

2. 告知後の家族支援	〈大橋博文〉	152
1. 疾患の告知が家族にもたらす心理的反応と障害受容		152
2. 実際の家族支援		153
3. 妊娠の影響	〈佐野正明〉	156
1. HHT 合併妊娠の問題点		156
2. 治療		157
3. HHT 合併妊娠への対応		158
4. フォローアップの留意事項	〈塩谷隆信 村田勝敬〉	160
1. フォローアップ		160
2. 深部静脈血栓症の予防		160
3. 脳卒中のある HHT 患者		160
4. 歯科治療		160
5. 航空機による旅行, スキューバダイビング		161
6. 展望		161

附 HHT の EBM International Guideline 〔塩谷隆信〕 163

1. HHT の診断	164
2. 鼻出血	165
3. 脳動静脈奇形	166
4. 肺動静脈奇形	167
5. 消化管出血	168
6. 肝血管奇形	170

索引	171
----	-----

1

歴史的背景

POINTS

- ◎ 遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) は、フランスの Rendu, 米国の Osler, 英国の Weber が主として本疾患を確立したので、名祖として Rendu-Osler-Weber (もしくは Osler-Weber-Rendu) 病ともよばれるが、Osler が本症を独立した疾患概念として確立したことから、単に Osler 病とよばれることも多い。

1. 歴史と背景

本症は、1864 年 Sutton によって初めて報告された¹⁾。鼻出血、末梢血管拡張および反復性出血のある症例を報告したが、孤児であったため家族歴は不明であった。1865 年に Babington が 5 世代続く鼻出血家系を報告した²⁾。その後、1876 年に Legg は 3 世代続く鼻出血家系と末梢血管拡張との関連について初めて記載したが、血友病の症例としての報告であった³⁾。続いて 1887 年に Chiari は反復性鼻出血と末梢血管拡張の 2 家系を報告した⁴⁾。さらに 1896 年に Chauffard が多発する末梢血管拡張から反復性出血のある 50 歳女性を報告したが、鼻出血の家族歴はなかった。反復性鼻出血と頬、眉、耳、口唇、舌および口腔内粘膜に認められた多数の末梢血管拡張について記載し、cutaneous hemophilia と命名した⁵⁾。

Rendu (図 1) は、1896 年に 52 歳男性の症例報告において⁶⁾、12 歳から続く反復性鼻出血の症状、頬、顎、口唇、舌、軟口蓋、顎および胸部に認められた末梢血管拡張の所見を記載した。家族歴では、父は赤痢に罹患しており頻回に下血の既往があった。母と兄弟にも同様の反復性鼻出血に伴う高度の貧血症状があった。鼻出血の回数は徐々に悪化し 35 歳時には非常に頻回となった。血尿や紫斑は認められず、外傷時や抜歯時の出血量は健常人と同等であったこと、末梢血管拡張は圧排により消退するが、解除により直ちに帰ることなどを記載し、血友病とは独立した疾患であることを



図 1 Henri Jules Louis Marie Rendu (1844~1902)

(GNU Free Documentation License より転載)

明記した。鼻中隔や鼻の粘膜にある末梢血管異常が反復性鼻出血の原因であると推定した。

Osler (図 2) は、1901 年に遺伝性の反復性鼻出血例 3 症例についての詳細な報告をした⁷⁾。このなかの 2 例は幼少時からの反復性鼻出血と顔面、頬、鼻、口唇および舌の粘膜に多数の末梢血管拡張を認めた。他の 1 例では反復性鼻出血と顔面、頬、口唇、舌、胸部、腹部および背部に末梢血管拡張を認めた。このなかで

報告した55歳男性例は、繰り返す鼻出血および胃がんで死亡したが、剖検所見において、鼻粘膜の多数の末梢血管拡張および胃がんについての記載とともに、胃内の粘膜にも散在した末梢血管拡張を認めたことを記載し、末梢血管異常の内臓疾患の存在について初め



図2 Sir William Osler (1849~1919)
〔日本オスラー協会(所蔵)の許可を得て転載〕

て明記した。

その後、続編として、Legg以降に報告された文献について1例ずつ考察した論文を発表した⁸⁾。このなかで、Babingtonの報告例は、鼻出血家系の記載にとどまり、末梢血管拡張についての言及がないことから症例のシリーズから除外している。本疾患を multiple hereditary form with recurrent hemorrhage と命名した。

Kellyは、1906年に反復性鼻出血と多発する末梢血管拡張を認める姉妹(40歳と41歳)の症例を報告した⁹⁾。父は重度の鼻出血のため62歳で死亡し、姉も遷延する鼻出血により48歳で死亡していた。姉には頬、耳、舌、口腔内、鼻粘膜および指先に多数の末梢血管拡張が認められ、Kellyはその所見をイラストに残している(図3)。

Weber(図4)は、1907年に3世代続く鼻出血家系の42歳女性を報告した¹⁰⁾。反復性鼻出血と顔面、耳、口唇、舌、口腔内および指や爪下に末梢血管拡張を認め、家族歴では、父は重度の鼻出血で死亡していた。本疾患の特徴として遺伝的な発生、末梢血管拡張からの出血とりわけ反復性鼻出血の症状および他の出血性疾患の除外について強調している。

さらに1909年にHanesは、典型的な2家系8症例についての報告をした¹¹⁾。これまで報告された症例をまとめるとともに本症の臨床像について詳細に検討し、論文の最後に本疾患を遺伝性出血性末梢血管拡張

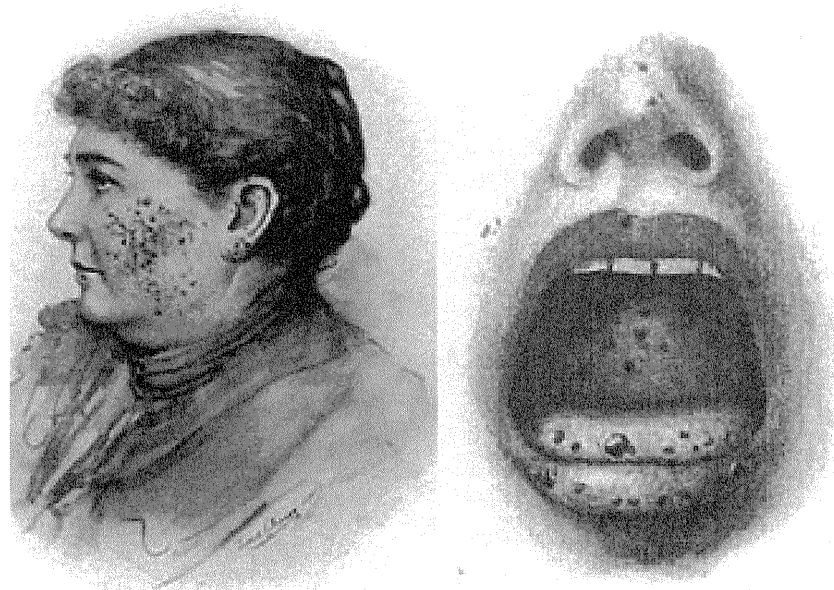


図3 (Kelly AB. Glas Med J. 1906; 65: 411-22⁹⁾より転載)

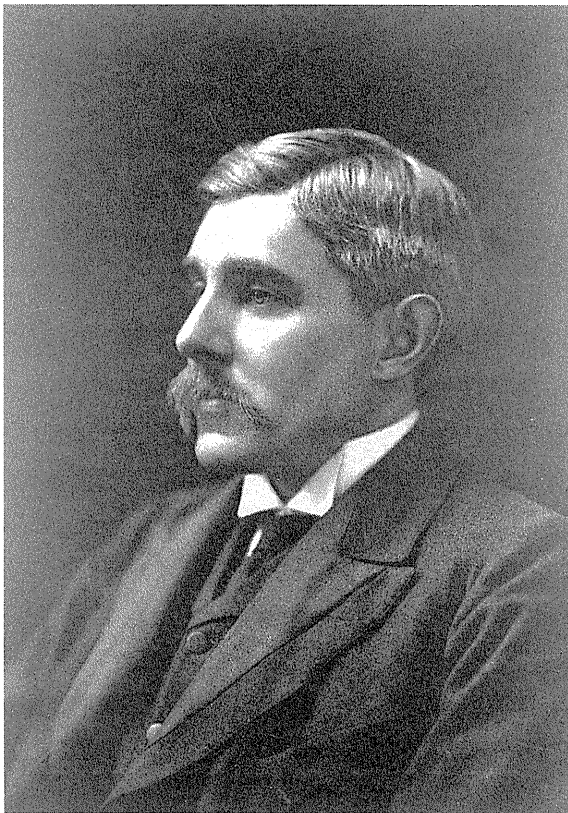


図4 Frederick Parkes Weber (1863~1962)

[Wellcome Library, London (所蔵) の許可を得て転載]

症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) とよぶことを提唱した。Hanes は、Osler が Johns Hopkins 大学に在籍した最後の年に医学部 1 年生であり、この論文発表時は Johns Hopkins 病院病理学のレジデントであった。この報告例のなかで 32 歳男性の頬の末梢血管拡張から皮膚生検を行い、病理組織所見を描写している (図 5)。

続いて、1908 年には Phillips, Wagget および Ballantyne らが本症の報告例を発表した。

以後、遺伝性出血性末梢血管拡張症とともに Rendu-Osler-Weber (もしくは Osler-Weber-Rendu) 病とよばれるようになったが^{12,13)}、Osler の報告が本症を独立した疾患概念として確立した文献として最も重視されるため、単に Osler 病とよばれることも多い¹⁴⁾。そこで名祖として Osler の生涯について簡単に触れたい。

なお、本邦では正木が 1934 年に皮膚症状のみから本症を疑った 1 例を報告したが記載に乏しく¹⁵⁾、大久保が 1942 年に発表した 2 症例が最初の報告例とされている^{14,16)}。

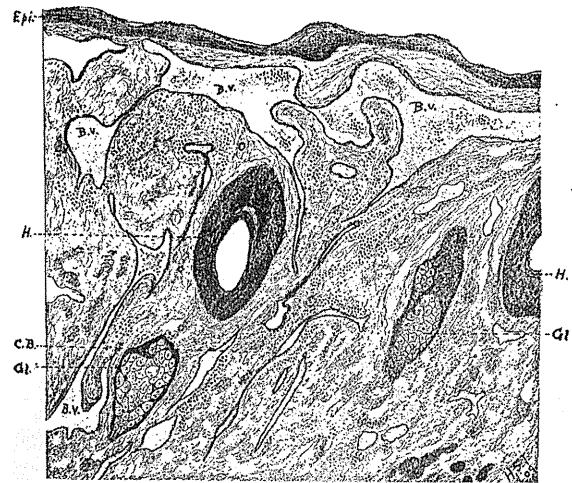


図5 (Weber FP. Lancet. 1907; 2: 160-2¹⁰⁾より転載)

B. V.=Blood Vessels

C. B.=Collapsed Blood Vessels

Epi.=Epidermis

H.=Sheath of Hair Root

Gl.=Gland of Hair Follicle

2. William Osler

Osler は 1849 年にカナダの一寒村ボンドヘッドに英国から移住した牧師の第 8 子として生まれた。1866 年 (17 歳) の時、トロント近郊のウエストン学校に入学した。ここでは、彼の生涯に最大の影響を与えた Johnson 牧師から『Religio Medici』(医師の信仰) というトマス・ブラウンの名著を教示され、生涯の座右の書となった。18 歳、牧師を志し Trinity College に入学したが、医学専攻の Bovell 教授の影響を受け、神学から医学に転向し、1870 年 (21 歳)、モントリオールの McGill 大学医学部に転校した。ここで内科の Haward 教授に出会い、大きな感化を受けた。1872 年 (23 歳) 大学卒業後、ロンドンの Sanderson 教授の下で組織学、生理学を学び、血小板の発見をした。ベルリンでは Virchow 教授の下で病理学を学び、ウイーンでは臨床一般を勉強し 1874 年に帰国した。

1875 年 (26 歳)、McGill 大学の生理学講師となり、後に病理学に専念した。また関連病院の Montreal 総合病院の病理解剖と内科臨床に従事した。

1884 年 (35 歳)、Pennsylvania 大学の内科教授として招聘された。病理学に基づく内科学の実力は国外でも

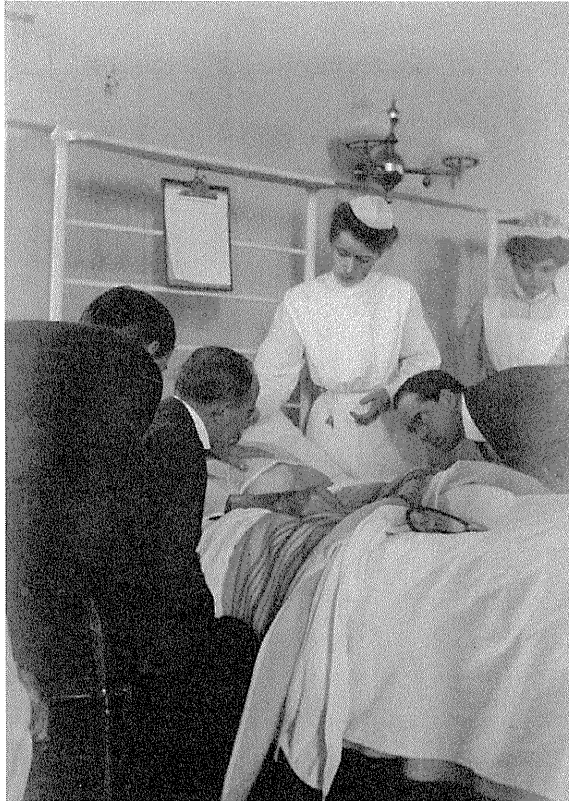


図6 Oslerの回診

(Alan Mason Chesney Medical Archives の許可を得て転載)
 どんなに忙しくても、ベッドの傍に椅子をひきよせ、腰を掛けて、患者と視線をできるだけ水平になるようにして、優しく語りかけ、患者の話をつっくり聴いた²⁰⁾。

高く評価され、ここでのベッドサイド教育に重点を置いた情熱的な学生教育や多彩な研究(マラリア、肺炎、腸チフス)は広く英米に認められた。

1889年(40歳)、新設の Johns Hopkins 大学医学部教授に招聘され、大学設立時の中心的役割を果たした。今日の卒後研修体系を作り上げ、病棟で教育することを重視し(図6)、アメリカの臨床医学教育の基礎を作った。1892年に執筆した有名な内科テキスト『The Principles and Practice of Medicine』は、1950年に Harrison の内科テキストができるまで世界中に最も普及した内科教科書となり、当時10万冊印刷され、改訂16版までの世界にわたる発行部数は50万部といわれている。臨床医学の研究業績もきわめて高く評価され、1885年に心内膜炎にみられる Osler 結節、1895年に全身性紅斑性狼瘡、1901年に遺伝性出血性末梢血管拡張症、1903年に真性多血症などを記載し、診断学に貢献した。医学、医療のみならず、看護師教育、図書館司書の教育などあらゆる方面に及んだ。1904年に出版

した『AEQUANIMITAS』(平静の心)は、医療従事者のみならず一般人にも大きな感銘を与え、医師の生き方を示すバイブル的な存在となった。

1905年(56歳)、イギリスの Oxford 大学より招聘され欽定教授に就任した。彼は自分の家を“Open Arms”と呼んで、多くの医学生や医師を招き、個人的な交流を深くした。オックスフォードでは自分の蔵書の整理を行い、7600冊からなるカタログを作り、Bibliotheca Osleriana とよび、後に McGill 大学図書館に収められた。

1914年、第一次世界大戦が勃発し、一人息子の Revere は1917年ベルギー戦線で戦死した。Osler は Revere の死という悲しみに耐えて、講演、難民救済や公衆衛生活動などに尽力した。

1919年、慢性肺疾患の持病が悪化し、胸膜炎から発した肺膿瘍のため、70歳の生涯を閉じた。Osler は生涯に約1300篇もの学術論文を執筆した¹⁷⁻²⁰⁾。

■文献

- 1) Sutton HG. Epistaxis as an indication of impaired nutrition and of degeneration of the vascular system. *Med Mirror*. 1864; 1: 769-81.
- 2) Babington B. Hereditary hepistaxis. *Lancet*. 1865; 2: 362.
- 3) Legg JW. A case of haemophilia complicated with multiple naevi. *Lancet*. 1876; 2: 856.
- 4) Chiari O. *Enfahrungen auf dem Gebiete der Hals und Nasenkrankheiten*. Wien, 1887; 60 et seq.
- 5) Chauffard MA. Hemophilie avec stigmates telangiectasiques. *Bulletin et Memoires de la Societe Medicale des Hopitaux de Paris*. 1896; 13: 352-8.
- 6) Rendu H. Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Gaz des Hôpitaux*. 1896; 1322-3.
- 7) Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1901; 7: 333-7.
- 8) Osler W. On multiple hereditary telangiectases with recurring hemorrhages. *Quarterly Journal of Medicine*. 1907; 1: 53-8.
- 9) Kelly AB. Multiple telangiectases of the skin and mucous membranes of the nose and mouth. *Glas Med J*. 1906; 65: 411-22.
- 10) Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet*. 1907; 2: 160-2.
- 11) Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causes

- hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). Bull Johns Hopkins Hosp. 1909; 20: 63-73.
- 12) Gibbs DD. Rendu-Osler-Weber disease: a triple eponymous title lives on. J R Soc Med. 1986; 79: 742-3.
- 13) Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). Lancet. 2003; 362: 1490-4.
- 14) 塩谷隆信, 金澤知博. オスラー病—遺伝性出血性末梢血管拡張症—. 呼吸. 1989; 8: 707-12.
- 15) 正木平蔵. Osler's disease (?) ノ 1 例. 皮膚科紀要. 1934; 23: 85-6.
- 16) 大久保滉. オスラー氏病ノ症例. 日血会誌. 1942; 5: 92-3.
- 17) Cushing H. The life of Sir William Osler. Oxford: Clarendon Press; 1925.
- 18) Bliss M. William Osler: A life in medicine. New York: Oxford University Press; 1999.
- 19) 日野原重明. 医の道を求めて—ウィリアム・オスラー博士の生涯に学ぶ. 東京: 医学書院; 1993.
- 20) 日野原重明. 医学するところ—オスラー博士の生涯. 東京: 岩波書店; 2002.

〈瀧崎宇一郎〉

2 診断と予後

POINTS

- 遺伝性出血性末梢血管拡張症は、常染色体優性遺伝、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主徴とする多臓器疾患である。
- 従来、本症は欧米に多いと考えられてきたが、近年、日本における報告例も増加しており、本症は本邦においてもまれならず存在する。
- 本症の臨床診断規準として、1) 鼻出血、2) 皮膚・粘膜の末梢血管拡張、3) 内臓病変（胃腸末梢血管拡張、肺・脳・肝・脊髄動静脈奇形）、4) 1親等の血縁者、の4項目のなかで、3つ以上を有するものを「確実」、2つを有するものを「疑い」、2つ未満を「可能性は低い」とする。
- 本症に対しては根本的治療がないため、本症の予後は肺動静脈奇形、脳動静脈奇形などの内臓血管奇形、脳膿瘍、敗血症などの感染症、消化管出血、貧血などの合併症の対策の結果に集約される。

遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) は、常染色体優性遺伝、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¹⁻³⁾。本症は、末梢血管拡張あるいはその部位からの出血が種々の臓器に出現する、いわゆる多臓器疾患 multiorgan system disease であるために臨床症状がきわめて多岐にわたり、患者は内科のみならず、外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、歯科などきわめて多くの科を初診する^{4,5)}。

従来、本症は欧米に多く、本邦ではまれとされてきたが、近年、日本においても報告例が増加していることから、本症は本邦において必ずしも稀有とはいえない。

1. 臨床診断規準

表1に本症の臨床診断規準を示すが^{6,7)}、この診断規準は、HHTに関する会議が開催されたオランダ領アンティルの都市に因んで Curaçao criteria とよばれることもある。本症を臨床診断する場合には、1) 反復性鼻出血、2) 皮膚・粘膜の末梢血管拡張、3) 内臓病変（胃腸末梢血管拡張、肺・脳・肝・脊髄動静脈奇形）、4) 1親等の血縁者、の4項目のなかで、3つ以上を有するものを「確実」、2つを有するものを「疑い」、2

表1 遺伝性出血性末梢血管拡張症の臨床診断規準⁶⁾

1. 鼻出血；自然かつ反復性
2. 末梢血管拡張症；口唇，口腔，手指，鼻
3. 内臓病変；胃腸末梢血管拡張，肺・脳・肝・脊髄の動静脈奇形
4. 家族歴，HHT と診断されている1親等の血縁者
確実：3つ以上の所見が存在する場合
疑い：2つの所見が存在する場合
可能性は低い：所見が1つ以下しか存在しない場合

注1：HHTの症状や徴候は、一般的に小児期から思春期にかけて発現するので、鼻出血、末梢血管拡張あるいは臓器の動静脈奇形の症状がHHTに罹患している小児にみられないことがある。HHTが疑われる小児においては、臨床評価を繰り返す必要がある。

注2：兄弟（姉妹）は1親等血縁者に含まれる。

つ未満を「可能性は低い」と診断する⁶⁾。臨床診断規準は、主として成人を対象としているため、小児に適応すると診断を誤る可能性がある。すなわち、HHTの症状や徴候は、一般的に小児期から青春期にかけて発現するので、鼻出血、末梢血管拡張あるいは固形臓器の動静脈奇形の症状がHHTに罹患している小児にみられないことがある。HHTが疑われる小児においては、彼らが成長するに従って疾患の症状を呈さないか臨床評価を繰り返す必要があり、HHTに罹患しているのかそうでないかを確定診断するためには分子遺伝学

の検査を受ける必要がある。また、遺伝学では、兄弟(姉妹)は1親等血縁者として扱われる。

2. 症 状

a. 初診年齢と発症年齢

本邦例では10歳未満で発症したものが27例(35%)、10歳代で発症したものが13例(17%)と半数以上が若年で発症するが、諸症状が出揃うのに期間がかかるために医師を訪れるのが遅くなり、初診年齢は各年代に平均して分布している(表2)⁵⁾。

b. 初発症状

初発症状を本邦集計例⁵⁾とReillyら⁸⁾の報告例を対比して表3に示す。初発症状は鼻出血が39例(52%)と圧倒的に多く、消化管出血、腹痛、口腔内出血、皮膚の末梢血管拡張がそれに次いで多くみられる。肺動脈奇形が胸部異常陰影として気づかれることもある。また、2つ以上の症状を同時に訴えることがしばしばみられる。

c. 末梢血管拡張

末梢血管拡張は、1)点状、2)vascular spider状、3)網状の3型に分類されるが、このうち点状末梢血管拡張が最も多くみられる。消化管粘膜にみられる血管拡張も他の粘膜におけるそれと同様である。末梢血管拡張はほとんど全身に認められるが、出現部位としては鼻腔、口唇、舌が圧倒的に多い(表4)⁵⁾。病理組織学的に末梢血管拡張をみると、拡張した血管壁は一層の内皮細胞からなり、この血管構造が本症における易出血性の原因とみなされている^{1,3)}。

d. 血液学検査成績

本邦75例中33例に貧血の記載がある⁵⁾。これは失血による二次性のもので、低色素性小球性貧血の形をとり、血清鉄の低下、不飽和鉄結合能の増加がみられる^{1,5)}。ルンペルレーデ試験は37例に行われ、25例に抵抗減弱が認められている。出血凝固系の検査では異常は認めないと報告されている¹⁾。

表2 初診および発症年齢⁵⁾

年齢(歳)	初診年齢	発症年齢
0~9	3	27
10~19	9	13
20~29	7	8
30~39	10	13
40~49	9	2
50~59	14	3
60~69	17	0
70以上	6	0
不詳		9
合計	75	75

表3 初発症状⁵⁾

初発症状	本邦75例 例数(%)	Reilly64例 例数(%)
鼻出血	39(52)	33(51)
消化管出血	6(8)	16(25)
腹痛	6(8)	
口腔内出血	5(8)	
末梢血管拡張	5(7)	2(3)
胸部X線異常	5(7)	3(5)
全身倦怠感	3(4)	
痙攣	2(3)	2(3)

表4 末梢血管拡張の分布⁵⁾

部 位	本邦75例 例数(%)	Reilly64例 例数(%)
鼻 腔	56(75)	50(78)
口 唇	46(61)	45(70)
舌	41(55)	40(62)
口腔粘膜	26(35)	34(53)
手	26(35)	43*(55)
体 幹	19(25)	25(39)
爪甲下	13(17)	
頬	12(16)	
顔 面	12(16)	35(55)
眼 瞼	10(13)	6(9)
消化管	9(12)	13(20)
耳 殻	5(7)	

(*足も含む)

3. 合併症

a. 肺動脈奇形

肺動脈奇形は本症の合併症として頻度が高いもので、欧米では20~40%との報告があり^{9,10)}、本邦集計75例中16例(21%)に肺動脈奇形(図7)の合併

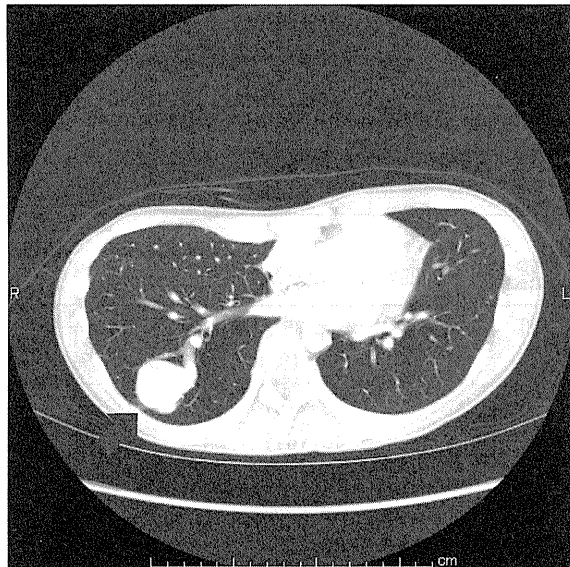
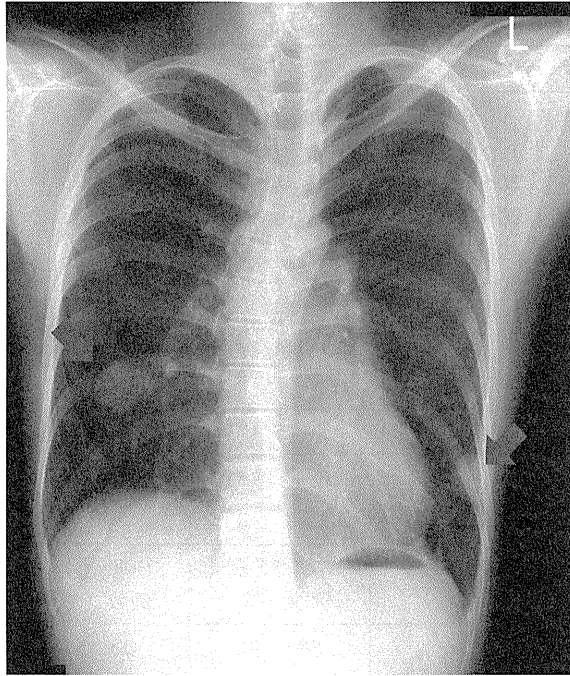


図7 肺動静脈奇形

がみられ、このうち8例は多発肺動静脈奇形である⁵⁾。肺動静脈奇形は中・下肺葉に多く分布し、肺動静脈奇形の確定診断は血管造影によるが、これらは多発性のことが多いため、その数および部位の検討には慎重を要する^{11,12)}。家族性に肺動静脈奇形がみられる例は、遺伝性出血性末梢血管拡張症の可能性が高く、肺動静脈奇形は末梢血管拡張と同様に本症の1分症と捉えられる¹²⁾。

b. 消化管出血

本症では貧血、消化器症状を主訴とすることも多い。

Reilly ら⁸⁾は66例中17例に内視鏡で消化管内に末梢血管拡張を認め、本邦集計例⁵⁾でも13例(17%)に胃内に末梢血管拡張が確認されている。したがって、本症で貧血あるいは腹部症状がみられる場合には積極的に消化管内視鏡検査を施行して出血部位を確認しなければならない。

c. 脳動静脈奇形と中枢神経障害

本症では、一過性の痙攣、頭痛、めまい、あるいは脳卒中発作などの中枢神経症状をきたすことがある^{3,13)}。本邦では、脳動静脈奇形破裂による突然死症例¹⁴⁾、脳膿瘍による死亡例が報告されている¹⁵⁾。脳膿瘍の原因として、脳動静脈奇形の存在、肺動静脈奇形由来の奇異塞栓などがあげられているが、いずれにせよ本症では脳膿瘍が死因となり得ることを常に念頭に置かねばならない^{13,15)}。

d. 肝血管奇形と肝障害

肝動静脈奇形の合併症としては、高拍出性心不全、門脈圧亢進症、胆管壊死などがあげられる^{5,7)}。本邦のうち、13例で肝機能異常あるいは肝腫大が報告され、6例に肝動静脈奇形、1例に肝血管腫がみられている⁵⁾。また、腹腔鏡検査により組織学的に肝硬変や肝線維症がみられたとの報告もある^{5,16)}。

4. 予 後

本症による死亡率は2~4%と報告されている^{16,17)}。本邦でも4例(5.3%)の死亡報告例があり、死因はそれぞれ脳膿瘍2例、敗血症1例、門脈-肝動静脈吻合による肝性脳症1例である⁵⁾。

鼻出血の治療には局所療法と全身療法がある。鼻腔や口腔粘膜の出血には、血管収縮剤や止血剤を含ませたスポンゼルの圧迫が行われる¹⁸⁾。さらに鼻腔内の末梢血管拡張に対して、レーザー焼灼が有効で¹⁹⁾、ときに皮膚中隔移植術も行われる³⁾。全身療法として止血剤の投与が試みられているが、確実な止血効果を認めた報告は少なく、エストロジェンの投与が有効であったとの報告がわずかにみられる³⁾。

最終的に、本症の予後を大きく規定するのは脳膿瘍、敗血症などの感染症であるために、その対策が重要となる^{3,5)}。感染症の原因の多くは脳、肺あるいは肝の動

静脈奇形であるので、可能な限りこれらを血管塞栓術あるいは外科的切除により治療する。しかし、肝動静脈奇形の塞栓術療法は時に致死的となるために、現在のところ本治療法は積極的には行われず、肝障害が重度になった場合には肝移植が考慮される²⁰⁾。肝障害による肝性脳症で発症した場合に、血漿交換療法も考慮されるが、この原因として肝内の動静脈奇形、門脈大循環系の奇形が存在する可能性を十分に念頭に入れなければならない^{5,20)}。

現在まで、日本において遺伝性出血性末梢血管拡張症に合併した肺動静脈奇形破裂による死亡報告はないが、肺動静脈奇形自体は常に破裂の危険があるため、肺動静脈奇形は、血管塞栓術などにより治療が行われなければならない¹⁵⁾。その際、肺動静脈奇形の約半数が多発性であることに留意する必要がある¹²⁾。消化管出血などによる低色素性貧血に対しては急速大量の出血が続いているのでなければ通常鉄剤投与のみでよい。最近、本症の消化管出血に対し内視鏡的レーザー治療が有効であったとの報告例があり^{21,22)}、今後期待される治療法である。

近年、本症に関する分子病態生理の解明がすすみ、血管新生に係わる血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) をターゲットした薬物療法の有用性について臨床研究が行われており、その成果が期待されている^{2,3)}。

■文献

- 1) Wintrobe MM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. In: Lee GR, Bithell TC, Forester J, et al, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. Vol. 2. 9th ed., Philadelphia and London: Lee & Febieger; 1993. p.1379-93.
- 2) Osler W. On a family form of recurring epistaxis associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membrane. Bull Johns Hopkins Hosp.1901; 12: 333-7.
- 3) Begbie ME, Wallace GMF, SHovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J. 2003; 79: 18-24.
- 4) Hodgson CH, Burchell HB, Good AC, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous fistula: Survey of a large family. N Engl J Med. 1959; 261: 625-36.
- 5) 塩谷隆信, 金澤知博. オスラー病: 遺伝性出血性末梢血管拡張症. 呼吸. 1989; 8: 707-12.
- 6) Plachu H, de Chadarevian JP, Bideau A, et al. Age-

- related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. Am J Med Genet. 1989; 2: 291-9.
- 7) 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.
 - 8) Reilly PJ, Nostrant TT. Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Gastro. 1984; 79: 363-7.
 - 9) Dines DE, Seward JB, Bernatz PE. Pulmonary arteriovenous fistulas. Mayo Clin Proc. 1983; 58: 176-81.
 - 10) Bosher LH, Blake A, Byrd BR. An analysis of the pathologic anatomy of pulmonary arteriovenous aneurysms with particular reference to the applicability of local excision. Surgery. 1959; 45: 91-104.
 - 11) Faughnan ME, Granon JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Eur Respir J. 2009; 33: 1186-94.
 - 12) 塩谷隆信, 小野寺晃彦, 遠藤安行, 他. 肺動静脈瘻からみたオスラー病. 日胸. 1989; 48: 815-21.
 - 13) Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al. Primary determinant of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. Thorax. 2008; 63: 259-66.
 - 14) 塩谷隆信, 佐竹将宏, 小野貴広, 他. 脳動静脈奇形の破裂により突然死した, 肺動静脈奇形を伴う遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) の1例. 日胸. 2005; 64: 940-8.
 - 15) 寺田 豊, 塩谷隆信, 渡邊博之, 他. 多発性肺動静脈瘻を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症の1例. 日呼吸会誌. 1999; 37: 915-21.
 - 16) Smith JL, Lineback MI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Nine cases in one negro family, with special reference to hepatic lesions. Am J Med. 1954; 17: 41-9.
 - 17) Stecker CRH, Lake CF. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Arch Otolaryng. 1965; 82: 522-6.
 - 18) Harrison DFN. Familial hemorrhagic telangiectasia. QJ Med. 1964; 129: 25-38.
 - 19) 大久保公裕, 八木聡明. オスラー病に対する超音波凝固切開装置の使用経験. 耳喉頭頸. 1999; 71: 955-58.
 - 20) Miller F, Whiting J, Korzenik J, et al. Caution with use of hepatic embolization in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Radiology. 2000; 213: 928-30.
 - 21) Kitamura T, Tanabe S, Koizumi W, et al. Rendu-Osler-Weber disease successfully treated by argon plasma coagulation. Gastrointest Endosc. 2001; 54: 525-7.
 - 22) 田中心和, 坂口一彦, 大西 裕, 他. アルゴンプラズマ凝固療法が Osler-Rendu-Weber 病の消化管病

変に対して有用であった 1 例. Gastroenterol
Endosc. 2006; 48: 31-6.
23) Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia:

Pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev
(2000), doi: 10.1026/jblre.2010.07.001.
〈塩谷隆信〉

遺伝疫学

POINTS

- 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) は常染色体優性遺伝形式をとり、責任遺伝子として *ENG* (HHT1 型), *ACVRLK1* (別名 *ALK-1*) (HHT2 型), *SMAD4* (HHT と若年性ポリポーシス合併型) の3つが同定されている。いずれも血管新生に關与する TGF- β /BMP シグナリングカスケード關連の遺伝子である。
- 3 遺伝子の検査により突然変異を検出できるのは、臨床的症例のうち約 80~85%にとどまる (うち *ENG* と *ALK-1* が大半で、*SMAD4* は 1~2%)。
- 他に 2 つの遺伝子座が特定されている (HHT3 型と HHT4 型)。しかし遺伝子は不明。
- 登録された *ENG*, *ALK-1* の突然変異はそれぞれ約 400, 330 種類 (うち遺伝子多型が約 1 割) である。現在でも報告される変異の約 3 割は新規で、増え続けている。国内では 7 種の *ENG*, 1 種の *ALK-1* の変異が報告されている。
- 人口集団に特有の変異はほとんどない。
- 世界の有病率は少なく見積もっても 10,000 人に 1 人。日本は欧米より低いとは限らず、遺伝疫学調査が行われた地域では 5,000~8,000 人に 1 人であった。

遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) は血管新生に重要な役割を果たしている TGF- β /BMP シグナリングカスケードの障害が關与する疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。その責任遺伝子として現在までに 3 つが同定されている。すなわち、細胞表面の co-receptor である endoglin をコードする *ENG*, 同じく細胞表面の receptor である serine/threonine-protein kinase receptor R3 (別名 activin A receptor, type II-like kinase 1 または activin receptor-like kinase 1, または TGF- β superfamily receptor type I) をコードする *ACVRLK1* (別名 *ALK-1*), 細胞内の信号伝達分子 mothers against decapentaplegic homolog 4 (別名 deletion target in pancreatic carcinoma 4, または SMAD family member 4) をコードしている *SMAD4* の 3 遺伝子である。これらの遺伝子以外に、今のところ少なくとも 2 つが疾患発症に關与していると想定されているが、現在までのところそれらは同定されていない。このことと技術的問題から、以上の 3 遺伝子の分子遺伝学的検査により突

然変異を検出できるのは、臨床診断された症例のうち約 80~85%にとどまるのが現状である¹⁾。

1. 責任遺伝子同定の歴史的経緯

患者家族のマイクロサテライトマーカーを用いた解析から 1993 年、9 番染色体長腕 (9q33-q34.1) にあることが推定された。1994 年に McAllister らがその頃マッピング・クローニングされた endoglin 遺伝子 *ENG* を調べた結果、血縁関係のない HHT 患者の 64 の DNA サンプルから 3 症例で複数の突然変異が同定された²⁾。その後、突然変異が endoglin の不安定な蛋白質や短縮した蛋白質を生成することから、突然変異はハプロ不全 (haploinsufficiency) の機序で HHT を引き起こしていると推定された。これが HHT1 型 (HHT1) である。

一方、activin A receptor, type II-like kinase 1 (*ACVRLK1*, または *ALK-1*) は 1993 年にクローニングされていた。endoglin 遺伝子に異常がある HHT1 患者

の血管内皮細胞で *ALK-1* の発現が低下しているという報告が1996年にあり、1997年に9番染色体長腕に連鎖しないが12番染色体長腕(12q13)に連鎖するHHT6家系のうち全てで *ALK-1* に突然変異がみつかった。うち2症例では中途終止コドンがみつかり、突然変異の mRNA がほとんど発現していないことから突然変異 *ALK-1* は機能的にヌル対立遺伝子と考えられた³⁾。これがHHT2型(HHT2)である。

SMAD4 は膵臓がんに関係する18番染色体長腕(18q21.1)上のがん抑制遺伝子として、1996年にマッピング・クローニングされていた。1998年、若年性ポリポーシス juvenile polyposis syndrome (JPS) 家系の連鎖解析の結果、遺伝子座から *SMAD4* が候補遺伝子としてあげられ、実際に *SMAD4* の突然変異が同定された。2004年、JPSとHHTが併存する6症例すべてで *ENG* と *ALK-1* に突然変異を認めない代わりに *SMAD4* に変異を認めたことから、HHTの責任遺伝子として *SMAD4* が認識されることとなった⁴⁾。

上記3つの遺伝子変異がみつからない症例の家系を用いた連鎖解析で、2006年頃に5番染色体(HHT3型:HHT3)と7番遺伝子短腕(7p14)(HHT4型:HHT4)にそれぞれ遺伝子座が特定された。しかし遺伝子は2010年現在同定されておらず、疾患発生機序の複雑さや未知の機序の存在が解明を困難にしていると考えられている⁵⁾。

2. 遺伝子検査

a. 配列解析 sequencing analysis または突然変異走査検索 mutation scanning

上記3つの遺伝子の配列解析によって約75%の

HHT患者を同定できると報告されている⁶⁾。コード領域の配列解析によって検出できるのは、ミスセンス・ナンセンス変異、短い挿入や欠失、スプライス部位変異である。1本鎖高次構造多型(SSCP)検出法などに代表される突然変異走査検索は、突然変異の分布が特定遺伝子の広い範囲にわたっている場合や家族内の個人間で異なった変異をもっている場合などに用いられるが、検出率は配列解析より若干低いと推測されている¹⁾。

b. 重複/欠失解析 duplication/deletion analysis

上記の配列解析では検出できない長い範囲の重複や欠失を検出するためのもので、定量的PCRやmultiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法に代表される手法である。2003年頃からHHTの検査にも適用され出し、配列解析に加えて用いると約10%分検出率が上昇すると報告されている⁶⁾。

HHT全体に占める各遺伝子変異の寄与割合と遺伝子毎の各検査検出割合を表5に示す。

臨床的にHHTと診断され、かつ検査により変異が検出された症例の大半が *ENG*, *ALK-1* のいずれかの変異であり、若干 *ENG* の方が多い。両者に変異を認めない症例の約10%に *SMAD4* の変異が検出される¹⁾。

3. 検査で得られた突然変異の、家系調査などによる意味づけ

endoglin および *ALK-1* 遺伝子の変異の種類は、新たな変異の報告により年々その数は増加しており、HHT Mutation Database (<http://www.hhtmuation.org>)

表5 HHTの検出に用いられる遺伝子検査と検出割合(文献1より改変)

遺伝子	HHT全体に占める変異の割合	検査法	遺伝子毎の検出割合
<i>ENG</i>	39~59%	配列解析	~90%
		重複/欠失解析	~10%
<i>ALK1</i>	25~57%	配列解析	~95%
		重複/欠失解析	~5%
<i>SMAD4</i>	1~2% (<i>ENG</i> , <i>ALK-1</i> に変異認めない HHTで約10%に検出)	配列解析	不明
		重複/欠失解析	不明

において 2010 年末現在, 前者が 397 種, 後者が 332 種も登録されている。発端者を多数調査した最近の報告でも新規の突然変異は 30% を占めている⁷⁾。人口流入が少なく HHT 有病率の高い地域では founder effect, すなわち同じ変異が高い確率で認められることもあるが, 多くの場合同じ地域内でも複数の変異が検出され, 地域での遺伝疫学調査を難しいものにしていく⁸⁾。親に変異がない de novo の変異が見つかるなど, 同じ家系内ですら変異の異なる場合がある。

新たな変異が見つかった場合, その変異が疾患の原因となるかどうかを見極めることが重要となる。家系内の健常者と患者とを調査できる場合は分離比分析 (segregation analysis) などにより, 発症とその遺伝子変異との関連を検証する。その家系で疾患との関連がみられても, 後の他の症例や家系を用いた解析によって疾患関連性を否定される場合もある^{5,7)}。遺伝子変異の意義を予測する以下のようなデータベースサイトがある。

SIFT (<http://blocks.fhcrc.org/sift/SIFT.html>)

PolyPhen (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/>)

NetGene2 ([http://genome.cbs.dtu.dk/services/](http://genome.cbs.dtu.dk/services/NetGene2/)

NetGene2/

BDGP (http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html)

これらは完璧なものではなく, 当然のことながらサイトによって結果が異なることもある。最終的な判定には症例家系調査の積み重ねが重要である^{5,7)}。これらの蓄積により, 前述の HHT Mutation Database に登録されている *ENG* の変異 397 種のうち, 10% (40 個) が疾病とは関連しない単なる遺伝子多型 (polymorphism), 7% (28 個) が意義不明 (unknown significance) と暫定的に判定されている。同様に *ALK-1* の変異 332 種のうち, 9% (31 個) が遺伝子多型, 9% (29 個) が意義不明と判定されている。

4. わが国における遺伝疫学の調査

1976 年に徳島での 5 家系 15 名の症例の臨床遺伝疫学調査の報告がなされている⁹⁾。その遺伝子変異の報告が 1997 年に行われ¹⁰⁾, これがわが国で初めてのものと思われる。その当時, 海外では endoglin 遺伝子の変異が 9 種報告されていたが, この徳島の家系の変異は *ENG* の exon4 上のコドン 479 番目とこれによるア

ミノ酸 160 番目の変化 (c. 479C>A, p. Ala160Asp) であり, これまで報告されていないものであった。

2002 年には秋田県内の人口約 17 万人の郡部 (二次医療圏にほぼ一致) に在住する 7 家系に関する遺伝疫学調査の報告がなされた⁸⁾ (図 8)。

この調査の概要は以下の通りである。臨床診断あるいは聞き取り調査により死亡例も含めて HHT32 症例が把握され, 生存症例は 23 例であった。うち, 肺動静脈奇形を認めたのは半数の 16 例であった (図 8 の*)。連鎖解析が適用しやすい比較的大きな家系の SB-1 と SB-2 では, 連鎖解析により責任遺伝子が 9 番染色体上の HHT1 遺伝子座付近にあるらしいことを確認し [SB-1 と SB-2 の最大多点 LOD (対数尤度比) スコアがそれぞれ 2.4, 1.1], 次いで 12 番染色体上の HHT2 遺伝子座付近にないことを確認した (LOD スコアがいずれも -2 未満)。続いて配列解析を行い, SB-1 では新規の変異である intron 3 スプライス供与部位の変異とこれによる exon 3 のスキップ (c. 360+1G>C, p. Gly74_Tyr120del) を認め, SB-2 と SB-3 では新規の変異である exon 7 上の A 挿入とこれによるフレームシフト (c. 828_829insA, p. Tyr277fs) を認め, SB-4 では新規の変異である exon 8 上の 4 塩基対欠失とこれによるフレームシフト (c. 1120_1123delAAAAG, p. Lys374fs) を認め, SB-7 では既知の変異である exon 11 上の A の挿入とこれによるフレームシフト (c. 1470_1471insA, p. Asp491fs) をそれぞれ認めた。SB-5 と SB-6 の家系では endoglin 遺伝子の配列解析では変異を認めなかった。当時一般的ではなかった定量的な重複/欠失解析を用いることができれば, あるいは *ALK-1* や *SMAD4* の配列解析を行えば変異を検出できた可能性がある。いずれにしても共通の突然変異は家系 SB-2 と SB-3 でしか認められなかった。しかも後のハプロタイプ分析でこの 2 家系の突然変異は共通の先祖から由来したものと判明している。すなわち, 比較的隔離された狭い地域においても共通の突然変異は認められなかった。このことは突然変異が比較的近い世代で起こったことを意味している。また, このことが人口集団での HHT の遺伝疫学調査を困難なものにしている。

その後の遺伝子変異の国内での報告は, 関東地方在住で親族関係ではないと思われる 3 人の肺動静脈奇形を伴う HHT 症例の 3 つの変異がある¹¹⁾。1 例目で

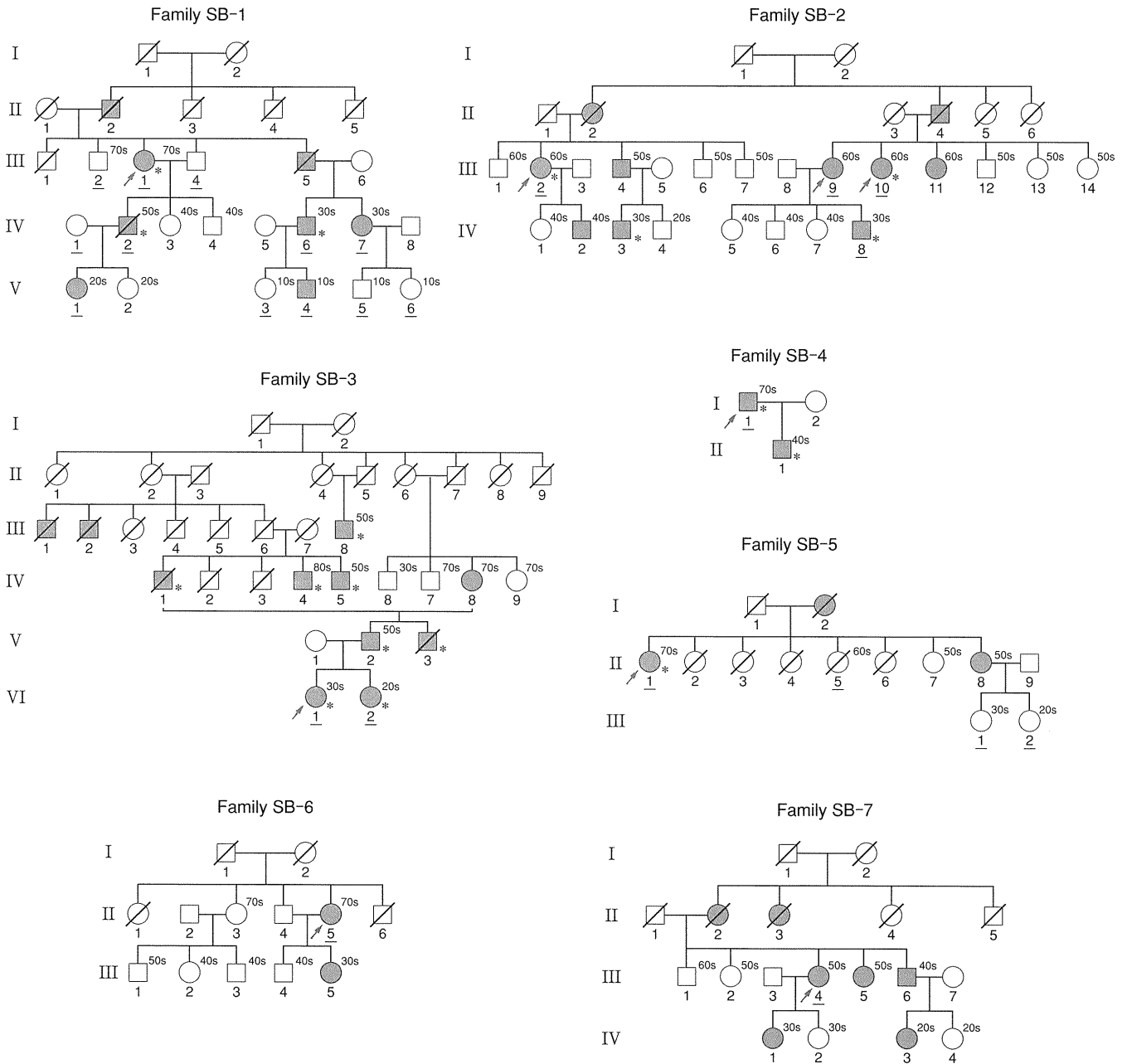


図8 秋田県一郡内における HHT の 7 家系 (文献 8 より改変)
 青は HHT 罹患者, 矢印は三次医療機関受診者, *は肺動静脈奇形を有する HHT 症例,
 下線は調査参加・遺伝子検査用の血液試料提供者をそれぞれ示す。

は *ENG* の exon 8 上のスプライス不全を起こす既知の変異 (c. 1134 G>A, p. Ala378Ala), 2 例目では *END* の exon 8 上のフレームシフトを起こす 2 塩基対の欠失 (c. 1084_1085delAA, p. Lys362fs) という新規変異, 3 例目では *ALK-1* の exon 5 上のミスセンス変異 (c. 598C>G, p. Arg200Gly) の新規変異がそれぞれ検出されている。これらの変異に関して家系調査などによる疾患関連性の検討が行われているかは不明である。

SMAD4 の変異のわが国における報告は、複数のが

ん関連症例と 1 例の JPS 症例ではあるが、HHT 症例ではみあたらない。

以上のように国内での遺伝疫学調査は十分とはいえない状況である。国内で (英文により) 報告されている遺伝子変異を表 6 にまとめた。

表 6 国内で(英文により)報告されている HHT 関連の遺伝子変異.

地域	遺伝子	部位	変異の型	遺伝子とアミノ酸の変異	報告
徳島	END	Exon 4	ミスセンス変異	c. 479C>A, p. Ala160Asp	新規, 後に欧米でも
秋田県内の郡部 (7 家系のうち の 5 家系)	END	Intron 3	スプライス供与部位	c. 360+1G>C, p. Gly74_Tyr120del	新規
	END	Exon 7	挿入	c. 828_829insA, p. Tyr277fs	新規
	END	Exon 8	欠失	c. 1120_1123delAAAG, p. Lys374fs	新規
	END	Exon 11	挿入	c. 1470_1471insA, p. Asp491fs	既知, 欧米で
関東地方?(独 立の 3 症例?)	END	Exon 8	スプライス不全	c. 1134G>A, p. Ala378Ala	既知, 欧米で
	END	Exon 8	挿入	c. 1084_1085delAA, p. Lys362fs	新規
	ALK-1	Exon 5	ミスセンス変異	c. 598C>G, p. Arg200Gly	新規

5. 有病率

人口集団中の有病率の推定は時代とともにその値が上昇しているようであり, 欧米の 1964 年の報告 (Tuente ら)¹²⁾では 50,000~100,000 人に 1 人であったが, 1992 年報告 (Porteous ら)¹³⁾では少なくとも 40,000 人に 1 人, 遺伝疫学の調査報告 (1998 年 Marchuk ら)¹⁴⁾ではさらに 10,000 人に 1 人となっている. しかし, 重篤な症状をもたない患者は未算入になりがちで, これらの頻度は過小評価されていると考えられている. 集積地域での推定は例えばデンマークのフィン島では 1,641~7,246 人に 1 人¹⁵⁾, カリブ海のオランダ領アンティルでは世界最高頻度の 1,331 人に 1 人と報告されている¹⁶⁾.

わが国は, 古くは前述の徳島での調査において 11,111~50,000 人に 1 人の有病率と推定された⁹⁾. その後も欧米よりも少ないと考えられていたが, 前述の秋田県内の調査で必ずしも少なくないことが判明した⁸⁾. この調査では生存症例は 23 人であったが, 聞き取り調査できなかった家系内の子孫がいたため, 1990 年のわが国の出生率から, 30 歳以上の症例は 1 人あたり 2 人の子供をもち, うち 1 人が患者であると仮定しての推計も行った. 結果, 約 17 万人の二次医療圏内に HHT 症例 23~36 人が存在, すなわち郡内における HHT 患者の有病率は約 8,000~5,000 人に 1 人と推計された.

■文献

- 1) McDonald J, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. In: Pagon RA, et al. editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>).
- 2) McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet.* 1994; 8: 345-51.
- 3) Berg JN, Gallione CJ, Stenzel TT, et al. The activin receptor-like kinase 1 gene: genomic structure and mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Am J Hum Genet.* 1997; 61: 60-7.
- 4) Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet.* 2004; 363: 852-9.
- 5) Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet.* 2006; 43: 97-110.
- 6) Bossler AD, Richards J, George C, et al. Novel mutations in ENG and ACVRL1 identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): correlation of genotype with phenotype. *Hum Mutat.* 2006; 27: 667-75.
- 7) Richards-Yutz J, Grant K, Chao EC, et al. Update on molecular diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Genet.* 2010; 128: 61-77.
- 8) Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat.* 2002; 19: 140-8.
- 9) Miyoshi K, Sumitomo T, Tada Y, et al. Osler's disease —hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japan. Results on 15 cases in 5 families of ours and 163 cases in 71 families from Japanese literature and personal communications. *Jpn J Hum Genet.* 1976; 20:

- 279-80.
- 10) Yamaguchi H, Azuma H, Shigekiyo T, et al. A novel missense mutation in the endoglin gene in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Thromb Haemost.* 1997; 77: 243-7.
 - 11) Yoshimura K, Anzai C, Tsujikawa Y, et al. Genetic analysis in the Japanese patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: A4880.
 - 12) Tünte W. Klinik und genetik der Oslerschen krankheit. *Z Mensch Vererb Konstitutionsl.* 1964; 37: 221-50.
 - 13) Porteous MEM, Burn J, Proctor SJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A clinical analysis. *J Med Genet.* 1992; 29: 527-30.
 - 14) Marchuk DA, Guttmacher AE, Penner JA, et al. Report on the workshop on hereditary hemorrhagic telangiectasia, July 10-11, 1997. *Am J Med Genet.* 1998; 76: 269-73.
 - 15) Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med.* 1999; 245: 31-9.
 - 16) Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, et al. The prevalence and manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am J Med Genet.* 2003; 116: 324-8.

〈和田安彦 小泉昭夫〉

1

責任遺伝子

POINTS

- ◎ 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) は、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、男女に関係なく 50% の確率で子に伝達され、ヘテロ変異で発症する。
- ◎ *ENG* (Endoglin), *ACVRL1* (ALK1), *SMAD4* (SMAD4) の 3 遺伝子が原因遺伝子として同定され、それ以外にも 2 カ所の遺伝子座の関与が示されている。
- ◎ これらは、いずれも TGF-β シグナル伝達系に関わる遺伝子であり、TGF-β シグナルの制御異常が発症に関わると考えられている。
- ◎ 臨床的に HHT と診断された患者の 80% 以上で *ENG* 遺伝子あるいは *ACVRL1* 遺伝子のいずれかに変異を認める。
- ◎ *SMAD4* 遺伝子の変異は、若年性大腸ポリポシスを合併した HHT 患者で同定されている。
- ◎ 原因遺伝子変異が同定された家系では、遺伝的リスクのある親族についても遺伝子診断を行うことにより早期診断・管理に役立てることが可能である。

遺伝性出血性毛細血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (以下 HHT) は全身の血管形成異常による多発性末梢血管拡張や大小の動静脈奇形をきたす遺伝性疾患である。疾患の詳細な発症機序についてはまだ不明な点も多いが、原因遺伝子に関しては、家系を用いた連鎖解析により、まず HHT1 (9q34) と HHT2 (12q11-q14) の遺伝子座が同定され、続いて、1994 年に HHT1 について *ENG* (endoglin) 遺伝子¹⁾が、1996 年に HHT2 について *ACVRL1* (ALK1) 遺伝子がそれぞれ原因遺伝子として同定されている²⁾。これらはいずれも TGF-β の III 型および I 型受容体をコードしており、その後、これらのシグナルの下流にあるシグナル伝達分子の 1 つである *SMAD4* の生殖細胞系列の遺伝子 (*SMAD4*) 異常によっても若年性ポリポシスに合併した HHT (JP/HHT) が発症することも報告され、TGF-β シグナルの異常が HHT の発症機序として注目されるようになった。その他、2005 年には HHT3 (5q31-q32)³⁾、2006 年には HHT4 (7p14)⁴⁾も新たな遺伝子座として同定されたが、これらの座位における原因遺伝子はまだ同定されていない (表 7)。

エンドグリン (Endoglin) (HHT1) および ALK-1

表 7 HHT の原因遺伝子/遺伝子座による分類

HHT 型	原因変異 (遺伝子)	遺伝子座
HHT1	Endoglin (<i>ENG</i>)	9q33-q34.1
HHT2	ALK-1 (<i>ACVRL1</i>)	12q11-q14
HHT3	—	5q31.3-q32
HHT4	—	7q14
HHT + juvenile polyposis coli	<i>SMAD4</i> (<i>SMAD4</i>)	18q21.1

(HHT2) については、全世界で解析が進められており、これまでに 380 以上の *ENG* 遺伝子変異と 300 以上の *ACVRL1* 遺伝子変異が同定されている^{5,6)}。HHT1 と HHT2 は臨床的にはほとんど区別できないが、遺伝子型と表現型との関係が明らかにされるにつれ、HHT1 と HHT2 の間に微妙な臨床型の差異があることも明らかになってきた。すなわち、HHT1 ではより PAVM や脳動静脈奇形を合併しやすく、一方、HHT2 は発症年齢が比較的遅く、肝動静脈奇形の合併頻度が高い傾向があることが複数の研究者より報告されている。また、地理的な違いもあるとされ、HHT1 は北米や北歐諸国に多く、HHT2 は地中海諸国に多いという

報告もあるが、これについては解析対象患者の選別の影響も考えられている。わが国においては、大規模な研究はされていないが、自験例では *ENG* 遺伝子変異が *ACVRL1* 遺伝子変異に比べて多く検出されている。

ここでは、HHT の原因遺伝子変異の特徴および遺伝子解析の実際と、考えられている分子生物学的発症機序について概説する。

1. HHT の遺伝

HHT は、発症頻度が 5000~8000 人に 1 人という比較的まれな遺伝性疾患である。遺伝学的にはヘテロな疾患で、すでに 3 種類の遺伝子が原因遺伝子として同定され、それ以外にも 2 カ所の遺伝子座の関与が示されている。いずれの場合も遺伝形式は常染色体優性遺伝形式をとり、男女に関係なく 50% の確率で子に伝達され、ヘテロ変異で発症する。一部の近親婚症例でホモ変異の報告はあるが、その場合には胎生致死あるいは生後きわめて早期に死に至っている。

新規の突然変異 (de novo 変異) は少なくほとんどの症例は親から変異を受け継いでいる。遺伝的浸透率や重症度は家系ごとに異なるが、反復性鼻出血まで含めると、病原性変異が伝達された場合の最終的浸透率は 95% 以上である^{7,8)}。症状の発現頻度や重症度は加齢とともに増強するため、小児期には軽微なことが多い。したがって若年者の診断に際しては家族歴の聴取が重要である。

2. エンドグリンおよび *ENG* 遺伝子

エンドグリン (endoglin) は、主として血管内皮細胞に発現している TGF- β の III 型受容体で、リガンド・I 型受容体・II 型受容体のコンプレックスに結合し、その親和性を変えることにより TGF- β のシグナル伝達の調節を行っている補助分子 (auxiliary component) である。構造学的にみると、I 型膜蛋白質であり、自身でホモ二量体を形成して、これらのコンプレックスに外側から覆い囲むように結合している。

対応するコンプレックスとしては、TGF- β /T β R2/ALK1、TGF- β /T β R2/ALK5 が従来から知られており、前者に対しては、促進的に後者に対しては抑制的

に働くことが知られていたが、最近、これ以外にも、BMP9/BMP2/ALK1 という系も存在し、血管内皮細胞に対して増殖抑制と安定化に寄与していることが示されており^{9,10)}、この系にもエンドグリンが関わっていると考えられている。

エンドグリンは胎生期には全身の血管系で高い発現を認めるが、生後は、肺動脈内皮細胞および新生血管を除いて発現は減少してくる。エンドグリンを欠損させたモデルマウスの解析研究もなされており¹¹⁾、ホモ欠損では卵黄嚢内血管構築異常・血管平滑筋遊走異常・胎児心臓における EMT 障害をきたして胎生中期に致死となることが知られている。一方、ヘテロ欠損マウスは、出生し妊孕能もあるが、ヒト HHT1 型患者に認められると同様の血管拡張と出血傾向を認める。

エンドグリンは染色体 9q33-q34.1 上に存在する約 40k の *ENG* 遺伝子によりコードされている (図 9a)。*ENG* 遺伝子は 15 エクソン (エクソン 1~14, エクソン 9 は 9a と 9b に分かれる) よりなる遺伝子で、エクソン 1 がシグナルペプチド、エクソン 2 から 12 が細胞外ドメインに対応し、エクソン 13 は、膜貫通ドメイン、エクソン 14 は細胞内ドメインに対応している。

3. ALK1 および *ACVRL1* 遺伝子

activin receptor-like kinase-1 (ALK1) も、TGF- β ファミリーシグナル系の I 型受容体である。エンドグリンと同様、血管内皮細胞特異的な発現を認める。TGF- β I 型受容体は、リガンドおよび II 型受容体と結合することにより、まず II 型受容体のキナーゼ活性により GS ドメインがリン酸化されて活性化となり、ついで自身のキナーゼ活性により細胞内エフェクターである R-Smad をリン酸化してシグナル伝達を行う。ALK1 のリガンドおよび II 型受容体は TGF- β 1・TGF- β 3 および T β R II であり、Smad1/5 を介して働くと考えられてきたが、最近になり、BMP9/10 をリガンドとし、BMP2 あるいは ActR II を II 型受容体とする系があり¹²⁾、その場合は通常の BMP シグナルとは逆に血管新生に対して抑制的に働くことが示された^{9,10)}。しかし、この場合も R-Smad として Smad1/5 を介するとされており、同一の R-Smad を介するにもかかわらず血管内皮細胞に対する効果は相反するという矛盾が生じるが、その仕組みについては解明されて

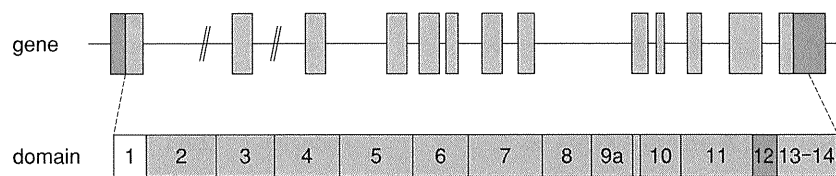
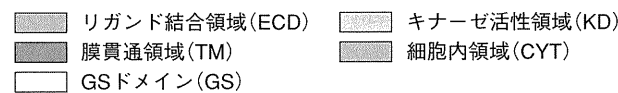
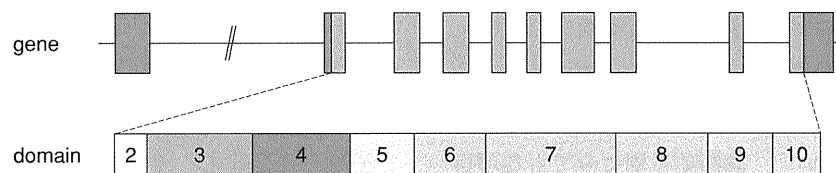
a. *ENG* 遺伝子構造と対応するendoglin蛋白のドメイン構造b. *ACVRL1* 遺伝子構造と対応するALK1蛋白のドメイン構造

図 9

a. *ENG* 遺伝子構造と対応するエンドグリン蛋白のドメイン構造

エンドグリンは染色体 9q33-q34.1 上に存在する約 40k の *ENG* 遺伝子によりコードされている。 *ENG* 遺伝子は 15 エクソン (エクソン 1~14, エクソン 9 は 9a と 9b に分かれる) よりなる遺伝子で、エクソン 1 がシグナルペプチド、エクソン 2 から 12 が細胞外ドメインに対応し、エクソン 13 は、膜貫通ドメイン、エクソン 14 は細胞内ドメインに対応している。なお、エクソン 14 は alternative exon であり、これを含まない転写産物も存在する。

b. *ACVRL1* 遺伝子構造と対応する ALK1 蛋白のドメイン構造

ALK1 は染色体 12q11-q14 上に存在する約 15k の *ACVRL1* 遺伝子によりコードされている。 *ACVRL1* 遺伝子は 10 エクソンよりなる遺伝子で、エクソン 2 がシグナルペプチド、エクソン 3 がリガンド結合ドメイン、エクソン 4 が膜貫通ドメイン、エクソン 5 が GS ドメイン、エクソン 6~10 が細胞内キナーゼ活性ドメインに対応している。エクソン 1 は、5'非翻訳領域に対応する。

いない。

ALK1 も胎生期には全身の血管内皮細胞で高発現を認めるが、生後は、肺動脈内皮細胞を除いて発現は減少する。モデルマウスを用いた研究でも、ALK1 欠損マウスは、脈管形成はできるが血管新生ができないために胎生中期に血管形成不全により致死となる¹³⁾。一方、ヘテロ欠損マウスでは、HHT2 類似の血管拡張所見に加え、肝・消化管の出血傾向を認める¹⁴⁾。

ALK1 は染色体 12q11-q14 上に存在する約 15k の *ACVRL1* 遺伝子によりコードされている (図 9b)。 *ACVRL1* 遺伝子は 10 エクソンよりなる遺伝子で、エクソン 2 がシグナルペプチド、エクソン 3 がリガンド

結合ドメイン、エクソン 4 が膜貫通ドメイン、エクソン 5 が GS ドメイン、エクソン 6~10 が細胞内キナーゼ活性ドメインに対応している。

4. HHT の遺伝子解析

HHT の遺伝子解析については、現在、末梢白血球から抽出したゲノム DNA を用いて、前出の *ENG* 遺伝子および *ACVRL1* 遺伝子の全翻訳領域のエクソンおよびその周辺領域を、PCR 法にて増幅したのち、直接シーケンシング法、あるいは DHPLC 法にて、遺伝子変異を解析するという手法が一般的である。最近では、