

Case：錯乱と反復する鼻出血をきたした 73 歳男性

【主訴】 錯乱 易怒性

【現病歴】

入院の 2 週間前より衰弱・無気力・悪寒・下痢が進行した。次第に家族からの呼びかけにも応答せず、易怒性と錯乱がみられるようになった。そして薬剤を摂取しなくなった。入院日、彼は 500ml の水分のみ摂っている状態であった。ご家族曰く、彼はもはや緊張病性硬直をきたしているような状態であり、起床することすら困難で反復する鼻出血をきたし、胸と左腕に疼痛があるということで当院救急外来を受診された。彼はここ最近非定型肺炎に罹患し、LVFX による加療を行われており健康状態は悪かった。

【既往歴】

糖尿病 心房細動 冠動脈疾患 拡張型心不全 肺高血圧症 高脂血症 汎血球減少  
睡眠時無呼吸症候群 逆流性食道炎 頭痛 基底細胞癌切除後 虫垂切除術  
ここ数年で行われた心機能評価では、右心不全とそれに伴う滲出性心嚢液貯留がみられていた (EF：69% 肺動脈収縮期血圧：61mmHg)。  
幼少期から反復する鼻出血がみられており、ここ最近悪化している。  
脳動静脈奇形を 20 年前の画像検査で指摘されていたが 7 年前の MRI では認められず。  
入院 1 か月前に急性混乱と増悪する浮腫により入院、右下腹部エコー検査が施行された。  
→右門脈と右肝静脈の瘻孔がみられ、門脈体循環シャントを伴う肺動静脈奇形の所見  
→肝性脳症の診断 ラクツロースとリファキシミンの治療により錯乱は改善した。

【薬歴】

ワーファリン メトプロロール シムバスタチン フロセミド スピロラクトン  
塩化カリウム ラクツロース リファキシミン 硫酸鉄 グリビジド メトフォルミン  
オメプラゾール シルデナフィルもしくはプラセボ (肺高血圧症の治験のため)

【アレルギー】 アジスロマイシン ランソプラゾール メトラゾン

【生活歴】 妻と二人暮らし 高学歴 喫煙歴なし 飲酒歴なし 違法薬物接種歴なし

【家族歴】

父：心血管疾患 母：脳卒中  
母親と娘が同様に反復する鼻出血と易出血傾向あり

【入院時現症】

傾眠傾向 呼びかけに応じてその都度答える 指示には答えるが意識レベル変動＋  
見当識障害＋ (病院にいる理由不明)

BT：37.4℃ BP：141/61mmHg HR：103bpm RR：28/min SpO2：99% (room air)

頭頸部：

口腔内乾燥＋ 外鼻孔周囲に乾燥した血痕＋ 顔面・口唇・胴体に毛細血管拡張＋

胸部に non-blanching 老人性血管腫+

胸部：

心音：時折不整 I 音 II 音減弱亢進なし

肺音：両側清

腹部：

平坦・軟 右上腹部に軽度の圧痛+ 反跳痛- 板状硬- 腸蠕動音+

右肋骨弓下 2 cm に肝触知+ Murphy's 徴候は陰性

直聴診では腫瘤触知せず 便は茶色だが血痕付着+

羽ばたき振戦- 下肢色は暗く変色あり→慢性的な静脈うっ滞の所見

その他の一般的な身体所見、神経学的所見は陰性

【血液・尿検査】

TP Alb グロブリン P Mg Ca AST ALT AMY リパーゼ 乳酸 →正常

Vit.B12 葉酸値 →正常 その他所見は表 1 に記載

尿検査：黄色透明 比重 1.020 pH 5.5 潜血+

尿沈渣：白血球 0-2 赤血球 0-2 硝子様円柱+ 顆粒状円柱 0-2 ムチン+

【心電図】

AF 心室性期外収縮 II III aVf 誘導にて ST の 1mm 以上の下降 V6 に 2mm の下降

【胸部レントゲン】

持続性の間質浮腫 限局性の透過性低下域が両下葉にあり

→肺胞水腫 superimposed pneumoniae 誤嚥性肺炎の所見

【腹部造影 CT】

肝彎曲部～上行結腸に非特異的気腫+ (門脈内ガスやその他炎症性変化なし)

胆石+ 大動脈・腸間膜脈管に粥状動脈硬化+ 心拡大+

【入院後経過】

生食・バンコマイシン・セフェピムの点滴静注と経口的に塩化カリウムを摂取し、入院。

リファキシミンを増量、ワーファリン・フロセミドを中止

ラクツロース・その他処方薬を開始

入院 12 時間後の評価では錯乱は改善傾向にあった。

鑑別診断

・中年患者における錯乱の一般的な原因

薬剤による精神状態の変動が最も多い原因。

この患者においてはレボフロキサシン・フルオロキノロンを内服しており、これらの薬剤は高齢者において精神状態の変動をきたしやすい。しかし、この患者では治療が終了する直前まで症状が出現していない点がやや矛盾する。

感染による脳症もこの症例で考慮される。患者の CT で腸管気腫、症状として下痢がみら

れており、フルオロキノロン内服による *Clostridium difficile* 感染の可能性がある。

しかしながら彼の血液検査では白血球上昇はなく、発熱もないため感染性腸炎としては所見に乏しい。腸管気腫に関してはさらなる精査が必要ではあるが非特異的な所見ではある。

#### ・肝性脳症

この患者では羽ばたき振戦がみられていないが、だからといって肝性脳症は否定できない。しかもこの患者はラクツロースとリファキシミンによって改善した肝性脳症の既往歴があり、今回反復する鼻出血という症状もみられている。

鼻出血は嚥下につながり、それが潜血便につながった可能性はある。肝性脳症のリスクがある患者にとって血液の嚥下は、蛋白の摂取量増加という意味で急性脳症のリスクになりうる。右門脈と右肝静脈の瘻孔を伴った門脈体循環シャントに起因する肝性脳症という既往歴は興味深い点である。腹部の血管奇形・脳動静脈奇形・反復する鼻出血・毛細血管拡張症という点に注目した場合、この患者において広範囲にかつ、びまん性に血管奇形が生じているということになる。これらが散発的に起こったものとも解釈できるが、同時に遺伝性出血性血管腫である可能性も考える必要がある。

## 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT)

この患者は HHT を持っているか? Curaçao の基準として知られている HHT の診断基準には、再発性鼻出血、内臓動静脈奇形、多発性毛細血管拡張症、および HHT との第 1 度の関連が含まれる。家族歴がなくても、この患者は 4 つの基準のうちの 3 つを満たし、明確な診断を受けていると分類される。HHT の根底にある診断は、彼の混乱と彼の病歴のいくつかの側面の両方を説明することができる。再発性肝性脳症は、シャントの大きさに依存して、正常な肝細胞機能の存在にもかかわらず、HHT 患者において起こり得る。また、肺高血圧症、心不全、および貧血は、全て HHT と関連している。

私は、鼻血の患者の個人的および家族歴に特に注意を払うだろう。この微妙な信号は簡単に見落としうるが、この場合は HHT の診断に重要な手がかりになるかもしれない。家族歴が口頭で得られたものであるのか、遡及的な表レビューで得られたものなのか、2 つのアプローチの違いは深いことがある。チャートレビューでは、長時間の退院要約に埋もれていたか、患者の電子健康記録のフィールドに自動的に入力された 1 つの単語が得られます。口頭での履歴収集は、複数の世代および複数の家族で発生した鼻血の詳細な説明を提供することができる。両方のアプローチにおいて、得られた情報（例えば、鼻血の家族歴）は同じであるが、情報が経口的に伝達されるときには、信号がより強くなる可能性が高い。

私の最終的な診断は、HHT 患者の肝性脳症である。私はこの診断を遺伝子検査で確認するだろう。

Dr. Eric S. Rosenberg (病理学) : Dr. Greenwald、この患者を評価したときの臨床的印象は何でしたか?

Dr. Greenwald : 患者は夜間に入院病棟に到着したが、依然としてかなり混乱していた。そのため、研修医が入手できた歴史は限られていた。患者の混乱のための当初の作業診断は、既知の門脈系シャントに関連した再発性の鼻出血イベント中に血液を嚥下することによって急性肝性脳症が引き起こされたというものである。この患者の状態は、おそらく、これらの薬剤の再開後の患者の混乱の一晩の改善によって支持されたように、リファキシミンおよびラクツロースのいくつかの逃した用量によって悪化したのであろう。

さらに、結腸の気腫症の発見は非常に心配であり、チームは直ちに、手術および放射線医学における同僚と患者の状態について話し合った。この討論では、腹部 CT の非特異的な性質、腹部検査の結果、発熱や白血球の不在を考慮して、この患者の急性腸管プロセスの可能性は全体的に低い可能性があることに同意した。さらに、便の研究は C. ディフィシレ毒素について陰性であった。

翌朝、追加情報が入手できた。患者はラクツロースを受けた後、注意深く、整合性があった。彼の妻と娘も出席し、患者の娘と母親の鼻出血の広範な経過を述べた。明らかに、彼の胸、顔、および唇に見える複数の毛細血管拡張症を患っていたことは明らかだった。我々は、肝性脳症を引き起こす上肢のシャントの役割について議論した。患者の全体的な症状は症候性である可能性があると考えており、研修医は遺伝子検査で調査した HHT の可能性を提起した。診断テストの結果を待っている間に、シルデナフィルは出血の危険性を高め、シャントを悪化させる可能性があるため、肺高血圧症の治験に使用する治験薬を中止することを求めた。

## 臨床診断

遺伝性出血性毛細血管拡張症。

## ロバート・L・フォガティ博士の診断

遺伝性出血性毛細血管拡張症の患者における肝性脳症。

## 診断テスト

Dr. Angela E. Lin: 私はこの患者の診断評価を支援するように求められた。彼の精神状態が改善されると、HHTの診断機能が彼と一緒に再検討されました。患者には豊富な家族歴があり、母親と娘以外の鼻血の家族歴を確実に拡大して、妹と母親の祖母、曾祖母、曾祖母、曾祖母を含めた。これらの家族のうちの1人を除いて、すべて臨床的に有意な鼻出血および多数の毛細血管拡張症を有していた。彼の母親は71歳で「脳卒中」から死亡した。彼と彼の妹は骨髄異形成と類似した汎血球減少症を有していた。これはHHTの診断的特徴ではないが、この症候群の他の患者に見られた。小児期に始まった患者の鼻出血は、再発し、彼の娘に見られる鼻出血と同様であり、しばしば多量の出血を生じた。毛細血管拡張症は、点状から2mmの範囲であり、指先、手のひら、口蓋、結膜および下まぶたの縁に位置していた。彼の頬にいくつかの病変が目に見える細静脈を持っていたが、それらのどれも一般的に肝不全に関連付けられている大規模なクモ状血管腫に似ていない。

HHTの単一の臨床的特徴は診断的ではなく、いくつかの特徴は様々な他の全身性疾患として偽装することができるが、HHTに関連する特徴の組合せは特有である。この患者の鼻血の典型的な毛細血管拡張症の存在を伴う強い家族歴（2人の第1度近親者を含む）で、HHTの診断はCuraçao基準に基づいて明確であると考えられた。

この患者は、その時点でトランスフォーミング成長因子β骨形態形成タンパク質シグナル伝達経路に関与する以下の3つの遺伝子、すなわちENG（HHT1としても知られている）の突然変異を試験した多遺伝子パネルを用いた臨床分子遺伝学的試験を提供された。細胞表面受容体エンドグリンをコードする；細胞表面レセプターをコードする別の遺伝子であるACVRL1（以前はALK1とHHT2としても知られていた）；そしてSMAD4、シグナル伝達分子をコードする細胞内遺伝子。現在、分子遺伝学的検査には、HHT様表現型に関連する2つのさらなる遺伝子（BMP9-GDF2およびRASA1）の突然変異の検査が含まれる。SMAD4突然変異はHHT-若年性ポリポーシスと関連している。これは特徴的な遺伝子型 - 表現型の相関関係である。対照的に、他の主要なHHT遺伝子（ENGおよびACVRL1）は、決定的な臨床的分化を可能にする独特の表現型特性を欠いている。しかしながら、いくつかの他の有用な相関が認められている。例えば、ACVRL1突然変異と比較して、ENG突然変異は、肺または脳を含む動静脈奇形の発生の増加と関連している。ENG突然変異と比較して、ACVRL1突然変異は、肝臓を含む鼻血および動静脈奇形の発生の増加と関連しており、また、シャントを伴わない肺高血圧、症状の遅発、および背骨を伴う動静脈奇形が含まれる。毛細血管拡張症は、これらの突然変異のいずれかの患者で頻繁に起こり、40歳以上の患者の100%に発生する。ENGとACVRL1の両方で新しい変異は珍しい。

我々が予測したように、この患者は、ACVRL1の単一塩基置換についてヘテロ接合であった：-1位のc.314(-1)G→A-。この突然変異は、HHT突然変異データベースにおいて病気の原因となる対立遺伝子として以前には報告されていないが、この接合部位周辺の他の突然変異は疾患関連対立遺伝子であることが注目されている。この患者および彼の家族で見られた表現型はHHTと完全に一致していたので、突然変異は原因と考えられた。患者および彼の診断は、出生前および着床前診断のための潜在的な使用の可能性があり、リスクのある親族のための家族性突然変異を確立した。この家族中心のアプローチは、臨床スクリーニングを繰り返すより費用効果が高くなります。

HHTは、無秩序な血管新生に起因する動静脈奇形および毛細血管拡張症（はるかに小さい皮膚動静脈奇形である）を特徴とする。これらの病態生理学的特徴は、重度の肝血管奇形および高い心拍出量を有する患者を伴う試験において、静脈内ベバシズマブの使用を導いた。鼻血は鼻衛生、鼻の毛細血管拡張症を切除する手順、およびいくつかの経口および局所薬による治療を介して管理することができる。これらのアプローチのどれもが完全な治癒を提供することはできない。静脈ベバシズマブに加えて、両方のベバシズマブ鼻スプレーとベバシズマブの鼻腔内注入を鼻出血の治療のために研究されている。

### 管理とフォローアップ

Greenwald博士：遺伝子検査に加えて、攪拌生理食塩水の注射後に心エコー検査を行った。心エコー図は、心臓の左側に遅れて現れる泡を示し、肺内シャントと一致する所見であった。患者に再発性の鼻出血があったため、ワルファリンは、患者とその家族とのリスクと利益の議論の後に中止された。

その後2年間、この病院と別の病院のHHTセンターで患者を監視した。そこでは、外科的に鼻孔を閉めるためのヤングの手術が勧められた。彼はこの手技を困難なく受け、鼻血はかなり改善した。HHTセンターはまた、閉鎖が有益であるかどうかを決定するために、患者が門脈シャントのCT血管造影を受けることを推奨した。血管造影では、優れた瘻孔は、以前の画像検査では知られていなかった多数の小さな瘻孔に囲まれていた。支配的な瘻の閉鎖は短期的な利益をもたらすかもしれないが、小さな瘻孔が拡張されるにつれて利益が急速に失われると考えられていた。したがって、瘻孔閉鎖は追求されなかった。

その後数年間、患者は食道および胃動静脈奇形からの上部消化管出血で何度も病院に再入院した。彼は人工呼吸器関連肺炎、菌血症、およびC.ディフィシル感染症を含むいくつかの合併症を有していた。彼の頻繁な上胃腸出血のエピソードについては、ベバシズマブおよびサリドマイドを含むいくつかの治療法が考慮された。ベバシズマブ療法は、もはやワルファリンで治療されなくなった心房細動の存在下で凝固促進効果のために追求されなかった。潜在的な副作用に関する家族の懸念から、サリドマイドは投与されなかった。

患者は入院のいくつかを通して、緩和ケアサービスでケアの目標、特に病院への頻繁な入院による生活の質の低下について話し合いました。最終入院時にホスピス施設に移り、病院から退院して1週間後に死亡した。剖検が行われた。

### 病理学的考察

ジェームズ・R・ストーン博士：剖検では、肝臓の肉眼検査で切断面に結節状のパターンが認められた。組織学的検査では、拡張性の血管スペースおよび小血管の増加、ならびに血管周囲、正弦波状および周静脈周囲線維症によって特徴付けられる散在性結節性再生過形成および複数の血管奇形が明らかになった。HHTを有する別の患者の剖検時に得られた肝臓組織の3次元再構成は、動静脈シャントと一致している拡張性の正弦波と動脈との間の直接の通信を示しています。ならびに正中正弦波と門脈静脈との間の大規模で頻繁な通信は、ポートオープンシャントと一致している。この患者では、焦点血管奇形は胃、食道、肺で同定された。胃には970mlの部分的に凝固した血液が含まれ、小腸および大腸には両方とも血液が満たされていた。これらの所見は、致命的な胃腸管出血の指標である。HHTに起因する突然死は、しばしば脳、肺、または胃腸管への出血に起因する。胃には970mlの部分的に凝固した血液が含まれ、小腸および大腸には両方とも血液が満たされていた。これらの所見は、致命的な胃腸管出血の指標である。HHTに起因する突然死は、しばしば脳、肺、または胃腸管への出血に起因する。

心臓は拡大し、左心房付属器に両室肥大および拡張、心房拡張、および血栓が示された。心臓の変化は、動静脈奇形によるシャントによる高出力心不全と一致する。剖検では、HHTによる心不全患者の心臓は、一般的に拡大して心室肥大と拡張を持っている。

### 解剖学的診断

肝臓、胃、食道、および肺における血管奇形は、遺伝性出血性毛細血管拡張症と一致し、大規模な胃腸管出血により複雑化する。