

基調講演1 脳神経

KL-1. HHT に合併する中枢神経病変

○石黒 友也¹⁾, 小宮山 雅樹¹⁾, 寺田 愛子¹⁾

1) 大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科

HHT に合併する中枢神経病変は動静脈奇形・瘻などの血管奇形と、他臓器の病変が原因で起こるものと分けられる。HHT に関連する神経症状の多くは肺動静脈瘻からの奇異性塞栓による脳梗塞・一過性脳虚血発作や脳膿瘍で、これらによって神経学的後遺症を来す危険性は同年代の健常者よりも高い。

中枢神経系に血管奇形を合併する頻度は脳が約 10%、脊髄が約 1%である。脳の血管奇形の多くは(広義の)脳動静脈奇形で、HHT1 の方が HHT2 よりも頻度が高く、病変は表在性であることが多い。また 40-50%で多発性に病変を認める。動脈と静脈が直接短絡している脳動静脈瘻, nidus を有する脳動静脈奇形(狭義の脳動静脈奇形), nidus や動静脈短絡を伴わない毛細血管奇形に分けられ、毛細血管奇形が 50-60%と最も頻度が高い。nidus type の脳動静脈奇形は約 40%に認められ、nidus の大きさは 3cm 未満がほとんどである。脳動静脈瘻は 2-10%に認められ、小児期、特に 6 歳以下で診断されることが多く、高頻度で静脈瘤を合併する。毛細血管奇形が出血することはほとんどないが、nidus type の脳動静脈奇形や脳動静脈瘻は出血や痙攣を起こす危険性がある。HHT 患者での nidus type の脳動静脈奇形の正確な破裂率は不明であるが、少なくとも弧発性の脳動静脈奇形よりも高いことはなさそうである。脳動静脈瘻は症候性となる年齢によって心不全、巨頭症・水頭症や発達遅延、頭痛・痙攣・神経症状などを呈し、出血を約 20%で認める。脊髄の動静脈奇形のほとんどが動静脈瘻で、乳幼児期から小児期にかけて対麻痺で発症することが多く、約 50%が出血発症である。

他臓器の病変が原因で起こる中枢神経病変は上述の肺動静脈瘻からの奇異性塞栓症のほか、多血症による脳梗塞・一過性脳虚血発作や通常無症状であるが肝臓の門脈-静脈シャントに伴う両側淡蒼球のマンガンを沈着などがある。

基調講演1 鼻出血

KL-2. 鼻出血

○三輪 高喜

金沢医科大学耳鼻咽喉科学

HTT の臨床症状として最も多いのが鼻出血である。加齢とともにその頻度は増し、HTT 患者の 80～90%が鼻出血を経験すると言われている。鼻腔粘膜は線毛円柱上皮で覆われており、その直下の固有層を細静脈、毛細血管が走行し、さらにその下層は鼻中隔側では軟骨であり、外側の下鼻甲介では静脈による海綿状構造を有している。鼻腔に吸入された外気は、急速に加温、加湿され上咽頭ではほぼ体温レベルに調節される。鼻腔入口部が最も外気の刺激を受けやすいことと組織の構造的な特徴から、HTT の病変は鼻腔の前方に集中している。この点が外科的治療においても、患者に対する指導においてもポイントとなる。

外科的治療として、電気凝固、レーザー焼灼、アルゴンプラズマ凝固、コブレーター焼灼、鼻中隔彎曲矯正術、鼻粘膜皮膚置換術、外鼻孔閉鎖術などがあるが、電気凝固と鼻中隔彎曲矯正術は鼻中隔穿孔の原因となり、鼻出血の増悪を来す可能性があるため推奨できない。レーザー、アルゴンプラズマ、コブレーターは繰り返し行える利点があるが、頻回の施術により鼻中隔穿孔を来す可能性がある。鼻粘膜皮膚置換術は出血抑制のため非常に有効な手段であるが、経過とともに移植皮膚が萎縮し出血の頻度が増す傾向がある。外鼻孔閉鎖術は不可逆的な鼻機能障害を来すため、鼻出血による恐怖や生活の支障度との兼ね合いで選択すべきである。術式の選択は、患者の年齢、重症度、進行速度に加えて社会的背景も考慮して決定するのが好ましい。

患者指導としては、マスクの着用など鼻粘膜を加温、加湿するよう指導するとともに、出血時の対応も指導する。

保存的治療としては、トラネキサム酸、 β アドレナリン作動薬などがあるが、十分な効果が得られていない。高齢者に増えている抗凝固／抗血小板治療に関しては、鼻出血に対しては負の要素となるが、国際ガイドラインでは禁忌とはされておらず、患者個々の利益と危険に基づいて行われるべきである。

基調講演1 肺

KL-3. HT に関連する肺疾患～肺高血圧症を中心に～

○杉浦 寿彦

千葉大学医学研究院呼吸器内科学

遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)に合併する肺疾患としては、主に①肺動静脈瘻と②肺高血圧症があげられる。両方とも呼吸不全を呈し、症状は共通している。

肺動静脈瘻は HHT の 15-60%に合併すると報告されている。起こりうる症状としては、右左シャントに起因する低酸素血症、チアノーゼ、横臥呼吸及び奇異性塞栓症・脳膿瘍、瘻の破裂による咯血や血胸があげられる。しかしこれらの症状を認めないで経過することが多く、健康診断の胸部異常陰影や、他疾患のために撮影した CT で偶発的に発見される場合が多い。今回は診断に焦点を当てて概説する。

肺高血圧症は HHT の 1%以下にしか合併しない希な疾患である。遺伝子異常による遺伝性肺動脈性肺高血圧症が代表的なものであるが、肝動静脈瘻などの全身の体循環シャントによる高心拍出が惹起する二次性の肺高血圧症もある。以前は治療法がなく予後不良の疾患であったが、近年肺高血圧症の治療成績が驚異的に進歩しており、早期に適切に診断することが重要である。今回は HHT に合併する肺高血圧症について、実際の症例を提示しながら概説する。

基調講演1 肺

KL-4. 肺動静脈奇形の塞栓術および治療効果判定法に関する最近のトピックス

○濱本 耕平

自治医科大学附属さいたま医療センター 放射線科

肺動静脈奇形は HHT 患者の約 30%に合併する疾患であり、脳梗塞や脳膿瘍などの神経合併症や、呼吸困難、チアノーゼなどの呼吸器症状を伴うため治療が必要とされる。肺動静脈奇形の治療は、かつては外科的切除が一般的であったが、現在では、びまん型や一部の複雑型病変を除き低侵襲治療である経カテーテル的治療が治療の第一選択となっている。経カテーテル的治療の方法としては、金属コイルを用いた塞栓術が主流であるが、近年、様々な塞栓デバイスが新たに使用可能となっており、治療のバリエーションが増加している。また、塞栓手法や塞栓部位などに関しても新たな知見が報告されており、現在、塞栓方法に関する統一された見解はない。

また、経カテーテル治療では、塞栓術後に再発することが知られているため、塞栓後の画像評価が重要であるが、その評価法に関しても、近年、新たな報告がなされている。金属アーティファクトの影響を受けにくく、造影剤の流れを経時的に描出可能な time resolved-MRA による再開通評価がその一例であるが、この他にも Time-SLIP 法を用いた非造影 MRA や Ultra-short echo time MRI を用いた塞栓術後評価の有用性も報告されている。また、CT での塞栓術後評価法においても、Dual Energy CT や金属アーティファクト低減ソフトウェアの有用性や、Perfusion CT の有用性などが報告されており、患者の状態や病変、また塞栓手法に応じたテーラーメイドの塞栓術後評価が可能となりつつある。一方、これらの塞栓術後評価法を適切に選択するためには、それぞれの画像診断法の特徴を知る必要がある。

本講演では、これらの新たな塞栓手法や治療効果判定法について概説し、それぞれの適応や問題点などを解説する。

基調講演1 肝

KL-5. HHT の肝病変の診断と治療

○大須賀 慶悟

大阪大学大学院医学系研究科放射線医学講座

HHT の肝血管奇形は、限局性の微小病変から肝全体に浸潤するびまん性のものまで多様である。肝血管奇形は、HHT 患者の 41-74%の患者で認められ、特に HHT2 において合併頻度が高い。大多数の患者は無症状であるが、約 8%で平均 50 歳以降シャント増加に伴い症候性となる。シャント成分に応じて、肝動脈-肝静脈シャントでは高拍出性心不全や胆管虚血、肝動脈-門脈シャントでは偽肝硬変による門脈圧亢進症、そして門脈-肝静脈シャントでは肝性脳症を各々呈する。高拍出性心不全は、最も頻度の高い初期症状で、50 代の女性に多い傾向がある。総肝動脈径は心係数によく相関し、心不全の予測因子として有用である。胆管虚血は、動脈供血低下により胆管拡張、胆管炎、胆汁嚢胞等を形成し、重症例では胆管壊死、肝梗塞や敗血症の原因となる。肝血管奇形に伴う肝実質の血流異常は限局性結節性過形成や結節性再生性過形成など結節性病変発生の原因にもなる。症候性肝病変に対しては、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。近年ベバシズマブの有効性が注目され、胆管虚血の改善例や肝移植の回避例の報告がある一方、再増悪例や消化管出血・血栓症を始め重篤な有害事象の危険性にも要注意である。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なく、内科的治療に抵抗性の心不全や胆管壊死例などの重症例で考慮される。欧州肝移植レジストリでは、周術期死亡率が 20%と高い一方、10 年生存率は 83%と成績良好である。Mayo Clinic からはリスク因子(年齢、性別、Hb、ALP)のスコア化が提唱され、HHT 肝病変の予後評価や新規薬物療法導入の適格規準への応用が期待される。

基調講演2 消化器

KL-6. HHT における消化管病変

○木下 真樹子

国立病院機構南和歌山医療センター 消化器科

HHT 患者の 80%近くに消化管の毛細血管拡張病変が認められ、症候性の消化管出血は 25-33%とされている。消化管病変は毛細血管拡張が主であるが、稀に動静脈瘻の報告もある。消化管出血が問題となるのは 40 歳以降が多く、男性より女性に多く認められる。病変は口腔、食道、胃、小腸、大腸と消化管のどの部位でも認められる可能性がある。鼻出血の程度に見合わない低色素性の貧血を認めた際は、上部消化管内視鏡検査を施行し消化管病変の有無の確認をする。顕性の消化管出血を来している際には内視鏡的止血術が可能である場合が多い。治療は薬物治療では、鉄剤投与、ホルモン治療、止血剤、血管強化薬等があるが、鉄剤以外の薬物療法には、その効果に個人差がある。消化管病変の検出には上部消化管内視鏡検査に加え、大腸内視鏡や小腸カプセル内視鏡も考慮される。胃や大腸においては比較的安全に簡便に内視鏡治療が完遂可能であるが、小腸では治療の安全性と必要性のバランスをとり治療適応を定める必要がある。内視鏡治療ではアルゴンプラズマ焼灼療法 (APC) の有効性が報告されている。多発病変に対し、簡便に短時間で治療が可能である。毛細血管拡張は主として粘膜内であるが、粘膜下層にも認める事がある。比較的浅い層の焼灼となる APC で止血不能である症例においては、内視鏡的結紮法 (EVL) が有効である例も存在する。病変の主座に応じ止血法を使い分ける必要がある。経時的に遺残や別部位での再発も認められ、貧血が進行した際には再度内視鏡検査を施行し、病変の有無や程度を確認し治療適応を決定する。日本は欧米に比し、消化器内視鏡のコストや技術面の優位性が高く、適切な内視鏡治療により消化管出血が制御可能な症例が多く存在すると思われる。また、HHT に関連する他の消化管病変として、SMAD4 遺伝子変異は若年性大腸ポリポージスを合併した HHT 患者で同定されており、より発癌性が高く注意が必要である。

基調講演2 遺伝

KL-7. HHT(オスラー病)の遺伝学的検査:国内検査体制の整備にむけて

○森崎 裕子¹⁾, 小原 収²⁾

1) 榊原記念病院 臨床遺伝科

2) かずさDNA研究所

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の病原性変異により発症する常染色体優性遺伝性の疾患である。HHTの診断は、基本的には臨床症状に基づいた診断基準(Curacao criteria)によるが、近年は、これに加え、遺伝学的検査による遺伝子診断が重視されるようになってきた。実際、我が国における指定難病の診断基準では、「Definite HHT」の定義は、一般的Curacao基準による、あるいは遺伝学的検査により病原性変異が検出されている、とされている。つまり、臨床症状がそろわなくても、原因遺伝子に病原性バリエントが検出された場合には、指定難病の診断が確定することになる。この基準の是非についての議論は別として、遺伝学的検査というのは、それだけ診断的価値が高いといえる。本邦におけるHHTの遺伝学的検査は、2016年以降、諸般の事情により、検査困難な状態が続いていたが、2017年6月より大阪市立総合医療センターにおいて病院受診患者の解析が可能となり、また2018年4月より千葉県立かずさDNA研究所でも外注検査として受注することが可能になっている。ここでは、かずさDNA研究所におけるHHT遺伝学的検査の実際を紹介するとともに、患者の遺伝学的検査を検討する際に注意すべきポイント、具体的には、検査のメリット・デメリット、検査の時期、陽性の結果がでたときの具体的な対応など、検査前の遺伝カウンセリングで話し合っておくべき内容、さらに、検査後の結果解釈の問題点やフォロー体制などについて検討する。

基調講演2 妊娠

KL-8. HHT と妊娠

○山本 慶子

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婁(pAVM)である。HHT患者のうち、15~60%程度に合併するが、pAVMを合併した妊娠では致死的な合併症の発生率が高い一方、妊娠前にpAVMのスクリーニングを受けた者は妊娠中に重篤な合併症はみられなかったとの報告もあることから、妊娠前のpAVMに対するスクリーニングが必要である。被ばくを考慮しコントラスト心エコーを勧める文献は多いが、昨年 publishされたイギリス呼吸器学会のステートメントでは、熟練した術者でないと見逃しもありうるため、CTを考慮してもよいのではないかとの記載がある。脳動静脈奇形(cAVM)の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。脊髄動静脈奇形の合併は1-2%と低く、硬膜外麻酔による合併症の報告もないが、硬膜外麻酔を検討するのであれば、麻酔科医と相談の上、MRIによるスクリーニングを考慮してもよい。肝動静脈婁は症状がない限りスクリーニングは不要と考えられる。肺高血圧症合併例では安全な妊娠出産が可能か個別に専門家と相談すべきである。また、不妊治療や経口避妊薬によっては血栓症のリスクが増加することがあり、血栓症のリスクを伴うpAVM合併患者では注意が必要である。HHT患者における妊娠および推奨されるマネジメントについて、最近の文献も参考に概説する。

基調講演2 スクリーニング

KL-9. HHT のスクリーニング検査の現状と今後の課題

○西田 武生

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科

スクリーニング検査とは、ある母集団に対して、無症候の疾病を検索するものである。疾病がスクリーニングの対象になるかどうかは、その疾病が重篤化するものか、その検査が簡便かつ低リスクで適切な感度特異度のものか、その治療が確立していて費用やリスク対効果が妥当か、など様々な点で判断されている。そうした観点に基づき HHT のスクリーニング検査では、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索することを指す。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。

現状の課題の一つ目は CT 検査の放射線被曝低減である。欧米では肺動静脈瘻のスクリーニングとしてまず経胸壁造影心エコー(TTCE)が行われ、右左シャントの半定量化で胸部 CT の要否が判断されている。日本では被曝低減のニーズや意識が乏しく、TTCE は一般的には行われていない。

二つ目は、小児におけるスクリーニング検査である。肺動静脈瘻に伴う合併症は思春期前から、脳動静脈奇形に伴う合併症は乳幼児から起こりうるので、HHT 患者の子どもも検査を検討しなければならない。但し、検査には安静が必要なので乳幼児に対する検査には鎮静が必要になることが多く、鎮静に伴うリスクは不可避である。そこで検査対象者を減らす最も高効率な方法は遺伝子検査であり、日本での早期普及、保険収載が期待される。

三つ目は脳 MR における造影剤の要否である。HHT に特徴的な micro AVM の検出率を上げるためには造影 T1 強調の thin slice 撮影が望ましい。しかし、一方で micro AVM の出血率は低いとされているので、検出されても保存的治療になることが多い。MR 造影剤の副作用の可能性は低いですが、造影剤の要否について見なおしてもいいかもしれない。

日本と世界の HHT のスクリーニング検査の現状を比較し、我々の課題について述べる。

基調講演2 内科一般

KL-10. 日常生活上の留意点

○公受 伸之

島根大学医学部附属病院総合医療学講座)

オスラー病患者を診療する際、その中心となる診療科は施設の事情により様々である。しかし、診療に当たる医師は、その専門分野以外の知見にも精通していることが求められる。本講演では、患者の生活指導に必要な日常生活上の注意に関し、歯科処置、航空機等、Scuba-Diving等について解説する。

肺動静脈奇形を有する患者では、歯科処置時の予防的抗生剤投与が推奨されている。これは、感染性心内膜炎の診療ガイドラインが基となっているが、本年3月、日本循環器病学会を始めとする関連学会によるガイドラインの改定が発表された。2008年NICEガイドライン以降、循環器分野では世界的に予防的抗生剤投与が縮小されたが、最近発症率の増加が報告されている。これらのエビデンスを踏まえ、オスラー病患者に指導する際の必要な事項について解説する。

Scuba-Divingに関して、肺動静脈奇形を有する場合に潜水病による塞栓リスクが問題となるため、オスラー病患者では控えるよう指導されているが、エビデンスは乏しい。昨年国際学会(クアアチア)において、同様な右左シャントを有する卵円孔開存症(PFO)のエビデンスを踏まえScuba-Divingに関する報告があった。その解説とともに、具体的な指導内容について私見を述べる。

航空機旅行に関する相談を受けることもしばしばある。オスラー病でのエビデンスは乏しいが、肺動静脈奇形や肺高血圧症を有する場合に奇異性塞栓症のリスクと低酸素による心肺血行動態の悪化が問題となりうる。前者については、エコノミークラス症候群等と呼ばれ肺動脈塞栓症リスクとして一般にも注意喚起がされている。しかし、連続剖検例による検討では、無症候性肺塞栓症は稀でないことが分かっている。PAVMではfeeder径3mm以上で塞栓リスクが上昇するため、日常生活に潜むリスク因子にも目を向けるべきである。