 16 病日に循環動態の悪化により死亡した。

【病理組織診断】肺静脈に著明な線維性肥厚を認め、また、毛細血管の多層性増生も認められたが浸潤性はなく、PVOD と診断された (図 3)。

【本症例のポイント】  
本症例では、当院初診時の胸部 X 線画像 (図 1A) で肺野の粒状・網状影、Kerley B line が認められた。さらに、HRCT 画像 (図 2) は肺動脈性肺高血圧症との鑑別に有用である。HRCT で、小葉中心性のすりガラス様陰影 ground glass opacity や小葉間隔壁の肥厚、リンパ節腫大があれば高い診断精度で PVOD を検出できるとされる<sup>1)</sup>。これらは、肺静脈の閉塞によって上流の領域の間質等の浮腫が起きるために出現する所見である。本症例では当院紹介前より投与されていた肺血管拡張薬により画像の特徴が顕在化していた可能性があり、無治療の症例ではこれほど明らかでない場合もあるが、肺動脈性肺高血圧症では決して認められない画像所見であり、PVOD/PCH を疑う根拠となるため、肺高血圧症例では初診時に必ず施行する。このような画像所見と低酸素血症は、PVOD/PCH では肺血管拡張薬の投与により悪化するため、投与開始後も注意深い経過観察が必要である。

本症例は重症であり、急速に病態が悪化していること、しかしながら移植登録されておらず、当院での治療開始時点で即時に肺移植を行うことは不可能であること、既に経口治療薬が複数投与されていることなどから、血行動態をモニターしながら、カテコラミン併用下に慎重に低用量からエポプロステノールを開始した。しかしながら肺水腫と低酸素血症の悪化から血行動態が破綻し PCPS を要した。PVOD/PCH 症例に対して肺動脈を拡張させる肺血管拡張薬を使用すると、肺動脈は拡張するが、狭窄・閉塞病変のある静脈や毛細血管は拡張しないために肺血管抵抗が下がり、毛細血管の静水圧が上昇し、肺水腫が惹起される危険性がある。そのため、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。しかし一方で、各種の肺血管治療薬が有効であったという報告もあり、PVOD/PCH に対する有効性は確立していない。肺高血圧症例では必ず治療開始前に PVOD/PCH の可能性を検討する必要がある。通常の肺動脈性肺高血圧症と考えると安易に治療を開始することにより重篤な状態に至る危険性があり、注意が必要である。

現時点では、PVOD/PCH に対して確立された内科的治療法は存在せず、有効な治療法は移植のみである。本症例のように進行の速い症例もあるため、ガイドラインでは診断時から肺移植登録すべきであるとされている<sup>2)</sup>。日本での肺移植の待機期間は約 2 年と長いと、PVOD/PCH の臨床診断時には肺移植の可能性をまず検討し、移植の適応と本人の希望がある症例では、登録を行う。

## 文献

1. Resten, A., et al., Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. AJR Am J Roentgenol, 2004. 183(1): p. 65-70.
2. Galie, N., et al., Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol, 2013. 62(25 Suppl): p. D60-72.