遺伝性出血性毛細血管拡張症の鼻出血治療経験

—アルゴンプラズマの有用性に関する検討—

鈴木 治子¹⁾・今村 俊一¹⁾²⁾・本田 英幸²⁾・宇佐美真一¹⁾

Argon Plasma Treatment for the Nasal Bleeding Caused by Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia

Haruko Suzuki and Shin-ichi Usami

(Shinshu University)

Shun-ichi Imamura

(Shinshu University, Suwa Central Hospital)

Hideyuki Honda

(Suwa Central Hospital)

A 50-year-old man presented with recurrent epistaxis and iron-deficiency anemia. His mother and niece also experienced recurrent epistaxis, and his grandmother, an uncle and two aunts died from severe epistaxis. He had multiple telangiectasia in the nasal mucosa, soft and hard palate, lip, tongue and conjunctiva. He also had experienced hematomesis, and telangiectasia of the stomach was found by gastroendoscopy. He was diagnosed as hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), because of his family history, recurrent epistaxis, and multiple telangiectasias. We tried various treatments, such as steroid collunarium to the nose, oral tranexamic acid and anti-inflammatory drugs for epistaxis, but it could not be controlled effectively, and severe daily epistaxis required blood transfusion. Thus, next we used argon plasma for irradiating telangiectasia of nasal cavity under endoscopic observation and obtained good control of the epistaxis. In this report, we present the clinical history and treatment results in this case, review the literature and summarize various treatments for recurrent epistaxis in HHT.

Key words : argon plasma, HHT, epistaxis

はじめに

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome; 以下HHTと省略する)は1896年にRenduが初めて報告した常染色体優性遺伝性疾患である。近年 endoglin や activin receptor-like kinase 1 (ALK-1) gene 変異の関与が報告されている¹⁾²⁾。HHTは全身の皮膚、粘膜、腸管等の多発性毛細血管拡張と肺、脳などに動静脈奇形

を有し、それらの破裂や出血を伴う全身疾患である。なかでも鼻出血は初期からみられ、HHT患者の90%以上に合併する頻度の高い症状である^{3)~8)}。その鼻出血は反復性でかつ治療抵抗性であり、われわれ耳鼻咽喉科医がこれに遭遇することもまれではなく、その診断および治療に難渋することがしばしばある。これまで症状の程度によりトラネキサム酸⁹⁾やアミノカプロン酸¹⁰⁾などの薬

1) 信州大学耳鼻咽喉科学教室

2) 諏訪中央病院耳鼻咽喉科

剤投与, ホルモン療法⁸⁾¹¹⁾, 電気凝固, 各種レーザー治療⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾¹²⁾, 塞栓術¹²⁾¹³⁾, 放射線外照射¹⁴⁾, 鼻中隔皮膚形成術¹⁵⁾, 前頭皮弁等による鼻粘膜置換術¹⁶⁾¹⁷⁾ などさまざまな治療法が試みられてきた。しかし, いまだ本疾患における重篤な鼻出血に対する確実な治療法はなく, 簡便で安全かつ有効な治療法の確立が望まれている。今回われわれは, 反復性鼻出血に対しアルゴンプラズマ凝固法 (argon plasma coagulation : 以下 APC と省略する) を用い, これが出血の抑止に有効であった HHT 症例を経験したのでこれを報告する。さらに HHT の難治性鼻出血に対する治療法の選択につき若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例 : 50 歳, 男性。

主訴 : 反復性鼻出血。

既往歴 : 出血性胃炎 (1999 年 7 月 25 日)。

家族歴 : 母方の祖母, 母方の叔父 1 人と叔母 2 人が鼻出血で死亡し, 母親, 姪に難治性鼻出血を認めている。

現病歴 : 1999 年秋頃より鼻出血をほぼ毎日反復するようになった。1 回の出血は数分程度, 圧迫により比較的容易に止血可能で比較的短時間であるが日に数回認めた。1999 年 10 月 7 日, 精査加療目的に諏訪中央病院耳鼻咽喉科を初診となる。初診時右方への鼻中隔弯曲, 右鼻中隔粘膜より静脈性の出血を認めた。出血は 5000 倍エピネフリン, 4%キシロカイン等量混合液の塗布により容易に止血した。

血液検査所見 : 1999 年 10 月 7 日 (初診時), WBC : 4800/ μ l, RBC : 365×10^4 / μ l, Hb : 11.9 g/dl, Ht : 36%, PLT : 24.3×10^4 / μ l, GOT : 29 IU/l, GPT : 14 IU/l, LDH : 203 IU/l, CPK : 58 IU/l, ALP : 120 IU/l, γ GTP : 91 IU/l, ALP : 120 IU/l, LAP : 55 IU/l, T-Bil : 0.32 mg/dl, D-Bil : 0.15 mg/dl, BUN : 4.5 mg/dl, Fe : 27 μ g/dl, Na : 140 mEq/l, K : 4.3 mEq/l, Cl : 110 mEq/l, PT : 10.0 秒, APTT : 26.0 秒, 出血時間 : 2 分 30 秒, 凝固時間 : 7 分 30 秒。

2002 年 10 月 25 日 (頻回出血後で輸血前), RBC : 150×10^4 / μ l, Hb : 4.9 g/dl, Ht : 16.7%, PLT : 31.1×10^4 / μ l, MCV : 111.3 fl, MCH : 32.7 pg, MCHC : 29.3%。

口腔所見 : 軟・硬口蓋 (図 1), 舌および下口唇 (図 2) に毛細血管拡張を認めた。

眼所見 : 眼瞼結膜に毛細血管拡張を認めた。

鼻内所見 : 右方への鼻中隔弯曲, 両側鼻中隔粘膜や下

図 1 軟・硬口蓋所見

軟口蓋, 硬口蓋粘膜に広範囲に毛細血管拡張を認めるが出血は認めない。

図 2 舌, 下口唇所見

舌表面および下口唇に点状の毛細血管拡張を多数認める。

鼻甲介粘膜を中心に多発性の毛細血管拡張 (図 3) を認め, 鼻中隔右側の橈部から静脈性の出血を認めた。

上部消化管内視鏡検査 : 出血性胃炎, 胃粘膜の毛細血管拡張が散在した (図 4)。食道には異常所見は認めなかった。

図3 鼻腔内視鏡所見

鼻中隔粘膜に多発性の毛細血管拡張を認める。特に弯曲の尖端（櫛部）やキーゼルバッハ部位に著明である。

図4 胃内視鏡所見

胃粘膜に毛細血管拡張が点状に散在している。

胸腹部 CT：明らかな異常なし。

副鼻腔 CT：副鼻腔内に明らかな異常陰影なし。粘膜肥厚も認めなかった。

頭部 MRI：動静脈奇形、動脈瘤なし。

治療：ステロイド点鼻、止血剤（トランサミン[®]）内服、局所処置、消炎剤内服を継続していたが出血の抑止が不十分で、連続する中等量の鼻出血による失血性の貧血に対し輸血が必要となった。このため2002年12月11日、信州大学耳鼻咽喉科外来にて、APC300（（株）アムコ製）による下鼻甲介と鼻中隔の焼灼を局所麻酔下に施行した。エピネフリン-キシロカイン混合液にて十分に鼻腔内を表面麻酔し鼻粘膜を損傷しないよう注意しながら痂皮を除去し、血管拡張部を内視鏡にて観察しながら明視下におき、可及的にアルゴンプラズマ凝固法にて焼灼した。焼灼後は抗生剤軟膏を塗布したスポンジを留置し、術後出血予防と粘膜の保護とした。

経過：痂皮形成は当科で施行しているCO₂レーザー焼灼後と比較すると軽微であった。留置したスポンジは2日後には、自然抜去されたが出血はなかった。十分

に焼灼できた左鼻腔からの出血はほとんどなく、鼻中隔弯曲のため焼灼が不十分であった右鼻腔より週に1回程度の軽微な出血がみられる程度で焼灼6ヵ月後の現在まで良好な状態にコントロールされている。

考 察

診断：Scientific Advisory Board of the HHT Foundation International, Inc.によると、鼻出血、毛細血管拡張、内臓病変、遺伝性を疑わせる家族歴を4主徴として、このうち3項目が揃うとHHTと診断するとされている。このうち2項目では確定診断とはならず臨床的にHHTの可能性を示唆するに留まる¹⁸⁾（表1）。自験例では反復性鼻出血、3代にわたる家族歴、鼻粘膜や胃粘膜の多発性血管拡張病変の3項目が認められ、内臓病変は確認されていないがHHTと診断した。本症例で受診の契機となった鼻出血はHHT患者の約90%に合併するといわれている³⁾⁴⁾⁷⁾。また50%の患者が10歳までに、80～90%が30歳代までに反復性鼻出血を発症するとの報告もある³⁾¹⁹⁾。またその程度は週に2～3回程度の軽症の鼻出血から輸血をたびたび必要とし、生命を脅かすような重症例までさまざまである。妊娠中に鼻出血の改善を認める¹⁵⁾、ま

表 1 HHT (遺伝性毛細血管拡張症) 診断基準

項目	要 件
1 鼻出血	自発的で反復性であること。
2 毛細血管拡張	特徴的な部位 (口唇, 口腔粘膜, 指, 鼻腔粘膜) に多発性にみられること。
3 内臓病変	以下の病変のいずれかもしくは複数を認めること。胃腸管粘膜の毛細血管拡張 (時に出血を伴う), 肺動静脈奇形, 脳動静脈奇形, 肝動静脈奇形, 脊髄動静脈奇形
4 家族歴	一等親内の HHT 患者の存在すること。

確定診断: 上記の 3 項目が存在するもの
疑い例: 上記の 2 項目が存在するもの
除外例: 上記の 1 項目だけが存在し, そのほかが否定されたもの

た月経中は鼻出血も悪化する²⁰⁾, 多くの女性患者が月経過多を経験している¹²⁾など出血と女性ホルモンとの関連も報告されており, HHT 患者家族内の未発症女性に関する検索も重要といえる。

次に毛細血管拡張の部位としては口唇, 口腔粘膜, 指, 鼻腔粘膜があり, 内臓病変としては胃腸粘膜の毛細血管拡張のほか, 肺, 肝臓, 脳などに動静脈奇形が合併することがあるが, 本症例では CT, MRI によりこれらの動静脈奇形は否定されている。また, まれではあるが脊髄動静脈奇形¹⁸⁾, 動脈瘤⁶⁾の合併も起こりうる。このうち特に肺動静脈奇形は HHT 患者の 5 ~ 15% に合併し, 逆に肺動静脈奇形患者の約 60% がその基礎疾患として HHT を持つとされている²¹⁾。

治療: 通常, 鼻出血ではエピネフリン等の血管収縮剤をしみ込ませたタンポンの挿入にて止血を試みるが, HHT では静脈壁の平滑筋や弾性線維層が欠如しているためタンポン挿入による粘膜の微小な傷害によりさらなる鼻出血を引き起こす可能性が考慮される。また安易な鼻粘膜の焼灼は血管拡張部を保護しているはずの正常鼻粘膜を傷害することとなり, 新たな鼻出血の原因となる恐れがある。止血の際には鼻粘膜の保護を念頭に置き, エピネフリンをしみ込ませたスポンジエルの挿入やバルーンの挿入は有効とされている。さらに動脈結紮や塞栓術を併用することによりある程度の効果は期待できるが, これらの効果は持続しないことが多いようである。欧米では古くからさまざまな治療法が報告されているが, 本邦においてその治療報告はほとんどみられない。上記以外に Vase ら¹¹⁾は, エストロゲン療法で粘膜の扁平上皮化生により粘膜を肥厚させることで鼻出血が軽減す

る可能性を報告している。また各種レーザー治療を用いた治療法が試行され, それぞれのレーザーの特色によりさまざまな治療効果が報告されている⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²²⁾²³⁾。Nd:YAG レーザー⁴⁾⁷⁾¹⁵⁾¹⁶⁾, アルゴンレーザー⁵⁾¹²⁾, KTP レーザー¹⁵⁾²²⁾, CO₂ レーザー¹⁵⁾²³⁾, これらに加え今回使用した APC が挙げられる。Nd:YAG レーザーは 1064 nm の波長を持ち, 色の付いた部位 (血管内のヘモグロビン) に吸収されにくく, 他のレーザーと比較して, より深い組織の凝固が可能である。また KTP レーザー, アルゴンレーザーは, それぞれ 532 nm, 188 ~ 514 nm とほぼ同等の波長を持つ可視光で有色組織 (ヘモグロビン) に吸収される特徴がある⁴⁾⁷⁾。CO₂ レーザーは粘膜自体にも吸収されるため粘膜傷害を引き起こし HHT ではあまり有効とはいえない。APC は, Bergler ら⁸⁾²⁴⁾が HHT の治療に応用し, その実際の出血抑制効果を報告している。本邦ではアレルギー性鼻炎の治療に使用した経験が報告されている²⁵⁾²⁶⁾。今回われわれが使用した APC300 はアルゴンガス (アルゴンプラズマ) と電気手術のモノポーラエネルギー (高周波電流) を合体させた装置である。アルゴンプラズマビームを介して, 組織表面に到達した高周波電流は, 組織内で発熱を起こし乾燥 (desiccation), 凝固 (coagulation) および失活 (devitalization) のような熱効果を起こす²⁴⁾²⁷⁾。アルゴンレーザーは蒸散作用を持ち, その深達度が深い。これに比較し, APC は乾燥で組織が電気伝導性を失うとプラズマビームは方向転換するため, 組織を浅く均一に凝固させることが可能となっている²⁴⁾²⁷⁾。自験例でも血管を中心に浅く焼灼することができ, 比較的周辺組織の損傷も少なかった。また短時間での焼灼が可能で, 処置中, 処置後の出血もほとんど認めなかった。多少の疼痛はあるが表面麻酔下での施行は十分可能であった。術後 6 ヶ月とまだ観察期間は短期間ではあるが出血の頻度は明らかに減少し, 患者本人の満足も得られている。

治療の適応: 近年, これらの各種の治療法を鼻出血の重症度に合わせ選択する試みが散見される⁷⁾¹²⁾。鼻出血

表 2 鼻出血の重症度分類

重症度	頻 度	輸血回数
軽 症 (mild)	週に 2 ~ 3 回の出血	なし
中等症 (moderate)	日に 1 ~ 2 回の出血	10 回未満
重 症 (severe)	毎日 30 分以上の出血	10 回以上

の重症度分類としては、Rebeiz ら¹⁶⁾ による分類が挙げられ、表 2 に示すように週 2 ～ 3 回程度の出血があり、輸血の必要のないものを軽症 (mild)、日に 1 ～ 2 回の出血と 10 回未満の輸血歴を持つものを中等症 (moderate)、30 分以上の出血が毎日あり 10 回以上の輸血歴のあるものを重症 (severe) と分類している¹⁶⁾。自験例ではほぼ毎日鼻出血を認め、出血性の貧血により輸血が必要となっており、中等症に分類される。欧米では、一般に軽症から中等症の症例では、前述の各種レーザー焼灼や各種薬物療法、さらに塞栓術や結紮術および鼻中隔皮膚移植術¹⁵⁾ が選択される。重症に分類される症例に対してはさらに前頭皮弁による鼻粘膜置換術¹⁶⁾¹⁷⁾ や鼻孔閉鎖術²⁸⁾ が用いられている。今回自験例はアルゴンプラズマ凝固法により、その症状は中等症から軽症に抑えられている。この経験より APC を用いたアルゴンプラズマ凝固法は軽症から中等症の HHT における鼻出血に対し簡便で有効な試みる価値のある治療法といえる。しかし、APC は鼻中隔彎曲症など鼻腔形態によって直接焼灼が不可能な部位からの出血は抑止することが困難であり、血管の新生による再出血も予防できない。しかし、本手技自体は簡便で、侵襲も軽く繰り返しての施行も可能であると考えられる。本邦では手術を必要とする重症例の報告はまれで、本治療の適応となる症例が多いと考えられ、今後さらに検討を重ねたいと考えている。

ま と め

- ・鼻出血にて発症した HHT 確実例を経験した。
- ・中等症と思われる鼻出血に対し、アルゴンプラズマを用い有効であったのでその詳細を報告した。

参考文献

- McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. : Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 8 : 345 ~ 351, 1994.
- Johnson DW, Berg JN, Gallione CJ, et al. : A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res* 5 : 21 ~ 28, 1995.
- AAssar OS, Friedman CM and White RI Jr. : The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 101 : 977 ~ 980, 1991.
- Byahatti SV, Rebeiz EE and Shapshay SM : Hereditary hemorrhagic telangiectasia; what the otolaryngologist should know. *Am J Rhinol* 11 : 55 ~ 62, 1997.
- Lennox PA, Harries M, Lund VJ, et al. : A retrospective study of the role of the argon laser in the management of epistaxis secondary to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol* 111 : 34 ~ 37, 1997.
- Pau H, Carney AS and Murty GE : Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome); otorhinolaryngological manifestations. *Clin Otolaryngol* 26 : 93 ~ 98, 2001.
- Shah RK, Dhingra JK and Shapshay SM : Hereditary hemorrhagic telangiectasia; a review of 76 cases. *Laryngoscope* 112 : 767 ~ 773, 2002.
- Bergler W, Sadick H, Gotte K, et al. : Topical estrogens combined with argon plasma coagulation in the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111 : 222 ~ 228, 2002.
- Klepfish A, Berrebi A and Schattner A : Intranasal tranexamic acid treatment for severe epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Intern Med* 161 : 767, 2001.
- Saba HI, Morelli GA and Logrono LA : Brief report; treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid. *N Engl J Med* 330 : 1789 ~ 1790, 1994.
- Vase P and Lorentzen M : Histological findings following oestrogen treatment of hereditary haemorrhagic telangiectasia; a controlled double-blind investigation. *J Laryngol Otol* 97 : 427 ~ 429, 1983.
- Lund VJ and Howard DJ : A treatment algorithm for the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol* 13 : 319 ~ 322, 1999.
- Elden L, Montanera W, Terbrugge K, et al. : Angiographic embolization for the treatment of epistaxis; a review of 108 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 111 : 44 ~ 50, 1994.
- Harwood AR, Wojak JC and Barry R : External beam radiotherapy for severe epistaxis from Osler-Weber-Rendu disease. *J La State Med Soc* 154 : 154 ~ 155, 2002.
- Siegel MB, Keane WH, Atkins LP, et al. : Control of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 105 : 675 ~ 679, 1991.
- Rebeiz EE, Park S and Shapshay SM : Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with Neodymium; Yttrium-Aluminum-Garnet laser photocoagulation. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2 : 177 ~ 182, 1991.
- Rebeiz EE, Bryan DJ, Ehrlichman RJ, et al. : Surgical management of life-threatening epistaxis in Osler-Weber-Rendu disease. *Ann Plast Surg* 35 : 208 ~ 213, 1995.
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. : Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 91 : 66 ~ 67, 2000.
- Porteous ME, Burn J and Proctor SJ : Hereditary haemorrhagic telangiectasia; what the otolaryngologist should know. *Am J Rhinol* 11 : 55 ~ 62, 1997.

- rhagic telangiectasia; a cilinical analysis. *J Med Genet* 29 : 527 ~ 530, 1992.
- 20) Byard RW, Schliebs J and Koszyca BA : Osler-Weber-Rendu syndrome; pahtological manifestations and autopsy considerations. *J Forensic Sci* 46 : 698 ~ 701, 2001.
- 21) Guttmacher AE, Marchuk DA and White RI Jr. : Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 333 : 918 ~ 924, 1995.
- 22) Levine HL : Endoscopy and the KTP/532 laser for nasal sinus disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98 : 46 ~ 51, 1989.
- 23) Blitzer A : Laser photocoagulation in the care of patients with Osler-Weber-Rendu disease; operative technique in otolaryngology. *Head Neck Surg* 5 : 274 ~ 277, 1994.
- 24) Bergler W, Riedel F, Baker-Schreyer A, et al. : Algon plasma coagulation for the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 109 : 15 ~ 20, 1999.
- 25) 深沢啓二郎, 小笠原寛, 藤井恵美, 他 : アルゴンプラズマ凝固法による下鼻甲介焼灼術. 耳鼻臨床 92 : 1063 ~ 1069, 1999.
- 26) 太田伸男 : アレルギー性鼻炎に対するアルゴンプラズマ凝固法による下鼻甲介焼灼術. 山形県医師会会報誌 598 : 20 ~ 21, 2001.
- 27) 谷浦督規, 谷浦直美, 谷浦倉之 : APC (アルゴンプラズマ凝固法) による治療法 VOL. 2. *Tech Mag Vet Surg* 5 : 66 ~ 72, 2001.
- 28) Gluckman JL and Portugal LG : Modified Young's procedure for refractory epistaxis due to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 104 : 1174 ~ 1177, 1994.

原稿受付 : 平成15年 4 月 24 日

原稿採択 : 平成15年 7 月 2 日

別刷請求先 : 今村俊一

〒409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110
山梨大学医学部耳鼻咽喉科教室