

びまん性の肺動静脈奇形に対し、経カテーテルコイル塞栓術を 施行した4症例

奥田 佑道¹⁾, 佐藤 一洋¹⁾, 坂本 祥¹⁾, 須藤 和久¹⁾, 長谷川幸保¹⁾,
浅野真理子¹⁾, 竹田 正秀¹⁾, 飯野 健二¹⁾, 佐野 正明¹⁾, 塩谷 隆信²⁾,
橋本 学³⁾, 渡邊 博之¹⁾

¹⁾秋田大学大学院 循環器内科・呼吸器内科, ²⁾秋田大学大学院 保健学科, ³⁾秋田大学医学部 放射線科

(received 2 October 2017, accepted 12 October 2017)

Four patients performed transcatheter coil embolization for diffuse pulmonary arteriovenous malformation

Yuji Okuda¹⁾, Kazuhiro Sato¹⁾, Sho Sakamoto¹⁾, Kazuhisa Sudo¹⁾, Yukiyasu Hasegawa¹⁾,
Mariko Asano¹⁾, Masahide Takeda¹⁾, Kenji Iino¹⁾, Masaaki Sano¹⁾, Takanobu Shioya²⁾,
Manabu Hashimoto³⁾ and Hiroyuki Watanabe¹⁾

¹⁾Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Physical Therapy, Akita University Graduate School of Health Sciences

³⁾Department of Integrated Medicine, Division of Radiology and Radiation Medicine, Akita University Graduate School of Medicine

Abstract

In hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), pulmonary arteriovenous malformations (PAVM) is frequent complications. PAVM causes paradoxical embolism, brain abscess and hypoxemia. Transcatheter coil embolization is performed as a treatment. We report four patients case with diffuse PAVM.

[Case 1] A 16-year-old male, a chest abnormal shadow was pointed out at a medical examination. The arterial blood gas analysis PaO₂ at the first visit was 49 Torr, and the right-to-left shunt rate was 26.9%. [Case 2] A 14-year-old male, brother of case 1. At the first visit PaO₂ 64.1 Torr, shunt rate was 25.7%. [Case 3] A 37-year-old female, had nasal bleeding from childhood. At the first visit PaO₂ 54 Torr, shunt rate was 25.2%. [Case 4] A 27-year-old male, diagnosed as HHT at early childhood. At the first visit PaO₂ 62 Torr, shunt rate was 26.2%. Coil embolization was performed for all cases. But many small diffuse lesions which are not indicated as therapeutic indications have not been treated, improvement of oxygenation was poor. The purpose of embolization is to prevent paradoxical embolism, brain abscess and improve hypoxemia. In patients with diffuse PAVM, improvement of hypoxemia is poor and it is a future treatment issue.

Key words : HHT, diffuse PAVM, hypoxemia, paradoxical embolism, Transcatheter coil embolization

Correspondence author : Kazuhiro Sato
Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine,
Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1
Hondo, Akita 010-8543, Japan
TEL : 81-18-884-6110
FAX : 81-18-836-2612
E-mail : yokuda@med.akita-u.ac.jp

(70) びまん性の肺動静脈奇形に対し、経カテーテルコイル塞栓術を施行した4症例

はじめに

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) は、反復する鼻出血、皮膚粘膜などの末梢血管拡張、内臓病変 (動静脈奇形)、家族歴を4徴候とする全身性血管疾患である^{1,2)}。その15-60%に肺動静脈奇形 (pulmonary arteriovenous malformation: PAVM) を合併し、多発例が多いと報告されている^{3,4)}。PAVMはそのサイズが2 cm以上、流入動脈径が3 mm以上では右左シャントによる低酸素血症のほか奇異性の塞栓症や膿瘍を起こしやすく (5-33%)、経カテーテルコイル塞栓術が治療の第一選択として推奨されている⁶⁾。当院でもこの適応で治療を行い、塞栓症や膿瘍の予防について良好な治療成績を残している。その一方で、多発例のなかでもびまん性に肺動静脈奇形を有する症例では低酸素血症の改善が不十分なことが多い。今回治療抵抗性であるびまん性PAVMの4症例に対し、経カテーテルコイル塞栓術を施行し、その治療効果を検討した。

症例 1

16歳男性 (図1)

主訴：労作時の息切れ

既往歴：特記事項なし

家族歴：父・弟がHHTの診断

現病歴：12歳頃から運動時の息切れを認めていたが様子を見ていた。高校在学時の健診で胸部異常陰影を指摘され前医を受診。胸部CTで肺動静脈奇形が疑

われ当院を紹介受診した。

身体所見：口唇・舌・胃内に毛細血管拡張症を認める。

初診時 BGA (室内気 座位)：pH 7.40, PaO₂ 49 Torr, PaCO₂ 34 Torr, SaO₂ 84.5%

シャント率 (100% 酸素吸入法) 26.9%

胸部X線：左下肺野および右下肺野に約10個程度の結節影を認める。

胸部CT：右S5の病変を最大として左右に大小の多発するPAVMを30個程度認める。肺野末梢にGGO (ground glass opacity) を無数に認める。

頭部MRI：右視床にラクナ梗塞、右頭頂葉に微細な陳旧性梗塞を認める。脳動静脈奇形なし。

スパイロメトリー：異常なし

遺伝子変異：ENG：Gln145X (433C>T; ex4)

治療経過：末梢血管拡張症、肺動静脈奇形、家族歴、遺伝子検査からHHTと診断された。流入動脈径3 mm以上または瘤径2 cm以上のPAVMに対し、計3回の経カテーテルコイル塞栓術で、合計20箇所の治療が行われた。治療終了後のPaO₂は67.3 Torr、シャント率は23.65%であり、改善に乏しかった (表1)。3年後に意識消失で救急搬送され、左中心前回後回部の脳梗塞の診断となった。CTや血管造影検査で脳梗塞の原因となるようなPAVMの再開通や残存病変の増大は認めなかったが、PaO₂は52.7 Torrとさらに低下していた。治療対象を流入動脈2 mm以上としてコイル塞栓を8か所に施行され、現在も経過観察中である。

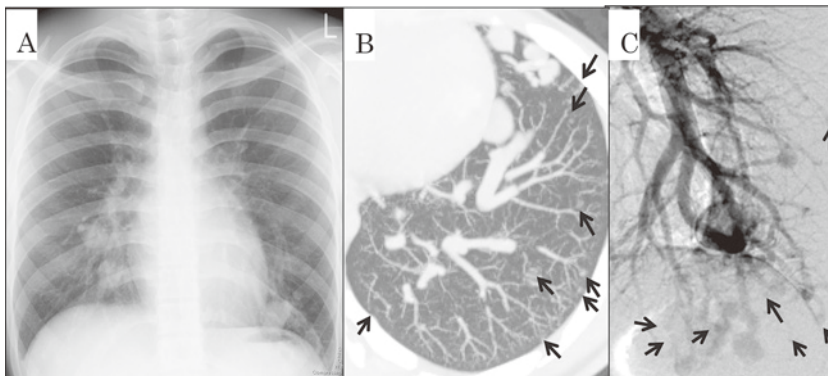


図1. 症例1 初診時の (A) 胸部単純X線写真, (B) 胸部CT (slub MIP像), (C) 肺動脈血管造影. 明らかなPAVMとは別に、不明瞭なGGOが多発しているのがわかる (矢印). 血管造影でもGGOと一致する小さい病変を指摘できる (矢印).

表 1. 動脈血酸素ガス (PaO₂) とシャント率の経過

	初診時 (PaO ₂ Torr/シャント率 %)	治療後 (PaO ₂ Torr/シャント率 %)	1年後 (PaO ₂ Torr)
症例 1	49.0 Torr / 26.9%	67.3 Torr / 23.6%	60.3 Torr
症例 2	64.1 Torr / 25.7%	76.0 Torr / 11.1%	79.4 Torr
症例 3	54.0 Torr / 25.2%	80.3 Torr / 21.3%	67.3 Torr
症例 4	62.0 Torr / 26.2%	69.0 Torr / 22.6%	60.0 Torr

経カテーテルコイル塞栓術を行い、シャント率と酸素化の経過を1年間観察した。症例2のみシャント率が低下し低酸素血症の改善を認めた。他3例はシャント率の変化がなく低酸素血症が残存し、1年後に酸素化はさらに悪化した。

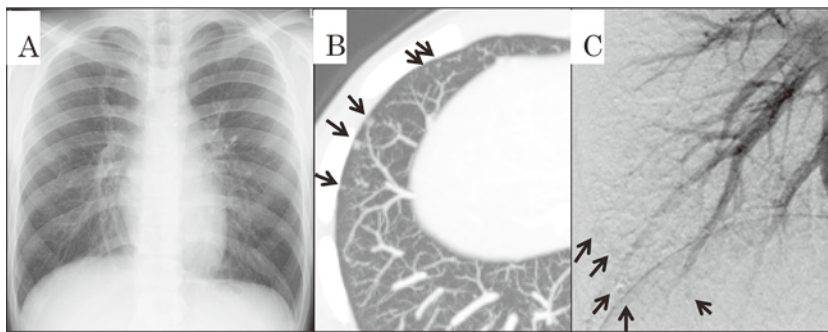


図 2. 症例 2 初診時の (A) 胸部単純 X 線写真, (B) 胸部 CT (slab MIP 像), (C) 肺動脈血管造影. 胸部 X 線単純写真では右上葉に比較的大きい PAVM を認める他は明らかな PAVM は指摘できない. 胸部 CT では辺縁不整な GGO を多数認め、血管造影でも同部位を指摘できる (矢印).

症 例 2

14 歳男性 (図 2)

主訴: 労作時の息切れ, 頭痛

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 父・兄が HHT の診断 (症例 1 の弟).

現病歴: 10 歳頃から労作時の息切れを認めていた. 父と兄が HHT の診断となり, 本人も同疾患であることが強く疑われ, 精査・加療のため当院を受診した.

身体所見: 舌・鼻腔粘膜に毛細血管拡張症を認める.

初診時 BGA (室内気 座位): pH 7.40, PaO₂ 64.1 Torr, PaCO₂ 35.0 Torr, SaO₂ 93.3%

シャント率 (100% 酸素吸入法) 25.7%

胸部 X 線: 右上肺野に腫瘤影を認め, 流入動脈とみられる血管も可視できる

胸部 CT: 右上葉に約 3 cm 大の PAVM を認める. 辺縁不整な GGO を肺野末梢に無数に認める.

頭部 MRI: 脳動脈奇形なし. 脳梗塞なし.

スパイロメトリー: 異常なし

遺伝子変異: ENG: Gln145X (433C>T; ex4)

治療経過: 末梢血管拡張症, 肺動静脈奇形, 家族歴, 遺伝子検査から HHT と診断された. PAVM に対し, 計 2 回の経カテーテルコイル塞栓術で, 合計 5 箇所治療が行われた. 治療終了後の PaO₂ は 76.0 Torr, シャント率が 11.1% と一定の改善を認めた (表 1). その 1 年後まで PaO₂ は低下なく経過している.

症 例 3

37 歳女性 (図 3)

主訴: 労作時の息切れ, 鼻出血

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 父が HHT の診断

現病歴: 小学生の時から毎日鼻出血を繰り返していた. 高校生の時に父親が HHT の診断となり, 本人

(72)

びまん性の肺動静脈奇形に対し、経カテーテルコイル塞栓術を施行した4症例

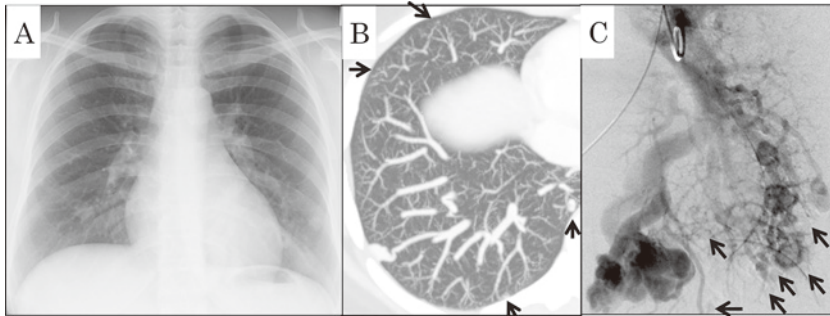


図3. 症例3 初診時の (A) 胸部単純X線写真, (B) 胸部CT (slub MIP像) および (C) 肺動脈血管造影. 胸部CTでは約10個程度のPAVMがあり, 肺野末梢にはGGOを無数に認める (矢印). 血管造影でも小さい病変を指摘できる (矢印).

もHHTが強く疑われたが精査せずに様子を見ていた. 32歳の健診で胸部異常陰影を指摘され, 胸部CTで肺動静脈奇形を認めたが自覚症状もないため経過観察されていた. その後のCTでも病変部の増大は認めなかったが, 精査加療を勧められ当院に紹介となった.

身体所見: 鼻腔粘膜に毛細血管拡張所見あり. 左下肺背側からシャント音が聴取される.

初診時BGA (室内気 座位): pH 7.49, PaO₂ 54.0 Torr, PaCO₂ 32.0 Torr, SaO₂ 89.0%

シャント率 (100% 酸素吸入法) 25.2%

胸部X線: 両下肺野に約5個程度の結節影を認める.

胸腹部CT: 約3 cm大のPAVMをはじめとして全体で約10個程度のPAVMを認める. 肺野末梢にはGGOを無数に認める.

肝臓に動脈-静脈シャントおよび門脈-静脈シャントの所見を認める.

頭部MRI: 脳動脈奇形なし. 脳梗塞なし

スパイロメトリー: 異常なし

遺伝子変異: 未検査. 父親はENG遺伝子.

治療経過: 鼻出血・肺動静脈奇形・家族歴からHHTの診断となった. 計3回の経カテーテルコイル塞栓術で計11箇所が治療された. 塞栓後はPaO₂ 80.3 Torrと改善を認めたが, シャント率は21.3%で変化がなかった (表1). 治療終了1年後にはPaO₂は67.3 Torrと低下しており, CTでも残存病変の増大を認めたため, 追加治療が行われた. 現在も経過観察中である.

症例4

22歳男性 (図4)

主訴: 動悸, 鼻出血

既往歴: 特記事項なし

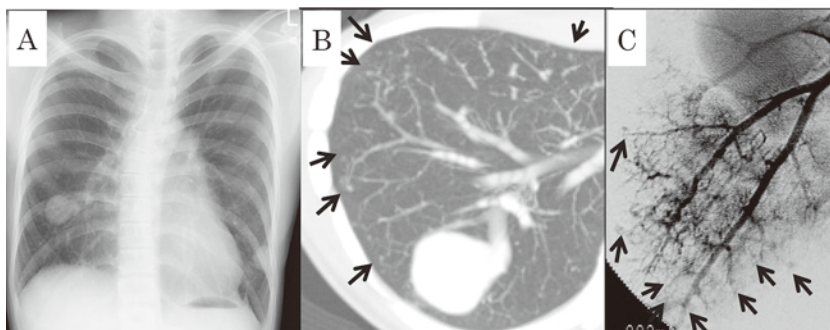


図4. 症例4 初診時の (A) 胸部単純X線写真, (B) 胸部CT (slub MIP像), (C) 肺動脈血管造影. 胸部単純X線写真では比較的大きいPAVMを2つ認める. 胸部CTではGGO病変を無数にみとめており, 血管造影においても同病変を認める (矢印).

家族歴：母が HHT の診断。

現病歴：幼少時より運動時にチアノーゼを指摘、小学校就学時に胸部異常陰影を指摘された。CT で肺動脈奇形を認め、前医で肺部分切除術を施行された。同時に指摘された脳動脈奇形に対してはクリッピング術が施行され、経過観察されていた。22 歳時に動悸を主訴に前医を受診。胸部 CT で肺動脈奇形を認め当院に紹介となった。

身体所見：鼻腔粘膜、舌、指先に毛細血管拡張を認める。

初診時 BGA (室内気 座位)：pH 7.39, PaO₂ 62 Torr, PaCO₂ 34 Torr, SaO₂ 91.4%

シャント率 (100% 酸素吸入法) 26.2%

胸部 X 線：両下肺野に腫瘤影を一つずつ認める。

胸部 CT：右下葉に 3 cm 大、左下葉に 2 cm 大の PAVM を認める。肺野末梢に無数の GGO を認める。

頭部 CT：脳動脈奇形クリッピング後。脳梗塞は認めない。

スパイロメトリー：異常なし

遺伝子変異：未検査。母親は *ENG* 遺伝子。

治療経過：流入動脈径 3 mm 以上または瘤径 2 cm 以上の治療適応となる 2 か所の PAVM にコイル塞栓術を施行された。治療後の PaO₂ は 69 Torr, シャント率は 22.6% であり変化はみられなかった (表 1)。塞栓後 3 年経過後から血痰症状がみられるようになり、残存していた PAVM 病変の増大と出血を認め追加治療を行った。低酸素血症の進行により在宅酸素療法も導入されたが、酸素化の改善はわずかであった。血痰症状も繰り返し、塞栓術は計 5 回行われた。初回の塞栓術から 5 年後、気管支動脈からの出血と思われる咯血により死亡された。

考 察

HHT は、5,000~8,000 人に一人という比較的まれな遺伝性疾患であり、皮膚粘膜や内臓の多発性末梢血管拡張、反復する出血を主徴とする。遺伝子変異により 5 つの型に分類され、頻度が高い遺伝子変異は *ENG* (endoglin) 遺伝子 (61%) と *ACVRL1* (ALK1) 遺伝子の変異 (37%) によるものであり、いずれも常染色体優性遺伝形式をとる。これらの遺伝子はともに血管内皮細胞に対して増殖抑制と安定化に寄与しており、それらの変異により血管拡張と出血傾向が出現すると考えられている⁵⁾。 *ENG* の変異によるものは

HHT1, *ACVRL1* の変異によるものは HHT2 と呼ばれ、おのおの、臨床病型が異なる。HHT で合併する主な内臓病変は脳、消化管、肝臓、脾臓など様々であるが、肺病変は HHT の 15-60% に合併する⁶⁻⁹⁾、代表的な病変である。

HHT2 は肝臓病変が多い一方で、肺病変を合併するのは有意に HHT1 で多いと報告され²⁾、肺病変で最も高頻度にみられる肺動脈奇形は HHT1 では 49-75%、HHT2 では 5.3-44% に合併する²⁾。われわれの経験した 4 例も全例が HHT1 であった。

本邦において PAVM の約 25% は HHT に合併すると報告されている¹⁰⁾。非 HHT 例の PAVM の 50-67% は単発性で部位による差はないが、HHT に合併した PAVM の特徴は ① 多発例が多い点と ② 病変が下葉に多い点が報告されている^{3,4)}。本例は全例が多発する PAVM のみならず、びまん性に辺縁が不明瞭な GGO を伴う非典型的症例であった。HHT では血管の脆弱性により PAVM の進展の第一段階として微小血管の拡張が起こり、それらは CT で GGO として観察され、右左シャントの原因となりえると報告されている¹¹⁾。これらも、多発例の一型ではあるも、本例のように少なくとも一葉においてすべての亜区域肺動脈が病変を有するものはびまん性 PAVM と定義されている。その頻度は全 PAVM 患者の 4.5% と非常に少ない¹²⁾。当院では PAVM に対し 16 例のコイル塞栓術の経験があるが、その 4 例がびまん性 PAVM を有しており、画像等による詳細な検索が行えれば、びまん性 PAVM は稀ではない可能性がある。

ENG 遺伝子の変異部位に関しても、380 箇所以上の変異が報告されている。これまでの報告をみても、びまん性 PAVM と変異部位の関連に関する報告はない。われわれが経験した兄弟例では *ENG* 遺伝子の Gln145X (433C>T; ex4) で変異を認めていた。しかし、同じ遺伝子変異を持つ父親では PAVM の病変は認めておらず、必ずしも、遺伝子型と表現型が一致していなかった。

一般に、PAVM 患者の死亡率は 2-4%^{13,14)} と報告されている。予後を規定するものは、膿瘍や奇異性塞栓であり²⁾、その予防が PAVM に対する治療の最も重要な目的と考えられている。現在では経カテーテルコイル塞栓術が治療の第一選択として推奨されている。合併症のリスクが高いとされる流入動脈径が 3 mm 以上または瘤径 2 cm 以上が治療適応とされ、膿瘍や塞栓の予防においては合併率を 1% 以下に低下させ良好な

成績をおさめている⁷⁾。

また、PAVMに伴う右左シャントによる低酸素血症も临床上、重要な問題である。PAVMが肺底部や背側などの荷重側に多いことから、立位での低酸素血症が顕著となり労作時の息切れの原因^{3,4)}といわれている。しかし、その多くは塞栓術の予防として行われる塞栓術によりシャントが消失し低酸素血症の改善も得られる。仮に塞栓術の適応とならない小病変によるシャントが残存しても、当院で治療したHHTに合併したPAVMの治療報告では、PaO₂およびシャント率は一定の改善が得られていた (PaO₂ 61.2 ± 17.1 Torr → 80.1 ± 21.0 Torr, シャント率 30.7 ± 11.2% → 17.5 ± 5.0%)¹⁵⁾。一方、微小なびまん性に存在する症例ではコイル塞栓術を行っても低酸素血症の改善は乏しいことが報告されている (PaO₂ 47.2 ± 4.2 Torr → 50.6 ± 5.1)⁷⁾。われわれの経験した症例でも4例中3例では塞栓術を行ってもシャント率の改善はほとんど見られず、低酸素血症に対する塞栓術の効果はこれまでの報告と同様、乏しいものであった。

われわれの症例では低酸素血症が残存するも、右左シャントによる呼吸不全であるため、酸素吸入の効果はわずかであり、4例中3例では在宅酸素療法は導入していない。低酸素血症が残存する症例の根治的な治療としては肺移植があげられている。これまでは移植後の合併症による死亡も多くあまり推奨されていなかったが¹²⁾、近年、肺移植後の生存率も向上しており¹⁶⁾、びまん性PAVMに対する治療のひとつと考えられる。また最近、HHTに伴う消化管、鼻粘膜の毛細血管拡張、肝内血管異常では、血管増殖因子であるVEGFをターゲットしたBevacizumabやThalidomideが出血イベントを抑制したという報告も散見されるようになっており¹⁷⁻¹⁹⁾、LacoutらはPAVMに対する応用の可能性を示唆²⁰⁾し臨床試験が始まる予定である。現在びまん性PAVMに対する確立した治療はなく、この臨床試験の結果に期待したい。

文 献

- 1) Osler, W. (1901) On family form of recurring epistaxis associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membrane. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **128**, 333-337.
- 2) Begbie, M.E., Wallace, G.M., Shovlin, C.L., *et al.* (2003) Hereditary haemorrhagic telangiectasia

(Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad. Med. J.*, **79**, 18-24.

- 3) Boshier, L.H. Jr., Blake, D.A. and Byrd, B.R. (1959) An analysis of the pathologic anatomy of pulmonary arteriovenous aneurysms with particular reference to the applicability of local excision. *Surgery*, **45** (1), 91-104.
- 4) White, R.I. Jr., Lynch-Nyhan, A., Terry, P., *et al.* (1988) Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology*, **169** (3), 663-669.
- 5) Bourdeau, A., Dumont, D.J. and Letarte, M. (1999) A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Clin. Invest.*, **104**, 1343-1351.
- 6) Haitjema, T., Westermann, C.J., Overtom, T.T., *et al.* (1996) Hereditary hemorrhagic telangiectasia: new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch. Intern. Med.*, **156** (7), 714-719.
- 7) Gossage, J.R. and Kanj, G. (1998) Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **158** (2), 643-661.
- 8) Berg, J.N., Guttmacher, A.E., Marchuk, D.A., *et al.* (1996) Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin? *J. Med. Genet.*, **33** (3), 256-257.
- 9) Cottin, V., Plauchu, H., Bayle, J.Y., *et al.* (2004) Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **169** (9), 994-1000.
- 10) 厚生労働省科学研究補助金研究報告書(難治性疾患克服事業)「遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)に関する遺伝疫学的検討と診療ガイドラインの作成」
- 11) Lacombe, P., Lacout, A., Marcy, P.Y., *et al.* (2013) Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagn. Interv. Imaging*, Sep., **94** (9), 835-848.
- 12) Faughnan, M.E., Lui, Y.W., Wirth, J.A., *et al.* (2000) Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and prognosis. *Chest*, **117** (1), 31-38.
- 13) Smith, J.L. and Lineback, M.I. (1954) Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Nine cases in one negro family, with special reference to hepatic lesions.

- Am. J. Med.*, **17**, 41-49.
- 14) Stecker, C.R.H. and Lake, C.F. (1965) Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch. Otolaryng.*, **82**, 522-526.
 - 15) Sato, K., Shioya, T., Asano, M., *et al.* (2013) Embolization of pulmonary arteriovenous malformations : outcomes and long-term follow up in 10 patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Akita J. Med.*, **40**, 13-21.
 - 16) Reynaud-Gaubert, M., Thomas, P., Gaubert, J.Y., *et al.* (1999) Pulmonary arteriovenous malformations : lung transplantation as a therapeutic option. *Eur. Respir. J.*, Dec., **14**(6), 1425-1428.
 - 17) Wang, X.Y., Chen, Y. and Du, Q. (2013) Successful treatment of thalidomide for recurrent bleeding due to gastric angiodysplasia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, Apr., **17**(8), 1114-1116.
 - 18) Adam, Z., Chlupová, G., Neumann, A., *et al.* (2012) Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica — Osler-Weber-Rendu syndrome. Case study and treatment experience. *Vnitř. Lek.*, Jun., **58**(6), 477-489.
 - 19) Chen, C.H., Hsu, H.H., Hu, R.H., *et al.* (2012) Long-term therapy with thalidomide in hereditary hemorrhagic telangiectasia : case report and literature review. *J. Clin. Pharmacol.*, Sep., **52**(9), 1436-1440.
 - 20) Lacout, A., Marcy, P.Y., Thariat, J., *et al.* (2012) VEGF target in HHT lung patients : the role of bevacizumab as a possible alternative to embolization. *Med. Hypotheses.*, May, **78**(5), 689-690.