

表 30 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) における肝動静脈奇形の頻度¹⁾

study	n	population	%HHT	type of study	test	findings for liver VMs	frequency of abnormality in liver VMs	prevalence liver VMs detected	gold standard
Memeo et al. 2005 ³⁾	105	HHT, consecutive patients	100%	screening descriptive	CT	telangiectasia CVMs AV shunt AP shunt AV & AP shunt perfusion abN PHT	50/78 (64%) 20/78 (26%) 40/78 (51%) 16/78 (21%) 22/78 (28%) 46/78 (59%) 46/78 (59%)	78/100 (78%)	no
Ravard et al. 2004 ⁴⁾	24 24	HHT, consecutive patients controls	100%	screening descriptive comparative	CT	dilated HA telangiectasia AV shunt AP shunt	16/16 (100%) 12/16 (75%) 5/16 (31%) 3/16 (19%)	16/24 (67%)	no
Buscarini et al. 2004 ⁵⁾	346	HHT, members of HHT families	221 (64%)	screening descriptive	Doppler US	mild moderate severe	11/92 (12%) 70/92 (76%) 11/92 (12%)	92/221 (41%)	no
Buscarini et al. 1997 ⁶⁾	73	HHT, one family	40 (55%)	screening descriptive	Doppler US	mild moderate severe	3/13 (23%) 3/13 (23%) 7/13 (46%)	13/40 (32%)	angio12/13
Ocran et al. 2004 ⁷⁾	22	HHT consecutive patients	100%	screening descriptive	Doppler US	dilated HA dilated intra HA AV shunts	14/16 (88%) 15/16 (94%) 16/16 (100%)	16/22 (73%)	no

abN=abnormal; AV=arteriovenous; CVM=confluent vascular malformations; HA=hepatic artery; PHT=portal hypertension; PV=porto-venous, VM=vascular malformations;

*4 of 6 in whom the initial diagnosis of HHT was "probable" became definite with the finding of liver VMs

clinical liver VMs=patients with clinical signs or symptoms of liver VMs

b. 肝動脈塞栓術

古くはシャント減少術として肝動脈結紮術が行われた時代もあったが、効果が不確実なこと、あるいは術後死亡を含めた成績がきわめて悪かったために現在では行われない^{1,2)}。一方、肝動脈塞栓術は、肝動脈-肝静脈あるいは肝動脈-門脈のシャントを肝動脈の分枝を塞栓することにより減少させることを目的として行われるものである。塞栓術は高拍出性心不全や腸間膜のステイールに関する症状を改善するには役立つが、しかし、その効果は一過性であり症状は通常再発する^{1,2)}。さらに重要なことは、虚血性胆管炎、虚血性胆嚢炎、肝壊死などの虚血性合併症が、門脈圧亢進症例の50%を含む治療例中の約30~40%に出現し、結果として肝移植になるかあるいは死亡している^{1,9,17)}。肝動脈塞栓術例の2年生存率は約73%である。専門家パネルは、塞栓術後の虚血性障害のリスクは、肝血管障害による胆汁うっ帯のみられるHHT患者で多くみ

られるとしている^{1,2)}。

c. 肝移植

内科的治療にもかかわらず悪化する肝疾患を伴うHHT患者において、現在のところ、唯一根治可能な治療法は肝移植である^{1,2)}。肝移植により大多数の患者で症状は軽減するが、肝移植においては大量の輸血を必要とし、長期の入院を余儀なくされ、術後合併症の頻度も比較的高い^{1,2)}。しかしながら、大規模研究¹¹⁾によると肝移植後の5年生存率は約83%であり、全肝臓移植の生存率よりも高いと報告されている。

表 31 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) における肝動静脈奇形の治療成績¹⁾

study	n	clinical types	treatment	median follow-up (months)	outcomes of treatment	frequency of outcomes	complications	frequency of complications
Lerut et al. 2006 ¹¹⁾	40	14 HF 12 BIL 5 PHT 6 HF+BIL 2 HF+PHT 1 HF+PHT+BIL	trans	58	5-year survival HF improved HF stable HF alone death BIL +/- HF death PHT +/- HF death	83% 18/24 (75%) 5/24 (21%) 1/24 (4%) 4/18 (22%) 3/8 (38%)	intraoper bleed* GI bleed* CHF* acute rejection* chronic rejection* graft failure* cerebral bleed* PAVM bleed* non-fatal complications	1/40 (3%) 1/40 (3%) 1/40 (3%) 1/40 (3%) 1/40 (3%) 1/40 (3%) 1/40 (3%) 1/40 (3%) 24/40 (60%)
Chavan et al. 2004 ⁹⁾	15	11 HF 5 Steal 4 PHT	staged HA embo	28	Alive HF alive HF improved Steal alive Steal improved PHT alive PHT improved	11/15 (73%) 10/11 (91%) 10/11 (91%) 5/5 (100%) 5/5 (100%) 2/4 (50%) 2/4 (50%)	hepatic necrosis* cholangits/ cholecystitis*	1/15 (7%) 3/15 (20%)
Azoulay et al. 2002 ¹⁰⁾	6	3 BIL 2 PHT 1 HF+BIL	transplant	57	Alive BIL alive PHT alive HF+BIL alive	4/6 (67%) 3/3 (100%) 1/2 (50%) 0/1 (0%)	GI bleeding* peritonitis*	1/6 (17%) 1/6 (17%)

HA=hepatic artery, HF=high output heart failure; PHT=portal hypertension; BIL=biliary

*Causing death

■ 文献

- 1) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Gene* published online June 23, 2009. Doi: 10.1.1136/jmg.2009.069013
- 2) Sabba C, Pompili EM. Review article: the hepatic manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28: 523-33.
- 3) Memeo M, Stable Ianora AA, Scardapane A, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a study of hepatic vascular alterations with multi-detector row helical CT and reconstruction programs. *Radiol Med.* 2005; 109(1-2): 125-38.
- 4) Ravard G, Soyer P, Boudiaf M, et al. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: helical computed tomography features in consecutive patients. *J Comput Assist Tomogr.* 2004; 28(4): 488-95.
- 5) Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia—results of extensive screening in a large family. *Ultraschall Med.* 2004; 25(5): 348-55.
- 6) Buscarini E, Buscarini L, Danesino C, et al. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Hepatol.* 1997; 26(1): 111-8.
- 7) Ocran K, Rickes S, Heukamp I, et al. Sonographic findings in hepatic involvement of hereditary telangiectasia. *Ultraschall Med.* 2004; 25(3): 191-4.
- 8) Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2000; 343(13): 932-6.
- 9) Chavan A, Caselitz M, Gratz KF, et al. Hepatic artery embolization for treatment of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and symptomatic hepatic vascular malformations. *Eur Radiol.* 2004; 14(11): 2079-85.
- 10) Azoulay D, Precetti S, Emile JF, et al. Liver transplantation for intrahepatic Rendu-Osler-Weber's disease: the Paul Brouse hospital experience. *Gastro-*

- enterol Clin Biol. 2002; 26(10): 828-34.
- 11) Lerut J, Orland G, Adam R, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg.* 2006; 244(6): 854-62; discussion 862-4.
 - 12) Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology.* 2004; 39: 1-16.
 - 13) Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and visceral hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 46: 922-38.
 - 14) Flieger D, Hainke S, Fischbach W. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. *Ann Hematol.* 2006; 85: 631-2.
 - 15) Bose P, Holter JL, Selby G. Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2009; 360(20): 2143-4.
 - 16) Lebrin F, Srun S, Raymond K, et al. Thalidomide stimulates vessel mutation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nature Medicine* published online April 4, 2010. doi: 10.1038/nm.2131
 - 17) Hisamatsu K, Ueda M, Ando M, et al. Peripheral arterial coil embolization for hepatic arteriovenous malformation in Osler-Weber-Rendu disease; useful for controlling high output heart failure, but harmful to the liver. *Intern Med.* 1999; 38: 962-8.

〈塩谷隆信 井上博雅〉

6

脊髄動静脈奇形

POINTS

- HHT に関連する脊髄血管奇形は、静脈瘤を伴った動静脈瘻が多い。
- 脊髄動静脈瘻の治療は、液体塞栓物質またはコイルを用いた経動脈的塞栓術を行う。
- 脊髄血管奇形の screening 検査の適応にコンセンサスはない。

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るが、脊髄の血管奇形の合併頻度は高くはなく、その正確な頻度はわかっていない。神経症状のある HHT 患者 200 例のまとめでは、中枢神経系の病変が 36% に認められ、そのうち 8% に脊髄病変が認められた¹⁾。また硬膜動静脈瘻を除く硬膜内脊髄動静脈奇形の 155 例のうち 5 例 (3.2%) が HHT 関連の病変であった²⁾。脊髄の血管奇形の治療方針に関しては、HHT と関連しない脊髄血管奇形のそれと基本的に同じである。脊髄の血管奇形の治療は、その臨床症状・解剖学的血管構築・部位などによって決められる。治療には、外科的摘出術、血管内治療、保存的治療（外科的摘出術も血管内治療も適さない症例）があるが、脳の血管奇形と異なり、定位放射線治療の適応はない。

1. 脊髄動静脈奇形の治療 (HHT に限らない一般論)

脊髄背側の表面、脊髄円錐 conus, 終糸 filum terminale にある小さな動静脈奇形は、病変に直接アクセスが可能であるため、外科的手術による摘出術が可能であり、この治療法が選択されることが多い。しかし、それ以外では、血管内治療（塞栓術 embolization）が考慮される。外科的治療も塞栓術も両者とも不可能な治療困難な症例も存在する。血管内治療は、microcatheter が病変に到達することが治療の前提であり、それが困難な場合には血管内治療の適応のない場合が多い。脊髄周囲の vasa corona を栄養する神経根軟膜動脈 radiculopial artery は、特定の領域を支配していないため、この動脈を介する塞栓術は、比較的安全に施行

できる。しかし、神経根髄質動脈 radiculomedullary artery を介する塞栓術を行うためには、anterior spinal axis（前脊髄動脈）の連続性を保つ必要があるため、前脊髄動脈から分岐し、病変を直接栄養している一側の中心溝動脈 sulcal artery まで microcatheter を進めて塞栓術を行う必要がある。この場合には、液体塞栓物質である n-butyl cyanoacrylate (NBCA) が用いられる。これができない場合（microcatheter が到達しない場合）は、polyvinyl alcohol 粒子（大きさ 150~250 μm）などの比較的大きな粒子性の塞栓物質を用いより近位部から姑息的に塞栓し、シャント血流の減少を行い、時期をおいて塞栓術を繰り返す治療が行われることもある^{3,4)}。塞栓術の施行時に、液体性の麻酔薬の microcatheter からの選択的注入による誘発試験 provocation test を行う場合がある。barbiturate を選択注入し、知覚障害や運動麻痺の出現の有無をみる。しかし誘発試験自身に、false positive や false negative があるため、解剖学的な血管構築の理解のみで塞栓術を行う方が主流である。塞栓術のみで動静脈奇形を閉塞することは多くの場合に困難であるが、出血の予防効果としては有効とされる⁵⁾。栄養血管にある動脈瘤や nidus 内にある仮性動脈瘤は、nidus と同時に塞栓してしまうか、コイルで選択的に塞栓術を行う。

2. HHT 関連の脊髄血管奇形の特徴と治療

HHT に関連する脊髄血管奇形にどの血管構築の血管病変が多いかのデータは少ないが、静脈瘤 varix を伴った動静脈瘻（傍髄質動静脈瘻 perimedullary arteriovenous fistula ともいわれる）が多いとされる⁶⁾。Rodesch らの 5 例は、すべて大きな静脈瘤を伴った動静脈瘻（彼らは macrofistula とよんでいる）であり、複数病変ではなく、すべて胸髄レベルの単発病変であった^{2,7)}。特に HHT では小児でそのような形態で発症することが多い。このような macrofistula の場合、脊髄内の出血やくも膜下出血による急性の対麻痺や四肢麻痺、痛みを伴った脊髄症状、ゆっくり進行する運動知覚障害や歩行障害で発症する。このような症状が起るメカニズムは、出血が原因の場合と静脈性高血圧が考えられる。後者は、脊髄の静脈系に流入した高い血圧をもった動脈血により脊髄に循環障害や浮腫が起る。脊髄の血管奇形による症状が先に起こり、その後 HHT の診断がされる場合もある。いずれの場合も、詳細な病歴・家族歴の聴取が必須である。小児の脊髄血管病変では、神経症状が先行することが多く、鼻血・毛細血管拡張・消化管出血のような典型的な症状が先行することがないため、HHT が疑われた場合、肺動静脈瘻や脳動静脈奇形の検索などが必要である。家族歴がない場合でも、遺伝子診断で否定されない限り HHT が完全に否定されることはない。HHT に関連することの多い静脈瘤を伴った動静脈瘻の治療は、シャント部位まで経動脈的に microcatheter を誘導し、NBCA またはコイルにて塞栓術を行う。まれに経静脈的カテーテルを varix まで誘導し、閉塞できる場合もある。

3. HHT 関連の脊髄血管奇形のスクリーニング

HHT の疑いのある患者に対する脊髄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。HHT 家系のなかで低頻度に脊髄血管奇形が認められることになるが、医療経済学的な観点からも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。特に大人では適応はないとされる⁷⁾。脳病変のスクリーニングと同様にある程度の大きさや血流のある病変でなければ検出できないため、検査を行ったとしても false negative の存在も考えられる。脊髄病変のスクリーニングの適応はないという意見もあり⁶⁾、脊髄病変よりも頻度の高い脳病変のスクリーニングの方が優先される。脊髄のスクリーニングを行う場合、全脊髄の検査を行うとすれば、数回に分けてスクリーニングするか、quality を落として全脊髄の検査を 1 回で行うかの選択も必要となる。スキャン範囲の広い全脊髄の MR 検査では小さな病変はさらに検出が困難になる。しかし、比較的大きな病変である macrofistula のスクリーニングさえできればよいとするのであれば、全脊髄の MR 検査でもよいと考えられる。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。HHT において脳・脊髄血管奇形が de novo 病変として、新しく形成されたという報告はなく^{8,9)}、この考えが正しいとすれば、いったん治癒した病変の follow up は不要であり、一度スクリーニングを行い、脳・脊髄病変が認められなければ、追加の follow up は不要ということになる。脊髄病変は、いったん症候性になると、その対麻痺、四肢麻痺など神経合併症は重篤であることから、スクリーニングを積極的に考慮すべきであるという意見もある¹⁰⁾。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⁷⁾。MR 検査で、脊髄の血管病変が検出されるか、疑われた場合は、脊髄血管奇形の診断の gold standard であるカテーテルによる血管撮影が必要となり、その時点で、治療可能かそうでないかの判断がなされる。

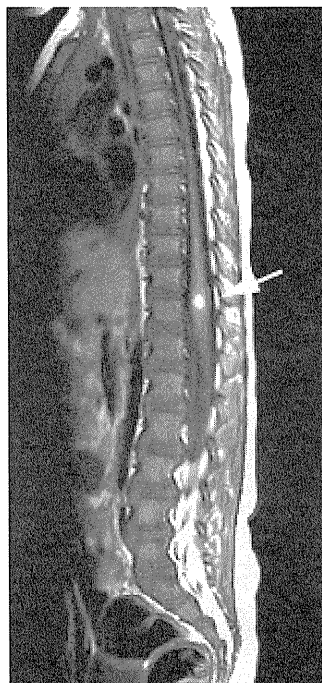


図 121 T1 強調画像

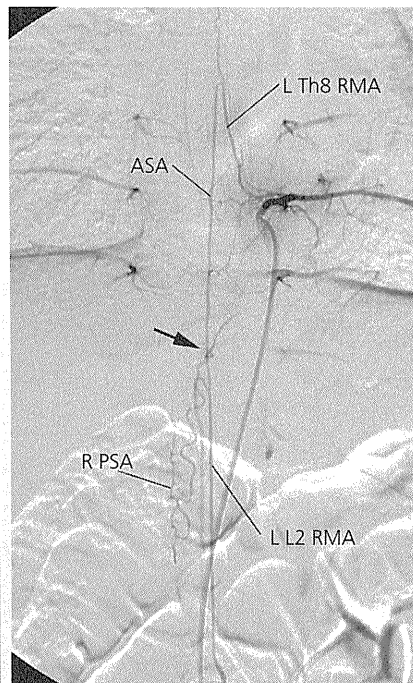


図 122 L Th8 造影

矢印が病変

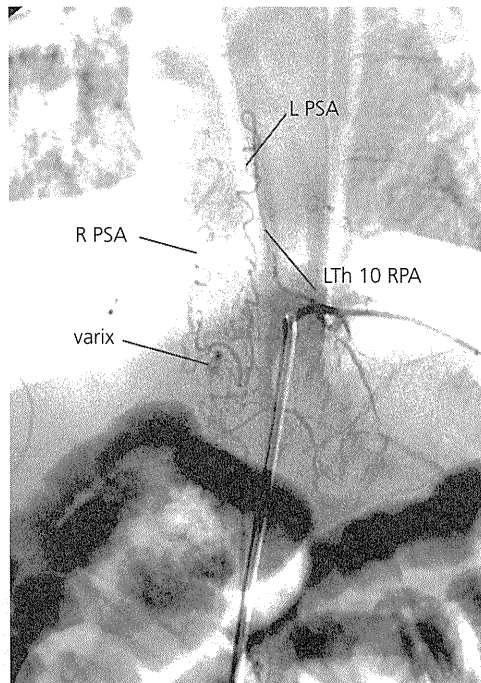


図 123 L Th10 造影

varix は認識されなかった。

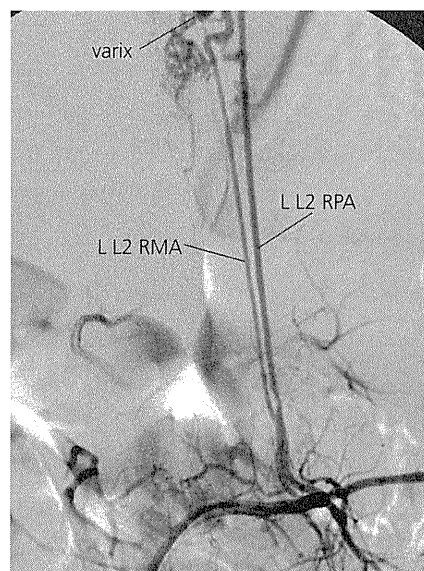


図 124 L2 造影

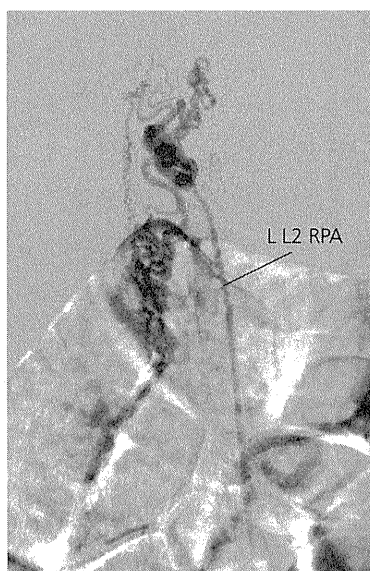


図 125 L2 RPA 造影

少し斜位になっている。

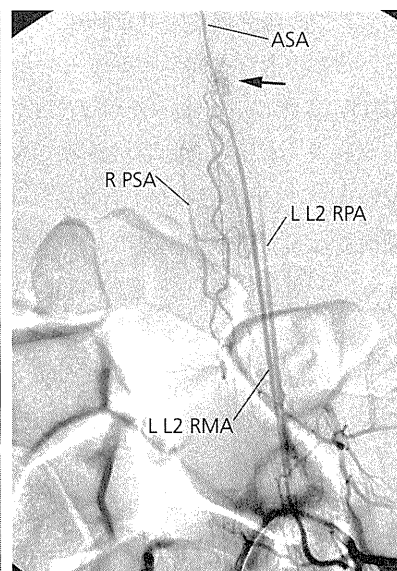


図 126 塞栓術直後

矢印が残存病変

4. 症例：出血発症の脊髓円錐にある脊髓動静脈瘻

2 歳男児。父方祖母、父、姉も HHT の家族歴あり。突然の不全左下肢麻痺で発症した。MR 検査で胸椎 10/11 レベルに脊髓の髄内血腫と周囲の浮腫が認められた（図 121）。脊髓血管撮影で、右 Th8 からの radiculomedullary artery を主な栄養動脈とし、右 Th10 と左 Th11 からの

radiculopial artery も栄養する小さな血管奇形が認められた（図 122, 123）。前脊髄動脈に栄養される小さな病変は認められたが、左後脊髄動脈に栄養される病変は明らかでなかった。前脊髄動脈から左 L2 から分岐する radiculomedullary artery の描出はあったが、左 L2 の造影は行わなかった。塞栓術・外科的治療が検討されたが、病変は小さく、リスクを考え保存的に加療することになった。神経学的には full recovery した。また、右 A3 領域にある肺動静脈瘻に対し塞栓術が行われ、complex type の肺動

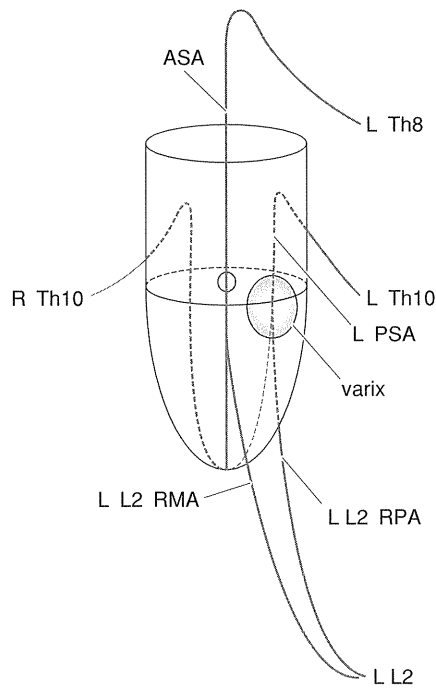


図 127 血管構築

ASA: anterior spinal artery

PSA: posterior spinal artery

RMA: radiculomedullary artery

RPA: radiculopial artery

静脈瘻であったため、部分塞栓術で終わった。4年後の6歳時、再出血による不全右下肢麻痺で来院した。再度、脊髄血管撮影を行ったところ、左L2からradiculomedullary arteryとradiculopial arteryが分岐し、後者を主な栄養動脈としたvarixを伴う動静脈瘻が明らかとなり、こちらに対しglue embolizationを行った(図124, 125)。radiculomedullary arteryが栄養する小さな病変(図126)は、治療リスクが高いと判断し、保存的に加療を行った。今回も神経学的にfull recoveryした。図127は、血管構築を示す。

■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) Rodesch G, Hurth M, Alvarez H, et al. Classification of spinal cord arteriovenous shunts: proposal for a reappraisal—The Bicetre experience with 155 consecutive patients treated between 1981 and 1999. *Neurosurgery.* 2002; 51: 374-80.
- 3) Theron J, Cosgrove R, Melanson D, et al. Spinal arteriovenous malformations: advances in therapeutic embolization. *Radiology.* 1986; 158: 163-9.
- 4) Hall WA, Oldfield EH, Doppman JL. Recanalization of spinal arteriovenous malformations following embolization. *J Neurosurg.* 1989; 70: 714-20.
- 5) Biondi A, Merland JJ, Reizine D, et al. Embolization with particles in thoracic intramedullary arteriovenous malformations: long-term angiographic and clinical results. *Radiology.* 1990; 177: 651-8.
- 6) Mandzia JL, terBrugge KG, Faughnan NE, et al. Spinal cord arteriovenous malformations in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Child's Nerv Syst.* 1999; 15: 80-3.
- 7) 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.
- 8) Rodesch G, Hurth M, Alvarez H, et al. Spinal cord intradural arteriovenous fistulae: anatomic, clinical, and therapeutic considerations in a series of 32 consecutive patients seen between 1981-2000 with emphasis on endovascular therapy. *Neurosurgery.* 2005; 57: 973-83.
- 9) Garcia-Monaco R, Taylor W, Rodesch G, et al. Pial arteriovenous fistula in children as presenting manifestation of Rendu-Osler-Weber disease. *Neuroradiology.* 1995; 37: 60-4.
- 10) Stephan MJ, Nesbit GM, Behrens ML, et al. Endovascular treatment of spinal arteriovenous fistula in a young child with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report. *J Neurosurg (5 Suppl Pediatrics).* 2005; 103: 462-5.

〈小宮山雅樹〉

1 遺伝カウンセリング

POINTS

- ◎ 遺伝カウンセリングは情報を求めるクライアントが心の負担や不安を抱えることなく、遺伝性疾患に関する様々な情報を得て自己決定できるようにすることが重要である。
- ◎ 遺伝性出血性末梢血管拡張症の遺伝学的特徴は、常染色体優性遺伝形式をとり、発症者の次の世代には50% (1/2) の確率で遺伝子変異が伝わること、浸透率は家系ごとに大きく異なり、世代間の表現促進現象はないこと、診断確定した場合に、年齢による症状の頻度が明らかたため、治療・予防方針が立てられることなどである。
- ◎ 家系内で病因となる遺伝子変異が特定されている場合には、リスクのある親族について、遺伝学的検査についての情報を遺伝カウンセリングにおいて提供することが適切である。

分子遺伝学の目覚ましい進歩により、多くの遺伝性疾患の原因遺伝子が特定されてきた。遺伝学的検査による確定診断により、罹患者の自然歴や予後が推定できるようになった。原因遺伝子を特定する意味だけでなく、治療や予防に有用な情報の範囲が増加したため、適切な遺伝カウンセリングの提供がますます重要になり、十分な情報提供のもとに自己の治療に役立つ選択が可能になっていくと考えられる。

本稿では、遺伝性出血性末梢血管拡張症(以下 HHT)の遺伝カウンセリングについて、述べる。

1. 遺伝カウンセリングとは

遺伝カウンセリングとは、以下のように National Society of Genetic Counselors (2006) によって定義されている¹⁾。

「遺伝カウンセリングは疾患の医学的、心理的、家族的影響を理解し、それに適応できるように援助するプロセスである。このプロセスは以下の3つの事項を統合したものである。

- ① 疾患の発生もしくは再発の可能性を評価するための家族歴と解釈
- ② 遺伝、検査、マネージメント、予防、資源および研究についての教育

③ リスクもしくは状況に対するインフォームドチョイスと、適応を促進するカウンセリング

つまり遺伝カウンセリングでは、ある遺伝性疾患に関して、どのくらいの発症リスクがあるか、または再発のリスクがあるかなどについての情報を求める患者(以下クライアント)が心の負担や重荷を感じることなく、様々な情報を得て、自己決定できるようにすることが重要と考えられている。

その過程では、クライアントにはチームで関わることを望ましく、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラー、看護師、心理士などの臨床遺伝専門職は心理的、社会的な支援を通して、クライアントへの援助を行うことを求められている。

例えば、再発のリスクの受け止め方は人によって異なる。受け止める背景には、その人の教育や文化的背景、数学的確率の理解度、不安になりやすさなどの性格傾向によって影響を受ける。ある染色体異常の児をもつ母親は、再発率は一般人のリスク(3~5%)より数倍くらい高くなると伝えられた。ある母親は「そんなにリスクが高くては、とても次の子は望めません」と答えたが、別の母親は「一般人ともそんなに違わないので安心しました」と話した。

このようにリスクの捉え方、解釈の仕方は人それぞれで、それゆえに遺伝カウンセリングの展開は家族ご

表 32 遺伝カウンセリングの流れ

遺伝カウンセリング	内容
予約 ↓	相談内容・目的, 同伴者の確認 疾患についての資料収集
スタッフ打ち合わせ ↓	遺伝子検査の可能性, 実施施設等確認
初回 ↓	発端者の遺伝情報, 医学情報の聴取, 家系図作成, 診断の確認 遺伝医学的な情報提供
カンファランス ↓	症例検討
2 回目以降 ↓	発端者情報の補遺的聴取 遺伝医学的な情報提供
フォローアップ	

とに違ってくる。そこで、様々な職種がチームで関わることによって、多様なクライアントの価値観、解釈にきめ細やかな対応が可能になると考えられる。

通常、遺伝カウンセリングは表 32 のような流れで行われる。

まず、遺伝カウンセリングではクライアントがどんな相談で来院したかを把握するのが重要である。ときには漠然とした不安をもって来院することもあるが、そのようなときにはクライアントの不安に共感しつつ、問題点を明確にする必要がある。

本人とその家族の遺伝学的情報を聴取し、家系図をまとめる。家系図では、医学的な情報の収集のみならず、家族の情緒的な交流の度合いなども推し量れることもあり、その後のカウンセリングには有用な情報をもたらすことも多い。

次に家系や疾患の情報を収集したうえで重要なのはやはり診断の確定である。診断が正しくなければ、その後の方向性も変わってくるので留意する。

その後、遺伝的なリスク、対応などの情報提供を行うが、クライアントの理解度を確認しながら行うのが望ましい。また医学的な情報のみではなく、心理社会的な支援の状況などを加えながら伝えることが大切である。

HHT の相談では、「親が HHT と診断されているが、自分も同じ症状をもつかどうか心配なので相談したい」あるいは「子どもへ遺伝する確率が知りたい」「HHT の遺伝子検査を希望したい」といった内容が考えられる。遺伝カウンセリングで得られた情報をもと

に遺伝子検査を受ける、受けないなどの選択がスムーズにできるよう支援していくことになる。

2. HHT の遺伝カウンセリング

a. 情報提供

HHT の遺伝カウンセリングではクライアントに対して、遺伝、遺伝子、遺伝学的検査の方法などが提供される。詳しくは第 3 章病因 (17 頁) を参照されたい。

主に提供される情報を述べると、常染色体優性遺伝形式をとり、患者の次の世代には 50% (1/2) の確率で遺伝子変異が伝わる可能性があること、浸透率は家系ごとに異なり、また年齢と関連した浸透率を示すことが知られていることなどが話題になる。HHT では新生突然変異はまれであり、多くの患者は両親のどちらかが罹患しているとされているので、相談に来たクライアントは疾患に関して、想像がつきやすいかもしれない。

遺伝学的検査で遺伝子変異が判明した場合に、症状との関連はよく質問に上がる点である。遺伝子型と臨床症状の関連は、Shovlin ら (1997) の研究によると表現型のバリエーションは特定の *ENG* 遺伝子変異とは関連がないだろうとしているが²⁾、内臓動脈奇形の発生頻度は変異遺伝子に関連し、脳動脈奇形は HHT1 の変異をもつ患者によくみられ、肝動脈奇形は HHT2 の変異に起因することがわかっている^{3,4)}。クライアントの知りたい情報は何か、どの程度提供すると理解しやすいかなどをはかりながら、説明を考えていくとよいだろう。

リスクのある家系員に対しては、発端者の遺伝子変異が判明している場合には遺伝学的検査の提供が可能になる。遺伝子変異が認められれば、早期診断と治療により、重篤な症状を予防できると考えられる。また、遺伝子変異が不明の場合には、臨床的な検査について情報提供されることが適切である。

遺伝医療の知見は日々進歩しているため、最新の情報に常にアクセスするよう心がけ、クライアントやその家族が最も適切な意思決定ができるように支援していくことは重要である。

b. カウンセリングの実際

症 例: 60 歳代女性

家族歴: 実母に鼻出血, 脳梗塞の既往あり. 成人した子どもが 3 人いるが, 第 1 子は思春期頃より鼻出血を認めている.

現病歴: 中学生頃より鼻出血の反復があり, 3 年前に鼻中隔矯正術を受けた. 鼻粘膜に複数の小出血点を認め, また同様の所見が手指先にもみられた. 40 代で胃・十二指腸潰瘍にて出血の既往があり, 内科的治療を受けていた. 8 年前に手術を行い, 以降下血なし. 10 年前より胆石の経過観察. 2 年前に大量の鼻出血にて入院. その際に Osler 病ではないかといわれた. 今回, 遺伝学的検査を希望して来院した.

遺伝カウンセリング経過: 初回, Osler 病の遺伝子, 遺伝形式について臨床遺伝専門医より情報提供がなされた. 臨床症状から本人が Osler 病であることはほぼ確実であるので, 遺伝学的検査は本人よりも家族へのメリットにつながると考えられることが話された. クライアントはインターネットでも病状をよく調べており, 自分の状態を客観的に分析することもできていた. 家族にも相談のうえ, 次回, 遺伝学的検査について希望されるかどうかのカウンセリングを行うことになった.

2 回目には遺伝学的検査を希望され, 検査の詳細な内容説明を受け, 同意された.

自分と同様鼻出血を繰り返す子どもに検査のことを伝えたが, 病気についても楽観的であまり心配している様子はなかったとのことだった. 検体は徳島大学大学院バイオサイエンス研究部の東博之先生に依頼し, 検査を実施した.

3 回目のカウンセリングでは結果が開示され, *ACVRL1* (*ALK-1*) 遺伝子 (OMIM601284) の exon 10 に変異を認めた. 遺伝子変異より HHT2 型であることが確定した. 本人の結果の受け止めは良好であった. 検査についても事前に家族に伝えられていたので, 結果も自分で説明できると話された.

結果から, 家系員の症状をもつ方たちへの健康管理につなげていくことになった. 発症している子どもについては, 希望があれば遺伝カウンセリングの体制が整っていることを伝えて頂き, クライアントともに紹介医にて, 引き続き継続治療となった.

c. 症例の考察

遺伝学的検査による確定診断が行われることも多くなったが, その際には検査によってどのようなことが判明するか, 家族にはどのような影響があるか, などについても説明を行い, 結果が出た際に自分がどのように考えるか, 家族にはどう伝えればよいかなど, シ

ミュレーションできることは重要である.

また, 遺伝学的検査によって, 遺伝子変異が検出されなかった場合, 臨床症状がある場合には診断の否定にはならず, 検査が 100% 検出可能ではないことを検査実施前に十分理解を促すことも必要であろう.

このクライアントのように遺伝学的検査によって診断が確定すれば, その後の予測できる症状への対応が可能になり, 健康管理に役立てられる. また, 症状がない他の家系員の発症前診断へつながらせる可能性もある. その際には遺伝関連 10 学会によるガイドライン⁵⁾に即しながら, 実施する必要があるだろう.

おわりに

遺伝性疾患の原因遺伝子の同定によって病態の解明も進められている. 遺伝子が判明することにより, 病態を把握し, 臨床的なマネージメントに役立つ情報が得られるだろう. 遺伝学的検査の実施には個々人が自発的に考えることができるように遺伝カウンセリングでのコミュニケーションが公平に利用できるように, 遺伝医療システムの充実が望まれる.

謝辞

遺伝子検査を実施して下さいました現 JA 徳島厚生連阿南共栄病院内科 東博之先生に深謝いたします.

文献

- 1) A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genetic Couns.* 2006; 15: 77-83.
- 2) Shovlin CL, Hughes JM, Scott J, et al. Characterization of endoglin and identification of novel mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 1997; 61: 68-79.
- 3) Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Mutations and manifestations. *Am J Med Genet.* 2006; 140A: 463-70.
- 4) Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, et al. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* 2005; 258: 349-55.
- 5) 遺伝医学関連学会. 遺伝学的検査に関するガイドライン (2003).

〈浦野真理 斎藤加代子〉

2

告知後の家族支援

POINTS

- ◎ 遺伝性出血性末梢血管拡張症の診断の告知にあたっては適切な家族支援を併せて考える必要がある。
- ◎ 疾患告知が本人・家族にもたらす心理反応と障害受容の過程を理解しておくことは支援に役立つ。
- ◎ 支援の実際としては、医療的ケアを柱とするものの、様々な社会資源を含めた関連する情報も含めた包括的支援が求められる。
- ◎ 家族会の活動は不明であるが、医療機関が関与してたとえ少人数でも家族同士の交流の機会（ピアカウンセリング）を設定することは有益であろう。

遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）は、常染色体優性遺伝性疾患であり、その特徴として複数の臓器にわたる多彩な症状を呈すること、外表的（顔面などを含め、人に気付かれる）異常を伴いやすいこと、生涯にわたって合併症の心配があること、決して予後不良な疾患ではないものの、ときに致死的な重篤な合併症も呈しうること、家族内再発の心配があること、などをあげることができる。疾患の診断による適切な健康管理は必須である。ただその告知は家族に大きな心理的負担を生じる。本疾患の告知を受けた家族の支援に役立つと思われる基本的な考え方について記述したい。

1. 疾患の告知が家族にもたらす心理的反応と障害受容

a. 段階説と螺旋説

Drotar ら（1975）は奇形をもつ児の出生に対する両親の心理的反応の過程として、ショック→否認→悲嘆・怒り→適応→再起、の5段階モデルを提唱した¹⁾（図128）。突然生涯にわたる“障害”をつきつけられた親が大きなショックを受けて、障害否定、悲嘆、やり場のない怒りといった感情をもつことを当然の（もつといえればその後の受容にいたるために必須な）反応ととらえ、それを経て多くの親は障害をもつ子を受容していくとする説である。つらくとも現実と向き合

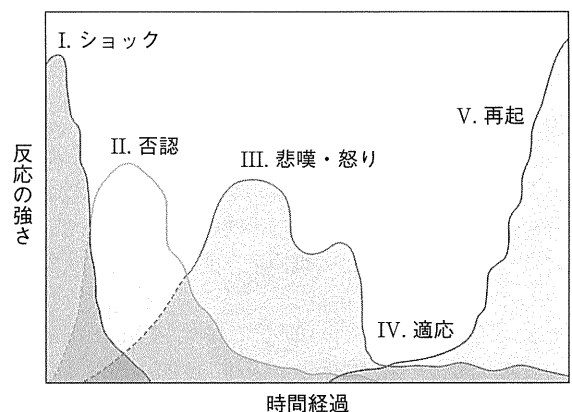


図128 奇形をもつ児の出生に対する両親の正常な反応段階のモデル（文献1から改変）

い悲しむことはその後の立ち直りのためにどうしても必要な過程である。また千代は遺伝性疾患など長期にわたる障害の受容理論として、キュープラーロスの有名な死の受容理論（否認→怒り→取引→抑うつ→受容）にさらに反応期と解脱を加えた段階理論を提案している（表33）²⁾。

一方、中田（1995）は、親の内面には障害を肯定する気持ち（適応）と障害を否定する気持ち（落胆）の両方の感情がいわば表と裏の関係で常に存在し、適応と落胆がときによって交互に入れ替わって現れる、そしてその揺れ動きの振幅は時間経過とともに小さく安定的になっていく、という螺旋形モデルを提唱した³⁾（図129）。

表 33 千代による障害受容経過の段階理論

段階	状況
1. 驚愕・ショック	告知された瞬間に訪れる正常な反応。告知前の準備状況により程度が異なる。
2. 否認	「まさか、なにかの間違いではないか」という否定的な反応。正常反応。否認はショックを和らげる正常な精神機能。
3. 罪悪感・怒り	「いったいなぜこんなことに……」と、どこにももっていきようがない「怒り」や、過度に自分を責める反応。受容に至る生理的な反応。
4. 取引	「ダウン症はまちがいないとしても、知的発達はある正常なこともあるのですね」などと部分的な受容段階。一部を受け入れることにより、他の受け入れがたいテーマを拒否する保証を得ようとする。
5. 抑うつ	受容へと向かう経過で抑うつ状態が出ることがある。症状が強い場合は精神科への紹介も必要。
6. 受容	1つの目標といえる重要な段階。ただ、現実を受け入れざるを得ない「あきらめ」に近い場合もある。数カ月、数年かかることもまれではない。
7. 反応期	受容ができた段階で、新しい状況に積極的に適応しようとする。医療従事者の専門性や知識を生かした対応が機能する。
8. 解脱	

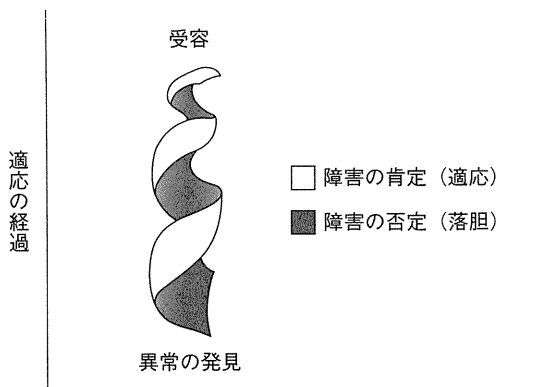


図 129 障害の受容の過程：螺旋形モデル

(文献 3 から改変)

段階説と螺旋説のどちらがより正しいということではなく、このような家族の心理状況の推移のあり方を理解することが大切である。医療者は家族に内在する潜在的な受容の力を信じつつ、ていねいで継続的な家族の気持ちに寄り添う支援をしていくことが重要といえるだろう。そして、障害のあることが本人・家族に必ずしも負となるばかりではなく、人間として成長し、より深い意味をもつ人生を前向きに進んでいくこともまれではない、という真実も医療者は知っておく必要がある。

b. 受容に影響を及ぼす要因

家族が障害を受容するのにプラスに影響を及ぼすと考えられる状況を表 34 にあげた。これらの要因をで

表 34 家族の障害の受容を支える要因

良好な夫婦家族関係
育児における（肉体的・時間的）余裕
経済的な安定
医療者など関連者からの親身な支援
育児に困ったときの社会支援
相談できる人の存在
仲間の存在
地域社会の理解
就園・就学・進学・就職などの場面での理解ある対応
十分な病識と将来の見通し
子どもの成長を通じた親子の愛着形成

きるだけよい状況に導いていくという方向で家族支援を考えることができる。逆にこれらが不足する状況はプラスにならないばかりではなく受容の足を引っ張ることにもなる。

2. 実際の家族支援

a. 告知について

告知のあり方はその後の家族支援にとっても大きな影響を及ぼす。告知において配慮すべき点を以下に記す⁴⁾。

1) 環境の配慮

可能な限り両親揃って話をし、プライバシーが確保できる部屋とゆとりある時間を確保し、できれば医師のみではなく他の医療者(看護師や遺伝カウンセラー)

の同席（家族理解の確認と心理的不安などへの対応）も考慮する。

2) 伝えるべき情報

疾患の自然歴情報（原因，病態，症状，治療法）と今後の方針を正確に伝える。その他社会福祉資源情報など役立つ関連情報も提供したい。

3) 言葉・表現の配慮

“異常”，“重い”，“無理”，“初めて見た”，“特殊”といったショックを受けるような表現はできるだけ避ける。また，両親の気持ちを慮るあまりに，事実とは異なる楽観的な見通しを言ってはならない。

4) 次回の予約を決める

次回の外来予約を決めて，後日親が疾患について質問できる機会を確保する。告知時には親が頭が真っ白になって何も覚えていないこともある。また，次回の予約をきちっと決めることは患児と家族のことを継続して支援していききたい気持ちの具体的なメッセージともなる。さらに，健康管理や関連する様々な支援につながるにはどうしたらいいか，具体的に計画を一緒に考えて援助していく行動も大切である。患者家族のための実際の行動は言葉より相手の心に通じる。特に告知後の混乱時には手厚く親切にしたい。

b. 疾患の情報による健康管理

診断を患児の健康管理に生かすことが遺伝性疾患の診療の基本である。疾患情報に基づいた，合併症の早期発見・治療などの包括的な健康管理を計画する。そのためには本疾患についての十分な知識と経験をもつ専門医療機関への紹介あるいは連携も考慮されるべきであろう。適切な継続的な医療支援は家族の疾患受容に寄与する医療者の最も本質的な支援であろう。

c. 関連する社会福祉資源への連携

疾患の症状によって生じる生活上の負担や困難さがある場合，利用できる社会福祉資源があればそれにスムーズにつながるように援助したい⁵⁾。相談の窓口としては，医療機関（メディカルソーシャルワーカー），福祉事務所，児童相談所，保健所・保健センター，療育施設などがあげられる。地域連携の福祉資源を表35にあげた。また，様々な遺伝性疾患でセルフサポートグループ（家族会）が活動しているが，残念ながら本疾患での家族会はないようである。家族会は（もちろ

表 35 地域連携資源

医療費公費負担
小児慢性特定疾患 育成医療 高額療養費支給制度 乳幼児医療 養育医療 更生医療
手帳
身体障害者手帳 療育手帳
手当
特別児童扶養手当 障害児福祉手当 在宅重度心身障害者手当 傷病手当金 障害年金
家族生活支援
レスパイトケア ショートステイ ホームヘルプ

ん参加は任意だが）医療機関では得られない生きた情報を持ち，またピアカウンセリングとしての機能も発揮する大変貴重なものである。

<医療機関で行う疾患集団外来>

遺伝性疾患を告知された家族に，正確に十分な情報を得て疾患を理解し，これからの生活の見通しをもつとともに，疾患をもつことを受け止めて前向きに生活していくための心理的支援を医療施設でどのように行うことができるのであろうか？ その問いに答える試みとして，筆者の所属する埼玉県立小児医療センターでは通常の個別遺伝外来だけではなく，各々の疾患についての情報提供・家族間での意見交換を柱とした集団外来に取り組んでいる⁶⁾。遺伝外来に通院中の家族と関係者を対象として，疾患の概説（原因，遺伝性，自然歴，トピック）を講演の形で情報提供し，質疑応答と家族や関係者間での自由な意見交換を行っている。今までに30近くの疾患をとりあげた（継続して開催しているものも多い）。家族へのアンケートでは9割以上が参加してよかったと回答し，その理由は情報が得られたこと，心理的サポートになったというものが多かった。我々は，診断告知された家族のその後の

不安と孤独が医療者の予想以上に深刻であることを学んだ。集団外来はいわゆるピアカウンセリングの効果をもたらしているものと考え、参加家族は数家族から数十家族と疾患によって幅広い、最近では2家族という最低人数の集団外来も開催した。集団外来を計画する場合に（特に人数が少ない場合）、患児・患者の病状や心理的状況が集団外来に誘うのに適当かどうかは臨床者として判断が必要である（もちろん、強制はしない）。HTTにおいても専門機関に複数の患者が受診している場合には（あるいは院外の患者へも呼びかけて）、このような疾患集団外来の開催も可能であろう。診断告知を受けてその後も通院する医療機関でこのような場が設定されることは告知後の支援として有益となる。同じ境遇で、理屈ではなく心で共感できる人と一人でも知り合えると、その後の生きる大きな力となることを感じている。特に家族会の活動がない疾患で

は積極的に考慮されてよいと考える。

■文献

- 1) Drotar D, Baskiewicz A, Irvin N, et al. The adaptation of parents to the birth of an infant with a congenital malformation: a hypothetical model. *Pediatrics*. 1975; 56: 710-7.
- 2) 千代豪昭. クライアント中心型の遺伝カウンセリング. 東京: オーム社; 2008. p.91-6.
- 3) Nakata Y. A parental response to having a child with developmental disorders: a stage model or chronic sorrow? *Waseda Psychol Rep*. 1995; 27: 83-92.
- 4) 大橋博文. 染色体検査の結果をいかに家族に伝えるか—配慮の実際. *小児内科*. 2009; 41: 873-5.
- 5) 田中総一郎. 染色体異常症における社会的資源と地域連携. *小児科診療*. 2004; 67: 260-6.
- 6) 大橋博文, 清水健司, 小島美佐子. 遺伝相談事業・ダウン症候群総合支援 (DK) 外来. *埼玉医誌*. 2008; 24: 223-8.

〈大橋博文〉

3 妊娠の影響

POINTS

- HHT 合併妊娠では PAVM の増大，胎児の低酸素血症による子宮内発育遅延の可能性が示されている。
- 妊娠後期での喀血，血胸も報告されている。
- 通常分娩に比較すると HHT 合併妊娠は高リスクである。
- 妊娠，出産する可能性のある患者は，妊娠前の診断と治療が原則である。
- 妊娠前の肺動静脈奇形のスクリーニングとインターベンション治療が有効である。

1. HHT 合併妊娠の問題点

a. 問題となる合併症

HHT の頻度は欧米では 5,000~8,000 人に 1 人であり¹⁾，女性に多く 10,000 人に対し 2 人である²⁾。本邦では欧米に比しまれな疾患と認識されていたが，本邦における頻度も欧米と変わらないとの報告がある^{3,4)}。したがって，HHT 合併妊娠を経験する頻度も欧米なみになることが予想される。無症状の HHT 女性をスクリーニングすると，肺動静脈奇形 (PAVM) が 48%⁵⁾，脳 AVM (CAVM) が 10%⁶⁾，肝 AVM がおよそ 30%⁷⁾，背髄 AVM (spinal AVM) が 0.3~1% にみられた。

b. 肺動静脈奇形 (PAVM)

HHT 患者の妊娠の際に，特に問題となるのは PAVM の合併である。AVM は生下時より存在しているが，通常幼少期には無症状で，20~30 歳代で臨床的に発見されることが多い^{8,9)} (図 130)¹⁰⁾。PAVM の合併症としては，右-左シャントによる低酸素血症，瘤の破裂による喀血・血胸，中枢神経系の塞栓症，膿瘍などがある¹¹⁻¹⁵⁾。また，妊娠中の PAVM の増大も報告されている^{12-14,16-18)}。増大は妊娠第 2~3 期 (4~5 カ月) に多くみられ，それに伴い合併症の生じる危険性も高くなる^{14,16,19-21)}。妊娠中の PAVM の増大，瘤の破裂の機序は，妊娠中は体循環量が 40%，心拍出量が 30~50% 増加するのに加えて^{20,22)}，プロゲステロンの上昇

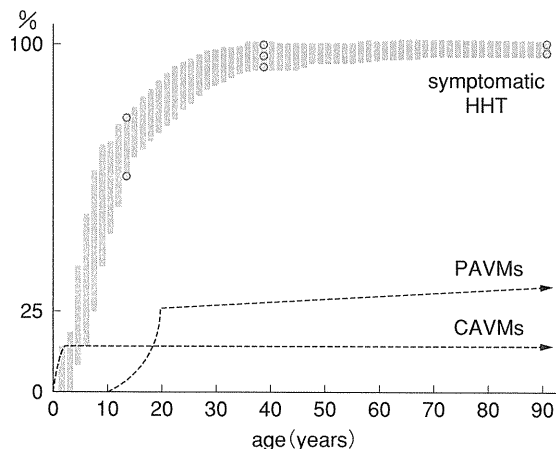


図 130 HHT 症状の出現年齢 (Begbie ME, et al. Postgrad Med J. 2003; 79: 18-24)¹⁰⁾

PAVM: pulmonary AVM, CAVM: cerebral AVM

により小動脈平滑筋が弛緩し PAVM 内の血管の拡張をきたし，PAVM へ血流の増加をきたすため PAVM が増大，破裂する危険が高まると考えられている^{20,23)}。

HHT 患者 47 名の妊娠 161 回のうち，PAVM を認めない 138 回と PAVM を認める 23 回を比較した結果，PAVM のない妊娠では 1 例の脳血管の合併症を認めたのみであったのに対し，PAVM のある妊娠では 6 例の肺内シャントの悪化，2 例の致死的な肺出血，2 例の脳血管の合併症が認められた¹⁶⁾。また，PAVM を伴う妊娠 26 症例のレビューでは，50%に血胸，26%に血痰，15%にシャント増悪，8%に脳梗塞を認め，うち 3 例が死亡 (肺出血 2 例，脳梗塞 1 例) した。これらの症状発現時期は，妊娠 2~3 期が 85%であった²⁰⁾。

c. 脳動静脈奇形 (CAVM), 脊髄動静脈奇形 (spinal AVM)

PAVM に次いで考慮を要するのは中枢神経系に生じた動静脈奇形である。HHT に脳動静脈奇形を合併した場合でも、多くは正常な妊娠経過をとるが、分娩に際しては、脳出血予防のために選択的帝王切開術が望ましい。その場合、HHT 患者の 1~2% に合併する脊髄動静脈奇形 (spinal AVM) は硬膜外麻酔を行う場合に危険であり、妊娠前に MRI 検査でその存在を否定する必要がある¹⁰⁾。

d. 胎児への影響

HHT が胎児に与える影響について考慮する必要がある。HHT 合併妊娠でも流産率は増加しないとされているが、びまん性に PAVM が認められる症例で低酸素血症を伴うものでは流産率が上昇し、低酸素血症を是正すると妊娠に至り健児を獲得したとする報告もみられる²⁴⁾。また、PAVM を伴う HHT のため妊娠中に慢性的な低酸素が持続すれば子宮内胎児発育遅延の原因となりうる^{24,25)}。

e. 患者教育

患者への説明も重要である。ほとんどの患者夫婦にとって出産は平穏無事なものであるが、HHT は常染色体優性遺伝形式をとるため、胎児には 50% の確率で遺伝する。また前述の PAVM の増大による合併症が起こりうること^{2,10)}など、遺伝性疾患としての患者教育を行う必要がある。

2. 治療

a. 妊娠前の治療

PAVM の治療が適応となるのは、右-左シャントからの奇異性塞栓症による一過性脳虚血発作 (TIA) や脳梗塞、また右-左シャントを介し静脈系から動脈系に細菌が移行して起こる脳膿瘍の危険性が増大する状況である。具体的には、PAVM が進行性に増大する場合、塞栓症を併発する場合、症候性の低酸素血症を伴う場合、そして PAVM の径が 2 cm 以上または流入動脈が 3 mm 以上の場合とされる^{26,27)}。PAVM の治療は、低侵襲性、低合併症率、繰り返し可能な点、機材の進歩などから、手術より塞栓術が第 1 選択となっている

る^{28,29)}。

妊娠 HHT 女性の場合には前述のような合併症を伴うことがあるため、HHT 女性に対しては、妊娠前に PAVM の有無および程度について精査を行うべきである¹⁹⁾。143 名の HHT および PAVM 患者のうち、11 例 (8%) に入院を必要とする咯血、血胸がみられた。11 例中 7 例が女性で、3 人が妊娠中に肺出血があった。その 11 家族をスクリーニングしたところ 45 人中 36 人 (80%) に肺血管造影で PAVM がみられた。この結果から HHT 患者の家族で、特に出産可能な年代の女性はスクリーニングが推奨される¹⁹⁾。さらに HHT 女性 199 名 484 妊娠での合併症の検討では、74% が妊娠前に HHT と診断されておらず、1.4% が PAVM 出血、1.2% が脳卒中、1.0% に母体死亡であった。通常分娩に比較すると HHT 合併妊娠は高リスクと考えられるが、妊娠前に HHT の診断を得て、インターベンションされている群の予後が良好であったこと²⁾より、妊娠前に PAVM を治療することが推奨される^{2,10,25)}。

b. 妊娠中の治療

妊娠中に施行したカテーテル塞栓術の報告によれば、7 例の妊娠中の女性に PAVM の経カテーテル的塞栓術が施行され、全例で明らかな合併症を生じることなく、無事出産に至っている。塞栓術は妊娠 16~36 週の間に行われており、胎児被曝は 50~220mrad であった²⁰⁾。本邦においても、未治療であった HHT 合併妊娠に対して、妊娠第 9 週に被曝の線量当量が頸部で 1.243 mSv、腹部で 0.129 mSv と安全にコイル塞栓を施行しえた報告がある³⁰⁾。

妊娠中の経カテーテル塞栓術においては、胎児被曝の問題が重要である。放射線の影響には 2 種類あり、

表 36 職業被曝に対する線量限度 (館悦子, 他. 日胸. 2002; 61: 542-6)³⁰⁾

実行線量限度	100 mSv/5 年 50 mSv/1 年
女子	5 mSv/3 カ月
妊娠から出産までの内部被曝	1 mSv
等価線量	
眼の水晶体	150 mSv/年
皮膚	500 mSv/年
手および足	500 mSv/年
妊婦の腹部表面	2 mSv (妊娠期間中)

表 37 胎児期の放射線被曝による影響 (館 悦子, 他. 日胸. 2002; 61: 542-6)³⁰⁾

	影響	胎児期の分類 (受精後)	閾線量
確定的影響	胚死亡	着床前期 (0~9 日)	50~100 mSv
	奇形	器官形成期 (2~8 週)	100 mSv
	発育遅滞	胎児期 (8 週~出生)	100 mSv
	精神発達遅滞	胎児期 (8 週~出生 特に 8~15 週)	120~200 mSv
確率的影響	発癌	全期間	なし
	遺伝的影響	全期間	なし

影響の発生する最小の線量である閾 (しきい) 線量を超えた場合に影響があらわれる確定的影響と、閾線量がなく、被曝線量に比例して影響の発生率が増加すると考えられる確率的影響とに分けられる。胎児期の放射線による影響は、被曝の時期とその閾線量について国際放射線防護委員会 (International Commission on Radiation Protection: ICRP) から勧告 (表 36, 37)³⁰⁻³²⁾ が出されている。熟練した術者によって通常の塞栓術が施行されれば、この閾線量を超えることはまずないと考えられる。塞栓術を施行する時期に関しては、母体の合併症の防止という観点からすれば、妊娠第 2 期以降 (14 週以降) では PAVM 増大による合併症が増加することから、それ以前の施行が望ましい。一方、胎児への放射線の影響からは、できるだけ遅い時期のほうが安全である。特に、器官形成期までは発生学的にも奇形発生の感受性の強い時期であり、できるだけ避けたほうがよい。

3. HHT 合併妊娠への対応

通常分娩に比較すると HHT 合併妊娠は高リスクであり、妊娠前に肺動静脈奇形のスクリーニングと治療が必要である。妊娠を考えている HHT の女性患者は特に肺動静脈奇形の検査を受けるべきであり、経カテーテル塞栓術により、肺からの塞栓症や低酸素血症を予防・減少させ、妊娠合併症を軽減させることができる。また突然の血痰、呼吸困難があれば、ただちに受診し、緊急入院する必要がある^{2,10)}。妊娠、出産する可能性のある患者は、妊娠前の治療が原則であるが、未治療の PAVM の妊娠例では、妊娠初期には、酸素吸入により胎児の低酸素血症を予防し、待機的に妊娠中でも塞栓術を試みるという選択肢もある^{21,24,30)}。

妊娠前の HHT 症例をみたときは内科、皮膚科、耳

鼻科などの専門医とも連携をとりつつ、詳細な問診、全身検索を行い、十分な疾患説明と遺伝疾患としての患者の教育、妊娠前の治療を行う^{2,10)}。また HHT 合併妊娠の際も、単科のみで対応するのではなく、産科、内科、皮膚科、耳鼻科など医療チームとして出産に向け対応する必要がある^{2,10)}。

■文献

- 1) Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med.* 1999; 245: 31-9.
- 2) Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, et al. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG.* 2008; 115: 1108-15.
- 3) 寺田 豊, 塩谷隆信, 渡邊博之, 他. 多発性肺動静脈瘻を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症の 1 例. *日呼吸会誌.* 1999; 37: 915-21.
- 4) 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.
- 5) Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 994-1000.
- 6) Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJJ, et al. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg.* 2000; 92: 779-84.
- 7) Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int.* 2006; 26: 1040-6.
- 8) 高橋康二, 古瀬 信, 油野民夫. 肺動静脈瘻の診断と IVR. *画像診断.* 1999; 19: 1206-16.
- 9) 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: 707-12.
- 10) Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary

- haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J.* 2003; 79: 18-24.
- 11) Moore BP. Pulmonary arterio-venous fistula. *Thorax.* 1969; 24: 381.
 - 12) Swinburne AJ, Fedulla AJ, Gangemi R, et al. Hereditary telangiectasia and multiple pulmonary arteriovenous fistulas. Clinical deterioration during pregnancy. *Chest.* 1986; 89: 459-60.
 - 13) Gammon RB, Miska AK, Keller FS. Osler-Weber-Rendu disease and pulmonary arteriovenous fistulas. Deterioration and embolotherapy during pregnancy. *Chest.* 1990; 98: 1522-4.
 - 14) Laroche CM, Wells F, Schneerson J. Massive hemothorax due to enlarging arteriovenous fistula in pregnancy. *Chest.* 1992; 101: 1452-4.
 - 15) Bevalacqua FA, Ordorica SA, Lefleur R, et al. Osler-Weber-Rendu disease. Diagnosis and management of spontaneous hemothorax during pregnancy. *N Y State J Med.* 1992; 92: 551-2.
 - 16) Shovlin CL, Winstock AR, Peters AM, et al. Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM.* 1995; 88: 879-87.
 - 17) Hoffman R, Rabens R. Evolving pulmonary nodules: multiple pulmonary arteriovenous fistulas. *Am J Radiol.* 1974; 120: 861-4.
 - 18) Eplin MS, Varner MW. Progression of pulmonary arteriovenous malformation during pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 1997; 52: 248-53.
 - 19) Ference BA, Shannon TM, White RI, et al. Life-threatening pulmonary hemorrhage with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest.* 1994; 106: 1387-90.
 - 20) Gershon AS, Faughnan ME, Chon KS, et al. Transcatheter embolotherapy of maternal pulmonary arteriovenous malformations during pregnancy. *Chest.* 2001; 119: 470-7.
 - 21) Saluja S, Henderson K, White RI Jr. Embolotherapy in the bronchial and pulmonary circulations. *Radial Clin North Am.* 2000; 38: 425-48.
 - 22) Lapinsky SE, Krucznski K, Slutsky AS. Critical care in the pregnant patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152, 427-55.
 - 23) McClausland AM, Hyman C, Winson T, et al. Venous dispensability during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1961; 81: 472-9.
 - 24) Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations characteristics and prognosis. *Chest.* 2000; 117: 31-8.
 - 25) 杉山奏子, 迎 寛, 石井 宏, 他. 妊娠を契機に増悪した遺伝性出血性末梢血管拡張症に伴う多発性肺動静脈瘻の1例. *日呼吸会誌.* 2006; 44: 340-4.
 - 26) White RI Jr, Pollak JS, Wirth JA. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis and transcatheter embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 1996; 7: 787-804.
 - 27) Lee DW, White RI Jr, Eggin TK, et al. Embolotherapy of large pulmonary arteriovenous malformations: long-term results. *Ann Thorac Surg.* 1997; 64: 930-40.
 - 28) White RI Jr, Lynch-Nylan A, Terry P, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology.* 1988; 169: 663-9.
 - 29) 塩谷隆信, 進藤 勉, 佐野正明, 他. オスラー病に合併した多発性肺動静脈瘻に金属コイルによる塞栓術が奏効した1例. *日胸.* 1995; 54: 763-8.
 - 30) 館 悦子, 橋本 学, 佐藤公彦, 他. 妊娠中に肺動静脈奇形塞栓術を施行した1例. *日胸.* 2002; 61: 542-6.
 - 31) 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Ann ICRP.* 1991.
 - 32) 草間朋子. 妊娠と放射線. *日本医師会雑誌.* 2000; 124: 367-70.

〈佐野正明〉

4

フォローアップの留意事項

POINTS

- HHT 患者あるいは HHT が疑われる患者は、定期的経過観察を受ける必要がある。
- HHT 患者では深部静脈血栓症の予防が重要である。
- HHT 患者あるいは家族では、脳出血、脳梗塞、脳膿瘍の 3 つのタイプの脳疾患の注意が必要である。
- PAVM 合併 HHT 患者においては、歯科あるいは外科治療の際には、心内膜炎を予防する目的から、予防的な抗生物質の投与が推奨される。
- PAVM 合併 HHT 患者の航空機による旅行では喀血、血胸のリスクがあり、スキューバダイビングは避けるべきである。

1. フォローアップ

確実に HHT と診断された人、家族歴に基づいてリスクがあると判断される人、分子遺伝学的検査による除外ができない人の経過観察には、以下のフォローアップが推奨される¹⁾。

- 1) HHT に詳しい医療従事者による年 1 回の鼻出血、その他の出血、息切れ、運動耐容能の低下、頭痛、その他の神経症状の病歴の評価。
- 2) 貧血を適切に治療するための定期的なヘマトクリット/ヘモグロビンの測定。
- 3) 約 3~5 年毎のコントラスト心臓エコー法あるいは胸部 CT を用いた PAVM の再評価。

2. 深部静脈血栓症の予防

HHT 患者では、一般的に重大な虚血性疾患あるいは血栓塞栓症を防ぐ目的で抗凝固療法（あるいは抗血小板療法）が必要になる^{2,3)}。特に、PAVM に起因する脳膿瘍のために入院治療した HHT 患者では、深部静脈血栓症の危険が高い場合には予防的な抗凝固療法を必要とする^{4,5)}。もし、深部静脈血栓症が発生したときには、ヘパリンあるいはワルファリンを治療用量で投与

する²⁾。経験的に、鼻出血は悪化しやすいが、抗凝固療法は多くの患者において十分に耐えることができるが、しかし、消化管出血に関しては十分に注意しなければならない^{2,5)}。

3. 脳卒中のある HHT 患者

HHT 家系の家族が脳卒中様発作を起こした際に、かかりつけ医は、それらには、脳出血、脳梗塞、脳膿瘍の 3 つのタイプがあることを留意する必要があるとともに、HHT の神経学的徴候は、HHT の脳血管奇形による合併症に比べて PAVM を介しての奇異性塞栓症に起因することが多いことも知っておく必要がある^{2,6)}。

脳膿瘍の補助診断に初期から MRI を考慮するなど、通常の脳卒中の管理指針を変更する必要がある^{2,6)}。経験的に、虚血性脳血管障害では、抗血小板療法は十分に耐えられる。AVM の存在する可能性がある際の血栓溶解療法は絶対的禁忌であるということは認識される必要がある⁷⁾。

4. 歯科治療

PAVM が合併した HHT 患者においては、歯科ある

いは外科治療の際には、心内膜炎を予防する目的から、予防的な抗生物質の投与が推奨されている^{8,9)}。口腔内細菌と脳膿瘍の関連がエビデンスとして強調されているが、American Heart Association¹⁰⁾や British NICE ガイドライン¹¹⁾では、「感染性心内膜炎のリスクがある器質的な心疾患に対しての予防的抗菌薬投与は、多くの患者では不要である」と、前述の推奨と異なる見解を示している。

5. 航空機による旅行, スキューバダイビング

理論的に、航空機による低酸素血症と静脈血栓症に関する危惧があるが、HHT に関しては限られたデータしか報告されていない。PAVM に起因する低酸素血症にある患者が特に医療相談などなく特に悪化せずに航空機旅行を行った事例がある²⁾。一方で、大西洋を横断する旅行直後に脳梗塞や深部静脈血栓症になった症例報告⁵⁾もある。また、飛行中に PAVM の出血 (1例は咯血, 1例は血胸) の症例報告¹²⁾もみられる。

PAVM のある患者あるいは HHT で右-左シャントが陰性でない患者では、スキューバダイビングは避けるべきである¹⁾。

6. 展 望

数十年が経過して、近年、HHT の病態・診断・治療に関して、科学のおよび医学的に大きな進歩がみられる^{1,2)}。HHT の治療方法や遺伝子診断などに関しては、今後もさらに進歩することが大いに期待される場所である。しかしながら、こうした現況においても、臨床医と科学者にとって最も大切なことは、HHT 患者や家族の声に対して常に十分に耳を傾けることである²⁾。

■文献

- 1) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia). GRJ GeneReviewsJapan. <http://grj.umin.jp>
- 2) Shovlin CL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Pathology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* (2010), doi: 10.1016/j. bre. 2010.07.001
- 3) Dupuis-Gorod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1447-56.
- 4) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* published online June 23, 2009. Doi: 10.1.1136/jmg. 2009.069013
- 5) Shovlin CL, Sulainam NL, Govani FS, et al. Elevated factor VIII in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2007; 98: 1031-9.
- 6) Maher CO, Piepgras DG, Brown RD, et al. Cerebrovascular malformations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke*. 2001; 32: 877-82.
- 7) Shovlin C. Ischemic stroke and thrombolysis-time to consider the HHT question. *BMJ* 2009: http://www.bmj.com/cgi/eletters/339/nov11_1/b4584
- 8) Chan P. Antibiotic prophylaxis for patients with hemorrhagic telangiectasia. *J Am Acad Derm*. 1992; 26: 282-3.
- 9) Shovlin CL, Bamford KB, Wray D. Post-NICE2008: Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J*. 2008; 205: 531-3.
- 10) Wilson W, Taubert K, Gewirtz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki disease Committee, Council on Cardiovascular surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc*. 2008; 138(739-45): 747-60.
- 11) Wray D, Ruiz F, Richey R, et al. Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis for dental procedure-summary of the NICE guideline. *Br Dent J*. 2008; 204: 555-7.
- 12) Pelage JP, Bilvet S, Blondel JH, et al. Embolization of ruptured pulmonary arteriovenous malformations in HHT patients. *Hematol Meet Rep*. 2009; 3(3): 25-6.
(塩谷隆信 村田勝敬)