

別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.18 (2021年9月30日発行) 別刷

# 呼吸器症候群(第3版) II

—その他の呼吸器疾患を含めて—

## V 肺循環の異常

肺動静脈瘻, Hereditary hemorrhagic telangiectasia  
(HHT)

小宮山雅樹

## V 肺循環の異常

### 肺血管異常

# 肺動静脈瘻, Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)

Pulmonary arteriovenous fistula, hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)

**Key words** : pulmonary AVF, hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), embolization, Osler disease

小宮山雅樹

## 1. 概念・定義

肺動静脈瘻 (pulmonary arteriovenous fistula) は肺動脈と肺静脈が介在する毛細血管組織なしに直接交通する動静脈シャントで、肺内で右→左シャントを形成する。肺動静脈奇形 (arteriovenous malformation) も同義である。血管奇形の一つであるが、必ずしも先天性、つまり出生時に存在するとは限らず、生後の *de novo* 病変や増大する病変も認められる。1本の栄養動脈-静脈瘤-1本の導出静脈という単純型 (80~90%) と、より構造が複雑で複数の栄養動脈や導出静脈からなる複雑型 (10~20%) がある<sup>1)</sup>。多数の小さな病変からなるびまん型 (<5%) もまれに認められる。

## 2. 疫学

本邦のCTによる肺がん検診のデータから、肺動静脈瘻は10万人に38人の有病率 (95% CI: 18~76人)、言い換えると2,632人に1人の割合で認められ、決して珍しい疾患ではない。肺動静脈瘻の70~85%は遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) に合併し、HHT患者の50%に肺動静脈瘻が合併するとされる<sup>2)</sup>。従って、肺動静脈瘻の患者はHHTである可能性が高く、肺だけの診断・治療では不十分なことが多い。男女比

に関してはさまざまな報告があるが、自験例では、HHTに関連しない肺動静脈瘻では1:4で女性に多く、HHTに関連する肺動静脈瘻には性差がなかった。

## 3. 病因

最も高頻度の病因である①HHTに合併する肺動静脈瘻と、②病因がはっきりしない特発性 idiopathic の肺動静脈瘻、③何らかの病因が明らかでない肺動静脈瘻の3つのタイプに分類される。③のタイプには外傷、肝硬変、先天性心疾患の手術、寄生虫感染症などに合併する肺動静脈瘻が含まれる。肺動静脈瘻の形態や特徴は、HHTの合併の有無によっては異なる。しかし、HHTに合併する肺動静脈瘻は、鼻出血や消化管出血による鉄欠乏性貧血を合併することが多く、その臨床像を複雑にしている。肺動静脈瘻の病変数が、1カ所であれば特発性で、複数であればHHT関連である、とは必ずしも言えない。しかし多数の病変をもつ症例にはHHT関連の症例が多い。

### 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT)

HHTはOsler-Rendu-Weber病とも呼ばれるが、本邦では患者・その家族が遺伝性という言葉や病名を嫌う傾向にあり、オスラー病が使われる。また本邦での公的な病名は、遺伝性出血性末梢血管拡張症とされているが、病理学的にも正し

くない。常染色体優性遺伝をし、脳、肺、肝臓、脊髄などに動静脈奇形が形成される。古典的な三徴は、皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変、繰り返す鼻出血、家族歴である。特徴的な毛細血管拡張病変が、鼻腔、口腔、舌、口唇、手指、体幹、消化管などに認められる<sup>3)</sup>。特に、舌や手指の病変は特徴的で、他の皮膚・粘膜病変では認められないため診断的価値がある。毛細血管拡張病変とされるが、病変は病期が進行すると動脈性出血を起こすこともあり、その場合は動静脈奇形に似た病態である。

原因遺伝子は、それぞれ HHT1 と HHT2 が、*endoglin* と *ACVRL1* に対応し変異しており、HHT の 95% 以上を占める。*SMAD4* が原因の HHT は、HHT-juvenile polyposis syndrome と呼ばれ、その頻度は 2% 以下である。これら 3 遺伝子は、transforming growth factor (TGF)- $\beta$  の信号伝達系のタンパク質に関係し、その遺伝子異常により、血管形成やリモデリングの過程の異常が起こり、血管奇形が形成される。HHT は、地域的には hot spot の報告はあるが、一般に地域に関係なく、その有病率は、5,000～8,000 に 1 人とされる<sup>4)</sup>。診断は、Curaçao 診断基準に沿って行われる。これには 4 項目あり、繰り返す鼻出血、典型的な皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変、肺・脳・脊髄・肝臓の血管奇形や消化管の血管病変、1 親等以内の HHT の家族歴で、3 項目以上で確診、2 項目で疑い、1 項目以下で可能性は低い、と診断される<sup>5)</sup>。典型的には、繰り返す鼻出血、鉄欠乏性貧血、動静脈奇形による諸症状を呈することが多い。脳血管奇形と肺動静脈瘻は HHT1 に多く、肝臓血管奇形や肺高血圧症は HHT2 に多いとされ、本邦では HHT1 が HHT2 よりもやや多い<sup>6)</sup>。HHT には特に集学的なアプローチが必要である。

#### 4. 病 態

肺動静脈瘻による解剖学的な右→左シャントのため、酸素と二酸化炭素のガス交換や、体循環の静脈の機械的なフィルター機能や、肺胞での代謝などに障害が起こる。肺動静脈瘻があっても、多くの場合、無症状であることが多く、

突然の脳梗塞、脳膿瘍、咯血、胸腔内出血で発症することが多い。肺動静脈瘻が心機能に影響を及ぼすことは少なく、右→左シャント量が、心拍出量の 20% を超えてはじめて、チアノーゼ、ばち指、多血症 (polycythemia) を呈するようになる。低酸素血症 (hypoxemia) により呼吸困難 (dyspnea)、階段や坂道を登るのが辛いというような労作時の呼吸困難、二次性の多血症、心拍出量の増加、多呼吸、雑音などが起こる。また胸痛、咳、ばち指、チアノーゼなども起こるが、多血症や心拍出量の増加で代償されることも多い。肺動静脈瘻は下葉に多いとされ、座位・立位では右→左シャント血流が増え血中酸素濃度が低下し (orthodeoxia)、仰臥位ではシャント血流が減るため呼吸・血中酸素濃度が改善する (platypnea)。Orthodeoxia はときどき見られるが、platypnea はまれとされる。

また、奇異性塞栓症 (paradoxical embolism) による脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳膿瘍が起こる。高流量の肺内シャントや低い血中鉄レベルと脳梗塞のリスクが関係するとされるが、栄養動脈の径は関係しないという報告もある。さらに頻度はかなり低くなるが、肺出血 (咯血 (hemoptysis)、胸腔内出血 (hemothorax)、肺実質出血)、自然気胸などの症状も呈する。妊娠と肺動脈圧の亢進 (肺高血圧症や、気管支動脈や肋間動脈など体循環からの供血) があれば出血の可能性は高くなる。肋間動脈など体循環からの供血は、原因なしでも起こるが、通常は塞栓術後に起こることが多い<sup>7)</sup>。肺動静脈瘻をもつ患者に片頭痛が約 2 倍多いこと、また塞栓術で改善することが知られている。未治療の肺動静脈瘻をもつ妊婦は、1% で肺出血が起こり、また 1% で母体の死亡の報告がある<sup>7)</sup>。

#### 5. 診断と鑑別診断 (図 1)

肺動静脈瘻の診断は、まず疑うことから始まる。初期検査として胸部単純撮影と血中酸素飽和度の測定が行われる。高感受性 (95～100%) と優れた negative predictive value をもつ経胸壁造影心臓エコー (echocardiography) が、被曝もなく世界的には第一選択の診断法となる。生

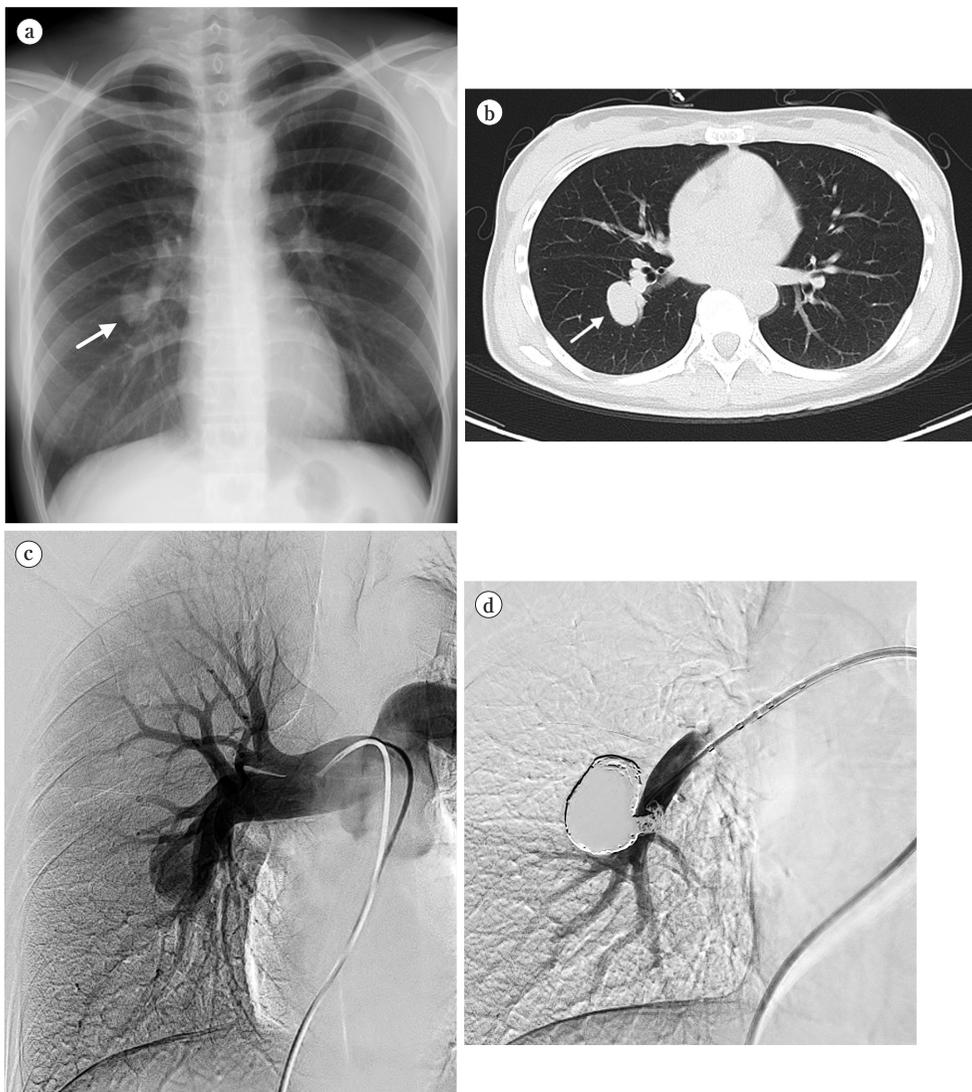


図1 脳塞栓症を起こした肺動静脈瘻症例

40歳女性，遺伝性出血性毛細血管拡張症の患者。右側 A9 の肺動静脈瘻は以前より診断されていたが，未治療であった。脳塞栓症(中大脳動脈閉塞症)で発症し，その慢性期に肺動静脈瘻の塞栓術を行った。

a：胸部単純撮影，肺動静脈瘻(矢印)が描出されている。

b：非造影の胸部 CT，右 A9 の肺動静脈瘻(矢印)。

c：治療時の右肺動脈撮影，栄養動脈の径は 4.7 mm であった。

d：コイル塞栓術直後の選択的肺動脈撮影。静脈瘤から栄養動脈の遠位部がコイルで塞栓されている。

理的な右→左シャントが5%程度あることが知られており，5%以上の右→左シャント(30個以上のmicrobubbleが，右心房に現れてから3～8心拍周期後に左心房に出現する)が検出されれば異常であり，低線量の非造影CT検査を行う。病変の部位，数，血管解剖などの描出には

CT検査が優れており，本邦では，特に成人ではこの検査が第一選択となる。第一選択は非造影のCTであるが，造影のdynamic CTを行えば，動脈・静脈瘤・静脈の分離や心臓や大血管に近い病変の描出能が上がる。造影のダイナミックMR検査はコイル塞栓術後の経過観察

に有効である。診断目的のカテーテル検査は行わず、治療時に行う。小児では特に被曝への配慮が必要である。右→左シャントはあるが、CTで検出できない場合は、微小肺動静脈瘻がある可能性がある。奇異性塞栓症による脳梗塞や脳膿瘍が起きてから肺動静脈瘻の診断まで、平均2年かかるという報告もあり、疾患を疑うこと自体が重要である<sup>7)</sup>。多くの肺動静脈瘻は30~40歳代に診断されることが多いが、HHT関連の肺動静脈瘻は10歳代に多いとされる。

鑑別診断には、種々の腫瘍性病変の他に、肺動脈瘤、肺静脈瘤、気管支嚢胞(bronchogenic cyst)、気管支嚢腫(bronchocoele)、肺動脈の走行異常、石灰化などがある。肺動静脈瘻をもつ患者がHHT関連かどうか、またHHT患者である場合には、その家族のHHTのスクリーニングも重要である。HHTの診断に遺伝子検査は重要である。HHTは常染色体優性遺伝をするので、50%の確率で子どもはHHTに罹患する。また*de novo*の遺伝子変異によるHHTは1%程度である。

## 6. 治療と予後

肺動静脈瘻の自然経過はよく分かっていない。合併症や死亡の高いリスクは未治療の肺動静脈瘻に多いとされ(0~55%)、治療後の肺動静脈瘻では3%と少ない。肺動静脈瘻の第一治療選択は、カテーテル塞栓術である。栄養動脈の径が3mm以上の病変はカテーテル塞栓術の適応とされてきた(3mm feeder rule)。しかし、栄養動脈の径にかかわらず奇異性塞栓症が起こることから、現在では塞栓術が可能であれば、症候性病変やより細い栄養動脈(>2mm)の病変も塞栓術の適応となる。HHTで小さな肺動静脈瘻が多数ある場合、治療の対象にならない。通常、塞栓術は局所麻酔下で、経大腿静脈ルートで行われる。国外では外来ベースの治療のことが多い。塞栓物質には、プラチナ製のコイルや血管プラグ(vascular plug)が用いられる<sup>8)</sup>。塞栓物質だけでなく、どの部分を閉塞するかも重要である。栄養動脈のできるだけ遠位部分を閉塞する方法と、静脈瘤を含めた栄養動

脈の遠位部分を閉塞する方法<sup>9)</sup>の2つの塞栓方法がある。後者は塞栓物質の遠位迷入防止で議論されることが多いが<sup>9)</sup>、肺動静脈瘻は本来、病因論的には静脈側の病変であり、確実に閉塞し再灌流を防ぐには静脈瘤を含めた栄養動脈の遠位部分の閉塞が必要である<sup>10,11)</sup>。栄養動脈の塞栓術後には、コイルや血管プラグと静脈瘤の間に別の肺動脈や気管支動脈が交通性をもつ可能性があり、これらが再灌流の原因となり得る<sup>8)</sup>。血管プラグの再灌流率は高くないが(0~7%)、その使用には注意が必要である。屈曲した栄養動脈に血管プラグを誘導したり、静脈瘤との移行部分を血管プラグで閉塞するのは簡単ではなく、多くの場合、近位閉塞で終わる可能性がある。

肺動静脈瘻の閉塞とともに、症状(酸素化)や右→左シャントの改善が認められる。治療のリスクは低いが、塞栓物質の迷入、脳梗塞、空気塞栓症、肺梗塞、肺出血などの可能性がある。術後、5~13%に一過性の胸膜性胸痛(pleuritic chest pain)が起こる。体循環から供血される病変からの咯血や塞栓物質の咯出があれば、血管撮影による再評価・塞栓術または外科的治療が必要である。この際、気管支動脈、肋間動脈、内胸動脈などの体循環系の血管撮影を積極的に行わないとその血行動態や病態把握は難しい。塞栓術が困難な大きなまたは複雑な病変には、外科的な切除術が勧められる。塞栓術後の再灌流症例で、再塞栓術が困難な場合や重症の肺出血も同様である。また、塞栓術が適応でない広範なびまん性の両側性症例には肺移植も治療選択の一つとなる。

塞栓術後の再灌流(reperfusion)の報告が20~50%あり、HHTでは、*de novo*の病変の出現の可能性もあり、治療後も経過観察が重要である。再灌流には、①塞栓物質内または周囲の再開通(recanalization)、②治療時にすでにあった隠れた別の栄養動脈(accessory pulmonary feeder)、③気管支動脈を含めた体循環系からの側副路がある。①の頻度は88%と多く、②③は3~6%と少ないが、塞栓物質よりも遠位で、静脈瘤よりも近位の肺動脈に流入する。③には

多量の咯血の可能性があり、また元の栄養動脈の再開通の場合よりもその追加塞栓術は困難である<sup>12)</sup>。塞栓術後は、6~12カ月後に造影CT検査を行い、その後は5年ごとの検査が勧められ、それ以外の病変は1~5年に1度のCT検査が勧められている。患者には、長期にわたる経過観察が必要な疾患であるという教育が重要

である。肺動静脈瘻の患者は、奇異性の空気塞栓症(gas embolism)のリスクがあり、スキューバ・ダイビングは禁忌とされる。しかし、航空機での旅行には問題はない<sup>7)</sup>。歯科の手技や外科手術の際には予防的な抗生物質の投与が、肺動静脈瘻の治療後の患者を含め必要である。

## ■ 文 献

- 1) White RI, et al: Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: an important consideration before embolotherapy. *AJR Am J Roentgenol* **140**: 681-686, 1983.
- 2) Nakayama M, et al: Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening. *Intern Med* **51**: 1677-1681, 2012.
- 3) 小宮山雅樹: 遺伝性出血性毛細血管拡張症. *脳卒中の外科* **43**: 193-200, 2015.
- 4) Dakeishi M, et al: Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat* **19**: 140-148, 2002.
- 5) Shovlin CL, et al: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* **91**: 66-67, 2000.
- 6) Komiyama M, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet* **59**: 37-41, 2014.
- 7) Shovlin CL: Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med* **190**: 1217-1228, 2014.
- 8) Abdel-Aal AK, et al: Persistence of pulmonary arteriovenous malformations after successful embolotherapy with Amplatzer vascular plug: long-term results. *Diagn Interv Radiol* **22**: 358-364, 2016.
- 9) Dinkel HP, Triller J: Pulmonary arteriovenous malformations: embolotherapy with superselective coaxial catheter placement and filling of venous sac with Guglielmi detachable coils. *Radiology* **223**: 709-714, 2002.
- 10) Hayashi S, et al: Efficacy of venous sac embolization for pulmonary arteriovenous malformations: comparison with feeding artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* **23**: 1566-1577, 2012.
- 11) Kajiwaru K, et al: Venous sac embolization of pulmonary arteriovenous malformation: safety and effectiveness at mid-term follow-up. *Acta Radiol* **55**: 1093-1098, 2014.
- 12) Milic A, et al: Reperfusion of pulmonary arteriovenous malformations after embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol* **16**: 1675-1683, 2005.