

HHT JAPAN 2016



第3回 日本HHT研究会

会期：平成28年6月11日（土曜）

場所：JR東京総合病院 講堂

会長：塩谷 隆信（秋田大学医学部 保健学科）

会場案内



- JR 新宿駅南口、サザンテラス口より徒歩 5 分
- JR 代々木駅（北口）より徒歩 5 分
- 都営大江戸線新宿駅（A1 出口）より徒歩 1 分
- 小田急線南新宿駅より徒歩 5 分

発表形式のご案内

1. **Keynote lecture** は口演時間 **15 分**、討論時間 **5 分** です。
一般演題は講演時間 **7 分**、討論時間 **3 分** です。時間厳守でお願いします。
2. 発表予定時刻の 30 分前までにノート PC、もしくは USB メモリーを PC 受付にお持ちいただき、受付・試写を済ませてください。
3. プロジェクターには D-sub で接続できるようになっています。原則ご自身の PC をつないで発表してください。Macintosh をご利用の方は、ご自身の PC および D-sub 変換コネクタ、電源コードをご持参下さい。発表用 PC は Windows、Mac とともに会場に用意するようにはしています。
4. 動画や音声をご使用になる場合は、受付にて必ずお申し出ください。メディアを介したウィルス感染の恐れがありますので、予め最新のウィルス駆除ソフトでチェックをお願い致します。必ずバックアップデータをお持ちください。
5. 個人情報保護法に関するお願い
2006 年 4 月より個人情報保護法がご発表に際して適用されております。個人が識別され得る症例の提示に関しては、ご発表内容について演者が患者のプライバシー保護の観点から十分な注意を払っていただくようお願いいたします。

参加者の皆さまへ

1. 受付は 8:30 より開始します。
2. 会費（プログラム代含む）・お弁当代として **5,000 円** 徴収させていただきます。
3. お弁当は特別講演開始前に会場前でお配りいたします。

Opening Remarks 08:55~9:00

第3回 HHT JAPAN 会長 秋田大学医学部 保健学科 塩谷隆信

Session 1 9:00~10:00

座長

大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科 小宮山雅樹
島根大学医学部 総合医療学講座 公受伸之

1. HHTの歴史と疫学

東京歯科大学市川総合病院 脳神経外科 ○片山正輝

2. 遺伝子型と臨床病型

三井記念病院 呼吸器内科 ○吉村邦彦

3. HHTのスクリーニング検査

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 ○西田武生

Session 2 10:00~10:40

座長

金沢医科大学 耳鼻咽喉科学 三輪高喜
千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 山本慶子

4. HHTと妊娠

秋田大学医学部 呼吸器内科¹⁾、保健学科²⁾

○佐野正明¹⁾、塩谷隆信²⁾、浅野真理子¹⁾、奥田佑道¹⁾、長谷川幸保¹⁾、須藤和久¹⁾、竹田正秀¹⁾、
佐藤一洋¹⁾、伊藤宏¹⁾

5. 鼻出血の薬物療法

石橋総合病院 ○市村恵一

休憩 10:40~10:50

Session 3 10:50~11:40

座長

石橋総合病院 市村恵一

三井記念病院 呼吸器内科 吉村邦彦

6. 小児循環器領域における遺伝性出血性末梢血管拡張症

東京女子医科大学 循環器小児科

○杉山央、古谷喜幸、島田光世、中西敏雄、朴仁三

7. 小児期発症の ALK-1 遺伝子異常を伴う遺伝性肺動脈性肺高血圧症は特異性に比して血管拡張性が低く予後が不良である

東邦大学医療センター大森病院 小児科

○高月晋一、中山智孝、直井和之、池原聡、松裏裕行、佐地勉

8. 遺伝性出血性毛細血管拡張症の遺伝子解析: PAH との比較

榊原記念病院 臨床遺伝科¹⁾、国立循環器病センター²⁾、大阪市立総合医療センター 脳神経外科³⁾

○森崎裕子¹⁾、山田修²⁾、小宮山雅樹³⁾

Session 4 11:40~12:20

座長

榊原記念病院 臨床遺伝科 森崎裕子

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 西田武生

9. HHT 例の腹部超音波所見～チェックポイントと検査のコツ～

秋田赤十字病院 超音波センター¹⁾、市立横手病院 内科²⁾、秋田大学医学部 保健学科³⁾

○石田秀明¹⁾、長沼裕子²⁾、塩谷隆信³⁾

10. HHT の肝病変の診断と治療

大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 ○大須賀慶悟

特別講演 (Luncheon Seminar) 12:30~13:20

座長

秋田大学医学部 保健学科 塩谷隆信

11. 呼吸不全難病研究プロジェクト

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 ○巽浩一郎

Session 5 13:20~14:20

座長

東京歯科大学市川総合病院 脳神経外科 片山正輝

大阪市立総合医療センター 脳神経外科 石黒友也

12. 脳・脊髄と HHT

大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科 ○小宮山雅樹

13. Hereditary hemorrhagic telangiectasia に合併した de novo AVM

北海道大学病院 脳神経外科¹⁾、北海道医療センター 脳神経外科²⁾

○下田祐介¹⁾、長内俊也¹⁾、中山若樹¹⁾、牛越 聡²⁾、寶金清博¹⁾

14. 遺伝性出血性毛細血管拡張症に関連する肺動静脈瘻による奇異性脳塞栓症の臨床的検討

大阪市立総合医療センター 脳神経外科¹⁾、脳血管内治療科²⁾

○寺田愛子¹⁾、石黒友也²⁾、小宮山雅樹²⁾

15. HHT 患者における頭部 MRI: SWI (Susceptibility-Weighted Imaging)を含めた検討

秋田大学医学部 放射線科¹⁾、呼吸器内科²⁾、保健学科³⁾

○大谷隆浩¹⁾、高橋聡¹⁾、浅野友之¹⁾、奥田佑道²⁾、佐藤一洋²⁾、佐野正明²⁾、橋本学¹⁾、塩谷隆信³⁾

16. ガレン大静脈瘤 と Endglin に関する遺伝子学的考察

千葉西総合病院 神経放射線科¹⁾、国立成育医療 研究センター放射線診療部²⁾、千葉西総合病院 脳神経外科³⁾

○飯塚有応¹⁾、堤義之²⁾、大野慎吾³⁾、熊井潤一郎³⁾、鈴木泰篤³⁾

Session 6 14 : 20~15 : 40

座長

大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 大須賀慶悟
名古屋市立大学 放射線科 下平政史

17. PAVF の経カテーテル治療 : 治療戦略を中心に

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 ○杉浦寿彦

18. 肺動静脈奇形の経カテーテル塞栓術 : 治療困難な症例

大分大学医学部附属病院 放射線部 ○清末一路

休憩. 15 : 40~15 : 50

19. 画像と一致しない著明な低酸素血症を合併した肺動静脈瘻の一例

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科¹⁾、東千葉メディカルセンター 呼吸器内科²⁾、日本医科大学
千葉北総病院 放射線科³⁾

○杉浦寿彦¹⁾、東海林寛樹¹⁾、山本慶子¹⁾、笠原靖紀²⁾、東出高至³⁾、坂尾誠一郎¹⁾、田邊信宏¹⁾、
巽浩一郎¹⁾

20. 経カテーテルコイル塞栓術治療後にも奇異性塞栓を認めたびまん性の肺動脈奇形の一例

秋田大学大学院 循環器内科・呼吸器内科

○奥田佑道、佐藤一洋、須藤和久、長谷川幸保、浅野真理子、竹田正秀、飯野健二、佐野正明、渡
邊博之、塩谷隆信、伊藤宏

21. 高度貧血・意識消失を伴う難治性鼻出血、難治性消化管出血を繰り返した HHT の 1 症例

島根大学医学部 総合医療学講座¹⁾、同消化器内科²⁾、同耳鼻咽喉科³⁾

○公受伸之¹⁾、石橋豊¹⁾、木下芳一²⁾、川内秀之³⁾

Session 7 15 : 40~16 : 30

座長

大分大学医学部附属病院 放射線部 清末一路

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 杉浦寿彦

22. 肺動静脈奇形に対するコイル塞栓術における容積充填率と再開通についての検討

名古屋市立大学 放射線科

○下平政史、橋爪卓也、河合辰哉、鈴木一史、太田賢吾、芝本雄太

23. 肺動静脈奇形の診断および治療効果判定における time-SLIP 法非造影 MRA の有用性

自治医科大学附属さいたま医療センター 放射線科

○濱本耕平、千葉英美子、大河内知久、松浦克彦、田中修

24. 肺血流シンチグラフィにおける ROI の置き方によるシャント率の比較検討：第一報

秋田大学医学部 放射線科¹⁾、中央放射線部²⁾、呼吸器内科³⁾、保健学科³⁾

○浅野友之¹⁾、大谷隆浩¹⁾、木谷弘幸²⁾、虻川嘉大²⁾、奥田佑道³⁾、佐藤一洋³⁾、佐野正明³⁾、高橋聡¹⁾、橋本学¹⁾、塩谷隆信⁴⁾

25. 肺動静脈奇形に対する Sac embolization における従来のコイルと the Penumbra Coil 400 のコストの比較検討

千葉大学医学部附属病院放射線科¹⁾、呼吸器内科²⁾、東千葉メディカルセンター呼吸器内科³⁾、日本医科大学千葉北総病院放射線科⁴⁾

○雑賀厚至¹⁾、東出高至^{1,4)}、杉浦寿彦²⁾、西山晃¹⁾、土屋智史¹⁾、堀越琢郎¹⁾、笠原靖紀³⁾、巽浩一郎²⁾、宇野隆¹⁾

26. 胸部レントゲンによる肺動静脈瘻の発見頻度についての検討

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科¹⁾、東千葉メディカルセンター 呼吸器内科²⁾、日本医科大学千葉北総病院 放射線科³⁾

○山本慶子¹⁾、杉浦寿彦¹⁾、笠原靖紀²⁾、東出高至³⁾、坂尾誠一郎¹⁾、田邊信宏¹⁾、巽浩一郎¹⁾

Closing Remarks 16 : 30~16 : 40

第 4 回 HHT JAPAN 会長 大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 大須賀慶悟

*** 演題番号に下線が引いてあるのは Keynote Lecture です。**

Keynote Lecture

1. HHTの歴史と疫学

東京歯科大学市川総合病院 脳神経外科 ○片山正輝

HHTは1864年Suttonが最初に報告、1896年Renduが反復性鼻出血、末梢血管拡張の家系を、1901年Oslerが遺伝性、胃粘膜の末梢血管拡張を、1907年にWeberが末梢血管拡張の病理所見を報告した。有病率は、1人/1300-8000人、US health insurance dataからの報告では1人/30000人である。性別は男性37-39%、女性61-63%。年齢分布は15歳未満4.3%、15-49歳38%、50歳以上58%-60%。初発症状は、鼻出血52%、消化管出血8%、腹痛8%、口腔内出血8%、末梢血管拡張7%、胸部X線異常7%。合併症は、脳卒中、脳膿瘍、頭痛、出血性合併症（貧血、鼻出血、喀血、胃腸出血）、心不全、大腸がんが多い。予後 死亡年齢は対照群より若い。50歳未満での死亡が20-27%。死因は鼻出血、消化管出血が多く、肺動静脈奇形、脳膿瘍、敗血症も報告がある。

Keynote Lecture

2. 遺伝子型と臨床病型

三井記念病院 呼吸器内科 ○吉村邦彦

HHTの病型は、HHT1~4と、若年性polyposisをともなうJP/HHTの5型が知られている。原因遺伝子は、HHT1がエンドグリン(ENG)、HHT2がactivin A receptor type-like kinase 1(ACVRL-1,あるいはALK-1)、JP/HHTがMADH4(SMAD4)である。遺伝子型と臨床病型相関は、HHT1とHHT2に関して詳述されている。動静脈奇形(AVM)の頻度は肺、脳ではHHT1で高く、肝AVMはHHT2で高率に認められる。皮膚粘膜の末梢血管拡張は、鼻粘膜、口腔粘膜ではHHT1、HHT2とも80%以上の患者にみられ両遺伝子型間での差はないが、皮膚の血管拡張はHHT2で頻度が高く、症状発現はHHT1でより若年層から出現する。性差に関してはHHT1、HHT2とも内臓のAVMが女性に多く、皮膚粘膜血管拡張には性差はみられない。

Keynote Lecture

3. HHTのスクリーニング検査

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 ○西田武生

スクリーニングとは、ある母集団に対して、無症候性病変を検査する方法である。HHTでは、HHTと診断されたもしくはHHTが疑われている患者に対して、無症候性の内臓血管奇形を検査で検索することを指す。2011年にHHT international guidelineが出稿され、その後、日本でもHHTの診

療マニュアルが発刊されているが、実際のスクリーニングプロトコルは各国の HHT センターにより異なる。欧米諸外国でのスクリーニングの実情を調査したところ、肺は全ての HHT センターでスクリーニング対象になっていた。一方、脳は北米ではスクリーニング対象になっていたが、英仏では脳 AVM に対する治療が自然歴を上回る根拠が乏しいことを理由に対象になっていない。また、その他の臓器については何れの HHT センターでもスクリーニング対象になっていなかった。検査対象の臓器やその検査方法は各国の医療情勢や価値観により異なるが、日本では CT で肺動静脈瘻を、MR で脳動静脈奇形をスクリーニングすることが可能である。

Keynote Lecture

4. HHT と妊娠

秋田大学医学部 呼吸器内科¹⁾、保健学科²⁾

○佐野正明¹⁾、塩谷隆信²⁾、浅野真理子¹⁾、奥田佑道¹⁾、長谷川幸保¹⁾、
須藤和久¹⁾、竹田正秀¹⁾、佐藤一洋¹⁾、伊藤宏¹⁾

本邦の HHT の頻度は欧米と同程度との報告があり、HHT 合併妊娠の頻度も欧米並みと予想される。通常分娩に比較すると HHT 合併妊娠は高リスクであり、妊娠前に肺動静脈奇形(PAVM) のスクリーニングと治療が必要である。プロゲステロンの上昇による PAVM へ血流の増加のため PAVM が増大、破裂する危険が高まる。PAVM の治療は、経カテーテル塞栓術が第一選択であり、肺からの塞栓症や低酸素血症を予防・減少させ、妊娠合併症を軽減させることができる。妊娠・出産する可能性のある患者は、妊娠前の治療が原則であり、妊娠前の HHT 症例を見たときは内科、皮膚科、耳鼻科などの専門医と連携をとり、詳細な問診、全身検索を行ない、十分な疾患説明と遺伝疾患としての患者の教育、妊娠前の治療を行なう。また HHT 合併妊娠の際も、単科のみで対応するのではなく、産科、内科、皮膚科、耳鼻科など医療チームとして出産に向け対応する必要がある。

Keynote Lecture

5. 鼻出血の薬物療法

石橋総合病院 ○市村恵一

HHT における鼻出血の制御は容易ではない。中等症から重症例には鼻粘膜皮膚置換術、最重症例には外鼻孔閉鎖術が適応になるとはいえ、軽症例やこれらの外科的治療後においても遺残する出血に対しては鼻前庭への軟膏塗布、テープや留置物による鼻腔閉鎖、レーザー、APC、コブレーターなどによる焼灼の反復、薬物療法などが試みられる。このうち薬物療法に関しては、有効性、有害事象、価格など全ての点を満たすものは存在しない。古くは女性ホルモンとその受容体調整薬が推奨されていたが、近年トラネキサム酸を再評価する動きがあるし、VEGF 阻害薬モノクロナル抗体

である bevacizumab、β受容体阻害薬の propranolol や timolol、N-acetylcysteine、thalidomide などが有望視されている。大規模な比較対照試験も進行しつつあるので、今回は薬物療法について整理してみたい。

Keynote Lecture

6. 小児循環器領域における遺伝性出血性末梢血管拡張症

東京女子医科大学 循環器小児科

○杉山央、古谷喜幸、島田光世、中西敏雄、朴仁三

小児循環器領域の遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）における遺伝子検査および臨床像を検討した。

対象：臨床的に診断された HHT 患者の遺伝子異常（ALK1、ENG、RASA1、BMP2、SMAD4）を検索した。さらに治療として肺動静脈ろう（PAVF）に対するカテーテル治療および肺高血圧（PAH）に対する肺血管拡張薬について検討した。

結果：9/19 例（47%）で遺伝子異常（ENG4 例、ALK14 例、RASA1 例）を認めた。BMP2 および SMAD4 の異常は認めなかった。PAVF は 4 例（21%）、肺高血圧は 2/19 例（10%）に認めた。PAVF3 例にカテーテル治療をのべ 6 回施行した（年齢 11～59 歳）。PAVF に伴う症状はチアノーゼが全例、脳膿瘍が 1 例であった。動脈血酸素飽和度は治療前 $90.7 \pm 8.6\%$ から後 $95.4 \pm 3.9\%$ へ上昇した。6 回の治療のうち、5 回は Vascular Plug、1 回は coil で塞栓した。両側性は 2 例でいずれも進行性であった。PAH を合併した 1 例はエポプロステノール持続投与を要した。【結語】PAH の合併は稀である。HHT に合併する PAVF は多発性、進行性病変であることが多くカテーテル塞栓を行うことで膿瘍の予防や低酸素血症の改善が期待できる。

Keynote Lecture

7. 小児期発症の ALK-1 遺伝子異常を伴う遺伝性肺動脈性肺高血圧症は特発性に比して血管拡張性が低く予後が不良である

東邦大学医療センター大森病院 小児科

○高月晋一、中山智孝、直井和之、池原聡、松裏裕行、佐地勉

背景および目的

小児期発症の遺伝性肺動脈性肺高血圧（HPAH）は予後不良であるが、遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）の責任遺伝子である ALK-1 の異常を伴う小児例の、臨床像や肺血行動態の違い、予後については十分な報告がなく、今回後方視的に検討した。

方法

1992年から2015年までの間、当院で経過観察した小児期発症（≤18歳）のALK-1遺伝子異常の臨床データを後方視的に検討した。

結果

HPAH患者20例のうちALK1が5例であった。診断時年齢は7歳（2-14歳）、全例で家族内PAH発症があり、2例の家族で死亡があった。診断契機となった症状が、失神であったのが2例、咯血が1例あった。また、HHTで認める繰り返す鼻出血の既往が5例中3例に認められたが、全例で明らかな肺動静脈瘻の合併は認めなかった。5例全例で、急性肺血管拡張能試験における反応性は不良であった。また、5例全例でEpoprostenol持続静注療法が行われていたが、3年以内に2例が死亡、1例は肺移植を行っていた。

結論

小児期発症の、ALK-1遺伝子異常を伴うHPAHではHHTで認める繰り返す鼻出血の既往があったが、動静脈奇形の合併は認めなかった。また、肺血管拡張性は低く、予後が不良であった。

8. 遺伝性出血性毛細血管拡張症の遺伝子解析: PAH との比較

榊原記念病院 臨床遺伝科¹⁾、国立循環器病センター²⁾、大阪市立総合医療センター 脳神経外科³⁾
○森崎裕子¹⁾、山田修²⁾、小宮山雅樹³⁾

遺伝性出血性毛細血管拡張症（HHT）は、ENG (Endoglin)、ACVRL1 (ALK1)、SMAD4 (Smad4) など TGF-βシグナル伝達系の遺伝子とその病因遺伝子として同定されている。我々は昨年までの本研究会においてHHT発端者161名について遺伝子解析結果を報告してきたが、その後本年3月までに39名の発端者を含む72名に追加解析を施行したので、そのデータを加えて再解析を行った。HHT200例の解析の結果、175例（88%）で病的変異が同定された。原因遺伝子の内訳はENG変異107例（61%）、ACVRL1変異62例（35%）、SMAD4変異2例（1.1%）、BMP2変異4例（2.3%）であり前回とほぼ同様の傾向であった。

一方、肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、HHTとは発症機序も症状も異なる疾患であるが、遺伝学的にも臨床的にもオーバーラップが見られる。今回の解析でも、PAHの原因遺伝子であるBMP2遺伝子の変異がHHT発端者4例で認められ、ENGやACVRL1の遺伝子変異によるHHTでもPAH合併を7例認めた。これらの症例の経過を検討しながら、PAHとHHTの比較を行う

Keynote Lecture

9. HHT 例の腹部超音波所見～チェックポイントと検査のコツ～

秋田赤十字病院 超音波センター¹⁾、市立横手病院 内科²⁾、秋田大学医学部 保健学科³⁾
○石田秀明¹⁾、長沼裕子²⁾、塩谷隆信³⁾

腹部臓器を観察する際最も多用されるのは超音波検査である。これは、この検査の持つ非侵襲性、非被爆性、高空間分解能、高時間分解能、によるものであるが、反面、検査施行者の力量により得られる情報の質と量が大きく異なる欠点がある。この lecture では HHT 例の腹部超音波検査のチェックポイントと検査のコツを講演者の経験をもとにお話ししたい。

1) チェックポイントは、

a) 拡張し高流速した腹腔動脈、肝動脈, b) 肝内短絡の把握, c) 肝内腫瘤の拾い上げと性状把握, d) 門脈、肝静脈、の血行動態, e) 臍周囲の動脈-静脈奇形の有無の確認、などが主体となる。これは HHT 例における腹部臓器の異常は肝にほぼ集中するためである。具体的には、腹腔動脈や肝動脈の流速は通常の 3 倍程度になり hyperdynamism の状態となる。また、肝内に多数の短絡路が形成される。それは、動脈-門脈、動脈-静脈、門脈-静脈、静脈-静脈、であり、カラードプラで丹念に脈管走行を追う事で数ミリの小短絡の検出も可能である。HHT 例では、肝門部から肝辺縁まで、ほぼ均一に短絡路がみられる特徴がある。また短絡径が増大すると門脈逆流、肝静脈の拍動性の変化、などがみられる。肝内には、長期の血行異常により血管腫や FNH 類似腫瘤が、臍周囲には動脈-静脈奇形が発生することがある。

2) 検査のポイントは、

1) カラードプラ検査では、カラーゲインや流速レンジを変えながら観察する。不適當な場合は組織振動による tissue vibration が生じ観察の妨げになる。

2) FFT (ドプラ) 波形取得に関しても同様の細かい調整が必要である。不適當な場合は波形全体の評価が困難となる。

3) 造影超音波検査では、Mechanical index(M.I.)は通常より抑えながら肝内の観察をする必要がある。また、造影超音波検査は、至適断面と至適条件を推定した後で開始するのがいい。

まとめ：HHT 例の腹部を超音波で観察する時は、超音波装置や原理を理解した上で検査に当たる必要がある。もう一度、この認識を再確認し検査にあたる必要がある。

文献：Naganuma H, Ishida H, et al.AJR1995;165:1421-5

Keynote Lecture

10. HHT の肝病変の診断と治療

大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 ○大須賀慶悟

HHT では、肝血管奇形が 32-78% の患者で認められ、特に HHT2 で頻度が高い。肝血管奇形の大半は無症状である。約 8% の患者で、AV シャントに伴う高拍出性心不全や胆管障害、AP シャントに伴う門脈圧亢進症、そして PV シャントに伴う肝性脳症などの症状が出現し、内科的治療、肝動脈塞栓術、肝移植が治療選択肢となる。内科的治療は、心不全、腹水、食道静脈瘤、胆管炎などへの対症療法である。近年 bevacizumab の有効性が注目されており、胆管虚血の改善例や、肝移

植の回避例の報告がある。肝動脈塞栓術は、肝梗塞や治療関連死の頻度が高く、第一選択ではない。肝移植は、根治的となり得るが適正な移植時期は未確立である。Mayo Clinic から症状出現のリスク因子（年齢、性別、Hb、ALP）のスコア化が提唱されており、HHT 肝病変のリスク評価や今後の薬物療法などの臨床試験における適格規準への応用が期待される。

特別講演

11. 呼吸不全難病研究プロジェクト

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 ○巽浩一郎

症例は 21 歳女性、21 歳時に肺動静脈瘻の診断で肺部分切除術を施行。27 歳時にオスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症）（HHT）の診断を受けるも、医療機関での経過観察をされず。35 歳時に第 3 子妊娠 25 週にて、肺動静脈瘻の破裂による胸腔内出血の診断にて入院。再出血の可能性が高いと判断され、妊娠 26 週に肺部分切除術を施行。36 週帝王切開にて無事に女兒を出産。

症例は 25 歳女性、17 歳時に労作時息切れを主訴に来院、右心カテーテル検査などにて、肺動脈性肺高血圧症の診断。8 年後、HHT の家族歴あり、ACRL1 遺伝子変異あり、BMP2 変異なし、HHT の診断。ワルファリン投与にて頻回咯血あり、経過観察にて肺高血圧症の進展を認めた。

HHT は多臓器にまたがる疾患である。全身性疾患としてのオスラー病は、遺伝カウンセリングを含め、多診療科連携が必要になる。今後どのように適切に HHT 患者さんを診ていくかが問われている。

Keynote Lecture

12. 脳・脊髄と HHT

大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科 ○小宮山雅樹

HHT における神経症状を、脳病変と脊髄病変に分けて報告します。

脳病変

脳症状は、1 脳自身の病変、2 肺動静脈瘻による脳への影響、3 他に分けることができます。

1 は、脳の動静脈奇形からの出血や局所脳症状、痙攣があります。広義の脳動静脈奇形は、多発性で表在性病変が多く、a. direct shunt を有する動静脈瘻 fistula、b. nidus を持つ狭義の脳動静脈奇形、c. nidus や動静脈シャントのない capillary vascular malformation に分けられます。

2 は、肺動静脈瘻からの paradoxical embolism による一過性脳虚血発作・脳梗塞や脳膿瘍があり、他に呼吸不全による多血症を背景に一過性脳虚血発作・脳梗塞が起こります。paradoxical embolism と肺動静脈瘻のシャントの大きさとは直接関係はないとされています。

3 肝不全による肝性昏睡が挙げられます。HHT type2 の高齢の女性に多いとされます。脳 MR 検査の T1 強調画像で、基底核(淡蒼球)に両側対称に高信号を呈するマンガニ沈着は、通常無症状ですが、肝臓における門脈-静脈シャント porto-venous (systemic) shunt の存在を示します。

HHT と直接の関連は証明されていませんが、脳皮質形成不全や developmental venous anomaly、脳動脈瘤の合併の報告があります。

HHT の動静脈奇形の実験モデルが多数作成されており、endoglin/ALK1 の developmental model [ENG+/-, ALK1+/-]や adult (conditional) model [ENG2f/2f, ALK12f/2f]などにより精力的に研究が進んでいます。動静脈奇形の形成における炎症や血管新生因子の関与・必要性なども明らかになってきています。

脊髄病変

脊髄病変と HHT の関連の報告は多くはありません。頻度は 1%程度とされますが、一旦症候性になれば対麻痺になり重篤な神経症状を呈します。

Key word: animal model, brain abscess, brain AVM, brain infarction, spinal AVM, paradoxical embolism

参考文献

Komiyama M: Pathogenesis of brain arteriovenous malformations. Neurol Med Chir (Tokyo) (in press)

13. Hereditary hemorrhagic telangiectasia に合併した de novo AVM

北海道大学病院 脳神経外科¹⁾、北海道医療センター 脳神経外科²⁾

○下田祐介¹⁾、長内俊也¹⁾、中山若樹¹⁾、牛越 聡²⁾、寶金清博¹⁾

【はじめに】AVM は de novo に発生しないと考えられてきたが MRI 等の診断機器の発達により de novo AVM の報告が散見される。濃厚な家族歴を背景にもつ男児で、幼少期に異状を指摘されず、数年後に AVM の診断に至った小児例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。【症例】5 歳男児。母と兄に HHT の家族歴がある。生後 5 ヶ月時のスクリーニング脳・脊髄 MRI では異常は指摘されなかった。5 歳時に一過性の激しい頭痛が出現。再度 MRI を実施したところ、右頭頂葉に異常血管構造を指摘。精査の DSA で右頭頂葉に主座をおく AVM の診断にいたった。Onyx を用いて術前に塞栓術を行い、開頭術で病変を摘出した。【結語】HHT の家族歴がある場合には、初回スクリーニングで病変を指摘できない場合でも新たに病変が出現することがありうる。定期的なスクリーニングの実施を検討すべきであり、家族への啓蒙も重要である。

14. 遺伝性出血性毛細血管拡張症に関連する肺動静脈瘻による奇異性脳塞栓症の臨床的検討

大阪市立総合医療センター 脳神経外科¹⁾、脳血管内治療科²⁾

○寺田愛子¹⁾、石黒友也²⁾、小宮山雅樹²⁾

目的：遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) に関連する肺動静脈瘻による奇異性脳塞栓症の臨床的特徴を報告する。

方法：2004年から2016年2月に、臨床的または遺伝子検査で確定診断したHHT全167例で、肺動静脈瘻を合併した93例のうち、虚血性脳卒中または脳膿瘍をきたした24例について臨床的特徴を検討した。

結果：肺動静脈瘻を有する93例中24例(26%)に奇異性脳塞栓症を認めた。男性13例、女性11例で、年齢は9-72歳(平均42歳)であった。21例で遺伝子検査を行い、HHT1型が18例、HHT2型は2例で、1例で遺伝子変異が検出されなかった。21例に虚血性脳卒中を認め、症候性は11例であった。脳膿瘍は3例で、頭痛、発熱で発症した。肺動静脈瘻による自覚的な呼吸器症状を認めたのは9例であった。肺動静脈瘻は、多発病変が19例、単一病変が5例で、各症例で栄養動脈が最大の病変の栄養動脈径は、2.3-11mm(中間値4.1mm)、静脈瘤の最大径は6.9-69mm(中間値16mm)であった。22例57病変に塞栓術が施行され、3例に外科的切除術が施行され、1例は塞栓術予定である。当院初診時からの平均観察期間は52か月で、この間に塞栓術後の2例で虚血性脳卒中の再発を認め、このうち1例は化膿性脊椎炎も認めた。

結論：HHT関連の肺動静脈瘻では、26%に奇異性脳塞栓症を認めた。栄養動脈が3mm未満でも奇異性脳塞栓症を起こすため、治療可能であれば、治療適応と考える。

15. HHT患者における頭部MRI: SWI (Susceptibility-Weighted Imaging)を含めた検討

秋田大学医学部 放射線科¹⁾、呼吸器内科²⁾、保健学科³⁾

○大谷隆浩¹⁾、高橋聡¹⁾、浅野友之¹⁾、奥田佑道²⁾、佐藤一洋²⁾、佐野正明²⁾、橋本学¹⁾、
塩谷隆信³⁾

SWIはdevelopmental venous anomaly (DVA)を含めた種々の病変の検出に有効な撮像法であるが、HHT患者に対する頭部MRIでの報告は少ない。今回我々は当院で2004年10月～2016年3月に撮像されたHHT患者23名(男性11、女性12、10-77(平均43.2)歳)の頭部MRIをretrospectiveに評価し、SWIの有用性について検討した。23例中SWIは19例、造影T1WIは13例で行われていた。異常を認めなかったのは6例で、淡蒼球のT1WI高信号は4例でみられたがSWIでは正常の低信号とのoverlapのため所見の解釈が難しいと考えられた。DVA及び疑いは2例で認められSWIで特徴的な所見が得られた。造影を行わないscreeningの場合SWIは有用な追加情報が得られる可能性があるが、造影を行う場合、有用性は必ずしも高くないと考えられた。

16. ガレン大静脈瘤 と Endglin に関する遺伝子学的考察

千葉西総合病院 神経放射線科¹⁾、国立成育医療 研究センター放射線診療部²⁾、千葉西総合病院 脳神経外科³⁾
○飯塚有応¹⁾、堤義之²⁾、大野慎吾³⁾、熊井潤一郎³⁾、鈴木泰篤³⁾

HHT に合併する中枢神経系の血管奇形としては、軟膜動静脈奇形、硬膜動静脈、海綿状血管奇形、脊髄血管奇形 が報告されている。ガレン大静脈瘤は脈絡叢に動静脈短絡を生じる先天性能動静脈短絡疾患であり、胎生期の小児脳血管奇形の約 30% を占めると報告されている。自験例ガレン大静脈瘤 44 例中、4 症例に対して遺伝子検査を施行し、Endoglin と RASA1 各々 1 症例の遺伝子異常を確認した。文献的に RASA1 遺伝子異常が確認された報告は散見されるが、Endoglin(HHT type1) が確認されたガレン大静脈瘤の報告は 2012 年に我々が Pediatrics に報告した自験例のみである。先天性脈絡動静脈短絡疾患であるガレン大静脈瘤発生の誘因と遺伝子異常を考察、報告する。

Keynote Lecture

17. PAVF の経カテーテル治療：治療戦略を中心に

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 ○杉浦寿彦

肺動静脈瘻(PAVF)は肺動脈と肺静脈が肺内で毛細血管を介さないで異常短絡(シャント)をきたす血管奇形であり、オスラー病 (HHT) の 15-60% に合併すると報告されている。多くは無症状であるが、重症化すると、右左シャントに起因する呼吸困難・チアノーゼ(低酸素血症)・奇異性脳梗塞・脳膿瘍・細菌性心筋炎や瘻の破裂による咯血・血胸をといった重篤な合併症を発症し、HHT 患者の予後や QOL に深く関わる。従前は外科的切除が選択されていたが、1979 年に Taylor らが経カテーテル的コイル塞栓術による治療を報告して以降その有用性が確立してきており、現在ではこれが第一選択の治療法となっている。ただちよき当科でも 1994 年に第 1 例を施行して以降、現在までに約 100 症例に対してコイル塞栓術を施行している。ここでは当科でのコイル塞栓術の実際を紹介するとともに、治療戦略や治療成績、合併症などについて、自験例及び文献的な考察を踏まえて議論をしていきたい。

Keynote Lecture

18. 肺動静脈奇形の経カテーテル塞栓術：治療困難な症例

大分大学医学部附属病院 放射線部 ○清末一路

肺動静脈奇形の塞栓術はその低侵襲性と簡便性により広く普及し、現在では第一選択の治療法となっている。一方で、脳梗塞等の合併症の報告もあり、かつ治療に危険を伴う症例や根治が困難な症例、再発症例なども存在する。塞栓術における危険性として解剖学的リスクと血行動態のリスクが

存在する。解剖学的リスクとしては流入動脈が短い、短絡や流出静脈径が大きい、中枢側に存在するなど挙げられる。複数のリスクを有する症例では塞栓物質の逸脱の危険性が高く、何らかの逸脱防止手技を併用することが重要である。血行動態的なリスクとしては肺高血圧症の合併が挙げられる。肺高血圧症を合併例では短絡閉塞により悪化する可能性もあることから治療適応は慎重に考慮する必要がある。最も治療困難ものはび慢性 AVM であり、塞栓後の再発症例が挙げられる。部位としては S3 の病変が急峻な角度のため他の部位より難度が上がる。これら治療困難例を提示し概説する。

19. 画像と一致しない著明な低酸素血症を合併した肺動静脈瘻の一例

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科¹⁾、東千葉メディカルセンター 呼吸器内科²⁾、日本医科大学
千葉北総病院 放射線科³⁾

○杉浦寿彦¹⁾、東海林寛樹¹⁾、山本慶子¹⁾、笠原靖紀²⁾、東出高至³⁾、坂尾誠一郎¹⁾、田邊信宏¹⁾、
巽浩一郎¹⁾

症例は 66 歳女性。当院消化器外科より術前肺機能異常精査にて当科に紹介された。画像上右 S3 に流入血管径 3mm, 瘻径 11mm の単発の肺動静脈瘻を認めた。オスラー病の所見は認められなかった。喫煙歴があり肺機能上 1 秒率は 67% で慢性閉塞性肺疾患は認められたが画像上著明な気腫性変化は認めなかった。しかし SpO₂ は 90% で、血液ガス分析でも PaO₂:64mmHg, PaCO₂:31mmHg と著明な 1 型呼吸不全であった。肺高血圧症の合併等を疑い右心カテ施行したが、平均肺動脈圧は 12mmHg, 肺動脈楔入圧は 5mmHg, 心係数は 4.61ml/min/m² と肺高血圧症は合併しておらず、O₂ Step Up も認めなかった。ただ肺血流シンチによる右左シャント率は 19% であった。肺動静脈瘻だけではこの低酸素血症と右左シャントは説明できないと考えられた。この症例の診断と治療経過の詳細は学会時に詳述する。

20. 経カテーテルコイル塞栓術治療後にも奇異性塞栓を認めたびまん性の肺動脈奇形の一例

秋田大学大学院 循環器内科・呼吸器内科

○奥田佑道、佐藤一洋、須藤和久、長谷川幸保、浅野真理子、竹田正秀、飯野健二、佐野正明、
渡邊博之、塩谷隆信、伊藤宏

遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)において PAVM(肺動静脈奇形)は頻度の高い合併症の一つで奇異性塞栓や低酸素血症を来すことが報告されている。治療にはカテーテルコイル塞栓術が用いられ当院においても良好な成績をおさめているが、今回塞栓術治療後に奇異性塞栓を再発した症例を経験したため治療経過を含め報告する。症例は 19 歳男性、16 歳の時に健診で胸部異常陰影を指摘され当科を紹介受診。初診時 PaO₂ 49Torr と低酸素血症を認めた。CT では明らかな PAVM 以外に微

小な病変もびまん性に認めていた。治療適応となる病変計 20 か所を 3 回の治療ですべて塞栓した。初診時の頭部 MRI では脳梗塞は認めていなかったが、治療終了後の MRI ではラクナ梗塞を認めていた。その後の MRI では新規の脳梗塞病変は認めず、CT では PAVM の新規病変や増大病変も認められた。19 歳時に意識消失あり、MRI で新規の脳梗塞を認め、再度肺動脈血管造影評価を行った。以上について、文献的考察を含め報告する。

21. 高度貧血・意識消失を伴う難治性鼻出血、難治性消化管出血を繰り返した HHT の 1 症例

島根大学医学部 総合医療学講座¹⁾、同消化器内科²⁾、同耳鼻咽喉科³⁾
○公受伸之¹⁾、石橋豊¹⁾、木下芳一²⁾、川内秀之³⁾

高度貧血、難治性鼻出血、消化管出血を繰り返す HHT 重症例について報告する。【症例】72 歳男性。主訴:難治性鼻出血。現病歴: 38 歳より反復性鼻出血、貧血で時々輸血。60 歳頃に増悪、62 歳で HHT と診断。68 歳で慢性膵炎、肺炎、出血・貧血にて入退院を繰り返し紹介。食道~胃に多発性血管拡張、肝内血管奇形、脾-左腎静脈短絡を認めた。69 歳、Hb 3.2 g/dl で入院加療。72 歳、週 1 回以上の輸血療法。8 月、大量鼻出血、Hb2.9 g/dl、血液誤嚥、高アンモニア血症、意識消失で入院。止血困難で誤嚥・呼吸器管理を繰り返した。11 月、胃出血に APC 施行後、左内腸骨動脈瘤手術。鼻出血再増悪し動脈塞栓術、気管切開、鼻粘膜電気焼灼術、トラネキサム酸を併用。再増悪し左舌動脈結紮術。73 歳、小腸出血による大量黒色便、輸血継続の方針。【考察】難治性出血性病変には局所療法は限界で、抗血管新生療法の適応と考えられた。

22. 肺動静脈奇形に対するコイル塞栓術における容積充填率と再開通についての検討

名古屋市立大学 放射線科

○下平政史、橋爪卓也、河合辰哉、鈴木一史、太田賢吾、芝本雄太

【目的】肺動静脈奇形に対するコイル塞栓術後の容積充填率を術後の再開通の有無と比較検討する。【方法】対象は、未治療の肺動静脈奇形に対してコイル塞栓術が施行され、術後に造影 MRA もしくは肺動脈造影にて再開通の有無が評価された 36 症例 69 病変。22 病変では、再開通が確認され（再開通群）、47 病変では、閉塞が確認された（閉塞群）。塞栓された肺動静脈奇形の容積と使用コイルの容積により、容積充填率を計算し、再開通群、閉塞群にて比較した。【結果】容積充填率は、再開通群では、中央値 23% (13-47%)、閉塞群では、中央値 57% (11-100%) であり、閉塞群が有意に高かった ($P < 0.0001$)。【結論】肺動静脈瘻に対するコイル塞栓術における容積充填率は、術後再開通の有無と有意に相関が見られた。

23. 肺動静脈奇形の診断および治療効果判定における time-SLIP 法非造影 MRA の有用性

【目的】肺動静脈奇形の診断および治療効果判定における time-spatial labeling inversion pulse 法非造影 MRA (time-SLIP MRA) の有用性を明らかにする。【方法】連続 11 例 38 病変の肺動静脈奇形に対して time-SLIP MRA を撮像した。対象病変を初期診断群 (未治療 35 病変) と治療後評価群 (塞栓後 28 病変) に分類し、2 名の放射線科医が評価した。初期診断群では、病変描出の視覚評価 (1:評価不能 - 4:最良の描出)、病変部位およびタイプ分類の評価を行い、DSA 所見と比較した。治療後評価群では、time-SLIP 非造影 MRA の再開通診断能を評価した。両群ともに評価者間一致率は重み付けk係数で評価した。【結果】初期診断群では、10 例 34 病変で診断的スコアを示した。視覚評価スコアの中央値は 4 であり、評価者間一致率は良好であった (k値=0.85)。また、診断的画像が得られた全例で、病変部位および病変タイプの診断が可能であった。治療後評価群では、塞栓後病変の再開通診断の検出感度、特異度および診断正確度はいずれも 100%であり、良好な評価者間一致率 (k値=1.00) を示した。【結論】Time-SLIP MRA は無被爆、非造影での血行動態評価が可能であり、肺動静脈奇形の初期診断および再開通評価に有用と考えられる。

24. 肺血流シンチグラフィにおける ROI の置き方によるシャント率の比較検討：第一報

秋田大学医学部 放射線科¹⁾、中央放射線部²⁾、呼吸器内科³⁾、保健学科³⁾
○浅野友之¹⁾、大谷隆浩¹⁾、木谷弘幸²⁾、虻川嘉大²⁾、奥田佑道³⁾、佐藤一洋³⁾、佐野正明³⁾、
高橋聡¹⁾、橋本学¹⁾、塩谷隆信⁴⁾

肺血流シンチグラフィにおける肺野の ROI の置き方によるシャント率の違いについて比較検討した。肺動静脈奇形を有する HHT (または疑い) 患者 10 症例 (男性 8 女性 2 平均年齢 42.7 歳) を対象とした。シャント率は $1 - (\text{肺血流のカウント数} / \text{全身のカウント数})$ にて算出し、前面像と後面像の双方で解析した。長方形の ROI を枠内に両肺が入るように置いた場合のシャント率の平均は前面 $17.9 \pm 4.5\%$ 、後面 $14.3 \pm 3.9\%$ であった。ROI をフリーハンドで両肺の辺縁をそれぞれ囲むように置いた場合のシャント率の平均は前面 $27.5 \pm 5.4\%$ 、後面 $23.6 \pm 4.8\%$ であった。平均値の差は前面で 9.6 ポイント、後面で 9.3 ポイントであり、ROI の置き方によりシャント率が大きく違っていた。HHT 患者の評価に際しては ROI の置き方に留意し施設ごとの基準値をあらかじめ決めておくことが重要と考えられた。

25. 肺動静脈奇形に対する Sac embolization における従来のコイルと the Penumbra Coil 400 のコストの比較検討

千葉大学医学部附属病院放射線科¹⁾、呼吸器内科²⁾、東千葉メディカルセンター呼吸器内科³⁾、

日本医科大学千葉北総病院放射線科⁴⁾

○雑賀厚至¹⁾、東出高至^{1,4)}、杉浦寿彦²⁾、西山晃¹⁾、土屋智史¹⁾、堀越琢郎¹⁾、笠原靖紀³⁾、
巽浩一郎²⁾、宇野隆¹⁾

【目的】肺動静脈奇形に対する sac embolization は再疎通率を下げるメリットがある一方で、高コストがデメリットのひとつである。従来のコイルの使用群と the Penumbra Coil 400(PC-400)の使用群でのコイルの総本数、コストについて検討した。【対象と方法】肺動静脈奇形に対してコイル塞栓術をした 55 病変中、sac embolization を行った 30 病変を対象とし、コイルの総本数、コストを後ろ向きに評価した。【結果】コイルの総本数は PC-400 の使用群で平均 13 本(3-25 本)、従来のコイルの使用群で平均 18 本(4-35 本)だった。コストはそれぞれ平均 826,690 円(305,500-2,049,200 円)、平均 1,518,333 円(375,300-3,116,100 円)であり、有意差を認めた($p<0.05$)。【結論】PC-400 がコストを削減できる可能性がある。

26. 胸部レントゲンによる肺動静脈瘻の発見頻度についての検討

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科¹⁾、東千葉メディカルセンター 呼吸器内科²⁾、
日本医科大学千葉北総病院 放射線科³⁾

○山本慶子¹⁾、杉浦寿彦¹⁾、笠原靖紀²⁾、東出高至³⁾、坂尾誠一郎¹⁾、田邊信宏¹⁾、巽浩一郎¹⁾

【目的】肺動静脈瘻(pAVM)は無症状であることが多く、画像で診断されることが多い。Screening としては胸部 CT が推奨されているが実際には健診での胸部レントゲン異常で紹介されることが多い。胸部レントゲンのみでどれだけ pAVM を指摘されているかを調査し、それ以外の群と患者背景に差があるが検討をした。【方法】対象は当院で 2008-2016 年に pAVM と診断された 61 例(年齢 54 ±17 歳, 男性;7 名)。カルテから発見契機を胸部レントゲン群とそれ以外群に分け、それぞれの群で性別・年齢・病変の最大径・病変の個数・右左シャント率に差があるか検討を行った【結果】胸部レントゲン群は 36 名(60%)であった。オスラー病合併は 15 名(24%)であった。病変の最大径は 11 ±6mm、病変の個数は 1 個が 46 名(75%)、右左シャント率は平均 9.1±3.1%であったが、これらの項目は 2 群間で差を認めなかった。【結語】pAVM の Screening として胸部レントゲンは十分有用な modality と考える。