

臨床懇話会

第 499 回東京医科大学臨床懇話会

肝内血管異常を主徴としたオスラー病

Osler's disease with vascular abnormality in the liver

司 会：杉本 勝俊 准教授
担 当：東京医科大学消化器内科学分野
関連診療科：東京医科大学病院遺伝子診療センター
東京医科大学病院放射線科
東京医科大学病院耳鼻咽喉科

杉本（司会）：皆さん、よろしくお願ひします。今回は、肝血管病変を主徴としたオスラー病について、皆さんとディスカッションできればと思います。

司会進行は消化器内科の杉本が務めたいと思います。

オスラー病は、別名「遺伝性出血性毛細血管拡張症」と呼ばれています。この名のとおり遺伝性疾患であり、全身に毛細血管の拡張が出現する疾患です。主訴としては鼻出血が最も多いということです。

そこで、今回は、当院の耳鼻科、放射線科及び遺伝子診療センターの先生方にもご参集いただき、本症例についてさまざまな観点からご意見をいただきたいと思ひます。

それでは、まず、本症例の症例提示から開始したいと思ひます。

それでは、消化器内科の高橋先生、よろしくお願ひいたします。

オスラー病の症例提示

高橋（消化器内科）：消化器内科、高橋宏史と申します。よろしくお願ひします。

それでは、肝内血管異常を主徴候としたオスラー病について、症例提示をさせていただきます。

症例は 50 歳の女性です。自覚症状は特になく、既往歴、嗜好歴、常用薬は記載のとおりです。家族

歴としては、家族内でのオスラー病、鼻出血を含む易出血傾向のエピソードはありませんでした。

現病歴です。

2019 年 1 月に健康診断を実施した際に、腹部超音波検査で肝内胆管の拡張を指摘され、同年 3 月に近医を受診しました。

胸腹骨盤部単純・造影 CT 画像検査で肝内胆管拡張及び胆管閉塞を疑う所見や肺動静脈奇形は認めませんでした。肝内と膈尾部に血管シャントを認めたことから、オスラー病疑いで精査目的に当科紹介となりました。なお、ご本人は、鼻出血を 1 日 1 回ほど認めていたとのことですが、15 分程度の圧迫で止血されており、前年度に施行した上部消化管内視鏡検査では、食道胃静脈瘤、門脈圧亢進性胃症、胃内の血管拡張は認めませんでした。

入院時の身体所見です。

特記すべき異常所見は認めず、明らかな毛細血管拡張はありませんでした。

入院時血液生化学検査所見です。

こちらも特記すべき異常所見は認めませんでした。

腹部超音波検査では、肝内に発達した肝動脈を認めました。

造影 CT 検査でも、動脈相から肝静脈が描出され、肝内の血管シャントの存在が示唆されました。

EOB 造影 MRI では、拡張した肝動脈から AP シャントを伴っているものと考えられ、肝実質にはチクワ状濃染を呈する結節も複数認めました。結節は、血流障害に伴う過形成結節と考えられました。

頭部 MRI・MRA では、脳動脈奇形は認めず、肝性脳症を疑う所見もなかったものの、淡蒼球に高信号を認め、PV シャントによる高アンモニア血症の存在が示唆されました。

肝内の血管シャント、多発肝内結節といった血管病変を複数認めており、オスラー病などの血管異常の基礎疾患を疑い、肝生検を施行しました。

病理組織像では、明らかな動静脈奇形の存在は確認されませんでした。門脈域と中心静脈との間に拡張した毛細血管様の血管を認め、肝静脈も拡張していました。肝生検では明らかな動静脈奇形の存在は確認されなかったものの、何らかの血行動態異常が疑われる結果でした。

これまでの結果から、肝生検が終了した時点では、オスラー病の診断基準の4項目中2項目のみ該当し、確信例とはならず、疑信例であったことから、遺伝学的検査の実施をご本人に提案し、実施しました。その結果、ACVRL1 に変異を認め、確定診断となりました。

オスラー病とは

ここで、オスラー病についてです。

先ほど杉本先生が述べられたように、オスラー病は別名「遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT)」と称され、反復する鼻出血、皮膚粘膜の末梢血管拡張、動静脈奇形、常染色体優性遺伝を4徴候とする全身性血管疾患です。

欧米における遺伝疫学調査では、1万人に1人と報告されています。日本の疫学としては、その有病率は、5,000~8,000人に1人と報告されています。常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、男女に関係なく50%の確率で子どもに伝達されます。

症状としては、皮膚・粘膜病変はHHT type1とHHT type2の両型とも高率に合併していますが、肺動静脈瘻、脳動静脈奇形はHHT1に多く、肝動静脈瘻はHHT2に多いとされています。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多臓器疾患であるために、臨床症状が極めて多く、患者は内科のみならず、脳外科、耳鼻咽喉科、小児科、皮膚科、歯科など、多岐にわたる診療科を

受診します。その多彩な症状により診断に難渋することもあります。各病変を診察する医師が診断にたどり着くかどうかは患者の予後を大きく左右することを認識しておかなくてはなりません。

その理由として、オスラー病による死亡率は2~4%とされ、日本において死因としては、脳膿瘍や敗血症、肝性脳症が報告されていますが、その一方で、本症における多くの血管病変は、血管内塞栓術、レーザー治療などにより治療可能になってきており、脳膿瘍や敗血症、肝不全などの重篤な合併症が併発しなければ、予後は比較的良好になってきているためです。

また、肝硬変を認めた89例の解析では、高拍出性心不全、門脈圧亢進症、胆管/胆汁障害を呈する症例が主であり、高拍出性心不全、門脈圧亢進症、肺動静脈シャントによる呼吸不全などの症状が妊娠を契機に悪化したオスラー病の報告もされています。

オスラー病は、先ほど述べたように、常染色体優性遺伝の疾患で、現在に至るまで Endoglin、Activin Receptor Like Kinase 1、SMAD4 の3つの責任遺伝子が確認されており、それ以外にも2カ所の遺伝子性の関与が示されています。

臨床病型としては、HHT type1 から type4 と、若年性ポリポシスを伴う Juvenile Polyposis HHT が知られており、その原因遺伝子は図に示したとおりです。

新規の突然変異が見られることもありますが、ほとんどの症例は親からの変異を受け継いでいます。遺伝的浸透率や重症度は家系ごとに異なりますが、反復性鼻出血を含めると、遺伝子変異が伝達された場合の最終的な遺伝的浸透率は95%以上とされています。

それにもかかわらず、家族歴にオスラー病の発症頻度が低いのは、家族内でも症状発現の程度が異なるためと推測されています。すなわち、臨床症状のみでは、本症例のようにオスラー病の診断基準を満たさない症例も多いことが予想されます。

そこで、遺伝子診断を行うことで、より正確な疾患の診断を行い、最適な治療法や健康管理の選択に寄与することができると考えました。ただし、遺伝子診断は血縁者間で情報が一部共有されるため、検査を実施するに当たって、遺伝子変異を次世代に伝える可能性も含めた十分なインフォームドコンセン

トと遺伝カウンセリングが必須になります。

結語です。

今回、我々は、肝臓以外に内臓血管病変を認めないオスラー病を経験しました。原因不明の鼻出血及び肝動静脈瘻を発見した際は、オスラー病を鑑別に挙げ、臨床所見のみで確定診断に至らない場合には、遺伝的検査が有効であると考えられました。

当科からの症例提示は以上になります。ご清聴ありがとうございました。

杉本：高橋先生、プレゼンテーションありがとうございます。

それでは、聴講されている先生からご質問があればお受けしたいと思います。よろしければ、積極的にチャットで質問をお願いいたします。

では、なさそうなので、私から確認のために、一つお聞きします。オスラー病は、重篤な合併症が併発しなければ予後的には、正常人と比べて特に遜色がないということですが、本症例のように肝病変がある方というのは、例えばどういったことが死因で亡くなることが多いのでしょうか。もう一度、教えていただけないでしょうか。

高橋：肝臓に病変がある方の場合、本症例でもそうだったのですが、肝動脈と門脈にシャント血管が存在しているために肝性脳症を起こしたり、進行すると肝不全に至る症例もあるかと思っておりますので、そちらに進行しないように管理していくことが重要かと思われれます。

杉本：ありがとうございます。

今は非常に肝性脳症の治療も進歩しているので、そういったものを使って、さらに予後的な延長が本症例に関しても期待できるのではないかなと思えました。

それでは、次に、耳鼻科的な観点からご意見をいただきたいと思えます。

耳鼻咽喉科の伊藤先生、プレゼンテーションをよろしくお願ひいたします。

鼻出血とオスラー病について耳鼻科的観点から

伊藤（耳鼻咽喉科）：よろしくお願ひいたします。耳鼻咽喉科の伊藤です。

私のほうからは、一般的な鼻出血と、最後に、オスラー病などの鼻出血の注意すべき疾患についてプ

レゼンテーションをさせていただければと思います。よろしくお願ひします。

鼻出血は誰でも経験するようなものではありませんが、耳鼻科の外来や救急外来でもよく出会うものです。基本的には、健常人であれば自然に止血されるようなものが多いですが、病院を受診されるような鼻出血の中には、先ほど提示されていたオスラー病のように、止血に難渋するものもあります。止血のためには、的確な出血部位の診断と早急な治療が大事になってきます。

まずは鼻腔の血管の解剖についてですが、鼻腔は内頸動脈と外頸動脈の両方から血流が来る領域になっております。内頸動脈からは眼動脈、そして前篩骨動脈、後篩骨動脈を通して領域を支配し、外頸動脈からは、顎動脈を通して、大口蓋動脈へ分岐していきます。

鼻出血の出血点としては、有名ではありますが、キーゼルバッハ部位があり、80%がこの部位からの出血となっております。実際のキーゼルバッハ部位からの出血画像になります。3枚とも違う症例にはなりますが、粘膜からの露出血管を認める症例となっております。キーゼルバッハ部位は鼻中隔前方であるため、鼻鏡にて肉眼で見えることもありますが、基本的には内視鏡を使ったほうがしっかりと出血点の確認がとれます。

鼻出血の原因となりますが、大きく分けると以下のように4項目に分類されるかと思えます。多くは、私たちが経験したことがあるような、鼻かみや、こすったりすることによる特発性と言われるもの。あとは、花粉症の時期などに多いですけれども、アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎といった炎症性の疾患が背景にあることが多いです。そのほかには外傷性のものがあります。全身性に分類されるものは、高血圧や出血性血液疾患、肝不全、腎不全、また、提示されているオスラー病や抗凝固薬や抗血栓薬などを内服している場合も鼻出血の原因となることが多いとされています。

特発性、炎症性、外傷性の場合には、自然に止血されることが多いですが、逆に、全身性の鼻出血は止血しにくいことが多いです。

まず、鼻出血患者を診察する場合には、背景や、問診で全身性の可能性がないかをしっかり聞いておくことも重要になってきます。

治療になりますが、まずは、前屈位・鼻翼圧迫法が一番となります。写真のように下を向くように前屈し、小鼻のところを圧迫して30分ほど待ちます。基本的にキーゼルバッハ部位の出血はこれで止血されることが多いですが、よく患者さんの中には、血が垂れないように仰向けで来られたりとか、あとは、小鼻のところではなく、右の写真の「×」がついているところにですが、鼻根部のところを押さえてきてしまう患者さんが多くいらっしゃいます。きちんとした前屈位・鼻翼圧迫法を使用することも大事となっております。しかし、それでも止血困難な場合には、鼻粘膜の焼灼術を行うことがあります。

動画を再生させていただきます。この動画は左の鼻腔になりますが、ちょっとぽつと出ているところがキーゼルバッハ部位の露出血管になります。今、ここからの出血であったかどうかをチェックしております。軽くさわって、このように静脈性の出血、bleedingを確認して、そこから、このような吸引つきのモノポーラを用い、焼灼止血を行っております。

除痛のため、キシロカインなどを用いて表面麻酔を行った後に処置をしております。焼灼は血管のみで、正常粘膜はできるだけ傷つかないように焼灼を行います。これで止血が完了されているかと思えます。止血を行った後は、上にガーゼを当てたりして、刺激を与えないようにしております。

このような処理を行っても止血に難渋することがあります。その場合、止血点が不明瞭な場合が多いのですが、ガーゼによる圧迫を行います。鼻撮子、鼻鏡、吸引管などを使って、出血しているようなところに確実にガーゼを当てて、層状に10枚前後詰めて圧迫止血することが多いです。右の写真のように、鼻撮子とガーゼを使って奥に入れていくのですが、これはなかなか、患者さんに苦痛が大きいものになりますので、なるべく痛くないようにやっただけという形になります。1週間ほどガーゼは入れっ放しになりまして、安静にしてもらいます。

ここまでできれば止血できることが多いのですが、大量の出血、動脈性の出血や後方の出血というのは圧迫が困難になりますので、なかなか止血できないことがあります。その場合は、バルーンタンポンやベロックタンポンといったようなものを上咽頭に留置して、後鼻孔を閉鎖して圧迫するという方法があります。実際、バルーンは、尿道バルーンがすぐに用意できることが多いので、それを用いること

が多いです。これも、先ほどと同様に、表面麻酔を行い、なるべく苦痛がないように、なるべく長い時間をかけないことが大事になります。

鼻内は決してきれいなところではなく、細菌も多く存在しておりますので、ガーゼによる圧迫の際は、異物が鼻内に1週間留置されるので、急性中耳炎や毒性性ショック症候群（TSS）などの感染症が注意すべき点になっております。

最後になりますが、オスラー病について少しお話しさせていただきます。

難治性の鼻出血の場合にオスラー病を考えますが、耳鼻科医でも臨床では稀に見る程度であります。病理組織学的には毛細血管の拡張や静脈内皮細胞の菲薄化が見られ、写真のように、鼻粘膜、舌、口唇に点状の拡張した小血管が確認できます。平均出血頻度は月に18回、平均出血時間は7.5分と、基本的には軽症例でとまるものが多いですが、すごく繰り返すようなイメージがある鼻出血になります。(図1) オスラー病の場合は、血管の脆弱性が極めて強いので、こすったり刺激しないことが一番になります。ただ、出血してしまった場合には、先ほどの症例もそうだったと思いますが、先に前屈・鼻翼圧迫をして、だめであれば焼灼、だめであれば軟膏ガーゼといったような止血方法を試みます。重症例の場合には、レーザー照射や、凝固や、アルゴンプラズマによる焼灼療法、また、血管塞栓術、あるいは大腿前面から採皮して鼻中隔粘膜へ移植するといったようなものも報告としては挙げられております。

ほかに鼻出血に注意しなくてはならない疾患として、血管腫等の血流豊富な腫瘍が挙げられます。総鼻道に暗赤色で辺縁整な隆起性病変を認め、造影CTで右の図のような、造影効果の強い軟部陰影を示しております。易出血性の良性腫瘍であり、生検は禁忌となっております。

また、若年の男性で発生することが多い若年性線維性血管腫と言われるものがあります。これも表面平滑で赤色でありまして、内部不均一な造影効果を伴う腫瘍性病変となっております。

この症例に関しては、鼻出血を繰り返していたため、摘出を踏まえ、治療方針としました。術前に血管造影を用いて左の蝶口蓋動脈から腫瘍濃染を認めため、塞栓しております。翌日に左の外頸動脈造影を再度施行し、腫瘍濃染がないことを確認して、内視鏡下で腫瘍摘出を行っております。術中は、出

左下にあるのが arterio-portal です。動脈と門脈とのシャントになります。こうやって追っていくと、門脈に直接つながっているのがわかります。これも HHT で見られる所見です。門脈-静脈シャントに関しましては、HHT では少し頻度が落ちると言われていますが報告はあります。これが門脈相で、門脈相から直接、左肝静脈に流入しているのがわかります。シャント部の直前に門脈瘤をつくっています。こういった所見も見られます。

こちらは、肝臓以外のおなかの領域に認める HHT の所見です。一番多いのは脾臓の AVM (Arteriovenous malformation) です。黒矢印の先にある、今回の症例でも認めたような、こういう小さな結節性のもので、大体 5~10mm ぐらいのものが多くいわれています (図 2-4)。これは SMV もしくは脾静脈に還流することが多いです。この所見は、いい画像でして、すぐ上に、胃の中に小さな AVM が描出されています。

あとは、右下にあるのが盲腸の AVM です (図 2-5)。動脈が早い段階で少し太めの静脈が描出されており、早期静脈還流という所見です。

続きまして、HHT と聞いて一番にイメージする肺の AVF (Arteriovenous fistula) についてです。

肺動脈と肺静脈、右→左シャントが本体です。

HHT の 20~50% に発症すると言われていています。症状が呼吸困難、大量の咯血、血気胸、こういったものがありますが、一番問題になるのが合併症です PAVF。 (Pulmonary AVF) がある人は、血栓性、感染性、空気性、多種多様な塞栓症を起こすことで知られています。診断は非造影 CT です。空気塞栓の原因になりますので、造影は素性されません。造影剤を静脈から入れるときに多少なりとも空気が入り込みます。右左シャントがある場合は、その空気が脳に飛んで行くことがあります。基本的に診断は非造影 CT で十分可能なので、それをお願いします。一般的には、流入血管径は 3 mm 以上で symptomatic になると言われています。もしくは塞栓のリスクが増すとされています。それがそのまま治療適応になっておりまして、治療としてはコイル塞栓術や切除を行います。

大体 5~10% で脳膿瘍を起こすとも言われています。

実際の画像です。PAVM、肺動脈から肺静脈に還流している、ここにシャントがあります。fistula ですので、入り口と出口は 1 対 1 です (図 3-1)。これが MIP 像です。こちらが動脈でこちらが静脈で、このように還流しています (図 3-2)。下の画像は、3D 再構成画像です。HHT の患者さんなので、Mul-

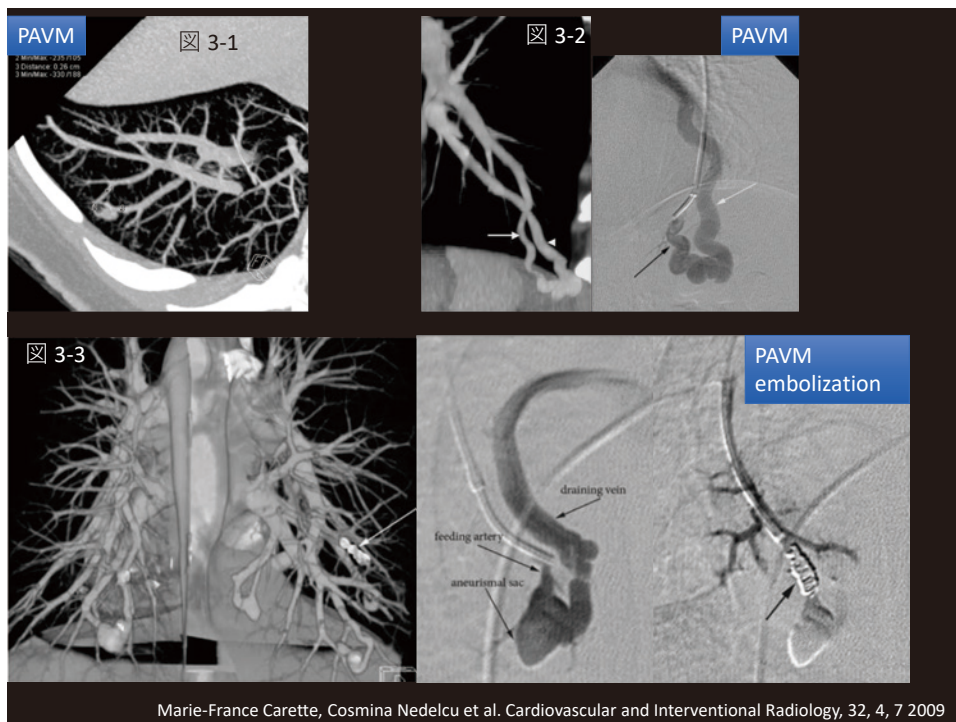


図 3 オスラー病における肺の動静脈シャント

tiple に起こることが多くて、左右、少なくとも4～5個は認めます。これは、アンギオの写真なんですが、カテーテルはシャントポイント付近に留置されています。シャントポイントに瘤形成を認めます。こちらが drainage vein です。近位側、proximal のほうから金属コイルをぐるぐると置いて、血流をとめることによって、瘻孔をつぶすという手技になります。これが embolization です (図3-3)。

PAVM (Pulmonary AVM) の合併症についても一緒に話させていただきます。

36歳の女性で、多発の脳梗塞を起こしています。この方は右肺舌区に PAVM がありました。MRI は拡散強調像で、急性脳梗塞が大脳白質から左の視床に認め、showering embolism の状態です (図4-1)。

右の画像ですが、25歳の女性で、左肺下葉の PAVM がある方です。かなり大きな PAVM で、シャントもかなり強いと思います (図4-2)。この方に関しては、MRI T2 強調像の頭の画像で、液状のものがあって、その周りに強い浮腫があります。これは脳膿瘍の所見です。こういった合併症を起こすことで知られています。

CNS manifestation は、中枢神経、脳神経、脊髄に発症し、HHT の大体5～10%に起こると言われています。症状としては、頭痛や意識障害、けいれん、

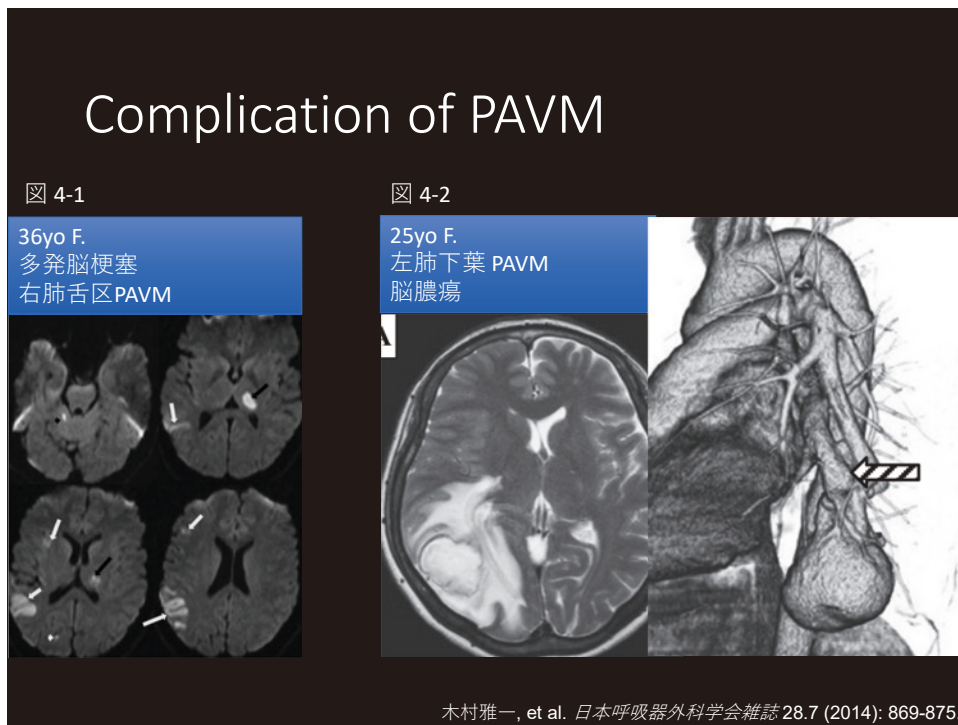
麻痺、さまざまなものがあります。PAVM 合併症はいろいろな種類がありまして、AVM もそうですし、dural AVF、Cavernous Angioma などが比較的頻度が高いと言われています。

出血は、AVM に関しては、年次、大体2～4%と言われています。それでも cerebral complication の原因の3分の1です。脳の manifestation の3分の2は、先にお話しした PAVM による奇異性の脳塞栓や脳膿瘍になります。

以上、一般的な話を、全体的に流れを見たところで、改めて本症例を見させていただければと思います。

肺に関しましては何もないですね。この方は PAVM はない方でした。左が動脈相で右が門脈相になるんですけども、右葉を主体にまだら状の低吸収域を認めて、動脈がもじゃもじゃと、かなり辺縁に向かって追えるんですね。動脈相なのにもかかわらず、随分早いタイミングで動脈が流れているのがわかると思います。

ここには薄い AVM を認めます。門脈相に関しましては、特に、先ほどの低吸収域、perfusion の defect がなくなっているのがわかると思います。ここに細い動脈があって、こういうものが恐らく、さっ



木村雅一, et al. 日本呼吸器外科学会雑誌 28.7 (2014): 869-875.

図4 肺の動静脈シャントに伴う合併症

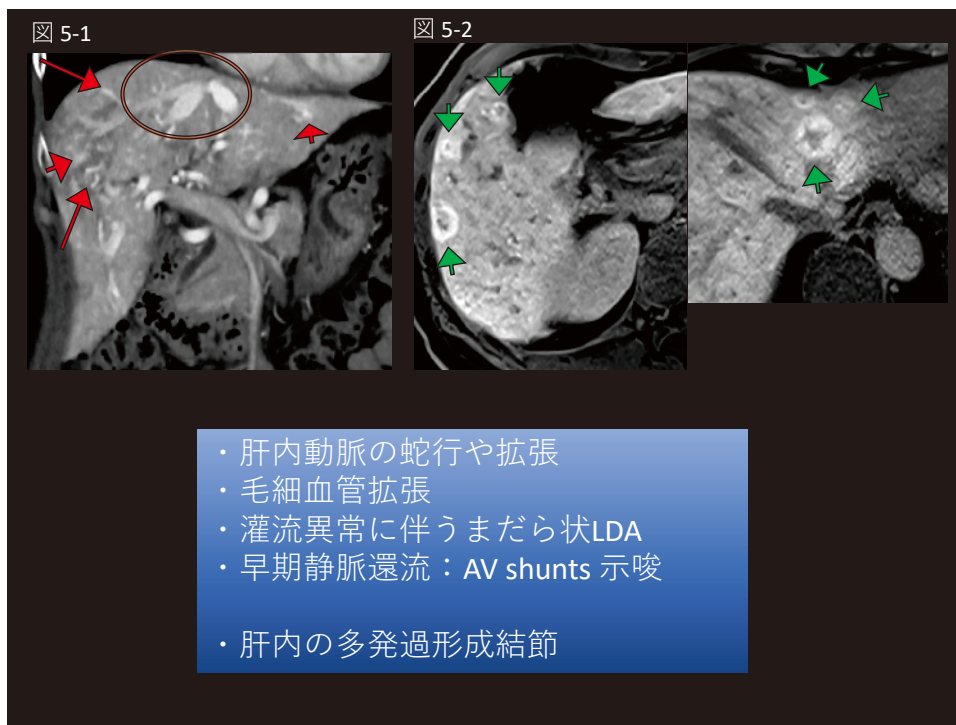


図5 腹部臓器にみられる血管異常と肝臓の多発過形成結節

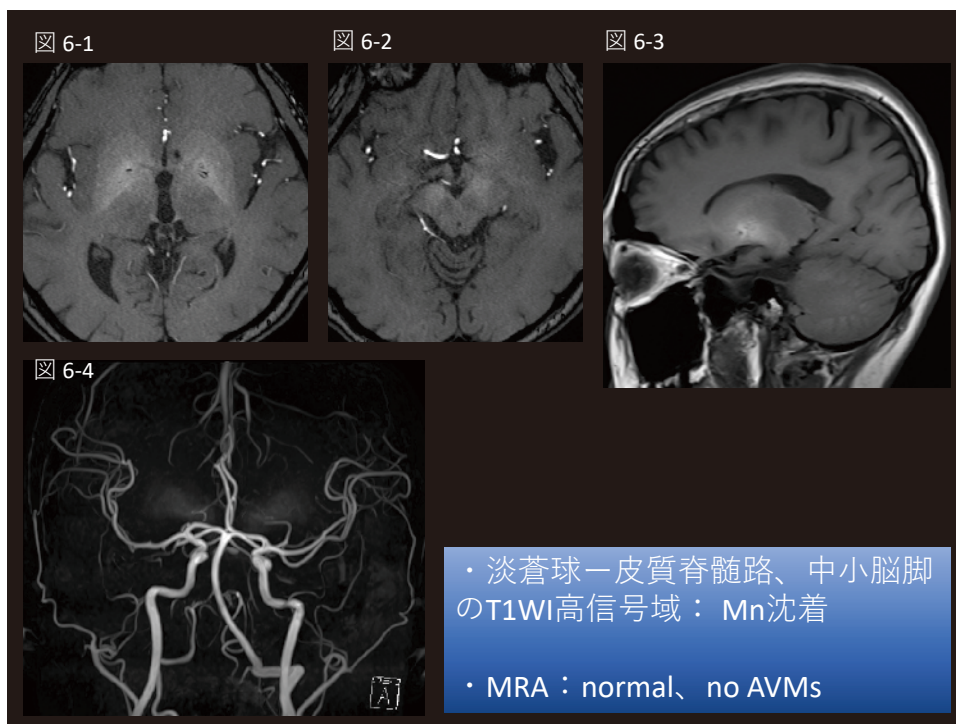


図6 淡蒼球-皮質脊髓路および中小脳脚のT1強調画像高信号域

き言った Telangiectasia、毛細血管拡張は、こういうものを多分指しているんだと思います。

肝臓に関しましてはまだら状の低吸収域があって(図5-1: 赤矢印)、かなり典型的なHHTの肝臓だ

と思います。早期静脈還流ですね、早い段階で静脈がくっきり、右、真ん中、左に全部映っているので、かなり強いシャントが肝全体に認められるものだと思います(図5-1: 赤丸)。

これはEOB (E●● O●● B●●) の20分像なんですけれども、恐らく血流異常、灌流異常をベースにして、過形成結節が形成されたものと思います (図5-2: 緑矢印)。

これはMRA T1強調画像の元画像です。(図6-3)。

T1強調像高信号を基底核、淡蒼球に認めて、中小脳脚にかけて脊髓路から連続するような高信号、これはマンガン沈着を示唆しております。MRAでは、AVMはないと考えられます (図6-4)。

以上、ちょっと捉えどころがくらいいろいろな所見を呈しますが、一つ一つ見ていくことによって、皆さんのイメージが少しでも固まればと思います。

以上になります。

杉本: 大高先生、多彩な画像を提示していただきまして、ありがとうございます。それでは、最後に、遺伝子学的な観点からということで、ご意見をいただきたいと思います。遺伝子診療センターの稲垣先生、プレゼンテーションをよろしく願いいたします。

稲垣 (遺伝子診療センター): 遺伝子診療センターの稲垣です。では、画面を共有させていただきたいと思います。

遺伝学的観点から

これはNPO日本オスラー病患者会とHHT JAPAN (日本HHT研究会) が協力して作成された「初めてオスラー病 (HHT) と診断されたあなたや御家族へ」という冊子の表紙になります。学生の皆さんも研修医の先生方も、この冊子はどなたでも簡単にインターネットからダウンロードができますから、

今日の講演を聞いて、オスラー病に興味を持たれた方は、入手することができますので、是非ご覧になっていただけたらと思います。

この冊子は、診断から治療までが12項目にわたってQ&A方式で分かりやすく記載されています。2018年度版と少し年度は古いものですが、この懇話会の後に目を通していただき、復習として使っていただいてもいいのかなと思います。

こちらはこの冊子から抜粋した遺伝の質問になります (図7)。「オスラー病は遺伝すると聞いていますが、わかりやすく説明してください」というのが最初の質問です。

オスラー病は遺伝性疾患で、常染色体優性遺伝形式をとります。文言の改定がありましたので、数年後には、「優性/劣性」という言葉ではなくて、「顕性/潜性」というような言葉になっているかもしれませんが今回は優性という言葉を用いて説明したいと思います。

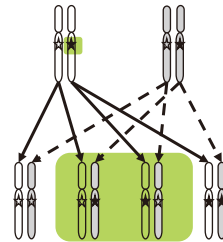
右側の図、緑の枠で囲った★がオスラー病の原因となる遺伝子の変化 (変異) だとすると両親のどちらかが、片方の染色体上に★を持っていれば、50%の確率で子どもに遺伝するということになります。ですから、オスラー病の方が1人見つかったら、大体、家系の中の約半分の人がオスラー病だという計算になります。

ただ、先ほど消化器内科の高橋先生からもお話があったように、やはり出現する症状の程度が違うので、家族歴聴取をすると「家族の中に、誰もオスラー病と診断された人はいませんけれども……」というような返答がかえってくる人が多いのが現状です。

Q31. オスラー病は遺伝すると聞いていますが、わかりやすく説明してください。

A.31. オスラー病の遺伝は、専門的には常染色体優性遺伝 (じょうせんしよくたい ゆうせいいでん) といいます。人の身体は、非常に多くの種類のタンパク質から成り立っています。それぞれのタンパク質は、たくさんのアミノ酸がつながってできているものですが、このとき、どんな順序でどのアミノ酸が並ぶのか、その情報を決定しているのが遺伝子です。したがって、遺伝子の情報が変わると、アミノ酸の並び方が変わり、その結果、働きが違うタンパク質ができることになります。これが、病気や個人差の本態です。オスラー病は、毛細血管の形成や維持に関係しているタンパク質の働きが悪いのが原因でおこる遺伝病ですが、このタンパク質の働きも遺伝子で決まっています。

どんな人でも、それぞれの遺伝子について両親から一つずつ情報を受け継いでいます。つまり、遺伝子というのは必ずペアで存在することになります。このとき、二つのうちの一方の遺伝子の働きが悪くなったために病気になる場合と、両方も働かなくなったときに病気になる場合があります。前者を常染色体優性遺伝病、後者を常染色体劣性遺伝病といいます。オスラー病は、常染色体優性遺伝病ですから、二つある遺伝子のどちらかの働きが悪いときに病気になります。具体的には、ENG (Endoglin エンドグリ)、ACVRL1 (ALK1 アルク1)、SMAD4 (SMAD4 スマッド4) などの遺伝子の片方の働きが悪いのが原因です。さて、親は子供に二つある遺伝子のどちらか一つを伝えることとなりますが、どちらを伝えるかは、全くランダムです。つまり、親が病気の遺伝子を持っているときに、働きの悪い遺伝子を伝える確率は50%、働きのよい遺伝子を伝える確率も50%ですので、病気が子供に遺伝する確率は50%となります。



Curacao基準により診断される患者の90%以上で ENGあるいはACVRL1遺伝子のいずれかに病原性となるバリエーション (変異) が検出される

図7 オスラー病について

また、赤線で印をつけましたが、オスラー病の原因になる遺伝子というのが、ここに書いてあるように、ENGとALK1とSMAD4という、3つの遺伝子になります。常染色体優性遺伝形式ですから、2つある遺伝子のうちの片方に変化があった場合に病気が出現します。

また、SMAD4遺伝子もオスラー病の原因遺伝子ではありますが、ENG遺伝子とALK1遺伝子の2つの遺伝子が原因であることが多いです。

遺伝検査のメリット・デメリット

「オスラー病の遺伝の検査をするメリットとデメリット、何のために遺伝の検査をしないといけないのですか」というような質問もあります。

ここに書いてあるように、臨床の症状がそろえば診断できるので、オスラー病の診断のために遺伝の検査をするということはほとんどありません。ただ、今回のように、「診断基準と臨床所見を照らし合わせても合致しない」「臨床所見だけではオスラー病の診断に至らない」「診断に至らないと、その次のステップ（治療）に進めない」というときには、もちろん遺伝学的検査をしたほうがいいですけれども、遺伝学的検査にはメリットとデメリットがあるので、その患者さんにとってメリットのほうが大きいと判断された場合に遺伝学的検査を選択していただけたらいいかなと思います。

まず、メリットつまり遺伝学的検査を選択する理由としてあげられる項目は、「早期発見が合併症の予防につながる。」ということです。先ほどの放射線科の大高先生の多彩な画像を見せていただくと、ここまで症状が進行する前に診断をつけて何か予防できなかったかなというような患者さんも結構いらっしゃるように思いました。今回の症例はそこまで至っていませんが、オスラー病というのは、だんだん年齢を経るごとに症状がはっきりしてくる傾向があります。ですから、診断がつくほどには症状がはっきりしていない若年の間に診断をつけることで、大きな合併症を防ぐことができるという意味では、遺伝学的検査の選択の理由につながってきます。

2点目は、消化器内科の高橋先生のスライドでもわかりやすい図を提示していただいておりますが、原因遺伝子によって合併症の傾向が異なることです。原因遺伝子が確定することで、肺を中心に診たほうがいいのか、消化器内科も受診したほうがい

いのか、それとも脳神経内科に主科を置いたほうがいいのか等、どの臓器を重点的に診察していくのかというのは、管理の上でも、その後の命にかかわってくる合併症は何があるのかを考慮する上でも遺伝学的検査を選択する理由の1つになります。

この項目がメリットとなるかデメリットとなるかということでは意見が分かれるところですが、2020年から、このオスラー病の遺伝学的検査が保険収載されています。「保険収載された。」ということがどうということかということ、オスラー病の遺伝学的検査が、臨床的にメリットが高いと判断されたということになります。5,000点の検査になりますので、患者負担は、例えば3割負担であれば1万5,000円になります。保険診療内での検査になりますから、通常の採血と一緒に解析用にも採血を行うことで遺伝学的検査をすることができます。ここで忘れないでいただきたいことは、一緒に採血できるからといって、簡単な説明だけで安易に行っているいい検査ではないということです。これは「特殊な検査だから」というだけでなく、患者さんの費用負担の面においても同様なことが言えます。会計窓口から患者さんが検査費用が高額なため驚いて戻ってこられるということもあります。先ほども申し上げましたが、3割負担で1万5,000円です。1万5,000円は検査としては高額になりますから、その辺もよくよく考えて、「保険でできるから」というだけの簡単な説明で検査をオーダーすることなく、検査の意義、費用負担についても患者さんによく説明してから行っていただきたいと思います。

次に、デメリットです。

これは、先生方や学生の方にもよく考えていただきたい事柄なのですが、遺伝学的検査を行うと、その患者さんだけでなく、血縁者もオスラー病ということが確定してしまうということです。これまで、ちょっと鼻血が出やすい体質の家系だと思う程度であったのが、遺伝学的検査を行った結果、突然、自分たちがこれまで耳にしたこともないオスラー病という疾患だと診断がつくことで、すごくショックを受けてしまう患者さんがいらっしゃいます。医療側としては、疾患の合併症を考慮して今後の治療方針や対処法を決めることを考えると、病名がわかっていた方がいいのにと感じてしまいがちですが、例えば生命保険にこれから入ろうとしている場合は、

オスラー病と診断がつくと、入れなくなったりする可能性があります。

ですから、今、鼻血が出やすいだけ等、あまり臨床所見が強くない方に対して、診断がついたほうが医療側が管理しやすいからというだけで、安易に遺伝学的な検査を行わないでいただきたいなと思います。

「一度調べた結果は生涯にわたり変化することがない」つまり、オスラー病と1回診断されたら、その方は一生オスラー病という診断がつくことを患者さんが受け止められるかということをしっかり見極めた上で遺伝学的検査を行ってください。

次に、遺伝学的検査は万能ではないということです。オスラー病の患者さんは、遺伝学的検査をすると、9割程度の方が遺伝子の違いが見つかって診断に至りますが10%ぐらいは見つからない可能性があります。変異が見つからないからといって、臨床所見がそろっている場合は、オスラー病の診断が否定されるわけではないので、遺伝学的検査を出す前は、必ずできる限りの、遺伝学的検査以外の臨床の所見をそろえたうえで、それでもどうしても診断がつかない時に遺伝学的検査をするというような形をとってください。

繰り返しになりますが、臨床の所見があつてのこそその遺伝学的検査です。費用負担の面でも、遺伝情報が分かるという検査の質の面からもある意味贅沢な検査になりますし、かつ、万能な検査ではないということを覚えておいていただければと思います。

3点目は、同じ原因遺伝子であっても、重症度は

それぞれ異なるということです。だんだん年齢を経るごとに症状の程度は似てきますが発症時期や重症度の個人差は、原因遺伝子が同じでも、それぞれ違うということを患者さんには説明していただければと思います。

これが最後のスライドです（図8）。中央の図が今回の家系図になります。家系図は紙とペンがあれば簡単に作成できますから、問診をしながら家系図を作成してもらえればよいかと思います。

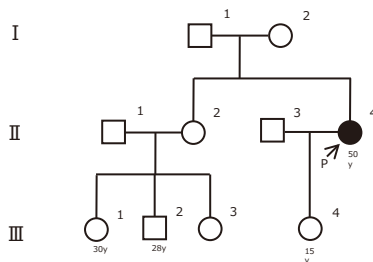
家系図は縦方向の世代番号にローマ数字が、横方向の各世代の個人にアラビア数字が記載されています。この2種類の数字を用いると、今回は、黒で塗りつぶされたII-4の方の家系図を作成する契機になった発端者となります。

この方にはIII-4にあたる15歳のお嬢さんがいらして、II-2は実姉で2人姉妹です。臨床所見からオスラー病が疑われているのは、II-4の発端者方ですが、遺伝形式と浸透率から考えると、この中に1人か2人ぐらいは、オスラー病の方がいらっしゃるようになります。少なくとも両親のどちらかはオスラー病であることになります。

家系内での臨床所見が少ない方は「自分は突然変異かもしれない」と言われる方もいらっしゃいますが、常染色体優性遺伝形式で50%の確率で遺伝すること、孤発性より遺伝性の方のほうが圧倒的に多いというのを忘れず患者さんに説明をして、遺伝学的検査をするときは、遺伝性の疾患なので、自分以外の方の血縁者のこともわかることがありますよと

Q34. 遺伝以外に、後天的な原因や遺伝子の突然変異の可能性はありますか？

A.34. オスラー病は、原因となる遺伝子の変化（変異）が原因で発症しますが、遺伝子変異は、親からの遺伝した場合と、新規の突然変異による場合があります。両親や家族のかたの症状が軽いため病気が診断されていないこともあり、そんな場合は、突然変異と間違えられることもありますが、全体としては、親からの遺伝の方が圧倒的多数です。



家系内（同じ原因遺伝子）でも発症時期や、重症度に個人差はあるため、両親のどちらかがオスラー病である可能性は高く、少なくとも、15歳の長女に対しては、今後、臨床所見に留意していく必要はある。

図8 後天的な原因や遺伝子の突然変異の可能性について

いうお話をしてもらえたらと思います。

今回は、III-4の15歳の長女のことをすごく気にされていて、「では、長女はオスラー病の可能性もあるかもしれないのですね」という発言がありました。15歳時点での長女の臨床所見はオスラー病の所見と一致するものは鼻出血も含めて全く思い当たらない様子でしたが、「自分（母親）が遺伝性疾患のオスラー病だと、どのタイミングで伝えたらいいか」ととても悩まれておられました。実際、15歳という年齢で疾患を疑う症状がない場合に診断のための遺伝学的検査をするということは、まずありません。中には、ほんと、二十歳前のお子さんが遺伝子診療センターに紹介で来られて、お母さんが遺伝性疾患だから遺伝の検査をお願いしますというようなケースがあります。確かに診断をつけて早期に予防したいという気持ちはよくわかりますが、ご本人が自分で決められるような年齢になってからか、どうしても今診断をつけないと治療方針に差し支える場合以外は、遺伝学的検査が本当に必要かよく考えていただけたらいいかなと思います。

今回のケースは長女に鼻血等、オスラー病を疑う所見が出現するようなことがあったら疾患について伝えていただくといいのではないかと提案をさせていただきます。

オスラー病の遺伝に関しては、遺伝形式も対処法

も決まっておりますから、思い悩まなくてはいけなようなしいことはありません。ただ、年々、保険でできる遺伝学的検査がすごく増えておりますし、どの診療科であっても、遺伝に関連する疾患というのは必ずついてきます。遺伝性疾患を疑う症例に遭遇された時には、今回お話をさせていただいた内容を少し思い出していただいてから診療に当たっていただけたらいいのではないかなと思います。

遺伝子診療センターからは以上になります。ありがとうございます。

杉本：稲垣先生、ありがとうございます。

実は、この患者さんは私の患者さんでありまして、現在でも外来で経過観察しておりますが、確か、この患者さんの遺伝子を調べたときには、まだオスラー病が保険適用になっていなかったと思いますので、患者さん本人の負担もかなりあったと思うんですね。それでも受けていただいたということは、稲垣先生のご説明に納得されて、非常に稲垣先生を信頼しているのがひしひしと、会話をしても伝わってきます。稲垣先生、本当に今後ともよろしくお願いいたします。

それでは、時間になりましたので、これで第499回の臨床懇話会を終えたいと思います。皆さん、大変ありがとうございました。

(六戸孝明編集委員査読)