

201128108A

厚生労働省科学研究補助金研究報告書
難治性疾患克服事業

遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)に関する
遺伝疫学的検討と診療ガイドラインの作成

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

塩谷隆信

平成24(2012)年5月

目 次

〔Ⅰ〕 総括・分担研究報告

研究代表者 塩谷隆信	1
------------------	---

〔Ⅱ〕 参考資料

1. 家族性肺動脈奇形を合併した症例報告	7
2. 遺伝性出血性末梢血管拡張症の診断	10
3. 遺伝性出血性末梢血管拡張症の治療と管理	27
4. 遺伝性出血性末梢血管拡張症の塞栓術	50
5. 遺伝性出血性末梢血管拡張症の疫学	54
6. 遺伝性出血性末梢血管拡張症の遺伝疫学的検討	56

〔Ⅲ〕 研究成果の刊行に関する一覧表	65
--------------------------	----

[I] 総括・分担研究報告

厚生労働省科学研究補助金研究報告書 (難治性疾患克服事業)

総括・分担研究報告書

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) に関する遺伝疫学的検討と診療ガイドラインの作成

研究代表者 塩谷隆信 秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻理学療法学講座 教授

研究要旨

A. 研究目的

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT, オスラー病) は、多臓器疾患であるために臨床症状が極めて多岐にわたり、患者は内科のみならず、外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、歯科など極めて多くの科を初診する。さらに、合併する脳動静脈奇形あるいは、肺動静脈奇形の破裂により時に致死性的となることも稀ではない。本研究は、日本におけるオスラー病の発生頻度や罹病率について遺伝疫学的に検討を行ない、本疾患による致死性的合併症の予防、治療のための診療ガイドライン作成、さらに将来的には遺伝子治療の足がかりを探ろうとするものである。今回は、日本における遺伝性出血性末梢血管拡張症に合併する肺動静脈奇形に関する全国アンケート調査を行なった。

研究分担者

村田勝敬 秋田大学大学院医学系研究科,
環境保健学講座

橋本 学 秋田大学大学院医学系研究科,
放射線医学講座

佐竹將宏 秋田大学大学院医学系研究科,
理学療法学講座

佐野正明 秋田大学大学院医学系研究科,
呼吸器内科学講座

藤本圭作 信州大学院医学部保健学科
検査技術科学専攻

小泉昭夫 京都大学大学院医学系研究科,
環境衛生学講座

井上博雅 九州学大学院医学系研究科,
呼吸器内科学講座

B. 研究方法

日本における遺伝性出血性末梢血管拡張症に合併する肺動静脈奇形（2010年全国アンケート調査結果）

1. 全国アンケート調査

平成22年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）、「遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）に関する遺伝疫学的検討と診療ガイドラインの作成」を得て、遺伝性出血性末梢血管拡張症に合併する肺動静脈奇形に関する全国アンケート調査結果が行なわれた。

全国アンケート調査は、日本呼吸器学会の許可を得て、日本呼吸器学会の指導医および専門医4,409名に対して、平成21年7月から平成22年7月までに経験した肺動静脈奇形(PAVM: pulmonary arteriovenous malformation)および遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT: hereditary hemorrhagic telangiectasia)に合併するPAVMに関して第一次調査を行った。次に、第一次調査で返信があった指導医および専門医338名に関して、HHTおよびPAVMの詳細に関して第二次調査を行った。なお、調査にあたっては個人情報特定されないように倫理面で特に配慮を行なった。

C. 研究結果

2. 第一次調査結果

2062名から回答（回答率46.8%）を得た。症例あり338名、なし1724名。症例数522例、HHT合併85例（合併率16.3%）、PAVM単発315例

（60.3%）、多発162例（31.0%）、家族性PAVM43例。治療は経皮カテーテル塞栓術（コイル179例（34.3%）、バルーン3例、その他4例）、外科手

術74例（14.2%）、経過観察203例（38.9%）であった。

3. 第二次調査結果

第一次調査において回答があった338名に対して第二次アンケート調査を行なった結果、184名（回答率54.4%）から回答を得た。

1) 患者背景

HHT合併、非合併PAVMの新規患者数（図46）、受診時年齢と発症時年齢（図47）、性差（図48）、家族歴（図49）の結果をそれぞれ示す。

2) 合併症

鼻出血の合併（図50）、多臓器AVMあるいは末梢血管拡張の合併（図51）、多臓器AVMあるいは末梢血管拡張の部位（図52）、奇異性脳膿瘍の合併（図53）、低酸素血症の合併（図54）の結果をそれぞれ示す。

3) PAVMの特徴と治療方法

PAVMの数（図55）、PAVMの大きさ（図56）、PAVMの分布（図57）、治療方法（図158）をそれぞれ示す。

D. 考察と E. 結論

全国アンケート調査のまとめ

日本においては、PAVM症例のうち約25%がHHTに合併している。HHT合併PAVMでは性差はみられないが、HHT非合併PAVMでは女性が多い。HHT合併PAVMでは約80%で鼻出血が合併する。PAVMに起因するほとんどの奇異性膿瘍は脳に発症するが、脳以外にも生じる。HHT合併PAVMは多発例が多く、その分布はHHT、HHT非合併ともに下葉に多く分布する。PAVMの治療に関してはコイル塞栓術が行われているが、約20%では外科的切除が行われている。

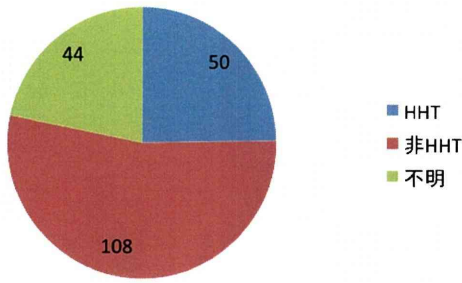


図 46 HHT 合併, 非合併 PAVM の新規患者数 (人/年)

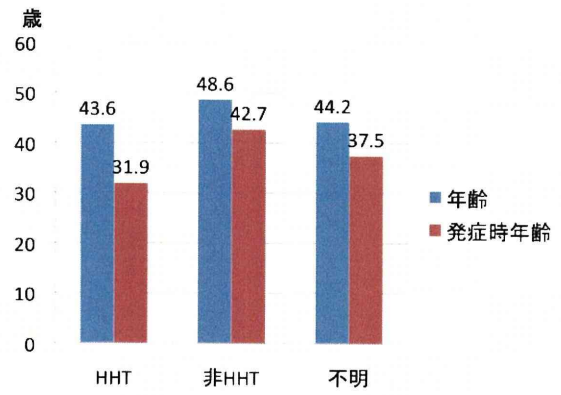


図 47 受診時年齢と発症時年齢

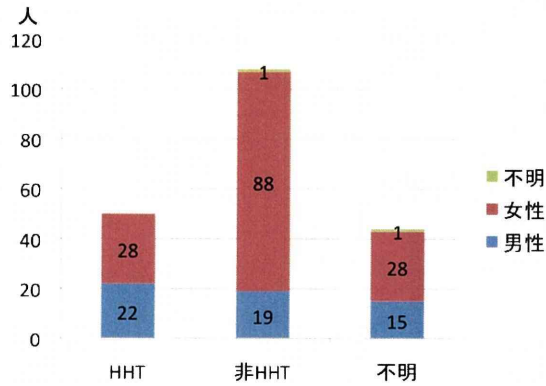


図 48 性差

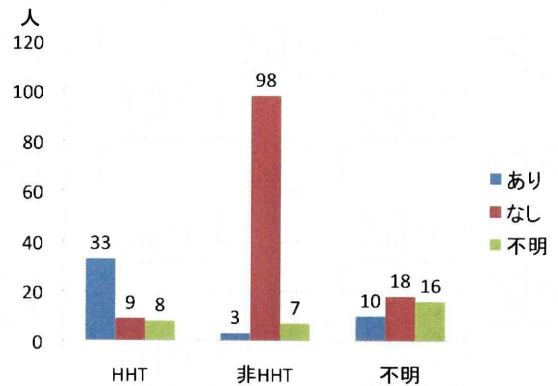


図 49 家族歴

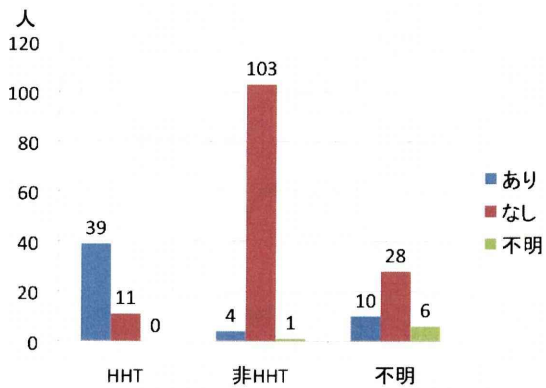


図 50 鼻出血の合併

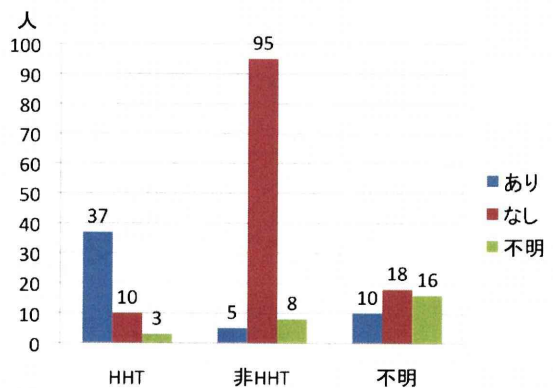


図 51 多臓器 AVM あるいは末梢血管拡張の合併の有無

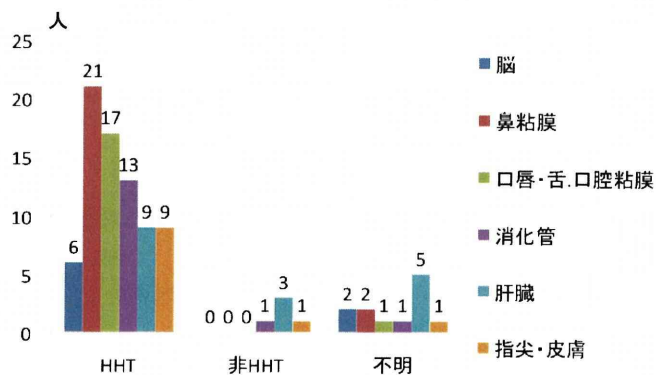


図 52 多臓器 AVM あるいは末梢血管拡張の部位

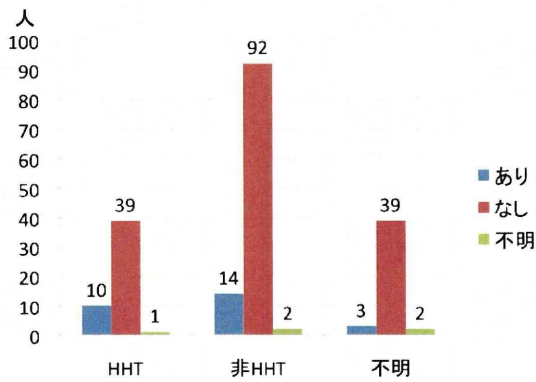


図 53 奇異性脳腫瘍の合併

注: HHT 群の 1 例が膝関節腫瘍, 非 HHT 群の 1 例が深部長腰筋腫瘍, それ以外は全例が脳腫瘍

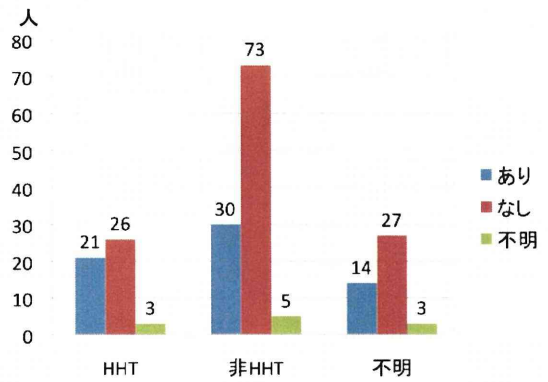


図 54 低酸素血症の合併

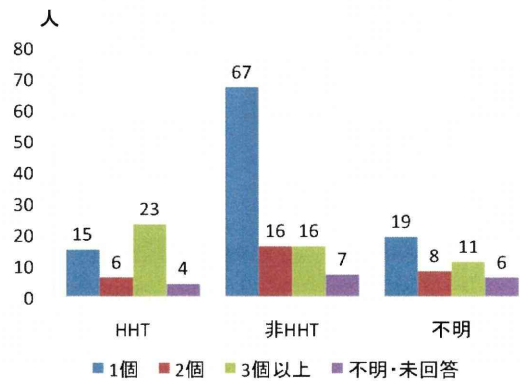


図 55 PAVM の数

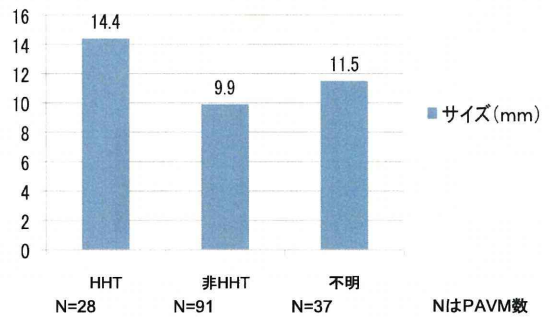


図 56 PAVM の大きさ

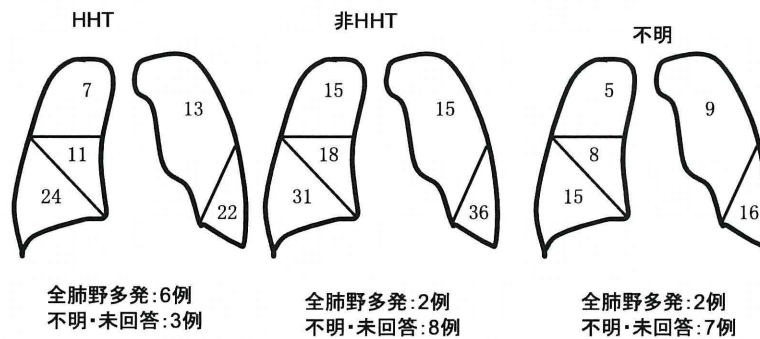


図 57 PAVM の分布

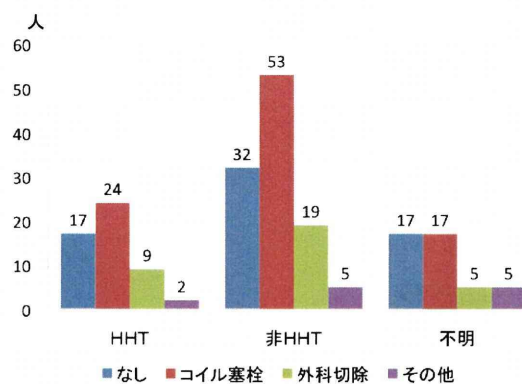


図 58 治療方法

その他には, HHT: エストロゲン製剤 1 例, HHT 1 例, 非 HHT: 他院紹介 5 例, 不明: 他院紹介 3 例, 不明 2 例

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

国際学会

1) Shioya, T, Satake, M, Dateishi, M, Hashimoto, M, Sato, K, Sano, M, Sasaki, M, Koizumi, A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Akita, Japan. 18th ERS Annual Congress, Berlin, Germany, October 7, 2008.

Eur Respir J 32(Suppl 52); 666S, 2008.

2) Shioya, T, Satake, M, Sano, M, Sato, K, Ryo, M, Hashimoto, M, Tamaki, A, Koizumi, A. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in Akita, Japan. 14th Congress of APSR, Seoul, Korea, November 16, 2009.

Respirology 14(Suppl 3); A177, 2009.

3) Shioya, T, Satake, M, Dateishi, M, Hashimoto, M, Sato, K, Sano, M, Sasaki, M, Koizumi, A. Diagnosis and genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia. 20th ERS Annual Congress, Barcelona, Spain, September 21, 2010.

Eur Respir J 36(Suppl 54); 859S, 2010.

4) Shioya, T, Satake, M, Hashimoto, Morita, R M, Sato, K, Sano, M, Sasaki, M, Koizumi, A. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia complicated with pulmonary arteriovenous malformation. 21th ERS Annual Congress, Amsterdam, Netheland, September 25, 201. Eur Respir J 38(Suppl 55); 55S, 2011.

5) Shioya, T, Satake, M, Sano, M, Sato, K, Ryo, M, Hashimoto, M, Tamaki, A, Koizumi, A. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in Akita, Japan. 16th Congress of APSR, Shanghai, China,

November 5, 2011. Respirology 16(Suppl 2); ONL-1073, A177, 2011.

国内学会

全国学会

1) 塩谷隆信, 佐野正明, 佐藤一洋, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 橋本学, 小泉昭夫, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病:HHT)の診断規準・治療方法に関する検討. 第107回日本内科学会総会・講演会, 平成22年4月9日(金), 東京国際フォーラム, 東京 日内会誌 99(臨時増刊号):149, 2010

2) 塩谷隆信, 佐野正明, 佐藤一洋, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 橋本学, 小泉昭夫, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病:HHT)の診断規準・治療方法に関する検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 平成22年4月24日(土), 国立京都国際会館, 京都. 日呼会誌, 48(増): p263, 2010.

3) 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏. 肺動静脈奇形に対して塞栓術を行なった Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT)の効果の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 平成22年4月24日(土), 国立京都国際会館, 京都.

日呼会誌, 48(増): p263, 2010.

4) 小高英達, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 高橋陽一郎, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 塩谷隆信, 伊藤宏. 原発性気管支動脈蔓状血管腫の2症例. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 平成22年4月24日(土), 国立京都国際会館, 京都.

日呼会誌, 48(増): p264, 2010.

5) 佐野正明, 塩谷隆信, 中野真理子, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 佐藤一洋, 小坂俊光, 渡邊博之, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)に合併する肺動静脈奇形(PAVM)に関する臨床疫学的検討. 第108回日本内科学会総会・講演会, 平成23年4月15日(金), 東京国際フォーラム, 東京 日内会誌 100(臨時増刊号):232, 2011

6) 中野真理子, 佐野正明, 守田亮, 三浦肇, 小

高英達, 佐藤一洋, 伊藤宏, 塩谷隆信. 全国アンケート調査によるわが国の肺動静脈奇形 (PAVM) と遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) の実態調査について. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011 年 4 月 24 日, 東京国際フォーラム, 東京. 日呼会雑誌 49(増): p314, 2011.

地方会

1) 塩谷隆信, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 村田勝敬, 伊藤宏, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) の診断規準と治療方法に対する検討. 第 189 回日本内科学会東北地方会, 平成 21 年 9 月 12 日 (土), 福島学院大学駅前キャンパス, 福島市

2) 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 野掘潔, 飯野健二, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 当院で肺動静脈瘻を治療した Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) の 9 症例. 第 89 回日本呼吸器学会東北地方会, 平成 21 年 9 月 12 日 (土), 日本呼吸器学会東北地方会, 福島市

3) 高橋秀行, 寺田舞, 竹下斉史, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 飯野健二, 野掘潔, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 急速に肺動静脈奇形 (PAVM) の増大をきたした遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) の 1 例. 第 89 回日本呼吸器学会東北地方会, 平成 21 年 9 月 12 日 (土), 日本呼吸器学会東北地方会, 福島市

4) 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 野掘潔, 飯野健二, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 気管支蔓状血管腫の 1 症例. 第 89 回日本呼吸器学会東北地方会, 平成 21 年 9 月 12 日 (土), 日本呼吸器学会東北地方会, 福島市

5) 塩谷隆信, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 村田勝敬, 伊藤宏, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オス

ラー病) の診断規準と治療方法に対する検討 (第 2 報). 第 191 回日本内科学会東北地方会, 平成 22 年 6 月 19 日 (土), 仙台国際センター, 仙台市

6) 佐藤一洋, 中野真理子, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 塩谷隆信. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) 患者の動静脈奇形に対する塞栓術の適応と治療効果の検討. 第 192 回日本内科学会東北地方会, 平成 22 年 9 月 4 日 (土), 山形テルサ, 山形市

7) 塩谷隆信, 佐竹将宏, 佐藤一洋, 中野真理子, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 渡邊博之, 伊藤宏, 村田勝敬, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) に合併する血管奇形 (AVM) の診断と治療方法に対する検討. 第 192 回日本内科学会東北地方会, 平成 22 年 9 月 4 日 (土), 山形テルサ, 山形市

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得 (申請中を含む)
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

[II] 参考資料

家族性肺動静脈奇形を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Osler病)

塩谷 隆信¹⁾ 佐竹 将宏¹⁾ 中野真理子²⁾ 守田 亮²⁾
 三浦 肇²⁾ 小高 英達²⁾ 佐藤 一洋²⁾ 佐野 正明²⁾
 橋本 学³⁾ 伊藤 宏²⁾

要旨 症例：45歳，女性．両側胸部異常陰影の精査目的で受診し，本陰影は，胸部CTと肺動脈造影の結果，肺動静脈奇形 (pulmonary arteriovenous malformation : PAVM) と診断された．長姉71歳にもPAVMの既往歴が確認された．本症例は，粘膜および内臓の多発性末梢血管拡張の存在から遺伝性出血性末梢血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT, Osler病) と診断された．家族性多発性PAVM症例はHHTの可能性があることが示唆された．

[日内会誌 99 : 2529~2531, 2010]

Key words : 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Osler病), 家族性肺動静脈奇形

症 例

患者：45歳，女性．主訴：胸部異常陰影の精査．家族歴：約20年前，長姉がPAVMと診断されている (図1)．両親，姉妹のうち5人は既に死亡している．両親には鼻出血などHHTを疑わせる症状などはなかったという．また，生存している姉 (5女)，2人の子にも現時点ではHHTを疑わせる症状はみられない．HHT既往歴：38歳時脳膿瘍でドレナージ手術．現病歴：2000年8月，検診にて胸部異常陰影を指摘され，精査加療の目的で秋田大学医学部第二内科に紹介された．初診時現症：身長152cm，体重51kg，血圧120/80mmHg，脈拍90/分，整．爪床にチアノーゼがあり，バチ状指もみられる．口唇に末梢血管拡張 (telangiectasia) を数個認める

(図2A)．両側胸部に吸気時わずかに増強する収縮期駆出性雑音 (Levine II/VI) を聴取した．その他，心雑音および肺雑音は聴取しない．腹部触診にて肝脾は触知せず，下肢に浮腫は認めず，神経学的な異常も認めない．検査成績においては，末梢血検査でHb11.2g/dlと軽度の貧血がある以外，出血・凝固検査および血小板機能検査，その他の血清・生化学検査にも異常を認めなかった．呼吸機能検査には異常なく，動脈血ガスではPaO₂が55.6torrと低酸素血症がみられた．胸部X線検査では心胸郭比は48.5%であり，右中肺野と左下肺野にそれぞれ2本の索状陰影を伴う腫瘤状陰影がみられた．胃内視鏡にて胃粘膜に点状末梢血管拡張がみられた (図2B)．肺動脈造影で，右A³aと左A⁸aを流入動脈とし，それぞれ

[第190回東北地方会 (2009/07/09) 推薦][受稿2010/03/16, 採用2010/04/19]

1) 秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻, 2) 秋田大学大学院医学系研究科循環器呼吸器内科学講座, 3) 秋田大学大学院医学系研究科放射線科学講座

A case of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu Osler Weber disease) associated with familiar pulmonary arteriovenous malformation.

Takanobu Shioya¹⁾, Masahiro Satake¹⁾, Mariko Nakano²⁾, Ryou Morita²⁾, Hajime Miura²⁾, Hidesato Odaka²⁾, Kazuhiro Sato²⁾, Masa-aki Sano²⁾, Manabu Hashimoto³⁾ and Hiroshi Ito²⁾ : 1) Department of Physical Therapy, Akita University Graduate School of Health Sciences, 2) Department of Respiratory Medicine and 3) Department of Radiology, Akita University Graduate School of Medicine, Akita.

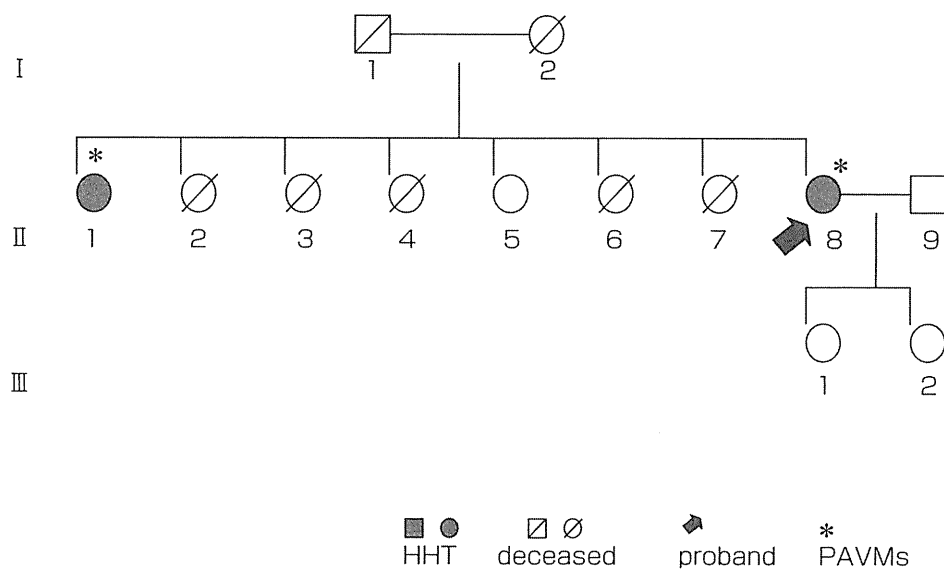


図1. 本症例の家系図

矢印が本症例（発端者），黒塗りは Osler 病患者．斜線は死亡．*は肺動静脈奇形合併例．

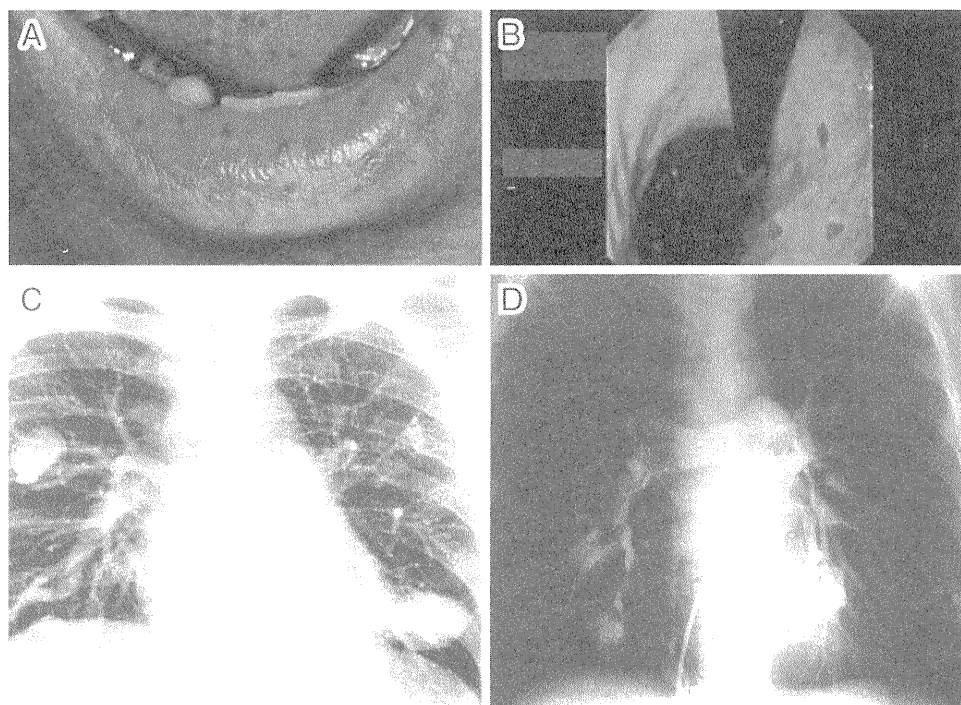


図2. 末梢血管拡張と肺動静脈奇形

- A：下口唇の末梢血管拡張症．
- B：胃粘膜の末梢血管拡張症．
- C：本症例の肺動静脈奇形．
- D：長姉の肺動静脈奇形．

右V^{3a}と左V^{8a}に灌流するPAVMであることが確認された(図2C)．約20年前に長姉も両側下葉にPAVMが確認されていた(図2D)．本症例に

おいては，肺動脈造影後，コイルを用いた径カテーテル塞栓術療法を施行したところ，両側PAVMの閉塞によりPaO₂は81.1 torrまで上昇し

たため、以後外来経過観察として退院となった。

考 察

Osler病は、遺伝的発生(常染色体優性)、皮膚・粘膜の多発性末梢血管拡張、反復する出血を3徴とする疾患であり^{1,2)}、従来、その頻度は欧米に多く日本には少ないと報告されていた³⁻⁵⁾。現在、Osler病の責任遺伝子は、第9遺伝子の9q33-34に存在するendoglin (HHT type1)と、第12遺伝子に存在するactivin receptor-like kinase 1 (ALK1; HHT type2)であり、HHT3やHHT4の可能性も指摘されているが、まだその責任遺伝子は確認されていない^{6,7)}。最近の報告ではendoglinおよびALK-1の遺伝子異常部位として約500種類の変異が報告されている⁸⁾。

Shovlinら⁹⁾はOsler病の診断規準として、1)反復する鼻出血、2)皮膚粘膜の多発性末梢血管拡張、3)内臓血管病変(pulmonary, hepatic, cerebral, spinal AVMs)、4)1等親以内の患者、4項目の中で、3つを有するものをdefinite(確定)、2つを有するものをpossible(可能性あり)、2つ未満をunlikely(可能性低い)としている。本症は、Shovlinの診断規準の中で皮膚粘膜、および内臓血管病変の2項目を満たすことからOsler病の可能性例と診断した。本診断規準では1等親以内の遺伝性がなければならないために、本例のように、Osler病症例が姉妹にだけみられた場合には遺伝性の項目の診断規準を満たさないことになる。わが国において、Osler病の報告が少ない理由のひとつとして、上述の診断規準において該当項目が満たされない症例がある可能性が考えられる。このように、肺AVMや脳・肝AVMが家族性にあるいは多発性に認められる場合には、遺伝性血管性疾患であるOsler病の可能

性があることから、家族性肺AVMや脳・肝AVMがOsler病の診断に考慮されるべきであると考えられる。現在のところ、遺伝子診断は現実的ではないので、家族性肺AVMや脳・肝AVMをOsler病の診断時に考慮することで、Osler病の診断率が向上することが期待できると考えられる。今後、さらに同様な症例が集積されることにより、本症の診断規準がより現実的なものに修正されることが望まれる。

文 献

- 1) Wintrobe MM: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Lee GR, et al, eds. Wintrobe's Clinical Hematology vol. 2. 9th ed, Lee & Febieger, Philadelphia and London, 1993, 1379-1383.
- 2) Osler W: On a family form of recurring epistaxis associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membrane. Bull Johns Hopkins Hosp 12: 333-337, 1901.
- 3) 塩谷隆信, 他: オスラー病—遺伝性出血性末梢血管拡張症—. 呼吸 8: 707-712, 1989.
- 4) 塩谷隆信, 他: 脳動静脈奇形の破裂により突然死した、肺動静脈奇形を伴う遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)の一例. 日胸 64 (10): 940-948, 2005.
- 5) Dakeishi M, et al: Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. Human Mutat 19: 140-148, 2002.
- 6) Wallace GMF, et al: A hereditary haemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1. Thorax 55: 685-690, 2000.
- 7) Fontalba A, et al: Mutation study of Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. BMC Medical Genetics 9: 75, 2008.
- 8) Haneen S, et al: Mutation analysis of "Endoglin" and "Activin receptor-like kinase" genes in German patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and the value of rapid genotyping using an allele-specific PCR technique. BMC Medical Genetics 10: 53, 2009.
- 9) Shovlin CL, et al: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet 91: 66-67, 2000.

2 診断と予後

POINTS

- 遺伝性出血性末梢血管拡張症は、常染色体優性遺伝、皮膚粘膜や内臓の多発性末梢血管拡張、反復する出血を3主徴とする多臓器疾患である。
- 従来、本症は欧米に多いと考えられてきたが、近年、日本における報告例も増加しており、本症は本邦においてもまれならず存在する。
- 本症の臨床診断規準として、1) 鼻出血、2) 皮膚・粘膜の末梢血管拡張、3) 内臓病変(胃腸末梢血管拡張、肺・脳・肝・脊髄動静脈奇形)、4) 1親等の血縁者、の4項目のなかで、3つ以上を有するものを「確実」、2つを有するものを「疑い」、2つ未満を「可能性は低い」とする。
- 本症に対しては根本的治療がないため、本症の予後は肺動静脈奇形、脳動静脈奇形などの内臓血管奇形、脳膿瘍、敗血症などの感染症、消化管出血、貧血などの合併症の対策の結果に集約される。

遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) は、常染色体優性遺伝、皮膚粘膜や内臓の多発性末梢血管拡張、反復する出血を3主徴とする¹⁻³⁾。本症は、末梢血管拡張あるいはその部位からの出血が種々の臓器に出現する、いわゆる多臓器疾患 multiorgan system disease であるために臨床症状がきわめて多岐にわたり、患者は内科のみならず、外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、歯科などきわめて多くの科を初診する^{4,5)}。

従来、本症は欧米に多く、本邦ではまれとされてきたが、近年、日本においても報告例が増加していることから、本症は本邦において必ずしも稀有とはいえない。

1. 臨床診断規準

表1に本症の臨床診断規準を示すが^{6,7)}、この診断規準は、HHTに関する会議が開催されたオランダ領アンティルの都市に因んで Curaço criteria とよばれることもある。本症を臨床診断する場合には、1) 反復性鼻出血、2) 皮膚・粘膜の末梢血管拡張、3) 内臓病変(胃腸末梢血管拡張、肺・脳・肝・脊髄動静脈奇形)、4) 1親等の血縁者、の4項目のなかで、3つ以上を有するものを「確実」、2つを有するものを「疑い」、2

表1 遺伝性出血性末梢血管拡張症の臨床診断規準⁶⁾

1. 鼻出血；自然かつ反復性
2. 末梢血管拡張症；口唇，口腔，手指，鼻
3. 内臓病変；胃腸末梢血管拡張，肺・脳・肝・脊髄の動静脈奇形
4. 家族歴，HHT と診断されている1親等の血縁者

確実：3つ以上の所見が存在する場合

疑い：2つの所見が存在する場合

可能性は低い：所見が1つ以下しか存在しない場合

注1：HHTの症状や徴候は、一般的に小児期から思春期にかけて発現するので、鼻出血、末梢血管拡張あるいは臓器の動静脈奇形の症状がHHTに罹患している小児にみられないことがある。HHTが疑われる小児においては、臨床評価を繰り返す必要がある。

注2：兄弟(姉妹)は1親等血縁者に含まれる。

つ未満を「可能性は低い」と診断する⁶⁾。臨床診断規準は、主として成人を対象としているため、小児に適応すると診断を誤る可能性がある。すなわち、HHTの症状や徴候は、一般的に小児期から青春期にかけて発現するので、鼻出血、末梢血管拡張あるいは固形臓器の動静脈奇形の症状がHHTに罹患している小児にみられないことがある。HHTが疑われる小児においては、彼らが成長するに従って疾患の症状を呈さないか臨床評価を繰り返す必要があり、HHTに罹患しているのかそうでないかを確定診断するためには分子遺伝学

的検査を受ける必要がある。また、遺伝学では、兄弟(姉妹)は1親等血縁者として扱われる。

2. 症 状

a. 初診年齢と発症年齢

本邦例では10歳未満で発症したものが27例(35%)、10歳代で発症したものが13例(17%)と半数以上が若年で発症するが、諸症状が出揃うのに期間がかかるために医師を訪れるのが遅くなり、初診年齢は各年代に平均して分布している(表2)⁵⁾。

b. 初発症状

初発症状を本邦集計例⁵⁾とReillyら⁸⁾の報告例を対比して表3に示す。初発症状は鼻出血が39例(52%)と圧倒的に多く、消化管出血、腹痛、口腔内出血、皮膚の末梢血管拡張がそれに次いで多くみられる。肺動静脈奇形が胸部異常陰影として気づかれることもある。また、2つ以上の症状を同時に訴えることがしばしばみられる。

c. 末梢血管拡張

末梢血管拡張は、1)点状、2)vascular spider状、3)網状の3型に分類されるが、このうち点状末梢血管拡張が最も多くみられる。消化管粘膜にみられる血管拡張も他の粘膜におけるそれと同様である。末梢血管拡張はほとんど全身に認められるが、出現部位としては鼻腔、口唇、舌が圧倒的に多い(表4)⁵⁾。病理組織学的に末梢血管拡張をみると、拡張した血管壁は一層の内皮細胞からなり、この血管構造が本症における易出血性の原因とみなされている^{1,3)}。

d. 血液学検査成績

本邦75例中33例に貧血の記載がある⁵⁾。これは失血による二次性的のもので、低色素性小球性貧血の形をとり、血清鉄の低下、不飽和鉄結合能の増加がみられる^{1,5)}。ルンペルレーデ試験は37例に行われ、25例に抵抗減弱が認められている。出血凝固系の検査では異常は認めないと報告されている¹⁾。

表2 初診および発症年齢⁵⁾

年齢(歳)	初診年齢	発症年齢
0~9	3	27
10~19	9	13
20~29	7	8
30~39	10	13
40~49	9	2
50~59	14	3
60~69	17	0
70以上	6	0
不詳		9
合計	75	75

表3 初発症状⁵⁾

初発症状	本邦75例 例数(%)	Reilly 64例 例数(%)
鼻出血	39(52)	33(51)
消化管出血	6(8)	16(25)
腹痛	6(8)	
口腔内出血	5(8)	
末梢血管拡張	5(7)	2(3)
胸部X線異常	5(7)	3(5)
全身倦怠感	3(4)	
痙攣	2(3)	2(3)

表4 末梢血管拡張の分布⁵⁾

部 位	本邦75例 例数(%)	Reilly 64例 例数(%)
鼻 腔	56(75)	50(78)
口 唇	46(61)	45(70)
舌	41(55)	40(62)
口腔粘膜	26(35)	34(53)
手	26(35)	43*(55)
体 幹	19(25)	25(39)
爪甲下	13(17)	
頬	12(16)	
顔 面	12(16)	35(55)
眼 瞼	10(13)	6(9)
消化管	9(12)	13(20)
耳 殻	5(7)	

(*足も含む)

3. 合併症

a. 肺動静脈奇形

肺動静脈奇形は本症の合併症として頻度が高いもので、欧米では20~40%との報告があり^{9,10)}、本邦集計75例中16例(21%)に肺動静脈奇形(図7)の合併

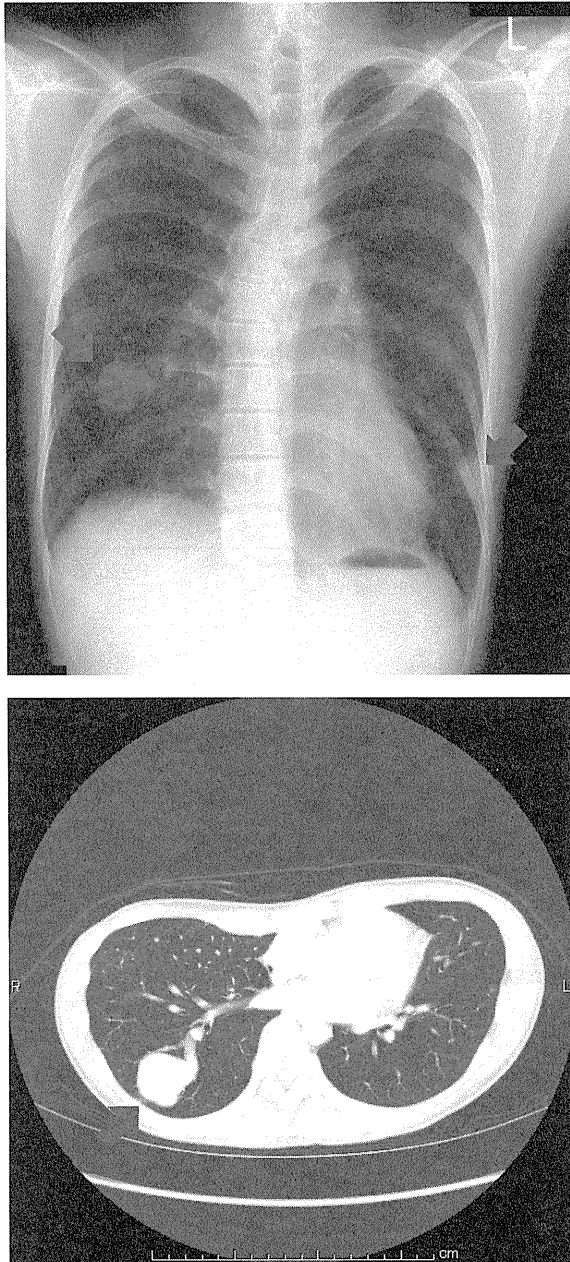


図7 肺動静脈奇形

がみられ、このうち8例は多発肺動静脈奇形である⁵⁾。肺動静脈奇形は中・下肺葉に多く分布し、肺動静脈奇形の確定診断は血管造影によるが、これらは多発性のことが多いため、その数および部位の検討には慎重を要する^{11,12)}。家族性に肺動静脈奇形がみられる例は、遺伝性出血性末梢血管拡張症の可能性が高く、肺動静脈奇形は末梢血管拡張と同様に本症の1分症と捉えられる¹²⁾。

b. 消化管出血

本症では貧血、消化器症状を主訴とすることも多い。

Reilly ら⁸⁾は66例中17例に内視鏡で消化管内に末梢血管拡張を認め、本邦集計例⁵⁾でも13例(17%)に胃内に末梢血管拡張が確認されている。したがって、本症で貧血あるいは腹部症状がみられる場合には積極的に消化管内視鏡検査を施行して出血部位を確認しなければならない。

c. 脳動静脈奇形と中枢神経障害

本症では、一過性の痙攣、頭痛、めまい、あるいは脳卒中発作などの中枢神経症状をきたすことがある^{3,13)}。本邦では、脳動静脈奇形破裂による突然死症例¹⁴⁾、脳膿瘍による死亡例が報告されている¹⁵⁾。脳膿瘍の原因として、脳動静脈奇形の存在、肺動静脈奇形由来の奇異塞栓などがあげられているが、いずれにせよ本症では脳膿瘍が死因となり得ることを常に念頭に置かねばならない^{13,15)}。

d. 肝血管奇形と肝障害

肝動静脈奇形の合併症としては、高拍出性心不全、門脈圧亢進症、胆管壊死などがあげられる^{5,7)}。本邦のうち、13例で肝機能異常あるいは肝腫大が報告され、6例に肝動静脈奇形、1例に肝血管腫がみられている⁵⁾。また、腹腔鏡検査により組織学的に肝硬変や肝線維症がみられたとの報告もある^{5,16)}。

4. 予 後

本症による死亡率は2~4%と報告されている^{16,17)}。本邦でも4例(5.3%)の死亡報告例があり、死因はそれぞれ脳膿瘍2例、敗血症1例、門脈-肝動静脈吻合による肝性脳症1例である⁵⁾。

鼻出血の治療には局所療法と全身療法がある。鼻腔や口腔粘膜の出血には、血管収縮剤や止血剤を含ませたスポンゼルの圧迫が行われる¹⁸⁾。さらに鼻腔内の末梢血管拡張に対して、レーザー焼灼が有効で¹⁹⁾、ときに皮膚中隔移植術も行われる³⁾。全身療法として止血剤の投与が試みられているが、確実な止血効果を認めた報告は少なく、エストロジェンの投与が有効であったとの報告がわずかにみられる³⁾。

最終的に、本症の予後を大きく規定するのは脳膿瘍、敗血症などの感染症であるために、その対策が重要となる^{3,5)}。感染症の原因の多くは脳、肺あるいは肝の動

静脈奇形であるので、可能な限りこれらを血管塞栓術あるいは外科的切除により治療する。しかし、肝動静脈奇形の塞栓術療法は時に致死的となるために、現在のところ本治療法は積極的には行われず、肝障害が重度になった場合には肝移植が考慮される²⁰⁾。肝障害による肝性脳症で発症した場合に、血漿交換療法も考慮されるが、この原因として肝内の動静脈奇形、門脈大循環系の奇形が存在する可能性を十分に念頭に入れなければならない^{5,20)}。

現在まで、日本において遺伝性出血性末梢血管拡張症に合併した肺動静脈奇形破裂による死亡報告はないが、肺動静脈奇形自体は常に破裂の危険があるため、肺動静脈奇形は、血管塞栓術などにより治療が行われなければならない¹⁵⁾。その際、肺動静脈奇形の約半数が多発性であることに留意する必要がある¹²⁾。消化管出血などによる低色素性貧血に対しては急速大量の出血が続いているのでなければ通常鉄剤投与のみでよい。最近、本症の消化管出血に対し内視鏡的レーザー治療が有効であったとの報告例があり^{21,22)}、今後期待される治療法である。

近年、本症に関する分子病態生理の解明がすすみ、血管新生に係わる血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) をターゲットした薬物療法の有用性について臨床研究が行われており、その成果が期待されている^{2,3)}。

■文献

- 1) Wintrobe MM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. In: Lee GR, Bithell TC, Forester J, et al, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. Vol. 2. 9th ed., Philadelphia and London: Lee & Febieger; 1993. p.1379-93.
- 2) Osler W. On a family form of recurring epistaxis associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membrane. Bull Johns Hopkins Hosp.1901; 12: 333-7.
- 3) Begbie ME, Wallace GMF, SHovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J. 2003; 79: 18-24.
- 4) Hodgson CH, Burchell HB, Good AC, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous fistula: Survey of a large family. N Engl J Med. 1959; 261: 625-36.
- 5) 塩谷隆信, 金澤知博. オスラー病: 遺伝性出血性末梢血管拡張症. 呼吸. 1989; 8: 707-12.
- 6) Plachu H, de Chadarevian JP, Bideau A, et al. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. Am J Med Genet. 1989; 2: 291-9.
- 7) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet. 2000; 91: 66-7.
- 8) Reilly PJ, Nostrant TT. Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Gastro. 1984; 79: 363-7.
- 9) Dines DE, Seward JB, Bernatz PE. Pulmonary arteriovenous fistulas. Mayo Clin Proc. 1983; 58: 176-81.
- 10) Boshier LH, Blake A, Byrd BR. An analysis of the pathologic anatomy of pulmonary arteriovenous aneurysms with particular reference to the applicability of local excision. Surgery. 1959; 45: 91-104.
- 11) Faughnan ME, Granon JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Eur Respir J. 2009; 33: 1186-94.
- 12) 塩谷隆信, 小野寺晃彦, 遠藤安行, 他. 肺動静脈瘻からみたオスラー病. 日胸. 1989; 48: 815-21.
- 13) Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al. Primary determinant of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. Thorax. 2008; 63: 259-66.
- 14) 塩谷隆信, 佐竹将宏, 小野貴広, 他. 脳動静脈奇形の破裂により突然死した, 肺動静脈奇形を伴う遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病) の1例. 日胸. 2005; 64: 940-8.
- 15) 寺田 豊, 塩谷隆信, 渡邊博之, 他. 多発性肺動静脈瘻を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症の1例. 日呼吸会誌. 1999; 37: 915-21.
- 16) Smith JL, Lineback MI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Nine cases in one negro family, with special reference to hepatic lesions. Am J Med. 1954; 17: 41-9.
- 17) Stecker CRH, Lake CF. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Arch Otolaryng. 1965; 82: 522-6.
- 18) Harrison DFN. Familial hemorrhagic telangiectasia. QJ Med. 1964; 129: 25-38.
- 19) 大久保公裕, 八木聡明. オスラー病に対する超音波凝固切開装置の使用経験. 耳鼻喉頭頸. 1999; 71: 955-58.
- 20) Miller F, Whiting J, Korzenik J, et al. Caution with use of hepatic embolization in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Radiology. 2000; 213: 928-30.
- 21) Kitamura T, Tanabe S, Koizumi W, et al. Rendu-Osler-Weber disease successfully treated by argon plasma coagulation. Gastrointest Endosc. 2001; 54: 525-7.
- 22) 田中心和, 坂口一彦, 大西 裕, 他. アルゴンプラズマ凝固療法が Osler-Rendu-Weber 病の消化管病

変に対して有用であった 1 例. Gastroenterol
Endosc. 2006; 48: 31-6.
23) Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia:

Pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev
(2000), doi: 10.1026/jblre.2010.07.001.

〈塩谷隆信〉

1

臨床所見の発現経過

POINTS

- ◎ 遺伝性出血性末梢血管拡張症は、年齢を重ねるにつれて臨床病型が顕著になっていく。
- ◎ 鼻出血は平均約 12 歳で発症し、10 歳までに 1/3、20 歳までに約 80%、30 歳前には 90%が発症する。
- ◎ 肺動静脈奇形が診断される年齢は平均 43 歳で、20~75 歳の間で直線的に増加していく。
- ◎ 脳動静脈奇形の発達は小児期にほぼ完成する。
- ◎ 胃腸末梢血管拡張症からの出血は 50 歳を過ぎてから始まり、年齢を重ねるに従いしばしば重症になっていく。

1. 臨床病型と臨床所見発現の関連

遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) は、出生時にはその症状は明らかでなく、年齢を重ねるにつれて臨床病型が顕著になっていく¹⁻⁴⁾。一般的に、HHT の末梢血管拡張症は、経年的に悪化していくことが知られている。個々の皮疹の多くは、通常、家族によって認識され、退行することもあるが、時間経過とともにより顕著になっていく^{1,3)}。罹患した患者においては、ほぼ、同じ頻度で、顔面、口腔内、両手に末梢血管拡張症が発生し、発症平均年齢は一般的に遅いが、小児期までにはみられる。HHT 罹患患者の 30%では、20 歳前に最初に末梢血管拡張症が出現し、その 2/3 では 40 歳以前に出現すると報告されている (表 13)^{3,5)}。

2. 血管異常の発現経過

a. 末梢血管拡張と鼻出血

HHT の末梢血管拡張は年齢とともに増加するために、HHT に関連した出血も同じように増加することが考えられる。鼻腔粘膜は脆弱なため、乾いた空気や繰り返す擦り傷のような小さな刺激により頻回に出血する。鼻出血は HHT における鉄欠乏性貧血を伴い、こうした症状は HHT 患者の QOL を低下させる。鼻出血は平均約 12 歳で発症する⁶⁾。95%の罹患患者は結果的に反復性鼻出血を経験し、10 歳までに 1/3 が発症し、20 歳までに約 80%、30 歳前には 90%が発症する (図 22)^{1,6)}。一般的に、頻回あるいは貧血をきたすような、内科的治療や医療相談をするような患者は多くはない。

b. 肺動静脈奇形の発現経過

肺動静脈奇形 pulmonary arteriovenous malformation

表 13 様々な症状の出現年齢³⁾

年齢	0~9 歳	10~19 歳	20~29 歳	30~39 歳	40~49 歳	50~59 歳	60 歳以上
鼻出血 (n=492)	37%	33%	12%	7%	4%		2%
血管拡張 (n=406)	10%	20%	20%	18%	11%	5%	10%
消化管出血 (n=114)	4%	7%	11%	25%	18%	21%	4%

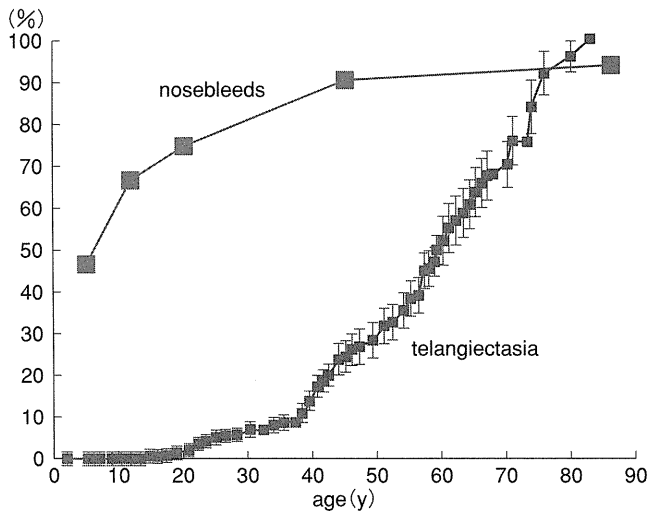


図 22 鼻出血と末梢血管拡張の出現年齢¹⁾

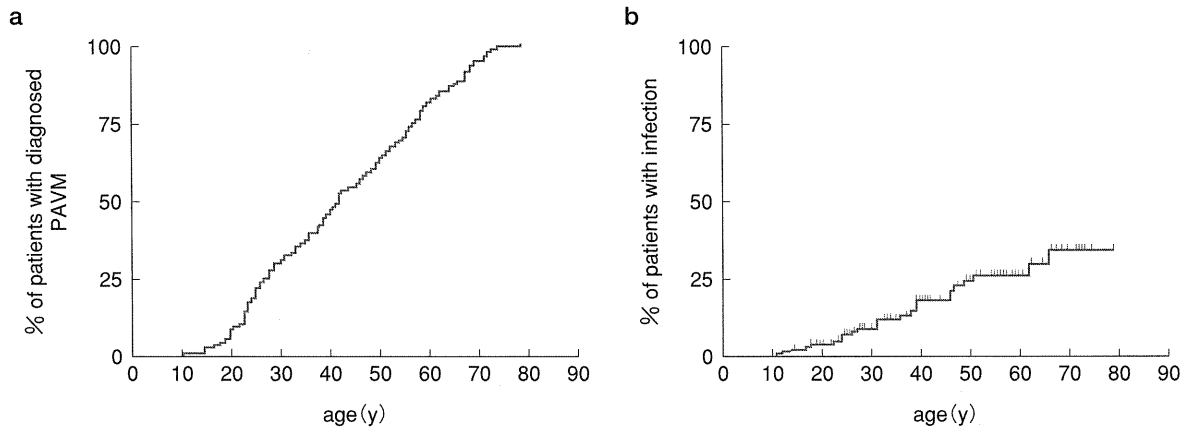


図 23 肺動静脈奇形と感染症の出現年齢⁹⁾

a. 肺動静脈奇形の出現年齢 b. 脳膿瘍を含む重症感染症の出現年齢

(PAVM) は HHT 罹患者の少なくとも約 30~50% に発生する^{1,7-9)}。PAVM の発見理由は、HHT の全身検索 29.4%、偶発的な画像所見 15.1%、呼吸困難などの呼吸器症状 22.2%、中枢神経症状 13.5% となっている⁹⁾。PAVM が診断される年齢は平均 43 ± 17 (10~79) 歳と報告されている。Kaplan-Meier 曲線で見ると、PAVM の診断は 20~75 歳の間で直線的に増加していくと報告されている (図 23a)⁹⁾。PAVM に起因する脳膿瘍の発生頻度も PAVM ほど急峻ではないが年齢とともに緩やかに増加すると報告されている (図 23b)⁹⁾。

c. 脳および脊髄動静脈奇形の発現経過

脳動静脈奇形 pulmonary arteriovenous malformation (CAVM) は HHT 罹患者の少なくとも約 10~20% に発生する^{1,10)}。最近、CAVM の発達は小児期にほぼ完成すると報告されている¹¹⁾。一方、一般的な AVM の発達

は、ほとんどの症例においては思春期の終わりまでに完成すると報告され、妊娠中などの状況においてさらに増大すると報告されている^{12,13)}。しかし、このような血管の異常や成長に関しては、HHT 遺伝子変異のみならず通常の血管の生理学的知見に基づくとされている^{1,2)}。脊髄動静脈奇形 spinal arteriovenous malformation (SAVM) はまれに出現するが、時に四肢麻痺のような重篤な合併症を伴うこともある。SAVM の発現経過に関しては現在のところ報告がみられない^{1,2)}。

d. 脳および脊髄動静脈奇形の発現経過

HHT 罹患者の肝臓を CT により系統的に画像診断した報告によれば、肝動静脈奇形 hepatic arteriovenous malformation (HAVM) の頻度は 74%¹⁴⁾、そして超音波検査による他の検討では 41%であった¹⁵⁾。しかし、症状があるのは少数 (CT 検査では 8%¹⁵⁾) であっ