

高度貧血・意識消失を伴う難治性鼻出血，難治性消化管出血を繰り返したオスラー病の1症例と今後の治療展望

おお やけ のぶ ゆき 之¹⁾²⁾ き じま つね たか きの した よし かず
 公 受 伸 之¹⁾²⁾ 木 島 庸 貴²⁾ 木 下 芳 一³⁾
 かわ うち ひで ゆき 之⁴⁾ いし ぼし ゆたか
 川 内 秀 之⁴⁾ 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，難治性鼻出血，
 難治性消化管出血，抗血管新生療法

はじめに

オスラー病，すなわち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形式をとる血管疾患である。再発性鼻出血，多発性末梢血管拡張，内臓血管奇形，家族歴のうち，3つに該当することで臨床診断される (Curacao 診断基準)¹⁾。有病率は5000~8000人に1人で²⁾，島根県では約100名程度の患者数が推定されるが，診断患者は極めて少なく，早期診断・治療介入と継続的なフォロー体制の確立が望まれている³⁾。オスラー病は TGFβ のⅢ型受容体 Endoglin の遺伝子異常による HHT type1，Ⅰ型受容体 ALK-1 の遺伝子異常による HHT type2 が多くを占め，局所療法の限界を示す重症例も存在する²⁾。今回，島根大学医学部付属病院の病歴調査により，高度貧血・意識消失を伴う難治性鼻出血，難治性消化管出血を繰り返したオスラー病の1症例を経験したので報告するとともに，最新の知見について概説する。

症 例

症例：72歳 (2004年現在)，男性
 主訴：難治性鼻出血
 生活歴：日本酒半升/日 (~68歳)，喫煙40本/日 (~68歳)
 家族歴：祖父・次男・三男・孫二人：鼻出血，母：胆石，脳出血
 現病歴：38歳より反復性鼻出血，貧血で時々輸血を受けた。

60歳 (1992) より鼻出血，黒色便を再々認めた。
 62歳頃 (1994) オスラー病と診断。頻回に上部消化管出血を認め，外来で輸血を受けた。意識消失発作にて近医に3-4回入院。

68歳 (2000) 4月，慢性膵炎急性増悪にて近医入院加療。5月，肺炎にて入院中，慢性膵炎増悪，多発性胃潰瘍，高度貧血 (Hb 4.0 g/dl) を来し，6月島根大学附属病院へ転院。内視鏡的逆行性胆道ドレナージ中に大量の鼻出血を来し中止となったが，その後膵炎は軽快し退院した。胃カメラで

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 消化器内科 4) 同 耳鼻咽喉科

連絡先：〒693-0063 出雲市大塚町747-1

おおつかクリニック

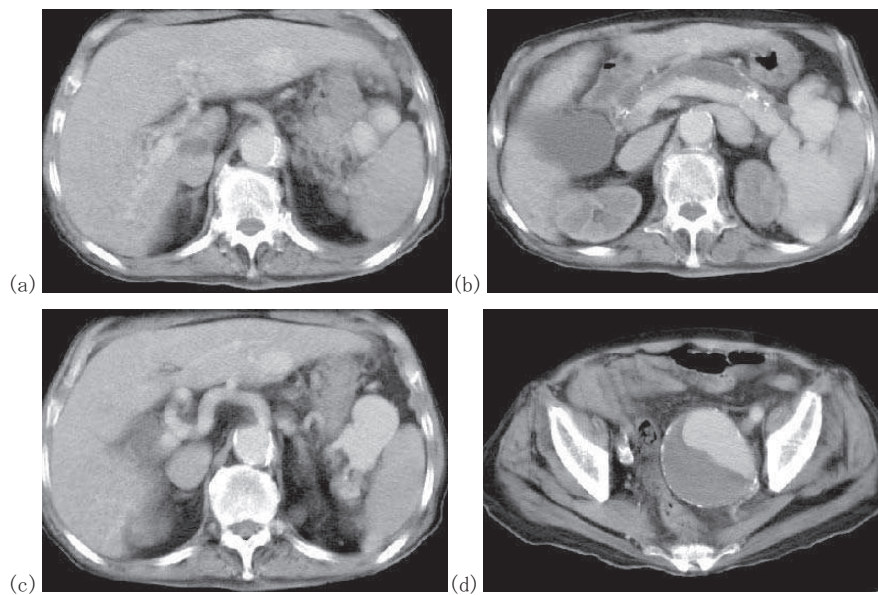


図1 腹部造影 CT

- a : 肝左葉腫大, S3に門脈瘤, 脾腫, gastric varix 疑い
- b : 著明な脾静脈拡張蛇行, 主に spleno-renal shunt に流入
- c : 腹腔動脈蛇行
- d : 左内腸骨動脈瘤, 7 cm径, 壁在血栓

は食道下部～胃体上部に散在する telangiectasia を認め、造影 CT で肝内血管奇形、脾静脈-左腎静脈シャント、左内腸骨動脈瘤を認めた (図1)。

69歳 (2001), 発熱, 高度貧血にて入院 (Hb 3.2 g/dl)。胃カメラで口腔～十二指腸に多数の血管拡張病変と胃体上部大弯側の oozing を認め、輸血が行われた。さらにラクナ梗塞による右不全麻痺を発症したが、出血リスク高く抗血小板薬は投与されなかった。

72歳 (2004), 毎日頻回に鼻出血・黒色便を認め、週一回以上の輸血をうけるも Hb 2.4-5.0 g/dl で推移した。同年8月, 意識消失にて当院救急外来受診。呼吸停止状態で蘇生術を受け、挿管チューブより多量の血液を吸引, 左肺胸水と高度貧血 (Hb 2.9 g/dl), 高アンモニア血症 (NH₃ 152 μg/dl) を認め入院となる (図2)。胃管からは血液は吸引されず, 鼻出血の誤嚥が考えられた。カルバゾクロムスルホン酸 Na, トラネキサ

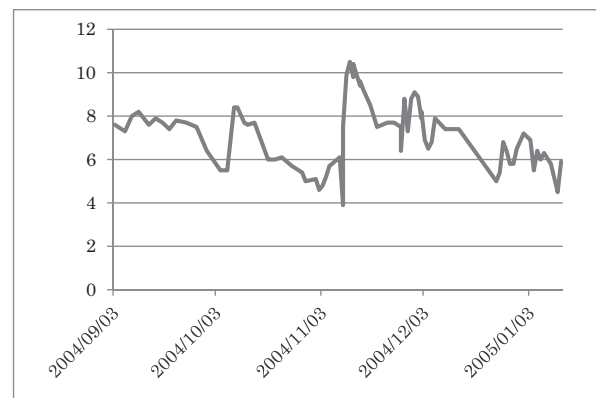
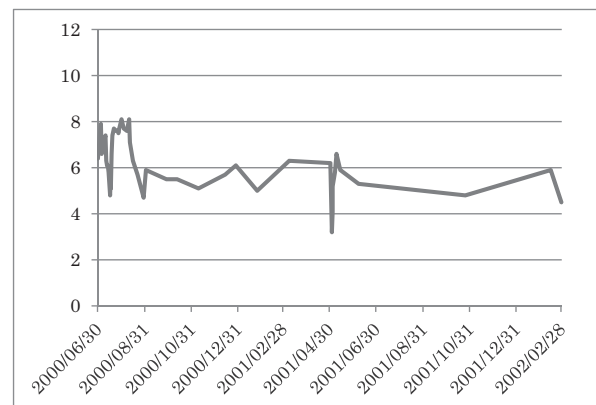


図2 Hbの経過 (g/dL)

ム酸の投与と耳鼻科医によるタンポンガーゼ圧迫でも鼻出血をコントロールできず、血液誤嚥による呼吸不全のため複数回の人工呼吸器管理を要した。さらに胸水精査目的で行った胸腔鏡下胸膜生検時には壁側胸膜、横隔膜表面にも末梢血管拡張所見が散在していた。11月初め、鮮血を吐血し、胃カメラにて胃体中部小弯側に oozing を認めたためアルゴンプラズマ凝固を施行。11月末、径7 cm大の左内腸骨動脈瘤の切迫破裂に対し手術を行った。術後、鼻出血が再増悪したため、血管造影・塞栓術および鼻粘膜焼灼術目的で11月29日当院耳鼻咽喉科へ転科。

〈局所所見〉鼻：左右とも鼻中隔、中鼻甲介の粘膜を中心にびらんおよび毛細血管拡張と鼻中隔彎曲（右に凸）、鼻中隔前方と後方の2ヶ所に穿孔があり、穿孔周囲粘膜を主として鼻粘膜全体からの oozing を認めた。

〈経過〉放射線科にて血管造影・塞栓術施行。左右とも顎動脈の分枝である蝶口蓋動脈末梢に毛細血管拡張様の濃染あり（右が主）、眼窩下動脈を越え、下行口蓋動脈と蝶口蓋動脈の分岐部からスポンゼルを塞栓した。後日全身麻酔下に気管切開術および鼻粘膜電気焼灼術施行（手術1）して退院。しかし、同年12月末、左鼻腔より再出血し止血困難となり、再入院にて左外頸動脈結紮術（舌・顔面両動脈分岐間）施行（手術2）し、気切口からの oozing に対しトラネキサム酸を投与し軽快した。翌年1月、黒色便を認め、鼻出血や上部下部消化管に出血源はなく小腸からの出血が疑われたが、輸血療法による対症的治療の方針となり近医へ転院となった。

考 察

1) HHT1 と HHT2 の特徴と本症例の考察

HHT の Phenotype と Genotype の関係は多く報告されている。Letteboer らの報告では、HHT1 と HHT2 の各病変の頻度はそれぞれ、肺 arteriovenous malformation (AVM) 48.7/5.3 %、脳 AVM 14.6/1.3%、肝内血管奇形 7.6/40.6 %、消化管 telangiectasia 71.8/65.5%、鼻腔病変 95.4/92.6%、口腔病変 79.5/80.8%であった⁴⁾。HHT1 は肺 AVM、脳 AVM、HHT2 は肝内血管奇形が多く、消化管、皮膚粘膜病変は両者に差はないとの報告が多い。鼻出血は、HHT2 で発症年齢が高く重症例が多いとの報告もある⁵⁾。これらの特徴から本症例は遺伝子検査を行っていないが、HHT2 の可能性が高いと考えられる。各病変は加齢とともに高頻度・重症化し、その経過はさまざまである²⁾。脳 AVM は小児期に完成し脳出血の原因となり、肺 AVM は思春期の終わりに完成し奇異性塞栓症、脳膿瘍、肺出血、妊娠女性では妊娠関連死の原因となる。鼻出血は10歳で1/3、20歳までに80%、30歳前には90%が発症し、初発症状として最も多い。消化管血管拡張はHHTの約7割に認め、加齢とともに出血が増悪し、1/4は鉄剤・輸血が必要となる²⁾。Ingrosso らの報告では連続20名のオスラー病患者のカプセル内視鏡検査で、75%に胃十二指腸病変、56%に小腸病変を認めた⁶⁾。本例でも疑われたように、既存病変で説明できない高度貧血例では、カプセル内視鏡による小腸病変の検索が必要と考えられる。さらに本症例では肝血管奇形と脾静脈—左腎静脈シャントが見られた。肝内血管奇形には、肝動脈—肝静脈、肝動脈—門脈、肝静脈—門脈のシャントが存在し、HHTの32~78%に合併する

が、通常は無症状である。約8%が症候性となり、各シャントの優位性とシャント量により高拍出性心不全、門脈圧亢進症（腹水、食道静脈瘤破裂等）、門脈肺高血圧症、肝不全（肝性脳症等）、胆管壁虚血・壊死などが生じる²⁾。本症例に見られた脾静脈-左腎静脈シャントや高アンモニア血症は門脈圧亢進症の存在を示唆し、繰り返す意識消失への関与も疑われる。本例の多飲酒歴とHHT重症化の関連は不明であるが、生活習慣が本疾患の経過に与える影響は今後の重要な研究課題である。HHT Foundation Internationalに参加する666名の患者へのアンケート調査によると、97%の患者に見られる鼻出血に影響を及ぼす因子として低い室内湿度、鼻腔湿潤不足、アルコール摂取、スパイス、サリチル酸類、抗血小板作用を有する食品の摂取が報告されている⁷⁾。

2) 局所療法の有効性と限界

(1) 鼻出血

多くは若年時には治療を要しないが、加齢とともに重症化する。保存的治療として、粘膜湿潤を保つための軟膏塗布やパッキング、局所あるいは全身への女性ホルモン療法、抗線溶療法（トラネキサム酸）が軽症～中等症には有効である。侵襲的治療として焼灼術（電気、レーザー、アルゴンプラズマ、コブレーター）が行われるが、電気凝固は穿孔リスクが高く、現在では他の深達距離の浅い方法が選択される。これは孤立点状病変には短期効果が期待できるが、粘膜全体の出血病変への効果は限定的である。重症例には動脈塞栓術や結紮術が短期的には有効であり、本例では塞栓術よりも結紮術が有効であった。さらに難治例では鼻粘膜皮膚置換術や外鼻腔閉鎖術が検討されるが、本症例のような粘膜全体からの出血例では置換術では被覆しきれないため効果は不十分と考えられ

る²⁾。

(2) 消化管出血

通常、出血病変に対しクリッピング、アルゴンプラズマ凝固による治療が有効であるが、本症例のように治療困難な大出血例、小腸出血例や高度貧血例には手術も考慮される。

(3) 肝血管奇形

多くは無症状で経過し、心不全、門脈圧亢進症、肝不全、食道静脈瘤、胆管炎合併例には一般的な治療がおこなわれる。一部の重症高拍出性心不全や腹部アンギーナを来す例には、シャント血流を減少させるために侵襲的治療が検討される。しかし、肝動脈塞栓術は、高リスク（虚血性胆管炎、肝壊死）、高い再増悪率、低い2年生存率（73%）のため推奨はされていない。重症例では肝移植が選択され、5年生存率は83%と報告されている²⁾。

3) 難治性出血性病変に対する Anti-angiogenic therapy

(1) 抗血管新生療法の有効性と展望

1958年より使用された鎮静・睡眠薬 Thalidomide は、その催奇形性が問題となり生産中止となったが、らい性結節性紅斑、多発性骨髄腫への効果が認められ、2008年日本でも再承認された。1994年 Thalidomide の抗血管新生作用が最初に確認され、1997年 Crohn 病の消化管出血に対する有効性が示された⁸⁾。そして2002年に、消化管出血を伴う HHT と多発性骨髄腫合併例、及び反復性鼻出血を伴う HHT と Epitheloid Leiomyosarcoma 合併例で、HHT の出血性病変に対する Thalidomide の有効性が示された⁸⁾。一方、2005年に HHT 患者の血管内皮細胞増殖因子 (VEGF: vascular endothelial growth factor) の血中濃度上昇と鼻粘膜組織における発現亢進が報告され、2006年に HHT と Malignant Mesothelioma 合

併例に対して、抗腫瘍薬である抗 VEGF 抗体 Bevacizumab が出血および貧血を改善し、肝内シャントと心拍出量を減少したと報告された⁸⁾。本邦における使用経験は文献上ではほとんど見られないが、海外では多くの有効例が報告されている。しかし副作用として血栓症の報告もみられ、本例における位置づけは未だ確立していない。鼻出血に対する Bevacizumab スプレーの有効性について、現在臨床試験中である (ELLIPSE Study)⁸⁾。また、以前より女性ホルモンの有効性が知られているが、最近骨粗鬆症治療薬の選択的エストロゲン受容体調整薬 (SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator) が抗 VEGF 作用を有し、Raloxifene, Bazedoxifene が HHT の出血性病変に有効であると報告された^{9,10)}。このように、抗血管新生作用を有する薬物の全身投与による治療が試みられている一方、近年、HHT 診療に有用なバイオマーカーの検討も進んでいる¹¹⁾。Botella らは、血中 VEGF 濃度が HHT の活動性を反映し、血中 Ang-2 と血中 soluble Endoglin により HHT1 と HHT2 の鑑別が可能と報告した。さらに、HHT に関連する miRNA として miR-27a と miR-205 が注目され

ており、HHT の診断、病変の進展、抗血管新生療法のガイドとしての応用が期待されている¹¹⁾。

(2) 治療ターゲットとしての Capillary-Pericyte Interaction

血管生物学の進歩により、HHT の病変形成の機序が明らかになりつつある。

組織が低酸素・炎症等にさらされると、VEGF がトリガーとなり、壁細胞に被覆され安定化している血管内皮細胞は、Ang-2 産生を介して壁細胞の被覆を減少させ、血管は不安定化する。VEGF は内皮細胞間の接着を弱め、細胞遊走・増殖・管腔形成を促し、新生血管が発芽する。低酸素が改善すると内皮細胞の産生する PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) によって新生血管周囲に壁細胞が集積し、産生亢進した Ang-1 を受けて両者の接着が誘導され、さまざまな調節因子が作用し成熟血管となる (図3)¹²⁾。

TGF β ファミリーのリガンドはそれぞれ I 型 (T β R I) 及び II 型 (T β R II) の 2 種類の受容体に結合し、細胞内転写因子 Smad2/3 をリン酸化してシグナル伝達を行い (TGF β /ALK5/Smad2/3)、内皮細胞の増殖抑制、壁細胞の分化・被覆化を介し血管安定化を促す。一方、TGF β

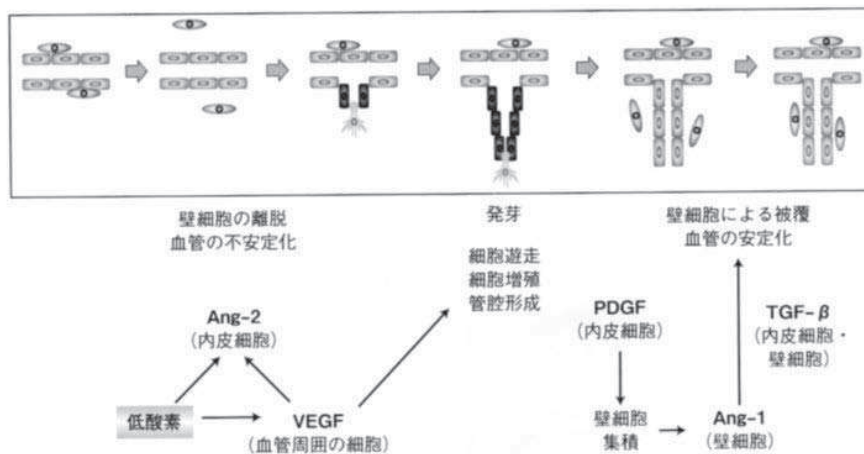


図3 血管新生の調節¹³⁾

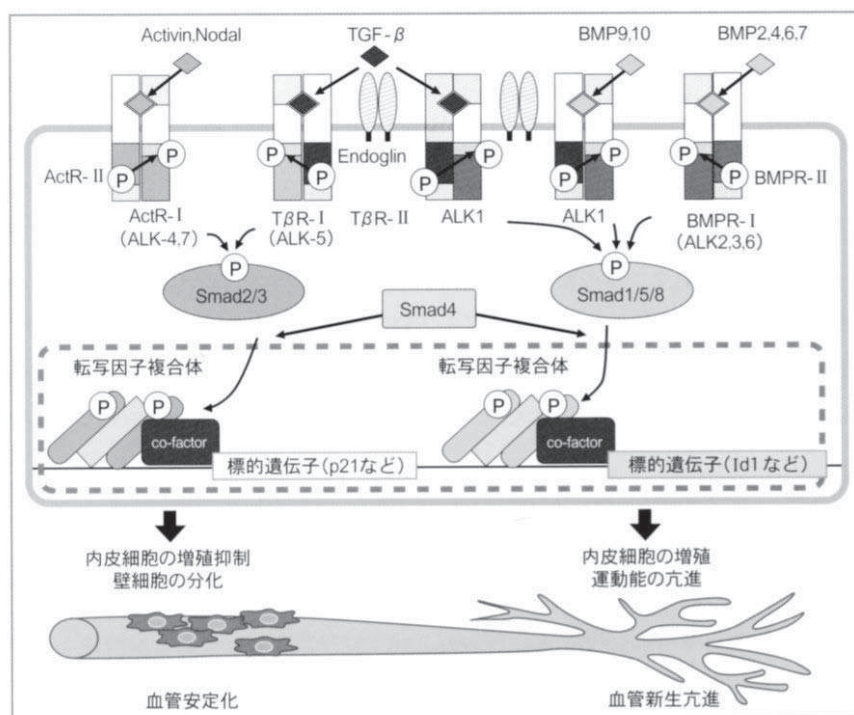


図4 TGFbeta ファミリーシグナルの概要と各 Smad 経路の血管に与える影響¹⁴⁾

は血管内皮細胞特異的な I 型受容体 ALK1 にも結合し Smad1/5/8 をリン酸化してシグナル伝達を行い (TGF β /ALK1/Smad1/5/8), 内皮細胞の増殖・遊走を介して血管新生を促す。III 型受容体である Endoglin は内皮細胞特異的で, 低酸素で発現が亢進し, TGF β /ALK1/Smad1/5/8 にシフトすることで血管新生を促す。さらに最近, リガンド BMP9/10 が ALK1 に親和性が高く ALK1/Smad1/5/8 系を介し血管の安定化に寄与することが明らかとなったが¹³⁾, TGF β と相反する作用となる詳細な機序は分かっていない (図 4)。HHT の原因はこれらのうち I 型受容体 ALK1, III 型受容体 Endoglin と共有型 Smad4 の遺伝子異常である。HHT は, VEGF をはじめとする血管新生シグナルの亢進と TGF β 系, BMP9/10 系による血管成熟・安定化のアンバランスによる血管新生過程の制御不全が本体と考えられる。Thalidomide は, 抗 VEGF 作用を介し

て血管内皮細胞の増殖・遊走を抑制し, さらに壁細胞の集積・分化を促し, 血管成熟安定化をもたらすと考えられている^{14,15)}。SERM も Endoglin と ALK1 の mRNA 発現を亢進し, VEGF 産生を抑制する^{9,10)}。また新たな治療の方向性として, 外的に BMP9/10 を投与し血管安定化を図る試みも研究されている。

結 語

高度貧血・意識消失を伴う難治性鼻出血, 難治性消化管出血を繰り返したオスラー病の 1 症例を経験した。近年, 世界的にオスラー病に関する基礎・臨床研究が進歩し新たな治療の試みもなされつつあるが, 未だ十分な成果を得るには至っていない。全身に及ぶ血管病変に対する抗血管新生療法の可能性に期待するとともに根治的な遺伝子治療の開発にも期待したい。

文 献

- 1) Shovlin CL et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Syndrome). *Am J Med Genet* 91: 66-67, 2000
- 2) 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
- 3) 公受伸之ら, 島根県におけるオスラー病診療に関する現状と課題, 島根医学 第35巻 137-142
- 4) Letteboer TGW, et al. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 43: 371-377. 2006
- 5) Hunter BN et al. An evaluation of the severity and progression of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia 1 versus hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *The Laryngoscope* 2015; .
- 6) Ingrosso M et al. Evidence of small-bowel involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a capsule-endoscopic study. *Endoscopy* 36: 1074-1079. 2004
- 7) Silva BM et al. Lifestyle and dietary influences on nosebleed severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2013;123: 1092-9.
- 8) Ardelean DS et al. Anti-angiogenic therapeutic strategies in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet*. 2015;6: 35
- 9) Albinana V et al. Estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): Effects of raloxifene, on endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. *Thrombosis Haemostasis*. 2010; 103: 525-534.
- 10) Zarrabeitia R et al. Bazedoxifene, a new orphan drug for the treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Thrombosis Haemostasis*. 2016; 115.6
- 11) Botella LM et al. Research on potential biomarkers in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet*. 2015;6: 115
- 12) 入門血管新生学, 血管医学研究推進機構編集, メディカルレビュー社, 2013年
- 13) 血管新生研究の最先端, 佐藤靖史, 高倉伸幸編, 医薬ジャーナル社, 2013年
- 14) Thalgott J et al. Pericytes as targets in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet*. 2015;6: 37
- 15) Lebrin F et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nature Medicine* 2010;14: 420-428.