

肺静脈閉塞症(PVOD) 肺毛細血管腫症(PCH)

診療ガイドライン



日本肺高血圧・肺循環学会

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班

肺静脈閉塞症(PVOD) 肺毛細血管腫症(PCH)

診療ガイドライン



日本肺高血圧・肺循環学会

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班

1. ガイドライン発行の母体

日本肺高血圧・肺循環学会

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班
(～2016年度)

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班 (2017年度～)

2. 監修・編集

監修：日本肺高血圧・肺循環学会

監修協力：日本循環器学会, 日本呼吸器学会

編集：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班
(～2016年度)

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班 (2017年度～)

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH) 診療ガイドライン作成委員会

3. 作成委員会

統括委員

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

事務局

坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科

委員 (五十音順) * 作成委員長

第一章作成チーム

坂尾 誠一郎*	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科
阿部 弘太郎	九州大学病院 循環器内科
植田 初江	国立循環器病研究センター 病理部
小川 愛子	岡山医療センター 臨床研究部
佐藤 徹	杏林大学医学部 循環器内科学
田邊 信宏	千葉大学大学院医学研究院 寄附講座先端肺高血圧医療学
田村 雄一	国際医療福祉大学 医学部 循環器内科・三田病院 肺高血圧症センター
辻野 一三	北海道大学病院 内科 I
中西 宣文	南大阪病院 循環器内科
西村 正治	北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
松原 広己	岡山医療センター 臨床研究部

第二章作成チーム

坂尾 誠一郎*	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科
植田 初江	国立循環器病研究センター 病理部
小川 愛子	岡山医療センター 臨床研究部

佐藤 徹	杏林大学医学部 循環器内科学
鈴木 陽一	板橋区役所前診療所
巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学
田邊 信宏	千葉大学大学院医学研究院 寄附講座先端肺高血圧医療学
辻野 一三	北海道大学病院 内科 I
松原 広己	岡山医療センター 臨床研究部
村上 紀子	NPO 法人 PAH の会 代表
吉田 雅博	国際医療福祉大学化学療法研究所附属病院／ 日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds)

Part 2 におけるシステマティックレビュー作成委員，パネル会議メンバーなどについては Part 2 序文を参照.

4. 外部評価委員

中山 健夫	京都大学大学院 医学研究科社会健康医学系専攻健康管理学講座健康情報学
工藤 翔二	公益社団法人結核予防会 複十字病院
小林 直樹	患者会 (NPO 法人 PAH の会) 代表

5. 診療のガイドライン作成資金

日本肺高血圧・肺循環学会

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「呼吸不全に関する調査研究」(～2016年度)

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」(2017年度～)

『肺静脈閉塞症（PVOD）肺毛細血管腫症（PCH）診療ガイドライン』

発刊にあたって

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（pulmonary veno-occlusive disease: PVOD/pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH）は肺高血圧症を呈する極めてまれな疾患であり、臨床所見のみでは肺動脈性肺高血圧症（PAH）との鑑別が困難である。しかし病理組織学的には肺動脈に病変が生じる PAH と明らかに異なり、PVOD/PCH の主たる病変は肺静脈／毛細血管にある。2013年2月に開催された第5回世界肺高血圧症シンポジウム（フランス、ニース）では、肺高血圧症分類Ⅰ群の中の一つとされているが、PVOD/PCH は他の PAH とは明らかに病態が異なりⅠ' 群のサブクラスとして分類されていた。さらに2015年8月に発表された ESC/ERS Guidelines（欧州心臓病／呼吸器学会合同ガイドライン）では、その亜分類として、1) 特発性 PVOD/PCH, 2) 遺伝性 PVOD/PCH（EIF2AK4 変異, その他の変異）, 3) 毒物/薬物/放射線惹起性 PVOD/PCH, 4-1) 膠原病に伴う PVOD/PCH, 4-2) HIV 感染症に伴う PVOD/PCH, が示されている。

平成27年1月より厚生労働省の難病対策が改定され、肺循環障害分野の指定難病として『PAH』『慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）』に加え、新たに『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）』が追加された。また難病指定に伴い、平成26年度難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班によって、特発性または遺伝性の PVOD/PCH を対象に、同申請に必要な具体的な臨床診断基準が立案された。さらに公平な医療費助成のため、重症度分類が提案された。

本ガイドラインでは新たな難病指定を受けた PVOD/PCH について、臨床診断基準および重症度分類を示すと共に、その概要・診断・治療についての課題に対して解説する。さらに病理学的な特徴を示し、症例の提示をする。PVOD の確定診断は病理診断であり、臨床診断はあくまでも疑い診断である。しかし、特発性または遺伝性の PVOD/PCH 患者に対して適切な肺移植治療のタイミングを逸しないためにも、本ガイドラインがより多くの臨床の現場で活用され、診療の一助となることを期待する。

2017年8月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班
研究代表者 巽 浩一郎
診療ガイドライン作成委員長 坂尾 誠一郎

目 次

第 1 章

1. 本診療ガイドラインの基本理念・概要	1
2. 診断基準・重症度分類	4
3. PVOD/PCH に対する基本的な情報提供	8
4. 病理学的検討	25
5. 症例から見た実臨床	32

第 2 章

GRADE system を用いた薬物療法に対するエビデンスのシステマ ティックレビュー (Systematic review: SR) およびその推奨	55
--	----

第1章

1. 本診療ガイドラインの基本理念・概要

1. 目 的

本ガイドラインの目的は、厚生労働省の指定難病である肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）における現在までの知見を確認し、診療に従事する臨床医に、病態・疫学・診断・治療指針を提供すると共に、患者アウトカムの改善を目指すことである。本疾患は希少疾患であり、診断・治療に関するエビデンスは極めて少ないため、循環器内科・呼吸器内科の第一人者の意見を十分に検討し、内容を補足した。さらに指定難病申請医が、適切な診断および治療を実践するため広く活用できるよう配慮した。また、患者や家族など一般市民と医療従事者が、お互いの理解および信頼関係を深めてもらうことも目指した。

2. 想定される利用者および利用施設

本ガイドラインの利用者および利用施設は、肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療に携わる医師およびその施設である。

3. 本ガイドラインを使用する際の留意点

本ガイドラインでは、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「肺静脈閉塞症（PVOD）の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究」班（研究代表者 植田初江）の研究成果を踏襲している。また、肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）は希少疾患でありその診断および治療に関するエビデンスは乏しく、本ガイドライン作成に当たり、国内外のガイドライン（2012年日本循環器学会肺高血圧症治療ガイドライン、2015年欧州心臓病学会／呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン）を十分に検討した上で、本邦における専門家の意見に基づき作成した。

4. ガイドライン作成の経緯

2014年

6月6日 2014年度第一回呼吸不全班会議 日内会館 4階会議室

- PVOD/PCH 診療ガイドラインが取り上げる疾患トピックの基本的特徴を、臨床的特徴、疫学的特徴、診療の全体的な流れについて検討

12月19日 2014年度第二回呼吸不全班会議 東京八重洲ホール

- 中山健夫（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野）による Minds 診療ガイドラインに関する講演
- 坂尾誠一郎、植田初江、小川愛子 診療ガイドラインに関する案発表、作成方針再検討

2015年

6月12日 2015年度第一回呼吸不全班会議 アステラス製薬株式会社 本社 4階 0401会議室

- 診療ガイドラインが取り上げるべき事項を重要臨床課題として明確化

-
- 診療ガイドライン第一章の作成手順、構成、分担など決定
 - 第二章の臨床疑問（Clinical question: CQ）決定およびシステマティックレビュー（Systematic review: SR）開始

2016年

9月30日 2016年度 パネル会議開催 京王プラザホテル 47階あさひ

- SRの結果に基づいて、パネル会議メンバーによる推奨の作成

12月2日 2016年度第一回呼吸不全班会議 アステラス製薬 本社別館会議室 8階ホール

- PVOD/PCH 診療ガイドラインのパネル会議結果の報告
- 今後の草稿完成予定確認（2017年3月頃）

5. PVOD/PCH に対する基本的な情報提供のための文献検索

基本的な情報提供のために『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療のガイドライン』作成ワーキンググループで検討した3カテゴリ、19の課題について文献検索を行った。1966年1月～2016年10月期の間に発表された英語の原著論文をPubMed-Medline 及び Cochrane Library にてキーワード検索した。キーワード検索以外の文献についても重要と考えられるものは採用可能とした。さらに、医学中央雑誌で検索した日本語文献も適宜追加した。加えて、2015年ヨーロッパ心臓病学会／呼吸器学会肺高血圧症ガイドライン、2012年日本循環器学会肺高血圧症治療ガイドライン、における引用文献、海外（New England Journal of Medicine, Circulation, The Journal of American College of Cardiology, European Heart Journal, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Preceding of American Thoracic Society, Chest, European Respiratory Journal, 等）および国内のレビュー（Circulation Journal, Respiratory Investigation, 日本呼吸器学会雑誌, 等）を加えた。キーワード検索により選択された論文はアブストラクトで一次スクリーニングを行い、内容を吟味して二次スクリーニングを行った。海外からのガイドラインを参考にしながら、我が国の実態や実情を考慮した情報提供の作成を行った。

6. 資 金

本ガイドライン作成に要した資金は、日本肺高血圧・肺循環学会、および厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「呼吸不全に関する調査研究」班（～2016年度）、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班（2017年度～）（研究代表者 巽浩一郎）より助成を受けた。

7. 利益相反

本ガイドラインにおける利益相反（日本肺高血圧・肺循環学会規定に基づく開示、過去3年）に該当する事実を、以下に示した。

利益相反

日本肺高血圧・肺循環学会はCOI（利益相反）委員会を設置し、日本内科学会および関連学会の「臨床研究の利益相反（COI）に関する共通指針」に基づいて作成された日本肺高血圧・肺循環学会の

COI 申請方針に沿って、診療ガイドライン執筆担当委員より、本ガイドライン作成に関係する企業との経済的関係について、下記の基準で利益相反状況の申告を得た。診療ガイドラインの内容が、関係企業に有利となるようなバイアスのリスクが発生しないように、社会に対する説明責任が果たせるように配慮した。診療ガイドラインの中の Clinical Question に対する推奨作成に関する決定に関しては、COI に配慮して行った。

学術的 COI に関して、引用論文の著者および関連研究者は、論文評価に際して偏りのない判断が可能であることを執筆担当委員全員で確認し、エビデンスの検索、評価を行った。

会議出席（講演料など） 50万円以上

- ①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社、②アストラゼネカ株式会社、③株式会社ツムラ、④グラクソ・スミスクライン株式会社、⑤第一三共株式会社、⑥日本新薬株式会社、⑦日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、⑧バイエル薬品工業株式会社、⑨ファイザー株式会社

奨学寄付金 100万円以上

- ①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社、②アステラス製薬株式会社、③杏林製薬株式会社、④塩野義製薬株式会社、⑤日本新薬株式会社、⑥日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、⑦バイエル薬品工業株式会社、⑧ファイザー製薬株式会社、⑨持田製薬

原稿料 50万円以上

- ①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社、②グラクソ・スミスクライン株式会社

研究費 500万円以上

- ①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

寄附講座

- ①アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社、②日本新薬株式会社

執筆担当者	経済的 COI	学術的 COI
巽 浩一郎	会議出席 ①, ②, ③, ⑥, ⑦, ⑨	奨学寄付金 ②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑦, ⑧, ⑨, ①, ②)
坂尾 誠一郎	会議出席 ⑥	奨学寄付金 ②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑦, ⑧
植田 初江	該当なし	
西村 正治	会議出席 該当なし	奨学寄付金 ①, ②)
松原 広己	会議出席 ①, ④, ⑥, ⑧	奨学寄付金 ⑤, ①, ②)
佐藤 徹	会議出席 ① 原稿料 ①	奨学寄付金 ⑤, ②) 研究費 ①
中西 宣文	会議出席 ①, ⑤, ⑧ 寄附講座 ①	①)
田邊 信宏	会議出席 ①, ⑤, ⑥, ⑧, ⑨ 寄附講座 ①	奨学寄付金 ⑤, ①, ②)
辻野 一三	会議出席 ①, ④, ⑤, ⑥, ⑧, ⑨ 研究費 ①	奨学寄付金 ①, ⑤, ⑦, ⑨, ①, ②)
小川 愛子	該当なし	
田村 雄一	会議出席 ①, ⑥ 研究費 ①	原稿料 ①, 寄附講座 ②)
阿部 弘太郎	会議出席 ①, ⑧ 寄附講座 ①	研究費 ①, ②)

学術的 COI

- 1) 日本循環器学会 肺高血圧症治療ガイドライン2012年版（JCS2012）委員
2) 日本循環器学会 肺高血圧症治療ガイドライン2018年版（JCS2018）委員

診断基準

平成27年1月より厚生労働省の難病対策が改定され、『肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）』は指定難病に認定された。平成26年度難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班により、特発性または遺伝性のPVOD/PCHの申請時に必要な具体的な臨床診断基準が立案された。

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）

● 臨床診断基準

主要項目

- ① 右心カテーテル所見が肺動脈性肺高血圧症（PAH）の診断基準を満たす
新規申請時の右心カテーテル検査所見
 - (a) 肺動脈圧の上昇（安静時肺動脈平均圧で 25 mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood Unit, 240 dyne・sec・cm⁻⁵ 以上）
 - (b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15 mmHg 以下）
- ② PVOD/PCH を疑わせる胸部高解像度 CT（HRCT）所見（小葉間隔壁の肥厚，粒状影，索状影，スリガラス様影（ground glass opacity），縦隔リンパ節腫大）があり，かつ間質性肺疾患など慢性肺疾患や膠原病疾患を除外できる
- ③ 選択的肺血管拡張薬（ERA, PDE5 inhibitor, 静注用 PGI₂）による肺うっ血／肺水腫の誘発

副次的項目

- ① 安静時の動脈血酸素分圧の低下（70 mmHg 以下）
- ② 肺機能検査：肺拡散能の著明な低下（%DLco<55%）
- ③ 肺血流シンチ：亜区域性の血流欠損を認める，または正常である

参考所見

- ① 気管支肺胞洗浄液中のヘモジデリン貪食マクロファージを認める
- ② 男性に多い
- ③ 喫煙歴のある人に多い

● 病理診断所見

PVOD：末梢肺静脈（特に小葉間静脈）のびまん性かつ高度（静脈の30～90%）な閉塞所見あり

PCH：肺胞壁の毛細管様微小血管の多層化および増生。さらに PVOD に準じた末梢肺静脈病変を認める場合もあり

● 鑑別診断

以下の疾患を除外する

特発性 PAH，遺伝性 PAH，薬物／毒物誘発性 PAH，各種疾患に伴う PAH（膠原病，門脈圧亢進症，先天性心疾患など），呼吸器疾患に伴う PAH，慢性血栓塞栓性肺高血圧症

＜指定難病の認定基準＞

以下の「診断確実例」および「臨床診断例」を指定難病の対象とする

更新時は主要項目①で右心カテーテル検査の代わりに心エコー検査所見で認める

なお、「PVOD/PCH 疑い例」は、基本的に PAH で申請することとする

「診断確実例」

☐ 主要項目①② + 病理診断例

「臨床診断例」

下記基準のいずれかを満たすものとする

☐ 主要項目①② + 主要項目③ + 副次項目のうち二項目以上

☐ 主要項目①② + 副次項目全て

「PVOD/PCH 疑い例」

☐ 主要項目①② + 副次項目のうち一項目

重症度分類

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類（WHO-FC: WHO functional class）をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、Stage 3 以上を対象とする。

NYHA 心機能分類

I 度：通常の身体活動では無症状

II 度：通常の身体活動で症状発現，身体活動がやや制限される

III 度：通常以下の身体活動で症状発現，身体活動が著しく制限される

IV 度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類（WHO-FC）

I 度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労，胸痛や失神などを生じない。

II 度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労，胸痛や失神などが起こる。

III 度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労，胸痛や失神などが起こる。

IV 度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心係数 (CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-FC/NYHA I ~ II	40 > mPAP ≥ 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-FC/NYHA I ~ II	mPAP ≥ 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-FC/NYHA I ~ II	mPAP ≥ 25 mmHg		使用あり
	WHO-FC/NYHA III ~ IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI ≥ 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-FC/NYHA III ~ IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-FC/NYHA IV	mPAP ≥ 40 mmHg		使用の有無に係らず
				PGI ₂ 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は自覚症状の程度、mPAPの値に関係なく Stage 5

自覚症状、mPAP、CI、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）。

(更新時)

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-FC/NYHA I ~ III	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-FC/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-FC/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-FC/NYHA I ~ II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-FC/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-FC/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-FC/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-FC/NYHA IV	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-FC/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず PGI ₂ 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は WHO-FC 分類、mPAP の値に関係なく Stage 5

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 年に一度の右心カテーテル検査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、病態により右心カテーテル検査施行リスクが高い場合は心エコー検査での評価も可とする。
- ・ 正確ではないが、TRPG の 40 mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60 mmHg は、mPAP の 40 mmHg 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。

診断アルゴリズム

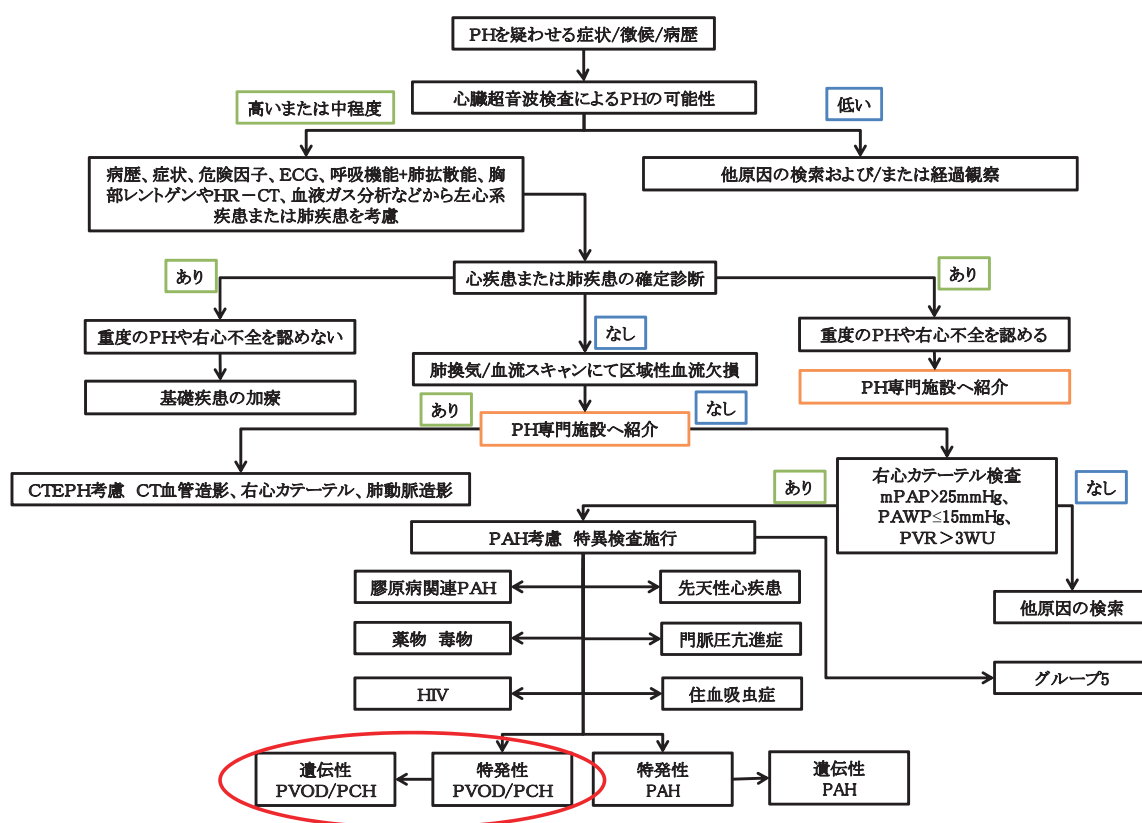


図 肺高血圧症診断アルゴリズム ESC/ERS 肺高血圧の診断・治療ガイドラインより引用，日本語訳

課題一覧

【1】定義，疫学，病因

1. PVOD/PCH の病態：肺動脈性肺高血圧症（PAH）との差異と遺伝的背景
2. PVOD/PCH の疫学
3. PVOD/PCH の生命予後
4. PVOD/PCH の原因
5. PVOD/PCH の発症・進展メカニズム

【2】検査

6. PVOD/PCH の身体所見
7. PVOD/PCH のスクリーニング検査
8. PVOD/PCH の心電図所見・胸部 X 線所見
9. PVOD/PCH の診断：右心カテーテル検査
10. PVOD/PCH の臨床診断
11. PVOD/PCH との鑑別が難しい疾患
12. PVOD/PCH の肺換気・血流スキャンでの特徴的な所見
13. PVOD/PCH の高分解能 CT（HRCT）での特徴的な所見
14. PVOD/PCH の呼吸機能検査所見
15. PVOD/PCH の動脈血液ガス分析の特徴
16. PVOD/PCH の気管支鏡検査での特徴的な所見

【3】治療

17. PVOD/PCH の治療
18. PVOD/PCH 患者の酸素療法
19. PVOD/PCH 患者への肺移植治療

【1】定義，疫学，病因

1. PVOD/PCH の病態：肺動脈性肺高血圧症（PAH）との差異と遺伝的背景

コメント

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。

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

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; 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 MA, 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. 2016; 37(1): 67-119.

2. PVOD/PCH の疫学

コメント

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例にも満たず、疾患頻度の推測は困難である。

解説

PVOD は IPAH の約5-25%に認められると報告されている^{1,2)}。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³⁾、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⁴⁾、特に強皮症を始めとする膠原病での合併は多い⁵⁾。また、内科治療に不応性の PAH 患者14人の病理組織学的検討で、86%に PVOD の所見が認められたとする報告もあり⁶⁾、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^{7,8)}。

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

本邦でも呼吸不全症からの報告があり、特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/PCH 登録患者数は11名であった¹¹⁾。

PCH は更に稀であり、これまでに報告例は100例にも満たず^{12,13)}、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, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J. 2009 Jan; 33(1): 189-200.
- 5) O'Callaghan DS, Dorfmüller P, Jaïs 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. 2016; 37(1): 67-119.
- 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.
- 13) O'Keefe MC, Post MD. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a rare cause of pulmonary hypertension. Arch Pathol Lab Med. 2015; 139(2): 274-7.

3. PVOD/PCH の生命予後

コメント

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。

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%¹⁾、ほとんどの症例が診断から2年以内に死亡する^{2~4)}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⁵⁾、また移植待機中に死亡することもある⁶⁾。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^{7,8)}、うち一報では1年生存率83%、2年生存率50%であった⁸⁾。また、15年の長期生存を認めた症例の報告もある⁹⁾。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¹⁰⁾。

PCH では、症状出現からの生存期間の中央値は3年間¹¹⁾、ほとんどの症例が症状出現から1-5年で死亡する^{12~15)}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^{12,14,16)}。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¹²⁾。

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, 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) 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; 255(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, 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.
- 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.

4. PVOD/PCHの原因

コメント

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。

解説

PVOD/PCHの発症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¹⁾。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²⁾。また自家幹細胞移植後のPVOD症例も報告され³⁾、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^{4,5)}。また強皮症などの膠原病に合併することも報告され⁶⁾、MCTDへの合併も報告されている⁷⁾。さらに数例の症例報告として、HIVなどのウイルス感染⁸⁾、種々の毒物（喫煙や有機溶剤）^{9,10)}、経口避妊薬¹¹⁾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素因（EIF2AK4, BMPR2 など）^{12~14)}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¹⁵⁾。

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 Veno-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.

5. PVOD/PCH の発症・進展メカニズム

コメント

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 β 1 経路の抑制、mTOR 経路との関連も指摘されている。

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¹⁾。しかし PAH に比べ病態に関しては未だ不明な点が多い。

PVOD/PCH の原因での解説のように、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 では細胞増殖に関与する PDGFR- β の発現亢進があり、肺静脈のリモデリング／狭窄に関与する可能性が示唆されている²⁾。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³⁾。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 β 1 経路の抑制、mTOR 経路との関連も指摘されており、これらの分子カスケードが疾患病態に関与していることが推測されている⁴⁾。

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. 2016; 37(1): 67-119.
- 2) Overbeek MJ, Boonstra A, Voskuyl AE, et al. Platelet-derived growth factor receptor- β 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

6. PVOD/PCH の身体所見

コメント

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。

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¹⁾。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/m² vs. PAH; 25.6 ± 5.6 kg/m²) 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²⁾。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) の著明な低下を認めている³⁾。

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.

7. PVOD/PCH のスクリーニング検査

コメント

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。

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¹⁾。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²⁾。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³⁾。換気血流スキンの所見では両者に差異は無いとされるが⁴⁾、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^{5,6)}。

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 Veno-Occlusive Disease と Pulmonary Capillary Hemangiomatosis の診断のポイント *Therapeutic Research* 2012; 33(10): 1532-1534.

8. PVOD/PCH の心電図所見・胸部 X 線所見

コメント

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 線所見も、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は PVOD/PCH に比較的特徴的であり、PAH との鑑別に有用である。

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、疾患に特徴的な所見はない^{1~4)}。胸部X線所見は、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や間質性陰影が指摘されている^{1,5~8)}。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⁹⁾。

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 veno-occlusive disease: CT findings in eight patients. *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, 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.

9. PVOD/PCHの診断：右心カテーテル検査

コメント

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。

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^{1,2)}。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 25 mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood Unit, $240 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上、肺動脈楔入圧（左心房圧）正常（15 mmHg 以下）である^{1,2)}。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^{3,4)}。

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*. 2016 Jan 1; 37(1): 67-119.
- 2) Hoeper 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.

10. PVOD/PCH の臨床診断

コメント

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場合がほとんどである。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。

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^{1~4)}。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リスクが非常に高く、その施行は制限される^{5~8)}。そのため、PVOD の臨床診断には非侵襲的なアプローチが必要になり⁹⁾、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^{7,9,10)}。症状は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と類似しているが⁹⁾、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デリン貪食マクロファージを認めることがあり^{7,9~11)} (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, Dorfmüller 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, Dorfmüller 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, Dorfmüller 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.

11. PVOD/PCH との鑑別が難しい疾患

コメント

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、ヘモジデローシ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。

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¹⁻³⁾。実際、IPAH 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^{2,3)}。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、ヘモジデローシスと誤診されるとの報告がある³⁾。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⁴⁾。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⁵⁻⁷⁾。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⁸⁾。

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. Radiograph-

- ics, 2010; 30: 1753-77.
- 2) Montani D, Price LC, Dorfmüller 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, Hoefer 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, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67-119.

12. PVOD/PCH の肺換気・血流スキャンでの特徴的な所見

コメント

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。

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 では非区域性的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¹⁾や上葉優位の血流低下²⁾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³⁾。実際、PVOD 56症例と、PAH 70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⁴⁾。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⁵⁾。

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, Jaïs 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.

13. PVOD/PCH の高分解能 CT (HRCT) での特徴的な所見

コメント

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。

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%, $p=0.03$)¹⁾。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%, $p<0.005$) が有意に高頻度に認められた²⁾。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³⁾。

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

14. PVOD/PCH の呼吸機能検査所見

コメント

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。

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¹⁾。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¹⁾。また PVOD 24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²⁾。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³⁾。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⁴⁾。

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, Dorfmüller 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.

15. PVOD/PCH の動脈血液ガス分析の特徴

コメント

PVOD/PCH における動脈血液ガス分析では、動脈血酸素分圧 (PaO_2) が低値である。

解説

PVOD 24症例の検討では、PVOD 症例は IPAH 症例より安静時 PaO_2 が有意に低値 (61.3 ± 17.3 mmHg vs. 75.4 ± 13.8 mmHg) であり、 PaCO_2 も低値であると報告されている¹⁾。特に労作時の低酸素血症が著明とされる。低酸素血症の原因として、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²⁾。また、症例報告も含め同様の報告が散見される³⁻⁵⁾。しかし単一施設からの PVOD 11症例の検討では、 PaO_2 低下や肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO_2) 拡大の程度は、症例毎のバラツキが報告されている⁶⁾。

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) Montani D, Price LC, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 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. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2013; 55: 159-162.
- 4) 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.
- 5) Montani D, Kemp K, Dorfmüller P, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary veno-occlusive disease: similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med* 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.

16. PVOD/PCH の気管支鏡検査での特徴的な所見

コメント

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。

解説

PVOD/PCH では、肺静脈閉塞部上流の毛細血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¹⁾。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^{2,3)}。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 群で有意に高く（PVOD $40 \pm 37\%$ vs. IPAH $3 \pm 6\%$ ）、肺胞出血所見も有意であった⁴⁾。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⁴⁾。

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.

【3】治療

17. PVOD/PCH の治療

コメント

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。

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¹⁾。エビデンスは無いが、PVOD/PCH でも PAH と同様に酸素療法^{2~4, 7, 8, 10)}、抗凝固療法^{2, 4, 7~10)}、利尿薬投与⁹⁾、禁煙^{4, 7, 8)}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^{2, 6, 9, 10)}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、運動耐容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^{2, 5, 6, 9, 10)}。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推奨される。

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. 2016 Jan 1; 37(1): 67-119.
- 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, 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, 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.
- 7) 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.
- 8) Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J. 2009 Jan; 33(1): 189-200.
- 9) 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.
- 10) Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Nov; 162(5): 1964-73.

18. PVOD/PCH 患者の酸素療法

コメント

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。体動時などの低酸素血症の程度を考慮し酸素吸入量を調節する。

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¹⁾。PVOD/PCH 症例では、安静時の動脈血酸素分圧が 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²⁾。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^{1,3,4)}。

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, Dorfmueller 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.

19. PVOD/PCH 患者への肺移植治療

コメント

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。

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^{1~7)}。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⁷⁾。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²⁾、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¹⁾。上述のように PVOD/PCH 症例には肺移植が検討さるべきであるが、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*. 2016 Jan 1; 37(1): 67–119.

第1章

4. 病理学的検討

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

ニースの WHO 分類では Group 1' に分類されている。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^{1~5)}(表 1)。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。肺泡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⁶⁾。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、厚労省班研究で集めた症例では 30-80% であった。肺動脈圧の上昇により、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。再疎通像をとき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泡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^{7,8)}。

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⁹⁾。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⁶⁾。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、ヘモジデローシスなどが挙げられる⁵⁾。稀に肺線維症を合併する¹⁰⁾。最近 E1F2AK4 mutation が PVOD と PCH の両者に見つかっている^{11,12)}。mutation のある症例は発症年齢が早いと報告されている¹¹⁾。

3. 原疾患が明らかな続発性としての肺静脈閉塞症

結合組織病合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^{13,14)}。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¹⁵⁻¹⁷⁾。

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¹⁸⁾。また骨髄移植後に PVOD を呈した報告もある¹⁹⁻²¹⁾。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。

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) Lantuéjoul 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.
- 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, Dorfmüller 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) Dorfmüller 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-Lotrion AD, Greffe B, Deterding R, et al. Pulmonary veno-occlusive disease after autologous bone mar-

- row 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, 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: 220-33.
- 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)
①求心性層状病変
②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、Ⅱ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、Ⅱ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^{22, 23)}

全身性硬化症（強皮症、SSc）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：ブレオマイシン、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

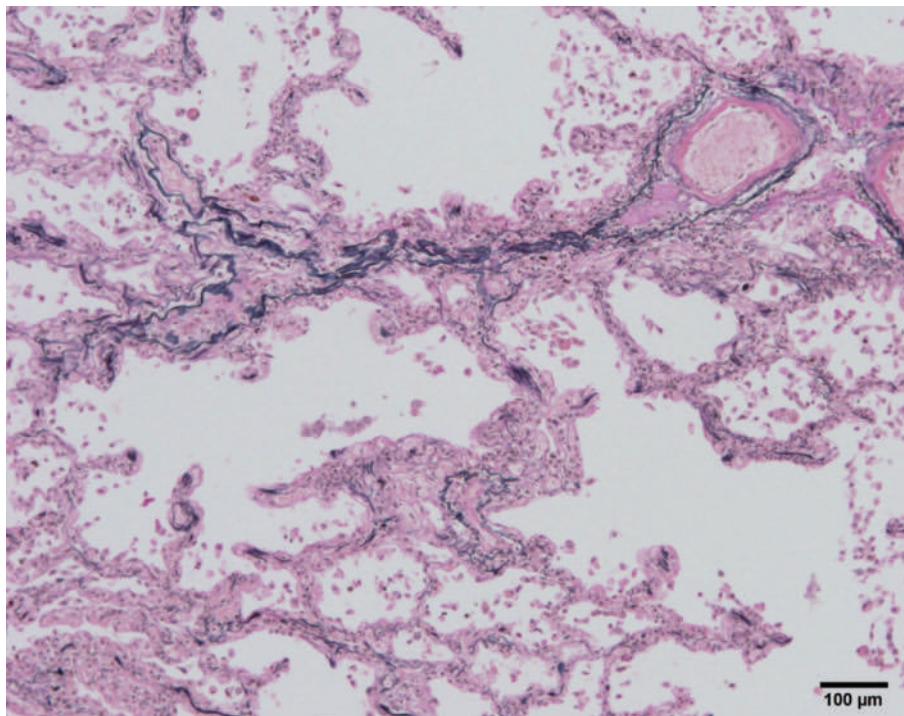


図1A. PVOD；小葉間隔壁内の静脈の内膜肥厚および小葉間隔壁の線維化
EVG 染色，対物 X10

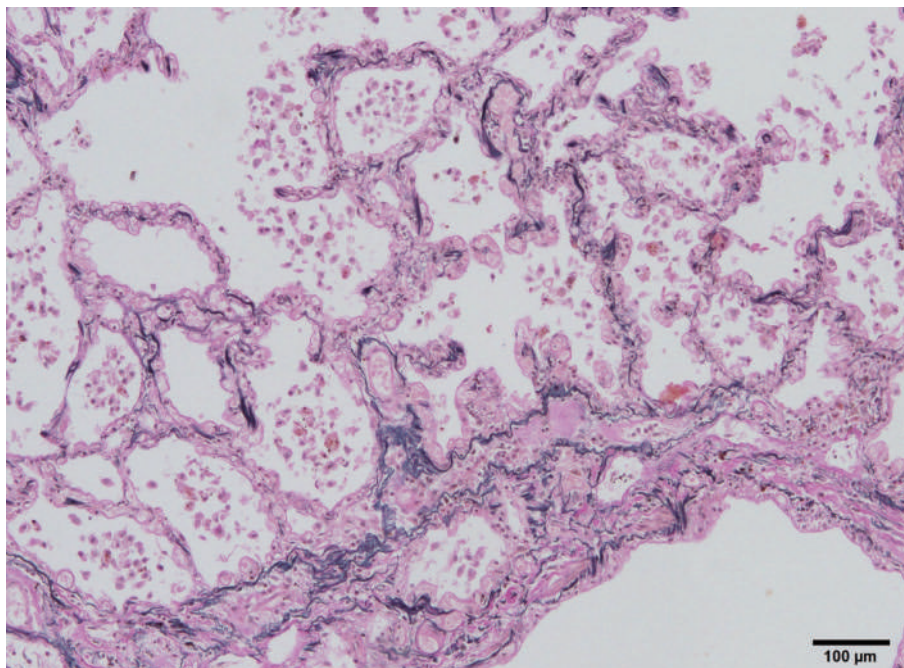


図1B. PVOD；小葉間隔壁内の静脈の内膜肥厚および小葉間隔壁の線維化
EVG 染色，対物 X10

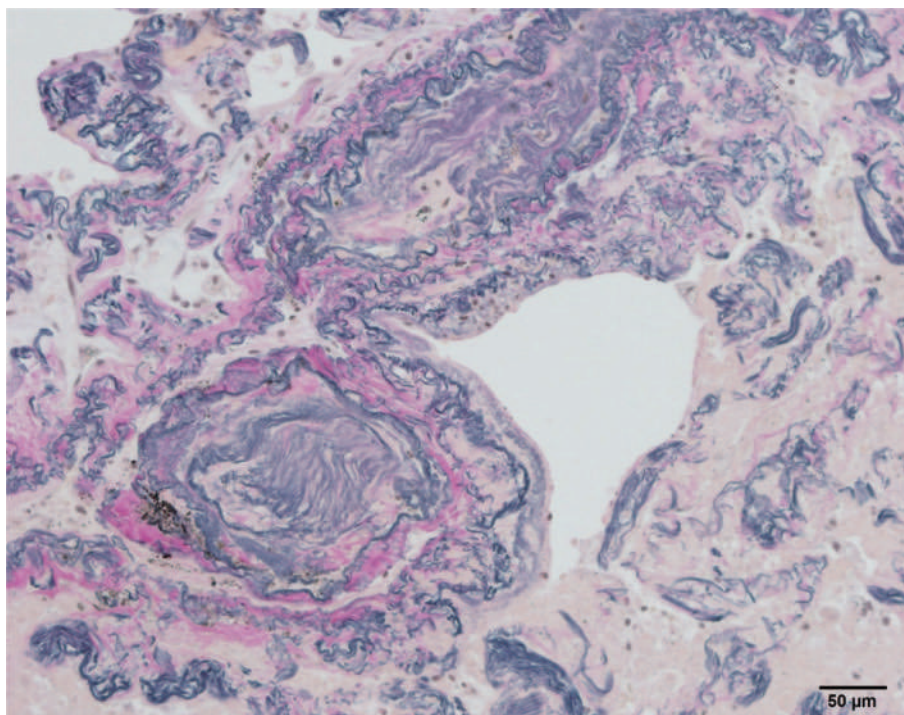


図 2. PVOD；細肺静脈の動脈化. 中膜肥厚および内膜肥厚による内腔の閉塞
EVG 染色，対物 X20

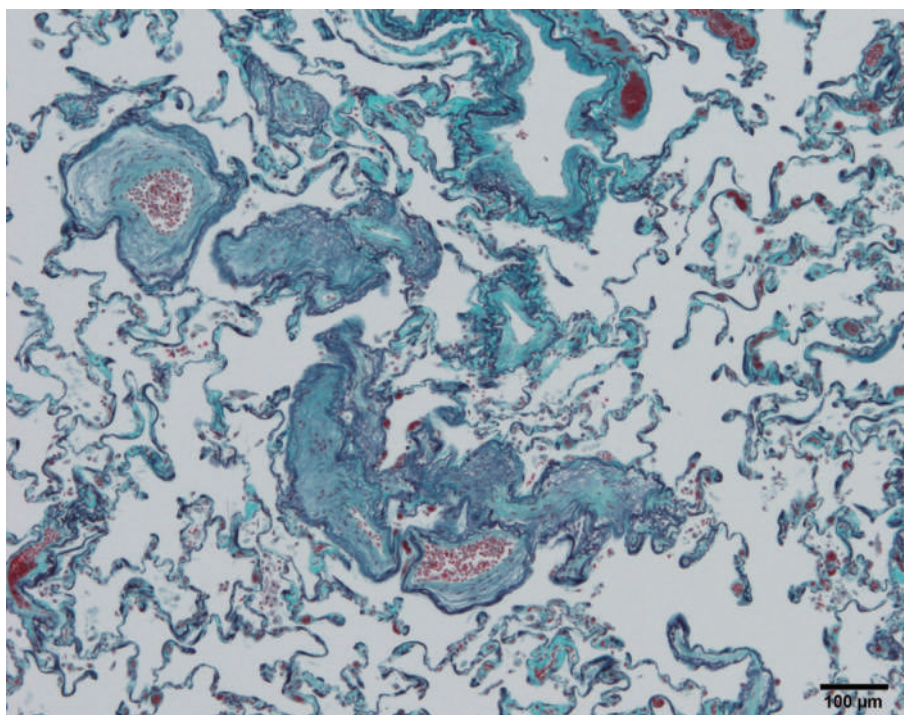


図 3. PVOD；肺静脈の線維細胞性内膜肥厚による小葉中心静脈の閉塞
Elastica Masson 染色，対物 X10

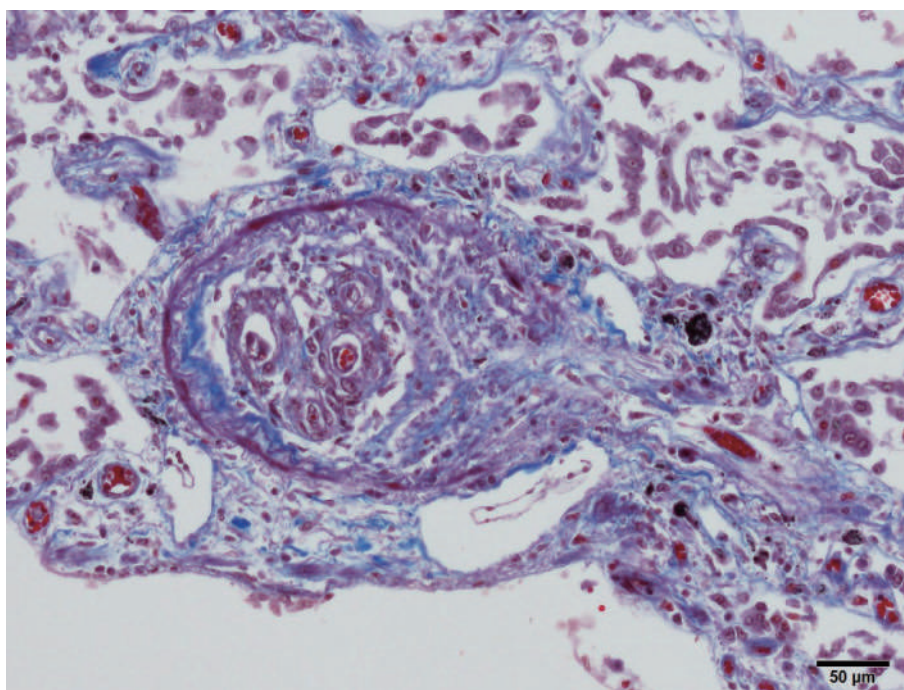


図 4. PVD；閉塞した肺動脈の再疎通像. plexiform lesion に類似しており，紛らわしい病変

Masson 三重染色，対物 X20

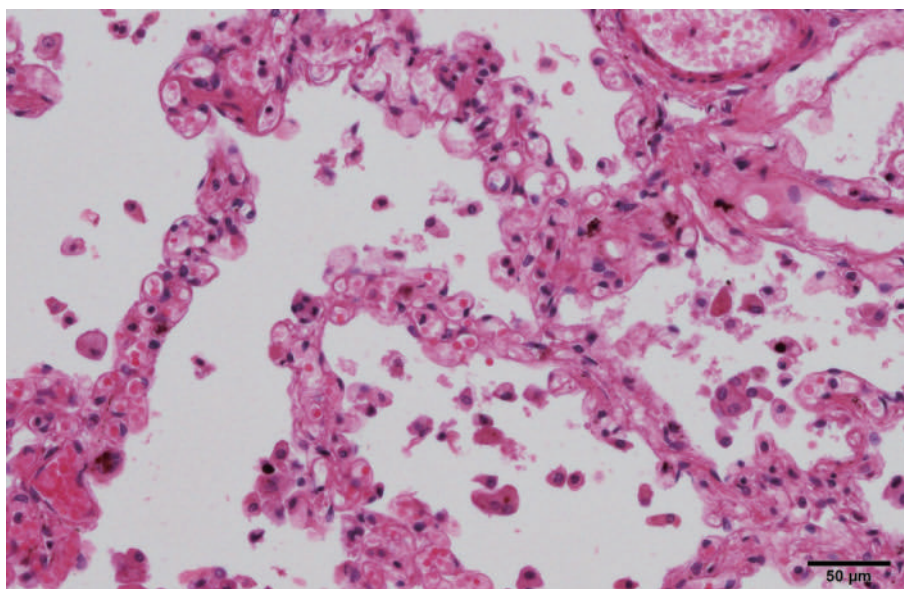


図 5. PVD；pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) 類似の肺胞中隔毛細血管の増生
HE 染色，対物 X40

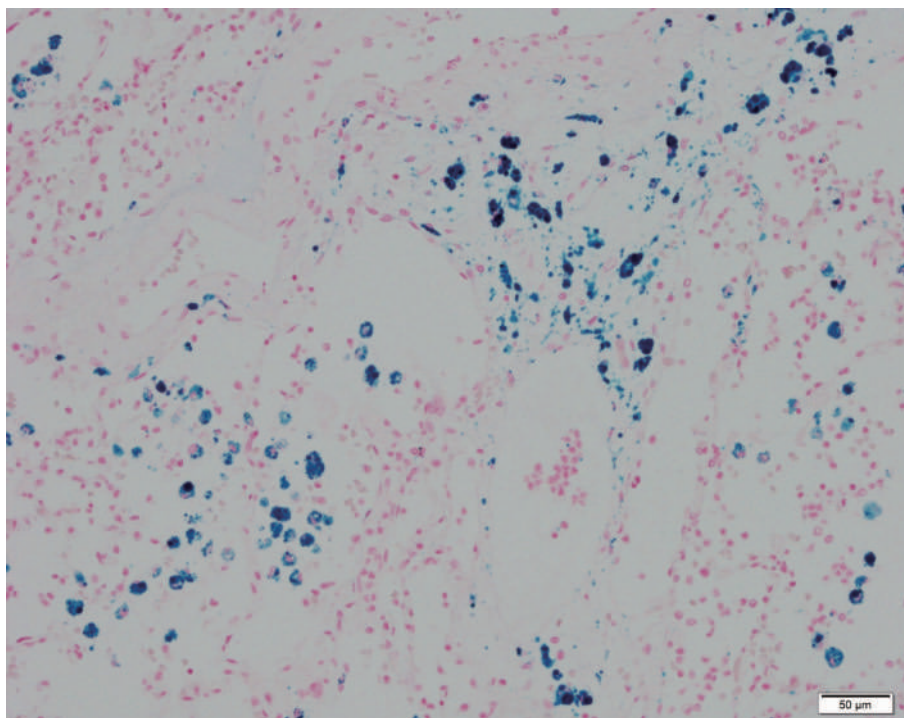


図 6. PVOD；肺胞内にヘモジデリンを貪食したマクロファージ（siderophage）を多数認める

ベルリン青鉄染色，対物 X20

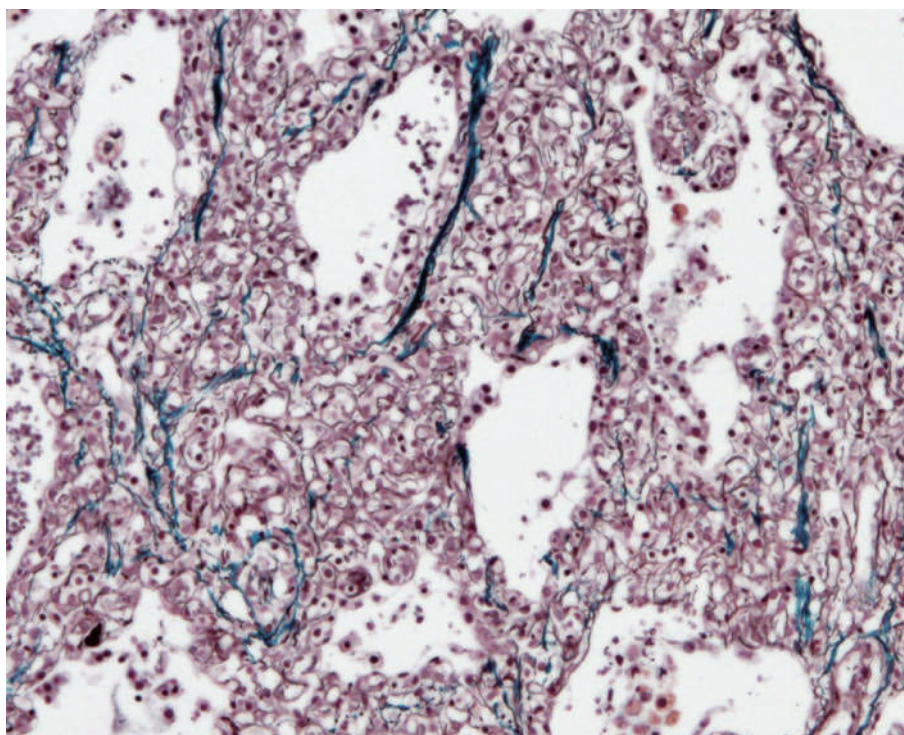


図 7. PCH；肺胞中隔毛細血管の3層以上の増生

渡銀染色，対物 X20

症例1 PVOD 症例

【症 例】20代男性

【主 訴】労作時呼吸困難

【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呼吸困難が出現し、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/m² であった。特発性肺動脈性肺高血圧症の診断で投薬（ボセンタン 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、SpO₂ 98%（経鼻酸素 4 L/min）

頸静脈怒張あり、心音：II 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/m²、肺血管抵抗 960 dyn・s/cm⁵ 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、経皮的心肺補助（percutaneous cardiopulmonary support; 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¹⁾。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な場合もあるが、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 HRCT 検査を施行する。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らず、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て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²⁾。日本での肺移植の待機期間は約2年と長いため、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. 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.

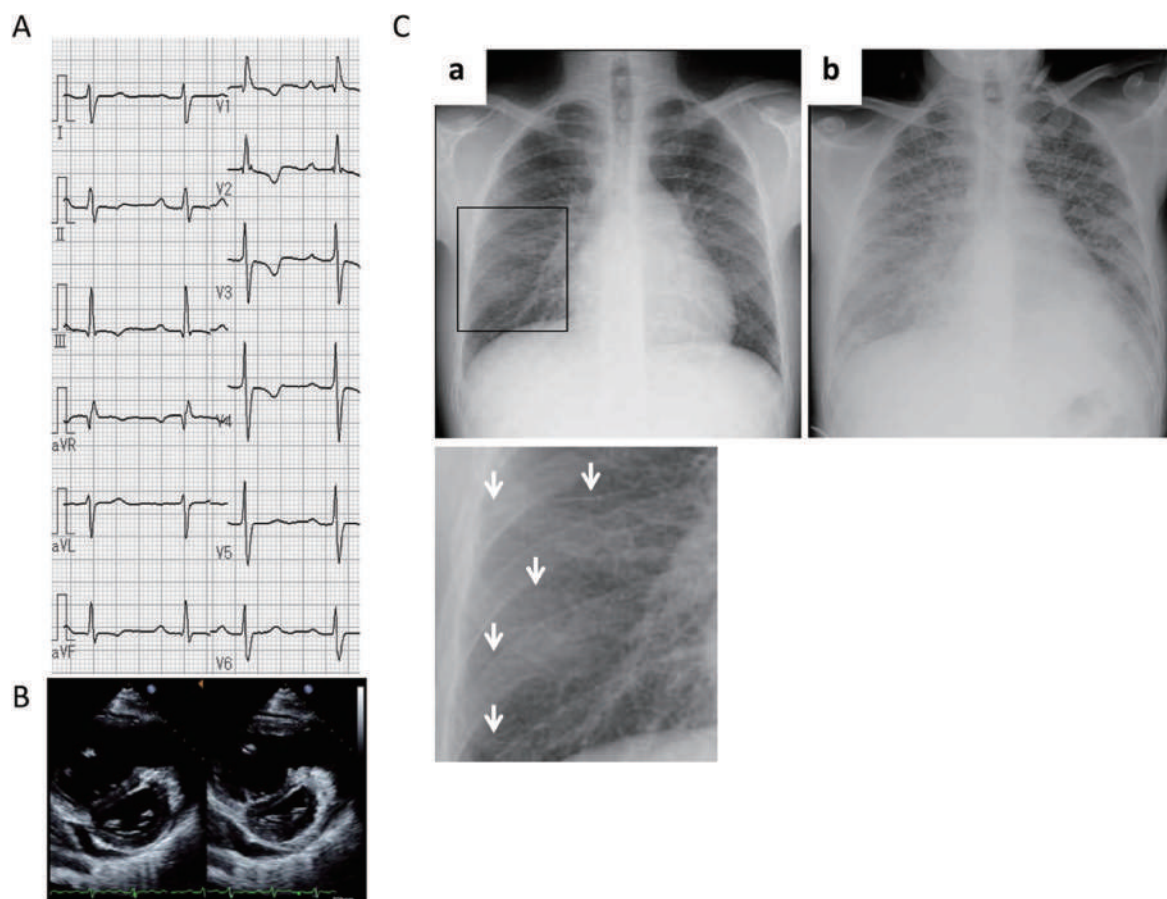


図 1. 症例 1 の入院時検査所見

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. エボプロステノール 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)

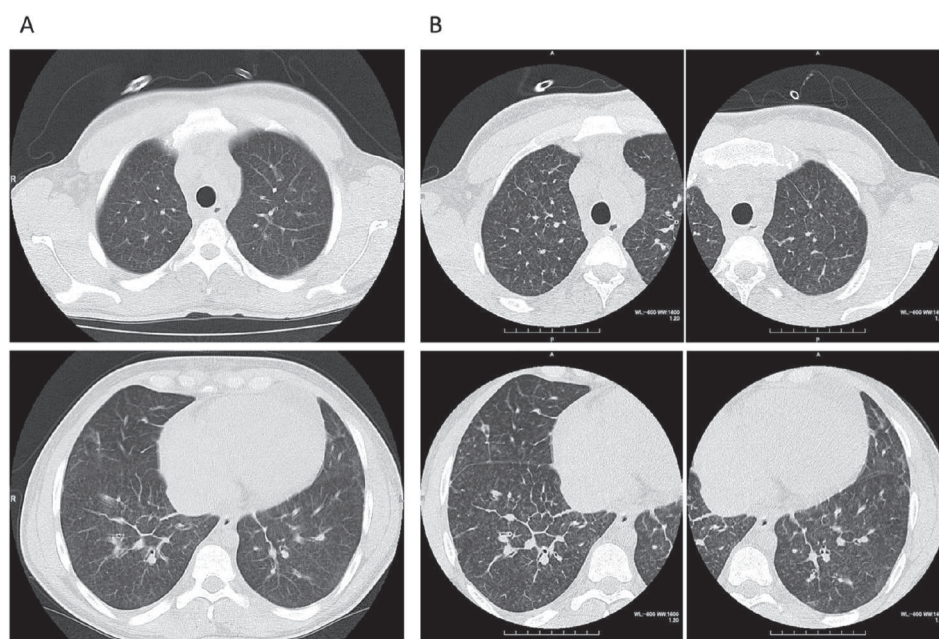


図2. 症例1の胸部HRCT画像

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, 株式会社メディシンラトルより引用)

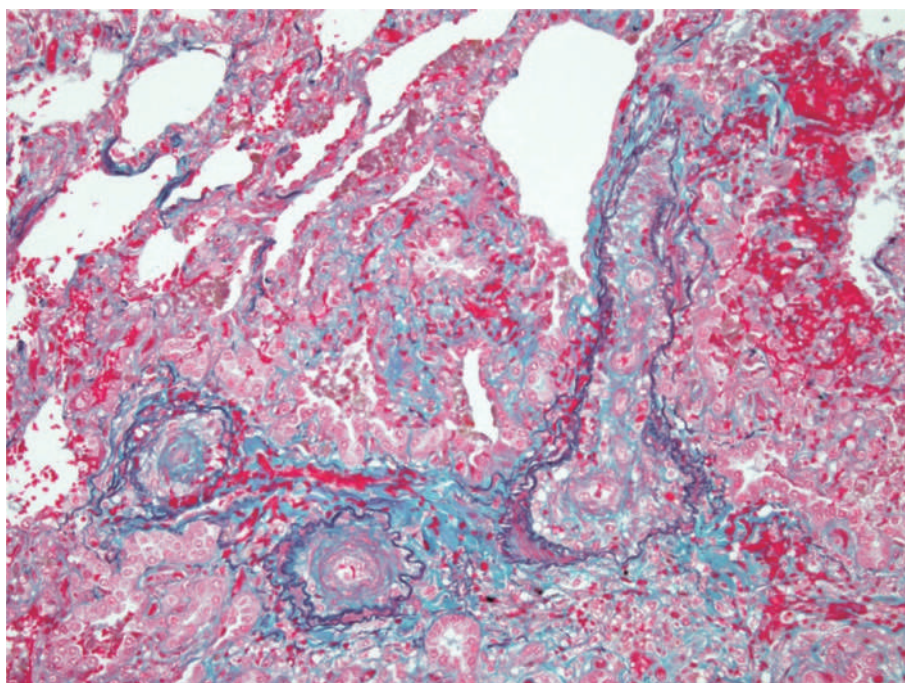


図3. 症例1の病理組織像

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, 株式会社メディシンラトルより引用)

症例 2 PCH 症例

【症 例】10代 男性

【主 訴】労作時呼吸困難

【既往歴】6ヶ月；敗血症，4歳；メッケル憩室手術，9歳；虫垂炎手術

【家族歴】父：15歳時心臓病で手術（詳細不明）・糖尿病

【喫煙歴】なし

【飲酒歴】なし

【アレルギー】アレルギー性結膜炎

【現病歴】6歳時検診で心電図異常（詳細不明）を指摘され，以後毎年指摘されたが放置していた。11歳時，1月頃より労作時呼吸困難が出現し6月近医受診。心臓カテーテル検査で肺動脈圧 102/79/(90) mmHg であり，肺高血圧症と診断され酸素投与とベラプロスト内服を開始した。しかし症状改善せず，エポプロステノール持続静注療法導入，肺移植適応検討目的で同年7月紹介となった。

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

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

【動脈血液ガス】pH 7.46，Pco₂ 39 mmHg，Po₂ 164 mmHg，SaO₂ 100%（経鼻酸素 5 L/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 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 23.4 ng/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とため，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、NPPV 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 以上では心拍出力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、心拍出力、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): 1754-6.
- 2) Ogawa, A., et al., Safety and Efficacy of Epoprostenol Therapy in Pulmonary Veno-Occlusive Disease and Pulmonary Capillary Hemangiomatosis. Circ J 2012; 76: 1729-1736.
- 3) Pietra, G.G., et al., Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(12 Suppl S): 25S-32S.

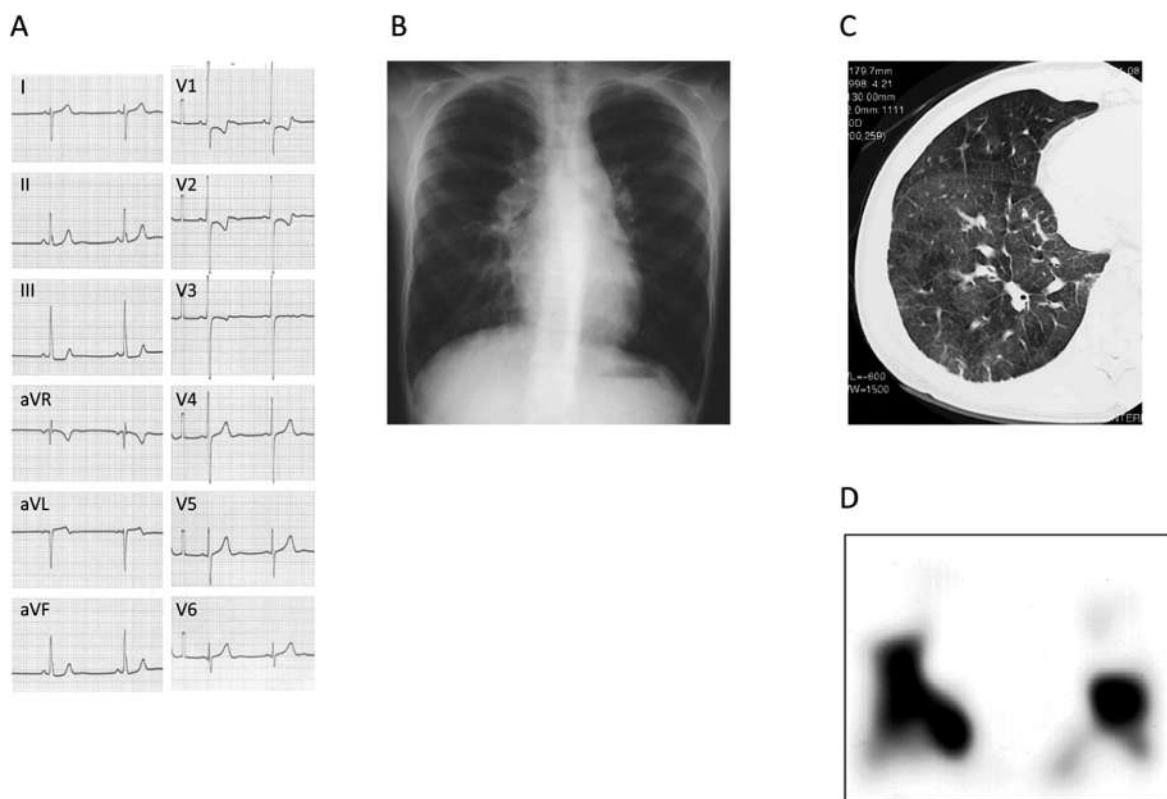


図 1. 症例 2 の入院時検査所見

- 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. 両肺に亜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)

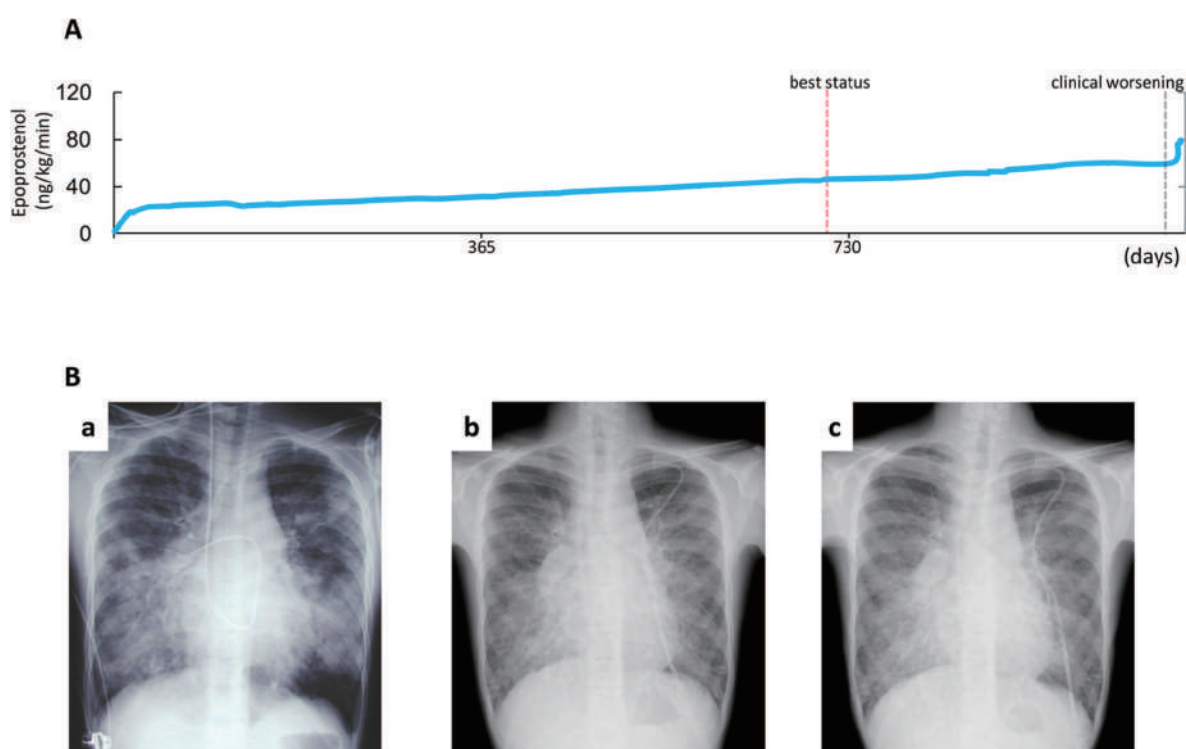


図2. 症例2の経過と胸部X線所見の変化

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 23.4 ng/kg/min まで増量した後は, 2-3 週間に一度 1 ng/kg/min ずつ増量し, 約 2 年 4 ヶ月目の入院後 3 週間に 1.6 ng/kg/min 程度で増量していた. 血行動態維持目的で最終的には 79.2 ng/kg/min まで増量した.

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

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

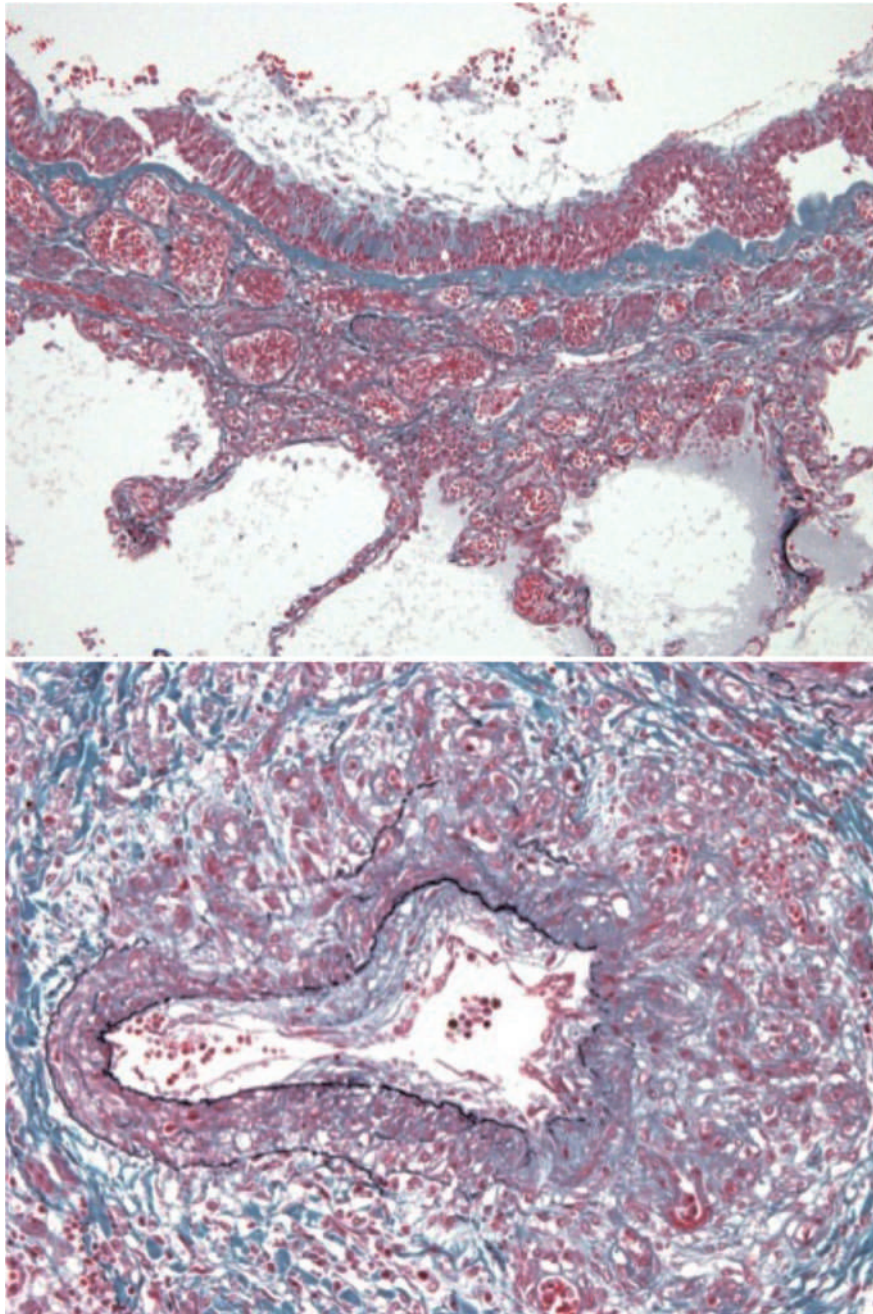


図3．症例2の病理組織像

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100 m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、眼球結膜黄染なし、頸静脈怒張あり、心音：Ⅱ音亢進、肺野：清、腹部：平坦・軟、下腿浮腫なし

【動脈血液ガス】pH 7.49、Pco₂ 35.2 mmHg、Po₂ 58.9 mmHg、SaO₂ 92.0%（マスク酸素9 L/min）

【入院時検査所見】BNP 565.5 pg/ml

心電図：洞調律、78 bpm、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 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30 m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 40 mg に加えてイマチニブ 200 mg/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 300 mg/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 300 mg/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、5 L/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 80 m 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): 232-5.
- 2) Adachi, S., et al., Imatinib is partially effective for the treatment of pulmonary capillary hemangiomatosis. Intern Med 2014; 53(6): 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

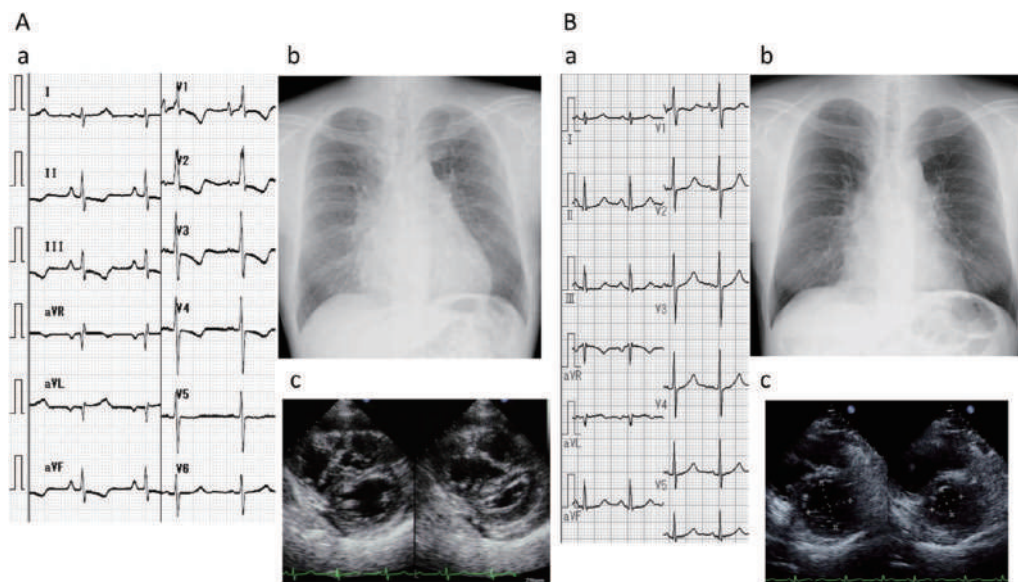


図 1. 症例 3 の当院初診時検査所見

- 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.

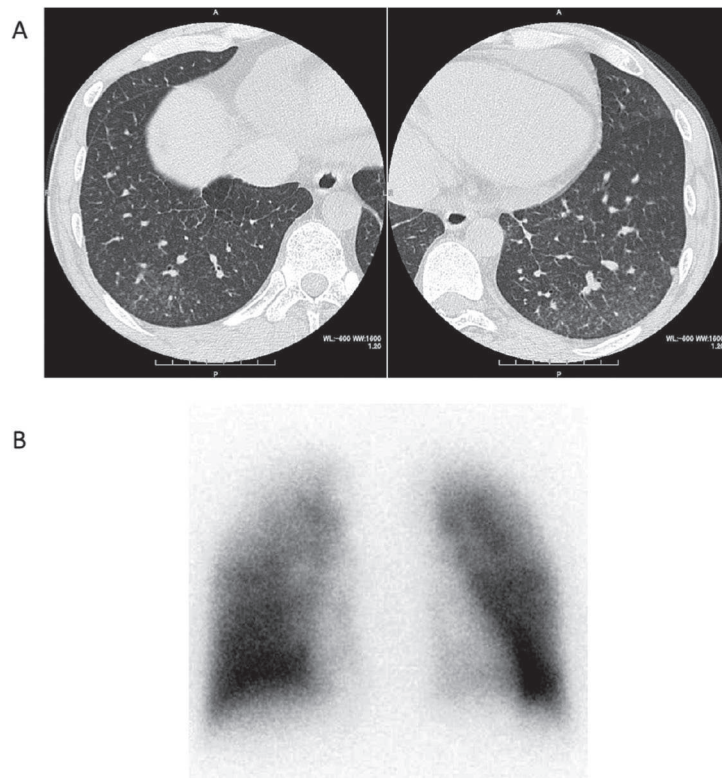


図 2. 症例 3 の画像所見

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

B：肺血流シンチグラフィで、両側上肺野に斑状血流欠損を認める。

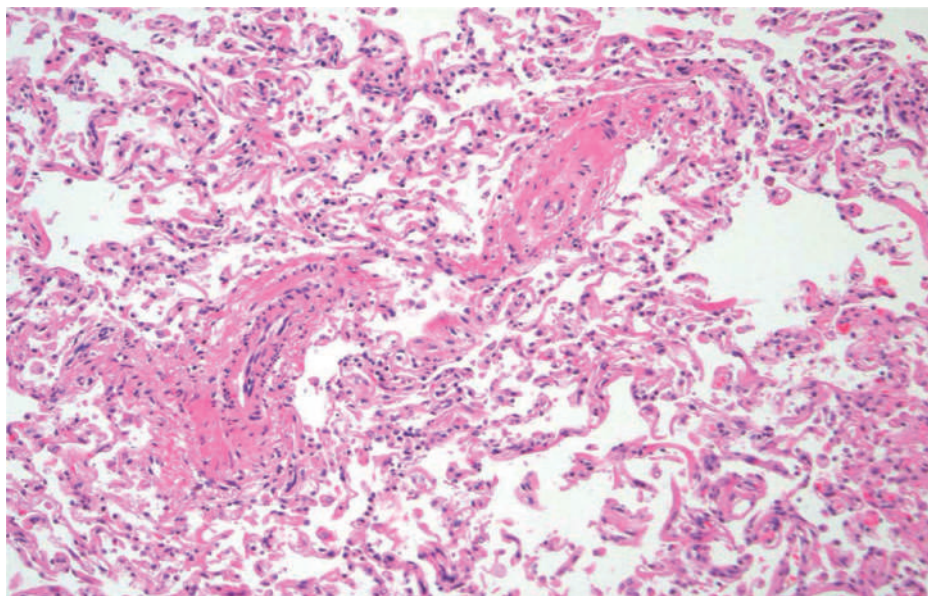


図 3. 症例 3 の病理組織所見

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歳，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，抗結核薬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。気管支肺胞洗浄法（bronchoalveolar lavage: BAL）および経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy: 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硝酸イソソルビド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。右冠動脈（Right coronary artery; RCA）と左冠動脈前下行枝（Left anterior descending coronary artery; 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に対し経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention: 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月に冠動脈バイパス移植術（coronary artery bypass grafting: 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。慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 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・間質性変化ともに進行を認めず（図2），心エコー上PA 77 mmHg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 29 mmHg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ル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 70-80 m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5 L/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7 L/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、フロセミド・スピロノラクトンを追加した。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10 L/分またはリザーバーマスク7 L/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14 L/分としたが、症状の改善は認められなかった。2006年10月よりエボ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、エボ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、エボ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、ワル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 120/85 mmHg、脈拍 119回/分・整、呼吸数 36回/分、酸素飽和度 86% (15 L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：II p 亢進、III 音なし、IV 音あり、第2肋間胸骨左縁を最強点とするLevine IV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 12,600/ μ l (Neutro 78.0%, Lymph 12.7%, Mono 7.8%, Eosino 1.3%, Baso 0.2%), RBC 493万/ μ l, Hb 16.8 g/dl, Ht 46.4%, MCV 94fl, Plt 192×10^3 / μ l,

〔凝固〕 APTT 27.4 sec, PT 44%, PT-INR 1.53, FNG-C 414 mg/dl, FDP 4.0 ng/ml, D dimer 1.1 μ g/ml, TAT 1.6, PIC 1.4,

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

[動脈血液ガス (15 L リザーバーマスク)] pH 7.48, P_aO_2 55.7 torr, P_aCO_2 29.3 torr, HCO_3^- 21.7 mmol/l, BE -1.4 mmol/l, SaO_2 89.1%, A-GAP 10.9, LAC-G 1.4

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

[胸部レントゲン (図3)] 開心術の既往を示す胸骨ワイヤー, 左鎖骨下静脈に中心静脈カテーテルと思われる留置カテーテルがある. 著明な心拡大を認め, 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 1.9 mm 呼吸性変動低下, moderate TR あり maxTRPG 106 mmHg, 推定 PA 116 mmHg

[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, 15 L リザーバーマスク + 10 L リザーバーカヌラにて酸素吸入するも SpO_2 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 SpO_2 70% に低下を認め, 19時20分頃より徐脈となり, 次いで SpO_2 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.

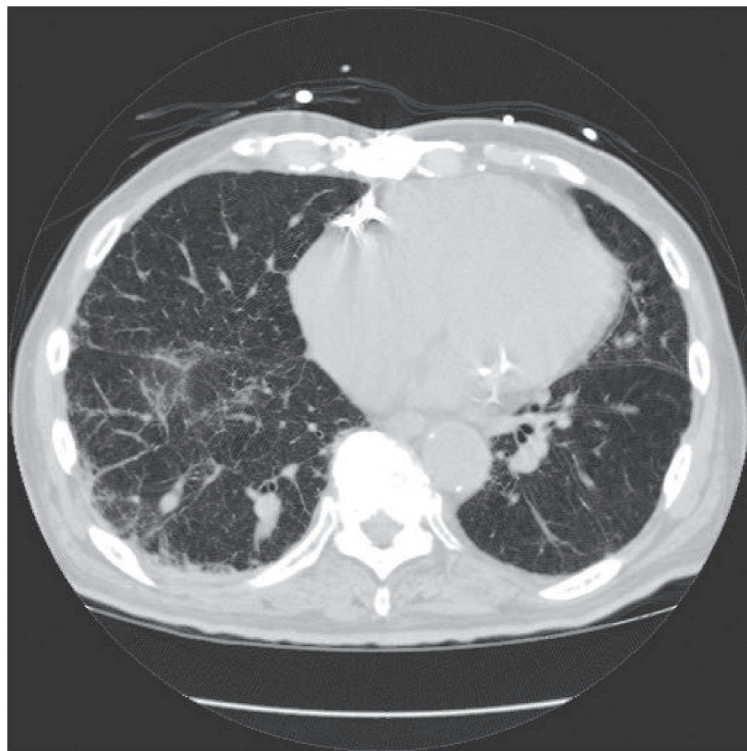


図 2. 胸部 CT
入院時胸部 CT 所見. 両側下葉～肺底部を中心に索状影および間質性変化あり. 気腫性, 間質性変化ともに明らかな増悪を認めず.



図3. 胸部レントゲン

開心術の既往を示す胸骨ワイヤー、左鎖骨下静脈に中心静脈カテーテルと思われる留置カテーテルがある。著明な心拡大を認め、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。

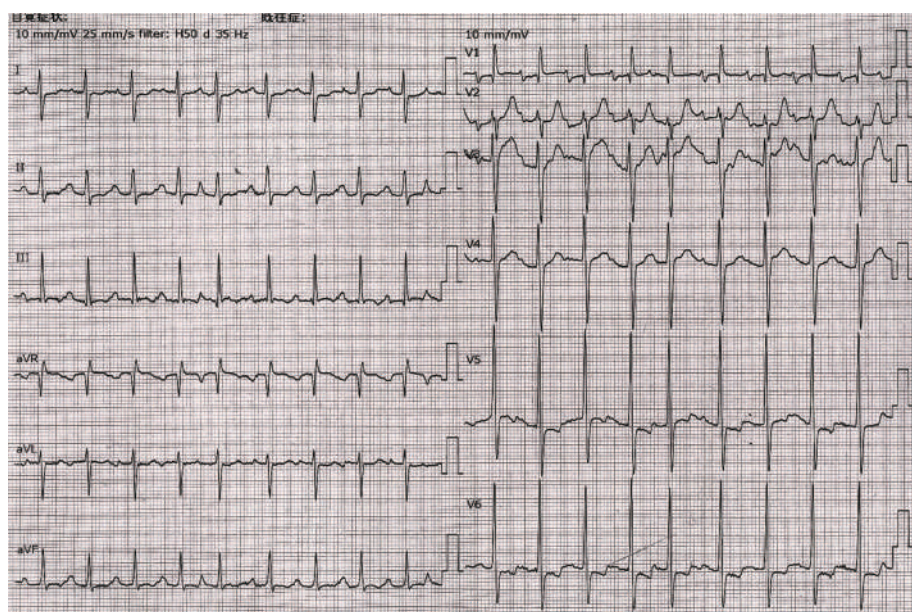


図4. 心電図

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¹⁾

【症 例】70代，女性

【主 訴】労作時呼吸困難

【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，ビンクリスチン，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年に労作時呼吸困難を自覚し，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症状の改善は得られず，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/VI）を聴取，呼吸音異常なし。腹部：肝腫大。両下腿浮腫は認めない。

【入院時検査所見】

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

末梢血：白血球数3300/μL，赤血球数229万/μL，血色素8.6 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 mmHg，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%，DL_{CO} 4.16 mL/min/mmHg（33.5%），DL_{CO}/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、体重減少に伴い軽度ながら息切れ、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・変位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、シクロホスファミドなど) が PVOD

の誘因となることが報告されており²⁾、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 EIF2AK4 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) Koiwa H, Tsujino I, Ikeda D, et al. An autopsy case of pulmonary veno-occlusive disease refractory to imatinib. *Eur Respir J*. 2011 Apr; 37(4): 968-70.
- 2) Ranchoux B, Gunther S, Quarck R, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: Role of alkylating agents. *Am J Pathol*. 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。左上肺野にボ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。

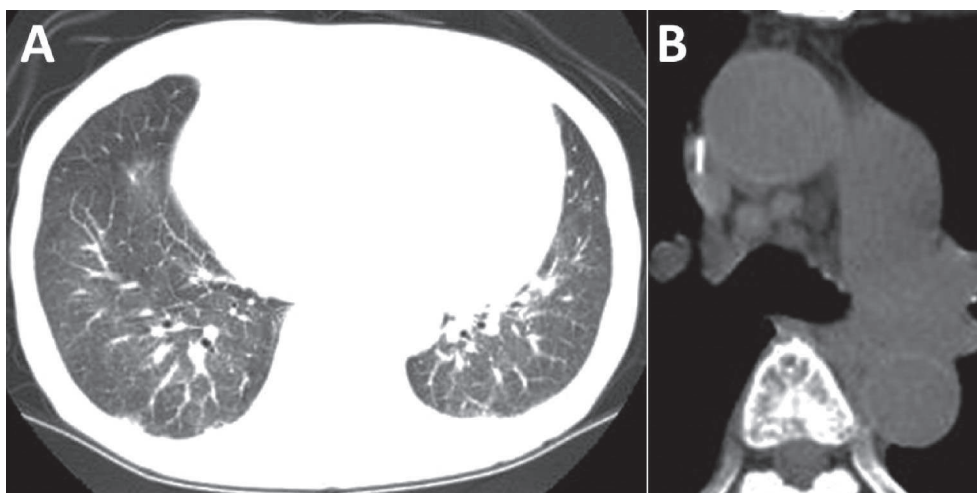
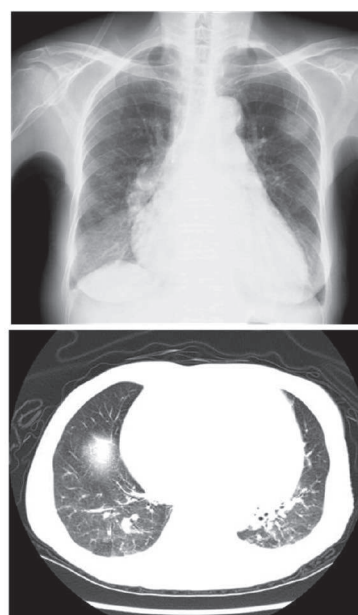
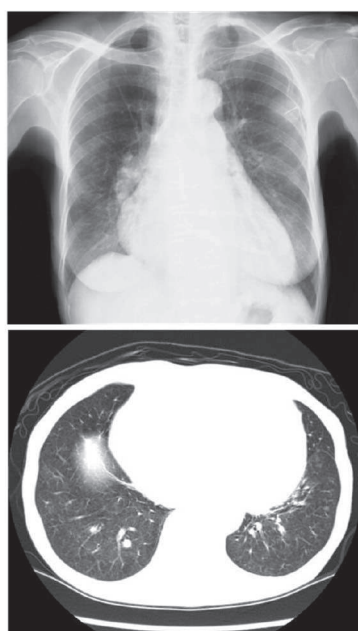


図2. 入院時胸部 CT

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。

シルデナフィル投与前

シルデナフィル投与2週後



動脈血ガス分析(nasal 2L/min)

PaO₂ (torr) 88.4
PaCO₂ (torr) 32.1
BNP (pg/L) 1771
TRPG (mmHg) 80

58
26.6
2359
119

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。

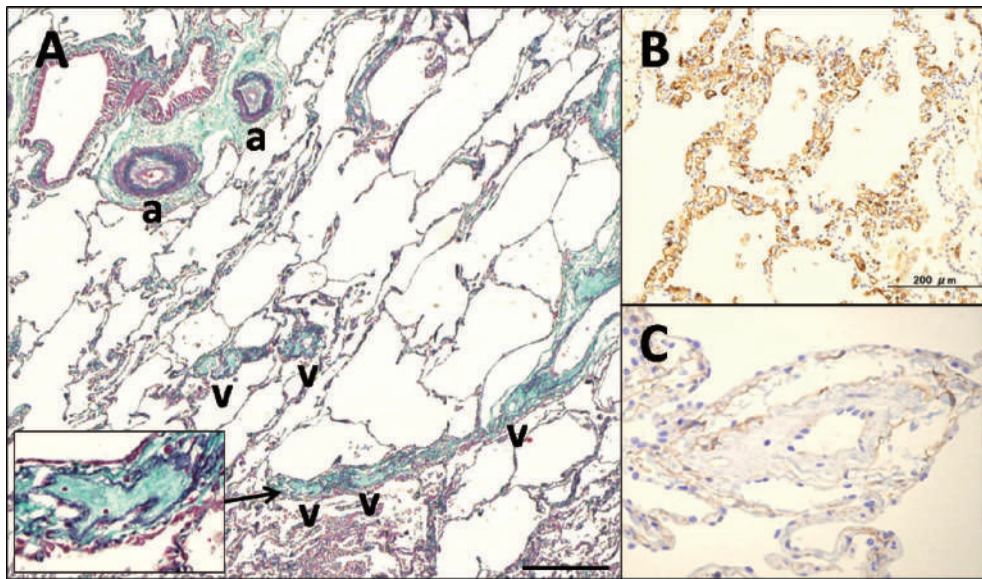


図4. 剖検所見

- 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 β 受容体の局在は示されなかった。

第2章

GRADE systemを用いた薬物療法に対するエビデンスのシステマティックレビュー (Systematic review: SR) およびその推奨

本診療ガイドラインの基本理念・概要

1. ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、厚生労働省の指定難病である肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（pulmonary veno-occlusive disease: PVOD/pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH）における現在までの知見を確認し、診療に従事する臨床医に、病態・疫学・診断・治療指針を提供すると共に、患者アウトカムの改善を目指すことである。本疾患は希少疾患であり、診断・治療に関するエビデンスは極めて少ないため、呼吸器・循環器内科の第一人者意見を十分に検討し、内容を補足した。さらに指定難病申請医が、適切な診断および治療を実践するため広く活用できるよう配慮した。また、患者や家族など一般市民と医療従事者が、お互いの理解および信頼関係を深めてもらうことも目指した。

2. ガイドラインが取り扱う健康上の課題

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）は肺高血圧症を呈する極めてまれな疾患であり、臨床所見のみでは肺動脈性肺高血圧症（PAH）との鑑別が困難である。そのため PVOD/PCH に対する薬物療法として、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 I2 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）の効果を示す報告が散見される。その一方で、肺水腫の誘発など重篤な合併症の報告もある。そのため、同治療を施行しない場合と比較して、または治療の前後を比較して、生存期間、6 分間歩行距離、肺血管抵抗、合併症（肺水腫など）など、その効果について明らかにする必要がある。

3. ガイドラインの適用が想定される対象集団

本診療ガイドラインの扱う患者は、肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）患者である。

4. ガイドライン作成グループ

ガイドライン作成グループには、呼吸器内科、循環器内科、総合診療医、患者会代表（NPO 法人 PAH の会）、診療ガイドライン作成方法専門家など関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている。

● システマティックレビュー（SR）担当委員

坂尾 誠一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科

小川 愛子 岡山医療センター 臨床研究部

● パネル会議パネリスト（業務内容）

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学（呼吸器内科）

植田 初江	国立循環器病研究センター 病理部（病理）
松原 広己	岡山医療センター 臨床研究部（循環器内科）
佐藤 徹	杏林大学医学部 循環器内科学（循環器内科）
田邊 信宏	千葉大学大学院医学研究院 寄附講座先端肺高血圧医療学（呼吸器内科）
辻野 一三	北海道大学病院 内科 I（循環器内科）
鈴木 陽一	板橋区役所前診療所（総合診療医）
村上 紀子	NPO 法人 PAH の会 理事長（患者会代表）

● 診療ガイドライン作成方法専門家

吉田 雅博	国際医療福祉大学化学療法研究所附属病院／ 日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部（Minds）
-------	---

● 外部評価委員

中山 健夫	京都大学大学院 医学研究科社会健康医学系専攻健康管理学講座健康情報学
工藤 翔二	公益社団法人結核予防会 複十字病院
小林 直樹	患者会（NPO 法人 PAH の会）代表

5. 患者の価値観や希望

患者の価値観や希望を探し求めることが GRADE system の理念であり、そのため本診療ガイドラインパネル会議ではパネリストとして患者会代表に入っていた。推奨決定に際し、患者の価値観や希望など患者の立場での意見をいただき、推奨決定を行った。

6. ガイドラインの利用者

本診療ガイドラインの利用者および利用施設は、肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療にあたる専門医、非専門医（総合診療医、家庭医、一般医、他領域専門医など）、看護師、薬剤師などの医療従事者およびその施設である。

7. エビデンス検索のための系統的な方法

エビデンス検索のための系統的な方法については、後述する『ガイドライン作成方法の概略 2. 文献検索』として記載している。P61参照。

8. エビデンスの選択基準

研究デザインを評価し、臨床研究として信頼度の高い論文から採用した。また遺伝子研究など基礎研究に関する論文は除外した。

9. エビデンス総体の強固さと限界

後述する『各アウトカムについての研究全般に関するエビデンス質評価（エビデンスプロファイ

ル)』および『推奨のための決断テーブル』として記載している。P69参照。

10. 推奨を作成する方法

後述する『ガイドライン作成方法の概略 6. エビデンスから推奨の作成, 7. パネル会議』として記載している。P63～64参照。

11. 推奨作成にあたっての、健康上の利益、副作用、リスク

後述する『推奨のための決断テーブル 推奨に関連する価値観と希望』として記載している。P69参照。

12. 推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係

後述する『推奨 2. 解説』では、論文番号を記載しエビデンスと推奨の対応関係を明確に示した。P65参照。

13. 専門家による外部評価

外部評価としては、中山健夫先生に診療ガイドライン作成方法専門家として、工藤翔二先生に臨床専門家として、小林直樹さまに患者会（NPO 法人 PAH の会）代表として評価を頂いた。それらの評価内容を本文に反映した。特に診療ガイドライン作成方法専門家中山健夫先生による外部評価には、診療ガイドライン評価の国際標準ツール AGREE II^{1,2)}を用いた。AGREE IIは6領域23項目からなる個別項目と全体評価からなり、各項目7点満点で採点され、領域ごとにスコアが算出される。領域別スコアは0～100%の値を取り、内容の充足率を意味する。添付資料1にその評価結果を示す。臨床専門家の工藤翔二先生および患者会代表の小林直樹さまからは、ガイドライン全体の評価として推奨を頂いた。また、診療ガイドライン作成方法専門家中山健夫先生からのコメントに対しては、可能な限り適切に訂正および追記を行った。

14. ガイドラインの改定手続き

本診療ガイドラインは原則5年毎の改定を目指す。しかし、重要な知見が得られた場合など、必要に応じて改訂時期の前倒しや部分改訂を検討する。本ガイドラインは、平成27～29年厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」（研究代表者 巽浩一郎）より助成を受けた時限的な取り組みである。日本肺高血圧・肺循環学会の協力を得て今後も改訂作業を継続する予定である。

15. 具体的な推奨の提示

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）患者に対する薬物療法のエビデンスに関してシステマティックレビュー（Systematic review: SR）を行い、具体的に推奨内容を明示した。P65推奨文参照。

16. 患者の状態や健康上の問題に応じた意思決定

本診療ガイドラインは、患者アウトカム改善に向けた推奨を提供するものであり、提示された推奨に必ず従うよう強要するものではない。実際の臨床現場では、本診療ガイドラインの推奨のみならず、価値観やコスト、リソースなどの他の要因も考慮し、状況に応じた治療選択を期待する。ゆえに本診療ガイドラインは医療裁判の証拠として利用されることを想定しておらず、過失の判定に資することは不適切である。

17. 容易に理解可能な推奨

本診療ガイドラインにおける臨床疑問（Clinical Question: CQ）は一つであり、それに対する推奨も一文にまとめ、何が重要であるかを分かりやすく明示した。

18. ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因

PVOD/PCH に対する薬物療法として、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 I₂ 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）は保険診療の適応内であり、ガイドライン適用にあたり促進要因であるが、その使用は肺高血圧症の専門機関に限定されるため、その点は阻害要因となる。今後専門機関での専門医育成も重要な課題である。さらに今後の継続性を担保するために、日本肺高血圧・肺循環学会との協力体制を構築する。

19. ガイドライン普及および利用促進の工夫

本診療ガイドラインは詳細版および第二章のみのダイジェスト版からなる。詳細版は、厚生労働科学研究の報告書として提出し、Minds にて公開予定である。ダイジェスト版は肺高血圧・肺循環学会サイトと Minds にて公開予定である。また各種講演会や患者会講演などの開催、およびシステマティックレビューを peer review 英文誌に掲載することにより、診療ガイドラインの利用促進を目指す。

20. ガイドラインの適用にあたっての潜在的な医療資源

選択的肺血管拡張薬は介入コストが高く、消費される資源も多いため、利益と害のバランスを考慮し、それを費やすのに見合うほどの利益があるかを検討した。P69参照。

21. 推奨の適用にあたってのモニタリング・監査のための基準

後述する『推奨 5. 治療のモニタリングと評価』として記載している。P67参照。

22. ガイドライン編集の独立性

透明性の確保のため、ガイドライン統括委員、SR 担当委員およびパネル会議パネリストは一部の重複を認めたが、原則として独立してそれぞれの作業を進めた。さらに、推奨決定のための過程を本文中に開示した。

本ガイドライン作成に要した資金は、日本肺高血圧・肺循環学会、および平成27-29年 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究」「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」(研究代表者 巽浩一郎)より助成を受けた。さらに企業等からの資金援助は一切ない。

23. 利益相反とその対応

鈴木陽一、村上紀子 以外のガイドライン作成グループに関する利益相反に関しては、第1章 P. 2～3に記載したとおりである。鈴木陽一、村上紀子に関する利益相反は、経済的 COI、学術的 COI 共に「該当なし」である。

24. 文献

- 1) AGREE II. <http://www.agreetrust.org/> (2017年1月閲覧)。
- 2) 日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部：AGREE II 日本語訳試行版 ver.01. <http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/pdf/AGREE2jpn.pdf> (2017年1月閲覧)。

ガイドライン作成方法の概略

第二章は重要臨床課題から設定された1つの臨床疑問（Clinical question: CQ）に対してシステマティックレビュー（Systematic review: SR）を行って推奨を提示している。肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD/PCH）診療に関わるCQは数多く存在するが、希少疾患であるためエビデンスに乏しく、今回は最も重要と思われる一つのCQのみを取り扱った。そのため臨床現場に対して十分な情報提供は困難であるが、第一章における基本的な情報提供と合わせ、両者を参照することで少しでも実臨床の助けになることを期待する。

推奨の作成にあたっては、SRと診療ガイドライン作成の国際標準様式であるGRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）system 1.2）を採用した。GRADE systemではCQについてアウトカムを設定しSRを行い、その結果に基づいてパネル会議メンバーにより推奨を作成する方法を取る。

1. 臨床疑問（Clinical question: CQ）の設定

CQは臨床現場において判断に迷うようなもので、推奨を示すことで当該疾患の診療の質を高めることが期待できるものとして決定される。しかし前述のようにPVOD/PCHは希少疾患であり、さらにランダム化試験などのエビデンスが存在しないため、薬物療法についてのCQのみを取り扱った。

CQは患者 Patient、介入 Intervention、比較 Comparison、アウトカム Outcome、略してPICOの形式で定式化された（以下参照）。各CQにおいて、アウトカムはその介入治療を受ける患者にとって重要と考えられるアウトカムを診療ガイドライン作成委員会で決定し、パネル会議パネリストの承認を得た。その重要度は9（最も重要）～1（最も重要でない）に相対的にランクづけられ、最終的に重大（9～7）、重要（6～4）、重要でない（3～1）に分類された。この内、重大なアウトカムと重要なアウトカムについてSRを行った。

PVOD クリニカルクエスションの設定

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）	
肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（pulmonary veno-occlusive disease: PVOD/pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH）は肺高血圧症を呈する極めてまれな疾患であり、臨床所見のみでは肺動脈性肺高血圧症（PAH）との鑑別が困難である。そのためPVOD/PCHに対する薬物療法として、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 I2 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）の効果を示す報告が散見される。その一方で、肺水腫の誘発など重篤な合併症の報告もある。そのため、同治療を施行しない場合と比較して、または治療の前後を比較して、生存期間、6分間歩行距離、肺血管抵抗、合併症（肺水腫など）など、その効果について明らかにする必要がある。	
CQの構成要素	
P（Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	18歳以上
疾患・病態	PVOD/PCH

地理的要件	医療体制の確立した地域				
その他	特になし				
I（Interventions）/C（Comparisons, Controls）のリスト					
選択的肺血管拡張薬					
・プロスタグランジン I2（PGI2）製剤					
・エンドセリン受容体拮抗薬					
・PDE-5 阻害薬					
・可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬					
O（Outcomes）のリスト					
	Outcome の内容	益か害か	重要度		採用可否
O1	死亡率の低下	益	8	点	
O2	6 分間歩行距離の改善	益	8	点	
O3	肺血管抵抗の改善	益	8	点	
O4	肺水腫	害	8	点	
作成した CQ					
CQ PVOD/PCH 患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？					

2. 文献検索

SR 作成委員である循環器内科及び呼吸器内科専門医が PICO から検索語を抽出して、検索式を作成した。1966年1月～2016年10月期の間に発表された英語の原著論文を MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌 (医中誌) を用いてキーワード検索した。

文献検索の流れは、GRADE 方式による PRISMA フロー図にまとめた。キーワード検索により選択された論文はアブストラクトで一次スクリーニングを行い、内容を吟味して二次スクリーニングを行った。海外からのガイドラインを参考にしながら、我が国の実態や実情を考慮した情報提供の作成を行った。

3. エビデンスデータの統合

GRADE 方式では、ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) が採用された場合、論文データのメタアナリシスは Cochrane Review Manager (RevMan5) software ver.5.3 (<http://tech.cochrane.org/revman>) を用いて統合される。しかし、PVOD/PCH は希少疾患であるため RCT は存在せず、定量的統合すなわちメタアナリシスによるデータ統合は不可能である。そのため、採用された後ろ向き横断研究や症例報告、症例シリーズなど、アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について評価シートを作成した。それにより論文データを統合し、定性的システマティックレビューを行った。

4. エビデンスの質の評価

個々の論文についてそのエビデンスの質を評価するため、評価シートを用いてバイアスリスク、非直接性 (indirectness) を評価した。バイアスは、各要素について評価者の判断により、高リスク

(-2), 中／疑い (-1), 低リスク (0) の3段階で評価した。その判断は評価者の知識, 経験, 専門領域などの影響を受けるため, 2名の評価者により判定し, 判断が異なる場合には意見を調整し統一した。バイアスリスク全体として, ほとんどが-2の場合はとても深刻なリスク (-2), 3種が混じる場合は深刻なリスク (-1), ほとんどが0の場合はリスクなし (0) と判定した。非直接性判定方法は, とても深刻な非直接性あり (-2), 深刻な非直接性あり (-1), 非直接性なし (0) と判定した。

バイアスリスクは以下の表を参照されたい。各ドメインは基本的にランダム化比較試験に対する概念であるが, 観察研究にも適用される。選択バイアスとは研究対象の選択の偏りにより生じるバイアスであり, 特に比較される群の研究対象が介入や危険因子への曝露以外の点で異なることによりアウトカムが影響を受けるバイアスである。非ランダム化比較試験や歴史的対照群を用いる場合など, 比較される群のさまざまな特性がもともと異なる場合には, 選択バイアスが生じる。実行バイアスとは, 参加者と医療提供者の盲検化であり, 比較される群で介入・ケアの実行に系統的な差がある場合に生じる。患者のプラセボ効果や医療提供者のバイアスを排除することを目的とする。盲検化されていない場合は, それが結果に及ぼす影響を評価する。検出バイアスとは, 比較される群でアウトカム測定に系統的な差がある場合に生じるバイアスであり, アウトカム測定者が盲検化されているかどうかを評価する。観察研究の場合は, アウトカム測定が正確で, 適切なタイミングで行われているか, 測定記録が正確かなどを評価する。症例減少バイアスとは, 比較される群で解析対象となる症例の減少に系統的な差がある場合に生じる。それぞれの主アウトカムに対するデータが完全に報告されているか (解析における採用および除外データを含めて), アウトカムのデータが不完全なため, 症例を除外していないかを評価する。またその他のバイアスとして, 測定された複数のアウトカムの内一部しか報告されていない場合など, 効果の大きい都合のいい結果だけが報告されるという報告バイアスがある。さらに, 中間解析が計画されたデザインでないにもかかわらず, あるいは適切に計画された Adaptive study design でないにもかかわらず, 当初計画されたサンプルサイズを満たす前に効果が証明されたとして中止された臨床試験の場合, 効果が過大評価される早期試験中止バイアスがある。

非直接性 (indirectness) は従来の「外的妥当性」(external validity) と同義であり, ある研究から得られた結果が, 現在考えている CQ や臨床状況・集団・条件へ適応しうる程度を示す。研究対象集団の違い, 介入の違い, 比較の違い, アウトカム測定の違い, の項目により検討する。

表 バイアスリスク

ドメイン	評価項目
選択バイアス	ランダム配列の生成
	割り付けの隠蔽 (コンシールメント)
実行バイアス	参加者と医療提供者の盲検化
検出バイアス	アウトカム測定者の盲検化
症例減少バイアス	不完全アウトカムデータ
	ITT 解析 (治療企図分析) 非実施
その他のバイアス	選択的アウトカム報告
	早期試験中止バイアス
	その他のバイアスの可能性

5. アウトカム全般に関するエビデンスの質の決定

CQ に対して収集しえた全ての研究報告を、アウトカムごとに評価し、その結果をまとめたものをエビデンス総体 (body of evidence) と呼ぶ。そのエビデンス総体を、改めてバイアスリスク、非直接性、これに加え、非一貫性 (inconsistency)、不精確 (imprecision)、出版バイアス (publication bias) など、エビデンスグレードを下げる 5 項目で評価した。

バイアスリスク、非直接性については上述の通りである。非一貫性とは、アウトカムに関連して抽出された複数の研究間での治療効果推定値のばらつきのことを指し、根本的な治療効果に差異が存在することを意味する。不正確とは、研究に含まれる患者数 (サンプルサイズ) やイベント数が少ないためにランダム誤差が大きくなって効果推定値の確信性が損なう程度を意味する。出版バイアスとは、研究が選択的に出版されることによって、根底にある益と害の効果が系統的に過小評価または過大評価されることをいう。各々の判定方法は、とても深刻 (-2)、深刻 (-1)、なし (0) と判定した。その結果によりエビデンスグレードを評価した。なお、本来 GRADE アプローチではグレードを上げる 3 要因も評価するが、本診療ガイドラインでは該当する観察研究が存在しないためグレードを下げる 5 要因のみを検討した。

エビデンス総体のエビデンスの強さは下表の通りである。グレードダウンする 5 要因により最終的なエビデンスの質が決定した後、SR の結果として Summary of finding table (SoF table) と GRADE Evidence Profile の表を作成した。アウトカム全般に関するエビデンスの質は、最終的にパネル会議にて確認された。

表 エビデンス総体のエビデンスの強さ

A (強) : 効果の推定値に強く確信がある
B (中) : 効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱) : 効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い) : 効果推定値がほとんど確信できない

6. エビデンスから推奨の作成

推奨を決定するために、エビデンス総体に関する評価を行い、さらに複数のアウトカムに対するエビデンス総体を見渡して全体に関する評価を行った。推奨は、アウトカム全般に渡る全体的なエビデンスの質、利益と害・負担のバランス、患者の価値観と好み、資源 (コストやリソース) の影響を検討して決定した。具体的には質の評価 (Quality assessment) と結果の要約 (Summary of findings: SoF) をまとめたエビデンスプロファイルを元に推奨のための決断テーブルを作成した上で、推奨文案を作成した。

推奨のための決断テーブルでは、エビデンスの確信性、利益と害・負担の大きさとバランスに関する確実性、患者の価値観や好みのばらつき、コストやリソースといった資源についての検討事項を記載し、それを包括的に検討し推奨を決定した。利益と害のバランスは、利益が害を凌駕する場合は推奨とし、害のほうが大きいようならば推奨としない。コストやリソースは本邦での現状を鑑

み、それを費やすのに見合うほどの利益があるかを検討した。更に推奨の決定にあたっては、本邦の診療の現状と既存の診療ガイドラインの推奨も勘案した。

推奨には、「推奨の方向」、「推奨の強さ」、「エビデンスの確信性」の3つの要素があり、その組み合わせで表現される。「推奨の方向」はその推奨を行うか否かであり、「推奨の強さ」は強い（1）か弱い（2）か、「エビデンスの確信性」はA: high（高）、B: moderate（中）、C: low（低）、D: very low（非常に低）のいずれかである。推奨の強さ、および、推奨文の記載方法の例を以下に挙げておく。

1) 患者Pに対して治療Iを行うことを推奨する（1A） ＝（強い推奨，強い根拠に基づく）
2) 患者Pに対して治療Iを行うことを条件付きで推奨する（2C） ＝（弱い推奨，弱い根拠に基づく）
3) 患者Pに対して治療Iを行わないことを推奨する（2D） ＝（弱い推奨，とても弱い根拠に基づく）
4) 患者Pに対して治療Iを行わないことを強く推奨する（1B） ＝（強い推奨，中程度の根拠に基づく）

7. パネル会議

パネル会議パネリストには、呼吸器内科、循環器内科、総合診療医、患者会、代表など、関係する専門家グループの代表者が参加した。SRに関与した2名は除外された。推奨の決定は全会一致で推奨文案を採択することを原則とし、合意形成のために修正デルファイ法を用いた。予めパネリストには会議前に資料を送付し、パネル会議前に推奨決定のための要素に対しての投票を行った。

パネル会議は、2016年9月30日午後15時50分より開催した。パネル会議では、GRADE エビデンスプロファイルでの質の評価（Quality assessment）および結果の要約（Summary of finding table: SoF table）、推奨のための決断テーブル、推奨文草案の資料を元にディスカッションを行った。CQに対してアウトカムの重要性の評価を行い、利益と害のバランスの評価、価値観のバラツキの評価、コストやリソースの評価を行った後、推奨の強さを検討し、最終的には投票を行い推奨を決定した。

8. 診療ガイドラインの執筆

診療ガイドラインは、パネル会議で決定した推奨を元に、各種資料をまとめて作成した。草稿はまず外部評価を受け、その後最終化した。

9. 文献

- 1) GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org/>
- 2) Minds（マインズ）ガイドラインセンター. <http://minds.jcqh.or.jp/n/>

CQ PVOD/PCH 患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？

推奨

PVOD/PCH 症例における選択的肺血管拡張薬（プロスタグランジン I₂ 製剤，エンドセリン受容体拮抗薬，PDE-5 阻害薬，可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）の使用は，肺高血圧症の治療経験豊富な施設でのみ使用されることを提案する（GRADE: 2D，推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「非常に低」）。

付帯事項

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一方，肺動脈の拡張により毛細血管静水圧が上昇し，肺水腫が誘起されるリスクがある。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。

1. 背景，この問題の優先度

肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（pulmonary veno-occlusive disease: PVOD/pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH）は肺高血圧症を呈する極めてまれな疾患であり，臨床所見のみでは肺動脈性肺高血圧症（PAH）との鑑別が困難である。そのため PVOD/PCH に対する薬物療法として，PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬の効果を示す報告が散見される。その一方で，肺水腫の誘発など重篤な合併症の報告もある。そのため，同治療を施行しない場合と比較して，または治療の前後を比較して，生存期間，6 分間歩行距離，肺血管抵抗，合併症（肺水腫など）など，その効果について明らかにする必要がある。

2. 解説

2.1 検索と統合

前述したように，PICO から抽出された検索語により，1966 年 1 月～2016 年 10 月期の間に発表された英語の原著論文を MEDLINE (PubMed)，Cochrane CENTRAL，医学中央雑誌（医中誌）を用いてキーワード検索した（7. 文献検索式と文献選択参照）。文献検索の流れは，GRADE 方式による PRISMA フロー図にまとめた（添付資料 2）。検索の結果，PubMed のみで CQ に関連する 17 件が抽出され，さらに検索式外として 4 報を引用した。そのうち，20 報を質的統合に加えた。抽出したエビデンスの詳細は添付資料 3 に示す。希少疾患でありランダム化比較試験はなく，後ろ向きコホート 1 件，横断研究 3 件，症例集積 3 件，症例報告 13 件であった（各文献に提示）。

2.2 エビデンスの評価

PVOD/PCH 症例において，血管拡張薬^{1,2)}または PAH で有効性が示された選択的肺血管拡張薬^{3~10)}が未治療群と比較して，死亡率の低下や 6 分間歩行距離の改善，肺血管抵抗の改善など有効であったとの報告がある。しかし，PVOD/PCH では肺静脈や肺毛細血管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^{4,11~13)}。エボプロステノールの有効性を示す報告もあるが^{8,14~16)}、重篤な肺水腫を引き起こす可能性も報告されている^{17~20)}。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^{4,8,14)}。

3. 推奨作成のためのパネル会議

3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

PVOD/PCHは希少疾患であるためランダム化比較試験(RCT)や前向きコホート研究が存在せず、死亡率の低下や6分間歩行距離の改善、肺血管抵抗の改善などアウトカムへの中等度の効果があることについての確信性は低い。さらに、肺水腫出現など望ましくないアウトカムが重度であることに中～高の確信性があり、なおかつ望ましくないアウトカムを回避することに高い価値が置かれていることから、低い推奨の提示にとどまると考えられる。

3.2 利益と害のバランスはどうか？

選択的肺血管拡張薬により死亡率の低下や6分間歩行距離の改善、肺血管抵抗の改善など望ましい効果の報告がある一方で、肺水腫の出現など望ましくない効果との差が小さく、推奨の強さは弱くなる。

3.3 患者の価値観や希望はどうか？

PVOD/PCHの唯一の根治治療とされる肺移植まで、死亡を回避することには高い価値観が置かれる。さらに6分間歩行距離や肺血管抵抗の改善にも高い価値観が置かれ、これらに確信が持てる。また望ましくないアウトカムである肺水腫を回避することにも高い価値観が置かれ、PVOD/PCH症例の間でこれらの価値観にほぼばらつきがないことに確信が持てる。

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

選択的肺血管拡張薬は介入コストが高く、消費される資源も多いため、正味の利益を考慮した場合、強い推奨の可能性は低くなる。

3.5 推奨のグレーディング

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一方、肺動脈の拡張により毛細血管静水圧が上昇し、肺水腫が誘起されるリスクがある。「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を検討する」ことに全会一致で決定した。患者会代表からは「移植が不可能な患者(年齢制限や病態により)は対象外か？」とのコメントを頂いたが、移植不可能な患者に対する選択的肺血管拡張薬のエビデンスが無いため、上記推奨内容に最終決定された。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

PVOD/PCH患者における選択的肺血管拡張薬について記載しているガイドラインはない。

5. 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドラインの適用により、PVOD/PCHの早期発見・早期肺移植登録が期待される。さらに指定難病としてその登録数の増加が見込まれる。本ガイドラインのモニタリング基準として、今後は肺移植症例数と指定難病登録数を検討する。

6. 今後の研究の可能性

PVOD/PCH患者における確定診断は、最終的には病理診断を要する。本邦には、本疾患を積極的に考慮するための臨床診断基準が存在するが未だ十分ではない。本疾患の予後改善にはさらなる非侵襲的で正確な確定診断法の開発が望まれる。また今後の詳細な病態解明が、選択的肺血管拡張薬以外の新たな治療薬開発に発展する可能性がある。

7. 文献検索式と文献選択

データベース検索結果 (GRADE)

タイトル: PVOD/PCH
CQ1 PVOD/PCH患者において、選択的肺血管拡張薬を用いることが推奨されますか？
データベース: (1) Pubmed/Medline (1966-2015), 医学中央雑誌 (医中誌)*, Cochrane Library (2) 検索式外 Review 2件 + Original research 2件 JCS PH guideline (2012), ESC/ERS PH guideline (2015) 上記 Review より以下 2 報引用 Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1681-5. Eur Respir J. 2009; 34: 1348-56. 以下 Original research はデータベース検索論文より引用 Circulation. 1989; 80: 1198-1206. Chest. 2002; 122(3): 1096-8.
日付: 2016/8/1
検索者: SS/AO

* 英語抄録のある論文のみ

Pubmed/Medline (1966-2015)

#	検索式	文献数
7	CQに関連	17
6	#5 Limit: English	47
5	#3 and #4	51
4	vasodilator [All Fields]	413535
3	#1 or #2	1030
2	"pulmonary capillary hemangiomatosis" [All Fields]	102
1	"pulmonary veno-occlusive disease" [All Fields]	971

医中誌

#	検索式	文献数
4	CQ に関連（英語抄録のある論文のみ）	0
3	#1 and #2	51
2	“vasodilator” or 血管拡張薬	97227
1	“pulmonary veno-occlusive disease” or “pulmonary capillary hemangiomatosis” or 肺静脈閉塞症 or 肺毛細血管腫症	623

Cochrane Library

#	検索式	文献数
6	CQ に関連	0
5	#3 and #4	0
4	vasodilator [All Fields]	59
3	#1 or #2	0
2	“pulmonary capillary hemangiomatosis” [All Fields]	0
1	“pulmonary veno-occlusive disease” [All Fields]	0

8. 本 CQ で対象にした RCT 論文

RCT 論文はなし.

9. エビデンスプロファイル

質の評価 (Quality assessment)							結果の要約 (Summary of findings: SoF)				質	重要性
研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の 要因	参加者数		効果			
							介入	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
アウトカム 1 死亡率の低下												
19	観察研究	深刻な限界あり	深刻な非一貫性あり	深刻な非直接性あり	深刻な不正確さあり	出版バイアスなさそう	NA	NA	NA	NA	⬆️○○○ 非常に低	重大
アウトカム 2 6分間歩行距離の改善												
8	観察研究	深刻な限界あり	深刻な非一貫性あり	深刻な非直接性あり	深刻な不正確さあり	出版バイアスなさそう	NA	NA	NA	NA	⬆️○○○ 非常に低	重大
アウトカム 3 肺血管抵抗の改善												
9	観察研究	深刻な限界あり	深刻な非一貫性あり	深刻な非直接性あり	深刻な不正確さあり	出版バイアスなさそう	NA	NA	NA	NA	⬆️○○○ 非常に低	重大
アウトカム 4 肺水腫												
18	観察研究	深刻な限界あり	深刻な非一貫性あり	深刻な非直接性あり	深刻な不正確さあり	出版バイアスなさそう	NA	NA	NA	NA	⬆️○○○ 非常に低	重大

10. 推奨のための決断テーブル (Evidence-to-Decision)

推奨に関連する価値観と希望 (検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する)		
PVOD/PCH の唯一の根治治療とされる肺移植まで、死亡を回避することには高い価値観が置かれる。さらに6分間歩行距離や肺血管抵抗の改善にも高い価値観が置かれ、これらに確信が持てる。また望ましくないアウトカムである肺水腫を回避することにも高い価値観が置かれ、PVOD/PCH 症例の間でこれらの価値観にはばらつきがないことに確信が持てる。		
重大なアウトカム全般にわたる全体的なエビデンスの質		
PVOD/PCH は希少疾患であるため RCT や前向きコホート研究が存在せず、死亡率の低下や6分間歩行距離の改善、肺血管抵抗の改善などアウトカムへの中等度の効果があることについての確信性は低い。さらに、肺水腫出現など望ましくないアウトカムが重度であることに中～高の確信性があり、なおかつ望ましくないアウトカムを回避することに高い価値が置かれていることから、低い推奨の提示にとどまると考えられる。		
推奨の強さの判定 (以下の4項目について判定し、その説明を記載する)		
推奨の強さに関する要因	判 定	説 明
高いまたは中等度の質のエビデンス (「高」または「中」の質のエビデンスはあるか?) 全体的なエビデンスの質が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。 エビデンスの質が低いほど、条件付き／弱い推奨の可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	RCT や前向きコホート研究が存在せず、エビデンスの質が低いため条件付き／弱い推奨となる。
利益と害・負担のバランスに関する確実性 (利益が害や負担を上回るあるいは下回ること確信があるか?) 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨の強さが強くなる可能性が高い。正味の利益が大きければ大きいほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	選択的肺血管拡張薬により死亡率の低下や6分間歩行距離の改善、肺血管抵抗の改善など望ましい効果の報告がある一方で、肺水腫の出現など望ましくない効果との差が小さく、推奨の強さは弱くなる。
価値観と希望 (想定された価値観について確信があるか、また標的集団において類似しているか?) 価値観と好みにばらつきが少ないほど、または確実性が高いほど、強い推奨の可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	PVOD/PCH は進行が早く予後不良な疾患であり、根治の可能性のある肺移植までの橋渡し治療が必要とされる。この点では同疾患群における価値観と希望にばらつきは少ない。
資源の影響 (消費される資源は期待される利益に見合うか?) 介入のコストが低ければ低いほど、すなわち消費される資源が少ないほど、強い推奨の可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	選択的肺血管拡張薬は介入コストが高く、消費される資源も多いため、強い推奨の可能性は低くなる。

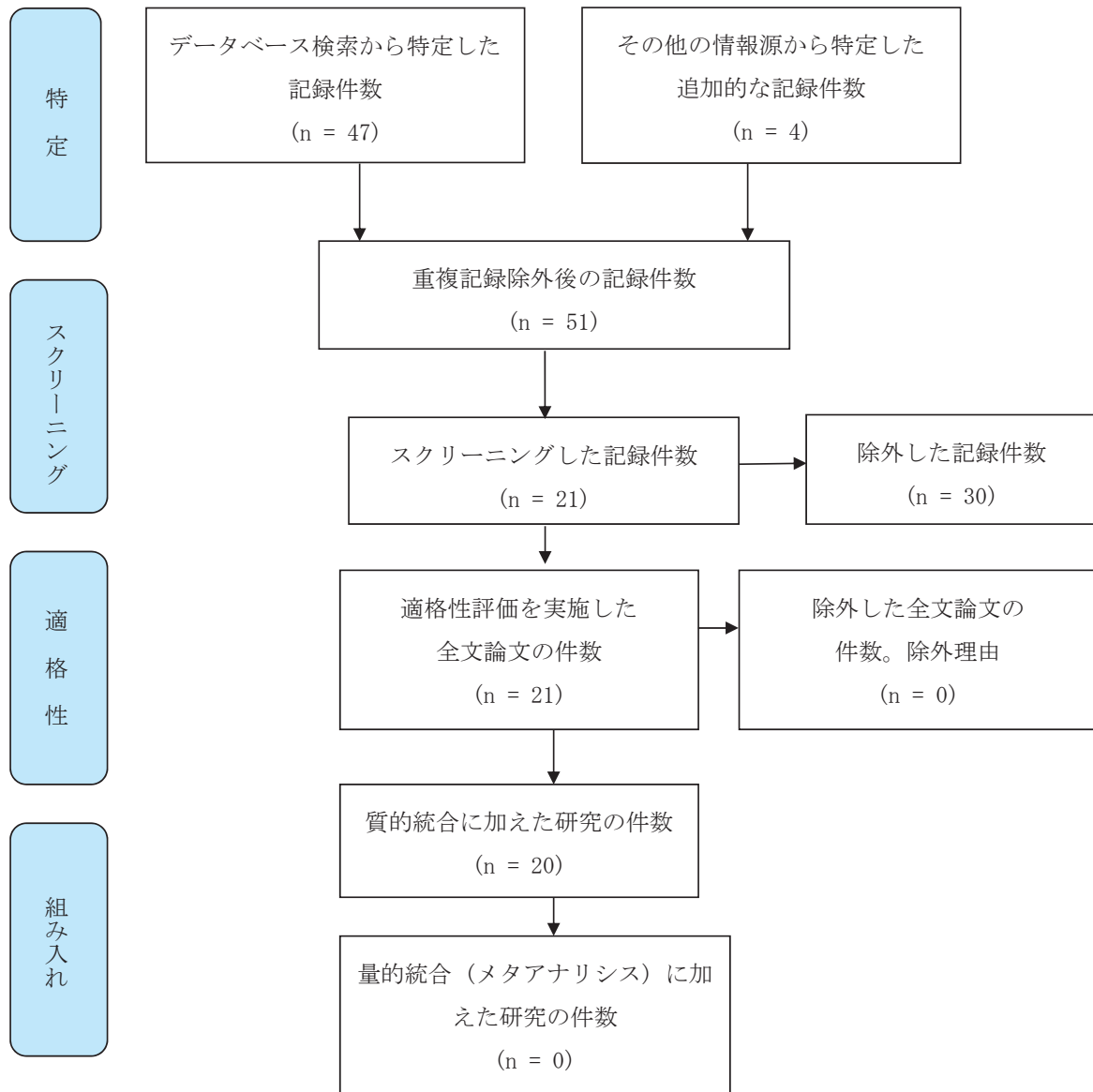
引用文献

- 1) Palevsky HI, Pietra GG, Fishman AP. Pulmonary veno-occlusive disease and its response to vasodilator agents. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Aug; 142(2): 426-9. (症例集積)
- 2) Salzman GA, Rosa UW. Prolonged survival in pulmonary veno-occlusive disease treated with nifedipine. *Chest*. 1989 May; 95(5): 1154-6. (症例報告)
- 3) 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; 80: 1198-1206. (横断研究)
- 4) 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. (症例報告)
- 5) 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. (症例報告)
- 6) 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. (症例報告)
- 7) 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. (後ろ向きコホート)
- 8) 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. (横断研究)
- 9) Kuroda T, Hirota H, Masaki M, et al. Sildenafil as adjunct therapy to high-dose epoprostenol in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Heart Lung Circ*. 2006 Apr; 15(2): 139-42. (症例報告)
- 10) Hoeper MM, Eschenbruch C, Zink-Wohlfart C, et al. Effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary veno-occlusive disease. *Respir Med*. 1999 Jan; 93(1): 62-4. (症例報告)
- 11) 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. (症例集積)
- 12) Masters K, Bennett S. Pulmonary veno-occlusive disease: an uncommon cause of pulmonary hypertension. *BMJ Case Rep*. 2013 Feb 1; 2013. pii: bcr2012007752. (症例報告)
- 13) Overbeek MJ, van Nieuw Amerongen GP, Boonstra A, et al. Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 232-235. (症例報告)
- 14) 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. (横断研究)
- 15) Davis LL, deBoisblanc BP, Glynn CE, et al. Effect of prostacyclin on microvascular pressures in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest*. 1995 Dec; 108(6): 1754-6. (症例報告)
- 16) Okumura H, Nagaya N, Kyotani S, et al. Effects of continuous IV prostacyclin in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest*. 2002 Sep; 122(3): 1096-8. (症例報告)
- 17) 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. (症例報告)
- 18) 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. (症例集積)
- 19) Adachi S, Hirashiki A, Kondo T, et al. Imatinib is partially effective for the treatment of pulmonary capillary hemangiomatosis. *Intern Med*. 2014; 53(6): 603-7. (症例報告)
- 20) Sourla E, Paspala A, Boutou A, et al. A case of pulmonary veno-occlusive disease: diagnostic dilemmas and therapeutic challenges. *Ther Adv Respir Dis*. 2013 Apr; 7(2): 119-23. (症例報告)

添付資料 1

領域 1. 対象と目的	
1. ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている.	100%
2. ガイドラインが取り扱う健康上の課題が具体的に記載されている.	
3. ガイドラインの適用が想定される対象集団（患者，一般など）が具体的に記載されている.	
領域 2. 利害関係者の参加	
4. ガイドライン作成グループには，関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている.	100%
5. 対象集団（患者，一般など）の価値観や希望が探し求められたか.	
6. ガイドラインの利用者が明確に定義されている.	
領域 3. 作成の厳密さ	
7. エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている.	100%
8. エビデンスの選択基準が明確に記載されている.	
9. エビデンス総体の強固さと限界が明確に記載されている.	
10. 推奨を作成する方法が明確に記載されている.	
11. 推奨の作成にあたって，健康上の利益，副作用，リスクが考慮されている.	
12. 推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である.	
13. ガイドラインの公表に先立って，専門家による外部評価がなされている.	
14. ガイドラインの改訂手続きが示されている.	
領域 4. 提示の明確さ	
15. 推奨が具体的であり，曖昧でない.	95%
16. 患者の状態や健康上の問題に応じて，他の選択肢が明確に示されている.	
17. どれが重要な推奨が容易に分かる.	
領域 5. 適用可能性	
18. ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている.	96%
19. どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している.	
20. 推奨の適用にあたり，潜在的に資源に関して意味する事柄が考慮されている.	
21. ガイドラインにモニタリング・監査のための基準が示されている.	
領域 6. 編集の独立性	
22. 資金源によりガイドラインの内容が影響されていない.	93%
23. ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記載され，適切な対応がなされている.	
ガイドライン全体の評価	
1. このガイドライン全体の質を評価してください.	可能な限り適切な方法論に沿って誠実に作成されたガイドラインである.
2. このガイドラインの使用を推奨する.	推奨する：1 名 推奨する（条件付き）：0 名 推薦しない：0 名

添付資料2 PRISMA フロー図 (GRADE)



添付資料 3 【PVOD/PCH アウトカム評価表】

		PVOD/PCH																	
対象		PVOD/PCH																	
介入		PVOD/PCH																	
対照		選択的肺血管拡張薬																	
		選択的肺血管拡張薬以外の治療																	
アウトカム																			
文献番号	研究コード	研究デザイン	症例数	診断	介入	備考	対照群分子	対照群分母	介入群分子	介入群分母	死亡率の低下 (生存期間)	死亡率の低下	6 MWD の改善	PVR の改善	肺水腫	研究コード	不十分な交絡の調整	量反応関係	不完全なフォローアップ
1	Montani 2009 Dec	横断研究	12	12例中10例に組織学的診断がなされた、重症例である。	12例全例に静注 PGI2 使用		NANA	12	12	1年生存率 83%, 2年 50%	PGI2 使用12症例における1年生存率83% (10/12)	静注 PGI2 投与後 3-4ヶ月後の評価で、6分間歩行距離が 41 m 延長したが、有意差なし (281 ± 162 から 322 ± 160 へ、p=0.11)	静注 PGI2 使用3-4ヶ月後に肺血管抵抗が 28.4 ± 8.4 から 17 ± 5.2 WU (p < 0.001) に改善できる。	静注 PGI2 使用のみに肺水腫が軽減した。利尿薬の使用が必要である。慎重な経過観察により肺水腫は回避できる。	Montani 2009 Dec	交絡因子と背景因子が不明	研究対象集団の多い (人種)	死亡または肺移植までの期間である。	
2	Holcomb 2000	後ろ向きコホート研究	11	11例中9例が組織学的に診断されている。	11例中3例が PGI2 使用, 7例が CCB 使用, 1例が肺移植	静注 PGI2 使用の3例中、1例は2年生存、2例は1年以内に死亡	8	3	3	33.3% (PGI2 使用群), 25% (選択的肺血管拡張薬未使用群), 25% (選択的肺血管拡張薬未使用群)	PGI2 使用3症例における1年生存率33% (1/3)、選択的肺血管拡張薬未使用8症例における1年生存率25% (2/8)	(vasodilator test で mPAP 反応性の結果あり Table 5)	静注 PGI2 使用3例中1例に肺水腫出現した。	Holcomb 2000	交絡因子と背景因子が不明	研究対象集団の多い (人種)			
3	Adachi 2014	症例報告	1	剖検で PCH	ボセンタン、シルデナフィール、静注 PGI2 にイマチニブ追加症例	2.6年後死亡	NANA	1	1	2.6年					ボセンタン、シルデナフィール、静注 PGI2 にて肺水腫出現	Adachi 2014	選択的肺血管拡張薬に加えて imatinib が使用されている	1 例報告	
4	Sourla 2013	症例報告	1	肺生検にて PVOD と診断された症例に対し、肺移植までの bridge therapy としてボセンタンとシルデナフィールが状態安定に有効であった。PGI2 静注は肺水腫により継続できなかつたが、イロprost 吸入を追加した。診断より4年の経過で肺移植となった。	ボセンタン、シルデナフィール、イロprost による治療		NANA	1	1	4年	ボセンタン投与 7 か月後にシルデナフィール投与し、1年後の評価で 6 MWD が 225 m から 560 m に改善	ボセンタン投与 7 か月後にシルデナフィール投与し、1年後の評価で 6 MWD が 225 m から 560 m に改善	ボセンタン、シルデナフィール、イロprost 投与で肺水腫は悪化した。iloprost では悪化せず	Sourla 2013	選択的肺血管拡張薬多剤使用	研究対象集団の多い (人種)			
5	Humbert 1998	症例集積	2	剖検にて PCH と診断された2例報告	静注 PGI2 使用の2例		NANA	2	2	2 ~ 3 日					静注 PGI2 使用直後に急激に肺水腫が進行し死亡。	Humbert 1998	交絡因子と背景因子が不明	研究対象集団の多い (人種)	重症の PVOD/PCH には静注 PGI2 を使用すべきではない。

	PVOD/PCH
対象	PVOD/PCH
介入	選択的肺血管拡張薬
対照	選択的肺血管拡張薬以外の治療

12	Montani 2009 Nov	症例報告 1	移植後病理にて 診断された1例 の PVOD	ボセentanに よる加療		NANA 1	ボセentanに シルデナフィ ルを追加し2 か月後肺水腫 となり移植	ボセentan開始 後半年の経過で 383 mが38 m とやや低下、 シルデナフィ ル追加後0 m	ボセentan開始 後半年の経過 でPVRが 765から1363 (dyne-s-cm ⁻⁵) に悪化	ボセentanにシル デナフィルを追加 し2か月後肺水腫 となり移植	Montani 2009 Nov						
13	Davis 1995	症例報告 1	肺生検にて診断 された1例の PVOD	静注 PGI2 に よる治療		NANA 1	静注 PGI2 開始 1 か月後死亡		静注 PGI2 に よる容量反応 性を確認。 Dose を 0 か ら 12 ng/kg/ min まで上げ ると、血管抵 抗が18.3から 8.0WU に改 善することを 示した。	静注 PGI2 による 容量反応性を確 認。徐々に増量 することで明ら かな肺水腫の悪 化は認めず。	Davis 1995						
14	Palmer 1998	症例報告 1	剖検にて PVOD と診断された1 例報告	静注 PGI2 使 用の1例		NANA 1	静注 PGI2 開 始2分で肺 水腫となり 71分で死亡			静注 PGI2 開始2 分で肺水腫とな り71分で死亡	Palmer 1998	交絡因子とな りえる背景因 子が不明				研究対 象 集団の違 い、(人種)	
15	Masters 2013	その他	移植後肺にて診 断された1例の PVOD	シルデナフィ ル投与による 急激な肺水腫 の悪化		NANA 1	シルデナフィ ル1 doseによ る急激な肺水 腫によりエボ サ入後移植			シルデナフィル投 与による急激な肺 水腫の悪化。移植 前にエボサ追加	Masters 2013						
16	Creagh- Brown 2008	症例報告 1	生検で PVOD 診断	シルデナフィ ル開始3か月 後に50⇒100 mgに増量し静 注 PGI2 追加。 20 ngで肺水腫 となり死亡			18 ng に減量 後改善せず 退院し1週 間後死亡			シルデナフィル 開始3か月後に 50 ⇒ 100 mg に 増量し静注 PGI2 追加、20 ng で肺 水腫となり死亡							
17	Overbeek 2008	症例報告 1	臨床診断	静注 PGI2 開 始日不明、診 断後8.5か月 目にイマチニ ブ追加			静注 PGI2 開 始日不明、診 断後8.5か月 目にイマチニ ブ追加し7か 月生存			静注 PGI2 25 ng でレントゲン像 悪化							
18	Salzman 1989	症例報告 1	生検で PVOD 診断	nifedipine で 診断から4年 生存			診断から4 年生存		nifedipine で 937 → 620 dyne-s-cm ⁻⁵								
19	hooper 1999	症例報告 1	生検で PVOD 診断	iloprost 投与 後8週で感染 から SIRS と なり死亡				100 microg/ days投与 で200→320 m	15 microg/ days 投与 で710 → 557 dyne-s-cm ⁻⁵	肺水腫出現なし							
20	Okumura 2002	症例報告 1	剖検にて PVOD と診断	エボサ投与後 2年で呼吸不 全で死亡			エボサ投与後 2年で呼吸不 全で死亡	90→450 m	(mPAP 70→36 mmHg)	エボサ投与後 20回肺水腫							
文献 番号	研究 デザイン	症例 数	診断	介入	備考	対照 群 母	対照 群 分子	介入 群 母	介入 群 分子	死亡率の低下 (生存期間)	6 MWD の 改善	PVR の改善	肺水腫	研究 コード	不十分な 交絡の調整	量反応 関係	不完全な フォロー アップ

ISBN978-4-904090-18-3 C3047

**肺静脈閉塞症（PVOD）肺毛細血管腫症（PCH）
診療ガイドライン**

印刷日 2017年9月10日

発行日 2017年9月10日

編集 日本肺高血圧・肺循環学会

Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary
Hypertension Society

E-mail : ph@jpcphs.org

発行所 〒739-1752 広島市安佐北区上深川町809-5

レタープレス株式会社

TEL : 082-844-7500 FAX : 082-844-7800

無断転載禁止

ISBN978-4-904090-18-3
C3047 ¥1500E

販売価格 1,500 円 (税抜き)