

## 家族のスクリーニング検査により肺動静脈瘻が確認されたオスラー病の1家系

おお やけ のぶ ゆき なか むら めぐみ  
 公 受 伸 之<sup>1)</sup> 中 村 恩<sup>2)</sup>  
 こ し の かい と た なべ かず あき  
 古 志 野 海 人<sup>3)</sup> 田 邊 一 明<sup>1)</sup>

キーワード：オスラー病，遺伝性出血性毛細血管拡張症，肺動静脈瘻，家族のスクリーニング検査

### 要 旨

オスラー病は，鼻出血，皮膚粘膜毛細血管拡張症，内臓血管病変（肺・脳・肝・消化管等），家族歴の4項目中3項目該当で診断可能な常染色体優性遺伝形式をとる全身性血管疾患である。多彩な病像と低い認知度のため多くは未診断で，重篤なイベントにより初めて診断されることが多い。患者は45歳女性，鼻出血と皮膚粘膜病変は軽微であったが，奇異性脳塞栓を契機に肺動静脈瘻と肝臓動静脈奇形が確認されオスラー病の診断に至り塞栓術を行った。血縁者のスクリーニング検査で18歳の長女に肺動静脈奇形が確認された。合併症回避のため，菌血症を伴う医療行為時の抗生剤投与や日常生活の注意，妊娠出産への備え等について指導を行った。本疾患の合併症予防には，医療者・患者家族・一般住民への啓発による診断率の向上と，家族への積極的な介入が重要である。

### (は じ め に)

オスラー病，遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHT) は，皮膚粘膜の毛細血管拡張症と内臓の動静脈奇形を特徴とする常染色体優性遺伝形式を

とる全身性血管疾患である。頻度は5,000～10,000人に1人とされ，全国で1～2万人，島根県でも100人以上の患者数が推定される。しかし令和2年度特定医療費受給者証所持者数は全国802人，島根県1人であり<sup>1)</sup>，患者総数ではないものの9割以上が未診断であることが推測される。オスラー病はキュラソー診断基準で臨床診断され，（1）自然に繰り返す鼻出血（2）顔面・鼻・口唇・舌・口腔・手指等の多発性毛細血管拡張症（3）内臓病変（脳・肺・肝臓・脊髄の動静脈奇形と消化管毛細血管拡張症）（4）本診断基準に

Nobuyuki OYAKE, et al.

1) 島根大学医学部附属病院循環器内科

2) 島根大学医学部附属病院放射線科

3) 益田赤十字病院循環器内科

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部附属病院循環器内科

よるオスラー病の家族歴, の4項目中3項目以上該当で確実, 2項目で疑い, 1項目で可能性低いと判断する<sup>2)</sup>。重症度は様々で, 軽微な鼻出血以外無症状で生涯を終えるものから, 乳幼児期や妊娠中の突然死, びまん性肺血管奇形, 脳梗塞・脳膿瘍・脳出血等の中枢神経系イベント, 肝臓移植を要する難治性心不全・肺高血圧症・肝不全, 頻回の輸血を要する高度貧血等の重症例まで存在する。その臨床像は同一家系内でも一様でなく, 症状や家族歴から重症合併症の発症を予測することは困難であり, 早期の病変臓器の評価のみがそれを可能にする。最近の研究では, 計画的な病変スクリーニングと管理により生命予後が著明に改善することが示されている<sup>3)</sup>。専門領域が特定されない疾患であるが故に, 診療に携わる全ての医師は積極的に診療連携のハブとなり, 患者と血縁者に適切な情報提供, 指導・ケアを行うことが求められる。

今回, 我々は発端者の肺動静脈瘻の治療とともに, 家族のスクリーニング検査により長女に肺動静脈奇形を確認し, 合併症予防の指導を行うことができたので報告する。

### (症例)

発端者: 45歳 女性

既往歴: アレルギー性鼻炎, 片頭痛

併存疾患: 子宮内膜症に対しジェノゲスト内服中

家族歴: 実父と弟に鼻出血なし。実母(30才から鼻出血, 週3~4回, 鼻粘膜焼灼術), 長男(月2回鼻出血), 長女(年1回鼻出血, 1分で止血)

生活歴: 喫煙歴なし, アルコールは機会飲酒

現病歴: 小児期より0~1回/月程度, 誘因なく鼻出血を自覚していたが, 2~3分で止血し病的との認識はなかった。30歳代にはハーフマラソン



図1 口唇の毛細血管拡張病変(矢印)

に参加していた。20XX-1年10月健診で行った胸部CTで肺動静脈瘻を指摘されたが放置。20XX年4月突然左片麻痺が出現し近医で右脳梗塞と診断, 加療により後遺症なく軽快しエドキサバン30 mg/日を開始した。造影CTにて肺動静脈瘻と多発性肝動静脈奇形も認めオスラー病が疑われた。オスラー病患者会のホームページを閲覧し当院での加療を希望され紹介となった。

現症: 身長155.1 cm, 体重59.5 kg, 血圧105/70, 脈拍76/分, 眼球結膜貧血なし, SPO<sub>2</sub>94%, 皮膚粘膜の毛細血管拡張病変は下口唇に一か所のみ(図1)。バチ指なし, 心・肺異常なし, 下腿浮腫なし, 麻痺なし。



図2 胸部単純レントゲン  
CTR 51.5%. 右肺門部腫瘤状陰影を認める

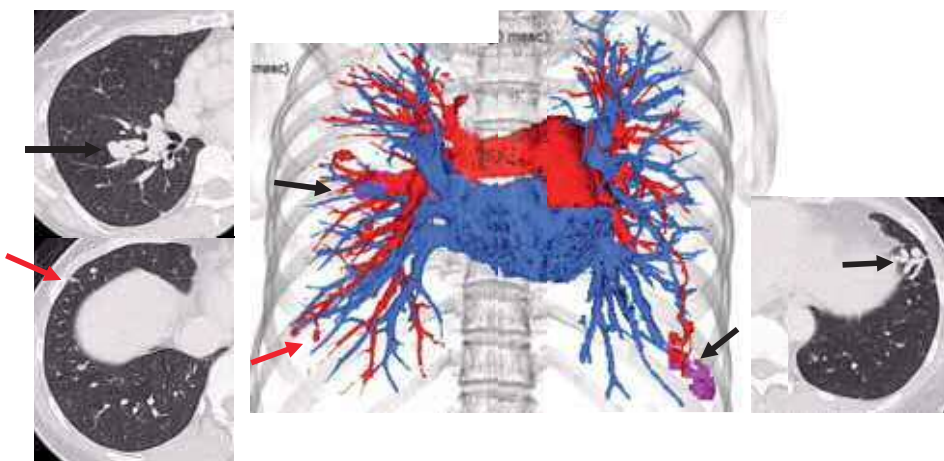


図3 胸部造影CT

右S6に流入動脈径5 mmの肺動静脈瘻(矢印, 黒実線), 左S4,5は流入動脈径3 mm(矢印, 黒点線), 右下葉にも微小病変を認める(矢印, 赤実線).

経過: 明確なオスラー病の家族歴はないが, 実母の鼻出血は本疾患を疑うものであった。皮膚粘膜病変は口唇に単発に認め, 鼻出血は軽微であるがオスラー病に特徴的であった。血液検査では肝機能・腎機能・糖代謝・凝固能に異常なく, 軽度鉄欠乏性貧血(Hb 11.8 g/dL, Fe 54  $\mu$ g/dL, Ferritin 4 ng/mL, TIBC 382  $\mu$ g/dL)を認め, 便潜血陰性で胃カメラ異常なく, 鼻出血と月経の関与が疑われた。動脈血液ガス分析はpH 7.425, PaO<sub>2</sub> 83.3 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 30.6 mmHg, 胸部単純レントゲンでは右中肺野に腫瘤陰影(図2), 胸部単純CTでは右S6と左S4,5に流入動脈径が

それぞれ5 mmと3 mmの肺動静脈瘻を認め(図3), 肺血流シンチによるシャント率は23%であった。奇異性脳塞栓を発症しており, 塞栓術の適応と考えられた。下肢静脈エコーで血栓を認めず。腹部造影CTでは多数の肝内動静脈シャントと固有肝動脈の拡張を認め, シャントによる高流量を示唆した(図4)。心臓超音波検査では左房, 左室, 右房拡大(LVDd 53 mm, LAVI 45 mL/m<sup>2</sup>)と血漿BNP濃度軽度上昇(57 pg/mL)を認め, シャントによる心容量負荷を示唆した。また, 血中アンモニア濃度(134  $\mu$ g/dL)と血清マンガニン濃度(3.8  $\mu$ g/dL)上昇, 頭部単純MRI

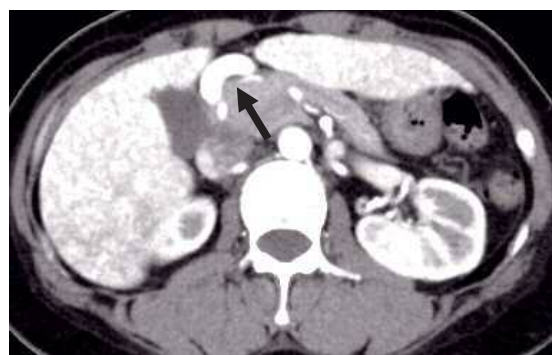


図4 腹部dynamic造影CT

左: 多数のAV shuntによる肝静脈早期造影効果を認める(矢印, 実線).  
右: 固有肝動脈は10.6 mmに拡張し血流の増加を示唆する(矢印, 点線).

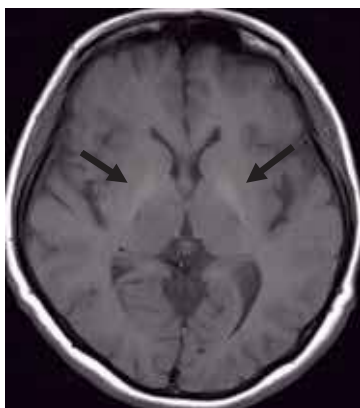


図5 頭部MRI T1強調画像  
淡蒼球の高信号(矢印)を認める

T1強調画像による淡蒼球の高信号(図5)は肝内門脈静脈シャントの存在を示唆した。脳血管奇形は認めなかった。

以上よりオスラー病と診断し、20XX年8月右S6病変に対しDELTA FILL 9 mm×35 cm, 4 mm×15 cm, 3 mm×12 cmを用いてコイル塞栓術を行った。SPO<sub>2</sub>は94%から術直後には96%に改善、左S4, 5の病変は経過観察とし抗凝固療法を継続した。術前後の心エコーでは肺高血圧症は否定的であった。

家族への対応：母親、弟、長男に対し肺と脳病変

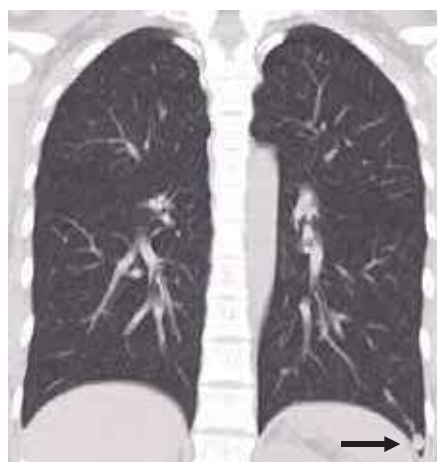


図6 長女：胸部単純CT  
左下葉S9に流入動脈径2 mmの肺動静脈瘻を認める(矢印)

の検査を勧めた。胸部単純CTは異常なく、頭部MRIは希望されなかった。経過中、弟が脳出血を発症した(詳細不明)。20XX+2年、長女の高校卒業を機に胸部単純CTと頭部単純MRIを施行し、肺動静脈瘻を確認した(図6)。流入動脈径3 mm以下であり定期的フォローの方針とし、1~2年後の再検査、妊娠出産リスクと事前の治療適応の再評価、産後フォローの必要性を説明した。ガイドラインに従い、奇異性塞栓症予防のため、菌血症をきたす医療処置時の抗生剤投与(抜歯等)、日常の口腔ケア、静脈注射時の空気混入回避、スキューバダイビング禁止を指示し、当院のオスラー病相談窓口を紹介した。

#### (考 察)

本症例は奇異性脳塞栓を契機に肺動静脈瘻が確認され、呼吸器内科医によりオスラー病が疑われ診断に至った。オスラー病の診断率は世界的にも極めて低く、重篤なイベントをきっかけに始めて診断されるケースが多い。患者会メンバーを対象にした調査では、症状の自覚から診断までの期間は8.8±10.9年、要した医療機関は2.4±1.8施設、3割は3施設以上要した<sup>4)</sup>。オスラー病の重症化を防ぐには、関連診療科における診断率向上と適切な病変管理が必須である。

鼻出血は平均12歳で初発するが、この時期に耳鼻科や小児科で診断されることは少ない。2020年米国耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会鼻出血診療ガイドラインでは、両側の繰り返す鼻出血や家族歴を有する患者に対し、オスラー病の診断のため鼻・口腔粘膜の毛細血管拡張の観察と専門医への紹介を考慮すべきとしている<sup>5)</sup>。重症度は年齢依存性であり、若年者において鼻出血が軽度であることはオスラー病を否定する根拠にはならない。本例

も当初は病的との自覚はなく「鼻出血なし」と申告しており、問診の際は注意を要する。

肺動静脈瘻は偶発的あるいは奇異性塞栓症や呼吸器症状の精査の過程で呼吸器科・循環器科・放射線科で確認されるが、オスラー病の診断に至ることは多くない。オスラー病は4～5割に肺病変を認め、一方肺動静脈奇形の多くはオスラー病関連とも言われ、2017年英国胸部疾患学会ステートメントでは肺動静脈瘻を有する患者のオスラー病精査は必須としている<sup>6)</sup>。ハイリスク病変であり、血縁者にはできるだけ早期の検査を推奨している<sup>7)</sup>。

一部の患者は、原因不明の鉄欠乏性貧血で一般内科や血液内科、消化器科を受診する。2021年英国消化器病学会ガイドラインでは、その原因として消化管 angiodysplasia からの持続性出血をあげ、鉄剤治療後も繰り返す場合は小腸病変も疑いカプセル内視鏡まで推奨している<sup>8)</sup>。オスラー病の消化管病変の頻度は7～8割、臨床上問題となるのは1～2割で、小腸単独病変も存在する<sup>9)</sup>。一方、検診で行った胃カメラの9.8%に angiodysplasia を認め、そのうち2.2%がオスラー病疑いとの報告もあり、消化管 angiodysplasia から本疾患を疑うことも重要である<sup>10)</sup>。

心不全・肺高血圧症を有する患者の中には、背景にオスラー病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、肝内門脈肝静脈シャントによる門脈性肺高血圧症、肝内動静脈シャントによる高心拍出性心不全などが混在した複雑な血行動態が潜在している場合がある<sup>11)</sup>。Mayo Clinic の検討では高心拍出性心不全120人中8人 (7%) がオスラー病であった<sup>12)</sup>。遺伝性 PAH の原因遺伝子 ALK1 と ENG はオスラー病の主たる原因遺伝子でもあるが、必ずしも PAH の家族歴が存在するわけで

なく、特発性と思われる患者もオスラー病を鑑別すべきである。また、治療中に high output となる場合はオスラー病を考慮する。

脳動静脈奇形は乳児期から痙攣・脳出血・頭痛として発症し脳神経科を受診する。表在性多発性病変が多く、MRI は脳全体を撮像し末梢病変の見逃しを避ける必要がある。

本症例の長女の場合、自覚症状は乏しかったがスクリーニング検査で肺病変が明らかとなり、リスク回避のための情報提供を行うことができた。ガイドラインでは、小児期における診断基準の精度の低さを考慮し、患者の子供は遺伝子検査で否定されない限りオスラー病疑いとして扱い、早期の脳・肺病変の検査を推奨している<sup>7)</sup>。無症状の幼少期から深刻な合併症リスクを有する本疾患では、血縁者の検査は直面する課題である。リスクの高い肺・脳病変の定期検査を全員に行っていく方法と、家系の mutation を明らかにし保因者にのみ行う方法があり、世代を超えて対応するには後者が望ましい。日本では2020年よりオスラー病の遺伝子検査が保険収載されたが、患者・家族が抱く心理的ハードルは決して低くはない。臨床遺伝専門医との連携を通じ、遺伝子検査の特殊性と検査フォローの限界も十分説明した上で患者の自己決定を支援すると共に、長期にわたるサポートが重要と考える。

## (結 語)

オスラー病発端者の家族のスクリーニング検査にて子供の肺病変を早期発見し、将来の合併症を回避する指導が可能となった症例を経験した。オスラー病の診断率改善と合併症予防には、医療者の認知度向上と診療科連携、血縁者への積極的な介入が必須である。

島根大学附属病院では以下の特殊外来と新たに相談窓口を設置し、パラメディカルや一般市民も含め幅広く相談に対応します。

島根大学附属病院オスラー病外来：第2水曜日午後（要予約）

オスラー病相談窓口：島根大学医学部循環器内科  
公受伸之

電話（資料室）：0853-20-2249

メールアドレス：jakoten6@med.shimane-u.ac.jp

## 参 考 文 献

- 1) 難病情報センター, 特定医療費(指定難病)受給者症所持者数 令和2年度. [www.nanbyou.or.jp/entry/5354](http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354)
- 2) 小宮山雅樹. 遺伝性出血性毛細血管拡張症. 脳卒中の外科 2015; 43:193-200.
- 3) Gussem EM, Kroon S, Hosman AE, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) and Survival: The Importance of Systematic Screening and Treatment in HHT Centers of Excellence. *J Clin Med.* 2020; 9: 3581.
- 4) Arai N, Akiyama T. A questionnaire-based survey to evaluate and improve the current HHT medical and social condition in Japan. *Sur Neurol Int.* 2020; 11: 323.
- 5) Tunkel DE, Anne S, Payne SC, et al. Clinical Practice Guideline: Nosebleed (Epistaxis). *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2020; 162(1S): S1-S 38.
- 6) Shovlin CL, et al. British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Thorax.* 2017; 72: 1154-1163.
- 7) Faughnan ME, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Int Med.* 2020; 173: 989-1001.
- 8) Snook J, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut.* 2021; 70: 2030-2051.
- 9) 公受伸之. 遺伝性出血性末梢血管拡張症. 日本臨床80巻増刊号7「小腸疾患」. 323-327.
- 10) Notsu T, et al. Prevalence of Angiodysplasia Detected in Upper Gastrointestinal Endoscopic Examinations. *Cureus.* 2021; 13: e 14353.
- 11) Revus S, et al. Pulmonary hypertension subtypes associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia: Haemodynamic profiles and survival probability. *PLoS One.* 2017; 12: e 0184227.
- 12) Reddy YNV, et al. High-Output Heart Failure: A 15-Year Experience. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 473-482.