

遺伝性出血性毛細血管拡張症と血管奇形

小宮山雅樹

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病変や多臓器の動静脈奇形を特徴とする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にわたる集学的なアプローチが必要である¹⁾。多臓器にわたり血管奇形が形成される疾患であるため、各病変部位における症状や治療などの記載も行う。

●診断基準

HHT の古典的な三徴は、鼻出血、毛細血管拡張、家族歴である。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病変、③ 肺、脳・脊髄、肝臓などにある血管奇形と消化管の毛細血管拡張病変、④ 第1度近親者（親、子、兄弟、姉妹）に HHT 患者がいる。これら4項目のうち、3つ以上あると確診、2つで疑診、1つ以下では可能性は低いとされる²⁾。この診断基準で可能性は低いとされても HHT の gene carrier を完全に否定することはできない。この診断基準は、16歳以上の患者に関しては、その信頼性は高く、診断基準の2 points の疑診の場合に遺伝子検査が特に有効であるとされる。

●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小さな動静脈シャント、さらにシャントによる細静脈の拡張が認められる³⁾。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、TGF- β /BMP シグ

ナル経路の理解が必要である。血管新生や remodeling に重要な役割を持つ TGF- β /BMP シグナル経路の中で共通の役割を持つタンパク質を code する *endoglin* (*ENG*), *activin receptor-like kinase type I* (*ALK1*), *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。

●遺伝子変異

ENG 遺伝子と *ALK1* 遺伝子の変異による HHT は、それぞれ HHT1 と HHT2 と呼ばれる。*ENG* 遺伝子は第9染色体に⁴⁾、*ALK1* 遺伝子は第12染色体にある⁵⁾。HHT1 も HHT2 も数多くの変異が知られるが、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%の患者はどちらにも変異を認めない。HHT1 と HHT2 は、常染色体優性遺伝をし、その浸透率は40歳までに100%近くなるが、*de novo* の変異は稀である。また同じ遺伝子変異であるのに家族間や家族内に症状が異なることが知られている。肺動静脈瘻と脳動静脈奇形は HHT1 により多い。肝動静脈瘻は HHT2 により多い。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 の方が 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⁶⁾。若年性ポリポーシス juvenile polyposis (JP)/HHT 複合症候群 (JPHT) が報告され、これは第18染色体の *SMAD4* 遺伝子の変異による⁷⁾。肺高血圧症と HHT の両者の臨床症状を呈する第2染色体の *BMPRII* の遺伝子変異も知られている⁸⁾。

●疫学

HHT の頻度は5,000~10,000人に1人の有病率とさ

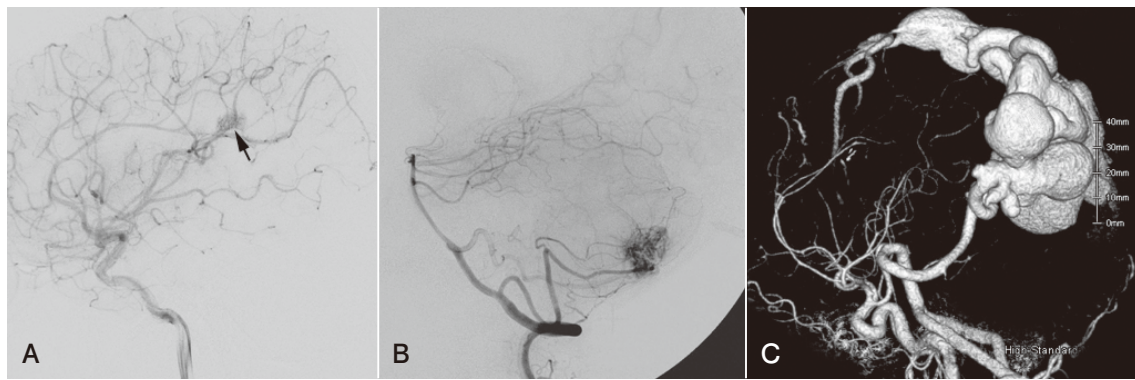


図1 脳動静脈奇形

広義の脳動静脈奇形は3つのタイプに分類される¹⁰⁾。動静脈シャントを伴わない毛細血管奇形：capillary vascular malformation（矢印，A：内頸動脈撮影）、ナイダスを伴う狭義の脳動静脈奇形（B：椎骨動脈撮影）と脳動静脈瘻（C：CT angiography）。

れ、本邦の秋田地方では5,000～8,000人に1人とされる⁹⁾。男女の差はない(50%)⁶⁾。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⁶⁾、フランスや北イタリアでは、逆にHHT2の方が多く、HHT1の2.0～2.7倍であった。

●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。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れば、逆に頻度が下がる場合もある。

●皮膚・粘膜病変

毛細血管拡張は、頭皮、顔面、口唇、舌、耳、結膜、体幹、四肢、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。皮膚病変よりも粘膜病変の方が診断的な価値は高く、特に、舌の病変は特徴的で高頻度で観察される。通常は小児期では少なく、年齢とともに増加し、30～40歳台を越えてから出現することも珍しくはない。

●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、肺動静脈瘻や多血症による脳梗塞や一過性脳虚血発作、肝動静脈瘻からの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シャントによる奇異性塞栓症が原因で起こる¹⁰⁾。またHHTに関連する脳血管奇形の合併は8～16%とされる¹¹⁾。HHTに関連しない脳動静脈奇形の頻度は0.01%とされ、HHT1関連では10%、HHT2関連では1%とされることから、HHT1/HHT2ではそれぞれ1000倍/100倍の頻度になっている¹²⁾。脳血管奇形の病変は、多発性、表在性で、比較的小さな病変が多いのが特徴であり、以下の3タイプに分類される¹⁰⁾。①動静脈シャントを伴わない毛細血管奇形(capillary vascular malformation：CVM)、②ナイダスを伴う脳動静脈奇形、③脳動静脈瘻。ナイダスを伴う脳動静脈奇形には動静脈シャントが存在し、CVMには動静脈シャントは存在しない。CVMは脳血管撮影の毛細血管相で異常血管のblushが認められるか、造影のCT/MRIで拡張のないfeeder/drainerがありstainが認められる¹³⁾。(図1)

脳病変の画像診断には、低侵襲なCTやMR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や単純のMRI、MRAで描出されない小さな病変やCVM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。脳動静脈奇形やCVMに対する自然歴、治療適応のコンセンサスはなく、特に後者に対しては、積極的な治療は現時点では勧められない¹³⁾。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¹⁴⁾。HHTの臨床的診断基準で確診の小児は、肺動静脈瘻を持つ可能性が高く、肺のスクリーニング

を行うべきであるが、脳動静脈奇形を持つ可能性は低く積極的にスクリーニングを行う必要はないとされる。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関してもコンセンサスはない。米国では新生児の脳病変のスクリーニングが勧められ、逆に欧州では施行されない。

●脊髄血管奇形

HHT 関連の脊髄動静脈奇形の 26 例のレビュー¹⁵⁾では、年齢は平均 10.7 歳、38.5%が 2 歳以下、84.6%が 18 歳以下で、72%が男性であった。Genotype の報告は少ないが、HHT1 が 2 例、HHT2 が 4 例であった。46.2%が出血で発症し、57.7%が対麻痺か四肢麻痺で発症している。19.2%がくも膜下出血による頭痛で発症している。病変は 68%が胸髄レベルで、20%が頸髄レベルにあった。すべて perimedullary type であり、95.8%に静脈瘤を伴っていた。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¹⁶⁾、脊髄病変よりも頻度の高い脳病変のスクリーニングの方が優先される。

●肺動静脈瘻

肺動静脈瘻の古典的な三徴である *dyspnea*, *cyanosis*, *clubbing* が揃った患者は多くはない。肺動静脈瘻は 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、女性の方が多いとされる。肺動静脈瘻がある場合、片頭痛様の頭痛を訴えることが良く知られている。肺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、因果関係が示唆される。稀に咯血や胸腔内出血も起こす。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。他に一過性脳虚血発作、脳梗塞や脳膿瘍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 ヲ所で、病原菌も 1 種で、その多くは *streptococci* である。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⁸⁾。

肺動静脈瘻は単純型と複雑型に分けられ、単純型の方が多く 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¹⁷⁾。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。肺動静脈瘻の治療は、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。栄養動脈の径が 3 mm を超える動静脈瘻は治療の適応があるが¹⁸⁾、それ以下でも治療を行った方が良いとされる。

●肝動静脈奇形

肝動静脈奇形は HHT 患者の 70%に認められるとされ、症候性になるのは 5%程度で多くは無症候性である。HHT 1 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、AP shunt, AV shunt, PV shunt がある。症候性の場合には、以下の 3 つの病態となる。① シャントが多いことによる心不全、② 門脈圧亢進症 (腹水、胃静脈瘤などの合併)、③ 胆道疾患 (アルカリフォスファターゼの上昇、胆道壊死、嚢胞形成)。心不全が最も多く、後二者は少ない。聴診で雑音聞こえることや *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 *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 による両側淡蒼球や黒質の対称性の高信号域 (マンガンの沈着) があれば、PV shunt の存在が示唆される¹⁹⁾。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。塞栓術は、高度な肝虚血により 20%が死亡するとされ、保存的治療が勧められる。

●消化管病変

HHT 患者の 80%近くに胃・十二指腸の毛細血管拡張病変を認めるが、症候性の消化管出血が認められるのは 25~30%程度である。消化管の動静脈瘻の報告はなく、病変は毛細血管拡張である。消化管出血が問題になるのは 40 歳以降が多く、女性により多く認められる (女:男 = 2~3:1)。慢性の鉄欠乏性貧血の患者も少なくなく、定期的なヘモグロビンとフェリチンの検査が必要である。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。SMAD4 遺伝子の変異による

JPHTは、より発癌性が高いという点で若年性ポリープと異なる。消化管病変の治療には経口または静注の鉄剤投与、ホルモン治療、止血剤、血管強化薬、内視鏡治療などがあるが、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。

文献

1. 小宮山雅樹. 遺伝性出血性毛細血管拡張症. 脳卒中外科. 2015 ; 43 : 193-200.
2. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet.* 2000 ; 91 : 66-7.
3. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol.* 1990 ; 95 : 422-7.
4. Shovlin CL, Hughes JM, Tuddenham EG, et al. A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. *Nat Genet.* 1994 ; 6 : 205-9.
5. Johnson DW, Berg JN, Gallione CI, et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res.* 1995 ; 5 : 21-8.
6. Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet.* 2014 ; 59 : 37-41.
7. 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.
8. 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 : 325-34.
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.* 2002 ; 19 : 140-8.
10. Krings T, Chng SM, Ozanne A, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia in children. Endovascular treatment of neurovascular malformations. Results in 31 patients. *Interv Neuroradiol.* 2005 ; 11 : 13-23.
11. Willemsse RB, Mager JJ, Westermann CJ, et al. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg.* 2000 ; 92 : 779-84.
12. Kim H, Marchuk DA, Pawlikowska L, et al. Genetic considerations relevant to intracranial hemorrhage and brain arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl.* 2008 ; 105 : 199-206.
13. Brinjikji W, Iyer VN, Lanzin G, et al. Natural history of brain capillary vascular malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients. *J NeuroIntervent Surg.* 2017 ; 9 : 26-8.
14. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia : prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 ; 19 : 477-84.
15. Brinjikji W, Nasr DM, Cloft HJ, et al. Spinal arteriovenous fistulae in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia : a case report and systemic review of the literature. *Interv Neuroradiol.* 2016 ; 22 : 354-61.
16. Mandzia JL, terBrugge KG, Faughnan NE, et al. Spinal cord arteriovenous malformations in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Child's Nerv Syst.* 1999 ; 15 : 80-3.
17. Gazzaniga P, Buscarini E, Leandro G, et al. Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening : does any bubble matter? *Eur J Echocardiogr.* 2009 ; 10 : 513-8.
18. White RI. Pulmonary arteriovenous malformations : how do I embolize? *Tech Vasc Interventional Rad.* 2007 ; 10 : 283-90.
19. Baba Y, Ohkubo K, Hamada K, et al. Hyperintense basal ganglia lesions on T1-weighted images in hereditary hemorrhagic telangiectasia with hepatic involvement. *JCAT.* 1998 ; 22 : 976-9.