



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 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中村, 順一
Description	配架番号 : 1706
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7192号
Issue Date	2023-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91343
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NAKAMURA_Junichi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 中村 順一

学位論文題名

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)

【背景と目的】

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、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 (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。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) と分類されている(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 に対する確立された治療法はなく、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。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, ZhangWang and Zhang, 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 月以降、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たのは 15 例であり、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 ($p=0.012$)、PVR が $-36 \pm 19\%$ 改善した ($p<0.001$)。肺動脈コンプライアンスも 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 CT 所見の数と PVR 改善率が有意に相関していた ($p=0.045$)。また、PVR 改善率の良かった例ほど %DLco/V_A が良好である傾向があった ($p=0.064$)。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 ($p=0.08$)。平均生存期間は 3.9 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 (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 HRCT にて肺野末梢がスピ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、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 RHC で評価されたのは 1 例のみであり (Koiwa et al., 2011)、さらにイマチニブ単剤での評価は無かった。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 で肺野末梢がスピ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 に合致していたとの報告がある (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、HRCT 所見が経口肺血管拡張薬およびイマチニブの効果予測に、肺拡散能力と肺動脈コンプライアンスが経口肺血管拡張薬の効果および安全性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。