

症例報告

肺動静脈瘻を契機に発見され、脳脊髄動静脈瘻の破裂により死亡した遺伝性出血性末梢血管拡張症の小児 2 例

三木 康暢*, 田中 敏克, 亀井 直哉, 佐藤 有美,
小川 禎治, 富永 健太, 藤田 秀樹, 城戸 佐知子

兵庫県立こども病院循環器科

*現所属：公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院小児科

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Patients Detected by Pulmonary Arteriovenous Malformations: Two Pediatric Death Cases from Rupture of Cerebral and Spinal Arteriovenous Malformations

Yasunobu Miki*, Toshikatsu Tanaka, Naoya Kamei, Yumi Sato,
Yoshiharu Ogawa, Kenta Tominaga, Hideki Fujita, and Sachiko Kido

Department of Cardiology, Kobe Children's Hospital, Hyogo, Japan

* Present: Kurashiki Central Hospital

Pulmonary arteriovenous malformations (PAVM) are mostly associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). We report two pediatric patients diagnosed with HHT on the basis of PAVM who died because of cerebral and spinal AVM rupture. Two 4-year-old boys were diagnosed with PAVM due to hypoxia. Case 1: This patient underwent transcatheter embolization for PAVM four times, but the efficacy was limited. He suffered a complication in the form of cerebral AVM and was treated conservatively. We diagnosed him with HHT because of recurrent epistaxis, telangiectasia of the skin, and AVM. Genetic tests revealed a mutation in the gene for endoglin. At the age of 7 years and 5 months, he died of cerebral AVM rupture. Case 2: Transcatheter embolization could not be performed because of multiple, diffuse PAVM. The patient was complicated by spinal AVM and treated conservatively. We suspected HHT because of telangiectasia of the skin and AVM. At the age of 5 years and 6 months, he died of spinal AVM rupture. HHT is vascular dysplasia that is expressed in multiple organs, and sepsis is the main cause of death. We tend to treat PAVM. But because cerebral and spinal AVM are common as the cause of death, we should check for other forms too, such as cerebral and gastrointestinal AVM, and continue long-term follow-up with concomitant consultation. However, untreatable or unexpected manifestations may occur in these cases, making HHT difficult to treat.

Keywords: pulmonary arteriovenous malformations, hereditary hemorrhagic telangiectasia, cerebral arteriovenous malformations, spinal arteriovenous malformations

肺動静脈瘻（PAVM）は多くが遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）に合併する。我々は PAVM を契機に発見され、脳脊髄動静脈瘻の破裂により死亡した HHT 小児 2 例を経験した。2 例は 4 歳時に低酸素血症から PAVM と診断された。

症例 1: PAVM に対してコイル塞栓を 4 回行ったが効果は限定的であった。脳動静脈瘻を合併したが経過観察されていた。7 歳時より繰り返す鼻出血と皮膚の毛細血管拡張を認め、遺伝子検査で endoglin

2016 年 6 月 8 日受付, 2016 年 12 月 26 日受理

著者連絡先：〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1 公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院小児科 三木康暢
doi: 10.9794/jspccs.33.76

遺伝子の変異が確認され、HHTと診断した。7歳5か月時に脳動静脈瘻が破裂し死亡した。

症例2: 微小かつびまん性 PAVM のためコイル塞栓適応外と判断した。脊髄動静脈瘻を合併したが経過観察されていた。皮膚の毛細血管拡張があり HHT が疑われたが、5歳6か月時に脊髄動静脈瘻が破裂し死亡した。

HHT は全身の血管形成異常を起こし、敗血症が主な死因である。我々小児循環器科医は PAVM に注意が偏る傾向にあるが、死因として脳脊髄動静脈瘻も稀でなく、中枢神経、消化器等を評価し、各科と連携してのフォローが必要である。しかし本症例のように治療不能例や予期せぬ転帰をたどる例もあり、治療に難渋する疾患である。

はじめに

肺動静脈瘻 (pulmonary arteriovenous malformations: PAVM) は肺動脈が毛細血管を介さずに肺静脈に接続する奇形であり、右左シャントから低酸素血症を引き起こす。治療の第一選択はカテーテル治療であるが¹⁾、再発をしばしば経験する。遺伝性出血性末梢血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) では、高率に PAVM を合併するが、肺以外にも脳や脊髄・肝臓にも動静脈瘻 (arteriovenous malformations: AVM) を形成し、それが予後に関わることもある²⁾。今回、我々は PAVM を契機に発見され、肺移植を念頭においた経過観察中に、脳脊髄 AVM の破裂により死亡した小児2例を経験したため報告する。

症例 1

患者: 4歳10か月 男児

主訴: ばち指

家族歴: 母には特記事項なし、父の詳細は不明

既往歴: 鼻出血なし。その他特記事項なし

現病歴: 4歳9か月時、ばち指を指摘され、当院に紹介された。SpO₂ 75%と低酸素血症を認めた。胸部単純レントゲンで右肺の異常陰影を認め、胸部CTで多発性肺動静脈瘻と診断した。4歳10か月時、コイル塞栓術のため入院となった。

現症: 身長110cm、体重15.7kg、収縮期血圧76mmHg、脈拍100/分、呼吸数28/分、SpO₂ 65%と低酸素血症を認めた。頬部に毛細血管拡張を認めた。心音ではII音の亢進は認めなかった。肺野に雑音は認めなかった。

検査: 胸部X線、胸部CTでは左右全肺野に結節影を認めた (Fig. 1a, b)。頭部MRIでは右小脳半球に1.5mm大のAVMを認めた (Fig. 2a)。腹部エコー・CTでは肝臓や消化管のAVMは認めなかった。

心臓カテーテル検査および治療 (Fig. 1c): 肺動脈造影では左右全肺野に多発性に大小の肺動静脈瘻

を10か所以上認めた。左室圧64/4mmHg、右室圧15/4mmHg、肺動脈圧13/6(8)mmHg、肺動脈楔入圧4mmHg、心係数(CI) 6.4L/min/m²、肺体血流比(Qp/Qs) 0.55、肺血管抵抗(Rp) 1.2 Wood U・m²、transpulmonary gradient (TPG) 4mmHgであった。左肺のPAVMに対してコイル塞栓を行った結果、SpO₂ 65%から75%に上昇した。

経過: 以降、計4セッションで塞栓術を行った (Fig. 3a)。治療後はSpO₂の上昇を認めるものの、効果は限定的であり、肺移植を検討していた。6歳11か月時、頭部MRIでは両側基底核に新たなAVMを認め、右小脳AVMは少量出血を伴っていた。しかし、症状がなく、易出血性でびまん性であることから当院での治療は困難と判断され、コイル塞栓の適応について他院にコンサルトの予定であった (Fig. 2b)。同時期の遺伝子検査でendoglin (ENG) 遺伝子の変異 (Lys362Valfs (1084_5delAA)) を認め、7歳0か月より頻回の鼻出血があり、HHTと確定診断した。7歳5か月時、突然の意識障害に対して頭部CTを施行したところ、小脳AVMからの出血がクモ膜下腔へ穿破し、脳浮腫を来していた (Fig. 3b)。意識障害は遷延し、無呼吸も認めるようになり、浮腫による脳幹圧排が考えられた。家族と協議の上、人工呼吸管理は行わない方針となり、そのまま死亡した。

症例 2

患者: 4歳0か月 男児

主訴: 低酸素血症

家族歴: 母には特記事項なし、父の詳細は不明

既往歴: 鼻出血あるも1回/年。その他特記事項なし

現病歴: 3歳10か月時、肺炎治療後にSpO₂ 90%と低酸素血症が遷延した。造影CTで脊髄動静脈瘻を認め、肺動静脈瘻も疑われ当院受診となった。4歳0か月時、心臓カテーテル検査のため入院となった。

現症: 身長95.0cm、体重12.4kg、収縮期血圧85mmHg、脈拍110/分、呼吸数25/分、SpO₂ 86%と低酸素血症

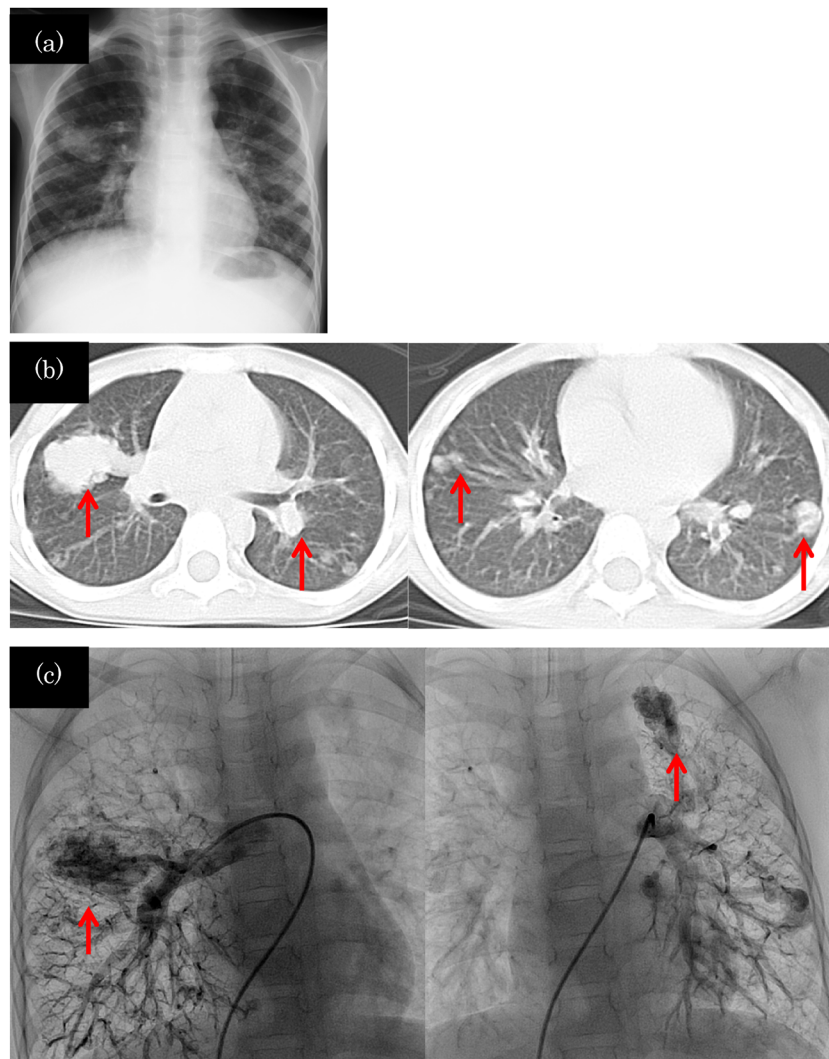


Fig. 1 Preoperative findings in Case 1

(a) Chest X-ray and (b) computed tomography; (c) cardiac catheterization shows multiple, diffuse PAVM in both lungs.

を認めた。心音ではII音の亢進を軽度認めた。頰部に毛細血管拡張を認めた。

検査：胸部X線，胸部CTでは結節影を認めなかった (Fig. 4a, b)。頭部MRIでは異常は認めなかった。腹部エコーでは肝臓や消化管のAVMは認めず，門脈血流も異常は認めなかった。脊髄CTでは第5胸椎から第1腰椎レベルに動静脈瘻を認めた (Fig. 5)。

心臓カテーテル検査およびコントラスト心エコー (Fig. 4c)：左室圧 80/10 mmHg，右室圧 44/9 mmHg，肺動脈圧 48/25(37) mmHg，肺動脈楔入圧 9 mmHg，CI 7.2 L/min/m²，Qp/Qs 0.81，Rp 1.2 Wood U·m²，TPG 28 mmHgであった。肺動脈造影では結節影は認めないものの肺静脈が早期に造影された。コントラスト心エコーでは左右肺動脈とも強陽性であった。微小

かつびまん性 PAVM であり，コイル塞栓術は行わなかった。

経過：在宅酸素療法の導入を行い，SpO₂ 80%台で推移した。肺移植を検討しながら外来経過観察としていた。脊髄 AVM については，4歳6か月頃より排尿障害を認めるようになった。排尿障害を認めたが，脳神経外科コンサルトの上，治療しても更なる脊髄麻痺を起こす可能性があり，根治不能であると判断され，保存的に経過観察されていた。5歳6か月時，突然の頭痛，意識レベルの低下を認めた。頭部CTでクモ膜下出血を認め，脊髄 AVM による出血と考えられた (Fig. 6)。脳ヘルニアとなり死亡した。

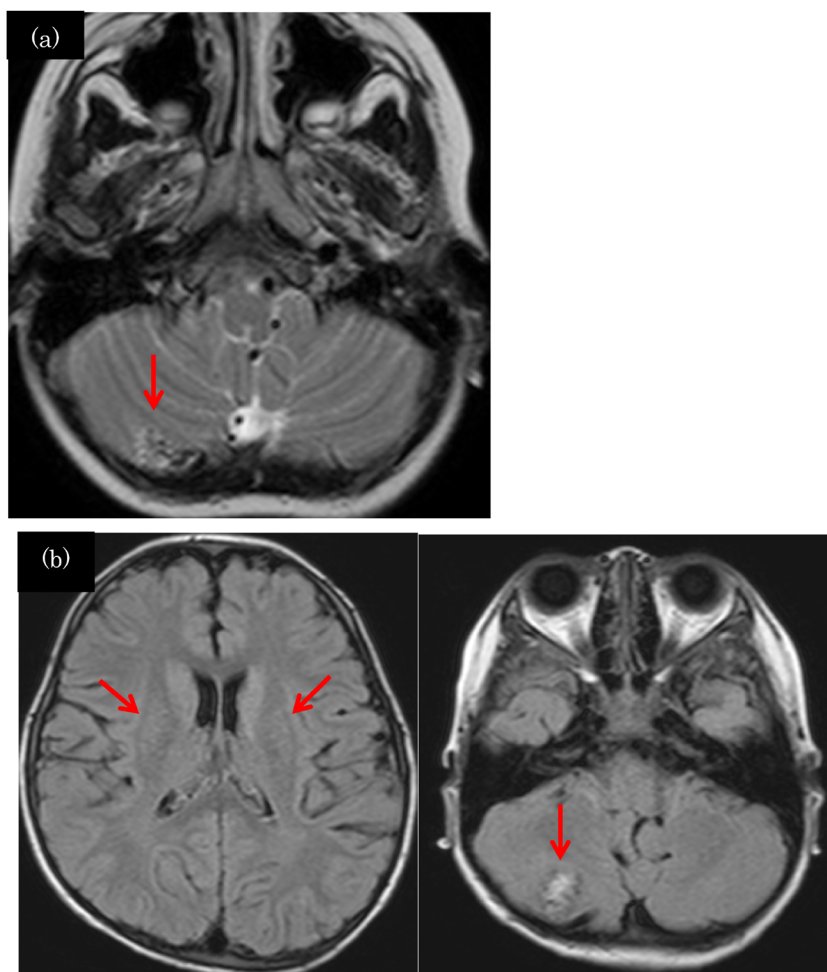


Fig. 2 Magnetic resonance imaging of the head

(a) AVM in the right cerebellum at 4 years and (b) hemorrhage in the right cerebellum with new AVM near the bilateral basal ganglia at 6 years.

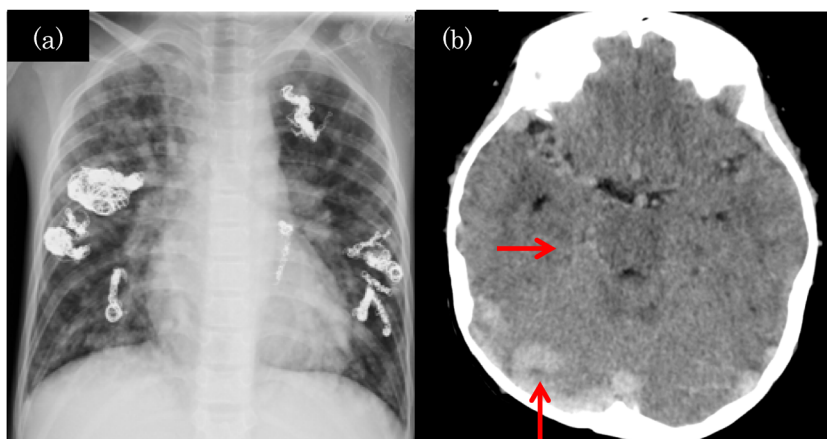


Fig. 3 Postoperative chest X-ray and computed tomography

(a) Chest X-ray at 5 years of age after the fourth treatment shows many coils in both lungs. (b) Computed tomography of the head shows subarachnoid hemorrhage from a ruptured right cerebellar AVM and cerebellar edema.

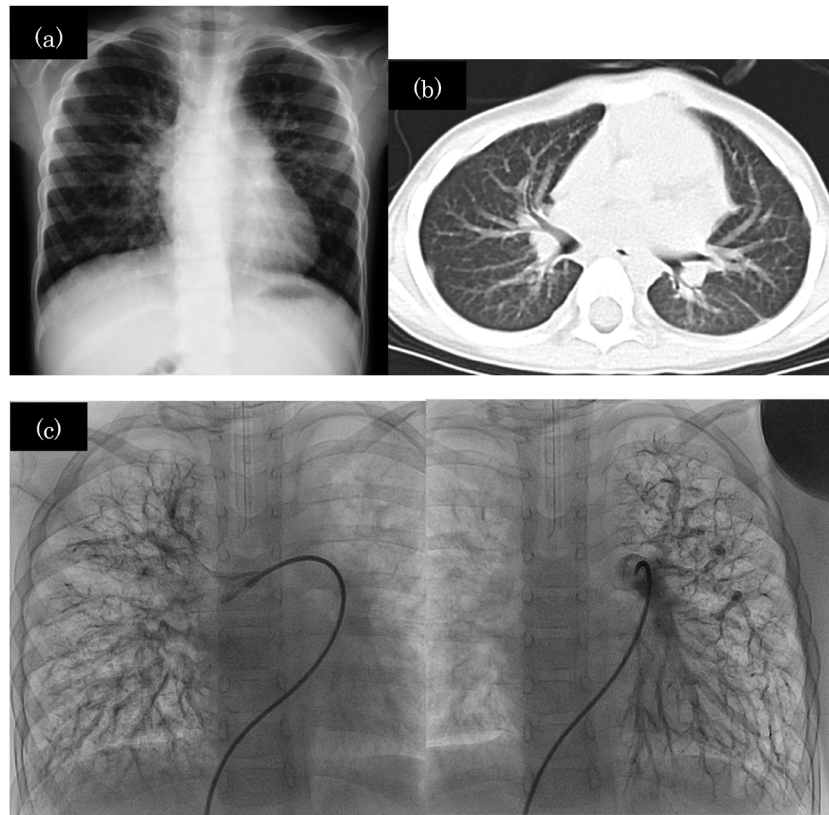


Fig. 4 Findings on admission in Case 2

(a) Chest X-ray and (b) computed tomography show no abnormal findings. (c) Cardiac catheterization shows small, diffuse PAVM in both lungs.

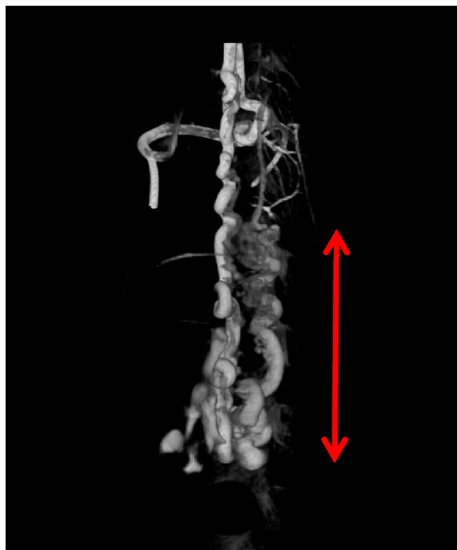


Fig. 5 Computed tomography of the spine shows large AVM in the Th5-L1 region

考 察

HHT は脳、肺、消化管、肝動静脈奇形を高率に合

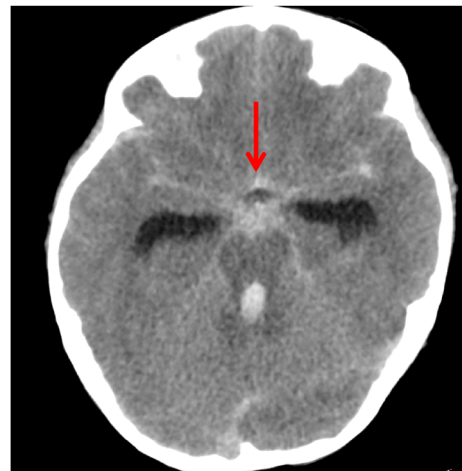


Fig. 6 Computed tomography of the head shows subarachnoid hemorrhage

併する常染色体優性遺伝性疾患である。その頻度は5,000～10,000人に1人の発生とされ、死亡率は2～4%とされている。またHHTに合併する肺・肝臓AVMはそれぞれ30%、脳AVMは10～20%とされている。脊髄AVMの頻度は高くはないが、その頻度

は正確にはわかっていない³⁾。診断には Curaçao の診断基準が用いられ、①鼻出血・②皮膚・粘膜の末梢血管拡張症・③内臓病変(肺・脳・肝・脊髄の動静脈奇形、胃腸末梢血管拡張症)④1親等の家族歴あり、の4項目のうち3項目以上で確実、2項目で疑いとされている。また遺伝子検査でも診断は可能である。原因遺伝子として *ENG*, *ACVRL1*, *SMAD4* の3遺伝子が同定されており、それ以外にも2か所の遺伝子座の関与が示されている³⁾。症例1は3項目を満たし、HHTと診断した。遺伝子検査では *ENG* 遺伝子の変異を認めた。症例2は2項目を満たしHHT疑いであったが、遺伝子検査は行っていないかった。Bosslerらによると、1項目しか満たさない場合でも半数に遺伝子変異を認めると報告しており、診断基準を満たさない場合は遺伝子検査を考慮する必要がある⁴⁾。またHHTの症状は年齢が進むにつれて出現しやすくなることから、小児では1項目でも“potential HHT”として、CTやMRIによるスクリーニングを行っている報告も認める⁵⁾。遺伝子検査を施行しない場合にも1項目でも満たせば、本疾患を念頭に検査を進めるべきである。

PAVMの治療は経カテーテル塞栓術が第一選択である¹⁾。コイル塞栓のほか、Amplatzer vascular occluderによる塞栓も報告されている⁶⁾。しかし、症例1のように時間とともに塞栓を行った部位以外の肺にPAVMが発達し、カテーテルを繰り返すも効果が乏しくなる例もしばしば経験する。多発性PAVMは肺移植の適応疾患に含まれ、我々の調べる限り現在までHHT3例を含む4例の報告がある⁷⁻⁹⁾。HHTに対する肺移植が行われても、多臓器合併症の懸念は残るが、両肺移植を行われ脳AVMの改善を認めたとの報告もある⁷⁾。シャント量の減少が脳AVMの改善につながった可能性はあるが、機序ははっきりしていないと述べられている。本2症例では移植による肺以外の瘻の縮小も考え、肺移植を念頭におき、経過観察を行っていた。肺移植後にPAVMの再発があるかどうかはまだ明らかではなく今後症例の蓄積が必要である。

症例2には平均肺動脈圧37mmHg、TPG 28mmHgと肺高血圧症を合併していた。肺高血圧症の原因の多くはAVMによる高心拍出に伴うものであるが、一部肺血管抵抗上昇に伴うものも認め、その鑑別にはTPGが参考になるとされる¹⁰⁾。肺高血圧の頻度に関してのデータは乏しいが、SopeñaらはHHT29例の心エコーでの評価で肺高血圧の所見を有する症例が45%あり、その所見を認める症例の予後は悪いと

報告している¹¹⁾。肺血管抵抗が高い症例、もしくはTPGが高値な症例に限っては、通常の肺高血圧治療ガイドラインに準じて、プロスタサイクリン系薬剤、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼV阻害薬いずれも使用される。いずれの薬剤も出血を助長することがあり、注意を要する¹²⁾。ただし、高心拍出による肺高血圧例が多いため、薬物治療の適応は限られる。症例2では薬物療法は行わず在宅酸素のみで経過観察としていた。また肺高血圧に合併したPAVMに対する経カテーテル塞栓術の是非については症例ごとに考えるべきであり、その治療方針に苦慮する。

一般的にHHTの死因は脳膿瘍、敗血症などが多いとされているが、本症例のように脳脊髄AVMが破裂し死亡に至る例があると認識すべきである。脳AVMの破裂の新生児例や、稀とされる脊髄AVM破裂の小児例の報告も認める^{13,14)}。本疾患の死因として脳脊髄AVMは稀ではなく、治療不能例や予期せぬ転帰をたどる例もあり、治療に難渋する病変である。

結 語

HHTでは死因として脳脊髄動静脈瘻も稀でなく、中枢神経、消化器等を評価し、関連各科と連携してのフォローが必要である。しかし一部の症例においては治療不能例や予期せぬ転帰をたどる例も認める。

今回、我々はPAVMを契機に発見され、肺移植を念頭においた経過観察中に、脳脊髄AVMの破裂により死亡した小児2例を報告した。

利益相反

本論文について開示すべき利益相反(COI)はない。

引用文献

- 1) White RI Jr, Pollak JS, Wirth JA: Pulmonary arteriovenous malformations: Diagnosis and transcatheter embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7: 787-804
- 2) Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Arteriovenous malformations in children. *J Pediatr* 2013; 163: 179-186
- 3) 塩谷隆信: 遺伝性出血性毛細血管拡張症(オスラー病; HHT)の診療マニュアル。増補版, 東京, 中外医学社, 2015
- 4) Bossler AD, Richards J, George C, et al: Novel mutations in *ENG* and *ACVRL1* identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): Correlation of genotype with phenotype. *Hum Mutat* 2006; 27: 667-675

- 5) Al-Saleh S, Mei-Zahav M, Faughnan ME, et al: Screening for pulmonary and cerebral arteriovenous malformations in children with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J* 2009; **34**: 875–881
- 6) Trerotola SO, Pyeritz RE: PAVM embolization: An update. *AJR Am J Roentgenol* 2010; **195**: 837–845
- 7) Fukushima H, Mitsuhashi T, Oto T, et al: Successful lung transplantation in a case with diffuse pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Transplant* 2013; **13**: 3278–3281
- 8) Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Gaubert JY, et al: Pulmonary arteriovenous malformations: Lung transplantation as a therapeutic option. *Eur Respir J* 1999; **14**: 1425–1428
- 9) Svetliza G, De la Canal A, Beveraggi E, et al: Lung transplantation in a patient with arteriovenous malformations. *J Heart Lung Transplant* 2002; **21**: 506–508
- 10) Faughnan ME, Granton JT, Young LH: The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J* 2009; **33**: 1186–1194
- 11) Sopena 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
- 12) Lyle MA, Fenstad ER, McGoon MD, et al: Pulmonary hypertension in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 2016; **149**: 362–371
- 13) Morgan T, McDonald J, Anderson C, et al: Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics* 2002; **109**: E12
- 14) Calhoun AR, Bollo RJ, Garber ST, et al: Spinal arteriovenous fistulas in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg Pediatr* 2012; **9**: 654–659