

〔症例報告〕 鼻出血を主訴としたオスラー病の2症例

平 賀 幸 弘* 林 崎 勝 武* 片 橋 立 秋*
金 子 敏 郎*

(昭和63年3月31日受付)

Key words: オスラー病, 全身性血管形成異常症, 鼻出血

はじめに

鼻出血の止血は耳鼻科医のもっとも得意とする処置の一つである。しかしながら、このような耳鼻科医をも悩ませる頑固な鼻出血を来す疾患の一つにオスラー病 (Osler's disease) がある。本症は遺伝性出血性毛細血管拡張症という別名を有し、鼻出血を主症状の一つとする特異的な疾患であるが、最近になってその本態が全身性血管形成異常症であることが明らかとなり注目を浴びている。

今回我々は鼻出血を主訴とするオスラー病の2例を経験したので報告する。

症 例 1

T. S., 53歳, 男性

主訴: 鼻出血および下口唇よりの出血。

現症歴: 幼少時より少量の左鼻出血が反復し、耳鼻咽喉科を受診するも鼻中隔の変形を指摘されるのみであった。昭和54年秋多量の左鼻出血あり、某耳鼻咽喉科医院を受診しキーセルパツハ部よりの出血を電気凝固にて止血される。同じ頃より食事中下口唇からの出血も起った。以来同部より頻回に出血しており、その度に電気凝固および硝酸銀塗布によって止血された。昭和55年6月再び大量の左鼻出血あり、同耳鼻咽喉科にて止血される。昭和55年8月25日鼻出血および下口唇よりの出血の治療を希望して、千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉科を受診した。昭和55年6月以来鉄剤を内服している。

既往歴: 33歳の時胃潰瘍の手術を受けたこと以外特記すべきことはない。

現症: 下口唇, 下顎, 舌尖部に毛細血管拡張を認めた

(図1)。鼻内所見では、鼻中隔には頻回の電気凝固のためか毛細血管拡張はなかった。他に特異的所見はみられなかった。

家族歴: 患者の祖母より娘まで各世代に男女差なく鼻出血傾向がみられ、3人に毛細血管拡張がみられた(図2)。

検査所見: 血液所見, 凝固・出血時間に異常なく、他の検査にも異常はみられなかった。

治療および経過: 本患者に対して、入院後第4, 5, 6日目に各々2分間下口唇および舌尖部に液体窒素を用いた凍結手術を行った。その他内服として抗プラスミン剤およびビタミンCを投与した。この結果、下口唇および舌尖部の毛細血管拡張の消失をみたため退院となり経

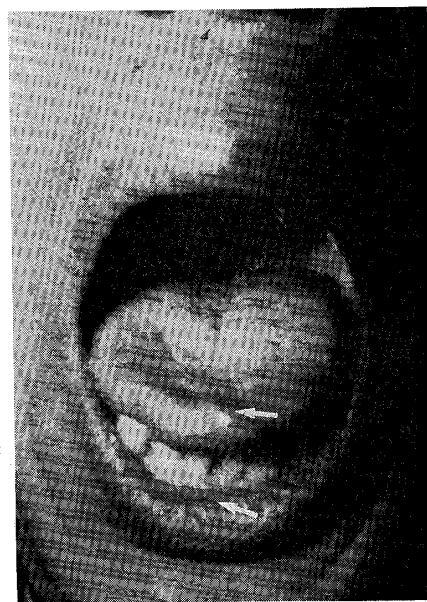


図 1. 舌および下口唇の毛細血管拡張 (症例1)

* 千葉大学医学部耳鼻咽喉科学講座

Yukihiro HIRAGA, Katsutake HAYASAKI, Tatsuaki KATAHASHI, Toshio KANEKO: Epistaxis as the Presenting Manifestation of Two Cases of Osler's Disease.

Department of Otolaryngology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

Received for publication, March 31, 1987.

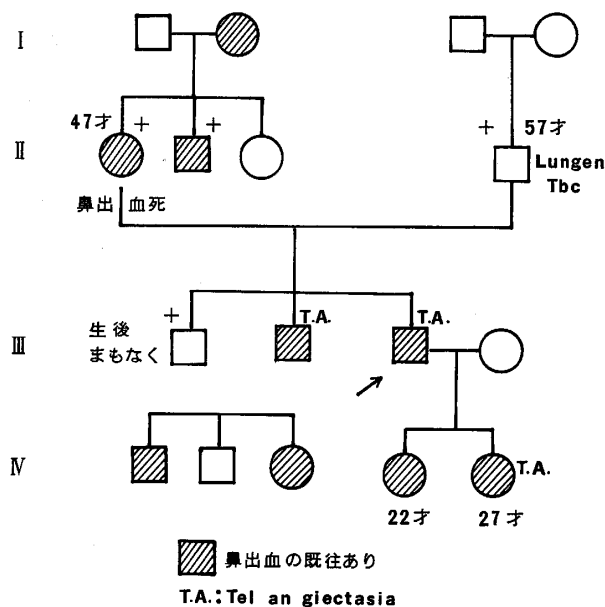


図 2. 家系図 (症例 1)

過観察中である。現在も時々鼻出血が起るが、自身でスポンゼルを鼻内に挿入することにより、容易に止血するとのことである。

症 例 2

S. T., 62歳, 男性

主訴: 両側鼻出血

現病歴: 小学校の頃より両側鼻出血が頻発し, 耳鼻咽喉科医院に通院していた。一時軽快したが45, 46歳ごろから再び右鼻出血をみるようになった。昭和53年某大学病院耳鼻咽喉科において右鼻内の電気凝固を受け止血していたが, 昭和56年ごろより再度右鼻出血が出現し, 同大学病院に通院していた。患者自身の都合により, 千葉大学附属病院耳鼻咽喉科を紹介され受診する。

既往歴: 昭和20年腸チフスに罹患した以外特記すべき



図 3. 鼻前庭および鼻尖部の毛細血管拡張 (症例 2)

ことはない。

現症: 鼻前庭, 鼻中隔, 鼻尖部および下口唇に毛細血管拡張を認めた (図3)。下口唇の毛細血管拡張は硝子圧で赤色調は完全には消褪しなかった (図4)。他に特異的な所見はみられなかった。

一般検査: 血液所見に異常は認められなかった。他の検査も正常であった。

病理組織学的検査: 鼻前庭部より採取した組織においては, 表皮直下に末梢血管の増殖と拡張がみられ, 血管壁は一層の内皮細胞で囲まれていた。また周囲の間質の弾力繊維の減少がみられた (図5)。

家族歴: 患者の母親に生前鼻出血および毛細血管拡張が認められ, 長兄, 長女に頻回の鼻出血があったことが判明した (図6)。

治療および経過: 本症例は当院来院時に既に症状は軽快しており, 止血剤の投与のみが行なわれた。現在鼻出血は報告されていない。



図 4. 下口唇の毛細血管拡張の硝子圧所見 (症例 2)

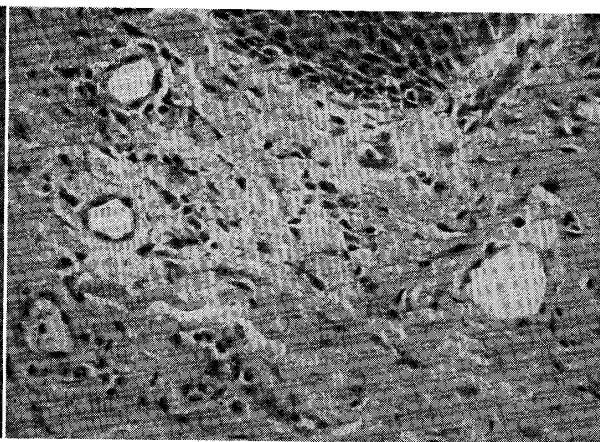


図 5. 鼻前庭部より採取したオスラー病の病理組織所見 (症例 2) 倍率×200

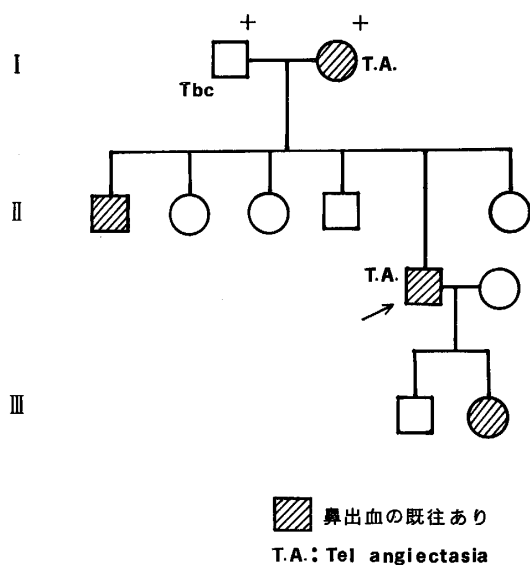


図 6. 家系図 (症例 2)

考 察

オスラー病は遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT) あるいは Rendu-Osler-Weber 病ともいわれ、家族性発症、多発性毛細血管拡張および同部位の易出血性を三徴とする疾患である。1865年 Babington¹⁾ が鼻出血を来す特徴ある疾患として報告したのち、1901年 Osler²⁾ がこれを詳細に記載したためオスラー病と一般に呼ばれるようになった。以来欧米においては 300 家系以上の報告がみられるが、一方わが国においては 1942年の大久保の 2 症例³⁾ 以来 78 家系 163 症例が報告されている⁴⁾。

本症の診断は、前述の三徴が揃えば確定となる。家族性発症について、遺伝形式はいずれの報告においても単純性常染色体優性遺伝である。川本ら⁴⁾ はオスラー病の 4 世代にわたる一家系 129 名を調べた。このうち罹病者は 30 名で男女比は 1 : 1.5 であり、年齢が増すに従って罹病者の頻度は増していた。さらに彼らは罹病者の HLA 抗原のタイピングを行い、8 名中 6 名が haplotype A2Bw35 であり、オスラー病の遺伝因子と HLA との関連を示唆した。本症例においても、判明した各世代に男女差なく鼻出血の既往または毛細血管拡張が家族性にみられ、上述の遺伝形式が示唆された。

毛細血管拡張 (telangiectasia) は、直径 2 ~ 4 mm の点状出血斑様であり境界は鮮明で周囲よりやや隆起している。組織学的には表皮直下の真皮にみられる一層の内皮細胞に囲まれた拡張した血管である。Menefee ら⁵⁾ は電子顕微鏡を用いてこの組織を観察した結果、拡張した細静脈の内皮細胞の特徴的なダメージと壊死をみいだした。また、結合組織中には出血がみられこれは細静脈より

の漏洩であった。一方発生部位は Stecker ら⁶⁾ の 102 例の経験では、全症例の鼻腔内に毛細血管拡張がみられた。その部位は主に鼻中隔および下鼻甲介前端であった。また口唇・舌には 60%、歯肉・頬粘膜 20%、口蓋 18%、咽頭 11%、顔面・外耳道 60%、手指 28%、体幹 14% さらに胃・消化管 3% に毛細血管拡張がみられたことを報告している。本症例においても毛細血管拡張は鼻内、口唇、下顎部にみもめられた。また、症例 1 の患者の胃潰瘍手術の既往は本症の胃病変であった可能性も考えられる。近年診断技術の進歩により消化管病変の報告は増加しており、住友ら⁷⁾ は内視鏡検査を実施した 9 例全例の消化管に毛細血管拡張病変を認めたと報告している。さらに症例が増えるに従って病変部は全身に及んでいる。なかでも pulmonary arteriovenous fistula および心疾患と本症の合併は近年数多く報告されている⁸⁾。また、Göthlin ら⁹⁾ は肝毛細血管拡張症とその治療法を示した。Kitchens ら¹⁰⁾ は尿路系の本症を報告し、慢性の無痛性血尿に対する注意を喚起している。さらに Sobel ら¹¹⁾ は、オスラー病の患者の 1/3 に中枢神経症状がみられその病変を詳細に報告している。このように本症は全身に病変がみられ全身性血管形成異常症であることが判明し、その重要性が注目されて来ている。本症例では鼻内・口腔以外に異常はみられなかったが、精査することによって全身の病変が見つかる可能性もあると考えられる。

毛細血管拡張病変の易出血性はその部位の構造による。すなわち同部位は小動・静脈により豊富に血液の供給をうけるため、それを取り囲む病的な内皮細胞に対して軽度の損傷があっても多量の出血となる。しかも弾性線維に欠けるため収縮せず出血を増すことになる。一方、血液凝固系には異常をみた報告は少ない。しかし渡辺ら¹²⁾ は病変部の組織線溶活性の亢進を報告しており、これが易出血性を高めていると考えられる。本症の初発症状に小児の鼻出血が多いのは、上述の構造的理由に加えて爪による損傷の機会が多いからであろう。このような易出血性によって患者は高度の貧血に陥ることもある。出血死は 2 ~ 4% の頻度で報告されている⁶⁾。

本症において鼻出血が既往歴として 80 ~ 90% にみられること⁶⁾ は諸家において一致している。さらに Reilly ら¹³⁾ は初発症状として鼻出血が 51% にみられ、しかもその 30% が 10 代に発症することを報告している。本症例においてもいずれも初発症状として小児期に鼻出血がみられ頑固にこれを繰り返す、しかも家族性がみられオスラー病であることを示唆していた。常にオスラー病を念頭において鼻出血の治療をしていれば本症の診断は容易で

あるにもかかわらず、わが国における耳鼻咽喉科医による報告は1961年の山中¹⁴⁾をはじめとして30例に満たない。一方オスラー病の病変部が皮膚・粘膜のみならず心臓、中枢神経など重要臓器にも及ぶことが明らかとなり、オスラー病の早期の確実な診断が必要となってきた。このことから、頑固な反復する鼻出血に対しては細心の注意を払う必要がある。

本症による鼻出血の治療法を表1に示した。局所療法ではいずれも一時的な止血を見るにすぎない。しかしながら、本症例において口唇に凍結療法を用い十分な止血

表 1. オスラー病における鼻出血の治療

1. 局所療法
薬剤塗布 (硝酸銀, エピネフリン)
電気凝固・焼灼
凍結療法
放射線療法
圧迫
2. 全身療法
止血剤投与
ホルモン療法 (estrogen & progesterone)
3. 外科的療法
血管結紮
鼻中隔粘膜剝離, 鼻中隔除去
皮膚移植

効果をみたことから、鼻内にも細いプローブを用い凍結を繰り返すことによって有効な治療が可能であろう。ホルモン療法である Estrogen-Progesterone の全身投与については多くの報告がある。伊藤ら¹⁵⁾、Flessa ら¹⁶⁾はこの治療法により鼻出血の劇的な消失を報告している。

Menetee ら⁹⁾はホルモン療法後に病変部を電顕的に調べ、内皮細胞の壊死の改善と血管拡張の消失を明らかにした。外科的治療法については欧米において数多く報告されているが、鼻内への皮膚移植については毛細血管拡張の再発をみている。これを防ぐためには粘膜を剝離するさいに骨・軟骨膜を同時に除去する必要がある¹⁷⁾。

何れにしても本症の鼻出血には未だ決定的な治療法はなく、いくつかの方法を併用して行う必要があると考えられる。

おわりに

鼻出血を主訴としたオスラー病の2症例を報告し文献的考察を加えた。また全身性血管形成異常であり早期診断が必要となっている本症の初発症状に頑固な鼻出血が見られることを強調した。

本論文の要旨は第12回及び第22回日本耳鼻咽喉科学会千葉地方部会学術講演会において発表した。

文 献

- 1) Babington, B. G.: Hereditary epistaxis. *Lancet* 2, 362-363, 1865.
- 2) Osler, W.: On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull. Hopkins Hosp.* 12, 333-337, 1901.
- 3) 大久保 滉: オスラー氏病 (遺伝性出血性血管拡張症) の症例. *日血誌* 43, 92-93, 1942.
- 4) 川本 充, 他: Osler 氏病の家系調査. *臨床と研究* 59, 166-171, 1982.
- 5) Menefee, M. G., Flessa, H. C., Glueck, H. I. and Hogg, S. P.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). *Arch. Otolaryngol.* 101, 246-255, 1975.
- 6) Stecker, R. H. and Lake, G. F.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Review of 102 cases and presentation of an innovation to septodermoplasty. *Arch. Otolaryngol.* 82, 522-526, 1965.
- 7) 住友辰次, 他: Osler 病の家系12症例—胃鏡, 肝機能所見について. *日内会誌* 63, 1203-1210, 1974.
- 8) Baranda, M. M., Perez, M., DeAndres, J., DeLaHoz, C., Mario, J. and Agnirre, C.: High out-put congestive heart failure as first manifestation of Osler-Weber-Rendu disease. *Angiology*, Sept. 568-576, 1984.
- 9) Goethlin, J. H., Nordgard, K., Jonsson, K. and Nyman, U.: Hepatic telangiectasia in Osler's disease treated with arterial embolization. Report of 2 cases. *Eur. J. Radiol.* 2, 27-30, 1982.
- 10) Kitchens, C. S. and Lottenberg, R.: Chronic painless hematuria and urethral bleeding as the presenting manifestations of Osler-Weber-Rendu disease. *J. Urol.* 116, 681-682, 1976.
- 11) Sobel, D. and Norman, D.: CNS manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJNR* 5, 569-573, 1984.
- 12) 渡辺三枝, 他: 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Osler 病) —病変血管部の組織線溶活性について. *日皮会誌* 95, 11-16, 1985.
- 13) Reilly, P. J. and Nastrart, T. T.: Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Gastroenterol.* 79, 363-367, 1984.
- 14) 山中康正: Osler 氏病症例. *耳鼻臨床* 54, 965-968, 1961.
- 15) 伊藤粹子, 他: Estrogen-Progesterone 合剤が

鼻出血に著効した遺伝性出血性毛細血管拡張症の2例. 臨床血液 23, 1205-1210, 1982.

- 16) Flessa, H. C. and Glueck, H. I.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): Management of epistaxis in nine patients using systemic hormone

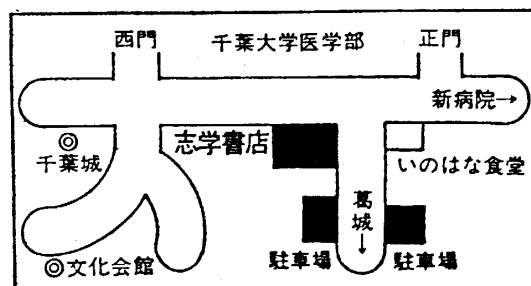
therapy. Arch. Otolaryngol. 103, 148-151, 1977.

- 17) Saunders, W.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Effective treatment of epistaxis by septal dermoplasty. Acta Otolaryngol. 58, 497-502, 1964.

医学書のご用命はすぐに間に合う当店へ!!

営業時間

平日 AM 9:00~PM7:00
土曜日 AM 9:00~PM5:00



株式会社 志学書店

〒280 千葉市亥鼻2丁目2番5号(千葉大学医学部正門前)
電話 0472 (24) 7111 (代表)