検診を契機に発見された 遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)に 伴う肺動静脈瘻の1例

鈴木 康仁¹⁾ 福原 敦朗¹⁾ 東川 隆一¹⁾ 峯村 浩之¹⁾ 植松 学¹⁾
佐藤 俊¹⁾ 斎藤 純平¹⁾ 谷野 功典¹⁾ 棟方 充²⁾ 柴田 陽光¹⁾

要 旨

15歳、男性。学校検診で胸部異常陰影を指摘され、当科へ紹介された。画像所見から肺動静脈瘻が考えられたが、舌の末梢血管拡張所見を認めたことや、本人を含め、父方の家系に反復する鼻出血を認める者が多いことから、遺伝性出血性末梢血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT) が背景にあると考えられた。遺伝子解析の結果、endoglin (ENG) 遺伝子の変異が認められ、HHT 1型と診断した。肺動静脈瘻に対しては、コイルによる経カテーテル肺動脈塞栓術を施行し、現在も特に変化なく経過している。

〔日内会誌 108 : 93~99, 2019〕

ポイント

- ・ 遺伝性出血性末梢血管拡張症は多彩な症状を引き起こす疾患であるが、初発症状としては鼻出血が最も多い。
- ・ 確定診断のために、鼻出血の家族歴を詳細に問診することも重要である。
- ・ 合併症はさまざまであるが、肺動静脈瘻が胸部異常陰影として発見されることもある。
- ・ 定期的な全身スクリーニング検査によるフォローアップが必要である。

Key words 遺伝性出血性末梢血管拡張症, 鼻出血, 家族歴, 肺動静脈瘻, 胸部異常陰影

はじめに

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT) は、反復性鼻出血、皮膚・粘膜の毛細血管拡張、内臓血管奇形を特徴とし、常染色体顕性遺伝をする疾患である。発見の契機はさまざまであるが、肺動静脈瘻が胸部異常陰影として指摘され、発見されることもある。また、定期的な全身スクリーニ

ング検査が重要となる疾患である。今回、学校検診を契機に発見されたHHTに伴う肺動静脈瘻を経験したので、ここに提示する。

症例

患者：15歳、男性。主訴：なし。現病歴：20XX年4月の学校検診で胸部異常陰影を指摘され、同年6月に近医を受診した。胸部CT (com-

〔第212回東北地方会 (2017/09/09) 推薦〕〔受稿2018/04/17, 採用2018/07/23〕

¹⁾福島県立医科大学呼吸器内科学講座, ²⁾福島県立医科大学会津医療センター

Case Report : A case of pulmonary arteriovenous malformation with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) diagnosed by the chance of medical examination.

Yasuhiro Suzuki¹⁾, Atsuro Fukuhara¹⁾, Ryuichi Togawa¹⁾, Hiroyuki Minemura¹⁾, Manabu Uematsu¹⁾, Suguru Sato¹⁾, Junpei Saito¹⁾, Yoshinori Tanino¹⁾, Mitsuru Munakata²⁾ and Yoko Shibata¹⁾ : ¹⁾Department of Pulmonary Medicine, Fukushima Medical University, Japan and ²⁾Aizu Medical Center Fukushima Medical University, Japan.

図1 胸部画像検査

A: 胸部X線写真

B: 胸部CT

puted tomography) で両側肺下葉に多発する結節影を認めたため、精査目的で7月に当科紹介、入院となった。既往歴：小児期に気管支喘息(13歳以降は症状なく無治療)。アレルギー歴：食物・薬なし。家族歴：祖母(母方)サルコイドーシス。生活歴：喫煙歴なし。飲酒なし。内服薬：なし。身体所見：意識清明。身長171 cm、体重55 kg。体温37.0℃。脈拍59/分、整。血圧119/60 mmHg。SpO₂ 92% (室内気)。頭頸部：眼結膜；貧血なし、黄疸なし、表在リンパ節触知なし、頸静脈怒張なし、舌の末梢血管拡張あり。胸部：心雑音なし。肺雑音なし。腹部：特記すべき事項なし。四肢：ばち指なし。浮腫なし。関節疼痛や腫脹なし。神経学的異常所見なし。皮膚の末梢血管拡張所見なし。

一〇メモ 舌の末梢血管拡張所見は、HHTを疑う重要な所見の1つである。

血液検査所見：赤血球517万/μl、Hb 15.3 g/dl、白血球7,500/μl、血小板26.2万/μl、PT 89.6%、PT-INR 1.01、APTT 29.7秒、FDP 4.3 μg/ml、Dダイマー1.3 μg/ml、BUN 11 mg/dl、Cr 0.82 mg/dl、AST 21 U/l、ALT 20 U/l、LD 224 U/l、CRP 0.05 mg/dl、ESR 3 mm/1時間、BNP 12.5 pg/ml。動脈血液ガス分析(室内気)：pH 7.45、PaCO₂ 30.9 Torr、PaO₂ 72.2 Torr、HCO₃⁻ 21.0 mmol/l、BE

-1.4 mmol/l、SaO₂ 94.4%、AaDO₂ 39 Torr。

一〇メモ PaO₂が低値であり、肺動静脈瘻による影響が示唆される。

便潜血反応：定量0(陰性)。心電図：洞調律、心拍数47/分、軸変異なし。胸部X線検査(図1A)：右下肺野に辺縁明瞭な径約30 mmの結節影、左下肺野外側に径約10 mmの結節影が認められた。胸部造影CT検査(図1B)：右肺下葉S⁸に径約25 mmの辺縁整な結節影及び周囲の流入・流出血管と思われる所見が認められた。また、左肺下葉S⁸や両側肺底部横隔膜直上にも数mm程度の小結節影が多発していた。3D-CTでも両側肺にて周囲の血管流入を伴う結節影が認められた。

臨床経過

入院時の診察で舌の末梢血管拡張所見(図2A)を認めていたが、問診にて幼少期より鼻出血を反復していたことが判明し、鼻腔内も検査したところ、鼻中隔や下鼻甲介にも末梢血管拡張所見を認めた(図2B)。さらに、鼻出血の家族歴について詳細に問診を行ったところ、父や妹、父方の祖母、祖母の兄、曾祖父も鼻出血が多い家系であることが判明した(図3)。以上よ

図2 粘膜の末梢血管拡張所見

A：舌の末梢血管拡張所見

B：鼻中隔や下鼻甲介の末梢血管拡張所見

図3 鼻出血の家族歴

図4 肺血流シンチグラフィ

り、Curacaoの診断基準に従い、本症例はHHT及びそれに合併した肺動静脈瘻と診断した。

ポイント HHTの確定診断には、鼻出血の家族歴の詳細な問診が重要である。

本人と父、兄、妹の責任遺伝子変異の有無につき検査を施行したところ、鼻出血を認めていた本人、父、妹において、endoglin (*ENG*) 遺伝子の遺伝子変異IVS11-8C>A (c.1429-8C>A) が同定された（鼻出血を認めていない兄には変異を認めなかった）。よって、本症例はHHT 1型と確定診断した。

全身スクリーニング検査を施行した。肺血流シンチグラフィ（図4）では、肺以外にも脳や両側腎、甲状腺に集積を認め、シャント率32%と高度なシャントを認めた。頭部MRI (magnetic resonance imaging) では脳動静脈奇形等の異常所見を認めず、上下部消化管内視鏡検査でも消化管粘膜の異常を認めなかった。造影CT検査で腹部臓器を評価したところ、肝臓内に明らかな血管奇形は認めないものの、造影早期にまばらに濃染される領域を肝臓に認め、今後、肝動静脈瘻の合併にも注意していく必要があると考え

図5 経カテーテル塞栓術の画像

A：コイル塞栓術

B：コイル塞栓術後

られた。心エコー検査では、左室駆出率は良好であり、TR-PG 19 mmHgと右心負荷所見や肺高血圧所見、心内シャント所見は認められなかった。

ローメモ HHTでは、全身のスクリーニング検査が重要である。

肺動静脈瘻の大きさや流入血管が治療適応に該当し、且つ、シャントによる低酸素血症も認めていたことから、経カテーテル塞栓術による治療を数回に分けて施行した（図5A, B）。その後は特に変化なく日常生活を過ごしている。

なお、2015年7月からHHTは厚生労働省が定める指定難病に認定され、重症度3以上は医療費助成の対象となっている。本症例は重症度4であったため、難病申請を行った。

考察

HHTの診断には、以下に示すCuracaoの診断基準¹⁾が用いられる。本症例では、診断基準4項目のうち4項目全てを満たした。

Curacao診断基準（下記4項目のうち、3項目以上でHHTの確定診断）

①反復性鼻出血

②皮膚・粘膜の毛細血管拡張（口唇・口腔・手指・鼻等）

③内臓病変（肺・脳・肝臓・消化管・脊髄の動静脈奇形、消化管の毛細血管拡張病変）

④一等親以内の家族歴

HHTの初発症状としては鼻出血が50%程度と最も多く、消化管出血、腹痛、口腔内出血、皮膚の末梢血管拡張がそれに次いで多くみられるが、本症例のように、検診で胸部異常陰影として肺動静脈瘻を指摘されることも5%程度とされている。また、肺動静脈瘻を介した奇異性塞栓や脳動静脈瘻による痙攣、脳卒中発作等の中枢神経症状を初発症状とすることもある。鼻出血は10代までに発症することが多く、消化管出血は成人以降に発症することが多いとされている^{2,3)}。

なお、本症例において、本人や家族は鼻出血を病的なものと認識しておらず、問診によって、図3の鼻出血の家族歴が判明した。このように、積極的な問診を行わなければ、反復性の鼻出血や家族歴は見落とされる可能性があり、注意が必要である。

ポイント HHTの初発症状としては、国内外を問わず、鼻出血が約50%と最多である。検診で胸部異常陰影として指摘されることも約5%存在する。

HHTは常染色体顕性遺伝であり、遺伝的浸透率は95%と高値である。現在までに責任遺伝子としてはENG, activin A receptor type like kinase 1 (ACVRL1, あるいはALK-1), SMAD4の3つが確認されている。これらは、いずれもtransforming growth factor (TGF)- β シグナル伝達系に関わる遺伝子であり、TGF- β シグナルの伝達系制御異常がHHTの発症に大きく関わる事が明らかになっている。臨床病型として、ENG異常（遺伝子変異の頻度：39～59%）によるものはHHT1型、ACVRL-1異常（遺伝子変異の頻度：25～57%）によるものはHHT2型と分類され、HHT1型では肺及び脳動静脈奇形が、HHT2型では肝動静脈奇形が多く併発することが知られている。また、若年性大腸ポリポーシスを伴うHHTはSMAD4（遺伝子変異の頻度：1～2%）に責任遺伝子があることが知られている⁴⁾。本症例ではENG異常を認めたため、HHT 1型と診断した。

ENGやACVRL-1の異常は、機能蛋白合成を阻害して血管形成系の調整に異常を来し、HHTにおける血管奇形及び肺高血圧症の発症に関与していると考えられている⁵⁾。肺高血圧症は、HHT2型での発症が多いが、HHT1型では発症リスクは低いものの、一旦発症すると予後不良との報告もあり、注意が必要である⁶⁾。

ポイント HHT 1型：ENG異常。肺及び脳動静脈奇形が多い。
HHT 2型：ACVRL-1異常。肝動静脈奇形が多い。肺高血圧症の合併も多い。
その他のHHT：SMAD4異常。若年性大腸ポリポーシスを伴う。

肺動静脈瘻の患者のなかで、HHTを合併する頻度は56%とされる⁷⁾。HHT合併の肺動静脈瘻の約70%が多発性である。肺動静脈瘻は常に破

裂の危険があり、奇異性塞栓症の予防、低酸素血症の改善の目的で経カテーテル塞栓術等が行われる。肺動静脈瘻の直径が20 mm以上または流入血管径が3 mm以上の病変は積極的加療の適応である⁸⁾。本症例では、肺動静脈瘻の大きさや流入血管が治療適応に該当し、低酸素血症も認めていたことから、経カテーテル塞栓術による治療を施行した。

ポイント 肺動静脈瘻の治療適応：直径が20 mm以上または流入血管径が3 mm以上の病変。

最終診断

- ➡ #1. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)1型
#2. 肺動静脈瘻

おわりに

検診での胸部異常陰影を契機に発見されたHHTに伴う肺動静脈瘻の1例を経験した。HHTは多彩な症状を引き起こす疾患であり、発見の契機はさまざまであるが、胸部異常陰影（肺動静脈瘻）を指摘され、発見されることもあり、定期的な全身評価が必要である。また、診断項目である反復性鼻出血や家族歴は、患者からすると、病的なものとして認識されていないこともあり、詳細な問診や身体診察を行うことも重要である。

謝辞 遺伝子解析の際には、福島県立医科大学循環器内科学講座 杉本浩一先生及び国立循環器病研究センター小児循環器科 岩朝徹先生にご協力いただきました。この場をお借りして深謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Faughnan ME, et al : International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 48 : 73–87, 2011.
- 2) Reilly PJ, Nostrant TT : Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 79 : 363–367, 1984.
- 3) 塩谷隆信 : 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病；HHT）の診療マニュアル. 増補版, 中外医学社, 東京, 2015, 39–45.
- 4) Komiyama M, et al : Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet* 59 : 37–41, 2014.
- 5) Shovlin CL : Hereditary haemorrhagic telangiectasia : pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 24 : 203–219, 2010.
- 6) Machado RD, et al : Pulmonary arterial hypertension : a current perspective on established and emerging molecular genetic defects. *Hum Mutat* 36 : 1113–1127, 2015.
- 7) Swanson KL, et al : Pulmonary arteriovenous fistulas : Mayo Clinic experience, 1982–1997. *Mayo Clin Proc* 74 : 671–680, 1999.
- 8) 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.

症例掲載施設紹介

福島県立医科大学 呼吸器内科学講座

【概要】

福島県立医科大学呼吸器内科学講座は、県内における呼吸器内科医の絶対的な不足を解消するため、1999年（平成11年）に新設された教室であり、本年（2018年）で開設19年目を迎えております。そして、2017年（平成29年）12月より、柴田陽光先生が主任教授に就任され、新たな門出を迎えました。2018年（平成30年）4月現在、スタッフ8名、助教3名、助手2名、病院助手1名、専攻医5名の体制で、医局員一丸となって日々診療に取り組んでいます。

【診療】

呼吸器疾患を幅広く診療しており、気管支喘息等の気道炎症性疾患には呼気一酸化窒素検査、気道過敏性検査、咳感受性検査、咳モニタリング検査等の専門性の高い検査法で診断を行っております。慢性閉塞性肺疾患や間質性肺炎をはじめとしたびまん性肺疾患に対しても専門性の高い診療を行っており、肺リンパ脈管筋腫症や肺胞蛋白症等の稀少疾患の診療にも積極的に取り組んでいます。また、当施設は大学附属病院としては珍しい結核病床を有しており、内科臨床において必須である結核の診療についても習得できます。気管支鏡バーチャルナビゲーションシステムと気管支専用超音波を用いた肺末梢病変への検査、そして、EWS (Endobronchial Watanabe Spigot) 気管支充填術や全肺洗浄術、気道ステント留置、APC (argon plasma coagulation) 焼灼術等のインターベンション等も積極的に行っております。

【研修内容と到達目標】

呼吸器内科の疾患は、びまん性疾患やアレルギー性疾患、悪性腫瘍、感染症等と多岐に亘り、病態も多様性に満ちています。指導医のバックアップのもと、各医師が主治医として診療計画や治療を行います。先進的な医療に携わり、専門性を深めて着実にステップアップしていくことが可能です。また、呼吸器領域以外にも、内科医としてジェネラルな診療能力も同時に追求できるよう、幅広く研修することを目標にしています。

ホームページ

<http://www.fmu.ac.jp/home/pulmo/index.html>

ホームページ

<http://www.fmu.ac.jp/home/pulmo/index.html>

文責：鈴木 康仁

医局集合写真