

# HHT の EBM International Guideline

(Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Med Genet published online June 23, 2009. Doi: 10.1136/jmg.2009.069013 より引用<sup>注1)</sup>)

遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) は、臨床的に重篤になる脳、肺、胃腸、肝動静脈奇形を高率に合併する、少なくとも推定 1/5000 の有病率で存在する常染色体優性遺伝性疾患である。HHT は過小評価され、家族は、小児期や成人期における生命を脅かすような出血や不必要な脳卒中を治療や予防することの必要性に気がついていないことがある。国際 HHT ガイドライン作成の目的は、科学的根拠に基づいた HHT の診断、HHT に関連した合併症の予防、さらに症状を伴う本症の治療を行うことである。

すべてのガイドラインの作成過程は、AGREE<sup>注2)</sup>枠組みに従って、体系的な探索と文献検索により行われ、文献がみられない場合には同意課程に基づき専門家の意見を採用するという形式で行われた。ガイドライン作業部会には、11 カ国からの、ガイドラインの方法論専門員、医療ケア従事者、医療ケア統括者、臨床スタッフ、医療トレーニング者、患者団体関係者、患者など HHT のすべての面における臨床と遺伝学の専門家が含まれている。

ガイドライン作業部会は、臨床的に重要な問題に関しては、カンファレンス前に予め決定した。文献検索は、OVID MEDLINE データベースを 1966～2006 年 10 月まで用いた。最終的に、作業部会はガイドライン委員会に招集され、体系的探索から得られたエビデンス表を用いて統一され組織化した過程で作業を行った。カンファレンスの結果、HHT の診断と管理に関する 33 の推奨事項が作成され、この 33 の推奨事項のうち 30 は専門家委員会において最低でも 80% の一致をみている。

表 1 エビデンスの質の分類

| エビデンスの質 | 説明  |
|---------|---|
| I       | 少なくとも 1 つの適正な無作為比較対照試験によるエビデンス                |
| II-1    | よくデザインされた無作為されていない比較対照試験によるエビデンス              |
| II-2    | よくデザインされたコホート研究か、1 センターか研究グループ以上の症例研究によるエビデンス |
| II-3    | 介入ありあるいはなし、対照のない研究による時間と場所の比較から得られたエビデンス      |
| III     | 臨床研究、記述的研究、あるいは専門委員会の報告にも基づいた意見を尊重したもの        |

表 2 HHT の臨床診断のための Curaçao 規準

| 規 準   | 記 述                     |
|---|-------------------------|
| 鼻出血   | 自然で再発性                  |
| 末梢血管拡張症   | 多発性、特徴的な部位：口唇、口腔、手指、鼻   |
| 内臓病変  | 胃腸末梢血管拡張症、肺、肝、脳、脊髄血管奇形  |
| 家族歴   | 上記診断基準による 1 親等の HHT 家族歴 |
| 確実*：3 つ以上の所見が存在する場合<br>疑い：2 つの所見が存在する場合<br>可能性は低い：所見が 1 つ以下または存在しない場合 |                         |

\*訳者追記

注<sup>1)</sup>現在まで、日本においては、科学的根拠となる EBM についてはまとめられていない。ここに記載する国際ガイドラインは、2009 年の International Guideline の引用掲載である。このために、遺伝子検査、薬物療法、外科療法に関して、現在、日本では承認を得ていない、あるいは実施されていないものがあることには注意が必要である（ガイドライン委員会）。

注<sup>2)</sup>AGREE: Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument. Collaboration TA. wwagrecollaborationonorg2001.

# 1. HHT の診断 diagnosis of HHT

|   |  |
|---|--|
| <p>専門家委員会の推奨<br/>臨床医は、HHT を Curaçao 基準（表 2 を参照）あるいは原因遺伝子により診断すべきである。</p> <p>臨床上の配慮<br/>HHT の臨床診断において、Curaçao 基準を適用する際に、ほとんどの患者には両親、祖父母あるいは近親者に HHT 患者がいるので、HHT を多世代にわたる家族歴にターゲットをあてて調査することが必要である。Curaçao 基準を適用する際には、症状や兆候がしばしば遅れて出現するので、臨床医は年齢に関して考慮すべきである。少なくとも 90% の HHT 患者は、40 歳までに、臨床基準に一致するが、10 歳までに合致する患者はきわめてまれである。もし、患者が HHT を疑わせる臨床像を示し家族歴がない場合には、その患者は新しい変異をもっている可能性もあり、したがって HHT の診断は「疑い」となる。</p>  | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：82%</p> |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>臨床医は、HHT の診断を Curaçao 基準（表 2 を参照）の 1 つ以上をもつ場合に考慮すべきである。</p> <p>臨床上の配慮<br/>診察と病歴聴取後に Curaçao 基準を臨床診断に適用する際には、診断基準の 2 つ以下であっても 10～20 歳では診断を確実に除外できる根拠がない限り HHT ではないと診断を確定すべきでない。</p>   | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：91%</p> |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>HHT の親をもつ無症状の子供は、遺伝子検査で除外されない限り、HHT の「疑い」と考える。</p> <p>臨床上の配慮<br/>小児において Curaçao 基準は臨床診断の感度が低いと考えられることから、臨床医は HHT の診断は、家系の遺伝子異常が明らかであるならば遺伝子検査で確実にできる。もし、遺伝子検査が可能でないときには、臨床医はその子供は HHT をもっているとして、適切な内臓 AVMs のスクリーニングを行うべきである。</p>   | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：87%</p> |
| <p>専門委員会の推奨<br/>臨床医は、以下の理由で、患者に HHT の遺伝子検査を任せる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床的に確定したその家系における原因遺伝子を明らかにするため</li> <li>2. 以下の原因遺伝子をもつ患者の家系において診断を確立するため             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 無症状あるいは症状が少ない人</li> <li>b. 出生前診断を望む人</li> </ol> </li> <li>3. 臨床診断基準に一致しない人で HHT の診断を確実にすることの補助として</li> </ol> <p>臨床上の配慮<br/>HHT の遺伝子診断には多くの段階がある。経験豊富な研究施設においては、END と ACVRL1 遺伝子のシークエンスおよび欠損/複製解析を指標とする。欠損/複製解析を、シークエンス解析が「陰性」か「疑い」の場合にシークエンス解析と同時に行うのは合理的である。</p> <p>もし、HHT を惹起する遺伝子が同定された場合には（検査；陽性）、HHT に関する診断的遺伝子診断は危険性のあるすべての血縁者に行うべきである。これらの血縁者は、ターゲット・シークエンスによるその家族に特異的な変異検査を受けるべきである。</p> <p>もし、遺伝子異常が何もみつからなかった場合には（検査；陰性）、遺伝子診断検査は他の血縁者に提供されるべきではない。そのような家族に対しては、「将来、現在は同定できない HHT 遺伝子変異が、新しい遺伝子としてみつかるようになる」とアドバイスをするのがよい。それまでの間は、リスクのある家族は臨床症状と HHT の自然経過に関する知識によって判断されるのがよい。</p> <p>もし、遺伝子変異の重要性が確かでないときは（検査；疑い）、追加の確定検査あるいは、その遺伝子変異が良性の変異か疾患を惹起する変異かを判断する新しい情報が将来的に可能になるであろう。</p> | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：80%</p> |
| <p>専門委員会の推奨<br/>END と ACVRL1 遺伝子のコードシークエンス検査が陰性の人に対しては、SMAD4 検査が原因遺伝子の検査として考慮されるべきである。</p> <p>臨床上の配慮<br/>もし、END と ACVRL1 遺伝子の全シークエンス解析が陰性の場合には、臨床医の次のステップは、SMAD4 遺伝子の同様の検査を要求することである。</p>   | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：93%</p> |

|  |   |
|--|---|
| <p>専門委員会の推奨</p> <p>SMAD4 の遺伝子異常をもつすべての HHT 患者とその家族は、ポリポースと胃腸の悪性疾患に関する国内のスクリーニングの推薦にあるようにスクリーニングを行うべきである。</p> <p>臨床上の配慮</p> <p>SMAD4 の遺伝子異常をもつ患者に対する適切な検査は、15 歳から 18 歳の年齢で始め、毎年の大腸内視鏡によるポリポースに対する検査が含まれる。最初の大腸検査は、家族で発見された一番若い年齢の人よりも、5 歳若い年齢で始めるべきである。罹患者は、食道胃十二指腸内視鏡 (ECD)/小腸内視鏡/小腸内視鏡シリーズあるいはカプセル内視鏡などによる上部消化管検査を 25 歳で開始し、それ以降は前のガイドラインで示されたように 1~2 年に 1 度の頻度で受けるべきである。</p> | <p>エビデンスレベル: III</p> <p>推奨の強さ: 強い</p> <p>一致率: 97%</p> |
|--|---|

## 2. 鼻出血 epistaxis

|   |  |
|---|--|
| <p>専門家委員会の推奨</p> <p>臨床医は、HHT に関連した鼻出血をもつ患者に対して、粘膜を加湿するような薬剤を使用するように薦めるべきである。</p>  | <p>エビデンスレベル: III</p> <p>推奨の強さ: 弱い</p> <p>一致率: 94%</p>  |
| <p>専門家委員会の推奨</p> <p>HHT に関連した鼻出血に対する外科的な処置には、臨床医は、鼻腔凝固療法を第 1 選択治療とすべきである。</p> <p>臨床上の配慮</p> <p>鼻腔凝固療法は、たとえ何回処置しようとも鼻中隔穿孔（これはしばしば鼻出血を悪化させる）のような合併症がないように慎重に適応すべきである。もし、繰り返す鼻腔凝固療法が有効でなく鼻出血が重症の場合には、もう少し侵襲的なたとえば中隔形成術、あるいは Young 術式などが考慮されるべきである。</p>   | <p>エビデンスレベル: III</p> <p>推奨の強さ: 弱い</p> <p>一致率: 93%</p>  |
| <p>専門家委員会の推奨</p> <p>専門家は、鼻出血があり治療を希望する HHT 患者を、HHT に関する専門知識をもつ耳鼻咽喉科医に紹介すべきである。</p> <p>臨床的上の配慮</p> <p>プライマリー医が HHT 患者のケアにおいて、特に緊急事態の際に重要な役割を演じる。鼻出血のために治療が必要な患者においては、HHT に関する専門知識をもつ耳鼻咽喉科医に対する相談は、行うべき治療の選択に対して正しく導いてくれ、このような生涯続くまねな病気になるリスクを最大にしてリスクを軽減してくれる。</p>   | <p>エビデンスレベル: III</p> <p>推奨の強さ: 弱い</p> <p>一致率: 87%</p>  |
| <p>専門家委員会の推奨</p> <p>鼻出血以外の理由で、鼻の手術を考慮する際には、患者および臨床医は、HHT に関連する鼻出血に関する専門知識をもつ耳鼻咽喉科医にコンサルトすべきである。</p> <p>臨床上の配慮</p> <p>鼻出血以外の理由で鼻の手術が必要な患者においては、HHT に関する専門知識をもつ耳鼻咽喉科医に対する相談が鼻出血を悪化させるリスクを最小限にする手助けとなる。</p>  | <p>エビデンスレベル: III</p> <p>推奨の強さ: 弱い</p> <p>一致率: 100%</p> |
| <p>専門家委員会の推奨</p> <p>治療が必要な急性の鼻出血の治療としては、除去しても再出血が少ない物質や製剤（潤滑低圧パッキングなど）によるパッキングが必要となる。鼻出血以外の理由で鼻の手術を考慮する際には、患者および臨床医は、HHT に関連する鼻出血に関する専門知識をもつ耳鼻咽喉科医にコンサルトすべきである。</p> <p>臨床上の配慮</p> <p>外傷を起こさずにパッキングするために、医師はパッキングを円滑に行い、パッキングの挿入あるいは除去が可能な、空気を抜くことで小さくなる加圧パッキングを用いる。加圧パッキングを用いるときには、低圧パッキングが有用である。この推奨は、医師により鼻腔パッキングを行う場合に当てはまり、しかし、専門家委員会は、患者はしばしば鼻の自己パッキングを行うことに気がついている。</p> | <p>エビデンスレベル: III</p> <p>推奨の強さ: 弱い</p> <p>一致率: 93%</p>  |

|  |   |
|--|---|
| <p>専門家委員会の推奨<br/>HHT 関連の鼻出血においては、抗凝固/抗血小板療法は絶対禁忌ではない。抗凝固/抗血小板療法は、鼻出血のリスクを増やすので、これらの薬剤を使うかどうかは、患者個々の危険と利益に基づいて行われるべきである。</p> <p>臨床上の配慮<br/>凝固/抗血小板療法により生命を脅かすような事態を予防することができるが、HHT に関連する鼻出血では致死的になることはまれではある。重篤な内臓出血（重要な PAVM および CVM など）が除外されている HHT 患者のほとんどにおいては、抗凝固療法は適応があれば実施されるべきである。HHT に関する専門知識をもつ耳鼻咽喉科医に対する紹介は、壊滅的な出血事態や予防的手術に対する初期対応を決めるために、抗凝固療法が開始される前に考慮すべきである。</p> | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：100%</p> |
|--|---|

### 3. 脳動静脈奇形 cerebral vascular malformation (CVM)

|   |   |
|---|---|
| <p>専門家委員会の推奨<br/>臨床医は、HHT の「疑い」や「確実」の患者に対しては、CVM のスクリーニングを行うべきである。</p> <p>臨床上の配慮<br/>意見に相違がある理由は、主として HHT における無症状の CVMs の治療効果の有用性のエビデンスがなく、したがってスクリーニングのエビデンスもないことによる。スクリーニングの具体的な方法については、次の推奨の項で詳細が述べられる。成人において、初回のスクリーニングが陰性の場合に、MRI スクリーニングを繰り返す役割についてはエビデンスがない。HHT の「疑い」の患者において CVM を発見できる確率は少ないが、HHT の診断が遺伝子学的に否定できないのであれば、こうした患者においてスクリーニングを行うのは合理的である。</p> <p>専門家委員会は、脊髄 AVM のスクリーニングに関しては、それらがまれであることとエビデンスがないことから、推奨はできない。しかし、HHT の小児において脊髄 AVM のスクリーニングを行う場合には、脊髄の T2MRI 矢状断面が適切であると思われる。</p> | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：77%</p>  |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>成人の「疑い」あるいは「確実」の HHT における CAVM のスクリーニングは、感度を上げるために造影剤の「あり」と「なし」の MRI と、遺伝子配列を用いるべきである。</p> <p>臨床上の配慮<br/>もし、患者が以前に塞栓術を受けているのであれば、MR 検査の前に MRI に対するコイルの適合性を確認するべきである。成人のスクリーニングの適切な年齢に関しては不明であるが、患者が成人になる 18 歳が適当ではないかと考えている。成人期において MRI 検査が陰性であれば、それ以後のスクリーニングは不要であるとしている。はじめの評価で、MRI を使用することは、HHT における脳梗塞や、その他の中枢合併症を知るという意味で追加の利益がある。</p>  | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：100%</p> |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>小児の「疑い」あるいは「確実」の生後 6 カ月（あるいは HHT 診断時）の、HHT における CVM のスクリーニングに対する、造影剤なしの MRI の使用、脳病変に関する MRI 検査陽性の患者すべてを、脳血管専門医のセンターに侵襲的検査とさらなる管理のために紹介すべきである。</p> <p>臨床上の配慮<br/>意見に相違がみられる原因としては、HHT における小児期におけるスクリーニングのリスクと同様に、無症状の CVMs の治療効果の有用性のエビデンスがないことである。</p> <p>若年者において鎮静か麻酔を用いて MR スクリーニングを行うとき、検査の際に心肺機能をモニターし、手術場で行われると同様のケアが提供されるべきである。幼児において MRI の鎮静/麻酔に用いられる技術は、局所の専門知識に従って行い、必要以上のリスクをスクリーニングにおいてはとるべきではない。MRI は、HHT の診断時に、可能であれば「危険/利益」が、最も適当と考えられる 6 カ月前に計画されるべきである。</p>            | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：64%</p>  |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>CVMs に起因する二次性急性出血の成人は、神経血管専門医がいるセンターで確実な治療が考慮されるべきである。</p>   | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：94%</p>  |

|  |  |
|--|--|
| <p>専門家委員会の推奨<br/>脳血管奇形をもつすべての成人は、侵襲的な検査と個人個人の管理のために、脳血管専門医のいるセンターに紹介すべきである。</p> <p>臨床上の配慮<br/>専門家委員会（専門家パネル）は、HHT 患者のスクリーニングで発見された無症状の CVM は、より良好な自然経過をたどることが多い、ということを確認している。これらの患者は、個人個人を基礎として管理されるべきである。ある種の CVMs は、良好な自然経過をたどるので、侵襲的画像検査（カテーテル血管造影）の前に、脳血管専門医のいるセンターに紹介すると、不必要な検査を必要最小限にすることができる。</p> | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：84%</p> |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>妊娠中の無症状の CVM の「疑い」あるいは「確実」の妊婦は、出産前に確実に CVM の治療を受けるべきである。専門家パネルは、出産は通常の産科学的な原則に従うとしている。</p>  | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：80%</p> |

#### 4. 肺動静脈奇形 pulmonary arteriovenous malformation (PAVM)

|   |  |
|---|--|
| <p>専門家委員会の推奨<br/>臨床医は、「疑い」および「確実」のすべての成人 HHT 例は、PAVM のスクリーニングを行うべきである。</p> <p>臨床上の配慮<br/>最初に HHT と診断されたときに、スクリーニングは行われるべきである。小児においてエビデンスは少ないが、生命を脅かすような重篤な合併症がみられ、また、治療も成人と同様に有効であることから、専門家委員会はスクリーニングを推奨している。<br/>初回のスクリーニングが陰性の患者においては、思春期、妊娠後に、妊娠計画の 5 年以内に、そうでなければ、5~10 年ごとに 1 回の再スクリーニングを行うべきである。</p>  | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：96%</p> |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>臨床医は、PAVM のスクリーニングとして、経胸壁コントラスト心エコー法（TTCE）を推奨している。</p> <p>臨床上の配慮<br/>スクリーニングは、正確にまた文献上報告されるようなリスクがないように、通常は卓越した HHT センターで、HHT の専門医により行われるべきである。TTCE は、もし左心房においてバブルが確認されると、陽性と判定される。陽性の場合、造影剤なしの薄切多列 CT（1~2 mm）により確認される。被曝の点から、CT はスクリーニングとしては、推奨されないが、TTCE の専門医が不在のセンターでは、PAVM のスクリーニングとして考慮される。<br/>小児においては、スクリーニング検査はケース毎に考慮されるが、臨床評価（チアノーゼ、呼吸困難、バチ状指）、臥位/坐位パルスオキシメトリー、胸部 X 線、かつ/または TTCE が含まれる。</p>                     | <p>エビデンスレベル：Ⅱ<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：96%</p> |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>臨床医は、PAVM は経カテーテル塞栓術で治療すべきである。</p> <p>臨床上の配慮<br/>上述の推奨は、症状のあるすべての小児および成人の PAVM に適応される。無症状（呼吸困難なし、運動耐容能低下なし、成長遅延なし、チアノーゼなし、バチ状指なし、以前の合併症なし）の小児 PAVM を治療するかどうかは、症例毎に判断される。PAVM の塞栓術の適応は、流入動脈の直径が通常 3 mm 以上あるいは 2 mm 以上でも適応があると考えられる。<br/>実施方法は、通常、効果よくさらにリスクが低くなるように HHT センターなどの PAVM の塞栓術に卓越した医師により施行されるべきである。これは、特にまれな、あるいは妊娠や肺高血圧などを合併する状況においてあてはまる。専門家委員会では、塞栓術療法ができない施設における生命を脅かすような出血以外に PAVMs の外科的療法の役割はないと考えている。</p> | <p>エビデンスレベル：Ⅱ<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：96%</p> |

|  |   |
|--|---|
| <p>専門家委員会の推奨<br/>臨床医は、PAVM の治療あるいは無治療に関して、以下の項目に関して長期アドバイスをを行うべきである。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 菌血症を伴う可能性のある処置の際の予防的抗菌薬</li> <li>2. 静脈ラインが確保されるときに、空気が混入しないより嚴重なケア</li> <li>3. スキューバダイビングを行わないこと</li> </ol> <p>臨床上の配慮<br/>PAVM がある人に対して、予防的に抗菌薬を推奨する論理的根拠として、脳膿瘍の頻度が高いことと（PAVM が診断される前では約 10%）、これらの患者における脳膿瘍は、主として菌血症に合併し、この膿瘍はかなりの罹患率と死亡率となり、さらにこの予防措置は低リスクである、という専門家の意見に基づいている。<br/>AHA ガイドラインでは、細菌性心内膜炎の予防は、抗菌薬の選択にかかわるとしている。同様に、特に脳空気塞栓を予防するために静脈内の気泡に注意することが推奨されており、点滴ラインのフィルターにおいても同様である。スキューバダイビングを避けることに関しては、PAVM の患者においては減圧の合併症のリスクが高くなるという理論的な討議があるだけである。<br/>これらの予防的措置は、たとえ治療を受けたとしても PAVM の大きさにかかわらず生涯行われるべきである。また、これらの予防的処置は、PAVM が除外できないかあるいは顕微鏡的 PAVMs が疑われる（たとえば TTCE で検出されるが CT では検知できない）HHT 患者においても、考慮されるべきである。</p> | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：87%</p>  |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>臨床医は、未治療の PAVM の成長と治療後の PAVM の再開通を検出するために、長期フォローアップを PAVM を有する患者に提供すべきである。</p> <p>臨床上の配慮<br/>フォローアップにより、塞栓術後の再開通した PAVM あるいは塞栓術が適応となる間で成長した PAVM が検出できる。多列胸部薄切 CT による再構成（1～2 mm）が、塞栓術 6～12 カ月後に、それ以後は、塞栓術後 3 年に 1 度施行されるべきである。<br/>小さな未治療 PAVM および顕微鏡的 PAVMs が疑われる（たとえば TTCE で検出されるが CT では検知できない）患者においては、CT によるフォローアップ期間は、症例毎に（約 1～5 年）、被曝線量を最小限にすることを考慮して検討されるべきである。</p>   | <p>エビデンスレベル：Ⅱ<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：100%</p> |

## 5. 消化管出血 gastrointestinal bleeding

|  |  |
|--|--|
| <p>専門家委員会の推奨<br/>専門家委員会は、35 歳以上のすべての患者では、年齢を重ねるにつれて消化管出血のリスクが増加することから、1 年に 1 度のヘモグロビンあるいはヘマトクリット値を測定すべきである。鼻出血に比例しない貧血を有する患者においては、内視鏡検査が施行されるべきである。専門家委員会は、HHT で貧血のみられない患者には、消化管の内視鏡検査は推奨していない。</p> <p>臨床上の配慮<br/>ヘモグロビンとフェリチンの血液検査が、家庭医により年 1 度の検診として行われるべきである。40 歳前の消化管出血をもつ人はまれであるので、35 歳という年齢が好まれ、そして、GI の疾患の経過を追うためのベースライン値となる。<br/>50 歳以上の患者、特に女性においては、HHT 関連の消化管出血のより高いリスクになると考えられる。注目すべきは、便潜血検査は、鼻出血の飲み込みにより疑陽性になるために有用ではない。</p> | <p>エビデンスレベル：Ⅲ<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：89%</p> |
|--|--|

|   |   |
|---|---|
| <p>専門家委員会の推奨<br/>消化管出血が疑われる HHT 患者においては、専門家委員会は上部消化管内視鏡を最初の検査として推奨する。HHT に関連した出血の診断は、貧血の存在と特徴的な消化管末梢血管拡張症の所見により、臨床的な判断を加えて行われる。</p> <p>臨床上の配慮<br/>貧血がある HHT 患者は、消化管出血の原因を内視鏡検査で特定できる専門医に紹介すべきである。出血の大部分は胃あるいは小腸近位部に生じ、上部内視鏡検査により上部消化管末梢血管拡張症は診断可能である。臨床医は、特徴的な消化管末梢血管拡張症が必ずしも貧血あるいは消化管出血の原因ではなく、また他の出血源を除外できないことに気がつかなければならぬ。上部および下部内視鏡検査で貧血の原因が特定できない場合には、カプセル内視鏡が考慮される。</p> <p>HHT の消化管末梢血管拡張症が、大量あるいは急性出血になることはまれである。すなわち、HHT 患者の急性出血に対しては、HHT 以外での原因を最初に考慮すべきである。</p>   | <p>エビデンスレベル：III<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：90%</p>  |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>鉄剤の経口あるいは静脈投与が、HHT に関連する軽度の貧血および慢性二次性貧血に対する第 1 選択治療である。</p> <p>臨床上の配慮<br/>鉄ストアの補充のために、臨床医は経口鉄の剤型を用量が適当でかつ患者が耐えられるように選択すべきである。例えば、しばしばフマル酸鉄 300 mgOD を 6~12 カ月必要とするが、用量と期間は患者のヘモグロビンとフェリチンの反応により調整すべきである。もし、1 つの経口処方に耐えられないようであれば、他の処方 が考慮されるべきである。もし、経口鉄剤の処方では不十分であれば、次に蔗糖鉄などの静脈内投与が考慮される。</p> <p>ヘモグロビンとフェリチンのレベルは、貧血の程度により定期的な回数で、貧血と鉄欠乏が改善するまでモニターすべきである。患者によっては長期あるいは生涯必要となることがある。もしも、エリスロポエチンによる追加治療を必要とする場合には、本剤による血栓形成のリスクを考慮して、初回治療を行う前に PAVM を治療すべきである。</p>   | <p>エビデンスレベル：III<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：97%</p>  |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>専門家委員会は、利益のない副反応が増加することから、繰り返しての内視鏡による局所治療には反対する。</p> <p>臨床上の配慮<br/>貧血のある HHT 患者で鉄補充療法に反応しない患者は、1~2 カ月の末梢血管拡張症の焼灼目的に、HHT 内視鏡治療専門医に紹介すべきである。これは、経験のある内視鏡医によりアルゴンプラズマ凝固 (APC) を施行されると効果がある。大多数の出血は胃および近位部小腸で起きることから、上部内視鏡による焼灼は有用である。もし、ある焼灼が有効でない場合には、繰り返して焼灼を行っても有用性は少なく、かえって患者を不当なリスクにさらしてしまうことになる可能性がある。小腸内視鏡あるいは外科手術の際の内視鏡のような特殊な内視鏡は、HHT に関連した出血に対して日常使用されるものではなく、十二指腸より遠位部あるいは回腸よりも近位部で治療が必要な際に考慮される。</p>   | <p>エビデンスレベル：III<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：90%</p>  |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>臨床医は、選ばれた HHT 患者において、進行する消化管出血を減少させるために、ホルモン療法あるいは抗線溶療法を考慮する。</p> <p>臨床的事項<br/>経口および/あるいは静注鉄剤の投与で、ヘモグロビンを許容レベルの、例えば 9~10 g/dl あるいはそれ以上に維持することが不可能な場合には、医師は禁忌でない患者において、ホルモン療法あるいは抗線溶療法を考慮すべきである。HHT におけるホルモン療法の常用量は、1 つの研究により、エシニルエストラジオール 0.050 mg/日、ノルエチステロン 1 mg/日である。経口ダナクリン 200 mg 1 日 2 回を 6 週間投与、効果がみられる人には続けて 200 mg/日は副作用がなく、男性症例には有用な代替治療となりうる。その他の代替治療は、アミノカプロイ酸あるいはトラネキサム酸を用いる抗線溶療法である。アミノカプロイ酸は、通常経口で 500 mg を 1 日 4 回で始め、最大経口 2,500 mg 1 日 4 回 (10 g/日) まで増量する。トラネキサム酸は、通常経口 500 mg を 8~12 時間毎で始め、1~1.5 g を 8~12 時間毎まで増量する。患者は凝固系のリスクを考慮して、全身療法を始める前に PAVM の有無を評価し、治療を受けなければならない。</p> | <p>エビデンスレベル：III<br/>推奨の強さ：弱い<br/>一致率：100%</p> |

## 6. 肝血管奇形 liver vascular malformation (LVM)

|  |  |
|--|--|
| <p>専門家委員会の推奨<br/>HHTを有する患者で、肝臓酵素の異常を示すかつ/または以下のLVMの臨床像合併が疑われる人では、ドップラーUSあるいはCTが肝血管奇形を確定する標準検査が行われるべきである。</p> <p>高心拍性心不全（労作時呼吸困難，起座呼吸，浮腫）<br/>門脈圧亢進（内臓出血，腹水）<br/>胆汁（黄疸，発熱，腹痛）<br/>門脈全身性脳症<br/>スチール症候群（腸管虚血）</p> <p>臨床上の配慮<br/>LVMsについて確定診断をすることは、症状のある患者が誤った診断をされることを避け、また医師から適切な治療とフォローアップを受ける手助けとなる。ドップラーUSあるいはCT検査は確定診断をするために用いられ、ドップラーUSはリスクが低い。専門医のいるセンターにおいても、LVMsの診断に関するドップラーUSの適切な解釈については不十分であり、3次元螺旋CTが適切かもしれない。さらに、症状の重症度あるいは臨床表現型によっては侵襲的な検査が施行される。たとえば、心不全がみられる患者では、右心カテーテルを行い、心係数と肺動脈圧が測定され、ベースライン値の確定と治療に役立つ。心不全と門脈圧亢進の症状では、肝静脈カテーテルによる肝静脈圧差の測定が治療指針の手助けとなる。腸間膜虚血の疑われる腹痛のある患者は、血管撮影により診断を確実にする。</p> | <p>エビデンスレベル：III<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：83%</p> |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>HHTの診断を明確にするために、専門家委員会は、HHT診断規準のうち1か2の診断基準を満たし、遺伝子検査が不確定あるいは実施できない患者において、ドップラーUSを用いたLVMsのスクリーニングを推奨する。</p> <p>臨床的事項<br/>HHTの診断を確定するために、LVMsのスクリーニングを行う論理的根拠は、内臓が罹患していることはHHTの診断規準の1つであり、HHT疑いの患者におけるLVMsの所見は、HHT診断をさらに確実にするからである。スクリーニングが実施される際に、最も非侵襲的検査であるドップラーUSによりスクリーニングすることが推奨される。肝臓のドップラーUSに関する専門医がいないところでは、LVMsは3次元CTにより診断が行われる。</p>  | <p>エビデンスレベル：III<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：78%</p> |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>専門家委員会は、HHTが「確実」あるいは「疑い」症例における肝生検は避けるべきであるとしている。</p> <p>臨床上の配慮<br/>HHTにおけるLVMsの診断の際に、肝生検を行うべきでない論理的根拠は、画像診断で診断は確立されているので、肝生検は患者に不必要な出血のリスクにさらすことになるからである。</p>   | <p>エビデンスレベル：III<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：97%</p> |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>LVMsにおいて、肝動脈塞栓術は、それ自体が重篤な合併症や死亡に繋がる可能性がある一時的な手段であることから避けるべきである。</p> <p>臨床上の配慮<br/>塞栓術後の壊死や死亡のリスクが高くなることを考慮すると、この手技は、第1選択治療としては考慮すべきではない。医師は適切な内科治療に反応せず、胆管の虚血がなく、門脈肝静脈シャントがなく、肝移植の候補者でない患者において本手技を考慮する。塞栓術と移植の「危険/利益」は、シャント型、臨床症状、患者の特性、患者の考えなど個人ベースで考慮すべきである。</p>  | <p>エビデンスレベル：III<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：94%</p> |
| <p>専門家委員会の推奨<br/>肝移植の紹介は、LVMsで以下の発達が見られる患者において行われるのがよい。</p> <p>虚血性の胆管壊死<br/>難治性心不全<br/>難治性門脈圧亢進症</p> <p>臨床上の配慮<br/>LVMsに対する肝移植は生存率がよいので、内科療法に抵抗性の重症合併症をもつ、LVMsを有する患者に対しての選択として適当である。胆管の壊死に進み、特に心不全になる患者は最も死亡率が高いため、肝移植の優先順位を高くすべきであり、移植後の胆管壊死の患者も同様である。</p>  | <p>エビデンスレベル：III<br/>推奨の強さ：強い<br/>一致率：94%</p> |



## 索引

## 【あ行】

|              |       |
|--------------|-------|
| アルゴンプラズマ凝固   | 79,86 |
| 1 本鎖高次構造多型   | 12    |
| 移植皮膚         | 87    |
| 遺伝カウンセリング    | 149   |
| 遺伝医療システム     | 151   |
| 遺伝子診断        | 21    |
| 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 | 107   |
| 右-左シャント      | 128   |
| 右室駆出血流速波形    | 63    |
| 右室肥大         | 108   |
| 右心カテーテル      | 57    |
| 右心バイパス       | 112   |
| エンドグリン欠損マウス  | 26    |
| エンドセリン受容体拮抗薬 | 109   |
| 液体塞栓物質       | 144   |

## 【か行】

|               |         |
|---------------|---------|
| カテーテル塞栓術      | 100     |
| カテーテル治療       | 94      |
| カプセル内視鏡       | 83      |
| ガンマナイフ        | 126,137 |
| 家族支援          | 153     |
| 家族性肺動脈性肺高血圧   | 116     |
| 家族内再発         | 152     |
| 解剖学的肺内シャント    | 55      |
| 外鼻孔閉鎖術        | 87      |
| 核出術           | 118     |
| 肝移植           | 71,141  |
| 肝動脈奇形         | 38,140  |
| 肝肺症候群         | 112     |
| 奇異性脳膿瘍        | 66      |
| 奇異性膿瘍         | 64      |
| 胸腔内破裂         | 118     |
| 局所軟膏塗布        | 85      |
| クライアント        | 150     |
| クリッピング        | 79      |
| 外科的切除         | 118,119 |
| 経胸壁コントラスト心エコー | 60,167  |
| 経動脈的塞栓術       | 144     |
| 結節性過形成        | 140     |
| 血管内手術         | 126     |
| 血管内皮増殖因子      | 140     |
| 血小板増殖因子       | 140     |
| 顕微鏡的 PAVMs    | 168     |
| コイル           | 94,144  |

|               |           |
|---------------|-----------|
| コプレーター        | 86        |
| コントラスト心エコー法   | 60        |
| 孤立性点状血管拡張     | 42        |
| 孤立性動脈奇形       | 42        |
| 個別遺伝外来        | 154       |
| 5 段階モデル       | 152       |
| 後毛細管静脈        | 68        |
| 航空機による旅行      | 161       |
| 高心拍性心不全       | 170       |
| 高拍出性心不全       | 63,70,140 |
| 硬膜外動脈奇形       | 75        |
| 硬膜外動脈瘻        | 75        |
| 硬膜動脈瘻         | 75        |
| 告知            | 152       |
| 国際 HHT ガイドライン | 163       |

## 【さ行】

|               |        |
|---------------|--------|
| サリドマイド        | 86,140 |
| 細菌性心内膜炎       | 168    |
| 3 次元螺旋 CT     | 170    |
| 三尖弁逆流の連続波ドブラ  | 63     |
| シャント          | 57     |
| シングルバルーン小腸内視鏡 | 83     |
| 四肢麻痺          | 75     |
| 歯科治療          | 160    |
| 疾患告知          | 152    |
| 受容理論          | 152    |
| 重複            | 13     |
| 重複/欠失解析       | 12     |
| 出血の程度         | 43     |
| 出血性脳卒中        | 124    |
| 出血頻度          | 43     |
| 消化管出血         | 79     |
| 消化管穿孔         | 83     |
| 常染色体優性遺伝      | 6      |
| 心エコー          | 108    |
| 心臓カテーテル       | 109    |
| 心房中隔欠損症       | 62     |
| 深部静脈血栓症       | 160    |
| スキューバダイビング    | 161    |
| スピロラクトン       | 140    |
| 髄内動脈奇形        | 75     |
| セルフサポートグループ   | 154    |
| 脊髄血管奇形        | 77,144 |
| 脊髄動脈奇形        | 38,157 |
| 絶対的適応         | 118    |
| 潜在性鉄欠乏状態      | 90     |
| 鮮紅色斑          | 46     |

|       |    |
|-------|----|
| 総鉄結合能 | 91 |
|-------|----|

## 【た行】

|              |         |
|--------------|---------|
| ダブルバルーン小腸内視鏡 | 83      |
| 多発性末梢血管拡張    | 6       |
| 胎児への影響       | 157     |
| 胆管壊死         | 140     |
| 短絡           | 68      |
| 短絡血量         | 49      |
| 超音波ドブラ法      | 72,170  |
| 超音波メス        | 86      |
| 直接吻合         | 68      |
| 対麻痺          | 75      |
| 低酸素血症        | 55      |
| 定位的放射線治療     | 126     |
| 定位放射線療法      | 135,138 |
| 鉄欠乏性貧血       | 90      |
| 鉄補充療法        | 169     |
| 点状毛細血管拡張     | 47      |
| トラネキサム酸内服    | 85      |
| ドナー肺         | 118     |
| 動脈-肝静脈短絡     | 73      |
| 動脈血酸素分圧      | 57      |
| 特発性肺動脈性肺高血圧症 | 108     |
| 突然変異         | 18      |

## 【な行】

|               |        |
|---------------|--------|
| 内視鏡的静脈瘤結紮術    | 80     |
| 脳 AVM         | 122    |
| 脳梗塞           | 99     |
| 脳性ナトリウム利尿ペプチド | 108    |
| 脳動脈奇形         | 38,122 |
| 脳膿瘍           | 99,160 |

## 【は行】

|              |            |
|--------------|------------|
| ハプロ不全        | 11         |
| 肺高血圧症        | 107        |
| 肺動脈奇形        | 7,49,94,98 |
| 肺動脈塞栓術       | 100        |
| 肺動脈瘻         | 55         |
| 肺動脈塞栓術       | 94         |
| 肺内シャント       | 56         |
| 肺胞気動脈血酸素分圧較差 | 55         |
| 配列解析         | 12         |
| 反復性鼻出血       | 1          |
| ピアカウンセリング    | 152        |
| びまん性連結血管     | 42         |
| 被曝線量         | 158        |

|  |              |
|--|--------------|
| 微小肺動静脈奇形                                 | 61           |
| 鼻腔前方粘膜                                   | 41           |
| 鼻出血                                      | 8,41,85      |
| 重症度                                      | 43           |
| 鼻中隔皮膚粘膜移行部                               | 41           |
| 鼻粘膜皮膚置換術                                 | 87           |
| フォローアップ                                  | 160          |
| フランス PAH ネットワーク                          | 111          |
| フロセミド                                    | 140          |
| プロスタサイクリン系薬剤                             | 109          |
| 部分切除                                     | 118          |
| 分子遺伝学                                    | 149          |
| ベバシズマム                                   | 86,140       |
| 平均肺動脈圧                                   | 109          |
| 平均余命                                     | 39           |
| ホスホジエステラーゼ V 阻害薬                         | 109          |
| ホットバイオブシー鉗子                              | 83           |
| ホルモン療法                                   | 85           |
| 傍髄質動静脈瘻                                  | 75           |
| 傍脊椎動静脈奇形                                 | 75           |
| 傍脊椎動静脈瘻                                  | 75           |
| 発端者                                      | 21           |
| 【ま行】                                     |              |
| マイクロカテーテル                                | 95           |
| マイクロコイル                                  | 95           |
| 末梢血管拡張症                                  | 1,46         |
| メディカルソーシャルワーカー                           | 154          |
| 毛細血管拡張                                   | 46           |
| 毛細血管拡張性皮疹                                | 46           |
| 網状毛細血管拡張                                 | 47           |
| 門脈圧亢進症                                   | 70,73,140    |
| 【や行・ら行】                                  |              |
| 輸血                                       | 43           |
| ライナックナイフ                                 | 136          |
| 螺旋形モデル                                   | 152          |
| 卵円孔開存                                    | 62           |
| 流出入血管                                    | 49           |
| 流出肺静脈                                    | 50           |
| 流入静脈                                     | 49           |
| 流入動脈径                                    | 99           |
| 流入肺動脈                                    | 49,50        |
| 臨床病型                                     | 37           |
| レーザー                                     | 86           |
| 【A】                                      |              |
| A-aDo <sub>2</sub>                       | 55           |
| activin A receptor                       | 11           |
| activin receptor-like kinase-1<br>(ALK1) | 11,17,18,116 |

|  |           |
|--|-----------|
| ActRII                                       | 20        |
| ACVRL1                                       | 17,29,164 |
| ACVRLK1                                      | 11        |
| Adamkiewicz 動脈                               | 76        |
| AGREE  | 163       |
| APC  | 79        |
| 【B】  |           |
| Babington                                    | 23        |
| bevacizumab                                  | 86,140    |
| BMPR2  | 20,116    |
| BNP  | 108       |
| 【C】  |           |
| CAVM   | 38        |
| complex spinal AVM                           | 75        |
| complex type                                 | 50        |
| CT angiography                               | 75        |
| Curaçao 基準                                   | 6,20,164  |
| 【D】  |           |
| de novo                                      | 133       |
| de novo 病変                                   | 145       |
| do novo 変異                                   | 18        |
| 【E】  |           |
| Eisenmenger 症候群                              | 116       |
| END  | 164       |
| Endoglin                                     | 11,17     |
| endoscopic variceal ligation<br>(EVL)        | 80        |
| ENG  | 11,17     |
| 【F・G】  |           |
| founder effect                               | 13        |
| γナイフ   | 126,136   |
| genotype-phenotype                           | 20        |
| 【H】  |           |
| hepatic arteriovenous<br>malformation (HAVM) | 38        |
| HHT1   | 11,17     |
| HHT2   | 12,17     |
| HHT3   | 12,17     |
| HHT4   | 12,17     |
| HHT 合併妊娠                                     | 156       |
| human leukocyte antigen<br>(HLA)             | 24        |
| 【I】  |           |
| index case                                   | 21        |
| International Guideline                      | 163       |
| intramedullary AVM                           | 75        |

|   |                    |
|---|--------------------|
| iron deficiency anemia (IDA)                        | 90                 |
| 【J・K】   |                    |
| juvenile polyposis syndrome<br>(JPS)                | 12                 |
| Kiesselbach 部位                                      | 41                 |
| 【M】   |                    |
| MADH4   | 29                 |
| MDCT  | 68                 |
| micro AVM   | 128                |
| microcatheter                                       | 145                |
| MRI   | 51                 |
| multi-detector-row CT<br>(MDCT)                     | 51                 |
| multiplex ligation-dependent<br>probe amplification | 12                 |
| 【N・O】   |                    |
| Nd: YAG レーザー  | 86                 |
| nidus   | 123,129            |
| Osler   | 1,3                |
| Osler-Weber-Rendu 病                                 | 3,72               |
| 【P】   |                    |
| PDGF  | 140                |
| PDGF-B  | 86                 |
| perimedullary AVF                                   | 75                 |
| pulmonary arteriovenous<br>malformations (PAVM)     | 49,94,98           |
| 【R】   |                    |
| Rendu   | 1                  |
| Rendu-Osler-Weber 病                                 | 3,23               |
| RHB   | 112,112            |
| 【S】   |                    |
| simple type   | 50                 |
| SMAD4   | 11,17,20,21,29,164 |
| SMAD family member 4                                | 11                 |
| small AVM   | 128                |
| Spetzler-Martin 分類<br>(S-M 分類)                      | 124,128,135        |
| spinal arteriovenous<br>malformation (SAVM)         | 38                 |
| 【T】   |                    |
| <sup>99m</sup> Tc-macro-aggregated<br>albumin (MAA) | 58                 |
| TGF-β superfamily receptor<br>type I                | 11                 |
| TGF-β/BMP シグナリング<br>カスケード                           | 11                 |



