

## 遺伝性出血性毛細血管拡張症

### Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)

徳島大学脳神経外科 松原俊二

Hereditary hemorrhagic telangiectasia(HHT) はRendu-Osler-Weber syndromeともいわれ、常染色体優性の遺伝性疾患である。全身の血管系に異常が出現し、しばしば肺、脳、肝臓などに動静脈奇形を合併する。皮膚や鼻腔、消化管粘膜には、毛細血管拡張、鼻出血、上部消化管出血として症状を呈する。発生率は1/10000人とされ(1)、第9番染色体の*endoglin*遺伝子の変異によるHHT 1、第12番染色体の*ALK-1*遺伝子の変異によるHHT 2がある。肺や脳AVMはHHT2よりHHT1に多く発生する。最近若年性ポリポーシスを伴うHHT患者より第5番染色体の*Smad4*遺伝子の変異によるHHT 3が(2)、また鼻血や皮膚毛細血管拡張の症状が弱い患者から、第7番染色体に新たな異常が報告されるなど、本疾患に関連した報告が相次いでいる(3)。

HHTの臨床上の診断基準は

- i) Nosebleeds(epistaxis): spontaneous and recurrent
- ii) Telangiectases: multiple, at characteristic sites, including face, lips, oral cavity and fingers
- iii) Visceral AVM (pulmonary, cerebral, hepatic, spinal) or gastrointestinal telangiectases (with or without bleeding)
- iv) Family history: a first degree relative with HHT according to these criteria

これら4項目のうち、3つ以上あるとdefinite、2つではprobableとされている。また*endoglin* geneや*ALK-1* geneの遺伝子解析により診断がより確実となる。また肺AV-shuntを有する患者の5%に脳膿瘍をきたすことや脳梗塞で見つかるケースもあり(4)、HHTを見逃さないように普段から本疾患を念頭にいれて診療にあたる必要がある。

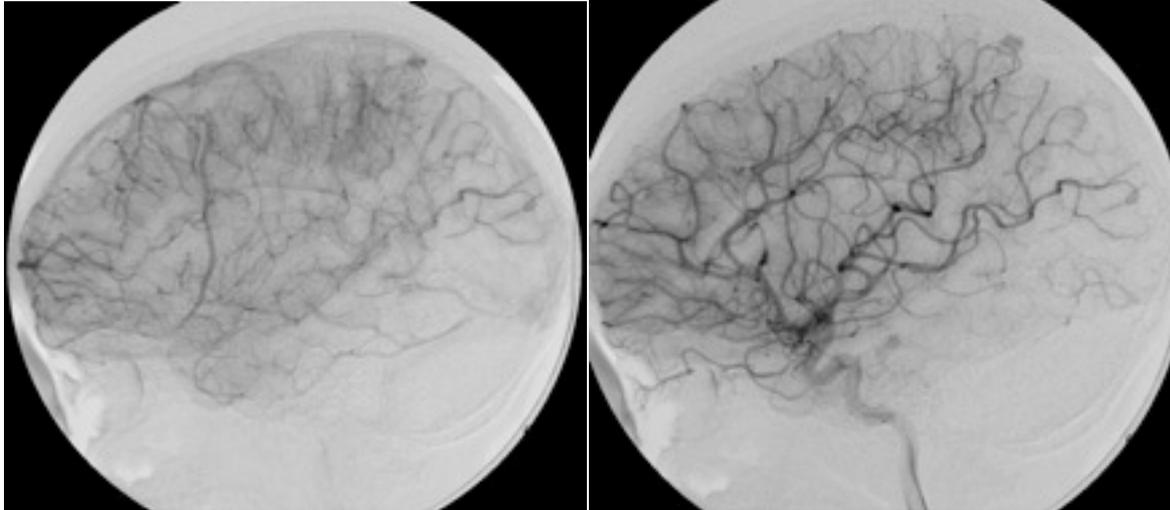
#### HHTに関連した脳AVM (HHT-AVM)について

HHT患者の5-10%に脳AVMを伴うが、これらHHT-AVMは通常の孤発性(sporadic) AVMと比較しいくつかの点で異なっている(5)。一つは多発性AVMが多く、頻度は約50%とされる。これはsporadic AVMでは0.7-3%程度ということから考えると圧倒的に高い。またサイズは、1cm以下のmicro AVMか1-3cmのsmall AVMがほとんどで3cm以上のものは少ない。多くは脳表に存在し、流出静脈もsuperficial veinであることが多い。Micro AVMは症状を呈することが少ないため、経過観察されることが多い。さらにmicro AVMの中でもnidusをもつタイプと、nidusの代わりに毛細血管の塊のような"capillary vascular malformation"タイプ(Figure 1)と2種類に分類することもできる。後者はHHT患者により特異性が高く、出血することは非常に稀と考えられている。MRI検査でもこのタイプはdetectしにくく、診断には血管撮影が必要である。

またAV fistula(AVF)を合併することもしばしばで、その頻度はHHT-AVMの28-50%とされる。自然歴についてはWillemseらの196例の検討によると、年間出血率は0.36-0.56%であり、sporadic AVMより低い(6)。新生児のHHT患者において増大や縮小を観察した報告例もある(7)。

治療は、sporadic AVMと同様にembolization, surgical resection,  $\gamma$ -knifeの3者択一もしくは併用療法となるが、1cm以下の無症候性AVMについては症候性となることが少なく、経過観察することが多い。

Figure 1. micro AVM associated with HHT



### Endoglinについて

TGF(transforming growth factor)- $\beta$ は肝細胞や表皮ケラチン細胞などの上皮細胞、血管内皮細胞など多くの細胞に対して増殖抑制因子として作用するが、繊維芽細胞や血管平滑筋細胞などの一部の細胞では増殖を促進する。またコラーゲン、フィブロネクチン、テネイシンなどの細胞外マトリックスの産生を促進し、一方でマトリックスを分解する酵素の活性を抑制することから結果として細胞外マトリックスの沈着を促進する。

EndoglinはTGF- $\beta$ の受容体関連タンパクで、血管内皮に存在しており、TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ 3と結合する。HHT患者ではこのendoglinが不足しているため、血管構築が脆弱となり様々な血管性病変を全身にきたすと考えられている。動物実験での検討による、endoglinをknock outしたhomozygous mouseは血管の中膜平滑筋の形成が不十分で出生前に死に至る。しかしheterozygous mouseではcorrosion castを用いた手法で数匹にAVMをはじめとする血管異常やprecapillary arteryの異常拡張が確認され(8)、endoglinタンパクの不足が脳血管奇形の形成に関係していることが示された。

しかしながらsporadic AVMにおけるendoglin発現を免疫染色で調べた研究では、endoglinは脳内血管内皮細胞だけでなく、血管外膜とその周囲の繊維芽細胞に高度に発現していた。この事実から、sporadic AVMの発生はendoglinの不足からくるものではないということ、そしてendoglinは動脈化にむかって変化していく静脈のremodelingに重要な役割をも果たしていると考えられた(9)。

### 皮膚粘膜症状について

鼻出血(epistaxis)はmHHTで最もしばしば出現する症状で、HHT患者の95%に発現し、20歳までに90%発症するといわれる。皮膚移植、ホルモン療法などの治療方法がある。鼻腔血管の塞栓術は緊急時には有効であるが、4-6週間超えると効果がない。レーザー治療は中等症の場合効果ありとされる。

皮膚の毛細血管拡張は顔面、口唇、舌、耳、四肢、指などに認められ針孔から豆粒くらいの非常に小さなサイズである。よく観察しないと見逃すので注意されたい。皮膚病変の出現はやや遅く30代前半くらいが多い。



Figure 2 telangiectasia

### 肺動静脈奇形について

肺動静脈奇形は、HHTの患者さんの約30%に認められ、肺動静脈奇形の90%が、HHTと考えられる。塞栓子や空気が肺のフィルターを通過しないために、TIA, embolic stroke, 脳膿瘍などを引き起こすことになる。偏頭痛、多血症、チアノーゼを伴う低酸素血症をきたすこともある。血管構造により simple type(80%)と complex type(20%)に分類できるが、前者はsingle arteryとsingle veinであるが、後者はmultiple arteryとmultiple veinの血管構築になっている。呼吸不全や低酸素血症があり、流入動脈の径が、3mm以上の場合には治療適応とされている。血管内治療により流入動脈をバルーンもしくはコイルで閉塞させる。う歯の治療や外科的治療を行なう場合、抗生物質の投与が望ましく、静脈内に空気を入れないことなどに注意する。

### その他のAVM

肝臓にもAVMを合併することがある。この場合心不全、腹痛、肝機能低下、肝硬変などの症状を呈する。消化管出血はHHT患者の20%でみられ、50歳以降に発症することが多い。これは胃、十二指腸、小腸の毛細血管拡張（AVM）からの出血である。

### スクリーニング検査の必要性

HHTは遺伝性疾患であるため、患者の家族にもHHTの方が存在する可能性が高い。頭蓋内病変などを発症すると、後遺症を残したり死亡したりするケースもあり、発症前に阻止できれば理想的である。日本社会においては、遺伝病は地域から疎遠にされ生活に支障をきたすことがあり、スクリーニング検査をしばしば困難にさせる。しかし医師としては、疾患全体像の説明と発症前検査の必要性を患者とその家族に伝える義務がある。HHTを視野にいれた患者診察では、鼻出血や脳疾患の家族歴をよく問診し、皮膚（特に顔面、唇、手指など）を詳細に視診することが重要である。肺動静脈瘻のスクリーニング検査は、胸部単純写、動脈血ガス分析、心臓エコー検査、胸部CT、肺動脈造影などである。脳や脊髄のスクリーニングは、MRIが望ましいが、上記で述べたような”capillary vascular malformation”はおそらくは血管撮影上でしか認められない。

## References

1. Guttmacher AE et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995; 333: 918-924
2. Cole SG et al. A new locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia(HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 2005 Jul; 42(7): 577-582
3. Bayrak-Toydemir P et al. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7 *Am J Med Genet A* 2006 Oct 14;140(20): 2155-2162
4. Kuwayama K. et al. Central nervous system lesions associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia—three case reports. *Neurol Med Chir(Tokyo)* 2003 Sep; 43(9): 447-451
5. Matsubara S et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJNR* 2000: 1016-1020
6. Wellemse RB et al. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg.* 2000 May; 92(5): 779-784
7. Du R et al. Growth and regression of arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia- case report- *J Neurosurg* 2007, 106: 470-477
8. Satomi J et al. Cerebral vascular abnormalities in a murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 2003,34: 783-789
9. Matsubara S et al. Analysis of endoglin expression in normal brain tissue and in cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 2000, 31: 2653-2660