



Title	肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症に対する経口肺血管拡張薬およびイマチニブの効果・安全性
Author(s)	中村, 順一
Citation	北海道大学. 博士(医学) 乙第7192号
Issue Date	2023-12-25
DOI	10.14943/doctoral.r7192
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/91356
Type	theses (doctoral)
Note	配架番号 :
File Information	NAKAMURA_Junichi.pdf



[Instructions for use](#)

学 位 論 文

肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症に対する
経口肺血管拡張薬およびイマチニブの
効果・安全性

(Efficacy and safety of oral pulmonary vasodilators and imatinib
for pulmonary veno-occlusive disease / pulmonary capillary
hemangiomatosis)

2023 年 12 月

北 海 道 大 学

中村 順一

学 位 論 文

肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症に対する
経口肺血管拡張薬およびイマチニブの
効果・安全性

(Efficacy and safety of oral pulmonary vasodilators and imatinib
for pulmonary veno-occlusive disease / pulmonary capillary
hemangiomatosis)

2023 年 12 月

北 海 道 大 学

中村 順一

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
方法	10 頁
結果	15 頁
考察	31 頁
結論	36 頁
謝辞	38 頁
利益相反	39 頁
引用文献	40 頁

発表論文目録および学会発表目録

・本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Nakamura J, Tsujino I, Shima H, Nakaya T, Sugimoto A, Sato T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Tsuneta S, Hisada R, Kato M and Konno S. Efficacy and safety of oral pulmonary vasodilators in pulmonary veno-occlusive disease. *Pulm Circ*, 12, e12168. 2022
2. Nakamura J, Tsujino I, Shima H, Nakaya T, Sugimoto A, Sato T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Tsuneta S, Hisada R, Kato M and Konno S. Clinical and Hemodynamic Responses to Imatinib in Pulmonary VenO-Occlusive Disease/Pulmonary Capillary Hemangiomas: A Retrospective Pilot Study of Five Cases and Review of the Literature. *Am J Cardiovasc Drugs*, 23, 329-338. 2023 (Reproduced with permission from Springer Nature)

・本研究の一部は以下の学会にて発表した。

1. 中村 順一、辻野 一三、島 秀起、中谷 資隆、杉本 絢子、佐藤 隆博、渡部 拓、鈴木 雅、大平 洋、常田 慧徳、今野 哲 北海道大学病院における PVOD/PCH 症例の検討
第 7 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2022 年 7 月 2～3 日、浜松
2. 中村 順一、辻野 一三、島 秀起、中谷 資隆、杉本 絢子、佐藤 隆博、渡部 拓、鈴木 雅、大平 洋、常田 慧徳、久田 諒、加藤 将、今野 哲
PVOD/PCH に対してイマチニブを使用した 5 症例の検討
第 8 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2023 年 6 月 3～4 日、神戸

要旨

【背景と目的】

肺高血圧症 (Pulmonary hypertension, PH) は右心カテーテル検査 (Right heart catheterization, RHC) にて実測した安静時仰臥位の平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure, mPAP) が 25 mmHg 以上と定義され、その病因・病態から 5 つの群に分類されている (Fukuda et al, 2019)。第 1 群は肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary arterial hypertension, PAH) で、何らかの原因により肺動脈の狭窄、リモデリングが生じた結果、肺動脈圧が上昇する病態である。最新のガイドラインでは PAH はさらに特発性や遺伝性 PAH、薬物・毒物誘発性 PAH、結合組織病や先天性心疾患など各種疾患に伴う PAH、静脈・毛細血管病変の特徴を持つ PAH (Pulmonary veno-occlusive disease/Pulmonary capillary hemangiomatosis, PVOD/PCH)、新生児遷延性肺高血圧症に分類される (Humbert et al, 2023)。特に特発性や遺伝性 PAH に対する治療が近年めざましく発展しており予後が改善してきている (Tamura et al, 2017)。

PVOD/PCH は最新のガイドラインにて第 1 群 (PAH) に分類されている (Humbert et al, 2023)。PVOD は末梢の肺静脈が内膜線維化、細胞増殖、中膜平滑筋の筋性動脈様肥厚により広範、びまん性に閉塞する病態であり (Montani et al, 2009)、PCH は肺胞壁に存在する毛細血管が血管腫様に増殖する病態とされる (Ogawa et al, 2012)。病理学的には異なるものの PVOD と PCH は臨床的に区別が困難であり、同一疾患スペクトラムと考えられている (Chaisson et al, 2016)。

PVOD/PCH に対する確立した治療法はなく、予後は不良である (Holcomb et al, 2000; Montani et al, 2017)。根本的な治療は肺移植のみであるが、診断時の年齢などによっては適応とならないことも多い。そのため、PVOD/PCH に対する内科的治療の確立が必要とされている。近年、持続静注薬であるエポプロステノールの慎重投与の有効性や (Montani et al, 2009; Ogawa et al, 2012)、経口肺血管拡張薬についての報告もみられる (Luo et al, 2019; Zhang et al, 2021)。またチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブを PVOD/PCH に使用した報告もみられる (Overbeek et al, 2008; Adachi et al, 2014; Nayyar et al, 2014; Ogawa et al, 2017; Sato et al, 2019; Koiwa et al, 2011; Kataoka et al, 2012)。しかし経口肺血管拡張薬およびイマチニブがどのような PVOD/PCH 症例に有効であるか、またその安全性に関する知見は極めて乏しい。

本研究では経口肺血管拡張薬およびイマチニブの PVOD/PCH 症例に対する効果・安全性を当科の過去治療例において検証し、得られた結果から両治療薬の現時点での適切な使用方法を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

北海道大学病院呼吸器内科において、2001年1月から2022年7月にRHCにてPHと診断した症例を後方視的に検討し、PVOD/PCHと診断した症例を選択した。PVOD/PCHはMontaniらの報告にしたがって診断した(Montani et al, 2017)。また、PVOD/PCHは強皮症に合併することが報告されており(Overbeek et al, 2009; Gupta et al, 2019)、強皮症合併例も解析対象とした。これらの症例の中から、①経口肺血管拡張薬で加療を行い、かつ治療前後での評価が可能である症例、②イマチニブによる治療を行い、かつその前後で血行動態の評価が可能である症例(かつ、イマチニブ単剤による効果を評価できた症例)、についての検討を行った。

【結果】

PVOD/PCHの診断基準を満たし、経口肺血管拡張薬で加療したのは15例で、うち6例が強皮症合併例であった。強皮症合併例、非合併例において診断時の臨床的特徴に明らかな差を認めなかった。経口肺血管拡張薬の開始後、3例(20%)で肺水腫が生じたがいずれも薬剤の中止で改善した。経口肺血管拡張薬を投与後、肺血行動態は有意に改善しmPAPが -10 ± 12 mmHg ($p=0.012$)、肺血管抵抗(Pulmonary vascular resistance, PVR)が $36 \pm 19\%$ 改善した($p<0.001$)。PVRは[(平均肺動脈圧-肺動脈楔入圧)/心拍出量(熱希釈法で算出)]で計算した。また肺動脈コンプライアンス[1回拍出量/(収縮期肺動脈圧-拡張期肺動脈圧)]も1.1から1.9 ml/mmHgへと有意に改善した($p=0.005$)。PVRの改善率の程度による比較検討では、PVOD/PCHを示唆するComputed tomography(CT)所見の数とPVR改善率に有意差を認めた($p=0.045$)。また、PVR改善率の良かった例でDiffusing capacity of the lung for carbon monoxide/alveolar volume(%DLco/V_A)が高い傾向があった($p=0.064$)。肺水腫を生じた症例では肺動脈コンプライアンスが低い傾向にあった($p=0.08$)。生存期間中央値は5年、1年生存率は93%、3年生存率は65%であった。

またイマチニブに関する検討は5例で行った。肺高血圧症の臨床症状に基づく重症度分類であるWHO肺高血圧症機能分類(World health organization functional class, WHO-FC)が改善したのは1例のみであったが、mPAPやPVRが改善したのは同症例を含めて2例であった。この2例ではHigh-resolution computed tomography(HRCT)にて肺野末梢がスペアされる中枢側のスリガラス影を認めていた。

【考察】

本研究は経口肺血管拡張薬単独の、PVOD/PCH 症例の肺血行動態への影響を検証した世界初の報告である。経口肺血管拡張薬を継続することができた症例においては全例で肺血行動態の改善が得られた。肺水腫は重大な有害事象だが、肺動脈コンプライアンスが肺水腫の発症を予測するために有用な指標となる可能性が示唆された。また治療前の HRCT の評価と%DLco/V_Aが、経口肺血管拡張薬の効果予測に有用である可能性が示された。PVOD/PCH の予後は不良だが、本研究を含め近年の報告では既報と比較して予後は良好な傾向がみられる。近年の報告では早期診断例や軽症例が解析されている可能性があるが、PVOD/PCH においても肺血管拡張薬により肺血行動態が改善することは、PVOD/PCH 症例の予後の改善に繋がる可能性がある。

PVOD/PCH に対してイマチニブを使用した報告はこれまでに 15 例存在するが、そのうち 13 例では有効であったとされている。しかしイマチニブ単剤による反応を RHC で評価されたのは 1 例のみであった(Koiwa et al, 2011)。本研究ではイマチニブ単剤での評価を行い、かつ投与前後の RHC による肺循環動態の評価も行った。改善が得られたのは 2/5 例と既報よりも少ない結果となった。この結果から、イマチニブは PVOD/PCH 全例に有効とは言えない事が示された。改善が得られた 2 例では HRCT で肺野末梢がスぺアされる中枢側のスリガラス影を認め、同様の陰影を呈する症例の病理組織が PCH であったとの報告がある(Wada et al, 2019; Anazawa et al, 2019)。かつ本研究でイマチニブの効果が得られた 2 例中 1 例の剖検肺では PCH の所見のみが確認された。以上より、PVOD よりも PCH においてイマチニブの効果が期待できる可能性が考えられ、HRCT 所見がイマチニブの効果予測に参考になる可能性が示唆された。

【結論】

本研究の結果から PVOD/PCH に対する治療において、経口肺血管拡張薬は肺水腫発症に注意は必要だが肺血管拡張効果を発揮するという面で選択肢の一つになると考えられた。またイマチニブの有効性は一部の症例に限られることが示唆された。経口肺血管拡張薬の効果予測に HRCT 所見と肺拡散能力が、イマチニブの効果予測に HRCT 所見が有用であり、肺動脈コンプライアンスが経口肺血管拡張薬による肺水腫の予測に有用である可能性が示唆された。本研究の解析症例数は少ないものの PVOD/PCH は希少疾患であり、本研究成果は本疾患に対する適切な内科的治療を提供する上で有用な知見と思われる。本研究成果もふまえ、PVOD/PCH の治療および予後がさらに改善することが期待される。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

BMI	Body mass index
BNP	brain natriuretic peptide
CI	Cardiac index
CO	Cardiac output
CT	Computed tomography
DLco	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
EIF2AK4	Eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4
ERA	Endothelin receptor antagonist
FEV1	Forced expiratory volume in one second
FVC	Forced vital capacity
HIV	Human immunodeficiency virus
HRCT	High-resolution computed tomography
mPAP	mean pulmonary arterial pressure
NO	Nitric oxide
PAH	Pulmonary arterial hypertension
PaCO ₂	Partial pressure of arterial carbon dioxide
PaO ₂	Partial pressure of arterial oxygen
PAWP	Pulmonary artery wedge pressure
PCH	Pulmonary capillary hemangiomatosis
PDE5	Phosphodiesterase 5
PH	Pulmonary hypertension
PVOD	Pulmonary veno-occlusive disease
PVR	Pulmonary vascular resistance
RAP	Right atrial pressure
RHC	Right heart catheterization
RNA	Ribonucleic acid
RNP	Ribonucleoprotein
SSc	Systemic sclerosis
V _A	Alveolar volume
VC	Vital capacity
WHO-FC	World health organization functional class
WU	Wood unit
6MWD	6-minute walk distance

緒言

肺高血圧症 (PH) は右心カテーテル検査 (RHC) にて実測した安静時仰臥位の平均肺動脈圧 (mPAP) が 25 mmHg 以上と定義される(Fukuda et al, 2019)。

PH はその病因・病態から 5 つの群に分類される。最新のガイドラインにおける分類を表 1 に示す(Humbert et al, 2023)。肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は第 1 群に分類され、何らかの原因により肺動脈の狭窄、リモデリングが生じた結果、肺動脈圧が上昇する病態を指す。疾患の進行に伴って上昇する肺動脈圧に対し、右心系が代償しきれなくなると右心不全を生じる。PAH はさらに特発性 PAH、遺伝性 PAH、薬物・毒物誘発性 PAH、各種疾患に伴う PAH、静脈・毛細血管病変の特徴を持つ PAH (PVOD/PCH)、新生児遷延性肺高血圧症に分類される。また各種疾患に伴う PAH には、結合組織病 (全身性強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス合併例が多いが、シェーグレン症候群にも合併しうる)、Human immunodeficiency virus (HIV) 感染症、門脈圧亢進症、先天性心疾患、住血吸虫症が含まれる。これらのいずれかの病型と診断した場合に肺血管拡張薬による治療の適応となる可能性があるが、第 2 群～第 5 群の肺高血圧症を除外することが必須となる。

PAH は進行性の病態であり、以前は特異的治療法が無く診断からの生存期間中央値は 2.8 年と非常に予後不良な疾患であった(D'Alonzo et al, 1991)。しかし近年は特に特発性や遺伝性 PAH に対する治療法の大きな進歩により、本邦の報告における 3 年生存率は 88.2%とされ、著明に予後が改善している(Tamura et al, 2017)。現在、本邦では異なる 3 系統の肺血管拡張薬を使用することができる。プロスタサイクリン経路のプロスタサイクリンとその誘導体 (ベラプロスト、エポプロステノール、トレプロスチニル、イロプロスト) および受容体刺激薬 (セレキシパグ)、エンドセリン経路に属するエンドセリン受容体拮抗薬 [Endothelin receptor antagonist (ERA) : ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン]、Nitric Oxide (NO) 系製剤のホスホジエステラーゼ 5 (Phosphodiesterase 5, PDE5) 阻害薬 (シルデナフィル、タダラフィル) とグアニル酸シクラーゼ刺激薬 (リオシグアト) である。単剤では効果が不十分な場合が多く、通常各経路の薬剤を併用することが推奨される。また重症度の高い症例にはエポプロステノールやトレプロスチニルの持続静注療法を優先して使用するべきとされる。これらの治療を行っても効果が不十分な場合には肺移植の適応を検討するべきである。

表 1：肺高血圧症の臨床分類 (Humbert et al, 2023)

<p>第 1 群：肺動脈性肺高血圧症 (PAH)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 特発性 PAH <ul style="list-style-type: none"> 1.1.1 急性肺血管反応性試験陰性 1.1.2 急性肺血管反応性試験陽性 1.2 遺伝性 PAH 1.3 薬物・毒物誘発性 PAH 1.4 各種疾患に伴う PAH <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 結合組織病 1.4.2 HIV 感染症 1.4.3 門脈肺高血圧症 1.4.4 先天性心疾患 1.4.5 住血吸虫症 1.5 静脈・毛細血管病変の特徴 (PVOD/PCH) を持つ PAH 1.6 新生児遷延性肺高血圧症
<p>第 2 群：左心系心疾患に伴う PH</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1 心不全 <ul style="list-style-type: none"> 2.1.1 左室駆出率の保たれた心不全 2.1.2 左室駆出率の低下した/軽度低下した心不全 2.2 弁膜疾患 2.3 後毛細血管肺高血圧を生じる先天性/後天性心血管疾患
<p>第 3 群：肺疾患および/あるいは低酸素血症に伴う PH</p> <ul style="list-style-type: none"> 3.1 閉塞性肺疾患もしくは肺気腫 3.2 拘束性肺疾患 3.3 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う肺疾患 3.4 低換気 3.5 肺疾患以外の低酸素血症 (高地など) 3.6 肺の発育障害
<p>第 4 群：肺動脈閉塞に伴う PH</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.1 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 4.2 その他の肺動脈閉塞性疾患
<p>第 5 群：原因不明および/あるいは多因子の関わる PH</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1 血液疾患：慢性溶血性貧血、骨髄増殖性疾患など 5.2 全身性疾患：サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、神経線維腫症 1 型など 5.3 代謝性疾患：糖原病、ゴーシェ病など 5.4 血液透析を伴う、または伴わない慢性腎不全 5.5 肺腫瘍血栓性微小血管症 5.6 線維性縦隔洞炎

PVOD/PCH は PAH とは異なり、肺動脈では無く肺静脈や毛細血管の異常に伴って PH を生じる疾患とされ、これまでのガイドラインでは第 1 群の亜型に分類されてきた(Fukuda et al, 2019)。しかし最新の分類においては静脈・毛細血管病変の特徴 (PVOD/PCH) を持つ PAH と分類されており(Humbert et al, 2023)、従来 PAH と診断していた群にも静脈病変や毛細血管病変が、逆に PVOD/PCH と診断していた群にも肺動脈病変が存在している可能性があるという認識になっている。PVOD は末梢の肺静脈が内膜線維化、細胞増殖、中膜平滑筋の筋性動脈様肥厚により広範、びまん性に閉塞する病態であり(Montani et al, 2009)、PCH は肺胞壁に存在する毛細血管が血管腫様に増殖する病態とされる(Ogawa et al, 2012)。いずれも肺胞腔内にヘモジデリン貪食マクロファージを多数認め、これが気管支肺胞洗浄で検出される場合がある。このように PVOD と PCH は病理学的に異なる形態を呈するが、臨床像は類似する事が多いことから同じ疾患スペクトラムであると考えられている(Chaisson et al, 2016)。原因は未解明であるが、家族性および一部の孤発例に Eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4 (*EIF2AK4*) 遺伝子の変異が報告され、原因遺伝子であると考えられている(Eyries et al, 2014; Best et al, 2014)。またシクロホスファミドなどの薬剤との関連も指摘されている(Ranchoux et al, 2015)。診断は病理学的評価により確定されるが、肺生検は危険性が高く一般に困難であり、病理学的診断は剖検肺や移植時に摘出された肺の評価によってなされることが多い。初発症状は労作時の息切れや呼吸困難が多く他の PH と同様であるが、酸素飽和度の低下や肺拡散能力が著明に低いことが参考となる。HRCT の所見では胸膜直下の小葉間隔壁肥厚、小葉中心性のすりガラス影、縦隔リンパ節腫大を認めることが診断に有用とされる(Resten et al, 2004)。また、全身性強皮症 (Systemic sclerosis, SSc) に PVOD/PCH と考えられる病変を伴うことがあると報告されているが(Overbeek et al, 2009; Gupta et al, 2019)、多彩な病態を呈することで知られる SSc が PVOD/PCH の臨床像や治療反応性、予後などの経過にどのように影響するかは十分に分かっていない。

疾患概念に変化があるものの、現在でも PVOD/PCH は稀な疾患であり予後も非常に不良のままである(Holcomb et al, 2000; Montani et al, 2017)。確立された内科的治療法は無く根本的な治療は肺移植のみである。また、上記のごとく PVOD/PVH は最新のガイドラインにて PAH に分類されるが肺血管拡張薬の有効性は証明されておらず、使用により肺水腫を生じるケースも報告されている(Montani et al, 2016; Ogawa et al, 2019)。ただし、近年の治療の進歩に伴い低用量エポプロステノールの慎重投与が肺移植へのブリッジ治療になり得るという報告や(Montani et al, 2009; Ogawa et al, 2012)、経口肺血管拡張薬の効果があつたとする報告もみられる(Luo et al, 2019; Zhang et al, 2021)。しかし、特に経口肺血管

拡張薬についての報告は希少であり、その有効性や安全性に関しては不明点が多い。

また、チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが PAH に対して有効であったとする報告がある (Ghofrani et al, 2005; Hoeper et al, 2013)。イマチニブを PVOD/PCH に使用した報告もみられ、それらではイマチニブが有効であったとする報告がほとんどである (Overbeek et al, 2008; Adachi et al, 2014; Nayyar et al, 2014; Ogawa et al, 2017; Sato et al, 2019; Koiwa et al, 2011; Kataoka et al, 2012)。6 例の症例報告のうち、イマチニブが無効と考えられたケースは 2 例であり (Koiwa et al, 2011; Kataoka et al, 2012)、他の 4 例では有効とされた (Overbeek et al, 2008; Adachi et al, 2014; Nayyar et al, 2014; Sato et al, 2019)。しかしこれらのうち、イマチニブ投与前後での RHC による血行動態評価が施行されたのは 1 例のみであった (Koiwa et al, 2011)。また小川らの報告では 9 例の PVOD/PCH 症例に対してイマチニブを投与し、イマチニブ投与例では血行動態を改善しさらにイマチニブ非投与例よりも予後が良かったことを示しているが、イマチニブ以外にも肺血管拡張薬の調整を行っておりイマチニブ単独での効果を評価することは困難である (Ogawa et al, 2017)。これらのことから、イマチニブ単剤が PVOD/PCH を臨床的に、血行動態も含めて改善させるかどうかは不明である。

以上より、本研究では経口肺血管拡張薬およびイマチニブの PVOD/PCH 症例に対する効果・安全性を当科の過去治療例において検証し、得られた結果から両治療薬の現時点での最適な使用方法を明らかにすることを目的とした。

方法

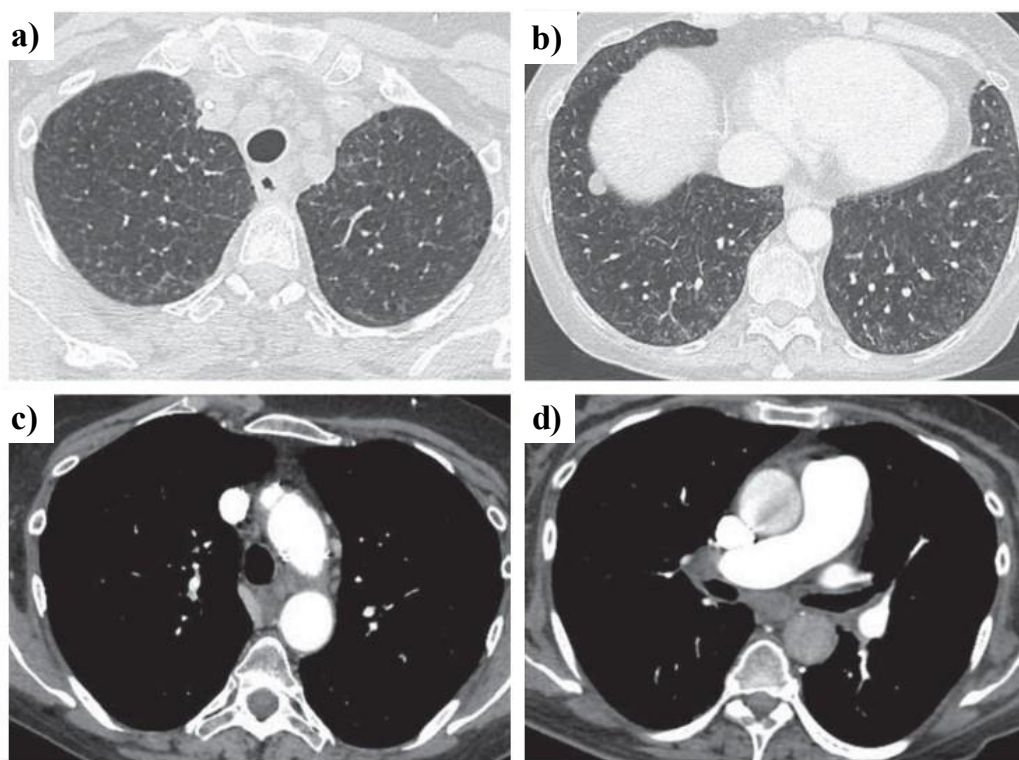
北海道大学病院呼吸器内科において、2001年1月から2022年7月の間にRHCにてPHと診断した症例を後方視的に検討し、第1群PHと診断した症例の中からPVOD/PCHと診断した症例を選択した。PVOD/PCHは、

- A) 前毛細血管肺高血圧 [mPAP \geq 25 mmHg、Pulmonary artery wedge pressure (PAWP) \leq 15 mmHg、PVR $>$ 3 Wood unit (WU)] の基準を満たす。
- B) HRCTにて以下の3項目中、2つ以上を認める。
- (1) 小葉間隔壁の肥厚 (小葉間隔壁は肺を構成する単位である小葉を隔てる線維性組織であり、リンパ管や静脈が走行する。その肥厚はリンパ管病変や静脈のうっ滞を示唆する)
 - (2) 小葉中心性のスリガラス影 (CT画像上、小葉の辺縁から一定距離を空けた部分に見られるスリガラス影)
 - (3) 縦隔リンパ節の腫大
- C) 呼吸機能検査にて、肺拡散能力 (%DLco) が60%未満。

上記A)~C)全てを満たす場合に診断した(Montani et al, 2017)。なお、HRCTの所見は放射線診断科医により症例の臨床情報を伏せた状態で評価され、症例ごとに上記(1)~(3)の所見について評価を行い、所見の有無を判定した。各症例において3項目のうち3項目を認めればその症例のCT所見数は3、3項目中2項目を認めればCT所見数は2、というようにカウントした。CT所見数が1項目のみであった症例はPVOD/PCHの診断基準を満たしていないと判断した。画像所見の代表例を図1に示す。また、膠原病内科医によって診断された強皮症を背景としたPVOD/PCH症例も含めて解析を行った(van den Hoogen et al, 2013)。強皮症の有無に関わらず、間質性肺疾患合併例では同疾患による拡散能低下の影響を否定できないため、間質性肺疾患を認める症例は除外とした。

上記症例の中から、① 経口肺血管拡張薬にて加療を行い、かつ治療前後の評価が可能である症例についての検討、② イマチニブによる治療を行い、かつその前後で血行動態の評価が可能である症例 (かつ、イマチニブ単剤による効果の評価するため、前後で肺血管拡張薬の変更が無かった症例)についての検討、を行った。EIF2AK4 遺伝子変異はかずさ遺伝子検査室 (千葉県) に検体を郵送して調査した。

図 1. PVOD/PCH を示唆する CT 所見(Montani et al, 2016)



(a, b) 小葉間隔壁の肥厚と小葉中心性スリガラス影
(c, d) 縦隔リンパ節の腫大

① 経口肺血管拡張薬に関する検討

PVOD/PCH に対する経口肺血管拡張薬の効果・安全性を検討するため、北海道大学病院呼吸器内科にて PVOD/PCH と診断し、経口肺血管拡張薬による治療を行った症例の診療録を後方視的に検討した。診療録より診断時の、PH 診療に用いる基本的な臨床的指標 (身体所見、WHO-FC、血液検査結果、呼吸機能検査、HRCT、6 分間歩行試験の結果、心臓超音波検査の結果、右心カテーテル検査の結果、治療の詳細など) を診断時、治療前後で収集した。心臓超音波検査の結果は、過去のデータでは術者や機器が異なり評価基準が一定では無い、または必要項目の評価が不足しているなどの状況であり、本研究においては解析に含めなかった。当科では治療開始後 2-8 ヶ月の時点で治療効果判定を行っており、本研究においても経口肺血管拡張薬に対する治療効果判定のため薬剤を開始して投与量が安定してから約 2-8 ヶ月後の評価結果を収集し、治療前後での比較検討を行った。経口肺血管拡張薬の使用については担当医の裁量にて単剤で、かつ少ない用量から内服を開始し肺水腫を生じていないことを確認、認容性がありかつ追加投与の余地が考えられた場合に他剤の追加投与を慎重に検討した。また強皮症は PVOD/PCH の背景疾患として知られているが、強皮症が PVOD/PCH の臨床像にどのような影響を及ぼすかはあまり知られていないため、強皮症の有無による診断時臨床指標の比較検討を行った。

PVOD/PCH 症例に対する経口肺血管拡張薬の治療効果の主要な評価指標として、肺循環動態における血管拡張効果を反映する PVR 改善率 [(治療後 PVR - 治療前 PVR) / 治療前 PVR] を求めた。また臨床症状の改善に関しては、6 分間歩行試験の結果に欠損値が多く評価困難であり、WHO-FC について評価を行った。PVOD/PCH が進行性の疾患であることを考慮し、肺循環動態として PVR が改善し、かつ臨床症状として WHO-FC の改善/維持ができた症例については経口肺血管拡張薬の効果があると評価した。また、PVOD/PCH 症例に対して経口肺血管拡張薬を使用する前に、同薬が有効である症例を推定できれば臨床的に有用であるという観点から、PVR 改善率によって高度改善群 5 例、中等度改善群 5 例、低度改善群 5 例の 3 群に分け、各群の診断時臨床指標を比較検討した。

さらに、安全性に関する評価としては PVOD/PCH に対する経口肺血管拡張薬による治療の重要な有害事象である肺水腫の発症について評価した。また肺水腫のリスク因子が特定されればこれも有用であるという観点から、肺水腫の発症群と非発症群における診断時臨床指標の比較検討を行った。肺水腫は胸部単純写真や CT におけるうっ血の所見と低酸素血症の増悪の両者が認められた際に診断した(Montani et al, 2017)。

各種統計学的解析は JMP ver.15, 16 を用いて行った。カテゴリ変数は数値

と%で、連続変数は中央値 (25%-75%) で示した。検定については、全ての指標が正規分布をとっているわけではなく、かつ症例数も少数であることからノンパラメトリック検定に統一し、群間比較は Wilcoxon の順位和検定もしくは χ^2 検定、Fisher の正確検定を用いて行った。連続変数の相関に関しては Spearman の相関係数を求めた。肺血管拡張薬投与前後の比較は Wilcoxon の符号付順位検定を用いて行った。また本研究における PVOD/PCH 症例の生存時間分析を Kaplan-Meier 法で検討し生存曲線を図示した。また強皮症の有無別の生存時間分析も同様に検討し生存曲線を図示した。経口肺血管拡張薬による血管拡張効果と予後の検討として、PVR 改善率により分類した 3 群 (高度改善群: 5 例、中等度改善群: 5 例、低度改善群: 5 例) の生存時間分析を Kaplan-Meier 法で検討した。さらに、同様の方法で PVR 改善率により良, 不良の 2 群に分類 (良好群: 8 例、不良群: 7 例) したときの生存時間分析を Kaplan-Meier 法で検討し、生存曲線を図示した。さらに、PVR 改善かつ WHO-FC 改善/維持群と、WHO-FC 増悪群での生存時間分析を Kaplan-Meier 法で検討し、生存曲線を図示した。生存時間分析におけるそれぞれの群間差はログランク法にて比較検討した。

② イマチニブに関する検討

PVOD/PCH に対するイマチニブの効果・安全性を検討するため北海道大学病院呼吸器内科にて PVOD/PCH と診断し、イマチニブによる治療を行った症例の診療録を後方視的に検討した。診療録より診断時の、PH 診療に用いる基本的な臨床的指標 (身体所見、WHO-FC、血液検査結果、呼吸機能検査、HRCT、6 分間歩行試験の結果、心臓超音波検査の結果、右心カテーテル検査の結果、イマチニブの投与量など) を診断時、治療前後で収集した。心臓超音波検査の結果は、過去のデータでは術者や機器が異なり評価基準が一定では無い、または必要項目の評価が不足しているなどの状況であり、本研究では評価に用いなかった。イマチニブの投与は既報にて有効例が報告されており、投与量は既報では初期投与量が 50~200 mg/day、最大で 400 mg/day まで増量されており、これらを参考として担当医の裁量にて決定された。(Overbeek et al, 2008; Adachi et al, 2014; Nayyar et al, 2014; Ogawa et al, 2017; Sato et al, 2019; Koiwa et al, 2011; Kataoka et al, 2012)。

イマチニブはグリベック® (ノバルティスファーマ) を用い、当院では初期投与量は 50~100 mg/day から開始し 1 日 1 回食後に内服することとした。特に上限は設けなかったが効果と有害事象を評価しつつ慎重に増量が試みられた。イマチニブを投与した症例数が少数であるため統計学的解析は施行せず、症例毎に評価を行った。イマチニブは血管拡張薬ではないが、PVOD/PCH における静

脈病変、毛細血管腫様病変が改善すれば PVR が低下し mPAP も低下が期待されるため、イマチニブ投与後に肺循環動態の改善が認められた症例を効果有りと判断した。

倫理的事項

本研究は、北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会にて承認を受けている [経口肺血管拡張薬に関しては臨床研究番号：自 016-0461 (2017/4/6 承認)、イマチニブに関しては臨床研究番号：指 022-0030 (2022/5/11 承認)]。また本研究に関わる全ての研究者はヘルシンキ宣言および人を対象とする医学研究に関する倫理指針に則って研究を行った。PVOD/PCH に対する経口肺血管拡張薬は PAH の 1 型に対する治療として使用しており、オプトアウト方式にて同意を取得した。PVOD/PCH に対するイマチニブは適応外使用であるが、個々の症例について、北海道大学病院もしくは北海道大学医学部での倫理審査および承認を得た上で十分に患者に説明を行い書面による同意を得て投薬、研究を行った。

結果

① 経口肺血管拡張薬に関する検討

PVOD/PCH の診断基準を満たし、経口肺血管拡張薬投与前後での評価ができたのは 15 例であった。家族歴のある症例は無く、6 例が強皮症合併例であった。年齢の中央値は 68 歳、15 例中 11 例が女性で、強皮症合併例は全員女性であった。RHC による評価はその時点でその症例に適した酸素投与量で施行し、診断時の mPAP は 42 (39-48) mmHg、PVR は 10.9 (9.3-13.4) WU と高値であった。%DLco は 26 (22-34)% と著明に低値であった。動脈血酸素分圧 (Partial pressure of arterial oxygen, PaO₂) は、14 例では室内気で、1 例のみ酸素 3 L/min (カヌラ) での評価ではあったが 62 (57-69) torr と低値であった。PVOD/PCH を示唆する CT 所見は各所見を 13 例ずつに認め、6 例で 2 項目の CT 所見を、9 例で 3 項目の CT 所見を認めた。肺移植は年齢や合併症の面から検討されず、*EIF2AK4* 遺伝子変異は 5 例で検索を行ったが陽性者はいなかった。病理学的に PVOD/PCH と診断できたのは 4 例であり、いずれも剖検肺であった。PVOD/PCH 診断時の各種臨床情報は表 2 に示す。強皮症合併例、非合併例において、診断時の臨床的指標に明らかな差は認めなかった。

表 2. PVOD/PCH 診断時の全症例、強皮症群、非強皮症群の各種臨床指標

*1 例のみ、酸素カヌラ 3 L/min 投与下での数値。

	計	非強皮症	強皮症	p値
N	15	9	6	
年齢(才)	68 (61-75)	68 (64-72)	73 (49-81)	0.814
男性 n (%)	4 (27%)	4 (44%)	0 (0%)	0.103
BMI	22.9 (20.0-26.3)	22.9 (18.7-28.3)	22.6 (20.4-26.1)	1
喫煙歴(非/過去/現在)	9/6/0	4/5/0	5/1/0	0.287
喫煙歴(pack years)	0 (0-51)	12 (0-59.3)	0 (0-7.5)	0.111
心血管合併症				
BMI \geq 30 kg/m ² (%)	2 (13%)	2 (22%)	0 (0%)	0.486
高血圧症	7 (47%)	4 (44%)	3 (50%)	1
糖尿病	3 (20%)	1 (11%)	2 (33%)	0.525
冠動脈疾患	1 (7%)	1 (11%)	0 (0%)	1
心房細動	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
PH発症後の期間(月)	14 (6-31)	14 (10-46)	10 (5-26)	0.289
強皮症診断後の期間(月)	NA	NA	1 (0-64)	NA
WHO-FC (I/II/III/IV)	0/1/12/2	0/1/8/0	0/0/4/2	0.143
6MWD (m)	210 (155-326) (n=8)	322 (206-430) (n=5)	150 (130-10) (n=3)	0.053
血液検査				
BNP (pg/ml)	344 (47-723)	344 (134-605)	378 (31-1507)	1
抗トポイソメラーゼ抗体	0 (0%)	0 (0%) (n=8)	0 (0%)	1
抗セントロメア抗体	7 (58%)	2 (33%) (n=6)	5 (83%)	0.242
抗RNP抗体	0 (0%)	0 (0%) (n=8)	0 (0%)	1
抗RNAポリメラーゼ抗体	NA	NA	5 (100%) (n=5)	NA
血液ガス検査				
PaO ₂ (torr)	62 (57-69)*	64 (51-69)*	60 (58-70)	0.724
PaCO ₂ (torr)	33 (25-36)	33 (25-34)	34 (28-40)	0.289
呼吸機能検査				
%FVC (%) (n=14)	104 (90-112)	103 (90-112)	104(90-119) (n=5)	0.842
%FEV ₁ (%) (n=14)	102 (85-104)	102 (90-105)	89 (79-115) (n=5)	0.386
FEV ₁ /FVC (%) (n=14)	75 (68-81)	77 (68-80)	74 (62-91) (n=5)	0.842
%DLco (%)	26 (22-34)	26 (21-32)	27 (24-37)	0.556
%DLco/V _A (%)	32 (22-37)	32 (20-39)	33 (26-40)	0.768
PVOD/PCHを示唆するCT所見				
小葉間隔壁の肥厚, n (%)	13 (87%)	9 (100%)	4 (67%)	0.143
小葉中心性スリガラス影, n (%)	13 (87%)	8 (89%)	5 (83%)	1
縦隔リンパ節の腫大, n (%)	13 (87%)	8 (89%)	5 (83%)	1
CT所見数 (1/2/3)	0/6/9	0/2/7	0/4/2	0.096
肺循環動態				
PAWP (mmHg)	7 (3-9)	7 (3-11)	6 (3-8)	0.551
mPAP (mmHg)	42 (39-48)	42 (40-49)	40 (27-50)	0.408
RAP (mmHg)	5 (2-8)	5 (2-8)	7 (2-11)	0.374
CO (L/min)	3.1 (2.9-3.5)	3.3 (3.0-3.4)	2.9 (2.5-4.4)	0.443
CI (L/min/m ²)	2.0 (1.8-2.3)	2.0 (1.8-2.3)	1.9 (1.6-3.3)	0.556
PVR (WU)	10.9 (9.3-13.4)	10.9 (9.5-13.1)	11.1 (6.9-16.9)	0.953
肺動脈コンプライアンス(ml/mmHg)	1.1 (0.8-1.5)	1.1 (0.8-1.4)	0.9 (0.7-2.9)	0.724

BMI, Body mass index; PH, Pulmonary hypertension; WHO-FC, World health organization functional class; 6MWD, 6-minute walk distance; BNP, Brain natriuretic peptide; RNP, Ribonucleoprotein; RNA, Ribonucleic acid; PaO₂, Partial pressure of arterial oxygen; PaCO₂, Partial pressure of arterial carbon dioxide; FVC, Forced vital capacity; FEV₁, Forced expiratory volume in one second; DLco, Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; V_A, Alveolar volume; PAWP, Pulmonary artery wedge pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; RAP, Right atrial pressure; CO, Cardiac output; CI, Cardiac index; PVR, Pulmonary vascular resistance

経口肺血管拡張薬の内訳

経口肺血管拡張薬は、単剤で使用した症例が 10 例、2 剤以上の薬剤を使用したのは 5 例であった。最も多く使われた薬剤は PDE5 阻害薬 (10 例, 67%) で、次いで ERA (9 例, 60%) が多かった。リオシグアトとセレキシパグがそれぞれ 1 例 (7%) で使用された。

経口肺血管拡張薬による肺水腫

経口肺血管拡張薬の開始後、3 例 (20%) で肺水腫が、それぞれ開始後 3 日、7 日、20 日で生じた。3 例とも薬剤の中止と利尿薬の投与で改善を得た。このうち 1 例ではタダラフィルを問題なく内服できていたところにマシテンタンを追加投与したところ肺水腫を生じた。この症例では 2 剤とも投与を中止し肺水腫から完全に改善した後、再度タダラフィルを慎重に投与したところ継続した投与が可能であり、投与後の評価も行うことができた。他 2 例では肺水腫のため、RHC による経口肺血管拡張薬投与後の評価を行うことはできなかった。

RHC による評価

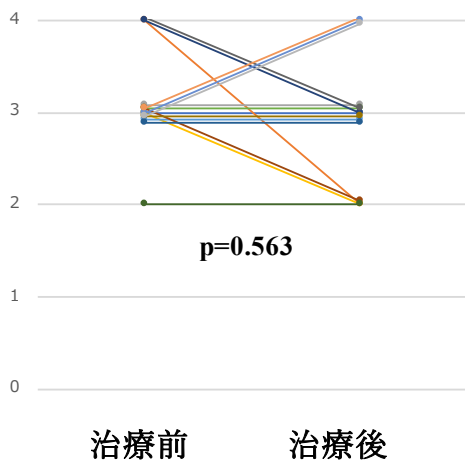
RHC による肺血行動態の評価は上記の肺水腫改善後にタダラフィルを投与継続できた症例を含めて 13 例で施行することができ、経口肺血管拡張薬投与開始から RHC までの期間の中央値は 4 (3-7) ヶ月であった。RHC 施行時は、必要例にはその時点でその症例に適すると考えられる量の酸素を投与して施行した。経口肺血管拡張薬を継続可能であった症例では肺血行動態は有意に改善し、mPAP が -10 ± 12 mmHg、PVR が $36 \pm 19\%$ 改善した。肺動脈コンプライアンス (肺動脈の血管弾性を表す指標の 1 つ、肺動脈の血圧変化に対する容積変化) が 1.1 から 1.9 ml/mmHg へと有意に改善した。経口肺血管拡張薬投与前後で評価を行った各項目については表 3 に示す。表には示していないが強皮症の有無による治療への反応に差は認めなかった。また治療前後での WHO-FC、PaO₂、mPAP、PVR の変化を図 2 に示す。WHO-FC は改善が 5 例、維持 7 例、増悪 3 例であった。RHC による評価が可能であった 13 例のうち mPAP は 9 例で改善し治療前に比べて有意に改善していた ($p=0.012$)。また PVR は 13 例全例で改善していた ($p<0.001$)。RHC による評価が可能であった 13 例のうち 11 例では治療前後 RHC 時の投与酸素量が同一であったが、2 例のみ治療前が室内気、治療後が酸素投与状態での評価であった (各々、2L, 3L)。酸素の影響を除くためにこの 2 例を除いた検討を施行したが、その 11 例の検討でも mPAP と PVR は有意に改善していた ($p=0.005$, $p<0.001$)。PaO₂ は 9 例で同一酸素条件での評価が可能であったが、肺水腫を生じた 1 例で著明な増悪を認めた。

表 3. 経口肺血管拡張薬の内訳と治療前後の評価

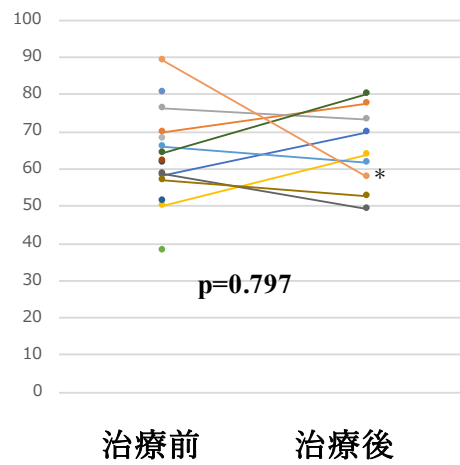
	治療前	治療後	p値
経口肺血管拡張薬			
単剤, n (%)		10 (67%)	
シルデナフィル, n (%)		2 (20%)	
タダラフィル, n (%)		4 (40%)	
ボセンタン, n (%)		3 (30%)	
マシテンタン, n (%)		1 (10%)	
2剤併用, n (%)		4 (27%)	
シルデナフィル、ボセンタン, n (%)		1 (25%)	
シルデナフィル、アンブリセentan, n (%)		2 (50%)	
リオシグアト、マシテンタン, n (%)		1 (25%)	
3剤併用, n (%)		1 (7%)	
タダラフィル、マシテンタン セレキシパグ, n (%)		1 (100%)	
治療後評価までの期間(月)		4 (3-7)	
肺水腫発症 n (%)		3 (20%)	
WHO-FC (I/II/III/IV)	0/1/11/3	0/4/8/3	0.563
酸素投与量(L/min) (n=13, 肺水腫による評価不能例を除く)	0 (0-2.5)	2 (0-3)	0.175
BNP (pg/ml)	260 (47-723)	47 (11-395)	0.277
%DLco (%) (n=11)	27 (22-31)	34 (27-35)	0.067
%DLco/V _A (%) (n=11)	32 (23-37)	32 (25-42)	0.506
肺循環動態 (n=13)			
PAWP (mmHg)	7 (3-9)	5 (4-9)	0.782
mPAP (mmHg)	42 (38-48)	32 (26-38)	0.012
RAP (mmHg)	5 (2-8)	4 (1-6)	0.422
CO (L/min)	3.0 (2.9-3.3)	3.6 (3.3-4.2)	0.022
CI (L/min/m ²)	2.0 (1.7-2.2)	2.4 (2.1-2.6)	0.052
PVR (WU)	11.9 (9.5-13.2)	6.6 (5.6-9.5)	<0.001
肺動脈コンプライアンス (mL/mmHg)	1.1 (0.8-1.6)	1.9 (1.1-2.3)	0.005

WHO-FC, World health organization functional class; BNP, Brain natriuretic peptide; DLco, Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; V_A, Alveolar volume; PAWP, Pulmonary artery wedge pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; RAP, Right atrial pressure; CO, Cardiac output; CI, Cardiac index; PVR, Pulmonary vascular resistance

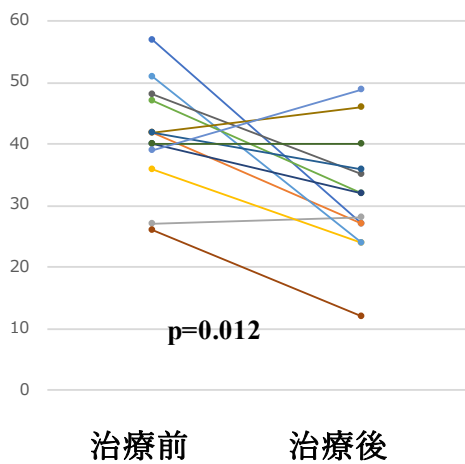
(a) WHO-FC (N=15)



(b) PaO₂ (Torr) (N=9)



(c) mPAP (mmHg) (N=13)



(d) PVR (WU) (N=13)

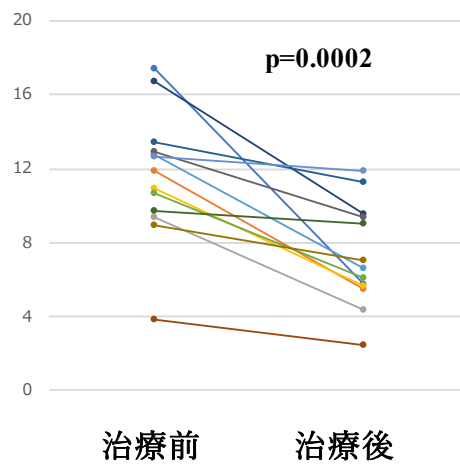


図 2. 経口肺血管拡張薬投与前後の比較

(a) WHO-FC. 改善は5例にとどまるが、7例は不変、増悪は3例であった。(b) PaO₂. 欠損値が多く同一酸素条件で評価できたのは9例であった。著明な増悪があったのは1例 (*) であり、肺水腫を生じた症例であった。(c) mPAP. 治療後に9例で改善した。(d) PVR. 治療継続が可能であった全例で改善した。
WHO-FC, World health organization functional class; PaO₂, Partial pressure of arterial oxygen; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PVR, Pulmonary vascular resistance

PVR 改善率により分類した 3 群における比較

PVR の改善率 [(治療後 PVR – 治療前 PVR) / 治療前 PVR] によって、低度改善群 (10±6%)、中等度改善群 (35±10%)、高度改善群 (54±8%) の 3 群 (各 5 例) に分けて、診断時の臨床指標の比較を行った。なお、肺水腫が生じその後の RHC による評価が困難であった 2 例は、Brain natriuretic peptide (BNP) や心臓超音波検査などの検査指標が増悪しており血行動態の悪化が予測されたため、低度改善群として扱った。また、先述した治療前後の RHC 施行時における酸素投与量が異なる 2 症例については、治療後 RHC 時に酸素投与が行われていたにも関わらず低度改善群に含まれた。PaO₂ は 14 例では室内気で、1 例のみ酸素 3 L/min (カヌラ) での評価であった。

これら 3 群での各種臨床指標の比較を行うと、PVOD/PCH を示唆する CT 所見の数と PVR 改善率に有意差を認めた ($p=0.045$)。また、%DLco/V_A と PVR 改善率は有意差までは至らなかったが ($p=0.064$)、Spearman の相関係数 (ρ) は 0.632 ($p=0.021$) と相関を認め、診断時 %DLco/V_A が高いほど PVR 改善率が良好であった。またその他の臨床指標については 3 群間での比較において有意差は無かった。3 群間での各種診断時臨床指標の比較を表 4 に示す。

表 4. 経口肺血管拡張薬に対する PVR 改善率毎の臨床指標の比較

PVR の改善率により低度改善群、中等度改善群、高度改善群の 3 群 (各 5 例) に分けて比較した。

*1 例のみ、酸素カヌラ 3 L/min 投与下での数値。

	PVR改善率 低度改善群	PVR改善率 中等度改善群	PVR改善率 高度改善群	p値
N	5	5	5	
PVR改善率	10±6% (7~16%)	35±10% (22~43%)	54±8% (48~67%)	
年齢(才)	67 (61-77)	69 (54-81)	68 (59-73)	0.691
男性, n (%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	1
PH診断後の期間(月)	12 (7-32)	11 (4-22)	31 (9-52)	0.403
強皮症, n (%)	1 (20%)	3 (60%)	2 (40%)	0.8
WHO-FC (I/II/III/IV)	0/1/4/0	0/0/3/2	0/0/5/0	0.286
6MWD (m)	327 (240-532) (n=3)	150 (150-150) (n=1)	176 (140-287) (n=4)	0.132
BNP (pg/ml)	47 (23-1400)	434 (145-1528)	487 (138-712)	0.543
PaO ₂ (torr)	68 (58-75)*	58 (48-60)	66 (54-73)	0.164
%DLco (%)	23 (16-32)	25 (22-31)	29 (24-40)	0.326
%DLco/V _A (%)	22 (12-35)	31 (24-36)	40 (30-45)	0.064
PVOD/PCHを示唆するCT所見				
小葉間隔壁の肥厚, n (%)	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)	1
小葉中心性スリガラス影, n (%)	5 (100%)	3 (60%)	5 (100%)	0.286
縦隔リンパ節の腫大, n (%)	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)	1
CT所見数 (1/2/3)	0/0/5	0/4/1	0/2/3	0.045
肺循環動態				
PAWP (mmHg)	3 (3-9)	7 (4-10)	8 (3-11)	0.598
mPAP (mmHg)	40 (39-48)	42 (33-48)	43 (32-54)	0.932
RAP (mmHg)	2 (1-8)	8 (6-11)	4 (1-8)	0.160
CO (L/min)	3.1 (2.9-3.7)	3.4 (2.6-4.7)	3.0 (2.7-3.3)	0.492
CI (L/min/m ²)	2.1 (1.9-2.9)	2.0 (1.7-3.1)	1.8 (1.7-2.2)	0.403
PVR (WU)	12.6 (8.8-13.9)	10.7 (6.4-14.8)	10.9 (9.3-15.1)	0.887
肺動脈コンプライアンス (ml/mmHg)	1.1 (0.9-1.5)	1.1 (0.7-2.6)	0.8 (0.8-2.0)	0.932

PH, Pulmonary hypertension; WHO-FC, World health organization functional class; 6MWD, 6-minute walk distance; BNP, Brain natriuretic peptide; PaO₂, Partial pressure of arterial oxygen; DLco, Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; V_A, Alveolar volume; PVOD, Pulmonary veno-occlusive disease; PCH, Pulmonary capillary hemangiomatosis; PAWP, Pulmonary artery wedge pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; RAP, Right atrial pressure; CO, Cardiac output; CI, Cardiac index; PVR, Pulmonary vascular resistance

肺水腫の有無に関連する検討

経口肺血管拡張薬を使用後に肺水腫を生じた3例と肺水腫を生じなかった12例での診断時の臨床指標の比較検討を行った。有意差には至らなかったが、肺水腫発症群では肺動脈コンプライアンスが低い傾向にあった ($p=0.08$)。PaO₂は14例では室内気で、1例のみ酸素3 L/min (カヌラ) での評価であった。これらの結果を表5に示す。なお、PVOD/PCHを示唆するCT所見数とPVR改善率には差を認めたが、CT所見数と肺水腫についての検討ではCT所見数が2個であった6例のうち肺水腫を生じたのは1例、CT所見数が3個であった9例のうち肺水腫は2例であり、差は無かった ($p=0.79$)。

表5. 経口肺血管拡張薬による肺水腫発症群、非発症群における臨床指標の比較
*1例のみ、酸素カヌラ3 L/min 投与下での数値

	肺水腫 発症群	肺水腫 非発症群	p値
N	3	12	
年齢(才)	74 (66-79)	68 (60-74)	0.471
男性/女性	0/3	4/8	0.517
BMI (kg/m ²)	18.6 (16.0-27.5)	22.9 (21.2-26.2)	0.312
PH発症後の期間(月)	12 (6-31)	14 (6-39)	0.885
強皮症 n (%)	2 (67%)	4 (33%)	0.525
肺血管拡張薬単剤/併用	2/1	7/5	1
PDE5阻害薬の使用 n(%)	3 (100%)	7 (58%)	0.506
ERAの使用, n(%)	1 (33%)	9 (75%)	0.242
WHO-FC (I/II/III/IV)	0/0/3/0	0/1/9/2	1
BNP (pg/mL)	702 (32-2456)	302 (48-664)	0.471
PaO ₂ (torr)	68 (58-69)	60 (53-68)*	0.387
%DL _{CO} (%)	29 (22-34)	26 (22-35)	0.885
%DL _{CO} /V _A (%)	37 (16-37)	32 (23-39)	0.885
PVOD/PCHを示唆するCT所見			
小葉間隔壁の肥厚, n (%)	2 (67%)	11 (92%)	0.371
小葉中心性スリガラス影, n (%)	3 (100%)	10 (83%)	1
縦隔リンパ節の腫大, n (%)	3 (100%)	10 (83%)	1
CT所見数 (1/2/3)	0/1/2	0/5/7	0.815
肺循環動態			
PAWP (mmHg)	7 (3-8)	6 (3-9.8)	0.884
mPAP (mmHg)	53 (39-57)	41 (36.8-46)	0.169
RAP (mmHg)	7 (1-10)	5 (2-8)	0.717
CO (L/min)	3.5 (2.8-4.0)	3.1 (2.9-3.4)	0.470
CI (L/min/m ²)	2.6 (1.8-3.2)	2 (1.8-2.3)	0.312
PVR (WU)	14.5 (8.0-17.4)	10.8 (9.3-12.9)	0.386
肺動脈コンプライアンス(mL/mmHg)	0.8 (0.7-1.0)	1.2 (0.8-1.6)	0.083

BMI, Body mass index; PH, Pulmonary hypertension; PDE5, Phosphodiesterase 5; ERA, Endothelin receptor antagonist; WHO-FC, World health organization functional class; BNP, Brain natriuretic peptide; PaO₂, Partial pressure of arterial oxygen; DL_{CO}, Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; V_A, Alveolar volume; PVOD, Pulmonary veno-occlusive disease; PCH, Pulmonary capillary hemangiomatosis; PAWP, Pulmonary artery wedge pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; RAP, Right atrial pressure; CO, Cardiac output; CI, Cardiac index; PVR, Pulmonary vascular resistance

生存時間分析

図3は15例の全症例に関する生存曲線と、強皮症群と非強皮症群に関する生存曲線である。フォローアップ期間は2(1-9)年、完遂率は93%であった。観察期間内に6例が死亡、他9例のうち8例は観察期間内の最終フォロー日までの生存が確認でき、その確認日にて打ち切りとした。1例は経過中に転医されたため、転医された最終生存確認日までの観察期間で打ち切りとした。全症例の生存期間中央値は5年、1年生存率は93%、3年生存率は65%であった。強皮症の有無による生存率の差は認めなかった [p=0.5 (ログランク法)]。

PVR改善率により5例ずつに分類した3群間における生存時間分析では3群間に差は無かった (p=0.318)。しかし、PVR改善率により2群に分類し [改善良好群, 8例 (49±9%, 38~67%)、改善不良群, 7例 (15±9%, 6~27%)], その2群間における生存時間分析と2群間比較では改善良好群で有意に生存率が良好であった [p=0.0499 (ログランク法)]。また、PVR改善かつWHO-FCが改善/維持群 (WHO-FC改善/維持例では全例PVR改善が得られていたため、WHO-FC改善/維持群と同義)と、WHO-FC増悪群での生存時間分析と2群間比較ではWHO-FC改善/維持群で有意に生存率が良好であった [p=0.004 (ログランク法)]。結果を図4に示す。

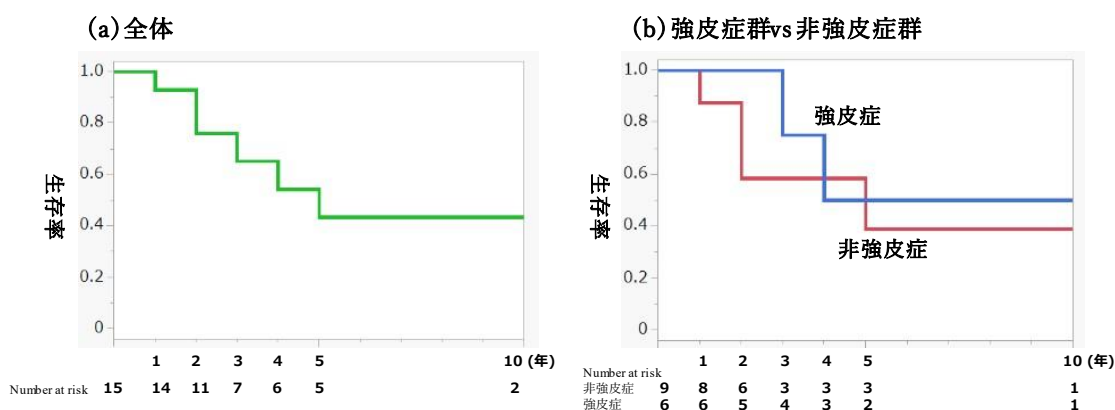


図3. 全体および強皮症合併・非合併群の生存曲線

(a) 15症例の生存曲線。生存期間中央値は5年、1年生存率93%、3年生存率65%、5年生存率43%であった。(b) 強皮症群と非強皮症群の生存曲線。生存期間中央値は強皮症群で到達せず、非強皮症群で5年、1年生存率は強皮症群で100%、非強皮症群で88%、3年生存率は強皮症群で75%、非強皮症群で58%、5年生存率は強皮症群で50%、非強皮症群で39%であった。両群の生存期間に有意差は無かった [p=0.5 (ログランク法)]。

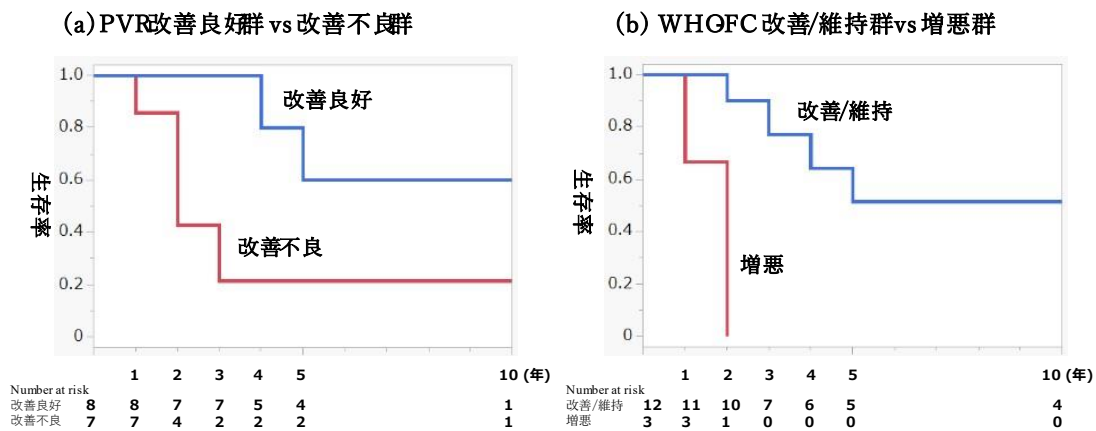


図 4. PVR 改善率により分類した 2 群における生存曲線および、WHO-FC 改善/維持と増悪別の生存曲線

(a) PVR 改善率により改善良好群、改善不良群に分けた 2 群の生存曲線。改善良好群では改善不良群よりも有意に予後が良好であった [p=0.0499 (ログランク法)]。

(b) WHO-FC 改善/維持群と増悪群の生存曲線。WHO-FC 改善/維持群では増悪群よりも有意に予後が良好であった [p=0.004 (ログランク法)]。

② イマチニブに関する検討

PVOD/PCHの基準を満たした15例のうち、イマチニブを使用、かつイマチニブ以外の治療を変更せずに血行動態の評価を行うことができたのは5例であった。診断時背景を表6に示す。平均年齢は 67 ± 13 歳、1例が男性であった(症例1)。2例が強皮症合併例(症例4,5)であり、1例では過去にシクロホスファミドが使用されていた(症例2)。遺伝子解析は2例で行われたが*EIF2AK4*を含め明らかなPHに関連する遺伝子変異は認めなかった(症例4,5)。WHO-FCは全員がⅢ度、 PaO_2 は 68 ± 11 torr、 $\%DL_{\text{co}}$ は $29\pm 8\%$ であった。RHCにおいてmPAPは 40 ± 7 mmHg、PVRは 10.8 ± 2.9 WUであった。剖検ではあるが病理学的検討がなされたのは2例で、症例2ではPVODとPCHの両者の所見が、症例3ではPCHの所見のみが得られた。また各症例のHRCT像を図5に示す。小葉間隔壁の肥厚は全症例に認めた。症例3と症例5では肺野末梢がスピアされる(CT所見にて肺の末梢側胸膜下に陰影が及ばない)中枢側のスリガラス影を認めた。

表 6. イマチニブを使用した PVOD/PCH 5 症例の診断時臨床指標

	平均値	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢(才)	67±13	61	74	75	79	48
性別		男	女	女	女	女
喫煙歴		過去	-	-	過去	過去
Pack years		12	0	0	30	4
PVOD/PCHのリスク因子		-	シクロホスファミド	-	強皮症	強皮症
遺伝子検査		-	-	-	関連する遺伝子変異無し	関連する遺伝子変異無し
病理組織検査		-	PVOD, PCH 両者の所見	PCHの所見のみ	-	-
WHO-FC		III	III	III	III	III
6MWD (m)		327	-	171	-	175
BNP (pg/ml)	745±984	344	2456	222	32	674
動脈血液ガス分析						
酸素投与量 (L/min)		3	0	0	0	0
PaO ₂ (torr)	68±11	81	69	50	68	70
PaCO ₂ (torr)	34±6	25	33	34	40	37
呼吸機能検査						
VC (L)	2.16±0.41	2.66	1.97	1.89	2.53	1.73
%VC (%)	87±20	83	90	91	112	56
FEV ₁ (L)	1.63±0.35	2.14	1.56	1.35	-	1.46
%FEV ₁ (%)	89±20	94	101	102	-	60
FEV ₁ /FVC (%)	80±6	84	80	70	-	84
%DLco (%)	29±8	23	34	27	22	42
%DLco/V _A (%)	36±19	22	37	40	16	64
RHCの結果						
Heart rate (/min)	80±16	64	105	68	78	84
PAWP (mmHg)	4±2	2	3	3	7	5
mPAP (mmHg)	40±7	39	53	36	39	35
RAP (mmHg)	4±2	2	7	4	1	5
CO (L/min)	3.4±0.5	2.9	3.5	3.0	4.0	3.7
CI (L/min/m ²)	2.5±0.5	2.0	2.6	2.0	3.2	2.6
PVR (WU)	10.8±2.9	12.6	14.5	10.9	8.0	8.0

PVOD, Pulmonary veno-occlusive disease; PCH, Pulmonary capillary hemangiomatosis; WHO-FC, World health organization functional class; 6MWD, 6-minute walk distance; BNP, Brain natriuretic peptide; PaO₂, Partial pressure of arterial oxygen; PaCO₂, Partial pressure of arterial carbon dioxide; VC, vital capacity; FEV₁, Forced expiratory volume in one second; DLco, Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; V_A, Alveolar volume; PAWP, Pulmonary artery wedge pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; RAP, Right atrial pressure; CO, Cardiac output; CI, Cardiac index; PVR, Pulmonary vascular resistance

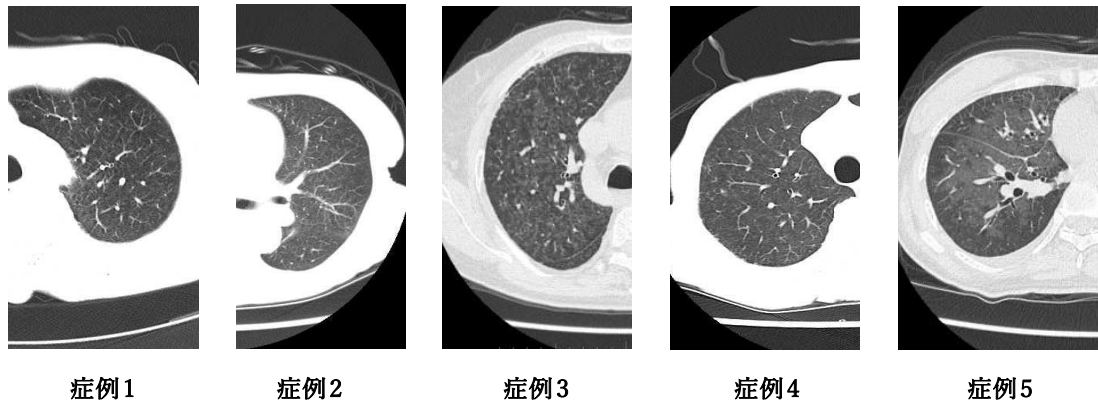


図 5.5 症例の HRCT 所見

症例 3, 5 では肺野末梢がスペアされる中枢側のスリガラス影を認める。

イマチニブ投与前後における評価

イマチニブ投与前後の臨床的指標について、表 7、図 6 に示す。イマチニブ投与開始後、評価までの期間は平均で 68 ± 48 日、評価時のイマチニブは 50～200 mg/day であった。WHO-FC が改善したのは 1 例のみであった (症例 3)。イマチニブ投与前より肺血管拡張薬を使用していたのは 2 例 (症例 1, 3) であったが、イマチニブ投与前からイマチニブ投与後の評価時点まで肺血管拡張薬の変更は無かった。肺血管拡張薬としては、症例 1 でボセンタン 250 mg/day を内服、症例 3 でタダラフィル 40 mg/day とボセンタン 250 mg/day を内服していた。PaO₂、mPAP、PVR が改善したのは 2 例 (症例 3, 5) であり症例 3 では投与酸素量を減量できるほどであったが、他の 3 例ではいずれも悪化していた。BNP は症例 2, 3, 5 で低下したが、症例 2 では元々著明に高値であり、低下しても他の症例よりも高値のままであった。呼吸機能検査では%DLco と%DLco/V_A が症例 1, 3, 4 でわずかに改善、症例 5 では不変という結果であった。症例 2 では全身状態悪化のため呼吸機能検査のフォローは施行できなかった。なお、PaO₂ や肺血行動態が改善した 2 例 (症例 3, 5) と他の 3 例の背景因子には明らかな差を認めなかったが、症例 3, 5 では HRCT にて肺野末梢がスピアされる中枢性スリガラス影を認めた。

有害事象に関しては症例 2 で汎血球減少が生じたがイマチニブの減量にて対応することが可能であり、悪化を認めなかったためイマチニブを継続することができた。しかし症例 3 においては間質性肺炎を認めイマチニブを中止せざるを得なかった。

表 7. イマチニブ投与前後の各種臨床指標の比較

	平均値		症例1		症例2		症例3		症例4		症例5	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
イマチニブ 治療前後												
イマチニブ 投与量 (mg/day)		110 ± 49		100		50		200		100		100
イマチニブ 内服期間 (日)		68 ± 48		30		96		36		149		28
肺血管拡張薬			ボセンタン (250 mg/day)		無し		ボセンタン (125 mg/day) タダラフィル (40 mg/day)		無し		無し	
WHO-FC			III	IV	III	III	IV	III	III	III	III	III
BNP (pg/ml)	1349 ± 1624	967 ± 1240	956	1372	4527	3233	864	55	32	32	366	144
血液ガス分析												
酸素投与量 (L/min)			5	5	0	0	5	3	0	0	0	0
PaO ₂ (torr)	69 ± 11	67 ± 13	89	52	59	57	62	88	68	65	67	72
PaCO ₂ (torr)	34 ± 7	34 ± 7	35	35	25	23	28	44	40	32	43	37
呼吸機能検査												
VC (L)	2.02 ± 0.36	1.72 ± 0.44	2.32	2.51	1.97	NA	1.71	1.67	2.53	2.66	1.56	1.76
%VC (%)	83 ± 20	68 ± 22	73	79	90	NA	88	86	112	119	50	57
FEV ₁ (L)	1.21 ± 0.38	1.38 ± 0.37	2.12	2.13	1.56	NA	1.16	1.23	NA	2.03	1.21	1.49
%FEV ₁ (%)	66 ± 20	75 ± 24	95	95	101	NA	84	89	NA	129	49	60
FEV ₁ /FVC (%)	64 ± 8	63 ± 4	91	81	80	NA	70	72	NA	76	79	84
%DLco (%)	25 ± 8	21 ± 7	17	18	34	NA	17	23	22	27	36	36
%DLco/V _A (%)	32 ± 19	24 ± 14	16	18	37	NA	26	31	16	20	66	53
RHCの結果												
Heart rate (/min)	80 ± 11	80 ± 9	61	80	96	95	84	77	78	66	81	81
PAWP (mmHg)	6 ± 2	5 ± 1	6	4	4	4	10	3	7	7	4	6
mPAP (mmHg)	45 ± 6	43 ± 9	50	55	49	50	50	32	39	45	37	34
RAP (mmHg)	5 ± 4	5 ± 2	2	5	12	7	4	1	1	7	7	7
CO (L/min)	3.3 ± 0.4	3.0 ± 0.7	2.8	2.5	3.2	2.7	3.3	3.1	4.0	2.2	3.3	4.3
CI (L/min/m ²)	2.5 ± 0.4	2.2 ± 0.4	2.1	1.9	2.5	2.1	2.5	2.3	3.2	1.7	2.3	3.0
PVR (WU)	12.0 ± 2.9	14.0 ± 5.1	15.9	20.2	14.2	16.8	12.2	9.5	8.0	17.0	9.9	6.5
有害事象				無		汎血球 減少		間質性 肺炎		無		無

WHO-FC, World health organization functional class; BNP, Brain natriuretic peptide; PaO₂, Partial pressure of arterial oxygen; PaCO₂, Partial pressure of arterial carbon dioxide; VC, vital capacity; FEV₁, Forced expiratory volume in one second; DLco, Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; V_A, Alveolar volume; PAWP, Pulmonary artery wedge pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; RAP, Right atrial pressure; CO, Cardiac output; CI, Cardiac index; PVR, Pulmonary vascular resistance

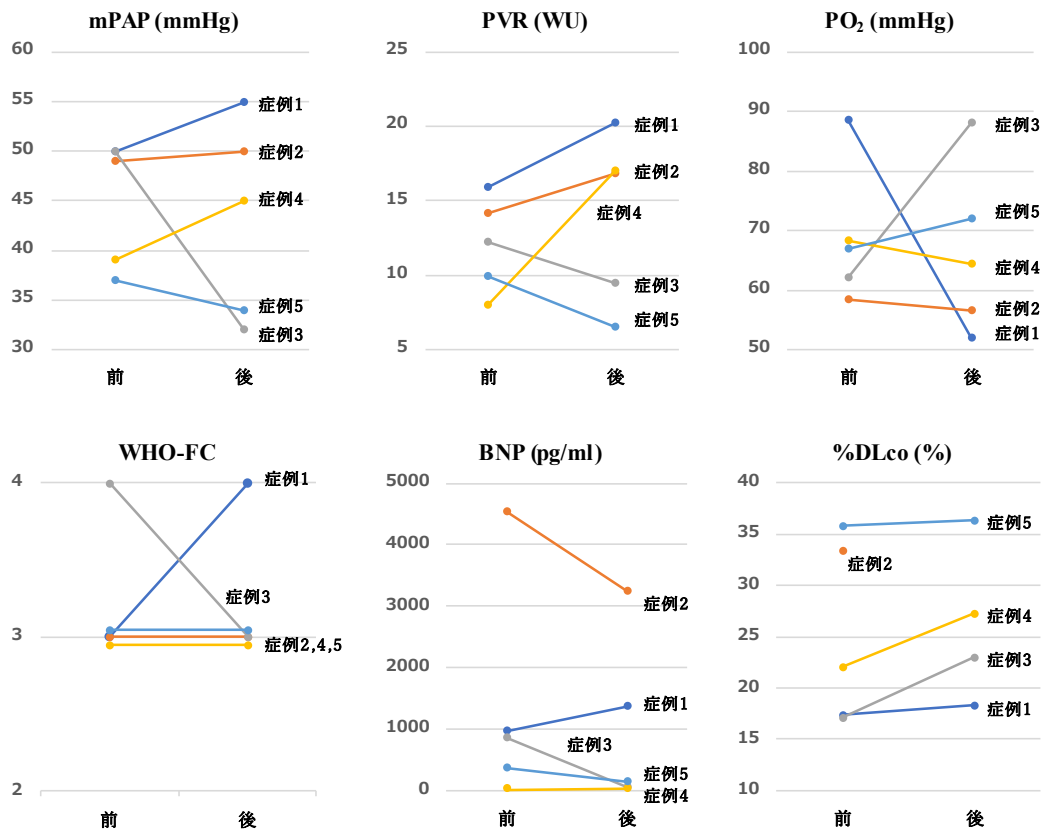


図 5. イマチニブ投与前後の各種臨床指標の比較

症例 3 と 5 のみ、イマチニブ投与後に mPAP, PVR, PaO₂ が改善している。

mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PVR, Pulmonary vascular resistance; PO₂, Partial pressure of arterial oxygen; WHO-FC, World health organization functional class; BNP, Brain natriuretic peptide; DLco, Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide

考察

緒言に記載の通り、PVOD/PCH に対する根本的な治療は肺移植のみである。しかし近年の報告にて持続静注を含めた肺血管拡張薬やイマチニブの有効性に関する報告が散見される。本研究では、当科の PVOD/PCH 症例について検討し、経口肺血管拡張薬とイマチニブの効果・安全性について検討を行った。

① 経口肺血管拡張薬に関して

本研究で得られた新知見は、経口肺血管拡張薬単独にて PVOD/PCH 15 例中 80%以上の症例で肺血管抵抗の低下が得られた点である。RHC による評価時はその時点で適切と思われる酸素療法を行っているが、2 例のみ治療前後評価 RHC 時の酸素投与量が異なっていた (治療前は室内気での評価だが、治療後評価時は酸素投与有り)。しかしこの 2 症例ともに治療後は酸素投与下での評価であるにも関わらず PVR 改善率は低度であり、この 2 症例への酸素投与による PVR 改善への寄与や全体の解析に与える影響は軽微と考えられる。

PVOD/PCH に対する経口肺血管拡張薬単独の有効性・安全性に関する報告は症例報告にとどまる。また、PVOD/PCH の 64 症例について、治療により mPAP は変化が無いものの PVR が 10 WU から 8 WU に改善したとする既報があるが (Montani et al, 2017)、同報告では静注薬と経口薬の両者を含めて解析しており、経口肺血管拡張薬のみの効果は解析されていない。以上より、本研究は経口肺血管拡張薬単独で PVOD/PCH 症例の肺血行動態が改善したことを示した最初の研究となる。また、PVR 改善率が良好であった群では不良であった群に比べて生存率が良好であり、WHO-FC が改善または維持された 15 例中 12 例 (80%) の症例は WHO-FC が増悪した群に比べて有意に生存率が良好であった。これらは経口肺血管拡張薬による初期効果が良好である群では、そうではない群に比較しその後の生存予後が良いことを示唆した。

本研究では PVOD/PCH 症例に対する血管拡張療法の治療効果の指標としての PVR 改善率を予測できる因子の探索を試みた。結果、PVOD/PCH を示唆する CT 所見数と PVR 改善率に関連を認めた。この事は PVOD/PCH 症例に経口肺血管拡張薬を投与する際に、PVOD/PCH を示唆する所見数が参考になる可能性を示唆した。また %DLco/V_A が高いほど PVR の改善率が良好である相関があることを示した。これらは、PVOD/PCH 症例の中で、典型的な症例よりも静脈/毛細血管病変の程度が軽い (あるいは肺動脈病変の寄与度が高い) 非典型例で経口肺血管拡張薬の効果が期待できることを示唆すると考えられる。同様の報告はこれまでに無く、本研究の結果は治療前の HRCT の評価、拡散能を含めた呼吸機能検査が、経口肺血管拡張薬の効果予測に有用である可能性を示した。

さらに、本研究では肺動脈コンプライアンスが低いと肺水腫が生じやすい傾向にあり、肺動脈コンプライアンスは PVOD/PCH 症例に対し経口肺血管拡張薬を投与した場合の肺水腫発症を予測するために有用な指標となる可能性が示唆された。肺水腫は PVOD/PCH 症例に対して肺血管拡張薬を使用した際に、時に致命的となり得る重要な有害事象であるが、これまでに肺水腫のリスクファクターは明らかにされていない。なお、既報では肺血管拡張薬後の肺水腫の発生は 10%未満とするものから(Montani et al, 2009)、100%とする報告まで様々である(Ogawa et al, 2012)。本研究では 20%の症例で肺水腫を生じ、これは近年の報告とほぼ同等であった(Montani et al, 2017)。本研究を含む報告で肺水腫の発生率に大きな幅があることは重要であり、その理由として PVOD/PCH の重症度や治療方法の違い、肺水腫の定義などが考えられる。一方、肺血管拡張薬投与から肺水腫発症までの期間は平均 9 日(Montani et al, 2008)、あるいは中央値で 1 ヶ月との報告があり(Montani et al, 2017)、これは本研究における経口肺血管拡張薬投与後 3~20 日での発症と概ね合致していた。したがって、PVOD/PCH 症例に肺血管拡張薬を開始した後数日~1 ヶ月の間は肺水腫の可能性を念頭に置き慎重に経過を追う必要があると考えられる。

PVOD/PCH の予後は不良であり、2000 年の報告では 1 年生存率が 28%とされていた(Holcomb et al, 2000)。しかし近年の報告では同生存率は改善してきており 63~75%とする報告もある(Montani et al, 2017)。本研究における 1 年生存率は 93%と既報よりも良好であった。本研究を含め近年の報告で予後が良好な理由として、既報と比較して肺動脈圧が低値であり早期診断例や軽症例が解析されている可能性がある。また 2000 年の Holcomb らの報告では全 11 例で病理診断がなされているが、そのうち 5 例では%DLco が 60%を上回っており本研究や近年の報告における%DLco が 60%未満という基準とは異なっているため、既報で対象としている疾患自体が同一ではない可能性もある。本研究では経口肺血管拡張薬による肺血行動態、特に肺動脈圧と肺血管抵抗の改善を確認することができた。本邦では IPAH/HPAH に関して、平均肺動脈圧と予後の関連が重要視され、平均肺動脈圧が低いと予後が良好であると報告されている(Ogawa et al, 2014)。このことを考慮すると、PVOD/PCH においても肺血行動態が改善することは予後の改善に繋がる可能性があり、本研究でも肺血行動態の改善により良好な予後が得られた可能性がある。本研究にて PVOD/PCH 症例の肺血行動態が経口肺血管拡張薬により改善する可能性が示唆されたが、投与開始後約 1~3 週間経過して肺水腫を生じる症例があることや、肺血管拡張薬併用により肺水腫を生じる症例も認めることからまずは単剤から、慎重に開始することが重要であると考えられる。

近年、強皮症と肺静脈・毛細血管病変との関連についての報告が散見され

る。本研究では PVOD/PCH における強皮症合併例、非合併例の間に臨床的な差を認めるかどうかを検討したが、予後も含めて明らかな差を認めなかった。強皮症は多彩な病態を呈することで知られるが、PVOD/PCH は希少疾患であり症例数が少なく、かつ間質性肺炎合併例も除外していることから、本研究で解析した強皮症症例が強皮症の全体像を反映しているとは言い難い。そのため強皮症に合併した PVOD/PCH が強皮症非合併 PVOD/PCH と比較し、何らかの特殊性を有する可能性は否定されないと考えられる。

② イマチニブに関して

これまでに PVOD/PCH に対してイマチニブが使用されたという報告は、症例報告も含めて 7 報 (15 例) のみである(Overbeek et al, 2008; Adachi et al, 2014; Nayyar et al, 2014; Ogawa et al, 2017; Sato et al, 2019; Koiwa et al, 2011; Kataoka et al, 2012)。これらの中でイマチニブによる臨床的改善が得られなかったのは 2 例であり(Koiwa et al, 2011; Kataoka et al, 2012)、他 4 例の症例報告では臨床的改善が得られたと報告された(Overbeek et al, 2008; Adachi et al, 2014; Nayyar et al, 2014; Sato et al, 2019)。しかしこれら 6 例のうち RHC による血行動態の評価が施行されたのは 1 例のみであった(Koiwa et al, 2011)。イマチニブによる治療前後で RHC による血行動態評価を施行した 9 例報告では臨床的改善、血行動態の改善が得られ、さらにイマチニブ投与例では生命予後も良かったと報告されているが、同報告ではイマチニブ以外の肺血管拡張薬も投与変更をされており、イマチニブ単剤での評価は行われていない(Ogawa et al, 2017)。

本研究は肺血管拡張薬を変更していない状況下での、イマチニブ単剤の肺血行動態への影響を PVOD/PCH 複数例に対し RHC で評価した最初の報告である。結果として、イマチニブ単剤によって肺血行動態的に改善が得られたのは 2/5 例であり、既報の 13/15 例よりも少ない結果となった。既報ではイマチニブが PVOD/PCH 症例に対して有効であるとする報告が多いが、本研究結果では実臨床において、少なくともイマチニブが全ての PVOD/PCH 症例に有効であるとは言えないことを示唆した。

臨床的にはイマチニブがどのような症例に有効であるか予測できることは重要であるため、本研究ではイマチニブにより肺循環動態の改善が得られた 2 例(症例 3, 5) と改善が得られなかった 3 例(症例 1, 2, 4) について比較検討を行った。しかし、背景因子には明らかな差を認めなかった。ただし、症例 3, 5 では他の 3 例と異なり、HRCT にて肺野末梢がスペアされる中枢側のスリガラス影が認められた。興味深いことに、同様の陰影 (bat-wing pattern) を呈する症例の病理組織が PCH に合致していたとの報告がある(Wada et al, 2019; Anazawa et al, 2019)。また、本研究にて、剖検で病理学的診断がなされた 2 例において、症例

2 (bat-wing pattern 無し、イマチニブ効果無し) では PVOD の所見が優位であったが、症例 3 (bat-wing pattern あり、イマチニブ効果有り) では PVOD の所見はなく PCH の所見のみが確認された。これらの結果から、HRCT にて bat-wing pattern を認める症例において、また PVOD よりも PCH においてイマチニブの効果期待できる可能性が考えられた。

イマチニブの有害事象として、症例 2 にて汎血球減少を認めたが、減量によって汎血球減少は改善傾向を呈し、イマチニブの継続投与が可能であった。しかし症例 3 ではイマチニブ投与後に間質性肺炎を生じ、イマチニブは PVOD/PCH に対しては有効と考えていたものの継続困難と判断した。本症例はイマチニブが PVOD/PCH に奏功しても有害事象には十分に注意する必要があることを示唆した。その他の症例では有害事象は特に認めず、イマチニブの有害事象の数としては多くなかった。本研究で使用したイマチニブの用量が 50~200 mg/day と、本来悪性腫瘍に使用される量よりも少ない事が、有害事象が少なかったことと関連がある可能性がある。

研究上の問題点

本研究は単施設での後方視的な研究である。それ故、治療方法が当施設によるものに限定され当施設固有のバイアスが生じることや、対象症例によってその時の担当医が異なるためその裁量次第で治療方針が異なる、など統一された方法がとれていないことは結果を一般化することが難しい要因である。また、後方視的な研究故に解析すべき臨床情報に欠損値を認める、条件の不一致を認める、ということがあり収集できる情報に限界があった。しかし、PVOD/PCH が、極めて稀な疾患であり (O'Keefe and Post, 2015; Montani et al, 2016)、現実的には直ちに前向き、特に二重盲検などの質の高い検討を行うことは困難である。その中で、単施設の後方視的な検討ではあるが本研究結果は今後の PVOD/PCH 症例に対する診療の参考になると考えられる。また、現在日本全体で肺高血圧レジストリ (JAPHR, Japan Pulmonary Hypertension Registry) が進行中である。このデータを用いた本研究結果の検証、新たな仮説の構築、さらに将来的には前向き試験の施行が考慮されるべきと考える。

本研究でも使用したように PVOD/PCH 診断基準は提唱されているものの (Montani et al, 2017)、本来であれば病理学的に診断されることが望ましい。Holcomb らの報告では全 11 例で病理診断がなされているが %DLco が Montani らの基準を満たさない症例を含むなど、過去の報告と近年の報告で同一の疾患を対象としていない可能性もある (Holcomb et al, 2000)。本研究で病理学的に診断ができたのは 15 例中 4 例であるが、PH の肺生検は一般的にリスクが高く、病理学的な評価は剖検肺、移植時の摘出肺によって行われることがほとんどで

ある。このことから本来であれば病理学的診断が望ましいが実際には生前や移植前に病理学的診断を行うことは困難であり、臨床的には Montani らの基準で診断されることが多いと考えられる。本研究でも同基準を用いており、現時点ではこの基準を用いた診断、および治療や予後に関する均一なエビデンス構築が望ましいが、将来的にはより正確な診断基準の構築が必要と考えられる。

結論

PVOD/PCH に対する経口肺血管拡張薬単独およびイマチニブ単独の効果・安全性を、これまでで最も多数の症例において検討した。主に得られた知見は以下の通りである。

① 経口肺血管拡張薬について

- ・経口肺血管拡張薬の投与にて PVR は 86%で改善した。WHO-FC は 20%の症例で悪化、80%の症例で改善もしくは維持された。経口肺血管拡張薬が継続可能であった症例では全症例で PVR の改善が得られ、血行動態の改善が得られることを示した。
- ・PVR 改善率が相対的に良好であった群、および WHO-FC が改善/維持された群ではそうではなかった群に比較し予後が良好であった。
- ・PVR 改善率と PVOD/PCH を示唆する CT 所見に関連があり、PVR 改善率と %DLco/V_A には有意な相関がみられた。
- ・肺水腫は肺動脈コンプライアンスが低い症例に生じやすい傾向があった。
- ・経口肺血管拡張薬を投与した当科の PVOD/PCH 症例の生存期間中央値は 5 年、1 年生存率は 93%、3 年生存率は 65%と既報よりも良好であった。
- ・強皮症の合併は PVOD/PCH 症例の臨床背景、経過に影響を及ぼさなかった。

② イマチニブについて

- ・PVOD/PCH に対する、投与前後の RHC の結果も含めたイマチニブ単剤の有効性・安全性評価を行った。
- ・イマチニブを投与した PVOD/PCH 5 症例のうち、肺血行動態を含めた臨床的な改善が得られたのは 2 例であり、少なくとも、全 PVOD/PCH 症例に対してイマチニブが有効であるとは言えない事が示された。
- ・イマチニブにより改善が得られた症例では、HRCT にて肺野末梢がスペアされる中枢側のスリガラス影を認めた。

これらの知見の意義として、第一に経口肺血管拡張薬やイマチニブが、少なくとも一部の PVOD/PCH 症例の内科的治療の選択肢となる可能性を示唆し、症状、肺血行動態および予後を改善する可能性があること、さらに HRCT 所見や %DLco/V_A が経口肺血管拡張薬の有効性予測に有用な可能性が示されたことがあげられる。加えて肺動脈コンプライアンスが肺水腫の発症予測に有用であり経口肺血管拡張薬使用時の安全性評価に有用な可能性があること、また HRCT での bat-wing pattern は PCH を示唆し、かつイマチニブの有効性が期待できる

ことも重要な知見と考えられた。

PVOD/PCH は希少疾患であるため二重盲検などの試験は困難と考えられるが、本研究での結果を基に、CT 所見に基づく経口 (もしくは静注も) 肺血管拡張薬の効果予測や、イマチニブ使用の適否の検討、同様に%DLco/V_Aに基づく肺血管拡張薬の効果予測、また肺動脈コンプライアンスを用いた肺血管拡張薬使用時の肺水腫のリスク評価も前向き試験で検証できれば臨床的に有用と思われる。

今回の研究において、PVOD/PCH 症例に対する内科的治療の有効性が示唆された。具体的には、経口肺血管拡張薬を投与することで多くの症例で肺血管拡張効果が得られること、また%DLco/V_Aや HRCT にて非典型的と判断される症例や初期反応の良好なサブセットでは比較的良好な予後が期待できることが示された。また約 20%の症例で肺水腫が発症すること、肺動脈コンプライアンスがその発症予測に有用かもしれないことを示すことができた。一方、イマチニブは全例で有効ではなく、ほとんどの症例で有効であるとする既報では publication bias の可能性も考慮する必要があると推測された。また同剤は PVOD よりも PCH の病態が優位な症例に有用である可能性が示され、その判断には HRCT が有用である可能性を示すことができた。

現時点において、PVOD/PCH に対する有効性が確立した治療は肺移植のみである。しかし、年齢や社会的事情により移植を受けられない症例、一方で移植待機中に死亡する症例は決して少なくない。その中で、本研究結果が PVOD/PCH 患者さんの QOL や予後改善の一助になることが期待される。

謝辞

本研究の機会を与えていただいた、北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室教授である今野哲先生に深謝致します。非常にご多忙な中、本研究を形にするため貴重なお時間を割いていただきました。ならびに、本研究並びにPH診療のご指導を賜りました北海道大学大学院医学研究院呼吸・循環イノベーションリサーチ分野特任教授、辻野一三先生に深く感謝申し上げます。お忙しい中、臨床の指導はもちろんのこと、研究に関しても丁寧にご指導いただきました。また、膠原病に関して様々なアドバイスをくださった北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室の加藤将先生、久田諒先生、CT画像の読影にご協力いただいた北海道大学病院放射線診断科の常田慧徳先生に厚く御礼申し上げます。さらにはPH診療を長く行い、ご指導いただいた旧循環・代謝グループの先生方、日々の診療を共に行っている呼吸器内科学教室の皆様にも深く感謝申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反状態は無い。

引用文献

Adachi S, Hirashiki A, Kondo T, Nakaguro M, Ogawa A, Miyaji K, Matsubara H, Yokoi T and Murohara T (2014) Imatinib is partially effective for the treatment of pulmonary capillary hemangiomatosis. *Intern Med* 53, 603-607.

Anazawa R, Terada J, Sakao S, Shigeta A, Tanabe N and Tatsumi K (2019) Features of radiological and physiological findings in pulmonary capillary hemangiomatosis: an updated pooled analysis of confirmed diagnostic cases. *Pulm Circ* 9, 2045894019896696.

Best DH, Sumner KL, Austin ED, Chung WK, Brown LM, Borczuk AC, Rosenzweig EB, Bayrak-Toydemir P, Mao R, Cahill BC, et al (2014) EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 145, 231-236.

Chaisson NF, Dodson MW and Elliott CG (2016) Pulmonary Capillary Hemangiomatosis and Pulmonary Veno-occlusive Disease. *Clin Chest Med* 37, 523-534.

D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT and et al. (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115, 343-349.

Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, Chelghoum N, Coulet F, Bonnet D, Dorfmueller P, et al (2014) EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 46, 65-69.

Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura SI, et al (2019) Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J* 83, 842-945.

Ghofrani HA, Seeger W and Grimminger F (2005) Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353, 1412-1413.

Gupta S, Gupta A, Rehman S, Ocak I, Domsic RT, Schneider F and George MP (2019) Pulmonary veno-occlusive disease is highly prevalent in scleroderma patients undergoing lung transplantation. *ERJ Open Res* 5.

Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galie N, Gomez-Sanchez MA, Grimminger F, Grunig E, Hassoun PM, et al (2013) Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 127, 1128-1138.

Holcomb BW, Jr., Loyd JE, Ely EW, Johnson J and Robbins IM (2000) Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 118, 1671-1679.

Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, et al (2023) 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 61.

Kataoka M, Yanagisawa R, Fukuda K, Yoshino H and Satoh T (2012) Sorafenib is effective in the treatment of pulmonary veno-occlusive disease. *Cardiology* 123, 172-174.

Koiwa H, Tsujino I, Ikeda D, Ohira H, Tanino M and Nishimura M (2011) An autopsy case of pulmonary veno-occlusive disease refractory to imatinib. *Eur Respir J* 37, 968-970.

Luo Q, Jin Q, Zhao Z, Zhao Q, Yu X, Yan L, Zhang Y, Xiong C and Liu Z (2019) Targeted therapy in pulmonary veno-occlusive disease: time for a rethink? *BMC Pulm Med* 19, 257.

Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tcherakian C, Rabiller A, Haque R, Sitbon O, Jais X, et al (2008) Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 87, 220-233.

Montani D, Girerd B, Jais X, Levy M, Amar D, Savale L, Dorfmuller P, Seferian A, Lau EM, Eyries M, et al (2017) Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med* 5, 125-134.

Montani D, Jais X, Price LC, Achouh L, Degano B, Mercier O, Mussot S, Fadel E, Darteville P, Sitbon O, et al (2009) Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 34, 1348-1356.

Montani D, Lau EM, Dorfmuller P, Girerd B, Jais X, Savale L, Perros F, Nossent E, Garcia G, Parent F, et al (2016) Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 47, 1518-1534.

Nayyar D, Muthiah K, Kumarasinghe G, Hettiarachchi R, Celermajer D, Kotlyar E and Keogh A (2014) Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Pulm Circ* 4, 342-345.

O'Keefe MC and Post MD (2015) Pulmonary capillary hemangiomatosis: a rare cause of pulmonary hypertension. *Arch Pathol Lab Med* 139, 274-277.

Ogawa A, Ejiri K and Matsubara H (2014) Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sci* 118, 414-419.

Ogawa A, Miyaji K and Matsubara H (2017) Efficacy and safety of long-term imatinib therapy for patients with pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Respir Med* 131, 215-219.

Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I, Shinno Y, Miura A, Kusano KF, Ito H, Date H and Matsubara H (2012) Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Circ J* 76, 1729-1736.

Ogawa A, Sakao S, Tanabe N, Matsubara H and Tatsumi K (2019) Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review. *Respir Investig* 57, 183-190.

Overbeek MJ, van Nieuw Amerongen GP, Boonstra A, Smit EF and Vonk-Noordegraaf A (2008) Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 32, 232-235.

Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, Voskuyl AE, Vonk-Noordegraaf A, Smit EF, Dijkmans BA, Postmus PE, Mooi WJ, Heijdra Y and Grunberg K (2009) Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 34, 371-379.

Ranchoux B, Gunther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmueller P, Antigny F, Dumas SJ, Raymond N, Lau E, Savale L, et al (2015) Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 185, 356-371.

Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G and Musset D (2004) Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 183, 65-70.

Sato H, Sugimura K, Miura M, Konno R, Kozu K, Yaoita N, Shimizu T, Yamamoto S, Aoki T, Tatebe S, et al (2019) Beneficial Effects of Imatinib in a Patient with Suspected Pulmonary Veno-Occlusive Disease. *Tohoku J Exp Med* 247, 69-73.

Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, et al (2017) Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J* 82, 275-282.

van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, Jr., Carreira PE, et al (2013) 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 72, 1747-1755.

Wada H, Nakajima T, Suzuki H, Anazawa R, Narita T, Terada J, Yoshida S, Tatsumi K, Nakatani Y and Yoshino I (2019) Pulmonary capillary hemangiomatosis diagnosed by pathology of explanted lungs: a unique etiology serves as a key of clinical diagnosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 67, 332-335.

Zhang L, Wang Y and Zhang R (2021) Good response to pulmonary arterial hypertension-targeted therapy in 2 pulmonary veno-occlusive disease patients: A case report. *Medicine (Baltimore)* 100, e27334.