

# 遺伝性出血性毛細血管拡張症

小宮山雅樹

## Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia

Masaki KOMIYAMA, M.D.

Department of Neuro-Intervention, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

**Summary:** Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), also known as Osler-Rendu-Weber disease, is an autosomal dominant disorder that results from multi-system vascular dysplasia. It is not a rare condition, but is under-recognized, and is characterized by the presence of mucocutaneous telangiectases and arteriovenous malformations (AVMs) of the brain, lung, liver, and spinal cord. Neurological manifestations may develop due to paradoxical embolisms from a pulmonary AVM or hemorrhage of AVMs of the brain and spinal cord. This article summarizes the clinical features of HHT as well as its treatment, and also emphasizes the need for a high index of suspicion for this disease in patients with characteristic clinical manifestations.

### Key words:

- ・ brain arteriovenous malformation
- ・ hereditary hemorrhagic telangiectasia
- ・ hepatic arteriovenous malformation
- ・ pulmonary arteriovenous malformation
- ・ Osler-Rendu-Weber disease

Surg Cereb Stroke  
(Jpn) 43: 193-200, 2015

### はじめに

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) は、皮膚・粘膜の毛細血管拡張や多臓器の動静脈奇形を特徴とし、常染色体優性遺伝をする疾患である。鼻出血、脳出血、脳梗塞、脳膿瘍、呼吸不全、咯血、胸腔内出血、肝不全、心不全、消化管出血、鉄欠乏性貧血など多彩な臨床像を呈する。そのため複数の専門科 (脳血管内治療科、脳神経外科、神経内科、放射線科、耳鼻咽喉科、皮膚科、消化器内科、肝臓内科、循環器内科、呼吸器内科、呼吸器外科、小児科、遺伝カウンセラーなど) にわたる集学的なアプローチが必要であるが、

疾患自体の医療側・患者側、両者における認知度が低いことから、必ずしも HHT の診療環境は良好とはいえない。その認知度や診療環境の向上を目指す患者会や医師の研究会の設立など地道な活動がここ数年に始まり、近く厚生労働省の難病にも指定される予定の HHT の総説を行った。

### 歴 史

HHT は、Sutton<sup>49)</sup> が 1864 年に記載したのが最初とされ、フランスの Rendu<sup>38)</sup> が 1896 年に遺伝性の鼻出血と毛細血管拡張に気づき、その後、いくつかの症例報告が続いた。その中に、後に病名に名前が冠されることとなる米国の Osler<sup>35)</sup> やドイツの Weber<sup>52)</sup> も含まれた。Osler-Rendu-

**Table 1** Clinical diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)

Criteria
1. Spontaneous, recurrent epistaxis
2. Mucocutaneous telangiectases, especially on the tongue, lips, and fingers
3. Visceral arteriovenous malformations (cerebral, pulmonary, hepatic, gastrointestinal and spinal)
4. First-degree relative with a diagnosis of HHT
Diagnosis
Definite: 3 or more criteria present
Probable: 2 criteria present
Unlikely: No or 1 criterion present

Weber 病, 単にオスラー病とも呼ばれるが, 1909 年に Hanes<sup>17)</sup> が HHT と名づけ, 現在はこれが一般的に使われる. 病名には telangiectasia とあるが, 皮膚・粘膜以外は動静脈シャントをもつ病変が基本構築なので注意を要する.

### 臨床的診断基準

HHT の古典的な 3 徴は, 鼻出血, 毛細血管拡張, 家族歴である<sup>35)</sup>. 現在用いられる臨床的診断基準には, 以下の 4 項目がある. ①繰り返す鼻出血, ②粘膜・皮膚の毛細血管拡張, ③肺, 脳・脊髄, 肝臓, 消化管などにある血管奇形, ④第 1 度近親者(first degree relatives)に同様の症状がある. これら 4 項目のうち, 3 つ以上あると確診(definite), 2 つで疑診(probable), 1 つ以下では可能性は低い unlikely とされる<sup>47)</sup> (**Table 1**). この診断基準で unlikely とされても HHT の gene carrier を完全に否定することはできない. 症状を呈するのはある程度の年齢に達してからであり, 小児や若年では germline(生殖細胞系列)で HHT carrier であるのに無症状ということがあるため, 安易に HHT ではないと診断はできない. 家族歴のない小児例での HHT の診断は難しく, 他の疾患との鑑別を含め慎重に行う.

### 病理・病因

HHT は血管構築の異常で発症する. 皮膚では毛細血管拡張や細動脈と細静脈間の動静脈シャント, さらにシャントによる細静脈は拡張が認められる<sup>7)</sup>. 臨床的により問題となるのは他の臓器の血管病変であり, これらは動脈と静脈間の直接の動静脈シャントで皮膚の病変とは異なる. 分子レベルでの病因の理解には, transforming growth factor- $\beta$ /bone morphogenetic protein(TGF- $\beta$ /BMP) シグナル経路の理解が必要である. 血管新生に重要な役割をもつ TGF- $\beta$ /BMP シグナル経路の中で共通の役割をもつタンパク質を code する *endoglin(ENG)*, *activin receptor-like kinase type I(ALKI)*, *bone morphogenetic protein receptor II(BMPRII)*, *SMAD4* などの遺伝子に, HHT では変異が

認められる. Satomi ら<sup>43)</sup> の実験により *endoglin* 遺伝子の knock out mouse(homozygous: *Eng* -/-) は血管中膜平滑筋の形成不全のため出生前に死亡するが, heterozygous mouse(*Eng* +/-) の corrosion cast study で, arteriovenous malformation(AVM) などの血管異常や precapillary artery の異常拡張が認められ, *endoglin* 遺伝子のハプロ不全(haploinsufficiency)と血管奇形の形成の関連が示された.

### 遺伝子変異

*ENG* 遺伝子と *ALK1* 遺伝子の変異がわかっており, それぞれ HHT1 と HHT2 と呼ばれる. *ENG* 遺伝子は 9q 染色体(9q33-q34.1)に<sup>46)</sup>, *ALK1* 遺伝子は 12q 染色体(12q11-q14)にある<sup>22)</sup>. また, この 2 つの遺伝子以外の変異も存在する. この *ENG* と *ALK1* は TGF- $\beta$  の信号伝達系に重要な役割を担っている. *ENG* と *ALK1* は主に血管内皮細胞に発現し, TGF- $\beta$ 1 と結合し血管新生の過程に影響する. HHT1 も HHT2 も数多くの変異が知られるが, hot spot はなく, また個々の変異に特有の機能異常が出現するのではないので, ハプロ不全により発症すると考えられている. 多くの患者が HHT1 または HHT2 であるが, 10-15% の患者がどちらにも属さない. 両方の遺伝子変異において, すべての変異の種類(deletion, insertion, missense mutation, splice site change)が認められている.

HHT1 と HHT2 は, 常染色体優性遺伝をし, その浸透率(penetrance)は 40 歳までに 100% 近くなるが, *de novo* の変異はまれである. また, 同じ遺伝子変異であるのに家族間や家族内において症状が異なることが知られている. 肺動静脈瘻は HHT1 に多く, HHT2 により少なく, 脳動静脈奇形は HHT1 に多く, HHT2 には少ない. 肝動静脈瘻は HHT1 に少なく, HHT2 に多い. 消化管の毛細血管拡張は, HHT1 と HHT2 の間で差がない. また, 肺動静脈瘻は HHT1 で女性に多く, 男性には少ない. 肝動静脈瘻は HHT1 と HHT2 とともに女性に多い. 臨床的には, HHT1 のほうが HHT2 よりも鼻出血や毛細血管拡張

がより早期に顕在化し重症である<sup>6)24)28)</sup>。HHT2患者の中で、肺高血圧症も併発する場合があります、その遺伝子変異は *ALK1* のキナーゼ活性領域に集中している<sup>11)</sup>。

若年性ポリポシス (juvenile polyposis) を伴う HHT-juvenile polyposis overlap syndrome が報告され、これは第18染色体(18q21.2)の *SMAD4* 遺伝子の変異による<sup>13)</sup>。肺高血圧症と HHT の両者の臨床症状を呈する第2染色体(2q33)の *BMPRII* の遺伝子変異も知られるようになった<sup>18)51)</sup>。また、第5染色体に locus があり肺病変の多い HHT3<sup>8)</sup>、第7染色体の異常とされ鼻血や毛細血管拡張の症状があまりない HHT4 も報告された<sup>4)</sup>。

## 疫 学

HHT の頻度は 5,000-10,000 人に 1 人とされ<sup>23)</sup>、本邦では 5,000-8,000 人に 1 人とされる<sup>9)</sup>。男女比に関しては、女性のほうが少し多いとする報告(57%)<sup>28)</sup>がある一方で、本邦では男女の差はなかった(50%)<sup>24)</sup>。HHT は世界中に広く認められ、また多くの人種・民族に認められる。HHT1 と HHT2 の頻度は地域によって異なり、本邦では HHT1 が HHT2 の 2.1 倍であったが<sup>24)</sup>、フランスや北イタリアでは、逆に HHT2 のほうが多く、HHT1 の 2.0-2.7 倍であった<sup>26)27)</sup>。

## 鼻 出 血

HHT の症状の中で、最も高頻度(90-95%)の症状が鼻出血である。出血部位は、通常の鼻出血と同様に Kiesselbach's plexus からの出血が多い。鼻出血には以下の 3 要因がある。①薄壁の毛細血管拡張の病変そのもの、②外傷、③脆弱な鼻粘膜。毛細血管拡張の病変だけでは出血することは少なく、軽微な外傷が加わることにより出血する<sup>44)</sup>。診断基準に鼻出血の頻度や重症度は含まれず、その程度・頻度には個人差が大きく、個人の時系列をみても、必ずしも徐々に悪化するとは限らない。多くは 30 歳ぐらいまでには鼻出血は認められるが、中年以降に始まる場合もある。中には大量の輸血を必要とする場合や鼻出血による窒息が致死的になる場合もある。小児では通常の鼻出血はよく認められるため、これが HHT 関連かどうかの判断は難しい。

治療には軟膏塗布、ホルモン療法、止血剤投与、レーザー凝固、電気凝固、動脈結紮、塞栓術、鼻腔内パッキング、鼻粘膜皮膚置換術、外鼻孔閉鎖術などがある<sup>21)</sup>。欧米の HHT の患者間では、できるだけ長期間、できるだけ何もしないのが得策とされている (to do as little as possible for as long as possible)<sup>5)</sup>。ホルモン療法のエストロゲン投与(局所塗布・内服)の効果は一定しない。トラネキサム酸の局所塗布・内服は副作用がなく有効とされる。凝固療法

は重症例には無効なことが多い。繰り返す電気凝固は鼻中隔の穿孔を起こすため禁忌である。レーザーによる焼灼治療も軽症から中程度の鼻出血には一定の効果があるとされるが、重症例では効果は低い。塞栓術は緊急の止血には鼻腔パッキングと合わせて一時的な効果は期待できるが、HHT の鼻出血の治療としての役割はあまりない。鼻粘膜皮膚置換術は出血の多い鼻腔前半分(内側の鼻中隔と底部と外側壁の一部)の粘膜を大腿部から採った中間層皮膚弁で置換する方法であり、鼻腔内の全粘膜を置換するわけではない。両側の治療を一期的に行う<sup>20)44)</sup>。一時的には出血の程度・頻度を減らす、長期的には再発することがある。難治症例には外鼻孔閉鎖術が行われる<sup>55)</sup>。患者の QOL を上げた治療は、外鼻孔閉鎖術だけであったとする報告もある<sup>19)</sup>。

## 皮膚・粘膜病変

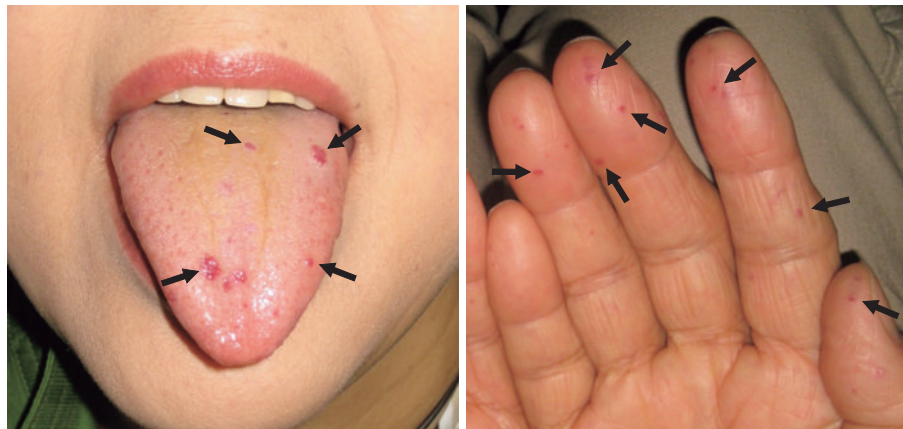
皮膚・粘膜の毛細血管拡張(telangiectasia)は、頭皮、顔面、口唇、口腔粘膜、舌、耳、結膜、体幹、四肢、手、指などに認められるが、全身のどこにでもできる可能性があり、出血することもある。特に、舌の病変は特徴的で、高頻度で観察され診断的意義は大きい。通常は小児期では少なく、年齢とともに増加する。30-40 歳代を越えてから出現することも珍しくはない。指の病変は、指の末梢の腹に認められることが多いが、爪の下にできることもあり、両者とも出血することもある (Fig. 1)

## 脳血管奇形

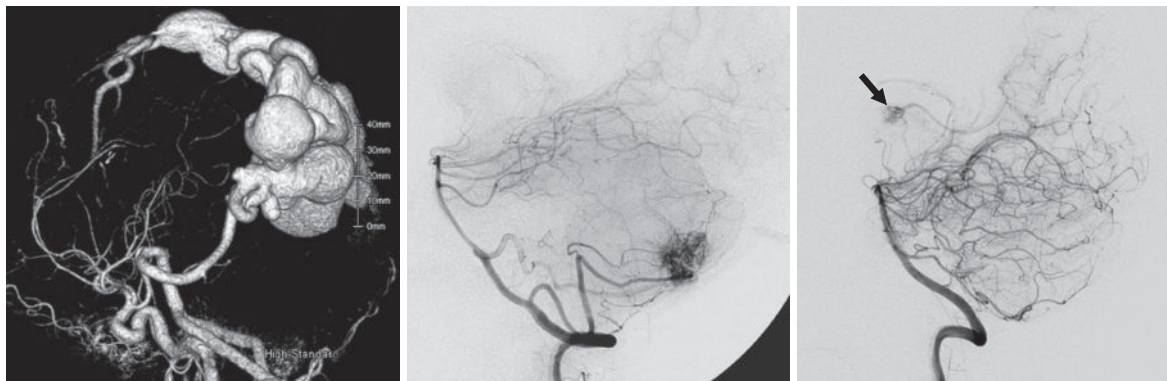
HHT 患者が神経症状を呈する頻度は 10-20% とされ、その原因には脳動静脈奇形(出血, mass effect, 痙攣, steal phenomenon, 静脈性高血圧)、肺動静脈瘻や多血症による脳梗塞や一過性脳虚血発作(transient ischemic attack: TIA)、肝動静脈瘻による肝障害による脳症などがある。脳出血は脳動静脈奇形やそれに関連する動脈瘤・静脈瘤が原因で起こり、脳梗塞・脳膿瘍は肺動静脈瘻からの R → L シヤントによる奇異性塞栓症が原因で起こる<sup>25)</sup>。また、HHT に関連する脳血管奇形の合併は 8-16% とされる<sup>16)41)54)</sup>。

脳血管奇形は、①動静脈瘻(arteriovenous fistula) (fistulous type AVM)、② 3 cm より小さな nidus type の動静脈奇形(small nidus type AVM)、③非常に小さな動静脈奇形(micro-AVM)の 3 タイプに分類できる<sup>25)33)</sup> (Fig. 2) micro-AVM は出血しにくいとされるが、その真の出血のリスクは不明である。多発性の脳血管奇形が認められることも多く<sup>1)</sup>、それらが必ずしも同種の脳血管奇形とは限らない。若年では single hole の動静脈瘻が多いが、大人では nidus を伴う AVM が多い。したがって、脳病変は、多発





**Fig. 1** Telangiectases. Over 90% of the HHT patients present with mucocutaneous telangiectases until the age of 40 years. The tongue (**A**) and finger tips (**B**) are common sites of telangiectases (arrows).



**Fig. 2** Brain arteriovenous malformations. Brain arteriovenous malformations are classified into three types: pial arteriovenous fistula (**A**, computed tomographic angiography), small arteriovenous malformation with nidi (**B**, vertebral angiography), and micro-arteriovenous malformation (arrow) with extremely slow flow (**C**, vertebral angiography).

性、表在性で、比較的小さな病変が多いのが特徴である。脳の telangiectasia は、症状を呈することはほとんどないが、脳幹や脊髄にも認められることがある<sup>41)</sup>。また、脳・脊髄の動静脈瘻は de novo では出現しないと考えられている<sup>14) 25) 40)</sup>。

脳病変の画像診断には、低侵襲な CT、CT angiography (CTA) や MRI、MR angiography (MRA) が第一選択である。シャント量が小さい場合には、確定診断にはカテーテルによる脳血管撮影が必要である。ただ、CTA や通常の MRI、MRA で描出されない程度の slow flow の小さな病変 (micro-AVM) に対して治療の適応があるかは不明であるため、この点を考えて診断の血管撮影の適応を考える。つまり、micro-AVM に対する自然史・治療適応のコンセンサスはなく、この病変を検出し定位放射線治療など

をするべきだと考えれば digital subtraction angiography (DSA) 検査を行う。micro-AVM は存在しても出血はしないと考えるのであれば、MRI/MRA 検査で血管病変の描出がなければそれ以上の検査は不要である。

HHT に関連する動静脈奇形と関連しないそれらの血管構築・症状・治療方針は、同じとする考えがある一方で、HHT 関連の比較的小さな動静脈奇形は出血しにくいともされる<sup>12) 16)</sup>。HHT の臨床診断基準 (鼻出血、毛細血管拡張、家族歴) で definite の小児は、肺動静脈瘻をもつ可能性が高く、肺のスクリーニングを行うべきであるが、脳動静脈奇形をもつ可能性は低く積極的にスクリーニングを行う必要ないとされるが<sup>2)</sup>、コンセンサスはない<sup>16)</sup>。ただ、新生児までスクリーニングを行うべきか、無症状で発見された場合の治療適応やその時期についてもコンセンサ

A|B



**Fig. 3** Pulmonary arteriovenous fistulas. Left pulmonary arteriogram (A) shows a pulmonary arteriovenous fistula (arrow), which caused repeated cerebral infarction through the development of paradoxical embolisms. A fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance image (B) demonstrates a large infarction in the territories of the bilateral middle cerebral arteries.

スはない。米国では新生児の脳病変のスクリーニングが勧められ<sup>34)</sup>、逆に欧州では施行されない<sup>5)</sup>。

### 脊髄血管奇形

神経症状のある HHT 患者 200 例では、中枢神経系の病変が 36% に認められ、そのうち 8% に脊髄病変が認められた<sup>41)</sup>。また、硬膜動静脈瘻を除く硬膜内脊髄動静脈奇形 155 例のうち 5 例 (3.2%) が HHT 関連の病変であった<sup>39)</sup>。HHT に関連する脊髄血管奇形には静脈瘤を伴った傍髄質動静脈瘻が多い<sup>32)</sup>。Rodesch ら<sup>39)</sup> の 5 例はすべて大きな静脈瘤を伴った傍髄質動静脈瘻であり、すべて胸髄レベルの単発病変であった。このような傍髄質動静脈瘻の場合、脊髄内の出血やくも膜下出血による急性の対麻痺や四肢麻痺、痛みを伴った脊髄症状、ゆっくり進行する運動知覚障害や歩行障害で発症する。

脊髄病変のスクリーニングの適応はないという意見もあり<sup>32)</sup>、脊髄病変よりも頻度の高い脳病変のスクリーニングのほうが優先される。しかし脊髄病変は、いったん症候性になると、対麻痺・四肢麻痺など神経合併症は重篤であることから、スクリーニングを積極的に考慮すべきともされる<sup>48)</sup>。小児では、脳を含め脊髄の血管病変のスクリーニングを生後 6 カ月以降になれば行うべきとする意見もある<sup>30)</sup>。

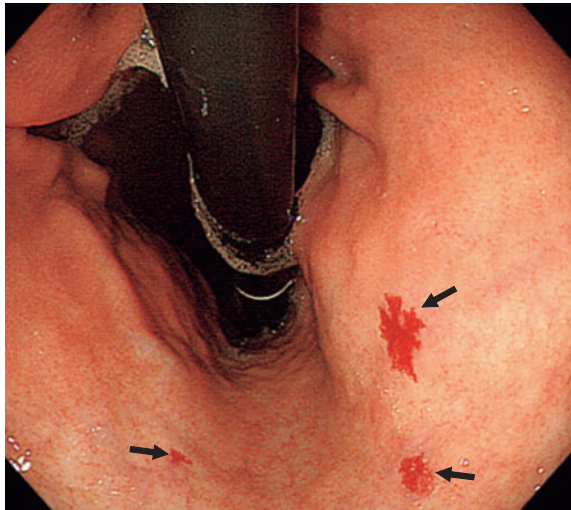
### 肺動静脈瘻

肺の動静脈瘻の古典的な 3 徴である dyspnea, cyanosis, clubbing が揃った患者は多くはない。肺の動静脈瘻は HHT の合併なしでも起こるが、30-40% の患者は HHT 関連で起こる。逆に HHT 患者の 30% に肺動静脈瘻が認められ、女性のほうが多いとされる。肺の動静脈瘻がある場

合、偏頭痛様の頭痛を訴えることがよく知られている。肺の動静脈瘻を治療することによりこの頭痛が軽快することから、因果関係が強く示唆される。まれに咯血や胸腔内出血も起こす。咯血に伴い空気塞栓症の合併の報告もある<sup>37)</sup>。これらの出血性合併症の頻度は低いが、妊娠、肺高血圧の合併や気管支動脈が動静脈瘻を栄養している場合には出血性合併症を起こしやすい。他に TIA (37%)、脳梗塞 (18%) や脳膿瘍 (9%) や全身の膿瘍も起こす (paradoxical embolization)。肺動静脈瘻による脳膿瘍は、62% が男性で、年齢は平均 42 歳、膿瘍は 1 カ所、病原菌も 1 種で、その多くは *streptococci* ( $\alpha$ -hemolytic *streptococci* が多く、次いで *streptococcus milleri*) で、次いで *peptostreptococci*, *actinomycetes* であった<sup>45)</sup>。肺動静脈瘻に肺高血圧症を合併することがあり、その多くは HHT2 である<sup>18)51)</sup>。

肺の動静脈瘻はその構造により分類され、単純型 (simple type) と複雑型 (complex type) に分けられる。びまん型 (diffuse type) も頻度は低いが存在する。単純型のほうが多く 80% がこの構造で、20% が複雑型である。複雑型は、数本の肺動脈が異常血管構造または静脈瘤を介して、数本の肺静脈につながる構造をしている。多くの肺の動静脈瘻が、下葉または中葉、または左下葉の舌部にできる。肺の動静脈瘻の存在診断は、まず経皮的動脈血酸素飽和度の測定を行い、94% 以下であれば疑う。bubble または超音波造影剤を使った心臓超音波検査の肺動静脈瘻の検出率は高い<sup>15)</sup>。これでシャントがあれば、非造影の thin slice CT (3 mm 厚) を行う。肺の動静脈瘻がある場合、カテーテル検査や歯科処置を含む外科的処置時には、予防的な抗生物質の投与が必要である。点滴ルートや造影検査時の air bubble の混入にも注意が必要である (Fig. 3)。





**Fig. 4** Telangiectases in the gastrointestinal tract. Telangiectatic lesions (arrows) are observed in the stomach on endoscopic examination.

肺動静脈瘻の治療は、古くは外科的切除(肺切除, 栄養動脈結紮, 病変の選択的切除)が行われてきたが, 1970年代後半から塞栓術による治療<sup>50)</sup>が始まり, 最近ではコイルを使った塞栓術を行うのが第一選択である<sup>31)36)53)</sup>. 栄養動脈の径が3 mmを超える動静脈瘻は, 脳梗塞や脳膿瘍の原因となり得るため治療の適応がある<sup>53)</sup>. 径が3 mm以下でも脳梗塞・脳膿瘍を起こす場合があり, 治療を行ったほうがよいとされる<sup>31)</sup>. 放射線科領域では, 栄養動脈のコイル塞栓術が行われるが再開通することが多く, 本来, 静脈側の疾患である動静脈瘻の治療には静脈瘤から手前の栄養動脈まで閉塞するほうが合目的である<sup>10)</sup>.

#### 肝動静脈奇形

肝動静脈奇形はHHT患者の70%とされ, 症候性になるのは5%程度で多くは無症候性である. HHT1よりもHHT2にその合併が多いが, HHT1にも合併する. 男性よりも女性に多い. 肝動静脈奇形の中には, 肝動脈-門脈シャント(hepatic artery-portal vein shunt [arterio-portal shunt, AP shunt]), 肝動脈-肝静脈シャント(hepatic artery-hepatic vein shunt [arterio-systemic shunt, AV shunt]), 門脈-肝静脈シャント(portal vein-hepatic vein shunt [porto-systemic shunt, PV shunt])があり, AP shuntが多いが, それらが混在する場合もある<sup>42)</sup>. 症候性の場合には, シャントが多いことによる心不全, 胆道壊死, 門脈圧亢進症となる. 心不全が最も多く, 後二者は少ない.

聴診で雑音(liver bruit)が聞こえることやthrillを触れることもあり, 外来で簡単に行える検査である. スクリー

ニングには超音波検査が有用であり, 拍動性の拡張蛇行した肝血管が認められる. 造影CT(triphasic CT, dynamic CT)で拡張した肝動脈, 門脈, 肝静脈が認められる. 頭部MR検査のT1強調画像でPV shuntによる両側淡蒼球の対称性の高信号域(マンガンの沈着)があれば, 肝障害がなくてもPV shuntの存在が示唆される<sup>3)</sup>. 自然経過や治療方法, 肝移植の適応など, わかっていないことが多い. 塞栓術(hepatic artery occlusion)は, 高度な肝虚血により20%が死亡するとされ, 第一選択にするべきではなく保存的治療が奨められる.

#### 消化管病変

HHT患者の15%程度に消化管出血が認められ, 慢性の鉄欠乏性貧血の患者も少なくない. 原因は頻回の鼻出血や慢性の消化管出血である. 貧血による倦怠感・疲労感などは肺動静脈奇形の症状でもあり, 両者が存在する場合もある. 消化管の動静脈瘻の報告はなく, 病変はtelangiectasiaである. 隆起性病変でないため, バリウムによる間接検査では病変を検出できない. 内視鏡による直視下の検査が必要である. 病変は口腔から大腸までのどこにでも認められる. 頻度は胃・十二指腸のほうが, 大腸よりも高頻度である(**Fig. 4**). telangiectasiaが20カ所以上にあると有意にHbの値は7.9 g以下であり, 20カ所以下の場合には9.4 g以上であった<sup>29)</sup>. 中年以降の患者が多いため, 必ずしもtelangiectasiaからの出血とは限らず, 悪性腫瘍, 潰瘍, ポリープ, 憩室, 痔核なども鑑別診断として考える必要がある. SMAD4遺伝子の変異によるHHT-juvenile polyposis overlap syndromeは, より発がん性が高いという点で若年性ポリープと異なる. 内服治療には, ステロイド, 止血剤, 血管強化薬, 鉄剤投与などがあるが, その効果には個人差も大きく, また副作用もあることから, 鉄剤投与以外は必ずしも適応とはいえない. その他, 凝固療法・レーザー治療などがあるが, 決め手に欠くのが現状である. 高度の貧血に対しては, 積極的かつ適切な輸血が必要である.

#### 妊娠とHHT

HHTの症状は, 出生時で0%, 12歳までに80%, 35歳までに97%出現するとされ<sup>46)</sup>. 女性の場合には妊娠を契機に症状が悪化することがある. 特に, 肺動静脈瘻, 肝動静脈瘻, 脳動静脈奇形の悪化の報告があるが, 鼻出血に関しては妊娠中に悪化しない場合や改善することもある. 肺動静脈瘻のないHHTの女性の妊娠は, 通常よりもリスクは上がりず, 逆に肺動静脈瘻をもつHHTの女性の妊娠はリスクが高いとされる. 肺動静脈瘻をもつ妊婦は, 妊娠後期での咯血や胸腔内出血の可能性が高くなるため, 妊娠を

考えている HHT の女性患者は特に肺動静脈瘻の検査を受けるべきとされる。HHT 患者が脊髄の動静脈奇形をもつ頻度は1-2%とされ、妊婦が脊髄麻酔や硬膜外麻酔を必要とする場合には、MR 検査で脊髄病変を否定する。

#### HHT の患者会および研究会

国内では2012年に患者団体「オスラー病患者会」(<http://hht.jpn.com>)が設立され、患者間の交流、勉強会などが定期的に行われるようになった。2013年に、医師の研究会の「HHT JAPAN(日本HHT研究会)」([http://komiyama.me/HHT\\_JAPAN/](http://komiyama.me/HHT_JAPAN/))が設立され、全国34医療施設が、積極的にHHT患者を受け入れる体制が構築された。また、2014年7月に第1回の集まり(HHT JAPAN 2014)が大阪市立総合医療センター(大阪)で開催され、2014年11月の時点で、149名のさまざまな分野の医師がHHT JAPANのメンバーとなっている。年に1回の研究会が予定されており、第2回の医師の集まりの「HHT JAPAN 2015」は、2015年6月14日に大阪でオスラー病患者会との合同開催が予定されている。

#### 文 献

- 1) Aesch B, Lioret E, Toffol BD, *et al*: Multiple cerebral angiomas and Rendu-Osler-Weber disease: case report. *Neurosurgery* 29: 599-602, 1991
- 2) Al-Saleh S, Mei-Zahav M, Faughnan ME, *et al*: Screening for pulmonary and cerebral arteriovenous malformations in children with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J* 34: 875-881, 2009
- 3) Baba Y, Ohkubo K, Hamada K, *et al*: Hyperintense basal ganglia lesions on T1-weighted images in hereditary hemorrhagic telangiectasia with hepatic involvement. *J Comput Assist Tomogr* 22: 976-979, 1998
- 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* 140: 2155-2162, 2006
- 5) Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL: Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21 century. *Postgrad Med J* 79: 18-24, 2003
- 6) Berg JN, Guttmacher AE, Marchuk DA, *et al*: Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin? *J Med Genet* 33: 256-257, 1996
- 7) Braverman IM, Keh A, Jacobson BS: Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol* 95: 422-427, 1990
- 8) Cole SG, Begbie ME, Wallace GMF, *et al*: A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 42: 577-582, 2005
- 9) 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* 19: 140-148, 2002
- 10) Dinkel HP, Triller J: Pulmonary arteriovenous malformations: embolotherapy with superselective coaxial catheter placement and filling of venous sac with Guglielmi detachable coils. *Radiology* 223: 709-714, 2002
- 11) 藤原摩耶, 八木寿人, 松岡瑠美子, ほか: 原因遺伝子と修飾遺伝子. *日本臨牀* 66: 2071-2075, 2008
- 12) Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, *et al*: MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 477-484, 1998
- 13) 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* 363: 852-859, 2004
- 14) Garcia-Monaco R, Taylor W, Rodesch G, *et al*: Pial arteriovenous fistula in children as presenting manifestation of Rendu-Osler-Weber disease. *Neuroradiology* 37: 60-64, 1995
- 15) Gazzaniga P, Buscarini E, Leandro G, *et al*: Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter? *Eur J Echocardiogr* 10: 513-518, 2009
- 16) Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, *et al*: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: arteriovenous malformations in children. *J Pediatr* 163: 179-186, 2013
- 17) Hanes F: Multiple hereditary Telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bull John Hopkins Hosp* 20: 63-73, 1909
- 18) Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, *et al*: Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 40: 865-871, 2003
- 19) Hitchings AE, Lennox PA, Lund VJ, *et al*: The effect of treatment for epistaxis secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol* 19: 75-78, 2005
- 20) 市村恵一: オスラー病の鼻出血にどう対処するか? 粘膜皮膚置換術の立場から. *JOHNS* 22: 1413-1416, 2006
- 21) 市村恵一: オスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症)の鼻出血—基礎と臨床. *耳展* 3: 138-152, 2009
- 22) Johnson DW, Berg JN, Gallione CI, *et al*: A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res* 5: 21-28, 1995
- 23) Kjeldsen AD, Vase P, Green A: Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 245: 31-39, 1999
- 24) Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, *et al*: Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet* 59: 37-41, 2014
- 25) Krings T, Chng SM, Ozanne A, *et al*: Hereditary haemorrhagic telangiectasia in children. Endovascular treatment of neurovascular malformations. Results in 31 patients. *Interv Neuroradiol* 11: 13-23, 2005
- 26) Lesca G, Burnichon N, Raux G, *et al*: French Rendu-Osler Network: distribution of ENG and ACVRL1 (ALK1) mutations in French HHT patients. *Hum Mutat* 27: 598, 2006
- 27) Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, *et al*: Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med* 9: 14-22, 2007
- 28) Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, *et al*: Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 43: 371-377, 2006
- 29) Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M, *et al*: Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 98: 59-65, 2003

- 30) Mahadevan J, Ozanne A, Yoshida Y, *et al*: Hereditary haemorrhagic telangiectasia cerebrospinal localization in adults and children. Review of 39 cases. *Interv Neuroradiol* 10: 27-35, 2004
- 31) Mager JJ, Overtoom T, Blauw H, *et al*: Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: long-term results in 112 patients. *J Vasc Interv Radiol* 15: 451-456, 2004
- 32) Mandzia JL, terBrugge KG, Faughnan NE, *et al*: Spinal cord arteriovenous malformations in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Childs Nerv Syst* 15: 80-83, 1999
- 33) Matsubara S, Manzia JL, ter Brugge K, *et al*: Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJNR Am J Neuroradiol* 21: 1016-1020, 2000
- 34) Morgan T, McDonald J, Anderson C, *et al*: Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics* 109: E12, 2002
- 35) Osler W: On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Johns Hopkins Hos Bull* 128: 333-337, 1901
- 36) Pelge JP, Hajjam ME, Lagrange C, *et al*: Pulmonary artery intervention: an overview. *RadioGraphics* 25: 1653-1667, 2005
- 37) Plauchu 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* 32: 291-297, 1989
- 38) Rendu H: Epistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanes et muqueux. *Gaz Soc Hosp (Paris)* 68: 1322-1323, 1896
- 39) Rodesch G, Hurth M, Alvarez H, *et al*: Classification of spinal cord arteriovenous shunts: proposal for a reappraisal—the Bicêtre experience with 155 consecutive patients treated between 1981 and 1999. *Neurosurgery* 51: 374-379, 2002
- 40) Rodesch G, Hurth M, Alvarez H, *et al*: Spinal cord intradural arteriovenous fistulae: anatomic, clinical, and therapeutic considerations in a series of 32 consecutive patients seen between 1981 and 2000 with emphasis on endovascular therapy. *Neurosurgery* 57: 973-983, 2005
- 41) Romàn G, Fisher M, Perl DP, *et al*: Neurological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): reports of 2 cases and review of the literature. *Ann Neurol* 4: 130-144, 1978
- 42) Sabbà C, Pompili M: Review article: the hepatic manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Aliment Pharmacol Ther* 28: 523-533, 2008
- 43) Satomi J, Mount RJ, Toporsian M, *et al*: Cerebral vascular abnormalities in a murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 34: 783-789, 2003
- 44) Saunders WH: Septal dermoplasty for the control of nose bleeds in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Trans Am Ophthalmol Otol* 64: 500-506, 1960
- 45) Sell B, Evans J, Horn D: brain abscess and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *South Med J* 101: 618-625, 2008
- 46) Shovlin CL, Hughes JM, Tuddenham EG, *et al*: A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. *Nat Genet* 6: 205-209, 1994
- 47) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, *et al*: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet* 91: 66-67, 2000
- 48) Stephan MJ, Nesbit GM, Behrens ML, *et al*: Endovascular treatment of spinal arteriovenous fistula in a young child with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report. *J Neurosurg* 103(5 Suppl): 462-465, 2005
- 49) Sutton H: Epistaxis as an indication of impaired nutrition, and of degeneration of the vascular system. *Med Mirror* 1: 769-781, 1864
- 50) Taylor BG, Cockerill EM, Manfredi F, *et al*: Therapeutic embolization of the pulmonary artery in pulmonary arteriovenous fistula. *Am J Med* 64: 360-365, 1978
- 51) Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, *et al*: Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Eng J Med* 345: 325-334, 2001
- 52) Weber F: Multiple hereditary developmental angiomas (Telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* 2: 160-162, 1907
- 53) White RI Jr: Pulmonary arteriovenous malformations: how do I embolize? *Tech Vasc Interv Radiol* 10: 283-290, 2007
- 54) Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJJ, *et al*: Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 92: 779-784, 2000
- 55) Young A: Closure of the nostrils in atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol* 85: 515-524, 1967