

図 3

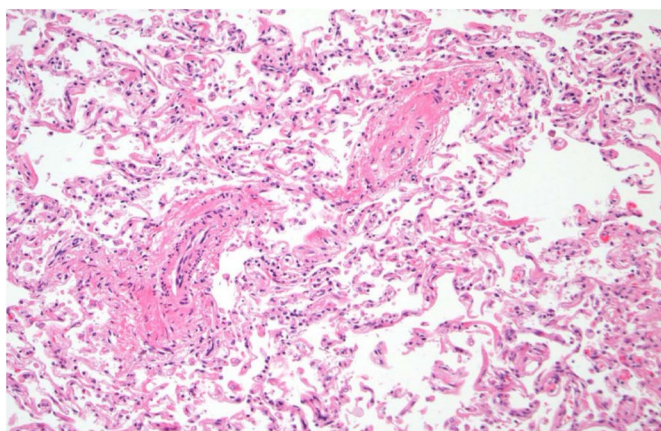


図 3 症例 3 の病理組織所見
小葉内静脈に内膜肥厚や線維化による内腔狭窄を認める (HE 染色)。

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、息切れを説明す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、咯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： p亢進、音なし、音あり、第2肋間胸骨左縁を最強点とするLevine 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 192×10³/μl

[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、-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、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 (慢性肺血栓塞栓症) 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。

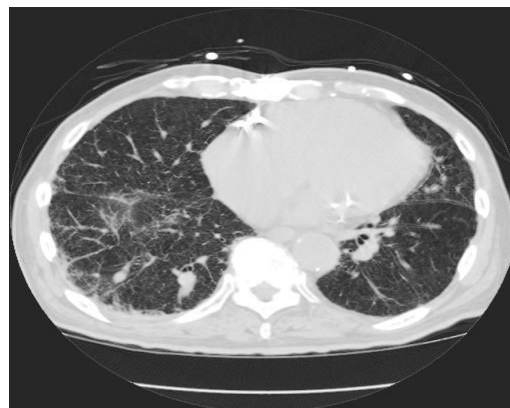


図 1 肺血流シンチ 上肺野を中心とした低灌流所見を認める。

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。

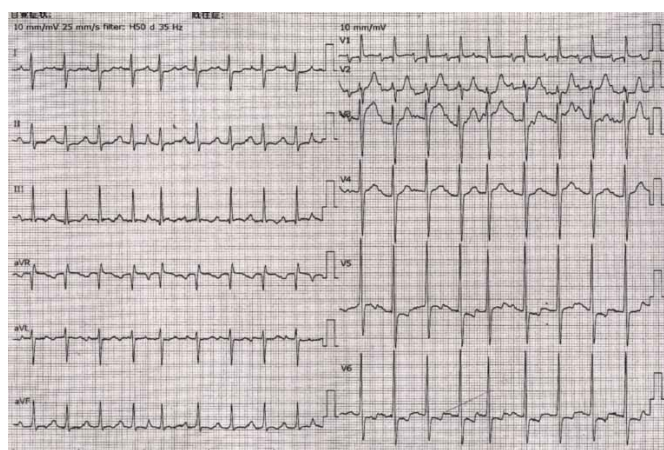


図 3 胸部レントゲン

開心術の既往を示す胸骨ワイヤ、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 151 cm、体重 40 kg、脈拍数 98 回/分・整。血圧 115/89 mmHg、SpO₂ 95%（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/）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- タイプ）

末梢血：白血球数 3300/μL、赤血球数 229 万/μL、血色素 8.6 g/dL、MCV 115 fL、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 ヶ月後には皮膚掻痒、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 ヶ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

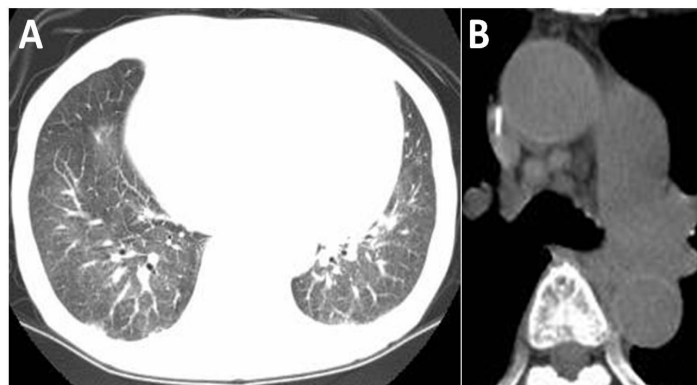


図 1 入院時胸部 X 線 著明な心拡大と右肺動脈下降枝の拡大を認める。左上肺野にポート陰影が見られる。肺鬱血像はあきらかには指摘できない。

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。

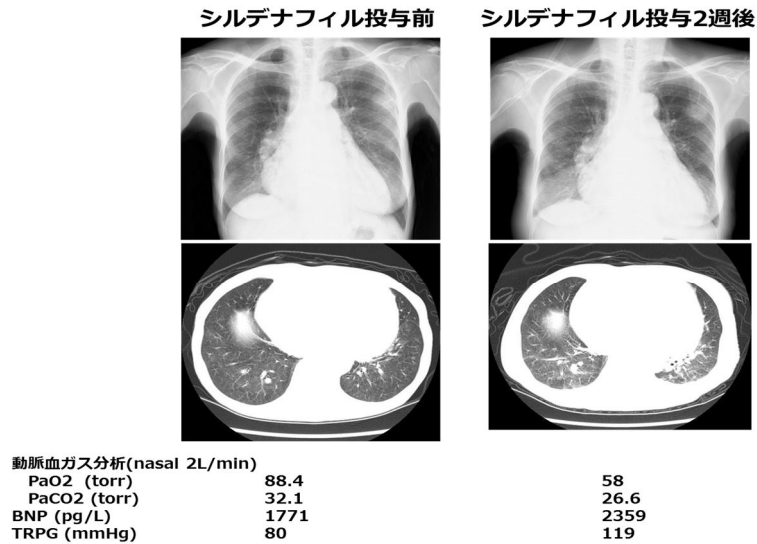


図3 シルデナフィル投与前後の経過

胸部写真では心陰影の拡大と両下肺野のスリガラス状濃度上昇を認め、肺鬱血が示唆された。胸部CTでも両下葉のスリガラス状濃度上昇と小葉隔壁肥厚の顕在化を認めた。併せて低酸素血症の悪化とBNP値、心エコーにての三尖弁逆流速度の上昇を認め、総合的に病態が悪化したと判断した。

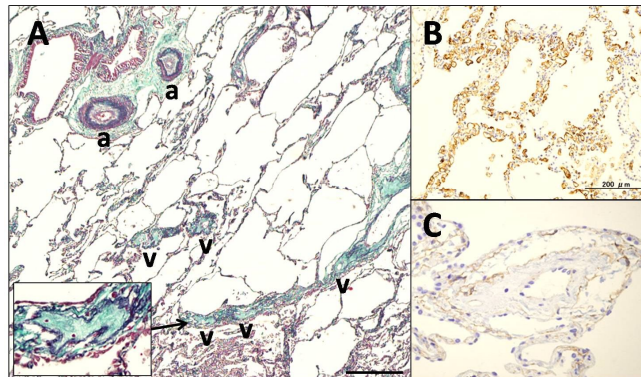


図4 剖検所見

A. 小葉間隔壁内の静脈 (vein) とより末梢の細静脈 (venule) 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。一部にヘモジデリン貪食マクロファージの存在を認めた。縦隔リンパ節では
 B.毛細血管腫様の変化 (CD31 陽性の毛細血管組織の増生)
 C.免疫組織学的にリモデリングを来した肺静脈/動脈に PDGF の局在は示されなかった。

1. 概要

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

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

2. 原因

呼吸の自動調節 (化学、代謝呼吸調節) 系の異常 (不全) と考えられている。一部の症例で *PHOX-2B* 遺伝子の変異が報告されているが、病態との関係は不明である。

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

難治性稀少疾患のため、正確な統計はとられていないが、非侵襲的換気療法の継続治療が施行されていない場合、夜間の突然死が多いことが報告されている。長期予後は不良と推定される。

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

肺胞低換気症候群の診断基準

A. 症状

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

B. 検査所見

1. 動脈血液ガス分析にて、慢性の高度の高二酸化炭素血症 ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ Torr}$) を認める。
2. 動脈血液ガス分析: PaO_2 60 Torr 以下の慢性呼吸不全を呈する場合は H₂O₂ の併用を考慮。
3. Phenotype A, B の判定は終夜睡眠検査 (ポリソムノグラフィー) にて行う。
Phenotype A: 夜間睡眠中に主に低換気 / 低酸素血症を呈する。
Phenotype B: 夜間睡眠中に主に無呼吸を呈する。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 肺の器質的疾患: COPD (単独), 特発性間質性肺炎、気管支拡張症など
COPD (単独) は閉塞性換気障害 ($\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$) で診断される疾患である。
COPD (単独) で夜間睡眠中に無呼吸、低換気を呈することも経験される。軽症 ~ 中等症 COPD (単独) ($\% \text{FEV}_1 \geq 50\%$) で $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ Torr}$ の場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。診断には、呼吸機能検査が必須である。

2. 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) (単独)

睡眠検査で無呼吸低呼吸指数 (AHI) ≥ 5 は睡眠呼吸障害と診断する。AHI ≥ 5 で覚醒時の自覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無に係らず AHI ≥ 15 の場合、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) (単独) の診断となる。SAS (単独) で覚醒時に PaCO₂ > 52.5 Torr (重症度 2 以上) を呈する場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。

3. 神経筋疾患：重症筋無力症など

薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。

4. 胸郭拘束性疾患（後側弯症、胸郭変形など）(単独)

5. 薬剤によるもの（呼吸中枢抑制，呼吸筋麻痺）

D. 遺伝学的検査

1. PHOX-2B 遺伝子の変異

Phenotype A に PHOX-2B の変異が報告されているが、特に成人例では検査の意義は未確定。

Phenotype B は不明

< 診断のカテゴリー >

Definite：A のうち2項目以上 + B の1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外可能であるが、B の3にてphenotype A, B が明らかなもの。

Probable：A のうち1項目 + B の1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外可能であるが、B の3にてPhenotype A またはB が判定困難なもの。

Possible：B の1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外可能であるが、Phenotype A またはB が判定困難なもの（ポリソムノグラフィー未施行な場合。）。

< 重症度分類 >

以下の重症度分類を用いて重症度 3 以上を対象とする。

息切れを評価する修正 MRC (mMRC) 分類グレード

0：激しい運動をした時だけ息切れがある。

1：平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある。

2：息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3：平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。

4：息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある。

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析		治療状況
	息切れの程度	PaCO ₂	PaO ₂	NPPV/HOT 治療
1	mMRC ≥ 1	PaCO ₂ > 45 Torr,	問わず	問わず
2	mMRC ≥ 2	A: PaCO ₂ > 50 Torr, B: > 52.5 Torr	問わず	CPAP/NPPV 継続治療必要
3	mMRC ≥ 2	A: PaCO ₂ > 50 Torr, B: > 52.5 Torr	PaO ₂ \leq 70 Torr	CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要
4	mMRC ≥ 2	A, B: PaCO ₂ > 55 Torr	PaO ₂ \leq 60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要

5	mMRC \geq 3	A, B: PaCO ₂ > 60 Torr	PaO ₂ \leq 60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要
---	---------------	-----------------------------------	---------------------------------	-----------------

自覚症状、動脈血液ガス分析、治療状況の項目すべてを満たす最も高い重症度を選択、HOT に関しては治療後、夜間を含めて改善すれば中止は可能。

PaCO₂ の項目の A, B は Phenotype A, B を示す。

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。

オスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症）の肺動静脈奇形に関する診療ガイドライン

塩谷 隆信¹⁾、巽 浩一郎²⁾
1) 秋田大学医学部 保健学科理学療法専攻
2) 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

はじめに

オスラー病は、難病法（「難病の患者に対する医療等に関する法律」平成 26 年法律第 50 号）に基づいて平成 27 年 7 月 1 日施行された指定難病の 1 つ（疾病番号 227 番）である。

オスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症； hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT）は、反復する鼻出血、皮膚粘膜の末梢血管拡張、内臓病変（動静脈奇形）、常染色体優性遺伝を 4 徴候とする全身性血管疾患である。オスラー病は、末梢血管拡張あるいはその部位からの出血が種々の臓器に出現する多臓器疾患であるために臨床症状が極めて多岐にわたり、患者は内科のみならず、耳鼻咽喉科、小児科、皮膚科、脳外科、歯科など極めて多くの科を初診する。呼吸器内科では肺動静脈奇形の診療時に本症に遭遇する。従来、オスラー病は欧米に多く、本邦では極めて稀な疾患とされてきたが、最近の疫学調査により日本における有病率は 5,000～8,000 人に 1 人と報告されている。オスラー病の診断に関しては、国際的な診断規準が確立されている。本症は、鼻出血、肺、脳、肝臓の動静脈奇形、消化管の末梢血管拡張症により、時に脳膿瘍、敗血症などの重篤な合併症をきたすが、近年、血管塞栓術、レーザー治療などによりその殆どの血管病変が治療可能になってきている。近年、オスラー病はにおいて分子病態生理学に基づいた分子標的治療の有用性が報告され、その臨床応用も開始されている。

以下、オスラー病に関する代表的なクリニカル・クエッション(CQ)と回答を提示する。

CQ1. 「オスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症）とはどのような病気ですか？

CQ2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか？

CQ3. この病気はどのような人に多いのですか？

CO4. この病気の原因はわかっているのですか？

CQ5. この病気は遺伝するのですか？

CQ6. この病気ではどのような症状がおきますか？

CQ7. この病気にはどのような治療法がありますか？

CQ8. この病気はどのような経過をたどるのですか？

CQ9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか？

CQ10. 呼吸器内科診療でどのような時にオスラー病を疑うのですか？

CQ と回答

CQ 1. 「オスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症）とはどのような病気ですか？

オスラー病は、遺伝性出血性末梢血管拡張症あるいは遺伝性出血性毛細血管拡張症とも呼ばれる疾患で、全身の血管に異常（血管奇形）がおこり、その結果、出血症状があらわれる遺伝性の疾患です。症状はまちまちですが、この病気の遺伝子は、それを持つ親から子へと伝わります。

CQ 2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか？

欧米では 10,000 人に 1 人、日本では 5,000～8,000 人に 1 人がこの病気の遺伝子をもってると報告されています。しかし、病気の遺伝子をもっていても必ずしも発病するわけではありません。日本では、実際の患者さんの数は、10,000 人くらいではないか、と推測されています。

CQ 3. この病気はどのような人に多いのですか？

オスラー病の原因になる遺伝子をもったひとがこの病気になります。ただし、遺伝子異常があるからといって必ず発病するわけではありません。

CO 4. この病気の原因はわかっているのですか？

オスラー病の原因は遺伝子の異常です。オスラー病の原因遺伝子として、代表的な 3 つの遺伝子(*Endoglin*, *ACVRL-1*, *SMAD4*)がわかっています。

CQ 5. この病気は遺伝するのですか？

常染色体優性遺伝ですから、確率論的にはオスラー病の親からオスラー病のお子さんが生まれる確率は 50%ということになります。常染色体優性遺伝をする疾患では最も高頻度であるといわれています。

CQ 6. この病気ではどのような症状がおきますか？

いちばん多い症状は鼻出血で、80～90%の患者さんにみられます。異常な血管が、肺、脳、消化管、肝臓などにあるとそれぞれの臓器の症状がでます。肺では、息切れや血痰がでることがあり、胸部レントゲンで異常陰影として指摘されることもあります。脳では、頭痛やけいれんがおきることもあります。消化管出血や鼻出血が長く続くと、貧血になることもあります。

CQ 7. この病気にはどのような治療法がありますか？

鼻出血は、軽症であればスポンゼルの圧迫や軟膏治療、中等症であればレーザーなどによる粘膜焼灼術が行なわれます。重症例に対しては鼻粘膜皮膚置換術が行なわれます。

肺動静脈奇形では、破裂、奇異性塞栓症（血管内の塞栓が全身にばらまかれる）、低酸素血症がおきるために、カテーテルによる血管内塞栓術治療が行なわれます。肺動静脈奇形の栄養血管径が3mm以上で塞栓術の適応とされています。肺動静脈奇形に関しては、症状がある場合、あるいは大きさが1～3cmの場合に、外科的治療、血管内治療、放射線療法を組み合わせた治療が行なわれます。消化管出血や鼻出血などによる貧血に対しては、急速大量の出血が続いているのであれば、鉄剤が投与されます。重症の消化管出血に対しては内視鏡によるレーザー治療が行なわれます。

CQ 8. この病気はどのような経過をたどるのですか？

オスラー病では、最近、血管塞栓術やレーザー治療などにより、多くの血管病変が治療可能になってきています。重症な血管破裂、脳膿瘍、敗血症などの合併症が併発しなければ、予後は比較的良好であり、普通のひとと同じ生活を送ることができると考えられます。

CQ 9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか？

未治療の肺動静脈奇形がある人は、歯科治療などの際に、感染予防のための抗生物質の服用が推奨されています。

CQ 10. 呼吸器内科診療ではどのような時にオスラー病を疑うのですか？

胸部 X 線写真で肺動静脈奇形が疑われる異常陰影がある場合、あるいは低酸素血症がある場合にオスラー病が疑われます。肺動静脈奇形は、動脈血ガス検査、心臓エコー、胸部 CT で診断されますが、確定診断は肺動脈造影検査で行なわれます。

参考文献

- 1) Wintrobe, MM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. In: Wintrobe's Clinical Hematology. Vol 2. 9th ed, Lee GR, Bithell, TC, Forester, J, et al, editors. Philadelphia and London: LEE & FEBIEGER, 1993; pp1379-1393.
- 2) Osler W. On a family form of recurring epistaxis associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membrane. Bull Johns Hopkins Hosp 12:333-337,1901.
- 3) 塩谷隆信, 金澤知博. オスラー病: 遺伝性出血性末梢血管拡張症. 呼吸. 8:707-712, 1989.
- 4) Begbie, ME, Wallace, GMF, Shovlin, CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J 79: 18-24, 2003.
- 4) Hodgson, CH, Burchell, HB, Good, AC, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous fistula: Survey of a large family. N Engl J Med 261: 625-636, 1959.
- 5) Plachu, H, de Chadareivian, JP, Bideau, A, et al. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. Am J Med Genet 2:291-299, 1989.
- 6) Shovlin, CL, Guttmacher, AE, Buscarini, E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet 91:66-67, 2000
- 7) Dakeishi, M, Shioya, T, Wada, Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Hum Mutat. 2002; 19:140-148.
- 8) Faughnan, ME, Palda, VA, Garcia-Tsao, G, et al. International guidelines for diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 2011 Feb;48(2):73-87. doi: 10.1136/jmg.2009.069013. Epub 2009 Jun 23.
- 9) Shovlin, CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev (2010), doi:10.1026/jblre.2010.07.001.
- 10) Cottin, V, Chinet, T, Lavole, A, et al. Pulmonary arteriovenous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. A series of 126 patients. Medicine 86(1): 1-17,

2007.

11) Berg, J, Porteous, M, Reinhardt, D, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet* 40: 585-590, 2003.

12) McAllister, KA, Grogg, KM, Johnson, DW, et al. Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet*. 8: 345 - 51, 1994.

13) Johnson, DW, Berg, JN, Baldwin, MA, et al. Mutations in the activin receptor - like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 13: 189-195, 1996.

14) David, L, Feige, JJ, Bailly, S. Emerging role of bone morphogenetic proteins in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 20: 203-212, 2009.

15) 森崎裕子, 森崎隆幸. 遺伝性出血性末梢血管拡張症の責任遺伝子. 塩谷隆信編集, 遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)の診療マニュアル. pp17-22, 中外医学社, 東京, 2011.

16) Letteboer, TG, Mager, HJ, Snijder, RJ, et al. Genotype phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A* 146A(21): 2733-2739, 2008.

17) Morisaki, H, Komiyama, M, Yamada, K, et al. Mutation analysis of TGF- β pathway genes in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients in Japan. Genotype-phenotype correlations in 119 cases. *Hematology Reports* 5(sl): 10, 2013.

18) Komiyama, M, Ishiguro, O, Yamada, H, et al. Clinical analysis of HHT1 and HHT2 in Japanese patients. *Hematology Reports* 5(sl): 12, 2013.

19) Reilly, PJ, Nostrant, TT. Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastro* 79:363-367,1984 .

20) Gossage, JR, Kanj, G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med*. 158(2): 643-661, 1998.

21) Cottin, V, Plauchu, H, Bayle, JY, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 169(9): 994-1000, 2004.

22) 厚生労働省科学研究補助金研究報告書(難治性疾患克服事業)「遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)に関する遺伝疫学的検討と診療ガイドラインの作成」平成 22 年度 総括・分担研究報告書. 研究代表者 塩谷隆信, 平成 23 年 5 月.

23) 塩谷隆信, 小野寺晃彦, 遠藤安行, ほか. 肺動静脈瘻からみたオスラー病. *日胸* 48:815-821, 1989.

24) 塩谷隆信, 佐竹将宏, 中野真理子, 他. 家族性肺動静脈奇形を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症(Osler 病). *日内会誌* 99: 2529-2531, 2010.

25) 塩谷隆信, 佐竹将宏, 小野貴広, ほか. 脳動静脈奇形の破裂により突然死した, 肺動静脈奇形を伴う遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)の 1 例. *日胸* 64:940-948, 2005.

26) 寺田豊, 塩谷隆信, 渡邊博之, ほか. 多発性肺動静脈瘻を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症の 1 例. *日呼吸会誌* 37:915-921, 1999.

27) Smith, JL, Lineback, MI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Nine cases in one negro family, with special reference to hepatic lesions. *Am J Med* 17:41-49,1954.

28) Stecker, CRH, Lake, CF. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Otolaryng* 82:522-526,1965.

29) Harrison, DFN. Familial hemorrhagic telangiectasia. *QJ Med* 129: 25-38,1964.

30) 大久保公裕, 八木聡明. オスラー病に対する超音波凝固切開装置の使用経験. *耳喉頭頸* 71:955-958, 1999.

31) Mahoney, EJ, Shapshay, SM. Nd-YAG laser photocoagulation for epistaxis associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 115: 373-375, 2005.

32) 市村恵一, 中村直也, 田中利善, 他. オスラー病に対する鼻腔植皮術. *耳鼻臨床*. 1994 ; 87 : 895 - 900, 1994.

33) Fiorella, ML, Ross D, Henderson KJ, et al. Outcome of septal dermoplasty in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 115: 301-305, 2005.

34) Yaniv E, Preis M, Hadar T, et al. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: double-blind placebo-controlled clinical trial. *Laryngoscope*. 119: 284-288, 2009.

35) Sabba C, Gallitelli M, Palasciano G. Efficacy of unusually high dose of tranexamic acid for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 345: 926, 2001.

- 36) Miller, F, Whiting, J, Korzenik, J, et al. Caution with use of hepatic embolization in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Radiology* 213: 928-930, 2000.
- 37) Kitamura, T, Tanabe, S, Koizumi, W, et al. Rendu-Osler-Weber disease successfully treated by argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc* 54: 525-527, 2001.
- 38) 田中心和, 坂口一彦, 大西裕, ほか. アルゴンプラズマ凝固療法が Osler-Rendu-Weber 病の消化管病変に対して有用であった 1 例. *Gastroenterol Endosc* 48: 31-36, 2006.
- 39) Bourdeau, A, Dumont, DJ, Letarte, M. A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest* 104: 1343-1351, 1999.
- 40) Choi, E-J, Kim YH, Choe, S, et al. Enhanced responses to angiogenic cues underlie the pathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *PLoS ONE* 8(5): e63138. Doi: 10.1371/journal.pone.0063138
- 41) Lebrin, F, Sprun, S, Raymond, K, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nature Medicine* 16(4): 420-429, 2010.
- 42) Chen, S, Karnezis, T, Davidson, TM. Safety of intranasal bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *Laryngoscope* 121: 644-646, 2011
- 43) Komiyama, M, Ishiguro, T, Yamada, O, Morisaki, H, Morisaki, T. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet* 59: 37-41, 2014.
- 44) Nakayama, M, Nawa, T, Chonan, T, Endo, K, Morikawa, S, Bando, M, Wada, Y, Shioya, T, Sugiyama, Y, Fukai, S. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening. *Intern Med* 51: 1677-1681, 2012.
- 45) Shovlin, CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med* 190(11): 1217-1228, 2014.
- 46) Shioya, T, Satake, M, Uemura, S, Iwakura, M, Sano, M, Okuda, Y, Morita, R, Miura, H, Odaka, H, Sato, K, Sano, M, Ito, H. Comparison of PAVMs associated or not associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Japanese population. *Respir Int* 53: 300-304, 2015.