

【臨床・研究】

島根県におけるオスラー病診療 に関する現状と課題

お お や け の ぶ ゆ き き じ ま つ ね た か
公 受 伸 之¹⁾²⁾ 木 島 庸 貴²⁾
い そ べ た け し い し ば し ゆ た か
磯 部 威³⁾ 石 橋 豊²⁾

キーワード：オスラー病，遺伝性出血性末梢血管拡張症，動静脈奇形，診療科連携

要 旨

難治性鼻出血，末梢血管拡張症，内臓血管奇形を来す常染色体優性遺伝性疾患オスラー病について，島根大学附属病院の病歴調査と附属病院を含む県内主要医療機関の医師290名へのアンケート調査により，島根県内の診療実態を検討した。オスラー病患者5例の初発症状は小児期の鼻出血が多く，診断年齢は30~40歳代，診療科は多彩であった。臨床経過では，難治性鼻出血・消化管出血を呈する予後不良例，診療拒否例，複数科での治療例を認めた。アンケート調査では疾患認知度は回答の半数を超えたが，診療経験を有する医師は少なく，診療継続中の医師は2名のみだった。県内推定患者数は87~139名で，多くが未診断・未受診である現状が推測された。小児期に重篤な症状で発症する例もあり，早期診断と高リスク例に対する早期治療介入が必要である。主な初診科である耳鼻咽喉科との連携と疾患全体を長期にマネージメントする疾患センターの創設が望まれる。

はじめに

オスラー病は正式には遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: HHT) と呼ばれ，常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性血管疾患である。早期に報告した3名の医師名から，Rendu (1896)-Osler (1901)-Weber

(1907) (カッコ内は報告年) と呼ばれる。当初は口腔・鼻腔の粘膜や皮膚にみられる末梢血管拡張症として報告されていたが，のちに肺動静脈奇形 (arteriovenous malformatio: AVM)，脳AVM，肝血管奇形，出血性消化管血管拡張症の合併が報告され，現在では全身性血管疾患として認識されるようになった。2000年に Curacao Criteria¹⁾(表1) が発表され，現在では臨床診断が可能である。TGF β の III 型受容体である Endoglin をコードする遺伝子異常による HHT type 1 と I 型受容体である ALK-1 をコードする

Nobuyuki OYAKE et al.

1) おおつかクリニック

2) 島根大学医学部総合診療科 3) 同 呼吸器・化学療法内科
連絡先：〒693-0063 出雲市大塚町747-1

おおつかクリニック

表1 Curacao 診断基準

1	鼻出血	自発性、再発性
2	末梢血管拡張	多発性、部位：口唇・口腔・手指・鼻
3	内臓病変	胃腸末梢血管拡張症、肺・肝・脳・脊髄血管奇形
4	家族歴	本診断基準による1親等の家族歴

definite : 3つ、possible or suspected : 2つ、unlikely : 1つ

遺伝子異常による HHT type 2 が多くを占めるが、多彩な血管病変を来す詳細なメカニズムは不明な点も多い。日本における本疾患の有病率は、2002年秋田県における疫学調査²⁾において5000~8000人に1人と報告されているが、その実態は十分把握されていない。国の指定難病の拡大に伴い、平成27年7月よりオスラー病もその対象となり、今後、国内のデータの蓄積が期待される。しかし、1) 非特異的な初発症状、2) 年齢依存性の浸透率、3) 医師・患者の低認知度、4) 患者の診療拒否のため、多くは未診断で経過し、あるいは単独の診療科対応となり、重篤な合併症（脳梗塞、脳出血、脳膿瘍、心不全等）を発症して初めて診断されるケースも少なくない。これを回避するためには、早期診断を行い、各病変の治療を行う専門医と連携し本疾患患者の経過全体を長期にわたりフォローしていく医師・専門機関の役割が重要である。

島根県は人口692,855名（平成27年6月現在）であり、オスラー病患者数は87~139名と推定される。今回、我々は、島根大学附属病院における診療実績と県内の主要医療機関の医師へのアンケート調査を行い県内のオスラー病診療の実態を検討した。

対象と方法

・研究1：島根大学医学部附属病院の病歴調査

2000年1月~2014年10月の約15年間の大学病院受診者の病名データベースから、AVM・オスラー病・遺伝性出血性末梢血管拡張症をキーワードに検索を行った。Curacao 診断基準に沿って診断したオスラー病患者においては、初発症状、初発年齢、診断年齢、診療科、病変部位を検討した。

・研究2：島根県内医療機関へのアンケート調査

県内の主要医療機関のオスラー病関連診療科（放射線科、内科、循環器内科・外科、呼吸器内科・外科、消化器内科、耳鼻咽喉科、皮膚科、産婦人科、小児科、歯科口腔外科）にアンケート調査を行った。大学病院を除く県内病院・医院には、69施設170名の診療科長に郵送により調査を依頼した。また、大学病院では、各診療科所属医師120名にメールで調査を依頼した。

アンケートは以下の項目で、回答は各質問に2つの選択肢（はい・いいえ）とした。

- (1) オスラー病を知っているか？
- (2) 診療経験はあるか？（主治医か否かは不問）
- (3) 現在、診療中の患者の有無？

結 果

・研究1

キーワード該当例は117名、そのうち、カルテ・

画像で AVM が確認された患者は79名であった。Curasao 診断基準の 3 項目を満たす definite 症例は 5 例，2 項目該当患者はなし，1 項目のみ該当の unlikely 症例は74例であった。1 項目該当 74例の内訳は，肺 AVM 4 例（1 例は脳梗塞発症），脳血管奇形63例（AVM 46例，海綿状血管腫11例，その他 6 例），脊髄 AVM 4 例，末梢血管拡張 2 例，冠動脈-肺動脈瘻 1 例であったが，そのほとんどは他病変について未検索で判断不能であった。

definite 例の概略を表に示す（表 2）。症例 1 はコントロール困難な鼻出血・消化管出血と高度貧血を呈し予後不良例であった。症例 2 は貧血を伴う鼻出血例で，奇異性塞栓症リスクのある肺 AVM を認めたが，患者が治療を拒否している。

症例 3 は症例 2 の子供で母親同様に塞栓症リスクのある肺 AVM を有していたが母親とともに放置となった。症例 4 は，症候性の肺 AVM と脳 AVM に対し積極的治療を行っているが，肺 AVM のコイル塞栓術後再開通の可能性が生じている。症例 5 は，祖母からの家族歴があり，鼻出血以外は無症候のため経過観察中である。

• 研究 2（表 3）

大学病院以外の施設の医師へのアンケートは，25名からファックスで回答を得た（回収率15%）。また，大学病院勤務医へのアンケートは，40名からメールで回答を得た（回収率33%）。オスラー病を認知している医師の割合は，大学病院以外（64%），大学病院（65%）とほぼ同程度であった。診療経験を有する医師の割合は，大学病院以外に

表 2 島根大学医学部附属病院におけるオスラー病 5 症例のまとめ

症例	性別	初発年齢・症状	診断年齢 初診診療科	現診療科	家族歴	鼻出血	皮膚	脳 AVM	肺 AVM	肝血管 奇形	消化管
1	男	小児期？鼻出血、貧血	38 歳・消化器内科、耳鼻科	死亡	母：脳出血 弟：肺 AVM	○	○	×	×	○	○
2	女	小学、鼻出血	41 歳・耳鼻科	呼吸器内科 →中断	母：くも膜下出血、鼻出血 長男：鼻出血、肺 AVM	○	×	×	○	×	？
3	男	小学、鼻出血	14 歳、呼吸器内科	未受診	症例 2 の長男	○	？	？	○	？	？
4	女	幼少期、鼻出血	31 歳、健診、呼吸器内科	放射線科、脳外科	弟：脳疾患？	○	×	○	○	×	？
5	男	小学、鼻出血、40 歳で増悪	45 歳、内科	総合内科	祖母、父、叔父：鼻出血	○	○	×	○	○	×

AVM : arteriovenous malformation (動静脈奇形)

表 3 オスラー病関連診療科医師に対するアンケート調査結果

	島根県内病院・医院	島根大学医学部附属病院
対象	69 施設 170 名	120 名
回収率	25/170 (15%)	40/120 (33%)
オスラー病認知度	16/25 (64%)	26/40 (65%)
診療経験の有無	2/25 (8%)	10/40 (25%)
診療中患者の有無	0/25 (0%)	2/40 (5%)

比べ大学病院の方が多かった(各8%, 25%)。その診療科の内訳は、大学病院以外では皮膚科1名、消化器内科1名、大学病院では脳外科3名、放射線科3名、皮膚科1名、耳鼻咽喉科1名、呼吸器内科1名、肝臓内科1名であった。現在、オスラー病を診療中の医師数は、大学病院の2名(5%)のみで、脳神経外科と放射線科それぞれ1名のみであった。

考 察

大学病院の血管奇形を有する患者の検討では、多くの患者において診断に必要な情報が不足していた。オスラー病の診断には、高頻度に見られる鼻出血に加えて皮膚粘膜の視診と家族歴の聴取が重要である。家族歴を有さない孤発例の場合には、積極的な内臓病変のスクリーニングが必要となる。しかし、浸透率は加齢に依存するため、若年時の診断にはまず積極的に本疾患を疑うことと中長期の経過観察が重要と考えられる³⁾。我々の検討では、全患者で小児期の鼻出血が初発症状であったが、この時期に診断に至った症例はなかった。診断年齢は、家族スクリーニングで診断された症例3以外は全例30ないし40歳代であり、診療科は消化器内科、耳鼻咽喉科、呼吸器内科、内科と様々であった。オスラー病の症状は極めて多彩で、同一遺伝子異常、同一家系においてもその病型は必ずしも同じでないことが知られている。塩谷らの報告^{3,4)}では、発症年齢は20歳未満が約半数を占め、初発症状の約半数は鼻出血であるが、非特異的かつ軽微な症状であるため、初診年齢は30ないし40歳頃と遅れる。しかし、小児期において重篤な中枢神経系合併症(脳梗塞、脳出血、脳膿瘍、痙攣)を発症し診断に至るケースも少なくなく^{5,6)}、早期診断による病変のスクリーニングと合併症予防の

ための治療、患者教育が重要である。症例2, 3では、奇異性塞栓症や脳膿瘍の合併リスクの高い肺AVMを認めたが、治療を希望しなかった。遺伝子疾患ゆえにカウンセリングも含め丁寧な説明と長期的支援が必要と考えられる。

アンケート調査では、疾患の多様な病像を反映して、診療経験を有する医師の所属科は多岐にわたっており、早期診断のためには多くの関連診療科医師への認識の広がり連携が重要と考えられる。また、県内の推定患者数が87~139名であることを考慮すると、現在診療中の医師がわずか2名であったことは、島根県内の多くの患者が未診断あるいは医療機関でフォローされていない現状を示唆している。今回の調査は回収率が低く十分な検討とは言えず、今後、島根県の現状を詳細に把握するためのさらなる調査が求められる。

医学中央雑誌 Web でオスラー病をキーワードに検索すると、日本語の関連文献173編が抽出された(平成27年8月現在)。著者の所属科の内訳は、耳鼻咽喉科43(55%)が最も多く、次いで呼吸器科14(17.9%)、歯科口腔外科9(11.5%)、消化器科9(11.5%)、皮膚科3(3.8%)、循環器内科2(2.6%)、麻酔科1(1.3%)、小児科1(1.3%)、脳神経外科1(1.3%)であった(図1)。発表年別推移をみると、年々論文数は増加傾向にあり、特に耳鼻咽喉科においてその傾向は顕著であった。主要な診療科である脳神経外科や放射線科の報告はほとんど見られなかったが、今回は日本語文献検索のみであることが要因であったかもしれない。小宮山らは、日本人のオスラー病患者80名の検討を行い、鼻出血はほぼ100%にみられることを報告した⁷⁾。本患者が最初に訪れる診療科は耳鼻咽喉科である可能性が高く、早期発見には耳鼻咽喉科医師とオスラー病を熟知した専門医

との連携が重要と考えられる。

国際的な動向として、1991年 HHT Foundation International が国際的患者会として発足、2000年に Curacao 診断基準、2005年には第1回国際学術会議 International HHT Conference が開催され（2015年第11回開催）、2006年に Clinical Practice Guidelines for HHT が発表された。現在、国際的に認められた HHT Center は42施設あり、主に欧米に分布している（米国17施設）。一方、日本では、2012年日本オスラー病患者会発足、2014年 HHT Japan（学術研究会）が組織され、2015年に厚生労働省指定難病に認定されるに至った。HHT Japan に参加している施設の中で、相談窓口を公開している HHT 診療可能施設に登録されている医療機関は平成27年6月現在40施設（平成27年4月、島根大学総合診療科登録）で、窓口となる診療科は、放射線科15、脳外科14、耳鼻咽喉科4、呼吸器内科4、循環器内科1、総合内科1、臨床遺伝1である。日本の現状は世界に大きく遅れてはいるものの、ようやく全国レベルでの研究・診療連携体制が整備されつつある。

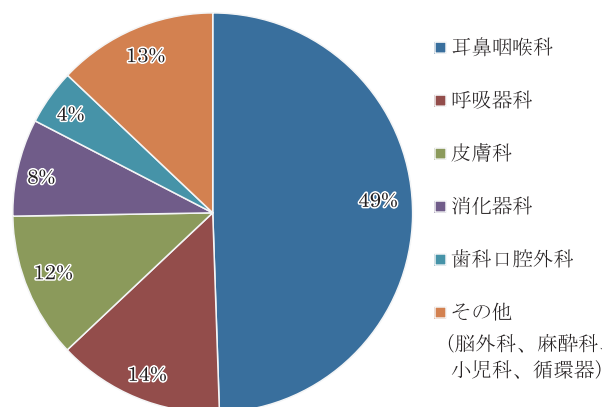


図1 オスラー病に関する日本語文献の診療科分布 (n=173)

島根大学医学部総合診療科では、平成26年10月より島根大学附属病院バスキュラーラボを拠点に、県内の本疾患の実態を把握し県内診療連携体制を確立するための活動を開始した。先に述べたように、本疾患は単独の診療科や単独の医療機関で完結できるものではなく、大学病院内外の各診療科専門医の連携とともに全体を統括する組織による長期的な診療支援体制の確立が急務と思われる。

最後に、オスラー病患者と診療に苦慮されている先生方の一助になるべく、下記の連絡窓口を設

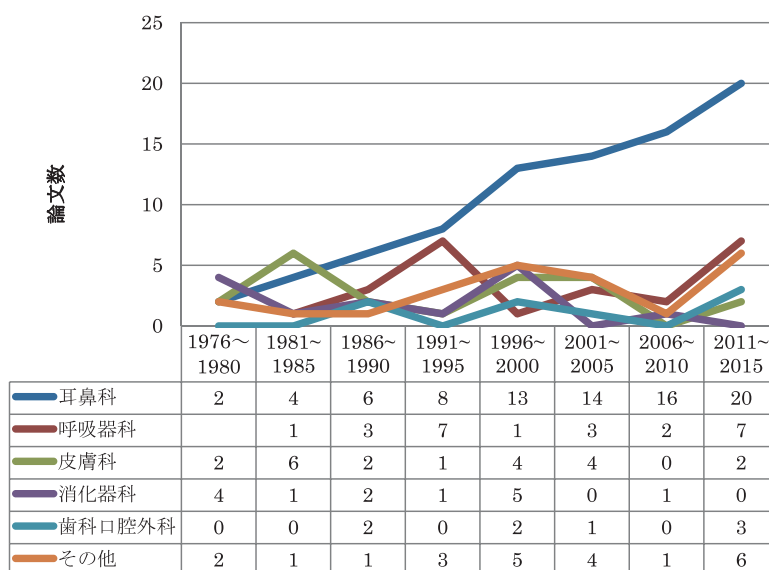


図2 オスラー病関連文献の診療科別経年推移

けたのでご利用頂ければ幸いです。

オスラー病担当

公受伸之⁽¹⁾⁽²⁾ jakoten@shore.ocn.ne.jp

統括責任者

石橋 豊⁽¹⁾ yuyu@shimane-u.ac.jp

連絡先(1)

〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部総合医療学講座

TEL 0853-20-2635 FAX 0853-20-2634

連絡先(2)

〒693-0063 出雲市大塚町747-1

おおつかクリニック

TEL 0853-22-3211 FAX 0853-22-0115

また、オスラー病研究会と患者会のホームページもご覧下さい。

• http://komiya.me/HHT_JAPAN/HHT_JAPAN.html

• <http://hht.jpn.com/>

• <http://curehht.org/>

謝辞：本研究にあたりアンケート調査にご協力いただいた島根大学医学部附属病院，並びに島根県内の医療機関に所属する先生方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Shovlin CL et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Wever Syndrome). *Am J Med Genet* 91: 66-67, 2000
- 2) Dakeishi M, Shioya T, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat* 19: 140-148, 2002
- 3) 塩谷隆信：遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）の診療マニュアル，中外医学社，2011年
- 4) 塩谷隆信，金澤千博．オスラー病：遺伝性出血性末梢血管拡張症．*呼吸* 8：707-712，1989
- 5) Terry Morgan, et al. Intracranial Hemorrhage in Infants and Children With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Osler-Weber-Rendu Syndrome) *Pediatrics* 2002; 109: E12
- 6) Marie E Faughnan, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in children: Outcomes of transcatheter embolotherapy. *J Padiatr* 2004; 145: 826-31.
- 7) Masaki Komiyama, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *Journal of Human Genetics* 59, 37-41. 2014