

特別寄稿

脳血管領域高血圧 symposium

令和4年9月9日(金) (Web)

オスラー病

- 鼻血だけではない全身疾患 -

大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科顧問

小宮山 雅樹

まとめ

オスラー病は、遺伝性出血性毛細血管拡張症とも呼ばれる常染色体顕性遺伝をする疾患である。発生頻度は、5-8,000人に一人とされ、性差はなく、世界中で認められる。鼻出血、皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変、脳・肺・肝臓や消化管の血管奇形、家族歴の4項目からなるCuraçaoの臨床的診断によって診断される。鼻出血は自然に出血し反復する。皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変は、特に舌や手指の腹に好発し、視診により容易に観察される。脳・肺・肝臓や消化管の血管奇形にはCT/MR、内視鏡検査、超音波検査などが必要である。家族歴は、第一度近親者(親、子、兄弟)にオスラー病と診断された患者がいることである。忙しい外来診察においてもCTやMRによる画像診断の前に、古典的な診察法の「問診」と「視診」だけで、成人ではオスラー病を強く疑うことも可能であり重要である。

キーワード:

オスラー病, 遺伝性出血性毛細血管拡張症, 鼻出血, 毛細血管拡張病変, 診断

1. はじめに

オスラー病は、Osler-Rendu-Weber病や遺伝性出血性毛細血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) とも呼ば

れる常染色体顕性遺伝をする疾患である。発生頻度は、5-8,000人に一人とされ¹⁾、地域性も性差もない。本邦では、10,000人以上の患者がいることになるが、実際の病院通院患者数は1,000人に満たず、医師や患者自身によるこの疾患の認知度は高くない。オスラー病の患者会(<https://www.hht.jpn.com/>)では、このような未診断患者を、「隠れオスラー(患者)」と呼び、啓発活動を進めている。認知度が上がらない理由の一つに、耳鼻咽喉科・呼吸器内科・放射線科・脳神経外科など各領域の専門家は増えたが、自身の専門領域以外には関心が低いことが多く、症状が多岐にわたるオスラー病を一つの診療科で診断・加療することは難しく、集学的診療(チーム医療)が必要である。疾患の詳細は、別の総説²⁾に譲り、画像診断や他分野の専門知識が十分なくても、外来診療の中でも可能なオスラー病の診断法(強くオスラー病を疑う方法)を、著者の350人以上のオスラー病患者の診断・治療の経験³⁾からまとめてみた。

II. 遺伝的背景

現在までオスラー病の原因遺伝子は3つ発見されている。第9染色体にある endoglin 遺伝子に病的変異のある HHT1と第12染色体にある ALK1遺伝子に病的変異のある HHT2があり、これらから産生される血管内皮細胞にあるタンパク質のハプロ不全(量的な不足、通常50%に減る)により種々の症状を呈する。オスラー病患者の遺伝子検査では、85-90%がHHT1またはHHT2であり、1%が3つ目の責任遺伝子である SMAD4遺伝子に病的変異がある。こちらは第18染色体にあり、若年性ポリポージスに伴う HHT-juvenile polyposis overlap syndrome を呈する。国・地域により HHT1と HHT2の比率は異なり、本邦では HHT1がやや多い⁴⁾。HHT1には肺や脳病変が多く、やや若年発症であるが、HHT2は肝臓病変が多く、発症年齢が HHT1よりも上がる⁴⁾。

III. 臨床症状

鼻出血は、40歳までにほぼ100%の患者で認

められる。皮膚・粘膜の毛細血管拡張症は、鼻出血よりも遅れて出現するが、高齢者では高率に認められる。脳の動静脈奇形は10-20%の患者に、肺の動静脈奇形は30-50%に、肝臓の血管奇形は、無症候のことが多いが50-70%に認められる。消化管の毛細血管拡張症は、80%に認められ、胃に多く、慢性の消化管出血の原因となり、鼻出血とともに、慢性の鉄欠乏性貧血の原因となる。吐血のような大量の出血は多くはない。鼻出血や毛細血管拡張症は患者にとって生活の質を下げる原因となるが、生命予後や重篤な神経症状や全身症状につながるのは、脳と肺の動静脈奇形であり、両者は基本的に治療可能であるため、そのスクリーニングは重要である⁵⁾。脳動静脈奇形により頭痛・痙攣が起こり、脳出血(0.41-2%/年)が起これば、重篤な神経症状が出現する。肺の動静脈奇形の奇異性塞栓症(右→左シャント)により脳梗塞や脳膿瘍が起こり、肺の病変自身により易疲労性・呼吸障害・咯血・胸腔内出血・心不全などが起こる。

表1

項目	
1	自然に、繰り返す鼻出血がある。
2	皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変がある。(舌、口唇、指の腹など)
3	内臓の血管奇形がある。(脳・肺・肝臓・消化管・脊髄など)
4	第1度近親者にオスラー病患者がいる。(患者からみて親・子・兄弟・姉妹)

診断	
確定	3項目以上あり
疑診	2項目あり
否定的	1項目またはなし

V. 外来で可能なオスラー病の診断法

1. 鼻出血

自然出血し反復する鼻出血とされ、その頻度・持続時間・出血の程度は規定されていない。子供であれば同級生と比較して自身の鼻出血が多いかどうか聞く。両親のどちらかはオス

IV. 診断基準

Curaçaoの臨床的診断基準⁶⁾や遺伝子検査により診断される。臨床的診断基準の4項目のうち、3項目以上あれば確定、2項目で疑診、1項目ではオスラー病は否定的とされる。家族歴の第一度近親者には兄弟・姉妹も含まれる。(表1)この診断基準は16歳以上の患者では、確定の陽性的中率が100%で、否定的の陰性的中率が97.7%とその信頼性が高い⁷⁾。16歳未満の小児例では、オスラー病の諸症状が症候性になっていないことが多く、小児では全く症状がなくてもオスラー病は否定されない。遺伝子検査は、無症状や症状の少ない患者でも診断可能であるが、臨床的に確定であっても10-15%で遺伝子の病的変異は検出されない。この場合でも臨床的診断基準で、項目が満たされればオスラー病と診断され、未知の遺伝子変異の存在が推測される。このように遺伝子検査は万能ではなく、臨床的診断が重要である。

ラー病患者であり、オスラー病患者の親の鼻出血と比較すると診断を誤る。オスラー病の家族では、鼻出血が日常的に認められ、過小評価されやすい。

2. 家族歴

第一度近親者(親・子・兄弟・姉妹)にオス

ラー病と診断された患者がいると、家族歴ありとされる。若年で脳出血が原因で死亡した親族やオスラー病とは診断されていないが肺動静脈奇形で手術や塞栓術を受けていることなどはオスラー病を強く示唆する。脳卒中の家族歴や輸血歴なども参考になる。

3. 皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変

皮膚・粘膜の特徴的な毛細血管拡張病変は診断基準の1項目である。毛細血管拡張病変は実

際には、動静脈シャントになっていることが多い。そこからの出血は動脈性であることが多い。鼻出血も鼻腔内の毛細血管拡張病変の破綻で起こる。口腔内、特に舌の病変と手指の腹の病変は、オスラー病に特徴的である。図1, 2が典型的な毛細血管拡張病変である。他には、鼻腔内・口蓋・歯肉・結膜・顔面・耳介・頭皮・上腕・前胸部などにも認められるが、まずは舌と手指の腹を観察する。



図1 A



図1 B



図2 A



図2 B

4. 内臓の血管奇形

脳や肺の血管奇形に関連する既往症があるか聞く。あればその発症年齢も聞く。学校や職場での健康診断や撮影した胸部X線写の結果についても聞く。肺動静脈奇形が原因の一過性脳虚血発作や脳梗塞が起こっているにもかかわらず、脳病変だけの診断で終わっている場合も少なくない。逆に、肺動静脈奇形の50%はオスラー病関連であるにもかかわらず、肺病変の治療のみ行われ、オスラー病が全く疑われていないことも稀ではない。鼻出血だけでも鉄欠乏性貧血になるが、鼻出血の程度に比して、貧血が重症であれば消化管の病変からの慢性出血も疑われる。貧血の既往や輸血歴も聞く。消化管の内視鏡検査の既往がある場合には、その検査結果も聞く。多数の血管拡張病変 (angiodysplasia と言われることも多い) があった場合、オスラー病の毛細血管拡張病変の疑いがある。脳・肺・肝臓・消化管に血管奇形があれば、診断基準の1項目となる。成人ではCTやMRなど画像検査がなくても、古典的な診察法の間診と視診だけで、オスラー病が強く疑われることが多い。

VI. オスラー病を疑ったら

一人の医師の専門分野だけでは、オスラー病患者の診察や治療は不可能であり、それぞれの専門家に相談する必要がある。これはかなり労力が必要で、大変な作業であり、必ずしも主治医の周囲で完結するとは限らない。患者の視点に立つと、一つの症状 (例えば鼻出血や慢性の貧血) だけを診て欲しいのではなく、オスラー病患者として診て欲しいのであり、それが不可能な場合は、オスラー病の診療に慣れた施設に紹介するべきである。オスラー病の医師の研究会であるHHT JAPAN (邦名: 日本HHT研究会) のホームページ (<https://www.hht-japan.org>) にある全国の診療可能医療機関のリストの中で最寄りの施設に紹介することが勧められる。

情報

オスラー病の患者会のホームページ (<https://www.hht-jpn.com/>)

www.hht-jpn.com/)

HHT JAPAN (邦名: 日本HHT研究会) のホームページ (<https://www.hht-japan.org>)

文献

1. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al : Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat* 19 : 140-148, 2002.
2. 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.
3. Komiyama M, Terada A, Ishiguro T, et al : Neuroradiological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in 139 Japanese patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55 : 479-486, 2015.
4. Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, et al : Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet* 59 : 37-41, 2014.
5. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al : International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 48 : 73-87, 2011.
6. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al : Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet* 91 : 66-67, 2000.
7. van Gent MW, Velthuis S, Post MC, et al : Hereditary hemorrhagic telangiectasia: how accurate are the clinical criteria? *Am J Med Genet A* 161A : 461-466, 2013.

図の説明

図1 A, 1 B : 舌の毛細血管拡張病変。

図2 A, 2 B : 手指の毛細血管拡張病変。