

オスラー病の診断と最新治療

大阪市立総合医療センター・脳血管内治療科

こみやま まさき
小宮山 雅樹



I. はじめに

オスラー病は、遺伝性出血性毛細血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) や Osler-Rendu-Weber 病とも呼ばれる常染色体顕性遺伝をする疾患です。1 世紀以上前から稀な疾患として知られています。発生頻度は、5-8,000 人に 1 人とされ¹⁾、地域性も性差もありません。本邦では、10,000 人以上の患者がいることになりましたが、実際の通院患者数は 1,000 人程度で、医師や患者によるこの疾患の認知度は高くはありません。オスラー病の患者会では、このような未診断患者を、「隠れオスラー病患者」と呼び、啓発活動を進めています。認知度が上がらない理由のひとつに、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少し増えましたが、自身の専門領域以外には関心が低いことが多く、関係する臓器が多岐にわたるオスラー病をひとつの診療科で診断・加療することは難しいため、集学的診療（チーム医療）が必須とされます。オスラー病の診断法と最新治療についてまとめてみました。

II. オスラー病の診断法

臨床的診断と遺伝子診断があります。臨床的診断は診断基準をもとに診断されますが、無症状のことが多い 16 歳未満にはこれは適応されません。次世代シーケンサーが一般化し、遺伝子診断に活用されるようになり、また保険収載されたこともあり遺伝子検査も行われることが増えました。

II-1. 臨床症状

鼻出血は、40 歳までにほぼ 100% の患者で認められます。皮膚・粘膜の毛細血管拡張症は、鼻出血よりも遅れて出現し、中年以降、高齢者では高率に認められます。脳の血管奇形は 10-20% の患者に、肺の血管奇形は 30-50% に、肝臓の血管奇形は、無症候のことが多いですが 50-70% に認められます。消化管の毛細血管拡張症は 80% に認められ、病変は胃に多く、慢性の消化管出血の原因になります。消化管病変は、鼻出血とともに、慢性の鉄欠乏性貧血の原因となります。吐血のような大量の出血をすることは多くありません。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りますが、生命予後や重篤な神経症状や全身症状につながるのは、脳と肺の血管奇形であり、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す。脳血管奇形により頭痛・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します。肺の血管奇形による奇異性塞栓症（右→左シャント）が原因で脳梗塞や脳・全身の膿瘍が起こり、肺の病変自身により易疲労性・呼吸障害・咯血・胸腔内出血などが起こります（図 1）²⁾。

II-2. 臨床診断

臨床的診断基準³⁾は 2,000 年に発表されました。その 4 項目のうち、3 項目以上あれば確診、2 項目で疑診、1 項目ではオスラー病は否定的とされます（表 1）。この診断基準は 16 歳以上の患者では、確診の陽性的中率が 100% で、否定的の陰性的中率

が 97.7% とその信頼性が高いです。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、この診断基準は使えません。従って、小児では全く症状がなくてもオスラー病は否定されません。

各項目の診断に関して以下の配慮が必要です。

鼻出血：再発・自然出血する鼻出血のことで、その重症度や頻度は定義されていません。月に 1 回すぐに止血する鼻出血もあれば、毎日数回溢れるように出血し、輸血が必要な鼻出血もあります。早ければ、小学校入学の頃に始まることもあり、20 歳までには患者の 70% 近くに鼻出血が認められます。

毛細血管拡張症：特徴的な病変が、口唇、舌、口蓋、口腔粘膜、手指の腹、顔面、鼻、耳、眼瞼結膜、体幹などに認められます。鼻腔内の毛細血管拡張病変も含まれます。鼻出血と異なり皮膚・粘膜病変の出現は中年以降が多く、HHT1 よりも HHT2 の患者に多く認められます。

各臓器の血管奇形：脳の血管奇形は 10-20% に認められ、MR 検査で診断します。3 cm 未満の血管奇形が多く、成人では造影 MR 検査が勧められています。肺の血管奇形は、造影の経胸壁超音波検査で、右→左シャントがないか検査しますが、大人の場合は、非造影の CT 検査が行われることが多いです。肝臓の血管奇形に対しては、超音波検査、ダイナミック CT や造影 MR 検査を行います。消化管の血管奇形は、上部消化管の方が下部消化管よりも高頻度とされ、鉄欠乏性貧血の原因となりますが、通常、スクリーニング目的での内視鏡検査は行われません。鼻出血の程度で説明できないような高度の鉄欠乏性貧血がある場合に、まず上部消化管の内視鏡検査が行われます。毛細血管拡張症の内視鏡所見は angiodysplasia と呼ばれます。

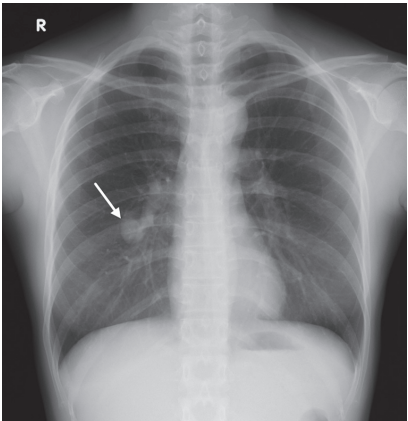


図 1 40 代女性の脳塞栓症の原因となった肺血管奇形（矢印）
胸部単純撮影で病変が認められる。数年前の健康診断で肺血管奇形は診断されていたが、治療は行われなかった。

表 1 臨床的診断基準

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	
確診	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

家族歴：オスラー病と診断された第 1 度近親者（親、兄弟・姉妹、子）がいる場合に家族歴をありとし、単に鼻出血が多い・オスラー病かもしれないと言われただけでは、家族歴をありとはしません。

II-3. 遺伝的背景

現在までオスラー病の原因遺伝子は 3 つ発見されています。第 9 染色体にある *endoglin* 遺伝子に病的変異のある HHT1 (type 1) と第 12 染色体にある *ALK1* 遺伝子に病的変異のある HHT2 (type 2) があります。血管内皮細胞内のこれら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します。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、1-2% が 3 つ目の責任遺伝子である *SMAD4* 遺伝子に病的変異があります。こちらは第 18 染色体にあり、若年性ポリポーシスに伴う HHT-juvenile

polyposis overlap syndrome を呈します。国・地域により HHT1 と HHT2 の比率は異なりますが、本邦では HHT1 がやや多いです⁴⁾。HHT1 には肺や脳病変が多く、やや若年発症ですが、HHT2 は肝臓病変が多く、発症年齢が HHT1 よりも上がります。消化管病変や肺高血圧症も HHT2 に多いです。

II-4. 遺伝子診断

遺伝子検査は、血液や唾液から DNA を採取し検査を行います。臨床的診断で確診であっても 10-15% の患者で遺伝子の病的変異は検出されません。この場合でも臨床的診断基準で、項目が満たされていればオスラー病と診断されます。検出されないイントロンや未知の遺伝子変異の存在が推測されます。塩基に変異があっても、その変異が過去に報告がない場合や病的かどうか判断できない場合は VUS (variant of unknown significance) と診断されます。また次世代シーケンサーでは検出できない重複や欠失の検出を行う MLPA 法 (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification) があり、遺伝子内のエクソン単位でのコピー数変化の検出を行います。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す。家族に既知の病的遺伝子変異が分かっている場合に、その遺伝子変異が別の家族になければオスラー病は否定されますが、病的遺伝子変異が分かっていない場合には、遺伝子検査だけで、オスラー病を否定することはできません。逆に、病的な遺伝子変異が検出されれば、全く症状がなくても、オスラー病の診断となります。

III. 最新治療

希少疾患・難病であるオスラー病に対するエビデンスレベルの高い治療は殆どなく、エキスパートたちの意見で作成された国際ガイドラインが治療の基本となります⁵⁾。この国際ガイドラインを参考にしながら個々の患者の症状にあった治療が選択されます。いくつかの抗血管新生薬が、オスラー病に対して試されていますが、実際に適応のある薬剤は現在のところありません。

III-1. 鼻出血の治療

侵襲度の低い治療として、保湿の局所療法 (軟膏塗布)、内服薬 (トラネキム酸など) の治療があり、

中程度の侵襲度の治療として鼻内病変の電気凝固・レーザー治療などがあります。さらに侵襲度の高い鼻中隔皮膚形成術や鼻孔閉鎖術がありますが、鼻出血に対して決定的に有効な治療法はなく、鼻腔の保湿・軟膏塗布は侵襲が小さい割には効果的であることが知られています。繰り返す電気凝固治療は、鼻中隔欠損を引き起こし、かえって鼻出血を悪化させることになります。

III-2. 肺血管奇形の治療

肺血管奇形が原因による奇異性塞栓症による脳梗塞や脳膿瘍の場合や、血管奇形の栄養動脈の径が 2-3 mm 以上の場合に治療適応があるとされます。治療の第一選択は、血管内治療 (塞栓術) であり、プラチナコイルや血管プラグで病変を閉塞します。不十分な塞栓術や病変の再開通も珍しいことではなく、一旦治療を受けても、長期にわたる定期的な病変のチェックが必要です。複雑な病変や塞栓術が不成功の病変は、外科的切除が行われます。

III-3. 脳血管奇形の治療

脳血管奇形の治療には、外科的摘出術、塞栓術、定位放射線治療がありますが、治療に伴うリスクもあり、症例ごとに治療適応が検討されます。特に、オスラー病の脳血管奇形の出血率は、通常の脳血管奇形のそれよりも低いとされ、保存的加療も検討されます。

III-4. 肝臓の血管奇形の治療

肝臓の血管奇形に対しては対症療法がまず選択されます。肝臓病変に対する肝動脈塞栓術は、重篤な合併症のリスクが高く禁忌とされています。治療抵抗性の高拍出量の心不全や複雑な門脈圧亢進症では、肝臓移植が適応になることがあります。

III-5. 消化管出血の治療

消化管出血に対して、まず上部消化管内視鏡検査を行います。消化管出血の重症度は経口鉄剤投与でコントロールできる場合、静注鉄剤投与でコントロールできる場合、鉄剤投与でコントロールできない場合や輸血が必要な場合の 3 つに分けられます。急性の消化管出血に対しては、まず上部消化管の内視鏡検査を行い、出血点があればアルゴンプラズマ凝固の内視鏡的止血療法を行います。

IV. おわりに

オスラー病は、常染色体優性遺伝をする難病です。臨床診断基準も確立しており、遺伝子検査も可能で、その診断は難しくはありませんが、実際には未診断・誤診も多く、この疾患の認知度の向上が望まれます。医療関係者がこの疾患をまず疑い、適切な専門施設へ紹介することが重要とされています。また、オスラー病患者を受け入れる施設では、集学的診療が必須とされています。

情報

オスラー病に関連した団体には、医療関係者から構成される「HHT JAPAN」、邦名：日本 HHT 研究会：<https://www.hht-japan.org> と患者支援団体の「オスラー病患者会」：<https://www.hht.jp.com/> の 2 団体が

あります。また国際ガイドラインは以下にあります：<https://www.hht-japan.org/hhtの診断/ガイドライン/>。

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) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet* 91:66-67, 2000.
- 4) Kitayama K, Ishiguro T, Komiya M, et al: Mutational and clinical spectrum of Japanese patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *BMC Medical Genom* 14:288, 2021.
- 5) Faughnan ME, Majer JJ, Hetts SW, et al: Second International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med* doi:10.7326/M20-1443, 2020.