

# オスラー病と歯科処置

小宮山雅樹 ■ Masaki Komiyama<sup>1)</sup> 公受伸之 ■ Nobuyuki Oyake<sup>2)</sup>

1) 大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科

2) 島根大学医学部 総合医療学講座

## はじめに

オスラー病は、一般的には遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) と呼ばれ、古典的には Osler-Rendu-Weber 病とも呼ばれ、1 世紀半以上前から知られた遺伝性全身疾患で、難病にも指定されている。

症状が多彩であり、担当する診療科が複数にまたがることや診療経験のある医師・歯科医師も少ないため、国内でのこの疾患の認知度は低く、診断に至らない多くの未診断患者がいるとされる。

歯科医がオスラー病患者の歯科的な診察や処置・治療に関わることが、稀ながらある。歯科的観点からオスラー病の特徴と歯科処置上の重要点を紹介する。

## 診断・遺伝的背景

オスラー病の古典的な三徴は、鼻出血、皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変、家族歴であり、それに内臓の動静脈奇形を加え、臨床的診断がなされる (表 1)<sup>1,2)</sup>。オスラー病は、世界的にみても罹患率は原則的に地域差や男女差はなく、1/5,000~8,000 人の罹患率とされる。したがって、国内には 1~2 万人の患者がいると推定される。

血管新生や血管の remodeling に関係する endoglin, ACVRL1, SMAD4 の 3 つの生殖細胞系の遺伝

子変異が知られ、常染色体優性遺伝をする。それぞれオスラー病 1 型、オスラー病 2 型、juvenile polyposis (JP)-HHT overlap syndrome の原因遺伝子である。JP-HHT は消化管の若年性ポリポシスがあり、オスラー病の症状も呈するが、オスラー病全体の 1~2% にすぎない。オスラー病 1 型は肺動静脈奇形と脳動静脈奇形の合併が多く、オスラー病 2 型は肝臓動静脈奇形の合併が多いが、両者とも合併動静脈奇形には overlap がある。

遺伝子検査により、上記 3 つの遺伝子変異が 90% の患者で検出されるが、10% では遺伝子変異を検出できない。その場合も、オスラー病の診断には臨床的診断基準が使われる。小児期には鼻出血以外、臨床症状を呈さないことが多いため、臨床的診断基準は使えないので、その診断は難しい。

## 症候学

鼻出血は 30 歳までに 80% の患者に認められ、それに遅れ 50 歳までに 30% の患者に皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変 (telangiectasia) が出現する。毛細血管拡張病変は通常 5 mm 以下の円形または不整形を呈し、色調は粘膜病変では鮮紅色を、皮膚病変では鮮紅色から暗紅色を呈し、ほぼ平坦かわずかに隆起している。この病変は、毛細血管拡張と呼ばれるが、その血管構築は細静脈の拡張や動静脈シャントであり、後者の場合は動脈性の出血をする。皮膚・

表1 オスラー病の臨床的診断基準 (Sholvin ほか, 2000<sup>1)</sup>)

- |  |
|--|
| <p>① 自然かつ反復性の鼻出血</p> <p>② 皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変</p> <p>③ 脳・肺・肝臓・脊髄などの臓器の動静脈奇形または消化管の毛細血管拡張病変</p> <p>④ 第1度近親者(親・子・兄弟・姉妹)のオスラー病患者(家族歴)</p> <p>4項目のうち、3項目以上で確診、2項目で疑い、1項目以下で否定的と診断される。</p> |
|--|

粘膜の病変、特に舌、口唇、口蓋、手指(指腹)に好発する病変は特徴的であり、これらの所見に加え、鼻出血と家族歴を患者に問診するだけで、オスラー病の診断は可能なことが多い。

皮膚・粘膜の病変以外に、脳(10%)・肺(30~50%)・肝臓(50~70%)・脊髄(1~2%)に動静脈奇形や消化管(80%)に毛細血管拡張病変が認められるが、必ずしもこれらの病変がすべて認められるわけではなく、病変があっても症候性になるとは限らない。脳動静脈奇形により脳出血やけいれんが起こり、肺動静脈奇形により、呼吸不全、喀血、胸腔内出血、さらに奇異性塞栓症により脳梗塞や脳膿瘍が起こる場合がある。肝臓の動静脈奇形は、無症状のことが多いが、心不全、肝不全、胆道系の症状を呈し、脊髄の動静脈奇形の出血により対麻痺が起こる。各患者のもつ病変ごとに治療が検討されるが、鼻出血と消化管からの慢性の出血による鉄欠乏性貧血は高頻度で認められ、鉄剤の経口・静脈投与以外に、高度貧血の場合には輸血を必要とすることもある<sup>3,4)</sup>。

## 毛細血管拡張病変

大阪市立総合医療センターで経験したオスラー病の確診患者230人(男性114人、女性116人、年齢0~86歳、平均40.9歳)の内訳は、オスラー病1型が108人、オスラー病2型が65人、JP-HHTは0人、

遺伝子変異が検出できなかったのが17人、遺伝子検査を施行しなかったのが40人であった。

毛細血管拡張病変は170人(74%)に認められ、舌が最も多く143人(62%)、口唇73人(32%)、指腹64人(28%)、顔面22人(10%)であった。30歳以上の患者に限ると、舌の毛細血管拡張病変は143/162人(88%)に認められ診断的価値が高く(図1)、他の疾患ではこのような病変を呈さないことから、病歴(鼻出血や家族歴)を少し詳しく聞けば、さらにオスラー病かどうかわかり、専門機関への紹介が勧められる。図2にあるように舌以外に咽頭、口蓋粘膜にも同様の病変が認められることも少なくない。

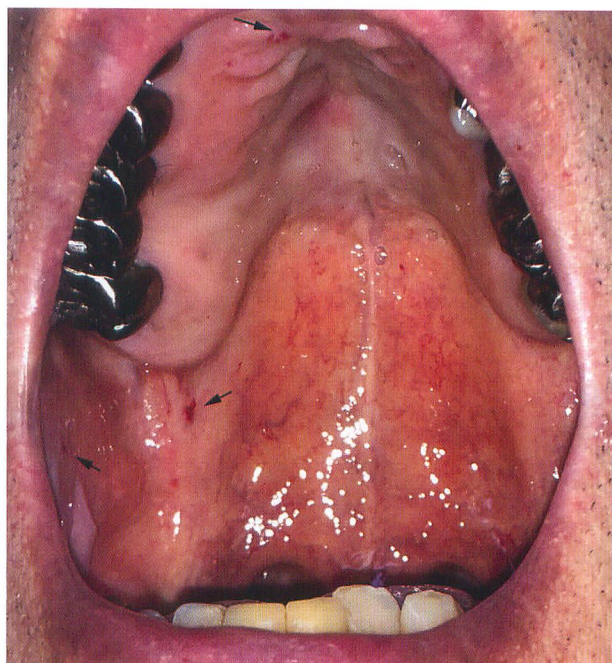
## 歯科処置時の細菌性の奇異性塞栓症(脳膿瘍)の予防

肺の動静脈奇形の治療は、コイルを用いたカテーテル治療(塞栓術)である。栄養動脈が3mm以上の径があると治療適応とされるが、より細かい場合も治療可能であれば治療する。オスラー病の場合、大きな肺の動静脈奇形が塞栓術で治療された後でも、再発や不十分治療の場合があること、治療されていない小さな病変の残存がある可能性があることから、治療の有無にかかわらず生涯にわたり塞栓予防が推奨されている。肺の動静脈奇形の合併の有無がわからない場合は、合併しているとして対応する必要がある。

歯科処置に伴う菌血症は「一過性菌血症」と呼ばれ、その発症率は抜歯ではほぼ100%とされる。歯科処置における感染性心内膜炎予防のための抗菌剤投与について、海外では約10年前より適応を縮小あるいは中止しているが、日本循環器病学会などによる「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」(2017改訂版, 2018年3月23日発行)<sup>5)</sup>では、心疾患のリスクに応じ、高リスク群には推奨、中等度リスク群には提案とし、従来からの積極的立場を堅持した。その背景には、海外におけるガイドライン変更後の感染性心内膜炎患者数の増加と、その重



**図1** 舌の毛細血管拡張病変  
舌表面に小さな赤色のほぼ平坦な病変が認められる。出血することもある



**図2** 口蓋・頬粘膜の毛細血管拡張病変 (矢印)

篤さを考慮したものである。しかし、心疾患に合併する感染性心内膜炎とオスラー病に合併する肺動静脈奇形による脳膿瘍とは病態が全く異なり、後者のほうが数倍合併症のリスクが高いとされる<sup>6)</sup>。

以上から、歯科医がオスラー病患者の歯科処置を行う際には、予防的抗生剤投与や日常の口腔内衛生の指導が重要であり、このことについて広く歯科領域で認知されることが望まれる。感染性心内膜炎予防の際には、抗生剤の歯科処置前1時間に単回投与が行われる。口腔内の細菌はレンサ球菌が多いので、それに有効なβラクタム系抗生剤アレルギーがない場合は、アモキシシリン2gが勧められ、βラクタム系抗生剤アレルギーがある場合は、クリンダマイシン600mg、アジスロマイシン500mg、クラリスロマイシン400mgが勧められている。肺動静脈奇形による脳膿瘍の発症には、動静脈奇形のために持続する菌血症が関係しており、これらの抗生物質の単回投与ではなく、歯科処置直前から数日間、通常量の分割経口投与が望ましいと考えられるが、今後のエビデンスの蓄積が必要である。

医師の研究会であるHHT JAPANが2013年に創立され、現時点で42施設がオスラー病診療可能施設として登録されている。オスラー病が疑われる場合、合併する血管奇形が症候性になれば重篤な障害を残す可能性があり、かつその治療法がある肺や脳の血管病変に対するスクリーニングは重要であり、積極的に行われる。

#### 文 献

- 1) Shovlin CL, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000 ; **91** (1) : 66-67.
- 2) 小宮山雅樹. オスラー病の臨床診断. *日鼻誌.* 2018 ; **57**(1) : 65-68.
- 3) Komiyama M, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet.* 2014 ; **59** (1) : 37-41.
- 4) 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.
- 5) 日本循環器学会. 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017改訂版, 2018年3月23日発行). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_nakatani\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_nakatani_h.pdf)
- 6) Shovlin C, et al. Post-NICE 2008 : Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J.* 2008 ; **205** (10) : 531-533.