

201128108B

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22～23年度 総合研究報告書

研究代表者

塩 谷 隆 信

平成24(2012)年5月

目次

[I] 総合研究報告	
遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）の遺伝疫学的検討と 診療ガイドラインの作成に関する研究 -----	1
A. 研究目的と研究組織 -----	1
B. 研究方法 -----	2
C. 研究結果 -----	2
D. 考察 -----	2
E. 結論 -----	2
F. 研究発表 -----	3
G. 知的所有権の取得状況 -----	4
H. 参考資料 -----	5
[II] 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	7
[III] 遺伝性出血性末梢血管拡張症 （オスラー病）の診療マニュアル -----	9

[I] 総合研究報告

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)

平成22～23年度総合研究報告書

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

研究代表者 塩谷隆信 秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻理学療法学講座 教授

研究要旨

A. 研究目的

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT, オスラー病) は、多臓器疾患であるために臨床症状が極めて多岐にわたり、患者は内科のみならず、外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、歯科など極めて多くの科を初診する。さらに、合併する脳動静脈奇形あるいは、肺動静脈奇形の破裂により時に致死的となることも稀ではない。本研究は、日本におけるオスラー病の発生頻度や罹病率について遺伝疫学的に検討を行ない、本疾患による致死的合併症の予防、治療のための診療ガイドライン作成、さらに将来的には遺伝子治療の足がかりを探ろうとするものである。

日本におけるオスラー病に合併する肺動静脈奇形に関する全国アンケート調査を行なった。さらに、本アンケート調査をもとにして、「遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) 診療マニュアル」というオスラー病に関する診療ガイドラインを発行した。

研究分担者

村田勝敬 秋田大学大学院医学系研究科,
環境保健学講座

橋本 学 秋田大学大学院医学系研究科,
放射線医学講座

佐竹将宏 秋田大学大学院医学系研究科,
理学療法学講座

佐野正明 秋田大学大学院医学系研究科,
呼吸器内科学講座

藤本圭作 信州大学院医学部保健学科
検査技術科学専攻

小泉昭夫 京都大学大学院医学系研究科,
環境衛生学講座

井上博雅 九州学大学院医学系研究科,
呼吸器内科学講座

B. 研究方法

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)

1. 全国アンケート調査

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なわれた。

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(PAVM: pulmonary arteriovenous malformation)および遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT: hereditary hemorrhagic telangiectasia)に合併する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。なお、調査にあたっては個人情報が特定されないように倫理面で特に配慮を行なった。

C. 研究結果

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PAVM43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なった結果、184名(回答率54.4%)から回答を得た。

1) 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。

2) 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。

3) 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158)をそれぞれ示す。

D. 考察: 全国アンケート調査のまとめ

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た。

E. 結論

日本におけるオスラー病に合併する肺動静脈奇形に関する全国アンケート調査を行ない、さらに、本アンケート調査をもとにして、「遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)診療マニュアル」というオスラー病に関する診療ガイドラインを発行した。

F. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

国際学会

1) Shioya, T, Satake, M, Dateishi, M, Hashimoto, M, Sato, K, Sano, M, Sasaki, M, Koizumi, A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Akita, Japan. 18th ERS Annual Congress, Berlin, Germany, October 7, 2008.

Eur Respir J 32(Suppl 52); 666S, 2008.

2) Shioya, T, Satake, M, Sano, M, Sato, K, Ryo, M, Hashimoto, M, Tamaki, A, Koizumi, A. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in Akita, Japan. 14th Congress of APSR, Seoul, Korea, November 16, 2009.

Respirology 14(Suppl 3); A177, 2009.

3) Shioya, T, Satake, M, Dateishi, M, Hashimoto, M, Sato, K, Sano, M, Sasaki, M, Koizumi, A. Diagnosis and genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia. 20th ERS Annual Congress, Barcelona, Spain, September 21, 2010.

Eur Respir J 36(Suppl 54); 859S, 2010.

4) Shioya, T, Satake, M, Hashimoto, Morita, R M, Sato, K, Sano, M, Sasaki, M, Koizumi, A. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia complicated with pulmonary arteriovenous malformation. 21th ERS Annual Congress, Amsterdam, Netheland, September 25, 2011. Eur Respir J 38(Suppl 55); 55S, 2011.

5) Shioya, T, Satake, M, Sano, M, Sato, K, Ryo, M, Hashimoto, M, Tamaki, A, Koizumi, A. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in Akita, Japan. 16th Congress of APSR, Shanhai, China, November 5, 2011. Respirology 16(Suppl 2); ONL-1073, A177, 2011.

国内学会

全国学会

1) 塩谷隆信, 佐野正明, 佐藤一洋, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 橋本学, 小泉昭夫, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病:HHT)の診断規準・治療方法に関する検討. 第107回日本内科学会総会・講演会, 平成22年4月9日(金), 東京国際フォーラム, 東京 日内会誌 99(臨時増刊号):149, 2010

2) 塩谷隆信, 佐野正明, 佐藤一洋, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 橋本学, 小泉昭夫, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病:HHT)の診断規準・治療方法に関する検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 平成22年4月24日(土), 国立京都国際会館, 京都. 日呼会誌, 48(増): p263, 2010.

3) 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏. 肺動静脈奇形に対して塞栓術を行なった Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT)の効果の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 平成22年4月24日(土), 国立京都国際会館, 京都.

日呼会誌, 48(増): p263, 2010.

4) 小高英達, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 高橋陽一郎, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 塩谷隆信, 伊藤宏. 原発性気管支動脈蔓状血管腫の2症例. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 平成22年4月24日(土), 国立京都国際会館, 京都.

日呼会誌, 48(増): p264, 2010.

5) 佐野正明, 塩谷隆信, 中野真理子, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 佐藤一洋, 小坂俊光, 渡邊博之, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)に合併する肺動静脈奇形(PAVM)に関する臨床疫学的検討. 第108回日本内科学会総会・講演会, 平成23年4月15日(金), 東京国際フォーラム, 東京 日内会誌 100(臨時増刊号):232, 2011

6) 中野真理子, 佐野正明, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐藤一洋, 伊藤宏, 塩谷隆信. 全国アンケート調査によるわが国の肺動静脈奇形

(PAVM)と遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)の実態調査について. 第51回日本呼吸器学会学術講演会, 2011年4月24日, 東京国際フォーラム, 東京. 日呼会雑誌 49(増): p314, 2011.

地方会

1) 塩谷隆信, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 村田勝敬, 伊藤宏, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)の診断規準と治療方法に対する検討. 第189回日本内科学会東北地方会, 平成21年9月12日(土), 福島学院大学駅前キャンパス, 福島市

2) 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 野掘潔, 飯野健二, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 当院で肺動静脈瘻を治療した Hereditary hemorrhagic telangiectasia(HHT)の9症例. 第89回日本呼吸器学会東北地方会, 平成21年9月12日(土), 日本呼吸器学会東北地方会, 福島市

3) 高橋秀行, 寺田舞, 竹下斉史, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 飯野健二, 野掘潔, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 急速に肺動静脈奇形(PAVM)の増大をきたした遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)の1例. 第89回日本呼吸器学会東北地方会, 平成21年9月12日(土), 日本呼吸器学会東北地方会, 福島市

4) 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 野掘潔, 飯野健二, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 気管支蔓状血管腫の1症例. 第89回日本呼吸器学会東北地方会, 平成21年9月12日(土), 日本呼吸器学会東北地方会, 福島市

5) 塩谷隆信, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 村田勝敬, 伊藤宏, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)の診断規準と治療方法に対する検討(第2報). 第191回日本内科学会東北地方会, 平成

22年6月19日(土), 仙台国際センター, 仙台市

6) 佐藤一洋, 中野真理子, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 塩谷隆信. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)患者の動静脈奇形に対する塞栓術の適応と治療効果の検討. 第192回日本内科学会東北地方会, 平成22年9月4日(土), 山形テルサ, 山形市

7) 塩谷隆信, 佐竹将宏, 佐藤一洋, 中野真理子, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 渡邊博之, 伊藤宏, 村田勝敬, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)に合併する血管奇形(AVM)の診断と治療方法に対する検討. 第192回日本内科学会東北地方会, 平成22年9月4日(土), 山形テルサ, 山形市

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得(申請中を含む)

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

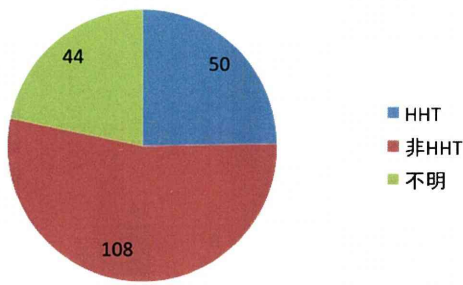


図 46 HHT 合併、非合併 PAVM の新規患者数 (人/年)

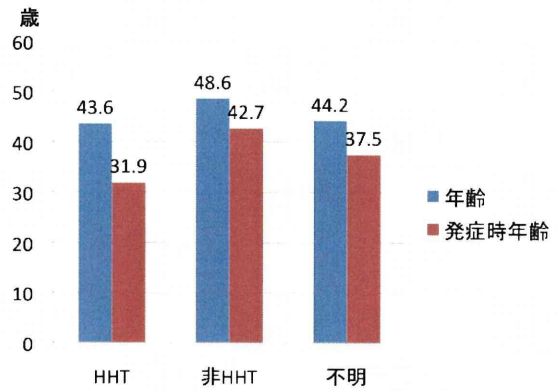


図 47 受診時年齢と発症時年齢

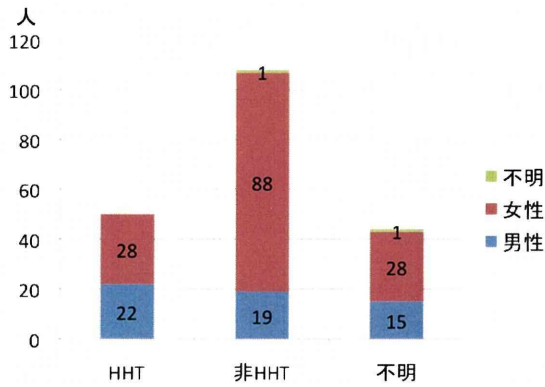


図 48 性差

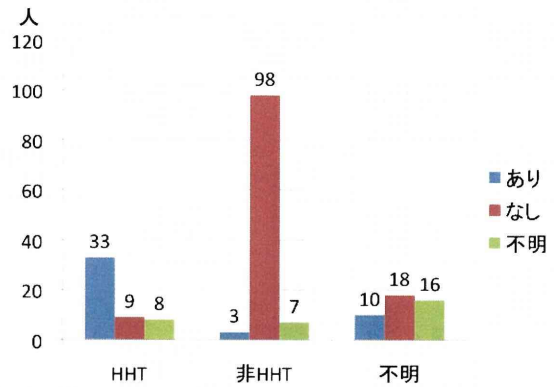


図 49 家族歴

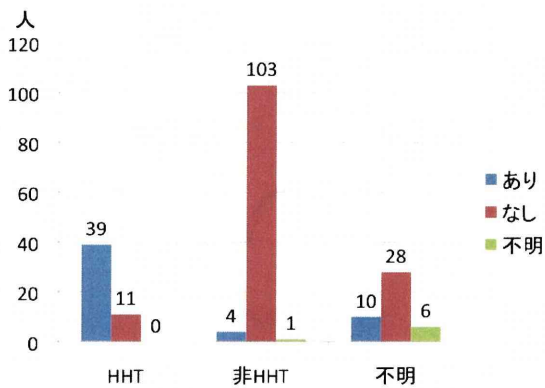


図 50 鼻出血の合併

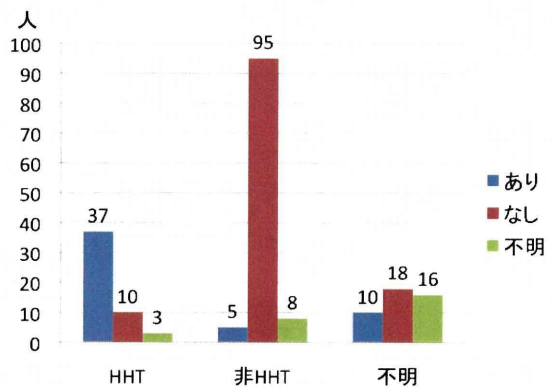


図 51 多臓器 AVM あるいは末梢血管拡張の合併の有無

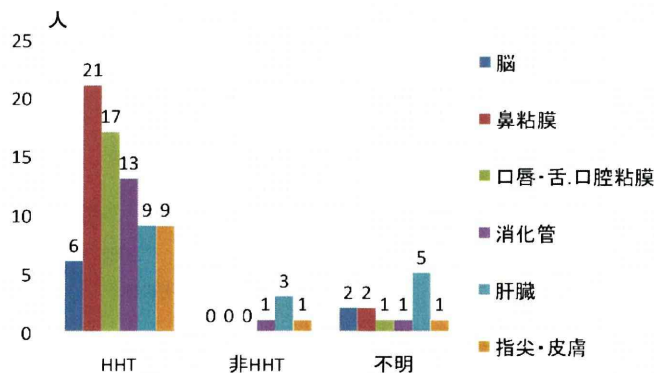


図 52 多臓器 AVM あるいは末梢血管拡張の部位

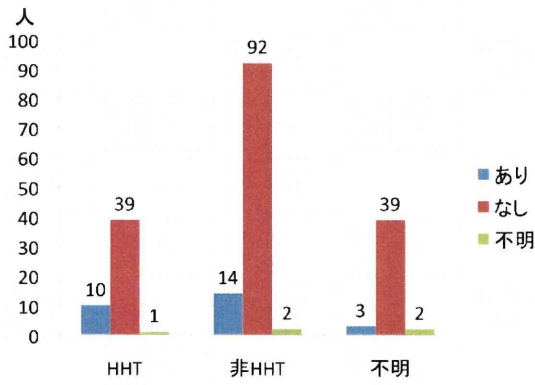


図 53 奇異性脳腫瘍の合併

注: HHT 群の 1 例が膝関節腫瘍, 非 HHT 群の 1 例が深部長腰筋腫瘍, それ以外は全例が脳腫瘍

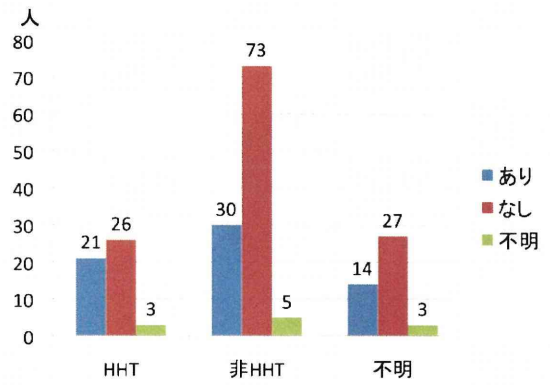


図 54 低酸素血症の合併

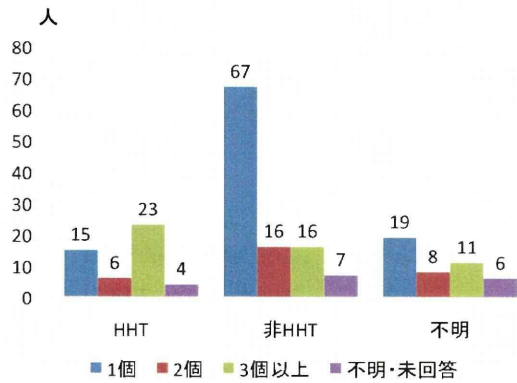


図 55 PAVM の数

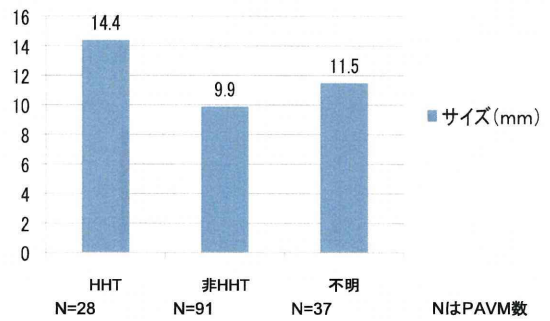


図 56 PAVM の大きさ

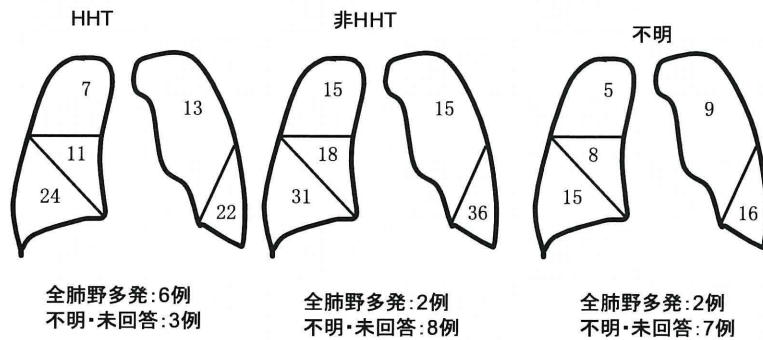


図 57 PAVM の分布

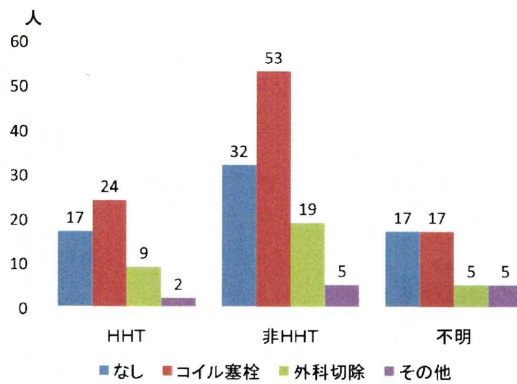


図 58 治療方法

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

[Ⅱ] 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
塩谷隆信, 佐竹將宏, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐藤一洋, 佐野正明, 橋本 学, 伊藤宏	家族性肺動静脈奇形を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)	日本内科学会雑誌	99(10)	141-144	2010

書籍

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
塩谷隆信	オスラー病の診断と予後	遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)の診療マニュアル		6-10	2011
塩谷隆信, 佐竹將宏	臨床所見の発現経過	遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)の診療マニュアル		37-40	2011
佐藤一洋, 佐野正明, 塩谷隆信	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)	遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)の診療マニュアル		64-67	2011

[Ⅲ] 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）の診療マニュアル

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT)の診療マニュアル

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
遺伝性出血性末梢血管拡張症・診療ガイドライン作成委員会
委員長 秋田大学教授

塩谷隆信 編集

●執筆者 (執筆順)

-
- 刈崎宇一郎 恵寿総合病院消化器内科部長
塩谷隆信 秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻理学療法学講座教授
和田安彦 高知女子大学健康栄養学部健康生態学教授
小泉昭夫 京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野教授
森崎裕子 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部室長
森崎隆幸 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部部長
竹中勝信 高山赤十字病院脳神経外科部長
吉村邦彦 大森赤十字病院呼吸器内科部長
佐竹將宏 秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻理学療法学講座准教授
市村恵一 自治医科大学医学部耳鼻咽喉科学教授
津田昌明 秋田大学大学院医学系研究科皮膚科学・形成外科学
梅林芳弘 秋田大学大学院医学系研究科皮膚科学・形成外科学准教授
眞鍋求 秋田大学大学院医学系研究科皮膚科学・形成外科学教授
佐藤一洋 秋田大学大学院医学系研究科循環器内科・呼吸器内科
藤本圭作 信州大学医学部保健学科検査技術科学専攻生体情報検査学教授
寺田舞 秋田大学大学院医学系研究科循環器内科
渡邊博之 秋田大学大学院医学系研究科循環器内科准教授
伊藤宏 秋田大学大学院医学系研究科循環器内科教授
佐野正明 秋田大学大学院医学系研究科循環器内科・呼吸器内科講師
橋本学 秋田大学大学院医学系研究科放射線科教授
石田秀明 秋田赤十字病院超音波センター，第3内科部長
長沼裕子 市立横手病院内科
大山葉子 秋田組合総合病院臨床検査科
小宮山雅樹 大阪市立総合医療センター脳神経センター部長
藤塚宜功 東邦大学医療センター大森病院消化器内科
五十嵐良典 東邦大学医療センター大森病院消化器内科教授
奈良美保 秋田大学大学院医学系研究科内科学講座血液・腎臓内科学（第3内科）
澤田賢一 秋田大学大学院医学系研究科内科学講座血液・腎臓内科学（第3内科）教授
佐久間聖仁 国立循環器病研究センター心臓血管内科（肺循環部門）医長
中西宣文 国立循環器病研究センター心臓血管内科（肺循環部門）部長
山田修 国立循環器病研究センター小児循環器部医長
杉山央 国立循環器病研究センター小児循環器部医長
川村光夫 東京勤医会東葛病院呼吸器外科，副院長
松永伸一 東京勤医会東葛病院呼吸器科
折野公人 明和会中通総合病院呼吸器外科
岡根久美子 秋田大学大学院医学系研究科放射線科
鈴木明 秋田大学大学院医学系研究科脳神経外科
井上博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学教授
浦野真理 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター
斎藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター教授
大橋博文 埼玉県立小児医療センター遺伝科部長
村田勝敬 秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座教授
-

序

遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) は、1. 遺伝的発生、2. 皮膚・粘膜および内臓の多発性末梢血管拡張、3. それらの部位からの反復する出血を 3 主徴とする疾患で、多臓器疾患 multi-organ system disease であるために臨床症状がきわめて多岐にわたり、患者は内科のみならず、外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、歯科など多くの科を初診する。さらに、合併する脳動静脈奇形あるいは、肺動静脈奇形の破綻によりときに致命的となることもある。本症は、従来、欧米に多くみられる疾患であると考えられていたが、近年、日本においてもまれならず存在することが報告されてきている。

日本における現状において、HHT の原因遺伝子に関する基礎的研究は非常に少なく、本症に関する全国的な疫学的調査もまったくみられない。こうした実情から、HHT 患者の診断と治療は、実地医療機関の臨床的な判断のもとに個別に行なわれている状況にある。

日本における HHT 診療に関するこうした状況に鑑み、これまでの HHT 患者の診断・治療経験を集積および集約して、本症の診断と治療のための「診療ガイドライン」を新しく作成しその普及を計ることは喫緊の課題と考えられる。日本における HHT に関するガイドラインの作成と普及により、HHT 患者の診断と治療レベルが向上し、HHT 患者の予後が大きく改善されるのみならず、本疾患を有する患者の HRQOL および ADL が飛躍的に向上し、ひいては、国民の医療・福祉の発展に大きく寄与することが期待される。

当初、診療ガイドラインを作成することを目指したが、日本においては、エビデンスレベルの高い研究報告が少ないことから、この領域に造詣の深い基礎医学研究者および臨床医師による報告をまとめた「診療マニュアル」に留めざるを得なかった。本書の発行を機会に、近い将来、日本において HHT に関する疫学、遺伝子データ、治療成績が蓄積され、こうした成績をもとにして日本オリジナルの「診療ガイドライン」が作成されることを期待している。

なお、本書の作成は、平成 21 年度および平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金〔難治性疾患克服事業；研究課題名：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〕の交付を受けて行なったことを付記する。

本書が、臨床の場で大いに活用され、日本各地において多くの症状で悩む HHT 患者の診療向上に役立つところがあれば著者らの望外の喜びとするところである。

2011 年 2 月

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
遺伝性出血性末梢血管拡張症・診療ガイドライン作成委員会 塩谷隆信
委員長 秋田大学教授

目次

第1章 定義と診断

1. 歴史的背景	〈瀧崎宇一郎〉	1
1. 歴史と背景		1
2. William Osler		3
2. 診断と予後	〈塩谷隆信〉	6
1. 臨床診断規準		6
2. 症状		7
3. 合併症		7
4. 予後		8

第2章 疫学

遺伝疫学	〈和田安彦 小泉昭夫〉	11
1. 責任遺伝子同定の歴史的経緯		11
2. 遺伝子検査		12
3. 検査で得られた突然変異の、家系調査などによる意味づけ		12
4. わが国における遺伝疫学の調査		13
5. 有病率		15

第3章 病因

1. 責任遺伝子	〈森崎裕子 森崎隆幸〉	17
1. HHT の遺伝		18
2. エンドグリンおよび <i>ENG</i> 遺伝子		18
3. <i>ALK1</i> および <i>ACVRL1</i> 遺伝子		18
4. HHT の遺伝子解析		19
5. HHT は $TGF-\beta$ シグナル伝達異常により発症する		20
6. 遺伝子診断について		20
2. 分子病態生理	〈竹中勝信〉	23
1. 血管拡張症の発生		23
2. 脳 AVM の発生		24
3. HHT と分子遺伝学		24

4. 関連分子とモデル	25
5. 将来展望	26
3. 遺伝子型と臨床病型の関連	29
1. 遺伝子型と臨床病型の関連	30
2. 遺伝性出血性末梢血管拡張症の各遺伝子型の実際の症例	33

第4章 臨床所見と画像診断

1. 臨床所見の発現経過	37
1. 臨床病型と臨床所見発現の関連	37
2. 血管異常の発現経過	37
3. 臨床病型の発現と予後の関連	39
2. 鼻出血	41
1. 鼻出血はなぜ起きるか	41
2. 鼻出血の起こる部位	41
3. 血管病変の分類	42
4. 鼻出血の発現状況	43
5. 鼻出血の重症度	43
6. 画像診断	44
3. 皮膚の末梢血管拡張症	46
1. 症例	46
2. 皮疹の特徴	46
3. 鑑別診断	48
4. 内臓動静脈奇形	49
A. 肺	49
1) 血管造影	49
1. 肺動静脈奇形とは	49
2. PAVM と HHT の合併	49
3. PAVM の病態	49
4. PAVM の特徴	50
5. PAVM の画像所見	50
2) 肺内シャント	55
1. 症例	56
2. シャント率の求め方	57
3) 心エコー	60
1. 肺動静脈奇形のスクリーニングにおける有用性	60

2. 心臓合併症の診断における有用性	63
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)	64
1. 全国アンケート調査	64
2. 第一次調査結果	64
3. 第二次調査結果	65
B. 肝臓	68
1) 血管造影・CT	68
1. 病理学的所見	68
2. 画像所見	68
3. 主な臨床症状	70
4. 治療	70
2) 腹部エコー	72
1. 肝	72
2. 胆道系, 膵, 脾	74
C. 脊髄	75
1. 脊髄血管奇形の診断	75
2. 脊髄血管奇形の分類	75
3. 動静脈瘻	75
4. 動静脈奇形	76
5. HHT 関連の脊髄血管奇形の特徴	77
D. 消化管病変	79
1. 症例	79
2. 考案	83

第5章 治療と管理

1. 鼻出血	85
1. 鼻出血の治療法概観	85
2. 保存療法	85
3. 焼灼療法	86
4. 血管塞栓・結紮	86
5. 鼻粘膜皮膚置換術	86
6. 外鼻孔閉鎖術	87
2. 貧血	90
1. 病態	90
2. 診断	90
3. 治療指針	91

3. 肺動静脈奇形	94
A. 血管内塞栓術と合併症の管理	94
1) コイル塞栓術	94
1. 術前評価	94
2. 基本的手技	94
3. 塞栓術	95
4. 成績と経過観察	95
5. 特殊な PAVM の塞栓	96
2) 塞栓術の適応と効果	98
1. HHT に伴う PAVM の臨床的問題点	98
2. PAVM の治療適応	98
3. 治療法の選択	99
4. カテーテル塞栓術	100
5. 治療成績	100
6. カテーテル塞栓術の問題点	102
7. 予後	102
3) 肺高血圧症と治療	107
1. PH 例の遺伝子異常	107
2. 男女比	108
3. 肺動静脈瘻と肝動静脈瘻の合併頻度	108
4. 肺高血圧症に由来する症状・理学的所見	108
5. 検査所見	108
6. 治療	109
7. 死因	111
8. 病理組織像	111
4) 小児の肺動静脈奇形	112
1. 発生頻度	112
2. 形態	112
3. 臨床症状	112
4. 出現時期	113
5. 診断	113
6. 治療	115
7. 合併症	115
8. 予後	116
9. 遺伝子解析	116
B. 外科的切除	118
1. 外科治療の歴史と今日の位置づけ	118
2. 本邦での外科的治療報告例	119
3. 外科治療後の再発と経過観察	119
4. びまん性肺動静脈瘻の外科治療	119

4. 脳動静脈奇形	122
A. 外科的治療	〈竹中勝信〉 122
1. 脳血管奇形と AVM	122
2. 脳 AVM の形態	122
3. HHT に合併する脳 AVM の発症様式	122
4. HHT に合併する脳 AVM の特徴	123
5. 脳 AVM の治療（手術治療に関して）	124
6. 直達手術による AVM 全摘の可能性	125
7. 非直達手術について	126
8. 手術合併症	126
B. 血管内治療	〈小宮山雅樹〉 128
1. 動静脈奇形の治療	128
2. HHT 関連の脳血管奇形の特徴と治療	129
3. HHT 関連の脳血管奇形のスクリーニング	133
C. 放射線治療：定位放射線療法を中心に	〈岡根久美子 鈴木 明〉 135
1. 治療の適応と現状	135
2. 治療方針	135
3. 定位放射線療法の治療機序	135
4. 当院における定位放射線治療	136
5. 線量計画	138
6. 治療の評価	138
7. 遠隔成績と晩期障害	138
5. 肝動静脈奇形	〈塩谷隆信 井上博雅〉 140
1. 肝動静脈奇形の背景	140
2. 肝動静脈奇形の治療	140
6. 脊髄動静脈奇形	〈小宮山雅樹〉 144
1. 脊髄動静脈奇形の治療（HHT に限らない一般論）	144
2. HHT 関連の脊髄血管奇形の特徴と治療	145
3. HHT 関連の脊髄血管奇形のスクリーニング	145
4. 症例：出血発症の脊髄円錐にある脊髄動静脈瘻	146

第 6 章 臨床マネージメントとフォローアップ

1. 遺伝カウンセリング	〈浦野真理 斎藤加代子〉 149
1. 遺伝カウンセリングとは	149
2. HHT の遺伝カウンセリング	150