

基調講演 1 (総論)

K1-1 HHT の臨床 update

石黒友也、小宮山雅樹、寺田愛子、馬場良子

大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科

HHT の臨床像は診断基準にあるとおり、1) 繰り返す鼻出血、2) 皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変、3) 肺・中枢神経系・肝臓の動静脈奇形(動静脈瘻)や消化管の毛細血管拡張病変である。これらのうち問題となることが多いのは鼻出血(鼻腔の毛細血管拡張病変)や消化管の毛細血管病変からの出血、そして動静脈奇形に合併する症状である。肺動静脈奇形は労作時の息切れやチアノーゼなどの呼吸器症状だけでなく、奇異性塞栓による脳梗塞や脳膿瘍をきたすこともある。脳動静脈奇形は nidus type のものや脳動静脈瘻では出血や痙攣を起こす危険性がある。肝臓の動静脈奇形は多くは無症状であるが、高拍出性心不全や門脈圧亢進症、肝性脳症などを呈することがある。肺動静脈奇形に対しては塞栓術や外科手術、脳動静脈奇形は外科手術、定位放射線治療、塞栓術と根治を見込める治療法がある程度確立されている。鼻出血に対してはレーザーなどの凝固処置や鼻粘膜皮膚置換術、外鼻孔閉鎖術などの治療法はあるが、いずれも決定的なものではなく、生理食塩水や軟膏などによる鼻内の保湿で経過観察されることが多い。消化管の毛細血管病変も出血時には内視鏡を用いた凝固処置を行うこともあるが、多くの場合は貧血に対する鉄剤の投与が主たる治療法となる。肝臓の動静脈奇形に対しては肝移植が根治治療となりえるが、本邦では HHT 患者に対する肝移植はほとんど行われておらず、結果的に心不全や門脈圧亢進に対する内科的治療しかないのが現状である。このように本邦では肺と中枢神経系の病変以外に対しては対症療法にならざるを得ないが、海外ではベバシズマブやサリドマイドなどの分子標的薬がこれらの病変に対する効果が報告されている。6月13-16日に開催される HHT International Scientific Conference の報告も踏まえて、HHT の臨床分野に関して review を行う。

基調講演 2 (診断：臓器病変)

K2-1 HHT に関連する胸腹部疾患の画像診断

大須賀慶悟

大阪大学大学院医学系研究科 放射線診断・IVR 科

HHT 患者の胸腹部領域における画像診断の役割は、主に肺動静脈奇形 (AVM) 及び肝血管奇形の評価が中心となる。肺 AVM のスクリーニング及び局在診断には、経胸壁造影心臓超音波、胸部単純 X 線、及び CT が用いられる。CT では、円形の腫瘤影と拡張した流入動脈・流出静脈との連続が観察でき、造影すると腫瘤と流入動脈・流出静脈が同程度に造影される。3D-CT は、立体的な血管構築を把握でき、塞栓計画に有用である。また、金属アーチファクト低減機能は、コイル塞栓術後の評価に有用である。MRI は、金属アーチファクトの影響を受けにくく、造影 time-resolved MRA や time-SLIP 法による非造影 MRA などは、塞栓術後の再開通の検索に有用である。

一方、肝血管奇形は、限局性の微小病変から肝全体のびまん性病変まで多彩である。約 8% の患者で、動脈-静脈短絡による高拍出性心不全や胆管障害・虚血、動脈-門脈短絡による門脈圧亢進症、そして門脈-静脈短絡による肝性脳症など症候性となる。ドップラー超音波、多相性造影 CT・MRI は、血管径・走行、血流評価、実質異常などの評価に有用である。ドップラー超音波上、総肝動脈拡張及び肝内動脈多血化を認め、総肝動脈径は心不全の予測因子となる。造影 CT 動脈相では、末梢血管拡張が 1cm 以下の斑状濃染域として描出され、胆管虚血があれば、胆管拡張、胆管炎、胆汁嚢胞が見られる。肝実質変化として、限局性結節性過形成、結節性再生性過形成など結節性病変が発生し、偽肝硬変 (pseudo-cirrhosis) とも表現される。極めて稀に肝細胞癌の合併の報告があるが、肝血管奇形による出血リスクのため、過形成性結節の診断に肝生検は通常不要である。その他、心不全による心拡大、門脈圧亢進症による脾腫・腹水・消化管静脈瘤や、偶発的に膵臓、脾臓や消化管の血管奇形を認めることがあり、注意深い読影が必要である。

基調講演 2 (診断：臓器病変)

K2-2 HHT と脳病変

西田武生

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学

HHT に関連する脳病変について概説し、HHT 患者の頭部検査の際に注意すべき点と、脳外科医・神経内科医が日常診療の中で HHT の診断を仕損じないように注意すべき点について解説する。

HHT 関連の脳病変は、①脳原発のものと②他臓器の病変による二次的なものがある。①脳原発の病変には脳動静脈奇形(脳 AVM)があり、HHT 患者の約 10%に脳 AVM が見つかると言われており、これは出血やてんかん発作を起こす。HHT 患者の脳 AVM の特徴は、10mm 未満の micro-AVM が多く、しばしば多発し、出血を起こす頻度は高くない、とされている。脳 AVM の治療は、外科的摘出、ガンマナイフ、血管内手術を組み合わせで行われるが、その適応は脳 AVM の部位や大きさを考慮して判断される。②二次的な脳病変には、肺動静脈瘻を介した奇異性脳塞栓による脳梗塞・脳膿瘍や、肝臓動静脈奇形を介した大脳基底核へのマンガン沈着がある。

HHT(疑)患者に頭部検査をする目的は、疑い患者に対して診断基準を見据えて脳 AVM を検出することと、確定患者に対して脳のスクリーニングをすることである。何れの目的に対しても MR 検査が妥当で、その所見を見る際には脳 AVM、脳梗塞、脳膿瘍、マンガン沈着に注意を払う必要がある。なお、micro-AVM はその小ささ故に通常の MR 撮影では検出できない可能性があるため、造影 T1 強調画像の thin slice を考慮してもいいかもしれない。

脳外科医や神経内科医は一般的には HHT に精通しておらず、また脳 AVM や脳梗塞の患者を診る機会が多いものの HHT 患者の頻度は少ないので、HHT を診断できていないことがあるかもしれない。HHT に関連した脳 AVM は脳 AVM 全体の中の数%と少ないが、micro-AVM や複数病変があればそれは HHT に特異的な所見なので HHT を強く疑うべきである。また奇異性脳塞栓の精査では経食道的心エコーでバブルテストが行われるが、バルサルバ負荷をかけていなくてもバブルが左心に届く場合には肺動静脈瘻が疑われる。肺動静脈瘻の過半は HHT に関連したものであるため、この段階で HHT を強く疑うべきである。

基調講演 3 (鼻出血・皮膚病変)

K3-1 遺伝性出血性毛細血管拡張症の皮膚症状と鑑別診断

山上 淳

慶應義塾大学医学部皮膚科

難病情報センターに掲載されている情報では、遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT) は、本邦の患者数は約 1 万人と推定されているが、特定医療費 (指定難病) の受給者証を所持しているのは 445 名となっている。助成されるための重症度を満たさない症例が多いという背景はあるのだろうが、HHT が的確に診断されていない可能性も考えなければならないだろう。通常は鼻腔粘膜や口腔粘膜からの出血が先行するため、筆者も含めて皮膚科医が自らの手で HHT を診断する機会はほとんどないと考えられるが、患者さんにとっては本気で向き合わなければならない重要な疾患なので、診察した際には見逃さないように注意したい。

典型的な HHT の皮膚症状として、幼少期から思春期以降、顔面・口唇・手指などの主に上半身に、紅色小丘疹および毛細血管拡張が多発する、ということが、皮膚科の成書や教本には記載されている。皮膚に毛細血管拡張を起こす原因として、クモ状血管拡張 (エストロゲン上昇に起因するものも含めて)、上大静脈症候群などを含めた局所の静脈圧の上昇、紫外線・放射線・外傷などによる物理的皮膚障害、酒皸などの炎症性皮膚疾患、血管腫などの腫瘍性疾患、紅斑性狼瘡・皮膚筋炎・皮膚リンパ腫・移植片対宿主病などの全身性疾患、Klippel-Trenaunay 症候群や色素性乾皮症などの遺伝性疾患、といったさまざまな疾患や病態が考えられる。HHT の皮膚症状を観察する上で、これらの鑑別診断との共通点および相違点を把握しておくことが重要であり、反復性鼻出血のような典型的な症状、他臓器の動静脈奇形の検索、家族歴および遺伝子変異の解析などの多角的な情報と組み合わせて、正しい診断を導く必要があるだろう。この機会に、HHT の皮膚症状の病態と鑑別診断について、留意すべきポイントなどを中心に考えてみたい。

基調講演 3 (鼻出血・皮膚病変)

K3-2 耳鼻咽喉科診療における鼻出血症例について

寺田哲也

大阪医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

鼻出血の診察を常時行っている耳鼻咽喉科医でも、オスラー病による鼻出血の経験値は一般的に低く、オスラー病の診断を受けることなく難治性の繰り返す鼻出血として対応されていることは少なくない。

耳鼻咽喉科を受診する鼻出血症例の重症度は多岐に渡り、その重症度により対応方法が大きく異なる。キーゼルバッハ部位を含めた鼻腔前方からの出血であれば比較的容易に止血処置を行えるが、鼻腔後方からの出血では止血処置のみならず、出血点の把握にも難渋することがある。鼻内のガーゼパッキングなど保存的な対応による鼻出血の制御率は 30～50%程度と報告されており、近年では、後方出血に対し内視鏡下に蝶口蓋動脈を処理することで高い制御率が得られている。

鼻出血に対する診断と治療を的確に行うためには、内視鏡下の鼻腔内の詳細な観察が必須であり、そのためには鼻腔内の凝血塊の除去とエピネフリン加ガーゼを用いての一時止血を行い出血点の観察を行うことが通常である。オスラー病の鼻出血はエピネフリンに対する血管収縮作用が期待できず一時止血も困難なことが多く、鼻腔前方からの出血にもかかわらず、止血が困難なことが多い。このエピネフリンに対する非反応性が通常の鼻出血とは大きく異なる。この通常とは異なる鼻出血所見に気づき、詳細な問診や、口唇、舌、手指の特徴的所見の観察を経てオスラー病への診断に至ることが望ましい。

今回の発表では、1. 鼻腔内の解剖と血管支配に基づく一般的な鼻出血止血方法を耳鼻咽喉科医以外の先生方へ説明させていただき、2. 過去 4 年間に当科で入院加療を行った特発性鼻出血例を対象とし、その出血点や難治となる要因についての考察を行い、3. 難治性鼻出血症として紹介されたオスラー病患者の症例提示をさせていただき予定である。

基調講演 4 (遺伝子診断・薬物療法)

K4-1 HHT (オスラー病) の遺伝子診断の現状 :

解析の意義、病原性の判定、問題点

森崎裕子

榊原記念病院 臨床遺伝科

小原 収

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。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、遺伝学的検査は、臨床症状がそろわない時期でも可能であることを考えると、合併症予防の観点からも、遺伝子診断を併用した早期診断は極めて有効である。さらに、原因遺伝子により合併症の頻度や経過に差があることから、診断後のフォロー体制を考えていく際にも遺伝子情報は有用である。しかし、実際の遺伝学的検査に際しては、ナンセンスバリエントやフレームシフトバリエントのような一部のハプロ不全型バリエントをのぞけば、検出された遺伝子バリエントの病原性の評価は容易ではない。特に、多くのミスセンス・バリエントについては、論文報告されたものであっても、その後、その病原性について疑義がだされているものも少なくない。このセッションでは、遺伝子バリエントの病原性評価について、ACMG/AMP/CAPの基準をもとに紹介するとともに、家系解析を含め、結果解釈の際の注意点についても確認したい。

さらに、現在、HHT の遺伝学的検査は自費診療で行われているため、検査実施に際しては、混合診療にならないような注意が必要である。未発症変異保有者におけるフォロー検査体制も含め、こうした現行体制の問題点についても検討したい。

基調講演 4 (遺伝子診断・薬物療法)

K4-2 遺伝性出血性毛細血管拡張症

(HHT: オスラー病) - 2019 年の展開

小宮山雅樹

大阪市立総合医療センター脳血管内治療科

今年、HHT に関して重要なイベントが二つあります。

一つは、企業主導の HHT の鼻出血に対するサリドマイド (thalidomide) の臨床治験です。もう一つは、HHT の国際ガイドラインの改定が、10 年振りにあります。

サリドマイドの臨床治験

過去の薬害 (催奇形性) で長く臨床の場から消えていたサリドマイドですが、その薬効の見直し (repurposing) から、現時点で、再発又は難治性の多発性骨髄腫と一部のらい病 (らい性結節性紅斑) にのみ保険適応があります。サリドマイドは、国外から鼻出血や肝臓の血管奇形に対する有効性の報告があり、国内で鼻出血に対する有効性を検証する臨床治験を行うことになり、準備を進めています。企業主導の治験であり、国内でサリドマイドの製造・販売を行っている藤本製薬が行います。その進捗状況とサリドマイドの薬効・メカニズムを紹介します。

国際ガイドラインの改定

過去 10 年間で、HHT に関する新しい知見も増えたため、ガイドラインの改定が 15 ヶ国の専門家が参加して、進行しています。演者は、「小児」の HHT に関するガイドラインの改定グループに参加しており、その進捗に関して紹介します。小児における遺伝子検査の役割、肺動静脈奇形と脳動静脈奇形のスクリーニング・治療・follow up の適応・方法などが、検討項目の中心になっています。「小児」以外に、鼻出血、消化管出血、肝臓血管奇形、妊娠と出産、貧血治療と抗凝固療法のグループもあり、各々が改定作業を行っており、11 月にトロントで予定されている全体会議で、最終検討がされる予定です。