

肺静脈閉塞性疾患／肺毛細血管腫症におけるイマチニブへの臨床および血行動態の反応性：

5 例の後ろ向きパイロット研究および関連文献のレビュー

研究分担者 辻野一三

北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーションリサーチ分野 特任教授

研究要旨

背景：肺静脈閉塞性疾患（PVOD）と肺毛細血管腫症（PCH）は予後不良のまれな肺動脈性肺高血圧症であり、これらの疾患に対する確立された薬物治療はない。PVOD/PCH に対してイマチニブが投与された症例が 15 例報告されているが、イマチニブがどのように、またどのような患者に有効であるかは不明である。方法：当院でイマチニブ治療を受けた PVOD/PCH の連続症例の臨床データを後ろ向きに評価した。PVOD/PCH の診断は、①前毛細血管性肺高血圧症、②肺拡散能力（%DLCO）<60%、③小葉間隔肥厚、小葉中心性濃度上昇、縦隔リンパ節腫脹のうち 2 つ以上の高分解能 CT 所見、の基準を用いて行った。イマチニブの評価期間中、肺血管拡張薬の投与量は変更しなかった。結果：PVOD/PCH 患者 5 例のカルテを検討した。患者の年齢は 67 ± 13 歳、%DLCO は $29 \pm 8\%$ 、平均肺動脈圧は 40 ± 7 mmHg であった。イマチニブは 50-100 mg/日で投与を開始され、以後 5 名中 2 名で WHO 機能分類と肺血行動態が改善した。この 2 名中 1 名では動脈血酸素分圧も改善した。同 2 例の特徴として、HRCT でびまん性小葉中心性濃度上昇がみられた。また 2 例中 1 例の剖検では PCH のみの病理所見が確認された。イマチニブは PVOD/PCH の一部の症例で有効であることが示され、特に HRCT でびまん性の小葉中心性濃度上昇を示す症例、PCH の要素が強い症例でより有効であることが示唆された。

A. 研究目的

当科でイマチニブ治療を受けた PVOD/PCH 連続症例の臨床経過を後ろ向きに解析し、イマチニブがどの程度の頻度でどのような患者に有効であったか、並びに観察された副作用を明らかにすること。

B. 研究方法

2008 年以降に当科で PVOD/PCH と診断した連続症例を解析対象とした。PVOD/PCH は以下の 3 の基準を満たした場合に同疾患と診断した。①右心カテーテル検査で平均肺動脈圧（MPAP）が 25 mmHg 以上、②肺拡散能力（%DLCO）<60%、③高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）で次の 3 所見中 2 つ以上を認める：1) 小葉間隔壁の肥厚、2) 縦郭リンパ節腫脹、3) 小葉中心性の陰影。なお、HRCT の読影は認定放射線科医が行った。また、HRCT で間質性病変を認める症例は除外した。患者は診療当時の肺高血圧症のガイドラインに従って治療された。また、イマチニブは北海道大学施設倫理委員会の承認を得、かつ患者から書面による同意を得た上で投与した。初回投与量は 50-100mg/日とし、適宜漸増が試みられた。本研究はヘルシンキ宣言とその後の修正内容に従って行われた。

統計解析

対象症例の PVOD/PCH 診断時の臨床データ、症状、非侵襲的・侵襲的検査結果を調査した。さらに、イマチニブ使用前と使用後の症状の変化、非侵襲的検査結果、RHC データも調査対象とした。なお、イマチニブ使用前後のデータの比較は PAH 特異的薬剤が使用されなかった場合、または PAH 特異的薬剤の用量変更が

なかった場合とした。

C. 研究結果

合計 5 人の PVOD/PCH 患者が本研究の対象となった。平均年齢は 67 ± 13 歳、5 人中 4 人は女性、5 人全員が WHO 機能分類クラス III だった。2 人の患者は全身性硬化症を合併、1 人はシクロホスファミドの投与を受けていた。動脈血酸素分圧と %DLCO 値は、それぞれ 68 ± 11 Torr と $29 \pm 8\%$ だった。右心カテーテル検査では、MPAP と肺血管抵抗はそれぞれ 40 ± 7 mmHg および 10.8 ± 2.9 WU だった。イマチニブ投与後、5 例中 2 例で WHO 機能分類や右心カテーテル検査の改善が得られた。この 2 例（症例 3 と症例 5）では、HRCT 画像上、胸膜下を除く領域にびまん性の小葉中心性濃度上昇を認めた。同様の陰影は、他の 3 例には認められなかった。治療後の評価では、症例 3 と 5 の 2 例で HRCT 所見の軽度の改善がみられた。有害事象としては、汎血球減少が 1 例（症例 2）、間質性肺炎が 1 例（症例 3）に認められた。症例 2 の汎血球減少はイマチニブの減量によって軽減したが、症例 3 ではイマチニブの投与を中止した。肺水腫や出血性合併症はなかった。病理学的評価は 2 例（症例 2 および 3）で行われ、症例 2 では PVOD と PCH の特徴、症例 3 では PCH のみの特徴が認められた。

D. 考察

今回のレトロスペクティブ・パイロット研究では、5 例の PVOD/PCH 患者でイマチニブの効果と安全性を評価した。その結果 2 人の患者で機能クラス、肺血行動態が改善した。このことは、イマチニブが全ての症例の臨床状態を改善するのではなく、PVOD/PCH 患者の一部でのみ有効であることを示している、

全 6 編の既報で、PVOD/PCH に対してイマチニブ治療を受けた 15 人の患者が報告されている。これらの報告との相違として、本研究では、肺血管拡張薬の使用/投与量を変更することなく、PVOD/PCH 患者におけるイマチニブ単独の安全性と有効性を詳細に評価した。また、われわれの研究では、すべての患者がイマチニブ使用前と使用後に RHC を受けた。従って、本研究は、一部の PVOD/PCH 患者（5 例中 2 例）において、イマチニブ単独投与が肺血行動態を改善することを示した最初の報告である。

PVOD/PCH に対するイマチニブの使用に関する最初の症例報告は 2008 年に発表された。この報告では 200 mg/日のイマチニブが投与され、初回投与後 24 時間以内に呼吸困難の改善が認められた。HRCT 所見も 1 カ月後に改善した。また別の報告でも 3 人の患者においてイマチニブ投与後 48 時間以内に臨床的改善が確認された。加えて、Ogawa らも、9 人の患者においてイマチニブによる WHO 機能分類と肺血行動態に有意な改善を報告している。これらから、イマチニブは少なくとも一部の症例では、PVOD/PCH の病態を速やかに改善することが示唆される。ただし、われわれの研究では、解析した 5 人の患者のうち臨床的改善がみられたのは 2 人だけであった。この相違の理由として、重症度や病期の違いや、強皮症や遺伝子異常などの基礎疾患の相違が挙げられる。過去に報告された症例と比較して本研究の症例は、WHO 機能分類が良好で、MPAP/肺血管抵抗も低かった。さらに、出版バイアスの可能性も否定できない。イマチニブの有効性と安全性をさらに明らかにするためには、より多数例での評価が必要である。

臨床的には、どの PVOD/PCH 患者がイマチニブに良好に反応するかを事前に予測することが重要である。そこで、われわれはイマチニブに対して良好な反応を示した患者 2 例（症例 3 と 5）と、反応が不良であった 3 人の患者を比較した。結果、年齢、性別、併存疾患、肺機能検査データ、肺血行動態に明確な差はなかった。しかし、反応不良だった 3 人と異なり、イマチニブが有効と考えられた 2 例では、独特の HRCT パターンがみられた。すなわち、肺にびまん性に分布する小葉中心性の濃度上昇域の存在である。このことは、特定の HRCT パターンがイマチニブに対する臨床効果の特異的に予測する可能性を示唆している。さらに、イマチニブへの反応性が不良だった症例 2 で行われた剖検調査では、PVOD と PCH の両方を示す血管障害が認められた。対照的に、イマチニブが有効だった症例 3 では、PCH の病理学的特徴が認められたが、PVOD の病理学的特徴は認められなかった。これらより、PVOD ではなく PCH の血管障害がイマチニブによく反応

するとの推測が可能である。

イマチニブの重要な有害事象には、消化器症状（嘔吐や下痢など）、皮膚症状、肝機能障害、骨髄抑制、間質性肺炎などがある。既報の 15 症例では脱毛症、汎血球減少症、無顆粒球症、肝機能障害、間質性肺炎などがみられていた。くも膜下出血は、イマチニブに関する過去の研究で大きな問題となったが、今回の試験や以前に報告された症例では出血事象は認められなかった。一般的に、イマチニブの副作用の発生率は PVOD/PCH 患者では、悪性疾患の患者に比べて低い。これは、悪性疾患患者に比べ、PVOD/PCH 患者ではイマチニブの治療用量（50-200 mg/日）が低い（悪性腫瘍では 400 mg/日）ことが一部寄与しているかもしれない。

本研究の問題点として、第一に PVOD/PCH の患者数はわずか 5 例と少なかった。このため、イマチニブ反応例と非反応例、有害事象の有無の比較など、詳しい統計学的解析は不可能であった。第二に、イマチニブの投与は事前に規定されておらず、担当医の裁量に委ねられた。これが選択バイアスを引き起こした可能性がある。最後に、PVOD/PCH の病理学的診断は 5 例中 2 例のみで行われた。したがって、肺血管系の正確な病理学的変化は不明であった。

E. 結論

本試験では、イマチニブが PVOD/PCH 患者 5 人中 2 人の症状と肺血行動態を改善したことを示した。イマチニブに対して良好な反応を示した患者と示さなかった患者の比較からイマチニブは、特定の HRCT パターンや PCH を有する患者において、より有効である可能性が示唆された。PVOD/PCH の治療におけるイマチニブの役割を明らかにし、罹患症例の転帰を改善するためには、さらなる研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文

Nakamura J, Tsujino I, Shima H, Nakaya T, Sugimoto A, Sato T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Tsuneta S, Hisada R, Kato M, Konno S. Clinical and Hemodynamic Responses to Imatinib in Pulmonary Veno-Occlusive Disease/Pulmonary Capillary Hemangiomatosis: A Retrospective Pilot Study of Five Cases and Review of the Literature. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023 May;23(3):329-338.



Clinical and Hemodynamic Responses to Imatinib in Pulmonary Veno-Occlusive Disease/Pulmonary Capillary Hemangiomatosis: A Retrospective Pilot Study of Five Cases and Review of the Literature

Junichi Nakamura¹ · Ichizo Tsujino^{1,2} · Hideki Shima¹ · Toshitaka Nakaya¹ · Ayako Sugimoto¹ · Takahiro Sato^{1,2} · Taku Watanabe¹ · Hiroshi Ohira¹ · Masaru Suzuki¹ · Satonori Tsuneta³ · Ryo Hisada⁴ · Masaru Kato⁴ · Satoshi Konno^{1,2}

Accepted: 27 February 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2023

Abstract

Background Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) are rare types of pulmonary arterial hypertension with dismal prognoses; there is no established medical treatment for these conditions. Possible efficacy of imatinib against these conditions has been reported in 15 cases; however, how and in whom imatinib is effective remain unknown.

Methods We retrospectively evaluated clinical data from consecutive patients with PVOD/PCH treated with imatinib at our institution. The diagnosis of PVOD/PCH was established using the following criteria: pre-capillary pulmonary hypertension; diffusion capacity of the lung for carbon monoxide < 60%; and two or more high-resolution computed tomography findings of interlobular septal thickening, centrilobular opacities, and mediastinal lymphadenopathy. The dose of pulmonary vasodilators remained unchanged during the assessment of imatinib.

Results The medical records of five patients with PVOD/PCH were reviewed. The patients were aged 67 ± 13 years, their diffusion capacity of the lung for carbon monoxide was $29 \pm 8\%$, and their mean pulmonary artery pressure was 40 ± 7 mmHg. Imatinib was administered at 50–100 mg/day; consequently, the World Health Organization functional class improved in one patient. In addition, imatinib improved the arterial oxygen partial pressure in this and another patient (these two also experienced a decreased mean pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance after imatinib usage).

Conclusions This study indicated that imatinib improves the clinical condition, including pulmonary hemodynamics, of some patients with PVOD/PCH. In addition, patients with a certain high-resolution computed tomography pattern or PCH-dominant vasculopathy may respond favorably to imatinib.

Key Points

Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis are rare types of pulmonary arterial hypertension with dismal prognoses; no established medical treatment is available for these conditions.

The use of imatinib has been documented in a small number of cases, and it is uncertain whether and how it improves the clinical and hemodynamic outcomes of patients with pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis.

The present pilot study showed that imatinib improved the symptoms and pulmonary hemodynamics in two out of five patients, and that it might be more efficacious in some patients with a certain high-resolution computed tomography pattern or pulmonary capillary hemangiomatosis-dominant vasculopathy.

✉ Ichizo Tsujino
itsujino@med.hokudai.ac.jp

¹ Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

² Division of Respiratory and Cardiovascular Innovative Research, Faculty of Medicine, Hokkaido University, N15, W7, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8638, Japan

³ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan

⁴ Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan