

## オスラー病の臨床診断

小宮山雅樹

大阪市立総合医療センター・脳血管内治療科

オスラー病は、遺伝性出血性毛細血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) と呼ばれる常染色体優性遺伝をする疾患である。発生頻度は、5,000–8,000人に一人とされ、比較的稀であり、かつ臨床症状が多彩であるため、その診断は必ずしも容易ではない。通常、Curaçaoの臨床的診断によって診断されるが、その診断には経験とこつが必要である。診断項目の鼻出血は自然に出血し反復する出血とされ、その頻度・持続時間・出血の程度は規定されていないが、オスラー病に独特の長期間の反復する鼻出血がある。家族歴は、親・子・兄弟・姉妹の中にオスラー病患者がいることであるが、彼らがオスラー病と診断されていなくとも、特徴的な鼻出血や臓器の血管奇形の既往があれば強く疑われる。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。脳や肺に関連する既往症も聴取する。このような診断のtipsで、短時間の外来診察においても近代的なCTやMRによる画像検査なしで、古典的な診察法であるが問診と視診をするだけで、オスラー病の診断が成人では可能なことが多い。

---

キーワード：オスラー病， 遺伝性出血性毛細血管拡張症， 診断， 診断基準， 毛細血管拡張病変

---

## Practical Diagnosis of Osler Disease

Masaki Komiyama

Department of Neuro-Intervention, Osaka City General Hospital

Osler disease, also called hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), is a relatively rare condition that presents with autosomal dominant inheritance and an incidence of 1/5,000–8,000. Since the clinical presentation is diverse, diagnosis is not straightforward. Clinical diagnosis is essentially based on the Curaçao criteria, but there are also diagnostic tips for Osler disease. These include epistaxis that is typically spontaneous and characteristically recurrent for a long period, although the frequency, duration and intensity may vary. In family history, there is commonly an affected first degree relative. This relative may not have a definite diagnosis of Osler disease, but persons with characteristic epistaxis and/or visceral vascular malformations are likely to be affected. Mucocutaneous telangiectases are commonly observed at tongue and finger cushions in careful inspection. A history of brain and/or lung diseases is also important and informative. Use of these diagnostic tips and classic diagnostic methods with careful history taking and inspection make diagnosis of Osler disease for adults practically possible without use of modern CT and MRI.

---

**Key words** : Osler disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, diagnosis, Curaçao criteria, mucocutaneous telangiectasia

---

(2017年9月10日受稿, 2017年11月14日受理)

## I. 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優性遺伝をする疾患である。発生頻度は、地域性はなく、5,000-8,000人に一人とされ<sup>1)</sup>、性差もない。本邦では、10,000人以上のオスラー病患者がいることになるが、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.jp/>)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・総合診療科・呼吸器内科・放射線科・脳神経外科・消化器内科など各領域の専門家は増えたが、逆に自身の専門領域以外には関心を示さないことが多く、症状が多岐にわたるオスラー病を一つの診療科で診断・加療することが難しいことがある。疾患の詳細は、別の総説<sup>2)</sup>に任せ、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短時間に可能なオスラー病の診断法を、著者の200人以上のオスラー病患者の診断・治療の経験<sup>3)</sup>からまとめた。

## 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* 遺伝子に変異のある HHT1 と第12染色体にある *ALK1* 遺伝子に変異のある 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)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 が多い<sup>4)</sup>。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。しかし HHT1 でも肝臓病変があったり、HHT2 でも脳や肺病変が認められたりする<sup>4)</sup>。

## 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。脳の動静脈奇形は約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、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。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、両者は治療可能であるため、そのスクリーニングは重要である<sup>5)</sup>。脳の病変により頭痛・痙攣が起こり、脳出血が起これば、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。

## IV. 診断基準

臨床的診断基準<sup>6)</sup>(2000年にカリブ海のCuraçao島で決められたためCuraçaoの診断基準とも呼ばれる)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項目以上が確定、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%とその信頼性が証明されている<sup>7)</sup>。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、10-15%で遺伝子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。

表1 オスラー病の診断基準 (Curaçaoの診断基準)<sup>6)</sup>

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・姉妹で、一親等ではない)
<hr/>	
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

Curaçaoの診断基準では、自然に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ラー病患者であり、オスラー病患者の親の鼻出血は通常の鼻出血の程度よりも重症であるので、そ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。このような鼻出血は診断基準の1項目となる。

### 2. 家族歴

Curaçaoの臨床的診断では、第1度近親者（親・子・兄弟・姉妹）にオスラー病と診断されて患者がいる、と定義されている。しかし多くの患者家族は、医療機関を全

く受診していないことも少なくなく、そのような状況でも家族性に典型的な鼻出血があれば、便宜的に診断基準の家族歴の1項目と考える。また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の動静脈奇形で手術や塞栓術を受けていることなどは強くオスラー病を示唆する。これら場合も便宜的に診断基準の家族歴の1項目と考える。脳卒中の家族歴（あればその発症年齢）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・粘膜に特徴的な毛細血管拡張病変が認められる。毛細血管拡張病変 telangiectasiaと呼ばれるが、動脈化した病変であることが多く、そこから出血すれば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り、何例か経験するとこれを見るだけで、オスラー病の診断が可能なほどになる。

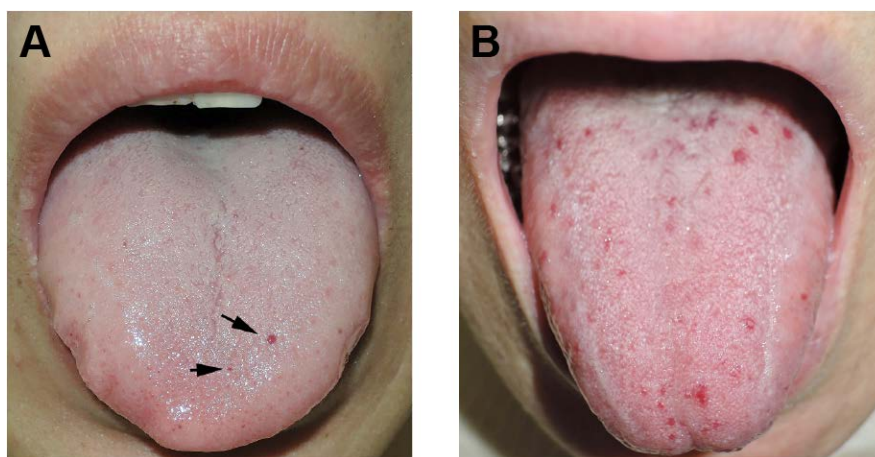


図1 舌の毛細血管拡張病変

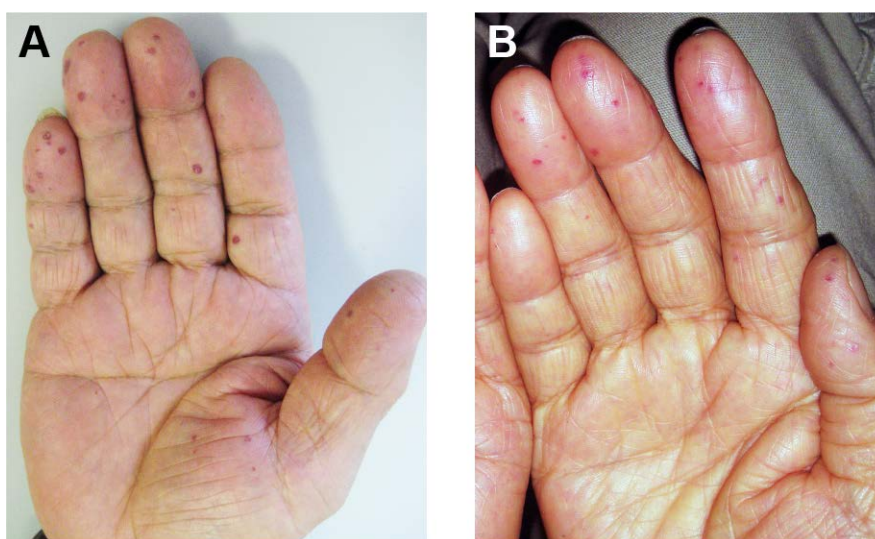


図2 手指の毛細血管拡張病変



図1, 2が典型的な毛細血管拡張病変である。他には, 口蓋・歯肉・眼瞼結膜・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。母斑や色素沈着は毛細血管拡張病変ではない。毛細血管拡張病変が認められれば, 診断基準の毛細血管拡張病変の1項目となる。

#### 4. 内臓の血管奇形病変 (既往歴)

患者自身に, 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線写真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の出血も疑われる。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。多数の病変 (angiodysplasia と言われることも多い) があつた場合, 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。

ここで紹介した便宜的な診断基準の項目は, 家族歴以外, Curaçaoの臨床的診断と同じであり, 3または4項目あれば, オスラー病の可能性が非常に高く, 2項目あれば疑診となる。成人では初診の外来で, CTやMRなど画像検査を施行せずに, 古典的な診察法であるが問診と視診だけで, オスラー病の診断が可能なが多い。

#### IV. オスラー病を疑ったら (便宜的な診断基準2項目以上)

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, 必ずしも医師自身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べきである。オスラー病診療の医師の会である HHT JAPAN (邦名: 日本 HHT 研究会, 著者が代表世話人) のホームページ ([http://komiyama.me/HHT\\_JAPAN/](http://komiyama.me/HHT_JAPAN/)) 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。

この論文の骨子は, 第56回日本鼻科学会総会・学術講演会 (2017年9月30日, 甲府) の「パネルディスカッション, 難治性鼻出血への対応」で発表した。

#### 参考文献

- 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* 2002 ; 19 : 140-148.
- 2) 小宮山雅樹 : 遺伝性出血性毛細血管拡張症. *脳卒中外科* 2015 ; 43 : 193-200.
- 3) Komiyama M, Terada A, Ishiguro T, et al : Neuro-radiological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in 139 Japanese patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015 ; 55 : 479-486.
- 4) Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, et al : Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet* 2014 ; 59 : 37-41.
- 5) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al : International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011 ; 48 : 73-87.
- 6) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al : Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet* 2000 ; 91 : 66-67.
- 7) van Gent MW, Velthuis S, Post MC, et al : Hereditary hemorrhagic telangiectasia: How accurate are the clinical criteria? *Am J Med Genet A* 2013 ; 161A : 461-466.