

症例報告

正常肺組織を犠牲にすることを前提としてコイル塞栓術を施行した両側肺全区域びまん性肺動静脈瘻の1例

本間 友佳子, 早瀬 康信, 阪田 美穂, 香美 祥二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野

A Case of Diffuse Pulmonary Arteriovenous Malformations Successfully Treated by Percutaneous Transcatheter Embolization with Sacrifice of Normal Pulmonary Arteries

Yukako Homma, Yasunobu Hayabuchi, Miho Sakata, and Shoji Kagami

Department of Pediatrics, University of Tokushima, Tokushima, Japan

We report the case of a 14-year-old girl with diffuse pulmonary arteriovenous malformations (PAVM) associated with mutations of the endoglin (*ENG*) gene (p. Ala160del, c.479_481 delCTG; ex4). She was diagnosed at 9 years of age and had undergone percutaneous transcatheter embolization (TCE) five times since the diagnosis. However, the effects were limited. Initial oxygen saturation after coil embolization was over 90%, gradually falling to 80% after every treatment. With diffuse PAVM, embolization of the fistulas or feeding vessels still leaves a chance for enlargement of another feeding vessel. Enlarged feeding vessels increase fistula inflow and consequently induce PAVM development and hypoxia. We considered this as the cause of the repeated hypoxemia. Because embolization of the fistulas alone did not seem sufficient to interrupt the blood supply, we decided to perform coil embolizations and sacrifice normal pulmonary artery trees. Occluding normal pulmonary arteries is known to reduce pulmonary capillary beds and can induce pulmonary arterial hypertension. However, to improve hypoxemia, we considered that TCE with sacrifice of normal pulmonary arteries would be necessary. Repeated TCE brought about a good clinical course without pulmonary artery pressure elevation. TCE with sacrifice of normal pulmonary arteries may offer a promising and effective choice of treatment in some cases of PAVM. It is necessary to pay close attention to the development of pulmonary arterial hypertension in long-term follow-up.

Endoglin 遺伝子 (*ENG*) 変異 (p. Ala160del, c.479_481 delCTG; ex4) を有した遺伝性出血性毛細血管拡張症に合併した両側肺全区域びまん性肺動静脈瘻の女児例を経験した。9歳で診断され、5年間に5回のカテーテル治療を施行した。コイル塞栓術直後はSpO₂ 90%以上に上昇するが徐々に80%程度まで繰り返し低下していた。びまん性肺動静脈瘻は、瘻内や流入動脈の塞栓では新たな瘻への流入血管が再度出現・増悪し、瘻への流入血流が増加する。瘻内のみへのコイル塞栓では血流阻害が不十分と考え、以降は正常肺動脈を犠牲にしてコイル塞栓術を施行した。正常肺血管の塞栓は肺血管床を減少させ、肺高血圧を惹起するため最小限にとどめることに留意した。治療後はSpO₂ 90%以上を維持し、肺高血圧症は認めていない。治療に難渋する肺動静脈瘻では正常肺を犠牲にすることを前提としたカテーテル治療も1つの選択肢と考えられた。今後は長期的な肺高血圧症の発症も含めて、慎重な経過観察が必要である。

Keywords: pulmonary arteriovenous malformations, coil embolization, pulmonary arterial hypertension

2015年5月21日受付, 2015年9月4日受理

別刷り請求先: 〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野 本間友佳子
doi: 10.9794/jspccs.31.352

はじめに

肺動静脈瘻は肺動脈と肺静脈が正常肺毛細血管床を介さずに吻合し、直接短絡を形成する異常な血管構造である。遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) は肺動静脈瘻が高率に合併することが知られており、低酸素血症、奇異性塞栓の危険性がある¹⁾。肺動静脈瘻の標準治療はカテーテルによる瘻のコイル塞栓であるが、治療に難渋する例も散見される^{1,2)}。今回、我々は瘻内および流入動脈のコイル塞栓のみでは低酸素血症の改善が十分に得られず、治療に難渋した両側肺の全区域びまん性肺動静脈瘻の症例において、正常肺を犠牲にしてコイル塞栓術を施行した。懸念された肺高血圧の増悪を認めることなく低酸素血症の改善を得た一症例を経験したので報告する。

症 例

患児：14歳、女児

主訴：低酸素血症

既往歴・家族歴：母、母方祖父が肺動静脈瘻と診断され、各々、内視鏡治療、肺切除術を施行されている。

現病歴：9歳時に低酸素血症の精査を契機に肺動静脈瘻と診断した。その後、遺伝子検査で Endoglin 遺伝子変異 (p. Ala160del, c.479_481 delCTG; ex4) を有する遺伝性出血性毛細血管拡張症であることが判明した。診断以後、カテーテルによるコイル塞栓術を5回施行した。治療直後は SpO₂ 90%以上を示すものの、しばらくすると徐々に80%程度まで低下することを繰り返していた。徐々に低酸素血症の増悪が進行してきたため、再度カテーテル治療目的に入院した。

入院時現症：

1) 初診時

身長 154.0 cm (−0.5SD)、体重 42.2 kg (−1.1SD)、体温 36.0°C、脈拍 80/分、血圧 109/74 mmHg、呼吸数 14/分、SpO₂ 76~81% (room air) と低酸素血症を認めた。労作時に頭痛と呼吸苦を認めていたが呼吸音は正常であった。心音は整で雑音は聴取せず、肝臓は触知しなかった。皮膚、末梢は温暖でばち指を認めた。以前から鼻出血を繰り返しており、顔面に毛細血管の拡張が数カ所あることに気づかれていた。

2) 入院時検査所見

血液検査 (Table 1) では Hb 16.8 g/dL と多血症を認め、BNP は 6.4 pg/mL と正常であった。胸部レントゲン写真では心胸郭比 42% と心拡大はなかった。

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	5300	/μL	TP	7.2	g/dL
RBC	5.89	×10 ⁶ /μL	Alb	4.3	g/dL
Hb	16.8	g/dL	AST	25	U/L
Hct	51.6	%	ALT	12	U/L
Plt	15.9	×10 ⁴ /μL	BUN	8	mg/dL
			Cr	0.62	mg/dL
PT (INR)	1.03		Na	143	mEq/L
APTT	27.2	sec	K	4.0	mEq/L
Fib	280	mg/dL	Cl	109	mEq/L
			Ca	9.4	mg/dL
pH	7.428		CRP	<0.05	mg/dL
pCO ₂	27.4	mmHg	BNP	6.4	pg/mL
pO ₂	48	mmHg			
HCO ₃	18.1	mEq/L			
BE	−6	mmol/L			
sO ₂	85	%			

12誘導心電図は洞調律、正常軸で右室負荷は認めなかった。心エコー検査では心収縮は良好であり、右室圧の上昇はなかった。呼吸機能検査では FEV₁ 93.5%、%VC 97.3% と正常であった。肺血流シンチ (^{99m}Tc-MAA; 133 MBq) では、コイル塞栓部位に一致して数カ所の集積低下部位を認めた。

心臓カテーテル検査および治療：1週間の間隔で2回に分けてコイル塞栓術を施行する予定とした。全身麻酔下に挿管管理で施行した。9歳の初診時の胸部レントゲン写真では両肺野に淡い腫瘍影が多数あり (Fig. 1A)、MDCT では両肺野に大小20個以上の肺動静脈瘻を認めていた (Fig. 1B)。これまでのカテーテル治療では、瘻内や流入動脈にコイル塞栓を施行していた (Fig. 1C, 1D)。しかし、これらのコイル塞栓を繰り返しても経年的に瘻の数は増加しており、構造も複雑で、1つ1つの瘻を全て塞栓することは難しいと考えられた (Fig. 2)。遺残短絡や新たな瘻形成も認められていたことから正常肺血管をある程度犠牲にすること以外に方法がないものと考えて、瘻の上流の流入血管を含めてコイル塞栓する方針とした。コイル塞栓前の左右肺動脈造影で肺動静脈瘻は左右ともに下方、背側に多いことを確認した。また、肺動脈圧 18/12 (15) mmHg、右室圧 25/4 mmHg と上昇は認めなかった。両側下肺野には肺動静脈瘻が多数存在していたため、その上流の下肺動脈からの流入血管を広く、Azur, Trufill pushable などを用いて塞栓した (Fig. 3)。さらに、両側上・中肺野では計9カ所の瘻、下肺野では約10カ所のコイル塞栓を追加した。コイル塞栓術施行中は、肺動脈圧、SpO₂ の低下や心拍数、血圧の変化に注意しながら施行した。この手技による SpO₂ の低下や心拍数、血圧心電図変化はなく、安全に施行する

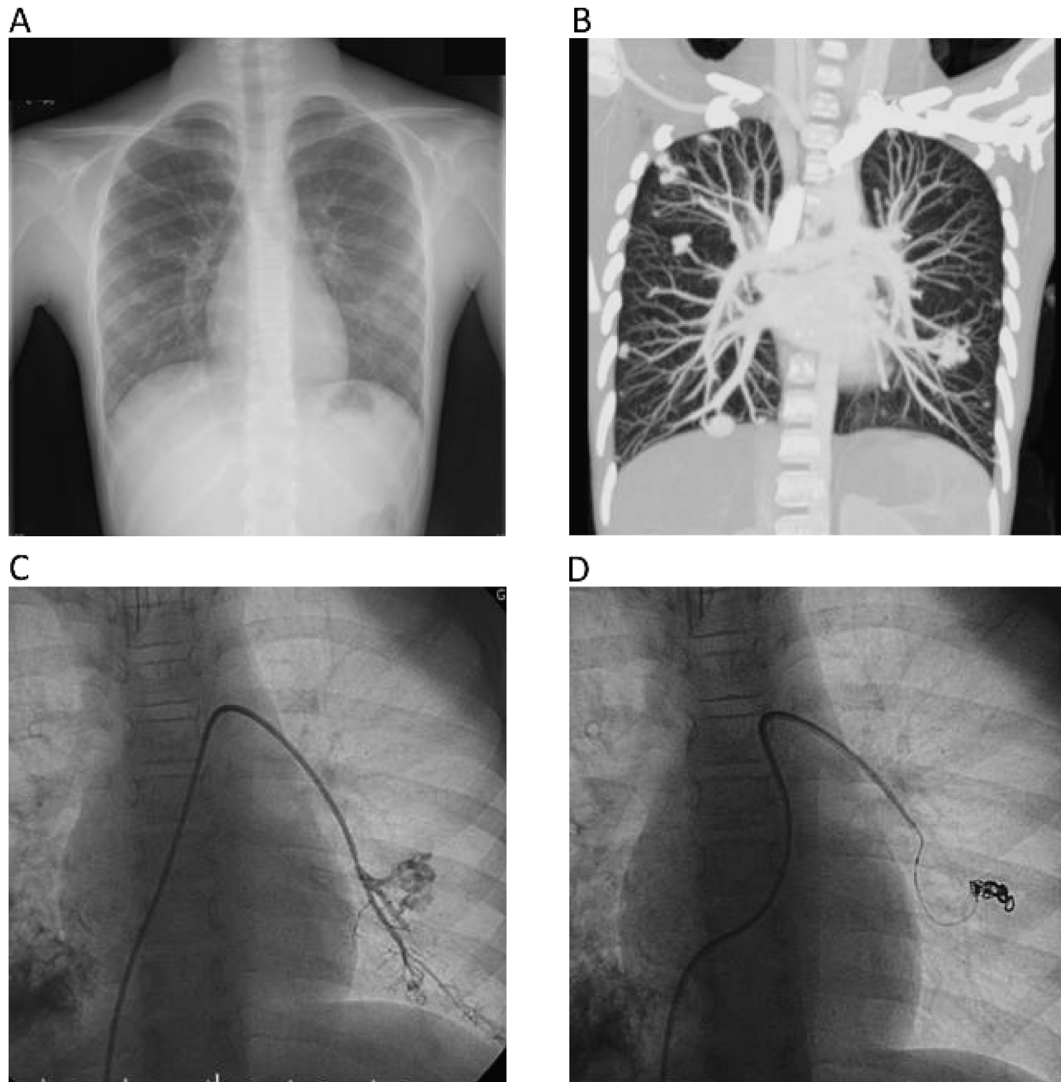


Fig. 1 Chest X-ray (A) and contrast-enhanced computed tomography (B) at the age of 9 years on initial admission. Peripheral pulmonary angiography (C) showing one of the pulmonary arteriovenous malformations and coil embolization (D).

ことができた。コイル塞栓終了後の圧測定では平均肺動脈圧 14mmHg であり、上昇は認められなかった。今回のカテーテル治療を含めると、診断より 5 年半の経過で計 7 回のコイル塞栓術を施行し、計 316 本のコイルを使用した (CASHMERE 41 本, Trufill DCS Orbit 5 本, AZUR 39 本, Micruspher 5 本, Trufill pushable 226 本)。

臨床経過：コイル塞栓術後は SpO₂ 90～96% を維持できた。コイル塞栓術後は発熱の出現はなく、コイル塞栓術後 3 日目に退院した。その後も定期的に外来経過観察を継続している。これまではコイル塞栓後約 3 カ月ほどで徐々に SpO₂ は塞栓前の値に低下していたが、今回は 1 年後も 90% 以上を維持できており、

右室圧上昇を示唆する所見も認められていない。今回のコイル塞栓術では、右前・外側・後肺底動脈 (A8・A9・A10)、左上・下舌動脈 (A4・5)、左外側肺底動脈 (A9) をほぼ全て塞栓した。細かな正常肺血管も含めて区域動脈中枢から塞栓を行った部位も複数あり、今後の肺高血圧の発症に注意が必要であると考えられた。定期的に心エコー検査、CT、肺血流シンチ、カテーテル検査などを施行する予定としている。

考 察

肺動静脈瘻はその数により孤立性と多発性、形態によって 1 本の肺動脈が肺静脈に流入する単純型と

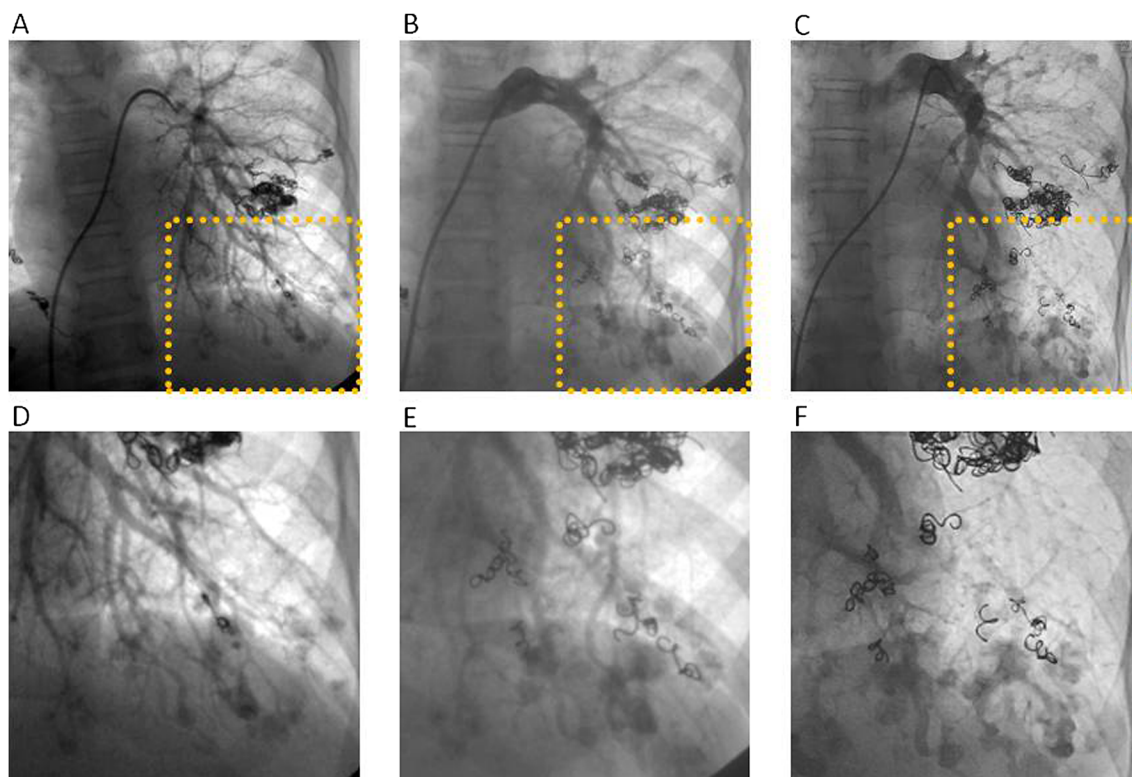


Fig. 2 Pulmonary angiography showing the diffuse pulmonary arteriovenous malformations in the left lower lobe over time (A–C), indicating the growth of the remaining fistulas. The enlarged views (D–F) show the dotted-lined areas of each panel in the upper row.

Angiography was performed at the age of 9 (A and D), 11 (B and E), and 14 years (C and F).

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に分類される。また、稀に多区域にわたるびまん型がある。びまん性肺動静脈瘻は重度の低酸素血症をきたしやすく、治療が難しいとされている¹⁾。また、肺動静脈瘻の約 83% が下肺葉に好発し、立位や座位で低酸素血症や呼吸不全が増悪するが、それは重力によって肺動静脈流が多い下肺野に血流再分布が生じ、換気血流比が増悪するためだと考えられる³⁾。本症例では肺動静脈瘻は左右ともに下方、背側に多く分布しており、これらを塞栓することで瘻の少ない部位に肺血流を導き、低酸素血症を改善させることを目的として、コイル塞栓術を施行した。

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)血管拡張(口唇、口腔内、舌、手指、鼻)、(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)一親等以内の家族に HHT の家族歴があるの 4 つの大項目のうち、3 つ以上あれば確定診断、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。本症例では診断基準の(1)、(2)、(4)を

認めており、確定診断を満たすと考えられた。初診時に施行した頭部単純 MRI では脳動静脈瘻は認めなかったが左前頭葉に陳旧性脳梗塞の所見が明らかになり、肺動静脈瘻に起因するものと予想された。以後に再検した頭部 MRI でも新たな異常所見は認めていない。HHT の原因として遺伝子変異が発見されており、これまで endoglin をコードする ENG 遺伝子、Activin receptor-like kinase (ALK1) をコードする ACVRL1 遺伝子、SMAD4 の変異に加えて、未だ遺伝子の特定には至っていないものの、さらにもう 2 カ所の遺伝子変異が指摘されている¹⁾。ENG 遺伝子変異では endoglin が欠損することによって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り、本疾患を引き起こすと考えられている¹⁾。

肺動静脈瘻の現在の治療の第一選択はカテーテル治療である。カテーテル治療が困難な場合は古典的肺切除や肺移植が治療選択肢として挙げられる。最近では離脱式コイルに加えて、Amplatzer vascular plug による塞栓の施行も多く報告されている^{4,5)}。本症例においては、コイル塞栓中に肺高血圧症や低酸素血症が発

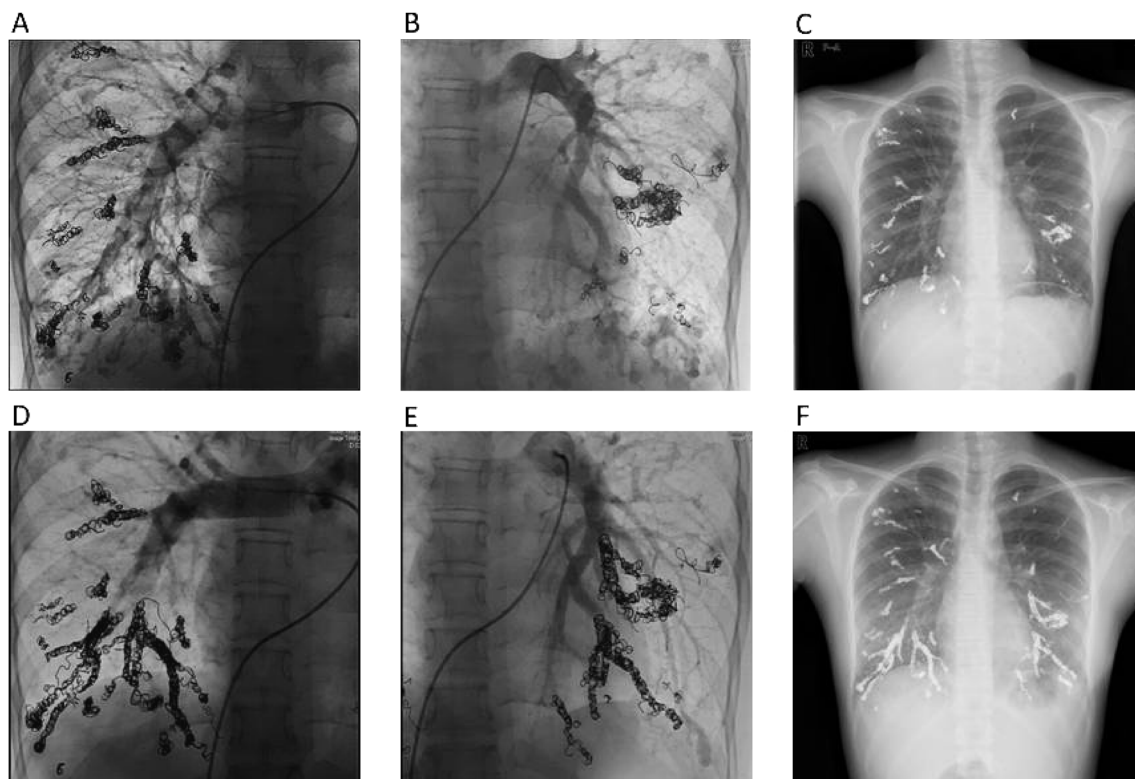


Fig. 3 Pulmonary angiography showing the diffuse pulmonary arteriovenous malformations in the right lower lobe (A) and left lower lobe (B) and the chest X-ray after the fifth coil embolization (C). The coil embolization with sacrifice of segmental arteries is shown in right lower lobe (D) and left lower lobe (E), and chest X-ray after the seventh treatment (F).

症しないことを段階的に確認しながら手技を進めていくことが重要であった。塞栓によって犠牲にする正常肺を最小限にとどめたい狙いもあり、緩徐に塞栓を進められる点でも Amplatzer vascular plug よりもコイルの使用が適していると考えられた。さらに、コイル塞栓術は肺血管の近位部のみだけでなく、瘻が存在する部位を含めた細小動脈から主幹部まで広い範囲を塞栓できることも利点として考えられる。カテーテル治療は外科的切除より非侵襲的で繰り返し処置しやすいが、再灌流や側副血行路の発生の可能性といった不利な点もある。奇異性塞栓の防止のため、症状の有無に関わらず、動静脈瘻の流入血管径が 3 mm 以上の場合は治療が望ましいとされている。治療の主な目的として奇異性塞栓から引き起こされる脳卒中や脳膿瘍の防止、運動耐用能の改善、片頭痛の改善、肺出血の防止などが挙げられる。

本症例では *ENG* 遺伝子に変異が認められた。*ENG* 遺伝子は上記に示した通り HHT の原因遺伝子であると同時に遺伝性肺動脈性肺高血圧症の原因遺伝子の 1 つでもある。本症例で最も検討を有する点は、

ENG 遺伝子変異を有し、自然経過で肺動脈性高血圧症を発症する可能性がある中で、肺高血圧症を惹起する可能性を孕んだ肺動静脈瘻塞栓術を施行し、成功させた点である。本症例では計 7 回のカテーテル治療を行い、肺動静脈瘻の塞栓を施行した。下肺野を中心に多数の肺動静脈瘻がびまん性に存在しており、正常肺血管を犠牲にすることなく瘻を閉鎖することは困難と考えられた一方で、コイル塞栓で肺血管を閉塞させることは肺血管床を減少させ、肺高血圧症を惹起させる可能性が考えられた。しかし、びまん性に存在する肺動静脈瘻を放置しては低酸素血症の改善は得られないため、最小限にとどめることを考慮しつつ、正常肺を犠牲にしてコイル塞栓術を施行した。また、肺循環は豊富な予備血管床をもっており、有効肺血管床が 1/3 程度まで減少して初めて肺動脈圧は上昇するとされているため⁶⁾、正常肺血管の犠牲をある程度にとどめれば、肺高血圧症の発症を免れることができると考えた。結果として肺動脈圧 21/8 (14) mmHg と肺高血圧症をきたさず、SpO₂ 90% 以上と低酸素血症を改善することができた。これまでの治療では瘻そのも

のの塞栓を施行してきたが、それだけでは低酸素血症を改善できなかったため、今回は瘻近位部の太い血管を含めて塞栓を行った。びまん性の肺動静脈瘻においてはコイル塞栓に対して治療抵抗性であること、塞栓部位の再灌流や残存している瘻の拡大があることが、HHTに合併した肺動静脈瘻の重症度を反映しているとの報告もある^{7,8)}。今後も動静脈瘻の再灌流や新たな瘻の出現の可能性もあり、慎重な経過観察が必要である。

なお、HHTに合併した肺高血圧症に対してエビデンスの確立された治療はこれまでのところ明らかになっていない⁹⁾。これはHHT全体に対しての肺高血圧症の合併率が1%未満と低い¹⁰⁾ことも一因として考えられる。ACVR1遺伝子変異をもつHHTは他の遺伝子変異よりも早期に肺高血圧症を発症し、予後が悪い^{11,12)}。一方で、ENG遺伝子変異はACVR1遺伝子変異と比較して頻度や肺高血圧症の発症のリスクは低いとされている¹²⁾。しかし、ENG遺伝子変異も自然経過で肺高血圧症を惹起させるため、本症例のように正常肺血管をコイル塞栓することは肺高血圧症を引き起こす危険性があることに相違ないと考えられた。本症例では現時点においては肺高血圧症の発症はないが、危険性を認め、今後の長期的な肺高血圧症の発症に関しては慎重に経過をみていく必要があると考えられる。HHTに合併した肺高血圧症の治療については、今後、症例を重ねた検討が必要と思われる。

まとめ

びまん性に全肺区域に散在する肺動静脈瘻は瘻もしくは流入動脈だけのコイル塞栓だけでは低酸素血症の改善が十分に得られない場合がある。正常肺血管を犠牲にしてカテーテル治療を施行することも有効な治療戦略の1つとして考えられた。しかし一方で、治療後の肺動静脈瘻の再増悪や肺高血圧症の進行については慎重な経過観察が必要である。

参考文献

- 1) Cartin-Ceba R, Swanon KL, Krowka MJ: Pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 2013; **144**: 1033–1044
- 2) Lacombe P, Lacout A, Marcy P-Y, et al: Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagn Interv Imaging* 2013; **94**: 835–848
- 3) Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet P-Y, et al: Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy: Helical CT evaluation of long-term effectiveness after 2–21-year follow-up. *Radiology* 2006; **239**: 576–585
- 4) Hundt W, Kalinowski M, Kiessling A, et al: Novel approach to complex pulmonary arteriovenous malformation embolization using detachable coils and Amplatzer vascular plugs. *Eur J Radiol* 2012; **81**: e732–e738
- 5) Letourneau-Guillon L, Faughnan ME, Soulez G, et al: Embolization of pulmonary arteriovenous malformations with Amplatzer vascular plugs: Safety and midterm effectiveness. *J Vasc Interv Radiol* 2010; **21**: 649–656
- 6) 国枝武義：肺高血圧症の定義，概念，病態生理．*日本臨牀* 2001; **59**: 1037–1045
- 7) Pollak S, Saluja S, Thabet A, et al: Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2006; **17**: 35–45
- 8) Mager J, Overtom T, Blauw H, et al: Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: Long-term results in 112 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2004; **15**: 451–456
- 9) Sopeña B, Pérez-Rodríguez MT, Portela D, et al: High prevalence of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur J Intern Med* 2013; **24**: e30–e34
- 10) Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, et al: Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). *Respiration* 2007; **74**: 361–378
- 11) Girerd B, Montani D, Coulet F, et al: Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an ACVR1 (ALK1) mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **181**: 851–861
- 12) Ishiwata T, Terada J, Tanabe N, et al: Pulmonary arterial hypertension as the first manifestation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Intern Med* 2014; **53**: 2359–2363