

KL-1 オスラー病の概説と問題点

○西田 武生(にしだ たけお)¹⁾、大須賀 慶悟²⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学、2)同 放射線診断・IVR 科

オスラー病は、HHT(hereditary hemorrhagic telangiectasia)や Osler-Weber-Rendu 病とも呼ばれ、皮膚粘膜の血管拡張と、肺、肝臓、脳などに内臓血管奇形を来すことがある遺伝性希少疾患である。有病率は5-8000人に1人とされており、本邦においても約10000人の患者が見込まれている。症状として最も多いのは頻回の鼻出血であり90%以上の患者で見られるが、ほかには、肺 AVF は約30%に、脳 AVM は約10%に、肝臓 AVM は約70%に見られる。希少疾患であるがゆえに、医療者においても認知度は高くなく、診断に至るまでに時間を要することが多い。また、診断されても鼻出血から多臓器までを横断的に診療できる施設は多くない。

オスラー病の診断基準としては Curaçao criteria が用いられ、1)頻回の鼻出血、2)皮膚粘膜の血管拡張病変、3)内臓の動静脈奇形、4)一親等血縁者および兄弟の家族歴、のうち三項目以上を満たす場合に Definite、二項目で Probable、一項目で Unlikely とされる。この診断基準の正診率は高いが、若年者においては偽陰性に注意が必要である。これは1)2)の様に年齢とともに顕性化してくる項目が含まれているからである。よって、オスラー病の親をもつ若年者の診断を補う手段としては、遺伝子検査や各臓器のスクリーニング検査などが挙げられる。

オスラー病は常染色体優性遺伝形式を取り、*ENG* と *ACVRL1* の遺伝子異常が大半で、他に若年性ポリポーシスを合併する *SMAD4* の異常もある。これら遺伝子は何れも TGF- β 受容体に関連するものである。遺伝子検査の問題点としては、mutation が特定されるのが80%程度に留まる点、遺伝子検査できる施設が限られている点、検査費用が自費である点が挙げられる。

オスラー病と診断された場合もしくは疑われる場合、内臓血管病変により重篤な合併症を起こすことがあるため、臓器のスクリーニング検査が考慮される。その頻度と確立された治療法の有無から、対象とされる臓器は脳と肺が一般的である。本邦では脳は MR で、肺は CT でスクリーニングされることが多いが、放射線被曝に敏感な諸外国では肺 CT の前にバブル心エコーで右左シャントの有無を見ることが一般的に行われている。

日本のオスラー病診療の向上を目指すにあたり、未解決な医学的問題点や社会的問題点を提示し、解決への路を探りたい。

KL-2 海外研究の最新トピックス

○公受 伸之(おおやけ のぶゆき)、石橋 豊

島根大学医学部 総合医療学講座

HHT の病態は癌研究者や血管生物学者も注目しており、海外では多くのメーカーの協賛を得て精力的に進められている。講演では臨床・基礎分野における最近の知見について概説する。

(臨床分野)

HHT アプリの開発、日記による生活習慣のチェックや毎日 5 時間の短期鼻腔閉鎖の有効性が報告され、療養上有用な研究が今後も期待される。両親の生命予後の比較研究では、HHT1 でのみ未診断 AVM のため配偶者より 7 歳寿命が短く、早期診断・介入の重要性が示された。また、癌の予後に関し非 HHT より HHT 患者の方が生命予後は良く、遺伝子異常が癌の進行に抑制的に働く可能性が指摘された。数%の患者では、貧血に対する鉄剤投与により鼻出血が悪化することが報告された。ベバシツマブによる抗血管新生療法に関し、鼻出血に対するスプレーの効果をみた 2 つの臨床試験は否定的な結果であった。エストリオール及びトラネキサム酸スプレーも無効であり、スプレー治療について再考を要する。局所注射の試験が進行中である。全身投与の有効性は多くの報告があるが、最近では低容量化が試みられている。投与方法・量の適正化と重大な副作用である血栓症への対策が課題である。サリドマイドの長期成績や新たな薬剤のトライアルも報告された。

(基礎分野)

BMP9 シグナル伝達の新たな知見や PI3K/AKT/mTOR、NOTCH シグナル、シェアストレス、内皮細胞-壁細胞連関との関係が検討され、新たな分子標的が探索されている。病変形成の機序として 3 段階モデル(heterozygosity, loss of heterozygosity, angiogenic stimulation)が提唱され、AVM 形成におけるマクロファージの役割に注目が集まっている。新たな治療戦略として、Ataluren を用いてナンセンス変異による終止コドンを再翻訳する変異特異的治療が試みられている。

KL-4 鼻出血に対する治療選択肢や救急対応の現状

○市村 恵一(いちむら けいいち)

石橋総合病院

ほとんどの HHT 患者が症状として持つ鼻出血であるが、一般の医師にとって、さらには耳鼻咽喉科医ですら適切な対処が取られていない現状がある。治療目的としては出血している場での止血と、出血を起こさせにくくする予防とがあり、区別して話を進める。

<出血防止のための治療法>

鼻出血が起こるためには、血管壁の破綻と血管周囲粘膜の破綻の二つの要素が重なる必要がある。HHT の血管には中膜筋層の低形成と内膜弾性板の欠如がみられ、わずかな刺激で破綻しやすい。したがって血管壁の強化と血管周囲結合織の強化が必要となる。現段階で、これらの作用が証明されている(in vitro data も含め)物質にはエストロゲン、ベヴァシズマブ、トラネキサム酸、 β アドレナリン作動薬、サリドマイドがある。これらを内服、軟膏塗布、点鼻などの方法で投与するが、まだ多数例での比較有効性は証明されていない。これらを試みた上で観血手技を追加する。軽症例にはコブレータや APC での焼灼、中等症から重症例には鼻粘膜皮膚置換術、最重症例は気流刺激だけでも出血するので外鼻孔閉鎖術を行う。しかし、これでも完全に制御できない例は存在する。

<出血中の救急対応>

出血すると血管は反射性に筋収縮が起こり止血方向に作用するが、HHT ではその機構が働きにくいいため、局所の圧迫と血液凝固作用に期待するしかない。通常の鼻出血ではボスミン液に浸したガーゼを暫く局所に留置するが、HHT ではボスミンによる血管収縮は期待できないし、ガーゼを抜こうとすると、それが原因で再出血するため、この操作は意味がない。前屈の坐位にさせ、手指で鼻翼を圧迫して数分待つか、サージセルやカルトスタットを入れた上で同様操作をすれば止血できる。大量出血例には輸血も必要となる。

O-1 オスラー病に伴う鼻出血に対するコブレーションシステムの使用経験

○端山 昌樹(はやま まさき)¹⁾、赤澤 仁司²⁾、前田 陽平¹⁾、岡崎 鈴代¹⁾、識名 崇²⁾、
武田 和也¹⁾、津田 武¹⁾、猪原 秀典¹⁾

1)大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学、2)市立池田病院 耳鼻いんこう科

オスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症)は、皮膚・粘膜の毛細血管拡張や多臓器の動静脈奇形を特徴とする常染色体優性遺伝疾患で、鼻出血・奇異性脳塞栓・消化管出血などの症状を呈する。特に鼻出血はオスラー病患者の90%以上に認められ、患者のQOLを損なうだけでなく、貧血のため輸血まで要する場合もあり、対応が必要な症状である。軟膏塗布や出血時のパッキングなどで初期対応されるが、出血の頻度が多い場合には外科的治療が求められる。外科的治療の一つである鼻粘膜焼灼術は有効な手段ではあるが、鼻中隔穿孔の危険性がある。そのため、焼灼に用いるデバイスには周囲組織への損傷が少ないものが求められ、KTPレーザーが広く用いられてきた。しかしながらKTPレーザーでの焼灼では術中の出血に対して、内視鏡のclearな視野とdryな環境を保つことが難しい。

そこで我々は現在、保存加療に抵抗するオスラー病に伴う鼻出血に対して、コブレーター[®]を用いた鼻粘膜焼灼術を行っている。コブレーター[®]とは高周波バイポーラーシステムであり、低温(40-70°C)での処理が可能であることより、周辺組織への熱損傷が軽減されている。またバイポーラーシステムにより、アクティブ電極から出力した電流が、即座にリターン電極に回収されるため、こちらも周辺組織へ熱損傷軽減に寄与している。またコブレーター[®]の先端から生理食塩水の灌流と吸引が同時に可能であるため、clearな視野とdryな環境を保つことが可能であり、内視鏡操作に適している。

今回、我々はコブレーター[®]を用いた鼻腔粘膜焼灼術を行ったオスラー病症例6例12件のうち、術前後経過を追跡しえた10件について後向きに検討を行った。短期的には有効な結果であり、保存加療に抵抗する場合は有用な選択肢と考えられた。

O-2 鼻出血に対する入院加療を要したオスラー病 3 例の検討

○乾 崇樹(いぬい たかき)、寺田 哲也、神人 彪、谷内 政崇、尾崎 昭子、河田 了
大阪医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

遺伝性出血性毛細血管拡張症(Hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT, オスラー病)の合併症として、出血が生命予後を規定しうる脳や肺などの動静脈奇形の他に、QOL に大きく影響する症状として鼻出血が挙げられる。オスラー病においては血管中膜の筋層や内膜の弾性線維が欠如しており、また動静脈シャントの状態となるため、特に外界からの刺激にさらされやすい鼻腔前方粘膜からの反復性、難治性の鼻出血を多く認める。こういった組織学的な背景から、耳鼻咽喉科医による処置であっても、オスラー病患者の鼻出血は対処に難渋することが多い。

当科では、最近の 10 年間でオスラー病の 3 例に対し、鼻出血に対する入院加療を行った。30 歳女性、74 歳女性、64 歳男性(いずれも初診時)であるが、全例において複数回の入院加療を要した。加療の内容は、鼻出血の頻度が増加する度に不定期に KTP レーザーあるいは CO₂ レーザーを用いて出血部位の鼻粘膜焼灼を行う、大量出血に対して数度にわたり鼻内処置と脳外科での血管内手術による鼻内血管の塞栓を行う、MW 法による鼻粘膜皮膚置換術を行う、と各々異なるが、各例の出血の状況や患者背景を加味し検討、選択がなされた。

この 3 例のうち、2 例は当科受診以前にオスラー病との診断を得ていたが、1 例は頻回の鼻出血を認めていたものの、当科での止血処置時までオスラー病の可能性を指摘されたことが無かった。オスラー病は鼻出血を初発症状として耳鼻咽喉科を受診することも多いことが報告されており、しかるべき対応を取るために、鼻内所見や経過から本疾患を疑い問診に繋げることも重要と考えられた。

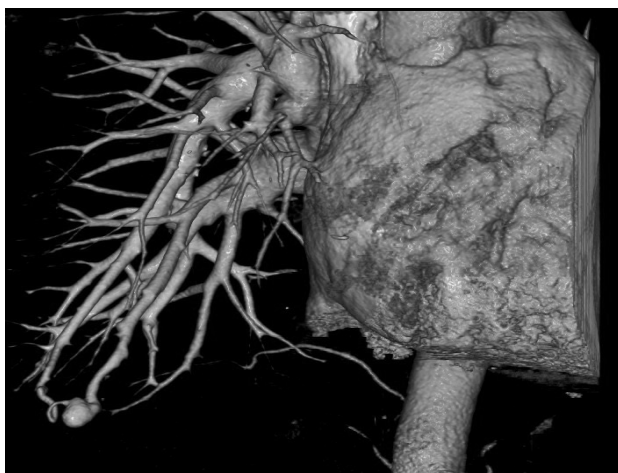
今回われわれは、当科での治療経験について検討し、これに文献的考察を加えて報告する。

O-3 鼻出血による高度貧血を呈した家族歴のない遺伝性出血性末梢血管拡張症の一例

○吉村 邦彦(よしむら くにひこ)¹⁾、伊藤 貴文¹⁾、島田 龍一¹⁾、太田 春彦¹⁾、
青野 ひろみ¹⁾、岸野 充浩²⁾

1)社会福祉法人 三井記念病院 呼吸器内科、2)同 放射線診断科

症例は 56 歳女性。幼少期から鼻出血を反復し、2000 年以降レーザー焼灼術を複数回施行した。54 歳時鼻出血による高度貧血のため近医に入院し輸血を行った。CT 検査で肺、肝内の動静脈奇形(AVM)を指摘され、当院紹介受診。その後の精査で、口唇・舌・皮膚および消化管粘膜に毛細管拡張を認め、造影胸腹 CT で、肺および肝臓に AVM を確認した。祖父母・両親に家族歴はなかったものの、Curaçao 診断基準で 3 項目を満たし、遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)と確定診断された。右肺 S8 の最大径 7mm、流入血管径 2.75mm の単発で simple type の AVM に対し、コイル塞栓術を施行した。HHT は常染色体優性遺伝性疾患であるため、通常家族内集積を伴い、本症例のように家族歴のない HHT は、これまでのところ症例報告は少ない。本症例では de novo の変異であると考えられる。HHT による鼻出血で、本症例のように輸血が必要になる程高度貧血を引き起こすこともある。電気凝固やレーザー凝固などの局所治療を行っても鼻出血のコントロールが困難である症例も少なくない。



S-1 当院での診療の実情 (脳血管内治療科主導の HHT 診療)

○小宮山 雅樹(こみやま まさき)¹⁾、寺田 愛子²⁾、石黒 友也¹⁾

1)大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科、2)同 脳神経外科

当院では脳血管内治療科の MK を中心の診療体制がとられており、循環器内科、呼吸器外科、耳鼻咽喉科、消化器内科、遺伝カウンセリングなど、必要な診療科へは、脳血管内治療科からコンサルテーションが行われる。他科とは良好な協力関係にある。基本的な考え方は、大きな morbidity・mortality につながる脳病変と肺病変のマネージメントを一貫して脳血管内治療科が行い、フォローアップも行うことである。初診のみ「オスラー病外来」(1人1時間枠)で診察を行う。疾患の基本知識は、MK のホームページで学習をしてもらう。家族スクリーニングの重要性も説明する。この脳血管内治療科中心の診療体制に大きな問題点はないと考えている。

スクリーニング検査は、1.小児以外は造影の脳 MR 検査(CVM も含めて検査)、2.肺・肝臓(腹部臓器)・脊髄を1回の造影 CT 検査で行なう。3.遺伝子検査も以前は同意が得られれば、初診時に行い、家族、特に小児のスクリーニングに役立てていたが、現時点では検査は行っていない。心臓超音波検査(bubble echo と肺高血圧症検査)、消化管の内視鏡検査・肝臓の超音波検査は、必要時のみ行い、ルーチンでは行っていない。初診時に、一般血液検査(Mn も含む)を行ない、2回目の診察は一般脳血管内治療科の外来枠で行い、脳造影 MR 検査と体幹造影 CT 検査の結果で、今後の治療方針が決まる。難病の認定書類の記入を希望されれば記入する。

遠方の患者さんも多く、すでに耳鼻科の主治医がいることが多いため、鼻出血の種々の治療法(Young/Saunders 法なども)についての説明を行うが、当院の耳鼻科にコンサルテーションする機会は多くはない。鼻出血緊急対応は、耳鼻科と協力し、必要であれば塞栓術を行うが、予防的な塞栓術は行わない。消化管出血緊急対応は、消化器内科に APC を依頼するが、予防的な APC はしない。鼻出血・消化管出血による重症の貧血に対しては積極的な輸血を行なう。200人以上の HHT 患者さんを診ているが、医療圏の関係で、緊急対応の件数は多くはない。

S-2 千葉大学病院におけるオスラー病診療体制について

○杉浦 寿彦(すぎうら としひこ)

千葉大学医学研究院 呼吸器内科学

千葉大学医学部附属病院においては 2016 年 10 月に肺循環疾患に対して多診療科多職種横断的な診療を行う目的で呼吸器内科を中心として肺高血圧症センターを立ち上げた。肺循環疾患が、呼吸器内科だけでなく、呼吸器外科・循環器内科・心臓血管外科・消化器内科・アレルギー膠原病内科・皮膚科・小児科・救急科・放射線科・検査部・放射線部・集中治療部・リハビリなど数多くの診療科・部が関与する疾患であることが、このようなセンターを立ち上げた目的である。オスラー病に関しても、この疾患が遺伝性肺高血圧症を合併する可能性があることから、このセンターで診療を行うこととしている。将来的にはオスラー病センターとして同様の枠組みを維持しながら独立することも検討している。呼吸器内科の立場としては、胸部異常影精査から肺動静脈瘻を診断し、原因疾患を検索する中でオスラー病の診断にたどり着くことが多い。そういう意味で我々はオスラー病の診断の「入り口」を担っていると自負している。スクリーニングは造影 CT にて肺・及び肝臓などの腹部実質臓器の AVM の有無を、頭部単純 MRI にて脳 AVM の有無と脳梗塞の有無を評価している。以上の結果で肺以外の AVM を認めた場合は、脳神経外科や消化器内科などそれぞれの臓器を専門とする診療科に紹介し、共同で治療に当たっている。肺 AVM に関しては当科にてコイル塞栓を施行している。鼻出血救急に関しては、当院は耳鼻科医が 24 時間 365 日必ず在院している体制を取っており、必要時はその都度止血を依頼している。

S-3 耳鼻咽喉科の立場から

○福田 有里子(ふくだ ゆりこ)

神戸大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科

神戸大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科における HHT 診療は以下の 3 つに大別される。一つは他院で HHT の確定診断をされ、鼻出血に対する治療(鼻粘膜エストリオール軟膏塗布治療)を希望されて来院するケースである。2 つ目は自院・他院問わず、他科より全身合併症から HHT が疑われ耳鼻科的精査、診断目的に紹介となるケースである。3 つ目は、他院耳鼻咽喉科から鼻出血の精査中に HHT が疑われ、精査目的にて紹介となるケースである。その場合、その後のフォローアップも含めて紹介いただくことが多い。最近 2, 3 が増えてきている。全てが耳鼻咽喉科主導という訳ではなく、全身合併症の治療を担当している科が主体となって診断・難病申請と各科との連携を取っている状況である。

診断はキュラソー基準により行われ、その 4 項目は①繰り返す鼻出血、②末梢血管拡張症、③内臓病変、④家族歴であり、3 項目以上で確定、2 項目以上で疑診とされる。②の末梢血管拡張症に関しては多発性で鼻腔をはじめ、口唇、口腔、手指などである。鼻粘膜は耳鼻咽喉科でないと診察が難しい。とくに若年者では末梢血管拡張が目立たず、粘膜血管拡張が鼻腔にしか認められない場合もある。

当科で HHT が疑われた場合には、必ず必要性を説明し、頭部 MRI・MRA、胸腹部の造影 CT による AVM スクリーニングを行っている。異常が認められた場合には関連各科に紹介し対応を依頼している。遺伝疾患であり、ご家族も含めた精査が望まれるが、遺伝カウンセリングも含めた問題があり、病院全体での検討が望まれる。

HHT で鼻出血が多いにも関わらず、輸血のみの対応で、耳鼻咽喉科をほとんど受診したことのない患者を経験した。鼻出血の予防的対応、経過観察は大学病院でなくとも可能で、患者にとっては緊急時の対応可能な施設があるだけでも安心感に繋がると思われる。

発表では、当科での HHT 診療体制につき説明し、HHT の鼻粘膜所見および鼻出血の対応の実際について述べたい。

S-4 阪大病院におけるオスラー病診療の現況

○大須賀 慶悟(おおすが けいご)¹⁾、西田 武生²⁾

1)大阪大学医学部附属病院 放射線診断・IVR科、2)同 脳神経外科

当院では、検診発見や奇異性塞栓症を契機に見つかった肺動静脈奇形(AVM)は放射線診断・IVR科に紹介される。しかし、必ずしも紹介元でオスラー病の検索や、遺伝性疾患の可能性に関する患者説明はされていないため、初診外来で、オスラー病を念頭に置いた問診や理学的所見を取り、頭部MRIや胸腹部CTなど画像診断による検索を行っている。鼻出血を認める場合は、耳鼻咽喉科で、鼻腔・口腔粘膜の評価を行っている。当院を受診する肺AVM患者では、臨床診断基準に基づくオスラー病の可能性(確診・疑診)は約半数に登っており、肺AVMを診たときは常にオスラー病の可能性を念頭に置いている。また、診断基準上は否定的でも、多発例やびまん性AVMでは、遺伝子診断であればオスラー病が判明する可能性もある。肺AVMに対する第一選択治療としては、金属コイルやプラグを併用したカテーテル塞栓術を行っており、長期間の経過観察に努めている。治療前後の呼吸機能・血液ガス・シャント率測定は、呼吸器内科の協力を得ている。カテーテル技術的に治療困難な大型例は、呼吸器外科による外科的切除も行っている。カテーテル塞栓術や外科的切除の適応にならない重症びまん性肺AVMでは、肺移植も検討されるが、多臓器病変のため適応例は経験していない。

オスラー病は全身疾患であり、その集学的診療の必要性から、主要病変に関連する耳鼻咽喉科、呼吸器内科、循環器内科、脳神経外科、消化器内科、小児科にリンクドクターを配置し、診療の連携を図っている。また、オスラー病の家族検索は、患者希望に応じて診察や画像診断など一般診療の範囲で対応しているが、積年の課題である遺伝子診断は、行えていないままである。家族検索や今後の遺伝子診断の導入に備えて、遺伝カウンセリングの重要性も増すものと考え、最近、遺伝子診療部とも連携し、遺伝カウンセラーを交えた症例検討会も取り組み始めたところである。これらの診療連携では、米国HHTセンター留学歴のある演者2名がコーディネーターの役割を果たしている。

S-5 患者会の現況

○村上 匡寛(むらかみ まさひろ)

特定非営利活動法人 日本オスラー病患者会 理事長

当団体も発足後6年が経過し、毎年患者会や交流会を開催し、日々患者・患者家族・医師・難病相談支援センターなどからの問い合わせに対しての対応やカウンセリング・情報提供をしております。私の患者としての体験談ですが幼少期から繰り返す鼻血で多くの耳鼻科や内科(小児科)を受診しましたが、どの医師も「鼻の触りすぎやアレルギー性鼻炎など」の診断で時には叱責され子供ながらに辛い記憶が残っております。受診しても鼻血は改善することはなく加齢と共に鼻出血の量・回数共に増加し35歳頃に肺異常の指摘を受け、総合病院胸部外科紹介でCT等の検査を受け肺血管異常の診断でしたが治療は不可で10年以上CT等経過観察を継続しましたが50才頃に脳梗塞発症し緊急入院となり、その時にネットサーフィンにて「鼻血・脳梗塞・肺血管異常」のキーワードで検索したところ、小宮山医師のホームページがヒットし、自身の症状に合致したため直ぐに小宮山医師を受診し検査後にオスラー病で有ることが確定しました。このように幼少期より数十件の病院を受診しましたがどの医師もオスラー病の診断はできませんでした。(多くの患者がこのようなパターンです)

昨年、患者会ホームページを見た記者より読売新聞医療ルネッサンス鼻血特集の取材を受けオスラー病が紹介されました。その後、問い合わせが多くなってきておりその多くが記事やホームページで自身(家族)の症状と酷似しているとの事での問い合わせです。今も患者がオスラー病と知らないまま原因不明の鼻血として診断や治療を受けているケースがあり当然のことながら家族性・遺伝性と知らないままであり、スクリーニング検査等は想像すらつかない状況にあると思われれます。耳鼻科で過度な電気凝固などにより穴が開き出血が止まらないという相談が数件きております。是非、HHT JAPANの先生方から他科(特に耳鼻科)の医師や開業医の方にもオスラー病に対する情報発信をして頂きますようお願いいたします。なお、各都道府県において耳鼻科の24時間対応可能な施設の情報頂ければ幸いです。

今後とも患者会活動にご支援お願い致します。

特別講演

「Tie2-APJ系による血管形成の制御と血管奇形におけるインパクト」

○高倉 伸幸(たかくら のぶゆき)

大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野

血管内皮細胞と壁細胞あるいは血管内皮細胞と血液細胞の相互作用が血管の成熟化にとって重要な役割を果たすことは周知である。この血液-血管の相互関係について、我々は、血管新生の促進と、新生中の血管の血管透過性制御に、造血幹細胞が分泌する Angiopoietin-1(Ang1)による、血管内皮細胞に発現する Tie2 の活性化が関与することを報告してきた。一方で、Tie2 活性化による血管制御において、Ang1 は血管径の拡大化を誘導するが、我々は Tie2 の活性化で分泌が亢進する生理活性ペプチドである apelin が、内皮細胞上の GPCR である APJ をオートクラインループにより活性化して、この血管径の拡大化に関与することを見いだした。そしてこの apelin と APJ が発生中期に一過性に動脈、静脈にそれぞれ発現していることから、動静脈のパターン形成に注目してこれらの分子の機能を解析したところ、apelin/APJ は動静脈の近接した併走性に必須の役割を果たしていることが判明した。この併走性において、好中球のマトリックス消化酵素産生、血管の血管束移動等様々なイベントが生じ、これらがすべて apelin/APJ により誘導されていた。

一方で、Tie2 受容体の恒常的な活性は静脈奇形の原因として知られており、その組織像は拡張した血管腔と壁構造の菲薄化である。この組織像に類似するオスラー病の原因遺伝子として報告されてきた代表的な 3 つの遺伝子(*Endoglin*, *ACVRL-1*, *SMAD4*)は、BMP のシグナル経路に関連しており、これら因子が血管構造の安定化作用、内皮-間葉転換に関わることから、血管内皮-壁細胞間の相互作用に関連する Tie2-APJ 系との細胞内でのクロストークの存在に興味を持たれる。本講演では、Tie2-APJ 系による血管形成の制御機構を中心に、血管奇形にも言及して討論したい。

氏名 高倉 伸幸
所属 大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野
職位 教授
学歴 1988年3月：三重大学医学部卒業
1997年3月：京都大学大学院医学研究科
博士課程修了 博士(医学)



職歴 1988年6月-1993年3月：三重大学第2内科(血液・腫瘍内科)
1997年4月-2001年3月：熊本大学医学部 助手～助教授
2001年4月-2006年3月：金沢大学 教授
2006年4月-：大阪大学 教授
2015年8月-：大阪大学 副理事

発表論文(過去5年・主要論文)

- (1) Naito H, Wakabayashi T, Kidoya H, Muramatsu F, Takara K, Eino D, Yamane K, Iba T, Takakura N. Endothelial side population cells contribute to tumor angiogenesis and antiangiogenic drug resistance. *Cancer Res* 76:3200-3210, 2016.
- (2) Kidoya K, Naito H, Muramatsu F, Yamakawa D, Jia W, Ikawa M, Sonobe T, Tsuchimochi H, Shirai M, Adams RH, Fukamizu A, Takakura N. APJ Regulates Parallel Juxtappositional Alignment of Arteries and Veins in the skin. *Dev Cell* 33:247-259, 2015.
- (3) Kinugasa Y, Matsui T, Takakura N. CD44 expressed on CAFs is a functional molecule supporting the stemness and drug resistance of malignant cancer cells in the tumor microenvironment. *Stem Cells* 32; 145-156, 2014.
- (4) Muramatsu F, Kidoya H, Naito H, Sakimoto S, Takakura N. microRNA-125b inhibits tube formation of blood vessels through translational suppression of VE-cadherin. *Oncogene* 32:414-421, 2013.
- (5) Kidoya H, Kunii N, Naito H, Muramatsu F, Okamoto Y, Nakayama T, Takakura N. The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy. *Oncogene* 31: 3254-3264, 2012.
- (6) Naito H, Kidoya H, Sakimoto S, Wakabayashi T, Takakura N. Identification and characterization of a resident vascular stem/progenitor cell population in preexisting blood vessels. *EMBO J* 31: 842-855, 2012.

KL-5 HHT 遺伝子検査の意義と国内の実情

○森崎 裕子(もりさき ひろこ)

榊原記念病院 臨床遺伝科

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が、原因遺伝子により、合併症の傾向が異なることが明らかになっている。これまでの当研究会でも、国内症例における遺伝子型表現型の相関解析により、ENG 変異例では、脳脊髄 AVM、肺 AVM/AVF が有意に多いこと、ACVRL1 変異例では、肝・消化管 AVM が有意に多く、PAH を合併する場合があること、SMAD4 変異例では、消化管ポリポージスだけでなく、大動脈解離の合併報告があること、などについて報告してきた。このように原因遺伝子を同定することは、患者管理において、何を重点的に見ていけば良いか、という目安につながる。

また、HHT では年齢とともに特徴的な所見が顕性化することから、小児期における診断は一般的に難しい。このことは、診断の遅れによる重篤な合併症につながりうる一方で、遺伝しているかもしれないという不安から必要以上の過剰スクリーニングにつながる危険性もある。このため、親の原因変異が特定されている場合には、児における遺伝子診断を早期に行うことで必要のない検査を避けることができることになり、欧米では幼少児期での遺伝子診断が推奨されている。しかし、変異保有者であることが小児で判明した場合には、将来の発症リスクが高いことを意味するため、小児での発症前診断は推奨しない、という考え方もある。

遺伝子診断に際しては、検査のメリット・デメリット、陽性の結果がでたときの具体的な対応、等について検査の前に十分に話し合っておくことが大切である。

また、現在、国内での HHT 遺伝学的検査は、保険収載されていないこともあり、受け入れ可能な検査施設が非常に限られている。その現状と将来の展望についても紹介したい。

KL-6 遺伝性出血性毛細血管拡張症における遺伝カウンセリング

○浦野 真理(うらの まり)、斎藤 加代子
東京女子医科大学附属 遺伝子医療センター

遺伝カウンセリングでは、遺伝性疾患に関して、どのくらいの発症リスクがあるか、または再発リスクがあるかなどについての情報を求める患者(クライアント)が、心の負担や重荷を感じることなく、様々な情報を得て自己決定できるようにすることが重要である。そのプロセスではチームで関わるのが望ましく、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー、看護師、心理士などの専門職がそれぞれの特色を活かしてクライアントを支えることが求められている。

来院された際にはまず、クライアントがどんな相談をしたいかを把握することが重要である。多くのクライアントは何を相談したいかを伝えることができるが、漠然とした不安を持って来院される場合もあり、そのようなときにはクライアントの不安に共感しつつ、問題点を明らかにしていく必要も出てくるかもしれない。

遺伝カウンセリングの中で家系や疾患の情報を収集するが、発端者の診断確定がなされているかどうかは重要なポイントである。診断が正しくなければ、その後の方向性も変わってくるので留意する。また、疾患、遺伝的なリスクについての情報提供を行っていくが、クライアントの理解度を確認しながら行うことが求められる。さらに、医学的な情報提供のみならず、患者会等の心理社会的な支援の状況等を加えながら伝えることも大切である。

遺伝性出血性毛細血管拡張症(HHT)の相談では、「親が HHT と診断されているが、自分も同じ症状をもっているかどうか心配で相談したい」あるいは「子どもへ遺伝する確率が知りたい」「HHT の遺伝子診断をしてほしい」といった内容が考えられる。遺伝カウンセリングで得られた情報を元に、意思決定がスムーズにできるように支援していくわけであるが、遺伝医療の知見は日々進歩しているため、最新の情報に常にアクセスするように心がけていく必要があると考える。

KL-7 HHT と妊娠

○山本 慶子(やまもと けいこ)

千葉大学医学部 呼吸器内科

遺伝性出血性末梢血管拡張症 Hereditary hemorrhagic telangiectasia(HHT)は、常染色体優性遺伝、皮膚粘膜や内臓の多発性末梢血管拡張、反復する出血を 3 主徴とする多臓器疾患で、男女に関係なく 50%の確率で子供に伝達される。殆どの HHT の妊娠は安全で、流産率も増加しないといわれているが、通常の妊娠と異なる HHT 特有の合併症について理解することが重要である。

特に問題となるのが肺動静脈瘻(pAVM)である。HHT 患者のうち、15~60%程度に合併するが、pAVF を合併した妊娠では致死的な合併症の発生率が高い。HHT 患者 47 名の妊娠 161 回のうち、pAVF を認めない 138 回の妊娠では 1 例の脳血管合併症を認めたのみであったが、pAVF を認めた 23 回の妊娠では 6 例の肺内シャントの悪化、2 例の致死的な肺出血、2 例の脳血管の合併症が見られている。また、pAVF のある妊娠 26 例のレビューでは、50%に血胸、26%に血痰、15%にシャント増悪、8%に脳梗塞を認め、うち 3 例が死亡(肺出血 2 例、脳梗塞 1 例)し、症状発現は妊娠 2~3 期が 85%であった。さらに HHT 患者 244 回の妊娠のうち、喀血 2 例(1.1%)、血胸 4 例(2.1%)を認めたが、これらの合併例はいずれも妊娠前に pAVF のスクリーニングを受けていなかった。従って 妊娠前に pAVF のスクリーニングが必要である。

次いで考慮を要するのが脳動静脈瘻(cAVM)である。多くは正常な妊娠経過をたどるが、cAVM が否定できていない妊婦には出血リスクを考慮し努責時間を長引かせるべきではないとの意見がある。また、脊髄動静脈奇形の合併は 1-2%と言われるが、硬膜外麻酔を用いる前に、MRI によるスクリーニングを考慮すべきであろう。その他、妊娠を契機に肺高血圧を発症した症例などもある。さらには、患者がこのような多彩な疾患特性を理解した上で意志決定ができるような援助も必要である。HHT 患者における妊娠および推奨されるマネージメントについて、最近の文献も参考に概説する。

KL-8 オスラー病に関連した脳脊髄病変・神経症状

○寺田 愛子(てらだ あいこ)¹⁾、石黒 友也²⁾、小宮山 雅樹²⁾

1)大阪市立総合医療センター 脳神経外科、2)同 脳血管内治療科

HHT における脳脊髄病変は、脳脊髄に発生する血管奇形と、他の臓器の血管奇形の合併の結果、2 次的に脳への影響がおよぶ病変に分けられる。

脳の血管奇形は、症候性となる場合、出血や局所症状、痙攣などを呈するが、スクリーニング検査で発見される無症候性の病変が半数以上である。HHT 患者の 10-20%に合併し、HHT2 よりも HHT1 で多くみられる。多発性・表在性であることが多く、最近では、direct shunt をもつ脳動静脈瘻、nidus があり、動静脈シャントが確認できる脳動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM)、動静脈シャントがなく、栄養動脈や導出静脈の拡張がみられない capillary vascular malformation(CVM)に分類される。かつては 1cm 以下の脳動静脈奇形を micro-AVM と分類していたが、これらの大部分が CVM に相当するとされる。小児例では頭蓋内出血のリスクが高いという報告があるものの、これまでの報告では HHT 関連の脳血管奇形の出血率は、孤発性 AVM の出血率より低いとされている。これは無症候性で出血例はないとされている CVM/micro-AVM が HHT の脳血管奇形で最も多くみられることが寄与している可能性がある。また、HHT 合併の脳血管奇形でも孤発性 AVM と同様に、破裂例では再破裂のリスクが有意に高くなることが報告されている。

HHT における脊髄動静脈奇形の合併は多くはないが、約 1%程度と報告されている。これまでの報告では、すべてが perimedullary fistula で、18 歳未満の若年に多く、症候性となると対麻痺や四肢麻痺といった重篤な症状で発症する。

2 次的に脳病変をきたしうる病変として、肺動静脈瘻または肝臓の血管奇形の合併例があげられる。肺動静脈瘻合併例では、右左シャントにともなう一過性脳虚血発作・脳梗塞や脳膿瘍(奇異性塞栓症)、呼吸不全にともなう多血症による一過性脳虚血発作・脳梗塞がおりえる。奇異性脳塞栓症のリスクと、肺動静脈瘻の重症度(SpO₂ など)やサイズと相関はないとされている。また、肝臓の血管奇形の合併例では、脳 MR 検査の T1 強調画像で、両側基底核に Mn の沈着を示す高信号を認め、門脈-静脈シャントの存在を示唆する。また、肝臓の機能不全による肝性昏睡もおりえる。

O-4 HHT 患者の頭蓋内スクリーニングにおける ultra-short TE MRI(silent MRA)の有用性

○荒井 信彦(あらい のぶひこ)¹⁾、秋山 武紀¹⁾、藤原 広和²⁾、陣崎 雅弘²⁾、
吉田 一成¹⁾

1)慶應義塾大学医学部 脳神経外科、2)同 放射線診断科

<背景>

Ultra-short time echo MRI(silent MRA)とは非常に短いエコー時間を用いて、arterial spin labelling(ASL) 法によって撮像する方法である。短いエコー時間により明瞭に血管が描出され、labelling により正常静脈の描出がなくなり、subtraction 画像であるので、筋肉や脂肪などの artifact を回避することで、動静脈シャント、特に流出静脈が明瞭に描出されることが想定される。今回、我々は脳動静脈奇形の症例において従来の TOF MRA 画像と比較し、その有用性を検討した。

<方法と結果>

当院にて HHT と診断された症例は 13 例で、うち 3 例 4 病変の脳動静脈シャントが認められた。いずれも DSA にて確定されており、3 例とも silent MRA・TOF MRA 検査の両方を施行されている。装置は GE 社 3T MRI Discovery MR 750w 3.0T を使用した。脳動静脈シャントを有する 3 例 4 病変のいずれも Silent MRA で検出することが出来た。一方で、TOF-MRA では 2 病変で脳動静脈シャントが検出困難であった。Silent MRA は血管描出に優れ、とりわけ流出静脈を明瞭に描出することが出来た。

<結論>

HHT における頭蓋内血管奇形には動静脈奇形、動静脈瘻、静脈奇形、海綿状血管拡張などが含まれ、いずれも thin slice 造影 MRI にて検出可能とされるが、頭蓋内出血のリスクとなるのは high flow の動静脈シャントである動静脈奇形、瘻であると考えられる。Silent MRA は理論的にはサイズが小さくても動静脈シャントであれば検出可能で、かつ全脳をスキャンできる。このため、本撮像法は HHT 患者における頭蓋内出血高リスク群を非造影でスクリーニングするうえで有用である可能性が示唆された。

O-5 肺動静脈奇形患者における奇異性脳塞栓の検討 ー多施設共同解析ー

○丸野 美由希(まるの みゆき)¹⁾、清末 一路¹⁾、下平 政史²⁾、大須賀 慶悟³⁾、
郷原 英夫⁴⁾、近藤 浩史⁵⁾

1)大分大学医学部附属病院 放射線部、2)名古屋市立大学 放射線科、3)大阪大学 放射線診断・IVR科、4)岡山大学病院 医療情報部、5)帝京大学医学部 放射線科学教室

<目的>肺動静脈奇形(pulmonary arteriovenous malformation: PAVM)における奇異性塞栓は重篤な合併症の一つで、特に脳血管への塞栓症は約10%~50%程度に発症するとされ予後に大きく関連する。奇異性塞栓の予防目的で経カテーテル塞栓術が行われ、一般的に流入動脈径が3mm以上のPAVMが、塞栓術の適応とされるが、奇異性脳塞栓症の発生頻度を多数例で解析した報告は少ない。今回、全国他施設より集積したデータをもとにPAVM症例における奇異性脳塞栓症の頻度と発生部位を解析・検討し報告する。

<方法>2005年から2017年3月の期間で、全国に公募した肺動静脈奇形に対する経カテーテルの塞栓術後の再発評価についての後方視的研究に参加協力が得られた施設のうち、5施設144症例のPAVM症例のうち治療前に評価可能な頭部MRIが施行された110例を後方視的に検討した。症例は、男性25例、女性85例で、平均年齢50歳であった。検討項目は、症候性および無症候性の奇異性脳塞栓の有無・部位で、DICOMデータから呼び出したMRI画像を各施設の画像ビューワー上で観察し、3または4名の放射線科医の合意により評価した。穿通枝領域のラクナ梗塞は今回の検討から除外した。

<結果>110例中48例(44%)で奇異性塞栓と思われる頭蓋内病変を認め、症候例は11例(10%)、無症候例は37例(33.6%)であった。48例の奇異性塞栓の分布は小脳半球のみが34例(71%)、大脳半球のみが7例(14.5%)、小脳半球と大脳半球両方に認めた症例が7例(14.5%)であった。奇異性脳塞栓を認めた症例のPAVMは、単発例29例、多発例19例であった。HHTの合併については、Curacaoの診断基準の確信例が37例(33.6%)、疑い例が9例(8%)であった。

<結論>PAVMに伴う奇異性脳塞栓は無症候性梗塞を含めると比較的高頻度に認め、その分布は小脳半球優位であった。このことから、無症候例においても奇異性塞栓症の予防のためにPAVMの塞栓術を早期に行うことが重要と思われた。

O-6 HHT 診療開始後 1 年の報告と、出血発症した多発脳血管奇形の 1 例

○太田 貴裕(おおた たかひろ)

東京都立多摩総合医療センター 脳神経外科

目的)2016 年より当院を HHT の診療可能施設として登録し 1 年が経過した。これまでの診療経験の報告と、出血発症し診断まで時間を要した多発脳血管奇形の 1 例を報告する。

方法)2016 年 1 月～2017 年 3 月に、当科外来受診し HHT と確診あるいは疑診とされた 7 例につき臨床的特徴を検討した。

結果)男性 2 例、女性 5 例 年齢は 13-67 歳(平均 47 歳)であった。全例で鼻出血と毛細血管拡張を認め、家族歴も濃厚に疑われた。確診は 6 名。病変としては脳 AVM が 2 例、肺 AVF 2 例。当院受診前に HHT と診断されていたのは 2 例のみであり、他 5 例において症状出現から診断までは(半年、1、5、15、17 年)と長かった。

症例)13 歳女兒 2016 年 4 月ごろ左頭頂部痛を自覚。近医脳外科で頭部 MRI 施行し左側頭頭頂部に腫瘤性病変認め、血栓化動脈瘤と診断し経過観察。3 か月後の MRI で病変の縮小および、多発性病変を認めたため 10 月脳血管撮影施行。問診にて鼻出血が多いことが判明し口腔内に telangiectasia あり HHT に合併した多発脳病変と診断。破裂 AVM に対してサイバーナイフ治療を行い外来にて経過観察中。

結語)HHT Japan のホームページに掲載されている病院リストはかなり限定されており、当院にも予想以上の受診があったと考えている。メールや電話のみの問い合わせ症例もあり、HHT の診療基盤がまだまだ不十分であることを認識させられた。HHT の診断には病歴聴取が必須ではあるが、HHT を疑わないと診断にたどりつかないケースも多い。また家族の病歴聴取や受診を勧めるなど地域・社会への啓蒙を続けていく必要があると考える。

O-7 モグラ叩きの様な AVM 塞栓治療 (Cerebro-spinal-pulmonary AVM : HHT type1)

○飯塚 有応(いいつか ゆうおう)、矢作 宣之、大野 晋吾、熊井 潤一郎、鈴木 泰篤
千葉西総合病院 脳脊髄血管内治療センター 神経放射線科・脳神経外科

1 歳時に排尿障害にて発症した巨大傍脊髄動静脈瘻の男児。HHT の家族歴あり、父と叔父には鼻出血が指摘されているが、動静脈奇形の併発は確認されていない。脊髄血管病変の外科的治療は困難との診断で経過観察されていた。神経膀胱障害が進み、3 歳時に脊髄血管内治療目的にて前医より紹介される。左肺動静脈奇形、脳多発動静脈奇形を併発していた。左甲状腺動脈、左第 7 肋間動脈、左第 9 肋間動脈及び左第 1 用動脈の 4 本の流入血管を有する巨大傍脊髄動静脈瘻は第 10 胸椎上縁のレベルの胸髄腹側で軟膜動静脈瘻を形成しており、導出静脈に静脈瘤様の拡張を認めた。第 1 腰動脈からの NBCA 塞栓により根治をえた。頭部に散在する 5 ヶ所の小動静脈奇形のうちの 2 ヶ所は NBCA を用いて治療した。片方は消失、他方は部分的閉塞となった。残存病変はサイバーナイフにて追加治療を行い、6 歳時に消失を確認している。左上葉の動静脈奇形も 4 歳時にバルーンにて血流コントロール下に NBCA で塞栓し根治を得たが、7 歳時に再発が指摘され、左上葉を外科的に切除した。19 歳時に左下葉に新たな肺動静脈瘻の出現を認め、コイルにて治療した。同時に施行した脳血管造影では新たな小動静脈奇形と短絡を伴わない静脈性血管腫の散在を認め、近日小動静脈奇形に関して血管内治療を計画している。脊髄領域に現時点で新たな動静脈瘻の再発は確認されていない。遺伝子検査では、本人、父、叔父の Endoglin 異常が確認されている。

KL-9 肺 AVM 塞栓術の役割と問題点

○下平 政史(しもひら まさし)、太田 賢吾、鈴木 一史、後藤 多恵子、澤田 裕介、
芝本 裕太
名古屋市立大学 放射線科

肺動静脈奇形(肺 AVM)は、HHT 患者の約 30%に合併する疾患であり、肺動脈と肺静脈の右左短絡により、慢性低酸素血症に伴う労作性呼吸困難やチアノーゼなどの症状が生じる。さらに右左短絡のため、静脈血内の血栓や細菌が、肺の毛細血管にトラップされず左心系に流れ、脳梗塞や脳膿瘍という重篤な中枢神経系合併症を引き起こす。よって、無症候性であっても治療適応となり、かつては外科的切除が一般的であったが、現在では、侵襲度の少ない経カテーテル塞栓術が第一選択の治療法として広く普及している。塞栓術の適応は、流入動脈のサイズが 3mm 以上の肺 AVM、とされてきたが、最近では、小さな肺 AVM であっても脳梗塞や脳膿瘍を生じた報告があることや、カテーテルなどのデバイスの進歩により、3mm 以下の肺 AVM でも塞栓術の適応と考えられている。一方、塞栓術後に再発することも知られており、その評価は重要である。評価の方法としては、CT にて肺 AVM の流出静脈の収縮の程度で判断する方法が一般的であるが、近年では造影剤の流れを経時的に描出可能な time resolved-MRA での報告も見られる。この time resolved-MRA で評価した場合は、従来の報告よりも高い再発率が示されており、重要と考えられるが、一方で、微小な再発が臨床的に問題となるか、再発が生じた場合の再治療は必要か、なども重要な課題である。また、塞栓術後にどう経過観察していくか、についても、統一した見解は得られていない。本発表では、文献的な考察を踏まえ、肺 AVM に対する塞栓術における役割と問題点について、治療適応、長期成績の評価を中心に述べる。

O-8 診断 2 年後に脾梗塞・脾膿瘍を合併した肺動静脈瘻の一例

○内藤 潤(ないとう じゅん)¹⁾、笠井 大¹⁾、杉浦 寿彦¹⁾、菅 正樹¹⁾、田邊 信宏²⁾、
笠原 靖紀³⁾、巽 浩一郎¹⁾

1)千葉大学医学研究院 呼吸器内科学、2)同 先端肺高血圧症治療学、3)同 総合医科学

66 歳女性。2 年前に労作時呼吸困難で近医を受診し、胸部 CT にて肺動静脈瘻を指摘された。精査加療を奨められていたが自己判断で放置していた。数日前からの急激な呼吸困難の増悪で当院を受診した。著明な低酸素血症と DIC を認め、画像上脾梗塞・脾膿瘍も認められた。肺動静脈瘻も 2 年前に比して明らかに増大傾向を示していた。抗菌薬等で治療し、全身状態の安定後に肺動静脈瘻に対しコイル塞栓術を施行した。肺動静脈瘻は様々な合併症を起こすことが知られ、本症例でも肺動静脈瘻を放置したことにより合併症を起こしたものと考えられた。肺動静脈瘻による奇異性塞栓症として脾梗塞・脾膿瘍を発症したのはまれであり文献的考察を踏まえ報告する。

O-9 妊娠初期の奇異性塞栓症から診断された肺動静脈瘻の一例

○田島 寛之(たじま ひろゆき)¹⁾、笠井 大¹⁾、杉浦 寿彦¹⁾、山本 慶子¹⁾、田邊 信宏²⁾、
笠原 靖紀³⁾、巽 浩一郎¹⁾

1)千葉大学医学研究院 呼吸器内科学、2)同 先端肺高血圧症治療学、3)同 総合医科学

39 歳女性。3 妊 3 産。妊娠 7 週時に突然構音障害、意識障害と左上下肢麻痺出現し近医神経内科受診。右中大脳動脈起始部閉塞を伴う出血性脳梗塞と診断。神経内科的な治療が開始された。来院時 D ダイマーの上昇があり、循環器内科にて造影 CT 施行したところ肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症指摘された。これに対して抗凝固療法開始の上、一時留置型下大静脈フィルター(ニューハウスプロテクト)を留置された。この造影 CT で胸部異常陰影指摘され、呼吸器内科にコンサルトされたところ、左 S10 に径 12mm と 8mm の 2 つの肺動静脈瘻を認めたため、精査加療目的で当院当科に紹介となった。以上の状況から深部静脈血栓が肺動静脈瘻を通過して脳梗塞を来した奇異性塞栓症と考えた。全身状態などから妊娠継続は困難と考え、9 週で中絶とした。次に下大静脈(IVC)フィルター抜去を行ったが、抜去時にフィルターに付着した血栓が逸脱し、肺動静脈瘻を経て脳梗塞を起こす可能性があったため、左肺動脈主幹部を一次的にバルーンカテーテルで閉塞したうえで、IVC フィルターを慎重に抜去した。その後出血性脳梗塞の加療が落ち着いたところで肺動静脈瘻に対しコイル塞栓術を施行した。一連の経過について文献的考察を含め報告する。

O-10 塞栓術後長期経過した後に喀血を来した肺動静脈奇形の1例

○下平 政史(しもひら まさし)、太田 賢吾、鈴木 一史、後藤 多恵子、澤田 裕介、
芝本 裕太
名古屋市立大学 放射線科

症例はオスラー病の28歳男性。2003～2005年に、多発肺動静脈奇形に対してコイル塞栓術が複数回施行された。2013年頃より空咳が出現し、2016年9月頃より喀血が見られるようになった。胸部単純写真では、左肺上葉に留置されたコイルが経時的に変形しており、2016年9月のCTでは、同部に空洞性病変、炎症性変化と思われる病変が出現していた。その後、持続する喀血に対し、2016年12月に左気管支動脈塞栓術を施行し、術後は、喀血は減少した。

肺動静脈奇形に対する塞栓術は、治療の第一選択として広く普及しているが、塞栓術後長期経過した後に喀血が出現することは稀である。今回我々は、塞栓術11年後に喀血を来した肺動静脈奇形を経験したため、若干の文献的考察を加え報告する。

O-11 肺血流シンチでの右左シャント率の正常値は？

○杉浦 寿彦(すぎうら としひこ)¹⁾、山本 慶子¹⁾、田邊 信宏²⁾、笠原 靖紀³⁾、
巽 浩一郎¹⁾

1)千葉大学医学研究院 呼吸器内科学、2)同 先端肺高血圧症治療学、3)同 総合医科学

【目的】肺動静脈瘻(pAVF)における右左シャントの定量評価法として、古典的には100%酸素吸入試験で動脈血及び混合静脈血ガス分析結果から計算する方法が gold standard であるが、多くの施設では肺血流シンチによる右左シャント率測定が行われている。解剖学的理由で右左シャント率は正常でも4-6%あるとされているが、肺血流シンチによる正常例の右左シャント率に関してはデータがない。我々は今回右心カテーテル施行中に行った100%酸素吸入試験で6%未満の正常例と判定した症例の肺血流シンチでの右左シャント率を調べることで、肺血流シンチによる右左シャント率の正常値を調べた。【方法】対象は当院で2010-2017年に右心カテーテル検査中に100%酸素吸入試験を施行し、右左シャント率が6%未満であった17例(年齢52±13歳, 男性;9名, 平均4.43±1.12%(2.47-5.98%))。検査施行の1ヶ月以内に施行された肺血流シンチによる右左シャント率を調べ検討した。【結果】肺血流シンチによる右左シャント率は平均6.6±2.1%(4.4-10.6%)であった。【結語】肺血流シンチによる右左シャント率の正常値は概ね8%ではないかと考えている。

KL-10 HHT に伴う循環器合併症(肺高血圧症、心不全)について

○木岡 秀隆(きおか ひでたか)、坂田 泰史

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)に合併する循環器疾患としては心不全(高心拍出性心不全)と肺高血圧症が知られている。いずれも HHT の稀な合併症であるが、特に患者年齢の高齢化が進むと予想される今後においては、経過の途中で新たに心不全や肺高血圧症が顕在化する可能性は十分に考えられ、起こりうる合併症として HHT 診療に従事する診療科の医師に必要な知識であると考え。今回テーマとする心不全、肺高血圧症はともに疾患というより、ある病態を表す症候群であると理解すべきである。

高心拍出性心不全という言葉聞いて、心拍出が高いのに何故心不全？という疑問を持たないだろうか？心不全は、「体組織の代謝に見合う十分な血液を供給出来ない状態」とされている。つまり心不全とは血液の需要と供給のバランスにより決まる病態である。HHT 例のなかでも特に大きな動静脈シャントを持つ症例、また何らの理由により心機能の予備力が落ちた症例においては、シャント血流を補い得るのに十分な心拍出量を維持することが出来ず、前述の体組織の代謝に見合う十分な血液を供給出来ない状態(つまり高心拍出性心不全)となるリスクが高く、注意が必要である。

肺高血圧症は平均肺動脈圧 25mmHg 以上と定義される。肺高血圧症診療においては何故肺動脈圧が上昇しているか？を考えることが治療を考える上で非常に重要である。HHT においては大きく 2 つの機序で肺動脈圧が上昇し得る。つまり肺動脈のリモデリングにより肺血管抵抗上昇を介した機序と、肺血流量の増加を介した機序である。両者が overlap した病態も考えられるが、肺動脈圧上昇の機序により治療法が異なるため右心カテーテル検査による肺高血圧の分類が必要である。

本レクチャーでは非循環器専門医を対象として出来るだけ分かりやすく、実際に経験した症例も交えて HHT に合併する心不全、肺高血圧症について解説したい。

O-12 遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)に合併した肺高血圧症の一例

○中本 敬(なかもと けい)、木岡 秀隆、世良 英子、塚本 泰正、水野 裕八、山口 修、
瀧原 圭子、坂田 泰史
大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

症例は 56 歳女性。母が HHT。30 歳代より鼻出血を自覚。母の受診に併せて 2014 年に当科受診するも、その際は心不全徴候なく、心臓超音波検査でも肺高血圧は否定的であり、その後通院中断。2015 年 12 月に労作時呼吸困難を認め受診。心臓超音波検査では右心系の拡大、心室中隔の平坦化を認め、三尖弁圧較差は 76mmHg と著明に上昇しており肺高血圧が疑われたため入院となった。舌に血管腫を認め、反復性の鼻出血、家族歴から HHT と診断。その他、全身検索を行ったところ巨大な肝動静脈奇形、胃毛細血管拡張を認めた。また右心カテーテル検査では肺動脈圧 96/45mmHg(平均 63mmHg)、肺動脈楔入圧 10mmHg、心拍出量 4.97L/分、肺血管抵抗 8.4 Wood units(WU)であり、肺高血圧症と診断。左心不全や呼吸器疾患が否定的であることなどより、HHT に伴う肺動脈性肺高血圧と診断。肺血管拡張薬(タダラフィル、マシテンタン)の投与を開始したところ、1 か月後には肺動脈圧 75/29mmHg(平均 48mmHg)、肺動脈楔入圧 12mmHg、心拍出量 7.50L/分、肺血管抵抗 4.8 WU と改善、6 分間歩行距離も入院時 400m から 470m まで延長を認め、退院とした。その後も症状増悪なく経過し、3 か月後のフォローアップの右心カテーテル検査では、肺動脈圧 56/20mmHg(平均 35mmHg)、肺動脈楔入圧 7mmHg、心拍出量 7.75L/分、肺血管抵抗 4.0 WU と更に改善を認めていた。本症例は 2014 年の心臓超音波検査で肺高血圧は否定的であったが、約 1 年後の心臓超音波検査では重度の肺高血圧症を呈しており、短期間で増悪を認めた示唆に富む症例であったため報告する。

O-13 PHが自然寛解した小児期発症重症HHT2-PAHの一例

○岩朝 徹(いわさ とおる)¹⁾、山田 修¹⁾²⁾、大内 秀雄¹⁾、白石 公¹⁾、黒崎 健一¹⁾、
森崎 裕子³⁾

1)国立循環器病研究センター 小児循環器科、2)同 臨床病理科、
3)榊原記念病院 臨床遺伝科

遺伝性毛細血管拡張症(HHT)に伴う肺動脈性肺高血圧(PAH)は、通常は ALK-1 遺伝子変異による HHT2 に伴うものが多い。ALK-1 変異に伴う PAH は既報では特発性肺動脈性肺高血圧(IPAH)に比較し発症年齢が低く、酸素や各種薬剤への肺血管拡張反応も不良で生命予後が劣るとされている。

今回小児期に重症 IPAH と診断されたが、約 20 年に渡り有効な治療がほぼ施されないまま成人期に自然寛解した稀な経過の HHT-PAH の一例を提示する。

症例：初診時6歳の男児 小学校の体育時に失神したため当センターを紹介受診、肺動脈圧 89/36(45)mmHg、Rp 14.4Wood 単位・m²の重症 IPAH と診断された。酸素負荷で肺血圧の低下は得られず、当時の治療で α ブロッカー、ベラプロスト内服が順次導入されるも副作用からほぼ怠薬、在宅酸素も両親の同意が得られなかった。初診当時から鼻出血を反復しており、治療の妨げにもなった。

ほぼ無治療であったにもかかわらず鼻出血反復以外は無症状で経過し、運動制限も守っていなかったが、外来エコー上徐々に肺血圧は低下傾向を示した。28歳時にカテーテル検査を再検したところ、肺動脈圧 50/13(32)mmHg、Rp 7.8Wood 単位・m²と自然に改善していた。このときの視診で皮膚の毛細血管拡張斑を認めており、遺伝子検査を施行したところ ALK-1 変異を同定、HHT2-PAH(HPAH)と診断した。

O-14 胃毛細血管拡張症を契機に診断し、血管奇形に加え多発内臓動脈瘤を認めた遺伝性出血性毛細血管拡張症(HHT)の1例

○木下 真樹子(きのした まきこ)¹⁾、木下 幾晴¹⁾、山本 佳司²⁾、藪内 以和夫²⁾

1)国立病院機構南和歌山医療センター 消化器科、2)同 内科

【症例】72歳女性【主訴】特になし【現病歴】201X年X月前庭部後壁の早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)目的に当科に紹介された。精査の上部消化管内視鏡検査で、胃及び十二指腸に1-4mm程度の毛細血管拡張症(TE)を数か所に認めた。問診では幼少時より3-4回/週の頻度で自然軽快する鼻出血を認め、身体所見では皮膚及び舌に赤色点状の毛細血管拡張を認めた。家族歴では実父に繰り返す鼻出血による入院歴を認めた。【既往歴】貧血【経過】HHT精査目的に胸部CT、頭部MRI、脊髄MRIを施行し、肺・脊髄に血管奇形を認めず、橋に血管奇形及び淡蒼球に高信号領域を認めた。腹部造影CTで肝動脈は拡張蛇行し肝動脈門脈(AP)シャント及び門脈肝静脈(PV)シャントを認め、2か所の肝動脈瘤、脾動脈瘤、右腎動脈瘤を認めた。脾に4か所の他、腸間膜にも動静脈奇形の存在が疑われた。小腸カプセル内視鏡及び大腸内視鏡でTEを数か所に認めた。内臓動脈瘤に対する治療方針を放射線科医師や外科医師と相談したが明確な治療方針決定に至らず、大学病院紹介を提示したが遠方のため経過観察を希望された。貧血に対し鉄剤を投与し経過観察したが、副作用により中断した。患者希望により胃TEに対し内視鏡的焼灼術及び結紮術施行後、貧血は改善した。【考察】胃TEはHHTに限らず日常臨床で稀ならず経験され、消化管出血等の合併症がない限り消化器科医が問題視する事は少ない。しかしHHT診断の契機となり得るため、消化管TE発見時にも詳細な問診と身体診察が重要である。本例は無症候性であったがMRIでPVシャントによると思われる淡蒼球の高信号を認め、他に橋・肝・脾・腸間膜の血管奇形を疑う病変や、肝・脾・腎に多発内臓動脈瘤を認めた。血管奇形に加え内臓動脈瘤を多発した症例は、過去に報告例がなく症例提示する。また、今後の治療方針についてご意見を頂きたい。

KL-11 オスラー病と指定難病～認定経過と今後の課題～

○塩谷 隆信(しおや たかのぶ)

秋田大学大学院医学系研究科 保健学専攻

遺伝性出血性末梢血管拡張症(hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT, Rendu-Osler-Weber 病)は、反復する鼻出血、皮膚粘膜の末梢血管拡張、内臓病変(動静脈奇形)、常染色体優性遺伝を 4 徴候とする全身性血管疾患である。日本とドイツでは Osler の業績が高く評価されるために、単にオスラー病ともよばれる。オスラー病は、末梢血管拡張あるいはその部位からの出血が種々の臓器に出現する多臓器疾患(multi-organ system disease)であるために臨床症状が極めて多岐にわたり、患者は内科(呼吸器内科、消化器内科など)のみならず、脳外科、耳鼻咽喉科、小児科、皮膚科、歯科など極めて多くの診療科を初診する。

希少疾患は、人口 10 万に対して数人と罹患率が非常に低い疾患で、多くは遺伝性である。一方、難病は、原因不明、治療方針未確定の希少疾患であり、経過が慢性にわたり、経済的な問題のみならず介護等に著しく人手を要するために家族の負担が重く、精神的にも負担の大きい疾病と定義され、これは、日本独自の医療行政上の定義である。

これまで 56 の難病に関し治療法の研究を進めるため国が治療費を助成する「特定疾患治療研究事業」があったが、平成 27 年 1 月に「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)」が施行され、難病患者に対する医療費助成制度は大きく変わった。助成する難病「指定難病」の種類は、これまでの 56 から 110 と大幅に増え、平成 27 年 7 月からはさらに増えて 306 に、平成 29 年には 24 疾患が追加され、現在のところ 330 疾患となっている。

オスラー病は、平成 27 年 7 月に指定難病に認定されたが、本講演ではその経過と、オスラー病に関する今後の課題についてお話する予定である。