

遺伝性出血性毛細血管拡張症

Hereditary hemorrhagic telangiectasia

西田武生

市立堺病院 脳神経外科

Takeo Nishida

Department of Neurosurgery, Sakai City Hospital, Sakai, Osaka, Japan

Keywords: Hereditary hemorrhagic telangiectasia, arteriovenous shunt, vascular malformation

1 はじめに

遺伝性出血性毛細血管拡張症はOsler-Weber-Rendu diseaseとも呼ばれ、日本ではオスラー病と呼ばれることも多い。欧米ではhereditary hemorrhagic telangiectasiaの頭文字を取ってHHTと呼ばれている。頻度は人種に関わらず同程度と言われており、日本でのHHTの頻度は5000から8000人に一人と見積もられている。[1]HHTは常染色体優性遺伝形式をとり、皮膚粘膜や内臓を含めた全身にtelangiectasiaからarteriovenous shunt(AVS)に至るまで様々な血管奇形を発症しうる。

主症状は約90%のHHT患者に見られる鼻出血で、これは鼻粘膜のtelangiectasiaからの出血による。しかしその背景では約30%が肺に、約10%が脳にAVSを持っている。肺arteriovenous fistula(AVF)は出血による血胸や咯血、もしくは右左シャントとして脳塞栓症や脳膿瘍の原因となり、脳arteriovenous malformation(AVM)/AVFは脳出血やてんかんの原因となり、後遺障害を残したり致死的になったりする。一方で、肺や脳AVSは治療可能な場合も多いため、HHTの早期診断と肺脳AVSのスクリーニングが肝要と考えられる。

2 HHTの診断

HHTの診断基準としてはCuraçao Criteriaが提唱されており、(1)spontaneous recurrent epistaxis, (2)mucocutaneous telangiectasia, (3)visceral AV shunts(lung, brain ,liver, etc), (4)family historyの4項目のうち3つ以上を満たせば確定、2つを満たす場合は可能性あり、1つしか満たさない場合は否定的とされる。[2]但し、鼻出血やtelangiectasiaは年齢とともに顕性化してくるため小児の診断には適しておらず、注意が必要である。それを補う診断方法として遺伝子検査が挙げられる。

HHTの原因遺伝子としては5つが報告されている(Table)。ENG, ACVRL1, SMAD4はいずれもTGF- β の受容体の一部もしくはそのシグナル伝達の下流にあるタンパク質をコードしているが、telangiectasiaおよびAVS形成に至るメカニズムは未解明である。ENG, ACVRL1(ALK1)についてはweb上(<http://arup.utah.edu/database/HHT>)に多くのmutationが掲載されている。欧米にはENG, ACVRL1(ALK1)について遺伝子検査を請け負う研究所が数カ所ある。

その他に、脳神経疾患や脳卒中診療に携わる医師がHHTを積極的に考慮すべき所見を列挙すると、(1)奇異性脳塞栓や脳膿瘍の患者で右左シャント陽性かつ卵円孔開存が陰性で肺AVFが疑われる場合、(2)2つ以上の脳AVM/AVFが見られる場合[3]、(3)MRIのT1強調画像でマンガン沈着を示唆する基底核の高信号があり肝AVSが疑われる場合などである。

HHTと診断された場合またはHHTが強く疑われる場合は、肺と脳のAVSスクリーニングが推奨される。肺のスクリーニングには胸部単純CTが有用である。一方、脳のスクリーニングでは、1cm以下のmicro AVMの検出率を上げるために造影MRIが行われている。

3 HHTと脳AVM/AVF

脳AVM/AVFはHHT患者の9~16%に見られる[4-6]。典型的なmorphologyは、ナイダスが1cm以下のmicro AVMや3cm以下のsmall AVMやAVFである[7, 8]。23~50%の頻度で複数の脳AVMを有しており[7-10]、HHT関連の脳AVMと非関連のものを比較した報告では複数の脳AVMがあればHHTである可能性

は50倍になるとされている[3]。従来のHHT genotype研究では脳AVMはENG mutationとの関連性が指摘されていたが、最新の報告では脳AVMやそれによる脳出血はgenotypeに関わらず起こりうることを示されている[10]。

Small AVMやAVFに対しては治療が検討されるが、micro AVMは脳出血の原因になることはないと報告されていたので[7]、これまでは積極的な治療の対象にはなっていない。しかし2012年にmicro AVMからの脳出血をきたした症例を経験した。そこでYale大学およびToronto Western Hospitalのmicro AVM症例の血管撮影をreviewしたところ、early venous fillingのある通常のAVMとshunting flowの無い病変(capillary malformation)が含まれることが分かった。ナイダスの大きさによる従来の分類に取って代わる新しい分類になることが期待されるが、今後の症例蓄積と検証が必要である。

4 HHT患者会

欧米では約20年前にHHT患者団体が発足し、疾患の啓蒙活動や、患者同士の交流活動、HHTに精通した医師を招いて行うワークショップ等が行われている(<http://hht.org>)。日本でも小宮山先生の呼びかけに集った患者有志が患者会を設立し、2012年12月に第一回の患者会が大阪で行われた。2013年11月には第二回の患者会が東京で開催される予定であり、今後の会の発展が期待される(<http://hht.jpn.com>)。

Table

Subtype	Locus	Gene	Protein
HHT1	9q33-34.1	<i>ENG</i>	Endoglin
HHT2	12q11-14	<i>ACVRL1 / ALK1</i>	Activin receptor-like kinase 1
JP-HHT	18q21.1	<i>SMAD4</i>	SMAD4
HHT3	5q31.3-32	Unknown	Unknown
HHT4	7q14	Unknown	Unknown

1. Dakeishi, M., et al., Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat*, 2002. 19(2): p. 140-8.
2. Shovlin, C.L., et al., Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*, 2000. 91(1): p. 66-7.
3. Bharatha, A., et al., Brain arteriovenous malformation multiplicity predicts the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia: quantitative assessment. *Stroke*, 2012. 43(1): p. 72-8.
4. Bayrak-Toydemir, P., et al., Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A*, 2006. 140(5): p. 463-70.
5. Letteboer, T.G., et al., Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*, 2006. 43(4): p. 371-7.
6. Sabba, C., et al., Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. *J Thromb Haemost*, 2007. 5(6): p. 1149-57.
7. Matsubara, S., et al., Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000. 21(6): p. 1016-20.
8. Krings, T., et al., Neurovascular phenotypes in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients according to age. Review of 50 consecutive patients aged 1 day-60 years. *Neuroradiology*, 2005. 47(10): p. 711-20.

Niche Neuro-Angiology Conference 2013

9. Putman, C.M., et al., Exceptional multiplicity of cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996. 17(9): p. 1733-42.
10. Nishida, T., et al., Brain arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia: Gene-phenotype correlations. *Am J Med Genet A*, 2012.