



Title	Brain Arteriovenous Malformations Associated With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia : Gene-Phenotype Correlations
Author(s)	西田, 武生
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59842">https://hdl.handle.net/11094/59842</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【104】

氏 名	にしだ たけお
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 25930 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Brain Arteriovenous Malformations Associated With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Gene-Phenotype Correlations (遺伝性出血性毛細血管拡張症に関連した脳動静脈奇形における遺伝型と表現型の関連)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 吉峰 俊樹 (副査) 教授 望月 秀樹 教授 富山 憲幸

#### 論 文 内 容 の 要 旨

##### 〔目的(Purpose)〕

Heredity hemorrhagic telangiectasia (HHT) is an autosomal dominant genetic disease with a wide spectrum of vascular malformations involving multiple organs. Nine-16% of patients with HHT harbor brain arteriovenous malformations (AVMs), which can cause intracranial hemorrhage. Our objective was to study clinical manifestations of brain AVM in patients with HHT and correlate these with the specific gene mutated.

##### 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

We reviewed records of 171 patients with HHT and brain AVMs.

A history of intracranial hemorrhage was found in 27% (41/152) patients, with a mean (range) age of 26 +/- 18 (0-68) years. All patients with intracranial hemorrhage were neurologically asymptomatic prior to intracranial hemorrhage. Multiple brain AVMs were found in 23% (170/39) of patients on initial examination. Genetic test results were available in 109 (64%) patients. Mutations in *ENG*, *ACVRL1*, and *SMAD4* were present in 75 (69%), 18 (17%) and 2 (2%), respectively. A history of intracranial hemorrhage was reported in 24% of patients with an *ENG* mutation and 27% of patients with an *ACVRL1* mutation, with a mean (range) age of 26 +/- 16 (2-50) and 18 +/- 21

(0-48) years, respectively. No statistically significant differences in age at first brain AVM diagnosis, prevalence of intracranial hemorrhage history, age at intracranial hemorrhage, or other manifestations of brain AVMs were observed among gene groups.

〔総括(Conclusion)〕

No evidence for differences in brain AVM characteristics was observed among HHT gene groups, although we cannot exclude clinically important differences. Larger studies are needed to further guide brain AVM screening decisions in patients with HHT.

論文審査の結果の要旨

遺伝性出血性毛細血管拡張症(HHT)は様々な臓器に毛細血管拡張や動脈奇形を来す遺伝性疾患である。約10%のHHT患者に脳動静脈奇形(bAVM)が見られ、出血により重篤な障害を起こしうる。本論文は171例のbAVMを有するHHT患者を対象にその臨床像と遺伝型の関連を調査したものである。結果は41例/152例(27%)に頭蓋内出血の既往が有り、出血時の平均年齢は26歳であった。遺伝子検査は109例(64%)で施行されており、*ENG*, *ACVRL1*, *SMAD4*に変異のある患者はそれぞれ75例(69%)、18例(17%)、2例(2%)であった。頭蓋内出血の頻度は*ENG*で24%、*ACVRL1*で27%であり、genotype間では有意差は見られなかった。出血時の年齢、診断時の年齢、てんかんの既往、患者当たりのbAVFの個数、その他のHHT関連症状の頻度についてもgenotype間では有意差は見られなかった。これらの結果は従来のHHTに関する遺伝型と表現型の報告には無かった新しい知見であり、HHT患者の臨床に寄与するものと考えられる。よって本論文は学位の授与に値するものと認める。