

図 70 入院 1 週間後内視鏡所見
a: 挿入時, b: 追加クリップ後

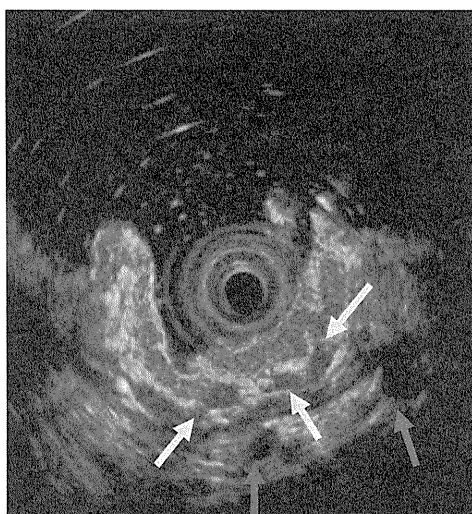


図 71 超音波内視鏡所見
黄色矢印: 粘膜下層内, 赤色矢印: 胃壁外

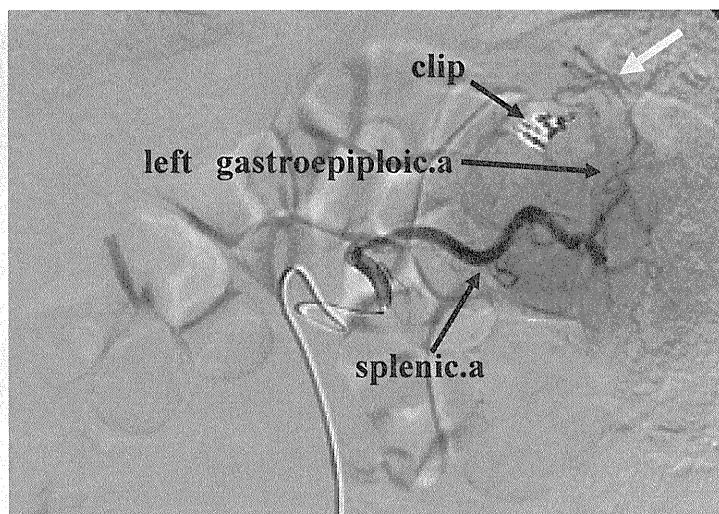


図 72 腹部血管造影検査
黄色矢印: 左胃大網動脈から胃体上部胃壁に流入する血管

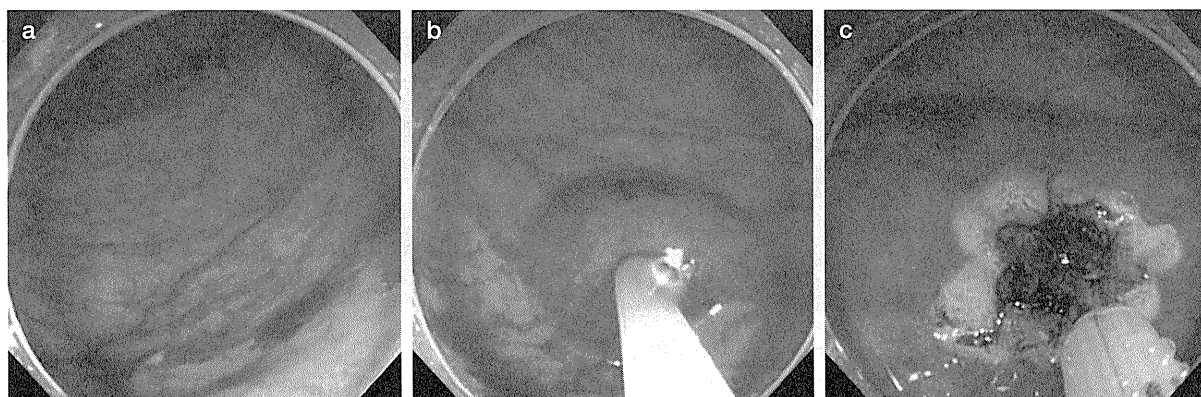


図 73 下部内視鏡所見
a: 観察時, b: 粘膜下局注後, c: APC 凝固後

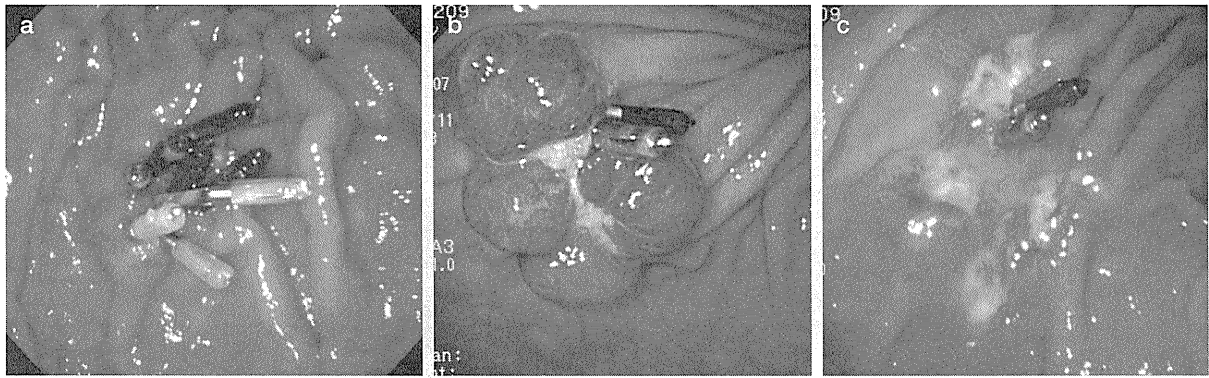


図 74 内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL) 施行時
a: 観察時, b: EVL 施行後, c: EVL 1 週間後

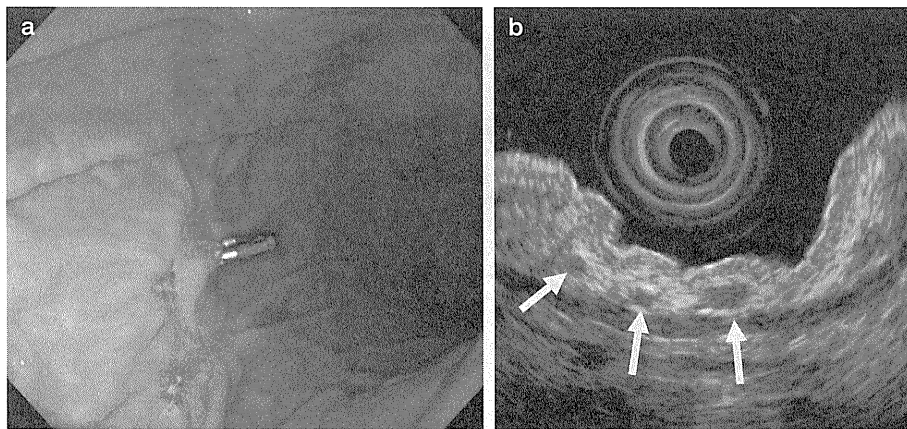


図 75 EVL 2 カ月後の内視鏡所見
a: 観察時, b: 超音波内視鏡所見, 黄色矢印: 粘膜下層内の残存した拡張血管

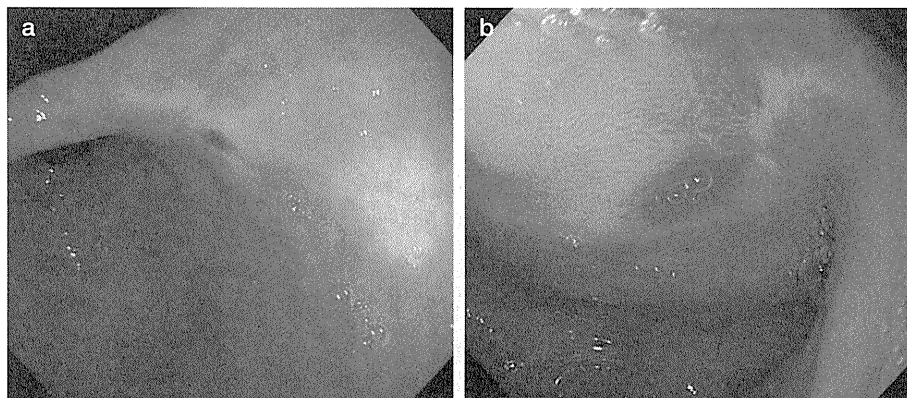


図 76 外来経過観察中の内視鏡所見
a: 胃角小弯後壁, b: 十二指腸球部

となり外来経過観察となった。経過中胃毛細血管拡張部からの出血にて入院した。APC 治療を再度追加した。その後は再出血はきたしていない。しかし外来経過観察中の内視鏡検査にて以前 APC を施行し、いったん消失した毛細血管拡張部位に再び毛細血管拡張の再発を認めた (図 76a: 胃角小弯後壁, b: 十二指腸球部)。2010 年 2 月まで経過良好である。

2. 考 案

HHT の消化管病変に関して田中らが 30 例を検討しており、うち 28 例 (93%) に胃病変を、22 例 (73%) に口腔内病変を、12 例 (40%) に十二指腸病変を、6 例 (20%) に大腸病変を認めたとしており、そのうち 11 例に対し何らかの内視鏡的止血処置が施行されたと報告している³⁾。また小腸病変に関してはこれまでに 12 例が報告されているが、近年カプセル内視鏡⁵⁾やシングルバルーン小腸内視鏡、ダブルバルーン小腸内視鏡⁶⁾により血管性病変の報告が増加しており、今後はさらに小腸病変がみつかる可能性も想定される。さらに HHT による特殊な消化管出血例として松元らは胆管内の毛細血管拡張症からの出血症例を報告しており、経口胆道鏡にて確認し動脈塞栓術によって止血したと報告している⁷⁾。HHT 症例で胃、大腸の血管病変がコントロールされているにもかかわらずさらに貧血が進行した場合、これらの新しい検査手法による小腸病変や胆道病変検索の検討も必要と考えられる。胃の毛細血管拡張部に対し拡大内視鏡観察をした内藤らによると、80 倍の拡大観察では、毛細血管拡張部は上皮下の通常の毛細血管に比べ径の大きな血管が密に集合して成り立っており、紅斑周囲の褪色調粘膜の毛細血管構築は周辺粘膜と同じ構築を保ってはいるが毛細血管径が明らかに細く、血管拡張部へ過剰に流入するための代償性乏血による所見と推察している⁸⁾。

HHT の消化管病変に対する治療法としては APC²⁻⁴⁾、クリッピングによる止血術⁹⁾、YAG レーザー法^{10,11)}、ホットパイオプシー鉗子を用いた高周波電気焼灼術¹²⁾などが報告されている。APC による HHT の消化管病変に対する治療は 2001 年に Kitamura らが初めて報告した⁴⁾。

APC はイオン化され電気伝導性をもつアルゴンガスを經由して、標的となる組織に高周波電流を通電する非接触型高周波凝固法である。今まで外科領域では

開腹手術や腹腔鏡下手術における実質臓器に対する止血に使用されてきた¹³⁾。1994 年にドイツの Grund らにより内視鏡にも使用可能な機器が開発され、消化管、気管支などの適応疾患の範囲が広がった¹⁴⁻¹⁶⁾。APC は病変に非接触性に均一な深さの組織凝固層が得られ、これらの層は深くとも 3 mm 以内に限局される。またアルゴンビームの方向がアプリークータ先端に近い表面に方向転換するため、先端部が標的組織の表面に対していかなる角度で保持されていても焼灼凝固可能である¹⁷⁾。そのため従来の接触性の凝固療法に比べ出血や穿孔の危険性が少なく、治療時間や入院期間の短縮を得られるというメリットがある¹⁸⁾。また手技的にも比較的簡便であり、同一箇所にも長時間凝固しない限り穿孔の可能性も非常に少なく、経験の少ない内視鏡医でも他の凝固焼灼法と比べて比較的容易に使用できるというメリットもある。

APC による合併症については、消化管穿孔が Wahab¹⁹⁾らの施設では 325 例中 6 例 (1.8%)、Grund らの施設では 1606 例中 5 例 (0.31%) と報告されている¹⁶⁾。APC による穿孔発生率は比較的 low rate と考えられるが、胃壁の脆弱が危惧されるような症例では、APC 照射による穿孔に留意する必要がある。またアルゴンガスによる胃壁の過剰な伸展も粘膜の菲薄化を引き起こし、APC の熱凝固深度に影響を及ぼす可能性が考えられる。広範囲の病変を APC 単独で治療する場合は照射時間が長くなりがちであり、APC 照射中も間歇的な吸引を心がける必要がある¹³⁾。また APC 特有の合併症として腸管の壁内気腫があげられる。これに関しては焼灼時にプローブ先端を焼灼部位に直接接触させず、粘膜面との間にやや隙間を保持しつつ施行することで予防できる。我々の施設では胃病変の腫瘍などに対する通常の焼灼時には 60W、2 l/分の設定で施行している。しかし毛細血管拡張部に関しては焼灼部位が粘膜表層に限局される。本症例では流量を 1 l/分へと減量し施行したが問題なく焼灼可能であった。また小腸・大腸病変に関しては胃壁に比べ腸管壁も薄く、穿孔の危険性を考慮し 40W に出力を下げ焼灼としている。本症例においても当初 APC による治療を試みたが体部大弯側の毛細血管拡張部に対しての焼灼にて粘膜からの湧出性出血を誘起し、APC 単独では止血コントロールが困難であった。原因としては EUS にて確認された、同部位に限局性に存在した粘膜下層内の拡

張した血管を APC によって破綻させた可能性が示唆された。本症例のように粘膜下層内の血管拡張を呈し、そこから出血をきたしたという HHT 症例の報告は今までになく、またその部位に対して EVL を施行し止血しえたという報告もなく貴重な症例と考えられた。

治療後の経過観察に関して、HHT 症例の長期観察の報告は少ないが、Reilly らは消化管出血を認めた本症患者 18 例を 2~6 年間経過観察したところ、2/3 の症例で繰り返す出血を認め、1/3 の症例では次第に出血の程度が進行したと報告している²⁰⁾。本例は消化管出血にて発症後、現在までに約 3 年が経過しているが退院後の外来での経過観察中の内視鏡検査にて、以前の APC 治療後の癒痕部に新たに同様な毛細血管拡張の再発を認めており、症例によっては APC などの焼灼治療は毛細血管拡張の永続的、根絶的治療とはならない可能性も示唆された。それゆえ治療後は出血や貧血進行など認めなくとも定期的な内視鏡的経過観察の必要性があると考えられ、毛細血管拡張の再発があれば時期をみて予防的焼灼凝固処置も必要であると考えらる。

■文献

- 1) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet.* 2000; 91: 66-7.
- 2) 志賀典子, 落合利彰, 富永佐和子, 他. アルゴンプラズマ凝固療法が有効であった Rendu-Osler-Weber 病の 1 例. *Gastroenterol Endosc.* 2003; 45: 2093-9.
- 3) 田中心和, 坂口一彦, 大西 裕, 他. アルゴンプラズマ凝固療法が Osler-Rendu-Weber 病の消化管病変に対して有効であった 1 例. *Gastroenterol Endosc.* 2006; 48: 31-6.
- 4) Kitamura T, Tanabe S, Koizumi W, et al. Rendu-Osler-Weber disease successfully treated by argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc.* 2001; 54: 525-7.
- 5) 白川勝朗, 中村哲也, 山岸秀嗣, 他. カプセル内視鏡による小腸病変の診断. *消化器内視鏡.* 2005; 17: 473-9.
- 6) 喜多宏人, 山本博徳, 砂田圭二郎, 他. ダブルバ

ルーン内視鏡の開発と臨床応用. *消化器内視鏡.* 2005; 17: 451-7.

- 7) 松元 淳, 竹元千代美, 山元隆文, 他. 経口胆道鏡で胆管内毛細血管拡張病変からの出血を観察し得た Rendu-Osler-Weber 病の 1 例. *胆道.* 2008; 22: 105-12.
- 8) 内藤美紀, 和田陽子, 吉澤直之, 他. 拡大観察を行った Rendu-Osler-Weber 病の 1 例. *胃と腸.* 2004; 39: 128-31.
- 9) 岩沼佳見, 中 尊宣, 前川武男. 内視鏡的クリッピング術が有効であった Osler 病の 1 例. *Prog Dig Endosc.* 1994; 45: 180-1.
- 10) 原田一道, 水島和雄, 小野 稔, 他. 最近経験した Osler 病の一例. *Gastroenterol Endosc.* 1980; 22: 400-7.
- 11) 黒澤 進. Osler の消化器病変. *綜合臨牀.* 1994; 43: 2373-5.
- 12) 竹沢二郎, 元山 誠, 岡村信一, 他. 電気焼灼にて治療を試みた Rendu-Osler-Weber 病の一例. *Prog Dig Endosc.* 1981; 19: 148-50.
- 13) 竹内 基, 藤塚宜功, 蜂矢朗彦, 他. 早期胃癌に対するアルゴンプラズマ凝固療法 (APC) の組織学的効果. *Gastroenterol Endosc.* 2004; 46: 291-301.
- 14) Grund KE, Storek D, Farin G. Endoscopic argon plasma coagulation (APC). First clinical experiences in flexible endoscopy. *Endosc Surg Allied Technol.* 1994; 2: 42-6.
- 15) Grund KE, Zindel C, Farin G. Argon plasma coagulation (APC) —A new and innovative tool for flexible endoscopy—. *消化器内視鏡.* 1996; 8: 1209-12.
- 16) Grund KE, Zindel C, Farin G. Argonplasmakoagulation in der flexiblen Endoskopie. *Dtsch Med Wschr.* 1997; 122: 432-8.
- 17) Frain G, Karl EG. Argon plasma coagulation in flexible endoscopy: The physical principle. *消化器内視鏡.* 1998; 10: 1521-30.
- 18) 石井太郎, 斉藤正樹, 服部研吾, 他. アルゴンプラズマ凝固療法 (LASER 法との比較). *Gastroenterol Endosc.* 2001; 43: 1925.
- 19) Wahab PJ, Mulder CJJ, den Hartog G, et al. Argon plasma coagulation in flexible gastrointestinal endoscopy: pilot experiences. *Endoscopy.* 1997; 29: 176-81.
- 20) Reilly PJ, Nostrant TT. Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 1984; 79: 363-7.

＜藤塚宜功 五十嵐良典＞

1

鼻出血

POINTS

- ◎さまざまな治療法があるが、症状の程度は患者毎に異なるので治療法は一律には選択できない。
- ◎薬物療法はホルモン治療が主で、局所軟膏塗布やトラネキサム酸内服も使われる。
- ◎レーザー治療は有効期間が短い、操作が容易で、軽症例に数カ月毎に反復して行う。
- ◎鼻粘膜皮膚置換術は出血の多い鼻腔前半の粘膜を移植皮膚で置換する方法で、鼻腔全部は置換しないので、出血は完全には停止しないが、頻度・程度は激減し、施行価値がある。
- ◎さらに重症例では外鼻孔閉鎖術が適応となるが、鼻機能を喪失するので慎重に行う。

1. 鼻出血の治療法概観

鼻出血は何らかの刺激により、血管壁とそれを包む結合組織、粘膜表面が傷害されて血液が血管外に噴出することにより生じる。本疾患においては血管壁の脆弱性が基盤にあり、そこに刺激が加わるのが原因となるので、出血防止法としては、①血管そのものを改良する、②血管周囲の結合組織を丈夫にする、③粘膜、血管への刺激を減らす、④出血してもすぐ止血できるようにする、といった手段が考えられる。

従来さまざまな治療法が提案されてきたが、それは侵襲が少なく決定的な効果を有するものがない状況を反映したものである。従来の治療法に、今後考えら

れる方法も加えたうえで、出血防止法との関係でまとめてみると表 20 のようになる¹⁾。遺伝子治療が可能になり、血管が正常化するのが最も理想的であるので、その進歩を待つ必要があるが、当面はこれらの治療法をどう組み合わせていくかが焦点となろう。

2. 保存療法

ホルモン療法は HHT を全身疾患と捉える以上、治療の基本と考えるべきである。エストロゲンは線毛円柱上皮を扁平上皮に変える作用を有する。これにより血管周囲のカバーが強固になり、受傷しにくくなると考えられている²⁾。また内皮細胞のエンドグリンと ALK1 の mRNA 発現と蛋白を増加させることも証明

表 20 HHT の鼻出血治療法の分類

①血管そのものを改良する。 遺伝子治療、トラネキサム酸 (?)
②病的血管を破壊する。 レーザー、アルゴンプラズマ凝固、超音波メス、電気凝固
③血流を低下させる。 動脈結紮、選択的動脈塞栓、鼻腔内パック
④血管周囲の結合組織を丈夫にする。 ホルモン療法、鼻粘膜皮膚置換術
⑤血管への刺激をなくする、あるいは最小限にする。 外鼻孔閉鎖術、軟膏塗布、鼻粘膜皮膚置換術
⑥出血してもすぐ止血できるようにする。 トラネキサム酸

された³⁾。本疾患の患者12名に軟膏で鼻内に塗布してもらい、長期観察を行ったところ、上記仮説がヒトでも証明された⁴⁾。塗布を止めると上皮の変化は回復している。二重盲検で行った比較試験は1報告⁵⁾しかないが、それによると有用性は見出されていない。最近の報告はエストロゲン-プロゲステロン併用がほとんどで、それによれば高い有効性が報告されている⁶⁾。しかし、心筋梗塞、血栓症、(男性なら)女性化をはじめとする副作用があり、使い方に工夫がある。ホルモン療法を受ける患者は必ず内科的、(女性なら)婦人科的チェックを定期的に受けるべきである。副作用軽減のために軟膏による局所使用も試みられている⁵⁾。逆に抗エストロゲン薬であるタモキシフェンが有効であるというデータもある。最初は乳がん治療中に出血が減少したことからの症例報告⁶⁾であったが、後にプラセボとの対照試験で血管拡張の程度が减弱し、輸血の必要性がなくなったという報告が出た⁷⁾。ここでは卵巣嚢腫の出現の副作用が1例みられたが、副作用の発現の検証が今後進めば1つの有用な手段になる可能性がある。

トラネキサム酸内服あるいは局所使用が有効であるとする報告が最近出ている⁸⁻¹⁰⁾。血管内皮細胞のALK-1とエンドグリンの発現を刺激し、同時にALK-1/エンドグリン回路の活性を高め、内皮細胞機能を改善することがin vitroで証明された¹⁰⁾。また、サリドマイドがPDGF-Bの内皮細胞発現を高め、壁細胞の活性化を促す作用があることがわかり、ヒトでも7例の投薬の結果、出血頻度が減少し、貧血も改善したという報告¹¹⁾が出た。さらに血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に対するモノクローナル抗体であるbevacizumabの有効性も検討されている。

3. 焼灼療法

電気凝固は一般にはかなり行われており、国際ガイドライン¹²⁾においても注意しながら行うことは有用とされているものの、効果は短期で、回数を増やすと鼻中隔穿孔を作り、かえって悪化させるので好ましくない。レーザー、超音波メス(ハーモニック®・スカルペル)、アルゴンプラズマ凝固装置、コブレーター®などの近年開発機器による焼灼療法は比較的手軽にできるうえに、合併症がほとんどないので一般に使用され

ているが、レーザーの報告が最も多い。ただしレーザーのうち炭酸ガスレーザーについては、化学焼灼と同様に効果がほとんどないとされている。焼灼療法は残念ながら重症例には効果は低く、軽症から一部の中等症に限って使用すべきである¹³⁾。病変では孤立点状病変に有効という¹⁴⁾。焼灼部分は癒着化するが、それ以外の部分からまた血管拡張が著明となってくるので持続性はないが、操作が容易なので、数カ月毎に反復するのがよい。皮膚置換術を行った例の置換皮膚周囲の血管拡張に用いることもできる。問題点は反復することによる軟骨への影響である。この点アルゴンプラズマ凝固は深部到達距離が1~2mmと浅く、安心である¹³⁾。レーザーや超音波メスなども電気凝固に比べれば鼻中隔穿孔を起こす危険は低い。レーザーのなかでも進達度の最も大きいNd:YAGレーザーでも鼻中隔穿孔率は1%¹⁴⁾というが、現実にはレーザー治療の反復で鼻中隔穿孔を起こした症例が筆者のところによく紹介される。

4. 血管塞栓・結紮

血管塞栓術は大量出血時にこれで止めたという報告もあり、短期効果はあるようだ¹⁵⁾。しかし、長期的に制御し得なくなって紹介されてくる例が多い。こうした例ではかえって他の血管の拡張を招くので、手術時に出血が多くなる傾向があった。同様に栄養血管の太い部分での結紮療法もかつては試みられたが、現在ではその価値は否定されている。

5. 鼻粘膜皮膚置換術

鼻粘膜皮膚置換術は鼻腔前半部の粘膜を移植皮膚で置換する方法で、血管を厚い皮膚で保護するため病的血管が刺激を受けにくくなることにより出血を防止する。鼻腔全部を置換するわけではないので、出血は完全に停止することはないが、出血部位の多くを占める前方部分が置換されるので、出血頻度は激減する。長期的にみれば再び出血頻度は少しずつ多くなっていくものの、少なくとも一定期間は出血の恐怖から逃れられる点で施行価値のある手術である^{16,17)}。

鼻粘膜皮膚置換術の概略とコツを示す。

鼻翼から鼻腔底にまわりこむ皮膚切開を置く。鼻翼

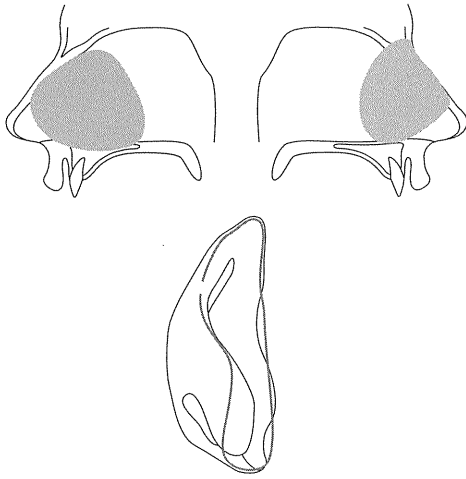


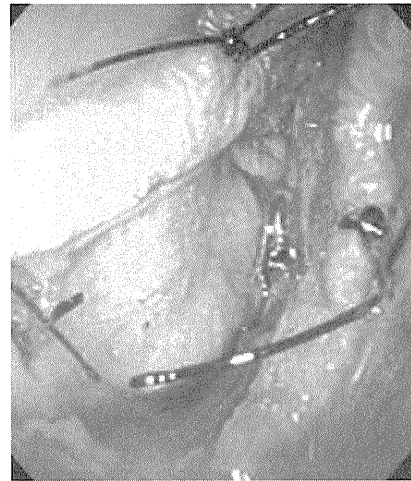
図 77 皮膚置換の範囲と縫合後の所見

を外上方回転すると良好な鼻腔内の視野を得る。鼻中隔の皮膚粘膜移行部に切開を置き、そこから粘膜剥離を開始する。剥離の層は鼻中隔矯正術で行う軟骨膜下剥離ではなく、粘膜・軟骨膜間で剥離することにより、鼻中隔穿孔の発生を防止する。剥離範囲の後方限界は中鼻甲介前端相当部とする。剥離の難しい例では鋭匙で粘膜表面を搔爬するのみでもよい。下方鼻中隔骨部と鼻腔底においては鋭匙による搔爬とする。さらに下鼻甲介前部粘膜を下甲介剪刀で広範囲に切除する。術中の出血に対してはカルトスタットを頻用している。かなりの出血でもこれを用いて圧迫すると止血可能である。

移植皮膚は通常大腿前部から中間層採取する。粘膜欠損部を覆うためには片側で6×3.5 cm程度の大きさが必要である。移植する皮膚の厚さについては、平均的の中間層である0.015インチを採用している。これを先の操作で露出した鼻中隔軟骨膜上にかぶせ、一方は鼻腔底、下鼻甲介の方に伸ばし広げ、他方は鼻弁部で折り返し、鼻堤部から下鼻甲介まで達し、全周をカバーする。かぶせた皮膚の前方で鼻前庭皮膚と縫合する(図77)。後方での縫合はフィブリン糊で固定していたが、マニセプス®を用いることにより、後方の縫合も一部可能になった。移植皮膚は圧迫固定し、1週間ほど留置しておく。

術前後の鼻腔前部の状態(図78)を示す。

術後比較的早期に起こる出血原因としては、置換していない鼻腔後半からの出血と、移植皮膚が生着しないで脱落した場合の露出部からの出血がある。筆者の35例の経験からは、鼻粘膜皮膚置換術は出血頻度の高



い例でかなりの長期的制御が可能であると結論された。ただし、①術中出血の多い例、②鼻周囲皮膚血管拡張の著しい例、では、鼻粘膜皮膚置換術のみでは対処できない例もあり、こうした最重症例では外鼻孔閉鎖術が適応となる。

6. 外鼻孔閉鎖術

本法はもともと萎縮性鼻炎の治療法として紹介されたものだが、1990年代からHHTにも応用されるようになった^{18,19)}。外鼻孔を閉鎖することにより空気通過による刺激をなくして、出血を惹起させる要素を最小限にすることによって出血から解放されることを願う手術である。本手術により気流が停止すると出血はほとんど起こらなくなるので、気流刺激も出血の要因となっていることが推測される。しかし、鼻腔を閉鎖することは鼻の機能を消失させることにもなるので、安易に行われるべき手術ではない。出血の恐怖、貧血による行動制限など患者のQOLを落としている状況を改善することと、鼻機能の低下による損失とを総合的に判定し、患者がそれを希望する場合に施行する。

鼻前庭に皮膚粘膜移行部の5 mm手前に全周性に切開を加える。その切開線から前方、および後方に剥離を進め、それぞれ遊離縁を縫合する(図79)。軟骨の復元力が強いのでさらに外側から大鼻翼軟骨外側脚に針をかけ、その内側脚と、あるいは鼻唇溝脇の皮膚に針を進め、縫縮し鼻前庭縫合部を減張する。さらにその上にテープを貼付する。

本法で対応しないと出血コントロールが大変なため

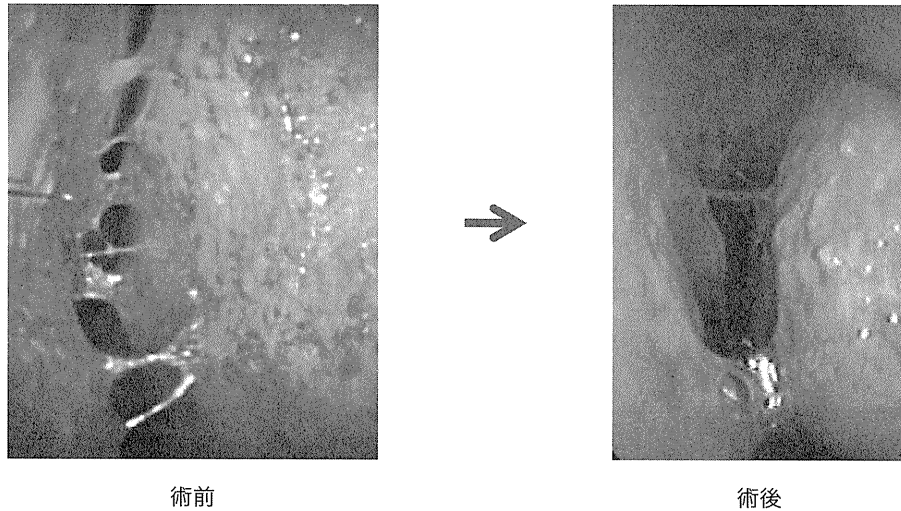


図 78 術前後の鼻内所見比較

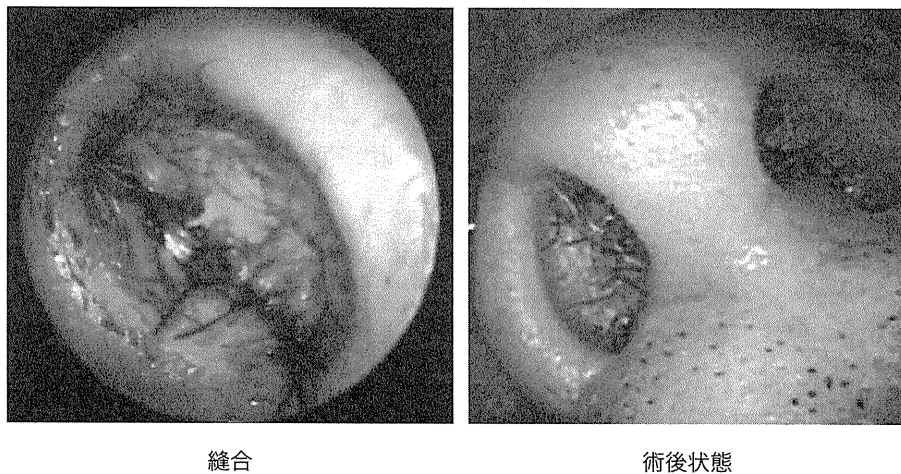


図 79 外鼻孔閉鎖術

に本法を薦めても、それに同意されない患者も存在する。しかし、術前後の QOL 評価で改善がみられたのは、レーザー、鼻粘膜皮膚置換、外鼻孔閉鎖のうち外鼻孔閉鎖のみであったという報告がある²⁰⁾。もし術後に出血した場合にどう止血するかが心配になるが、完全閉鎖できると術後には出血が皆無になる場合が多く、また、血圧上昇要因で出血した場合でも頭部前屈姿勢で安静にしていれば停止するのでそう問題にならない。術後にわずかな隙間が生じてしまうと、出血があるが、多量ではなく、自然停止している。哆開がやや大きい場合は再手術で対応し、わずかな隙間であるなら、再手術を行わずにステリストリップで外鼻孔を塞ぐように貼っておくだけでも有効である。筆者の症例で外鼻孔閉鎖術を行ったのは7例になるが、1例のうつ病合併者で口呼吸に対して一時的に精神的問題が

出た。また、他の人でも、早く歩けない、口臭がする、嚥下しにくいなどさまざまな訴えがみられたが、こうした欠点を上回る満足度が得られている。

■文献

- 1) 市村恵一. オスラー病 (遺伝性出血性末梢血管拡張症) の鼻出血: 基礎と臨床. 耳展. 2009; 52 (3): 138-52.
- 2) Sadick H, Naim R, Oulmi J, et al. Plasma surgery and topical estriol: Effects on the nasal mucosa and long-term results in patients with Osler's disease. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003; 128: 233-8.
- 3) Albinana V, Bernabeu-Herreto ME, Zaarabeitia R, et al. Estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): Effects of raloxifene, on endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. Thrombosis Haemostasis. 2010; 103: 525-34.
- 4) Sadick H, Bergler WF, Oulmi-Kagermann J, et al.

- Estriol induced squamous metaplasia on the nasal mucosa in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Med Res.* 2005; 36: 468-73.
- 5) Vase P. Estrogen treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. A double-blind controlled clinical trial. *Acta Med Scand.* 1981; 209: 393-6.
 - 6) Jameson JJ, Cave DR. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 2004; 114: 705-9.
 - 7) Yaniv E, Preis M, Hadar T, et al. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Laryngoscope.* 2009; 119: 284-8.
 - 8) Sabba C, Gallitelli M, Palasciano G. Efficacy of unusually high dose of tranexamic acid for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001; 345: 926.
 - 9) Morales-Angulo C, Perez del Molino A, Zarrabeitia R, et al. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease) with tranexamic acid. *Acta Otorhinolaringol Esp.* 2007; 58: 129-32.
 - 10) Fernandez-LA, Garrido-Martin EM, Sanz-Rodriguez F, et al. Therapeutic action of tranexamic acid in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): regulation of ALK-1/endothelin pathway in endothelial cells. *Thromb Haemost.* 2007; 97: 254-62.
 - 11) Lebrin F, Srum S, Raymond K, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nature Medicine.* 2010; 16: 420-8.
 - 12) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* published on line June 23, 2009. Doi: 10.1136/jmg.2009.069013.
 - 13) Mahoney EJ, Shapshay SM. Nd-YAG laser photocoagulation for epistaxis associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 2005; 115: 373-5.
 - 14) Mahoney EJ, Shapshay SM. New classification of nasal vasculature patterns in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol.* 2006; 20: 87-90.
 - 15) Elden L, Montanera W, Terbrugge K, et al. Angiographic embolization for the treatment of epistaxis. A review of 108 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 111: 44-50.
 - 16) 市村恵一, 中村直也, 田中利善, 他. オスラー病に対する鼻腔植皮術. *耳鼻臨床.* 1994; 87: 895-900.
 - 17) Fiorella ML, Ross D, Henderson KJ, et al. Outcome of septal dermoplasty in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 2005; 115: 301-5.
 - 18) Gluckman JL, Poortugal LG. Modified Young's procedure for refractory epistaxis due to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 1994; 104: 1174-7.
 - 19) Lund VJ, Howard DJ. Closure of the nasal cavities in the treatment of refractory hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol.* 1997; 111: 30-3.
 - 20) Hitchings AE, Lennox PA, Lund VJ, et al. The effect of treatment for epistaxis secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol.* 2005; 19: 75-8.

〈市村恵一〉

2 貧血

POINTS

- 遺伝性出血性末梢血管拡張症では慢性的な出血によって 1/3 の症例が鉄補充を必要とする貧血を呈する。
- 遺伝性出血性末梢血管拡張症の 90%以上が鼻出血で発症する。およそ 1/3 の症例では消化管出血が原因となり、その場合発症年齢は中高年の場合が多い。
- 貧血の治療として出血源の検索と止血を行う。鉄欠乏性貧血には鉄剤の補充を行う。

1. 病態

遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) における貧血 anemia は、末梢血管拡張と血管脆弱性による出血が原因となる。鼻出血は 90%以上に認める出血症状であり¹⁾、そのほとんどで 10 歳までに認められる²⁾。血液 1 ml 中には約 0.5 mg の鉄が含まれ、仮に毎日 2 ml の出血があるとすると生体内で 1 日吸収分の鉄量 1 mg が失われる³⁾。消化管出血による失血などを長期に繰り返すことにより低色素性小球性貧血を呈する。症状が多岐にわたるため HHT の診断がつきにくく、長期間にわたる出血で鉄欠乏性貧血 iron deficiency anemia (IDA) を呈する場合が多い¹⁾。HHT 患者では 50 歳以降に、急性の消化管出血を呈する症例が 1/3 に認めるとされており注意が必要である³⁾。

IDA は摂取不足や出血などによって鉄イオンの不足が生じ、ヘモグロビン hemoglobin (Hb) 合成が低下した状態である。その原因と頻度を表 21 に示した。鉄の代謝サイクルは半閉鎖回路で行われている^{4,5)}(図 80)。日本人成人男子では 1 mg/日の鉄が十二指腸から吸収され、それに見合った微量な鉄が便で排泄される。体内のほとんどの鉄は骨髄での赤血球造血で利用され、約 120 日の赤血球寿命を迎えると網内系で破壊されて鉄は再吸収、再利用される。生体内で鉄不足が生じた場合、まず貯蔵鉄の減少がはじまる。貯蔵鉄は血清フェリチン値と相関しており、検査所見では最初に

血清フェリチン値の低下を認める。次に、血清鉄の減少を認めるが貧血のない病態（潜在性鉄欠乏）を呈する。IDA はその後に進展した状態である。潜在性鉄欠乏状態の頻度は高く、有月経期の女性に限れば 20～30%に及ぶ。HHT 患者の場合も慢性出血が存在しており、潜在性鉄欠乏状態であることが多い。鉄剤治療が必要な鉄欠乏性貧血を呈する HHT 患者は 1/3 に過ぎない¹⁾。

貧血全般に共通する自覚症状は、全身倦怠感、動悸、息切れ、めまい、頭痛、こむら返り、狭心症症状などの「組織の酸素欠乏症状」である。IDA に特徴的な症状は、嚥下困難、異物感 (Plummer-Vinson 症候群)、舌乳頭萎縮による舌の軽度の疼痛、氷などを好んで食べる異食症である。重症で長期にわたる場合は匙状爪を認めることがある^{5,6)}。

2. 診断

WHO の貧血サーベイランスの基準値では、男性 13.0 g/dl、女性 12.0 g/dl を下回る範囲を「貧血」と診断する。加齢により Hb は低下するため、80 歳以上の基準値は男女ともに 11.0 g/dl が妥当である。また、鉄必要量が増加する思春期前小児は 11.0 g/dl、妊娠前期後期で 11.0 g/dl、妊娠中期で 10.5 g/dl を指標とする⁴⁾。HHT 患者のなかには、反復する出血や IDA として診断されたのちに HHT の診断に結びつくことがある¹⁾。IDA を疑う所見は、Hb の低下、平均赤血球容量 mean corpuscular volume (MCV) < 80 fl である。

表 21 鉄欠乏性貧血の原因と頻度 (文献 4 から改変)

病 因	頻 度 (%)
供給の不足	4.7
不適切な食事	2.9
吸収障害	
1. 無酸症	
2. 胃切除	1.8
3. Celiac 病	
4. 異食症	—
鉄喪失の増加	50.1
消化管出血	16.8
1. 部位不明	—
2. 痔 疾	—
3. 鎮痛・消炎剤	—
4. 消化性潰瘍	—
5. 裂口ヘルニア	—
6. 憩室症	—
7. 腫 瘍	—
8. 潰瘍性大腸炎	—
9. 鉤虫症	—
10. 乳児の牛乳アレルギー	—
11. Meckel 憩室	—
12. 住血吸虫症	—
13. 鞭虫症	—
性器出血	31.6
献血	0.3
ヘモグロビン尿症	1.4
人為的瀉血	—
特発性肺ヘモジデロシス	—
Goodpasture 症候群	—
遺伝性出血性血管拡張症 (Osler 病)	—
出血性素因	—
血液透析	—
Runner's anemia	1.9
原因不明	33.1
需要の増大	4.5
乳児期	—
妊娠	1.9
授乳	—
その他	7.6

「貯蔵鉄欠乏」の確定診断指標として血清フェリチンを用いる。血清フェリチンの低下は IDA 診断にほぼ 100% の特異性がある⁴⁾。血清フェリチン 12 ng/ml 未満を鉄欠乏状態であると診断する。食事療法などの予防対策、鉄欠乏状態に至る原因精査が必要な状態である。補助診断指標として総鉄結合能 total iron binding capacity (TIBC) を用いる。TIBC は血清フェリチンについて特異性が高い。日常診療で頻繁に測定されている血清鉄は、日内変動があることや急性・慢性の炎症

で迅速に低下することから IDA の診断における特異性は低い。検査所見上で最も鑑別に注意を要する疾患は慢性炎症に伴う小球性貧血である。血清鉄の低下が認められるが、血清フェリチンは増加する点で IDA と異なる。近年、その原因は、ヘプシジン hepcidine の増加に伴う腸管からの鉄吸収阻害とマクロファージからの鉄放出阻害であることが明らかになった^{7,8)}。

表 21 に示すごとく IDA の原因は多彩である。したがって HHT 患者において IDA を認めたときには、慢性出血によるものと決めつけることなく注意深い原因検索を行うことが必要である。問診では胃部不快感・痔疾患の有無、便の色調、偏食、食事制限などについて尋ねる。痔疾患は人類に最も頻度の高い疾患であり 1/4 の頻度である。月経のある女性では、月経量、不整出血についての問診が必須である。月経量多寡を計る目安としては、1) 昼でも夜用ナブキンが必要という日が 2 日間以上、2) 周期が 3 週間以内、などである。日常生活での鎮痛剤服用歴についての確認も必要である。男性や閉経後の女性は特に注意が必要であり、悪性腫瘍の有無など慎重な検索が必要である。

3. 治療指針

まず、貧血のない鉄欠乏に対しては食事療法を指導する。血清鉄や血清フェリチンの低下だけを理由に治療を始めてはならない。必ず前述の IDA の診断基準に合致することを確認する。IDA の治療薬には経口鉄剤と静脈用鉄剤がある。安全性と経済性から経口鉄剤投与を第 1 選択とする。鉄剤投与によって速やかに改善するので、生命の危険があるときや恒久的臓器障害が懸念される時以外は赤血球輸血を行ってはいならない。HHT 症例で鉄剤に反応しない場合は、出血源の外科的処置が必要になることがある。

a. 経口鉄剤

経口鉄剤投与は少量 (50 mg/日) から始め最大 200 mg/日を原則とする。副作用出現にて内服継続が困難な症例では、50 mg/日に減量して継続することで治療が可能となる場合が多い³⁾。一般的投与量は 100 mg/日である。主な副作用は悪心、胃部不快感、腹痛、便秘などの消化器症状である。症状出現は 1 回投与量に相関するため、2 分割投与が望ましい。症状は食前

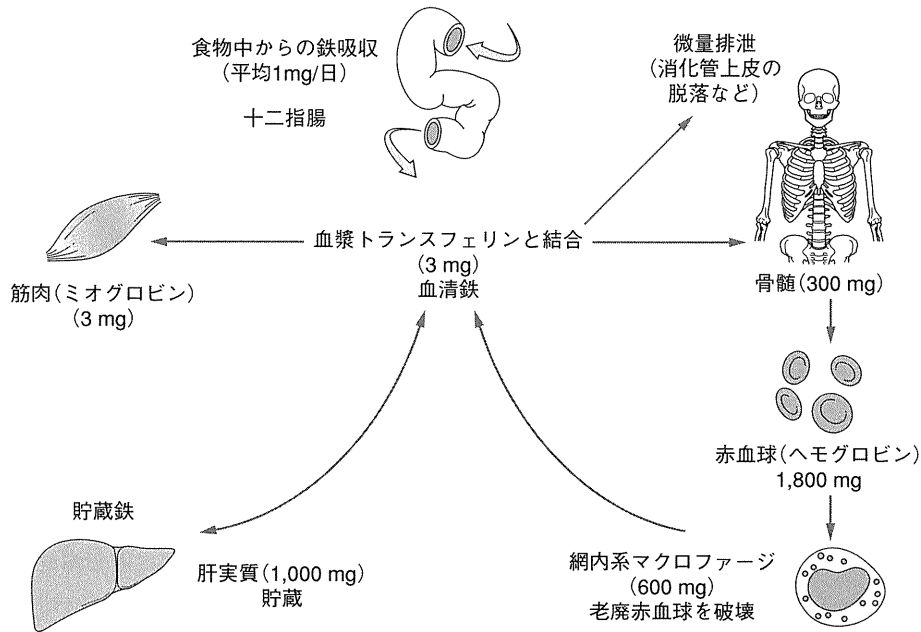


図 80 生体内鉄代謝の概要 (文献 4 から改変)

投与で増強する。鉄吸収には食前投与が望ましいが消化器症状が強い場合には食後投与とし、さらに徐放剤に切り替えることで症状が軽減できることがある。胃切除後や低酸症の患者には、胃酸の影響を受けずに溶解するクエン酸第一鉄ナトリウム(フェロミア®)を第1選択とする。ビタミンCは鉄を還元型に変換させ、鉄吸収を増加させるが胃腸症状を増幅する。鉄吸収を阻害する薬剤には、胃酸分泌抑制薬、テトラサイクリン、タンニン酸、炭酸マグネシウムなどがある。日本茶や紅茶はタンニン・鉄複合物を形成し食事からの鉄吸収を低下させるが⁹⁾、日常生活で飲用する量であれば問題はない。

鉄剤投与後約1週間で網状赤血球の増加を認める。自覚症状はHb値の改善に先立って改善することが多い。患者自身は貧血の症状に気がつかないことが多く、貧血が改善して初めて以前症状があったことに気がつく¹⁰⁾。鉄剤投与の効果判定については、ある程度の予測ができる。通常、持続的な出血がない場合はHb値は約3週間で半分の改善を認め、約2カ月で正常化する。治療開始から3週間後の期待Hb値を式に表すと、 $(12 - \text{治療前 Hb 値}) / 2 + \text{治療前 Hb 値 (g/dl)}$ となる。期待値に満たない場合、①IDAの診断は適切であったか、②原疾患の治療は適切に行われているか、③内服状況の確認、④投与量は適切であったかを見直す必要がある。また、鉄剤の効果が認められない場合、ピロ

リ菌が関与する萎縮性胃炎により鉄吸収が阻害されている可能性もあり、最近ではピロリ菌の除菌が行われている¹¹⁾。

Hb値の改善後すぐに鉄剤投与を中止してはならない。貯蔵鉄の回復までにはさらに3カ月を要する。血清フェリチンを確認しながら投与を継続する。必要な服薬期間を明示する方が治療の観点からより有効な場合がある。Hb値正常化後、3カ月間鉄剤を服用することを説明する。1/3が再発する。HHT症状としての慢性出血が継続している場合には再発がみられることが多く、長期的な鉄剤内服が必要になる¹⁾。中止して少なくとも1年以内に血液検査で再検することが必要である¹⁰⁾。長期間の鉄剤投与の場合には、特に鉄過剰にならないように定期的なモニタリングが不可欠である。

処方例: 下記のいずれかを用いる。

- (1) クエン酸第一鉄ナトリウム (フェロミア®)
(50 mg) 2錠 分2朝/夕食後
- (2) 硫酸鉄 (スローフィー®) (50 mg) 2~4錠
分2朝/夕食後
- (3) 硫酸鉄 (フェロ・グラデュメット®) (105 mg)
1錠 分1夕食後

b. 静脈用鉄剤

第1選択は経口鉄剤であり、静脈用鉄剤の適応は以

下に限定される。①副作用が強く経口鉄剤が内服できない、②出血などで鉄喪失が多く、経口鉄剤では間に合わない、③消化器疾患で内服が不適切である、④鉄吸収不良である、⑤透析や自己血輸血における鉄補給が必要である、などである。

治療による鉄過剰状態を避けるため、静脈用鉄剤の投与を行う前に必ず総鉄必要量を計算し、それ以上の鉄を静注してはならない。1日あたりの投与量は40～120 mgでありこれ以上の投与は非効率であるばかりでなく、悪心、嘔吐などの消化器症状、アナフィラキシーショックなどの副作用の頻度を上げ有害となる点に注意が必要である。総鉄必要量の計算式は様々あるが、一例を示す³⁾。

$$\text{総鉄必要量 (mg)} = (15 - \text{Hb}) \times \text{体重 kg} \times 3$$

鉄剤投与後、Hb値は1日あたり0.15～0.30 g/dlの割合で増加する。静脈用鉄剤と経口鉄剤の併用は意味がない。鉄の代謝サイクルは半閉鎖空間で行われているため容易に鉄過剰状態に至る。このため、できるだけ短期間に必要量を投与し、IDAに至った原因疾患の治療を併用することが重要である。

処方例：下記のいずれかを用いる。

- (1) 含糖酸化鉄 (フェジン[®]) (40 mg) 1回 40～120 mg 1日1回

(5% グルコース液 100 ml に希釈し 20～50 mg/分の速度で点滴静注、または 20% グルコース液 20 ml に希釈し 2分以上かけて静注)

- (2) シデフェロン (フェリコン[®]) (50 mg) 1回 50～100 mg

(同上)

(希釈液には生理食塩水は不適切である。電解

質との配合でコロイドを不安定にするためである)

文献

- 1) Ress MM, Rodgers GM. Bleeding disorders caused by vascular abnormalities. In: Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.1336-51.
- 2) Shah RK, Dhingra JK, Shapshay SM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a review of 76 cases: Laryngoscope. 2002; 112(5): 767-73.
- 3) Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a review from the 21st century: Postgrad Med J. 2003; 79: 18-24.
- 4) 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会, 編. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針. 改訂第2版. 響文社; 2009.
- 5) Andrews NC. Iron deficiency and related disorders. In: Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.810-31.
- 6) 三輪史朗, 青木延雄, 柴田 昭, 他編. 血液病学. 第2版. 文光堂. 1995.
- 7) 堀田知光, 押味和夫, 編. Iron Overload と鉄キレート療法. 東京: メディカルレビュー社; 2007.
- 8) Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by including the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest. 2004; 113: 1271-6.
- 9) Disler PB, Lynch SR, Torrance JD, et al. The mechanism of the inhibition of iron absorption by tea. S Afr J Med Sci. 1975; 40(4): 109-16.
- 10) 岡田 定. 鉄欠乏性貧血の治療指針. 日本内科学会雑誌. 2010; 99: 1220-5.
- 11) Hershko C, Skikne B. Pathogenesis and management of iron deficiency anemia: emerging role of celiac disease, *Helicobacter pylori*, and autoimmune gastritis. Semin Hematol. 2009; 46(4): 339-50.

(奈良美保 澤田賢一)

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 3 mm 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こるため、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⁾。

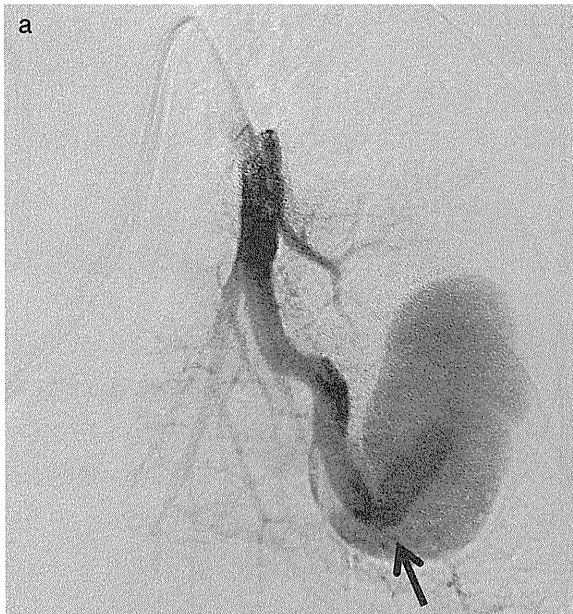


図 81a 肺動脈造影正面像

矢印：短絡部位

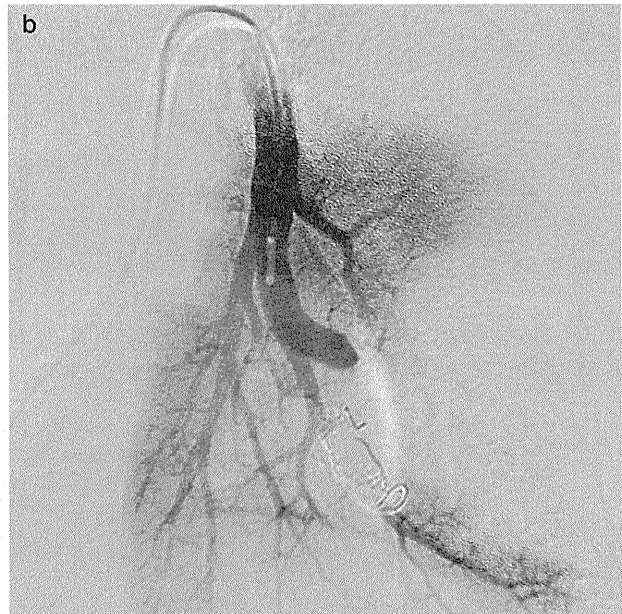


図 81b 塞栓後造影

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、バ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% 前後で再開通が起こるといわれ^{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% 低下するが動脈血酸素分圧が 5~10 mmHg 低下した場合も再開



図 82a 肺動脈造影正面像

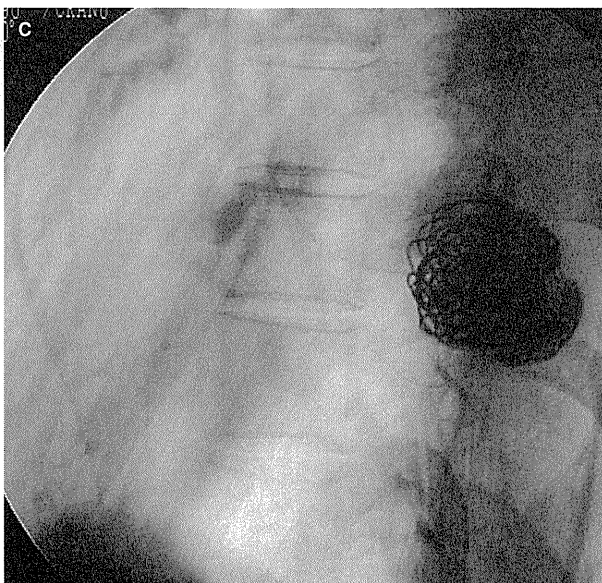
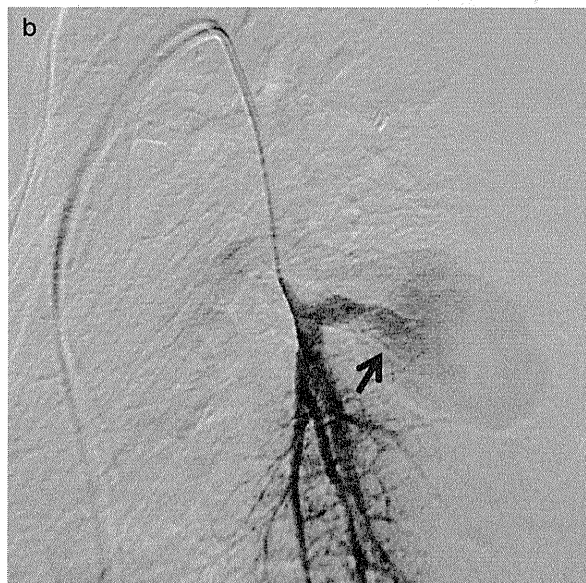
血管の重なりが多い。

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, Watinne 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, Eggin 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，咯血・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増大するため，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，咯血が 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，致死性の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

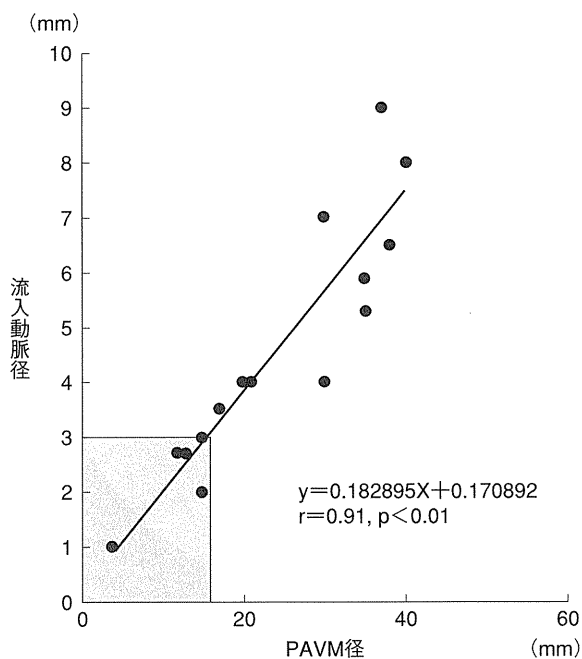


図 83 PAVM の流入動脈径と PAVM サイズとの関連

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

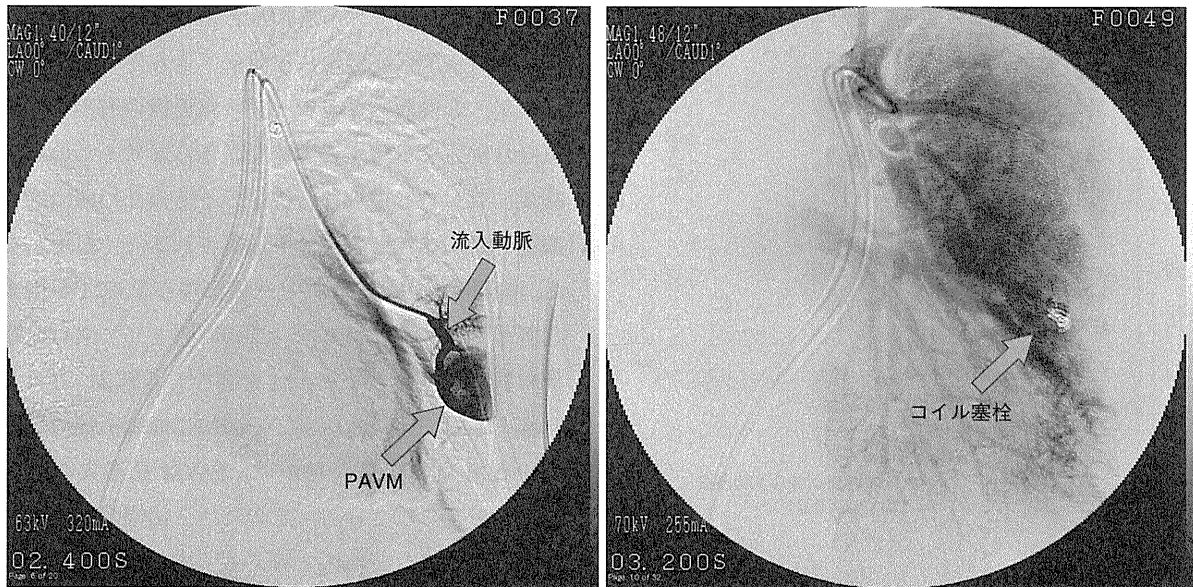
障害、チアノーゼ、バチ指などの合併症を認めない場合の治療適応は症例毎に検討すべきとされている²⁰⁾。

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、それまで同部を通っていた血流が、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、略出術、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^{1,7)}。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⁾。



治療前

治療後 (流入動脈を塞栓)

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、 PaO_2 、 A-aDO_2 、シャント率において、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のか、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