

●症 例

Pulmonary capillary hemangiomatosis による肺高血圧症の 1 例

中野 寛行¹⁾ 相澤 久道¹⁾ 井上 博雅¹⁾ 高田 昇平²⁾
 南 貴博¹⁾ 原 信之¹⁾ 渡辺 哲雄³⁾ 居石 克夫³⁾

要旨：Pulmonary capillary hemangiomatosis (以下 PCH) は肺の毛細血管の増生を特徴とする極めて稀な疾患である。今回我々は PCH の 1 例を経験したので報告する。症例は 54 歳，女性。平成 7 年 3 月，労作時呼吸困難を主訴に近医入院し，原発性肺高血圧症と診断され，在宅酸素療法を導入された。平成 8 年 9 月，呼吸困難の増悪の喀血の出現のため再入院となったが，肺高血圧の増悪と胸部 X 線写真及び胸部 CT 上以上異常陰影を認め，器質的な呼吸器疾患による二次性肺高血圧症の可能性が疑われたため，同年 11 月当科転院となった。高度の肺高血圧のため肺生検は施行不可能であり，対症療法を行うも症状は急激に進行し，平成 9 年 1 月右心不全のため死亡した。剖検の結果，PCH と診断された。PCH は肺高血圧症の原因疾患として原発性肺高血圧症や肺静脈閉塞症と並んで重要であると考えられる。

キーワード：肺静脈閉塞症，肺高血圧症

Pulmonary capillary hemangiomatosis, Pulmonary veno-occlusive disease, Pulmonary hypertension

緒 言

肺高血圧症において，その原因，病態を明らかにすることは，治療選択の上で重要である。我々は，原発性肺高血圧症の診断にて治療を行ったが，その後剖検により pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) と診断された症例を経験した。本疾患は肺の毛細血管増生を特徴とする極めて稀な疾患であるが¹⁾，肺高血圧症の原因患者を鑑別する上で重要であると思われるので，文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：54 歳，女性。

主訴：呼吸困難，血痰。

既往歴，生活歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成 7 年 3 月頃より，Hugh-Jones 11 度の労作時呼吸困難を自覚した。近医入院し，原発性肺高血圧症による低酸素血症と診断され，抗凝固療法，在宅酸素療法導入後退院となった。平成 8 年 9 月，呼吸困難の増

悪及び少量の血痰を認め，第 2 回目の入院となった。精査の結果，肺高血圧症の増悪と胸部 X 線写真及び胸部 CT 上異常陰影を認め，器質的な呼吸器疾患による二次性肺高血圧症の可能性も考えられたため，同年 11 月当科転院となった。入院時現症：身長 149.0 cm，体重 42.0 kg，血圧 102/90 mmHg，脈拍 72/分，整。頸静脈の怒張及び口唇，爪床にチアノーゼ，眼球結膜に黄疸を認めた。足背，前脛部に浮腫を認めた。バチ状指は認めなかった。胸部において，背側両下肺野に吸気時の軽度断続性ラ音を，心音では拡張期漸減性心雑音を聴取した。

入院時検査所見 (Table 1)：トランスアミナーゼ，LDH，ビリルビン値の上昇を認め肝機能障害が示唆された。また，アンチトロンビン-III，プロテイン C の軽度の低下も認め，肝機能障害によるものと考えられた。経鼻カニューレ O₂ 4 l/分吸入下での動脈血ガス分圧は PaO₂ 91.2 Torr，PaCO₂ 29.5 Torr であった (Table 2)。肺機能検査において FVC 1.78 L (73.3%)，FEV_{1.0} 1.00 L (56.2%) と混合性換気機能障害を認め， $\dot{V}_{50}$ ， $\dot{V}_{25}$ も低下していた。心臓カテーテル検査では，肺動脈圧の著明な上昇と，心拍出量の低下を認めた。心臓超音波検査において，右室拡大と，肺動脈弁の収縮期半閉鎖を，ドプラー法により高度の肺動脈圧上昇を認めた。画像所見：当科入院時の胸部 X 線写真にて心胸郭比及び肺動脈主幹部の拡大と，両下肺野優位にびまん性粒状網状陰影が認められた (Fig. 1)。当科入院時の胸部 CT においては，気管支肺動脈束 (broncho vascular bundle) の肥厚，

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

¹⁾九州大学医学部附属胸部疾患研究施設

〒811-3113 福岡県古賀市千鳥 1-1-1

²⁾国立療養所福岡東病院呼吸器科

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

³⁾九州大学医学部附属第二病理

(受付日平成 11 年 3 月 5 日)

Table 1 Laboratory data on admission

<i>Hematology</i>		<i>Biochemistry</i>		<i>Immunology</i>	
WBC	9,060 /mm ³	TP	5.8 g/dl	CRP	0.5 mg/dl
Neu	65.4 %	Alb	3.6 g/dl	C ₃	79 mg/dl
Ly	26.8 %	BUN	14 mg/dl	C ₄	28 mg/dl
Mo	7.3 %	Ca	8.0 mg/dl	IgG	890 mg/dl
Eo	0.4 %	Na	132 mEq/L	IgM	22 mg/dl
Ba	0.2 %	K	3.8 mEq/L	IgA	300 mg/dl
RBC	467×10 ⁴ /mm ³	Cl	93 mEq/L	IgE	746.1 IU/ml
Hb	15.0 g/dl	T-Bil	2.9 mg/dl		
Ht	42.2 %	D-Bil	0.9 mg/dl		
PLT	22.1×10 ⁴ /mm ³	Cr	0.8 mg/dl		
AT-III	74 %	UA	9.4 mg/dl		
Protein C	37 %	GOT	148 IU/L		
Protein S	65 %	GPT	174 IU/L		
		ALP	317 IU/L		
		LDH	1,253 IU/L		
		ChE	111 IU/L		

Table 2 Laboratory data on admission

<i>Arterial Blood Gas Analysis</i> (O ₂ 4l/min nasal)		<i>Pulmonary Function Test</i>	
PaO ₂	91.2 torr	FVC	1.78 L
PaCO ₂	29.5 torr	%FVC	73.3 %
pH	7.495	FEV ₁₀	1.00 L
SaO ₂	96.8 %	FEV ₁₀ %	56.2 %
<i>Cardiac Catheterization Data</i> (O ₂ 4l/min nasal)		$\dot{V}_{50}$	0.4 L/sec
ABP	106/77 mmHg	$\dot{V}_{25}$	0.2 L/sec
PAP	86/33(55) mmHg		
C.O.	2.19 l/min		

軽度の胸水の貯留，両肺野に小葉中心性の淡い結節状陰影を多数認めた (Fig. 2a)。また，下肢静脈造影において両下肢に血栓を認めず，肺血流シンチにおいても異常は認めなかった。

臨床経過：以上より器質的な呼吸器疾患による二次性肺高血圧症の可能性が示唆されたが，高度の肺高血圧症のため肺生検は施行できなかった。酸素投与と共に，心不全の合併による肺水腫の存在も疑われたため利尿薬の投与を開始した。その後，トランスアミナーゼ，LDH，ビリルビン値の改善や，胸部 CT における結節状陰影の軽度の減少，胸水の消失 (Fig. 2b) が認められた。しかしながら，動脈血酸素分圧は改善せず，胸部 X 線写真上心胸郭比の減少も心臓超音波検査における肺高血圧所見の改善もみられなかったことより，肺水腫を合併した原発性高血圧症と最終的に診断した。肺高血圧に対する対症療法としてプロスタグランジン I₂ 投与や一酸化窒素吸入療法を検討していたところ，平成 9 年 1 月，右心不全の増悪を認め，期間内挿管。人工呼吸管理を行ったが，1 月 12 日死亡した。

肉眼所見：剖検の結果，右室心筋の肥大，うっ血性の肝，脾臓の腫大を認めた。下肢静脈において血栓は存在しなかった。また，肺剖面において肺実質に褐色調の小結節が多数存在していた。

組織所見：肺固定標本における弱拡大の病理組織像では著明な肺のうっ血を認め，その病変部は斑状の分布を示し，非病変部との境界は比較的明瞭であった (Fig. 3)。強拡大ではうっ血を伴った著明な肺泡隔壁の肥厚を認め，うっ血は肺泡腔内にも及んでいた (Fig. 4a)。また間質の線維化はほとんど無かった。また，この肺泡壁の肥厚は増生した毛細血管からなっていた (Fig. 4b)。動脈壁の線維化や平滑筋の肥厚は存在せず，肺血管において血栓を認めなかった。個々の内皮細胞は異型性を伴っていなかった。以上の組織学的所見より Pulmonary capillary hemangiomatosis と診断した。

考 察

PCH は毛細血管の増生を特徴とする極めて稀な疾患であり¹⁾，Wagenvoort らが 1978 年に第一例目を報告し



Fig. 1 Chest X-ray film on admission to our hospital shows cardiomegaly and bilateral reticulonodular shadows.

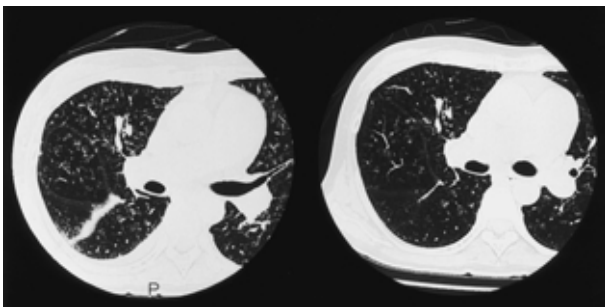


Fig. 2 (a) Chest CT scan on admission to our hospital shows thickening of the bronchovascular bundle and centrilobular nodular opacities. (b) Chest CT scan after the administration of diuretics shows the decrease in the centrilobular opacities.

て以来²⁾強まで 18 例が報告されたいにすぎない^{3)~5)}。また本邦での報告はこれまで認めていない。6~71 歳と幅広い年齢の症例が報告されているが²⁾、20~40 歳が中心である⁴⁾。男女差はない⁴⁾。家族内発症も認められ、劣性遺伝の可能性も指摘されている⁶⁾。症状としては特異的なものはないが、労作時呼吸困難、咯血、胸膜痛で発症し肺高血圧、右心不全へと進行してゆく¹⁾⁴⁾⁷⁾。多くは症状発現より 2~12 年で出血や右心不全で死亡する⁴⁾⁸⁾。また咯血を伴う事より、肺静脈閉塞症(pulmonary veno-occlusive disease, 以下 VOD)との鑑別が重要である⁷⁾。

肺機能検査では拘束性換気機能障害を示す¹⁾。Magee らは残気量の増加を伴った PCH の 1 例を報告し、うっ血による気道壁の肥厚による気道閉塞を伴う可能性を示唆した⁷⁾。本症例においても閉塞性障害の併合を認め、

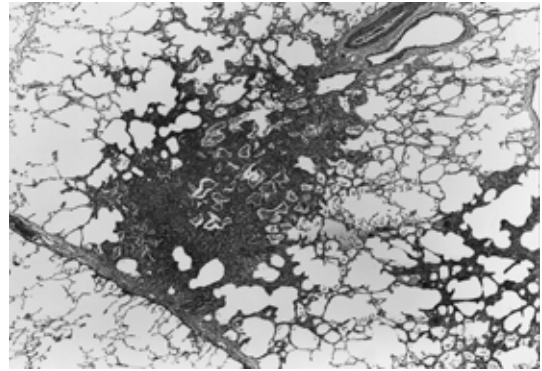


Fig. 3 Low-power view of the lung specimen shows patchy pulmonary congestion. (Hematoxylin-eosin stain. $\times 21$.)

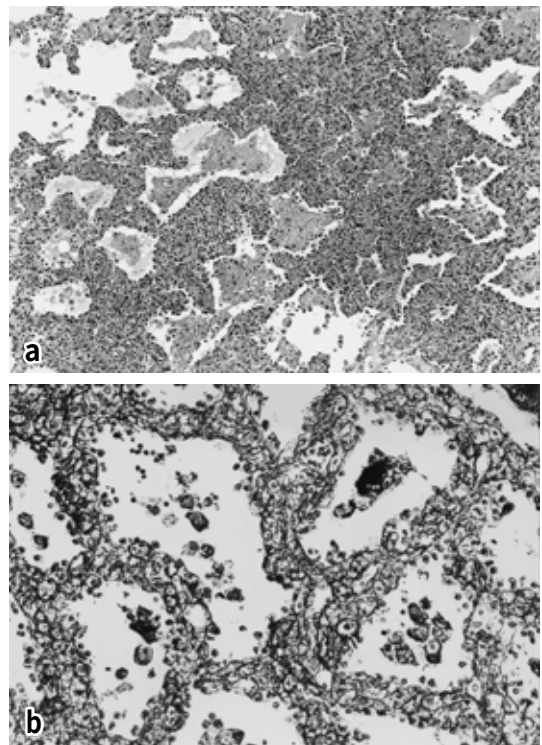


Fig. 4 (a) High-power view of the lung specimen shows thickness of alveolar walls with congestion. (Hematoxylin-eosin stain. $\times 160$.) (b) High-power view of the lung specimen shows capillary proliferation lining both sides of alveolar walls. (Silver stain. $\times 240$.)

胸部 CT においても気管支肺動脈束の肥厚を認め同様の機序が考えられた。

本疾患における心臓カテーテル検査では肺動脈圧の上昇を認めるが、肺動脈楔入圧は正常を示す。肺血管病変において、正常肺動脈楔入圧を伴う肺動脈圧上昇を示す場合、血管閉塞部位が肺静脈主幹部より上流であること

を示す¹⁾。PCHにおける肺動脈圧上昇では毛細血管の増生により細静脈が狭窄或いは閉塞するためと考えられている⁵⁾。

胸部X線写真では、本症例においても認められたように両肺野にみられる粒状網状陰影を示す⁹⁾¹⁰⁾。また、Humbertらは、PCHの1例で胸部高分解能CTにおいて、斑状の網状、粒状の間質性陰影や肥厚した小葉間隔壁が認められたと報告しているが⁵⁾本症例においても両肺野に小葉中心性の淡い結節上陰影が多数存在していた。これらの異常陰影は、肺野の透過性亢進が認められる原発性肺高血圧症との鑑別において重要であると思われる⁵⁾。しかしVODの胸部CTにおいても斑状のスリガラス様陰影や小葉間隔壁の肥厚が認められており¹¹⁾VODとの鑑別は画像所見上困難であるとされている⁷⁾¹⁰⁾。

PCHの確定診断は肺組織所見であるが²⁾⁷⁾、殆どの症例は剖検において診断されており、生前に確定診断された症例は極めて稀である¹²⁾。肺生検により特発性間質性肺炎もしくはVODと診断されたが、剖検によりPCHと確定診断がついた症例も報告されている³⁾⁷⁾。特に肺動脈圧が上昇している場合、つまり肺血管抵抗が上昇している際は、経気管支肺生検を避け開胸肺生検をおこなうべきであるという報告もある³⁾。しかし肺動脈圧の平均値が60 mmHgと著明な高値を示した症例では外科的な肺生検が不可能であったとの報告もあり⁵⁾、肺高血圧患者の開胸肺生検は術後の更なる肺動脈圧上昇を助長させることが予想され、やはり著明な肺高血圧を伴う開胸肺生検は慎重に選択するべきであろう。肺組織像として特徴的なものは、増生した毛細血管である¹⁾。そのため肺胞隔壁は肥厚し著明なうっ血像を示す⁷⁾。さらに、病変は肺胞隔壁以外に肺腔内及び細気管支、肺静脈壁、胸膜にまで及ぶ¹³⁾。肺細静脈壁に及んだ増生した毛細血管が肺細静脈の狭窄、閉塞をきたし進行性の肺高血圧の原因となると推察されている¹⁾¹⁰⁾。VODとの鑑別点としては、VODにおいては肺胞壁中の毛細血管の増生はなく一層の毛細血管からなり、間質の線維化が著明であるが、Pulmonary capillary hemangiomatosisにおいては毛細血管の増生が著明であり、そのため肺胞壁は多層の毛細血管からなっており、間質の線維化はほとんど無いことである⁷⁾。本症例の肺組織においても、過去の症例報告と同様に増生した多層の毛細血管による肺胞隔壁の肥厚と鬱血像を示していた。しかし、本症例では増生した毛細血管による肺細静脈の狭窄、閉塞は認められず、今後本疾患における肺高血圧の発生機序の解明が待たれるところである。

PCHの治療に関しては、いまだ確立されたものはない。HumbertやDavidらは、PCHの症例に対しプロス

タグランジンI₂やニフェジピンを投与した際、肺水腫が合併したことを報告し、PCHの病変が肺静脈領域に及ぶため、血管拡張薬により肺毛細血管静脈水圧が上昇し肺水腫を助長させる可能性を指摘している⁵⁾⁶⁾。また、副腎皮質ステロイドの投与が行われた症例も報告されているが、本疾患においては無効である³⁾。また、Whiteらは毛細血管内皮の増殖抑制目的でインターフェロン α -2aを投与し、長期寛解が得られた症例を報告している⁸⁾。しかしWhiteらの報告症例は平均肺動脈圧が20 mmHgと軽度であり、今後の検討が必要と思われる。現時点での唯一の有効な治療法は肺移植であり、数例の報告がある⁴⁾¹⁰⁾。

本症例のように原因が明らかでない肺高血圧症に胸部X線写真上異常陰影を伴った場合は、PCHを鑑別診断として考慮に入れ、重篤な肺高血圧に至る前に開胸肺生検を考慮し、肺移植を検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Magee F, Wright JL, Key JM, et al: Pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 922—925.
- 2) Wagenvoort CA, Beestri A, Spijker J: Capillary hemangiomatosis of the lungs. *Histopathology* 1978; 2: 401—406.
- 3) Christian D, Beatriz E, Jorge R, et al: Pulmonary capillary hemangiomatosis: Report of a case and review of the literature. *Respiration* 1992; 59: 178—180.
- 4) Eltorky MA, Headley AS, Winer-Muram H, et al: Pulmonary capillary hemangiomatosis: A clinicopathologic review. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 772—776.
- 5) Marc H, Sophie M, Frederique C, et al: Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1681—1685.
- 6) Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, et al: Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1988; 109: 106—109.
- 7) Tron V, Magee F, Wright JL, et al: Pulmonary capillary hemangiomatosis. *Hum Pathol* 1986; 17: 1144—1150.
- 8) White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, et al: Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1989; 320: 1197—1200.
- 9) Vevaina JR, Mark EM: Toracic hemangiomatosis masquerading as interstitial lung disease. *Chest*

- 1988 ; 93 : 657—659.
- 10) Father CN, yousem SA, Dauber JH, et al : Pulmonary capillary hemangiomatosis ; Am Rev Respir Dis 1989 ; 140 : 808—813.
- 11) Swenson SJ, Tashjian JH, Myers JL, et al : Pulmonary venoocclusive disease : CT findings in eight patients : Am J Roentogenol ; 1996 ; 167 : 937—940.
- 12) Wagenaar SJ, Mulder JJS, Wagenvoort CA, et al : Pulmonary capillary hemangiomatosis diagnosed during life : Histopathology 1989 ; 14 : 212—214.

Abstract

A Case of Pulmonary Capillary Hemangiomatosis

Hiroyuki Nakano¹⁾, Hisamichi Aizawa¹⁾, Hiromasa Inoue¹⁾, Syohei Takata²⁾, Takahiro Minami¹⁾, Nobuyuki Hara¹⁾, Tetsuo Watanabe³⁾ and Katsuo Sueishi³⁾

¹⁾Research institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyusyu University, Fukuoka, Japan

²⁾Division of Respiratory Medicine, National Snanatorium, Fukuoka Higasi hospital, Fukuoka, Japan

³⁾Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kyusyu University, Fukuoka, Japan

In March 1995, a 54-year-old woman was admitted to a hospital because of exertional dyspnea and her condition was diagnosed as primary pulmonary hypertension. In September 1996, respiratory difficulty and hemoptum were noted. The chest computed tomographic scan showed diffuse micronodular opacities, and she was admitted to our hospital for examination of other pulmonary conditions giving rise to pulmonary hypertension. However no lung biopsy could be performed, because the pulmonary arterial pressure was too high. Although the patient received medication, she died of progressive right heart failure. The pathological diagnosis at autopsy was pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH). Although PCH is a very rare disease that causes secondary pulmonary hypertension, it is important to distinguish it from primary pulmonary hypertension and pulmonary venoocclusive disease.