

## Editorial Comment

## 日々の小さな積み重ねが必ず大きな成果を生む

福島 裕之

慶應義塾大学医学部小児科学教室

## Daily Small Accumulation Surely Produces Big Results

Hiroyuki Fukushima

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

池川論文は、新たな *endoglin* 遺伝子変異を有する遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT) 例の報告である。HHT は多くの未解決な謎を有しており、臨床的な対応にも難渋することが多い疾患である。ことに、本論文でも中心的な話題となっている肺動静脈瘻は、臨床像が多彩であるため、個々の症例の特徴に即した治療法の選択を要する。本誌 31 巻 6 号に掲載された本間論文<sup>1)</sup>を記憶されている読者もおられよう。池川論文は、この HHT という疾患にとって、小さいかもしれないが、有意義な知見を加えたという点で価値がある。

ある疾患の原因遺伝子に新たな変異が見出された場合、その変異が真に疾患を生じているのか、あるいは予測に反して病的意義が小さい変異であるのかは、慎重に判断しなければならない。この点に関して、著者らは論文で緻密な検討と推論を行っている。論文に記載された複数の根拠から、最終的な結論は同一の遺伝子変異を認める HHT 症例の追加報告を待たねばならないものの、*endoglin* の IVS2-1G>C (c.220-1G>C) という遺伝子変異が HHT を生じる原因となりうるという推論に同意したい。著者らには、追加報告を促すという意図をもって、何かしらの英文での情報発信を期待する。

疾患の原因となりうる新規遺伝子変異を見出す重要な意義の一つは、遺伝子型と臨床的表現型との関連が明らかになることであろう。この点においても、著者らは報告例の臨床症状を詳細に記載しており、本論文の意義を高めている。すでに、HHT の原因遺伝子のいずれに変異を有するかによって臨床的表現型が大きく異なることが知られているが、例えば、*endoglin* の個々の遺伝子変異と各症例の肺動静脈瘻の性質との関連はいまだ明らかになっていない。肺動静脈瘻に対する治療法にはコイル塞栓術、バスキュラープラグによる塞栓術、部分肺切除術や肺移植術に至るまで多くのバリエーションがある。手技の選択は、主に肺動静脈瘻の形態や分布により決定されるが、現状では手技の短期的・長期的効果を正確に予測することは困難である。今後、この遺伝子変異を有する症例にはこの治療法が長期的な予後の観点から適している、といった知見が得られることを期待したい。

さらに、原因遺伝子の変異を集積することは HHT の病態の本質に迫り、根本的な治療法を見出す端緒となる可能性も秘めている。最近、HHT の病態の本質は angiogenetic-angiostatic balance の angiogenetic な方向への乱れであることを裏付ける知見が得られており、根本的な治療法として anti-angiogenetic therapy が提唱されている<sup>2)</sup>。一つの新規遺伝子変異の発見が、真実の探求における重要な糸口となることもありえよう。

個々の症例への日々の真摯な取り組みは、小さくても意義のある知見を生み、論文として世界に発信されることを通じて、必ず大きな成果をもたらすと信じている。

## 引用文献

- 1) 本間友佳子, 早瀬康信, 阪田美穂, ほか: 正常肺組織を犠牲にすることを前提としてコイル塞栓術を施行した両側肺全区域びまん性肺動静脈瘻の 1 例. 日小児循環器会誌 2015; 31: 352-357
- 2) Ardelean DS, Letarte M: Anti-angiogenetic therapeutic strategies in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Front Genet 2015; 11: 6-35

doi: 10.9794/jspccs.32.250

注記: 本稿は、次の論文の Editorial Comment である。

池川 健, ほか: 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. 日小児循環器会誌 2016; 32: 244-249