

日本臨牀 75 卷 増刊号 5 (2017 年 7 月 20 日発行) 別刷

動脈・静脈の疾患(下)

—最新の診断・治療動向—

VI. 動脈・静脈の疾患(臓器別)

遺伝性出血性毛細血管拡張症

小宮山雅樹

消化管

遺伝性出血性毛細血管拡張症

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)

小宮山雅樹

Key words : hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), gastrointestinal bleeding, Osler-Rendu-Weber disease, telangiectasia

はじめに

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) は Osler-Weber-Rendu 病とも呼ばれ、皮膚・粘膜の毛細血管拡張や多臓器の動静脈奇形を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である。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、消化管出血、鉄欠乏性貧血など多彩な臨床像を呈するため複数の専門診療科(脳神経外科、脳血管内治療科、放射線科、耳鼻咽喉科、呼吸器内科、呼吸器外科、消化器内科、皮膚科、肝臓内科、循環器内科、小児科、遺伝カウンセラーなど)にわたる集学的なアプローチが必要である¹⁾。

1. 診断基準

HHT の古典的な三徴は、鼻出血、毛細血管拡張病変、家族歴である。現在用いられる HHT の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、消化管

などの動静脈奇形、④一親等内の近親者が HHT である。これら 4 項目のうち、3 項目以上あると確診、2 項目で疑診、1 項目以下では可能性は低いとされる²⁾。症状を呈するのはある程度の年齢に達してからであり、小児や若年では HHT の遺伝子の carrier であっても無症状ということが多い。消化管の血管奇形は、毛細血管拡張であるが、項目②ではなく、項目③に入れる。

2. 遺伝子変異

ENG 遺伝子と *ALK1* 遺伝子の変異がわかっており、それぞれ HHT1 と HHT2 と呼ばれる。*ENG* 遺伝子は 9q 染色体に³⁾、*ALK1* 遺伝子は 12q 染色体にある⁴⁾。ほかに若年性ポリポシス (juvenile polyposis: JP)/HHT 複合症候群 (JPHT) は 18q 染色体の *SMAD4* 遺伝子の変異による⁵⁾。*ENG* と *ALK1* は主に血管内皮細胞に発現し、TGF- β 1 と結合し血管新生の過程に影響する。*ENG* と *ALK1* のハプロ不全(正常タンパク質の量的減少による機能不全)により発症すると考えられている。90% 近い患者が

HHT1 または HHT2 であるが、10%の患者の遺伝子変異は未知で検出できない。両方の遺伝子変異において、すべての変異の種類 (deletion, insertion, missense mutation, splice site change) が認められている。HHT1 と HHT2 の浸透率は 40 歳までに 100% 近くになるが、*de novo* の変異はまれである。肺動静脈奇形と脳動静脈奇形は HHT1 に多く、肝動静脈奇形は HHT2 に多い。消化管の毛細血管拡張病変は、HHT1 と HHT2 の間で差がない。臨床的には、HHT1 のほうが 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⁾。

また遺伝子変異はわかっていないが、第 5 染色体に locus があり肺病変の多い HHT3、第 7 染色体の異常とされ鼻出血や毛細血管拡張の症状があまりない HHT4 も報告されている。肺高血圧症と HHT の両者の臨床症状を呈する第 2 染色体 (2q33) の *BMPRII* の遺伝子変異も知られるようになった。

3. 疫 学

本邦の HHT の頻度は 5,000~8,000 人に 1 人とされ⁷⁾、世界的にもこの頻度とされる。男女の差はない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 倍であるが⁶⁾、フランスや北イタリアでは、逆に HHT2 のほうが多く、HHT1 の 2.0~2.7 倍である。

4. 鼻 出 血

HHT の症状のなかで、最も高頻度 (90~95%) の症状が鼻出血であり、鼻粘膜の毛細血管拡張病変から出血する。出血部位は、通常の鼻出血と同様に Kiesselbach's plexus が多い。多くは 30 歳くらいまでには認められるが、中年以降に始まる場合もある。なかには大量の輸血を必要とする場合もある。小児では HHT に関連のない通常の鼻出血もよく認められるた



図 1 舌粘膜の毛細血管拡張病変

HHT2 の 60 歳女性。舌粘膜に多数の典型的な病変 (矢印) が認められる。

め、鼻出血が HHT 関連かどうかの判断は難しい。治療には軟膏塗布、ホルモン療法、止血剤投与、レーザー凝固、電気凝固、動脈結紮、塞栓術、鼻腔内パッキング、鼻粘膜皮膚置換術、外鼻孔閉鎖術などがあるが、外鼻孔閉鎖術以外の有効性は一定しない⁸⁾。いずれにせよ鼻腔内の湿潤が重要とされる。繰り返す電気凝固は鼻中隔の穿孔を起こすため禁忌である。レーザーによる焼灼治療も軽症から中程度の鼻出血には一定の効果があるとされるが、重症例では有効ではない。難治症例には鼻粘膜皮膚置換術や外鼻孔閉鎖術が行われる。

5. 皮膚・粘膜病変

皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変は、局所の毛細血管と細静脈 (postcapillary venule) の拡張であり、進行すると動静脈のシャントも認められる。頭皮、顔面、口唇、口蓋、舌、耳、結膜、四肢、指などに認められ、とくに舌の病変 (図 1) は特徴的で高頻度で観察され診断的意義は大きい。通常は小児期では少なく、年齢とともに増加する。30~40 歳代を超えてから出現することも珍しくはない。指の病変は、指の末梢の腹に認められることが多いが、爪の下にできることもあり、両者とも出血することもある。

6. 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が認められるが、症候性の消化管出血は 25~33% 程度である。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)。Angiodysplasia (血管異形成) は、憩室症とともに 60 歳以上の患者の下部消化管出血の主な原因であり、その 80% が右結腸に起こり、HHT の毛細血管拡張病変とは異なる。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。HHT で急性の大量消化管出血が起こることはまれである。貧血の原因には慢性の消化管出血以外に頻回の鼻出血があり、便潜血検査は飲み込んだ鼻出血も検出するため有用ではない。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。

消化管病変は口腔から大腸までのどこにでも認められる。頻度は胃・十二指腸のほうが、大腸よりも高頻度であり、食道や空腸はより少ない。毛細血管拡張病変が多いほど、貧血の程度が高度である⁹⁾。消化管病変の診断には、内視鏡による直視下の検査が必要であり、腫瘍や潰瘍との鑑別が必要である。上部消化管と下部消化管の内視鏡検査で貧血の検索が不十分な場合にはカプセル内視鏡が適応となる。貧血のない HHT 患者に対する内視鏡検査は勧められないが、鼻出血の程度以上に貧血が高度である場合には内視鏡検査が勧められる。

消化管病変の治療目的は鉄欠乏性貧血の治療と慢性の消化管出血を減らすことである。これ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(アルゴンプラズマ凝固: APC や YAG laser) 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。ホルモン治療や止血剤投与を行う場合は、血栓塞栓症のリスクがあるので、投与前に肺動静脈奇形のスクリーニングが必須である。高度の貧血に対しては、積極的かつ適切



図 2 消化管の毛細血管拡張病変

HHT2 の 56 歳女性。胃の内視鏡画像。毛細血管拡張病変(矢印)が複数個認められる。

な輸血が必要である。JP は若年性ポリープが消化管に多発するのが特徴で、JPHT は若年性ポリープとは異なり、より発癌性が高いため、定期的な経過観察が必要である(図 2)。

7. 肺動静脈奇形(瘻)

肺の動静脈奇形の古典的な三徴である dyspnea, cyanosis, clubbing がそろった患者は多くはない。肺の動静脈奇形の 30~40% の患者は HHT 関連で起こる。逆に HHT 患者の 30% に肺動静脈奇形が認められ、女性のほうが多い。一過性脳虚血発作、脳梗塞や脳膿瘍や全身の膿瘍の原因となる。まれに咯血や胸腔内出血も起こす。HHT 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。HHT に関連する肺高血圧症は、原発性(pulmonary arterial hypertension)と二次性の肺高血圧症に分けられ、後者は、肝臓の動静脈奇形による血流増加による post-capillary type の肺高血圧症である。肺の動静脈奇形の形態は単純型と複雑型に分けられる。80% が単純型で、20% が複雑型であり、びまん型も頻度は低いが存在する。多くの肺動静脈奇形が、下葉、中葉、または左下葉の舌部にできる。Bubble または超音波造影

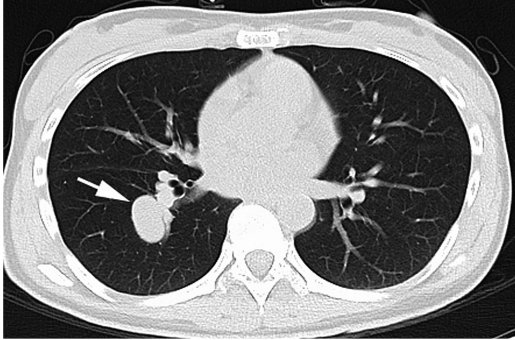


図3 肺動静脈奇形

HHT1の42歳女性で、奇異性塞栓症により急性中大脳動脈閉塞症を呈した。非造影の肺CT画像。肺動脈の右A9 segmentに大きな静脈瘤(矢印)を伴う動静脈奇形が認められる。

剤を使った心臓超音波検査の肺動静脈奇形の検出率は高い。これで右→左シャントがあれば非造影のthin slice CTを行うが、最初からCT検査を行うことも多い。

肺動静脈奇形の治療は、コイルを使った塞栓術が第一選択である¹⁰⁾。症候性の病変や栄養動脈の径が3 mmを超える動静脈奇形は治療の適応があり、径が3 mm以下でも脳梗塞・脳膿瘍を起こす場合があり、径が2 mmであっても治療適応とされる場合がある(図3)。

8. 脳・脊髄動静脈奇形

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、肺動静脈奇形や多血症による脳梗塞および一過性脳虚血発作、肝動静脈奇形による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・脳膿瘍は肺動静脈奇形からの奇異性塞栓症(paradoxical embolism)が原因で起こる¹¹⁾。HHTに関連する脳血管奇形の合併は8～16%とされ、多発性の脳血管奇形も認められることも多い。脳血管奇形は以下の3つの型に分類できる。①動静脈瘻[arteriovenous fistula (fistulous type AVM)], ②ナイダスを伴う動静脈奇形(nidus type AVM), ③動静脈シャントを伴

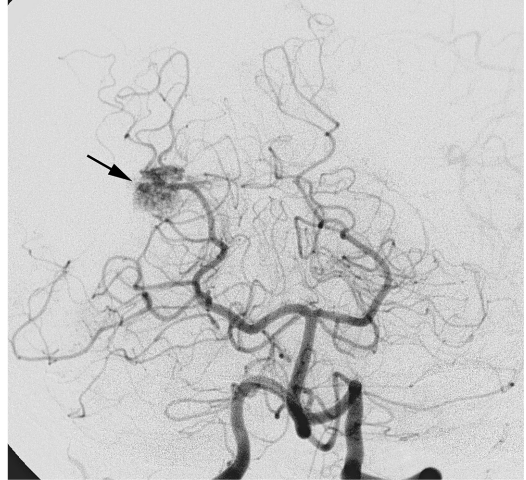


図4 脳動静脈奇形

HHT1の12歳男児。左椎骨動脈撮影の正面像。MR検査によるスクリーニングで発見された右後頭葉の動静脈奇形(矢印)が認められる。

わない毛細血管奇形(capillary vascular malformation: CVM)¹²⁾。CVMは出血しないとされるが、その真の出血リスクは不明である。脳血管奇形は、多発性・表在性で、比較的小さな病変が多いのが特徴である。HHTの1%に脊髄血管奇形が合併し、静脈瘤を伴った傍髄質動静脈奇形(瘻)が多い(図4)。

9. 肝動静脈奇形

肝動静脈奇形はHHT患者の70%に認められ、症候性になるのは5%程度で多くは無症候性である。HHT1よりもHHT2に多く、男性よりも女性に多い。肝動静脈奇形のなかには、肝動脈→門脈シャント(AP shunt)、肝動脈→肝静脈シャント(AV shunt)、門脈→肝静脈シャント(PV shunt)の3種があり、AP shuntが最も多いが、それらが混在する場合もある。症候性になる場合の病態には以下の3つがある。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(アルカリホスファターゼの上昇、胆道壊死、嚢胞形成)¹³⁾。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 CT では拡張した肝動脈、門脈、肝静脈が認められる。肝臓内の PV shunt を直接画像化するのは困難であるが、頭部 MR 検査の T1 強調画像で両側淡蒼球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¹⁴⁾。肝臓の生検は出血のリスクが高く禁忌である。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や胆道虚血などの合併症が起こりやすく 20% が死亡するとされ、第一選択にするべきではなく、保存的治療が勧められるが、重症例には肝移植が適応である。

10. 妊娠と HHT

HHT の症状は、出生時で 0%、12 歳までに 80%、35 歳までに 97% 出現するとされ、女性の場合には妊娠を契機で症状の悪化することがあ

る。肺動静脈奇形のない HHT の女性の妊娠では、通常よりもリスクは上がらず、逆に肺動静脈奇形をもつ HHT の女性の妊娠はリスクが高い¹⁵⁾。肺動静脈奇形をもつ妊婦は、妊娠後期に喀血や胸腔内出血の可能性が高くなるため、妊娠を考えている HHT の女性患者はとくに肺動静脈奇形の検査を受けるべきであり、病変があれば妊娠する前に治療を受けるべきである。

おわりに

HHT は決して低頻度の疾患ではなく、診断されていない患者も多数いると思われる。複数の臓器に病変をもつ可能性があり臨床症状も多彩であるが、まずこの疾患を疑うことが重要である。とくに合併症が起これば日常生活の活動性や予後に大きな影響を及ぼす肺病変と脳病変のスクリーニングは必須である。

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 **43**: 193-200, 2015.
- 2) Shovlin CL, et al: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* **91**: 66-67, 2000.
- 3) Shovlin CL, et al: A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. *Nat Genet* **6**: 205-209, 1994.
- 4) Johnson DW, et al: A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res* **5**: 21-28, 1995.
- 5) Gallione CJ, et al: A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* **363**: 852-859, 2004.
- 6) Komiyama M, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet* **59**: 37-41, 2014.
- 7) Dakeishi 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.
- 8) 市村恵一：オスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症)の鼻出血。基礎と臨床。耳鼻咽喉科展望 **3**: 138-152, 2009.
- 9) Longacre AV, et al: Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* **98**: 59-65, 2003.
- 10) White RI: Pulmonary arteriovenous malformations: how do I embolize? *Tech Vasc Interv Radiol* **10**: 283-290, 2007.
- 11) Krings T, et al: Hereditary haemorrhagic telangiectasia in children. Endovascular treatment of neurovascular malformations. Results in 31 patients. *Interv Neuroradiol* **11**: 13-23, 2005.
- 12) Krings T, et al: Neurovascular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging features and genotype-phenotype correlations. *AJNR Am J Neuroradiol* **36**: 863-870, 2015.
- 13) Garcia-Tsao G, et al: Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* **343**: 931-936, 2000.
- 14) Baba Y, et al: Hyperintense basal ganglia lesions on T1-weighted images in hereditary hemorrhagic

- telangiectasia with hepatic involvement. *J Comput Assist Tomogr* **22**: 976-979, 1998.
- 15) Shovlin CL, et al: Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG* **115**: 1108-1115, 2008.
- 