

症例報告

遺伝性出血性毛細血管拡張症にともなう肺動静脈瘻を介し 奇異性脳塞栓症を発症した1例

竹田 淳恵 藤堂 謙一* 山本 司郎
山上 宏 川本 未知 幸原 伸夫

要旨：症例は25歳男性である。小児期からくりかえす鼻出血の既往があった。臥位で読書中に突然の頭痛と共に視野欠損を自覚し、救急受診した。左上同名性四分盲があり、MRI 拡散強調画像で右後頭葉内側に高信号領域をみとめ脳梗塞の診断で入院となった。経食道心エコーで右左シャントが確認され、胸部造影CTで左下葉の肺動静脈瘻をみとめ、奇異性脳塞栓症と診断し、肺動脈コイル塞栓術を施行した。既往歴・家族歴から遺伝性出血性毛細血管拡張症（HHT）にともなう肺動静脈瘻と診断した。本邦ではHHTの頻度が欧米にくらべて低いと考えられているが、脳梗塞の原因疾患として肺動静脈瘻が発見されたばあいには、HHTを念頭に病歴・家族歴聴取をおこなう必要がある。

（臨床神経 2012;52:161-165）

Key words：脳梗塞、奇異性脳塞栓症、肺動静脈瘻、遺伝性出血性毛細血管拡張症

はじめに

肺動静脈瘻は右心系—左心系シャントを形成し、神経内科領域では奇異性脳塞栓症や脳膿瘍の原因となりうる。われわれは、鉄欠乏性貧血をともなう若年性脳梗塞の原因精査の結果、肺動静脈瘻を介した奇異性脳塞栓症と診断し、さらに鼻粘膜の毛細血管拡張による頻回の鼻出血の既往歴・家族歴もあることなどから遺伝性出血性毛細血管拡張症（HHT）の診断にいたった一例を経験した。HHTをともなう肺動静脈瘻で脳梗塞を発症した例の提示は本邦ではまれであるため報告する。

症 例

症例：25歳、男性

主訴：頭痛、視野狭窄

既往歴：17歳ころから視野の一部がチカチカするような閃輝暗点が出現し、数分から30分間程度持続することがあった。閃輝暗点消失後数分以内に、頭痛（拍動性、1時間未満）が出現することもあった。前頭側頭部の片側優位であることが多かった。頭痛の程度は中等度で、日常動作で増悪することもあった。悪心・嘔吐や光過敏・音過敏はともなわなかった。また小児期よりほぼ毎日鼻出血をみとめていた。いずれも受診歴はない。

家族歴：姉に糸球体腎炎の治療歴あり。父、父の弟、姉、弟に頻回の鼻出血をみとめる。父の妹も頻回の鼻出血があり、肺動静脈瘻での手術歴もある。

現病歴：2009年6月某日午前1時頃にベッド上腹臥位で読書中、後頭部の非拍動性頭痛が突然出現し、同時に視野欠損を自覚した。頭痛の程度は中等度で、悪心や嘔吐は無かったが、症状が持続するため15時に当院救急外来を受診し、頭部CTおよびMRI撮像の後、脳梗塞の診断で同日緊急入院となった。

入院時現症：身体所見：身長173cm、体重63kg、血圧116/60mmHg、脈拍97回/分・整、体温36.9℃。皮膚粘膜に異常所見なく胸部聴診では雑音を聴取しなかった。意識は清明で、左上同名性四分盲をみとめるほかは、脳神経・運動系・感覚系・協調運動・腱反射に異常をみとめず、病的反射もみとめなかった。

入院時検査所見：末梢血検査ではRBC 571万/ μ l、Hb 10.4g/dl、Ht 37.0%、MCV 65flと小球性低色素性貧血をみとめ、フェリチン3ng/ml、UIBC 346 μ g/dl、Fe 14 μ g/dlであり、鉄欠乏性貧血と判断した。

入院後経過：MRIで右後頭葉内側に拡散強調画像（DWI）で高信号病巣をみとめ、ADC低下もともなっており脳梗塞と診断した（Fig. 1）。MRAでは右後大脳動脈の分枝閉塞をみとめた。初期治療としてエダラボン、アスピリン投与を開始した。突然の頭痛をともなったことから脳動脈解離による脳梗塞をうたがった。第2病日に脳血管造影を施行し、右後

*Corresponding author: 神戸市立医療センター中央市民病院神経内科 [〒650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目1-1]
神戸市立医療センター中央市民病院神経内科
(受付日：2011年9月7日)

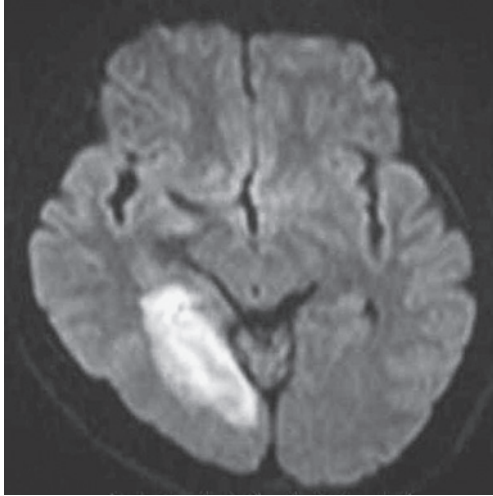


Fig. 1 Diffusion weighted image (DWI) (1.5T; TR 3,500msec, TE 82ms, b value=1,000sec/mm²) on day 1 shows a high-signal-intensity area in the right occipito-temporal cortex.

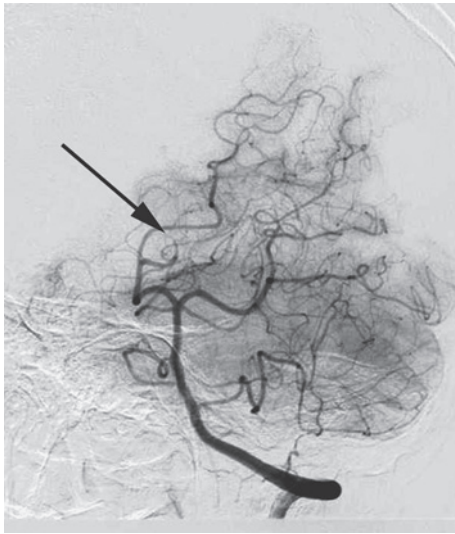


Fig. 2 Selective left vertebral artery angiogram shows occlusion of the branch of posterior cerebral artery.

大脳動脈の分枝閉塞をみとめたが、脳動脈解離を示唆する所見や、脳動脈瘤奇形などのその他の異常所見はみとめなかった (Fig. 2)。姉が糸球体腎炎で加療中であり、膠原病にともなう脳梗塞もうたがわれたが、各種自己抗体は陰性であり、身体所見からも自己免疫疾患をうたがう根拠は乏しかった。凝固系検査 (D-dimer, TAT, アンチトロンビン III, プロテイン C 活性, プロテイン S 活性) や抗リン脂質抗体はいずれも正常であった。ホルター心電図では心房細動をみとめず、経胸壁心エコーでも異常所見は指摘されなかった。この時点では鼻出血の既往歴・家族歴や肺動脈瘻の家族歴については未だ聴取できていなかった。第 6 病日の MRA で右後大脳動脈は狭

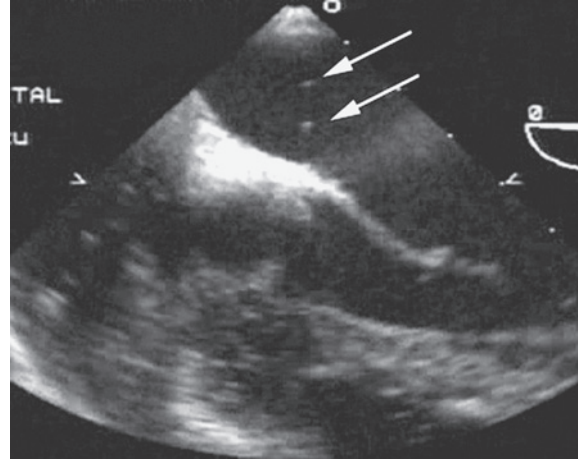


Fig. 3 Transesophageal echocardiography with saline contrast material injection into the antecubital vein confirmed a significant entry of microbubbles into the left atrium.

窄の残存をみとめたが再開通を確認した。第 9 病日、経食道心エコーでの微小気泡コントラスト静注後、バルサルバ負荷なしで 6~8 心拍後に左心房への微小気泡の出現をみとめ (Fig. 3)、経頭蓋ドプラ (TCD) でも微小気泡コントラスト静注後多数の High intensity transient signal (HITS) 出現をみとめた (Fig. 4)。左房内血栓や大動脈粥腫、大動脈弁・僧帽弁の異常所見はみとめなかった。バルサルバ負荷なしで右心系-左心系シャントが陽性であるため、肺動脈瘻をうたがうが、入院時胸部レントゲンを再確認すると、左下肺に異常血管陰影をみとめた (Fig. 5)。この時に鼻出血の既往歴や肺動脈瘻の家族歴をはじめて確認した。同日より、ヘパリン持続点滴およびワーファリン内服による抗凝固療法を開始した。胸部造影 CT では左 S6 に流入動脈径 3.5mm の肺動脈瘻をみとめた (Fig. 6)。以上より遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT, Rendu-Osler-Weber 病) にともなう肺動脈瘻を介した奇異性脳塞栓症と診断した。エコー上、下肢静脈 (下腿-大腿) の深部静脈血栓症はみとめず、肺血流シンチでも肺塞栓症を示唆する陰影欠損はみられなかった。症候性の肺動脈瘻に対し、第 18 病日に経皮的コイル塞栓術を施行した。術後造影 CT では肺動脈瘻の描出はみられず、術後 7 日目の TCD ではコントラスト静注後の微小気泡出現は 1 発のみであった。PaO₂ は術前 87.8mmHg に対し術後 98.1mmHg へと改善した。肺動脈瘻は nidus への微小な流入動脈が残存している可能性もあるが、術後 CT および TCD での右左シャント評価などから、ほぼ完全閉塞できたと判断した。血清鉄およびフェリチン低下をともなう小球性貧血は、くりかえす鼻出血による鉄欠乏性貧血と判断し、点鼻薬および鉄剤投与を開始し改善した。出血性疾患であること、深部静脈血栓症・肺塞栓症・凝固系異常は確認されなかったことから、コイル塞栓術後は抗凝固療法をおこなわなかった。同名性左上四分盲は改善し視野欠損領域は縮小、周辺視野は改善し、再発なく発症から 2 年経過している。

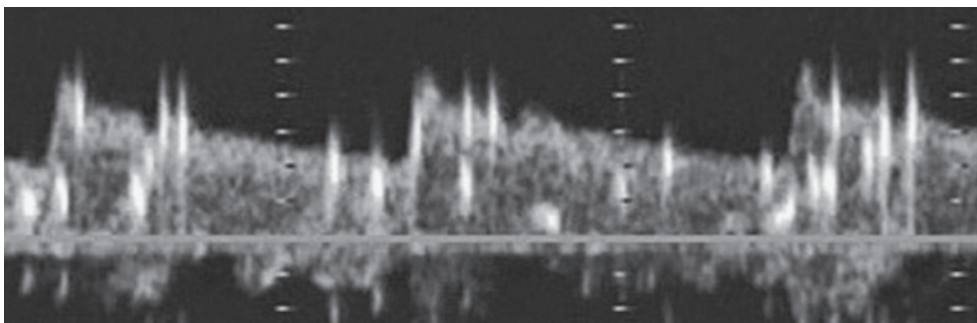


Fig. 4 Transcranial Doppler sonography with saline contrast material injection shows many High Intensity Transient Signals (HITS) from the basilar artery before the embolization therapy.

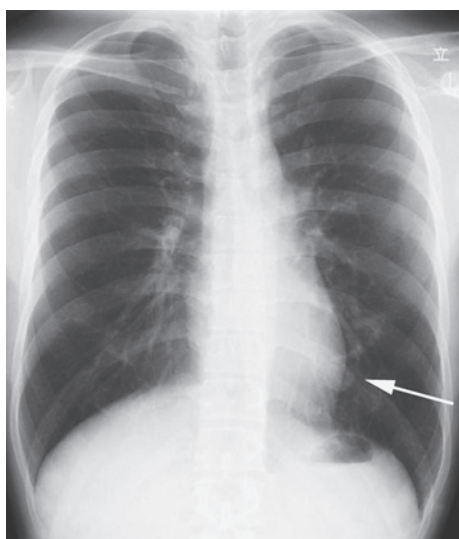


Fig. 5 Chest X-ray reveals abnormal vessels in the left pulmonary lower lobe.

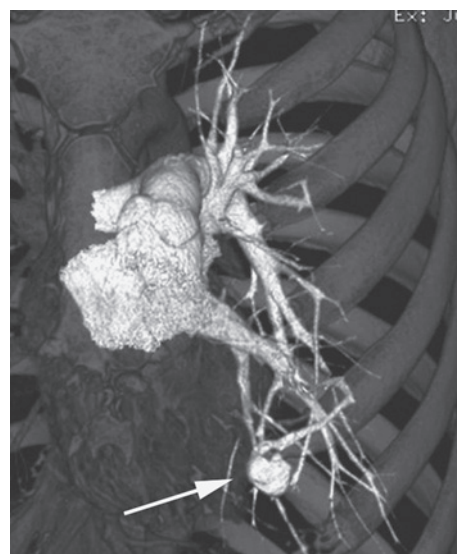


Fig. 6 Contrast enhanced CT shows a single Pulmonary arteriovenous malformation with a feeding artery diameter of 3.5 mm.

考 察

肺動静脈瘻は肺動脈と肺静脈の異常短絡と定義される¹⁾。右左シャントにより生じる慢性的低酸素血症によるチアノーゼ、赤血球増加症がみられ、二次的に右左シャントによる脳膿瘍、奇異性脳塞栓をきたすこともある¹⁾²⁾。欧米では肺動静脈瘻の約半数がHHTと診断され¹⁾、逆にHHTの15%に肺動静脈瘻をともなっており、肺動静脈瘻を診断した際にはHHTの検索が必要であるとされる³⁾⁴⁾。しかしながら、本邦では肺動静脈瘻の背景疾患がHHTである頻度は低く、15% (7/46例)であったとの報告がある⁵⁾。また秋田県の一地域での調査から、HHTの有病率は推計1/5,000~8,000であり、ヨーロッパと同等であったとする報告もある⁶⁾。本邦の脳梗塞連続例における肺動静脈瘻の合併率は0.5% (4/754例)と報告され、この4例の中にはHHTと診断された症例はなかった⁷⁾。当院においても、2008年から2010年までの3年間に入院した脳梗塞連続例1,162例のうち、本例をふくめ5例(0.4%)に肺動

静脈瘻をみとめ、また同3年間に入院した脳膿瘍8例のうち1例に肺動静脈瘻および脳梗塞の合併をみとめ、HHTと診断された症例は本例をふくめ2例であった。2例目のHHT症例は、胸部レントゲンおよび鼻出血などの病歴から早期に診断にいたった。若年者の脳梗塞では、肺動静脈瘻は鑑別に挙げるべき疾患として認知されているが、本邦では肺動静脈瘻症例の背景疾患としてのHHTはさらに少なく、詳細な病歴・家族歴聴取が必要である。

HHTは浸透率97%の常染色体優性遺伝である。原因遺伝子としてendoglin (HHT1型) および activin receptor-like kinase type 1 (HHT2型) が知られているが、最近では若年性ポリポーシスに関連するSMAD4 (Small Mothers Against Decapentaplegic) 遺伝子やその他のタイプも報告されている⁸⁾。臨床的には、毛細血管の拡張、血管奇形が皮膚・肺・脳・脊髄・消化管・肝臓などにあることに加え、家族に同様の症状があることである。Shovlinらが提唱している診断基準は以下4項目のうち、3つ以上で確診、2つで疑診としている⁹⁾。

1. くりかえす「鼻出血」、2. 皮膚や粘膜の「毛細血管拡張」、3. 肺・脳・肝臓・脊髄・消化管の「動静脈瘻」、4. 一親等以内がこの病気を持つ。

肺病変は30%¹⁰⁾¹¹⁾、脳病変は10~20%¹⁰⁾¹²⁾、肝病変は30%¹³⁾¹⁴⁾にみとめる。肝内シャントにともなう高アンモニア血症による意識障害をきたす症例もあるが、本症例ではNH₃は58μg/dlと基準値内であった。本症例では遺伝子検索はおこなっていないが、臨床的には上記基準を満たしている。本疾患をうたがうきっかけになるのは90%以上にみとめられる鼻出血であることが多い¹⁾。HHTは出血性疾患でもあり、脳梗塞の治療のための抗血栓療法により他臓器粘膜からの出血が増悪する可能性も考えられる。本例では小球性貧血にいたるような連日の鼻出血があり、入院当初の抗血栓治療中は出血量の増加があった。このような点からも、鼻出血の病歴を聴取することは重要である。

またその他の関連症候として、肺動静脈瘻や卵円孔開存に片頭痛が併存しやすいことがこれまでに指摘されており、肺動静脈瘻コイル塞栓術後や卵円孔閉鎖術後に片頭痛が改善するという報告がある¹⁵⁾¹⁶⁾。本症例においても今回の脳梗塞発症以前から、閃輝暗点を前駆症状とする頭痛をくりかえしており、前兆のある片頭痛と診断した。前兆につづく頭痛は、持続時間が1時間以内か、または頭痛をともなわず、悪心・嘔吐や光・音過敏がないため、国際頭痛分類第2版における、1.2.2 典型的前兆に非片頭痛様の頭痛をともなうもの、または1.2.3 典型的前兆のみで頭痛をともなわないものに該当すると判断した。片頭痛と右一左心系シャント疾患を関連づける機序は明らかではないが、低酸素状態、二次性赤血球増加症、または右左シャントによる炎症を惹起する物質の左心系への流入などの仮説が提唱されている。本例では治療後1年経過し、頭痛の出現頻度は明らかに減っており、右左シャント閉鎖による効果とも考えられた。

肺動静脈瘻に対する治療方針については、1992年にRosenblattらが肺動静脈瘻に合併した脳梗塞8例の流入動脈径が2.9~4.5mmであったと報告し、流入動脈径3mm以上を治療適応とする、いわゆる「3mmガイドライン」がコンセンサスとなった¹⁷⁾。またMoussouttasらは流入動脈径が3mm以上であれば脳梗塞がおこりやすいと述べている¹⁸⁾。しかしTodoらは流入動脈径が1.8mmの肺動静脈瘻に奇異性脳塞栓症を発症した症例を報告し¹⁹⁾、その後奇異性塞栓症と流入動脈径の関連がみとめられないことが報告され²⁰⁾、2009年のHHTの診断および治療に関する国際ガイドライン²¹⁾では流入動脈径が3mm以下でも治療適応とされるにいたった。当院の6例の肺動静脈瘻の流入動脈径は、4.0mm, 3.0mm, 4.0mm, 5.6/6.0mm, 2.0mm, および本例の3.5mmであった。本症例は流入動脈径3mm以上の症候性肺動静脈瘻であり、脳梗塞再発予防のために開始していた抗凝固療法が、鼻出血による貧血を増悪させる可能性もあったため、早期にコイル塞栓術をおこない、抗凝固療法を終了した。

若年発症の脳梗塞では、その原因検索が再発予防のために重要である。本例ではこれまでの片頭痛のエピソードとはこ

となる突然の頭痛をともなって発症したため、脳動脈解離をまずうたがった。しかしながら、脳血管造影では脳動脈解離を示唆する特徴的な所見はえられなかった。ほかに糸球体腎炎の家族歴があるため、自己免疫疾患にともなう脳梗塞もうたがわれたが、身体所見や検査結果から、その可能性は否定された。入院時には鉄欠乏性貧血もみとめ、当初はその原因や脳梗塞との関連を一元的に説明することは困難であった。貧血の原因と考えられた鼻出血の既往歴や家族歴は、経食道心エコーの結果から肺動静脈瘻がうたがわれた際に、再度の病歴聴取ではじめて申告されたものである。鼻出血の既往歴や家族歴を聴取することは、もっとも簡単なスクリーニング法であり、若年発症の脳梗塞症例では最初におこなうべきであることを強調したい。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Swanson KL, Prakash UB, Stanson AW. Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo Clinic experience, 1982-1997. *Mayo Clin Proc* 1999;74:671-680.
- 2) 木村和美, 古賀政利, 松本省二ら. 肺動静脈瘻による奇異性脳塞栓症の臨床的検討—注目すべき右左シャント疾患. *臨床神経* 2002;42:849-854.
- 3) Gammon RB, Miksa AK, Keller FS. Osler-Weber-Rendu disease and pulmonary arteriovenous fistulas. Deterioration and embolotherapy during pregnancy. *Chest* 1990;98:1522-1524.
- 4) Peery WH. Clinical spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). *Am J Med* 1987;82:989-997.
- 5) 田村康一, 松谷之義, 山本博昭. 肺動静脈瘻の1治療例. *京都大学結核胸部疾患研究所紀要* 1973;7:3-14.
- 6) Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat* 2002;19:140-148.
- 7) Kimura K, Minematsu K, Nakajima M. Isolated pulmonary arteriovenous fistula without Rendu-Osler-Weber disease as a cause of cryptogenic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:311-313.
- 8) Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, et al. A new locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 2005;42:577-582.
- 9) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91:66-67.
- 10) Haitjema T, Disch F, Overtoom T, et al. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 1995;99:519-524.

- 11) Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 1999;116:432-439.
- 12) Fulbright R, Chaloupka J, Putman C, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *Am J Neurol Radiol* 1998;19:477-484.
- 13) Piantanida M, Buscarini E, Dellavecchia D, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with extensive liver involvement is not caused by either HHT 1 or HHT 2. *J Med Genet* 1996;33:441-443.
- 14) McDonald JE, Miller FJ, Hallam SE, et al. Clinical manifestations in a large hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2 kindred. *Am J Med Genet* 2000;93:320-327.
- 15) Post MC, Thijs V, Schonewille WJ, et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations and decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2006;66:202-205.
- 16) Morandi E, Ansola GP, Angeli S, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol* 2003;16:39-42.
- 17) Trerotola SO, Pyeritz RE. PAVM embolization: an update. *Am J Roentgenol* 2010;195:837-845.
- 18) Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology* 2000;55:959-964.
- 19) Todo K, Moriwaki H, Higashi M, et al. A small pulmonary arteriovenous malformation as a cause of recurrent brain embolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:428-430.
- 20) Sholvin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al. Primary determinants of ischemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 2008;63:259-266.
- 21) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.

Abstract

Paradoxical brain embolism mediated through a pulmonary arteriovenous malformation with hereditary hemorrhagic telangiectasia in a Japanese patient

June Takeda, M.D., Kenichi Todo, M.D., Shiro Yamamoto, M.D.,
Hiroshi Yamagami, M.D., Michi Kawamoto, M.D. and Nobuo Kohara, M.D.
Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital

We report a case of paradoxical brain embolism mediated through a pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). A 25-year-old right handed man was admitted to our hospital after sudden headache and visual field abnormality. In neurologic examinations, he had left superior-quadrantanopsia. Laboratory findings showed iron deficiency anemia. Diffusion weighted images disclosed a high-signal-intensity area in the right occipito-temporal lobe, and intraarterial digital subtraction cerebral angiography revealed occlusion of the right posterior cerebral artery. Transesophageal echocardiography revealed continuous right-to-left shunt. We confirmed his history of spontaneous recurrent epistaxis and the first-degree relatives with epistaxis or PAVM. A contrast enhanced CT scan of the chest revealed a PAVM. The diagnosis of paradoxical brain embolism mediated through the PAVM with HHT was, thus, established. The PAVM was occluded by using embolization coils successfully. In Asian countries, the prevalence of PAVM with HHT is thought to be lower than in European countries. We should carefully take medical and family histories, especially epistaxis, in a young stroke patient.

(*Clin Neurol* 2012;52:161-165)

Key words: paradoxical brain embolism, pulmonary arteriovenous malformation, hereditary hemorrhagic telangiectasia, ischemic stroke
