

た。内臓動脈奇形の発生頻度は変異した遺伝子に起因し、PAVM と CAVM は、ACVRL1 よりも ENG (HHT1) の変異に多く起因し、HAVM は HHT2 により多く起因し^{1,16)}、両型の異常をもつ HHT 患者においてはこれらのすべての病変がみられる^{1,16)}。HAVM の発現経過に関しても現在のところ報告がみられない^{1,16)}。

e. 消化管の末梢血管拡張

末梢血管拡張症は、消化管系のすべての場所に出現するが、最も一般的には、胃と小腸（十二指腸）が罹患する^{1,2)}。結果的にすべての HHT 患者のうち約 1/4 で消化管出血がみられる^{1,17,18)}。通常、胃腸末梢血管拡張症からの出血は 50 歳を過ぎてから始まり、ゆっくりではあるが持続的で、しばしば年齢を重ねるに従い重症になっていく^{1,17)}。HHT 患者においては、出血の原因となるような特別の食事、行動、薬物は報告されていない。鼻出血や消化管出血は軽度から重度の貧血を惹起し、時に鉄剤の補充療法が必要になり、非常にまれではあるが輸血を必要とすることもある。

3. 臨床病型の発現と予後の関連

病態生理学的視点から HHT の平均余命に関連して 1973～1997 年の HHT 57 例の前向き研究¹⁹⁾と、70 例の HHT 罹患と非罹患患者の後向き研究²⁰⁾が報告されている。これらの研究によると、遅く発症した患者では死亡率が増加するという報告はみられないが、60 歳未満あるいは小児期の死亡を除いた若年成人で発症した HHT 患者では死亡率が増加すると報告されている。これらの報告は、AVM に起因する初期死亡を示す、特に小児期や若年成人の CAVM 出血¹¹⁾、妊娠関連の妊婦死亡²¹⁾の研究成績とも一致する。一方、前述の Kjeldsen らの報告¹⁷⁾では、重度の鼻出血あるいは胃腸出血による初期死亡が強力な予後予測であるとしている。また、300 例あるいは 562 例の HHT 患者における平均余命に関する最近の研究^{22,23)}によると、HHT 生存率は良好になっていることが示唆されているが、HHT の予後に関しては、今後のピアレビューが待たれる。

■文献

- 1) Showlin CL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Pathology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* (2010), doi: 10.1016/j. bre. 2010.07.001
- 2) Dupuis-Gorod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 1447-56.
- 3) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia). GRJ GeneReviewsJapan. <http://grj.umin.jp>
- 4) 塩谷隆信, 金澤知博. オスラー病—遺伝性出血性末梢血管拡張症—. *呼吸.* 1989; 8(7): 702-12.
- 5) Plaschu H, de Chadavrevian JP, Bideau A, et al. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet.* 1989; 32: 291-7.
- 6) Berg J, Porteous M, Reinhardt D, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endogline and ALK1 mutations. *J Med Genet.* 2003; 40: 585-90.
- 7) Kjeldsen AD, Oxhøj H, Anderson PE, et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Int Med.* 2000; 248: 255-62.
- 8) Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mut.* 2002; 19: 140-8.
- 9) Cottin V, Chinet T, Lavole A, et al. Pulmonary arteriovenous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. A series of 126 patients. *Medicine.* 2007; 86(1): 1-17.
- 10) Kjeldsen AD, Oxhøj H, Anderson PE, et al. Clinical symptoms according genotype amongst patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* 2005; 258: 349-55.
- 11) Krings T, Chung SM, Ozanne A, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in children: endovascular treatment of neurovascular malformations. Result in 31 patients. *Neuroradiology.* 2005; 47: 946-54.
- 12) Gammon RB, Miska AK, Keller FS. Osler-Weber-Rendu disease and pulmonary arteriovenous fistulas. Deterioration and embolotherapy during pregnancy. *Chest.* 1990; 98: 1522-4.
- 13) Showlin CL, Winstock AR, Peters AM, et al. Medical complications of pregnancy in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Quart J Med.* 1995; 88: 879-87.
- 14) Ianora AA, Memeo M, Sabba C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology.* 2005; 230: 250-9.
- 15) Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, et al. Doppler

- ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia—results of extensive screening—. *Ultraschall Med.* 2004; 25: 348-55.
- 16) Kjeldsen AD, Moller TR, Brusgaard K, et al. Clinical symptoms according to genotype amongst in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Int Med.* 2005; 258: 349-55.
- 17) Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 415-8.
- 18) Proctor DD, Henderson KJ, Dziura JD, et al. Endoscopic evaluation of the gastrointestinal tract in symptomatic patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39: 115-9.
- 19) Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med.* 1999; 245: 31-9.
- 20) Sabba C, Pasculli G, Suppressa P, et al. Life expectancy in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *QJM.* 2006; 99: 327-34.
- 21) Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, et al. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia: suggested approach for obstetric services. *BJOG.* 2008; 115: 1108-15.
- 22) de Gussen EM, Edward GP, Westermann CJJ, et al. Life expectancy of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hematol Meet Rep.* 2009; 3(4): 11-2.
- 23) Goodwin J, Nisenbaum R, Edwards C, et al. Survival in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hematol Meet Rep.* 2009; 3(4): 12.

〈塩谷隆信 佐竹将宏〉

4

内臓動静脈奇形

A. 肺

4) 日本における遺伝性出血性末梢血管拡張症に合併する肺動静脈奇形

(2010年全国アンケート調査結果)

POINTS

- ◎日本においては、PAVM 症例のうち約 25%が HHT に合併している。
- ◎HHT 合併 PAVM では性差はみられないが、HHT 非合併 PAVM では女性が多い。
- ◎HHT 合併 PAVM では約 80%で鼻出血が合併する。
- ◎PAVM に起因するほとんどの奇異性膿瘍は脳に発症するが、脳以外にも生じる。
- ◎HHT 合併 PAVM は多発例が多く、その分布は HHT, HHT 非合併ともに下葉に多く分布する。
- ◎PAVM の治療に関してはコイル塞栓術が行われているが、約 20%では外科的切除が行われている。

1. 全国アンケート調査

平成 21 年度および平成 22 年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）、「遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）に関する遺伝疫学的検討と診療ガイドラインの作成」を得て、遺伝性出血性末梢血管拡張症に合併する肺動静脈奇形に関する全国アンケート調査結果が行われた。

全国アンケート調査は、日本呼吸器学会の許可を得て、日本呼吸器学会の指導医および専門医 4,409 名に対して、平成 21 年 7 月から平成 22 年 7 月までに経験した肺動静脈奇形 pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) および遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) に合併す

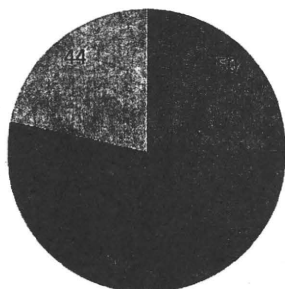


図 46 HHT 合併, 非合併 PAVM の新規患者数 (人/年)

る PAVM に関して第一次調査を行った。次に、第一次調査で返信があった指導医および専門医 338 名に関して、HHT および PAVM の詳細に関して第二次調査を行った。

2. 第一次調査結果

2062 名から回答（回答率 46.8%）を得た。症例あり 338 名、なし 1724 名。症例数 522 例、HHT 合併 85 例（合併率 16.3%）、PAVM 単発 315 例（60.3%）、多発 162 例（31.0%）、家族性 PAVM 43 例。治療は経皮カテーテル塞栓術〔コイル 179 例（34.3%）、バルーン 3 例、その他 4 例〕、外科手術 74 例（14.2%）、経

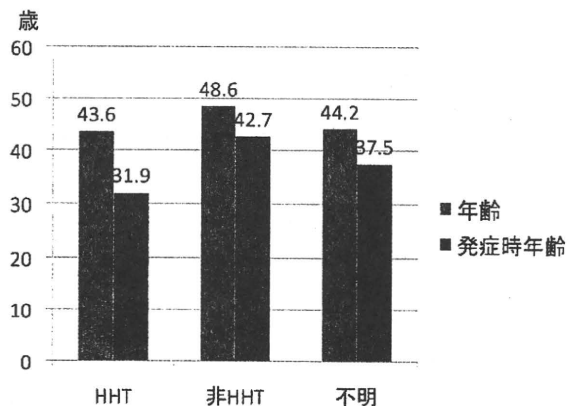


図 47 受診時年齢と発症時年齢

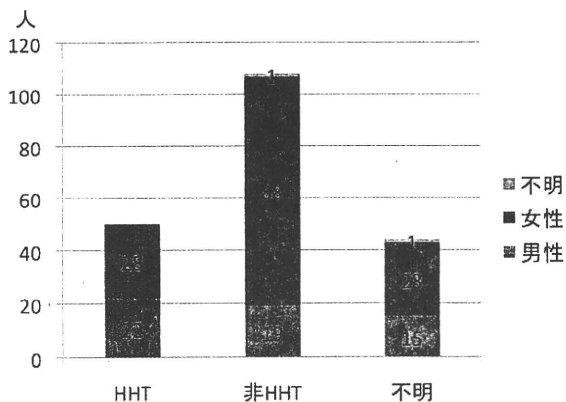


図 48 性差

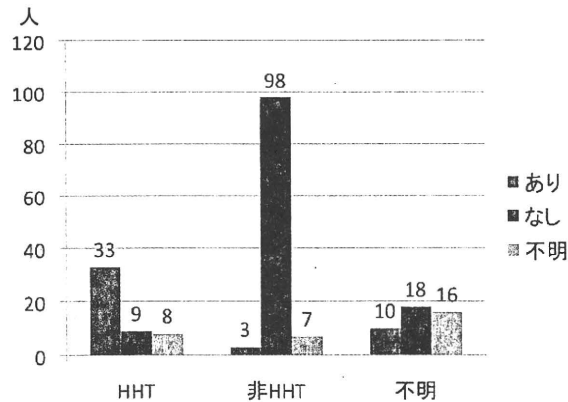


図 49 家族歴

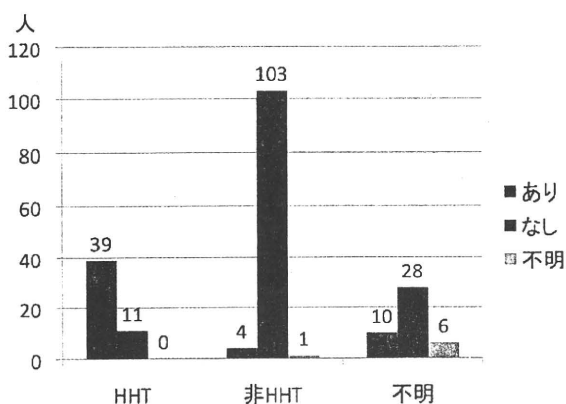


図 50 鼻出血の合併

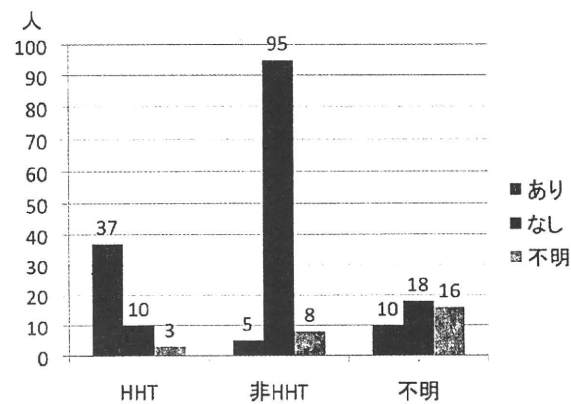


図 51 多臓器 AVM あるいは末梢血管拡張の合併の有無

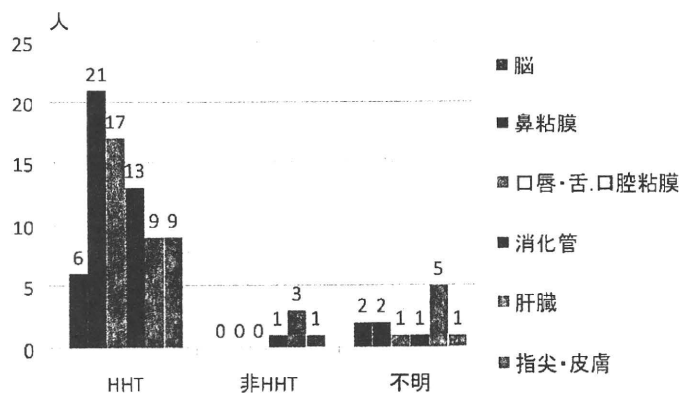


図 52 多臓器 AVM あるいは末梢血管拡張の部位

過観察 203 例 (38.9%) であった。

3. 第二次調査結果

第一次調査において回答があった 338 名に対して第二次アンケート調査を行った結果、184 名 (回答率

54.4%) から回答を得た (平成 22 年 12 月 17 日現在)。

a. 患者背景

HHT 合併, 非合併 PAVM の新規患者数 (図 46), 受診時年齢と発症時年齢 (図 47), 性差 (図 48), 家族歴 (図 49) の結果をそれぞれ示す。

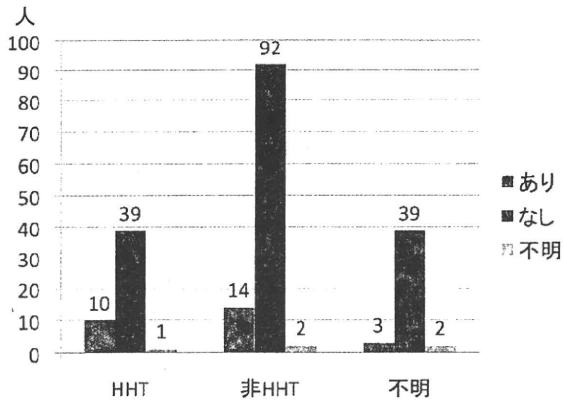


図 53 奇異性脳膿瘍の合併

注: HHT 群の 1 例が膝関節膿瘍, 非 HHT 群の 1 例が深部長腰筋膿瘍, それ以外は全例が脳膿瘍

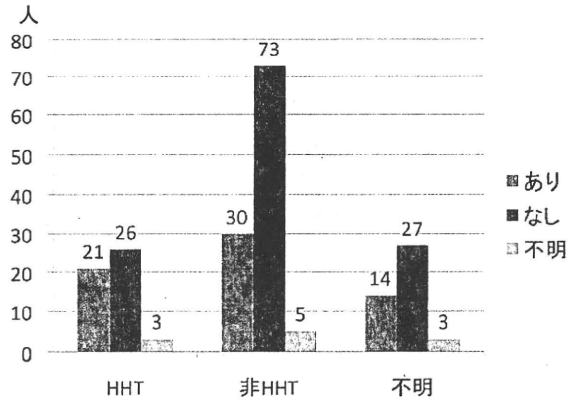


図 54 低酸素血症の合併

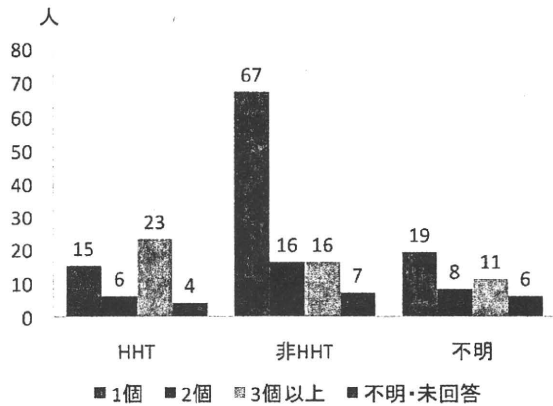


図 55 PAVM の数

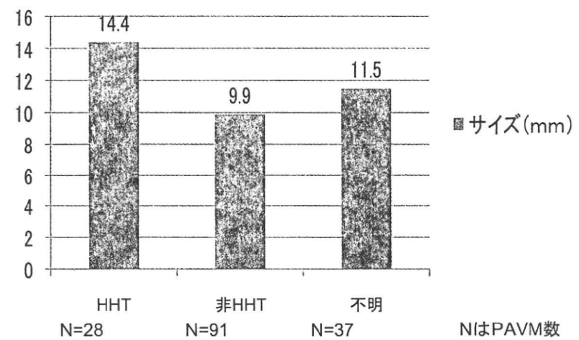


図 56 PAVM の大きさ

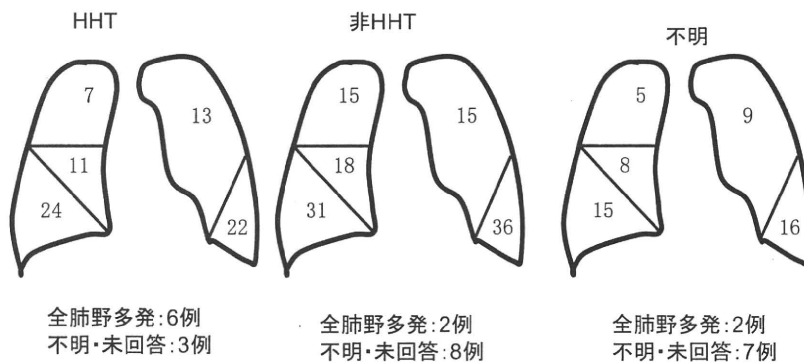


図 57 PAVM の分布

b. 合併症

鼻出血の合併 (図 50), 多臓器 AVM あるいは末梢血管拡張の合併 (図 51), 多臓器 AVM あるいは末梢血管拡張の部位 (図 52), 奇異性脳膿瘍の合併 (図 53), 低酸素血症の合併 (図 54) の結果をそれぞれ示す。

c. PAVM の特徴と治療方法

PAVM の数 (図 55), PAVM の大きさ (図 56), PAVM の分布 (図 57), 治療方法 (図 58) をそれぞれ示す。

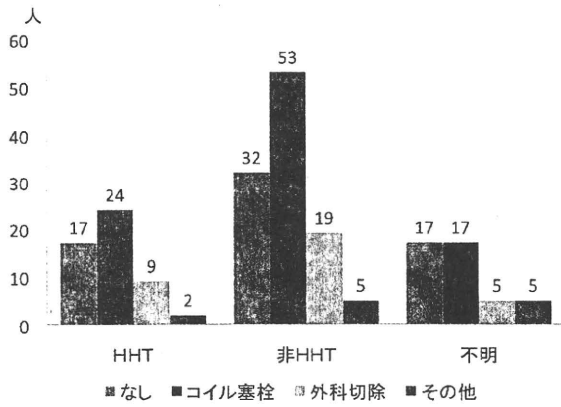


図 58 治療方法

その他には、HHT：エストロゲン製剤 1 例、HOT 1 例、非 HHT：他院紹介 5 例、不明：他院紹介 3 例、不明 2 例

資料

厚生労働省科学研究補助金研究報告書（難治性疾患克服事業）「遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）に関する遺伝疫学的検討と診療ガイドラインの作成」平成 22 年度 総括・分担研究報告書、研究代表者 塩谷隆信、平成 23 年 5 月。

〈佐藤一洋 佐野正明 塩谷隆信〉

4

内臓動静脈奇形

B. 肝臓

1) 血管造影・CT

POINTS

- ◎本症における肝血管性病変は、末梢血管拡張症と肝動脈、門脈、肝静脈間の短絡からなり、MDCTにより診断可能である。
- ◎多くは無症状であるが、短絡の存在と短絡量に依存した症状の発現がみられる。
- ◎肝血管性病変の症状は自然に増悪・寛解を繰り返すことが多い。
- ◎内科的治療が基本である。肝動脈塞栓術は重篤な合併症を引き起こす頻度が高く、注意が必要である。

遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (以下 HHT) 症例の 8~31% に肝血管性病変がみられる^{1,2)}。近年の MDCT を使った報告では 74% の症例で肝血管性病変が存在する³⁾。この稿では肝血管性病変の病理学的所見、画像所見、主な臨床症状とその治療法について述べる。

大きな短絡（動静脈奇形）となる。機能的には 3 つの短絡のうち 1 つの短絡が優位となる⁶⁾。血管造影所見を検討した臨床例の報告では、若年者は末梢血管拡張症が主たる所見で、加齢とともに種々の短絡がみられる（表 18）⁷⁾。肝動脈は肝内の短絡を介する血流量が増加するにつれ拡張する⁷⁾。

1. 病理学的所見

HHT の血管性病変でまずみられるのが末梢血管拡張症であり、HHT の特徴的な所見である。末梢血管拡張は後毛細管静脈の拡張である。病変の進行に伴い、拡張した後毛細管静脈は細動脈と毛細血管床を介さず直接吻合（短絡）するようになる⁴⁾。この短絡は肝動脈と肝静脈間、肝動脈と門脈間、門脈と肝静脈間にみられる⁵⁾。さらに病変が進行すると画像でとらえられ

2. 画像所見

肝血管性病変の画像所見は末梢血管拡張症と肝動脈、肝静脈、門脈の間の短絡からなる。血管造影が最も確実な HHT の肝血管性病変の画像診断法である。末梢血管拡張症は血管造影にて動脈相後期から静脈相にかけ粒状の造影剤貯留像としてみられる（図 59）。肝動脈と門脈および肝静脈との短絡は肝動脈造影で、門脈・肝静脈間の短絡は経動脈性門脈造影で容易に観

表 18 血管造影からみた HHT の肝血管性病変⁷⁾

症例 (年齢/性別)	肝動脈径 (mm)	びまん性 末梢血管拡張	短絡		
			肝動脈・ 肝静脈	肝動脈・ 門脈	門脈・ 肝静脈
26/男性	4.1	+			
27/女性	5.7	+	+		
28/男性	6.3	+	+		
58/女性	12.6			+	+
65/男性	13		+	+	+
75/女性	13.1			+	+
76/男性	15			+	+

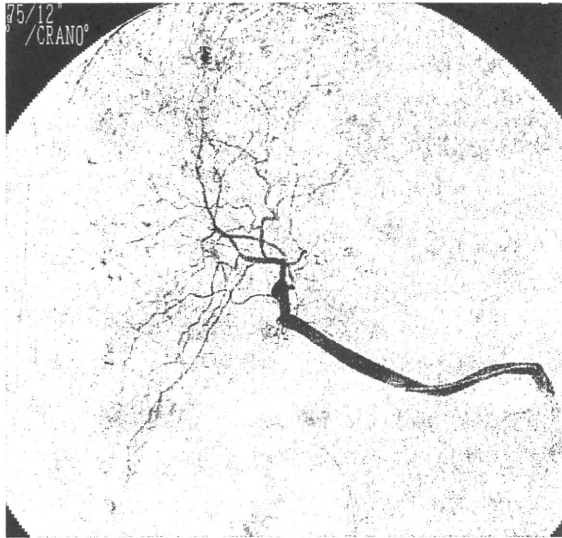


図 59 選択的肝動脈造影動脈相後期
末梢血管拡張症は動脈相から肝内に多数の造影剤貯留像として観察される (矢印).



図 61 経動脈性門脈造影
門脈・肝静脈短絡により肝静脈が描出される (矢印: 肝静脈).

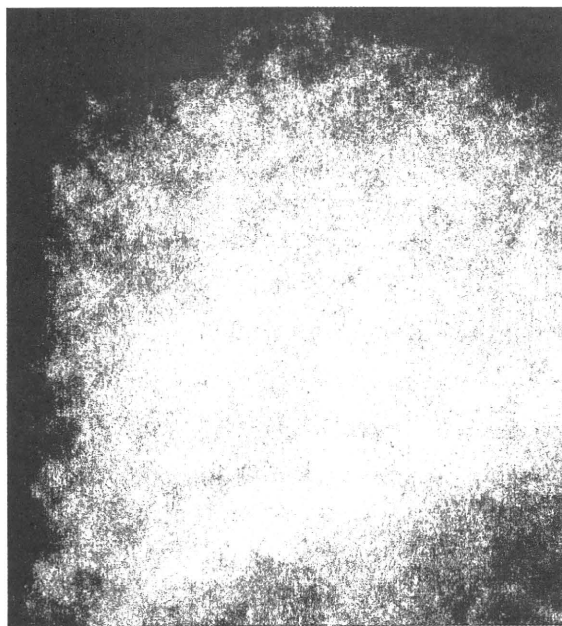


図 60 選択的肝動脈造影静脈相
肝動脈・門脈短絡により肝内門脈枝が描出される.

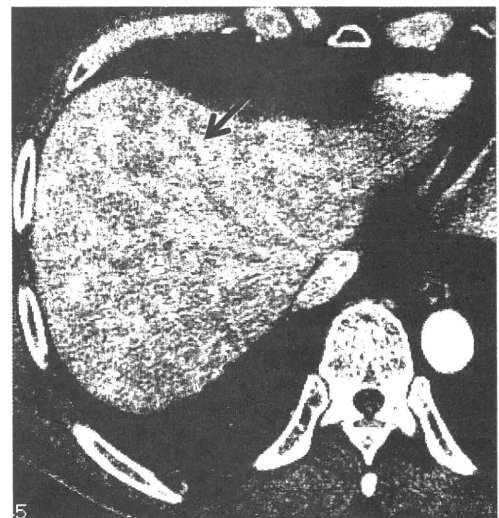


図 62 動脈相 CT 画像
末梢血管拡張症は肝内の小さな斑状の濃度上昇域として観察される. 肝動・静脈短絡により肝静脈の早期描出がみられる. また, 肝動脈・門脈短絡による肝内門脈枝描出も認める (矢印).

察できる (図 60, 61).

現在は MDCT (多列検出器 CT) による早期動脈相を含めた多相性の造影 CT にて肝血管性病変の評価は可能となっている³⁾. CT 上, 末梢血管拡張は動脈相で肝内の 1 cm 以下の斑状の濃染域として描出される (図 62)³⁾. 肝動脈と門脈との短絡は早期動脈相で門脈本幹の造影効果を認めない時点での門脈分枝造影効果

と動脈相での区域性的肝実質濃染として描出される (図 62). 肝実質濃染は門脈相ない平行相では肝実質と等濃度となる. 肝動・静脈間の短絡は動脈相で肝静脈の造影効果として認識される (図 62)^{3,8,9)}. しかし, 撮像タイミングの問題もあり, 評価が困難な場合もある. 早期の肝動脈と門脈, 肝静脈との短絡の存在はドプラエコーがより診断効果が高いと考えられる¹⁰⁾. 門脈・

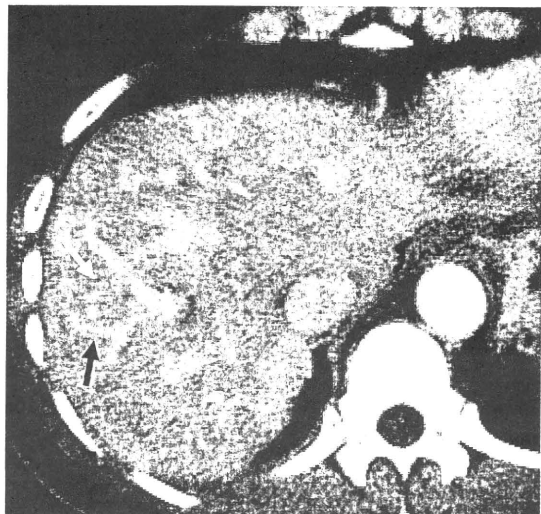


図 63 動脈相 CT 画像

大きな門脈・肝静脈短絡は CT でも指摘可能である (黒矢印: 門脈, 白矢印: 肝静脈)。

肝静脈間の短絡も大きなものは直接描出可能である (図 63)。また、肝動脈と肝静脈、門脈間の短絡量が増えるにつれ、肝動脈の拡張もみられる。

まれではあるが、肝実質性病変もみられる。肝内血管短絡による門脈血流の変化が要因と思われ、結節性過形成と限局性結節性過形成がみられる。

3. 主な臨床症状

HHT の肝血管性病変の多くは無症状であるが、8%前後の頻度で症状を呈するといわれる³⁾。30 歳前後から出現し、女性に多くみられる。症状は肝内の短絡の存在と短絡量に依存するものと考えられ、高拍出性心不全、門脈圧亢進症、胆道系病変による症状が主なものである。これらの症状は増悪と寛解を自然に繰り返すことを知っておくことは重要である。以下は Garcia-Tsao⁶⁾と Buscarini¹¹⁾らの報告を簡潔にしたものである。

a. 高拍出性心不全

最もよくみられる症状で、女性に多い。報告例の平均年齢は 52 歳で、心拍出量は 8l/min 以上である。運動時の息切れ、呼吸困難や腹水や体幹浮腫などが主な症状である。右上腹部にスリルや血管雑音などが観察される。肝動・静脈間の短絡が原因である。

b. 門脈圧亢進症

次に多くみられる症状で、性差はない。報告例の平均年齢は 62 歳である。腹水が主な症状であり、食道などに生じた静脈瘤による出血もみられる。多くは肝動脈と門脈間の短絡が原因となる。また、過形成性結節による末梢レベルでの肝静脈圧排によることもある。

c. 胆道系病変

頻度は高くないが、予後は不良とされる。ほとんどは女性にみられ、報告例の平均年齢は 39 歳である。症状は胆管炎に似ており、検査所見でも ALP、ビリルビン値上昇など胆汁うっ滞による所見である。短絡による胆管壁虚血・壊死が原因であり、肝内胆管の限局性拡張や傍胆管嚢胞がみられる。

d. その他

まれではあるが、肝性脳症や上腸間膜動脈血流のステール現象による腹部アンギーナなどの症状も報告されている。

4. 治療

症状がない肝血管性病変の治療は不要である。症状を呈する場合は個々の症状に応じた治療、肝内短絡量減少を目指す治療と肝移植に分けられる。いかなる治療を選択にしても、HHT 症例の肝血管性病変による症状は自然に寛解することがあることを知っておかなければならない。

a. 個々の症状に応じた治療

高拍出性心不全症例の多くは内科的治療にて症状が軽快する。塩分制限、利尿薬、降圧薬や抗不整脈薬、強心薬、貧血の是正などが行われる。門脈圧亢進症に対しては肝硬変に準じた治療が行われる。胆道系病変には鎮痛剤や抗生剤投与が行われる。

b. 短絡量減少を目指す治療

内科的治療に抵抗性の高拍出性心不全に対する治療として肝動脈塞栓術の有用性が報告されている¹²⁾。しかし、効果は一時的で 27%の症例で重篤な合併症が発生し、致死率 10%である⁶⁾。とりわけ、門脈と肝静脈

との短絡のある症例では肝梗塞が発生する傾向が高く肝動脈塞栓術は施行すべきでないといわれている^{6,13-15)}。肝動脈塞栓術を施行する場合は門脈と肝静脈の短絡がないことを確認し、患者に重篤な合併症の頻度が高いことを十分説明したうえで施行すべきと考えられる。

c. 肝移植

本邦では容易にできるものではないが、唯一根治が可能な治療である。高拍出性心不全症例では良好な成績が報告されているが、胆道系病変や門脈圧亢進症を認める症例では致死率がそれぞれ17%, 40%と高い⁶⁾。また、移植を行う適正な時期に関しての基準はないが、内科的治療によっても症状が進行する場合のみ施行すべきとされる。

■文献

- 1) Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, et al. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet.* 1989; 32: 291-7.
- 2) Reilly PJ, Nostrant TT. Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 1984; 79: 363-7.
- 3) Ianora AAS, Memeo M, Sabba C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology.* 2004; 230: 250-9.
- 4) Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 1995; 333: 918-24.
- 5) Wanless IR, Gryfe A. Nodular transformation of the liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Pathol Lab Med.* 1986; 110: 1219-23.
- 6) Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol.* 2007; 46: 499-500.
- 7) Hashimoto M, Tate E, Nishii T, et al. Angiography of hepatic vascular malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2003; 26: 177-80.
- 8) Lane MJ, Jeffrey RB, Katz DS. Spontaneous intrahepatic vascular shunts. *Am J Roentgenol.* 2000; 174: 125-31.
- 9) Torabi M, Hosseinzadeh K, Federal MP. CT of non-neoplastic hepatic vascular and perfusion disorders. *Radiographics.* 2008; 28: 1967-82.
- 10) Naganuma H, Ishida H, Niizawa M, et al. Hepatic involvement in Osler-Weber-Rendu disease: findings on pulsed and color Doppler sonography. *Am J Roentgenol.* 1995; 165: 1421-5.
- 11) Buscarini E, Plauchu H, Garcia-Tsao G, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver International.* 2006; 26: 1040-6.
- 12) Chavan A, Galanski M, Wagner S, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: effective protocol for embolization of hepatic vascular malformations—experience in five patients. *Radiology.* 1998; 209: 735-9.
- 13) Jackson JE. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: treatment with embolization. *Radiology.* 1999; 213: 927-8.
- 14) Miller FJ, Whiting JH, Korzenik JR, et al. Caution with use of hepatic embolization in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Radiology.* 1999; 213: 928.
- 15) Hashimoto M, Akabane Y, Heianna J, et al. Hepatic infarction following selective hepatic embolization with microcoils for iatrogenic biliary hemorrhage. *Hepatol Res.* 2004; 30: 42-50.

〈橋本 学〉

3

肺動静脈奇形

A. 血管内塞栓術と合併症の管理

1) コイル塞栓術

POINTS

- ◎肺動静脈奇形の治療の基本はカテーテル治療によるコイルを用いた肺動脈塞栓術であり、主たる目的は奇異性塞栓の予防である。
- ◎短絡部位直前の流入動脈での塞栓が基本であるが、必要に応じ venous sac 内塞栓も行われる。
- ◎肺動脈塞栓術は十分な合併症対策をすれば、安全・効果的かつ繰り返し施行可能な手技である。
- ◎画像による診断・経過観察は造影剤を使用することなく MDCT で可能である。

1970年代より肺動静脈奇形 pulmonary arteriovenous malformation (以下 PAVM) に対するカテーテル手技を用いた肺動脈塞栓術の報告が散見されるようになった^{1,2)}。1988年に White らが PAVM に対する肺動脈塞栓術に関するまとまった報告をしてからは、肺動脈塞栓術が第1選択の治療法となった³⁾。現在は離脱式バルーンは販売されていないため、本稿ではコイルを用いた肺動脈塞栓術について我々の行っている手技を中心に述べる。

1. 術前評価

多くの場合、造影剤を使用せずに MDCT により PAVM の存在の有無、存在すればその個数、部位、流入動脈の数の確認・径などの正確な診断が可能である⁴⁻⁶⁾。塞栓術の第1の目的は PAVM の存在による奇異性塞栓の予防であり、次に低酸素血症の改善である。流入肺動脈径が 3mm 以上であれば治療対象になる^{7,8)}。複数の治療すべき PAVM が存在する場合には、複数回の手技で治療している。可能な限り、1回の治療時間を3時間以内としている。

2. 基本的手技

シースを大腿静脈に留置する。その後、軽めのヘパリン化をする。我々は最初 3000~5000 単位のヘパリンを静注し、1時間ごとにその半量か 1000 単位を追加する簡便法を行っている。蒸気で先端を肺動脈造影用

カテーテルの形状にまげたピッグテイルカテーテルを、目的とする左右の肺動脈本幹まで進め造影する。肺動脈へ挿入しにくいときは、カテーテル先端を右室流出路付近に置き、ガイドワイヤーを挿入し若干先端の角度を変化させ(直線的になる)、そのまま肺動脈へ挿入するかガイドワイヤーを肺動脈末梢まで進めてカテーテルを肺動脈まで挿入している。空気塞栓防止のため、ガイドワイヤーの出し入れは全工程を通じてヘパリン生食を満たしたボールの中で行っている。また、右室内操作は不整脈が起るため、胸部不快感など患者が訴えた場合は一時操作を休止する。心電図モニターは装着する。

肺動脈造影は正面像が基本であるが(図 81)、目的とする肺動脈が他の血管と重なったり起始部がわかりにくい場合は、斜位や側面像を追加する(図 82)。造影後、カテーテル交換用のガイドワイヤーを用いてアングル型(ヘッドハンターやマルチパーパスなど)のカテーテルに交換し、PAVM の流入動脈まで挿入する。流入動脈の分岐角度が急峻な場合は、選択的な挿入が困難な場合がある。ガイドワイヤーの先端を大きく湾曲させるかカテーテル先端をフック型のように大きく曲たカテーテルなどを用いて目的とする血管に挿入する。または、親カテーテルを目的とする血管の手前におき、マイクロカテーテルを用いて目的とする血管に挿入する(図 82)。繰り返しになるが、ガイドワイヤーの出し入れは空気塞栓防止のため水中で行うことが重要である⁹⁾。

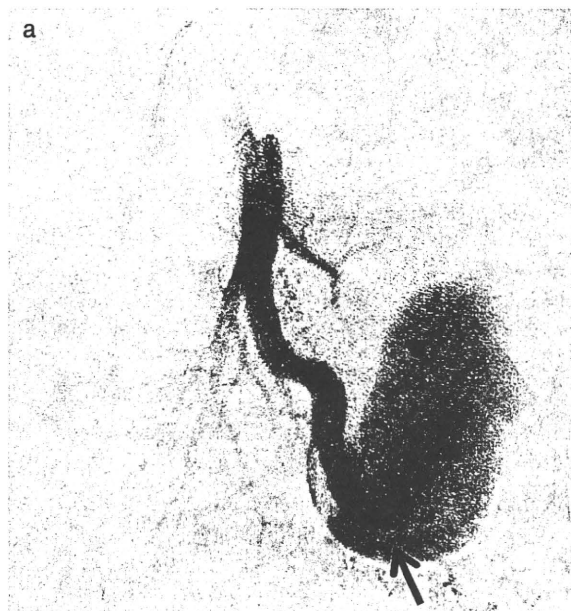


図 81a 肺動脈造影正面像

矢印：短絡部位

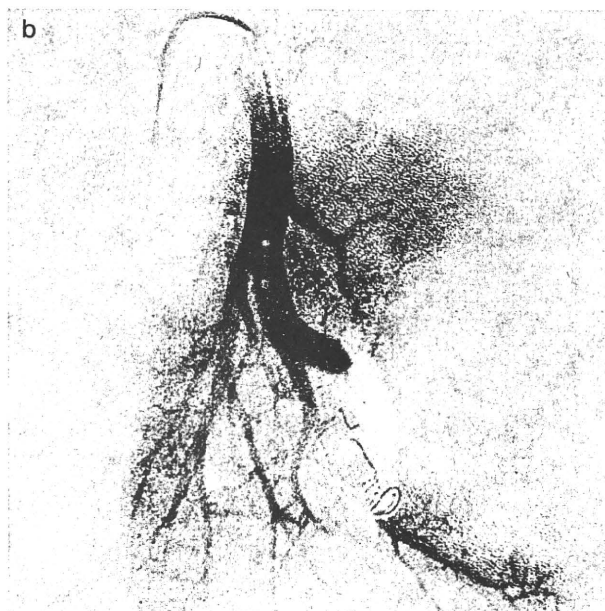


図 81b 塞栓後造影

最初 12 mm 径の 035 型コイルを短絡前の流入動脈に留置

3. 塞栓術

PAVM は動静脈瘻であり短絡部位手前の流入動脈にコイルを留置するのが基本である (図 81)⁹⁾。コイルは MR 対応型のコイルを使用する。短絡部位直前の動脈径より 20~30% 程度大きい径の 035 型コイルでフレームを形成する。その後径の小さなコイルをフレームに絡ませながら留置していく。カテーテルが安定せず、コイルを押し出した際にカテーテルが押し戻されることが危惧される場合や、コイルが体循環系に迷入する心配があれば、マイクロカテーテルを用いて回収可能な IDC などのマイクロコイルでフレームを作るほうが安心である。マイクロコイルを最初に留置する場合、パルーンカテーテルで血流コントロールするのは危険である。血流遮断を解除後にコイル迷入の可能性があるためである。

区域レベルか肺葉レベルでの造影で PAVM が描出されないことを確認して塞栓術を終了する。PAVM にわずかなゆっくりとした血流が残存しても多くは時間とともに血流はなくなることが多いので終了して問題ない。流入動脈径の大きな PAVM (8 mm 以上) では体循環系へのコイル迷入の危険性が増加する。本邦では市販されていないが、Amplatzer vascular plug を用いると安全に塞栓できる¹⁰⁾。早期に使用可能となること

を願っている。

流入動脈にコイルを置く十分な距離がない場合は、瘤 (venous sac) 内にコイルを留置する (図 82)⁹⁾。また、流入動脈が複数ある場合に、瘤内塞栓をしてから短絡部位も含めてコイル留置する方法もある¹¹⁾。ただし、使用するコイルが多くなる欠点はある。

最初のコイルを留置する際は両側の頸動脈を軽くおさえてもらい、PAVM をすり抜けたコイルが脳動脈にいかないようにしている。塞栓術後に胸痛がみられることがあるが、保存的に対処する⁹⁾。

4. 成績と経過観察

PAVM に対する肺動脈塞栓術の初期成績は 98~100% と良好であり¹²⁾、奇異性塞栓の予防のみならず低酸素血症の改善も期待できる。25% 前後で再開通が起るといわれ^{13,14)}、画像などでの経過観察は必要である。画像での評価は造影剤を使わない MDCT で十分である^{4,6)}。十分な塞栓であれば MDCT 上 PAVM の消失がみられる。瘤内塞栓を行った場合は流入動脈・流出静脈径の縮小で判断される。また、HHT 患者の約半数は多発病変であり、未治療の PAVM の増大傾向の有無の確認も必要である。治療後半年から 1 年前後で、治療直後と比較して酸素飽和度が 2~3% 低下するか動脈血酸素分圧が 5~10 mmHg 低下した場合も再開

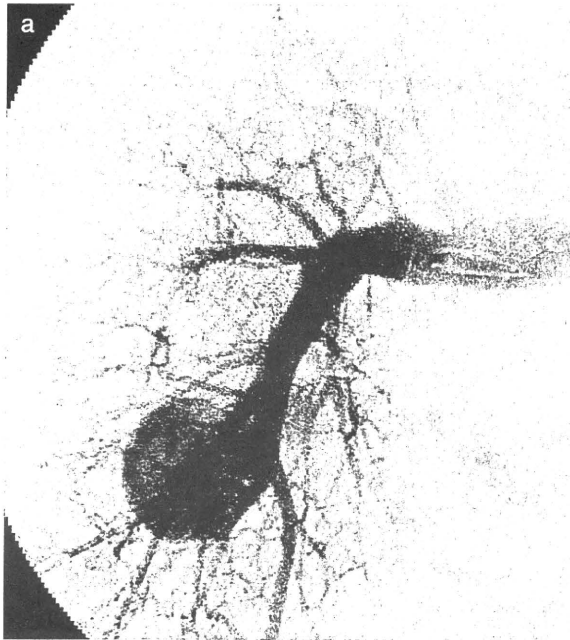


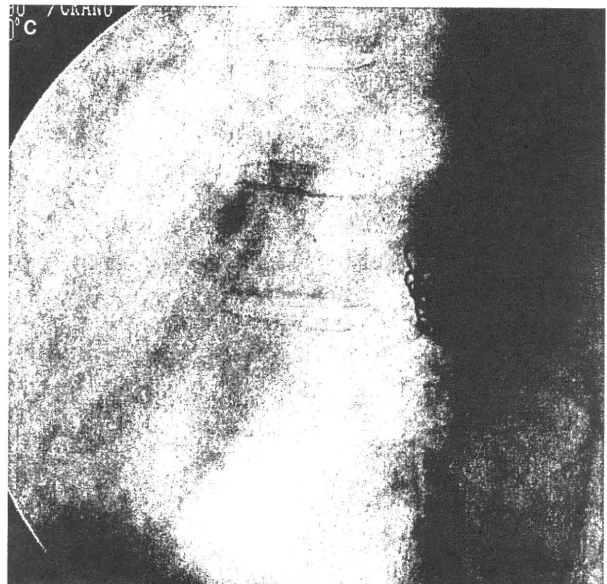
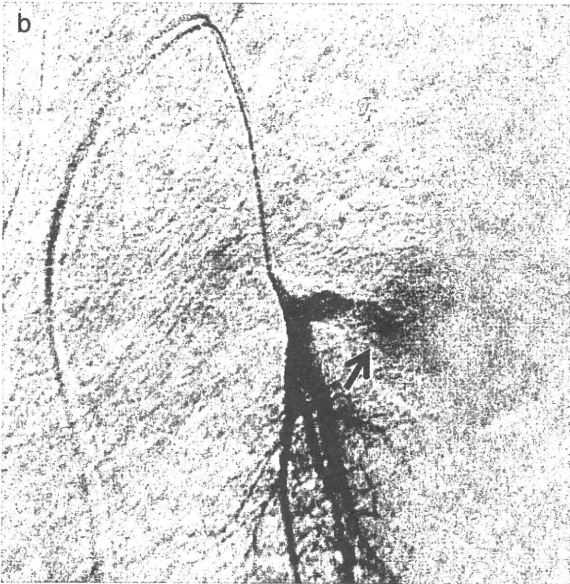
図 82a 肺動脈造影正面像

血管の重なりが多い。

図 82b 側面像

流入動脈（矢印）起始部が同定できる。短絡までの距離が短い。

図 82c マイクロカテーテルを瘤内に進め最初は 18 mm 径の IDC コイルを留置



通が疑われる¹²⁾。再開通が確認できれば、再度肺動脈塞栓術で治療可能である。

5. 特殊な PAVM の塞栓

びまん性 PAVM: 区域以上の領域全体にわたって大小の PAVM が存在する状態である。高度の低酸素血症と奇異性塞栓による脳障害の合併頻度が高い。塞栓術の目的は奇異性塞栓の予防に限定され¹⁵⁾、低酸素血症の改善は期待できない。

■文献

- 1) Taylor BG, Cockerill EM, Manfredi F, et al. Therapeutic embolization of the pulmonary artery in pulmonary arteriovenous fistula. *Am J Med.* 1978; 54: 360-5.
- 2) White RI, Kaufman SL, Barth KH, et al. Embolotherapy with detachable silicone balloons: techniques and clinical results. *Radiology.* 1979; 131: 619-27.
- 3) White RI, Lynch-Nyhan A, Terry P, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology.* 1988; 169: 663-9.
- 4) Remy J, Remy-Jardin M, Wattinne L, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: evaluation with CT of the chest before and after treatment. *Radiology.* 1992; 182: 809-16.

- 5) Remy J, Remy-Jardin M, Giraud F, et al. Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: clinical utility of three-dimensional helical CT. *Radiology*. 1994; 191: 657-64.
- 6) White RI, Pollak JS. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis with three-dimensional helical CT—a breakthrough without contrast media. *Radiology*. 1994; 191: 613-4.
- 7) White RI, Pollak JS. Pulmonary arteriovenous malformations: options for management. *Ann Thorac Surg*. 1994; 57: 519-21.
- 8) Moussouttas M, Fayad PB, Rosenblatt M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology*. 2000; 55: 959-64.
- 9) White RI, Pollack JS, Wirth JA. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis and transcatheter embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol*. 1996; 7: 787-804.
- 10) Hart ZL, Aldin Z, Braude P, et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations using the Amplatzer vascular plug: successful treatment of 69 consecutive patients. *Eur Radiol*. Published online: 24 June 2010.
- 11) Dinkel HP, Triller J. Pulmonary arteriovenous malformations: Embolotherapy with superselective coaxial catheter placement and filling of venous sac with guglielmi detachable coils. *Radiology*. 2002; 223: 709-14.
- 12) Pollack JS, Saluja S, Thabet A, et al. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 2006; 17: 35-44.
- 13) Lee DW, White RI, Egglin TK, et al. Embolotherapy of large pulmonary arteriovenous malformations: long-term results. *Ann Thorac Surg*. 1997; 64: 930-9.
- 14) Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet PY, et al. Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy: helical CT evaluation of long-term effectiveness after 22-year follow-up. *Radiology*. 2006; 239: 576-85.
- 15) Faughman ME, Lui YW, Wirth JA, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and prognosis. *Chest*. 2000; 117: 31-8.

〈橋本 学〉

3

肺動静脈奇形

A. 血管内塞栓術と合併症の管理

2) 塞栓術の適応と効果

POINTS

- ◎PAVM では低酸素血症、奇異性の塞栓症・膿瘍、喀血・血胸などを合併する。
- ◎病巣のサイズや場所にかかわらず、症状や合併症の既往のある例は成人、小児にかかわらず治療の適応である。
- ◎PAVM の直径が 2~3 cm 以上または流入動脈径が 3 mm 以上では合併症の危険性が增大するため、無症状でも治療適応である。
- ◎治療の第 1 選択はカテーテル塞栓術であり、速やかに低酸素血症が改善、長期的にも合併症を抑制するが、治療後も長期的な経過観察は必要である。

1. HHT に伴う PAVM の臨床的 問題点

肺動静脈奇形 pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) ではいろいろな合併症が報告されているが^{1,2)}、第 1 の合併症である低酸素血症は右-左シャントによって生じ、約 60% 程度の PAVM 患者では運動時の呼吸困難感を認めるといわれている。低酸素血症の症状は右-左シャントが 20~30% を超えると出現するが、症状は病変の大きさに相関し³⁾、時間の経過とともに病変が拡大する⁴⁾ため徐々に症状が顕著となってくる。また、病巣は下葉に多いため、低酸素血症は立位で増悪する傾向がある⁵⁾。慢性肺疾患と比べ、シャントによる低酸素血症では酸素を投与しても効果的な酸素分圧の上昇が得られにくいことも特徴である⁶⁾。

第 2 の合併症は肺毛細血管のフィルター機能の欠如による奇異性の塞栓症および膿瘍である。PAVM の 1/3 の症例の頭部 CT で陳旧性梗塞の所見がみられる。また 30~50% の患者に一過性脳虚血発作などの脳血管のアクシデント、5~14% に脳膿瘍が報告されている⁵⁾。脳膿瘍は 41% の死亡率と報告されている^{1,7)}。

第 3 の合併症である出血に関しては、喀血が HHT の約 5~10% にみられる^{8,9)}。また、8% に血胸を生じる¹⁰⁾。一般的に出血の頻度は高くないが、大きな病巣からの気管支や胸腔への出血は致命的となるため重要

である。血胸を生じた患者の 1/3 は妊婦であることから、循環血液量の増加と心拍出量の増加が PAVM の破裂に影響すると考えられている¹¹⁾。

このような合併症がある一方、シャント量が少ない例では症状がなく、PAVM 合併症例の約 28% は無症状であるといわれる³⁾。そのため検診などで胸部異常陰影として発見されることも少なくない。

無症状の小さな PAVM は経過観察でよいかもしれない。しかし PAVM は大きくなるに従ってシャント量が増加し、致死合併症をきたしやすくなるため、できるかぎり早期の治療が必要である。無症状検診発見例でも Muri の報告では経過観察した 50 例のうち 7 例で PAVM が破裂しており、重篤な合併症を防ぐためにも、症状の有無にかかわらず治療適応が必要である¹²⁾。

2. PAVM の治療適応

PAVM の治療適応についてのコンセンサスはまだ確立されていないが¹³⁾、病巣のサイズや場所にかかわらず、少なくともすでに低酸素血症による種々の症状、塞栓症、膿瘍、肺出血などの合併症のある例は成人、小児にかかわらず治療の適応である。

また、PAVM では上述のとおり、合併症が高頻度に見られることより¹⁴⁾、自覚症状がなくても合併症の予防⁶⁾のため治療適応となることがある。低酸素血症に

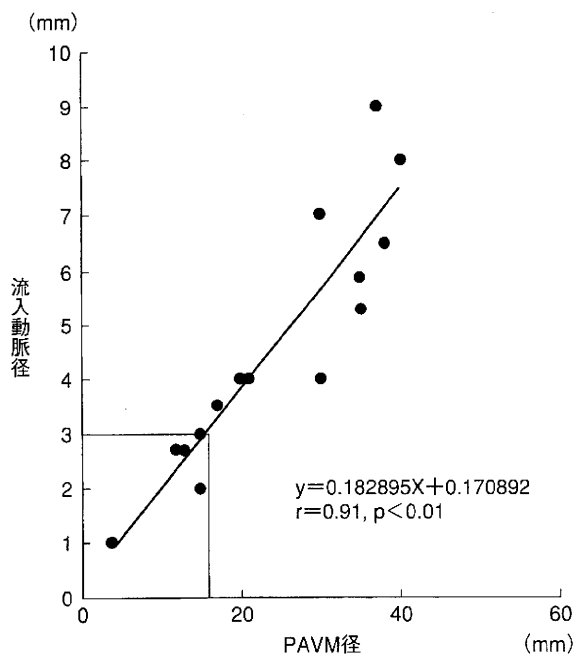


図 83 PAVM の流入動脈径と PAVM サイズとの関連

関しては単一病変の場合は 2 cm を超えると出現する²⁾。さらに、異常血管の直径が 2~3 cm 以上の症例や、流入動脈径が 3 mm 以上の症例では^{3,5,6,9,15-18)}、TIA や脳梗塞、脳膿瘍を生じる危険性が增大する。そのため、このような場合は PAVM に対し早期に治療が望まれる。White らも PAVM の流入血管径が 3 mm 以上の患者の 30~40% に中枢神経系の合併がみられることから、流入血管径 3 mm 以上がカテーテル塞栓術の適応と報告している。

無症状時の治療適応に関しては、PAVM のサイズを用いるものと、流入血管径を用いるものの報告があるが、著者らの検討では PAVM サイズと流入血管は強い相関をもっており、これまで報告された PAVM 2cm と流入動脈径 3 mm とはほぼ同義であり、どちらを用いてもよいと考えられる (図 83)。

25% 前後の PAVM 症例では経年的に大きさが増大するとされており、年間 0.3~2.0 mm 増大する³⁾ため、増大時は早めの治療も考慮すべきである。

妊婦の場合は、プロゲステロンによる静脈拡張作用や、妊娠に伴う体循環血液量・心拍出量の増加から、リスクの高い状態と考えられている。妊婦でも塞栓術の安全性は報告されてはいるが¹⁹⁾、妊娠可能な女性では妊娠前に早期の治療を考慮すべきである。

小児においては、呼吸困難や運動耐容能障害、発育

障害、チアノーゼ、バチ指などの合併症を認めない場合の治療適応は症例毎に検討すべきとされている²⁰⁾。

近年、非侵襲的なカテーテル塞栓術の進歩もあり重篤な合併症を予防する意味で、さらにサイズの小さい病変に対しても重篤な合併症の予防のため積極的な治療を考慮すべきとの意見も散見される²¹⁾。しかしながら、多発例で一方を塞栓した後に残存 PAVM が増大した例も報告されている²²⁾。この原因として最も血管抵抗の低かった大きな PAVM を塞栓した結果、それまで同部を流れていた血流が、その次に血管抵抗の低い残存 PAVM に容量負荷をかけ、PAVM を増大させる可能性が考えられている。そのため、治療時期の決定は慎重に行うべきであると考えられる。また、肝病変などによる左-右シャント合併例などでは PAVM に対する塞栓術後に肺高血圧が発症したという報告もあり、左-右シャント合併症例でも治療の適否は慎重に決めるべきである。

3. 治療法の選択

カテーテル塞栓術が本症の治療として行われるようになる以前は、外科的切除が唯一の治療法であった。縮小手術として部分切除、瘻切除、喀出術、血管吻合術などが行われてきた¹⁵⁾。本症に対する外科手術の安全性はほぼ確立しており、現在でも単発性で中枢に近く、巨大な PAVM の場合や流入動脈径がかなり太い場合などで血流が速いと考えられるものはカテーテル塞栓術が容易でないことがあり、手術療法の適応もあると考えられている¹⁷⁾。特に 6 cm を超える巨大な肺動静脈奇形や流入動脈が 10 mm より太い場合は塞栓術の困難さと塞栓物質の異常血管からの流出の危険性が高くなる²²⁻²⁴⁾。しかし、外科的切除術では、周囲の正常肺組織も合わせて切除することになり肺機能も低下する^{7,25)}、多発性または再発の PAVM には対応できない²⁶⁾。さらに肺の約 1/3 を占める多発性病変例では、手術後に残存病変の増大が報告されている^{15,27)}。

そのため、現在では PAVM に対する治療はカテーテル塞栓術がとってかわり、外科的手術は、上述のような特殊な病変や、大出血に対し緊急にカテーテル塞栓術ができない場合などに限られて行われている²⁰⁾。

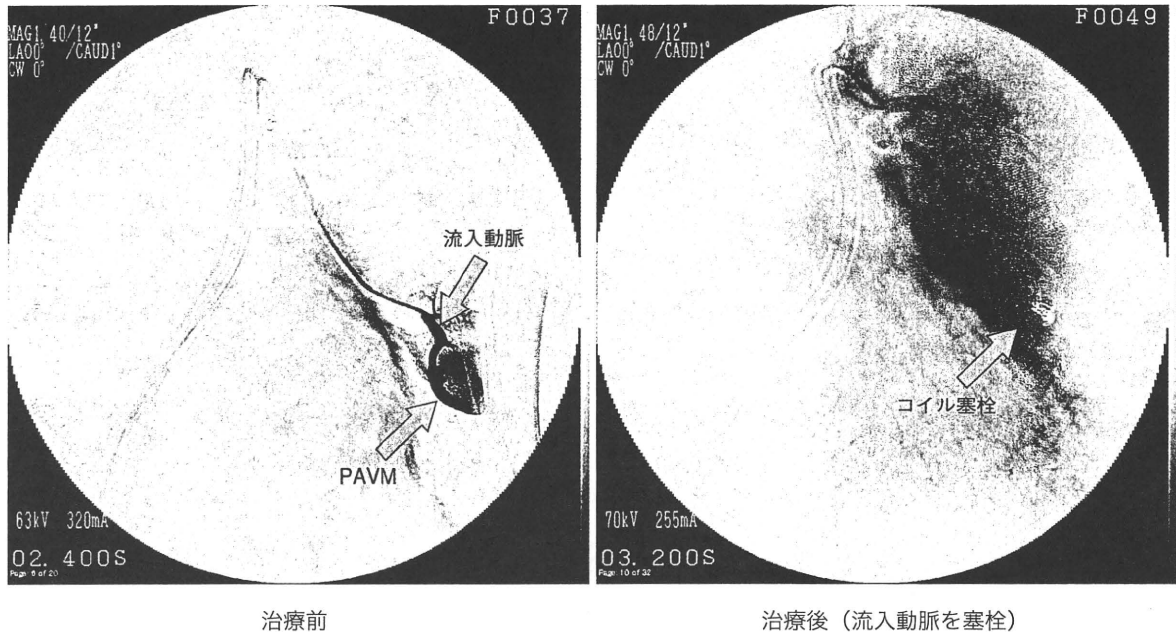


図 84 コイル塞栓術

4. カテーテル塞栓術 (図 84)

肺動静脈塞栓術は 1978 年に Taylor ら²⁶⁾が初めて報告したもので、その有用性が確立されてきており^{14,17)}、カテーテル塞栓術が第 1 選択となっている^{5,15,22,23,28-32)}。その方法に関しては本書の前項 1) コイル塞栓術 (94 頁) で詳細に記載されている。

カテーテル塞栓術は、特に、心機能、肝機能などが不良で手術非適応の症例には唯一の治療法となる。また、多発の症例では最も大きい病変から順に塞栓を行って、CT などで経過を観察し、小病変の増大や再発が認められれば、再度塞栓術を施行することが可能である。

カテーテル塞栓術では、塞栓物質は PAVM の直前の流入血管に留置するのが原則だが、サイズの大きな high flow type や流入動脈が短い病巣では血管瘤内の塞栓術が報告されている。しかし、壁の薄い PAVM は破裂につながり危険であるとの報告もあり、適応は慎重に検討すべきである。

5. 治療成績

流入動脈を完全に塞栓できれば、PAVM は消失する。Remy らはカテーテル塞栓術を施行した症例の

CT による検討を行い、長期間経過観察できた 46 病変中、31 病変 (67%) は急速に縮小したあとと消失し、13 病変 (28%) は急速に縮小したものの確認できる程度に残存し、2 病変 (4%) は大きさに変化がなかったと報告している³³⁾。

また、カテーテル塞栓術の低酸素血症に対する短期的な治療効果に関しては非常に良好な成績が報告されている。当院での検討では、呼吸困難を有した患者は治療により全例で症状は改善した。さらに表 22, 図 85 に示すように、PaO₂, A-aDO₂, シヤント率において、非常に良好な成績を得ている。

表 23 は、Faughnan らが過去に行われた PAVM に対するカテーテル塞栓術による治療成績、合併症をまとめたものであるが、長期的にも良好な成績が得られてはいる。しかし、長期の経過をみると、塞栓術後の再開通の報告が最大 15% あり、残存 PAVM の増大の報告が最大 18% 報告されている^{17-20, 22,28,30-32,34,35)}。ただし、治療に伴う合併症は少なかったと報告されており、治療の効果および安全性は確立されていた。それは小児においても成人と同等と考えられている³⁵⁾。さらに、多発例では適応をどうしたらよいか、また行わなかった場合と比べ長期的な効果はどうかなど明らかにされていない点も残っている。多発例に関しては以前の報告でも、酸素化能の改善に関して塞栓術が有効とする報告²²⁾と、有意な改善を認めないとする報告³⁶⁾が

表 22 HHT に合併した PAVM の治療状況 —流入動脈径 3 mm 以上を適応とした場合の治療効果—
(秋田大学病院 9 症例, 30 血管における検討)

	全症例			PAVM 残存なし		PAVM 残存あり	
	治療前	治療後	p 値	治療前	治療後	治療前	治療後
PaO ₂ (Torr)	69.0±19.2	84.9±19.6	0.01>	78.7±20.1	89.2±17.5	62.5±17.1	82.0±21.9
PaCO ₂ (Torr)	36.3±2.9	38.4±3.4	NS	37.0±3.5	40.2±3.5	35.8±2.7	37.3±3.1
A-aDO ₂	35.6±20.4	16.9±18.3	0.01>	24.9±21.1	10.4±17.5	42.7±18.3	21.2±19.2
シャント率 (%)	27.4±9.9	15.3±4.7	0.029	21.5±2.2	13.1±2.6	30.9±11.3	16.6±5.3

- ・ 塞栓術をしなかった PAVM のサイズ (n=6): 14.5±5.8 mm
- ・ 塞栓術をした PAVM のサイズ (n=16): 26.8±11.6 mm
- ・ 塞栓術をした流入動脈径 (n=12): 4.9±2.1 mm

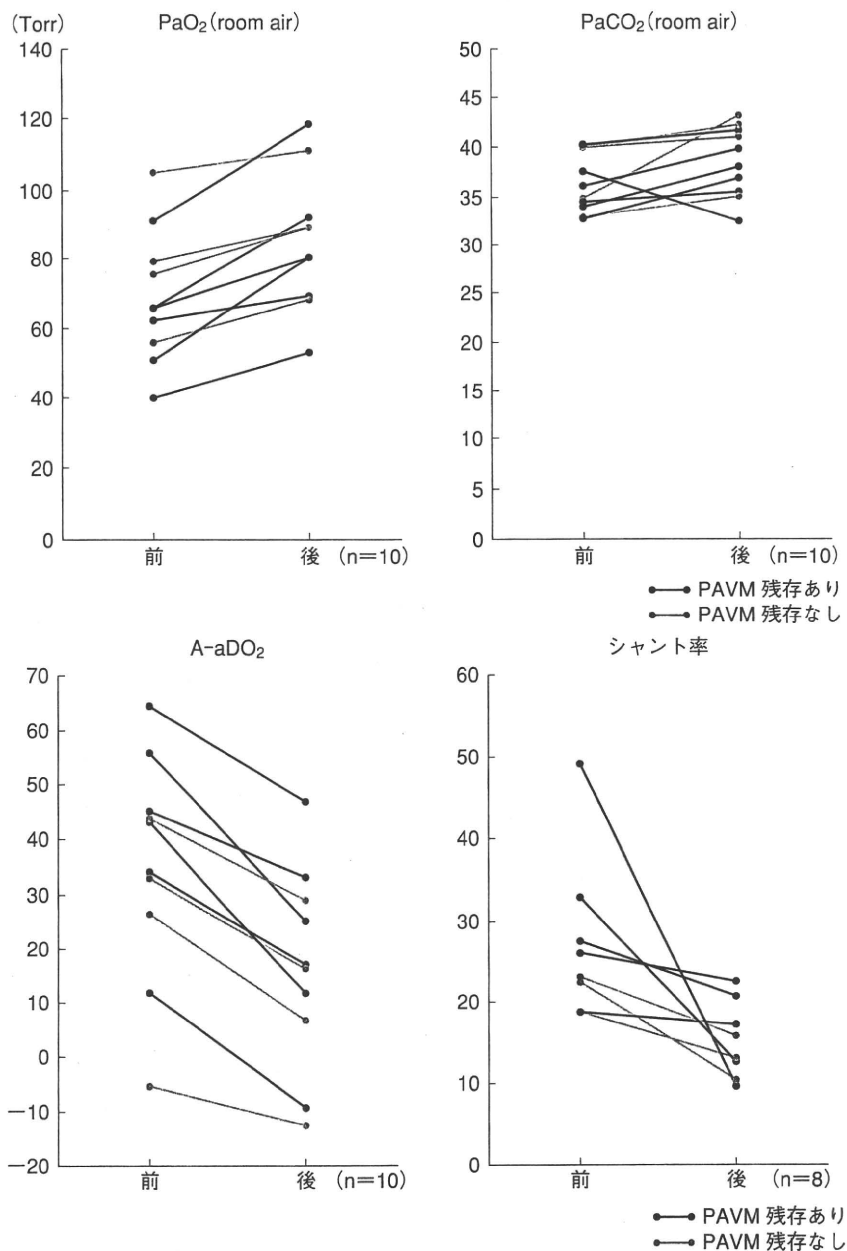


図 85 HHT に合併した PAVM の治療状況
流入動脈径 3 mm 以上を適応とした場合の個々の症例の治療効果 (秋田大学病院 9 症例, 30 血管における検討)

ある。我々の施設では、多発例でも流入動脈径が3mmに満たなかった PAVM は塞栓を行わず経過観察をしているが、そのような症例に関しても低酸素血症の改善において劣っていないと思われる(表 22, 図 85)。また、神経系合併症リスクに対しては多発例でも低下が期待できると報告されている²²⁾。

6. カテーテル塞栓術の問題点

PAVM の塞栓術に伴う重篤な合併症としては、肺梗塞と塞栓物質の大循環系への流出、PAVM からの出血

などがあげられる^{17,20,22,37)}(表 22)。逸脱は塞栓術の1~2%とわずかであるが、重篤な後遺症を残しうるため、デバイスの選択や手技においては細心の注意を払うべきである。カテーテル塞栓術においては、動静脈の正確な径の測定、適切なコイルの選択、技術の熟練などが求められるため、可能な限り専門施設での治療が望まれる²⁰⁾。

7. 予 後

PAVM の無治療例での死亡率は0~29%、合併症な

表 23 PAVM に対するカテーテル治療(コイル塞栓, バルーン塞栓)の治療成績のまとめ

Study	# subjects/ # PAVMs	diagnosis of HHT	mean age (years) (range)	intervention done	% with follow-up	mean follow- (month)
Pollak et al. 2006 ²⁸⁾	155/415	95%	45 (7~77)	100%	100%	96
Prasad et al. 2004 ³⁴⁾	54/306	94%	38	100%	100%	35
Mager et al. 2004 ³⁰⁾	112/296	96%	45 (7~85)	100%	100%	62
Gupta et al. 2002 ³²⁾	66/225	83%	44 (13~77)	100%	98%	27
Dutton et al. 1995 ²²⁾	53/—	79%	41 (8~70)	100%	100%	minim 3

どで著明な症状を呈する率は26~33%と報告されており¹⁴⁾, 本症は決して、予後のよい疾患とは言い難かった。しかし、カテーテル塞栓術の確立など治療技術の向上によって長期予後は著明に改善してきている。とはいっても経過のなかで、塞栓術後の再開通、気管支動脈と肺動脈吻合部での血流変化³⁸⁾, 再嚔血³⁹⁾, 新たな病変の出現や肺動静脈奇形の増大⁹⁾なども起こりうると報告されている(表23)。そのため、経過観察には1~2mm スライスのMDCTを用い、塞栓術後は6~12カ月、以降3年毎に経過を評価する必要がある。

もし、治療しないPAVMの場合でも経過観察が必要

である。1~5年後毎のCTが勧められるが、被曝にも考慮し、その間隔は症例毎で検討すべきである²⁰⁾。そもそもHHTでは出生時には症状は認められず、年を経るごとに症状は顕在化し、16歳で約70%が症候性となり、40歳では90%を超えるようになる⁴⁰⁾。したがって、特に若年者では経年的な変化も考慮して長期的に経過をみていく必要がある。

post-embolization outcome	frequency post-embo outcome	procedural complication	frequency complication
PAVM involution reperfusion growth small PAVMs	97% 3% 18%	long-term pleurisy angina TIA	0% 12% 2% 0.5%
PAVM involution reperfusion	93% 7%	long-term pleurisy paradox embo device misplaced PAVM perforation TIA	0% 12% <0.5% 1% 1% 1%
improved PaO ₂ pre-post improved shunt (100%O ₂) pre-post reperfusion growth small PAVMs TIA brain abscess	p<0.001 p<0.001 13% (patients) 8% (PAVMs) 14% (patients) 3% 2%	pleurisy angina stroke TIA pardox embo surgical device removal pulm HTN	13% 2% 1% 2% 2% 1% 1%
improved SpO ₂ pre-post improved shunt (Tc 99 MAA)	p<0.0001 p<0.0001	long-term pleurisy angina paradox embo hemoptysis	0% 3% 5% 1% 1%
improved SpO ₂ pre-post improved shunt (Tc 99 MAA)	p<0.0001 p<0.0001	long-term pleurisy angina confusion stroke paradox embo myocardial puncture	0% 9% 3% 2% 1% 2% 1%