

これに加えて、広範な領域のゲノム欠損も検出できる MLPA 法も解析手法に加えられることが多い。最近の報告では、HHT の Curaçao 診断基準の 4 項目すべてを満たす症例では 87%、家族歴を認める症例では 80% でいずれかの遺伝子変異が検出されている⁶⁾。一方、若年性ポリポシスを合併した症例ではこれらの 2 遺伝子に加えて、*SMAD4* 遺伝子の解析も行われるが、解析方法は同様である。

全体の症例数としては、*ENG* 遺伝子変異 (61%) が *ACVRL1* 遺伝子変異 (37%) より多い傾向があり、*SMAD4* 遺伝子変異 (2%) はまれであるが、これについては地域差が大きい¹⁵⁾。診断項目別にみても各項目とも *ENG* 遺伝子変異が多く、特に肺 AVM や脳 AVM の合併は *ENG* 遺伝子変異に多いが、一方、肝 AVM 合併例は各報告とも *ACVRL1* 遺伝子変異が多いなど、原因遺伝子による臨床症状の違いもある程度認められる (第 3 章 3. 遺伝子型と臨床病型の関連, 29 頁参照)。

ENG 遺伝子では、これまでに 380 以上の原因変異が報告されている。その分布は、細胞内ドメインを除くすべての領域にわたり、好発部位はない。また、ほとんどの変異はそれぞれの家系に特有の変異であり、複数家系に認められる変異は少ない。欧米での解析では、一部の變異が 10 家系以上で認められたという報告もあるが、これらの変異は本邦では認められておらず、創始者効果による可能性もある。一方、*ACVRL1* 遺伝子では、これまでに 300 以上の原因変異が報告されているが、その多くがリガンド結合ドメインおよびキナーゼ活性ドメインに集中しているのが特徴である。また *ENG* 遺伝子同様、ほとんどの変異はそれぞれの家系に特有の変異である。*MAGH4* 遺伝子では、報告された変異はエクソン 8-11 の領域に集中しているが、症例数が少なく全体像は不明である。

変異タイプ別にみると、*ENG* 遺伝子変異では、その 2/3 はナンセンス変異あるいはフレームシフト変異などの早期停止型変異であり、残りがアミノ酸置換によるミスセンス変異、スプライス変異、広範囲の欠失であるのに対し、*ACVRL1* 遺伝子変異では、アミノ酸が置換されるミスセンス変異が全変異の 2/3 を占め早期停止型の変異は少ないという違いがある。いずれの遺伝子においても、変異型の違いによる明らかな genotype-phenotype の相関は認められていない。

5. HHT は TGF- β シグナル伝達異常により発症する

endoglin と ALK1 は、ともに血管内皮細胞に存在する TGF- β 受容体であり、Smad4 はその下流のシグナル伝達物質である。TGF- β スーパーファミリーにおけるシグナル伝達は、リガンドが I 型および II 型の 2 種類のセリンスレオニンキナーゼ型受容体に結合することにより II 型受容体が I 型受容体をリン酸化し、次いで I 型受容体がシグナル伝達分子である R-Smad 分子をリン酸化し、リン酸化された Smad 分子が Co-Smad 分子とともに核内に移行し、種々の遺伝子の発現を制御するという形でなされる (図 10)。血管においては、TGF- β に対する I 型受容体として、ALK1 と ALK5 が相補的な役割をはたしており、この両者のバランスが崩れると、血管内皮細胞および血管平滑筋細胞において、血管新生と血管安定化のバランスが崩れ HHT が発症すると考えられている。また、endoglin は、これらの受容体コンプレックスに結合して働く III 型あるいは補助受容体であり、ALK1 系を促進し ALK5 系を抑制することでこれらの受容体の動きを制御しているため、エンドグリンの機能低下によっても HHT が発症すると予測される。最近、BMP9/10 が ALK1 のリガンドとして働いていることが示され¹²⁾、その際の II 型受容体は BMPR2 あるいは ActR II であることもわかり、ALK3/6 を介した通常の BMP シグナル伝達系とのバランスの崩れも HHT の発症に関与しているという説も提唱されている^{9,10)}。

6. 遺伝子診断について

HHT の原因遺伝子が同定され、80% 以上の症例で原因変異の検出が可能となった今日、いかにしてこの遺伝子技術を臨床の場で活用していくかが、次の課題である。

2009 年に出された「International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia」では、HHT における遺伝子診断の意義を認めただうえで、以下の場合に遺伝子診断を考慮すべきとしている (巻末の「附」, 163 頁参照)¹⁶⁾。

1. 臨床的に確定した HHT 家系における原因遺伝

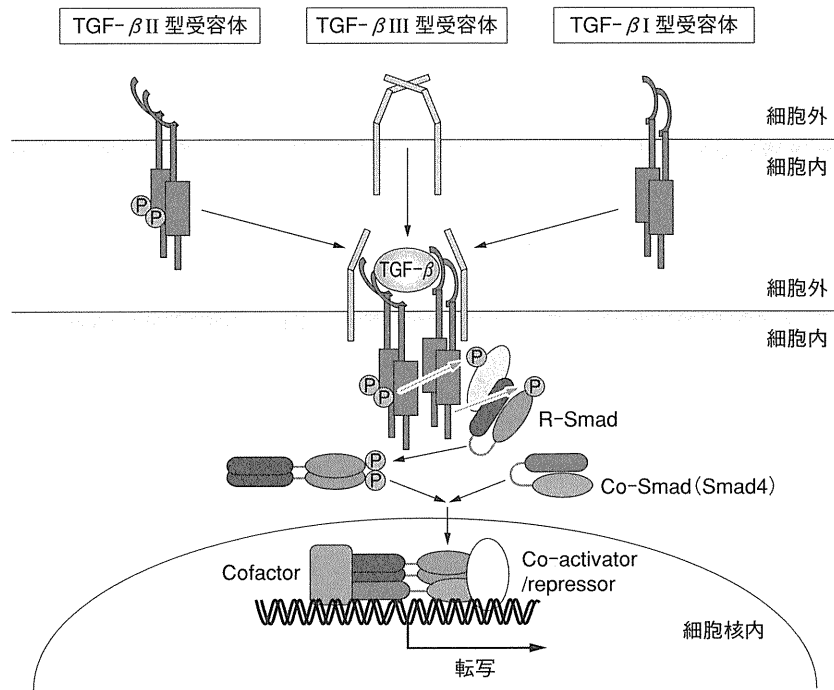


図 10 TGF- β シグナル伝達系

TGF- β スーパーファミリーにおけるシグナル伝達は、リガンドが I 型および II 型の 2 種類のセリンスレオニンキナーゼ型受容体に結合することにより、II 型受容体が I 型受容体をリン酸化し、次いで I 型受容体がシグナル伝達分子である R-Smad 分子をリン酸化し、活性化された R-Smad 分子が Co-Smad 分子とともに核内に移行し、種々の遺伝子の発現を制御するという形でなされる。一方、III 型受容体はこれらの受容体コンプレックスに結合し、その働きを制御している。

子変異を同定するため

2. 変異の同定された家系内の親族に対しては、
 - a. 現時点で無症状あるいは軽症の患者における診断のため
 - b. 出生前診断を希望する場合（注：現在、本邦では HHT に対する出生前診断は行われていない）
3. HHT の臨床的診断基準を満たさない患者に対する確定診断のため

また、遺伝子診断の際の注意点として以下の記述がされている

1. 発端者 (index case) で原因遺伝子変異が同定された場合、遺伝的リスクのある親族すべてに遺伝子診断が考慮されるべきである。
2. 発端者で原因遺伝子変異が同定されなかった場合、親族における遺伝子検査はその時点では考慮されない。しかし、将来的には何らかの遺伝子変異が検出される可能性があることに言及されるべきである。そして、当面は、臨床的診断

に基づき、遺伝的リスクのある親族のフォローがなされるべきである。

3. 臨床的に HHT と診断されるが *ENG* 遺伝子および *ACVRL1* 遺伝子変異が検出されないという場合には、*SMAD4* 遺伝子の解析を追加することが考慮される。
4. *SMAD4* 遺伝子変異が検出された場合には、消化器系ポリポーシスや悪性腫瘍の合併の可能性が高いため、消化器系のスクリーニング検査を行う。

これらのガイドラインが、そのままわが国において適用されるべきか否かについては検討が必要である。本邦における遺伝学的検査のガイドラインでは、「臨床的有用性・妥当性、分析的妥当性」を検討し、「遺伝カウンセリングを含めた総合的な臨床遺伝医療体制」のなかで実施されることが求められている。HHT の場合、「臨床的有用性・妥当性、分析的妥当性」については、診断基準のなかでの有用性、家系内保因者に対するフォローの必要性、変異検出率、などを考慮すると

遺伝子検査は妥当であると考えられる。一方、遺伝カウンセリングに関しては、本邦では、小児や若年者に対する発症前診断については特に慎重な対応が求められている点に留意する必要がある。

HHTの多くの臨床症状は年齢とともに明らかになってくるものが多く、小児では診断が難しい場合が多い。一方で、肺動静脈奇形や肝動静脈奇形の合併例では、塞栓症、出血などの急性期症状を伴わないまま徐々に低酸素血症や心不全が進行する場合も多いため、成人であっても自覚症状が乏しく診断が遅れてしまう症例も少なくない。臨床的にHHTと診断された家系では、病原性変異が伝達された場合の最終的浸透率は95%以上であり、ほぼ全例40歳までに何らかの臨床症状を呈する点を鑑みても、保因者に対する早期診断と適切な管理が予後の改善のためには重要であり、そのためにも遺伝子診断の有効な活用が望ましい。

■文献

- 1) 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.
- 2) Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet.* 1996; 13: 189-95.
- 3) Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, et al. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet.* 2005; 42: 577-82.
- 4) Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, et al. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet A.* 2006; 140: 2155-62.
- 5) Lesca G, Burnichon N, Raux G, et al. Distribution of ENG and ACVRL1 (ALK1) mutations in French HHT patients. *Hum Mutat.* 2006; 27: 598.
- 6) Richards-Yutz J, Grant K, Chao EC, et al. Update on molecular diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Genet.* 2010; 128: 61-77.
- 7) Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J.* 2003; 79: 18-24.
- 8) Berg J, Porteous M, Reinhardt D, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet.* 2003; 40: 585-90.
- 9) David L, Feige JJ, Bailly S. Emerging role of bone morphogenetic proteins in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009; 20: 203-12.
- 10) Upton PD, Davies RJ, Trembath RC, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) and activin type II receptors balance BMP9 signals mediated by activin receptor-like kinase-1 in human pulmonary artery endothelial cells. *J Biol Chem.* 2009; 284: 15794-804.
- 11) Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M. A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest.* 1999; 104: 1343-51.
- 12) David L, Mallet C, Mazerbourg S, et al. Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) in endothelial cells. *Blood.* 2007; 109: 1953-61.
- 13) Oh SP, Seki T, Goss KA, et al. Activin receptor-like kinase 1 modulates transforming growth factor-beta 1 signaling in the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97: 2626-31.
- 14) Srinivasan S, Hanes MA, Dickens T, et al. A mouse model for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2. *Hum Mol Genet.* 2003; 12: 473-82.
- 15) Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 860-71.
- 16) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2009; 29: 29.

〈森崎裕子 森崎隆幸〉

2 分子病態生理

POINTS

- 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) の初めての家系報告は、1865 年 Lancet 誌に掲載された。
- 分子遺伝学研究により HHT 患者において transforming growth factor (TGF)- β シグナル伝達に関与する一連の分子の遺伝子異常を認めた。
- 動物モデルとしてエンドグリンホモ欠損マウスでは血管平滑筋が形成不十分なために出生前に死亡する。しかしヘテロ欠損マウスの一部においては鼻出血、耳 telangiectasia、脳 AVM、脳動脈の異常拡張所見を認める。
- 疾患が多様性の特徴を示すため全体像の解明に向けた全国調査などの総合的な検討が必要である。
- HHT の発症には、epigenetic factor (環境、血圧、ホルモンなど) の存在が示唆されている。

1865 年 Lancet 誌に、Babington (英国の医師) より、この疾患について初めての家系報告がされた¹⁾。この家系は、優性遺伝形式を示す男性 5 名、女性 8 名の合計 13 名の発病者を有している (図 11)。論文では、激しい鼻出血を繰り返す若年患者らと、その家系の将来憂慮を強調している。その後、1896 年 Rendu, 1901 年 Osler, 1907 年 Weber の報告へと続き Rendu-Osler-Weber 症候群としても知られている。1909 年 Hanes にて、1865 年の第 1 番目の家系報告を含めて 14 家系での詳細な記載により遺伝性出血性末梢血管

拡張症 (HHT) の疾患概念が確立した²⁻⁵⁾。

1. 血管拡張症の発生

HHT は、組織学的に血管構築異常による末梢血管拡張を呈している。最も小さな拡張病巣では、毛細血管の静脈が局所的に拡張をきたすにとどまるが、この拡張した血管の内腔にそって pericyte を認め、拡張血管周囲にはリンパ球浸潤を伴う。さらに拡張が進行すると、静脈は著しく怒張拡張をして延長する。次いで、

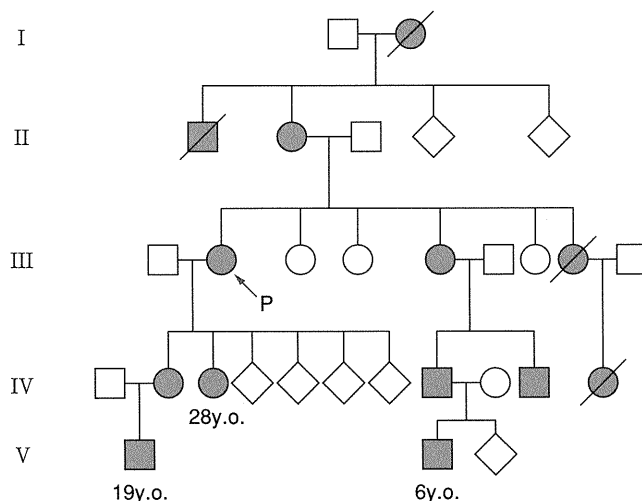


図 11 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) の初報告家系 (Babington BG. Lancet. 1865; 2: 362-3)¹⁾

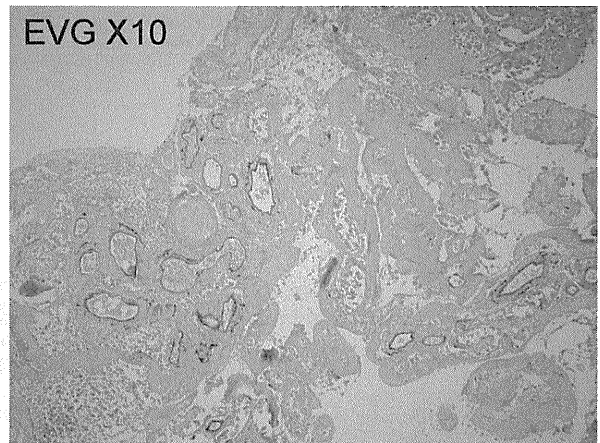
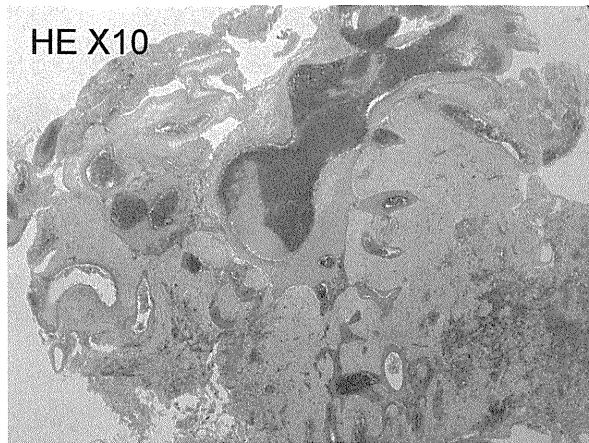


図 12 67 歳男性、脳動静脈奇形症例

摘出病理標本 (HE: ヘマトキシリンエオジン染色, EVG: エラスチカ・ワンギーソン染色)

AVM の NIDUS は、EVG により、弾性線維を保つ血管と保たない血管の集合体を示す。また、弾性線維を保つ血管においても、必ずしも全周性に存在していないことが確認される。

これに連続している近位動脈にも拡張変化を認め、その動脈は次第に厚みが扁平化して静脈様に変化する。一方、拡張した静脈は直接動脈圧を受け続けるため、扁平であった静脈の平滑筋は重層化して、一見、動脈に類似した層構造を示す。静脈には弾性線維は存在しないが、動脈には静脈化して層構造は扁平化しているが弾性線維は存在する。延長し蛇行した動脈、静脈は血管の塊 (nidus) を形成し、同部位では、弾性線維が一部欠損した状態を認め直接動脈からの圧力負荷が加わり続けると破裂して出血する危険性が高くなる。このような機序で毛細血管の拡張症が形成され、これに引き続き動静脈の短絡の結果、種々の臨床症状を現すものと解釈されている⁶⁾。脳動静脈奇形 (AVM) の摘出標本を提示する (図 12)。

2. 脳 AVM の発生

中枢神経系の原始血管の発生過程は、第 1~5 期〔第 1 期 (primitive vascular plexification), 第 2 期 (vessel formation), 第 3 期 (stratification), 第 4 期 (rearrangement), 第 5 期 (histological development)〕に分かれている。脳および脳膜の血管が発生するこの原始血管は、神経管の周りの中胚葉から規則正しく発達するが、各時期において何らかの機序の変化により脳 AVM が発生するものとされている。今後、分子生物学などの発展により錯誤形成の時期と疾患との関係についての詳細が明らかになると思われる。理論的には、第 2 期

において第 1 期の原生血管網 (primordial vascular plexus) の一部が動脈、静脈、毛細血管に分化発達する過程において毛細血管の形成がなされなければ、胎生期の 3 週目に脳 AVM が発生すると推察されている⁷⁾。

3. HHT と分子遺伝学

この疾患は、優性遺伝形式を示す家族内集積があること、毛細血管に発生する血管の錯誤形成の可能性、特異的な組織学的な変化を示すことより何らかの遺伝子異常の可能性が推察されて積極的に研究が行われてきた。当初、human leukocyte antigen (HLA) と疾患の関連性に焦点があてられた。特に、HLA のタイピング、A2 との相関に関する検討がなされていた⁸⁾。

1994 年、分子遺伝学の進歩に伴い、HHT に関連する遺伝子の候補が浮かび上がった。米国ミシガン大学の小児科医らは HHT の 2 家系、英国の内科医らは 3 家系の連鎖解析により第 9 染色体の長腕に、この疾患との関連性を示す領域の存在に関して Nature Genetics に報告した^{9,10)}。同年 Nature Genetics 12 月号¹¹⁾に、同ミシガン大学遺伝学教室のグループより、HHT 患者におけるエンドグリン (Endoglin) 遺伝子の変異が示された (HHT1 型)。翌年、英国のグループが新たな家系の連鎖解析をもとに、12 番染色体に疾患関連領域を発見し、activin receptor-like kinase (ALK-1) 遺伝子との関連性が明らかになった (HHT2 型)。2004 年、

表 8 HHT のタイプ分類 (Guttmacher AE, et al. N Engl J Med. 1995; 333: 918-24)⁶⁾

HHT のタイプ	HHT の特徴	他	遺伝形式	関連疾患	染色体	遺伝子
HHT1	古典的な HHT	高頻度の肺動静脈瘻	常染色体優性		9	<i>Endoglin</i>
HHT2	古典的な HHT	より軽症	常染色体優性	原発性肺高血圧	12	<i>ALK-1</i>
JP-HHT	若年性ポリポージス +HHT		常染色体優性	若年性ポリポージス	18	<i>Smad4</i>
HHT3	古典的な HHT		常染色体優性		5	?
HHT4	古典的な HHT		常染色体優性		7	?

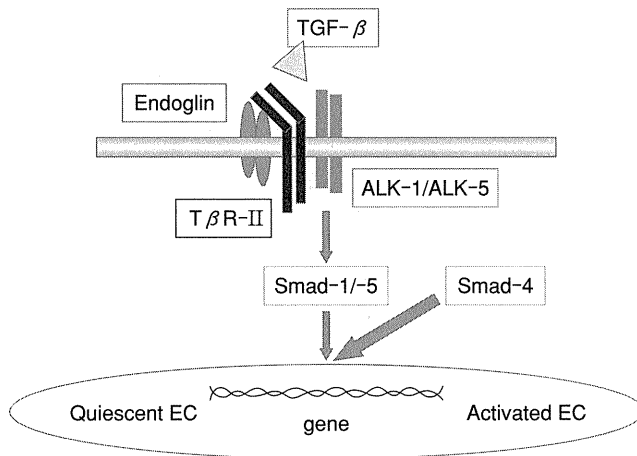


図 13 関連分子の模式図

TGF: transforming growth factor
 ALK: activin receptor-like kinase
 EC: endothelial cell

常染色体優性遺伝を示す家族性ポリポージスと HHT を合併している家系の検討を行った結果, *Smad4* 蛋白をコードする遺伝子との関連性が浮上してきた (JP-HHT 型). 2005 年, 遺伝子は明らかでないが第 5 染色体と疾患との連鎖の報告 (HHT3 型), 2006 年, 第 7 染色体と疾患連鎖の報告へと続いた (HHT4 型) (表 8)¹²⁻¹⁸⁾.

このように疾患関連遺伝子の存在が家系連鎖解析をもとに徐々に明らかとなった結果, これらの遺伝子が調節している分子は, Marfan 症候群, Ehlers-Danlos 症候群, 肺高血圧症などと関連が示唆されている transforming growth factor (TGF)- β のシグナル伝達調節作用に関与する一連の分子であることに注目が集まった¹⁹⁾. この関連分子の模式図を図 13 に示す. TGF- β のシグナルがエンドグリンを通じて細胞内に伝達され, *Smad* を経由して内皮細胞の核に伝わる. その過程で一連の分子の遺伝子変異が存在することにより, 内皮機能になんらかの異常が生じると考えられている. すなわちエンドグリンは細胞膜に存在して TGF- β 1, β 3 と結合する TGF- β の受容体関連蛋白質で, 特に心血管系の血管内皮に多く存在している.

ALK-1 も, 同様に細胞膜に存在しエンドグリンの存在下でリン酸化される蛋白質である. また *Smad* は *ALK-1* によって活性化される蛋白で, そのうちの *Smad4* は *Smad* ファミリーの共通のメディエーターである. 特に *Smad4* は血管のリモデリングに関連するとされている. なんらかの機序により HHT 患者では, エンドグリンを含め一連の分子の機能変化などのために内皮細胞機能異常も関連して血管構築が脆弱となり様々な血管性病変が全身に引き起こされる可能性が推察されている^{20,21)}.

本邦では, 秋田県において HHT の家系調査が積極的に行われ HHT1 型の変異の存在が確認されている²²⁾. 臨床的に HHT1 型は, 肺 AVM や肺動静脈瘻を高頻度に合併すること, HHT2 型は比較的軽症であるが時に原発性肺高血圧症との関連を認めるとする報告は, 病態解明のカギになる可能性がある²³⁾.

4. 関連分子とモデル

病態の解明に向けて, HHT に合併する脳 AVM, 家族性・孤発性の脳 AVM, 脳動脈瘤などの脳血管障害

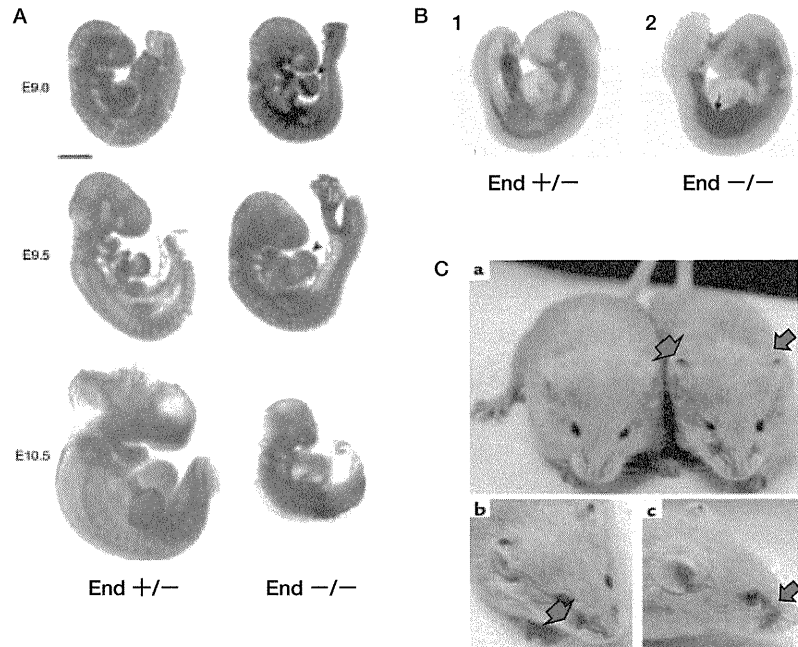


図 14 HHT の動物モデル (Bourdeau A, et al. J Clin Invest. 1999; 104: 1343-51²⁹⁾より)

A: 胎生期の変化, B-2: 消化管出血を示す (矢印),
C: 赤い矢印は, 耳の粘膜, 鼻の粘膜の病変.

において血管形成関連遺伝子の検討は精力的に行われている²⁴⁻²⁸⁾。しかしながら, HHT の一連の臨床病態を説明しうる決定的な遺伝子レベル・蛋白質レベルでの解明が十分になされていないのが現状である。現在, 解析が進んでいるいくつかの動物モデルに関して概説する (図 14)²⁹⁻³¹⁾。

1999 年, Bourdeau らによりエンドグリン欠損マウスが作製された²⁹⁾。エンドグリンホモ欠損マウスでは小さいながら発育してくるが, 胎生 9.5 日頃になると心臓原器が形成される部位の周囲に edematous な変化を生じ, 胎生 11.5 日目までに脈管発育不全をきたして全例死亡する (図 14A)。図 14B-2 に示すように消化管出血を併発する。一方, エンドグリンヘテロ欠損マウスでは胎生致死ではないものの, 生後 3~9 カ月には 50% のマウスが鼻出血や耳に telangiectasia を認めた (図 14C)。エンドグリン遺伝子の変異をもつマウスの場合でも全例が発症するわけではないことが示された。この結果は HHT の患者家系の発病状況などを説明しうる実験結果としても注目される。次いで, 頭蓋内病変を合併する貴重な動物モデルでの報告が, 同様のエンドグリン欠損マウスを用いて 2003 年になされた³¹⁾。この報告ではヘテロ欠損マウスの一部におい

て, 約 50 μ m の脳 AVM や脳動脈の異常拡張などの血管異常の変化が電子顕微鏡学的に捉えられた。

5. 将来展望

最後に, HHT の患者は, 従来, まれな疾患であるとされてきていたが, 近年の注意深い疫学調査・臨床研究報告により, 本邦においても 5000~8000 名に 1 名の割合で患者が存在している可能性が明らかとなってきた^{16,22)}。この疾患は, 多数診療科 (小児科, 内科, 脳外科, 皮膚科, 眼科, 耳鼻科など) にまたがる疾患であること, 発症初期の若年者では症状も軽く, 家族内でも発症様式が一定でないこと, 軽微な鼻出血, 皮膚や粘膜の毛細血管拡張のみを呈している患者は容易に受診していないこと, HHT の患者には耳鼻科医や皮膚科医はたびたび遭遇しているのであるが, 日々の臨床では個別に対応されている可能性がある。このため, 本邦では, いまだこの疾患の病態や患者像を含めその全貌が明確になっていないと思われる。今後, 全国調査などにより疾患の全体像を把握する必要があると考えている^{1,16,18)}。

さらに病態解明に向けては, ハプロ不全とエピジェ

ニックファクターの存在に関して解明をまつことになる。同じ遺伝子が家族性に伝わるにもかかわらず、家族内で症状の発症年齢や臨床症状の表現型やその程度がまちまちであること、また全身血管のすべてに変化を示すことなく特異的な血管にのみ異常な形態変化を引き起こすという現象が理由としてあげられる。これらより、現時点では、この疾患の病態には、environment, blood pressure, oxygenation, sheer forces, hormonal levels などの epigenetic factor の存在が関与していると推察されている。今後、これらに関する研究のさらなる成果に期待する^{23,29,32)}。

謝 辞

飛騨地域における家族性脳 AVM や HHT の家系調査のもととなった脳神経外科開設（昭和 51 年）後のカルテおよびフィルムの保管・管理をしてくださった高山赤十字病院のカルテ室職員の方々、脳動静脈奇形の摘出標本の写真を提供していただいた高山赤十字病院臨床病理診断部長 岡本清尚博士、脳血管障害（もやもや病、脳動脈瘤、脳 AVM）の予防戦略としての分子遺伝学的解明研究のご指導をしていただきました京都大学環境衛生学教室 小泉昭夫教授に深く感謝いたします。

■文献

- 1) Babington BG. Hereditary epistaxis. *Lancet*. 1865; 2: 362-3.
- 2) Rendu H. Epistaxis repetees chez un sujet porteur de petits angiomes cutanes et muqueux. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1896; 13: 731-3.
- 3) Osler W. On a family from of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Johns Hopkins Hosp Bull*. 1901; 12: 333-7.
- 4) Weber FP. Multiple hereditary development angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet*. 1907; 2: 160-2.
- 5) Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Johns Hopkins Hosp Bull*. 1909; 20: 63-73.
- 6) Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 918-24.
- 7) 半田 肇. 第 4 章脳血管性障害 IV脳動静脈奇形. In: 半田 肇, 編. 脳神経外科学. 8 版. 大阪: 永井書店; 1986. p.734-49.
- 8) Lesser BA, Wendt D, Miks VM, et al. Identical twins with hereditary hemorrhagic telangiectasia concordant for cerebrovascular arteriovenous malformations. *Am J Med*. 1986; 81: 931-4.
- 9) McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S, et al. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. *Nat Genet*. 1994; 6: 197-204.
- 10) Shovlin CL, Hughes JM, Tuddenham EG, et al. A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. *Nat Genet*. 1994; 6: 205-9.
- 11) 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.
- 12) Johnson DW, Berg JN, Gallione CJ, et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res*. 1995; 5: 21-8.
- 13) Vincent P, Plauchu H, Hazan J, et al. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet*. 1995; 4: 945-9.
- 14) Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet*. 1996; 13: 189-95.
- 15) 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.
- 16) Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17: 860-71.
- 17) Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, et al. A new locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet*. 2005; 42: 577-82.
- 18) Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, et al. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet A*. 2006; 14(140): 2155-62.
- 19) Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet*. 2006; 43: 97-110.
- 20) ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGFbeta signalling in vascular development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8: 857-69.
- 21) Dallas NA, Samuel S, Xia L, et al. Endoglin (CD105): a marker of tumor vasculature and potential target for therapy. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 1931-7.
- 22) 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.
- 23) Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). *Respiration*. 2007; 74: 361-78.
- 24) Inoue S, Liu W, Inoue K, et al. Combination of link-

- age and association studies for brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2007; 38: 1368-70.
- 25) Matsubara S, Bourdeau A, terBrugge KG, et al. Analysis of endoglin expression in normal brain tissue and in cerebral arteriovenous malformations. *Stroke*. 2000; 31: 2653-60.
- 26) Alberts MJ, Davis JP, Graffagnino C, et al. Endoglin gene polymorphism as a risk factor for sporadic intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 1997; 41: 683-6.
- 27) Pawlikowska L, Tran MN, Achrol AS, et al. Polymorphisms in transforming growth factor-beta-related genes ALK1 and ENG are associated with sporadic brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2005; 36: 2278-80.
- 28) Bourdeau A, Cymerman U, Paquet ME, et al. Endoglin expression is reduced in normal vessels but still detectable in arteriovenous malformations of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Am J Pathol*. 2000; 156: 911-23.
- 29) Bourdeau A, Dumont D, Letarte M. A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest*. 1999; 104: 1343-51.
- 30) Jacobson BS. Hereditary hemorrhagic telangiectasia a model for blood vessel growth and enlargement. *Am J Pathol*. 2000; 156: 737-42.
- 31) Satomi J, Mount RJ, Toporsian M, et al. Cerebral vascular abnormalities in a murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke*. 2003; 34: 783-9.
- 32) Kadoya C, Momota Y, Ikegami Y, et al. Central nervous system arteriovenous malformations with hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of a family with three cases. *Surg Neurol*. 1994; 42: 234-9.
- 〈竹中勝信〉

3

遺伝子型と臨床病型の関連

POINTS

- HHT には現在 HHT1~4 のほか、若年性腸管 polyposis を伴う JP-HHT の 5 型が知られている。
- その原因遺伝子は、HHT1 がエンドグリン (*ENG*) 遺伝子、HHT2 が activin A receptor type-like kinase 1 (*ACVRL-1*, あるいは *ALK-1*), JP-HHT が *MADH4* (*SMAD4*) である。
- 遺伝子型 (genotype) と臨床病型 (発現型, phenotype) に関して、HHT1 と HHT2 が詳細に検討されている。
- 動静脈奇形 (AVM) の頻度は肺 AVM (PAVM), 脳 AVM (CAVM) が HHT1 で高く、一方、肝 AVM (HAVM) は HHT2 に高率である。
- 皮膚粘膜の末梢血管拡張については、鼻粘膜、口腔粘膜では HHT1, HHT2 とそれぞれ 90%, 80% の患者にみられ、両遺伝子型間での差はないが、皮膚の血管拡張は HHT2 での頻度が高い。
- 症状発現の年齢は鼻粘膜、口腔粘膜では HHT1, HHT2 とともに若年からみられるが、HHT1 でより若年層から出現する。
- 性差については HHT1, HHT2 とともに内臓の AVM が女性に多く、皮膚粘膜血管拡張には明らかな差はみられない。

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (hereditary haemorrhagic telangiectasia, HHT または Rendu-Osler-Weber 病) は、全身の多臓器にまたがる血管の形成異常を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である¹⁻⁵⁾。その発生頻度はかなりの幅がみられるが、数千人から 10,000 人に 1 人程度であると報告されている¹⁻⁵⁾。

HHT の臨床症状・所見は基本的に中間に毛細血管を介さない動静脈の直接連結に起因している^{1,2)}。したがって、その結果起こる皮膚・粘膜の末梢血管拡張はいずれの部位にも起こりうるが、口腔や鼻腔、結膜、指尖などが好発部位であり、特に鼻腔粘膜の末梢血管拡張に起因する鼻出血が初発症状となることが多く、かつ最もよくみられる臨床症状である^{1,2)}。さらに、より大きな動静脈奇形 (arteriovenous malformation, AVM) は、おもに肺 (pulmonary AVM; PAVM), 脳 (cerebral AVM; CAVM), および肝臓 (hepatic AVM; HAVM) に起こりやすく、その発症頻度はそれぞれ 15~35%, 5~13%, 32%とされている³⁾。

しかしながら、上記の血管異常に基づく臨床病型 (phenotype) には HHT の病因となる遺伝子異常

(genotype) によってかなりの差異がみられる^{2,3)}。これまで HHT の原因遺伝子として少なくとも複数の遺伝子が同定・推定されており、HHT はそれに応じて HHT1~HHT4 に細分類される²⁻⁵⁾。このなかでエンドグリン (endoglin) をコードする *ENG* 遺伝子、*ALK-1* 蛋白をコードする activin A receptor type-like kinase 1 (*ACVRL-1*) 遺伝子がそれぞれ HHT1, HHT2 の責任遺伝子として確認されて以来^{6,7)}、両遺伝子の変異型が詳細に報告された²⁻⁴⁾。このほかに、HHT3 でその原因遺伝子のローカスが第 5 染色体に局在していること⁸⁾、HHT4 では第 7 染色体に原因遺伝子が存在することが推定されている⁹⁾。また、近年若年性の腸管ポリープと HHT を併せ持つ症例において、*MADH4* (*SMAD4*) 遺伝子の病的変異を有することが報告された^{10,11)}。上記の病型と原因遺伝子に関して表 9 に整理する^{4,5)}。

本稿ではこのなかで、特に HHT1 と HHT2 を中心に、その他の HHT との比較を含めて遺伝子型と臨床病型との相関を述べ、それぞれの代表症例を提示する。

表9 HHTの病型と原因遺伝子

病型	遺伝子	(染色体局在部位)	蛋白
HHT1	ENG	(9q33-34)	Endoglin
HHT2	ACVRL-1	(12q11-14)	ALK-1 (activin receptor-like kinase)
HHT3	?	(5)	?
HHT4	?	(7p14)	?
?	MADH4	(18q21.1)	SMAD4

(文献4より, 一部改変)

表10 HHT1, HHT2 およびそれ以外のHHTにおける内臓病変の頻度

	HHT1	HHT2	HHT?	p
PAVM	167/343 (48.7%)	6/114 (5.3%)	27/60 (45%)	1.2×10^{-16}
CAVM	38/260 (14.6%)	1/76 (1.3%)	4/42 (9.5%)	0.0015
CAVM+PAVM	22/253 (8.7%)	0/67 (0%)	1/38 (2.6%)	0.012
HAVM	11/144 (7.6%)	13/32 (40.6%)	7/33 (21.2%)	8.7×10^{-2}
GI telangiectasia	56/78 (71.8%)	19/29 (65.5%)	11/16 (68.8%)	NS

GI telangiectases: 消化管粘膜の末梢血管拡張, HHT?: HHT1, HHT2 以外のHHT, p: HHT1 とHHT2 の比較

(文献3より, 一部改変)

1. 遺伝子型と臨床病型の関連

a. 遺伝子型と動静脈奇形 (AVM)

AVMのうちまずPAMVに関しては、HHT患者とその家族1,291名を対象としたLetteboerら³⁾オランダグループの大掛かりな研究によると、343名のHHT1確定症例のうち、167例(48.7%)にPAVMが認められた。一方、HHT2の114症例ではPAVMは6例(5.3%)に認められたのみであった(表10)。また、Sabbàら¹²⁾は、PAVMの頻度をHHT1で75%、HHT2で44%と報告している。さらに、Cottinら⁴⁾による総説では、上記Letteboerらの報告を含めた複数報告の総計として、PAVMはHHT1では662症例中325例(49%)に、HHT2では509症例中58例(11%)に確認できたとしている。

以上のように、PAVMは明らかにHHT1において、HHT2に比し圧倒的に頻度が高いといえる。一方、HHT1, HHT2以外のHHT症例では60例中27例(45%)でPAMVが確認された(表10)³⁾が、MADH4遺伝子変異に起因する若年性ポリポーシスとHHTの症例でのPAVM頻度に関しては不明である。

CAVMの頻度は上記のLetteboerら³⁾の報告によると、解析できたHHT1の260症例中38例(14.6%)に認められ、これに対してHHT2では76症例中わずか1例(1.3%)にのみCAVMが認められた。特に、PAVMとCAVMの両方が確認できた症例はHHT1群にのみ22例(8.7%)であり、PAVM同様、CAVMの頻度はHHT1に有意に頻度が高い病態といえよう。ちなみにHHT1, HHT2以外のHHT症例では42例中4例(9.5%)にCAVMが認められた(表10)。

一方、HAVMの頻度に関しては、PAVM, CAVMとは反対に、HHT1症例では144例中11例(7.6%)、HHT2症例では32例中13例(40.6%)で確認され、HAVMは圧倒的にHHT2に頻度の高い病態といえることができる³⁾。なお、HHT1, HHT2以外のHHT症例では33例中7例(21.2%)にHAVMが確認されている(表10)。

b. 遺伝子型と皮膚粘膜病変

疾患の名称にもなっている末梢血管の拡張に関する遺伝子型と臨床病型との相関に関しては、Letteboerら¹³⁾の報告に詳しく述べられている。すなわち、HHT1の56家系268症例と、HHT2の39家系130症例での

検討では、まず末梢血管拡張の年齢分布が HHT1 で有意に若く、男女差に関しては HHT1 と HHT2 間に差は認められなかった。それ以外のさまざまな皮膚粘膜部位における末梢血管拡張の HHT1 と HHT2 における頻度に関しては表 11 にまとめた。鼻腔粘膜病変は HHT1 の 219 例、HHT2 の 108 例で検討され、それぞれの有所見率が 95% と 93% と高率で、遺伝子病型による差は認められなかった。口唇、舌、口腔内粘膜における毛細血管拡張は HHT1、HHT2 もほぼ同様で約 80% に認められた。一方、皮膚の毛細血管拡張病変は

HHT1 で 59%、HHT2 で 74% に認められ、HHT2 で有意に頻度が高かった。また、結膜の毛細血管拡張はともに頻度が低く、HHT1 で 13%、HHT2 で 15% であったと報告されている。

年齢による毛細血管病変の発現頻度の差に関して、Letteboer ら¹³⁾によると年齢とともに頻度は増していくが、特に鼻腔粘膜と口腔の病変は、元来頻度の高いことの 1 つの理由として他臓器より早期に発現することが推定されている。さらに、HHT1 の患者で HHT2 よりも若い年齢層から出現し、年齢 0~20 歳の

表 11 HHT1 および HHT2 症例における皮膚・粘膜病変の末梢血管拡張の頻度

	HHT1			HHT2		
	男性	女性	総数	男性	女性	総数
鼻粘膜 (%)	n=99 92 (92.9)	n=120 117 (97.5)	n=219 209 (95.4)	n=46 45 (97.8)	n=62 55 (88.7)	n=108 100 (92.6)
口腔粘膜 (%)	n=116 88 (75.9)	n=152 125 (82.2)	n=268 213 (79.5)	n=52 40 (76.9)	n=78 65 (83.3)	n=130 105 (80.8)
舌	65 (56.0)	108 (71.1)	173 (64.6)	33 (63.5)	53 (67.9)	86 (66.1)
口唇	70 (60.3)	101 (66.4)	171 (63.8)	32 (61.5)	47 (60.3)	79 (60.8)
口腔	36 (31.0)	63 (41.4)	99 (36.9)	16 (30.8)	27 (34.6)	43 (33.1)
結膜 (%)	18 (15.5)	18 (11.8)	36 (13.4)	10 (19.2)	9 (11.5)	19 (14.6)
皮膚すべて (%)	55 (47.4)	103 (67.8)	158 (59)	39 (75.0)	57 (73.1)	96 (73.8)
上肢、手	36 (31.0)	85 (55.9)	121 (45.1)	36 (69.2)	45 (57.5)	81 (62.3)
顔面	34 (29.3)	43 (28.3)	77 (28.7)	22 (42.3)	30 (38.5)	52 (40.0)
胸部	5 (4.3)	16 (10.5)	21 (7.8)	8 (15.4)	7 (9.0)	15 (11.5)
頸部	9 (7.8)	14 (9.2)	23 (8.6)	6 (11.5)	2 (2.6)	8 (6.1)
下肢、足	3 (2.6)	1 (0.7)	4 (1.5)	2 (3.8)	1 (1.3)	3 (2.3)
腹部	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

(文献 13 より、一部改変)

表 12 HHT1 および HHT2 における内臓病変の頻度と性差との関係

	男性	女性	p
HHT1			
PAVM	58/143 (40.6%)	109/200 (54.5%)	0.011
CAVM	14/109 (12.8%)	24/151 (15.9%)	0.49
PAVM+CAVM	6/105 (5.7%)	16/148 (10.8%)	0.16
HAVM	1/56 (1.8%)	10/88 (11.4%)	0.035
GI telangiectases	23/33 (69.7%)	33/45 (73.3%)	NS
HHT2			
PAVM	2/50 (4%)	4/64 (6.3%)	0.593
CAVM	0/28 (0%)	1/48 (2.1%)	0.442
PAVM+CAVM	0/27 (0%)	0/40 (0%)	NS
HAVM	2/12 (16.7%)	11/20 (55%)	0.033
GI telangiectases	11/16 (68.8%)	8/13 (61.5%)	NS

GI telangiectases: 消化管粘膜の末梢血管拡張

(文献 3 より、一部改変)

グループの90%に鼻粘膜病変が認められる。同様に、口腔粘膜の血管拡張もHHT1では若年層から起こりやすく、21~30歳の年齢層で87%に認められるのに対し、HHT2では口腔粘膜の病変は約10年遅れて発現し、31~40歳の年齢層で88%に確認されたと報告されている。また、皮膚の毛細血管拡張の認められる部位は年齢とともに増加するが、HHT1症例のほうがHHT2症例よりも、より多くの部位に病変が分布している。

c. 遺伝子型とその他の臨床的特徴との相関

遺伝子型と臨床病型に関して、これまで述べたHHTの各病型と性差との間にいかなる関係が存在するかについて詳述した報告は少ない。PAVMに関してはHHT1でより女性に頻度が高く男女比は1.5:1から1.9:1と報告されている⁴⁾が、Letteboerら³⁾の報告もこの内臓病変が男性よりも女性に頻度が高い傾向があることを示しており、特にHHT1でのPAVMが有意に女性に頻度が高いこと、HAVMではHHT1、

HHT2いずれの病型でも女性に有意に多いことが確認された(表12)。一方、皮膚粘膜病変に関しては、各部位における頻度ともHHT1とHHT2間に男女差は認められなかった(表11)。

HHT各病型との重症度・予後については詳細を記

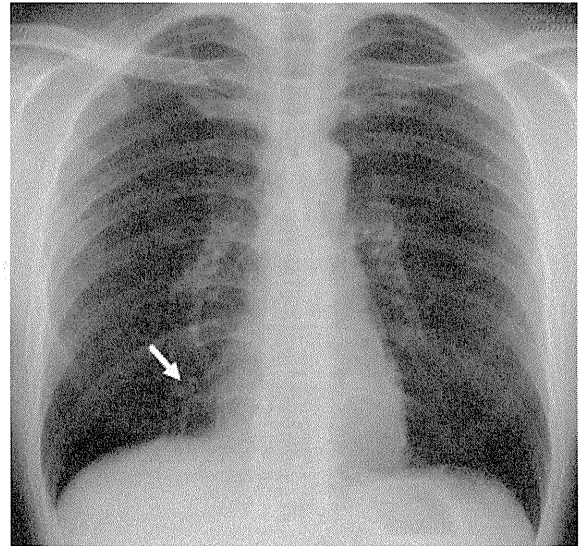


図15 HHT1症例の胸部X線写真

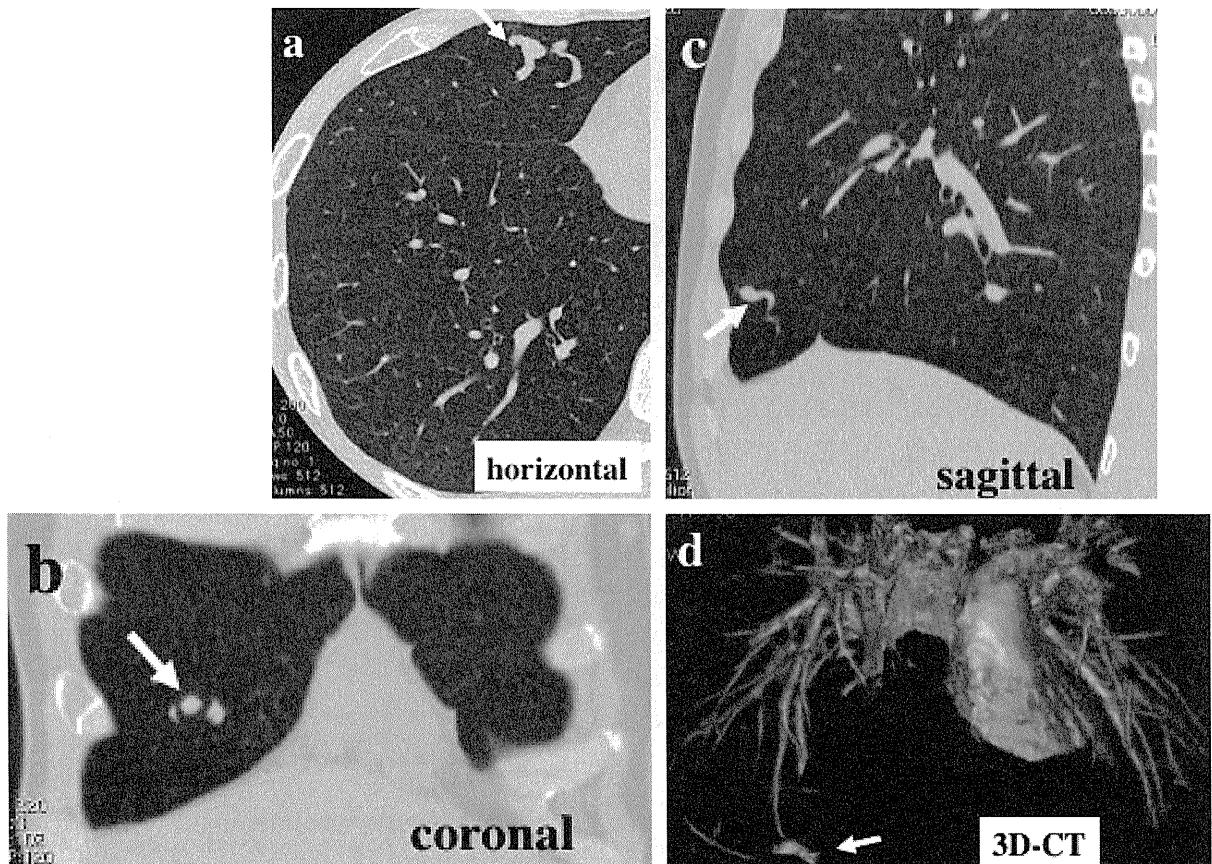


図16 HHT1症例の胸部HRCT画像所見

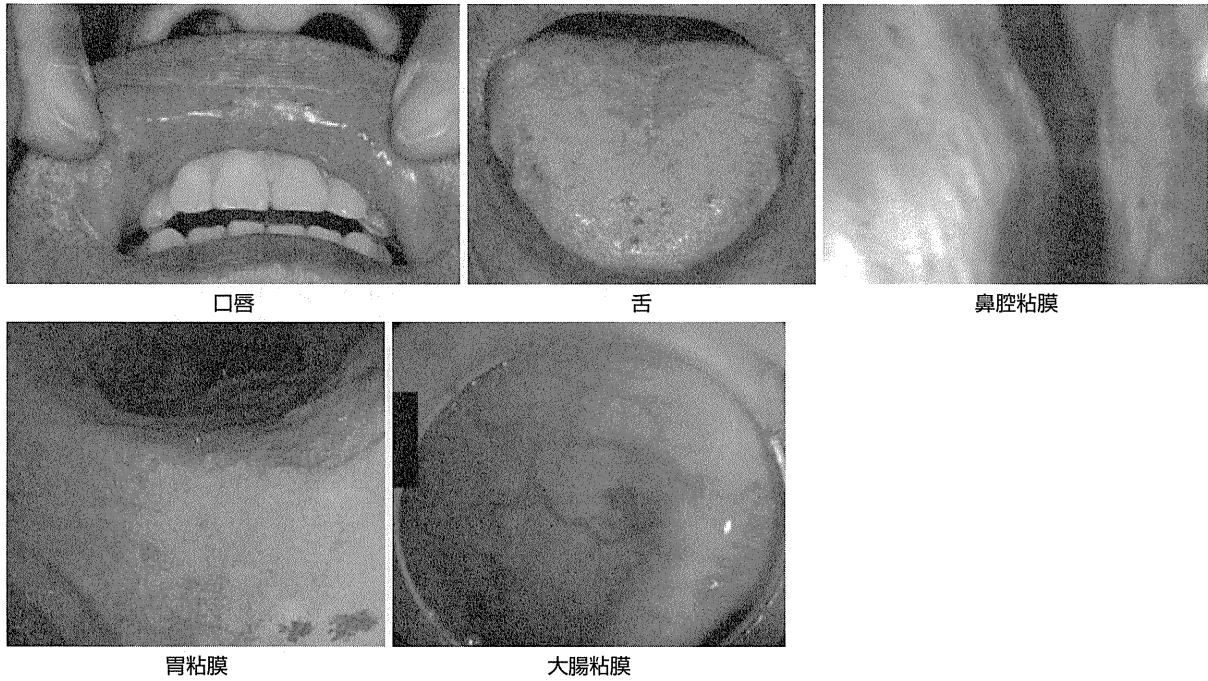


図 17 HHT2 症例の皮膚粘膜の末梢血管拡張所見

載した報告はこれまでのところほとんどない。一般には多くの患者は鼻出血と末梢血管拡張のみの臨床症状・所見にとどまり、予後は悪くなく、正常者と同等の生存期間を得ることができると報告されている⁵⁾。

2. 遺伝性出血性末梢血管拡張症の各遺伝子型の実際の症例

原因遺伝子の変異が確認できた HHT1, HHT2 の典型的な症例を各 1 例ずつ呈示する。

a. HHT1 の 1 例

37 歳男性。30 歳時より気管支喘息で加療されていた。健診で胸部 X 線の異常を指摘され、紹介受診した。これまでしばしば鼻出血の既往あり。娘にも鼻出血がみられる。胸部 X 線写真では右下肺野心陰影に接して異常陰影が認められる (図 15)。胸部高解像度 CT (HRCT) では、怒張し蛇行した血管の融合像が認められ、そのイメージは再構築した 3D-CT で明瞭であり、単発性の PAVM と診断した (図 16a~d)。身体所見で舌、鼻粘膜に末梢血管拡張が認められ、PAVM によるシャント率は 10.3% であった。Curaçao の診断基準の 3 項目を満たし、HHT の確実例と診断された。本症例では喘息の合併もあることから、PAVM に対する塞栓術は施行せず、胸腔鏡下に右中葉を部分切除した。病理組織では PAVM に合致した所見が得られた。

遺伝子変異検索の結果、ENG 遺伝子に c. 1134+1G→

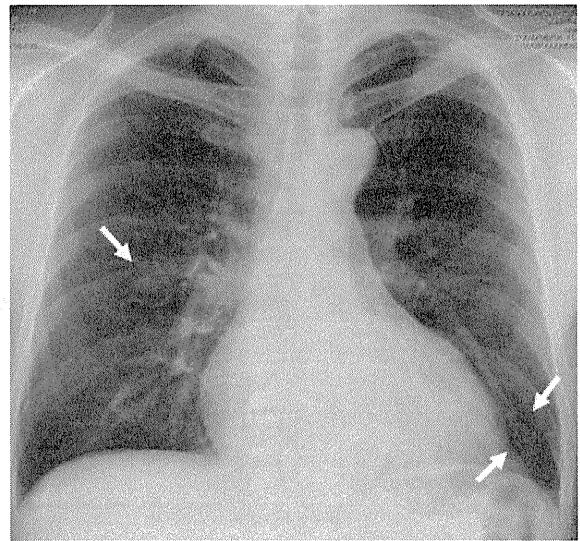


図 18 HHT2 症例の胸部 X 線写真

A (p. A378A) 変異を検出した。この変異は同遺伝子のイントロン 8 の最初の塩基に G→A の変換がみられるもので、アミノ酸コドンには変化がないが、スプライス異常を起こす変異であり、すでに報告されている²⁾。以上から、本症例は HHT1 と確定診断された。

b. HHT2 の 1 症例

55 歳男性。胸部異常陰影を主訴に紹介受診した。ほぼ連日の鼻出血症状があり、家族歴でも母親に鼻出血と口唇の末梢血管拡張がみられる。身体上、背部皮膚、口唇、

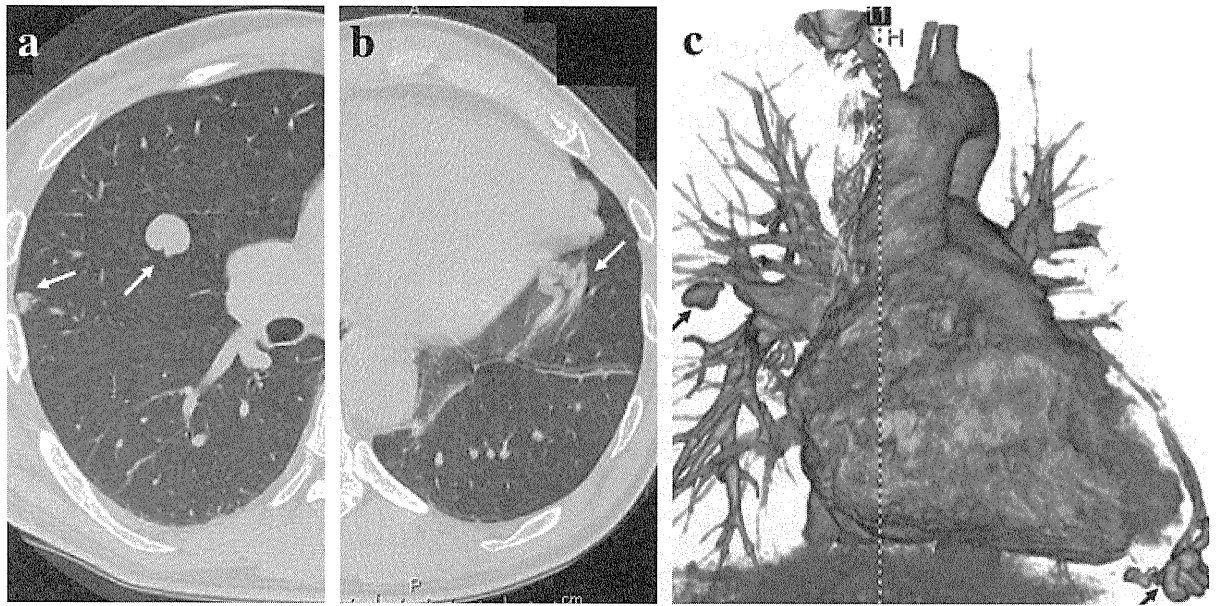


図 19 HHT2 症例の胸部 HRCT と再構成 3D 画像所見

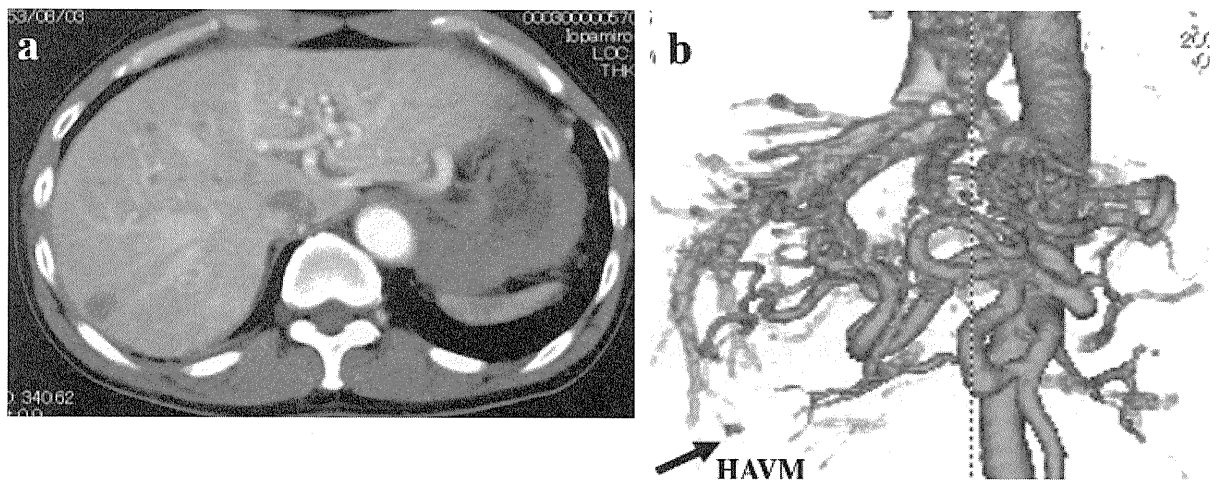


図 20 HHT2 症例の腹部造影 CT と腹部血管再構成 3D 画像

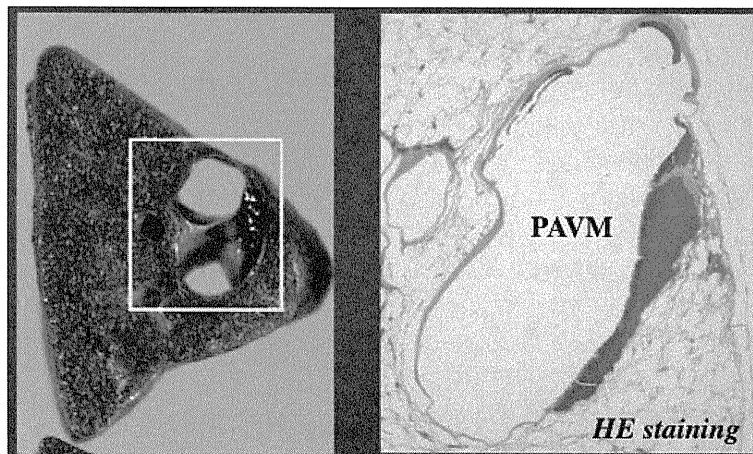


図 21 HHT2 症例の VATS 下舌区切除標本: マクロ所見とミクロ所見

舌、鼻腔に末梢血管拡張が認められ、内視鏡検査で胃、大腸粘膜も毛細血管拡張が確認された(図17)。胸部X線写真では右上肺野と左下肺野に異常血管病変がみられる(図18)。胸部CTでは右上葉に複数個のPAVMと、左上葉舌区に輸入動脈径が8mmの巨大なPAVMが認められた(図19)。腹部造影CTとその血管再構築3D像では、肝動脈の著明な拡大蛇行とHAVMが認められた(図20)。計測したシャント率は9.5%であった。以上から本例はCuraçaoの診断基準の4項目を満たす、HHTの確実例と診断された。左肺の病変に対してVATS下に下葉S8と舌区の部分切除施行した。切除標本の病理組織学的検査ではPAVMが確認された(図21)。

本症例の原因遺伝子検索ではENG遺伝子には異常は認められなかったが、ACVRL-1遺伝子のエクソン5にcDNA 598番目の塩基のC→Gへの変換に伴う200番目のアミノ酸コドンのアルギニンからグリシンに置換されるミスセンス変異[c. 598C→G (p. R200G)]を確認した。この変異はこれまで報告のない新規の変異である²⁾。以上、本症例はわが国で初めてACVRL-1遺伝子変異の確認されたHHT2の症例である。

■文献

- 1) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000; 91(1): 66-7.
- 2) Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet.* 2006; 43(2): 97-110. Epub 2005 May 6.
- 3) Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, et al. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2006; 43(4): 371-7. Epub 2005 Sep 9.
- 4) Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler disease). *Respiration.* 2007; 74(4): 361-78.
- 5) Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17(7): 860-71. Epub 2009 Apr 1.
- 6) 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(4): 345-51.
- 7) Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet.* 1996; 13(2): 189-95.
- 8) Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, et al. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet.* 2005; 42(7): 577-82.
- 9) Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, et al. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet A.* 2006; 140(20): 2155-62.
- 10) 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.
- 11) Gallione C, Aylsworth AS, Beis J, et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010; 152 A(2): 333-9.
- 12) Sabbà C, Pasculli G, Lenato GM, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(6): 1149-57.
- 13) Letteboer TG, Mager HJ, Snijder RJ, et al. Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(21): 2733-9.
- 14) Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001; 345(5): 325-34.

〈吉村邦彦〉

1

臨床所見の発現経過

POINTS

- 遺伝性出血性末梢血管拡張症は、年齢を重ねるにつれて臨床病型が顕著になっていく。
- 鼻出血は平均約 12 歳で発症し、10 歳までに 1/3、20 歳までに約 80%、30 歳前には 90%が発症する。
- 肺動静脈奇形が診断される年齢は平均 43 歳で、20~75 歳の間で直線的に増加していく。
- 脳動静脈奇形の発達は小児期にほぼ完成する。
- 胃腸末梢血管拡張症からの出血は 50 歳を過ぎてから始まり、年齢を重ねるに従いしばしば重症になっていく。

1. 臨床病型と臨床所見発現の関連

遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) は、出生時にはその症状は明らかでなく、年齢を重ねるにつれて臨床病型が顕著になっていく¹⁻⁴⁾。一般的に、HHT の末梢血管拡張は、経年的に悪化していくことが知られている。個々の皮疹の多くは、通常、家族によって認識され、退行することもあるが、時間経過とともにより顕著になっていく^{1,3)}。罹患した患者においては、ほぼ、同じ頻度で、顔面、口腔内、両手に末梢血管拡張症が発生し、発症平均年齢は一般的に遅いが、小児期までにはみられる。HHT 罹患患者の 30%では、20 歳前に最初に末梢血管拡張症が出現し、その 2/3 では 40 歳以前に出現すると報告されている (表 13)^{3,5)}。

2. 血管異常の発現経過

a. 末梢血管拡張と鼻出血

HHT の末梢血管拡張は年齢とともに増加するため、HHT に関連した出血も同じように増加することが考えられる。鼻腔粘膜は脆弱なため、乾いた空気や繰り返す擦り傷のような小さな刺激により頻回に出血する。鼻出血は HHT における鉄欠乏性貧血を伴い、こうした症状は HHT 患者の QOL を低下させる。鼻出血は平均約 12 歳で発症する⁶⁾。95%の罹患患者は結果的に反復性鼻出血を経験し、10 歳までに 1/3 が発症し、20 歳までに約 80%、30 歳前には 90%が発症する (図 22)^{1,6)}。一般的に、頻回あるいは貧血をきたすような、内科的治療や医療相談をするような患者は多くはない。

b. 肺動静脈奇形の発現経過

肺動静脈奇形 pulmonary arteriovenous malformation

表 13 様々な症状の出現年齢³⁾

年齢	0~9 歳	10~19 歳	20~29 歳	30~39 歳	40~49 歳	50~59 歳	60 歳以上
鼻出血 (n=492)	37%	33%	12%	7%	4%		2%
血管拡張 (n=406)	10%	20%	20%	18%	11%	5%	10%
消化管出血 (n=114)	4%	7%	11%	25%	18%	21%	4%

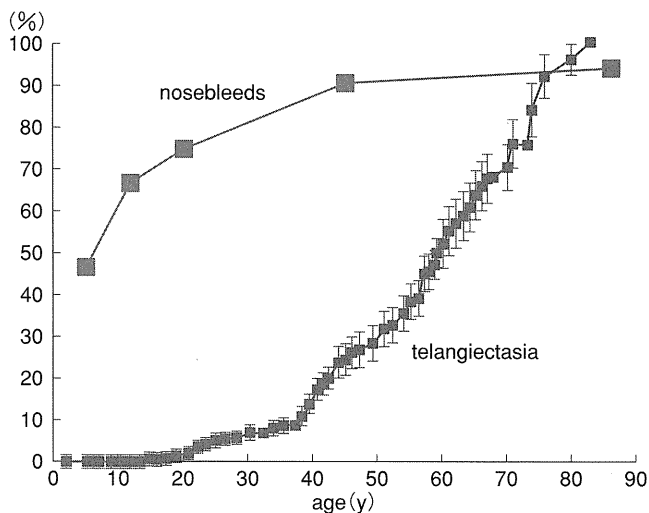


図 22 鼻出血と末梢血管拡張の出現年齢¹⁾

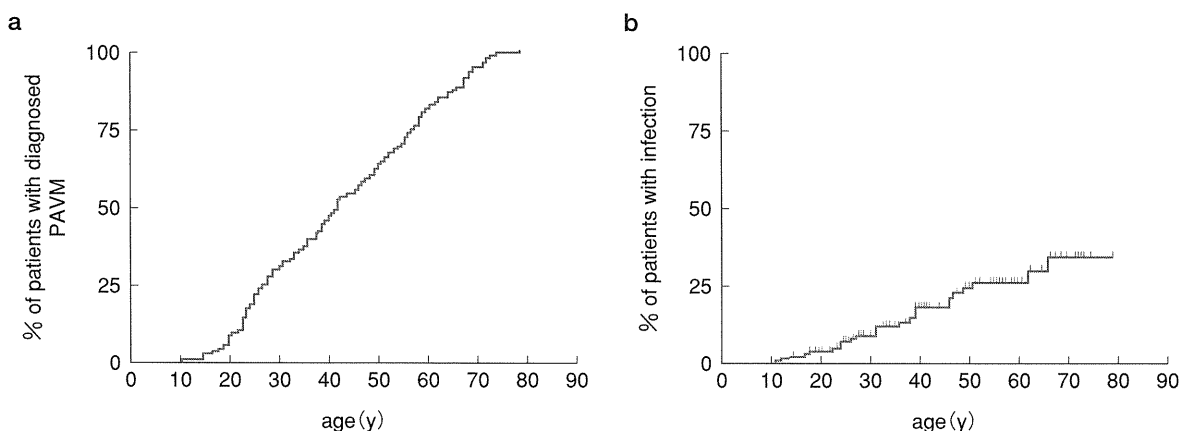


図 23 肺動静脈奇形と感染症の出現年齢⁹⁾

a. 肺動静脈奇形の出現年齢 b. 脳膿瘍を含む重症感染症の出現年齢

(PAVM) は HHT 罹患者の少なくとも約 30~50% に発生する^{1,7-9)}。PAVM の発見理由は、HHT の全身検査 29.4%、偶発的な画像所見 15.1%、呼吸困難などの呼吸器症状 22.2%、中枢神経症状 13.5% となっている⁹⁾。PAVM が診断される年齢は平均 43±17 (10~79) 歳と報告されている。Kaplan-Meier 曲線で見ると、PAVM の診断は 20~75 歳の間で直線的に増加していくと報告されている (図 23a)⁹⁾。PAVM に起因する脳膿瘍の発生頻度も PAVM ほど急峻ではないが年齢とともに緩やかに増加すると報告されている (図 23b)⁹⁾。

c. 脳および脊髄動静脈奇形の発現経過

脳動静脈奇形 pulmonary arteriovenous malformation (CAVM) は HHT 罹患者の少なくとも約 10~20% に発生する^{1,10)}。最近、CAVM の発達は小児期にほぼ完成すると報告されている¹¹⁾。一方、一般的な AVM の発達

は、ほとんどの症例においては思春期の終わりまでに完成すると報告され、妊娠中などの状況においてさらに増大すると報告されている^{12,13)}。しかし、このような血管の異常や成長に関しては、HHT 遺伝子変異のみならず通常の血管の生理学的知見に基づくとされている^{1,2)}。脊髄動静脈奇形 spinal arteriovenous malformation (SAVM) はまれに出現するが、時に四肢麻痺のような重篤な合併症を伴うこともある。SAVM の発現経過に関しては現在のところ報告がみられない^{1,2)}。

d. 脳および脊髄動静脈奇形の発現経過

HHT 罹患者の肝臓を CT により系統的に画像診断した報告によれば、肝動静脈奇形 hepatic arteriovenous malformation (HAVM) の頻度は 74%¹⁴⁾、そして超音波検査による他の検討では 41% であった¹⁵⁾。しかし、症状があるのは少数 (CT 検査では 8%¹⁵⁾) であっ

た。内臓動脈奇形の発生頻度は変異した遺伝子に起因し、PAVMとCAVMは、ACVRL1よりもENG(HHT1)の変異に多く起因し、HAVMはHHT2により多く起因し^{1,16)}、両型の異常をもつHHT患者においてはこれらのすべての病変がみられる^{1,16)}。HAVMの発現経過に関しても現在のところ報告がみられない^{1,16)}。

e. 消化管の末梢血管拡張

末梢血管拡張症は、消化管のすべての場所に出現するが、最も一般的には、胃と小腸(十二指腸)が罹患する^{1,2)}。結果的にすべてのHHT患者のうち約1/4で消化管出血がみられる^{1,17,18)}。通常、胃腸末梢血管拡張症からの出血は50歳を過ぎてから始まり、ゆっくりではあるが持続的で、しばしば年齢を重ねるに従い重症になっていく^{1,17)}。HHT患者においては、出血の原因となるような特別の食事、行動、薬物は報告されていない。鼻出血や消化管出血は軽度から重度の貧血を惹起し、時に鉄剤の補充療法が必要になり、非常にまれではあるが輸血を必要とすることもある。

3. 臨床病型の発現と予後の関連

病態生理学的視点からHHTの平均余命に関連して1973~1997年のHHT57例の前向き研究¹⁹⁾と、70例のHHT罹患と非罹患患者の後向き研究²⁰⁾が報告されている。これらの研究によると、遅く発症した患者では死亡率が増加するという報告はみられないが、60歳未満あるいは小児期の死亡を除いた若年成人で発症したHHT患者では死亡率が増加すると報告されている。これらの報告は、AVMに起因する初期死亡を示す、特に小児期や若年成人のCAVM出血¹¹⁾、妊娠関連の妊婦死亡²¹⁾の研究成績とも一致する。一方、前述のKjeldsenらの報告¹⁷⁾では、重度の鼻出血あるいは胃腸出血による初期死亡が強力な予後予測であるとしている。また、300例あるいは562例のHHT患者における平均余命に関する最近の研究^{22,23)}によると、HHT生存率は良好になっていることが示唆されているが、HHTの予後に関しては、今後のピアレビューが待たれる。

■文献

- 1) Shovlin CL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Pathology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* (2010), doi: 10.1016/j. bre. 2010.07.001
- 2) Dupuis-Gorod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1447-56.
- 3) 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia). GRJ GeneReviewsJapan. <http://grj.umin.jp>
- 4) 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(7): 702-12.
- 5) Plaschu H, de Chadavrevian JP, Bideau A, et al. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet*. 1989; 32: 291-7.
- 6) Berg J, Porteous M, Reinhardt D, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endogline and ALK1 mutations. *J Med Genet*. 2003; 40: 585-90.
- 7) Kjeldsen AD, Oxhøj H, Anderson PE, et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Int Med*. 2000; 248: 255-62.
- 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 Mut*. 2002; 19: 140-8.
- 9) Cottin V, Chinet T, Lavole A, et al. Pulmonary arteriovenous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. A series of 126 patients. *Medicine*. 2007; 86(1): 1-17.
- 10) Kjeldsen AD, Oxhøj H, Anderson PE, et al. Clinical symptoms according genotype amongst patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med*. 2005; 258: 349-55.
- 11) Krings T, Chung SM, Ozanne A, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in children: endovascular treatment of neurovascular malformations. Result in 31 patients. *Neuroradiology*. 2005; 47: 946-54.
- 12) Gammon RB, Miska AK, Keller FS. Osler-Weber-Rendu disease and pulmonary arteriovenous fistulas. Deterioration and embolotherapy during pregnancy. *Chest*. 1990; 98: 1522-4.
- 13) Shovlin CL, Winstock AR, Peters AM, et al. Medical complications of pregnancy in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Quart J Med*. 1995; 88: 879-87.
- 14) Ianora AA, Memeo M, Sabba C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology*. 2005; 230: 250-9.
- 15) Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, et al. Doppler

- ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia—results of extensive screening—. *Ultraschall Med.* 2004; 25: 348-55.
- 16) Kjeldsen AD, Moller TR, Brusgaard K, et al. Clinical symptoms according to genotype amongst in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Int Med.* 2005; 258: 349-55.
- 17) Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 415-8.
- 18) 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.
- 19) Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med.* 1999; 245: 31-9.
- 20) Sabba C, Pasculli G, Suppressa P, et al. Life expectancy in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *QJM.* 2006; 99: 327-34.
- 21) Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, et al. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia: suggested approach for obstetric services. *BJOG.* 2008; 115: 1108-15.
- 22) de Gussen EM, Edward GP, Westermann CJJ, et al. Life expectancy of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hematol Meet Rep.* 2009; 3(4): 11-2.
- 23) Goodwin J, Nisenbaum R, Edwards C, et al. Survival in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hematol Meet Rep.* 2009; 3(4): 12.

〈塩谷隆信 佐竹将宏〉