

- 胸部外科. 1995; 48: 941-4.
- 13) 足立 孝, 小山邦広, 桑田裕美, 他. 肺動静脈瘻に対する塞栓術中コイル脱落により緊急開心術となった1例. 胸部外科. 2004; 57: 867-70.
  - 14) 水流弘文, 山本 聡, 川原克信, 他. B6 区域気管支の離断, 再吻合により右肺底区域切除を行った肺動静脈瘻の1例. 日呼外会誌. 2005; 19: 585-9.
  - 15) 矢野和美, 田中泰之, 宮川洋介, 他. 胸痛を主訴とし, 血胸を合併した肺動静脈瘻の1例. 日呼吸会誌. 2003; 41: 803-7.
  - 16) 奥田昌也, 張 性洙, 岡本 卓, 他. 脳膿瘍を合併した肺動静脈瘻の1手術例. 日呼外会誌. 2002; 16: 737-40.
  - 17) 徳田敦子, 多部田弘士, 中村祐之, 他. び慢性毛細血管拡張型肺動静脈瘻の1手術症例. 日呼吸会誌. 2006; 44: 399-403.
  - 18) Sagara K, Miyazono N, Inoue H, et al. Recanalization after coil embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Roentgenol.* 1998; 170: 727-30.
  - 19) 森 毅, 吉岡正一, 小林広典, 他. 経カテーテルコイル塞栓術より6年後に手術を施行した再発肺動静脈瘻の1例. 日呼外会誌. 2003; 17: 766-70.
  - 20) Mager JJ, Overtom TT, Blauw H, et al. Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: long-term results in 112 patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2004; 15: 451-6.
  - 21) Pollak JS, Saluja S, Thabet A, et al. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006; 17: 35-45.
  - 22) Lacombe P, Lagrange C, Beauchet A, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Long-term results of embolization according to the extent of lung involvement. *Chest.* 2009; 135: 1031-7.
  - 23) Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Gaubert JY, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: lung transplantation as a therapeutic option. *Eur Respir J.* 1999; 14: 1425-8.
  - 24) Svetliza, G, Canal AD, Beveraggi E, et al. Lung transplantation in a patient with arteriovenous malformations. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 506-8.

〈川村光夫 松永伸一 折野公人〉

# 4

## 脳動静脈奇形 A. 外科的治療

### POINTS

- 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) に合併する脳動静脈奇形 (脳 AVM) の好発年齢は 10~30 歳代で, 80%以上が 50 歳までに発症する。
- HHT 患者の 5~13%は, 脳 AVM を合併する。脳 AVM の患者全体のうち 2%は, HHT と関連する。
- HHT に合併した AVM 患者の約半数は, 無症候でみつかるとする。
- HHT に関連する脳 AVM は, サイズが小さいこと, 脳表に存在し単一の流出静脈であることを特徴とする。
- HHT に合併した AVM の治療に関しては, 一般的には, 無症候・小さな AVM のために経過観察をされる。しかし近年, 手術的 (侵襲的) 治療に関する話題がある。
- AVM の手術治療は, AVM の自然経過と存在部位の理解, 患者年齢と全身状態の把握, 脳外科手術治療チーム診療体制の構築が重要である。

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) は, まれな疾患であるとされていたが, 注意深い疫学調査や臨床研究により, 本邦においても 5000~8000 名に 1 名の割合で発病者が存在することが明らかとなってきた<sup>1)</sup>。HHT は, 皮膚粘膜の毛細血管拡張を特徴とする。この患者のうち肺および肝臓に血管奇形の合併するケースがそれぞれ約 30%にみられるとされる。中枢神経の合併症は, 10~20%に及ぶとされている。この中枢神経合併症のうち約 2/3 は, 肺動静脈奇形に起因する動静脈短絡により塞栓症によって一過性脳虚血発作, 脳梗塞, 脳膿瘍の形で発症し, 残り 1/3 は無症候性・症候性の脳動静脈奇形 (脳 AVM) や脳動静脈瘻の合併とされている<sup>2,3)</sup>。

### 1. 脳血管奇形と AVM

今日広く用いられている脳血管奇形の分類 (McCormic 分類) では, 1) telangiectasia, 2) cavernous angioma, 3) venous angioma, 4) arteriovenous malformation の 4 つに分類されている。このうち脳動静脈奇形は臨床症状を呈する脳血管奇形のなかで最も多い (約 70%)<sup>4)</sup>。

### 2. 脳 AVM の形態

脳 AVM は, もともと先天的に毛細血管を介さずに異常な動静脈吻合を有するものである。すなわち流入動脈, 動静脈短絡を有する病巣 (nidus), および流出静脈からなっている。このなかには, 動静脈瘻 (arteriovenous fistula) も含まれる。病理所見として, nidus は動脈系より直接静脈系に移行し, その経過には血管の蛇行・瘤状をなす形態を呈する (図 97)。nidus の流入動脈側は静脈化し, 内弾性板を有しているという点は動脈であるが, 内弾性板は全周に存在していない。また, 流出静脈につづく nidus の血管の一部は, 肥厚し動脈化しているが中膜筋層は存在せず, 退行変性も散在している (図 98)。

### 3. HHT に合併する脳 AVM の発症様式

HHT に伴った脳 AVM は, 女性に多いことが知られている。好発年齢は, 10~30 歳代で, 80%以上が 50 歳までに発症する (図 99)。症状は, 頭痛, 出血, け

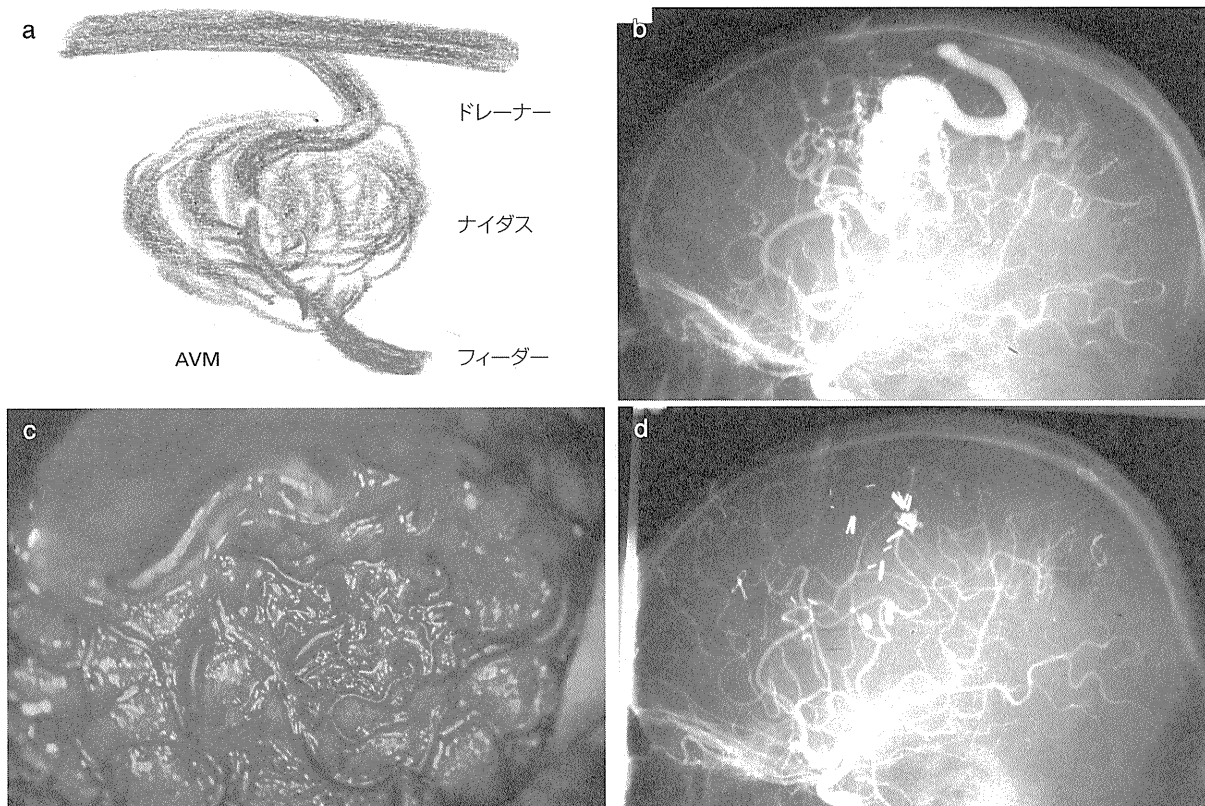


図 97 16 歳男性. 脳動静脈奇形症例

a: AVM 模式図, b: 脳血管撮影像 (手術前), c: 手術写真, d: 脳血管撮影像 (手術後)

いれんが主たる症状である。このうち、初発症状としては片頭痛のことが多い。重篤な症状をもたらす AVM からの出血の頻度に関しては、過去の報告では一般の孤発性 AVM に比較して低い ( $0.36 \sim 0.56\% \cdot \text{年}^5$ ) と報告されていた (HHT を伴わない AVM では、年間  $2 \sim 4\%$  の出血の危険性があるとされている)<sup>6</sup>。しかし、特に新生児や小児の HHT 患者における突然の脳出血により不幸な転機となる症例の報告や HHT に伴った AVM においても一般の AVM とほぼ同等の出血率であるとする報告が発表された<sup>7-10</sup>。また HHT に合併した AVM 患者の約半数では、無症候で発見されることも特徴で、近年の画像診断の進歩により偶然に発見されるケースが増加している。そのため MRI 検査や遺伝子検査の必要性、フォローアップ体制の重要性も強調されている<sup>10-13</sup>。

#### 4. HHT に合併する脳 AVM の特徴

一般の AVM 発生頻度は、約  $0.6\%$  とされている。一方、HHT の患者の  $5 \sim 13\%$  は脳 AVM を合併している

といわれている。脳 AVM を伴っている患者全体のうち  $2\%$  の患者は、HHT と関連するとの報告もある。HHT に関連する脳 AVM の特徴としては、多発の AVM を散見すること (約  $50\%$ )、小さなサイズであること (nidus が  $1 \sim 3 \text{ cm}$  未満、nidus を形成していない小さな毛細血管拡張のみの場合もある)、脳表に AVM が存在する頻度が高いこと ( $80 \sim 100\%$  にも及ぶとの報告もある)、AVM からの流出静脈は、通常単一であり、かつ脳表への流出パターンを示すことが特徴としてあげられている<sup>6,9</sup>。

HHT を伴った脳 AVM が、自然に縮小したとする 4 つの報告がある。一方、数カ月以内に脳 AVM が増大したとする報告も存在する。また  $1 \text{ cm}$  以下のマイクロ AVM は、nidus というより脳表の毛細血管拡張を形成する。このため AVM は、内皮細胞の増殖にかかわる分子やその遺伝子などが関与するのではないかとの関心がもたれている。臨床的には、MRI 検査や超音波検査を用いて積極的に AVM の経時的変化を観察する必要性や、特に小さな病変では MRI 検査では同定することが困難なために脳血管撮影検査の必要性も述べられ

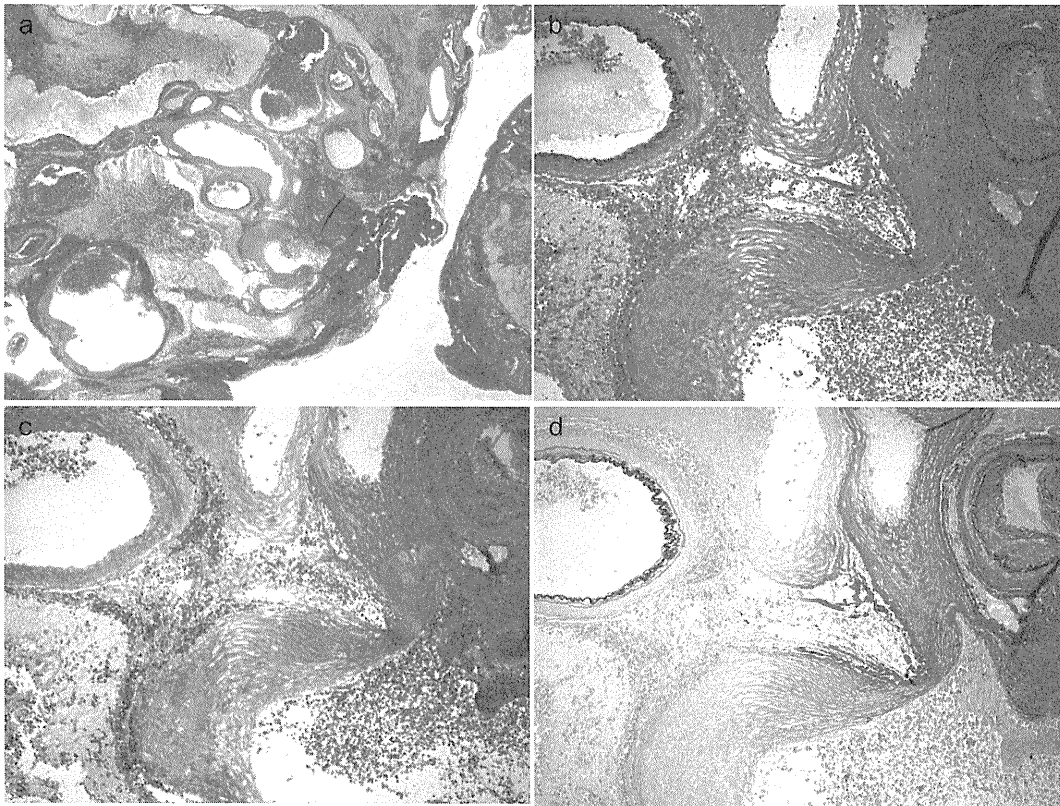


図 98 13歳男性. 脳動静脈奇形症例病理写真 (岡本清尚博士より提供)

(a: HE+VB ×2, b: HE+VB ×10, c: MT ×10, d: EVG ×10)

HE: ヘマトキシリンエオジン染色, VB: ビクトリアブルー染色, MT: マッソントリクローム染色,

EVG: エラスチカーワンギーソン染色

弾性線維を伴わない静脈側の血管は, 膠原線維の肥厚を認める. 一方, 動脈側の血管の膠原線維は菲薄し, 一部弾性線維の欠損部位を認める.

ている<sup>5,6,13,14)</sup>.

## 5. 脳 AVM の治療 (手術治療に関して)

治療の目的は, 致命的な出血性脳卒中の危険性を減らすことである. 現在のところ, 脳神経外科疾患のなかでも AVM は, その手術適応について議論の多い疾患である<sup>15,16)</sup>. 手術治療を行う場合には, 手術自体に伴う危険性が疾患自体の自然経過に伴う危険性より小さいことが前提となるべきであるが, この疾患ではいまだ明らかになっていないためである. AVM に対しては, 特別に有効な薬物療法がないため, 一般的に, まず以下の Spetzler-Martin 分類 (S-M 分類) を用いて手術治療の危険性を評価する (表 29)<sup>17)</sup>. S-M 分類は, 大きさ, 局在 (機能領域か非機能領域か), 導出静脈のパターン (深部静脈を含むか否か) により grade

1 から 5 まで (grade 6 は手術不可能) に分類される. 出血発症の AVM では, 再出血の頻度は非破裂症例に比べ高頻度の危険性より S-M 分類に照らし, 治療選択 (直達手術, 血管内手術, 放射線治療, 医学的管理治療) の考慮がなされる.

非出血発症の AVM に対する治療に関しては, 特に議論が多く, 現在, 米国 National Institutes of Health (NIH) を中心として多施設大規模臨床研究 (ARUBA) が進行中である. ARUBA の概要を簡単に紹介する. コロンビア大学での臨床研究 (Columbia AVM Databank). 622 例の脳 AVM 患者を医学的管理群 (内科的治療群) と手術などにより治療の加わった群に分けて, その後の脳 AVM からの出血に着目して 10 年間観察した (図 100). この比較研究で医学的管理群 (内科的治療群) の優位性が示された. この結果に端を発して, 米国, カナダ, ヨーロッパ, オーストラリアにおいて 800 例の非出血発症の脳 AVM 患者を無作為に

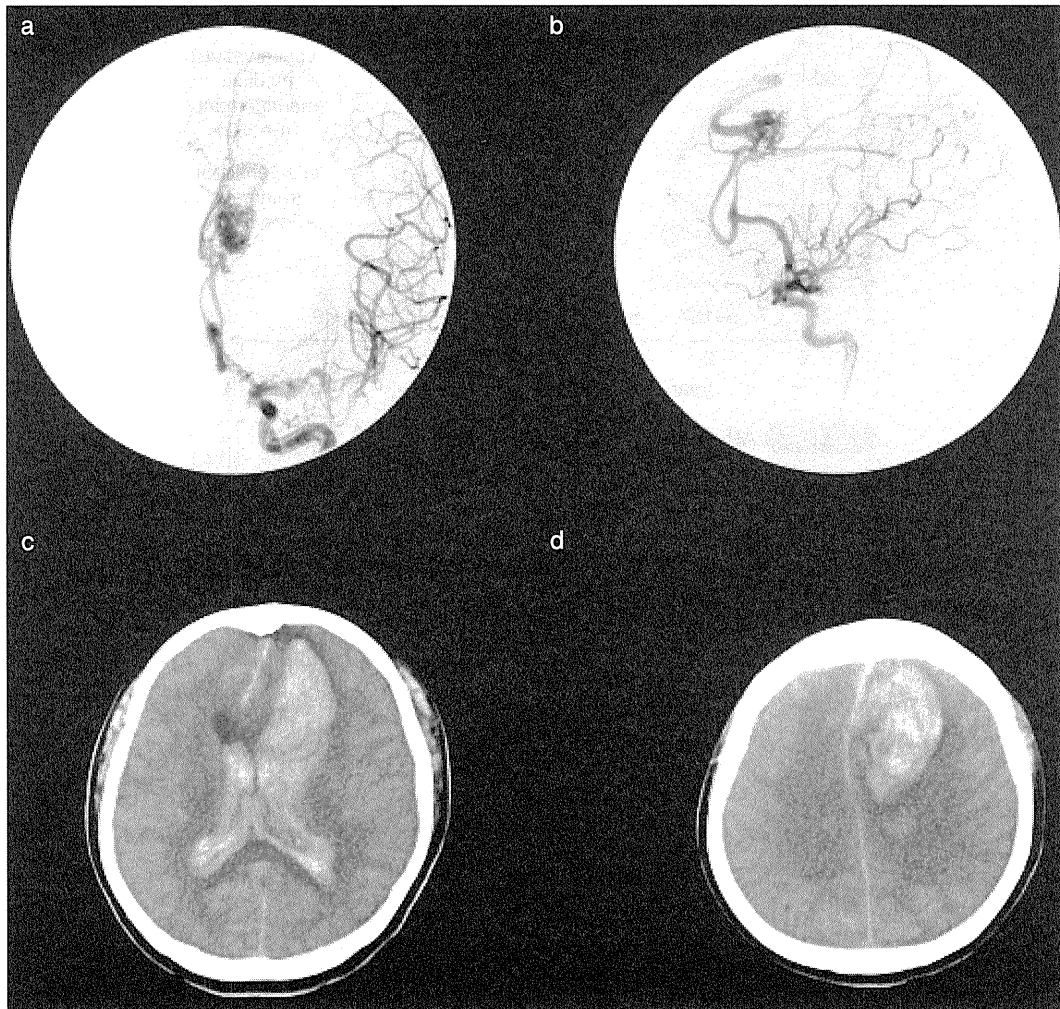


図 99 45 歳女性．脳動静脈奇形症例

a, b: 血管撮影像, c, d: 脳出血, 発症時 CT 撮影像

表 29 Spetzler-Martin 分類<sup>16)</sup>

大きさ	点数
< 3 cm	1
3~6 cm	2
6 cm	3
局在	
非機能領域	0
機能領域	1
導出静脈のパターン	
表在性のみ	0
深部静脈	1

それぞれの項目の点数を合計したものを grade とする．grade 1 から 5 までの他に「手術不能」なものは grade 6 と定義する．

医学的管理群と侵襲療法（直達手術，血管内手術，放射線療法を含む）の 2 群に分けて，治療の優位性に関して最長 10 年にわたり評価観察する臨床研究である<sup>18-20)</sup>．この最終調査報告は 2012 年の予定とされている．

## 6. 直達手術による AVM 全摘の可能性

脳動静脈奇形の治療は，1990 年頃までは開頭手術による摘出が一般的であった．現在では，血管内手術による塞栓術や，ガンマナイフを用いた定位的放射線治療の有効性と安全性が報告されている．特に，手足を動かす運動中枢や言語中枢に近接する脳 AVM の治療では，後二者の治療法が第 1 選択とするケースもみられる．しかし，大きな脳内出血のために意識障害が出

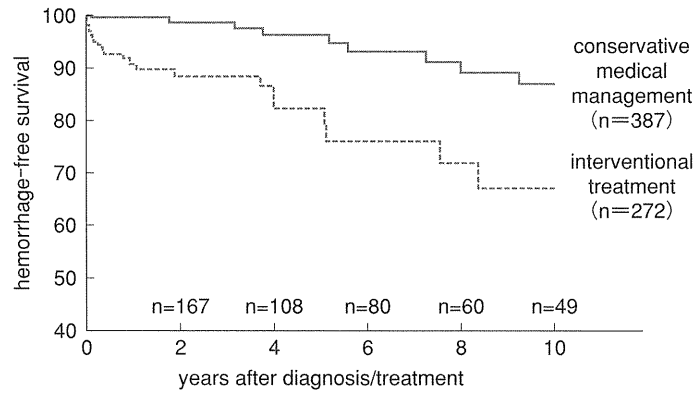


図 100 ARUBA supporting data より<sup>17,18)</sup>

現している場合には、救命を優先し緊急開頭手術が必要となり、急性期の血腫除去や水頭症に対する脳室ドレナージ治療は自明のことである。

手術治療の決定には、1) AVM の自然経過、2) 治療手段の選択に関する治療成績、3) 患者年齢と全身状態、4) 意識障害、運動障害、頭痛・けいれんなどを伴う症候性か無症候性か、5) AVM の存在部位、大きさ、流入動脈の数とその血流動態、流出静脈の走行、6) シャント量の程度、すなわち high flow か low flow か、7) 血腫腔の存在の有無および nidus との位置関係の情報が必要である。直達手術による AVM 全摘手術に関しては、手術経過の早期に AVM (流入動脈, nidus, 流出静脈) の周辺に存在する脳溝、脳裂、くも膜下腔をできるだけ大きく、広く開放することの重要性が強調されている<sup>16,21,22)</sup>。また AVM 自体の存在部位や大きさによっては直達手術治療と脳血管内手術、ガンマナイフを用いた定位的放射線治療を組み合わせることにより安全で効果的な治療となる。実際の開頭手術では、最初に脳 AVM の流入動脈の閉塞・切除ののち、流入する血液を遮断して、血管の塊である nidus を脳から丁寧に剥離のうえ、最後に流出静脈を遮断して、摘出を行う。全摘出がなされた場合の治療率は 95% 以上であるが、まれには治療したのちに再発したとする報告もある。

HHT に合併した脳 AVM の手術適応に関しては、AVM の手術摘出結果を論じた一連のシリーズ報告が存在していないために明確になっていない。ゆえに HHT に合併した AVM の多くは無症候であることや、小さな AVM が占めていることより経過観察をされることが多い。一方で、この AVM 自体が S-M 分類の

grade 1 か 2 を多く占めることや、若年者の致死的な出血症例報告の存在と HHT に合併した非出血 AVM 症例においては、近年の集計では従来の報告とは異なり比較的、将来にわたり出血の頻度が高いとする報告(年間 1.4~2.0% の出血の危険性)もなされ、侵襲的治療法(直達手術、血管内手術、放射線療法を含む)の選択考慮に関して話題になっている<sup>6,10)</sup>。

## 7. 非直達手術について

脳神経外科における顕微鏡手術の進歩にもかかわらず、623 例もの脳 AVM の手術症例を誇るヘルシンキの施設の報告によると、正中構造、脳の深部である視床や中脳に存在する AVM の治療に関しては脳血管内手術、ガンマナイフを用いた定位的放射線治療を推奨している<sup>22)</sup>。

## 8. 手術合併症

手術合併症としては、脳 AVM の発生する場所によって四肢の麻痺や失語症、けいれん発症、術後出血、感染などの他、全身麻酔に伴うものがあげられる。巨大な AVM の摘出後の場合には、まれに血流動態の変化に伴い AVM 周辺組織に血流のブレイクスルー現象が生じ脳浮腫や術後出血を伴うことが警鐘されている<sup>23)</sup>。

最後に、脳 AVM の手術治療に関しては、AVM の自然経過と存在部位の理解、患者年齢と全身状態の把握、脳外科医師および脳外科手術治療チームの経験と診療体制の構築の重要性を強調する。

## 謝 辞

脳 AVM の摘出病理標本の写真を提供していただきました高山赤十字病院 臨床病理診断部長 岡本清尚博士に感謝いたします。

## ■文献

- 1) 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 Mutat.* 2002; 19: 140-8.
- 2) Sasamori T, Hida K, Asano T, et al. High-flow arteriovenous fistula of the central nervous system associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *No Shinkei Geka.* 2009; 37: 57-63.
- 3) Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology.* 2000; 55: 959-64.
- 4) 半田 肇, 第 4 章 脳血管性障害. IV 脳動静脈奇形. In: 半田 肇, 編. *脳神経外科学*. 8 版. 大阪: 永井書店; 1986. p.734-49.
- 5) Leung KM, Agid R, terBrugge K. Spontaneous regression of a cerebral arteriovenous malformation in a child with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report. *J Neurosurg.* 2006; 105: 428-31.
- 6) Kuo YH, Santoreneos S, Roos D, et al. Treatment of multiple arteriovenous malformations in pediatric patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and spontaneous hemorrhage. *J Neurosurg.* 2007; 107: 489-94.
- 7) Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery.* 2008; 63: 823-9.
- 8) Maher CO, Piepgras DG, Brown RD Jr, et al. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke.* 2001; 32: 877-82.
- 9) Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJ, et al. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg.* 2000; 92: 779-84.
- 10) Eassey AJ, Wallace GM, Hughes JM, et al. Should asymptomatic patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) be screened for cerebral vascular malformations? Data from 22,061 years of HHT patient life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 743-8.
- 11) Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler disease). *Respiration.* 2007; 74: 361-78.
- 12) Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 1995; 333: 918-24.
- 13) Morgan T, McDonald J, Anderson C, et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics.* 2002; 109: E12.
- 14) Du R, Hashimoto T, Tihan T, et al. Growth and regression of arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia—case report—. *J Neurosurg.* 2007, 106: 470-7.
- 15) 落合慈之. AVM の手術適応. In: 高倉公朋, 編. *脳・脊髄動静脈奇形の治療*. 東京: 現代医療社; 1988. p.1-17.
- 16) 菊池晴彦, 山形 専. 大脳基底核 AVM の手術 2) 内側部 (corpus callosum) を含む. In: 高倉公朋, 編. *脳・脊髄動静脈奇形の治療*. 東京: 現代医療社; 1988. p.35-48.
- 17) Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986; 65: 476-83.
- 18) ARUBA Investigators. Unruptured brain arteriovenous malformation trial. The Internet Stroke Center. Feb 2006.
- 19) ARUBA Study. Unruptured brain arteriovenous malformation trial. ARUBA Study Site. Feb 2006.
- 20) Mohr JP, Moskowitz AJ, Stapf C, et al. The ARUBA trial: current status, future hopes. *Stroke.* 2010; 41: e537-40.
- 21) Hashimoto N, Nozaki K, Takagi Y, et al. Surgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2007; 61: 375-87.
- 22) Hernesniemi J, Romani R, Lehecka M, et al. Present state of microneurosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl.* 2010; 107: 71-6.
- 23) 端 和夫. 巨大 AVM の手術. In: 高倉公朋, 編. *脳・脊髄動静脈奇形の治療*. 東京: 現代医療社; 1988. p.65-80.

〈竹中勝信〉

# 4

## 脳動静脈奇形 B. 血管内治療

### POINTS

- HHT に関連する血管奇形は、micro AVM (nidus<1 cm) と small AVM (nidus 1~3 cm) の動静脈奇形と nidus を伴わない動静脈瘻が多い。
- 症候性や 1~3 cm の大きさの脳動静脈奇形に対し、通常、外科的治療・血管内治療・定位放射線治療を組み合わせた集学的治療を行う。
- 脳動静脈奇形に対して血管内治療は、外科的治療・定位放射線治療の術前治療としての役割がある。
- 脳動静脈瘻に対しては、経動脈的な血管内治療を行う。
- 無症状の micro AVM は経過観察されることが多い。

HHT の特徴的な症状である鼻出血・毛細血管拡張・消化管出血などは年齢が上がるとともに出現する。逆に小児期の症状は、このような症状ではなく中枢神経系の血管奇形による症状で発症することが多い。HHT の患者の約 20% に肺動静脈瘻を合併し、その 1/4 から 1/3 の患者が右-左シャント (paradoxical embolism) による脳虚血症状を呈し、5~9% で脳膿瘍が合併する。HHT に中枢神経系の血管奇形が合併することはよく知られている。HHT に関連する脳血管奇形の合併は 8~12% とされる<sup>1,2)</sup>。脳・脊髄に、nidus を伴う動静脈奇形 (arteriovenous malformation: AVM) や nidus の伴わない動静脈シャントである動静脈瘻 (arteriovenous fistula: AVF) を合併する。これ以外に telangiectasia や cavernous malformation, venous malformation, 硬膜動静脈瘻, 脳動脈瘤などの合併の報告がある。脳の telangiectasia は、症状を呈することはほとんどないが、脳幹や脊髄にも認められることがある。Garcia-Monaco らの 232 例の小児の脳動静脈奇形 (動静脈瘻を含む) のなかで、HHT 関連は 4 例 (1.7%) であり、7 病変が single hole の high-flow AVF であり、1 例は micro AVM であった。また 232 例のうち 31 病変が多発病変で、HHT 関連は 3 例 (1.3%) であった<sup>3)</sup>。Matsubara らは、638 例の動静脈奇形のなかで、14 例 (2.2%) が HHT 関連であり、うち 7 例が多発症例 (1.1%) であった<sup>4)</sup>。つまり脳動静脈奇形の 1.1~2.2% が、HHT 関連の脳動静脈奇形である。通常の脳動静脈

奇形の多発症例の頻度は低く、多発症例の場合は、HHT の関連を疑う必要がある<sup>5)</sup>。HHT と関連する動静脈奇形や動静脈瘻と HHT と関連しないそれらの血管構築・症状・治療方針は、同じとする考え方がある一方で、HHT 関連の比較的小さな動静脈奇形は出血しにくいとされる<sup>6)</sup>。つまり、無症状の小さな動静脈奇形の治療適応に関するコンセンサスはない。

### 1. 動静脈奇形の治療

動静脈奇形の治療には、一般的に外科的摘出術、血管内治療 (塞栓術)、定位放射線治療があり、これらを組み合わせた集学的な治療が行われる。患者の年齢、症状、病変の部位と数、血管構築などを考慮し治療法が選択される。外科的な治療の難易度を基準とした Spetzler-Martin の grading はよく使われ、大きさ (3 cm, 6 cm より小さいか大きいかなど)、部位 (eloquent かどうか)、導出静脈 (深部静脈が関与するかどうか) でそれぞれ 1~3, 0~1, 0~1 点が与えられ、grade 1~5 に分類される<sup>7)</sup>。grade 1~2 は、外科的切除が勧められる。grade 3 は、外科的切除または塞栓術後の外科的切除が勧められる。HHT に関連する動静脈奇形は、大きさが 3 cm 以下であり、脳表に存在するため、S-M grade は 1+(0 or 1)+0 のため、必然的に grade の 1~2 が多く、また HHT 関連でない動静脈奇形よりも出血のリスクは低いとされる<sup>2,8)</sup>。外科的摘出術や血管内



治療はそれぞれアプローチが可能かどうかの判断が必要である。通常、無症状の3 cm以下の動静脈奇形やアプローチ不可能な動静脈奇形に対しては、定位放射線治療が選択されることが多い。HHTでは多くはないが、比較的大きな動静脈奇形に対しては、術前の塞栓術で、nidusの大きさを小さくしたり、血流を減少させ、外科的治療や定位放射線治療を行う場合もある。また、HHTでは動静脈瘻、特にその多発病変が多いため、経動脈的な塞栓術を選択されることが多い。塞栓物質には、コイルや液体塞栓物質であるn-butyl cyanoacrylate (NBCA)やOnyxが使われる。

## 2. HHT 関連の脳血管奇形の特徴と治療

HHT 関連の脳血管奇形の血管構築は、nidusを伴わない動静脈瘻AVFと比較的小さなnidusを伴う動静脈奇形(micro AVM: nidus<1 cm と small AVM: nidus 1~3 cm)が主体である。このsubpial locationの病変は、通常、脳表に存在する、つまりsuperficial drainageをする。栄養動脈は1本でsingle holeの場合や複数の動脈が1カ所のfistulaに集まる構造をとることが多い。14例、28病変の血管構築は、12例のmicro AVM、8例のsmall AVM、8例の動静脈瘻であった<sup>4)</sup>。また、50%の症例で2つ以上の病変(multiplicity)が

認められた。比較的大きなまたは巨大な静脈瘤varixを伴った脳動静脈瘻が多い。このvarixは自然血栓化することもあり、さらに石灰化することもある。HHT関連のmicro AVMは出血しにくいいため、このような小さな病変は経過観察が勧められる<sup>6)</sup>。また心不全を呈するほどのシャント量を伴う動静脈瘻はほとんどない。micro AVMの治療適応がないとすれば、HHTの脳血管奇形で治療対象となるのは、small AVMと動静脈瘻である。後者は大きなvarixを伴うことも多い。無症候性の小さなAVMは、血管内治療が第1選択にはならず、定位放射線治療や外科的摘出術が選択される。

HHT 関連の動静脈瘻は、心不全例がないことや多発例が多いことを除けばHHTの非関連例と血管構築・症状など、まったく同じである。しかしHHT関連の脳血管奇形からの出血のリスクは低いいため、出血しても予後は悪くはないとされる<sup>8)</sup>。多発性動静脈奇形の場合は、HHTを疑う必要がある<sup>5)</sup>。Willinskyらは多発脳動静脈奇形の28%がHHT関連と報告した<sup>9)</sup>。脳血管奇形のある場合、肺動静脈瘻の合併は62.5%と高い<sup>2)</sup>。一親等以内の動静脈奇形や脳出血の家族歴は、HHTにおける脳動静脈奇形の合併のrisk factorと考えられる<sup>8)</sup>。

### 症例 1

26歳男性、HHT患者(母親に鼻出血、皮膚・粘膜病変、

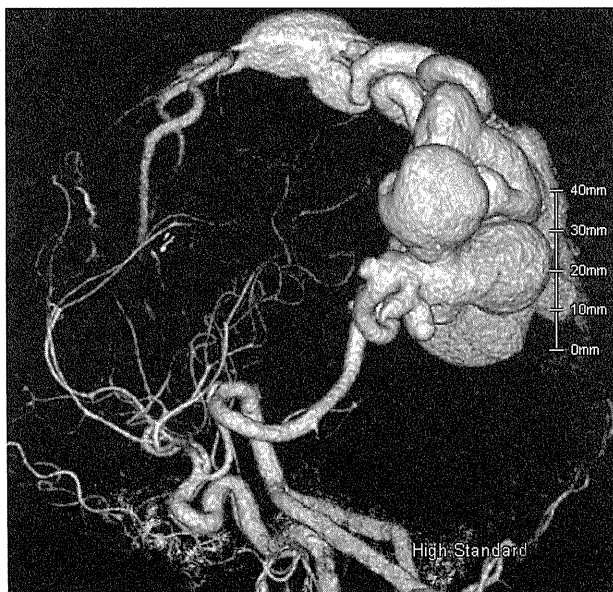


図 101 CT angiography

大きなvarixを伴う動静脈瘻が認められる。



図 102 塞栓術前の左椎骨動脈撮影(側面像)

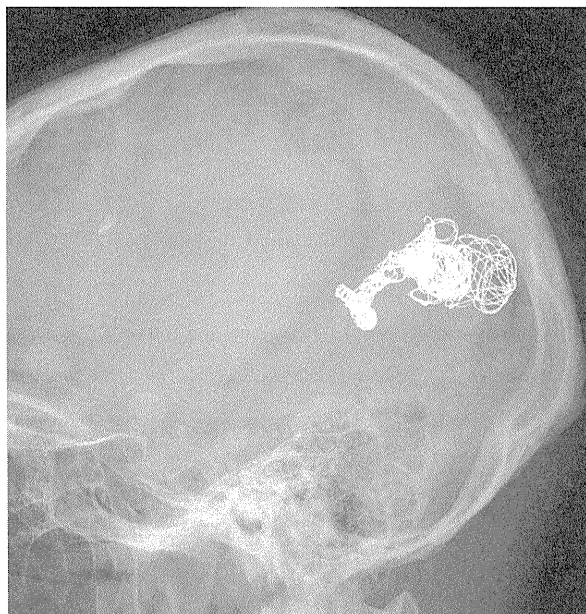


図 103 塞栓術で varix から栄養動脈の左後大脳動脈におかれたコイル

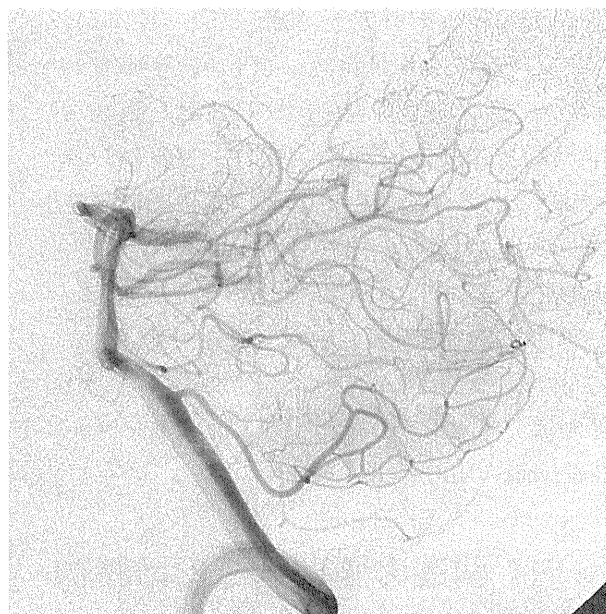


図 104 塞栓術後、2年後のガンマナイフ施行時の左椎骨動脈撮影（側面像）  
 拡張していた後大脳動脈は remodeling し、正常化している。

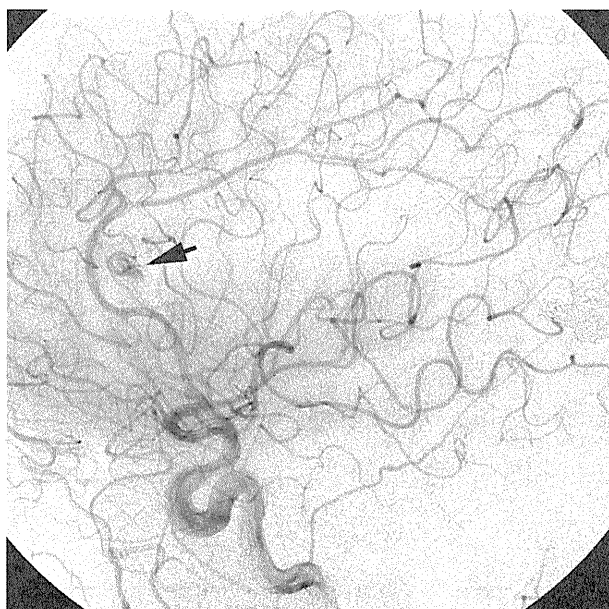


図 105 左内頸動脈撮影（側面像）  
 micro AVM（矢印）が認められる。

肺と肝に動静脈瘻あり、弟も鼻出血あり）。13歳時に、右脳出血の摘出術を受けている。他院にて左後頭葉の動静脈瘻に対する治療は試みられたが、シャントが大きいという理由で、結局、保存的加療がされていた。25歳時に、左後頭葉に脳出血が起こるが保存的治療を受ける。その後、徐々に進行する高次機能障害が出現した。左後大脳動脈を栄養動脈にする single feeder-single drainer の動静脈瘻があり、大きな varix を伴っていた。コイル塞栓術を行い、視野障害を残すが、高次機能障害は改善した。2カ所あった micro AVM に対しガンマナイフを施行し、経過観察中である（図 101～105）。

## 症例 2

3歳男児，HHT患者（母親に鼻出血と肺動静脈瘻あり）．頭痛精査で，左後下小脳動脈に栄養される小脳の動静脈瘻が偶然発見される．コイルを用いて塞栓術を行いシャントは消失した（図106～110）．

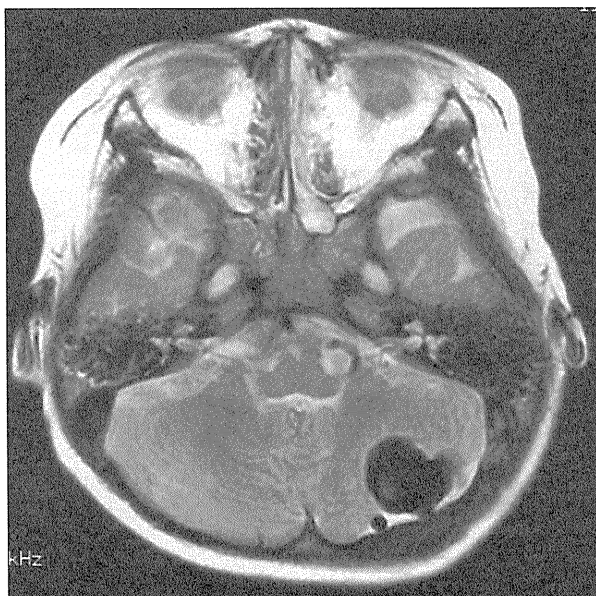


図 106 T2 強調画像

栄養動脈と varix に flow void が認められる。



図 107 術前の左椎骨動脈撮影の正面像

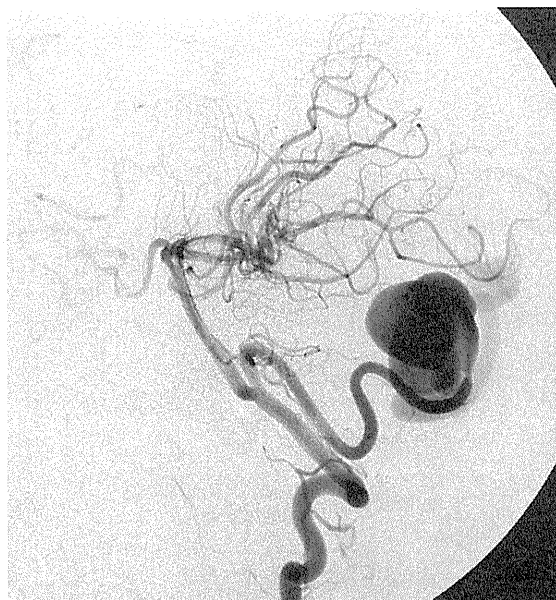


図 108 側面像



図 109 術後の側面像

AV shunt はわずかに残存した。

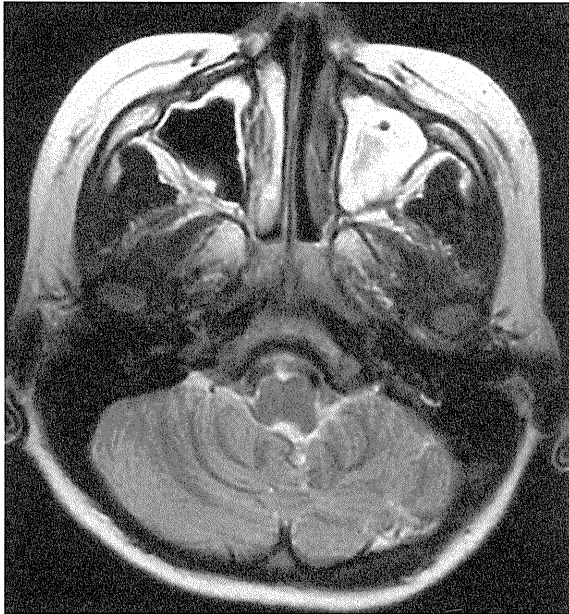


図 110 2年後のMR画像  
動静脈瘻は消失している。

### 症例 3

5歳女児，HHT患者（父親に鼻出血，弟に肺動静脈瘻，脊髄動静脈瘻あり）。意識障害と片麻痺で発症した。左前頭葉の動静脈瘻に伴う varix からの出血があり，NBCA による塞栓術を施行した。これ以外に，micro AVM が4カ所あり。後者は経過観察中である。肺動静脈瘻はコイル塞栓術を施行した（図 111～115）。

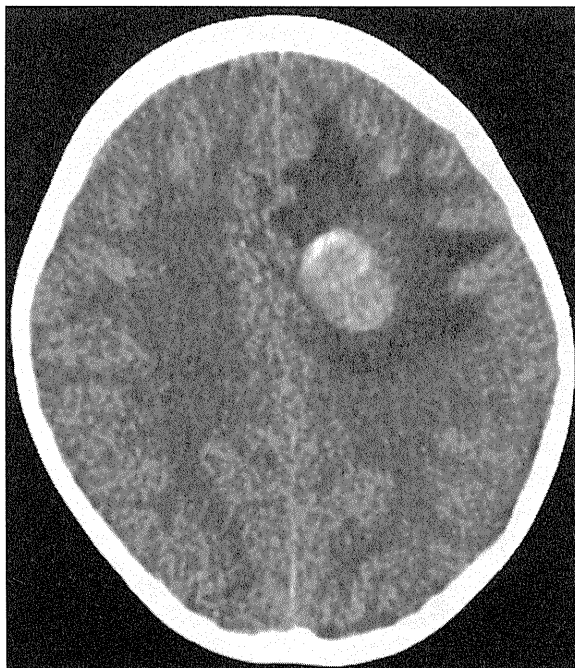


図 111 発症時のCT  
浮腫を伴う出血（+varix）が認められた。

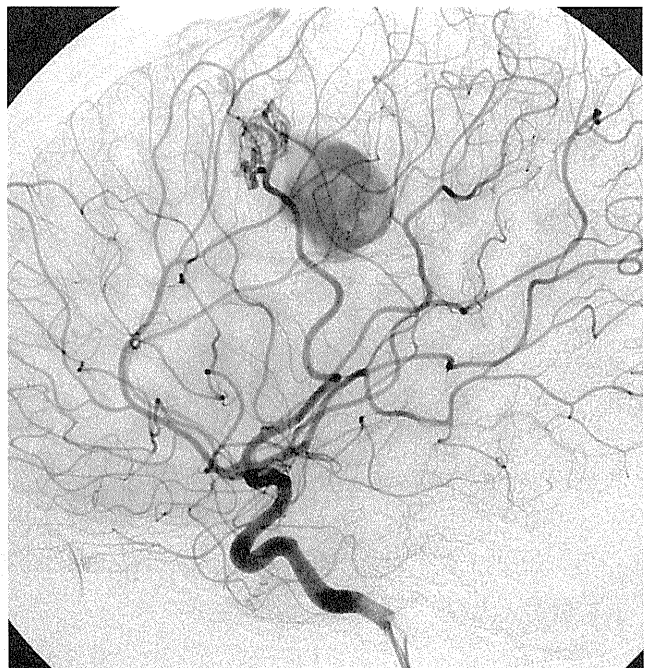


図 112 左内頸動脈撮影（側面像）  
varix を伴う small AVM が認められた。



図 113 中大脳動脈の枝の選択造影（側面像）



図 114 塞栓術後の左内頸動脈撮影（側面像）

AVM は消失している。

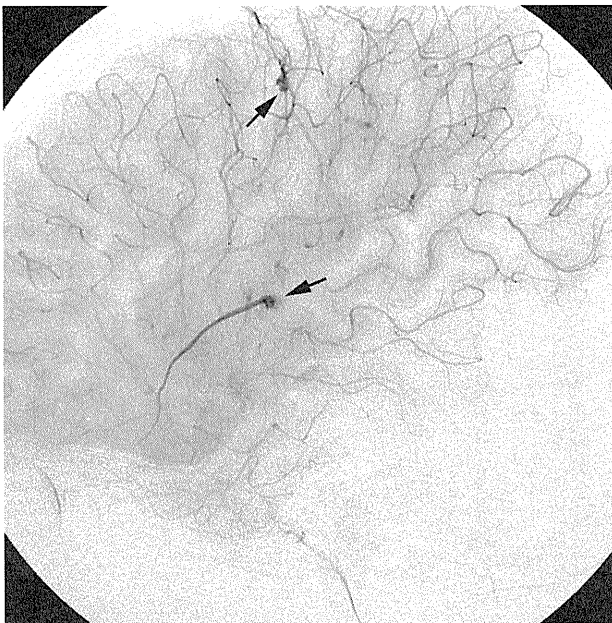


図 115 右内頸動脈撮影（側面像）

micro AVM が 2 カ所に認められる。

### 3. HHT 関連の脳血管奇形のスクリーニング

HHT 家系の人に対する脳血管病変のスクリーニングの適応に関して、決まったものはない。無症状の病変に対する治療適応も明確でないことや医療経済学的な観点からも HHT の家族全員に積極的にスクリーニ

ングを行う方がよいかどうかは不明である。通常の動静脈奇形からの出血のリスクが低く、出血しても神経合併症が重篤でないことが多いという理由で、無症状の HHT 患者にスクリーニングの適応はないとする報告がある<sup>2,8)</sup>。しかし、一方で神経合併症の脱落症状は大きく、積極的にスクリーニングを行うべき (compelling indication of routine screening) とする意見もある<sup>10)</sup>。脳血管病変のスクリーニングと異なり、肺の血管病変のスクリーニングは積極的に勧められる。ある程度の大きさや血流のある病変でなければ MR 検査で検出できないため、検査を行ったとしても false negative の存在も考えられる<sup>6)</sup>。造影 MR 検査を行った方がこのような false negative の可能性は低くなる。また、ある時点でスクリーニングを行い、血管病変が発見されなかった場合の次の検査を行うべきか、また行うとすればいつ行うかも決まったものはない。大人と異なり、小児では、脳を含め脊髄の血管病変のスクリーニングを生後 6 カ月以降に行うべきとする意見もある<sup>11)</sup>。小児の HHT 関連の脳病変は、通常の鼻出血や毛細血管拡張に先行するため、鼻出血や毛細血管拡張が認められないからといって、HHT を否定するものではない。HHT では、de novo で血管病変が出現することはないとされ<sup>3)</sup>、これが正しいとすれば、一度治療した病変の follow up は不要であり、一度、スクリーニングを行い病変がなければ、その後の follow up

は必要としないことになる。Fulbright らは、造影 MR 検査でのスクリーニングを行い、病変が発見されればカテーテル検査を行い、血管構築などを検討し、治療を考慮するが、1 cm 以下の小さな病変や nidus 内の動脈瘤のない小さなシャント病変は、1~3 年毎に MR 検査で follow up し、5 年毎にカテーテル検査での follow up を勧めている<sup>6)</sup>。また de novo lesion を含め自然経過がはっきりしない現状では、3~5 年毎の造影 MR 検査を、初回検査が正常であっても繰り返すべきであるとしている。また、スクリーニング検査としては MR angiography は有用ではないとしている。

■文献

- 1) Roman G, Fisher M, Perl DP, et al. Neurological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): report of 2 cases and review of the literature. *Ann Neurol.* 1978; 4: 130-44.
- 2) Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJJ, et al. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg.* 2000; 92: 779-84.
- 3) Garcia-Monaco, Taylor W, Rodesch G, et al. Pial arteriovenous fistula in children as presenting manifestation of Rendu-Osler-Weber disease. *Neuroradiology.* 1995; 37: 60-4.
- 4) Matsubara S, Manzia JL, ter Brugge K, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJNR.* 2000; 21: 1016-20.
- 5) Aesch B, Lioret E, Toffol BD, et al. Multiple cerebral angiomas and Rendu-Osler-Weber disease: case report. *Neurosurgery.* 1991; 29: 599-602.
- 6) Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR.* 1998; 19: 477-84.
- 7) Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986; 65: 476-83.
- 8) Maher CO, Piepgras DG, Brown RD, et al. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke.* 2001; 32: 877-82.
- 9) Willinsky RA, Lasjaunias P, Terbrugge K, et al. Multiple cerebral arteriovenous malformation (AVMs). Review of our experience from 203 patients with cerebral vascular lesions. *Neuroradiology.* 1990; 32: 207-10.
- 10) Mandzia J, Henderson K, Faughnan M, et al. Compelling reasons to screen brain in HHT. *Stroke.* 2001; 32: 2957-8 (letter).
- 11) Mahadevan J, Ozanne A, Yoshida Y, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia cerebrospinal localization in adults and children. Review of 39 cases. *Interventional Neuroradiol.* 2004; 10: 27-35.

〈小宮山雅樹〉

# 4

## 脳動静脈奇形

### C. 放射線治療：定位放射線療法を中心に

#### POINTS

- ◎脳動静脈奇形の定位放射線治療の目的は、出血予防である。
- ◎放射線照射により、血管内皮細胞の壊死、続発する結合織増殖や内膜肥厚、血栓形成の末に血管閉塞が起こる。
- ◎照射により3～5年で80～90%の閉塞が得られ、出血のリスクは低下し、治療自体による mortality は0%である。
- ◎放射線誘発病変が合併症が発生する可能性があり、画像上AVM閉塞後であって再出血率は0%にならないため、長期の観察が必要である。

### 1. 治療の適応と現状

遺伝性出血性末梢血管拡張症（以下HHT）は全身多臓器疾患であり、脳動静脈奇形（以下脳AVM）を合併することが知られている。脳AVMからのくも膜下出血は全くも膜下出血の8.6%、全脳卒中の約1%を占めるとされる<sup>1)</sup>。脳AVMの治療目的は出血予防のためにその消失を目指すことにある。

### 2. 治療方針

Spetzler-Martin grading<sup>2)</sup>に基づいて行われた外科的治療成績から決定されることが多い。2001年のAHA Scientific Statementによると手術の適応はgrade 1, 2まで、grade 3では血管内治療も含め集学的治療、grade 4, 5では手術適応外とされている<sup>3)</sup>。原則として定位放射線療法の適応はgrade 3のうち機能領域（eloquent area）に存在する3cm（10cm<sup>3</sup>）以下の小型病変である。

実際には治療適応は症例ごとに、全身状態、患者背景、年齢、神経症状を含めて判断しているのが現状である。例えば放射線晩期障害も考慮すると、3歳未満は適応とならない。また3歳以上でも若年症例では、従来の治療適応基準に加えて、大脳深部および脳幹に発生した病変が定位放射線療法の対象とされてい

る<sup>4,5)</sup>。

このように患者背景が考慮される理由の1つには、出血の既往がない脳AVM症例の年間出血率が1%未満に対し、出血後の症例では年間再出血率が有意に高いという報告が相次ぎ<sup>6,7)</sup>、従来いわれてきた脳AVMの自然経過における出血率は年間4%程度とひとくくりに考えられなくなったこともある。近年は脳MRI画像の進歩により無症候脳AVM症例も多く発見されるようになった。未破裂AVMに対して放射線治療をすることが妥当かどうかを判断する目的で、現在未破裂AVMに対して治療群と非治療群を無作為に分けて5年間観察した大規模なARUBA studyが進行中である。

HHTに関しては、脳AVM治療の適応となるサイズは1cm程度からという報告がある<sup>7)</sup>。

### 3. 定位放射線療法の治療機序

血管に対する作用は、X線、γ線、粒子線などの種類に関係せず、同一と考えられている。定位放射線治療では、一度に高線量で照射をすることで、動脈の血管内皮細胞を損傷することである。これにより血管内腔が閉塞し脳AVM病変の消失が得られる<sup>7-9)</sup>。

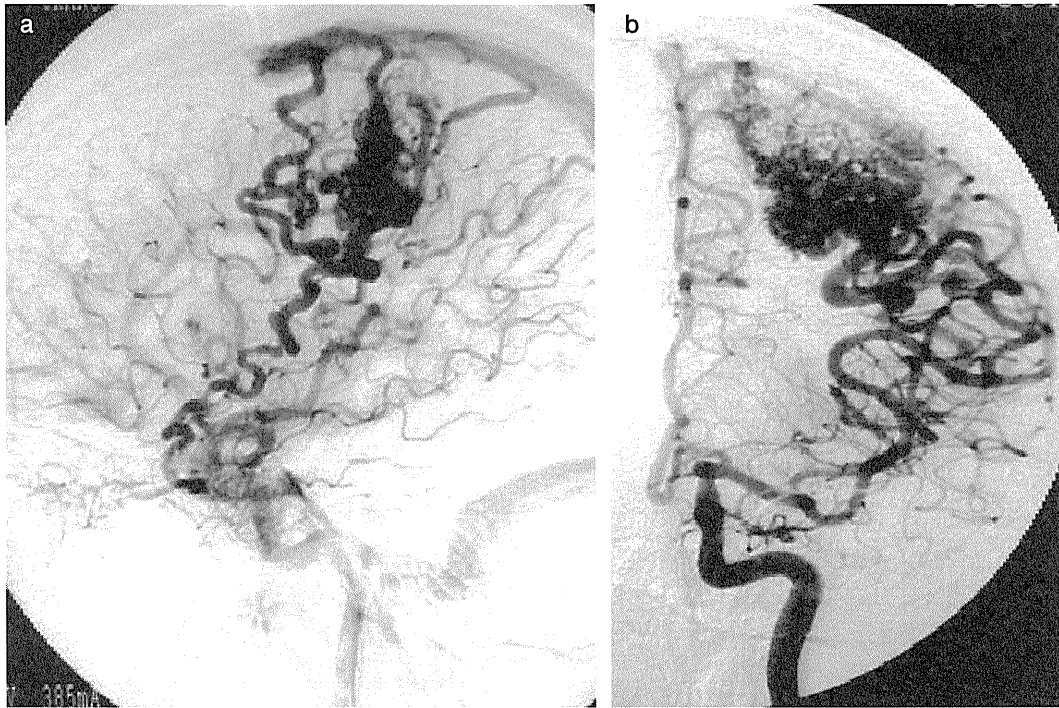


図 116 治療前血管撮影画像  
a: 血管撮影側面像 (左内頸動脈)  
b: 血管撮影正面像 (左内頸動脈)

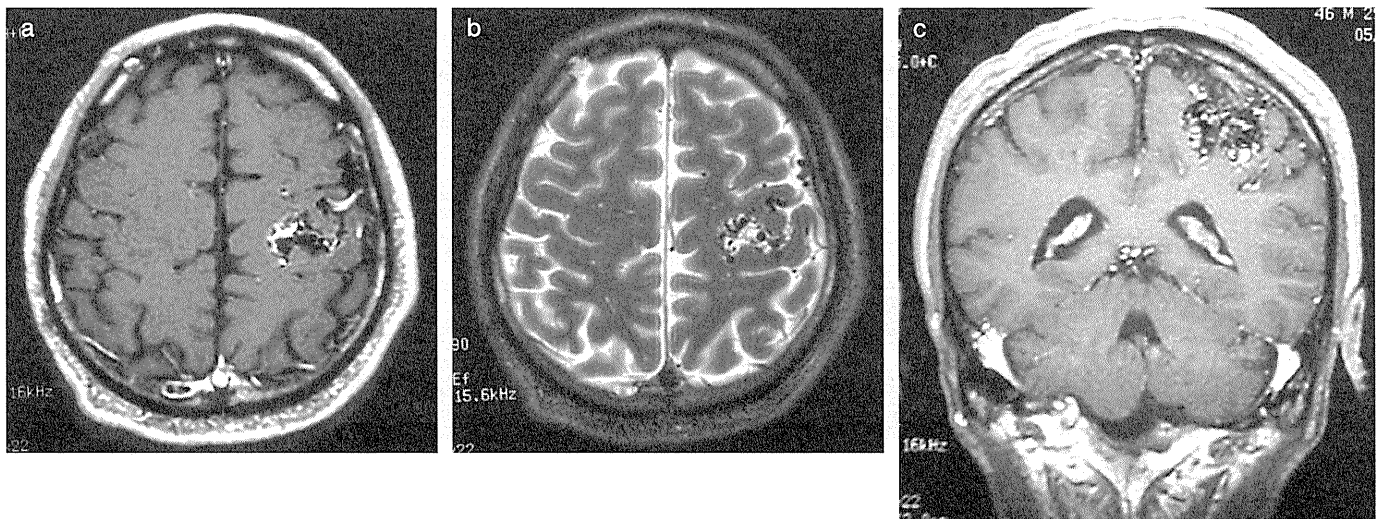


図 117 治療前 MRI 画像  
a: 造影 T1 強調画像軸位断  
b: T2 強調画像軸位断  
c: 造影 T1 強調画像冠状断

#### 4. 当院における定位放射線治療

当院では 2000 年 6 月より汎用機であるライナック

にマイクロマルチリーフコリメータを装着 (ライナックナイフ) して定位的に脳 AVM 治療を行っている。γナイフと比較した照射方法の違いは、治療の使用線源が 6MVX 線であることに加え、最小幅 3 mm のマイク



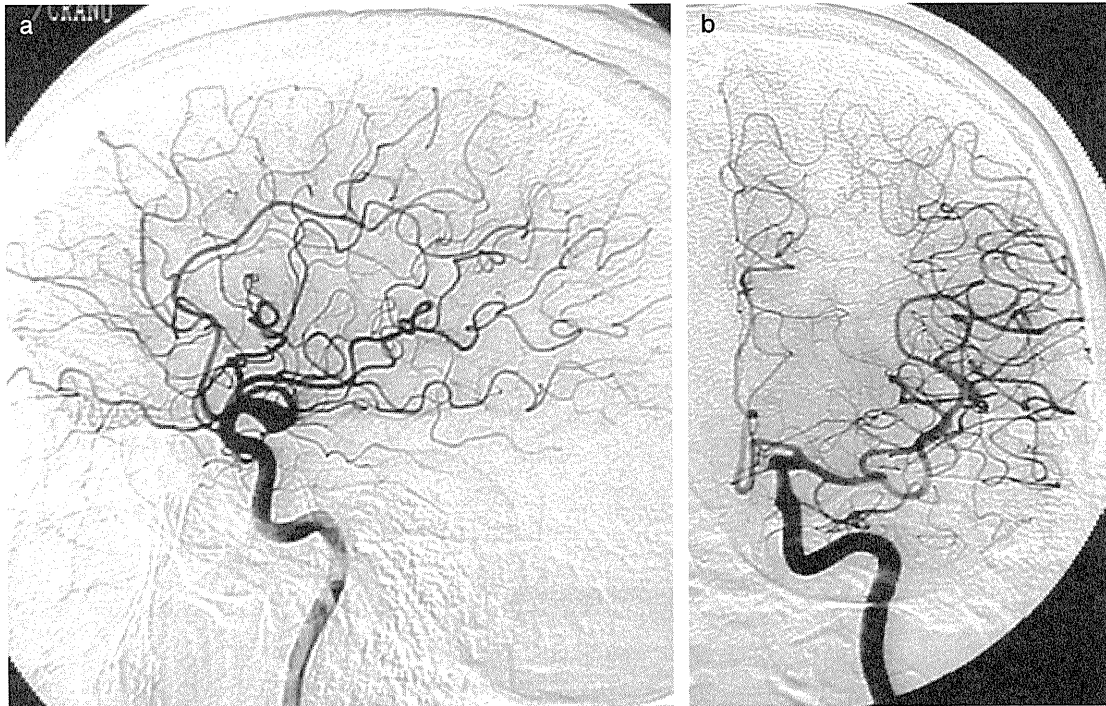


図 118 治療後 2 年 9 カ月の血管撮影画像

- a: 血管撮影側面像 (左内頸動脈)  
b: 血管撮影正面像 (左内頸動脈)

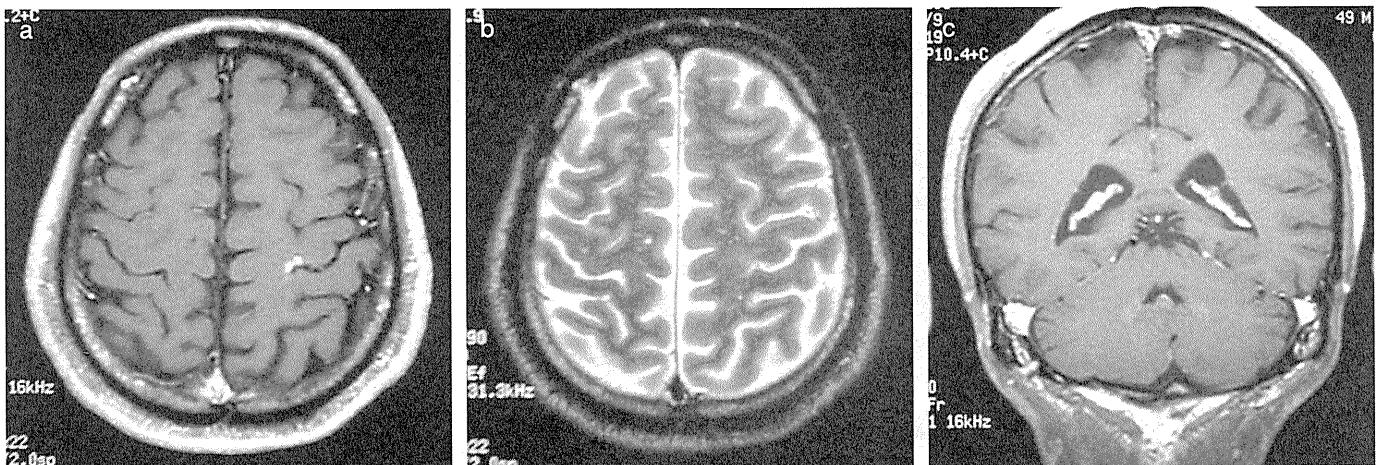


図 119 治療後 MRI 画像

- a: 治療後 2 年 9 カ月. 造影 T1 強調画像軸位断  
b: 治療後 2 年 9 カ月. T2 強調画像軸位断  
c: 治療後 MRI. 造影 T1 強調画像冠状断

ロマルチーフ (26 対) を制御して不整形照射野を作成し原体照射を行うことである。5 つの軌道 (合計角度  $400^\circ$  以上) を使用し, 眼球, 視神経など放射線に弱い組織への照射を極力避けてターゲット内で高線量を確保している (図 120)。照射域の設定範囲は  $\gamma$  ナイフよりも広く, 最大 10 cm まで可能である。1 回照射で

の線量分布は  $\gamma$  ナイフと同等といわれている。治療時には頭部固定用フレームを装着するための局所麻酔を必要とするが, 患者への侵襲は低い。治療スケジュールは, 前日に MRI 検査, 当日はフレーム装着後の血管撮影と CT 検査, 治療計画装置でプランを作成する。引き続き照射を行い, 翌日に退院し, 要するのは 3 日

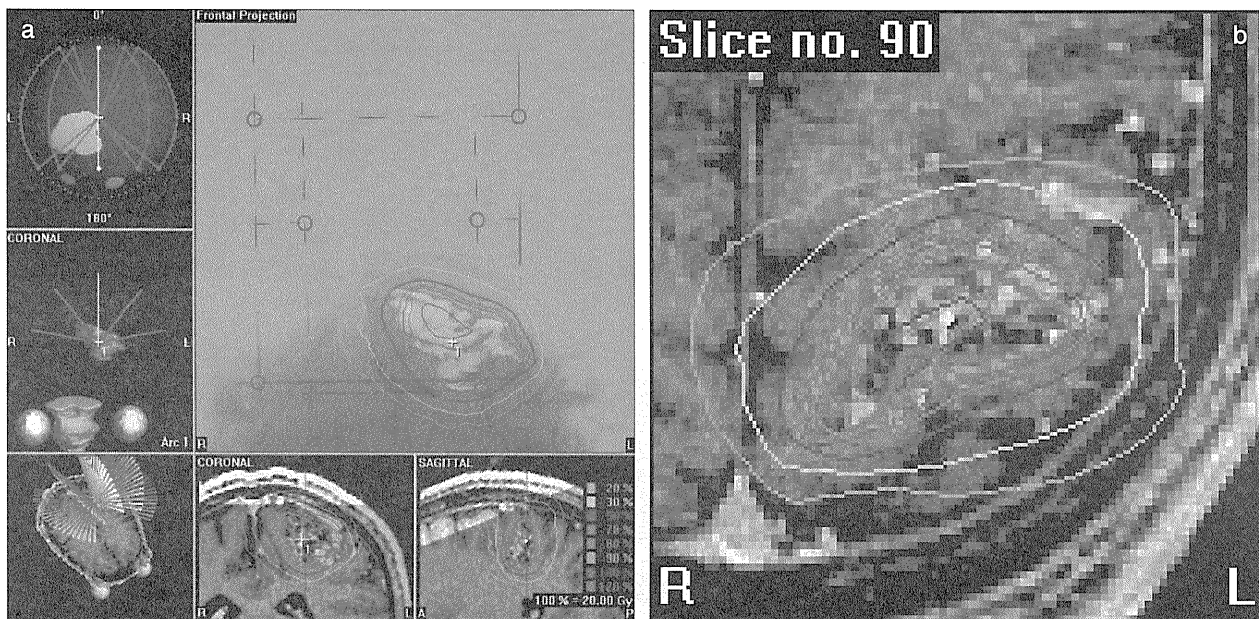


図 120 治療計画プラン

- a: 血管撮影画像, MRI, CT を利用した治療計画画面
- b: 治療計画装置上に作成された isodose curve.  
中心線量を 20 Gy, 辺縁線量を 17 Gy に設定している。

である。

## 5. 線量計画

当院で採用している治療計画支援装置 iPLAN (Brain LAB 社製) での治療プラン作成について述べる。MRI, CT, ANGIO の各モダリティからの DICOM 画像を取得し、治療計画用 CT 画像上に最終的な肉眼的腫瘍体積 GTV (gross tumor volume), PTV (planning target volume, GTV に任意のマージンをとったもの) を描いて辺縁線量 20 Gy/1 回を目標値に計画する。脳 AVM における GTV は nidus である。

## 6. 治療の評価

脳 AVM 消失の確認は MRI, ANGIO 上の病変の消失をもってなされる。当院において治療後の MRI による経過観察は平均 3 カ月間隔で行っている。

## 7. 遠隔成績と晩期障害

文献的には照射を行うと、3 カ月後くらいから血管内皮の肥厚が始まり、経年的に出血率は低下していく。

完全閉塞が得られるまでの期間は 2~3 年であるが<sup>10,11)</sup>、その後もリスクは 0%にはならない<sup>12)</sup>。その理由は血管撮影での検出限界レベルの微小病変の遺残や、再開通の可能性が示唆されている<sup>13)</sup>。また、治療計画に CT, MRI 画像が利用されたことで、放射線壊死、神経障害などの合併症を減らす詳細な照射野設定や線量の微調整が可能となった反面脳 AVM への照射線量は低下し、閉塞にかかる時間は 3~5 年で閉塞率は 80~90%と延長された<sup>14)</sup>。それでも本邦における 500 例規模のスタディでは、治療前と比較し閉塞するまでの出血率は 54%低下し、閉塞後は 90%低下したという<sup>15)</sup>。出血以外では、AVM 閉塞と相関し、頭痛が 7 割で消失する<sup>16)</sup>。

放射線誘発合併症は、病変部位に合わせた適切な線量計画により 1%程度とされる。まれな合併症として慢性被膜下血腫や遅発性嚢胞形成などをきたすことがある<sup>13,17)</sup>。また二次性発がん、腫瘍の悪性転化に関する報告も最近報告されてきている<sup>18,19)</sup>。

### まとめ

定位放射線療法による脳 AVM 治療は、合併症の少ない低リスクの治療として確立されつつある。3~5 年で 80~90%に閉塞が得られる。脳 AVM が画像上消失

しても、再出血の危険は0%ではなく、放射線特有の晩期障害もあり、長期の経過観察が必要である。

#### ■文献

- 1) Mohr JP. Neurological manifestations and factors related to therapeutic decisions. In: Wilson CB, et al. editors. Intracranial arteriovenous malformations. Baltimore/London: Williams & Wilkins; 1984. p.1-11.
- 2) Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system from arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1986; 65: 476-83.
- 3) Ogilvy CS, Steig PE, Awad I, et al. AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. Stroke. 2001; 32: 1458-71.
- 4) Kondziolka D, Kano H, Yang HC, et al. Radiosurgical management of pediatric arteriovenous malformation. Childs Nerv Syst. 2010 [Epub ahead of print].
- 5) Foy AB, Wetjen N, Pollock BE. Stereotactic radiosurgery for pediatric arteriovenous malformations. Neurosurg Clin N Am. 2010; 3: 457-61.
- 6) McNulty ML, Lee VH. Management of unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Am J Ther. 2010 Jul 10, Epub ahead of print.
- 7) Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, et al. Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2007; 107: 956-72.
- 8) Fulbright RK, Chaloupka JC, Sze GK, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. AJNR. 1998; 19: 477-84.
- 9) Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. J Neurosurg. 1997; 87: 352-7.
- 10) Szeifert GT, Kemeny AA, Timperley WR, et al. The potential role of myofibroblasts in the obliteration of arteriovenous malformations after radiosurgery. Neurosurgery. 1997; 40: 61-6.
- 11) Yamamoto M, Jimbo M, Kobayashi M, et al. Longterm results of radiosurgery for arteriovenous malformation: Neurodiagnostic imaging and histological studies of angiographically-confirmed nidus obliteration. Surg Neurol. 1992; 37: 219-30.
- 12) Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, et al. AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. Stroke. 2001; 32: 1458-71.
- 13) Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, et al. Chronic encapsulated expanding hematoma in association with gamma knife stereotactic radiosurgery for a cerebral arteriovenous malformation. Case report. J Neurosurg. 1996; 84: 874-8.
- 14) Shin M, Maruyama K, Kurita H, et al. Analysis of nidus obliteration rates after gamma knife surgery for arteriovenous malformations based on long-term follow-up data: The University of Tokyo experiences. J Neurosurg. 2004; 101: 18-24.
- 15) 丸山啓介. 脳動静脈奇形に対する定位放射線治療. 脳神経外科速報. 2009; 19: 1152-8.
- 16) Kurita H, Ueki K, Shin M, et al. Headaches in patients with radiosurgically treated occipital arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2000; 93: 224-8.
- 17) 丸山啓介, 辛 正廣, 栗田浩樹, 他. 脳動静脈奇形に対する Radiosurgery の長期的合併症とその治療. 定位放射線治療. 2003; 7: 33-7.
- 18) Kaido T, Hoshida T, Uranishi R, et al. Radiosurgery-induced brain tumor: case report. J Neurosurg. 2001; 95: 710-3.
- 19) Shin M, Ueki K, Kurita H, et al. Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. Lancet. 2002; 360: 309-10.

〈岡根久美子 鈴木 明〉

# 5

## 肝動静脈奇形

### POINTS

- ◎無症状の肝病変は治療不要であり，経過観察のみでよい。
- ◎症状のある患者では，内科療法，肝動脈塞栓術，肝移植などが考慮される。
- ◎肝動脈塞栓術は再発率が高く，死亡など重篤な合併症の可能性がある。
- ◎現在，肝疾患を伴う HHT 患者において唯一根治可能な治療法は，肝移植である。

### 1. 肝動静脈奇形の背景

肝動静脈奇形は，HHT 患者の 32～78% に合併するが，肝動静脈奇形に関連する症状は約 8% の患者にしか出現しないと報告されている<sup>1)</sup>。肝動静脈奇形の合併症としては，高拍出性心不全，門脈圧亢進症，胆管壊死などがあげられる<sup>1,2)</sup>。

肝動静脈奇形の診断に関しては，超音波ドプラーエコー法，MRI，CT など非侵襲的検査法の有用性が報告されている。血管撮影では，末梢血管拡張症，肝動脈拡張，シャント（肝動脈-門脈，肝動脈-肝静脈，門脈-肝静脈）などの異常所見がみられる<sup>1,2)</sup>。HHT 患者のスクリーニングによる肝病変の有病率は，超音波ドプラーエコー法で 32～72%，3 次元 CT で 67～78% と報告がされている（表 30）<sup>1,3-7)</sup>。

生検による組織学的診断は，典型的な画像所見がある場合には，肝動静脈奇形破裂などのリスクから不必要である<sup>1)</sup>。結節性過形成 nodular hyperplasia の頻度が高いが<sup>8)</sup>，しかし，これらの所見は生検なしでも画像所見から診断が可能である<sup>1)</sup>。

### 2. 肝動静脈奇形の治療

一般的に無症状の肝病変は治療不要であり，経過観察のみでよく，症状のある患者では，内科的治療，肝動脈塞栓術，肝移植が考慮される<sup>1,2)</sup>。肝動脈塞栓術，肝移植に関しては，3 つの研究成績が報告されている（表 31）<sup>1,9-11)</sup>。

#### a. 内科的治療

高拍出性心不全では，通常，輸血による貧血の改善，薬剤による不整脈の改善などの内科的治療が行われる。妊婦の患者では，出産は急ぐべきで分娩後に心不全は軽快することが多い<sup>2)</sup>。門脈圧亢進症に関しては肝硬変患者と同様に治療されるべきであり，第 1 選択は，塩分の制限，フロセミドやスピロラクトンなどの利尿薬，不反応性腹水では治療的除水後にプラズマ投与が考慮される<sup>2,12,13)</sup>。ある程度大きな食道静脈瘤に対しては，予防的にβブロッカー投与か，βブロッカーの投与ができない患者では内視鏡による静脈瘤結紮術が施行される<sup>2)</sup>。食道あるいは胃静脈瘤からの出血に対しては，輸液あるいは輸血が行われる。胃食道内視鏡は，出血後 12 時間以内に施行し，診断後に結紮術あるいは硬化療法が行われる。胆汁うっ帯を伴う胆管炎には抗菌薬の全身投与と鎮静剤投与が行われるが，こうした患者では，内視鏡による逆行性胆管造影などの侵襲的検査は上行性胆管炎を惹起するので行うべきでない<sup>2)</sup>。

近年，血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) に対するベバシズマムを用いた抗体療法の有用性が報告されている<sup>14,15)</sup>。さらに，サリドマイドが血小板増殖因子 platelet-derived growth factor (PDGF) を介して血管を成熟させ HHT 患者の鼻出血を軽減させる報告<sup>16)</sup>がみられる。これらの報告は，いずれも HHT の分子病態生理に基づく研究であり，将来的に大いに期待できるが，その実際的な応用に関しては，今後の大規模臨床研究による成績が待たれる。