

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461150

研究課題名(和文) 肺動静瘻に対するカテーテル治療の改良と遺伝子解析

研究課題名(英文) Improvements of the catheter treatment and gene analysis for patients with pulmonary arteriovenous malformations

研究代表者

笠原 靖紀 (KASAHARA, YASUNORI)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授

研究者番号：60343092

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：肺動静脈瘻は、肺動脈と肺静脈が毛細血管を介さずに短絡してしまう肺血管性病変である。肺動静脈瘻の臨床病態と経カテーテル塞栓術について検討をおこなった。コイル塞栓術後1年以上経過した症例の瘻のサイズ変化と、再疎通の有無をDynamic CTで評価した。治療により瘻が消失していた全例では再疎通を認めなかった。瘻が30%未満の縮小率であった症例は全て再疎通を認めた。残存瘻が30%以上縮小した15病変でも9病変(60%)に再疎通を認めた。従来瘻の縮小率が30%以上であれば塞栓成功と考えられていたが、瘻が消失していない病変では長期的に再疎通している可能性があり、完全に塞栓することが重要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary arteriovenous fistula (pAVM) is the pulmonary vascular disease which pulmonary artery and pulmonary vein shunt without passing through the capillary. We studied the clinical features of patients of pAVM and transcatheter coil embolotherapy. We estimated the rate of shrinkage of the longest diameter of the aneurysmal sac and the presence of coil recanalization using 4D dynamic contrast-enhanced 320-slice CT. All the lesions that had disappearance of the aneurysmal sac showed successful treatment. All the lesion which had < 30% reduction in sac size, showed recanalization on CT. Residual fistula that had > 30% reduction in the size of the aneurysmal sac were observed recanalization in 60% of lesions. It is important to make the fully embolization.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：肺動静脈奇形 肺動静脈瘻 インターベンション コイル塞栓 遺伝性出血性末梢血管拡張症

1. 研究開始当初の背景

肺動静脈瘻 (Pulmonary arteriovenous malformations) (以下 pAVM) は、肺動脈と肺静脈が毛細血管を介さずに短絡してしまう肺血管性病変である。発生段階で動脈と静脈が吻合して動静脈結合ができ、血管隔壁が形成されて毛細血管となるのが正常な発生過程である。その途中で、血管隔壁の発生が十分に生じないと、毛細血管形成不全が起こり、肺動静脈瘻が生じると考えられている。pAVM の 80% 以上は先天性奇形であり、しばしば家族性に発症する。pAVM は、肺病変のみを呈する場合と、Rendu-Osler-Weber 病 (遺伝性出血性毛細血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia) (以下 HHT) の一部分症として出現する場合がある。HHT は、常染色体優性遺伝性疾患である。

1990年代以降、肺動静脈瘻の治療としては、外科的切除術にかわり、カテーテルによるコイル塞栓術が低侵襲であり成功率も高く主体となっている。コイル塞栓術の安全性と操作性が改善され、多数の症例に適応されるようになってきた。適応が拡大する一方で、長期成績を含めたコイル塞栓術の有効性についてはまだ不明な点が多い。カテーテル治療の問題点として再発の頻度が少なくないことや、完全閉塞が得られない症例があること、カテーテルによる合併症をおこすおそれがあることなどがある。そこで、これらの諸問題を解決し、肺動静脈瘻を安全かつ確実に治療するために、カテーテルによる治療法を改良し、あるいは新しいデバイスの開発が進められている。

2. 研究の目的

pAVM について、その臨床病態を調べた。また pAVM の経カテーテル塞栓術の効果について、瘻の変化や長期的な再開通の頻度などの検討をおこなった。

pAVM における HHT の原因遺伝子 (endoglin、ALK-1、SMAD4) の遺伝子変異についても調べた。

3. 研究の方法

当院で肺動静脈瘻と診断し、通院している症例を対象にして、検討した。

endoglin(ENG)、activin receptor-like kinase type I (ALK-1/ACVRL1) の遺伝子変異についての解析は、国立循環器病研究センターの森崎裕子先生、山田修先生におこなっていただいた。

4. 研究成果

肺動静脈瘻の症例にカテーテル治療をおこなった。研究期間の 3 年間では 28 症例 31 件にコイル塞栓術をおこなった。過去にコイル塞栓術をおこなった症例とともに pAVM の臨床病型を解析した。

まず胸部レントゲンのみにてどれだけ pAVM が指摘されているかを調査した。対象は当院で 2008-2015 年に pAVM と診断し、コイル塞栓術を施行された 55 例 (年齢 53 ± 18 歳, 男性; 7 名)。カルテから発見契機を胸部レントゲン群とそれ以外群に分け、それぞれの群で性別・年齢・病変の最大径・病変の個数・右左シャント率に差があるかを検討を行った。胸部レントゲン群は 34 名 (68%) であった。オスラー病合併は 15 名 (27%) であった。病変の最大径は 12 ± 6 mm、病変の個数は 1 個が 30 名 (55%) で 2 個以上が 25 名 (45%)、右左シャント率は平均 $9.4 \pm 3.2\%$ であったが、これらの項目は 2 群間で差を認めなかった。胸部レントゲンでも pAVM を十分に発見できることが示唆された。しかし横隔膜や心陰影の後ろなどレントゲンでは死角となる部位では CT が優れていると考えられた。

肺血流シンチによる右左シャント率と呼吸困難の重症度および脳合併症の有無との

関連について調べた。対象は当院で2009-2014年に肺動静脈瘻と診断し右左シャント率測定のため肺血流シンチを施行した32例(年齢 53 ± 16 歳, 男2女30)の右左シャント率と、症候性の脳梗塞および脳膿瘍の有無、また初診時のmMRC scaleとの関連を検討した。経皮的動脈血酸素飽和度と右左シャント率は有意な負の相関を認めた($r = -0.63$; $p < 0.001$)。初診時のmMRC grade1以上は7名(grade1:2:3:4=6:1:0:0, 22%)に認めた。mMRC grade0群とgrade1以上群では右左シャント率に有意な差を認めた($8.2 \pm 1.8\%$ vs $13.8 \pm 3.4\%$; $p < 0.001$)。脳梗塞は2名、脳膿瘍を2名に認めた(計4名(13%))。脳合併症あり群となし群で右左シャント率に有意な差は認めなかった($10.9 \pm 3.5\%$ vs $9.2 \pm 3.2\%$; $p = 0.34$)。肺動静脈瘻患者において右左シャント率と呼吸困難の程度に関連は認めたが、症候性の脳梗塞や脳膿瘍の発症とは関連を認めなかった。

次に経カテテルコイル塞栓術について検討した。コイル塞栓術後1年以上経過した症例の瘻のサイズの変化と、320列CTによるDynamic 4D-CTにて実際の再疎通の有無を非侵襲的に評価した。対象は当院で1994~2011年にコイル塞栓術を施行し1年以上経過観察した(平均4.8年、範囲1-17年)pAVM24症例29病変。全例塞栓術直後の血管造影にてコイルによる流入血管の閉塞を確認されている。術前の造影CTでの瘻の長径と術後の残存瘻の長径から縮小率を評価した。また320列CTを用い40mlの造影剤を5ml/sで静注しながら、1秒毎に間欠的volume scanを行い、ここから4D画像を作成して再疎通の有無を評価した。瘻の縮小率30%以上は22病変(76%)であったが4DCTで再疎通は15病変(52%)で確認された。瘻が消失していた8例では再疎通を認めなかったが、残存瘻が30%以上縮小した15病

変中9病変(60%)に再疎通を認めた。30%未満の縮小率であった6例は全例再疎通を認めた。従来瘻の縮小率が30%以上であれば塞栓成功としていたが、瘻が消失していない病変では長期的に再疎通している可能性があり、完全に塞栓することが必要であると考えられた。

PAVM患者の遺伝子変異については、endoglin(ENG)、activin receptor-like kinase type I (ALK-1/ACVRL1)の遺伝子変異有無を調べ、ENG変異の陽性例を認めた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計8件)

杉浦 寿彦、笠原 靖紀、山本 慶子、笠井 大、坂尾 誠一郎、田邊 信宏、巽 浩一郎. 胸部レントゲンによる肺動静脈瘻の発見頻度についての検討. 第56回日本呼吸器学会学術講演会2016.4.9 京都国際会館(京都府・京都市)

Toshihiko Sugiura, Yasunori Kasahara, Takashi Higashide, Seiichiro Sakao, Nobuhiro Tanabe, Koichiro Tatsumi. Association of Intrapulmonary Right-to-Left Shunt Fraction Measured by Lung Perfusion Scintigraphy with Severity of Dyspnea and Presence of Brain Complications in Patients with Pulmonary Arteriovenous Fistula. American Thoracic Society International Conference. 2015.5.15-20 Denver (USA)

石綿司, 寺田二郎, 田邊信宏, 安部光洋, 杉浦寿彦, 多田裕司, 津島健司, 笠原靖紀, 巽浩一郎. PAHを初発症状としたACVRL1遺伝子変異陽性HHTの一例 第2回日本肺高血圧症学会(JPHS)第3回日本肺循環学会(JPCS)合同学術集会2014.10.3-5 ステーションコンファレンス東京(東京都・千代田区)

石綿司, 寺田二郎, 田邊信宏, 安部光洋, 杉浦寿彦, 多田裕司, 津島健司, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 肺動脈性肺高血圧症を初発症状としたACVRL1遺伝子変異を伴った遺伝性出血性末梢血管拡張症の1例. 第209回日本呼吸器学会関東地方会2014.5.24 アパホテル

& リゾート < 東京ベイ幕張 > (千葉県・千葉市)

Toshihiko Sugiura, Yasunori Kasahara,
Takashi Higashide, Seiichiro Sakao,
Nobuhiro Tanabe, Koichiro Tatsumi.
Long-term effectiveness of
transcatheter coil embolotherapy for
pulmonary arteriovenous
malformation evaluated by 4D dynamic
contrast-enhanced 320-slice CT.
European Respiratory Society
International Conference.
2013.9.7-11 Barcelona (Spain)

Toshihiko Sugiura, Takashi Higashide,
Yasunori Kasahara, Seiichiro Sakao,
Nobuhiro Tanabe, Uno T, Koichiro
Tatsumi. Long-term effectiveness of
transcatheter coil embolotherapy for
pulmonary arteriovenous
malformation evaluated by 4D dynamic
contrast-enhanced 320-slice CT.
Cardiovascular and Interventional
Radiological Society of Europe 2013.
2013.9.14-18 Barcelona (Spain)

杉浦 寿彦、笠原 靖紀、東出 高至、梁
川 範幸、坂尾 誠一郎、田邊 信宏、巽
浩一郎. 肺動静脈瘻に対する経カテー
テル的コイル塞栓術の長期治療効果に
ついて～320 列 CT を用いた Dynamic
4DCT によるコイル再疎通の評価～. 第
53 回日本呼吸器学会学術講演会
2013.4.19-21 東京国際フォーラム(東
京都・千代田区)

杉浦 寿彦、東出 高至、笠原 靖紀、梁
川 範幸、坂尾 誠一郎、田邊 信宏、巽
浩一郎. Pulmonary arteriovenous
malformations treated with
transcatheter embolotherapy:
320-row CT evaluation of long-term
effectiveness after 1-17year follow
up. 第72回日本医学放射線学会春期総
会 2013.4.11-13 パシフィコ 横浜
(神奈川・横浜市)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

笠原 靖紀 (KASAHARA, Yasunori)
千葉大学・大学院医学研究院・特任教授
研究者番号 : 60343092

(2)研究分担者

杉浦 寿彦 (SUGIURA, Toshihiko)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 20527882

坂尾 誠一郎 (SAKAO, Seiichiro)
千葉大学・医学部附属病院・講師
研究者番号 : 80431740