

症例報告

肺動静脈瘻を伴う遺伝性毛細血管拡張症の新規遺伝子変異 1 女児例

池川 健¹⁾, 鉾崎 竜範¹⁾, 若宮 卓也¹⁾, 咲間 裕之¹⁾, 中野 裕介¹⁾,
森崎 裕子²⁾, 山田 修³⁾, 上田 秀明⁴⁾, 岩本 眞理¹⁾

¹⁾ 横浜市立大学附属病院小児循環器科

²⁾ 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部

³⁾ 国立循環器病研究センター小児循環器科

⁴⁾ 神奈川県立こども医療センター循環器内科

A Case of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia with a *De Novo* Mutation in *Endoglin*

Takeshi Ikegawa¹⁾, Tatsunori Hokosaki¹⁾, Takuya Wakamiya¹⁾, Hiroyuki Sakuma¹⁾, Yuusuke Nakano¹⁾,
Hiroko Morisaki²⁾, Osamu Yamada³⁾, Hideaki Ueda⁴⁾, and Mari Iwamoto¹⁾

¹⁾ Department of Pediatric Cardiology, Yokohama City University Hospital, Kanagawa, Japan

²⁾ Department of Bioscience and Genetics, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

³⁾ Department of Pediatric Cardiology, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

⁴⁾ Department of Cardiology, Kanagawa Children's Medical Center, Kanagawa, Japan

We report a case of a 12-year-old girl who had experienced numerous prior episodes of epistaxis since childhood. Her mother and maternal grandfather also had had similar episodes. She had experienced dyspnea on exertion since the age of nine. She was admitted to our hospital with polycythemia and exhibited a continuous murmur on the back left side. Chest X-ray showed a nodular shadow in the lower left lung field. Contrast-enhanced computed tomography (CT) scan of the chest revealed nodules with blood vessels in the left S1 and S9 segments. As the diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) were satisfied, the patient was diagnosed as having a pulmonary arteriovenous fistula (PAVF) with HHT. Transcatheter embolization was indicated for the PAVF in the left S9 segment. Coil embolization was performed on the arteries feeding the PAVF. After coil embolization, the PAVF disappeared and the patient's dyspnea on exertion alleviated. We performed genetic testing on her and her mother, and a *de novo* mutation IVS2-1G>C (c.220-1G>C) was found in endoglin (ENG) in both. We suggested that the mutation was a possible cause of HHT. Further studies are needed to demonstrate the association between the gene mutation and HHT.

Keywords: hereditary hemorrhagic telangiectasia, pulmonary arteriovenous fistula, coil embolization, *de novo* mutation, endoglin

症例は 12 歳女児。幼児期より鼻出血を繰り返し、母と母方祖父も鼻出血が多い。数年前から運動時の呼吸苦を認めており、近医で多血症を指摘されて精査目的に紹介受診した。左背部に連続性雑音を聴取し、胸部単純 X 線写真で左下肺野に結節影を認めたことから造影 CT 検査を施行し、左 S¹ と左 S⁹ に異常血管病変を確認した。診断基準に基づき、遺伝性出血性毛細血管拡張症に伴う肺動静脈瘻と診断した。左 S⁹ の肺動静脈瘻に対してカテーテル塞栓術の適応と考え、コイル塞栓術を行い、完全閉塞に

2015 年 12 月 8 日受付, 2016 年 3 月 31 日受理

著者連絡先: 〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学附属病院小児循環器科 池川 健

doi: 10.9794/jspccs.32.244

成功した。術後、運動時の呼吸苦は消失した。本人と母に施行した遺伝子解析の結果、*endoglin* (*ENG*) 遺伝子に新規遺伝子変異 IVS2-1G>C (c.220-1G>C) が同定され、本変異が HHT 発症の原因遺伝子変異である可能性が示唆された。遺伝子変異と疾患関連性について今後の症例の蓄積が必要である。

はじめに

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) は皮膚粘膜の広範な毛細血管拡張と出血傾向を呈する常染色体優性遺伝の遺伝性疾患で、発症頻度は 4 万人に 1 人と言われている¹⁾。責任遺伝子として *endoglin* (*ENG*)、*activin receptor-like kinase-1* (*ALK-1*)、*mothers against decapentaplegic homolog 4* (*SMAD4*) の 3 つが同定されている。

今回、私たちは肺動静脈瘻 (pulmonary arteriovenous fistula: PAVF) を伴う HHT の新規 *ENG* 遺伝子変異例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：12 歳、女児。

主訴：労作時呼吸困難、繰り返す鼻出血。

既往歴：喘息性気管支炎。

家族歴：同胞なし。母、母方祖父に以前から頻回の鼻出血既往があるが、いずれも精査せず。母は数年前から労作時呼吸困難を自覚していた。

常用薬：特記すべきことはない。

現病歴：小学校入学頃から毎日鼻出血を認めるようになった。また数年前から NYHA 分類 2 度の労作時呼吸困難を認めており、体育のほとんどを見学していた。当院受診の 2 か月前に前医で多血症を指摘され、精査のため当院紹介受診した。

現症：身長 140.8 cm、体重 29.8 kg、体温 36.9°C、血圧 109/67 mmHg、脈拍 81/分、呼吸数 24/分、SpO₂ 89% (立位、大気下) 95% (臥位、大気下)。理学的診察では左背部に連続性雑音を認めた。また鼻粘膜に毛細血管拡張を認めた。腹部は平坦、軟で疼痛や圧痛は認めなかった。口腔内、眼瞼・眼球結膜、手指には毛細血管拡張は認めなかった。四肢にばち状指はなく、また神経学的異常所見は認めなかった。

検査所見：血算では赤血球が $605 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、Hb が 15.3 g/dL と高値を認めた。血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) は 22 pg/mL (正常値 < 38.3 pg/mL) であった。その他、生化学、凝固、呼吸機能検査では異常を認めなかった。心電図は正常洞調律で、心エコーでは肺高血圧所見はな

かった。6 分間歩行テストでは 350 m (正常値 500 ~ 700 m) と低下が認められ、歩行時に SpO₂ は大気下で 82 ~ 85% に低下した。

画像所見：胸部単純 X 線写真上、左下肺野に円形の結節影を認めた (Fig. 1)。また胸部造影 CT では左 S¹ 及び左 S⁹ に異常血管を伴う境界明瞭な結節影を認めた (Fig. 1)。大きさは左 S¹ の結節影が 7.0 mm、左 S⁹ の結節影が 16 mm × 20 mm であった。肝臓、消化管を含む腹腔内臓器に異常血管を疑う所見や腫瘍性病変はなかった。頭部単純 MRI では脳実質に異常信号域なく、異常血管を疑う所見はなかった (Fig. 2)。肺動脈造影検査では、左上葉に流入動脈径 1.9 mm で大きさが 6.0 mm × 5.0 mm の PAVF と、左下葉に流入動脈径 5.4 ~ 6.0 mm で大きさが 26 mm × 29 mm の PAVF を 1 か所ずつ認めた (Fig. 3)。大動脈及び気管支動脈から動静脈瘻への血流は認められなかった。心臓カテーテル検査では大動脈血の SaO₂ は大気下で 93% と低下しており、Fick 法による右→左シャント率は 12% と推定された。右肺動脈では異常血管は認めなかったが、右肺動脈にコントラストを注入して行ったコントラストエコーは陽性であり、肉眼的に観察できない微小な PAVF の存在が示唆された。

経過：繰り返す鼻出血の既往、鼻粘膜の毛細血管拡張、PAVF の存在から、HHT に伴う PAVF と診断した。治療として、左 S⁹ の PAVF に対してカテーテル塞栓術の適応と考え、全身麻酔・人工呼吸管理下にコイル塞栓術を施行した。左肺動脈造影では左 S⁹ の PAVF は直径 7.0 mm と 15 mm の 2 つの瘤が連なる構造であった (Fig. 4A)。PAVF の血流量が多く、コイル留置困難が予測されたため、流入血管近位部に別に留置した 6Fr wedge pressure catheter による血流遮断を行いながら、Trufill DCS Orbit coil (Codman 社製) を使用し塞栓を試みた。PAVF 本体と流入血管に、最終的に 25 本のコイルを留置した。コイル留置後の肺動脈造影で瘻は造影されず、肺動脈からの血流の完全遮断を確認した (Fig. 4B)。術中出血や胸痛などの合併症は認めなかった。術後 SpO₂ は 98 ~ 99% に上昇し、体位や歩行による変動も消失した。HHT の精査のため、遺伝子解析を本人と母に施行した。遺伝子解析の結果、本人と母の *ENG* 遺伝子イントロン 2 (IVS2: intervening sequence 2) にこれまでに報告のない新規遺伝子変異 IVS2-1G>C (c.220-1G>C) が

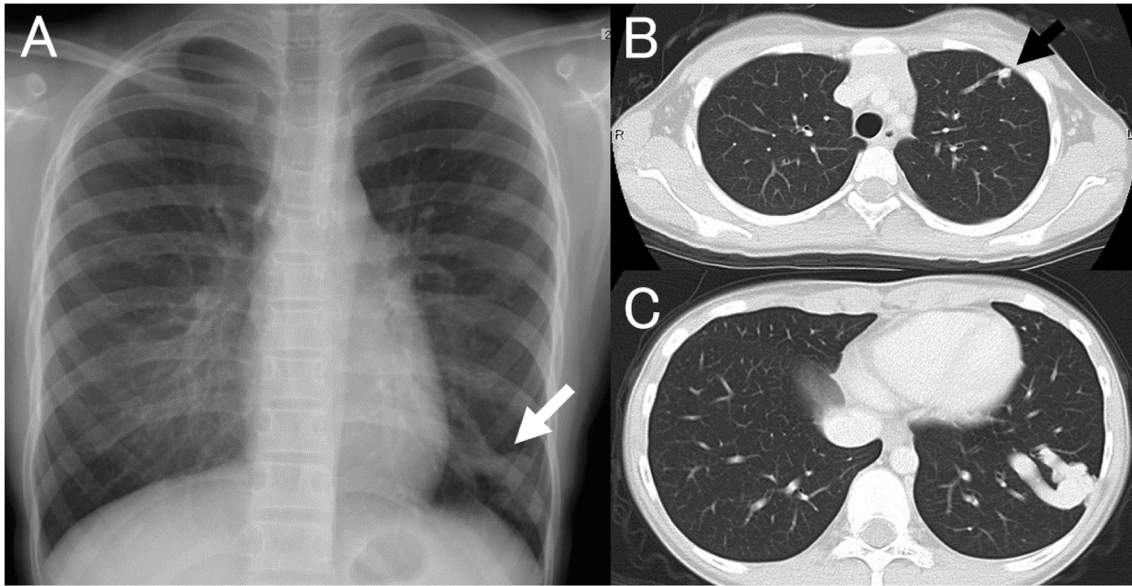


Fig. 1 Chest radiograph and contrast-enhanced computed tomography scan

A: Nodular shadow in the lower left lung field (arrow). B: Nodule with blood vessel measuring 7.0mm in the left S1 (arrow). C: Nodule with blood vessel measuring 16×20mm in the left S9.

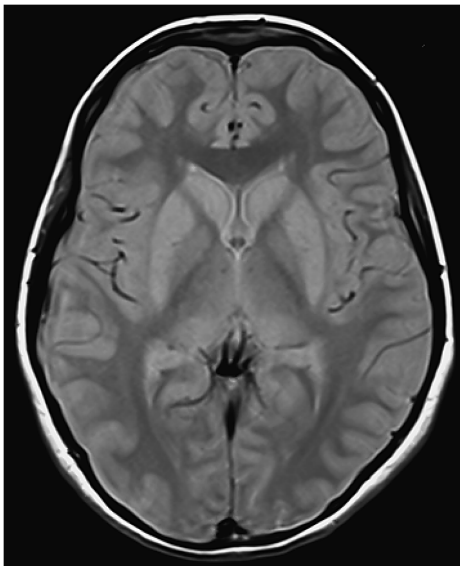


Fig. 2 Magnetic resonance imaging of the head revealing no abnormal findings

同定された。これはイントロン2の3'側最末端塩基GをCに置換する一塩基置換であり、HHT Mutation Database²⁾において新規の遺伝子変異であった。また *ALK-1* 遺伝子、*SMAD4* 遺伝子に変異は同定されなかった。

その後、PAVFの再発なく発症から2年が経過している。また同様の遺伝子変異を認めた母については、その後の精査で左S⁸に流入動脈径3.9mmで大き

さが11mm×11mmのPAVFを指摘された。脳動静脈瘻や肝動静脈瘻を含めたその他の内臓病変は認めなかった。PAVFに対しては、カテーテル塞栓術を施行され、労作時呼吸困難は消失した。母方祖父については家族の希望で遺伝子検査を含む精査は施行しなかった。

考 察

HHTに伴うPAVFに対してコイル塞栓術を施行し、そのHHTに新規 *ENG* 遺伝子変異を認めた1女児例を報告した。

本症を臨床診断する場合には[1]反復性鼻出血、[2]皮膚・粘膜の毛細血管拡張、[3]内臓病変（胃腸毛細血管拡張、肺・脳・肝・脊髄動静脈奇形）、[4]診断基準を満たす1親等の血縁者の存在、の4項目の中で3つ以上を有するものを「確実」、2つ以上を有するものを「疑い」、2つ未満を「可能性が低い」と診断する³⁾。患者は、反復性鼻出血、鼻粘膜の毛細血管拡張、肺動静脈奇形を示しており、遺伝子検査前に3項目に合致しHHTと診断された。

HHTは常染色体優性遺伝の遺伝性疾患であり、責任遺伝子として *ENG*、*ALK-1*、*SMAD4*の3つが同定されている。HHTはその責任遺伝子に応じてHHT1～HHT4と若年性腸管ポリープを合併する病型、合わせて5つに分類される。このうちHHT1は *ENG* 遺

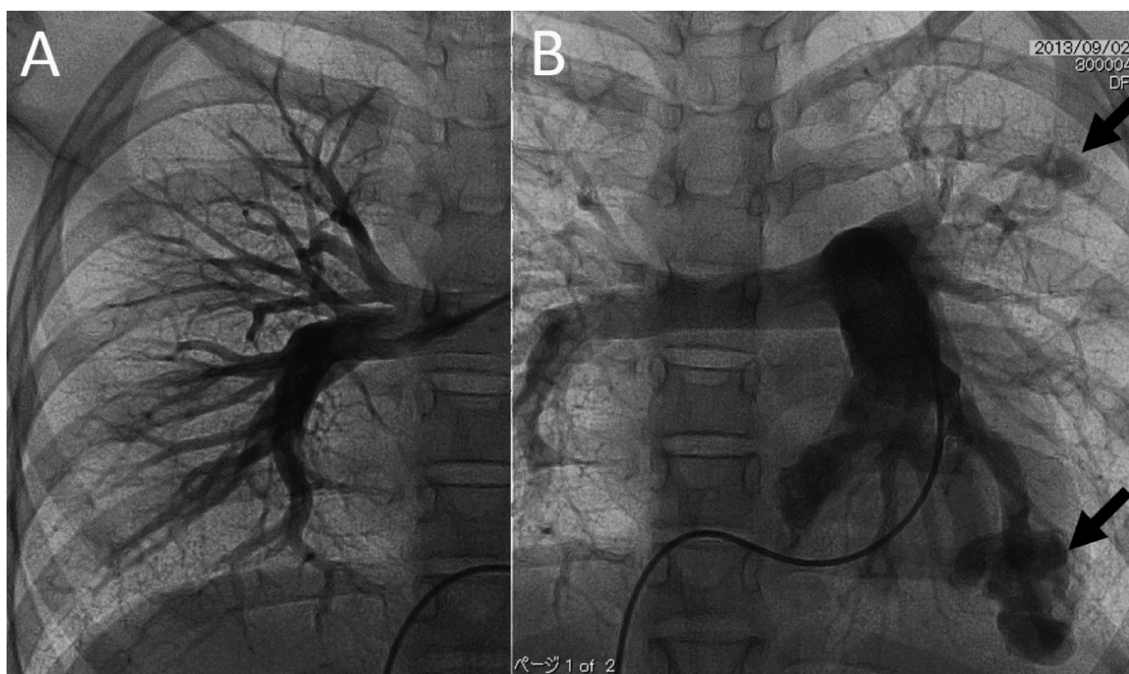


Fig. 3 Pulmonary arteriography

A (right pulmonary artery): No abnormal findings. B (left pulmonary artery): Two pulmonary arteriovenous fistulas (arrows), one measuring 6.0×5.0 mm in the left S1 and another measuring 26×29 mm in the left S9.

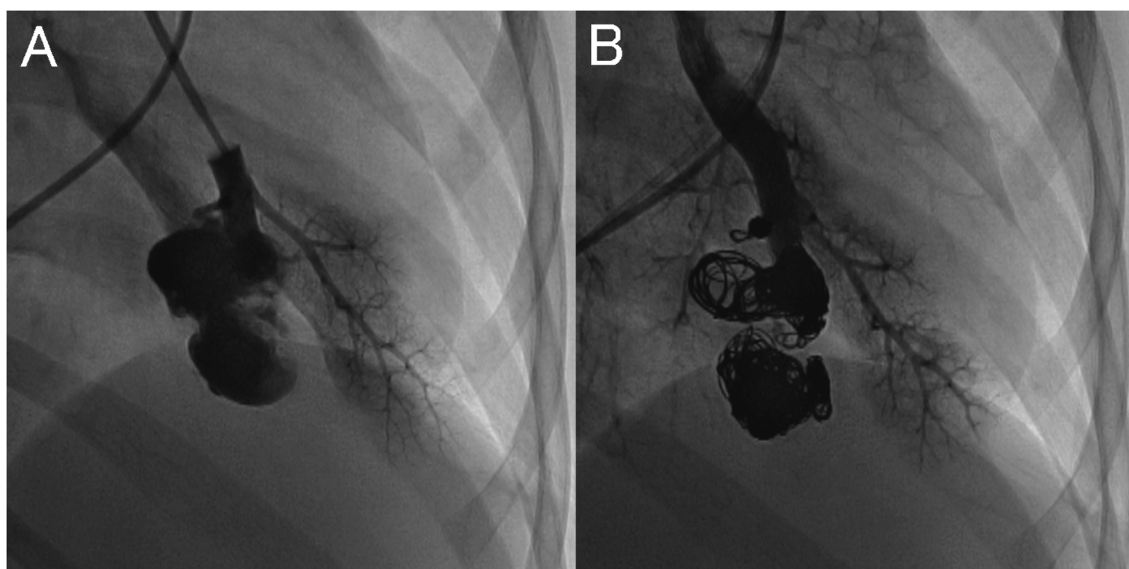


Fig. 4 Coil embolization

A: A selective pulmonary artery wedge angiogram of left the S9 showing a pulmonary arteriovenous fistula (PAVF).
B: The PAVF disappeared after coil embolization.

伝子が、HHT2は *ALK-1* 遺伝子が、若年性腸管ポリープを合併する病型は *SMAD4* 遺伝子が、それぞれ責任遺伝子として確認されている^{4,5)}。なお HHT3 と HHT4 は原因となっている遺伝子座は特定されているが、遺伝子は同定されていない。責任遺伝子の頻度としては *ENG*、*ALK-1* が大半を占め、全体では *ENG*

遺伝子変異 (61%) が *ALK-1* 遺伝子変異 (37%) より多い。登録された *ENG*、*ALK-1* の突然変異はそれぞれ約 400、330 種類であるが、現在でも報告される変異の約 3 割は新規で増え続けている。また本邦での報告はわずかである³⁾。

HHT は反復性鼻出血、皮膚・粘膜の毛細血管拡張

張、内臓病変（胃腸毛細血管拡張、肺・脳・肝・脊髄動静脈奇形）などの症状や徴候を認める疾患であるが、病因となる遺伝子異常によってそれらの症状や徴候の表現型に差異がみられる。Letteboer ら⁶⁾の報告によると、鼻腔粘膜の毛細血管拡張病変について、頻度は HHT1 と HHT2 のそれぞれの症例で 95% と 93% と高率で、遺伝子病型による差は認められなかった。しかしながら、発現した年齢は差異が認められ、HHT1 では 0~20 歳で 90% 以上に認められるのに対して、HHT2 では 0~20 歳で 67% に認められ、発現する年齢は HHT1 がより若年であった。一方、内臓病変について、PAVM の合併は HHT1 で 48.7%、HHT2 で 5.3%、脳動静脈瘻の合併は HHT1 で 14.6%、HHT2 で 1.3% に認めたとされており、明らかに HHT1 において頻度が高かった⁷⁾。反対に肝動静脈瘻の合併は、HHT1 で 7.6% に、HHT2 で 40.6% に認め、HHT2 に頻度が高かったと報告されている⁷⁾。なお HHT3、HHT4、若年性腸管ポリープを合併する病型の各表現型の頻度に関しては不明である。

HHT 各遺伝子病型と重症度、予後の関連については、これまでのところまとまった報告はない。一般には多くの患者は鼻出血と毛細血管拡張のみの臨床症状や所見にとどまり、予後は悪くなく、正常者と同様の生存期間を得ることができるとされている⁸⁾。一方、ENG 遺伝子変異で高率に合併する PAVF を認めた場合、脳腫瘍の合併⁹⁾や思春期および妊娠中には PAVF の急激な増大が危惧される。特に、妊娠中は血液量、心拍出量が増加するため PAVF 破裂のリスクが高く¹⁰⁾、PAVF の合併した症例は決して予後は良いとはいえない。本症例において PAVF の存在は、若年女性であることを考慮すると、今後の臨床経過や予後に大きく影響すると思われる。

本症例では新規 ENG 遺伝子変異が同定されたが、新たな変異が見つかった場合、その変異が疾患の原因となるかどうかを見極めることが重要である。本症例は若年で鼻粘膜の毛細血管拡張病変を認めたこと、PAVF を合併したこと、肝動静脈瘻の合併を認めなかったこと、若年性腸管ポリープを疑う症状や所見がなかったことは、END 遺伝子異常の表現型として合致していた。また同様の遺伝子変異を持つ母については、小児期から頻回の鼻出血を認めており、若年で鼻粘膜の毛細血管拡張病変を認めていた可能性がある。そして PAVF を合併し、その他の内臓病変を認めなかった。それらは児と同様であり、END 遺伝子異常の表現型として合致していた。以上から、本変異が HHT 発症の原因遺伝子変異である可能性が示唆された。

本症例の遺伝子変異はイントロン 2 の 3' 側最末端塩基 G を C に置換する一塩基置換であった。この変異は児の母にも同定されたが健常人において本変異は同定されておらず、単なる一塩基多型ではないと考えられる。

イントロンは、RNA のスプライシングと呼ばれている過程で RNA から除去される。DNA からタンパク質への情報の流れを保証する RNA を作るためには、RNA のスプライシングは注意深く行われなければならない。イントロンとエクソンの境界部の配列は高度に保存されており、ジヌクレオチド配列 AG が、イントロンの 3' 末端とエクソンが連結する位置に必ず存在する¹¹⁾。本症例はジヌクレオチド配列 AG の内の G の変異である。イントロンの変異でジヌクレオチド配列より 5' 側の変異の場合は、スプライシングにおいて影響がないことが多い。しかし本症例のようにジヌクレオチド配列が変異すると正確なスプライシングは必ず妨害される¹¹⁾。以上から、本変異によりスプライシングが妨害されており、本変異が HHT 発症の原因遺伝子変異である可能性がさらに裏づけられた。

HHT は常染色体優性遺伝性疾患であり、複数の臓器にわたる多彩な症状を呈すること、生涯にわたって合併症の心配があること、家族内発症の可能性があること、などが想定される。リスクのある家系員に対しては、原因遺伝子が判明している場合には、遺伝学的検査の提供が可能になる。遺伝子変異が認められれば、早期診断と治療により、重篤な症状を予防できると考えられる。

結 語

PAVF を伴う HHT の新規 ENG 遺伝子変異例に対し、カテーテルによるコイル塞栓術にて症状の改善が得られた。この遺伝子変異と疾患の発症及び表現型との関連性については、今後の症例の蓄積による検討が必要である。

付 記

この論文の電子版にて動画を配信している。

引用文献

- 1) Porteous ME, Burn J, Proctor SJ, et al: Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A clinical analysis. *J Med Genet* 1992; 29: 527-530

- 2) The University of Utah Department of Pathology, ARUP Laboratories: HHT Mutation Database. <http://www.hhtmutation.org>
- 3) 塩谷隆信：遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）の診療マニュアル。初版，東京，中外医学社，2011
- 4) Abdalla SA, Letarte M: Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet* 2006; **43**: 97–110
- 5) Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al: A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 2004; **363**: 852–859
- 6) Letteboer TG, Mager HJ, Snijder RJ, et al: Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet* 2008; **146A**: 2733–2739
- 7) Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, et al: Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2006; **43**: 371–377
- 8) Govani FS, Shovlin CL: Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009; **17**: 860–871
- 9) Swanson KL, Prakash UB, Stanson AW: Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo Clinic experience, 1982–1997. *Mayo Clin Proc* 1999; **74**: 671–680
- 10) Meek ME, Meek JC, Beheshti MV: Management of pulmonary arteriovenous malformations. *Semin Intervent Radiol* 2011; **28**: 24–31
- 11) Rawn JD: ローソン生化学。第1版，東京，医学書院，1911, pp 781–820