

遺伝性出血性毛細血管拡張症 HHT: overviewと肺のAVF、他

大分大学 放射線科 清末一路

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) は全身の血管の異常をきたす常染色体優性遺伝性疾患であり、種々の臓器に動静脈奇形や毛細血管拡張などが発生する。発生率は報告により異なり2500人から10万人に1人と幅広いが、本邦における報告では1/5-10000人とされる(1)。現在までに解明されている原因遺伝子としてendoglin (HHT1型) およびactivin receptor-like kinase type 1 (HHT2型) が有名であるが、最近では若年性ポリポースに関連するSMAD4 (Small Mothers Against Decapentaplegic) 遺伝子やその他のタイプも報告されている(2)。

TGF- β およびそのスーパーファミリーは血管形成における重要な因子であり、TGF- β のI型レセプターであるALK-1やIII型レセプターであるエンドグリンは血管内皮細胞に限局して発現し細胞外マトリックスの形成や血管内皮細胞の遊走抑制などにより血管壁の安定した形成に重要な役割を果たすとされる。SMAD proteinsもTGF- β のスーパーファミリーである。

診断基準は以下の4項目からなり、このうち3項目以上を満たした場合に確診 (definite)、2項目で疑診 (probable or suspected) 、1項目では可能性は低いとされる。

1. 反復する鼻出血
2. 皮膚・粘膜の毛細血管拡張 (telangiectasia) ;顔面、手指、口唇、口腔内に多い (図1)
3. 脳脊髄、肺、肝臓動静脈奇形または消化管の毛細血管拡張
4. 1親等以内の家族歴



図1 舌(左)および口蓋(右)のtelangiectasia

前述のごとくすでに基本的な異常遺伝子が特定されているが、本邦では遺伝子診断は普及しておらず、上記臨床診断基準が一般に用いられている。

脳動静脈奇形や鼻腔毛細血管拡張など脳血管内治療に直接関連する異常に関しては、脳血管分野において比較的よく知られていると思われるので、今回はその他の異常である肺動静脈奇形(瘻)、肝血管異常、その他の腹部臓器血管異常を中心に概説する。

肺動静脈奇形（瘻）

HTTにおける肺動静脈奇形（瘻）の頻度は報告により5–50%と幅広いが、概ね30%程度と思われる。また、HHT 2型に比して1型により高頻度に見られると報告されている(3)。肺動静脈奇形症例のなかでは約70%にHTTを合併するとされる。動静脈奇形は多発する 경우가多く、中・下葉に多い。臨床症状としては右左短絡が多い場合には呼吸困難やチアノーゼ、ばち指、結膜充血など低酸素血症や二次性多血症による症状がみられる。肺動静脈奇形に伴う中枢神経症状は40%程度に見られ、一過性虚血発作（37%）、脳梗塞（18%）、脳膿瘍（9%）などである。脳虚血は右左短絡に伴う奇異性脳塞栓にくわえ多血症に伴う血液粘性の増加により起こる場合もある。肺動静脈奇形からの出血はまれといわれているが、HTTに伴う肺動静脈奇形症例の8%が比較的重度の肺出血または血胸をきたしたとの報告も見られる(4)。血管造影上の形態により一本のfeeding arteryが瘤状の拡張部を介して1本のdrainage veinに連続するsimple type（図2 A）と各々が複数存在するcomplex type(図2 B)に分けられる(5)。



図2 肺動静脈奇形の分類 A: simple type, B: complex type

また、特殊なタイプとして小さな動静脈奇形が両肺にびまん性に散在するdiffuse typeが存在する（図3）(6)。治療としては経静脈塞栓術が第一選択であり、その治療適応は①有症状のものおよび②feederの径が3mm以上のものとされる。塞栓術の方法として従来はfeederをコイルまたは離脱型バルーンで閉塞する方法が行われてきた。最近ではGDCなどの離脱型コイルにて瘤状の拡張部を含めて閉塞するsaccular embolizationの報告も見られる(7)。いずれの方法が良いかについてはいまだ議論がなされている。ただし、feederのルーズなコイル塞栓や近位部での閉塞は再開通や気管枝動脈を介する側副路の発達などによる再発の危険性があり避けるべきと思われる(図4)。我々の治療法としては、静脈に連続する瘤状拡張部の直前のfeederに密にコイルを留置し閉塞することを基本とし、流出静脈径やfeederの長さなどにより必要に応じて瘤内塞栓を行っている。非常に小さいものを除き基本的には両側大腿静脈よりdouble catheterにて手技を行い、ガイディングはfeederが太い場合にはバルーンカテーテルと5/7Fまたは4/6F coaxial catheterを用いて血流遮断下に塞栓を行うが、feederが5mm以下の場合にはバルーンカテーテルを使用しないことも多い（図5）。通常治療効果は一般に良好であるが、最近のCTによる長期成績評価では25%に再発（不十分な治療効果）を認めたとの報告も見られる（8）。また、特殊なdiffuse typeに対する治療は通常困難であり、低酸素血症の改善のために病変が多く分布している肺動脈下葉枝本幹をコイルなどで閉塞する血流改変術が行われることがある。

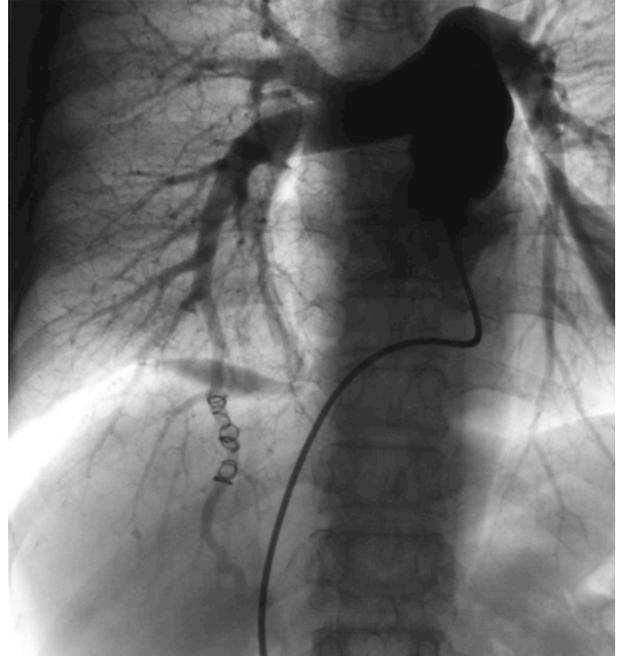


図3 (左図)

肺動静脈瘻diffuse type: 右下肺野にやや大きめのAVM (白矢印) を認めるが、その他全肺野にびまん性に小さなAVMが存在する。

図4 (右図) feeding arteryの近位側におけるルーズなコイル塞栓後の肺AVMの再開通

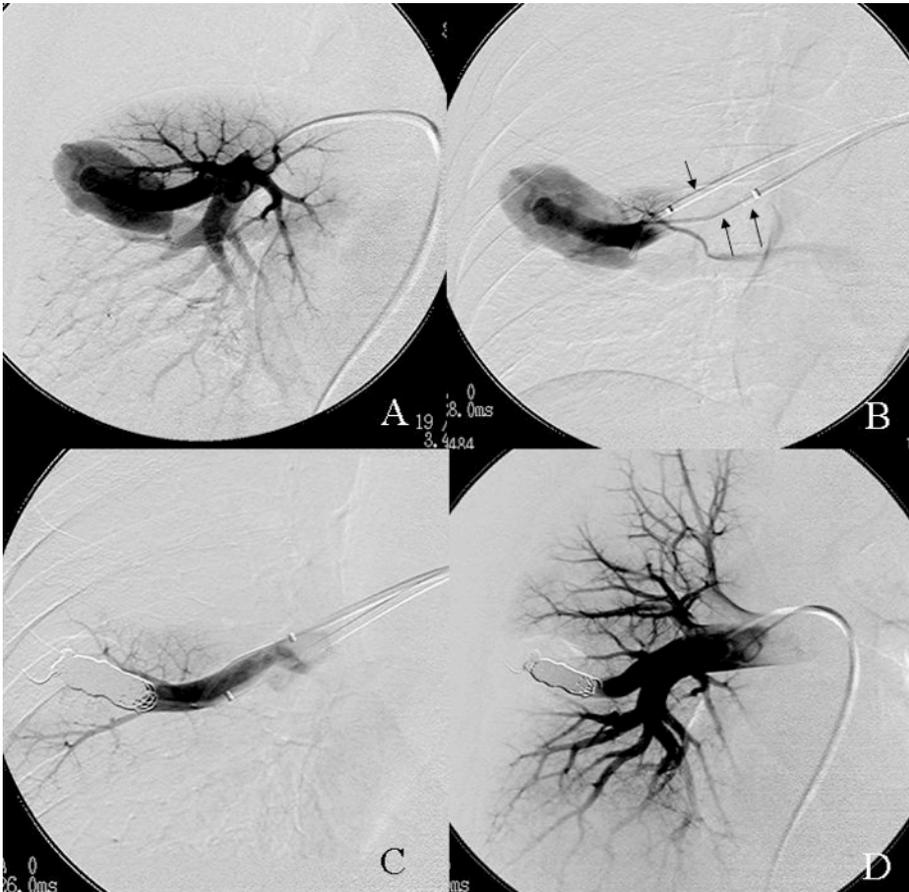


図5 肺動静脈奇形に対する塞栓術

A) 右中葉A4をfeederとする大きな瘤状の拡張部を伴う肺動静脈奇形を認める。

B) ダブルカテーテル (ガイディングは6Fバルーンカテーテルと4/6Fコアキシャルガイディングカテーテル) を用いバルーンによる血流遮断下に瘤状拡張部の直前から離脱型コイルにてfeederを塞栓

C) 塞栓術後。肺動静脈瘻は描出されない。

肝血管異常

HHTの肝血管病異常は約6%にみられ、最近の報告ではHHT2型に多いとされる(9)。肝内血管には肝動脈、肝静脈に加え門脈が存在することから、HHTにおける血管異常も肝動脈-肝静脈シャント、肝動脈-門脈シャント、門脈-肝静脈シャント、およびtelangiectasiaの4種類の病態が様々な程度で存在する(図6-図8)(10)。無症状のことも多いが、シャント量が多い場合には、肝動脈-肝静脈シャントは心不全を、肝動脈-門脈シャントは食道静脈瘤や腹水などの門脈圧更新症を、門脈-肝静脈短絡では肝性脳症をきたす。心不全や食道静脈瘤からの出血をきたすような場合には経動脈塞栓術が考慮されるが、前述のごとく、潜在的に門脈-肝静脈シャントが存在することから肝動脈を塞栓した際に門脈からの肝組織への供血が不十分となり、その結果高度の肝虚血をきたす危険性を有する。過去の報告においてもHHTにおける肝血管異常に対する塞栓術での致死的な合併症が報告されており、その適応は慎重に考えるべきである(11)。

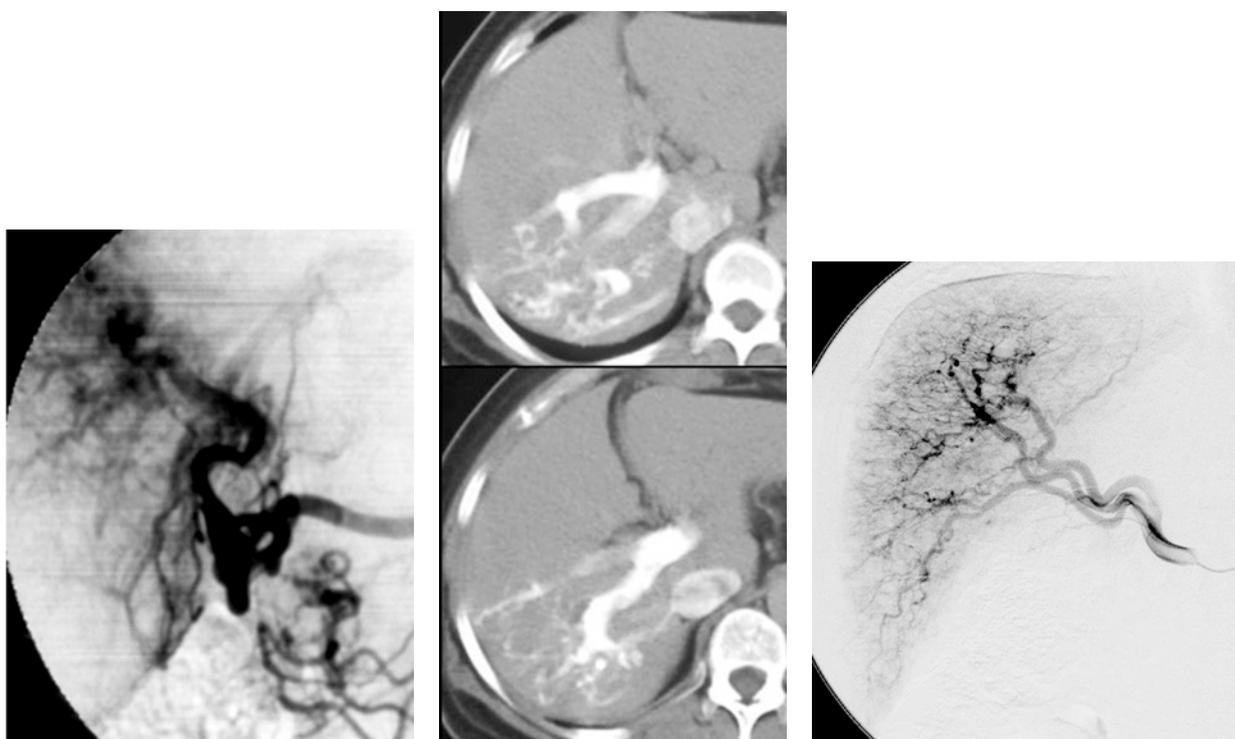


図6 (左図) 右肝動脈造影にて早期に末梢門脈枝と肝静脈の描出がみられ肝動脈-門脈シャントと肝動脈-静脈シャントの存在が示唆される。

図7 (中央図) 経上腸間膜動脈門脈造影下CTにて門脈と肝静脈間の末梢でのびまん性の短絡を認める。

図8 (右図) Hepatic telangiectasia: 右肝動脈造影にて右肝動脈は拡張蛇行し、末梢側では拡張した血管様構造と不均一な濃染像が見られるが明らかな門脈枝や肝静脈の描出は認めない。

消化管およびその他腹部臓器の血管異常

消化管病変のほとんどはtelangiectasiaであり、胃、十二指腸や大腸に発生する(図9)。HHTにおける消化管出血の発生頻度は13~44%と報告されており、中年以降に多いとされる。その他にも、腸間膜や脾などに血管異常(telangiectasia)をきたすことがあり、頻度は少ないが出血の原因となりえる(図10)。

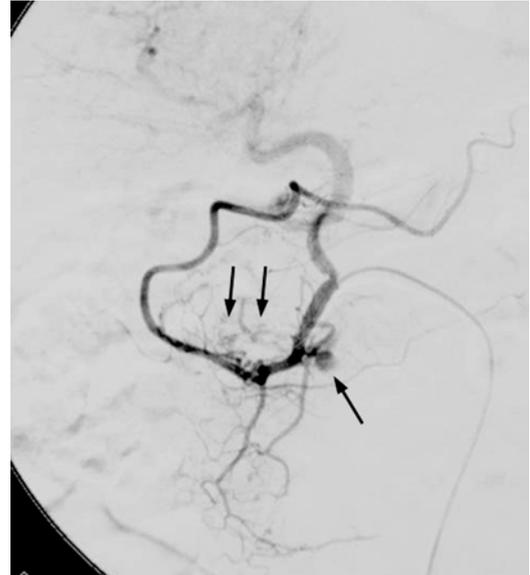
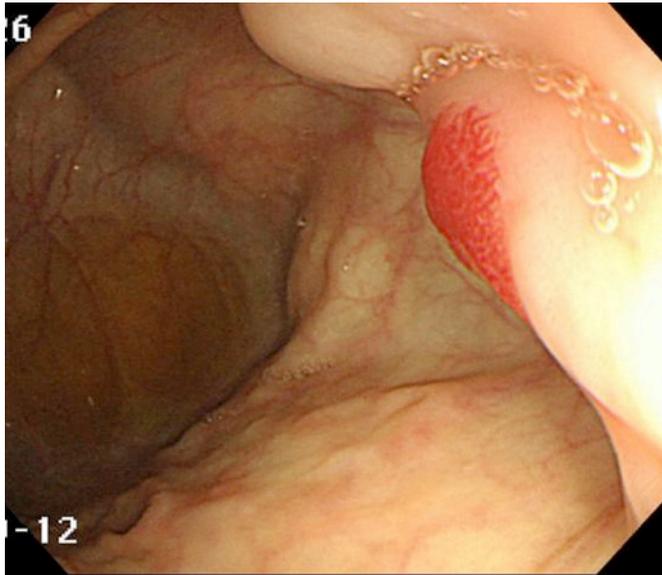


図9 (左図) 盲腸のtelangiectasiaの大腸内視鏡像、(右図) 十二指腸telangiectasia (矢印) の胃十二指腸動脈造影像



図10 脾の血管異常。造影CT早期相(上)から平衡相(下)にかけて脾内に濃染域を認めtelangiectasiaと考える。

脳動静脈奇形

HHTにおける脳動静脈奇形の発生率は 5-10 %であり、約 50%が多発するといわれている。HHTに合併する動静脈奇形はLarge arteriovenous fistula, small AVM, microAVMの3タイプに分類される。また、表在性に存在することが多いとも言われている。出血を起こす危険性は年間0.36-0.52%と報告されているが、microAVMではその頻度はより低いとされる。治療法は通常のAVMと同様と考えられるが、最近報告された小児HHTの脳動静脈奇形に対する血管内治療の成績では、治療に伴う死亡6.5%、新たな神経脱落症状の発生26.7%と決して良好とはいえない(12)。

鼻出血

鼻出血はHHT症例の約90%にみられ、その多くは若年性時期より発症する。毛細血管拡張が主因であるため、重篤な出血となることはまれである。治療法としては止血剤の投与や軟膏の塗布、レーザー治療などが一般的に行われる。短期間に反復して難治性の場合などには、一時止血目的で経動脈塞栓術が行われる(図11)。塞栓術で根治することはなく、合併症を回避するために過度な塞栓は避けるべきである。

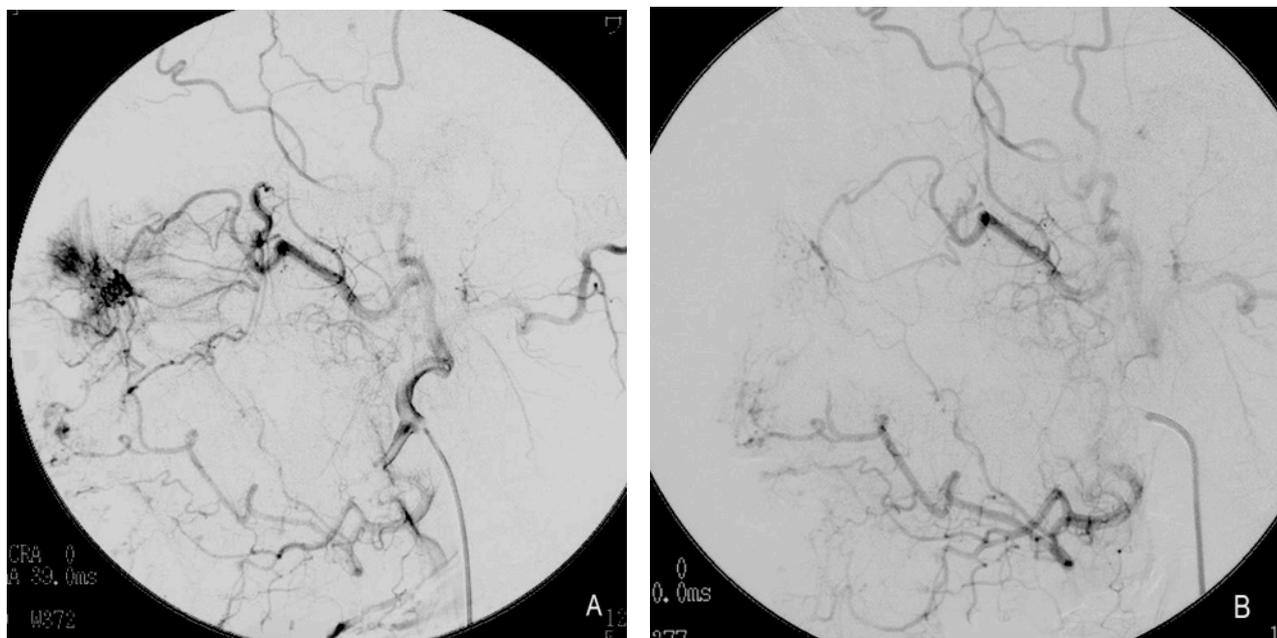


図11 鼻粘膜のtelangiectasiaからの難治性出血に対する塞栓術A)術前、B)塞栓術後外頸動脈造影像

HHTは上述のような病変が個々の症例により様々な程度で見られる。また皮膚病変や消化管病変などの様に小さい毛細血管拡張は見落とされることもある。よって脳動静脈奇形や鼻出血などのひとつの病変を見た場合に常に念頭において他の異常の有無をチェックすることが診断の上で重要である。また、そのような観点で注意して全身検索をするとHHTの診断基準には当てはまらないが、HHT-関連病態ともいえるような各種血管異常の合併症例をしばしば経験する。今後遺伝子解析が普及することによりさらに疾患概念として広がっていく可能性のある疾患のひとつであると思われる。

参考文献

1. Dakeishi M, Shioya M, Wada Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat* 2002; 19:140-148
2. Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. A new locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia(HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 2005; 42: 577-582
3. Berg JN, Guttmacher AE, Marchuk DA, Porteous ME. Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin? *J Med Genet*. 1996; 33: 256-257.
4. Ference BA, Shannon TM, White RI, Zawin M, and Burge CM. Life-threatening pulmonary hemorrhage with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 1994; 106: 1387-1389

5. White RI Jr, Mitchell SE, Barth KH, et al. Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: an important consideration before embolotherapy. *AJR* 1983; 140: 681-686
6. Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, Pugash RA, Redelmeier DA, Hyland RH, White RI Jr. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and prognosis. *Chest*. 2000; 117: 31-38.
7. Dinkel HP, Triller J. Pulmonary arteriovenous malformations: embolotherapy with superselective coaxial catheter placement and filling of venous sac with Guglielmi detachable coils. *Radiology*. 2002; 223: 709-714.
8. Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet PY, Dupuis P, Duhamel A, Remy J. Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy: helical CT evaluation of long-term effectiveness after 2-21-year follow-up. *Radiology*. 2006; 239: 576-585.
9. Lin WD, Wu JY, Hsu HB, Tsai FJ, Lee CC, Tsai CH. Mutation analysis of a family with hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with hepatic arteriovenous malformation. *J Formos Med Assoc*. 2001; 100: 817-819.
10. Matsumoto S, Mori H, Yamada Y, Hayashida T, Hori Y, Kiyosue H. Intrahepatic porto-hepatic venous shunts in Rendu-Osler-Weber disease: imaging demonstration. *Eur Radiol*. 2004; 14:592-596.
11. Whiting JH Jr, Korzenik JR, Miller FJ Jr, Pollack JS, White RI Jr. Fatal outcome after embolotherapy for hepatic arteriovenous malformations of the liver in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2000; 11: 855-858.
12. Krings T, Chng SM, Ozanne A, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias PL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in children: endovascular treatment of neurovascular malformations: results in 31 patients. *Neuroradiology*. 2005; 47: 946-954.