

図 1

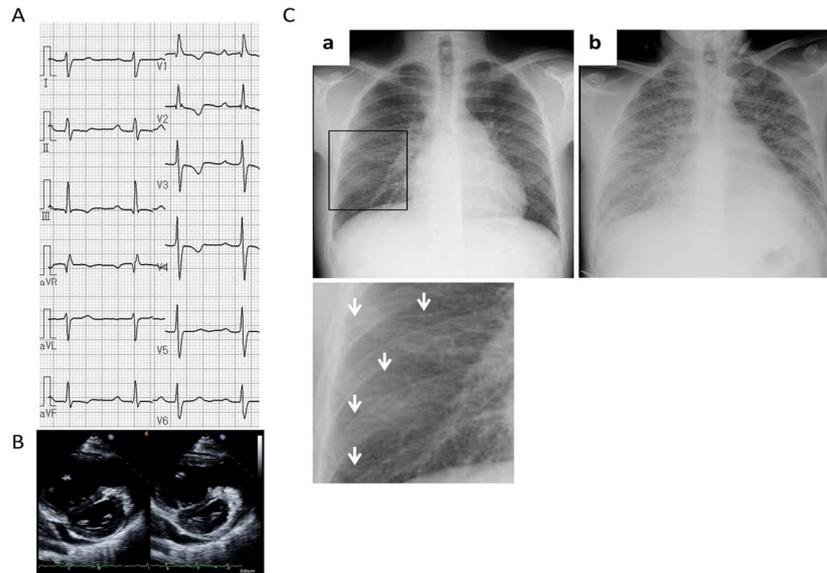


図 1 症例 1 の入院時検査所見

A: 心電図．完全右脚ブロック，右軸偏位，右室肥大を認める．

B: 心エコー図．拡大した右室による左室圧排所見と心嚢液貯留を認める．

C: 胸部 X 線写真．(a) 当院初診時．肺高血圧を反映して肺動脈径の拡大と心胸比の拡大を認める．加えて，両下肺野で粒状・網状影を，拡大像では Kerley B line (白矢印) を認める．(b) 第 5 病日．エポプロステノール 0.5 ng/kg/min 投与にて著明な肺水腫，胸水が出現し，小粒状影も増強している．

(図 1C: 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)

図 2

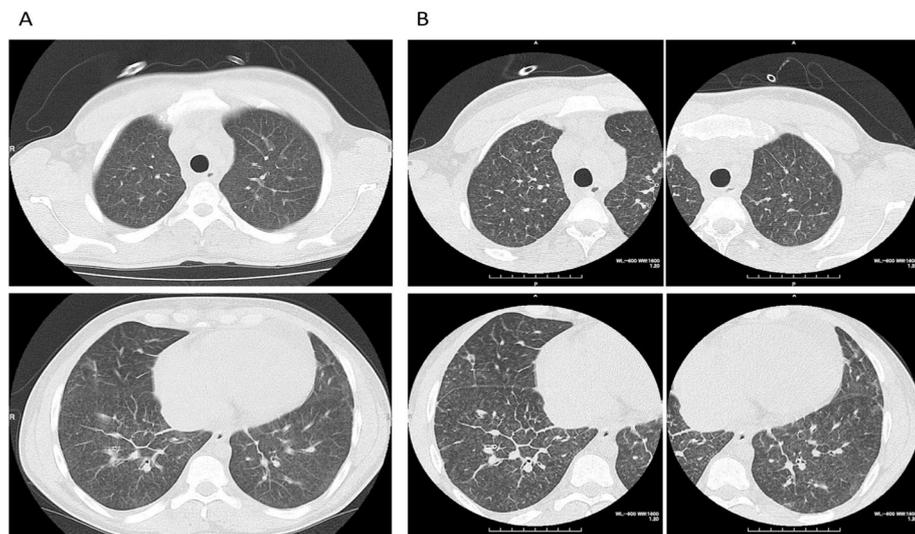


図 2 症例 1 の胸部 HRCT 画像

通常の CT 画像 (A) では明瞭ではないが、HRCT (B) では全肺野にわたる小粒状影と、小葉間隔壁の肥厚像を認める。(図 2: 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, 株式会社メディシナトルより引用)

図 3

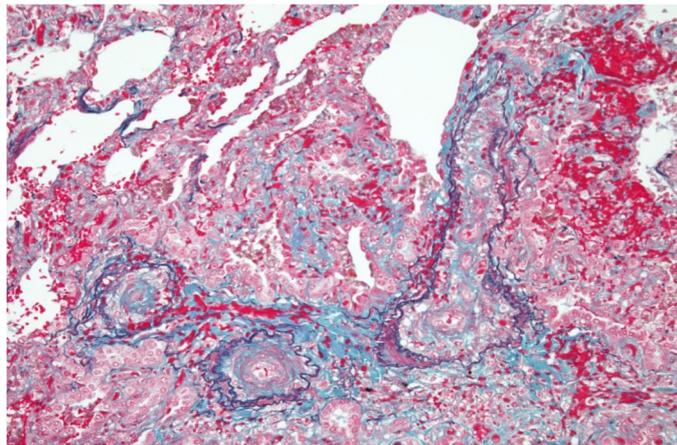


図 3 症例 1 の病理組織像

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, 株式会社メディシナトルより引用)

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: 音亢進、収縮期雑音 /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%, FEV1.0% 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 Venous Occlusive Disease and Pulmonary Capillary Hemangiomatosis. 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

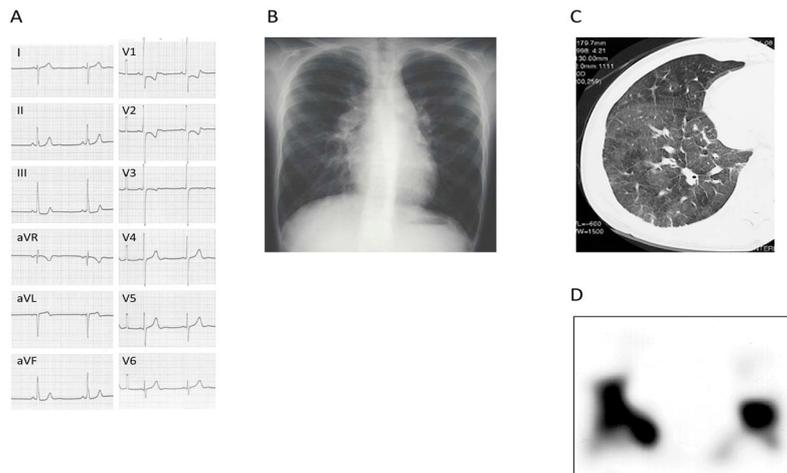


図 1 症例 2 の入院時検査所見

- 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

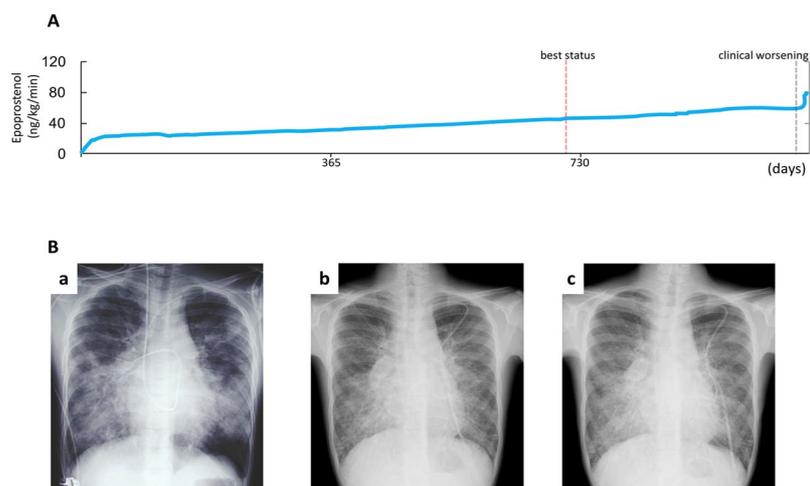


図 2 症例 2 の経過と胸部 X 線所見の変化

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うっ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

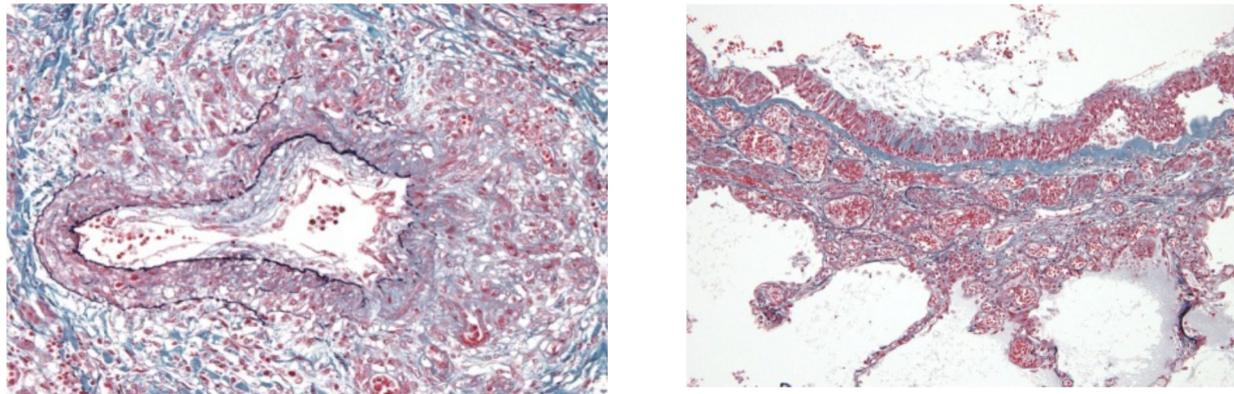


図 3 症例 2 の病理組織像

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：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 年程度であるが、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

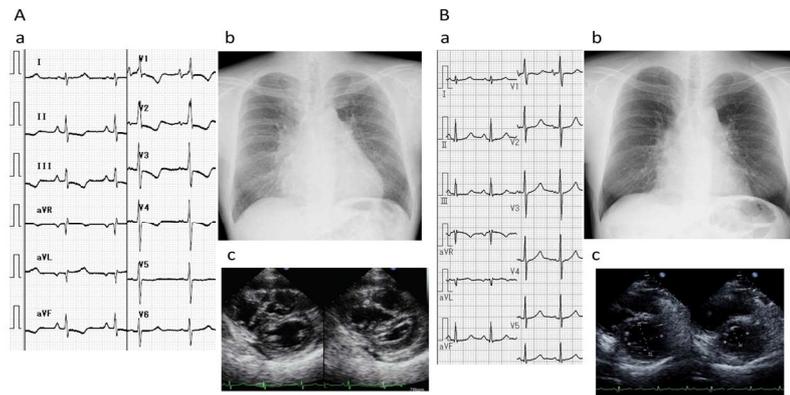


図 1 症例 3 の当院初診時検査所見

- 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

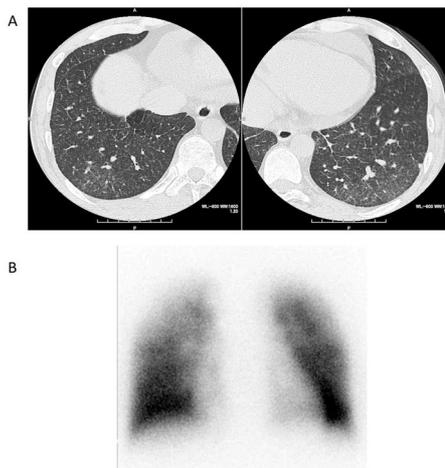


図 2 症例 3 の画像所見

- 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．

