術前に消化管出血を合併しハイド症候群を疑った 重症大動脈弁狭窄症の1例

古野 哲 慎 高瀬 谷 徹 平田 雄一郎 和田 久美子 庄嶋 賢 弘
高木 数実 赤須 晃治 有永康一 明石 英俊 田中 啓之

ハイド症候群と思われる症例に対して大動脈弁置換術を施行し、良好な結果を得たので報告する。症例は74歳女性。60歳時にリウマチ性僧帽弁狭窄症に対して機械弁による僧帽弁置換術を施行し経過観察されていた。今回重症大動脈狭窄症に対して弁置換術を予定していたが、手術待機中に貧血の著明な進行（Hb:9.3 g/dl→4.0 g/dl）を認めた。上部下部消化管内視鏡にて出血性病変がなかったため、カプセル内視鏡を施行したところ小腸に出血性の angiodysplasia を認め、貧血の原因と考えられた。さらに貧血が進行するために計26単位の濃厚赤血球の輸血を行い、原因血管検索および止血目的に血管造影検査を施行したが、造影剤の漏出なく出血源を特定することができなかった。しかしながら、その直後下血は消失し、貧血の進行がなくなったため、大動脈弁置換術を施行した。術後、消化管出血の再燃はなく術後22日目に退院となった。ハイド症候群は大動脈弁狭窄症が引き起こす後天性フォンウィルブランド病に消化管 angiodysplasia による出血を合併する病態とされる。診断には消化管出血の確認とフォンウィルブランド因子の高分子マルチマー解析とされるが、普及度から考慮すると小腸カプセル内視鏡が診断に有用である。根本的治療は大動脈弁置換術であるので、消化管出血を合併した状態での人工心肺の使用は出血のリスクがあるが、ハイド症候群を疑った症例では適切な手術時期を検討していくべきである。日心外会誌 44 巻 6 号：346-349 (2015)

キーワード：ハイド症候群；大動脈弁狭窄症；消化管血管異形成；フォンウィルブランド因子

A Suspected Case of Heyde Syndrome with Bleeding of the Small Intestine before Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Valve Stenosis

Takanori Kono, Toru Takaseya, Yuichiro Hirata, Kumiko Wada, Takahiro Shojima, Kazuyoshi Takagi, Koji Akasu, Koichi Arinaga, Hidetoshi Akashi and Hiroyuki Tanaka (Department of Cardiovascular Surgery, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan)

The patient was a 74-year-old woman who had undergone mitral valve replacement with a mechanical valve for rheumatic mitral valve stenosis at age 60. She was scheduled for aortic valve replacement for severe aortic stenosis. However, she had significantly worsening anemia before the operation. Capsule endoscopy showed angiodysplasia with bleeding in her small intestine, which was considered the cause of the anemia. Because of progressive anemia, we tried embolization under angiography. However, there was no evidence of extravasation. Neither melena nor exacerbation of anemia was observed, and she underwent aortic valve replacement. She was discharged on postoperative day 22 without gastrointestinal bleeding. Heyde syndrome is aortic valve stenosis associated with gastrointestinal bleeding induced by von Willebrand disease and angiodysplasia in small intestine. Molecular multimeric analysis of von Willebrand factor and the existence of angiodysplasia with hemorrhage of the digestive tract are important for definitive diagnosis. Capsule endoscopy, which is a general examination, is more useful for diagnosis than molecular multimeric analysis of von Willebrand factor. Aortic valve replacement is the only therapeutic option for Heyde syndrome. It is important to decide the appropriate timing of AVR with cardiopulmonary bypass. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 44: 346-349 (2015)

Keywords : Heyde syndrome ; aortic stenosis ; angiodysplasia ; von Willebrand factor

高齢化社会となり大動脈弁狭窄症患者は増加しているが、大動脈弁狭窄症が原因となる後天性フォンウィルブラ

ンド病に消化管出血を合併したハイド症候群はあまり知られていない。今回大動脈弁狭窄症に対して術前に小腸出血

2015年5月16日受付、2015年7月27日採用

Corresponding author : Takanori Kono

Department of Cardiovascular Surgery, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

E-mail : kono_takanori@med.kurume-u.ac.jp

久留米大学病院心臓血管外科

〒830-0011 久留米市旭町 67

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はない。

None of the authors of this manuscript has any financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

を繰り返し、ハイド症候群が疑われた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：74歳，女性。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙なし，飲酒なし，アレルギーなし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2000年にリウマチ性の僧帽弁狭窄症に対して僧帽弁置換術（ATS 29 mm）（ATS Medical, Inc., Minneapolis, MN, USA），慢性心房細動に対してMAZE手術を施行した。2010年に高度徐脈による心不全に対してペースメーカー植え込み術を施行となったが，その際に心臓カテテル検査で中等度大動脈弁狭窄症（mean Pressure Gradient (mPG) 24 mmHg, aortic valve area (AVA) 1.24 cm²）を指摘され経過観察とされていた。2013年に心臓超音波検査で大動脈弁狭窄症の進行（peak velocity (PV) 4.4 m/sec, mPG 39 mmHg, AVA 0.8 cm²）を指摘されるも，無症状で経過観察となっていた。また同年にHb 3.0 g/dlと貧血を認め，他院で小腸出血と診断され原因小腸血管のコイル塞栓術を施行された。2014年5月から労作時の倦怠感の増悪を自覚し，心臓超音波検査にて大動脈弁狭窄症の進行（PV 4.7 m/sec, mPG 46.1 mmHg, AVA 0.7 cm²）と重症三尖弁閉鎖不全症を認めた。手術待機中の10月7日に手術説明のために，当科外来を受診した際にHb 4.0 g/dlと著明な貧血を認め，緊急入院となった。

術前経過：入院後はワーファリン内服を中止し（入院時INR 3.47），ヘパリンによる抗凝固療法を開始した（APTT45-60を目標にコントロールを行った）。入院後に輸血するも貧血の改善に乏しかった（濃厚赤血球4単位投与，投与後Hb 5.7 g/dl）。その後も貧血が進行するために連日輸血を要した（手術までに計26単位）。入院時より便潜血強陽性，黒色便も持続した。上部消化管内視鏡を施行したが有意な出血源は認めなかった。引き続き下部消化管内視鏡検査を施行したところ，大腸に出血源は認めなかったが，上行結腸に凝血塊を認め，小腸出血が疑われた。カプセル内視鏡を施行し，下部小腸に4～5カ所，angiodysplasiaが原因と思われる活動性出血を認めた。人工心肺手術を行ううえでこの活動性出血は大出血のリスクと成りうると判断し，出血源を特定し可能であれば塞栓術を行うために腹部血管造影を行った。しかし，腹部血管造影検査でも造影剤の漏出は認めず，出血が疑われる部位の動脈に対して選択的に造影剤の圧入を行ったが，出血源を同定できなかった。そのため，いったん手術は延期し絶食にて貧血の進行などを経過観察することとした。しかし貧血の進行を認めなかったため，徐々に経口摂取を再開した。その後

(a)

(b)

Fig. 1

(a) Preoperative echocardiography showed severe aortic valve stenosis. (b) Postoperative echocardiography showed improvement of the function of aortic valve.

も下血などの症状なく，便潜血も陰性化し貧血の進行も認めなかったため，小腸からの活動性の出血は一時的に収まっていると判断し，手術を行う方針とした。術前に消化管出血をきたしていたが，前回の手術で僧帽弁に機械弁を使用しており，大動脈弁置換術も機械弁を使用する方針とした。

現症：身長 149.7 cm，体重 40.7 kg。

身体所見：眼瞼結膜：貧血（+）眼球結膜：黄疸（-）。胸部正中に前回の手術創左鎖骨下にペースメーカー留置。呼吸音 清。心音 第3肋間胸骨右縁にLevine III/VIの収縮期雑音，頸部放散音（+），腹部 平坦，軟。四肢 浮腫（-）。

術直前血液検査所見：WBC 5,000/ μ L, PLT 27.7×10^4 / μ L, Hb 9.1 g/dl, BUN 50.8 mg/dl, Cr 1.3 mg/dl, NT pro, BNP 1,047 pg/ml, Fe 102, PT-INR 0.98, APTT 54.9, HbA1c 5.7%，フォンウィルブランド因子 85%。

心電図：PM 調律 HR66 右軸偏位 左室肥大（+）完全右脚ブロック（+）。

心臓超音波検査（Fig. 1 (a)）：AOD/LAD 33/48 mm IVST/PWTD 11/11 mm, LVDd/LVDs 45/29 mm, EF 65%，AR moderate (PHT 384 msec)，MR mild TR moderate。大動脈弁：PV 4.1 m/sec, mPG 33.1 mmHg, AVA (CE) 0.64 cm²

上部消化管内視鏡検査（Fig. 2 (a)）：慢性胃炎の所見のみ。

下部消化管内視鏡検査（Fig. 2 (b)）：大腸全体に血液付着，凝血塊を散見。可視範囲内に明らかな出血源はなし。

小腸カプセル内視鏡（Fig. 3）：下部小腸 angiodysplasia から4～5カ所活動性の出血を認めた。

血管造影検査（Fig. 4）：明らかな造影剤漏出し。

手術所見：全身麻酔下，左大腿動静脈を確保した状態で胸骨正中切開を行った。癒着は中等度であった。上行大動脈送血，上下大静脈脱血にて体外循環を開始し，上行大動脈遮断後，右上肺静脈より左室ベントカニューラを挿入した。上行大動脈を横切開し，選択的に冠動脈口より心筋保護液を注入し，心停止を得た。以降は間欠的，順行性に心

Fig. 2

(a) The hemorrhage source is none in the upper gastrointestinal endoscopy. (b) The hemorrhage source is none in the lower intestinal tract endoscopy. But the clotting blood was seen in the ascending colon.

Fig. 3

(a) (b) The angiodysplasia with active bleeding was seen in the lower small intestine in the capsule endoscopy (allow).

Fig. 4

(a) (b) An extravasation was not seen in the angiographic examination.

筋保護を行った。大動脈弁は3尖であり、交連の癒合、弁尖の肥厚を認めリウマチ性の大動脈弁狭窄・閉鎖不全症の所見であった。弁尖を切除し、intra-annular positionに21 mmのSJM Regent (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA)を縫着した。つづいて右房を切開し、右心室内膜の電極を抜去した。拡大した三尖弁輪に28 mm MC3 (Edwards Life-science, Irvine, CA)で弁輪縫縮を行った。その後心臓を脱転し、左室側壁に心筋電極を縫着した。手術時間は5時間

41分、大動脈遮断時間1時間41分、体外循環時間2時間16分、最低膀胱温32.2度であった。術中、消化管出血を疑うvolume lossなどはなく、下血症状は認めなかった。

術後経過：安定した血行動態でICUへ帰室した。術後4時間で人工呼吸器から離脱した。術後2日目から食事を再開したが、下血症状なく、急激な貧血の進行もなかった。術後7日目のフォンウィルブランド因子活性275%、術後21日目のフォンウィルブランド因子活性205%であった。PT-INRは2~2.5で経過しコントロールは良好であった。術後の心臓超音波検査にて大動脈弁機能、三尖弁機能も問題なく、術後22日目に転院となった。術後半年経過したが消化管出血の再燃は認めていない。

考 察

ハイド症候群は大動脈弁狭窄症に合併した消化管出血として1958年にEC Heydeにより報告された¹⁾。貧血の原因は消化管粘膜に形成されたangiodysplasiaと後天性フォンウィルブランド病2A型(フォンウィルブランド因子の高分子マルチマーの欠如)を併発していることによる消化管出血であるとされ、重症大動脈弁狭窄症の約20%に発症するとも言われている²⁾。

消化管angiodysplasiaは消化管粘膜下の血管奇形で、全消化管に起こり得るが、上行結腸が最も多く、特に回盲部が多いとされる³⁾。高齢者に多く、消化管出血で入院した患者の1~6%にangiodysplasiaを合併していたとされる⁴⁾。Angiodysplasiaの80%は無症状であったという報告もある。大動脈弁狭窄症の患者にangiodysplasiaが発症するメカニズムとして諸説あるが、Baturらは大動脈弁狭窄症による消化管粘膜の慢性的な低灌流により、交感神経系が刺激され、腸管血管の平滑筋が弛緩し、局所の血管が拡張するのではないかと述べている⁵⁾。大動脈弁の石灰化などと同様に加齢による変化³⁾、大動脈弁のコレステロール塞栓との関連性や大動脈弁狭窄症による脈波の変化を原因とする報告もある⁴⁾。近年の小腸カプセル内視鏡検査の普及により、このようなangiodysplasiaの診断が可能となってきた。

血小板接着蛋白であるフォンウィルブランド因子はホモマルチマーとして血中に分泌され、その血小板凝集活性はマルチマーの分子量が大きいほど強いとされる²⁾。また、フォンウィルブランド因子は丸い形状をしているが、血流の速さに応じて、形状が伸びることが報告されている⁶⁾。後天性フォンウィルブランド病2A型とは高分子マルチマーが欠損する病態であり、高分子マルチマーは血漿中の蛋白分解酵素であるADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13)により適度な大きさに切断される。大動脈弁狭窄症では狭窄により生じた高シェアストレス下においてフォンウ

ィルブランド因子が引き伸ばされるため、ADAMTS 13に切断されやすくなると考えられている⁷⁾。このため、高分子マルチマーが障害され、機能低下を起こすこととなる。この高シェアストレスを生じるメカニズムから、補助循環や閉塞性肥大型心筋症、心室中隔欠損などの疾患においても後天性フォンウィルブランド病2A型は発症しうると考えられている⁸⁾。

本症例では術前のフォンウィルブランド因子活性は正常値であった。しかし、フォンウィルブランド病2A型ではフォンウィルブランド因子活性を含めた通常の凝固系の検査は正常を示すことが多いとされる⁹⁾。そのため診断にはフォンウィルブランド因子のマルチマー解析が有用とされる。しかしマルチマー解析は施行できる施設が限定されることに加え、保険外診療になり、フォンウィルブランド病2A型の確定診断は困難なことが多い。よってハイド症候群の診断には小腸カプセル内視鏡が有用となるであろう。

ハイド症候群の治療に関しては人工心肺使用による出血のリスクはあるが、弁置換により狭窄が解除され高分子マルチマーの破壊が起こらなくなる大動脈弁置換術が根本的な治療法となる。弁置換術後短時間で高分子マルチマーは正常化するとされている⁹⁾。全身のヘパリン化を行う弁置換術後約80%で消化管出血の再発がなく、また術後ワーファリンによる抗凝固療法が必要となる機械弁を使用しても、消化管出血の再発率に有意差はなかったという報告がある⁸⁾。また人工心肺が不要になる経カテーテル大動脈弁植え込み術(TAVI)は有用な治療の選択肢となりうる。ハイド症候群患者にTAVIを施行し、消化管出血の再発を認めなかったとの報告もある¹⁰⁾。術中、術後の出血のリスクを減らすために消化管のangiodysplasiaに対して、腸管切除、コイル塞栓術、内視鏡的焼灼術やクリッピングなどを施行した報告があるが、良好な結果は得られていない。また出血時の薬物治療としては、酢酸デスマプレシン製剤は体内に貯蔵されているフォンウィルブランド因子を血液中に放出させる止血に有効であるという報告やエストロゲンとプロゲステロンによるホルモン療法やサリドマイドがangiodysplasiaによる出血のコントロールに有効であったとの報告がある¹¹⁾。またコンファクトF(乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子)を補充して大動脈弁置換術に臨み良好な結果を得たとの報告もある¹²⁾。しかしながら、人工心肺中に大量の消化管出血をきたした際には、速やかに輸血を行うべきであると考えている。

本症例においてフォンウィルブランド因子のマルチマー解析は施行していないが、重症の大動脈弁狭窄症と小腸カプセル内視鏡による小腸のangiodysplasiaからの出血の存在と術後に症状が寛解していることからハイド症候群であ

った可能性が高い。

今回ハイド症候群を疑ったことで、大動脈弁置換術が唯一の根本的治療と考え、いたずらに消化管出血により手術時期を延期するのではなく、貧血の進行が止まり、下血、便潜血が消失した時点で、手術に踏み切ったことは本症例では結果的によい判断だったと思われる。今後ますます高齢化により、今回のような症例に遭遇する機会は増加すると予想される。消化管出血を認める症例において、術中のヘパリン化により出血が危惧されるが、ハイド症候群においてはハイド症候群が根治術であることを周知しておく必要があると考えられた。

結 論

今回ハイド症候群が疑われる1例に対して大動脈弁置換術を施行し、良好な結果を得た。大動脈弁狭窄症に貧血を合併していた場合はハイド症候群の存在を念頭におき、手術時期を適切に判断する必要がある。

文 献

- 1) Heyde, E.C.: Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* **259**: 196, 1958.
- 2) Tashiro, T.: Acquired type IIA von Willebrand syndrome caused by aortic stenosis: Heyde's syndrome. *Jpn. J. Thromb. Hemost.* **24**: 295-297, 2013.
- 3) Massyn, M.W. and Khan, S.A.: Heyde syndrome: a common diagnosis in older patients with severe aortic stenosis. *Age Ageing* **38**: 267-270, 2009.
- 4) Pate, G.E., Chandavimol, M., Naiman, S.C. et al.: Heyde's syndrome: a review. *J. Heart Valve. Dis.* **13**: 701-712, 2004.
- 5) Batur, P., Stewart, W.J. and Isaacson, J.H.: Increased prevalence of aortic stenosis in patients with arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract in Heyde syndrome. *Arch. Intern. Med.* **163**: 1821-1824, 2003.
- 6) Siedlecki, C.A., Lestini, B.J., Kottke-Marchant, K.K. et al.: Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood* **88**: 2939-2950, 1996.
- 7) Loscalzo, J.: From clinical observation to mechanism: Heyde's syndrome. *N. Engl. J. Med.* **367**: 1954-1956, 2012.
- 8) Thompson III, J.L., Schaff, H.V., Dearani, J.A. et al.: Risk of recurrent gastrointestinal bleeding after aortic valve replacement in patients with Heyde syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **144**: 112-116, 2012.
- 9) Vincentelli, A., Susen, S., Tourneau, T. et al.: Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* **349**: 343-349, 2003.
- 10) Godino, C., Lauretta, L., Pavon, A.G. et al.: Heyde's syndrome incidence and outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**: 687-689, 2013.
- 11) Islam, S., Cevik, C., Islam, E. et al.: Review Heyde's syndrome: a critical review of the literature. *J. Heart Valve. Dis.* **20**: 366-375, 2011.
- 12) Morishima, A., Marui, A., Shimamoto, T. et al.: Successful aortic valve replacement for Heyde syndrome with confirmed hematologic recovery. *Ann. Thorac. Surg.* **83**: 287-288, 2007.