

HHT JAPAN 2021 プログラム

9 : 50 開会挨拶

10 : 00~10 : 20 キーノートレクチャー① 診療ガイドライン

座長 三輪 高喜(金沢医科大学 耳鼻咽喉科学)

Second International Guidelines for the diagnosis and management of HHT

小宮山雅樹(大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科)

10 : 20~11 : 00 鼻出血・診療システム

一般演題

座長 寺田 哲也(大阪医科薬科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

端山 昌樹(大阪大学 耳鼻咽喉科)

- 1) 反復する鼻出血と心不全、腎不全により治療に難渋したオスラー病の1症例
岡崎 健(兵庫医科大学 耳鼻咽喉科)
- 2) 遺伝性出血性毛細血管拡張症における鼻出血重症度スコアの日本語版の作成と妥当性の検討
端山 昌樹(大阪大学 耳鼻咽喉科)
- 3) HHT鼻出血患者診療における多種診療科連携構築の試みとその問題点
寺田 哲也(大阪医科薬科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)
- 4) 北海道大学病院における診療科横断的HHT診療ワークフローの特徴
清水 薫子(北海道大学 呼吸器内科)

11 : 00~12 : 00 特別講演1 (耳鼻咽喉科専門医領域講習)

司会 小宮山雅樹(大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科)

HHT鼻出血診療の道のりと行く末

市村 恵一(東京みみ・はな・のどサージッククリニック)

休憩

13:00~14:00 特別講演2 (専門医共通講習・医療倫理)

司会 森崎 裕子(榊原記念病院 臨床遺伝科)

オスラー病の遺伝カウンセリングと遺伝子診断 ~事例紹介と新たなる挑戦~

新井田 要(金沢医科大学病院 ゲノム医療センター)

14:00~14:40 遺伝子(検査・研究)

座長 公受 伸之(島根大学 循環器内科)

森崎 裕子(榊原記念病院 臨床遺伝科)

キーノートレクチャー②

保険診療としてのHHT遺伝学的検査の実際と結果の解釈について

森崎 裕子(榊原記念病院 臨床遺伝科)

一般演題

5) ACVRL1 変異と受容体分子機構の関連解析

岩朝 徹(国立循環器病研究センター 小児循環器内科)

6) HiBiTシステムを用いた*ENG*、*ACVRL1* のミスセンス変異の機能解析

森田 修平(東京女子医科大学 脳神経外科学)

14:40~16:00 肝・肺

座長 杉浦 寿彦(千葉大学 呼吸器内科学)

田上 秀一(久留米大学 放射線医学)

キーノートレクチャー③

HHTの肝病変の診断と治療

大須賀慶悟(大阪医科薬科大学 放射線診断学)

キーノートレクチャー④

肺動静脈奇形に対するコイル塞栓術：多施設共同研究結果報告

下平 政史(名古屋市立大学 放射線科)

一般演題

- 7) 塞栓術後に喀血を来した肺動静脈奇形の1例
下平 政史(名古屋市立大学 放射線科)
- 8) HHT患者肺CTの定量的テクスチャ解析：正常例との比較の初期検討結果
田上 秀一(久留米大学医学部 放射線医学)
- 9) 遺伝性肺動脈性肺高血圧症の加療中に多発肺動静脈瘻の合併が明らかになった一例
荒野 貴大(JCHO東京新宿メディカルセンター 呼吸器内科)
- 10) COVID-19肺炎を契機に診断された肺動静脈瘻の1例
杉浦 寿彦(千葉大学医学研究院 呼吸器内科学)

16:00~16:30 脳

座長 清末 一路(大分大学 放射線部)
秋山 武紀(慶応大学 脳神経外科)

キーノートレクチャー⑤

HHTに関連する脳脊髄病変とその治療
秋山 武紀(慶應義塾大学 脳神経外科)

一般演題

- 11) HHT患者に合併したMulti-hole pial AVFに対する経動脈的および経静脈的塞栓術の有効性
山田 浩貴(慶応大学 脳神経外科)

閉会の挨拶

次期会長挨拶

キーノートレクチャー① (診療ガイドライン)

Second International Guidelines for the diagnosis and management of HHT

小宮山雅樹

大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科

2011年に発表されたHHTの診断と治療の国際ガイドライン(GL)から約10年が経過し、第2版のGL作成が計画され、2020年9月に発表された(Ann Intern Med. doi:10.7326/M20-1443)。第2版GLには、初回のGLの項目も含めて報告された。著者は、第2版GLの作成に参画する機会を得た。GL作成の過程、その内容について発表する。

今回のGLには、以下の6項目の臨床的な推奨項目が選ばれ、項目ごとに6細目(計36細目)の新たなGLが、2019年11月のTorontoでの専門家会議において、80%以上の同意で決定された。

A 鼻出血の管理、B 消化管出血の管理、C 貧血と抗凝固療法、D HHTの肝臓血管奇形、E 小児の治療、F 妊娠と出産

各項目について、簡単に紹介する。

また第2版のGLの著者らは、当初、英語以外の言語への翻訳を禁止したが、GLの拡散という意味から、日本語への翻訳の取り組みについても報告する。

Keywords: HHT、国際ガイドライン、第2版、邦文化

一般演題1 (鼻出血・診療システム)

反復する鼻出血と心不全、腎不全により治療に難渋したオスラー病の1症例

岡崎 健、伏見 勝哉、齋藤 孝博、福武 純子、塩野 弘晶、都築 建三
兵庫医科大学 耳鼻咽喉科

【背景】

反復性の鼻出血はオスラー病の症状として最も多く、95%の患者が経験する。鼻出血の止血は困難であること多く、止血が得られない場合は輸血が必要となる。我々は、治療に難渋する心不全、腎不全を伴ったオスラー病の鼻出血症例を経験したため報告する。

【症例】

86歳、男性

既往歴：オスラー病、貧血、大動脈解離、収縮性心膜炎、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、甲状腺機能低下症、陳旧性肺結核、上行結腸癌、脊柱管狭窄症、慢性腎不全

以前より両側の鼻出血を繰り返し、他院にて鼻腔粘膜焼灼や輸血歴があり、X-2年に他院にてオスラー病と診断された。

X年9月以降、鼻出血のため当院へ救急搬送、入退院を繰り返した。X+1年1月、大量の鼻出血にて救急搬送され圧迫にて止血を得たが、Hb5.2と低値となり、赤血球輸血(4単位)を行った。2月も同様に鼻出血を認め焼灼止血を試みたが止血困難であった。また、入院時より下肢の著明な浮腫を認めた。Hb5.1と低下を認めたため複数回の赤血球輸血を行った。その後、呼吸困難が出現し、肺水腫と肺炎像を認めたため、ICU入室や循環器内科共観のもと、フロセミドの持続静注を行い、徐々に全身状態は改善した。現在も出血のコントロールは難しく、入退院を繰り返しながら経過観察を行っている。

【考察】

オスラー病患者の鼻出血のコントロールが難しく、頻回の輸血が必要となる場合がある。心不全や腎不全を伴っている場合、補液や輸血の負荷により心不全が悪化し重篤な全身状態となる症例を経験した。既往歴が多い患者への対応は難しく、出血のコントロールに加え、全身状態の管理が重要である。

一般演題2 (鼻出血・診療システム)

遺伝性出血性毛細血管拡張症における鼻出血重症度スコアの日本語版の作成と妥当性の検討

端山 昌樹¹⁾²⁾、前田 陽平¹⁾、識名 崇²⁾³⁾、井之口 豪²⁾⁴⁾、蓼原 瞬²⁾⁴⁾、
小幡 翔¹⁾、中谷 彩香¹⁾、天野 雄太¹⁾、丹生 健一⁴⁾、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) ESS 日本語版作成ワーキンググループ、3) しきな鼻クリニック千里

4) 神戸大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科

背景：鼻出血重症度スコア(Epistaxis severity score; ESS)がHoag らによって提唱され、様々な臨床試験で用いられている。しかし日本語版の作成とその妥当性の検討は行われていなかった。そのため今回、我々は原作者のHoagの許可を得て、日本語版の作成と妥当性の研究を行った。

方法：英語版のESSを順翻訳・逆翻訳を行った後に、原作者のDr. Hoag のレビューを受け、最終的な日本語版を作成した。その後、日本語版を用いて妥当性の研究を行った。オスラー病患者会を通じてHHT患者にアンケートを行った。アンケートでは過去に受けた治療、合併症、鼻出血重症度スコア、健康関連QOL(SF-36)などを調査した。除外基準は元の論文に従い<18歳未満、>89歳以上、オスラー病未確定症例、鼻出血を認めない症例とした。妥当性の検討として、元論文と同様に、鼻出血重症度と過去の受けた治療の侵襲度の関係を検討した。またESSとSF-36との相関関係をspearmanの相関係数を用いて検討し、Distribution methodとAnchor methodを用いて、MID(minimally important difference)を算出した。研究は大阪大学医学部附属病院の倫理委員会の許可を受けて行われた(20270)。

結果：107名にアンケートを依頼し、86名から回答を得られた。オスラー病未確定例7例、欠損データ1例、18歳以下2例、鼻出血のない3例を除く、73名を解析した。年齢の平均は56.4±14.2歳、男性31例、女性42例であった。ESSが重症となるほど、有意により侵襲の強い治療を受けていた(Fisherの正確検定、 $p<0.05$)。またESSはSF-36の身体的側面のQOLサマリースコア(PCS)と負の相関をしていた($r=-0.489$ 、 $p<0.001$)。またMIDは、Distribution method、Anchor methodでそれぞれ求めた値の平均から0.47と算出された。

考察：重症度があがるほど、過去に受けた治療の侵襲度が有意に上がることは、元論文と同様であり、妥当性があると考えられた。またSF-36のPCSと鼻出血重症度スコアの有意な負の相関を認め、その相関係数は海外での報告とほぼ同様であったことから、日本語版の妥当性は検証されたと考えられた。

一般演題3 (鼻出血・診療システム)

HHT鼻出血患者診療における多職種連携構築の試みとその問題点

○寺田 哲也¹⁾、大須賀慶悟²⁾、乾 崇樹¹⁾、平松 亮³⁾、
森田 英晃⁴⁾、神吉佐智子⁵⁾、星賀 正明⁴⁾

1) 大阪医科薬科大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 同 放射線診断科、3) 同 脳神経外科

4) 同 循環器内科、5) 同 心臓血管外科

鼻出血の診察を頻回に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、オスラー病の診断に至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。通常の鼻出血とは異なる所見に気づき、詳細な問診や、手指・舌・口唇・鼻粘膜の特徴的所見の観察を経てオスラー病の診断に至ることが望ましい。必ずしも容易ではない鼻出血からのオスラー病診断の問題点に加えて、診断後の多職種連携に基づく全身のスクリーニング検査体系の構築にも課題は存在する。

今回、私たちが経験した頻回なる難治性鼻出血の対応依頼にて近医から紹介されたオスラー病疑い17歳女児症例における多診療科連携について提示する。

本症例は、頻回なる鼻出血に対する近医総合病院耳鼻咽喉科での入院歴や脳内AVMに対するコイル塞栓術の既往があり、Curacao criteriaにて繰り返す鼻出血と脳内AVMを認め、皮膚や粘膜の所見を認めないオスラー病疑い例であった。

放射線診断科、耳鼻咽喉科、脳神経外科、循環器内科、心臓血管外科などで構成する院内HHTチームカンファレンスに提示し、胸部CTにおける肺動脈性肺高血圧を疑う所見に基づく循環器精査の必要性や、その顔貌の特徴から希少遺伝性疾患の可能性を指摘され、遺伝専門医師による遺伝カウンセリングなどが行われた。

耳鼻咽喉科単独では、鼻出血のコントロールに終始しがちな本疾患に対し、多職種連携チームで横断的診療を行うことの重要性を認識することが出来た。

各科にリンクドクターを設置し、症例検討会を開いて疾患概念の共通理解と各専門分野による多角的評価による診療の体系化に繋げる方向性を構築中である。

一般演題4 (鼻出血・診療システム)

北海道大学病院における診療科横断的HHT診療ワークフローの特徴

清水 薫子¹⁾、阿保 大介²⁾、中山 若樹³⁾、杉山 拓³⁾、
鈴木 正宣⁴⁾、荘 拓也⁵⁾、氏家 英之⁶⁾

1) 北海道大学大学院 医学研究院呼吸器内科学教室

2) 同 放射線科学分野 画像診断学教室

3) 同 脳神経外科学教室、4) 同 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

5) 同 内科学講座 消化器内科学教室、6) 同 皮膚科学教室

HHTの多彩な臨床病態に対応し、適切な診断ならびに有効な予防医療を実践するため、2018年より当院診療科横断的な取り組みを開始した。主導となったのは、治療介入の必要性の高い放射線診断科IVRグループと併診する呼吸器内科であり、協力診療科は耳鼻咽喉科・脳神経外科・消化器内科・皮膚科である。当院のワークフローの特徴としては、診療の集約化を図る目的で、全患者が呼吸器内科を受診し、全身スクリーニング(胸腹部造影CT、脳・脊椎MRI、経胸壁心臓エコー、肺内シャント率検査)の上、必要診療科受診を促す。難病申請に関しても、インターベンション治療を含め、医療費負担の大きい症例には特に丁寧に説明している。そして、遺伝性疾患である本疾患の適切な管理のためには、患者家族のスクリーニングも必須である。フロー作成から、HHT症例が増加傾向であり(2018年26人、2019年36人)、責任担当医師あるいは診療科のHHT診断能力の向上が大きく寄与していると考えられる。鼻出血・末梢血管拡張・家族歴という特異的な兆候が診療において認知されるかが重要である、診断率の向上・医療者の啓発・連携は潜在的な患者層へのアプローチにおいて不可欠であり、患者層へのスクリーニング・フォローアップの機会の提供を周知する努力も継続的に行う必要がある。当院にすでに通院中のHHT患者層のフローに準じた検査の実施・パンフレットの配布・疾患リテラシーの向上も並行して推進し、進歩しえた点、そして今後の課題に関し、報告する。

特別講演1 (耳鼻咽喉科専門医領域講習)

HHT 鼻出血診療の道のりと行く末

市村 恵一

東京みみ・はな・のどサージクリニック

演者がHHT患者の診療を始めてからちょうど30年になる。当時は本疾患の存在を知ってはいたものの、いざ自分がそれに対処するまでは生きた情報は国内にはなかった。当時世界で最も多く本症例を有していたロンドンのHarrison教授の論文で推奨されていたエストロゲン内服を試みたが、想定した有効性は感じられず、その頃より30年前に遡るSaundersのseptal dermoplastyの論文を参考に手術で対処したのが第1例となった。

鼻出血はHHTの中では最も多い症状で、96-98%に現れる。以前よりは啓発の機会が増えてはいるものの、それを扱う耳鼻咽喉科医師の中でもまだ馴染みの少ない存在である。

血管の筋層、内弾性板の発育不全のため、僅かな刺激でも出血しやすく、血管収縮ができないため、圧迫と凝固機序以外に止血手段がない。そのため、頻回、そして大量の鼻出血となる。患者はもちろん、医療側のストレスも大きい。

HHTによる鼻出血の治療法(予防法)は未だもって、確実なものは存在しない。目標は脆弱な血管への刺激削減、血管壁の強化、周囲組織強化であるが、そのための、物理療法、薬物療法、手術療法、それぞれについて、試みを歴史的に概観する。出血の頻度や重症度の減少が報告されてきたが、症状消失という究極の目標からはまだかけ離れている。

手術については演者の行なってきた術式(鼻粘膜皮膚置換術と外鼻孔閉鎖術)を紹介し、その成績も示す。症状軽減率からみると目下、後者が治療法の中で最も優れている。

炎症性疾患や悪性腫瘍で、従来は手術が主な治療手段だったものが、薬物療法にその座を譲っているものは多い。HHTも薬物治療で多くが制御できるようになることを、さらには遺伝子治療やIPSを用いた再生治療が将来的に実用化されることを強く望むものである。

特別講演2 (専門医共通講習・医療倫理)

オスラー病の遺伝カウンセリングと遺伝子診断 ～事例紹介と新たな挑戦～

新井田 要

金沢医科大学病院 ゲノム医療センター センター長／教授

オスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症 Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHT)は、①鼻出血、②皮膚・粘膜の末梢血管拡張、③内臓病変(胃腸末梢血管拡張、肺、肝、脳、脊髄動静脈奇形)を主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。原因遺伝子として *ENG* (HHT 1), *ACVRL1* (HHT 2), *SMAD4*, *GDF2* の4つが知られており、多くの場合家族歴が存在する。令和二年度より、オスラー病の遺伝子検査が保険収載され、今後ますます疑診例の掘り起こしを含めた早期診断が進むと予想される。しかし、遺伝性疾患には遺伝性であるが故の特殊な心理・社会状況が生じるものであり、診断と並行して遺伝カウンセリングを行っていくことが重要となる。特にオスラー病の場合は、家系に複数の患者が存在するケースが多く、発端者で遺伝子変異が決定されると、その家系の at risk者に対して遺伝子検査で罹患・非罹患の鑑別がつくようになる。つまり、遺伝子診断は患者の診断には留まらず、その後の家族対応を要求されるものとなるが、これに対する受け皿は現状では十分とは言えない。本講演においては、オスラー病家系の事例を取り上げて、遺伝診療部の立場から、発端者の診断から家族対応への流れを紹介する。遺伝医療の難しさのポイントをご理解頂けたらと思う。一方で、現行の次世代シーケンサを用いた遺伝子検査には限界と問題点が存在することも知って頂きたい。オスラー病の遺伝子変異には深部イントロンの変異に伴うスプライシング異常など、通常行われる検査法(キャプチャープローブ法)では検出しえないものも含まれる。我々は、より広範囲な遺伝子変異を簡便に検出し得る新たな方法 CoLAS (Combined Long Amplicon Sequencing) を開発し、実際の診療に応用している。また、患者で検出された遺伝子変異がどの様に病変を形成するのかを知る事は、今後の分子標的薬治療の開発に関わる重要事項となる。オスラー病の原因遺伝子は血液では発現量が低く、また内臓病変の病理組織を得ることも困難である。我々は、患者の末梢血からiPS細胞株を樹立することに成功している。遺伝子変異が確認されている患者のiPS細胞を分化誘導することで、オスラー病の病変のin vitroモデルを開発することを目標に現在研究を進めている。

キーノートレクチャー② (遺伝子(検査・研究))

保険診療としてのHHT遺伝学的検査の実際と結果の解釈について

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。診断は、基本的には臨床症状に基づく診断基準(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。HHT診断のための遺伝学的検査は、2020年4月より、保険診療として外注検査で行うことが可能になっているが、衛生検査所での結果報告に際しては、種々の規制があり、結果として、わかりにくい記述となる場合がある。特に遺伝子バリエーションの病原性評価については、ACMG/AMP/CAPの基準をもとに行うことが基本となっているが、この基準では、保守的な判定を原則とするため、これまでの研究では「病原性」として論文報告されたものの多くが、現行の基準では「病的意義不明(VUS)」とグレードダウンされている。ここでは、ACMG/AMP/CAPの基準による病原性評価の基本的考え方と具体的な手順を、ClinGenのexpert panel memberとしての立場から紹介するとともに、実際にかずさDNA研究所での解析手法と結果判定の流れについて実例をふまえて紹介したい。また、VUSの結果が戻ってきたときに、どのように考えるか、どのような追加検査を行うべきか、また、家系解析の際の注意点などについても紹介したい。

一般演題5 (遺伝子(検査・研究))

ACVRL1 変異と受容体分子機構の関連解析

岩朝 徹¹⁾、長田 菜美²⁾、原田 恭弘²⁾、垣花 優希²⁾
浦崎 明宏²⁾、白石 公^{1), 3)}、黒寄 健一¹⁾
森崎 裕子⁴⁾、小宮山雅樹⁵⁾、中川 修²⁾

1) 国立循環器病研究センター病院 小児循環器内科

2) 国立循環器病研究センター研究所 分子生理部

3) 国立循環器病研究センターオープンイノベーションセンター 教育推進部

4) 榊原記念病院 臨床遺伝科、5) 大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科

遺伝性出血性末梢血管拡張症(Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia :HHT)は、脳・肺・肝臓の動静脈奇形・消化管・皮膚粘膜の毛細血管拡張病変・反復性鼻出血等の特徴とする難治性血管疾患であり、発症時期や臓器が多様である。責任遺伝子としてALK1シグナル構成因子のACVRL1 (ALK1)受容体、ENGが知られているが、その病態多様性のメカニズムは詳しくは分かっていない。本研究ではACVRL1 変異と受容体分子機能の関連解析を行った。

HHT患者のACVRL1 バリエーション解析結果をもとに、培養細胞を用いてACVRL1 ミスセンス変異の受容体機能への影響を解析した。ACVRL1 をほとんど発現していないNIH3T3細胞に正常型および患者変異型ACVRL1 を発現させ、分子量、膜局在、SMAD転写因子リン酸化、SMAD依存的転写活性の検討を行った。ウェスタンブロット解析および免疫細胞染色により、一部の変異体で正常型と異なるバンドパターンおよび膜局在を示すものが観察された。多くの変異体の発現細胞においてBMP9 刺激によるSMAD1/5 のリン酸化、SMAD依存的Luciferase活性亢進が低下していたが、一部の変異体では正常型と同等の結果を示すものも得られた。

今回の解析は培養細胞におけるACVRL1 発現を用いたものであり、その解釈には限界があるが、HHT患者において報告されているACVRL1 ミスセンス変異が受容体分子機能にもたらす影響には差異が存在し、HHT患者の病態多様性の原因の一つとなりうることを示唆した。

一般演題 6 (遺伝子(検査・研究))

HiBiTシステムを用いた*ENG*、*ACVRL 1* のミスセンス変異の機能解析

森田 修平^{1), 2)}、赤川 浩之^{1), 2)}、東 剣 虹²⁾、稲井 慶³⁾
古谷 喜幸³⁾、永井 礼子^{3), 4)}、川俣 貴一¹⁾

1) 東京女子医科大学 脳神経外科科学講座、2) 同 統合医科学研究所

3) 同 循環器小児・成人先天性心疾患科、4) 北海道大学 小児科

遺伝生出血性毛細血管拡張症はオスラー病とも呼ばれ、皮膚・粘膜・消化管の毛細血管拡張病変からの反復する出血、脳・肺・肝などの動静脈奇形を呈する常染色体優性遺伝で、その原因となる主要な遺伝子は*ENG*と*ACVRL 1*であり、これらはそれぞれ血管内皮細胞の膜上に発現するEndoglin(*ENG*)とactivin A receptor like type 1 (*ACVRL 1*)をコードしている。これらの膜蛋白はリガンドであるBMP 9/10に受容体として結合し、シグナルを細胞内に伝える働きを持つ。オスラー病は多くの場合、Curaçao criteriaに準じてその診断を確定し、また該当する遺伝子の機能喪失型変異の特定によりその病因性が評価されるが、しばしば意義不明の変異(Variant of unknown significance: VUS)が検出され、病的意義が不明確である場合がある。これらVUSの病因性を判定するための1つの手法として、深海エビ由来の新しい発光レポーター遺伝子技術であるHiBiTシステム(Promega社)を用いて*ENG*および*ACVRL 1*の細胞表面での発現を確認する実験を行った。対象は本学脳神経外科および循環器小児・成人先天性心疾患科で遺伝子解析を行った15症例のうち、ミスセンス変異が認められた6症例(*ENG*変異1例、*ACVRL 1*変異5例)である。HiBiTシステム(Promega社)は11アミノ酸のペプチドタグ(HiBiT)とそれに結合するNanoLucルシフェラーゼ断片(LgBiT)と基質を用いた発光法で、患者由来の各遺伝子のミスセンス変異体にHiBiTタグを付加して哺乳類培養細胞株に導入することで、遺伝子変異による細胞表面での発現変化を測定することが可能となる。患者の臨床像や遺伝子変異による機能変化につき供覧し、文献的考察を加えて報告する。

キーノートレクチャー③ (肝・肺)

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 放射線診断・IVR科

HHT患者に見られる肝血管奇形は、限局性病変から肝全体のびまん性病変まで多彩である。肝血管奇形は、HHT 2 に合併する頻度が高く(28-83 %)、女性に多いとされる(M:F = 1:2 -4.5)。肝血管奇形患者の大半は無症状だが、約8%において、動脈-静脈短絡による高拍出性心不全(労作時呼吸困難・起座呼吸・浮腫)や胆管虚血(黄疸・発熱・腹痛)、動脈-門脈短絡による門脈圧亢進症(腹水・消化管出血)、そして門脈-静脈短絡による肝性脳症など症候性となる。ドップラー超音波や造影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、総肝動脈径は心係数によく相関し心不全の予測因子となる。肝実質の血流異常を背景に、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するが、肝細胞癌の合併は稀である。既知のHHT患者における肝生検は、出血リスクのため推奨されない。簡便な重症度評価として、年齢・性別・Hb・ALPを用いたスコア化が提唱されている。

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。内科的治療では近年抗VEGF抗体製剤(bevacizumab)の有効性が注目されており、心不全・胆管炎・消化管出血・鼻出血などの改善例の報告があるが、有害事象や休薬後の症状再燃が課題である。肝動脈塞栓術は効果が限定的で、肝梗塞や治療関連死の頻度が高く回避すべきとされる。肝移植は、内科的治療抵抗性の心不全や胆管壊死など重症例で考慮され、欧州多施設レジストリ(n=40)では、周術期死亡率20%、10年生存率82.5%とされる。また、HHT患者502人を16年間追跡したイタリアの大規模コホート研究では、154名(31%)に肝血管奇形を認め、うち13名(8.4%)が症候性、中央生存期間175ヶ月、中央無合併症発生期間90ヶ月とされる。本邦では、新規薬物療法や肝移植の導入は依然遅れているのが現状である。

キーノートレクチャー④（肝・肺）

肺動静脈奇形に対するコイル塞栓術：多施設共同研究結果報告

下平 政史

名古屋市立大学 放射線科

肺動静脈奇形は、肺動脈と肺静脈の異常な右左短絡であり、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る。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。しかし、塞栓術の重要な問題点として、塞栓術後に血流が再発することが知られている。再発の評価の方法として、従来は、CTにて肺動静脈奇形の流出静脈の収縮の程度で判断する方法が一般的であったが、近年は造影剤の流れを経時的に描出可能なtime resolved-MRAでの報告が見られる。このtime resolved-MRAで評価した場合は、従来報告よりも高い再発率が示されているが、これは単施設による少ない症例数での検討であった。本研究では、後方視的に多施設共同にて、肺動静脈奇形に対するコイル塞栓術後の再発率、適切な再発診断、再発因子を検討した。本発表ではこの研究結果を報告する。

一般演題7 (肝・肺)

塞栓術後に喀血を来した肺動静脈奇形の1例

下平 政史、太田 賢吾、澤田 裕介、中山 敬太
名古屋市立大学 放射線科

オスラー病40歳代女性。偶発発見の肺動静脈奇形に対して塞栓術が施行された。術後は、再発なく良好に経過していたが、術後4年目に喀血を来した。胸部単純写真では、肺動静脈奇形に留置されたコイルに変形が見られた。一度、気管支動脈塞栓術を施行したが改善はみられず、外科的切除となった。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、術後に喀血が出現することは稀である。今回我々は、塞栓術4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。

一般演題 8 (肝・肺)

HHT患者肺CTの定量的テクスチャ解析：正常例との比較の初期検討結果

田上 秀一, 久原 麻子, 久木山智子, 小金丸雅道, 藤本 公則
角 明子, 近末 智雅, 田中 法瑞, 安陪 等思
久留米大学医学部 放射線医学講座

背景と目的

HHT患者において肺は高頻度に動静脈奇形 (pulmonary arteriovenous malformation: PAVM)を合併する臓器であり, CTにて肺動静脈の異常な連続性の同定によって容易に診断が可能である. HHT患者の肺動脈造影では, PAVMがない肺実質の造影効果も粗造で高濃度に造影される所見が観察されることがあり, これは肺実質の毛細血管拡張やmicro-AVMの存在を見ている可能性がある. 毛細血管拡張のような微細な変化は, 肺動脈造影では観察可能なこともあるが, 通常のCTでは観察困難である. しかし, 近年医療画像分野に応用が始まっている定量的画像解析の手法を用いれば, 毛細血管レベルの微細な所見もピクセルの微妙な変化として定量可能となる可能性もある. 我々は画像の定量的評価方法の一つであるテクスチャ解析を用いて肺CTでの微細構造の違いを検出できるか否かの検討を行った.

対象と方法

当院にて経過観察中で, かつ胸部CT画像のDICOMデータが保存されているHHT患者7名を対象とし, 対照群として肺疾患の無い胸部CT施行症例からHHT患者と年齢・性別を一致させた7名を抽出し, 後方視的に解析を行った. 解析用端末QUIBIM Precision™を用い, 測定可能パラメーターを網羅的に解析した.

結果

HHT群と健常群のうちdissimilarityとentropyが両肺で有意差($p<0.05$)が検出され, contrast, energy, homogeneity, maximum probabilityは右肺でのみ有意差を生じた. その他のパラメーターには差は見られなかった.

結語

HHT患者において, いくつかのテクスチャ解析値は健常者との有意差を生じた. それらは毛細血管拡張やmicro-AVM等の微細血管を反映した変化の可能性がある.

一般演題9 (肝・肺)

遺伝性肺動脈性肺高血圧症の加療中に多発肺動静脈瘻の合併が明らかになった一例

荒野 貴大¹⁾、笠井 大²⁾、杉浦 寿彦²⁾、今本 拓郎²⁾、山本 慶子²⁾
須田 理香²⁾、重田 文子²⁾、坂尾誠一郎²⁾、田邊 信宏²⁾、鈴木 拓児²⁾

1) JCHO東京新宿メディカルセンター 呼吸器内科

2) 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

【緒言】遺伝性肺動脈性肺高血圧症(HPAH)は家族歴を有する肺動脈性肺高血圧症である。一方、肺動静脈瘻(PAVM)は肺動脈と肺静脈が異常な交通をもつ疾患であり、遺伝性出血性毛細血管拡張症(HHT)で高頻度にみられる。両者の合併やその関連性についての報告は少ない。**【症例】**21歳女性**【現病歴】**父と姉に肺高血圧症の既往を有しており、生後から慎重な経過観察をされていた。4歳時にII音の亢進と右室拡大を指摘され、BMPR 2 遺伝子陽性も判明しHPAHと診断された。診断時から肺血管拡張薬を開始され、9歳時にはエポプロステノールの持続静注療法を開始された。X-2年に肺血流シンチグラフィで右左シャント率 18.9%と高値であったが原因は不明であった。X年に肺高血圧症の評価のため当院へ紹介となった。身体診察で舌や両側前腕から手背に毛細血管拡張を疑う紅色小丘疹が散見された。肺血流シンチグラフィでは右左シャント率は依然16.4%と高値であり、造影CT検査および4 D-CTにより末梢肺動脈と肺静脈の吻合が疑われた。右下葉のwedge angiographyでびまん性の微小なPAVMsを認めた。以上より多発PAVMsの併存が明らかになり、身体所見と併せてHPAHとHHTの合併が疑われた。右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 53mmHg、肺血管抵抗 7.84Wood unitsと高値であり、エポプロステノールを増量する方針となった。X+1年の右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 55mmHg、肺血管抵抗 7.15Wood unitsであり、エポプロステノール増量に伴う有害事象は認めなかった。

【考察】HPAHとPAVMは極めて稀ではあるが合併しうる疾患である。HPAHとHHTは共通の原因遺伝子変異を有するため、HPAHの症例でも治療経過中にPAVMの可能性を考慮する必要がある。肺血流シンチグラフィによるシャント率の評価や造影CTによる肺動静脈瘻の形態の評価は、HPAHの患者においてPAVMの検出に有用と考えられる。また、HPAHとPAVMの合併例の肺血行動態は複雑となるため、肺血管拡張薬による治療の際には慎重な調整が必要である。

【結語】HPAHの加療中にPAVMの合併が明らかになった一例を経験した。HPAHとPAVMsの合併は極めて稀であり、文献的考察を加えて報告する。

一般演題10 (肝・肺)

COVID-19肺炎を契機に診断された肺動静脈瘻の1例

杉浦 寿彦^{1), 2), 3)}、笠原 靖紀²⁾、田邊 信宏³⁾、巽 浩一郎¹⁾、鈴木 拓児¹⁾

1) 千葉大学医学研究院 呼吸器内科学、2) 東千葉メディカルセンター 呼吸器内科

3) 千葉県済生会習志野病院 肺高血圧症センター

症例は40歳台、女性。同居の夫がCOVID-19肺炎と診断されていて、濃厚接触者となっていた。37.8°Cの発熱を主訴に発熱外来受診。SpO₂は室内気下で98%。BP:107/59 mmHg PR:72回/分 RR:18回/分。鼻腔ぬぐい液PCR検査にてSARS-CoV-2陽性。WBC:2730 Hb:14.1g/dL PLT:12.3万 CRP:0.68mg/L IL-6:4.6pg/mL。胸部単純写真では明らかな浸潤影を認めなかったが、胸部HRCTにてみぎS2・S6、ひだりS6にわずかに浸潤影を認めた。発症3日目で、中等症IのCOVID-19肺炎と診断し入院となった。無治療経過観察にて軽快した。またこの入院時CTにて偶発的にみぎS1に肺動静脈瘻を指摘され、半年後にカテーテルにより加療を行った。

COVID-19肺炎は胸部単純X線写真では異常を指摘できない症例でも胸部HRCTでは特徴的な所見を示すことが知られており、特に入院症例はほぼ全例HRCTを撮影する。その際偶発的に肺癌など他の所見が指摘されることを経験するが、その中に肺動静脈瘻があり得ることを念頭に置くべきと考える。またCOVID-19肺炎患者ではしばしばSilent hypoxiaもしくはHappy hypoxiaと称される著明な低酸素血症があるにもかかわらず呼吸困難感を認めない症例を経験するが、肺動静脈瘻でも同様の症例を経験することがあり両疾患が合併した場合は鑑別に苦慮することが予想される。

肺動静脈瘻およびオスラー病とCOVID-19肺炎の合併について文献的考察を踏まえて報告する。

キーノートレクチャー⑥ (脳)

HHTに関連する脳脊髄病変とその治療

秋山 武紀

慶應義塾大学医学部 脳神経外科

HHTに関連する中枢神経病変には脳病変と脊髄病変がある。

脳病変の中で最も多いものが、肺動静脈瘻(PAVF)を起因とする奇異性脳塞栓症であり、脳梗塞や脳膿瘍を呈する。脳梗塞に対する治療は発症直後の再開通療法と、その後の再発予防が重要である。再開通療法のうち、rt-PA静注療法は鼻出血など出血素因のあるHHT患者においては出血増悪に関し注意が必要である。機械的血栓回収療法は近年急激に普及した治療法であるが、HHTは適応制限とならない。いずれの再開通療法も発症からの時間が早いほど効果が高いため、早期対応についての啓蒙が重要である。脳塞栓症予防にはPAVFの閉鎖が有効であり、再発だけでなく、発症も予防しうするため、スクリーニングが重要である。

次いで問題となるのが、脳動静脈奇形(BAVM)である。HHTのBAVM発生率はHHT type 1で約10%、type 2ではさらに低頻度であるが、脳出血、てんかん発作などを起こす可能性がある。HHTで認められるBAVMは、HHTと関連のない孤発性の動静脈奇形と比し、多発性、サイズが小さい、脳動静脈瘻や毛細血管奇形など特殊なタイプがあるなどの特徴を示す。HHTのBAVMは出血率が年間0.5%前後と低く、多くが無症候性であること、治療に伴う合併症の発生率が無視できないレベルであることなどから、その治療(外科的摘出、定位放射線治療、血管内塞栓術)の適応については症例ごとの判断が必要である。ただし出血率は低くてもいったん出血を起こせば生命予後に関わる重篤な状態に発展することもあるため、MRIを基本としたスクリーニングを行い、出血リスクが高く、治療可能な病変を検出する努力は必要と考えられる。

脊髄血管奇形は発生頻度が約1%、HHTの中ではまれな血管異常であり、スクリーニングの有効性は認められていない。脊髄表面に動静脈瘻が発生することがほとんどである。出血症例で再出血率が高いこと、脊髄にも動静脈瘻が発生する可能性、について認知しておく必要がある。

一般演題11 (脳)

HHT患者に合併したMulti-hole pial AVFに対する経動脈的および経静脈的塞栓術の有効性

山田 浩貴、秋山 武紀、釜本 大、吉田 啓佑、福村麻里子、戸田 正博
應義塾大学医学部 脳神経外科

【背景】Pial arteriovenous fistula(AVF)は脳動脈と静脈が軟膜下に直接吻合するシャント疾患であり、hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)患者における脳脊髄病変として合併することが知られている。しかしHHTに合併したpial AVFは小児例の報告が多く、成人例は稀である。Pial AVFにおいて、シャントに一つの動脈が流入するものをsingle-hole、複数流入するものをmulti-holeといい、multi-hole pial AVFはより複雑な血管構造を伴い、高度な治療戦略を要する。【症例】23歳女性、前医にて9年前に巨大静脈瘤を伴う小脳pial AVFと診断されていた。一時通院を中断していたが、その後精査治療目的に当院紹介となった。患者はHHTの診断基準を満たしていた。当院で行った脳血管撮影検査では、前医のものと比較し、主要な流入動脈の変化が左上小脳動脈(SCA)及び左前下小脳動脈(AICA)と後下小脳動脈(PICA)の共通幹へと変化しており、また既存の静脈瘤の増大と新規の静脈瘤の形成を認めた。持続的な血行力学的負荷がかかっており、出血のリスクが高いと判断し、血管内治療を施行した。まず左AICA-PICAにおいて、マイクロカテーテルを動脈側と静脈側よりそれぞれ誘導し、両側からシャントポイントにコイルを留置した。流入動脈からの血流が十分減じたことを確認した後、希釈したn-butyl cyanoacrylateを注入すると、同部位からのシャントの描出が消失した。続いて左SCA、右SCAもそれぞれ同様に動脈側および静脈側からの双方向性の塞栓を行った。最終撮影ではシャントはわずかに残存していたが、大部分が塞栓されていることを確認した。術後合併症なく、1年後の脳血管造影検査ではシャントの描出がないことが確認された。【結語】成人HHT患者において、巨大な静脈瘤を伴ったmulti-hole pial AVFの稀な1例を経験した。高流量なmulti-hole fistulaに対し、経動脈および経静脈の双方向性のアプローチは安全で効果的と考えられた。

[協賛企業]

大鵬薬品工業株式会社

ブルームヒアリング株式会社

(五十音順)

いつもを、いつまでも。

あたり前のようにつづく毎日ほど、

かけがえのないものはない。

私たちは、“いつも”を支える力になりたい。

大切な“いつも”が失われた時、

強く取り戻す力を届けたい。

いつもを、いつまでも。

私たち大鵬薬品ひとりひとりの願いです。

 大鵬薬品



WIDEX MOMENT™



私たちは耳鼻科医の先生方との連携を図り、
お客様のよりよい補聴器選びの
お手伝いをします。

全国97店舗で、
【認定補聴器専門店】85店舗
【認定補聴器技能者】215名在籍

2021年4月現在

認定補聴器専門店

ブルーム 金沢店

TEL 076-264-1133

〒920-0901 石川県金沢市彦三町2-1-41

定休日:水曜・日曜・祝日

営業時間:9:30 ~ 18:00

「聴こえ」がひろがる、
世界がひろがる。

全国 97 店舗

補聴器専門店

詳しくは、各店舗までお電話ください。

ヒアリングパートナー

ブルーム™

ブルーム 補聴器

検索

●補聴器は管理医療機器ですので、適切な調整が必要となります。

●補聴器は、個々の難聴や聞こえの程度に合わせてフィッティング(調整)が必要です。装着者の状態によっては効果が異なる場合があります。