

## 症例報告

# 低酸素血症を呈した遺伝性毛細血管拡張症に伴う 多発性肺動静脈瘻に対して病変選択的に 経カテーテル的コイル塞栓術を施行した 1 例

松尾 倫<sup>1)</sup>, 本田 啓<sup>1)</sup>, 八浪 浩一<sup>1)</sup>, 深江 宏治<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>熊本市立熊本市市民病院小児循環器内科

<sup>2)</sup>熊本市立熊本市市民病院小児心臓外科

## Coil Embolization for Multiple Pulmonary Arteriovenous Malformations in a Patient with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia

Osamu Matsuo<sup>1)</sup>, Kei Honda<sup>1)</sup>, Koichi Yatsunami<sup>1)</sup>, and Koji Fukae<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatric Cardiology, Kumamoto City Hospital, Kumamoto, Japan

<sup>2)</sup>Pediatric Cardiac Surgery, Kumamoto City Hospital, Kumamoto, Japan

We report a case of a 13-year-old girl with multiple pulmonary arteriovenous malformations (PAVM) associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 1. The feeding artery diameter of all PAVMs was less than 3 mm, but the patient presented with hypoxemia. Therefore, we performed coil embolization for the large lesion until oxygenation was improved. A feeding artery of PAVM that exceeds 3 mm in diameter should be treated because it has an increased risk of serious cerebral complications. With progress of tools such as detachable microcoils and vascular plugs, we need to examine adaptation of treatment of PAVM with feeders smaller than 3 mm in every case. HHT is an autosomal-dominant disease caused by mutations in five to six genes. HHT may lead to early diagnosis of PAVM in cases with a family history by conducting a screening test. In particular, HHT type 1 has a high incidence of the complication of multiple PAVMs. Careful follow-up and prevention of complications by appropriate treatment intervention are important.

**Keywords:** pulmonary arteriovenous malformation, hereditary hemorrhagic telangiectasia, coil embolization

低酸素血症と家族歴より遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT) に合併した多発性の肺動静脈瘻 (PAVM) と診断された。流入動脈径 3 mm 未満であったが、低酸素血症を認める多発性病変のため症状改善を目的とし右左短絡量の多い順にコイル塞栓術を施行した症例を経験した。通常流入動脈径 3 mm 以上の場合には重篤な中枢神経合併症のリスクが高いため、積極的治療介入を要す。最近ではデバイスの進歩もあり、3 mm 未満の病変に対する治療適応の幅も広がってきていることから症例毎の検討を要す。HHT は常優染色体遺伝する疾患であり、家族歴を有する症例においてはスクリーニング検査を施行することで PAVM の早期診断に至りうる可能性がある。特に HHT type 1 は多発性 PAVM の合併率が高く、慎重なフォロー、適切な治療介入による症状改善、合併症予防が大切である。

2016 年 12 月 6 日受付, 2017 年 4 月 19 日受理

著者連絡先: 〒862-8505 熊本市東区湖東 1-1-60 熊本市市民病院小児循環器内科 松尾 倫

doi: 10.9794/jspccs.33.241

## はじめに

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) は、繰り返す鼻出血、粘膜・皮膚の毛細血管拡張、内臓血管奇形を特徴とし、常染色優性遺伝をする疾患である。高率 (15~30%) に肺動静脈瘻 (pulmonary arteriovenous malformation: PAVM) を合併し、低酸素血症、奇異性塞栓などの中枢神経合併症の危険性がある<sup>1-4)</sup>。治療の第一選択はカテーテル塞栓術であり、通常流入動脈径 3mm 以上、有症状のものは積極的治療介入が望まれるとされてきた<sup>1-4)</sup>。流入動脈 3mm 未満の PAVM についても合併症の報告、経年的な病変拡大に伴う合併症のリスク増加、デバイスの進歩などから治療適応の幅は広がってきており、症例に応じた治療介入がなされるようになってきている<sup>5)</sup>。PAVM に起因する低酸素血症による症状は短絡量に相関し経年的に増悪していくとされる<sup>6)</sup>。今回、我々は、自覚症状のない HHT に合併した流入動脈径 3mm 未満の多発性 PAVM に対して症状進行、合併症リスクの軽減を目的に、短絡量が多いと考えられる病変より順に酸素化の改善を基準として加療を行った症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：13 歳，女児

現病歴：姉が頭痛，低酸素血症を契機に当院を受診し臨床所見，遺伝子検査にて HHT type 1 と診断された。鼻出血や血管奇形の濃厚な家族歴が認められていたことから同胞のスクリーニング検査のため当院を受診した。家族歴，粘膜 (舌)・頬部の毛細血管拡張，繰り返す鼻出血より HHT と診断した。SpO<sub>2</sub> 93% と低酸素血症を認めたため短絡量のある PAVM を疑い経胸壁コントラスト心エコー (Transthoracic contrast echocardiography: TTCE) ではなく造影 CT (Fig. 2a) を施行し多発性 PAVM の診断に至った。PAVM はいずれも 1 本の流入肺動脈と流出肺静脈が吻合する単純型で流入動脈径 3mm 未満であったが瘻までのアクセスが可能と判断されたためコイル塞栓術 (coil embolization: CE) を計画し加療目的にて入院となった。

既往歴：特記事項なし

家族歴 (Fig. 1)：本児の同胞を含め，母方 4 世代の血縁者 16 名に鼻出血や肺・脳動静脈奇形の家族歴を認めた。姉が ENG 遺伝子変異まで同定され本家系において初めて HHT の診断となっている。

姉：ENG:Gly206ValfsX138 (dup584\_614 (31nt: AGTGGCGGCCGCGTACTCCAGCCTTGGTCCG) ex5)

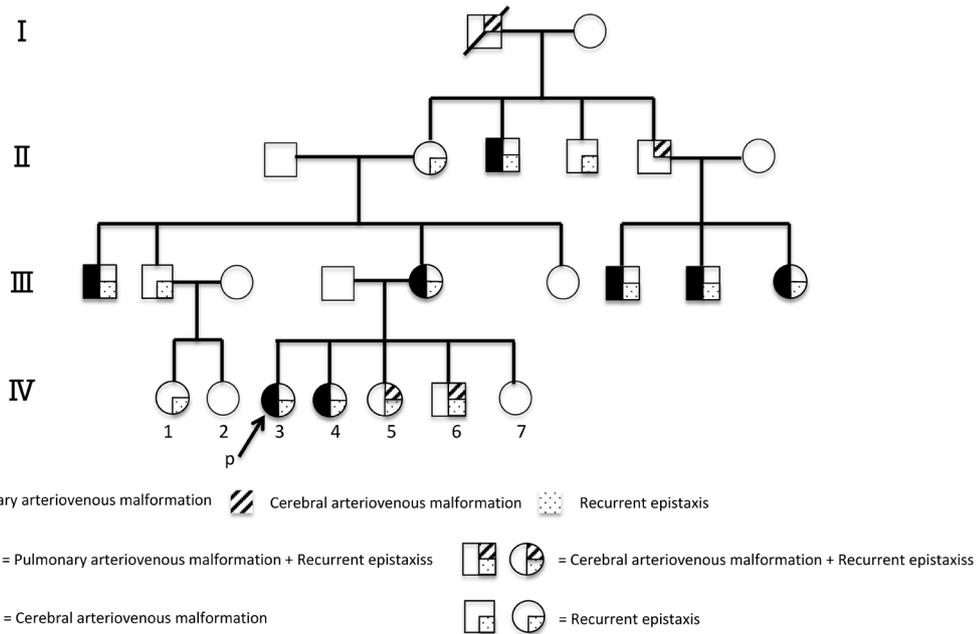


Fig. 1 Family pedigree. The generation number of this case is the IV-4

Patient's elder sister has an ENG mutation (arrow) and she had a diagnosis of HHT for the first time in this family line. Clinical phenotypes are designated within pedigree symbols.

入院時現症：身長 157.8cm, 体重 45.3kg. SpO<sub>2</sub> 93% (room air) と低酸素血症が認められたが労作時の呼吸苦などの自覚症状は認められなかった. 心音も整で雑音は聴取されなかった. 粘膜(舌)・頬部の毛細血管拡張所見が認められた.

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	5100/ $\mu$ L	TP	7.4g/dL
RBC	$5.04 \times 10^6$ / $\mu$ L	Alb	4.5g/dL
Hb	14.9g/dL	AST	23U/L
Ht	43.7%	ALT	16U/L
Plt	$25.4 \times 10^4$ / $\mu$ L	LDH	213U/L
		BUN	11.8mg/dL
PT (INR)	1.03	Cr	0.50mg/dL
APTT	31.7sec	CRP	0.00mg/dL
		BNP	7.2pg/mL
pH	7.32		
pCO <sub>2</sub>	44mmHg		
pO <sub>2</sub>	70mmHg		
HCO <sub>3</sub>	22.7mEq/L		
BE	-3.5mmol/L		
SO <sub>2</sub>	93		

入院時検査所見：血液検査 (Table 1) では異常所見なし. 胸部レントゲン (Fig. 2b) では心胸郭比 43%, 両肺野に淡い腫瘤影を認めた.

心臓カテーテル検査及び治療：全身麻酔挿管管理下にて施行した.

肺動脈圧 17/7 (10) mmHg と肺高血圧は認めなかった.

左右肺動脈造影 (Fig. 2c, d) にて CT と同様の PAVM を確認した. 左 S8 病変は 2 本以上の肺動脈が 2 本以上の肺静脈に流入する複雑型であった. 大きな病変より順に CE を施行した. CE は基本的に瘻内より流入血管まで留置することとし, 着脱式マイクロコイル: Micrus™microcoils (J&J, Codman) の PRESIDIO にて framing, DELTAMAXX にて filling を行う方法で塞栓した (Fig. 3). カテーテルは複雑型で血流の多い左 S8 病変のみオクリュージョンカテーテル: OPTIMO 6F (Tokai Medical) を使用, その他病変に対してはコブラ 4F (Terumo) と PROWLER SELECT PLUS45° (J&J, Codman) にて安定した留置

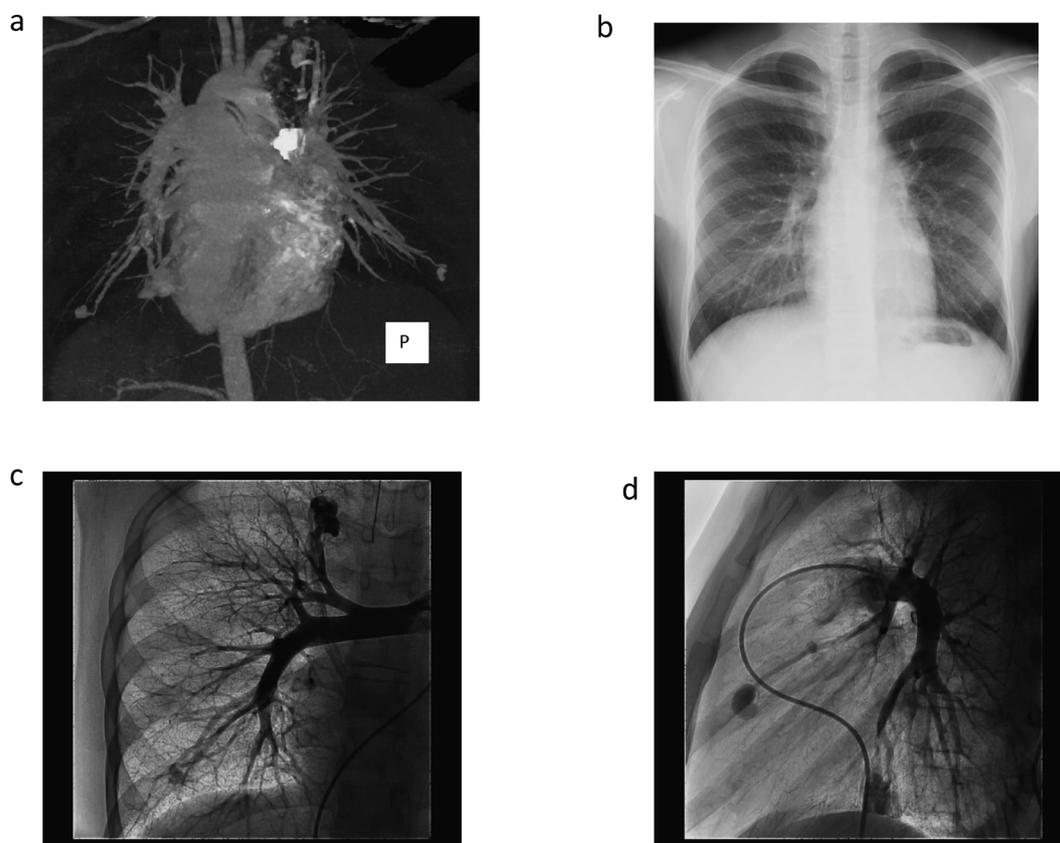


Fig. 2 Contrast-enhanced computed tomography (CT)

(a) and Chest X-ray (b) which were performed as an initial PAVMs screening examination, Pulmonary angiography (PA) which was performed at the time of coil embolization. A frontal view of the right selective pulmonary artery angiogram (c), A lateral view of the left selective pulmonary artery angiogram (d).

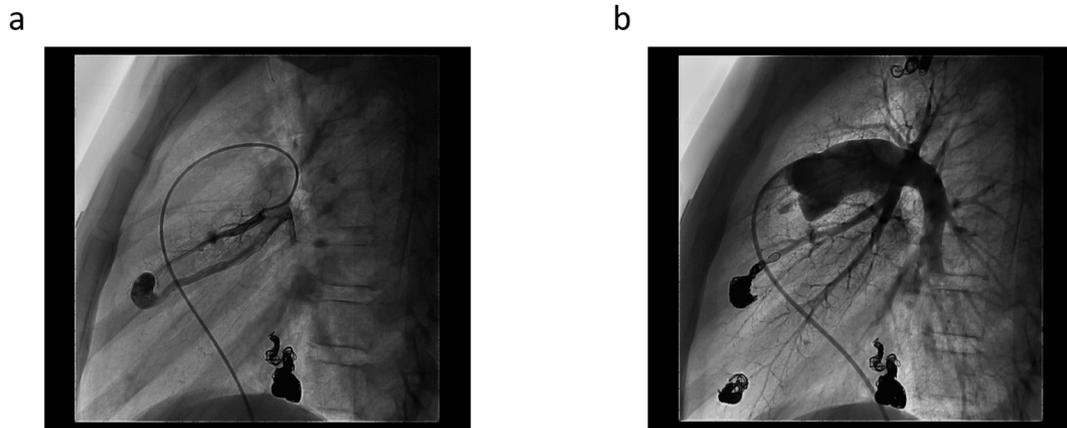


Fig. 3 Coil embolization of a PAVM

Simple type PAVM at S5 of left lung. (a) before embolization. (b) after embolization. Angiogram shows good occlusion, without flow through the PAVM.

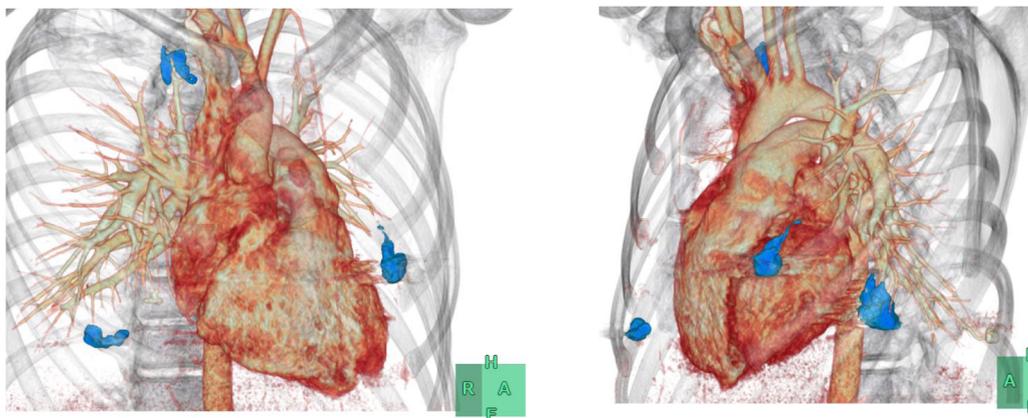


Fig. 4 The Reperfusion of PAVMs and the regrowth of untreated PAVMs were not identified in follow-up CT performed at six months after embolization

Embolic coil presents a blue image. Draining veins have disappeared.

が可能であった。

塞栓後 SpO<sub>2</sub> 98% (room air) の改善が得られ、主だった残存 PAVM の流入動脈径は 1.5mm 未満であり、吻合部・瘻までのアクセスも困難と判断し終了とした。

治療後半年にて施行したフォローアップ CT では CE 後の再灌流、残存 PAVM の拡大は認められなかった (Fig. 4)。術後 1 年経過した時点では酸素化の低下もなく経過している。

## 考 察

PAVM は病理学的に拡張した肺動脈と肺静脈が直接吻合する血管の異常である。吻合部は嚢状血管の形をとるもの、薄い動脈瘤様の嚢を形成するものがあ

る。PAVM はその数から単発、多発、びまん性に分けられ、構造から単純型、複雑型に分類される<sup>2-5)</sup>。この血管の異常のため肺動脈血が毛細血管床を介さないことから様々な生命を脅かし得る合併症を引き起こすこととなる。

治療の適応として低酸素血症に起因する運動耐容能低下などの症状や合併症の既往がある場合、3mm 以上の流入動脈径を有する場合は挙げられる。3mm 以上の流入動脈径を有する場合、重篤な中枢神経合併症が 30~40% に認められるとの報告などから積極的介入が望まれるとされており、多発性病変においてはさらにその危険性が増すものとされている<sup>1,7,8)</sup>。

流入動脈径 3mm 未満の病変に対する治療適応に関してコンセンサスはないものの、合併症の報告、経年的な病変拡大に伴う合併症のリスク増加、デバイスの

進歩などから治療適応の幅は広がってきており、症例に応じた治療介入がなされるようになってきている<sup>5)</sup>。

本症例は自覚症状のない低酸素血症が認められる多発性 PAVM であり、流入動脈径は 3mm 未満の病変であったが、症状進行、合併症リスクの軽減を目的に加療を行った。治療適応と判断した点は、低酸素血症を呈していたことから短絡量が多く合併症のリスクが高いこと、HHT に伴う PAVM であり経年的な病変の拡大が予想されたことにある。可能な限り塞栓することが合併症の軽減となることに疑いの余地はないが、可能な病変すべての塞栓術を施行した症例において再灌流 (3~15%)、残存病変の拡大 (8~18%)、奇異性塞栓 (0.5~2%) が認められる報告<sup>9,10)</sup>、初回 TTCE にて陰性であった症例において 5 年の経過のうちに 12% は治療適応となる報告<sup>11)</sup> などからも、HHT に伴う PAVM は経年的に複数回の治療介入を要することが考えられる。またその加療に伴う合併症、被爆の問題、費用対効果も考慮する必要がある<sup>1)</sup>。

これらの観点より、我々は、酸素化の改善を短絡量減少の基準とし短絡量が多いと考えられる病変より順に酸素化の改善が得られるまで加療を行った。

PAVM の塞栓術は正常血管床の保護、再灌流の予防が大切である。CE による再灌流の要因として流入動脈径が大きい病変、対象血管に対して oversize や少ない個数による不十分な塞栓、瘻からの距離が 1cm 以上の位置での塞栓などが挙げられる<sup>12)</sup>。特に瘻までの距離は流入動脈径 3mm 以下の病変においても再灌流の要因となると考えられる。我々は対象病変の選択として吻合部・瘻までアクセスが可能であることとし、なるべく密に瘻内をコイルで充填、その後流入動脈まで塞栓する方針とした。瘻内での留置に適していると考えられる 6 面体を形成する PRESIDIO にて

framing を行うことで良好な塞栓が可能であり、コイルサイズの選択としては瘻の長径の 120% 前後もしくは短径の 200% 未満を基準としたところ無理のない形態にて留置可能であった。また流出静脈が太く吻合部径との口径差が小さい場合はコイル逸脱のリスクが高く、このような場合はなるべく吻合部近位にて確実に anchoring できる部位でのコイル留置を行うこととした。左 S8 複雑型の塞栓に際して 1 本のみ流入動脈での留置を行ったが、その他はすべて瘻内より留置可能であり合併症なく終了できている (Table 2)。

本症例においては瘻までのアクセス、血管径より CE を選択したが、最近では vascular plug の有用性を示す報告が多くみられるようになってきている<sup>8,13)</sup>。多発性病変や流入動脈径の大きな病変など対象病変に応じたデバイスの選択も重要な点になると考える。

また本症例において検討すべきもう一つの点として、低酸素血症を来す PAVM でも自覚症状はなく、家族歴からスクリーニング検査を行い治療に至ることができたことにあると考える。PAVM の 30~40% の患者は HHT 関連で起こる<sup>2,4)</sup>。

HHT の診断は、2000 年に示された Curaçao criteria において、(1) 繰り返す鼻出血、(2) 粘膜・皮膚の血管拡張、(3) 臓器症状 (出血の有無によらない消化管の血管拡張、肺・肝・脳・脊髄動静脈瘻)、(4) 一親等以内の HHT 家族歴がある。

これら 4 つの大項目のうち、3 つ以上あると確定診断、2 つある場合は疑い、1 項目のみでは診断しない、とされている<sup>2-4)</sup>。本症例ではすべてを満たしていることから確定診断に至った。また HHT の原因として遺伝子変異が発見されており HHT の 80% は ENG 遺伝子変異による HHT type 1 と ACVRL1 遺伝子変異による HHT type 2 によるものが占める<sup>3,4)</sup>。とくに PAVM は HHT type 1 に多く認められる。本症例も、

Table 2 Summary of embolized PAVM

Location of PVM	Diameter of sac (Feeding artery)	Embolitic coil
Lt S8: ① Complex type	① 10.8×7.9mm ((1) 2.5mm, (2) 2.3mm)	① (1) #1 12mm×40cm #2 10mm×40cm, 8mm×35cm (2) #2 6mm×25cm, 5mm×20cm
② Simple type	② 5.8×3.5mm (1.9mm)	② #2 7mm×33cm, 4mm×15cm, 3mm×12cm
Lt S5: simple type	12.5×7.2mm (1.9mm)	#1 13mm×43cm #2 10mm×40cm ×2, 8mm×35cm, 4mm×15mm
Rt S1: simple type	10.0×3.9mm (1.9mm)	#1 8mm×30cm #2 5mm×20cm, 4mm×15cm, 3mm×12cm
Rt S6: simple type	6.0×4.2mm (1.3mm)	#1 8mm×30cm #2 8mm×35cm

#1: PRESIDIO, #2: DELTAMAXX

姉が ENG 遺伝子変異を認めていたことから、同遺伝子変異による HHT type 1 であることが予測された。ENG 遺伝子改変マウスを用いた検討では血管内皮リモデリングの遅延と内皮細胞の異常増殖反応が起こることから、血管新生に異常を来す可能性が示唆されている<sup>14)</sup>。

PAVM はいずれの年齢相においても、病変の大きさ・右左短絡量の程度によって症状・合併症を呈し得る<sup>15)</sup>。しかしながら、HHT に合併するものを含め多くは経年的に症状を呈することから、早期診断が難しいとされる<sup>4,10)</sup>。

本症例では CT にて確定診断および治療方針の決定に至ったが、より低侵襲で感度の高い検査として TTCE がある。右左短絡の程度によって grade 分類がなされており、HHT のスクリーニング、フォローアップにおいて low grade の場合は合併症の危険性が低いとの報告もあり、治療適応の判断にも有用であると思われる<sup>11,16)</sup>。HHT の家族歴を有する場合は積極的に臨床評価、パルスオキシメトリー、TTCE にてスクリーニング検査を行うことが早期診断に繋がるものと考えられる。流入動脈径 3mm 未満の PAVM においても合併症のリスクはあり、特に HHT に伴う PAVM の場合は多発性が多く、経年的に生命予後に影響する重篤な合併症を来すリスクも高まると考えられることから、症例に応じた適応の判断、より積極的な治療介入が望まれる。

## まとめ

デバイスの進歩に伴い、流入動脈径 3mm 未満のより小さい PAVM に対しても有効なカテーテル塞栓術は可能である。HHT に合併する場合、家族歴は重要であり、早期診断、適切な治療介入を行い重篤な合併症の予防に努めることが大切である。

## 引用文献

- 1) Gupta S, Faughnan ME, Bayoumi AM: Embolization for pulmonary arteriovenous malformation in hereditary

- hemorrhagic telangiectasia: A decision analysis. *Chest* 2009; **136**: 849–858
- 2) Cottin V, Chinet T, Lavolé A, et al; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P): Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia a series of 126 patients. *Medicine* 2007; **86**: 1–17
- 3) Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, et al: Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagn Interv Imaging* 2013; **94**: 835–848
- 4) 小宮山雅樹: 遺伝性出血性毛細血管拡張症. *脳卒中の外科* 2015; **43**: 193–200
- 5) Trerotola SO, Pyeritz RE: PAVM embolization: An update. *AJR* 2010; **195**: 837–845
- 6) Gossage JR, Kanj G: Pulmonary arteriovenous malformations: A state of art review. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**: 643–661
- 7) White RI Jr, Pollak JS, Wirth JA: Pulmonary arteriovenous malformations: Diagnosis and transcatheter embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 1996; **7**: 787–804
- 8) Curie A, Lesca G, Cottin V, et al: Long-term follow-up in 12 children with pulmonary arteriovenous malformations: Confirmation of hereditary hemorrhagic telangiectasia in all cases. *J Pediatr* 2007; **151**: 299–306
- 9) Pollak JS, Saluja S, Thabet A, et al: Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2006; **17**: 35–44, quiz 45
- 10) 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**: 451–456
- 11) Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, et al: Follow-up of pulmonary right-to-left shunt in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J* 2016; **47**: 1750–1757
- 12) Millic A, Chan RP, Cohen JH, et al: Reperfusion of pulmonary arteriovenous malformations after embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2005; **16**: 1675–1683
- 13) Tau N, Atar E, Mei-Zahav M, et al: Amplatzer vascular plugs versus coils for embolization of pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; **39**: 1110–1114
- 14) Cartin-Ceba R, Swanon KL, Krowka MJ: Pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 2013; **144**: 1033–1044
- 15) Andersen PE, Kjeldsen AD: Interventional treatment of pulmonary arteriovenous malformations. *World J Radiol* 2010; **2**: 339–344
- 16) Velthuis S, Buscarini E, van Gent MW, et al: Grade of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications: A striking association. *Chest* 2013; **144**: 542–548