

消化道血管異常增生—消化道出血的疾病

蔡宛庭¹ 蘇培元² 林益卿¹

消化道血管異常增生(angiodysplasia)是造成老年病患消化道出血常見的原因之一。血管異常增生在消化道的任何部位都可能發生，其中，以大腸病灶最為常見，大部分的血管異常增生沒有症狀，但有些可能造成不同程度的貧血。由於大部分患者的症狀並不明顯，以致於診斷率較實際罹病率低。

本文介紹一個81歲女性，十多年來反覆消化道出血及慢性貧血，此次因血便兩天而住院，經過多次胃鏡、大腸鏡及膠囊內視鏡、血管攝影等檢查，在小腸和大腸皆有看到血管異常增生；經過腎上腺素注射、氬離子電凝術(Argon plasma coagulation)、血管夾(hemoclip)、熱探針燒灼(heater probe)的治療，仍無法有效止血，甚至需要住進加護病房觀察、不斷輸血的個案，在接受thalidomide治療後，反覆消化道出血的狀況漸趨改善。本文將深入探討消化道血管異常增生的病生理學、流行病學、及其診斷與治療。期望藉由本文，提醒醫師臨床上遇到反覆性消化道出血的病人，應考慮消化道血管異常增生，熟悉各項診斷，以利後續的治療。

(台灣家醫誌 2018; 28: 94-100) DOI: 10.3966/168232812018062802005

關鍵詞：消化道出血、血管異常增生、慢性貧血

前言

消化道的血管異常增生(angiodysplasia)較容易造成出血情形，是腸胃道出血的原因之一，在消化道的任何部位都可能發生，發生的機率和年紀有關。近幾年來由於內視鏡的進步，疾病被發現的比例逐漸增加^[1]。大部分的血管異常增生是沒有症狀的，可能造成慢性貧血，嚴重則造成致命性的出血、病人需要多次輸血及住院。本篇文章報告一個消化道出血導致輸血依

賴，經診斷為血管異常增生的病人，從而介紹消化道的血管異常增生及其治療，讓基層醫師對該疾病更加了解，能正確給予病患治療建議及適當轉介。

病例報告

病患為一81歲女性，過去病史有C型肝炎、慢性貧血，無特殊家族病史，不吸菸、不喝酒，無過敏及開刀病史。病患65歲時兩度血便，胃鏡及大腸鏡分

¹彰化基督教醫院家庭醫學科、²腸胃內科

受理日期：107年1月8日 修改日期：107年2月5日 同意刊登：107年2月13日

通訊作者：林益卿

通訊地址：500彰化市南校街135號 彰化基督教醫院家庭醫學科

別看到表淺性胃炎及大腸血管異常增生合併出血，並以高張液食鹽水混合腎上腺素(hypertonic saline-epinephrine)與熱探針治療(heater probe)。病患77歲時又出現血便的狀況，有盲腸潰瘍並以止血夾(hemoclip)治療。接下來的兩三年間，病患陸續有血便的狀況，大腸鏡及膠囊內視鏡看到盲腸及迴腸有血管異常增生病灶，無合併出血。

病患此次就診主述兩天前開始有解血便合併心悸的情況。生命徵象如下：體溫37.4°C、心跳102/min、呼吸20/min、血壓149/71 mmHg。身體檢查發現病患的鞏膜較蒼白、呼吸需使用輔助肌、呼吸音無囉音或喘鳴、右上腹有壓痛、無反彈痛。實驗室檢查結果：血色素5.1g/dL，平均紅血球容積(mean corpuscular volume) 75.3fL，紅血球數量 $2.2 \times 10^6/\mu\text{L}$ ，白血球 $5,000/\mu\text{L}$ ，嗜中性球76.1%、淋巴球11.1%，血小板 $158 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，凝血酶原時間(PT) 13.2秒(I.N.R. 1.10)，活化部分凝血活素時間(aPTT) 37.2秒。病患住院後，因持續的間歇性血便，接受多次輸血，並且前後接受了五次大腸鏡檢查與治療，在她的末端迴腸與盲腸處皆有血管異常增生，其中，盲腸的病灶有潰瘍及裸露的血管。(圖1、圖2)經腎上腺素注射、氬離子電凝術(圖3)、血管夾、熱探針燒灼治療。藥物部分，在misoprostol的治療下血便仍然持續，故於加護病房中加上thalidomide一天100 mg。(註1)但給予thalidomide後抽血發現白血球低下及血小板低下，由於兩者皆可能是thalidomide的副作用，故而將thalidomide劑量減半，待病人血球漸趨穩定後，才將劑量調回。病人反覆消化道出血的症狀漸趨改善。

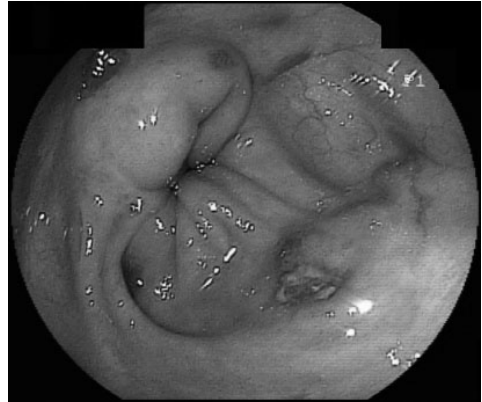


圖1 大腸鏡可見盲腸血管異常增生，有潰瘍及裸露的血管。



圖2 大腸鏡可見盲腸血管異常增生。

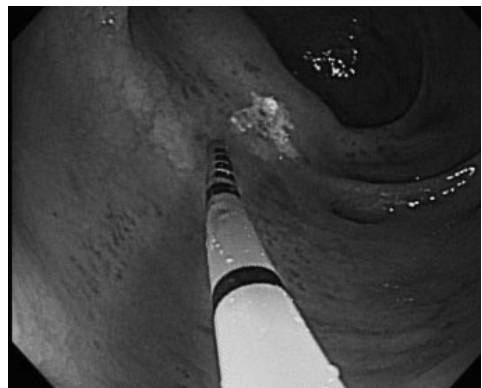


圖3 以氬離子電凝術(Argon Plasma Coagulation)治療。

(註1)經醫師解釋病情與治療後，病人家屬與主治醫師皆簽署使用Thalidomide使血管增生異常情形減少的病情討論書以及同意書。

討 論

疾病介紹

「消化道血管異常增生」最主要是隨著年紀的增加，因反覆性腸胃道肌肉的收縮，造成黏膜下小靜脈壓力的增加，進而造成血管擴張及扭曲，之後黏膜層的微血管環也因壓力的關係隨之擴張，最後形成的小的動靜脈吻合(arteriovenous fistula)。腸壁直徑增加、厚度變薄時，黏膜下靜脈被壓迫造成血液鬱積，導致血管增生，故而盲腸與升結腸是最常發生的地方，胃賁門與幽門亦有同樣的結果。另外，病人本身若有心肺、血管方面的疾病，容易組織缺氧，血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor)增加，亦導致血管增生。該疾病主要發生於大於60歲的人^[2-4]；性別無差異性；慢性腎衰竭會提早血管異常增生的年齡^[5]。症狀可以從無症狀、到慢性消化道出血、甚至是急性危及生命的大量出血。大腸是消化道中最常見血管異常增生的位置。在無症狀的人身上有0.83%被發現有結腸血管異常增生，追蹤三年後，皆沒有發展為會出血的病灶^[2]。大部分的結腸血管異常增生僅是慢性的小出血，並且會自行止血，不需要特別處置^[6]。被診斷出消化道血管異常增生的病人，40-60%有兩個以上的病灶。對有症狀的病人來說，同時檢查上消化道和下消化道是必要的^[7]。只有在檢查時看到血管異常增生出血，才能診斷其為出血之原因^[8]。

消化道血管異常增生的危險因子有主動脈瓣狹窄(aortic stenosis)、類血友病(von Willebrand disease, 又名「溫韋伯氏疾病」)、慢性腎衰竭、及肝硬化^[9]。溫韋伯氏因子的高分子量多聚體是調控血小板附著、聚合至受傷血管的重要角色，其濃度降低，會增加出血風險。遺傳型(2a型)與後天型(主動脈瓣狹窄造成)溫韋伯氏疾病具有上述狀況^[10]。關於後天型類血友病，溫韋伯氏因子多聚體經過狹窄的主動脈瓣時，受到高剪力作用而瓦解，導致該多聚體的濃度降低^[11]。慢性腎衰竭的病人易出血的原因包含尿毒造成血小板的功能不良、以及抗凝血藥物的使用^[12]。

診斷

內視鏡是第一線被用來診斷消化道血管增生異常的工具，近年內視鏡的設備與影像解析度都有進步，所以成功診斷的比例逐漸增加^[1]。胃鏡與大腸鏡分別是上消化道及大腸的診斷工具。診斷小腸病灶則可用膠囊內視鏡(wireless capsule endoscopy)、氣囊式小腸鏡(double or single-balloon enteroscopy)、螺旋式小腸鏡(spiral enteroscopy)、傳統推進式小腸鏡(push enteroscopy)。檢查過程中，病灶可能因為執行者的經驗、影像呈現或背景的清晰與模糊、病灶大小及位置不同而被忽略，尤其是在腸壁皺褶後的病灶，重複檢查可能是必要的^[13]。

膠囊內視鏡是診斷小腸出血的第一線選擇，其安全性與被接受度較其它檢查高。膠囊內視鏡內含攝影機及影像感應傳輸器，拍攝彩色影像，可大約定位出病灶的位置^[14]。缺點是隨著腸液顏色越來越深，遠端小腸能見度會下降；且不能做處置，但能幫助決定後續治療

方法。小腸鏡兼具診斷及治療的功能，可以切片、止血、將腸壁染色作為後續手術的術前定位。其中，雙氣囊式小腸鏡利用兩個氣囊交替充氣及推進，將彎曲的小腸拉直來檢查^[14]；單氣囊式小腸鏡操作上較簡單；螺旋式小腸鏡利用螺旋狀突起物與小腸壁接觸之固定力量來前進。如何選擇與當地資源及醫生的經驗有關^[1]。除了上述膠囊內視鏡、氣囊式小腸鏡、螺旋式小腸鏡等，血管攝影(angiography)可以找到血管增生的病灶、紅血球核醫掃描(99mTc -labeled red blood cell scintigraphy)可以找出出血點、多排偵測電腦斷層(multi-detective CT)及核磁共振亦可幫助診斷其他處血病灶，如小腸腫瘤等。

治療

對於無症狀、偶然發現的消化道血管增生病灶，目前認為不需要特別治療，因為這些病灶大部分在未來仍然不會造成出血的現象^[2,4]。假如病人有消化道出血、且沒有找到其他出血原因，即使病人的消化道血管增生沒有出血，也應該考慮治療。治療的方法有以下幾種：

內視鏡治療中，氬離子電凝術(Argon plasma coagulation)是最為廣泛使用的方法，可以改善85%的出血問題，90%不需要再接受輸血^[15]。電燒凝固止血(electrocoagulation)已非首選，其中，熱探頭與單極電燒(monopolar electrocoagulation)，發生術後穿孔及再出血機率較高；雙極電燒(bipolar electrocoagulation)的燒灼深度相對較淺。止血夾、使用亞鉻雷射(Nd:YAG laser)的光凝療法(photocoagulation)、內視鏡血管結紮(endoscopic ligation)、注

射硬化劑、酒精、高張性鹽水腎上腺素等，都是可考慮的治療方法。

血管攝影(transcatheter angiography)在急性大量出血時，可在血管中注射血管收縮劑以減少出血，缺點是可能產生血栓導致器官缺血。冠狀動脈疾病、嚴重的高血壓、周邊血管疾病、心律不整為禁忌症。外科手術僅用在急性無法控制的出血，或是慢性、反覆性出血、需要多次輸血的病人。

藥物治療可用於對其他療法反應不佳，或身體狀況無法承受其他侵入性治療的病人。一、荷爾蒙療法目前認為沒有顯著的療效^[1,16,17]。二、Thalidomide經由抑制血管內皮生長因子達到抑制血管新生的作用^[18]。使用thalidomide 100 mg治療，有71%的病人在追蹤的第一年內，降低至少一半的出血機率；亦可降低病人對輸血的依賴、以及因出血而需要住院的次數；副作用包括疲累、頭暈、便秘、水腫，其他較少見的副作用如血小板低下、白血球低下、視力模糊、周邊神經病變、帶狀疱疹等^[18]。三、Octreotide為體抑素(somatostatin)類似物，可經由負調控血管內皮生長因子、增加血管阻力、降低臟器的血流、增加血小板聚合能力來減少血管異常增生的出血^[1]。一個月一次肌肉注射octreotide 20 mg可以減少出血，唯這些研究的樣本人數皆不多^[1,19]。四、Non-selective beta-blocker降低門脈壓力，以減少血管的異常增生。可以使用的藥物有propranolol、nadolol、carvedilol。Propranolol的起始劑量為20 mg一天兩次，最高劑量為160 mg一天兩次。Carvedilol的起始劑量為3.2 mg一天兩次，最高劑量為25 mg一天兩次^[20]。

本案例經過內視鏡的治療，仍然

反覆出血，造成嚴重貧血，經輸血及 thalidomide 治療後，病情漸趨穩定，出血症狀減少。治療時仍須注意治療相關的副作用，如本案例在因考慮到血小板低下及白血球低下皆可能為 thalidomide 的副作用而將劑量減半，待抽血數值穩定後，才調回原本的劑量。並與病人及家屬做充分的解釋與溝通，若是出血仍然無法有效控制，最終要考慮開刀把容易出血的病灶切除。

參考文獻

1. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K: Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 15-34.
2. Foutch PG, Rex DK, Lieberman DA: Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 564-7.
3. Dodda G, Trotman BW: Gastrointestinal angiodysplasia. *J Assoc Acad Minor Phys* 1997; 8: 16-9.
4. Hochter W, Weingart J, Kuhner W, Frimberger E, Ottenjann R: Angiodysplasia in the colon and rectum. Endoscopic morphology, localisation and frequency. *Endoscopy* 1985; 17: 182-5.
5. Poralla T: Angiodysplasia in the renal patient: how to diagnose and how to treat? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2188-91.
6. Ueno S, Nakase H, Kasahara K, et al: Clinical features of Japanese patients with colonic angiodysplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e363-6.
7. Cappell MS: Spatial clustering of simultaneous nonhereditary gastrointestinal angiodysplasia. *Small but significant correlation between nonhereditary colonic and upper gastrointestinal angiodysplasia. Dig Dis Sci* 1992; 37: 1072-7.
8. Steger AC, Galland RB, Hemingway A, Wood CB, Spencer J: Gastrointestinal haemorrhage from a second source in patients with colonic angiodysplasia. *Br J Surg* 1987; 74: 726-7.
9. Uptodate: Causes of upper gastrointestinal bleeding in adults. https://www.uptodate.com/contents/causes-of-upper-gastrointestinal-bleeding-in-adults?sectionName=Gastric%20antral%20vascular%20ectasia&anchor=H78376125&source=see_link#H78376125. Accessed February 4, 2018.
10. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellums JD: Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 1986; 78: 1456-61.
11. Warkentin TE, Moore JC, Anand SS, Lonn EM, Morgan DG: Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome. *Transfus Med Rev* 2003; 17: 272-86.
12. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M: Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 579-89.
13. Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, McAlindon ME: Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 2008; 57: 125-36.
14. 陳展銘、牟聯瑞、張國寬、李昭榮、趙昭欽、魏克承：消化道「血管異常增生」出血之診斷及治療。 *內科學誌* 2010；21：

- 177-83。
15. Olmos JA, Marcolongo M, Pogorelsky V, Herrera L, Tobal F, Davolos JR: Long-term outcome of argon plasma ablation therapy for bleeding in 100 consecutive patients with colonic angiodysplasia. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1507-16.
 16. Junquera F, Feu F, Papo M, et al: A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology* 2001; 121: 1073-9.
 17. Lewis BS, Salomon P, Rivera MacMurray S, Kornbluth AA, Wenger J, Wayne JD: Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? *J ClinGastroenterol* 1992; 15: 99-103.
 18. Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, et al: Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology* 2011; 141: 1629-37.
 19. Bon C, Aparicio T, Vincent M, et al: Long-acting somatostatin analogues decrease blood transfusion requirements in patients with refractory gastrointestinal bleeding associated with angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 587-93.
 20. Uptodate: Portal hypertensive gastropathy. https://www.uptodate.com/contents/portal-hypertensive-gastropathy?search=angiodysplasia%20beta%20blocker&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed February 4, 2018.

Gastrointestinal Angiodysplasia -- A Gastrointestinal Bleeding Disease

Wan-Ting Tsai¹, Pei-Yuan Su² and I-Ching Lin¹

A major cause of gastrointestinal bleeding, especially in patients aged 60 and over, gastrointestinal angiodysplasia can be found in any part of the gastrointestinal tract but often in colon. Most cases of gastrointestinal angiodysplasia remain asymptomatic, while some of them can cause gastrointestinal bleeding and anemia in variable severity. Endoscopy is usually the first choice of diagnosis of gastrointestinal angiodysplasia, and it can offer management at the same time. If lesions are located in small bowels or behind the folds in the gastrointestinal tract, endoscopy examination might be repeated in patients with negative finding but obscure gastrointestinal bleeding. This article presented the case of an 81-year-old woman who had intermittent and recurrent bloody stool for 2 days with underlying chronic anemia. The patient received repeated pan-endoscopy, colonoscopy, and wireless capsule endoscope and angiography for small bowel which showed distal ileum and cecalangiodysplasia. Treatment of endoscope with argon plasma coagulation and hemoclip were performed and the medication of thalidomide was prescribed after admission, resulting in the gradual relief of the symptom of recurrent gastrointestinal tract bleeding. The pathophysiology, epidemiology, risk factor, diagnosis and treatment of gastrointestinal angiodysplasia are discussed in this article.

(Taiwan J Fam Med 2018; 28: 94-100) DOI: 10.3966/168232812018062802005

Key words: angiodysplasia, chronic anemia, gastrointestinal bleeding

¹Departments of Family Medicine and ²Gastroenterology and Hepatology, Changhua Christian Hospital, Changhua City, Taiwan.

Received: January 8, 2018; Revised: February 5, 2018; Accepted: February 13, 2018.