

## 症例報告

# 遺伝性出血性末梢血管拡張症の経過観察において小腸カプセル内視鏡が有用と考えられた一例

宮原 晶子<sup>1</sup>, 坂本 博次<sup>1</sup>, 井野 裕治<sup>1</sup>, 林 芳和<sup>1</sup>, 矢野 智則<sup>1</sup>, 宇賀神ららと<sup>1</sup>,  
 永山 学<sup>1</sup>, 竹澤 敬人<sup>1</sup>, 砂田圭二郎<sup>1</sup>, 山本 博徳<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 自治医科大学内科学講座消化器内科学部門 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

## 要 約

症例は65歳女性。30歳頃から鼻出血を繰り返し、近医にて鉄欠乏性貧血に対して鉄剤投与されていた。貧血が悪化したため当科入院となった。小腸カプセル内視鏡にて空腸粘膜に矢野・山本分類type 1b相当のangioectasiaが多発し、血性腸液を認めた。手指に毛細血管拡張病変も認め、遺伝性出血性末梢血管拡張症と診断した。経口ダブルバルーン内視鏡下にangioectasiaに対するアルゴンプラズマ凝固術を施行したところ、貧血の改善を認めた。その後、6ヶ月から1年程度の間隔でカプセル内視鏡を施行している。Angioectasiaの数が明らかに増加し、貧血の進行を伴う際には、カプセル内視鏡で確認されたangioectasiaが多発している領域に集中して内視鏡的治療を行っている。遺伝性出血性末梢血管拡張症では内視鏡的治療を行った後もangioectasiaが再発するが、病変数と分布を把握するためのサーベイランスとしてカプセル内視鏡検査を行うことで、より侵襲の高い内視鏡的治療を行う回数と処置時間を低減できる可能性が示唆される。

(キーワード：サーベイランス、鉄欠乏性、消化管出血、再発性貧血、アルゴンプラズマ凝固術)

## 緒言

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: HHT) ではおよそ1/4の症例に消化管出血を伴うと報告されており、その多くは消化管に多発するangioectasiaが原因となっている<sup>1</sup>。angioectasiaに対して、アルゴンプラズマ凝固法 (argon plasma coagulation: APC) による止血が有効とされるが、APCを行った症例の長期的な経過を追跡した報告は少ない<sup>2</sup>。内視鏡的治療後も新たなangioectasiaが出現するため、出血を繰り返すことが多い。また、APCを行った後の内視鏡再検のタイミングや、貧血・黒色便をきたす前の予防的止血術の有用性については明確な結論は得られていない<sup>3</sup>。

今回我々は内視鏡的治療後の経過観察に、小腸カプセル内視鏡 (capsule endoscopy: CE) 所見に基づき、angioectasiaが多発している領域を確認したうえで、その領域を中心にダブルバルーン内視鏡 (double balloon endoscopy: DBE) 下にAPCによる内視鏡的治療を行った症例を経験したため報告する。

## 症例

症例：65歳、女性。  
 主訴：貧血

既往歴：急性腎炎 (34歳)、急性虫垂炎 (44歳)、関節リウマチ (62歳)

家族歴：息子が鼻出血を繰り返しているが精査はしていない  
 現病歴：30歳頃から鼻出血を繰り返し、近医にて鉄欠乏性貧血に対して鉄剤を投与されていた。65歳時に鉄剤を継続しているにもかかわらず貧血が悪化したため、前医で上部消化管内視鏡、大腸内視鏡施行されたがはっきりとした出血源が同定できなかったため、精査目的に当科紹介受診となった。小腸病変評価目的にCE (Pillcam SB2; GIVEN imaging社製) を施行したところ、十二指腸に新鮮血を認め、十二指腸・上部空腸中心に多数の血管性病変を認めた。小腸血管性病変に対する加療目的に入院とした。

初診時身体所見：身長150cm, 体重47kg, 血圧148/72 mmHg, 脈拍70回/分 (整), 体温36.8℃, 眼瞼結膜貧血あり, 黄染なし, 胸部呼吸音異常なし, 心雑音なし, 腹部平坦・軟, 腸蠕動音減弱亢進なし, 圧痛なし, 四肢手指に毛細血管拡張あり, 下腿浮腫なし

初診時血液生化学検査所見：

(血算) WBC 6800 /  $\mu$ l, RBC  $238 \times 10^4$  /  $\mu$ l, Hb 6.1 g / dl, Ht 19.9%, Plt  $47.0 \times 10^4$  /  $\mu$ l

(凝固) PT-INR 1.18, APTT 34.0 秒

(血清) ビタミンB12 702.3 pg / ml, 葉酸 8.0ng / ml, フェリ

チン 5.2 ng /ml

(生化学) CRP 0.96 mg /dl, TP 7.0 g /dl, BUN 13 mg / dl, Cre 0.78 mg/dl, UA 6.9 mg /dl, T-Bil 0.46 mg /dl, D-Bil 0.08 mg /dl, AST 12 U /l, ALT 5 U /l, LDH 167 U /l,  $\gamma$ -GTP 10 U /l, Na 144 mmol /l, K 4.6 mmol /l, Cl 110 mmol /l, Ca 8.8 mg /dl, Fe 12  $\mu$ g /dl, UIBC 291  $\mu$ g /dl

初診時CE所見：十二指腸に新鮮血を認め (図1a), 十二指腸・上部空腸中心に多数の矢野・山本分類<sup>4</sup> type 1b相当の angioectasiaを認めた (図1b, c)。上部空腸より肛門側は黒色腸液のため観察が制限されたが, 回腸にも angioectasiaを認めた。

入院後経過 (図2)：30歳頃から鼻出血を繰り返していること, 身体所見にて手指に毛細血管拡張病変を認めること, CE所見にて小腸に angioectasiaが多発していることよ

り, HTTの国際臨床診断基準である Curaçao criteria<sup>5</sup>の4項目のうち1) 反復性鼻出血, 2) 皮膚・粘膜の末梢血管拡張症, 3) 内臓病変 (胃腸血管拡張症) の3項目を満たし, HHTと診断した。CE所見にて十二指腸内に新鮮血を認め, 貧血の原因は消化管出血によるものと判断した。angioectasiaが十二指腸から上部空腸に多発しているため, 加療目的に経口DBE (EN-450T5; 富士フィルム社製)を施行した。CE所見と同様, 上十二指腸曲から上部空腸にかけて矢野・山本分類type 1a, type 1bの angioectasiaを多数認め (図3a), 37か所の angioectasiaに対してAPC (APC2; ERBE社製)を行った (図3b)。その後は貧血が改善傾向となったため, フマル酸第一鉄カプセル100mg内服の上退院とした。

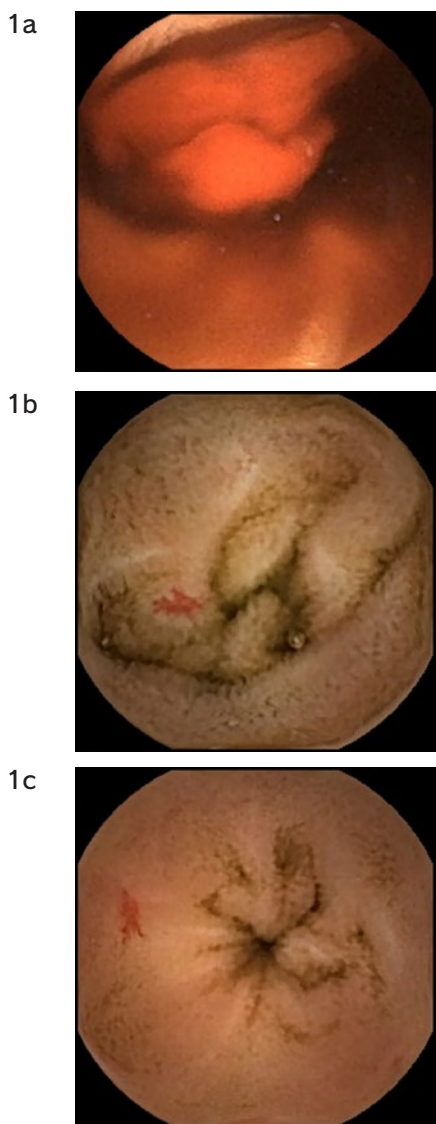


図1 初診時小腸カプセル内視鏡

a 十二指腸に新鮮血を認めた。  
b, c 十二指腸, 上部空腸を中心に矢野・山本分類 type 1b 相当の angioectasia を多数認めた。

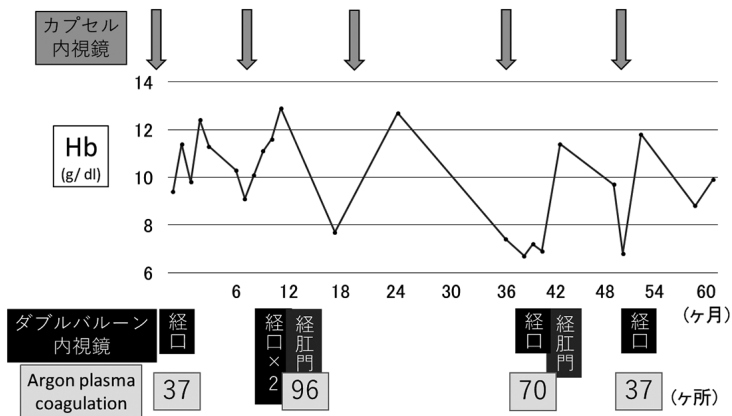


図2 経過表

貧血が進行した際にカプセル内視鏡を施行し, angioectasia の分布を見て内視鏡的治療の必要性を判断。Angioectasia が多発している領域に集中して argon plasma coagulation を行った。

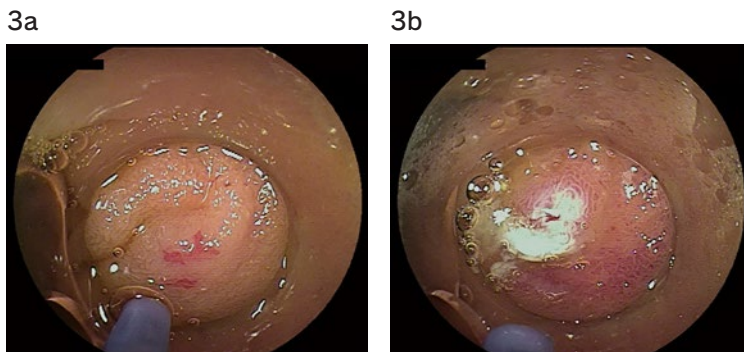


図3 初診時経口ダブルバルーン内視鏡

a 上部空腸に矢野・山本分類 type 1b の angioectasia を認める。  
b Argon plasma coagulation を行った。

初回入院9ヶ月後に、貧血が進行した (Hb 9.1 g/dl) ためCEを施行したところ、上部空腸中心に全小腸にわたり、多数のangioectasiaを認めた。このため経口及び経肛門DBE (EN-450T5) を行ったところCE所見と同様であり、上部空腸中心に計96か所のangioectasiaに対し、APCを施行した。

初回入院20ヶ月後、再度貧血が進行した (Hb 7.7 g/dl) ためCEを施行したものの、活動性の出血・血性腸液なく、angioectasiaは前回施行時に比べると少ないことから鉄剤内服継続のみで経過観察としたところ、貧血は改善傾向となった。

初回入院38ヶ月後にも再度貧血が進行した (Hb 7.4 g/dl) ためCEを施行したところ、十二指腸から上部空腸にかけてangioectasiaが増加していた。また中下部回腸にもangioectasiaを認めたため、貧血進行の原因と考え、経口および経肛門DBE (EN-580T; 富士フィルム社製) を行ったところCE所見と同様であり、70ヶ所のangioectasiaに対しAPCを施行した。その後は貧血が改善し、鉄剤投与を中止したが、初回入院49ヶ月後にも貧血の進行 (Hb 6.8 g/dl) を認め、近医で鉄剤内服が再開となった。当科にてCEを施行したところ上部空腸にoozingを伴うangioectasiaの多発を認め、経口DBE (EN-580T) を行ったところCE所見と同様であり、37ヶ所のangioectasiaに対しAPCを施行した。初回入院61か月後の時点では鉄剤内服は行っているが貧血の進行なく (Hb 9.9 g/dl), 外来にて経過観察している。

## 考察

HHTは有病率5000~8000人に1人の比較的まれな疾患で、皮膚粘膜や内臓の多発性末梢血管拡張、反復する出血を3主徴とする常染色体優性遺伝の疾患である<sup>6</sup>。血管拡張症 (angioectasia) は消化管粘膜にも認められ、およそ1/4の症例に消化管出血を伴うと報告されている<sup>1</sup>。消化管出血は50歳代以降に認めることが多く、angioectasiaは一般的には胃から上部十二指腸に最も多く認められると報告されていた。しかし、近年CEの普及により簡便に小腸粘膜の評価が行うことができるようになり、HHT症例に対してもCEが施行されるようになってきている。GrèveらはHb<9g/dlの貧血を伴うHHT症例に対してCEを行ったところ、実に86.7%に小腸angioectasiaを認めたと報告している<sup>3</sup>。本症例でもCEにて多数の小腸angioectasiaが同定されており、貧血を伴うHHT症例やHHTを疑う症例に対しては積極的にCEによる評価を行うべきであると考えられる。

HHT症例におけるangioectasiaからの消化管出血に対して、APCによる止血が有効とされるが、長期的な経過を追跡した報告は少ない<sup>7,8</sup>。遺伝性疾患であり内視鏡的治療後も新たなangioectasiaが出現するため、出血を繰り返すことが多い。また、APCを行った後の内視鏡再検のタイミングや、貧血・黒色便をきたす前の予防的止血術の有用性については明確な結論は得られていない。小腸angioectasiaに対するAPC治療は根治的な治療ではないため、鉄剤投与にて貧血の進行が防止できている際には積極的に行う必要はないと考える。近年、血管内皮細胞増殖

因子に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブのHHT症例における消化管出血に対する有用性が報告されており、今後の臨床応用が期待される<sup>9</sup>。

DBEは内視鏡先端とそれにかぶせて使用するオーバーチューブの先端に腸管把持用のバルーンを設けることにより内視鏡の挿入性と操作性を向上させた内視鏡で、DBEにより小腸全域の内視鏡観察と治療が可能となった<sup>10</sup>。先端バルーンのないsingle balloon endoscopy と合わせ、Balloon-assisted endoscopy (BAE) と総称されている。DBEの偶発症は1%程度と低く、安全に施行可能な検査であるが、深部小腸まで内視鏡を挿入する手技であるため、検査時間も長く被検者に苦痛を伴う検査である。苦痛軽減のため鎮痛鎮静薬を使用することも多く、内視鏡の位置確認のためにX線透視を通常使用する。また、経肛門DBEの場合には腸管洗浄のための前処置も必要になる。一方、CEは超小型撮像素子を内蔵したカプセル型の内視鏡で、嚥下した後に小腸を通過する際に撮影された画像を検査終了後に確認する<sup>11</sup>。被験者の負担は極めて少ない検査ではあるが、腸管に狭窄を有する場合には嚥下したカプセルが排泄されなくなってしまう滞留という合併症が発生する危険性がある。また、観察のみで治療を行うことはできない。小腸病変の腸管内腔からの評価にはBAEもしくはCEのいずれかを目的に応じて適切に使い分ける必要がある。

本症例では必要最低限の内視鏡的治療を行うことを念頭に、貧血の進行を認めた際にはCEで全小腸の検索を行い、出血源となり得るangioectasiaの分布と数を事前に把握し、治療対象とすべき病変の有無を確認した。内視鏡的治療が必要と判断した際にはCE所見を元にDBEの挿入ルートを決め、CE所見で明らかにされているangioectasiaが多数存在する領域を中心にAPC治療を行った。このような治療戦略を取ることで、DBEを行う際にangioectasiaがまばらにしか存在しない領域の観察、治療に時間をかけることなく、APC治療の回数と処置時間を必要最低限にすることができたのではないかと考える。無数に存在するangioectasiaを1回のDBEですべて治療しようとするとは必然的に長時間の検査となり、偶発症の危険性も増加してしまう。特に経口DBEでは検査時間が長くなればなるほど急性膵炎の発症率が増加する<sup>12</sup>。HHT症例における小腸angioectasiaは高齢者に多く、また経口DBEで治療を行う必要がある空腸側に多い<sup>13</sup>。DBEを用いたAPC治療を必要最低限にとどめるためにCEとDBEを組み合わせるこの治療戦略は理にかなっていると考える。

(本論文の要旨は第9回日本カプセル内視鏡学会学術集会、2016年2月東京において発表した。)

## 利益相反の開示

山本は富士フィルム株式会社から発売されているダブルバルーン内視鏡の特許を有する。山本は富士フィルム株式会社から講演会謝礼金を受けている。その他の著者は本論文の内容について、報告すべき利益相反を有さない。

## 文献

1. Proctor DD, Henderson KJ, Dziura JD, et al. Enteroscopic evaluation of the gastrointestinal tract in symptomatic patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol* 2005 ; 39 : 115-9.
2. Sargeant IR, Loizou LA, Rampton D, et al. Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias : long term results. *Gut* 1993 ; 34 : 470-5.
3. Greve E, Moussata D, Gaudin JL, et al. High diagnostic and clinical impact of small-bowel capsule endoscopy in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia with overt digestive bleeding and/or severe anemia. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 71 : 760-7.
4. Yano T, Yamamoto H, Sunada K, et al. Endoscopic classification of vascular lesions of the small intestine (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008 ; 67 : 169-72.
5. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000 ; 91 : 66-7.
6. Geithoff UW, Nguyen HL, Roth A, et al. How to manage patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br J Haematol* 2015 ; 171 : 443-52.
7. Kitamura T, Tanabe S, Koizumi W, et al. Rendu-Osler-Weber disease successfully treated by argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc* 2001 ; 54 : 525-7.
8. Sato Y, Takayama T, Takahari D, et al. Successful treatment for gastro-intestinal bleeding of Osler-Weber-Rendu disease by argon plasma coagulation using double-balloon enteroscopy. *Endoscopy* 2008 ; 40 Suppl 2 : E228-9.
9. Iyer VN, Apala DR, Pannu BS, et al. Intravenous Bevacizumab for Refractory Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis and Gastrointestinal Bleeding. *Mayo Clin Proc* 2018 ; 93 : 155-166.
10. Yamamoto H. Fifteen Years Since the Advent of Double-Balloon Endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15 : 1647-1650.
11. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. *Gastroenterology* 2017 ; 152 : 497-514.
12. 矢野智則, 坂本博次, 小林泰俊, 他. 【内視鏡安全学-偶発症の予防と発生時の対応】小腸 小腸バルーン内視鏡における偶発症の予防と発生時の対応. *消化器内視鏡* 2017 ; 29 : 2022-2025.
13. Canzonieri C, Centenara L, Ornati F, et al. Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. *Genet Med* 2014 ; 16 : 3-10.

# Value of capsule endoscopy to follow-up of small bowel angioectasias of hereditary hemorrhagic telangiectasia : A case report

Shoko Miyahara<sup>1</sup>, Hirotsugu Sakamoto<sup>1</sup>, Yuji Ino<sup>1</sup>, Yoshikazu Hayashi<sup>1</sup>, Tomonori Yano<sup>1</sup>, Rarato Ugajin<sup>1</sup>, Manabu Nagayama<sup>1</sup>, Takahito Takezawa<sup>1</sup>, Keijiro Sunada<sup>1</sup>, Hironori Yamamoto<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Jichi Medical University, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi, 329-0498 Japan

## Abstract

Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia often present with recurrent anemia due to gastrointestinal bleeding associated with multiple angioectasias in the small bowel. We describe the value of capsule endoscopy for follow-up of angioectasias of hereditary hemorrhagic telangiectasia.

A 65-year-old woman was admitted with recurrent, severe iron deficiency anemia. Capsule endoscopy revealed angioectasias equivalent to Yano-Yamamoto type 1b in the jejunum, and fresh blood was confirmed in the jejunum. Hereditary hemorrhagic telangiectasias were also found in the fingers. Argon plasma coagulation for angioectasias proceeded under antegrade double-balloon endoscopy and the anemia improved. Thereafter, the patient was assessed by capsule endoscopy at intervals of about six to 12 months. When the number of angioectasias obviously increased and the anemia progressed, we focused argon plasma coagulation on areas with multiple angioectasias. Angioectasias always recur after endoscopic treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Using capsule endoscopy as surveillance to judge the necessity of endoscopic therapy indicates that the number of invasive endoscopic treatments could be reduced.

(Key words : argon plasma coagulation, surveillance, iron deficiency, gastrointestinal bleeding, recurrent anemia)