

遺伝性出血性毛細血管拡張症の臨床に関する研究

- 1) 大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科
- 2) 同 脳神経外科,
- 3) 国立循環器病研究センター 小児循環器部
- 4) 同 研究所分子生物学部

小宮山雅樹^{1,2}、石黒友也^{1,2}、馬場良子²、中島英樹²、山田 修³、森崎裕子⁴、森崎隆幸⁴

はじめに

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT) は、Rendu-Osler-Weber病とも呼ばれ、常染色体優性遺伝をする。その頻度は、約5000-8000人に一人とされ^[1]、多臓器に血管病変を呈し、多彩な臨床症状を出す。皮膚・粘膜、消化管、肺、肝、脳、脊髄に病変が認められ^[2]、臨床診断はCuracaoの診断基準が用いられる^[3]。Endoglin (ENG) と activin A receptor type II-like 1 (ACVRL1) の遺伝子変異が良く知られ、それぞれHHT1とHHT2と呼ばれる^[4,5]。他にSMAD family member 4 (SMAD4) の遺伝子変異がありHHT/juvenile polyposisに関連している^[6]。本邦のHHTの報告は多くなく、今回本邦のHHTの臨床像を明らかにすることを本研究の目的とした。本邦で最も症例数の多いHHTの報告を行なう。

対象と方法

過去3年間に大阪市立総合医療センターを受診したHHTの疑いの患者及びその家族100人 (男49女51年齢、平均37歳) を対象とした。Curacaoの臨床診断は、69 確診、10 疑診、21 否定的であった。臨床検査と遺伝子検査を全員に行なった。ENGとACVRL1の遺伝子検査は全員に行い、両者とも遺伝子変異が認められない確診例は、SMAD4の遺伝子検査も行なった (図1)。適応症例に頭部MR検査と胸部CTを行なった。肝臓、消化管、脊髄の検索は、一部症例のみ行なった。遺伝子検査でHHTが確定

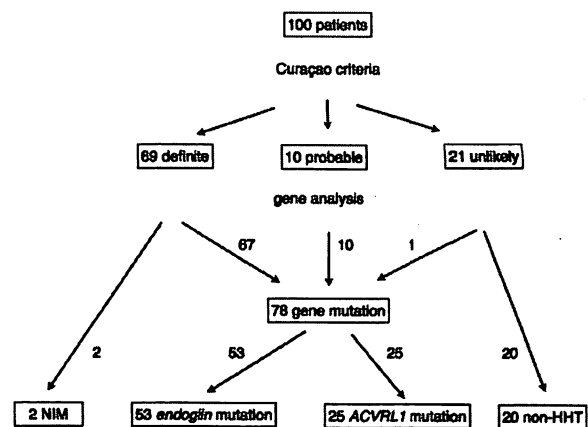


図1

した症例と遺伝子変異が発見されなかったが確診の症例の臨床的検討を行なった。

結果

78人に遺伝子の変異が認められた。53人 (年齢平均35歳) が、HHT1で、25人 (年齢平均49歳) がHHT2であった。確診の2例で、SMAD4を含む遺伝子変異は検出されなかった。つまり80例が、臨床診断で確診または遺伝子診断でHHTが確認された (表1)。残る20例 (全例で臨床診断は否定的) で、遺伝子変異は認められなかった。臨床診断で否定的であった1例で、ACVRL1変異が認められた。つまりCuracaoの診断基準の偽陰性が1% (1/100例) 認められた。

鼻出血、毛細血管拡張症、肺動静脈瘻、脳動静脈奇形、肝動静脈瘻は、HHT1/HHT2でそ

Table 1 Demographic and clinical characteristics of 80 HHT patients in Japan

Gender (N = 80)	
Male	40 (50%)
Female	40 (50%)
Age (N=80)	
	39.3 (s.d. ± 20.9)
Genotype (N = 80)	
Endoglin	53 (66%)
ACVRL1	25 (31%)
SMAD4	0 (0%)
Not identifiable mutation	2 (3%)
Curaçao criteria (N = 80)	
Definite	69 (86%)
Probable	10 (13%)
Unlikely	1 (1%)
Clinical presentation	
Nose bleeds (N= 80)	79 (99%)
Telangiectasia (N= 80)	53 (66%)
Pulmonary AVM (N= 79)	40 (51%)
Brain AVM (N= 78)	13 (17%)
Hepatic AVM (N= 51)	24 (47%)
Spinal AVM (N= 11)	1 (9%)
GI tract lesions (N= 20)	13 (65%)
Family history (N= 80)	75 (94%)

Abbreviations: ACVRL1, activin A receptor type II-like 1; AVM, arteriovenous malformation; GI, gastrointestinal; HHT, hereditary hemorrhagic telangiectasia.

表 1

れぞれ 100 / 96%、64 / 72 %、63 / 20%、24 / 4 %、24/80%で認められた。脊髄動静脈奇形が、HHT1 で 1 例あった (表 2)。脳動静脈奇形は、HHT1 の 10 例と HHT2 の 1 例で多発性であった。TIA・脳梗塞は、HHT1 の 11 例で認められ、脳膿瘍は、HHT1、HHT2 とともに 1 例ずつ認められた。TIA・脳梗塞と脳膿瘍の患者は全て肺動静脈瘻があった。基底核の T1 高信号は、31 例で認められ、大脳皮質異常が、1 例で認められた。

考察

HHT は、臨床的に鼻出血、皮膚・粘膜の毛細血管拡張、消化管、肺、肝、脳、脊髄の血管奇形が特徴である [2]。中でも、肺と脳の血管奇形が、主たる障害や死亡の原因となっている。この研究の対象の 80 例の HHT 患者の中で、肺と脳の血管奇形は 51%と 17%で検出された。通常、それらの検出率は、30%と 10%とされ [7]、我々の症例で検出率が高かったのは、肺は thin-slice CT を、脳は MR 検査を全例で行なったためと

Table 2 Characteristics of HHT1 and HHT2 of 78 Japanese patients

	HHT1	HHT2	P-value
Number of patients (N= 78)			
Male	29 (55%)	11 (44%)	0.47
Age	35.1 (s.d. ± 20.1)	48.6 (s.d. ± 20.0)	<0.01
Curaçao criteria (N = 78)			
Definite	47	20	
Probable	6	4	
Unlikely	0	1	
Clinical presentation			
Nose bleeds (N= 78)	53/53 (100%)	24/25 (96%)	0.32
Telangiectasia (N= 78)	34/53 (64%)	18/25 (72%)	0.61
Pulmonary AVM (N= 77)	33/52 (63%)	5/25 (20%)	<0.01
Brain AVM (N= 76)	12/51 (24%)	1/25 (4%)	<0.05
Hepatic AVM (N= 49)	7/29 (24%)	16/20 (80%)	<0.01
Spinal AVM (N= 11)	1/8 (12%)	0/3 (0%)	1
GI tract lesions (N= 19)	6/8 (75%)	6/11 (55%)	0.63
Family history (N= 78)	49/53 (92%)	24/25 (96%)	1

Abbreviations: ACVRL1, activin A receptor type II-like 1; AVM, arteriovenous malformation; GI, gastrointestinal; HHT, hereditary hemorrhagic telangiectasia.

表2

考えられる。ENG と ACVRL1 はそれぞれ HHT1 と HHT2 の原因遺伝子として知られている [4,6]。HHT は同じ家族内や家族間でも症状が異なることが知られているが、HHT1 と HHT2 の臨床像も異なる。肺の血管奇形は、HHT1 の 63%で、HHT2 の 20%で認められた (p<0.01)。脳の血管奇形は、HHT1 の 24%で、HHT2 の 4 %で認められた (p<0.05)。逆に肝の血管奇形は、HHT1 の 24%で、HHT2 の 80%で認められた (p<0.01)。肺と脳の血管奇形は、HHT1 に多く、肝の血管奇形は HHT2 の多いことは多数報告があり、我々の症例も同じ結果であった [8,9]。

HHT1 と HHT2 の比率は地域によって異なり、フランスでは、0.51 [10]、ドイツでは、0.89 [11] で HHT2 が多かったが、オランダでは、1.31 [12]、デンマークでは、2.0 で HHT1 が多かった [13]。本邦では、HHT1/HHT2 の比は、患者ベースで 2.12、家族ベースで 1.59 であり、HHT1 の方が多かった。地域によるこの比の違いの理由は分かっていない。

この研究の対象患者の多くは、典型的な HHT の症状を呈していた。しかし、一部の患者は、そのような症状を呈さないことがあり、そのような場合は、遺伝子診断だけが正確な診断を可能にしていた。HHT2 は、HHT1 と比較して症状を呈する年齢が高いとされている [14]。我々の研究でも、HHT1 が平均 35.1 歳で、HHT2 は平均 48.6 歳であり ($p<0.01$)、同じ結果であった。

結論

この研究は、本邦の HHT の報告で最大の症例数の報告である。HHT1 の患者数は HHT2 の約 2 倍であった。臨床像は、過去の報告と同様で、肺動静脈瘻、脳動静脈奇形は、HHT1 に多く、肝動静脈瘻は HHT2 に多かった。HHT の臨床像に民族による差は認められなかった。

参考文献

1. Dakeishi, M., Shioya, T., Wada, Y., Shindo, T., Otaka, K., Manabe, M. et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum. Mutat.* 19, 140-148 (2002).
2. Guttmacher, A. E., Marchuk, D. A. & White, R. I. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N. Eng. J. Med.* 333, 918-924 (1995).
3. Shovlin, C. L., Guttmacher, A. E., Buscarini, E., Faughnan, M. E., Hyland, R. H., Westermann, C. J. J. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am. J. Med. Genet.* 91, 66-67 (2000).
4. McDonald, M. T., Papenberg, K. A., Ghosh, S., Glatfelter, A. A., Biesecker, B. B., Helmbold, E. A. et al. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. *Nat. Genet.* 6, 197-203 (1994).
5. Johnson, D. W., Berg, J. N., Gallione, C. I., McAllister, K. A., Warner, J. P., Helmbold, E. A. et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res.* 5, 21-28 (1995).
6. Gallione, C. J., Repetto, G., Legius, E., Rustgi, A. K., Schelley, S. L., Tejpar, S. et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 363, 852-859 (2004).
7. Begbie, M. E., Wallace, G. M. F. & Shovlin, C. L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad. Med. J.* 79, 18-24 (2003).
8. Bayrak-Toydemir, P., McDonald, J., Markewitz, B., Lewin, S., Miller, F., Chou, L. S. et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am. J. Med. Gen.* 140A, 463-470 (2006).
9. Lesca, G., Olivieri, C., Burnichon, N., Pagella, F., Carette, M. F., Gilbert-Dussardier, B. et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet. Med.* 9, 14-22 (2007).
10. Lesca, G., Burnichon, N., Raux, G., Tosi, M., Pinson, S., Marion, M. J. et al. French Rendu-Osler Network: distribution of

END and ACVRL1 (ALK1) mutations in French HHT patients. *Hum. Mutat.* 26, 598 (2006).

11. Schulte, C., Geisthoff, U., Lux, A., Kupkal, S., Zenner, H. P., Blin, N. et al. High frequency of ENG and ALK1/ACVRL1 mutations in German HHT patients. *Hum. Mutat.* 25, 595 (2005).
12. Letteboer, T. G. W., Zewald, R. A., Kamping, E. J., de Haas, G., Mager, J. J., Snijder, R. J. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: ENG and ALK-1 mutations in Dutch patients. *Hum. Genet.* 116, 8-16 (2005).
13. Brusgaard, K., Kjeldsen, A. D., Poulsen, L., Moss, H., Vase, P., Rasmussen, K. et al. Mutation in endoglin and in activin receptor-like kinase 1 among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin. Genet.* 66, 556-561 (2004).
14. Berg, J. N., Guttmacher, A. E., Marchuk, D. A. & Porteous, M. E. M. Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin? *J. Med. Genet.* 33, 256-257 (1996).